

第3回 医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会

# 医薬品の安全対策における意義・メリット

1. 研究背景
2. 副作用の検出・発現率
  - (1) ニューキノロン系抗菌薬 (FQs) による腱障害：対照群との比較
  - (2) ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型 (HIT) の検出：検査値の活用
3. 行政施策の反映・効果の確認
  - (3) 10代へのオセルタミビル投与の原則差し控え：処方動向

浜松医科大学教授・医学部附属病院薬剤部長

川上 純一

# 日本のセンチネル・プロジェクト

厚生労働省に設置された「医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」がとりまとめた提言（平成22年8月）

- 医薬品等の安全対策の向上に関わる薬剤疫学研究等を実施するために利活用できるデータベースを構築する

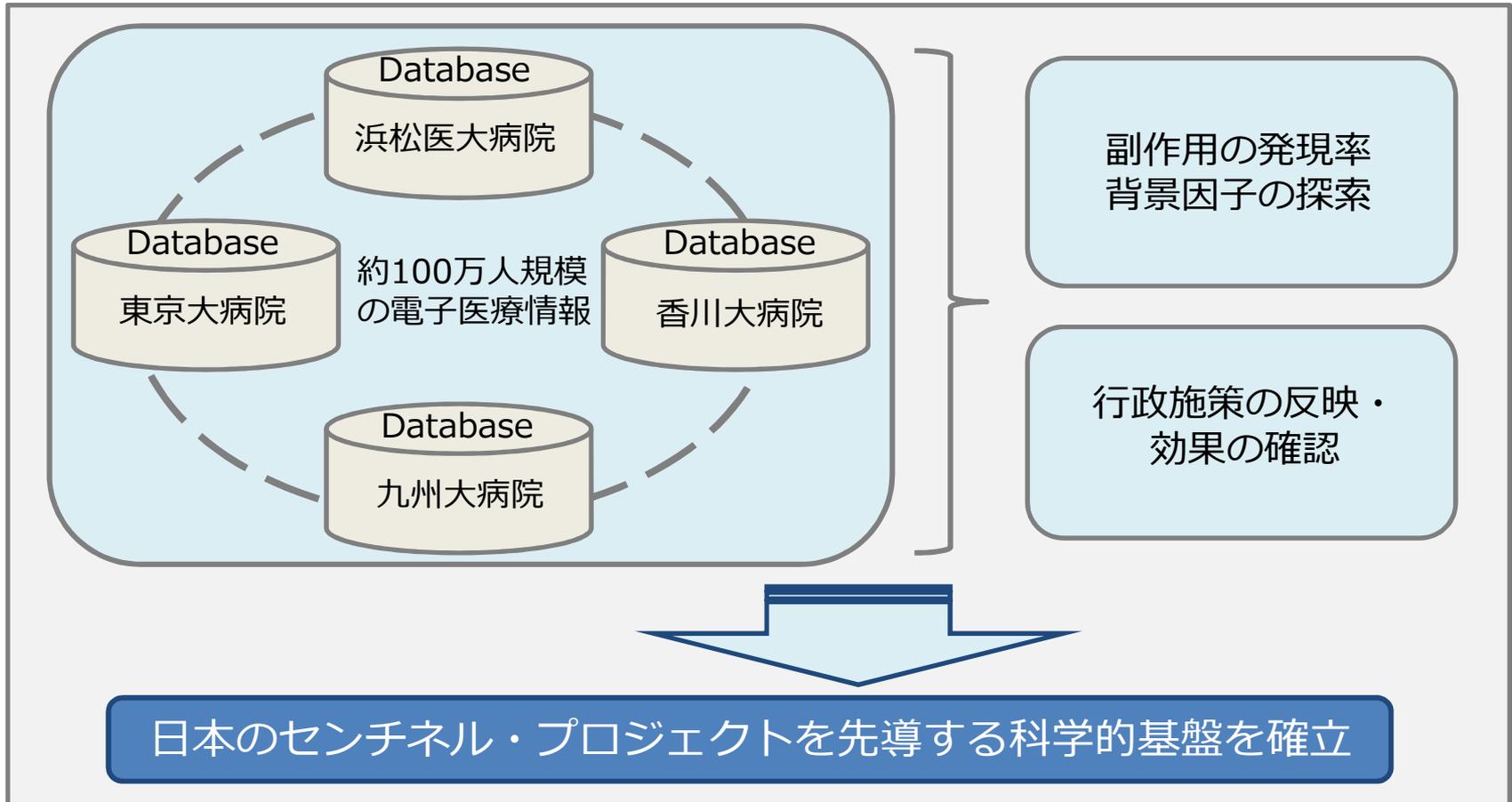
⇒ 5年間で1,000万人規模のデータベース構築を目標

⇒ 期待される成果として、

- (1) 医薬品等による副作用、安全上のリスクの抽出
- (2) リスクの定量的評価
- (3) ベネフィット/リスク バランスの改善のための企画・実施とその評価
- (4) 疫学研究を支援する情報基盤や研究者の育成

データベース構築前に  
薬剤疫学的評価方法を  
確立しておく必要がある

# 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースを活用した 薬剤疫学的手法の確立及び実証に関する研究\*



## ○ 研究代表者

川上 純一（浜松医大病院）

## ○ 研究分担者

木村 通男（浜松医大病院） 横井 英人（香川大学病院）  
堀 雄史（浜松医大病院） 池田 俊也（国際医療福祉大学）  
大江 和彦（東京大学病院） 佐井 君江、斎藤 嘉朗\*\*（国立衛研）  
中島 直樹（九州大学病院） 頭金 正博（名古屋市立大学）

\* 平成23-25年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）、\*\* 平成23-24年度 3

# ニューキノロン系抗菌薬 (フルオロキノロン, FQs) による腱障害

## 背景

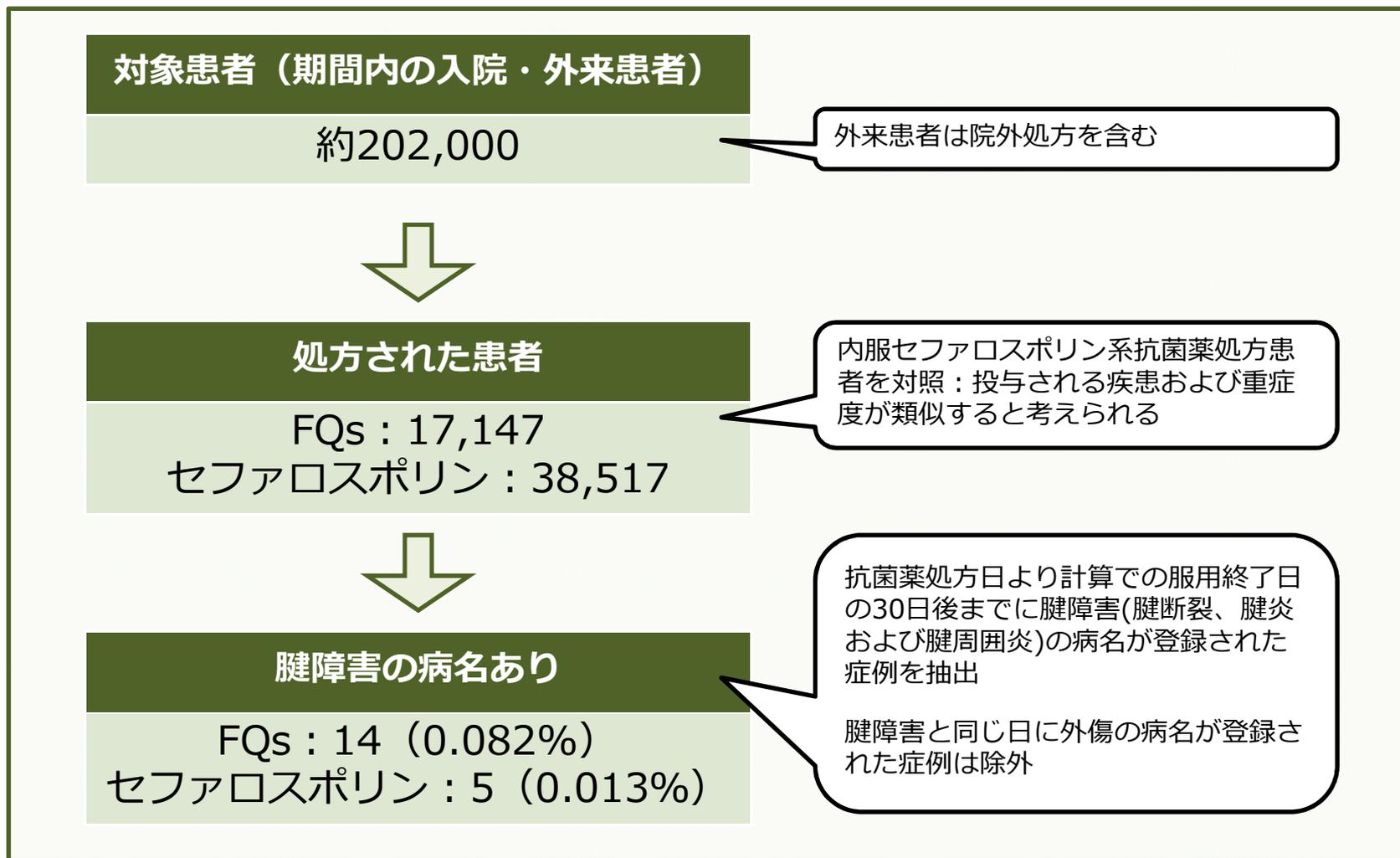
- 1996年頃 FQs処方患者における腱障害のリスク (英国) :  
臨床情報データベースを用いた薬剤疫学研究の報告
- 2007年 ニュージーランド Medsafe :  
FQs服用患者における腱障害のリスクについて注意喚起
- 2008年 米国 FDA :  
FQsの添付文書の “Boxed Warning” および “Medication Guide” によって腱障害のリスクについて注意喚起

