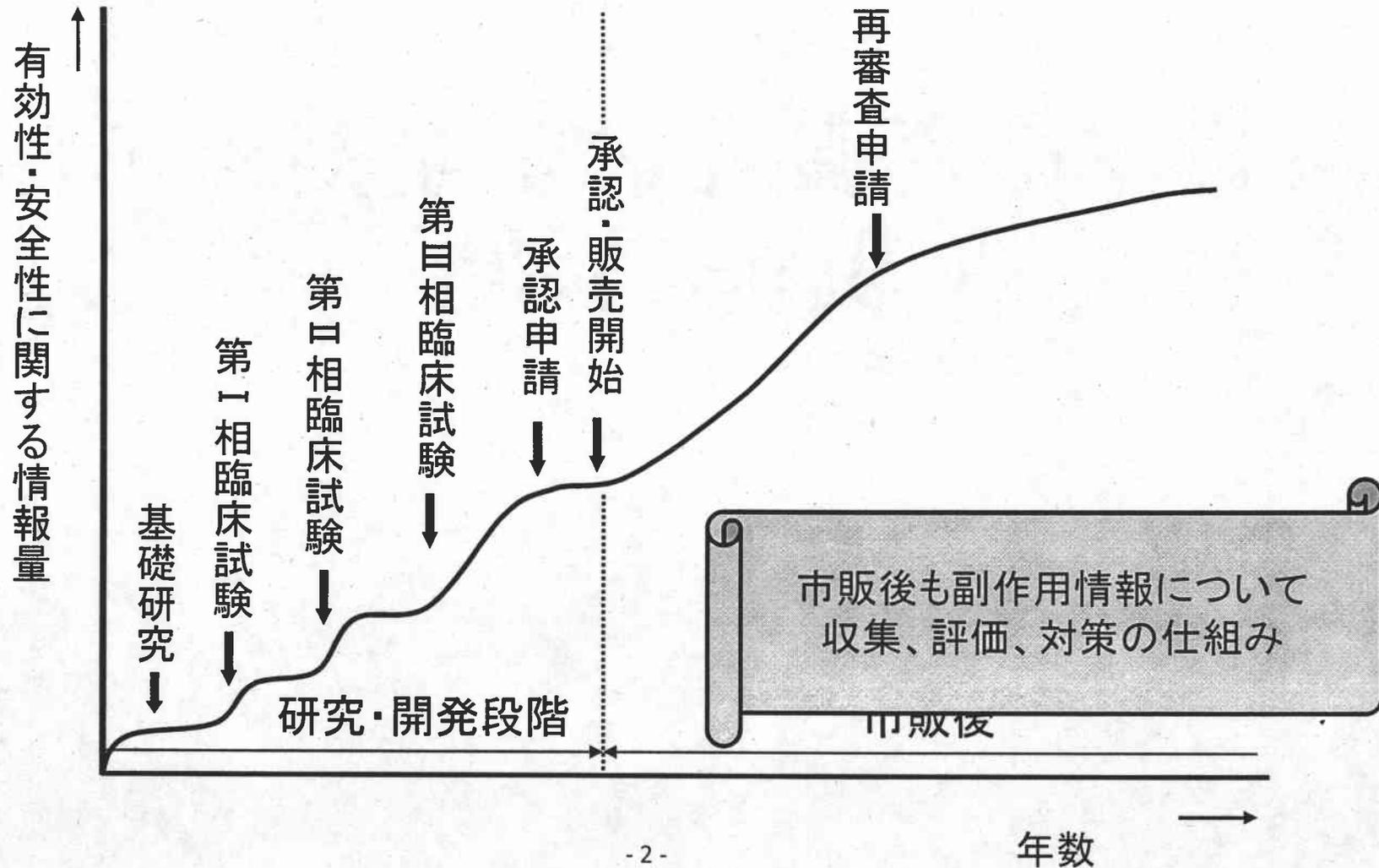




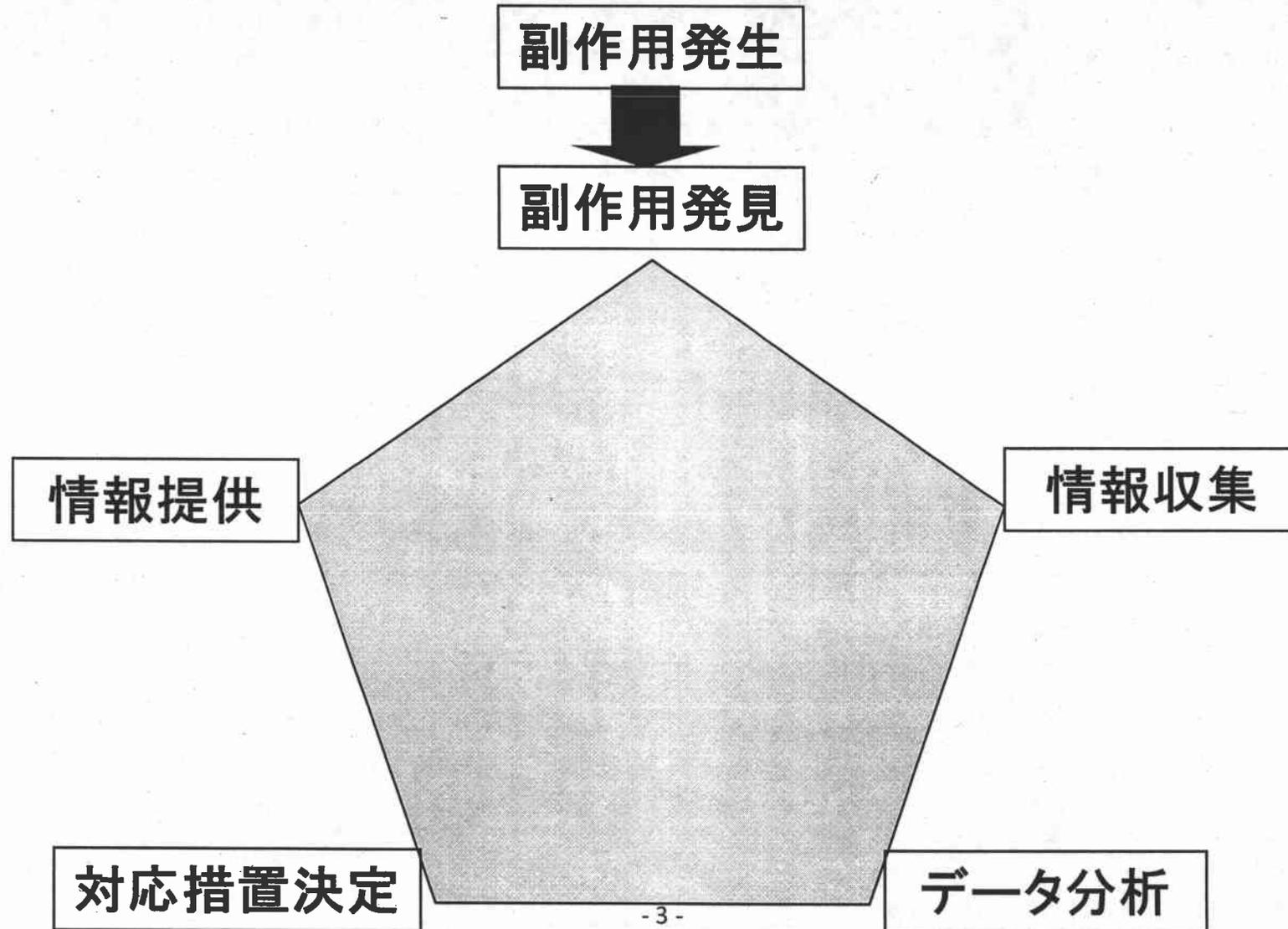
資料2

日本の医薬品の安全対策の 現状と課題

医薬品のライフサイクルと 有効性・安全性に関する情報量の変化



安全対策のサイクル



医薬品の市販後安全対策の概要

安全性に関する情報の収集等

※承認条件とは、医薬品の承認後の保健衛生上の観点から必要に応じ承認時に付される条件であり、条件を付された医薬品は、当該条件の履行を前提として承認が与えられる。

○副作用・感染症等報告制度

薬事法に基づき、①製薬企業や②医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について、厚生労働大臣への報告を義務づけた制度。また、製薬企業に対しては、外国で販売の中止、回収等の措置が実施された場合等についても、厚生労働大臣への報告を義務付け。
※①は企業報告、②は医療機関報告

○感染症定期報告制度 ※生物由来製品(血液製剤等)のみ

薬事法に基づき、製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的(半年毎)に厚生労働大臣に報告することを義務づけた制度。

○承認条件に基づく調査等の実施

例:全例調査、小児等の特定使用成績調査、販売にあたっての制限 等

承認条件付与

開発・承認申請

承認

販売開始

市販後

6ヶ月間

6~10年後

必要に応じ随時

○市販直後調査制度

新医薬品について、販売開始直後6か月間、医療機関に対して適正な使用を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等を可能な限り迅速に把握し、必要な安全対策を講じる制度。薬事法に基づき、製薬企業に対し実施を義務付け。

