



保健医療情報データベースを用いた医薬品の安全性シグナルの評価

漆原 尚巳（うるしはら ひさし）

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野 特定助教（科学技術振興）

【スライド-1】

本研究に際して助成をいただき、多大なるご支援をいただいたファイザーヘルスリサーチ振興財団に感謝を申し上げます。

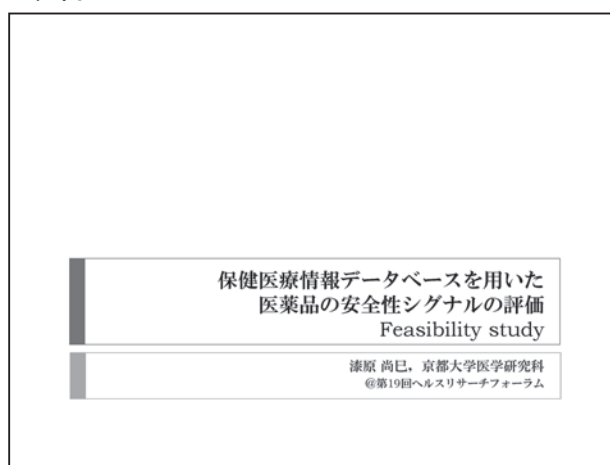
私が今回発表させていただく研究は、病院情報等の医療情報データベースをどのように医薬品の安全性評価に活用できるかということについて Feasibility study を行ったものです。

【スライド-2】

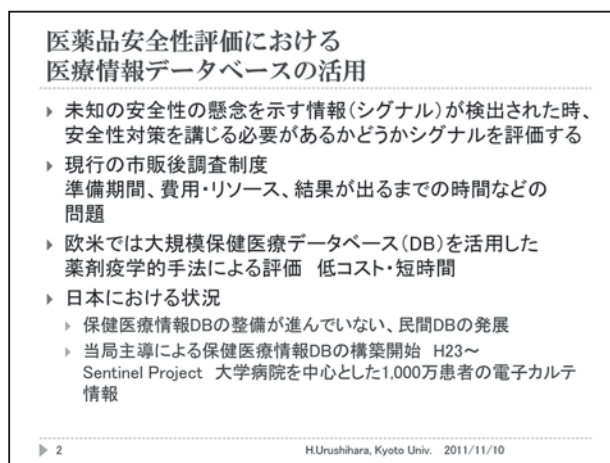
まず、未知の安全性の懸念を示す情報（これをシグナルと呼びます）はまだ確定されたものではないのですが、このシグナルが検出されたときに、実際に安全性対策を講じる必要があるか、本来の医薬品のリスクを示しているかどうか、という意味でシグナルを評価する必要があります。

ただし、現在の市販後調査制度においては、その実施までの準備期間や多大なる費用やリソース、結果が出るまでの時間等で、緊急対応ができないという問題が存在します。また一方で、欧米では大規模保健医療データベースを用いて、薬剤疫学的手法を利用することによって低コスト・短時間にシグナル評価を行っているという現状があります。日本におきましては、このようなデータベースの整備が進んでいない現状で、徐々に民間のデータベース会社が発展しつつある状況です。また、当局主導による保健医療情報データベースの構築が23年度より開始されており、その一つである Sentinel Project というのは、大学病院10拠点を中心とした約1,000万患者の電子カルテの情報を集約するデータベースを

スライド-1



スライド-2



安全性情報の評価に使おうとして、今進めている途中だと聞いています。

【スライド-3】

さて、このようなシグナルを評価するためには、まず、こういったデータベースを使って実際に臨床イベントを特定できるか、そのリスクが算出できるかということを検討しなければなりません。データベースの種類は、ここに示したように3つありますが、このうち今回は、病院医事・電子カルテ情報であるメディカル・データ・ビジョン社が所有する病院情報データベースを使用しました。このデータベースには二次医療機関16施設から約100万人の患者さんのデータを集約しています。医事会計や臨床検査値等を含んでおり、データ入手時に連結不可能匿名化されているというのが特徴です。

