比較には、条件付き多重ロジスティックモデルを用いた。女性および年齢が高くなるほど、明らかなリスク増大がみられた。調整因子として、性別、年齢、糖尿病薬、降圧薬、高脂血症用薬、抗菌薬、局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤、骨粗鬆症用薬、咳嗽及び感冒治療剤を選択した。

骨折の発症と消化性潰瘍用剤の使用との関連についての結果を示した（表 11)。その他の消化性潰瘍用剤において、現在使用での明らかなリスク増大がみられた。

消化性潰瘍用剤の現在使用と骨折発生についての検討を行った（表 12)。なお、薬剤については、非使用、H２受容体拮抗剤、プロトポンプ阻害剤、その他の消化性潰瘍用剤、および消化性潰瘍用剤の併用に区分した。その他の消化性潰瘍用剤、および消化性潰瘍用剤の併用において、明らかなリスク増大がみられた。

D．考察

本報告では、３つのネステッド・ケース・コントロール研究の実施例を示した。第 1 の抗精神病薬使用とパーキンソン病発生については、その他の抗精神病薬と比べて、非定型抗精神病薬において明らかなリスク増大がみられた。第 2 の抗精神病薬使用と糖尿病発生の関連については、非定形抗精神病薬と比べて、その他の抗精神病薬において、リスクが増大する傾向であった。第 3 の消化性潰瘍用剤使用と骨折発生の関連については、その他の消化性潰瘍用剤、および消化性潰瘍用剤の併用において、明らかなリスク増大がみられた。

これらの薬剤疫学研究の実施において、取り扱う曝露後のイベント発生時期はそれぞれ異なり、薬剤使用を必要とする病態が自然に経時的変化するリスクへの対応が必要であることを示している。すなわちハザード（リスク）は一様ではなく、変化するハザードに対応できる研究デザインを用いる必要がある。

これらの薬剤疫学研究は、レセプトデータのうち、患者ファイル(143,852 件)、薬剤ファイル（9,766,057 件）および傷病ファイル(9,531,603 件)を主に使用し、場合によっては診療行為ファイル(20,406,726 件)を使用して実施したものである。これらの研究は類似した手順に従って実施可能であり、研究対象集団の設定から結果の製表までを 1 日以内で十分実施可能なものである。

しかし、周知のように現在のレセプトデータには多くの限界がある。例えば、調整すべき交絡要因の情報が極めて不十分である。また、診断などの情報の正確さも確認されていない。したがって現在実施可能な薬剤疫学研究は、仮説検証に至るものではない。仮説創生および仮説強化のレベルの検討を行うことが目的である。

しかしながら、仮説強化レベルの定量的リスク評価も、適切かつ容易に実施できないのが現状である。独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）などの安全対策業務の一環として、本報告で示したような容易に実施可能な薬剤疫学研究の実施が必要と考えられる。

E．結論

本報告では、３つのネステッド・ケース・コントロール研究の実施例を提示した。すなわち、抗精神病薬使用とパーキンソン病発生、抗精神病薬使用と糖尿病発生、消化性潰瘍用剤使用と骨折発生の関連についての薬剤疫学研究である。これらの研究は、日本医療データセンター（以下、ＪＭＤＣ）から提供を受けたレセプトデータのうち、患者ファイル

(143,852 件)、薬剤ファイル（9,766,057 件）および傷病ファイル(9,531,603 件)を主に使用し、場合によっては診療行為ファイル(20,406,726 件)を使用して実施したものである。これらの薬剤疫学研究は、研究対象集団の設定から結果の製表までを 1 日以内で十分実施可能なものである。

しかし、現在のレセプトデータを用いた薬剤疫学研究には、多くの限界がある。例えば、調整すべき交絡要因の情報が極めて不十分である。また、診断などの情報の正確さも確認されていない。したがって、現状においては仮説検証に至るものではない。仮説創成および仮説強化のレベルの検討を行うことが目的である。

しかしながら、仮説強化レベルの定量的リスク評価も、適切かつ容易に実施できないのが現状である。独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）などの安全対策業務の一環として、本報告で示したような容易に実施可能な薬剤疫学研究の実施が必要と考えられる。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

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

表1　パーキンソン病/症候群治療薬の発生時期

使用開始からの期間	発生件数	観察人年	発生率 /1,000人年
3か月以内	0	834.0	0.00
3～6か月以内	1	708.7	1.41
6～9か月以内	3	597.6	5.02
9か月～1年以内	3	514.2	5.83
1年～1年半以内	6	801.9	7.48
1年半～2年以内	13	518.2	25.09
2年～3年以内	10	371.6	26.91

表2　抗精神病薬服用開始者におけるパーキンソン病発生
—コントロール群とケース群の背景要因—

		コントロール群		ケース群		条件付き多重ロジスティックモデル 単変量解析	
		人数	%	人数	%	オッズ比	p値
性別							0.201
	男	219	61.0	18	50.0	0.64	
	女	140	39.0	18	50.0	ref	
年齢							0.298
	40－44歳	105	29.3	11	30.6	ref	
	45－49歳	87	24.2	3	8.3	0.34	
	50－54歳	67	18.7	10	27.8	1.46	
	55－59歳	55	15.3	6	16.7	1.03	
	60歳以上	45	12.5	6	16.7	1.25	
追跡開始時の併用薬(「なし」は省略)							
A02B	消化性潰瘍用剤	156	43.5	19	52.8	1.44	0.292
C07_9	降圧薬	51	14.2	5	13.9	0.97	0.957
J01	抗菌剤	57	15.9	8	22.2	1.50	0.340
M01A1	非ステロイド性抗炎症薬	51	14.2	6	16.7	1.21	0.692
M02A	局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤	26	7.2	2	5.6	0.76	0.711
N05B1	非バルビツール酸系	141	39.3	18	50.0	1.56	0.209
R05	咳嗽及び感冒治療剤	32	8.9	1	2.8	0.28	0.223
R06A	全身性抗ヒスタミン剤	21	5.9	2	5.6	0.95	0.946
V03B1	漢方薬	43	12.0	2	5.6	0.44	0.264

