

20132802/A

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

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25年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 川上純一

平成 26 (2014) 年 5 月

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

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25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	(九州大学病院デジタルインフォメーションセンター)
	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)
	佐井君江	(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

佐井君江 (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…………… 23

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) 病院診療データベースを利用したテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤処方患者における脳梗塞発症症例の検出…………… 31

堀雄史 (浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)

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データの現状等の調査

(3-1) 処方・注射オーダデータベースからの医薬品使用調査の課題…………… 35

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・・・	39
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)	
(3-3)多施設の疫学データ収集協力に於けるデータウェアハウス	45
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	
－診療報酬明細書データ（レセプトデータ）による分析－	51
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.....	57
IV. 参考資料	59

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関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ー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) 薬剤性肝障害と無顆粒球症の検出アルゴリズムを構築し、その有用性を確認した。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について、複数施設のデータベースを用いて検討した。(2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤および他のフッ化ピリミジン製剤服用後における脳梗塞の発現について病院診療データベースを用いた検出を試みた。(3) 複数の病院におけるデータベースからの抽出条件や調査過程における諸問題について検討した。入院注射オーダーデータと実施データとの差の要因分析や、電子カルテシステムから独立した部門システムのデータウェアハウスの機能や検索機能に関する検討を行った。(4) 抗精神病薬による糖尿病発症についてレセプトデータベースを用いて解析し、判定基準の変更が集計結果に与える影響を調べた。

結果:(1) 薬剤性肝障害と無顆粒球症の診療情報データベースからの検索について有用性の高いアルゴリズムを構築した。施策効果が確認できる有効な評価方法を実証すると共に、複数施設における分散型データベース研究の実施可能性を示した(2) 病院情報データベースを用いることで、フッ化ピリミジン製剤の処方後に脳梗塞を発症した症例の同定とその背景の検討も可能であった。(3) 各病院が保有するデータベースや診療プロセス等の実状に応じた抽出条件の設定や定義の明確化が必要であることが分かった。(4) アウトカムである糖尿病の判定基準を変えてもリスク算出に大きな影響はなかった。ただし「疑い」病名を含めることについては結果に影響を与える可能性も示唆された。

まとめ：副作用の検出方法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、複数の病院における医療情報データベースを用いた調査実施の可能性、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）
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
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 教授・センター長
横井 英人	香川大学医学部附属病院医療情報部 教授
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
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）
安德 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
伊豆倉理江子	九州大学大学院医学系学府保健学専攻修士課程 学生
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
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長
難波 優子	香川大学医学部附属病院医療情報部 研究補助
新田 明美	医療科学研究所 研究員
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
平松 達雄	東京大学医学部附属病院医療情報部 非常勤特任助教
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
渡邊 崇	名古屋市立大学薬学部 学生

A. 研究目的

近年、大規模な医療情報データベースの活用に関する議論が活発化している。

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

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（MID-NET）」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データベース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つなが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。平成 23 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、MID-NET 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。平成 24 年度は、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、MID-NET の協力医療機関における副作用の検出、データウェアハウス

(Data Ware House) 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。

これらの知見に基づき、平成 25 年度における本研究班では、以下に記した 7 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：佐井君江、木村通男、大江和彦、中島直樹、横井英人）

(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、木村通男）

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) 病院診療データベースを使用したテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤処方患者における脳梗塞発症症例の検出（研究分担者：堀雄史）

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) 処方・注射オーダーデータベースからの医薬品使用調査の課題（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 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 (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

(4-1) 診療報酬明細書データ (レセプトデータ) による分析 (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

臨床上問題となっている薬剤性肝障害について、その検出アルゴリズムの構築と有用性の評価を行った。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用いた。対象医薬品には、代表的な原因薬剤群とされている抗生物質からクラリスロマイシン、アジスロマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシンを選定した。2007年4月1日から2012年3月31日までの症例データを用いて国内の診断スコア DDW-J 2004 を基準とした検出アルゴリズム (DDW-J アルゴリズム) を構築した。

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、浜松医科大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、香川大学医学部附属病院および九州大学病院の計4病院の診療情報データベースを用いて検討した。10代または20歳以上の患者におけ

