

# 米国では医薬品の安全性が大きな社会問題、2007年9月 、FDAの機能強化等を規定する2法\*が施行

## ・市販後安全対策の強化

- リスク評価・リスク緩和戦略(REMS)の導入。
- 市販後試験・調査を課す権限、添付文書改訂の権限の付与。
- REMS,市販後調査等を実施しない企業に対する罰金。

## ・市販後リスク分析システムの確立

- 連邦・民間の診療データを活用した医薬品の市販後リスク分析システムの確立。

## ・患者及び医療提供者への医薬品安全性情報の提供強化

- インターネットウェブサイトによる医薬品情報のアクセス改善。
- リスクコミュニケーション諮問委員会設立。

## ・市販後安全対策に対する予算・人員の増強

- 2012年10月までの5年間で総額約2億2500万ドル(約225億円)を医薬品市販後安全対策に確保。
- リスクマネジメント専門家の配置等人員増加。

\*)FDA Amendment Act (FDAAA、いわゆる「FDA改革法」)  
Prescription Drug User Fee Act IV (PDUFA IV、「処方せん薬ユーザーフィー法」)

# 米国FDAの取り組み(2008年5月)

## 医療製品の安全性監視の国家戦略

# The Sentinel Initiative

National Strategy for Monitoring Medical Product Safety

May 2008



Department of Health and Human Services  
U.S. Food and Drug Administration  
Office of Critical Path Programs  
[www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/](http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/)

# Sentinel Network (米国)

## 【概要】

### ー 2007年 FDA改革法(FDAAA)

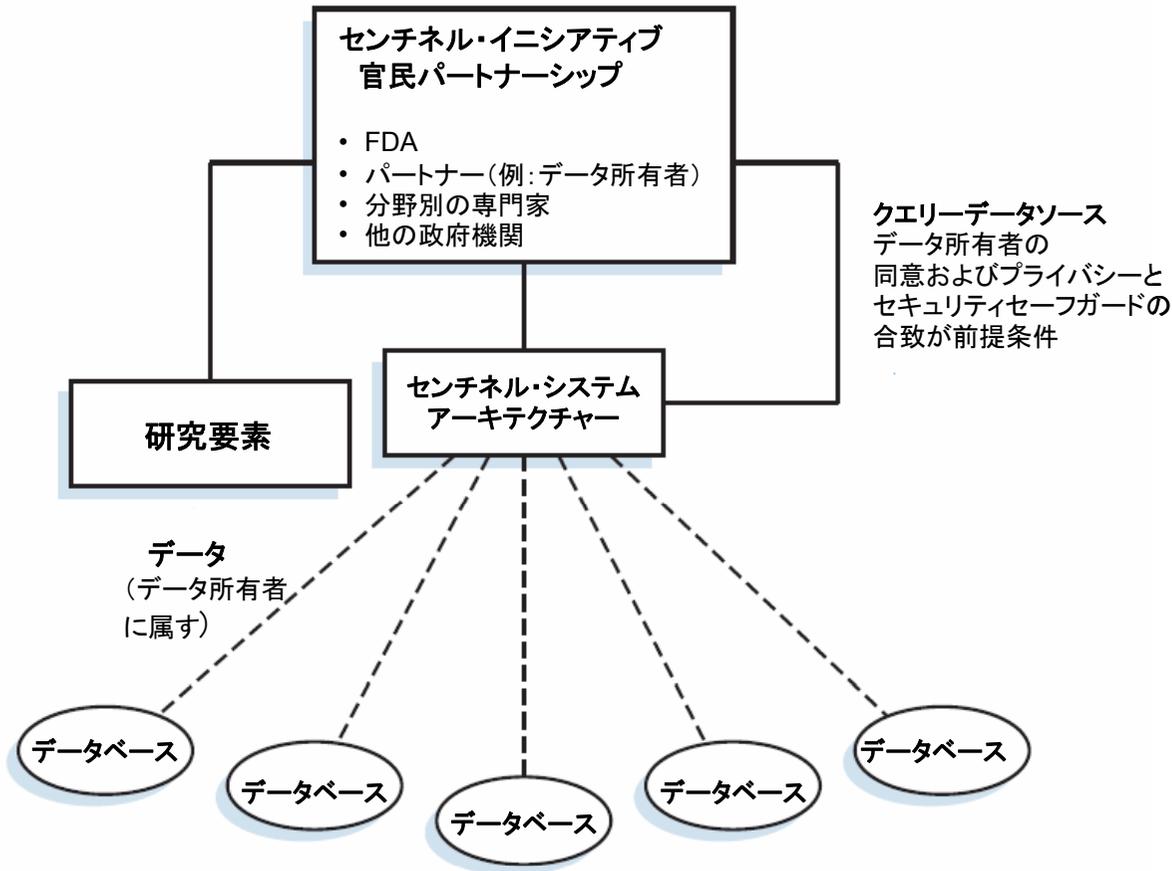
- FDAに対して積極的な市販後安全性監視及び解析を要求。複数の情報源から得られた医療データのリンク、解析を可能にするために、異なる情報源へのアクセスの確保、そして市販後リスクを同定し、解析するためのシステムの構築を要請。
- 2010年7月までに2,500万人のデータ、2012年7月までに1億人のデータへのアクセスを確立するという目標を設定。

### ー 2008年5月 センチネル・イニシアティブ～医薬品等の安全性監視の国家戦略

- 医薬品安全性モニタリングのために、統合された情報システムを構築
- 多様な既存データシステムへのアクセスが可能になり(例:電子カルテ、保険請求データベース)、現行の機能が拡大
- 散在している各種データソースを素早く確実に検索し、未特定の関連製品の安全性情報を得ることが可能
- プライバシーやセキュリティの確立されたリモートシステムを通じて、特定の検索を促進し、様々なデータを様々な検索条件式で検索することが可能な拡張可能なデータベースを構築
- 最終的に、製品のライフサイクル全体を通じたFDAのモニタリング機能が強化
- データマイニングや研究的な活動も促進

# Sentinel Network (米国)

センチネル・イニシアティブ/システムにおける組織構造の構想



## ＜組織構築の主要事項＞

- 個人情報保護及びデータの安全確保
- 科学的信頼性
- システムアプローチ
- ガバナンス
- 包括制
- 透明性
- 方法論の公表

# Sentinel

## The New Sentinel Network – Improving the Evidence of Medical-Product Safety

*The New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 361(7): 645-7.

