

表 10 白血球減少（ケース） [2000 / μ L 未満]

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発症患者数	寄与度総数	有害事象発生率	推定副作用発生率
ゴセレリン酢酸塩	43	6	2.0	0.140	0.045
リュープロレリン酢酸塩	177	23	11.8	0.130	0.066
シクロホスファミド水和物	292	173	37.0	0.592	0.127
イホスファミド	29	28	13.3	0.966	0.457
ブスルファン	5	1	0.0	0.200	0.000
ニムスチン塩酸塩	9	5	0.4	0.556	0.045
ダカルバジン	17	13	1.7	0.765	0.101
ラニムスチン	9	9	2.0	1.000	0.224
メルファラン	24	11	1.8	0.458	0.076
ベンダムスチン塩酸塩	2	2	0.8	1.000	0.418
メトトレキサート	62	39	11.8	0.629	0.190
フルオロウラシル	412	291	124.6	0.706	0.302
シタラビン	41	33	17.2	0.805	0.421
ゲムシタビン塩酸塩	216	173	140.2	0.801	0.649
フルダラビンリン酸エステル	13	6	3.2	0.462	0.249
ペメトレキセドナトリウム水和物	20	12	7.6	0.600	0.380
マイトマイシンC	3	2	0.4	0.667	0.129
アクチノマイシンD	4	2	0.3	0.500	0.086
ブレオマイシン塩酸塩	18	17	6.4	0.944	0.357
アクラルピシン塩酸塩	3	2	0.7	0.667	0.247
ダウノルピシン塩酸塩	13	9	1.8	0.692	0.136
ドキソルピシン塩酸塩	162	134	29.5	0.827	0.182
ピラルピシン	34	27	1.9	0.794	0.054
エピルピシン塩酸塩	208	127	9.0	0.611	0.043
イダルピシン塩酸塩	8	6	2.8	0.750	0.355
アムルピシン塩酸塩	6	6	3.8	1.000	0.626
ピンクリスチン硫酸塩	97	86	45.7	0.887	0.472
ビンブラスチン硫酸塩	24	23	8.7	0.958	0.363
ビンデシン硫酸塩	19	13	5.2	0.684	0.274
エトポシド	72	65	22.8	0.903	0.317
イリノテカン塩酸塩水和物	62	37	13.8	0.597	0.222
ドセタキセル水和物	391	264	105.7	0.675	0.270
パクリタキセル	375	236	97.3	0.629	0.259
ビノレルビン酒石酸塩	8	4	1.5	0.500	0.185
ノギテカン塩酸塩	10	8	3.8	0.800	0.377
L-アスパラギナーゼ	8	5	1.0	0.625	0.129
シスプラチン	477	375	184.3	0.786	0.386
ミトキサントロン塩酸塩	18	14	3.0	0.778	0.168
カルボプラチン	252	216	138.2	0.857	0.549
ネダプラチン	93	80	62.2	0.860	0.669
トラスツズマブ（遺伝子組換え）	67	17	6.6	0.254	0.099
リツキシマブ（遺伝子組換え）	73	54	21.6	0.740	0.296
クラドリビン	1	1	0.1	1.000	0.082
三酸化ヒ素	1	1	0.3	1.000	0.333
オキサリプラチン	26	8	4.4	0.308	0.169
ボルテゾミブ	3	3	1.6	1.000	0.534
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	43	17	4.4	0.395	0.102
セツキシマブ（遺伝子組換え）	4	2	0.8	0.500	0.210
アザシチジン	8	4	3.5	0.500	0.438
エリブリンメシル酸塩	4	3	2.0	0.750	0.500
モガムリズマブ（遺伝子組換え）	1	1	1.0	1.000	1.000
インターフェロンベータ	2	1	1.0	0.500	0.478
インターフェロンアルファ（NAMA L	2	1	1.0	0.500	0.500

表 11 好中球減少（ケース） [1000 / μ L 以下]

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発症患者数	寄与度総数	有害事象発生率	推定副作用発生率
ゴセレリン酢酸塩	43	1	1.0	0.023	0.023
リュープロレリン酢酸塩	177	7	5.7	0.040	0.032
シクロホスファミド水和物	292	30	4.3	0.103	0.015
イホスファミド	29	1	0.0	0.034	0.000
ダカルバジン	17	4	2.5	0.235	0.147
メトトレキサート	62	3	0.0	0.048	0.000
フルオロウラシル	412	85	51.4	0.206	0.125
シタラビン	41	5	4.6	0.122	0.111
ゲムシタビン塩酸塩	216	27	25.0	0.125	0.116
ペメトレキセドナトリウム水和物	20	2	1.7	0.100	0.087
マイトマイシンC	3	1	0.2	0.333	0.053
ブレオマイシン塩酸塩	18	5	2.2	0.278	0.122
ドキシソルビシン塩酸塩	162	37	3.9	0.228	0.024
ピラルビシン	34	6	0.3	0.176	0.010
エピルビシン塩酸塩	208	16	0.0	0.077	0.000
イダルビシン塩酸塩	8	1	0.0	0.125	0.000
ビンクリスチン硫酸塩	97	19	12.3	0.196	0.127
ビンブラスチン硫酸塩	24	3	0.0	0.125	0.000
ビンデシン硫酸塩	19	1	0.0	0.053	0.000
エトポシド	72	10	2.7	0.139	0.038
イリノテカン塩酸塩水和物	62	5	1.8	0.081	0.029
ドセタキセル水和物	391	50	14.6	0.128	0.037
パクリタキセル	375	39	31.0	0.104	0.083
ビノレルビン酒石酸塩	8	1	1.0	0.125	0.125
ノギテカン塩酸塩	10	1	1.0	0.100	0.100
シスプラチン	477	94	46.0	0.197	0.096
カルボプラチン	252	27	7.6	0.107	0.030
ネダプラチン	93	3	1.2	0.032	0.013
トラスツズマブ（遺伝子組換え）	67	5	3.8	0.075	0.057
リツキシマブ（遺伝子組換え）	73	12	6.6	0.164	0.091
オキサリプラチン	26	2	0.0	0.077	0.000
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	43	6	5.1	0.140	0.119
セツキシマブ（遺伝子組換え）	4	1	0.4	0.250	0.096

表 12 血小板減少（ケース） [5 万/ μ L 以下]

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発症患者数	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	43	3	1.92	0.070	0.045
リュープロレリン酢酸塩	177	2	2.00	0.011	0.011
シクロホスファミド水和物	292	23	10.83	0.079	0.037
イホスファミド	29	5	2.61	0.172	0.090
ニムスチン塩酸塩	9	1	0.53	0.111	0.059
ダカルバジン	17	1	0.00	0.059	0.000
メトトレキサート	62	7	4.07	0.113	0.066
フルオロウラシル	412	19	4.75	0.046	0.012
シタラビン	41	5	3.22	0.122	0.079
ゲムシタビン塩酸塩	216	33	32.45	0.153	0.150
ペメトレキセドナトリウム水和物	20	3	2.71	0.150	0.136
マイトマイシンC	3	1	1.00	0.333	0.333
アクチノマイシンD	4	3	2.34	0.750	0.584
プレオマイシン塩酸塩	18	2	2.00	0.111	0.111
ダウノルビシン塩酸塩	13	1	0.00	0.077	0.000
ドキソルビシン塩酸塩	162	8	1.15	0.049	0.007
ピラルビシン	34	1	0.52	0.029	0.015
エピルビシン塩酸塩	208	14	2.66	0.067	0.013
アムルビシン塩酸塩	6	2	1.50	0.333	0.250
ピンクリスチン硫酸塩	97	12	5.06	0.124	0.052
ビンブラスチン硫酸塩	24	2	1.79	0.083	0.075
エトポシド	72	11	7.26	0.153	0.101
イリノテカン塩酸塩水和物	62	5	2.90	0.081	0.047
ドセタキセル水和物	391	16	7.40	0.041	0.019
パクリタキセル	375	24	19.79	0.064	0.053
ビノレルビン酒石酸塩	8	1	0.89	0.125	0.111
ノギテカン塩酸塩	10	1	0.50	0.100	0.050
L-アスパラギナーゼ	8	2	0.76	0.250	0.095
シスプラチン	477	22	6.80	0.046	0.014
ミトキサントロン塩酸塩	18	3	1.17	0.167	0.065
カルボプラチン	252	20	5.05	0.079	0.020
ネダプラチン	93	7	0.00	0.075	0.000
トラスツズマブ（遺伝子組換え）	67	1	0.00	0.015	0.000
リツキシマブ（遺伝子組換え）	73	3	0.00	0.041	0.000
オキサリプラチン	26	2	1.18	0.077	0.045
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	43	3	0.24	0.070	0.006
セツキシマブ（遺伝子組換え）	4	1	0.77	0.250	0.193
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	10	1	1.00	0.100	0.100

表 13 AST 増加 (ケース) [200 U/L 以上]

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発症患者数	寄与度総数	有害事象発生率	推定副作用発生率
リュープロレリン酢酸塩	177	2	2.00	0.011	0.011
シクロホスファミド水和物	292	8	1.50	0.027	0.005
メルファラン	24	5	0.02	0.208	0.001
メトトレキサート	62	10	5.50	0.161	0.089
フルオロウラシル	412	8	5.35	0.019	0.013
シタラビン	41	2	0.00	0.049	0.000
ゲムシタビン塩酸塩	216	10	9.56	0.046	0.044
フルダラビンリン酸エステル	13	5	3.56	0.385	0.274
ペメトレキセドナトリウム水和物	20	1	0.00	0.050	0.000
マイトマイシンC	3	1	0.96	0.333	0.320
アクチノマイシンD	4	1	0.98	0.250	0.245
ダウノルビシン塩酸塩	13	1	1.00	0.077	0.077
ドキソルビシン塩酸塩	162	6	2.67	0.037	0.016
ビラルビシン	34	2	1.55	0.059	0.046
ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)	2	1	0.28	0.500	0.138
ピンクリスチン硫酸塩	97	6	0.03	0.062	0.000
ビンブラスチン硫酸塩	24	1	0.00	0.042	0.000
ビンデシン硫酸塩	19	1	0.00	0.053	0.000
エトポシド	72	9	6.47	0.125	0.090
イリノテカン塩酸塩水和物	62	4	2.12	0.065	0.034
ドセタキセル水和物	391	7	5.54	0.018	0.014
パクリタキセル	375	8	2.72	0.021	0.007
ノギテカン塩酸塩	10	1	0.00	0.100	0.000
L-アスパラギナーゼ	8	1	1.00	0.125	0.125
シスプラチン	477	12	0.12	0.025	0.000
ミトキサントロン塩酸塩	18	1	0.00	0.056	0.000
カルボプラチン	252	7	1.84	0.028	0.007
ネダプラチン	93	2	0.02	0.022	0.000
トラスツズマブ (遺伝子組換え)	67	1	1.00	0.015	0.015
リツキシマブ (遺伝子組換え)	73	2	0.00	0.027	0.000
ベバシズマブ (遺伝子組換え)	43	7	6.46	0.163	0.150

表 14 ビリルビン増加（ケース） [3.6 mg/dL 以上]

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発症患者数	寄与度総数	有害事象発生率	推定副作用発生率
ゴセレリン酢酸塩	43	1	1.00	0.023	0.023
シクロホスファミド水和物	292	3	0.00	0.010	0.000
ブスルファン	5	2	1.38	0.400	0.275
メルファラン	24	3	0.00	0.125	0.000
メトトレキサート	62	3	0.00	0.048	0.000
フルオロウラシル	412	6	5.51	0.015	0.013
シタラビン	41	1	0.00	0.024	0.000
ゲムシタビン塩酸塩	216	9	9.00	0.042	0.042
フルダラビンリン酸エステル	13	3	1.62	0.231	0.125
ドキシソルビシン塩酸塩	162	2	1.31	0.012	0.008
ピラルビシン	34	1	0.00	0.029	0.000
エピルビシン塩酸塩	208	1	0.00	0.005	0.000
アムルビシン塩酸塩	6	1	0.97	0.167	0.162
ビンデシン硫酸塩	19	1	1.00	0.053	0.053
エトポシド	72	4	4.00	0.056	0.056
イリノテカン塩酸塩水和物	62	1	0.00	0.016	0.000
ドセタキセル水和物	391	1	0.00	0.003	0.000
パクリタキセル	375	3	2.26	0.008	0.006
シスプラチン	477	4	2.20	0.008	0.005
ミトキサントロン塩酸塩	18	1	1.00	0.056	0.056
カルボプラチン	252	2	0.00	0.008	0.000
リツキシマブ（遺伝子組換え）	73	1	0.00	0.014	0.000
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	43	1	0.74	0.023	0.017