るオセルタミビルリン酸塩またはオセルタミビルリン酸塩以外のノイラミニダーゼ阻害薬 (抗インフルエンザ薬) の処方状況と、クロピドグレルとオメプラゾールまたはオメプラゾール以外のプロトンポンプ阻害薬 (ランソプラゾールまたはラベプラゾール) の併用処方状況を調査した。各病院において抽出されたデータを統合解析するとともに、薬物併用に関しては new-user (対象薬剤が未使用である一定の事前期間を有する集団) デザインの検討も行った。

(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

医薬品による副作用として無顆粒球症を対象とした。浜松医科大学附属病院の診療情報データベースに登録されている患者の中で、1996年1月～2012年2月で、サラゾスルファピリジン、メサラジン、クロザピン、クロプロマジン、ミアンセリン、チクロピジン、チアマゾール、プロピルチオウラシルを服用し、顆粒球数等の検査値が記録されている全ての患者を調査対象とした。臨床検査とその経時変化を組み合わせた無顆粒球症の検索式を探索的に検討した。

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

対象患者数は2,569人であり、そのうちDDW-J アルゴリズムにより薬剤性肝障害と判定された患者は182人であった。そのリスク因子の影響について評価を行ったところ、55歳以上 (調整後オッズ比; 1.52、95%信頼区間; 1.04- 2.21)、男性 (1.48、1.08-2.03) が有意な因子として同定された。

抗インフルエンザ薬の処方患者（措置前 686 例/シーズン、措置後 647 例/シーズン）のオセルタミビルリン酸塩の処方割合に関して、20 歳以上の患者では施策導入直後において 16.50% の減少（ $p=0.0354$ ）、10 代の患者では 63.16% の減少（ $p=0.0008$ ）が認められた。クロピドグレル処方患者（措置前 8,070 例/月、措置後 8,856 例/月）のうちオメプラゾール併用例の割合は行政措置後も有意な変化はなかったが、ランソプラゾールまたはラベプラゾール併用例の処方割合については、措置後に 0.60%/月の率で増加（ $p=0.0017$ ）が認められた。New-user に限定した部分集団解析でも、全体解析と同様にオメプラゾール併用例の割合に有意な変化は認められなかったが、ランソプラゾール又はラベプラゾール併用処方において 2.06%/月で増加する長期的効果（ $p=0.0001$ ）が確認された。

(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

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、4,921 名の患者のうち、4 名（処方件数としては 6 件）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

国際的な診断スコアと比較して適合性が高い薬剤性肝障害の検出アルゴリズムの構築を行うことができた。また、行政施策の効果確認の研

究においては、複数の病院と協力した分散型データベース研究の実施可能性を示すとともに、2つの具体的事例をもとに実効性のある薬剤疫学手法を用いた評価を行うことが可能であった。

(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

チアマゾールおよびプロピロチオウラシルによる発症頻度は、現在報告されている発症頻度と同程度であった。また、ヘモグロビン値や血小板数、投与期間、最終投与日から発症までの期間が検索式の感度・特異度に影響を与えると考えられる。これらを最適なカットオフ値に設定することで、より精度の高い検索式が構築できることが考えられた。以上より、臨床検査値とその経時的評価を組み合わせることで無顆粒球症の疑い症例を検出でき、医薬品ごとの発症頻度の比較が可能であることが示唆された。

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

(2-1) 病院診療データベースを使用したテガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤処方患者における脳梗塞発症症例の検出

B. 研究方法

テガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の添付文書において脳梗塞の注意喚起がなされているがその因果関係が不明であることから、フッ化ピリミジン製剤（テガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、経口テガフルール・ウラシル配合剤および 5-FU 注射薬）を処方された患者のうち、脳梗塞を発症した患者を検出した。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た。

C. 研究結果

2008年から2010年にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤は577人に処方された。そのうち8人に処方2ヶ月までに脳梗塞の病名があり、診療録の調査により4名がテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与後に脳梗塞を発症していた(0.69%, 95%CI 0.27-1.77%)。ケースは処方28~32日で発症し、全て投与中か投与終了後7日で発症した。2例は投与が再開されたが再度の脳梗塞の発症はなかった。経口テガフル・ウラシル配合剤は216名に処方され投与2ヶ月までに脳梗塞の病名があったものは0名だった。5-FU注射液は処方された216名のうち1名が投与後に脳梗塞を発症していた(0.46%, 95%CI 0.08-2.58%)。これらの5症例は脳梗塞のリスク因子が少なかった。

D. 考察

病院が所有する診療情報データベースを用いてフッ化ピリミジン製剤服用後における脳梗塞発現患者を検出し、その背景について検討することができた。がん薬物治療を受ける患者は脳梗塞のリスクファクターが少なくても、脳梗塞発症の危険性を注意する必要があることがわかった。

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

B. 研究方法

(3-1) 処方・注射オーダーデータベースからの医薬品使用調査の課題

注射オーダーデータベースではオーダー後に患者

状態の変化などにより投与がキャンセルされることがあるため、このキャンセル情報がオーダーデータベースに反映されているかどうかを看護師による実施入力情報が反映された注射実施データベースと比較することで、注射オーダーデータベースにもとづく投与件数算出にはどのような課題があるのかについて検討した。東京大学医学部附属病院における診療情報データベースを使用した。対象として、ある診療科から抽出依頼のあったリツキシマブ(商品名リツキサン)について注射オーダーデータベースと注射実施データベースとの差を比較した。

(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

九州大学病院における診療情報データベースを用いて、緊急安全性情報発出や薬剤相互作用の添付文書改訂の前後における処方の変化と、さらに対象者条件を均一化して抽出することによる影響について検討した。クロピドグレルとオメプラゾールとの併用に関する添付文書の改訂(2010年4月)の前後におけるプロピドグレルの処方患者数や、それとプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール)との併用処方患者数について調査した。New-userの定義については対象月の前月から半年前の間(前半年)にクロピドグレルが未処方の患者を対象とした。

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

電子カルテシステムから独立した部門システムのData Ware House(DWH)の機能や検索機能に関する検討の一例として、術中に術後悪心嘔吐予防の目的でデキサメタゾンを投与した

患者の術後悪心嘔吐の発生率を調べた。香川大学医学部附属病院の手術室で運営されている生体情報記録装置 ORSYS から得られた情報をもとにした DWH での検索機能の評価を行った。術後の悪心嘔吐出現の際には、程度によって対応が異なるがメトクロプラミドが投与されることが多い。正確にはカルテ記載からのテキストマイニングが必要であるが、本研究ではメトクロプラミド投与を悪心嘔吐の出現と定義とした。2013年1月1日～2013年12月31日を検索対象期間として、術中使用薬剤を用いた対象患者の選出とデータ処理を行った。

C. 研究結果

(3-1) 処方・注射オーダーデータベースからの医薬品使用調査の課題

入院注射オーダーデータベースと注射実施データベースとからリツキシマブ（規格量の異なる2種類）の医薬品ローカルコードをもとに、レコード抽出を行った。2013年10月の1ヶ月間の異なる患者数は24名、42注射オーダーが抽出された。しかし、このうち13件（31%）は注射実施データベースに存在せず、実施されていないことが分かった。内訳を調査したところ、オーダー発行後に当該医薬品だけが削除オーダーにより削除されたケースが5件、当該注射オーダー自体が削除されたものが7件、実施中止することが注射オーダーのコメント指示にワープロ入力されたもの1件であった。

(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

オメプラゾールの添付文書改訂後におけるオメプラゾールとクロピドグレルとの併用数は、それとランソプラゾール又はラベプラゾールと

の併用数との間に有意な差は認められなかった。新規のオメプラゾール併用例は月別では0から2例と低かった。一方で、本研究結果には含まれないが、他3大学の結果を含めて症例数を増加することにより、添付文書改訂の効果が明らかとなった。以上から、オメプラゾールの添付文書改訂にも一定の効果があることが示唆された。

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

手術患者の抽出として、手術を施行されて術中にデキサメタゾンを投与されなかった患者（対象1）は4,042名、手術を施行されて術中にデキサメタゾンを投与された患者（対象2）は561名であった。また、術後に制吐剤を使った患者の抽出として、対象1のうち術後にメトクロプラミドを投与された患者は425名、対象2のうち術後にメトクロプラミドを投与された患者は56名であった。術中にデキサメタゾンを投与された群の方が、術後の悪心嘔吐の出現する割合が少なかったが有意差は認められなかった。

D. 考察

(3-1) 処方・注射オーダーデータベースからの医薬品使用調査の課題

入院における注射オーダーデータベースと実施データベースとの差は処方オーダーと同様に大きいことから、実施記録が残る情報システムの場合には実施データベースを解析対象にすべきであると考えられる。注射オーダーデータベースを使用する場合には、実施済みかどうかの情報を解析時に利用して実施済みレコードのみを対象とする必要がある。また、削除や修正情報をデータ抽出時に適切に反映させる抽出プログラム

を記述することも必要である。すなわち、入院注射オーダデータベースと実施データベースとの差は大きい、削除や修正情報をデータ抽出時に適切に反映できるように解析することが重要であると考えられる。

(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

行政施策の医療現場への反映・効果について、本分担研究による 1 病院のデータからは認められなかったが、4 病院のデータを統合解析した佐井らとの分担研究では一定の効果が認められた。病院情報システム上にある全件データを九州大学病院のような大規模病院で構築することは重要であるが、抽出要件によっては検証に十分な症例数が集まらないことがある。したがって、抽出条件により該当症例数が少ない抽出条件の場合は、①医療機関単位での全件データを用いた能動的サーベイランスの仕組みの導入、②ベンチマークができるように医療機関間の抽出データや抽出条件の標準化、③実際に複数の医療機関のデータを統合することによる他施設共同解析、のいずれもが重要であると考えられる。

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

複数の DWH にまたがる検索の場合、その仕様の違いによって思い通りの検索ができないことを経験した。同一患者が 2 つ以上抽出されることがありデータの整形が必要とされた。電子カルテをはじめとした病院情報システム DWH を用いての疫学調査に関する種々の知見を得た。特にシステムが細分化され DWH に本来求められるデータの統合的な検索や抽出が容易でない

ことを認識するところとなった。検索を容易にするためのデータの標準化に関しては、そのデータのバージョン管理や新版の導入作業負荷の低減化と信頼性向上のためには相当の機能追加が必要であると考えられる。

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

(4-1) 診療報酬明細書データ（レセプトデータ）による分析

B. 研究方法

診療報酬明細書（レセプト）情報を用いた際に生じうるバイアスに関する研究として、日本医療データセンター（Japan Medical Data Center、JMDC）が保有するレセプトデータベースを用い、アウトカム（糖尿病発症）の定義を①糖尿病診断あり（疑い病名あり）、②糖尿病診断確定（疑い病名除く）但し薬剤投与なし、③糖尿病診断確定（疑い病名除く）+1 剤以上の糖尿病薬の服用・使用、と 3 通り設定した。解析方法はロジスティックモデルを用い、非抗精神病薬群と比べ、抗精神病薬群における各々に定義した糖尿病発症リスクを年齢、性別で補正して算出した。

C. 研究結果

アウトカムを①とした場合、抗精神病薬非服用群と比べ、抗精神病薬服用群における糖尿病発症のオッズ比(Odds Ratio、OR)は $OR=2.86$ (95%信頼区間：2.73~3.00 $p<0.0001$)、②では $OR=2.94$ (95%信頼区間：2.80~3.10 $p<0.0001$) であった。さらに③の場合では、 $OR=2.38$ (95%信頼区間：2.24~2.52 $p<0.0001$) であった。

D. 考察

レセプト病名をはじめとするレセプト情報は、医療資源消費については妥当な情報を得ることができるが、真の病態を必ずしも的確に反映していないと考えられることから、レセプトデータを用いた薬剤疫学の分析結果に何らかのバイアスを与える可能性が考えられる。そこで、今回抗精神病薬と糖尿病発症の関連を1例として取り上げ、アウトカムである糖尿病発症の判定基準を3通り設定して、分析結果に相違を生じるかについて検討を行った。その結果、判定基準を変えても分析結果に大きな影響は認められなかった。また、先行研究とも大きな差は認められなかったことから、レセプト病名等のレセプト情報を用いた分析の有用性が一定程度確認されたが、「疑い」病名を含めることについては結果に影響を与える可能性が示唆された。

E. 結論

副作用の検出方法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、複数の病院における医療情報データベースを用いた調査実施の可能性、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。今後の展望として、複数の拠点病院データベースを用いて精度的に優れた薬剤疫学的手法を確立しつつ、医薬品等の市販後安全性評価における本格的な利活用の推進に資する更なる研究展開が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database. *J Clin Pharm Ther* 38: 423-428, 2013.

2) Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y. Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J Clin Pharm Ther* 38: 230-235, 2013.

2. 学会発表

1) Nakashima N: Japan's perspective: ensuring a pilot project becomes a sustainable, scalable mHealth service case study of Bangladesh. *Wireless Healthcare Asia Summit 2013, Singapore, April 2013.*

2) Nakashima N: U-health to keep productivity in Aging society. *IAGG2013, Seoul, South Korea, June 2013.*

3) Nakashima N: Evaluation of "portable health clinic" with BAN standard for 10K subjects in Bangladesh. *35th Annual International IEEE EMBS Conference, Osaka, Japan, July 2013.*

4) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y: Development of an algorithm for detecting heparin-induced thrombocytopenia and assessment of the risk factors using a medical information database. *29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 2013.*

5) Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K,

Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y: A detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 2013.

6) 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薬剤性肝障害検出アルゴリズムの構築. 第 16 回日本医薬品情報学会総会・学術大会, 愛知, 2013 年 8 月.

7) 花谷忠昭: 日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて (研究者の立場から). 第 3 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2013 年 9 月.

8) 花谷忠昭, 佐井君江, 頭金正博, 瀬川勝智, 安徳恭彰, 中島直樹, 横井英人, 大江和彦, 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行政施策の評価: オセルタミビルの 10 代使用制限及びクロピドグレルとオメプラゾールの併用注意. 日本薬剤疫学会第 19 回学術総会, 東京, 2013 年 11 月.

9) 渡邊崇, 小川喜寛, 木村通男, 堀雄史, 川上純一, 頭金正博: 医療情報データベースを活用した副作用としての無顆粒球症の検出に関する研究. 第 34 回日本臨床薬理学会, 東京, 2013 年 12 月.

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

分担研究者 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
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 教授・センター長
横井 英人 香川大学医学部附属病院医療情報部 教授

要旨: 本研究では、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構による医療情報データベース基盤整備事業に貢献しうる先導的な薬剤疫学研究を実施した。本年度は、臨床上問題となっている薬剤性肝障害 (DILI) について、浜松医大病院のデータベースを用いて検出アルゴリズムの構築を行い、その有用性を確認した。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、浜松医大に加えて、東大、香川大、九州大の計 4 病院施設の医療情報データを用いて検討を行った。その結果、これらの行政施策の効果確認を明らかにするとともに、多施設の分散型データベースを統合しての評価の実行可能性を実証した。

協力研究者：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）、斎藤嘉朗（同 医薬安全科学部部長）

A. 研究目的

厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構は医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進するため、医療情報データベース基盤整備事業を進めている。これにより医薬品等の全処方人数、つまり母数情報を勘案した上での副作用の評価が可能になることが期待されている。平成 28 年度に本システム

の本格運用が予定されているが、その本格運用前に本データベースの使用を想定した薬剤疫学的手法の確立、実証が必要となる。そこで、本事業の拠点病院でもあ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。）、東京大学病院、九州大学病院、香川大学病院で共同研究体制を組織し、約 100 万人規模の医療情報データベースを用いて活用研究を開始した。

昨年度までに、臨床上問題となっている副作用からヘパリン起因性血小板減少症 II 型（以下「HIT」という。）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

リズムの確立及び評価を行った。また、臨床現場における行政施策の効果を確認するため、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について、浜松医大病院の医療情報データベース (D*D) を使用して interrupted time series (ITS) データをモデル化した回帰分析を行った。

