

有意な因子として投与日数が同定された。この理由は明らかではないが、HIT は免疫学的機序を介して引き起こされることから、連続したヘパリンへの暴露が HIT の発現に寄与している可能性も考えられる。なお、本研究は一病院での調査であり症例数等の限界が存在することから、さらに大規模なデータを用いた解析による検証が必要である。

(2) 行政施策の効果確認

①のオセルタミビルの 10 代への原則処方制限の事例について、行政措置後のオセルタミビル処方割合は 20 歳以上には影響を与えず、措置の対象である 10 代患者に対して有効であったことが示された。②の CPG と OPZ との併用注意の事例について、CPG 処方患者において行政措置後の OPZ 併用割合については有意な影響はなかったものの、OPZ の代替となる LPZ 又は RPZ 併用処方については、措置後に増加している傾向が明らかとなった。以上の結果は、医療情報データベースを利用した行政措置の定量的評価の実行性を支持するものであり、この手法は安全対策措置の迅速な評価を可能とするものと期待される。

E. 結論

本年度の研究成果として、PPV が高く有用性の期待できる HIT 検出アルゴリズムの構築を行った。また、医療情報データベースを用いた行政施策の効果確認を目的とした薬剤

疫学的な評価方法を検討し、具体的事例をもとにその実効性を示した。

日本版センチネル・プロジェクトによる大規模データベースの活用を見据えて、次年度は他の代表的副作用についての検出アルゴリズムの構築を進めるとともに、行政施策の効果の確認についてはデータ規模を拡大しての検討を予定している。

参考文献

- 1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)
- 2) Prechel M, Walenga JM. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(5): 483-96
- 3) Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2003; 2(2): 148-57

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 須藤チエ、前川京子、瀬川勝智、花谷忠昭、佐井君江、斎藤嘉朗：医薬品副作用症例報告からみる薬物性肝障害の最近の動向、国立医薬品食品衛生研究所報告、130: 66-70 (2012).

2. 学会発表

- 1) 花谷忠昭、佐井君江、堀雄史、川上純一、木村通男、斎藤嘉朗「医療情報データベー

スを用いた医療現場における行政施策の 反映の確認」第2回レギュラトリーサイエ ンス学会学術大会（2012年9月、東京）	なし
2) 花谷忠昭、佐井君江、頭金正博、瀬川勝智、 木村通男、堀雄史、川上純一、斎藤嘉朗「医 療情報データベースを用いたヘパリン起 因性血小板減少（HIT）検出アルゴリズム の構築」第18回日本薬剤疫学会学術総会 （2012年11月、東京）	2. 実用新案登録 なし 3. その他 特になし
H. 知的財産権の出願・登録情報	謝辞
1. 特許出願	本研究を進めるにあたり、HITの医学的判 定にご協力いただきました浜松医科大学医学 部附属病院 柳生友浩医師に感謝いたします。

図1. HIT 検出アルゴリズムのダイアグラム

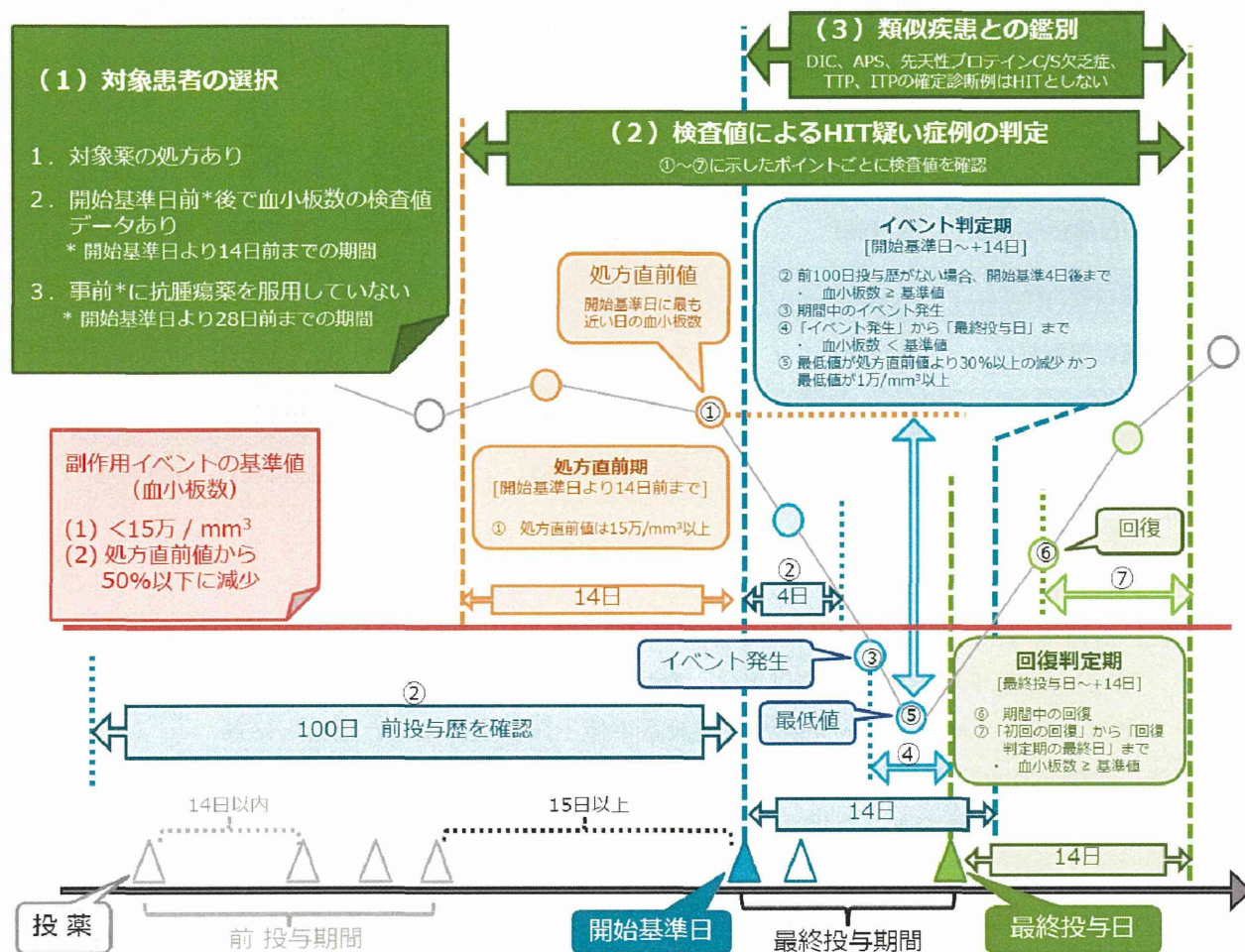


表 1. HIT 確定症例と HIT 未確認症例の患者背景

	単位	HIT確定症例	HIT未確認症例	p値
症 例 数	人	41	2,834	
年齢 65歳以上	人 (%)	26 (63.4%)	1,539 (54.3%)	0.2449
女性	人 (%)	14 (34.2%)	1,190 (42.0%)	0.3121
100日前投与あり	人 (%)	6 (14.6%)	437 (15.4%)	0.8900
投与日数 [#] 4日以上	人 (%)	34 (82.9%)	1,320 (46.6%)	<.0001
肝機能障害あり	人 (%)	4 (9.8%)	599 (21.1%)	0.0756
腎機能障害あり	人 (%)	14 (34.2%)	1,011 (35.7%)	0.8393
手術あり	人 (%)	15 (36.6%)	918 (32.4%)	0.5691

(注) 検定法はカイ二乗検定

(注) 肝機能障害とは開始基準日より前の ALT、AST 又は総ビリルビンの直近の検査値のいずれかが施設基準値上限の 2 倍以上に、腎機能障害とは開始基準日より前のクレアチニン又は BUN の直近の検査値のいずれかが施設基準値上限以上になった場合と定義

(注) 手術ありとは開始基準日の 3 日前から最終投与日の前日までに手術（医科点数表で手術を示す K）の記録のあった場合と定義

表 2. 多変量解析による HIT 発症に対するリスク因子の評価（n=2,875）

リスク因子	ref.	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢（65歳以上）	0-64歳	1.38	0.70 – 2.70	0.3565
性別（女性）	男性	0.83	0.43 – 1.61	0.5830
100日前投与 あり	なし	1.00	0.41 – 2.42	0.9985
投与日数 4日以上	1-3日	5.38	2.35 – 12.32	<.0001
肝機能障害 あり	なし	0.44	0.16 – 1.26	0.1253
腎機能障害 あり	なし	0.82	0.42 – 1.63	1.63
手術 あり	なし	0.95	0.49 – 1.82	0.8662

図 2. ノイラミニダーゼ阻害薬による治療を受けたインフルエンザ患者におけるオセルタミビル処方割合についてのシーズン（4 月から翌年 3 月末）ごとの時系列プロット

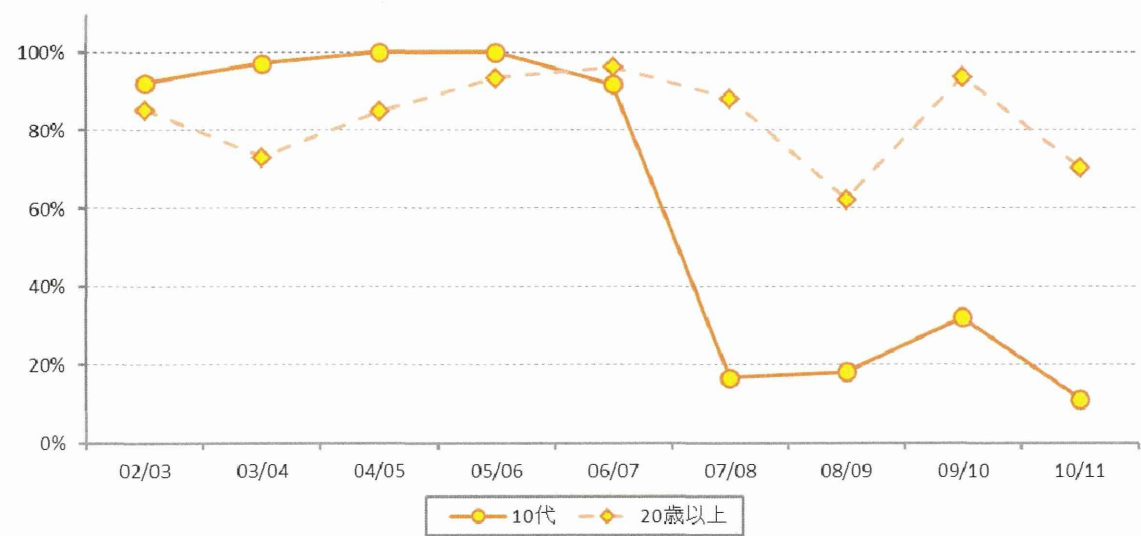
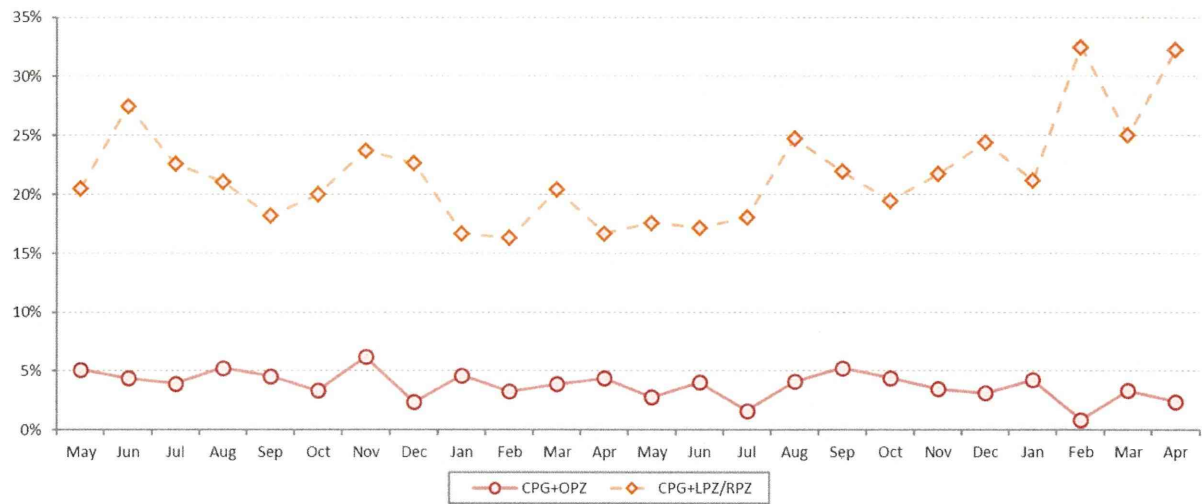


