

厚生労働科学研究委託費（地球規模保健課題解決推進のための研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

有害事象自発報告データベースやレセプトデータベース等を用いた副作用発生率等の比較

担当責任者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科教授

研究要旨 【目的】医薬品の副作用の民族差を調べる方法は、一般的に開発段階の臨床試験から推測されるが、多くの国際共同治験では症例数が限られているため、正確な民族差の評価は難しい。そこで、我々は簡便に民族差を検討する方法を確立するために、ワルファリンとダビガトランの出血性副作用に注目し、大規模医療情報データベースを用いたアジア系、非アジア系の民族差の検討を行った。【方法】出血性副作用の発生状況を調査するために、FDAが保有する有害事象自発報告データベース (FAERS)を用いた。FAERS に報告された症例をワルファリンの有無、ダビガトランの有無、出血性副作用の有無で分けて、ワルファリン、ダビガトラン、ダビガトラン対ワルファリンの出血性副作用の報告頻度 (ROR) を算出した。【結果】FAERS を解析したところ、ワルファリンの ROR はアジア諸国で 2.48、非アジア諸国で 2.74、ダビガトランの ROR はアジア諸国で 6.74、非アジア諸国で 9.47 だった。また、ワルファリンと比較したときのダビガトランの出血性副作用の ROR はアジア諸国で 2.71、非アジア諸国で 3.45 だった。【考察】ワルファリンは日本と米国で約 2 倍の投与量の差があるが、ROR に大きな民族差は見られなかった。一方、ダビガトランは日本と米国であまり投与量の差がないが、アジア諸国の方で ROR が大きく低くなっていること、これは出血性副作用の発症の感受性に違いがあることを示唆していると考えられた。

A. 目的

医薬品の副作用の民族差を調べる方法は一般的には開発段階の臨床試験等から推測されるが、多くの国際共同治験では、各民族の症例数が限られているため、正確な民族差の評価は難しい。また、正確な副作用の民族差評価には多額の費用と時間を要する。一方、データベース等を用いた後ろ向き研究は簡便かつ低コストで行えるメリットがある。よって、医療情報

データベースを用いることで、このような民族差を調べることが可能であれば、非常に有用であると考えられる。

ダビガトランは、非弁膜性心房細動患者に対する脳卒中、全身性塞栓症の予防として、2010年10月にFDAで承認された新薬である。日本では2011年の3月に販売された。従来より使用されている抗凝固薬であるワルファリンと異なる作用機序を持ち、トロンビン直接阻害作用によって

効果を発揮する。また、ダビガトランは腎排泄型の薬であり、ワルファリンと異なり、*CYP2C9* や *VKORC1* (ビタミンKエポキシド還元酵素複合体1)の遺伝子多型や納豆、クロレラ、青汁といった食物に影響を受けず、PT-INRのモニタリングが不要という特徴がある。しかしながら、発売後に死亡症例5件を含む81件の重篤な出血性副作用が報告され、2011年8月12日に日本でブルーレーターが発出されている。ところで、ダビガトランとワルファリンは、全44ヶ国の施設を対象にして行われた臨床試験(RE-LY試験)によって有効性、安全性が比較されている。RE-LY試験は18,113例の非弁膜症性心房細動患者をダビガトラン200mg/day(110mg×2回/日)投与群、ダビガトラン300mg(150mg×2回/日)投与群、ワルファリン(PT-INR=2.0~3.0になるように調整)投与群の三つに分けて、それぞれの有効性、安全性を比較している。この試験のサブグループ解析で、(1)アジアの方がダビガトランの出血リスクが低い。(2)アジアの方がワルファリンの出血リスクが高い。(3)アジアの方がワルファリンと比較したダビガトランの出血リスクが低いアジアの方が非アジアより、ワルファリンと比較したダビガトランの出血リスクが低いことが分かっている。

そこで、我々はダビガトランとワルファリンの出血性副作用のリスクに注目し、FDAが保有する有害事象自発報告データベース(FAERS)から、ダビガトランとワルファリンの民族差を検出できるか検討することを目的とした。

