

## <国内リアルワールドデータベース比較および特徴>

データベースの種類	追跡性	各種臨床情報			患者データの網羅性	情報の標準化
		診断	使用薬物	検査値		
有害事象 DB ※1	×	×	○	×	×	○
薬歴 DB	×	×	○	×	○	○
	(薬局の変更)	(患者による自己申告)				
DPC	×	○	○	×	×	○
	(転院)				(入院・急性期のみ)	
レセプト	×	○	○	×	○	○
NDB ※2 特定健診 ※3	×	×	×	○	○	○
				(H20年度～)		
健診 DB ※4	×	×	×	○	○	△
日大データベース (全診療科)	◎	◎	◎	◎	◎	◎

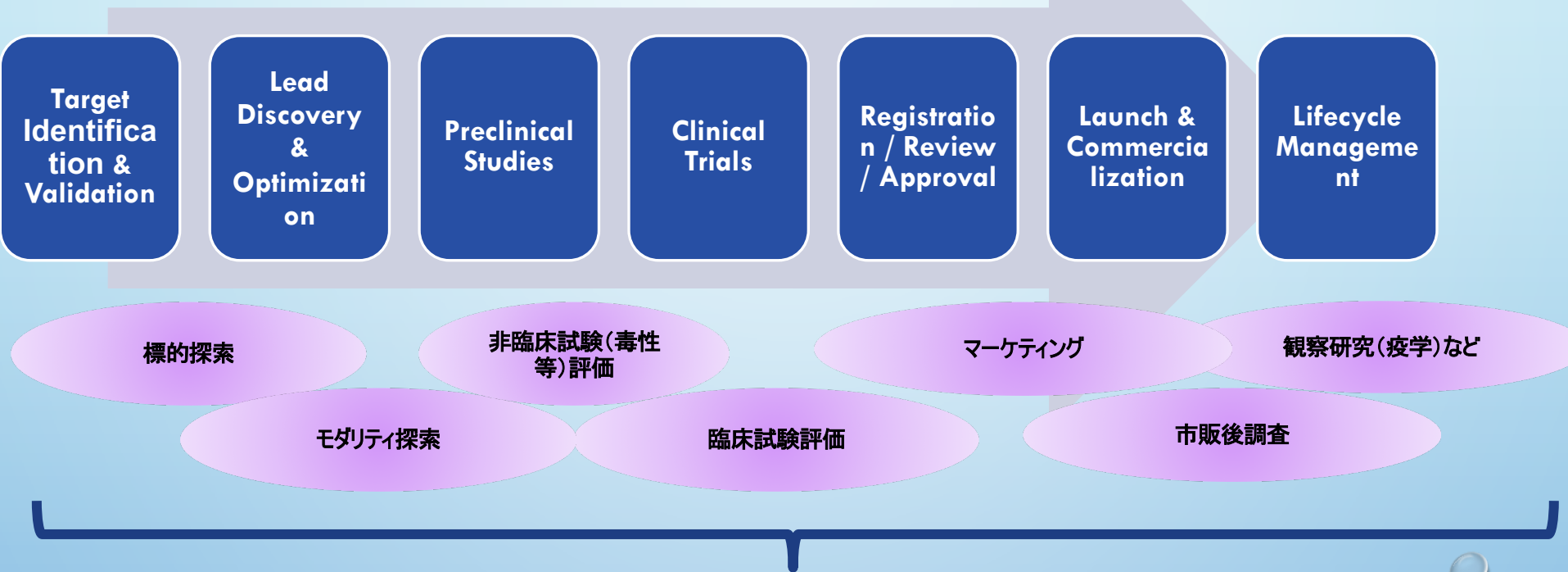
※1: 日本には Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER)がある。重複症例が存在するため、処理が必要。

※2: レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)

※3: レセプトデータと特定健診データの紐づけも可能であるが、特定健診のデータには限りがある(H20年度～)

※4: 健診データ単独ではなく、他のデータ(レセプトデータ等)と組み合わせて運用されている (例: JMDC claims database, MinaCare database)

