

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

レセプト等を利用した薬剤疫学データベース作成
に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 (2010) 年 4 月

研究代表者 藤 田 利 治

(統計数理研究所)

目 次

I. 総括研究報告

- レセプト等を利用した薬剤疫学データベース作成に関する研究 . . . 1
統計数理研究所・教授 藤田利治

II. 分担研究報告

1. レセプトデータを用いた医薬品の安全性に関する薬剤疫学研究 . . . 11
統計数理研究所・教授 藤田利治
2. レセプトデータと医療情報データベースとの匿名化連続可能性と
レセプト病名の妥当性に関する研究 . . . 25
NTT 東日本関東病院・薬剤部長 折井 孝男
3. 医療費請求データベースの市販後医薬品の安全対策への
諸外国での活用状況に関する研究 . . . 41
東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座・特任教授 久保田 潔
4. 諸外国におけるレセプトデータベースの薬剤疫学的活用事例と
わが国レセプトナショナルデータベースへの適用可能性の検討 . . . 57
国立保健医療科学院経営科学部・経営管理室長 岡本 悦司

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 79

IV. 研究成果の刊行物・別刷 81

I. 総括研究報告書

平成 21 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)
総括研究報告書

レセプト等を利用した薬剤疫学データベース作成に関する研究

研究代表者 藤田 利治 統計数理研究所・教授

研究要旨：

本研究班では、次の 3 方向からの検討を進めている。

第 1 の内容的な検討を実際のレセプトデータを用いて実施するため、日本医療データセンターから 2006 年から 2008 年までの 3 年間の 40 歳以上のレセプトデータ (受療者実数は 124,235 人) の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備した。薬剤の重複処方の実態の検討から、複数の医療施設にまたがる重複受診に伴う同一薬剤の重複処方は、かなりの頻度であることが明らかになった。薬剤の重複処方が過量使用に繋がっているのか、また薬剤の安全対策への影響がみられるのかを、今後、具体的に検討する必要がある。併用禁止薬剤の併用処方の実態の検討から、重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤組合せが処方されている実態が示された。今後構築される予定の大規模なレセプトデータベースの活用により実際的な検討を行う必要性が示された。薬剤と有害事象発生の関連についての探索的検討では、高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生を取り上げたが、診断名の妥当性の問題及びデータ規模の問題が関係して、明確な関連を見出すことができなかった。レセプトにおける診断名の妥当性はレセプト活用の最大の問題の一つである。電子カルテとの結合により正確な診断名の情報が入手可能になるまでは、レセプト上の情報を組合せて妥当性に高い診断名を把握する努力を有害事象ごとに具体的に進める必要がある。

第 2 の方法論的な検討において、大規模な医療施設において、ハッシュ関数による匿名化識別子を用いたレセプトデータと電子カルテ等の医療情報データベースとの連続可能性について検討した。その結果、医科、傷病件数、医薬品、診療行為、材料については、匿名化したデータの連結が可能であることを実証した。

第 3 の諸外国の状況等についての情報収集を行った結果、諸外国 (韓国、台湾及び米国) の状況等と比較して、わが国では、社会的に十分機能する各国民に固有の識別子は存在せず、また、保険者の数は多数であり、保険者のほとんどは、データの二次的利用の経験を有していないことが明らかになった。このため、研究者・企業レベルのみならず、行政レベルにおいても、医療費請求データベースを他のデータソースと連結して使用することは現状では困難である。個人識別子の実質的導入に関する議論、また、中央のレセプトデータベースに個人識別子をもたせるための法的改正を含むなんらかの措置などを検討しない限り、レセプトデータベースの利用価値は当面限定的なものにとどまると考えられる。

研究分担者

折井孝男	NTT 東日本関東病院・薬剤部長
久保田潔	東京大学大学院医学系研究科・特任教授
岡本悦司	国立保健医療科学院・経営管理室長

研究協力者

望月眞弓	慶應義塾大学・教授
小出大介	東京大学大学院医学系研究科・特任准教授
山口拓洋	東京大学大学院医学系研究科・特任准教授
藤井陽介	統計数理研究所・特任研究員
木村真也	日本医療データセンター・社長
酒井弘憲	日本製薬工業協会 統計・DM 部会・副部会長
小宮山靖	日本製薬工業協会 統計・DM 部会・副部会長

A. 研究目的

政府の IT 新改革戦略において、2011 年度までにレセプト情報のデータベース化が計画されている。受療を悉皆的に把握できるレセプト情報の利用によって市販後医薬品の安全確保の改善が期待されるが、その利用に関わる実際的な検討は必ずしも十分ではない。本研究班では、医薬品の市販後安全対策へのレセプトの活用可能性を実際のデータを用いて具体的に検討し、データベース作成での留意点等を提示する。

本研究班では、次の 3 方向からの検討を行う (図 1)。第 1 に内容的な検討として、健康

保険組合の匿名化されたレセプトデータを用いて、1) 重複投薬、併用禁止薬の併用、薬物代謝が拮抗する薬剤の併用などの医薬品の使用実態の把握、2) 薬剤使用情報などを用いた有害事象発生の探索的検討、などを行う。

第 2 に方法論の検討として、3) ハッシュ関数を用いた匿名化識別子によるレセプト情報と電子カルテ等の医療情報との連結可能性、4) 臨床診断との照合によるレセプト病名の妥当性の確認方法の検討、などを実施する。

第 3 に諸外国の活用状況等について、5) 韓国、台湾及び米国の医療費請求データに基づくデータベースに関する文献等の情報収集を行う。

本研究班による実際のレセプトデータと電子カルテ等の医療情報などに基づいた検討から、医薬品の重複投薬、併用禁止薬の併用などの実態、有害事象発生の把握可能性、匿名化された状態でのレセプトデータと医療情報との連結可能性、臨床診断との照合によるレセプト病名の妥当性の確認方法などが具体的に明らかになる。市販後医薬品の恒常的安全対策を支える情報基盤創設の根拠を提供し、医薬品の安全性・有効性の確保に貢献する。

B. 研究方法

1) 内容的な検討

実際のレセプトデータを用いた内容的検討を実施するため、研究代表者の藤田はレセプトデータを使用可能な状態に整備した。すなわち、健康保険組合のレセプトデータを収集し、患者診療データウェアハウスを構築している日本医療データセンター (JMDC) から 2006 年から 2008 年までの 3 年間の 40

歳以上のレセプトデータ（受療者実数は124,235人）の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備した。このデータを用いて、①薬剤の重複処方の実態、②併用禁止薬剤の併用処方の実態、及び③薬剤と有害事象発生の関連についての探索的検討を試行的に実施した。

薬剤の重複処方の実態についての検討では、①同一の薬剤、②異なる医療施設での処方、及び③処方期間の重なりが7日間以上を重複処方の条件として設定し、薬剤コードにおいて7桁で表わされる「一般名」と9桁の「薬剤名」での集計を実施した。

併用禁止薬剤の併用処方の実態について検討では、データインデックス株式会社（DI社）の相互作用データベースから禁止・原則禁止のデータの有償提供を受け、併用禁止ないし原則禁止の薬剤の実組合せ（138,598組）の辞書データベースを作成した。そして、調剤レセプトデータにおいて処方期間に重複がみられる併用禁止の薬剤組合せの集計を行った。

薬剤と有害事象発生の関連についての探索的検討では、高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生を取り上げた。高脂血症用薬を新規使用ないし使用再開したものを対象者として、スタチン製剤とその他の製剤（フィbrate系製剤、イオン交換樹脂製剤、及びその他のコレステロール/脂質調整剤）の現在使用での横紋筋融解症の発生率（/1,000人年）の比較を実施した。

2) 方法論の検討

大規模な医療施設において、ハッシュ関数による匿名化識別子を用いたレセプトデータと電子カルテ等の医療情報データベースとの連続可能性について、研究分担者の折井が検討を行った。レセプトデータの収集に「JMDCレセプトデータ収集支援システ

ム」を用いた。このシステムにより個人情報を取り除いたデータを生成することが可能となる。しかし、実作業時には正しい手順を踏むことがさらに必要となることから、方法論の検討として、ハッシュ関数を用いた匿名化識別子によるレセプト情報と電子カルテ等との医療情報との連結可能性を検証した。連結可能性については、医科、傷病件数、医薬品、診療行為、材料について突合を行った。

3) 諸外国の状況等についての情報収集

医療費請求データベースの市販後医薬品の安全対策その他への活用にあたっては、医療費請求データを患者個人単位で疾患登録や死亡データなどと連結するレコードリンケージが有用であることが知られている。

研究分担者の久保田は、わが国のレセプトデータベースの利用価値を高める上で、他のデータソースとの連結の問題は避けて通ることができず、諸外国、特に、連結が十分には可能でない国における経験には学ぶところが多いと考え、その情報収集を行った。すなわち、米国、韓国、台湾における医療費請求データベースの他のデータソースとのリンケージの現状を行政レベルと研究者・企業レベルに分けて検討し、今後わが国のレセプトデータベースの価値を高めるためのレコードリンケージの可能性について検討した。

分担研究者の岡本は、薬剤疫学の国際誌においても各国のレセプトデータベースを活用した研究成果が盛んに報告されるようになってきていることから、各国の活用事例を収集し、日本のレセプトナショナルデータベースにおいて同様の活用が可能か検討した。

C. 研究結果

1) 内容的な検討

研究代表者の藤田は、2006年から2008年までの3年間の40歳以上のレセプトデータ

(受診患者実数：124,235人)を用いて、内容的な検討を行った。なお、医科レセプト延件数は約200万件、医科レセプトと調剤レセプトを合わせた医薬品の延件数は約724万件であった。

薬剤の重複処方の実態に関する検討の結果、一般名については、レバミピド錠(その他の消化性潰瘍用薬)の540人(受診患者に対する割合：0.58%)で最も多い重複処方が観察され、概して消化性潰瘍薬や向精神薬の重複処方が多い傾向がみられた。

併用禁止薬剤の併用処方の実態に関する検討の結果、添付文書に「併用禁忌」と薬剤名が記載されている22の薬剤組合せの併用がみられ、「血中濃度が上昇・半減期が延長・著しい血圧低下等の副作用」の有害事象発現の可能性のあるマレイン酸フルボキサミン錠と塩酸チザニジン錠の組合せの処方が8人と最も多いものであった。D I社がCYP3A4阻害薬、MAO阻害薬などの情報を独自に整備しており、添付文書にこれらが記載されていて併用禁止とされる薬剤組合せは、28種類であった。

高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生の関連についての探索的検討の結果、高脂血症用薬を新規使用ないし使用再開したものを対象者として、スタチン製剤とその他の製剤(フィブラート系製剤、イオン交換樹脂製剤、及びその他のコレステロール/脂質調整剤)の現在使用での横紋筋融解症の発生率(／1,000人年)を比較した。単なる保険病名である可能性が高いものを除外した場合の発生率は、それぞれ1.5及び1.1であり、スタチン製剤とその他の製剤との間に大きな差異は認められなかった。また、スタチン製剤の使用状態(現在使用、最近の過去使用及び遠い過去使用)間での発生率にも有意差は認められなかった。

2) 方法論の検討

研究分担者の折井は、NTT東日本関東病院を臨床現場とし、そこで発生するレセプトデータ、電子カルテデータを匿名化し、JMDCの保有する匿名化されたレセプトデータとを連結する可能性について検証するシステムを構築し、データのマッチングについて検討した。対象としたレセプトの診療期間は、2006年2月から2008年11月までの34ヵ月分とした。調査対象期間のレセプト件数は関東病院697件、患者数154件、JMDC735件、患者数156件であった。今回マッチングした件数は697件、不一致は38件であり、患者数では150件、不一致は6件であった。マッチングについては、医科、傷病件数、医薬品、診療行為、材料について実施した。マッチング結果より、医科では生年月日、性別は完全一致した。傷病件数ではNTT東日本関東病院の傷病複数は細かく分類されているものの、今回対象としたJMDC側ではひとつに纏めていた。医薬品については、完全一致したものの、医薬品点数、回数について若干の違いがみられた。診療行為、材料についてはJMDC側では診療行為データを処理時に必要に応じてデータの加工を行っているため、件数の不一致が生じていた。

3) 諸外国の状況等についての情報収集

研究分担者の久保田は、米国、韓国及び台湾を訪問し、情報収集を行った結果、次の点を明らかにした。

社会保障番号その他の個人識別子、国を単一の保険者とする国民皆保険の制度をもつ韓国、台湾においては、少なくとも行政レベルではすでに、医療費請求データベースを他のデータソースと患者個人単位で結合して、価値の高い行政的資料として利用している。韓国・台湾では現時点においては、連結したデータの利用は研究者・企業レベルでは困難

か不可能であるが、社会的コンセンサス以外には大きな障壁となるものは見当たらず、一度コンセンサスが成立すれば、研究者・企業レベルでも連結したデータが利用可能になるまでの道筋は明確である。

米国においては、保険者が分散しており、複数のデータベースを医薬品安全性監視に利用する試みである Sentinel Initiative では、各データ所有者が共通のデータモデルにデータを変換し、coordinating center を介して、単一の解析プログラムを複数のデータ所有者に投げかけて結果をうる仕組みの構築を試みている。研究者レベルでは、一部のデータについては社会保障番号が利用できるなど、他のデータとのレコードリンケージは可能である。

分担研究者の岡本は、国から発表された研究テーマは様々であり、また使用される薬剤コードも各国で異なるが、レセプト(医療費請求書)のデータのフォーマットは各国ともかなり共通していた。そこで、わが国のナショナルデータベースでも類似した分析が可能であり、実際の使用を想定した SQL プログラムで表現した。

D. 考察

1) 内容的な検討

内容的な検討を行うに当たって、患者診療データウェアハウスを構築している JMD C から 2006 年から 2008 年までの 3 年間の 40 歳以上のレセプトデータ(「医科」分及び「調剤」分。受療者実数は 124,235 人)の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備した。

薬剤の重複処方の実態に関する検討から、複数の医療施設にまたがる重複受診に伴う同一薬剤の重複処方は、かなりの頻度であることが明らかになった。薬剤コードが 4 桁で表わされる薬効分類(細分類)などのさらに

大きなくりの分類で薬剤の重複処方を集計した場合には、さらに高い頻度の重複処方の実態が示されると考えられる。かなりの頻度でなされている薬剤の重複処方が過量使用に繋がっているのか、また薬剤の安全対策への影響がみられるのかを、今後、具体的に検討する必要がある。

併用禁止薬剤の併用処方の実態に関する検討において、添付文書に「併用禁忌」と薬剤名が記載されている 22 の薬剤組合せの併用がみられた。重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤組合せが処方されている実態は留意すべき事項である。さらに大規模なレセプトデータベースの活用が可能になった場合、併用禁忌の薬剤組合せ処方によって有害事象の発生頻度や医療費(保険点数)がどのように増大しているのかの実態を、実際に検討することが可能になると考えられる。

高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生の関連についての探索的検討においては、診断名の妥当性の問題及びデータ規模の問題が関係して、明確な関連を見出すことができなかった。レセプトにおける診断名の妥当性はレセプト活用の最大の問題の一つである。今回は保険診断名について JMD C の独自のアルゴリズムによる評価を用いて発生率を算出したが、電子カルテとの結合により正確な診断名の情報が入手可能になるまでは、レセプト上の情報を組合せて妥当性に高い診断名を把握する努力を有害事象ごとに具体的に進める必要がある。また、横紋筋融解症程度の比較的可成な有害事象の発生頻度に関する比較検討を行うためには、今回使用したデータ規模では精度を十分には確保できない可能性が示された。まれな有害事象についての検討のためにはより大規模なデータベースが必要であり、レセプト情報のナショ

ナル・データベース化とその薬剤の安全対策への活用の実現が待たれるところである。

2) 方法論の検討

大規模な医療施設において、ハッシュ関数による匿名化識別子を用いたレセプトデータと電子カルテ等の医療情報データベースとの連続可能性について検討した結果、医科、傷病件数、医薬品、診療行為、材料については、匿名化したデータの連結できる可能性について実証できることを明らかになった。次年度では、匿名化された電子カルテデータとのより深いデータの連結可能性についての検証を計画している。

3) 諸外国の状況等についての情報収集

諸外国の状況等についての情報収集を行った結果に基づいて、研究分担者の久保田は次のように考察している。

国が唯一の保険者である韓国、台湾では、行政レベルでは、レコードリンケージをすでに実現し、価値の高い行政的資料とすることに成功している。個人単位でリンケージされたデータを研究者・企業レベルでも利用可能になるためのインフラの整備はすでに整っており、今後、国民的コンセンサスが成立すれば、研究者・企業が他のデータのリンケージされた医療費償還請求データを質の高い調査・研究に利用できるようになるのには、時間の問題とも考えられる。保険者が分散している米国においては、データ所有者の協力を得て、行政が単一の問いに対する回答を得るシステムを Sentinel Initiative として構築しつつあり、また研究者には、完全ではなくとも個人単位のレコードリンケージが可能な道が存在する。

わが国のレセプトデータベースに関しては、多数の保険者が個人データを管理し、当面中央レベルのデータベースを直接他のデ

ータとリンクさせることができる可能性は研究者・企業レベルのみならず、行政レベルでも高いとはいいがたい。個人識別子の必要性や、個人識別子を中央のレセプトデータベースにもたせる法的措置を含めたなんらかの可能性の検討がいずれは必要となろう。さらに、データベースの利用を促すためには、台湾の NHRI のような組織を構築するなど、相当程度の投資を含めた環境作りが必要であることを認識し、その実現に向けた努力が必要と考えられる。

E. 結論

本研究班では、次の3方向からの検討を進めている。すなわち、実際のレセプトデータを用いた「内容的な検討」、匿名化識別子によるレセプト情報と電子カルテ等の医療情報との連結可能性や臨床診断との照合によるレセプト病名の妥当性検討などの「方法的な検討」、及び「諸外国の状況等についての情報収集」である。

第1の内容的な検討を実際のレセプトデータを用いて実施するため、日本医療データセンターから2006年から2008年までの3年間の40歳以上のレセプトデータ（受療者実数は124,235人）の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備した。今後、年次を延長したデータなどの有償提供を受け、さらに内容的な検討を進展させる予定である。

薬剤の重複処方の実態の検討から、複数の医療施設にまたがる重複受診に伴う同一薬剤の重複処方は、かなりの頻度であることが明らかになった。薬剤の重複処方が過量使用に繋がっているのか、また薬剤の安全対策への影響がみられるのかを、今後、具体的に検討する必要がある。

併用禁止薬剤の併用処方の実態の検討から、重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤組

合せが処方されている実態が示された。今後構築される予定の大規模なレセプトデータベースの活用により実際な検討を行う必要性が示された。

薬剤と有害事象発生の関連についての探索的検討では、高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生を取り上げたが、診断名の妥当性の問題及びデータ規模の問題が関係して、明確な関連を見出すことができなかった。レセプトにおける診断名の妥当性はレセプト活用の最大の問題の一つである。電子カルテとの結合により正確な診断名の情報が入手可能になるまでは、レセプト上の情報を組合せて妥当性に高い診断名を把握する努力を有害事象ごとに具体的に進める必要がある。また、横紋筋融解症程度の比較のまれな有害事象の発生頻度に関する比較検討を行うためには、今回使用したデータ規模では精度を十分には確保できない可能性が示された。まれな有害事象についての検討のためにはより大規模なデータベースが必要であり、レセプト情報のナショナル・データベース化とその薬剤の安全対策への活用の実現が待たれるところである。

第2の方法論的な検討において、大規模な医療施設において、ハッシュ関数による匿名化識別子を用いたレセプトデータと電子カルテ等の医療情報データベースとの連続可能性について検討した。その結果、医科、傷病件数、医薬品、診療行為、材料については、匿名化したデータの連結が可能であることを実証した。

第3の諸外国の状況等についての情報収集を行った結果、諸外国（韓国、台湾及び米国）の状況等と比較して、わが国では、社会的に十分機能する各国民に固有の識別子は存在せず、また、保険者の数は多数であり、保険者のほとんどは、データの二次的利用の

経験を有していないことが明らかになった。このため、研究者・企業レベルのみならず、行政レベルにおいても、医療費請求データベースを他のデータソースと連結して使用することは現状では困難である。個人識別子の実質的導入に関する議論、また、中央のレセプトデータベースに個人識別子をもたせるための法的改正を含むなんらかの措置などを検討しない限り、レセプトデータベースの利用価値は当面限定的なものにとどまると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 藤田利治. 副作用評価におけるシグナル検出. 薬剤疫学 14 : 27-36, 2009
- 久保田潔. 薬の安全性と医療データベース. ESTRELA 184 : 2-7, 2009.
- 藤田利治. 副作用自発報告データベースからのシグナル検出. ESTRELA 184 : 8-13, 2009

2. 学会発表

- Yosuke FUJII, Masayuki HENMI, Toshiharu FUJITA. Evaluating Interaction In Clinical Trials With Monotherapy And Combination Therapy By The Propensity Score Weighting Method. 30th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics; Prague, Czech Republic, August 23-27, 2009
- Yosuke FUJII, Masayuki HENMI, Toshiharu FUJITA. Evaluating Statistical Interaction between Various Therapy in Clinical Trials. International Workshop on

Information Systems for Social
Innovation 2009; Tokyo, Japan,
September 30, 2009

- 藤田利治. 医薬品の安全性の改善には大規模な情報基盤が不可欠: 薬剤疫学の立場から. 保健医療情報学国際共同会議広島 2009; 2009年11月; 広島. 保健医療情報学国際共同会議広島 2009 プログラム・抄録集. JC-431.
- 藤田利治. レセプト情報の医薬品の安全確保への二次利用. 第3回横幹連合コンファレンス; 2009年12月; 仙台
- 藤田利治. 医薬品の安全対策でのデータマイニングの活用. 第3回横幹連合コンファレンス; 2009年12月; 仙台
- 藤井陽介、藤田利治、椿広計. 臨床試験データベース構築とその活用. 情報とシステム 2009; 2009年11月; 東京

PROCEEDINGS. P94.

- 藤井陽介、逸見昌之、藤田利治. 単剤・併用を伴う臨床試験の重み付け傾向スコア法による交互作用の評価. 2009年度統計関連学会連合大会; 2009年9月; 京都, 講演報告集, p114.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