B. 研究方法

1.1. 使用データ

ダビガトランとワルファリンの出血性副作用の民族差を解析するためのデータベースと

して、FAERSを使用した。解析期間は2010年第4四半期から2013年第4四半期とした。医薬品の商品名はDrugBankを参照した。FAERSに記載されている医薬品名は商品名、一般名どちらも存在し、末尾に規格が書いてある場合もあり、統一された書き方ではない。そのため、ダビガトラン、ワルファリン、あるいはそれらの商品名に部分一致する全ての名称をダビガトラン、ワルファリンと定義した。出血性副作用の定義はMedDRA/Jバージョン17.0のSMQ20000039「出血関連用語(臨床検査用語を除く)」を使用した。

1.1.1. FAERS について

FAERSは医療機関、製薬会社、患者などから有害事象の報告が集積されており、2004年以降のデータはインターネットから無料で手に入れることができる。また、2012年第4四半期から一部のデータ構造、名称が変わっているおり、2012年第4四半期より前のデータをLegacy AERSと呼んでいるが、本研究では特に断りが無ければ、2004年第1四半期から現在まで公開されている2013年第4四半期までの全てのデータをFAERSと呼ぶことにした。

FAERSは患者情報(DEMO.txt)、医薬品情報(DRUG.txt)、有害事象情報(REAC.txt)、適応疾患情報(INDI.txt)、報告者情報(RPSR.txt)、転帰情報(OUTC.txt)、治療期間情報(THER.txt)の7つのテキストファイルから構成されており、これらのファイルが四半期毎に保存されている。本研究に必要なデータは、患者情報、医薬品情報、有害事象情報の3つに含まれるPRIMARYID、CASEID、FDA_DT、AGE、AGE_COD、WT、WT_COD、REPORTER_COUNTRY、DRUGNAME、DOSE_AMT、DOSE_UNIT、DOSE_FREQ、PTである(Table 1-3)。

Table 1. 本研究で用いた患者情報 (DEMO.txt)

PRIMARYID(ISR)	報告番号
CASEID(CASE)	症例番号
FDA_DT	報告された年月日
AGE	年齢
AGE_COD	年齢の単位
GNDR_COD	性別
WT	体重
WT_COD	体重の単位
REPORTER_COUNTRY	報告された国名

()内は Legacy AERS における名称。

Table 2. 本研究で用いた医薬品情報 (DRUG.txt)

PRIMARYID(ISR)	報告番号
DRUGNAME	医薬品名
DOSE_AMT ^{*1}	1 回投与量
DOSE_UNIT ^{*1}	1 回投与量の単位
DOSE_FREQ ^{*1}	投与頻度

()内は Legacy AERS における名称。

*1 2012 年第 4 四半期以降のデータにのみ存在する。

Table 3. 本研究で用いた有害事象情報(REAC.txt)

PRIMARYID(ISR)	報告番号
PT	有害事象名

() 内は Legacy AERS における名称。

1.2. データクリーニング

FAERS は同じ症例に対して複数回報告された重複が存在する。そこで、これらの重複を取り除くために、データクリーニングが必要である。FAERS に付属されている文書(Asc_nts.doc)に、

これらの重複を取り除く方法が記載されている。この文書に従って、CASE 番号を元に重複を削除した。また、2010 年第 4 四半期から 2013 年第 4 四半期を統合したデータにおいて、患者情報に同じ ISR 番号が重複している症例があった。これらの症例は医薬品情報や有害事象情報と結合する時に患者情報のどの ISR 番号と結合すれば良いか分からないため、今回の研究では除外した。

1.3. 発症リスクの指標

FAERS のような有害事象自発報告データベースは母数が存在しないため、発症頻度を求めることは出来ない。そこで、有害事象の発症リスクの指標として、ROR を用いた。ROR を医薬品別、民族別に算出・比較することで、発症リスクの民族差を検討した。

