国内自発報告データベースを用いたデフェラシロクスと他剤の併用による急性腎不全リスクのシグナル検出とケースコントロール研究による評価

水野貴仁^{*1}, 梅村拓巳^{1, 2}, 酒井隆全³, 深津昌弘¹, 山田哲也¹

梶口智弘⁴, 田辺公一², 大津史子², 後藤伸之², 鷹見繁宏¹

公立陶生病院 薬剤部¹, 名城大学薬学部², 名城大学大学院薬学研究科³, 公立陶生病院 血液腫瘍内科⁴

Signal Detection on the Concomitant Use of Deferasirox with other Drugs and Acute Renal Failure Using Data Mining of the Japanese Adverse Drug Event Report Database and Evaluation by a Case-control Study

Takahito Mizuno^{*1}, Takumi Umemura^{1, 2}, Takamasa Sakai³, Masahiro Fukatsu¹, Tetsuya Yamada¹,

Tomohiro Kajiguchi⁴, Kouichi Tanabe², Fumiko Ohtsu², Nobuyuki Goto² and Shigehiro Takami¹

Department of Pharmacy, Tosei General Hospital¹, Faculty of Pharmacy, Meijo University²,

Graduate School of Pharmacy, Meijo University³, Department of Hematology and Oncology, Tosei General Hospital⁴

〔 Received April 8, 2016
Accepted September 28, 2016 〕

Little research has been published on the influence of deferasirox (DFX) (an iron chelating agent), or its use concomitantly with other drugs and acute renal dysfunction. We used signal detection to determine the risk of acute renal failure associated with DFX and concomitant drug use using the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER). When using the proportional reporting ratio (PRR) as an evaluation index, the following concomitant drugs were found by signal detection: DFX-cyclosporin A (CyA) (risk ratio associated with concomitant use: 2.53); DFX-loxoprofen sodium (risk ratio associated with concomitant use: 2.48); DFX-diclofenac sodium (risk ratio associated with concomitant use: 3.31); DFX-amphotericin B (risk ratio associated with concomitant use: 2.88); DFX-anti-human thymocyte immunoglobulin (risk ratio associated with concomitant use: 2.13). When we used the reporting odds ratio (ROR) as an evaluation index, we found the concomitant usage risk of DFX-CyA (adjusted ROR: 24.9, 95% confidence interval (CI): 14.8-42.0).

We found concomitant drugs using signal detection and evaluated them by performing a case-control study. We investigated cases that occurred between June 2008 and December 2014 at Tosei General Hospital in Aichi, Japan (701 beds). Of 29 total cases where DFX was administered, there were a higher number of cases where cyclosporine was administered concomitantly in the acute renal failure group compared with the group with no onset of acute renal failure (odds ratio: 16.00, 95% CI: 1.58-162.10).

Our study suggests the possibility that the concomitant use of DFX and CyA might be associated with an increased risk of acute renal failure.

Key words — Japanese Adverse Drug Event Report database, deferasirox, cyclosporin A, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, acute renal failure

緒言

再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA), 骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS), β サラセミア, 鎌状赤血球貧血等の難治性貧血患者にとって, 赤血球輸血 (輸血) 療法は予後および quality of life (QOL) の改善に不可欠な支持療

法である。しかし, 頻回の継続的な輸血により鉄蓄積が進行すると細胞内の過剰鉄により, 肝障害, 心障害, 糖尿病, 皮膚色素沈着等の種々の合併症を引き起こし, 不可逆的な臓器障害を生じ, 生命予後が極めて不良となる。従来の注射製剤であるデフェロキサミンによる治療の場合, 連日投与を行わないと明瞭な治療効果が得られず, 外来受診

*〒489-8642 愛知県瀬戸市西追分町160

時あるいは輸血時だけの投与では効果が不十分であった。¹⁾しかし、N-置換ビスヒドロキシフェニルトリアゾールを含有する製剤で1日1回の経口投与により鉄を効率的に除去できる鉄キレート剤であるデフェラシロクス（DFX）が開発され、質の高い治療の継続が容易となった。DFXは欧州で2002年3月に初めて承認され、日本では未承認薬使用問題検討会議において外国臨床データの活用も考慮したうえで、早期の承認申請が行われることが望まれると報告された。その後、海外臨床試験成績並びに国内第Ⅰ相臨床試験成績をまとめて、優先審査品目として2008年4月に「輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）」を適応としたDFXを含有するエクジェイド®懸濁用錠が承認された。そのため、日本人の安全性のデータは海外第Ⅱ相臨床試験の日本人サブグループ解析の学会報告にとどまり、医薬品適正使用に必要な医薬品情報が十分に収集・分析されているわけではない。

