

201235028A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

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

(H23-医薬-指定-025)

平成24年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 川上純一

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

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

(H23-医薬-指定-025)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者	川上純一	(浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)
研究分担者	木村通男	(浜松医科大学医学部附属病院医療情報部)
	堀雄史	(浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)
	大江和彦	(東京大学医学部附属病院企画情報運営部)
	中島直樹	(九州大学病院医療情報部)
	横井英人	(香川大学医学部附属病院医療情報部)
	池田俊也	(国際医療福祉大学薬学部)
	斎藤嘉朗	(国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部)
	頭金正博	(名古屋市立大学薬学部)

目 次

I. 総括研究報告書

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…………… 1

川上純一 （浜松医科大学医学部附属病院薬剤部）

II. 分担研究報告書

第1部：医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築とそれを用いた行政施策の反映効果の確認に関する検討

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究…………… 11

斎藤嘉朗 （国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部）

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討…………… 21

頭金正博 （名古屋市立大学薬学部）

第2部：医療情報データベースを用いた医薬品の副作用検出の実施可能性に関する検討

(2-1) 医療データベースを使用した薬剤副作用の検出 ～ニューキノロン抗菌薬による腱障害～…………… 29

堀雄史 （浜松医科大学医学部附属病院薬剤部）

(2-2) 新規採用薬を対象としたD＊Dによる全件調査の予備検索…………… 35

木村通男 （浜松医科大学医学部附属病院医療情報部）

第3部：医療情報データベースを有する医療機関における処方オーダーデータの現
状等の調査

(3-1) 入院における処方オーダーデータと服薬実施データとの乖離に関する分析
..... 39

大江和彦 （東京大学医学部附属病院企画情報運営部）

(3-2) SS-MIX標準化ストレージを活用したData Ware Houseの検証と改善・・・ 47
中島直樹 （九州大学病院医療情報部）

(3-3) 多施設の疫学データ収集協力に於けるDWH 51
横井英人 （香川大学医学部附属病院医療情報部）

第4部：医療情報データベース解析におけるバイアスへの対応に関する研究
..... 57

池田俊也 （国際医療福祉大学薬学部）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 61

IV. 参考資料

I. 総括研究報告書

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

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

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 浜松医科大学医学部附属病院 教授・薬剤部長

研究要旨:1,000 万人規模の医療情報データベースを利用した医薬品の安全対策を先導するため、医薬品の市販後安全対策への活用に直結する薬剤疫学的調査手法を確立及び実証することを目的とした。具体的には、(1) 医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築とそれを用いた行政施策の反映効果の確認 (第 1 部)、(2) 医療情報データベースを用いた医薬品の副作用検出の実施可能性 (第 2 部)、(3) 医療情報データベースを有する医療機関における処方オーダデータの現状等の調査 (第 3 部)、(4) 医療情報データベース解析におけるバイアスの対応 (第 4 部) に関する研究を実施した。

研究方法:(1) ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型と無顆粒球症の検出式を作成した。オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限と、クロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意の事例について行政施策の効果を確認した。(2) ニューキノロン系抗菌薬による腱障害の検出及び副作用症例の解析と、新規採用薬が処方された患者全例を対象とした臨床検査値異常の検出を行った。(3) 処方オーダデータと服薬実施データとの乖離状況と、データウェアハウス (DWH) の性能・機能及び実際の抽出作業の状況等を検討した。(4) 糖尿病と発癌に関する分析を例として群間の追跡期間の違いや属性の偏りから生じるバイアスに対応する方法について検討した。

結果:(1) 両副作用に関して医療情報データベースを用いた有用性の高い検索アルゴリズムを構築したと共に、施策効果を確認できる有効な薬剤疫学的評価方法を実証した。(2) 自発報告されないような低頻度の副作用の検出と、新薬による検査値異常の全例調査が実施可能であることが見出された。(3) 処方オーダデータに関する患者の服薬状況との乖離の程度や、DWH からのデータ抽出作業の実際やその有用性が示された。(4) Ⅱ型糖尿病患者と非