○再審査制度

承認段階では十分に得られない情報(小児、高齢者又は長期使用の成績等)を製薬企業が収集し、承認後一定期間(通常8年)後に国が有効性等を再確認する制度。

○再評価制度

医学薬学の進歩に応じ、有効性、安全性、品質を国が再度見直す制度。

分析・評価

※上記の他、医薬品等健康危機管理実施要領に基づき、厚生労働省が直接、国内外の文献等の安全性情報や研究機関等からの安全性情報等を収集。

安全性に関する措置・情報提供

副作用等報告制度

- 医薬品・医療機器等の市販後の副作用、感染症、不具合等に関する情報を収集

【企業報告制度】

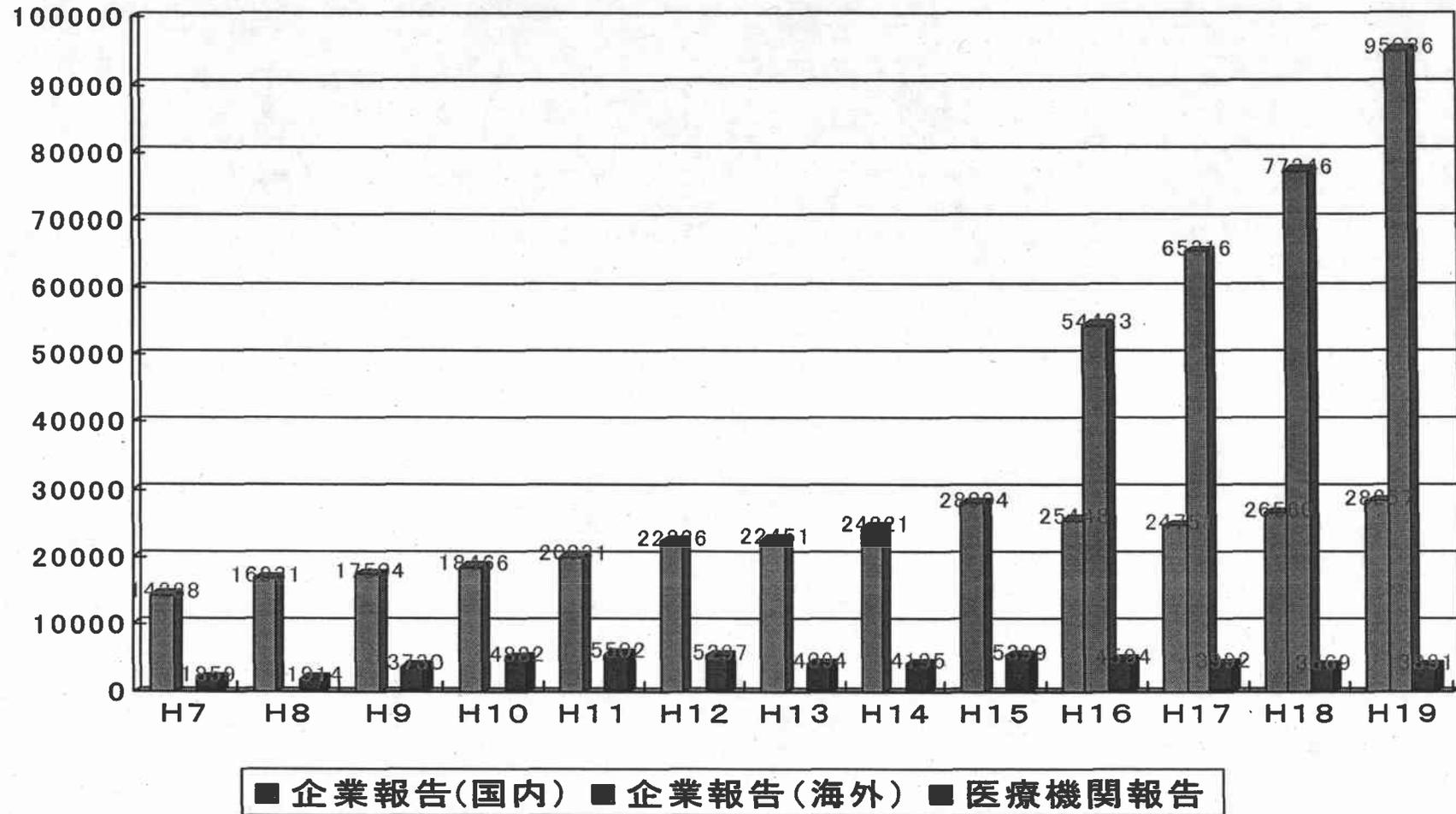
- 薬事法に基づき、企業が医療機関等から収集した医薬品・医療機器の「副作用・感染症・不具合情報、研究報告、外国での措置」に関する情報等を厚生労働省に報告することを義務付けた制度（薬事法第77条の4の2第1項）。

【医薬品・医療機器等安全性情報報告制度】

- 薬事法に基づき、医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者から医薬品、医療機器等の副作用等について報告を収集する制度（薬事法第77条の4の2第2項）。

現状は、医師等による自発報告による安全対策が中心であり、発生率等の正確な情報が得られていない。

副作用報告数の推移



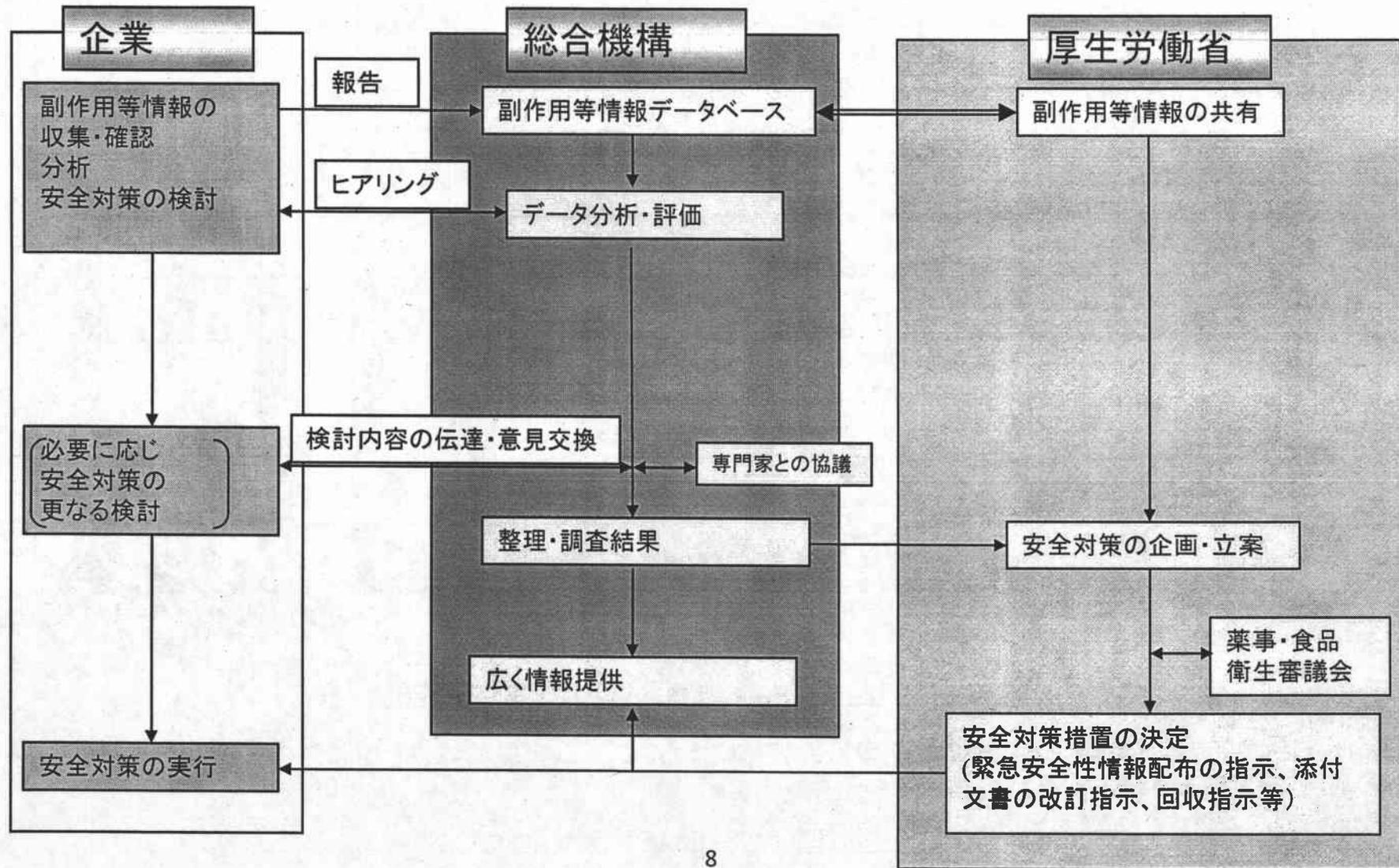
注1)平成15年10月27日の電子報告の実施によるシステム変更前は、追加報告の一部及び取り下げ報告が報告件数に含まれている。

注2)平成15年度までは、企業報告(外国報告分)は集計されていない。

注3)平成19年度通年の電送率は、91.1%。

医薬品安全対策業務の流れ

- 厚生労働省と(独)医薬品医療機器総合機構との連携 -



医薬品に関する各種情報提供について

医薬品医療機器総合機構

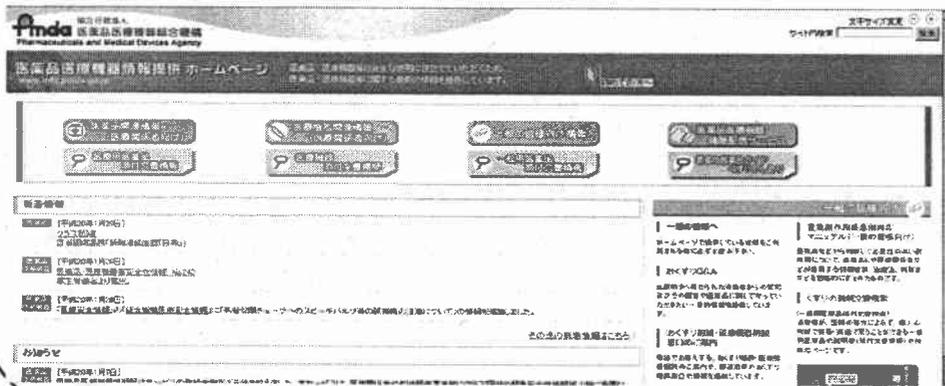
情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>

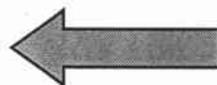
国・製薬企業から提供された様々な情報を幅広く提供
 <提供している情報>

- 医療用医薬品・一般用医薬品の添付文書情報
 - ・効能効果、用法・用量、禁忌、相互作用(飲み合わせ)等
 - ・医療用医薬品 約13,000件、一般用医薬品 約7,400件
- 副作用報告の症例概要
- 緊急安全性情報
- 医薬品医療機器等安全性情報
- 患者向医薬品ガイド
- 重篤副作用疾患別対応マニュアル
- 承認情報(審査報告書等)
- 回収情報

等



常時アクセス、情報のダウンロードが可能



メールによる情報配信サービスで重要な新着情報をお知らせ



情報提供先

病院・診療所・薬局

国民

製薬企業等

(注)件数等は平成20年3月末現在



厚生労働省

Ministry of Health, Labour & Welfare

薬害再発防止のための医薬品行政等の 見直しについて (第一次提言：平成21年4月30日)の概要

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

(4) 市販後安全対策等

- 医療機関からの副作用等報告の活性化、患者からの副作用情報を活用する仕組みの創設、外国規制当局への駐在職員の派遣等の国際連携の強化等
- 医学・薬学・薬剤疫学・生物統計等の専門職からなる薬効群ごとのチームが承認審査時と市販後の安全性情報を一貫して分析・評価する体制の構築、データマイニングの実装化、ファーマコゲノミクスの調査研究の促進等
- 予防原則に基づく因果関係等の確定前における安全性情報の公表や、そのためのリスク管理体制の構築等
- 承認審査の段階から、市販後のリスク管理の重点事項や管理手順等を定めた計画に基づき対応する「リスク最小化計画・管理制度」(仮称)の導入
- 電子レセプト等のデータベースを活用して、医薬品使用者数や投薬情報等を踏まえた安全対策措置と、その効果を評価するための情報基盤を整備すること等
- 行政から提供される安全性情報等の緊急性・重大性にあつた提供方法の見直し、予防原則に基づくグレー情報の伝達、医療機関の臨床現場に至るまで徹底した情報伝達が確保されるシステムの構築、患者への情報発信の強化等
- 早期に患者に告知することにより適切な治療を受けることが望み得るような一定の副作用等について個々の患者が副作用等の発現を知り得る方途の在り方、薬害の発生が確認された後の国民への情報伝達・公表の在り方、電子レセプトデータベースを活用した患者本人への通知方法・問題の検討等
- 行政が、製薬企業等に対して、営利目的の不適切な情報提供や広告を指導監督することや、質の高いMR育成等を指導すべきこと

新たな安全対策について(平成21年1月)

1. 安全対策の体制整備により、迅速かつ的確な安全対策を講じ、副作用被害の発生・拡大をおさえ、患者の治療の確保と製品の有効活用を図る。
2. 医薬品の研究開発、審査、市販後に至る一貫したリスク・ベネフィットの管理・評価ができるよう、審査部門と安全対策部門の連携を強化し、もって、医薬品を迅速に承認できる基盤を整備する。
3. 製品のリスクに応じ、国際的な市販後安全対策の取組みとも整合を図り、承認時に求める市販後の調査等を合理的、効果的なものにする。
4. 市販後調査及び安全対策の実施状況・効果を適時適切に評価し、必要な見直し等を行う。これらを支援するレセプト等の診療情報データベースへのアクセス基盤を整備する。
5. ITの活用を含む医療機関への情報伝達、医療機関報告等に係るフォローアップ調査等を行うことにより、医療機関での安全対策に寄与する。
6. 安全対策業務のパフォーマンスや効果の達成状況について関係者が継続的に協議し、改善する。

市販後安全対策の体制強化について

100人増員後のPMDAの安全対策体制

1. 安全性情報の評価の質的向上

- 従来、国内の副作用被害報告症例の分析は年間1万件程度が限界であったところ、報告全体（毎年約3万件）を網羅的かつ迅速に評価可能となる。
- 新薬の承認審査と対応する分野毎のチーム制を導入し、市販後の安全対策について、高い専門性をもって、リスクに応じて、承認審査から一貫して迅速かつ効果的な取組みが可能となる。
- 科学的で迅速な安全対策の実施に不可欠な医療関連データベースの活用が可能となる。

2. 安全性情報の収集体制の向上

- 国が集約する膨大な副作用情報から問題を抽出するデータマイニング等の技術を活用する。
- 患者等からのくすり相談事業等を充実する。
- 外国等への職員の派遣により、外国からの情報収集が円滑に行われる。

3. 情報提供体制の向上

- 医療現場における安全情報の提供・活用状況調査などの事業を行う。
- ITの活用を含む医療機関への情報伝達を推進する。
- 副作用報告や市販後調査のデータベースの利便性や情報掲載の迅速性を向上する。

(課題) 医療関連データベースの薬剤疫学的活用等について

1. 利用が検討されている電子医療情報

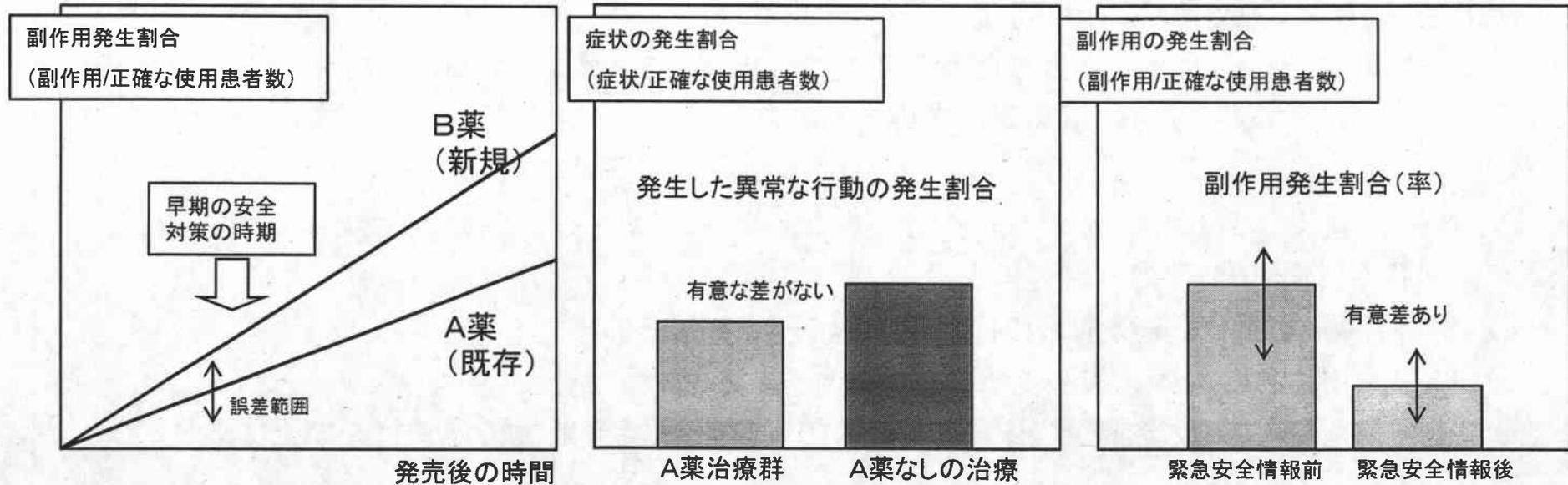
- レセプト
- DPC
- 電子カルテ 等

2. 医療情報の活用により可能な安全対策の例

ある副作用の発生割合を正確にリアルタイムにモニターし、他剤との比較などにより、発売後適切な時期に安全対策が実施できる

ある副作用が本当に被疑薬による原因なのか、疾患による症状自体によるものなのか、判別し、正確な情報による安全対策が可能になる。

緊急安全性情報等の措置が、副作用低減に効果があったのか、禁忌等の情報が守られているか、次に何をすべきかが評価が可能になる。



諸外国における医療関係データ ベースの活用状況

米国FDAの安全対策とデータベース活用 の状況

副作用症例報告件数の比較(年間)

	日本	米国※1	欧州※2	英国
総件数	約13万件 [2007年度]	約36万報告※3 [報告システム受理事件数] [2007年]	約46万報告 [2008年]	約11万報告 [2007年]
国内症例 報告件数	約3.2万件 [2007年度]	約23.6万報告※3 [2007年]	約22.8万報告 [2008年]	約2.2万報告 [2007年]
外国症例 報告件数	約9.5万件 [2007年度]	約12.5万報告※3 [2007年]	約23.2万報告※2 [2008年]	約8.5万報告 [2007年]

※1 ワクチンについてはCBERが担当で本表から除外。

※2 欧州の規制当局EMAは、域内規制当局の調整機関(coordination body)。欧州の報告件数は英国分を含む。また、「外国」はEU域外を指す。

※3 米国では、48万件程度の報告があるが、副作用報告システムAERS (Adverse Event Reporting System)に受理されない規定外の症例が約12万件ある。また、国内・外国のいずれか不明のものが約0.3万件あり、表からは除外。

米国: Adverse Event Reporting System (AERS)

【概要】

- 米国の医薬品の有害事象データベース
- 米国内外の医療提供者や消費者等からの自発報告を受領
- 承認された全ての医薬品及び治療用生物製剤について、FDAの市販後安全対策をサポートするためにコンピュータ化された情報データベースであり、内容は公開されている。
- 400万件以上の有害事象報告が含まれており、1969年から現在までのデータを反映

米国FDA・医薬品評価研究センター(CDER)組織図と安全対策

本庁2400人 **CDER**

(副作用報告等受付・収集)

**安全政策
担当**

Safety Policy and
Communication Staff
[MedWatch]

約20人

①収集された副作用報告等

安全性情報の収集・分析・評価

約140人 (約210人まで増員予定) ②副作用報告等の分析結果に基づ
く添付文書改訂等の措置の提案

監視・疫学部

Office of Surveillance and
Epidemiology

③ ↓ C.

安全性情報の提供

添付文書改訂等の実施

約1,500人の一部

新薬審査部

Office of New Drugs

③ ↓ C.

添付文書改訂等

A. 添付文書等
改訂の申請

企業

B. 企業申請の添付文書改訂
の協議

リスク・マネジメントプランの作成指導・評価
患者DB等を利用した疫学的分析、市販後試験・調査の評価
MedWatch等の副作用報告の症例分析、データマイニングによるシグナル症例の評価
医薬品名称類似等による医療事故の防止

(注)CDER(医薬品評価研究センター)のほか、CBER(生物製品評価研究センター)で生物製剤、CDRH(医療機器・放射線保健センター)で医療機器の市販後安全対策を実施

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/

Sentinel Network (米国)

【概要】

— 2007年 FDA改革法(FDAAA)

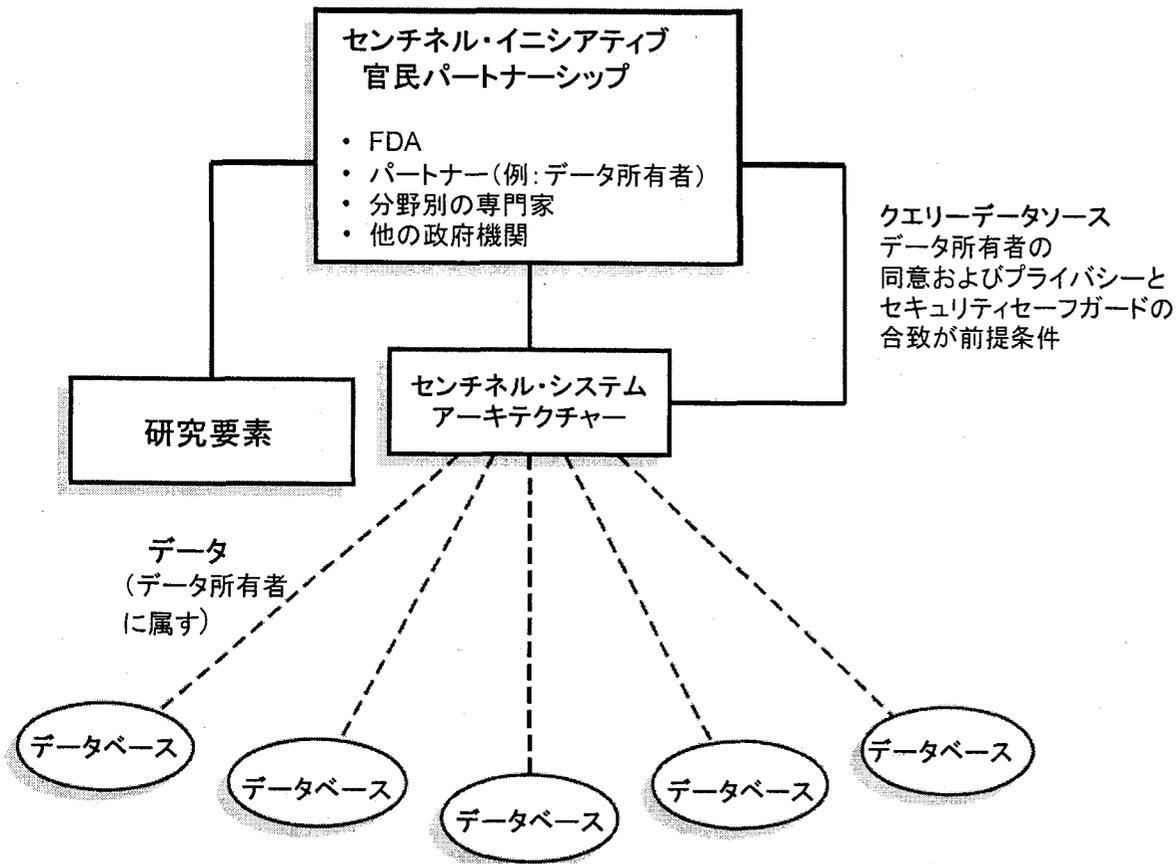
- FDAに対して積極的な市販後安全性監視及び解析を要求。複数の情報源から得られた医療データのリンク、解析を可能にするために、異なる情報源へのアクセスの確保、そして市販後リスクを同定し、解析するためのシステムの構築を要請。
- 2010年7月までに2,500万人のデータ、2012年7月までに1億人のデータへのアクセスを確立するという目標を設定。

— 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か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。

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

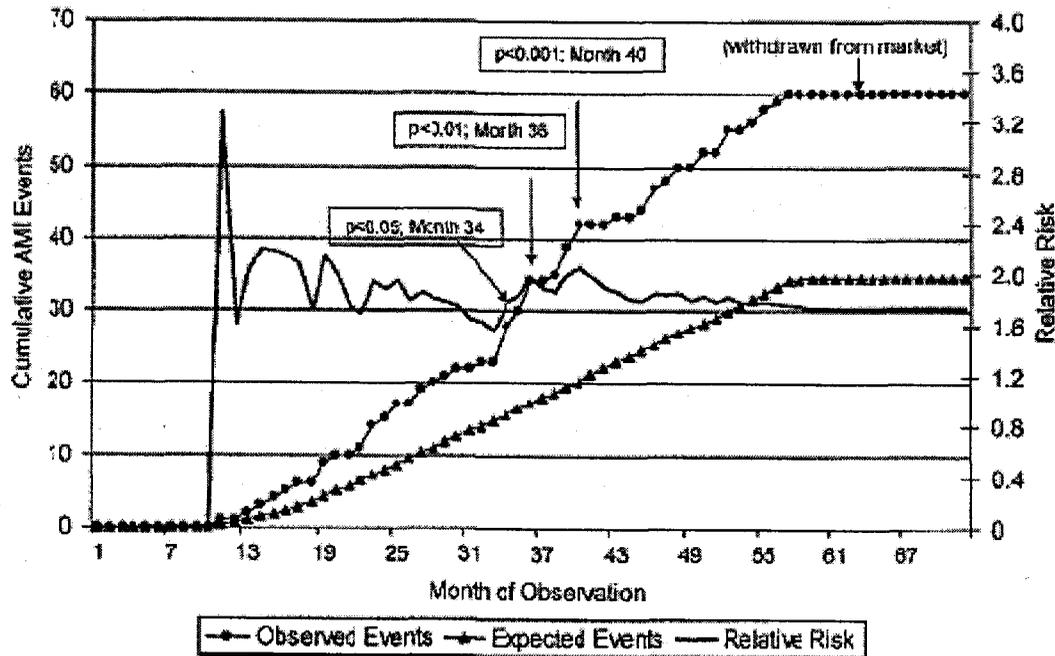


Figure 3. Observed and expected outcomes for rofecoxib users compared to non-users: 2000-2005. Outcome: acute myocardial infarction. Adjusted for age, sex and health plan

【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より有用か評価し、(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, Valdecxib, 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^{注1)}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、H₂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、H₂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、H₂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、④H₂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、④H₂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)

・H₂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H₁-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比較は少なかった

・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/>

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、 χ^2 検定(コ克蘭・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

したがって、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

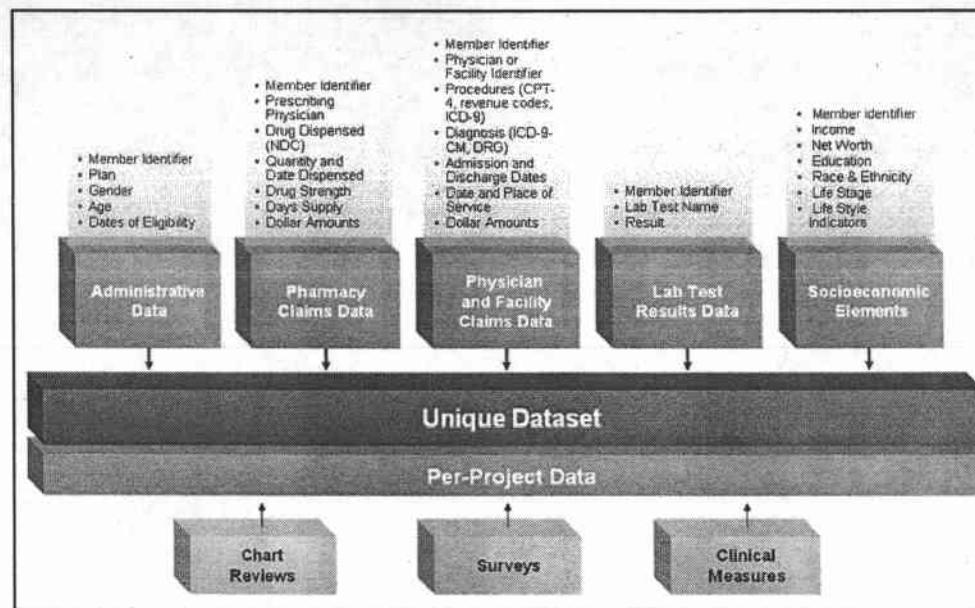
5. i3 Aperio (米国)

- 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:カイザーパーマナ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

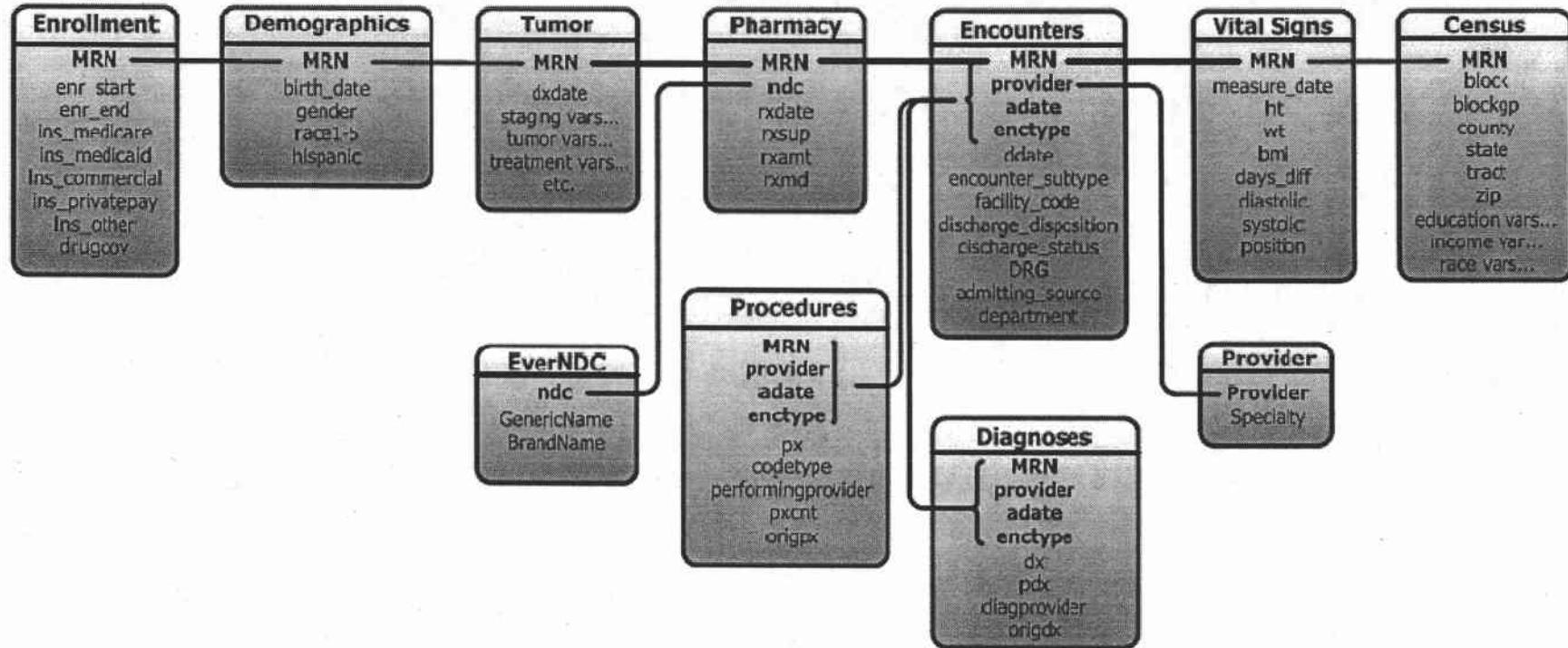
7. The HMO Research Network (米国)

- **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>

HMO データ構造

- HMORN Virtual Data Warehouse Data Structures March2007



HMOの特徴

- 多くの保険会社でフルテキスト診療録へアクセス可能
- 大規模なリサーチに有用
- 保険未加入者のデータがない
- 保険からの脱退、保険会社の変更などによるデータの欠損
- 喫煙やアルコール依存などのlife cycle factorsに関する情報が得られない

HMO research network

Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women.

Lancet. 2000 Jun 24;355(9222):2185-8.

Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, Goodman MJ, Gurwitz JH, LaCroix AZ, Platt R.

【背景】

齧歯類動物やヒト細胞を用いたin vitroの研究において、スタチンにより骨形成が増大したとの報告があり、スタチン服用と骨密度増加との関連性が注目されている

【目的】

スタチン服用により高齢女性の骨折リスクが減少するの否かを明らかにする

【研究デザイン】

Population-based case-control study (一般集団由来の症例対照研究)

【方法】

○データソース;米国のhealth-maintenance organizationの調剤データおよび診療報酬請求データ(異なる地域6施設)

○曝露;スタチン服用(骨折した日またはデータ記録日~それ以前2年間の処方歴)

○アウトカム;股関節部、上腕骨、遠位脛骨、手首、脊椎骨の非病的骨折(診断コード…ICD9))

○対象集団;①1994年10月~1997年9月に上記データソースに記録あり

②1994年10月1日時点で60歳以上であった女性

③1996年9月以前に2年以上継続して保険調剤が適応されている症例

④次の除外基準に該当しない症例…各種癌の診断コードをもつ患者、その他アウトカムに影響しそうな処方歴がある患者

・ケース;1996年10月~1997年9月に股関節部、上腕骨、遠位脛骨、手首、脊椎骨の非病的骨折の診断コードがある60歳以上の女性患者(928名)

・コントロール;1994年10月~1997年9月に骨折の既往がない60歳以上の女性患者→1:4の比でランダム抽出(マッチング因子…年齢、施設)(2747名)

○解析;条件付ロジスティック回帰によりオッズと95%信頼区間を算出(調整因子…年齢、慢性疾患スコア、投与薬剤)

【結果】

・13回以上のスタチン処方歴があった集団は、過去2年間にスタチン処方歴のない集団と比較し、非病的骨折リスクの減少が認められた(オッズ比0.48、95%信頼区間0.27-0.83)

・13回未満のスタチン処方歴があった集団は、過去2年間にスタチン処方歴のない集団と比較し、非病的骨折リスクの減少は認められなかった(1~6回処方;オッズ比0.62、95%信頼区間0.35-1.10、7~12回処方;オッズ比0.81、95%信頼区間0.46-1.44)

・スタチン以外の高脂血症治療薬の処方歴があった集団では、非病的骨折のリスク減少は認められなかった

【結論】

スタチン服用により、骨粗鬆症性骨折のリスクが減少することが示唆された

8. Medicare, Medicaid (米国)

- 制度の概要
 - とともに、アメリカの公的医療保険制度
 - 1965年 連邦政府により創設
 - Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) が、両者を包括的に統括している
 - Medicare ;
 - 対象: 高齢者 (65歳以上)、身体障害者、慢性腎不全患者
 - 受給者数: 4230万人 (レセプト枚数 9.5億枚/年)
 - 資金提供: アメリカ連邦政府
 - 保険適応: 診療費用、処方せん費用 (2006年1月開始)
 - Medicaid ;
 - 対象: 低所得者
 - 受給者数: 4930万人 (レセプト枚数 20億枚/年)
 - 資金提供: アメリカ連邦政府 + 州政府
 - 保険適応: 診療費用、処方せん費用

