

医療データベースの解析による医薬品適正使用への貢献
—Visual Mining Studio による分析を中心に—

近畿大学薬学部 臨床薬剤情報学分野
教授 高田 充隆

はじめに

医療関連情報が電子化され、日々膨大なデータが蓄積されるようになった。500床程度の総合病院における外来患者の処方せんデータは、月に約1万件、年に約12万件程度は蓄積される。1日200人程度の処方せんを受け付ける調剤薬局であれば、月に約5千件、年に約6万件が蓄積されるのである。これが、10年分となると100万件程度のデータが存在することになり、これを解析することにより多くの未知で有益な情報を取り出すことが可能となる。近年の病院では病院情報システムが稼働し、あらゆる医療情報が電子化され蓄積されており、巨大な医療情報データの活用が現実的になっている（図1）。

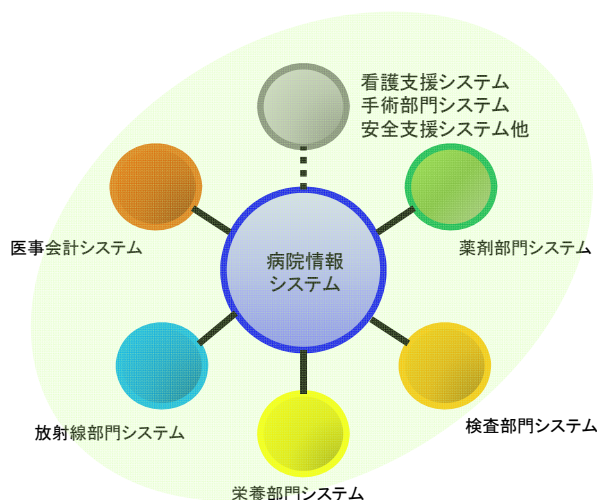


図1 医療情報の蓄積とデータベース化

また、平成21年4月から、全国の医療施設における診療報酬請求書や調剤報酬請求書などいわゆるレセプト請求が電子化され、そのデータがナショナルデータベースとして蓄積されている。これは、「高齢者の医療の確保に関する法律」に基づくもので、さらに、これらのレセプト情報を、医療サービスの質の向上等のために活用すべく、「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」を立ち上げ、試行的に研究者に提供することを決めた。ナショナルデータベースは平成24年3月現在で、21年4月診療分から23年10月診療分までのレセプトデータ約20億71万件が蓄積されている。これらの情報は厚生労働省に提供申請を行い、審査を受けて承認されなければ提供されないが、民間の医療情報提供会社である日本医療データセンター（JMDC）からは独自に収集されたレセプト情報を入手することが可能である。また、処方せんデータやレセプト情報以外にも各国の行政当局が、各国で収集された副作用自発報告を公表している。代表的なものとして、米国FDA AERSがある。また、最近、厚生労働省もわが国で収集された副作用自発報告を公表し

た。このように、各種医療関連情報が解析可能な状況になりつつある（表1）。

表1 主な医療データベース

種類	具体的データベース例
有害事象自発報告データベース	FDA AERS(米国) Sentinel(英国) PMDA/MHLW(日本) WHO-Vigibase 他
処方・イベントモニタリング・データベース	Drug Safety Research Unit(英国) Intensive Medicines Monitoring Programme(ニュージーランド)
大規模管理データベース レセプトデータベース	Medicare(米国) Medicaid(米国) NB(日本)
処方データベース 電子カルテデータベース (各医療機関)	個々の医療機関 General Practice Research Database(英国)
使用成績調査データベース	くすりの適正使用協議会 ・降圧剤データベース ・経口抗菌剤データベース ・高脂血症用剤データベース

これらの膨大なデータを解析するにあたり、小規模な処方データベースなどを除いて、Excel や Access などのソフトで行うことは不可能で、膨大なデータを扱えるデータベース言語や専用のデータマイニングソフトが必要となる。研究施設であるが教育施設でもある大学薬学部において、これら医療情報関連データの解析を行うにあっては、難解なデータベース言語を学生に修得させることが目標ではなく、解析により得られ結果の解釈などに重点が置かれる。従って、解析の方法としてのデータベース言語の修得に多くの時間を費やすことはできない。学生でも理解しやすく使いやすいツールとしてのデータマイニングソフトが必要となる。そういう意味で、VMStudio は教育現場において有用なデータ解析ツールである。本講演では、VMStudio を用いた医療データベースの具体的解析事例として、①処方データベース及びレセプト情報等の医療関連データベースを用いた医薬品適正使用の評価、②Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSA)の医薬品適正使用評価への応用、③米国FDAの有害事象自発報告システム(FDA AERS)によるシグナル検出、について紹介する。

