

201329021B

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23年度～平成25年度

総合研究報告書

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23年度～平成25年度 総合研究報告書

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	九州大学病院メディカ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
	斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 (平成23-24年度)
	佐井君江	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 (平成25年度)
	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…………… 15

斎藤嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部)

佐井君江 (国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部)

(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…………… 27

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) 臨床情報検索システムD\*Dを用いた薬剤による副作用の検出方法に関する検討…………… 31

堀雄史 (浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)

(2-2) 浜松医科大学医学部附属病院における臨床情報検索システムD\*Dを用いた薬剤疫学的検討…………… 45

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) 医薬品市販後安全性調査のための医療情報データベース活用における課題の研究 ..... 53

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・・・ 59

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) 香川大学医学部附属病院に於ける医療情報システムの現状とそこから期待される疫学情報 ..... 69

横井英人 (香川大学医学部附属病院医療情報部)

第4部：海外におけるデータベースを利用した医薬品の安全性評価および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 ..... 79

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..... 93

IV. 参考資料 ..... 95

## 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



## 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。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) ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型、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処方後の肝機能検査値の異常及び脳梗塞の発現、ニューキノロン系抗菌薬による腱障害、各種新薬による臨床検査値異常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) 4 つの大学病院におけるデータベースの規模や検索できるデータ等について調査し、実際にデータ抽出を行うことにより薬剤疫学調査時に発生する種々の問題点について検討した。(4) 海外におけるデータベースを利用した医薬品の安全性評価の実態調査と、レセプトデータベースを用いた糖尿病と発癌との関係や抗精神病薬と糖尿病発症との関係についてバイアスの観点から検討した。

**結果**：(1) 各副作用を検索できる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、副作用や臨床検査値異常を発症した症例の同定とその背景要因の検討が可能であった。(3) 各病院が保有する診療情報データベースの規模・特性等や、具体的な調査課題を事例としたデータベース利用に係る課題について明らかにした。(4) 米国・欧州におけるデータベースを利用した安全性対策の実状を把握でき、レセプトデータを用いた薬物と副作用との関係についての調査によりバイアスへの対処法についても一定の知見を得た。

**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）

齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長  
(平成 23-24 年度、平成 25 年度は研究協力者)

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  
(平成 25 年度、平成 23-24 年度は研究協力者)

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 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

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

石井 雅通 東京大学医学部附属病院企画情報運営部 特任研究員

池田 三恵 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全第一部 部長

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

大石 了三 九州大学病院薬剤部 (前) 教授・薬剤部長

小川 喜寛 名古屋市立大学薬学部 学生

小野美由紀 九州大学病院臨床検査部 検査技師

上村 幸司 香川大学医学部附属病院医療情報部 准教授

栢森 裕三 九州大学病院臨床検査部 (元) 臨床検査技師長

康 東天 九州大学病院臨床検査部 臨床検査部長

佐藤 敏彦 青山学院大学社会情報学部 客員教授

園田 正信 九州大学病院薬剤部 副薬剤部長

高田 敦史 九州大学病院薬剤部 薬剤師

土屋かほる 浜松医科大学医学部医学科 学生

豊福美津子 九州大学病院臨床検査部 検査技師

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

新田見有紀 東京大学医学部附属病院企画情報運営部 特任助教

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企画情報運営部 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
山之内 稔隆	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

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）」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へ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。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 24-25 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について検討した。

本総合総括報告書は以下に記した 8 件の分担研究の内容を 4 部構成で作成した。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：斎藤嘉朗、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) 臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討（研究分担者：堀雄史）

(2-2) 浜松医科大学医学部附属病院における臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤疫学的検討（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データの現状等の調査

(3-1) 医薬品市販後安全性調査のための医療情報データベース活用における課題の研究（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) 香川大学医学部附属病院に於ける医療情報システムの現状とそこから期待される疫学情報（研究分担者：横井英人）

### 第 4 部：海外での医療情報データベースを活用した医薬品の安全性評価に関する調査と、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) 海外におけるデータベースを利用した医薬品の安全性評価および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

（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

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。2008-2011 年度の症例データを対象として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。2007-2011 年度の症例データを対象として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。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。国内の診断スコア DDW-J2004 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

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベースを用いて副作用（播種性血管内凝固、再生不良性貧血、出血傾向、溶血性貧血、無顆粒球症、出血性胃潰瘍、急性腎不全、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症）の検索式の確立を試みた。医療情報データベースに登録されている患者の中から、1996年1月～2012年2月の間に特定の医薬品を服用し、副作用の発症と関連する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副作用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

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。薬剤性肝障害の調査においては、2007-2011年度の対象患者数は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

無顆粒球症の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、特定の医薬品を服用した 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

HIT の検出については、PPV が高く有用性の期待できる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。薬剤性肝障害の検出については、国際的な診断スコアと比較して適合性が高い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

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。検索式に用いる臨床検査値や投与期間、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ことから、これらの最適なカットオフ値を設定することで、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

#### B. 研究方法

(2-1) 臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

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て以下の検討を行った。①処方前に検査値異常がなく処方後に検査値異常を示した患者を同定する方法を検討し、検索された患者の処方・検査値異常の関係を手集計により確認した。②テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、経口テガフル・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。③ニューキノロン系抗菌薬による腱障害を検出し、内服セファロスポリン系抗菌薬処方患者を対照としてリスクを比較した。

(2-2) 浜松医科大学医学部附属病院における臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤疫学的検討

薬剤市販後調査や安全性情報の効果を、病院情報システムの持つ処方・検査結果・病名などの情報の検索から得ることの可能性を検討した。浜松医科大学医学部附属病院では、過去 11 年分の処方・注射、検体検査結果、病名が蓄積された臨床情報検索システム D\*D が稼動している。これを用いて、各薬剤の月別処方数、またその後の特定の検査の実施数などの集計をおこなった。2009-2010 年度の新規採用薬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 週間におこな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) 臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

①2011年にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を処方された患者は234人だった。このうち「処方前に正常値かつ処方後に異常値」である処方日を持つ者は22人だった。この22名の処方・検査値異常の関係を手集計により調査するといくつかのパターンに分類することができた。このパターン分類より「処方前後に異常値」または「処方前に異常値」である処方日の有無で薬剤処方後に検査値異常を発生した患者を同定することができることが分かった。②2008年から2010年におけるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与後の脳梗塞の発現頻度は0.69%だった(577人のうち4人, 95%CI 0.27-1.77%)。これは5-FU注射液投与後の脳梗塞の発現頻度と大きな差はなかった(216名のうち1人, 0.46%, 95%CI 0.08-2.58%)。テガフル・ウラシル配合剤は216名に処方され脳梗塞の病名があったものは0名だった。③ニューキノロン系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(ニューキノロン系抗菌薬: 17,147人のうち14例, 0.082%, セファロsporin系抗菌薬: 38,517人のうち5例, 0.013%,  $p<0.001$ )。

### (2-2) 浜松医科大学医学部附属病院における臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤疫学的検討

どの検索においても数分以内に結果を得ることができ、個票を用いる場合や、個別の単純な検索の上で個別に当たる場合に比べ、圧倒的に短い時間で済むことがわかった。一方で、急性

期病院における「初回」投与は、すでに紹介元で投与されている場合も多く、慢性症状への薬剤については、この点で疑問が残る。新規採用薬の副作用については、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。ここで検出できている有害事象は、検体検査によるものであり、それも通常セット的に行われている検査項目に限られている。それでもかなりの情報が得られている点が示された。

## D. 考察

### (2-1) 臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

病院が所有する診療情報データベースを用いて薬剤処方後に検査値異常を発生した患者は、被擬薬処方患者のうち「処方前に異常値あり」該当患者を除外し、「処方前に正常値かつ処方後に異常値」該当患者を検索することで同定できることが分かった。フツ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。ニューキノロン系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。ニューキノロン系抗菌薬の処方患者はセファロsporin系抗菌薬の処方と比較して、腱障害の発現頻度が2.48倍高いことが明らかになった。これらの方法は網羅的な副作用の検出や、低頻度の副作用検出に有用な一手段であると考えられる。

## (2-2) 浜松医科大学医学部附属病院における臨床情報検索システム D\*D を用いた薬剤疫学的検討

大病院における「初回」投与の信頼性については、電子的病診連携基盤の整備が待たれるが、急性期症状への投与に関してはその安全性を、検体検査結果などを通じて検討することが出来、また処方後の月別検査実施件数などの集計は、安全性情報の有効性を検討することが、この病院情報システムの持つ情報を活用して、可能であることが、今回示された。この 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おこなうことができる。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に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ーデータの現状等の調査

### B. 研究方法

#### (3-1) 医薬品市販後安全性調査のための医療情報データベース活用における課題の研究

①診療データベースの規模と特性：過去 3 年分のデータを分析することを考慮しその開始時期となる 2009 年 4 月の 1 ヶ月間について、東京大学医学部附属病院の診療データベースの情報種別と件数などを調査した。②データ抽出タスクの種別：東京大学医学部附属病院では、職員は職務上の研究や統計報告を実施するために診療 DB からデータ抽出を申請書により分担研究者が所属する情報管理部門に申請しデータ提供を受けることができる。このデータ抽出作業依頼内容を 2006 年 7 月から 2011 年 5 月までの 195 件について分類、整理した。③複数医薬品

の併用処方の調査：クロピドグレル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）との併用同日処方がなされた（異なる）患者内訳数を求めるタスクについて、二次利用専用の Data Ware House である統合データベースおよび MID-NET データベースの両方を異なる作業者が独立に同じタスクを実施し、結果を比較した。④処方と注射におけるオーダーと実施の各 DB の差の分析：入院処方オーダーと当該日の服薬実施データベースとの差を 2013 年 1 月の特定の 1 日について全処方について分析した。また 2013 年 10 月の 1 ヶ月におけるリツキシマブ注射オーダーと実施データベースでの差を調査した。

#### (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

九州大学病院では、病院情報システムに蓄積する診療情報を高度にかつ迅速に検索・解析することに加えて、多施設解析やベンチマーク解析を容易にかつ正確に行うことを目的に、SS-MIX 標準化ストレージを活用して、データの 2 次利用を行う Data Ware House を構築してきた。本研究では、医療情報データベース事業のような病院情報システムに蓄積された全件データを用いた能動的サーベイランスを行うための先行研究を行った。2011 年度には全件の処方、検査、病名情報での抽出のシステム検証を行った。また 2012 年度、2013 年度には行政文書の発出前後における処方の変化検定をおこなった。SS-MIX 標準化ストレージからの一定期間の全件データ抽出、抽出解析、作業時間評価、課題の検討を行った。オセルタミビルリン酸塩に対する緊急安全性情報の効果、およびクロピドグレルとプロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール）

ール、ランソプラゾール、ラベプラゾール) の併用に関する添付文書の改訂の前後の効果について調査した。

### (3-3) 香川大学医学部附属病院に於ける医療情報システムの現状とそこから期待される疫学情報

①香川大学医学部附属病院の病院情報システムの概要調査を行った。②システム用 Data Ware House (DWH) での検索機能の検討を行った。③電子カルテ本体の DWH を使用した抽出として、国立医薬品食品衛生研究所などからの依頼に対して集計結果を作成するまでの作業内容を振り返り、発生した課題を検討した。平成 23 年度にはメトトレキサート(リウマトレックス等)製剤による B/C 型肝炎の再燃による肝障害に関する情報検索を行った。平成 24 年度には、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ールとの併用注意の事例に関する投与実態について調査した。25 年度は、new-user に関する定義変更に伴う再抽出を行った。④電子カルテ DWH と部門システム DWH の両方を用いた検索として、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状況を調査した。

## C. 研究結果

### (3-1) 医薬品市販後安全性調査のための医療情報データベース活用における課題の研究

①各部門システムに分散して構築されているオーダ種別ごとのレコード件数は 1 ヶ月あたりに合計約 280 万レコード、処方(1 医薬品 1 レコード)は 19.7 万レコード(7%)であった。処方 1 レコードには 1 処方オーダにおける処方開始日と投与日数および投与量が含まれている

が、任意の特定日付での処方の有無を効率よく検索するには、投与日数情報を用いて 1 処方オーダを日々情報に展開(例:14 日処方であれば 1 処方オーダを 14 レコード日々展開)することになる。実際に東京大学医学部附属病院ではそのような展開処理を同時に行っており、そのレコード件数は合計 442.5 万レコード、1 処方オーダは平均 22.4 倍のレコード数になっていた。

②データ抽出目的は診療目的と病院管理運用目的を除く 133 件(68%)が研究や臨床試験調査目的であった。医薬品投与情報抽出条件に含むものは 46 件(全体の 24%)であった。③3 方法により最初に得られた結果を比較したところ、2008 年 5 月から 2011 年 4 月の期間の各月合計 24 ヶ月について、クロピドグレル処方患者数は 3 通りがすべて一致した月がなく 14 ヶ月で 2 者だけ一致した。差は最大 7 件であった。差の原因について個々の処方オーダ内容を比較・調整したところ結果は 3 者ですべて一致した。④2013 年 10 月の 1 ヶ月間の異なる患者数は 24 名、42 注射オーダが抽出された。しかし、このうち 13 件(31%)は注射実施 DB 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、オーダ発行後に当該医薬品だけが削除オーダにより削除されたケースが 5 件、当該注射オーダ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

複合情報の検索の場合でも総作業時間は 3 時間以内で実施可能であった。データ蓄積期間が短い場合には結果の信頼性が落ちること、標準コードへの対応が不十分であれば解析する際の



手間が増加することが分かった。オセルタミビルリン酸塩に対する緊急安全性情報の効果は高かった。オメプラゾールの添付文書改訂後においては、クロピドグレルとオメプラゾールとの併用患者数は、クロピドグレルとランソプラゾールまたはラベプラゾールとの併用患者数との間に有意な差は認めなかった。なお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、本研究結果には含めないが、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) 香川大学医学部附属病院に於ける医療情報システムの現状とそこから期待される疫学情報

①香川大学医学部附属病院の病院情報システムの概要として、病院基本情報、医療情報管理体制、電子カルテのオーダ情報を記述した。2001年1月から2011年12月までのオーダ数として、処方6,220,048件、注射11,331,305件であった。②病院情報システム用 Data Ware House (DWH) での検索機能について記述した。電子カルテのDWH機能と部門システムのDWH機能を示した。③電子カルテ本体のDWHを使用した抽出作業を行い、その過程で発生した課題について把握した。調査内容に応じてデータ処理の作業負担や作業時間を要することも示された。メトトレキサート製剤によるB/C型肝炎の再燃による肝障害については、B型肝炎罹患者は存在せず、C型肝炎罹患者は4名でそのうち3名が治療中または治療後に肝機能障害を呈した。治療前データで肝機能が正常であり、明確に肝炎の増悪を見た症例は1例であった。オセ

ルタミビルリン酸塩の投与状況およびクロピドグレルとプロトンポンプ阻害剤との併用状況に関する結果は佐井らとの分担研究に集計した。

④部門システム DWH の両方を用いた検索を通じて、実際のデータ抽出過程で発生した課題を把握した。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) 医薬品市販後安全性調査のための医療情報データベース活用における課題の研究

併用薬調査で判明したようにデータ抽出時の条件を明確に定義できるようにタスクを定義しておくことが重要である。それを明確にして抽出を行えば、別々の目的で独立に導入された二次利用専用のデータベースを別々の作業者が使用して調査しても結果の一致度は非常に高く、システムの信頼性は確保されているものと考えられた。

### (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

診療情報2次利用を全件解析するためのDWHには、①正確な情報の網羅、②十分な期間の情報保有、③標準コードへの対応、が求め

られた。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ことが示された。

### (3-3) 香川大学医学部附属病院に於ける医療情報システムの現状とそこから期待される疫学情報

香川大学医学部附属病院に於ける医療情報データベースの状況確認の調査、またそれを利用した薬剤疫学的検索・集計作業を行った。その過程で、マスタ更新に関する作業負荷の問題が顕在化した。厚生労働省では既に医療情報システムに関する標準についてのいくつかの指針や標準マスタを提示しているが、これを運用する具体的な方法を検討する必要性が考えられた。

## 第4部：海外での医療情報データベースを活用した医薬品の安全性評価に関する調査と、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) 海外におけるデータベースを利用した医薬品の安全性評価および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

#### B. 研究方法

米国 FDA の Sentinel Initiative および欧州 EMA の ENCePP の取組みの進捗状況について、各局の公表資料及び文献を用いて調査した。また、レセプトデータベースを用いて、糖尿病と発癌に関する分析および抗精神病薬と糖尿病発

症に関する分析を例として、群間の属性の偏りや追跡期間の違い、アウトカムの判断基準の違い等により生じるバイアスについて検討を行った。

#### C. 研究結果

米国 FDA では、民間組織が保有している電子的医療データに対して FDA から質問を投げられるミニ・センチネルを開発し、安全監視プロトコルの開発や適用、曝露と健康アウトカムの妥当性検証等を実施していた。欧州 EMA では、EU に存在する薬剤疫学や医薬品安全監視の専門的知識を備えた研究センターや研究ネットワークのリスト、利用可能な適切なデータベースやレジストリー等のデータソースの包括的な目録を提供するなど、研究の推進が図られていた。また、レセプトデータを用いた研究におけるバイアスへの対処法について一定の知見を得た。

#### D. 考察

日本においても、データベースを二次利用する際の個人情報への配慮のあり方等において、米国や欧州での取り組みが参考になると考えられた。また、遡及的データや医事データを用いた場合のバイアスへの対応についてさらなる研究が必要と考えられた。

#### E. 結論

日本においても、データベースを用いた薬剤疫学研究の進展に伴い、データベースを二次利用する際の個人情報への配慮のあり方、データベースを二次利用するために必要な方法論の開発や知見の蓄積、データベース研究の適正な実施に関する指針の整備、透明性確保のための研

究計画や研究結果の公表などの検討が求められると考えられ、この際に米国や欧州での取り組みが参考になると考えられた。

また、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およびレセプト病名の妥当性を中心に検討を行ったが、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思われる。

## 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.

4) 長井美和, 姜長安, 森岡慶, 小野大樹, 横井英人: 標準用語集の普及を目的としたツールの開発. *医療情報学* 32: 287-294, 2012.

5) 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.

6) 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.

7) 大崎美穂, 宮崎淳文, 谷口恵梨, 片桐滋, 横井英人, 高林克日己: C型慢性肝炎の肝線維化ステージ推定を目指した検査値時系列の動的特徴量の提案. *医療情報学* 33, 79-98, 2013.

### 2. 学会発表

1) 木村道男: 基調講演: 日本の医療情報データベースの現状について. 今後の医薬品副作用対策への電子医療情報を用いた薬剤疫学解析の貢献, 第8回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「電子医療情報の医薬品安全対策への応用」, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会, 東京, 2011年12月.

2) 川上純一: 電子医療情報を用いた医薬品副作用解析の実際. 今後の医薬品副作用対策への電子医療情報を用いた薬剤疫学解析の貢献, 第8回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「電子医療情報の医薬品安全対策への応用」, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会, 東京, 2011年12月.

3) 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年6月.

4) 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), Barcelona (Spain), Aug 2012.

5) 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), Barcelona (Spain), Aug 2012.

6) 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, 東京, 2012年9月.

7) Nakashima N: PHR in Japan (invited lecture). 2012 Korea's PHR trends and standardization of International Symposium, Seoul, South Korea, Oct. 2012.

8) 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, 東京, 2012年11月.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) Nakamura M, Inoue S, Nohara Y, Nakashima N: Finding nursing in the room from accelerometers and audio on mobile sensors. IUI Workshop on Location Awareness for Mixed and Dual Reality (LAMDA), Santa Monica, USA, March 2013.

13) 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.

14) 横井英人: 施設横断的な予防医学を展開しようとするとき、何が起きるのか?. 第62回日本医学検査学会, 高松, 2013年5月.

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

16) 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.

17) 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.

18) 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.

19) 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.

20) 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.

21) 花谷忠昭, 佐井君江, 頭金正博, 瀬川勝智, 安德恭彰, 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.

22) 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