糖尿病患者における無癌生存率について実際に年齢・性別・健康保険組合・観察期間の偏りを補正して解析できた。

まとめ：副作用の検出方法の確立及び行政施策の医療現場への反映効果の確認を行うと共に、医療情報データベース基盤整備事業の協力医療機関における副作用の検出、DWHからのデータ抽出、バイアスへの対応等についての実施可能性を把握することができた。

研究分担者氏名	所属施設名及び職名（分担報告書順）
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長
頭金 正博	名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授
堀 雄史	浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長
木村 通男	浜松医科大学医学部附属病院医療情報部 教授
大江 和彦	東京大学医学部附属病院医療情報部 教授
中島 直樹	九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 准教授
横井 英人	香川大学医学部附属病院医療情報部 教授
池田 俊也	国際医療福祉大学薬学部 教授
研究協力者氏名	施設名及び職名（五十音順）
安徳 恭彰	九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 助教
小川 喜寛	名古屋市立大学薬学部 学生
上村 幸司	香川大学医学部附属病院医療情報部 准教授
佐井 君江	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第一室長
佐藤 敏彦	青山学院大学社会情報学部 客員教授
土屋かほる	浜松医科大学医学部医学科 学生
難波 優子	香川大学医学部附属病院医療情報部 研究補助
花谷 忠昭	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官
山下 貴範	九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 技術職員
脇田真実子	名古屋市立大学薬学部 学生
渡邊 崇	名古屋市立大学薬学部 学生

A. 研究目的 に関する議論が活発化している。

近年、大規模な医療情報データベースの活用 電子レセプトでの請求が原則化(平成 23 年)

されると共に、高齢者医療確保法に基づいて、「レセプト情報・特定健診等情報データベース □（ナショナルデータベース）」の構築が進められてきた。「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」での議論と審査基準に基づき、ナショナルデータベースのレセプト情報等の第三者提供の試行運用が平成 23 年から開始された。また、「医薬品の安全対策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、平成 22 年に報告書として「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）」をまとめた。さらに、医薬品等の安全性情報を把握するため、拠点となる協力医療機関に保有される電子的な医療情報を網羅的に収集する医療情報データベースを構築することを目的とした「医療情報データベース基盤整備事業」が、平成 23 年より開始された。この事業では、将来的に全国で 1000 万人規模の医療情報データベースの連携体制を構築することを目指している。

以上の厚生行政及び社会的な背景から、医薬品安全対策の速やかな実現には大規模 DB を用いた先導的な薬剤疫学的調査手法の確立及び実証が必須であると考えられる。本研究では、平成 23 年度より構築される 1,000 万人の医療情報データベースを利用した医薬品の安全対策を先導するため、約 100 万人規模の電子医療情報を用いて医薬品の副作用に関する検索方法の確立、発現率や背景因子の解析、行政施策の効果検証を行うことにより、実際の医薬品

の市販後安全対策への活用に直結する薬剤疫学的調査手法を確立及び実証することを目的とした。

本研究班は平成 23 年度より 3 年間の研究期間で「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」を計画した。初年度は、副作用の検索方法や行政施策の医療現場への反映効果に関する検討を始めたと共に、基盤整備事業の協力医療機関における検索例を含めたデータベース概要と海外におけるデータベースを用いた安全性評価の進捗状況を把握することを行った。これらの知見に基づき、平成 24 年度における本研究班では、以下に記した 8 件の分担研究を実施した。本報告書は、これらの研究内容に基づき 4 部構成で作成されている。各研究の実施に際しては倫理面に十分配慮し、必要に応じて各分担研究者の所属機関および研究実施機関における倫理委員会での承認を得た上で進めた。

第 1 部:医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築とそれを用いた行政施策の反映効果の確認に関する検討

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究
(研究分担者：斎藤嘉朗)

