



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	甲第1488号
学位記番号	第307号
氏名	花谷 忠昭
授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位論文の題名	医療情報データベースを活用した医薬品の安全性評価のための有用な薬剤疫学的手法の確立
論文審査担当者	主査： 林 秀敏 副査： 頭金 正博、 鈴木 匡、 大澤 匡弘

名古屋市立大学 学位論文

医療情報データベースを活用した医薬品の安全性評価のための  
有用な薬剤疫学的手法の確立

Establishment of Useful Pharmacoepidemiological Methods  
Using Medical Information Databases for Evaluation of Drug Safety

平成26年度（2015年3月）

所 属： 名古屋市立大学大学院薬学研究科  
レギュラトリーサイエンス分野

氏 名： 花 谷 忠 昭

本論文は、平成27年3月名古屋市立大学大学院薬学研究科において審査されたものである。

主査 林 秀敏 教授

副査 鈴木 匡 教授

副査 頭金 正博 教授

副査 大澤 匡弘 准教授

本論文は、学術情報雑誌に掲載された次の報文を基礎とするものである。

1. T. Hanatani, K. Sai, M. Tohkin, K. Segawa, M. Kimura, K. Hori, J. Kawakami, and Y. Saito.  
An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database.  
*J Clin Pharm Ther.*, **38**, 423-428 (2013).
2. T. Hanatani, K. Sai, M. Tohkin, K. Segawa, M. Kimura, K. Hori, J. Kawakami, and Y. Saito.  
A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison to the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale  
*Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, **23**, 984-988 (2014).
3. T. Hanatani, K. Sai, M. Tohkin, K. Segawa, Y. Antoku, N. Nakashima, H. Yokoi, K. Ohe, M. Kimura, K. Hori, J. Kawakami, and Y. Saito.  
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.*, **39**, 361-367 (2014).
4. T. Hanatani, K. Sai, M. Tohkin, K. Segawa, M. and Y. Saito.  
Impact of Japanese regulatory action on metformin-associated lactic acidosis in type II diabetes patients  
*Int J Clin Pharm.* (accepted)

本論文の基礎となる研究は、頭金 正博 教授の指導の下に名古屋市立大学大学院薬学研究科において行われた。

## 【目次】

略語一覧

序論

本論

第一章 副作用検出アルゴリズムの構築及びリスク因子の評価

第一節 ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型（HIT）

第二節 薬剤性肝障害（DILI）

第二章 行政施策の影響の評価

第一節 オセルタミビルの10代原則処方制限

第二節 クロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意

第三節 メトホルミンの乳酸アシドーシスに対する警告

結論

謝辞

引用文献

## 【略語一覧】

ALT	Alanine Aminotransferase
AM	Azithromycin
AST	Aspartate Aminotransferase
CIOMS/RUCAM	Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method
CM	Clarithromycin
CPG	Clopidogrel
Cr	Serum Creatinine
DDW-J	Digestive Disease Week Japan 2004
DILI	Drug-Induced Liver Injury
DLST	Drug Lymphocyte Stimulation Test
FDA	Food and Drug Administration
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia
HbA1c	Hemoglobin A1c
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision
ITS	Interrupted Time Series
LPZ	Lansoprazole
LX	Levofloxacin
MALA	Metformin-Associated Lactic Acidosis
MX	Moxifloxacin
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NRD	National Receipt Database
OPZ	Omeprazole
PPI	Proton Pump Inhibitor
PPV	Positive Predictive Value
RPZ	Rabeprazole
SS-MIX	Standardized Structured Medical record Information eXchange
StdDiff	Standardized Difference

## 【序論】

21 世紀に入り、世界各国で医療分野における電子情報化政策が積極的に推進されている。米国の Food and Drug Administration (FDA) は、2007 年に成立した FDA 改革法によって、大規模な医療電子情報を用いた積極的な市販後安全監視体制の構築、具体的には 2010 年 7 月までに 2,500 万人、2012 年 7 月までに 1 億人のデータアクセスの確立が求められることとされた<sup>1,2)</sup>。この目標を実現するため、2008 年に FDA は国家戦略となる Sentinel Initiative を発表し、様々な条件で統合的な大規模な医療情報の検索を可能とする Sentinel システムの構築を目指した。Mini-Sentinel はこの戦略の中核を担うプロジェクトであり、Sentinel システムの使用を想定した評価組織やポリシーの確立、科学的な評価法の開発等を行うこととされた<sup>3)</sup>。Mini-Sentinel は 2009 年から開始されており、実際の医薬品の安全対策への活用事例も報告され始めてきている。ワルファリン以来の新薬となる抗凝固薬ダビガトランで重篤な出血が市販後相次いで報告されたことを受け、FDA は Mini-Sentinel での検討を指示した。その結果、ダビガトランはワルファリンと比較してその消化管出血及び頭蓋内出血の発生率が高くないことが示されたことから、この知見等を基に FDA は追加の安全対策措置は必要ではないと判断した<sup>4)</sup>。また、降圧薬のアンギオテンシン変換酵素阻害薬に特徴的な副作用として知られている血管浮腫について、リスクが低いとされる同効薬の  $\beta$  阻害薬を基準に Sentinel システムを利用して比較したところ、アンギオテンシン変換酵素阻害薬での発症頻度が 3 倍高くなることが報告された<sup>5)</sup>。この報告は 100 万人単位の非常に巨大な患者集団を比較した研究であったことから、国家規模のデータに基づく医薬品のリスク評価の実行可能性を示した実例として注目された。

本邦においても、平成 18 年度の医療制度改革において診療報酬の明細であるレセプト情報のオンライン・電子媒体での請求の推進とあわせて、医療費適正化の目的で厚生労働省が一定の事項についてレセプト情報の調査分析を行うことが定められた。これにより構築されたレセプト情報・特定健診等情報データベース (National Receipt Database : NRD) は、医療費の適正化ばかりでなく医療サービスの質の向上にも資すると考えられたことから、2011 年より限定的ながらも公益性の高い研究に対して NRD 情報の利用が認められることとなった。さらにこれとは別に、医薬品等の安全対策の観点から、厚生労働省は平成 22 年 8 月に「電子化された医療情報データベース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)」をとりまとめ<sup>6)</sup>、拠点となる全国 10 か所の医療機

関が保有する電子医療情報から構成されるデータベースシステム及び関連ネットワーク（MID-NET）の構築を開始した。現在、MID-NETはデータ規模を1,000万人まで拡大することを目標に進められており、並行して2016年度からのデータの第三者提供を含む本格運用を見据えた様々な検討が行われている。このように、国家レベルの医療情報データベースを利活用できる環境の基盤整備が日本においても着実に進められている。

日本での医薬品の安全対策業務を担う厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構は、主に薬事法に基づく企業や医療機関等からの自発的な副作用報告によって安全性情報を収集・把握し、添付文書の改訂や緊急安全性情報の発出など、様々な安全対策措置を実施してきた。しかしながら、この従来のシステムでは医薬品を投与されている母数となる人数が把握できず、また対象の副作用が全て報告されているとは限らないことから、正確な発生頻度が算出できないことが問題とされていた。医療情報データベースは、そのデータの巨大性及び網羅性から人の集団における薬物の影響を研究する薬剤疫学の基盤としての活用が期待され、医薬品の市販後安全対策へ応用することより、それまで困難であった同効薬との副作用発現率の比較など薬剤疫学的なリスク評価が可能となると考えられている。しかしながら薬剤疫学的な評価を行うにあたっては、その前提条件を満たしているかについて事前の検討が必要となる。医療情報データベースの利活用を安全対策の枠組みの中で位置付けるためには、実際の研究事例を通じて、内的妥当性とよばれる対象群間の比較可能性や外的妥当性とよばれる対象集団の一般化可能性、病名コード等の医療電子情報の信頼性等を実証するとともに、目的に適した薬剤疫学的手法を確立する必要がある。そこで本研究では、医療情報の電子化・標準化を目的とした厚生労働省の標準的診療情報交換推進事業SS-MIX（Standardized Structured Medical record Information eXchange）の標準的ストレージを利用しており、MID-NETの構成医療機関でもある浜松医科大学医学部附属病院（浜医大病院）をはじめ、東京大学医学部附属病院（東大病院）、九州大学病院（九大病院）及び香川大学医学部附属病院（香大病院）と共同研究を行うことにより、約100万人規模の医療情報データベース研究体制を確立した。この4病院データベースの医療情報を用いて、将来の国家規模のデータベースに基づく本格的な安全対策の実践を想定した先行的な薬剤疫学研究の実施を計画した。

薬剤疫学研究において最も重要な要素の一つとなるのはアウトカム同定の精度である。

アウトカムが薬剤の処方である場合は通常その信頼性は問題とされないものの、病名や副作用を対象とする場合には実際の診断名と電子記録上の診断名が整合していないケースもあり、必ずしも病名データをそのまま使用できない場合も多い。そのため対象疾患を感度よく検出できる定義が必要となる。本研究では医療情報データベースより、臨床上問題となっているヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型（Heparin-Induced Thrombocytopenia：HIT）及び薬剤性肝障害（Drug-Induced Liver Injury：DILI）を検出するアルゴリズムの開発を行い、あわせて発症に関連するリスク因子の評価を行った。このような副作用の検討以外にも、薬剤疫学研究は様々な分野への応用が可能であると考えられている。添付文書の改訂などの行政措置が実施された場合、追加の安全対策の必要性を検討する上でその影響を評価することは非常に重要である。医療情報データベースの活用により行政施策の実行状況を定量的に追跡できるようになることから、即時かつ客観的な評価につながるものと期待されている。本研究では、オセルタミビル<sup>®</sup>の10代原則処方禁止の事例、クロピドグレル（Clopidogrel：CPG）とオメプラゾール（Omeprazole：OPG）との併用注意の事例を例に、それらの処方動向の変化を検討した。また、高齢者に対するメトホルミンの乳酸アシドーシスの事例では、75歳以上の処方割合について検討するとともに、乳酸値の検査回数の変化についても評価を行った。

## 【本論】

### 第一章 副作用検出アルゴリズムの構築及びリスク因子の評価

#### 第一節 ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型 (HIT)

##### 1. 背景

ヘパリンは血栓塞栓症の治療や予防、また血液透析、血管カテーテル挿入時や輸血時の血液凝固の防止等に広く用いられる薬剤であるが、突然の血小板数減少を呈する HIT を発症することが知られている<sup>7,8)</sup>。HIT はその作用機序から、ヘパリンによる軽度の血小板凝集作用により引き起こされるⅠ型と、一過性に出現するヘパリン依存性抗体が血小板を活性化するために血小板減少が生じるⅡ型に分類される<sup>9-11)</sup>。このうち臨床上重篤な合併症を引き起こすのはⅡ型であることから、本研究の対象はⅡ型とし、以降Ⅱ型を HIT と記載する。HIT の発生頻度は疾患によって異なり、内科領域では 0~3.5%、外科領域では 2.7~5.0%とされている。このうち 26~50%に血栓塞栓症の合併症状が認められ、血栓塞栓部位によっては致命的なものとなる。HIT の多くは典型的な臨床経過をたどることが知られ<sup>12)</sup>、ヘパリン投与後 5~14 日に血小板数  $150 \times 10^9 / L$  未満又は投与前から 50%以下の減少で定義される血小板減少症が始まる。ただし、投与開始 100 日以内にヘパリンを使用している場合、再使用后 24 時間以内に血小板減少が現れる。HIT では血小板数が  $10 \times 10^9 / L$  未満となることは稀であり、主症状として出血症状が現れる症例は少ない。ヘパリンには未分画ヘパリンと、未分画ヘパリンを酵素や科学的処理で低分子化した低分子ヘパリンがあり、HIT の発症リスクは未分画ヘパリンのほうが高いとされている<sup>13-15)</sup>。

HIT はその重篤度から厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアル」<sup>12)</sup>の対象副作用とされており、副作用報告数は年間 100 件を越えている。疾患の重篤性及び頻度を勘案して、本研究では HIT を対象副作用として、未分画ヘパリン及び低分子ヘパリンを対象薬剤として選定した。

##### 2. 研究方法

###### (1) 倫理

本研究は国立衛生医薬品食品研究所及び浜医大病院の倫理審査委員会の承認を得て実施された。本研究では匿名化処理されたデータを用いて解析を行った。

## (2) 調査期間及び対象患者

浜医大病院が保有する臨床研究情報検索データベース D\*D<sup>16)</sup>を利用して、2008年4月1日から2012年3月30日までの4年間の調査期間に、以下の全ての要件に合致する患者を対象患者とした。

- ① 調査期間に未分画ヘパリンが処方されていること
- ② 投与前14日以内（処方直前期）及び投与後に血小板数が測定されていること
- ③ 投与前4週以内に抗腫瘍薬が投与されていないこと

## (3) HIT 検出アルゴリズムの構築

HIT の典型的な臨床経過を利用して、検出アルゴリズムの設計を行った (Fig. 1)。

### 1) 検査値による判定

対象患者の中から以下の全ての要件に合致する患者を抽出した。

- ① 処方直前の血小板数（処方直前値）が  $150 \times 10^9 / L$  以上であること
- ② 処方前100日以内にヘパリン類の投与がない場合、投与4日目までの血小板値は基準値（血小板数  $150 \times 10^9 / L$  未満又は処方直前値の50%値以下）を上回ること
- ③ 開始基準日から2週間以内に基準値を下回る血小板減少イベントが発生すること
- ④ イベント発生から最終投与日までは血小板数の基準値を再び上回る回復が認められないこと
- ⑤ 血小板数の最低値は処方直前値に比して30%以上の減少かつ  $10 \times 10^9 / L$  以上であること
- ⑥ 最終投与日から14日以内に血小板数が回復すること
- ⑦ 回復後から最終投与14日後までの血小板数は基準値を常に上回ること

### 2) 類似疾患との判別

1)の検査値条件で抽出された患者のうち、開始基準日から最終投与2週間後までの間に下記の診断が付けられた患者は除外し、残りを HIT 疑い症例と定義した。診断名には対象の ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision) コードを使用し、確定診断例のみを採用した。

- ① 播種性血管内凝固症候群 (ICD-10 コード : D65)
- ② 抗リン脂質抗体症候群又は先天性プロテイン C/S 欠損症 (D68.8)

- ③ 血栓性血小板減少性紫斑病 (D69.3)
- ④ 特発性血小板減少性紫斑病 (M31.1)

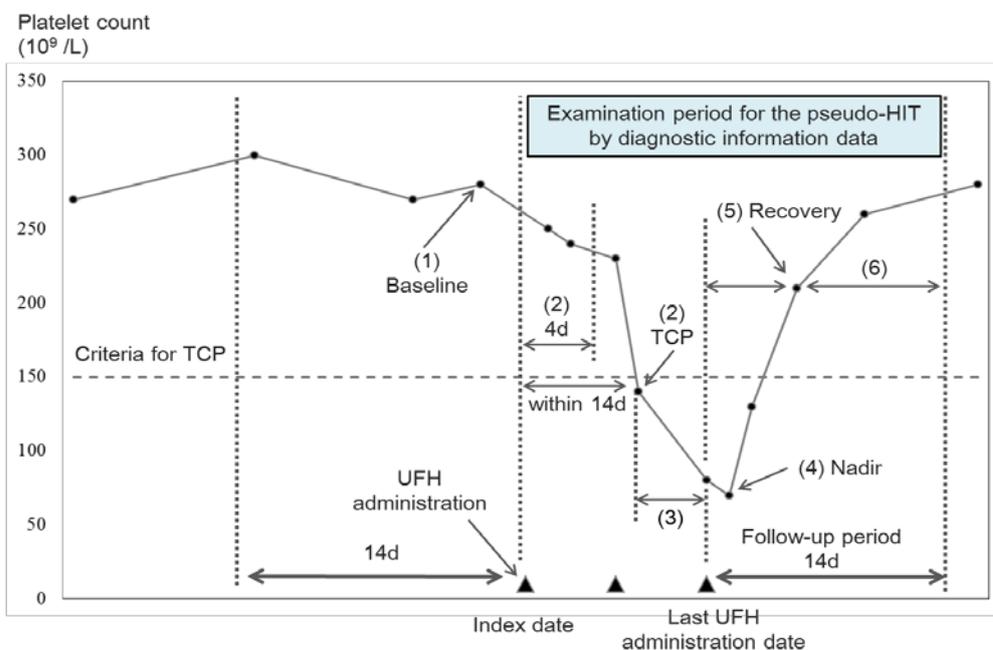


Fig. 1. Diagram of the algorithm for identifying HIT using platelet counts and diagnosis information.

The requirements for platelet counts at each evaluation point were: (1) no less than  $150 \times 10^9/L$  at baseline, (2) occurrence of TCP within 14 days after the index date, (3) continuing TCP, (4) more than 30% reduction and greater than  $10 \times 10^9/L$  at nadir, (5) recovery from TCP and (6) no recurrences of TCP during the follow-up period. HIT, heparin-induced thrombocytopenia; TCP, thrombocytopenia; UHF, unfractionated heparin; d, days.

