

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

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：

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

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をに於ける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

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性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をに於ける 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： 対象薬剤の選定、 対象薬処方前の血糖状況、 血糖値に基づく高血糖の検出、 高血糖発現後の血糖値の回復状況、 傷病名による高血糖の検出、 処方前血糖状況と薬剤性高血糖発現との関連。 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。 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に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 1.50mg/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し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をに於ける 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利活用する方法

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, フラナガンブレンダン, 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 (34thJCOMI 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 (34thJCOMI 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 (34thJCOMI 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 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

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 医薬安全科学部部長

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。

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

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

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

た検出手法の構築を試みた。このアルゴリズムでは、高血糖と診断された場合、被疑薬の処方が中止され、その後、血糖値が回復することを仮定しており、さらに、処方前血糖値の影響や回復等の条件についても比較検討した。また、傷病名に基づく検出法との比較も行った。

今回のアルゴリズム構築にあたり、以下の用語を定義した。

高血糖の定義

重篤副作用対応マニュアル（高血糖）¹⁾を参考に、データベースを用いた高血糖の基準を検討した。HbA1c は、2、3 ヶ月間の血糖状態の指標として用いられるため、今回は指標として血糖値を使用することとした。なお、D*D では、血糖の測定時期の情報（空腹時または随時）は得られないが、通常の臨床検査では空腹時血糖を測定しているものと仮定し、本研究では、血糖値 126mg/dL 以上を高血糖と定義した。また、血糖値 110mg/dL 未満を正常域とし、110mg/dL 以上 126mg/dL 未満を境界域とした。

また、傷病名データについては「高血糖」と附与された症例は対象集団には見られなかったため、「糖尿病」、「糖尿病の疑い」および「ステロイド性糖尿病」の診断名が附与された症例を本研究では高血糖と定義した。

除外条件

処方前 2 ヶ月以内に糖尿病治療薬を服用し

ている症例（除外例：プレドニゾロン: 101 名、フロセミド: 201 名）及び対象薬剤以外で薬剤性高血糖を引き起こすと考えられている薬剤（インターフェロン製剤、第二世代抗精神病薬、ガチフロキサシン、サイアザイド系利尿薬、ベータ遮断薬、フェニトイン、ペントミジン、シクロスポリン、タクロリムスなどの免疫抑制剤またはサキナビル、リトナビルなどのプロテアーゼ阻害薬）の処方症例を薬効分類に基づき除外した（除外例：プレドニゾロン: 624 名、フロセミド: 544 名）。さらに、新規処方投与 2 ヶ月以内に高血糖状態（血糖値 126mg/dL 以上）を呈した症例も除外した（除外例：プレドニゾロン: 574 名、フロセミド: 866 名）。

最終的な対象者は、プレドニゾロンでは 663 名、フロセミドでは 494 名となった。各薬剤の解析対象症例及び除外症例の背景についてそれぞれ表 2 及び 3 に示した。

薬剤投与中止の定義

薬剤の処方日数（各処方の服薬最終日）と次回処方日との間隔に 30 日以上空きがあった場合を中止と定義し、最終服薬日を投薬の中止日とした。

薬剤性高血糖の定義

本研究では、対象薬の最終処方日を起点とし、最終服薬日から 14 日以内に高血糖となり、高血糖発現後、14 日以内に境界上限値より低下した症例を薬剤性高血糖疑い例と定義

した。

B-2. 薬物相互作用による薬剤性高血糖の評価手法の検討

1) JADER を用いた予備調査: パロキセチンおよびプラバスタチンとの相互作用

パロキセチンとプラバスタチンによる相互作用解析の予備調査として、JADER(2004年1月～2014年10月)を用いて、それぞれ単剤ごと及び併用における高血糖の報告件数について調査した。薬剤相互作用と高血糖との関連については、ロジスティック回帰分析を用い、オッズ比を基に評価した。統計解析には、R for Windows ver.3.11 を用いた。

2) 医療情報データベースを用いた薬物相互作用(高血糖発現)評価手法の検討

上記の予備調査を基に、医療情報データベースを用いた SSRI とスタチン系製剤との薬物相互作用(高血糖発現)の解析条件、評価方法について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」ならびに「疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」を遵守し、国立医薬品食品衛生研究所ならびに浜松医大における研究倫理審査委員会の承認を得て、実施した。

C. 研究結果

C-1. 薬剤性高血糖検出アルゴリズム構築の検討

今回は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

今回の薬剤性高血糖アルゴリズムの概念図を図1に示す。

1) 対象薬剤の選定

まず、JADER(2004年1月から2014年10月)を用いて、高血糖報告件数上位20までの被疑薬をリストした(表1)。免疫抑制剤・抗がん剤の一つであるエベロリムスによるものが256件で最も多かったが、抗癌剤は、高血糖以外に様々な副作用を引き起こす可能性、比較的軽度の副作用の場合は、治療を優先する可能性などを考慮し、本研究では、2番目に報告件数が多い副腎皮質ステロイド薬であるプレドニゾロンを選定した。また、フロセミドは、被疑薬としての報告件数では10件であったが、プレドニゾロンと発症機序が異なり、またスルホニルウレア等の糖尿病薬の効果を減弱する恐れが知られていることから、

臨床上の重要性を考え、もう一つの対象薬剤として選定した。

2) 対象薬処方前の血糖状況 (表 2.3, 図 2)

処方前血糖値 (正常域、境界域) を考慮した評価手法の検討のため、各対象薬症例の処方前の血糖状況を調べた。

・プレドニゾン

解析対象症例は 663 名で、そのうち、新規処方前の 2 ヶ月間血糖値が正常域にあった症例 (処方前血糖正常症例) は 496 名 (74.8%)、また、1 度でも境界域値にあった症例 (処方前血糖境界症例) は、167 名 (25.2%) であった。

・フロセミド

解析対象症例は 494 名で、そのうち、処方前血糖正常症例は 337 名 (68.2%)、処方前境界症例は 157 名 (31.8%) であった。

3) 血糖値に基づく高血糖の検出 (図 2)

次に、各対象薬について、処方前血糖状況毎 (正常症例及び境界症例) に、血糖値に基づく高血糖の発現例 (最終処方日から最終服薬日後 14 日以内) を比較した。

・プレドニゾン

高血糖の発現例は、処方前血糖正常症例で 46 名、(解析対象症例の 9.3%)、処方前血糖境界症例では 22 名 (13.2%) であった。

・フロセミド

同様に、高血糖の発現例は、処方前血糖正常症例では 32 名 (解析対象症例の 9.5%)、処方前血糖境界症例では 18 名 (11.5%) とな

っていた。

4) 高血糖発現後の血糖値の回復状況 (図 2)

次に、各対象薬について、血糖発現後に回復の見られた、典型的な薬剤性高血糖の疑い症例の検出を試みた。なお、リスク評価に適した回復条件の検討も含め、回復レベルを境界域 (境界上限値以下) とする場合と正常域 (正常上限値以下) とする場合について、処方前血糖状況 (正常症例及び境界症例) 毎に比較した。

4-1) 境界上限値 (血糖値 126mg/dL) 未満の回復

・プレドニゾン

処方前血糖正常症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 8 名となり、アルゴリズムに基づく最終的な発症頻度は 1.6% であった。処方前血糖境界症例では、薬剤性高血糖疑い症例は、7 名で、その発症頻度は 4.2% であった。

・フロセミド

処方前血糖正常症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 10 名となり、発症頻度は 3.0% であった。処方前血糖境界症例では、4 名で、その発症頻度は 2.5% であった。

4-2) 正常上限値 (血糖値 110mg/dL) 未満の回復

上記 4-1) の回復例のうち、正常上限値未満までの回復が確認された症例も比較した。

・プレドニゾン

処方前血糖正常症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 4 名となり、最終的な発症頻度は 0.8%であった。処方前血糖境界症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 4 名で、発症頻度は 2.4%であった。

・フロセミド

処方前血糖正常症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 6 名となり、発症頻度は、1.7%であった。処方前血糖境界症例では、薬剤性高血糖疑い症例は 4 名となり、発症頻度は 2.5%であった。

5) 傷病名による高血糖の検出

・プレドニゾン

傷病名による高血糖の発現は、処方前血糖正常症例で 6 名（解析対象症例の 1.2%）、処方前血糖境界症例では 2 名(1.2%)であった。

・フロセミド

同様に、処方前血糖正常症例では 2 名（解析対象症例の 0.6%）、処方前境界症例では 2 名（1.3%）とであった。

6) 処方前血糖状況と薬剤性高血糖発現との関連の比較

最後に、今回のアルゴリズムで検出された薬剤性高血糖疑い症例について、処方前血糖状況の違いによる高血糖発現への影響を検討した。表 4 に、処方前血糖値の正常域症例と境界域症例について、高血糖発現時における血糖値、及び発症・回復までの日数について比較した（表 4）。

プレドニゾンでは、正常域症例に比べ、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、一方、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。なお、回復までの日数は、両薬剤共に正常域症例の方が長い傾向にあったが、これら何れの指標も統計学的に有意な差ではなかった。

C-3.薬物相互作用による薬剤性高血糖の評価手法の検討

1) JADER を用いたプラバスタチンとパロキセチンとの相互作用の検討

上記の薬剤性高血糖の検出手法を、薬物相互作用の解析・評価に応用するため、プラバスタチンとパロキセチンとの相互作用の報告事例²⁾を基に、日本における実状の把握のため、予備調査として JADER を用いて、これらの相互作用について検討した。相互作用の有無は、対照（リファレンス）として、パロキセチンあるいはプラバスタチン以外の薬剤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、オッズ比を基に評価した。その結果、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。また、統計学的には有意差はなかったが、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、何れも対照より高い傾向にあった。

2)医療情報データベースを用いた薬物相互作用(高血糖発現)評価手法の検討

次に、上記の日本における副作用報告結果を基に、医療情報データベースを用いる相互作用の解析・評価手法について検討した(図3)

検出アルゴリズムに基づいた薬剤性高血糖の頻度比較

本研究で構築する薬剤性高血糖の検出アルゴリズムを用いて発症頻度を求め、これを指標として、パロキセチン単剤処方群、プラバスタチン単剤処方群、及びプラバスタチン+パロキセチン併用処方群との間で比較評価することが可能である。相互作用の判定には、Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比、またはロジスティック回帰分析を用いたオッズ比による評価が可能であると考えられる。

薬剤併用前後の血糖値およびその変化率の比較

上記の発症頻度の比較の他、併用前後の血糖値の変化率を指標に評価することも可能である。薬剤 A,B の二剤の併用開始のパターンには、同時に A,B 二剤の処方を開始する場合や、何れかの薬剤が後から追加併用される場合もあるが、いずれの場合も併用前後の血糖値を比較することが可能である。また、特

に二剤目 B の処方にタイムラグが存在する場合には、一剤目 A の処方開始前後ならびに二剤目 B の併用前後での血糖値も併せて比較することも考えられる。相互作用の判定には、併用前後の血糖値またはその変化率について、各投与群の効果と年齢、性別などを共変量とした共分散分析、または mixed effects model を用いて解析し、併用群による影響について評価することが可能と考えられる。

D. 考察

D-1. 薬剤性高血糖の検出アルゴリズム

本研究では、医療情報データベースを使用し、客観的指標を用いた高精度の薬剤性高血糖検出アルゴリズムを構築することを目指した。対象薬の選定は、JADER による高血糖報告件数を基に、プレドニゾロンとフロセミドを選び、浜松医大に導入されている D*D より、これら 2 剤を新規処方された患者を抽出した。今回は、第一段階の検討として、典型的な薬剤性高血糖の検出・評価手法について検討することとし、処方中止と回復の見られた症例を疑い症例として、抽出条件を設定した。

また、回復の条件として、対象薬間でのリスク比較に適切な回復レベルを検討した。今回は、回復の有無は高血糖発現後の 14 日以内で評価したが、処方前血糖値が正常域または境界域の何れの症例集団においても、プレドニゾロンとフロセミドの発症リスクを比較すると、境界上限値未満での比較と正常上限

値未満との比較で、概ね対応していること(図2)、症例数の観点からも、境界上限値未満の症例を対象とすることで評価が可能と考えられた。

さらに、血糖異常は背景の違いにより発現頻度は異なることが予測されることから、治療前血糖値が正常域と境界域症例の間でのリスク比較も検討した。本アルゴリズムによる薬剤性高血糖の発症頻度(境界上限値未満までの回復)、及び高血糖の発現・回復時の状況を比較した結果、プレドニゾンでは、処方前血糖値が正常症例に比べ、境界症例の方が高血糖発症頻度が高く、また高血糖発現時の血糖値も高い傾向が見られた(表4)。一方、フロセミドについては、発症頻度や高血糖発現時での血糖値に大きな違い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。これらの結果から、耐糖能異常の素因が、薬剤性高血糖のハイリスク要因となり得ること、その程度は薬剤によって異なる可能性が示唆される。しかし、今回の少数例における検討では、統計学的評価は難しく、他の検出条件での検討も必要と考えられた。

今回は、高血糖の検出方法として、上記の血糖値による検出方法と、傷病名による検出方法も比較したが、その結果、傷病名による検出では、血糖値に基づいた検出方法に比べて、検出された高血糖症例の頻度は低かった。その要因として、傷病名データを用いた場合、糖尿病として診断された症例に限定されるた

め、一過性の高血糖症状は検出できない可能性が考えられる。

今回対象としたプレドニゾンとフロセミドについては、JADERによる報告件数では、プレドニゾンが2番目に多く、フロセミドの報告件数は少なかったが、今回の血糖値を用いた薬剤性高血糖疑い症例数を比較すると、正常域症例ではフロセミドによる発症頻度の方が高かった。このことから、実臨床ではフロセミドによるリスクも注視すべきことが示唆される。

プレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド薬は、肝臓に直接作用し、糖新生、糖放出を亢進すると考えられている。また、フロセミドなどのループ系利尿薬はカリウムの喪失に基づく膵臓細胞からのインスリン分泌低下作用を介して耐糖能悪化を誘発すると考えられており、メカニズムの違いから発症までの期間や回復時期に違いが見られる可能性も考えられる。今回のアルゴリズム(最終処方日を起点)では、両薬剤間での発症時期に、大きな差は見られなかったが、新規処方開始直後に血糖が上昇し、減量や糖尿病薬の処方にて、処方を継続する場合も想定される。実際、データには示していないが、それぞれの薬剤を処方されていた患者で、最終処方日から30日以内に高血糖を引き起こしていた症例(プレドニゾン:28名、フロセミド:25名)を対象に、診療録情報から発症時期を精査した結果、プレドニゾン処方例では、処方開始直後に、糖尿病治療薬を処方されている者

が数名認められた。これらの実態を踏まえ、今後、今回の薬剤性高血糖アルゴリズムの精度を上げるための検討課題として、新規処方直後からの血糖値の追跡と糖尿病薬処方情報の活用も含め、回復時期の条件や併用薬の種類を考慮したより実臨床に即した条件探索を行い、専門医による協力を得ながら、さらに糖尿病症例におけるリスク評価手法なども検討する必要があると考えられた。

D-2. 高血糖を指標とした薬物相互作用に関する検討

次に、薬剤性高血糖の検出手法の応用として、薬物相互作用評価への適用について検討を開始した。近年は、薬物相互作用による副作用の発現が臨床上で重要視されている。特に欧米人では向精神薬で、SSRI の一つであるパロキセチンと抗高脂血症薬でHMG-CoA還元酵素阻害薬であるプラバスタチンとの併用により高血糖を誘発する可能性が指摘されているが²⁾、Orrico KBらの調査では、関連が無いとの報告³⁾もあり、我が国における実態も明らかとなっていない。そこで、本研究では、これらの相互作用の事例を基に、薬剤性高血糖を評価指標とした薬物相互作用の評価手法の確立を検討することとした。

そのために予備調査として、JADER を用いて、我が国における当該薬物の相互作用リスクについて検討した。その結果、パロキセチンとプラバスタチンの併用による高血糖報告件数は少なく、統計学的に有意な差は認め

られなかったが、単剤群剤に比べ、2 剤併用していた者で高血糖のリスクが約3倍上昇していた。予備調査から、プラバスタチンとパロキセチン併用症例の数が少ないことが予想されたため、医療情報データベースを用いた解析では、その他のSSRI またはHMG-CoA還元酵素阻害薬を含めた解析を検討する必要があると考えられる。

さらに、本研究で構築するアルゴリズムによる発生頻度の比較の他、薬剤の併用前後での血糖値の変化率を比較することで、正常域症例に限らず糖尿病症例のリスクについても、定量的な評価が可能と考えられる。これらの評価手法の確立により、多剤併用の症例も含め、より実臨床の実態を反映したリスク評価が可能となると考えられる。今後は、他の共同研究機関の医療情報データベースも用いて、本研究で検討した検出アルゴリズムの有用性について検証していく予定である。

E. 結論

今期の事業では、医療情報データベースを用いて、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（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も示した。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検討を行った。今後は、今回の検出アルゴリズムを専門医との相談をもとに改良し、類薬間でのリスク比較や、薬物相互作用の評価法にも適用していく予定で

ある。

参考文献

- 1) 重篤副作用対応マニュアル(高血糖)厚生労働省,2009
- 2) Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN, Fernald GH, Krishnan G, Castro V, Yue P, Tsao PS, Kohane I, Roden DM, Altman RB. Detecting drug interactions from adverse-event reports: interaction between paroxetine and pravastatin increases blood glucose levels. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:133-142.
- 3) Orrico KB, Huynh MH, Olson CW. Comparison of Glucose Measures in Patients Receiving Concomitant Paroxetine and Pravastatin to Other SSRI/Statin Combinations. Ann Pharmacother. 2014;48:1172-1176.

F. 健康危険情報

特になし

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.

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(2014.11, Taipei, Taiwan)

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

表 1. JADER に基づく薬剤性高血糖報告件数上位 20 の被疑薬

順位	件数	被疑薬
1	256	エベロリムス
2	155	プレドニゾロン
3	120	オランザピン
4	114	インスリン グラルギン (遺伝子組み換え)
5	111	テモゾロミド
6	110	デキサメタゾン
7	108	インスリン アスパルト (遺伝子組み換え)
8	103	タクロリムス水和物
9	87	クロザピン
10	83	レナリドミド水和物
11	81	クエチアピンフマル酸塩
12	74	アリピプラゾール
13	73	ヒトインスリン (遺伝子組み換え)
14	69	インスリン リスプロ (遺伝子組み換え)
15	56	テムシロリムス
16	52	リラグルチド
17	40	メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na
18	38	リスペリドン
19	34	オクトレオチド酢酸塩
20	34	ガチフロキサシン水和物

表 2. 解析対象症例と除外症例の背景 (プレドニゾン)

		対象		除外	
全症例数、人数 (%) ^a		663	(40.75%)	946	(59.25%)
年齢、平均 (SD)		58.16	(20.06)	59.33	(17.39)
性別、人数 (%) ^b	男性	365	(55.05%)	503	(53.17%)
	女性	298	(44.95%)	443	(46.83%)
入院・外来、人数 (%) ^b	外来	173	(26.09%)	304	(32.14%)
	入院	476	(71.79%)	584	(61.73%)
	入外	29	(0.30%)	43	(4.55%)
糖尿病薬服用、人数		0		101	
血糖状況、人数 (%) ^b	高血糖	0		574	(60.67%)
	境界域	167	(25.18%)	91	(9.62%)
	正常域	496	(74.81%)	281	(29.70%)
服用薬の種類、平均 (SD)		25.84	(17.83)	33.15	(20.23)
診療科 (上位 3 位まで) (重複含む)、人数	1	皮膚科	360	皮膚科	396
	2	血液内科	261	血液内科	289
	3	呼吸器内科	230	内分泌・代謝内科	262

^a 括弧内の数値はプレドニゾン新規処方例に対するパーセントを示す。

^b 括弧内の数値は各群(対象、除外)の全症例数に対するパーセントを示す。

表 3. 解析対象症例と除外症例の背景（フロセミド）

		対象		除外	
全症例数、 (%) ^a		494	(30.18%)	1143	(69.82%)
年齢、平均 (SD)		67.52	(17.20)	69.53	(14.38)
性別、人数 (%) ^b	男性	301	(60.93%)	706	(61.77%)
	女性	193	(39.07%)	437	(38.23%)
入院・外来、人数 (%) ^b	外来	183	(37.04%)	301	(26.33%)
	入院	321	(64.98%)	784	(68.59%)
	入外	10	(2.02%)	58	(5.07%)
糖尿病薬服用、人数		0		210	
血糖状況、人数 (%) ^b	高血糖	0		866	(75.77%)
	境界域	157	(31.78%)	93	(8.13%)
	正常域	337	(68.22%)	184	(16.10%)
服用薬の種類、平均 (SD)		28.19	(16.56)	33.08	(19.59)
診療科 (上位 3 位まで) (重複含む)、人数	1	循環器科	165	循環器科	414
	2	皮膚科	128	皮膚科	346
	3	消化器内科	99	内分泌・代謝内科	341

^a括弧内の数値はフロセミド新規処方例に対するパーセントを示す。

^b括弧内の数値は各群(対象、除外)の全症例数に対するパーセントを示す。

表 4. 薬剤性高血糖疑い症例の処方前血糖値に基づく比較

	正常域症例		境界域症例		<i>P</i> *
プレドニゾン					
薬剤性高血糖、人数（発生頻度%）	8	(1.6%)	7	(4.6%)	
高血糖発現時の血糖値(mg/dL)、平均値(SD)	139.0	(14.8)	150.7	(24.0)	0.29
発症までの日数（SD）	3.8	(4.6)	8.6	(7.2)	0.16
回復までの日数（SD）	6.6	(5.1)	5.1	(4.4)	0.56
フロセミド					
薬剤性高血糖症例、人数（発生頻度%）	10	(3.0%)	4	(2.5%)	
高血糖発現時の血糖値(mg/dL)、平均値(SD)	158.0	(64.0)	154.0	(31.8)	0.86
発症までの日数（SD）	6.5	(5.2)	4.5	(4.7)	0.51
回復までの日数（SD）	8.1	(5.2)	6.8	(5.9)	0.70

