

5.5. 医療経済評価	52
6. 倫理	53
6.1. 倫理審査	53
6.2. インフォームド・コンセント	53
6.3. 個人情報の保護	53
6.4. 研究参加者への利益または不利益	53
6.5. 研究参加者にあらたに加わる侵襲と予想される有害事象および対応	53
7. 情報の保管	54
7.1. データの保管	54
7.2. 研究に関する記録の保存	54
8. 利益相反と研究資金源	54
8.1. 利益相反	54
8.2. 研究資金源	54
9. 研究成果の発表、権利の帰属	55
9.1. 研究成果の発表、成果の帰属	55
9.2. 研究に関する情報公開	55
9.4. データへのアクセス権	55
10. 研究実施計画の遵守、変更	55
10.1 研究実施計画書の遵守	55
10.3 研究実施計画の変更	55
11. 研究組織	56
11.1. 研究代表者	56
11.2. 運営委員会	56
11.3. NDB 利用施設	57
11.4. 戦略推進協議会（仮称）	57
11.5. 研究事務局	57
12. 参考文献	58

【別添資料】＊本業績には別添は含まない（目次のみ記載）。

- 別添 1 National Database（NDB）概要（「厚生労働省・京都大学の基本協定書」含む）
- 別添 2 p-Retriever[®] 概要
- 別添 3 京都大学附属病院院内がん登録 概要（CyberOncology[®]含む）
- 別添 4 株式会社日本医療データセンター（Japan Medical Data Center：JMDC）データベース 概要
- 別添 5 メディカル・データ・ビジョン株式会社（Medical Data Vision：MDV）データベース 概要
- 別添 6 NDB 利用法
- 別添 7 厚生労働科学研究による「がん診療の質指標（Quality Indicators：QI）」
- 別添 8 【テーマ A】日本版ビアーズ基準 1
- 別添 9 【テーマ A】日本版ビアーズ基準 2
- 別添 10 【テーマ A】本研究で用いる Charlson Comorbidity Index（カールソン併存症指標）に対応するレセプトコード一覧
- 別添 11 中間評価報告会（2014年11月17日）におけるコメントへの対応
- 別添 12 研究計画書（2015年1月13日提出版）に対する評価コメントへの対応

略語および用語の定義の一覧

略語	省略していない表現	説明
AES	Advanced Encryption Standard	米国政府の標準暗号化方式
BIA	Budget Impact Analysis	予算影響分析
BU		診断群分類レコード
CD		コーディングデータレコード
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CPRD	Clinical Practice Research Datalink	
CRE	Creatinine	クレアチニン
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DB	Database	データベース
DPC	Diagnosis Procedure Combination	診断群分類
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
GPRD	General Practice Research Database	
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	国際疾病分類
IR		医療機関情報レコード
IY		医薬品レコード
JMDC	Japan Medical Data Center	株式会社日本医療データセンター
MAOI	Monoamine Oxidase Inhibitor	モノアミンオキシダーゼ阻害薬
MCR	Master of Clinical Research	臨床研究者養成コース（京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系専攻）
MDV	Medical Data Vision	メディカル・データ・ビジョン株式会社
NDB	National Database	レセプト情報・特定健診等情報データベ ース（通称：ナショナル・データベース）
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
RQ	Research Question	リサーチクエスチョン
QI	Quality Indicator	医療の質指標
QOL	Quality of Life	生活の質
RAS	Renin-Angiotensin System	レニン-アンジオテンシン系
RE		レセプト共通レコード
SB		傷病レコード
SI		診療行為レコード
SIADH	Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
SY		傷病名レコード
UCLA	University of California, Los Angeles	米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校
YK		薬局情報レコード

1. 研究全体の概要

本研究では、以下A・B・Cの個別テーマを高齢者医療における課題として取り上げた。テーマごとに専門性をふまえたチームを本研究グループ内に設置し、それぞれのリサーチクエスチョンを検討する。

- A. 不適切処方
- B. がん治療
- C. 慢性腎臓病（CKD）診療

さらに、本研究では個別テーマ（A・B・C）を横断する研究全体の包括的テーマ（D）を「終末期高齢者に行われた医療」として、本研究グループ全体で包括的テーマのリサーチクエスチョンを検討する。また、個別テーマ（A・B・C）および包括的テーマ（D）のいずれに対しても、医療経済評価を実施する。

