

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

### 【薬剤による検査値異常の検出方法の検討】

新時系列検索の主条件に同薬剤の処方、副条件1に処方前2ヶ月間の検査値異常の発生、副条件2に処方後3ヶ月以内の検査値異常の発生として検索を行った結果を図1に示す。この結果より2011年1~12月にS-1を処方された患者は副条件の該当を問わない人数、つまり234人であった。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患者は副条件1に該当せず副条件2に該当（以下条件A）する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。D\*Dによる検索結果と実際の処方・検査値異常の関係を表1に示した。表には条件Aの他、処方前後に異常値あり、つまり副条件1,2両方に該当（条件B）および処方前に異常値あり、つまり副条件1に該当（条件C）する処方日が各症例にあれば記入した。条件A~Cの日付は最初に該当する日付を記した。

手集計による判定結果は4パターンに区分できた。各パターンにおける処方・検査値異常の関係を図2に示した。つまり1. 処方前は正常値で処方後に異常値があり、異常値発生日以降は処方なし、2. 処方前は正常値で処方後に異常値があり、異常値発生日以降も複数回処方あり、3. 連続した処方の間に一過的に異常値があり、その後正常値に戻った、4. 初めての処方前に異常値があり、処方開始後に再度異常値を示した、

である。ただこれらのいずれにも属さない症例が1例あった。表に示す患者符号22の症例であり、2011年3月にS-1処方が開始されたが4/8に条件Cに該当する処方があった。手集計により確認すると、4/8に死亡退院していた。D\*Dによる検索結果ではパターン3に該当するが、治療を継続せずに死亡しているため、パターン3とは区別した。

パターン1は条件Aでは該当日があり、条件BおよびCでは該当日はなかった。パターン2では条件A、BおよびCいずれにも該当日があり、条件BおよびCの初めての該当日は同じであった。パターン3では条件AおよびCに該当日があり、Aの日付はCより前だった。パターン4では条件AおよびCに該当日があり、Aの日付はCより後だった。

### 【S-1による脳梗塞発症症例の検出】

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2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。抗がん剤であるシスプラチン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。

#### 【FQsによる腱障害の検出】

調査期間において、当院の全入院・外来患者は約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3)。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4)。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(表4)。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5)。

#### D. 考察

##### 【薬剤による検査値異常の検出方法の検討】

D\*Dを用いたS-1処方による肝機能障害が起こった症例の検索方法として、まず「処方前に臨床検査正常値、かつ処方後に異常値」を呈した患者の検出を行った。その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、副条件1に該当せず、副条件2に該当する患者を特定した。2011年1～12月にS-1を処方された患者は234人であった。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患者は22人だった。

続いてこれらの患者の処方・検査値異常の関係を手集計により確認した。手集計による判定結果は4パターンに区分できた(表1)。つまり1. 処方前は正常値で処方後に異常値があり、異常値発生日以降は処方なし、2. 処方前は正常値で処方後に異常値があり、異常値発生日以降も複数回処方あり、3. 連続した処方の間に一過的に異常値があり、その後正常値に戻った、4. 初めての処方前に異常値があり、処方開始後に再度異常値を示した、である(図2)。

パターン1はS-1処方前に検査値が正常で、処方後に検査値異常となったためS-1により検査値異常となった可能性が高い。さらに検査値異常となった日以降にS-1処方がないため、処方医がS-1による副作用と判断したと考えられる。

パターン2はS-1処方前に検査値が正常で、処方後に検査値異常となった点ではパターン1と同じであるが、検査値異常となった日以降に

S-1 処方があった点が異なる。このパターンでは S-1 により検査値異常が現れたが①処方医が S-1 を被擬薬と考えなかった、あるいは②診療上の必要性があり処方が継続されたというケースの他に、③他の要因により S-1 処方時期と一致して検査値異常があった可能性が考えられる。このことから、パターン 2 は全てが S-1 による検査値異常を呈した症例とは考えづらい。しかし未知の副作用を検討する場合には①の可能性が考えられるため、研究目的に応じてパターン 2 の患者においても他の要因や主治医の判断などを診療録調査などにより確認し、副作用症例を調査する必要があると考えられる。

パターン 3 は S-1 処方前に検査値が正常で、処方後に検査値異常となり、その後も処方されている点ではパターン 2 と同じであるが、処方が続いても検査値は正常値に戻った。これは検査値異常後の処方、すなわち再投与されていても検査値異常が起らなかったと考えられるため、他の要因により検査値異常を生じたと考えられる。

パターン 4 は条件 C に該当、つまり S-1 処方が開始される 2 ヶ月前に検査値異常があるため、除外すべきと考えられる。

異常の 4 パターンのいずれにも属さなかった患者符号 22 について考察すると、4/8 は死亡退院日であるため実際に服用できる状況ではないと考えられる。また条件 C に該当、つまり S-1 処方が開始される 2 ヶ月前に検査値異常があるため、除外条件に該当すると考えられる。

以上より薬剤処方後に検査値異常を発生した患者はパターン 1 であった。また今回の検討では表 1 のように条件 A、B および C の結果を用いたが、S-1 処方患者のうち条件 C 該当患者を除外し、条件 A 該当患者を同定することで薬剤

処方後に検査値異常を発生した患者数を検討できた。

#### 【S-1 による脳梗塞発症症例の検出】

S-1 投与後の脳梗塞の発現を例に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、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)。

#### 【FQs による臍障害の検出】

FQs による臍障害の副作用発現を例に低頻度の副作用の検出を試みた。FQs 処方患者における臍障害の発現頻度をセファロsporin系抗菌薬処方患者と比較した。これらの抗菌薬は抗菌ス

ペクトルが類似することにより投与患者集団の重症度などの患者背景因子が近似すると考えられた。そこで FQs の処方で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とより相関することが明らかになった。Wilton らは 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。Van der Linden らは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。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。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。

Khalig および Linden は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。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。そのため当院で FQs の処方を受け、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。逆に他院で FQs の処方を受け当院で腱障害の診断を受けた症例も同様に検出できなかった。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診断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薬剤処方後に検査値異常を発生した患者は、被擬薬処方患者のうち「処方前に異常値あり」該当患者を除外し、「処方前に正常値かつ処方後に異常値」該当患者を検索することで同定できることが分かった。

フッ化ピリミジン製剤服用後における脳梗塞発現患者を検出し、その背景について検討することができた。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ことがわかった。

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。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. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 21: 886-889, 2012

##### 2. 学会発表

1) Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J: Detection of Fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database. 26th ICPE (International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management), Aug 2010, Brighton, UK

2) Hori K, Kimura M, Kawakami J: Detection of Cerebral Infarction Associated with Oral 5-Fluorouracil S-1 and Other Fluoropyrimidines using a Hospital Database. 28th ICPE (International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management), Aug 2012, Barcelona, Spain