1.3.1. ROR

ROR とは、注目する医薬品とそれ以外の医薬品に分けたときの、注目する有害事象の報告頻度の不均衡を表す指標である。具体的には下記のように 2×2 の分割表を作成し、オッズ比を計算したものが ROR である (Table 4- 6)。ROR が高いほど、注目する医薬品と注目する有害事象の関連性が強く、注目する医薬品において発症リスクが高いことが示唆される。

Table 4. ROR の計算方法

	注目する有害事象	それ以外の有害事象
注目する医薬品	A	B
それ以外の医薬品	C	D

$$ROR = (A \div B) \div (C \div D) = AD/BC$$

Table 5. ダビガトランの出血リスクを示唆する

ROR の計算方法

	出血	それ以外の有害事象
ダビガトラン	A	B
それ以外の医薬品	C	D

$$ROR = (A \div B) \div (C \div D) = AD/BC$$

Table 6. ワルファリンの出血リスクを示唆する

ROR の計算方法

	出血	それ以外の有害事象
ワルファリン	A	B
それ以外の医薬品	C	D

$$ROR = (A \div B) \div (C \div D) = AD/BC$$

1.3.2. Adjusted ROR

1.3.1 で計算した ROR は患者背景などの因子を考慮していない数値である。ROR は患者の年齢、性別、報告された年などに影響を受けている可能性があり、これらの背景因子を考慮して算出した ROR を Adjusted ROR と呼ぶ。Adjusted ROR の算出方法は、下記のように回帰式を作成し、その偏

回帰係数から算出する。Adjusted ROR はダビガトラン服用群、ワルファリン服用群、その他の群の間における年齢、性別、報告年の違いが調整された ROR となっている。

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = b_0 + b_1 * Age + b_2 * Gender + b_3$$

$$* ReportYear + b_4 * Dabi + b_5$$

$$* Warf \quad (1)$$

p: イベント (出血性副作用が報告される) の確率

b0: 定数 b1~b5: 偏回帰係数

Age: 年齢 Gender: 性別 ReportYear: 報告年

Dabi: ダビガトラン服用の有無 Warf: ワルファリン服用の有無

回帰式 (1) によって得られる偏回帰係数から下記の式によって算出する。

$$Adjusted ROR = EXP(b_4) \quad (2)$$

1.4. データの解析

ROR 及び Adjusted ROR を算出するに当たって、(1) 調査期間全体における ROR (2) 四半期毎の ROR (3) ダビガトランとワルファリンに限定した ROR、の三つを算出した。

1.4.1. 調査期間全体の解析

調査期間である 2010 年第 4 四半期から 2013 年第 4 四半期までのデータ全てを用いて ROR を計算した。

1.4.2. 四半期毎の解析

本研究においては、ダビガトランに関して、2011 年 8 月 12 日に日本でブルーレターが発出され、2011 年 11 月 7 日に FDA で安全性情報を発出されている。このような情報発出に影響して、ダビガトランの出血性副作用の報告がされやすくなる

といったバイアス (Notoriety Bias) が存在する可能性がある。そのようなバイアスの影響を見るために、四半期毎に ROR を算出した。

1.4.3. Ad hoc 解析

RE-LY 試験では、ダビガトランとワルファリンの安全性、有効性を比較していることから、ワルファリンと比較したダビガトランの出血リスクの民族差を調べることが妥当であり、そのためには FAERS のデータをダビガトランとワルファリンに限定して ROR を算出する Ad hoc 解析が必要であると考へた。Ad hoc 解析ではデータをダビガトランとワルファリンに限定して、注目する医薬品をダビガトランとすることで、ワルファリンと比較したダビガトランの出血リスクを算出することができる (この際、その他の医薬品はワルファリンのみとなる)。