表3 抗精神病薬使用開始者とパーキンソン病の発症

						条件付き多重ロジスティックモデル	
		コントロール群		ケース群		単変量解析	
		人数	%	人数	%	オッズ比	p値
N05A1	非定型抗精神病薬						<0.001
	非使用	323	90.0	11	30.6	ref	
	過去使用者(60日超)	18	5.0	8	22.2	15.40	
	最近の過去使用者(60日以内)	8	2.2	16	44.4	59.34	
	現在使用者	10	2.8	1	2.8	5.21	
N05A9	その他の抗精神病薬						<0.001
	非使用	284	79.1	22	61.1	ref	
	過去使用者(60日超)	56	15.6	6	16.7	1.34	
	最近の過去使用者(60日以内)	7	2.0	7	19.4	15.67	
	現在使用者	12	3.3	1	2.8	1.20	
N06A3	気分安定薬(抗躁薬)						0.887
	非使用	352	98.1	33	91.7	ref	
	過去使用者(60日超)	4	1.1	1	2.8	2.45	
	最近の過去使用者(60日以内)	0	0.0	2	5.6	----	
	現在使用者	3	0.8	0	0.0	0.00	
N06A4	SSRI抗うつ薬						<0.001
	非使用	113	31.5	11	30.6	ref	
	過去使用者(60日超)	148	41.2	15	41.7	1.04	
	最近の過去使用者(60日以内)	17	4.7	9	25.0	6.44	
	現在使用者	81	22.6	1	2.8	0.13	
N06A5	SNRI抗うつ薬						0.446
	非使用	299	83.3	32	88.9	ref	
	過去使用者(60日超)	36	10.0	2	5.6	0.52	
	最近の過去使用者(60日以内)	6	1.7	2	5.6	3.23	
	現在使用者	18	5.0	0	0.0	0.00	
N06A9	その他の抗うつ薬						0.009
	非使用	236	65.7	21	58.3	ref	
	過去使用者(60日超)	70	19.5	7	19.4	1.19	
	最近の過去使用者(60日以内)	17	4.7	8	22.2	5.07	
	現在使用者	36	10.0	0	0.0	0.00	

表4 抗精神病薬使用者の最近の使用状態とパーキンソン病の発生

						条件付き多重ロジスティックモデル	
		コントロール群		ケース群		単変量解析	
		人数	%	人数	%	オッズ比	p値
最近の使用状態							<0.001
	非使用	196	54.6	7	19.4	0.16	
	非定型抗精神病薬	5	1.4	6	16.7	5.58	
	その他の抗精神病薬	12	3.3	3	8.3	ref	
	抗うつ薬・抗躁薬	127	35.4	7	19.4	0.26	
	抗精神病薬の併用	19	5.3	13	36.1	3.22	
最近の使用状態 ＜抗精神病薬に限定＞							0.030
	非使用	80	83.3	3	23.1	0.15	
	非定型抗精神病薬	4	4.2	4	30.8	7.18	
	その他の抗精神病薬	11	11.5	3	23.1	ref	
	抗精神病薬の併用	1	1.0	3	23.1	6.81	

表5　糖尿病の発生時期

使用開始からの期間	発生件数	観察人年	発生率 /1,000人年
3か月以内	18	799.1	22.53
3～6か月以内	13	679.4	19.13
6～9か月以内	5	570.3	8.77
9か月～1年以内	2	490.1	4.08
1年～1年半以内	9	767.1	11.73
1年半～2年以内	5	497.3	10.05
2年～3年以内	4	355.9	11.24

表6　抗精神病薬使用者における糖尿病の発生
―コントロール群とケース群の背景要因―

						条件付き多重ロジスティックモデル	
		コントロール群		ケース群		単変量解析	
		人数	%	人数	%	オッズ比	p値
性別							0.115
	男	327	58.6	39	69.6	1.61	
	女	231	41.4	17	30.4	ref	
年齢							0.032
	40－44歳	186	33.3	12	21.4	ref	
	45－49歳	146	26.2	9	16.1	0.95	
	50－54歳	97	17.4	15	26.8	2.30	
	55－59歳	60	10.8	7	12.5	1.75	
	60歳以上	69	12.4	13	23.2	2.96	
追跡開始時の併用薬（「なし」は省略）							
A02B	消化性潰瘍用剤	274	49.1	26	46.4	0.90	0.704
A11	ビタミン製剤	68	12.2	11	19.6	0.79	0.112
C07_9	降圧薬	51	9.1	15	26.8	3.69	<0.001
C10	高脂血症用薬	32	5.7	7	12.5	2.30	0.056
J01	抗菌剤	82	14.7	7	12.5	0.83	0.666
M01A1	非ステロイド性抗炎症薬	104	18.6	16	28.6	1.72	0.081
M02A	局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤	66	11.8	8	14.3	1.18	0.915
N05B1	非バルビツール酸系	246	44.1	27	48.2	0.81	0.562
R05	咳嗽及び感冒治療剤	60	10.8	5	8.9	0.81	0.676
R06A	全身性抗ヒスタミン剤	55	9.9	5	8.9	0.90	0.830
V03B1	漢方薬	56	10.0	4	7.1	0.69	0.486

表7 抗精神病薬使用開始者と糖尿病の発生

						条件付き多重ロジスティックモデル			
		コントロール群		ケース群		単変量解析		多変量解析#	
		人数	%	人数	%	オッズ比	p値	オッズ比	p値
N05A1	非定型抗精神病薬						0.182		0.226
	非使用	502	90.0	48	85.7	ref		ref	
	過去使用者(60日超)	23	4.1	1	1.8	0.46		0.44	
	最近の過去使用者(60日以内)	10	1.8	1	1.8	1.04		0.48	
	現在使用者	23	4.1	6	10.7	2.62		2.45	
N05A9	その他の抗精神病薬						0.007		0.094
	非使用	444	79.6	35	62.5	ref		ref	
	過去使用者(60日超)	60	10.8	7	12.5	1.42		1.39	
	最近の過去使用者(60日以内)	26	4.7	5	8.9	2.26		2.30	
	現在使用者	28	5.0	9	16.1	3.91		2.89	
N06A3	気分安定薬(抗躁薬)						0.805		0.945
	非使用	547	98.0	55	98.2	ref		ref	
	過去使用者(60日超)	7	1.3	0	0.0	0.00		0.00	
	最近の過去使用者(60日以内)	1	0.2	0	0.0	0.00		0.00	
	現在使用者	3	0.5	1	1.8	3.15		2.21	
N06A4	SSRI抗うつ薬						0.251		0.484
	非使用	232	41.6	31	55.4	ref		ref	
	過去使用者(60日超)	106	19.0	9	16.1	0.64		0.75	
	最近の過去使用者(60日以内)	69	12.4	4	7.1	0.44		0.48	
	現在使用者	151	27.1	12	21.4	0.60		0.65	
N06A5	SNRI抗うつ薬						0.877		0.796
	非使用	485	86.9	50	89.3	ref		ref	
	過去使用者(60日超)	31	5.6	2	3.6	0.60		0.51	
	最近の過去使用者(60日以内)	12	2.2	0	0.0	0.00		0.00	
	現在使用者	30	5.4	4	7.1	1.28		1.30	
N06A9	その他の抗うつ薬						0.283		0.229
	非使用	376	67.4	43	76.8	ref		ref	
	過去使用者(60日超)	59	10.6	7	12.5	1.07		0.92	
	最近の過去使用者(60日以内)	34	6.1	1	1.8	0.26		0.23	
	現在使用者	89	16.0	5	8.9	0.49		0.45	

