

201451007A

厚生労働科学研究委託事業

食品医薬品等リスク分析研究事業

医薬品等規制調和・評価研究事業

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の利活用方法に関する
薬剤疫学研究

平成26年度

委託業務成果報告書

業務主任者 川上純一

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働科学研究委託事業（食品医薬品等リスク分析研究事業）による委託業務として、国立大学法人浜松医科大学が実施した平成26年度「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の利活用方法に関する薬剤疫学研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託事業

食品医薬品等リスク分析研究事業

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の利活用方法に関する
薬剤疫学研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者	川上純一	(浜松医科大学医学部附属病院薬剤部)
担当責任者	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)
	佐藤嗣道	(東京理科大学薬学部)
	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. 委託業務成果報告（総括）

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の利活用方法に関する薬剤疫学研究

川上純一（浜松医科大学医学部附属病院薬剤部）

II. 委託業務成果報告（業務項目）

第1部：医療情報データベースを用いた副作用検出手法の確立及び利活用性の検討

(1-1) 医療情報データベースを用いた副作用検出手法の確立及び利活用性の検討

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手法の確立

頭金正博（名古屋市立大学薬学部）

(1-3) 医療情報データベースを用いた副作用検出手法の確立

堀雄史（浜松医科大学医学部附属病院薬剤部）

第2部：医療情報データベースの特性に関する検討

(2-1) 医療情報データベースの特性に関する検討：

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検討

池田俊也（国際医療福祉大学薬学部）

(2-2) 医療情報データベースの特性に関する検討

佐藤嗣道（東京理科大学薬学部）

第3部：医療情報データベースの副作用検索への利用に関する検討

(3-1) 医療情報データベースの副作用検索への利用に関する検討

木村通男 (浜松医科大学医学部附属病院医療情報部)

(3-2) 医療情報データベースの副作用検索への利用に関する検討

大江和彦 (東京大学医学部附属病院企画情報運営部)

(3-3) 医療情報データベースの副作用検索への利用に関する検討

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)

(3-4) 医療情報データベースの副作用検索への利用に関する検討：

多施設の疫学データ収集協力に於けるDWH

横井英人 (香川大学医学部附属病院医療情報部)

III. 学会等発表実績

IV. 参考資料

I. 委託業務成果報告（総括）

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の利活用方法に関する
薬剤疫学研究

業務主任者 川上純一

厚生労働科学研究委託事業（食品医薬品等リスク分析研究事業）

委託業務成果報告（総括）

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の利活用方法に関する薬剤疫学研究

業務主任者 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：医薬品等の市販後安全対策における医療情報データベース（DB）の本格的な利活用の推進に資するため、複数の拠点病院 DB を用いて精度的に優れた薬剤疫学的手法を確立しつつその市販後安全性評価における利活用手法を確立および実証することを目的として本研究を行う。

研究方法：(1) 医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立及び利活用の検討、(2) 医療情報 DB の特性に関する検討、(3) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討をそれぞれ実施した。浜松医科大学、東京大学、九州大学、香川大学の各附属病院 DB を用いた。また用いる DB の違いを考慮して診療報酬明細書データ（レセプトデータ）を用いた解析も行った。

結果：(1) 医療情報 DB を用いて、血糖値の推移を基にした典型的な薬剤性高血糖の検出アルゴリズム構築を検討し症例背景も考慮した解析によりリスク要因の評価が可能となることを示した。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あるいは急性腎不全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を示した。白金製剤処方後の聴覚障害の発現は病院が所有する医療情報 DB を用いて検出できることを示した。(2) レセプトデータを用いてスタチン系薬剤服用群と非服用群における糖尿病発症割合を、同じ医療機関で特定される場合と異なる医療機関で特定される場合とで算出した。糖尿病発症率は同一医療機関において把握できるものは約 2/3 に留まったが、リスク比（RR）の値については病院 DB と同様の条件においてもレセプトデータとほぼ同様の結果が得られた。医療情報 DB の特性を活かして入院患者において多い薬剤と病名を明らかにするとともに血清クレアチニン（Cr）値を腎障害の指標とする症例対照分析を行うことによりコホート研究の検討対象とすべき薬剤のスクリーニングが可能であると考えられた。

(3) ニューキノロン系抗菌薬投与後の腱障害を例にして 4 病院の医療情報 DB において同様の検索条件で投与患者数および腱障害発現患者数の調査可能性について検証した。レセプトデータや病院内の処方オーダエントリシステムでは通常確認できない入院患者の持参薬使用について、各病院における医療情報 DB から検索可能な情報に加工できるのかを検討した。

まとめ：幾つかの副作用等を例にして、医療情報 DB を用いて検出するためのアルゴリズムの構築、実際の検出および発症割合の算出を行い、薬剤疫学的手法を確立することができた。また、

レセプトデータとの対比、入院患者に特化した疫学調査の基礎情報、複数の病院での調査実施の可能性、通常は調査が困難と考えられる持参薬使用等について、病院の医療情報 DB を医薬品の安全性評価に利活用する際の特徴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
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
佐藤 嗣道	東京理科大学薬学部 教授
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企画情報運営部 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
横井 英人	香川大学医学部附属病院医療情報部 教授

A. 研究目的

近年、医薬品の市販後安全対策等のために医療情報データベース（DB）の整備や利活用を行う検討や議論が国内外で進展している。ICH E2E に基づく医薬品リスク管理計画において、追加の医薬品安全性活動として「医療情報 DB を活用した薬剤疫学的手法」が重要とされている。米国では、1 億人規模の医療情報 DB が既に構築されており、Mini-sentinel（ミニ・センチネル）のプログラム等が活動を行っている。

本邦でも「医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）」として 1,000 万人規模の DB 構築を目指し、全国 10 病院/グループにおける整備が順次整いつつある。これにより、副作用の発生頻度、医薬品によらない有害事象との判別、医薬品安全対策措置の効果検証等が可能となるため、より明確な根拠に基づいた副作用リスクや安全対策の評価が可能になると考えられている。しかし、詳細なカルテ情報とは異なり DB 情報のみを利用するため、これを実際の医薬品安全対策に活用するには医療情報 DB から

副作用症例を抽出する検索式や行政施策の反映の検証方法等についての方法論の構築が必要になる。

申請者らは、本邦での DB 構築に参加している浜松医科大学、東京大学、九州大学、香川大学の各附属病院 DB を用いて、これまでに 4 種の副作用検出法の構築と検証および 2 種の行政施策の医療現場における反映に関する方法論の構築を行い、その有用性を実証してきた（平成 23-25 年度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」研究代表者：川上純一）。しかし、より多くの副作用検出法の確立に加え、実際の利活用への応用可能性の検討、さらには検討時の留意点などを明らかにする必要がある。そこで本研究では、医薬品等の市販後安全対策における医療情報 DB の本格的な利活用の推進に資するため、複数の拠点病院 DB を用いて精度的に優れた薬剤疫学的手法を確立しつつその市販後安全性評価における利活

用手法を確立および実証することを目的とする。

本研究の特色や独創的な点としては、厚生労働省電子的診療情報交換推進事業（SS-MIX）の成果物を運用している浜松医科大学を始め、東京大学、九州大学、香川大学などの電子医療情報の専門家が参加し、約 100 万人規模の電子医療情報の薬剤疫学的解析を実施するものであり、構築中の 1000 万人規模の DB でのデータ解析を模した解析が可能となる。また、実際の臨床現場で問題となっている副作用に関し、単に検出アルゴリズム（検索式）を作成するのみでなく、カルテ情報による副作用患者の検証を行うため、精度の高い検出アルゴリズムの構築が可能となる。そして、本研究で構築した副作用検出アルゴリズム等をレセプトデータに適応し比較を行うことで、レセプトデータによるほぼ全ての日本国民を分母とした副作用検出の可能性や、副作用や薬剤の種類により検出に適する要件やデータソースについて検討することができる。すなわち、本研究成果は本邦の医療情報 DB の実際の安全対策への利活用法に関しての先導的な研究になると考えている。

厚生労働行政の施策等への活用の直接的な可能性として、本研究には 1) 副作用毎に適切な検索式が構築されるため、医療情報 DB の本格運用時に、迅速に当該副作用症例の検出が可能となり、安全対策に役立てることができる、2) 検索式を作成した副作用に関し、その発生頻度が明らかとなり、添付文書改訂の根拠となる情報が得られる、3) 副作用の種類やデータソースの違いによる副作用検出の向き／不向きなど、日本の DB を用いた薬剤疫学研究の特性や実施プロセスを明らかにできる、4) 構築中の医療情報 DB における複数の利活用事例について先導的な結果が提供される等の成果が期待される。

また、本研究の間接的な波及効果として、

1) 従来の方法より時間的・経済的に優れた副作用検出手法を確立できる可能性、2) 医療情報 DB を用いた薬剤疫学的解析に関する留意事項を明確にすること等が考えられる。以上の波及効果により、より迅速で適切な医薬品安全対策が可能となるため、副作用発生率の低下等の適正使用の推進や患者 QOL の維持・向上がもたらされると期待される。

これらの背景状況に基づき構築中の医療情報 DB の有用性を最大限に活用するため以下に記した 9 件の分担研究を実施し、3 部構成で成果報告書にまとめた。今年度は参加機関である浜松医科大学、東京大学、九州大学、香川大学の各附属病院 DB を用いた。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。なお、研究期間の 28 年度末までに 1,000 万人規模の MID-NET のデータ利活用が可能になれば適切な申請を行い試行的に用いることを想定している。また用いる DB の違いを考慮して(2-1)では診療報酬明細書データ（レセプトデータ）を用いた解析も行う。

第 1 部：医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立及び利活用の検討

(1-1) 医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立及び利活用の検討（分担研究者：佐井君江）

(1-2) 医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立（分担研究者：頭金正博）

(1-3) 医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立（分担研究者：堀雄史）

第 2 部：医療情報 DB の特性に関する検討

(2-1) 医療情報 DB 解析におけるバイアスへ

の対応に関する検討（分担研究者：池田俊也）

（2-2）医療情報 DB の特性に関する検討（分担研究者：佐藤嗣道）

第 3 部：医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討

（3-1）医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討（分担研究者：木村通男）

（3-2）医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討（分担研究者：大江和彦）

（3-3）医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討（分担研究者：中島直樹）

（3-4）医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討：多施設の疫学データ収集協力に於ける DWH（分担研究者：横井英人）

B～D. 研究方法、研究結果、考察

第 1 部：医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立及び利活用の検討

B. 研究方法

（1-1）医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立及び利活用の検討（佐井）

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報 DB を用いて、プレドニゾロン及びフロセミドの新規処方患者を対象とした薬剤性高血糖の検出アルゴリズムの検討を行った。また、選択的セロトニン阻害薬とスタチン系高脂血症薬との併用による高血糖リスク評価（次年度予定）への応用に向けた薬物相互作用による高血糖発現の評価手法の検討を行った。

（1-2）医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立（頭金）

簡便かつ大規模に副作用症例の客観的な検出と発生頻度を得られる可能性を検討するため、

重篤な副作用である無顆粒球症および急性腎不全を例として副作用検索式の確立を試みた。浜松医科大学医学部附属病院の医療情報 DB に登録されている被疑薬の投与を受けて検索式の設定に必要な検査値が記録されている全ての患者を調査対象とした。

（1-3）医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立（堀）

抗悪性腫瘍薬であるシスプラチンには副作用として聴覚障害があり、この副作用はカルボプラチンおよびオキサリプラチンなどの白金製剤に共通すると考えられている。浜松医科大学医学部附属病院の医療情報 DB を用いて、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンを処方された患者のうち聴覚障害を発症した患者を検出した。診療録などをハンドサーチして確定ケースを定義し、陽性的中率（positive predictive value: PPV）を算出した。

C. 研究結果

（1-1）医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立及び利活用の検討（佐井）

典型的な薬剤性高血糖の検出及び評価手法を構築するため、以下の条件について検討した：①対象薬剤の選定、②対象薬処方前の血糖状況、③血糖値に基づく高血糖の検出、④高血糖発現後の血糖値の回復状況、⑤傷病名による高血糖の検出、⑥処方前血糖状況と薬剤性高血糖発現との関連。①では独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の医薬品副作用データベース（JADER）において高血糖報告件数が上位にある薬物で作用機序等も考慮してプレドニゾロン及びフロセミドを選択した。②～⑤で

は該当症例数と頻度を得ることができた。⑥についてはいずれも統計学的に有意な差ではなかったが、プレドニゾンでは、正常域症例に比べて境界域症例の方が発症頻度は高く、高血糖発現時の血糖値も高い傾向にあったが、発症までの日数は境界域症例の方が長い傾向にあった。フロセミドでは、正常域症例と境界域症例との間で発症頻度及び高血糖発現時の血糖値にも大きな差は認められなかったが、発症までの日数は境界域症例の方が短い傾向にあった。回復までの日数は両薬物共に正常域症例の方が長い傾向にあった。

薬物相互作用による薬剤性高血糖の評価手法については、日本における実状把握のために JADER を用いてプラバスタチンとパロキセチンとの相互作用を予備検討した。対照として他の薬物で高血糖が報告されたケースを用い、ロジスティック回帰分析にてオッズ比を算出した。プラバスタチン単剤ではオッズ比が 1.69 (95%CI:1.14-2.39) で有意に高かった。パロキセチン単剤でのオッズ比は 1.37 (95%CI:0.84-2.10)、パロキセチンとプラバスタチンの併用群ではオッズ比 3.23 (95%CI:0.81-14.49) であった。また、医療情報 DB を用いて検出アルゴリズムに基づいた薬剤性高血糖の頻度比較や、併用前後の血糖値及びその変化率の比較などの解析や評価が可能であるのか調査した。

(1-2) 医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立 (頭金)

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、2,256名 (処方件数としては 2,4173 件) の患者

のうち、5名を無顆粒球症の疑い症例として検出した。急性腎不全の検索式には、血清クレアチニン値を主要評価項目とし、被疑薬投与後の変動と類似疾患との識別等の条件を組み入れた。その結果、4,790名 (処方件数としては 5,093 件) の患者のうち、77名 (処方件数としては 95 件) を副作用としての急性腎不全の疑い症例として検出した。

(1-3) 医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立 (堀)

2007年から2014年に白金製剤は1,728人に処方された。そのうち49人に聴覚障害の病名があり、診療録の調査により40名が白金製剤投与後に聴覚障害を発症していた (2.3%, 95%CI 1.7-3.1%)。薬剤や投与経路による有意な発症頻度の違いは見られなかった。PPVは疑い病名を除き確定病名のみとした場合に94.7%であり、疑い病名を含んだ場合に81.6%だった。

D. 考察

(1-1) 医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立及び利活用の検討 (佐井)

医療情報 DB を用いて血糖値の推移を基にした典型的な薬剤性高血糖の検出アルゴリズムを構築し、症例背景 (耐糖能) も考慮した解析によりリスク要因の評価が可能となることを示した。また、薬物相互作用による高血糖発現の評価手法についても予備的な検討を行った。次年度以降には今回の検出アルゴリズムを専門医との協議により改良すると共に、類薬間でのリスク比較や薬物相互作用の評価法への適用も検討する。

(1-2) 医療情報 DB を用いた副作用検出手法

の確立（頭金）

無顆粒球症の検索式においては、顆粒球数の推移に加えて、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の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示唆された。また、急性腎不全についても検索式を構築できる可能性が示唆された。本検討から、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あるいは急性腎不全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。

（1-3）医療情報 DB を用いた副作用検出手法の確立（堀）

米国のミニ・センチネルの検討 (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21 (Suppl 1): 1-8) において、最も一般化可能な集団における複数の研究において一定して PPV が 70%以上のアウトカム定義は” good utility” とされている。今回使用した当院の医療情報 DB は病院での診察・処方記録からなり一般化可能性はやや乏しいと思われるものの良好な PPV を得た。医療情報 DB を用いて白金製剤処方後の聴覚障害の発現を検討したところ良好な PPV を得たことから、白金製剤処方後の聴覚障害の発現は病院が所有する医療情報 DB を用いた副作用調査研究に十分応用できると考えられた。また白金製剤の薬剤別の聴覚障害発現頻度を検討することができた。

第 2 部：医療情報 DB の特性に関する検討

B. 研究方法

（2-1）医療情報 DB 解析におけるバイアスへの対応に関する検討（池田）

病院由来の診療データを用いた薬剤疫学研究においては、同一医療機関において把握できた有害事象に限られる分析となることから、有害事象割合が過小評価され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。脂質代謝異常の診断を受けた人を対象に、スタチン系薬剤並びスタチン系薬剤非服用者における糖尿病発症を例としてスタチン処方と糖尿病発症が同じ医療機関で特定される場合と異なる医療機関で特定される場合を比較した。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 DB を用い、スタチン系薬剤服用群と非服用群における糖尿病発症割合を同じ医療機関で特定される場合と異なる医療機関で特定される場合とで算出した。

（2-2）医療情報 DB の特性に関する検討（佐藤）

医療情報 DB の特性を活かして入院患者を対象とする薬剤疫学研究を行うための要件を明らかにするため、入院患者において多い薬剤と病名を明らかにするとともに、検査値をアウトカムの指標とする症例対照分析によりコホート研究の対象とすべき薬剤のスクリーニングが可能かを検討した。浜松医科大学医学部附属病院の医療情報 DB を利用して、2013 年に入院した患者について入院期間中の各薬剤の使用者数と病名別の患者数を算出した。血清クレアチニン（Cr）値を腎障害の指標とした症例対照分析を行い、各薬剤についてオッズ比を求めた。