1.1. 本研究のスケジュール

本研究のスケジュールを図 1-1 に示す。

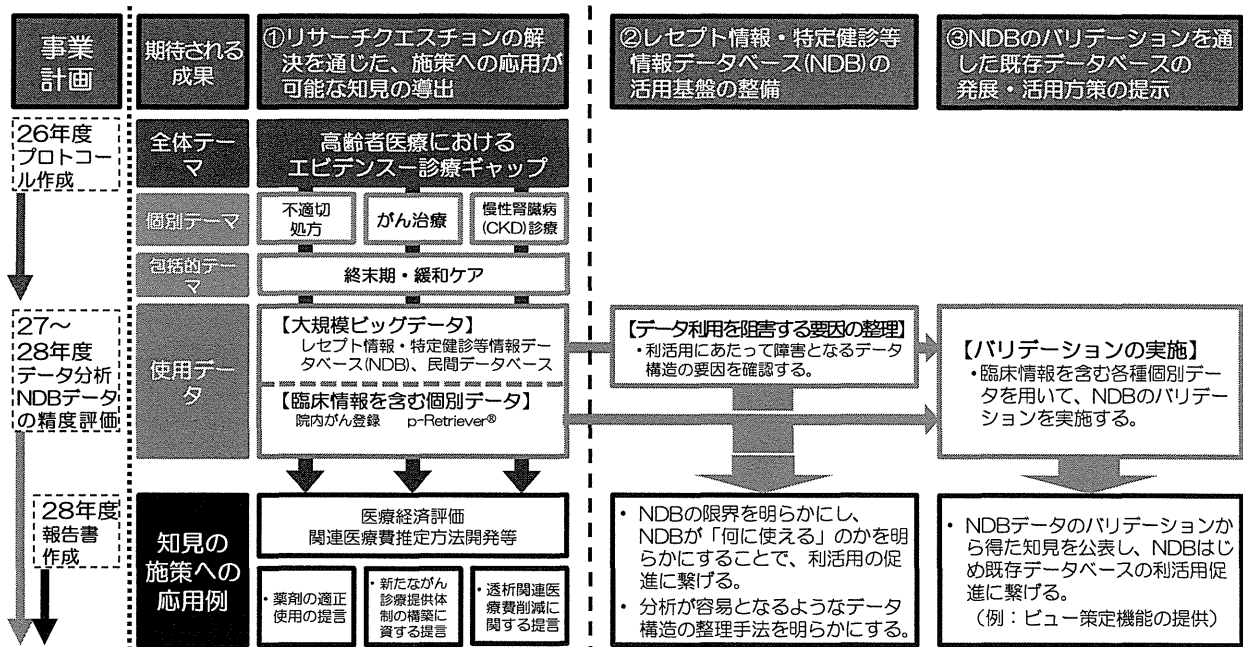


図 1-1. 本研究の流れ図

平成 26 年度中に京都大学 NDB オンサイトセンターの担当者を含む運営委員会を立ち上げ、研究プロトコルを完成させた。平成 27 年 2 月 19 日に第 1 回連絡協議会（厚生労働省保険局医療介護連携政策課 保険システム高度化推進室、東京大学・京都大学オンサイトセンター担当者、富士通エフ・アイ・ピー・システムズ株式会社）を開催。NDB のパフォーマンステストの実施に向けた有識者会議（3 月 17 日開催予定）への模擬申出について協議を進めている。今後、両大学オンサイトセンターの円滑な稼働に向けて、適宜、連絡協議会が開催される予定である。

平成 27 年度はすでに活動を開始している運営委員会に加え、戦略推進協議会（11.4.参照）を構築、必要な人員（研究者・事務担当）を確保して実働体制を整備し、研究に着手する。NDB オンサイトセンタ

一における NDB 利用と共に、各種民間データベースと必要な契約を進める。またテーマごとのデータベース構築（解析用データセットの作成）を進め、順次、臨床情報を併用したバリデーション分析を進める。運営委員会を定期的開催（毎月1回を予定）して、各テーマの進捗把握と情報の共有を図る。本研究の情報公開として、年度内に京都大学オンサイトセンターと共同でホームページを開設する。

平成28年度はバリデーション分析から得られた知見を公表し、NDB はじめ既存データベースの利活用促進に繋げる。NDB の可能性と限界を明らかにし、分析が容易となるようなデータ構造の整理手法を開発することで、NDB の適切な利活用の促進を図る。各テーマの解析から得られた知見の学会発表・論文作成に着手する。また、NDB はじめ各種データベースの特性や制度も含め活用のため環境整備などについて、今後の医療データベース研究の発展に向けた報告書の作成に取り組む。

1.2. 本研究の背景

我が国は世界に先駆けて前例のない超高齢社会を迎えつつあり、我が国における「高齢者医療のあり方」の検討および方向性の提示は重要な国民的課題であると共に、間もなく同様の問題に向き合う諸外国から大きな関心と注目を集めている。国立社会保障・人口問題研究所によると日本の高齢化率は2025年には約30%、2060年には約40%に達し[1]、国民医療費は2008年度の34.8兆円から2025年には52.3兆円、老人医療費は11.4兆円（33%）から24.1兆円（46%）に増加すると予想されている[2]。

高齢者は複数併存症（multimorbidity）をもつことが多く[3,4]、身体的な脆弱性と共に関与パターンが複雑化するため、適切な医療の提供には様々な困難が伴い、医療資源も大きく消費される[5-7]。多剤投与（polypharmacy）により薬物の副作用リスクが高まり、臨床の場では「治療によって治療が増える」状況が生じることも稀ではない[8]。不適切な医療につながるものとして、臨床研究によるエビデンスや、エビデンスが集約された診療ガイドラインの推奨が必ずしも臨床現場で実践されていない問題、いわゆるエビデンス診療ギャップ（evidence-practice gap）がある[9]。米国ではエビデンスに基づく医療が実践されているのは対象患者の約半数にすぎないことが報告された[10]。国外では研究成果に基づきエビデンス診療ギャップの改善に向けた提言がなされており[11-13]、国内でも知見の蓄積とそれに基づく対策の実施が急務と言える。近年、「診療の質指標」として関心が高まっている Quality Indicator（QI）は、診療過程を対象とした明示的な指標であり、診療ガイドラインの推奨等に基づき標準的とされる医療を行っている割合を示す。すなわち QI で得られる実施割合はエビデンス診療ギャップの具体的な指標となる。平成21年度厚生労働科学研究費による「がん対策における管理指標群の策定とその計測システムの確立に関する研究」による「QI 診療の質指標」サイトでは、5大がん（乳房・大腸・胃・肺・肝）と緩和ケアに関する計205のQIが提示されている（別添7）[14]。また、平成24-25年度厚生労働科学研究費による「医療の質指標ポータルサイト」[15]にはがん領域以外で現在利用可能な各領域のQIが提示されている。

診療所から高次医療機関までを対象に医療費、診療の実状、そしてエビデンス診療ギャップを明らかにする上で、診療報酬明細書（レセプト）データの活用は大きな価値をもつ。国内では2000年代半ばから民間でレセプトのデータベース化が進められ、その活用により国内でのエビデンス診療ギャップの研究が実施された（抗パーキンソン薬の添付文書改訂で追記された心臓弁膜症リスクに対する心エコー検査の実施状況、ステロイド長期使用者での骨粗鬆症対策の検査・薬物処方に関する診療ガイドライン推奨の実施状況）[16,17]。国レベルでは2008年「高齢者の医療の確保に関する法律」施行に伴い、レセプト情報・特定健診等情報データベースとして National Database（NDB）が構築され、2011年以降、研究目的の利

用が進められている。QIの情報源は診療業務で蓄積されるデータ（administrative data）であるレセプト・DPCデータと医師による診療記録や症例登録に大別される。本研究では前者、特にレセプトデータによる診療実態の解明からQI測定可能なQIを抽出してその評価を試み、4章～5章に示すクリニカルクエスチョンに回答を得ると共に、NDBをはじめとする各データベースの可能性と課題を明らかにすることを旨とする。

1.3. 研究デザイン

既存情報に基づく横断研究・コホート研究

【設定根拠】

本研究はNDBをはじめとする複数の既存データベースを利用し、共通のストラテジーにより3つの個別テーマ（A・B・C）および包括的テーマ（D）のリサーチクエスチョンを検討する観察研究である。研究デザインとしては、一時点のデータの分析による横断研究と時系列のデータでアウトカムとの関係を分析するコホート研究の両方を含む。ただし、対象となるのは全て既存情報に基づくデータであり、研究開始以降（前向き）の新規データ取得は行わない。

本研究は観察研究であることから、リサーチクエスチョンは仮説生成を目的とする探索的な検討を基本とする。同時に、各テーマで臨床上的アウトカムに対するリサーチクエスチョンの仮説検証的な検討を可能な限り試みることで、研究方法論としての今後の可能性を広げることを目指している。

