

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副作用検索への利用に関する検討

担当責任者 中島 直樹 九州大学病院薬学・インフォメーションセンター（MIC）教授

研究要旨：医療情報データベース基盤（MID-NET）事業の本格稼働を前に、本研究班ではMID-NET 事業における副作用の検知機能の可能性や課題を検討している。本研究では、他医療施設での検証結果の再現とその際の結果の差を生む原因の客観的評価の可能性、および薬剤新規投与患者の抽出を正確に行うための課題を検討した。**研究方法：**調査対象期間中に、1．過去に浜松医大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。2．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。3．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。**結果：**九州大学病院でも浜松医大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。**まとめ：**本研究で目指している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、新規処方者数や陽性的中率の正確な把握に影響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、結果の信頼性の高さを確保する上で重要である。これらに対してシステムの実装から現場運用まで徹底した検証と改善が必要である。

研究協力者

山下 貴範 九州大学病院 MIC 技術専門員
伊豆倉理江子 九州大学大学院医学系学府保健
学専攻 博士課程

A．研究目的

医療安全の確保に不可欠な市販後の医薬品の副作用は、従来自発報告に依存してきた。しか

しながら、母集団が不明、という大きな問題に加えて、出現症状を副作用として認識しない、副作用と認識しても報告を怠る、出現症状を副作用と誤認識することも有ると考えられ、科学的な調査としては不十分な面を持つ。

国策として進められてきた医療の情報化の一つである医療安全の確保について近年大きな進展がみられている。病院情報システム（HIS）

のデータベースを用いて網羅的な副作用の発見や検証を行う医療情報データベース基盤

(MID-NET)事業もその一つである。全国で10病院グループが選定され、2014年3月には実装が終了し、本格稼働に向けてバリデーション研究が既に実施されている。

本研究では、MID-NETのような全件処方データや病名・検査データなどを用いる能動的サーベイランスを行った場合にどのような検証が可能か、課題はどのようなものかを経験し、検証しておくために先行して行うものである。

九州大学病院では、標準コードデータを格納するSS-MIX標準化ストレージと大量のデータ検索を可能とするCacheをベースとした

Ensemble、DeepSee(以上InterSystems)、D

D(NTTデータ東海)を組み合わせたData Warehouse(DWH)を構築してきた。2013年1月のシステム更新により、DWHは新たに構築したが、2012年12月までのデータもシームレスに解析できるように残している。

川上純一研究班は、2011年度から3年に渡り厚生労働科学研究費補助費研究「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、研究代表者:浜松医科大学・川上純一)」を行った。2014年度からはこれまでの経験や開発手法を向上させる、あるいは課題を解決する目的で、新規の川上純一班として厚生労働科学研究委託費(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」を開始した。2014年度は、副作用現象の根拠となる「病名登録診療科」の情報や「画像情報」の存在の比率、入院中の処方や持参薬の調査の可能性などについ

て九州大学病院のHISを用いて検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

B-1 過去の調査「ニューキノロン薬と腱障害の関連」を例に、薬剤投与・発現人数および病名登録診療科名や画像情報の有無の確認に関する調査

調査期間は、九州大学病院の履歴の最古である1997年6月1日より2014年6月30日とした。

九州大学病院に採用している経口・注射ニューキノロン薬、および対照薬として2種類の経口セファロsporin(セフニジル(セフゾン)およびセフカペン(フロモックス))を用いて、腱障害を調査し、集計表を作成した。

副作用としての腱障害発症のアウトカム定義としては、抗菌薬処方日翌日から計算した服用終了日の30日後までに腱障害(腱断裂、腱炎および腱周囲炎)の病名が登録された症例、とした。当初、抗菌薬処方日から病名のある症例を検索したが、腱障害に対して抗菌薬処方を行った症例が散見されたため、処方翌日からの病名登録症例を対象とした。その上で、当該薬剤毎に投与人数と腱障害発現人数を抽出し、副作用発現率を算出した。

また、診断の確からしさの材料として、抗菌薬の処方・腱障害の病名登録をした医師の診療科名が判別できるか否か、病名登録の日にその診断に用いたと思われる画像検査(MRIなど)が実施されているか否か、電子カルテ目視閲覧などの手作業が発生せずに該当患者が自動抽出できるか否か、などについて検討した。

B - 2 入院中に処方された抗凝固薬の調査
調査期間は、2011年1月1日より2014年6月30日とした。

ワルファリンおよび、以下に示すその他の経口・注射抗凝固薬を入院中に処方された人数を抽出し、またそのうち過去6ヶ月に処方歴が無い症例数を抽出して集計表を作成した。

「その他の経口・注射抗凝固薬(先発薬品名)」は以下とした。

- ・ダビガトラン(プラザキサ)
- ・フォンダパリヌクス(アリクストラ)
- ・リバロキサバン(イグザレルト)
- ・エノキサパリン(クレキサン)
- ・エドキサバン(リクシアナ)
- ・ダナパロイド(オルガラン)
- ・アピキサバン(エリキュース)

B - 3 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

九州大学病院における2013年1月1日から2014年6月30日までの持参薬の運用について、

- ・電子的な指示システムの有無
- ・患者検索などが可否
- ・持参薬で多い薬剤(成分別、単位を人・日(使用日数の総和)とする)のリスト作成の可否について検討した。

以上について、2012年12月以前のデータについては、IBM社HISのデータを富士通システムへ移行し、HISの検索機能(富士通社EG-MAIN GXのDWH機能)を用いて条件を入力して抽出を行った。

B - 2 倫理面への配慮

2009年度から施行されている「診療情報の2次利用についての院内データ取扱規約」に沿って個人情報保護委員会から情報利用の許可承認を取り、匿名化データを出力し検証を行った。また、個人情報保護等の観点から、九州大学病院で集計した統計結果のみを代表研究者に送付した。

C . 研究結果(資料参照)

C - 1 過去の調査「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

1997年6月から2014年6月までの17年間でニューキノロン薬の処方が49,971症例であり、うち33名に腱障害があったと判断した。その率は、0.066%であり、川上班2012年度報告の0.082%に近い結果であった。なお、2種類の経口セフェム系の処方件数は98,346症例であり、20名(0.020%)に腱障害が見られたが、これも川上班2012年度報告の0.013%に近い結果であった((表1))。

これらの病名登録した診療科名は判断でき、自動抽出可能であった。

画像診断は、病名登録当日に行われていたのはニューキノロン薬33件中14件であり、セフェム系薬20件中10件であった。これらの判断には撮影部位と腱障害部位の一致確認のための目視確認が必要であった。

C - 2 入院中に処方された抗凝固薬の調査

入院中に抗凝固薬を処方された人数、およびそのうち過去6ヶ月に処方歴がない症例を抽出して集計表を作成した(表2)

入院中処方人数では、ワルファリンが5,522

症例と全抗凝固薬中最多であったが、過去6ヶ月間に処方歴がない症例が2,064例(37.4%)であり新規処方率は最小であり、継続処方が多いと考えられた。

ワルファリンを除く抗凝固薬の入院中処方3,152症例のうち過去6ヶ月間に処方歴がない症例が2,369例(75.2%)であった。但し、リパロキサバン(イグザレルト)の46.1%(210症例中97例)から、フォンダパリヌクス(アリクストラ)の84.3%(1,178症例中993例)まで様々であった。

C-3 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

九州大学病院では、従来持参薬の運用は、薬剤師の聞き取り用紙をスキャンしていたが、HIS更新後の2013年1月1日からは、持参薬報告機能(持参薬チェックの実施入力)および持参薬処方機能が実装された。持参薬処方機能とは全薬剤マスタを使用して入力することにより、持参薬剤を当院処方薬剤と同様にコード管理し、実施入力や継続処方、禁忌チェックなどを可能とするものである。

しかしながら、持参薬報告機能については全科で運用されているが、持参薬処方機能については診療科によっては指示簿オーダ機能を使って運用しており、統一されていない。なお、指示簿オーダ機能を使用している場合は多くが、患者管理としており持参薬を入院病棟では管理をしていない。

調査期間中の持参薬報告件数24,053件に比べて、持参薬処方数が4,097件と差が有るのはこのためである。診療科別では持参薬処方機能使用率が0%から100%まで様々であった。

持参薬処方機能が使われている患者検索は可

能であり、その処方内容の検索も一般処方と同様に可能であった。

また、持参薬処方機能を使った症例においては、持参薬で多い薬剤(成分別、単位を人・日(使用日数の総和)とする)のリスト作成も行うことが出来た。

D. 考察

本年度は3つの研究をおこない、以下を認めた。

まず、研究1において、川上班で実績のある暴露定義・アウトカム定義を設定して九州大学病院で抽出を再現したところ、類似した結果を得た。その際に、「診断の確からしさ」、つまりアウトカム定義における真の診断の率である陽性中率を検討するための病名登録診療科や画像診断の有無も把握できた。なお、前者に関しては自動抽出できたが、後者に関しては目視確認が必要であった。

つまりは、薬剤の副作用検出をHISを用いて病院を越えて行うことは、これまでの川上班での検討通りに可能と考えられたが、一方で、病院間での結果に差が出た場合には、特に陽性的中率において病院独自の運用により差が生じていることが予想される。これは病名登録診療科の専門性やその際の診断手段により異なることが考えられるが、当院では一部目視確認が必要ではあったが、病名登録診療科や画像診断の有無を把握することが可能であった。つまり、陽性的中率を高くするために症例を絞り込むことも可能と言える。

研究2からは、入院時処方対象患者の中で、過去6ヶ月に処方がその処方が無い新規処方患者を抽出することが出来た。薬剤の副作用の自

動検知には、対象者として新規処方者であることが重要であるが、外来・入院の存在、多数の診療科の存在から複雑な処方履歴を持つ症例からも新規処方者をスムーズに抽出することが出来ることを確認し得た。

研究3は、持参薬についての検討である。研究2では、新規処方者を抽出することが出来たが、これは当院処方の薬剤についてのみである。新規処方と思われた症例が、他院での処方を含めると既投与症例である可能性も十分に考えられることから持参薬の把握と検索は非常に重要である。しかしながら当院では、持参薬内容をチェックしている一方で、それをHISへ入力する際に、コード管理をしている率が低く、真の新規処方者の抽出が十分できるとは言えない。このことは、副作用の自動検知の観点からは大きな欠点であり、今後の現場運用の変更を含めて、改善する必要がある。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

2014年度の本研究においては、生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる新たな問題、情報は取り扱わなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takanori Yamashita, Yoshifumi Wakata, Naoki Nakashima, Sachio Hirokawa, Satoshi Hamai, Yasuharu Nakashima, Yukihide Iwamoto. Extraction of determinants of postoperative length of stay from operation records Electronics, Computer and Applications, 2014 IEEE, 822-827, 2014
2. Takanori Yamashita, Yoshifumi Wakata, Satoshi Hamai, Yasuharu Nakashima, Yukihide Iwamoto, Brendan Flanagan, Naoki Nakashima, Sachio Hirokawa. Extraction of Key Factors from Operation Records by Support Vector Machine and Feature Selection, Indian Journal of Medical Informatics APAMI 2014 Special Issue, vol.8, No 2, 70-71, 2014
3. T Hanatani, Kimie Sai, Masahiro Tohkin, K Segawa, Yasuaki Antoku, Naoki Nakashima, Hideto Yokoi, Kazuhiko Ohe, Michio Kimura, Katsuhito Hori, Junichi Kawakami, Y Saito. 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., 39(4): 361-7, 2014.03.
4. Takanori Yamashita, Yoshifumi Wakata, Naoki Nakashima, Satoshi Hamai, Yasuharu Nakashima, Yukihide Iwamoto, Brendan Flanagan, Sachio Hirokawa. Construction of Dominant Factor Presumption Model for Postoperative Hospital Days from Operation, Proceedings of ESKM 2014, 19-24, 2014
5. 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、第34回医療情報学連合大会 34thJCMI、562-565、2014、11
6. 伊豆倉理恵子、山下貴範、野尻千夏、野原康伸、安徳恭彰、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 34thJCMI、710-713、2014、11
7. 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、第34回医療情報学連合大会 34thJCMI、798-799、2014、11

8. 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, 248 (12), 927-928, 2014.03.

2. 学会発表

1. 伊豆倉理江子・山下貴範・野尻千夏・野原康伸・安徳恭彰・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, 2014.11.08.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
なし

資料

表1 . ニューキノロン薬と腱障害の関連に関する、九州大学病院の薬剤投与・発現人数および過去の川上班調査との比較 (1997年6月～2014年6月)

薬剤(一般名)	商品名	処方[N]	腱障害[N]	Incidence[%]	H24年度 川上班
01_シプロフロキサシン	シプロキサ	3,532	6	0.170	
02_レボフロキサシン	クラビット	33,680	20	0.059	0.067
03_トスフロキサシン	オゼックス	3,081	1	0.032	0.095
04_モキシフロキサシン	アベロックス	763		0.000	0.204
05_ブルリフロキサシン	スオード	1,763	1	0.057	
06_シタフロキサシン	グレースビット	170		0.000	
07_ガレノキサシン	ジェニナック	3,589	2	0.056	
08_スパルフロキサシン	スパラ	2,227	2	0.090	
09_フレロキサシン	メガロシン	21		0.000	
10_ガチフロキサシン	ガチフロ	331	1	0.302	
11_オフロキサシン					1.042
12_ノルフロキサシン	バクシダール	113		0.000	
13_パズフロキサシン	パズクロス	701		0.000	
計		49,971	33	0.066	0.082
21_セフジニル	セフゾン	37,052	9	0.024	0.017
22_セフカペン	フロモックス	61,294	11	0.018	0.008
計		98,346	20	0.020	0.013

薬剤種類は川上班 24 年度報告書 13 ページの表と同じ順番で表示している。

11 番目のオフロキサシン、先発商品名「タリビッド」であるが、経口剤は登録されていない。

3 名が 2 種類の抗菌剤投与症例に含まれていたが、そのままカウントした。

表2 入院中に処方された抗凝固薬調査の集計表(2011年1月~2014年6月)。オーダ数と人数は「入院処方」に限定し、過去6か月間に入院・外来含めて処方が無い場合を「New」としてカウント。

実施年月	フルファリン			タビラロン(バラダキチ)			フォンタパリラク(アリクスト)			リロキサパン(バイザシリン)			エキサパン(ルキサ)			エキサパン(リクソナ)			タナロイド(オムラシ)			アビキサパン(エリケース)			
	オーダ数	人数	NEW	オーダ数	人数	NEW	オーダ数	人数	NEW	オーダ数	人数	NEW	オーダ数	人数	NEW	オーダ数	人数	NEW	オーダ数	人数	NEW	オーダ数	人数	NEW	
201101	595	117	46				114	12	11				183	14	14										
201102	722	126	43				73	11	8				150	12	8										
201103	835	143	62				175	23	16				144	11	9					25	1	1			
201104	702	124	44				127	18	14				388	32	29					3	2	2			
201105	675	125	48				68	13	12				164	15	11					27	2	2			
201106	825	143	58				169	31	27				139	10	6										
201107	796	137	49				128	26	16				226	17	16					8	2	2			
201108	789	126	56				172	30	25				187	18	16					31	2	2			
201109	809	133	48	5	2	2	209	33	29				306	22	18					3	1				
201110	846	136	47	23	5	4	150	28	20				282	21	19					26	3	3			
201111	959	146	61	19	4	2	274	42	35				72	7	5					32	2				
201112	982	147	38	6	4	2	171	29	20				114	11	9										
201201	730	133	48	12	6	3	115	21	18				167	14	14										
201202	925	165	63	24	8	4	143	26	19				324	23	18					31	2	2			
201203	919	156	51	27	8	4	196	32	28				367	30	23					24	2	1			
201204	731	132	43	22	8	4	177	26	19				269	23	16										
201205	738	136	44	17	7	3	155	27	20				77	9	6					25	3	3			
201206	734	150	63	42	12	8	189	32	27				145	16	12					32	2				
201207	697	138	58	33	10	5	272	46	38				299	30	23					37	3	2			
201208	697	142	59	40	14	6	254	45	35				97	8	7		2	1	1	7	1	1			
201209	633	121	48	58	18	11	228	40	31	5	2	2	68	7	5		12	9	8						
201210	608	109	41	47	19	9	109	20	17	7	2	1	151	15	14		18	15	10						
201211	771	138	60	55	17	10	111	22	19	11	2		67	9	7		31	18	17	15	1	1			
201212	707	142	52	41	17	11	127	27	23	7	2		68	5	4		15	10	5						
201301	515	93	27	32	7	4	87	21	19	4	3	2	93	11	11		45	25	25	34	1	1			
201302	586	121	44	30	12	4	99	25	21	15	5	2	137	13	9		41	25	16	33	3	3			
201303	696	124	57	26	12	4	197	41	36	34	9	4	133	13	9		38	24	19	44	3	1			
201304	667	119	42	50	16	5	86	24	22	20	8	3	95	9	8		63	36	26	2	1				
201305	727	114	38	43	12	3	225	45	41	25	7	6	83	7	6		41	24	19						
201306	634	122	51	17	7	2	200	41	35	50	15	11	127	15	14		70	43	37	8	1	1	2	1	1
201307	716	128	57	23	10	5	182	38	34	24	9	2	105	12	10		56	29	18	23	2	1	17	3	1
201308	718	136	48	31	11	4	128	33	31	30	13	5	94	10	8		62	34	29	24	2	1	3	2	2
201309	788	149	56	23	13	8	127	37	31	46	14	10	167	14	13		71	40	28	14	1	1	13	5	4
201310	697	147	54	12	4	1	158	40	39	44	16	7	73	7	4		63	40	28	25	1	1	24	10	7
201311	682	125	46	10	6	3	136	39	36	58	18	8	23	3	3		64	36	27	22	1		48	12	7
201312	766	145	54	4	2	1	116	29	23	40	19	6	143	14	14		42	22	18	7	1	1	26	8	3
201401	620	110	33	15	7	5	104	29	29	20	7	1	218	20	16		50	26	23	8	1		29	7	3
201402	578	122	43	24	8	3	62	19	17	23	9	3	197	22	16		47	28	18	23	2	1	44	16	11
201403	568	117	50	18	7	3	49	16	15	41	14	9	323	26	25		33	21	18	25	1	1	63	17	8
201404	620	127	54	19	10	7	45	15	13	24	12	5	214	18	15		63	34	25	16	1	1	60	22	11
201405	659	122	33	18	7	3	32	12	11	30	12	5	280	23	18		50	27	26				67	22	15
201406	724	136	47	21	9	5	40	14	13	37	12	5	341	29	25		55	32	26	1	1	1	60	24	11
合計	30486	5522	2064	887	319	158	5979	1178	993	595	210	97	7301	645	533	1032	599	467	635	52	37	456	149	84	
新規処方薬 (6)			37,378			49,529			84,295			46,190			82,635			77,863			71,153				56,275
3年半年の薬 人数			2580			197			1116			133			564			452			44				102

表3 . 文書年月ごとのオーダー件数 (2013年1月～2014年6月)

年月	持参薬報告数	持参薬処方 オーダー数
2013/01	1306	275
2013/02	1185	251
2013/03	1257	246
2013/04	1328	298
2013/05	1243	224
2013/06	1313	244
2013/07	1459	201
2013/08	1375	223
2013/09	1290	233
2013/10	1380	237
2013/11	1306	211
2013/12	1150	175
2014/01	1467	184
2014/02	1345	185
2014/03	1392	188
2014/04	1443	282
2014/05	1370	215
2014/06	1444	225
計	24053	4097

表4 薬剤別集計の結果表示(2013年1月~2014年6月、表には一部のみ表示)。合計でちょうど2000種の薬剤が登録されていた。それぞれの薬剤に対する、人数、日数合計を表示した。

薬品コード	薬剤名	人数	日数の合計
I1000090	EPLカプセル250mg	3	28
I1000240	PL配合顆粒1g/包	8	130
I1000260	S・M配合散1.3g/包	9	45
I1000270	SG配合顆粒1g/包	1	6
I1000320	アイトロール錠20mg	19	228
I1000330	アイピーディカプセル100mg	2	2
I1000360	アーガメイト20%ゼリー25g/個	13	96
I1000380	アキネトン錠1mg	4	24
I1000430	(糖)アクトス錠15mg	8	132
I1000450	アクトネル錠17.5mg	36	199
I1000480	アサコール錠400mg	6	50
I1000500	アザルフィジンEN錠500mg	6	51
I1000600	アスパラ - CA錠200mg	13	1143
I1000610	アスパラカリウム錠300mg	5	38
I1000620	アスパラカリウム散500mg/g	2	16
I1000640	アスピリン末	4	19
I1000650	アスペノンカプセル20mg	13	71
I1000660	アスペリン錠10mg	2	102
I1000680	アスペリンシロップ5mg/mL	1	2
I1000760	アダプチノール5mg	1	14
I1000770	アタラックス - Pカプセル25mg	5	73
I1000780	アダラートCR錠20mg	77	1044
I1000791	アダラートL錠10mg	7	71
I1000810	アーチスト錠10mg	95	1437
I1000820	アーチスト錠2.5mg	120	1491
I1000850	アデホスコークワ顆粒100mg/g	20	291
I1000870	アテレック錠10mg	20	209
I1000890	アテレック錠5mg	2	104
I1000920	アーテン錠2mg	3	7
I1000940	アドシルカ錠20mg	12	119