それらの成果を踏まえ、本年度は HIT に加えて新たに薬剤性肝障害 (以下「DILI」という。) の検出アルゴリズムの構築を行う。また、行政施策の評価については、規模を拡大して四病院施設のデータベースを用いた統合解析を行うとともに、new-user (対象薬剤が未使用である一定の事前期間を有する集団) デザインの検討を行う。

B. 研究方法

(1) 副作用検出アルゴリズムの確立・評価

浜松医大病院の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 DILI 検出アルゴリズムの確立に関する検討を行った。

① 対象副作用及び医薬品の選定

DILI は薬剤により肝機能が障害される疾患であり、大きく中毒性と特異体質性に分類される。その多くは特異体質性に属することから、一般的に DILI の発症は用量依存的ではなく、予測が困難とされている。また発症に気付かずに薬剤を長期使用した場合、重篤化する可能性があることも問題となっている。DILI 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 2,000 件を越えている。本研究では重篤性及び頻度を勘案して DILI を対象副作用に選定した。対象医薬品には、代表的な原因薬剤群とされている抗生物質

から、汎用されており、かつ臨床上的位置付け (適応等) が近いクラリスロマイシン (CM)、アジスロマイシン (AM)、レボフロキサシン (LX)、モキシフロキサシン (MX) を選定した。

② DILI 検出アルゴリズムの構築

2007年4月1日から2012年3月31日までの症例データを用いて、DILI の国内の診断スコア DDW-J2004¹⁾を基準とした DILI 検出アルゴリズム (以下「DDW-J アルゴリズム」という。) を構築した。

(a) 調査対象患者の選択

① 初回投与日 (index) において 18 歳以上、
② index の 90 日前から最終処方日の間において他の対象薬剤が未処方、③ 投与前 (index の 90 日前から index) 及びフォローアップ期間 (最終服薬日から最終服薬日 180 日後) において検査値データ (ALT 及び ALP) あり、④ 投与前期間において肝障害 (ALT \geq 2N 又は ALP $>$ N)、HIV 及び悪性新生物 (ICD-10 コードで定義) 未発生の症例を対象患者とした。

(b) DDW-J アルゴリズムによる判定

肝障害発現例について ALT、ALP 値より肝細胞障害型、胆汁うっ滞型又は混合型の病型分類を行い、その病型分類に従い、① 発病までの期間 (スコア 0 \sim +2)、② 経過 (-2 \sim +3)、③ 危険因子 (0 \sim +1)、④ 薬物以外の原因の有無 (-3 \sim +2)、⑤ 好酸球増多 (0 \sim +1)、⑥ 薬物リンパ球刺激試験 (0 \sim +2)、⑦ 偶発の再投与時の反応 (-2 \sim +3) の各項目のスコアを合計する DDW-J アルゴリズムを構築した (表 1)。本研究では 5 点以上を DILI と判定した。

③ 国際診断スコア RUCAM との比較

DILI の国際的な診断スコア RUCAM²⁾を基準とした DILI 検出アルゴリズム (以下「RUCAM アルゴリズム」という。)を構築し(表 2)、DDW-J アルゴリズムとの判定結果の比較を行った。

④ DILI のリスク因子の評価

DDW-J アルゴリズムによる DILI の有無をアウトカム変数として、年齢 (55 歳未満又は 55 歳以上)、性別、投与日数 (CM、LX 及び MX では 8 日以上、AM は 4 日以上を長期投与と定義)、用量 (各薬剤の標準的な用法用量を超える患者を高用量と定義)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。

⑤ 薬剤間での DILI 発症のリスクの比較

DILI のリスクが比較的低いとされる CM を対照とし、AM、LX 及び MX の DILI 発症のオッズ比を多重ロジスティック回帰分析により求めた。回帰モデルには④で有意な因子であった年齢及び性別の要因を変数に用いた。

(2) 行政施策の効果確認

浜松医大病院、東京大学病院、九州大学病院及び香川大学病院のデータを使用して解析を実施した。多施設における個人情報保護の観点から、各病院で集計した対象患者数のみの情報を国立医薬品食品衛生研究所 (以下「衛研」という。)に送付し、衛研がデータを統合し解析を実施する分散型データベースの形式で研究を行った。

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。また、CPG は長期に使用されることから、それら継続患者の影響を排除した new-user による部分集団解析を実施した。本研究では、CPG の初回処方月の前月から 6 か月前の月までの間に CPG が未処方である患者を new-user と定義した。

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自己相関調整を行っ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

対象患者数は 2,569 人であり、そのうち DDW-J アルゴリズムにより DILI と判定された患者は 182 人であった。

この DDW-J アルゴリズムの判定結果の妥当性を評価するため RUCAM での結果との比較を行った。RUCAM は DDW-J と異なり、投与後一定期間を経過した症例は、一部の代謝が遅い薬剤での例外を除き、判定対象から除外されることから、そのような遅発症例を除いた肝障害発現集団 (n=223)で比較したところ、判定一致率は 79.8%、スコアに対するスピアマン相関係数は 0.952 ($P<0.0001$) であり、国際的な診断スコアと DDW-J アルゴリズムとの一致性が示されたと考える。

DILI のリスク因子の影響について評価を行ったところ、55 歳以上 (調整後オッズ比; 1.52、95%

信頼区間；1.04–2.21）、男性（1.48、1.08-2.03）が有意な因子として同定された。

また、CM を基準とした薬剤間の DILI 発症リスクについて検討したところ、CM よりも高い ORs を示すものの、いずれも有意な差は認められなかった（表 3）。

(2) 行政施策の効果確認

① オセルタミビルの 10 代への原則処方制限

抗インフルエンザ薬処方患者（措置前 686 例/シーズン、措置後 647 例/シーズン）のオセルタミビルの処方割合に関して、20 歳以上の患者では施策導入直後において 16.50%の減少（ $P=0.0354$ ）、10 代の患者では 63.16%の減少（ $P=0.0008$ ）が認められた（図表 1）。

② CPG と OPZ との併用注意

CPG 処方患者（措置前 8,070 例/月、措置後 8,856 例/月）のうち OPZ 併用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）併用例の処方割合については、措置後に 0.60%/月の率で増加（ $p=0.0017$ ）が認められた（図表 2）。New-user に限定した部分集団解析を実施したところ、全体解析と同様に、OPZ 併用例の割合に有意な変化は認められなかったが、LPZ 又は RPZ 併用処方において 2.06%/月で増加する長期的効果（ $P=0.0001$ ）が確認された（図表 3）。

D. 考察

(1) 副作用検出アルゴリズムの確立・評価

DILI については精度の高いバイオマーカーが存在しないため、臨床現場で必ずしも全ての症例が正確に診断されておらず、その発現頻度やリス

ク因子は不明である。データベース研究において、診断コードに基づく DILI 検出アルゴリズムの検討も行われているものの、未だ確立した手法は開発されていない。

本研究では、臨床でも用いられている診断スコアリングシステムに着目し、DDW-J スコアに基づく DILI 検出アルゴリズムを構築した。国際的な基準である RUCAM と比較した結果、それらの相関性は高く、DDW-J アルゴリズムの一定の有用性は示されたと考える。また、多重ロジスティック回帰分析により DILI 発症のリスク因子の評価を行った結果、有意な因子として年齢及び男性が同定された。年齢については、RUCAM でも 55 歳以上が DILI のリスク因子と定義されている。一方、これまでの報告では DILI 発症に対する性別の影響は明らかになっていないが、本研究で男性のリスクが高かった理由として飲酒の影響が考えられた。データベースの様式上、飲酒の情報を収集することができなかつたため正確な評価はできないものの、飲酒率は日本人では一般的に男性で高く、RUCAM 及び DDW-J でもリスク因子として定義されている。なお、本研究は一病院での調査であり症例数等の限界が存在することから、さらに大規模なデータを用いた解析による検証が必要である。

(2) 行政施策の効果確認

①のオセルタミビルの 10 代への原則処方制限の事例については、行政措置後のオセルタミビル処方割合は措置の対象である 10 代患者に対してより有効であり、その効果が持続していたことが明らかとなった。②の CPG と OPZ との併用注意の事例については、CPG 処方患者において行政措置後の OPZ 併用割合は有意な影響はなかった