

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)

(総合) 研究分担報告書

医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築

及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

分担研究者 齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部部長

(平成 23-24 年度、平成 25 年度は協力研究者)

佐井 君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第一室長

(平成 25 年度、平成 23-24 年度は協力研究者)

木村 通男 浜松医科大学医学部附属病院医療情報部 教授

大江 和彦 東京大学医学部附属病院医療情報部 教授

中島 直樹 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 教授・センター長

横井 英人 香川大学医学部附属病院医療情報部 教授

要旨：本研究事業では、共同研究施設の医療情報データベースを用いて、副作用検出アルゴリズムの開発と行政施策の効果の確認について検討を行った。臨床上問題となっている重篤副作用であるヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型（HIT）及び薬剤性肝障害（DILI）の検出アルゴリズムを構築し、それらのリスク因子について評価を行った。また、バイアスを排除するための研究デザインの検討も含めた、行政措置の評価に応用可能な時系列解析手法を検討し、オセルタミビル[®]の 10 代への使用制限及びクロピドグレル（CPG）とオメプラゾール（OPZ）との併用注意を事例としてその有用性を実証した。本邦の医療情報データベース基盤整備事業により構築される医療情報データベースの利活用にあたり、本研究の成果は先導的な実証結果になりうると考える。

協力研究者：花谷忠昭（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官）

A. 研究目的

医薬品等のリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策の向上を目的とした医療情報データベース基盤整備事業（以下、MID-NET）が厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構により進められている。MID-NET は、平成 28

年度からの本格実施を目指して整備が進められており、いよいよ日本でも医療情報データベースを活用した市販後安全対策が現実のものになるうとしている。

本研究は、MID-NET の協力医療機関である浜松医大病院、東京大学病院、九州大学病院及び香川大学病院のデータを使用して、本格運用において実用性のある薬剤疫学手法を確立及び実証す

ることを目的として実施される。具体的な研究計画として、医療情報データベースの情報から副作用を検出するアルゴリズムの開発、および過去の行政施策の効果の経時的及び定量的評価法について検討を行う。

B. 研究の方法及び結果

(1) 副作用検出アルゴリズムの確立・評価

複雑な時系列検索も可能な浜松医大病院の医療情報データベース (D*D) を活用して、副作用検出アルゴリズムの確立に関する検討を行った。副作用疾患について厚生労働省は重篤度等から判断して必要性の高いと考える副作用を「重篤副作用疾患別対応マニュアル」にまとめているが、本研究では本マニュアル^{1),2)}に掲載され、副作用報告数が年間 100 件を越えているヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型 (以下「HIT」という。) 及び薬剤性肝障害 (以下「DILI」という。) を対象副作用として選定した。

① HIT 検出アルゴリズム

HIT とは、血液凝固の防止等に広く用いられるヘパリンによる突然の血小板数減少の症状を指し、その中には致死性の血栓症を伴う症例が知られている。しかしながら、日本においては HIT の疫学研究は進んでおらず、疾患の全体像は明らかとなっていない。

本研究では、ヘパリンの投与期間と関連付けた血小板値の時系列推移を基本として、診断コードによる除外疾患を組み合わせた HIT 検出アルゴリズムを構築した。(図 1) 本アルゴリズムの精度を評価するため、HIT のスコアリングシステム 4Ts³⁾に基づいた医師の診療録レビューを実施したところ陽性的中率は 87.2%を示し、本アルゴリ

ズムの高い有用性が示された。また、HIT 発症のリスク因子について検討を行った結果、4 日以上長期投与がリスクを高める要因として同定された。(表 1)

② DILI 検出アルゴリズム

DILI とは、薬剤による肝機能障害疾患である。一般的に DILI の発症は用量非依存的であり予測が困難なことから、正確な発症頻度やリスク因子等については明らかとなっていない。