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討（研究分担者：頭金正博）

第 2 部:医療情報データベースを用いた医薬品

の副作用検出の実施可能性に関する検討

(2-1) 医療データベースを使用した薬剤副作用の検出：ニューキノロン抗菌薬による腱障害（研究分担者：堀雄史）

(2-1) 新規採用薬を対象とした臨床情報検索システム D*D による全件調査の予備検索（研究分担者：木村通男）

第 3 部：医療情報データベースを有する医療機関における処方オーダーデータの現状等の調査

(3-1) 入院における処方オーダーデータと服薬実施データとの乖離に関する分析（研究分担者：大江和彦）

(3-2) SS-MIX 標準化ストレージを活用した Data Ware House (DWH) の検証と改善（研究分担者：中島直樹）

(3-3) 多施設の疫学データ収集協力に於ける Data Ware House (DWH)（研究分担者：横井英人）

第 4 部：医療情報データベース解析におけるバイアスの対応に関する研究

（研究分担者：池田俊也）

B～D. 研究方法、研究結果、考察

第 1 部：医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築とそれを用いた行政施策の反映効果の確認に関する検討

B. 研究方法

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療

現場における反映・効果に関する研究

浜松医科大学病院医療情報データベースを使用した。副作用検出アルゴリズムの構築については、2008-2011 年度の症例データを対象とし、ヘパリン起因性血小板減少症 II 型（HIT）の検出を試みた。HIT 疑い症例を検出するアルゴリズムを作成し、スコアリングシステムと血液内科医のカルテレビューにより精度評価を行った。HIT のリスク因子を多重ロジスティック回帰分析により行った。行政施策の効果確認については、オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限（2007 年 3 月に緊急安全性情報を発出）と、クロピドグレル（CPG）とオメプラゾール（OPZ）との併用注意（2010 年 4 月に添付文書改訂を通知）の 2 事例について処方動向を調べた。前者に関しては、2002 年 4 月から 2011 年 3 月末までの各シーズンで、年齢層ごとに通知前後の処方患者の推移を解析した。後者に関しては、通知前後の 1 年間における CPG と OPZ を含むプロトンポンプインヒビター（PPI）との併用状況を解析した。

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

浜松医科大学附属病院の医療情報データベース（D*D）を用いて、1996 年 1 月～2012 年 2 月に受診した患者うち、サラゾスルファピリジン、メサラジン（注腸）、メサラジン（注腸除く）、チクロピジン、チアマゾール、クロピドグレル、プロピルチオウラシルを服用した全ての患者を調査対象とし、無顆粒球症の検索式を探索的に検討すると共に、検索式を実行す

るためのリレーショナルソフトウェア(SAS および C 言語)のプログラムを作成した。

C. 研究結果

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

HIT 検出アルゴリズムの構築については、未分画ヘパリン投与患者数は 2,875 人であり、そのうち HIT 疑いは 47 人であった。医師のカルテレビューにより 41 人が確定症例であり、アルゴリズムの陽性的中率 (PPV) は 87.2% (95%CI: 74.8-94.0) であった。HIT 確定症例の発現頻度は 1.4% であった。発症リスク因子として 4 日以上以上の投与について有意な差が認められ ($p<0.0001$)、そのオッズ比は 5.38 (95%CI: 2.35-12.32) であった。行政施策の効果確認については、オセルタミビル処方割合は、20 歳以上の患者では有意な変化はなかったが、10 代の患者では施策後には 76.4% 減少した ($p=0.0011$)。CPG 処方患者のうち OPZ 併用例の割合は有意に変化しなかったが、類薬であるランソプラゾール又はラベプラゾール併用例の割合が施策後に 1.56%/月の率で増加した ($p=0.0025$)。

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

検索式には末梢血中の分葉核好中球数を主要評価項目として、薬剤投与後の分葉核好中球数の減少、休薬後の回復、類似疾患との識別等の条件を組み入れた。その結果、2,673 件の処

方のうち、12 件 (患者数としては 10 人) を副作用としての無顆粒球症の疑い症例として検出した。

D. 考察

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

PPV が高く有用性の期待できる HIT 検出アルゴリズムが構築でき、データベース活用手法の実用性が示すことができた。また、医療情報データベースを用いた行政施策の効果確認を目的とした薬剤疫学的な評価方法を検討し、具体的事例を元にその実効性を示すことができたと考える。

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

検出された疑い症例は、検索式の作成段階で予測されたパターンと類似していたことから、疑い症例と判断してよいと思われる。しかし、今回の検索式は被疑薬を併用している場合を考慮に入れていない点で頻度を正確に算出するに至っていない。顆粒球数が休薬後に急激に増加している等の現象に関しては更に検討が必要であることが示された。

第 2 部:医療情報データベースを用いた医薬品の副作用検出の実施可能性に関する検討

B. 研究方法

(2-1) 医療データベースを使用した薬剤副作用の検出:ニューキノロン抗菌薬による腱障害

浜松医科大学医学部附属病院の診療情報データベースを利用してニューキノロン抗菌薬による腱障害を検出し、内服セファロsporin系抗菌薬処方患者を対照としてリスクを比較した。

(2-2) 新規採用薬を対象とした臨床情報検索システム D*D による全件調査の予備検索

対象は浜松医科大学における 2009-2010 新規採用薬すべてであり、これらを新規処方された患者で、AST、BUN、CK、アルブミン、白血球の 5 種の検査がその前後 2 週間に行われたすべてについて、段階的な悪化が見られるケースを検出した。

C. 研究結果

(2-1) 医療データベースを使用した薬剤副作用の検出:ニューキノロン抗菌薬による腱障害

1996 年 4 月から 2009 年 12 月にニューキノロン抗菌薬とセファロsporin系抗菌薬は 17,147 人および 38,517 人に処方されていた。ニューキノロン抗菌薬処方患者の腱障害発現頻度はセファロsporin系抗菌薬に比較して有意に高かった(ニューキノロン抗菌薬: 14 例, 0.082%, セファロsporin系抗菌薬: 5 例, 0.013%, $p<0.001$)。14 例の年齢範囲 38-95 歳、平均 63 歳であり、男性 8 例だった。投与量は承認投与量を超える例は無かった。3 例が腱断裂、11 例が腱炎および腱周囲炎だった。12 例はニューキノロン抗菌薬の投与は 2 週間以内であり、11 例は計算上の服用終了日から 2 週間以内に腱障害を発現した。

(2-2) 新規採用薬を対象とした臨床情報検索

システム D*D による全件調査の予備検索

添付文書に記載されている有害事象は、ほぼ同様の頻度かそれ以上の頻度で検出された。特に頻度の高かったものとして、イメンドカプセルとラジレス錠の BUN、レメロン錠の BUN とアルブミン、アピドラ注の AST が挙げられる。また、レメロン錠とサインバルタカプセルは従来の薬剤と比べ副作用が起こりにくいのは注目であるが、どちらも BUN の上昇は見られる。アルブミンの低下は全般的に添付文書以上に見られた。

D. 考察

(2-1) 医療データベースを使用した薬剤副作用の検出:ニューキノロン抗菌薬による腱障害

診療情報データベースを用いてニューキノロン抗菌薬による腱障害の副作用を検出し、症例を同定してその背景について検討することができた。この方法は低頻度で自発報告されない副作用を検出する方法として有用な一手段であると考えられる。

(2-2) 新規採用薬を対象とした臨床情報検索システム D*D による全件調査の予備検索

D*D を用いれば、手数少なく、薬剤選択の恣意性なく、また報告者バイアス少なく、全数調査の前段階の調査を実施可能であることが示された。ただし、検出できる有害事象は検体検査、それも日常的に行なわれる基本的な臓器機能検査でよるものに限られる。

第 3 部:医療情報データベースを有する医療機関における処方オーダデータの現状等の調査

B. 研究方法

(3-1) 入院における処方オーダーデータと服薬実施データとの乖離に関する分析

2013 年 1 月の特定の 1 日について、東京大学附属病院の全入院患者別に当該日に投与することを前提として発行された処方オーダー内容と、当該日の服薬実施データとを患者・医薬品をマッチングすることで比較した。また 1 週間をまたいだ比較を行った。

(3-2) SS-MIX 標準化ストレージを活用した Data Ware House (DWH) の検証と改善

九州大学病院において構築している DWH を用いて、第 1 部 (1-1) の「医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究」のうち、行政施策（オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限と、CPG と OPZ との併用注意の事例）の効果確認に用いるデータ抽出を行った。オセルタミビル、CPG、OPZ 等の PPI の処方患者数や相互作用薬剤との併用処方数について調査した。

(3-3) 多施設の疫学データ収集協力に於ける Data Ware House (DWH)

香川大学医学部附属病院において構築している DWH を用いて、(3-2)と同様にデータ抽出を行った。今回はデータ処理を長期間、継続的に行うわけではなかったので、該当データを一度抽出し、その性状を把握しながら、データクレンジングやサマライズ（整形作業）を進めて行く手法を用いた。

C. 研究結果

(3-1) 入院における処方オーダーデータと服薬実施データとの乖離に関する分析

入院処方オーダーと服薬実施情報との乖離の程度を分析した。1 日だけを対象に比較すると、PPV=0.54、感度=0.64、1 週間をまたがって比較すると PPV=0.83、感度=0.79 であった。また 1 日を対象にして 1 日投与量を比較すると、82%で投与量は一致していたが、15%ではオーダー情報のほうが実施量より多く、3%程度は 2 倍以上多い実態が明らかになった。

(3-2) SS-MIX 標準化ストレージを活用した Data Ware House (DWH)の検証と改善

オセルタミビルリン酸塩については、緊急安全性情報の発出後、全処方患者数が減少した。10-19 歳の処方患者数は、各シーズン中に 20 人前後から 5 人以下まで減少した。CPG と PPI との併用については、OPZ の添付文書改訂後、OPZ 以外の PPI の併用患者数は増加していたのに対して、OPZ の併用患者数は増加せず新規の併用患者も月 0-1 例と少なかった。

(3-3) 多施設の疫学データ収集協力に於ける Data Ware House (DWH)

調査依頼として情報の集計形式が明確に表形式で与えられていたので、その形式に合致した出力をすることを目標とする市販の表計算ソフト（Microsoft Excel2010）にて整形作業を行った。整形作業は依頼された集計形式に依存したため、将来的な情報集計に用いる定型化については経験の蓄積が必要であることが示された。

D. 考察

(3-1) 入院における処方オーダーデータと服薬実施データとの乖離に関する分析

仮に入院処方オーダーデータを副作用検出に使用して検出した場合、計算値よりも実際にはより少ない投与量で副作用が発生している可能性があることが示唆された。入院処方オーダーと服薬実施データとの乖離程度を分析した研究はほとんど見当たらず、今回の検討は有用性が高いものとする。

(3-2) SS-MIX 標準化ストレージを活用した Data Ware House (DWH)の検証と改善

診療情報 2 次利用を全件解析するための DHW には、①正確な情報の網羅、②充分な期間の情報保有、③標準コードへの対応、が求められ、その結果、信頼のある出力が期待される。本研究の解析の結果、厚生労働からの通知や薬剤添付文書の改訂による行政施策には一定の効果があることが示された。

(3-3) 多施設の疫学データ収集協力に於ける Data Ware House (DWH)

大量データの集計には、必要なデータの効率的な抽出と最終的なデータのサマライズを再現性のある形で行うことが重要であるが、その過程に於ける検討課題が見出された。特に再利用可能と思われる作業については、業務量低減と品質維持を図るには、同様のロジックを VBA などプログラム言語で再利用しやすい形で残しておく必要があると考えられる。

第 4 部:医療情報データベース解析におけるバイアスの対応に関する研究

B. 研究方法

日本医療データセンター (JMDC) の保有するレセプトデータベースを用いて、Ⅱ型糖尿病患者の発がん率が、非糖尿病患者の発がん率と異なるかどうかを検証した。糖尿病患者では診断日、非糖尿病患者では台帳またはレセプト情報収集開始日を観察開始とした場合、発癌のなかった糖尿病患者で早期に打ち切りとなるケースが増え、結果にバイアスが生じることが予想される。また、年齢・性別・健康保険組合といった属性の偏りも懸念されることから、糖尿病患者 1 人につき同様の属性を持った非糖尿病患者を無作為に抽出し、control cohort とした。