スライド-3

シグナルを評価するために

- ▶ 保健医療情報DBを使ったイベントの特定、リスクの算出が可能か?
- ▶ DBの種類
 - ▶ 診療報酬請求情報
 - ▶ 病院医事・電子カルテ情報
 - ▶ 調剤情報
- ▶ メディカル・データ・ビジョン社(MDV) 病院情報DB
 - ▶ 二次医療機関16施設
 - ▶ 2003年から約100万人の患者の情報を集約
 - ▶ 医事会計及び臨床検査値などを含む
 - ▶ 病院からデータ入手時に連結不可能匿名化

▶ 3

H.Urushihara, Kyoto Univ. 2011/11/10

【スライド-4】

実際にどのようにFeasibilityを確認していくかというところですが、データベースを使って疫学的手法を応用する際のValidityを調べるために、まずリサーチクエスチョンを立てて調べることにしました。今回のリサーチクエスチョンは糖尿病と急性膵炎発症リスクの関連を調べることになりました。

なぜこのような課題を選んだかと言うと、こういった課題で保健医療データベースを使った研究報告が海外で複数存在しており、比較が可能

であること。また日本人に患者のデータがなく、日本人は糖尿病発症傾向等が欧米と異なる可能性があって、日本におけるこのようなデータを出すことの意義があると考えたことです。また、データベース研究の重要な点なのですが、こういった臨床像やクリニカルコースが比較的明確であり、このデータベースに入っている情報で特定可能であるということが挙げられます。

スライド-4

DBを使った疫学的手法のValidity

Research Question: 糖尿病と急性膵炎発症リスクの関連理由

- ▶ 海外で保健医療DBを使った研究報告が複数存在し、比較が可能
 - Noel RA, et al. (2009), Garg R, et al. (2010), Lai SW, et al. (2011), Girman CJ, et al. (2010), Gonzalez-Perez A, et al. (2010)
- ▶ 日本人患者でのデータなし
- ▶ 日本人における糖尿病発症傾向は欧米と異なる可能性
- ▶ 臨床像、クリニカルコースが比較的明確であり、診療報酬請求情報で特定しやすい

▶ 4

H.Urushihara, Kyoto Univ. 2011/11/10

【スライド-5】

今回使ったMDV provider データセットの内容です。

このような患者情報と、傷病情報はICD10でコードされています。また、検査・手術関連情報は診療行為区分コードを用いて特定していきます。医薬品関連情報は処方せんのデータとなります。

【スライド-6】

こういった病院をベースに観察研究をする場合は、疫学的にはオープンコホートデザインというデザインになるのですが、糖尿病患者さんと非糖尿病患者さんのコホートを作りまして、追跡期間がその病院の中で長い人、短い人とともにいるのですけれども、まず初発であることが確認できる患者さんで、ある程度の追跡期間があるという患者さんたちだけをエンロール可能としました。

【スライド-7】

こちらが実際のデータの一部です。このデータベースに存在する全患者さんですが、1日しか来られていない患者さんがこれだけあります。また30日未満の患者さんがこれだけあります。こういう方々は今回の研究からは外すことを考えなければなりません。

