

# 大規模データベースによる医薬品安全性評価：アジア共同研究

久保田 潔

特定非営利活動法人日本医薬品安全性研究ユニット 理事長  
(助成時：東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 特任教授)

始めに、助成をいただきましたファイザーヘルスリサーチ振興財団に感謝致します。また、この研究は、実は昨年発表することを求められていたのですが、いろいろな事情で1年延ばしていただきました。この点についてもお認めいただいたことを感謝申し上げます。

【スライド-1】

私の発表は『大規模データベースによる医薬品安全性評価：アジア共同研究』というタイトルです。

【スライド-2】

背景の1つですが、これは2005年の『The New England Journal of Medicine』の11号です。3つの異なる論文で、異なる3つの選択的Cox2阻害薬が、いずれも臨床試験なのですが、期せずして心血管のリスクが上げているということが分かってしまった。非常に大きな問題になり、FDAを揺るがし、機構改革をもたらす発端になったものの一つです。

【スライド-3】

これを受けてFDAは、2005年に、選択的・非選択的、全てのNSAIDsにboxed warning

スライド-1

**第21回ヘルスリサーチフォーム**  
平成23年度国際共同研究助成  
**大規模データベースによる  
医薬品安全性評価：アジア共同研究**

2014.11.29  
東京大学大学院医学系研究科  
薬剤疫学講座  
久保田 潔  
[Kubotape-ky@umin.ac.jp](mailto:Kubotape-ky@umin.ac.jp)

スライド-2

## 背景(1a) NSAIDsと心血管イベント

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE March 17, 2005 Vol. 352 No. 11

### 選択的Cox2阻害薬による心血管リスク上昇

Celecoxib(1071-1080) Parecoxib+Valdecoxib(1081-1091) Rofecoxib(1092-1102)

- 2004年9月にRofecoxibは市場撤退

スライド-3

## 背景(1b) 行政の反応

- FDA(2005): 全ての(Cox2選択的・非選択的)NSAIDsにCVリスクの"boxed warning"を要求
 

**Cardiovascular Risk**

NSAIDs may increase the risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke, which can be fatal. This risk may increase with duration of use. Patients with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease may be at greater risk. (See WARNINGS and CLINICAL TRIALS.)

TRADENAM is contraindicated for the treatment of peri-operative pain in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery. (See WARNINGS.)

**Gastrointestinal Risk**

NSAIDs cause an increased risk of serious gastrointestinal adverse events including bleeding, ulceration, and perforation of the stomach or intestine, which can be fatal. These events may occur at any time during use and without warning symptoms. Elderly patients are at greater risk for serious gastrointestinal events. (See WARNINGS.)
- EMA(2005): 非選択的NSAIDに特別な措置は要求せず (diclofenacについては2013に「心血管患者に使用すべきでない」とした)
- 日本(2005): Diclofenacの効能への「歯痛」追加に際し、添付文書に「心機能不全」患者は禁忌とされているとの企業からの説明を機構は了承

を付けることを要求しました。EMAは非選択的なNSAIDsに対しては特別な措置は取りませんでしたけれども、Diclofenacに関しては、2013年に心血管患者に使用すべきでないとなりました。日本では同じくDiclofenacの効能追加のときに、添付文書に心機能不全患者は禁忌とされているという説明に対して、機構は了承したという記載が見られます。

【スライド-4】

もう一つ。上が国際薬剤疫学会のホームページですけれども、このCommunitiesという所のSpecial Interest Group…SIGの中にAsPENというのがあります。これは国際薬剤疫学会の公式な活動なのですが、アジアにおける薬剤疫学の国際共同研究を志向した人たちが集まったグループがあります。

スライド-4

**背景(2) Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN)**

International Society for Pharmacoepidemiology

AsPEN, Asian Pharmacoepidemiology Network

Established April 2012

Our mission is to develop and advance multi-

**Objectives**

- To conduct pharmacoepidemiologic research
- To provide educational opportunities for its members
- To facilitate collaborations and communication

Website: <http://www.aspen2012.org/>

- 2012年4月に国際薬剤疫学会(ISPE)の"Special Interest Group"として正式に認められた
- アジアにおける薬剤疫学の国際共同研究を志向

【スライド-5】

どうやって研究するかということなのですが、ヒントになった1つは、アメリカのSentinel Initiativeというもので、FDAが行っているのですけれども、アメリカはデータが分散していますので、それをどう使うべきか、いろいろ検討が行われ、結局、それぞれのデータオーナーは自分のデータを持っているほうがいい、ただし、自分の所で同じような形態のデータに変えて、そして単一の解析プログラムをセンターが投げる。こういう形でやるのがいいだろうというレコメンデーションが出ています。その方法を採用しました。

スライド-5

**背景(3) 18データパートナーからなるFDA "Sentinel Initiative"のシステム概要**

Figure 1. Overview of Sentinel System Configuration Options

Data Storage (Section 3.2)	Data Model (Section 3.4)	Analytic Programming (Section 3.3)	Comments
Distributed Data Storage	Common Data Model	Single Analytic Program	<b>Recommended</b>
Distributed Data Storage	Common Data Model	Multiple Analytic Programs	Redundant effort, difficult to ensure comparability
Distributed Data Storage	No Common Data Model	Single Analytic Program	Complex programming requirements
Distributed Data Storage	No Common Data Model	Multiple Analytic Programs	Difficult to ensure comparability
Centralized Data Storage	Common Data Model	Single Analytic Program	Loss of local control and expertise
Centralized Data Storage	No Common Data Model	Single Analytic Program	Loss of control, complex programming requirements

<http://www.regulations.gov/search/Regs/home.html#documentDetail?R=090000648098c282>

- データの所在: Distributed data storage
- データの持ち方: Common Data Model
- 解析プログラム: Single Analytic Program

【スライド-6】

ここからが本題ですが、アジアで多く使用される非ステロイド系消炎鎮痛剤NSAIDsの主要な安全性上のイベントの発生、つまり心血管イベントで急性心筋梗塞、心不全、脳梗塞/TIA、脳内出血、急性冠症候群、消化

スライド-6

**目的**

- アジアで多く使用される非ステロイド系消炎鎮痛剤(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)の
- 主要な安全性上のイベントの発生
  - 心血管イベント(急性心筋梗塞・心不全・脳梗塞/TIA・脳内出血・急性冠症候群)
  - 消化管イベント(消化性潰瘍・上部消化管出血)
- をアジア諸国間で比較する。

管イベントで消化性潰瘍、上部消化管出血を比較するというを目的としました。

#### 【スライド-7】

AsPENの枠組みを用いて参加各国のデータをCommon Data Modelに変換し、研究事務局が作成した単一の解析プログラムを用いて得た結果を集計しました。

#### 【スライド-8】

データベースとしては、韓国にはナショナルデータベースであるHIRAというデータベースがありますが、そのうちの高齢者のデータがこの研究には使えるということで、高齢者のデータを使いました。

台湾には全国民2,300万人をカバーするナショナルデータベースが、1990年代から作られていますが、その中からランダムにサンプルした100万人コホートというものを使っています。

日本の場合には日本医療データセンター社という企業から得たレセプトのデータで、これはプライベートな会社の勤労者とその家族で、若い人が多く、高齢者が少ないという特徴を持っています。

#### 【スライド-9】

デザインは、後ろ向きコホート研究で、New Userデザインを使いました。

New Userというのは、当該の薬を初めて使い始めた人たちを研究対象とするものです。今、薬剤疫学研究ではほぼスタンダードになっています。それから、市販のNSAIDについてはなかなか把握ができないので、その機会が少ないであろう、比較的病院に行く機会の多い、スライドに示した疾患を持っている人たちに限定し

#### スライド-7

### 方法(1)

- AsPENの枠組みを用いて
- 参加各国のデータを
- "common data model"に変換、
- 研究事務局(米国ハーバード大学Department of Pharmacoepidemiology)の作成した単一の解析プログラムを用いて得た結果を集計する。