本研究では、代表的な原因薬剤群である抗生物質のクラリスロマイシン、アジスロマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシンを対象医薬品として、国内の診断スコア DDW-J2004⁴⁾を基準とした DILI 検出アルゴリズムを構築した。本 DDW-J アルゴリズムの有用性を評価するため、国際的な診断スコア RUCAM⁵⁾を基準としたアルゴリズムを構築し、比較を行ったところ(表 2)、判定一致率は 79.8%、スコアに対するスピアマン相関係数 0.952 ($P<0.0001$) となり、国際的基準にも整合的な検出アルゴリズムが構築できたと考えられる。本アルゴリズムを用いて背景因子の検討を行ったところ、男性及び 55 歳以上が有意なリスク因子として同定された。また、薬剤間の DILI 発症リスクについて検討したところ、有意な差は認められなかった。(表 3)

(2) 行政施策の効果確認

医薬品等のリスクを、その製造販売前に完全に把握することは通常極めて困難であり、市販後に予期されなかった安全性上の問題が突然表れる場合がある。行政機関ではリスクを最小限に抑えるため、事案の緊急性に応じて緊急安全性情報や添付文書改訂等の様々な行政施策を実施し、安全

性情報の周知徹底を図っている。この行政施策の効果を即時かつ継続的な視点で観察することは医薬品等の安全対策において非常に重要であるが、その効果を確認する手段として医療情報データベースの活用が注目されている。

本研究では MID-NET で整備される多施設の複合医療情報データベースを想定して、浜松医大病院、東京大学病院、九州大学病院及び香川大学病院のデータを統合した研究体制での解析を計画した。施設外に個人情報を含むデータを提供する場合、個人情報保護法の順守、各施設での倫理委員会での審査等、円滑な研究の実施が困難と考えられたことから、個人情報を含まない情報のみを外部提供する分散型データベースの形式を選択した。

① オセルタミビルの10代への原則処方制限

オセルタミビル服用後の転落死の事例を受けて、厚生労働省は2007年3月に緊急安全性情報の発出を指示し、10代の患者に対してはハイリスク患者以外への投与を原則差し控えるよう注意喚起が行われた。

本研究では、2002年4月から2011年3月末までの各シーズン（4月～翌3月）で、通知前後のオセルタミビルの処方割合について検討を行った。解析は時系列解析の一種である interrupted time series データをモデル化した回帰分析（ITS 回帰分析）手法を用いて実施した。その結果、20歳以上の患者で施策導入直後の16.50%の減少（ $p=0.0354$ ）、10代の患者で63.16%の減少（ $p=0.0008$ ）が認められた。（図表1）

② CPG と OPZ との併用注意

抗血小板薬クロピドグレル（CPG）は

CYP2C19 等により活性代謝物に代謝される。CPGの消化管出血を防止する目的で併用されるオメプラゾール（OPZ）にはCYP2C19阻害作用があることから、2010年4月に添付文書を改訂し、「併用注意」の項にOPZと併用した場合CPGの作用が減弱するおそれがあると追記された。

本研究では、通知前後の1年間を調査期間とし、プロトンポンプ阻害薬のCPGとの併用状況を調査したところ、OPZ併用群では変化はなかったが、ランソプラゾール又はラベプラゾール（LPZ/RPZ）併用群では、措置後に0.60%/月の率で増加（ $p=0.0017$ ）が認められた。（図表2）

また、継続患者の影響を排除した new-user（直前6か月にCPGが未処方）による解析を実施したところ、全体解析と同様にLPZ/RPZ併用群において2.06%/月での増加（ $p=0.0001$ ）が確認された。（図表3）

C. 考察

(1) 副作用検出アルゴリズムの確立・評価

データベース研究において診断コードを用いた副作用検出アルゴリズムが中心であったが、信頼性の低い診断コードも多く、対象となる副作用が限定される問題があった。このような診断コードのみでは困難な副作用の検出も可能となるよう、本研究では検査値や臨床スコアを活用してHIT及びDILIの検出アルゴリズムの構築を行った。また、診療録レビューや国際的基準への整合を確認することにより、検出アルゴリズムの有用性を担保した。