日本では症例報告が散見されるのみで、発現頻度を検討した報告は無かった

診療情報データベースを利用してFQs処方後に腱障害を  
発現した症例を検出した

# FQs処方患者での腱障害発現：検討方法

- 対象データ：浜松医大病院 1996年4月から2009年12月末まで（約15年間）
- 対象薬剤：内服FQsおよびセファロスポリン系抗菌薬



# FQs処方患者での腱障害発現：セファロスポリン系抗菌薬との比較

薬剤名	処方人数 [人]	腱障害の発現 [人]	発現頻度 [%] (95% CI)		Risk Ratio (95% CI)	
Ciprofloxacin	1,158	0	-		-	
Levofloxacin	13,334	9	0.067	(0.036-0.128)	5.20	(1.74-15.51)
Tosufloxacin	2,114	2	0.095	(0.026-0.344)	7.29	(1.41-37.54)
Moxifloxacin	979	2	0.204	(0.056-0.742)	15.74	(3.06-81.02)
Prulifloxacin	11	0	-		-	
Sitafloracin	138	0	-		-	
Garenoxacin	251	0	-		-	
Sparfloxacin	266	0	-		-	
Fleroxacin	290	0	-		-	
Gatifloxacin	362	0	-		-	
Ofloxacin	96	1	1.042	(0.184-5.666)	80.24	(9.46-680.47)
Norfloxacin	186	0	-		-	
Total of FQs	17,147	14	0.082	(0.049-0.137)	6.29	(2.27-17.46)
Cefdinir	17,902	3	0.017	(0.006-0.049)		
Cefcapene	24,864	2	0.008	(0.002-0.029)		
Total of Cephalosporins	38,517	5	0.013	(0.006-0.030)	1.0	

FQs処方患者はセファロスポリン系抗菌薬に比較し腱障害の発現が**6.29倍**

対照群の発現頻度 (ベースライン・リスク) は**10,000人に1.3人**

Abbreviations: CI, Confidence Interval; FQ, Fluoroquinolone.

# ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型 (HIT) の検出

(厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル」より一部改変)

## ● タイプ分類

- Type I 型：ヘパリンによる軽度の血小板凝集作用による血小板減少
- Type II 型：一過性に出現するヘパリン依存性自己抗体が血小板を活性化するために引き起こされる血症板減少

\* 重篤な合併症を引き起こすのはType II 型 (以降 II 型をHITと呼ぶ)

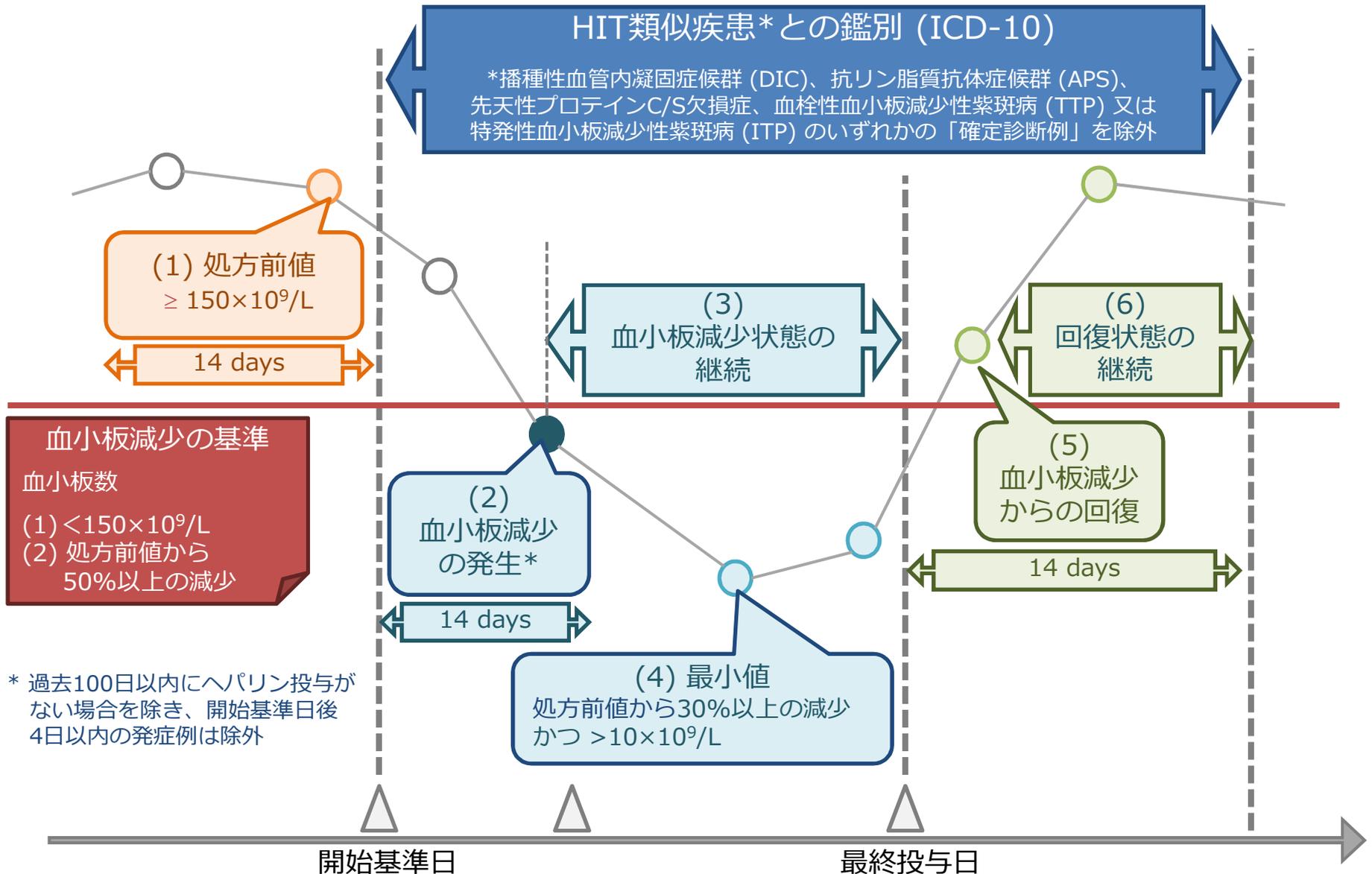
## ● HIT発症率

- ・ 約0～3.5% (内科領域)
- ・ 約2.7～5.0% (外科領域)
- HITの約26～50%に血栓塞栓症を伴う

## ● HITの発症時期

- ・ 使用開始 5～14日後 (通常の初回治療時)
- ・ 再使用后 24時間以内 (過去100日以内にヘパリンを使用した場合)

# HIT検出アルゴリズム



# HIT検出アルゴリズムの適用結果

- 対象データ：浜松医大病院 2008年4月から2012年3月末まで（4年間）
- 対象薬剤：未分画ヘパリン

検出アルゴリズム

## (1) 対象患者

2,875



## (2) 検査値による抽出患者

58 (2.0%)



## (3) +病名による抽出患者

47 (1.6%)



## (4) HIT確定患者

41 (1.4%)

- ① 対象薬の処方あり
- ② 投与前（開始基準日14日前以内）及び投与後の血小板値あり
- ③ 投与前4週の間抗腫瘍薬の投与なし

- ① 開始基準日14日前～開始基準日 【検査値 $\geq$ 15万/mm<sup>3</sup>】
- ② 服用開始日～後4日目# 【検査値 $>$ 基準値\*】
- ③ 服用開始日～後14日目 【イベント発生】
- ④ イベント発生日～最終投与日 【検査値 $<$ 基準値\*】
- ⑤ イベント発生日～ 【1万/mm<sup>3</sup> $\leq$ 最低値 $\leq$ 処方直前値 $\times$ 30%】
- ⑥ 最終投与日～後14日目 【回復を確認】
- ⑦ 初回の回復日～最終投与後14日目 【検査値 $>$ 基準値\*】

\* 基準値；(1)15万/mm<sup>3</sup> 又は (2)処方直前値の50%

# 前100日に投与歴がない場合

播種性血管内凝固症候群(DIC)、抗リン脂質抗体症候群(APS)、先天性プロテインC/S欠損症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) 又は特発性血小板減少性紫斑病(ITP) のいずれかの「確定診断例」を除外

**陽性的中率 (PPV) 87.2%**  
(95%信頼区間；74.8–94.0%)

医師レビュー

# HIT疑い症例・未検出症例別の背景比較

	単位	HIT疑い症例	HIT未検出症例	p値
症例数	人	41	2,834	
年齢 65歳以上	人 (%)	26 (63.4%)	1,539 (54.3%)	0.2449
女性	人 (%)	14 (34.2%)	1,190 (42.0%)	0.3121
100日前投与あり	人 (%)	6 (14.6%)	437 (15.4%)	0.8900
投与日数# 4日以上	人 (%)	34 (82.9%)	1,320 (46.6%)	<.0001
肝機能障害あり	人 (%)	4 (9.8%)	599 (21.1%)	0.0756
腎機能障害あり	人 (%)	14 (34.2%)	1,011 (35.7%)	0.8393
手術あり	人 (%)	15 (36.6%)	918 (32.4%)	0.5691

# 全症例における投与日数の中央値は3日

(注) 検定法はカイ二乗検定

(注) 肝機能障害とは開始基準日より前のALT、AST又は総ビリルビンの直近の検査値のいずれかが施設基準値上限の2倍以上に、腎機能障害とは開始基準日より前のクレアチニン又はBUNの直近の検査値のいずれかが施設基準値上限以上になった場合と定義

(注) 手術ありとは開始基準日の3日前から最終投与日の前日までに手術（医科点数表で手術を示すK）の記録があった場合と定義

# HIT発症リスク因子の評価

## モデル式

アルゴリズム HIT検出 = 年齢 + 性別 + ヘパリン類100日前投与 + 投与日数 + 肝機能障害 + 腎機能障害 + 手術

## ロジスティック回帰分析の結果

リスク因子	ref.	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢 (65歳以上)	0-64歳	1.38	0.70 – 2.70	0.3565
性別 (女性)	男性	0.83	0.43 – 1.61	0.5830
100日前投与 あり	なし	1.00	0.41 – 2.42	0.9985
投与日数 4日以上	1-3日	<b>5.38</b>	<b>2.35 – 12.3</b>	<b>&lt;.0001</b>
肝機能障害 あり	なし	0.44	0.16 – 1.26	0.1253
腎機能障害 あり	なし	0.82	0.42 – 1.63	0.5766
手術 あり	なし	0.95	0.49 – 1.82	0.8662

(n = 2,875)