#: 性別、年齢、降圧薬、高脂血症用薬、非ステロイド性抗炎症薬を調整

表8 抗精神病薬使用開始者の最近の使用状態と糖尿病の発生

						条件付き多重ロジスティックモデル			
		コントロール群		ケース群		単変量解析		多変量解析#	
		人数	%	人数	%	オッズ比	p値	オッズ比	p値
最近の使用状態							0.005		0.087
	非使用	183	32.8	18	32.1	ref		ref	
	非定型抗精神病薬	10	1.8	1	1.8	1.09		1.06	
	その他の抗精神病薬	30	5.4	9	16.1	3.13		2.58	
	抗うつ薬・抗躁薬	301	53.9	20	35.7	0.71		0.69	
	上記の抗精神病薬の併用	34	6.1	8	14.3	2.30		1.68	
最近の使用状態 ＜抗精神病薬に限定＞							0.202		0.262
	非使用	104	65.0	9	37.5	ref		ref	
	非定型抗精神病薬	10	6.3	3	12.5	6.71		0.84	
	その他の抗精神病薬	35	21.9	10	41.7	3.41		9.36	
	上記の抗精神病薬の併用	11	6.9	2	8.3	1.29		0.58	

#: 性別、年齢、降圧薬、高脂血症用薬、非ステロイド性抗炎症薬を調整

表9　骨折の発生時期

使用開始からの期間	発生件数	観察人年	発生率 /1,000人年
1～3か月以内	24	6,455.2	3.72
3～6か月以内	28	5,624.8	4.98
6～9か月以内	14	4,988.6	2.81
9か月～1年以内	12	4,375.0	2.74
1年～1年半以内	29	7,025.7	4.13
1年半～2年以内	10	4,801.0	2.08
2年～3年以内	16	3,315.2	4.83

表10　消化性潰瘍用剤使用者における骨折発生
—コントロール群とケース群の背景要因—

						条件付き多重ロジスティックモデル	
		コントロール群		ケース群		単変量解析	
		人数	%	人数	%	オッズ比	p値
性別							0.001
	男	788	59.3	58	43.6	0.53	
	女	542	40.8	75	56.4	ref	
年齢							<0.001
	40－44歳	381	28.7	25	18.8	ref	
	45－49歳	369	27.7	16	12.0	0.66	
	50－54歳	222	16.7	16	12.0	1.12	
	55－59歳	184	13.8	30	22.6	2.53	
	60歳以上	174	13.1	46	34.6	4.11	
追跡開始時の併用薬(「なし」は省略)							
a10	糖尿病薬	33	2.5	12	9.0	3.93	<0.001
A11	ビタミン製剤	99	7.4	15	11.3	1.56	0.122
C07_9	降圧薬	94	7.1	20	15.0	2.40	0.001
C10	高脂血症用薬	71	5.3	20	15.0	3.10	<0.001
d07	コルチコステロイド製剤	263	19.8	29	21.8	1.14	0.572
J01	抗菌剤	557	41.9	42	31.6	0.64	0.023
M01A1	非ステロイド性抗炎症薬	774	58.2	90	67.7	1.51	0.035
M02A	局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤	371	27.9	54	40.6	1.77	0.002
m05b	骨粗鬆症用薬	8	0.6	4	3.0	5.00	0.009
N05B	睡眠薬	69	5.2	11	8.3	1.66	0.138
n05c	抗不安薬	203	15.3	19	14.3	0.92	0.763
R05	咳嗽及び感冒治療剤	338	25.4	23	17.3	0.62	0.042
R06A	全身性抗ヒスタミン剤	201	15.1	19	14.3	0.94	0.801
V03B1	漢方薬	66	5.0	8	6.0	1.22	0.601

表11　消化性潰瘍用剤使用開始者と骨折発生

					条件付き多重ロジスティックモデル					
	コントロール群		ケース群		単変量解析		多変量解析 #		多変量解析 2#	
	人数	%	人数	%	オッズ比	p値	オッズ比	p値	オッズ比	p値
A02B1 H2受容体拮抗剤						0.001		0.011		0.403
非使用	1,003	75.4	96	72.2	ref		ref	.	ref	.
過去使用者(60日超)	231	17.4	21	15.8	0.96		0.92		0.93	
最近の過去使用者(60日以内)	54	4.1	2	1.5	0.40		0.37		0.39	
現在使用者	42	3.2	14	10.5	3.41		2.80		1.54	
A02B2 プロトポンプ阻害剤						0.033		0.193		0.439
非使用	1,195	89.9	111	83.5	ref		ref		ref	
過去使用者(60日超)	97	7.3	12	9.0	1.31		1.29		1.53	
最近の過去使用者(60日以内)	15	1.1	3	2.3	2.16		2.54		1.29	
現在使用者	23	1.7	7	5.3	3.26		2.23		2.02	
A02B9 その他の消化性潰瘍用剤						<0.001		<0.001		<0.001
非使用	161	12.1	9	6.8	ref		ref	.	ref	.
過去使用者(60日超)	862	64.8	43	32.3	0.86		1.00		1.05	
最近の過去使用者(60日以内)	223	16.8	17	12.8	1.46		1.69		1.67	
現在使用者	84	6.3	64	48.1	13.72		16.46		16.61	

#：性別、年齢、糖尿病薬、降圧薬、高脂血症薬、抗菌薬、局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤、骨粗鬆症薬、咳嗽及び感冒治療剤を調整

