



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	甲第1488号
学位記番号	第307号
氏名	花谷 忠昭
授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位論文の題名	医療情報データベースを活用した医薬品の安全性評価のための有用な薬剤疫学的手法の確立
論文審査担当者	主査： 林 秀敏 副査： 頭金 正博、 鈴木 匡、 大澤 匡弘

氏名	はなたに ただあき 花谷 忠昭
学位の種類	博士（薬科学）
学位の番号	薬博第 307 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	医療情報データベースを活用した医薬品の安全性評価のための有用な薬剤疫学的手法の 確立
論文審査委員	(主査) 教授 林 秀敏 (副査) 教授 頭金 正博 ・ 教授 鈴木 匡 ・ 准教授 大澤 匡弘

論文内容の要旨

医療分野における電子情報化政策が世界各国で積極的に推進されている。我が国においても平成 18 年度の医療制度改革に基づき、レセプト情報・特定健診等情報データベースの運用が開始された。さらに医薬品等の安全対策の観点から、厚生労働省は、拠点となる全国 10 か所の医療機関が保有する電子医療情報から構成されるデータベースシステム及び関連ネットワーク（MID-NET）の構築を開始した。現在、MID-NET はデータ規模を 1,000 万人まで拡大することを目標に進められており、並行して 2016 年度からのデータの第三者提供を含む本格運用を見据えた様々な検討が行われている。このように大規模医療情報データベースを利活用できる環境の基盤整備が着実に進められており、医薬品の安全対策への応用が期待されている。

しかしながら医療情報データベースの利活用を実際の安全対策の枠組みの中で位置付けるためには、具体的な研究事例を通じて目的に適した薬剤疫学的手法を確立する必要がある。そこで本研究では、MID-NET の構成医療機関でもある浜松医科大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、九州大学病院及び香川大学医学部附属病院と共同研究を行うことにより、約 100 万人規模の医療情報データベース等を用いて、将来の全国規模の医療情報データベースでの本格的な安全対策の実践を想定した医薬品の安全性評価のための先行的な薬剤疫学研究を実施した。

1. 副作用検出アルゴリズムの構築及びリスク因子の同定

(1) ヘパリン起因性血小板減少症

ヘパリンは血栓塞栓症の治療や予防、また血液透析、血管カテーテル挿入時や輸血時の血液凝固の防止等に広く用いられる薬剤であるが、突然の血小板数減少を呈するヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-Induced Thrombocytopenia: HIT) を発症することが知られている。本研究では、医療情報データベースを用いて 2008 年 4 月から 2012 年 3 月末までに未分画ヘパリンが処方された 2,875 人を対象患者として検討を行った。HIT の同定について、HIT の典型的な臨床経過を利用して、血小板数の推移を基本とする検出アルゴリズムを設計した。

本アルゴリズムで同定された HIT 疑い症例 47 人について、HIT についての十分な知識を持つ浜医大病院の血液内科医による確定診断（バリデーション研究）を実施した。その結果、HIT 疑い症例 47 人のうち 41 人が HIT 確定症例とされた。HIT アルゴリズムの陽性的中率は 87.2% (95%信頼区間; 74.8-94.0) となり、発現頻度は 1.4%であった。HIT のリスク因子について、多重ロジスティック回帰分析により評価を行ったところ、4 日以上長期投与について有意な差が認めら

れ ($P < 0.0001$)、オッズ比は 5.38 (95%信頼区間; 2.35-12.32) であった。本研究において、医師の後向き診断結果とも整合する HIT アルゴリズムを構築し、ヘパリンの長期投与と HIT 発症との関係を明らかにした。

(2) 薬剤性肝障害

医薬品の代謝は肝臓で行われることが多く、様々な代謝産物が肝臓で生成されることから、副作用として肝機能障害を発生させる医薬品が多いと考えられている。このような薬剤に起因する肝障害は薬剤性肝障害 (Drug-Induced Liver Injury : DILI) と呼ばれている。本研究では汎用抗生物質が処方されている患者を対象として検討を行い、我が国での DILI の診断スコアである Digestive Disease Week Japan 2004 (DDW-J) に基づく DILI 検出アルゴリズム (DDW-J アルゴリズム) を構築した。

この DDW-J アルゴリズムの妥当性を評価するため、DILI の国際的な診断スコア Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM) を基にした DILI 検出アルゴリズム (CIOMS/RUCAM アルゴリズム) と比較し、同じように検出できているか検討を行った。条件を揃えた肝障害発現集団 223 人での結果を比較したところ、DDW-J アルゴリズム及び CIOMS/RUCAM アルゴリズムによる DILI 症例数はそれぞれ 110 人及び 156 人であった。判定結果の一致率は 79.4%、スコアに対するスピアマン相関係数は 0.952 ($P < 0.0001$) であった。DILI のリスク因子の影響について多重ロジスティック回帰分析により評価を行ったところ、男性及び長期投与が新たに有意な因子として同定された。本研究で構築した DILI 検出アルゴリズムは、国際基準と比較した結果とも矛盾がなく高い有用性が示されたと考える。

2. 行政施策の影響の評価

(1) オセルタミビル の 10 歳代原則処方制限

オセルタミビルは A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防を効能効果とするノイラミニダーゼ阻害薬である。2007 年頃から本剤服用後の異常行動による転落死の事例が報告されたことが大きく注目を集め、安全性に対する懸念が社会問題となった。厚生労働省は 2007 年 2 月 28 日に自宅療養等を行う場合の留意点等について注意喚起を行ったが、3 月に入っても服用患者の転落例が 2 例報告されたことを受け、2007 年 3 月 20 日に原則として 10 歳代へのオセルタミビルの処方を制限するよう緊急安全性情報を発出した。本研究では、この緊急安全性情報の影響に関して 10 歳代とそれ以外の年齢群について 4 病院のデータを用いて定量的な評価を行った。

2002 年 4 月から 2011 年 3 月末までのシーズンごとのノイラミニダーゼ阻害薬処方患者におけるオセルタミビル処方患者の割合の推移を解析した。緊急安全性情報の発出日を基点に、2006 年 4 月から 2007 年 3 月末 (2006/07 シーズン) までは施策前期間、2007/08 シーズン以降を施策後期間とした。行政施策による影響は、Interrupted Time Series データをモデル化した回帰分析により評価した。行政施策の効果は短期的効果を示すレベル、長期的効果を示すトレンドの 2 つのパラメータで評価した。その結果、コントロール群の成人群では施策導入直後において 16.50% の減少 ($P = 0.0354$) が、ターゲット群の 10 歳代群では 63.16% の減少 ($P = 0.0008$) が認められた。両群ともトレンドに有意な変化はみられなかった。以上より、ターゲット群の 10 歳代に対して非常に強い短期的な抑制効果が認められ、効果の持続も確認された。

(2) クロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意

クロピドグレル (Clopidogrel : CPG) は、虚血性脳血管障害後の再発抑制及び経皮的冠動脈形成術が適用される虚血性心疾患の治療に用いられる抗血小板薬である。CPG はプロドラッグであり、肝薬物代謝酵素シトクロム CYP2C19 等により代謝活性化される。プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は CPG の副作用である胃腸管出血を防止する目的で併用されることがあるが、一部の PPI では CYP2C19 の阻害作用を有していることが問題となった。我が国では 2010 年 4 月、添付文書の併用注意の欄に追記する形で CPG とオメプラゾール (Omeprazole : OPZ) の併用に対する注意喚起を行った。他方、阻害作用の違いから PPI のランソプラゾール (Lansoprazole : LPZ) 又はラベプラゾール (Rabeprazole : RPZ) については本措置の対象とはされなかった。そこで本研究では、LPZ 又は RPZ と CPG との併用群 (LPZ/RPZ+CPG) を対照として、本行政施策の OPZ と CPG の併用群 (OPZ+CPG) に対する影響を評価した。

2009年5月から2011年4月末までの月ごとのCPG処方患者におけるOPZ+CPG又はLPZ/RPZ+CPGの割合の推移を解析した。添付文書改訂を行った2010年4月27日を基点に、2009年5月から2010年4月末までを施策前期間、2010年5月から2011年4月末までを施策後期間とした。ターゲット群のOPZ+CPGの割合については、有意な短期的又は長期的効果は認められなかった。コントロール群のLPZ/RPZ+CPGの処方割合については、施策直後の短期的な効果はみられなかったものの、その後0.60%/月の率での長期的なトレンド増加($P=0.0017$)が認められた。これらの結果から、本行政施策の直後の変化はみられなかったものの、徐々にその影響が臨床現場に広まっていったことが示された。

(3) メトホルミンの乳酸アシドーシスに対する警告

メトホルミンは世界中で広く2型糖尿病の治療に用いられており、我が国においても古くから臨床で使用されていたものの、その承認最大用量は750 mg/日と制限されていた。しかしながらメトホルミンの有用性が見直され、厚生労働省は最大承認用量を2,250 mg/日まで増量したメトホルミン製剤であるメトグルコ®(H-メトホルミン)を2010年に承認した。メトホルミン関連乳酸アシドーシス(Metformin-Associated Lactic Acidosis: MALA)について、その発症は非常にまれであるものの重篤な副作用として知られており、従来から添付文書の警告欄で注意喚起がなされていた。そのような中、H-メトホルミンを服用した高齢患者でのMALAの死亡症例が報告されたことを受けて、2012年3月、H-メトホルミンのMALAに対する警告欄に「特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。」との記載が追記された。本研究では行政施策前後の乳酸検査回数の頻度とメトホルミン処方の変化から、本警告の影響についての評価を行った。

警告が行われた2012年3月19日を基点に、対象患者を3,577人の措置前グループと、3,759人の措置後グループに分類した。同一患者のアウトカムの繰り返しを調整した作業相関行列を想定したポワソンモデルでの一般化推定方程式により、措置前及び措置後グループ間での検査頻度の率比を計算したところ、全体集団において警告後に検査回数が2.14倍(95%信頼区間: 1.24-3.68)に増加した。また、2011年4月から2013年3月末までの月ごとの75歳以上の患者の割合の推移を解析した。その結果、メトホルミン暴露群の全体集団では施策導入直後において1.13%での短期的な増加($P=0.0019$)及び0.13%/月での長期的な減少($P=0.0070$)が認められたものの、それらの効果の強さの程度は非常に小さく、また互いに打ち消しあう方向で作用しており、臨床現場において意味があるような影響はないと考えられた。以上の結果より、対象とした75歳以上の高齢者の処方動向に大きな影響を与えることなく、行政措置後に乳酸値検査回数が増加していることが示された。

本研究により、医療情報データベースに格納されている検査値及び病名等の情報と処方情報を時系列に関連付けたHIT及びDILI検出アルゴリズムを構築した。これらの副作用検出アルゴリズムは、医師の後向き診断や国際基準との比較による精度評価の結果、高い有用性が示されたと考える。本アルゴリズムを用いて副作用発症のリスク評価を行ったところ、HITでは長期投与、DILIでは男性及び長期投与が有意な因子として評価された。ただしDILIにおいては、男性は飲酒による交絡の可能性があり、長期投与についてはさらに大規模なデータベースでの薬剤別の解析が必要と考えられた。しかしながら、現在の日本の研究者にとって国内の大規模データベースへのアクセスは非常に限定的な状況であり、利用環境は未だ十分に整備されていないことから、本研究を行う上で大きな制約となった。

また、厚生労働省が実施した3件の安全対策措置について、医療情報データベースを活用した短期的及び長期的な時系列的観点からの評価を行った。オセルタミビル10代原則処方制限の事例では、ターゲット群の10代に対して非常に強い短期的な抑制効果が認められ、効果の持続も確認された。OPZとCPGとの併用注意については、施策直後の変化はみられなかったものの、徐々に施策の影響が臨床現場に広まっていったことが示された。MALAの警告については、対象とした75歳以上の高齢者の処方動向に大きな影響を与えることなく、行政措置後に特に従来のメトホルミン製剤の継続服用患者に対して乳酸値検査回数が増加していることが示された。以上の結果より、本研究で対象とした行政施策については、その直接的な比較は困難であるものの、臨床現場においてそれぞれの措置の強さに応じた適切な安全対策が行われていたものと評価できる。また、良質なデータベース環境が整備されていれば、即時に安全対策措置を解析することが可能であることが本研究により実証された。実際の安全対策への応用を想定した場合、評価手法の迅速性は非常に重要な要件とな

り得ると考える。

現在、データベースを活用した医薬品の副作用研究において、ほとんどの場合アウトカムの同定に ICD 等の病名コードが使用されている。病名コードは病院間での互換性も高く取扱いが非常に簡便であるものの、医学上の正確性が常に問題となる。そのため、医師によるバリデーション研究により病名コードの精度を評価する必要があるが、多大な労力を必要とするばかりでなく、精度が低い病名コードについてはその活用が限定的となる。

知る限りにおいて、本研究は副作用アウトカムの同定に検査値や診断スコアを複合的に組み合わせた初めての研究事例である。本手法は病名コードのみを利用する場合に比べて精度を高めることが可能であることから、バリデーションに係る労力を削減し、病名コードでは低精度のアウトカム同定に応用されることが期待される。また、欧米の規制当局による行政施策の影響については数多くの報告がなされているものの、日本の行政施策の影響を定量的に評価した研究はほとんどなく、医薬品安全対策の国際化が進展する中で本研究は海外への情報発信という観点でも意義があったと考えている。

時代の進展とともに医薬品の安全対策も高度化が図られており、医薬品の製造販売業者は 2013 年 4 月より安全性監視とリスク最小化のための管理計画である Risk Management Plan を策定し、これに基づく必要な安全対策の実施が求められることとなった。その中の安全性監視の手段の一つとして医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法が位置付けられており、医療情報データベースの基盤整備にあわせてその重要性が今後一層増してくるものと考えられる。データベース研究の最大の利点は、従来の自発的な副作用報告では不可能であった全体集団を把握できることにある。本研究で開発・実証した副作用検出アルゴリズムや行政施策の評価方法を MID-NET 等の日本人を代表する集団に適応することにより精度が高まるだけでなく、未知のリスクを同定することが可能となる。また、安全性に加えて有効性をアウトカムに含めることにより医薬品のリスクベネフィットを全体的に評価し、また、海外の研究成果と比較して遺伝的人種差を解明することも期待される。さらに将来の展望として、個々の評価事例を集積して安全対策の制度全体の評価まで議論を進展させることができれば、国の薬事行政の方向性を決定する手法として用いられるようになる可能性を秘めている。医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究は、これからの医薬品の安全対策を実践する上で欠かすことのできない科学的な基盤になるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、医療情報データベースを用いて医薬品による副作用の検出アルゴリズムを構築した研究成果および市販後の医薬品の安全対策措置の効果の検証を行った研究成果を論じている。これらの研究成果は、医療情報データベースを用いた先駆的な研究であり、学術的観点のみならず医薬品適正使用の観点からも評価される研究成果である。以上の点から、本論文は、博士（薬科学）の学位を授与するに値する。