表 15 CPK 増加（ケース） [1430 U/L 以上]

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発症患者数	寄与度総数	有害事象発生率	推定副作用発生率
フルオロウラシル	412	2	0.00	0.005	0.000
ペメトレキセドナトリウム水和物	20	1	1.00	0.050	0.050
ドキシソルビシン塩酸塩	162	1	1.00	0.006	0.006
アムルビシン塩酸塩	6	1	1.00	0.167	0.167
ドセタキセル水和物	391	3	3.00	0.008	0.008
パクリタキセル	375	1	0.00	0.003	0.000
シスプラチン	477	2	0.00	0.004	0.000
カルボプラチン	252	2	0.00	0.008	0.000
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	43	1	0.00	0.023	0.000

表 16 クレアチニン増加（ケース） [男 3.6 mg/dL 以上、女 2.7 mg/dL 以上]

薬剤名	薬剤投与患者数	有害事象発症患者数	寄与度総数	有害事象発生率	推定副作用発生率
イホスファミド	29	1	0.30	0.034	0.010
フルオロウラシル	412	2	0.69	0.005	0.002
シタラビン	41	1	1.00	0.024	0.024
ゲムシタビン塩酸塩	216	1	1.00	0.005	0.005
ドキシソルビシン塩酸塩	162	1	0.36	0.006	0.002
エトポシド	72	2	1.68	0.028	0.023
イリノテカン塩酸塩水和物	62	1	0.86	0.016	0.014
ドセタキセル水和物	391	1	0.00	0.003	0.000
パクリタキセル	375	3	2.36	0.008	0.006
シスプラチン	477	3	1.10	0.006	0.002
カルボプラチン	252	3	0.16	0.012	0.001
ネダプラチン	93	1	1.00	0.011	0.011
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	43	1	1.00	0.023	0.023

補 1

暫定副作用発生率が繰り返し処理により副作用発生率に近づくことを、2 薬剤の場合で証明する。

薬剤 A の副作用発生率を α 、薬剤 B の副作用発生率を β とする。

薬剤 A の k 回目暫定副作用発生率を a_k 、薬剤 B の k 回目暫定副作用発生率を b_k とする。

薬剤 A のみを投与して発生した有害事象発生数は E_a 、薬剤 B のみを投与して発生した有害事象発生数は E_b 、薬剤 A と B を同時に投与して発生した有害事象発生数は E_{ab} とする。

薬剤 A の投与頻度を N_a 、薬剤 B の投与頻度を N_b とする。この時、定義より以下の式が成り立つ。

$$E_a + E_{ab} \cdot \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = N_a \cdot \alpha$$

$$E_b + E_{ab} \cdot \frac{\beta}{\alpha + \beta} = N_b \cdot \beta$$

$$E_b + E_{ab} \cdot \frac{a_k}{a_k + b_k} = N_a \cdot a_{k+1}$$

$$E_b + E_{ab} \cdot \frac{b_k}{a_k + b_k} = N_b \cdot b_{k+1}$$

$$a_1 = 1, \quad b_1 = 1$$

この時、k が大きくなると a_k は α 、 b_k は β に近づくことを証明する。

$$E_a + E_{ab} \cdot \frac{\alpha}{\alpha + \beta} + E_b + E_{ab} \cdot \frac{\beta}{\alpha + \beta} = N_a \cdot \alpha + N_b \cdot \beta$$

$$E_a + E_b + E_{ab} = N_a \cdot \alpha + N_b \cdot \beta$$

$E_a + E_b + E_{ab} = E$ とすると、この式は、

$$\frac{N_a}{E} \cdot \alpha + \frac{N_b}{E} \cdot \beta = 1 \cdots \textcircled{1}$$

となる。

同様に、

$$\frac{N_a}{E} \cdot a_{k+1} + \frac{N_b}{E} \cdot b_{k+1} = 1$$

即ち

$$\frac{N_a}{E} \cdot a_k + \frac{N_b}{E} \cdot b_k = 1 \quad k \geq 2 \cdots \textcircled{2}$$

①と②より、 $\alpha < a_k$ の時 $\beta > b_k$ 、 $\alpha > a_k$ の時 $\beta < b_k \cdots \textcircled{3}$

また一般に

$$\frac{N_a}{E} \cdot x + \frac{N_b}{E} \cdot y = 1$$

$$x + y = z$$

の関係がある時

$$z = \left(1 - \frac{(N_a - N_b)}{E} \cdot x \right) \cdot \frac{E}{N_b}$$

従って、 $N_a > N_b$ の時、 x が大きくなると $x+y$ は小さくなり、 $N_a = N_b$ の時、 $x+y$ は一定、 $N_a < N_b$ の時、 x が大きくなる成ると $x+y$ は大きくなる。・・・④

$$E_a + E_{ab} \cdot \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = N_a \cdot \alpha$$

$$E_b + E_{ab} \cdot \frac{\beta}{\alpha + \beta} = N_b \cdot \beta$$

から

$$\frac{E_a}{\alpha} + \frac{E_{ab}}{\alpha + \beta} = N_a \cdot \dots \textcircled{5}$$

$$\frac{E_b}{\beta} + \frac{E_{ab}}{\alpha + \beta} = N_b$$

$$E_a + E_{ab} \cdot \frac{a_k}{a_k + b_k} = N_a \cdot a_{k+1} \cdot \dots \textcircled{6}$$

$$E_b + E_{ab} \cdot \frac{b_k}{a_k + b_k} = N_b \cdot b_{k+1}$$

から

$$\frac{E_a}{a_{k+1}} + E_{ab} \cdot \left(\frac{a_k}{a_{k+1}} \cdot \frac{1}{(a_k + b_k)} \right) = N_a \cdot \dots \textcircled{7}$$

$$\frac{E_b}{b_{k+1}} + E_{ab} \cdot \left(\frac{b_k}{b_{k+1}} \cdot \frac{1}{(a_k + b_k)} \right) = N_b$$