*: Student ' s t-test

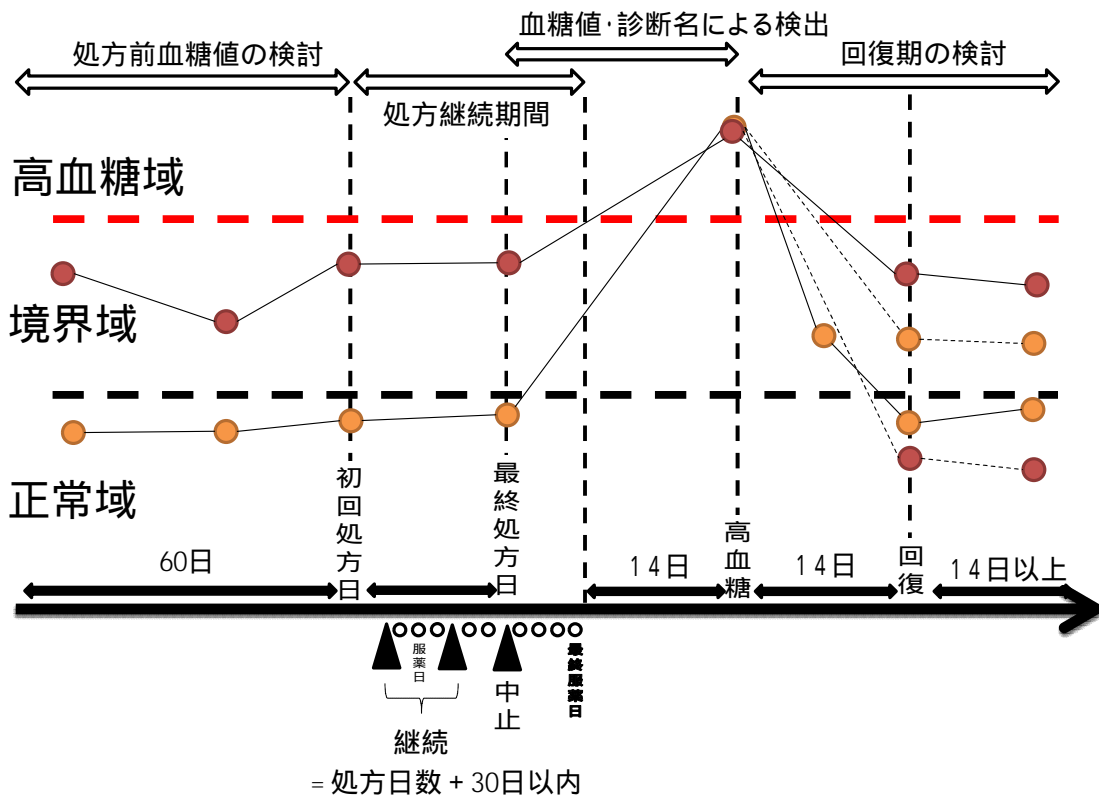


図 1. 薬剤性高血糖検出アルゴリズムの概念図

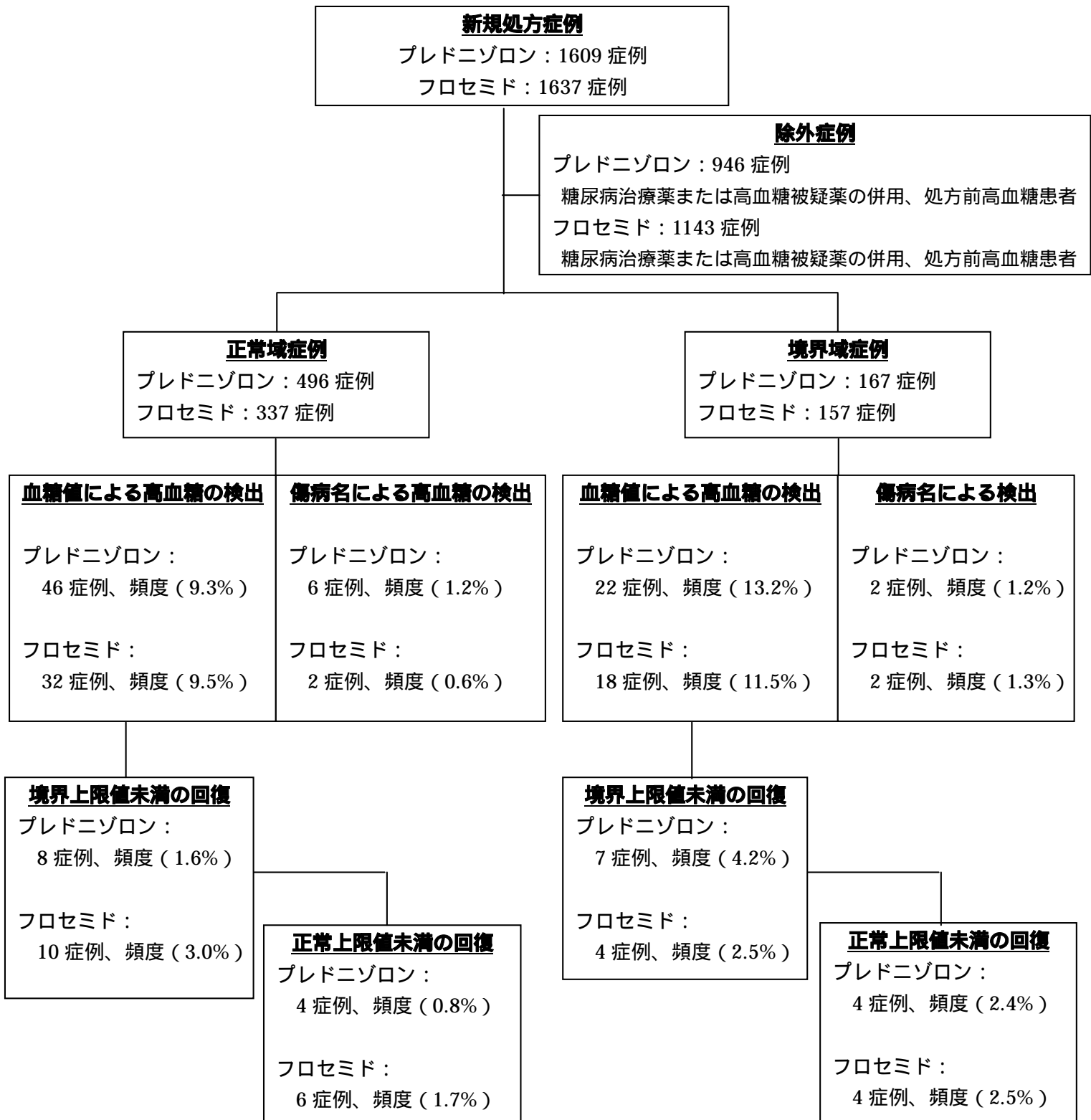
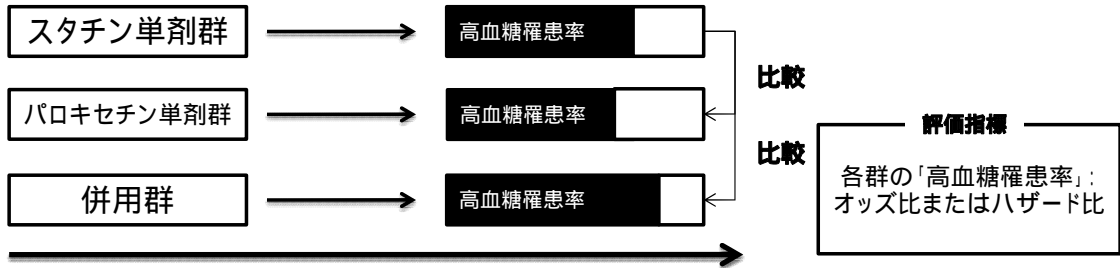


図 2. 薬剤性高血糖検出アルゴリズムによる疑い症例検出のフローチャート

(1) アルゴリズムに基づいた薬剤性高血糖の罹患率の比較



(2) 併用開始前後での検査値の比較

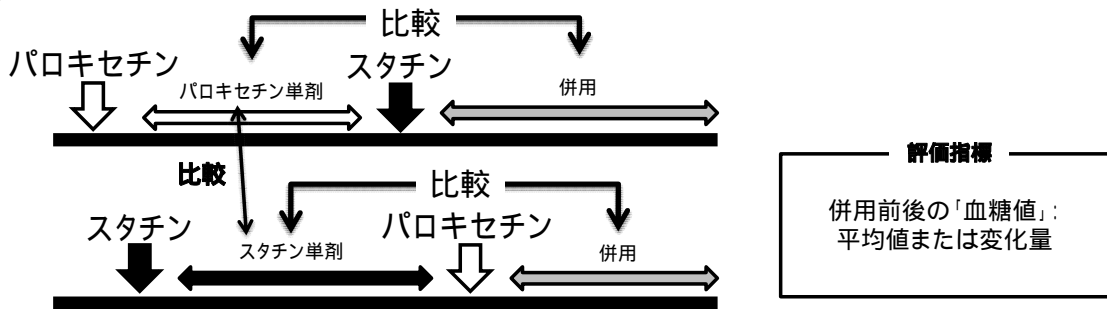


図 3. 高血糖を指標とした薬物相互作用の解析・評価方法
(パロキセチンとスタチンとの併用事例)

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）

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確立

担当責任者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科教授

研究要旨：電子カルテ等で用いられている電子医療情報データを多数の医療機関から集積し活用することにより、薬剤性副作用の発症を判別する検索式を構築することが可能になれば、簡便に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がある。そこで、本研究では重篤な副作用である無顆粒球症および急性腎不全に注目し、副作用検索式の確立を試みた。

研究方法：浜松医科大学附属病院の医療情報データベース（D*D）に1996年1月～2012年2月の間に登録されている被疑薬の投与を受け、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。臨床検査とその経時変化を組み合わせた無顆粒球症および急性腎不全の検索式の構築を探索的に検討した。**結果：**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。**考察：**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。**結論：**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。

A. 研究目的

新薬の開発段階では発症を予測できないような副作用を正確に把握するには、現状では市販後の副作用の自発報告を集計する方法が最も有効である。しかし、この方法では発症した患者のみの情報しか得られず、副作用を発症していない患者を含めた使用患者数に対する発生頻度

等の重要な情報が得られない。従って、副作用の発生頻度を他剤と比較することや、当該医薬品を使用していない場合の有害事象の発生頻度と比較することができず、正確な副作用のリスク評価が行えないばかりか、行政上の的確な安全対策措置を行う上で大きな障害となっている。一方、我が国における病院情報システムの普及

率は年々増加しており、全国規模での調査によると、600床以上の病院を対象とした場合は、平成17年度で4分の1以上にのぼり、大規模病院での入院・外来患者数を考慮するとかなりの症例数を集めることが期待できる。そこで、病院情報システムに蓄積されている医療情報を用いて、医薬品の使用状況と副作用の発生状態について汎用性のある調査システムを構築することができれば、多数の患者を対象とした副作用調査が、比較的簡便かつ迅速に実施できる可能性がある。このような考えに基づき、「電子化された医療情報データベース(DB)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)」が平成22年8月に示された。

本研究においては、日本のセンチネル・プロジェクトの中核病院の一つである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医薬品による副作用(無顆粒球症、急性腎不全)の検索式を構築することを目的とした。

B. 研究方法

【調査対象者】

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベース(D*D)に格納されている患者情報を用いて、1996年1月から2012年12月までに受診した患者のうち表1および表2に示す医薬品の投与を受けた全ての患者を調査対象とした。

【調査方法】

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベース(D*D)より、当該薬の処方記録ファイル、検査値ファイル、診断名ファイルを薬剤毎に抽出し、各ファイルを薬剤毎に名寄せを行い、図1あるいは図2の検索式(アルゴリズム)

に示す条件に適合する患者を抽出した。検索式に用いる検査値としては、無顆粒球症については、分葉核好中球数、赤血球数、血小板値を用い、急性腎不全には、血清クレアチニン値を用いた。実際の各ファイルの結合および該当患者の抽出はSAS 9.3プログラムを用いて実行した。

検索式(アルゴリズム)による無顆粒球症患者の抽出とは別に、表1に示す医薬品を服用した全ての患者のうち、無顆粒球数が $500/\mu\text{L}$ 以下になった患者を中心に、血液内科専門医によるカルテ調査を実施し、医薬品による無顆粒球症患者の確定診断を行った。さらに、カルテ調査により同定された無顆粒球症患者と検索式(アルゴリズム)により抽出された無顆粒球症患者を比較して、検索式(アルゴリズム)の感度と特異度を算出した。

(倫理面への配慮)

当研究は疫学倫理指針を遵守し、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会および浜松医科大学倫理委員会より、研究の実施を許可され実施した。

C. 研究結果

1. 調査対象医薬品の選定

無顆粒球症の原因となり得る医薬品はきわめて多数にのぼるが、抗甲状腺薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジンなど頻度が高い。そこで、平成23年度に調査した浜松医科大学での処方件数の調査結果から、無顆粒球症の起因薬となる頻度が比較的高く、浜松医科大学で平成22年の1年間に処方実績のある薬剤を調査対象医薬品とした。本研究での調査対象となった患者は期間内に調査対象薬を服用しており(抗がん剤の投薬を受けた者を除く)、また、服用前後6ヶ月以内に白血球数、分葉核球数、桿状核球数、

ヘモグロビン値、血小板数の測定値が記録されている者とした。1名の患者が複数の調査対象薬を服用している症例もあったが、表1においてはそれぞれ1症例としてカウントした。また、該当する全ての患者数としては2,256名であった。

急性腎不全については、アミノグリコシド系抗菌剤や白金錯体系の抗がん剤がよく知られている。そこで、これらの腎障害を発症する可能性が高く、かつ浜松医科大学で平成22年の1年間に処方実績のある薬剤を調査対象医薬品とした(表2)。

2. 無顆粒球症検出式の設定(図1)

