

201427038A

# 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  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究

平成 26 年度 研究報告書

主任研究者 祖父江友孝

平成 27(2015)年 4 月

# 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  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究

平成 26 年度 研究報告書

主任研究者 祖父江友孝

平成 27(2015)年 4 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究…………… 1  
祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

### II. 分担研究報告

1. 有害事象の発生頻度に関する基礎的データの収集…………… 5  
松村泰志 大阪大学大学院医学系研究科医療情報学教授  
長谷川好規 名古屋大学大学院医学研究科  
武田理宏 大阪大学大学院医学系研究科 医療情報学助教  
島井良重 大阪大学大学院医学系研究科 医療情報学大学院生  
白鳥義宗 名古屋大学医学部附属病院 メディカル IT センター長  
安藤昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター准教授
2. 国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査  
ー使用成績調査結果を活用した安全性情報の調査ー…………… 29  
松田 勉 山形大学大学院医学研究科非常勤講師  
村山 一茂 武蔵野大学薬学部特任講師  
關野 一石 武蔵野大学薬学部客員研究員  
野口 敦 前山形大学大学院医学系研究科助教
3. 既存資料を用いた抗がん剤使用状況の把握…………… 62  
石川ベンジャミン光一 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部
4. 抗がん剤治療に関連する有害事象発生頻度の全国値推計に関する研究…………… 65  
祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授
6. 国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査  
ー日米 EU における医薬品のリスクマネジメントの状況に関する調査ー……………79  
松田 勉 山形大学大学院医学研究科非常勤講師  
渡邊 伸一 平成帝京大学薬学部教授  
益山 光一 東京薬科大学薬学部教授

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表



# I. 総括研究報告

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  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業))

総括研究報告書

薬剤疫学的安全性情報の情報収集に関する調査研究

研究代表者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

**研究要旨**

抗がん剤使用後の重篤な有害事象の発生頻度を網羅的に測定するには、断片的に存在するデータを利用して全国の実態を推定する必要がある。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを、計測すべき指標として想定した。

有害事象発生頻度については、モデルとして限られた施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集の方法論を、名古屋大学および大阪大学において検討した。もう1つの情報源として、再審査期間中に企業により実施された使用成績調査等の安全性データ(公開情報)を用い検討した。抗がん剤使用頻度については、DPC施設データを用いて検討した。さらに、米国食品医薬品局(FDA)リスク評価・リスク緩和戦略(Risk Evaluation and Mitigation Strategies; REMS)の最近の実施状況に関して調査を行った。

有害事象発生件数の全国値を、上記3つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、有害事象発生頻度に関するデータが不足しており、限られた施設における少数データに基づく推定値であるために、信頼性には限界がある。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。

研究分担者氏名・所属機関名・職名

長谷川 好規

名古屋大学大学院医学研究科 教授

松田 勉

山形大学大学院医学系研究科 教授

石川 ベンジャミン 光一

国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部 室長

松村泰志

大阪大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発を目的として、抗がん剤を例として、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて検討する。さらに、我が国における抗がん剤使用の実態とそれに関連する有害事象の発生頻度を明らかにすることを目的とする。このことを通じ、今後、製造販売業者が実施する医薬品の市販後調査等において、薬剤疫学的に意味のある情報を効果的かつ効率

的に収集し、よりの確な安全対策につながるような調査手法や調査計画の作成方法の立案に活用できることが期待される。

## B. 研究方法

昨年度に引き続き、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて、関係する既存資料・情報を収集しつつ、班会議等において関係する専門家・研究者間で方法論について議論・検討した。

抗がん剤を例として、抗がん剤使用者数を推計し、それぞれにおける有害事象発生率を当てはめて、全国の件数を推定するための具体的方法を検討した。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを、計測すべき指標として想定した。

大阪大学医学部附属病院（阪大病院）と名古屋大学医学部附属病院（名大病院）において、単剤あたりの有害事象発生頻度の測定を試みた。有害事象の指標としては、血液毒性と間質性肺炎を取り上げた。対象データの特性は以下のとおりである（阪大病院：対象患者数：4210人、注射薬：64種 内服薬：43種 放射線治療、計108種の治療、総投与のべ数：620047件、1症例当たり平均投与数：147回、名大病院：対象患者数：5054人、注射薬：57種 内服薬：32種 放射線治療、計90種の治療、総投与頻度：668908件、1症例当たり平均投与数：132回）。また、重篤な有害事象として、死亡イベントに対する抗がん剤投与の調査を行った。

有害事象発生頻度について、もう1つの情報源として、再審査期間中に企業により実施された使用成績調査等の安全性データ

（公開情報）を用い検討した。本年度は、条件①：2001年度～2012年度に本邦で承認された抗がん剤であること、条件②：本邦での承認時に承認条件として全例調査の実施が付され、調査時点で全例調査結果（中間解析結果を含む）が公開されている品目であること、を満たす薬剤16品目（「カルセド注射用」1）、「マイロタゲ注射用」2）、「ベルケイド注射用」3）、「アリムタ注射用」4）、「メタストロン注」5）、「タルセバ錠」6,7）、「ネクサバール錠」8）、「ゼヴァリン静注用セット」9）、「スーテントカプセル」10）、「サレドカプセル」11,12）、「タシグナカプセル」13）、「スプリセル錠」14）、「タイケルブ錠」15）、「ベクティビックス点滴静注」16）、「トレアキシ点点滴静注用」17）及び「ビダーザ注射用」18））18個の全例調査結果を調査対象とした。全例調査で収集している情報を用いて、①観察期間について、②抗がん剤の副作用発現頻度に影響を及ぼす因子について、③前治療について、④副作用発現時期について、⑤間質性肺疾患について、検討した。

大阪大学病院および名古屋大学病院において使用抗がん剤別に計測された有害事象発生率（白血球減少、好中球減少、血小板減少、クレアチニン増加、CPK増加、ALT増加、AST増加、ビリルビン増加、および、間質性肺炎）を用いて、DPC施設における当該抗がん剤使用症例数を乗じ、患者調査におけるがん患者数とDPC施設のがん患者数との割合を用いて換算することにより、有害事象件数（全国推計値）を推定した。また、抗がん剤治療に関連する死亡数の全国値についても同様の方法を用いて推計した。

