

図1 無顆粒球症患者の検索式

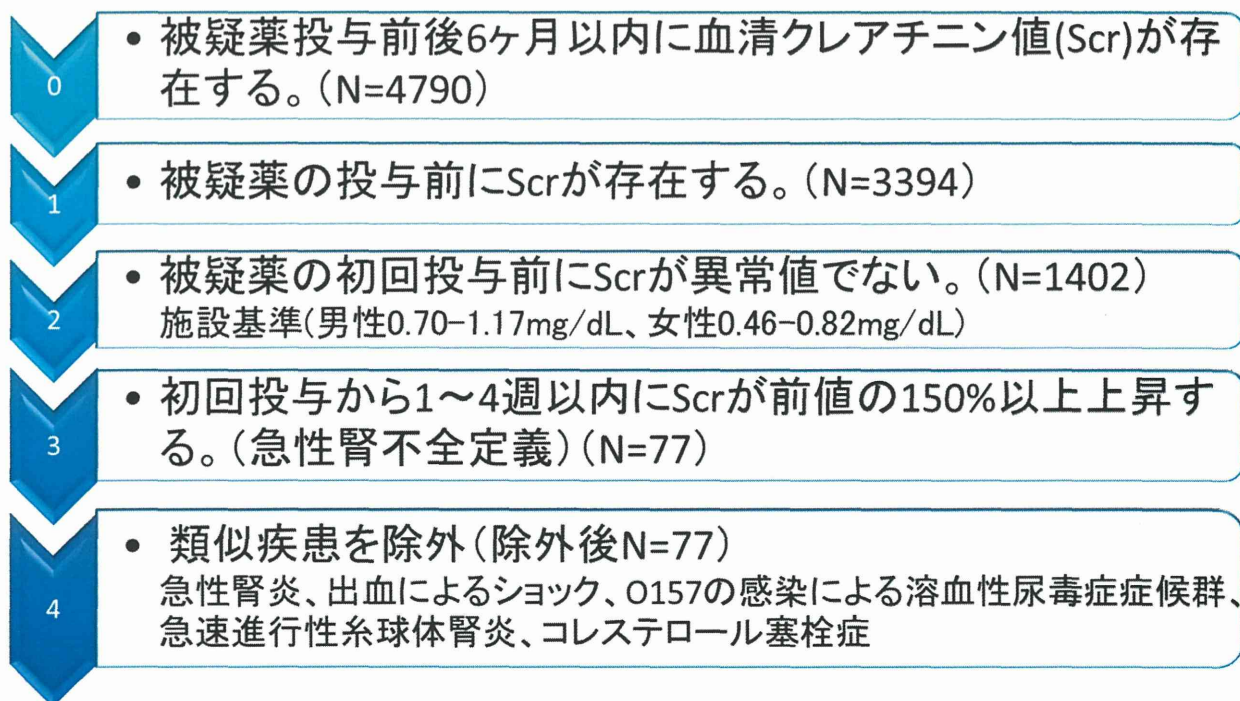


図2 急性腎不全の検索式

表1 無顆粒球症患者の調査対象者

調査対象期間：1996年1月1日～2012年2月29日

調査対象患者：期間内に以下に示す8種類の薬剤を服用した全ての患者
 (調査対象薬を複数種類服用している患者は、それぞれカウントした)

調査対象薬	該当患者数
サラゾスルファピリジン	382
メサラジン	144
クロザピン	1
チクロピジン	980
チアマゾール	456
クロロプロマジン	175
プロピルチオウラシル	138
ミアンセリン	141

表2 急性腎不全の調査対象者

調査対象期間：1996年1月1日～2012年2月29日

調査対象患者：期間内に以下に示す8種類の薬剤を服用した全ての患者
 (調査対象薬を複数種類服用している患者は、それぞれカウントした)

調査対象薬	該当患者数
アミカシン	533
ゲンタマイシン	91
テイコプラニン	256
バラシクロビル	911
シスプラチン	705
エナラプリル	1,922
エダラボン	323
バンコマイシン	352