無顆粒球症の特徴としては、血液検査で白血球減少症を認め、特に白血球分画で顆粒球(桿状核好中球+分葉核好中球+好中球+好塩基球)が著減している。典型例では顆粒球絶対数はほぼ0であるが、定義上は顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下も無顆粒球症としている。一方、赤血球数および血小板数は通常正常値を示す。そこで、無顆粒球症検出式での基本的な検出方法として、これらの臨床検査値の値を用いた(無顆粒球症検出式図1の条件(0))。ところで、抗がん剤は一般に血球減少症を引き起こす頻度が最も高い。一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画が立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤による血球減少は無顆粒球症とはしなかった。また、被疑薬の投薬を中止することによって分葉核好中球数が回復することも副作用の特定には重要であることから、無顆粒球症検出式図1の条件(3)、(4)を加えた。以上の条件を模式的に図1に示した。

表1に示す調査対象薬の処方を受けた患者を対象にして以上の検索式に従って最終的に無顆粒球症の疑い症例として抽出された患者5名のうち3名は、チアマゾールの投薬を受けており、そのうち1名はプロピロチオウラシル投与も受けていた(表3)。また、性別としては男女が半半ずつであり、年齢は23歳から51歳にわたっていた。発症までの期間については、いずれの患者においても被疑薬の最終投与後2週間以内に顆粒球数が $500/\mu\text{L}$ 以下となっていた。その詳細を表3に示す。今回の調査では、1名の無顆粒球症の疑い症例がチアマゾールとプロピロチオウラシルを併用していたが、今回のデータのみではいずれの医薬品が無顆粒球症の原因薬となっているのか判断できないため、それぞれ1症例としてカウントした。その結果、チアマゾールでの発症頻度が、0.43%となり、プロピロチオウラシルの発症頻度が0.78%と計算された。

3. 無顆粒球症検出式の条件検討

無顆粒球症検出式の条件のなかで、図1の(2)で用いたヘモグロビン値のカットオフ値は特に根拠のある値ではない。そこで、ヘモグロビン値を 9 g/dL とした場合で、無顆粒球症の疑い症例を抽出したところ、5名が検出された。また、対象患者の中で顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下の値をとった患者を中心に、浜松医科大学の血液内科専門医による確定診断を行ったところ、7名が薬剤性無顆粒球症と診断された。そこで、確定診断された7名と検索式で副作用発症の疑いと判定された5名の患者と比較すると、確定診断された7名のうち、5名が検索式でも発症の疑いと判定されていた(表4)。一方、確定診断で副作用なしと判定された2,249人に対して検

索式で副作用無しとされたのは2,251名であり、2名が検索式では発症の疑いなしとされたが、確定診断では発症者と判定された(表4)。以上の結果から、無顆粒球症の検索式の感度は71%、特異度は100%と算出された。

4. 急性腎不全検出式の設定(図2)

薬剤性の急性腎不全の診断基準については、重篤副作用マニュアルによると、「血清クレアチニン値が、前値の150%以上上昇する」とされている。そこで、被疑薬の初回投与までの血清クレアチニン値が正常範囲に入っている患者を対象にして(検索式図2の)、前値の150%以上上昇患者を抽出した(検索式図2の)。さらに、急性腎不全と類似した疾患を傷病名を用いて除外した(検索式図2の)。この検索式をアミカシン、ゲンタマイシン、テイコプラニン、バンコマイシン、バラシクロビル、シスプラチン、エナラプリル、エダラボンの投与患者に適用し、検索式の抽出される患者数を集計した。その結果、5,093名の患者のうち、95名が該当した(表5)。

D. 考察

無顆粒球症は、一般に「顆粒球数 $500/\mu\text{L}$ 以下で、赤血球数および血小板数は通常正常値を示す」と定義されているため、臨床検査値から比較的容易に発症を判断することが可能である。しかし、医薬品投与との因果関係を明確に示すことは困難である。本研究では、投与と発症のタイミング(一般に投与後3ヶ月内に発症する)および、休薬によって顆粒球数が回復すると言う条件で医薬品投与と副作用発症の因果関係を推定した。また、無顆粒球症の類似の疾患との識別については、他の血液細胞の検査値の変動

を指標にして判断をした。以上の考えに基づいた検索結果からは、チアマゾールでは約0.5%の頻度であった。なお、プロピルチオウラシル服用患者で発症の疑い症例とされた1名はチアマゾールも服用していたことから、いずれが原因薬となっているのかは判断できなかった。被疑薬を複数服用している患者については、検出方法をさらに検討する必要がある。

ところで、無顆粒球症検出式の条件のなかで、無顆粒数 $500/\mu\text{L}$ 以外の条件は無顆粒球症としての明確な基準はない。具体的には、ヘモグロビン値、血小板数、発症までの期間や休薬後の回復までの期間については、原因薬毎に異なるためと考えられガイドライン等で明示されていない。今回のデータにおいてもヘモグロビン値のカットオフ値を 1 g/dL 変動させただけで、2症例が追加された。今後は、今回の調査対象症例の中の真の無顆粒球症の症例を確定診断等で明確にし、今回の検索式の感度、特異度を算出するとともに、ヘモグロビン値、血小板数、発症までの期間や休薬後の回復までの期間について至適カットオフ値を求めることが必要になる。また、確定診断の結果に基づいて無顆粒球症検索式の感度と特異度を算出したところ、感度が70%程度である一方で、特異度が100%であった。これらの数字から、検索式では無顆粒球症の発症患者の見落としがあるが、検索式で副作用無しと判定された患者には、ほぼ副作用の発症者は含まれないと考えられる。

急性腎不全については、今回の研究での対象患者が少ないことから、検索式は急性腎不全の発症機構に依存しない一般的な急性腎不全の定義に基づいて作成した。一方、急性腎不全には、発症機構から腎前性(腎血流量低下)、腎性(尿細管壊死)、腎後性(尿細管閉塞)に分類される

(図3)。今後、対象患者を増やした場合は、発症機構毎に、検索式を作成する必要があると考えられる。

E . 結論

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および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。

F . 健康危険情報

該当無し

G . 研究発表

1 . 論文発表

該当なし

2 . 学会発表

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 平成26年9月27日 名古屋

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

該当無し

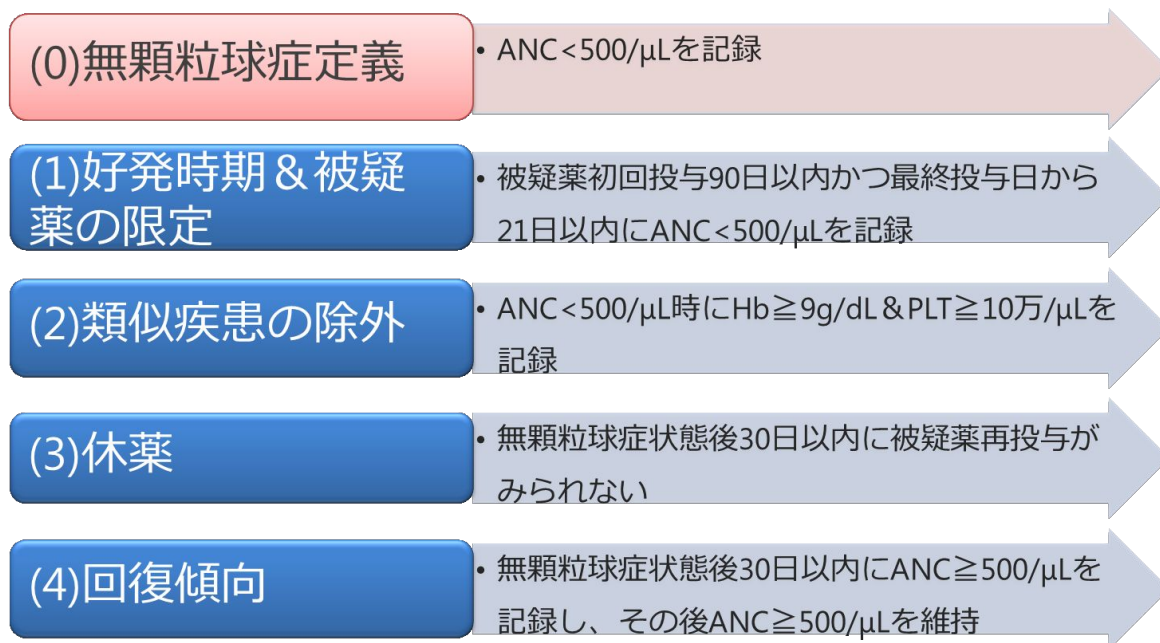


図1 無顆粒球症患者の検索式

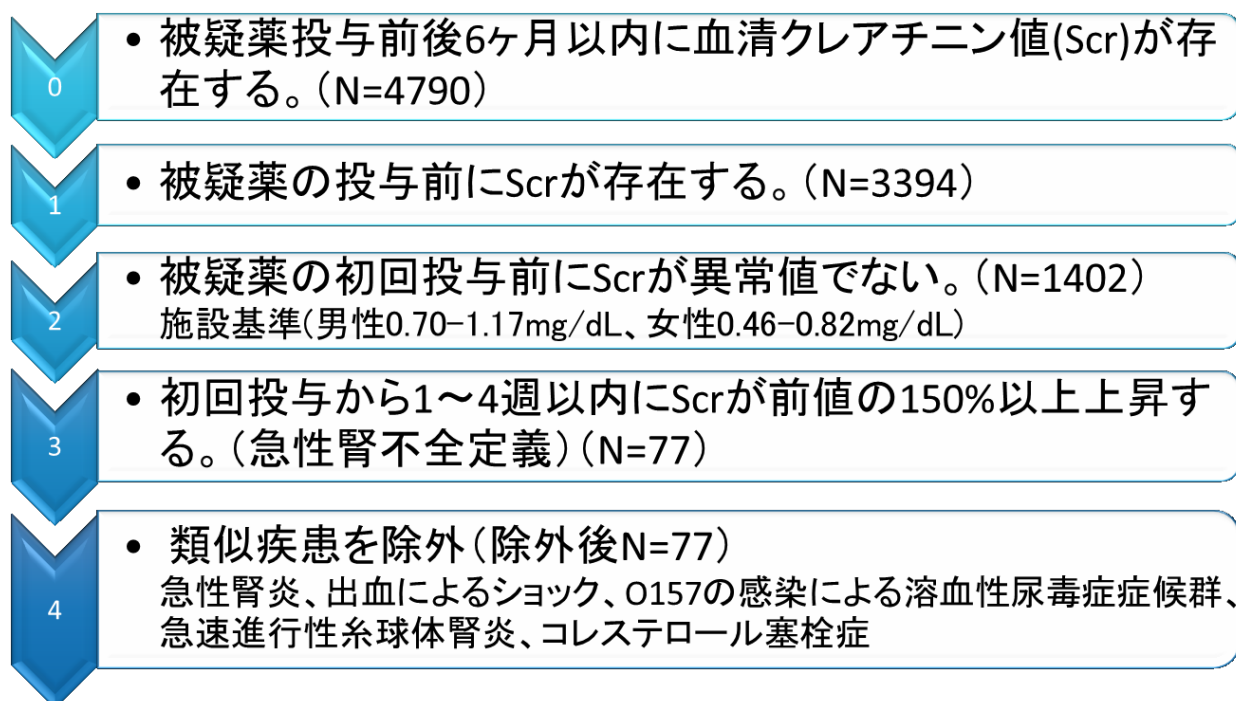


図2 急性腎不全の検索式

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(μ L)	PLT ($10^4/\mu$ 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

