医療ビッグデータを用いた医薬品の安全性、有効性のエビデンス構築と臨床応用

百 賢二,^{*,a} 安 武夫,^b 佐々木忠徳^c

Development and Application for Drug-safety and Efficacy Using a Large Claims Data

Kenji Momo,^{*,a} Takeo Yasu,^b and Tadanori Sasaki^c

^aDepartment of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University; 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan; ^bDepartment of Medicinal Therapy Research, Pharmaceutical Education and Research Center, Meiji Pharmaceutical University; 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan; and ^cDepartment of Pharmacy, Showa University Hospital; 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan.

(Received August 26, 2020)

Recent years, evidences for medical safety and efficacy are accelerated-developing using medical big data. Medical big data were adequate for analyzing 1) rare events that difficult for finding in each hospital, 2) for comparison of bench marks obtained routine work between average data in large number of hospitals and specific hospital data and 3) prescription surveys *etc.* As so far, these analyses using medical big data were conducted by academia and/or researcher. However, in these days, evidences using medical big data were focused on hospital pharmacists little by little. In this review, we show 3 researches using large claims data such as 1) risk factors assessing for failed low-density lipoprotein level achievement in members of the working-age population, 2) prevalence of drug-drug interaction in atrial fibrillation patients and 3) assessment of “look-alike” packaging designs related to medication errors using information technology and large claims data. Medical big data such as large claims data analysis is useful and suitable for building evidences according to medical staffs-needs.

Key words—medical big data; claims data; pharmacist

1. はじめに

医療現場においては、医師、薬剤師を始めとするメディカルスタッフが日々の診療等を行い、その内容を診療録へ記録している。例えば、メディカルスタッフが「臨床的な問い」を想起し、過去の診療録から情報を集めて、研究としてまとめようとしたとする。その研究はうまくいくだろうか。当然、「問い」の内容によって、うまくいく場合と、うまくいかない場合がある。後者の場合、例えば類似の背景、情報を有した患者を、解析に足りるほど集めることができないことなどに代表される、後方視的研究の限界点にぶつかることも少なくない。筆者を含め、特に薬剤師が実施する後方視的研究において

は、多くの場合、単施設（自施設）の診療情報を用いることが多いため、サンプルサイズの観点から悩みが尽きないこともしばしば経験する。本稿では、筆者がJMDC株式会社より提供された（購入した）医療ビッグデータを利用し、薬剤師として行ってきた研究の具体例を紹介するとともに、臨床現場における医療ビッグデータ利用の発展性について考えたい。なお、診療録より得られる情報と、医療ビッグデータより得られる情報の質的、量的な違いなどに関する部分は、他稿で説明されているため、割愛させて頂く。

2. 脂質異常症治療薬であるスタチン製剤の有効性と安全性に関する検討¹⁾

脂質異常症患者では、スタチン製剤の投与によるLDL-C値の適正なコントロールが重要である。過去の報告では目標LDL-C値の到達率及びスタチン製剤の中止率は世代により異なることが報告されている（高齢者において高到達率、低中止率）。^{2,3)} さらに、社会的・経済的な地位が高い患者では、それ以外の患者と比べてスタチン製剤のアドヒアランス

^a昭和大学薬学部病院薬剤学講座（〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8）、^b明治薬科大学（〒204-8588 東京都清瀬市野塩2-522-1）、^c昭和大学病院薬剤部（〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8）

*e-mail: momokenji3@gmail.com

本総説は、日本薬学会第140年会シンポジウムS45で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Examples of Five Design Elements Used to Match Look-alike Drug Packaging
(Color figure can be accessed in the online version.)

が高いことが知られている。⁴⁾ このように、スタチン製剤による治療は、患者の背景により大きく異なり、薬剤師による服薬指導等における係わり方も患者個々に合わせる必要がある。

そこで、本研究では、特にリスクの高いと考えられる、二次予防を目的としてスタチン製剤と抗血小板薬の併用投与を受けている働き盛りの患者を対象とし、LDL-Cの目標値(100 mg/dL未満)未到達患者における影響因子を探索した。

具体的には、社会保険加入者における健康診断情報を有する患者 201226 名から、低用量アスピリンとスタチン製剤を新規に開始した患者のうち、60 歳以下の男性 294 名に関して 3 年間観察した。その結果、対象患者における目標 LDL-C 値到達率は 50% 程度であること、さらに目標 LDL-C 値未到達に及ぼす影響因子としては、低用量アスピリン及びスタチン製剤併用前の LDL-C 値が高い患者、スタチン製剤のアドヒアランスが低い患者において目標 LDL-C 値を到達しづらいということを明らかにしている。

本研究では、心血管イベント発生時における社会的影響の大きい、働き盛りの男性を対象とすることにより、上述の LDC-C 値の目標未到達患者の特徴を明らかにし、臨床の薬剤師による服薬指導等における具体的な介入ポイントを示すことに成功した例である。

3. 心房細動患者における薬物相互作用の発症実態調査⁵⁾

薬物相互作用が知られる組み合わせを含む薬物治療が行われている患者は、入院患者の 19%、外来

患者の 31% という報告がある。^{6,7)} これは、保険システムの違い、人種の違いなどがあると想定され、一概に日本人にあてはまるとは言いづらいものの、一般に臨床的に問題となる薬物相互作用の発症頻度はそれほど高くない。そのため、医療機関それぞれにおける調査のみでは実態の把握が難しく、また相互作用に起因する有害事象の発現率に至っては情報の収集が困難である。そこで本研究では、抗凝固薬による治療を開始した心房細動患者を対象とし、Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) が実施している有害事象自発報告システム (Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER) を用い、報告頻度の高い薬物相互作用を抽出するとともに、レセプトデータを用い、当該組み合わせの実態調査として、併用頻度及び併用後の出血の有害事象の発現頻度を調査した。

