

はその理由を記載する。

研究結果は論文や研究報告書等にて公表される。一方、個人の結果に関しては連結不可能匿名化を行っているため、開示できない。

VI 既存試料の利用

1 既存試料の利用 あり なし

VII 期待される研究成果あるいは予測される利益

本研究では、研究対象として抗がん剤を取り上げ、今後の安全対策に必要とされる市販後の安全性情報について、薬剤疫学を活用した収集や評価手法等の開発を目的とし、このようにして確立された手法を、将来的にはガイドラインの様な形で公表し、製造販売業者が実施する市販後の調査等に活用されることで、RMP 指針の精神に基づいた市販後安全対策が実現可能となる。さらに、本研究の成果を活用し、医薬品の薬剤疫学的に意味のある安全性情報が充実されることは、医薬品副作用被害救済制度をはじめとした他の関連する薬事制度について検討する際にも有益であると考えられる。

VIII 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

VIII-1 <研究等によって対象者に生じうる危険と不快に対する具体的配慮>

本研究は、診療情報を用いた研究であるため、研究対象者に対して危険や不利益はない。また、連結不可能匿名化を行うため、個人情報の流出などの危険もない。

VIII-2 <対象者に健康被害が生じた場合の補償の有無及び具体的な措置>

該当なし

IX 研究終了後の試料等の取扱い

廃棄する（廃棄の方法）USB メモリは初期化し、紙媒体はシュレッダー使用

保存する

（保存するを選択した場合は下記について記載すること。）

ア 試料等の名称：

イ 試料等の保管場所：

ウ 試料等の管理責任者：

エ 被験者等から得た同意の内容（将来にわたって試料を解析する場合はその旨を対象者に説明し同意を得ること）：

X 備考

本研究に係る利益相反はない。

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）
分担研究報告書

有害事象の発生頻度に関する基礎的データの収集

研究分担者 松村泰志 大阪大学大学院医学系研究科 医療情報学教授

研究要旨

全国の抗がん剤有害事象発生件数は、抗がん剤投与による有害事象発生率と抗がん剤投与患者数の積により推計することができる。しかし、複数の抗がん剤を組み合わせで投与されることが多く、単純な有害事象発生率から計算すると、有害事象を重複して数えることになる。そこで、有害事象に対して各抗がん剤の寄与度の概念を導入し、そこから各抗がん剤の副作用発生率を推定する数理モデルを考案してこの問題を解決した。

本数理モデルを適用し、大阪大学医学部附属病院のシステムに蓄積されているデータから、各抗がん剤の血液毒性の推定副作用発生率を求めた。

本法では、推定の精度を高めるためには多数の症例データの集積が望ましい。しかし、各病院から推定に必要な全てのデータを1カ所に集積することは難しい。そこで、各病院内で処理をして、処理後のデータを集積することで推定副作用発生率を算出するシステムのアプローチを考案し、そのコア部分のシステムを作成した。

A. 研究目的

薬剤有害事象の発生の調査は、現状では、治験もしくは市販後調査を除くと自発報告によるしかない。治験もしくは市販後調査による方法は、投与患者数、投与される患者の範囲が限定的であることに問題がある。一方、自発報告は、現実には、限られた事例しか報告されないため、その事象の発生頻度を捉えることができない。本研究では、医療情報システムに蓄積されるデータを用いて、抗がん剤をモデルケースとして、医薬品による有害事象の発生件数を推計する方法を検討することを目的としている。ここで得られたデータは、抗がん剤による健康被害の救済に関する基礎的データになることが期待されている。

抗がん剤による有害事象の発生件数を推計するためには、ある特定の抗がん剤を投与した場合の副作用発生率を推定すること、その抗がん剤が投与された患者数を求めることで可能となるはずである。しかし、特に抗がん剤の場合、複数の薬剤が組み合わせで使われることが多いため、単純に個々の薬剤の有害事象をカウントして発生率を求めるだけでは、最終的に目指す結果は得られない。本研究では、我が国における抗がん剤による重篤な副作用の発生件数を推計することを目的とし、収集可能なデータから、副作用発生率を推定するための数理モデルを検討した。次に、試行として1病院のデータを用いてこのモデルを実践し、有害事象発生率、副作用発生率を推定した。

更に、これを複数病院で調査するためのモデルを考案し、これを実施するための基本的なプログラムを開発した。本稿では、これらの結果について報告する。

B. 研究方法

1. 有害事象発生患者数推計のための数理モデル

1-1. 前提

本研究の目的は、ある患者集団 π のデータを解析することにより、別の患者集団 ρ における有害事象の発生件数を推計することである。患者集団 ρ について得られる情報は、どの抗がん剤がどの患者に投与されたかのデータである。ある期間について、患者集団 ρ について、抗がん剤 X の投与頻度、或いは、抗がん剤 X が投与された患者数を知ることができ、全ての抗がん剤について調べることができることを前提とする。また、患者集団 π と患者集団 ρ は、抗がん剤の使われ方について同じでないことを前提とする。即ち、患者集団 π で良く使われる抗がん剤が患者集団 ρ ではそれほど使われなとか、患者集団 π で良く使われる抗がん剤の組み合わせが、患者集団 ρ ではそれほど使われず、別の組み合わせがむしろ多いなどのことがあることを前提とする。実際には、患者集団 π は大阪大学医学部附属病院等の複数の病院の患者であり、患者集団 ρ は DPC にデータを提供している日本全国の病院の患者集団を想定している。この2つの患者集団間では、抗がん剤の使われ方について必ずしも一致しないことは予想される。

有害事象の数え方には2通りが考えられる。一つは、対象とする薬剤の1回の投与

に対して有害事象の発生の有無を数える方法である。同一患者に同じ薬剤を複数回投与し、同じ有害事象が起こった場合でも、これをそれぞれ独立した事象として数える。この数え方で有害事象発生率を求める場合には、その分母は、薬剤の投与回数となる。他の一つは、同じ患者に同じ薬剤を複数回投与し同じ有害事象が発生した場合には、同一事象と見なして1つと数える方法である。この方法での有害事象発生率の分母は、薬剤が投与された患者数となる。一回の投与を独立として数える方法は単純であるが、幾つかの点で問題がある。一つは、同一薬剤の一連の投与に対して有害事象が発生していると考えられる場合でも、そのようには捉えることができない。二つ目は、同一患者で一度副作用反応が起こった場合、その患者で同じ薬剤を再度投与した場合には、有害事象が再現する確率が高いが、この方法で率を求めると、同一患者内でも独立する事象として扱われる。三つ目は、内服薬や放射線治療のように、治療が一連として捉える必要がある場合に、この方法では求めることができない。これに対し、有害事象を患者単位で数える方法では、こうした問題が発生しない。しかし、現実には、複数の抗がん剤が同一患者でも様々に組み合わせられて投与されるため、一つの有害事象に対するそれぞれの薬剤の寄与度(後述)を考える場合に、かなり複雑なモデルになってしまう。本研究の最終目標が、生命の危険を及ぼす重大な有害事象の頻度を推定することとすると、一人の患者で複数回の事象があることはまれであるはずである。これを想定すれば、複雑な薬剤組み合わせ問題に起因するモデルのゆがみは、現実には