2#：上記に加えて消化性潰瘍薬を相互調整

表12　消化性潰瘍用剤使用開始者の現在使用状態と骨折発生

					条件付き多重ロジスティックモデル			
	コントロール群		ケース群		単変量解析		多変量解析 #	
	人数	%	人数	%	オッズ比	p値	オッズ比	p値
現在使用状態						<0.001		<0.001
非使用	1,203	90.5	58	43.6	ref		ref	.
H2受容体拮抗剤	29	2.2	7	5.3	4.82		3.94	
プロトポンプ阻害剤	15	1.1	3	2.3	4.51		3.12	
その他の消化性潰瘍用剤	64	4.8	55	41.4	13.56		11.76	
消化性潰瘍用剤の併用	19	1.4	10	7.5	10.82		7.39	

#：性別、年齢、糖尿病薬、降圧薬、高脂血症薬、抗菌薬、局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤、骨粗鬆症薬、咳嗽及び感冒治療剤を調整

平成22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と有害事象との関連に関するシグナル検出

研究代表者　藤田 利治　　統計数理研究所・教授

研究要旨：
これまでは、自発報告に基づく分子情報のみのシグナル検出が安全対策業務に活用されてきた。これは重篤な未知の副作用検出を主な目的とするものである。しかしながら、定量的評価ができないという大きな問題を持っている。レセプトデータの場合、軽微なものから重篤なものまでが副作用情報として含まれかつ分母情報を持つことから、シグナル検出の実施目的および方法は自ずから異なったものになる。レセプトにおいて分子情報のみを用いるのは適切なものとは必ずしも言えない。そこで本報告では、分母情報も用いたシグナル検出についての検討を行った。
本報告における薬剤の一般名とICD10の4桁コードの組合せのような第一のシグナル検出については、多量な計算時間を必要とすれば実施可能である。一部の組合せの計算の結果、発生率比が極めて大きな値を取る場合があることが判明した。この現象には偶然変動の影響がかなり含まれていると考えられた。そこで、これに対して経験的ベイズ推定を適用して、適度に増大した発生率比を得ることができた。こうした経験的ベイズ推定の適用は、自発報告におけるオッズ比等の指標についても適用可能である。
第二のシグナル検出の結果については、研究課題を精査した上で、正式な薬剤疫学研究を新たに実施しなければならない。

A．研究目的

本報告では、レセプトデータを用いたシグナル検出について報告する。

従来は自発報告に基づく分子情報のみのシグナル検出が安全対策業務に活用されてきた。これは重篤な未知の副作用検出を主な目的とするものである。しかしながら、定量的評価ができないという大きな問題を持っている。レセプトデータの場合、軽微なものから重篤なものまでが副作用情報として含まれ、かつ分母情報を持つことからシグナル検出の実施目的および方法は自ずから異なったものになる。レセプトにおいて分子情報のみを用いるのは適切なものとは必ずしも言えない。そこで本報告では、分母情報も用いたシグナル検出についての検討を行った。

B．研究方法

今回用いたレセプトデータは、5つの健康保険組合における2006年から2009年までの4年間の受診患者実数143,852人についてであり、薬剤ファイル9,766,057件、傷病ファイル9,531,603件である。

シグナル検出の方法としては、各薬剤の使

用の有無におけるイベント発生率を算出し、その発生率比による比較を行った。すなわち、曝露群については各薬剤の「処方開始日」から「処方終了日＋処方日数＋３０日」までを観察期間とし、非曝露群については最初の受診日から最終受診日までを観察期間とした。各群の新規イベント数／観察人年を発生率とした。

今回は 2 種類のシグナル検出を実施した。第一は薬価コードでの 7 桁コード（一般名）と ICD10 の 4 桁コードの組合せについてのシグナル検出であり、一般的なものである。第二は ATC コードによる薬剤分類と ICD10 の中分類との組合せについてであり、実施の目的は今後検討すべき研究課題についてのシグナル検出である。

C．研究結果

1)　薬剤の一般名と ICD10 の 4 桁コードの組合せについて

薬剤の一般名について 3 例以上の投与がみられたのは、2,598 種類であり、ICD10 の 4 桁コードについて 3 例以上観察されたものは 3,508 種類であった。これらの組合せ 10,812,000 組についてのシグナル検出についての計算時間は 90 日以上と考えられた。そこで 80 種類の一般名および傷病名の組合せについてのシグナル検出を実施した。

その結果、発生率比の大きなものから並べ替えたシグナル検出結果の一部を表 1 に示した。最も大きな発生率比は 14,119.4 であり、極めて大きな発生率比が数多く検出されている。これらの値は高度に有意なものでもあった。

安全対策業務として実施されている自発報告でのオッズ比などについても、期待値が小さなものについては同様な現象が観察されている。すなわちこうしたシグナル検出指標の大きさでリスク増大を推測することはできない。

そこで今回疾病地図などで汎用されている経験的ベイズ推定を適用した。この手法は、期待値が小さい場合に発生率比（IRR）等に大きなばらつきがあり偶然変動の影響が大きいことに対するひとつの対処方法である。IRR の経験的ベイズ推定値（EB_IRR）は次式で表わされる。

$$EB_IRR = \frac{\hat{\beta} + O_{observe}}{\hat{\alpha} + E_{\exp ect}}$$

ただし、O は観察値。E はその期待値 。

α と β は事前分布であるガンマ分布のパラメータ

α と β は最尤法により推計

図 1 に発生率比の散布図を示した。横軸は期待値であり縦軸は発生率またはその経験的ベイズ推定値である。左図は発生率比についてのものであり、期待値が小さな場合大きな変動が見られている。これと比べて右図の経験的ベイズ推定値においては、期待値が小さな場合についても大きな変動は見られずかつ期待値の大きな場合には左図の発生率比と類似したものになっている。表 1 においても、最も右の欄のベイズ推定値は小さな値になっている。

このような処理により発生率比にある程度の意味を持たせることが可能であるかもしれない。こうした経験的ベイズ推定の適用は自発報告におけるオッズ比等の指標についても適用可能である。

2) ATC コードによる薬剤分類と ICD10 の中分類との組合せについて

今後検討すべき研究課題を探索するため、ATC コードによる薬剤分類と ICD10 の中分類との組合せについてのシグナル検出を実

施した。実施にあたって予め興味あるICD10中分類とATC治療用途別サブグループを選択した。ATC治療用途別サブグループにおけるATCコードの違いによる発生率比の均一性の検定としてBreslow-Day検定を用いた。また興味あるATC治療用途別サブグループには属さないが、使用される頻度の多い特定のATCコードを選択して別途シグナル検出を行った。