C. 研究結果

Ⅱ型糖尿病患者の例数は 9,565 例、非糖尿病患者の例数は 129,180 例であった。バイアスに対する対応をなしで比較すると、Ⅱ型糖尿病患者の方が癌発症率は高く、log-rank test にて有意差が認められた ($p<0.0001$)。Control cohort を用いて属性と観察期間の偏りを補正して比較すると、Ⅱ型糖尿病患者の方が癌発症率は高い傾向であり、 $\alpha=0.05$ とした時に有意な差が得られなかった確率は 23.8%であった。

D. 考察

Control cohort を用いて追跡期間の整合を考慮した分析で、Ⅱ型糖尿病患者と Control cohort では、 $\alpha=0.05$ とした時に有意な差が得られなかった確率は 23.8%、即ち統計的検出力は約 80%であり、年齢・性別・健康保険組合・観察期間の偏りを補正してもⅡ型糖尿病患者

と非糖尿病患者では無癌生存率に差があると考えられた。データベースを用いた薬剤疫学研究の進展に伴い、バイアスへの対応についての研究が求められる。今回は追跡期間の差について調整する方法を試みたが、その他のバイアスへの対応も含め、今後、さらに適正な比較方法について検討する必要があると考える。

E. 結論

副作用の検出方法の確立及び行政施策の医療現場への反映効果の確認を行うと共に、医療情報データベース基盤整備事業の協力医療機関における副作用の検出、DWHからのデータ抽出、バイアスへの対応等についての実施可能性を把握することができた。最終年度となる平成25年度も引き続き、副作用発現率や患者背景因子の探索に関するアルゴリズムの構築と実証、行政施策の医療現場への反映効果の検証、複数の医療機関における医療情報データベースを用いた副作用モニタリング実用可能性などについて検討を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 須藤チエ, 前川京子, 瀬川勝智, 花谷忠昭, 佐井君江, 斎藤嘉朗: 医薬品副作用症例報告からみる薬物性肝障害の最近の動向. 国立医薬品食品衛生研究所報告 130: 66-70, 2012.

- 2) Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J: Detection of Fluoroquinolone-Induced Tendon Disorders Using a Hospital Database in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21: 886-889, 2012.
- 3) 若田好史, 中島直樹, 野原康伸: 電子クリニカルパスにおけるオールバリアンス解析. *医療情報学* 32: 62-65, 2012.

2. 学会発表

- 1) 花谷忠昭, 佐井君江, 堀雄史, 川上純一, 木村通男, 斎藤嘉朗: 医療情報データベースを用いた医療現場における行政施策の反映の確認. 第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2012.9, 東京.
- 2) 花谷忠昭, 佐井君江, 頭金正博, 瀬川勝智, 木村通男, 堀雄史, 川上純一, 斎藤嘉朗: 医療情報データベースを用いたヘパリン起因性血小板減少(HIT)検出アルゴリズムの構築. 第18回日本薬剤疫学会学術総会, 2012.11, 東京.
- 3) Hori H, Kobayashi N, Kimura T, Atsumi H, Nagayama A, Kondoh M, Noge I, Kimura M, Utsugi H, Iwasaki T, Nakamura M, Mikura M, Kawakami J: Development of a distributed research network in Japan: a pilot study on antiemetics use for chemotherapy-induced nausea and vomiting. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 2012), International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE), Aug 2012, Barcelona (Spain).
- 4) Hori H, Mikura M, Kawakami J: Detection of cerebral infarction associated with

oral 5-fluorouracil S-1 and other fluoropyrimidines using a hospital database. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 2012), International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE), Aug 2012, Barcelona (Spain).

- 5) 木村通男: SS-MIX を用いた市販後調査. 第 18 回日本薬剤疫学会, 2012.11, 東京.
- 6) 土屋かほる, 川口一大, 木村通男: 浜松医科大学附属病院 2009-2011 年新規採用薬の副作用について. 第 32 回医療情報学連合大会, 2012.11, 新潟.
- 7) 木村通男: 厚生労働省標準的医療情報交換事業 SS-MIX の概要. 第 33 回日本臨床薬理学会年会, 2012.12, 宜野湾.
- 8) Nakashima N: PHR in Japan (invited lecture). 2012 Korea's PHR trends and standardization of International Symposium, Oct. 2012, Seoul (South Korea).
- 9) 中島直樹, 若田好史, 野原康伸, 井上創造, 小妻幸男, 副島秀久, 田中雅夫: アウトカム志向型電子パスと生体センサを用いた探索的なクリティカルインディケータ抽出. 第 16 回日本医療情報学会春季学術大会, 函館, 2012.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
現時点では特になし