大きく問題とならないと考えて良いと思われる。

本稿では、最終的には有害事象を患者単位で数えるモデルを提示する。しかし、患者単位のモデルは、より単純な投与単位のモデルを基礎としているため、投与単位のモデルについても記載する。本稿では、投与単位のモデルによる事象数、発生数の場合、事象数（投与）、発生数（投与）と表記し、患者単位のモデルによる事象数、発生数の場合、事象数（ケース）、発生数（ケース）と表記して区別する。

1-2. 副作用発生率（投与）の算出

薬剤 D_1, D_2, \dots, D_m があるとする。

ある有害事象に対する副作用発生率（投与）を $\delta_1, \delta_2, \dots, \delta_m$ とする。

ある1群の薬剤投与をベクトル \mathbf{x} で表す。ベクトル \mathbf{x} の i 番目の要素 x_i は、薬剤 D_i の投与がある場合に 1 を、無い場合に 0 の値をとる。

この薬の組み合わせで、この有害事象が発生する確率は、薬剤間に相互作用がないと仮定した場合、

$$1 - \prod_{i=1}^m (1 - \delta_i \cdot x_i)$$

となり、 δ_i の値が十分小さい時、この値はほぼ

$$\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i$$

となる。

ある患者集団で、ベクトル \mathbf{x} で表される薬剤組み合わせの投与の頻度を $C(\mathbf{x})$ で表す。この薬剤投与組み合わせ \mathbf{x} についてある有害事象が発生する頻度を $E(\mathbf{x})$ と表すと、

$$E(\mathbf{x}) = C(\mathbf{x}) \cdot \sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i$$

がこの有害事象発生頻度の期待値となる。

この一群の薬剤投与について、薬剤 D_i のこの有害事象に対する寄与度を

$$\frac{\delta_i \cdot x_i}{\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i}$$

と定義する。

この患者集団で薬剤 D_1 とある他の薬の組み合わせパターンの時、すなわち、 $x_1=1$ を含むある \mathbf{x} について、この有害事象の発生頻度 $E(\mathbf{x})$ のうち薬剤 D_1 が寄与する頻度は、有害事象の発生頻度に薬剤 D_1 の寄与度を掛けた値、

$$E(\mathbf{x}) \cdot \frac{\delta_1}{\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i}$$

と考えるのが妥当である。この式を変形すると

$$\begin{aligned} E(\mathbf{x}) \cdot \frac{\delta_1}{\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i} &= C(\mathbf{x}) \cdot \left(\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i \right) \cdot \frac{\delta_1}{\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i} \\ &= C(\mathbf{x}) \cdot \delta_1 \end{aligned}$$

となる。

薬剤 D_1 を含む全ての薬剤組み合わせについて、発生する有害事象の頻度 $E(\mathbf{x})$ のうち薬剤 D_1 が寄与する頻度の総和を、有害事象における薬剤 D_1 の寄与度総数と呼ぶこととする。寄与度総数は、

$$\sum E(\mathbf{x}) \cdot \frac{\delta_1}{\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i} = \sum C(\mathbf{x}) \cdot \delta_1$$

と表される。ここで Σ は、この患者集団で $x_1=1$ を含む \mathbf{x} の全ての組み合わせを意味する。従って、 $\Sigma C(\mathbf{x})$ の値は、この患者集団で薬剤 D_1 が投与された頻度であり N_1 と置き換える。この式は、薬剤 D_1 が他の薬剤を含めて投与された際に発生する有害事象の薬剤 D_1 における寄与度総数を薬剤 D_1 の投与頻度で割った値は、その薬剤の副作用発生率（投与）となることを意味する。

$$\delta_1 = \frac{\sum E(\mathbf{x}) \cdot \frac{\delta_1}{\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i}}{N_1}$$

薬剤 D_i についての k 回目暫定副作用発生率（投与）を $d_{k,i}$ とする。

ある薬剤投与組み合わせにおける薬剤 D_1 についての k 回目暫定寄与度（投与）を

$$\frac{d_{k,1}}{\sum_{i=1}^m d_{k,i} \cdot x_i}$$

と定義する。この患者集団で薬剤 D_1 が投与された患者におけるある有害事象の発生頻度 $E(\mathbf{x})$ のうち、薬剤 D_1 の暫定寄与発生頻度は、

$$E(\mathbf{x}) \cdot \frac{d_{k,1}}{\sum_{i=1}^m d_{k,i} \cdot x_i}$$

と表される。これを、 $x_i=1$ を含む \mathbf{x} の全ての組み合わせについて総和した値は

$$\sum E(\mathbf{x}) \cdot \frac{d_{k,1}}{\sum_{i=1}^m d_{k,i} \cdot x_i}$$

となる。これを薬剤 D_1 の総投与頻度 N_1 で割った値

$$\frac{\sum E(\mathbf{x}) \cdot \frac{d_{k,1}}{\sum_{i=1}^m d_{k,i} \cdot x_i}}{N_1}$$

を薬剤 D_1 についての $k+1$ 回目暫定副作用発生率（投与）とし、 $d_{k+1,1}$ と表記する。

同様に全ての薬剤について、 $k+1$ 回目暫定副作用発生率（投与）を計算する。

$k=1$ の時、すなわち $d_{1,i}$ は全て 1 とし $d_{2,i}$ を求める。2 回目の処理では、 $d_{2,i}$ の値を用いて $d_{3,i}$ を求める。これを繰り返し k が十分大きな値となった時、 $d_{k,i}$ は δ_i すなわち薬剤 D_i の副作用発生率（投与）に近づく（補 1）。

1-3. 副作用発生率（ケース）の算出

ある患者について、ある有害事象の s 番

目の事象について、その原因候補薬剤群を G_s とし、この薬剤組み合わせベクトルを \mathbf{x}_s で表す。この患者で p 回この有害事象があった場合、その原因候補薬剤群は G_1 から G_p までであることになる。

$G_1 \sim G_p$ に含まれる薬剤について、互いに共通する薬剤を含む群を連結させ、連結させた群を連結群と呼ぶ。この操作によってできる連結群の数を κ とする。この患者では、 κ が 2 以上の場合、この患者の有害事象は異なる薬剤が原因しており、 κ は原因薬剤の最小数を表す（補 2）。

各連結群において、次の操作を行う。

1. $G_1 \sim G_q$ ($q \leq p$) までが 1 つの連結群であったとする。
2. G_1 と G_2 の共通する薬剤 ($G_1 G_2$ 共通薬剤) を求める。 λ に 1 を設定する。
3. G_3 について $G_1 G_2$ 共通薬剤がある場合は、 λ はそのままとする。 G_3 に $G_1 G_2$ 共通薬剤が無い場合は λ に 1 を加え、 G_1 または G_2 に共通する薬剤を探し、 $G_1 G_2 G_3$ 共通薬剤とする。
4. G_4 について $G_1 G_2 G_3$ 共通薬剤について同様の操作をする。
5. G_5 以後について、 G_4 と同様の操作をして G_q まで処理し、最終的に得られた λ を記録する。