薬剤の一般名とICD10の4桁コードの組合せについてのシグナル検出の結果は膨大になったことから、付表1に示した。また、ATCコードによる薬剤分類とICD10の中分類との組合せについての結果は付表2に提示した。

D．考察

第一の研究課題である、薬剤の一般名とICD10の4桁コードの組合せのシグナル検出については、多量な計算時間を必要とすれば実施可能である。一部の組合せの計算の結果、発生率比が極めて大きな値を取る場合があることが判明した。この現象には偶然変動の影響がかなり含まれていると考えられた。そこで、これに対して経験的ベイズ推定を適用して、的度に増大した発生率比を得ることができた。

このような処理により発生率比にある程度の意味を持たせることが可能であるかもしれない。こうした経験的ベイズ推定の適用は、自発報告におけるオッズ比等の指標についても適用可能である。

第二の研究課題を探索する目的で実施したシグナル検出の結果については、その結果を今後精査して研究課題を探索していく必要がある。あるいは、新たに浮上した安全性に関わる問題について、今回のシグナル検出による結果は参考になるかもしれない。しかしながら別の報告で示したように、正式な薬剤疫学研究は、適切な研究対象集団を設定し、然るべき手順に従って実施しなければならないことは当然なことである。

E．結論

これまでは自発報告に基づく分子情報のみのシグナル検出が安全対策業務に活用されてきた。これは重篤な未知の副作用検出を主な目的とするものである。しかしながら、定量的評価ができないという大きな問題を持っている。レセプトデータの場合、軽微なものから重篤なものまでが副作用情報として含まれかつ分母情報を持つことから、シグナル検出の実施目的および方法は自ずから異なったものになる。レセプトにおいて分子情報のみを用いるのは適切なものとは必ずしも言えない。そこで本報告では、分母情報も用いたシグナル検出についての検討を行った。

本報告における薬剤の一般名とICD10の4桁コードの組合せのような第一のシグナル検出については、多量な計算時間を必要とすれば実施可能である。一部の組合せの計算の結果、発生率比が極めて大きな値を取る場合があることが判明した。この現象には偶然変動の影響がかなり含まれていると考えられた。そこで、これに対して経験的ベイズ推定を適用して、適度に増大した発生率比を得ることができた。こうした経験的ベイズ推定の適用は、自発報告におけるオッズ比等の指標についても適用可能である。

第二のシグナル検出の結果については、研究課題を精査した上で、正式な薬剤疫学研究を新たに実施しなければならない。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