II. 分担研究報告書

第1部：医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム
構築とそれを用いた行政施策の反映効果の確認に
関する検討

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)

研究分担報告書

医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び

行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部部長

要旨：厚生労働省により主導される日本のセンチネル・プロジェクトによる医療情報インフラの整備強化を見据え、医薬品の安全対策を目的とした医療情報データベースの活用方法に関するパイロット研究を実施した。本年度は、临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（HIT）についての検出アルゴリズムの構築及びその精度評価を実施した。また、行政施策の効果を薬剤疫学的手法により定量的に確認するため、オセルタミビルリン酸塩の10代原則使用制限と、クロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意の事例について検討を行った。その結果、医療情報データベースを用いた有用性の高いHIT検出アルゴリズムを構築するとともに、行政施策の効果確認のための有効な薬剤疫学的評価方法を実証した。

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
佐井 君江	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第一室長
花谷 忠昭	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官

A. 研究目的

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）」を発表し、1,000万人規模の医療情報データベースの構築（医療情報データベース基盤整備事業）が進められ

ている。この大規模な医療情報を医薬品等の安全対策に活用するためには、情報ソースに適した分析・評価方法、つまり薬剤疫学的な手法の確立、実証が必要となる。そこで、日本のセンチネル・プロジェクトのパイロット研究との位置付けで、SS-MIX（厚生労働省標準的診療情報交換推進事業）を運用している浜松医科大学医学部附属病院（以下「浜松医大病院」という。）をはじめ、東京大学病院、九州大学病院、香川大学病院の約100万人規模の医療情報を対象としたデータベース活用研究を開始した。

昨年度は、血小板減少症や横紋筋融解症等の臨床問題となっている副作用 5 種を取り上げ、医療情報データベースから当該副作用を検出するためのアルゴリズムの基礎的検討を行った。また、臨床現場における行政施策の効果を確認するため、オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限の事例について処方動向を通知前後で探索的に比較分析した。

それらの成果を踏まえ、本年度は、(1)副作用検出アルゴリズムの確立及び評価、(2)薬剤疫学的手法による行政施策の効果確認について研究を進めることとした。副作用検出アルゴリズムの確立及び評価についてはヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型（以下「HIT」という。）の副作用を選定した。また、薬剤疫学的手法による行政施策の効果確認については、①オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限と、②クロピドグレル（CPG）とオメプラゾール（OPZ）との併用注意の事例を取り上げて具体的に検討を行った。

B. 研究方法

(1) 副作用検出アルゴリズムの確立・評価

データソースには浜松医大病院の保有する医療情報データベース（D*D）を活用して、以下の手順に基づき HIT 検出アルゴリズムの確立・評価に関する検討を行った。

① 対象副作用及び医薬品の選定

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し、中には致死性の血栓症を伴う HIT を引き起こすことが知られている。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」の対象とされており、副作用報告数は年間 100 件を越えている。本研究では重篤性及び頻度を勘案して HIT を対象副作用に選定し、より HIT のリスクが高いとされている未分画ヘパリンを対象医薬品とした。

② HIT 検出アルゴリズムの構築

2008 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 30 日までの症例データを用いて、HIT の診断基準^{1),2)}を参考に、下記の基準に合致する症例を HIT 疑い症例とする検出アルゴリズムを構築した。

(a) 調査対象患者の選択

①未分画ヘパリンが処方されており、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、かつ③投与前 4 週以内に抗腫瘍薬が投与されていない症例を対象患者とする。

(b) 検査値による判定

上記(a)のうち、①処方直前の血小板数（処方直前値）が 15 万/mm³以上、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 15 万/mm³又は処方直前値の 50%値）を上回る、③開始基準日から 2 週間以内にイベント（基準値を下回ること）が発生、④イベント発生から最終投与日までは血小板数の回復（基準