### 3) バリデーション研究

HIT 検出アルゴリズムで抽出された HIT 疑い症例について、HIT についての十分な知識を持つ浜医大病院の血液内科の医師による、カルテ情報及び 4Ts スコア<sup>17)</sup>を基にした検証研究 (バリデーション研究) を実施した。4Ts スコアとは血小板減少の程度、時期、血栓症の有無、他の原因の 4 項目で構成される HIT の検査前スコアリングシステムである。HIT の可能性について、1 項目につき最大 2 点でスコア化され、3 点以下が「低い」、4 点又は 5 点が「中間」、6 点以上が「高い」と定義される。本研究では 4Ts スコアが「中間」又は「高い」症例を HIT 確定症例と定義した。ただし、4Ts スコアの結果に関わらず、医師がカルテの情報を踏まえて総合的に判定した結果を最終的な判定として用いることとした。アルゴリズムの精度評価は陽性的中率 (Positive Predictive Value : PPV) を用いて行った。

#### (4) HIT のリスク因子の評価

医師により確認された HIT 発症の有無をアウトカム変数として、年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）、性別、ヘパリン類の過去 100 日の前投与歴の有無、投与日数（3 日以内又は 4 日以上）、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、直近の手術の有無を共変量とした多重ロジスティック回帰分析を実施した。対象患者のヘパリン投与日数の中央値は 3 日であったため、本研究では 4 日以上を長期投与と定義した。肝機能障害は開始基準日より前の最も近い日におけるアラニンアミノ基転移酵素（Alanine Aminotransferase : ALT）、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（Aspartate Aminotransferase : AST）又は総ビリルビンのいずれかの検査値が施設正常値上限の 2 倍を超えない場合、肝機能障害は血清クレアチニン（Serum Creatinine : Cr）又は血中尿素窒素が正常値上限を超えない場合と定義した。浜医大病院の正常値上限は ALT が 42 IU/L、AST が 30 IU/L、総ビリルビンが 1.3 mg/dL、Cr が男性 1.17 mg/dL、女性 0.82 mg/dL、血中尿素窒素が 21.6 mg/dL であった。手術の有無について、開始基準日より前 3 日以内に行われた手術を対象とした。

### 3. 結果

#### (1) HIT 検出アルゴリズムの適用とバリデーション

4 年間の調査期間における浜医大病院の未分画ヘパリン投与患者数は 2,875 人であった。そのうち検査値により HIT の可能性があるかと判定された患者は 58 人で、類似病名で除外されなかった HIT 疑い症例は 47 人であった。この HIT 疑い症例 47 人について医師によるバリデーションを行ったところ、41 人が HIT 確定症例とされた。HIT と診断されなかった 6 名については、血小板減少の程度や時期も特徴的なものを示さず、他の原疾患や併用薬等の影響も完全に排除できなかった。この結果、HIT アルゴリズムの PPV は 87.2 %（95 %信頼区間 ; 74.8-94.0）となり、HIT 確定症例の発現頻度は 1.4 % と算出された（Table 1 and Fig. 2）。

Number of Patients	
Suspected HIT	47
Definitive HIT	41
PPV (95% CI)	87.2 % (74.8–94.0 %)

CI: confidence interval.

Table 1. Positive predictive value (PPV) of the algorithm for HIT.

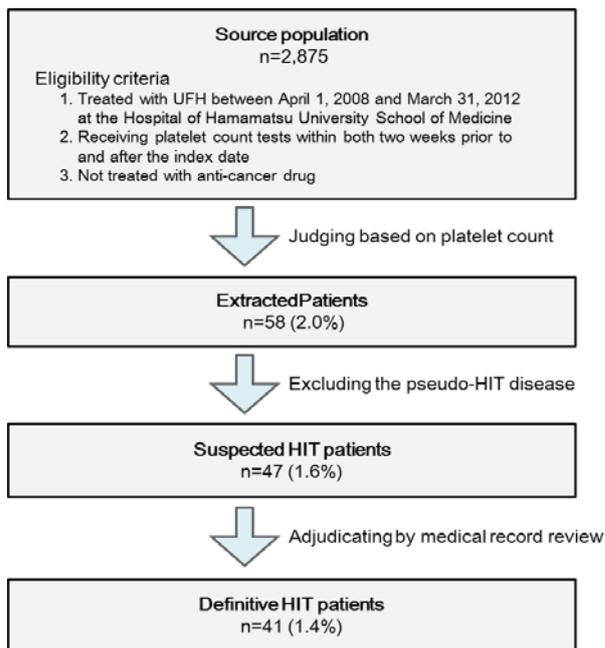


Fig. 2. Selection chart for suspected and definitive HIT patients. Number in parenthesis indicates percentage for source population.

低分子ヘパリンについて同様の検討を行った結果、調査期間の投与患者数は 259 人であり、検査値により抽出された患者は 1 名、類似病名で除外されなかった HIT 疑い患者は 1 名であり、その発現頻度は 0.4 %であった。この疑い症例 1 名について医師のバリデーションを行った結果、確定症例とは判定されなかった。

## (2) リスク因子の評価

HIT 確定症例とそれ以外の HIT 未検出症例との患者背景を比較したところ、投与日数について有意な差は認められた (Table 2)。また、HIT 発症のリスク因子の影響について多変量解析により評価したところ、4 日以上の長期投与について有意な差が認められ ( $P < 0.0001$ )、

オッズ比は 5.38 (95 %信頼区間 ; 2.35-12.32) であった (Table 3)。

	Definitive HIT group (n = 41)	Non-HIT group (n = 2 834)	P Value <sup>a</sup>
<b>Age years</b>			
< 65	15 (36.6%)	1,295 (45.7%)	0.2449
≥ 65	26 (63.4%)	1,539 (54.3%)	
<b>Gender</b>			
Male	27 (65.9%)	1,644 (58.0%)	0.3121
Female	14 (34.1%)	1,190 (42.0%)	
<b>Medication history of heparin<sup>b</sup></b>			
No	35 (85.4%)	2,397 (84.6%)	0.8900
Yes	6 (14.6%)	437 (15.4%)	
<b>Treatment duration</b>			
1-3 day(s)	7 (17.1%)	1,514 (53.4%)	<.0001
≥ 4 days	34 (82.9%)	1,320 (46.6%)	
<b>Hepatic dysfunction</b>			
No	37 (90.2%)	2,235 (78.9%)	0.0756
Yes	4 (9.8%)	599 (21.1%)	
<b>Renal dysfunction</b>			
No	27 (65.9%)	1,823 (64.3%)	0.8393
Yes	14 (34.1%)	1,011 (35.7%)	
<b>Surgery</b>			
No	26 (63.4%)	1,916 (67.6%)	0.5691
Yes	15 (36.6%)	918 (32.4%)	

<sup>a</sup> Chi-square test.

<sup>b</sup> Previous exposure to any heparin within 100 days before the index date.

Table 2. Patient characteristics in definitive HIT and non-HIT groups.

Variable	(Reference)	Odds Ratio	95% CI	P Value
Age years				
≥ 65	(< 65)	1.38	0.70 – 2.70	0.3565
Gender				
Female	(Male)	0.83	0.43 – 1.61	0.5830
Medication history of heparin <sup>a</sup>				
Yes	(No)	1.00	0.41 – 2.42	0.9985
Treatment duration				
≥ 4 days	(1-3)	5.38	2.35 – 12.3	< .0001
Hepatic dysfunction				
Yes	(No)	0.44	0.16 – 1.26	0.1253
Renal dysfunction				
Yes	(No)	0.82	0.42 – 1.63	0.5766
Surgery				
Yes	(No)	0.95	0.49 – 1.82	0.8662

CI: confidence interval.

<sup>a</sup>Previous exposure to any heparin within 100 days before the index date.

Table 3. Multivariate logistic regression analysis on HIT onset.

#### 4. 考察

HIT の診断基準は一つ以上の関連臨床症状の発現と HIT 抗体の検出とされているが<sup>18)</sup>、実際の臨床現場では HIT 類似疾患との判別は必ずしも容易ではない<sup>19)</sup>。また、抗体検査についても陽性でも HIT を発症しない偽陽性例も多く、HIT 抗体検査が普及しない一因となっていた<sup>20-22)</sup>。加えて日本では 2012 年まで HIT 抗体検査が保険適用されていなかった。このように診断が複雑な HIT についてより確度高く検出できるよう、本研究では国内外の診断基準を参照した複数ポイントでの検査値判定を基本に、臨床での確定診断名を構成要素に含めた複合的なアルゴリズムの設計を行った。

本研究で開発した検出アルゴリズムにより検出した HIT 疑い症例について、医師の後向き診断による精度評価を行った結果、PPV は 87.2 %であった。データベース研究で利用される副作用検出アルゴリズムの精度については絶対的な評価基準は存在しないものの、米国の Mini-Sentinel においては PPV が 70 %より大きい場合は有用性が高いものとして分類されており<sup>23)</sup>、この点を踏まえると、本アルゴリズムは高い有用性を示していると評価できる。本研究における HIT 疑い症例及び確定症例の発現頻度はそれぞれ 1.6 %及び 1.4 %であった。実行可能性の問題からアルゴリズムの感度及び特異度は算出できなかったものの、HIT の発現頻度は 0.5 %から 5 %程度と報告されていることを踏まえると<sup>24,25)</sup>、本アルゴリ

ズムの検出精度は適切な範囲に収まっていると評価できる。原疾患や併用薬の影響をより感度良く排除するための更なる改良の余地は残るものの、その実用性が示されたものと考ええる。

リスク因子となる可能性があるとして報告されている患者背景や治療状況<sup>26-28)</sup>を共変量とした多重ロジスティック回帰分析により HIT 発症のリスク因子の評価を行った結果、投与日数において有意差が認められた。過去の研究結果でも治療期間が HIT の発症に深く関与していることが示されており<sup>26)</sup>、これは本研究の知見と一致する。長期投与が HIT の発症リスクを高める理由としては、HIT は免疫学的機序を介して引き起こされることから、連続したヘパリンへの暴露が HIT の発現に寄与している可能性が考えられる。海外での研究成果<sup>26)</sup>によれば、その他の代表的な HIT のリスク因子として女性、手術が報告されているが、本研究では HIT 発症との関連は認められなかった。これらのリスク因子は治療期間に比べて影響の程度が小さいことに加え、本研究は一病院での調査であり症例数等の限界が存在することから、正確なリスク評価のためには大規模なデータを用いた解析による検証が必要であると考えられる。その上で、医療システムや遺伝的要因の差異を含む人種差について検討することも重要である。

HIT の発症頻度は薬剤間で異なることが知られており、低分子ヘパリンは未分画ヘパリンに比べて HIT 発症リスクが低いことが報告されている<sup>13-15)</sup>。本研究において未分画及び低分子ヘパリン投与群での HIT 疑い症例の発現率を比較したところ、それぞれ 1.6 % 及び 0.4 % であり、また低分子ヘパリン投与群での HIT 確定症例は存在しなかった。特に低分子ヘパリン投与群の患者数が 259 人と少なく結果の解釈に注意が必要であるものの、既知の海外の知見と一致した結果が得られた。低分子ヘパリンは未分画ヘパリンより薬価が高いといった別の観点からの問題は存在するものの、日本においても特に HIT の発症リスクが高い患者については、積極的に低分子ヘパリンを選択することが望ましいと考えられる。

本研究の限界として、一病院でのデータベース研究であることから対象集団のサイズが小さく、選択バイアスを受けやすいといった問題がある。また、診断の補助に使用した 4Ts スコアは前向き診断に用いるスコアリングシステムであり、今回のように後向きに使用した場合の妥当性は必ずしも明らかではない。最終的な HIT の確定診断は医師の判断に基

づいて行ったが、後向きに診断する上で全ての症例のカルテに十分な情報が記載されているとはいえない。また、研究の実行可能性を踏まえ、本研究では 1 名の医師がバリデーションを行ったが、正確な確定診断のためには複数の医師で行うことがより望ましい。本研究で開発した HIT 検出アルゴリズムでは、開始基準日 14 日以降の HIT 発症例については一律に除外としているが、検出感度をより高める必要がある場合は、このような非典型症例についてどの範囲まで考慮するか検討する必要がある。以上の限界はあるものの、本研究は知る限りにおいて、HIT のリスクの程度を定量的に評価した初めての医療情報データベース研究であり、今までは部分的な集団での評価にとどまっていた HIT の全体像の把握が可能になることが期待される。さらに研究を進めることにより、患者ごとに HIT の発症リスクを事前に知ることのできる予測モデルの開発につながることを期待される。

## 第二節 薬剤性肝障害 (DILI)

### 1. 背景

医薬品の代謝は肝臓で行われることが多く、様々な代謝産物が肝臓で生成されることから、その副作用として肝機能障害が発生すると考えられており、このような薬剤に起因する肝障害は DILI と呼ばれている<sup>29)</sup>。DILI の作用機序は大きく中毒性と特異体質性に分類される。中毒性は薬物又はその代謝産物が毒性を持ち、一般に用量依存性である。特異体質性はさらにアレルギー性と代謝性特異体質に細分される。DILI の多くは用量非依存性である特異体質性であるため予見が難しく、DILI に特異的なバイオマーカーが存在しないことから診断も困難であり<sup>30, 31)</sup>、臨床現場で必ずしも正確な診断が行われていないとされている<sup>29)</sup>。米国では Sentinel Initiative において電子カルテ上の診断名情報を用いて DILI を検出しようとする研究が行われたが、先に述べた DILI 診断の複雑性のため、様々な条件付けを行っても精度高く検出することはできなかつたと報告されている。

米国では FDA が安全対策を必要とした中で最も多かつた副作用は DILI であったとされている<sup>32)</sup>。フランスでの前向き研究によれば、DILI の発生率は 10 万人あたり 13.9 人と報告されている<sup>33)</sup>。日本においても DILI はその重篤度から厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアル」<sup>34)</sup>の対象副作用とされており、副作用報告数は年間 2,000 件を越えている。本研究では疾患の重篤性及び頻度を勘案して DILI を対象副作用に選定した。対象薬剤には、代表的な原因薬剤群とされている抗生物質から、汎用されており、かつ適応等の臨床上的位置付けが近いクラリスロマイシン (Clarithromycin : CM)、アジスロマイシン (Azithromycin : AM)、レボフロキサシン (Levofloxacin : LX)、モキシフロキサシン (Moxifloxacin : MX) を選定した。

### 2. 研究方法

本研究では、実際の臨床診断に用いられている DILI スコアに注目し、このスコアリングシステムを基にした DILI 検出アルゴリズムの構築を目指すこととした。DILI の発症防止や軽減につなげることを目的として、本アルゴリズムを用いた DILI 発症のリスク因子の評価を行った。さらに、DILI 発症に対する薬剤間のリスクの違いについても検討を行った

#### (1) 倫理

本研究は国立衛生医薬品食品研究所及び浜医大病院の倫理審査委員会の承認を得て実施

された。本研究では匿名化処理されたデータを用いて解析を行った。

## (2) 調査期間及び対象患者

本研究では浜医大病院 D\*D 及びメディカル・データ・ビジョン社（株）が市販する連結不可能匿名化されたデータベース（MDV DB）を使用し、以下の全ての要件に合致する患者を対象患者とした。ALT 及び AST の正常値上限はそれぞれ 42 IU/L 及び 30 IU/L と定義した

- ① 浜医大病院 D\*D では 2007 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日までの間に、MDV DB では 2008 年 4 月から 2011 年 8 月末までの間に対象薬剤が処方されていること
- ② 対象薬剤の開始基準日前 90 日前から最終服薬日の間において他の種類の対象薬剤が処方されていないこと
- ③ 開始基準日において 18 歳以上であること
- ④ 投与前期間（開始基準日の 90 日前から開始基準日までの期間）及びフォローアップ期間（最終服薬日から最終服薬日 180 日後までの期間）において ALT 及び ALP の検査値データがあること
- ⑤ 投与前期間において肝障害（ALT が正常値上限の 2 倍以上又 ALP が正常値上限を超える状態と定義）、HIV 及び悪性新生物（それぞれ ICD-10 コード B20-24 及び C00-97 で定義）未発生であること

## (3) DILI 検出アルゴリズムの構築

### 1) DDW-J アルゴリズムの構築

DILI の国内の診断スコアである Digestive Disease Week Japan 2004 (DDW-J)<sup>35)</sup>に基づく DILI 検出アルゴリズム (DDW-J アルゴリズム) を構築し (Table. 4)、肝障害発現症例に本アルゴリズムを適用した。

#### i. 病型分類

次の定義に従い、初回の肝障害発現時の ALT 及び ALP 値から病型分類を行った。ここでは正常値上限を N と表記し、ALT 比 は  $ALT/N$ 、ALP 比 は  $ALP/N$  と定義する。

- ① 肝細胞障害型： $ALT > 2N$  かつ  $ALP \leq N$  の場合、又は ALT 比/ALP 比  $\geq 5$  の場合
- ② 胆汁うっ滞型： $ALT \leq N$  かつ  $ALP > 2N$  の場合、又は ALT 比/ALP 比  $\leq 2$  の場合
- ③ 混合型： $ALT > 2N$  かつ  $ALP > N$  の場合であって、ALT 比/ALP 比  $< 5$  の場合

#### ii. スコアリング

それぞれの病型分類に対応する①発病までの期間、②経過、③危険因子、④薬物以外の原因の有無、⑤好酸球増多、⑥薬物リンパ球刺激試験、⑦偶発の再投与時の反応の各項目のスコアを合計し、スコアリングを行った。