1.4. 使用するデータベース

本研究では、3つの個別テーマ（A・B・C）および包括的テーマ（D）で共通して(1) NDBを使用すると共に、NDB以外に京大病院の複数の個別・具体的データベース（(2)～(5)）を用いて、それぞれの特徴や限界を踏まえながら、様々な角度から分析とバリデーションを行ない、より精度の高い知見を導出することを目指す。さらにレセプトやDPCに関する民間データベース（(6)～(8)）も適宜使用して、各テーマに関する分析とNDBのバリデーションを行う。

本研究は後述のように、京都大学が厚生労働省から委託されたNDBオンサイトセンターの役割を果たすため、NDBの可能性と課題・限界の検討を迅速に進め、その適切な活用の途を開くことを重要な成果の一つと位置づけている。しかし、利用するデータベースはNDBに限定するものではなく、申請者グループが構築・運営に関与している、または既に学術的成果を挙げた経験のある病院内・民間のデータベースも最大限活用することも本研究の柱となる。様々な長所・短所をもつ複数のデータベースを併用することで、さらにそれらの特質を明確化し、各データベースの守備範囲、適切な活用のあり方、今後の発展の方向を示したい。

(1) レセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database、NDB） ⇒別添1

<京大病院データベース>

(2) 病院情報システム・データ抽出プログラム：p-Retriever® ⇒別添2

(3) CyberOncology® ⇒別添3

(4) 京都大学附属病院院内がん登録 ⇒別添3

<民間データベース>

- (5) 株式会社日本医療データセンター（JMDC） ⇒別添 4
- (6) メディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV） ⇒別添 5
- (7) 調剤レセプトデータ

NDB のレセプトデータから各リサーチクエスチョンに対する全国レベルでの概況を明らかにすると共に、より精度の高い臨床情報（検査情報・カルテ情報・臨床的アウトカム情報等）をもつ京大病院データベースの個別・具体的データを活用する。複数データベースの併用により、レセプト情報からレセプト情報だけではつかめない臨床的背景へ接近する可能性、限定的な医療施設での臨床情報から、レセプトを通してより一般的な状況を推測する可能性、それぞれの検証という相互補完のイメージである。また、一連の研究運営の過程で、双方のデータベースの研究・分析用データとしての課題を明確化し、データベースそのものの基盤整備に有益な知見を拡充することも目指す。

（民間データベースは、本研究が採択され実際に利用可能になってから、研究計画の詳細を確定することを予定する。現時点の計画を以下に示す。）

JMDC 及び MDV は、NDB での本格的な解析に着手する前の各リサーチクエスチョンの予備的な解析に利用する予定である。また、NDB の利用が円滑に進まなかった場合（サンプリングデータによる NDB の一部データを利用したエビデンス診療ギャップの横断的検討は実現困難と考える理由はほぼ無い。コホート研究で個人を時系列に追跡するクエスチョン [CKD 診療の質と予後、死亡からの遡及的な終末期医療の実態解明] に関しては解決すべき課題が発生する可能性がある）には、バックアップとして利用する可能性がある。その際には、JMDC は健保レセプトであり高齢者が限られているという点、MDV は DPC で急性期病院に限られている点を限界として踏まえた上で利用する。調剤レセプトデータは、個別テーマ A（不適切処方）で NDB から得られる結果のバリデーション分析としての利用可能性を検討する。




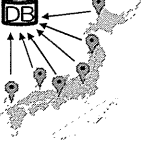


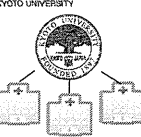




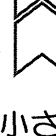
使用目的	データ	情報の精度の高さ	情報の規模の大きさ
課題の解決 利活用促進	 レセプト情報・ 特定健診等情報 データベース （通称：NDB）	低い  <ul style="list-style-type: none"> 情報の精度が不明 いわゆるレセプト病名の存在 病床数や診療科等の情報は、精度検証が全くなされていない。 データクリーニングがほとんど行われていない。 	大きい  <ul style="list-style-type: none"> 極めて悉皆性が高い
NDBのバリデーション + 独自活用	 各種民間 データベース [JMDC, MDV, 調剤レセプト等]	 <ul style="list-style-type: none"> 含まれている情報自体は、NDBと同様レセプト情報（一部DPC含む）が主体。 データクリーニングが行われており、各種分析が容易。 	 <ul style="list-style-type: none"> 特定の機関のデータで構成されており、データの偏りは免れない。 数十万～数千万単位の規模を擁するデータベースもある。
	 P-retriever® [データベース 管理システム]	 <ul style="list-style-type: none"> レセプトに含まれている情報に加えて検査情報も含まれており、幅広い分析が可能。 	 <ul style="list-style-type: none"> 一部医療機関のデータ（京大病院ならびに複数の連携医療機関）のみで構成されており、データの偏りは免れない。
	 院内がん登録	 <ul style="list-style-type: none"> レセプトに含まれる情報に加え検査情報・カルテ情報、臨床的アウトカム情報も含まれており精度の高い分析が可能。 高い	 小さい

図 1-2. 本研究で使用するデータベースの特徴

1.4.1. レセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database、NDB）

「高齢者の医療の確保に関する法律」に基づき、特定健診・特定保健指導情報、ならびにレセプト情報について厚生労働省保険局が2009年より収集を開始したデータベースである。このデータベースについて、平成26年7月18日付保連発0718第1号「企画書等評価結果について」において、「レセプト情報等の利用機会の充実等を推進するための厚生労働省との連携協力協定を締結する法人の募集」で京都大学医学部附属病院が選定されたことにより、2015年度より「レセプト情報・特定健診等情報データベースのオンサイトセンターの運営」を開始する予定である。これにより、NDBの利活用に関する「レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン」[18]に準拠しながらも、リサーチクエスションの検証に活用することが可能であると考えている。

NDBは、本研究計画書作成現時点ではオンサイトセンターでのデータ利活用の手続きが明確に定められていないものの、今後改正が想定されるガイドライン[18]等に準拠しながらデータ利用を行う予定である。なお、NDBの概要資料を別添1、本研究のNDB利用法を別添6に示す。

1.5. 本研究の意義

本研究全体の意義として、大きく以下の3つの効果を期待する。

(1) 期待される効果1：各リサーチクエスションの解決を通じて、施策への応用可能な知見を導出する。

本研究全体で取り組む課題は「高齢者医療におけるエビデンス診療ギャップ」であり、その下の個別テーマ（A～C）および包括的テーマ（D）ではいずれも、各領域で重要なリサーチクエスションを設定した。これらの検討に悉皆性の高いデータであるNDBを用いることで、超高齢社会に突入している日本の医療の実態についてより普遍的かつ説得力のある知見を得て、各テーマで医療政策に活用できる提言に結びつけることを期待する。その際、臨床情報を含む個別データとして、電子カルテ情報を含んだ京大病院のデータベースを併せて分析対象とし、臨床情報に乏しいNDBデータの知見を補完するデータとして位置づけることで結果の信頼性・妥当性を高めることができる。

(2) 期待される効果2：本研究実施を通じて、オンサイトセンターを含むNDBの活用基盤を整備する。

本研究では、京都大学附属病院に設置されるオンサイトセンターでNDBを活用すると共に、本研究を契機としてオンサイトセンターの運営体制を確立し、レセプト情報等の第三者へのデータ提供制度に関する普及・啓発を推進する。ひいては、本研究全体の活動を通じて、「日本再興戦略」や「国民会議報告書」等の提言である「国が保有するレセプト等データの利活用促進」に向けた課題を明らかにする。

(3) 期待される効果3：NDBのバリデーションにより既存データベースの発展・活用方策を提示する。

本研究に含まれるバリデーション研究では、NDBを活用して得られる情報に対するバリデーションを行うと共に、既存の各種データベースの特性比較を行うことで、目的に応じた適切なデータベースの選択の指針を示すことを目指している。また、健康医療分野における大規模データ研究の一つのあり方を提示し、公的データベースだけでなく民間データベースも含めて、日本の医療情報基盤の整備・充実に加速させる。

1.6. 本研究の実施体制

本研究は、京都大学大学院医学研究科（医学専攻・社会健康医学系専攻）および京都大学医学部附属病院を中心とした研究組織で実施する（図1-3）。研究統括は社会健康医学系専攻の中山健夫（研究代表者）が行い、医学研究科および附属病院の研究者からなる運営委員会が本研究の計画および実施の主体となる。運営委員会は多様な医療情報データベースの活用経験と実績のある研究者で構成されている。運営委員会の下にはさらに「リサーチクエスション（RQ）担当グループ」「方法論担当グループ」「人材育成担当グループ」「データベース担当グループ」を設置する。これらのグループ（特にRQ担当グループと方法論担当グループ）が本研究を中心的に遂行する。

また、本課題の推進に向けて、医学研究科の全臨床系教室にわたる「戦略推進協議会（仮称）」を構築する。戦略推進協議会は、本研究の実施とは独立した諮問組織としての機能を担う。本研究のリサーチクエスションに対するデータ分析を行うにあたり、戦略推進協議会に臨床の立場からの意見を求めることとする。また、データ分析の可能性について「戦略推進協議会」に情報提供し、NDBデータ等に対する今後の研究シードの発掘を、全臨床系教室との連携のもと発展させていく予定である。

NDBの利用は京都大学医学部附属病院に2015年に設置予定である京大病院NDBオンサイトセンターにて行う。厚生労働省から京都大学に委託されるオンサイトセンターは、多くの研究者による適切な活用が期待されており、その目標達成に向けて本研究グループの研究者は中心的な役割を担う。

なお、本研究は厚生労働科学研究費補助金戦略型研究「健康医療分野における大規模データの分析及び基盤整備に関する研究」として実施することを前提としている。その場合、厚生科学課および戦略研究企画・調査専門検討会によるモニタリングと中間評価を定期的に受ける。

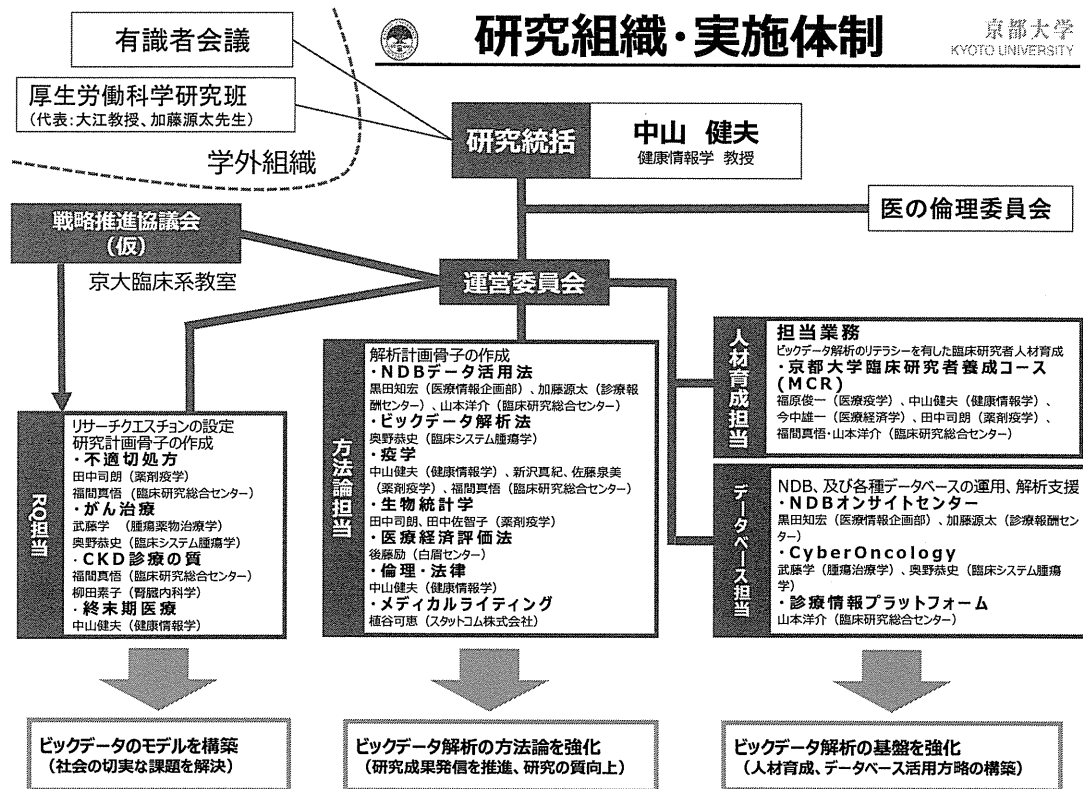


図 1-3. 本研究の実施体制

1.7. 予定する研究実施期間と研究対象者数

研究実施期間：2015年4月～2017年3月

研究対象者数：

- (1) NDB：約 83 億 4,800 万件 [平成 21 年 4 月～平成 26 年 7 月診療分] (平成 26 年 10 月時点)
- (2) p-Retriever[®]：1 万人 (現時点で利用可能な概数。今後増加予定)
- (3) CyberOncology[®]：8,000 名以上
- (4) 京都大学附属病院院内がん登録：3,500 名 (平成 25 年度)
- (5) 株式会社日本医療データセンター (JMDC)：約 230 万人 (健常人含む)
- (6) メディカル・データ・ビジョン株式会社 (MDV)：850 万人 (急性期病院受診者)
- (7) 調剤レセプトデータ：年間 2,000 万枚分の処方箋