市販後医薬品の恒常的安全対策を
支える情報基盤創設の根拠

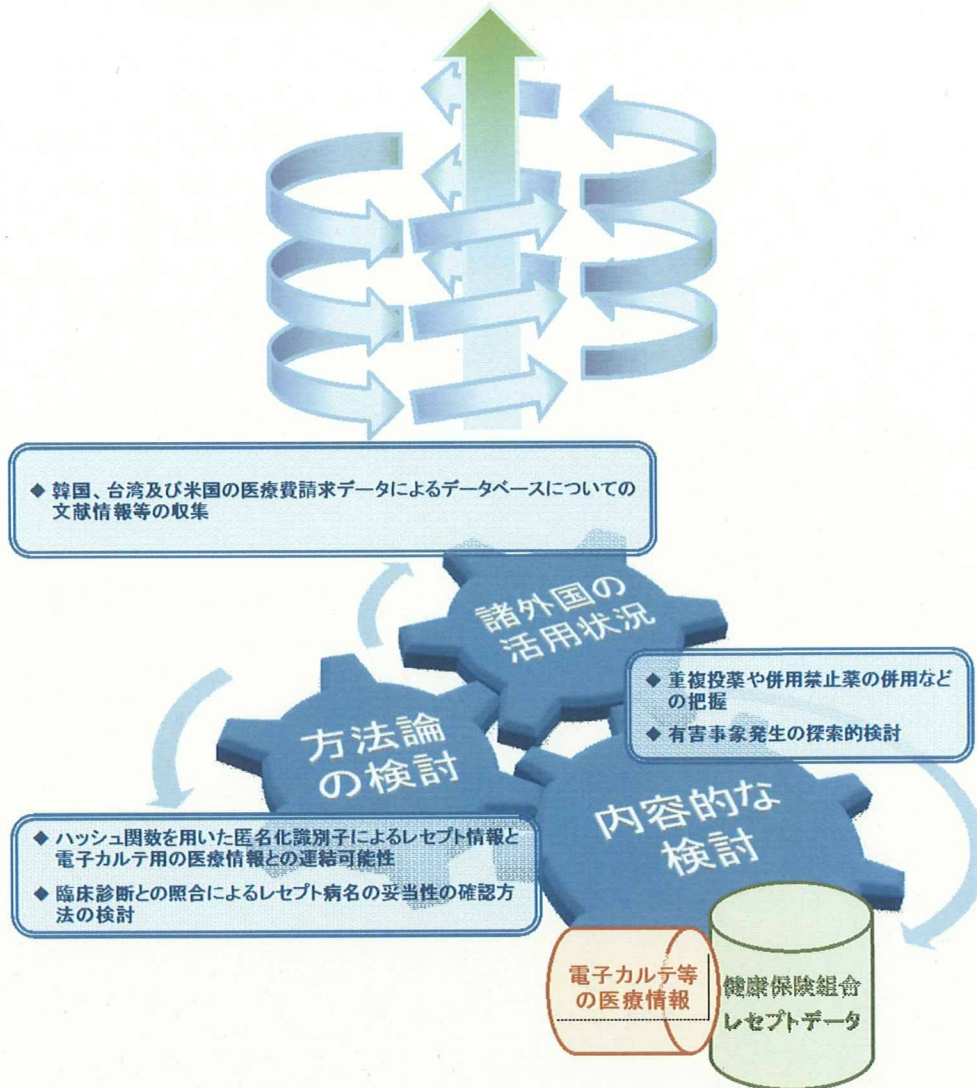


図1 レセプト等を利用した薬剤疫学データベース作成

Ⅱ. 分担研究報告書

平成 21 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)
分担研究報告書

レセプトデータを用いた医薬品の安全性に関する薬剤疫学研究

研究代表者 藤田 利治 統計数理研究所・教授

研究要旨：

健康保険組合のレセプトデータを収集し、患者診療データウェアハウスを構築している日本医療データセンターから 2006 年から 2008 年までの 3 年間の 40 歳以上のレセプトデータ（受療者実数は 124,235 人）の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備した。

第 1 の薬剤の重複処方の実態についての検討では、①同一の薬剤、②異なる医療施設での処方、及び③処方期間の重なりが 7 日間以上を重複処方の条件として設定し、薬剤コードにおいて 7 桁で表わされる「一般名」と 9 桁の「薬剤名」での集計を実施した。その結果、一般名については、レバミピド錠（その他の消化性潰瘍用薬）の 540 人（受診患者に対する割合：0.58%）で最も多い重複処方が観察され、概して消化性潰瘍薬や向精神薬の重複処方が多い傾向がみられた。かなりの頻度でなされている薬剤の重複処方が過量使用に繋がっているのか、また過量使用によって安全対策への影響がみられるのかを、今後、具体的に検討する必要がある。

第 2 の併用禁止薬剤の併用処方の実態について検討では、データインデックス株式会社の相互作用データベースから禁止・原則禁止のデータの有償提供を受け、併用禁止ないし原則禁止の薬剤の実組合せ（138,598 組）の辞書データベースを作成した。そして、調剤レセプトデータにおいて処方期間に重複がみられる併用禁止の薬剤組合せの集計を行った結果、添付文書に「併用禁忌」と薬剤名が記載されている 22 の薬剤組合せの併用がみられ、マレイン酸フルボキサミン錠と塩酸チザニジン錠の組合せの処方が 8 人と最も多いものであった。重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤が処方されている実態は留意すべき事項である。

第 3 の高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生の関連についての探索的検討では、高脂血症用薬を新規使用ないし使用再開したものを対象者として、スタチン製剤とその他の製剤（フィブラート系製剤、イオン交換樹脂製剤、及びその他のコレステロール/脂質調整剤）の現在使用での横紋筋融解症の発生率（/1,000 人年）を比較した。単なる保険病名である可能性が高いものを除外した場合の発生率は、それぞれ 1.5 及び 1.1 であり、スタチン製剤とその他の製剤との間に大きな差異は認められなかった。また、スタチン製剤の使用状態（現在使用、最近の過去使用及び遠い過去使用）間での発生率にも有意差は認められなかった。レセプトにおける診断名の妥当性はレセプト活用の最大の問題の一つである。今回は保険診断名について日本医療データセンターの独自の評価を用いて発生率を算出したが、電子カルテとの結合により正確な診断名の情報が入手可能になるまでは、レセプト上の情報を組合せて妥当性に高い診断名を把握する努力を有害事象ごとに具体的に進める必要がある。また、横紋筋融解症程度の比較的まれな有害事象の発生頻度に関する比較検討を行うためには、今回使用したデータ規模では精度を十分には確保できない可能性が示された。まれな有害事象についての検討のためにはより大規模なデータベースが必要であり、レセプト情報のナショナル・データベース化とその薬剤の安全対策への活用の実現が待たれるところである。

A. 研究目的

政府の IT 新改革戦略において、2011 年度までにレセプト情報のデータベース化が計画されている。受療を悉皆的に把握できるレセプト情報の利用によって市販後医薬品の安全確保の改善が期待されるが、その利用に関わる実際的な検討は必ずしも十分ではない。

本研究の目的は、医薬品の市販後安全対策への活用を図るため、実際のレセプトデータを用いた統計解析を実施し、具体的な活用可能性や活用に応じた問題点を明らかにすることである。2009 年度には、健康保険組合の匿名化されたレセプトデータを用いて、①薬剤の重複処方の実態、②併用禁止薬剤の併用処方の実態、及び③高脂血症用薬と横紋筋融解症発生の関連についての探索的検討を行った。

B. 研究方法

日本医療データセンター（以下、J MDC）では複数の健康保険組合との業務委託契約に基づいてレセプトを収集し、患者診療データウェアハウスを構築している。このデータウェアハウスには約 33 万人からなる観察集団の 2005 年 1 月以降の情報が蓄積されており、匿名化・名寄せしたデータを用いた経時的解析が可能である。

本研究では J MDC から 2006 年から 2008 年までの 3 年間の 40 歳以上のレセプトデータ（「医科」分及び「調剤」分）の有償提供を受け、統計解析に使用した。3 年間における 40 歳以上の受診患者実数は 124, 235 人であった（表 1）。医科レセプト延件数は約 200 万件であり、医科レセプトと調剤レセプトを合わせた医薬品の延件数は約 724 万件であった。

本年度は、これらのレセプトデータを統計解析可能な状態に整備し、以下の検討を試行

的に行った。

1) 薬剤の重複処方の実態

図 1 に、薬剤コードを示した。重複処方については 4 桁の数字で表される薬効分類（細分類）の使用も検討したが、重複処方数がかかりの数に上る懸念があることから、本年度は 7 桁で表わされる「一般名」と 9 桁の「薬剤名」を用いて重複処方の実態把握を行った。

薬剤の重複処方の条件は、

- ① 同一の一般名ないし薬剤名
- ② 異なる医療施設での処方
- ③ 処方期間の重なりが 7 日間以上

である。

統計解析には、調剤レセプトの医薬品分を用いて、重複処方のあった人数を集計した。

2) 併用禁止薬剤の併用処方の実態

併用禁止薬剤の併用処方の実態を検討するためには、併用禁止薬剤にかかわる辞書が必須のものである。本研究ではデータインデックス株式会社（以下、D I 社）の相互作用データベースから禁止・原則禁止のデータの有償提供を受け、併用禁止薬剤の辞書として使用した。薬剤の添付文書の「相互作用 併用禁忌」欄に具体的な薬剤名が記載されている場合のみではなく、D I 社では CYP3A4 阻害薬、MAO 阻害薬などの情報を独自に整備しており、添付文書にこれらが記載されている場合にも禁止・原則禁止として商品名レベルでの薬剤組合せデータを作成している。

本研究では、併用禁止ないし原則禁止の情報を使用した。これらの実組合せ件数は 138, 598 組に上るものであった。

調剤レセプトのみを用いた統計解析では、併用禁止薬剤の処方期間に 1 日以上の重複がある場合の人数を算出した。また、医科レセプトについては、薬剤の処方情報は月単位の情報となっている。そこで、試みに医科レセプト

と調剤レセプトの医薬品分を用いて、同一月内での内服薬の併用禁止薬の処方人数を求めた。

3) 高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生の関連についての探索的検討

薬剤と有害事象の関連の関連についての探索的検討の手始めとして、本年度は高脂血症用薬と横紋筋融解症発生の関連を検討した。

医科レセプト及び調剤レセプトの医薬品分の約724万件のレコードを用いて、ATC分類名(細分類名)によりスタチン製剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤)、フィブレート系製剤、イオン交換樹脂製剤、及びその他のコレステロール/脂質調整剤に区分し、延処方件数を集計した。

研究対象集団は、次の条件をすべて満たすものとした。

- ① 高脂血症用薬を新規使用ないし使用再開した40歳以上のもの
- ② 2006年7月～2008年12月に高脂血症用薬の処方があったもの
- ③ 高脂血症用薬の処方開始前6ヵ月間に高脂血症用薬の処方がないもの

そして、いずれかの高脂血症用薬の処方開始以降から2008年12月までを観察期間とした。

検討するイベントは、高脂血症用薬の処方開始以降での最初の横紋筋融解症の診断である。JMDCでは保険診断名の信憑性について独自のアルゴリズムを用いて、診断名に疑いがある場合には「疑いフラッグ」を付与している。

曝露状態を次のように区分した。

- ① 現在使用：処方開始から処方期間終了。ただし、処方期間終了後14日までにイベント発生の場合は現在使用
- ② 最近の過去使用：処方期間終了から90日以内。

- ③ 遠い過去使用：処方期間終了91日後以降。

統計解析では、第1に現在使用におけるスタチン製剤とその他の製剤での横紋筋融解症の発生率(/1,000人年)の比較を、全てのイベント及び疑いなしフラッグのイベントに分けて実施した。第2には、スタチン製剤での曝露状態(現在使用、最近の過去使用、遠い過去使用)による発生率の比較を、全てのイベント及び疑いなしフラッグのイベントに分けて行った。

データマネジメント及び統計解析にはSAS System for Windows V9.1.3を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、匿名化された情報のみを使用している。個人識別情報あるいはヒト生体資料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

1) 薬剤の重複処方の実態把握

薬剤の「一般名」での重複処方は、検討した93,211人の受診患者において561種類の薬剤でみられた。受診患者に対する割合が0.05%以上であった44薬剤を表2に示した。重複処方が最も多かったのはレバミピド錠