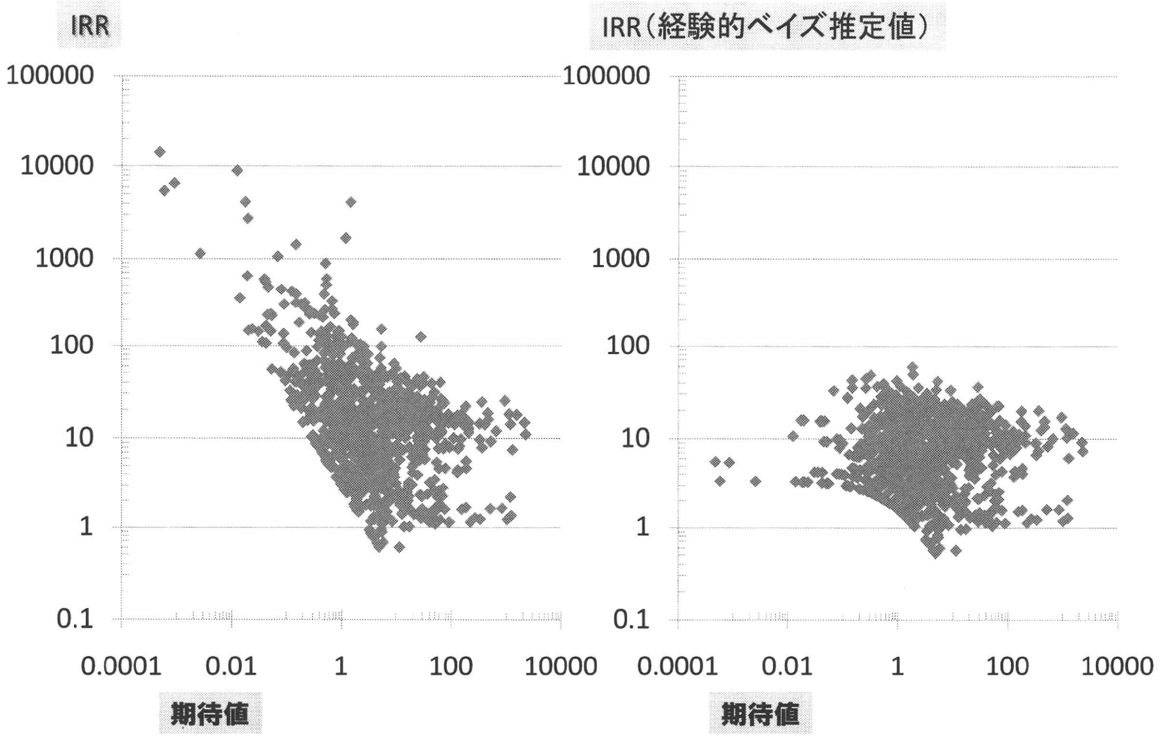
なし

3. その他

なし

表1 シグナル検出の結果

薬剤一般名コード	ICD10コード	曝露群			非曝露群			発生率比	chi_sq	p_val	発生率比（ベイズ推定値）
		事象数	人年	発生率	事象数	人年	発生率				
1123700	A048	5	8	0.6114	14	323,315	0.0000	14,119.4	52,011.41	0.0000	5.49
1124025	A168	10	362	0.0276	1	322,961	0.0000	8,923.3	8,110.23	0.0000	10.69
1123700	A410	5	8	0.6114	30	323,315	0.0001	6,589.1	28,230.20	0.0000	5.49
1123001	A165	3	3	0.9432	56	323,320	0.0002	5,445.4	15,499.71	0.0000	3.35
1124018	A184	15	296	0.0506	4	323,027	0.0000	4,089.5	12,907.84	0.0000	15.87
1124008	A168	77	6,035	0.0128	1	317,288	0.0000	4,048.3	3,994.40	0.0000	31.87
1124018	A199	15	296	0.0506	6	323,027	0.0000	2,726.3	11,675.66	0.0000	15.84
1124029	A168	45	8,343	0.0054	1	314,980	0.0000	1,699.0	1,660.13	0.0000	20.95
1124026	A168	14	3,138	0.0045	1	320,185	0.0000	1,428.6	1,331.49	0.0000	13.05
1123001	A319	3	3	0.9432	267	323,320	0.0008	1,142.1	3,382.29	0.0000	3.35
1124025	A183	33	362	0.0912	28	322,961	0.0001	1,051.7	15,899.93	0.0000	32.98
1124022	A184	41	3,669	0.0112	4	319,654	0.0000	893.1	3,247.42	0.0000	28.31
1124014	A168	3	1,511	0.0020	1	321,812	0.0000	639.1	477.86	0.0000	3.29
1124022	A199	41	3,669	0.0112	6	319,654	0.0000	595.4	3,105.74	0.0000	27.87
1124018	A183	15	296	0.0506	28	323,027	0.0001	584.2	5,686.74	0.0000	15.51
1124018	A410	15	296	0.0506	30	323,027	0.0001	545.3	5,432.66	0.0000	15.48
1129006	A288	34	4,335	0.0078	5	318,988	0.0000	500.4	2,172.43	0.0000	23.28
1124018	A060	15	296	0.0506	35	323,027	0.0001	467.4	4,886.40	0.0000	15.41
1129008	A184	10	1,807	0.0055	4	321,515	0.0000	444.7	1,264.95	0.0000	9.99
1124027	A044	29	616	0.0471	36	322,707	0.0001	422.1	6,748.13	0.0000	27.47
1125006	A310	46	226	0.2037	167	323,097	0.0005	394.1	14,141.69	0.0000	42.50
1124003	A415	35	3,584	0.0098	8	319,739	0.0000	390.3	2,528.51	0.0000	24.77
1132002	A081	3	555	0.0054	5	322,767	0.0000	348.7	650.03	0.0000	3.31
1124008	A288	31	6,035	0.0051	5	317,288	0.0000	326.0	1,394.86	0.0000	19.21
1124004	A310	38	236	0.1611	167	323,087	0.0005	311.6	9,583.16	0.0000	35.11
1124030	A048	24	1,788	0.0134	14	321,535	0.0000	308.3	2,708.34	0.0000	21.03
1124007	A168	7	7,452	0.0009	1	315,870	0.0000	296.7	257.86	0.0000	6.35
1129008	A199	10	1,807	0.0055	6	321,515	0.0000	296.5	1,104.34	0.0000	9.88
1124008	A480	30	6,035	0.0050	6	317,288	0.0000	262.9	1,304.39	0.0000	18.59
1124022	A288	15	3,669	0.0041	5	319,654	0.0000	261.4	972.70	0.0000	12.98
1129007	A199	25	5,143	0.0049	6	318,180	0.0000	257.8	1,237.64	0.0000	17.49
1124002	A481	53	340	0.1557	200	322,982	0.0006	251.4	10,448.91	0.0000	44.16
1132400	A410	9	444	0.0203	28	322,879	0.0001	233.7	1,578.00	0.0000	9.26
1124002	A169	60	340	0.1762	244	322,982	0.0008	233.3	11,137.79	0.0000	47.84
1124022	A080	48	3,669	0.0131	18	319,654	0.0001	232.3	3,015.42	0.0000	28.42
1124027	A46	42	616	0.0682	96	322,707	0.0003	229.3	6,640.24	0.0000	35.12
1125004	A35	9	213	0.0423	60	323,110	0.0002	227.8	1,767.51	0.0000	9.31
1124008	A184	17	6,035	0.0028	4	317,288	0.0000	223.4	717.07	0.0000	12.83
1129006	A168	3	4,335	0.0007	1	318,988	0.0000	220.8	164.07	0.0000	3.17



80種類の医薬品及び傷病の組合せ（3件以上の患者数）場合

図1　発生率比の分布

平成22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

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

分担研究者　久保田 潔　　東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座・特任教授

研究要旨：

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が、個人識別子によるレコードの連結にあたってはプライバシー保護と両立させることが求められる。

本分担研究では、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考察する。

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。

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、保険者は多数存在し、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。

その他、台湾において実現されている研究者・企業にデータの利用を積極的に促す仕組みの構築や、一次データを用いた医薬品安全性監視のための調査・研究の質・効率性の向上も課題である。

本分担研究の目的はわが国における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を実施する上で有用と考えられる諸外国でのデータベース活用に関する情報を収集するところにあり、他の研究に先立って実施しておく必要があり、本分担研究は平成21年度にほぼ終了している。平成22年度に実施したのは一部情報の更新にとどまるが、本分担研究報告書は資料的価値を考慮して、平成21年度の報告書に平成22年度に更新した情報を追加する形式で作成した。

A．研究目的

欧米や韓国、台湾、中国において薬剤疫学研究を含む市販後医薬品の安全対策あるいは医薬品安全性監視（pharmacovigilance, PV）に医療費請求データベース(claims database)、電子カルテ情報などを集積したデータベース(electronic health record, EHR)などが広く利用されている。これらのデータベースの本来の利用目的には PV への利用は含まれておらず、PV のために新たに取得される一次データ（primary data）に対比される二次データ（secondary data）とみなされる。

PV に利用される二次データには PV に必要なデータが一部しか含まれていないか、不十分なデータしか含まれていないことが多い。たとえば、医療費償還のためのデータベースからは、医療費償還のために必要な要素である、処方薬や検査オーダーについては比較的正確な記録を得ることができるが、病名については、請求した医療費償還を正当化するために、実際よりも重症の病名の記載や疑い病名が実際の病名であるかのような記載（"upgrading"）など不正確であることが多い。また、医療費償還と無関係な死亡に関する情報や検査結果に関する情報は通常医療費償還のデータからは得られない。したがって質の高い PV を実施するためには、複数のデータベースを個人単位で連結（linkage）するか、医療機関内のカルテなど一次情報源にさかのぼることが有用であることが知られている[1]。たとえば、医療費償還のデータベースを個人単位で人口動態統計データベースや疾患登録データベースと連結することが可能なら、処方-疾患-死亡に関する比較的正確な情報を得ることができる。また医療機関内の一次情報源にさかのぼることにより、病名の正確性を検証（validation）し、または検査結果などについての追加情報を得ることができる。

