

た。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし。

成果について

次ページより総論部分を掲載した。

## 医薬品等の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等の解析手法

「薬剤疫学」という概念は「人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問」と定義され、1980年代頃に始まった<sup>1)</sup>。手法は、コホート研究、症例対照研究、ハイブリッドデザイン（コホート研究と症例対照研究のくみあわせ）、断面研究、セルフ・コントロールド・デザインなどを多様である。しかしながら、日本における特にデータベース活用による薬剤疫学の遅れた指摘されている<sup>2)</sup>。そこで、ナショナルデータベース事業と並んでMID-NET事業は、日本におけるデータベース活用による薬剤疫学発展の起爆事業となることを期待されているのである。

### 1 MID-NET等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドラインの策定

PMDAは、2012年10月から6ヶ月間、医薬品、疫学、医療統計又は研究倫理に関し学識経験を有する8名の外部有識者で構成される検討会をPMDA内に設置し、MID-NET等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドラインの内容等について検討を進めた。パブリックコメントにより修正を加え、2014年3月に「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン（初版）」が公開された<sup>3)</sup>。このガイドラ

インの目的および対象は、PMDA及び製薬企業、学術研究者等が医療情報のデータベースを二次利用して医薬品の安全性評価を行う際に、適切な薬剤疫学研究が実施されるように学術的観点から留意事項を整理したものである。実際にMID-NETを用いて薬剤疫学研究を実施する際には、研究デザインを開始する前からこのガイドラインを必ず読んでおくことが肝要である。

次に、データベースに本来業務目的に蓄積したデータを2次活用し、疫学データとして解析に供する際にどのように考えるべきか、本稿では、データベース疫学の基本的な考え方を説明したい。なお本稿は、2013年11月第33回医療情報学連合大会におけるワークショップ「大規模医療データベースのバリデーション、国内外の医療情報データベースのバリデーション事例について<sup>3)</sup>（東京大学・久保田潔氏）」他の講演などを参考とした。

### 2 データベースの限界

データベースの課題として、不正確性（情報バイアス、誤分類）、項目の不足（共変量（交絡因子）が項目にない、など）、欠測があり、適切な患者を正確に特定できないことが知られる。例えば、MID-NET事業においてもデータベース項目として下記の3つに分類される（表1）。

表 1 MID-NET 事業において扱うデータベース項目の利用可能性

1.

問題なく利用可能  
薬剤の処方、検査の実施（レセプト情報）  
検査結果（SS-MIX 情報）
2.

利用可能だが、不正確、あるいは欠測が多い  
典型的なアウトカムに関するデータ（診断・病名入力、転帰など）
3.

利用不可能  
症状・訴えなど、多くの場合フリーテキストで入力されるもの

このようなデータベースにおいて、医薬品の副作用を把握することを考えてみる。

3 医薬品の副作用の発生率

A という薬剤が B という副作用を発生させる場合、その発生率は図 1 の上半分に示すように、

A 薬を投与された症例数 = a

B 副作用を生じた症例数 = b

A 薬で B 副作用が生じる確率 =  $\frac{b}{a} \times 100 (\%)$

で表される。

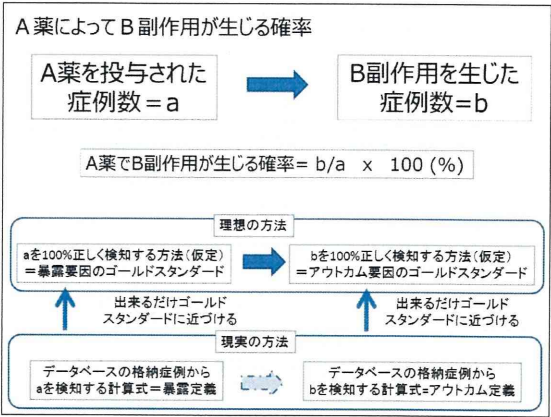


図 1 医薬品の副作用の出現頻度をデータベースに蓄積されたデータから算出する可能性

一方で、「データベース」を疫学データの情報源として扱う際の最大の課題は、データが不正確、ということはすでに述べた。例えば、MID-NET 事業のような、医薬品の副作用抽出事例を考えてみる（図 1 下半分）。なお、図 1 の中でも示した「ゴールドスタンダード」とは、検査結果がポジティブなものは検査の目的とするものが「あり」となり、検査結果がネガティブなものは検査の目的とするものが「なし」となる、いわば感度・特異度、陽性的中率、陰性的中率ともに 100%となる「方法」のことを言う。また、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、などは「検査」などの判断法における正確性を表す評価指標であり、これを用いてデータベースからの症例抽出ロジックの正確性も同様に表すことが可能である。表 2 に gold standard による結果を「真のケース」として、抽出ロジックの 4 つの評価指標の意味を示す。なお、MID-NET 事業では、抽出された症例に対して専門医がカルテレビューを行い、一定基準の下で「真のケース」を判断すること

により陽性的中率を求めている。

表2 抽出ロジックの正確性を表す評価指標

|             |   | Gold standardによる判断 |   |
|-------------|---|--------------------|---|
|             |   | +                  | - |
| 抽出ロジックによる判断 | + | a                  | b |
|             | - | c                  | d |

感度(sensitivity) =  $a / (a + c)$   
特異度(specificity) =  $d / (b + d)$   
陽性的中率(positive predictive value, PPV) =  $a / (a + b)$   
陰性的中率(negative predictive value, NPV) =  $d / (b + d)$

データベースから「ゴールドスタンダード」でA薬剤を投与した症例を抽出し、また「ゴールドスタンダード」でB副作用を発症した症例を抽出することができれば問題はないが、データベースからの抽出は不正確であり、様々な限界があるために、感度、陽性的中率ともに100%となることは少ない。