⑤⑦から

$$\frac{E_a}{a_{k+1}} + E_{ab} \cdot \left(\frac{a_k}{a_{k+1}} \cdot \frac{1}{(a_k + b_k)} \right) = \frac{E_a}{\alpha} + \frac{E_{ab}}{(\alpha + \beta)}$$

$$E_a \left(\frac{1}{a_{k+1}} - \frac{1}{\alpha} \right) = E_{ab} \left(\frac{1}{(\alpha + \beta)} - \frac{a_k}{a_{k+1}} \cdot \frac{1}{(a_k + b_k)} \right) \cdot \dots \textcircled{8}$$

同様に

$$\frac{E_b}{b_{k+1}} + E_{ab} \cdot \left(\frac{b_k}{b_{k+1}} \cdot \frac{1}{(a_k + b_k)} \right) = \frac{E_b}{\beta} + \frac{E_{ab}}{(\alpha + \beta)}$$

$$E_b \left(\frac{1}{b_{k+1}} - \frac{1}{\beta} \right) = E_{ab} \left(\frac{1}{(\alpha + \beta)} - \frac{b_k}{b_{k+1}} \cdot \frac{1}{(a_k + b_k)} \right) \cdot \dots \textcircled{9}$$

$N_a > N_b$ の時

$a_k, a_{k+1} > \alpha$ の時

③より $b_k, b_{k+1} < \beta$ 、④より $a_k + b_k < \alpha + \beta$

⑨の左辺は正、⑨の右辺が正となるためには、 $b_k < b_{k+1}$ が必要

その結果③より $a_k > a_{k+1}$

$a_k > \alpha > a_{k+1}$ の時

③より $b_k < \beta < b_{k+1}$ 、④より $a_k + b_k < \alpha + \beta$

⑧の左辺は負、⑧の右辺が負となるためには、

$\frac{a_k}{a_{k+1}} < 1$ が必要 従って $a_k < a_{k+1}$ となり矛盾となる。

従って、 $a_k > \alpha > a_{k+1}$ は起こり得ない。

$\alpha > a_k, a_{k+1}$ の時

③より $b_k, b_{k+1} > \beta$ 、④より $a_k + b_k > \alpha + \beta$

⑨の左辺は負、⑨の右辺が負となるためには、

$\frac{b_k}{b_{k+1}} > 1$ が必要 従って $b_k > b_{k+1}$

その結果 $a_k < a_{k+1}$

$a_k < \alpha < a_{k+1}$ の時

$b_k > \beta > b_{k+1}$ 、 $a_k + b_k > \alpha + \beta$

⑧の左辺は負、⑧の右辺が負となるためには、

$\frac{a_k}{a_{k+1}} > 1$ が必要 従って $a_k > a_{k+1}$ となり矛盾となる。

従って、 $a_k < \alpha < a_{k+1}$ は起こり得ない。

以上より、 $a_k > \alpha$ の時、 k が無限大に大きくなっても a_k は α より小さくはならない。

同様に、 $a_k < \alpha$ の時、 k が無限大に大きくなっても a_k は α より大きくはならない。

b_k についても同様である。

極限値を持つ級数では、 k が無限大の時、 $a_k \doteq a_{k+1}$ 、 $b_k \doteq b_{k+1}$

$$E_a + E_{ab} \cdot \frac{a_k}{a_k + b_k} \doteq N_a \cdot a_k$$

$$E_b + E_{ab} \cdot \frac{b_k}{a_k + b_k} \doteq N_b \cdot b_k$$

つまり

$$E_a + E_{ab} \cdot \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = N_a \cdot \alpha$$

$$E_b + E_{ab} \cdot \frac{\beta}{\alpha + \beta} = N_b \cdot \beta$$

と同じ式となり、 k が無限大の時、 $a_k = \alpha$ 、 $b_k = \beta$

$N_a < N_b$ の時

a と b が対称の形であり、a と b を入れ替えても成り立つ。 $N_a > N_b$ の時の式の展開を、a と b を入れ替えることで、 $N_a < N_b$ の時の式の展開ができ、同じ結論に至る。

補 2

複数薬剤の組み合わせ投与における 1 症例内の同一有害事象複数発生時の複数の薬剤組み合わせパターンにおける λ 値、 κ 値の値について

このカウント方針では、一症例内で同一薬剤の複数回投与で同じ有害事象が複数回発生した場合であっても 1 つの事象と数えるが、同一患者で 2 つの薬剤のそれぞれを別のタイミングで投与して同じ有害事象が発生した場合には 2 つの事象と数える。 κ 値は一症例内の連結群の数を表しており、 κ の値が事象の数となる。一方 λ 値は、一症例内の連結群内における潜在的な原因薬剤の最小数を表している。 κ が 1 の場合で λ が 2 の場合、潜在的に 2 種類の薬剤種が関与していると考えられるので、事象の数を 2 と数える。

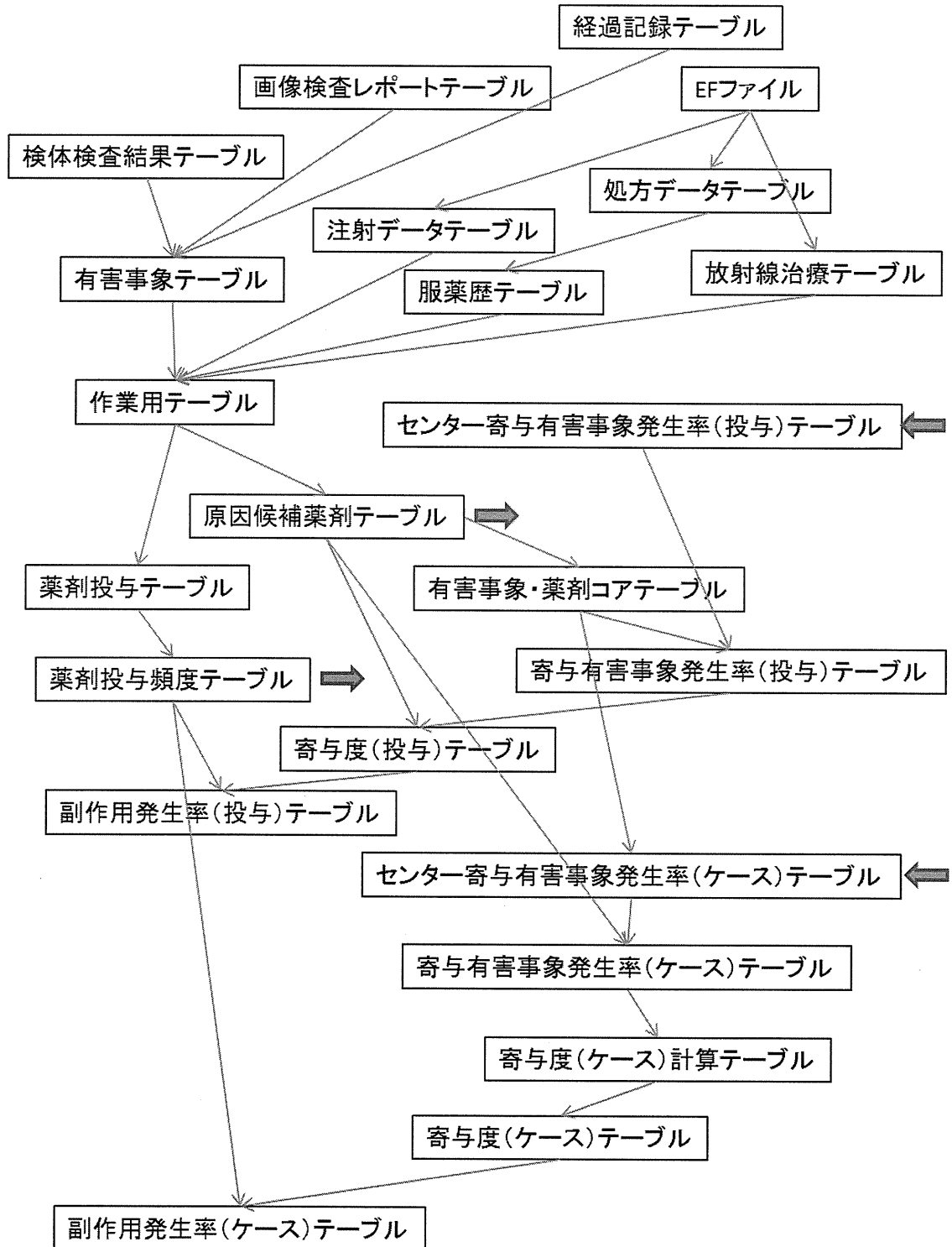
ここで κ 、 λ の数え方について、例を示して説明する。ある患者で薬剤 D_1 、 D_2 (G_1) が投与され有害事象が発生、その後、薬剤 D_2 、 D_3 (G_2) が投与され同じ有害事象が発生、その後、薬剤 D_1 、 D_3 (G_3) が投与され有害事象が発生、その後、薬剤 D_4 、 D_5 (G_4) が投与されて同じ有害事象が発生したとする。この時、 G_1 、 G_2 、 G_3 は連結群となるが、 G_4 は G_1 、 G_2 、 G_3 は同一薬剤を含まないので別の連結群となる。従って、 $\kappa=2$ となる。

G_1 、 G_2 は、 D_2 が共通であるが、 G_3 には D_2 を含まない。従って、連結群 1 の λ 値は 2 となる。連結群 2 の λ 値は 1 である。薬剤 D_i の副作用発生率を δ_i とすると、寄与度は、薬剤 D_1 は $(\delta_1/(\delta_1+\delta_2) + \delta_1/(\delta_1+\delta_3)) \cdot 2/3$ 、薬剤 D_2 は $(\delta_2/(\delta_1+\delta_2) + \delta_2/(\delta_2+\delta_3)) \cdot 2/3$ 、薬剤 D_3 は $(\delta_3/(\delta_2+\delta_3) + \delta_3/(\delta_1+\delta_3)) \cdot 2/3$ 、薬剤 D_4 は $\delta_4/(\delta_4+\delta_5)$ 、薬剤 D_5 は $\delta_5/(\delta_4+\delta_5)$ となる。連結群 1 の寄与度の総和は 2、連結群 2 の寄与度の総和は 1、全体で 3 となる。つまり、この患者では同じ有害事象であっても、その原因薬剤は少なくとも 3 つあると考えられ、一人の患者で 3 つの有害事象があると数える。

補3

薬剤有害事象カウントシステムのアルゴリズム

1. サイトシステムの機能



データ取り込み

1. 毎月の入院患者・外来患者の EF ファイルを取り込み、ここから、処方データ、注射データ、放射線治療データを取り込む。
 - (1) 処方データテーブルは、患者 ID、処方開始日、薬剤コード、薬剤名、分量、方法、用量（投与日数）とする。薬剤マスタ（医事コード、厚生省 7 桁コード、抗癌剤にフラグ）を持ち、これに従って、薬剤コードを変換し、同一製剤を統合する。薬剤マスタは、CSV 形式のデータをアップロードできる。
 - (2) 注射データテーブルは、患者 ID、注射実施日、薬剤コード、薬剤名、経路、投与量とする。薬剤マスタ（医事コード、厚生省 7 桁コード、抗癌剤にフラグ）を持ち、これに従って、薬剤コードを変換し、同一製剤を統合する。薬剤マスタは、CSV 形式のデータをアップロードできる。
 - (3) 放射線治療テーブルは、患者 ID、照射日とする。
2. 病院情報システムの検体検査結果データベースからダウンロードした検体検査結果データを取り込む。
 - (1) 当面は、以下の項目を設定する。

WBC、好中球数、リンパ球数、赤血球数、Hb、血小板数
Na、K、Ca、P、AST、ALT、r GTP、ALP、T-Bil、Cr、UA、BS、TG、
TCho、Alb、CPK、Fe、リパーゼ、アミラーゼ、
ハプトグロビン、APTT、ADH、TropI、TropT、CD4
尿潜血、尿蛋白
動脈血 PH
 - (2) 検査マスタ（検査ハウスコード、検査項目コード（指定）、値変換係数、正常値上限、正常値下限）を持つ。検査マスタは、CSV 形式のデータをアップロードでき、かつ、ユーザ操作によりデータ更新もできる。
 - (3) 検体検査結果テーブルは、患者 ID、検査日、検査項目コード（指定）、検査項目名、値、単位、正常値上限、正常値下限とする。検査マスタに従って、検査項目コードを変換し、単位が異なる場合に値を標準単位に換算する。
3. 電子カルテシステムからダウンロードした経過記録データを取り込む。
 - (1) 診療科変換テーブル、職制変換テーブルを持つ。
 - (2) 経過記録テーブルは、患者 ID、記録日、診療科名、記録者の職制、記録内容とすること。職制は、職制変換テーブルによりコードを変換する。
4. 画像検査レポートシステムからダウンロードしたレポートデータを取り込む。
 - (1) 当面は、単純胸部 Xp、胸部 CT の検査レポートを取り込む。
 - (2) 画像検査マスタ（画像検査ハウスコード、画像検査コード（指定））を持つ。ユーザ操作によりデータ更新できる。
 - (3) 画像検査レポートテーブルは、患者 ID、検査日、画像検査コード（指定）、検査名、モダリティー、所見内容、サマリ（診断）とする。画像検査マスタに従