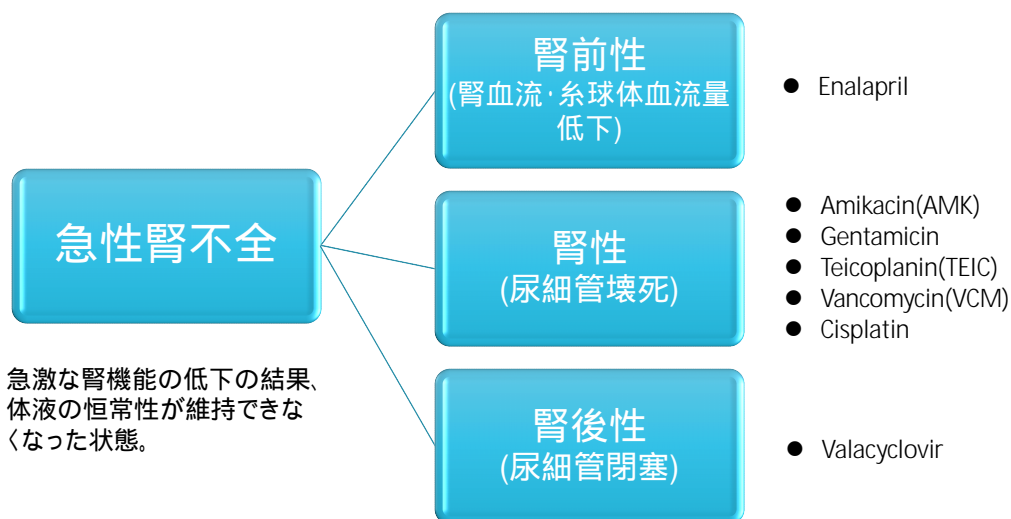
確定診断	副作用あり	副作用なし	合計
検索式陽性	5	0	5
検索式陰性	2	2,249	2,251
合計	7	2,249	2,256

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
パラシクロビル	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/juutoku/file/jfm0706010.pdf>

図3 急性腎不全の分類

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

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

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

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)	- -
エルブラット (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。

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、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。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。

・ 過去 6 ヶ月スタチンの処方がないこと

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

・ 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

・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

・ Index 月も含めた 1 年間に 2 回以上の脂質検査があること

・ 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)=1.1-1.4、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
エラスターゼ

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 1.50mg/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

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方法の一つの方法は、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的とする。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 1.50mg/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 1.50mg/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者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。

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、当該薬剤の新規開始者 (new users) からなるコホートを特定し、薬の使用開始時点から追跡することが必要となる。そのためには、今回の結果をもとに、入院中の使用者数の多い薬剤について、入院後に新規に使用を開始した患者数を求めることが必要である。しかし、病院の医療情報データベースからは、入院前に他の医療機関で処方された薬剤に関する情報が得られない。そのため、入院前から当該医療機関を継続して受診していた患者を対象を限定するなど、new users を特定する方法の開発が必要であろう。

入院後に発生する疾患・有害事象

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）を中心に、今後、入院後に新規に発生した病名に限定して患者数を求める必要がある。この際、医療情報データベース上で病名が新たにコードされた日付の特定方法について検討することが必要と思われる。

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

今回の研究により、入院時に Cr 値が正常であった患者のコホートを設定し、Cr 1.50mg/dl を指標に入院中の腎障害の発生を特定することができた。このコホート内で症例対照分析を行うことにより、各種薬剤の使用に関する腎障害の粗オッズ比と性・年齢・基礎疾患で調整したオッズ比を算出することができた。

この結果をもとに、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であると考えられる。ただし、今回の症例対照分析で得られたオッズ比に対する解釈については、以下の理由から慎重な検討が必要である：

薬剤使用については new users ではなく入院前から当該薬剤を使用していた prevalent users が含まれており、survivor bias の可能性がある。適応による交絡および解析で考慮した基礎疾患以外の未測定

の交絡因子が存在する可能性が否定できない。共変量に用いた病名の正確さについては調べられていない。95%信頼区間の幅が広い薬剤については偶然による可能性を排除できない。

したがって、今回の症例対照分析の結果を慎重に検討したうえで、コホート研究において検討対象とすべき薬剤を絞り込むことが必要である。今後、腎障害以外のアウトカムについても同様に検討し、医療情報データベースを用いた薬剤疫学研究に適した薬剤と有害事象の組合せを検討する予定である。

医薬品の安全性について懸念された問題に答えを出す検証的な薬剤疫学研究を行うには、一つの病院の入院患者では例数が不足するケースが多いと予想される。実際にコホート研究を計画する際には、複数の病院のデータを統合して精度の高い研究を行う必要があり、複数の病院のデータを用いた本格的なコホート研究の実施について検討する予定である。

E . 結論

浜松医大病院の医療情報データベースを用いた検討により、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。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予定である。

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。

表 1. 入院中の薬剤（上位 20 剤*）

コード#	薬剤（一般名）	投与経路	患者数
1149019	ロキソプロフェンナトリウム水和物	内用	4094
2354003	センノシド	内用	3443
6132401	セファゾリンナトリウム	注射	2841
2329021	レバミピド	内用	1770
1129009	ゾルピデム酒石酸塩	内用	1635
1141007	アセトアミノフェン	内用	1613
2344009	酸化マグネシウム	内用	1589
1124009	プロチゾラム	内用	1409
1147700	ジクロフェナクナトリウム	外用	1313
1149401	ペントゾシン	注射	1304
2325401	ファモチジン	注射	1139
1179401	ヒドロキシジン塩酸塩	注射	1090
1214400	塩酸リドカイン	注射	1087
2329023	ランソプラゾール	内用	1074
3332001	ワルファリンカリウム	内用	868
2171022	アムロジピンベシル酸塩	内用	867
3327401	トラネキサム酸	注射	822
6132013	セフジニル	内用	820
3321401	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	注射	765
2139005	フロセミド	内用	751

*輸液、ワセリンを除く

#薬価基準収載医薬品コードの左 7 桁

表 2. 入院中の病名（上位 20 病名）

ICD-10	病名	患者数
E14	詳細不明の糖尿病	2725
K590	便秘	1715
I10	本態性（原発性＜一次性＞）高血圧（症）	1606
I509	心不全，詳細不明	1471
K210	食道炎を伴う胃食道逆流症	1393
I802	下肢のその他の深在血管の静脈炎及び血栓（性）静脈炎	1294
D509	鉄欠乏性貧血，詳細不明	1125
G470	睡眠の導入及び維持の障害 [不眠症]	1107
K259	胃潰瘍，急性又は慢性の別不明，出血又は穿孔を伴わないもの	1057
E785	高脂（質）血症，詳細不明	827
H522	乱視	717
J189	肺炎，詳細不明	709
A09	感染症と推定される下痢及び胃腸炎	656
R11	悪心及び嘔吐	653
C169	胃の悪性新生物，胃，部位不明	652
E86	体液量減少（症）	630
E039	甲状腺機能低下症，詳細不明	610
C349	気管支及び肺の悪性新生物，気管支又は肺，部位不明	602
M5456	急性腰痛症	599
D65	播種性血管内凝固症候群 [脱線維素症候群]	589

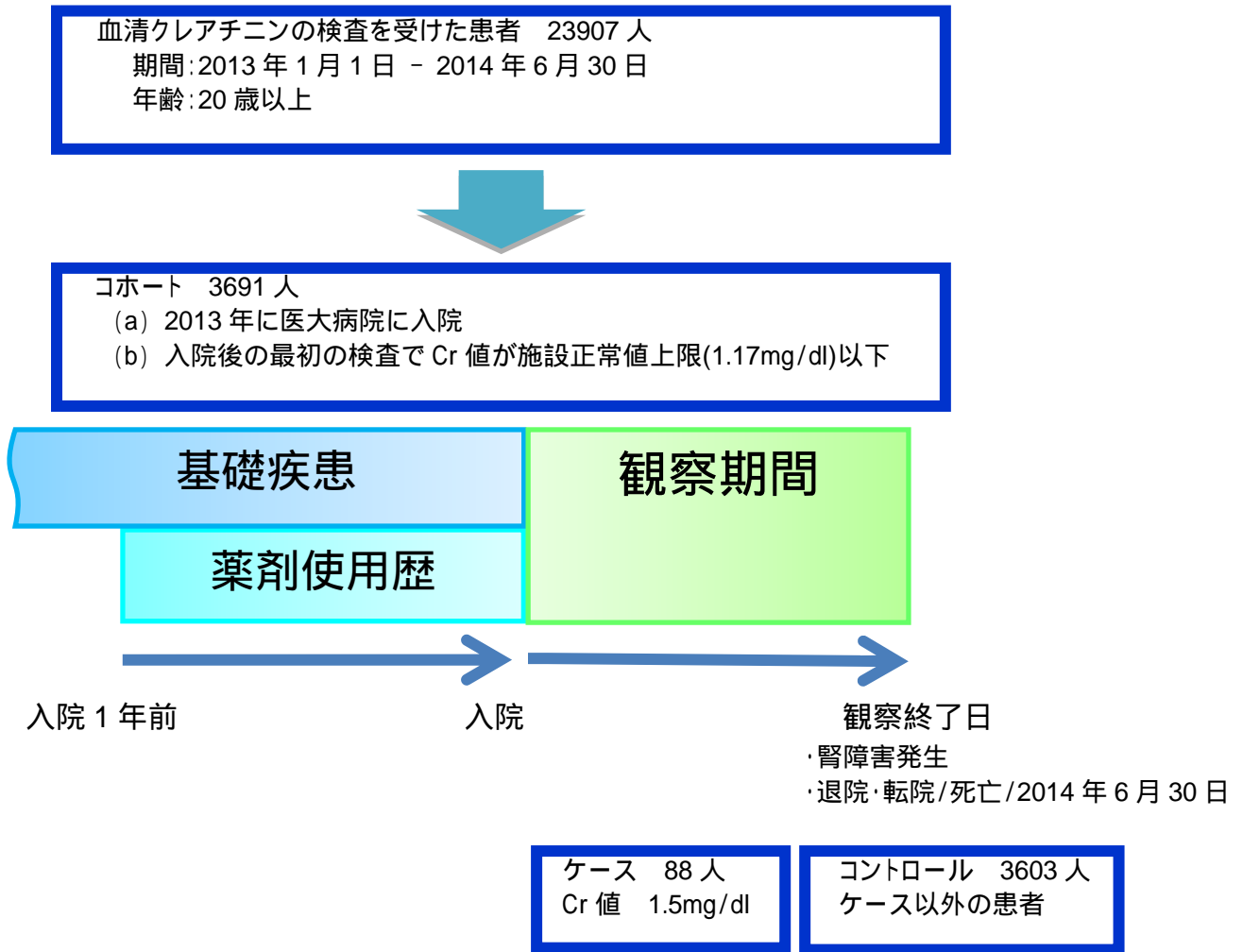


図 1. 研究コホートの特定とケースの特定

表 3. 入院中の腎障害発生のオッズ比

薬剤名	Case (n = 88) 人数 (%)	Control (n=3603) 人数 (%)	Crude OR	Adjusted OR [#]
フロセミド*	43 (48.9)	418 (11.6)	7.281 (4.753-11.195)	5.557 (3.545-8.711)
ヘパリン	42 (47.7)	654 (18.2)	4.117 (2.687-6.309)	3.573 (2.308-5.532)
ファモチジン*	33 (37.5)	833 (23.1)	1.995 (1.287-3.093)	1.755 (1.123-2.742)
ロキソプロフェン*	32 (36.4)	1698 (47.1)	0.641 (0.413-0.995)	0.826 (0.527-1.296)
センノシド*	31 (35.2)	1697 (47.1)	0.611 (0.393-0.951)	0.543 (0.346-0.852)
インスリン	28 (31.8)	440 (12.2)	3.355 (2.119-5.312)	2.628 (1.637-4.219)
アセトアミノフェン*	27 (30.7)	614 (17.0)	2.155 (1.358-3.418)	2.100 (1.312-3.363)
リドカイン	27 (30.7)	445 (12.4)	3.141 (1.975-4.995)	2.975 (1.848-4.787)
ランソプラゾール*	26 (29.5)	552 (15.3)	2.318 (1.453-3.697)	1.641 (1.016-2.648)
セファゾリン*	24 (27.3)	1495 (41.5)	0.529 (0.329-0.849)	0.653 (0.402-1.062)
酸化マグネシウム	21 (23.9)	712 (19.8)	1.273 (0.774-2.092)	1.193 (0.718-1.982)
プロチゾラム	21 (23.9)	638 (17.7)	1.457 (0.886-2.396)	1.270 (0.766-2.106)
トラネキサム酸	21 (23.9)	398 (11.0)	2.524 (1.529-4.166)	2.224 (1.334-3.707)
カルバゾクロム	19 (21.6)	402 (11.2)	2.193 (1.306-3.682)	1.842 (1.086-3.125)
メトクロプラミド*	18 (20.5)	428 (11.9)	1.908 (1.125-3.233)	2.571 (1.486-4.446)
スピロラクトン*	18 (20.5)	132 (3.7)	6.762 (3.915-11.677)	4.727 (2.688-8.312)
ペンタゾシン	17 (19.3)	673 (18.7)	1.042 (0.610-1.781)	1.640 (0.942-2.855)
アムロジピン	15 (17.0)	393 (10.9)	1.678 (0.954-2.954)	1.088 (0.608-1.947)
エソメプラゾール*	15 (17.0)	350 (9.7)	1.910 (1.084-3.365)	1.692 (0.951-3.012)
ゾルピデム	14 (15.9)	778 (21.6)	0.687 (0.386-1.223)	0.653 (0.353-1.143)

OR : オッズ比

95% CI: 95%信頼区間

* 添付文書上に腎炎や腎不全等の副作用の記載あり

調整に用いた共変量 : 性、年齢、急性腎炎/急性腎不全、慢性腎不全、詳細不明の腎不全、糖尿病、高血圧、脂質異常症

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 木村通男 浜松医科大学附属病院医療情報部 教授

研究要旨：本研究では、薬剤市販後調査や安全性情報の効果を、病院情報システムの持つ処方・検査結果・病名などの情報の検索から得ることの可能性はすでに示されているが、検索対象の情報種別には、処方、検査結果はよいが、病名、入院外来の別などは、注意が必要であった。したがって、病院情報システムのデータを用いて安全性情報を得るには、この手法はどのような検索プロトコルを得意としているかを把握して作成することが重要である。

研究方法：浜松医科大学附属病院（以下、当院）では過去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。

結果：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、浜松医大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。

まとめ： 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。

研究協力者
藤本俊太郎 浜松医科大学医学部医学科

A. 研究目的

浜松医科大学附属病院（以下、当院）では過

去11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。これをベースにした検索エンジンが、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（MID-NET）に採用され、協力

施設に設置されている。

薬剤副作用の検知をおこなうにあたり、どのようなものがこれらの情報システムを用いることにより可能となり、また簡単にできるか、一方どのようなものは手数がかかり、さらにどのようなものには向いていないかを明確にすることが、本研究の目的である。

B．研究方法

浜松医科大学附属病院で稼動している臨床情報検索システムには、過去15年分の処方・注射、検体検査結果、病名が蓄積されている。またこの検索システムは時系列、前提関係を検索条件としての複合検索が可能である。例えば、主イベントとして「 \times の初回投与」、副イベント1として「主イベント以前1ヶ月に $\times \times$ 結果 < 100 ということがあった」、副イベント2として「主イベント以降1ヶ月に $\times \times$ 結果 < 250 ということがあった」とすることにより、「 \times の初回投与以前は $\times \times$ は正常値であったのに、その後異常値を示した」という検索を実行することが出来る。

この機能を利用して、

- ・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D*Dで実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は非介入の後ろ向き検索研究であり、また検索結果も集計数のみを報告しており、倫理面での問題はない。

C．研究結果

- ・ニューキノロン抗菌薬による腱障害

（腱障害の定義・・抗菌薬処方日より計算での服用終了日の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) 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は、リスト作成機能で一覧表をつくることができる。

・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は、電子カルテに戻って、症例ごとのチェックとなる。

- ・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）

2011年1月1日より2014年6月30日における抗凝固薬の処方人数、そのうちの入院患者の人数を表2に示した。なお、入院中に処方された患者において、初回処方より180日（6ヶ月）以内に処方歴がない人数を検索した。

以前の処方に関しては、入院、入院外来、外来のいずれもカウントされている。

加えて、180日以上処方がない状態で再度入院し処方された患者も新規患者とした場合の合計件数を併記した。

なお、2011年1月1日以前の処方も考慮されているため、2011年1月1日より前に180日以上処方がない患者もカウントされている。

また、入院中外来患者は、外来と同じであると認識されている。

今回はこちらの検索が、比較的困難であった。以下がその手順である。

<6か月以内に処方がない患者の抽出方法>

1．D*Dから出力したCSVファイルをエクセルで開く。

2. まず、患者番号順に並んでいることを利用し、患者番号列に対して、上下セルの差を取る作業列 1 を作成する。

3. 次に、処方日時に対しても差を取る作業列 2 を作成する。

4. COUNTIFS 関数を利用し、条件を指定して検索する。

<条件の指定方法>

調査に該当する患者は、大きく分けて 3 通りあると考えた。

A: 調査開始日以降に、そもそも当院で初めて入院し、処方された患者。

B: 調査開始日以前に処方されていたが、調査日以降に 6 か月を経過して再び処方された患者。

C: A に該当する患者で、一度退院し、6 か月以上の期間を経て、再び入院処方された患者。

そもそも B の患者を抽出するためには、調査開始日以前のデータが必要になるため、D*D で検索する際に、2010 年 7 月 1 日からのデータを出力した。

A の方法: 処方日を ">2011/1/1" に指定し、作業列 1 が ">0" でかつ、入外の欄が "入院" になっている条件で検索。

B の方法: 処方日を ">2011/1/1" に指定し、作業列 1 が "=0" でかつ、作業列 2 が ">180" でかつ、入外の欄が "入院" を指定し検索。

また、B を検索すると、自動的に C の患者も抽出できることになる。

また、当院の持参薬使用実態の薬剤疫学的利用の可能性については、電子的な指示系統が全病棟で実施されているものの、データベースとし

て活用できない。そのため薬剤使用患者検索・集計などは不可能である。

D. 考察

今回は、検索結果そのものではなく、検索の容易さ、困難さを明らかにすることが目的であるため、それぞれの検索テーマについて、向き不向きを論じる。

まず、抗菌薬の腱障害について論じる。「腱障害(腱断裂、腱炎および腱周囲炎)の病名が登録」をシグナルとしているが、医師が病名を登録するモチベーションは、薬剤の投与、検査の依頼、さらには診療録管理部門からのプレッシャー、であり、薬剤投与や検査の依頼を伴わない症状発現については、カルテ医師記事に記載されてはいるものの、病名登録にまで至るかは、甚だ疑問である。またその病名登録のタイミングも、症状発現時より、上記の必要時であることが多い。

こういった状況を考え、すでに報告されている頻度と比較し、上記のバイアスがどれくらいあるかを見積もることは有意義である。その一方で明確となったのは、検索プロトコル作成者は検索エンジンが何を高速検索対象としており、どのデータ種は施設によって有無や信頼性が異なる、という点を熟知して作成するべき、ということである。

次に、抗凝固薬の投与について論じる。単純な処方人数の検索は、秒速で行えるが、「入院中に処方された人数」となると、各処方オーダにおける入外区分を見る必要がある。換言すれば、D*D は検索対象として、入外区分を持っていない。したがって、HL7 の処方オーダメッセージをダウンロードし、RX0 セグメントの入外区分を使って除外する必要がある。幸い浜松医大で

は入外区分は埋められて送られていたが、このエレメントは「任意」エレメントである。つまりこのエレメントの情報を SS-MIX 標準化ストレージに送っていない病院が多く存在しても不思議ではない。

さてその作業について。作業時間自体は、一件につき 10 分ほどで終了するが、この方法を考えるのに、1 週間以上かかった。また、本当に合っているのかどうか確かめるため、医療情報部 SE、秘書、D*D 製作者である NTT データ東海の沼野氏とも一緒に考え、確認した。

苦労した点は、まず、Excel の適切な式を探し出すことであった。知り合いの商業高校の情報の先生にもアドバイスを求め、高校生向けの教科書を借りてマクロやデータベースの扱い方を調べがが、最終的に行き着いたのが COUNTIFS 関数であった。また、この関数を使い、どのような条件を入力するかも、考えるのに苦労した。患者番号や処方日の差分を取ったまではよかったが、どのようなケースの患者があり、それぞれの数値がどういった値を示すのかを考えるのが大変であった。あらゆるさまざまな患者パターンを考え、それら患者がどうしたらカウントされるか or されないか、というのに一番苦労したかもしれない。(これに関しては、依頼者の意図が全く分からないために余計時間がかかったと言えた。)

リスト出力機能は、D*D 独自のものであり、MID-NET で導入された Dsys での動作は確認されていない。また、EXCEL などの上での操作が、その場での解釈を必要とするものであれば、それはそのままバイアスとなり、多施設結果集計の意味を減じてしまう。

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 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について、理解を広めていくことが重要である。

E . 結論

病名を対象とすることは、医師による病名登録バイアス惹起の可能性があるため、更なる評価が必要である。

入外区分は施設によりデータとして SS-MIX ストレージが持つ場合と持たない場合がある。

多施設での検索の際、それぞれの現場での解釈、操作法の考案が必要となれば、それはそのままバイアスとなり、多施設結果集計の意味を減じてしまう。

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 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。これら二つは今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について、理解を広めていくことが重要である。

F . 健康危険情報

特記すべきことなし。

G．研究発表

学会発表

木村通男：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 特別講演, 名古屋市
10月4日, 2014.

H．知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
特記すべきことなし。

表 1. 抗生剤投与患者における腱障害の発現人数 (1996 年 4 月から 2009 年 12 月)

Drug	Prescription [N]	Tendon disorders [N]	Incidence [%] (95% CI)	Relative risk (95% CI)
ciprofloxacin	1,158	0	-	-
levofloxacin	13,334	9	0.067 (0.023-0.112)	2.48 (0.83-7.40)
tosufloxacin	2,114	2	0.095 (-0.036-0.226)	4.34 (0.84-22.38)
moxifloxacin	979	2	0.204 (-0.079-0.487)	12.24 (2.38-63.10)
prulifloxacin	11	0	-	-
sitafloracin	138	0	-	-
garenoxacin	251	0	-	-
sparfloxacin	266	0	-	-
fleroxacin	290	0	-	-
gatifloxacin	362	0	-	-
ofloxacin	96	1	1.042 (-0.989-3.073)	25.31 (2.96-216.69)
norfloxacin	186	0	-	-
Total of FQs	17,147	14	0.082 (0.039-0.124)	2.84 (1.02-7.87)
cefdinir	17,902	3	0.017 (-0.002-0.036)	
cefcape	24,864	2	0.008 (-0.003-0.019)	
Total of cephalosporins	38,517	5	0.013 (0.002-0.024)	1.0

CI, confidence interval; and FQ, fluoroquinolone.

表 2. 2011 年 1 月 1 日より 2014 年 6 月 30 日における抗凝固薬の処方人数ほか

薬剤一般名	商品名	全処方人数	入院中に処方された人数	過去6か月処方歴なし人数	過去6か月処方歴なし件数
ワルファリン	ワーファリンK	1701	1213	895	966
ダビガトラン	プラザキサ	112	79	61	63
フォンダパリヌクス	アリクストラ	253	253	253	255
リバロキサバン	イグザレルト	76	40	28	29
エノキサパリン	クレキサン	635	635	634	643
エドキサバン	リクシアナ	145	145	144	148
ダナパロイド	オルガラン	5	5	5	5
アピキサバン	エリキューズ	15	7	6	6

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 大江和彦 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部 教授

研究要旨：本研究では、ニューキノロン抗菌薬とセファロsporin系薬剤投与患者において腱障害の発生頻度の分析を行う。また、入院患者における抗凝固薬処方状況、持参薬併用の分析可能性について検討を行う。**研究方法：**医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET のDBを用いて、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。**結果：**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sporin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1000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。**まとめ：**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。

研究協力者

平松達雄 東京大学院医学系研究科特任助教
林 裕志 東京大学院医学系研究科公共健康
医学専攻専門職修士課程大学院生

A. 研究目的

ニューキノロン抗菌薬による腱障害はアメリカやオセアニアではよく知られており、添付文書などで注意喚起されている。しかし、国内では発現頻度は明らかとなっていなかった。平成24年度厚生労働科学研究班では、堀らにより医療データベースを使用した薬剤副作用の検出の

例としてニューキノロン抗菌薬による腱障害の発生頻度の分析が行われ、セファロsporin系での発現頻度0.013%ニューキノロン系での発現頻度0.082%と有意に後者のほうが高いという結果が報告されている。本分担研究では、これを分担研究者が所属する病院においても同様の傾向があるかを医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を用いて解析する。