Medicare, Medicaid データの概要

- Medicare、Medicaidの両方の加入者のデータの統合が可能
- Social Security Number(社会保障番号)により
出生・死亡届、税金、年金等の行政データとのリンクも可能
- 1984年以降、完全オンライン化が実現されている
→現在ではデータ収集/整理に対するコストは低い
- データ提供サービスあり
使用者に対する一切のサポートはResDAC(ミネソタ大学内に設置された機関)が実施
 - ・ 以下の3つの医療データを提供
 - ①Public Use Files(情報公開のための患者ファイル);
 - ・ 比較的安価、購入者に対する規制や契約事項の設定なし
 - ②Limited Data Set File(受給者暗号化ファイル);
 - ・ 申請者は、契約文書(A signed Data Use Agreement: DUA)および research protocolを提出しなければならない
 - ・ 審査時間は比較的短い
 - ③Identifiable Data Files(患者調査個人情報ファイル);
 - ・ 申請者は、DUAおよびさらに詳細なresearch protocolを提出しなければならない
 - ・ 1年前後の長期的なCMSによる審査を経る必要あり
 - ・ 特定の利益団体と密接につながりのある研究機関・研究者には、データ提供されない(医薬品企業 等)

Medicare, Medicaid データ項目

— Medicare

項目	内容
標準分析ファイル (Standard Analytical Files: SAFs) :レセプトベース	外来の場合の治療日、入・退院日、誕生日(年齢)、人種、性別、診断名(ICD-10)、治療内容(ICD-10)、治療内容に対する支出、治療を受けた医療施設ID、治療を受けた医師のUPI(Unique Physician Identifier)、主治医のUPIN等
医療供給者分析ファイル(Medicare Provider Analysis and Review: MedPAR) :入院日から退院日までの在院日数ベース	

— Medicaid

項目	内容
Personal Summary file 患者サマリファイル	生年月日、性別、人種、郵便番号、Medicaid入会日、managed care plan加入時期
Inpatient file 入院患者ファイル	医療施設ID、入・退院日、転帰、診断名(9個まで、ICD-9-CM)、治療(6個まで、ICD-9-CM)、入院費用
Prescription Drug file 処方薬ファイル	処方薬コード(NDC); 製造販売業者、力価、剤型、処方量等
Long Term Care file 長期治療ファイル	長期治療記録; 施設規模、医療サービス提供日、診断、転帰等
Other Therapy file その他の治療ファイル	入院を除く医療サービスの記録; 診療、臨床検査、放射線検査(検査記録は、実施日・検査項目のみ。結果データは得られない)

Medicare, Medicaidの特徴

- DBの規模が大きい
 - 使用頻度の低い医薬品や稀な事象の研究にも有用
 - 同症例数で前向き試験を行う場合と比較し、コストがからない
- 処方記録、治療記録が比較的正確に得られる
 - 診療・調剤報酬請求のための記録であるため、医療機関側は正確に記載する傾向あり
- 母集団が多様である (Medicaid)
 - 他のDBと比較し、妊婦、子供、アフリカ系アメリカ人などの情報も多く含まれる
- 母集団の一般性が低い
 - 年齢、人種、収入、障害の有無など
- 診断コードによるアウトカム抽出の問題点
 - 似た疾患であっても、診断コードは異なる(消化管出血、吐血、下血 など)
→アウトカム抽出に際して、複数の診断コードに着目する必要あり
 - 具体的な診断コードではなく、より曖昧な診断コードが好まれる傾向あり
(十二指腸潰瘍ではなく、消化潰瘍として診断コードをつける など)
 - レセプト上の診断コードと実際の診断とは、必ずしも一致しない
 - ICD-9-CMの診断コードでは、詳細な調査ができない場合あり
(SJSの調査において、多発性紅斑など何処までを調査対象とするか など)
 - アウトカム発生について、確証に乏しい
- 保険調剤の適用範囲に制限がある
- 交絡情報の欠損

9. Health Services Databases in Saskatchewan (カナダ)

- 概要

- Saskatchewan州地方保健当局が国民皆保険の副産物として保険情報を蓄積して構築したDB
- データ提供サービスあり
 - Saskatchewan Health's Research Servicesに解析計画書を提出
 - 費用見積提示、承認
 - Research Servicesと研究者が共同でデータ収集
 - 解析、報告
- 登録者数: 100万人 (カナダ人口の3.2%)

項目	内容
Population registry (患者登録)	Health Service Number、性別、生年月日、既婚/未婚、住所、インディアン登録の表示、登録の開始日と終了日、保険適応の終了理由
Prescription drug database (処方薬DB)	Health Service Number、性別、年齢、薬物治療区分、Drug identification number (DIN)、Drug active ingredient number (AIN) 一般名・商品名、規格・剤型、製造販売業者、調剤日
Hospital separation database	Health Service Number、性別、年齢、主診断名、その他の診断名、主治療、その他の治療、Accident code、入院日/退院日、入院期間、Admission and separation types (入院・隔離区分)、Case mix group、Resource intensity weight、Attending physician (担当内科医)、Attending surgeon (担当外科医)、Hospital identification

Saskatchewanの特徴

- HSN (Health Services Number)の使用により、Saskatchewan Health内の各種データベースのデータとリンク可能
- 横断的研究、縦断的研究が可能
 - 過去の薬物治療歴、既往情報も蓄積
- ICD-9 最近では、ICD-10-CA
- 医療機関の診療録にアクセス可能(ただし、許可が必要)
- 稀なリスクの評価には、母集団が小さい
- DBはDrug Planに基づく管理システム
 - 販売開始直後の医薬品については、データが取れないことあり
- 入院患者の処方、OTC薬の使用、代替治療時の薬物使用等は、電子DB化されない
- 治療のない場合は、診療報酬請求データに反映されず、診断の特定ができない
 - 入院に至らない場合のデータも、情報が乏しい
- 検査DBがない
- 喫煙、アルコール、家族歴などのデータがない

Saskatchewan

The effects of transdermal and oral oestrogen replacement therapy on colorectal cancer risk in postmenopausal women.

British Journal of Cancer. 2004 Jan 12;90(1);76-81.

Csizmadi I, Collet JP, Benedetti A, Boivin JF, Hanley JA.

【背景】

多くの観察研究やWHIのRCTにおいて、経口エストロゲン補充療法により直腸がん発症リスクが低下したとの報告がされているが、経皮エストロゲン補充療法に関する情報は得られていない

【目的】

閉経後女性の直腸がん発症リスクにおける経皮および経口のエストロゲン補充療法の有効性について調査する

【研究デザイン】

ネスティッドケースコントロール研究

【方法】

○データソース; Saskatchewan Cancer Agencyのがん記録

・ケース群; 1992～1998年に新規の直腸がんの診断がある50歳以上の女性患者 (1197名)

・コントロール群; 1992～1998年に直腸がんの診断がない50歳以上の女性患者

→1:4の比でランダム抽出(マッチング因子…年齢) (4669名)

○曝露; 経皮または経口のエストロゲン補充療法の有無(1988年～直腸がん診断まで)

○解析; 条件付きロジスティック回帰によりオッズ比と95%信頼区間を算出 (調整因子…年齢)

【結果】

直腸がん発症リスクのオッズ比は、

経皮エストロゲン薬使用歴が3年未満の集団 0.69 (信頼区間0.43-1.10)

3年以上の集団 0.33 (信頼区間0.12-0.95)

経口エストロゲン薬使用歴が3年未満の集団 0.90 (信頼区間0.73-1.01)

3年以上の集団 0.75 (信頼区間0.60-0.93)

【結論】

経皮エストロゲン薬使用における直腸がん発症のリスクは、経口エストロゲン薬使用時と比較し、減少の程度が大きかった

日本における医療関係 データベースの状況

IT新改革戦略

(平成18年1月19日、IT戦略本部)

【ITによる医療の構造改革～レセプト完全オンライン化、生涯を通じた自らの健康管理】(抜粋)

- ・遅くとも2011年度当初までに、レセプトの完全オンライン化により医療保険事務のコストを大幅に削減するとともに、レセプトのデータベース化とその疫学的活用により予防医療等を推進し、国民医療費を適正化する。(12頁)
- ・レセプトデータの学術的(疫学的)利用のため、ナショナルデータベースの整備及び制度的対応等を2010年度までに実施。(13頁)

日本におけるデータベースの状況

DB名	URL	運営	ソースデータ	概要
(株)日本医療データセンター (JMDC)	http://www.jmdc.co.jp/	株式会社	診療情報	レセプトに含まれる情報を個人を識別できないデータに変換し、データベース化することで解析・活用出来る体制を構築。レセプトデータ、検診データ等を活用し、医療統計データサービス、データ処理・検索データベース提供サービス等を実施。
ジャムネット (JammNet)	http://www.jamm-net.co.jp/	株式会社	診療情報	複数の健康保険組合からのレセプト情報(月間約30万件を予定)を処理し、レセプト月次情報へのアクセスや、データの集計・分析結果の提供などのサービスを実施。
(株)医療情報総合研究所 (JMIRI: Japan Medical Information Research Institute, Inc.)	http://www.jmiri.jp/index.html	株式会社	院外処方情報	月間約60万件(約45万人分)の院外処方情報や薬局薬剤師の患者へのヒアリング等のデータを用いて、処方情報分析サービス、薬局における患者・薬剤師調査サービスを提供。
くすりの適正使用協議会 (RAD-AR: Risk/Benefit Assessment of Drugs-Analysis & Response)	http://www.rad-ar.or.jp/index.shtml	製薬企業を会員とする協議会	使用成績調査	会員製薬企業から再審査申請のために実施した使用成績調査などのデータによりデータベースを構築し、薬剤疫学研究を実施。現在、降圧薬及び経口抗菌薬のデータベースを構築。

「医療サービスの質の向上等のためのレセプト情報等の活用に関する検討会」報告書

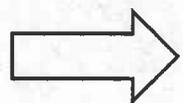
(平成20年2月7日、厚生労働省保険局)

【国が行う分析の内容に関する考え方】(抜粋)(4頁)

- ・収集データを国が分析・活用するに当たって、医療費適正化計画の作成等に活用する場合にのみに厳格に限定することは適当ではなく、医療サービスの質の向上等を目指して収集データを分析・活用する必要性・緊急性等を適切に判断した上で、データの分析・活用が出来るような仕組みも必要と考えられる。

【国以外の主体によるレセプトデータ等の活用のあり方】(抜粋)(4頁)

- ・国以外の主体が、国が収集したレセプトデータ及び特定健診等データを用いて、医療サービスの質の向上等を目指して正確なエビデンスに基づく施策を推進するに当たって有益となる分析・研究、学術研究の発展に資するような研究を行うことを一律に排除することは、国民負担の軽減、的確・適切な施策の迅速な実施という視点に立てば、かえって適切とは言えないと考えられる。
- ・ただし、その際には、以下の点について十分留意する必要がある。
 - ・データの利用目的として公益性の確保
 - ・個別ケースごとの審査、必要な範囲内のデータの提供
 - ・第三者への提供に係る具体的なルール
 - ・申請者以外の利用の禁止
 - ・個人情報保護 等



2011年度から、全国規模でのレセプトデータを収集し、分析・公表を実施

今後の検討スケジュール(案)

○第2回:平成21年10月頃を予定

- ・関係者から各種データベースの情報内容と活用に関するヒアリング
レセプトデータ、DPC、電子カルテ等から作成される臨床研究データ等

○その後、おおよそ2ヶ月に1回程度懇談会を開催予定。

- ・データの取扱いのプラットフォーム
- ・研究倫理、個人情報、疫学研究に関する倫理指針
- ・現状の技術的課題と今後の研究課題

○最終的に、約1年後を目途として、活用方策等に関する提言をとりまとめる。

ORIGINAL REPORT

Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods^{†,‡}

Jeffrey S. Brown PhD^{1,2*}, Martin Kulldorff PhD¹, K. Arnold Chan MD, MPH, ScD^{3,4}, Robert L. Davis MD, MPH⁵, David Graham MD⁶, Parker T. Pettus MS^{1,2}, Susan E. Andrade ScD^{2,7}, Marsha A. Raebel PharmD^{2,8}, Lisa Herrinton PhD^{2,9}, Douglas Roblin PhD^{2,10}, Denise Boudreau PhD^{2,11}, David Smith PhD^{2,12}, Jerry H. Gurwitz MD^{2,7}, Margaret J. Gunter PhD^{2,13} and Richard Platt MD, MSc^{1,2}

¹Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care, Boston, MA, USA

²The HMO Research Network Center for Education and Research in Therapeutics, Boston, MA, USA

³Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

⁴i3 Drug Safety, Waltham, MA, USA

⁵Immunization Safety Office, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

⁶Office of Drug Safety, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA

⁷Meyers Primary Care Institute (University of Massachusetts Medical School, the Fallon Foundation, and Fallon Community Health Plan), Worcester, MA, USA

⁸Kaiser Permanente Colorado, Denver, CO, USA

⁹Kaiser Permanente Northern California, Oakland, CA, USA

¹⁰Kaiser Permanente Georgia, Atlanta, GA, USA

¹¹Center for Health Studies, Group Health Cooperative, Seattle, WA, USA

¹²Kaiser Permanente Northwest, Portland, OR, USA

¹³Lovelace Clinic Foundation, Albuquerque, NM, USA

SUMMARY

Purpose Active surveillance of population-based health networks may improve the timeliness of detection of adverse drug events (ADEs). Active monitoring requires sequential analysis methods. Our objectives were to (1) evaluate the utility of automated healthcare claims data for near real-time drug adverse event surveillance and (2) identify key methodological issues related to the use of healthcare claims data for real-time drug safety surveillance.

Methods We assessed the ability to detect ADEs using historical data from nine health plans involved in the HMO Research Network's Center for Education and Research on Therapeutics (CERT). Analyses were performed using a maximized sequential probability ratio test (maxSPRT). Five drug-event pairs representing known associations with an ADE and two pairs representing 'negative controls' were analyzed.

* Correspondence to: Dr J. S. Brown, Department of Ambulatory Care and Prevention, 133 Brookline Ave., 6th floor, Boston, MA 02215, USA. E-mail: jeff_brown@harvardpilgrim.org

[†]Dr Brown, Dr Kulldorff, Dr Davis, Dr Graham, Dr Raebel, Dr Boudreau, Dr Roblin, Dr Gurwitz, Dr Platt and Dr Gunter and Mr Pettus report no conflict of interest. Dr Chan, Dr Andrade, Dr Herrinton and Dr Smith report receiving industry research funding on issues unrelated to the study.

[‡]Dr Platt has included Figure 3 from this manuscript as an example of active surveillance in the following recent presentations: (1) IOM Forum on Drug Safety (12 March 2007), The Future of Drug Safety—Challenges for the FDA (Drug Safety Symposium, The National Academies, IOM), (2) IOM-FDA meeting (24 April, 2007), Emerging Safety Science: A Forum on Drug Discovery, Development and Translation and (3) Keynote address at AMIA workshop on drug safety (13 June 2007), American Medical Informatics Association, Invitational Conference on Drug Safety and Pharmacovigilance.

Results Statistically significant ($p < 0.05$) signals of excess risk were found in four of the five drug-event pairs representing known associations; no signals were found for the negative controls. Signals were detected between 13 and 39 months after the start of surveillance. There was substantial variation in the number of exposed and expected events at signal detection. **Conclusions** Prospective, periodic evaluation of routinely collected data can provide population-based estimates of medication-related adverse event rates to support routine, timely post-marketing surveillance for selected ADEs. Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—adverse drug event; methodology; sequential analysis; drug safety surveillance; SPRT

Received 10 November 2006; Revised 29 August 2007; Accepted 7 September 2007

INTRODUCTION

Current prospective post-marketing drug monitoring in the U.S. relies principally on passive surveillance via MedWatch reports to the Adverse Event Report System (AERS).^{1–3} Passive monitoring systems have well-recognized drawbacks, including underreporting, reporting bias, incomplete data and limited information on the exposed population and a lack of denominators, thereby making it difficult to know if the spontaneous reports represent an increase in incidence over baseline.^{1,4} Additionally, passive surveillance systems cannot provide quantitative information about the frequency or relative risk of reported reactions. These problems are particularly troubling for reported adverse reactions that are also common occurrences in the absence of the drug exposure.

Active surveillance of health plans' populations may improve the timeliness of detection of adverse drug events (ADEs). To realize the full potential of prospective surveillance, the accumulated drug exposure and event experience should be evaluated as it accumulates. Frequent prospective monitoring requires new capacity for extracting information from healthcare data systems, for aggregating information from multiple sources and for analyzing this information in a manner that avoids problems associated with repeated statistical tests on the same data. The CDC sponsored Vaccine Safety Datalink (VSD) has described such a prospective monitoring system for adverse vaccine reactions, using data from eight health plans.^{5,6} Applying this methodology to surveillance for ADEs is considerably more complicated than it is for vaccines, in part because many drug exposures are chronic or intermittent, in contrast to vaccines which are usually administered only once or twice. In addition, risk windows for drug exposure may vary considerably by drug type and length of exposure.

This report describes our application of sequential analysis within a well-defined population to detect

ADE signals. The goals were to use historical data to (1) evaluate the utility of automated healthcare claims data for near real-time drug adverse event surveillance and (2) identify key methodological issues related to the use of healthcare claims data for real-time drug safety surveillance.

METHODS

Overview

We assessed the ability of sequential analysis to detect ADEs using historical data from nine health plans involved in the HMO Research Network's Center for Education and Research on Therapeutics (CERT).⁷ Multiple drug-event pairs were selected for analysis. We define a 'signal' as a statistically significant association between a drug and selected diagnosis codes that requires further attention to determine causality.⁸ Key findings regarding the performance of the methodology are reported and key methodological issues are discussed.

Study population and data source

The study cohort was drawn from health plan members who were enrolled at any time from 1 January 2000 to 31 December 2005 in one of the nine health plans involved in the HMO Research Network CERT. The nine health plans are located in different geographic regions across the U.S.

Each of the nine participating health plans created four datasets corresponding to demographic, health plan enrollment, dispensing and diagnosis information based on specifications provided by the study coordinating center for the period 1 January 2000 through 31 December 2005. The demographic file contained date of birth and sex and the enrollment file contained start and stop dates for health plan enrollment and an indicator for whether or not the

member had drug coverage during the enrollment period. The dispensing file contained all dispensing records for the cohorts of interest and included dispense date, national drug code for the dispensing, units dispensed, days supplied and generic name. The diagnosis file contained records for all ambulatory and inpatient diagnoses recorded on health plan automated claims, including each ICD-9-CM code recorded, date of diagnosis and an indicator for whether the care was provided in an inpatient or outpatient setting.

All health plan members who had at least one membership period with drug coverage of greater than 270 days were included in the analyses. Membership gaps of 60 days or less were bridged to create continuous membership periods. For analytic simplicity, only the first valid membership period was used. The study was approved by the human subjects committees at each health plan.

Drug-event pairs and comparisons

We constructed seven drug-event pairs to assess the stability and performance characteristics of the methodology (Table 1). The drug-event pairs were selected by the authors in 2003 and 2004. Five of the drug-event pairs were selected as known associations between a drug and a serious ADE and two were selected as negative controls for which no association was expected. There were at least two comparison cohorts for each drug-event pair: (a) all health plan members who did not use the drug of interest (non-users) and (b) all health plan members who were incident users (defined below) of a pre-selected comparison drug or drug class. The comparison to non-users was included because active comparators are not commonly available in other safety surveillance and data mining activities (e.g., AERS analyses)

and it is expected that future active surveillance studies might involve drugs with no relevant comparator.

Calculating observed and expected counts

We performed analyses that simulated monthly prospective surveillance. For each month the maximized sequential probability ratio test (maxSPRT) requires information about the number of observed adverse events during the month and the expected number under the assumption that the null hypothesis of no excess risk is correct.

Definition of incident exposure. This study focused on incident users of the drug of interest or the comparator agent.⁹ Incident use was defined as a dispensing for which there was no other dispensing of the drug of interest or a comparator drug during the prior 181 days (i.e., 181-day exposure-free period). Members who failed to meet the incident dispensing criteria, either due to continuous drug exposure or insufficient membership time, were excluded from the relevant comparison drug analyses. Multiple incident dispensings during the membership period were allowed as long as the requirement of a 181-day exposure-free period was satisfied.

Definition of incident outcome. To be considered an ADE, the diagnosis code of interest was required to be assigned in an inpatient setting; this need not be a criterion for use of this technique, but was adopted for this demonstration to improve the likelihood of detection of serious occurrences. Additionally, these events had to meet our incident ADE criteria that we defined as having no observed inpatient or outpatient

Table 1. Listing of all comparisons included in the evaluation

Drug of interest	Drug comparators	Outcome	Definition of outcome ^a
Celecoxib	Diclofenac, naproxen	Acute myocardial infarction	Acute myocardial infarction: 410.xx
Rofecoxib	Diclofenac, naproxen	Acute myocardial infarction	Acute myocardial infarction: 410.xx
Valdecoxib	Diclofenac, naproxen	Acute myocardial infarction	Acute myocardial infarction: 410.xx
Lisinopril	ARBs	Angioedema	Angioedema: allergic, any site, with urticaria: 995.1
Cerivastatin	Other statins	Rhabdomyolysis	Rhabdomyolysis: 728.89
Cetirizine**	Fexofenadine and loratadine	Thrombocytopenia	Thrombocytopenia: 287.4 and 287.5
Clemastine**	Loratadine	Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis	Erythematous conditions: 695.0 toxic erythema; 695.1 erythema multiforme

^aDiagnosis codes based on ICD-9-CM classifications. Based on the study criteria, only inpatient diagnoses were included as adverse events.

**These represent negative controls; no association between the drug and event was expected.

ARBs, angiotensin II antagonists.

diagnoses during the 181-day period before the incident dispensing.

Eligible person-time. For each comparison eligible person-time began after the first 181-day exposure-free and diagnosis-free period and ended at the first occurrence of any of the following events: end of membership, dispensing of a comparison drug (for analyses using a comparator drug), the first observed inpatient diagnosis of interest (e.g., incident diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) or 31 December 2005 (end of the observation period).

Exposed and unexposed person-time. Eligible person-time was classified as exposed or unexposed. Exposed time began on the day after an incident drug dispensing and continued as long as the member was exposed to the drug (based on days supplied in the pharmacy file) plus 14 days.^{10,11} Consecutive drug dispensings were combined based on days supplied; exposure gaps of 14 days or less were considered to represent continued medication exposure. Unexposed person-time was defined as all eligible person-time without any drug exposure.

Calculating exposed and unexposed days and diagnoses. The number of exposed and unexposed days was summed by strata defined by health plan, month, sex and age group (5 year groups starting at 0–4 and going through 86+) separately for each drug of interest and comparator. The number of incident diagnoses observed during exposed days and unexposed days also was summed separately by strata defined by health plan, month, sex and age group.