オランダ、デンマーク、スウェーデン、フィンランド、カナダなどからは、PV の研究に携わる研究者自らが複数のデータベースを連結することによって実施された研究論文が多数発表されている[2-5]。しかし、個人レベルでの連結に必要な個人 ID の情報の利用はプライバシー保護の問題と密接に関連しており、連結が研究者には全く、または限定的にしか許されていない国も少なくない。研究者レベルのみならず、行政レベルでもデータの連結が容易でない国も存在する。

我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られる。本分担研究では、米国、韓国、台湾におけるレコードリンケージの現状と問題点を行政レベルと研究者レベルそれぞれについて考察する。

【平成 22 年度報告書への補遺】

本分担研究の目的はわが国における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実施の上で有用な諸外国での活用に関する情報を収集するところにあり、他の研究に先立って実施しておく必要があり、平成 21 年度においてほぼ終了している。平成 22 年度に実施したのは一部情報の更新にとどまるが、資料的価値を考慮して、平成 21 年度の報告書に更新した情報を追加する形式で作成する。

B．研究方法

韓国、台湾、米国においてPVのためのデータを管理、またはその利用に直接的に関与している機関・担当者に面会し、必要な情報を直接取得するとともに、一部、インターネット、文献などから情報を追加取得した。

具体的には、2009年7月30～31日にかけて韓国のHealth Insurance Review Agency（HIRA）とHIRAのデータベースを利用して研究に取り組んでいるDepartment of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicineを訪問し、韓国HIRAデータベースに関する情報を取得した。

また2009年11月2～4日にかけてFDA White Oak Campus (Melissa Robb, Product Director, Sentinel Initiative; Judy Staffa, Associate Director for Regulatory Research, Office of Surveillance and Epidemiology (OSE); David Graham, associate Director for Science and Medicine, OSE; Solomon Iyasu, Director, Division of Epidemiology, OSE)、Dr. Brown (Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute)、Dr. Setoguchi(Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Brigham and Women's Hospital)、Dr. A Chan(i3 Drug safety)を訪問し、情報を取得した。

さらに2010年3月8～12日にかけて、台湾のCenter for Drug Evaluation (醫薬品査験中心)、Yang Ming University（陽明大学）の研究グループ、National Defense Medical College（國防醫學院 ）の研究グループ、Department of Health（DOH）のOffice of statistics（衛生署統計室）、National Health Research Institute（国家衛生研究院）、DOHのBureau of National Health Insurance（衛生署中央健康保険局）を訪問し情報を取得した。

これらの訪問で取得した情報は多岐にわたるが、本報告書では、PVのために個人レベルのリンクがどのように実施されているかを中心に、行政レベルと研究者・企業レベルに分けて考察する。

（倫理面への配慮）

本分担研究は、各国のデータベースの管理・利用に直接関与する者からの一般的情報の取得、インターネットや文献検索によって実施しており、倫理上問題になる事項を含まない。

C. 研究結果

1. 行政レベルにおけるレコードリンケージ

① 米国 Sentinel Initiative

i. Sentinel Initiative の目的と Mini-Sentinel

米国において行政レベルでの各種データベースを用いたPVの活動として現在、2007年に成立したFDA再生法（FDA amendment act）にもとづく、FDAによるSentinel Initiative[6)]が進行している。

Sentinel Initiativeでは、医薬品を含むmedical productに関連する安全性（有効性の扱いについても検討課題の一つ）に関する新たな問題の特定、または、別の情報源で特定された問題に関する追加的情報を得ることが目標とされている。データ情報源となるのは、患者レベルの健康に関連するデータ(health encounter data)の定期的更新が自動化されている複数のhealthcare data sourceであり、FDAは問題検討のためのクエリ（queries）を、coordinating centerを介して一斉に投げかける。Sentinel Initiativeは長期にわたる大きなプロジェクトであるが、現時点では、HMO Research Network（HMORN）のセンターとしての経験をもつHarvard Pilgrim Health Care Instituteをセンターとし、2009年から4年間のFDAとの契約の元に、Sentinel Initiativeに必要な基本的な問題を検討し、問題の検討を試行する"Mini-Sentinel"が活動している（そのほか、2010年末までのFDAとの契約の元

に、Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP)も稼動しているが、十分な情報取得ができておらず、本報告書では割愛する)。

【平成22年度報告書への補遺】

OMOPに関しては、最近その成果がAnnals of Internal Medicineに報告された[12]。OMOPはFDA、アカデミアのほか製薬企業がメンバーに入っているのが特徴的であり、Sentinel Initiativeに関して有用と考えられる米国内の異なるタイプのデータを評価し、データベースを解析するツールや方法、解析結果を意思決定に役立てる方法を研究している。OMOPの検討では分散したデータを各所有者の手元においたまま利用するdistributed networkのほか、複数のデータソースからのデータを一箇所に集めるcentralized databaseについても検討が加えられている点に特徴がある。前者の場合には各データ所有者がcommon data modelを維持することが求められるが、OMOPではそのためのRやSASなどのプログラムを使ったツールを開発しており、また解析についても、自発報告などで利用されてきたDisproportionality analysisのほか、self-controlled case series、case-crossover design、high-dimension propensity score、さらにワクチンの安全性の検討でもしばしば知られてきたsequential methodsの利用が検討されている[12]。

ii. Mini-Sentinelの3つの要素

Mini-SentinelはHMORNを含むパートナーから構成され、HMORNに属する複数のHMO以外に、Kaiser Permanent (7地域)、大きな保険者3社 (WellPoint, Humana, Cigna)、4つの病院システム (Partners [Brigham and Women's Hospital and Massachusetts General Hospital]、University of Pennsylvania、University of Illinois)、複数の疾患登録システムからなる。これらのデータ所有者のデータを用いながら、全米のトップレベルの研究者により、Method, Data Model, Protocolの3部門についての検討が行われている。このうち特にData Modelではcommon data modelの提案・利用が検討されている。

Common data modelを使うアプローチでは、データ所有者はそのデータを標準的フォーマットに変換することが要求される。標準フォーマット化されたデータに関して、coordinating centerはある一つのクエリに関して単一のプログラム (解析コード) を作成し、全てのデータ所有者は標準化された自らのデータセットに対し、その解析プログラムを走らせる。解析は各組織のファイアウォール内で実施され、coordinating centerにはsummary resultsのみが送られ、それらをまとめたもの (compilation) がFDAに送られる。共通の解析プログラムを使用するというアプローチにより、異なる解析プログラムを用いることによって起こる結果のバラツキを最小化することが可能となると考えられている。

iii. Mini-Sentinelとレコードリンケージ

上記Mini-Sentinelにおけるcommon data modelの利用で記述されている通り、FDAは個人情報を含む統合されたデータベースをもつことは意図していない。プライバシー保護のほか、データの所有権、データ構造を十分理解する必要性、データ結合の困難さなどが理由である。