米国食品医薬品局（FDA）リスク緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategies; REMS）に関しては、今年度は、日米 EU での製造販売後の医薬品のリスクマネジメントの状況について、3 品目（レゴラフェニブ、エンザルタミド及びボスチニブ）を対象に調査を行った。

### C. 研究結果

阪大病院また名大病院で使用された抗がん剤全てについて有害事象発生率を求めた。総投与数が少ない場合には信頼性が低いので、阪大病院と名大病院の投与数の総計が 50 以上の薬剤についての結果を報告した。使用抗がん剤別にみた有害事象発生率は、白血球減少、好中球減少、血小板減少については、頻度の高い薬剤における 46.52%、46.85%、47.13%から 0.0%に分布、クレアチニン、CPK については、2.2%、3.2%から 0.0%に分布、ALT、AST、ビリルビンについては、28.70%、16.85%、13.04%から 0.0%に分布しており、クレアチニン、CPK で低い頻度であった。

阪大病院と名大病院で単剤当たり暫定有害事象発生率を比較すると、発生率の値は必ずしも一致しないが、全体の相関係数は 0.90 と高い値であった。

年齢、性別に有害事象発生率を比較すると、間質性肺炎は高齢者で、血小板減少、ALT 増加は、男性で高かった。

阪大病院で入院中に抗がん剤が投与され、その入院中に死亡した症例は 2 年間で 82 例あり、抗がん剤投与の死亡との因果関係があることが疑われる症例は、このうち 5 例(6%)であった。死亡日より遡って 30 日以内に抗がん剤が投与された患者が 51 例であり、この数字を基準

にすると 9.8%であった。

DPC 施設における抗がん剤使用症例数(N)は、シスプラチンで 126,439 例、フルオロウラシルで 99,268 例、カルボプラチンで 87,758 例、パクリタキセルで 66,006 例、イリノテカン塩酸塩水和物で 50,728 例と例数が多かった。

有害事象の指標ごとに全使用抗がん剤について合計した有害事象件数(全国推計)は、白血球減少 633,019 件、好中球減少 458,788 件、血小板数減少 252,336 件、Cr 増加 11,908 件、CPK 増加 11,138 件、ALT 増加 101,614 件、AST 増加 71,362 件、ビリルビン増加 29,065 件、間質性肺炎 19,456 件であった。個々の症例としてはそれぞれに重なりはあるものの、有害事象の延べ件数は、1,648,686 件であった。さらに、抗がん剤治療に関連する死亡数の全国値推計としては、 $56,877 \text{ 例} \times (7.8\% \sim 54.5\%) = 4,400 \text{ 例} \sim 31,000 \text{ 例}$ と推定された。

再審査期間中に企業により実施された使用成績調査等の安全性データ(公開情報)を用いた検討では、有害事象情報の頻度は、「性別」、「年齢」、「入院・外来」、「体表面積」、「合併症」、「既往歴」、「原疾患」、「前治療歴(薬物治療)」、「既往歴」、「併用療法(薬物)・併用薬」、「併用療法(非薬物療法)」、「Performance Status(開始時)」、「投与量(初回・1 日平均・累積・最終 1 日)」、「総投与サイクル」、「投与期間」、「転移の有無」、「病期」、「分類」、「治療歴」、「アレルギー歴」、「適正使用基準の適合」、「肝機能障害」、「腎機能障害」、「罹病期間」など影響を受けることが示唆された。また、前治療が行われていることが明らかでない品目については、前治療の内容や前治療終了からの期間などの情報を集積しておく

ことが重要と考えられた。間質性肺疾患等頻度が低いことが想定される事象の全国値を正確に推定するためには、ある程度大きなサンプルサイズの標本が必要となると考えられ、全例調査結果はその推定に有益な情報となると考えられた。

抗悪性腫瘍薬のうち、日本において承認され RMP が作成されている 3 品目について検討を行った。これら 3 品目について日米 EU の安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画を確認した結果、その内容は必ずしも同一ではない状況が見られた。

#### D. 考察

有害事象発生件数の全国値を、上記 3 つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、有害事象発生頻度に関するデータは、2 施設の大学病院からのものであり、代表性に問題があるとともに、例数としても十分なものではない。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。一方、抗がん剤使用頻度については、現状においては DPC が最も症例数が多く標準化されたデータソースと考えられるが、今後は National Receipt Database 等の整備が進めば、より広い範囲をカバーできる可能性がある。また、全国のがん患者数については、患者調査とともに、全国がん登録などの活用も考えられる。

我が国の医薬品リスクマネジメントをより良いものとするため、日米 EU における医薬品のリスクマネジメントの状況の比較を行い、違いがあるとすればその理由を明らかとするとともに、リスクマネジメン

トの内容が適切であったか検証していくことも必要と考えられた。

#### E. 結論

有害事象発生件数の全国値を、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の 3 つの指標に分割し、それぞれの推定値を組み合わせることで、推定することは可能であった。しかし、特に、①の有害事象発生頻度に関するデータが不足しており、限られた施設における少数データに基づく推定値であるために、信頼性には限界がある。今後、有害事象発生頻度、を複数の施設で測定する取り組みを進める必要がある。

#### 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



## II. 分担研究報告

## 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

長谷川好規 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学教授

研究協力者 武田理宏 大阪大学大学院医学系研究科 医療情報学助教

島井良重 大阪大学大学院医学系研究科 医療情報学大学院生

白鳥義宗 名古屋大学医学部附属病院 メディカル IT センター長

安藤昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター准教授

### 研究要旨

阪大病院、名大病院の病院情報システムに蓄積されたデータを用いて各抗がん剤の単剤当たりの有害事象の発生率を求めた。2012年4月1日から2014年6月30日のデータを対象とし、検体検査結果データから白血球減少、好中球減少、血小板減少、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加、CPK増加、クレアチニン増加のCTCAEのGrade3以上の血液毒性、放射線レポート、SP-D、KL-6の値から間質性肺炎の有害事象をプログラム処理で捉えた。EFファイルから処方、注射、放射線治療のデータを取り出し、抗がん剤投与と有害事象発症のタイミングから原因候補薬剤を特定した。それぞれの薬剤の投与患者数について単剤当たりの有害事象発生率を求めた。年齢層、性で有害事象の発生に差があるかを調べたところ、間質性肺炎は高齢者で、血小板減少、ALT増加は、男性で高かった。