# 製薬会社におけるデータ解析



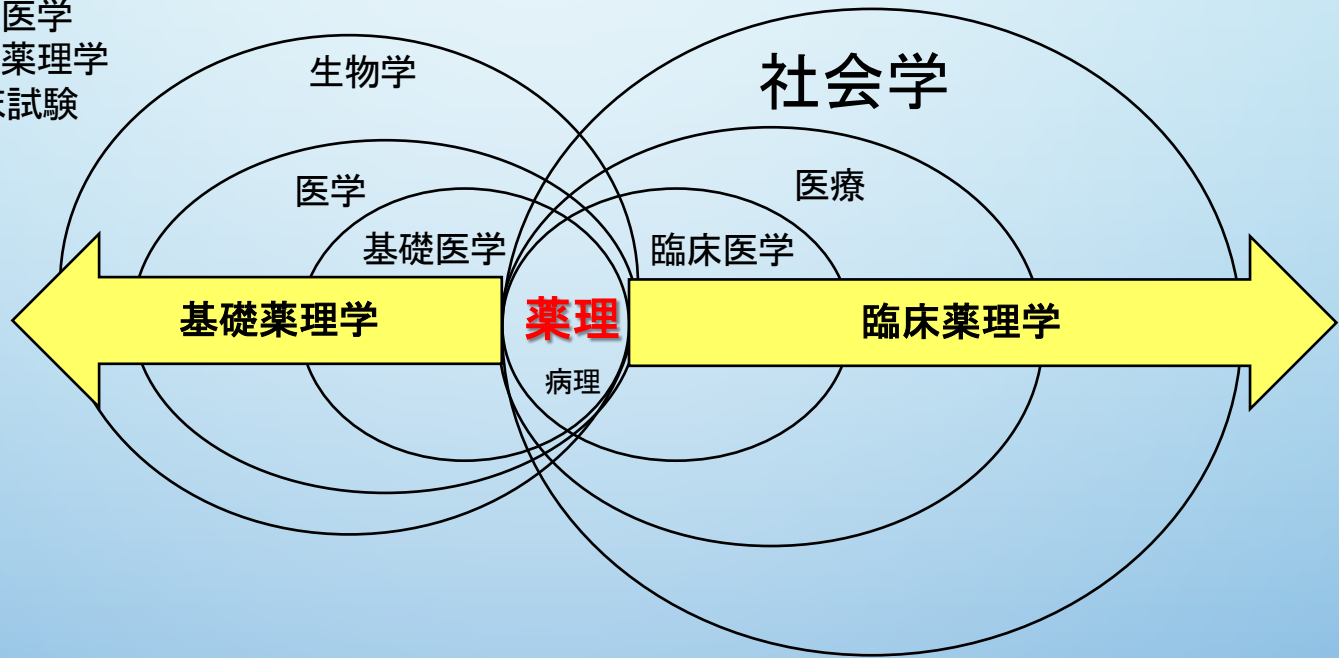
RWDを含む各種データ解析

# 製薬会社のデータ解析と部門との関係例

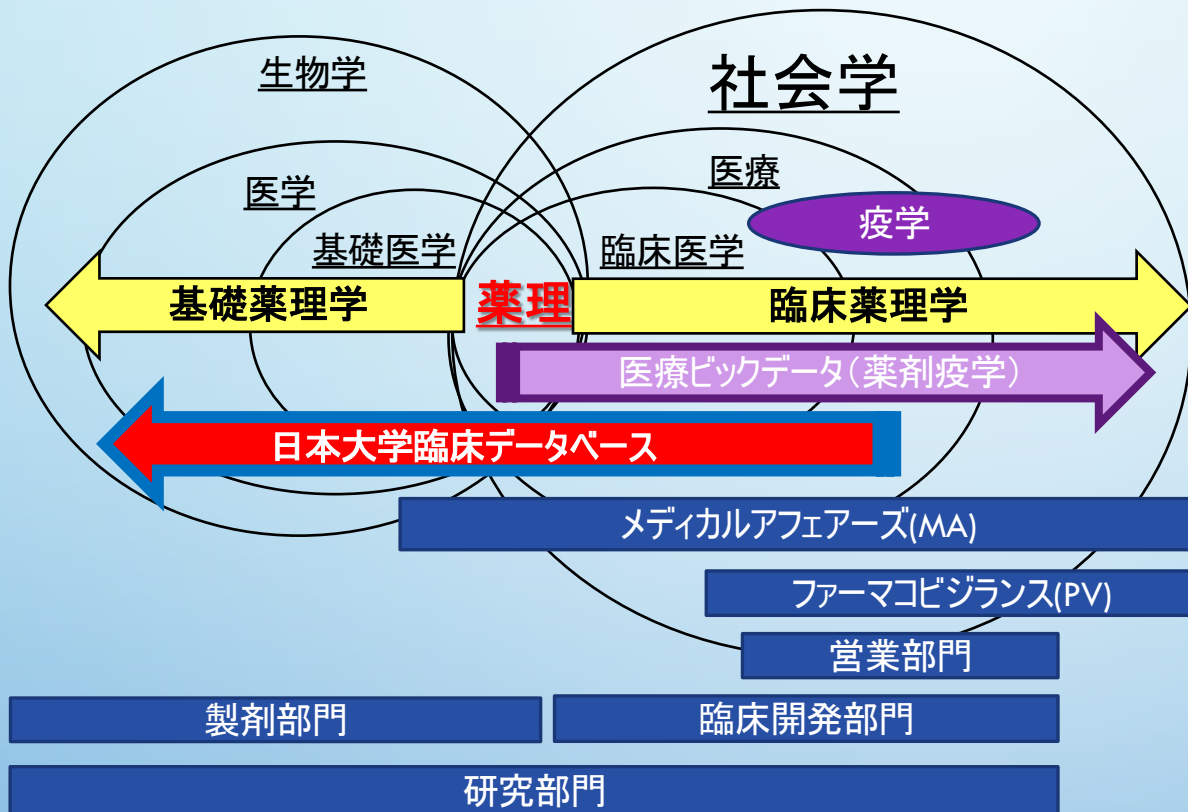
データ解析目的	部門
標的探索	研究
モダリティー探索	研究、製剤
非臨床試験(毒性等)評価	研究
臨床試験評価	臨床開発
マーケティング	営業
市販後調査	ファーマコビジランス、メディカルアフェアーズ
観察研究(疫学)など	研究、臨床開発、営業、メディカルアフェアーズ

