

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示された。また、new-user の部分集団解析においても同様の傾向が確認され、本研究結果のロバスト性が確認された。

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、国際的な診断スコアと比較して適合性が高い DILI 検出アルゴリズムの構築を行った。また、行政施策の効果確認の研究において、複数の病院と協力した分散型データベース研究の実施可能性を示すとともに、具体的事例をもとに実効性のある薬剤疫学手法を用いた評価を行った。

参考文献

- 1) 滝川一, 恩地森一, 高森頼雪 他. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. *肝臓* 2005;46:85-90
- 2) Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1323-1330.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38: 423-428.
- 2) Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y. Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38: 230-235.

2. 学会発表

- 1) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. "Development of an algorithm for detecting heparin-induced thrombocytopenia and assessment of the risk factors using a medical information database" 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (2013.8, Montreal, Canada)
- 2) Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y. A detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (2013.8, Montreal, Canada)
- 3) 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薬剤性肝障害検出アルゴリズムの構築」第16回日本医薬品情報学会総会・学術大会（2013年8月、愛知）

- 4) 花谷忠昭 日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて（研究者の立場から） 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2013年9月、東京）
- 5) 花谷忠昭、佐井君江、頭金正博、瀬川勝智、安徳恭彰、中島直樹、横井英人、大江和彦、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行政施策の評価：オセルタミビルとオメプラゾールの併用注意」日本薬剤疫学会

第19回学術総会（2013年11月、東京）

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

表 1. DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

スコア項目	肝細胞障害型		胆汁うっ滞 又は 混合型		スコア
	【初回投与】	【再投与】	【初回投与】	【再投与】	
1.発病までの期間					
a. 投与中の発症の場合	5-90日	1-15日	5-90日	1-90日	+2
投与開始からの日数	<5日、>90日	>15日	<5日、>90日	>90日	+1
b. 投与中止後の発症の場合	1-15日	1-15日	1-30日	1-30日	+1
投与中止後の日数	>15日	>15日	>30日	>30日	0
2.経過	【ALTピーク値と正常上限の差】		【ALPピーク値と正常上限の差】		
投与中止後のデータ	1-8日 50%以上の減少		(該当なし)		+3
	9-30日 50%以上の減少		1-180日 ≥50%減		+2
	(該当なし)		1-180日 <50%減		+1
	1-30日 50%未満の減少 /不明		不変、上昇、不明		0
投与続行および不明	30日後も 50%未満の減少 /再上昇		(該当なし)		-2
					0
3.危険因子	飲酒あり		飲酒または妊娠あり		+1
	飲酒なし		飲酒、妊娠なし		0
4.薬物以外の原因の有無	カテゴリー1、2	すべて除外			+2
	カテゴリー1	6項目すべて除外			+1
	カテゴリー1	4、5項目 除外			0
	カテゴリー1	0-3項目 除外			-2
	薬剤以外の原因が濃厚				-3
5.過去の肝障害の報告	過去の報告あり、あるいは添付文書に記載あり				+1
	なし				0
6.好酸球増多	あり (6%以上)				+1
	なし				0
7.DLST (薬物リンパ球刺激試験)	陽性				+2
	偽陽性				+1
	陰性および未施行				0
8.偶然の再投与時の反応	単独再投与	ALT倍増	ALP又はT.Bil 倍増		+3
	同じ併用薬とともに再投与	ALT倍増	ALP又はT.Bil 倍増		+1
	同じ条件で再投与	ALT正常域	ALP又はT.Bil 正常域		-2
	偶然の再投与なし、または判定不能				0

- 肝細胞障害型 : $ALT > 2N + ALP \leq N$ or $ALT比/ALP比 \geq 5$
- 胆汁うっ滞型 : $ALT \leq N + ALP > 2N$ or $ALT比/ALP比 \leq 2$
- 混合型 : $ALT > 2N + ALP > N$ and $ALT比/ALP比 < 5$

(注 1) カテゴリーI ; HAV、HBV、HCV、胆道疾患、アルコール、ショック肝

(注 2) カテゴリーII ; CMV、EBV

表 2. DDW-J と RUCAM スコアの比較.

