

201205029A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

薬剤疫学的安全性情報の収集方法に関する調査研究

平成 24 年度 研究報告書

主任研究者 祖父江友孝

平成 25(2013)年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

薬剤疫学的安全性情報の収集方法に関する調査研究

平成 24 年度 研究報告書

主任研究者 祖父江友孝

平成 25(2013)年 4 月



## 目 次

### I. 総括研究報告

- 薬剤疫学的安全性情報の収集方法に関する調査研究……………1  
祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

### II. 分担研究報告

1. 薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発……………6  
祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授
2. 薬剤疫学的安全性情報の収集方法に関する調査研究……………9  
長谷川好規 名古屋大学大学院医学研究科  
安藤昌彦 名古屋大学大学院医学研究科  
吉田茂 名古屋大学大学院医学研究科
3. 国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査  
ー使用成績調査結果を活用した安全性情報の調査ー……………15  
松田 勉 山形大学大学院医学系研究科教授  
豊島 聡 武蔵野大学薬学部特任教授  
關野 一石 武蔵野大学薬学部特任講師  
鎮目 裕也 武蔵野大学薬学部学生  
野口 敦 山形大学大学院医学系研究科助教
4. 国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査  
ー欧州における医薬品のベネフィット・リスク評価の現状に関する調査ー…49  
松田 勉 山形大学大学院医学系研究科 教授  
佐藤 淳子 独立行政法人医薬品医療機器総合機構国際部 調査役
5. 国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査  
ー米国における医薬品のベネフィット・リスク評価の現状に関する調査ー…54  
松田 勉 山形大学大学院医学系研究科 教授  
福田英理子 独立行政法人医薬品医療機器総合機構国際部 調査役
6. 院内がん登録による薬物療法症例の抽出の可用性について……………64  
西本寛 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部  
石川ベンジャミン光一 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

# I. 総括研究報告

薬剤疫学的安全性情報の収集方法に関する調査研究

研究代表者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

**研究要旨**

薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発を目的として、抗がん剤を例として、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて検討した。抗がん剤使用後の重篤な有害事象の発生頻度を網羅的に測定するには、断片的に存在するデータを利用して全国の実態を推定する必要がある。すなわち、臓器別・ステージ別・新規再発別に、抗がん剤使用者数を推計し、それぞれにおける有害事象発生率を当てはめて、全国の件数を推定する必要がある。その際、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを、計測すべき指標として想定した。

モデルとして限られた施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集の方法論を検討した。1. がん治療種類別の抗がん剤使用頻度を、院内がん登録情報からがん腫別に抗がん剤使用情報を取り出す方法論の検討。2. 薬剤別の重篤有害事象の発生頻度検索は、Hadoop と呼ばれるビッグデータの並列分散処理の仕組みを使用した Keyword による電子カルテ全文検索機能を用いて、抗がん剤の種類別に重篤有害事象を取り出す方法論の検討。その結果、院内がん登録、医事データ、Hadoop による電子カルテ検索により、抗がん剤副作用情報が比較的容易に、かつ、短時間に収集できる可能性が示された。また、ゲフィチニブによるILD発生を時間依存共変量として全生存に及ぼす影響を検討した。

断片的に存在する安全性情報をもとに安全性データの全国値を推定するためにはどのような点に留意する必要があるのかについて、「カルセド注射用」及び「アリムタ注射用」の再審査期間中に企業により実施された使用成績調査等の安全性データ（公開情報）を用い検討した。

薬効評価の基本であるベネフィット・リスク評価について、欧州の状況を調査した。欧州では、2006年より、一貫性があり客観的かつ関係者と情報共有し易いベネフィット・リスク評価を目指し、現状調査やモデルの作成等が行われ、既にパイロットモデルを用いた実用化の段階に達していた。

直近の米国の取り組み状況について、発出されているガイダンス、FDAが公表している報告書、ミーティング等でのFDAの発言等を踏まえて、ベネフィット・リスク評価についてのFDAでの検討状況、今後の方向性について、特に行政的な対応の面からとりまとめた。

拠点病院の院内がん登録の情報をもとに、化学療法実施状況の概略を把握・検討することを目的に、2010年全国集計のデータを元に、化学療法が初回治療として施行された件数を検討した。がん種による差異もあるが、施設によって件数の偏りが存在しており、今後、薬剤の副作用評価などにサンプリングを用いた手法をとる場合には、DPC調査等を含む診療報酬関連情報や院内がん登録情報を背景情報として用いて、施設・がん種による偏りに留意して評価する必要があると考えられた。