本アルゴリズムを用いて副作用発症のリスク因子を評価した結果、HITでは長期投与、DILIでは55歳以上及び男性が同定された。HITは免

疫学的機序により引き起こされることから、ヘパリンへの連続曝露が寄与する可能性が考えられた。DILI の RUCAM 診断スコアにおいて、55 歳以上が DILI のリスク因子と定義されており、今回の結果と一致するものであった。他方、DILI の発症リスクと性別との関係は明らかになっていないが、男性が高リスクとされた理由として男性で高い飲酒歴の影響が考えられた。本研究では飲酒の情報は把握できず正確な評価はできないものの、診断スコアにおいて飲酒は DILI のリスク因子として定義されている。

本研究の限界として、一病院での調査であることが挙げられる。症例数や外的妥当性の問題を解消するためには、さらに大規模なデータを用いた検証が必要である。

(2) 行政施策の効果確認

オセルタミビル の事例について、短期的な抑制効果は標的集団の 10 代患者においてより有効であり、効果の持続性も確認された。CPG と OPZ の事例について、OPZ 併用割合は変化がなかったものの、LPZ/RPZ 併用処方については、措置後に増加している長期的傾向が示された。このことから、LPZ/RPZ 群をベースラインと考えた場合、標的集団の OPZ 群での抑制効果が相対的に認められ、施策の有効性が確認された。また、new-user 解析の結果が全体解析の結果と一致していたことから、本研究のロバスト性が示されたものと考えられる。

D. 結論

本研究の成果として、医療情報データベースから臨床上の重要性が高い HIT 及び DILI を検出するアルゴリズムを構築し、それぞれのリスク因子

を同定した。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、具体的事例における行政施策の短期的及び長期的効果の定量化を行った。加えて、バイアスを除去した new-user デザインの有用性を示した。

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) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル薬剤性肝障害
- 3) Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2003; 2(2): 148-57
- 4) 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
- 5) 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.

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 須藤チエ、東雄一郎、前川京子、鹿庭なほ子、佐井君江、斎藤嘉朗：医薬品副作用自発報告からみる重篤副作用 4 種の最近の動向、*国立医薬品食品衛生研究所報告*、129: 111-117 (2011).
- 2) 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).

- 3) 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.
- 4) 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) 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)
- 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)
- 3) 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 Pharmaco-epidemiology & Therapeutic Risk

Management (2013.8, Montreal, Canada)

- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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: オセルタミビルの10代使用制限及びクロピドグレ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)