# 基礎薬理学と臨床薬理学との関係概念（持論）

生物学(理系) ⇔ 社会学(文系)  
医学 ⇔ 医療  
基礎医学 ⇔ 臨床医学  
基礎薬理学 ⇔ 臨床薬理学  
前臨床試験 ⇔ 臨床試験



# 日本大学臨床データベース (NUSM' S CDW) の利活用



標的探索：研究

モデル探索：研究、製剤

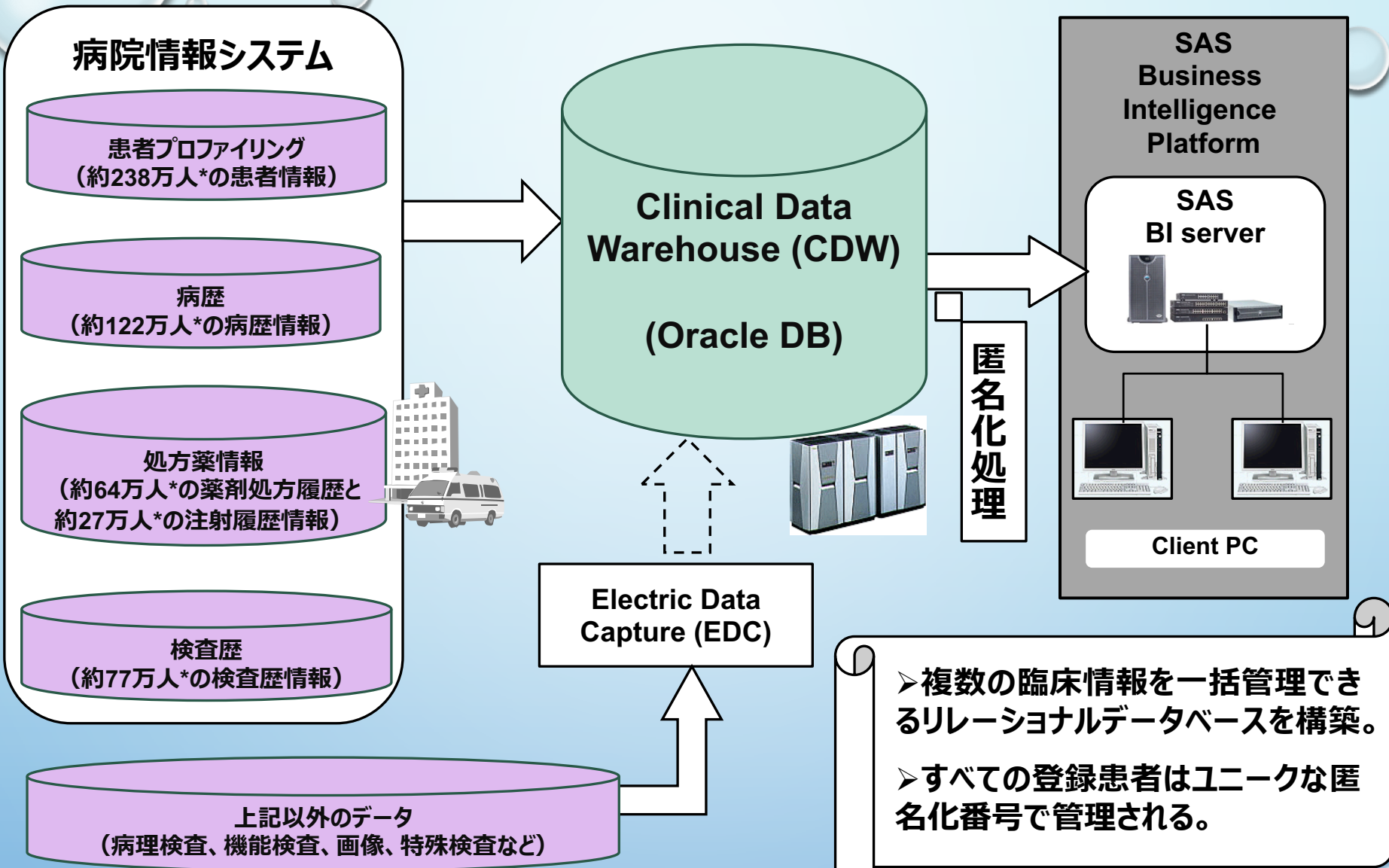
非臨床試験（毒性等）評価：研究

臨床試験評価：臨床開発

マーケティング：営業

市販後調査：PV、MA

観察研究（疫学）など：研究、臨床開発、営業、MA



▶ 複数の臨床情報を一括管理できるリレーショナルデータベースを構築。  
 ▶ すべての登録患者はユニークな匿名化番号で管理される。

\*平成29年3月時点の情報 (毎月最新のデータにアップデートされる)

## 患者プロファイリング

約238万人\*の患者情報を格納  
(性別、生年月日、病院コードなど)

## 病歴

患者約122万人\*の病歴情報を格納  
(病名、登録日、診療科、入外区分など)

## 注射

患者約27万人\*の注射履歴情報を格納  
(投与日、薬剤名、用量、回数、投与方法など)

## 処方

患者約64万人\*の処方履歴情報を格納  
(処方日、薬剤名、用量、処方日数、診療科など)

## 検査歴

患者約77万人\*の検査履歴情報を格納  
(血液検査、尿検査、入院/外来区分など)

# Clinical Data Management System



- ・複数の臨床情報を一括管理できるリレーショナルデータベースを構築。
- ・すべての登録患者はユニークな匿名化番号で管理される。

データベース	データコンテンツ	患者人数* (データ収集開始日)
<b>患者情報データ</b>	匿名化患者 I D、生年月日、性別、血液型、診療科、病院コード etc…	約238万人
<b>病名データ</b>	匿名化患者 I D、病名、医師コメント、診断日、診療科、病院コード etc…	約122万人
<b>薬剤処方データ</b>	(下記の注射薬、処方薬データに分かれる)	
<b>注射薬</b>	匿名化患者 I D、薬剤名、薬剤コード、用量、回数、投与方法、オーダーコード、処方日etc…	約27万人 (2004年12月～)
<b>処方薬</b>	匿名化患者 I D、薬剤名、薬剤コード、用量、回数、投与方法、オーダーコード、処方日etc…	約64万人 (2004年9月～)
<b>検査データ</b>	匿名化患者 I D、検査項目名、検査日、オーダーコード、検査結果、入院/外来区分etc…	約77万人 (1998年1月～)

\* 2017年3月時点



# データクリーニング

## 病名の標準化

医師による監修

- ・ICD10
- ・ICD10では分類が不十分な病態にも対応可能

## 薬剤の標準化

薬剤師による監修

- ・一般名
- ・作用機序別分類
- ・コード別分類（薬価基準収載医薬品コード、個別医薬品コード、レセプト電算処理システム用コード、基準医薬品マスター基準番号：HOTコード等）にも対応可能

# 日本大学医学部臨床データウェアハウスの特色

(Nihon University School of Medicine Clinical Data Warehouse: NUSM's CDW)

二次利用を目的としたデータベースである

・従来型の医療データベース:

一次利用(本来の目的である診断・治療等に利用)

→データ長や単位、日付型が異なる等、

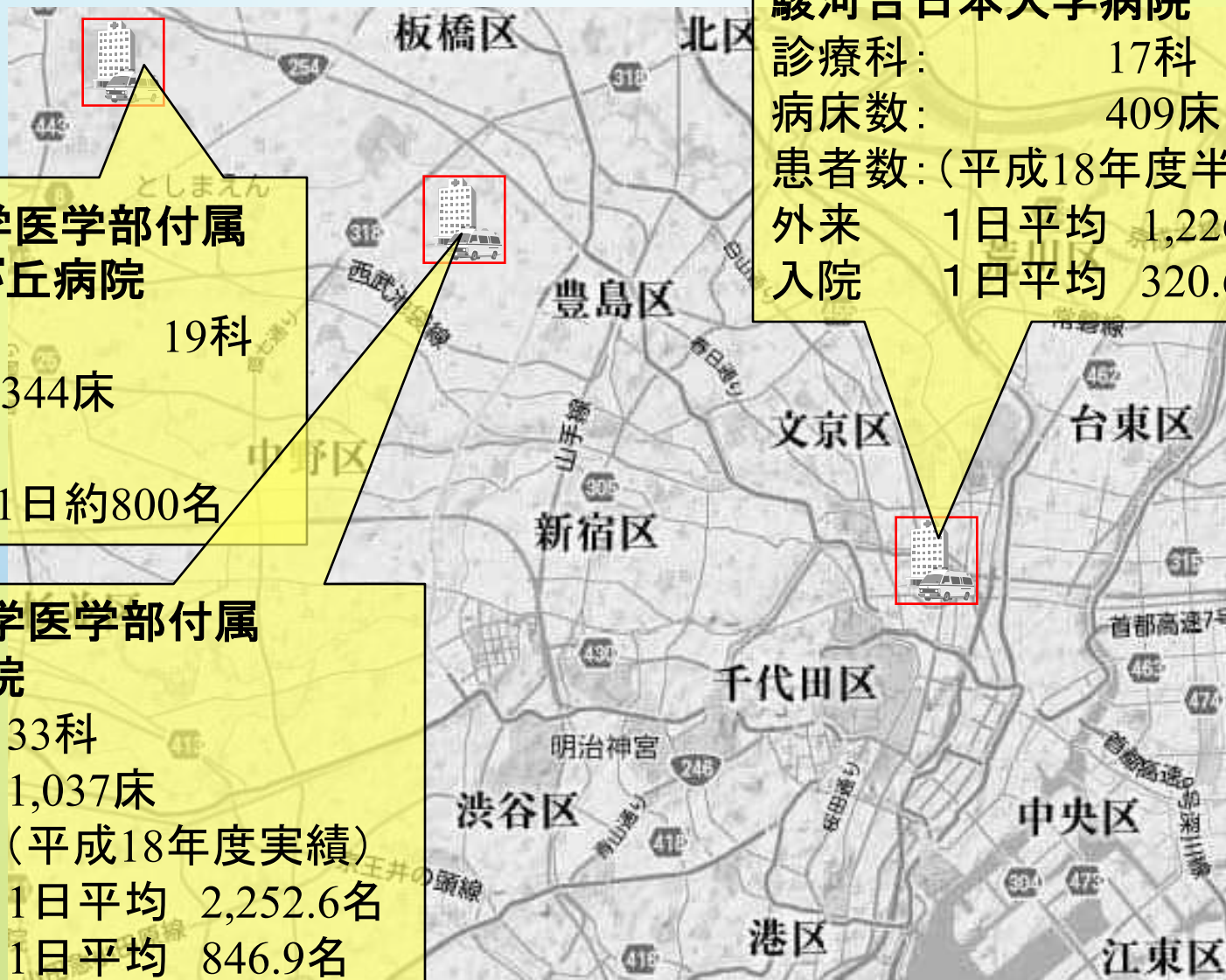
研究に使用しづらい形で格納されていることも。

・ NUSM's CDW :

二次利用(臨床研究等、本来の目的以外に利用)

→研究に適した形でデータを格納している。

# 日本大学付属3病院の基本情報



**駿河台日本大学病院**  
診療科: 17科  
病床数: 409床  
患者数:(平成18年度半期実績)  
外来 1日平均 1,226.6名  
入院 1日平均 320.6名

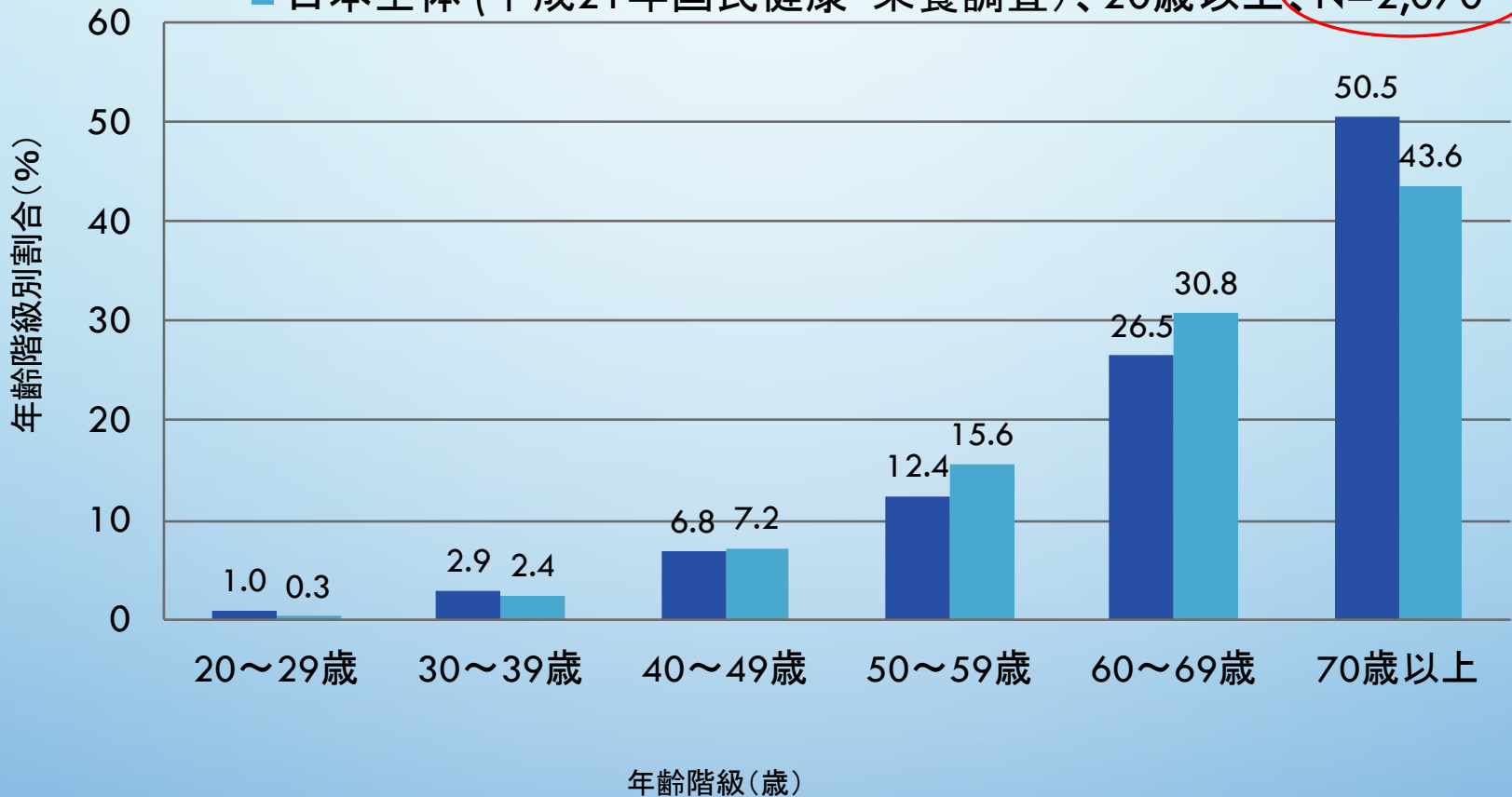
**日本大学医学部付属  
練馬光が丘病院**  
診療科: 19科  
病床数: 344床  
患者数:  
外来 1日約800名