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし。



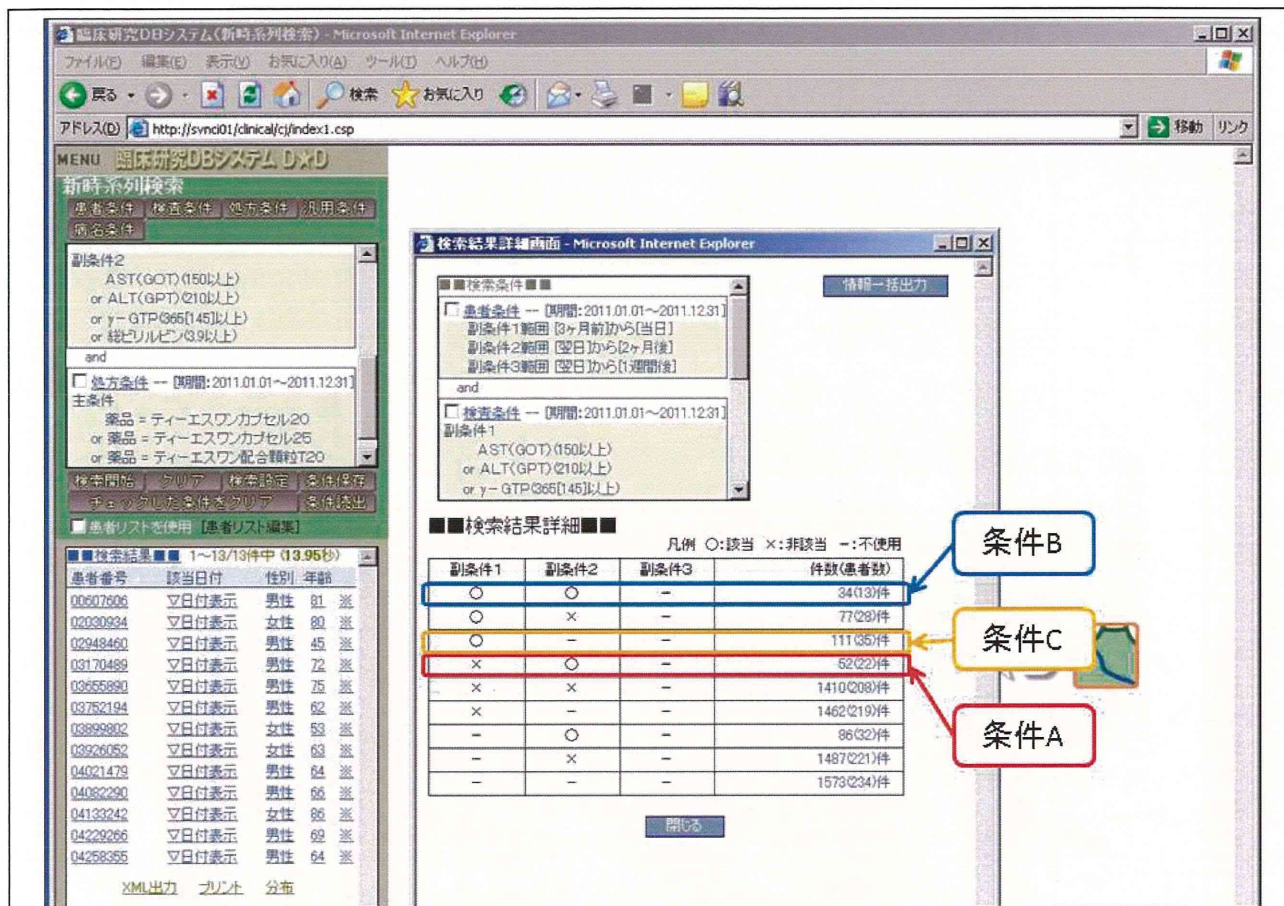


図1. D☆Dによる検索結果

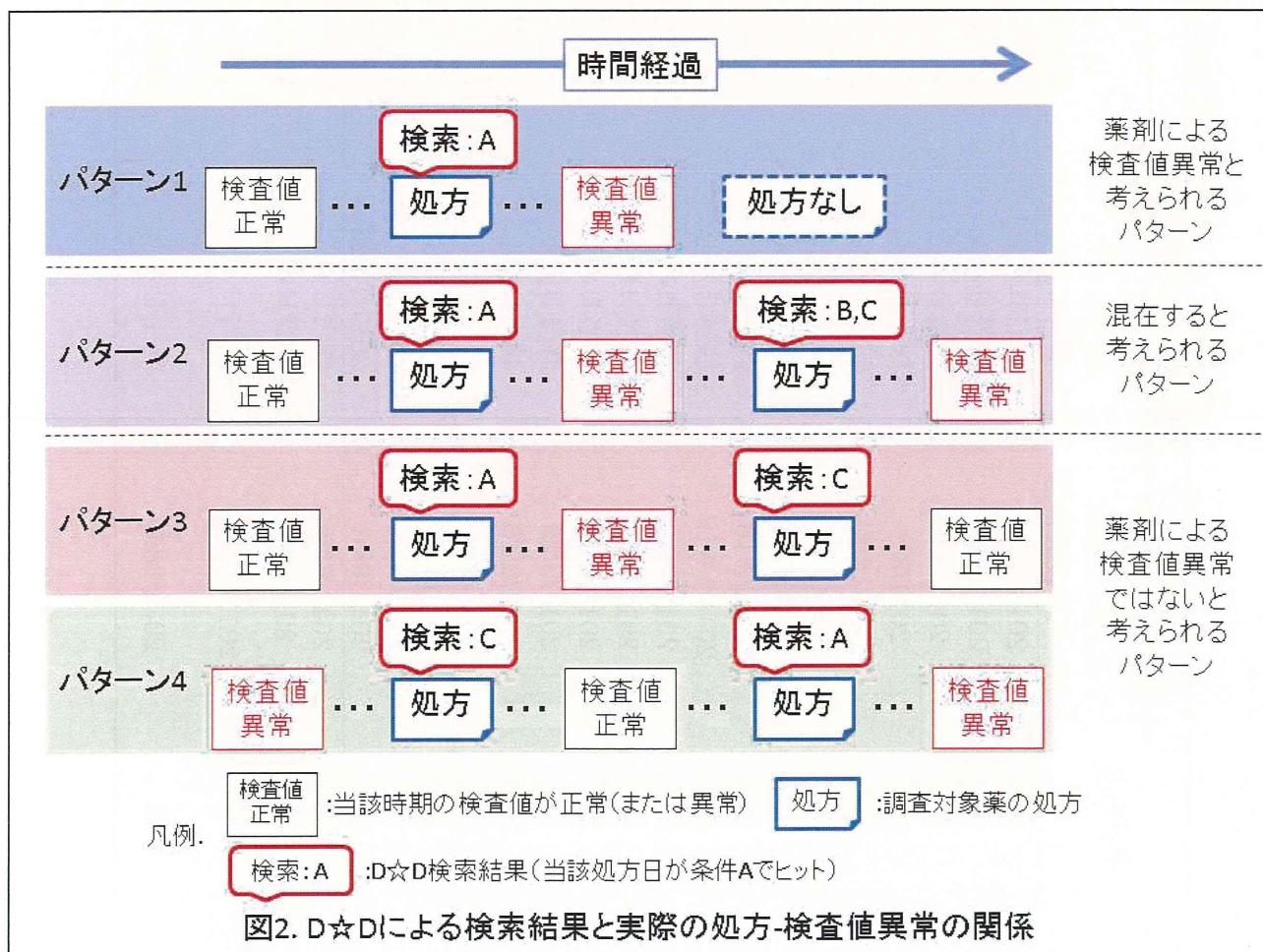


表 1. D\*D による検索結果と実際の処方-検査値異常の関係

患者符号	D*D による検索結果			目視による判定結果	パターン
	A 処方前正常値 かつ処方後異常値	B 処方前後に 異常値あり	C 処方前に 異常値あり		
1	2011/9/12	該当日なし	該当日なし		
2	2011/9/21	該当日なし	該当日なし		
3	2011/2/3	該当日なし	該当日なし		
4	2011/8/8	該当日なし	該当日なし		
5	2011/12/21	該当日なし	該当日なし		
6	2011/11/11	該当日なし	該当日なし		
7	2011/7/27	該当日なし	該当日なし	処方前は正常値、処方後に異常値 異常値発生日以降は処方なし (ケース)	1
8	2011/3/16	該当日なし	該当日なし		
9	2011/11/29	該当日なし	該当日なし		
10	2011/5/18	該当日なし	該当日なし		
11	2011/3/28	該当日なし	該当日なし		
12	2011/4/18	該当日なし	該当日なし		
13	2011/6/29	該当日なし	該当日なし		
14	2011/2/16	該当日なし	該当日なし		
15	2011/5/11	該当日なし	該当日なし		
16	2011/3/7	2011/5/2	2011/5/2	処方前は正常値、処方後に異常値 その後継続処方 (ケース)	2
17	2011/6/22	2011/8/10	2011/8/10		
18	2011/8/31	2011/10/26	2011/10/26		
19	2011/6/29	該当日なし	2011/8/31	治療途中での一過性の異常値 治療を継続したが正常値に戻った	3
20	2011/7/6	該当日なし	2011/9/14		
21	2011/10/19	該当日なし	2011/8/23	過去、処方前に異常値があり 処方開始後再度異常値を示した C 該当日に死亡。終末期の多臓器不全状態 かつ処方中止されていなかった	4
22	2011/3/26	該当日なし	2011/4/8		

Table 2. 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 runc/brain metastatic	28	Famotidine	-	+	-
5-FU-1	M	60	hypopharyngeal	3	Cisplatin Docetaxel Loxoprofen Fosfomycin	hypertension, smoke	+	-

M: male.



Table 3. 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	-	-
sitafloxacin	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	
cefcapene	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.

Table 4. 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, tosufloxacin; +, yes; and -, no.

Table 5. 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.

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

## 浜松医科大学医学部附属病院における

### 臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤疫学的検討

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、薬剤市販後調査や安全性情報の効果を、病院情報システムの持つ処方・検査結果・病名などの情報の検索から得ることの可能性を検討した。またこの病院情報システムを用いて、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。その結果、簡便に全数調査の前段階の調査を行おこなうことができることが示された。

**研究方法**：浜松医科大学附属病院（以下、当院）では過去11年分の処方・注射、検体検査結果、病名が蓄積された臨床情報検索システム D\*D が稼動している。これを用いて、まず各薬剤の月別処方数、またその後の特定の検査の実施数などの集計をおこなった。また当院における2009-2010新規採用薬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**：まず、どの検索においても数分以内に結果を得ることができ、個票を用いる場合や、個別の単純な検索の上で個別に当たる場合に比べ、圧倒的に短い時間で済むことがわかった。一方で、急性期病院における「初回」投与は、すでに紹介元で投与されている場合も多く、慢性症状への薬剤については、この点で疑問が残る。新規採用薬の副作用については、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。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**：大病院における「初回」投与の信頼性については、電子的病診連携基盤の整備が待たれるが、急性期症状への投与に関してはその安全性を、検体検査結果などを通じて検討することが出来、また処方後の月別検査実施件数などの集計は、安全性情報の有効性を検討することが、この病院情報システムの持つ情報を活用して、可能であることが、今回示された。この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によるものに限られる。

## A. 研究目的

浜松医科大学附属病院（以下、当院）では過去11年分の処方・注射、検体検査結果、病名が蓄積された臨床情報検索システム D\*D が稼動している。これを用いて、薬剤市販後安全対策に資する情報の検索の可能性について、検討する。

また当院における、2009・2010年の新規採用薬を投与された患者の検査値の変動をみることで、新規採用薬がもたらす副作用の程度についてあらかじめ定めた5種の検体検査項目について調査する。今回調査した対象は、この2年の新規採用薬すべて（剤形、力価などの変更のみ、後発品は除く）であり、また検索対象とした患者も該当投与すべてである。全件調査の前段階としてのスクリーニングへのこの手法の有効性を調べるのが目的である。

## B. 研究方法

浜松医科大学附属病院で稼動している臨床情報検索システムには、過去11年分の処方・注射、検体検査結果、病名が蓄積されている。またこの検索システムは時系列、前提関係を検索条件としての複合検索が可能である。例えば、主イベントとして「〇〇の初回投与」、副イベント1として「主イベント以前1ヶ月に××結果<100ということがあった」、副イベント2として「主イベント以降1ヶ月に××結果<250ということがあった」とすることにより、「〇〇の初回投与以前は××は正常値であったのに、その後異常値を示した」という検索を実行することが出来る。