って画像検査コードを変換する。

推定服薬歴データの作成

5. 処方データから推定服薬歴データに変換し服薬歴テーブルを作成する。
 - (1) 服薬歴テーブルは、患者 ID、薬剤コード、薬剤名、開始日、終了日とする。
 - (2) 変換処理プログラムは、別に作成したものを移植する。

有害事象の検出処理

6. 患者集団を指定するために、調査対象の患者 ID を CSV で取得できる機能を持つ。
7. 指定した期間、指定した患者集団について、有害事象を検出し、有害事象テーブルに記録する。
 - (1) 有害事象種マスタには、有害事象種コード、有害事象種名、有害事象コメントをフィールドとする。
 - (2) 有害事象テーブルは、患者 ID、有害事象種コード、有害事象種名、有害事象シリアル番号（同一患者内の同一有害事象に対して）、開始日、終了日をフィールドとする。
 - (3) 有害事象検出元テーブルのデータから有害事象検索処理をして有害事象を検出し、有害事象テーブルを作成する。
 - (4) 有害事象検索処理プログラムは、有害事象種毎に作成する。

有害事象の原因薬剤の副作用発生率算出処理

8. ユーザにより、期間、患者集団、有害事象種、調査対象薬剤種（放射線治療を含む）を指定し、必要データをまとめた作業用テーブルを作成する。
 - (1) 各調査対象薬剤種、各指定された有害事象について、作業用テーブルを作成する。
 - (2) 作業用テーブルは、患者 ID、開始日、終了日、実施内容区分（注射、処方、放射線治療、有害事象）、実施内容コード（薬剤コード（放射線治療を含む）、有害事象種コード）、実施内容名をフィールドとする。
9. 作業用テーブルから、原因候補薬剤を検索し、原因候補薬剤テーブルを作成する。
 - (1) 原因候補薬剤テーブルは、患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コードとする。
 - (2) 原因候補薬剤検索処理プログラムは、有害事象種毎に作成する。
10. 寄与有害事象発生率（投与）テーブル、寄与有害事象発生率（ケース）テーブルを定義する。
 - (1) 原因候補薬剤テーブルから、有害事象種コード、薬剤コードを抽出して、有害事象・薬剤コアテーブルを作成する。
 - (2) センター側から CSV 形式の寄与有害事象発生率（投与）テーブル、寄与有害事象発生率（ケース）テーブルのデータを取得し、アップロードしてそれぞれセンター寄与有害事象発生率（投与）テーブル、センター寄与有害事象発生率（ケース）テーブルを作成する。

- (3) 有害事象・薬剤コアテーブルとセンター寄与有害事象発生率（投与）テーブルから寄与有害事象発生率（投与）テーブルを作成する。
 - (4) 寄与有害事象発生率（投与）テーブルは、薬剤コード、有害事象種コード、処理識別子、不明フラグ、寄与有害事象発生率（投与）をフィールドとする。
 - (5) 薬剤コード、有害事象種コードに対して、センター側から取得したデータに寄与有害事象発生率（投与）の値が無い場合は、全薬剤の寄与有害事象発生率（投与）平均値の値（センター寄与有害事象発生率（投与）テーブルの最後のレコードにある）を埋め、不明フラグを1とする。
 - (6) 有害事象・薬剤コアテーブルとセンター寄与有害事象発生率（ケース）テーブルから寄与有害事象発生率（ケース）テーブルを作成する。
 - (7) 寄与有害事象発生率（ケース）テーブルは、薬剤コード、有害事象種コード、処理識別子、不明フラグ、寄与有害事象発生率（ケース）をフィールドとする。
 - (8) 薬剤コード、有害事象種コードに対して、センター側から取得したデータに寄与有害事象発生率（ケース）の値が無い場合は、全薬剤の寄与有害事象発生率（ケース）平均値の値（センター寄与有害事象発生率（ケース）テーブルの最後のレコードにある）平均値の値を埋め、不明フラグを1とする。
11. 原因候補薬剤テーブルと寄与有害事象発生率（投与）テーブルから、寄与度（投与）テーブルを作成する。
- (1) 寄与度（投与）テーブルは、患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コード、寄与有害事象発生率（投与）、寄与度（投与）をフィールドとする。患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コードの値は、原因候補薬剤テーブルから、寄与有害事象発生率（投与）の値は寄与有害事象発生率（投与）テーブルから取得する。
 - (2) 寄与度（投与）は、同一患者、同一有害事象種コード、同一有害事象シリアル番号内について、各薬剤コードに対応する寄与有害事象発生率（投与）を総和した値に対するそれぞれの薬剤コードに対応する寄与有害事象発生率（投与）の比として値を求める。
12. 原因候補薬剤テーブルと寄与有害事象発生率（ケース）テーブルから、寄与度（ケース）を作成する。
- (1) 原因候補薬剤テーブルと寄与有害事象発生率（ケース）テーブルから、寄与度（ケース）計算テーブルを作成する。
 - (2) 寄与度（ケース）計算テーブルは、患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コード、寄与有害事象発生率（ケース）、単純寄与度をフィールドとする。患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コードの値は、原因候補薬剤テーブルから、寄与有害事象発生率（ケース）の値は寄与有害事象発生率（ケース）テーブルから取得する。
 - (3) 単純寄与度は、同一患者、同一有害事象種コード、同一有害事象シリアル番号