(その他の消化性潰瘍用薬)の540人(0.58%)であり、次いでエチゾラム錠(抗不安薬)が続いた。概して消化性潰瘍薬や向精神薬の重複処方が多い傾向であった。

「薬剤名」での重複処方は963種類の薬剤で確認され、受診患者に対する割合が0.05%以上であった29薬剤であった(表3)。ムコスタ錠100(その他の消化性潰瘍用薬)の重複処方が最も多く、次いでセルベックスカブセル50mg(その他の消化性潰瘍用薬)、デパス錠0.5mg(その他の消化性潰瘍用薬)、アレグラ錠60mg(全身性抗ヒスタミン剤)、ハル

シオン錠 0.25mg (ベンゾジアゼピン系製剤) などが続いた。

2) 併用禁止薬剤の併用処方の実態

93,211人分の3年間の調剤レセプトにおいて、添付文書に「併用禁忌」と薬剤名が記載されている薬剤の22の組合せを表4に示した。「血中濃度が上昇・半減期が延長・著しい血圧低下等の副作用」の有害事象発現の可能性のあるマレイン酸フルボキサミン錠&塩酸チザニジン錠の組合せが8人と最も多く、次いで塩酸チザニジン錠&塩酸シプロフロキサシン錠、ゾルミトリプタン錠&臭化水素酸エレクトリプタン錠の組合せが続いた。また、D I社がCYP3A4阻害薬、MAO阻害薬などの情報を独自に整備しており、添付文書にこれらが記載されていて併用禁止とされる薬剤組合せは、28種類であった。

医科レセプトと調剤レセプトの医薬品分を用いて試みに実施した同一月内での内服薬の併用禁止薬処方が2件以上あった組合せを、表5に示した。グリメピリド錠(スルフォニル尿素系製剤(SU剤))&ミチグリニドカルシウム水和物錠(グリニド系製剤)、臭化水素酸エレクトリプタン錠(片頭痛用トリプタン系製剤)&安息香酸リザトリプタン錠(片頭痛用トリプタン系製剤)の併用禁止の組合せが各13人と多くみられた。

3) 高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生の関連についての探索的検討

医科レセプト及び調剤レセプトの医薬品分の約724万件のレコードを用いて、高脂血症用薬の種類ごとの延処方件数を集計した結果、高脂血症用薬処方のスタチン製剤が77.1%と大多数を占めていた(表6)。そこで、フィブレート系製剤、イオン交換樹脂製剤、及びその他のコレステロール/脂質調整剤を合わせて「その他の製剤」とした。

スタチン製剤及びその他の製剤の「現在使用」における記載のあった全ての横紋筋融解症の発生率(/1,000人年)は、それぞれ13.7及び8.0であり、ややスタチン製剤での発生リスクが高率であった(表7)。しかしながら、単なる保険病名である可能性が高いものを除外した場合の発生率は、それぞれ1.5及び1.1であり、スタチン製剤とその他の製剤との間に大きな差異は認められなかった。

表8には、スタチン製剤の使用状態と横紋筋融解症発生との比較結果を示した。現在使用、最近の過去使用及び遠い過去使用での記載のあった全ての横紋筋融解症の発生率(/1,000人年)は、それぞれ13.7、6.3及び0.0であり、スタチン製剤の現在使用では発生率が極めて高率であった。しかしながら、単なる保険病名である可能性が高いものを除外した場合の発生率には、使用状態の間で大きな違いはみられなかった。

D. 考察

本年度は、健康保険組合のレセプトデータを収集し、患者診療データウェアハウスを構築しているJMDCから2006年から2008年までの3年間の40歳以上のレセプトデータ(「医科」分及び「調剤」分。受療者実数は124,235人)の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備した。そして、①薬剤の重複処方の実態、②併用禁止薬剤の併用処方の実態、及び③高脂血症用薬と横紋筋融解症発生の関連についての探索的検討を試行的に実施した。

第1の薬剤の重複処方の実態については、異なる医療施設での処方、及び処方期間の重なりが7日間以上を重複処方の条件として「一般名」と「薬剤名」での集計を実施した。その結果、一般名については、レバミピド錠(その他の消化性潰瘍用薬)の540人(受診患者に対する割合:0.58%)で最も多い重複

処方観察され、概して消化性潰瘍薬や向精神薬の重複処方が多い傾向がみられた。複数の医療施設にまたがる重複受診に伴う同一薬剤の重複処方は、かなりの頻度であることが明らかになった。薬剤コードが4桁で表わされる薬効分類（細分類）などのさらに大きくくりの分類で薬剤の重複処方を集計した場合には、さらに高い頻度の重複処方の実態が示されると考えられる。

かなりの頻度でなされている薬剤の重複処方が過量使用に繋がっているのか、また薬剤の安全対策への影響がみられるのかを、今後、具体的に検討する必要がある。例えば、重複処方後の有害事象の発生頻度や医療費（保険点数）を指標として、薬剤ごとの具体的な検討が必要であり、また大規模なレセプト・データベースの活用によって可能であると考えられる。

第2の併用禁止薬剤の併用処方の実態については、D I社の相互作用データベースから禁止・原則禁止のデータの有償提供を受けて、併用禁止ないし原則禁止の薬剤の実組合せ（138,598組）の辞書データベースを作成した。そして、調剤レセプトデータにおいて処方期間に重複がみられる併用禁止の薬剤組合せの集計を行った。その結果、添付文書に「併用禁忌」と薬剤名が記載されている22の薬剤組合せの併用がみられ、「血中濃度が上昇・半減期が延長・著しい血圧低下等の副作用」の有害事象発現の可能性があるマレイン酸フルボキサミン錠と塩酸チザニジン錠の組合せの処方が8人と最も多いものであった。

重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤組合せが処方されている実態は留意すべき事項である。さらに大規模なレセプト・データベースの活用が可能になった場合、併用禁忌

の薬剤組合せ処方によって有害事象の発生頻度や医療費（保険点数）がどのように増大しているのかの実態を、実際に検討することが可能になると考えられる。

第3の高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生の関連についての探索的検討については、高脂血症用薬を新規使用ないし使用再開したものを対象者として、スタチン製剤とその他の製剤（フィブラート系製剤、イオン交換樹脂製剤、及びその他のコレステロール/脂質調整剤）の現在使用での横紋筋融解症の発生率（/1,000人年）を比較した結果、それぞれ13.7及び8.0であり、ややスタチン製剤での発生リスクが高率であった。しかしながら、単なる保険病名である可能性が高いものを除外した場合の発生率は、それぞれ1.5及び1.1であり、スタチン製剤とその他の製剤との間に大きな差異は認められなかった。また、スタチン製剤の使用状態（現在使用、最近の過去使用及び遠い過去使用）間での発生率にも有意差は認められなかった。

レセプトにおける診断名の妥当性はレセプト活用の最大の問題の一つである。今回は保険診断名についてJ MDCの独自のアルゴリズムによる評価を用いて発生率を算出したが、電子カルテとの結合により正確な診断名の情報が入手可能になるまでは、レセプト上の情報を組合せて妥当性に高い診断名を把握する努力を有害事象ごとに具体的に進める必要がある。例えば、関連が疑われる薬剤の処方中止、有害事象の治療薬剤の処方開始、関連する検査の繰返し実施などの情報を活用することが考えられる。

また、横紋筋融解症程度の比較的まれな有害事象の発生頻度に関する比較検討を行うためには、今回使用したデータ規模では精度を十分には確保できない可能性が示された。まれな有害事象についての検討のためには

より大規模なデータベースが必要であり、レセプト情報のナショナル・データベース化とその薬剤の安全対策への活用の実現が待たれるところである。

E. 結論

健康保険組合のレセプトデータの患者診療データウェアハウスを構築している日本医療データセンターから2006年から2008年までの3年間の40歳以上のレセプトデータ（受療者実数は124,235人）の有償提供を受け、統計解析可能な状態に整備し、試行的に統計解析を実施した。

第1に、薬剤の重複処方の実態についての結果、一般名についてはレバミピド錠（その他の消化性潰瘍用薬）の540人（受診患者に対する割合：0.58%）で最も多い重複処方が観察され、概して消化性潰瘍薬や向精神薬の重複処方が多い傾向がみられた。複数の医療施設にまたがる重複受診に伴う同一薬剤の重複処方は、かなりの頻度であることが明らかになった。

第2の併用禁止薬剤の併用処方の実態についての結果、添付文書に「併用禁忌」と薬剤名が記載されている22の薬剤組合せの併用がみられ、マレイン酸フルボキサミン錠と塩酸チザニジン錠の組合せの処方が8人と最も多いものであった。重複処方に比べれば頻度は少ないものの、安全対策において重要な併用禁忌の薬剤組合せが処方されている実態は留意すべき事項であり、今後構築される予定の大規模なレセプト・データベースの活用により実際の検討を行う必要性が示された。

第3の高脂血症用薬使用と横紋筋融解症発生の関連についての探索的な検討の結果、単なる保険病名である可能性が高いものを除外した場合のスタチン製剤とその他の製剤（フィブラート系製剤、イオン交換樹脂製

剤、及びその他のコレステロール/脂質調整剤）の現在使用での発生率（/1,000人年）は、それぞれ1.5及び1.1であり、スタチン製剤とその他の製剤との間に大きな差異は認められなかった。また、スタチン製剤の使用状態（現在使用、最近の過去使用及び遠い過去使用）間での発生率にも有意差は認められなかった。レセプトにおける診断名の妥当性はレセプト活用の最大の問題の一つであり、電子カルテとの結合により正確な診断名の情報が入手可能になるまでは、レセプト上の情報を組合せて妥当性に高い診断名を把握する努力を有害事象ごとに具体的に進める必要があると考えられた。また、横紋筋融解症程度の比較的まれな有害事象の発生頻度に関する比較検討を行うためには、今回使用したデータ規模では精度を十分には確保できない可能性が示され、まれな有害事象についての検討のためにはより大規模なデータベースが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 藤田利治. 副作用評価におけるシグナル検出. 薬剤疫学 14: 27-36, 2009
- 藤田利治. 副作用自発報告データベースからのシグナル検出. ESTRELA 184: 8-13, 2009

2. 学会発表

- Yosuke FUJII, Masayuki HENMI, Toshiharu FUJITA. Evaluating Interaction In Clinical Trials With Monotherapy And Combination Therapy By The Propensity Score Weighting Method. 30th Annual Conference of the International Society for

- Clinical Biostatistics; Prague, Czech Republic, August 23-27, 2009
- Yosuke FUJII, Masayuki HENMI, Toshiharu FUJITA. Evaluating Statistical Interaction between Various Therapy in Clinical Trials. International Workshop on Information Systems for Social Innovation 2009; Tokyo, Japan, September 30, 2009
 - 藤田利治. 医薬品の安全性の改善には大規模な情報基盤が不可欠: 薬剤疫学の立場から. 保健医療情報学国際共同会議広島 2009; 2009年11月; 広島. 保健医療情報学国際共同会議広島 2009 プログラム・抄録集. JC-431.
 - 藤田利治. レセプト情報の医薬品の安全確保への二次利用. 第3回横幹連合コンファレンス; 2009年12月; 仙台
 - 藤田利治. 医薬品の安全対策でのデータマイニングの活用. 第3回横幹連合コンファレンス; 2009年12月; 仙台
 - 藤井陽介、藤田利治、椿広計. 臨床試験データベース構築とその活用. 情報とシステム 2009; 2009年11月; 東京. PROCEEDINGS. P94.
 - 藤井陽介、逸見昌之、藤田利治. 単剤・併用を伴う臨床試験の重み付け傾向スコア法による交互作用の評価. 2009年度統計関連学会連合大会; 2009年9月; 京都, 講演報告集、p114.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし