

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性検討のための相談症例データベース
活用の検討

研究分担者 高橋 邦彦 東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター生物統計学分野 教授
後藤美賀子 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター
中山 健夫 京都大学 大学院 医学研究科健康情報学
研究協力者 安齋 達彦 東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター生物統計学分野
齋藤 良行 京都大学 大学院 医学研究科健康情報学

研究要旨

国立成育医療研究センターおよび国家公務員共済組合連合会虎の門病院では、妊娠と薬に関する相談外来の業務を行っており、これら2つのデータベースを統合した統合データベースを構築し、医薬品の安全性評価に関する疫学研究に取り組んでいる。本研究では、本統合データベースの運用で挙げられ、これまで個別対応してきたいくつかの修正点を含めた再整備のためのプログラムを構築し、データベースの調整を行った。さらに今後のデータベース活用に向けた管理、運用体制について検討を行った。

A. 研究目的

国立成育医療研究センターにおいては、2005年に妊娠と薬情報センターが開設され、妊娠と薬に関する相談外来の業務を行っており、その業務をとおして約1500薬剤の妊娠中の安全性に関する情報データベースを作成し、全国都道府県に設置した拠点病院と連携して妊娠中の薬剤使用に関する不安を持つ女性に情報提供を行うとともに服薬情報と妊娠結果による相談症例データベースを構築してきた。また国家公務員共済組合連合会虎の門病院においても、同様に相談外来を開設しており、妊娠結果の調査を行ってきた。その結果が1988年から蓄積されている。

2017年より、本研究班メンバーを中心としてこの2つのデータベースのデータを整理し、匿名化されたデータによる統合データベースの構築の取組が開始され、これまでそれを利用した

妊娠時における医薬品の安全性評価に関する疫学研究が試行的に行われ、いくつかの研究成果が創出されている。

一方、本統合データベースを分析していく中で、データ解析上および臨床的な観点から、いくつかの再調整が必要となる個別事例がいくつか挙げられ、その対応を行ってきている。

本研究では、これまでの実践研究の中で挙げられ、個別に対応してきた調整点を含め、統合データベース全体の再調整を実施した。また今後本統合データベースを提供、活用に向け、その管理体制やバージョン管理等の方向性についての検討を行った。

B. 研究方法

本統合データベースは、国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」データベースにおいて2005年10月～2017年12月の期間に相談

受付をした女性12,971症例、および虎の門病院のデータベースにおいて1988年4月～2016年12月の期間に相談受付をした女性12,074症例が抽出対象となっている。それぞれのデータベースの中で個人情報を外し、匿名化されたデータを入手し、それを統合している。本統合データベースは妊婦・授乳婦における医薬品の安全性検討を行うことを目的としているため、非妊娠女性、男性の服薬相談例、同意なし、授乳のみの相談例、妊娠転帰回答なし、などの症例を除外し、全体で13,599症例の統合データベースが作成されている。データ項目については、両データベースの項目で統合できる項目を選定し、入力カテゴリなどが異なっているものについては、整合性を保つよう新たなコード化を付し、仕様書が作成されている。

一方、実際にいくつかの医薬品に着目した分析を行う中で、本仕様書にうまく合致していない項目が含まれる個別症例などが発見されてきた。そこでそれらこれまでの研究の中で挙げられてきた事例を整理し、それを再調整したプログラムの作成、ならびに提供を前提としたデータセットを作成した。

さらにデータセットのバージョン管理とともに、プログラム一式のバージョン管理、その保管、今後の運用について、担当する研究班メンバーで検討を実施した。

C. 結果

本統合データベースのベースとなっている2施設のオリジナルデータセット（匿名化済）には手を加えず、これまでの個別研究の際に挙げられてきた個別事例を整備する形で新たな統合データベースの仕様書（rev. 22.0: 221222_resultバージョン）を作成した。またそれに基づくデータセット作成のためのPythonプログラム、またデータ整合性の確認のためのPythonプログラムを作成した（ver. 221222）。さらにコントロール薬を含む32薬の抽出データセットを作成した（ver. 221222）。

本データセットおよびプログラムコードは、現時点のものを最新とし、今後、国立成育医療

研究センター「妊娠と薬情報センター」において保管、管理を行い、今後、個別に修正が行われていく場合には、プログラムの編集履歴も含めたバージョン管理を行うことと整理された。

D. 考察

本研究班メンバーを中心として作成した統合症例データベースは、当該分野における国内において最大規模のデータベースであり、国内外からの評価も高まってきている。また実際にいくつかの医薬品の安全性に関するエビデンス構築に向けた実践研究も実際され、いくつかの成果が出されてきている。

一方、本データベースの基本となる各施設のデータは、医療現場での記録、活用を目的として長年の間、構築・運用されてきたものであり、決して研究目的に収集されていない。そのためデータのコーディングや記載について、ある程度の整合性は保たれているものの、いくつかの個別判断が必要となる症例も含まれている。

今回、本統合ベースを構築してから数年間、複数の研究者が利用している中で挙げられてきた個別判断が必要となるような症例について整理し、仕様書、データセットが構築された。もちろん今後もさらにいくつかの確認や整備が必要となる事例が出てくると考えられるが、本研究を通して、その際のデータセット整備、管理、運営について整理することができた。

近年、医療分野においてもリアルワールドデータ（RWD）の利活用に関する議論や取り組みが推進されてきている。特に異なるデータベースの統合やリンケージの議論、また運用しながら仕様を定めるアジャイル型のシステム構築やデータベース構築の事例も多くなってきている。妊婦・授乳婦における医薬品安全性評価のような領域では、RWDの利活用が今後も望まれるものであるが、本研究で検討したデータベースの構築・運用の経験や議論は、他領域での議論にも大いに役立つものであると考えられる。

E. 結論

国内における本領域最大級のRWDを整備、運用し、それを適切に利用した疫学研究を通して妊婦・授乳婦における医薬品の安全性検討行われることが期待される。今後、リスクや安全性に関する情報提供に重要な役割を果たすことができると思う。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Yakuwa N, Takahashi K, Anzai T, Ito N, Goto M, Koinuma S, Uno C, Suzuki T, Watanabe O, Yamatani A, Murashima A. Pregnancy outcomes with exposure to second-generation antipsychotics during the first trimester. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2022, 83(4):21m14081.

・Hatakeyama S, Goto M, Yamamoto A, Ogura J, Watanabe N, Tsutsumi S, Yakuwa N, Yamanabe R, Nagase S, Takahashi K, Kosaki R, Murashima A, Yamaguchi H. The safety of pranlukast and montelukast during the first trimester of pregnancy: a prospective, two-centered cohort study in Japan. *Congenital Anomalies*. 2022, 62(4):161-168.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし