

薬学 研究 科

平成 26 年度

(論文提出による博士論文)

藤 本 麻 依

学位論文審査結果の報告書

氏 名

藤本 麻依

生年月日

昭和・平成 56 年 6 月 15 日

本籍 (国籍)

日本

学位の種類

博 士 (薬 学)

学位記番号

第 126 号

学位授与の条件
(博士の学位)

学位規程第5条2項該当

論文題目

大規模医療データベースのデータマイニングによるスタチン

系薬剤の安全性評価に関する研究

審査委員

(主 査)

高田 充隆



(副主査)

川畑 篤史



(副主査)

松山 賢治



(副 査)



(副 査)



論文内容の要旨

本研究では、有害事象自発報告データベース、処方せんデータベースおよびレセプトデータベースなどの医療ビッグデータを使用し、異なる手法とアルゴリズムを用いて多角的に解析を行い、スタチン系薬剤と排尿障害および睡眠障害との関連について検討した。有害事象自発報告データベースの解析では、Disproportionality analysis を用い、処方せんおよびレセプトデータベースの解析では、Symmetry analysis を用い、解析には、株式会社 NTT 数理システムの Visual Mining Studio software (version 7.3; Mathematical Systems, Inc. Tokyo, Japan) を用いた。

第1章 第1節では、米国有害事象自発報告 (FAERS) データベースを用いた解析により、スタチン系薬剤使用による排尿症状および、蓄尿症状との関連性を示唆するシグナルを検出し、さらに、排尿症状の尿量減少と排尿困難、および蓄尿症状の頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感でスタチン系薬剤使用との関連を示唆する有意なシグナルを検出している。排尿症状と蓄尿症状は下部尿路症状 (LUTS) の症状であることから、スタチン系薬剤の使用が LUTS に関連している可能性が高いと考えられた。また、スタチン系薬剤による排尿症状を示唆するシグナルが男女ともに検出されており、スタチン系薬剤による排尿症状の発現には前立腺肥大症による影響は少ないと考えられた。また、スタチン系薬剤服用後の比較的早い段階で LUTS が出現していたことから、スタチン系薬剤による LUTS は、スタチン開始後早期に出現するものと考えられた。

第1章 第2節では、株式会社医療情報総合研究所 (JMIRI) の処方データベースの解析により、スタチン系薬剤と蓄尿症状治療全体 (ソリフェナシン、イミダフェナシン、トルテロジン、ミラベグロン、プロピペリン、フラボキサート、オキシブチニン) に有意な関連性が認められ、スタチン系薬剤の使用により、蓄尿症状が発症する可能性が示唆された。さらに、個々のスタチンと蓄尿症状治療薬との関連性について検討したところ、プラバスタチンのみでシグナルが検出され、プラバスタチンで特に蓄尿症状との関連性が強い可能性が示唆された。また、スタチン系薬剤とソリフェナジン、フラボキサート、オキシブチニンに関連性を示すシグナルが検出されたが、これらの薬剤は、主に過活動膀胱 (OAB) における蓄尿症状の改善に使用される薬剤であることから、スタチン系薬剤の投与により OAB が出現し、蓄尿症状治療薬が処方された可能性があると考えられた。さらに、スタチン系薬剤と蓄尿症状治療薬の関連性を示すシグナルはいずれも、interval が3か月または、6か月と早い時期から検出されていることから、スタチン系薬剤使用における蓄尿症状は、比較的早期の段階で発現する可能性が示された。

第1章 第3節では、株式会社日本医療データセンター (JMDC) のレセプトデータベースを用いて Event Sequence Symmetry Analysis (ESSA) の手法で解析した結果、スタチン系薬剤使用と OAB との有意な関連性が認められたが、神経因性膀胱との関連性は認められなかった。また、Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSA) の手法を用い、スタチン系薬剤と蓄尿症状治療との関連性について検討した結果、OAB 治療薬 (ソリフ

エナシン、イミダフェナシン、トルテロジン、ミラベグロン、プロピペリン) との有意な関連性が認められたが、神経因性膀胱治療薬 (フラボキサート、オキシブチニン) との関連性は認められなかった。これらのことから、スタチン系薬剤の使用が OAB の発現に関与している可能性が示唆された。さらに、プラバスタチンと OAB 治療薬との有意な関連性が示唆された。また、検出されたシグナルは、interval が 6 か月と、スタチン系薬剤投与後の比較的早い時期で得られたものであったことから、スタチン系薬剤後の比較的早い時期に、OAB が発現していると考えられた。

第 2 章 第 1 節では、FAERS データベースの解析により、スタチン系薬剤使用と睡眠障害との関連性を示唆するシグナルが検出され、検出されたシグナルは不眠に関する睡眠障害であった。さらに、脂溶性スタチンと水溶性スタチンのリスクの違いについて検討した結果、脂溶性スタチンである、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチンおよび、水溶性スタチンである、プラバスタチン、ロスバスタチンにおいて睡眠障害を示唆するシグナルが検出されたことから、水溶性スタチンにおいても十分注意する必要があると考えられた。

第 2 章 第 2 節では、JMIRI 処方データベースの解析により、スタチン系薬剤全体と不眠症に処方される睡眠障害治療薬に有意な関連性が認められ、スタチン系薬剤の使用により不眠が生じ、それを治療する目的で、睡眠障害治療薬が処方された可能性が示唆された。スタチン系薬剤使用と睡眠障害治療薬との関連は、スタチン系薬剤全体で認められたことから、全てのスタチン系薬剤で睡眠障害が起こる可能性があると考えられた。