Platt R, Wilson M, Chan KA, Benner JS, Marchibroda J, and McClellan M.

### 【最近の動き】

- 2008年5月、FDAはセンチネル・イニシアティブにより、多くの既存のデータシステム(電子医療記録システム、レセプトデータベース等)が利用可能になるとした。
- FDA長官のマーガレット・ハンバーグ氏は、議会の公聴会において、市販後の医薬品安全監視は在任中優先度が高い事項になる旨表明した。
- 2008年12月に開催されたワークショップでは、FDA以外の行政機関だけでなく、学会、医療保険者、医療機関、消費者及び患者の権利団体、医薬品及び医療機器産業界など400もの関係者が参加した。
- 最近、多くの公的及び民間機関がFDAとの契約の下での初期の実証作業を完了した。

### 【センチネル・イニシアティブの特徴】

- センチネル・イニシアティブは中央集権化された大規模なデータベースではなく、分散化されたデータネットワークである。参加機関は、標準様式に基づくデータの作成や集約を行い、ネットワーク全体に提供を行う。この分散化モデルでは、患者の個人情報、医師又は元のデータ所有機関に留まるという利点がある。
- 公的及び民間医療組織はセンチネル・イニシアティブへの参加に強い興味を示している。すでに稼働し始めているものもあり、例えば、CDCのVaccine Safety Datalink (VSD)では8つの医療保険において約900万人分の電子医療記録と管理データベースから構成される分散ネットワークを活用し、新規ワクチンのリアルタイム監視を行っている。
- 最近、このネットワークにおいて、MMRワクチン接種後の発作の過剰なリスクが確認され、ワクチンの推奨使用の変更がなされた。また、5つの医療保険の5千万人分のデータが、髄膜炎菌ワクチンの接種後のギラン・バレー症候群のリスク評価に用いられる予定である。

### 【センチネル・イニシアティブの課題】

- センチネル・イニシアティブには、複数のデータソースにおいて活用可能な共通の方法や、分散型ネットワークにおける統計手法及びデータ解析ツールの改善などの技術的な課題が存在する。特にネットワークにおけるシグナル検出には更なる評価が必要である。また、健康リスクに反映される知見が否かを決定する能力を改善することも重要である。
- 現在の利用可能な電子情報からは解析が困難な医薬品等製品、例えば、OTC、手術室で使用される医薬品、多くの医療機器、そして、統一的な電子コードが付されていない転帰等について、今後作業が必要にある。
- 公衆衛生の観点からは、ガバナンスの問題、例えば、研究のデザインや個人の医療情報保護等のための管理体制も重要。
- 得られた知見は、医療従事者及び公衆も含む多くの人々に、タイムリーで透明かつ適切な方法で伝えられなければならないが、混乱が生ずる場合も考えられる。消費者及び患者に対して、現在のベネフィットに関する知識に照らして、新たなリスクに関する情報をどのように伝えるかが重要である。

## データベースを利用した論文の要約

### Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods

*Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007 Dec;16(12); 1275-1284.

Brown JS, Kulldorff M, Chan KA, Davis RL, Graham D, Pettus PT, Andrade SE, Raebel MA, Herrinton L, Roblin D, Boudreau D, Smith D, Gurwitz JH, Gunter MH, and Platt R.

#### Rofecoxib (Vioxx)の投与患者と 非投与患者の心筋梗塞に係る発生頻度比較

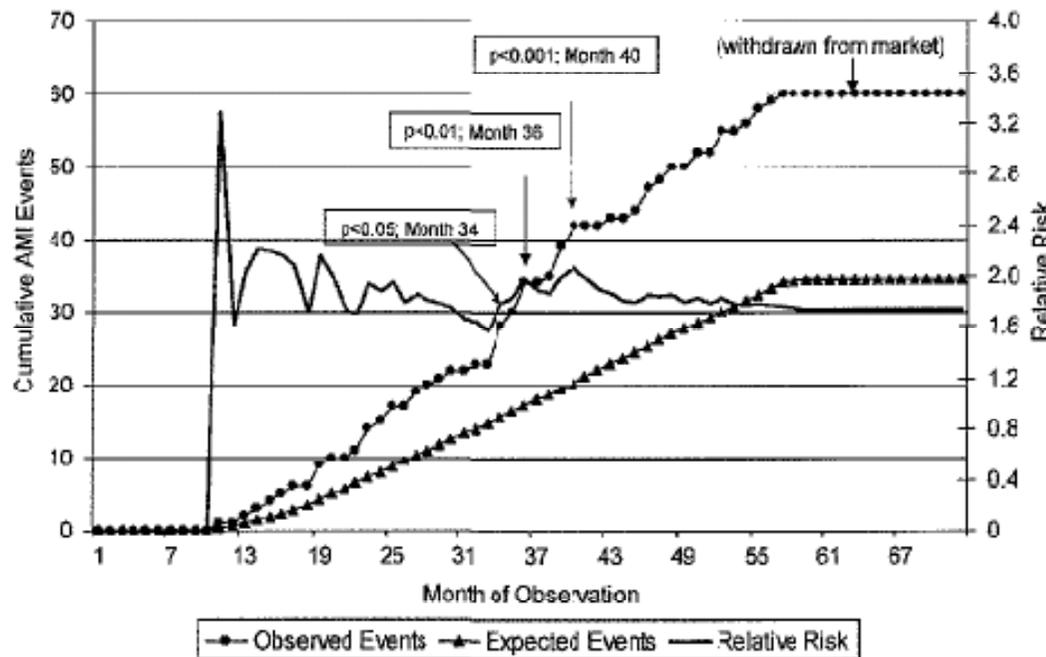


Figure 3 Observed and expected outcomes for rofecoxib users compared to non-users: 2000–2005. Outcome: acute myocardial infarction. Adjusted for age, sex and health plan

#### 【重要な事項】

- ・医療保険ネットワークデータのリアルタイムの系列分析は医薬品安全サーベイランスに有用となり得る
- ・医療保険ネットワークにおいて医薬品安全サーベイランスに関する多くの方法論に対処する必要あり
- ・リアルタイムな医薬品安全シグナル検出の実施に必要な自動化データは医療保険から定期的に収集される。

#### 【目的】

地域住民を対象としたヘルスネットワークの積極的監視が医薬品有害事象の検出を改善すると考えられることから、(1)自動化された請求データが、リアルタイムな医薬品有害事象サーベイランスへの活用には有用か評価し、(2)鍵となる方法論を検証する

#### 【研究デザイン】

コホート研究

#### 【方法】

- データソース: HMO Research Network's Center for Education and Research on Therapeutics (CERT); 800万人
- 対象集団: 2000年1月～2005年12月の間にCERTの中の9つの医療保険を使用した患者
- 暴露: 有害事象が既知の5医薬品(Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Lisinopril, Cerivastatin)及びネガティブコントロールとして2医薬品(Cetirizine, Clemastine)とそれぞれの対象薬の組み合わせの有害事象の発生を比較
- アウトカム: 後ろ向き解析による有害事象の検出

#### 【結果】

・有害事象が既知の医薬品のうち4医薬品について、過剰なリスクのシグナルが検出され、ネガティブコントロールとしての2医薬品については検出されなかった。

#### 【結論】

・定期的に収集されるデータを定期的に前向き評価することにより、医薬品有害事象の発生率を予測することが可能であり、特定の有害事象についてのタイムリーな市販後安全対策を支持することができる。

参考資料

( 参 考 )

外国で活用可能な主な  
データベースと事例

# 主要データベース概要

	DB/DB運用組織名	国	規模	含まれるデータ	備考
1	GPRD	英	657万人	診療情報、処方、患者情報、検査結果 等	MHRAが管理運営するDB 一般診療所488施設より情報収集
2	THIN	英	500万人	診療情報、処方、患者情報 等	EPICがGPRDの代替として構築したDB GP300人より情報収集
3	PHARMO	オランダ	200万人以上	診療情報、処方、検査結果 等	ユトレヒト大学、ロッテルダム大学が構築したDB
4	IMS Disease Analyzer	英・独・仏・豪	1570万人	診療情報、処方、患者情報、医師情報 等	IMS Health社が構築したDB GP3600人より情報収集
5	i3 Aperio	米	3900万人以上	診療・処方レセプト、患者情報、検査結果 等	保険会社ユナイテッドヘルス・グループの1部門であるi3のDB
6	Kaiser Permanente	米	860万人以上	診療・処方レセプト、患者情報、検査結果 等	米国最大の非営利総合医療団体であるKaiser PermanenteのDB。7地域にリサーチセンターがあり、それぞれ独自のDBを所有する
7	HMO research network	米	4000万人以上	診療・処方レセプト、患者情報 等	カイザーを含む14の保険会社のコンソーシアムが収集したレセプトデータのDB
8	Medicare, Medicaid	米	4230万人、4930万人	診療・処方レセプト、患者情報 等	アメリカの公的医療保険制度の会員登録DB Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) が両者を包括的に統括している
9	Health Services Databases in Saskatchewan	カナダ	100万人	診療・処方レセプト、患者情報 等	Saskatchewan州地方保健当局が保険情報より構築したDB

# 1. General Practice Research Database (GPRD・英国)

---

- 概要
  - MHRAのもと管理運営
  - データ提供サービスあり
    - 解析計画書を提出
    - ISAC(MHRAのデータベース研究に関する独立委員会)で審査
    - 承認されるとデータが提供される
  - データ収集開始:1987年
  - GPRD 総登録者数:657万人(4547万人・年)
    - 内訳;現在の登録者…369万人
      - 移動により追跡不可… 46万人
      - 死亡者… 242万人
  - 488の一般診療所より情報収集
  - ウェブサイト:<http://www.gprd.com/home/>

# GPRD データ項目

項目	内容
Demographic information (人口統計学的情報)	性別、生年月日、地域 等
All clinical information (臨床情報)	診断、症状、治療、既往 等 ※病名コード ～1995: Oxford Medical Information System(OXMIS) ICD-9に類似 1995～ READ coding system
All prescriptions (処方情報)	処方日、処方薬、剤型、力価、処方量、服薬指導 等 ※処方コード Prescription Pricing Authority codes(PAA)
Referrals to secondary care (患者紹介)	専門病院への紹介、緊急時の紹介 等
Immunization details (予防接種)	ワクチンの種類、投与方法 等
Tests results (検査結果)	検査結果 (正常範囲の記載あり)
Lifestyle information (ライフスタイル情報)	身長、体重、BMI、喫煙、飲酒 等
Patient registration details (患者記録詳細)	登録開始からの経時記録
Appointment and staff details (予約と担当職員)	診察期間、医療スタッフの役割 等
Adverse drug reaction details (副作用情報)	医薬品との関連性・重症度の評価 等
Anonymised free text (非匿名化項目)	研究使用目的で追加可能 (追加費用がかかる)

