

市販後医薬品の安全性研究に用いられている海外の大規模データベースと リンケージ

日本薬学会第132年会(札幌)シンポジウム

2012年3月29日

国立医薬品食品衛生研究所・安全情報部

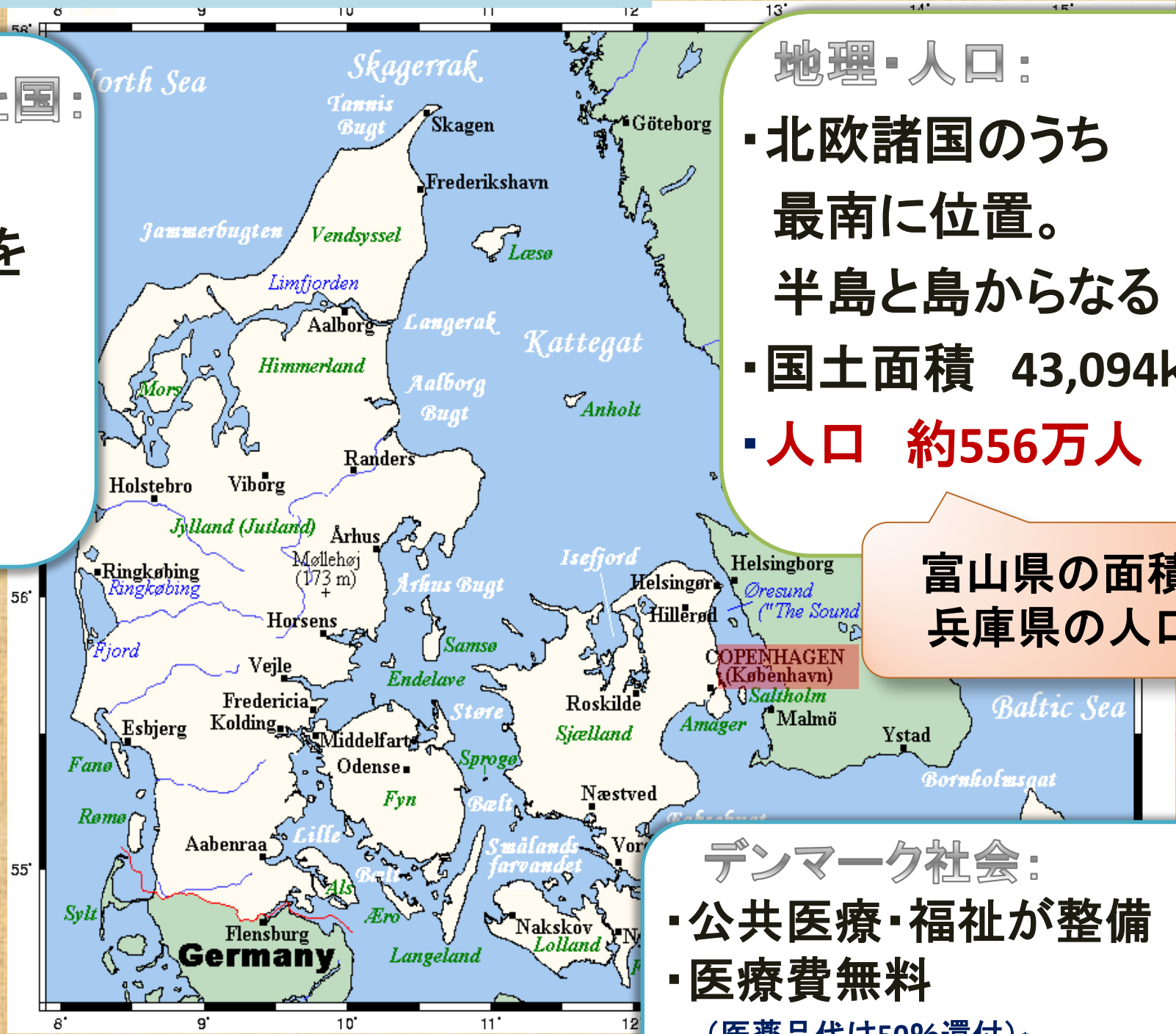
○太田有子, 天沼喜美子, 森川 馨

欧米やアジアの一部では近年、政府や保険組合などが維持管理する大規模な医療関連データベースが、市販後医薬品の安全性研究に活用されている。

ここでは、大規模な医療データベースのひとつとして
デンマークの公的なレジストリー（登録簿）
をとりあげ、市販後安全性研究における有用性の観点から紹介する。

デンマーク 背景情報

登録の発達した国:
デンマークでは、
各国民のデータを
登録することが
法律により
規定されている。



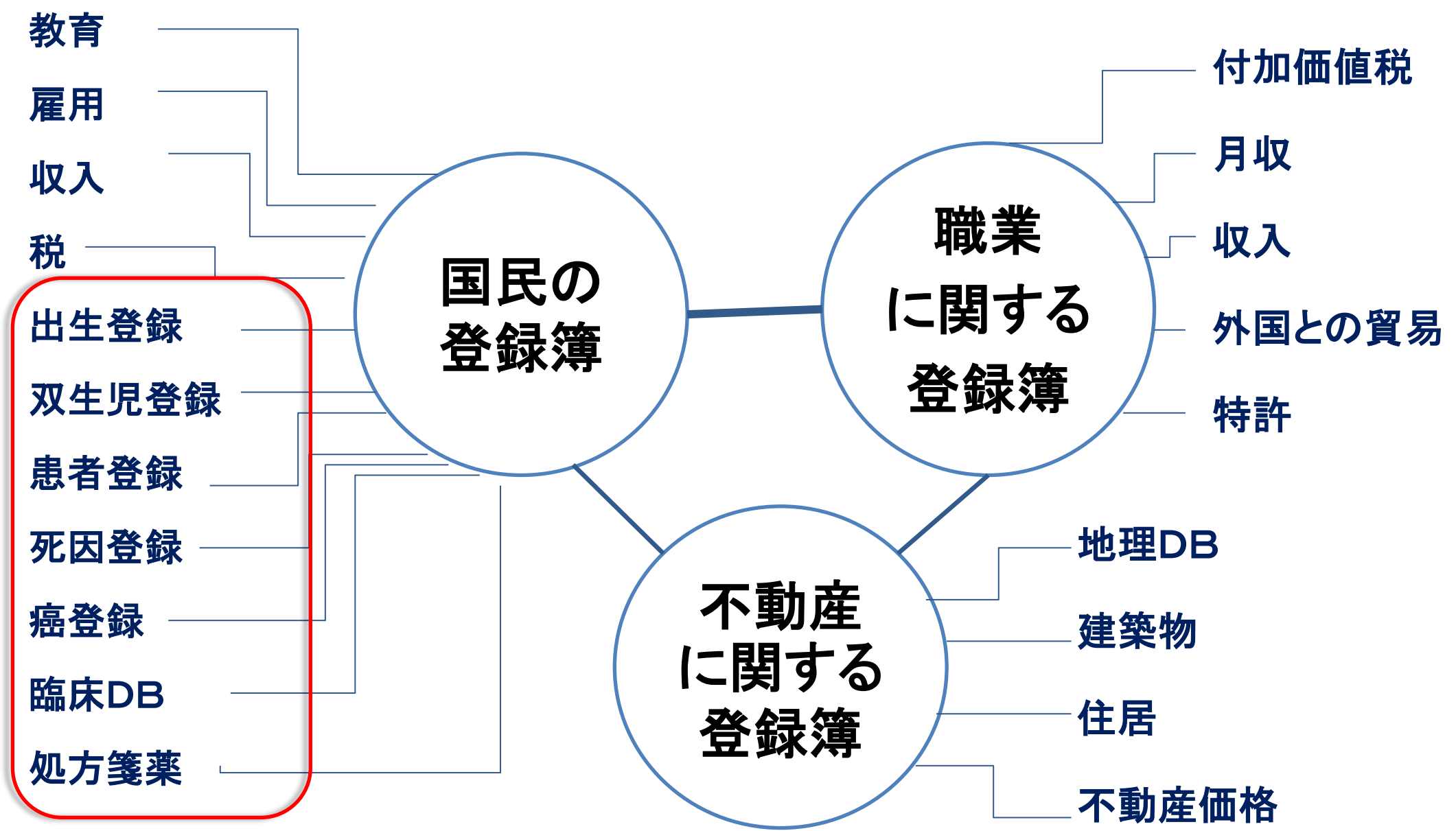
地理・人口:
・北欧諸国のうち
最南に位置。
半島と島からなる
・国土面積 43,094km²
・人口 約556万人

富山県の面積,
兵庫県の人口

デンマーク社会:
・公共医療・福祉が整備
・医療費無料
(医薬品代は50%還付)*

**Adrian White (Analytic Social Psychologist, Univ. of Leicester), World Map of Happiness, 2006

デンマークのレジストリー(登録簿)



- ・デンマーク統計局等が作成管理
- ・国民一人一人の生活全般にわたる多種多様な情報

医薬品安全性研究への2次利用で必須のレジストリー3種

	国民登録 ¹	患者登録 ²	処方箋薬登録 ^{3*}
概要・目的	デンマーク国民の戸籍にあたる登録簿。	デンマークの全病院でのすべての受診の記録。 デンマークの病院業務のモニタリングや病院の支払いのベースとしての使用	デンマークの薬局での処方箋薬の調剤に関する記録。 還付業務や薬価決定など
開始年	電子化 1968年	1977年	1995年
登録件数(累計)	817万以上	外来受診 634万, 退院 121万, 救急受診 98万など <small>(2005年の統計より)</small>	
主な項目	CPR番号, 姓名, 性別, 生年月日, 出生地, 居住地, 国籍, 生死状況, 親・子・結婚相手のCPR番号など	CPR番号, 病院の科, 入退院・外来・治療・手術の日時, 紹介時の診断, 病院での診断, 手術・検査・治療の種類など	CPR番号, 年齢, 性別, 調剤日, 医薬品名, 用量単位, 処方回数, 処方者や薬局のコードなど

個人識別番号

デンマーク国民は出生時に
CPR番号 (Central Person Register) を付与される。
この番号は生涯にわたり有効である。

10桁からなる
CPR番号

生年月日

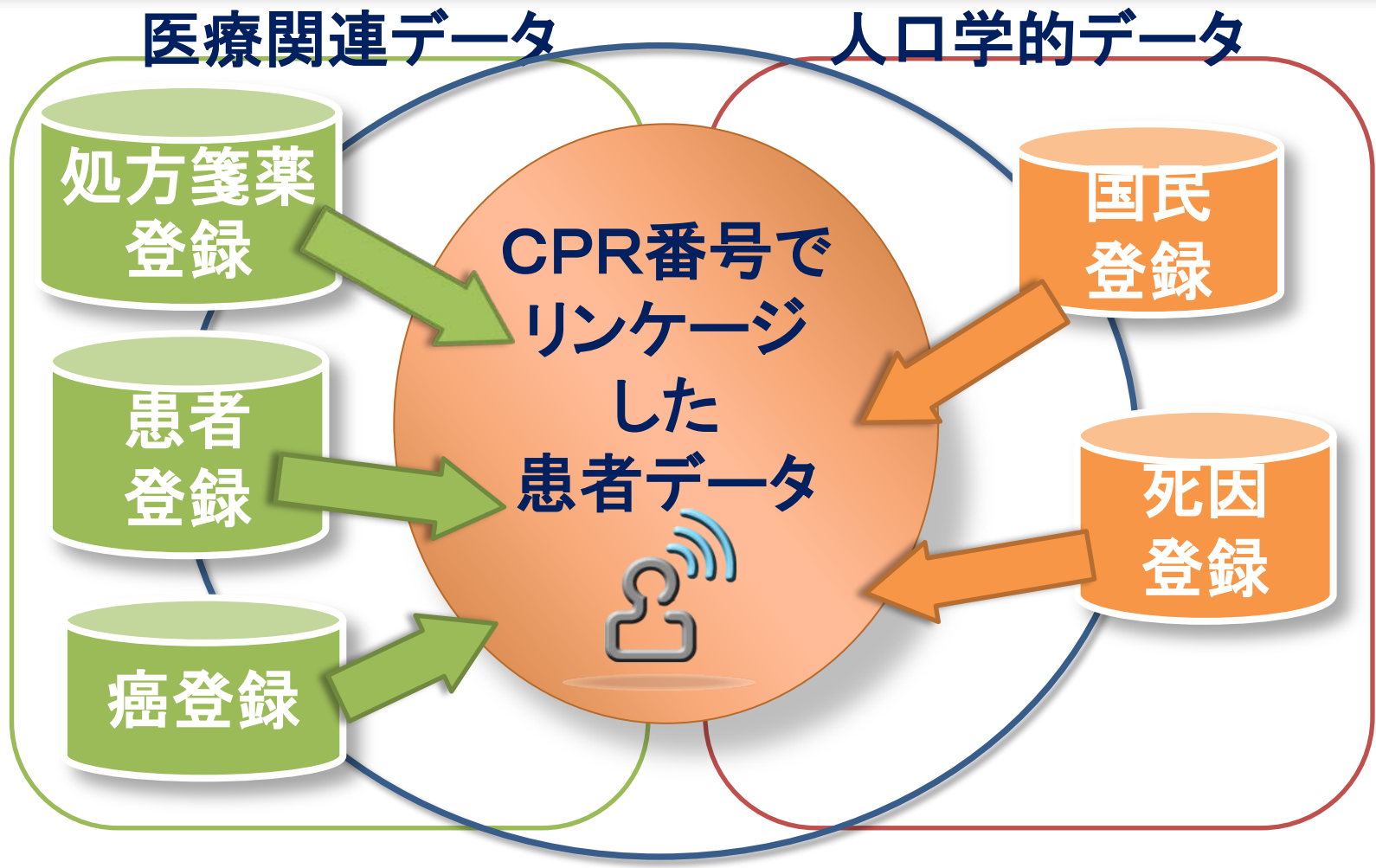
同日出生の人を
区別する通し番号

性別

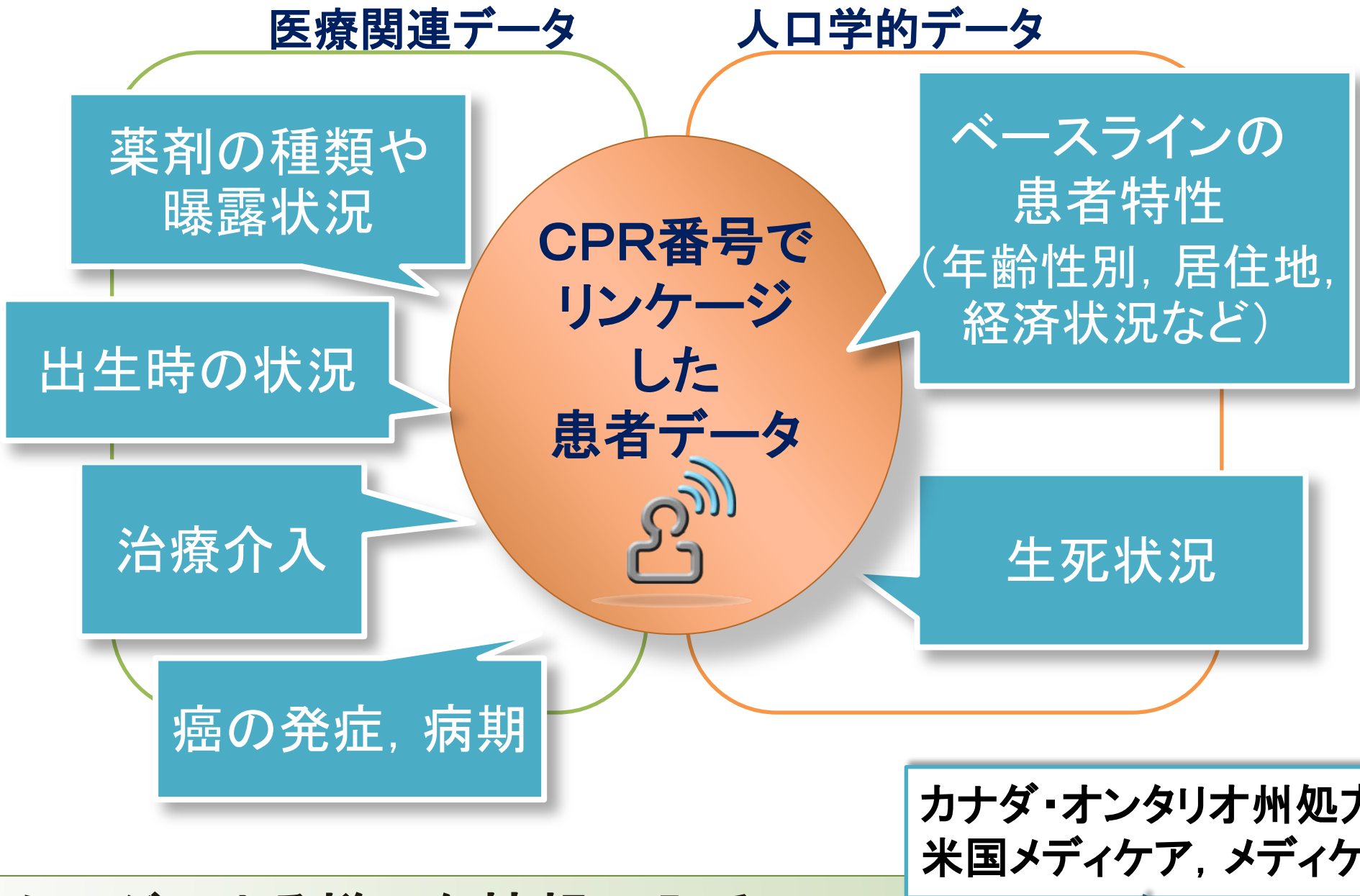
DDMMYY111F

レコードリンケージ

種々の公的レジストリーのデータには
CPR番号が必ず含まれているため、
CPR番号を用いて複数のレジストリーのリンケージが可能



レコードリンケージ



リンケージによる様々な情報の入手
⇒大規模な医療データベースの特徴

レジストリーを二次利用した医薬品安全性研究例

女性集団を対象とする研究

- ・プロゲステロゲンの種類やエストロゲン用量の異なる経口避妊薬使用による静脈血栓塞栓症のリスク
(Lidegaardら, BMJ, 2011)

先天奇形の研究(妊婦と出生児を対象)

- ・新世代の抗てんかん薬と先天性奇形のリスク
(Nielsenら, JAMA, 2011)

その他

- ・非ステロイド抗炎症薬と心房細動・粗動リスク
(Schumidtら, BMJ, 2011)
- ・初回心筋梗塞後のアスピリン治療患者でのプロトンポンプ阻害薬の使用と心血管有害事象のリスク (2009, Lancet)