これらを通じて、断片的に存在するデータを活用して、臓器別・ステージ別・新規再発別に、抗がん剤使用者における有害事象発生件数の全国値を推定する仕組みを検討する。

研究分担者氏名・所属機関名・職名

長谷川 好規

名古屋大学大学院医学研究科 教授

松田 勉

山形大学大学院医学系研究科 教授

西本 寛

国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究 部長

#### A. 研究目的

薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発を目的として、抗がん剤を例として、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて検討する。

さらに、限られた施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集の方法論を検討する。また、抗がん剤使用に伴う重篤な有害事象がどの程度の生命予後損失をもたらすかについて、損失の試算が可能であるか否かを、既存のデータベースを用いて検討する。

具体例として、再審査期間中に企業により実施された使用成績調査等の安全性データ（公開情報）を用い検討する。さらに、欧州・米国のベネフィット・リスクバランス評価に関する検討状況について調査を行う。加えて、拠点病院の院内がん登録の情報をもとに、施設別の差異等を含む化学療法実施状況の把握を目的として、がん診療連携拠点病院院内がん登録 2010 年全国集計のデータを検討する。

#### B. 研究方法

我が国における重篤な有害事象の発生頻度

を計測する仕組みについて、関係する既存資料・情報を収集しつつ、班会議等において関係する専門家・研究者間で方法論について議論・検討した。

名大病院および複数施設からの医療情報収集のための方法論の検討、がん治療種類別抗がん剤使用頻度の算出、抗がん剤使用者の死亡頻度の算出、薬剤別の重篤有害事象の発生頻度、ゲフィチニブ投与を受けた進行非小細胞肺癌における急性肺傷害による生命予後への影響の検討、を行った。

近年承認された抗癌剤で、以下の 3 つの条件を満たす薬剤を、今回検討を行う薬剤として選定した。条件①：調査時点で製造販売後調査が終了している可能性のある品目もしくは全例調査が解除されており、安全性データが公開されている可能性のある品目（2001 年度から 2007 年度に承認された抗癌剤）条件②：同一の癌腫でかつ非分子標的薬と分子標的薬の双方が承認されている領域であること。条件③：本研究班の班員間で情報共有、検討が可能のように、本研究班の班員の専門領域が含まれていること。その結果、カルセド注射用、「アリムタ皮下注」、「イレッサ錠」を対象とした。報告書や担当者へのインタビューなどを資料として、ベネフィット・リスクバランス評価について調査を行った。

拠点病院全国集計（2010 年）のデータを元に、施設別に初回治療として行われた化学療法数を検討した。がん種別に化学療法の行われた割合を算出する。上記について、施設別に差異があるかどうかを検討した。

#### C. 研究結果

抗がん剤使用後の重篤な有害事象の発生頻度を網羅的に測定する仕組みは我が国では存在しない。従って、断片的に存在するデータを利用して全国の実態を推定する必要がある。具体的には、臓器別・ステージ別・新規再発別に、抗がん剤使用者数を推計し、それぞれにおける有害事象発生率を当てはめて、全国の件数を推定する仕組みを検討する必要がある。その際、いくつかの異なる資料をつなぎ合わせて全体像を推定する場合の、それぞれの資料において計測すべき指標として、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを想定した。抗がん剤使用後の重篤な有害事象発生件数の全国値は、これら3つの指標を適切な組み合わせ毎にかけ算をして合計することで推定可能である。

有害事象発生件数 = (有害事象の発生頻度) x (抗がん剤使用頻度) x (患者数)

ただし、各要素の情報源は異なるので、掛け算でつなぐための適切な分類の検討が必要である。有害事象は、概ねG3以上を対象とし、抗がん剤使用組み合わせについては、標準治療レジメンのみを対象として有害事象頻度を実測するのが現実的と考えられる。

名大病院において、癌治療種類別の抗がん剤使用頻度を院内がん登録情報から臓器別（もしくは主ながん腫別）に取り出すことが方法論的に可能であることが示された。一例として、アリムタとカルセドを対象に有害事象を求めることが可能であるかどうかについて検討し、医事データを用いることにより、使用患者を算出し、抽出することが可能であることが示された。

Hadoop と呼ばれるビッグデータの並列分

散処理の仕組みを使い、名大病院に導入された電子カルテ全文検索機能を活用して抗がん剤の種類別に「重篤な有害事象」を求め方法論について検証した。オンラインモデルとバッチモデルのそれぞれからデータを抽出する方法について検討し、カルセドとアリムタの副作用のリストアップが方法論的に可能であることが示された。

生命予後損失に関する検討について、ゲフィチニブ投与を受けた症例において急性肺傷害の発生はその後の生命予後を有意に悪化させることが示された。

公開安全性データを用いた検討として、「カルセド注射用」の公開安全性データ、および、「アリムタ注射用」の公開安全性データを用いて検討した。

ベネフィット・リスク評価方法について、欧州におけるプロジェクト設立の経緯、プロジェクト内容（欧州内で利用されているベネフィット・リスク評価モデルとその適切性について評価、Framework、モデルの策定、ベネフィット・リスクプロジェクトの対象について、今後の予定について）を調査した。また、ベネフィット・リスクの評価ポイント、法令、ガイダンス {ICH-E2 シリーズ、FDA のリスクマネジメントに関する3つのガイダンス（① Premarketing Risk Assessment、② Development and Use of Risk Minimization Action Plans、③ Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment）、Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)、ICH/E2C (R2) Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER)}、早期承認にむけた取り組み {早期承認制度、臨床試験に関するド

ラフトガイダンス、革新的な医薬品の承認に関する報告書}について調査した。

拠点病院院内がん登録全国集計データによると、初回治療施行例全体の約 45 万件のうち、約 15 万件に対して初回治療として化学療法が施行されており、初回治療施行例全体に対する施行割合（実施率）は 33.6%とがん症例の 3 分の 1 に対して化学療法が施行されていた。

がん種ごとの化学療法の施行割合（施行率）を見てみると、皮膚がん【5.4%】のように、ほとんど化学療法が施行されないがん種から、卵巣がん【75.4%】のように施行率のきわめて高いものがあり、施設によって扱うがん種が異なれば、この影響を受けて化学療法の施行件数が異なるものと考えられた。

さらに、がん種ごとに、施設による実施率のばらつきがあるかを検討した。卵巣がん【75.4%】、血液がん（悪性リンパ腫・多発性骨髄腫・白血病など）【70.3%】、膵臓がん【63.4%】のように、化学療法施行率の高いがん種においては、施行率の低い施設と高い施設の間の差異が大きい。

一方、40%～50%の施行率を示すがん種においては、口腔・咽頭がんのように施設による差がきわめて大きい（曲線の傾きが急）なものに対して、肺がんのように比較的施設間の差が大きいものに大別される。これに対して、施行率の低いがん種では施設間の差異は少ない結果となるが、それでも 20%以下の施行率であった施設が 20 施設程度存在する反面、大腸がんの施行率 40%以上、乳がんの施行率 50%以上の施設等、20 施設程度きわめて施行に積極的な施設も存在する。

このように、化学療法の施行に当たっては、施設による実施率の差異が存在しており、年齢や PS 等の患者状況による背景情報も勘案しなければ、施設のサンプリングによる偏りが副作用の頻度等にも大きな影響を与えることが示唆された。

#### D. 考察

今後、上記の枠組みに従って、限られた臓器について、実際のデータに基づいた検証を実施する必要がある。

院内がん登録、医事データ、Hadoop による電子カルテ検索により、抗がん剤副作用情報が比較的容易に、かつ、短時間に収集できる可能性が示された。今回用いた西日本がん研究機構のデータは、急性肺傷害発生までの日数が得られており、抗がん剤使用に伴う重篤な有害事象が生命予後に与える損失を定量的に示すことが可能であることを確認した。

断片的に存在する安全性情報をもとに安全性データの全国値をある程度精度を担保しながら推定するためには、少なくとも併用薬、併用療法、投与量、対象疾患、患者背景の情報（化学療法未治療、既治療等）の情報が必要と考えられた。

また、間質性肺疾患等の副作用発現頻度が低いことが想定される事象の全国値を正確に推定するためには、ある程度大きなサンプルサイズの標本が必要となると考えられた。今回の調査でみられた間質性肺疾患のように発現時期が一様でない事象の安全性データの全国値を推計する際には、標本の観察期間（最終投与後の期間も含む）が適切に設定されているか否かを十分に確認する必要があると考えられた。



欧米におけるベネフィット・リスクプロジェクトでは、前身となるワーキンググループ立ち上げの段階から、年の単位で計画的に目標設定を行い、策定されたモデルに基づく審査が実際の承認審査にパイロットとして取り入れられる段階まで到達している。本プロジェクトが着実に歩みを進められている理由の一つとしては、アカデミアとの効果的な協力が挙げられる。この領域に関する専門領域を有したアカデミアの職員を規制当局のスタッフとして迎え、規制と最新の科学をうまく融合させたことが功を奏したものと考えられる。

院内がん登録をもとに、化学療法の実施状況が、がん種により、また施設によって異なる実態を検討した。今後は、主たる施設からのサンプリングの他、院内がん登録やDPC情報等の比較的網羅性の高い情報を用いた、粗であっても背景情報や偏りの検証に用いることができる手法も併用することで、偏りを極小化したり、偏りの範囲を限定したりするなどの手法の選択が望ましいと考えられた。

#### E. 結論

抗がん剤について、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについての枠組みを整理した。

既存データベースでの検討により生命予後損失の試算が可能であったことから、本研究班で構築予定のデータベースにおいても同様の検討が可能である。枠組みを作り、症例集積を予定する。

リスク・ベネフィットバランスについて、欧州・米国の動向にも注視しつつ、一貫性のある客観的なベネフィット・リスク評価

実施に向けて行動を開始することが重要であると考えられる。

がん診療連携拠点病院においても、化学療法の施行実績において、施設間の差異が存在しており、こうした差異を考慮しつつ、薬剤使用に関する疫学的研究を進める必要がある。

#### 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（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## II. 分担研究報告

薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発

研究分担者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

**研究要旨**

薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発を目的として、抗がん剤を例として、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて検討した。抗がん剤使用後の重篤な有害事象の発生頻度を網羅的に測定する仕組みは我が国では存在しない。従って、断片的に存在するデータを利用して全国の実態を推定する必要がある。具体的には、臓器別・ステージ別・新規再発別に、抗がん剤使用者数を推計し、それぞれにおける有害事象発生率を当てはめて、全国の件数を推定する仕組みを検討する必要がある。その際、それぞれの資料において計測すべき指標として、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを想定した。今後、上記の枠組みに従って、限られた臓器について、実際のデータに基づいた検証を実施する必要がある。

**A. 研究目的**

薬剤疫学的な安全性情報の収集・評価に関する手法の開発を目的として、抗がん剤を例として、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについて検討する。

**B. 研究方法**

関係する既存資料・情報を収集しつつ、班会議等において関係する専門家・研究者間で方法論について議論・検討した。

**C. 研究結果**

抗がん剤使用後の重篤な有害事象の発生頻度を網羅的に測定する仕組みは我が国では存在しない。従って、断片的に存在するデータを利用して全国の実態を推定する必要がある。具体的には、臓器別・ステージ別・

新規再発別に、抗がん剤使用者数を推計し、それぞれにおける有害事象発生率を当てはめて、全国の件数を推定する仕組みを検討する必要がある。

その際、いくつかの異なる資料をつなぎ合わせて全体像を推定する場合の、それぞれの資料において計測すべき指標として、①有害事象発生頻度、②抗がん剤使用頻度、③患者数の3つを想定した（表）。抗がん剤使用後の重篤な有害事象発生件数の全国値は、これら3つの指標を適切な組み合わせ毎にかけ算をして合計することで推定可能である。

有害事象発生件数 = (有害事象の発生頻度) x (抗がん剤使用頻度) x (患者数)

ただし、各要素の情報源は異なるので、掛け算でつなぐための適切な分類の検討が必要である。有害事象は、概ね G3 以上を対

象とし、抗がん剤使用組み合わせについては、標準治療レジメンのみを対象として有害事象頻度を実測するのが現実的と考えられる。

また、標準治療レジメンを受けなかった人で抗がん剤を使用した人の有害事象発生頻度をどう扱うか（標準治療レジメン受療者の有害事象発生頻度を適当に当てはめることでOKか）を検討する必要がある。

#### D. 考察

今後、上記の枠組みに従って、限られた臓器について、実際のデータに基づいた検証を実施する必要がある。

#### E. 結論

抗がん剤について、我が国における重篤な有害事象の発生頻度を計測する仕組みについての枠組みを整理した。

#### 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（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



表 抗がん剤使用後の有害事象発生状況（全国値）を推定するための指標

指標	有害事象発生頻度	抗がん剤使用頻度	患者数
指標単位	累積リスク（3ヶ月、6ヶ月、1年）	累積割合（初回治療期間、再発治療期間）	人数
対象アウトカム	重篤な有害事象（G3以上）	抗がん剤使用有無（標準治療レジメン受療有無）	患者腫瘍特性
対象アウトカム種類	死亡、有害事象種類	初回・再発（回数）別標準治療レジメン種類	部位・ステージ・初回再発
対象集団	標準治療レジメン受療患者	情報源対象者	全国
対象集団分類	初回・再発（回数）別標準治療レジメン種類	部位・ステージ・初回再発	情報源対象者全体と全国との関係
情報源	病院情報システム（単施設・複数施設） 製薬企業報告	DPC 病院情報システム（単施設・複数施設）	院内がん登録 地域がん登録 患者調査

注釈：

- ・「対象アウトカム」は指標の分子、「対象集団」は指標の分母に相当する。
- ・指標を「対象アウトカム種類」別、「対象集団種類」別に測定する。
- ・「有害事象発生頻度」の「対象集団種類」と「抗がん剤使用頻度」の「対象アウトカム種類」とを対応させて掛け算をする。同様に、「抗がん剤使用頻度」の「対象集団種類」と「患者数」の「対象アウトカム種類」とを対応させて掛け算をする。

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

薬剤疫学的安全性情報の収集方法に関する調査研究

研究分担者 長谷川好規 名古屋大学大学院医学研究科  
研究協力者 安藤昌彦 吉田茂 名古屋大学大学院医学研究科

研究要旨：安全で質の高いがん化学療法を実施するためには、効果的かつ効率的に薬剤疫学的な安全性に関する情報を収集し、評価する必要があるが、我が国においてはそのシステムが確立されていない。本分担研究では、モデルとして限られた施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集の方法論を検討した。1. がん治療種類別の抗がん剤使用頻度を、院内がん登録情報からがん腫別に抗がん剤使用情報を取り出す方法論の検討。2. 薬剤別の重篤有害事象の発生頻度検索は、Hadoop と呼ばれるビッグデータの並列分散処理の仕組みを使用した Key word による電子カルテ全文検索機能を用いて、抗がん剤の種類別に重篤有害事象を取り出す方法論の検討。その結果、院内がん登録、医事データ、Hadoop による電子カルテ検索により、抗がん剤副作用情報が比較的容易に、かつ、短時間に収集できる可能性が示された。また、ゲフィチニブによる ILD 発生を時間依存共変量として全生存に及ぼす影響を検討した。

討する。

A. 研究目的

本研究班の目的である、「断片的に存在するデータを活用して、臓器別・ステージ別・新規再発別に、抗がん剤使用者における有害事象発生件数の全国値を推定する仕組みを考える」ために、限られた施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集の方法論を検討する。また、抗がん剤使用に伴う重篤な有害事象がどの程度の生命予後損失をもたらすかについて、損失の試算が可能であるか否かを、既存のデータベースを用いて検討する。

B. 研究方法

1. 基礎データもしくは、モデル形成のために名大病院情報の収集に関する方法論を検

2. 医療統計情報プラットフォーム（CISA: 複数の病院をつなぐネットワーク）による複数施設からの医療情報収集のための方法論を検討する。

3. がん治療種類別抗がん剤使用頻度の算出  
(a) 院内がん登録情報から臓器別（もしくは主ながん腫別）に抗がん剤使用情報を取り出す方法論に関する検討。  
(b) CISA のデータとがん登録のデータで水平展開の可能性について検討する。

4. 抗がん剤使用者の死亡頻度の算出  
期間を設定して、抗がん剤の種類別に薬剤

最終使用日から、30日後の生存を確認することで、抗がん剤治療関連死を求める事が可能であるかどうかについて検討を行う。

#### 5. 薬剤別の重篤有害事象の発生頻度

名大病院に導入されている電子カルテ全文検索機能（Hadoop）を活用して抗がん剤の種類別に「重篤有害事象」を求めることが可能であるかどうかについて検討する。Key word は、共通語句と薬剤毎に異なる語句があるが、どのように設定すると効率よく正確に情報がとれるかについて検討をする。

6. 抗がん剤の一つゲフィチニブについては急性肺傷害が特異性の高い重篤な有害事象であることが知られている。西日本がん研究機構が調査した、ゲフィチニブ投与を受けた進行非小細胞肺癌 1643 例のデータベース（J Clin Oncol 2006）が解析に利用可能であることから、急性肺傷害の発生有無を時間依存性共変量とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて、急性肺傷害による生命予後への影響をハザード比の形で推定する。

### C. 結果

1) 癌治療種類別の抗がん剤使用頻度について院内がん登録情報から臓器別（もしくは主ながん腫別）に抗がん剤使用情報を取り出すことが方法的に可能であることが示された。

2) 一例として、肺癌治療薬である、アリムタとカルセドを対象に有害事象を求めるこ

とが可能であるかどうかについて検討した。その結果、医事データを用いることにより、アリムタ、もしくは、カルセド使用患者を算出し、抽出することが可能であることが示された。

3) 名古屋大学医学部附属病院と富士通システムズ・ウエストとの共同研究による

、Hadoopと呼ばれるビッグデータの並列分散処理の仕組みを使い、名大病院に導入された電子カルテ全文検索機能を活用して抗がん剤の種類別に「重篤有害事象」を求める方法論について検証した。オンラインモデルとバッチモデルのそれぞれからデータを抽出する方法について検討した。オンラインモデルでは、Hadoop環境に蓄積されている約5000万件の記録情報から、key wordの組み合わせによる検索処理が可能であるかどうかについて作業を実施したところ、オンライン作業におけるデータ抽出作業に約30分、データ編集作業に約4時間を必要とした。抽出データのままでは、日本語記述の曖昧さにより正確な判断が出来ないため、人による確認作業が必要とされ編集作業に時間がかかることが課題となった。Performance Statusおよび、TNM分類についてはオンラインでの抽出が困難であり、専用のMapReduceバッチ処理を構築して検証を実施した。TNM分類は、「T」と「N」と「M」の間に英数字が入り、かつ連続する文字列である条件のため、単純なキーワード検索が出来ない。そのため、正規表現を利用したデータ抽出処理の構築を行い、バッチ処理によるデータ抽出は約4分半、データ編集作業に2分を必要とした。以上の作業によ

り、カルセドとアリムタの副作用のリストアップが方法論的に可能であることが示された。

4) 生命予後損失に関する検討について、観察期間中に急性肺傷害を発症した64例の発症時期と転帰を図3に示す。最初に急性肺傷害の発生有無のみを時間依存性変数としてCoxモデルへ投入したところ、ハザード比は2.9 (95%信頼区間2.3-3.7) であった。これは、ゲフィチニブ投与開始後に急性肺傷害が発生した場合、それ以後の生命予後に悪影響を生じることが示唆される。さらに、生命予後と関連しうる要因として、ゲフィチニブ開始時点の性別、喫煙歴、組織型、病期、performance status、手術歴をCoxモデルへ投入し、多変量解析を行った。これらの要因は既報論文で用いられた変数と同一である。得られた急性肺傷害ハザード比は2.6 (95%信頼区間2.1-3.3) であり、多変量解析による調整後も生命予後損失の推定レベルは殆ど変わらず、ゲフィチニブ投与を受けた症例において急性肺傷害の発生はその後の生命予後を有意に悪化させることが示された。

#### D. 考察と結論

院内がん登録、医事データ、Hadoopによる電子カルテ検索により、抗がん剤副作用情報が比較的容易に、かつ、短時間に収集できる可能性が示された。ただし、データの正確性の確認作業として、カルテ照合調査が必要であり、そのために人と時間が必要であることが方法論的課題として残った。また、既存データベースでの検討により生命予後損失の試

算が可能であったことから、本研究班で構築予定のデータベースにおいても同様の検討が可能である。枠組みを作り、症例集積を予定していきたい。

今回用いた西日本がん研究機構のデータは、ゲフィチニブ投与開始後の生存情報だけでなく、急性肺傷害発生までの日数が得られている貴重なものである。こうした理想的なデータベースがあれば、抗がん剤使用に伴う重篤な有害事象が生命予後に与える損失を定量的に示すことが可能であることを確認した。今後の解析では、ハザード比による相対リスクのみでなく、集団寄与危険割合の算出による寄与リスクを推定する予定である。

#### E. 倫理的配慮

本年度は、モデル施設での抗がん剤治療の実態に関する基礎的情報収集のための電子システムを用いた方法論の検討であり、患者個人情報扱っていない。現在、患者医療情報を連結不可能匿名化して集団として副作用情報を得るための倫理委員会への研究申請を準備している。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

#### H. 参考資料



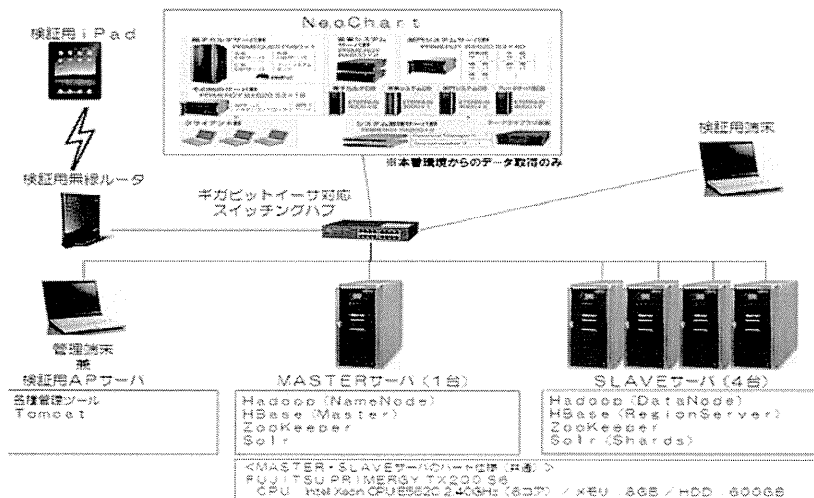
1. Hadoop によるデータ抽出環境 (図 1)
2. 医療統計情報プラットフォーム(CIS)  
による情報収集 (図 2 a, b)
3. 急性肺傷害の発症時期と転帰 (図 3)