阪大病院 2012年、2013年に入院中に死亡した症例で、抗がん剤が投与された症例は82例あり、抗がん剤投与の死亡との因果関係があると疑われた症例は、このうち5例(6%)であった。死亡日より遡って30日以内に抗がん剤が投与された患者が51例であり、これを基準にすると9.8%であった。

### A. 目的

本研究事業では、全国の抗がん剤投与による重篤な有害反応発生患者数を推定することを目的としている。そのための実行可能な方法として、各薬剤の重篤な有害反応の発生率を求め、これに全国の各薬剤の投与患者数と掛けて求める方法が考えられる。前者は、病院情報システムに蓄積されているデータを分析することで得られる可能性があり、後者は、全国のDPCデータから推定可能と思われる。本分担研究は、前者の、病院情報システムに蓄積されるデータを用いて、各薬剤の有害反応発生率を推定することを目的としている。

病院情報システムには、薬剤の処方歴、検体検査結果が電子化されて保存されているのが一般的である。最近では、画像レポート、経過記録などについても電子化して管理するいわゆる電子カルテシステムが普及してきている。これらをデータソースとして、各薬剤の有害反応発生率を求めることができる可能性がある。しかし、この方法には、原理的に限界があることも認識しておく必要がある。第一に、患者が他院で処方を受けている場合に、その情報が見えてこない。第二に、目的とする有害反応を決めてから調査する方法を採る必要がある、あらゆる種類の有害反応が調査できるものではない。第三に、有害反応の発症と薬剤

の投与のタイミングで原因候補薬剤を抽出することになるが、疾患が原因してその事象が起きている場合を完全には除くことができない。従って、捉えることができるのは、有害事象であって、厳密な意味での有害反応(副作用)ではない。第四に、有害事象が発生しても、複数の薬剤が同時に投与されていることが多く、どの薬剤が原因薬剤であるかが分からない。

昨年度は、第四の問題について、寄与度の概念を導入して単剤当たりの有害事象発生率を求める方法を示した。また、検体検査結果データから得られる血液毒性について、注射薬の抗がん剤を対象として、大阪大学医学部附属病院のデータを用いて調査を行った。

今年度は、この方法について、有害事象の検出の方法、それに対する原因候補薬剤の捉え方をより精緻化した。これにより、内服薬や放射線治療に対しても評価できるようにした。更に、抗がん剤副作用で問題となる間質性肺炎を、放射線レポートをソースデータに加えて検出を試みた。有害事象を検出するに際し、対象とする抗がん剤の投与患者数が多いほど精度が上がる。この方法を、複数病院に展開することで母数を増やすことができる。そこで、大阪大学医学部附属病院(阪大病院)と名古屋大学医学部附属病院(名大病院)のデータでそれぞれ評価し、更に、これを統合した値を算出した。

重篤な有害反応の中で、特に死亡に至った症例について、全国での発生数を推定することが求められている。がん患者における死亡イベントのほとんどが原疾患の悪化であることが予想され、抗がん剤の有害反応が死亡の原因であるケースを、単純なアルゴリズムで抽出することは不可能と思われる。癌患者の死亡イベントと抗がん剤の関係について、阪大病院の入院患者で抗がん剤投与後に死亡した事例について、診療録の内容を調査した。

## B. 方法

### 1. 単剤当たりの有害事象発生率算出アルゴリズムの精緻化

#### 1-1. 処方服薬歴データの作成

EF ファイル上では、処方データは処方単位で投与の開始日、終了日が格納されている。一方、有害事象の検出処理をするためには、当該患者の服薬歴データに変換する必要がある。この変換によって、抗がん剤が当該患者でいつ開始され、いつ投与が終了したかを把握することができる。内服薬の場合、次の来院日より少し長い期間の処方がされたり、飲み忘れにより残薬が生じたりすることがあり、処方が切れている期間も、残薬で服用が継続されていることがしばしばある。従って、処方データ上、処方が途切れる期間があっても、この期間が短い場合には継続されていると見なすのが妥当である。また、特に抗がん剤の場合、投与中止、投与再開を繰り返すような処方をすることはまれである。そこで、処方上の終了日と次の開始日の間隔が90日以内の場合には、一連の処方としてこの間を繋ぐこととし、各薬剤の服薬開始日と終了日を探し、服薬歴データを作成した。

放射線治療についても、一定期間の間に連続して照射されるのが通常であり、これを一連の治療として捉えるのが妥当である。照射日の間隔が30日以内のものを処方と同様の処理で結合し、一連の放射線治療の開始日、終了日を求めた。

#### 1-2. 同じ有害事象が複数回出現した場合の原因候補薬剤の選択

抗がん剤投与は、長期に渡る場合があり、同一症例内に同じ有害事象が繰り返されることもめずらしくない。個々の有害事象が同一薬剤の組み合わせでのみ発生する場合は、それらの薬剤を原因候補薬剤とすることで問題はないが、様々な組み合わせで有害事象が生じた場合は、どの薬剤を原因候補薬剤とするかの判断は難しい。

例えば、A剤、B剤の組、A剤、C剤の組、A剤、B剤、D剤の組で有害反応が発生した場合、A剤が原因薬剤であるか、B剤とC剤が原因薬剤であるかのどちらかであり、D剤については、原因薬剤であるともないとも言えない。昨年度の処理では、それぞれの薬剤

の寄与度の平均値を求めていた。即ち、この例では、A 剤は $(1/2+1/2+1/3)/3=4/9$ 、B 剤は $(1/2+1/3)/3=5/18$ 、C 剤は $1/2/3=1/6$ 、D 剤は $1/3/3=1/9$ と計算した。しかし、それぞれの薬剤について、各事象の寄与度の平均値がこのケースにおけるその薬剤の寄与度として良い根拠は薄い。そこで、今回の処理では、各症例について、薬剤組み合わせの中で最も薬剤数が少ない組み合わせの中で、最初の事象を取り出し、この事象についてのみ有害事象原因薬剤の評価に用いる方針とした。ただし、同一症例で、同じ有害事象の発症でも、この時に使用された薬剤とまったく異なる薬剤で発生した場合には別の事象として評価に使用した。また、同じ症例で、同じ種類の有害事象の別事象において、評価に使用した薬剤が含まれている場合、それ以外の薬は、有害事象を起こしているとも起こしていないとも言えない。従って、この薬剤が母数に含まれてしまうと、有害事象発生率を過小評価することになる。そこで、評価対象とした薬剤に併用されている薬剤については、母数からも除く処理を行った。

### 1-3. 有害事象の検出

血液毒性の Grade3 以上の有害事象を、以下のアルゴリズムで抽出した。

1. 対象の血液検査結果の値を Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 の Grade に変換した(図 1-A, B)。
2. 同一患者における連続する Grade の変化を表す変化テーブルを作成した。変化前の日付を PreDate、変化前の Grade を PreGrade、変化後の日付を PostDate、変化後の Grade を PostGrade とした。変化の種類を、Grade に変化がない場合を Flat、上昇する場合を Up、低下する場合を Down とした。但し、本来は Up または Down の場合でも、検査間隔が  $PostDate-PreDate > 100$  の長いものは判定不能 ND とした(図 1-B)。

3. 連続する変化が Flat-Flat、Up-Up、Down-Down の場合は、1つ目の変化の PreDate、PreGrade と 2つ目の PostDate、PostGrade、それぞれの変化タイプに置き換えて結合した。
4. 連続する 3 つの変化データが Up-Flat-Up、Down-Flat-Down の場合、Flat の Post Date-Pre Date  $\leq 100$  の場合は、一つの変化を捉えていると判断し、それぞれ変化のタイプを Up、Down とし、Pre のデータを 1 つ目の変化の PreDate、PreGrade を、Post のデータを、PostDate、PostGrade として結合した。
5. レコードを結合する際、最初の Up、または Down の時の Post Date を Start Date とし、これを変化が起こり始めた日として捉えた(図 1-C)。
6. 結合された変化レコードを PreDate の古いものから、PreGrade  $\leq 1$  かつ PostGrade  $\geq 3$  の Up または、PreGrade  $\geq 3$  かつ PostGrade  $\leq 1$  の Down を有害事象として、有害事象テーブルに書き込んだ。
7. 次の有害事象は、前の有害事象が Up の場合は次の Down の PostDate 以後で、Down の場合は、その PostDate 以後で、PreGrade  $\leq 1$  かつ PostGrade  $\geq 3$  の Up か、PreGrade  $\geq 3$  かつ PostGrade  $\leq 1$  以下の Down とした。

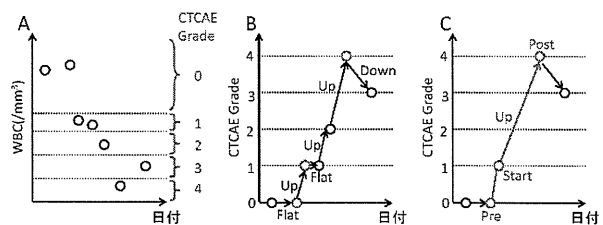


図 1 CTCAE Grade への変換とデータの結合  
A: 血液検査データ、B: CTCAE Grade への変換と Grade 変化の検出、C: Grade 変化の結合

### 1-4. 各有害事象の原因候補薬剤の選択

有害事象の発症と、注射、内服の抗がん剤、放射線治療のタイミングから以下のアルゴリズムで原因候補薬剤を検出した。

- ① 有害事象が Up で、PreDate-7 以後で、

StartDate より前に投与となる注射薬の抗がん剤を候補薬剤とした。

- ② 有害事象が Up で、PreDate-90 より後で StartDate より前に開始され、StartDate より後に終了された内服の抗がん剤を候補薬剤とした。但し、次の Down の事象で PostGrade  $\leq 1$  の事象があった場合、その PostDate+90 よりも後ろに終了日がある場合は除外した。
- ③ 有害事象が Down で、StartDate-30 より後で StartDate より前に投与された注射薬の抗がん剤を候補薬剤と捉えた。
- ④ 有害事象が Down で、StartDate-30 より後で StartDate+90 か PostDate のどちらか早い方より前に終了した内服薬の抗がん剤を候補薬剤とした。

## 2. 薬剤性間質性肺炎の抽出および原因候補薬剤の抽出処理

### 2-1. 間質性肺炎の検出方法

間質性肺炎は、胸部 CT で確定診断がされる。胸部単純 Xp、SP-D、KL-6 は補助的な診断として有用である。胸部 CT、胸部単純 Xp の読影所見は自然文で記載されており、これを自然言語解析して間質性肺炎をどの程度疑わしいかを判定する手法を開発した。

2011 年 1 月から 2013 年 12 月までの 3 年間に阪大病院に蓄積されている胸部 CT の画像とレポートをランダムに抽出し、その胸部 CT 画像から放射線診断専門医が間質性肺炎と診断した 400 例と、間質性肺炎を否定した 400 例のうち各 300 例を学習データ、各 100 例を検証データとした。

学習データを用いて、胸部 CT の読影所見から以下の方法でキーワードを抽出した。学習レポート 600 例のうち 10 例以上に出現し、肺に関連するキーワードを対象とした。この時、「UIP(通常型間質性肺炎)」、「AIP(急性間質性肺炎)」などの略語、詳細語、「すりガラス」、「すりガラス」などの同義語を同じキーワードとして処理した。また、「指摘できない」、「認められない」などの否定語がキーワードの後ろ近傍にある場合

は、このキーワードは出現していなものと処理した。「肝嚢胞」のキーワード「嚢胞」に係る「肝」や、「大動脈石灰化」のキーワード「石灰化」に係る「大動脈」などの、キーワードに係る肺に関連しない係り語がキーワードの近傍にある場合は、このキーワードは出現していなものと処理した。一方、間質性肺炎に対して否定語がある場合は、陰性所見として処理した。

それぞれのキーワードの間質性肺炎群、非間質性肺炎群のそれぞれのレポートの中での出現頻度を調べ、各キーワードの陽性尤度比を求めた。CT レポートで間質性肺炎の診断がない、または、否定する表現がある場合は、陰性尤度比を求め、その後の処理に利用した。胸部 CT の間質性肺炎診断のキーワードと尤度比を表 1 に示す。