値を再び上回ること)が認められない、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 1 万/mm³以上、⑥ 最終投与日から 14 日以内に血小板数が回復する、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、の基準全てを満たす血小板数の推移を示した患者を抽出する。

(c) 類似疾患との判別

上記(b)より、開始基準日から最終投与 2 週間後までの間に播種性血管内凝固症候群、抗リン脂質抗体症候群、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又は特発性血小板減少性紫斑病のいずれかに確定診断された症例を除外し、残りの症例を HIT 疑い症例とする (図 1)。

③ HIT 検出アルゴリズムの精度評価

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 4T's³⁾に基づき、アルゴリズムの精度評価を行った。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、0-3 点が「低い」、4-5 点が「中間」、6-8 点が「高い」と判定した。

本研究では、上記②で検出した全ての HIT 疑い症例について血液内科医のカルテレビューにより判定を行った。4T's 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、スコアリングの結果に関わらず、医師がカルテレビューによっ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。

④ HIT のリスク因子の評価

上記③の医師レビューによる HIT 検出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。

(2) 行政施策の効果確認

データソースには浜松医大の医療情報データベース (D*D) を活用し、臨床現場にも一定水準以上の影響があったと思われる過去の安全対策措置 2 件について疫学的な分析・評価を行った。

① オセルタミビルの 10 代への原則処方制限

(2007 年 3 月に緊急安全性情報を発出)

2002 年 4 月から 2011 年 3 月末までの各シーズン (4 月～翌 3 月で定義) で、年齢層ごとに、通知前後のオセルタミビルの処方患者の推移を解析した。

② CPG と OPZ との併用注意

(2010 年 4 月に添付文書改訂を実施)

通知前後の 1 年間を調査期間とし、CPG と OPZ を含むプロトンポンプインヒビター (PPI) との併用状況を調査した。これらの措置による影響は、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。

C. 研究結果

(1) 副作用検出アルゴリズムの確立・評価

4 年間の調査期間における未分画ヘパリン投与患者数は 2,875 人であった。そのうちアルゴリズムの検査値判定により抽出された患者は 58 人で、さらに類似疾患の確定診断例を除外した HIT 疑い症例は 47 人となった。

医師のカルテレビューの結果、47 症例中 41 症例が HIT 確定症例とされ、アルゴリズムの陽性的中率 (PPV) は 87.2% (95%信頼性区間 ; 74.8-94.0) となった。HIT 確定症例の発現頻度は 1.4%であった。

HIT 確定症例とそれ以外の HIT 未確認症例の患者背景を比較したところ、投与日数 (4 日以上) 以外では有意な差は認められなかった。(表 1)

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 日以上の投与について有意な差が認められ ($p < 0.0001$)、そのオッズ比は 5.38 (95%信頼性区間 ; 2.35-12.32) であった (表 2)。

(2) 行政施策の効果確認

① オセルタミビル 10 代への原則処方制限

抗インフルエンザ薬処方患者 (計 1,871 例/9 シーズン) のオセルタミビルの処方割合に関して、20 歳以上の患者では行政施策前後で有意な変化はなかった。一方 10 代のオセルタミビル処方割合については、施策導入後に

は 76.4%の減少 ($p=0.0011$) が認められた (図 2・表 3)。

② CPG と OPZ との併用注意

CPG 処方患者 (計 2,516 例/24 か月) のうち OPZ 併用例 (計 94 例) の割合は行政措置後も有意な変化はなかったが、類薬であるランソプラゾール (LPZ) 又はラベプラゾール (RPZ) 併用例 (計 551 例) の処方割合については、措置後に 1.56%/月の率で増加 ($p=0.0025$) が認められた (図 3・表 4)。

D. 考察

(1) 副作用検出アルゴリズムの確立・評価

より確度の高い HIT の検出が可能となるよう、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。浜松医大病院のデータベースを用いて本アルゴリズムにより検出した HIT 疑い症例について、医師のカルテレビューにより精度評価を行った結果 PPV は 87.2%となり、本アルゴリズムの高い信頼性が示された。また、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%と計算された。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、今回データベース活用手法の実用性が示されたものとする。

また、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、