ここで求めた λ は、潜在する原因薬剤数の最小値である。例えば、 G_1 が (1,1,0)、 G_2 が (1,0,1)、 G_3 が (0,1,1) の時、 $G_1 G_2$ 共通薬剤は D_1 となるが、 G_3 には D_1 が含まれないので λ は 2 となる。つまり、この 3 回の有害事象について原因薬剤を 1 つに特定することは不可能であり、最低でも 2 つが原因すると思えなければならない（補 2）。

6. G_1 から G_q までのある群 G_j (薬剤組み合わせベクトル x_j) における指定の有害事象に対する薬剤 D_1 の単純寄与度を

$$S_{j,1} = \frac{\delta_{j,1}}{\sum_{i=1}^m \delta_i \cdot x_i}$$

と定義する。

7. G_1 - G_q 連結群について、指定の有害事象に対する薬剤 D_1 の寄与度を

$$\sum_{j=1}^q S_{j,1} \cdot \frac{\lambda}{q}$$

とする。

8. G_1 - G_q 連結群について、指定の有害事象に対する薬剤 $D_2, D_3 \dots D_m$ の寄与度を同様の処理で求める。
9. 当該患者の全連結群について同様の操作をして、原因候補薬剤の全てについての寄与度を求める。

ある患者で薬剤 D_1 を含む薬剤組み合わせのいずれでも有害事象が発生していない場合、この患者における薬剤 D_1 の有害事象の寄与度は 0 とする。ある患者集団で薬剤 D_1 を投与した患者数を N_1 とする。副作用発生率 (ケース) δ_1 は、副作用発生率 (投与) に基づくと、各患者の薬剤 D_1 を含む連結群 (各患者で 1 つ) についての薬剤 D_1 の寄与度を全患者で集計した寄与度総数を薬剤 D_1 の投与患者数 N_1 で割った値

$$\delta_1 = \frac{\sum \sum_{j=1}^q S_{j,1} \cdot \frac{\lambda}{q}}{N_1}$$

となる。

薬剤 D_i についての k 回目暫定副作用発生率 (ケース) を $d_{k,i}$ とする。

G_1 から G_q までのある群 G_j における指定の有害事象に対する薬剤 D_1 の単純寄与度

は、この時の薬剤投与ベクトル x_j について、

$$S_{k,j} = \frac{d_{k,1}}{\sum_{i=1}^m d_{k,i} \cdot x_i}$$

となる。

G_1 - G_q 連結群について、指定の有害事象に対する薬剤 D_1 の寄与度は、

$$\sum_{j=1}^q S_{k,j} \cdot \frac{\lambda}{q}$$

であることから、薬剤 D_1 が投与された全患者で集計した寄与度総数を、薬剤 D_1 が投与された患者数 N_1 で割った値

$$\frac{\sum \sum_{j=1}^q S_{k,j} \cdot \frac{\lambda}{q}}{N_i}$$

を暫定副作用発生率 (ケース) とし、 $k+1$ 回目の暫定副作用発生率 (ケース) $d_{k+1,1}$ と表記する。

同様に全ての薬剤について、 $k+1$ 回目の暫定副作用発生率 (ケース) を計算する。

$k=1$ の時、すなわち $d_{1,i}$ は全て 1 とし、 $d_{2,i}$ を求める。2 回目の処理では、 $d_{2,i}$ の値を用いて $d_{3,i}$ を求める。これを繰り返し、 k が十分大きな値となった時、 $d_{k,i}$ は δ_i すなわち副作用発生率 (ケース) に近づく。

2. 一病院のデータを用いたモデルの実践

2-1. 方法

大阪大学医学部附属病院 (阪大病院) の院内がん登録のデータにおいて 2010 年 1 月 1 日 ~ 2011 年 12 月 31 日の期間にがんと診断された患者を対象とした。対象患者におけるがんの種類別患者数を表 1 に示す。

表1 院内がん登録がん種類別患者数
(2010年1月1日～2011年12月31日診断)

部位	症例数
頭頸部	343
食道	371
胃	512
結腸	312
直腸・肛門管	256
肝臓	316
胆のう・肝外胆管	82
膵臓	190
肺	453
胸腺	42
胸膜	5
骨	28
白血病及び造血器疾患	239
皮膚	220
軟部組織	54
乳腺	719
外陰・膣	16
子宮頸部	384
子宮体部	204
卵巣・卵管	110
陰茎	5
前立腺	416
精巣	23
腎・腎盂・尿管	182
膀胱	137
眼部	19
頭蓋内腫瘍	529
甲状腺	145
副腎及び内分泌器官	7
悪性リンパ腫	253
その他の部位	104
合計	6676

阪大病院では、病院情報システムで発生するデータを二次利用のために Clinical Data Warehouse (CDW) に移して保存している。そこで、CDW の注射オーダのテーブルから、対象患者について調査期間内に投与された抗がん剤をダウンロードした。また、それぞれの薬剤コードを薬価基準収

載医薬品コードの上 7 桁コード (厚生省 7 桁コード) に変換するテーブルを作成した。厚生省 7 桁コードは、薬剤の一般名に対応している。CDW には、薬剤コードは、阪大病院固有のローカルコードが付けられているが、これを厚生省 7 桁コードに変換して以下の処理を行った。また、CDW の検体検査結果テーブルから、対象患者について調査期間内に実施された検体検査項目のうち、白血球数、好中球数、血小板数、AST 値、総ビリルビン値、CPK 値、クレアチニン値のデータをダウンロードした。各血液データについて、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 による Grade を評価し、Grade3、Grade4 を本研究の有害事象の対象とした。これらの検査項目値に対応する Grade を表 2 に示す。

ダウンロードしたデータは、Microsoft Access に取り込み、処理は、Visual Basic for Applications (VBA) でプログラムを作成して処理を行った。

各症例の検査結果値を時系列に並べ、最初に Grade3 以上の有害事象が発生した日を起点とし、ここから 30 日遡り、その間にこの症例に投与されていた抗がん剤をこの有害事象の原因候補薬剤とした。この同一症例で、最初の Grade3 以上の有害事象発生日から Grade2 以下に回復した場合で、その後、再度 Grade3 以上の有害事象が発生した場合には、その日を新たに有害事象発生日とし、この時点を経験として同様の処理を行った。

表 2 CTCAE v4.0 における各血液毒性の Grade 評価

調査項目	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
WBC	3300-3000	2999-2000	1999-1000	<1000
好中球	4000-1500	1500-1000	1000-501	<500
血小板	130000-75001	75000-50001	50000-25000	<=25000
AST	40-119	120-199	200-799	>=800
T-Bil	1.2-1.7	1.8-3.5	3.6-11.9	>=12
CPK	286-714	715-1429	1430-2859	>=2860
Cr 男	1.2-1.49	1.5-3.59	3.6-7.19	>=7.2
Cr 女	0.9-1.34	1.35-2.69	2.7-5.39	>=5.4

