

【本研究の目的】

- 「日本のセンチネル・プロジェクト」により整備される大規模な医療情報データベースでの活用を念頭に置いた薬剤疫学的手法の確立を行う
- 薬剤性肝障害 (DILI) を検出するアルゴリズムを構築し、リスク因子の評価 や 薬剤間でのリスク比較 を行う

【薬剤性肝障害 (DILI) とは】

- 薬により肝機能が障害される疾患で、気付かず長期使用した場合重篤化の可能性あり
- フランスの前向き調査での発生率は13.9例/100,000人 (Hepatology 2002;36:451-455)
- 一般に用量非依存的で予測が困難

【DILIの診断】

- 信頼性の高いバイオマーカーが存在しないため、診断は複雑かつ困難であり、スコアリングによる診断基準が臨床で用いられている
- 「DDW-J 2004」日本人向けに開発された診断スコア (肝臓 2005;46:85-90、一部改変)
 - ALT、ALP値より病型分類に従い、次のスコアリングによりDILIの診断を行う
 - 肝細胞障害型: $ALT > 2N + ALP \leq N$ or $(ALT/N)/(ALP/N) \geq 5$
 - 胆汁うっ滞型: $ALT \leq N + ALP > 2N$ or $(ALT/N)/(ALP/N) \leq 2$
 - 混合型: $ALT > 2N + ALP > N$ and $2 < (ALT/N)/(ALP/N) < 5$ (N: 正常上限)

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)	(該当なし)	(該当なし)	+3
	9-30日 50%以上の減少	(該当なし)	1-180日 $\geq 50\%$ 減	1-180日 $< 50\%$ 減	+2
	1-30日 50%未満の減少 / 不明	(該当なし)	不変、上昇、不明		0
	30日後も 50%未満の減少 / 再上昇	(該当なし)	(該当なし)		-2
投与続行および不明					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: HAV、HBV、HCV、胆道疾患、 アルコール、ショック肝	カテゴリー1	6項目すべて除外			+1
カテゴリー2: CMV、EBV	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.偶然的再投与時の反応	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
	偶然的再投与なし、または判定不能				0

【総スコア】 2点以下 (可能性が低い)、3-4点 (可能性あり) 5点以上: **可能性が高い**

【研究のプロトコル】

- データソース
2007年4月から2012年3月末 (5年間) までの浜松医科大学附属病院 臨床検索データベースシステムD☆Dに格納された患者データ (解析には匿名化データを使用)
- 対象薬剤
代表的なDILIの原因薬剤群とされている抗生物質から、処方が多く適応が類似した下記薬剤 (内用剤) を選定
クラリスロマイシン (CAM)、アジスロマイシン (AZM)、レボフロキサシン (LVFX)、モキシフロキサシン (MFLX)
- 組み入れ基準
 - 初回投与日 (index) において18歳以上
 - Index~最終処方日において、他の対象薬剤が未処方
 - 投与前 (index90日前~index) 及びフォローアップ期間 (index~最終投与180日後) において検査値データ (ALT及びALP) あり
 - 投与前期間において、肝障害 (ALT $\geq 2N$ or ALP $> N$)、HIV及び悪性新生物 (ICD-10コード) 未発生
- DILI検出アルゴリズム
D☆Dデータから「DDW-J 2004」のスコアリングを利用し、**スコア5点以上をDILIとするアルゴリズム**を開発
ただし、D☆Dの仕様上「危険因子」の飲酒及び妊娠に関するデータは取得不可能であった
- 倫理
浜松医科大学附属病院及び国立医薬品食品衛生研究所の倫理審査委員会の承認を得て実施

【解析結果】

- 全対象薬剤処方患者におけるDILI発症患者数及び頻度 (カッコ内は対象患者数に対する割合)

対象患者数 (n)	肝障害発現患者数	DILI発症患者数
2,569	453 (17.6%)	182 (7.1%)

(注) 肝障害: ALT $\geq 2N$ or ALP $> N$

- 国際的な診断基準RUCAM (J Clin Epidemiol 1993;46:1323-1330) で同様の検討を行った結果、DILI発症患者は156人 (6.1%) であり、DDW-J 2004とRUCAMで判定結果が一致した割合は74.0%であった。

【リスク因子の探索】

- 患者背景

患者背景	単位	DILI発症例 n=182	DILI未検出症例 n=2,387
年齢	歳(SD)	65.6 ±14.4	61.0 ±16.5
55歳以上	人(%)	145 (80.0%)	1,690 (70.8%)
70歳以上	人(%)	76 (41.8%)	847 (35.5%)
男性	人(%)	116 (63.7%)	1,271 (53.3%)
投与日数	日(SD)	17.2 ±46.3	22.1 ±120.8
長期投与 ^a	人(%)	64 (35.2%)	769 (32.2%)
高用量 ^b	人(%)	7 (3.9%)	46 (1.9%)
糖尿病	人(%)	16 (8.8%)	222 (9.3%)

a: CAM、LVFX、MFLXでは8日以上、AZMでは4日以上患者

b: CAM、LVFX、MFLXでは各薬剤の標準的な用法用量 (CAM・MFLX: 400mg/日、LVFX: 500mg/日) を超える患者、AZMでは成人用ドライシロップ2g使用患者では2,000mg/日を越える場合、それ以外では500mg/日を越える患者

- DILI発症に対するロジスティック解析

- モデル

DILI=55歳以上+男性+長期投与+高用量+糖尿病

リスク因子	ref.	調整後オッズ比	95%信頼区間	P値
55歳以上	0-54歳	1.52	1.04-2.21	0.0294
男性	女性	1.48	1.08-2.03	0.0149
長期投与 ^a	なし	1.11	0.81-1.53	0.5238
高用量 ^b	なし	1.88	0.83-4.25	0.5238
糖尿病	なし	0.88	0.52-1.50	0.6428

- 患者背景

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 ^a	人(%)	215 (41.0%)	24 (13.6%)	493 (31.7%)	101 (31.9%)
高用量 ^b	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%)

【薬剤間でのDILI発症リスクの比較】

- DILI発症に対するロジスティック解析

- モデル

DILI=薬剤+55歳以上+男性

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

- 【結果】 「55歳以上」及び「男性」がDILIのリスク因子として同定された

- 今回対象とした抗生物質の中で、CAMと比較してDILI発症リスクが有意に高い薬剤は検知されなかった

- 【考察】 今回構築したDILI検出アルゴリズム及び評価手法は、医療情報データベースを利用した副作用の評価法として応用できる可能性が示唆された

A Detection Algorithm for Statin-Induced Myopathy Using Electronic Medical Records [612]

Kimie Sai,¹ Tadaaki Hanatani,^{1,2} Yuichiro Azuma,¹ Katsunori Segawa,¹ Masahiro Tohkin,^{1,2} Hideaki Omatsu,³ Hiroo Makimoto,³ Midori Hirai,³ Yoshiro Saito¹

¹ Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan;

² Department of Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan;

³ Department of Hospital Pharmacy, Kobe University Hospital, Kobe, Japan

ABSTRACT

Background: The utility of electronic medical records (EMRs) for pharmacovigilance (PV) has been highly anticipated, because analysis using appropriately selected EMRs enables accurate evaluation of adverse drug event (ADE) frequencies and thus promotes appropriate regulatory actions. As one of the clinically important ADEs, statin-induced myopathy (SIM) has been widely reported, but pharmacoepidemiological methodology for detecting this ADE with high predictability has not yet been established.

Objectives: The current study aimed to develop a detection algorithm highly specific for SIM using EMRs.

Methods: We collected EMRs on prescriptions, laboratory tests, diagnoses and medical practices from the hospital information system of Kobe University Hospital (Japan) for a total of 5,109 patients who received prescription of statins (atorvastatin, pravastatin, pitavastatin, rosuvastatin, simvastatin and fluvastatin) from April 2006 to March 2009. Our developed algorithm for extracting SIM-suspected patients consisted of three steps: 1) event detection: increase of creatine kinase (CK) and subsequent statin discontinuation, 2) filtration by exclusion factors (disease diagnosis/medical practices), and 3) judgment on the time course of CK values (baseline, event and recovery). A causal relationship between the event and statin prescription (probable/possible/unlikely) was judged by experienced pharmacists' review of patient medical charts. The utility of the current algorithm was assessed with positive predictive value (PPV).

Results: Among 5,109 statin-treated patients, five SIM-suspected subjects were identified by the current algorithm at a frequency of 0.1%. Review of the medical charts revealed that the causality of statin use for SIM for all five suspected patients were judged as "Likely (probable/possible)"; thus, PPV was estimated as 100% (95% confidence interval: 56.6-100%).

Conclusions: We successfully developed a detection algorithm for SIM with high PPV. Further study is needed to confirm the utility of the current algorithm and its applicability to PV in a larger population.

DISCLOSURE

- The current study was supported in part by the Health and Labour Sciences Research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan.
- All authors have no personal or financial relationships relevant to this presentation existed during the past 12 months/during the conduct of the study.

BACKGROUND

- Demonstration of utility of electronic medical records (EMRs) for pharmacovigilance has been highly anticipated.
- Statin-induced myopathy (SIM) is a clinically important adverse drug event but pharmacoepidemiological methodology for detecting SIM with high predictability has not yet been established.

OBJECTIVES

We aimed to develop a detection algorithm with high selectivity for SIM, in terms of myositis and rhabdomyolysis, using EMRs.

METHODS

This study was approved by the ethics committees of the National Institute of Health Sciences and Kobe University Hospital.

1. Data source: Linkable anonymous EMRs from Kobe University Hospital for patients who received statins from April 2006 to March 2009 were used (Table 1).

2. SIM algorithm: Algorithm was developed based on three-step procedures: 1) event detection, 2) filtration by exclusion factors*, and 3) refinement with CK time course (Fig. 1).

*includes diseases [acute cardiac vascular disease, primary diseases (brain, muscle and thyroid), serious infection, etc.] and medical practices (surgery and treatments)

3. Assessment: A causal relationship between the event and statin-prescription was judged by medical chart review and classified into three categories (Table 2). Developed algorithm was assessed by positive predictive values for "Likely (probable/possible)" and compared with another typical method using disease diagnosis data for rhabdomyolysis/myopathy.

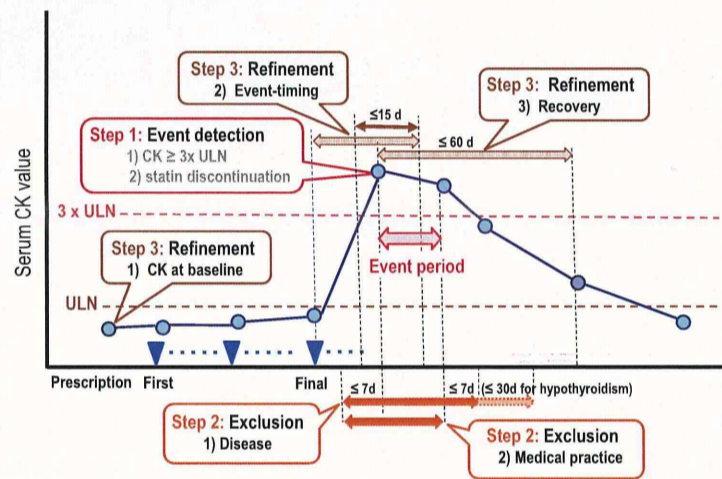


Fig. 1 Diagram of the developed algorithm for detecting statin-induced myopathy. CK, creatine kinase; d, days; ULN, upper limit of normal

Table 1. Patient demographics

	Number/value
Total patient number	5,109
Male/Female	2,347/2,762
Starting age of statin treatment, yrs	66 ± 12.7
Number of inpatients/outpatients	3,143/4,433
Total number of departments	39
Patients in major departments	
cardiovascular internal medicine	1,565
diabetes and endocrinology	1,370
cardiovascular surgery	607
geriatrics	437
Patients with statin treatment	
atorvastatin	1,979
pravastatin	1,540
pitavastatin	874
rosuvastatin	753
simvastatin	504
fluvastatin	204

Table 2. Classification of causal relationships between the event and statin prescription by medical chart review

Category	Criteria
(A) Probable	With description on relationship of statin prescription
(B) Possible	With no description of any non-statin-related causes*
(C) Unlikely	With description on non-statin-related causes*

*Includes surgery, acute cardiovascular disease, primary diseases (brain, muscle and thyroid), serious infection, serious enteritis, ascites and excessive muscular exercise.