Calculating expected counts: comparison to non-users. We calculated the probability of an unexposed incident ADE within each health plan, sex and age group stratum by dividing the number of unexposed incident ADEs by the number of unexposed days. We then multiplied the probability of an unexposed incident ADE by the number of exposed days for the drug of interest within each health plan, sex, age group and month stratum. This product is the number of incident ADEs expected in each stratum if members exposed to the drug of interest had not been exposed. The number of expected incident ADEs was then summed to the monthly level to generate the number of expected incident ADEs per month. This monthly expected count was compared to the number of observed incident ADEs.

Calculating expected counts: comparison to comparator drug users. We calculated the probability of an incident AE for a person exposed to the comparison drug by dividing the number of ADE during exposure to the comparison drug with the number of exposed days to the comparison drug for each health plan, sex and age group stratum. We then multiplied the probability of an incident ADE among the comparison drug users within each health plan, sex and age group stratum by the number of days of exposure to the drug of interest within each stratum. This product is the number of incident ADEs expected in each stratum if members exposed to the drug of interest had been exposed to the comparator. The number of incident ADEs was then summed across the strata to the monthly level to generate the number of expected incident ADEs per month.

This approach for calculating expected counts is valid if there is (i) a sufficient number of ADEs when exposed to the comparator drug and (ii) if there are considerably more ADE in the comparator group (including historical data).

For this preliminary work we used data from the entire 2000 to 2005 period to calculate expected counts throughout the period. This helped generate stable expected counts for these preliminary analyses. Prospective application of this method might use historical, concurrent or self-controls; all three methods are either being used or considered for vaccine safety surveillance.

Analyses

The maximized sequential probability ratio test. Sequential analysis^{12–14} is used when there are repeated looks at data over time, on a continuous, daily, weekly or month basis, adjusting for the multiple testing inherent in the method. We use a maxSPRT, developed by VSD researchers for use in vaccine safety surveillance, in this signal detection study.¹⁵ This is a refinement of the classical sequential probability ratio test^{12–14} in that it uses a composite alternative hypothesis of relative risk > 1 rather than a single alternative such as relative risk = 2. With the maxSPRT, a drug adverse event signal is generated if and when the log likelihood ratio (LLR) reaches a critical value. The LLR test statistic at time t is calculated as:

$$LLR(t) = \max_{r>1} \ln \left(\frac{P(c_t | RR = r)}{P(c_t | RR = 1)} \right)$$

where c_t is the observed number of adverse events up until and including time t . For this analysis using a large cohort of historical controls we used a Poisson distribution to calculate the LLR.¹⁵

Critical values. The null hypothesis is rejected the first time the LLR exceeds a critical value, B (i.e., when $LLR(t) > B$). To establish the critical value, it is necessary to specify the alpha level, which we chose to be 0.05, and a pre-specified upper limit on the length of surveillance defined in terms of the expected number of observations (events) under the null hypothesis. For this retrospective analysis of multiple comparisons, a different upper limit was chosen for each drug-event pair in such a way that the length of surveillance would be approximately 72 months, but with a minimum requirement of five expected events under the null. The critical values were generated via simulations and are available from tables provided by Kulldorff *et al.*¹⁵

RESULTS

The nine participating health plans extracted data from administrative and membership records for over 8 million members over the 6 year study period. The average membership period ranged from approximately 800 to 1500 days across the sites; 6.1 million members had a membership of at least 270 days and therefore qualified for inclusion in the analyses.

Table 2 presents summary data for all study comparisons. A signal of excess risk of AMI among celecoxib users compared to naproxen users was identified in month 25, with 13 observed and about 5 expected AMIs. Excess risk of AMI among rofecoxib users as compared to naproxen users was identified in month 34 with 28 observed and 15.6 expected AMIs (Figure 1). We identified a signal of excess risk of rhabdomyolysis among cerivastatin users compared to users of other statins, but the signal appeared after only 1 observed ADE. As expected, we did not identify a signal of excess risk for the two negative control comparisons (clemastine and cetirizine). Clemastine had 0 observed and less than 1 expected ADEs and cetirizine had 6 observed and about 6 expected ADEs (Figure 2).

Although a signal was detected for the celecoxib and rofecoxib versus diclofenac, and lisinopril versus ARBs comparisons, there were few exposed events among the comparators (diclofenac and ARBs). This is inconsistent with the requirement that the data used to generate expected counts be large enough to

generate stable estimates. These results are presented for illustration and to highlight issues related to selection of comparators.

When rofecoxib users were compared to non-users, the signal was detected in month 39, with 39 observed and 23 expected AMIs (Figure 3). This was 5 months later than when rofecoxib was compared to naproxen. The month of signal detection was unchanged for the other drug-event pairs when the comparison was made against non-users. As shown in Table 2, each comparison to non-users was based on hundreds if not thousands of observed outcomes, thereby providing stable estimates for the calculation of expected outcomes.

DISCUSSION

We used health plan automated claims data to conduct a proof of principle evaluation of a prospective safety monitoring system under some of the circumstances that would apply if this method was applied prospectively. Additional work will be required to implement this method for active surveillance. In this dataset, representing approximately 13 million person years of experience, principally in health plans that are relatively slow adopters of new medications, a signal of excess risk was detected in four of the five comparisons of known drug-event associations; we did not observe a signal in the two negative controls. Our findings support the continued investigation of these data as a potentially important contribution to drug safety surveillance using sequential methods.

The intent of sequential analysis is to quickly and efficiently detect signals of excess risk that can then be thoroughly investigated in clinical trials or by other available epidemiological methods. Signal detection using this methodology is not a substitute for confirmatory studies and is not intended to imply a causal relationship. Clearly, sequential analysis using automated healthcare claims data will only be useful if it has reasonable sensitivity and does not generate an unacceptable number of false positives. One way to reduce false positives is to only assess risk for those signals that are flagged in pre-licensure studies, or are of particular biologic relevance. Additional research is needed to investigate the potential for false signaling and the factors associated with false signaling.

Key implementation decisions include the identification of exposed health plan members, selection of comparators, determination and definition of outcomes and the classification of eligible person-time. Decisions related to these specifications affect the number of exposed and unexposed days and events

Table 2. Summary results for all comparisons

Drug of interest (DOI)	Comparator	Outcome	Months to signal*	Observed events at signal or end of follow-up	Expected events at signal or end of follow-up	Exposed days at signal or end of follow-up (DOI)	Total exposed days for each comparator	Observed events for each comparator	Critical value at $p < 0.05$ (upper limit of expected events)
Celecoxib	Diclofenac [†]	AMI	25	13	5.01	316 180	2021 960	18	3.72 (30)
Celecoxib	Naproxen	AMI	25	13	5.19	316 180	15 828 636	124	3.68 (25)
Celecoxib	Non-users	AMI	25	13	5.30	316 180	n/a	21877	3.68 (25)
Rofecoxib	Diclofenac [†]	AMI	25	17	7.76	623 255	2021 960	18	3.78 (40)
Rofecoxib	Naproxen	AMI	34	28	15.61	1 078 466	15 828 636	124	3.78 (40)
Rofecoxib	Non-users	AMI	39	39	23.35	1 339 837	n/a	21885	3.83 (50)
Valdecoxib	Diclofenac [†]	AMI	—	3	2.19	196 867	2021 960	18	3.30 (5)
Valdecoxib	Naproxen	AMI	—	3	1.80	196 867	15 828 636	124	3.30 (5)
Valdecoxib	Non-users	AMI	—	3	2.15	196 867	n/a	21849	3.30 (5)
Lisinopril	ARBs [†]	Angioedema	13	3	0.19	828 776	7 682 415	3	3.68 (25)
Lisinopril	Non-users	Angioedema	13	3	0.06	828 776	n/a	282	3.47 (10)
Cerivastatin	Other statins	Rhabdomyolysis	13	1	0.01	15 803	81 481 995	80	3.30 (5)
Cerivastatin	Non-users	Rhabdomyolysis	13	1	0.01	15 803	n/a	1527	3.30 (5)
Cetirizine**	Fexofenadine and Loratadine	Thrombo.	—	6	6.17	5064 534	31 177 653	59	3.47 (10)
Cetirizine**	Non-users	Thrombo.	—	6	6.07	5064 534	n/a	9761	3.47 (10)
Clemastine**	Loratadine	SJS/TEN	—	0	0.03	405 676	10 831 935	8	3.30 (5)
Clemastine**	Non-users	SJS/TEN	—	0	0.34	405 676	n/a	319	3.30 (5)

*Months from January 2000 to the first signal at $p < 0.05$ level; emdash indicates no signal was found or not applicable.

**Included as negative controls; no association between the drug and event was expected.

[†]See text regarding the interpretation of findings related to the limited number of observed events for these comparators.

n/a, not applicable; there were approximately 4.5 billion unexposed days for the non-user comparison groups; AMI, acute myocardial infarction; ARBs, antitensin II antagonists; SJS/TEN, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis; Thrombo., thrombocytopenia.

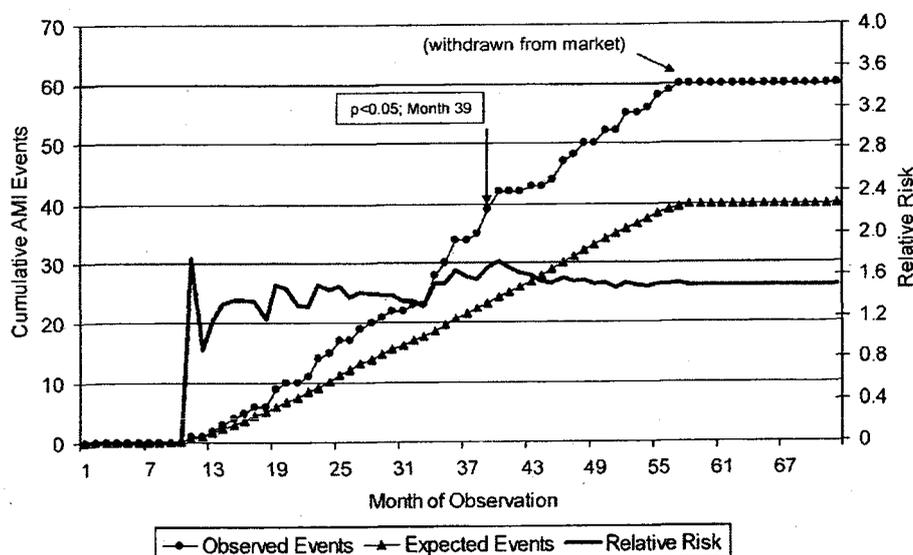


Figure 1. Observed and expected outcomes for rofecoxib users compared to naproxen users: 2000–2005. Outcome: acute myocardial infarction. Adjusted for age, sex and health plan

included in the analyses, thereby influencing the timing of signal detection. For example, shortening the exposure and diagnosis-free interval will include more people in the analyses at the expense of incorporating less of their prior exposure and diagnosis experience.

Signal detection using sequential analysis is closely tied to population size; in general the more people

included the faster a signal will be detected or the surveillance will be stopped. For example, all things being equal, doubling the population should halve the time to signal detection. Specification decisions also impact cohort size and those decisions therefore must balance the desire to include as many people in the analyses as possible with the potential for confounding and bias by comparing disparate groups.

