

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	医療ビッグデータ組み合わせ解析に基づく 糖尿病薬の心毒性の評価
キーワード	① 医療ビッグデータ、② 基礎研究、③ 薬害（薬剤の有害事象）

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ワタナベ アヤコ 渡邊 亜矢子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	昭和大学薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	昭和大学薬学部 助教
プロフィール	2005年 昭和大学病院薬剤部に薬剤師として入職。2014年より昭和大学江東豊洲病院薬剤部に異動、現在に至る。 2010年より日本初の薬学臨床系講座として開講した昭和大学薬学部 病院薬剤学講座 助教となり、医療現場の臨床薬剤師でありつつ大学の教員という側面も持ち、臨床業務と基礎・臨床研究との融合を目指している。

1. 研究の概要

本研究ではリアルワールドデータを用い、心臓毒性の中でも最も重篤な心不全に着目し、糖尿病患者を対象として評価を行った。その結果、糖尿病治療薬の中でも最も使用頻度の高い薬剤カテゴリーの一つであるジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬（DPP-4i）の投与開始から1年以内に心不全を発症する患者は、全体の1.9%であることを明らかにした。本研究成果は、国際誌である、Biol Pharm Bullに掲載予定である。

2. 研究の動機、目的

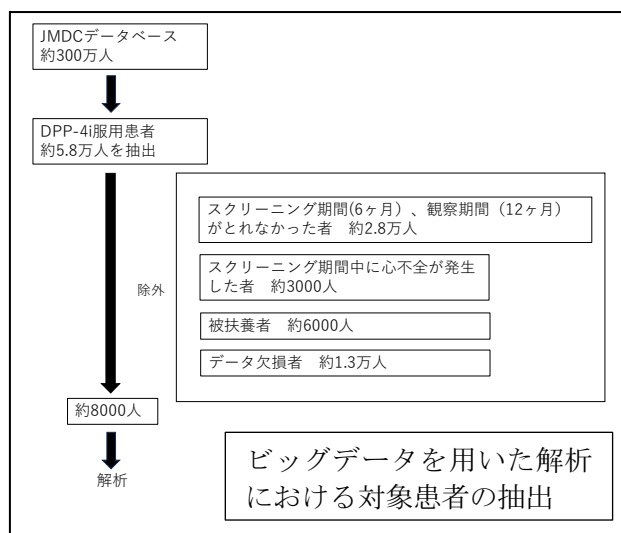
医薬品は、本来、疾患の治療のために使用されるものである。治療を目的とする薬剤が心疾患など生命を脅かすリスクになることは避ける必要がある。医薬品開発時には、人を対象に有効であるか、安全であるかの臨床試験が行われ、重篤な毒性が多く認められる場合には開発が中止となる。しかしながら、開発時の臨床試験においては患者背景、投与条件の設定など臨床使用とは異なる条件、不十分な点が多く、当該医薬品が実臨床で使用されるようになってから、想定よりも重篤な副作用、相互作用等が見つかることも少なくない。実際の臨床使用で明らかになった毒性等の情報のフィードバックにより、新たな調査・研究の促進、添付文書の改訂等、薬物療法の適正化へ貢献し、医薬品がより安全性高く、より有効性が高い状況で使用できるようになることを目指す必要がある。

申請者はこれまで、実臨床における「育薬」に着目し、医薬品の適正使用を目指した毒性プロファイルを臨床的、疫学的に明らかにすることに挑戦してきた。具体的には、医療ビッグデータを用い、制酸薬のキードラッグであるプロトンポンプ阻害剤の心毒性のリスク因子を抽出している（Watanabe A et al. Biol Pharm Bull. 2022;45(9):1373-1377）。これは、従来、安全性が高く使いやすい薬剤として考えられ、臨床で処方頻度の高い薬剤であるうちのひとつであるプロトンポンプ阻害剤に、近年、心疾患など生命を脅かす重大な有害事象が報告されてきていることに危機感を感じこの研究に着手した。臨床家が臨床の中で見出した懸念を、データサイエンスの技術で定量的にそのリスクを明らかにしたものである。

本申請課題においては、この手法を用い、さらなる心毒性の可能性のある薬剤について評価を行うことが必要と考え、実施に至った。

3. 研究の結果

JMDC（Japan Medical Data Centre）の社会保険レセプトデータを用い、約8,000名のDPP-4iが処方開始となった患者を対象に、DPP-4i投与開始後12ヶ月以内の心不全発生率および、心不全発生に関わる予測因子について検討を行った。その結果、新規心不全の発症率が約1.9%であること、また心不全の発症の要因として、加齢、循環器系の疾患の既往であることを明らかにした。



4. 研究者としてのこれからの展望

糖尿病の薬物治療は、新規薬剤の登場により近年大きく変化し、標準治療の変遷が著しい。新規薬剤のひとつであるDPP-4iでの今回の検討の結果をふまえ、今後、糖尿病薬を開始した患者を一定期間追跡し、従来と近年の治療内容の変化による心毒性の発生の比較の研究を予定している。

私は、大学病院に勤務する薬剤師です。毎日の業務は、薬をつくる調剤、患者の服用薬の把握や鑑別、副作用や相互作用の発見、対策などの検討、患者への服薬指導などの病院薬剤師の仕事です。それと同時に、大学の教員でもあり、研究者でもあります。

日々の臨床業務のなかでは、複数の同種同効薬のなかでなぜこの薬を使うのだろうか？同じ薬を服用している人のなかで、副作用が出る人と出ない人の違いは何だろうか？などのたくさんの疑問が生じます。また、薬剤による、ときには致死的な重篤な有害事象や、一方で、医療者からすると軽微な副作用と思っていたことが、当事者である患者にとっては大きく生活の質を損なっていたというような事例の経験など、解明したい、何とかしたい、と思うことが多く発生します。これらの臨床経験から得た問題点、気づきを疫学的に、また基礎研究へつなげメカニズムを解明することで「育薬」し、本質的な解決を目指していきたいです。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびは、ご支援をいただきありがとうございました。本研究に注目していただき女性研究者奨励金というこのご支援を頂いたことで、大変自信ができました。

今後も臨床薬剤師であり研究者であり続けたいと思います。「データサイエンティストファーマシスト」として、臨床の薬剤師による疫学研究により薬剤のリスクを見出し、基礎研究へつなぐことで、病態を解明することをライフワークとしていきたいと考えています。