経口避妊薬 合剤

エストロゲン
Ethinylestradiol

+

プロゲステロゲン(いずれか1剤)
・第2世代薬
Levonorgestrel

・第3世代薬
Desogestrel
Gestodene

・第4世代薬
Drospirenone ほか

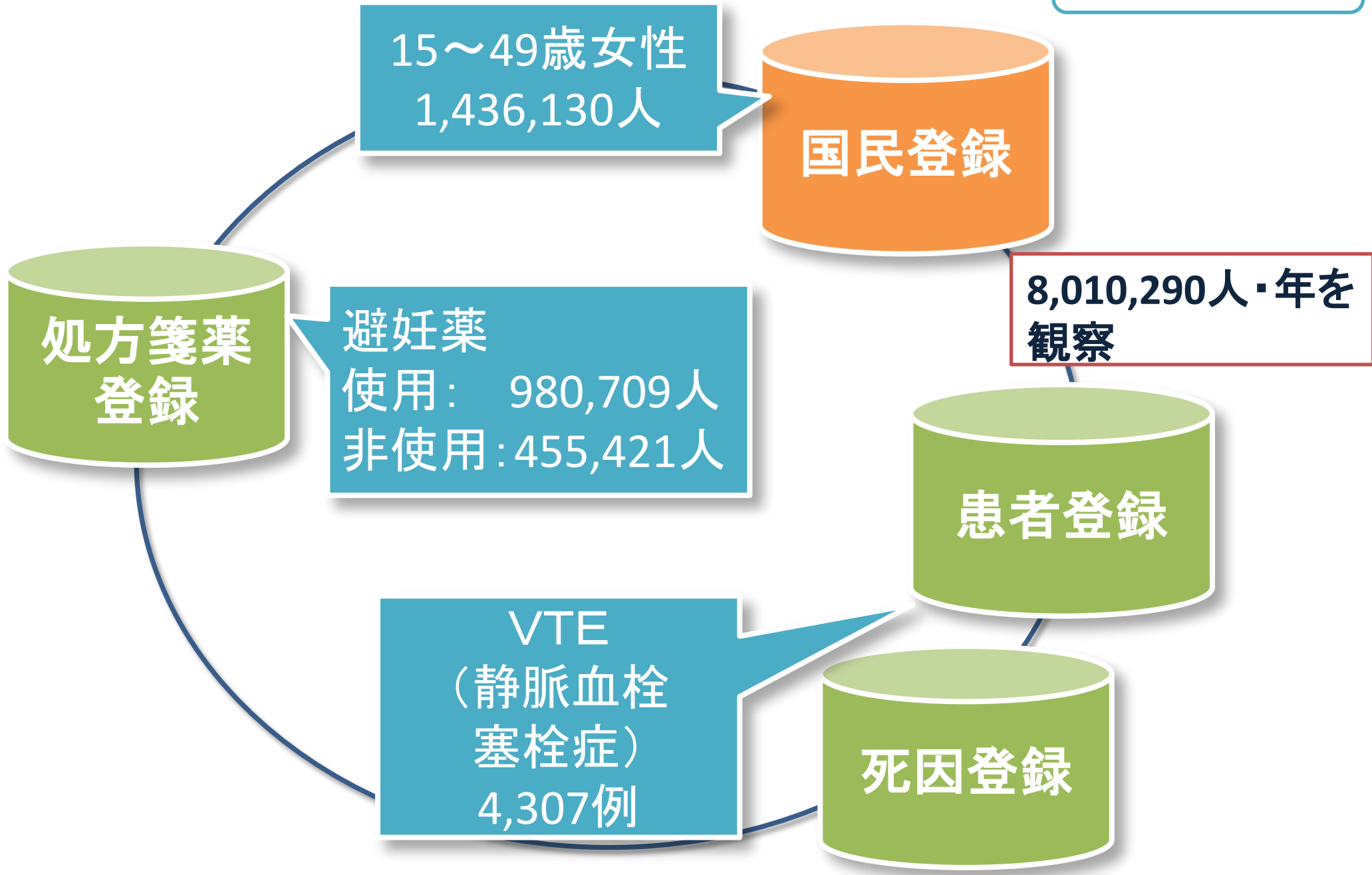
これまでの研究

★第2世代薬と第3,4世代薬のVTEのリスク評価が一貫せず

Lidegaardら「プロゲステロゲンの種類やエストロゲン用量の異なる経口避妊薬使用による静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスク」