① 処方データベース及びレセプト情報等の医療関連データベースを用いた医薬品適正使用の評価

医薬品は、ある想定された特定の投与方法を前提に承認されるが、市販後は意図しない方法で使われることがよくある。実際の医療現場における医薬品使用の実態を知ることは、医薬品適正使用を考える上で基本となる。

<添付文書改定効果の検証>

添付文書改定という介入行為がすぐに処方に影響を与えないという状況は周知の事実であり、1999年6月のスタチン系薬剤とフィブラート系薬剤の併用による横紋筋融解症リスクに関する添付文書改定も、同様の結果である。処方オーダリングシステムのデータを利用して、スタチンとフィブラートの併用状況を確認した結果、添付文書改定後1年における併用率に大きな変化は見

られなかった。その後院内における警告システムの導入や、セリバスタチンの市場撤退、またトリグリセライド低下にも効果があるとされるアトルバスタチンの登場によるフィブラート処方機会の減少などの因子が働き、2~3年かけてようやく徐々に減少していく傾向がみられた。添付文書改定という介入だけでは適正使用は進まない、という一つの事例である。

<承認用量と実際の投与量の違い、施設間での検証>

添付文書において承認されている用量と実際の医療現場における用量が異なるケースがある。5つの病院のデータベースを用いて抗不整脈薬の投与量について検討したところ、コハク酸シベンゾリン、塩酸ピルメノール、ジソピラミド、塩酸メキシレチン、塩酸アプリンジン、塩酸ピルジカイニド、酢酸フレカイニド、塩酸アミオダロンに関して、ほとんどの成分において承認用量より低い用量で使用されており、またその用量は施設によって大きく異なるという結果であった。抗不整脈薬のように有効濃度域が狭い薬剤におけるこのような施設間におけるバラつきは、適正使用から逸脱していると言わざるを得ない。

またジゴキシンに関しても同様に施設間における投与量の違いを比較したところ、承認用量より低用量で使用されているが、施設間でのバラつきは見られなかった。長年の使用経験があるジゴキシンにおいては、TDMの実施も定着し、適正使用が確認されていると推測される。

このような承認用量と実際の使用量の違いは、効果を目的とした治験時の用量が、市販後には副作用への懸念として反映し、少ない投与量で使用されるという実態を反映しているものと推測される。

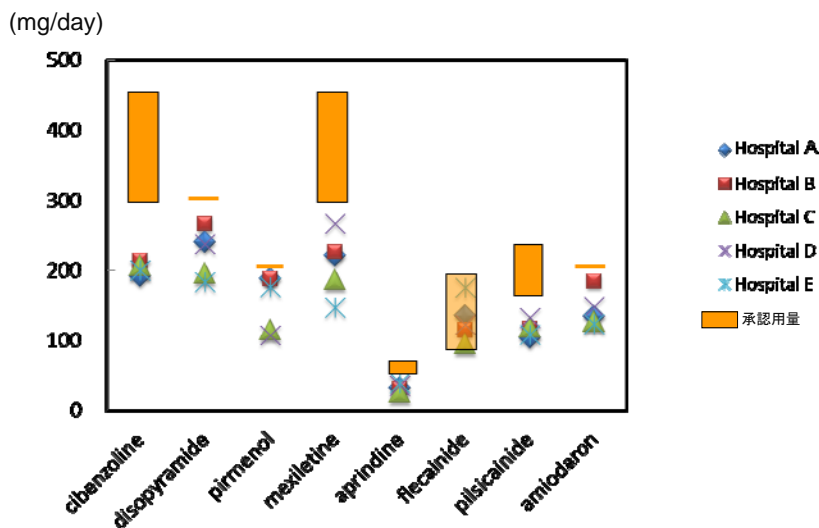


図2 抗不整脈薬の承認の用量と実際の投与量には違いがある

②Prescription Sequence Symmetry Analysis[PSSA]によるリスクシグナルの検出

ある薬剤とその薬剤による副作用の対策として併用される別の薬剤との併用の順序について調査することにより、副作用リスクのシグナルを検出したり確認したりすることが可能である。例えば、低用量アスピリン製剤 (Asp) の副作用として消化管傷害が発現する。この対策として抗潰

瘍薬が処方される。したがって、低用量アスピリン製剤使用患者では抗潰瘍薬を併用している患者が多くなる。さらに、併用患者における使用開始の順序としては、低用量アスピリン製剤を使用開始してからその後で抗潰瘍薬を開始している患者が多くなるはずである。すなわち、アスピリン、PPI という薬剤があった場合、その薬剤の処方順序は Asp→PPI、PPI→Asp、同時処方の 3 パターンが考えられるが、アスピリンが原因で消化管傷害が起こるならば、アスピリン→PPI が多くなるはずである。[(Asp→PPI) の人数 / (PPI→Asp) の人数] は順序比 (Sequence Ratio:SR) と呼ばれ、順序比を求めることにより副作用リスクの検出や確認が可能となる。ただし対象薬剤の使用トレンドが変化している状況下では、その影響を受け順序比が変動するので補正のため「無効化順序比」を求め、これで除すことにより「調整順序比」を求める。