RESULTS

1. SIM detection: Among 5,109 patients, five SIM-suspected subjects were detected by the current algorithm at a frequency of 0.1% (Fig. 2).

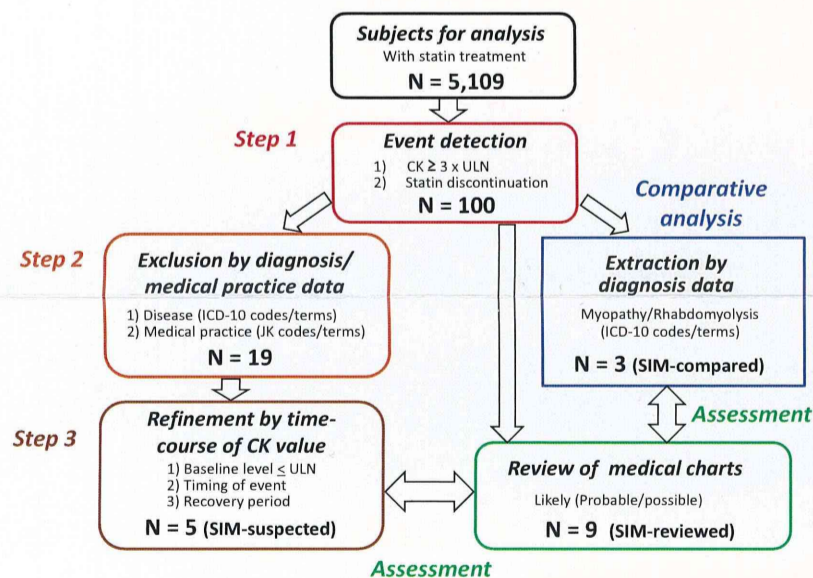


Fig. 2 Scheme and results of algorithm-based extractions of patients suspected to have experienced statin-induced myopathy using electronic medical records and validation by medical chart review.

2. Medical chart review: Three and six subjects were judged as (A) Probable and (B) Possible (nine for "Likely") by medical chart review for 100 subjects extracted with step 1 (Table 3).

Table 3. Judgment on statin-induced myopathy by medical chart review*

Category	Description	Patients (N)
(A) Probable		3
(B) Possible		6
(C) Unlikely	surgery	64
	acute cardiovascular disease	16
	primary disease	8
	other†	3

* For 100 patients screened in step 1.

† Includes sepsis, ascites and excessive exercise.

3. Assessment of the algorithm: The PPV for the developed algorithm (SIM-suspected) was estimated as 100% (95% CI: 56.6-100%), being much higher compared with another typical method using disease diagnosis data (SIM-compared) (Table 4).

Table 4. Results of the algorithm-based method and its assessment by medical chart review

Step in algorithm	Patients (N)		PPV (%) (95% confidence interval)
	Algorithm	Chart Review "Likely"*	
Developed algorithm			
Step 1: event detection	100	9	9.0 (14.8-16.2)
Step 2: exclusion	19	9	47.4 (27.3-68.3)
Step 3: refinement (SIM-suspected)	5	5	100 (56.6-100)
Comparative analysis			
Step 1 & extraction by diagnosis data† (SIM-compared)	3	1	33.3 (61.5-79.2)

* Classified into "A) Probable" or "B) Possible" by medical chart review

† ICD-10 codes/terms for myopathy/rhabdomyolysis

CONCLUSIONS*

- We have developed a detection algorithm with high predictability for SIM using EMRs.
- Combined use of exclusion criteria for disease, medical practice data, and time-course of CK values contribute to better prediction of SIM.
- This study supports the utility of EMR-based research for improving pharmacovigilance.

* Sai K, et al. Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38, 230-235.



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



○渡邊 崇⁽¹⁾, 小川 喜寛⁽¹⁾, 木村 通男⁽²⁾, 堀 雄史⁽³⁾, 川上 純一⁽³⁾, 頭金 正博⁽¹⁾

(1)名古屋市立大学薬学部医薬品安全性評価学分野, (2)浜松医科大学医学部附属病院医療情報部, (3)浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

背景・目的

1. 医薬品の市販後の安全性評価は副作用の自発報告に大きく依存しているが、自発報告で得られる副作用情報は診断基準が統一されておらず、客観性に乏しいものも含まれている可能性がある。
2. 自発報告からは、服用患者の全数情報が得られないため、正確な副作用発症頻度の算出ができず、医薬品間のリスク評価が困難である。

客観的指標に基づき、レトロスペクティブに全国規模で、正確かつ迅速な副作用状況の把握及びリスク評価を可能にする副作用検索式を構築する。

方法

データベース: 浜松医科大学医学部附属病院が所有する臨床情報検索システム「D★D」(処方、検査値、疾病データを含む)

対象患者: 1996年1月～2012年2月までに浜松医科大学医学部附属病院において被疑薬を処方された全患者

対象副作用: 無顆粒球症 (AGRA)

被疑薬: Ticlopidine, Thiamazole (MMI), Propylthiouracil (PTU), Salazosulfapyridine (SASP), Mesalazine (5-ASA), Clozapine, Chlorpromazine, Mianserin

解析ソフト: SAS9.3

除外基準1: 初回投与後90日以内にANC算出不可^{*1}

除外基準2: 発症 (ANC < 500 / μ L) 30日以内に抗癌剤の投与あり

本研究は名古屋市立大学医学部及び浜松医科大学医学部の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

*1 ANC: Absolute Neutrophil Count
ANC = (SEG + STAB) \times WBC / 100

Ticlopidine (N=1948), MMI (N=953), PTU (N=258), SASP (N=707), 5-ASA (N=297), Clozapine (N=5), Chlorpromazine (N=851), Mianserin (N=817)

対象期間において、被疑薬服用前後6ヶ月以内に白血球数(WBC)、分葉核球(SEG)、桿状核球(STAB)、ヘモグロビン値(Hb)、血小板数(PLT)の測定結果が記録されている患者 (N=4,921)

除外基準1: N = 17
除外基準2: N = 40

(1)被疑薬初回投与90日以内にANC < 500 / μ Lを記録: N = 43 (好発時期)

(2) ANC < 500 / μ L時にHb \geq 10 g/dL & PLT \geq 10万 / μ Lを記録: N = 12 (ANCの特異性)

(3)無顆粒球症状態後30日以内に被疑薬再投与が見られない: N=9 (休業)

(4)無顆粒球症状態後30日以内にANC \geq 500 / μ Lを記録し、その後ANC \geq 500 / μ Lを維持: N=6 (回復)

回復傾向判別不可: N=1

(5)最終投与日(最終処方日+投与日数)から21日以内にイベント (ANC < 500 / μ L & Hb \geq 10 g/dL & PLT \geq 10万 / μ L)が生じている: N=4 (被疑薬の限定)

結果

1. 疑い症例及び被疑薬毎の発症頻度

Table 1. Characteristics of suspected AGRA patients

ID	Gender	age	ANC(/ μ L)	PLT(10^4 / μ L)	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

疑い症例における最終投与～発症日までの期間はおよそ2週間以内であることが分かった。

*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)

Table 2. Frequency of suspected AGRA

ID	Ticlopidine	MMI	PTU	SASP	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
suspected AGRA	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

抗甲状腺薬に属するThiamazole及びPTUに関して、発症頻度はそれぞれ0.43%、0.78%であった。現在報告されている発症頻度0.2～0.5%と比べて、Thiamazoleは範囲内であり、PTUもほぼ同程度の発症頻度を示した。

2. Hb値を変動(10 g/dL→9 g/dL)させた時の疑い症例数変化

Table 3. Characteristics of suspected AGRA patients who had Hb at least 9 g/dL

ID	Gender	age	ANC(/ μ L)	PLT(10^4 / μ L)	Hb(g/dL)	Suspected drugs	Period(2)	Period(5)
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	Chlorpromazine	22	19
7	female	23	9	38.4	9.9	SASP	20	-10(5) ^{*4}

Hb値の基準値を10g/dL→9g/dLにした時、疑い症例数は4人→7人に増加した。

*4 イベント発症後30日以内に再投与が認められたが、Drug Lymphocyte Stimulation Test (DLST) によるものだと考えられるため、()内の値を採用した。

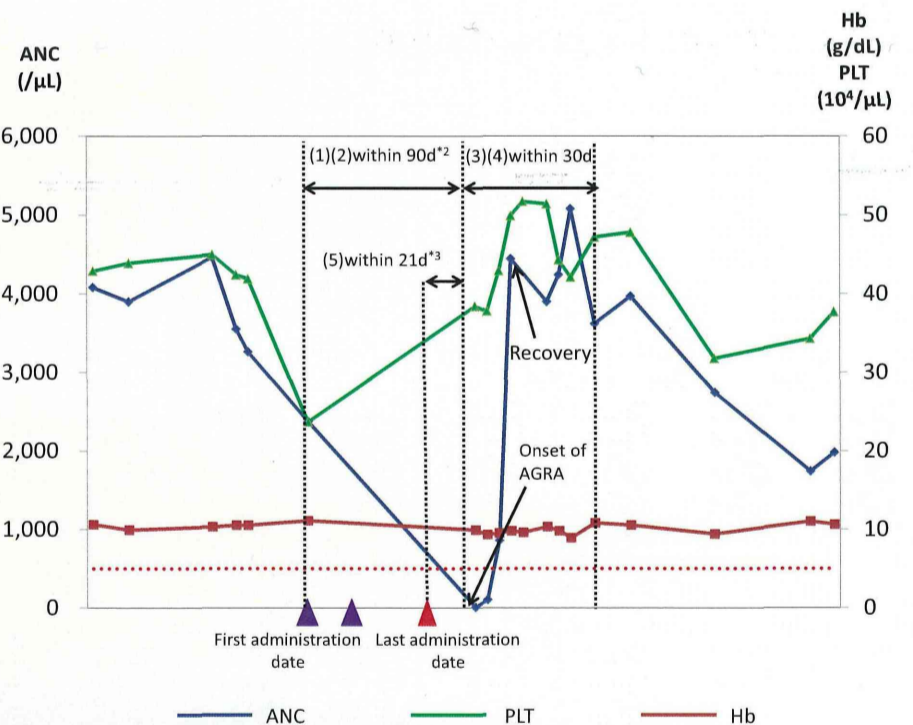


Fig 1. Algorithm for identifying AGRA

考察及び結論

□PTUによる発症頻度が0.78%であり、現在報告されている発症頻度と同程度であった。海外で報告されている頻度と比較しても有意差は認められなかった。(Chi-square test: $P = 0.4540 > 0.05$)^{*5}

□当初発症頻度が高いと予想していたTiclopidineに関して、本検索式では検出できなかった。これに関して、ANC < 500/ μ Lを記録したTiclopidine服用患者のデータを解析した結果、56.3%の患者がイベント発症後も服用を継続していたことが分かった。またイベント発症時のHbは 8.6 ± 1.3 (平均 \pm 標準偏差)と基準値を下回る患者が多く、今後検索式の構築においてHb等の基準値の設定が重要になると思われる。

□無顆粒球症の本質はANCの低下 (< 500/ μ L)であるが、HbやPLT、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られる。実際に、Hbの基準値を変えることで検出された疑い症例数が4人から7人に増加した。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。

□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。

*5 Vanderlaan, W.P., et al.: Pharmacol. Rev. 1955; 7: 301-334