このようにして、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、AST 増加症、総ビリルビン増加症、CPK 増加症、クレアチニン値増加症の 7 種類の有害事象のそれぞれについて、Grade3 以上の有害事象発生を検出し、その個々の事象毎に原因候補薬剤セットを取得した。

有害事象種毎に、各抗がん剤の有害事象発生数（投与）、各抗がん剤の投与数、各抗がん剤の暫定副作用発生率（投与）を求めた。更に、本数理モデルに記載した繰り返し処理を行い、各抗がん剤の副作用発生率（投与）を求めた。値は繰り返し数 30 回でほぼ収束したことから、繰り返しは 30 回で止めた。

同様に、有害事象種毎に、各抗がん剤の有害事象発生数（ケース）、各抗がん剤の投与患者数、各抗がん剤の暫定副作用発生率（ケース）を求めた。更に、30 回の繰り返し処理を行い、各抗がん剤の推定副作用発生率（ケース）を求めた。

C. 研究結果

1. 大阪大学附属病医院の調査結果

処理結果を表 3 から表 18 に示す。表 3 は

白血球減少症の各抗がん剤の投与数、有害事象発生数（投与）、寄与度総数（投与）、有害事象発生率（投与）、推定副作用発生率（投与）の結果である。表 4 は、好中球減少症、表 5 は血小板減少症、表 6 は AST 増加症、表 7 は総ビリルビン増加症、表 8 は CPK 増加症、表 9 はクレアチニン値増加症の同様の結果を示す。表 10 から表 16 に、各抗がん剤の投与患者数、有害事象発生数（ケース）、寄与度総数（ケース）、有害事象発生率（ケース）、推定副作用発生率（ケース）について、それぞれ白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、AST 増加症、総ビリルビン増加症、CPK 増加症、クレアチニン値増加症の結果を示す。

2. 複数病院のデータを統合するシステムの開発

2-1. システムの基本コンセプト

1%程度の副作用発生率の薬剤の場合、確率的には 100 例程度の投与があった場合に 1 例の発生が見つかる。本モデルが各有害事象に対し同時に複数薬剤の投与があり、それぞれの薬剤の寄与度から、それぞれの薬剤の副作用発生率を求める原理であることから、有害事象に対して、ある程度多様

な組み合わせパターンがあり、それぞれに投与頻度が多いと、求められた値に対する信頼度が高まることとなる。しかし、1病院の数年間のデータ数では、様々な薬剤について十分な投与数が得られず、副作用発生率を求めるには十分ではない。

そこで、複数病院からデータを収集して、副作用発生率を推定する必要がある。副作用発生に関わるデータを全てセンターに集め集計する方法をとることができれば、この問題は解決できる。しかし、現実には、各病院から、個人識別情報を削除したとしても、患者の素データを外部に出すことに抵抗がある。また、ある時点の横断的研究としてデータ収集して結果が得られたとしても、新しい抗がん剤が市場に登場すると、改めて調査をし直す必要がある。そこで、それぞれの病院内で一定の処理をし、有害事象発生時の原因薬剤データのみを収集することで、より精度の高い値を求める方法をとることとした。この方法であれば、患者の素データはそれぞれの病院外に出ないので、病院側の理解が得られやすく、処理を自動化できれば、継続的に調査ができる可能性がある。

本数理モデルでは、ある抗がん剤投与パターンにおける有害事象発生について、個々の薬剤の暫定的な副作用発生率を利用してそれぞれの薬剤の寄与度を求める。このデータと各薬剤の投与数のデータをセンターに集めて集計し、繰り返し処理をすることで、より真値に近い副作用発生率を得ることができる。この副作用発生率を、それぞれの病院に送付し、次の寄与度総数の算出に利用する。月次でデータが追加されることに加え、次の処理ではより真値に近

い副作用発生率が利用されることから、全体の精度が徐々に上がっていくはずである。こうしたシステムの構築を目指し、コアとなるプログラムを開発したのでその内容を報告する。

2-2. 素データ

複数病院で統一的にデータ処理をするためには、標準的な素データを利用する必要がある。現在、日本では、DPC 適用病院で、入院・外来を含め、医事システムから EF ファイルが出力されている。EF ファイルには各患者の治療内容が記録されており、処方、注射、放射線治療等の治療履歴が、レセ電コードと呼ばれる標準コードで記録されている。そこで、EF ファイルから治療歴情報を収集することとした。

有害事象を収集するためには、それを含む素データを収集する必要がある。今回は血液毒性を対象に処理をしたが、現実の有害事象の発生は多彩であり、検体検査結果のみで検知できる有害事象はむしろ少ない。薬疹、吐気、下痢、肺線維症などの副作用は、検体検査結果からは検知できない。これらの副作用を検知するためには、経過記録、画像検査レポートのデータが必要である。但し、これらのデータは通常、フリーテキストで記載されており、ここから有害事象を検出するためには、自然言語解析処理が必要となる。

そこで、まず、血液検査データについて、CTCAE で Grade 評価の対象とされている検査項目 34 項目を含む有害事象抽出に有効な検査項目に絞ってデータを収集することとした。それぞれの病院情報システムで CDW が構築されていることはまれではない。CDW から、指定した項目の検査結果デ

ータとその項目の正常値を収集することを想定した。検体検査結果の項目には、通常それぞれの病院のローカルコードが振られているが、これを共通コードに付け変える必要がある。日本では標準コードとして JLAC10 コードが採用されているが、JLAC10 には、測定方法を表す方法コードが含まれており、各病院が JLAC10 コードを振るだけでかなりの労力となる。一方、本目的のためには、指定した項目のデータを単位をそろえて集めること、それぞれの正常値を集めることが重要であり、測定方法の情報は不要である。そこで、収集する検査項目について分かり易い表記コードと標準単位を暫定的に決めてデータ収集する方針とした。

経過記録、画像検査レポートは、本文は、テキストデータとなるが、経過記録については記録日の情報は必須であり、記録した職種の情報があるのが望ましい。また、画像レポートについては、検査日、モダリティ、撮影部位の情報は必須である。これらは、各病院で異なる形で記録されていると予想されることから、CDW からマニュアルでダウンロードして本システムに取り込む方式とした。

2-3. システムの機能

本システムは、病院情報システムのデータベースから必要データをダウンロードし、このデータをオフラインで取り込み、収集したデータを用いて有害事象をカウントし、副作用発生率を計算して求め、これらのデータを出力するシステムである。

本システムは、各病院に配布するサイトシステムとセンターに設置するセンターシステムで構成される。サイトシステムは、

それぞれの病院の素データを取り込み、有害事象を検出し、それぞれについて原因薬剤とその有害事象に対するの寄与度を算出する。また、各抗がん剤の投与数を数える。このデータをセンターシステムに送る。センターシステムは、各サイトシステムから送られてきたデータをマージして、副作用発生率推定の処理をする。ここで得た副作用発生率を各サイトシステムに送付する。EF ファイルは月次で発生し、検体検査結果等のデータも月次で追加することを想定する。次の月には、新たなデータを足し、センターから送付された副作用発生率推定値のデータを用いて各有害事象の各薬剤の寄与度を計算する。新たに算出したデータ、集計データをセンターシステムに送付して、全データを統合して改めて副作用発生率推定の処理をする。これを経時的に繰り返すことにより、得られた副作用発生率はより真値に近づいていくはずである。また、新薬が市場に投入された場合でも、自動的に、この新薬の副作用発生率が求まり、投与症例数が増えるに従い、データの精度が上がってくるはずである。

本システムの Database Management System は、オープンソースデータベースである PostgreSQL を利用し、プログラムは Visual Basic で開発した。開発したプログラムは無償で配布することができる。サイトサーバは、素データとして収集するデータ量は多いが、月次のバッチ処理しかしないので PC サーバ上で稼働させることができる。センターサーバは、最終的には多施設のデータを収集するが、有害事象を起こした薬剤データを集めるだけであるので、データ量は多くない。こちらも、月次のバ

ッチ処理だけであるので、PC サーバで処理可能と思われる。

本システムのテーブル構成、処理の詳細は、補3に記載する。

D. 考察

抗がん剤は複数種を組み合わせる投与することが多い。このため、ある有害事象が認められた場合に、その原因薬剤は、組み合わせられた薬剤のうちのどれであるかを特定することは難しい。仮に、多くの患者でA薬、B薬、C薬が同時に投与され、ある割合で有害事象が発生した場合に、それぞれの薬剤に対してこの有害事象をカウントして有害事象発生率を求め、別の患者集団の各薬剤の投与数それぞれに、この有害事象発生率を掛けて総和すると、有害事象が実際の3倍多く発生したと推定されることになってしまう。これを避けるためには、組み合わせパターン毎に有害事象をカウントし、別の集団でも、薬剤の組み合わせパターン毎の患者数を調査し、このパターン毎に有害事象発生率を掛けると解決できる。しかし、抗がん剤は多種類あり、組み合わせパターンも多種類存在するので、組み合わせパターンによっては投与患者数が少なくなり、信頼できる有害事象発生率を求めることが難しくなる。そこで、次善の策として、3剤を同時に投与した場合に、有害事象発生に対する寄与度をそれぞれに1/3としてカウントし、薬剤毎に総計して投与患者数で割って率を求め、別集団のそれぞれの薬剤投与数にその率を掛けて全薬剤で総和すると、有害事象発生数をより正しく推定できることになる。しかし、もし、二つの患者集団間で薬の組み合わせパターンの頻度割合が異

なれば、実際の値からずれが生じることになる。A薬は副作用が起こりやすく、B薬では中間、C薬ではまれであったとする。患者集団 π では、A薬、B薬、C薬の組み合わせ、A薬、B薬の組み合わせが多く、B薬、C薬の組み合わせが少なかったとする。一方、患者集団 ρ では、A薬、B薬、C薬の組み合わせ、A薬、B薬の組み合わせでの投与数より、B薬、C薬の組み合わせ投与数が多かったとする。患者集団 π において、併用薬数で単純に割って求めた寄与有害事象発生率を用いて、患者集団 ρ の有害事象発生件数を推計すると、実際よりも高い値と推計されてしまう。

この問題は、真の副作用発生率を求めることができれば解決される。上記の例では、3つの薬剤に対して3通りの組み合わせでの有害事象発生率が得られるので、連立方程式を解くことにより各薬剤の副作用発生率が求まる。しかし、実際には、連立方程式を解くために必要な組み合わせパターン数が得られなかったり、逆に必要数以上のパターンが存在し、一意に解が求まらない場合が起こり得る。本研究で提示する方法では、組み合わせパターン数によらず安定的に値が求まる。上記の例では、A薬とB薬とC薬の組み合わせか、B薬とC薬の組み合わせしかなかった場合、B薬とC薬の副作用発生率は、連立方程式では求まらないが、本法では、それぞれが、B薬とC薬の副作用の平均値となる。患者集団 ρ でも同じ投薬パターンしか無い場合には、この値を用いて有害事象発生件数が正しく推計できる。

A薬とB薬を投与した場合の有害事象発生率は、それぞれの副作用発生率を α 、 β とすると、計算上は $\alpha + \beta - \alpha\beta$ となる。 α 、 β が

10%以下程度であれば、 $\alpha\beta$ の値は α 、 β のそれぞれの値に対して小さくなるので、無視し得るとして $\alpha + \beta$ とした。本数理モデルは、この式を基本としており、副作用発生率が高い場合には、 $\alpha\beta$ の値が無視できないために成り立たない。結果として、この数式で求めた副作用発生率が低めの値となる。しかし、2つの集団での投与パターンが近ければ、上記と同じ理由で、有害事象発生件数の推計値が大きくずれることにはならないと思われる。

本数理モデルで、同一患者で同一副作用が複数回発生した場合の、個々の薬剤の寄与度の計算は、提案した方法で必ずしも正しいとは言えない。ある患者で3回同じ有害事象が発生し、それぞれA薬とB薬、A薬とC薬、B薬とC薬が投与されていたとする。この場合、原因薬剤は、A薬と、B薬かC薬、或いはA薬ではなくB薬とC薬の場合が有り得る。つまり、この事象が起こる確率は、

$\alpha(\beta + \gamma) + (1 - \alpha)\beta\gamma = \alpha\beta + \alpha\gamma + \beta\gamma - \alpha\beta\gamma$ となる。この内、A薬が原因薬剤となるのは、 $\alpha(\beta + \gamma)$ となる。従って、この事象が起こった上でのA薬が原因である確率（寄与度）は、

$$\frac{\alpha\beta + \alpha\gamma}{\alpha\beta + \alpha\gamma + \beta\gamma - \alpha\beta\gamma}$$

と計算すべきである。

また、同一患者で同一副作用が2回発生し、A薬とB薬、A薬とC薬が投与されていたとする。この事象が起こる確率は、A薬が原因か、A薬でなく、B薬とC薬が原因の場合が有り得る。つまり、この事象が起こる確率は、

$$\alpha + (1 - \alpha)\beta\gamma = \alpha + \beta\gamma - \alpha\beta\gamma$$

従って、A薬の寄与度は

$$\frac{\alpha}{\alpha + \beta\gamma - \alpha\beta\gamma}$$

となり、B薬、C薬の寄与度は、どちらも

$$\frac{(1 - \alpha)\beta\gamma}{\alpha + \beta\gamma - \alpha\beta\gamma}$$

となる。

同一患者で同一副作用が2回発生し、1回目はA薬、2回目はA薬とB薬が投与されていたとする。この場合、A薬は原因薬剤であるので、2回目の事象は必発であり、B薬が原因薬剤であるか否かは、この事象発生とは関係しない。従って、この事象が起こった上でのA薬が原因である確率は1である。