**【D\*D を用いた薬剤疫学研究の可能性の検討】**

この機能を利用してまず、以下の基本件数調査を、2006年～2010年のデータに対しておこなった。

"タミフル初回投与月別"

"プラビックス初回投与月別"

"プラビックス初回投与後オメプラゾール投与月別"

"オメプラゾール初回投与月別"

"オメプラゾール初回投与後プラビックス投与月別"

"プラビックス&オメプラゾール投与後別薬投与月別"

"ネクサバル初回投与月別"

"ネクサバル初回投与後 AST 検査施行月別"

"サラゾスルファピリジン初回投与月別"

"サラゾスルファピリジン初回投与後 AST 検査施行月別"

"サラゾスルファピリジン初回投与後白血球検査施行月別"

次いで、以下の複合検索を2008年～2010年のデータに対して、試行的におこなった。

1・エンブレル、レミケードのこの3年の投与患者数 そのうち、投与後に、結核、抗酸菌症関連の診断の付いたもの

2・この10年で、B型肝炎ウイルス抗体が、陽性→陰性 となった患者数のうち、陰性後にメトトレキセート投与のあったもの、うち、その後また陽性になったもの 同じことを、C型肝炎ウイルス抗体でも検索する

3・この3年のソラフェニブ投与患者数 そのうち、肝がんの診断あるものを除いたもの これの

初回投与の前後3か月で、ASTが72以下から以上になったもの これの初回投与の前後3か月で、ALPが217以下から以上になったもの

4・この3年の、プラビックス、パナルジン、アスピリンの初回投与患者数 そのうち、投与前後1年で、血小板が正常から下がってしまったもの

5・この3年のアクトス投与患者数 そのうち、初回投与の前後1年で、血尿(-)から(+)以上になったもの また、初回投与の後1年で、膀胱がん、膀胱結石、尿管結石の診断がついたもの

【新規採用薬を対象とした全件調査の予備検査】  
調査した検査項目は、AST・BUN・CK・アルブミン・白血球であり、対象薬すべてにこれを適用した。各検査項目の悪化の度合いを以下のように4段階に定めた。段階化することで検査値から患者を特定されることがなくなり、匿名性を守ることができる。

	基準値	軽度上昇	中等度障害	高度障害
AST(U/l)	11~33	33~100	100~500	500~
BUN(mg/dl)	9~21	21~30	30~60	60~
CK(IU/l)	55~200	200~500	500~2000	2000~
アルブミン(g/dl)	3.7~4.9	3.2~3.7	2.5~3.2	~2.5
白血球(個/μl)	4000~8000	2500~4000	1000~2500	~1000

(倫理面への配慮)

本研究は非介入の後ろ向き検索研究であり、また検索結果も集計数のみを報告しており、倫理面での問題はない。また全件調査の予備検査については特定性を下げるために検査結果そのものではなく段階による評価とした。

### C. 研究結果 (資料参照)

【D\*D を用いた薬剤疫学研究の可能性の検討】

まず検索にかかった時間は、どの項目も数分程度である。使用した計算機リソースは通常のサーバクラスのものであり、数百万円程度のものである。

前半の、件数調査の結果は資料1の通りである。

後半の各項目について以下に記す。

1・エンブレル、レミケードのこの3年の投与患者数 そのうち、投与後に、結核、抗酸菌症関連の診断の付いたもの

	初回投与患者数	血小板低下
プラビックス	600	270
パナルジン	108	54
バイアスピリン	1727	846

2・この10年で、B型肝炎ウイルス抗体あるいはC型肝炎ウイルス抗体が、陽性→陰性となった患者数のうち、陰性後にメトトレキサート投与のあったもの、うち、その後また陽性になったもの

	陽性→陰性	陰性後メトトレキサート投与あり	投与後陽性反応あり
B型肝炎ウイルス抗体	404	13	3
C型肝炎ウイルス抗体	124	11	0

3・この3年の、プラビックス、パナルジン、アスピリンの初回投与患者数 そのうち、投与前後1年で、血小板が正常下限を下回ったもの

	初回投与患者数	血小板低下
ブラビックス	600	270
パナルジン	108	54
バイアスピリン	1727	846

4・この3年のアクトス投与患者数 そのうち、初回投与の前後1年で、血尿(-)から(+)以上になったもの また、初回投与の後1年で、膀胱がん、膀胱結石、尿管結石の診断がついたもの

	投与患者数	初回投与前 後1年で血 尿が(-)か ら(+)	初回投与後1 年で膀胱が ん、膀胱結 石、尿管結石 の診断
アクトス	295	-	-

【新規採用薬を対象とした全件調査の予備検索】

該当薬初回投与の前後2週間以内に行われた検査結果において、2段階以上の悪化を示したものを該当とした。結果は以下の表に%で示し、括弧で括られた数字は、この前後2週間両方でこの検査が行なわれた人数である。

この期間内に当該薬の初回処方があった患者は、それぞれ、イメンドカプセル…427人、アロキシ静注…341人、ラジレス錠…123人、レメロン錠…209人、サインバルタ…336人、アピドラ注…54人、ジャヌビア…397人である。