< 倫理面への配慮 >

本研究は、公開されているデータを用いる調査研究であり、準拠すべき倫理指針はない。

C. 結果

2.1 医薬品と有害事象の組み合わせ数

各段階における医薬品と有害事象の組み合わせ数を集計した。調査期間における全てのデータを調べたところ、55,340,387 件の Drug-Reaction Pairs となった。データクリーニング後は 33,770,386 件となり、これをアジア、非アジア別に集計したところ、それぞれ 2,227,525 件、29,866,338 件となった。更に、アジアの内、ダビガトランを含む Drug-Reaction Pairs が 2,740 件、ワルファリンを含む Drug-Reaction Pairs が 10,943 件、非アジアの内、ダビガトランを含む Drug-Reaction Pairs が 79,744 件、ワルファリンを含む Drug-Reaction Paris が 199,650 件で

あった (Fig. 1)。

2.2 ダビガトランとワルファリンによる出血リスク

アジア、非アジア毎にダビガトランの出血リスクを算出したところ、アジアでは 6.24 (95%CI: 5.68-6.86)、非アジアでは 10.49 (95%CI: 10.31-10.68) となり、Adjusted ROR はアジアで 5.68 (95%CI: 5.17-6.24)、非アジアで 8.61 (95%CI: 8.46-8.76) となった (Table 7)。アジアの方が、ROR が小さいため、アジアの方がダビガトランの出血リスクが低いことが示唆された。また、ワルファリンの出血リスクを算出したところ、アジアでは 2.76 (95%CI: 2.59-2.94)、非アジアでは 2.41 (95%CI: 2.36-2.45) となり、Adjusted ROR はアジアで 2.62 (95%CI: 2.46-2.79)、非アジアで 2.22 (95%CI: 2.18-2.26) となった (Table 8)。アジアの方が ROR が大きいため、ワルファリンの出血リスクはアジアの方が高いことが示唆された。

2.3 出血リスクの経時変化

安全性情報等の影響を見るため、各 ROR を四半期毎に算出した。2010 年第 4 四半期から 2013 年第 4 四半期の期間において、アジアのダビガトランとワルファリンの ROR の四半期毎の推移を調査した (Figure 2,3)。ダビガトランの ROR は、2011 年第 3 四半期が 3.29、2011 年第 4 四半期が 10.02 となっており、日本のブルーレター発出直後に大きく上昇しているのが分かった。2010 年第 4 四半期と 2011 年第 1 四半期はダビガトランの報告が無かったため、ROR は算出できなかった。ワルファリンの ROR はおよそ 2 ~ 4 を推移しており、大きな変動は見られなかった。次に、非アジアのダビガトランとワル

ファリンの ROR の四半期毎の推移を調査した (Figure 4,5)。ダビガトランの ROR は、FDA の安全性情報発出前から少しずつ上昇しており、安全性情報発出時点で ROR は 9.42 とほぼピークに達していた。このことから、安全性情報が発出される前から、何らかのバイアスが影響していると考えられる。ワルファリンの ROR は、ほぼ変動していない。

2.4 Ad hoc 解析

FAERS をダビガトランとワルファリンに限定し、ダビガトランの ROR を算出したところ、アジアでは 2.27 (95%CI: 2.03-2.54)、非アジアでは 4.31 (95%CI: 4.20-4.42) となり、Adjusted ROR はアジアでは 2.27 (95%CI: 2.01-2.56)、非アジアでは 3.96 (95%CI: 3.86-4.07) となった (Table 9)。アジアの方が ROR、Adjusted ROR が有意に高いことから、アジアの方がワルファリンと比較したダビガトランの出血リスクが高いことが示唆された。

D. 考察

RE-LY 試験において、アジアのダビガトランの出血頻度は非アジアより低く、アジアの方がダビガトランの出血リスクが低いことが報告されている。一方、我々の行った FAERS の解析結果を見ると、アジアの方が ROR、Adjusted ROR が低く、アジアの方がダビガトランの出血リスクが低いことが示唆された。よって、RE-LY 試験と FAERS の解析結果によって得られた民族差は一致していた。

