

病院情報システムデータを利用した  
安全対策措置の影響の評価手法に関する  
試行調査 報告書

平成 27 年 3 月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

安全第一部 分析課

略号一覧

略号	正式名称
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision 疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第10版
JAN	Japanese Article Number JANコード
MEDIS	Medical Information System ( (財) 医療情報システム開発センター ( Medical Information System Development Center, MEDIS-DC) が提供するマスター情報等の名称に付される略号)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
SS-MIX	Standardized Structured Medical record Information eXchange 厚生労働省電子的診療情報交換推進事業
SU	Sulfonylurea スルホニルウレア
シタグリプチン	シタグリプチンリン酸塩水和物
平均一日量	平均一日処方量

## 用語一覧

用語	内容
アウトカム	曝露または予防的、治療的介入から生じるすべての起こり得る結果。健康問題を取り扱った場合結果として生じてくる変化、健康状態において認識されるすべての変化 [1]。
セグメント回帰解析	時系列解析 (time-series analysis) の一つで、時系列データを何らかの介入の前後で分けてセグメントを構成し、各回帰直線を比較することで、介入による影響があったかどうかを調べる解析方法である。回帰直線に含まれるパラメータには、レベルの変化と傾きの変化があり、レベルの変化はセグメントの開始時点における値の変化、傾きの変化はセグメントの傾きの変化を指している [2]。
データクリーニング	データベースの中から誤りや重複を洗い出し、異質なデータを取り除いて整理すること。
ナショナルレセプトデータベース	高齢者の医療の確保に関する法律 (昭和 57 年法律第 80 号) 第 16 条の規定に基づき、厚生労働省保険局が構築しているレセプト情報・特定健診情報等データベース。
病院情報システム	医療機関が診療業務において使用するオーダリングシステムや医事会計システム、電子カルテ等の総称。
病名交換用コード	(財) 医療情報システム開発センター (MEDIS-DC) の標準病名マスターを用いて情報交換するために用いる「病名表記」と「修飾語表記」の概念を管理するためのコード。「病名基本テーブル」「修飾語テーブル」「索引テーブル」を紐付けしているコード。
レセプト	診療報酬明細書及び調剤報酬明細書。医科レセプト、歯科レセプト、調剤レセプトの 3 種類に分類される。審査支払機関に診療報酬を請求するために各医療機関より患者単位、一か月単位で発行される。診療行為毎に診療報酬点数が定められており、医療機関はこの点数を合算して保険者に医療費を請求する。
レセプト電算処理システム用コード	厚生労働省レセプト電算処理システムに参加する医療機関が審査支払機関に提出する磁気レセプトにおいて使用する傷病名や医薬品、診療行為等のコード。
薬価基準収載医薬品コード	薬価基準収載医薬品 (官報告示品) を対象範囲とし、薬価基準収載時に個別の銘柄毎に設定される医薬品コード。厚生労働省医政局経済課によってコーディングされ、薬価調査の報告用の参照コードとして利用されている。
有害事象	医薬品が投与された患者または被験者に生じるあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを指

用語	内容
	すわけではない。
D☆D (ディースター デー)	SS-MIX 規格をベースとした臨床研究データベースシステムの名称。SS-MIX 標準化データに対し、処方、検査結果等の条件を自由に組み合わせることにより該当する症例を抽出することが可能。株式会社 NTT データ東海が開発し、本試行調査の協力医療機関に導入されている。
HOT コード	13 桁の管理番号で、電子カルテや現在汎用されている医薬品コードとの対応付けを目的として作成されたもの。HOT コードは、既存の 4 つの汎用コード（薬価基準収載医薬品コード、個別医薬品（YJ）コード、レセプト電算処理システム用コード、JAN（Japanese Article Number）コード）との対応表を有する。
ICD-10	死因や疾病の国際的な統計基準として、世界保健機関（WHO）によって公表された分類。死因や疾病の統計等に関する情報の国際的な比較や、医療機関における診療記録の管理等に活用される。1900 年に、第 1 回国際死因分類として国際統計協会により制定され、以降 10 年毎に見直しがされている。1990 年に第 43 回世界保健総会で採択された第 10 版は、ICD-10 として知られる。
Interrupted time series	Time series は数回の異なる時点において測定がなされたデータで、それによって、経時変化を察知することができる。Interrupted time series は、介入の前後両方での複数回の測定を特徴としている。
JLAC10	日本臨床検査医学会が制定した臨床検査コードのこと。JLAC10 コードは 17 桁で、分析物 5 桁、識別 4 桁、材料 3 桁、測定法 3 桁、結果識別 2 桁から成る。
MEDIS 標準病 名	（財）医療情報システム開発センター（MEDIS-DC）が提供する「ICD10 対応電子カルテ用標準病名マスタ」の「病名表記」に該当する病名。
MIHARI Project	PMDA の第二期中期計画に挙げられている安全対策業務の強化・充実策の一環である、電子診療情報等を医薬品の安全対策へ活用する事業の名称 [3]。
SS-MIX	厚生労働省電子的診療情報交換推進事業のこと。平成 18 年度、様々なインフラから配信される情報を蓄積するとともに標準的な診療情報提供書が編集できる「標準化ストレージ」という概念に着目し、全ての医療機関を対象とした医療情報の交換・共有による医療の質の向上を目的として実施された事業 [4]。
SS-MIX 規格	本報告書においては、SS-MIX 事業により作成された医療情報システムデータの標準化規格を指す。
SS-MIX 標準化 データ	本報告書においては、SS-MIX 規格に従って標準化された特定のデータ仕様を指す。
YJ コード	個別医薬品コードのこと。薬価収載医薬品のうち、統一名収載品目の医薬品

用語	内容
	に対して、薬価基準収載医薬品コード（薬価単位に設定される英数 12 桁のコード）の銘柄番号を使用し、商品毎に再分類した英数 12 桁のコード。

## 目次

---

目次	1
1. 本試行調査の概要	3
2. 背景	6
3. 調査目的等	8
3-1. 調査目的	8
3-2. 安全対策措置の影響調査	8
3-3. 調査テーマと薬剤疫学デザイン	9
3-4. 調査実施体制	10
3-5. 調査期間	12
3-6. 倫理事項	12
4. データソース	13
5. 本試行調査の検討の流れ	13
6. データ抽出及びデータクリーニング	14
6-1. データ抽出条件	14
6-2. データクリーニング	15
7. 集計・解析方法	16
7-1. セグメントの定義	16
7-2. 解析対象集団の定義	16
7-3. 基本集計方法	16
7-4. 解析方法	17
8. 結果	20
8-1. 解析対象集団	20
8-2. 基本集計結果	20
8-3. シタグリプチン集団における SU の併用割合に対する影響評価	22
8-4. SU の平均一日量に対する影響評価	23

9. 考察 .....	28
9-1. 基本集計結果について .....	28
9-2. シタグリプチン集団における SU の併用割合に対する影響評価について ...	28
9-3. SU の平均一日量に対する影響評価について .....	29
10. 総括 .....	30
11. 引用文献 .....	31
別添 1. コードリスト .....	33

## 1. 本試行調査の概要

目的	医薬品の安全性評価における病院情報システムデータの活用方法を探索すること。
具体的な目標	規制当局により講じられた安全対策措置の影響調査の手法を検討し、病院情報システムデータの利用における当該手法の活用可能性を評価する。 本試行調査においては、措置前後の単純な比較により評価する方法に加えて、Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析を、病院情報システムデータを利用する安全対策措置のプロセス評価に適用し、これらの手法の活用可能性を評価する。
データソース	6 病院の SS-MIX 標準化データ
調査対象期間	2007 年 4 月 1 日～2011 年 12 月 31 日
調査テーマ	シタグリプチンリン酸水和物（シタグリプチン）とスルホニルウレア剤（SU）の併用処方に対する安全対策措置の影響
方法	<p>安全対策措置として 2010 年 4 月 27 日に厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知が発出されたシタグリプチンの添付文書改訂に注目した。当該添付文書改訂では、シタグリプチンと SU を併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤を併用する場合には、SU の減量を検討する旨の追記がされている。</p> <p>解析対象集団として、シタグリプチンの処方があった集団（シタグリプチン集団）、シタグリプチン集団のうち SU と併用している（ただし、シタグリプチンを除く DPP-4 阻害薬の処方がない）集団（併用集団）、SU の処方があった人のうちシタグリプチンを含む DPP-4 阻害薬との併用がない集団（SU 集団）を設定した。安全対策措置の影響の評価は、2010 年 4 月 27 日の前後で分けて、以下に示す 2 種類のプロセス評価を行った。</p> <p><u>1. シタグリプチン集団における SU の併用割合に対する影響評価</u></p> <p>シタグリプチン集団を対象に、SU の併用割合について、措置前後での併用割合の比較、月別の併用割合の推移の観察、セグメント回帰解析を行うことで安全対策措置の影響を評価した。</p> <p><u>2. SU の平均一日量に対する影響評価</u></p> <p>SU 集団及び併用集団を対象に、SU の平均一日量について、措置前後での平均一日量の比較、月別の平均一日量の推移の観察、セグメント回帰解析を行うことで安全対策措置の影響を評価した。SU の平均一日量は個別の成分毎に算出した。</p>
結果	<p>解析対象集団は、シタグリプチン集団は 3,089 人、SU 集団は 3,946 人、併用集団は 1,336 人であった。</p> <p><u>1. シタグリプチン集団における SU の併用割合に対する影響評価</u></p> <p>月別の併用割合の推移は措置が講じられた 2010 年 4 月より前から大きく減少し始め、措置前に減少した併用割合は措置後においても維持されている傾向が認められた。また、措置前後の併用割合は、措置前の併用割合が 0.54、</p>



	<p>措置後が 0.43 であり、併用割合は措置後に減少していた。セグメント回帰解析において、措置前に対する措置後の併用割合のレベルの変化の推定値は、<math>-0.10</math> (<math>p=0.004</math>) であり、統計学的に有意に減少していた。</p> <p><u>2. SU の平均一日量に対する影響評価</u></p> <p>SU のうちグリメピリドについて、月別の平均一日量は、措置前は SU 集団（グリメピリド集団）よりも併用集団の方が多かったが、措置後は逆転する傾向が認められた。また、措置前後の平均一日量については、SU 集団（グリメピリド集団）では措置前に対する措置後の平均一日量は 10%減少していたが（措置前に対する措置後の平均一日量の相対比：0.90）、併用集団では 25%減少しており（相対比：0.75）、SU 集団（グリメピリド集団）よりも併用集団の方が、措置後の平均一日量がより減少していた。セグメント回帰解析においても、併用集団では、措置前と比較して措置後に平均一日量が統計学的に有意に減少していたが、SU 集団（グリメピリド集団）では有意な変化は認められなかった。その他の SU の成分については、該当者数が少なく評価が困難だった。</p>
<p><b>考察</b></p>	<p><u>1. シタグリプチン集団における SU の併用割合に対する影響評価</u></p> <p>セグメント回帰解析の結果、シタグリプチンと SU の併用割合が措置前と比較して措置後に有意に減少していた。しかし、月別の併用割合の推移では、措置前から併用割合が大きく減少し始めていたため、本試行調査の結果から、当該安全対策措置による併用割合への直接的な影響は明確にはならなかった。措置前から併用割合が減少していた原因については不明であるが、措置に先立ち関連学会等からシタグリプチンと SU の併用に関する注意が示されていたことから、臨床現場においてはシタグリプチンと SU の併用時における低血糖発現症例を知る等により、措置前から併用を控え始めていた可能性が考えられる。ただし、措置前に減少した併用割合が措置後においても維持されていたことから、臨床現場において継続して併用を控えることに安全対策措置が影響した可能性が考えられた。</p> <p><u>2. SU の平均一日量に対する影響評価</u></p> <p>SU のうちグリメピリドについては、措置前後の平均一日量の変化、セグメント回帰解析のいずれの結果においても、SU 集団と比較して併用集団の方が、措置後に平均一日量がより減少していた。月別の平均一日量の推移では、措置前から併用集団の平均一日量が減少し始めていたが、措置後も継続的に減少していることが確認されたことから、グリメピリドの平均一日量については、臨床現場における医薬品の適正使用の周知と徹底に安全対策措置が貢献した可能性が考えられた。</p>
<p><b>総括</b></p>	<p>本試行調査では、病院情報システムデータの医薬品の安全性評価への活用方法と、安全対策措置の影響のプロセス評価として、措置前後の単純な比較により評価する方法及び Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析の活用可能性について検討した。いずれの方法も、病院情報システムデータに適用可能であったが、安全対策措置以外の要因の関与について</p>

<p>は、措置前後の単純な比較や統計学的な有意性だけでは確認できないため、併せて経時的な推移を観察することが重要と考えられた。</p> <p>シタグリプチンの添付文書改訂の影響については、当該安全対策措置により期待される変化が措置前から始まっており、今回の調査結果から当該安全対策措置の直接的な影響は必ずしも明確にはならなかったが、臨床現場における医薬品の適正使用の周知と徹底に、安全対策措置が貢献した可能性があると考えられた。ただし、限られた数の病院のデータを利用したため、解析の精度は十分ではなく、必要に応じてより規模の大きなデータベースの利用を検討する必要があると考えられた。</p>
---

## 2. 背景

医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）は、第二期中期目標において安全対策の高度化を目指し、IT 技術の活用により、新規の安全性情報の検出や解析を行うための手法を検討し、効率的・効果的な安全性情報の評価体制を構築する旨を定めている [5]。さらに中期計画では、診療情報データベースのアクセス基盤を整備し、副作用の発現頻度調査や薬剤疫学的解析を実施できる体制を構築することとしている [6]。また、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」（平成 22 年 4 月 28 日）においても、「電子レセプト等のデータベースを活用し、副作用等の発生に関しての医薬品使用者母数の把握や投薬情報と疾病（副作用等）発生情報の双方を含む頻度情報や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を進めるべきである」と述べられており [7]、電子診療情報を用いた医薬品の副作用に関する情報収集・評価の手法や体制の構築は、市販後安全対策の重要な課題の一つとされている。さらに、医薬品の安全対策における医療情報データベースの活用方策に関する懇談会がとりまとめた提言「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）」（平成 22 年 8 月 25 日）においては、医療情報のデータベースを医薬品等の安全対策に資するべく、大規模なデータベースの規模の目標、インフラの整備に向けたロードマップ等が示され、このようなデータベースを、PMDA をはじめとした医薬品等の安全対策を評価・実施する機関において利活用できるよう検討を進め、体制を整備する必要があることが述べられている [8]。

PMDA では、先に述べた第二期中期計画を実行するため、平成 21 年度より、各種電子診療情報の特徴、副作用等の安全性情報抽出・解析手法の検討を開始し、本プロジェクトを総じて MIHARI-Medical Information for Risk Assessment Initiative と命名した。また、検討に際し専門的助言を得るため、医療情報、薬剤疫学、生物統計等関連する学術分野の専門家から成る「電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会」を PMDA 内に設置した [3]。

各種電子診療情報のうち、診療録や病院内の各部門データが統合された病院情報システムには、処方医薬品や診断名、検査値に関する情報が含まれており、副作用自発報告を中心としたこれまでの安全対策措置の検討体制と比較して、医薬品の副作用に関し、詳細な分析が可能となることが期待される。ただし、複数の病院情報システムのデータを統合し、医薬品の安全性に関する解析を行うには、各種病院情報システムの異なるデータ仕様を標準化された仕様に変換する必要がある [9]。

標準化の方式については、国内で様々な検討が行われており、その一つに SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information eXchange) がある [4, 10]。SS-MIX は厚生労働省電子的診療情報交換推進事業として平成 18 年度より開始された事業であり、すべての医療機関を対象とした医療情報の交換・共有による医療の質の向上

を目的としている。標準化されたデータは、SS-MIX 標準化ストレージ（データの保管場所）に格納され、主に患者紹介文書等の医用文書作成に活用されている。2012年6月末時点では、全国で116病院がSS-MIX 標準化ストレージを装備している [10, 11]。

PMDA では、病院情報システムデータ活用の第一歩として、SS-MIX 標準化ストレージに格納されたデータを使用して検討を行ってきた。平成21～23年度にかけては、基礎検討として、病院情報システムデータの特性を把握するため、複数の病院から統一した条件でデータを抽出し、それらを統合し解析するための方法の検討や有害事象発現頻度の調査、バリデーションスタディを試行的に実施した [12, 13]。また、平成24～25年度にかけては、病院情報システムデータの活用方法に関し多角的に検討するため、新たに4つの疾患に関するアウトカム定義の妥当性を評価するバリデーションスタディを実施しており、詳細については、「病院情報システムデータを利用したバリデーションスタディ報告書」を参照されたい [14]。

本試行調査はこれらの検討の一つと位置付けられ、規制当局により講じられた安全対策措置の影響調査の手法について検討したものである。

### 3. 調査目的等

---

#### 3-1. 調査目的

---

病院情報システムデータの医薬品の安全性評価への活用方法を見出すため、安全対策措置の影響に関する調査の実行可能性について検討することを目的とした。

具体的な目標としては、安全対策措置の影響調査については、安全対策措置前後の単純な比較により評価する方法及び Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析を病院情報システムデータに適用し、当該デザインによる解析手法の活用可能性を評価した。

本試行調査の結果から、病院情報システムデータの解析によって医薬品の安全性評価に資する情報が得られることが示唆されれば、今後の PMDA における安全対策業務を強化するための一つのツールとなると考えられる。

#### 3-2. 安全対策措置の影響調査

---

安全対策措置の影響調査は、規制当局によるリスク最小化策の効果を評価する一つの手法と考えることができる。評価にあたっては、措置（リスク最小化策）がリスク最小化に必要なプロセスに与えた影響の評価（プロセス評価）と、措置（リスク最小化策）が目的とするアウトカム発生に与えた影響の評価（アウトカム評価）の2つの側面について実施することが有用である [15]。本試行調査では、安全対策措置の影響調査におけるプロセス評価とアウトカム評価のうち、プロセス評価に焦点を絞り、医薬品に対する安全対策措置の影響を措置前後で比較するための複数の評価方法を検討した。

本試行調査では、プロセス評価の方法として、ある医薬品に対する安全対策措置前後で単純に比較する方法と、Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析を用いて評価する方法を実施した。Interrupted time series とは、何らかの介入の前後で複数回測定されている時系列データである [16]。本試行調査では、評価方法の一つとして、Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析を行った。セグメント回帰解析は、時系列データを当該介入の前後で分けてセグメントを構成し、各セグメントにおける回帰直線を比較することで、介入に影響があったかどうかを調べる解析方法である。回帰直線は下記の式で表わされる [2]。

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * \text{time}_t + \beta_2 * \text{intervention}_t + \beta_3 * \text{time after intervention}_t + e_t$$

上式で、 $\beta_0$ はy切片、 $\beta_1$ はベースライン（介入前）の傾き、 $\beta_2$ はレベル（セグメントの開始時点における値）の変化、 $\beta_3$ は傾き（セグメントの傾き）の変化、 $\text{time}_t$ は観

察開始時点 ( $t_0$ ) からの経過時間、 $intervention_t$  は、 $time_t$  における介入前後を表わす指標 (介入前を 0、介入後を 1)、 $time\ after\ intervention_t$  は介入後の経過時間、 $e_t$  は誤差項を指す。上式にデータをあてはめ、 $\beta_0$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$  の係数、標準誤差、統計量、 $p$  値を推定する。係数が正で  $p$  値が有意水準以下であれば、正の方向に有意、係数が負で  $p$  値が有意水準以下であれば、負の方向に有意であることを意味する。

### 3-3. 調査テーマと薬剤疫学デザイン

---

#### 3-3-1. 調査テーマと選定基準

調査テーマを選定する際、1) 使用する病院情報システムデータ内において、注目薬品の処方件数がある程度多いこと、2) データ期間に添付文書改訂等の安全対策措置があり、措置の前後比較が可能であること、3) 添付文書等の注意喚起によって期待される変化が、病院情報システムデータより推測可能であること、を満たすものを整理した上で下記のテーマに決定した。

##### 【テーマ】

シタグリプチンリン酸水和物 (以下「シタグリプチン」という。) とスルホニルウレア剤 (以下「SU」という。) の併用処方に対する安全対策措置

#### 3-3-2. 調査テーマの詳細

糖尿病治療薬の一つであるシタグリプチンの適応は、食事や運動療法の他、既存の糖尿病治療薬では十分に血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病に限られ、単独投与か、SU、チアゾリジン薬あるいはビグアナイド薬と併用できる [17-19]。ただし、2014 年 5 月時点で、「効能・効果」が 2 型糖尿病に変更されている [20, 21]。

2009 年 12 月のシタグリプチンの発売以降、シタグリプチンと SU との併用で、重篤な低血糖症状が現れ、意識消失を来す症例が副作用自発報告として複数報告され、2010 年 4 月 7 日の日本糖尿病協会のホームページ上での勧告を含め、関連学会からはシタグリプチンとの併用時における SU の一日処方量 (以下「一日量」という。) の目安に関する推奨が公表された。このような背景から、2010 年 4 月 27 日、安全対策措置としてシタグリプチンの添付文書の改訂指示が厚生労働省より発出され、使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、両医薬品の併用時には、SU の減量を検討する旨が追記されている (表 3-1 参照)。

本試行調査では、上記の安全対策措置を対象とし、当該措置が臨床現場にどのような影響を与えたかを調査する手法について検討を行った。

表 3-1. シタグリプチンの添付文書の記載内容（一部抜粋）[22]

<p>[使用上の注意] 2. 重要な基本的注意</p>	<p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、<u>低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。</u></p>
<p>[使用上の注意] 4. 副作用 (1) 重大な副作用</p>	<p>3) 低血糖症：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時 5.3%、ピオグリタゾン併用時 0.8%、メトホルミン併用時 0.7%）があらわれることがある。特に、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、<u>スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。</u></p>

※下線部は 2010 年 4 月の改訂箇所

### 3-4. 調査実施体制

#### 3-4-1. 協力医療機関

本試行調査では以下の 6 病院から協力が得られた（五十音順）。

- 国立大学法人 九州大学病院
- 社会福祉法人恩賜財団済生会支部 静岡県済生会 静岡済生会総合病院
- 地方独立行政法人 静岡県立病院機構 静岡県立総合病院
- 沼津市立病院
- 国立大学法人 浜松医科大学医学部附属病院
- 袋井市立袋井市民病院

#### 3-4-2. 調査実施体制

調査実施体制を以下の図 3-1 に示す。本試行調査において、PMDA は、計画の立案、解析、報告書の作成等を行った。各病院において、SS-MIX 標準化データから計画書に定めた条件に基づき、データを検索、抽出する作業については、PMDA における競争入札により株式会社 SBS 情報システムに委託した。受注者は医療機関の職員の立ち会いのもと作業を実施した。倫理事項については 3-6 に示す。

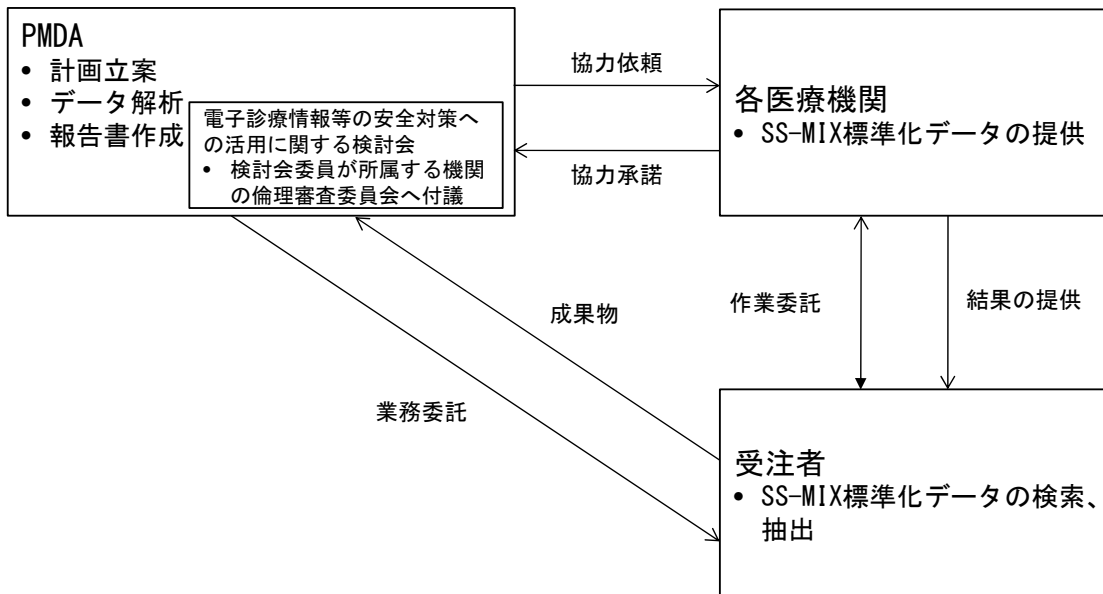


図 3-1. 調査実施体制



### 3-5. 調査期間

---

本試行調査は平成 24 年度～平成 25 年度に検討を行った。

### 3-6. 倫理事項

---

本試行調査は、日常診療の過程で病院情報システムに保存された電子診療データのうち、集計に必要なデータ項目を二次利用して実施する観察研究である。試行調査は、「疫学研究に関する倫理指針 平成 14 年 6 月 17 日（平成 16 年 12 月 28 日全部改正）（平成 17 年 6 月 29 日一部改正）（平成 19 年 8 月 16 日全部改正）（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）」に基づいて実施した [23]。

本試行調査の実施については、電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会の委員が所属する機関の一つである国際医療福祉大学の倫理審査委員会に諮り、承認を得た（承認番号：11-170）。

また、各病院における倫理審査については、本試行調査では連結不可能匿名化データのみを使用したため、上記「疫学研究に関する倫理指針」の対象外と考え、各病院における本研究に係る倫理審査の必要性については各病院の判断に従って対応した。

## 4. データソース

3-4-1 の協力医療機関において、使用したデータソースは以下の通りである。

- SS-MIX 標準化データ
  - データの種類：各病院において管理している病院情報システムのデータ
  - データ期間：2007年4月1日～2011年12月31日
  - 協力医療機関：6病院

## 5. 本試行調査の検討の流れ

本試行調査の検討の流れを図 5-1 に示す。受注者が、各施設の SS-MIX 標準化データベースから予め設定したデータ抽出条件に従って、本試行調査の注目医薬品が処方された症例を抽出した。PMDA には、連結不可能匿名化されたデータが提供された。PMDA では、データのクリーニングを行った後、6病院のデータを統合し、解析を行った。

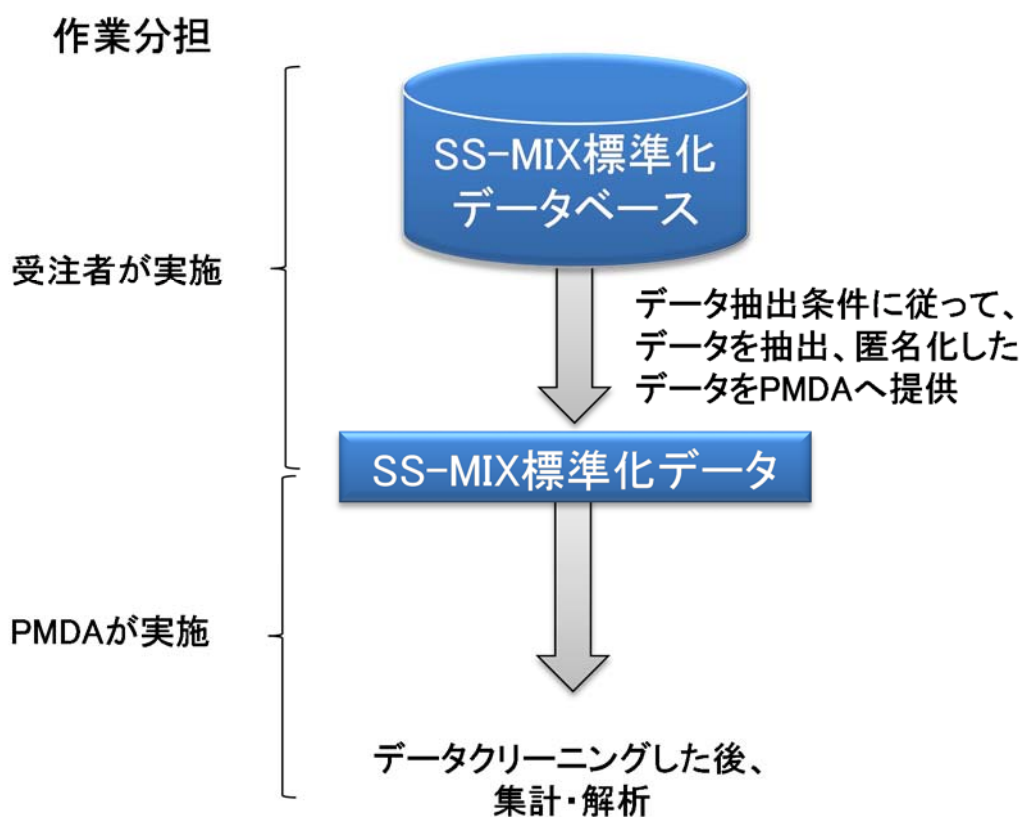


図 5-1. 本試行調査の検討の流れ

## 6. データ抽出及びデータクリーニング

### 6-1. データ抽出条件

PMDA において実施する解析に先立って、医療機関において実施するデータ抽出作業は、受注者に依頼し検索システムを使って行った。なお、本システムによるデータ抽出処理は適切に行われているものとして調査を行った。

#### 6-1-1. データ抽出対象症例の特定（データ抽出条件）

各病院において、対象期間中（2009年12月1日～2011年12月31日）に、シタグリプチン及びSUの処方があった症例を抽出する条件を設定し、表6-1に示す条件式（1）（2）のいずれかを満たす症例のデータを抽出した。なお、SS-MIX標準化データからデータ抽出対象症例を特定する際、検索にはYJコード（別添1）を使用した。

表 6-1. データ抽出条件

条件式	
(1)	2009年12月1日～2011年12月31日にシタグリプチンの処方あり（別添1・別表1-1）
(2)	2009年12月1日～2011年12月31日にSUの処方あり（別添1・別表1-2）

#### 6-1-2. データ抽出対象期間及び項目

表6-1に示す条件式に該当したデータ抽出対象症例について、2009年12月1日～2011年12月31日のデータを抽出した。

各医療機関はデータ抽出対象症例にPMDAに提供するセカンドIDを付与し、PMDAへのデータ提供に先立ってセカンドIDと院内の患者IDの対応表を破棄し、連結不可能匿名化処理を行った。

#### ■データ抽出項目

##### (1) 患者基本情報

患者ID（提供時にはセカンドIDに変換）、生年月、性別

##### (2) 処方情報（全ての処方）

処方年月日、診療科コード、診療科名、入院・外来の別、医薬品名称、医薬品コ

ード\*、HOT コード、用量、用法、回数、全量、単位

※1 病院のみ薬価基準収載医薬品コード、それ以外の病院では YJ コードを使用していた。

(3) 病名情報（全ての病名）

診断年月日、診療科コード、診療科名、入院・外来の別、病名、病名交換用コード、MEDIS 標準病名、ICD-10 コード、終了日付、確定診断・疑い病名の別、転帰

(4) 受診情報

受診年月日

(5) 入退院情報

入退院等年月日、診療科コード、診療科名

## 6-2. データクリーニング

---

抽出されたデータに対して、以下のクリーニング処理を行った。

処方情報については、YJ コードあるいは薬価基準収載医薬品コードのコード体系（桁数等）が異なるデータが入力されている等、明らかな誤記のみ修正を行った。一部、医療機関独自のコードが使用されている医薬品があったが、本試行調査の対象となる医薬品ではなかったため新たに YJ コードあるいは薬価基準収載医薬品コードの付与は行わなかった。

## 7. 集計・解析方法

---

シタグリプチンと SU の併用処方に対する安全対策措置の影響調査の集計・解析は、以下の通り実施した。集計・解析には SAS®9.2 を用いた。

### 7-1. セグメントの定義

---

2009年12月1日～2011年12月31日のデータ期間を、シタグリプチンに関して安全対策措置が講じられた2010年4月27日の前後で2つのセグメントに分けることにした。ただし、本試行調査では時系列を月単位で扱ったため、2010年4月以前を措置前のセグメント、2010年5月以降を措置後のセグメントとした。

- ・ 措置前：2009年12月～2010年4月（5か月間）
- ・ 措置後：2010年5月～2011年12月（20か月間）

### 7-2. 解析対象集団の定義

---

解析対象集団として、シタグリプチン集団、SU集団、シタグリプチン及びSUの併用集団（以下「併用集団」という。）を設定した。シタグリプチン集団の定義は、2009年12月1日～2011年12月31日の間にシタグリプチン（別添1・別表1-1）の処方がある人と定義した。SU集団の定義は、2009年12月1日～2011年12月31日の間にSU（別添1・別表1-2）の処方があり、かつ、シタグリプチンを含むDPP-4阻害薬（別添1・別表1-3）がない人と定義した。併用集団の定義は、シタグリプチン集団のうち、2009年12月1日～2011年12月31日の間にシタグリプチンを除くDPP-4阻害薬（別添1・別表1-3）の処方がなく、かつシタグリプチン（別添1・別表1-1）の処方と同月にSU（別添1・別表1-2）の処方がある人と定義した。