G. 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

図1. HIT 検出アルゴリズム

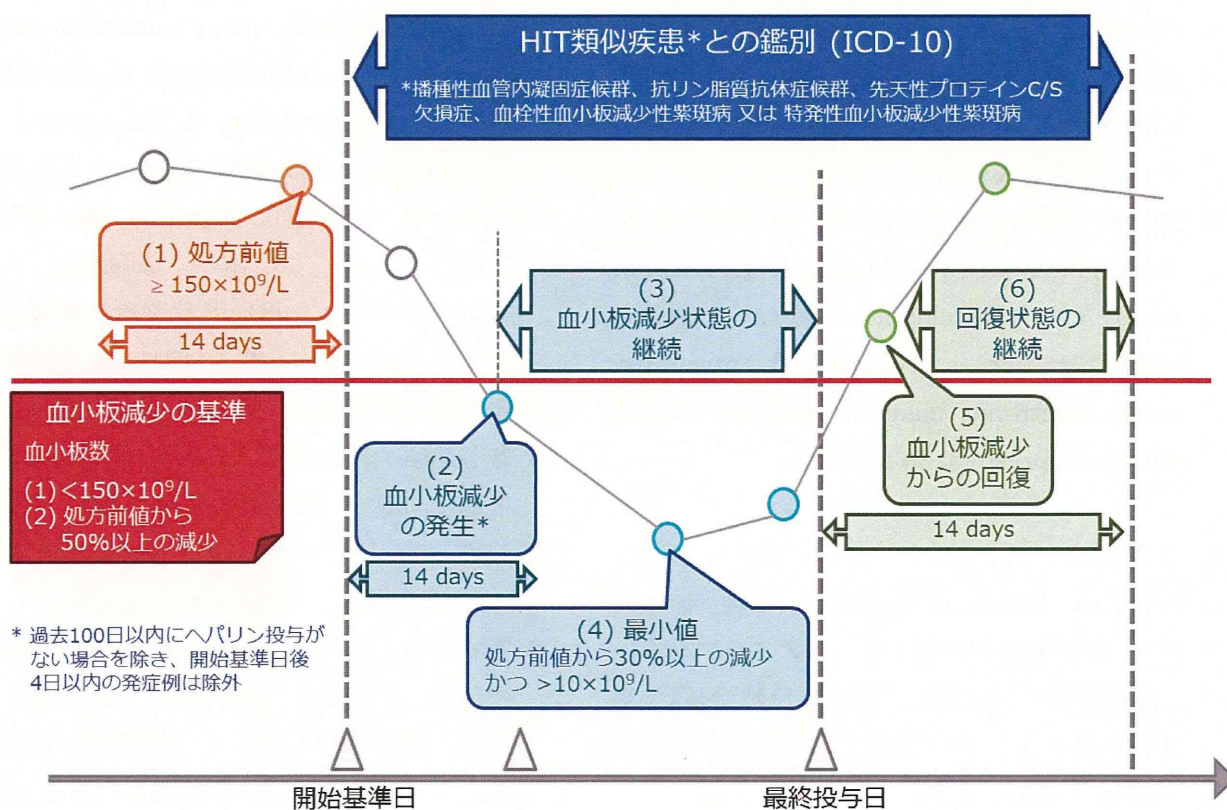


表 1. ロジスティック回帰分析による HIT 発症リスク因子の評価 (n=2,875)

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 - 12.3	<.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	0.5766
手術 あり	なし	0.95	0.49 - 1.82	0.8662

(注) 年齢 (65 歳以上)、性別、ヘパリン類 100 日前投与、投与日数 (4 日以上)、肝機能障害、腎機能障害、手術の共変量で調整

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,b}	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. クラリスロマイシン (CAM) を対象とした DILI 発症リスクの比較

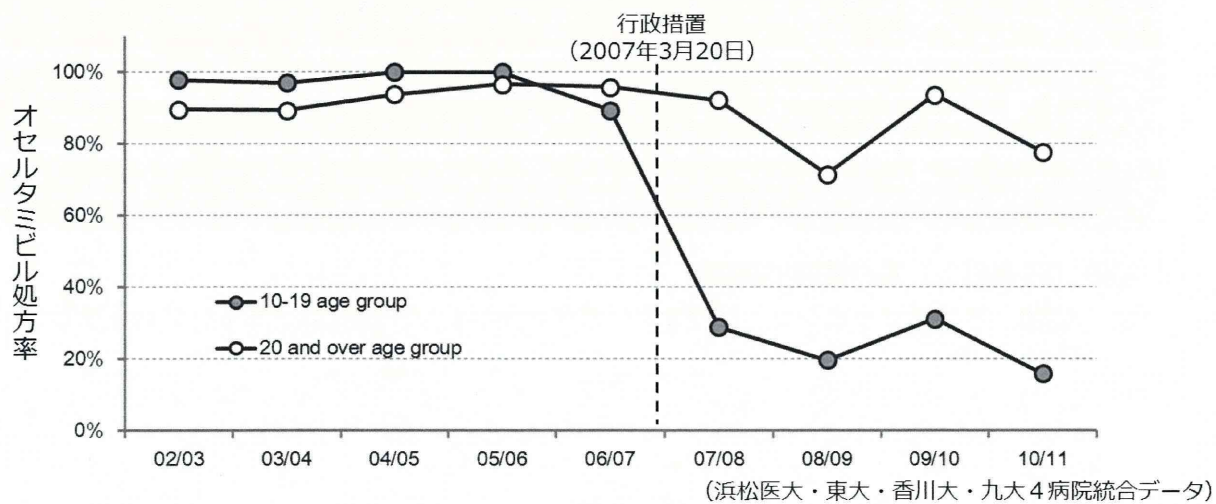
薬剤	対照群	n	オッズ比	調整後* オッズ比	95%信頼区間	P値
AZM	CAM	701	1.75	1.84	0.98 – 3.45	0.0576
LVFX	CAM	2,075	1.21	1.16	0.76 – 1.77	0.4891
MFLX	CAM	841	1.66	1.39	0.81 – 2.40	0.2339