表 3. 年齢群ごとのオセルタミビル処方割合に対する ITS 回帰分析の結果

年齢群	パラメーター	係数	標準誤差	t 統計量	95%信頼区間	p値
10代	Baseline trend β_1	0.21	2.46	0.08	-6.13 to 6.54	0.937
	Level change after action β_2	-76.38	11.30	-6.76	-105.41 to -47.34	0.001
	Trend change after action β_3	-0.49	4.27	-0.11	-11.46 to 10.49	0.914
20歳以上	Baseline trend β_1	4.22	3.93	1.07	-5.89 to 14.33	0.333
	Level change after action β_2	-10.85	18.02	-0.60	-57.17 to 35.48	0.573
	Trend change after action β_3	-6.43	6.81	-0.94	-23.94 to 11.08	0.388

図 3. クロピドグレル（CPG）処方患者におけるオメプラゾール（OPZ）又は他の PPI（ランソプラゾール(LPZ) 又はラベプラゾール（RPZ））併用割合についての月ごとの時系列プロット



(注) 同日に処方された場合を併用と定義

表 4. CPG 処方患者における OPZ 又は他の PPI との併用割合に対する ITS 回帰分析の結果

投与群	パラメーター	係数	標準誤差	t 統計量	95%信頼区間	p値
CPG+OPZ	Baseline trend β_1	-0.08	0.10	-0.88	-0.29 to 0.12	0.390
	Level change after action β_2	0.01	0.95	0.01	-1.96 to 1.98	0.989
	Trend change after action β_3	0.006	0.14	0.04	-0.28 to 0.29	0.966
CPG+LPZ/RPZ	Baseline trend β_1	-0.54	0.32	-1.70	-1.21 to 0.12	0.105
	Level change after action β_2	-1.71	3.13	-0.55	-8.24 to 4.82	0.591
	Trend change after action β_3	1.56	0.45	3.45	0.61 to 2.50	0.003

医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

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：浜松医科大学附属病院の医療情報データベースを用いて医薬品による副作用（無顆粒球症）の検索式を確立することを目的とした。**研究方法**：浜松医科大学附属病院の医療情報データベース（D*D）を用いて、1996年1月～2012年2月に受診した患者うち、サラゾスルファピリジン、メサラジン（注腸）、メサラジン（注腸除く）、チクロピジン、チアマゾール、クロピドグレル、プロピルチオウラシルを服用した全ての患者を調査対象とし、無顆粒球症の検索式を探索的に検討すると共に、検索式を実行するためのリレーショナルソフトウェア(SAS および C 言語)のプログラムを作成した。**結果**：検索式には末梢血中の分葉核好中球数を主要評価項目として、薬剤投与後の分葉核好中球数の減少、休薬後の回復、類似疾患との識別等の条件を組み入れた。その結果、2,673 件の処方のうち、12 件（患者数としては 10 人）を副作用としての無顆粒球症の疑い症例として検出した。**考察**：検出された疑い症例は、検索式の作成段階で予測されたパターンと類似していたことから、疑い症例と判断してよいと思われる。しかし、今回の検索式は被疑薬を併用している場合を考慮に入れていない点で頻度を正確に算出するに至っていない。また、顆粒球数が休薬後に急激に増加している等の現象に対しては、さらなる検討が必要である。

研究協力者氏名 所属施設名及び職名
渡邊 崇 小川 喜寛 脇田 真実子
名古屋市立大学薬学部 学生

A. 研究目的

開発段階では発症を予測できないような医薬品による副作用の発生状態を把握するには、現状では市販後の自発報告を集計する方法が最も有効である。しかし、この方法では発症した患者のみの情報しか得られず、使用患者数に対する発生頻度等の重要な情報が得られない。従って、副作用の発生頻度を他剤と比較することや、当該医薬品を使用していない場合の有害事象の

発生頻度と比較することができず、正確な副作用のリスク評価が行えないばかりか、行政上の確な安全対策措置を行う上で、大きな障害となっている。一方、我が国における病院情報システムの普及率は年々増加しており、全国規模での調査によると、600 床以上の病院を対象とした場合は、平成 17 年度で 4 分の 1 以上ののぼり、大規模病院での入院・外来患者数を考慮するとかなりの症例数を集めることが期待できる。そこで、病院情報システムを用いて、医薬品の使用状況と副作用の発生状態についての汎

用性のある調査システムが構築できれば、全国を対象とした副作用調査が、比較的簡便で迅速に実施できる可能性がある。このような考えに基づき、「電子化された医療情報データベース (DB) の活用による医薬品等の安全・安心に関する提言 (日本のセンチネル・プロジェクト)」が平成 22 年 8 月に示された。

本研究においては、日本のセンチネル・プロジェクトの中核病院の一つである浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベースを用いて医薬品による副作用 (無顆粒球症) の検索式を確立することを目的とした。

B. 研究方法

【調査対象者】

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベース (D*D) に格納されている患者情報を用いて、1996 年 1 月から 2012 年 12 月までに受診した患者のうち 表 1 に示す医薬品を服用した全ての患者を調査対象とした。