JAMA. 2011 ; 343 : d6423

コホート研究



Lidegaardら 「プロゲストーゲンの種類やエストロゲン用量の異なる経口避妊薬使用による静脈血栓塞栓症(VTE)のリスク」

コホート研究

エストロゲン	プロゲストーゲン	VTE相対リスク [95%CI]	VTE粗発生率 (1万人・年あたり)
避妊薬非使用		(レファレンス) 1	3.7
Ethinyl- estradiol 30~40μg	Levonorgestrel (第2世代)	2.9 [2.2~3.8]	7.5
	Desogestrel (第3世代)	6.6 [5.6~7.8]	11.8
	Gestodene (第3世代)	6.2 [5.6~7.0]	11.0
	Drospirenone (第4世代)	6.4 [5.4~7.5]	9.3

- ・VTEの相対リスクは、第3~4世代薬がLevonorgestrelの約2倍
- ・VTE発症の絶対数としては、どの合剤でもそれほど多くの増加はない
⇒経口避妊薬合剤を中止せず、慎重に使用すべき(欧州医薬品庁他)

これまでの研究

- ★例数が少ない
- ★対照群を欠いたデザイン

胎児期に
抗てんかん薬の
使用があった出生児
〇〇人

先天性大奇形 $\Delta\Delta\%$

リスク評価が
不十分

抗てんかん薬
使用がなかった出生児
〇〇人

先天性大奇形 $\Delta\Delta\%$

★倫理上の試験デザインの制限

デンマークで1996～2008年に生まれた
出生児 837,795人

胎児期に
抗てんかん薬の
使用があった出生児
1,532人

胎児期に
抗てんかん薬の
使用がなかった出生児
836,263人

先天性大奇形
49人 (3.2%)

先天性大奇形
19,911人 (2.4%)

妊娠第1三半期の新世代抗てんかん薬への曝露により
先天性大奇形リスクの統計上有意な上昇はみられなかった
(調整済有病オッズ比0.99, 95%信頼区間[0.72～1.36])。

比較：カナダ・オンタリオ州の医療データベース(DB)

概要

★州政府の保健当局が作成

★デンマークのレジストリーと多くの共通点：

データベース(DB)の種類

個人識別番号によるDB間のリンケージ

⇒医薬品安全性研究に有用

特徴

★登録対象：65歳以上の州住民すべて(約120万人)*

カナダ・オンタリオ州医療DBを用いたコホート内症例対照研究

雑誌・著者	タイトル	対象者数	結果
JAMA Park-Wyllie LY	高齢女性でのビスホスホネート使用と大腿骨転子下または大腿骨幹部の骨折リスク	ビスホスホネート治療を開始した68歳以上女性 205,466人 から 非定型大腿骨折(716人), マッチした対照(3,580人)(1:5), 定型大腿骨折(9,723人)	非定型骨折のリスク上昇を支持, しかし絶対リスクは極めて低い
BMJ Turner MR	高齢者でのlevothyroxineの服用量と骨折のリスクとの関連	成人でのlevothyroxine使用者 213,511人	骨折リスクは用量依存的に上昇
BMJ Antoniou T	Spironolactone治療を受けている高齢患者でのTrimethoprim/sulfamethoxazole合剤による高カリウム血症	Spironolactone治療を受けたことのある66歳以上住民 165,754人 を対象	高カリウム血症による入院リスクはST合剤amoxicillinとの比較でオッズ比12倍

◎海外では大規模な医療DBが医薬品安全性研究に二次利用されており, そのひとつにデンマークの公的レジストリーがある。

◎大規模DBの特徴:

- ・個人識別番号を介したレコードリンケージにより, 研究に必要な多様なデータが得られること

◎デンマークのレジストリー:

- ・全国民が登録されたデータベース
- ・女性や小児での医薬品使用の安全性に関するコホート研究やコホート内症例対照研究など

◎カナダ・オンタリオ州の医療DB:

- ・デンマークのレジストリーと多くの共通点
- ・多数の高齢者の登録