2. 本研究のバリデーション分析

2.1. バリデーション研究とは

近年、レセプトやカルテなど医療情報のデータベースを二次利用した疫学研究が盛んになるにつれ、バリデーション研究の必要性とその成果が示されつつある。独立行政法人医薬品医療機器総合機構によるガイドライン[1]は、医療情報のデータを二次利用する場合に、研究に用いる曝露やアウトカム等の定義の正確性を評価するためにバリデーション研究を推奨しており、特に請求書データの傷病名コードのみでアウトカムを定義する場合にはバリデーション研究が必要としている。

バリデーション研究は「データの二次利用において、当該データに含まれる情報の妥当性を信頼性の高い別の情報源と突合して調査すること、特に傷病名コードについて、もしくは、当該データから特定の症例を抽出するアルゴリズムについて調査することが多い」と定義される[1]。バリデーション研究の指標値には陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度などがあるが、実施可能性から陽性的中度しか求められないことも多い。陽性的中度は、至適標準（gold standard）とする判定基準に該当する場合を真として、データベースから抽出された対象者に対する、真と判定された対象者の割合であり、妥当性の指標となる[1]。

代表的なバリデーション研究の成果には、英国 National Health Service の Clinical Practice Research Datalink（CPRD）がバリデーション研究を実施後、多くの学術的価値を生み出していることが挙げられる。一例として、CPRD（旧 General Practice Research Database、GPRD）を用いたビスホスホネートと食道がんリスクのコホート研究論文があり[2]、「方法」に先行のバリデーション研究結果が示されている。GPRD の処方・診断の情報の質の高さが報告されていること[3]、バリデーション研究のシステマティックレビューではバリデーションで確認された GPRD のがん患者割合の中央値は 95%であったこと[4]が記載されている。なお、国内のバリデーション研究の成果としては、レセプトデータベース（JMDC）の死亡情報のバリデーションの結果が報告されている[5]。

2.2. 本研究のバリデーション分析の位置づけ

医療情報のデータベースには、レセプトデータとしては厚生労働省の NDB、企業健保の JMDC などが存在し、また、DPC データとしては自治体や MDV、さらに電子カルテや各種学会の運営する疾患レジストリ、調剤薬局による調剤データベースが存在している。しかしながら、それぞれのデータベースは運営母体も原資料からの収集方法も異なっており、その正確性はこれまでに評価されていない。

本研究グループは、京大病院 NDB オンサイトセンターを含めたこれら国内の各種データベースにアクセスが可能であることを生かして、本研究で相互参照によるバリデーションをもって日本初のデータベースバリデーション研究を実施する。具体的には、明らかにしたいクリニカルクエスチョンあるいは記述疫学的に網羅して現状を調査したい項目から、同様のクエリを複数の異なるデータベースに対して提示し、データセットを取得する。NDB 自体は直接他のデータベースと連結することはできないが、それぞれのデータセットを独立に解析し、同様の傾向の結果が得られるか否かを確認することにより、NDB およびその他の各データベースの正確性のバリデーションを相互に行う。

バリデーション分析を導入することにより、データベースの有用性に関してより詳細な評価、すなわち「どういった事項の分析で NDB は有用であり、どういった事項の分析で有用でないか」の評価が可能となることから、本研究は NDB の性能評価という位置づけも有する。

近年、研究不正の報道などが相次ぐ中、国内の多様な大規模データベースの信頼性や疫学研究手法の妥当性を確認していくことは、国内のみならず国外に対する日本の臨床研究の振興のためには必須であり、政策の基盤を担う研究として取り組むべき課題と言える。

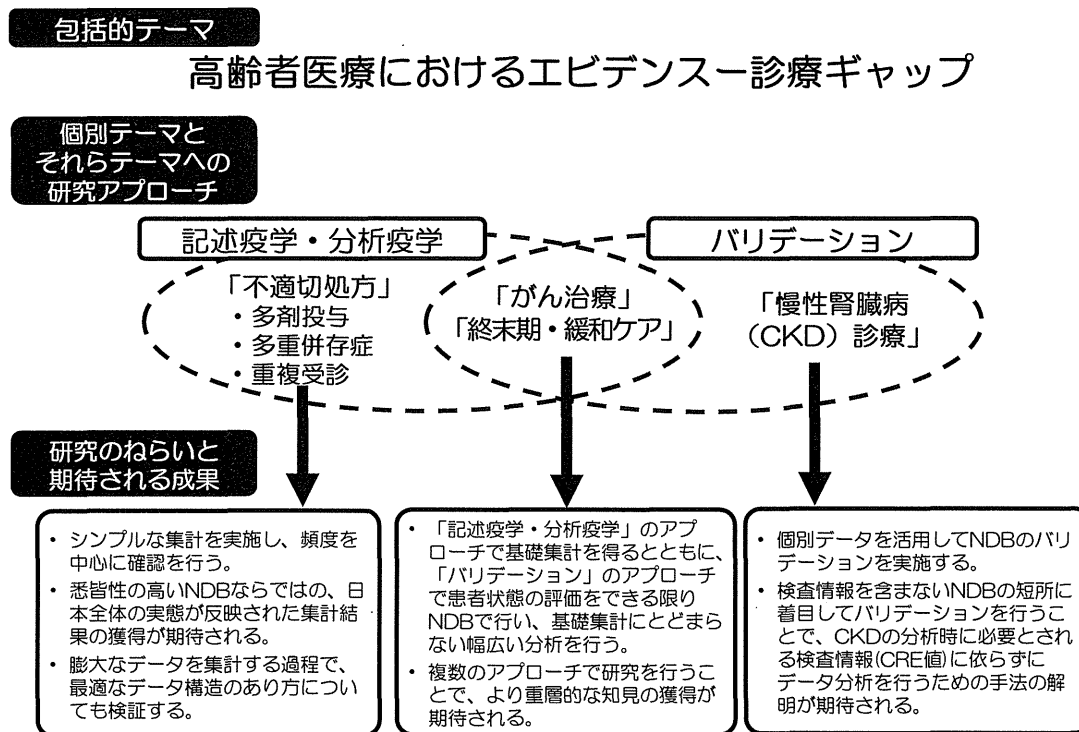


図 2-1. 本研究のバリデーション分析の位置づけ

3. 本研究の医療経済評価

3.1. 医療技術の費用効果分析のためのデータ収集と経済評価

税や社会保険料といった医療保障財源が限られる中、医療技術の経済評価とその政策応用が進んでいる。費用効果分析は、医薬品、医療材料等を含む新規の医療技術を従来の技術と比較し、追加的に得られる効果と追加的にかかる費用の両方を評価するため、評価の際には効果と費用の両方のデータが必要になる。経済評価の方法については、我が国でもガイドラインが作成されている[1]。世界的にも医療経済評価は、保険適応時の費用効果の評価に加えて、実際の臨床現場の使用が医療費に与える影響を実証することが重要となっており[2]、レセプトデータを用いた経済評価の方法を確立することが課題となっている。