また、RE-LY 試験において、アジアのワルファリンの出血頻度は非アジアより高く、アジアの方がワルファリンの出血リスクが高いことが報告されている。一方、我々の行った FAERS

の解析結果を見ると、アジアと非アジアで有意差が見られ、アジアの方がワルファリンの終結リスクが高いことが示唆されたが、僅かな民族差しか見られなかった。有意な民族差を検出できなかった原因として、臨床試験と実診療で投与量が異なっていた可能性が考えられる。ダビガトランは血中濃度のモニタリングをせず、投与量は固定されているが、ワルファリンは PT-INR を測定し、個々の患者に合わせて投与量が決定される。臨床試験において、全てのワルファリン服用患者は PT-INR が 2.0~3.0 になるように調整されているが、ワルファリンを開発するための臨床試験は各国で行われており、その適切な投与量は国毎に決められている。例えば、日本の心房細動治療ガイドラインには高齢者に対して PT-INR が 1.6~2.6 と低めになるように投与することが推奨されている一方で、欧米のガイドラインにはそのような記載は無い。このような各国のガイドラインの違いによって、臨床試験のように各国で統一された PT-INR で治療が行われていない可能性が考えられ、FAERS では僅かな民族差しか検出されなかったと考えられる。

RE-LY 試験において、アジアはワルファリンと比べてダビガトランの出血頻度が約 10% 低いのにに対して、非アジアはワルファリンと比べてダビガトランの出血頻度は同程度であると報告されている。よってワルファリンと比較したダビガトランの出血リスクはアジアの方が低いことが分かる。FAERS の解析結果からは、アジアの方がワルファリンと比較したダビガトランの出血リスクが低いことが示唆された。よって、RE-LY 試験と我々の行った FAERS の解析結果によって得られた民族差は一致していた。

アジア諸国の大半が日本、非アジア諸国の大半がアメリカの報告であるから、日本のブルーレターの発出や、FDA の安全性情報発出の影響を強く受けると考えられる。日本では、2011 年 8 月にダビガトランによる重篤な出血性副作用に関してブルーレターが発出され、FDA では 2011 年 11 月にダビガトランとワルファリンの安全性を比較した内容の情報が発出されている。

アジアのダビガトランの ROR の推移に注目すると、2011 年第 3 四半期から 2011 年第 4 四半期にかけて大きく上昇しており、その後少しずつ減少している。これは日本のブルーレターの影響によるものと考えられる。しかし、仮にブルーレターの影響を強く受けられていると考えられる 2011 年第 4 四半期のデータを除外しても、調査期間全体の ROR はあまり変化せず、論旨が変わるほどの影響ではないと考える。非アジアのダビガトランの ROR の推移に注目すると、FDA の安全性情報が発出される前（2011 年の第 1 四半期）から少しずつ上昇しており、安全性情報の発出後に ROR の変化は見られない。よって、今回の FDA の安全性情報は報告バイアスに影響を与えていないものと考えられる。

FAERS におけるリミテーション

安全性情報発出等による影響 (Notoriety Bias) によってダビガトランの出血リスクやワルファリンと比較したダビガトランの出血リスクの指標となる ROR が影響を受けている可能性がある。また、FAERS には民族の情報が記載されていない。本研究では報告された国名によってアジアと非アジアに分類しているため、算出した ROR は正確に民族差を反映していない可能性がある。しかしながら、アジア諸国のほとんど

が日本、中国、韓国等では多民族国家ではなく、報告された国名がその国の民族である可能性が高い。また、報告データの大部分のアメリカに注目すると、人口の 7 割以上が白人で、アジア系民族は 6%ほどであることを考えると、アメリカの大半のデータは非アジア系民族であると考えられ、報告された国名で分類したことは ROR に大きな影響を与えてはいないと考えられる。FAERS のデータはアジア諸国のほとんどが日本からの報告であり、非アジア諸国のほとんどがアメリカからの報告となっている点でも正確な民族差を反映したものではない。