スケール	DDW-J	RUCAM
スコア		
発病までの期間 ^a	0 to +2	0 to +2
経過	-2 to +3	-2 to +3
リスク因子 年齢		0 to +1
飲酒、妊娠	0 to +1	0 to +1
併用薬		-3 to 0
薬物以外の原因の有無	-3 to +2	-3 to +2
過去の肝障害の報告	0 to +1	0 to +2
好酸球増多	0 to +1	
薬物リンパ球刺激試験 (DLST)	0 to +2	
偶然の再投与時の反応	-2 to +3	-2 to +3
判定基準		
Highly Probable		> 8
Probable	≥ 5	6 to 8
Possible	3 to 4	3 to 5
Unlikely	≤ 2	1 to 2
Excluded		≤ 0

^a RUCAM では遅発症例（肝細胞障害型では服薬中止後 16 日以上、胆汁うっ滞・混合型では服薬中止後 31 日以上での発現）は「関係なし」として除外される

表 3. 薬剤間の DILI 発症リスクの比較.

(1) 背景因子の比較

患者背景	単位	CAM (ref.) n=524	AZM n=177	LVFX n=1,551	MFLX n=317
DILI発症	人 (%)	30 (5.7%)	17 (9.6%)	106 (6.8%)	29 (9.2%)
年齢	歳 (SD)	59.5 ±16.4	57.8 ±18.6	61.8 ±16.1	64.2 ±16.0
55歳以上	人 (%)	356 (67.9%)	115 (65.0%)	1,116 (72.0%)	248 (67.9%)
70歳以上	人 (%)	162 (30.9%)	58 (32.8%)	577 (37.2%)	126 (39.8%)
男性	人 (%)	249 (47.5%)	77 (43.5%)	859 (55.4%)	202 (63.7%)
投与日数	日 (SD)	66.1 ±251.2	3.5 ±4.2	11.6 ±23.5	8.4 ±6.6
長期投与	人 (%)	215 (41.0%)	24 (13.6%)	493 (31.7%)	101 (31.9%)
高用量	人 (%)	38 (7.3%)	0 (0%)	10 (0.6%)	5 (1.6%)
糖尿病	人 (%)	30 (5.7%)	6 (3.4%)	180 (11.6%)	22 (6.9%)

(2) CAM を対照とした薬剤間のオッズ比の比較

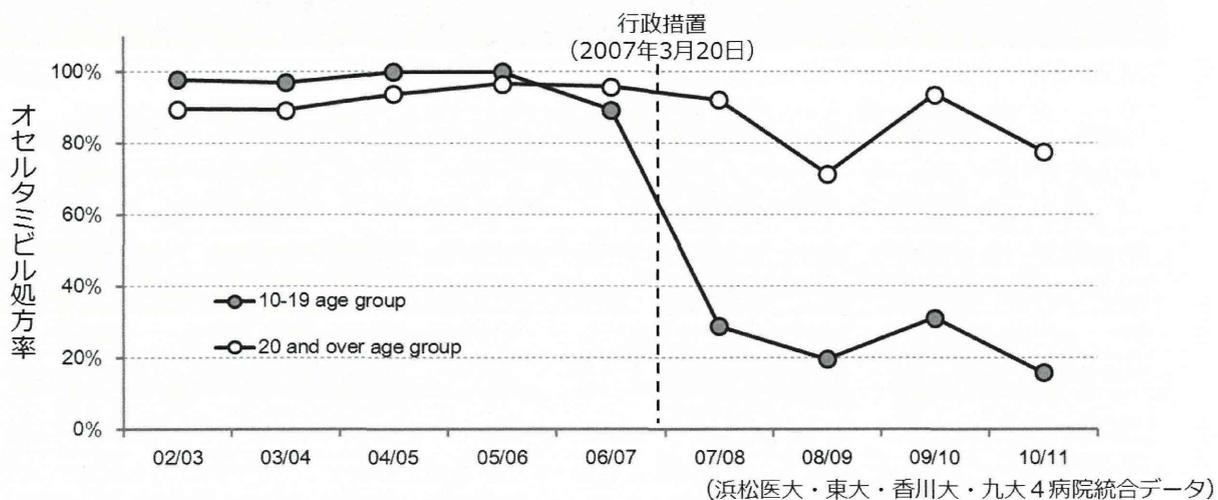
薬剤	対照群	n	オッズ比	調整後* オッズ比	95%信頼区間	P値
AZM	CAM	701	1.75	1.84	0.98 - 3.45	0.0576
LVFX	CAM	2,075	1.21	1.16	0.76 - 1.77	0.4891
MFLX	CAM	841	1.66	1.39	0.81 - 2.40	0.2339