また医療データベースを使用したコホート研究や、入院中の正確な服用情報の把握が可能かに

ついて予備的検討を行うため、一例として入院前に処方されておらず入院中に処方を開始した患者を抽出することで入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査を行う。抗凝固薬を選択した理由は、入院中に薬を開始し、退院後も継続して服用する可能性が高い薬である、という理由である。

最後に、今後の研究の資料とするため、入院持参薬の服用管理状況について調査をまとめる。

B. 研究方法

1) ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連

使用したデータソース：医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を使用し、東京大学医学部附属病院設置システムで調査を行った。

検索対象期間：2009年1月1日から2014年6月30日

検索対象患者および副作用発現症例の同定：

検索対象期間に当院に入院または外来受診し、かつ当院採用の経口または注射用ニューキノロン系抗菌薬(ルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン水和物、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ロメフロキサシン塩酸塩、塩酸シプロフロキサシン、シプロフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、プルリフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、メシル酸ガレノキサシン水和物、シタフロキサシン水和物)および第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬(セフテラムピボキシル、セフィキシム、セフジニル、セフポドキシムプロキセチル、セフジトレンピボキシル、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物)の処方オーダがある患者のうち、薬剤の処方開始日から処方終了日の30日後までに腱障害の病名が登録された者を抽出した。処方

開始日以前90日以内に腱障害の病名が登録された患者は除外した。抗菌薬の処方の抽出は、YJコードの上位7桁で指定した。腱障害の病名は、病名テキスト(MID-NETにおいては標準傷病名のみ)に「腱断裂」、「腱炎」、または「腱周囲炎」を含むものを指定した。抽出された患者について、抗菌薬の処方および腱障害の病名登録を行った医師の診療科、病名登録日以前7日間の画像検査の実施を検索した。

2) 入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査

使用したデータソース：医療情報データベース基盤整備事業のデータベース MID-NET を使用し、東京大学医学部附属病院設置システムで調査を行った。

検索対象期間：2011年1月1日から2014年6月30日

検索対象者：検索対象期間に当院に入院期間中にワルファリンおよび当院採用の新規抗凝固薬(ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン、フォンダパリヌクス、エノキサパリン)の処方が実施された患者を抽出した。ワルファリンおよび新規抗凝固薬は、YJコードの上位7桁で指定し、処方実施情報から抽出した。過去6ヶ月(183日間)の処方歴は、実施情報および経口薬についてはオーダ情報を検索した。ただし過去6ヶ月の当院への通院歴は考慮しておらず、通院歴がないため処方歴がない患者も含まれる。集計はユニークID数で行った。

3) 入院患者に使用された持参薬についての検討可能性についての調査

持参薬の運用：東大病院では、持参薬の電子的な指示系統として、服薬指示システムが稼働し

ており、持参薬は本システムに入力される。しかしながら、服薬指示システムへの入力がある程度徹底され、正確になされているかの資料はない。また、医療者（看護師）への指示であるため、実際の患者服薬の有無は服薬実施システムとの突合が必要であるが、入院担当医の判断により全部または一部を患者管理下で服薬させる場合があり、全てを把握することには限界がある。

患者検索の実施可能性：

服薬指示システムに入力された薬剤のうち、当該薬が当院の採用薬剤である場合、当院のマスターに登録されたHOT9コードが付与されるため、検索は可能である。不採用の場合には薬剤名が手入力により登録され、表記が一定でないため、集計できない。

当院の持参薬の状況の調査方法

服薬指示システムに2012年から区分変更があったため、2012年1月1日から2014年6月30日までの当院の服薬指示システムに登録された持参薬を、成分別・使用日数の総和（人・日）別に集計した。

（倫理面への配慮）

東京大学医学系研究科倫理委員会に申請し、（番号10735、課題名「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多施設共同研究」）個別審査承認を受けた。

C. 研究結果

1) ニューキノロン系抗菌薬と腱障害の関連

対象期間において当院を入院または外来受診した患者は、263,218名であった。

表1に経口・注射ニューキノロン系抗菌薬および第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬の処方患者数と腱障害の発現人数を示す。経口ま

たは注射ニューキノロン系抗菌薬の処方が実施された患者は18,625名、第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬を処方された患者は38,979名であった。腱障害を発現した症例は、経口・注射ニューキノロン系抗菌薬の処方された患者は7名で、いずれもレブフロキサシン水和物の経口薬を処方された者であった。第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬を処方された患者では11名であった。

表2に抗菌薬の処方および腱障害の病名登録を行った医師の診療科、画像検査の実施及びオーダした医師の診療科を示す。抗菌薬の処方オーダを行った医師の診療科は全ての患者で確認できたが、腱障害の病名登録を実施した医師の診療科について、1名は「その他」として登録されていたため不明であった。腱障害の病名登録を実施した医師は、整形外科が経口・注射ニューキノロン系抗菌薬および第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬ともに整形外科の医師が最も多かったが、他の診療科の医師による登録も存在した。病名登録日以前7日間における画像診断の実施は、経口・注射ニューキノロン系抗菌薬で5名（うち病名登録日当日3名）、第三世代経口セファロスポリン系抗菌薬で6名（うち病名登録日当日5名）であった。画像診断オーダを行った医師の診療科は、1名を除いて整形外科だった。この1名については抗菌薬を処方オーダした診療科の医師による画像診断オーダであったが、病名登録は整形外科の医師により行われた。

2) 入院期間中に処方された抗凝固薬に関する調査

対象期間における入院期間中のワルファリンおよび新規抗凝固薬の処方および過去6ヶ月間

に処方歴がない患者のユニーク ID 数を表 3 に表す。ダナパロイドは使用実績がなかった。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) 入院患者に使用された持参薬についての検討可能性についての調査

当院採用薬剤の成分別・使用日数の総和の上位 20 薬剤を表 4 に示す。服薬実施システムに入力された薬剤のうち、HOT9 コードが付与された薬剤の使用日数の総和は、3,509,075 人・日であり、一方集計に反映できなかった手入力の薬剤は 115,696 人・日（全体の 3.2%）であった。手入力の薬剤のうち、使用日数の総和が最大であった薬剤は 6085 人・日（キシロカインビスカス 2%）であり、頻度の高い薬剤の順位に影響は少ないと考えられる。

D. 考察

1) 腱障害発現人数は病名で見る限り決して多くなかったが、外来を含め抗菌剤の投与を受ける診療科が整形外科以外である場合に、筋骨格系の傷病名である「腱断裂」、「腱炎」、または「腱周囲炎」のうち「腱炎」、または「腱周囲炎」では自覚症状が軽微である場合には、整形外科以外では傷病名を登録しない可能性がある。また、これらの傷病を検知するアルゴリズムとしては、病名の存在以外に、自覚症状を和らげる医薬品の処方なども検討する必要がある。さらにこうした整形外科的疾患は処方病院ではなく別の医療機関を受診する可能性も高い。いずれにせよ、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。こうした手法は Mini-Sentinel プロジェクト以外にも米国

eMERGE プロジェクトなどで Phenotyping アルゴリズム開発として盛んに実施されており、これを効率よく開発する手法の研究も必要であろう。

一方、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 1000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であり、フィッシャーの正確確率検定では有意差は認められなかった。

2) 新規処方的人数的にはそれなりにあり、リクシアナ、アリクストラ、クレキサンについては、対象期間において初めて処方が開始された患者割合が 100%であったが、真に新規投与を受けた患者であるかについて、検討が必要である。

3) 持参薬については、服薬指示システムデータの精度が不明であり、体系的な評価をした上でないと、データの利用は慎重である必要があらう。

E. 結論

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sporin 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 1000 人あたりそれぞれ 0.38、0.28 であった。また腱障害の病名診断を整形外科で登録していたケースはそれぞれ 5、4 名であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

現時点ではない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

現時点ではない。

表1 抗菌薬の処方人数及び腱障害発現人数（ユニークID数）

薬剤名 一般名（先発商品名）	処方人数	腱障害発現人数
ニューキノロン系		
ノルフロキサシン（バクシダール）	0	0
オフロキサシン（タリビッド）	0	0
塩酸シプロフロキサシン（シプロキサン）	729	0
トスフロキサシントシル酸塩水和物（オゼックス、トスキサシン）	600	0
レボフロキサシン水和物（クラビット）	16,585	7
ブルリフロキサシン（スオード）	0	0
モキシフロキサシン塩酸塩（アベロックス）	155	0
メシル酸ガレノキサシン水和物（ジェニナック）	1,370	0
シタフロキサシン水和物（グレースビット）	12	0
シプロフロキサシン（シプロキサン注）	620	0
バズフロキサシンメシル酸塩（パシル点滴静注）	104	0
レボフロキサシン水和物（クラビット点滴静注）	425	0
合計	18,625	7
セファロスポリン系		
セフィキシム（セフспанカプセル）	15	0
セフテラムピボキシル（トミロン）	64	0
セフボドキシムプロキセチル（パナン）	764	0
セフジニル（セフゾン）	5,055	3
セフジトレンピボキシル（メイアクト）	9,507	2
セフカペンピボキシル塩酸塩水和物（フロモックス）	27,212	6
合計	38,979	11

表2 腱障害発現患者における抗菌薬の処方、病名登録および画像診断の状況

	ニューキノロン系 7名	第三代セファロスポリン系 11名
抗菌薬の処方診療科	内分泌科 2 消化器内科 1 神経内科 1 人工臓器移植外科 1 整形外科 1 皮膚科 1	皮膚科 3 耳鼻咽喉科 2 整形外科 1 呼吸器科 1 神経内科 1 泌尿器科 1 眼科 1 心臓血管外科 1
病名登録診療科	整形外科 5 内分泌科 1 人工臓器移植外科 1	整形外科 4 耳鼻咽喉科 2 リハビリテーション科 1 循環器科 1 神経内科 1 大腸・肛門外科 1 その他 1
画像診断オーダ	あり 5 (ありの中で) 病名登録日当日 3 整形外科 4 神経内科 1	あり 6 (ありの中で) 病名登録日当日 5 整形外科 6

表 3

薬剤名 一般名 (先発商品名)	処方人数(A)	過去 6 ヶ月に 処方歴なし(B)	新規処方の割 合 (B/A, %)
ワルファリン	4,133	2,946	71
ダビガトラン (プラザキサ)	250	163	65
エドキサバン (リクシアナ)	386	386	100
リバーロキサバン (イグザレルト)	188	113	60
アピキサバン (エリキュース)	24	17	71
フォンダパリヌクス (アリクスト ラ)	1,375	1,375	100
エノキサパリン (クレキサン)	277	277	100
ダナパロイド (オルガラン)	0	0	-

表 4 当院持参薬成分別・使用日数の総和 上位 20 薬剤

一般名	使用日数の総和(人・日)
アムロジピンベシル酸塩	89,938
酸化マグネシウム	87,075
ロキソプロフェンナトリウム水和物	67,431
ランソプラゾール	67,099
アスピリン	62,831
プロチゾラム	57,695
アセトアミノフェン	52,974
センノシド	50,634
レバミピド	49,924
ゾルピデム酒石酸塩	49,665
メコバラミン	49,416
ウルソデオキシコール酸	44,861
フロセミド	42,426
エチゾラム	41,321
ファモチジン	40,777
ニフェジピン	39,430
ピコスルファートナトリウム水和物	35,942
ラベプラゾールナトリウム	35,798
ロスバスタチンカルシウム	35,732
アロプリノール	34,817

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、リバロキサバン(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			タビラント(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

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： 多施設の疫学データ収集協力に於ける DWH

担当責任者 横井英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授

研究要旨

香川大学医学部附属病院が協力医療機関として参加している厚生労働省「医療情報データベース基盤整備事業」は、日本国内 10 医療施設の電子カルテから患者データを抽出・統合し、薬剤の副作用等を検証する疫学研究に供する事を目的として実施されている。今回我々は統合されたデータベース（MID-NET）を使用して薬剤の副作用について検証したので報告する。また、当院におけるデータウェアハウス（DWH）により抽出されたデータと、MID-NET を使用したそれを組み合わせ、病名の正確性を検証したので報告する