例えば、「標準病名」は、どの患者にも最低1つはつけられているが、これをダイレクトにアウトカム定義とした場合、つまり、A医薬品によってBという副作用を表す「標準病名」により傷病名を抽出した場合には、少なくとも以下が問題となることが想定される。

・傷病名が保険病名であるために、偽陽性症例が混在する。(陽性的中率の低下)

(疑い病名の存在、アップコーディングの問題、Activeな傷病名が判別できない)  
・B副作用を表す傷病名を発症していたとしても必ずしも入力されない。(感度の低下)

MID-NET事業のような医薬品の副作用を検知するための抽出ロジックは医薬品の安全性を確保するためには、陽性的中率、感度の両方ともできるだけ高い方が良いように思われるし、多くの場合、重要視されやすいのは、陽性的中率と感度である。つまり、あるデータベースからの抽出ロジックにおいて、陽性と判断された症例のうちどれほど正しく真のケースを判断できているか？(陽性的中率)、および集団全体の真のケースの中のどれだけを陽性と判断できたか？(感度)が重要と考えられるのである。しかしながら、感度はgold standard全員(あるいは無作為サンプリング)のデータが無ければ算出はできない。

一方で、感度と特異度は多くの場合はtrade offの関係、つまり、より多く真のケースを網羅しようとすれば(感度を上げようとすれば)、偽のケースが混ざる(特異度が落ちる)のである。また、アウトカム定義の抽出ロジックでは、感度が低くても、特異度が高ければRRは影響を受けにくく、感度が高くても特異度が少し下がるだけでRRは大きく影響を受けることから、むしろ特異度が高いものが良いと言える。

そこで、陽性的中率が100%に近い高いものであれば、陽性的中率) =  $a / (a + b)$

から、 $a \gg b$  であることが分かり、 $d \gg b$  となる可能性が高く、特異度  $= d / (b + d)$  は高くなるが多いため、陽性的中率がより重視されるのである。

しかしながら、やはり感度が一定以上なければ、(曝露定義の感度が少ないことはあまりないと思われるが)、曝露定義の感度が低ければ曝露された症例数が減ってしまうし、またアウトカム定義の感度が低ければバイアスが問題となる。そこで、感度を確認し向上させるために、アウトカム定義については、例えば複数の専門医に、「専門医から見て間違いなく「対象となる傷病名」を発症した症例」を列記してもらい、それらを gold standard としてそのうちのどれくらいが抽出口ジックで提示されたか、を調べることで感度を把握することが可能である。

<http://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>

- 1) BL Strom, SE Kimmel, S Hennessy;  
Pharmacoepidemiology, 5th Edition  
Wiley-Blackwell,  
ISBN: 978-0-470-65475-0, 2012.
- 2) 久保田潔：データベース活用において  
明らかになった日本の後れ—第 16 回  
日本薬剤疫学会学術総会/第 5 回国際薬  
剤疫学会アジア会議合同会議から 薬  
理と治療 39 (suppl 2), 5182 – 5184,  
2011
- 3) 医療情報のデータベース等を用いた医  
薬品の安全性評価における薬剤疫学研  
究の実施に関するガイドライン (初版)  
PMDA:

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

## 先行的能動的サーベイランスの実例：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研究

川上 純一

浜松医科大学 医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

研究要旨：1,000 万人規模の医療情報データベースの利活用を先導するため、医薬品の市販後安全対策への活用に関結する薬剤疫学的調査手法を明らかにすることを目的とした。具体的には、(1) 医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築とそれを用いた行政施策の反映効果の確認（第 1 部）、(2) 医療情報データベースを用いた医薬品の副作用および処方動向変化の検出の実施可能性（第 2 部）に関する研究について実施した。研究方法：(1) ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型、薬剤性肝障害と無顆粒球症の検出アルゴリズムを構築し、その有用性を確認した。オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限とクロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意について、複数施設のデータベースを用いて検討した。(2) 薬剤処方後の肝機能検査値の異常を例にした薬剤による検査値異常の検出、ガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤処方後の脳梗塞の発現、ニューキノロン系抗菌薬による腱障害およびガイドライン発出による抗がん剤制吐薬の予防投与における経時的な動向変化について病院診療データベースを用いた検出を試みた。結果：(1) 各副作用を検索できる有用性の高いアルゴリズムを構築した。施策効果が確認できる有効な評価方法を実証すると共に、複数施設における分散型データベース研究の実施可能性を示した (2) 病院情報データベースを用いることで、副作用や臨床検査値異常を発症した症例の同定とその背景要因の検討が可能であった。また抗がん剤制吐薬ガイドライン発出によって、そのガイドラインに準拠した制吐薬処方の割合が上昇することが確認できた。まとめ：副作用の検出方法に関するアルゴリズムの構築と実証、行政施策の医療現場への反映効果の検証、複数の病院における医療情報データベースを用いた調査実施の可能性についての検証手法を明らかにすることができた。

担当協力者

堀 雄史 浜松医科大学

医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長

### A. 研究目的

近年、大規模な医療情報データベースの活用に関する議論が活発化している。



電子レセプトでの請求が原則化（平成 23 年）されると共に、高齢者医療確保法に基づいて、「レセプト情報・特定健診等情報データベース（ナショナルデータベース）」の構築が進められてきた。「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」での議論と審査基準に基づき、ナショナルデータベースのレセプト情報等の第三者提供の試行運用が平成 23 年から開始された。また、「医薬品の安全対策における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」が、平成 22 年に報告書として「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）」をまとめた。さらに、医薬品等の安全性情報を把握するため、拠点となる協力医療機関に保有される電子的な医療情報を網羅的に収集する医療情報データベースを構築することを目的とした「医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）」が、平成 23 年より開始された。この事業では、将来的に全国で 1000 万人規模の医療情報データベースの連携体制を構築することを目指している。