しかし、FDAは二次データにあたっての最重要な事項の一つはオリジナルのデータに行き着くことが可能であることを挙げており、この点はPVだけではなくRisk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) でも重要なポイントとして認識されており、REMSでは

保険者が保持する個人ごとのデータへ遡及できることも重要である。

ただし、オリジナルのデータはプライバシー保護のために、あくまでデータ所有者にとどまっていなければならないというのがFDAの立場である。

以上から、少なくともSentinel Initiativeにおいて、行政レベルでの直接のレコードリンケージは意図されていない。死亡データとのリンケージなど、レコードリンケージが必要な場合には、各データ所有者レベルでレコードリンケージをまず実施した上でデータ所有者によるcommon data modeへの変換と単一解析プログラムで得たsummary resultsがFDAに送付されるというデータの流れが構想されている。

iv. ワクチンの安全性のモニター

上記の例外の一つとして、現在Harvard Pilgrimで実施されているワクチンのモニタリングを挙げることができる[7]。たとえばH1N1（新型インフルエンザ）の安全性モニタリングでは、ワクチンの登録データベースからSocial Security Number（SSN）を得て、医療費償還またはHERのデータベースと個人レベルでリンクをし、ターゲットとするイベント（アナフィラクシー、ギランバレー症候群、痙攣など15の有害事象）が起こっていないかをデータベース上でモニターする。

v. その他の行政レベルでのレコードリンケージ

Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Brigham and Women's HospitalのDr. Setoguchiによれば、Medicare、Medicaidでは死亡のデータとのリンクは日常的業務として必要であり、取得可能なデータには、死亡のデータが含まれている。ただし、今回の調査では、これらMedicare、Medicaidにおける死亡のデータとのリンケージと利用についての情報を直接取得する機会がなく、詳細については不明である。

② 韓国HIRAデータベース

i. HIRAデータベースの成立と基本用途

韓国におけるHealth Insurance Review Agency（HIRA）データベースは、韓国における医療改革の結果、保険者が単一化されたことをきっかけに2000年7月1日にHIRAが成立した直後に創設された。

HIRAデータベースは一義的には、そのデータから医師の処方行動を分析し、適切な処方パターンを確立するなど、行政的資料として使用することが意図されている。

たとえば、2002年4月から2008年4月まで、毎年の全処方に占める特定の処方の割合を、三次救急病院、一般病院、他の病院、クリニックに分けて示して以下についての分析を実施している。

[1]. 抗生物質の使用 – 全処方に占める抗生物質の処方の割合.

[2]. 上気道感染（Upper Respiratory Tract Infection）の診断の患者における抗生物質の処方の割合

[3]. 注射薬（インスリン、抗がん剤以外）の使用

[4]. 1処方箋あたりの薬剤数

[5]. 1処方箋に6剤以上の薬が記載されている処方箋の割合

[6]. GI drugの処方の割合

[7]. 処方日1日あたりの平均薬剤費（prescribing cost）

[8]. 全薬に占めるジェネリック以外の薬の割合

ii. HIRAデータベースにおける個人識別子の利用

韓国では社会保障番号（Social Security

Number, SSN）が第二次世界大戦後に導入され、社会生活のすみずみにおいて、SSN が利用されている。HIRA データベースにも SSN に関する情報が含まれている。後述の通り、HIRA データベースの研究者による二次的利用のあり方については、現在論争が進行中であるが、保険者である国が維持する HIRA データベースに SSN が含まれていること自体を疑問視する韓国国民は皆無である。

iii. 個人識別子の保険診療の評価とレビューへの利用

HIRA の使命である健康保険の評価とレビューにおいては、HIRA の DB に含まれていない個人レベルの情報の追加が必要になることが少なくない。たとえば、急性心筋梗塞や長期のケアの特定の側面に関する追加的データを各医療機関から個人レベルで取得し、HIRA の DB 内のデータと統合して解析することが必要となることがあり、これらの情報取得に個人識別子が利用されている。レコードリンケージという観点からは、医療費償還のためのデータベースと個別の医療機関内の源情報のリンケージととらえることができる。

iv. 個人識別子の疾患調査への利用

a. 心血管疾患の調査への利用

2004年HIRAデータベースを使った心血管疾患発生調査が Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC)からの依頼で実施された。この調査では、個別の医療機関に特定の患者に関する追加情報を提供するよう協力を求めたが、協力の度合いは必ずしも十分ではなかったという。結果は内部報告書として関係機関に配布された。

b. Diabetes in Korea

HIRA と韓国糖尿病学会（Korean Diabetes Association）とが 2007 年に実施した共同研究であり、HIRA に所属していた Dr. JY Kim が中心となって実施した。本調査では、HIRA の DB から糖尿病をもつ患者を抽出し、HIRA の DB に含まれていない項目については、個別の患者ごとに医療機関から情報を求めた。

v. 特定の医療機関とのレコードリンケージ

a. 国立がんセンターとのレコードリンケージ

HIRA と 韓国の国立がんセンター（National Cancer Center）との間には個人単位でのリンクが恒常的に確立しており、多様なデータが相互参照されている。

b. Acitretin 事件と韓国赤十字社とのレコードリンケージ

2006 年に韓国の国会議員 Jaehee, Jeon が Acitretin（retinoid）を使用している乾癬患者から献血された血液製剤の妊婦への使用を問題視したのが Acitretin 事件の発端である。国会議員である Jaehee の要請を受け、HIRA は 2003 年 1 月から 2006 年 7 月までの間に acitretin が含まれる"contaminated blood"の輸血を受けた 3916 名を特定し、未使用の"contaminated blood"は全て廃棄された。また、献血の際のドナーの選択を厳重に実施する改革が行われた。しかし、Jaehee による依頼で実施された調査では、2006 年 8 月から 2007 年 8 月にも 473 人が"contaminated blood"の輸血を受けたことが発覚し、Ministry of Health and Welfare は赤十字社と HIRA との間での情報交換システムを構築した。これに対し、Personal Data Protection Committee が異議を唱えたが、法改正が行われ、2009 年からは、Acitretin のみならず、いくつかの抗がん剤を含む薬の使用者による献血をチェックするため、HIRA と赤十字社との間の個人単位のリンクが合法化された。

③ 台湾 NHIRD