

ポスター | 医療支援

ポスター4 医療支援2

2021年11月19日(金) 15:10 ~ 16:10 P会場 (イベントホール)

[2-P-4-05] 高齢者ポピュレーションへ注目した抗コリン副作用の解析。 JADERの臨床への活用法検討

*響谷 学¹、藤井 光²、宇野 希世子¹（1. 帝京大学臨床研究センター, 2. 春日部市立医療センター薬剤科）

*Manabu Hibiya¹, Hikaru Fujii², Uno Kiyoko¹（1. 帝京大学臨床研究センター, 2. 春日部市立医療センター薬剤科）

キーワード : JADER, pharmacoepidemiology, data mining, pharmacist, anticholinergic drug

【背景】高齢者には慢性閉塞性肺疾患や過活動膀胱など、抗コリン副作用を有する薬剤が投与される疾患が多い。原疾患の治療に重点が置かれ、口渇や羞明などの見過ごしや、尿閉やイレウスとなり治療が必要になることがある。近年発売された3剤配合吸入剤は抗コリン副作用が生じることが薬理的に予想できるが、実臨床で十分なリスク評価はされていない。【目的】副作用自発報告データベース(JADER)を用いて、抗コリン作用を持つ薬剤による抗コリン副作用の確認が可能か検討する。【方法】JADER登録の60歳以上、欠測値のない1,268,229件を解析対象とした。口渇、視覚異常、尿閉、イレウスを抗コリン副作用と定義した。主解析として慢性閉塞性肺疾患、過活動膀胱治療薬の抗コリン副作用の調整済み報告オッズ比(Reporting odds ratio, ROR)を算出した。また3剤配合吸入剤2種について、それぞれの発売年1年間で同様の解析を行った。メディカルオンラインにて各疾患の治療薬として該当するすべてを対象とした。【結果】吸入薬ではチオトロピウムが最も調整済 RORが高く29.7(95%信頼区間:22.2-39.2)、過活動膀胱治療薬ではフェソテロジンが516.1(442.6-601.7)であった。3剤配合吸入剤のブデソニド・グリコピロニウム・ホルモテロールは発売年1年間で調整済み RORが6.0(1.4-25.2)、フルチカゾン・ウメクリジニウム・ビランテロールは11.0(5.0-24.3)だった。【結論】抗コリン作用を持つ薬剤の調整済 RORが高いことを JADERにより示すことができた。RORは単体ではリスク指標として問題が指摘されるが、症状がその薬剤による副作用かの判断材料の一つとして利用でき、臨床での活用の可能性、リスク研究のきっかけとなることが示唆された。

高齢者ポピュレーションへ注目した抗コリン副作用の解析。 JADER の臨床への活用法検討

響谷 学*1, 藤井 光*2, 宇野 希世子*1

*1 帝京大学 臨床研究センター, *2 春日部市立医療センター 薬剤科

Anticholinergic side effects in elderly – analysis using JADER

Manabu Hibiya*1, Hikaru Fujii*2, Kiyoko Uno*3

*1 Teikyo Academic Research Center, Teikyo University,

*2 Department of Pharmacy, Kasukabe Medical Center

Over Acting Bladder (OAB) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) are common disease among elderly people. Many of medications for those disease have anticholinergic effects and require cautious prescription especially in elderly. However, information on their side effects at the timing of launch are limited within the data through the clinical trials. The purpose of this study was to investigate the possibility to assess anticholinergic side effects of OAB and COPD medications (anticholinergic agents, β agonists, inhaled drugs) by using Japanese Adverse Drug Reaction Reporting Database (JADER). We analyzed 593,764 cases of patients aged 60 years or older and 369,514 cases of patients aged less than 60 years, without missing data in JADER. We defined anticholinergic adverse events as urinary retention, dysuria, constipation, ileus, thirst, xerostomia, blurred vision, increased intraocular pressure, and mydriasis. The reporting odds ratio (ROR) of anticholinergic side effects of OAB and COPD drugs was calculated by adjusting for confounding factors. Two triple combination inhalers were analyzed in the age group of 60 years and older during the period after their launch in 2019. In the age group of 60 years and older, RORs of fesoterodine fumarate, propiverine hydrochloride, imidafenacin, and imidafenacin were 422.8 (95% CI: 354.8-504.0), 48.5(36.1-65.2), 28.6(24.1-34.0), and 10.9(6.1-19.7), respectively. Among COPD drugs, the RORs of tiotropium bromide hydrate, vilanterol triphenyl acetate/fluticasone flancarboxylate, indacaterol maleate were 22.4(16.3-30.8), 3.2(1.2-8.7), and 2.5(1.0-6.5), respectively. The adjusted ROR for fluticasone furan carboxylate/vilanterol triphenyl acetate/umeclidinium bromide was 12.8(5.5-30.2) and budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate hydrate was 7.4 (1.8-31.2). *Conclusions:* Anticholinergic side effects related to OAB and COPD medications were detected by analyzing JADER, which suggests the possibility to use JADER for drug safety assessment in the real world clinical practice.

Keywords: JADER, pharmacoepidemiology, data mining, pharmacist, anticholinergic drug

1. 諸論

高齢者は慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive pulmonary Disease, COPD)や過活動膀胱(Over Acting Bladder, OAB)など、抗コリン作用のある薬剤が投与される疾患を有することが多い。海外の研究において介護施設に入居している高齢者の30%が2剤以上の抗コリン作用を有する薬剤を使用しているという報告もある¹。高齢者は生理機能の低下により抗コリン作用による副作用を受けやすい一方、原疾患の治療に重点が置かれ、口渇や羞明などの症状の見過ごし、尿閉やイレウスに対しての治療が必要になることがある。高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015²においても抗コリン作用を有する薬剤は、特に慎重な投与を要する薬物のリストの中で数多く示されている。また、内服薬だけでなく吸入薬による抗コリン作用が問題になることがある。近年発売されたCOPDの3剤配合吸入剤は抗コリン副作用が生じることは薬理的に予想できるが、実臨床においてどの程度副作用が生じているか十分なリスク評価には至っていない。

臨床において、新薬の医薬品情報は非常に限られている。医薬品情報に関する公的資料である添付文書は、臨床試験における成績から作成されるため情報が少ない。市販後調査による改訂は行われるが、そのプロセスには長い期間が必要であり緊急安全性情報(イエローレター)や安全性速報(ブルーレター)のような例外を除き、速報性を求めることは難しい。

有害事象自発報告データベース(Japanese Adverse Drug Event Report database, JADER)は、日本における有害事象自発報告データベース (Spontaneous Reporting System,

SRS)である。医療現場から集積した医薬品有害事象のデータベースであり、医薬品の安全性を評価するリアルワールドデータとして主に製薬会社による医薬品安全性監視や、医薬品情報に関する学術研究に利用されている。JADERを活用した安全性情報の解析は、自発的な報告によるデータベースであることに起因する疫学的な限界が指摘されている³。しかし、臨床試験では確認できなかった未知の有害事象を検出でき、実臨床での医薬品使用実態に即している点で有用なデータベースであると言える。

そこで、当研究ではOAB治療薬、COPD治療薬を例として、高齢者の抗コリン副作用発現状況をJADERを利用したシグナル検出の方法で解析し、薬剤師による臨床現場における医薬品の安全性情報入手の一助としてJADER活用の可能性を検討した。

2. 目的

OAB治療薬、COPD治療薬による抗コリン副作用のシグナル検出を行い、臨床現場における医薬品安全性情報の収集に際しJADERを活用できるか検討を行う。

3. 方法

3.1 データソース

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)が公開する医薬品自発報告データベースである、JADERを用いて解析した。データはPMDAのWebサイト(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>)よりダウンロード

ードした。2021年4月時点でJADERに登録されている60歳以上、欠測値のない593,764件、60歳未満、欠測値のない369,514件を解析対象とした。

3.2 有害事象の定義

尿閉、排尿困難、便秘、イレウス、口渇、口腔乾燥、かすみ目、眼圧上昇、散瞳の有害事象を抗コリン副作用と定義した。

3.3 対象薬剤

メディカルオンラインにてOAB、COPD治療薬として該当する内服薬、吸入薬すべてを対象とした。OAB治療薬としてミラベグロン、コハク酸ソリフェナシン、フェソテロジンフマル酸塩、ピベグロン、イミダフェナシン、オキシブチニン塩酸塩、酒石酸トルテロジン、フラボキサート塩酸塩、プロピベリン塩酸塩を対象とした。COPD治療薬としてアクリジニウム臭化物、アミノフィリン、インダカテロールマレイン酸塩、ウメクリジニウム臭化物、ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩配合剤、サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤、グリコピロニウム臭化物、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物配合剤、サルメテロールキシナホ酸塩、チオトロピウム臭化物水和物、ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物を対象とした。ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物、フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩/ウメクリジニウム臭化物を3剤配合吸入薬として定義した。

3.4 対象期間

OAB治療薬、COPD治療薬はJADERに登録のある2004年以降のデータを使用した。3剤配合吸入剤はブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物、フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩/ウメクリジニウム臭化物が2019年発売であるため、2019年以降のデータを使用した。いずれも、データをダウンロードした2021年4月の4ヶ月前である、2020年12月までのデータが含まれる。

3.5 統計解析

シグナル検出には、調整済報告オッズ比(ROR, Reporting Odds Ratio)を使用した。RORは注目する有害事象について、特定薬剤とその他全薬剤の報告オッズの比である。ロジスティック回帰式により算出した。

多変量モデルによる交絡の調整を行った。OAB治療薬、COPD治療薬の調整済ROR算出では共変量として性別、年齢、前立腺肥大症の有無、抗コリン作用薬の併用有無を使用した。抗コリン作用薬は高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015²の特に慎重な投与を要する薬物のリストに記載のある、オランザピン、クエチアピルフマル酸塩、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、トリヘキシフェニジル塩酸塩、ビペリデン塩酸塩、アトロピン硫酸塩、ブチルスコポラミン臭化物、H₁受容体拮抗薬とした。モデルへ5つの説明変数を使用するため、有害事象の報告数が50例未満の薬剤は解析から除外した。3剤配合吸入剤においては、2019年発売であり報告数が少ないため60歳以上の層のみ、共変量は性別のみで調整済RORを算出した。

調整済RORが1未満の場合を関連性なし、1より大きい場合を関連性有りとした。ROC(Receiver Operating Characteristic)曲線のAUC(Area Under the Curve)を算出し、モデルの性能を確認した。ROC曲線は、感度を縦軸、(1 - 特異度)を横軸に設定したグラフであり、そのAUCはモデル

としての性能の良さを表す指標である。有意水準は両側5%とした。データ解析にはSAS ver.9.4を使用した。

4 結果

4.1 OAB治療薬

60歳以上において有害事象報告が50例以上あり解析対象となった薬剤は、ミラベグロン、フェソテロジンフマル酸塩、イミダフェナシン、オキシブチニン塩酸塩、酒石酸トルテロジン、フラボキサート塩酸塩、プロピベリン塩酸塩であった。有意な調整済RORが得られた薬剤について結果を示す(表1)。フェソテロジンフマル酸塩が最も調整済RORが高く422.8(95%信頼区間(CI):354.8-504.0)であり、プロピベリン塩酸塩48.5(95%CI:36.1-65.2)、ミラベグロン28.6(95%CI:24.1-34.0)、イミダフェナシン10.9(95%CI:6.1-19.7)であった。各モデルのROC-AUCはおおよそ0.6程度の値が得られた。

60歳未満でも同様の値が得られた。イミダフェナシンの調整済RORは、説明変数の数の10倍よりも少ない報告数であったため算出していない。ROC-AUCは60歳未満で小さく、モデルの予測性は悪い傾向にあった。