このように、同一患者で複数回同じ有害事象が発生し、それぞれに投薬パターンが異なっている場合に、それぞれの薬の有害事象に対する寄与度を算出するのは、かなり面倒である。重症の有害事象に限定した場合、現実には、同一患者に複数回発生することはまれであり、この事象を無視しても結果に大きな影響はないと思われる。しかし、抗がん剤の場合は、白血球減少症、好中球減少症は、現実同一患者で複数回の発生があり、こうしたことが、結果にゆがみを生じさせる可能性がある。これについての対応は更に検討する必要がある。

今回の処理では、検査結果値を時系列に並べ、最初にGrade3以上の有害事象が発生した日を起点とし、ここから30日遡り、その間にこの症例に投与されていた抗がん剤を原因候補薬剤として処理をした。しかし、検査値の悪化は、徐々に進行し、Grade3に至った一連の有害事象の始まりは、より以前であった可能性もある。この場合、今

回の原因候補薬剤の抽出アルゴリズムは適切でないことになる。同一患者での一連の投与について原因候補薬剤抽出のアルゴリズムについては、更に、検討を加える必要がある。

本数理モデルでは、寄与有害事象発生率から繰り返し処理により、副作用発生率を推定する方法を示した。この繰り返し処理により、副作用発生率に近づくことを、2薬剤の単純な例で証明した(補1)。しかし、3剤以上の一般事例についての証明はできていない。3剤以上の薬剤については、コンピュータシミュレーションで本法でそれぞれの薬剤で副作用発生率が求められることを確認した。複数薬剤のそれぞれに副作用発生率を想定し、いくつかの組み合わせパターンとその投与数を与え、組み合わせられた薬剤の副作用発生率から有害事象数を計算して与えた。このデータに本法を適用させてそれぞれの薬の副作用発生率を求めたところ、30回程度の繰り返し計算で、最初に想定した値に近づくことが確認できた。

本法の副作用発生率の精度に大きな影響を及ぼすのは薬剤の投与患者数である。投与患者数が少ない薬剤での副作用発生率の値の信頼度は低い。上記の例で、B薬、C薬の組み合わせの投薬数が少なく、偶然、高い頻度で有害事象が発生した場合、B薬、C薬の副作用発生率が実際より高くなるだけでなく、A薬の副作用発生率が実際より低く計算されてしまう。本数理モデルで得られた各値の信頼度をどのように表現すべきかについて更に検討する必要がある。

今回は、内服薬の抗がん剤は含めずに評価した。内服薬は継続して投与され、有害事象は、投与開始して比較的早期に出現す

ることが多い。また、投与を中止すれば、多くの有害事象は改善する。逆に、投与が継続されているのに、改善することはない。このように薬の投与の期間と有害事象が継続した期間の関係から、有害事象が発生した時に服用している薬剤であっても、原因候補薬剤から除くことができる。こうした処理をした上で、内服薬を含めて処理する方法を検討する必要がある。

今回の評価では、抗がん剤に限定して有害事象の発生を評価した。しかし、発生した事象が必ずしも抗がん剤が原因しているとは限らない。がん治療では、放射線治療を併用することがあり、放射線治療による副作用である場合もある。また、抗がん剤以外の薬剤が、有害事象の原因であることも有り得る。更には、患者の原疾患の状態の変動、或いは、併発症の発生が原因している可能性もある。本法では、発生した有害事象の原因が、全て投与されたいずれかの抗がん剤が原因であると仮定して評価している。実際には、ここで認めた有害事象の一部または全てが別の要因が起因している可能性がある。一方、本法を十分な投与数に適用させた場合、実際の副作用発生率が、ここで求めた有害事象発生率より高い値である可能性は低い。本法で求めた推定副作用発生率についても、計算上のゆがみを除けば、実際の副作用発生率より低く見積もられる可能性は低い。つまり、本法で得られた値は、実際の値がこの値を超えることはないことを示す一つの目安となる。

今回は、評価がしやすい血液毒性の有害事象について解析を行った。しかし、実際には、発疹、吐気、下痢、肺線維症など、多くの副作用が血液検査だけでは捉えるこ

とができない。これを解決するためには、経過記録、画像レポートなどの他のソースデータを使って解析する必要がある。しかし、これらの記録はフリーテキストで記載されることが多く、自然言語解析が必要となる。将来の可能性としては、経過記録に有害事象を記録するテンプレートを用意し、薬剤有害事象が発生した場合にこのテンプレートで記録するようにすることが考えられる。この方法がとれば、高い精度で多様な有害事象を捉えることができる。

副作用発生率を高い精度で算出するためには、投与パターンにある程度の多様性が必要であり、それぞれに投与症例数がある一定以上必要である。そのためには、1施設のデータでは難しく、複数病院のデータを集める仕掛けが必要である。そこで、有害事象データを収集するためのシステムのアルゴリズムを考案し、基本プログラムを開発した。広く利用できるようにするために、データベースも含めプログラムは無償で配布できるようにした。このシステムはPCサーバで十分処理できるはずであり、コストはかからない。現状開発したシステムは、病院情報システムとオンラインでのインターフェイスを持たないが、CDWを持つ病院であれば、解析に必要なデータを自動抽出するプログラムを開発することは容易であり、一連の処理を自動化することも可能と思われる。これが実現できると、月次でデータが追加され、再計算により各薬剤の副作用発生率が更新されるにつれ、精度は徐々に上がることになる。新しい薬剤が市場に投入された場合でも、その薬剤の副作用発生率が分かり、徐々にその精度が向上していくことになり、有用なものとなる

と思われる。

今後、このシステムの精度を上げ、複数病院のデータを集めてより精度の高い副作用発生率を求めること、血液毒性以外の副作用の発生率算出をすることを目指す。

E. 結論

有害事象に対して各抗がん剤の寄与度を求め、そこから各抗がん剤の副作用発生率を推定する数理モデルを提示した。この数理モデルを、大阪大学医学部附属病院のシステムに蓄積されているデータに適用し、各抗がん剤の各血液毒性の副作用発生率を推定した。更に、推定精度を高めるために複数病院からデータを集積して処理することを目指し、各病院内で一定の処理をし、その出力データをセンターに集積して副作用発生率を算出するシステムのアルゴリズムを考案し、そのコア部分のシステムを作成した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表3 白血球減少症（投与） [2000/μL未満]

一般名	薬剤投与 頻度	有害事象 発症頻度	寄与度 総計	有害事象 発生率	推定副作用 発生率
ゴセレリン酢酸塩	303	10	3	0.033	0.011
リユープロレリン酢酸塩	1270	33	17	0.026	0.014
シクロホスファミド水和物	1361	434	57	0.319	0.042
イホスファミド	380	82	42	0.216	0.110
ブスルファン	24	1	1	0.042	0.042
ニムスチン塩酸塩	30	5	1	0.167	0.044
ダカルバジン	206	33	0	0.160	0.000
ラニムスチン	12	10	8	0.833	0.627
メルファラン	52	14	8	0.269	0.149
ベンダムスチン塩酸塩	9	3	2	0.333	0.276
メトトレキサート	446	144	65	0.323	0.146
フルオロウラシル	3851	546	47	0.142	0.012
シタラビン	615	102	27	0.166	0.044
ゲムシタビン塩酸塩	2533	579	488	0.229	0.193
フルダラビンリン酸エステル	140	4	4	0.029	0.026
ペメトレキセドナトリウム水和物	143	24	12	0.168	0.086
マイトマイシンC	5	4	3	0.800	0.684
アクチノマイシンD	42	15	8	0.357	0.180
ブレオマイシン塩酸塩	165	57	17	0.345	0.105
アクリルピシジン塩酸塩	16	3	2	0.188	0.144
ダウノルピシジン塩酸塩	45	11	6	0.244	0.128
ドキソルピシジン塩酸塩	584	331	194	0.567	0.332
ピラルピシジン	169	105	58	0.621	0.342
エピルピシジン塩酸塩	860	299	120	0.348	0.140
イダルピシジン塩酸塩	34	8	4	0.235	0.128
アムルピシジン塩酸塩	69	18	18	0.261	0.254
ピンクリスチン硫酸塩	624	299	103	0.479	0.165
ビンブラスチン硫酸塩	245	81	28	0.331	0.114
ビンデシン硫酸塩	51	30	15	0.588	0.285
エトポシド	825	169	36	0.205	0.044
イリノテカン塩酸塩水和物	551	76	36	0.138	0.066
ドセタキセル水和物	1682	539	284	0.320	0.169
パクリタキセル	3205	692	142	0.216	0.044
ビノレルビン酒石酸塩	42	11	7	0.262	0.161
ノギテカン塩酸塩	151	16	11	0.106	0.074
L-アスパラギナーゼ	150	26	3	0.173	0.023
シスプラチン	2149	745	389	0.347	0.181
ミトキサントロン塩酸塩	72	22	12	0.306	0.171
カルボプラチン	1310	695	576	0.531	0.440
ネダプラチン	384	135	102	0.352	0.265
トラスツズマブ（遺伝子組換え）	1315	29	11	0.022	0.008
リツキシマブ（遺伝子組換え）	625	219	60	0.350	0.096
クラドリビン	15	1	0	0.067	0.023
三酸化ヒ素	64	3	3	0.047	0.047
オキサリプラチン	174	18	15	0.103	0.087
ボルテゾミブ	65	12	12	0.185	0.183
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	433	42	10	0.097	0.023
セツキシマブ（遺伝子組換え）	68	7	2	0.103	0.024
アザシチジン	258	14	14	0.054	0.054
エリブリンメシル酸塩	40	5	5	0.125	0.114
モガムリズマブ（遺伝子組換え）	8	1	1	0.125	0.125
インターフェロンベータ	35	2	1	0.057	0.043
インターフェロンアルファ（NAMALWA）	29	2	2	0.069	0.069

表4 好中球減少（投与） [1000/ μ L以下]

一般名	薬剤投与 頻度	有害事象 発症頻度	寄与度 総計	有害事象 発生率	推定副作用 発生率
ゴセレリン酢酸塩	303	1	1.0	0.003	0.003
リュープロレリン酢酸塩	1270	7	5.7	0.006	0.005
シクロホスファミド水和物	1361	29	9.6	0.021	0.007
イホスファミド	380	1	0.0	0.003	0.000
ダカルバジン	206	4	1.5	0.019	0.007
メトトレキサート	446	2	0.0	0.004	0.000
フルオロウラシル	3851	73	18.4	0.019	0.005
シタラビン	615	4	3.2	0.007	0.005
ゲムシタビン塩酸塩	2533	27	23.5	0.011	0.009
ペメトレキセドナトリウム水和物	143	2	1.6	0.014	0.011
マイトマイシンC	5	1	0.9	0.200	0.173
ブレオマイシン塩酸塩	165	4	0.0	0.024	0.000
ドキシソルビシン塩酸塩	584	34	20.0	0.058	0.034
ピラルビシン	169	6	2.7	0.036	0.016
エピルビシン塩酸塩	860	15	2.6	0.017	0.003
ビンクリスチン硫酸塩	624	19	6.3	0.030	0.010
ビンブラスチン硫酸塩	245	3	0.0	0.012	0.000
ビンデシン硫酸塩	51	1	0.0	0.020	0.000
エトポシド	825	7	0.0	0.008	0.000
イリノテカン塩酸塩水和物	551	5	2.1	0.009	0.004
ドセタキセル水和物	1682	43	14.7	0.026	0.009
パクリタキセル	3205	34	22.2	0.011	0.007
ビノレルビン酒石酸塩	42	1	1.0	0.024	0.024
ノギテカン塩酸塩	151	1	1.0	0.007	0.007
シスプラチン	2149	80	50.7	0.037	0.024
カルボプラチン	1310	22	11.3	0.017	0.009
ネダプラチン	384	3	1.6	0.008	0.004
トラスツズマブ（遺伝子組換え）	1315	5	3.6	0.004	0.003
リツキシマブ（遺伝子組換え）	625	12	4.5	0.019	0.007
オキサリプラチン	174	2	0.1	0.011	0.001
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	433	6	4.8	0.014	0.011
セツキシマブ（遺伝子組換え）	68	1	0.4	0.015	0.006

表5 血小板減少（投与） [5 万/ μ L以下]

一般名	薬剤投与 頻度	有害事象 発症頻度	寄与度 総計	有害事象 発生率	推定副作用 発生率
ゴセレリン酢酸塩	303	3	2.0	0.010	0.007
リュープロレリン酢酸塩	1270	1	1.0	0.001	0.001
シクロホスファミド水和物	1361	28	17.7	0.021	0.013
イホスファミド	380	5	2.6	0.013	0.007
ニムスチン塩酸塩	30	1	0.6	0.033	0.020
ダカルバジン	206	1	0.0	0.005	0.000
メトトレキサート	446	7	3.2	0.016	0.007
フルオロウラシル	3851	20	1.8	0.005	0.000
シタラビン	615	5	2.4	0.008	0.004
ゲムシタビン塩酸塩	2533	43	35.2	0.017	0.014
ペメトレキセドナトリウム水和物	143	3	2.4	0.021	0.017
マイトマイシンC	5	1	1.0	0.200	0.200
アクチノマイシンD	42	4	3.7	0.095	0.089
ブレオマイシン塩酸塩	165	1	1.0	0.006	0.006
ダウノルビシン塩酸塩	45	1	0.0	0.022	0.000
ドキシルビシン塩酸塩	584	10	3.5	0.017	0.006
エピルビシン塩酸塩	860	13	1.7	0.015	0.002
アムルビシン塩酸塩	69	4	4.0	0.058	0.058
ピンクリスチン硫酸塩	624	18	8.1	0.029	0.013
ビンブラスチン硫酸塩	245	8	7.8	0.033	0.032
エトポシド	825	14	8.0	0.017	0.010
イリノテカン塩酸塩水和物	551	11	8.9	0.020	0.016
ドセタキセル水和物	1682	18	10.5	0.011	0.006
パクリタキセル	3205	27	21.2	0.008	0.007
ビノレルビン酒石酸塩	42	1	0.8	0.024	0.020
ノギテカン塩酸塩	151	1	1.0	0.007	0.007
L-アスパラギナーゼ	150	4	0.0	0.027	0.000
シスプラチン	2149	23	8.8	0.011	0.004
ミトキサントロン塩酸塩	72	2	1.7	0.028	0.024
カルボプラチン	1310	22	9.5	0.017	0.007
ネダプラチン	384	10	4.7	0.026	0.012
トラスツズマブ（遺伝子組換え）	1315	1	0.0	0.001	0.000
リツキシマブ（遺伝子組換え）	625	5	0.0	0.008	0.000
オキサリプラチン	174	1	0.0	0.006	0.000
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	433	5	0.0	0.012	0.000
セツキシマブ（遺伝子組換え）	68	1	1.0	0.015	0.014
ストレプトコックス・ピオゲネス（A群3型） Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末	15	1	1.0	0.067	0.067