* 年齢 (55 歳以上) 及び性別で調整

(注) 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

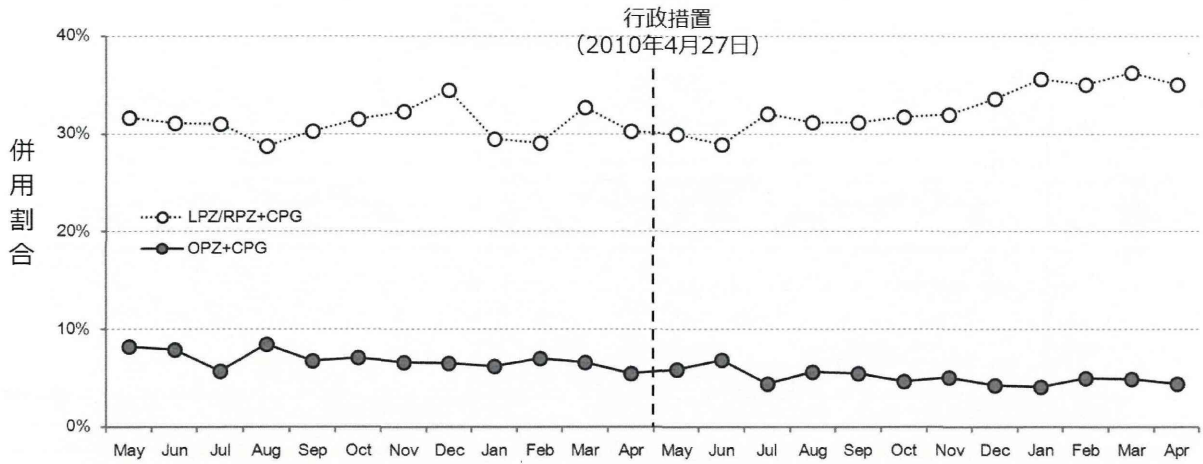


(2) ITS回帰分析 (有意差が認められたパラメータのみ)

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

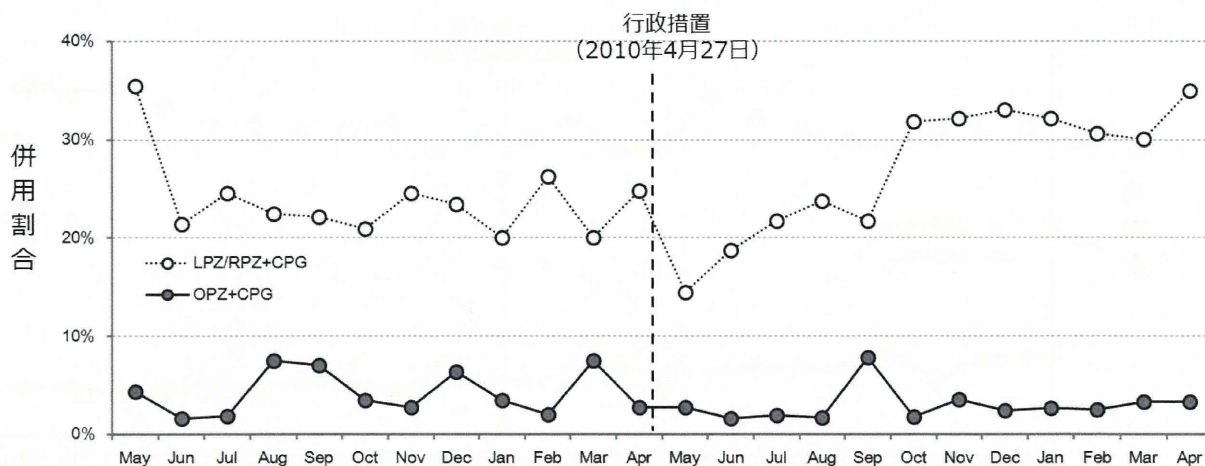


(2) ITS 回帰分析 (有意差が認められたパラメータのみ)