C. 研究結果

（2-1）医療情報 DB 解析におけるバイアスへの対応に関する検討（池田）

スタチン系薬剤服用群 56,456 名中、糖尿病

発症者が 1,786 名であった。そのうちスタチン処方と糖尿病発症が同じ医療機関で特定された人が 1,202 名であった。一方、高脂血症の診断のあるスタチン系薬剤非服用群 61,502 名では糖尿病発症者は 2,702 名であった。そのうち脂質代謝異常症の診断と糖尿病発症が同じ医療機関である人は 1,810 名であった。スタチン服用、スタチン非服用者における糖尿病発症率は、同一医療機関において把握できるものは約 2/3 に留まった。しかしリスク比 (RR) の値については、病院 DB と同様の条件すなわち同一医療機関に限定した解析においても、保険者ベースのレセプトデータとほぼ同様の結果が得られた。

(2-2) 医療情報 DB の特性に関する検討 (佐藤)

入院患者に特徴的な薬剤として、下剤、抗菌薬、睡眠薬/抗不安薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗凝固薬、止血薬などが多く使用されていた。病名については、入院後に発生する例が多いと思われる疾患 (便秘、貧血、不眠症、播種性血管内凝固症候群など) が見出された。Cr 値を腎障害の指標とした症例対照分析では、入院時に Cr 値が正常であった 3,691 人のコホートを特定し、入院中に腎障害 ($Cr \geq 1.50\text{mg/dl}$) が発生したケース 88 人と残り 3,603 人をコントロールとした各薬剤の粗オッズ比および性・年齢・基礎疾患で調整したオッズ比が算出された。

D. 考察

(2-1) 医療情報 DB 解析におけるバイアスへの対応に関する検討 (池田)

スタチン系薬剤と糖尿病リスク発症との関連を一例に、DB の違いによるアウトカム発症リスクを調べたところ、異なる医療機関での糖

尿病発生が把握できない病院 DB を用いたとしても、保険者ベースのレセプトデータとほぼ同じ結果が得られた。しかし、医薬品安全評価に関する薬剤疫学研究を実施する際、研究テーマの特性、具体的には、曝露群となる薬剤とアウトカム (有害事象、疾病等) の特性を考慮した上で DB の選択を実施していくことが重要であることから、他の薬物やアウトカムも含めて今後も検討を行う必要があると考える。

(2-2) 医療情報 DB の特性に関する検討 (佐藤)

病院の医療情報 DB の利点を最大限に活かす対象を入院患者に限定した薬剤疫学研究を行うための要件を検討するため、入院患者における曝露 (薬剤使用) とアウトカム (疾患/有害事象の発生) について検討するとともに、Cr 値を腎障害の指標とした症例対照分析を試行した。本研究により、入院期間中に多い薬剤と病名のおよその傾向を明らかにすることができた。また、コホート内で Cr 値を腎障害の指標とする症例対照分析を行うことにより、コホート研究の検討対象とすべき薬剤のスクリーニングが可能であると考えられた。今後、因果関係について検討すべき薬剤を絞り込み、本格的なコホート研究の実施に繋げることが必要である。

第 3 部 : 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討

B. 研究方法

(3-1) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討 (木村)

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報 DB としては、過去 15 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、ニューキノロン抗菌薬による腱障害、入院中に処方された抗凝固薬（ワルファリンおよび新規抗凝固薬）についての検索を行い、そのプロトコルの適否を観察した。

(3-2) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討（大江）

東京大学医学部附属病院において構築した MID-NET の DB を用いてニューキノロン抗菌薬とセファロスポリン系薬剤投与患者において腱障害の発生頻度の分析を行った。また、入院患者における抗凝固薬処方の状況、持参薬併用の分析可能性について検討を行った。腱障害の発生頻度調査は 2009 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日の受診または入院中患者、抗凝固薬処方調査は 2011 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日の入院中患者を対象としてクライテリアを満たす患者を抽出し解析した。

(3-3) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討（中島）

過去に浜松医科大学で調査されたニューキノロン薬と腱障害の関連を、九州大学病院で再現し、その際の診断名の確からしさを確認するための病名登録診療科名や画像情報の有無が確認可能かどうかを調査した。入院中に各種の抗凝固薬を処方された人数、および過去 6 か月間の処方歴が無い症例を抽出し、薬剤新規処方例の抽出機能を確認した。入院患者に使用された持参薬について、病院情報システムに入力され、検索や解析が可能か否かを検討した。