胸部 CT の 1 レポート内に出現するキーワードの尤度比を積算し、そのレポートの間質性肺炎の診断の確信度を示す指標とした。この指標の閾値を変えて ROC 曲線を描き、感度が 1、特異度-1 が 0 となるポイントからの距離が最短となる閾値を求めたところ 1.83 であった。この閾値での感度は 0.95、特異度は 0.98 であった。

診断が確定した胸部 CT の撮影日から 3 ヶ月以内に実施した胸部単純 Xp について、胸部 CT の読影所見と同様の処理を行い、キーワードを抽出し、それぞれの陽性尤度比を求めた(表 2)。1 読影レポート内に出現するキーワードで積算してその所見の確信度の指標とした。ROC 曲線を描き、感度が 1、特異度-1 が 0 となるポイントからの距離が最短となる閾値を求めたところ 1.00 であった。この閾値での感度は 0.81、特異度は 1.00 であった。

診断が確定した胸部 CT の撮影日から 3 ヶ月以内に実施した KL-6、SP-D について、それぞれの正常値を超える場合を陽性とし、陽性尤度比、陰性尤度比を求めた。KL-6 の陽性尤度比は 3.84、陰性尤度比は 0.4 であった。SP-D の陽性尤度比は 2.1、陰性尤度比は 0.45 であった。

間質性肺炎の確定診断が胸部 CT の読影所見でされることから、対象患者の胸部 CT の読影所見につい



て、間質性肺炎の自動判定処理を行った。各症例で対象期間について複数の胸部 CT が実施されている場合は、過去から検索し最初に閾値を超えた時点 DetectDate とし、この日に間質性肺炎が確定診断されたこととした。

補助的診断検査の結果を利用し、DetectDate から遡って最初に間質性肺炎が疑われた日の検出を試みた。DetectDate から遡り 60 日の間に実施された検査結果の尤度比を積算し、この期間の間質性肺炎の確信度を求めた。30 日をオーバーラップさせて対象期間を超えない範囲で過去に 30 日ずつ遡って処理を行った。即ち、症例について、DetectDate-(30\*n+30) から DetectDate-(30\*n-29) (初回を n=1 とし、繰り返す毎に 1 繰り上がる) の間の検査の尤度比を積算し、その真ん中の日、即ち DetectDate-30\*n における間質性肺炎の確信度とした。この値が 1.5 以上の時 Positive、0.5 以下の時 Negative、0.5~1.5 の時 ND とした。

## 2-2. 間質性肺炎の原因候補薬剤の抽出

上記の処理により、胸部 CT で間質性肺炎が確定されてから 30 日毎遡って評価され、間質性肺炎が最初に疑われた日が検出できる。典型的には、当初 Negative、または ND であった所見が、ある日より Positive となり、最終的に間質性肺炎と確定診断される様子が検出できることとなる。

そこで、最初に Positive となった日より前に開始され、後に終了している(または処理日に継続している)内服薬、または放射線治療を原因候補治療とした。注射薬については、最初に Positive となった日より前 60 日の間に投与された薬剤を原因候補薬剤とした。

## 3. データ処理

### 3-1. 対象データ

阪大病院と名大病院の入院患者、外来患者の 2012 年 4 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日のデータを対象とした。EF ファイルから、注射、処方、放射線治療データを抽出した。DPC の様式 1 のデータファイルか

ら死亡日を抽出した。データウェアハウスの検体検査結果テーブルから、白血球数、好中球数、血小板数、AST、ALT、総ビリルビン、血清クレアチニン、CPK、SP-D、KL-6 の値を抽出した。患者基本テーブルから、抗がん剤投与のあった患者について、生年月日、性のデータを抽出した。

放射線レポートについては、阪大病院では、データウェアハウスの放射線レポートテーブルから、胸部 CT、胸部単純 Xp のレポートを抽出した。名大病院では、放射線レポートシステムから胸部 CT のレポートを抽出した。胸部単純 Xp のレポートは存在しないため、抽出しなかった。

### 3-2. システム構成

平成 25 年度に開発し、本年度に改良を加えた処理プログラムを、PC サーバ上にインストールし、名大病院に設置した。阪大病院は、昨年度導入したシステムを更新した。

PC サーバは、CPU:Corei3、クロック周波数: 3.5GHz、メモリ:4GB、ハードディスク:500GB のスペックのものとし、OS は Windows8.1Pro64 のものとした。

### 3-3. データ処理

昨年度作成したプログラムをベースとし、上記の処理に改造を加えたプログラムを開発した。本処理システムは、以下の処理工程で構成されている。

- ① ソースデータから必要データを抽出し、処理用データベースに格納
- ② 内服薬、放射線治療については、処理用データベースから更に治療歴データベースに変換処理を実施
- ③ 血液毒性の有害事象の検出処理
- ④ 血液毒性の原因候補薬剤の抽出処理
- ⑤ 間質性肺炎の検出処理
- ⑥ 間質性肺炎の原因候補薬剤の抽出処理
- ⑦ 阪大病院、名大病院それぞれの集計結果の出力
- ⑧ 阪大病院と名大病院のデータを統合して、単剤

当たりの有害事象発生率の算出処理および結果出力

尚、今年度は、有害事象発生に年齢、性がどのように関わるかを調べるために、⑦の処理の際に、年齢層別、性別の集計を可能とした。年齢は、2012年4月1日時点の年齢を計算して処理に利用した。年齢層は、29才未満、30才以上35才未満、・・・、95才以上と5才間隔15区分とし、それぞれの層を更に男女で層別化して集計した。集計に際しては、有害事象発生数と薬剤投与数のそれぞれに層別処理を加えた。

本処理では、有害事象単位で処理するために、1症例内の有害事象の関係が見えてこない。処理結果を検証可能とするために、症例単位で検出した有害事象、投薬内容を閲覧できる画面を作成した。本閲覧画面により、各症例について、どのタイミングでどの薬剤が投与され、どの有害事象が何時発生したかを見ることができ、有害事象に関する症例報告書となる。

#### 4. 死亡イベントに対する抗がん剤投与の調査

本研究では、抗がん剤投与により死亡した事例の全国頻度を推定することが求められている。がんの場合、治療が進んだとは言え、まだまだ死亡する事例は多い。従って、抗がん剤投与による死亡か、そもそものがんによる死亡かを区別する必要があるが、極めて難しい課題である。