# GPRDの特徴

- データベースの規模が大きい
  - ・ コホートデザインを用いることにより、稀な事象(発症率1/10000以下)の研究も可能
- オリジナルデータへのアクセスが可能
  - ・ 匿名化した診療録を入手することができる
  - ・ 研究者は、より詳細な情報を質問票でGPに問い合わせることも可能
- データの不完全性
  - ・ 初診や治療変更時は詳細なデータが多く得られるため、急性期対応の情報は多く得られるが、頻回来院時や、慢性疾患の治療における情報は少ない
  - ・ 検査異常値等悪い結果だけが記録されることがある
  - ・ GPRD登録以前の、重篤でないイベントの既往、薬物治療歴等、既に臨床上問題のない情報については、記録されていないことがある
  - ・ 喫煙、飲酒、体重・身長など交絡因子となりうる情報は、登録患者の70%のみが有する
- DB使用における複雑性とハードウェア/ソフトウェアのコスト
  - ・ MHRAは、webを通してGPRDデータを提供している
    - データのロードの特殊なアプリケーションについての知識や安定した遠距離通信のリンクが必要
  - ・ EPICは、flat text file setとしてGPRDのデータを提供している
    - ハードウェアおよびデータを保存する設備が必要

# GPRD

## Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors

JAMA. 2004 Jul 21;292(3):338-43.

Jick H, Kaye JA, Jick SS.

### 【背景】

抗うつ薬、特に選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の服用と自殺行為との関連が注目されている

### 【目的】

抗うつ薬服用と自殺行為の関連性について調査する

### 【研究デザイン】

ケースコントロール研究

### 【方法】

○データソース; GPRD

○曝露; 抗うつ薬服用

○アウトカム; 死に至らない自殺念慮・自殺企図 (診断コード; OXMIS)

○対象集団; 1993~1999年にドチエピン、アミトリプチリン、フルオキセチン、パロキセチンのうち1剤以上を処方された患者(159,810人)

・ケース; 対象集団のうち、死に至らない自殺念慮・自殺企図の診断コードをもつ10~69歳の患者(555人)

・コントロール; 対象集団のうち、ケース1名に対しコントロール4名をマッチング(年齢、性別、GPRDへの登録期間で選択)(2,062人)

(除外基準…①イベント発生日前90日間に処方がある人で、かつ以前に抗うつ剤の服用歴がない患者

② GPRDへの登録期間がイベント発生日の2年以上前の患者)

○解析; 条件付ロジスティック回帰により、ドチエピンをレファレンスにした薬剤別の自殺企図発生ならびに自殺のオッズ比(OR)と95%信頼区間を算出 (調整因子…抗うつ薬服用期間)

また、リスク因子として投与期間、処方中止、喫煙、BMIの影響についても検討

\* 自殺(死亡)症例をケースとしたケースコントロール研究も別途実施

### 【結果】

・自殺企図のオッズ比が、ドチエピン1に対して、アミトリプチン0.83(95%CI:0.61-1.13)、フルオキセチン1.16 (95%CI:0.90-1.50)、パロキセチン1.29 (95%CI:0.97-1.70)と、大きな差は見られなかった

・自殺企図のオッズ比が、90日以後に診断された群1に対して、処方後9日以内に診断された群で 4.07 (95%CI:2.89-5.74)と高かった

### 【結論】

・自殺企図のリスクはドチエピンとその他の抗うつ薬で同程度であった

・自殺企図のリスクは抗うつ薬治療開始直後では、90日以上に比べて高かった

## 2. The Health Improvement Network (THIN・英国)

---

- 概要

- 1994-2002年 EPIC<sup>注1)</sup>は公衆衛生研究のためのGPRD非独占使用権を持っていた

→契約満了に伴い、EPICがGPRDの代替として開発

注1)EPIC…ヘルスケア産業の臨床研究のサポートを目的として、  
英国の一般診療患者のデータ供給、管理、利用を行う専門機関

- データ提供サービスあり
  - ・GPRDと異なり、THINには非営利な活動への制限がない
- データ収集開始:2003年1月
- Vision(GPによく使われているマネージメントソフトウェアパッケージ)の情報を引用
- THIN登録者数:500万人
- 300人のGPより情報収集
- 診療録を収載したDBで、主に4ファイルからなる
  - ①患者、②薬剤、③治療、④その他の健康情報(GPRDは、7ファイル;①患者、②臨床情報、③診察、④検査、⑤予防接種、⑥紹介、⑦治療)

# THIN

### The impact of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants on pneumonia mortality in a UK general Practice population cohort.

*Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009 May 19.

Myles PR, Hubbard RB, Gibson JE, Pogson Z, Smith CJ, McKeever TM.

#### 【背景】

近年、スタチン、ACE阻害薬の服用による肺炎死亡率の低下や、PPI、H<sub>2</sub>ブロッカー服用による肺炎死亡率の増加が示唆されている。肺炎は日常診療において一般的な疾患であり、また、これら薬剤はよく処方されるものであるため、その関連性について関心が高まっている。

#### 【目的】

スタチン、ACE阻害薬、PPI、H<sub>2</sub>ブロッカー服用が、肺炎患者の死亡率に短期または長期的な影響を及ぼすか否かを明らかにする。

#### 【研究デザイン】

コホート研究

#### 【方法】

○データソース; The Health Improvement Network (THIN)

○曝露; スタチン、ACE阻害薬、PPI、H<sub>2</sub>ブロッカー服用

○アウトカム; 肺炎による死亡 肺炎発症後30日以内/30日以降 (2005年7月5日までfollow-up) (診断コード…ICD-9)

○対象集団; 2001年7月1日～2002年7月1日の間に、上記データベースに肺炎診断記録のある40歳以上の症例

・曝露群; 上記期間中に、①スタチン、②ACE阻害薬、③PPI、④H<sub>2</sub>ブロッカーの処方記録あり

・非曝露群; 上記期間中に、①スタチン、②ACE阻害薬、③PPI、④H<sub>2</sub>ブロッカーの処方記録なし (全コホート 3710名→3681名)

○解析; Cox回帰分析によりハザード比と95%信頼区間を算出

(調整因子…年齢、性別、喫煙(現在)、Townsend's deprivation score、Charlson comorbidity index score、他の曝露対象薬の併用)

#### 【結果】

・対象症例は3681名で、follow-up期間の中央値は2.8年であった

・スタチン服用中の患者では、服用歴のないものと比較し、肺炎診断後30日以内の死亡率、および30日以降の長期的な死亡率において、有意な減少が認められた(30日以内; ハザード比0.33、95%信頼区間0.19-0.58、30日以降; ハザード比0.45、95%信頼区間0.32-0.62)

・ACE阻害薬服用中の患者では、服用歴のないものと比較し、肺炎診断後30日以内の死亡率において有意な減少が認められた

(30日以内; ハザード比0.62、95%信頼区間0.47-0.82、30日以降; ハザード比0.92、95%信頼区間0.77-1.11)

・PPI服用中の患者では、服用歴のないものと比較し、死亡率の有意な変化は認められなかった

(30日以内; ハザード比0.90、95%信頼区間0.72-1.12、30日以降; ハザード比1.03、95%信頼区間0.88-1.21)

・H<sub>2</sub>ブロッカー服用中の患者では、服用歴のないものと比較し、死亡率の有意な変化は認められなかった

(30日以内; ハザード比0.92、95%信頼区間0.66-1.28、30日以降; ハザード比1.05、95%信頼区間0.81-1.35)

#### 【結論】

スタチン服用と、短期・長期的な肺炎による死亡リスク低下との関連性が示唆された

ACE阻害薬服用と、短期的な肺炎による死亡リスク低下との関連性が示唆された

# 3. PHARMO Records Linkage System (PHARMO・オランダ)

---

- 概要
  - 1990年代前半にユトレヒト大学およびロッテルダム大学で構築
  - 薬局データと種々の医療記録がリンク
  - 200万人以上の住民情報(オランダ人口の12%)
  - ウェブサイト:<http://www.pharmo.nl/>

# PHARMO データ項目

項目	内容
Drug exposure outpatients : pharmacy database (外来患者の医薬品曝露:薬局DB)	Z-index データベース標準 ATC分類コード、処方日、処方者、用法 用量、コスト情報
Morbidity (罹病) : Dutch National Medical Register (LMR)	入院データ 主・副次的退院病名、診断、手術、治療、退院日 ICD-9-CM
Drug exposure in-patients (入院患者の医薬品曝露)	病院薬局データ 100万人患者規模 入院患者の薬剤、用量、入院期間、退院時病名など
Clinical laboratory register (臨床検査記録)	臨床検査データ PHARMO catchment area 1991年から800項目以上
General practitioners : GP register (一般開業医:GP登録)	GPデータベース PHARMO catchment area 1991年から 処方、診断、合併症等
Pathology : PALGA (病理学)	組織学検査データ、細胞学検査データ、剖検データ

# PHARMO

Public health problems and the rapid estimation of the size of the population at risk.  
*Pharm World Sci.* 1993 Oct 15;15(5):212-8.  
Herings RM, Stricker BH, Leufkens HG, Bakker A, Sturmans F, Urquhart J.

### 【背景】

オランダ国内非鎮痛性H<sub>1</sub>-抗ヒスタミン薬アステミゾール、テルフェナジンとtorsades de pointes の関連を示唆する症例報告が集まってきており、FDAからもそれに関する報告があったが、オランダ国内でのテルフェナジン、アステミゾールの使用実態は不明であった

### 【目的】

非鎮痛性抗ヒスタミン薬アステミゾール、テルフェナジンの使用実態と、torsades de pointesに至るリスク集団サイズを予測する

### 【研究デザイン】

使用実態調査

### 【方法】

○データソース: PHARMOデータベース

○対象集団: 1990年に全身治療目的で抗ヒスタミン薬を処方された患者 (23,949人) (ATCコード; R06)

・ケース: 抗ヒスタミン薬過量投与を受けた患者(処方薬剤、処方量から同定)

抗ヒスタミン薬の処方量(PDD; mg)が年齢別推奨投与量(RDD;mg)\*の1.5倍以上(PDD/RDD>1.5)(88人)

テルフェナジンによる治療期間中に少なくとも1日、シトクロムP450阻害剤(ケトコナゾール、エリスロマイシン、シメチジン)を併用

\* 年齢別推奨投与量…大人はWHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology in Osloのガイドライン、  
子供は医薬品添付文書による