(3-4) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討：多施設の疫学データ収集協力に於

ける DWH（横井）

香川大学医学部附属病院において、ニューキノロン薬と腱障害の関連を例に薬剤投与・発現人数および画像情報の有無の確認に関する調査、入院中に処方された抗凝固薬（ワルファリンおよび新規抗凝固薬）の調査、入院患者に使用された持参薬について検討可能性についての調査、敗血症患者の病名の正確性についての調査を行った。

C. 研究結果

(3-1) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討（木村）

病名をシグナルとする場合の、医師による病名登録モチベーション、タイミングに起因するバイアスの可能性が示唆された。処方時の入院外来は、HL7 メッセージでは必須ではないため、浜松医科大学医学部附属病院では送られていたが、施設によっては SS-MIX 標準化ストレージに送られていない可能性が考えられた。また、その場でのデータ操作を必要とする検索は、施設間バイアスを生む可能性があると考えられた。

(3-2) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討（大江）

ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連については、入院・外来受診した患者は、263,218 名でそのうちニューキノロン系は 18,625 名、セファロスポリン系は 38,979 名が処方されていた。このうち、腱障害の発現人数はそれぞれ 7 名、11 名であり、発現率は単純計算では 1,000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であり、有意差は認められなかった。抗凝固薬注射薬のフォンダパリヌクスおよびエノキサパリン、経口のエド

キサバンの処方患者はいずれも過去 6 ヶ月間の処方歴がなかった。

(3-3) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討 (中島)

九州大学病院でも浜松医科大学病院の検討に類似した結果を得た。また、病名登録診療科や画像診断の有無も把握できた。但し、前者は自動抽出が出来たが、後者は目視確認が必要であった。また入院時処方対象患者の中で、過去 6 ヶ月にその処方が無い新規処方患者を抽出することが出来た。一方で、持参薬についての検討では、持参薬の内容はチェックしていたがそれを HIS へ入力する際に、コード管理をしている診療科の率が低く、真の新規処方症例の抽出が十分できるとは言えなかった。

(3-4) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討：多施設の疫学データ収集協力に於ける DWH (横井)

ニューキノロン薬と腱障害の関連を例に薬剤投与・発現人数および画像情報の有無の確認に関する調査については、今回の調査期間 (2009 年以降) では該当する患者はいなかった。入院中に処方された抗凝固薬 (ワルファリンおよび新規抗凝固薬) の調査では、採用されている薬剤を投与された患者を問題なく抽出することができた。入院患者に使用された持参薬については、入院時に病棟薬剤師が患者の持参薬を確認し、電子カルテにその情報を記載するシステムを導入している。しかし、薬剤師不足のため全ての病棟に病棟薬剤師を配置できていない。そのため、今回の持参薬文書を元にしたデータ検索を行った場合、科によるバイアスがかかる可能性が高いと考えられた。敗血症患者の病名

の正確性については、今回抽出されたケースのうち全てが臨床上「敗血症」の診断基準を満たしているにもかかわらず病名を付与されていなかった。そこで「敗血症」の病名が付与されている患者のカルテを検証して原因を特定した。

D. 考察

(3-1) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討 (木村)

MID-NET が範を取った FDA の mini-sentinel project では、“Same engine, one protocol, distributed data source”を規範としている。MID-NET でもこれを原則とし、D*D や厚生労働省医薬食品局医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースである Dsys がもたらす結果はあくまでもシグナルであると考えべきである。ただしそのシグナルは多くの利点を持つ。即日性があること (先週のデータをも対象とできる)、母集団のサイズがわかることである。これら二つはいままでの副作用検知の手段では得にくかったものであり、この手法がなにをもたらし、なにを得意としているかについて、理解を広めていくことが重要である。

(3-2) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討 (大江)

腱障害のような、大学病院でない医療機関を受診する可能性が比較的高い疾患においては、そのことも考慮した上で、特定の病態の存在を効率よく検出するためのアルゴリズムをその病態ごとに作成しその性能を評価しておくことが必要である。またより大規模なデータベースでの調査が必要である。

(3-3) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討 (中島)

本研究で示したような多施設における全件データによる能動的サーベイランスの仕組みづくりの上で、新規薬剤処方症例の抽出や陽性的中率を左右するような病院の運用の違いを客観評価することが出来るか否かは、その信頼性の高さを確保する上で重要である。特に、薬剤副作用の自動検知の上で、持参薬を正確に把握し、一般処方薬と同じように検索・解析処理できるか否かは重要であり、システムの実装から現場の運用まで徹底した検証が必要である。

(3-4) 医療情報 DB の副作用検索への利用に関する検討：多施設の疫学データ収集協力に於ける DWH (横井)

今年度は共通の 3 調査に加えて「敗血症」患者に付与された病名の正確性を検証した。臨床データ上、ガイドラインで示されている条件を満たしているにもかかわらず、同病名が付与されていないケースが数多く認められた。今後医療情報データベースの抽出・収集が様々な病院で行われるため入力段階での正確さが求められることから、医療従事者、特に医師の意識改善・知識のアップデートや入力システムの再考が求められると考えられた。

E. 結論

薬剤性高血糖、無顆粒球症、急性腎不全、白金製剤による聴覚障害などを例にして、医療情報 DB を用いて検出するためのアルゴリズムの構築、実際の検出および発症割合の算出を行い、薬剤疫学的手法を確立することができた。また、本研究では病院が保有する医療情報 DB を医薬品等の市販後安全対策に活用する方法

論を検討している観点より、レセプトデータとの対比、入院患者に特化した疫学調査の基礎情報、複数の病院での調査実施の可能性、通常は調査が困難と考えられる持参薬使用等について、病院の医療情報 DB の特性を把握することができた。

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, Antoku Y, Nakashima N, Yokoi H, Ohe K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y: Evaluation of two Japanese regulatory actions using medical information databases: a “Dear Doctor” letter to restrict oseltamivir use in teenagers, and label change caution against co-administration of omeprazole with clopidogrel. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39, 361-367.

2) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y: A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison to the CIOMS/RUCAM scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 984-988.

3) 中島直樹: 国家規模の医療情報データベース事業” MID-NET” . *医学のあゆみ* 2014; 248: 927-928.

2. 学会発表

1) 斎藤嘉朗, 花谷忠昭: 医薬品安全対策への医療情報データを用いた薬剤疫学的手法の導入と確立に向けた課題. 第12回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2014年4月, 東京)

2) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y: Identification of drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale. 第30回国際薬剤疫学会 (2014年11月, Taipei)

3) 山田健人, 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24回日本医療薬学会年会 (2014年9月, 名古屋)

4) 木村道男: 標準化: 次にやること一文書形式とその扱い. 第9回日本医療情報学会中部支部会学術集会 (2014年10月, 名古屋)

5) Yamashita T, Wakata Y, Nakashima N, Hirokawa S, Hamai S, Nakashima Y, Iwamoto Y: Extraction of determinants of postoperative length of stay from operation records. Electronics, Computer and Applications, 2014 IEEE (The Institute of Electrical and Electronics Engineers) Workshop on, 2014; 822-827.

6) Yamashita T, Wakata Y, Hamai S, Nakashima Y, Iwamoto Y, Flanagan B, Nakashima N, Hirokawa S: Extraction of key factors from operation records by support vector machine and feature selection. APAMI (Asia Pacific Association for Medical Informatics) 2014 Special Issue, Indian Journal of Medical

Informatics 2014; 8 (2): 70-71.

7) Yamashita T, Wakata Y, Nakashima N, Hamai S, Nakashima Y, Iwamoto Y, Flanagan B, Hirokawa S: Construction of dominant factor presumption model for postoperative hospital days from operation. Proceedings of ESKM (5th International Conference on E-Service and Knowledge Management) 2014: 19-24.

8) 山下貴範, 若田好志, 濱井敏, 中島康晴, 岩本幸恵, フラナガンブレンドン, 中島直樹, 廣川佐千男: 医療プロセス改善を目的とした手術記録からのテキストマイニングによる重要因子抽出 (34thJCFI 2014; 11: 562-565). 第34回医療情報学連合大会 (2014年11月, 千葉)

9) 伊豆倉理恵子, 山下貴範, 野尻千夏, 野原康伸, 安德恭彰, 中島直樹: 医療情報データベース基盤事業の本格稼働に向けたデータ検証 (34thJCFI 2014; 11: 710-713), 第34回医療情報学連合大会 (2014年11月, 千葉)

10) 高田敦史, 村上裕子, 吉田実, 金谷朗子, 江頭伸昭, 山下貴範, 中島直樹, 増田智先: 統合マスタ上の薬剤システムの構築 (34thJCFI 2014; 11: 798-799)、第34回医療情報学連合大会 (2014年11月, 千葉)

11) 伊豆倉理江子, 山下貴範, 野尻千夏, 野原康伸, 安德恭彰, 中島直樹: 医療情報データベース基盤事業の本格稼働に向けたデータ検証. 第34回医療情報学連合大会 (2014年11月, 千葉)