### 7-3. 基本集計方法

---

解析対象集団の基本集計は、各解析対象集団及びセグメント毎に行った。措置前と措置後の両方において観察された人については、両方のセグメントで集計対象となった。集計項目を表7-1に示す。

表 7-1. 基本集計項目

セグメント	シタグリプチン集団		SU 集団		併用集団	
	措置前	措置後	措置前	措置後	措置前	措置後
年齢	平均±標準偏差、25%点、中央値、75%点					
性別	男性、女性の人数、割合					
入院・外来の別	入院のみ、外来のみ、入院・外来両方、不明の人数、割合					
シタグリプチンの1回あたりの処方日数	平均±標準偏差、25%点、中央値、75%点		—		平均±標準偏差、25%点、中央値、75%点	
シタグリプチンの一日量	平均±標準偏差、25%点、中央値、75%点		—		平均±標準偏差、25%点、中央値、75%点	

#### 7-4. 解析方法

##### 1) シタグリプチン集団における SU の併用割合に対する影響評価

シタグリプチン集団におけるシタグリプチン及び SU の併用割合について、措置前後での併用割合の比較、月別の併用割合の推移の観察、セグメント回帰解析を行うことで安全対策措置の影響を評価した。

##### ■ 解析対象集団

シタグリプチン集団

##### ■ 観察期間

観察期間はシタグリプチンの初回処方月から最終処方月とした。

##### ■ 解析方法

###### (1) 措置前後の併用割合

措置前と措置後のそれぞれにおいて、シタグリプチンと SU の併用割合を式①に基づき算出した。なお、同じ人が措置前と措置後の両方にカウントされる可能性があった。

$$\text{式①：併用割合} = \frac{\text{シタグリプチンと SU が同月に処方された人数}}{\text{シタグリプチンが処方された人数}}$$

###### (2) 月別の併用割合の推移

毎月のシタグリプチンと SU の併用割合を式①に基づき算出し、併用割合の経時的な推移を観察した。なお、同じ人が複数の月でカウントされる可能性があった。

(3) セグメント回帰解析

(2) で算出した毎月のシタグリプチンと SU の併用割合を用いて、措置前及び措置後のそれぞれのセグメントにおける回帰直線を比較した。なお、同じ人が措置前と措置後の両方にカウントされる可能性があった。SAS®を使ったセグメント回帰解析の解析方法として、Wagner らは proc autoreg プロシジャを使用していた [2]。これは、時系列データにおける自己相関を自動で調整できるプロシジャであるが、本試行調査で使用した SAS®ライセンスでは、当該プロシジャを使用できなかったため、代替として proc reg プロシジャを使用し、自己相関の程度の指標として Durbin-Watson 統計量を算出した [2]。

2) SU の平均一日量に対する影響評価

SU の平均一日量について、措置前後の平均一日量の変化、月別の平均一日量の推移の観察、セグメント回帰解析を行うことで安全対策措置の影響を評価した。なお、SU の平均一日量は、成分毎に算出した。

■ 解析対象集団

SU 集団及び併用集団

■ 観察期間

併用集団の観察期間は、シタグリプチンと SU の初回併用月から最終併用月までとし、SU 集団の観察期間は SU の初回処方月から最終処方月とした。

■ 解析方法

(1) 措置前後の平均一日量の変化

SU の成分毎の平均一日量及び標準偏差を、措置前後別に算出した。なお、一日量は、措置前及び措置後のそれぞれにおける SU の初回処方日の一日量を使用し、同じ人が措置前と措置後の両方にカウントされる可能性があった。また、措置前に対する措置後の平均一日量の相対比を算出し、平均一日量の変化を評価した。

(2) 月別の平均一日量の推移

SU の成分毎に、毎月の SU の平均一日量を算出し、経時的な推移を観察した。なお、一日量は、各月における SU の初回処方日の一日量を使用し、同じ人が複数の月にカウントされる可能性があった。

(3) セグメント回帰解析

(2) で算出した SU の成分毎の毎月の平均一日量を用いて、措置前及び措置

後のそれぞれのセグメントにおける回帰直線を比較した。なお、同じ人が措置前と措置後の両方にカウントされる可能性があった。SAS®のセグメント回帰解析の解析方法として、proc reg プロシジャを使用し、自己相関の程度の指標として Durbin-Watson 統計量を算出した [2]。



## 8. 結果

### 8-1. 解析対象集団

解析対象集団特定までの流れを図 8-1 に示す。6 病院の SS-MIX 標準化データから、シタグリプチン集団は 3,089 人、SU 集団は 3,946 人、併用集団は 1,336 人が解析対象集団として特定された。

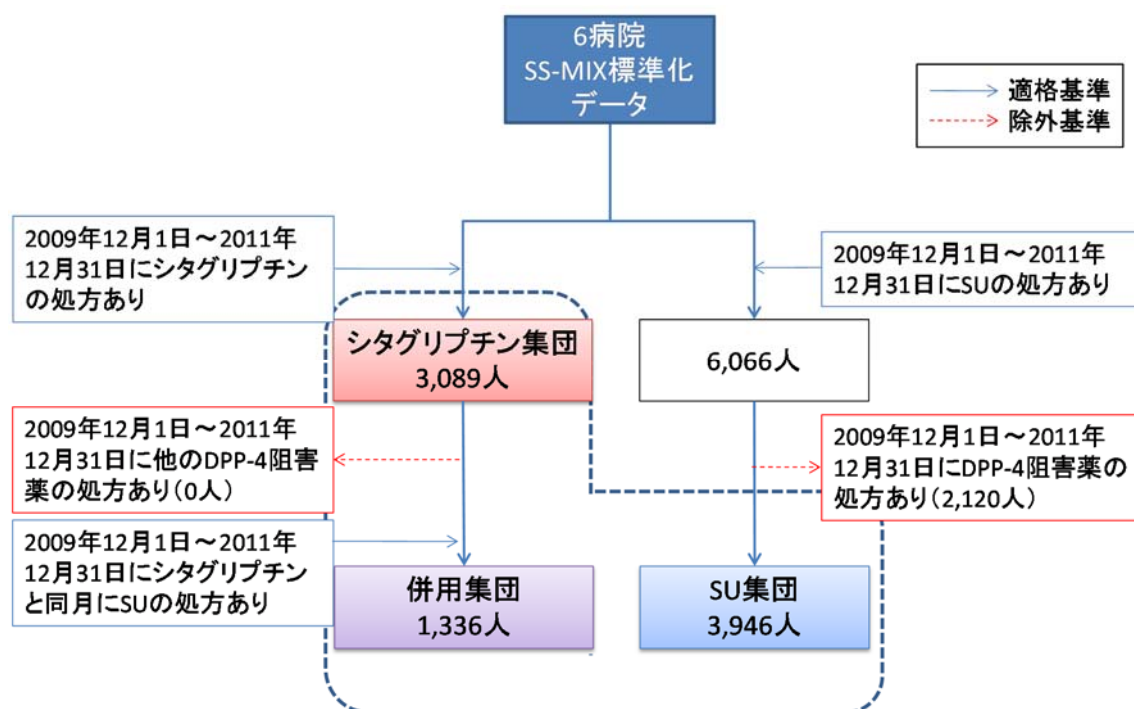


図 8-1. 解析対象集団

### 8-2. 基本集計結果

解析対象集団の基本集計結果を表 8-1、表 8-2、表 8-3 に示す。年齢に関しては、SU 集団と比較してシタグリプチン集団及び併用集団の平均年齢はやや若い傾向が認められた。いずれの集団においても措置前後で年齢の分布に大きな変化はなかった。性別に関して、シタグリプチン集団では措置前には男性と女性の人数比は 1 : 1 でほぼ同数であったが、措置後には 3 : 2 となり、男性の割合が増加した。SU 集団と併用集団の性別の分布については、措置前後ともに 3 : 2 であり、変化は認められなかった。入院・外来の別に関しては、いずれの集団でも措置前後にかかわらず外来が 7 割以上を占めてい

た。シタグリプチンの1回あたりの処方日数に関しては、シタグリプチン集団、併用集団ともに措置後に増加した。シタグリプチンの一日量に関しては、シタグリプチン集団、併用集団ともに措置前後で変化は見られなかった。

表 8-1. 解析対象集団の年齢及び性別

		人数	年齢※	性別	
				男性 (%)	女性 (%)
シタグリプチン集団	措置前	173	63.9±13.3 (58, 65, 73)	87 (50.3)	86 (49.7)
	措置後	3,065	65.3±12.3 (59, 66, 74)	1,839 (60.0)	1,226 (40.0)
SU 集団	措置前	2,508	67.6±11.4 (61, 69, 76)	1,576 (62.8)	932 (37.2)
	措置後	3,408	67.8±11.8 (61, 69, 76)	2,132 (62.6)	1,276 (37.5)
併用集団	措置前	94	65.3±12.9 (59, 66, 74)	53 (56.4)	41 (43.6)
	措置後	1,322	65.7±11.8 (60, 66, 74)	794 (60.1)	528 (39.9)

※ 平均±標準偏差 (25%点, 中央値, 75%点)

表 8-2. 解析対象集団の入院・外来の別

		人数	入院のみ (%)	外来のみ (%)	入院・外来両方 (%)	不明 (%)
シタグリプチン集団	措置前	173	45 (26.0)	128 (74.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	措置後	3,065	803 (26.2)	2,229 (72.7)	1 (0.0)	32 (1.0)
SU 集団	措置前	2,508	364 (14.5)	2,127 (84.8)	0 (0.0)	17 (0.7)
	措置後	3,408	953 (28.0)	2,437 (71.5)	1 (0.0)	17 (0.5)
併用集団	措置前	94	25 (26.6)	69 (73.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	措置後	1,322	311 (23.5)	996 (75.3)	0 (0.0)	15 (1.1)

表 8-3. 解析対象集団のシタグリプチンの1回あたりの処方日数及び一日量

		人数	シタグリプチンの 1回あたりの処方日数(日)※	シタグリプチンの 一日量(mg)※
シタグリプチン 集団	措置前	173	12.0±4.5 (14, 14, 14)	55.1±16.8 (50, 50, 50)
	措置後	3,065	27.4±22.0 (7, 28, 36)	54.4±56.4 (50, 50, 50)
併用集団	措置前	94	11.7±4.5 (8, 14, 14)	53.5±13.5 (50, 50, 50)
	措置後	1,322	28.4±21.8 (14, 28, 38)	56.5±76.8 (50, 50, 50)

※ 平均±標準偏差(25%点, 中央値, 75%点)

### 8-3. シタグリプチン集団におけるSUの併用割合に対する影響評価

措置前後別のシタグリプチン及びSUの併用割合を表8-4に示す。措置前の併用割合は0.54であったのに対し、措置後では0.43であり、併用割合が措置後に減少していた。

表 8-4. 措置前後の併用割合

	シタグリプチンが処 方された人数(人)	シタグリプチンとSUの 併用者数(人)	併用割合
措置前	173	94	0.54
措置後	3,065	1,322	0.43

シタグリプチン及びSUの併用割合の経時的推移を図8-2に示す。併用割合は安全対策措置が講じられた2010年4月より前から大きく減少し始め、措置前に減少した併用割合は措置後においても維持されていた。

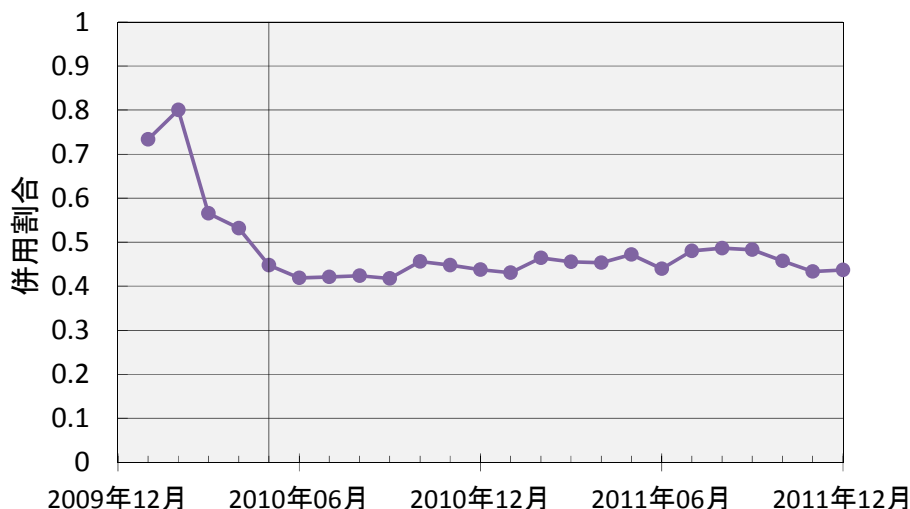


図 8-2. 月別の併用割合の推移

シタグリプチン及びSUの併用割合について、セグメント回帰解析の結果を表 8-5 に示す。併用割合のレベルの変化の推定値は-0.10 (p=0.004) であり、併用割合は措置前から措置後にかけて有意に減少した。

表 8-5. セグメント回帰解析

係数	推定値	標準誤差	t 値	p 値 <sup>※1</sup>	Durbin-Watson <sup>※2</sup> 統計量
レベルの変化 $\beta_2$	-0.10	0.03	-3.30	0.004	2.62
傾きの変化 $\beta_3$	0.09	0.01	5.84	<.0001	

※1：有意水準 5%とし、係数の推定値が正で有意なら赤字、係数が負で有意なら青字で示した。

※2：2.0に近いほど自己相関性がないとされる。

#### 8-4. SUの平均一日量に対する影響評価

SUの平均一日量を措置前後で比較した結果を表 8-6 に示す。グリクラジドについては、措置前に対する措置後の平均一日量は、SU 集団（グリクラジド集団）では 9%減少

していたが（措置前に対する措置後の平均一日量の相対比：0.91）、併用集団では措置前後で平均一日量の変化はなかった（相対比：1.00）。グリベンクラミドについては、措置前に対する措置後の平均一日量は、SU 集団（グリベンクラミド集団）では 5%減少していたが（相対比：0.95）、併用集団では 10%増加していた（相対比：1.10）。グリメピリドについては、措置前に対する措置後の平均一日量は、SU 集団（グリメピリド集団）では 10%減少していたが（相対比：0.90）、併用集団では 25%減少しており（相対比：0.75）、SU 集団（グリメピリド集団）よりも併用集団の方がより、措置後に減少していた。

表 8-6. 措置前後の SU の平均一日量

		SU 集団			併用集団		
		人数	SU の平均一日量 (mg) ※1	平均一日量の相対比※2	人数	SU の平均一日量 (mg) ※1	平均一日量の相対比※2
グリクラジド	措置前	364	47.8±34.4 (20, 40, 80)	1.00 (ref)	5	42.0±44.9 (20, 20, 40)	1.00 (ref)
	措置後	489	43.4±28.1 (20, 40, 60)	0.91	140	41.9±69.8 (20, 40, 40)	1.00
グリベンクラミド	措置前	382	3.5±2.3 (1, 3, 5)	1.00 (ref)	7	2.9±1.6 (1, 3, 5)	1.00 (ref)
	措置後	445	3.3±2.2 (1, 3, 5)	0.95	86	3.2±1.9 (1, 3, 5)	1.10
グリメピリド	措置前	1,760	1.9±1.5 (1, 1, 2)	1.00 (ref)	83	2.0±1.5 (1, 1, 3)	1.00 (ref)
	措置後	2,567	1.7±1.3 (1, 1, 2)	0.90	1,140	1.5±1.1 (1, 1, 2)	0.75

※1：平均値±標準偏差（25%点、中央値、75%点）

※2：措置前に対する措置後の平均一日量の相対比を示す

SU のうちグリクラジド、グリベンクラミド、グリメピリドの平均一日量の経時的推移をそれぞれ図 8-3、図 8-4、図 8-5 に示す。その他の SU については、該当者数が少なく十分な解析ができなかった。グリメピリドの平均一日量については、措置前は SU 集団（グリメピリド集団）よりも併用集団の方が多かったが、措置後は逆転した。グリクラジド、グリベンクラミドについては、月毎の変動が大きく、平均一日量の変化を評価できなかった。

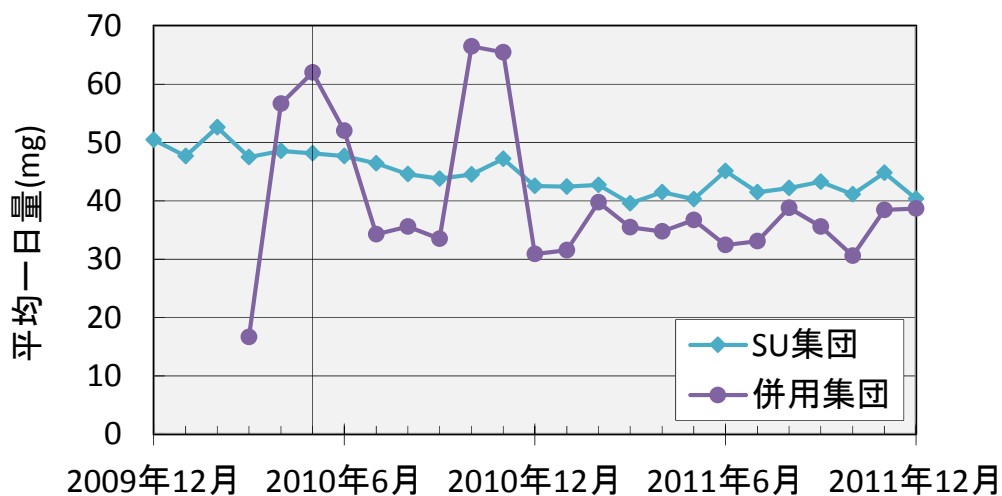


図 8-3. グリクラジドの月別の平均一日量の推移

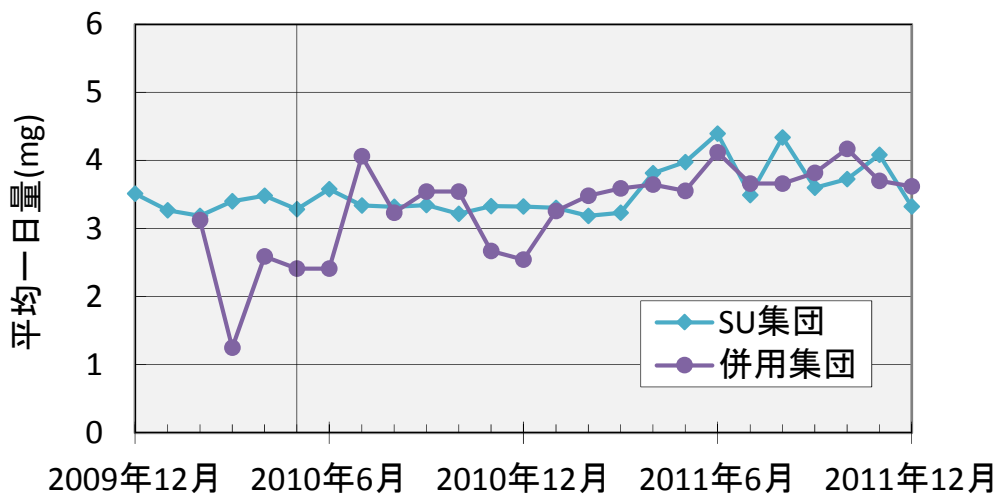


図 8-4. グリベンクラミドの月別の平均一日量の推移

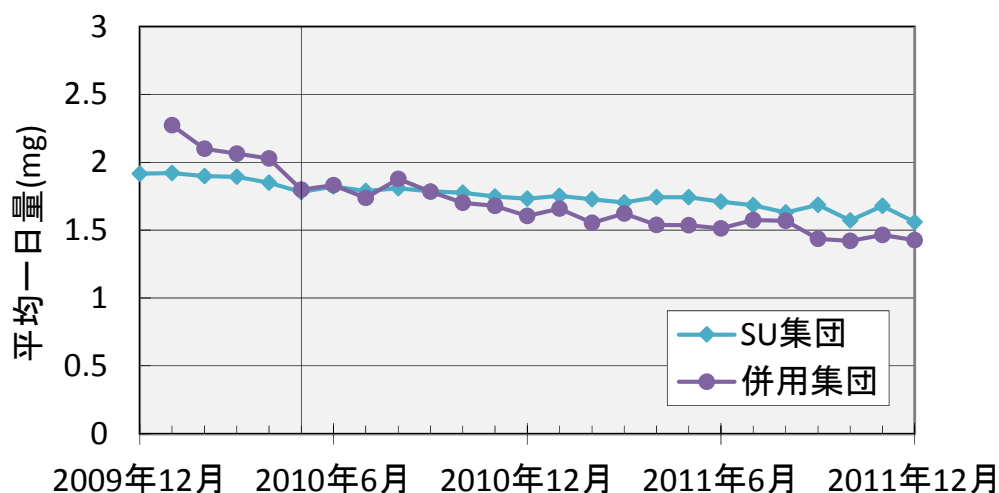


図 8-5. グリメピリドの月別の平均一日量の推移

セグメント回帰解析の結果を表 8-7 に示す。グリメピリドについて、併用集団では、平均一日量のレベルの変化の推定値は $-0.15$  ( $p=0.005$ ) であり、措置前と比較して措置後に平均一日量が有意に減少していることが確認されたが、SU 集団（グリメピリド集団）では有意な変化は見られなかった。また、グリクラジド、グリベンクラミドについては、SU 集団、併用集団ともに平均一日量に有意な変化は認められなかった。

表 8-7. SU の平均一日量に関するセグメント回帰解析

		係数	推定値	標準 誤差	t 値	p 値 <sup>※1</sup>	Durbin-Watson 統計量 <sup>※2</sup>
グリクラジド	SU 集団	レベルの変化 $\beta_2$	-2.16	1.84	-1.17	0.255	2.13
		傾きの変化 $\beta_3$	0.12	0.65	0.19	0.850	
	併用集団	レベルの変化 $\beta_2$	-7.15	11.58	-0.62	0.545	1.56
		傾きの変化 $\beta_3$	-40.88	14.86	-2.75	0.013	
グリベンクラミド	SU 集団	レベルの変化 $\beta_2$	-0.17	0.28	-0.62	0.539	1.83
		傾きの変化 $\beta_3$	0.03	0.10	0.27	0.790	
	併用集団	レベルの変化 $\beta_2$	0.80	0.53	1.51	0.147	2.33
		傾きの変化 $\beta_3$	0.32	0.37	0.88	0.392	
グリメピリド	SU 集団	レベルの変化 $\beta_2$	-0.03	0.03	-0.95	0.353	2.55
		傾きの変化 $\beta_3$	0.01	0.01	0.53	0.604	
	併用集団	レベルの変化 $\beta_2$	-0.15	0.05	-3.16	0.005	2.15
		傾きの変化 $\beta_3$	0.06	0.02	2.44	0.024	

※1：有意水準 5%とし、係数の推定値が正で有意なら赤字、係数が負で有意なら青字で示した。

※2：2.0に近いほど自己相関性がないとされる。



## 9. 考察

---

### 9-1. 基本集計結果について

---

解析対象集団について、安全対策措置前後で変化があった項目は性別とシタグリプチンの処方日数であった。

性別については、シタグリプチン集団において変化がみられ、措置前は男女比がほぼ同じであったのに対し、措置後に男性の割合が増加していた。平成 23 年度の厚生労働省の患者調査によると、糖尿病の総患者数は 2,700 万人であり、そのうち男性は 1,487 万人、女性は 1,215 万人であることから、糖尿病は男性の方が多い傾向にある [24]。従って、シタグリプチンの発売開始（2009 年 12 月）からの時間経過に伴い、糖尿病患者全体の性別分布に近づいた可能性がある。

シタグリプチンの処方日数については、シタグリプチン集団、併用集団ともに措置後に増加していたが、これは、シタグリプチンの発売開始から一年後の 2011 年 1 月に、新医薬品に対して適用される処方日数制限が解除されたことが影響したと考えられた。

### 9-2. シタグリプチン集団における SU の併用割合に対する影響評価について

---

セグメント回帰解析の結果、シタグリプチンと SU の併用割合は措置後に有意に減少していたが、シタグリプチンと SU の月別の併用割合は、安全対策措置が講じられた 2010 年 4 月より前から大きく減少し始めており、当該安全対策措置は措置前後の併用割合の変化の主要な要因ではない。措置前に認められた併用割合の減少の原因については不明であるが、安全対策措置に先立ち日本糖尿病協会よりインクレチン製剤（GLP-1 作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する勧告（2010 年 4 月 7 日）等が示されていたことから、臨床現場においてはシタグリプチンと SU の併用時における低血糖発現症例を知る等により、措置前から併用を控え始めていた可能性が考えられる。ただし、措置前に減少した併用割合が措置後においても維持されていたことから、臨床現場において継続して併用を控えることに安全対策措置が影響した可能性が考えられた。

### 9-3. SU の平均一日量に対する影響評価について

---

SU のうちグリメピリドについては、措置前後の平均一日量の変化、月別の平均一日量の推移、セグメント回帰解析のいずれの結果においても、SU 集団と比較して併用集団の方が、措置後の平均一日量が減少する結果を示した。グリメピリドの平均一日量については、安全対策措置が講じられた 2010 年 4 月より前から減少傾向を示していたものの、措置後も減少傾向が続いていたことから、臨床現場における医薬品の適正使用の周知と徹底に、当該安全対策措置が貢献した可能性がある。一方、グリクラジド及びグリベンクラミドについては、併用集団において、措置前後でこれらの SU の平均一日量に変化がないか、措置後に若干増加する傾向が認められた。しかし、グリメピリドと比較すると処方数が少ないことから、月別の平均一日量の変動が大きく、安全対策措置の影響を評価できなかった。

## 10. 総括

---

本試行調査では、病院情報システムデータの医薬品の安全性評価への活用方法を見出すため、安全対策措置の影響に関する調査への病院情報システムデータの活用可能性について検討した。

本試行調査では、シタグリブチンの添付文書改訂を対象とする安全対策措置とし、当該安全対策措置の影響のプロセス評価として、シタグリブチンとSUの併用割合やSUの平均一日量の推移を措置前後の単純な比較により評価する方法と、Interrupted time series データを用いたセグメント回帰解析により評価する方法を検討した。いずれの方法も病院情報システムデータに適用可能であったが、本試行調査で見られた当該安全対策措置以外の要因の関与を示唆する措置前からの変化については、措置前後の単純な比較や、統計学的な有意性だけでは確認できないため、併せて経時的な推移を観察することが重要と考えられた。

本試行調査の結果から、病院情報システムデータを利用する場合には、データの規模に注意する必要があると考えられた。本試行調査では、6病院の病院情報システムデータを利用し、SUの成分毎に平均一日量の集計を行ったが、個別の病院における医薬品の採用状況等により、処方数が少ない成分もあり、大半の成分については、安全対策措置の影響を評価できなかった。従って、処方数が少ない医薬品を対象とする場合には、より規模の大きなデータベースの利用を検討する必要がある。この課題は、医療情報データベース等のより大規模なデータベースを活用することにより、解決されるものと期待される。

最後に、本邦においても、今後は、大規模データベースを二次利用した薬剤疫学研究の重要性は増加すると考えられる。特に、PMDAにおいては、従来の副作用報告の症例集積評価を中心とした医薬品等の安全性評価に加えて、医療情報データベース等の電子診療情報を、安全対策措置の影響に関する調査や、医薬品処方後の有害事象発現のリスク評価のために活用していくことを検討しており、本試行調査で得られた知見は、医療情報データベースを用いた医薬品の安全性評価のうち、特に安全対策措置の影響の評価において参考になるものである。今後は、MIHARI Projectにおいて、様々なケースについて、薬剤疫学的検討を進め、病院情報システムデータの医薬品安全性評価への活用方法をさらに検討していきたい。

以上

## 11. 引用文献

---

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン. 2014 [cited 2015年 3月 27日]; Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000157340.pdf>
2. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2002 Aug;27(4):299-309.
3. MIHARI Project. [cited 2015年 3月 27日]; Available from: <http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0006.html>
4. SS-MIX. [cited 2014年 4月 23日]; Available from: <http://www.hci-bc.com/ss-mix/>
5. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構中期目標. 2009 [cited 2015年 3月 27日]; Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000155186.pdf>
6. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構中期計画. 2009 [cited 2015年 3月 27日]; Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000155006.pdf>
7. 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会. 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）. 2010 [cited 2014年 4月 22日]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf>
8. 医薬品の安全対策における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会. 電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言. 2010 [cited 2014年 4月 22日]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub-att/2r9852000000mlwj.pdf>
9. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 維持液投与後の低 Na 血症発生に関する電子媒体を用いた遡及的調査 報告書. 2008 [cited 2015年 3月 27日]; Available from: <http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0019.html>
10. 木村通男. 厚生労働省標準的医療情報交換推進事業の成果物 SS-MIX 標準化ストレージの概要と効用. *薬剤疫学*. 2013;18(1):49-55.
11. 渡辺浩, 木村友美, 堀雄史, 川上純一, 木村通男. 病院情報システムを基盤とする臨床研究情報検索システム D☆D の概要と利用事例. *薬剤疫学*.15(2):97-106.

12. 病院情報システムデータを利用した医薬品使用後のイベント特定に関する方法検討. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会. 東京; 2011.
13. データベースを用いたケース検索条件の妥当性検証. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会. 東京; 2011.
14. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 病院情報システムデータを利用したバリデーションスタディ報告書. 2014 [cited 2015 年 3 月 27 日]; Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000198330.pdf>
15. Agency EM. Guideline on good pharmacovigilance practice (GVP) Module XVI- Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 1). 2014 [cited 2015 年 2 月 16 日]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162051.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf)
16. 疫学辞典 第 5 版. 財団法人 日本公衆衛生協会; 2010.
17. グラクティブ錠 12.5mg/グラクティブ錠 25mg/グラクティブ錠 50mg/グラクティブ錠 100mg 添付文書 (2009 年 12 月改訂 (第 2 版) ) .
18. ジャヌビア錠 25mg/ジャヌビア錠 50mg/ジャヌビア錠 100mg 添付文書 (2009 年 12 月改訂 (第 2 版) ) .
19. 糖尿病治療ガイド 2010: 株式会社文光堂; 2010.
20. グラクティブ錠 12.5mg/グラクティブ錠 25mg/グラクティブ錠 50mg/グラクティブ錠 100mg 添付文書 (2014 年 8 月改訂 (第 16 版) ) .
21. ジャヌビア錠 12.5mg/ジャヌビア錠 25mg/ジャヌビア錠 50mg/ジャヌビア錠 100mg 添付文書 (2014 年 8 月改訂 (第 18 版) ) .
22. ジャヌビア錠 25mg/ジャヌビア錠 50mg/ジャヌビア錠 100mg 添付文書 (2010 年 4 月改訂 (第 3 版) ) .
23. 文部科学省・厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. 平成 14 年 6 月 17 日 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正) (平成 17 年 6 月 29 日一部改正) (平成 19 年 8 月 16 日全部改正) (平成 20 年 12 月 1 日一部改正) .
24. 平成 23 年 (2011) 患者調査の概況 4 主な傷病の総患者数. [cited 2014 年 6 月 6 日]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/dl/04.pdf>

## 別添 1. コードリスト

別表 1-1. シタグリプチンのコードリスト

	YJコード（先頭7桁は薬価 基準収載コードと同じ）	剤形	一般名
シタグリプチン	3969010	内用薬	シタグリプチンリン酸塩水和物

※検索にはYJコード（または薬価基準収載コード）を使用した。

別表 1-2. SUのコードリスト

	YJコード（先頭7桁は薬価 基準収載コードと同じ）	剤形	一般名
SU	3961001	内用薬	アセトヘキサミド
	3961002	内用薬	グリクロピラミド
	3961003	内用薬	グリベンクラミド
	3961004	内用薬	クロルプロバミド
	3961006	内用薬	トルブタミド
	3961007	内用薬	グリクラジド
	3961008	内用薬	グリメピリド

※検索にはYJコード（または薬価基準収載コード）を使用した。

別表 1-3. DPP-4阻害薬のコードリスト

	YJコード（先頭7桁は薬価 基準収載コードと同じ）	剤形	一般名
DPP-4阻害薬	3969010	内用薬	シタグリプチンリン酸塩水和物
	3969011	内用薬	ビルダグリプチン
	3969012	内用薬	アログリプチン安息香酸塩
	3969014	内用薬	リナグリプチン

※検索にはYJコード（または薬価基準収載コード）を使用した。