【調査方法】

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベース (D*D) より、当該薬の処方記録ファイル、検査値 (分葉核好中球数、赤血球数、血小板値) ファイル、診断名ファイルを薬剤毎に抽出した。薬剤毎に名寄せを行い、図 1 の検索式 (アルゴリズム) に示す条件を SAS プログラミングを用いて実行した。

(倫理面への配慮)

当研究は疫学倫理指針を遵守し、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会より、研究の実施を許可され実施した。

C. 研究結果

1. 調査対象医薬品の選定

医薬品の副作用としての無顆粒球症の典型的な症例は、文字通り他に原因がなく、顆粒球数が、ほぼ 0 あるいは $500/\mu\text{L}$ 以下で、基本的赤血球数および血小板数の減少はない。また、被疑薬の投与中止により顆粒球数の回復がみられる点も特徴である。無顆粒球症の原因となり得る医薬品はきわめて多数にのぼるが、抗甲状腺薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジンなど頻度が高い。そこで、昨年度に調査した浜松医科大学での処方件数の調査結果から、無顆粒球症の起因薬となる頻度が比較的高く、また浜松医科大学で平成22年の1年間に処方実績のある薬剤を調査対象医薬品とした (表 1)。

2. 無顆粒球症検出式の設定 (図 1)

調査対象症例は、表 1 に示す調査対象医薬品の投与を1996年から7年間に受けた全ての患者のうち、無顆粒球症の検出に最低限必要となる、分葉核好中球数、赤血球数、血小板数の臨床検査を受けた患者とした (無顆粒球症検出式の条件 1, 4, 5)。

無顆粒球症の特徴としては、血液検査で白血球減少症を認め、特に白血球分画で顆粒球 (桿状核好中球 + 分葉核好中球 + 好中球 + 好塩基球) が著減している。典型例では顆粒球絶対数はほぼ 0 であるが、定義上は顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下も無顆粒球症としている。一方、赤血球数および血小板数は通常正常値を示す。そこで、無顆粒球症検出式での基本的な検出方法として、これらの臨床検査値の値を用いた (無顆粒球症検出式の条件 2, 6)。ところで、抗がん剤は一般に血球減少症を引き起こす頻度が最も高い。一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆

細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画が立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤による血球減少は無顆粒球症とはしなかった（無顆粒球症検出式の条件3）。また、被疑薬の投薬を中止することによって分葉核好中球数が回復することも副作用の特定には重要であることから、無顆粒球症検出式の条件8を加えた。以上の条件を模式的に図2に示した。

表1に示す調査対症薬の処方を受けた患者を対象にして以上の検索式に従って抽出された患者数を図3および薬剤毎の患者数を表2に示す。その結果、最終的に薬剤による無顆粒球症の疑い症例は12件（10人）であると検索された。なお、そのうち1例（1人）は被疑薬の投与が継続され、顆粒球数も低いままであったが、それ以外の症例は被疑薬の投与が中止され、顆粒球数も回復していた。12件のうちの1例を図3に示す。

3. 無顆粒球症検出式の条件検討

条件6では、汎血球減少症等の無顆粒球症と識別すべき疾患を除外することを目的として組み入れた。そこで、この条件が目的の通りに機能しているか調べたところ、条件6で除外された9名の患者（赤血球および血小板のいずれも異常値を示す）のうち、7名が汎血球減少症等の無顆粒球症と識別すべき疾患として診断を受けていることがわかった。一方、赤血球および血小板のいずれも正常値を示した25名のうち、汎血球減少症等と診断されていたのは3名であった。

D. 考察

無顆粒球症は、一般に「顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下で、赤血球数および血小板数は通常正常値を示す」と定義されているため、臨床検査値から比較的容易に発症を判断することが可能である。しかし、医薬品投与との因果関係を明確に示すことは困難である。本研究では、投与と発症のタイミング（一般に投与後3ヶ月内に発症する）および、休薬によって顆粒球数が回復するという条件で医薬品投与と副作用発症の因果関係を推定した。また、無顆粒球症の類似の疾患との識別については、他の血液細胞の検査値の変動を指標にして判断をした。以上の考えに基づいた検索結果からは、最も発症頻度の高いチクロビジンとチアマゾールでは約0.5%の頻度であった。なお、プロピルチオウラシル服用患者で発症の疑い症例とされた2名はチアマゾールも服用していたことから、いずれが原因薬となっているのかは判断できなかった。被疑薬を複数服用している患者については、検出方法をさらに検討する必要がある。

ところで、9名の副作用発症の疑い症例での実際の検査値の変動を見ると、多くの場合で顆粒球数が $500/\mu\text{L}$ 以下になった直後に急激に回復している例が多かった（図3）。これは、原因薬の休薬とともに、無顆粒球症の治療としてG-CSF等の投与が行われた可能性がある。今回の抽出データからはG-CSF投与情報は不明であるが、今後はG-CSF投与情報も収集する必要がある。

また、今回はデータの大規模化を視野に入れて、リレーショナルソフトウェアのプログラミングによって、検索式を実行した。プログラミングのバリデーションには困難な点があるが、ダミーデータ等を用いてプログラミングの検証を行う必要がある。

E. 結論

医薬品による副作用としての無顆粒球症を臨床検査値データから検出する検索式を作成した。典型的な症例は本検索式で検出可能であったが、複数の被疑薬の併用時での検索等についてはさらなる検討を要する。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

該当無し

表 1 調査対象者

調査対象期間：1996 年 1 月 1 日～2012 年 2 月 29 日

調査対象患者：期間内に以下に示す 7 種類の薬剤を服用した全ての患者

サラゾスルファピリジン
メサラジン（注腸）
メサラジン（注腸除く）
チクロピジン
チアマゾール
クロピドグレル
プロピルチオウラシル



1. 初回投与後 3 ヶ月以内に分葉核好中球（Seg）の検査値がある。
 2. 初回投与後 3 ヶ月以内に分葉核好中球<500/ μ L の検査値がある。
- ※初回投与後、初めて<500/ μ L となった日を副作用発症日と呼ぶ。
3. 副作用発症前 3 ヶ月以内に抗がん剤の投与がない。
 4. 副作用発症当日に赤血球（RBC）、血小板（PLT）の検査値がある。
 5. 副作用発症後 1 ヶ月以内に分葉核好中球の検査値がある。
 6. 副作用発症当日の赤血球、血小板の検査値がどちらも正常な値。
（赤血球<200/ μ L、血小板<10 万/ μ L を異常値としている）
 7. 副作用発症後 1 ヶ月以内に対象薬の処方がない。
 8. 副作用発症後 1 ヶ月以内に回復（分葉核好中球 500/ μ L 以上）が見られ、それ以降、副作用発症後 1 ヶ月以内は 500/ μ L 以上を維持している。