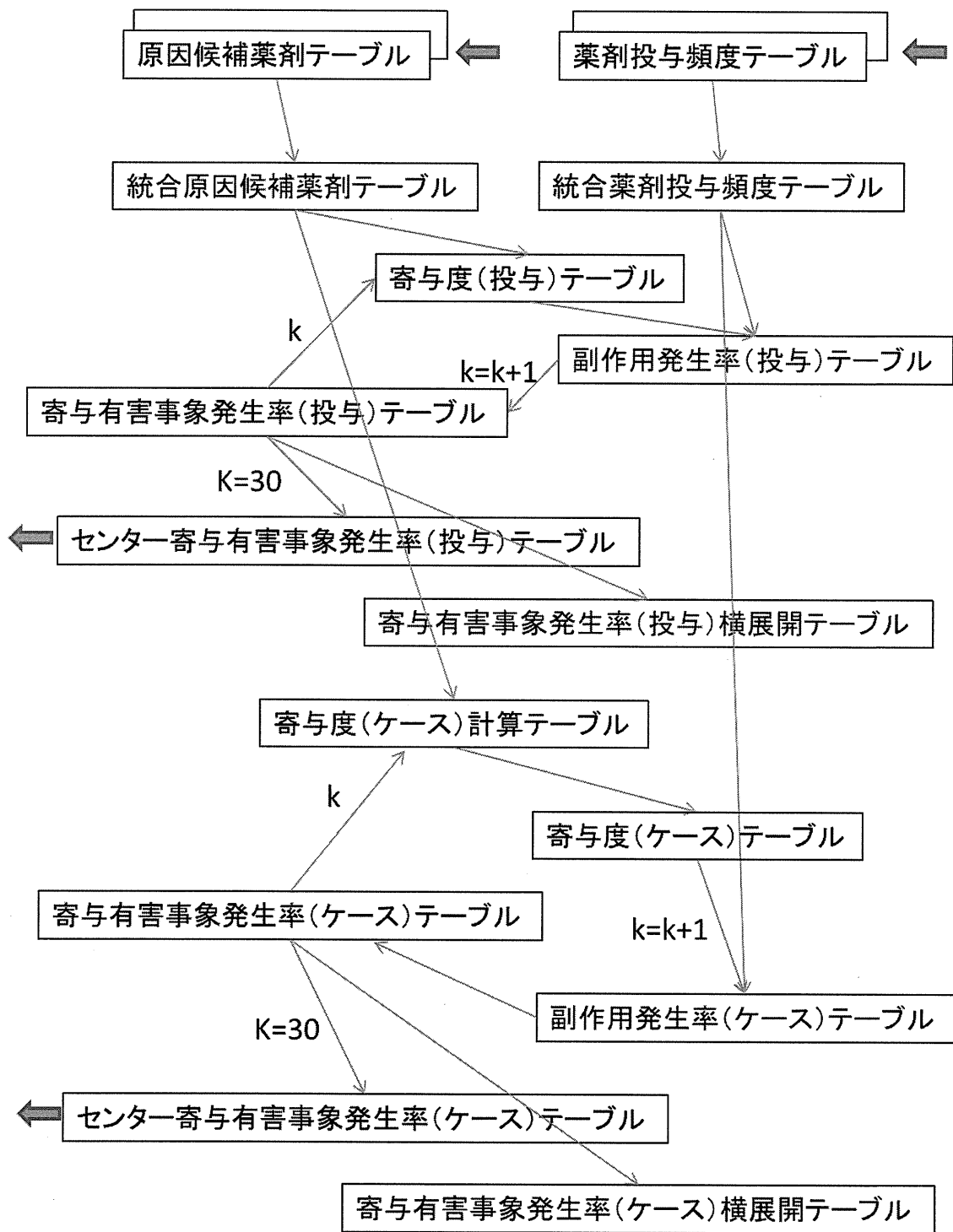
内について、各薬剤コードに対応する寄与有害事象発生率（ケース）を総和した値に対するそれぞれの薬剤コードに対応する寄与有害事象発生率（ケース）の比として値を求める。

- (4) 寄与度（ケース）テーブルは、患者 ID、有害事象種コード、薬剤コード、寄与度（ケース）をフィールドとする。
 - (5) 寄与度（ケース）は、同一患者、同一有害事象種内について、当該薬剤が属する連結群内において、その薬剤に対応する単純寄与度を総和し、投与薬剤が属する投与薬剤連結群内の群数 N と潜在最小原因薬剤数 λ の値を求め、単純寄与度総和に λ/N を掛けた値とする。
13. 作業用テーブルから薬剤投与テーブル、更に、薬剤投与頻度テーブルを作成する。
- (1) 薬剤投与テーブルは、患者 ID、薬剤コード、投与回数をフィールドとする。作業用テーブルから、患者毎の薬剤毎に投与回数を数える。
 - (2) 薬剤投与頻度テーブルは、薬剤コード、総投与回数、投与患者数をフィールドとする。薬剤投与テーブルから、薬剤毎の総投与回数、投与患者数を数える。
14. 寄与度（投与）テーブル、薬剤投与頻度テーブルのデータを処理して、副作用発生率（投与）テーブルを作成する。
- (1) 副作用発生率（投与）テーブルは、有害事象種コード、有害事象名、薬剤コード、薬剤名、有害事象発症頻度、寄与度（投与）総計、薬剤投与頻度、有害事象発生率（投与）、副作用発生率（投与）をフィールドとする。
 - (2) 有害事象発生率（投与）は、指定の薬剤が投与された患者での有害事象発生頻度をその薬剤の投与頻度で割った値とする。
 - (3) 副作用発生率（投与）は、指定の薬剤が投与された患者での対象有害事象に対するその薬剤の寄与度（投与）の総和を、その薬剤の投与頻度で割った値とする。
15. 寄与度（ケース）テーブル、薬剤投与頻度テーブルのデータを処理して、副作用発生率（ケース）テーブルを作成する。
- (1) 副作用発生率（ケース）テーブルは、有害事象種コード、有害事象名、薬剤コード、薬剤名、有害事象発生患者数、寄与度（ケース）総計、薬剤投与患者数、有害事象発生率（ケース）、副作用発生率（ケース）をフィールドとする。
 - (2) 有害事象発生率（ケース）は、指定の薬剤が投与された患者での対象有害事象発生患者数を、その薬剤の投与患者数で割った値とする。
 - (3) 副作用発生率（ケース）は、指定の薬剤が投与された患者での対象有害事象に対するその薬剤の寄与度（ケース）の総和を、その薬剤の投与患者数で割った値とする。
16. 有害事象カウント処理プログラムは、有害事象種毎に作成する。
- データの出力
17. 原因候補薬剤テーブル、薬剤投与テーブル、薬剤投与頻度テーブル、副作用発生率

(投与) テーブル、副作用発生率 (ケース) テーブルを CSV 形式のデータでダウンロードできる。

18. 原因候補薬剤テーブル、薬剤投与頻度テーブルを CSV 形式のデータでダウンロードする際、施設コードを最初のフィールドに追加し、患者 ID は、一意に別番号に変換する (同じ ID は、同じ番号に変換)。

2. センターシステムの機能



1. 各病院の原因候補薬剤テーブルのデータを集約して統合原因候補薬剤テーブルを作成する。
2. 各病院の薬剤投与頻度テーブルのデータを集約して統合薬剤投与頻度テーブルを作成し、薬剤毎の総投与回数、投与患者数を集計する。
3. 寄与有害事象発生率（投与）テーブル、寄与有害事象発生率（ケース）テーブルを定義する。
 - (1) 寄与有害事象発生率（投与）テーブルは、薬剤コード、有害事象種コード、回数、寄与有害事象発生率（投与）をフィールドとする。
 - (2) 回数の値が1の寄与有害事象発生率（投与）の値を全て1と登録する。
 - (3) 寄与有害事象発生率（ケース）テーブルは、薬剤コード、有害事象種コード、回数、寄与有害事象発生率（ケース）をフィールドとする。
 - (4) 回数の値が1の寄与有害事象発生率（ケース）の値を全て1と登録する。
4. k=1 で開始し、5 から 8 までの処理を繰り返す。
5. 統合原因候補薬剤テーブルのデータを処理して、寄与度（投与）テーブルを作成する。
 - (1) 寄与度（投与）テーブルは、患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コード、寄与有害事象発生率（投与）、寄与度（投与）をフィールドとする。患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コードの値は、統合原因候補薬剤テーブルから、寄与有害事象発生率（投与）の値は寄与有害事象発生率（投与）テーブルの薬剤コード、有害事象種コードが一致し、回数フィールドの値が k の値を取得する。
 - (2) 寄与度（投与）の値は、同一患者、同一有害事象種コード、同一有害事象シリアル番号内について、各薬剤コードに対応する寄与有害事象発生率（投与）を総和した値に対するそれぞれの薬剤コードに対応する寄与有害事象発生率（投与）の比として値を求める。
6. 統合原因候補薬剤テーブルのデータを処理して、寄与度（ケース）を作成する。
 - (1) 統合原因候補薬剤テーブルと寄与有害事象発生率（ケース）テーブルから、寄与度（ケース）計算テーブルを作成する。
 - (2) 寄与度（ケース）計算テーブルは、患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コード、寄与有害事象発生率（ケース）、単純寄与度をフィールドとする。患者 ID、有害事象種コード、有害事象シリアル番号、薬剤コードの値は、統合原因候補薬剤テーブルから、寄与有害事象発生率（ケース）の値は寄与有害事象発生率（ケース）テーブルの薬剤コード、有害事象種コードが一致し、回数フィールドの値が k の値を取得する。
 - (3) 単純寄与度は、同一患者、同一有害事象種コード、同一有害事象シリアル番号内について、各薬剤コードに対応する寄与有害事象発生率（ケース）を総和した値に対するそれぞれの薬剤コードに対応する寄与有害事象発生率（ケース）

の比として値を求める。

- (4) 寄与度（ケース）テーブルは、患者 ID、有害事象種コード、薬剤コード、寄与度（ケース）をフィールドとする。
- (5) 寄与度（ケース）は、同一患者、同一有害事象種内について、当該薬剤が属する連結群内において、その薬剤に対応する単純寄与度を総和し、投与薬剤が属する投与薬剤連結群内の群数 N と潜在最小原因薬剤数 λ の値を求め、単純寄与度総和に λ/N を掛けた値とする。
7. 寄与度（投与）テーブル、統合薬剤投与頻度テーブルのデータを処理して、副作用発生率（投与）テーブルを作成する。
 - (1) 副作用発生率（投与）テーブルは、有害事象種コード、有害事象名、薬剤コード、薬剤名、有害事象発症頻度、寄与度（投与）総計、薬剤投与頻度、有害事象発生率（投与）、新寄与有害事象発生率（投与）をフィールドとする。
 - (2) 寄与有害事象発生率（投与）テーブルに、薬剤コード、有害事象コード、回数フィールドの値を $k+1$ 、新寄与有害事象発生率（投与）の値をセットとするレコードをアペンドする。
8. 寄与度（ケース）テーブル、統合薬剤投与頻度テーブルのデータを処理して、副作用発生率（投与）テーブルを作成する。
 - (1) 副作用発生率（ケース）テーブルは、有害事象種コード、有害事象名、薬剤コード、薬剤名、有害事象発生患者数、寄与度（ケース）総計、薬剤投与患者数、有害事象発生率（ケース）、新寄与有害事象発生率（ケース）をフィールドとする。
 - (2) 寄与有害事象発生率（ケース）テーブルに、薬剤コード、有害事象コード、回数フィールドの値を $k+1$ 、新寄与有害事象発生率（ケース）の値をセットとするレコードをアペンドする。
9. $k < 30$ の時、 k に $k+1$ の値を入れて 4 に戻る。 $k=30$ の時、10 以後の処理をする。
10. $k=30$ の時の副作用発生率（投与）テーブル、副作用発生率（ケース）テーブルを CSV 形式のデータでダウンロードできる。
11. 寄与有害事象発生率（投与）テーブル、寄与有害事象発生率（ケース）テーブルのそれぞれについて、寄与有害事象発生率（投与）横展開テーブル、寄与有害事象発生率（ケース）横展開テーブルを作成し、CSV 形式のデータで出力できる。
 - (1) 寄与有害事象発生率（投与）横展開テーブルは、薬剤コード、有害事象種コード、1、2、3、・・・、30 を列とする。
 - (2) 1、2、3、・・・、30 の列の値は、それぞれに対応する回数の時の寄与有害事象発生率（投与）とすること。
 - (3) 寄与有害事象発生率（ケース）横展開テーブルは、薬剤コード、有害事象種コード、1、2、3、・・・、30 を列とする。
 - (4) 1、2、3、・・・、30 の列の値は、それぞれに対応する回数の時の寄与有害事