図 1

## データ抽出環境

### データ抽出環境

名古屋大学医学部附属病院にて富士通システムズ・ウエストと共同研究を行っているHadoopによるデータ活用環境を利用し、オンラインモデル・バッチモデルのそれぞれからデータを抽出。  
Hadoop環境には、2012年9月14日までの約5000万件の記録情報が蓄積されており、キーワードの組合せによる検索処理を実現することが可能。

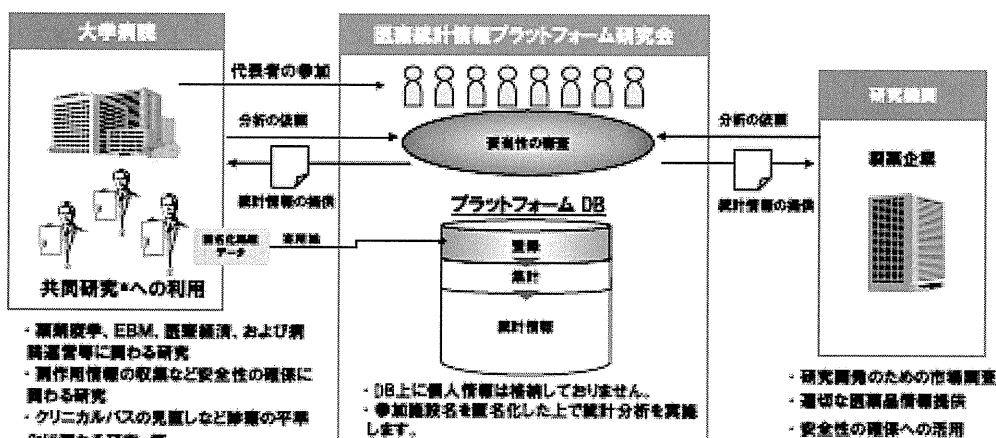


All Rights Reserved. Copyright. NAGOYA UNIVERSITY HOSPITAL & FUJITSU SYSTEMS WEST LIMITED 2013

図 2 a

### 医療統計情報プラットフォームの概要

医療統計情報プラットフォームは、大学病院から充分に匿名化された形で医療情報(レセプト・院外処方データ)を収集し、統計分析した上で、参加する大学病院や製薬企業等の研究機関へ提供し、薬剤疫学研究、EBM、医療経済及び病院運営等に利用する仕組みです。



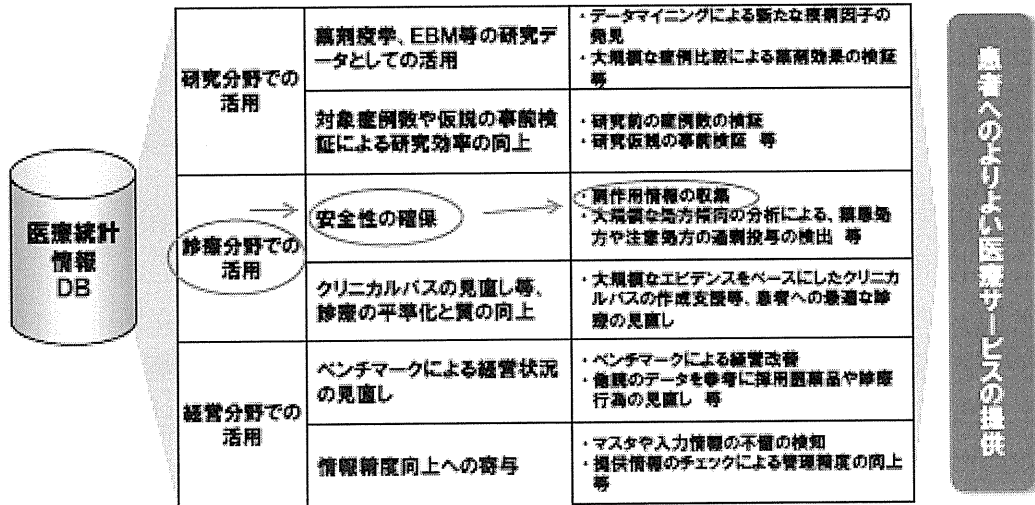
※医療統計情報プラットフォームのデータ利用に關する情報システムの開発・運用は株式会社NTTデータに委託しており、各大学と株式会社NTTデータとは共同研究契約を締結しております。