#### スライド-8

### 方法(2)用いられたデータベース

- 韓国: Health Insurance Review Agency (HIRA) データベースから得た高齢者のデータ
- 台湾: National Health Insurance Research Database (NHIRD) の100万人コホート(2300万人の全人口からのランダムサンプル)
- 日本: Japan Medical Data Center (JMDC) 社から得たレセプトデータ(複数の企業から取得。勤労者とその家族が対象。高齢者が少ない)。被保険者: 約30万人。
  - National Databaseの利用申請書を提出したが、認められなかった。

#### スライド-9

### 解析デザイン

- 後ろ向きコホート研究・New Userデザイン
  - New Users: 当該の薬の180日以上非使用の期間の後にいずれかのNSAID使用を開始された患者。
  - 糖尿病、高血圧、心筋梗塞、脳卒中、急性冠症候群、関節リウマチの既往のある(定期的に医療サービスを使う患者であり、市販のNSAIDを買い求める機会が少ない)患者
  - 追跡は、死亡、被保険者の資格喪失、心血管/消化管イベントの発生、該当NSAIDの使用中止または変更のうち早い時期まで観察。
  - 診断、併用薬、診療行為を共変量とするCox回帰モデルを用いてハザード比を求める。

ました。

追跡は、死亡、被保険者の資格喪失、心血管／消化管イベントの発生、該当NSAIDの使用中止または変更のうち最も早い時期までを観察しました。診断、併用薬、診療行為を共変量とするCox回帰モデルを用いてハザード比を求めることをしました。

【スライド-10】

これが患者背景なのですが、合計を見ていただくと分かるのですが、日本では1万人弱です。台湾は7万人で、韓国は数十万人。もともと日本のデータベースは30万人ということで、台湾の3割ぐらいなのですが、さらに高齢者が少ないということで、やはりNSAIDsを使う方というのは高齢の方が多いので、そういう意味では、比べると台湾のほぼ1割ぐらいで、なかなか数が得られないということになっています。

年齢は日本の集団が一番若い。韓国が一番高齢者である。これは韓国では高齢者のデータが使えたということで、このようになっています。性別は、日本と台湾は概ね半々なのですが、韓国では男性が4割弱となっています。このはっきりした理由はよく分かりません。

あとは、先ほども申しましたが元々は何らかの疾患を持っている人を見たのですが、その分布を見ても、例えば脳卒中を背景に持っている方が韓国では5.3パーセントで、日本の7パーセントよりは低い。台湾はちょっと多いですけども。他に心筋梗塞なども韓国が2.3パーセントで、日本の5パーセントよりも低い。台湾はさらに低いとか、いろいろな背景の違いが少し見られているということです。

【スライド-11】

これは、上が心血管イベントで、下が消化管イベントなのですが、ふたを開けてみますと、これはcrudeの、つまり、特に年齢、性などの分布の違いを調整していない粗の発生率なのですが、1000人年当たり何らかの心血管イベントを持っている人が日本では23.3/1000人年で、台湾で34.9。韓国では高齢者が多いにもかかわらず、むしろ12.7と低く出てきてしまいました。消化管イベントの

スライド-10

### 結果(1) 患者背景

	セレコキシブ	ジクロフェナク	ロキソプロフェン	メフェナム酸	合計	
患者数 (人)						
日本 (2005-2010)	571	1419	7665	224	9879	
台湾 (2002-2008)	16072	49987	-	4433	70492	
韓国 (2005-2006)	14414	152897	68281	28149	263741	
年齢 (平均±SD)						
日本 (2005-2010)	55.9±10.6	51.8±11.1	52.0±11.4	52.0±11.7	52.2±11.4	
台湾 (2002-2008)	70.0±10.1	60.0±13.7	-	62.8±13.8	62.5±13.6	
韓国 (2005-2006)	74.5±6.2	73.9±6.1	73.1±5.9	73.3±5.9	73.6±6.1	
男性 (人%)						
日本 (2005-2010)	239 (41.9%)	856 (60.5%)	4324 (56.4%)	130 (58.0%)	5551 (56.2%)	
台湾 (2002-2008)	6056 (37.7%)	25640 (51.3%)	-	2449 (51.3%)	34145 (48.4%)	
韓国 (2005-2006)	2979 (20.7%)	52619 (34.4%)	27700 (40.6%)	11552 (41.0%)	94850 (36.0%)	
	急性冠症候群	糖尿病	高血圧	心筋梗塞	閉塞性肺疾患	脳卒中
患者数 (人%)						
日本 (2005-2010)	31 (0.3%)	993 (10.1%)	7834 (79.3%)	491 (5.0%)	1575 (15.9%)	770 (7.8%)
台湾 (2002-2008)	1023 (1.5%)	23488 (33.3%)	55723 (79.0%)	858 (1.2%)	1295 (1.8%)	9024 (12.8%)
韓国 (2005-2006)	1834 (0.7%)	79110 (30.0%)	249598 (94.6%)	6067 (2.3%)	6999 (2.7%)	14083 (5.3%)

- 平均年齢 日本52歳、台湾63歳、韓国74歳。
- 韓国における心筋梗塞、脳卒中の割合が日本より低い。

スライド-11

### 結果(2) イベント発生

	セレコキシブ	ジクロフェナク	ロキソプロフェン	メフェナム酸	合計
心血管イベント					
日本 (2005-2010)	2	4	23	1	30
発生率 (/1000人年)	15.0	20.2	24.6	4.1	23.3
HR (95%信頼区間)	2.0 (0.3-11.9)	ref.	1.3 (0.4-3.8)	2.1 (0.2-22.8)	-
台湾 (2002-2008)	513	844	-	28	1385
発生率 (/1000人年)	38.5	33.8	-	48.5	34.9
HR (95%信頼区間)	1.0 (0.8-1.1)	ref.	-	0.8 (0.6-1.2)	-
韓国 (2005-2006)	25	259	30	19	333
発生率 (/1000人年)	11.8	18.6	4.2	6.3	12.7
HR (95%信頼区間)	0.5 (0.4-0.8)	ref.	0.3 (0.2-0.4)	0.4 (0.2-0.8)	-
消化管イベント					
日本 (2005-2010)	2	4	27	0	33
発生率 (/1000人年)	15.0	20.2	28.8	0	25.6
HR (95%信頼区間)	2.6 (0.5-14.7)	ref.	1.7 (0.6-4.9)	-	-
台湾 (2002-2008)	536	748	-	17	1301
発生率 (/1000人年)	38.1	30.0	-	28.2	32.8
HR (95%信頼区間)	1.1 (1.0-1.2)	ref.	-	0.5 (0.3-0.8)	-
韓国 (2005-2006)	22	235	40	6	303
発生率 (/1000人年)	12.4	16.9	3.8	2.0	11.5
HR (95%信頼区間)	0.8 (0.4-0.9)	ref.	0.4 (0.2-0.5)	0.1 (0.08-0.3)	-

- 高齢者の多い韓国で心血管・消化管イベント発生が低い。
- ジクロフェナクに対するセレコキシブとロキソプロフェンのHRは心血管・消化管イベント両者で
  - 日本では1より高い傾向、台湾では~1、韓国では1より低い傾向。

ほうも同じく、日本で25.6、台湾で32.8、韓国はそれよりむしろ少ない11.5と出てきています。

ジクロフェナクを基準としたときのセレコキシブのHazard Ratioは、日本では2.0。イベント数が2なので、非常に不安定であります、2です。それから台湾が1.0で、韓国は0.5と、並べると1をまたいで、3つバラバラになって出てきています。消化管イベントも同じような形で、これもイベント数2なので非常に不安定ですが、日本では2.6、台湾で1.1、韓国で0.6となっています。ロキソプロフェンは、台湾では使われておりませんが、ジクロフェナクをレファレンスとしたときに日本では1.3、韓国で0.3。日本で消化管イベント1.7に対して0.4。

### 【スライド-12】

ということで、どう考えたらいいのかということで、みんな頭を悩ませてしまい、それが1年待っていただいた一つの理由ということでもあります。

そもそも高齢者が多い韓国で心筋梗塞、脳卒中が少ない理由は何なのか。またジクロフェナクに比較したときのセレコキシブ、ロキソプロフェンのハザードレイシオが3つの国で違う理由は何なのかということ、だいたいディスカッションしました。

いくつかの説明が成り立つわけですが、薬の効果自体が異なるということもあり得るでしょうし、どのような患者にどのようにNSAIDsを使うのが異なっているということもあります。特にセレコキシブなどは薬価が高いので、日本に比べて台湾や韓国ではかなり厳密な条件を満たさないと使ってはいけないということもある。そういうことも関係しているのかもしれない。あと、使っているデータが、いわゆる医療費償還に関するデータですので、疾患のコードの方法が異なるかもしれない。いろいろな可能性を考えましたが、これといった決定的な説明は結局得られずに、今後さらに継続して究明していこうというところに収まっております。

ただ、こういう複数の国で比較をすることが可能になったこと自体は成果かなと思っています。

また、最近ヨーロッパで国際的なスタディーをやっている方に聞く機会があったのですが、「この程度のばらつきというのは、むしろ普通に見られる」と。なかなか、異なる国で異なる医療制度の所で、例えば発生率がきれいにそろうというようなことは、むしろまれであるというお話もお聞きしてはいます。

今後さらに経験を積んで、この国際的なスタディーを進めていきたいと思っています。そのようなスタディーにご援助いただいたファイザーヘルスリサーチ振興財団に対して、御礼申し上げます。

### スライド-12

#### 考察

- 1年間かけて研究者間で議論
  - 高齢者の多い韓国の集団で心筋梗塞・脳卒中が少ない理由は？
  - ジクロフェナクに比較したセレコキシブ、ロキソプロフェンのHRが日本、台湾、韓国で異なる理由は？
- いくつかの説明
  - 今後、究明するべく努力を継続することが必要
  - 薬の効果が各国で異なる
  - どのような患者にNSAIDsを使用するかが異なる
  - 疾患のコードの方法が異なる
- 比較が可能となったこと自体は成果



## 質疑応答

**会場：**先生がおっしゃったように、韓国については私も頭をひねっています。私は臨床医ですけれども、やはりNSAIDsの胃障害は高齢者に多いというのは、自分でも経験しています。潰瘍で穴を開けたこともあります。  
お聞きしたいのは、これは検討されたと思うのですが、飲み方というもの…頓用であるとか定期だとか、それから飲むタイミングとか量であるとか、そういったことについての情報があるのか。それは検討されたのでしょうか。

**久保田：**あまり詳しいところは、実は、層別して解析するということはしていません。頓用かそうでないか、継続かということは見てはいるのですが、とにかく使用開始をしてから、継続の定義を置きまして、そして終わるところまで見るという意味では、使用の仕方に関して一応同じような形で解析をするということを前提にしており、一人一人で集団の中でどのような分布があるかというような細かいところは検討していません。

**座長：**この3つ国は、最初にありましたように、年齢層がまず違う。それから母集団数と申しますか、数がかなり異なりますね。そういう中で、普通に考えると、比較して共通のものを何か出すことはかなり考えるのが難しいと思うのですが、そのあたりはどのようにお考えになったのでしょうか。

**久保田：**まさに難しいということ、まざまざと突き付けられたという結果です。ただ、何か大きな問題が起こったときに、他の国ではどうなのだということが必ず問題になりますので、こういう国際的な比較といいますか、「どこの国でどうなんだ」ということが分かるような、そういう体制を少しずつ進めていくということ自体は重要なのではないかと。もちろん解釈はとても大変ですし、これはもうヨーロッパでも非常にその解釈について、みんな慎重になっているということは事実ですが、それぞれの国でバラバラにやっていたらいいというだけではないのではないかと。ということです。