**日本大学医学部付属  
板橋病院**  
診療科: 33科  
病床数: 1,037床  
患者数:(平成18年度実績)  
外来 1日平均 2,252.6名  
入院 1日平均 846.9名

# 高血圧患者の年齢分布

■ NUSM's CDW (平成23年度来院者)、20歳以上 N=34,661

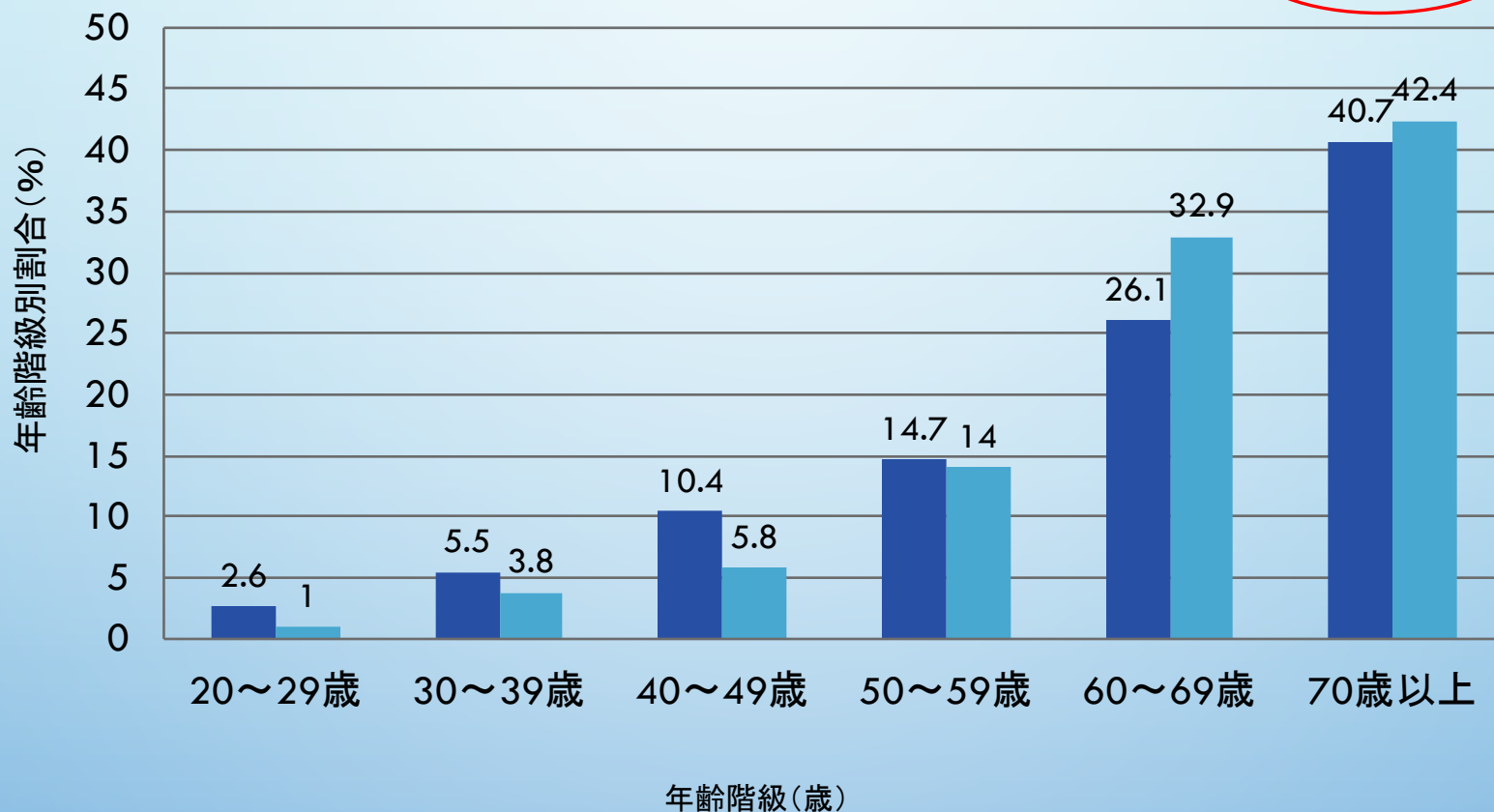
■ 日本全体 (平成21年国民健康・栄養調査)、20歳以上 N=2,070



# 高脂血症患者の年齢分布

■ NUSM's CDW (平成23年度来院者)、20歳以上、N=36,516

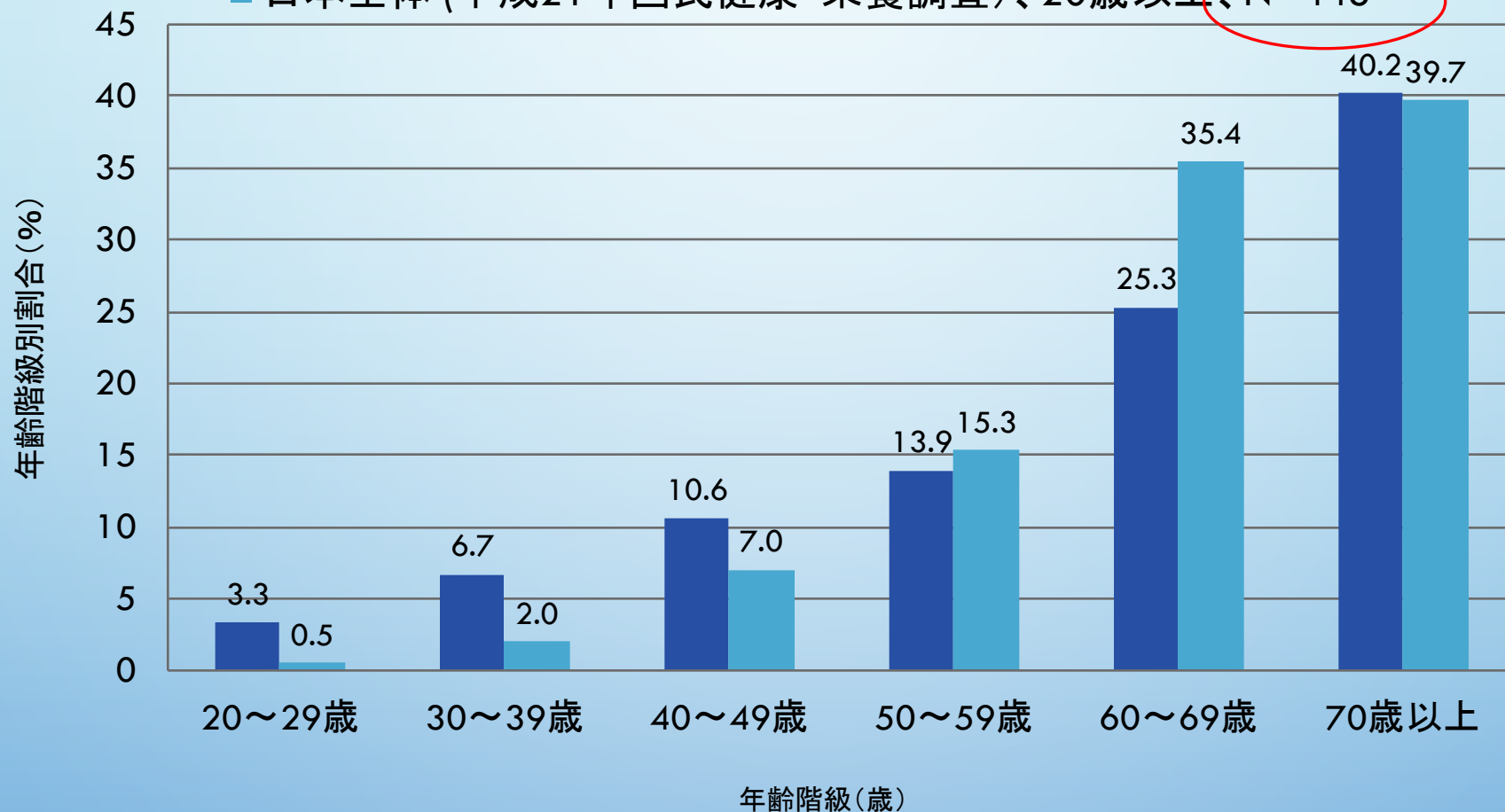
■ 日本全体 (平成21年国民健康・栄養調査)、20歳以上、N=806



# 糖尿病患者の年齢分布

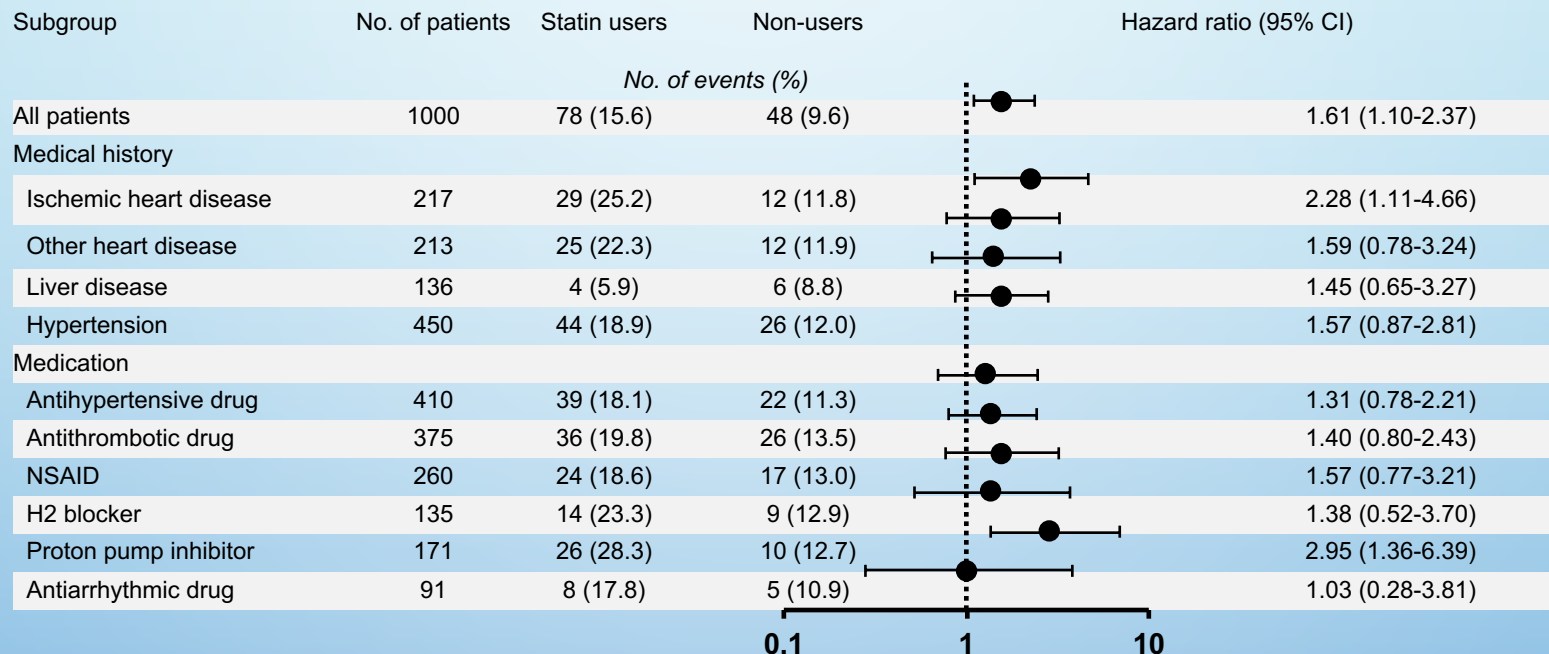
■ NUSM's CDW (平成23年度来院者)、20歳以上 N=11,177

■ 日本全体 (平成21年国民健康・栄養調査)、20歳以上、N=443



# EFFECTS OF STATIN ON NEW-ONSET DIABETES IN SUBGROUPS.

- In a total of 12,177 Japanese patients without diabetes, from December 2004 to November 2012, we identified 500 statin users and 500 matched non-users using propensity-score matching.
- Patients were followed until December 2017.
- We estimated the hazard ratios of new-onset diabetes associated with statin use among patients with various medical histories and current medications.



- In patients with various clinical backgrounds, those who received statin therapy had a higher risk of new-onset diabetes than those who did not receive it.



1秒率は、肺機能を調べる指標の一つです。深く息を吸って一気に吐き出した空気量（これを努力性肺活量といいます）に対し、最初の1秒間で吐き出した量（1秒量）の割合を示したものです。**70%以上が正常**ですが、1秒率が低下している場合は閉塞性換気障害（気管支が狭くなっているために起こる呼吸機能障害）が疑われます。