以上の厚生行政及び社会的な背景から、医薬品安全対策の速やかな実現には大規模データベースを用いた先導的な薬剤疫学的調査手法の確立及び実証が必須であると考えられる。厚生労働科学研究費補助金「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」では、1,000 万人の医療情報データベースを利用した医薬品の安全対策を先導するため、約 100 万人規模の電子医療情報を用

いて医薬品の副作用に関する検索方法の確立、発現率や背景因子の解析、行政施策の効果検証を行うことにより、実際の医薬品の市販後安全対策への活用につながる薬剤疫学的調査手法を確立及び実証した。本研究において、これらの成果を元に医薬品の市販後安全対策への活用につながる薬剤疫学的調査手法を明らかにすることを目的とした。

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。

#### 第 1 部：医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築と行政施策の反映効果の確認に関する検討

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

#### 第 2 部：医療情報データベースを用いた医薬品の副作用検出およびガイドラインの浸透状況に関する検討

(2-1) 医療情報データベースを用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

(2-2) ガイドラインの発出による薬剤処方動向の変化に関する検討

### B～D. 研究方法、研究結果、考察

#### 第 1 部：医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築と行政施策の反映効果の確認に関する検討

## B. 研究方法

### (1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

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用いた。2008-2011 年度の症例データを対象としてヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型（HIT）の検出を試みた。HIT 疑い症例を検出するアルゴリズムを作成し、スコアリングシステムと血液内科医のカルテレビューにより精度評価を行った。HIT のリスク因子を多重ロジスティック回帰分析により行った（参考文献 1）。2007-2011 年度の症例データを対象として薬剤性肝障害について、その検出アルゴリズムの構築と有用性の評価を行った。対象医薬品には代表的な原因薬剤群とされている抗生物質からクラリスロマイシン、アジスロマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシンを選定した。国内の診断スコア DDW-J2004 を基準とした検出アルゴリズム（DDW-J アルゴリズム）を構築した（参考文献 2）。

行政施策の効果を薬剤疫学的手法により定量的に確認するため、オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限と、クロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意の事例について、浜松医科大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、香川大学医学部附属病院および九州大学病院の計 4 病院の診療情報データベースを用いて検討した。10 代または 20 歳以上の患者におけるオセルタミビルリン酸塩またはオセルタミビルリン酸塩以外のノイラミニダーゼ阻害薬（抗インフルエンザ薬）の処

方状況と、クロピドグレルとオメプラゾールまたはオメプラゾール以外のプロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾールまたはラベプラゾール）の併用処方状況を調査した。各病院において抽出されたデータを統合解析するとともに、薬物併用に関しては new-user（対象薬剤が未使用である一定の事前期間を有する集団）デザインの検討も行った（参考文献 3）。

### (1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベースを用いて副作用（播種性血管内凝固、再生不良性貧血、出血傾向、溶血性貧血、無顆粒球症、出血性胃潰瘍、急性腎不全、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症）の検索式の確立を試みた。医療情報データベースに登録されている患者の中から、1996 年 1 月～2012 年 2 月の間に特定の医薬品を服用し、副作用の発症と関連する検査値が記録されている全ての患者を調査対象とした。臨床検査とその経時変化を組み合わせた無副作用の検索式を探索的に検討した。

## C. 研究結果

### (1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

HIT 検出アルゴリズムの構築（fig. 1）については、未分画ヘパリン投与患者数は 2,875 人であり、そのうち HIT 疑いは 47 人であった。医師のカルテレビューにより 41 人が確定症例であり、アルゴリズムの陽性的中率



(PPV) は 87.2% (95%CI: 74.8-94.0) であった (table 1)。HIT 確定症例の発現頻度は 1.4%であった。発症リスク因子として 4 日以上の投与について有意な差が認められ ( $p<0.0001$ )、そのオッズ比は 5.38 (95%CI: 2.35-12.32) であった (table 2)。薬剤性肝障害の調査においては、2007-2011 年度の対象患者数は 2,569 人であり、そのうち DDW-J アルゴリズムにより薬剤性肝障害と判定された患者は 182 人であった (fig. 2)。そのリスク因子の影響について評価を行ったところ、55 歳以上 (調整後オッズ比 ; 1.52、95%信頼区間 ; 1.04- 2.21)、男性 (1.48、1.08-2.03) が有意な因子として同定された。

抗インフルエンザ薬の処方患者 (措置前 686 例/シーズン、措置後 647 例/シーズン) のオセルタミビルリン酸塩の処方割合に関して、20 歳以上の患者では施策導入直後において 16.50%の減少 ( $P=0.0354$ )、10 代の患者では 63.16%の減少 ( $P=0.0008$ ) が認められた (fig. 3)。クロピドグレル処方患者 (措置前 8,070 例/月、措置後 8,856 例/月) のうちオメプラゾール併用例の割合は行政措置後も有意な変化はなかった (fig. 4) が、ランソプラゾールまたはラベプラゾール併用例の処方割合については、措置後に 0.60%/月の率で増加 ( $p=0.0017$ ) が認められた。New-user に限定した部分集団解析でも、全体解析と同様にオメプラゾール併用例の割合に有意な変化は認められなかったが、ランソプラゾール又はラベプラゾール併用処方において 2.06%/月で増加する長期的効果 ( $P=0.0001$ ) が確認された。

## (1-2) 医療情報データベースを用いた副作用 検出方法に関する検討

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、特定の医薬品を服用した 4,921 名の患者のうち、4 名 (処方件数としては 6 件) を副作用としての無顆粒球症の疑い症例として検出した。