図 1 無顆粒球症の検索式

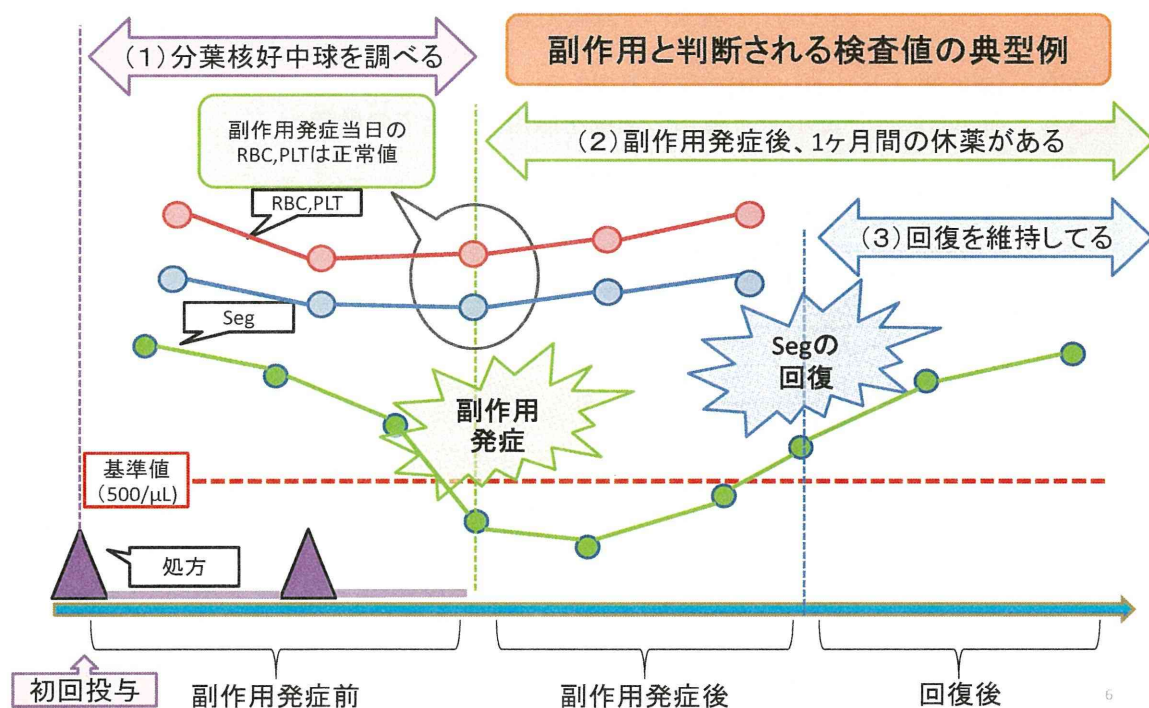
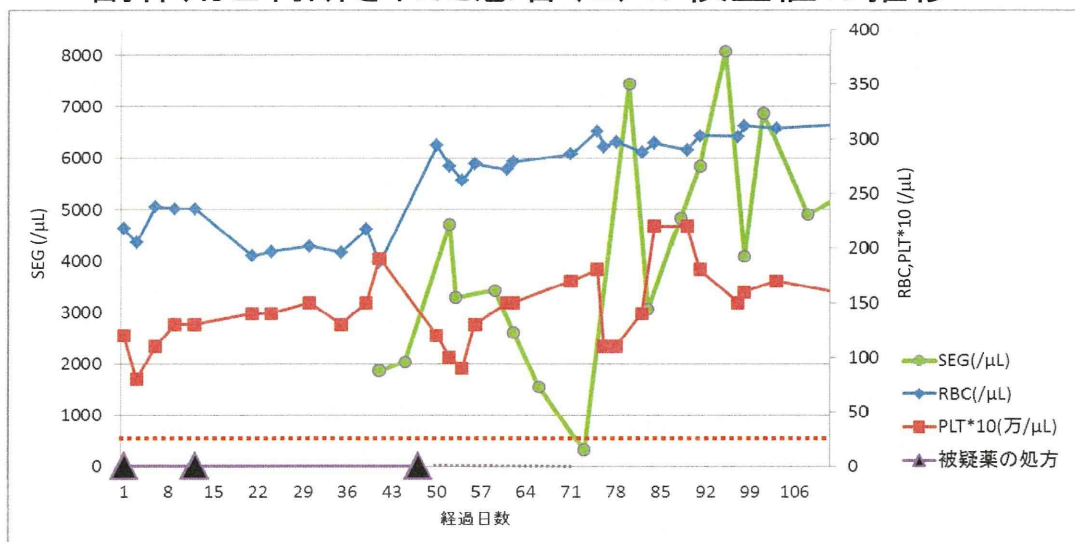


図2 無顆粒球症検索式の概念図

副作用と判断された患者(2)の検査値の推移



SEG: 分葉核好中球 RBC: 赤血球 PLT*10: 血小板の10倍値
 左縦軸はSEG、右縦軸はRBC, PLT*10の数値、横軸は初回投与を1日目とした経過日数を表す。
 73日目に副作用が発症している。その後、被疑薬の投与は無く、回復している。