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. 委託業務成果報告（業務項目）

第1部：医療情報データベースを用いた
副作用検出手法の確立及び利活用性の検討

厚生労働科学研究委託事業（食品医薬品等リスク分析研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

医療情報データベースを用いた副作用検出手法の構築

及び利活用性の検討

担当責任者 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

要旨：本邦にて全国規模での整備が進む医療情報データベースの安全対策における本格運用に向け、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ならびに有用性の検証が必要となる。本事業では、共同研究病院施設との連携により、病院情報データベースを用いた副作用検出手法の構築を含め、より実臨床下でのリスク評価に有用な手法の確立・実証のための検討を進めている。今年度は、浜松医科大学病院の医療情報データベースを用いて、副作用報告件数も多く、近年は薬物相互作用による発症も臨床上問題とされている薬剤性高血糖の検出アルゴリズムの検討、及び薬物相互作用による高血糖発現の評価手法の検討に着手した。実臨床に即した薬剤性高血糖の検出アルゴリズムを構築するため、今回はプレドニゾロン及びフロセミドの新規処方患者を対象に、処方状況と血糖値の推移または傷病名に基づく検出手法を適用し、また、新規処方前の血糖値の影響や、血糖値の回復状況等の様々な条件での検出・評価手法についても比較検討した。さらに、次年度予定の選択的セロトニン阻害薬とスタチン系高脂血症薬との併用による高血糖リスク評価（薬物相互作用）への応用に向け、副作用報告を基にした予備調査とともに、医療情報データベースを用いた相互作用の解析・評価手法についても検討した。

研究協力者

今任 拓也 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 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部部长

ベースの整備およびその利活用のための検討が急速に進みつつあるが、わが国においても、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構により医療情報データベース基盤整備事業が平成23年度より開始され、全国10拠点の協力医療機関を結ぶデータベースネットワークシステム(MID-NET)が構築中である。

従来の副作用報告を基にした安全対策上の限界として、医薬品を投与されている人数を

A. 研究目的

近年、欧米諸国を中心に、医薬品安全性監視活動の推進に向けた大規模医療情報データ

把握できないため（母数が不明）、発生頻度を推定できず、他剤との副作用リスクの比較や、安全対策措置による副作用発生頻度への影響評価ができないこと、原疾患による症状と副作用の鑑別も困難であり、また医薬関係者が報告しなければ、副作用の存在がわからないなどの問題が挙げられる。そこで、病院情報システムなどの医療情報データベースを活用し、医薬品の全処方人数を把握することで、副作用の発生頻度や定量的なリスク評価が可能となり、迅速で効果的な安全対策の推進に繋がるものと期待されている。

本邦で整備が進む MID-NET は、平成 30 年度からの本格運用が予定されているが、それに先立ち、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、実証が必要である。

本分担研究者らは、先行の研究班において、共同研究機関（浜松医大病院、東京大学病院、九州大学病院、香川大学病院）との連携により、病院情報データベースを用いた副作用検出アルゴリズム構築やその有効活用法について検討してきた。今期の新規事業では、さらに副作用検出手法の構築を含め、より実臨床下でのリスク評価に有用な手法を確立・実証するため検討を進めている。

今年度は、循環器病薬や向精神病薬等での自発報告件数も多く、さらに近年は薬物相互作用による発症も臨床上問題となっている薬剤性高血糖の検出手法について、プレドニゾン及びフロセミドを対象薬剤として検討した。特に、実臨床に即したアルゴリズム構築

のため、処方前血糖値の影響や、回復状況等の様々な条件での検出・評価方法についても比較検討した。また、次年度予定のスタチン系高脂血症薬と選択的セロトニン阻害薬（SSRI）併用による高血糖リスク評価（薬物相互作用）への応用に向け、副作用報告を用いた予備調査とともに、医療情報データベースを用いた解析・評価手法について検討した。

B. 研究方法

B-1. 薬剤性高血糖検出アルゴリズムの構築の検討

1) 対象薬剤の選定

薬剤性高血糖検出アルゴリズム構築に用いる対象薬剤の選定のため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の医薬品副作用データベース（JADER）を用い、高血糖の報告件数（2004 年 1 月～2014 年 10 月）を調査した。

2) D*D 医療データベースを用いたアルゴリズムの検討

浜松医大病院の医療情報データベース（D*D）を用い、浜松医大病院で 2008 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までにプレドニゾンまたはフロセミドを新規に処方された症例を対象者とした（プレドニゾン：1609 例、フロセミド：1637 例）。解析には、対象症例の連結可能匿名化された患者情報、処方、ならびに傷病名データを用いた。

今回は、アルゴリズム確立のための第一段階として、典型的な薬剤性高血糖を対象とし