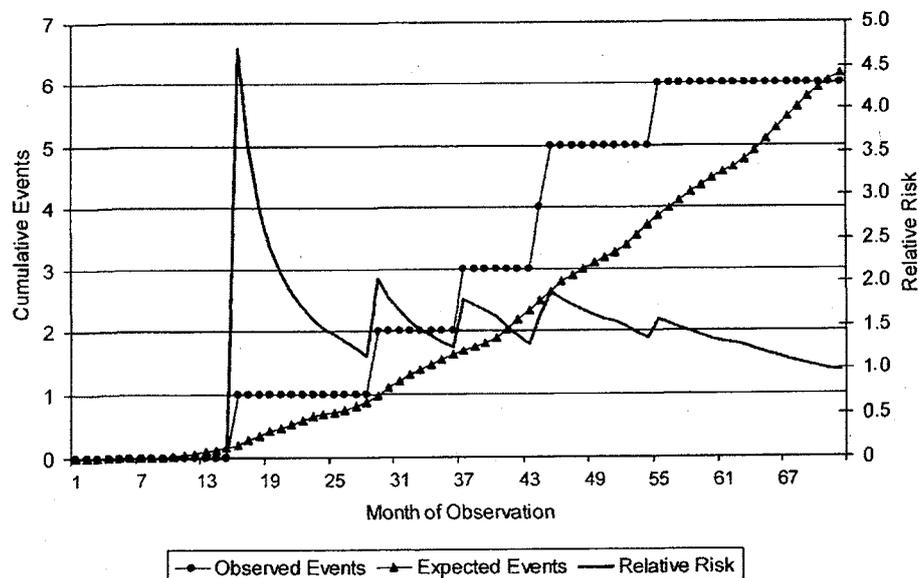


Figure 2. Observed and expected outcomes for cetirizine users compared to non-users: 2000–2005. Outcome: thrombocytopenia. Adjusted for age, sex and health plan

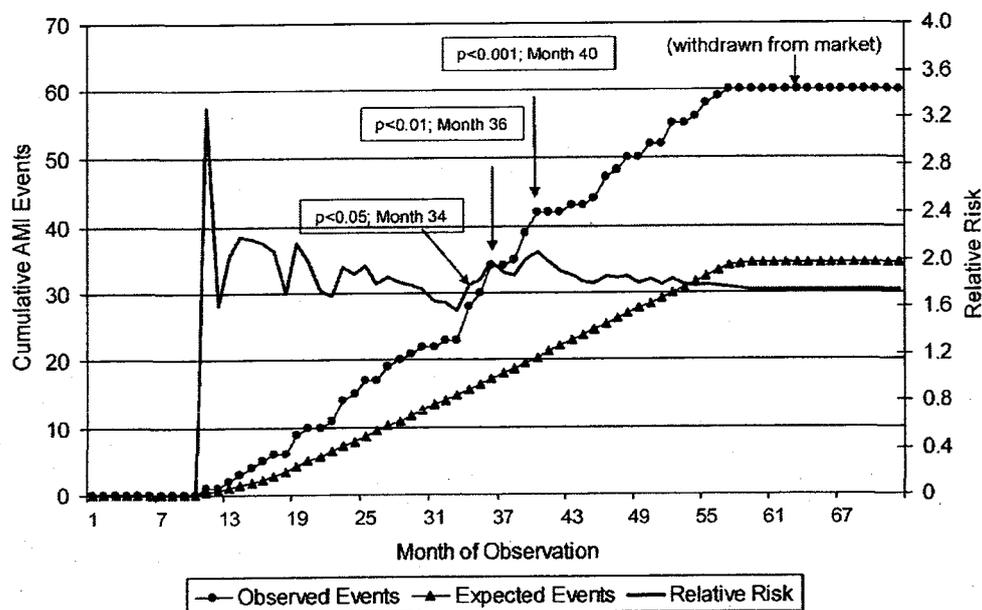


Figure 3. Observed and expected outcomes for rofecoxib users compared to non-users: 2000–2005. Outcome: acute myocardial infarction. Adjusted for age, sex and health plan

Identification of an exposed population

We focused on incident users who had no exposure to the drug of interest or any comparator drugs for the 6 months before the incident dispensing. Our decision to include only incident users was meant to approximate the intended application of the methodology—the prospective monitoring of a newly marketed product. Although excluding prevalent users helped avoid some biases (e.g., survivor bias),⁹ it is an open question as to whether prevalent users could also be used for this type of analysis. Our choice of a 6-month exposure-free period is likely conservative and other periods could be reasonable based on drug-specific or other factors. In addition, we did not stratify by dosage; we believe that this level of precision will be important in confirmatory studies but less so in signal detection.

Selection of comparators

We compared the users of each drug of interest to an active comparator cohort of health plan members exposed to a drug or drug class used to treat similar conditions as well as a group that comprises all non-users of the drug of interest. Although we controlled for age, sex and health plan variation, we did not specifically control for treatment selection bias,

including confounding by indication, or co-morbidities, incorporating an active comparator was intended to address these issues and should be considered whenever possible. However, the selection of the comparator may introduce other treatment selection biases that must be considered. For this reason, it may be desirable to perform simultaneous evaluation of different comparator groups to help interpret signals. In any event, additional adjustment for confounding is likely to be a useful refinement of this method.

Expected counts of events were generated using a comparison group identified during the same period as users of the drug of interest (i.e., concurrent controls). Prospective application of this methodology may limit the size of a concurrent control group, especially if the control group is based on an infrequently used product. Therefore, it will be important to carefully balance the benefits of a concurrent control group with the benefits of generating stable expected counts using historical exposure and event data. It also may prove desirable to use the self-control case series method for some drugs with brief exposure intervals.^{16,17}

Determination and definition of outcomes

Selection of an appropriate outcome is an important aspect of study implementation. Clinically well-defined outcomes are those that can be identified in

medical claims data with a high level of certainty and little potential for misclassification. To maximize specificity, we selected outcomes that were clinically serious and that required treatment in an inpatient setting.⁶ We specified that each ADE was a 'new' event, defined as not having the same event in the 6 months before the incident dispensing. These outcome decisions must be carefully considered to balance the speed of signal detection with the possibility of false signals. For this demonstration work, we did not confirm diagnoses by review of medical records, and there is likely some misclassification because of this. We anticipate that, in practice, it will be necessary to confirm many of the outcomes identified through diagnosis or procedure codes by review of full text medical records or other means.

Eligible person-time

Classification of eligible person-time into exposed and unexposed categories is substantially more complicated for medications than for vaccines.⁶ Drug exposure may be continuous or intermittent over long periods, and may include exposure to multiple agents either in sequence or concomitantly. Assigning days as exposed, unexposed or non-contributed for the sequential analyses requires substantial clinical and methodological consideration to balance the inclusion of more patients versus the potential for confounding and bias; additional work is needed to more thoroughly understand these considerations.

Prospective evaluation of accumulating experience of defined cohorts complements the passive safety surveillance because it addresses the main limitations of spontaneous reporting, that is, no denominator. Whereas spontaneous reporting systems often lack information on the exposed population, our system uses a known population with detailed exposure information, thereby allowing calculation of relative risk among various population cohorts. To the extent that the relevant outcomes are reported within claims-based systems, this method avoids the shortfalls associated with both underreporting and reporting bias.

Key benefits of the methodology relate to its use of routinely collected health plan encounter and dispensing data that are commonly used in epidemiological research, minimal data requirements in terms of needed data elements, the ability to simultaneously apply the methodology within numerous data systems and the use of highly summarized data structure for aggregation across systems and analysis. Most public and private health insurers in the U.S. have data

that could support sequential analyses. Because only highly summarized data are needed for analysis, concerns over sharing confidential data and patient confidentiality are minimized. Expanding the available population to publicly funded systems like the Veterans Administration, TRICARE, Medicare and Medicaid and to private health insurers would substantially improve the performance of the methodology by increasing the sample size. This would be especially important for monitoring newly marketed products or those that have limited use.

An important study limitation was the limited number of observed events for most comparisons, including the negative controls and the active comparators. Other limitations relate to the relatively complicated set of decisions that need to be made for implementation, pre-specification of the number of expected events to continue surveillance, reliance on the quality and timely availability of the underlying health plan claims data, the need for enough historical or concurrent comparator data to generate stable expected counts and the need for frequent data updates. Additionally, there is limited practical experience with implementation, analysis and reporting of results. Guidelines will be needed to help investigators establish methodological criteria to address issues of exposure, events and setting a minimum number of observations before accepting a signal. Additional methodologic work that will enhance our understanding of the utility and limitations of this method include assessment of the impact of assessing multiple outcomes for each new drug on the likelihood of identifying a signal, reporting confidence intervals for the relative risk, better delineation of sensitivity and specificity through simulation and comparison of maxSPRT to other sequential methods.

The present study supports the use of a more fully developed version of this method for actively monitoring drug safety. Active surveillance is an important complement to passive safety surveillance as it holds

KEY POINTS

- Sequential analysis of near 'real-time' health plan network data may be useful for drug safety surveillance.
- There are a number of methodological issues associated with drug safety surveillance in health plan networks that must be addressed.
- The automated data needed to conduct near real-time drug safety signal detection are routinely collected by health plans.

the potential to rapidly investigate the drug exposure and safety experience within large, well-defined and diverse populations.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to the statistical programmers at each of the sites for their work in extracting the study data and testing the programming algorithms, to Kimberly Lane and the HMORN CERT Data Coordinating Center for their help in overseeing the study and Meredith Chace for editing and data checking. This study was funded by a grant from AHRQ (2U18HS010391) supporting the HMO Research Network Centers for Education and Research on Therapeutics (CERT).

REFERENCES

1. Committee on the Assessment of the US Drug Safety System. *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public*. Institute of Medicine of the National Academies: Washington D.C., 2006.
2. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969–2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005; **165**(12): 1363–1369.
3. Piazza-Hepp TD, Kennedy DL. Reporting of adverse events to MedWatch. *Am J Health Syst Pharm* 1995; **52**(13): 1436–1439.
4. Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA* 1999; **281**(9): 824–829.
5. Davis RL, Kolczak M, Lewis E, et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology* 2005; **16**(3): 336–341.
6. Lieu TA, Kulldorff M, Davis RL, et al. Real-time vaccine safety surveillance for the early detection of adverse events. *Medical Care*. 2007; **45**(10):S89–S95.
7. Platt RAS, Davis RL, Destefano F, et al. Pharmacovigilance in the HMO Research Network. In *Pharmacovigilance*, Ronald D, Mann EBA (eds). New York, Wiley: 2002; 582.
8. Clark JA, Klinecicz SL, Stang PE. Spontaneous adverse event signaling methods: classification and use with healthcare treatment products. *Epidemiol Rev* 2001; **23**(2): 191–210.
9. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003; **158**(9): 915–920.
10. McMahon AD, Evans JM, McGilchrist MM, McDevitt DG, MacDonald TM. Drug exposure risk windows and unexposed comparator groups for cohort studies in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998; **7**(4): 275–280.
11. van Staa TP, Abenhaim L, Leufkens H. A study of the effects of exposure misclassification due to the time-window design in pharmacoepidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**(2): 183–189.
12. Spiegelhalter D, Grigg O, Kinsman R, Treasure T. Risk-adjusted sequential probability ratio tests: applications to Bristol, Shipman and adult cardiac surgery. *Int J Qual Health Care* 2003; **15**(1): 7–13.
13. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. *Ann Math Stat* 1945; **16**: 177–186.
14. Wald A. *Sequential Analysis*. Wiley: New York 1947.
15. Kulldorff M, Davis RL, Kolczak M, Lewis E, Lieu TA, Platt R. *A maximized sequential probability ratio test for drug and vaccine safety surveillance*. Working paper, Department of Ambulatory Care and Prevention. 2007; available at www.dacp.org/faculty_kulldorff.html
16. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22**(3): 175–181.
17. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006; **25**(10): 1768–1797.