# 10代へのオセルタミビル投与の原則差し控え

2007年3月 緊急安全性情報 + 添付文書改訂

緊急安全性情報 及び「警告」の項において、10代の患者に対してはハイリスク患者以外への投与を原則差し控えるよう注意喚起を実施

## 改訂の背景

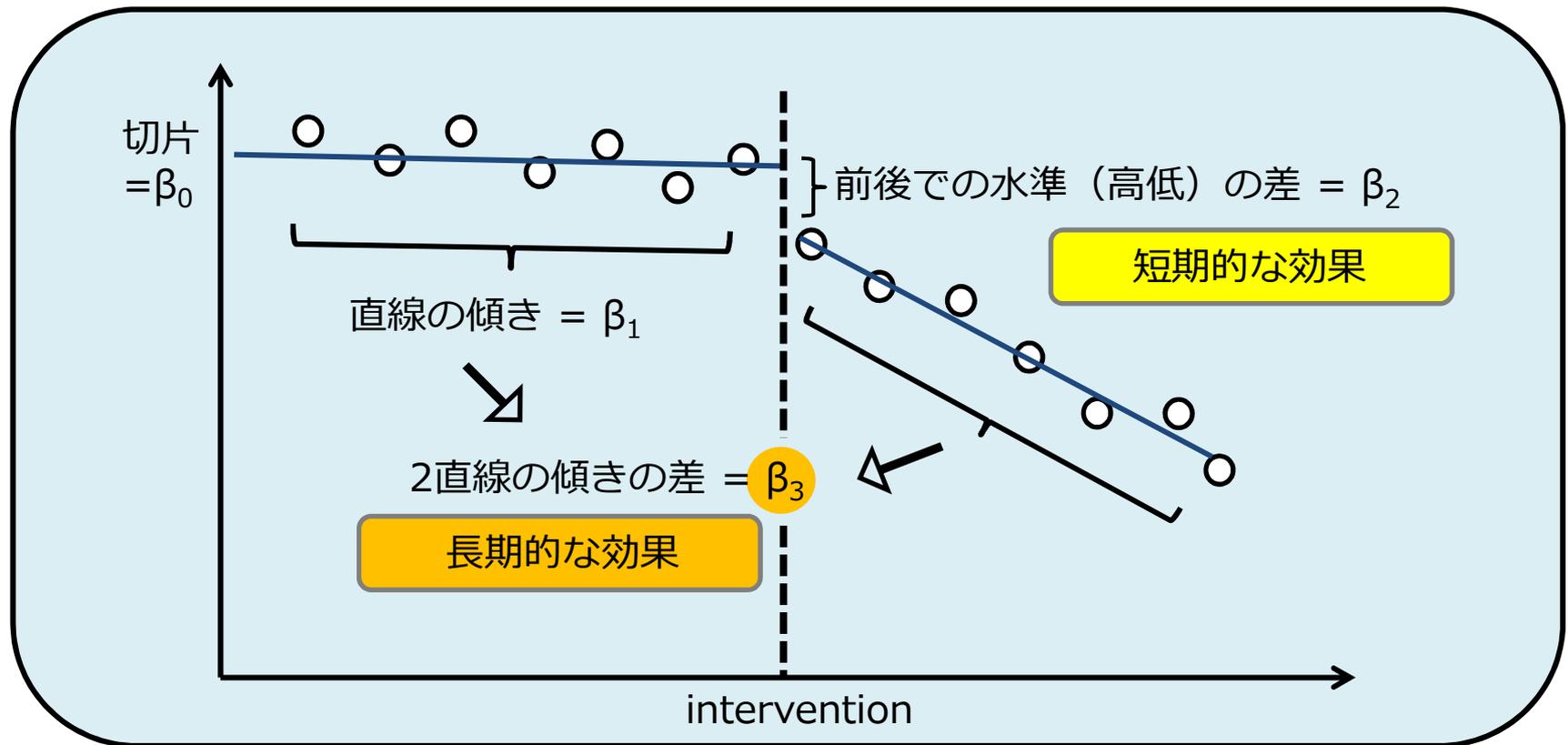
- 2007年2月の本剤服用後の転落死の事例を受けて、厚生労働省は2月28日に自宅療養等を行う場合の留意点等について注意喚起を行った
- しかしながら、3月に入っても服用患者の転落例が2例報告されたことから、緊急安全性情報の発出が行われた