12

図3 副作用と判断された患者の検査値の推移

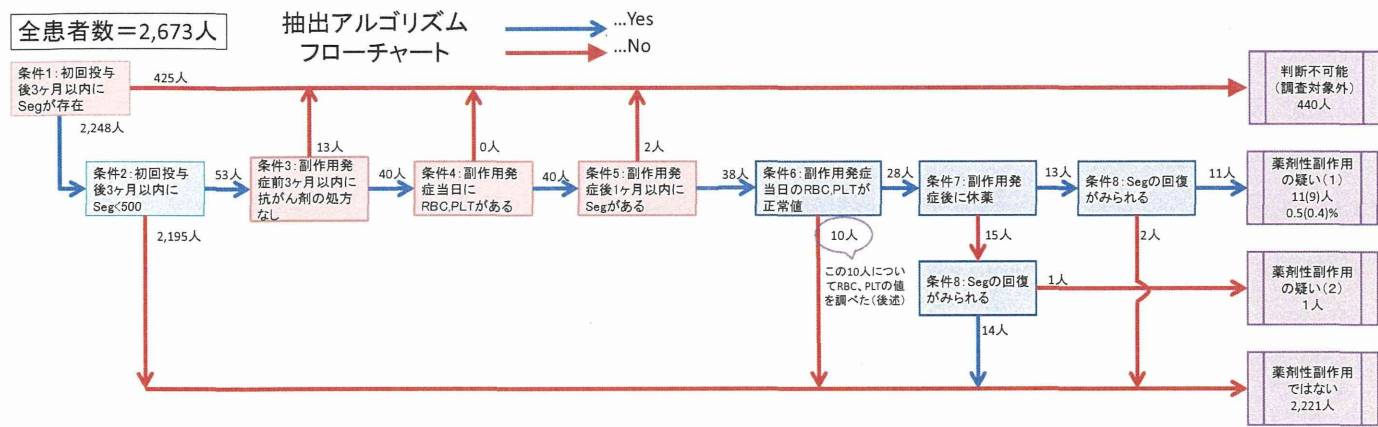


図 4 無顆粒球症の検索式のフローチャート

表 2 無顆粒球症の検索式での薬剤毎の抽出結果

被疑薬	全患者数	調査対象外	調査対象	薬剤性副作用の疑い(1)	薬剤性副作用の疑い(2)	薬剤性副作用ではない	回復が見られる
サラゾスルファピリジン	446	68	378	0	0	378	0
メサラジン(注腸)	23	2	21	0	0	21	0
メサラジン(注腸除く)	157	54	103	0	0	103	0
チクロピジン	1,167	186	981	6	1	974	6
チアマゾール	519	65	454	3	0	451	3
クロピドグレル	198	40	158	0	0	158	0
プロピルチオウラシル	163	25	138	2	0	136	2
計	2,673	440	2,233	11(9)	1	2,221	11

II. 分担研究報告書

第2部：医療情報データベースを用いた医薬品の 副作用検出の実施可能性に関する検討

医療データベースを使用した薬剤副作用の検出

～ニューキノロン抗菌薬による腱障害～

研究分担者 堀雄史 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長

研究要旨：ニューキノロン抗菌薬による腱障害はアメリカやオセアニアではよく知られており、添付文書などで注意喚起されている。しかし国内ではいくつかの症例報告がされているが発現頻度は明らかになっていない。本研究では病院が保有する医療データベースを用いてニューキノロン抗菌薬による腱障害の発現を探索し、検出された副作用症例の詳細を明らかにした。**研究方法：**浜松医科大学医学部附属病院の診療情報データベースを利用してニューキノロン抗菌薬による腱障害を検出し、内服セファロsporin系抗菌薬処方患者を対照としてリスクを比較した。**結果：**1996年4月から2009年12月にニューキノロン抗菌薬とセファロsporin系抗菌薬は17,147人および38,517人に処方されていた。ニューキノロン抗菌薬処方患者の腱障害発現頻度はセファロsporin系抗菌薬に比較して有意に高かった(ニューキノロン抗菌薬: 14cases, 0.082%, セファロsporin系抗菌薬: 5 cases, 0.013%, $p<0.001$)。14例の年齢範囲38-95歳、平均63歳であり、男性8例だった。投与量は承認投与量を超える例は無かった。3例が腱断裂、11例が腱炎および腱周囲炎だった。12例はニューキノロン抗菌薬の投与は2週間以内であり、11例は計算上の服用終了日から2週間以内に腱障害を発現した。**まとめ：**診療情報データベースを用いてニューキノロン抗菌薬による腱障害の副作用を検出し、症例を同定してその背景について検討することができた。この方法は低頻度で自発報告されない副作用を検出する方法として有用な一手段であると考えられる。

A. 研究目的

従来、市販後の薬剤の副作用を検出する方法としては市販直後の全例調査により質問票から副作用発現を検討する方法の他、自発報告の集積により薬剤と副作用の関連を予測したもののがほとんどであったと考えられる。後者は簡便性のため全ての薬剤で製薬企業により情報が集積

されているが、薬剤処方を受けた症例数とすべての副作用発現症例数がわからないため、頻度不明として添付文書などに記載される。これに対し、診療情報データベースを利用することにより多数の患者の処方、検査および病名データより薬剤処方と副作用の関連を探索し、発現頻度の比較を行うことができると考えられる。海

外では国・地域あるいは医療費支払機関による医療情報データベースが整備されており、薬剤による副作用の検討にも使用されている。

そこで本研究では病院の臨床情報データベースを用いて低頻度の副作用の検出を試みた。ニューキノロン抗菌薬(FQs)はその広い抗菌スペクトルにより幅広く処方されている。1996年頃よりFQs処方患者における腱障害のリスクが大規模な臨床情報データベースを用いて検討された(1,2)。その結果をふまえ2007年にニュージーランドの医薬品規制当局であるMedsafeはFQs服用患者における腱障害のリスクについて注意喚起した(3)。2008年には米国FDAもFQsの添付文書の“Boxed Warning”および“Medication Guide”によって腱障害のリスクについて注意喚起するよう指示した(4)。FQsによる腱障害の発現頻度は0.042%という報告(1)や、アキレス腱障害に限定した検討として0.098%とする報告(2)がある。すなわちFQsによる腱障害は低頻度であるため、検出には多人数のFQs処方患者の診療情報を必要とすると考えられる。一方、日本においては症例報告が散見されるのみで発現頻度を検討した報告はなかった。