一方、DFXの主な副作用の1つに血清クレアチニン値上昇をはじめとした急性腎不全が知られており、国内第Ⅰ相試験においては、継続投与で血清クレアチニン増加は28.6%に認められている。（エクジェイド®懸濁用錠医薬品インタビューフォーム、ノバルティスファーマ株式会社、1998年9月作成、2016年7月改訂）実際に我々も臨床現場において薬剤師の提案によりDFX導入となったものの、内服開始後血清クレアチニン値の大幅な上昇によりDFXが中止となった症例を複数経験した。その際、それらの症例について精査を行い、併用している薬剤に共通する薬剤が見られたため、併用薬剤が影響している可能性を懸念しつつも、DFXの併用薬剤に関する報告は極めて少な

く、文献的情報としては、比較対象が設定されていない症例集積研究が存在するのみであったことから、明確な結論を得ることができなかった。

そこで、今回我々は、DFXと併用薬剤との急性腎不全における関連性を見出すことを目的として、国内自発報告データベースを用いた研究およびケースコントロール研究を行った。

方 法

1. 併用薬剤による急性腎不全リスクのシグナル検出

(1) 検討に使用したデータベース

本検討に使用した国内の副作用が疑われる症例の自発報告データベースは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が提供する「医薬品副作用データベース」Japanese Adverse Drug Event Report database（JADER）をPMDAのWebサイト（<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayouddb/CsvDownload.jsp>, 2015年12月18日）より入手し、2004年4月～2015年3月にPMDAに報告されたデータを用いた。

(2) 検討対象とした有害事象

JADERは、症例一覧テーブル、医薬品情報テーブル、副作用テーブルおよび原疾患テーブルの4つのテーブルから構成されており、本検討では薬剤レコードにおいて医薬品の関与が被疑薬とされたものを解析対象とした。^{2,4)}交絡の調整に用いるため、性別、年代に欠損のある報告は本解析から除外した。

検討対象とした有害事象は、急性腎不全とした。対象有害事象の抽出にはICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J, ver 18.0）の標準検索式（Standardised MedDRA Queries: SMQ）を使用した。対象としたSMQには、表1に示した基本語

表1 使用した Standardised MedDRA Queries（SMQ）とその基本語（preferred term: PT）

対象 SMQ	基本語
急性腎不全	高窒素血症、持続的血液透析濾過、新生児腎機能障害、新生児腎不全、新生児無尿、腎機能障害、腎前性腎不全、腎不全、中毒性ネフロパシー、透析、腹膜透析、乏尿、無尿、アルブミン尿、クリスタル腎症、ナトリウム分画排泄率、血中クレアチニン異常、血中クレアチニン増加、血中尿素窒素異常、血中尿素窒素増加、血中尿素窒素/クレアチニン値増加、高クレアチニン血症、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎クレアチニン・クリアランス減少、腎移植、腎炎、腎炎症候群、腎機能検査異常、腎疾患による浮腫、腎尿細管壊死、腎尿細管障害、腎尿素クリアランス減少、蛋白尿、透析時非経腸栄養、尿細管間質性腎炎、尿中クレアチニン異常、尿中クレアチニン減少、尿中蛋白陽性、尿量減少

(preferred term: PT) が含まれる。

(3) 薬剤併用リスクのシグナル検出方法

薬剤併用リスクのシグナルを評価するために、対象薬剤の使用による急性腎不全の発現について、「データマイニング手法の導入に関する検討結果報告書 2007 年 3 月」(<https://www.pmda.go.jp/files/000148312.pdf>, 2015 年 9 月 30 日) を参考に、報告数を症例数ベースでカウントし、図 1 に示す 2×2 クロス集計表を用いて以下の 2 つの評価指標で解析を行った。

① proportional reporting ratio (PRR)

有害事象を検出するためのシグナル指標である PRR は、図 1 に示す通り対象薬剤の対象有害事象 (n_{11}) および対象薬剤の全有害事象 (n_{1+})、対象薬剤以外の対象有害事象 (n_{21}) および対象薬剤以外の全有害事象 (n_{2+}) のリスク比であり、PRR における薬剤単剤のシグナル検出条件である報告症例数 (n_{11}) が 3 件以上、PRR が 2 以上、 χ^2 が 4 以上の全てを満たした場合とした。⁵⁾ また、これらの条件を満たした薬剤については併用リスク比を算出した。併

2×2 クロス集計表

	対象 有害事象	対象以外の 有害事象	計
対象薬剤	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
対象以外の薬剤	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