	AST	BUN	CK	アルブミン	白血球数
イメンドカプセル	1.67(359)	10.56(341)	0.00(339)	21.43(336)	43.42(380)
アロキシ静注	2.07(242)	7.05(241)	1.75(229)	21.59(227)	27.17(254)
ラジレス錠	0.00(15)	33.33(15)	0.00(14)	36.36(11)	0.00(17)
レメロン錠	4.17(24)	16.67(24)	4.17(24)	13.63(22)	4.17(24)
サインバルタカプセル	6.25(32)	6.90(29)	0.00(30)	15.38(26)	3.13(32)
アピドラ注	6.67(15)	0.00(15)	0.00(16)	13.33(15)	5.88(17)
ジャヌビア錠	2.47(81)	6.25(80)	3.90(77)	22.97(74)	7.23(83)

また、各薬剤の添付文書に記載された副作用の頻度との比較を下記に示す。

D. 考察

【D\*Dを用いた薬剤疫学研究の可能性の検討】

まず前半の、基本件数調査については、月別の数のみ記載したが、個々のイベント(例えば「〇〇の投与」の後の「××検査実施」)を主条件(投与)発生月を固定して、その後の副条件発生(検査実施)の月別件数を出すことも可能である。この機能を用いれば、例えば薬剤安全性情報発出、あるいは添付文書に検査実施の記載追加などの有効性を見ることは容易と考えられる。

後半の検索について、個別に見ると、1, 2については妥当な結果(件数)が該当していると思われる。4, 5については、大学病院である当院での初回投与が、その患者にとっての初回であるかは疑わしい。また、血小板減少については、全身状態の悪化傾向がある患者では汎血球減少が生じていることが多く、この薬剤の投与が原因であるかについても疑わしい。同様

	AST		BUN		CK		アルブミン		白血球数	
	添付文書	調査結果(%)	添付文書	調査結果(%)	添付文書	調査結果(%)	添付文書	調査結果(%)	添付文書	調査結果(%)
イメンドカプセル	上昇(5%未満)	1.67	上昇(5%未満)	10.56		0.00	減少(5%未満)	21.43	減少(5%未満)	43.42
アロキシ静注	上昇(10%未満)	2.07		7.05		1.75		21.59		27.17
ラジレス錠		0.00	重篤な腎機能障害(1%未満)	33.33	上昇(1%以上)	0.00		36.36		0.00
レメロン錠	上昇(5%以上)	4.17		16.67	上昇(頻度不明)	4.17		13.63	減少・増多(1%未満)	4.17
サインバルタカプセル	上昇(5%以上)	6.25		6.90	上昇(1~5%未満)	0.00		15.38		3.13
アピドラ注		6.67		0.00		0.00		13.33		5.88
ジャヌビア錠	上昇(0.1~2%未満)	2.47		6.25	上昇(0.1~2%未満)	3.90		22.97	増加(0.1~2%未満)	7.23



に、膀胱がんなどの診断を受ける場合は、検査、手術目的での大学病院への紹介によることが多く、やはりこの薬剤の初回投与が当院でおこなわれたかという点に疑問は残る。

この「真の初回投与」という問題を解決するのは、紹介時に紹介元での投与歴（「最近の投与」ではない）、検査結果がもたらされ、電子的に取り込める必要があり、これが実現するためには、EHR(Electronic Health Record)の実現、およびその際の臨床情報形式の標準化が必要であろう。

#### 【新規採用薬を対象とした全件調査の予備検索】

1. 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には注意が必要である。

2. ジャヌビアは糖尿病の新薬として非常に注目されているが、従来から使われているベイスンよりも副作用が起りやすいので、副作用を考慮して使う必要がある。

3. うつ病・うつ状態を効能とする、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の上昇は見られるので、患者の病態に応じて、従来のものと使い分けるのが必要である。

4. アルブミン異常値を示す割合が高いが、アルブミン減少には①産生低下(肝障害、炎症性疾患)②体外(尿、消化管、皮膚)への漏出③代謝亢進(甲状腺機能亢進症、炎症性疾患)④栄養不足(低栄養、消化吸収障害)などさまざまな要因が絡んでいるので一概に薬剤による副作用であるとは言えない。また、大学病院という施設背景を考えると、全身状態が悪化している症例が多く、この点の施設バイアスを考える必要がある。

5. イメンドカプセル、アロキシ静注では白血球数の減少が起こる割合は高いが、化学療法において白血球数は減少するのでこれは当然の結果と考えられる。

薬剤の選択に恣意性はなく、当院の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。

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ことは注目に値する。

#### E. 結論

##### 【D\*Dを用いた薬剤疫学研究の可能性の検討】

大病院における「初回」投与の信頼性については、電子的病診連携基盤の整備が待たれるが、急性期症状への投与に関してはその安全性を、検体検査結果などを通じて検討することが出来、また処方後の月別検査実施件数などの集計は、安全性情報の有効性を検討することが、この病院情報システムの持つ情報を活用して、可能であることが、今回示された。

##### 【新規採用薬を対象とした全件調査の予備検索】

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。

Case-Control studyの入り口として有用である。

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によるものに限られる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

小出大介、木村通男、医療情報データベースを活用した医薬品等の安全対策の向上と課題、第31回医療情報学連合大会論文集、pp.21-22, 2011.