RE-LY 試験において、安全性の指標である出血の定義決められているが、FAERS においては定められておらず、正確には一致していない。しかしながら、本研究では RE-LY 試験は大出血と小出血を全て含めた出血頻度を参考にし、FAERS は MedDRA/J の SMQ20000039「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」に記載されている全ての PT を出血としている。RE-LY 試験と FAERS で扱っている出血の定義をできる限り広範囲にしているため、両者の出血の定義の違いは少ないと考えられる。

E. 結論

ダビガトランの出血リスク、ワルファリンの出血リスク、ワルファリンと比較したダビガトランの出血リスク、の 3 つの民族差において、RE-LY 試験と FAERS の解析結果は同様の民族差を示していたことから、データベースを用いた後ろ向き研究によって RE-LY 試験と同じ結果を出すことができた。よって、臨床試験と比べて低コストかつ迅速に解析が可能であるデータベース研究の有用性を示すことが出来た。しかしながら、ワルファリンのように、遺伝子多型

や食物の影響を受け、血液モニタリングによって個々に投与量を調節する必要がある場合は臨床試験のように各国で PT-INR を統一することが難しく、臨床試験と実診療で投与量に差があると予想され、FAERS では僅かな民族差しか見られなかったと考えられる。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表等

論文発表等

該当なし

学会発表等

- 1) 小川 喜寛、河合 加奈、西川 良平、頭金正博 第22回クリニカルファーマーセッションポジウム 2014年6月28日~29日(東京)有害事象自発報告データベース(FAERS)からみたアバカビルによる過敏症発症リスクの民族差の検討
- 2) 小川 喜寛、河合 加奈、西川 良平、福澤和輝、頭金正博 第35回日本臨床薬理学会学術総会 2014年12月4日~6日(松山)有害事象実報告データベースを用いた副作用発症リスクにおける民族差の検討
- 3) 河合 加奈、小川 喜寛、西川 良平、頭金正博 第24回日本医療薬学会年会 2014年9月27日(名古屋)有害事象自発報告データベース(FAERS)からみた日本とアメリカにおけるイソニアジドの副作用発症リスクの比較
- 4) 小川 喜寛、菅谷 真紀、河合 加奈、頭金正博 第24回日本医療薬学会年会 2014年

9月27日(名古屋)ワルファリンとダビガトランにおける出血性副作用の民族差の検討

- 5) Masahiro Tohkin, 2014 APEC LSIF Joint MRCTs and GCP Inspection Workshop, Consideration points on ethnic factors - Overview of Clinical Pharmacological study among Chinese, Japanese, Korean, American, - PPK analysis used the data above. 2014年5月8日(Qingdao, China)
- 6) Shun Nakano, Kana Kawai, Yoshihiro Ogawa, Masahiro Tohkin, Ethnic difference in isoniazid-induced liver injury; detection by the FDA Adverse Event Reporting System Database. 19th North American ISSX Meeting, 29th JSSX Meeting 2014年10月20日(San Francisco)
- 7) Kento Yamada, Maki Sugaya, Yukiko Fujiwara, Hiromi Hagiwara, Shinichi Kawai, Masahiro Tohkin, Effect of Ethnic Difference of Pharmacokinetics on the Prescription Dose of Statins and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors 19th North American ISSX Meeting, 29th JSSX Meeting 2014年10月20日(San Francisco)

