

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 堀雄史 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長

研究要旨：抗悪性腫瘍薬であるシスプラチンには副作用として聴覚障害があり、この副作用はカルボプラチンおよびオキサリプラチンなどの白金製剤に共通すると考えられている。病院診療データベースを用いて白金製剤投与後における聴覚障害の発現を検出する。

研究方法：浜松医科大学医学部附属病院の診療情報データベースを利用してシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンを処方された患者のうち聴覚障害を発症した患者を検出した。診療録などをハンドサーチして確定ケースを定義し、positive predictive value（PPV）を算出した。

結果：2007年4月から2014年5月（約7年間）に白金製剤は1,728人に処方された。そのうち49人に聴覚障害の病名があり、診療録の調査により40名が白金製剤投与後に聴覚障害を発症していた（2.3%, 95%CI 1.7-3.1%）。薬剤や投与経路による有意な発現頻度の違いは見られなかった。PPVは疑い病名を除き確定病名のみとした場合に94.7%であり、疑い病名を含んだ場合に81.6%だった。

まとめ：白金製剤処方後の聴覚障害の発現は病院が所有する医療情報データベースを用いた副作用調査研究に十分応用できると考えられた。医療情報データベースを用いて白金製剤処方後の聴覚障害を検出することができた。

研究協力者

加藤文美 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部
薬剤師

A. 研究目的

従来、市販後の薬剤の副作用を検出する方法としては市販直後の全例調査により質問票から副作用発現を検討する方法の他、自発報告の集積により薬剤と副作用の関連を予測したものがほとんどであったと考えられる。後者は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等

に関する法律（医薬品医療機器等法）に基づき全ての薬剤で製薬企業により情報が集積されているが、薬剤処方を受けた症例数とすべての副作用発現症例数がわからないため、頻度不明として添付文書などに記載される。これに対し、医療情報データベースを利用することにより多数の患者の処方、検査および病名データより薬剤処方と副作用の関連を探索し、発現頻度の比較を行うことができると考えられる。海外では国・地域あるいは医療費支払機関による医療情報データベースが整備されており、薬剤による

副作用の検討にも使用されている。

本研究では病院の臨床情報データベースを用いて発現頻度が未知である副作用の検出を試みた。抗悪性腫瘍薬であるシスプラチンには副作用として聴覚障害があり、この副作用は白金製剤に共通すると考えられている。白金製剤にはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンおよびミリプラチンがあり、消化器がん、婦人科がん、肺がんなど各種固形がんに適応を持つ。聴覚障害は重篤副作用疾患別対応マニュアル

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1p01.pdf>、2015年1月15日アクセス)にも掲載されており、聴覚障害を呈しやすい薬剤として白金製剤(シスプラチン)の他にアミノグリコシド系抗菌薬、サリチル酸剤およびループ利尿剤が示されている。特にアミノグリコシド系抗菌薬およびシスプラチンによる難聴は多くが不可逆であり、したがって難聴が生じた患者の生活の質は大きく低下する。各薬剤の添付文書にある聴覚障害の記載内容について表1にまとめた。

そこで病院診療データベースを用いてシスプラチンおよび他の白金製剤投与後における聴覚障害の発現を検出し、発現頻度の比較検討を試みる。また病名による検出された症例をカルテレビューすることで、投与薬剤履歴および病名による副作用検出方法の妥当性について検討を行う。

B. 研究方法

副作用発現症例の抽出は浜松医科大学医学部附属病院(以下、当院)に整備されている臨床情報検索システム D*D を用いて行った。当院(613床、外来患者数1日平均1,240人、2012

年度実績)のすべての入院・外来患者において、2007年4月から2014年5月の間にシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンおよびミリプラチンを処方された患者のうち、処方翌日より聴覚障害の病名が登録された患者を検出した。

聴覚障害の検出は白金製剤の処方後にICD-10コードH90(伝音及び感音難聴)およびH91(その他の難聴)が記録された患者を抽出し「検索されたケース」と定義した。そのうち医師が診断し、診療録などに難聴の症状があることが記載されたものを「確定ケース」と定義した。検索されたケースのうち投与前に難聴を呈しているケースは、白金製剤の処方後に難聴が悪化している症例を確定ケースとした。

確定ケース人数を検索されたケース人数で除し、positive predictive value (PPV)を算出した。

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

調査期間において、当院の全入院・外来患者に対し白金製剤は1,728人に処方され、そのうち49人に聴覚障害の病名があった。診療録の調査により40名が白金製剤処方後に聴覚障害を発症していた(2.3%, 95%信頼区間1.7-3.1%)。PPVは疑い病名を除き確定病名のみとした場合に94.7%であり、疑い病名を含んだ場合に81.6%だった(表2)。

処方薬剤別の内訳としてはシスプラチン処方患者で28人、カルボプラチンで12人、ネダプラチンで4人、オキサリプラチンで1人だった(表3、5人は2剤の白金製剤が処方された後