第 2 章 第 3 節では、JMDC レセプトデータベースを用いて、PSSA の手法で解析した結果、スタチン系薬剤の使用と入眠障害に広く使用されている短時間作用型の睡眠障害治療薬との関連性が認められた。スタチン系薬剤と傷病名との関連性を ESSA により検討したが、関連は認められなかった。これは、解析対象とした ICD-10 コードの G47 が不眠症だけではなく、過眠症、概日リズム障害、睡眠時無呼吸といった疾患も含んでいることが原因であると考えられた。

本研究において、大規模医療データベースの解析により、スタチン系薬剤による蓄尿症状および睡眠障害のリスクを検出することができたことから、大規模医療データベースの解析は、医薬品有害事象の評価に有用であると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究では、有害事象自発報告データベース、処方せんデータベースおよびレセプトデータベースなどの医療ビッグデータを使用し、異なる手法とアルゴリズムを用いて多角的に解析を行い、スタチン系薬剤と排尿障害および睡眠障害との関連について検討している。

第1章 第1節では、米国有害事象自発報告 (FAERS) データベースを用いた解析により、スタチン系薬剤使用による排尿症状および、蓄尿症状との関連性を示唆するシグナルを検出し、さらに、排尿症状の尿量減少と排尿困難、および蓄尿症状の頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感でスタチン系薬剤使用との関連を示唆する有意なシグナルを検出している。排尿症状と蓄尿症状は下部尿路症状 (LUTS) の症状であることから、スタチン系薬剤の使用が LUTS に関連している可能性が高いと考えられた。また、スタチン系薬剤による排尿症状を示唆するシグナルが男女ともに検出されており、スタチン系薬剤による排尿症状の発現には前立腺肥大症による影響は少ないと考えられた。また、スタチン系薬剤服用後の比較的早い段階で LUTS が出現していたことから、スタチン系薬剤による LUTS は、スタチン開始後早期に出現するものと考えられた。

第1章 第2節では、大規模処方データベースの解析により、スタチン系薬剤と蓄尿症状治療薬全体に有意な関連性が認められ、スタチン系薬剤の使用により、蓄尿症状が発症する可能性が示唆された。さらに、個々のスタチンと蓄尿症状治療薬との関連性について検討し、プラバスタチンのみでシグナルが検出され、プラバスタチンで特に蓄尿症状との関連性が強い可能性が示唆された。また、スタチン系薬剤とソリフェナジン、フラボキサート、オキシブチニンに関連性を示すシグナルが検出されたが、これらの薬剤は、主に過活動膀胱 (OAB) における蓄尿症状の改善に使用される薬剤であることから、スタチン系薬剤の投与により OAB が出現し、蓄尿症状治療薬が処方された可能性があることを示している。さらに、スタチン系薬剤と蓄尿症状治療薬の関連性を示すシグナルはいずれも、interval が3か月または、6か月と早い時期から検出されていることから、スタチン系薬剤使用における蓄尿症状は、比較的早期の段階で発現する可能性が示された。

第1章 第3節では、大規模レセプトデータベースを用いて Event Sequence Symmetry Analysis (ESSA) の手法で解析し、スタチン系薬剤使用と OAB との有意な関連性が認められているが、神経因性膀胱との関連性は認められなかった。また、Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSA) の手法を用い、スタチン系薬剤と蓄尿症状治療との関連性について検討した結果、OAB 治療薬の有意な関連性が認められたが、神経因性膀胱治療薬との関連性は認められなかった。これらのことから、スタチン系薬剤の使用が OAB の発現に関与している可能性が示唆された。また、検出されたシグナルは、interval が6か月と、スタチン系薬剤投与後の比較的早い時期で得られたものであったことから、スタチン系薬剤後の比較的早い時期に、OAB が発現していると考えられた。

第2章 第1節では、FAERS データベースの解析により、スタチン系薬剤使用と睡眠障害との関連性を示唆するシグナルが検出され、検出されたシグナルは主に不眠に関する睡眠障害であった。さらに、脂溶性スタチンと水溶性スタチンのリスクの違いについて検討した結果、脂溶性スタチンだけでなく、水溶性スタチンであるプラバスタチン、ロスバスタチンにおいてもシグナルが検出されたことから、水溶性スタチンにおいても十分注意する必要があることを示している。

第2章 第2節では、大規模処方データベースの解析により、スタチン系薬剤全体と不眠症に処方される睡眠障害治療薬に有意な関連性が認められ、全てのスタチン系薬剤で睡眠障害が起こる可能性が示唆された。

第2章 第3節では、大規模レセプトデータベースを用いて、PSSA の手法で解析した結果、スタチン系薬剤の使用と入眠障害に広く使用されている短時間作用型の睡眠障害治療薬との関連性が認められた。

本研究において、複数の大規模医療データベースを異なるアルゴリズムで解析することにより、スタチン系薬剤による蓄尿症状および睡眠障害のリスクを検出することができた。また、大規模医療データベースの **Multi-methodological approach** が、医薬品の有害事象の評価に有用であることが示されており、今後この分野における研究が医薬品安全性監視における活用される可能性がある。

以上、本研究は医薬品安全性評価における新しいアプローチを提案するものであり、博士論文として評価できる内容である。