実際の費用効果分析は、薬剤の臨床試験と同時に費用データも集める Trial-based な分析と、疾病の自然史をモデル化し医療技術が罹患率や予後を変化する場合の費用と効果の変化を分析する Model-based な分析がある。Trial-based な場合であっても、試験終了後の医療費などは試験外のデータが必要となるため、費用データは先行研究での費用分析や標準的な治療を想定して単価と量を積み上げて計算する方法をとることが多い。

しかしながら、これまでの費用効果分析での費用データは実際のデータを使った場合でも限られた施設の患者から取得されたものが多く、単価と量の積み上げではそもそも実際に行われている治療と乖離する場面があることなど、正しく費用を反映しているかどうか問題があった。レセプトデータは、基本的に出来高情報が得られるため、実際の診療から単価と量の情報を得ることが可能である。

本研究では、アウトカムの分析と同時に費用データを収集することで、レセプトデータを用いた経済評価を行い、ガイドラインで求められる方法論がレセプト利用時にも可能かどうかを検証する。

3.2. 疾病医療費の医療財政に対する影響の分析

実際の政策決定過程においては技術導入による総医療費の変化が問題となる。医療財源の制約が大きくなってきた諸国では近年、医療技術が変化した際の総医療費の変化についての分析（予算影響分析：Budget Impact Analysis、BIA）が、費用効果分析を補完する情報として重視されてきている[3]。

日本では、社会医療診療行為別調査等を用いた個々の診療報酬項目の総医療費に与える影響が計算され診療報酬改定に用いられてきた。しかし、従来の疾病ごとの医療費全体の分析は、レセプト病名を用いた簡単な分析が主流であったため、本研究のように病名と診療情報の双方を用いて対象患者を確定し、バリデーション分析も加えることで、分析対象疾病の総医療費をより正確に推定可能となる。

3.3. 患者自己負担の変化が医療の質に与える影響の分析

患者自己負担の変化により医療需要がどのように変化するかを検証は、医療政策上の重要なテーマである。日本でも被用者の自己負担が2割から3割となった平成15年4月前後の診療行動を分析した研究がある[4]。しかし、このような患者自己負担と医療需要の変化で常に問題となるのは、自己負担の変化による医療需要の変化が健康にどのような影響を与えるかである。患者自己負担増加により、短期的には医療需要が減少するものの合併症などの増加により長期的には医療費減少は相殺されてしまう効果があり、こうした offsetting effect は低所得者に多いことも指摘されている[5]。

本研究の個別テーマのうち高齢者の不適切処方については、それが減った方がむしろ健康状態を改善さ

せる可能性が高い。もし、自己負担の増加によって、このような処方が減ることが示されれば、自己負担増加によって過剰処方が防止され、患者の健康の改善にもつながる例示となる。高齢者の自己負担が70歳を境に3割から1割（特例措置廃止後は70歳～74歳までは2割）に変化することに注目し、自己負担増加と不適切処方 の出現に関する分析を行う。

4. 個別テーマの研究計画

A. 不適切処方

A-1. 目的：リサーチクエスション

高齢患者における不適切処方薬の使用頻度と新規投与の発生率を推定する。また、不適切処方の有無と有害事象発生との関連を検討する。

A-2. 背景

A-2.1. 本テーマの背景

本格的な超高齢社会の到来により、高齢者向け医療の質の向上が求められている。また、医療費の増嵩抑止は保険財政面からも重要なテーマになっている。健保組合等では、頻回受診や重複診療などの注意喚起による保険給付抑制などの対策がとられつつある。しかし、そもそも高齢者に対し慎重に投与すべき薬剤の種類や投与量、ハイリスク薬の使用頻度などについて明確な指針は現在のところ存在しない。薬剤の効果や副作用発現の個人差は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄という薬物動態や、薬剤に対する感受性の違い等によって生じるが、高齢者はまさにこのような違いを引き起こしうる潜在的集団である。以上から、高齢者の安全な薬物治療に資する研究を実施するべきであるとの着想に至った。

日本ではますます高齢化が進み、多剤併用や複数の医療機関の併診を行う患者がさらに増えると考えられる。米国では高齢者への処方を避けることが望ましい代表的な薬剤のビアーズリストが作成され（1991年、2012年改訂）[1]、日本では2005年に日本老年医学会[2]が、2008年には今井ら[3,4]が日本版ビアーズ基準を発表した。

A-2.2. 本テーマの意義

本テーマの意義は、具体的かつ実効性のある形で、高齢者での薬剤の適正使用や多剤併用の問題について医療従事者の注意を喚起できることである。ビアーズリストに基づく網羅的な実態調査研究および多剤併用研究は、高齢者薬物治療の実態や複数医療機関の併診における処方の課題を示し、薬剤間相互作用による有害事象に対する注意喚起と防止策を実施する一助になる。

自己負担割合と不適切処方の出現率との関連を分析することは、自己負担の変化が患者の健康改善に直接寄与する不適切処方の減少を生じうるかという、医療政策が医療の質に影響を与えるかどうかについての検証例となりうる。本研究の成果は、投薬時のチェック並びに保険審査でも過剰投与部分などを保険適用外にすることへの科学的根拠を与え、保険財政の適正化に向けた重要なインフラ基盤となりうる。

A-2.3. 本テーマに関する実績（主要なものを抜粋）

- Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg Y, Samara M, Davis JM, et al. Initial Severity of Schizophrenia and Efficacy of Antipsychotics: Participant-Level Meta-analysis of 6 Placebo-Controlled Studies. JAMA Psychiatry. Epub 2014 Nov 5.
- Katada H, Yukawa N, Urushihara H, Tanaka S, Mimori T, Kawakami K. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. Clin Rheumatol. Epub 2014 Jan 14.