表6 AST増加(投与) [200 U/L以上]

一般名	薬剤投与 頻度	有害事象 発症頻度	寄与度 総計	有害事象 発生率	推定副作用 発生率
リユープロレリン酢酸塩	1270	2	2.0	0.002	0.002
シクロホスファミド水和物	1361	10	1.6	0.007	0.001
メルファラン	52	5	4.3	0.096	0.082
メトトレキサート	446	12	6.9	0.027	0.015
フルオロウラシル	3851	8	3.2	0.002	0.001
シタラビン	615	2	0.0	0.003	0.000
ゲムシタビン塩酸塩	2533	10	9.4	0.004	0.004
フルダラビンリン酸エステル	70	5	0.0	0.071	0.000
ペメトレキセドナトリウム水和物	143	1	0.0	0.007	0.000
マイトマイシンC	5	1	1.0	0.200	0.199
アクチノマイシンD	42	2	2.0	0.048	0.046
ダウノルビシン塩酸塩	45	1	1.0	0.022	0.022
ドキソルビシン塩酸塩	584	6	4.1	0.010	0.007
ピラルビシン	169	3	2.5	0.018	0.015
ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)	4	1	1.0	0.250	0.244
ビンクリスチン硫酸塩	624	8	0.0	0.013	0.000
ビンブラスチン硫酸塩	245	1	0.0	0.004	0.000
ビンデシン硫酸塩	51	1	1.0	0.020	0.020
エトポシド	825	11	5.3	0.013	0.006
イリノテカン塩酸塩水和物	551	4	2.8	0.007	0.005
ドセタキセル水和物	1682	8	6.4	0.005	0.004
パクリタキセル	3205	10	2.6	0.003	0.001
ノギテカン塩酸塩	151	1	0.0	0.007	0.000
L-アスパラギナーゼ	150	1	0.0	0.007	0.000
シスプラチン	2149	14	1.6	0.007	0.001
ミトキサントロン塩酸塩	72	1	0.0	0.014	0.000
カルボプラチン	1310	7	2.5	0.005	0.002
ネダプラチン	384	2	0.8	0.005	0.002
トラスツズマブ(遺伝子組換え)	1315	1	1.0	0.001	0.001
リツキシマブ(遺伝子組換え)	625	2	0.0	0.003	0.000
ベバシズマブ(遺伝子組換え)	433	9	8.3	0.021	0.019

表7 ビリルビン増加（投与） [3.6 mg/dL 以上]

一般名	薬剤投与 頻度	有害事象 発症頻度	寄与度 総計	有害事象 発生率	推定副作用 発生率
ゴセレリン酢酸塩	303	1	1.0	0.003	0.003
シクロホスファミド水和物	1361	4	0.0	0.003	0.000
ブスルファン	24	2	1.1	0.083	0.048
メルファラン	52	3	1.9	0.058	0.036
メトトレキサート	446	3	0.0	0.007	0.000
フルオロウラシル	3851	6	5.3	0.002	0.001
シタラビン	615	1	0.0	0.002	0.000
ゲムシタビン塩酸塩	2533	9	9.0	0.004	0.004
フルダラビンリン酸エステル	70	3	0.0	0.043	0.000
ドキシソルビシン塩酸塩	584	2	1.5	0.003	0.003
ピラルビシン	169	2	1.0	0.012	0.006
エピルビシン塩酸塩	860	1	0.0	0.001	0.000
アムルビシン塩酸塩	69	1	0.9	0.014	0.013
ビンデシン硫酸塩	51	1	1.0	0.020	0.020
エトポシド	825	6	5.0	0.007	0.006
イリノテカン塩酸塩水和物	551	1	0.0	0.002	0.000
ドセタキセル水和物	1682	1	0.0	0.001	0.000
パクリタキセル	3205	3	2.3	0.001	0.001
シスプラチン	2149	4	2.3	0.002	0.001
ミトキサントロン塩酸塩	72	1	1.0	0.014	0.014
カルボプラチン	1310	2	0.0	0.002	0.000
リツキシマブ（遺伝子組換え）	625	2	0.0	0.003	0.000
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	433	1	0.7	0.002	0.002

表8 CPK増加(投与) [1430 U/L以上]

一般名	薬剤投与 頻度	有害事象 発症頻度	寄与度 総計	有害事象 発生率	推定副作用 発生率
フルオロウラシル	3851	2	0.0	0.001	0.000
ペメトレキセドナトリウム水和物	143	1	1.0	0.007	0.007
ドキシソルビシン塩酸塩	584	1	1.0	0.002	0.002
アムルビシン塩酸塩	69	1	1.0	0.014	0.014
ドセタキセル水和物	1682	3	3.0	0.002	0.002
パクリタキセル	3205	1	0.0	0.000	0.000
シスプラチン	2149	2	0.0	0.001	0.000
カルボプラチン	1310	2	0.0	0.002	0.000
ベバシズマブ(遺伝子組換え)	433	1	0.0	0.002	0.000

表9 クレアチニン増加(投与) [男3.6 mg/dL以上、女2.7 mg/dL以上]

一般名	薬剤投与 頻度	有害事象 発症頻度	寄与度 総計	有害事象 発生率	推定副作用 発生率
イホスファミド	380	1	0.0	0.003	0.000
フルオロウラシル	3851	2	0.0	0.001	0.000
シタラビン	615	1	1.0	0.002	0.002
ゲムシタビン塩酸塩	2533	1	1.0	0.000	0.000
ドキシソルビシン塩酸塩	584	1	0.4	0.002	0.001
エトポシド	825	2	1.6	0.002	0.002
イリノテカン塩酸塩水和物	551	1	0.5	0.002	0.001
ドセタキセル水和物	1682	1	0.0	0.001	0.000
パクリタキセル	3205	3	1.5	0.001	0.000
シスプラチン	2149	3	2.1	0.001	0.001
カルボプラチン	1310	3	2.0	0.002	0.002
ネダプラチン	384	1	1.0	0.003	0.003
ベバシズマブ(遺伝子組換え)	433	1	1.0	0.002	0.002