で聴覚障害を発症したため、両方の薬剤による聴覚障害として計数した)。ミリプラチン処方患者で聴覚障害を発現したケースは見つからなかった。薬剤による有意な発現頻度の違いは見られなかった。またシスプラチンのケースにおいては肝動注など動脈内投与された症例もあったため投与経路による発現頻度の違いを検討したが、発現頻度に違いは見られなかった(表3)。

D. 考察

本研究において、白金製剤投与後の聴覚障害の発現を例に、病院が持つ臨床情報データベースにより副作用の検出を試みた。白金製剤処方患者における聴覚障害について、PPVは確定病名のみとした場合に94.7%であり、疑い病名を含んだ場合に81.6%だった。米国のミニ・センチネルの検討(Platt R, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 21 Suppl 1: 1-8. 2012)においては、最も一般化可能な集団における複数の研究において一定してPPVが70%以上のアウトカム定義は”good utility”とされている。今回使用した当院のDBは病院での診察・処方記録からなり、一般化可能性はやや乏しいと思われるものの、良好なPPVを得た。これらのことから、白金製剤処方後の聴覚障害の発現は医療情報データベースを用いた副作用調査研究に十分応用できると考えられた。また白金製剤処方患者における聴覚障害は、薬剤に変わりなく、また投与経路に変わりなく発現することが明らかになった。添付文書の記載ではカルボプラチンおよびオキサリプラチンが、シスプラチンおよびネダプラチンと比較して低い発現頻度を示すように見えるが、本研究においては薬剤別の

発現頻度で有意な違いは見られなかった。

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。そのためほかの医療機関において聴覚障害の診断を受けた症例は検出できなかった。第2に、白金製剤を処方される前にすでに聴覚障害を呈していた患者を除外することができなかった。検索されたケースにおいて、診療録のハンドサーチにより投与前から聴覚障害を呈していた症例が1例あった。このケースは白金製剤の投与後に聴覚障害が悪化し、障害等級が変更されたため確定ケースとした。白金製剤を処方される前に聴覚障害を持つ患者を特定する方法としては、第1に病名による方法、第2に障害等級の情報があると考えた。しかし前者は他院で聴覚障害の診断を受け、当院では聴覚障害の薬物治療などを行わず別の治療のみを受けた場合は病名登録されていない可能性がある。後者について実務での障害等級情報の蓄積は無かった。いずれも当該患者に対して何らかの医療資源が使用されれば、ナショナルデータベースなどでその情報を使用することはできるようになるのかもしれない。

E. 結論

医療情報DBを用いて白金製剤処方後の聴覚障害の発現を検討したところ良好なPPVを得たことから、白金製剤処方後の聴覚障害の発現は病院が所有する医療情報データベースを用いた副作用調査研究に十分応用できると考えられた。また白金製剤の薬剤別の聴覚障害発現頻度を検討することができた。

F. 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

国際薬剤疫学会にて発表予定。

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

なし。

表 1. 白金製剤の添付文書に記載された聴覚障害の発現頻度など

薬剤名 (一般名)	記載箇所	副作用名 (発現頻度)	その他記載内容
ランダ (シスプラチン)	重大な副作用	聴力低下・難聴 (1.4%) 耳鳴 (1.7%)	高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80mg/m ² 以上で、総投与量では300mg/m ² を超えるとその傾向は顕著となる。
パラプラチン (カルボプラチン)	重大な副作用 その他の副作用	難聴 (0.1%未満) 耳鳴, 聴力低下(1%未満)	- -
エルブラット (オキサリプラチン)	重大な副作用	難聴: 難聴 (0.07%) 耳鳴 (0.1%)	-
アクプラ (ネダプラチン)	重大な副作用	難聴・聴力低下 (1-5%未満) 耳鳴 (0.1-1%未満)	難聴, 高音域の聴力低下, 耳鳴等があらわれることがある。前治療に他の白金製剤の投与を受けた患者, 投与前から聴力低下, 腎機能低下のある患者には特に注意すること。
ミリプラ (ミリプラチン)	その他の副作用	耳鳴 (10%未満)	-

表 2. 白金製剤処方患者における聴覚障害発症症例の PPV

条件	検索されたケース [人]	確定ケース [人]	PPV(95%CI)[%]
疑い病名を除く	38	36	94.7 (82.7-98.5)
疑い病名を含む	49	40	81.6 (68.6-90.0)

PPV: positive predictive value

表 3. 白金製剤処方患者における聴覚障害の発現頻度

薬剤	処方人数 [人]	聴覚障害 [人]	発現頻度 [%] (95% CI)
Cisplatin	1,043	28	2.7 (1.9-3.9)
Cisplatin_静注	800	19	2.4 (1.5-3.7)
Cisplatin_動注	248	9	3.6 (1.9-6.8)
Cisplatin_その他	11	0	0.0 (0.0-25.9)
Carboplatin	526	12	2.3 (1.3-3.9)
Nedaplatin	106	4	3.8 (1.5-9.3)
Oxaliplatin	174	1	0.6 (0.1-3.2)
Total of Platin	1,728	40*	2.3 (1.7-3.1)

*重複 (2 薬剤投与後に聴覚障害が発現したケース) は 1 例とした。