

データベースの種類による特徴

| | 病院情報システム (カルテ、オーダーリング) | レセプト |
|---------|---|--|
| 情報の範囲 | 広い 保険外診療も対象（ワクチン等） | 保険審査に不要な一部の情報（患者背景、検査値データ等）は含まれない 保険診療の範囲内 |
| 情報の精度 | 高い | 月単位と荒く、情報の前後関係が把握できない場合がある レセプト病名や、保険請求上 unnecessary 病名・項目が省略されている可能性 |
| 施設間の共通性 | 各施設単位（共通化が困難） | 高い |
| データの連続性 | 転院患者の遡及・追跡や、他院受診患者の確認が困難 | 医療機関横断的なデータ連結が可能 |
| 長所 | 入院や急性の疾患向き | 患者条件を揃えることが容易 |
| 共通の課題 | 定型の項目外の情報の利用が困難 診断が複雑・不正確な疾患・副作用には不向き データの二次利用であるためのバイアスが存在し得る可能性 | |

日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて

現 状

- 大規模な医療情報データベースの構築、そのルール作りが着実に進められている

課 題

- 現状では日本のデータベースを利用した基礎研究は活発ではなく、特に医師レビューを実施したバリデーション研究が少ない
- 日本の大規模データベースでの解析に適合する薬剤疫学的手法の評価が必要
- 日本のセンチネル・プロジェクトの真の成功に向けて

【産】 通常の安全対策における大規模データベースの積極的な活用

【官】 目的・対象の優先順位付け 及び 計画と成果の一元的な発信

【学】 薬剤疫学研究の活発化 及び 人材育成

謝 辞

本研究に対しまして多大な御協力・御指導を頂きました

名古屋市立大学大学院薬学研究科 頭金 正博先生

九州大学病院 安德 恭彰先生、中島 直樹先生

香川大学医学部附属病院 横井 英人先生

東京大学大学院医学系研究科 大江 和彦先生

浜松医科大学医学部附属病院 柳生 友浩先生、堀 雄史先生、
川上 純一先生、木村 通男先生

に深く感謝いたします。

日本薬剤疫学会 第19回学術総会

一般演題2-A：シグナル検出・リスク最小化策の評価

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

○花谷 忠昭^{1),2)}、佐井 君江¹⁾、頭金 正博²⁾、瀬川 勝智¹⁾、安徳 恭彰³⁾、中島 直樹³⁾、横井 英人⁴⁾、大江 和彦⁵⁾、木村 通男⁶⁾、堀 雄史⁷⁾、川上 純一⁷⁾、斎藤 嘉朗¹⁾

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部
- 2) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 レギュラトリーサイエンス分野
- 3) 九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター
- 4) 香川大学医学部附属病院 医療情報部
- 5) 東京大学大学院医学系研究科 医療情報経済学分野
- 6) 浜松医科大学医学部附属病院 医療情報部
- 7) 浜松医科大学医学部附属病院 薬剤部

日本のセンチネル・プロジェクト

厚生労働省に設置された「医薬品の安全対策等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」がとりまとめた提言（平成22年8月）

- 医薬品等の安全対策の向上に関わる薬剤疫学研究等を実施するために利活用できるデータベースを構築する

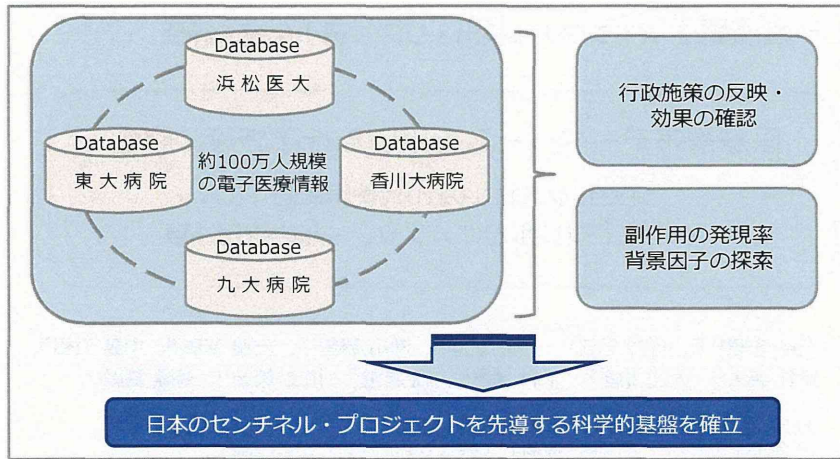
⇒ 5年間で1,000万人規模のデータベース構築を目標

⇒ 期待される成果として、

- ・ 医薬品等による副作用、安全上のリスクの抽出
- ・ リスクの定量的評価
- ・ ベネフィット/リスク バランスの改善のための企画・実施とその評価
- ・ 疫学研究を支援する情報基盤や研究者の育成

データベース構築前に
薬剤疫学的評価方法を
確立しておく必要がある

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 (浜松医大病院)

○ 研究分担者

木村 通男 (浜松医大病院) 横井 英人 (香川大学病院)
堀 雄史 (浜松医大病院) 池田 俊也 (国際医療福祉大学)
大江 和彦 (東京大学病院) 佐井 君江、齋藤 嘉朗* (国立衛研)
中島 直樹 (九州大学病院) 頭金 正博 (名古屋市立大学)

* 平成23年度～24年度

研究の目的

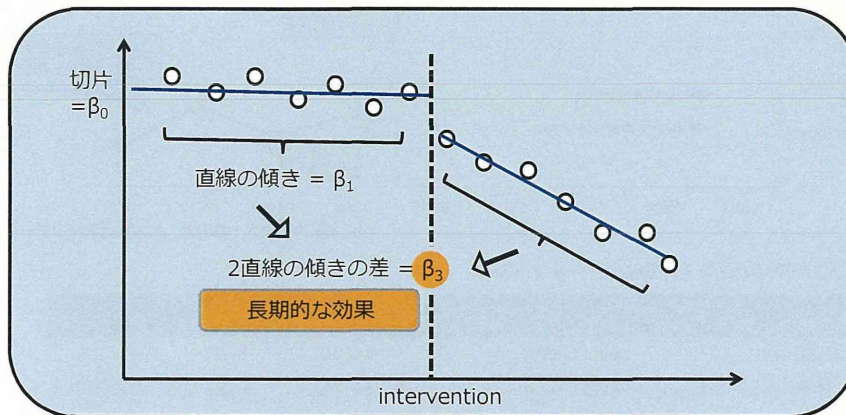
緊急安全性情報などの行政施策の効果を
大規模医療情報データベースを使用した
薬剤疫学的な調査手法により解析を行い、
その効果の定量的な評価を行うとともに、
薬剤疫学的手法の有用性を検証する

Interrupted time series (ITS) 回帰分析

- モデル式

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 D + \beta_3 P + e_t$$

- ・ T : 観察期開始時からの時間
- ・ D : interventionの前後をあらわすダミー変数
- ・ P : interventionからの時間
- ・ e : 時間 t におけるモデルでは説明されない不規則変動



10代へのオセルタミビル投与の原則差し控え

2007年3月 緊急安全性情報+添付文書改訂

緊急安全性情報 及び「警告」の項において、10代の患者に対してはハイリスク患者以外への投与を原則差し控えるよう注意喚起を実施

改訂の背景

- 2007年2月の本剤服用後の転落死の事例を受けて、厚生労働省は2月28日に自宅療養等を行う場合の留意点等について注意喚起を行った
- しかしながら、3月に入っても服用患者の転落例が2例報告されたことから、緊急安全性情報の発出が行われた

オセルタミビル 10代 vs 20歳以上

ノイラミニダーゼ阻害薬処方患者におけるオセルタミビルの処方率についてのシーズン（4月～翌3月）ごとの時系列プロット



ITS回帰分析結果 (有意なパラメーターのみ)

| 患者群 | パラメーター | 係数 | 標準誤差 | P値 |
|-------|------------------------|--------|------|--------|
| 20歳以上 | Level change β_2 | -16.50 | 5.28 | 0.0354 |
| 10代 | Level change β_2 | -63.16 | 8.69 | 0.0008 |

クロピドグレル と オメプラゾールの併用注意

2010年4月 添付文書改訂

「併用注意」の項において、薬物代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する薬剤としてオメプラゾールが挙げられ、クロピドグレルの作用が減弱するおそれがあると記載

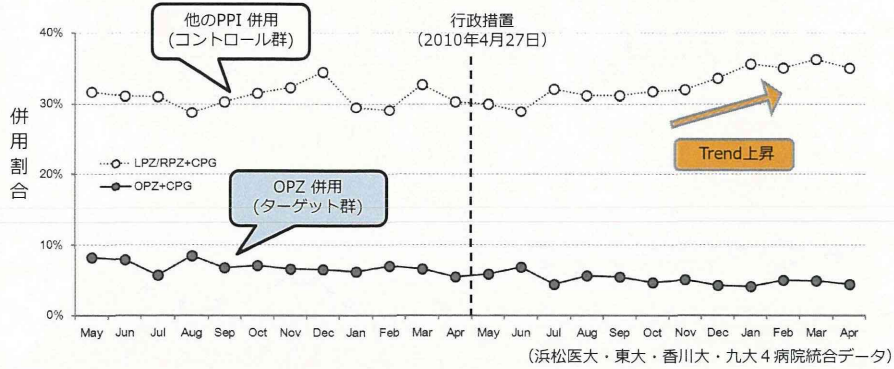
改訂の背景

- クロピドグレルはCYP2C19等により活性代謝物に代謝されるが、CYP2C19のPM群において作用低下の報告がある
- 同じPPIであるランソプラゾール及びラベプラゾールについてはCYP2C19を介したクロピドグレルとの相互作用に関する十分な情報がないことから、本行政措置はPPIの中でオメプラゾールに限定されている

(参考) ランソプラゾールはCYP2C19の他にCYP3A4による代謝を受け、ラベプラゾールは主に非酵素的な代謝経路をもつ

オメプラゾール併用群 vs 他のPPI併用群

クロピドグレル（CPG）処方患者におけるオメプラゾール（OPZ）又は他のPPI（LPZ/RPZ）の併用割合についての月ごとの時系列プロット



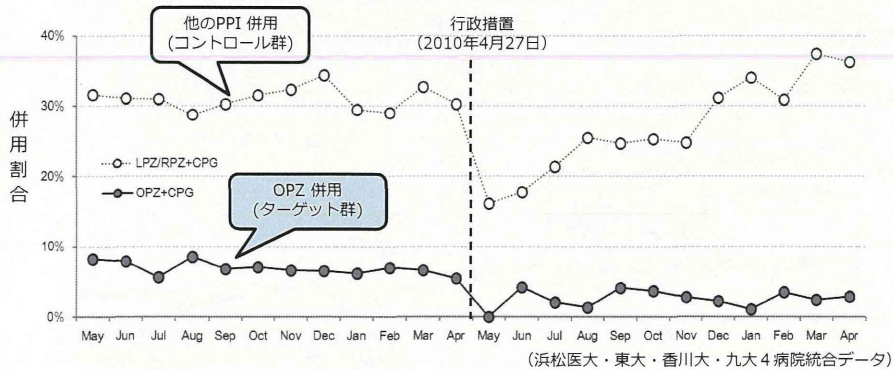
ITS回帰分析結果 (有意なパラメーターのみ)

| 薬剤群 | パラメーター | 係数 | 標準誤差 | P値 |
|----------|------------------------|------|------|--------|
| 他のPPI併用群 | Trend change β_3 | 0.60 | 0.16 | 0.0017 |

オメプラゾール併用群 vs 他のPPI併用群

新規患者の部分集団解析

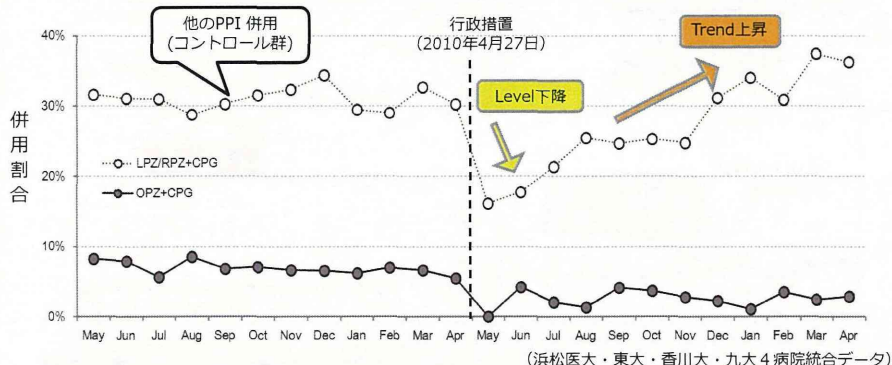
クロピドグレル（CPG）処方患者におけるオメプラゾール（OPZ）又は他のPPI（LPZ/RPZ）の併用割合についての月ごとの時系列プロット



オメプラゾール併用群 vs 他のPPI併用群

新規患者の部分集団解析

クロピドグレル（CPG）処方患者におけるオメプラゾール（OPZ）又は他のPPI（LPZ/RPZ）の併用割合についての月ごとの時系列プロット



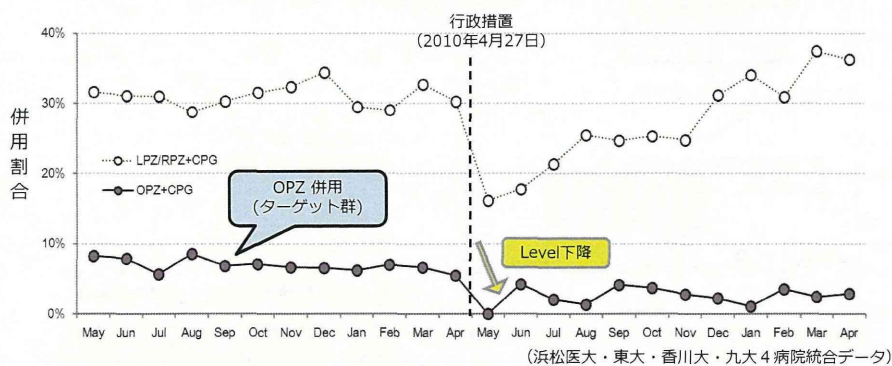
ITS回帰分析結果 (有意なパラメーターのみ)

| 薬剤群 | | パラメーター | 係数 | 標準誤差 | P値 |
|-----------|------|------------------------|--------|------|--------|
| 他のPPI 併用群 | 新規患者 | Level change β_2 | -16.03 | 1.55 | <.0001 |
| | | Trend change β_3 | 1.84 | 0.22 | <.0001 |

オメプラゾール併用群 vs 他のPPI併用群

新規患者の部分集団解析

クロピドグレル（CPG）処方患者におけるオメプラゾール（OPZ）又は他のPPI（LPZ/RPZ）の併用割合についての月ごとの時系列プロット



ITS回帰分析結果 (有意なパラメーターのみ)

| 薬剤群 | | パラメーター | 係数 | 標準誤差 | P値 |
|-----------|------|------------------------|--------|------|--------|
| 他のPPI 併用群 | 新規患者 | Level change β_2 | -16.03 | 1.55 | <.0001 |
| | | Trend change β_3 | 1.84 | 0.22 | <.0001 |
| OPZ 併用群 | 新規患者 | Level change β_2 | -3.87 | 0.89 | 0.0003 |

まとめ

オセルタミビルの10代使用制限

- 施策直後から10代群でより強い有意なオセルタミビル処方
の抑制がみられ、効果の継続性も認められた

クロピドグレルとオメプラゾールの併用注意

- 新規患者の層別解析の結果、オメプラゾール併用群において
施策直後の有意な併用率減少が認められた
- 他のPPI併用群とは異なり、オメプラゾール併用群では長期的な
抑制効果が確認された

まとめ

オセルタミビルの10代使用制限

- 施策直後から10代群でより強い有意なオセルタミビル処方
の抑制がみられ、効果の継続性も認められた

クロピドグレルとオメプラゾールの併用注意

- 新規患者の層別解析の結果、オメプラゾール併用群において
施策直後の有意な併用率減少が認められた
- 他のPPI併用群とは異なり、オメプラゾール併用群では長期的な
抑制効果が確認された

以上の結果より、

- 行政施策の影響を評価する本手法の有用性が確認された
- 対象集団の特徴に応じた層化の重要性が示された

Development of an Algorithm for Detecting Heparin-Induced Thrombocytopenia and Assessment of the Risk Factors using a Medical Information Database [180]

Tadaaki Hanatani^{1,2}, Kimie Sai¹, Masahiro Tohkin², Katsunori Segawa¹, Michio Kimura³, Katsuhito Hori⁴, Junichi Kawakami⁴, Yoshiro Saito¹

¹ Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan
² Department of Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Aichi, Japan
³ Department of Medical Informatics, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan
⁴ Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan

【 Abstract 】

Background: A new era of pharmacovigilance is coming using the electronic medical information data systems that are widely spread in most hospitals in Japan.

Objectives: To promote pharmacovigilance activities using a medical information database (MID), we aimed to develop and validate a novel algorithm for detecting heparin-induced thrombocytopenia (HIT), and to assess possible risk factors for HIT.

Methods: This study was performed using a standardized MID in University Hospital of Hamamatsu University School of Medicine (Shizuoka, Japan) which covers health records of approximately 200 thousand patients. Patients who were treated with unfractionated heparin (UFH) together with proper platelet count testing from 1st April 2008 through 31st March 2012 at the Hospital were included. Patients receiving anti-cancer drug therapy within 4 weeks before the UFH administration were excluded. We developed a HIT detection algorithm based on the time-course information of platelet count and the diagnostic information to exclude pseudo-HIT. Definite diagnoses of HIT were made from medical record review by a skilled hematologist, and algorithm performance was assessed using positive predictive value (PPV). Possible risk factors for HIT development were evaluated by multivariate logistic regression analysis.

Results: The current algorithm detected 47 patients with suspected HIT in the source population (n=2,875). Of these, 41 were identified as definitive HIT after the medical record review. The PPV for the algorithm was 87.2% (95% CI: 74.8-94.0%), and the frequency of definitive HIT was 1.4%. Longer-term treatment (more than 3 days) was identified as a risk factor for HIT, with an odds ratio of 5.38 (95% CI: 2.35 to 12.32) for definitive HIT.

Conclusions: We successfully developed a novel, high PPV detection algorithm for HIT, and identified possible risk factor for HIT. Our results support the utility of MID for improving pharmacovigilance and related scientific research.

【 Conflict of Interest Statement 】

- This study was supported by the Program for the Promotion of Studies in Health Science of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.
- The authors' research was conducted independently of the funding organization, and all authors declare no conflict of interest relevant to this study.

【 Background 】

- pharmacovigilance using a medical information database (MID) has become crucial
- Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) can occasionally cause severe thrombosis
- Clinical features of HIT in large populations, including its frequency and associated risk factors, remain unclear

【 Objectives 】

To promote pharmacovigilance activities using MID, we aimed to;

- Develop an algorithm for detecting HIT
- Validate the algorithm
- Assess possible risk factors for HIT

【 Methods 】

Data source and Ethics

Linkable anonymized data from MID of the Hospital of Hamamatsu University School of Medicine (Shizuoka, Japan), which covered 200,000 patients, were used

This study was approved by the ethics committees of both the Hospital of Hamamatsu University School of Medicine and the National Institute of Health Sciences

Inclusion Criteria

- Treated with unfractionated heparin injection between April 1, 2008 and March 31, 2012
- Having tests for platelet count both within two weeks prior to and after the index date (first date of administration)
- Not treated with anti-cancer drug within 4 weeks before the index date

HIT Detection Algorithm (see Figure)

- This algorithm was developed based on;
- 6 criteria on platelet-count behavior over time** [(1)-(6) in Figure]
- Differentiation from pseudo-HIT diseases** by using ICD-10 codes*

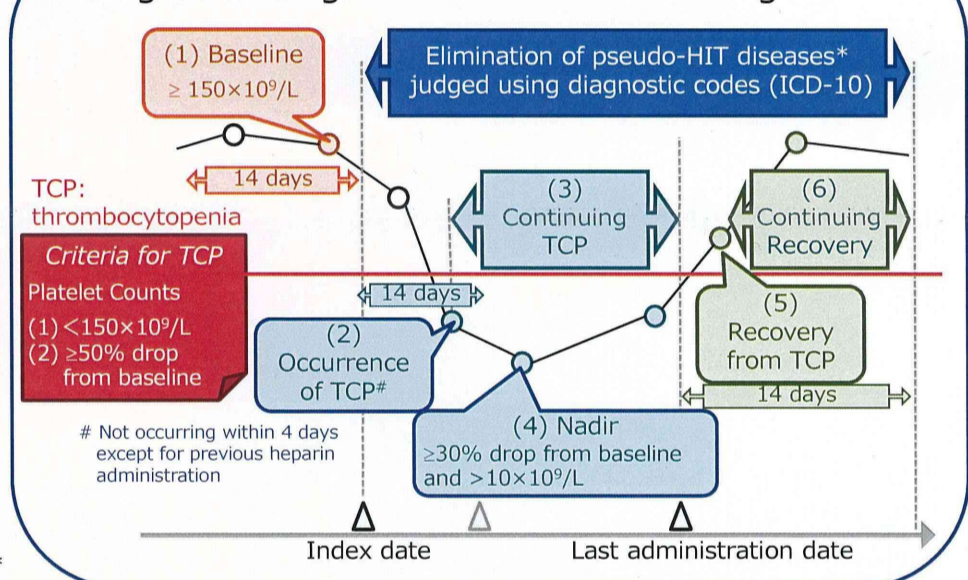
Validation Study

- A hematologist ultimately made a definite diagnosis of HIT by comprehensive review of medical records with the aid of 4Ts scoring**

Assessment of Risk factors for HIT

- Multivariate logistic regression analysis was performed for the assessment
- Age, gender, medical history, treatment duration, hepatic dysfunction, renal dysfunction and surgery were included in the model

【 Figure 】 Diagram of HIT Detection Algorithm

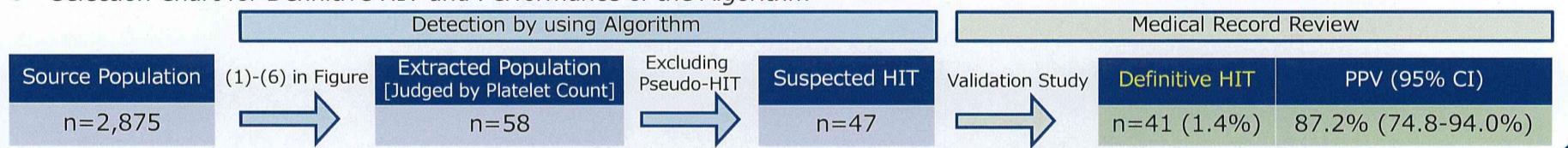


* Disseminated intravascular coagulation (D65), anti-phospholipid antibody syndrome and congenital protein C or S deficiency (D68.8), immune thrombocytopenia purpura (D69.3), and thrombotic thrombocytopenia purpura (M31.1)

** Warkentin TE, et al. Curr Hematol Rep, 2003;2:148-157.

【 Results 】

Selection Chart for Definitive HIT and Performance of the Algorithm



Patient characteristics in definitive HIT and non-HIT groups

| Characteristics | Definitive HIT n=41 | Non-HIT n=2,834 | P* |
|--|---------------------|-----------------|----------|
| Age ≥ 65 yrs | 26 (63.4%) | 1,539 (54.3%) | 0.2449 |
| Female | 14 (34.2%) | 1,190 (42.0%) | 0.3121 |
| Medical history (heparin) ^a | 6 (14.6%) | 437 (15.4%) | 0.8900 |
| Treatment duration ≥ 4 days | 34 (82.9%) | 1,320 (46.6%) | $<.0001$ |
| Hepatic dysfunction ^b | 4 (9.8%) | 599 (21.1%) | 0.0756 |
| Renal dysfunction ^c | 14 (34.2%) | 1,011 (35.7%) | 0.8393 |
| Surgery ^d | 15 (36.6%) | 918 (32.4%) | 0.5691 |

Multivariate logistic regression analysis on HIT development

| Variable | Reference | Odds ratio | 95% CI | P |
|---|-----------|------------|--------------|----------|
| Age ≥ 65 yrs | < 65 | 1.38 | 0.70 - 2.70 | 0.3565 |
| Female | Male | 0.83 | 0.43 - 1.61 | 0.5830 |
| Medical history (heparin) ^a -Yes | No | 1.00 | 0.41 - 2.42 | 0.9985 |
| Treatment duration ≥ 4 days | 1-3 days | 5.38 | 2.35 - 12.32 | $<.0001$ |
| Hepatic dysfunction ^b -Yes | No | 0.44 | 0.16 - 1.26 | 0.1253 |
| Renal dysfunction ^c -Yes | No | 0.82 | 0.42 - 1.63 | 1.63 |
| Surgery ^d -Yes | No | 0.95 | 0.49 - 1.82 | 0.8662 |

^a Exposure to any heparin within 100 days before the index date. ^b $> 2 \times$ Upper Limit of Normal (ULN) of ALT, AST or total bilirubin at the last test date before the index date.

^c $> ULN$ of serum creatinine or blood urea nitrogen at the last date before the index date. ^d Performed from 3 days before the index date to the last administration date.

* Chi-square test.

【 Conclusions 】

- We have developed a novel, high-PPV (87.2%) algorithm for the identification of HIT using a hospital MID
- Important clinical features of HIT, including the frequency of HIT (1.4%) and longer-term use as a risk-factor have been identified
- Our results support the utility of MID for improving pharmacovigilance

[REFERENCE: Hanatani T, et al. J Clin Pharm Ther. 2013 Jul 12. doi: 10.1111/jcpt.12083.]