研究協力者

菅原友道 香川大学医学部附属病院 麻酔・ペインクリニック科

上村幸司 香川大学医学部附属病院 医療情報部

難波優子 香川大学医学部附属病院 医療情報部

（MID-NET）を使用して薬剤の副作用について検証したので報告する。

また、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ようになってきている。データベースはその性質上、最初の入力の段階を人の手に任せざるを得ず、入力ミスが起きやすいと考えられる。一度データベース化されるとその内容の正誤性は評価不能となるため、正確な入力が必要である。今回我々は敗血症に着眼し、患者に付与された病名の正確性を検証したので報告する。

A. 研究目的

香川大学医学部附属病院が協力医療機関として参加している厚生労働省「医療情報データベース基盤整備事業」は、日本国内 10 医療施設の電子カルテから患者データを抽出・統合し、薬剤の副作用等を検証する疫学研究に供する事を目的として実施されている。

今回我々は統合されたデータベース

B. 研究方法

1. 過去の調査「ニューキノロン薬と聴障害の関連」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

データソース：MID-NET

検索方法：MID-NET 上でスクリプトを作成・実行

調査期間：2009 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日

対象薬剤：経口・注射ニューキノロン薬 (YJ コード上 4 桁 "6421"), 一部の経口セファロスポリン (セフニジルとセフカペン)

対象病名：腱障害 (" 腱断裂 ", " 腱炎 ", " 腱周囲炎 " を含む病名)

2. 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

データソース：MID-NET

検索方法：MID-NET 上でスクリプトを作成・実行

調査期間：2011 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日

対象薬剤：ワーファリン, 新規抗凝固薬

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

データソース：当院電子カルテシステム

「K-MIND2011」のデータベース

検索方法：当院 DWH (EG-MAIN-GX 標準 DWH システム "HOPE/DWH-Plus", 富士通社) を使用

調査期間：2011 年 1 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日

検索対象：文書名 "持参薬処方" のオーダーをもつ入院患者

4. 敗血症患者の病名の正確性

データソースは当院に導入されている電子カルテを対象とし, 同じく当院に導入されている DWH (EG-MAIN-GX 標準 DWH システム "HOPE/DWH-Plus", 富士通社) を用いて抽出する。抽出する対象データは 20 歳以上

の成人男女 (入院・外来含む), 調査期間は 2014 年 3 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日とする。使用するバイタルデータは患者の体温, 心拍数, 呼吸数, 白血球数, 二酸化炭素分圧とし, そのうち敗血症の診断基準を満たす患者を抽出する (Pvit 各群) (Fig.1)。MID-NET を使用し, 細菌検査陽性の患者 (Pinf 群) を抽出する。それぞれのデータを結合し, 敗血症性ショックの条件を満たす患者 (Psep 群) を抽出する (Fig.2)。その患者における病名に敗血症性ショックがあるかどうかを確認し, 一致率 (C, %) を算出する。

C. 研究結果

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

Table.1 に示す。

2. 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

Table.2 に示す。

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

抽出されたオーダー数は 11415 件であった。各結果は Table.3 のよう出力された。

4. 敗血症患者の病名の正確性

Table.4, Table.5 に示す。

D. 考察

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

ニューキノロンの副作用である腱障害の発生率は 0.0032% と非常に稀である¹⁾。今回の

調査期間では該当する患者はいなかったが、調査期間を大きくすれば対象患者が抽出される可能性がある。しかし2009年1月1日以前の医療情報はMID-NETに取り込まれていないため、今回の調査よりも大幅に時間を要すると考えられる。

2. 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

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。

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

当院で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。

4. 敗血症患者の病名の正確性

今回抽出されたケースのうち、全てが臨床「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。そこで原因を調べる目的で、「敗血症」の病名が付与されている患者のカルテを検証した。敗血症性ショックの病名が付けられた患者のうち1名は、敗血症の診断基準を満たしていないにもかかわらず主治医により「敗血症性ショック」の病名が付与されていた。当院の集中治療部では電子カルテシステム本体とは別の生体情報管理システム(部門システム)を導入している。敗血症性ショックの病名が付けられた患者のうち別の1名は

集中治療室に入院したため、バイタルサインの収集に利用した当院電子カルテシステムに記録が残らず、今回の手順では検索結果から漏れてしまったと考えられた。

「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い患者については、今後更なる調査が必要である。

E. 結論

今回我々は、「敗血症」という病名に着眼し、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ようになるにつれ、入力段階での正確さが求められるようになることは明らかであり、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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

参考資料

- 1) Van der Linden, P. D., et al. "Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study." *Bmj* 324.7349 (2002): 1306-1307.

Table.1

一般名	薬剤名	投与人数	腱障害発現人数
レボフロキサシン	クラビット錠	14534	0
	クラビット点滴	1949	0
シプロフロキサシン	シプロキサン錠	1664	0
	シプロキサン点滴	3837	0
パズフロキサシン	パシル点滴	2074	0
ノルフロキサシン	バクシダール錠	112	0
プルリフロキサシン	スオード錠	73	0
ガレノキサシン	ジェニナック	1670	0
モキシフロキサシン	アベロックス錠	155	0
シタフロキサシン	グレースビット錠	748	0
トスフロキサシン	オゼックス錠	365	0
セフジニル	セフゾン	4133	0
セフカペン	フロモックス	23235	0

Table.2

一般名	薬剤名	入院処方数	入院処方のうち処方日 以前の6ヶ月で 処方がないもの
ワルファリンカリウム	ワーファリン	1071	141
ダビガトラン	プラザキサ	246	11
リバーロキサバン	イグザレルト	186	23
エドキサバン	リクシアナ	205	50
アピキサバン	エリキユース	19	0
エノキサパリン	クレキササン皮下注	3566	568
ダナパロイド	オルガラン注	277	20

Table.3

病院コード	(10 桁の半角数字)
患者 ID	(10 桁の半角数字)
文書番号	(30 桁の半角英数字)
文書版数	1
文書形態名	依頼文書
文書名称	持参薬処方
実施予定日時	2012/07/11 00:00:00
入外区分	入院
依頼科名	内科 2
依頼病棟名	西 4 階
依頼利用者 ID	(4 桁の数字)
依頼日時	2012/07/11 00:00:00
文書内連番	3
薬品	アーチスト錠 5
薬品数量	5
薬品単位名	錠
薬品コメント_1	3 -0 -2 -0 -0 -0 で投与
用法	・・・ 1日 2回 朝夕 食後
用法の日数回数	14
用法単位名	日分
用法コメント_1	
服用開始日	2012/07/11(水)
全体フリーコメント	内分泌内科

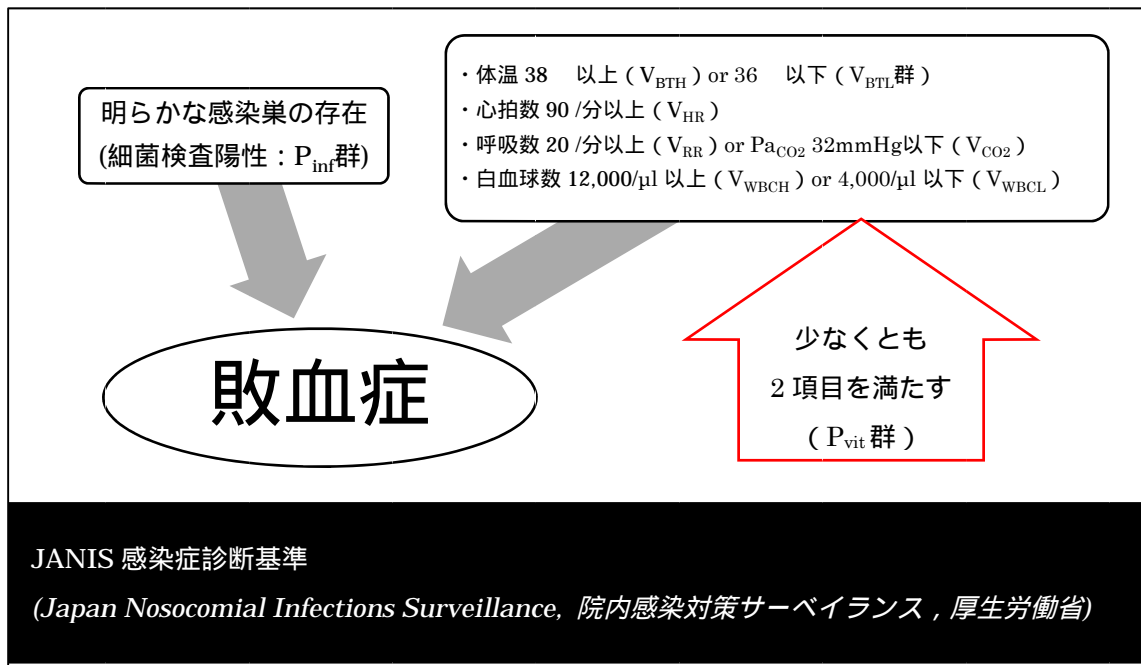


Fig.1 敗血症の診断基準

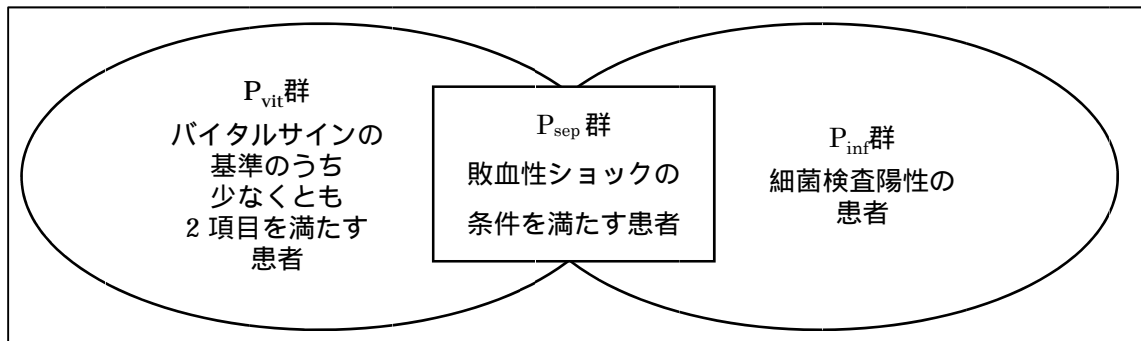


Fig.2 各項目の関係図

Table.4

・各グループの患者数（件）

V _{BTH}	797
V _{BTL}	3660
V _{HR}	3006
V _{RR}	3361
V _{CO2}	44
V _{WBCH}	444
V _{WBCL}	1595
P _{vit}	1138
P _{inf}	300（うち 1 件 ID 該当なし）

Table.5

・バイタルサインの基準のうち少なくとも 2 項目を満たす患者数（人）：P_{vit} 群の詳細

	V _{BTH}	V _{BTL}	V _{HR}	V _{RR}	V _{CO2}	V _{WBCH}	V _{WBCL}
V _{BTH}	*	*	42	49	5	31	31
V _{BTL}	*	*	75	49	5	32	95
V _{HR}	*	*	*	158	6	36	13
V _{RR}	*	*	*	*	*	36	13
V _{CO2}	*	*	*	*	*	7	4
V _{WBCH}	*	*	*	*	*	*	*
V _{WBCL}	*	*	*	*	*	*	*

- ・「敗血症」の病名が付けられた患者：3 名
- ・P_{inf} 群と P_{vit} 群を患者 ID で突合した結果（P_{sep} 群）：13 名
- ・P_{sep} 群のうち、「敗血症」の病名が付けられた患者の割合（C）：0/13

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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」

機関名 国立大学法人浜松医科大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Identification of Drug-Induced Liver Injury in Medical Information Databases Using the Japanese Diagnostic Scale, ポスター	Tadaaki Hanatani, Kimie Sai, Masahiro Tohkin, Katsunori Segawa, Michio Kimura, Katsuhito Hori, Junichi Kawakami and Yoshiro Saito	第 30 回国際薬剤疫学会	2014.10.25	国外
病院の診療情報データベースを利用した研究の実例, 口頭	堀雄史	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	2014.6.29	国内
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, 口頭	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	第 24 回日本医療薬学会年会	2014.9.27	国内
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, ポスター	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	第 24 回日本医療薬学会年会	2014.9.27	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別

（注 1）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

（注 2）本様式は excel 形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。