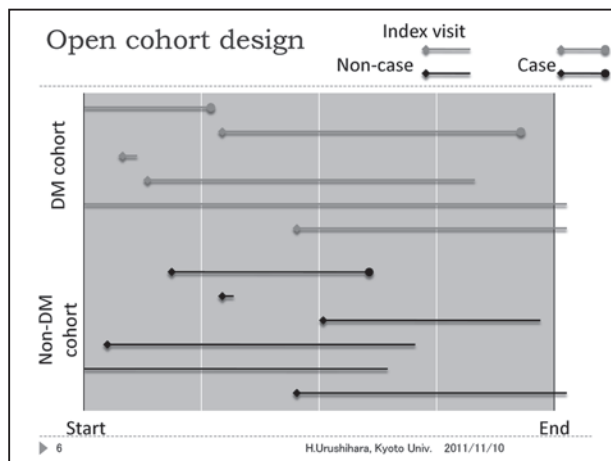
スライド-5

MDV provider データセット

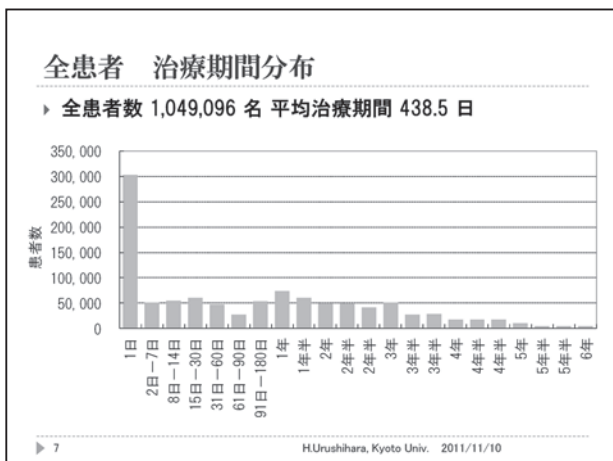
- 患者情報**
患者ID、性別、生年、診療科名
- 傷病情報**
傷病名 (ICD-10分類)、確定疑いフラグ、診療日、入院日
- 検査・手術関連情報**
診療行為区分コード、検査・病理項目、検査・病理実施日、画像診断項目、画像診断実施日、手術名、手術日
- 医薬品関連情報**
医薬品名、医薬品コード、処方日、処方量、処方日数、処方回数

▶ 5 H.Urushihara, Kyoto Univ. 2011/11/10

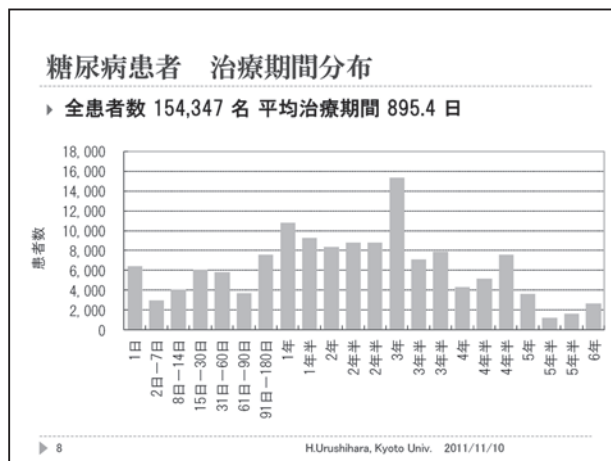
スライド-6



スライド-7



スライド-8



【スライド-8】

糖尿病患者さんの方ですが、糖尿病患者さんはかなりフォローアップが長くされている患者さんが多く、1日の患者さんは減ってきます。ただし、やはりこういう（30日未満の）患者さん達も外していく必要があります。

【スライド-9】

コホート研究は非常に大きなサンプルサイズが必要であるという条件があり、今回のデータベースはそれに合致しました。

先ほど申し上げた追跡可能性については、まず初回診察を受けた患者さんを初診料で特定する、2回以上の来院があって、追跡期間が30日以上である、平均来院頻度が60日未満であるという条件を課しました。

今回の糖尿病と膵炎の特定についてはICD10コードを使い、急性膵炎については、慢性膵炎の急性増悪を除外するために慢性膵炎の既往がある患者さんは全て除外しました。また、入院・画像検査があることを急性膵炎発症の必須条件としました。

【スライド-10】

研究組織です。

プロトコルの作成や試験デザインの立案等の研究マネジメントは京都大学が主体となって行いました。このプロトコルに基づいてMDVが研究用データセットを抽出し、それを解析担当者であるメディカル統計という会社の担当者にデータを渡して解析し、その結果を京都大学に返すという形で研究を実施しました。

【スライド-11】

本研究の内容についてプロトコ

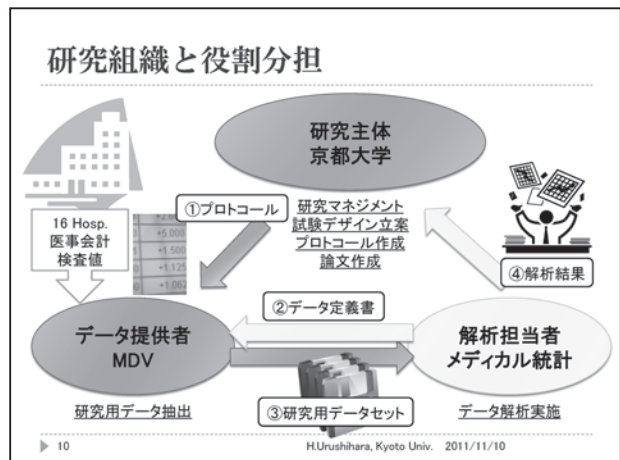
スライド-9

コホート研究の実施可能性

- ▶ Large sample size
- ▶ 追跡可能性
 - ▶ 初回診察を受けた患者（初診料）
 - ▶ 2回以上の来院、追跡期間30日以上
 - ▶ 平均来院頻度は60日未満
- ▶ 疾患とイベントの特定（ICD10）
 - ▶ 2型糖尿病 1型を除外、糖尿病治療薬あり
 - ▶ 急性膵炎 慢性膵炎除外、入院・画像検査あり
 - ▶ リスクファクター 胆石、アルコール依存、肥満など

▶ 9 H.Urushihara, Kyoto Univ. 2011/11/10

スライド-10



スライド-11

倫理審査

▶ 日本疫学会
倫理審査委員会 2011/11/16承認

11001	津原 尚己	津原 尚己	日本人2型糖尿病患者における急性膵炎発症リスクの確定	2011年9月9日	承認(2011年11月16日)
-------	-------	-------	----------------------------	-----------	-----------------

<http://jeaweb.jp/rinri/index.html>

▶ 11 H.Urushihara, Kyoto Univ. 2011/11/10

ルを作成し、日本疫学会の倫理審査委員会に提出して、2011年11月16日に承認を得られています。

【スライド-12】

こちらが結果になります。

まずこれは患者背景です。左が2型糖尿病群14,707名の患者さんです。また非糖尿病群で186,000人の患者さんが特定できました。女性の比率ですが、まず2型糖尿病の方で女性の比率が低い。また、年齢も2型糖尿病群の方が高年齢であり、追跡期間も長めであるということが分かります。また、表の下部は急性膵炎の発症リスクであるものを挙げているのですが、そういった併存疾患についても、全て2型糖尿病群の方が多いという結果が出ています。

スライド-12

Baseline characteristics			
	Type 2 DM cohort N=14,707	Non-DM cohort N=186,032	P value
Female	5,670 (38.6)	105,417 (56.7)	<0.001
Age (years)	65.6±13.2	54.9±19.4	<0.001*
Period at risk (days)	614.4±583.8	424.4±507.6	<0.001**
(Min-max)	2-2,815	2-2,827	
Comorbidity			
Obesity	92 (0.6)	247 (0.1)	<0.001
Dyslipidemia	6,478 (44.0)	14,093 (7.6)	<0.001
Alcoholism	27 (0.2)	142 (0.1)	<0.001
Gallstones	1,144 (7.8)	5,148 (2.8)	<0.001
Biliary obstruction	190 (1.3)	562 (0.3)	<0.001
Other pancreas diseases excluding pancreatitis	191 (1.3)	559 (0.3)	<0.001
Hepatitis B and C	697 (4.7)	3,285 (1.8)	<0.001
Surgeries of digestive system diseases	2,326 (15.8)	13,429 (7.2)	<0.001

No mark indicates P-values for Chi-square tests. * P-value for t-test. ** P-value for Wilcoxon rank-sum test.

H.Urushihara, Kyoto Univ. 2011/11/10

【スライド-13】

こちらは急性膵炎の発症リスクをコックスハザードモデルで推定しました。

2型糖尿病を持つことによって、持たない患者さんに比べて約2.3倍の急性膵炎の発症リスクがあることが分かりました。また、女性であることは男性に対して低い急性膵炎の発症リスクを示しています。年齢が上がるに連れて急性膵炎の発症リスクは高くなりました。また、期待に反して、脂質異常症を持っている患者さん達は急性膵炎の発症リスクは低くなるという結果が得られました。他の急性膵炎の発症リスクである、アルコール依存症、胆石症、胆道閉鎖、急性膵炎以外の膵臓疾患等については、全て有意に上昇していることが分かりました。