PRR 算出式

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{21}/n_{2+}} = \frac{n_{11}n_{2+}}{n_{21}n_{1+}}$$

$$\chi^2 = \frac{n_{++}(n_{11}n_{22}-n_{12}n_{21})^2/n_{++}}{n_{1+}n_{2+}n_{+1}n_{+2}}$$

シグナル検出条件

$$(1) n_{11} \geq 3 \quad (2) PRR \geq 2 \quad (3) \chi^2 \geq 4$$

$$\text{併用リスク比} = \frac{PRR_{\text{DrugA-B}}}{PRR_{\text{DrugA}}}$$

DrugA : DFX または併用薬剤における PRR の大きい方

DrugB : DFX または併用薬剤における PRR の小さい方

ROR 算出式

$$ROR = \frac{n_{11}/n_{12}}{n_{21}/n_{22}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

95%CI 算出式

$$95\%CI = \exp[\log(ROR) \pm 1.96\sqrt{(1/n_{11}) + (1/n_{12}) + (1/n_{21}) + (1/n_{22})}]$$

調整 ROR 算出式

$$\log ROR = \beta_1 + \beta_2 * \text{age} + \beta_3 * \text{sex} + \beta_4 * \text{dfx} * \text{drug}$$

図 1 併用薬剤のリスク評価方法および算出方法

併用薬剤による急性腎不全リスクのシグナル検出で用いる proportional reporting ratio (PRR) および reporting odds ratio (ROR) の算出方法を示す。

用リスク比の指標は、対象薬剤ごとのPRRに対する、併用時のPRRの比であり、併用時のシグナル検出条件はその比が2を超える場合とした。^{2,3)}

② reporting odds ratio (ROR)

RORの算出には2×2クロス集計表を用いた。さらに、過去の報告^{5,6)}に基づき、性別と年代を調整したROR(調整ROR)を算出した(図1)。

検出基準は併用時の調整RORがDFXと対象薬剤単剤におけるそれぞれの調整RORより高い、かつ併用時の調整RORにおける95%信頼区間(CI)がDFXと対象薬剤単剤におけるそれぞれの調整RORにおける95%CIと重ならない場合とした。⁶⁾

(4) 検討対象とした併用薬剤の選択基準

PRRにおいて一般的なシグナル検出条件の1つである報告症例数(n_{ii})が3件以上であるため、被疑薬としてDFXとともに報告されている薬剤のうち、DFXとの併用事例が報告数3件以上の薬剤を検討対象とした。

2. ケースコントロール研究によるシグナル検出された併用薬剤の評価

(1) 対象患者

地域がん診療連携拠点病院の指定を受けている公立陶生病院(701床)において、DFXが上市された2008年6月～2014年12月の期間にDFXが投与された全症例を対象とした。そのうち急性腎不全を発症した症例をケース群、非発症例をコントロール群とした。急性腎不全の定義は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドライン⁷⁾を用い、DFX投与中に血清クレアチニン値が投与開始時の1.5倍以上の上昇もしくは0.3 mg/dL以上の上昇および6時間以上にわたって尿量が0.5 mL/kg/hrに満たない場合のいずれかとした。なお、敗血症や低血圧、横紋筋融解症、術後、人工呼吸器装着下など、すでに急性腎不全のリスク下にある症例⁸⁾は除外した。

(2) 調査項目

診療記録より後方視的に以下の項目を調査した。年齢、性別、DFX投与量、DFX投与開始時の血清フェリチン値、総赤血球輸血単位数、血清クレアチニン値およびアスパラギン酸アミノ基転移酵素(aspartate aminotransferase: AST)、アラニンア

ミノ基転移酵素(alanine aminotransferase: ALT)、輸血を必要とする目的疾患、基礎疾患として急性腎不全のリスク因子と報告されている糖尿病、慢性腎不全、心不全、肝不全、低蛋白血症および動脈の疾患の有無⁸⁾さらにDFX開始時の併用薬剤について調査した。なお、目的疾患の重症度分類については、MDSはInternational prognostic scoring system(IPSS)に従い、LowおよびIntermediate-1を低リスク、Intermediate-2およびHighを高リスクに分類した。⁹⁾また、AAは再生不良性貧血診療の参照ガイドに従い分類した。¹⁰⁾

なお、併用薬剤においては前述のシグナル検出においてPRRもしくはRORのいずれかで併用リスクのシグナルが検出された薬剤を対象とし、ケース群については発症時の併用薬剤、コントロール群については投与開始後2カ月以内の併用薬剤の有無を調査した。なお、疾患名については国際疾病分類(ICD-10)(<http://www.dis.h.u-tokyo.ac.jp/byomei/icd10/>, 2015年9月30日)に準拠した。

(3) 統計解析方法

急性腎不全発症の有無で対象症例を2群に分類し、ほかの調査項目について連続変数はStudent's *t*-testまたはMann-Whitney *U*-test、カテゴリカルデータは χ^2 検定またはFisher's exact testを行い各群間の独立性を検討した。 $P < 0.1$ となった項目については交絡要因を調整するために多変量ロジスティック回帰分析を行った。

統計解析はSPSS Statistics® ver 21(日本IBM(株), 東京)を用い、いずれも $P < 0.05$ を有意水準とした。

(4) 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、公立陶生病院医の倫理委員会の承認(受付番号539)を得て実施した。

結 果

1. 併用薬剤による急性腎不全リスクのシグナル検出

解析対象期間のJADERへの総登録件数は353,988件であり、このうち性別および年代に欠損のあったものを除いた報告件数は330,212件

(93.3%)であった。そのうち対象とした有害事象の急性腎不全の報告件数は、13,212件であった。さらにこのなかでDFXが被疑薬とされている報告件数は151件であり、急性腎不全の被疑薬として解析対象となった薬剤とその報告数はシクロスポリン (cyclosporin A: CyA) が619件と最も多く、次にロキソプロフェンナトリウム 555件が続いた。

表2には急性腎不全における、DFXおよび対象薬剤の全報告およびDFXとの併用時の報告件数

(n_{11}), PRR, χ^2 , 併用リスク比を示した。DFXとの併用のうち、シグナル検出された薬剤の組み合わせは、DFX-CyA (併用リスク比: 2.53), DFX-ロキソプロフェンナトリウム (併用リスク比: 2.48), DFX-ジクロフェナクナトリウム (併用リスク比: 3.31), DFX-アムホテリシン B (併用リスク比: 2.88) および DFX-抗胸腺 G (併用リスク比: 2.13) であった。

また、表3にはDFX単剤および各対象薬剤との併用におけるRORおよび調整RORを示した。基

表2 急性腎不全のシグナルとデフェラシロクスに対する併用リスク比

被疑薬	全報告			デフェラシロクス併用			併用 リスク比
	n_{11}	PRR	χ^2	n_{11}	PRR	χ^2	
デフェラシロクス	151	5.03	498.14	—	—	—	—
シクロスポリン	619	3.5	1095.97	29	12.74	314.05	2.53
ロキソプロフェンナトリウム	555	3.06	767.64	2	12.50	11.69	2.48
タクロリムス	439	1.75	141.78	2	10.00	8.80	—
ジクロフェナクナトリウム	317	2.84	381.41	2	16.66	16.53	3.31
プレドニゾロン	233	0.56	82.79	1	3.12	0.11	—
レボフロキサシン	189	1.65	49.03	0	0.00	0.75	—
アムホテリシン B	186	5.21	645.04	3	15.00	27.54	2.88
スルファメトキサゾール/トリメトプリム	152	2.19	100.54	1	3.57	0.18	0.71
イマチニブメシル酸塩	113	0.90	1.14	0	0.00	1.25	—
レナリドミド	104	1.62	25.02	1	5.00	0.47	—
抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン	75	1.34	6.35	3	10.71	18.33	—
ポリコナゾール	74	2.50	67.29	1	6.25	0.75	1.24
アザシチジン	72	1.30	4.91	1	1.92	0.00	—
フルコナゾール	56	4.54	156.93	1	6.25	0.75	1.24
メテノロン	7	3.72	11.82	3	9.37	15.47	1.86

PRR: proportional reporting ratio

表3 デフェラシロクスおよび併用被疑薬における急性腎不全の調整 reporting odds ratio (ROR)

被疑薬	全報告			デフェラシロクス併用		
	n_{11}	調整 ROR ^{a)}	(95% CI ^{b)})	n_{11}	調整 ROR	(95% CI)
デフェラシロクス	151	5.5	(4.6 - 6.6)	—	—	—
シクロスポリン	619	4.5	(4.1 - 4.9)	29	24.9	(14.8 - 42.0)
ロキソプロフェンナトリウム	555	3.5	(3.2 - 3.8)	2	21.4	(3.0 - 152.5)
タクロリムス	439	2.1	(1.9 - 2.3)	2	16.4	(2.7 - 99.4)
ジクロフェナクナトリウム	317	3.1	(2.7 - 3.5)	2	48.0	(4.4 - 529.3)
プレドニゾロン	233	0.6	(0.5 - 0.7)	1	3.2	(0.4 - 26.2)
レボフロキサシン	189	1.7	(1.5 - 2.0)	0	—	—
アムホテリシン B	186	6.4	(5.4 - 7.5)	3	33.9	(5.6 - 204.9)
スルファメトキサゾール/トリメトプリム	152	2.3	(2.0 - 2.7)	1	4.3	(0.5 - 36.2)
イマチニブメシル酸塩	113	0.9	(0.7 - 1.1)	0	—	—
レナリドミド	104	1.5	(1.2 - 1.9)	1	4.9	(0.5 - 44.0)
抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン	75	1.5	(1.2 - 2.0)	3	18.8	(4.2 - 84.7)
ポリコナゾール	74	2.4	(1.9 - 3.1)	1	9.2	(0.9 - 90.0)
アザシチジン	72	1.1	(0.9 - 1.4)	1	1.7	(0.2 - 12.8)
フルコナゾール	56	5.2	(3.9 - 6.9)	1	8.2	(0.9 - 80.0)
メテノロン	7	3.8	(1.7 - 8.7)	3	13.4	(3.2 - 56.1)

a) 年代, 性別で調整. b) 95% confidence interval.

準を満たした併用薬剤の組み合わせは DFX-CyA のみであった（調整 ROR：24.9, 95%CI：14.8-42.0）。

2. ケースコントロール研究によるシグナル検出された併用薬剤の評価

対象期間における DFX 使用症例数は 29 例で、男性 17 例、女性 12 例、年齢は 70.7 ± 12.0 （Mean $\pm$ SD）歳であった。そのうち急性腎不全発現症例は 7 例で、いずれも血清クレアチニン値の上昇によるものであった。また、7 例中 6 例は DFX の投与中止となり、1 例が用量減量となっていた。

また結果 1. 併用薬剤による急性腎不全リスクのシグナル検出より、以降における併用薬剤の調査は CyA, ロキソプロフェンナトリウム, ジク

ロフェナクナトリウム, アムホテリシン B および抗胸腺 G とした。表 4 には急性腎不全群および非急性腎不全群における各調査項目の内訳を示した。両群間に差が認められた項目は併用薬剤の CyA（オッズ比 16.00, 95% CI：1.58-162.10）のみであり、急性腎不全発現症例 7 例中 6 例に使用されていた。ほかの項目については両群間に統計学的差は認められなかった。 $P < 0.1$ となった項目は 1 項目のみであったため、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。また、DFX と CyA を併用していた 12 症例の詳細を示した（表 5）。12 症例中 10 症例が再生不良性貧血であり、急性腎不全発症群の CyA トラフ濃度は $88.0 \sim 354.0$ ng/mL、非発症群では $150.6 \sim 418.4$ ng/mL であった。

表 4 デフェラシロクス投与患者における患者背景

項目	急性腎不全群 n = 7	非急性腎不全群 n = 22	P 値
性別（男性）	5	12	0.665 ^{b)}
年齢 ^{a)} （歳）	71.1 ± 6.0	70.6 ± 13.5	0.911 ^{c)}
65 歳以上	6	15	0.635 ^{b)}
デフェラシロクス投与量 ^{a)} （mg/kg）	6.5 ± 2.4	7.2 ± 3.3	0.628 ^{c)}
5 mg/kg 未満	2	7	—
5～10 mg/kg 未満	5	11	—
10～20 mg/kg 未満	0	4	—
血清フェリチン値 ^{a)} （ μ g/dL）	1694.0 ± 904.8	1692.7 ± 682.4	0.404 ^{c)}
総赤血球輸血単位数 ^{a)} （単位）	34.3 ± 18.2	42.5 ± 39.84	0.607 ^{c)}
血清クレアチニン値 ^{a)} （mg/dL）	0.93 ± 0.34	0.83 ± 0.52	0.682 ^{d)}
AST ^{a)} （IU/L）	19.1 ± 9.1	27.4 ± 16.2	0.665 ^{d)}
ALT ^{a)} （IU/L）	28.0 ± 13.5	27.5 ± 21.4	1.000 ^{d)}
骨髄異形成症候群			
低リスク	2	9	0.677 ^{e)}
高リスク	1	3	1.000 ^{e)}
目的疾患			
再生不良性貧血			
軽症から中等症	0	2	—
重症から最重症	4	5	0.158 ^{e)}
糖尿病	2	3	0.569 ^{e)}
HbA1c 7.0 以上	1	1	0.431 ^{e)}
HbA1c 測定なし	1	2	—
慢性腎不全	0	1	—
心不全	0	2	—
肝不全	0	1	—
基礎疾患			
低蛋白血症	2	3	0.569 ^{e)}
血清蛋白質 4.0～5.0 g/dL	1	1	0.431 ^{e)}
血清蛋白質 5.0～6.0 g/dL	1	2	1.000 ^{e)}
動脈の疾患	0	2	—
併用薬剤			
シクロスポリン	6	6	0.011 ^{b)}
ロキソプロフェンナトリウム	1	1	0.431 ^{e)}
抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン	1	1	0.431 ^{e)}
アムホテリシン B	1	1	0.431 ^{e)}
ジクロフェナクナトリウム	0	0	—

a) Mean $\pm$ SD, b) χ^2 検定, c) Student's *t*-test, d) Mann-Whitney *U*-test, e) Fisher's exact test. AST：アスパラギン酸アミノ基転移酵素, ALT：アラニンアミノ基転移酵素。

表5 デフェラシロクスとシクロスポリン併用 12 症例の詳細

症例 No.	性別	年齢 (歳)	疾患	DFX 開始時 SCr (mg/dL)	DFX 投与量 (mg/kg)	急性腎不全発症 までの期間 (日)	CyA 開始量 (mg/d)	CyA 投与量 ^{a)} (mg/d)	CyA トラフ濃度 ^{a)} (ng/mL)
1	男性	66	AA	1.46	9.5	71	100	200	245.0
2	女性	80	AA	0.62	8.3	非発症	250	200	370.4
3	女性	79	AA	1.02	9.4	非発症	200	250	168.0
4	女性	68	MDS	0.62	9.5	21	150	150	88.0
5	女性	69	AA	0.85	9.7	253	300	250	354.0
6	男性	81	AA	0.68	7.7	75	250	200	204.0
7	男性	75	MDS	1.26	5.9	62	300	175	192.5
8	男性	75	AA	1.05	5.1	33	250	150	242.0
9	男性	82	AA	1.18	4.0	非発症	250	150	150.6
10	女性	61	AA	0.69	6.8	非発症	200	225	418.4
11	女性	70	AA	0.81	9.9	非発症	50	未測定	未測定
12	女性	65	AA	0.55	5.8	非発症	250	200	164.0

DFX：デフェラシロクス，CyA：シクロスポリン，SCr：血清クレアチニン，MDS：骨髄異形成症候群，AA：再生不良性貧血．a) 急性腎不全発症症例は発症時の値，非発症症例は調査期間の最大値を示した．

考 察

日々の病棟薬剤業務のなかで，薬物療法の質的向上を目的としてクリニカルクエスションを見つけていくことは臨床薬剤師の役割である．さらにその問題解決していくためリサーチクエスションに展開し，臨床研究を実施し，臨床現場に還元できるエビデンスを構築することは極めて意義深い．本研究において DFX 内服患者における併用薬剤と急性腎不全の関連性が疑われる症例を経験したが，文献的情報からだけでは明確な結論を得ることができなかった．薬剤による有害事象の因果関係を判断する基準として国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Science: CIOMS）VI ワーキンググループは，Hill の基準をより実用的にした因果関係の判断材料を提案している．¹¹⁾

本研究は個別症例に基づくクリニカルクエスションを基に，症例集積の検討として有害事象自発報告データベースである JADER を用いて DFX と併用薬剤による急性腎不全リスクのシグナル検出を行った．

有害事象のシグナル検出手法としては幾つかの方法が存在するが，今回我々はすでに薬剤併用リスク検出について報告のある PRR および ROR による検討を行った．本研究の結果から，DFX との薬剤相互作用における急性腎不全発症に関して，両検討方法においてシグナル検出された

DFX と CyA の併用はリスク上昇に影響することが強く示唆された（表 2，3）．また，ロキソプロフェンナトリウム，ジクロフェナクナトリウム，アムホテリシン B および抗胸腺 G は DFX との併用において PRR による検討のみでシグナル検出され（表 2），リスク上昇の可能性が示唆された．今回の検討では，抽出された薬剤において同様の適応症を有する薬剤に偏りが見られた．その理由としては DFX を使用する疾患は限られているためと考えられる．

JADER をはじめ，有害事象自発報告データベースには，過小報告や安全性情報，市場動向の影響を受けやすいといった報告バイアスがあること¹²⁾など幾つか問題もあり，結果の解釈には十分な注意が必要である．また，PRR および ROR を使用した併用リスクの算出手法は近年報告されているものであること，「第 2 期医薬安全性研究会 第 15 回定例会 2014 年 11 月 8 日医薬品副作用データベース JADER を用いた薬物相互作用解析 ―一般化線形モデルを用いたアプローチ―」（https://biostat.jp/archive_teireikai_2.php, 2016 年 9 月 26 日）においても，Thakrar BT らの報告¹³⁾で支持される相加作用モデル（additive model）にあたるとされていることから今回の検討はこれらの手法を用いた．しかしながら，有害事象自発報告データベースを用いた薬物相互作用の解析について確立した手法はなく，これらに関する妥当性，有用性については十分な検討が必要とされている．そのため併

用リスクのない薬剤がシグナル検出された可能性は否定できず、結果の解釈には注意が必要と考えられる。世界保健機関（World Health Organization: WHO）は、シグナルとは「それまで知られなかったか、もしくは不完全にしか立証されていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する、さらに検討が必要な情報」と定義している。¹⁴⁾ また、CIOMS は、有害事象自発報告データベースの統計的解析は慎重かつ適切な臨床的判断に代わるものではないと示し、その限界に留意したうえで、自発報告システムに基づく有害事象の評価の必要性や重要性について明示している。¹⁵⁾ すなわち、有害事象自発報告データベースを用いたシグナル検出はリスク仮説の段階であり、それらをさらなる検討により評価する必要がある。そこで、我々はさらにケースコントロール研究を行った。

その結果、我々の研究によって DFX と CyA の併用により急性腎不全のリスク上昇を示唆することが明らかとなった（表 4）。このことは、治療上 CyA の内服が必要な患者にとって、DFX の開始や増量を検討するにあたって重要な情報であることを示唆する。DFX と CyA の併用による急性腎不全のリスク上昇に関して、学会報告はあるものの、いずれも比較対象が設定されていない症例集積研究の段階であり、本研究はケースコントロール研究として比較対象を設定し検証した点がこれまでの研究と大きく異なる。また、その他薬剤については、今のところ症例報告も行われてはいない。そのため、本研究によって新たな情報の構築につながったといえる。

DFX と CyA の併用については、DFX の弱い CYP3A4 誘導作用により、CyA の代謝が促進され作用が減弱するおそれがあるとされているが、併用による急性腎不全の可能性に関しての記載はない。（エクジェイド® 懸濁用錠医薬品インタビューフォーム、ノバルティスファーマ株式会社、1998 年 9 月作成、2016 年 7 月改訂）DFX の急性腎不全が起こる正確な機序は現状明らかになってはいないが、ミトコンドリアの機能抑制と ATP の枯渇による尿細管上皮細胞に対する直接的な細胞毒性、鉄の急速な枯渇による腎血流の減少、尿細管細胞内でフリーの鉄が生じることによる急性

腎不全の誘発などの仮説が幾つかの文献で述べられている。^{16, 17)} 一方で、カルシニューリン阻害薬である CyA は輸入細動脈等の腎血管収縮により血流量の低下を引き起こすといわれている。¹⁸⁾ これにはプロスタグランジン（E₂ や I₂）産生低下、エンドセリン産生亢進や一酸化窒素合成能低下などがかわるとされる。^{19, 20)} さらに、血管内皮細胞障害（血栓性微小血管障害）、尿細管機能障害や尿細管間質線維化、その他活性酸素のようなフリーラジカルや細胞内カルシウム濃度などの因子が関与し、使用直後のみならず長期使用によって起こりうるともいわれている。^{21, 22)} また、代謝機構において DFX はグルクロン酸抱合体および DFX 自身の胆汁排泄に multidrug resistance-associated protein 2（MRP2）を介する能動輸送が関与することが示唆されている（<http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800018/index.html>, 2016 年 2 月 26 日）。一方で CyA は MRP2 で輸送はされないものの、MRP2 阻害作用が認められている。²³⁾ このことから、CyA の併用下において DFX の排泄遅延を招くことで、急性腎不全の相乗的なリスク上昇の可能性が推察されるが、明確な機序は不明である。また、DFX は通常用量である 20 mg/kg より低用量であっても急性腎不全が発現しており（表 4）、さらに DFX と CyA を併用していた 12 症例において、急性腎不全の発現症例は非発現症例に比較して CyA のトラフ濃度が著しく高い傾向は認められなかった（表 5）。よって DFX と CyA を併用する際はそれらの投与量・トラフ濃度にかかわらず急性腎不全発現に注意が必要と考えられた。

DFX の使用症例数は多くない背景から今回はケースコントロール研究によるリスク要因の解析を行った。今回の研究は単施設の後方視的な検討であり、症例数が少数であることから併用薬剤の検討が十分でない可能性が考えられる。特に、ジクロフェナクナトリウムに関しては PRR においてシグナルが検出されたものの、今回の対象症例において該当はなく、本研究では検討ができなかった。今後はさらに症例を集めるために、多施設またはより長期間の観察を行い、クレアチニンクリアランスや糸球体濾過量（GFR）の評価などより詳細な検討が必要と考えられた。

国内外において優先審査品目として製造販売承認された DFX は、十分な医薬品情報が集積された医薬品とはいえない。本研究結果は DFX と CyA の併用が急性腎不全リスクの上昇に関連するより高いエビデンスレベルの構築につながった。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, Nakao S, Nakahata T, Harada M, Murate T, Ozawa K, and Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes, Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality, *Eur J Haematol*, 2007, **78**, 487-494.
- 2) 須々田寛, 高橋行雄, 重篤な薬疹を引き起こす薬剤相互作用の探索, *薬剤疫学*, 2014, **19**, 39-49.
- 3) 野口義紘, 江崎宏樹, 浅野陽子, 横井貴文, 白井一将, 加藤未紗, 斎藤康介, 館 知也, 寺町ひとみ, 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたアンジオテンシン受容体拮抗薬, サイアザイド系利尿薬併用療法において利尿薬が血中カリウム値, 血中ナトリウム値へ与える影響の解析, *医療薬学*, 2015, **41**, 488-496.
- 4) 畑 武生, 濱田 武, 鈴木 薫, 西原雅美, 勝間田敬弘, 国内の医薬品副作用データベース (JADER) を用いたデータマイニングによる抗精神病薬が関連した体重増加の性差および年齢差の解析, *日本病院薬剤師会雑誌*, **51**, 411-415.
- 5) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC, A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting system for adverse drug reactions, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, **11**, 3-10.
- 6) Li H, Deng J, Yue Z, Zhang Y, Sun H, Detecting drug-herbal interaction using a spontaneous reporting system database: an example with benzylpenicillin and qingkailing injection, *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, **71**, 1139-1145.
- 7) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, *Kidney International Supplements*, 2012, **2**, 19-36.
- 8) Leblanc M, Kellum JA, Ginbney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R, Risk factors for acute renal failure : inherent and modifiable risks, *Curr Opin Crit Care*, 2005, **11**, 533-536.
- 9) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J, International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes, *Blood*, 1997, **89**, 2079-2088.
- 10) 中尾真二, 浦部晶夫, 別所正美, 大屋敷一馬, 大橋春彦, 小島勢二, 月本一郎, 寺村正尚, 小峰光博, 再生不良性貧血診療の参照ガイド, *臨床血液*, 2006, **47**, 27-46.
- 11) Council for International Organizations of Medical Sciences Working Group VI, "Management of Safety Information from Clinical Trials -Report of CIOMS Working Group VI", Geneva, 2005, pp 275-277.
- 12) Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F, Drug induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, **18**, 512-518.
- 13) Thakrar BT, Grundschober SB, Doessegger L, Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports database, *Br J Clin Pharmacol*, 2007, **64**, 489-495.
- 14) Edwards IR, Lindquist M, Wiholm B-E, Napke E, Quality criteria for early signals of possible adverse drug reaction, *Lancet*, 1990, **336**, 156-158.
- 15) くすりの適正使用協議会監訳, ファーマコビジランスにおけるシグナル検出の実践, レーダー出版センター, 東京, 2011, pp1-10.
- 16) Bhandari S, Galanello R, Renal aspects of thalassaemia a changing paradigm, *Eur J Haematol*, 2012, **89**, 187-197.
- 17) Sánchez-González PD, López-Hernández FJ, Morales AI, Macías-Núñez JF, López-Novoa JM, Effects of deferiasirox on renal function and renal epithelial cell death, *Toxicol Lett*, 2011, **203**, 154-161.
- 18) 玄番宗一, 薬物による腎機能障害の病態と発生機序, *日本薬理雑誌*, 2006, **127**, 433-440.
- 19) Benigni A, Morigi M, Perico N, Zoja C, Amuchastegui CS, Piccinelli A, Donadelli R, Remuzzi G, The acute effect of FK506 and cyclosporine on endothelial cell function and renal vascular resistance, *Transplanta-*

- tion, 1992, **54**, 775-780.
- 20) Moutabarrik A, Ishibashi M, Fukunaga M, Kameoka H, Kawaguchi N, Takano Y, Kokado Y, Sonoda T, Onishi S, Takahara S, Okuyama A, FK506-induced kidney tubular cell injury, *Transplantation*, 1992, **54**, 1041-1047.
- 21) Walker RJ, Lazzaro VA, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ, Evidence that alterations in renal metabolism and lipid peroxidation may contribute to cyclosporine nephrotoxicity, *Transplantation*, 1990, **50**, 487-492.
- 22) Gordjani N, Epting T, Fischer-Riepe P, Greger RF, Brandis M, Leipziger J, Nitschke R, Cyclosporin-A-induced effects on the free Ca^{2+} concentration in LLC-PK1-cells and their mechanisms, *Pflügers Arch*, 2000, **439**, 627-633.
- 23) Bohme M, Jedlitschky G, Leier I, Buchler M, Keppler D, ATP-dependent export pumps and their inhibition by cyclosporins, *Adv Enzyme Regul*, 1994, **34**, 371-380.