具体的には、JADER より入手した薬物相互作用の発症例として、1910 名の中から、抗凝固薬に関連した薬物相互作用であり、かつ報告頻度が 4 件以上の薬物相互作用の組み合わせを抽出した。これに加えて、種々文献より臨床的に注意が必要な薬物相互作用の組み合わせ 144 種類を、「特に临床上問題となり得る薬物相互作用」と定義した。これらの組み合わせのリアルワールドにおける併用頻度と、併用後の出血の有害事象発症の頻度の調査を行うことを目的として、心房細動患者 3290 名のレセプトデータを用いて検討を行った。その結果、抗凝固薬の投与から 3 ヶ月間の追跡期間の間に、26.7% (879 名) が上述の临床上問題となる薬物相互作用の組み合わせで投与を受けていた。これらの患者

を、薬物相互作用のメカニズムとして、「薬物動態学的」及び「薬力学的」な組み合わせに分類すると、薬物動態学的な相互作用では8.6%の患者が、薬力学的では9.2%、両方のメカニズムの薬物相互作用が存在している場合には26.3%の患者で観察期間中の出血が認められていた。これは薬物相互作用の組み合わせのない薬物治療を受けていた患者における出血の頻度である4.9%と比べて高いものであった。

本研究では、特に抗凝固薬を介する薬物相互作用が報告されている組み合わせで併用投与を受けている例においては、出血の頻度が高くなること、さらに複数のメカニズム（薬物動態学的、薬力学的）の相互作用が存在する場合には出血の頻度が高まるため、十分な注意が必要であることを明らかにできたものである。

4. 医薬品外観類似データベースの構築と実臨床における外観類似薬の併用処方実態⁸⁾

本研究では、調剤時の取り違いなどのエラーの要因の1つとして知られている外観類似に着目し、特に錠剤シートに関し、データベースを作成するとともに、その有用性について評価した。

外観類似データベースは、Microsoft Access 2016を用いて作成した。錠剤シートの外観写真は、製薬企業のホームページから入手できた2750品目とした。データベースの有用性評価として、がん患者のレセプトデータを利用し、無作為に抽出した1000処方を用い、同一処方内における外観一致率を評価した。

データベースでは、外観類似に関し、錠剤シートの色調を5種類のパラメータで設定した。具体的には、「ヒートの色」、「錠剤の色」、「横縞」、「ヒートの耳の色」、「ヒートの耳の文字色」とした。例えば、「ヒートの色：青」、「錠剤の色：オレンジ」、「横縞：なし」、「ヒートの耳の色：青」、「ヒートの耳の文字色：青」とした場合、5種類の医薬品が抽出される（Fig. 1）。レセプトデータより入手した処方情報を利用し、外観類似データベースを用いて外観一致率を評価したところ、5種類のパラメータが一致した組み合わせが同一の処方内にみられる割合は、全体の5.9%、4項目で12.3%であった。

本研究では、錠剤の外観類似を効率的に抽出するデータベースを構築し、本データベースを利用する

ことで、調剤エラーの可能性のある外観類似薬のリストアップ等に利用できる可能性が考えられた。

5. おわりに

本稿では、臨床における医療ビッグデータの研究利用に関して、筆者のこれまでの経験に基づき3件の研究について紹介した。いずれの研究も単施設のみの医療情報を利用した研究では実施が困難な内容であり、得られた研究成果は実臨床へフィードバック可能な情報であると感じている。

最後になるが、医療ビッグデータも万能ではなく、研究を開始する際には注意点も存在する。すなわち、情報量が膨大であるため、一般的なコンピュータやソフトウェアでは処理できないという点である。また、医療ビッグデータの入手自体に費用がかかるものがあること、データのハンドリングには相応の技術が必要であること、などもポイントとなろう。

医療ビッグデータを利用した研究の実施には、特に研究費の面で苦労することも少なくないものの、数万人、数十万人規模の医療情報を解析することは、将来の医学の発展に大きく寄与でき、研究者・臨床家としてのモチベーションも高まるものと考えられる。

将来、医療現場の臨床家の研究遂行のためのツールの選択肢の1つとして医療ビッグデータの利用が進むことを期待したい。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Momo K., Yasu T., Yasui H., Kuroda S., *J. Clin. Pharm. Ther.*, **44**, 715–719 (2019).
- 2) Halava H., Huupponen R., Pentti J., Kivimäki M., Vahtera J., *J. Clin. Lipidol.*, **10**, 987–995 (2016).
- 3) Chi M. D., Vansomphone S. S., Liu I. L., Cheetham C., Green K. R., Scott R. D., Reynolds K., *Am. J. Manage. Care*, **20**, e105–e112 (2014).
- 4) Aarnio E., Martikainen J., Winn A. N., Huupponen R., Vahtera J., Korhonen M. J., *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, **9**, 704–713 (2016).
- 5) Momo K., Kobayashi H., Sugiura Y., Yasu

-
- T., Koinuma M., *PLoS One*, **14**, e0225297 (2019).
- 6) Reimche L., Forster A. J., van Walraven C., *J. Clin. Pharmacol.*, **51**, 1043–1050 (2011).
- 7) Bergendal L., Friberg A., Schaffrath A., Sweden. *Pharm. World Sci.*, **17**, 152–157 (1995).
- 8) Momo K., Shimano M., Kanezaki Y., Minagawa A., Takagi A., Seino T., Koinuma M., *Pharmazie*, **74**, 310–312 (2019).