* 年齢 (55 歳以上) 及び性別で調整

(注) CAM : クラリスロマイシン、AZM : アジスロマイシン、LVFX : レボフロキサシン、
MFLX : モキシフロキサシン

図表 1. ノイラミニダーゼ阻害薬処方患者におけるオセルタミビルの処方率についてのシーズン（4月～翌3月）ごとの時系列プロット及び ITS 回帰分析結果

(1) 時系列プロット



(2) ITS 回帰分析 (有意差が認められたパラメータのみ)

患者群	パラメーター	係数	標準誤差	P値
20歳以上	Level change β_2	-16.50	5.28	0.0354
10代	Level change β_2	-63.16	8.69	0.0008

図表 2. 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（LPZ/RPZ）の併用割合についての月ごとの時系列プロット

(1) 時系列プロット

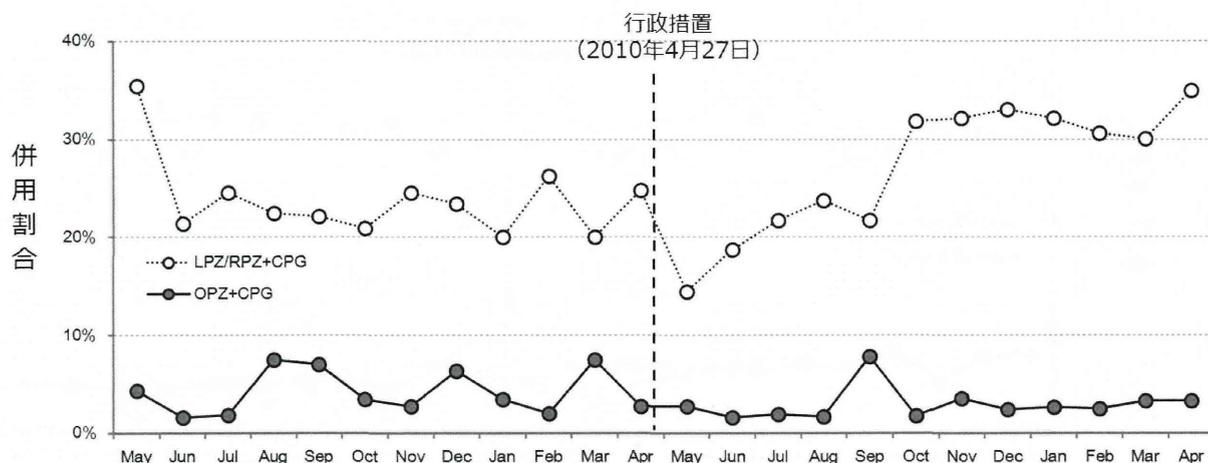


(2) ITS 回帰分析 (有意差が認められたパラメータのみ)

薬剤群	パラメーター	係数	標準誤差	P値
LPZ/RPZ併用群	Trend change β_3	0.60	0.16	0.0017

図表 3. クロピドグレル (CPG) の新規の処方患者 (new-user) におけるオメプラゾール (OPZ) 又は他の PPI (LPZ/RPZ) の併用割合についての月ごとの時系列プロット

(1) 時系列プロット



(2) ITS 回帰分析 (有意差が認められたパラメータのみ)

薬剤群	パラメーター	係数	標準誤差	P値
LPZ/RPZ併用群	新規患者 Trend change β_3	2.06	0.44	0.0001

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

研究分担報告書

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

研究分担者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

木村 通男 浜松医科大学 医学部附属病院医療情報部 教授・部長

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する。

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）に登録されている患者の中で、1996年1月～2012年2月で、サラゾスルファピリジン、メサラジン、クロザピン、クロプロマジン、ミアンセリン、チクロピジン、チアマゾール、プロピルチオウラシルを服用し、顆粒球数等の検査値が記録されている全ての患者を調査対象とした。臨床検査とその経時変化を組み合わせた無顆粒球症の検索式を探索的に検討した。