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)

(総合) 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

協力研究者 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：本研究においては、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副作用（播種性血管内凝固、再生不良性貧血、出血傾向、溶血性貧血、無顆粒球症、出血性胃潰瘍、急性腎不全、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症）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、特定の医薬品を服用し、副作用の発症と関連する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副作用の検索式を探索的に検討した。

結果：無顆粒球症の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、特定の医薬品を服用した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。

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。検索式に用いる臨床検査値や投与期間、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ることから、これらの最適なカットオフ値を設定することで、より精度の高い検索式が構築できることが示唆された。

協力研究者：渡邊崇、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、行政上の確か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以上にのぼり、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(播種性血管内凝固、再生不良性貧血、出血傾向、溶血性貧血、無顆粒球症、出血性胃潰瘍、急性腎不全、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症)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、特定の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、副作用の診断に必要な検査値、診断名のファイルを薬剤毎に抽出した。薬剤毎に名寄せを行い、副作用の検索式(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

今回の調査対象とした副作用(播種性血管内凝固、再生不良性貧血、出血傾向、溶血性貧血、無顆粒球症、出血性胃潰瘍、急性腎不全、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症)の検出には、あらかじめ被疑薬を設定することとした。そこで、被疑薬の1年間での使用実態を調査した。その結果、いずれの被疑薬の使用実態は認められたが、播種性血管内凝固および甲状腺機能低下症の被疑薬の使用実態が比較的少なく、総数でそれぞれ500症例以下であった。また、副作用の検出に必要な臨床検査の年間の実施状態についても調査した。その結果、ほとんどの検査が実施されていたが、特殊な検査では、実施数が少ないものがあった。特に急性腎不全の検出に必要な検査の中で実施数が低い症例がみられた。

具体的には、無顆粒球症の場合、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(サラゾスルファピリジン、メサラジン、クロザピン、クロロプロマジン、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)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副作用頻度の算出では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

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。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、この条件を加えた。

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 $500/\mu\text{L}$ 以下となっていた。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。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

本研究では、播種性血管内凝固、再生不良性貧血、出血傾向、溶血性貧血、無顆粒球症、出血性胃潰瘍、急性腎不全、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症を研究対象として、D*Dを用いて副作用症例を検索するためのアリゴリズム作成を目的とした。その中で、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。そこで、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、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

副作用の発症に関連する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

Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Jun;38(3):230-5.

An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database. Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Oct;38(5):423-8.

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 回日本臨床薬学会平成 25 年 12 月 3 日 東京

岡田佑輔、松村治穂、近藤勝弘、江崎哲夫、木村和哲、飯田真介、頭金正博、松永民秀、中村克徳、ポリコナゾールによる肝障害のリスク因子の検討 日本病院薬剤師会関東ブロック第 4 3 回学術総会 平成 25 年 8 月 31 日 (新潟)

東雄一郎、秦晃二郎、佐井君江、宇田川涼子、頭金正博、龍島靖明、牧野好倫、横手信昭、藤原康弘、斎藤嘉朗、山本弘史 転移性乳がんのカペシタビン療法による手足症候群発症と治療効果との関連 ～カペシタビンの個別化治療に向けて～ 第 1 回レギュラトリーサイエンス学会学術会議平成 23 年 10 月 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む) 該当無し

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

臨床情報検索システム D*D を用いた薬剤による

副作用の検出方法に関する検討

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：本研究では、病院が所有する臨床情報検索システム D*D (以下 D*D)を用いた薬剤による副作用を検出する方法に関する検討を行った。1. 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)処方後における肝機能検査値の異常を検出した。2. 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た。3. ニューキノロン抗菌薬(以下 FQs)による腱障害の発現を探索した。