### iii. DILI の判定

DDW-J スケールの定義に従い、「可能性が高い」に該当するスコア 5 点以上の症例を本アルゴリズムによる DILI 検出例と定義した。

スコア項目	DDW-J 2004			CIOMS/RUCAM		
	肝細胞障害型	うっ滞又は混合型	スコア	肝細胞障害型	うっ滞又は混合型	スコア
<b>1.発病までの期間</b>	1. 投与中の発症の場合 (投与開始後の日数)			A. 投与開始からの日数		
	①初回投与 5-90日 <5日、>90日	②再投与 1-15日 >15日	①初回投与 5-90日 <5日、>90日	②再投与 1-90日 >90日	①初回投与 5-90日 <5日、>90日	②再投与 1-90日 >90日
	2. 投与中止後の発症の場合 (投与中止後の日数)			B. 休業後の日数		
	初回投与・再投与とも >15日	1-15日 >30日	1-30日 >30日	初回投与・再投与とも >30日	1-15日 >30日	1-30日 >30日
	+ 上記以上の遅延症例は対象外 (代謝が遅い医薬品は除く。)					
<b>2.経過</b>	投与中止後 1-8日 ≥50%減 9-30日 ≥50%減 1-30日 <50%減 / 不明 >30日 <50%減 / 再上昇 投与続行	1-8日 ≥50%減 1-180日 ≥50%減 1-180日 <50%減 1-30日 <50%減 / 不明 不変、上昇、不明 >30日 <50%減 / 再上昇	1-8日 ≥50%減 1-180日 ≥50%減 1-180日 <50%減 1-30日 <50%減 / 不明 不変、上昇、不明 >30日 <50%減 / 再上昇	1-8日 ≥50%減 9-30日 ≥50%減 1-30日 <50%減 / 不明 >30日 <50%減 / 再上昇 投与続行	1-8日 ≥50%減 1-180日 ≥50%減 1-180日 <50%減 1-30日 <50%減 / 不明 不変、上昇、不明 >30日 <50%減 / 再上昇	1-8日 ≥50%減 1-180日 ≥50%減 1-180日 <50%減 1-30日 <50%減 / 不明 不変、上昇、不明 >30日 <50%減 / 再上昇
<b>3.危険因子</b>	飲酒あり	飲酒または妊娠あり	飲酒あり 年齢 >55歳	飲酒または妊娠あり	飲酒または妊娠あり	飲酒または妊娠あり
<b>4.他の薬物投与</b>	[項目なし]			併用薬剤の関連の程度によりスコア化		
<b>5.薬物以外の原因の有無</b>	[項目なし]			併用薬剤の関連の程度によりスコア化		
[カテゴリー-1] HAV, HBV, HCV, 胆道 疾患, 7日-4, 3ヶ月肝	カテゴリー-1, 2 すべて除外	カテゴリー-1 6項目すべて除外	カテゴリー-1, 2 すべて除外	カテゴリー-1 6項目すべて除外	カテゴリー-1 6項目すべて除外	カテゴリー-1 6項目すべて除外
[カテゴリー-2] CMV, EBV, + Herpes(RUCAMのみ)	カテゴリー-1 4, 5項目 除外	カテゴリー-1 4, 5項目 除外	カテゴリー-1 4, 5項目 除外	カテゴリー-1 4, 5項目 除外	カテゴリー-1 4, 5項目 除外	カテゴリー-1 4, 5項目 除外
	薬剤以外の原因が濃厚	薬剤以外の原因が濃厚	薬剤以外の原因が濃厚	薬剤以外の原因が濃厚	薬剤以外の原因が濃厚	薬剤以外の原因が濃厚
<b>6.過去の肝障害の報告</b>	報告あり、又は添付文書に記載あり	報告あり、又は添付文書に記載あり	添付文書に報告あり	報告はあるが、添付文書に記載なし	報告はあるが、添付文書に記載なし	報告はあるが、添付文書に記載なし
<b>7.好酸球増多</b>	6%以上の増多あり	6%以上の増多あり	6%以上の増多あり	[項目なし]	[項目なし]	[項目なし]
<b>8.DLST</b>	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
	偽陽性	偽陽性	偽陽性	偽陽性	偽陽性	偽陽性
<b>9.偶発の再投与時の反応</b>	単独再投与 同じ併用薬と再投与 同じ条件で再投与	ALT 倍増 ALT 倍増 ALT 正常域	ALP又はT.Bil 倍増 ALP又はT.Bil 倍増 ALP又はT.Bil 正常域	単独再投与 同じ併用薬と再投与 同じ条件で再投与	ALT 倍増 ALT 倍増 ALT 正常域	ALP又はT.Bil 倍増 ALP又はT.Bil 倍増 ALP又はT.Bil 正常域
<b>判定基準</b>	2点以下:可能性が低い、3,4点:可能性あり、5点以上:可能性が高い			1,2点:否定的、3~5点:可能性あり、6~8点:慎重性あり、9点以上:かなり慎重性あり		

Table 4. Comparison between DDW-J and CIOMS/RUCAM scales for DILI.

- a In the CIOMS/RUCAM scale, the delayed onset case of DILI (more than 15 days for hepatocellular type or more than 30 days for cholestatic or mixed type after stopping the drug) is considered 'unrelated' except for slowly metabolized chemicals.
- b Calculated depending on the classification of DILI (hepatocellular type/cholestatic or mixed type). Hepatocellular type was defined as  $ALT > 2 \times ULN$  and  $ALP \leq ULN$ , or  $R \times 5$ , where the R value was calculated as  $(ALP/ULN)/(ALT/ULN)$ . Cholestatic type was defined as  $ALT \leq ULN$  and  $ALP > 2 \times ULN$ , or  $R \leq 2$ . Mixed type was defined as  $ALT > 2 \times ULN$ ,  $ALP > ULN$ , and  $R > 2$  and  $< 5$ .
- c Score +2; all causes in Group I and II are ruled out. Score +1; all causes in Group I are ruled out. Score 0; 5 or 4 causes in Group I are ruled out. Score -1; less than 4 causes in Group I are ruled out. Score -3; non-drug cause highly probable. Group I; HAV, HBV, HCV, biliary obstruction, alcoholism and acute recent hypotension history. Group II; cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and Herpes virus. In the DDW-J scale, Herpes virus is omitted. In this study, these causes were determined by the following ICD-10 codes; HAV (B15, R76.8, and Z22.5), HBV (B16, 17.0, 18.0-18.1, R76.8, and Z22.5), HCV (B17.1, 18.2, R76.8, and Z22.5), biliary obstruction (K80-83 and 87.0), alcoholism (K70), hypotension history (I50, K76.8, R09, and 57), cytomegalovirus (B25 and 27.1), Epstein-Barr virus (B27.0) and Herpes virus (B00).

#### (4) アルゴリズムの妥当性評価

DILI 検出例と非検出例の病名情報の頻度を比較し、本アルゴリズムによって効率的に DILI の類似疾患が除外されているかを検討した。

#### (5) CIOMS/RUCAM との比較

DILI の国際的な診断スコア Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM)<sup>36)</sup>を基にした DILI 検出アルゴリズム(CIOMS/RUCAM アルゴリズム)を DDW-J アルゴリズムと同様の方法で構築し(Table 4)、DDW-J アルゴリズムとの判定結果の比較を行った。CIOMS/RUCAM スケールの定義に従い、「信憑性あり」及び「かなり信憑性あり」に該当するスコア 6 点以上の症例を本アルゴリズムによる DILI 検出例と定義した。入院・外来の別については開始基準日の状態で判断した。投与前期間に ICD-10 コード E10-14 が記録されている患者を糖尿病と定義した。

#### (6) DILI のリスク因子の評価

DDW-J アルゴリズムでスコア 5 点以上と定義された DILI の有無をアウトカム変数として、年齢 (55 歳未満又は 55 歳以上)、性別、投与日数、用量を共変量とした多重ロジスティック回帰分析を実施した。標準的な承認用法用量から、CM、LX 及び MX では 8 日以上、AM は 4 日以上を長期投与と定義し、CM 及び MX では 400 mg/日を超える場合、AM 及び LX では 500 mg/日を超える場合、単回投与製剤として設計された AM のドライシロップ剤では 2,000 mg/日を超える場合を高用量と定義した。

#### (7) 薬剤間での DILI 発症のリスクの比較

DILI のリスクが比較的低いとされる CM<sup>37)</sup>を対照薬とし、CM に対する AM、LX 及び MX の DILI 発症のオッズ比を多重ロジスティック回帰分析により求めた。回帰モデルには有意なリスク因子とされた年齢及び性別を変数に用いた。

### 3. 結果

#### (1) DDW-J アルゴリズムの妥当性の評価及び CIOMS/RUCAM との比較

浜医大病院 D\*D での組入れ基準に合致する対象患者数は 2,569 人であり、そのうち肝障害発現症例は 453 人であった。肝障害発現症例について、DDW-J アルゴリズムによるスコアリングを行ったところ、DILI と判定された患者は 182 人であった (Fig. 3)。

本研究ではさらに DDW-J アルゴリズムでの判定結果を CIOMS/RUCAM アルゴリズムのものと比較し、同じように検出できているか検討を行った。CIOMS/RUCAM は DDW-J とは異なり、投与後一定期間を経過した遅延発症例は一部の代謝が遅い薬剤での例外を除き、判定対象から除外される。そのため、遅発症例を除いて条件を揃えた肝障害発現集団 223 人での結果を比較したところ、DDW-J アルゴリズム及び CIOMS/RUCAM アルゴリズムによる DILI 症例数はそれぞれ 110 人及び 156 人であった。判定結果の一致率は 79.4 %、スコアに対するスピアマン相関係数は 0.952 ( $P < 0.0001$ ) であった (Fig. 3)。

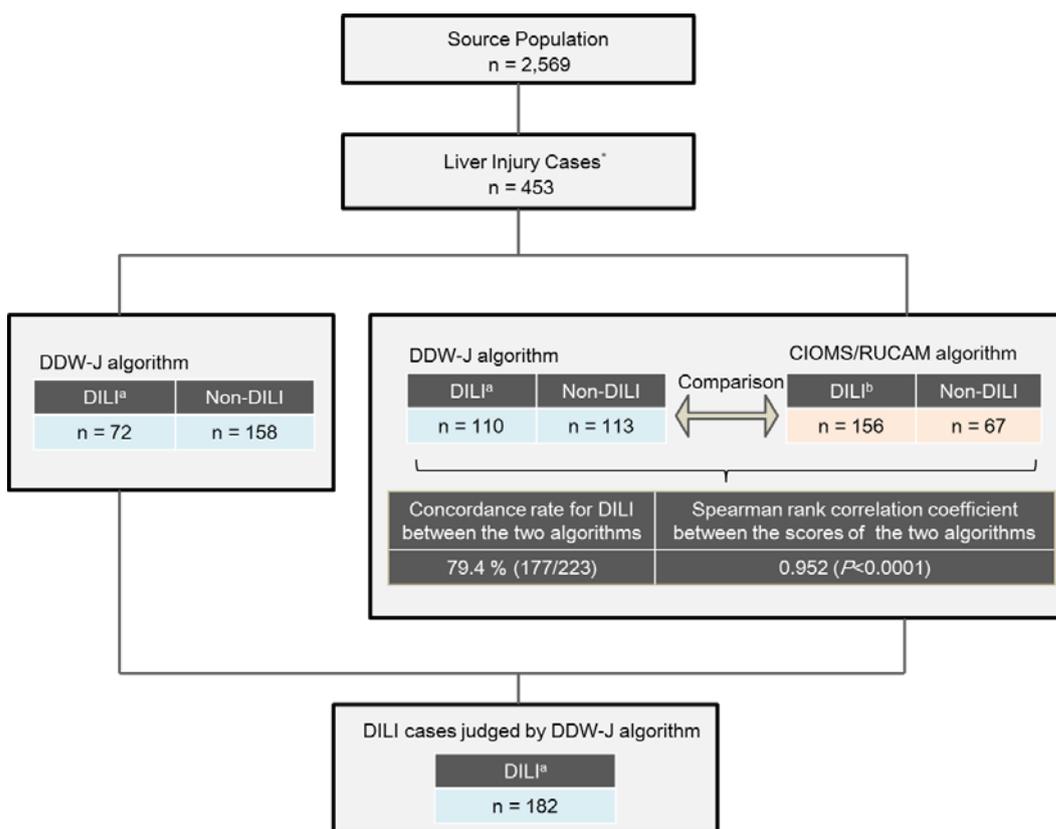


Fig. 3. Identification of DILI cases in the Hamamatsu population.

\* Patients with ALT > 2 × the upper limit of normal value (ULN) or ALP > ULN from the index date to 180 days after the last administration. <sup>#</sup>Patients in which the liver injury occurred after 15 days for the hepatocellular type, or more than 30 days for the cholestatic or mixed type, following the last administration. <sup>a</sup>Defined as a total score ≥ 5 in the DDW-J algorithm. <sup>b</sup>Defined as a total score ≥ 6 in the CIOMS/RUCAM algorithm.

CIOMS/RUCAM スケールでは例外規定である代謝の遅い薬剤は定義されていないものの、添付文書の記載によると AM の半減期は 62 時間であるのに対し他の対象薬剤の半減期は 4 から 11 時間であったことから、AM を代謝の遅い薬剤として、その遅延発症例も対象とした感度分析を実施した結果、判定結果の一致率は 78.4 % となり、全体解析と同様の結果が得られた。

この DDW-J アルゴリズムの判定結果の妥当性を評価するため、DILI 検出例と非検出例の病名比較を行ったところ、ウイルス性肝炎など DILI との判別が必要とされる類似疾患について感度良く除外されていることが示された (Table 5)。

Possible Alternative Causes	DILI (n=182)	Non-DILI (n=271)	P value <sup>a</sup>
HAV	0 %	0 %	NC
HBV	0.5 %	3.7 %	0.0333
HCV	0 %	5.2 %	0.0018
Biliary Obstruction	3.3 %	10.7 %	0.0038
Alcoholism	0 %	0.4 %	0.4120
Hypotension History	3.3 %	35.4 %	<0.0001
Heart Failure	2.7 %	30.6 %	<0.0001
Shock	2.7 %	11.8 %	0.0006
Others	0 %	3.0 %	0.0194
Cytomegalovirus or Epstein-Barr virus	3.8 %	7.0 %	0.1557

NC: not calculated. <sup>a</sup>Chi-square test.

Table 5. Comparison of the possible alternative causes (%) between DILI and non-DILI groups identified by DDW-J algorithm in liver injury cases of the Hamamatsu population (n = 453).

These causes were determined by the following ICD-10 codes; HAV (B15, R76.8, and Z22.5), HBV (B16, 17.0, 18.0-18.1, R76.8, and Z22.5), HCV (B17.1, 18.2, R76.8, and Z22.5), biliary obstruction (K80-83 and 87.0), alcoholism (K70), hypotension history (I50 (heart failure), R57 (shock), K76.8 and R09), cytomegalovirus (B25 and 27.1) and Epstein-Barr virus (B27.0).

## (2) 患者背景の比較及びリスク因子の評価

対象患者数は浜医大病院 D\*D 及び MDV DB でそれぞれ 2,569 人及び 3,856 人であった。DDW-J アルゴリズムにより DILI の判定を行った結果、浜医大病院 D\*D では 182 人、MDV

DB では 237 人が DILI と判定され、その発症頻度はそれぞれ 7.1 % 及び 6.1 % であった。背景因子の比較を Table 6 に示したが、対象薬剤により投与期間が大きく異なっていたことから、投与期間の影響については薬剤別に解析を行った。

Characteristics (Reference)		Hamamatsu University Hospital MID		MDV MID	
		DILI	Non-DILI	DILI	Non-DILI
TOTAL		n = 182	n = 2,387	n = 237	n = 3,619
Age ≥ 55	(< 55)	79.7	70.8	73.8	75.4
Male	(Female)	63.7	53.2	56.5	49.5
Inpatient	(Outpatient)	40.1	31.9	45.1	39.4
Diabetes Mellitus	(No)	8.8	9.3	13.1	12.8
High Dose <sup>a</sup>	(No)	3.8	1.9	5.1	3.5
Long Treatment <sup>b</sup>	(No)	35.2	32.2	33.3	25.6
<i>Clarithromycin Sub-group</i>		n = 30	n = 494	n = 36	n = 809
Average Treatment Duration – days ± SD		66.1 ± 251.2		25.1 ± 70.6	
Days ≥ 8	(< 8)	46.7	40.7	61.1	35.4
Days ≥ 28	(< 28)	33.3	18.8	33.3	14.2
<i>Azithromycin Sub-group</i>		n = 17	n = 160	n = 43	n = 422
Average Treatment Duration – days ± SD		3.5 ± 4.2		2.0 ± 1.8	
Days ≥ 4	(< 4)	17.6	13.1	2.3	5.2
<i>Levofloxacin Sub-group</i>		n = 106	n = 1,445	n = 148	n = 2,293
Average Treatment Duration – days ± SD		11.6 ± 23.5		8.6 ± 18.1	
Days ≥ 8	(< 8)	34.0	31.6	35.1	25.8
<i>Moxifloxacin Sub-group</i>		n = 29	n = 288	n = 10	n = 95
Average Treatment Duration – days ± SD		8.4 ± 6.6		8.8 ± 8.0	
Days ≥ 8	(< 8)	37.9	31.3	40.0	27.4

SD: standard deviation, DILI: defined as DDW-J score ≥ 5

<sup>a</sup> Patients whose average dose was beyond the usual approved dose.

<sup>b</sup> Patients whose treatment duration was ≥ 8 days in CM, LX, and MX, and ≥ 4 days in AM.

Table 6. Comparison of patient characteristics (%) between DILI and non-DILI groups in two medical information databases (MIDs).

DILI のリスク因子の影響について評価を行ったところ、浜医大病院 D\*D では 55 歳以上 (調整後オッズ比 : 1.49、95 % 信頼区間 : 1.02-2.17)、男性 (1.44、1.05-1.98) が、MDV DB では男性 (1.32、1.01-1.72) 及び長期投与 (1.46、1.10-1.94) について有意差が認められた。また、対象薬剤別のサブグループ解析の結果、MDV DB の CM 群で 8 日以上長期投与 (3.18、1.59-6.37) 及び 28 日以上長期投与 (2.97、1.43-6.15)、LX 群の 8 日以上長期投与 (1.57、1.10-2.23) が有意なリスク因子として検出された (Table 7)。

Characteristics	Hamamatsu University Hospital MID				MDV MID			
	n	OR*	95% CI	PValue	n	OR*	95% CI	PValue
TOTAL	2,569				3,856			
Age ≥ 55		1.49	1.02 to 2.17	0.0371		0.85	0.63 to 1.16	0.3052
Male		1.44	1.05 to 1.98	0.0237		1.32	1.01 to 1.72	0.0409
Inpatient		1.38	1.01 to 1.90	0.0452		1.30	0.99 to 1.72	0.0624
Diabetes Melitus		0.81	0.47 to 1.38	0.4316		0.90	0.60 to 1.36	0.6225
High Dose <sup>a</sup>		1.14	0.83 to 1.57	0.4225		1.46	1.10 to 1.94	0.0082
Long Treatment <sup>b</sup>		1.83	0.81 to 4.16	0.1473		1.34	0.73 to 2.48	0.3436
<i>Clarithromycin Sub-group</i>	524				845			
Days ≥ 8		1.19	0.56 to 2.52	0.6531		3.18	1.59 to 6.37	0.0011
Days ≥ 28		2.08	0.91 to 4.80	0.0846		2.97	1.43 to 6.15	0.0034
<i>Levofloxacin Sub-group</i>	1,551				2,441			
Days ≥ 8		1.15	0.75 to 1.76	0.5273		1.57	1.10 to 2.23	0.0122

CI: confidence interval, DILI: defined as DDW-J score ≥5.

<sup>a</sup> Patients whose average dose was beyond the usual approved dose.

<sup>b</sup> Patients whose treatment duration was ≥ 8 days in CM, LX, and MX, and ≥ 4 days in AM.

\* Adjusted for age (≥ 55 years), gender, in/outpatient status, diabetes mellitus, treatment duration, and high dose.

Table 7. Comparison of odds ratios (ORs) for onset of DILI between DILI and non-DILI groups in two medical information databases (MIDs).

### (3) 薬剤間のリスク比較

浜医大病院 D\*D 及び MDV DB の対象患者について DDW-J アルゴリズムにより DILI の判定を行い、CM を基準とした薬剤間の DILI 発症リスクに関する検討を行った。その結果、MDV DB では AM (調整後オッズ比: 2.32、95 %信頼区間: 1.46–3.68)、LX (1.47、1.01-2.13) 及び MX (2.26、1.08–4.72) 全てにおいて有意な DILI 発症リスクの増加を示した。一方、浜医大病院 D\*D においてはいずれの薬剤間でもオッズ比の点推定値は 1 を超えているものの、有意な差は認められなかった (Fig. 4)。

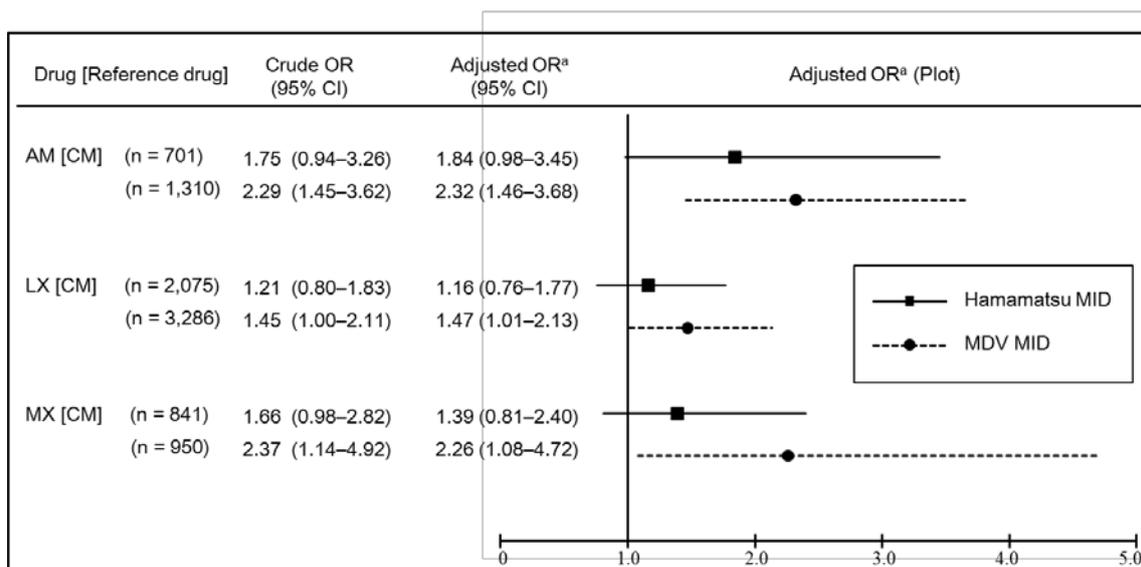


Fig. 4. Association of DILI with three antibiotic drugs compared with clarithromycin.

OR: odds ratio, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin, MFLX: moxifloxacin, MID: medical information database. <sup>a</sup>Adjusted for age ( $\geq 55$  years) and gender.

#### 4. 考察

DDW-J は国際基準の CIOMS/RUCAM を基準にしつつ、日本の現状に即して開発された肝臓専門医以外の臨床医の使用も想定した国内の DILI 診断スコアである<sup>38)</sup>。スコア項目の構成及び内容は CIOMS/RUCAM とは大きくは異なるものの、リスク因子の項目からの年齢の削除、新しいスコア項目として薬物リンパ球刺激試験 (Drug Lymphocyte Stimulation Test : DLST) の検査結果の追加、CIOMS/RUCAM では対象外とされている遅延発症例を評価対象にする等の改善が行われている。年齢や検査値等の量的変数を含めて全ての変数を質的なアウトカムに変換する診断スコアは、データベース研究と親和性が高く応用が可能と考えられた。そこで本研究では、日本における DILI の疫学的な検討を目的として、DDW-J スコアを基にした DILI 検出アルゴリズムの構築を計画した。類似疾患の判別の確認、CIOMS/RUCAM アルゴリズムとの比較を行った結果、DDW-J アルゴリズムとの高い相関性が示されたことから、その妥当性及び有用性が示されたと考える。

この DDW-J アルゴリズムを用いて、DILI のリスク因子の探索及び薬剤間でのリスク比較を行った。本研究では浜医大病院 D\*D を用いて研究を行ったが、浜松医大病院は高度な医

療を提供する特定機能病院であり、かつ単一の病院のデータであるため、患者集団の偏りが問題になると考えられた。そのため、主に規模が大きい 124 病院から構成される市販の医療情報データベースである MDV の解析を別に行い参照比較することにより、D\*D での結果の堅牢性及び一般可能性をより高めることとした。解析の結果、男性及び長期投与が有意に DILI 発症リスクを高めることが示された。現在までに性別と DILI 発症との関連は明確には定まっていないが、女性のほうが発症リスクはより高いとする研究報告もあり<sup>30)</sup>、今回の結果とは一致しない。CIOMS/RUCAM 及び DDW-J の両診断基準に共通して飲酒がリスク因子として挙げられているが、本研究でのデータベースには飲酒習慣に関する情報は含まれていなかった。厚生労働省による国民健康・栄養調査報告<sup>39)</sup>によれば、日本では男性の飲酒率が 35.1%に対し、女性は 7.7%と男性が非常に高いことから、今回の結果に飲酒習慣の性差が影響したのではないかと考えられた。長期投与については、平均投与日数が薬剤により大きく異なっていたことから薬剤別のサブグループ解析を実施した。その結果、患者数の多かった CM 及び LX に関して、浜医大病院 D\*D では統計的に有意ではないものの、特に CM の 28 日以上長期投与でリスクが高くなる傾向が見られ、MDV DB では長期投与で有意なリスク上昇が認められた。特にサブグループ解析では患者数が十分でなく、正確な評価のためにはより規模を大きくした解析が必要と考えられるものの、本研究での結果は抗生物質の長期投与が DILI 発症のリスクを高める可能性を示唆している。

CM を対照薬とした DILI 発症リスクの薬剤間の比較を行った結果、データベース間で統計的有意性の有無に違いがあったものの、本研究では CM が他の対象薬剤よりリスクが小さい傾向が認められた。この結果は CM を基準に LX 及び MX とのリスクを検討した報告<sup>37)</sup>での結果と一致している。CM と AM との比較については、他の研究者による研究成果は確認できなかったが、本研究により同じマクロライド系抗生物質でも DILI の発症リスクが異なる可能性が示唆された。しかしながら、DILI 発症リスクは CM の長期投与は抗炎症作用を目的として使用される場合があるため患者背景が異なる可能性があること、各薬剤の患者数が十分でないためモデルに投入できる共変量の数に制限があったことから、交絡を十分調整できていない可能性があり、結果の解釈にあたっては留意が必要である。

検出アルゴリズムで判定した DILI 症例について、診断の複雑さや後向き調査の限界、実行可能性の観点から医師による診断は実施しなかった。先に述べたように、本研究ではデ

データベースの設計上の問題から飲酒習慣や妊娠の有無といったスコア項目に関する一部の情報が取得できず、本アルゴリズムでのスコアはDILIの発症リスクを過小評価している可能性はある。また、DDW-J及びCIOMS/RUCAMは前向き診断に用いるスコアリングシステムであり、今回のように後向きに使用した場合の妥当性は必ずしも明らかではない。現在の実臨床の状況を踏まえ、DDW-Jは日本に最適化された診断スケールであるが、将来的にはDILIの診断基準は国際的に整合したものであることが望ましいと考える。

## 第二章 行政施策の影響の評価

### 第一節 オセルタミビルの10代原則処方制限

#### 1. 背景

オセルタミビルは A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防を効能効果とするノイラミニダーゼ阻害薬である<sup>40, 41)</sup>。1999 年の発売開始以来、世界各国で広く使用されている<sup>42)</sup>。日本では 2000 年に承認され、2007 年 3 月までの間に総生産量の 75 %が日本で使用されていたとの報告もある<sup>43)</sup>。しかしながら、本剤服用後の異常行動による転落死の事例が報告されたことが大きく注目を集め、安全性に対する懸念が社会問題となった<sup>44)</sup>。厚生労働省は 2007 年 2 月 28 日に自宅療養等を行う場合の留意点等について注意喚起を行ったが、3 月に入っても服用患者の転落例が 2 例報告されたことを受け、2007 年 3 月 20 日に原則として 10 代へのオセルタミビルの処方を制限するよう緊急安全性情報を発出した<sup>45)</sup>。本研究では、この緊急安全性情報の影響に関して 10 代とそれ以外の年齢群について定量的な評価を行った。

#### 2. 研究方法

##### (1) 倫理

本研究では連結不可能匿名化された情報のみ取扱うため、現在の日本の関連法規の規定では倫理審査委員の承認は必要としない。国立衛生医薬品食品研究所及び浜医大病院については、他の薬剤疫学研究とあわせて倫理審査委員会での審議を行い、その承認を得て実施した。

##### (2) 研究体制

浜医大病院、東大病院、九州大学病院及び香川大学病院の 4 病院のデータを使用して解析を実施した。多施設における個人情報保護の観点から、各病院で集計した対象患者数のみの情報を国立医薬品食品衛生研究所に送付し、国立医薬品食品衛生研究所がデータを統合し解析を実施する分散型データベースの形式で研究を行った。

##### (3) 研究デザイン

2002 年 4 月から 2011 年 3 月末までのシーズンごとのノイラミニダーゼ阻害薬処方患者にお

けるオセルタミビル処方患者の割合の推移を解析した。シーズンは4月から翌年3月末までの期間と定義した。10代の患者群をターゲット群、20代以上の成人群をコントロール群とした。オセルタミビルの剤型には乳幼児向けのドライシロップ剤があり優先的に使用されることが想定されたことから、10歳未満の患者は解析の対象外とした。緊急安全性情報の発出日を基点に、2006/07 シーズンまでを施策前期間、2007/08 シーズン以降を施策後期間とした。対象薬剤として日本で承認されているノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル及びラニナミビルを選定した。1999年に承認されたザナミビルは前シーズン、2010年1月に承認されたペラミビルは2009/10からの2シーズン、2010年9月に承認されたラニナミビルは2010/11の1シーズンにおける患者数を計測した。

#### (4) 解析方法

行政施策による影響を評価するため、Interrupted Time Series (ITS) データをモデル化した回帰分析により評価した<sup>46)</sup>。行政施策の効果は次の回帰式に基づき、短期的効果を示すレベル ( $\beta_2$ )、長期的効果を示すトレンド ( $\beta_3$ ) の2つのパラメータで評価した。

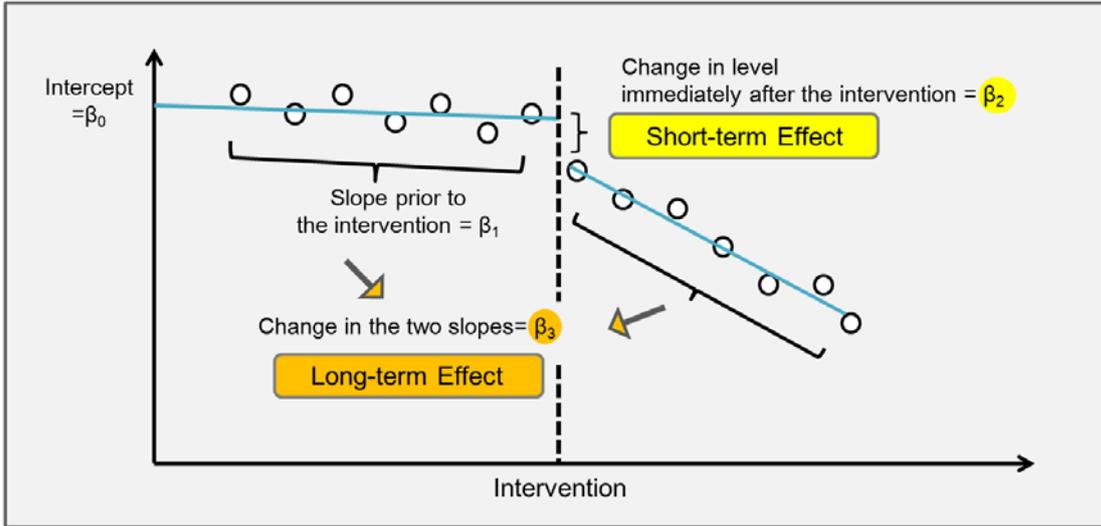
$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \times \text{time}_t + \beta_2 \times \text{intervention}_t + \beta_3 \times \text{time after intervention}_t + e_t$$

$Y_t$ は一定間隔の時間  $t$  におけるアウトカム、ここでは対象薬剤の処方患者の割合、 $\beta_0$ は  $t=0$  での値、 $\beta_1$ は施策前期間のベースライントレンド、 $\text{time}$ は観察期間の開始を基点とする連続変数、 $\beta_2$ はアウトカムの施策直後のレベルの変化、 $\text{intervention}$ は施策前では  $\text{intervention}_t=0$ 、施策後では  $\text{intervention}_t=1$  を示す二値変数、 $\beta_3$ は措置前期間と比較した措置後期間のトレンド、 $\text{time after intervention}$ は施策後からの連続変数、 $e_t$ は時間  $t$  におけるモデルで説明できないランダムなばらつきを表す (Fig. 5)。最小二乗回帰分析では各誤差項は互いに独立であることが仮定されている<sup>47)</sup>。本研究ではいくつかの回帰分析で自己相関が認められたため、その場合 Yule-Walker 推定法による1次の自己回帰誤差モデルを用いた解析を行った<sup>48)</sup>。調整後の最終モデルについてダービン・ワトソン統計量により自己相関の有無を判定した結果、全ての回帰分析で自己相関は認められなかった。

Fig. 5. Diagram for interrupted time series analysis with segmented regression.

- Model  

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 D + \beta_3 P + e_t$$
  - T : Time from the start of the observation period
  - D : A dummy variable for pre or post intervention
  - P : Time since the intervention
  - $e_t$  : The random variation at time t not explained by the model



### 3. 結果

#### (1) シーズン平均処方患者数

シーズン平均のノイラミニダーゼ阻害薬の処方患者数を比較した結果を Table 8 に示す。

Age Group Period	TOTAL		10-19		≥ 20	
	Pre <sup>a</sup>	Post <sup>b</sup>	Pre <sup>a</sup>	Post <sup>b</sup>	Pre <sup>a</sup>	Post <sup>b</sup>
TOTAL	686 (201)	647 (411)	109 (50)	145 (161)	576 (189)	502 (252)
Oseltamivir	641 (185)	470 (312)	106 (49)	40 (54)	535 (175)	430 (259)
Zanamivir	44 (23)	159 (120)	3 (4)	100 (111)	41 (24)	59 (35)
Peramivir <sup>c</sup>	-	4 (4)	-	0.5 (0.7)	-	4 (4)
Laninamivir <sup>d</sup>	-	65	-	20	-	45

Data in parentheses indicate standard deviation.

<sup>a</sup> From 2002/03 to 2006/07 season (5 seasons).

<sup>b</sup> From 2007/08 to 2010/11 season (4 seasons).

<sup>c</sup> Counted for 2009/10 and 2010/11 seasons (2 seasons) after approval of peramivir in January 2010.

<sup>d</sup> Counted for 2010/11 season after approval of laninamivir in September 2010.

Table 8. Mean seasonal numbers of patients prescribed neuraminidase inhibitors prior to and after the regulatory action (March 20, 2007) in four hospitals, by age group.

インフルエンザの流行の程度はシーズンごとで大きく異なるものの、ノイラミニダーゼ阻

害薬全体の平均患者数については施策前 686 人/シーズン、施策後 647 人/シーズンとなり、施策前後の平均値では大きな差は認められなかった。薬剤別の比較では、特に 10 代患者群において、措置後にオセルタミビルの平均患者数が減少しているのに対し、ザナミビルでは増加している傾向が観察された。

## (2) ITS 回帰分析の結果

本行政施策の対象薬剤であるオセルタミビルについて、より詳細な経時的変化でとらえるよう、その処方割合を ITS 回帰分析により評価した (Fig. 6 and Table 9)。

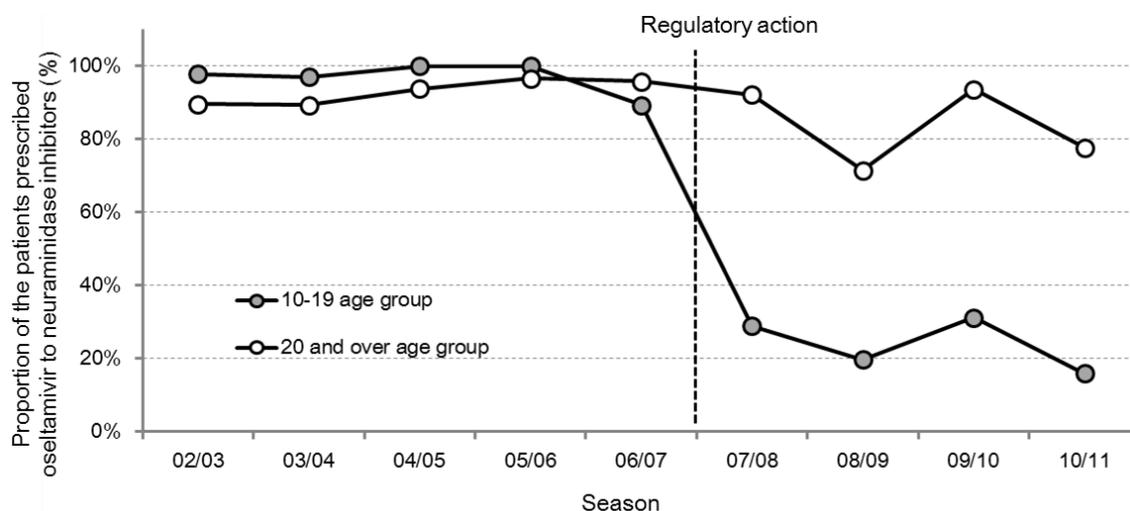


Fig. 6. Time series plots of seasonal change in the proportion of patients prescribed oseltamivir to neuraminidase inhibitors, by age group.

Group	Parameter	Coefficient	Standard error	P Value
10-19	Level change after action $\beta_2$	-63.16	8.69	0.0008
	Trend change after action $\beta_3$	-1.37	3.28	0.6948
$\geq 20$	Level change after action $\beta_2$	-16.50	5.28	0.0354
	Trend change after action $\beta_3$	2.47	1.78	0.2380

<sup>a</sup> Each model is adjusted for first-order autocorrelation as appropriate.

Table 9. Interrupted time series regression analysis of seasonal change in the proportion of the patients prescribed oseltamivir to neuraminidase inhibitors, by age group.<sup>a</sup>

その結果、コントロール群の成人群では施策導入直後において 16.50 %の減少 ( $P=0.0354$ ) が、ターゲット群の 10 代群では 63.16 %の減少 ( $P=0.0008$ ) が認められた。両群ともトレンドに有意な変化はみられなかった。

### (3) 一般化可能性の検討

本研究の一般化可能性を検討するため、より規模が大きいデータベースでオセルタミビルの処方動向を観察した医薬品医療機器総合機構の MIHARI プロジェクトの結果<sup>49)</sup>及び Urushihara の研究<sup>50)</sup>との比較を行った。MIHARI は市販のレセプトデータを使用した 5 シーズンでの解析、Urushihara の研究は 433 の薬局の請求情報データを使用した 3 シーズンでの解析であり、その規模は本研究のそれぞれ 18 倍及び 30 倍であった。年齢群別のオセルタミビル処方割合の時系列プロットを Fig. 7 に示すとおり、本研究と MIHARI 及び Urushihara の研究におけるオセルタミビルの処方割合は一致していることが確認された。

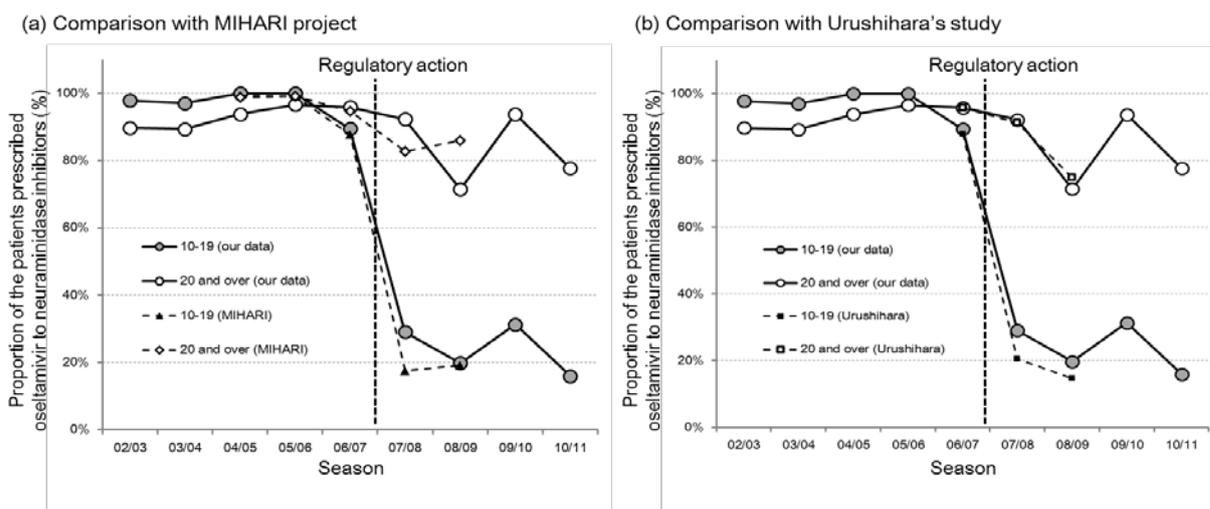


Fig. 7. Time series plots of seasonal change in the proportion of patients prescribed oseltamivir to neuraminidase inhibitors, by age groups compared to other Japanese reported studies.

The MIHARI project was based on claim data from various social health insurers for employees and their families over five seasons, and the results were published as open access data. Although the study season defined in the MIHARI project (October to September) was different from that in our study, it was considered to be comparable, taking into account the general epidemic period of influenza in Japan, December to March. Urushihara's study used a nationwide pharmacy-claim database consisting of dispensation records at 433 community pharmacies over three seasons. The mean seasonal number of patients prescribed neuraminidase inhibitors, excluding children aged 0 to 9 years, in the MIHARI project and Urushihara's study were almost 18 and 30 times larger than that in our data, respectively.

#### 4. 考察

米国 FDA の Mini-Sentinel での検討において、ITS 回帰分析は行政施策の影響を定量的に解析する上で、内的妥当性が高い研究デザインとして評価されている<sup>51)</sup>。加えて、個人情報を含まない情報を統合しての解析が可能であり、結果を図式的に理解が容易な形で提示できるという利点もある。これらの点を踏まえ、行政施策の影響について ITS 回帰分析により評価した。

行政施策の影響によりノイラミニダーゼ阻害薬の処方自体を避けた患者についても考慮すべきと考えた場合、アウトカムの母数はインフルエンザ検査の陽性患者数とすべきであるが、本研究では当該検査結果の情報は入手できなかったため、ノイラミニダーゼ阻害薬の処方患者数を母数に用いた。この妥当性を確認するため、国立感染症研究所が公表している全国約 5,000 医療機関の定点で観測しているインフルエンザ感染患者数<sup>52)</sup>と本研究でのノイラミニダーゼ阻害薬の処方患者数を比較した結果、推移は一致していた。これらの結果から、本研究におけるノイラミニダーゼ阻害薬の処方患者数は日本におけるインフルエンザ感染患者数に対応しており、母数として用いる妥当性が確認できたと考える。

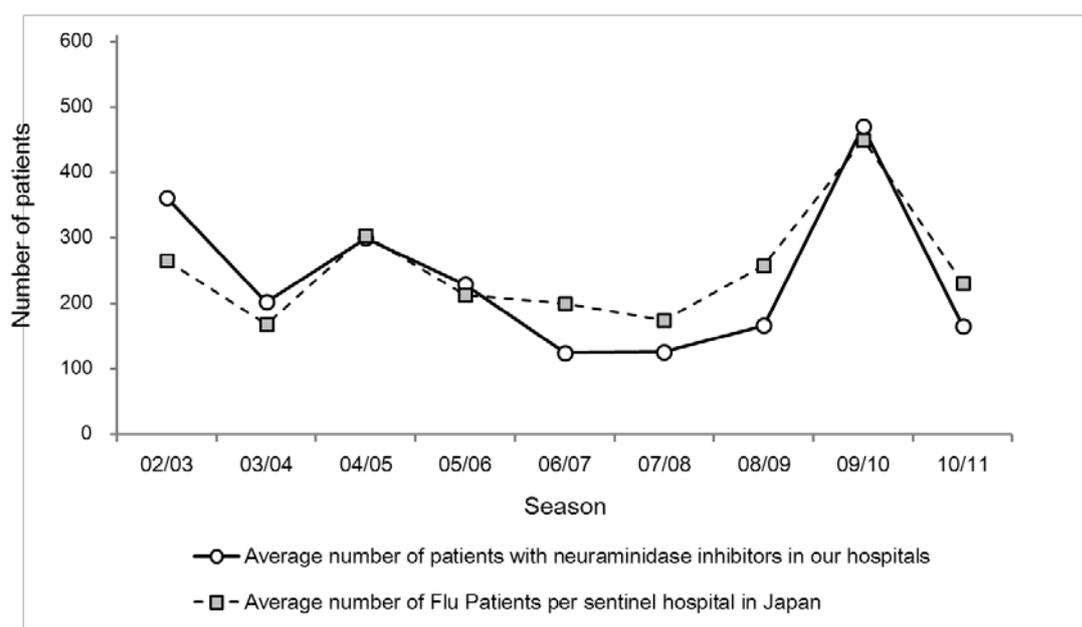


Fig. 8. Seasonal changes in average number of patients prescribed any neuraminidase inhibitors in our four hospitals and infected with Flu per sentinel in Japan.

According to Infectious Disease Control Law in Japan, reports of incidents of Flu from more than 4,000 sentinel clinics in the whole country are collected, and this information is made accessible to the public.

ITS 回帰分析の結果、ターゲット群の 10 代群だけでなく、成人群においても施策直後のオセルタミビル処方割合の減少がみられた。しかしながら、その減少の程度は 10 代群で 63.16 %と、成人群の 16.50 %に比べて非常に急激であった。行政施策が実施された当時、オセルタミビルの安全性に対する懸念がマスメディアに頻繁に取り上げられていたことから、コントロール群の成人群の減少はその影響によるものと考えられた。その後観察期間の終了までの間、両群ともオセルタミビルの処方割合に大きな変化はみられなかったことから、施策直後の処方抑制効果が長期的に継続していたことが示された。非常に低い割合であるが、行政措置後においても 10 代群でのオセルタミビル処方が一定程度みとめられていたことについて、インフルエンザが重篤化しやすい高リスク患者には 10 代であっても本行政施策による処方制限が除外されることから、それを適切に反映したものと考えられた。以上の結果より、本行政施策の効果は、短期的及び長期的な観点どちらにおいても有効であったと評価できる。

本研究での結果について、より規模が大きく多様な施設から成る MIHARI 及び Urushihara の研究と比較した結果、処方動向が一致していることが確認された。加えて、本研究の各病院間での結果を比べたところ高い相等性を有していた。日本の病院には医薬品の安全情報を収集し、院内に周知する役割を果たす医薬品情報室 (DI 室) が設置されており、厚生労働省の資料を基に独自に算出したところ<sup>53)</sup>、全病院の約 65 %で DI 室が設置されていた。このことから、日本の病院は中小病院を含めて行政の安全対策措置に対して適切に対応し得る能力を標準的に有しているものと考えられた。本研究を構成する病院はいずれも高度な医療を提供する大学の附属病院であるが、以上の考察を踏まえると、今回の結果は特殊な病院における例外的な反応を示したものではなく、十分に一般化可能性を有した結果であったと考えられる。本研究に参加した 4 病院は MID-NET の中核的な医療機関でもあることから、本研究の結果から、行政施策の影響を検討する上での MID-NET の一般化可能性についても重要な示唆が得られたと考える。さらに言えば、前述したとおりオセルタミビルの使用量は特出して日本で多いことから、本研究での結果は世界的なオセルタミビルの処方動向を代表しているものとして考えることもできる。

一般に ITS 回帰分析では施策前後でそれぞれ 12 点以上のデータポイントがあることが望

ましいとされている<sup>46)</sup>。しかしながらインフルエンザが季節性であることから測定間隔をシーズン単位に設定せざるを得ず、十分なデータポイント数を確保することが困難であった。また、測定間隔がシーズン単位と長いことから、行政施策の直前に存在したマスメディア等の影響を分離することができず、精緻な回帰分析を行うことができなかった。以上より、ITS 回帰分析を用いた研究デザインについては、月又は週単位の測定間隔が設定できる行政施策を対象とすることが望ましいと考える。

## 第二節 クロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意

### 1. 背景

CPG は虚血性脳血管障害後の再発抑制及び経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の治療に用いられる抗血小板薬である<sup>54)</sup>。CPG は肝薬物代謝酵素シトクロム P450 (CYP) 2C19 等により代謝活性化されるプロドラッグである<sup>55, 56)</sup>。プロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump Inhibitor : PPI) は CPG の副作用である胃腸管出血を防止する目的で CPG と併用されることがあるが<sup>57)</sup>、一部の PPI では CYP2C19 の阻害作用を有していることが問題となった<sup>58, 59)</sup>。米国 FDA 及び欧州 European Medicines Agency (EMA) は、CPG の効果低下による心血管イベントの発生を防止するため、エソメプラゾール又は OPG と CPG との併用 (OPZ+CPG) に関して警告を行った<sup>60, 61)</sup>。しかしながら、OPZ+CPG の実際の影響については議論が分かれており<sup>62-66)</sup>、各国で対応が異なっている。日本では 2010 年 4 月、FDA のような最大級の警告ではなく、添付文書の併用注意の欄に追記する形での OPZ+CPG に対する注意喚起を行った。日本では当時エソメプラゾールは承認されておらず、また、阻害作用の違いからランソプラゾール (Lansoprazole : LPZ) 又はラベプラゾール (Rabeprazole : RPZ) と CPG との併用 (LPZ/RPZ+CPG) は措置の対象とはされなかった。本研究では、LPZ/RPZ+CPG を対照として、行政施策の OPZ+CPG に対する影響を評価した。

### 2. 研究方法

#### (1) 倫理

本研究は倫理審査委員会の審査は必要とはされないが、国立衛生医薬品食品研究所及び浜医大病院については、上記 a. の研究と同様に倫理審査委員会から承認を得て実施した。

#### (2) 研究体制

上記 a. の研究と同様の研究体制で実施した。

#### (3) 研究デザイン

2009 年 5 月から 2011 年 4 月末までの月ごとの CPG 処方患者における OPZ+CPG 又は LPZ/RPZ+CPG の割合の推移を解析した。添付文書改訂を行った 2010 年 4 月 27 日を基点に、2009 年 5 月から 2010 年 4 月末までを施策前期間、2010 年 5 月から 2011 年 4 月末までを施

策後期間とした。PPIと抗生物質の合剤については、ヘリコバクターピロリの除菌に用いられるため対象外とした。併用とはPPIとCPGを同日に処方した場合と定義した。また、CPGは長期に使用される薬剤であることから、それら継続患者の影響を排除したnew-userによる部分集団解析を実施した。本研究では、CPGの初回処方月の前月から6か月前の月までの間にCPGが未処方である患者をnew-userと定義した。

#### (4) 解析方法

上記aの研究と同様のITS回帰分析の手法を用いて行政施策の影響を評価した。

### 3. 結果

#### (1) 月平均処方患者数

CPG及びPPIの月平均処方患者数はTable 10に示すとおりであり、CPGの平均処方患者は施策前8,070人/月、措置後8,856人/月であった。そのうちOPZ+CPGは措置前62人/月、措置後51人/月と減少がみられたのに対し、LPZ/RPZ+CPGは措置前281人/月、措置後335人/月と増加が認められた。

Group	CPG		PPIs		OPZ		LPZ/RPZ	
	Pre <sup>a</sup>	Post <sup>b</sup>						
PPIs			8,070 (487)	8,856 (454)	1,701 (81)	1,708 (54)	6,369 (418)	7,147 (432)
CPG	903 (78)	1,022 (52)	342 (31)	387 (36)	62 (6)	51 (7)	281 (31)	335 (38)

PPIs: proton pump inhibitors, OPZ: omeprazole, LPZ/RPZ: lansoprazole or rabeprazole, CPG: clopidogrel.

Data in parentheses indicate standard deviation.

<sup>a</sup> From May 2009 to April 2010 (12 months).

<sup>b</sup> From May 2010 to April 2011 (12 months).

Table 10. Mean monthly numbers of patients prescribed proton pump inhibitors, clopidogrel, or both prior to and after the regulatory action (April 27, 2010) in four hospitals

#### (2) ITS回帰分析の結果

ターゲット群のOPZ+CPGの割合については、有意な短期的又は長期的効果は認められなかった。コントロール群のLPZ/RPZ+CPGの処方割合については、施策直後の短期的な効果は、有意差は認められなかったものの2.33%の減少( $P=0.0550$ )を示し、その後0.60%/月

の率での長期的なトレンド増加 ( $P=0.0017$ ) が認められた (Fig. 9 and Table 11)。New-user に限定した部分集団解析の結果、全体解析と同様に OPZ+CPG の割合に有意な変化は認められなかったが、LPZ/RPZ+CPG の処方割合が 2.06 %/月で増加する長期的効果 ( $P =0.0001$ ) が確認された (Fig. 10 and Table 11)。

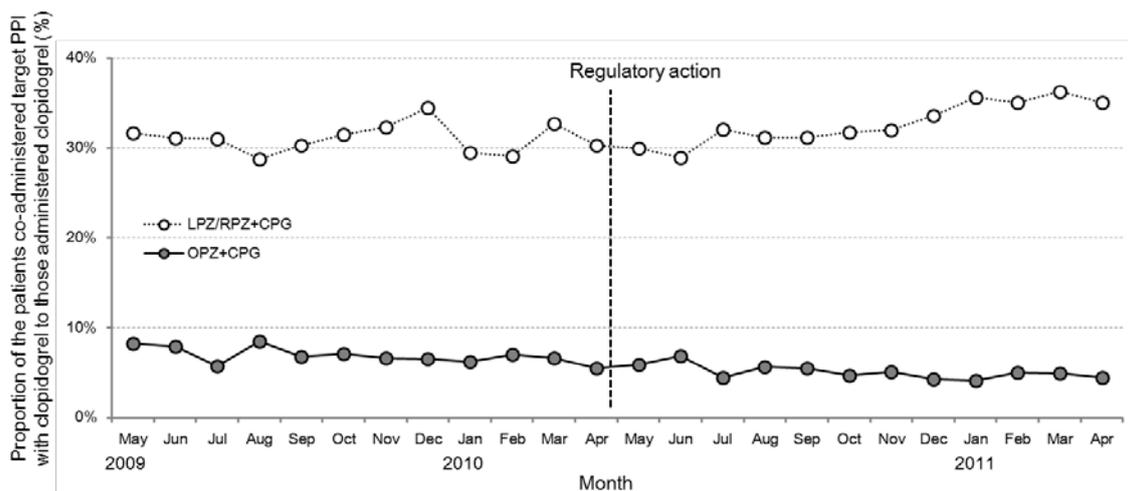


Fig. 9. Time series plots of monthly change in the proportion of patients co-administered proton pump inhibitors with clopidogrel to those administered clopidogrel, by treatment group.

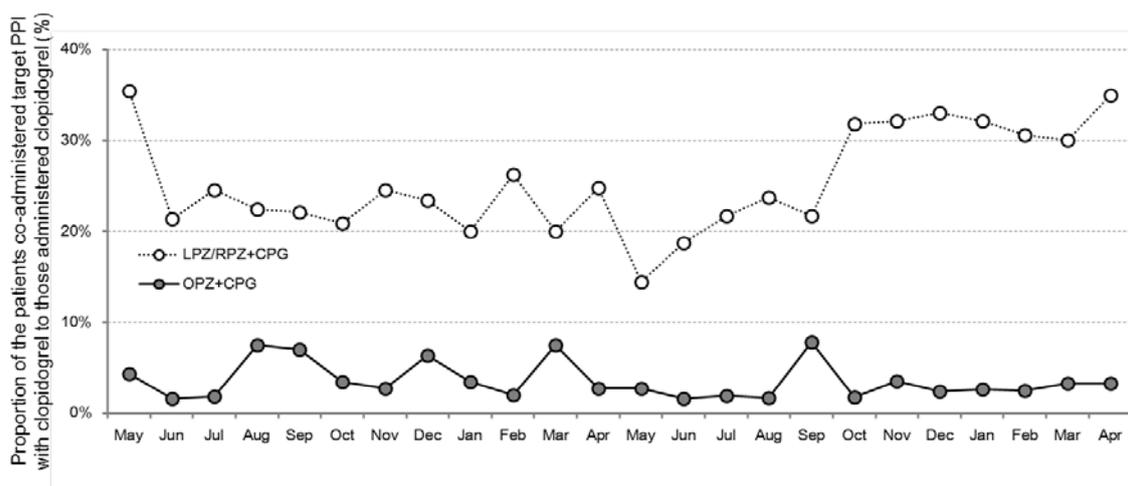


Fig. 10. Time series plots of monthly change in the proportion of patients co-administered proton pump inhibitors with clopidogrel to those administered clopidogrel only in the clopidogrel new-user population, by treatment group.

Group	Parameter	Coefficient	Standard error	PValue
<b>OPZ+CPG</b>				
<b>Total</b>				
	Level change after action $\beta_2$	-0.06	0.58	0.9250
	Trend change after action $\beta_3$	0.02	0.08	0.8040
<b>New-users<sup>b</sup></b>				
	Level change after action $\beta_2$	-1.90	1.71	0.2814
	Trend change after action $\beta_3$	0.001	0.25	0.9945
<b>LPZ/RPZ+CPG</b>				
<b>Total</b>				
	Level change after action $\beta_2$	-2.33	1.14	0.0550
	Trend change after action $\beta_3$	0.60	0.16	0.0017
<b>New-users<sup>b</sup></b>				
	Level change after action $\beta_2$	-4.99	3.06	0.1183
	Trend change after action $\beta_3$	2.06	0.44	0.0001

OPZ+CPG: co-administration of omeprazole with clopidogrel, LPZ/RPZ+CPG: co-administration of lansoprazole or rabeprazole with clopidogrel.

<sup>a</sup> Each model is adjusted for first-order autocorrelation as appropriate.

<sup>b</sup> Patients who had not received clopidogrel within six months prior to the month in which clopidogrel was prescribed.

Table 11. Interrupted time series regression analysis of monthly change in the proportion of patients co-administered proton pump inhibitors with clopidogrel, by treatment group.<sup>a</sup>

#### 4. 考察

本研究の結果、CPG 処方患者に対する OPZ+CPG の処方割合の変化に対する行政施策の短期的又は長期的効果は認められなかった。一方、コントロール群である LPZ/RPZ+CPG の処方割合については、有意でないものの施策直後に微減しており、非常に限定的な短期的影響があった可能性も示唆される。しかしながら、その後のトレンドは反転し、微減分を吸収して有意に増加していた。以上の結果より、LPZ/RPZ+CPG 群をベースラインとした場合、ターゲット群の OPZ+CPG 群の処方割合は減少していたといえる。さらに詳細に動向を検討するため、new-user による部分集団解析を実施したところ、LPZ/RPZ+CPG 群の有意なトレンド上昇が確認された。全体解析と new-user 解析が同様の傾向を示したことから、結

果の頑健性が示されたと考える。一方で、過度の PPI 併用の抑制については CPG の胃腸管の出血リスクを高めてしまう可能性があるが、本研究の結果からはそのような抑制は見られず、本行政施策に起因する過剰反応は認められなかった。本行政施策の影響が短期的効果ではなく、非常に弱い長期的効果として確認されたことから、通常の添付文書改訂で行われた当該施策の意図は臨床現場に徐々に浸透したことを示していると考えられた。

添付文書改訂による OPZ+CPG の併用注意の事例が弱い長期的効果を示し、緊急安全性情報によるオセルタミビルの 10 代原則処方制限の事例が強い短期的効果を示したことは、行政施策のそれぞれの措置レベルを適切に反映した結果と考えることもできる。しかしながら、両措置では対象とする疾患や患者の範囲等が大きく異なり、今回の結果のみから措置レベルとの影響について明確な評価を行うことは困難である。措置レベルの強弱と影響の大小との関連を検討する上で、今後、同じ患者群を対象とした異なった措置レベルの行政施策を比較する研究が期待される。

### 第三節 メトホルミンの乳酸アシドーシスに対する警告

#### 1. 背景

メトホルミンはビグアナイド系の経口抗糖尿病薬に分類される薬剤であり、世界中で広く2型糖尿病の治療に用いられている<sup>67, 68)</sup>。糖尿病関連の死亡率の減少など、メトホルミンの長期的な有効性はいくつかの臨床試験によって示されている<sup>69-71)</sup>。日本におけるメトホルミンの承認は1961年であり古くから臨床で使用されていたものの、その承認最大用量は750 mg/日とされ<sup>72)</sup>、欧米に比べて圧倒的に低い用量でしか認められていなかった<sup>73)</sup>。しかしながら、2010年、厚生労働省は最大承認用量を2,250 mg/日まで増量したメトホルミン製剤であるメトグルコ<sup>®</sup>（H-メトホルミン）を承認した。

乳酸アシドーシスはその発症は非常にまれであるが重篤な副作用として知られている<sup>74, 75)</sup>。1970年代に同じビグアナイド系薬剤であるフェンフォルミンによる乳酸アシドーシスが大きな問題となり、フェンフォルミンは主要国の市場から撤退した<sup>76, 77)</sup>。このような経緯があることから、各国の規制当局はメトホルミン関連乳酸アシドーシス（Metformin-Associated Lactic Acidosis : MALA）に高い関心を払っている。日本においてH-メトホルミンを服用した高齢患者でのMALAの死亡症例が報告されたことを受けて、2012年3月、厚生労働省はH-メトホルミンのMALAに対する警告欄に「特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。」との記載が追記するようH-メトホルミンの製造販売業者に指示を行った<sup>78)</sup>。本研究では行政施策前後の乳酸検査回数の頻度とメトホルミンの処方の変化から、MALAの警告の影響についての評価を行った。

#### 2. 研究方法

##### (1) 倫理

本研究は国立衛生医薬品食品研究所の倫理審査委員会の承認を得て実施された。本研究では匿名化処理されたデータを用いて解析を行った。

##### (2) 対象患者

本研究ではMDV DBを使用した。本データベースに含まれる124医療機関のうち、乳酸検査の実施記録がある8病院のデータを使用した。2011年4月から2013年3月末までの間にH-メトホルミンを含むメトホルミン製剤が処方されている患者を対象に、以下の全ての

除外基準にあたらぬ患者を本研究の組入れ患者とした。

- ① 開始基準日の年齢が 18 歳未満
- ② 開始基準日における状態が入院
- ③ 基準日以前に肝機能検査 (ALT 又は AST)、Cr 及びヘモグロビン A1c (Hemoglobin A1c : HbA1c) の全ての検査値が未保有

### (3) 研究デザイン

#### 1) 乳酸検査値の変化

組入れ患者における行政施策前後の乳酸値検査の頻度の変化について検討するため、警告が行われた 2012 年 3 月 19 日を基点に、本研究では次の集団を定義した。

- ① 措置前グループ : 2011 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日までの措置前期間にメトホルミンが処方された患者
- ② 措置後グループ : 2012 年 4 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までの措置後期間にメトホルミンが処方された患者
- ③ 措置前グループの new-user : 措置前期間の初回投与日から 183 日前までの間にメトホルミンが処方されていない患者
- ④ 措置後グループの new-user : 措置後期間の初回投与日から 183 日前までの間にメトホルミンが処方されていない患者

措置前及び措置後期間にメトホルミンが投与された患者は措置前及び措置後グループいずれにも属するものとした。初回投与日に H-メトホルミンが処方されているサブグループを H-メトホルミン暴露群と定義し、全体集団であるメトホルミン暴露群とは別に解析を行った。

フォローアップ期間は該当する期間の初回投与日から中止日又は最終フォローアップ日のいずれか早い日と定義した。中止とは、投与に処方日数を加味した最終の服薬日から 14 日以内に次の処方が行われなかった場合とし、中止日はその最終服薬日から 15 日目と定義とした。最終フォローアップ日について、措置前期間は 2012 年 3 月 31 日、措置後期間は 2013 年 3 月 31 日と定義した。メトホルミン製剤の平均投与量はフォローアップ期間の間で計算し、平均投与量が 750 mg/日を超える場合を高用量と定義した。初回基準日におけるメトホルミン製剤以外の抗糖尿病薬を併用糖尿病薬とした。年齢区分は 60 歳未満、60 歳から 74 歳、75 歳以上の 3 区分とした。

検査値は開始基準日より以前の最も近い日付の値を使用することとし、肝機能障害はALT又はASTのいずれかの検査値が施設正常値上限の2.5倍を超えない場合、肝機能障害はCrが正常値上限を超えない場合と定義した。ALT及びASTの正常値上限はそれぞれ42 IU/L及び30 IU/Lとし、Crの正常値上限は男性1.3 mg/dL、女性1.2 mg/dLとした。HbA1cは国際標準値のNational Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値を採用し、区分は6.9未満、6.9から8.3、8.4以上の3区分とした。

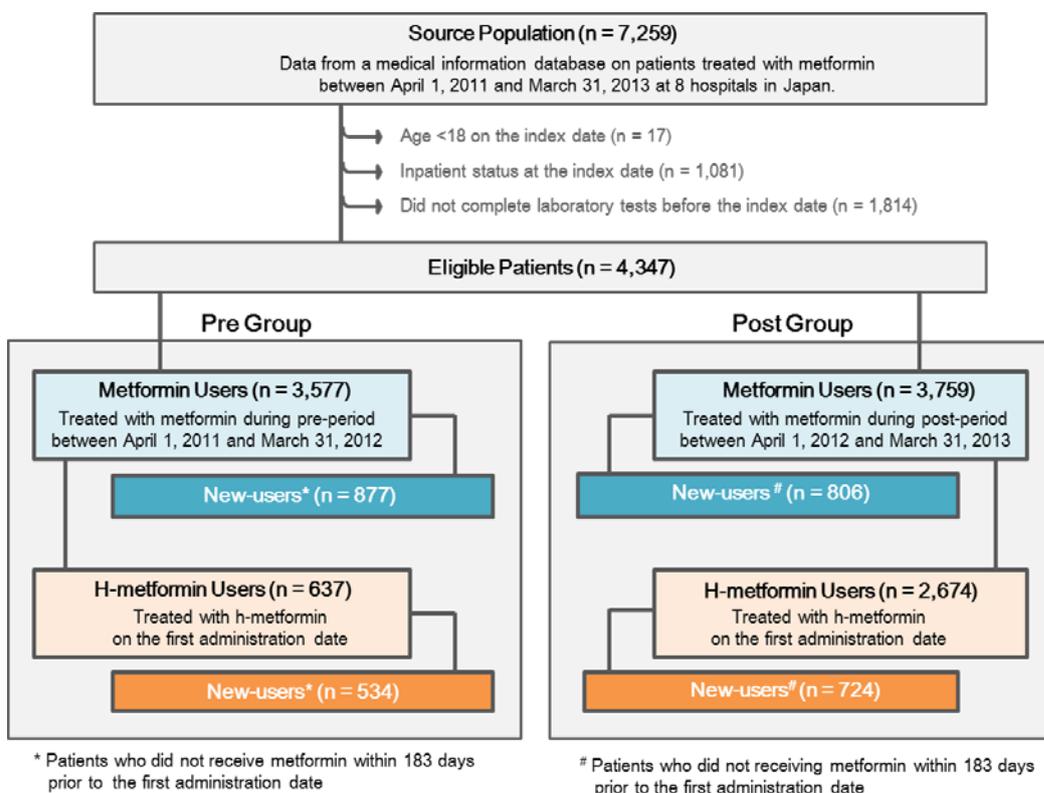


Fig. 11. Study cohorts in the metformin-treated population.

The medical information database (MID) developed by Medical Data Vision Co., Ltd., (Tokyo, Japan) was used. The index date was defined as the date of first metformin administration during the study period from April 1, 2011 to March 31, 2013.

## 2) 処方動向の変化

2011年4月から2013年3月末までの月ごとのメトホルミン又はH-メトホルミン処方患者における75歳以上の患者の割合の推移を解析した。本研究ではnew-userの患者数は開始基準日の属する月のみ測定した。

#### (4) 解析方法

措置前及び措置後グループでの患者背景の違いについて、標準化差異 (Standardized Difference) により評価し<sup>79)</sup>、その絶対値についてエフェクトサイズが小さいことを示す 0.2 を越える場合は有意に偏りがあると判断した<sup>80)</sup>。乳酸検査値の分析において、偏りが示された交絡因子 (性別、年齢区分、HbA1c 区分、高用量、スルホニルウレア剤の併用) 及び同一患者のアウトカムの繰り返しを調整した作業相関行列を想定したポワソンモデルでの一般化推定方程式により、措置前及び措置後グループ間での検査頻度の率比を計算した。処方動向の分析においては、上記 a.及び b.の研究と同様の ITS 回帰分析の手法を用いて行政施策の影響を評価した。

### 3. 結果

本研究で定義した基準に従い患者をデータベースから抽出した結果、7,259 人の対象集団のうち、17 人が 18 歳未満、1,081 人が入院患者、1,814 人が検査値なしとなり、残りの 4,347 人が組み入れ患者として定義された。組入れ患者は 3,577 人の措置前グループ、3,759 人の措置後グループに分類された。H-メトホルミンの患者数は、措置前及び措置後グループでそれぞれ 637 人及び 2,674 人であった (Fig. 11)。

メトホルミン暴露群 (Table 12) 及び H-メトホルミン暴露群 (Table 13) ごとで患者背景を比較したところ、全ての集団において警告後にメトホルミンの平均投与量が増加していた。New-user に関して、メトホルミン及び H-メトホルミンのいずれの暴露群においても警告後により若い患者が多くなる傾向が認められた。その他、一部の集団において、性別、平均年齢、平均 HbA1c 値、HbA1c 区分、高用量患者の割合について有意な差が認められた。

Characteristics		Overall			New-users <sup>a</sup>		
		Pre	Post	StdDiff	Pre	Post	StdDiff
Number of patients		3,577	3,759		877	806	
Male	%	61.1	61.6	0.0103	61.1	67.2	0.1281
Age, years	mean ± SD	63.7 ± 12.1	63.3 ± 12.4	0.0380	61.4 ± 12.8	59.0 ± 13.6	0.1806
<60	%	32.6	33.8	0.0254	39.3	49.5	0.2070
60 to 74	%	48.1	47.4		44.9	38.1	
≥75	%	19.3	18.9		15.7	12.4	
HbA1c, mmol/L	mean ± SD	7.6 ± 1.4	7.7 ± 1.4	0.0191	8.3 ± 1.8	8.6 ± 1.9	0.1830
<6.9	%	29.2	30.2	0.0363	16.8	15.8	0.1876
≥6.9 and <8.4	%	49.0	47.2		46.4	38.5	
≥8.4	%	21.8	22.6		36.8	45.8	
Daily dose, mg/day	mean ± SD	683 ± 245	785 ± 368	0.3266	671 ± 288	757 ± 346	0.2696
>750 mg/day	%	14.3	28.3	0.3470	19.2	31.6	0.2897
Number of other concomitant HAs	mean ± SD	0.8 ± 0.7	0.9 ± 0.7	0.0875	0.7 ± 0.7	0.7 ± 0.7	0.0009
Sulfonylurea	%	39.3	35.4	0.0795	28.6	20.3	0.1933
Other OHA	%	54.3	60.7	0.1284	47.1	49.3	0.0433
Insulin/GLP-1	%	17.9	17.4	0.0115	17.3	14.3	0.0841
Hepatic dysfunction	%	2.1	2.8	0.0448	3.6	5.6	0.0923
Renal dysfunction	%	2.3	2.0	0.0186	2.1	1.1	0.0750

StdDiff: standardized difference (absolute value), SD: standard deviation, HA: hypoglycemic agent, OHA: oral hypoglycemic agent, HbA1c: hemoglobin A1c, GLP-1: glucagon-like peptide-1.

<sup>a</sup>Patients who did not receive metformin within 183 days prior to the first administration date during the given period.

Table 12. Patient characteristics in the metformin-treated population.

Characteristics		Overall			New-users <sup>a</sup>		
		Pre	Post	StdDiff	Pre	Post	StdDiff
Number of patients		637	2,674		534	724	
Male	%	57.6	62.2	0.0943	58.1	68.2	0.2122
Age, years	mean ± SD	62.0 ± 12.5	62.7 ± 12.7	0.0546	62.2 ± 12.6	59.2 ± 13.4	0.2323
<60	%	38.0	35.9	0.0441	37.6	49.0	0.2468
60 to 74	%	44.6	46.1		43.8	38.4	
≥75	%	17.4	18.1		18.5	12.6	
HbA1c, mmol/L	mean ± SD	8.2 ± 1.7	7.8 ± 1.5	0.2350	8.3 ± 1.7	8.6 ± 1.9	0.1776
<6.9	%	17.4	26.6	0.2490	16.3	15.7	0.1816
≥6.9 and <8.4	%	48.2	47.2		45.7	37.7	
≥8.4	%	34.4	26.1		38.0	46.5	
Daily dose, mg/day	mean ± SD	745 ± 373	836 ± 404	0.2340	691 ± 324	775 ± 357	0.2454
>750 mg/day	%	30.9	36.9	0.1274	25.7	34.4	0.1915
Number of other concomitant HAs	mean ± SD	0.8 ± 0.7	0.9 ± 0.7	0.1973	0.7 ± 0.7	0.7 ± 0.7	0.0394
Sulfonylurea	%	35.0	35.9	0.0187	31.6	18.1	0.3175
Other OHA	%	49.6	58.6	0.1812	47.6	47.9	0.0073
Insulin/GLP-1	%	16.3	18.0	0.0431	17.6	14.6	0.0806
Hepatic dysfunction	%	3.3	3.2	0.0067	3.9	5.5	0.0751
Renal dysfunction	%	2.2	1.8	0.0288	2.2	1.1	0.0891

StdDiff: standardized difference (absolute value), SD: standard deviation, HA: hypoglycemic agent, OHA: oral hypoglycemic agent, HbA1c: hemoglobin A1c, GLP-1: glucagon-like peptide-1.

<sup>a</sup>Patients who did not receive metformin within 183 days prior to the first administration date during the given period.

Table 13. Patient characteristics in high-dose formulation of metformin (h-metformin)-treated population

行政施策前後での乳酸検査回数を比較した結果、全体集団において警告後に検査回数が2.14倍（95%信頼区間：1.24-3.68）に増加したが、他の集団では有意な変化はみられなかった。暴露群間で10,000人日あたりの検査回数を比較したところ、H-メトホルミン暴露群でより頻回に検査が行われていた一般的傾向が認められた（Table 14）。

Group	Period	Number of lactate measurement	Observed person-day	Rate per 10,000 person-day	Adjusted RR <sup>a</sup>	95% CI
<b>Metformin Users</b>						
Overall	Pre	34	834,854	0.41	reference	
	Post	82	919,773	0.89	2.14	1.24–3.68
New-users <sup>b</sup>	Pre	17	120,094	1.42	reference	
	Post	16	116,151	1.38	1.13	0.41–3.15
<b>H-metformin Users</b>						
Overall	Pre	14	90,352	1.55	reference	
	Post	80	710,532	1.13	0.80	0.40–1.54
New-users <sup>b</sup>	Pre	14	63,637	2.20	reference	
	Post	15	103,415	1.45	0.72	0.23–2.28

CI: confidence interval.

<sup>a</sup> Adjusted for sex, age group, hemoglobin A1c status, high-dose treatment and use of sulfonylurea, and controlled for multiple measurements per patient.

<sup>b</sup> Patients who did not receive metformin within 183 days prior to the first administration date during the given period.

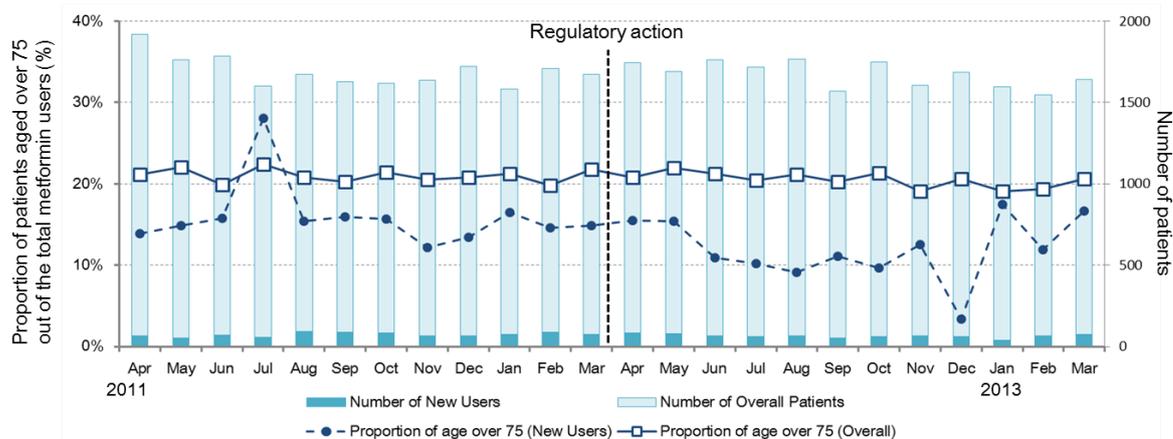
<sup>c</sup> Patients who received high-dose formulation of metformin on the first administration date during the given period.

Table 14. Adjusted rate ratios (RRs) of lactate measurement during metformin treatment after the regulatory action of March 19, 2012.

本研究の研究期間において全体では合計116回の検査測定が実施されていたが、ICD-10の病名情報から乳酸アシドーシス発症例を確認したところ、1名のみが同定された。

メトホルミン暴露群及び H-メトホルミン暴露群における 75 歳以上の患者割合について検討した結果、メトホルミン暴露群の全体集団では施策導入直後において 1.13 %での短期的な増加 ( $P=0.0019$ ) 及び 0.13 %/月での長期的な減少 ( $P=0.0070$ ) が認められた。一方、他の集団では短期的及び長期的効果いずれにおいても有意な変化はみられなかった (Fig. 12 and Table 15)。

(a) Metformin Users



(b) H-metformin Users

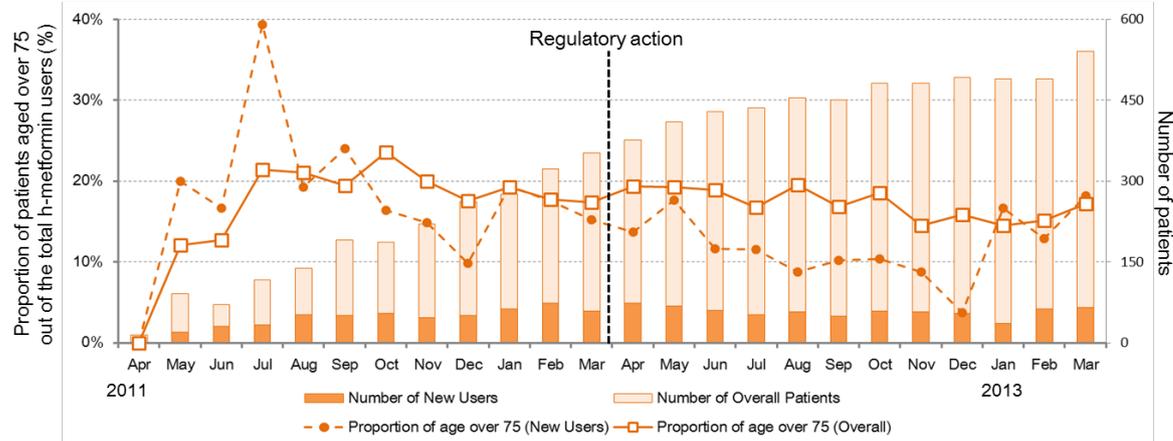


Fig. 12. Trends in metformin prescriptions. Monthly plots of the number of patients treated with (a) metformin or (b) the high-dose formulation h-metformin, and the proportion of patients aged over 75 years.

Group	Parameter	Coefficient	Standard error	P Value
<b>Metformin Users</b>				
Overall				
	Level change after action $\beta_2$	1.13	0.31	0.0019
	Trend change after action $\beta_3$	-0.13	0.04	0.0070
New-users <sup>b</sup>				
	Level change after action $\beta_2$	-2.66	3.38	0.4404
	Trend change after action $\beta_3$	0.25	0.49	0.6134
<b>H-metformin Users<sup>c</sup></b>				
Overall				
	Level change after action $\beta_2$	-2.66	3.38	0.4404
	Trend change after action $\beta_3$	0.25	0.49	0.6134
New-users <sup>b</sup>				
	Level change after action $\beta_2$	-2.45	4.91	0.6228
	Trend change after action $\beta_3$	0.99	0.75	0.1986

<sup>a</sup> Each model is adjusted for first-order autocorrelation as appropriate.

<sup>b</sup> Patients who did not receive metformin within 183 days prior to the index date.

<sup>c</sup> Patients who received high-dose formulation of metformin on the index date.

Table 15. Interrupted time series regression analysis of month-wise changes in the proportion of patients aged over 75 years.<sup>a</sup>

#### 4. 考察

MALA に対する警告で 2012 年に追加された内容は 75 歳以上の高齢者を対象としたものであり、またその適用範囲は H-メトホルミンに限定されている。しかしながら、従来の低用量規格のメトホルミンや 75 歳未満の患者に対しても影響を与える可能性があると考えられたことから、本研究ではメトホルミン製剤全体を対象として評価を行った。本研究におけるデータの範囲は 8 病院と限定的なものであり、十分な一般化可能性があるとはいえないが、前述のとおり日本の病院の安全対策情報に対する対応については大きな差異はないと考えられる。しかしながら MALA は非常に稀な副作用であり、研究期間における発症例は 1 名のみであったことからその防止効果を検証することができず、本研究では行政施策の効果を反映し得る代理指標として乳酸値検査の変化を用いた。

H-メトホルミンの承認前までは日米間でメトホルミンの承認用量に大きな差が認めら

れていたが、本研究により H-メトホルミンの処方患者数及びメトホルミンの平均投与量ともに警告後も増加していることが確認された。この結果は、国際標準となる高用量のメトホルミン治療について、行政施策の影響を受けることなく臨床現場に浸透していることを示していると考えられる。乳酸値検査の変化について検討した結果、全体集団において行政措置後の検査回数の増加が認められたが、new-user や H-メトホルミン暴露群で変化は認められなかった。H-メトホルミン暴露群では措置前から頻回に検査が行われていたことから、このような集団では既に MALA に対する十分な注意が払われており、今回の警告によってその注意が低用量規格の従来メトホルミンの継続患者にも向けられたものと考えられた。

対象患者の背景因子を比較したところ、メトホルミン及び H-メトホルミンの両群の new-user において、措置後に 65 歳未満の割合の増加が認められた。高齢者に対する行政施策の影響についてさらに詳細に検討するため、ITS 回帰分析により 75 歳以上の患者の処方割合の変化について定量的な解析を行った。その結果、メトホルミン暴露群の全体集団において有意な短期的及び長期的効果が認められた。しかしながら、それらの効果の強さの程度は非常に小さく、また互いに打ち消しあう方向で作用しており、臨床現場において意味があるような影響はないと考えられた。また、H-メトホルミンの new-user において高齢者の処方割合が低下する傾向が見られたものの、ITS 解析での有意な変化としては検出されなかった。New-user においては症例数が少なく正確な評価にはより大規模な研究が必要となると考えられるものの、以上の結果より、メトホルミンの 75 歳以上の高齢者に対する処方割合に関して、MALA への警告による処方抑制などの影響は認められなかったことが示された。他方、本施策の影響によりメトホルミンからそれ以外の糖尿病治療薬に処方変更される可能性も考えられたが、措置後にメトホルミン投与患者数が微増しており (Fig.11)、抗糖尿病薬の併用剤数やスルホニルウレア剤、他の経口糖尿病薬、GLP-1/インスリンの併用割合は H-メトホルミンの new-user での一部を除き、有意な変化は認められなかった (Table 12 and 13)。本施策の影響については、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」<sup>81)</sup>においても「現行の適応基準を誤らない限り、大きな問題とはならないと思われる」と評価されており、今回の研究結果と矛盾しない。

現在、多くの国で高齢者を含むメトホルミンへの様々な投与禁忌が設定されているものの、その科学的な根拠は必ずしも明らかでなく、逆にそれら高齢者の治療機会を奪ってい

るとの主張もなされている<sup>82, 83)</sup>。コクラン疫学研究の結果からは、他の抗糖尿病薬に比べてメトホルミンは乳酸アシドーシスのリスクを増加させなかったことが示されている<sup>84)</sup>。本研究においても乳酸アシドーシスの発症を疑うのは1例のみで、その発症率は0.02%と計算された。これらの知見を踏まえると、本研究において観察された一定のメトホルミン処方割合は、行政施策の影響を受けることなく高齢者に対する有益なメトホルミン治療が確保されていることを示すものと評価することができる。

## 【結論】

本研究により、医療情報データベースに格納されている検査値及び病名等の情報と処方情報を時系列に関連付けた HIT 及び DILI 検出アルゴリズムを構築した。これらの副作用検出アルゴリズムは、医師の後向き診断や国際基準との比較による精度評価の結果、高い有用性が示されたと考える。本アルゴリズムを用いて副作用発症のリスク評価を行ったところ、HIT では長期投与、DILI では男性及び長期投与が有意な因子として評価された。ただし DILI においては、男性は飲酒による交絡の可能性があり、長期投与についてはさらに大規模なデータベースでの薬剤別の解析が必要と考えられた。しかしながら、現在の日本の研究者にとって国内の大規模データベースへのアクセスは非常に限定的な状況であり、利用環境は未だ十分に整備されていないことから、本研究を行う上で大きな制約となった。

また、厚生労働省が実施した 3 件の安全対策措置について、医療情報データベースを活用した短期的及び長期的な時系列的観点からの評価を行った。オセルタミビル の 10 代原則処方制限の事例では、ターゲット群の 10 代に対して非常に強い短期的な抑制効果が認められ、効果の持続も確認された。OPZ と CPG との併用注意については、施策直後の変化はみられなかったものの、徐々に施策の影響が臨床現場に広まっていったことが示された。MALA の警告については、対象とした 75 歳以上の高齢者の処方動向に大きな影響を与えることなく、行政措置後に特に従来のメトホルミン製剤の継続服用患者に対して乳酸値検査回数が増加していることが示された。以上の結果より、本研究で対象とした行政施策については、その直接的な比較は困難であるものの、臨床現場においてそれぞれの措置の強さに応じた適切な安全対策が行われていたものと評価できる。また、良質なデータベース環境が整備されていれば、即時に安全対策措置を解析することが可能であることが本研究により実証された。実際の安全対策への応用を想定した場合、評価手法の迅速性は非常に重要な要件となり得ると考える。

現在、データベースを活用した医薬品の副作用研究において、ほとんどの場合アウトカムの同定に ICD 等の病名コードが使用されている。病名コードは病院間での互換性も高く取扱いが非常に簡便であるものの、医学上の正確性が常に問題となる。そのため、医師によるバリデーション研究により病名コードの精度を評価する必要があるが、多大な労力を必要とするばかりでなく、精度が低い病名コードについてはその活用が限定的となる。

知る限りにおいて、本研究は副作用アウトカムの同定に検査値や診断スコアを複合的に組み合わせた初めての研究事例である。本手法は病名コードのみを利用する場合に比べて精度を高めることが可能であることから、バリデーションに係る労力を削減し、病名コードでは低精度のアウトカム同定に応用されることが期待される。また、欧米の規制当局による行政施策の影響については数多くの報告がなされているものの、日本の行政施策の影響を定量的に評価した研究はほとんどなく、医薬品安全対策の国際化が進展する中で本研究は海外への情報発信という観点でも意義があったと考えている。

時代の進展とともに医薬品の安全対策も高度化が図られており、医薬品の製造販売業者は2013年4月より安全性監視とリスク最小化のための管理計画である **Risk Management Plan** を策定し、これに基づく必要な安全対策の実施が求められることとなった。その中の安全性監視の手段の一つとして医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法が位置付けられており、医療情報データベースの基盤整備にあわせてその重要性が今後一層増してくるものと考えられる。データベース研究の最大の利点は、従来の自発的な副作用報告では不可能であった全体集団を把握できることにある。本研究で開発・実証した副作用検出アルゴリズムや行政施策の評価方法を **MID-NET** 等の日本人を代表する集団に適応することにより精度が高まるだけでなく、未知のリスクを同定することが可能となる。また、安全性に加えて有効性をアウトカムに含めることにより医薬品のリスクベネフィットを全体的に評価し、また、海外の研究成果と比較して遺伝的人種差を解明することも期待される。さらに将来の展望として、個々の評価事例を集積して安全対策の制度全体の評価まで議論を発展させることができれば、国の薬事行政の方向性を決定する手法として用いられるようになる可能性を秘めている。医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究は、これからの医薬品の安全対策を実践する上で欠かすことのできない科学的な基盤になるものとする。

## 【謝辞】

研究全般についての直接の御指導、御助言を賜りました国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 佐井 君江第一室長、斎藤 嘉朗部長に厚く御礼申し上げます。

医療情報データベースの利活用に御協力頂き、貴重な御指導、御助言を賜りました浜松医科大学医学部附属病院 堀 雄史先生、川上 純一先生、木村 通男先生に深く感謝いたします。

多施設共同研究を実施する上で貴重な御指導、御協力を賜りました九州大学病院 安徳 恭彰先生、中島 直樹先生、香川大学医学部附属病院 横井 英人先生、東京大学大学院医学系研究科 大江 和彦先生に深く感謝いたします。

本研究においてヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型の診断に御協力を賜りました浜松医科大学医学部附属病院 柳生 友浩医師に深く感謝いたします。

本研究の環境を支えて頂きました国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 瀬川 勝智研究員、医薬安全科学部の皆様、名古屋市立大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス分野の皆様に深く感謝いたします。

本論文を審査頂きました名古屋市立大学大学院薬学研究科 大澤 匡弘先生、鈴木 匡先生、林 秀敏先生に深く感謝いたします。

本研究を遂行し博士論文を作成するにあたり御指導を賜りました指導教官の名古屋市立大学大学院薬学研究科 頭金 正博教授に心より御礼申し上げます。

最後に、研究生活を見守り続けてくれた家族への感謝をここに表します。

## 【引用文献】

1. Behrman R. E., Benner J. S., Brown J. S., McClellan M., Woodcock J., Platt R., *N Engl J Med*, **364**, 498-499 (2011).
2. Platt R., Carnahan R. M., Brown J. S., Chrischilles E., Curtis L. H., Hennessy S., Nelson J. C., Racoosin J. A., Robb M., Schneeweiss S., Toh S., Weiner MG., *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, **21** (S1), 1-8 (2012).
3. Mullard A., *Nat Rev Drug Discov*, **11**, 255-257 (2012).
4. Southworth M. R., Reichman M. E., Unger E.F., *N Engl J Med*, **368**, 1272-1274 (2013).
5. Toh S., Reichman M. E., Houstoun M., Ross Southworth M., Ding X., Hernandez A.F., Levenson M., Li L., McCloskey C., Shoaibi A., Wu E., Zornberg G., Hennessy S., *Arch Intern Med*, **172**, 1582-1589 (2012).
6. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. “Sentinel Project in Japan.” :  
<<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub-att/2r9852000000mlwj.pdf>>, cited 10 January 2015.
7. Kelton J. G., Sheridan D., Santos A., Smith J., Steeves K., Smith C., Brown C., Murphy W. G., *Blood*, **72**, 925-930 (1988).
8. Chong B. H., *J Thromb Haemost*, **1**, 1471-1478 (2003).
9. Franchini M., *Thromb J*, **3**, 14 (2005).
10. Kelton J. G., Smith J. W., Warkentin T. E., Hayward C.P., Denomme G. A., Horsewood P., *Blood*, **83**, 3232-3239 (1994).
11. Prechel M., Walenga J. M., *Semin Thromb Hemost*, **38**, 483-496 (2012).
12. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. “Treatment manual for the serious adverse effects: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT).” :  
<<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f33.pdf>>, cited 10 January 2015.
13. Locke C. F., Dooley J., Gerber J., *Thromb J*, **3**, 4 (2005).
14. Martel N., Lee J., Wells P. S., *Blood*, **106**, 2710-2715 (2005).
15. Rothberg M. B., Pekow P. S., Lahti M., Lindenauer P.K., *J Hosp Med*, **7**, 457-463 (2012).
16. Kimura M., Tani S., Watanabe H., Naito Y., Sakusabe T., Watanabe H., Nakaya J., Sasaki F., Numano T., Furuta T., Furuta T., *Methods Inf Med*, **47**, 560-568 (2008).
17. Warkentin T.E., Heddle N. M., *Curr Hematol Rep*, **2**, 148-157 (2003).

18. Warkentin T.E., *Br J Haematol*, **121**, 535-555 (2003).
19. McCrae K. R., Bussel J. B., Mannucci P. M., Remuzzi G., Cines D. B., *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 282-305 (2001).
20. Dager W. E., Dougherty J. A., Nguyen P. H., Militello M. A., Smythe M. A., *Pharmacotherapy*, **27**, 564-587 (2007).
21. Davoren A., Aster R. H., *Am J Hematol*, **81**, 36-44 (2006).
22. Lo G. K., Sigouin C. S., Warkentin T. E., *Am J Hematol*, **82**, 1037-1043 (2007).
23. Carnahan R. M., *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, **21 (S1)**, 90-99 (2012).
24. Jang I. K., Hursting M. J., *Circulation*, **111**, 2671-2683 (2005).
25. Cohen R. A., Castellano M., Garcia C. A., *J Clin Med Res*, **4**, 68-72 (2012).
26. Warkentin T. E., *Hematol Oncol Clin North Am*, **21**, 589-607 (2007).
27. Warkentin T. E., Sheppard J. A., Sigouin C. S., Kohlmann T., Eichler P., Greinacher A., *Blood*, **108**, 2937-2941(2006).
28. Lubenow N., Hinz P., Thomaschewski S., Lietz T., Vogler M., Ladwig A., Jünger M., Nauck M., Schellong S., Wander K., Engel G., Ekkernkamp A., Greinacher A., *Blood*, **115**, 1797-1803 (2010).
29. Aithal G. P., Watkins P. B., Andrade R. J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H., Hunt C. M., Wilke R. A., Avigan M., Kaplowitz N., Björnsson E., Daly A. K., *Clin Pharmacol Ther*, **89**, 806–815 (2011).
30. Chalasani N., Björnsson E., *Gastroenterology*, **138**, 2246–2259(2010).
31. Lucena M. I., García-Cortés M., Cueto R., Lopez-Duran J., Andrade R. J., *Fundam Clin Pharmacol*, **22**, 141–158 (2008).
32. Navarro V. J., Senior J. R., *N Engl J Med*, **354**, 731–739 (2006).
33. Sgro C., Clinard F, Ouazir K., Chanay H., Allard C., Guilleminet C., Lenoir C., Lemoine A., Hillon P., *Hepatology*, **36**: 451–455 (2002).
34. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. “Treatment manual for the serious adverse effects: Drug-induced hepatic injury.” :  
<<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01.pdf>>, cited 10 January 2015.

35. Takikawa H., Onji M., Takamori Y., Murata Y., Taniguchi H., Ito T., Watanabe M., Ayada M., Maeda N., Nomoto M., Murata H., Ohmori S., Hisamochi A., Sumida T., *Kanzo*, **46**: 85–90 (2005).
36. Danan G., Benichou C., *J Clin Epidemiol*, **46**, 1323–1330 (1993).
37. Paterson J. M., Mamdani M. M., Manno M., Juurlink D. N., Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network., *CMAJ*, **184**, 1565–1570 (2012).
38. Takikawa H., “Recent progress in drug-induced liver injury 2006, Special issue, Progress in Medicine,” ed. by Ishiyaku Publishers, Inc., Tokyo, 2006, pp. 11-16.
39. Ministry of Health, Labour and Welfare. “National Health and Nutrition Survey in 2011.” : <<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h23-houkoku.pdf>>, cited 10 January 2015.
40. Ward P., Small I., Smith J., Suter P., Dutkowski R., *J Antimicrob Chemother*, **55** (S1), i5-i21 (2005).
41. Jefferson T., Demicheli V., Rivetti D., Jones M., Di Pietrantonj C., Rivetti A., *Lancet*, **367**, 303-313 (2006).
42. Jefferson T., Jones M., Doshi P., Del Mar C., *Lancet*, **374**, 1312-1313 (2009).
43. Satoh K., Nonaka R., Ogata A., Nakae D., Uehara S., *Biol Pharm Bull*, **30**, 1816-1818 (2007).
44. Yorifuji T., Suzuki E., Tsuda T., *Epidemiology*, **20**, 619-621 (2009).
45. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. “Abnormal behaviors after receiving oseltamivir. 2007.” : <<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/03/h0320-1.html>>, cited 10 January 2015.
46. Wagner A. K., Soumerai S. B., Zhang F., Ross-Degnan D., *J Clin Pharm Ther*, **27**, 299-309 (2002).
47. Morgan O. W., Griffiths C., Majeed A., *PLoS Med*, **4**, e105 (2007).
48. SAS Institute Inc. “SAS/ETS 9.3 User's Guide.”, Cary, North Carolina, 2011.
49. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. “Pilot study report on trends in use and impact of safety measurement using health insurance claim data.” : <[http://www.info.pmda.go.jp/kyoten\\_iyaku/file/e\\_rece-report1106\\_001.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1106_001.pdf)>, cited 10 January 2015.
50. Urushihara H., Doi Y., Arai M., Matsunaga T., Fujii Y., Iino N., Kawamura T., Kawakami K., *PLoS One*, **6**, e28483 (2011).

51. Briesacher B. A., Soumerai S. B., Fang Z., Toh D., Andrade S., Wagner J. L., Gurwitz J. H., “Methods to Evaluate the Impact of FDA Regulatory Actions. Mini-Sentinel Coordinating Center.” :  
<[http://www.mini-sentinel.org/work\\_products/Statistical\\_Methods/Mini-Sentinel\\_Methods\\_Impact-of-FDA-Regulatory-Actions-White-Paper.pdf](http://www.mini-sentinel.org/work_products/Statistical_Methods/Mini-Sentinel_Methods_Impact-of-FDA-Regulatory-Actions-White-Paper.pdf)>, cited 10 January 2015.
52. The National Institute of Infectious Diseases. ”National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases Annual report.” :  
<<http://idsc.nih.gov/idwr/CDROM/Kako/H20/Foreword.html>>, cited 10 January 2015.
53. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. “Document for Central Social Insurance Medical Council.” :  
<<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001qd1o-att/2r9852000001qdig.pdf>>, cited 10 January 2015.
54. Moliterno D. J., Steinhubl S. R., *JAMA*, **294**, 1271-1273 (2005).
55. Hulot J. S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenville C., Aiach M., Lechat P., Gaussem P., *Blood*, **108**, 2244-2247 (2006).
56. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M. F., Chialda L. E., Pahl A., Valina C. M., Stratz C., Schmiebusch P., Bestehorn H. P., Büttner H. J., Neumann F. J., *J Am Coll Cardiol*, **51**, 1925-1934 (2008).
57. Bhatt D. L., Scheiman J., Abraham N. S., Antman E. M., Chan F. K., Furberg C. D., Johnson D. A., Mahaffey K. W., Quigley E. M.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents, *Circulation*, **118**, 1894-1909 (2008).
58. Gilard M., Arnaud B., Le Gal G., Abgrall J. F., Boschat J., *J Thromb Haemost*, **4**, 2508-2509 (2006).
59. Gilard M., Arnaud B., Cornily J. C., Le Gal G., Lacut K., Le Calvez G., Mansourati J., Mottier D., Abgrall J. F., Boschat J., *J Am Coll Cardiol*, **51**, 256-260 (2008).
60. US Food and Drug Administration. “Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC).” :  
<<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>>, cited 10 January 2015.

61. European Medicines Agency. “Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors.” :  
<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2010/03/WC500076346.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf)>, cited 10 January 2015.
62. Frelinger A. L. 3rd., Lee R. D., Mulford D. J., Wu J., Nudurupati S., Nigam A., Brooks J. K., Bhatt D. L., Michelson A. D., *J Am Coll Cardiol*, **59**, 1304-1311 (2012).
63. Nakayama A., Morita H., Ando J., Fujita H., Ohtsu H., Nagai R., *Heart Vessels*, **28**, 292-300 (2013).
64. Kwok C. S., Loke Y. K., *Drug Saf*, **35**, 127-139 (2012).
65. Kwok C. S., Jeevanantham V., Dawn B., Loke Y. K., *Int J Cardiol*, **167**, 965-974 (2013).
66. Holmes M. V., Perel P., Shah T., Hingorani A. D., Casas J. P., *JAMA*, **306**, 2704-2714 (2011).
67. Howlett H. C., Bailey C. J., *Drug Saf*, **20**, 489–503 (1999).
68. Alexander G. C., Sehgal N. L., Moloney R. M., Stafford R. S., *Arch Intern Med*, **168**, 2088-2094 (2008).
69. Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A., Herman W. H., Holman R. R., Jones N. P., Kravitz B. G., Lachin J. M., O'Neill M. C., Zinman B., Viberti G.; ADOPT Study Group, *N Engl J Med*, **355**, 2427–2443 (2006).
70. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A., Matthews D. R., Neil H. A., *N Engl J Med*, **359**, 1577–1589 (2008).
71. Kooy A., de Jager J., Lehert P., Bets D., Wulffelé M. G., Donker A. J., Stehouwer C. D., *Arch Intern Med*, **169**, 616–625 (2009).
72. Ito H., Ohno Y., Yamauchi T., Kawabata Y., Ikegami H., *Geriatr Gerontol Int*, **11**, 55–62 (2011).
73. Qaseem A., Humphrey L. L., Sweet D. E., Starkey M., Shekelle P.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, *Ann Intern Med*, **156**, 218-231 (2012).
74. Tahrani A. A., Varughese G. I., Scarpello J. H., Hanna F. W., *BMJ*, **335**, 508–512 (2007).
75. Lalau JD., *Drug Saf*, **33**, 727–740 (2010).
76. Fulop M., Hoberman H. D., *Diabetes*, **25**, 292–296 (1976).
77. Bailey C. J., Turner R. C., *N Engl J Med*, **334**, 574–579 (1996).
78. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. “Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No. 290. April 2012.” :

- <<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-290.pdf>>, cited 10 January 2015.
79. Mamdani M., Sykora K., Li P., Normand S. L., Streiner D. L., Austin P. C., Rochon P. A., Anderson G. M., *BMJ*, **330**, 960–962 (2005).
80. Yang D., Dalton J.E., “A unified approach to measuring the effect size between two groups using SAS®”. In: Proceedings of SAS Global Forum 2012, Orlando, Florida: Cary, April 2012.
81. The Japan Diabetes Society. “Evidence-based Practice Guideline for the Treatment for Diabetes in Japan 2013.” : <[http://www.jds.or.jp/modules/publication/?content\\_id=4](http://www.jds.or.jp/modules/publication/?content_id=4)>, cited 10 January 2015.
82. Holstein A., Stumvoll M., *Diabetologia*, **48**, 2454–2459 (2005).
83. Scheen A. J., Paquot N., *Diabetes Metab*, **39**, 179-190 (2013).
84. Salpeter S. R., Greyber E., Pasternak G. A., Salpeter E. E., *Cochrane Database Syst Rev*, **4**, CD002967 (2010).