表1 OAB治療薬の調整済ROR

| 薬剤名 | 60歳以上 | | | | 60歳未満 | | | |
|--------------|---------|-------|-------------|---------|---------|-------|-------------|---------|
| | 有害事象報告数 | オッズ比 | 95%信頼区間 | ROC-AUC | 有害事象報告数 | オッズ比 | 95%信頼区間 | ROC-AUC |
| フェソテロジンフマル酸塩 | 800 | 422.8 | 354.8 504.0 | 0.649 | 459 | 423.5 | 355.3 504.8 | 0.591 |
| プロピベリン塩酸塩 | 241 | 48.5 | 36.1 65.2 | 0.576 | 56 | 48.5 | 36.1 65.2 | 0.542 |
| ミラベグロン | 821 | 28.6 | 24.1 34.0 | 0.620 | 239 | 28.6 | 24.0 34.0 | 0.586 |
| イミダフェナシン | 113 | 10.9 | 6.1 19.7 | 0.610 | 20 | - | - | - |

4.2 COPD治療薬

60歳以上において有害事象報告が50例以上あり解析対象となった薬剤は、チオトロピウム臭化物水和物、ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル、インダカテロールマレイン酸塩であった。有意な調整済RORが得られた薬剤について結果を示す(表2)。60歳以上において、チオトロピウム臭化物水和物が最も調整済RORが高く22.4(95%CI:16.3-30.8)であり、ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル3.2(95%CI:1.2-8.7)、インダカテロールマレイン酸塩2.5(95%CI:1.0-6.5)であった。各モデルのROC-AUCはおおよそ0.6程度の値が得られた。

60歳未満でも同様の値が得られた。インダカテロールの調整済RORは、説明変数の数の10倍よりも少ない報告数であったため算出していない。ROC-AUCは60歳未満で小さく、予測性は悪い傾向にあった。

表2 COPD治療薬の調整済ROR

| 薬剤名 | 60歳以上 | | | | 60歳未満 | | | |
|-------------------------------------|---------|------|-----------|---------|---------|------|-----------|---------|
| | 有害事象報告数 | オッズ比 | 95%信頼区間 | ROC-AUC | 有害事象報告数 | オッズ比 | 95%信頼区間 | ROC-AUC |
| チオトロピウム臭化物水和物 | 276 | 22.4 | 16.3 30.8 | 0.612 | 51 | 22.3 | 16.2 30.6 | 0.585 |
| ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル | 161 | 3.2 | 1.2 8.7 | 0.609 | 191 | 3.2 | 1.2 8.7 | 0.585 |
| インダカテロールマレイン酸塩 | 119 | 2.5 | 1.0 6.5 | 0.610 | 29 | - | - | - |

4.3 3剤配合吸入薬

結果を示す(表2)。フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩/ウメクリジニウム臭化物は調整済ROR12.8(95%CI:5.5-30.2)であり、ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物7.4(95%CI:1.8-31.2)であった。各モデルのROC-AUCはおおよそ0.5程度の値が得られた。

表 3 3 剤配合吸入薬の調整済 ROR

| 薬剤名 | 有害事象 報告数 | オッズ比 | 95%信頼区間 | | ROC-AUC |
|---|-------------|------|---------|------|---------|
| フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテ ロールトリフェニル酢酸塩/ウメクリジニウム臭化物 | 53 | 12.8 | 5.5 | 30.2 | 0.534 |
| ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロール fumarate水和物 | 29 | 7.4 | 1.8 | 31.2 | 0.532 |

5 考察

OAB 治療薬, COPD 治療薬, 3 剤配合治療薬について, 調整済 ROR を算出した. いずれも主に抗コリン作用を薬理学的に備える薬剤で, 抗コリン副作用との有意な関連性がある結果が示された.

今回の解析において, 調整済 ROR を算出する際のモデルの性能評価として ROC 曲線の AUC を算出した. ROC-AUC は 0.5 のとき, その結果は完全にランダムであり, モデルとしての性能は悪いということになる. 60 歳以上の OAB 治療薬, COPD 治療薬において, モデルとして一定の分類能があると判断される ROC-AUC 0.6 程度を示した.

60 歳以上において, 臨床的な抗コリン作用は無いと考えられるインダカテロールマレイン酸塩でも抗コリン副作用のシグナルが検出されている. インダカテロールマレイン酸塩と併用している抗コリン薬を, 多変量解析で調整しきれていない可能性がある. JADER は自発報告データベースであり, 併用薬の情報収集が完全ではないことに起因することが考えられる. JADER の解析において, 自発報告であることに由来する欠測値の多さ, 報告件数の少なさから, 多変量解析による十分な検証が難しいことが示唆された.

60 歳未満の患者でも, 同様の薬剤が抗コリン副作用と関連する薬剤として検出された. これは, これらの薬剤による抗コリン副作用が, 高齢者に限らず発生する傾向があることを示していると考えられる.

本研究において, JADER を利用し抗コリン作用を有する薬剤による抗コリン副作用という想定される副作用情報を検出することができた. 医薬品の副作用として認知されている十分な報告数のある有害事象について, ロジスティック回帰式にて副作用シグナルを検出することが可能であった. 報告件数が少なく, 多変量解析を利用した本研究の方法で検討できなかった薬剤については, より簡便なモデルによる検討が必要であることが示唆された.

今回の解析にはいくつかの限界が存在する. 第一に, 今回のシグナル検出を行うことができた薬剤は当初解析対象として定義した薬剤の中で一部である. 多くの薬剤については有害事象報告が少なく, 多変量解析において共変量の数に対して必要とされるサンプル数に満たなかった. 尿閉や便秘, 口腔乾燥など比較的軽い副作用は, 重度の副作用と比較して報告されにくいバイアスが関与していることが考えられる. 自発報告に由来するデータベースである, JADER による解析の限界点と言える.

第二に, 詳細な年齢別のリスク評価は, 自発報告の件数が少なく今回の解析方法では実施が難しい. JADER による解析ではなく, 異なるデータベースを利用した後向きコホート研究などが必要である. JADER によるシグナル検出を臨床現場で広く活用するには, 有害事象報告数が多い場合があるため, 層別化しての多変量解析は適さない可能性がある.

第三に, 発売から間もない薬剤については報告の集積が少ないということが挙げられる. 添付文書改訂のような公的な医薬品情報よりも速報性はあるが, ある程度の期間がなければ副作用報告は少ない. 第一の限界と同様に, 重度でない副作用はより報告されにくい傾向もある. 臨床現場での JADER 活用のためには, 交絡の影響を除くことも重要ではあるが, 臨床で参考にできる早期の医薬品副作用情報の検出を行うことがより重要である. 当研究の 3 剤配合吸入薬のよう

に少ない共変量での調整や, 単変量解析を利用することも選択肢になる. ROC-AUC は低下し, モデルの当てはまりの評価も難しいなどシグナル検出の精度を低下させることとなるが, 臨床への適応においてはシグナル検出の結果を単独で使用するわけではない. 最も重要な情報は個々の患者の臨床像や検査値, 内服開始後の期間などであり, その補助資料として JADER による有害事象シグナル検出を利用することが望ましい.

6 結論

今回の結果から JADER を利用した副作用のシグナル検出は可能であり, 薬剤師による臨床現場における医薬品安全性情報の収集に際し JADER を利用したシグナル検出を活用できる可能性が示唆された.

7 文献

- 1) Garcí'a - Gollarte F, Baleriola - Ju' lvez J, Ferrero - Lo'pez I. Inappropriate drug prescription at nursing home admission. J Am Med Dir Assoc. 2012 ; 13 : 83.e9-83.e15.
- 2) 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究班. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会, 2015.
- 3) 久保田 潔. 自発報告データベースとケース・コントロール研究. 薬剤疫学. 2020 ; 25(2) : 56-63