報道発表等

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

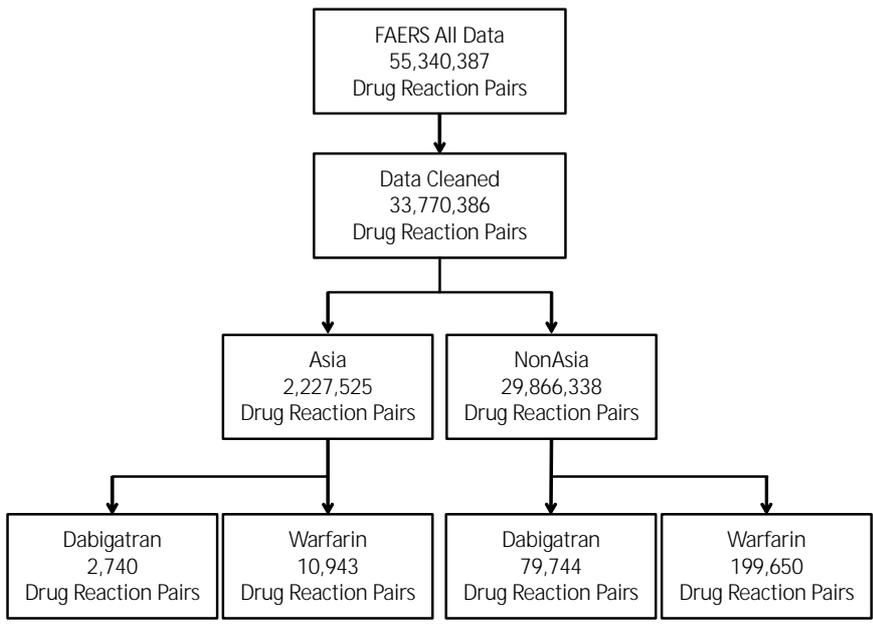


Fig.1

Table 7. ダビガトランの出血リスク

	ROR	Adjusted ROR
Asia	6.24 (5.68-6.86)	5.68 (5.17-6.24)
Non-Asia	10.49 (10.31-10.68)	8.61 (8.46-8.76)

() 内は 95%信頼区間

Table 8. ワルファリンの出血リスク

	ROR	Adjusted ROR
Asia	2.76 (2.59 - 2.94)	2.62 (2.46-2.79)
Non-Asia	2.41 (2.36-2.45)	2.22 (2.18-2.26)

() 内は 95%信頼区間

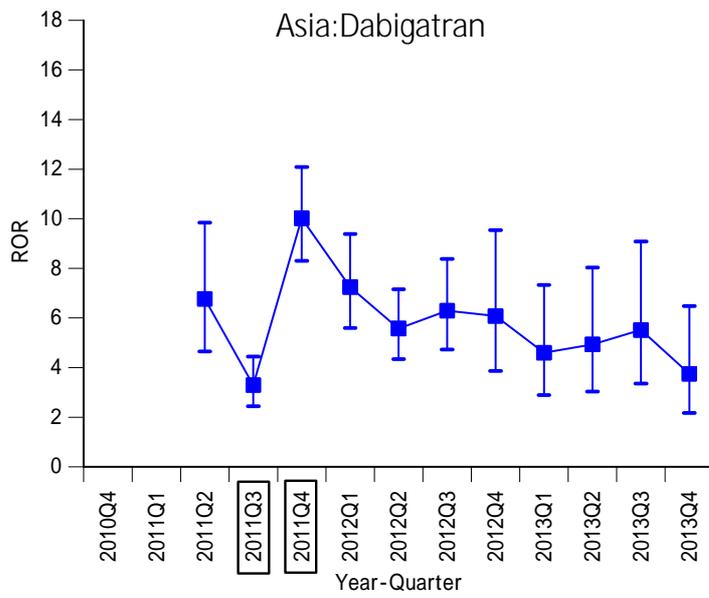


Fig 2. アジアにおけるダビガトランの ROR の推移

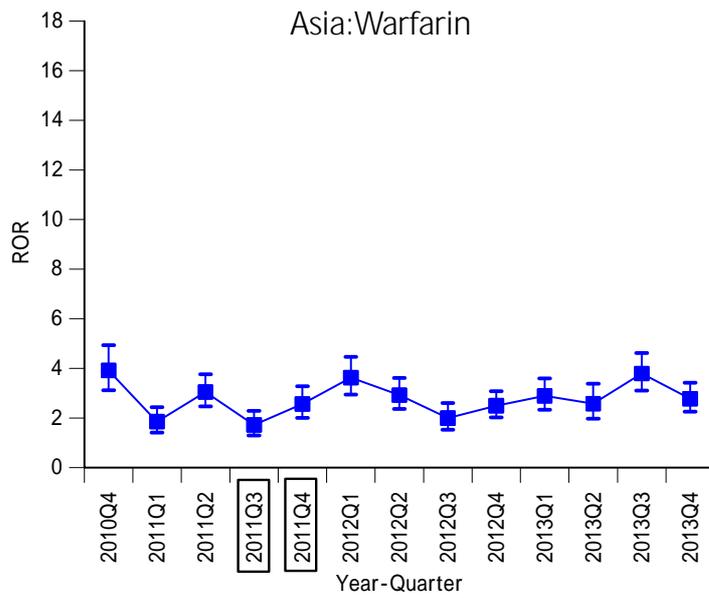


Fig 3. アジアにおけるワルファリンの ROR の推移

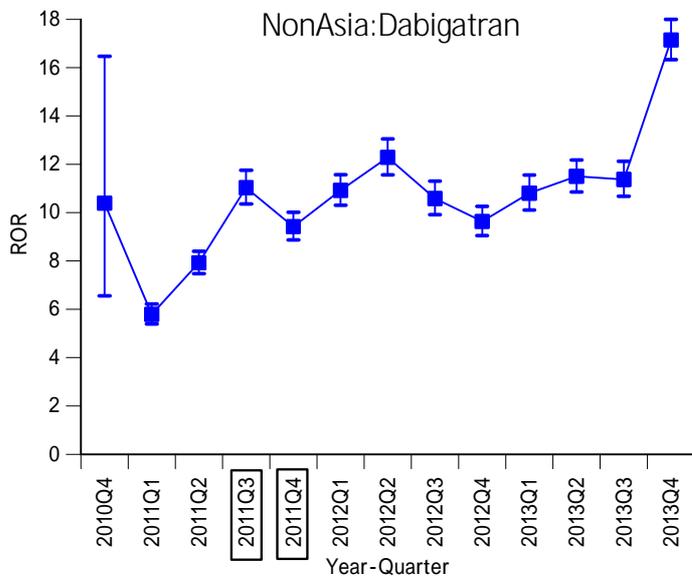


Fig 4. 非アジアにおけるダビガトランの ROR の推移

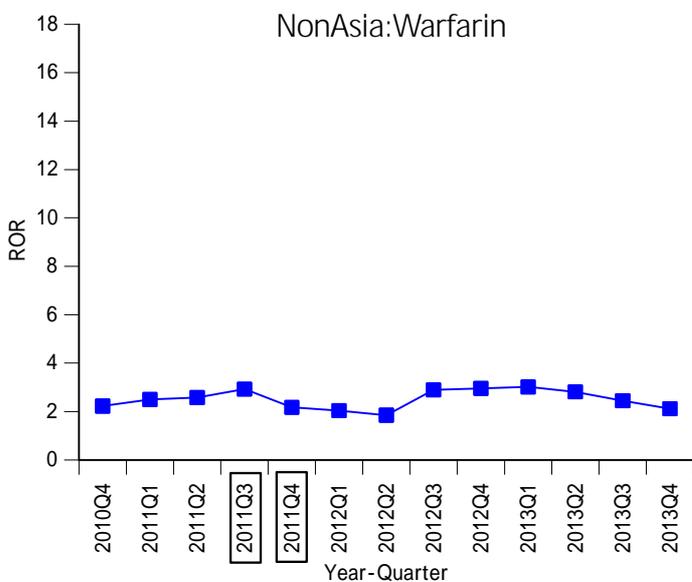


Fig 5. 非アジアにおけるワルファリンの ROR の推移

Table 9. ワルファリンと比較したダビガトランの出血リスク

	ROR	Adjusted ROR
Asia	2.27 (2.03 - 2.54)	2.27 (2.01 - 2.56)
Non-Asia	4.31 (4.20 - 4.42)	3.96 (3.86 - 4.07)

() 内は 95%信頼区間