- Minakata K, Tanaka S, Okawa Y, Shimamoto M, Kaneko T, Takahara Y, et al. Long-term outcome of the carpentier-edwards pericardial valve in the aortic position in Japanese patients. *Circ J.* 2014;78(4):882-9.
- Sumi E, Yamazaki T, Tanaka S, Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, et al. The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Apr;23(4):398-405.
- Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, Yoshimura N, Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2014 Sep;32(5):514-23.
- Ueyama H, Hinotsu S, Tanaka S, Urushihara H, Nakamura M, Nakamura Y, et al. Application of a self-controlled case series study to a database study in children. *Drug Saf.* 2014 Apr;37(4):259-68.
- Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Urinary pentosidine improves risk classification using fracture risk assessment tools for postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov;26(11):2778-84.
- Tanaka S, Matsuyama Y, Shiraki M, Ohashi Y. Estimating the effects of time-varying treatments: incidence of fractures among postmenopausal Japanese women. *Epidemiology.* 2007 Sep;18(5):529-36.

A-3. NDB を活用した分析

A-3.1. 対象

(1) データ抽出対象患者の選択基準：以下の全てを満たす患者

- 1) 2009年10月1日時点で65歳以上

(2) 解析対象集団1の選択基準：以下の全てを満たす患者

- 1) 2009年4月1日時点で65歳以上

(3) 解析対象集団2の選択基準：以下の全てを満たす患者

- 1) 2009年4月1日～9月30日の間に表A-1または表A-2に挙げた薬剤の処方記録がない
- 2) 2009年10月1日以降に1年以上のレセプト記録がある

(4) 解析対象集団3の選択基準：以下の全てを満たす患者

- 1) 2009年4月1日～9月30日の間に表1または表2に挙げた薬剤の処方記録がない
- 2) 2009年10月1日以降に1年以上のレセプト記録がある
- 3) 2009年4月1日～9月30日の間にCharlson Comorbidity Index レセプトコードがない

(5) 使用するデータの対象期間：2009年4月1日～2015年3月31日

A-3.2. 調査項目

(1) 不適切処方

表A-1または表A-2に挙げた個々の薬剤の処方記録の回数、投与量、および併用薬を調査する。ただし、表A-1の薬剤については投与量・長期投与（原則1年とする）・特定の状況下（痙攣発作治療時など）といたった条件を満たす場合に不適切処方記録ありとする。表A-2の薬剤については、疾患・病態を満たす患者のみを統計解析の対象（分母）とする。別添8、9に2008年の日本版ビアーズ基準を示す。

表 A-1. 日本版ビアーズ基準[4]に基づく高齢者において避けることが望ましい薬剤のリスト

フルラゼパム	ベスナリノン
フルニトラゼパム	ジソピラミド
ロラゼパム>3 mg/d	アミオダロン
アルプラゾラム>2 mg/d	ピルジカイニド
トリアゾラム>0.25 mg/d	レセルピン>0.25 mg/d
エチゾラム>3 mg/d	メチルドパ
クロルジアゼポキシド	ドキサゾシン
ジアゼパム	クロニジン
クアゼパム	プラゾシン
クロラゼブ酸	ジピリダモール短期作用型製剤
ロフラゼブ酸エチル	(人工心臓弁をもつ者を除く)
フルトプラゼパム	ニフェジピン短期作用型製剤
メキサゾラム	ベラパミル
ハロキサゾラム	イソクスブリン
クロキサゾラム	メシル酸ジヒドロエルゴトキシン
バルビツール酸系薬 (フェノバルビタール・痙攣発作治療時を除く)	プロプラノロール シメチジン
ガバペンチン	H ₂ ブロッカー
インドメタシン	スルピリド
ナプロキセン(最高用量で長期投与の場合)	ビスコジル(opiate 使用下を除く)
オキサプロジン(最高用量で長期投与の場合)	カスカラサグラダ(opiate 使用下を除く)
ピロキシカム(最高用量で長期投与の場合)	ヒマシ油(長期投与、opiate 使用下を除く)
ペンタゾシン	乾燥甲状腺
メチルフェニデートおよび摂食障害治療薬を除く	メチルテストステロン
アンフェタミン類	エストロゲン経口製剤(単独使用の場合)
アマンタジン	硫酸第一鉄>325 mg/d
セレギリン	テクロピジン
アミトリプチリン	クロルプロパミド
ミルナシبران	塩酸ジフェンヒドラミン
オランザピン	(睡眠薬としては使用すべきでない)
塩酸ジシクロペリン	アレルギー反応の治療には極力用量を少なくする)
臭化プロパンテリン	dI-マレイン酸クロルフェニラミン
臭化チメピジウム	塩酸ジフェンヒドラミン
メチル硫酸 N-メチルスコポラミン	ヒドロキシジン
臭化メチルオクタロピン	シプロヘプタジン
ジゴキシン>0.125 mg/d(心房性不整脈治療時を除く)	プロメタジン
ジギトキシン	d-マレイン酸クロルフェニラミン

表 A-2. 日本版ビアーズ基準[4]に基づく高齢者の特定の疾患・病態において避けることが望ましい

薬剤のリスト

糖尿病	クエチアピン
肥満	オランザピン
SIADH および低ナトリウム血症	フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン
認知障害	バルビツール酸系薬、抗コリン薬、鎮痙薬、筋弛緩薬、 メチルフェニデート、メタンフェタミン、ペモリン
認知症	ベンゾジアゼピン系薬
幻覚・妄想のあるレビー小体型認知症	定型抗精神病薬
うつ病	ベンゾジアゼピン系薬の長期使用、メチルドパ、レセルピン
パーキンソン病	メクロプラミド、定型抗精神病薬
痙攣発作またはてんかん	クロルプロマジン
不眠症	うっ血除去薬、テオフィリン、メチルフェニデート、MAOI
失神又は転倒の既往	短期作用型～中間型ベンゾジアゼピン系薬、三環系抗うつ薬、 ゾルピデム
緑内障	抗コリン薬、抗コリン作用のある抗ヒスタミン薬
高血圧	マジンドール
虚血性心疾患の既往	スマトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン
心不全	ジソピラミド、ナトリウム、ナトリウム塩
不整脈	三環系抗うつ薬
凝血障害または抗凝固療法治療中	アスピリン、NSAIDs、ジピリダモール、チクロピジン
COPD	クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クアゼパム、クロラゼブ酸、 プロプラノロール
胃潰瘍または十二指腸潰瘍	NSAIDs、アスピリン
食欲不振および栄養失調	メチルフェニデート、メタンフェタミン、ペモリン
慢性便秘	抗コリン薬、イミプラミン、アミトリプチリン
座位・立位を保持できない高齢者	ビスホスホネート経口製剤
腎機能が低下している高齢者	H ₂ ブロッカー
排尿障害（膀胱排出閉塞）	抗コリン作用のある抗ヒスタミン薬、胃腸鎮痙薬、筋弛緩薬、 オキシブチニン、抗コリン作用のある抗うつ薬、うっ血除去薬
緊張性失禁	ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、抗コリン薬、イミプラミン、 アミトリプチリン、長期作用型ベンゾジアゼピン系薬