## D. 考察

### (1-1) 医療情報データベースを用いる副作用 検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療 現場における反映・効果に関する研究

HIT の検出については、PPV が高く有用性の期待できるアルゴリズムが構築できデータベース活用手法の実用性が示すことができた。薬剤性肝障害の検出については、国際的な診断スコアと比較して適合性が高い検出アルゴリズムの構築を行うことができた。また、行政施策の効果確認の研究においては、複数の病院と協力した分散型データベース研究の実施可能性を示すとともに、2つの具体的事例をもとに実効性のある薬剤疫学手法を用いた評価を行うことが可能であった。

### (1-2) 医療情報データベースを用いた副作用 検出方法に関する検討

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。検索式に用いる臨床検査値

や投与期間、最終投与日から発症までの期間が検索式の感度・特異度に影響を与えることから、これらの最適なカットオフ値を設定することで、より精度の高い検索式が構築できることが示唆された。

## 第 2 部：医療情報データベースを用いた医薬品の副作用検出およびガイドラインの浸透状況に関する検討

### **B. 研究方法**

#### **(2-1) 医療情報データベースを用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討**

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用いて以下の検討を行った。①処方前に検査値異常がなく処方後に検査値異常を示した患者を同定する方法を検討し、検索された患者の処方・検査値異常の関係を手集計により確認した。②テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、経口テガフル・ウラシル配合剤および 5-FU 注射薬を処方された患者のうち、脳梗塞を発症した患者を検出した。③ニューキノロン系抗菌薬による腱障害を検出し、内服セファロsporin系抗菌薬処方患者を対照としてリスクを比較した。

#### **(2-2) ガイドラインの発出による薬剤処方動向の変化に関する検討**

臨床研究情報検索システム D\*D 使用施設およびメディカル・データ・ビジョン社契約施設の計 39 施設において、調査期間中(2010 年 1 月から 2011 年 6 月)に注射抗がん剤を投与された患者を対象とした。各施設で匿名化

データから解析上必要な情報のみを抽出し、共通 R コードを配布して標準化した上で下記の除外基準を適用して、解析用統合データセットとした。除外対象患者は、①調査期間の最初の注射抗がん剤投与時点で 18 歳未満、②注射抗がん剤の投与間隔が 5 日以下、③日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドライン(国内 GL)で催吐性リスク分類がなされていない、また体重あたり投与量によりリスク分類が変化する注射抗がん剤を投与された者とした。注射抗がん剤投与当日における急性悪心嘔吐予防、およびその翌日以降における遅発性悪心嘔吐予防のそれぞれについて、国内 GL で推奨される制吐剤すべてが過不足なく処方された場合に遵守とし、全サイクル数に対する遵守割合を催吐リスク別、月別に算出した。

なお本来 GL は推奨であり処方は個々の患者によって決定すべきものだが、便宜上 GL の推奨通りに処方されていることを遵守と記した。

### **C. 研究結果**

#### **(2-1) 医療情報データベースを用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討**

①2011 年にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を処方された患者は 234 人だった。このうち「処方前に正常値かつ処方後に異常値」である処方日を持つ者は 22 人だった。この 22 名の処方・検査値異常の関係を手集計により調査するといくつかのパターンに分類することができた。このパターン分類より「処方前後に異常値」または「処方前に異常値」である処方日の有無で薬剤処

方後に検査値異常を発生した患者を同定することができることが分かった。②2008年から2010年におけるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与後の脳梗塞の発現頻度は0.69%だった(577人のうち4人, 95%CI 0.27-1.77%)。これは5-FU注射液投与後の脳梗塞の発現頻度と大きな差はなかった(216名のうち1人, 0.46%, 95%CI 0.08-2.58%)。テガフル・ウラシル配合剤は216名に処方され脳梗塞の病名があったものは0名だった。③ニューキノロン系抗菌薬処方患者の腱障害発現頻度はセファロスポリン系抗菌薬に比較して有意に高かった(ニューキノロン系抗菌薬: 17,147人のうち14例, 0.082%, セファロスポリン系抗菌薬: 38,517人のうち5例, 0.013%,  $p<0.001$ , table 3)。

#### (2-2) ガイドラインの発出による薬剤処方動向の変化に関する検討

9978人・81739回の抗がん薬投与を調査対象とした。高度催吐性リスク(以下 **HER**)抗がん薬の投与当日における遵守率は調査期間内において数%から39.3%まで増加したが、2日目以降においては10~15%まで増加した(fig. 5)。一方、不必要とされる2日目以降の5HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の処方減少傾向であった。また患者背景因子の遵守への影響を検討したところ、シスプラチンよりアントラサイクリン+シクロフォスファミドの治療、次いで初回より2回目以降の治療、および65才未満の患者において遵守率がより高かった(table 4)。一方、性別では有意な差は無く、入院外来別では抗がん薬投与当日では入院患者に遵守が多いものの翌日以降は外来患者に遵守が多い

ことが明らかになった。

### D. 考察

#### (2-1) 医療情報データベースを用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

病院が所有する診療情報データベースを用いて薬剤処方後に検査値異常を発生した患者は、被擬薬処方患者のうち「処方前に異常値あり」該当患者を除外し、「処方前に正常値かつ処方後に異常値」該当患者を検索することで同定できることが分かった。フッ化ピリミジン製剤服用後における脳梗塞発現患者を検出し、その背景について検討することができた。がん薬物治療を受ける患者は脳梗塞のリスクファクターが少なくても、脳梗塞発症の危険性を注意する必要があることがわかった。ニューキノロン系抗菌薬による腱障害の副作用を検出し、症例を同定してその背景について検討することができた。ニューキノロン系抗菌薬の処方患者はセファロスポリン系抗菌薬の処方と比較して、腱障害の発現頻度が2.48倍高いことが明らかになった。これらの方法は網羅的な副作用の検出や、低頻度の副作用検出に有用な一手段であると考えられる。

#### (2-2) ガイドラインの発出による薬剤処方動向の変化に関する検討

複数の施設における10,000名近い患者の悪心嘔吐予防の実態を短期間に調査することができた。レジメンオーダーで処方内容が標準化されたことによりもたらされたと考えられる影響(患者背景因子の遵守への影響: シスプラチンよりアントラサイクリン+シクロフォスファミドの治療で遵守が多い) だけでな

く患者個々に対して制吐薬を選択して処方されたことによる影響（同：初回より2回目以降の治療および65才未満の患者で遵守が多い）も観察された。

## 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。

## 参考文献

- 1) 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.
- 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 with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23: 984-988, 2014.
- 3) 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. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39: 361-367, 2014.

4) Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J: Detection of Fluoro-quinolone-Induced Tendon Disorders Using a Hospital Database in Japan. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 21: 886-889, 2012.

5) Hori K, Kobayashi N, Atsumi H, Nagayama A, Kondoh M, Noge I, Kimura M, Utsugi H, Iwasaki T, Nakamura M, Kimura T: Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a nationwide survey using a distributed research network. *Support Care Cancer*. 22: 969-977, 2014

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 堀雄史, 川上純一. 医薬品等の市販後安全対策のための病院医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究, レギュラトリーサイエンス学会誌. 3 (2); 151-155, 2013

## 2. 学会発表

1) 川上純一: 電子医療情報を用いた医薬品副作用解析の実際. 今後の医薬品副作用対策への電子医療情報を用いた薬剤疫学解析の貢献, 第8回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「電子医療情報の医薬品安全対策への応用」, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会, 東京, 2011年12月.

2) Hori H, Kobayashi N, Kimura T, Atsumi H, Nagayama A, Kondoh M, Noge I, Kimura M, Utsugi H, Iwasaki T, Nakamura M, Mikura M, Kawakami J: Development of a distributed research network in Japan: a pilot study on antiemetics use for chemotherapy-induced nausea and vomiting. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 2012), International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE), Barcelona (Spain), Aug 2012.

3) Hori H, Kimura M, Kawakami J: Detection of cerebral infarction associated with oral 5-fluorouracil S-1 and other fluoropyrimidines using a hospital database. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 2012), International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE), Barcelona (Spain), Aug 2012.

4) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y:

Development of an algorithm for detecting heparin-induced thrombocytopenia and assessment of the risk factors using a medical information database. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 2013.

5) Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y: A detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 2013.

6) 花谷忠昭: 日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて(研究者の立場から). 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2013年9月.

7) 堀雄史: 病院の診療情報データベースを利用した研究の実例. 第22回クリニカルファーマシーシンポジウム 医療薬学フォーラム 2014, 東京, 2014年6月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)  
特になし

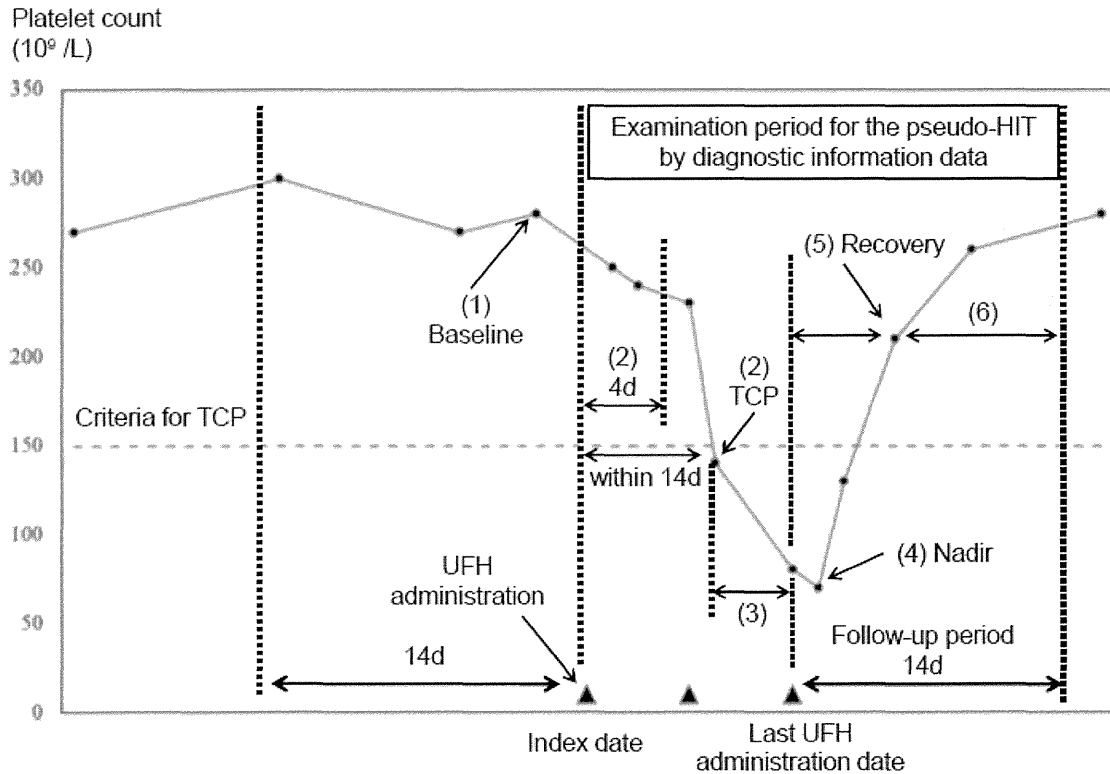


Fig. 1. Algorithm for identifying HIT using platelet counts and diagnostic information. The requirements for platelet counts at each evaluation point were as follows: (1) no less than  $150 \times 10^9/L$  at baseline, (2) occurrence of TCP within 14 days after the index date, (3) continuing TCP, (4) more than 30% reduction and greater than  $10 \times 10^9/L$  at nadir, (5) recovery from TCP and (6) no recurrences of TCP during the follow-up period. HIT, heparin-induced thrombocytopenia; TCP, thrombocytopenia; UFH, unfractionated heparin; d, days.

Table 1. Positive predictive value (PPV) of the algorithm for HIT

|                | Number             |
|----------------|--------------------|
| Suspected HIT  | 47                 |
| Definitive HIT | 41                 |
| PPV (95% CI)   | 87.2% (74.8–94.0%) |

HIT, heparin-induced thrombocytopenia; CI, confidence interval.

Table 2. Multivariate logistic regression analysis on HIT

| Variable                                   | (Reference) | Odds ratio | 95% CI    | P-value |
|--------------------------------------------|-------------|------------|-----------|---------|
| Age years                                  |             |            |           |         |
| ≥65                                        | (<65)       | 1.38       | 0.70–2.70 | 0.3565  |
| Gender                                     |             |            |           |         |
| Women                                      | (Men)       | 0.83       | 0.43–1.61 | 0.5830  |
| Medication history of heparin <sup>a</sup> |             |            |           |         |
| Yes                                        | (No)        | 1.00       | 0.41–2.42 | 0.9985  |
| Treatment duration                         |             |            |           |         |
| ≥4 days                                    | (1–3)       | 5.38       | 2.35–12.3 | <0.0001 |
| Hepatic dysfunction                        |             |            |           |         |
| Yes                                        | (No)        | 0.44       | 0.16–1.26 | 0.1253  |
| Renal dysfunction                          |             |            |           |         |
| Yes                                        | (No)        | 0.82       | 0.42–1.63 | 0.5766  |
| Surgery                                    |             |            |           |         |
| Yes                                        | (No)        | 0.95       | 0.49–1.82 | 0.8662  |

HIT, heparin-induced thrombocytopenia; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Previous exposure to any heparin within 100 days before the index date.



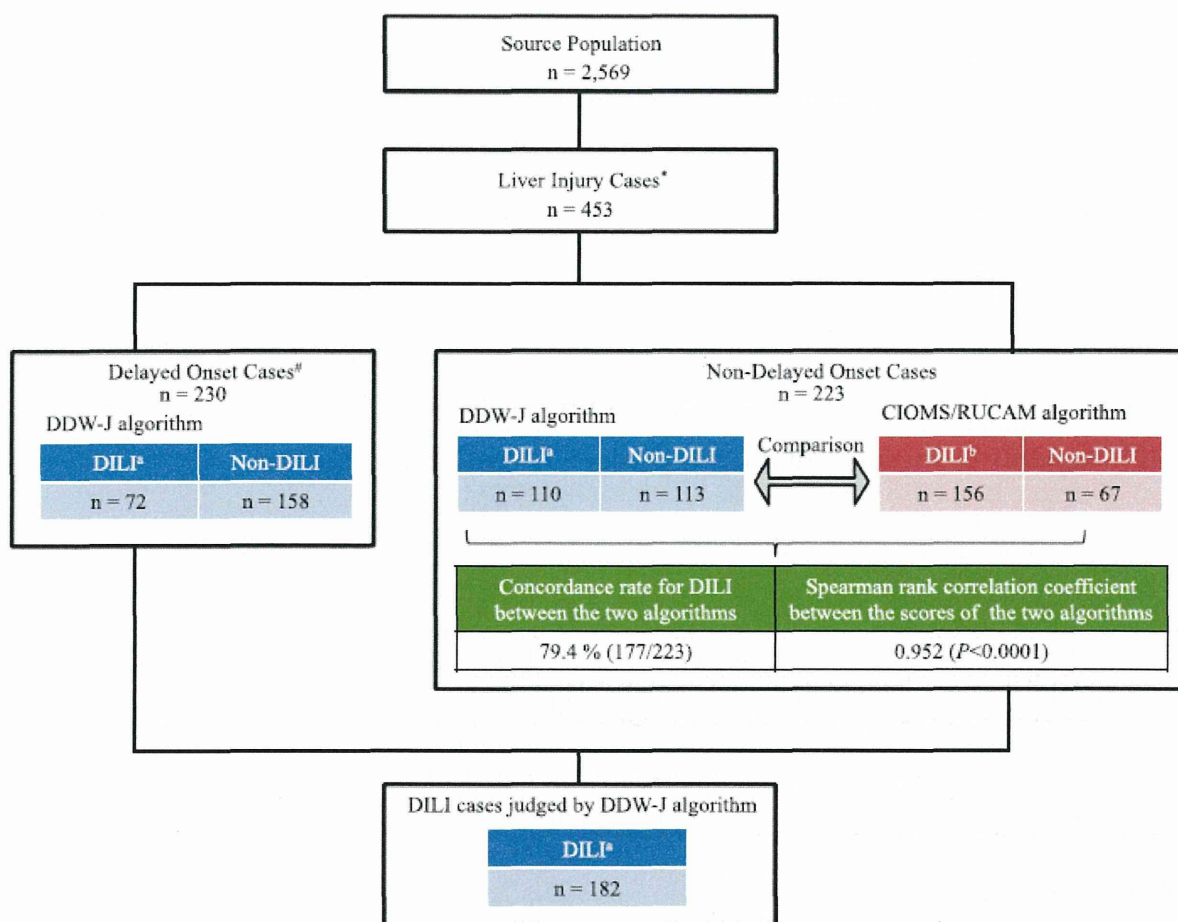


Fig 2. Identification of drug-induced liver injury (DILI) cases in the Hamamatsu population. \*Patients with alanine aminotransferase  $>2 \times$  the upper limit of normal value (ULN) or alkaline phosphatase  $>ULN$  from the index date to 180 days after the last administration. #Patients in which the liver injury occurred after 15 days for the hepatocellular type, or more than 30 days for the cholestatic or mixed type, following the last administration. <sup>a</sup>Defined as a total score  $\geq 5$  in the Digestive Disease Week Japan 2004 (DDW-J) algorithm. <sup>b</sup>Defined as a total score  $\geq 6$  in the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM) algorithm

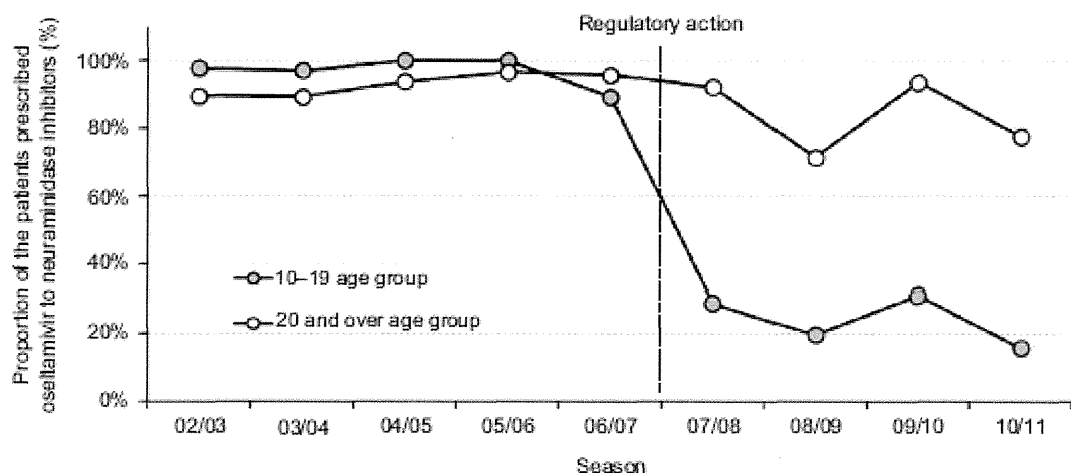


Fig 3. Time series plots of seasonal change in the proportion of patients prescribed oseltamivir to neuraminidase inhibitors, by age group.

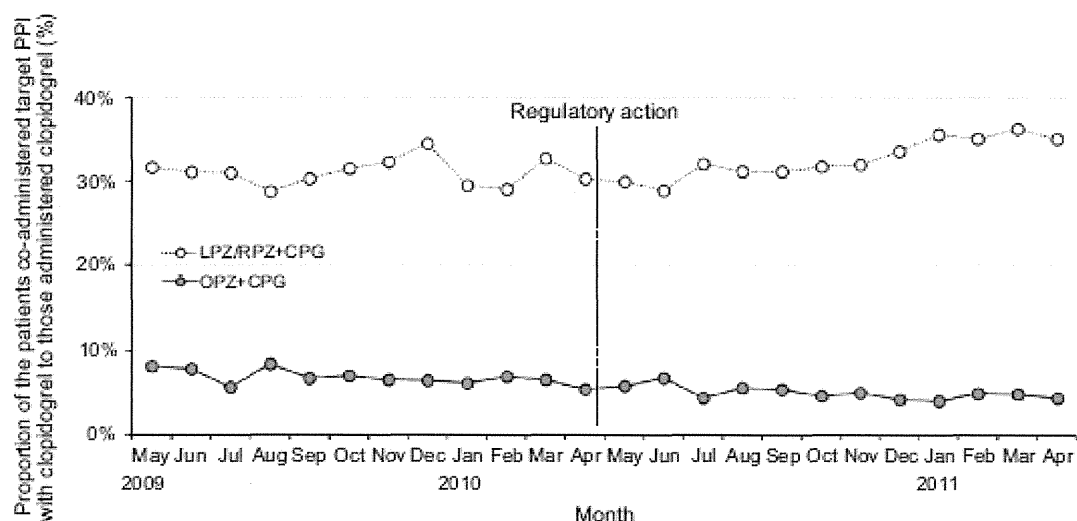


Fig 4. Time series plots of monthly change in the proportion of patients co-administered proton pump inhibitors with clopidogrel to those administered clopidogrel, by treatment group.

Table 3. Risk measure and risk ratio of tendon disorders by fluoroquinolones or cephalosporins

| Drug                    | Number of prescribed patients | Number of patients with tendon disorders | Risk measure (number of events per patient)<br>% (95%CI) | Risk ratio (95%CI) |
|-------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|
| Ciprofloxacin           | 1158                          | 0                                        | -                                                        | -                  |
| Levofloxacin            | 13 334                        | 9                                        | 0.067(0.036–0.128)                                       | 5.20(1.74–15.51)   |
| Tosufloxacin            | 2114                          | 2                                        | 0.095(0.026–0.344)                                       | 7.29(1.41–37.54)   |
| Moxifloxacin            | 979                           | 2                                        | 0.204(0.056–0.742)                                       | 15.74(3.06–81.02)  |
| Prulifloxacin           | 11                            | 0                                        | -                                                        | -                  |
| Sitafloxacin            | 138                           | 0                                        | -                                                        | -                  |
| Garenoxacin             | 251                           | 0                                        | -                                                        | -                  |
| Sparfloxacin            | 266                           | 0                                        | -                                                        | -                  |
| Fleroxacin              | 290                           | 0                                        | -                                                        | -                  |
| Gatifloxacin            | 362                           | 0                                        | -                                                        | -                  |
| Ofloxacin               | 96                            | 1                                        | 1.042(0.184–5.666)                                       | 80.24(9.46–680.47) |
| Norfloxacin             | 186                           | 0                                        | -                                                        | -                  |
| Total of FQs            | 17 147                        | 14                                       | 0.082(0.049–0.137)                                       | 6.29(2.27–17.46)   |
| Cefdinir                | 17 902                        | 3                                        | 0.017(0.006–0.049)                                       |                    |
| Cefcapene               | 24,864                        | 2                                        | 0.008(0.002–0.029)                                       |                    |
| Total of cephalosporins | 38,517                        | 5                                        | 0.013(0.006–0.030)                                       | 1.0                |

CI, confidence interval; FQ, fluoroquinolone.

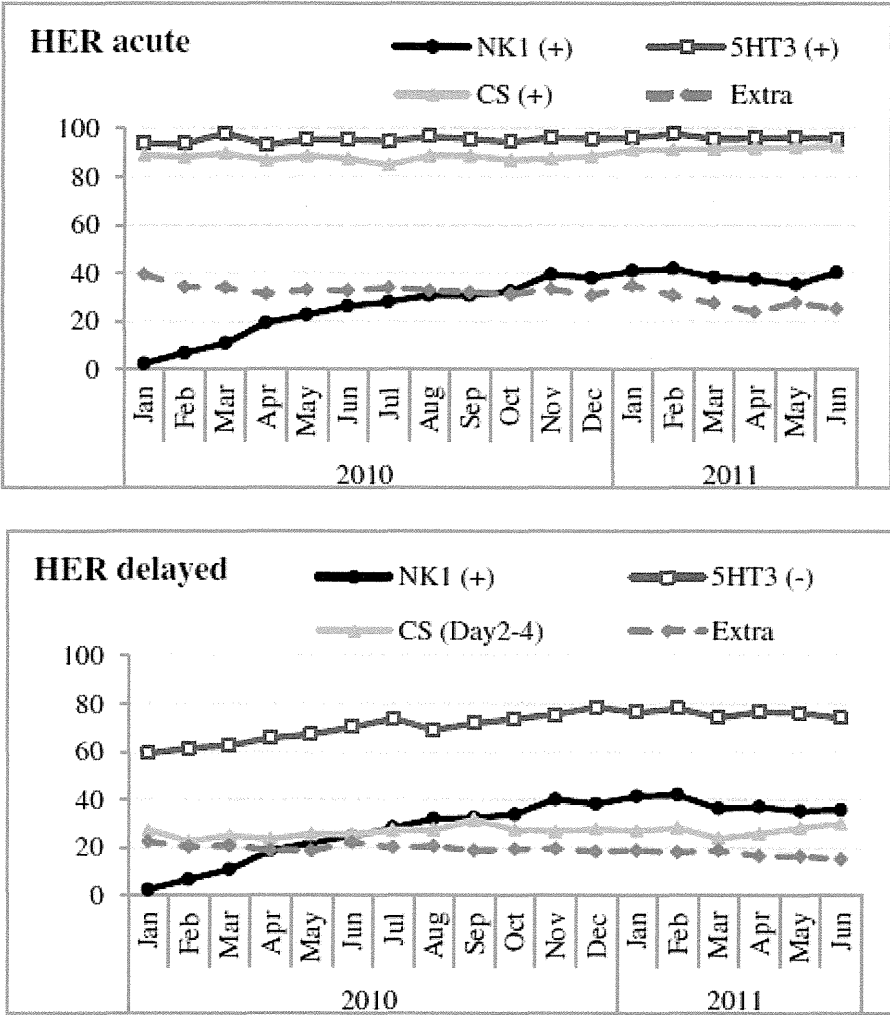


Fig. 5. Monthly changes in use of antiemetic agents. Co-administration rates of neurokinin1 receptor antagonist (NK1), 5-HT3 receptor antagonists (5HT3), and corticosteroids (CS), as well as extra antiemetic agents with HER CTs in acute and delayed phases in each month are indicated.

Table 4. Guideline compliance for high emetic risk chemotherapies

|             | Total (n=9,674) | Acute (%)                 |                           |                 |               |
|-------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|---------------|
|             |                 | GL compliant<br>(n=2,722) | Insufficient<br>(n=6,952) | OR (95 % CI)    |               |
|             |                 |                           |                           | Crude           | Adjusted      |
| Age         |                 |                           |                           |                 |               |
| <65 year    | 56.7            | 32.1                      | 67.9                      | 1.6 (1.5–1.7)   | 1.4 (1.3–1.6) |
| ≥65 year    | 43.3            | 22.9                      | 77.1                      | 1.0 (reference) |               |
| Sex         |                 |                           |                           |                 |               |
| Male        | 45.2            | 30.9                      | 69.1                      | 1.4 (1.3–1.5)   | 1.0 (0.9–1.1) |
| Female      | 54.8            | 24.7                      | 75.3                      | 1.0 (reference) |               |
| CT          |                 |                           |                           |                 |               |
| Inpatient   | 53.2            | 30.0                      | 70.0                      | 1.2 (1.1–1.3)   | 2.2 (2.0–2.5) |
| Outpatient  | 46.8            | 26.0                      | 74.0                      | 1.0 (reference) | 14.1          |
| CT cycle    |                 |                           |                           |                 |               |
| Following   | 74.5            | 28.8                      | 71.2                      | 1.1 (1.0–1.3)   | 1.4 (1.3–1.6) |
| First       | 25.5            | 26.1                      | 73.9                      | 1.0 (reference) | 7.0           |
| Drug        |                 |                           |                           |                 |               |
| AC or EC    | 34.7            | 34.5                      | 65.5                      | 1.6 (1.5–1.8)   | 2.4 (2.1–2.8) |
| Cisplatin   | 63.0            | 24.7                      | 75.3                      | 1.0 (reference) | 5.5           |
| Dacarbazine | 2.3             | 25.3                      | 74.7                      | –               | –             |
| Opioids     |                 |                           |                           |                 |               |
| With        | 4.9             | 35.8                      | 64.2                      | 1.5 (1.2–1.8)   | 1.5 (1.2–1.8) |
| Without     | 95.1            | 27.7                      | 72.3                      | 1.0 (reference) | 9.6           |

CT chemotherapy, AC doxorubicin plus cyclophosphamide, EC epirubicin plus cyclophosphamide