そこで、阪大病院の2012年、2013年の入院患者のうち、入院中死亡した症例で、入院期間中に抗がん剤が投与されていた症例を検索した。これらの症例の入院診療録の内容を調査し、抗がん剤投与の死亡との因果関係があることが疑われる症例を抽出した。ただし、造血器腫瘍の場合は、終末期には、発熱等の症状があることが多く、抗がん剤の副作用か、そもそもの造血器腫瘍による症状かを区別することは難しい。これらについては、「因果関係があることが疑われる」としない方針としてカウントした。

### C. 結果

#### 1. 基本統計

阪大病院、名大病院それぞれについて、分析対象となった症例数、抗がん剤の種類は、以下の通りであった。また、1薬剤1回投与を1と数えた場合の投与のべ数をカウントし、1症例当たりの平均投与数を算出した。内服薬は1薬剤を継続して処方されている場合は1とし、放射線治療は治療内容によらず1とカウントした。

#### 阪大病院

対象患者数：4210人

注射薬：64種 内服薬：43種 放射線治療計108種の治療

総投与のべ数：620047件

1症例当たり平均投与数：147回

#### 名大病院

対象患者数：5054人

注射薬：57種 内服薬：32種 放射線治療計90種の治療

総投与頻度：668908件

1症例当たり平均投与数：132回

#### 2. 各種有害事象発生率

阪大病院、名大病院のそれぞれで処理した各種有害事象について、投与薬剤数、有害事象発生数、単剤当たり有害事象発生数、有害事象発生率、単剤当たり暫定有害事象発生率を求め比較した。ここで、単剤当たり有害事象発生数は、昨年度は寄与度総計と呼称していたが、やや分かり難いため呼称を変更した。単剤当たり暫定有害事象発生率は、単剤当たり有害事象発生数を薬剤投与患者数で割った値である。昨年度は、これを副作用発生率と表現したが、誤解を招く表現であるため呼称を変更した。

また、阪大病院、名大病院のデータを統合し、両病院のデータを合わせて薬剤投与患者数、有害事象発生数、及び率、単剤当たり暫定有害事象発生数、及び率を求めた。更に、昨年度開発した方法により、単剤当たり有害事象発生率を求めた。単剤当たり暫定有害事象発生率は、例えばある有害事象の原因候補薬剤が3剤であった場合には、それぞれ1/3とカウント

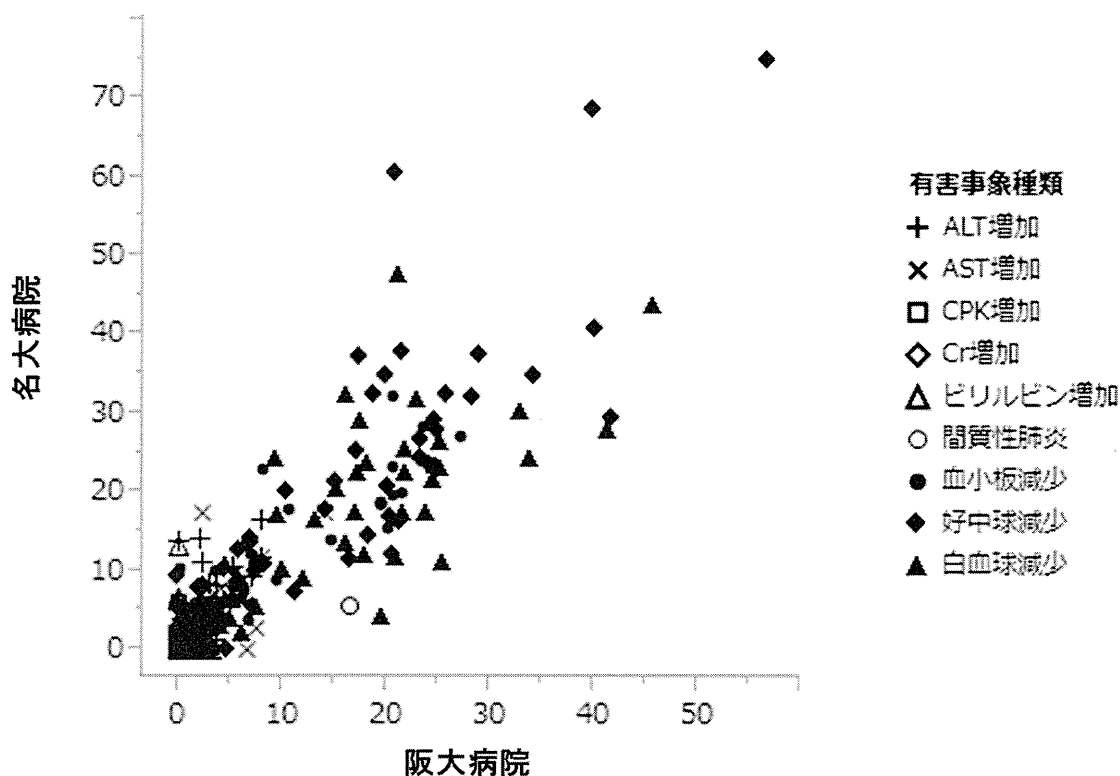


図2 阪大病院、名大病院の単剤当たり暫定有害事象発生率の比較

して集計して求めたものであるが、単剤当たり有害事象発生率は、単剤当たり暫定有害事象発生率の値を用いて各薬剤の寄与度を計算し直して次の単剤当たり暫定有害事象発生率を求め、これを繰り返すことで得られる収束値のことである。

阪大病院また名大病院で使用された抗がん剤全てについて有害事象発生率を求めた。しかし、総投与数が少ない場合には信頼性が低い。表3に、阪大病院と名大病院の投与数の総計が50以上の薬剤についての結果を示す。

単剤当たり暫定有害事象発生率を、阪大病院のデータと名大病院のデータで比較した(図2)。発生率の値は必ずしも一致しないが、全体の相関係数は0.90と高い値であった

### 3. 年齢層別、性別集計

年齢層を65才未満と65才以上の2群に分け、各有害事象種について全薬剤種で集計した。その結果、白血球減少、好中球減少、血小板減少、ALT増加、

AST増加については、有害事象発生率、単剤当たり暫定有害事象発生率の両者で、65才未満群で有意に高く、間質性肺炎については、65才以上群で有意に高い結果となった。この差については、年齢層間で使用される薬剤の種類に違いがあることが原因していると考えられた。そこで、年齢層群間で各薬剤について、使用数を一致させるように調整をして集計した。その結果、ALT増加、AST増加については、有害事象発生率、単剤当たり暫定有害事象発生率の両者で、65才未満群で有意に高く、間質性肺炎については、65才以上群で有意に高い結果となった(表4)。

性別についても同様に、男性、女性の2群に分けて、各有害事象種について全薬剤種で集計した。その結果、ALT増加、ビリルビン増加、クレアチニン増加、CPK増加については、有害事象発生率、単剤当たり暫定有害事象発生率の両者で、男性群で有意に高かった。年齢層と同様、群間での各薬剤使用頻度を同数に調整して集計した。特定の薬剤は、著しく性別で投与頻度が異なっていたので、これらの薬剤は

除いて分析した。その結果、血小板減少、ALT 増加が男性で有意に率が高い結果となった(表 5)。

#### 4. 死亡イベントにおける調査

2012 年・2013 年の入院患者について、死亡退院した患者のうち、入院期間中に抗がん剤が投与されていた患者は 82 例であった。このうち、死亡日より遡って 30 日以内に抗がん剤が投与されていた患者は 51 例であった。入院期間中に抗がん剤が投与され死亡した患者のうち、抗がん剤治療の死亡との因果関係が疑われる症例が 5 例あった。

1 例目は、上咽頭癌ステージⅡの患者で、DCF (DOC、CDDP、5FU) 投与後に、感染症を続発し、敗血症で死亡した。抗がん剤最終投与日から死亡までの期間 (ItoD) は 38 日であった。2 例目は、食道癌のステージⅣの患者で DCF (DTX、CDDP、5FU) 投与後に心不全、好中球が減少し、その後感染症を続発し、多臓器不全で死亡した (ItoD=5)。3 例目は食道癌ステージⅠの患者で、DCF 投与完了後、好中球減少、肝機能異常、急性腎不全、呼吸機能不全が発症し死亡した (ItoD=15)。4 例目は、食道癌ステージⅢの患者で、DCF 投与後、発熱性好中球減少となったところに誤嚥性肺炎を発症し、感染が憎悪し死亡した (ItoD=5)。5 例目は、乳癌ステージⅣで肝硬変を併発している患者であった。本人・家族の強い希望で抗がん剤投与となったが肝不全が悪化するなどして死亡した (ItoD=30)。

#### D. 考察

本法は、血液毒性については、病院の検体検査結果データからアルゴリズムで一過性に異常を示したイベントを検出し、原因として矛盾しない抗がん剤を原因候補薬剤として取り出すものである。異常値は CTCAE のグレード3以上のみを取り上げており、軽微な異常は含まれていない。しかし、指定した血液検査結果の推移のみで判定しているため、何等かの疾患が関与して異常値を示したのも含まれていると考えられる。白血球減少、好中球減少は、そもそも抗がん

剤副作用以外で発症することはまれであり、ここで検出した多くが薬剤性のものであると推測する。一方、血小板減少症は、他にも DIC 等でも起こり得る。AST、CPK も、何らかの臓器障害で増加することがある。また、血清クレアチニン値も、末期状態ではしばしば上昇する。これらの異常の発生と、抗がん剤投与のタイミングがたまたま合った場合には、この薬剤を原因候補として検出することになる。

本法のもう一つの問題は、検査が主治医の意志で行われるため、医師が疑わなければ異常の発生に気づかれない点である。自覚症状が出るほどの重症になった場合には検査がされる可能性が高いので、グレード3以上の異常が発生しているにも関わらず検査がされないまま見逃され、自然に治癒することはまれであると考えられるが、データを解釈する上で念頭に置くべきことの一つである。

間質性肺炎の検出アルゴリズムでは、胸部 CT 所見が鍵となるため、胸部 CT が実施されていないケースでは検出できない。また、他の補助的診断で発症の開始時期を正確に把握できた場合には、原因候補薬剤を絞ることができるが、補助的検査も実施されていないなどで発症の開始日が把握できない場合には、検出できない問題がある。また、間質性肺炎の診断閾値には恣意性があり、その閾値の設定によって、本来間質性肺炎として診断されるべき症例を検出できていない可能性もある。間質性肺炎の検出法については、更に精緻に評価が必要である。

今回の解析を阪大病院と名大病院で実施し、互いの結果を比較し統合した。阪大病院と名大病院は、都市にある大学病院であり、抗がん剤治療においても類似している。抗がん剤投与患者数は、名大病院がやや多く、投与した抗がん剤の種類は阪大がやや多い。一症例当たりの抗がん剤投与数は阪大がやや多いとの結果であった。

有害事象発生頻度は、骨髄抑制を示す白血球減少、好中球減少、血小板減少が全般的に高い頻度で認められた。次に、肝機能障害を示す AST、ALT、ビリルビン増加の頻度が多い。一方、CPK 増加、クレアチ

ニン増加、間質性肺炎の頻度は相対的に低かった。阪大病院、名大病院の値は、全体でかなり高い相関を示しており、有害事象のカウントの方法に系統的な違いが生じていることは無いと推測される。

本研究では、有害事象発生率、単剤当たり暫定有害事象発生率、単剤当たり有害事象発生率の3つの指標を算出した。有害事象発生率と単剤当たり暫定有害事象発生率の値が等しいことは、有害事象に対して原因候補となる抗がん剤が1剤であったことを示している。一方、前者に対して後者が小さい値であることは、常に複数薬剤と併用して投与されていることを示している。単剤当たり暫定有害事象発生率より単剤当たり有害事象発生率の値が大きいことは、併用薬の中で当該薬剤の発症リスクが高いことを、小さい場合は、併用薬剤の中で発症リスクが小さいことを示している。

単剤当たり有害事象発生率を各薬剤の至適なリスク評価の指標とした場合、骨髄抑制に対しては、ノグテカン塩酸塩、イホスファミド、エトポシド、シタラビンが高頻度で発生していた。一方、ドセタキセル水和物、ビンレルビン酒石酸塩、エリブリンメシル酸塩は、白血球減少、好中球減少に対しては高率であったが、血小板減少に対しては相対的に低かった。メルファラン、フルダラビンリン酸エステルは骨髄抑制の発生は高率であったが、血小板減少は其中でより頻度が多かった。

肝障害に対しては、ソラフェニブトシル酸塩、L-アスパラギナーゼ、ゲフィチニブ、メトレキサート、エリブリンメシル酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲムシタビン塩酸塩が高率であった。このうち、ソラフェニブトシル酸塩、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩は内服薬である。

腎障害に対しては、スニチニブリンゴ酸塩、レナリドミド水和物、エベロリムス、メルカプトプリン水和物、セツキシマブが高率であった。このうちセツキシマブ以外は内服である。

間質性肺炎に対しては、エベロリムス、ダカルバジン、シクロホスファミド水和物、レナリドミド水和物、エト

ポシドが高率であった。このうち、ダカルバジン以外は内服薬である。かつて注目されたゲフィチニブの間質性肺炎の発生率は1.47%と、本調査においては、他の薬剤と比較し特別に高率ということではなかった。

以上のように、有害事象の種類により高頻度に発生する薬は異なるが、骨髄抑制に対して、肝障害でやや内服薬が原因薬剤となる率が高く、腎障害、間質性肺炎ではその傾向がより顕著であった。

年齢層別の比較では、AST 増加、ALT 増加については、高齢群でむしろ低率であった。クレアチニン増加、間質性肺炎以外の有害事象でも、有意差は認められないものの、高齢者でむしろ低率となる傾向が認められた。今回の分析では、各薬剤の投与量を勘案せずに分析した。したがって、高齢者では、各薬剤の投与量が少なかったことによって発生率が抑制された可能性がある。一方、間質性肺炎については、高齢者において有意に頻度が高かった。薬剤の投与条件は、他の有害事象と同じであったことから、間質性肺炎については高齢者がより感受性が高いことを示していると言える。

性別の分析では、血小板減少、ALT 増加が男性で有意に発生率が高い結果となった。その理由は不明である。

抗がん剤投与が死亡の直接的な原因となる症例数を推定することが、本研究で求められている。院内死亡でその入院中に抗がん剤投与のあった患者数は比較的検索しやすい。この数字を基準に推定する方法が考えられる。阪大病院の場合、2年間の調査で、入院中に抗がん剤投与があり死亡した症例が82例あり、このうち抗がん剤投与の死亡との因果関係が疑われる症例が5例あった。その率は6%であった。最終抗がん剤投与から死亡までの期間は4例が30日以内であったが、1例は38日と30日を超えていた。死亡から遡って30日以内に抗がん剤投与された患者は51例であった。これを基準に率を求めると9.8%であった。より精緻には、死亡から遡って30日以内に抗がん剤が投与された症例のうちの7.8%(4/51)が、30日以上前に抗がん剤が投与された症例のうちの3.2%(1/31)が、



抗がん剤投与の死亡との因果関係があることが疑われた症例であったことになる。抗がん剤投与から死亡に至る経緯を調べると、多くが好中球減少から重症感染症を続発して死亡するパターンであった。

入院患者で入院中死亡した患者のうち、当該入院期間に抗がん剤が投与された患者数から、抗がん剤投与の死亡との因果関係が疑われる症例の率が求められると、全国の患者数を推定することができる。ただし、1大学病院の事例を全国の代表値とすることは危険であり、この率を正しく求めるためには、様々なタイプの病院を含め広く調査をすることが必要と思われる。

## E. 結論

阪大病院、名大病院の病院情報システムに蓄積されたデータを用いて、白血球減少、好中球減少、血小板減少、AST 増加、ALT 増加、ビリルビン増加、CPK 増加、クレアチニン増加の血液毒性、及び間質性肺炎の有害事象をプログラム処理で捉え、抗がん剤投与とのタイミングから原因候補薬剤を検出し、それぞれの薬剤における単剤当たりの有害事象発生率を求めた。

年齢層、性で差異があるかを調べたところ、間質性肺炎は高齢者で、血小板減少、ALT 増加は、男性で高くなることが分かった。

阪大病院で入院中に抗がん剤が投与され、その入院中に死亡した症例は2年間で82例あり、抗がん剤投与の死亡との因果関係があることが疑われる症例は、このうち5例(6%)であった。死亡日より遡って30日以内に抗がん剤が投与された患者が51例であり、この数字を基準にすると9.8%であった。

## F. 健康機器情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimai Y, Takeda T, Manabe S, Teramoto K, Mihara N, Matsumura Y. Development of a database and processing method for detecting

hematotoxicity adverse drug events. Stud Health Technol Inform. 2015 in press

### 2. 学会発表

2. 松村泰志、村田泰三、武田理宏、島井良重、寺本圭、真鍋史朗、三原直樹. 複数薬剤同時投与データから個別薬剤の副作用発生率を推定するアルゴリズムの提案. 第34回日本医療情報学連合大会 2014年11月(医療情報学 vol34,706-709)
3. 寺本圭、武田理宏、村田泰三、島井良重、桑田成規、近藤博史、三原直樹、松村泰志. 推定服薬歴 DB による薬剤性肝障害の抽出. 第34回日本医療情報学連合大会 2014年11月(医療情報学 vol34,756-759)
4. 島井良重、武田理宏、真鍋史朗、寺本圭、三原直樹、松村泰志. 電子カルテデータを用いた間質性肺炎の推測—薬剤有害事象発生の把握を目的として—. 第34回日本医療情報学連合大会 2014年11月(医療情報学 vol34,558-561)
5. 武田理宏、村田泰三、島井良重、真鍋史朗、三原直樹、白鳥義宗、松村泰志. 電子カルテデータを用いたがん治療の有害事象発生状況の網羅的解析. 第19回日本医療情報学会春季学術大会 2015年6月予定
6. 島井良重、武田理宏、真鍋史朗、寺本圭、三原直樹、松村泰志. 電子カルテ蓄積データを用いた薬剤性間質性肺炎の発生事例の検出法. 第19回日本医療情報学会春季学術大会 2015年6月予定
7. Shimai Y, Takeda T, Manabe S, Teramoto K, Mihara N, Matsumura Y. Development of a database and processing method for detecting hematotoxicity adverse drug events. MIE 2015 May, 2015

## 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