(2) 有害事象

有害事象として、Charlson Comorbidity Index に含まれる疾患（心筋梗塞、うっ血性心不全、末梢血管疾患、脳血管障害、認知症、慢性肺疾患、膠原病、消化性潰瘍、軽度肝疾患、片麻痺、腎機能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、白血病、リンパ腫、肝機能障害、固形癌、転移性固形癌、エイズ）および骨折、消化管出血、高血圧、不整脈をレセプトコードと診療行為の組み合わせで定義する。

別添 10 に Charlson Comorbidity Index のレセプトコード一覧を示す。

【設定根拠】

日本版ビアーズ基準では、以下の副作用が記載されている：転倒、骨折、消化管出血、腎不全、高血圧、心不全、錯乱、幻覚、せん妄、尿閉、血糖上昇、糖尿病、プロラクチン増加、トルサードドポアント、うつ病、性交不能、鎮静、起立性低血圧、徐脈、低血圧、口内乾燥、泌尿器系の問題、低血圧、便秘、錐体外路症状、腸機能不全、前立腺肥大、心臓への悪影響、乳癌、子宮内膜癌、遷延性の低血糖、体重増加、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、認知機能低下、パーキンソン症候群、運動失調、精神運動機能障害、失神、緑内障、不整脈、狭心症、心筋梗塞、虚血性心疾患、体液貯留、凝血時間延長、INR 値上昇、血小板凝集阻害、出血、呼吸抑制、潰瘍、食欲抑制、尿貯留、頻尿、尿失禁。これらの多くを含み研究でよく用いられる併存疾患のリストとして Charlson Comorbidity Index を用いた。Charlson Comorbidity Index に含まれていない重要な副作用として、骨折、消化管出血、高血圧、不整脈をアウトカムに加えた。

(3) 医療機関の要因

病院または診療所

(4) 患者の要因

年齢、性別

A-3.3. 解析用データセットの作成手順

データの抽出条件

(1) 対象となる期間

2009年4月診療分から2015年3月診療分

(2) レセプトの種類

- 1) 医科入院外
- 2) 調剤
- 3) 医科入院

(3) レセプトの抽出条件

2009年10月1日時点で65歳以上の対象者の全レセプト

(4) 必要な項目

- 1) 医科レセプト RE 通番 1、通番 2、診療年月、調剤年月、匿名化氏名、年齢階層、男女区分
- 2) 医科レセプト IR 通番 1、通番 2、医療機関コード
- 3) 医科レセプト SY/DPC の BU・SB 通番 1、通番 2、傷病名コード
- 4) 医科レセプト IY 通番 1、通番 2、医薬品コード
- 5) 医科レセプト SI/DPC の CD 通番 1、通番 2、診療コード
- 6) 調剤レセプト RE 通番 1、通番 2、診療年月、調剤年月、匿名化氏名、年齢階層、男女区分
- 7) 調剤レセプト YK 通番 1、通番 2
- 8) 調剤レセプト IY 通番 1、通番 2、医薬品コード

(5) 匿名化が必要な項目

医療機関コード・薬局コードを匿名化して、本抽出における連番を付与する。調剤レセプトの処方箋発行医療機関も同じルールで付与する。

※調剤レセプトに関しては、YKに薬局コード、REに医療機関コードが格納されているため、どちらも匿名化する。

※医療機関コードおよび薬局コードの連番マスタは医科、DPC、調剤共通で作成する。

A-3.4. 統計解析

統計解析の詳細は、データ固定前に作成する解析計画書に記載する。

(1) 不適切処方薬の使用頻度

解析対象集団 1 において、表 A-1 または表 A-2 に挙げた個々の薬剤の処方記録の回数、投与量、および併用薬を記述する。また、性、年齢、併存疾患、病院または診療所、初回処方年度による層別を行う。

(2) 不適切処方薬の新規投与発生率

解析対象集団 2 において、表 A-1 または表 A-2 に挙げた個々の薬剤の処方をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を推定する。生存時間の時間原点は 2009 年 10 月 1 日とし、生存時間は処方日（イベント）またはレセプト記録がある最終日（打ち切り）までの期間と定義する。また、性、年齢、併存疾患、病院または診療所を共変量とする Cox 回帰を用いて不適切処方の要因を探索する。

(3) 不適切処方と有害事象との関連

解析対象集団 3 において、表 A-1 または表 A-2 に挙げた個々の薬剤の処方の有無の間で有害事象の発生率を比較する。生存時間の時間原点は 2009 年 10 月 1 日とし、生存時間は有害事象発生日（イベント）またはレセプト記録がある最終日（打ち切り）までの期間と定義する。薬剤処方の有無、性、年齢、併存疾患、病院または診療所を共変量とする Cox 回帰を用いて薬剤処方のハザード比、95%信頼区間、P 値を求める。

A-4. バリデーション分析

テーマAでは独自のバリデーションを行うのではなく、テーマB・Cのバリデーション結果を根拠にしてアウトカムの妥当性を論じることとする。なお、調剤レセプトデータを用いて本テーマでNDBから得られる結果のバリデーション分析を行う（同一薬局での複数処方薬に含まれる潜在的な不適切処方であるため、医療機関横断的なデータが得られるNDBに比べ、この目的では妥当な結論を示すものではない。あくまでNDBから得られる結果の補助的な知見として利用する）。

A-5. 医療経済評価

患者自己負担については、平成20年度以降26年度までは、70歳未満は3割、70歳以上は1割（現役なみ所得者は3割）と患者の直面する医療サービス価格は高額療養費の軽減などがなければ、3倍の違いがある。一般的には、自己負担増加により需要は減少するため、不適切処方についても減少する可能性が高い。しかし、慢性疾患に関する処方や診療科によって自己負担が需要に与える変化については異なるため、実証分析が不可欠である。

本分析では、70歳を境目とする自己負担の非連続性が受診や処方行動に与える影響を分析する。具体的には、解析対象集団1に対して、薬剤の処方があったものの中で、不適切処方薬の使用の有無が、69歳と70歳で異なるかどうかを検証する。性、併存疾患、病院または診療所、初回処方年度、処方年、都道府県といった変数を調整した重回帰分析を行う。