そこで我々は浜松医科大学医学部附属病院(以下、当院)の診療情報データベースを利用してニューキノロン抗菌薬による腱障害の検出を実施した。対照とした内服セファロスポリン系抗菌薬処方患者に比較し腱障害の発現頻度が6.29倍(95%信頼区間2.27-17.46)に上昇することが明らかになった。そこで本研究の目的はFQs処方後に腱障害が検出された症例の詳細を明らかにすることとした。

B. 研究方法

調査対象患者および副作用発現症例の同定

副作用発現症例の抽出は当院に整備されている臨床情報検索システムD*D(4)を用いて行った。当院(613床、外来患者数1日平均1,140人)のすべての入院・外来患者のうち、1996年4月から2009年12月の間に当院で採用されている経口FQs(シプロフロキサシン、レボフロキサシン、トスフロキサシン、モキシフロキサシン、プルリフロキサシン、シタフロキサシン、ガレノキサシン、スパラフロキサシン、フレロキサシン、ガチフロキサシン、オフロキサシンおよびノルフロキサシン)および経口セファロスポリン系抗菌薬(セフニジルおよびセフカペン)を処方された患者のうち、抗菌薬処方日より計算での服用終了日の30日後までに腱障害(腱断裂、腱炎および腱周囲炎)の病名が登録された症例を抽出した。研究者により処方薬剤、処方日、処方日数、登録された病名および病名の登録日を確認した。腱障害と同じ日に外傷の病名が登録された症例は除外した。

発現頻度および副作用発現症例の検討

腱障害の発現頻度と95%信頼区間(CI)を算出した。年齢、性別、処方されたニューキノロン抗菌薬、処方量、処方開始日および計算上の服用終了日から副作用発現までの期間、腱障害の内容について検討した。腱障害の発現に対する年齢の影響を検討するため、処方時点で60歳未満のFQs処方患者に対する60才以上のFQs処方患者の腱障害の発現頻度比を求めた。

倫理的配慮

本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会による倫理審査承認を得た。

C. 研究結果

調査期間において、当院の全入院・外来患者

Table 1. Incidence and ratio of tendon disorders

Drug	Prescription [N]	Tendon disorders [N]	Incidence [%] (95% CI)	Prescription patient-years	Incidence ratio [/1,000 patient-years]	Relative risk (95% CI)
ciprofloxacin	1,158	0	-	57.64	-	-
levofloxacin	13,334	9	0.067 (0.023-0.112)	715.21	12.58	2.48 (0.83-7.40)
tosufloxacin	2,114	2	0.095 (-0.036-0.226)	90.84	22.02	4.34 (0.84-22.38)
moxifloxacin	979	2	0.204 (-0.079-0.487)	32.21	62.09	12.24 (2.38-63.10)
prulifloxacin	11	0	-	0.38	-	-
sitafoxacin	138	0	-	7.00	-	-
garenoxacin	251	0	-	7.13	-	-
sparfloxacin	266	0	-	10.07	-	-
fleroxacin	290	0	-	15.79	-	-
gatifloxacin	362	0	-	15.59	-	-
ofloxacin	96	1	1.042 (-0.989-3.073)	7.79	128.39	25.31 (2.96-216.69)
norfloxacin	186	0	-	13.70	-	-
Total of FQs	17,147	14	0.082 (0.039-0.124)	973.34	14.38	2.84 (1.02-7.87)

cefdinir	17,902	3	0.017 (-0.002-0.036)	382.07	7.85	
cefcape	24,864	2	0.008 (-0.003-0.019)	601.17	3.33	
Total of cephalosporins	38,517	5	0.013 (0.002-0.024)	983.25	5.09	1.0

CI, confidence interval; and FQ, fluoroquinolone.

は約 202,000 人だった。そのうち経口 FQs あるいは経口セファロスポリン系抗菌薬を処方された患者はそれぞれ 17,147 人および 38,517 人だった。

FQs およびセファロスポリン系抗菌薬を処方された患者のうち、腱障害を発現した症例はそれぞれ 14 名および 5 名だった(表 1)。FQs 処方患者の腱障害発現頻度は 0.082% (95%CI: 0.039-0.124)であり、セファロスポリン系抗菌薬処方患者の腱障害発現頻度 (0.013%, and 95%CI: 0.002-0.024)より有意に高頻度であった。セファロスポリン系抗菌薬処方患者に対する FQs 処方患者の腱障害の発現頻度比は 6.29 倍 (95%信頼区間 2.27-17.46) であった。

FQs 処方患者に発現した腱障害の内訳は腱断裂が 3 例、腱炎が 5 例、腱周囲炎が 6 例だった(表 2)。すべての症例は整形外科医により診断されていた。すべての症例は診断の際に画像検査はされていないかった。

6 例(43%)は腱障害発現の際に経口副腎皮質ステロイド薬を処方されていた(Table 2)。処方時点で 60 歳未満の FQs 処方患者に対する 60 才以上の FQs 処方患者の腱障害の発現頻度比は 0.83(95%CI: 0.29-2.38)であり、高齢者の FQs 処方患者における腱障害の発現は若年者に比較し低頻度な傾向にあった (表 3)。

D. 考察

Table 2. Tendon disorders associated with FQs

Gender	Age	Drug	Dose [mg/day]	FQ- Treatment days	Days from the end of treatment to occurrence	Concomitant prescription of steroids	Tendinitis or rupture
M	46	L	300	4	0	-	tendinitis
F	48	L	300	6	8	-	tendinitis
F	62	L	300	8	0	-	rupture
M	38	L	300	10	7	-	rupture
M	51	L	400	10	6	+	peritendinitis
M	33	L	300	10	28	+	tendinitis
M	83	L	200	13	0	-	peritendinitis
F	68	L	300	15	0	+	rupture
M	69	L	400	45	0	+	tendinitis
F	81	M	400	7	22	-	tendinitis
M	58	M	400	7	21	+	peritendinitis
F	34	O	300	7	10	-	peritendinitis
F	75	T	450	7	0	-	peritendinitis
M	50	T	300	7	13	+	peritendinitis

M, male; F, female; L, levofloxacin; M, moxifloxacin; O, ofloxacin; T, tosylfloxacin; +, yes; and -, no.

