

た検出手法の構築を試みた。このアルゴリズムでは、高血糖と診断された場合、被疑薬の処方中止され、その後、血糖値が回復することを仮定しており、さらに、処方前血糖値の影響や回復等の条件についても比較検討した。また、傷病名に基づく検出法との比較も行った。

今回のアルゴリズム構築にあたり、以下の用語を定義した。

高血糖の定義

重篤副作用対応マニュアル（高血糖）¹⁾を参考に、データベースを用いた高血糖の基準を検討した。HbA1cは、2、3ヶ月間の血糖状態の指標として用いられるため、今回は指標として血糖値を使用することとした。なお、D*Dでは、血糖の測定時期の情報（空腹時または随時）は得られないが、通常の臨床検査では空腹時血糖を測定しているものと仮定し、本研究では、血糖値126mg/dL以上を高血糖と定義した。また、血糖値110mg/dL未満を正常域とし、110mg/dL以上126mg/dL未満を境界域とした。

また、傷病名データについては「高血糖」と附与された症例は対象集団には見られなかったため、「糖尿病」、「糖尿病の疑い」および「ステロイド性糖尿病」の診断名が附与された症例を本研究では高血糖と定義した。

除外条件

処方前2ヵ月以内に糖尿病治療薬を服用し

ている症例（除外例：プレドニゾロン：101名、フロセミド：201名）、及び対象薬剤以外で薬剤性高血糖を引き起こすと考えられている薬剤（インターフェロン製剤、第二世代抗精神病薬、ガチフロキサシン、サイアザイド系利尿薬、ベータ遮断薬、フェニトイン、ペンタミジン、シクロスポリン、タクロリムスなどの免疫抑制剤またはサキナビル、リトナビルなどのプロテアーゼ阻害薬）の処方症例を薬効分類に基づき除外した（除外例：プレドニゾロン：624名、フロセミド：544名）。さらに、新規処方投与2ヶ月以内に高血糖状態（血糖値126mg/dL以上）を呈した症例も除外した（除外例：プレドニゾロン：574名、フロセミド：866名）。

最終的な対象者は、プレドニゾロンでは663名、フロセミドでは494名となった。各薬剤の解析対象症例及び除外症例の背景についてそれぞれ表2及び3に示した。

薬剤投与中止の定義

薬剤の処方日数（各処方の服薬最終日）と次回処方日との間隔に30日以上空きがあった場合を中止と定義し、最終服薬日を投薬の中止日とした。

薬剤性高血糖の定義

本研究では、対象薬の最終処方日を起点とし、最終服薬日から14日以内に高血糖となり、高血糖発現後、14日以内に境界上限値より低下した症例を薬剤性高血糖疑い例と定義

した。

B-2. 薬物相互作用による薬剤性高血糖の評価手法の検討

1) JADER を用いた予備調査: パロキセチンおよびプラバスタチンとの相互作用

パロキセチンとプラバスタチンによる相互作用解析の予備調査として、JADER(2004年1年～2014年10月)を用いて、それぞれ単剤ごと及び併用における高血糖の報告件数について調査した。薬剤相互作用と高血糖との関連については、ロジスティック回帰分析を用い、オッズ比を基に評価した。統計解析には、R for Windows ver.3.11 を用いた。

2)医療情報データベースを用いた薬物相互作用(高血糖発現) 評価手法の検討

上記の予備調査を基に、医療情報データベースを用いた SSRI とスタチン系製剤との薬物相互作用(高血糖発現)の解析条件、評価方法について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」ならびに「疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」を遵守し、国立医薬品食品衛生研究所ならびに浜松医大における研究倫理審査委員会の承認を得て、実施した。

C. 研究結果

C-1. 薬剤性高血糖検出アルゴリズム構築の検討

今回は典型的な薬剤性高血糖の検出及び評価手法を構築するため、以下の条件について検討した。

- 1) 対象薬剤の選定
- 2) 対象薬処方前の血糖状況
- 3) 血糖値に基づく高血糖の検出
- 4) 高血糖発現後の血糖値の回復状況
- 5) 傷病名による高血糖の検出
- 6) 処方前血糖状況と薬剤性高血糖発現との関連

今回の薬剤性高血糖アルゴリズムの概念図を図1に示す。

1) 対象薬剤の選定

まず、JADER(2004年1月から2014年10月)を用いて、高血糖報告件数上位20までの被疑薬をリストした(表1)。免疫抑制剤・抗がん剤の一つであるエベロリムスによるものが256件で最も多かったが、抗癌剤は、高血糖以外に様々な副作用を引き起こす可能性、比較的軽度の副作用の場合は、治療を優先する可能性などを考慮し、本研究では、2番目に報告件数が多い副腎皮質ステロイド薬であるプレドニゾロンを選定した。また、フロセミドは、被疑薬としての報告件数では10件であったが、プレドニゾロンと発症機序が異なり、またスルホニルウレア等の糖尿病薬の効果を減弱する恐れが知られていることから、

臨床上的の重要性を考え、もう一つの対象薬剤として選定した。

2) 対象薬処方前の血糖状況 (表 2,3, 図 2)

処方前血糖値 (正常域、境界域) を考慮した評価手法の検討のため、各対象薬症例の処方前の血糖状況を調べた。

・プレドニゾロン

解析対象症例は 663 名で、そのうち、新規処方前の 2 ヶ月間血糖値が正常域にあった症例 (処方前血糖正常症例) は 496 名 (74.8%)、また、1 度でも境界域値にあった症例 (処方前血糖境界症例) は、167 名 (25.2%) であった。

・フロセミド

解析対象症例は 494 名で、そのうち、処方前血糖正常症例は 337 名 (68.2%)、処方前境界症例は 157 名 (31.8%) であった。

3) 血糖値に基づく高血糖の検出 (図 2)

次に、各対象薬について、処方前血糖状況毎 (正常症例及び境界症例) に、血糖値に基づく高血糖の発現例 (最終処方日から最終服薬日後 14 日以内) を比較した。

・プレドニゾロン

高血糖の発現例は、処方前血糖正常症例で 46 名、(解析対象症例の 9.3%)、処方前血糖境界症例では 22 名 (13.2%) であった。

・フロセミド

同様に、高血糖の発現例は、処方前血糖正常症例では 32 名 (解析対象症例の 9.5%)、処方前血糖境界症例では 18 名 (11.5%) とな

っていた。

4) 高血糖発現後の血糖値の回復状況 (図 2)

次に、各対象薬について、血糖発現後に回復の見られた、典型的な薬剤性高血糖の疑い症例の検出を試みた。なお、リスク評価に適した回復条件の検討も含め、回復レベルを境界域 (境界上限値以下) とする場合と正常域 (正常上限値以下) とする場合について、処方前血糖状況 (正常症例及び境界症例) 毎に比較した。

4-1) 境界上限値 (血糖値 126mg/dL) 未満の回復

・プレドニゾロン

処方前血糖正常症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 8 名となり、アルゴリズムに基づく最終的な発症頻度は 1.6% であった。処方前血糖境界症例では、薬剤性高血糖疑い症例は、7 名で、その発症頻度は 4.2% であった。

・フロセミド

処方前血糖正常症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 10 名となり、発症頻度は 3.0% であった。処方前血糖境界症例では、4 名で、その発症頻度は 2.5% であった。

4-2) 正常上限値 (血糖値 110mg/dL) 未満の回復

上記 4-1) の回復例のうち、正常上限値未満までの回復が確認された症例も比較した。

・プレドニゾロン

処方前血糖正常症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 4 名となり、最終的な発症頻度は 0.8%であった。処方前血糖境界症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 4 名で、発症頻度は 2.4%であった。

・フロセミド

処方前血糖正常症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 6 名となり、発症頻度は、1.7%であった。処方前血糖境界症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 4 名となり、発症頻度は 2.5%であった。

5) 傷病名による高血糖の検出

・プレドニゾロン

傷病名による高血糖の発現は、処方前血糖正常症例で 6 名（解析対象症例の 1.2%）、処方前血糖境界症例では 2 名（1.2%）であった。

・フロセミド

同様に、処方前血糖正常症例では 2 名（解析対象症例の 0.6%）、処方前境界症例では 2 名（1.3%）とであった。

6) 処方前血糖状況と薬剤性高血糖発現との関連の比較

最後に、今回のアルゴリズムで検出された薬剤性高血糖疑い症例について、処方前血糖状況の違いによる高血糖発現への影響を検討した。表 4 に、処方前血糖値の正常域症例と境界域症例について、高血糖発現時における血糖値、及び発症・回復までの日数について比較した（表 4）。

プレドニゾロンでは、正常域症例に比べ、境界域症例の方が発症頻度は高く、高血糖発現時の血糖値も高い傾向にあったが、一方、発症までの日数は、境界域症例の方が長い傾向にあった。フロセミドでは、正常域症例と境界域症例との間で、発症頻度及び高血糖発現時の血糖値にも大きな差は認められなかったが、発症までの日数は、境界域症例の方が短い傾向にあった。なお、回復までの日数は、両薬剤共に正常域症例の方が長い傾向にあったが、これら何れの指標も統計学的に有意な差ではなかった。

C-3.薬物相互作用による薬剤性高血糖の評価手法の検討

1) JADER を用いたプラバスタチンとパロキセチンとの相互作用の検討

上記の薬剤性高血糖の検出手法を、薬物相互作用の解析・評価に応用するため、プラバスタチンとパロキセチンとの相互作用の報告事例²⁾を基に、日本における実状の把握のため、予備調査として JADER を用いて、これらの相互作用について検討した。相互作用の有無は、対照（リファレンス）として、パロキセチンあるいはプラバスタチン以外の薬剤で高血糖が報告されたケースを用い、ロジスティック回帰分析にて、オッズ比を基に評価した。その結果、プラバスタチン単剤ではオッズ比が 1.69 (95%CI:1.14-2.39) で有意に高かった。また、統計学的には有意差はなかったが、パロキセチン単剤でのオッズ比は

1.37 (95%CI:0.84-2.10)、パロキセチンとプラバスタチンの併用群では、オッズ比 3.23 (95%CI:0.81-14.49) で、何れも対照より高い傾向にあった。

2)医療情報データベースを用いた薬物相互作用（高血糖発現）評価手法の検討

次に、上記の日本における副作用報告結果を基に、医療情報データベースを用いる相互作用の解析・評価手法について検討した（図3）

①検出アルゴリズムに基づいた薬剤性高血糖の頻度比較

本研究で構築する薬剤性高血糖の検出アルゴリズムを用いて発症頻度を求め、これを指標として、パロキセチン単剤処方群、プラバスタチン単剤処方群、及びプラバスタチン+パロキセチン併用処方群との間で比較評価することが可能である。相互作用の判定には、Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比、またはロジスティック回帰分析を用いたオッズ比による評価が可能であると考えられる。

②薬剤併用前後の血糖値およびその変化率の比較

上記①の発症頻度の比較の他、併用前後の血糖値の変化率を指標に評価することも可能である。薬剤 A,B の二剤の併用開始のパターンには、同時に A,B 二剤の処方を開始する場合や、何れかの薬剤が後から追加併用される場合もあるが、いずれの場合も併用前後の血糖値を比較することが可能である。また、特

に二剤目 B の処方にタイムラグが存在する場合には、一剤目 A の処方開始前後ならびに二剤目 B の併用前後での血糖値も併せて比較することも考えられる。相互作用の判定には、併用前後の血糖値またはその変化率について、各投与群の効果と年齢、性別などを共変量とした共分散分析、または **mixed effects model** を用いて解析し、併用群による影響について評価することが可能と考えられる。

D. 考察

D-1. 薬剤性高血糖の検出アルゴリズム

本研究では、医療情報データベースを使用し、客観的指標を用いた高精度の薬剤性高血糖検出アルゴリズムを構築することを目指した。対象薬の選定は、JADER による高血糖報告件数を基に、プレドニゾロンとフロセミドを選び、浜松医大に導入されている D*D より、これら 2 剤を新規処方された患者を抽出した。今回は、第一段階の検討として、典型的な薬剤性高血糖の検出・評価手法について検討することとし、処方中止と回復の見られた症例を疑い症例として、抽出条件を設定した。

また、回復の条件として、対象薬間でのリスク比較に適切な回復レベルを検討した。今回は、回復の有無は高血糖発現後の 14 日以内で評価したが、処方前血糖値が正常域または境界域の何れの症例集団においても、プレドニゾロンとフロセミドの発症リスクを比較すると、境界上限値未満での比較と正常上限

値未満との比較で、概ね対応していること(図2)、症例数の観点からも、境界上限値未満の症例を対象とすることで評価が可能と考えられた。

さらに、血糖異常は背景の違いにより発現頻度は異なることが予測されることから、治療前血糖値が正常域と境界域症例の間でのリスク比較も検討した。本アルゴリズムによる薬剤性高血糖の発症頻度(境界上限値未満までの回復)、及び高血糖の発現・回復時の状況を比較した結果、プレドニゾンでは、処方前血糖値が正常症例に比べ、境界症例の方が高血糖発症頻度が高く、また高血糖発現時の血糖値も高い傾向が見られた(表4)。一方、フロセミドについては、発症頻度や高血糖発現時での血糖値に大きな違いは認められなかったが、発症までの日数は、境界域症例の方が短い傾向にあった。これらの結果から、耐糖能異常の素因が、薬剤性高血糖のハイリスク要因となり得ること、その程度は薬剤によって異なる可能性が示唆される。しかし、今回の少数例における検討では、統計学的評価は難しく、他の検出条件での検討も必要と考えられた。

今回は、高血糖の検出方法として、上記の血糖値による検出方法と、傷病名による検出方法も比較したが、その結果、傷病名による検出では、血糖値に基づいた検出方法に比べて、検出された高血糖症例の頻度は低かった。その要因として、傷病名データを用いた場合、糖尿病として診断された症例に限定されるた

め、一過性の高血糖症状は検出できない可能性が考えられる。

今回対象としたプレドニゾンとフロセミドについては、JADERによる報告件数では、プレドニゾンが2番目に多く、フロセミドの報告件数は少なかったが、今回の血糖値を用いた薬剤性高血糖疑い症例数を比較すると、正常域症例ではフロセミドによる発症頻度の方が高かった。このことから、実臨床ではフロセミドによるリスクも注視すべきことが示唆される。

プレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド薬は、肝臓に直接作用し、糖新生、糖放出を亢進すると考えられている。また、フロセミドなどのループ系利尿薬はカリウムの喪失に基づく膵臓 β 細胞からのインスリン分泌低下作用を介して耐糖能悪化を誘発すると考えられており、メカニズムの違いから発症までの期間や回復時期に違いが見られる可能性も考えられる。今回のアルゴリズム(最終処方日起点)では、両薬剤間での発症時期に、大きな差は見られなかったが、新規処方開始直後に血糖が上昇し、減量や糖尿病薬の処方にて、処方を継続する場合も想定される。実際、データには示していないが、それぞれの薬剤を処方されていた患者で、最終処方日から30日以内に高血糖を引き起こしていた症例(プレドニゾン:28名、フロセミド:25名)を対象に、診療録情報から発症時期を精査した結果、プレドニゾン処方例では、処方開始直後に、糖尿病治療薬を処方されている者

が数名認められた。これらの実態を踏まえ、今後、今回の薬剤性高血糖アルゴリズムの精度を上げるための検討課題として、新規処方直後からの血糖値の追跡と糖尿病薬処方情報の活用も含め、回復時期の条件や併用薬の種類を考慮したより実臨床に即した条件探索を行い、専門医による協力を得ながら、さらに糖尿病症例におけるリスク評価手法なども検討する必要があると考えられた。

D-2. 高血糖を指標とした薬物相互作用に関する検討

次に、薬剤性高血糖の検出手法の応用として、薬物相互作用評価への適用について検討を開始した。近年は、薬物相互作用による副作用の発現が臨床上で重要視されている。特に欧米人では向精神薬で、SSRI の一つであるパロキセチンと抗高脂血症薬で HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるプラバスタチンとの併用により高血糖を誘発する可能性が指摘されているが²⁾、Orrico KB らの調査では、関連が無いとの報告³⁾もあり、我が国における実態も明らかとなっていない。そこで、本研究では、これらの相互作用の事例を基に、薬剤性高血糖を評価指標とした薬物相互作用の評価手法の確立を検討することとした。

そのために予備調査として、JADER を用いて、我が国における当該薬物の相互作用リスクについて検討した。その結果、パロキセチンとプラバスタチンの併用による高血糖報告件数は少なく、統計学的に有意な差は認め

られなかったが、単剤群剤に比べ、2 剤併用していた者で高血糖のリスクが約 3 倍上昇していた。予備調査から、プラバスタチンとパロキセチン併用例の数が少ないことが予想されたため、医療情報データベースを用いた解析では、その他の SSRI または HMG-CoA 還元酵素阻害薬を含めた解析を検討する必要があると考えられる。

さらに、本研究で構築するアルゴリズムによる発生頻度の比較の他、薬剤の併用前後での血糖値の変化率を比較することで、正常域症例に限らず糖尿病症例のリスクについても、定量的な評価が可能と考えられる。これらの評価手法の確立により、多剤併用の症例も含め、より実臨床の実態を反映したリスク評価が可能となると考えられる。今後は、他の共同研究機関の医療情報データベースも用いて、本研究で検討した検出アルゴリズムの有用性について検証していく予定である。

E. 結論

今期の事業では、医療情報データベースを用いて、血糖値の推移を基にした典型的な薬剤性高血糖の検出アルゴリズム構築を検討し、症例背景（耐糖能）も考慮した解析により、リスク要因の評価が可能となることも示した。また、薬物相互作用による高血糖発現の評価手法についても予備的検討を行った。今後は、今回の検出アルゴリズムを専門医との相談をもとに改良し、類薬間でのリスク比較や、薬物相互作用の評価法にも適用していく予定で

ある。

参考文献

- 1) 重篤副作用対応マニュアル（高血糖）厚生労働省,2009
- 2) Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN, Fernald GH, Krishnan G, Castro V, Yue P, Tsao PS, Kohane I, Roden DM, Altman RB. Detecting drug interactions from adverse-event reports: interaction between paroxetine and pravastatin increases blood glucose levels. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:133-142.
- 3) Orrico KB, Huynh MH, Olson CW. Comparison of Glucose Measures in Patients Receiving Concomitant Paroxetine and Pravastatin to Other SSRI/Statin Combinations. *Ann Pharmacother.* 2014;48:1172-1176.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Antoku Y, Nakashima N, Yokoi H, Ohe K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. Evaluation of two Japanese regulatory actions using medical information databases: a “Dear Doctor” letter to restrict oseltamivir use in teenagers, and label change caution against co-administration of omeprazole with clopidogrel. *J Clin Pharm Ther.*

2014; 39, 361-367.

- 2) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison to the CIOMS/RUCAM scale. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014; 23:984-988.

2. 学会発表

- 1) 斎藤嘉朗, 花谷忠昭: 医薬品安全対策への医療情報データを用いた薬剤疫学的手法の導入と確立に向けた課題. 第12回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム(2014年4月、東京)
- 2) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y.: Identification of drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale. 第30回国際薬剤疫学会(2014.11, Taipei, Taiwan)

H. 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

表 1. JADER に基づく薬剤性高血糖報告件数上位 20 の被疑薬

順位	件数	被疑薬
1	256	エベロリムス
2	155	プレドニゾロン
3	120	オランザピン
4	114	インスリン グラルギン (遺伝子組み換え)
5	111	テモゾロミド
6	110	デキサメタゾン
7	108	インスリン アスパルト (遺伝子組み換え)
8	103	タクロリムス水和物
9	87	クロザピン
10	83	レナリドミド水和物
11	81	クエチアピンプマル酸塩
12	74	アリピプラゾール
13	73	ヒトインスリン (遺伝子組み換え)
14	69	インスリン リスプロ (遺伝子組み換え)
15	56	テムシロリムス
16	52	リラグルチド
17	40	メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na
18	38	リスペリドン
19	34	オクトレオチド酢酸塩
20	34	ガチフロキサシン水和物

表 2. 解析対象症例と除外症例の背景 (プレドニゾロン)

		対象		除外	
全症例数、人数 (%) ^a		663	(40.75%)	946	(59.25%)
年齢、平均 (SD)		58.16	(20.06)	59.33	(17.39)
性別、人数 (%) ^b	男性	365	(55.05%)	503	(53.17%)
	女性	298	(44.95%)	443	(46.83%)
入院・外来、人数 (%) ^b	外来	173	(26.09%)	304	(32.14%)
	入院	476	(71.79%)	584	(61.73%)
	入外	29	(0.30%)	43	(4.55%)
糖尿病薬服用、人数		0		101	
血糖状況、人数 (%) ^b	高血糖	0		574	(60.67%)
	境界域	167	(25.18%)	91	(9.62%)
	正常域	496	(74.81%)	281	(29.70%)
服用薬の種類、平均 (SD)		25.84	(17.83)	33.15	(20.23)
診療科 (上位 3 位まで) (重複含む)、人数	1	皮膚科	360	皮膚科	396
	2	血液内科	261	血液内科	289
	3	呼吸器内科	230	内分泌・代謝内科	262

^a括弧内の数値はプレドニゾロン新規処方例に対するパーセントを示す。

^b括弧内の数値は各群(対象、除外)の全症例数に対するパーセントを示す。

表 3. 解析対象症例と除外症例の背景（フロセミド）

		対象		除外	
全症例数、 (%) ^a		494	(30.18%)	1143	(69.82%)
年齢、平均 (SD)		67.52	(17.20)	69.53	(14.38)
性別、人数 (%) ^b	男性	301	(60.93%)	706	(61.77%)
	女性	193	(39.07%)	437	(38.23%)
入院・外来、人数 (%) ^b	外来	183	(37.04%)	301	(26.33%)
	入院	321	(64.98%)	784	(68.59%)
	入外	10	(2.02%)	58	(5.07%)
糖尿病薬服用、人数		0		210	
血糖状況、人数 (%) ^b	高血糖	0		866	(75.77%)
	境界域	157	(31.78%)	93	(8.13%)
	正常域	337	(68.22%)	184	(16.10%)
服用薬の種類、平均 (SD)		28.19	(16.56)	33.08	(19.59)
診療科（上位3位まで） （重複含む）、人数	1	循環器科	165	循環器科	414
	2	皮膚科	128	皮膚科	346
	3	消化器内科	99	内分泌・代謝内科	341

^a 括弧内の数値はフロセミド新規処方例に対するパーセントを示す。

^b 括弧内の数値は各群(対象、除外)の全症例数に対するパーセントを示す。

表 4. 薬剤性高血糖疑い症例の処方前血糖値に基づく比較

	正常域症例		境界域症例		<i>P</i> *
プレドニゾン					
薬剤性高血糖、人数（発生頻度%）	8	(1.6%)	7	(4.6%)	
高血糖発現時の血糖値(mg/dL)、平均値(SD)	139.0	(14.8)	150.7	(24.0)	0.29
発症までの日数 (SD)	3.8	(4.6)	8.6	(7.2)	0.16
回復までの日数 (SD)	6.6	(5.1)	5.1	(4.4)	0.56
フロセミド					
薬剤性高血糖症例、人数（発生頻度%）	10	(3.0%)	4	(2.5%)	
高血糖発現時の血糖値(mg/dL)、平均値(SD)	158.0	(64.0)	154.0	(31.8)	0.86
発症までの日数 (SD)	6.5	(5.2)	4.5	(4.7)	0.51
回復までの日数 (SD)	8.1	(5.2)	6.8	(5.9)	0.70

*: Student' s t-test

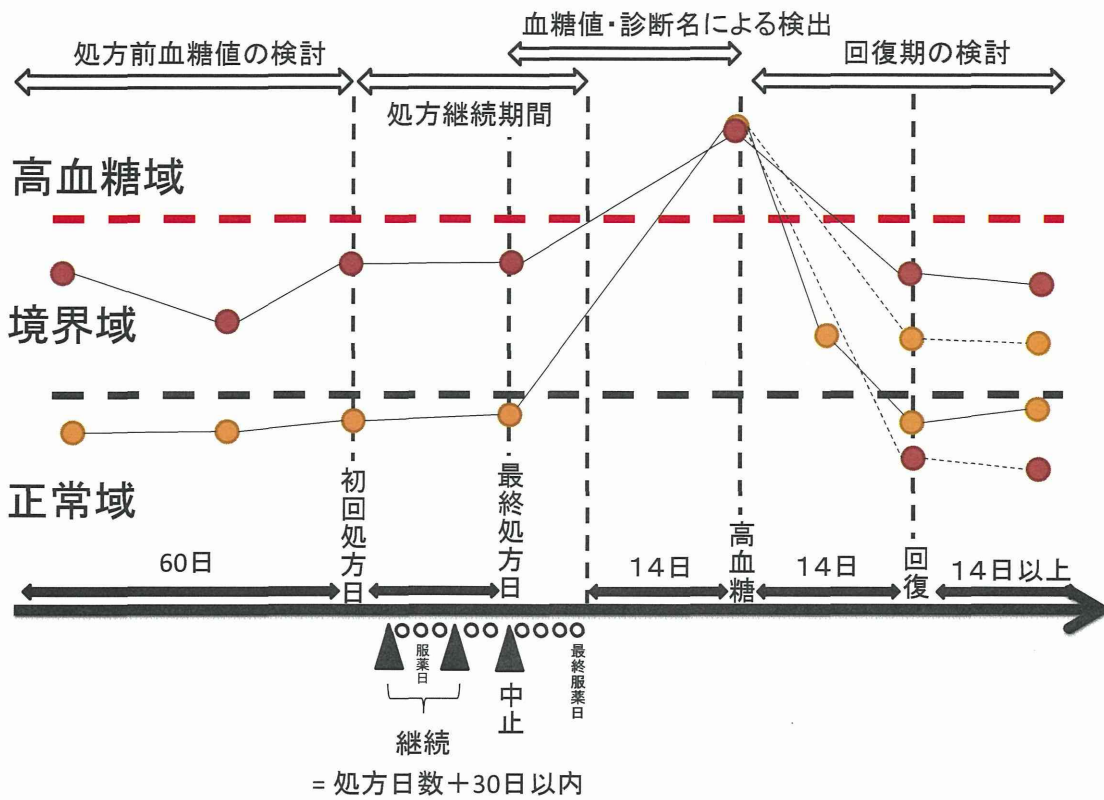


図 1. 薬剤性高血糖検出アルゴリズムの概念図

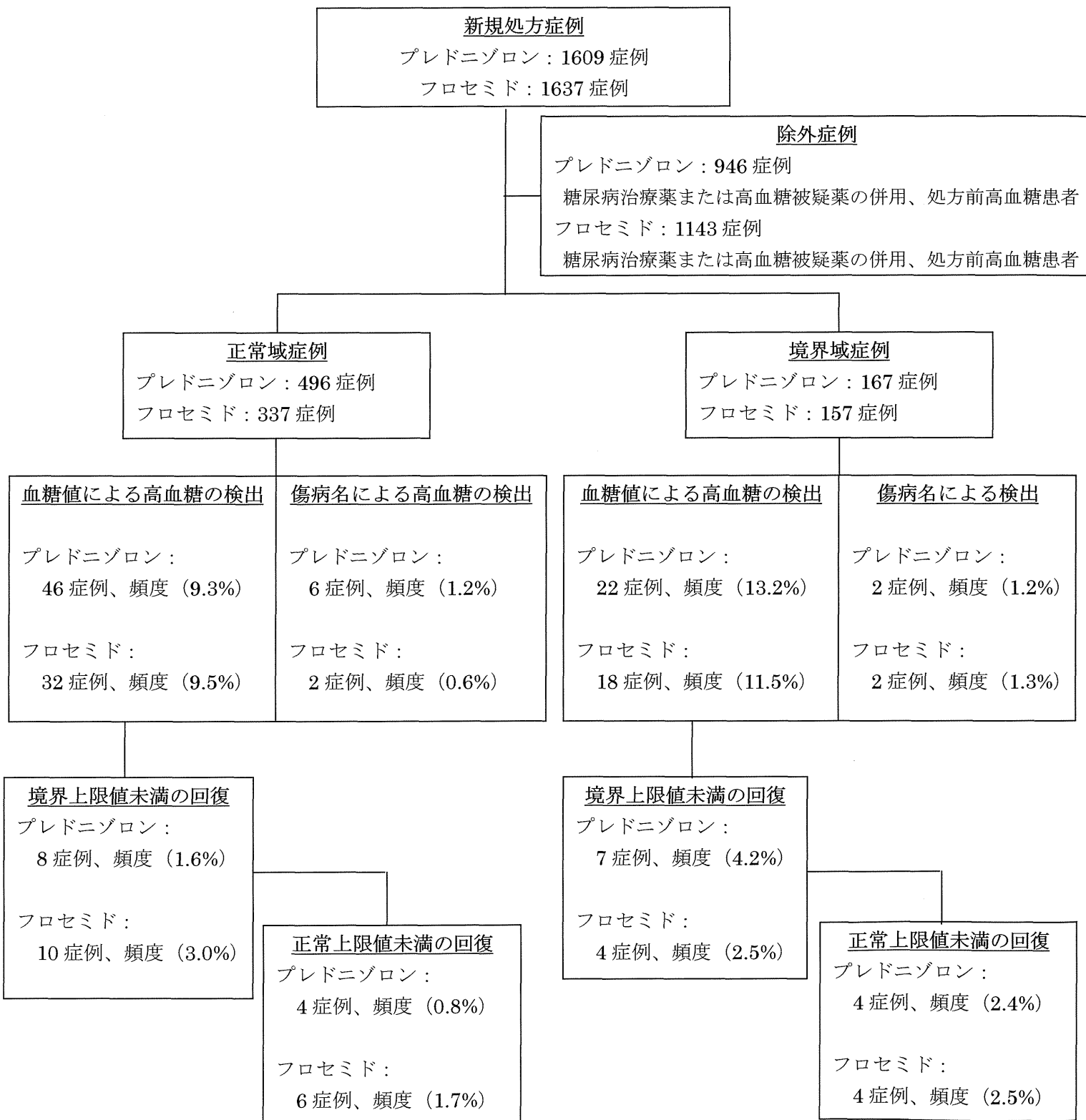
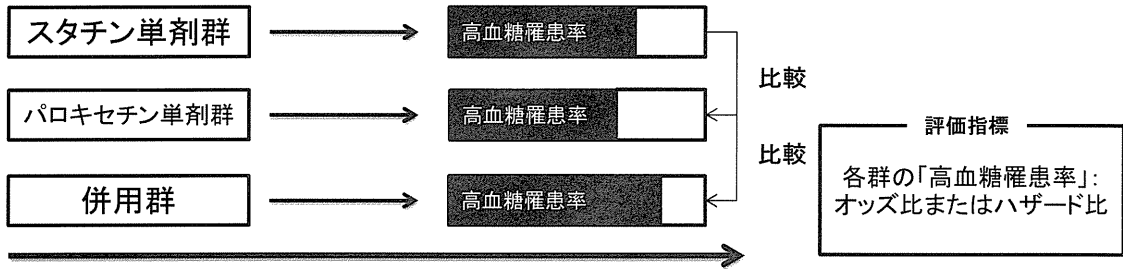


図 2. 薬剤性高血糖検出アルゴリズムによる疑い症例検出のフローチャート

(1) アルゴリズムに基づいた薬剤性高血糖の罹患率の比較



(2) 併用開始前後での検査値の比較

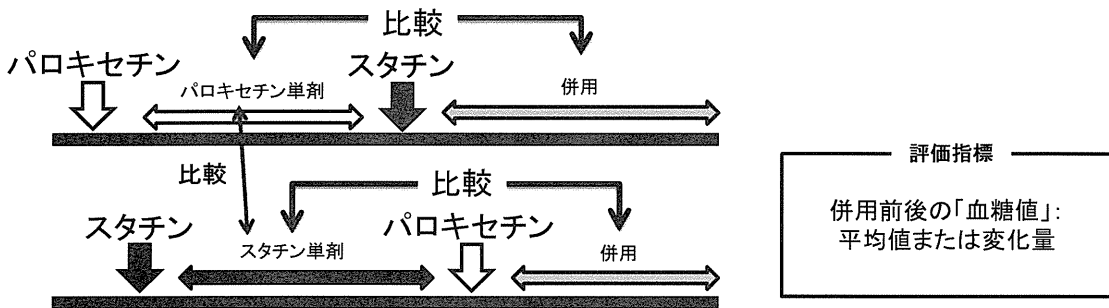


図 3. 高血糖を指標とした薬物相互作用の解析・評価方法
(パロキセチンとスタチンとの併用事例)

厚生労働科学研究委託費（食品医薬品等リスク分析研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

医療情報データベースを用いた副作用検出手法の確立

担当責任者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科教授

研究要旨：電子カルテ等で用いられている電子医療情報データを多数の医療機関から集積し活用することにより、薬剤性副作用の発症を判別する検索式を構築することが可能になれば、簡便にかつ大規模に副作用症例の客観的な検出と発生頻度を得られる可能性がある。そこで、本研究では重篤な副作用である無顆粒球症および急性腎不全に注目し、副作用検索式の確立を試みた。

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1996年1月～2012年2月の間に登録されている被疑薬の投与を受け、検索式の設定に必要な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顆粒球症および急性腎不全の検索式の構築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、2,256名（処方件数としては2,4173件）の患者のうち、5名を無顆粒球症の疑い症例として検出した。急性腎不全の検索式には、血清クレアチニン値を主要評価項目とし、被疑薬投与後の変動と類似疾患との識別等の条件を組み入れた。その結果、4,790名（処方件数としては5,093件）の患者のうち、77名（処方件数としては95件）を副作用としての急性腎不全の疑い症例として検出した。**考察：**無顆粒球症の検索式においては、顆粒球数の推移に加えて、ヘモグロビン値や血小板数、投与期間、最終投与日から発症までの期間の最適なカットオフ値に設定することで、より精度の高い検索式が構築できることが示唆された。また、急性腎不全についても検索式を構築できる可能性が示唆された。**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あるいは急性腎不全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。

A. 研究目的

新薬の開発段階では発症を予測できないような副作用を正確に把握するには、現状では市販後の副作用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、副作用を発症していない患者を含めた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、行政上の的確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、病院情報システムに蓄積されている医療情報を用いて、医薬品の使用状況と副作用の発生状態について汎用性のある調査システムを構築することができれば、多数の患者を対象とした副作用調査が、比較的簡便かつ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(無顆粒球症、急性腎不全)の検索式を構築することを目的とした。

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表1および表2に示す医薬品の投与を受け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、検査値ファイル、診断名ファイルを薬剤毎に抽出し、各ファイルを薬剤毎に名寄せを行い、図1あるいは図2の検索式(アルゴリズム)

に示す条件に適合する患者を抽出した。検索式に用いる検査値としては、無顆粒球症については、分葉核好中球数、赤血球数、血小板値を用い、急性腎不全には、血清クレアチニン値を用いた。実際の各ファイルの結合および該当患者の抽出はSAS 9.3プログラムを用いて実行した。

検索式(アルゴリズム)による無顆粒球症患者の抽出とは別に、表1に示す医薬品を服用した全ての患者のうち、無顆粒球数が $500/\mu\text{L}$ 以下になった患者を中心に、血液内科専門医によるカルテ調査を実施し、医薬品による無顆粒球症患者の確定診断を行った。さらに、カルテ調査により同定された無顆粒球症患者と検索式(アルゴリズム)により抽出された無顆粒球症患者を比較して、検索式(アルゴリズム)の感度と特異度を算出した。

(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および浜松医科大学倫理委員会より、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

無顆粒球症の原因となり得る医薬品はきわめて多数にのぼるが、抗甲状腺薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジンなど頻度が高い。そこで、平成23年度に調査した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、表1においてはそれぞれ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2,256名であった。

急性腎不全については、アミノグリコシド系抗菌剤や白金錯体系の抗がん剤がよく知られている。そこで、これらの腎障害を発症する可能性が高く、かつ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を調査対象医薬品とした(表2)。

2. 無顆粒球症検出式の設定 (図1)

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(無顆粒球症検出式図1の条件(0))。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、無顆粒球症検出式図1の条件(3)、(4)を加えた。以上の条件を模式的に図1に示した。

表1に示す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5名のうち3名は、チアマゾールの投薬を受けており、そのうち1名はプロピロチオウラシル投与も受けていた(表3)。また、性別としては男女が半分ずつであり、年齢は23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。その詳細を表3に示す。今回の調査では、1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、図1の(2)で用いたヘモグロビン値のカットオフ値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、5名が検出された。また、対象患者の中で顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下の値をとった患者を中心に、浜松医科大学の血液内科専門医による確定診断を行ったところ、7名が薬剤性無顆粒球症と診断された。そこで、確定診断された7名と検索式で副作用発症の疑いと判定された5名の患者と比較すると、確定診断された7名のうち、5名が検索式でも発症の疑いと判定されていた(表4)。一方、確定診断で副作用なしと判定された2,249人に対して検

索式で副作用無しとされたのは2,251名であり、2名が検索式では発症の疑いなしとされたが、確定診断では発症者と判定された(表4)。以上の結果から、無顆粒球症の検索式の感度は71%、特異度は100%と算出された。

4. 急性腎不全検出式の設定(図2)

薬剤性の急性腎不全の診断基準については、重篤副作用マニュアルによると、「血清クレアチニン値が、前値の150%以上上昇する」とされている。そこで、被疑薬の初回投与までの血清クレアチニン値が正常範囲に入っている患者を対象にして(検索式図2の②)、前値の150%以上上昇患者を抽出した(検索式図2の③)。さらに、急性腎不全と類似した疾患を傷病名を用いて除外した(検索式図2の④)。この検索式をアミカシン、ゲンタマイシン、テイコプラニン、バンコマイシン、バラシクロビル、シスプラチン、エナラプリル、エダラボンの投与患者に適用し、検索式の抽出される患者数を集計した。その結果、5,093名の患者のうち、95名が該当した(表5)。

D. 考察

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。しかし、医薬品投与との因果関係を明確に示すことは困難である。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1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 $500/\mu\text{L}$ 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。また、確定診断の結果に基づいて無顆粒球症検索式の感度と特異度を算出したところ、感度が70%程度である一方で、特異度が100%であった。これらの数字から、検索式では無顆粒球症の発症患者の見落としがあるが、検索式で副作用無しと判定された患者には、ほぼ副作用の発症者は含まれないと考えられる。

急性腎不全については、今回の研究での対象患者が少ないことから、検索式は急性腎不全の発症機構に依存しない一般的な急性腎不全の定義に基づいて作成した。一方、急性腎不全には、発症機構から腎前性(腎血流量低下)、腎性(尿細管壊死)、腎後性(尿細管閉塞)に分類される

(図 3)。今後、対象患者を増やした場合は、発症機構毎に、検索式を作成する必要があると考えられる。

E. 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および急性腎不全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

該当なし

2. 学会発表

山田 健人、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 24 回日本医療薬学会年会 平成 26 年 9 月 27 日 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

該当無し