木村通男、日本の各種医療情報データベースの現状について、第8回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「電子医療情報の医薬品

安全対策への応用」基調講演、2011.

木村通男、SS-MIX を用いた市販後調査、第18回日本薬剤疫学会、p.18, 2012.

土屋かほる、川口一夫、木村通男、浜松医科大学附属病院 2009-2011 年新規採用薬の副作用について、第32回医療情報学連合大会、p.956-958, 2012.

木村通男、厚生労働省標準的医療情報交換事業 SS-MIX の概要、第33回日本臨床薬理学会、S199, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）  
特記すべきことなし。

資料1 浜松医科大学医学部附属病院における基本調査結果

タミフル 初回投 与月別	ブラビッ クス 初回投 与月別	ブラビックス 初回投与後 オメプラゾー ル	オメプラゾー ル 初回投与月 別	オメプラ ゾール 初回投与 後 ブラビッ クス投与	ブラビッ クス&オメ プラゾー ル 投与後別 薬投与	ネクサ パール 初回投与 月別	ネクサ パール 初回投与 後 AST月別	サラゾス ルファピ リジン 初回投与 月別	サラゾス ルファピ リジン 初回投与 後 AST月別	サラゾス ルファピ リジン 初回投与 後 白血球月 別
2006/01	11									
2006/02	12									
2006/03	0									
2006/04	2									
2006/05	0									
2006/06	0									
2006/07	0									
2006/08	0									
2006/09	0									
2006/10	0									
2006/11	0									
2006/12	0									
2007/01	0					0	0	1	1	1
2007/02	7					0	0	10	6	6
2007/03	1					0	0	14	3	3
2007/04	1					0	0	5	1	1
2007/05	0					0	0	15	2	2
2007/06	0					0	0	8	3	3
2007/07	0					0	0	8	4	4
2007/08	0					0	0	18	3	3
2007/09	0					0	0	16	4	5
2007/10	0					0	0	16	1	1
2007/11	0					0	0	11	2	2
2007/12	1					0	0	14	2	2
2008/01	1					0	0	4	4	4
2008/02	0					0	0	4	1	1
2008/03	0					0	0	4	2	2
2008/04	0					1	1	8	1	1
2008/05	0					2	0	12	5	5
2008/06	0					0	0	14	4	4
2008/07	0					3	0	13	4	4
2008/08	0					2	0	11	2	2
2008/09	0					2	0	11	1	1
2008/10	0					2	0	18	3	3
2008/11	0					4	2	16	4	4
2008/12	0					7	0	18	3	3
2009/01	4	15	0	40	0	0	0	4	4	4
2009/02	2	17	2	58	1	3	5	4	5	1
2009/03	1	13	1	74	1	2	6	0	2	0
2009/04	0	12	2	96	0	2	4	0	4	1
2009/05	0	7	0	126	1	1	4	2	14	6
2009/06	0	17	0	170	0	0	1	0	10	4
2009/07	0	17	0	205	2	2	1	0	20	3
2009/08	1	16	2	184	1	2	6	4	9	1
2009/09	1	11	0	174	0	0	4	0	9	2
2009/10	6	13	1	212	1	1	5	4	25	6
2009/11	10	9	1	217	1	1	4	0	20	3
2009/12	10	10	0	217	0	0	4	0	18	1
2010/01	12	15	1	55	1	2	4	0	1	1
2010/02	5	11	0	90	0	0	8	0	2	1
2010/03	2	10	0	131	0	0	7	0	11	4
2010/04	0	22	2	45	0	2	7	0	14	4
2010/05	1	15	1	64	0	1	10	0	7	1
2010/06	0	16	0	120	1	1	7	0	10	3
2010/07	0	11	0	104	0	0	5	0	13	4
2010/08	0	13	0	133	0	0	16	0	7	1
2010/09	0	13	3	141	2	4	9	0	3	1
2010/10	0	12	0	166	0	0	6	0	12	3
2010/11	0	15	0	197	0	0	7	0	16	6
2010/12	0	8	1	61	1	1	0	0	2	0

## II. 分担研究報告書

第3部：医療情報データベースを有する医療機関に  
おける処方オーダーデータの現状等の調査



## 医薬品市販後安全性調査のための 医療情報データベース活用における課題の研究

研究分担者 大江和彦 東京大学医学部附属病院 教授

**研究要旨：**診療 DB (データベース) をもとに医薬品の市販後安全性調査を行うためには、対象とする DB の規模、特性と限界を知ることが重要である。具体的な調査課題における DB 分析の課題、処方オーダ DB と投与実施との乖離にも視点を当てて検討する。診療 DB は分担研究者の病院では月 280 万オーダレコード、3 年で 28 万患者、6800 万検体検査項目レコード、処方 710 万医薬品レコード規模であった。入院処方と実施との差を 1 週間まとめて分析したところオーダの 83% に実施実績があり、実施された処方の 79% にオーダがあった。1 日投与量は 83% で両者は一致していたが、15% ではオーダ情報は実施量より多く、3% では 2 倍以上の処方量であり、入院処方オーダを利用して副作用検出を試みた場合、計算値より実際には少ない投与量で副作用が発生している可能性がある。注射オーダにおいてもその 31% では実施されておらず、実施済み情報と注射オーダ削除変更情報を適切に反映させた解析をすることが重要であることが示唆された。また、DB からある医薬品の処方情報を抽出する場合には、抽出条件の定義を明確にすることも重要である。

研究協力者：石井雅通 (東京大学医学部附属病院企画情報運営部 特任研究員)、新田見有紀 (同特任助教)、平松達雄 (同)

### A. 研究目的

診療 DB (データベース) をもとに医薬品の市販後安全性調査を行う場合には、DB の規模、特性と限界を知ることが重要である。また、電子カルテ (オーダシステム) のデータベース (DB) を解析することにより医薬品の副作用等のイベント発生率を求めるには、分母となる医薬品投

与患者数、投与回数をできるだけ正確に求める必要がある。しかし、DB 上のオーダ件数をカウントするだけのように見えるこの作業は、実際には作業過程に種々のエラー要因がある。①オーダ DB から二次利用の DB を生成する過程でのレコード欠損や誤変換などのシステムエラー、②オーダの変更削除に伴う情報の反映、③条件を満たすレコード抽出における条件設定の誤り、④オーダと実施の差異、などである。

本研究では、医療機関が有する診療 DB の規模や特性を分析するとともに、具体的な調査課

題を事例としてDBの課題、特にオーダDBと処方実態の乖離に視点を当てて検討する。

## B. 研究方法

1) 過去3年分のデータを分析することを考慮しその開始時期となる2009年4月の1ヶ月間について、東京大学医学部附属病院（以下、東大病院）の診療DBの情報種別と件数などを調査した。

2) 東大病院では、職員は、職務上の研究や統計報告を実施するために診療DBからデータ抽出を申請書により分担研究者が所属する情報管理部門に申請しデータ提供を受けることができる。本研究ではこのデータ抽出作業依頼内容を2006年7月から2011年5月までの195件について分類、整理した。

### 3) 複数医薬品の併用処方の調査

クロピドグレルとPPI併用同日処方がなされた（異なる）患者内訳数を求めるタスクについて、東大病院の二次利用専用のデータウェアハウスである統合DBおよび厚生労働省医薬食品局と医薬品医療機器総合機構による医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）で東大病院に実装されたMID-NETDBの両方を異なる作業者が独立に同じタスクを実施し、結果を比較した。

### 4) 処方と注射におけるオーダと実施の各DBの差の分析

入院処方オーダと当該日の服薬実施データベースとの差を2013年1月の特定の1日について全処方について分析した。また2013年10月の1ヶ月におけるリツキシマブ注射オーダと実施DBでの差を調査する。

（倫理面への配慮）特に必要としなかった。

## C. 研究結果

### 1) 診療データベースの規模と特性

東大病院では、オーダシステムはオーダ種別ごとに異なる部門システムに分散構築されており、その部門システムごとに生成されるデータをひとつの研究用データベース（統合DB）に統合管理している。この統合DBには、元のデータ出典部署を識別するためのソース副区分コードが設定されており、2009年4月時点では表1（末尾）に示すように、B:病名、C:入退院移動、D:給食、ER:検体検査、FR:放射検査、H:処方、HU:服薬指示実施、IJ:注射点滴、LR:生理（生体）検査、NR:蓄尿、PJ:処置実施、QR:内視鏡実施、SJ:手術実施、U:輸血、WR:病理検査、YR:血中薬物濃度、の情報が蓄積されていた。各種別ごとのレコード件数、オーダ件数、異なり患者件数を調査すると、1ヶ月に合計約280万レコードが蓄積されており、191万レコード（68%）が検体検査（1検査項目が1レコード）、19.7万レコード（7%）が処方（1医薬品1レコード）、31万レコード（1%）が病名（1病名1レコード）であった。処方1レコードには1処方オーダにおける処方開始日と投与日数および投与量が含まれているが、任意の特定日付での処方の有無を効率よく検索するには、1処方オーダを投与日数情報を用いて日々情報に展開（つまり14日処方であれば1処方オーダを14レコード日々展開）することが考えられる。東大病院の診療DBはそのような展開処理を同時に行っており、そのレコード件数は442.5万レコードであり、1処方オーダは平均22.4倍のレコード数になっていた。

### 2) データ抽出タスクの種別