

2012

6. Hideto Yokoi, Hiroki Okada, Masaaki Tokuda, The Demonstration of Tele-healthcare Support System for Japanese Residents Living in Chiang Mai, Asia-Pacific Advanced Network, 2012
7. 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、何が起きるか?, 第 62 回日本医学検査学会, 2013
8. Hideto Yokoi, Overview of Japanese Electronic Medical Records, Japan-US HBD East 2013 Think Tank Meeting, 2013
9. 横井 英人, 治験にかかわる電子化の現状, 第 4 回四国地区治験推進連絡協議会, 2013
10. 横井 英人, 厚生労働科学研究「医療機器安全情報の電子化推進に関する研究」の進捗と課題, 第 13 回安全性情報管理講習会, 2013

表1 香川大学病院の電子カルテデータ（平成23年度調査）

年(1月-12月)	処方	注射	放射線検査	検体検査	細菌検査	生理検査	内視鏡検査
2001	353,378	4	0	749,198	33,947	0	0
2002	663,485	189,534	59,894	1,480,736	72,170	0	0
2003	590,466	1,007,716	75,974	1,389,921	75,603	0	0
2004	581,406	1,156,241	79,260	1,675,644	74,187	0	0
2005	553,129	1,170,367	78,162	2,075,618	81,573	0	0
2006	542,600	1,214,485	80,686	1,934,083	80,055	8,728	1,363
2007	561,844	1,232,237	83,965	1,939,994	85,963	16,050	2,636
2008	567,018	1,329,856	86,824	2,011,437	102,680	15,534	2,885
2009	574,674	1,363,387	95,580	2,157,051	110,494	16,263	3,363
2010	605,363	1,322,845	101,530	2,265,134	117,990	18,528	3,961
2011	626,685	1,344,633	109,778	2,611,421	128,171	19,631	4,031
<b>合計</b>	<b>6,220,048</b>	<b>11,331,305</b>	<b>851,653</b>	<b>20,290,237</b>	<b>962,833</b>	<b>94,734</b>	<b>18,239</b>
<b>1年分の 平均検索時間</b>	7分	13分	3分	45分	3分	30秒	10秒

## II. 分担研究報告書

### 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

## 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 (国際医療福祉大学薬学部教授)

**研究要旨:** 本研究では、医療情報を含む電子的なデータベースを利用した医薬品の安全性評価の海外での状況について調査を行うとともに、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を行った。

**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。

**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。

**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。

研究協力者：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)、佐藤敏彦 (青山学院大学 客員教授)、新田明美 (公益財団法人医療科学研究所 研究員)

### A. 研究目的

本研究では、医療情報を含む電子的なデータベースを利用した医薬品の安全性評価の海外で

の状況について調査、ならびに、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を行う。

医療情報が含まれるデータベースを利用した薬剤疫学研究は近年活発に行われており、米国や欧州の医薬品規制当局が医薬品の安全対策を講じる際の根拠ともなっている。最近では、糖

尿病薬のピオグリタゾンの膀胱癌のリスクへの懸念からフランス、ドイツ等で同薬の新規処方を禁じる措置が取られ、その後、米国 FDA (Food and Drug Administration、食品医薬品局)、欧州 EMA (European Medicines Agency、欧州医薬品庁)、日本では入手可能なデータの評価から治療中の膀胱癌患者への投与を避ける等の勧告が行われているが、これはフランスのデータベース SNIRAM (System national interregimes de l'assurance maladie) のデータを用いたコホート研究である CNAMTS 試験において長期使用患者で膀胱癌発生リスクが高まるとの結果が示されたことをきっかけとしたものである。同研究では SNIRAM の 40~79 歳の糖尿病患者 1,491,060 例の 2006~2009 年のデータを用いたリスク評価が行われている。

また、電子的な医療情報を医薬品などの安全性評価に役立てるためのシステムを構築する組織的な動きも米国、欧州等で見られており、米国 FDA では、レセプトや電子カルテ等の医療データベースのネットワークを利用して新たな医薬品などの市販後監視システムを構築する Sentinel Initiative を 2008 年から開始している。欧州 EMA では、2006 年から医薬品の安全性とリスクベネフィットに関する質の高い市販後の薬剤疫学研究等を促進することによって市販後の医薬品のモニタリングを強化しようとするプロジェクト (ENCePP) を開始している。

本研究では、これら海外の医薬品規制当局で行われている試みの現状を調査し、日本における医療情報のデータベース活用に向けての提案等をまとめる。また、これらのデータベースを用いた分析は主に遡及的研究となるため、さまざまなバイアスが問題となることから、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う。

## B. 研究方法

### 1. 医薬品の安全性評価の海外での状況に関する研究

医薬品の安全性評価の海外での状況については、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。

### 2. 糖尿病と発癌に関する研究

本研究では、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。今回使用したデータは 8 つの健康保険組合より提供を受け、少なくとも 2 年以上追跡できるデータであり、対象者(保険加入者)総数は 779,761 人であった。

各対象期間内に診断名として'E10-E14(糖尿病)'を有する患者(疑い除く)を糖尿病患者とした。糖尿病患者の場合には、対象期間内の診断名が'E10-E14(糖尿病)'である最古の診療開始年月を観察開始年月とした。'E10(インスリン依存性糖尿病<IDDMM>)'をI型糖尿病とし、I型糖尿病診断の有無に関わらずE11-E14の診断がなされた患者をII型糖尿病とした。

観察期間内に'E10-E14(糖尿病)'の診断が一度もない加入者を非糖尿病患者とした。観察開始は各健保の台帳及びレセプトの収集開始年月とした。

年齢については、糖尿病患者、非糖尿病患者

ともに観察開始時点の年齢とし、40代と50代を対象として解析を行った。

除外対象は以下の通りとした。

- (1) 糖尿病診療開始前から癌に罹患している場合
- (2) レセプト収集前から癌に罹患している場合
- (3) 癌と糖尿病を同時に診断された場合
- (4) 糖尿病の診療開始日が観察期間より前にある場合
- (5) 観察開始後6ヶ月間に発癌した場合

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・健康保険組合の偏りによるバイアスも懸念される。そのため、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。ここでは、性別・年齢(40歳以上45歳未満、45歳以上50歳未満、50歳以上55歳未満、55歳以上60歳未満)・健康保険組合が一致するものを同一属性とした。なお、同じ属性をもった非糖尿病患者については、重複した抽出はされないものとした。

全固形癌についての発症をエンドポイントとした。発癌しなかった場合にはレセプト収集期間終了または資格喪失(死亡、退職など)にて観察打ち切りとした。固形癌の定義としては、右上図のがんを非固形癌とし、それ以外の全悪性腫瘍を固形癌とした。

C81	ホジキン病
C82	ろく瀟>胞性[結節性]非ホジキンリンパ腫
C83	びまん性非ホジキンリンパ腫
C84	末梢性及び皮膚T細胞リンパ腫
C85	非ホジキンリンパ腫のその他及び詳細不明の型
C88	悪性免疫増殖性疾患
C90	多発性骨髄腫及び悪性形質細胞性新生物
C91	リンパ性白血病
C92	骨髄性白血病
C95	細胞型不明の白血病
C96	リンパ組織、造血組織及び関連組織のその他及び詳細不明の悪性新生物

II型糖尿病患者では、診断日から発癌までの期間(ヶ月)を無癌期間とし、発癌しなかった場合には診断日から観察打ち切りまでの期間(ヶ月)を無癌期間とした。

非糖尿病患者では、台帳またはレセプト情報収集開始日から発癌までの期間(ヶ月)を無癌期間とし、発癌しなかった場合には台帳またはレセプト情報収集開始日から観察打ち切りまでの期間(ヶ月)を無癌期間とした。

Control Cohortでは、対となるII型糖尿病患者における発癌がなかった場合の最長の観察期間(診断日から健保ごとのレセプト収集終了期間:以下最長観察期間)の中で発癌があった場合には、レセプト収集開始年月から発癌までの期間(ヶ月)を無癌期間とし、最長観察期間内で発癌しなかった場合には、個々のレセプト収集開始年月から打ち切りまでの期間と最長観察期間のうち短いほうを無癌期間とした。

無癌率の推定値は上記で算出した個々の期間から、SAS 9.2 Lifetest Procedureを用いてKaplan-Meier法により分析集団ごとに算出した。

検定に関しては、II型糖尿病患者と非糖尿病患者、II型糖尿病患者とControl CohortについてLog-rank検定を実施した(有意水準:両側5%)。

さらに、Control Cohortの無作為抽出を1,000回繰り返し、各時点において無癌率及び信頼区

間は正規分布するものとして群ごとに平均値を求め、その値を時点ごとの無癌率、信頼区間とする。検定については試行した結果のうち有意とならなかった割合を p 値とし、 $\beta$ エラーについて検討した。

### 3. 抗精神病薬と糖尿病発症に関する研究

本研究では日本医療データセンター (Japan Medical Data Center、JMDC) が保有するデータベースを用いた。本データベースの特徴は、①性別、氏名など個人識別情報をハッシュ化、匿名化名寄せシステムを構築してデータベース化し、またレセプト上では標準化されていない各医療機関で異なる傷病名 (方言傷病名) を自動標準化していること。②健康保険組合加入者の薬剤、医科レセプト情報等が時系列に把握可能であり、何れの医療機関を受診しても追跡可能であることが挙げられ、医薬品医療機器総合機構等の規制当局の安全対策、産業界、アカデミア等で幅広く利用されているデータベースである。

母集団対象者は、2006年1月1日から2013年6月30日までの間、JMDCのデータベースに登録されている20歳以上の患者とした。

アウトカムは糖尿病発症とし、具体的な糖尿病の設定基準としては、下記に示した3パターンで検証した。

(1) アウトカム A: 糖尿病確定診断あり (疑い病名は除く。) なおかつ1剤以上の糖尿病治療薬があること。

(2) アウトカム B: 糖尿病確定診断あり。疑い病名は除く。

(3) アウトカム C: 疑い病名を含んだ糖尿病診断あり。

糖尿病診断は標準病名として糖尿病、インスリン抵抗性糖尿病、2型糖尿病標準病名、安定型糖尿病の診断のある人 (つまり国際疾病分類第10版 (ICD-10) コードでは E11-14 に該当する人) とした。また、糖尿病治療薬は WHO の医薬品統計法共同研究センターが制定した解剖治療化学分類法 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System、ATC) に基づき、ATC 小分類で A10C~A10S に該当する薬剤を1剤以上服用、使用している人とした。また抗精神病薬の定義も同様、ATC 小分類コード N05AB (フェノチアジン系プロピル側鎖)、N05AC (フェノチアジン系ピペラジン側鎖)、N05AL (ベンザミド系)、N05AX (非定形型抗精神病薬) に該当する経口薬を服用していることとした。

曝露群の定義は、経口抗精神病薬 (抗精神病薬は VII を参照) を観察期間内に、1回でも1剤以上、14日以上服用している人とした上で、A~C のパターンで設定したアウトカムを基にして以下のように設定を行った。

(1) アウトカム A: 過去12か月に糖尿病診断なしまたは糖尿病薬なし

(2) アウトカム B: 過去12か月に糖尿病診断なし

(3) アウトカム C: 過去12か月に糖尿病診断 (疑いを含む) なし

非曝露群の定義は、「少なくとも曝露群と同期間追跡可能、かつ Index Date 及び過去12か月及び追跡期間に抗精神病薬なし。」である人を基にして以下3通りの条件設定を行った。

尚、非曝露群の人数は、曝露群の5倍の人数でランダム抽出を行った。

(1) アウトカム A: 過去12か月に糖尿病診断なしまたは糖尿病薬なし

(2) アウトカム B: 過去12か月に糖尿病診断

なし

(3) アウトカムC: 過去12か月に糖尿病診断  
(疑いを含む) なし

研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、非抗精神病薬群と比べ、抗精神病薬群における糖尿病の発症リスクをロジスティックモデルでオッズ比を算出した。尚、補正項目は年齢、性別とした。解析ソフトは SAS9.3 (SAS Institute Inc.)を使用した。

倫理面への配慮

連結不可能匿名化情報を用いており、臨床研究ならびに疫学研究に関する倫理指針の対象外であるが、データについてはパスワードをかけたCD-ROMで提供を受け、鍵のかかるロッカーに保管するなど、データの管理に万全の配慮を行った。

## C. 研究結果

### 1. 米国FDAのセンチネルイニシアティブ

#### (1) 背景及び概要

センチネルイニシアティブは、2007年のFDA改革法 (Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA)において従来の副作用自発報告データなどによる安全性監視システム (passive surveillance system とされている) を充実強化するために、2012年までに1億人規模のレセプトや電子カルテなどの電子的に記録された医療データの二次利用により医薬品等の安全性をプロスペクティブにモニターできる積極的な安全監視システム (active surveillance system) の構築が求められたことを受けて2008年より開始されている取組みである。FDAは、法で求められた要求事項を実現するために、次の2つのパイロットプログラムを含む様々な活

動を行っている。

#### ① Mini-Sentinel(ミニ・センチネル)

民間組織が保有している電子的医療データ (レセプトデータ、臨床データを含む) に対してFDAから質問を投げられる仕組みを構築するためのパイロットプログラムである。

ミニ・センチネルは、最終的に構築されるセンチネルシステムの小規模版として、その開発が2009年9月にHarvard Pilgrim Health Care, Inc. (ハーバード・ピルグリム)に委託された。ハーバード・ピルグリムはミニ・センチネルコーディネーティングセンター(MSCC)を設立し、このMSCCと参加するデータ保有機関(データパートナー)は分析のアプローチとして共通データ仕様(CMS: Common data model)を用いる。各データパートナーは各自の保有データを標準化フォーマットに変換する。この標準化されたデータに対してMSCCはFDAの質問に回答するための単一の分析プログラムを作成する。これによって各データパートナーは、各自の標準化された保有データに対して分析プログラムを適用することが可能になる。

データパートナーは情報を安全なファイアウォールの中に保持したまま分析を行って、集計結果のみをMSCCに送付し、MSCCで集計結果の統合と更なる評価を行うという方法の分散型データベースシステムである。

FDAには個人識別情報を含まない集計データがMSCCから送付される。

#### ② Federal Partners' Collaboration (FPC)

CMS(Centers for Medicare & Medicaid Services:メディケア・メディケイドサービスセンター)、VA(退役軍人保健省の退役軍人庁)、

防衛省を含む連邦機関間の協力関係により連邦政府が電子的に保有する電子的医療データ（医事会計データ、レセプトデータ、電子カルテデータを含む）に FDA からの質問を投げられる仕組みを構築するためのパイロットプログラムである。

この取り組みは、メディケアとメディケイドのデータを医薬品等の安全性監視の目的で利用するための FDA と CMS の協力による SafeRx プロジェクトを拡大するものであり、積極的安全監視の目的で用いられる点と分散型データシステムである点はミニ・センチネルと類似しているが、ミニ・センチネルと異なり、FPC では共通データ仕様を用いない。FPC では共通の積極的安全監視プロトコルを開発し、データ保有機関が各自のデータベースで走らせる分析プログラムを作成する。

FDC で各機関が共通のプロトコルに沿ってそれぞれのデータベースにあった異なる分析プログラムを用いる方法を試行し、ミニ・センチネルにおいて全てのデータ保有機関が共通データ仕様に基づく単一の分析プログラムを各自のデータに対して適用する方法を施行することによって、各方法の利点と欠点が比較しうることが期待されている。

これらのパイロットプログラムのうち、これまでの成果が比較的詳細に公表されているミニ・センチネルプログラムについて以下に現状を述べる。

## （2）ミニ・センチネルの現状について

### 1) 利用可能なデータの規模

2011 年 7 月現在、分散型データセットは 17 のデータパートナー組織が保有する品質チェック済みのデータを含んでおり、受診したイベン

トがわかっている明確に適格な人年（person-year）を持つ 1 億人近い個人のデータをカバーしている。観察期間としては 3 億人年以上、3800 万の短期入院エピソードを含む 24 億回の受診、29 億回分の処方調剤データが含まれている。このデータセットは定期的にアップデートされる。

2012 年 12 月 12 日時点では、1 億 2600 万人のデータ、3 億 4500 万人年の観察期間、現在も登録中で新たなデータを蓄積している個人は 4400 万人、2700 万人については 3 年以上のデータが存在する。

### 2) ミニ・センチネルの組織

ミニ・センチネルは主任研究者（Principal Investigator）の下に企画委員会（Planning Board）と 運営センター（Operations Center）がある。企画委員会の下には 3 つの小委員会（Safety Science Committee, Project Operations Committee, Privacy Panel）があり、ミニ・センチネルの運営や活動の監視、運営センターや FDA と協働してプログラムの方針や進め方の決定などを行う。運営センターには、予算や契約等の管理業務を担当する管理センター（Management Operations Center）と科学的な事項や技術的事項を担当する科学センター（Scientific Operations Center）がある。科学センターには 3 つのコアがあり（Data Core, Methods Core, Protocol Core）があり、Data、Methods、Protocol の 3 つの分野に関してそれぞれの専門家が研究を行っている。Data Core では共通データ仕様や、分散型データベースの構築などを担当、Methods Core では疫学的あるいは生物統計学的な分析方法の開発と適用などを担当、Protocol Core では安全監視プロトコ

ールの開発や適用、曝露と健康アウトカムの妥当性検証等を担当している。

### 3) ミニ・センチネルの分散型データベース

ミニ・センチネルの分散型データベースの構築は Data Core が担当している。分散型データベースにおいては、データベース検索式（クエリ）はセキュリティの確保されたポータルを通して送られ、ポータルを通して回答を受け取る。

ミニ・センチネルでは、3 種類の検索式（クエリ）を使用している。

#### ① 検索式作成機能を用いた（menu-driven）検索

例 1：特定の医薬品等へ曝露した人数の把握

例 2：特定の疾病の診断を受けた患者の性別年齢別分布

例 3：特定の医療行為を受けた患者の性別年齢別分布

上記の例のような簡易な検索を行う際に用いられ、この検索は予め作成されたサマリー表に対して行われるので、その都度分散データベースの全てのデータを用いてコンピュータ処理を行うために要する費用を避けることができ、この表は個人識別情報を含まないことからデータパートナーは取り扱いに慎重を要する情報が検索されていないことが容易に確認できる。

#### ② モジュール化されたプログラム

例：特定の医薬品等の新規使用者のコホートを同定し、調剤の数量、曝露された人年、曝露期間中に観察された調査対象とするアウトカムを調べる。

上記の例のような、より複雑な、繰り返し用いられる検索式については、カスタマイズ可能なモジュール化されたプログラムを用いる。このプログラムはデータパートナーの分散データ

セットに対して実行される。

この再利用可能なプログラムでは、使用者が選択条件、除外条件、新規使用者、アウトカム定義などを規定することができる。プログラムのロジックはデータパートナーが予め承認しているので、このプログラムの実行結果についてはデータパートナーの最低限のチェックを受ければ事足りるという利点がある。これらのプログラムでは人数、時には比率が、特定の年齢別、性別、暦（期間）別の層別で示されるが、現在のところ交絡要因の調整は行われない。

#### ③ 上記のモジュール化されたプログラムの範囲以上の解析を行う場合のオーダーメイドプログラム

典型的にはプロスペクティブな調査実施計画をサポートするために用いられる。

### 4) 解析手法の開発

ミニ・センチネルの研究者は積極的安全監視の Protokol 開発や新たなモジュール化されたプログラム開発のガイダンスとなるよう、研究デザインの分類を示している。

この分類は行おうとする調査研究について、曝露の特性（例：急性、慢性）、アウトカムの特性（稀、比較的良く見られる）、曝露とアウトカムの関係の特徴などの種々の組み合わせを考慮したものであり、広範囲の曝露とアウトカムの調査研究において研究デザインの選択を促進する目的で作成されたものである。

### 5) データの利用と解釈

ミニ・センチネルでは、安全性評価のエンドポイントとしての健康アウトカム（HOI: Health outcomes of interest）を特定するためのレセ

プト等のデータの利用に関して、最新の知見と現在用いている健康アウトカム特定の手法の妥当性を把握するためかなりの労力を費やしたとされている。この妥当性検証はProtocol Coreが担当している。まず、FDAと協力して、140のアウトカムの中から優先度の高い20のアウトカムを選び、それらについてシステマティック・レビューが行われた。

そのレビュー結果によると、

- 利用可能性が高いアウトカム:脳血管障害と一過性虚血発作、心不全、静脈性血栓塞栓症、血管浮腫、人工股関節再置換術
  - 利用可能性が中程度のアウトカム:心房細動、心室性不整脈、てんかん・痙攣・発作、うつ病、膝炎
  - 利用可能性が低いアウトカム:アナフィラキシー、過敏性反応(アナフィラキシーを除く)、多形性紅斑および他の重篤な皮膚反応、急性呼吸不全、肺線維症及び間質性肺疾患、血液製剤や移植による感染、輸血関連の敗血症、A B O不適合による輸血反応、自殺及び自殺企図、人工膝関節再置換術、リンパ腫
- 等とされている。

また、副作用症例などの的中率が高率である必要がある場合には、通常レセプト等のデータから特定された潜在的アウトカムについてフルテキストの診療記録のレビューと審査が必要となると考えられているようである。シグナル精査の段階で過度のリスクが見出された場合などは、リスクの確認が必要となる可能性がある。ミニ・センチネルで分散型データベースを用いて急性心筋梗塞の症例を特定するプロセスが開発されたが、その中でデータ保有機関にフルテキストの診療記録のうちの関連部分の取得と、

その診療記録の縮小簡略版あるいは要約された情報を専門家パネルでの審査用に求めた際、診療記録を要求したうちの93% (143/153)もの割合で簡略版の診療記録を入手することが可能であったとのことである。

## 2. 欧州 EMA の ENCePP

### (1) 概要

欧州 EMA は、2006 年から、医薬品の安全性とリスクベネフィットに関する質が高く独立性の高い調査研究を促進することによって承認後の医薬品の安全性監視を強化しようとする ENCePP (European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) というプロジェクトを進めている。

#### 1) ENCePP の組織

ENCePP のネットワークは下記の組織から成っている。

- ENCePP 総会
- ENCePP 運営グループ
- ENCePP 事務局 (EMA)
- ワーキンググループ (ENCePP 調査研究基準及び指針に関するグループ、独立性及び透明性に関するグループ、EU のデータソースと複数のソースを用いる研究のための方法論に関するグループの3グループ)

ENCePP プロジェクトの中で中心となるのは、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等のデータソースの包括的な目録を、誰にでもアクセス可能な形で提供することであり、これらの目録はプロジェクトのホームページで検索可能な形で提供されている。

## 2) ENCePP 研究実施規約 (ENCePP Code of Conduct)

ENCePP 研究実施規約は、薬剤疫学的研究や医薬品安全監視のための研究を実施する際の一連の規則や原則を定めたものであり、研究の計画や実施、報告書作成の段階での重要な事項や、研究実施者と研究のスポンサーとの間の関係等に関する事項が含まれている。この規約に従うかどうかは任意であるが、ENCePP 研究（次項で説明）としての認定を求める場合には、その研究は ENCePP 研究実施規約に従ったものでなければならない。認定を求める場合は、遵守事項のチェックリストと規約を遵守している旨の宣誓書に署名し提出する必要がある。

## 3) ENCePP 研究としての認定

薬剤疫学研究や医薬品安全監視のために行われる研究の質の向上と透明性、独立性の確保のために導入された概念が「ENCePP 研究」であり、ENCePP 研究として認定を得るためには ENCePP 研究実施規約に従っている必要があり、これを示すために必ず研究の開始前に遵守事項のチェックリストと規約を遵守している旨の宣誓書に署名し提出することが必要である。また、ENCePP 研究として認められるためには、開始前に ENCePP の電子的研究登録システム (The e-Register of studies : 次項参照) に登録する必要があり、最終研究報告の後に研究計画書の初版と最終版が公表されることになる。

更に、ENCePP 研究として認定されるためには、当該研究が ENCePP の研究センター又は研究ネットワークの目録に含まれている機関に所属する研究者によって実施あるいはコーディネートされる研究でなければならない。

## 4) ENCePP の電子的研究登録システム (The e-Register of studies : E-Register)

E-Register は、薬剤疫学研究や医薬品安全監視のための研究を登録するための電子的システムであり、ENCePP の透明性向上の原則に従って設けられたものである。ENCePP 研究であるか否かにかかわらず、またスポンサーが誰であるかによらず登録することができ、欧州以外で行われている研究も登録することができる。

登録する情報は、研究目的、主たる研究手法、研究期間、研究計画、入手可能な場合は研究結果等である。

## 5) ENCePP の E-Register に登録されている研究の事例

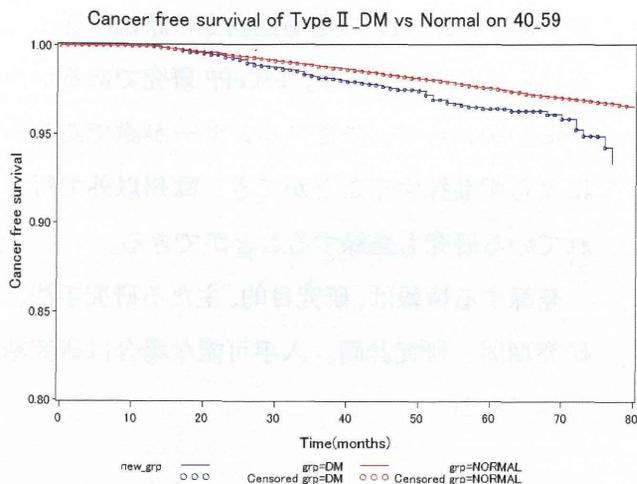
2012年3月13日時点で ENCePP 研究として登録されているものは、終了した研究が1例（ロシグリタゾン含有製剤で治療された患者におけるリスク最小化策の効果）、実施中の研究が5例（生物学的製剤やメトトレキセートで治療された若年性特発性関節炎患者における医薬品安全監視、ネクスプラゾンの観察リスク評価研究、COPDの入院患者における吸入コルチコステロイド・長時間作用型 $\beta$ 2アゴニスト・抗コリン剤による治療の長期アウトカムと副作用、子宮内膜症に対するジエノゲスト治療を行っている女性の積極的サーベイランス調査、葉酸と経口避妊薬の使用に関する積極的サーベイランス調査）、計画段階のものが1例（エストロゲン製剤の選択とノメゲストロールエステートの長期調査）であった。

## 3. 糖尿病と発癌に関する研究

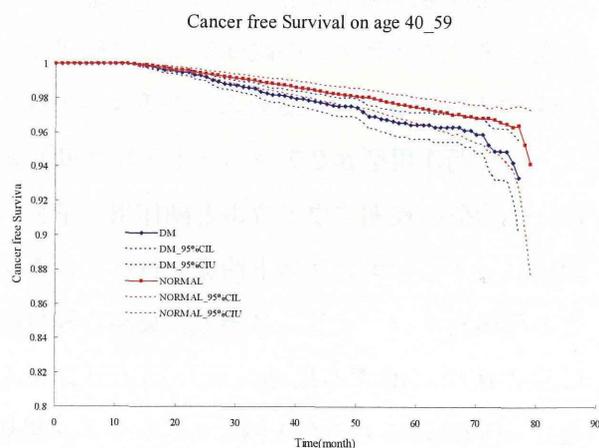
II型糖尿病患者の例数は9,565例、非糖尿病

患者の例数は 129,180 例であった。

両群の無癌率の比較（バイアスに対する対応なし）では、以下の図の通り、II 型糖尿病患者の方が癌発症率が高く、log-rank test にて有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。



両群の無癌率の比較（Control Cohort を用いて属性と観察期間の偏りを補正）では、以下の図の通り II 型糖尿病患者の方が癌発症率が高い傾向が認められ、 $\alpha = 0.05$  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。



#### 4. 抗精神病薬と糖尿病発症に関する研究

アウトカム A : 「糖尿病確定診断あり（疑い病名は除く。）なおかつ 1 剤以上の糖尿病治療薬があること。」をアウトカムにした場合

抗精神病薬服用群は 12124 名、平均年齢は 36.6 歳であった。また、非抗精神病薬群は 60620 名、平均年齢は 35.3 歳であった。

抗精神病薬服用群における糖尿病発症リスクは  $OR = 2.86$ （95% 信頼区間：2.73 ~ 3.00  $p < 0.0001$ ）であった。

アウトカム B : 「糖尿病確定診断あり。疑い病名は除く。」をアウトカムにした場合

抗精神病薬服用群 11432 名、平均年齢 36.0 歳であった。また、非抗精神病薬群は 57160 名、平均年齢 35.3 歳であった。

抗精神病薬服用群における糖尿病発症リスクは  $OR = 2.94$ （95% 信頼区間：2.80 ~ 3.10  $p < 0.0001$ ）であった。

アウトカム C : 「疑い病名を含んだ糖尿病診断あり。」をアウトカムにした場合

抗精神病薬服用群 9995 名、平均年齢 35.3 歳であった。また、非抗精神病薬群は 49975 名、平均年齢 35.2 歳であった。

抗精神病薬服用群における糖尿病発症リスクは  $OR = 2.38$ （95% 信頼区間：2.24 ~ 2.52  $p < 0.0001$ ）であった。

#### D. 考察

##### 1. 医薬品の安全性評価の海外での状況に関する研究

米国 FDA と欧州 EMA の取組みから、日本で医療情報を二次利用する際にも考慮すべきと考えられる事項について考察した。

1) 各データ保有者が解析を行う分散型データベースシステムについて（医療データ利用における個人が識別可能な情報流出防止への配慮）

FDA のミニ・センチネルプロジェクトの分散

型データベース利用の方法論は、データパートナーが有する各機関のデータを標準化し、FDAの質問に回答するための分析を行う単一分析プログラムを MSCC が作成して各データパートナーに送付し、各データパートナーがそれぞれの機関の中で分析を行って個人を識別できる情報が除外された形の分析結果を MSCC に送付するというものである。

この利点として強調されているのは直接的な個人識別情報がデータ保有機関の外に出ないということであり、個人識別性のある情報へのアクセスを出来る限り減らすためのデザインとされている。プライバシー保護の観点から FDA にとって最終的に不要な個人情報とはできる限り受け取らずに必要な評価結果を入手するために考えられた方策である。サンプルサイズが小さいなどの理由で完全に個人識別性を除外できない場合はあり得るが、データは集計結果等の形でのみ外部機関に提供されるとされている。

医療情報を二次利用する際に個人が識別し得る情報が公にされない十分な配慮は日本においての二次利用の際にも求められる事項であると考えられる。このための方法の一つとしてミニ・センチネルの分散型データベースによる情報の取り扱いが参考となるが、この方法が実際の安全対策のための評価に適用可能であるかは今後のミニ・センチネルプロジェクトの成果が待たれるところである。これを用いたデータ解析結果はこれまでのところ比較的単純な医薬品の使用実態や副作用の組み合わせに対する発生頻度状況の調査などが実施されているようであるが、調査の詳細は公表されていない。分散したデータベース保有者が、患者個人レベルのデータを外部に提供しない方法で、交絡因子の調整等を行ったリスク評価等に利用するため、現

在新たな方法論の開発検討が行われており、これらの検討が進めば、分散型データベースのアプローチの利用可能性が明らかになってくるものと思われる。

## 2) 健康アウトカムの妥当性検証

FDA のミニ・センチネルのプロトコルコアでは、まず 20 の重要な健康アウトカム (HOI) についてデータベースを用いた該当症例抽出の検索式が妥当なものであるかについてシステマティック・レビューを行った。

日本において厚生労働省及び PMDA で現在構築が進められている医療情報データベースは、10の協力医療機関の保有するデータを安全対策のための医薬品安全性評価に利用しようとするものであるが、ある特定の有害事象など HOI を用いて抽出する場合、その結果抽出された情報が実際に目的とする有害事象症例に該当するか妥当性を検証することが、ミニ・センチネルのプロトコルコアと同様に必要となると考えられる。

## 3) データベースの二次利用による研究の信頼性確保について

データベースの二次利用による薬剤疫学研究は、治験などの一次データによる研究とは異なり、信頼性の高い質の確保された研究を行うための方法が必ずしも確立されているとは言えない。しかしながら、医薬品の安全性評価に用いられ、施策の根拠とされ得るためには実施される研究の信頼性を保つための方策の確立が今後課題になると考えられる。

例えば、データベースの二次利用による研究においては、最初から研究を目的として、計画にそった一次データを収集する場合とは異なり、利用対象とするデータの特徴を踏まえて研究計画に修正を加えて適正化していくプロセスが生

じるが、これが結果の信頼性に影響するものではないことを担保する方策なども課題の一つである。

ENCePP の取組みはデータベースの二次利用による薬剤疫学研究を質の高い信頼性の高いものとしていく方法として研究実施規約を示すとともに、研究計画を含めた研究の概要を研究レジストりに登録することを勧めることによって透明性を高めようとするものである。

これらは、今後日本において研究の信頼性確保の取組みを進める上で参考になるものと思われる。

## 2. 糖尿病と発癌に関する研究

糖尿病とがん発症の関連については、欧米の報告を中心としたメタアナリシスにより、関連性がほぼ確立している。また、我が国においても、約 10 万人の男女を対象に 11 年間の追跡調査を行った国立がんセンターのコホート研究では、全部位平均で男性では 1.27 倍、女性では 1.21 倍との報告がなされている。

今回の解析結果では、40 歳以上 60 歳未満の II 型糖尿病患者と非糖尿病患者では、無癌生存率に有意な差が認められた。

Control Cohort を用いて追跡期間の整合を考慮した分析では、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。

## 3. 抗精神病薬と糖尿病発症に関する研究

レセプト病名を初めとするレセプト情報から

は糖尿病の発症が的確に把握できない可能性があることから、糖尿病発症の判定基準を 3 通り設定して、結果に影響を生じるか否か分析を行った。その結果、オッズ比は 2.3 から 3.0 程度の値となり、大きな影響は認められなかった。

「疑い病名を含んだ糖尿病診断あり。」をアウトカムとした場合が最もオッズ比が小さかったが、これは、糖尿病に発症していない症例が多く含まれることとなることから、薬剤と発症との関連性が観察されにくかったためと考えられる。

Kessing LV et. al (2010) はデンマークの処方データベースを用いて抗精神病薬服用と糖尿病発症の関係について後向きコホート研究を行っている。糖尿病発症の判定基準は、糖尿病病名あるいは糖尿病薬が処方された場合としており、今回の研究のアウトカム B に近いものと考えられる。彼らは、抗精神病薬非服用群と比較して抗精神病薬服用群では、糖尿病発症リスクが、年齢、性別、カレンダーピリオド等で調整の場合、定型抗精神病薬では RR=1.53 (95%信頼区間 1.49~1.56)、非定型抗精神病薬では RR=1.32 (95%信頼区間 1.22~1.42) と報告している。今回の研究とは、研究デザイン、リスク算出方法、調整方法等に違いはあるものの、抗精神病薬服用が糖尿病発症リスクと関連することについては同様の結果と言える。

今後は、抗精神病薬の種類ごと、服用剤数、服用量を考慮した研究などを行い、先行研究と同様の傾向が見られるかを検討する必要がある。

## 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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
須藤チエ、東雄一郎、前川京子、鹿庭なほ子、佐井君江、斎藤嘉朗	医薬品副作用自発報告からみる重篤副作用4種の最近の動向	国立医薬品食品衛生研究所報告	129	111-117	2011
Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J.	Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan	Pharmacoeconomics and Drug Safety	21	886-889	2012
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エーション解析	医療情報学	32	62-65	2012
小野大樹、池田正行、上村幸司、長井美和、横井英人	分子標的薬の承認審査報告書における審査のポイント抽出とその解析の試み	医療情報学	32(Suppl.)	276-279	2012
鈴木隆弘、土井俊祐、藤田伸輔、本多正幸、津本周作、横井英人、松村泰史、高崎光浩、嶋田元、高林克日己	多施設間の統合退院サマリーデータベースの構築	医療情報学	32(Suppl.)	280-281	2012
長井美和、姜長安、上村幸司、小野大樹、横井英人	多施設間情報共有のための用語集マッピング支援機能の開発	医療情報学	32(Suppl.)	296-299	2012

赤堀澄子, 上村幸司, 横井英人	地域連携糖尿病クリティカルパスシステムの開発-電子カルテシステムの診療データとの連携-	医療情報学	32 (Sup pl.)	918-921	2012
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 (6)	287-294	2012
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
中島 直樹	日本のセンチネル・プロジェクトにおける臨床検査の貢献	臨床病理	61 (6)	501-510	2013
中島直樹, 野田光彦	糖尿病と国家規模のスキーム - わが国の糖尿病対策はどこへ向かうのか -	プラクティス	30 (6)	701	2013
木村通男, 中島直樹	医療情報データベース基盤整備事業と糖尿病診療・臨床研究	プラクティス	30 (6)	735 -743	2013
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 (2)	79-98	2013
赤堀澄子, 横井英人, 上村幸司, 西山成, 村尾孝児	循環型地域連携糖尿病クリティカルパスシステムの開発-ミニマムデータセットを用いた疾病管理機能の実装-	医療情報学	33 (Sup pl.)	1118-1119	2013
鈴木隆弘, 土井俊祐, 本多正幸, 嶋田元, 高崎光浩, 津本周作, 畠山豊, 松村泰志, 横井英人, 高林克日己	テキストマイニングによる退院サマリーの多施設間クロスマッチ比較	医療情報学	33 (Sup pl.)	940-943	2013
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
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

#### IV. 參考資料