(出典：CISA 研究会資料より抜粋)

図 2b

### 医療統計情報プラットフォームの活用分野

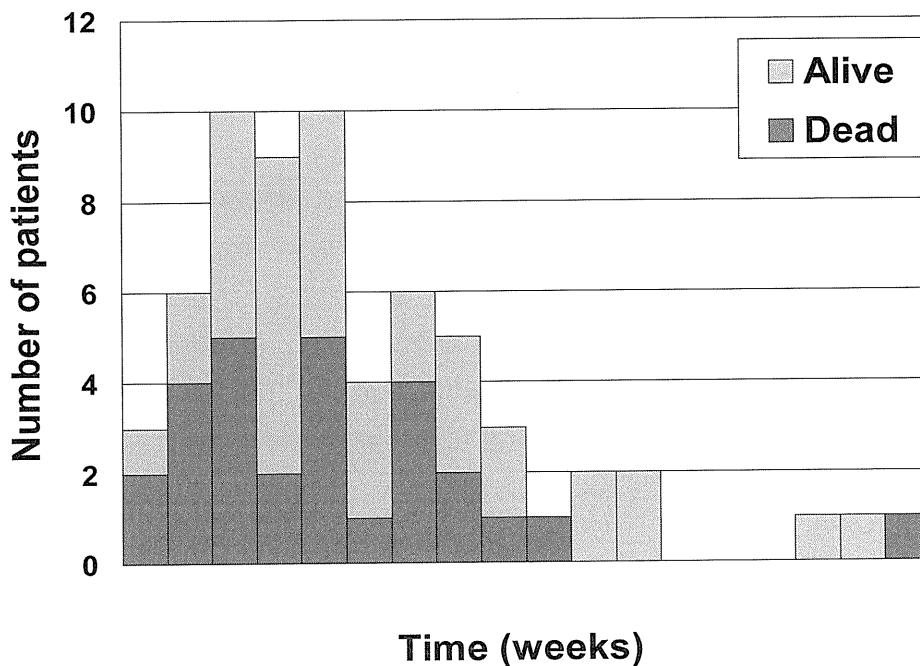
医療情報プラットフォームを大学病院の研究、診療、経営それぞれの分野で活用することで、よりよい医療サービスの提供を実現し、患者への貢献を実現いたします。



⇒ 医療統計情報プラットフォームは社会的意義の大きいプロジェクトであり、多くの施設が参加することでより効果を高めることができます。

(出典：CISA 研究会資料より抜粋)

図 3



厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査  
－使用成績調査結果を活用した安全性情報の調査－

研究分担者 松田 勉 山形大学大学院医学系研究科教授

**研究要旨**

新たに承認された医薬品は、製造販売前に数多くの研究や試験が実施され、有効性と安全性等に関する情報が収集されている。しかしながら、製造販売後には、より多くの患者に使用されるため、製造販売後に初めて未知のリスクやベネフィットが顕在化することもある。このため、製造販売前にとどまらず製造販売後においても新薬の安全性、有効性に関する情報を継続的に収集していくことは、新薬の適正な使用方法を確立していく上で重要となる。

特に、がん化学療法では、製造販売後で複数の抗がん剤と併用されることが多く、また、最善の治療方法は次々と更新されるため、製造販売前の臨床試験で得られた有効性及び安全性と必ずしも同じとは限らない。

本年度の研究では、断片的に存在する安全性情報をもとに安全性データの全国値を推定するためにはどのような点に留意する必要があるのかについて、「カルセド注射用」及び「アリムタ注射用」の再審査期間中に企業により実施された使用成績調査等の安全性データ（公開情報）を用い検討した。

**研究協力者**

豊島 聰	武蔵野大学薬学部特任教授
關野 一石	武蔵野大学薬学部特任講師
鎮目 裕也	武蔵野大学薬学部学生
野口 敦	山形大学大学院医学系研究科助教

には限界があり、製造販売後に多数の患者に使用されて初めて未知のリスクやベネフィットが顕在化することがある。製造販売前の臨床試験では、製造販売後の実際の使用環境と比較して、検討される患者数が少ないこと、特定の背景を有する患者は除外されること、検討される期間が限られていることなどがその主な理由として挙げられる。このため、製造販売前にとどまらず製造販売後においても新薬の安全性、有効性に関する情報を継続的に収集していくことは、新薬の適正な使用方法を確立していく

**A. 研究目的**

国内外を問わず新たに承認された医薬品は、製造販売前に多大な時間と費用をかけて有効性と安全性に関する情報が収集されているものの、開発段階で収集できる情報