研究方法：1. 処方前に検査値異常がなく処方後に検査値異常を示した患者を同定する方法を検討し、検索された患者の処方-検査値異常の関係を手集計により確認した。2. 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。3. FQs 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：1. 2011 年に S-1 を処方された患者は 234 人だった。このうち「処方前に正常値かつ処方後に異常値」である処方日を持つ者は 22 人だった。この 22 名の処方-検査値異常の関係を手集計により調査するといくつかのパターンに分類することができた。このパターン分類より「処方前後に異常値」または「処方前に異常値」である処方日の有無で薬剤処方後に検査値異常を発生した患者を同定することができることが分かった。2. 2008 年から 2010 年における S-1 投与後の脳梗塞の発現頻度は 0.69%だった (577 人のうち 4 人, 95%CI 0.27-1.77%)。これは 5-FU 注射液投与後の脳梗塞の発現頻度と大きな差はなかった(216 名のうち 1 人, 0.46%, 95%CI 0.08-2.58%)。UFT は 216 名に処方され脳梗塞の病名があったものは 0 名だった。3. FQs 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(FQs: 17,147 人のうち 14cases, 0.082%, セファロsporin系抗菌薬: 38,517 人のうち 5 cases, 0.013%, $p<0.001$)。

まとめ：1. D*D の新時系列検索を用いて薬剤処方後に発生した検査値異常を検出する方法を同定した。2. 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。3. FQs 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。これらの方法は網羅的な副作用の検出や、低頻度の副作用検出に有用だと考えられる。

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出およびそのリスクの評価にも使用されている。

浜松医科大学医学部附属病院などに導入されている臨床情報検索システム D*D (NTT データ、以下 D*D) は HL7 形式の電子化された医療情報を取り込んでデータベースを作成し、複雑な時系列検索機能を持たせたパッケージシステムである。本研究では病院の臨床情報データベースとして D*D を用いて副作用の検出を試みるため、以下の 3 テーマの検討を行った。

【薬剤による検査値異常の検出方法の検討】

第 1 に、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) 処方後における肝機能検査値の異常を例に、D*D を用いて薬剤処方後に発生した検査値異常を検出し、それ以外の症例をできる限り排除する検索条件を検討することとした。D*D の新時系列検索は主条件といくつかの副条件を組み合わせ、「処方前に臨

床検査正常値、かつ処方後に異常値」という検索を行うことで副作用症例を同定できる可能性がある。しかしこの条件で検索を行っても、検出された患者の処方・検査値異常の関係を手集計すると副作用でない症例が検出されたことを経験している。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。警告に劇症肝炎などの重篤な肝障害が注意喚起され、治験において AST および ALT の上昇がそれぞれ 11.1% あったと報告されている。

【S-1 による脳梗塞発症症例の検出】

第 2 に、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た。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。

【ニューキノロン抗菌薬による腱障害の検出】

第 3 に、低頻度の副作用の検出として、ニューキノロン抗菌薬(FQs)処方後の腱障害の発現を検出した。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。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。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。FQsによる腱障害は低頻度(海外の既報によると0.1%未満)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無かった。

B. 研究方法

当院(613床、2012年度の外来患者数1日平均1,240人)に導入されている臨床情報検索システムD*Dを用いて行い、当院のすべての入院・外来患者を対象とした。なお外来患者は院外処方された処方を含む。

【薬剤による検査値異常の検出方法の検討】

2011年1～12月にS-1を処方された患者における肝機能検査値の異常を検出した。処方前2ヶ月間に検査値異常がなく、処方後3ヶ月以内に検査値異常を示した患者を同定するため、新時系列検索の主条件にS-1の処方、副条件1に処方前2ヶ月～当日の検査値異常の発生、副条件2に処方後翌日～3ヶ月の検査値異常の発生として検索を行い、「処方前に臨床検査正常値、かつ処方後に異常値」、つまり副条件1に該当せず、副条件2に該当する患者として検出された患者の処方-検査値異常の関係を手集計により確認した。D*Dの検索により同時に出力される各副条件に該当する患者一覧・該当処方日を使用し、D*Dの検索結果よりS-1処方後に検査値異常を示した患者の検出方法を検討した。

【S-1による脳梗塞発症症例の検出】

2008年1月から2010年12月の間にS-1、経口ロテガフル・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。

【FQsによる腱障害の検出】

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sporin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。

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