# Interrupted time series (ITS) 回帰分析

- モデル式

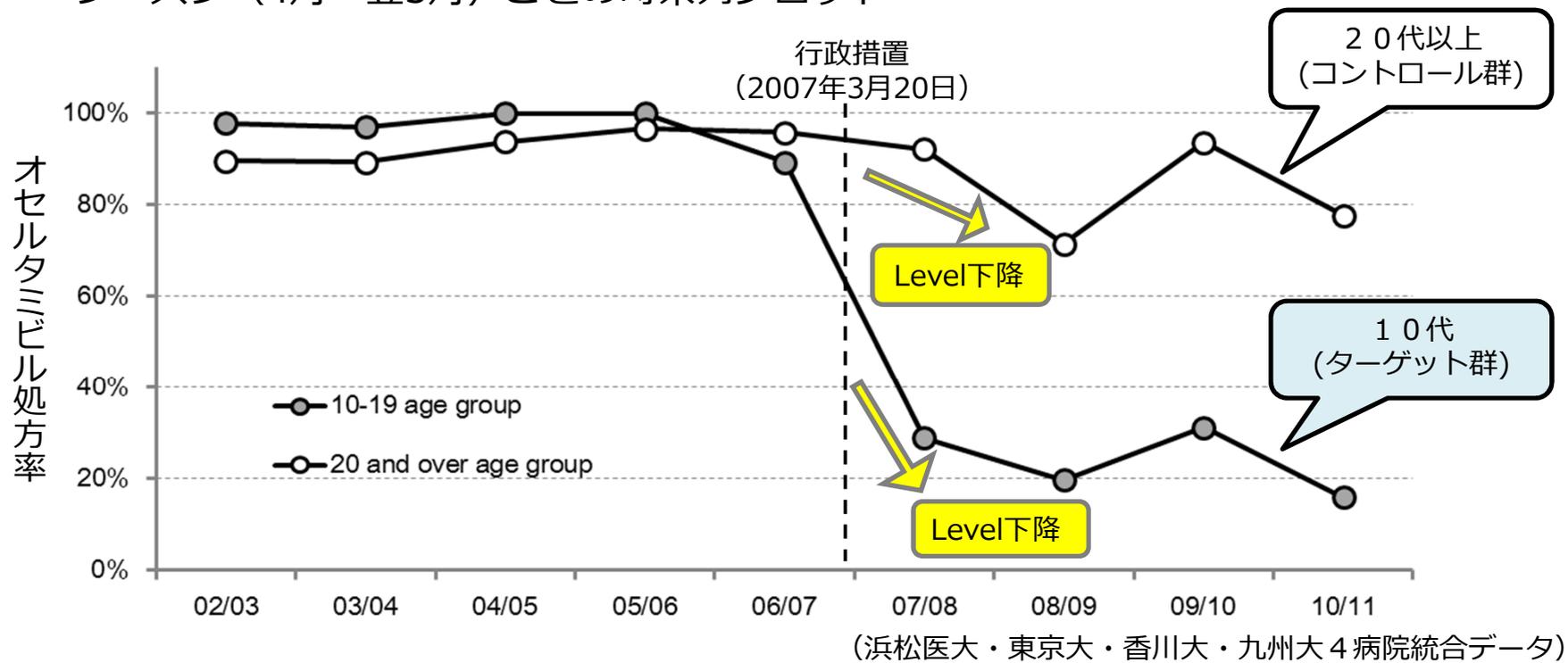
$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 D + \beta_3 P + e_t$$

- T : 観察期開始時からの時間
- D : interventionの前後をあらわすダミー変数
- P : interventionからの時間
- e : 時間 t におけるモデルでは説明されない不規則変動



# オセルタミビル 10代 vs 20歳以上

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の処方率についてのシーズン（4月～翌3月）ごとの時系列プロット



ITS回帰分析結果 (有意なパラメーターのみ)

患者群	パラメーター	係数	標準誤差	P値
20歳以上	Level change $\beta_2$	-16.50	5.28	0.0354
10代	Level change $\beta_2$	-63.16	8.69	0.0008