本研究において、FQs による腱障害の副作用発現を例に、病院が持つ臨床情報データベースにより低頻度の副作用の検出を試みた。FQs 処方患者における腱障害の発現頻度を抗菌スペクトルが類似するセファロsporin系抗菌薬処方患者と比較した。そこで FQs の処方ハセファロsporin系抗菌薬の処方と比較し腱障害の発現とより相関することが明らかになった。

Wilton らハ FQs 処方医に質問票調査を行う prescription-event monitoring という方法を用いて FQs 処方患者の腱障害発現を検討しており、その結果より算出できる発現頻度は 0.042%であった(1)。Van der Linden らハイギリスの臨床情報データベースによってアキレス腱障害の発現を検討し、発現頻度は 0.098%であったと報告している(2)。本研究において FQs 処方患者のうち 0.082%に腱障害が発現したと明らかになった。これらの検討に当たり使用したデータベースは異なるものの腱障害の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

FQs による腱障害を増強する因子として年齢を挙げる報告がいくつかある。(5, 6) これに比較し今回の検討においては FQs 処方時点で 60 才以上の患者の腱障害の発現頻度は 60 歳未満の患者と比較し腱障害の発現頻度に有意な違いが見られなかった(図 3)。この違いの理由の一つとして FQs の投与量がある。日本における FQs の承認投与量はアメリカ、欧州などより少ない。また FQs の投与量が大きいと腱障害のリスクが上昇することが報告されている。(6)

Khalig および Linden ハ副腎皮質ホルモン薬の併用投与により FQs による腱障害のリスクが増加すると報告している (5, 6)。本研究は観察期間が長いコホート研究であるため、症例を薬剤併用/非併用群に区別することができないことから副腎皮質ホルモン薬の併用投与により FQs による腱障害のリスクを検討することができなかった。この併用投与のリスクを検証するには case-control study を行う必要があると考えられた。参考までに本研究において、腱障害発現

Table 3. Age and risk of tendon disorders associated with FQs

	Prescription [N]	Tendon disorders [N]	Incidence [%] (95% CI)	Relative risk (95% CI)
Age <60	8,699	8	0.092 (0.086-0.098)	1.0
Age ≥60	7,893	6	0.076 (0.070-0.082)	0.63 (0.22-1.83)

CI, Confidence Interval.

症例のうち 43% (6/14 patients)は腱障害発現の際に経口副腎皮質ステロイド薬を処方されており、FQs 服用群全体の併用割合 (13.3%, 2,282/17,147 patients)よりも高かった。

本研究の限界として第 1 に、病院受診患者を基にしたコホートであり地域住民を基にしたコホートでないことが挙げられる。そのためほかの医療機関において腱障害の診断を受けた症例は検出できなかった。第 2 に、画像診断されていないことから腱障害の診断を別の医師により再確認できないことが挙げられる。しかしながら、腱障害の症例は全て整形外科医が臨床症状により診断していた。また国内においては FQs における腱障害のリスクは一般的に知られていなかったため、FQs 服用患者における腱障害の発現頻度を上昇させるバイアスは小さいと考えられる。

E. 結論

病院が所有する診療情報データベースを用い

てニューキノロン抗菌薬による腱障害の副作用を検出し、症例を同定してその背景について検討することができた。FQs 処方患者はセファロスポリン系抗菌薬の処方と比較し腱障害の発現頻度が 2.48 倍高いことが明らかになった。この方法は低頻度で自発報告されない副作用を検出する方法として有用な一手段であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J. Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan. Pharmacoeconomics and Drug Safety 21: 886-889, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

なし。

新規採用薬を対象としたD＊Dによる全件調査の予備検索

研究分担者 木村通男 浜松医科大学附属病院医療情報部 教授

研究要旨：本研究では、前年度その有効性を示した臨床情報検索システムD＊Dをもちいて、新規採用薬すべてについて、通常行われる検体検査結果による有害事象検出を行った。結果、手数少なく、薬剤選択の恣意性なく、また報告者バイアス少なく、全数調査の前段階の調査をおこなうことができることが示された。

研究方法：対象は浜松医科大学における 2009-2010 新規採用薬すべてであり、これらを新規処方された患者で、AST, BUN, CK, アルブミン、白血球の5種の検査がその前後2週間におこなわれたすべてについて、段階的な悪化が見られるケースを検出した。

結果：添付文書に記載されている有害事象は、ほぼ同様の頻度かそれ以上の頻度で検出された。特に頻度の高かったものとして、イメンドカプセル・ラジレス錠のBUN、レメロン錠のBUNとアルブミン、アピドラ注のASTが挙げられる。また、レメロン錠とサインバルタカプセルは従来の薬剤と比べ副作用が起こりにくいのは注目であるが、どちらもBUNの上昇は見られる。アルブミンの低下は添付文書以上に見られた。これは大学病院という施設背景がバイアスとなったと考えられる。

一方、手法としては、この検索に要した手数は数日程度であり、薬剤に関する高度な知識を必要としていない点、薬剤の選択に恣意性はなく、浜松医大病院新規採用薬すべてを対象としており、該当薬投与患者すべてが対象となっているので、施設バイアスは上記に述べたとおりであるが、その中での選択バイアスは、自発報告、現状の市販後調査と比べても少ないと考えられる点、ここで検出できている有害事象は、検体検査によるものであり、それも通常セット的に行われている検査項目に限られている。それでもかなりの情報が得られている点が示された。

まとめ： D＊Dを用いれば、手数少なく、薬剤選択の恣意性なく、また報告者バイアス少なく、全数調査の前段階の調査をおこなうことができる。ただし、検出できる有害事象は検体検査、それも日常的に行なわれる基本的な臓器機能検査でよるものに限られる。