○解析: 1000人・日あたりの頻度から、PHARMO集団10万人中の頻度を推定 (層化因子…年齢、性別)  
また、PHARMO集団における頻度を外挿し、オランダ国内の暴露人口を感度解析により推定

### 【結果】

- ・テルフェナジンの過量処方10万人あたり31人で、小児(0~12歳)が大半だった。アステミゾールの過量処方10万人あたり24.1人だった
- ・テルフェナジンと各CYP阻害剤の併用は、テルフェナジン使用患者1000人あたりそれぞれ6.5~10.0人だった
- ・torsades de pointesの国内推定発生数が推定された

### 【結論】

- ・テルフェナジンとアステミゾールの過量処方は比較的少なかった
- ・CYP阻害剤との併用も少なかった
- ・オランダにおいては、テルフェナジンもアステミゾールも、torsades de pointesに関して公衆衛生上の危険性はない

# 4. IMS Disease Analyzer (英、独、仏、オーストリア)

---

- 概要

- IMS Health社で構築したDB
- データ提供サービスあり
- 登録患者数: 1,570万人
- 3600のGPからデータ収集
- ウェブサイト:  
<http://162.44.221.237/portal/site/imshealth/>

# IMS

## 国別データ登録状況

国名	設立年	GP	患者数
Germany	1989	1954 GPs 主に GPs/INT,GYN,PAED	>1000万人
UK	1992	670 GPs	350万人
France	1996	890 GPs	160万人
Austria	1996	120 GPs/INT	60万人

## データ項目

項目	内容
Patient demographics (患者の人口統計学的情報)	年齢、性別、保険、リスク因子(喫煙など)、臨床検査値・評価、紹介/入院
Doctor demographics (医師の人口統計学的情報)	年齢、性別、診療科・規模、医師免許取得年、地域、専門性(UK以外)、技術設備(UK以外)
Diagnosis (診断)	ICD 10コード、Readコード(UKのみ)、もとの診断名、合併症、治療の有無
Therapy (治療)	来院日、治療/費用、処方薬・処方量、薬効分類、処方変更、投与量計画、併用薬処方

# IMS health database

**An increase in the prevalence of type 1 and 2 diabetes in children and adolescents: results from prescription data from a UK general practice database.**

*British Journal of Clinical Pharmacology.* 2009 Feb;67(2):242-9.  
Hsia Y, Neubert AC, Rani F, Viner RM, Hindmarsh PC, Wong IC.

## 【背景】

イギリスでは、小児の糖尿病が増加傾向にあることは示唆されていたが、発生割合は不明であった

## 【目的】

イギリス国内の小児における糖尿病患者割合の8年間の推移について調査する

## 【研究デザイン】

後ろ向きコホート研究

## 【方法】

- データソース; イギリスIMS Disease Analyzer (IMS DA)
- 対象集団; 1998~2005年の8年間にGPに登録された0~18歳の小児 (505,754人)
  - ・ケース; 糖尿病治療薬(インスリン製剤、経口糖尿病治療薬)を処方された患者(1,098人) (薬剤コード; ATC分類)
- 解析; 年度・性別・年齢の層ごとに発生割合と95%信頼区間(ポアソン分布)を算出  
増加傾向の検討として、 $\chi^2$ 検定(コクラン・アーミテージ検定)を実施  
外部妥当性の検証として、GPRDで同様の解析を実施

## 【結果】

- ・ケースの98.1%が、インスリン製剤を処方された患者だった
- ・対象集団における糖尿病治療薬の使用割合は年齢が高くなるとともに上昇していた
- ・インスリン製剤、経口糖尿病治療薬のともに使用割合は 1998~2005年で有意な増加がみられた
- ・年代で層別した場合、6~18歳でインスリンの使用割合が1998~2005年で有意な増加がみられた