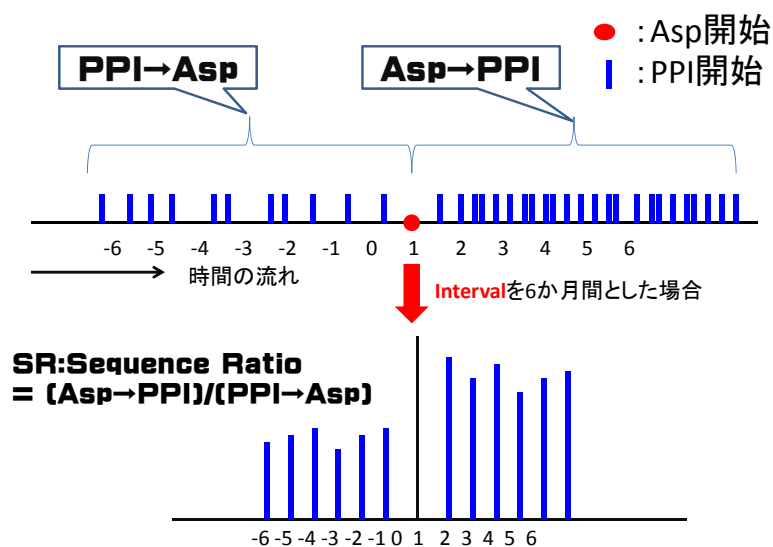


図3 Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSA)

PSSA には、処方せんデータを用いることが基本であるが、レセプトデータを応用することも可能である。レセプトデータを用いた解析では、薬剤と傷病名の前後関係についても解析可能であるなどのメリットも考えられる。また、PSSA は本来探索的なシグナル検出に用いるが、ある薬剤に焦点をあてた副作用発現の可能性の確認にも応用可能であると考えられる。

③米国 FDA の有害事象自発報告システム (FDA AERS) によるシグナル検出

米国 FDA の有害事象自発報告システム AERS には全世界から有害事象が報告され蓄積されている、これらのデータベースはホームページ上で公開されており、だれでもダウンロードして解析することが可能である (<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm135151.htm>)。1997 年以降のデータが入手可能で、米国をはじめとし、英、日、仏、独、加などからの報告も集積し、データ数は約 400 万件以上とされている。自発報告である AERS への報告数は、処方数 (販売量)、関心の度合い、注意喚起の周知 (安全対策) などによって大きく異なることから、AERS への報告数が多いからといって直ちに関連性が疑われるとか危険性が高いというわけではないが、有害事象のシグナルとして活用することが可能である。我々は、シグナル指標として

ROR(Reporting Odds Ratios)を用い、種々の医薬品について有害事象のシグナル検出およびシグナルの確認を行っている。

表2 シグナル指標としての ROR の求め方

	対象事象の報告	その他の事象の報告	合計
対象医薬品	n ₁₁	n ₁₂	n ₁₊
その他の医薬品	n ₂₁	n ₂₂	n ₂₊
合計	n ₊₁	n ₊₂	n ₊₊

$$ROR=(n_{11} \div n_{12})/(n_{21} \div n_{22})$$

FDA AERS を対象に当研究室で取り組んでいる解析対象薬剤を下記に示した。

<解析対象薬剤>

1. アスピリンと併用薬による消化管傷害
2. クロピドグレルと併用薬による虚血性・血栓性事象
3. チクロピジンの副作用
4. アミオダロンの副作用
5. 分子標的抗がん剤の副作用
6. 非定型抗精神病薬の副作用

まとめ

医療データベースには、薬物療法の結果としての情報が蓄積されており、これらの情報を解析することにより、医薬品適正使用の評価や新たなリスクシグナルの検出に用いることが可能である。これらの医療データベースには、決して前向きな研究では得ることのできない普段気づくことのない規則性を持った貴重な情報が埋もれている。そしてこれらの情報は、意図的に探索しようとして取り組まない限り表に現れてくることはない。ここに示したように、処方せんデータ、レセプトデータ、有害事象自発報告などが薬剤使用状況の分析およびシグナル検出等に有用である。特に、レセプト情報については薬剤情報のみならず各種診療情報の活用が可能であり、その応用が注目されている。これらの解析を行うにあたり、一部の小規模のデータではエクセルやアクセスといったソフトでも解析可能であるが、近年注目されているレセプトのナショナルデータベースなどは、膨大なデータ量で構成されており、薬剤疫学的意義が大きい反面、データハンドリングが複雑かつ煩雑であり、これが研究の効率を左右する。そういう意味で、使いやすいデータマイニングソフトの存在は薬剤疫学研究のツールとして重要である。