スライド-13

Cox hazard model estimating risks of acute pancreatitis			
Variables	Hazard Ratio	95% CI	P value
Type 2 DM	2.30	(1.83, 2.89)	<0.001
Female vs. Male	0.75	(0.62, 0.90)	0.002
Age (vs. <40 years old)			
40-50	1.06	(0.68, 1.63)	<0.001
50-60	1.26	(0.88, 1.82)	
60-70	1.28	(0.90, 1.80)	
70-80	1.64	(1.17, 2.30)	
80+	1.98	(1.39, 2.83)	
Dyslipidemia	0.58	(0.44, 0.76)	<0.001
Alcoholism	5.24	(1.68, 16.39)	0.004
Gallstones	7.43	(5.90, 9.37)	<0.001
Biliary obstruction	6.25	(4.51, 8.67)	<0.001
Other pancreas diseases excluding pancreatitis	4.02	(2.63, 6.14)	<0.001
Surgeries of digestive system diseases	1.34	(1.05, 1.71)	0.020

H.Urushihara, Kyoto Univ. 2011/11/10

【スライド-14】

考察です。

本研究によって、病院情報データベースを活用して疫学研究が実施できる可能性を拓きました。このような研究方法を用いて、今後の応用としては、医薬品の安全性監視における有用性があると考えます。また、疾患疫学情報の Enrichment にも応用可能と考えます。

次に、医療資源分配の最適化等、政策的研究にもこのようなデータベースの利用が考えられます。

ただ、研究実施にはデータベース研究特有の様々な限界が存在し、その研究目的に応じたデータベースの選択をきっちり行うということを理解する必要があります。

このような保険医療情報の二次利用に関して倫理的検討が今後必要と考えられますが、例えばアメリカにはHIPAAという保険の情報の可搬性

(州を超えて持って行ける)のルールがあるのですが、そのプライバシールールで連結不可能匿名化された医療情報の利用については特に制限がないということが書かれており、学術研究や様々な公衆衛生的な対策に用いるための研究においては、こういう情報は非常に有用であるため、今後とも二次利用を進めるための倫理的検討が必要かと考えています。

スライド-14

考察

- ▶ 病院情報データベースを用いた疫学研究の可能性を拓いた
 - ▶ 医薬品安全性監視における有用性
 - ▶ 疾患疫学情報のEnrichment
 - ▶ 医療資源分配の最適化
- ▶ 研究実施には、DB研究特有の様々な限界、目的に応じたDB選択を理解する必要がある
- ▶ 保険医療情報の二次利用に関する倫理的検討
 - ▶ US HIPAA Privacy Rule 連結不可能匿名化された情報には利用制限なし

▶ 14

H.Urushihara, Kyoto Univ. 2011/11/10

質疑応答

座長： 欧米で保健医療データベースを使った疫学的手法により出された結果と、先生の今回ご発表になった結果との間には、有意な相関などはあったのでしょうか。

漆原： 急性膵炎のリスクの上昇として約2.3倍ということが今回の日本のデータベースを使った結果では得られたのですが、海外でもさまざまなデータベースを使って同じような研究をやっていて、ほぼ2倍ぐらいで揃っています。ということで、人種を越えて、糖尿病によって急性膵炎のリスクが上がるということが認められたということからも、今回のやり方、つまりこういうデータベースを使って疫学的研究を実施するFeasibilityというのが、ある種、裏打ちされたと考えています。

座長： こういった結果を、疫学的研究の結果ということで終わるのではなく、当然、これを臨床の場に還元されるわけですがけれども、具体的にはそれについてはどのようにお考えですか。

漆原： 非常に大きな課題で、答になるかどうか分かりませんが、やはり二次利用することに対して何らかのきっちりした取り決めを作り、それを研究者の方々にはっきり理解していただいて、適切な目的のために利用するというを今後続けていく必要があると思います。そういうことを重ねることによって、患者さ

ん達の日常診療のデータを利用して今後の医療に役立て、最終的にはそれをEBMのベースとしてフィードバックして返していく。そういうサイクルがきちり生まれるようなシステムや制度の整備が、非常に望まれるところだと考えています。

座長： 結果で、アルコールだとか胆石とかが出ていましたが、非常に高い数字でしたね。ということは、そういった患者さんに対して予め発症するのを防ぐような情報提供とか、あるいは治療のときの薬物の選択に、かなり有効ではないかなと思われまますね。

漆原： そうですね。今回の研究では、そういうリスクファクターをお持ちの患者さん達が、例えば初発で、先駆的な症状として腹痛が起こったときに、疑う一つの疾患であるという情報にはなると思います。