## 【結論】

イギリスでは、小児における糖尿病治療薬の使用が6~18歳で著しく増大していたが、青年期の1型・2型糖尿病患者が急速に増加していることが示唆された

## 5. i3 Aperio (米国)

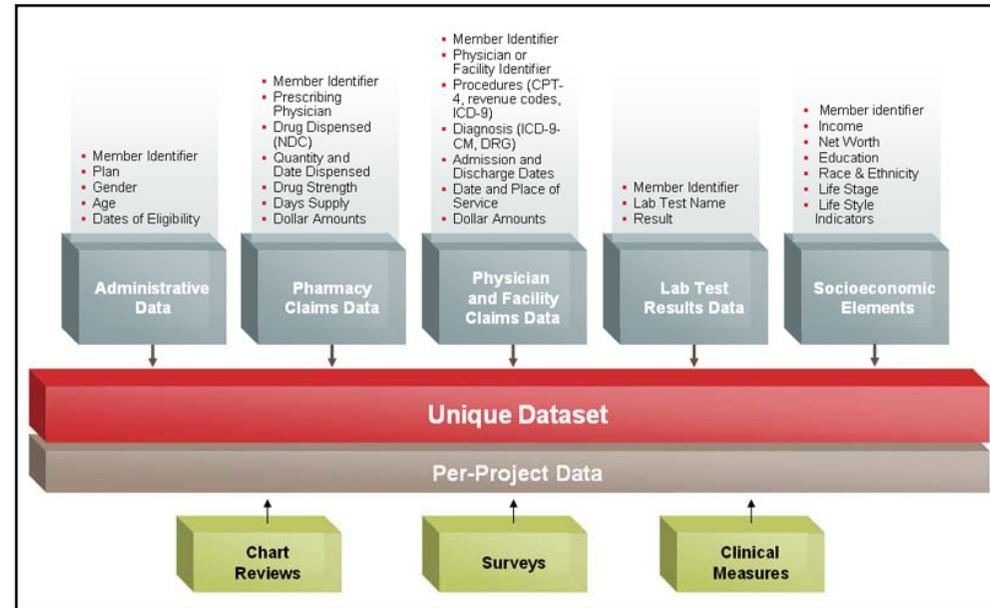
---

- i3(ユナイテッドヘルス・グループ)について
  - ユナイテッドヘルス・グループの一部門
  - 保険事業とその他の保健ビジネスを展開
    - 保険事業では、Medicare/Medicaidにも参加
    - 保険ビジネスの一つとしてDBのデータ分析事業を実施、i3は医薬品の安全性解析に特化
  - ユナイテッドヘルス・グループの会員数:7,000万人以上(米国内)
- データベースについて
  - データ収集開始:2000年5月
  - 現在の登録者数:3900万人以上
    - 検査分析結果あり:750万人
    - 12ヶ月間の継続した登録あり:2400万人以上
  - i3のウェブサイト:<http://www.i3global.com/Home/>

# i3

## • 保有するデータ

- 登録データ
- 医療費請求データ
- 医師・医療機関の請求データ
- 薬局請求データ
- 検査試験結果データ
- 社会経済的データ
  - 収入、総資産、学歴
  - 人種、民族
  - ライフステージおよびライフスタイルの指標



※データソースが異なっても、独自の名寄せ技術により患者単位にまとめることが可能

## i3

**Supplementary data collection with case-cohort analysis to address potential confounding in a cohort study of thromboembolism in oral contraceptive initiators matched on claims-based propensity scores.**  
*Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2008 Mar;17(3); 297-305.  
Eng PM, Seeger JD, Loughlin J, Clifford CR, Mentor S, Walker AM.

### 【背景】

残余交絡の存在は、薬剤疫学研究における限界点であり、とくに、生活習慣の情報や臨床上の交絡因子が得られない診療請求データを用いた研究で問題となる

### 【目的】

診療請求データを用いたコホート研究において、診療請求データからは得られないリスクファクターによる残余交絡の影響をケースコホートの研究デザインを用いて評価する  
(評価項目:EE/DRSP群とその他の経口避妊薬群での血栓塞栓症の相対リスク)

### 【研究デザイン】

コホート研究、ケースコホート研究

### 【方法】

○データソース: the Ingenix Research Data Mart (RDM); 1200万人

○対象集団: 2001年6月~2004年6月の間に経口避妊薬処方歴のある10~59歳の女性で、初回処方日以前に半年以上の登録歴がある症例

○曝露: EE/DRSP服用

○アウトカム: 血栓塞栓症発症

#### ■コホート研究

※診療請求データベースから血栓塞栓症の可能性のある医薬品コード、処置、診断名を検索し、可能性がある症例について診療録で詳細調査

○曝露群(EE/DRSP群): 対象集団のうち、最低1回のEE/DRSP処方歴がある症例 (22429人)

○対照群(その他の経口避妊薬群): 対象集団のうち、EE/DRSP処方歴のない症例 (EE/DRSP以外の経口避妊薬処方集団) (44858人)  
→四半期ごとに1:2の比でマッチング(マッチング因子…日付、既往歴、治療、患者情報)

○解析: 曝露群と対照群の発生率比と95%信頼区間を算出

#### ■ケースコホート研究

※サブコホート集団と全ケースについて診療録で請求DBにはない項目を調査

(BMI, 喫煙, 血栓塞栓症歴, 家族歴, 凝血障害試験, 身体能力, 投与期間, アスピリン服用歴)

○ケース: 前述の研究にて確定された全ケース59人(うち診療録閲覧できたのが43人)

○サブコホート: 前述の研究対象集団(22429+44858)から1%にあたるサブコホート集団701人をランダム抽出

→うち診療録閲覧できた579人より、1:2の比でランダム抽出(マッチング因子…傾向スコア)

○解析: 欠損値の補完。比例ハザードモデルで単変量と多変量回帰によるリスク比と95%信頼区間を算出  
(多変量回帰での調整因子…年齢、肥満、喫煙、家族歴、高血圧)

### 【結果】

・ケースコホート分析において算出した調整リスク比: 0.90 (95%CI: 0.49-1.68)、コホート研究で算出した調整発生率比0.92 (95%CI: 0.50-1.63)

→診療録データでしか得られない交絡因子も含めて調整した相対リスクの値と、診療請求データベースの情報だけで算出された相対リスクの値は類似していた

→残余交絡だと思われていた因子(肥満、喫煙、家族歴、高血圧)の影響はわずかであると示唆された

### 【結論】

診療請求データベースを用いたコホート研究における残余交絡の評価にケースコホート分析を用いたこのアプローチは、数あるコホート研究の残余交絡評価法のひとつとなりうる

# 6. Kaiser Permanente Medical care program (米国)

---

- Kaiser Permanenteの概要
  - 米国最大の非営利総合医療団体
  - 主な事業; 医療提供 (Medical Center; 35施設、Medical Office; 431施設)、医療保険、在宅医療サービス、疾病予防
  - 会員数; 860万人以上
- Kaiser Permanente Medical care programの概要
  - Kaiser Permanenteが運営する、米国で最大かつ歴史あるヘルスケア制度
  - 全米8つの地域区分があり、うち7地域でリサーチセンターを有する
    - 各センターは、それぞれ独自のDBを所有している
    - 調査者は、KP's National Research Councilをとおして、各DB間の連携をとる
    - リサーチセンターのほとんどは、The HMO Research Network \* に加盟している
      - \* The HMO Research Network …疫学調査など、多様な協同・多施設計画を後援する組織
  - 比較的、長期的なデータが得られる
    - KP保険加入者のみが、KPの医療機関で診療を受けることができるため
    - KP保険加入後はじめの2年間の保険解約率; 20%
    - KP保険加入10年後の保険契約継続率; 50%以上