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、4,921名の患者のうち、4名（処方件数としては6件）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：チアマゾールおよびプロピロチオウラシルによる発症頻度は、現在報告されている発症頻度と同程度であった。また、ヘモグロビン値や血小板数、投与期間、最終投与日から発症までの期間が検索式の感度・特異度に影響を与えられと考えられる。これらを最適なカットオフ値に設定することで、より精度の高い検索式が構築できることが示唆された。

結論：臨床検査値とその経時的評価を組み合わせることで無顆粒球症の疑い症例を検出でき、医薬品ごとの発症頻度の比較が可能であることが示唆された。

協力研究者

渡邊 崇 名古屋市立大学薬学部 学生

小川 喜寛 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、行政上の的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

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する。

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 9.3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

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、平成23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、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。本研究での調査対象となった患者は期間内に調査対象薬を服用しており(抗がん剤の投薬を受けた者を除く)、また、服用前後6ヶ月以内に白血球数、分葉核球数、桿状核球数、ヘモグロビン値、血小板数の測定値が記録されている者とした。1名の患者が複数の調査対象薬を服用している症例もあったが、表1においてはそれぞれ1症例としてカウントした。また、該当する全ての患者数としては4,921名であった。

2. 無顆粒球症検出式の設定(図1)

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(1), (2))。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。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(3), (4)を加えた。以上の条件を模式的に図2に示した。

表1に示す調査対象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最終的に無顆粒球症の疑い症例として抽出された患者4名はすべて、チアマゾールの投薬を受けており、そのうち2名はプロピロチオウラシル投与も受けていた。また、性別としては男女が半分ずつであり、年齢は34歳から51歳にわたっていた。発症までの期間については、いずれの患者においても被疑薬の最終投与後2週間以内に顆粒球数が500/ μ L以下となっていた。その詳細を表2に示す。また、薬剤毎の患者数を算出するために、無顆粒球症の疑い症例を調査対象薬の服用患者数で除した値を表3に示す。今回の調査では、2名の無顆粒球症の疑い症例がチアマゾールとプロピロチオウラシルを併用していたが、今回のデータのみではいずれの医薬品が無顆粒球症の原因薬となっているのか判断できないため、それぞれ1症例としてカウントした。その結果、チアマゾールでの発症頻度が、0.43%となり、プロピロチオウラシルの発症頻度が0.78%と計算された。

3. 無顆粒球症検出式の条件検討

無顆粒球症検出式の条件のなかで、図1の(2)で用いたヘモグロビン値のカットオフ値 10 g/dL は特に根拠のある値ではない。そこで、ヘモグロビン値を9 g/dLとした場合で、無顆粒球症の疑い症例を抽出したところ、4名から7名となった。

D. 考察

無顆粒球症は、一般に「顆粒球数 500/ μ 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、チアマゾールでは約0.5%の頻度であった。なお、プロピロ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、検出方法をされに検討する必要がある。

ところで、無顆粒球症検出式の条件のなかで、無顆粒数 500/ μ L 以外の条件は無顆粒球症としての明確な基準はない。具体的には、ヘモグロビン値、血小板数、発症までの期間や休薬後の回復までの期間については、原因薬毎に異なるためと考えられガイドライン等で明示されていない。今回のデータにおいてもヘモグロビン値のカットオフ値を 1 g/dL 変動させただけで、

2症例が追加された。今後は、今回の調査対象症例の中の真の無顆粒球症の症例を確定診断等で明確にし、今回の検索式の感度、特異度を算出するとともに、ヘモグロビン値、血小板数、発症までの期間や休薬後の回復までの期間について至適カットオフ値を求めることが必要になる。

E. 結論

臨床検査値とその経時的評価を組み合わせることで無顆粒球症の疑い症例を検出でき、医薬品ごとの発症頻度の比較が可能であることが示唆された。

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

渡邊崇、小川喜寛、木村通男、堀雄史、川上純一、頭金正博、医療情報データベースを活用した副作用としての無顆粒球症の検出に関する研究 第34回日本臨床薬理学会 平成25年12月3日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

該当無し

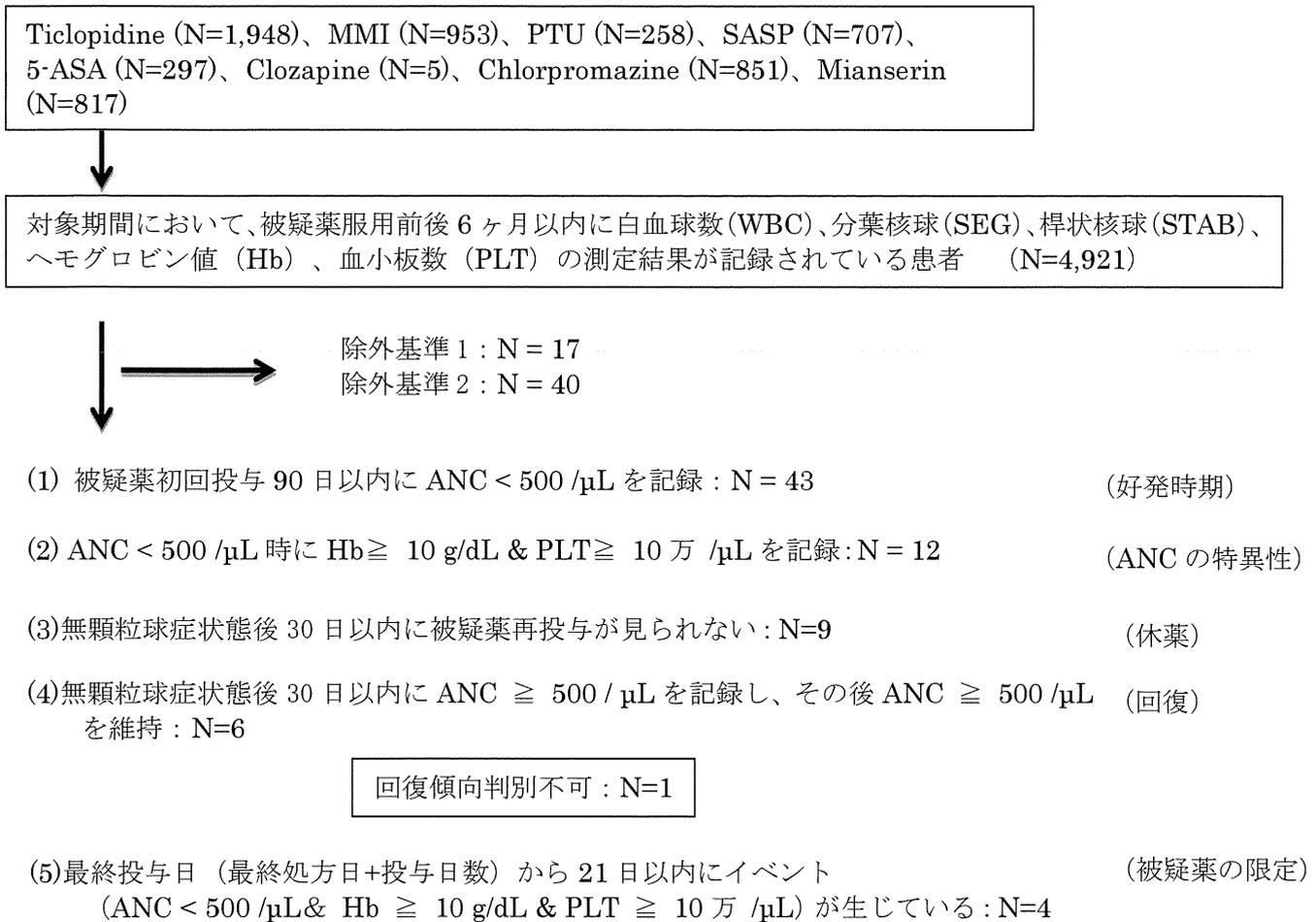


図 1 無顆粒球症の検索式

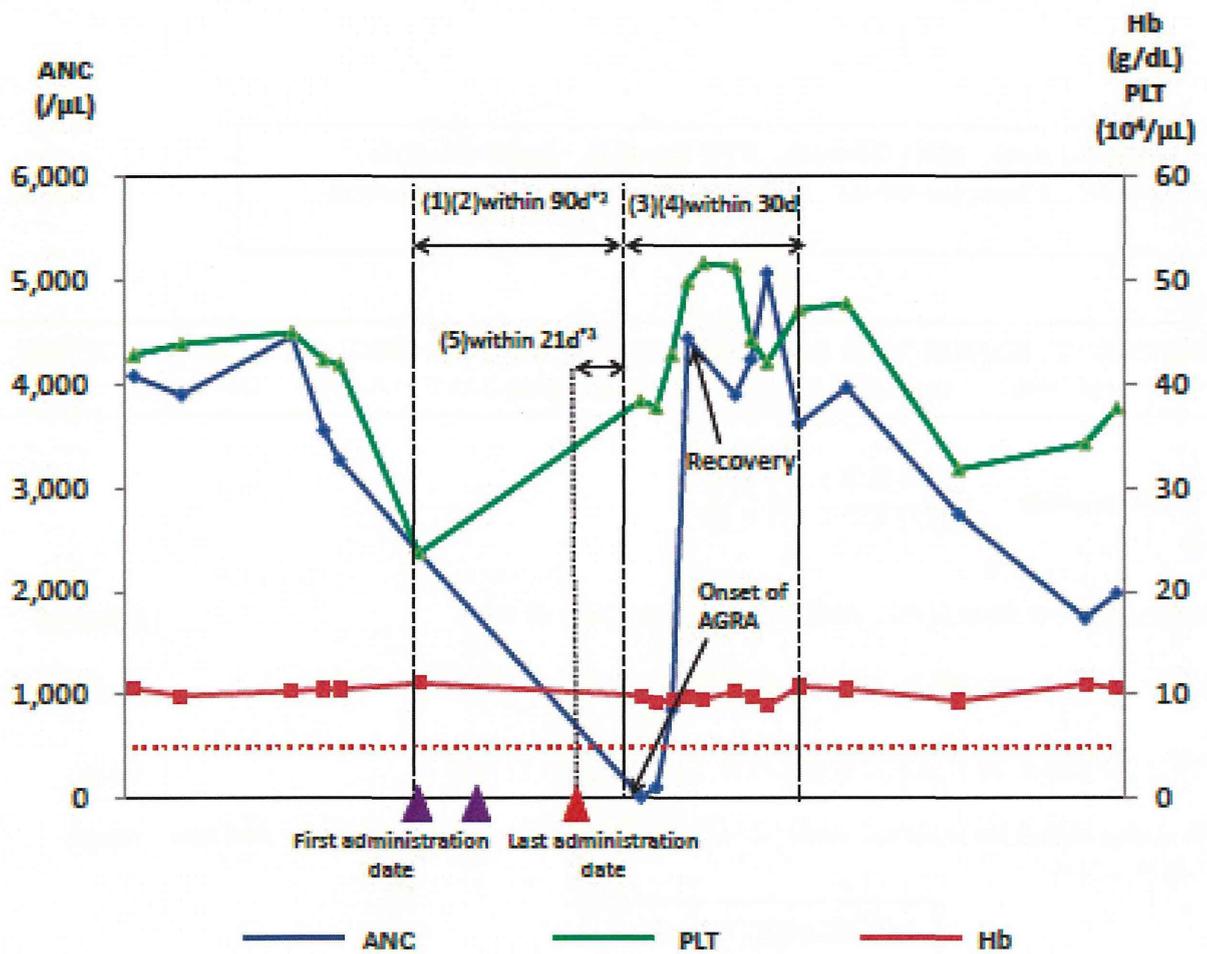


図2 副作用と判断された患者の検査値の推移

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8種類の薬剤を服用した全ての患者

(調査対象薬を複数種類服用している患者は、それぞれカウントした)

調査対象薬	該当患者数
サラゾスルファピリジン	707
メサラジン	297
クロザピン	5
チクロピジン	1,948
チアマゾール	953
クロロプロマジン	851
プロピルチオウラシル	258
ミアンセリン	817

表 2 最終的に抽出された疑い症例

ID	Gender	age	ANC (μL)	PLT(10 ⁴ /μL)	Hb(g/dL)	Suspected drugs	Period (2)* ²	Period (5)* ³
1	male	51	0	41.7	15.8	MMI	76	0
2	female	49	455	21.3	11.3	MMI PTU	29 11	15 0
3	male	51	190	21.1	14.2	MMI PTU	56 14	14 0
4	female	34	322	24.3	11.5	MMI	25	0

*2 初回投与日～イベント発症日の期間 (日)

*3 最終投与日～イベント発症日の期間 (日)

表 3 被疑薬毎の発症頻度

ID	Ticlopidine	MMI	PTU	SA SP	5-ASA	Clozapine	Chlorpromazine	Mianserin
1	0	1	0	0	0	0	0	0
2	0	1	1	0	0	0	0	0
3	0	1	1	0	0	0	0	0
4	0	1	0	0	0	0	0	0
疑い症例数	0	4	2	0	0	0	0	0
N (件数)	1,878	934	257	701	326	5	604	555
Freq. (%)	0	0.43	0.78	0	0	0	0	0

表4 ヘモグロビン値を変動（10 g/dL→9 g/dL）させた時の疑い症例数変化

ID	Gender	age	ANC(/ μ L)	PLT ($10^4/\mu$ L)	Hb (g/dL)	Suspected drugs	Period *1	Period *2
1	male	51	0	41.7	15.8	MMI	76	0
2	female	49	455	21.3	11.3	PTU	11	0
2	female	49	455	21.3	11.3	MMI	29	15
3	male	51	190	21.1	14.2	PTU	14	0
3	male	51	190	21.1	14.2	MMI	56	14
4	female	34	322	24.3	11.5	MMI	25	0
5	female	73	140	33.6	9.3	Ticlopidine	47	7
6	male	70	400	30.7	9.2	Chlorproma zine	22	19
7	female	23	9	38.4	9.9	SASP	20	-10

*1 初回投与からの日数

*2 最終投与からの日数

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

病院診療データベースを利用したテガフル・ギメラシル・ オテラシルカリウム配合剤処方患者における脳梗塞発症症例の検出

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：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下 S-1）は脳梗塞の自発報告を受け、添付文書の「その他の注意」に脳梗塞の発症の危険性について注意喚起されている。これは他のフッ化ピリミジン製剤には見られない。しかしながら自発報告された患者は脳梗塞のリスクファクターを持っており、そもそも悪性腫瘍では血液凝固機能が亢進している。以上より S-1 と脳梗塞の発現の因果関係は不明である。そこで病院診療データベースを用いて S-1 および他のフッ化ピリミジン製剤服用後における脳梗塞の発現を検出する。

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 S-1、経口テガフル・ウラシル配合剤（以下 UFT）および 5-FU 注射薬を処方された患者のうち、脳梗塞を発症した患者を検出した。

結果：2008 年から 2010 年に S-1 は 577 人に処方された。そのうち 8 人に処方 2 ヶ月までに脳梗塞の病名があり、診療録の調査により 4 名が S-1 投与後に脳梗塞を発症していた (0.69%, 95%CI 0.27-1.77%)。ケースは処方 28~32 日で発症し、全て投与中か投与終了後 7 日で発症した。2 例は投与が再開されたが再度の脳梗塞の発症はなかった。UFT は 216 名に処方され投与 2 ヶ月までに脳梗塞の病名があったものは 0 名だった。5-FU 注射液は処方された 216 名のうち 1 名が投与後に脳梗塞を発症していた (0.46%, 95%CI 0.08-2.58%)。これらの 5 症例は脳梗塞のリスク因子が少なかった。

まとめ：診療情報データベースを用いて S-1 および 5-FU 処方後に脳梗塞を発症した症例を同定することができた。がん薬物治療を受ける患者は脳梗塞のリスクファクターが少なくても、脳梗塞発症の危険性を注意する必要がある。

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がほとんどであったと考えられる。後者は薬事法に基づき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

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、医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発現頻度が未知である副作用の検出を試みた。テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下 S-1）は消化器がん、肺がんなど各種固形がんに適応を持つ経口のフッ化ピリミジン製剤である。S-1 服用患者において脳梗塞の自発報告があることから、添付文書の「その他の注意」に脳梗塞の発症の危険性について注意喚起されている。この注意喚起は他のフッ化ピリミジン製剤には記載されていない。しかしながら、自発報告された患者は脳梗塞のリスクファクターを持っており、そもそも悪性腫瘍では血液凝固機能が亢進している。以上より S-1 と脳梗塞の発現の因果関係は不明である。

そこで病院診療データベースを用いて S-1 および他のフッ化ピリミジン製剤服用後における脳梗塞の発現を検出し、発現頻度の比較検討を試みる。

B. 研究方法

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 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、2008 年 1 月から 2010 年 12 月の間に S-1、経口テガフル・

ウラシル配合剤（以下 UFT）および 5-FU 注射薬を処方された患者のうち、処方日より計算での服用終了日の 30 日後までに脳梗塞を発症した患者を検出した。脳梗塞の検出は各薬剤の処方後に ICD-10 コード I63（脳梗塞）が記録された患者のうち、身体所見が診療録などに記載されているか computed tomography（CT）あるいは magnetic resonance imaging（MRI）による読影で診断されたものとした。研究者により処方薬剤、処方日、処方日数、病名の登録日および脳梗塞のリスクファクター（年齢、性別、飲酒・喫煙歴、高血圧・糖尿病・脂質異常症の合併および心疾患の既往）を確認した。

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・外来患者に対し S-1 は 577 人に処方された。そのうち 8 人に処方 2 ヶ月までに脳梗塞の病名があり、診療録の調査により 4 名が S-1 処方後に脳梗塞を発症していた（0.69%, 95%CI 0.27-1.77%）。他の 4 名は他院で診断された脳梗塞の病名を登録していた。ケースは処方 28~32 日で発症し、全て投与中か投与終了後 7 日で発症した。UFT は 216 名に処方され投与 2 ヶ月までに脳梗塞の病名があったものは 0 名だった。5-FU 注射液は処方された 216 名のうち 2 名に脳梗塞の病名登録されており、診療録調査によりうち 1 名が実際に投与後に脳梗塞を発症していた（0.46%, 95%CI 0.08- 2.58%）。

ケースの患者背景因子を表にまとめた。全例が男性で、59~79 歳だった。脳梗塞に関連する背景因子として、2 例が喫煙癮を有していたが

Table. Characteristics of CI Cases

case #	gender	age	cancer	treatment days	concomitant drugs	risk factors of CI	S-1 or 5-FU prescription after CI	recurrent CI
S-1-1	M	79	gastric	32	-	smoke	+	-
S-1-2	M	61	pancreas	28	Oxycodone Lansoprazole Loxoprofen Prochlorperazine	-	-	-
S-1-3	M	59	gastric	28	Cisplatin Rabeprazole Rebamipide	smoke	-	-
S-1-4	M	68	gastric rung/brain metastatic	28	Famotidine	-	+	-
5-FU-1	M	60	hypopharyngeal	3	Cisplatin Docetaxel Loxoprofen Fosfomycin	hypertension, smoke	+	-

M: male.

他の因子（高血圧・糖尿病・脂質異常症の合併、大量飲酒、脳梗塞・心疾患の既往）は該当しなかった。CDDP が併用されていたケースが 1 例あったが、他は抗がん剤や血液凝固をもたらす薬剤を併用していなかった。S-1 投与後のケース 5 例のうち 2 例、また 5-FU 投与後のケースに同一のフッ化ピリミジン製剤の投与が再開されたが再度の脳梗塞の発症はなかった。

D. 考察

本研究において、S-1 投与後の脳梗塞の発現を例に、病院が持つ臨床情報データベースにより頻度が不明の副作用の検出を試みた。S-1 処方患者における脳梗塞の発現について、同系統である他のフッ化ピリミジン製剤処方患者と比較した。そこで S-1 の処方後に発現した脳梗塞は、5-FU 処方後の発現頻度と大きく変わらないことが明らかになった。

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脳梗塞の診断を受けた症例は検出できなかった。第 2 に、S-1 の処方があることとその他の脳梗塞のリスクファクターとの影響の比較ができていないことが挙げられる。このためには S-1 あるいはフッ化ピリミジン製剤の処方と他の患者背景因子による多変量解析を実施する必要がある。しかしながら D*D では大量飲酒・喫煙歴等の生活歴、既往や合併症はストレージされていないため、コントロール群のこれらの情報を収集するには手作業を要する。合併症については併用処方薬から判断するなどの工夫が必要だと考えられた。

また一つの研究成果として、フッ化ピリミジン製剤処方の後に脳梗塞の病名が付加された患者のうちおよそ半数が真の脳梗塞発現患者だった (S-1 処方患者: 病名あり 8 名のうちケース 4 名、5-FU 処方患者: 病名あり 2 名のうちケース 1 名)。

E. 結論

病院が所有する診療情報データベースを用い