表3 最終的に抽出された疑い症例

ID	Gender	age	ANC(μL)	PLT ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Suspected drugs	Period *1	Period *2
1	male	51	0	41.7	15.8	MMI	76	0
2	female	49	455	21.3	11.3	PTU	11	0
3	female	34	322	24.3	11.5	MMI	25	0
4	female	73	140	33.6	9.3	Ticlopidine	47	7
5	female	23	9	38.4	9.9	SASP	20	-10

*1 初回投与日～イベント発症日の期間 (日)

*2 最終投与日～イベント発症日の期間 (日)

表 4 無顆粒球症患者検索式の評価

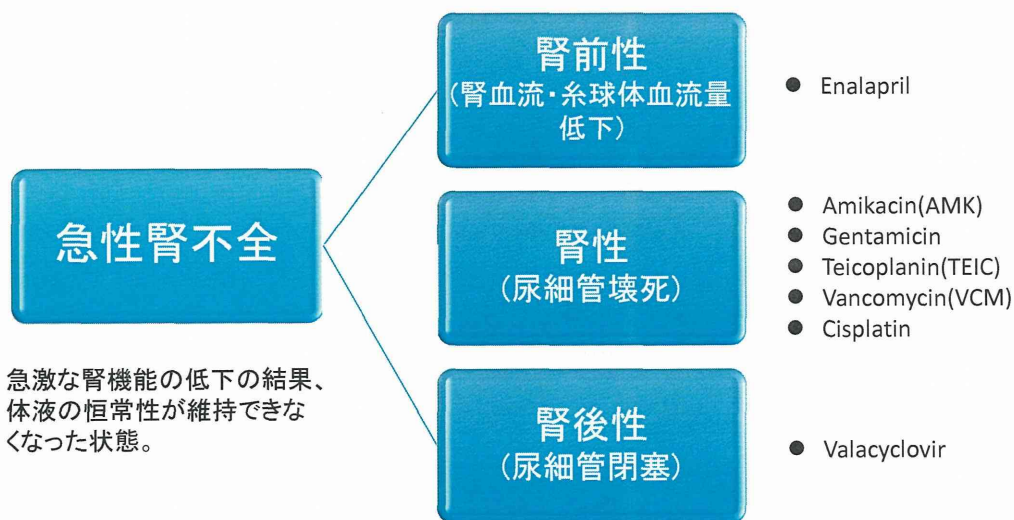
確定診断	副作用あり	副作用なし	合計
検索式陽性	5	0	5
検索式陰性	2	2,249	2,251
合計	7	2,249	2,256

表 5 急性腎不全検索式の評価

被疑薬	母数(人)	アルゴリズム該当患者 (人)
アミカシン	533	4
テイコプラニン	256	8
バンコマイシン	352	14
エダラボン	323	4
エナラプリル	1,922	29
ゲンタマイシン	91	3
シスプラチン	705	28
バラシクロビル	911	5
合計	5,093	95

※延べ件数

急性腎不全



※Edaravone: 機序不明

(参考) 日本腎臓学会 http://www.jsn.or.jp/jsn_new/iryuu/kaiin/free/primers/pdf/44_2.pdf
日本腎臓病薬物療法学会 <http://jsnp.kenkyukai.jp/images/sys%5Cinformation%5C20120919212835-D617EAAD252A36C8DBA66DD4873987F47493AF7AB9E3EFC940CD25410036235E.pdf>
重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎不全 <http://www.info.pmda.go.jp/iuutoku/file/jfm0706010.pdf>

図3 急性腎不全の分類

医療情報データベースを用いた副作用検出手法の確立

担当責任者 堀雄史 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長

研究要旨：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。病院診療データベースを用いて白金製剤投与後における聴覚障害の発現を検出する。

研究方法：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利用してシスプラチン、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、positive predictive value (PPV) を算出した。

結果：2007年4月から2014年5月（約7年間）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現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。

まとめ：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データベース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。医療情報データベースを用いて白金製剤処方後の聴覚障害を検出することができた。

研究協力者

加藤文美 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部
薬剤師

に関する法律（医薬品医療機器等法）に基づき全ての薬剤で製薬企業により情報が集積されているが、薬剤処方を受けた症例数とすべての副作用発現症例数がわからないため、頻度不明として添付文書などに記載される。これに対し、医療情報データベースを利用することにより多数の患者の処方、検査および病名データより薬剤処方と副作用の関連を探索し、発現頻度の比較を行うことができると考えられる。海外では国・地域あるいは医療費支払機関による医療情報データベースが整備されており、薬剤による

A. 研究目的

従来、市販後の薬剤の副作用を検出する方法としては市販直後の全例調査により質問票から副作用発現を検討する方法の他、自発報告の集積により薬剤と副作用の関連を予測したものがほとんどであったと考えられる。後者は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等

副作用の検討にも使用されている。

本研究では病院の臨床情報データベースを用いて発現頻度が未知である副作用の検出を試みた。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、この副作用は白金製剤に共通すると考えられている。白金製剤にはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンおよびミリプラチンがあり、消化器がん、婦人科がん、肺がんなど各種固形がんに適応を持つ。聴覚障害は重篤副作用疾患別対応マニュアル

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1p01.pdf>、2015年1月15日アクセス)にも掲載されており、聴覚障害を呈しやすい薬剤として白金製剤(シスプラチン)の他にアミノグリコシド系抗菌薬、サリチル酸剤およびループ利尿剤が示されている。特にアミノグリコシド系抗菌薬およびシスプラチンによる難聴は多くが不可逆であり、したがって難聴が生じた患者の生活の質は大きく低下する。各薬剤の添付文書にある聴覚障害の記載内容について表1にまとめた。

そこで病院診療データベースを用いてシスプラチンおよび他の白金製剤投与後における聴覚障害の発現を検出し、発現頻度の比較検討を試みる。また病名による検出された症例をカルテレビューすることで、投与薬剤履歴および病名による副作用検出方法の妥当性について検討を行う。

B. 研究方法

副作用発現症例の抽出は浜松医科大学医学部附属病院(以下、当院)に整備されている臨床情報検索システム D*D を用いて行った。当院(613床、外来患者数1日平均1,240人、2012

年度実績)のすべての入院・外来患者において、2007年4月から2014年5月の間にシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンおよびミリプラチンを処方された患者のうち、処方翌日より聴覚障害の病名が登録された患者を検出した。

聴覚障害の検出は白金製剤の処方後にICD-10コードH90(伝音及び感音難聴)およびH91(その他の難聴)が記録された患者を抽出し「検索されたケース」と定義した。そのうち医師が診断し、診療録などに難聴の症状があることが記載されたものを「確定ケース」と定義した。検索されたケースのうち投与前に難聴を呈しているケースは、白金製剤の処方後に難聴が悪化している症例を確定ケースとした。

確定ケース人数を検索されたケース人数で除し、positive predictive value (PPV) を算出した。

倫理的配慮

本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会による倫理審査承認を得た。

C. 研究結果

調査期間において、当院の全入院・外来患者に対し白金製剤は1,728人に処方され、そのうち49人に聴覚障害の病名があった。診療録の調査により40名が白金製剤処方後に聴覚障害を発症していた(2.3%, 95%信頼区間 1.7-3.1%)。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(表2)。

処方薬剤別の内訳としてはシスプラチン処方患者で28人、カルボプラチンで12人、ネダプラチンで4人、オキサリプラチンで1人だった(表3、5人は2剤の白金製剤が処方された後

で聴覚障害を発症したため、両方の薬剤による聴覚障害として計数した)。ミリプラチン処方患者で聴覚障害を発現したケースは見つからなかった。薬剤による有意な発現頻度の違いは見られなかった。またシスプラチンのケースにおいては肝動注など動脈内投与された症例もあったため投与経路による発現頻度の違いを検討したが、発現頻度に違いは見られなかった (表 3)。

D. 考察

本研究において、白金製剤投与後の聴覚障害の発現を例に、病院が持つ臨床情報データベースにより副作用の検出を試みた。白金製剤処方患者における聴覚障害について、PPV は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。米国のミニ・センチネルの検討 (Platt R, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 21 Suppl 1: 1-8. 2012) においては、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 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。これらのことから、白金製剤処方後の聴覚障害の発現は医療情報データベース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。また白金製剤処方患者における聴覚障害は、薬剤に変わりなく、また投与経路に変わりなく発現することが明らかになった。添付文書の記載ではカルボプラチンおよびオキサリプラチンが、シスプラチンおよびネダプラチンと比較して低い発現頻度を示すように見えるが、本研究においては薬剤別の

発現頻度で有意な違いは見られなかった。

本研究の限界として第 1 に、病院受診患者を基にしたコホートであり地域住民を基にしたコホートでないことが挙げられる。そのためほかの医療機関において聴覚障害の診断を受けた症例は検出できなかった。第 2 に、白金製剤を処方される前にすでに聴覚障害を呈していた患者を除外することができなかった。検索されたケースにおいて、診療録のハンドサーチにより投与前から聴覚障害を呈していた症例が 1 例あった。このケースは白金製剤の投与後に聴覚障害が悪化し、障害等級が変更されたため確定ケースとした。白金製剤を処方される前に聴覚障害を持つ患者を特定する方法としては、第 1 に病名による方法、第 2 に障害等級の情報があると考えた。しかし前者は他院で聴覚障害の診断を受け、当院では聴覚障害の薬物治療などを行わず別の治療のみを受けた場合は病名登録されていない可能性がある。後者について実務での障害等級情報の蓄積は無かった。いずれも当該患者に対して何らかの医療資源が使用されれば、ナショナルデータベースなどでその情報を使用することはできるようになるのかもしれない。

E. 結論

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データベース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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

国際薬剤疫学会にて発表予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし。

表 1. 白金製剤の添付文書に記載された聴覚障害の発現頻度など

薬剤名 (一般名)	記載箇所	副作用名 (発現頻度)	その他記載内容
ランダ (シスプラチン)	重大な副作用	聴力低下・難聴 (1.4%) 耳鳴 (1.7%)	高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80mg/m ² 以上で、総投与量では300mg/m ² を超えるとその傾向は顕著となる。
パラプラチン (カルボプラチン)	重大な副作用 その他の副作用	難聴 (0.1%未満) 耳鳴, 聴力低下(1%未満)	- -
エルプラット (オキサリプラチン)	重大な副作用	難聴: 難聴 (0.07%) 耳鳴 (0.1%)	-
アクプラ (ネダプラチン)	重大な副作用	難聴・聴力低下 (1-5%未満) 耳鳴 (0.1-1%未満)	難聴, 高音域の聴力低下, 耳鳴等があらわれることがある。前治療に他の白金製剤の投与を受けた患者, 投与前から聴力低下, 腎機能低下のある患者には特に注意すること。
ミリプラ (ミリプラチン)	その他の副作用	耳鳴 (10%未満)	-

表 2. 白金製剤処方患者における聴覚障害発症症例の PPV

条件	検索されたケース [人]	確定ケース [人]	PPV(95%CI)[%]
疑い病名を除く	38	36	94.7 (82.7-98.5)
疑い病名を含む	49	40	81.6 (68.6-90.0)

PPV: positive predictive value

表 3. 白金製剤処方患者における聴覚障害の発現頻度

薬剤	処方人数 [人]	聴覚障害 [人]	発現頻度 [%] (95% CI)
Cisplatin	1,043	28	2.7 (1.9-3.9)
Cisplatin_静注	800	19	2.4 (1.5-3.7)
Cisplatin_動注	248	9	3.6 (1.9-6.8)
Cisplatin_その他	11	0	0.0 (0.0-25.9)
Carboplatin	526	12	2.3 (1.3-3.9)
Nedaplatin	106	4	3.8 (1.5-9.3)
Oxaliplatin	174	1	0.6 (0.1-3.2)
Total of Platin	1,728	40*	2.3 (1.7-3.1)

*重複 (2 薬剤投与後に聴覚障害が発現したケース) は 1 例とした。

II. 委託業務成果報告（業務項目）

第2部：医療情報データベースの特性に関する検討

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

担当責任者 池田 俊也 国際医療福祉大学薬学部 教授

研究要旨

背景：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。

目的：脂質代謝異常の診断（疑いを含む）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 1 例として取り上げ、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する。

方法：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データベースを用い、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。

結果：スタチン系薬剤服用群 56456 名中、糖尿病発症者が 1786 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 1202 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 61502 名では糖尿病発症者は 2702 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 1810 名であった。

結論：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、病院データベース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。

研究協力者

新田明美 公益財団法人 医療科学研究所

A. 研究目的

近年、診療報酬請求書に基づいたデータ（以下レセプトデータ）を使用した医薬品の安全性評価

を行う薬剤疫学研究が盛んに実施されている。しかし、分野を問わず疫学研究で問題になるのは、一定方向に偏った系統的誤差（バイアス）をいかにコントロールするかである。

バイアスは対象者の選択、アウトカム等々の情報測定方法、交絡によって生じ、研究結果に影響を及ぼす現象である。交絡以外のバイアスは、統計手法では対処不可能であることから、交絡以外のバイアスに関しては、研究を計画する段階でコントロールしていくことが、疫学研究を実施していく上で非常に重要である。

レセプト病名をはじめとするレセプト情報は、医療資源消費については妥当な情報を得ることができるが、真の病態などを必ずしも的確に反映していないと考えられ、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。しかし、これまでレセプト情報等の妥当性について十分に研究は行われてきていない。前年度の研究では、抗精神病薬服用と糖尿病発症の関連を1例として取り上げ、アウトカムである糖尿病発症の判定基準3通り設定（① 疑い病名を含んだ診断 ② 診断名のみ ③ 診断名+1剤以上の糖尿病治療薬の服用あるいは使用）して、結果に相違を生じるかについて検討を実施した。今年度は、脂質代謝異常診断を受けている人を対象に、スタチン系薬剤服用群、スタチン系薬剤非服用群と糖尿病発症との関連を1例として取りあげ、レセプトデータベースで解析した場合と、院内データベースで解析した場合を想定し、データベースの違いが、どのように結果に影響するのかを調べた。

B. 研究方法

1. データベース

本研究では日本医療データセンター（Japan Medical Data Center, JMDC）が保有する健康保険組合の診療報酬明細書データ（レセプトデータ）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。¹

2. 対象者

母集団対象者は、2005年4月から2014年3月までの間にJMDCのデータベースに登録されている脂質代謝異常の診断があり、かつIndex月の時点で20歳以上とした。

3. 解析対象者

スタチン系薬剤処方群の組み入れ条件

データ収集期間内に1回以上スタチン投与を受けている人のうち以下の条件に該当する人とした。

- i. 過去6ヶ月スタチンの処方がないこと
- ii. 過去6ヶ月からIndex月まで糖尿病治療薬に処方がないこと

スタチン系薬剤非処方群への組み入れ条件

- i. スタチン以外の脂質代謝異常症治療薬を1剤以上服用していること

ii. 過去スタチン及びスタチン以外の脂質代謝異常症治療薬処方がないこと

かつ過去 6 ヶ月 + Index 月で糖尿病治療薬に処方なし、脂質代謝異常症治療薬の疑い病名を含む診断名があること

iii. Index 月も含めた 1 年間に 2 回以上の脂質検査があること

iv. 過去 6 ヶ月と Index 月で糖尿病治療薬の処方がない人

4. アウトカムの定義

アウトカムは糖尿病発症とし、糖尿病の診断名と糖尿病治療薬を 1 剤以上服用あるいは使用している場合とした。

5. スタチン薬剤、非スタチン薬剤、糖尿病診断名、糖尿病治療薬、脂質検査の定義（詳細は「表 1. 薬剤のリストを参照）

➤ スタチン系薬剤の定義

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 C10A1 に該当する薬剤とした。

➤ 非スタチン系薬剤の定義

ATC 小分類で C10A2、C10A3、C10A9、C10B、VX03 に該当する薬剤とした。

➤ 脂質代謝異常症診断の定義

国際疾病分類第 10 版（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems、ICD-10）コード

E78、純型高コレステロール血症に該当する人とした。

➤ 糖尿病診断の定義

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ある人（ICD-10 E11-E14 に該当）とした。

➤ 糖尿病治療薬の定義

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。

➤ 脂質検査の定義

遊離コレステロール、High Density Lipoprotein (HDL)、Low Density Lipoprotein (LDL)、コレステロール分画、トリグリセライドのいずれかの検査を 2 回以上受けている人とした。

6. 解析方法

スタチン服用者に対し、同一医療機関における糖尿病発症率(%)と異なる医療機関における糖尿病発症率 (%) を算出した。また、スタチン非服用者に対しても同一医療機関における糖尿病発症率(%)と異なる医療機関における糖尿病発症率 (%) を算出した。

なお、基本特性として、年齢、性別を算出した。解析は統計ソフト、SAS9.3(SAS Institute Inc.)で実施した。

7. 倫理面に関する配慮

データは連結不可能匿名化情報を用いており、ハードディスクで提供を受け、鍵のかか

るロッカーに保管するなど、データの管理には万全の配慮を行った。

C. 結果

スタチン系薬剤服用群は、56456名（初回投与平均年齢:51.6歳 男性:53.6%）、糖尿病発症者が1786名であった。そのうち同一医療機関で発症していたのが1202名、異なる医療機関のみで把握できたのが586名であった。同一医療機関における糖尿病発症率は2.13% ($1202/56456 \times 100$)、異なる医療機関も含めた糖尿病発症率は3.16% ($1786/56456 \times 100$)となった。

さらに、非スタチン系薬剤非服用群は、72076名のうち非スタチン系薬剤を服用しているが、脂質代謝異常の診断がついていない人10574名を除外後、最終解析対象者は61502名（初回診断平均年齢48.5歳 男性:53.6%）、糖尿病発症者は2702名であった。スタチン系薬剤非服用群において、同一医療機関で発症していたのは1810名、異なる医療機関のみで把握できたのが892名とであった。同一医療機関における糖尿病発症率は2.94% ($1810/61502 \times 100$)、異なる医療機関も含めた糖尿病発症率は4.39% ($2702/61502 \times 100$)であった。

なお、スタチン系薬剤非服用群において、フィブレート系薬剤等非スタチン系薬剤を服用している人のみに絞って糖尿病発症割合を算出した場合、非スタチン系薬剤を服用している人が14114名で、そのうち糖尿病発症者は469名であった。同一医療機関における糖尿病発症者が273名であり、異なる医療機関のみで把握できた糖尿病発症者は196名であった。

D. 考察

本研究において、スタチン系薬剤服用群、スタチン系薬剤非服用群ともに、異なる病院で特定された糖尿病発症割合は、同一病院で把握された割合と比べ約1/2倍であった。すなわち、スタチン服用、スタチン非服用者における糖尿病発症割合は、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。

今回は各群のフォローアップ期間などは検討しておらずあくまでも参考値ではあるが、保険者から収集したレセプトデータベースによる分析（すなわち異なる病院での糖尿病発症の把握も含めた場合）でのスタチン系薬剤服用における糖尿病発症のRRは $2.13/2.94=0.723$ 、病院データベースと同様の条件（すなわち同一医療機関に限定した場合）でのRRは $3.16/4.39=0.720$ と、ほぼ同じ結果となった。

スタチン服用と糖尿病発症に関する先行研究によると、レセプトデータあるいは薬剤、診断レコードリンケージをされたデータベースを用いた研究に比べ、病院データベースで実施された研究では、糖尿病発症リスク比が高く算出される傾向にあった。（レセプトデータあるいは薬剤、診断レコードリンケージされたデータベースにおける糖尿病のハザード比(HR)= $1.1 \cdot 1.4$ 、病院データベースにおける糖尿病のHR= 1.67 (補正後)^{2)・6)}であった。本研究は先行研究とは異なり、病院データベース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。今後、両群のフォローアップ期間を調整し比較するなど、より詳しい分析を行う必要がある。

E. 結論

スタチン系薬剤と糖尿病リスク発症との関連を一例に、データベース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症が把握できない病院データベースを用いたとしても、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、データベースの選択を実施していくことが重要であると考えられることから、今後、本データについてより詳細な分析を行うとともに、さらに他の薬剤およびアウトカムにおける検討も行う必要がある。

F. 引用文献

1. 木村友美ほか. 日本で薬剤疫学研究に利用可能なデータベース. 薬剤疫学. 2012 ; 17 (2) :135-144.
2. Wang KL et al. Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Versus Reaction in Cardiovascular Events With Statin Therapy. The American Journal of Cardiology. 2014;113(4):631-636.
3. Carter AA et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins : population based study. British Medical Journal. 2013;346:1-11.
4. Zaharan NL et al. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. British Journal of Clinical Pharmacology. 2012;75(4):1118-1124.
5. Wang KL et al. Statins, Risk of Diabetes, and Implications on Outcomes in the General Population. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(14):1211-1238.

6. van de Woestijne AP et al. Effect of statin therapy on incident type 2 diabetes mellitus in patients with clinically manifest vascular disease. The American Journal of Cardiology. 2015;115(4):441-446.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 薬剤のリスト

スタチン系薬剤

プラバスタチンナトリウム
シンバスタチン
フルバスタチンナトリウム
アトルバスタチンカルシウム
ビタバスタチンナトリウム
ロスバスタチンカルシウム

非スタチン系薬剤のリスト

コレステラミン
コレステミド
エゼチミブ
プロブコール
ベザフィブラート
フェノフィブラート
クロフィブラート
クリノフィブラート
トコフェロールニコチン酸エステル
ニセリトロール
ニコモール
イコサペント酸エチル
ソイステロール
ガンマオリザノール
デキストラン硫酸エステルナトリウムイオウ 18
エラストーゼ

医療情報データベースの特性を最大限に活かす要件の明確化

担当責任者 佐藤嗣道 東京理科大学薬学部 講師

研究要旨：医療情報データベース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、入院中に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。

研究方法：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利用して、2013年に入院した患者について、入院中の各薬剤の使用者数と病名別の患者数を算出した。また、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。

結果：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。

まとめ：入院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。

研究協力者

北條春輝 東京理科大学薬学部 5年生
高橋悠一 東京理科大学薬学部 4年生

デーションが行えるなど、レセプトデータベースにはない利点がある。しかし、一方で、他の医療機関で処方された薬や他の医療機関で診断された疾患に関する情報が得られないというデメリットも存在する。このデメリットを回避する一つの方法は、対象を入院患者に限定することである。

本研究は、病院の医療情報データベースの利点を最大限に活かした薬剤疫学研究を実施するための要件の明確化について検討することを目

A. 研究目的

医薬品等の市販後安全対策のために、病院の医療情報データベースを活用して薬剤疫学研究を行うことが期待されている。病院の医療情報データベースには、検査値が利用できる、カルテ情報に容易にアクセスできる、データのバリ

的する。平成 26 年度は、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明らかにするため、以下の 2 つの点について検討した。

1) 入院中に多い薬剤と病名

入院患者において、どのような薬剤を使用している患者（曝露）が多いのか、また、入院中にどのような疾患の発生（アウトカム）が多いのかを明らかにする。

2) 検査値をアウトカムの指標とする症例対照分析によるスクリーニング

入院患者を対象に、血清クレアチニン（Cr）値を腎障害の指標とするコホート内の症例対照分析を試行し、今後、腎障害をアウトカムとする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かを検討する。

B. 研究方法

浜松医科大学医学部附属病院（以下、浜松医大病院）の医療情報データベースから、臨床研究情報検索システム D*D を用いてデータを抽出した。浜松医大病院（613 床）に 2013 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の 1 年間に入院した患者（10,038 人）を対象とした。

1) 入院中に多い薬剤と病名

2013 年の全入院患者（10,038 人）について、入院中に投与された薬剤を薬価基準収載医薬品コードの左 7 桁（成分名、投与経路別）で分類し、各薬剤の使用患者数を求めた。同様に、入院中の病名を国際疾病分類第 10 版（ICD-10）の細分類コードをもとに分類した。

2) 検査値をアウトカムの指標とする症例対照分析によるスクリーニング

2013 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日に Cr

の検査を受けた入院患者および外来患者のうち、2013 年に入院し入院中に Cr の検査を受けた患者を特定した。このうち、入院後最初の Cr が施設正常値上限（1.17mg/dl）以下であった患者からなるコホートを特定した。このコホート内で腎障害をアウトカムとする症例対照分析を行った。腎障害の病名の正確さが不明確なため、腎障害を $Cr \geq 1.50\text{mg/dl}$ で定義し、入院中に腎障害を起こしたケースを特定し、ケース以外をコントロールとした。入院中に使用された各薬剤について腎障害発生の粗オッズ比を求めた。また、ケースにおいて入院中の使用者数の多い上位 20 薬剤について、性・年齢・基礎疾患を共変量とし、ロジスティック回帰モデルを用いて調整オッズ比を算出した。解析には SAS ver 9.4 を用いた。

倫理的配慮

本研究は、浜松医科大学の「医の倫理委員会」、および東京理科大学の「臨床研究に係る倫理審査委員会」の審査を受け、承認を得た。解析のためデータを浜松医大の外（東京理科大学薬学部）に持ち出す場合には、個人情報を含まない集計データおよび各患者に新たに研究用の番号を付して個人情報を削除した（対応表を残さず連結不可能匿名化した）データのみを持ち出した。

C. 研究結果

1) 入院中に多い薬剤と病名

入院患者で多く使用されていた薬剤は、輸液等を除くと、解熱鎮痛消炎薬（ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクなど）、下剤（センノシドなど）、抗菌薬（セファゾリン、セフジニルなど）、消化性潰瘍治療薬（レバピミ

ド、ファモチジン、ランソプラゾールなど)、睡眠薬/抗不安薬(ゾルピデム、プロチゾラムなど)、鎮痛薬(ペンタゾシンなど)、抗アレルギー薬(ヒドロキシジンなど)、麻酔薬(リドカインなど)、抗凝固薬(ワルファリンなど)、降圧薬(アムロジピン)、止血薬(トラネキサム酸、カルバゾクロムなど)、利尿薬(フロセミドなど)などであった。表 1 に、患者数の多かった上位 20 薬剤(輸液等を除く)を示す。

病名については、糖尿病、便秘、高血圧、心不全、逆流性食道炎、静脈炎、貧血、不眠症、胃潰瘍などが多かった。表 2 に、患者数の多かった上位 20 病名を示す。

2) 検査値をアウトカムの指標とする症例対照分析によるスクリーニング

2013 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日に Cr の検査を受けた入院患者および外来患者は 23,907 人で、このうち 2013 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の間に入院し入院後最初の Cr 値が施設正常値上限(1.17mg/dl)以下であった患者(研究コホート)は 3,691 人であった。このコホート内で入院中に腎障害($Cr \geq 1.50\text{mg/dl}$)が発生したケースは 88 人で、残りの 3,603 人をコントロールとした(図 1)。

表 3 に、ケースにおいて入院中の使用者数の多い上位 20 薬剤についてのオッズ比を示す。粗オッズ比が 1 より大きかったものは 16 薬剤、1 より小さかったものは 4 薬剤であった。調整オッズ比についても同様であった。調整オッズ比の 95%信頼区間の下限が 1 を超えたものは、16 薬剤中 11 薬剤であった。11 薬剤のうち、添付文書上に腎炎や腎不全などの副作用の記載があったものは 6 薬剤で、残りの 5 薬剤については記載がなかった。95%信頼区間の下限が 1 より

小さい 9 薬剤(調整オッズ比が 1 より小さい 4 薬剤を含む)のうち、4 薬剤については添付文書上に副作用の記載があった。また、20 薬剤のうち、16 薬剤については調整によりオッズ比が 1 に近づいた。

D. 考察

本研究では、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。

1) 入院中に多い薬剤と病名

今回の結果から、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。また、入院患者に多かった病名には、入院前に発生していた例が多いと思われる慢性の疾患(糖尿病など)とともに、入院後に発生する例が多く含まれると思われる疾患(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。今回の結果は、一病院におけるデータであり、とくに個別の薬剤の使用数については病院ごとに採用医薬品が異なることなどから、結果を一般化することには慎重でなければならないが、入院患者に多い薬剤と病名のおよその傾向が明らかになった。

しかし、入院患者を対象としたコホート研究を、病院の医療情報データベースの利点を活かして実施するためには、今後さらに次の点を検討することが必要である。

① 薬剤の新規使用者(new users)の特定

薬の使用を曝露とする薬剤疫学研究では、いわゆる survivor bias を避けるため、通常、当該