# Kaiser データ項目

## (1) Clinical/administrative databases (臨床/管理DB)

-ほぼ全てのリサーチセンターにおいて共通で有するデータ

項目	内容
Membership databases (会員DB)	毎月のhealthplan登録状況、給付金構造、保険料拠出元 等
Demographic databases (人口統計学的情報)	名前、誕生日、性別、障害、使用言語、住所、連絡先 等
Hospitalizations (入院情報)	ICD-9 主病名、副次的病名(15個まで)、治療(11個まで)、入院期間、人種 等
Outside referrals and claims (他社からの紹介・請求情報)	紹介理由、ICD-9、CPT-4、請求料・支払料 等 (KP管轄外の入院・救急医療の情報)
Outpatient visits (外来診療)	受診日、受診科、ICD-9-CM、CPT-4、血圧(2000年～)、BMI(2002年～) 等
Laboratory use and results (臨床検査の実施・結果)	生化学検査、血液検査、微生物学検査、病理学検査
Prescriptions (処方情報)	薬剤名、NDC code、用量、薬効分類、処方日、処方医師、コスト 等
Immunization (予防接種)	成人・小児の予防接種情報(皮膚テストを含む)
Service costs (診療等費用)	各患者の登録費用・医療サービス費用

# Kaiser

## (2) 疾病登録

- 特定のリサーチセンターで管理しているレジストリ
- がん登録、糖尿病登録

## (3) その他のデータベース

- 特定のリサーチセンターで管理しているデータベース
- 例;

KP Northwestのリサーチセンターで入手可能

- Epic Care (外来診療電子データ)、
- Adverse and allergic drug event reporting database (副作用・薬剤アレルギー報告DB) 等

# Kaiserの特徴

- データベースの規模が大きい
- データが多様性に富む
- コホート研究のフォローアップが可能
- 外来患者の診断データの欠損
- 処方データが正確性に欠ける（服薬量など）
- KPでは、Managed care formulariesが非常に厳しい
  - 規定と異なる薬が使われている場合、除外されてしまふことあり
- 出来高払いであるため、有効性や安全性を比較した処方選択が行われていない可能性がある

# Kaiser

Evaluation of the impact of an HMO's varicella vaccination program on incidence of varicella.

Vaccine. 2004 Mar 29;22(11-12):1480-5.

Mullooly JP, Maher JE, Drew L, Schuler R, Hu W.

### 【背景】

米国内の複数の地域において水痘発生の減少が示されているが、水痘ワクチン接種状況との関連は不明であった  
KPNWでは、1995年に水痘ワクチン接種が開始された

### 【目的】

ワクチン接種開始後の小児における水痘ワクチン接種率増加と水痘発生率減少の関連を調べ、  
ワクチンプログラムの効果を検証する

### 【研究デザイン】

横断研究

### 【方法】

○データソース;カイザーパーマネントノースウェスト(KPNW) (1996～1999年分)

OPUS (1967～1991年分)

immunization database (1996～1999年分)

○対象集団;OPUS登録者のうち、1967～1983年より5%、1984～1991年より2%を抽出したものと、

KPNWに1996～1999年に入会した会員のうち、0～18歳の小児

・ケース;水痘発症症例 (水痘と診断された日を症状出現日とした)

○解析;診断状況を入院患者、外来患者、電話による診察の3つに分類して解析

月間、年間の水痘発生率、各月での累積ワクチン接種率と95%信頼区間を算出 (年齢、月毎で層別解析)

月間水痘発生率の半年、一年単位での周期性の調査として、時系列スペクトル解析を実施

1967～1991年・1996～1999年の月間水痘発生率の平均値の比較として、ポワソン回帰モデルにより率比(RR)と95%

信頼区間を算出

### 【結果】

・1999年12月の時点で0～18歳の会員の21.4%が水痘ワクチン接種を受けていた

・1996～1999年では累積ワクチン接種率は18.5%増加し、水痘発生割合は49.7%(95%CI:28.2-64.7%)減少した

・年齢別では、ワクチン接種による水痘発生割合の減少は、2歳児で最大であり、10～18歳以外で有意な減少がみられた

### 【結論】

水痘ワクチン接種率の増加によって、水痘発生割合が減少していた

# 7. The HMO Research Network(米国)

---

- 概要

- 保険会社のコンソーシアムで診療報酬請求データを収集
- 加盟グループ
  - Center for Health Services Research (CHSR)
  - Department of Research & Evaluation, Kaiser Permanente Southern California
  - Geisinger Center for Health Research (GCHR)
  - Group Health Center for Health Studies (CHS)
  - Harvard Medical School Department of Ambulatory Care and Prevention
  - HealthPartners Research Foundation (HPPF)
  - Kaiser Division of Research (DOR)
  - Kaiser Institute for Health Research (IHR)
  - Lovelace Clinic Foundation (LCF)
  - Maccabi Institute for Health Services Research (MHS)
  - Marshfield Clinic Research Foundation (MCRF)
  - Meyers Primary Care Institute (MPCI)
  - Scott and White Division of Research & Education (S&W)
  - The Center for Health Research, Kaiser Permanente (TCHR)
    - Center for Health Research-Northwest (CHR-NW)
    - Center for Health Research-Hawaii (CHR-H)
    - Center for Health Research-Southeast (CHR-SE)
- ウェブサイト: <http://www.hmoresearchnetwork.org/members.htm>