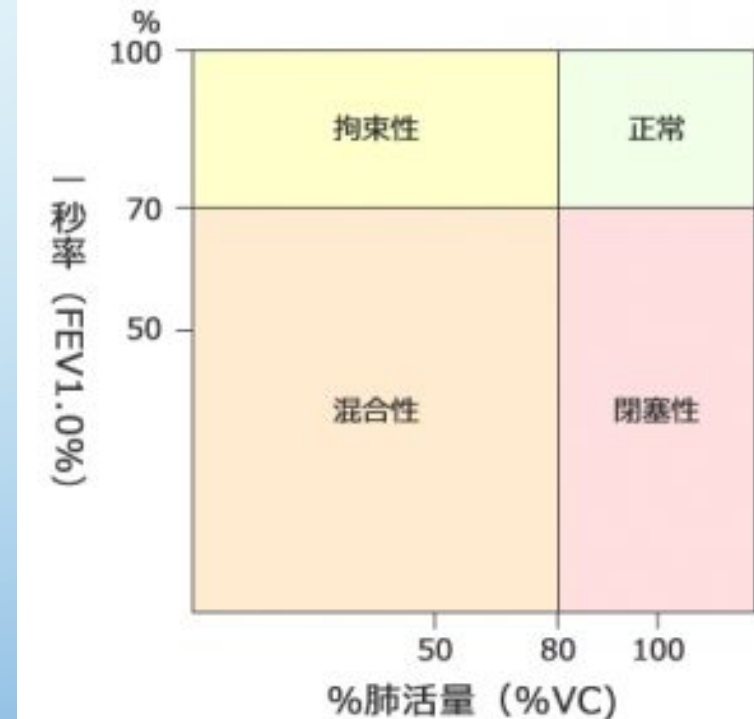
**閉塞性換気障害には、**

**気管支ぜん息や**

**慢性閉塞性肺疾患（COPD）**

などがありますが、どの疾患も気管支が狭くなっているので、一気に息を吐き出すことができず1秒率が低下するのです。つまり呼吸しにくい状態であることを意味しています。

換気障害の分類





# AIRFLOW LIMITATIONをもつ患者の探索

airflow limitationをもつ患者  
(N=6,751) の疾患分布

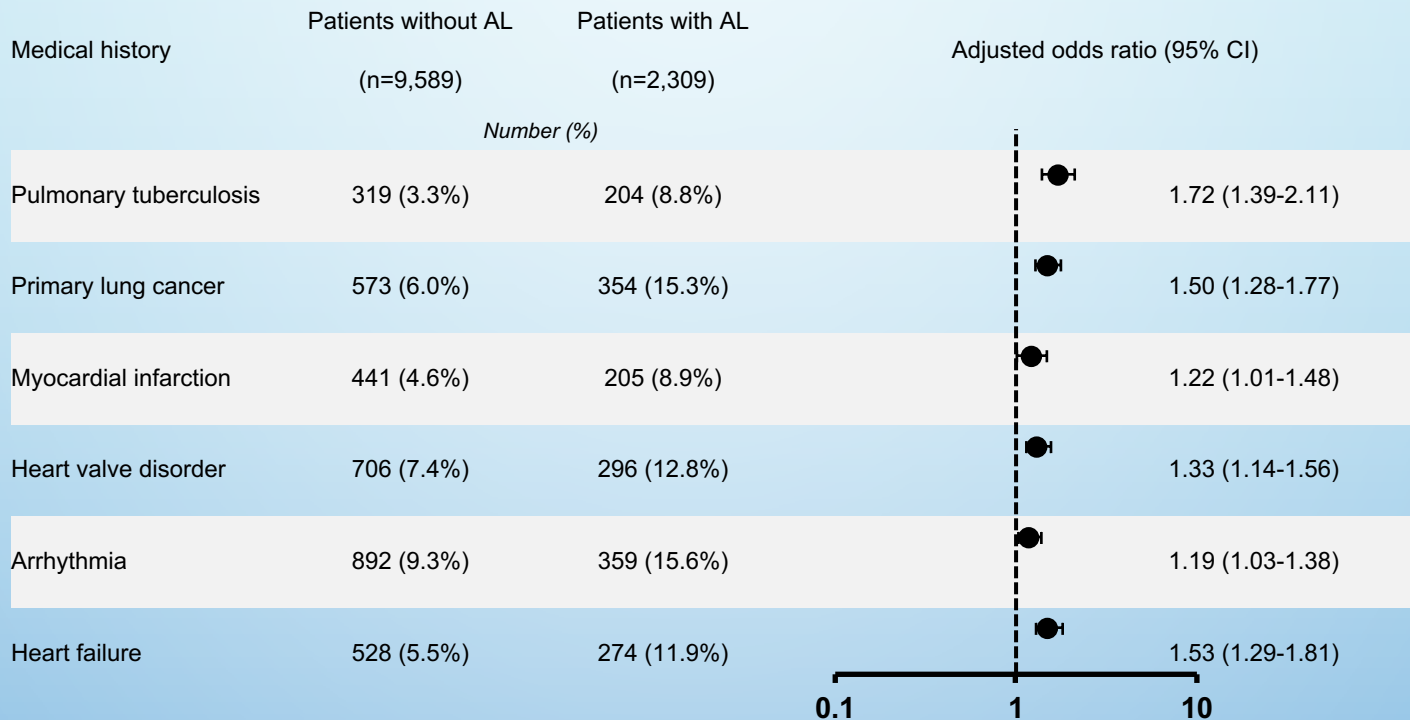
COPDあるいは喘息と診断されてい  
ない患者数

疾患	N1	%	N2	N2/N1 (%)
DM	2,772	41.0	1,796	64.8
高血圧症	2,421	35.9	1,555	64.2
動脈硬化症	733	11.3	488	66.6
脂質代謝異常症	2,960	58.7	1,913	64.6
(重複あり)				

メタボリックシンドロームに関連する疾患の半数近くの患者がairflow limitationを持っており、そのうちの6割超の患者はCOPDや喘息の診断をうけておらず、**潜在的な治療対象者**である。

## ASSOCIATION OF MEDICAL HISTORY WITH AIRFLOW LIMITATION (AL)

- A total of 11,898 Japanese patients aged  $\geq 40$  years old, who underwent spirometry tests, comprising patients with airflow limitation (n=2,309) or without airflow limitation (n=9,589).
- The relationship between the presence of airflow limitation and a medical history of 22 categories of diseases, was assessed. The model was adjusted for age, sex, BMI, and pack-years of smoking.



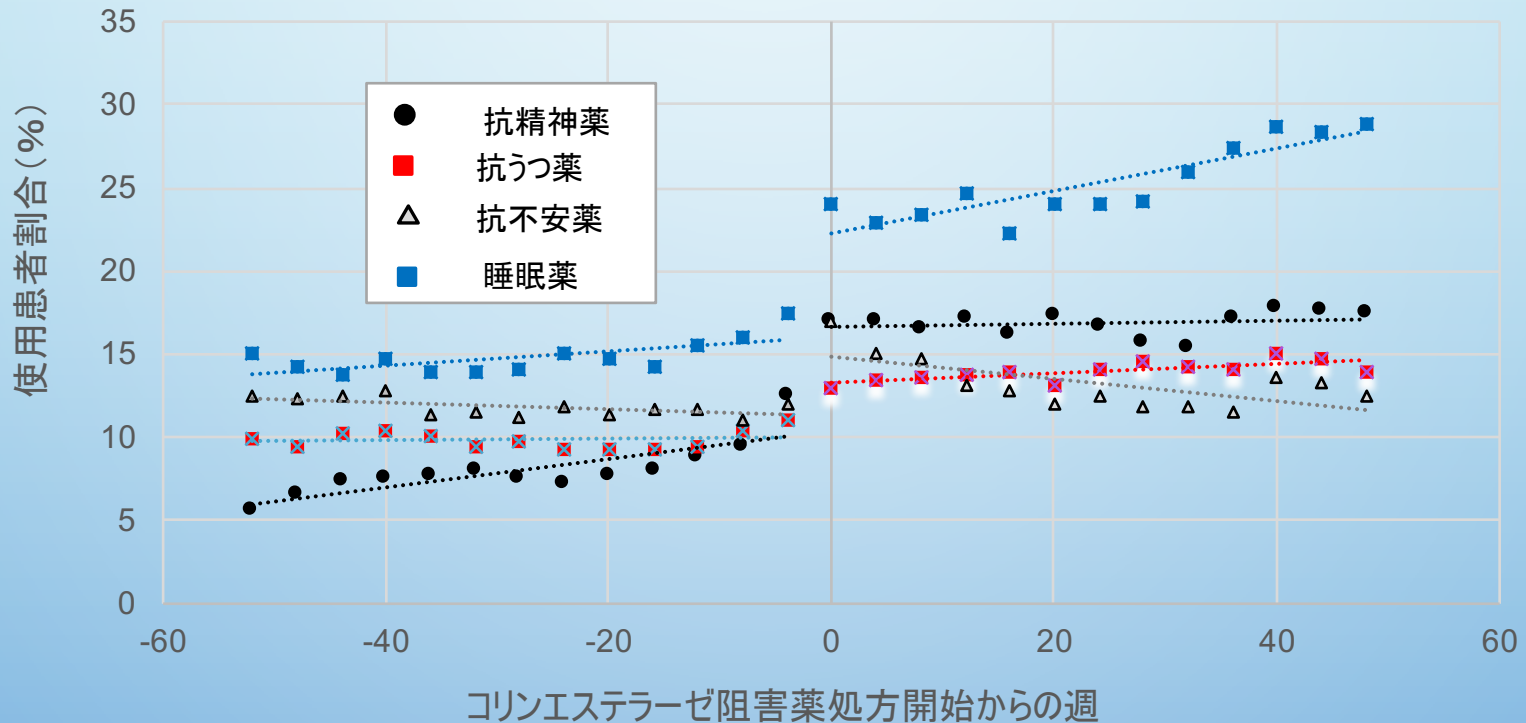
- A history of heart disease, including myocardial infarction, heart failure, arrhythmia, and heart valve disorder, in addition to tuberculosis or primary lung cancer, was significantly associated with the presence of airflow limitation.

## Retrospective observational study

### アルツハイマー型認知症患者におけるコリンエステラーゼ阻害薬処方開始後の向精神薬使用状況の変化

- 対象: コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI; ドネペジル塩酸塩, ガランタミン臭化水素酸塩, またはリバスチグミン) を使用した患者 (545例)。
- 処方開始前後52週間における向精神薬 (抗精神病薬, 抗うつ薬, 抗不安薬, および催眠薬) 使用患者割合の推移を調査した。

コリンエステラーゼ阻害薬群における向精神薬使用患者の割合の経時推移



# 本当の？リアルワールドデータ

臨床経過(症例 ○○歳 ○性)  
(抽出期間2002.1.1～2016.12.31)→約15年間

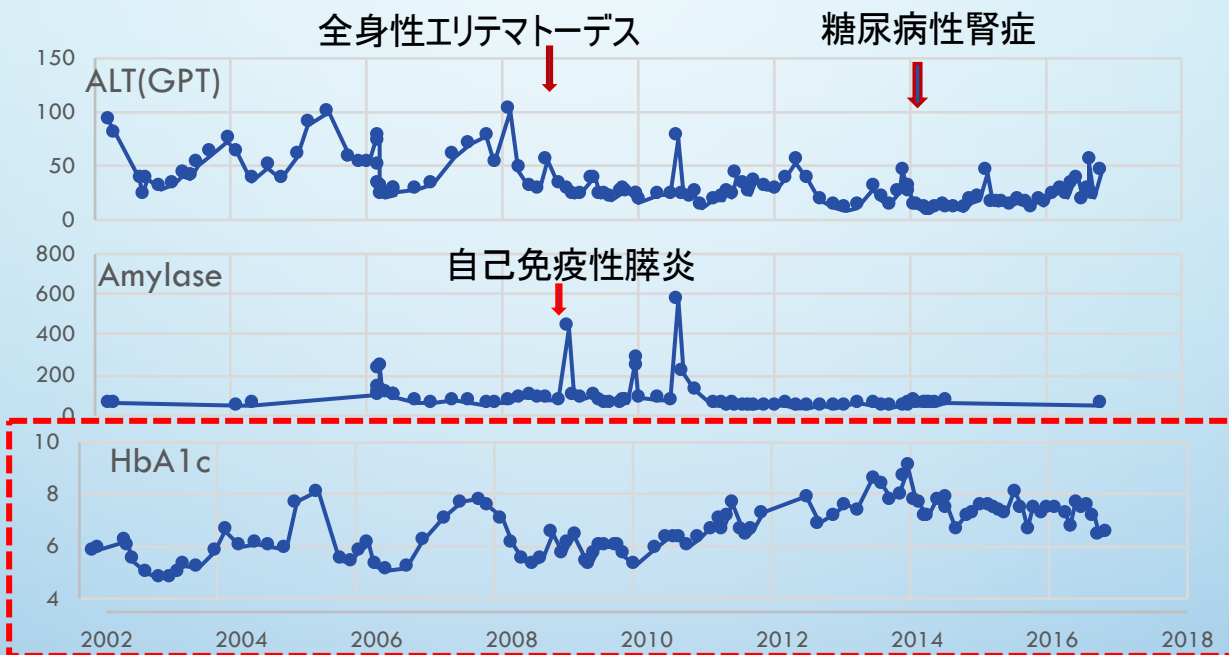
No1

2003年11月○日  
糖尿病で登録

登録時の合併症

糖尿病性網膜症  
その他

高血圧症  
高脂血症  
B型慢性肝炎  
高尿酸血症



レコード数  
検査DB  
10,600件  
717項目

処方DB  
1165件  
96薬剤

診断DB  
105病名

調査期間(2003～2016)

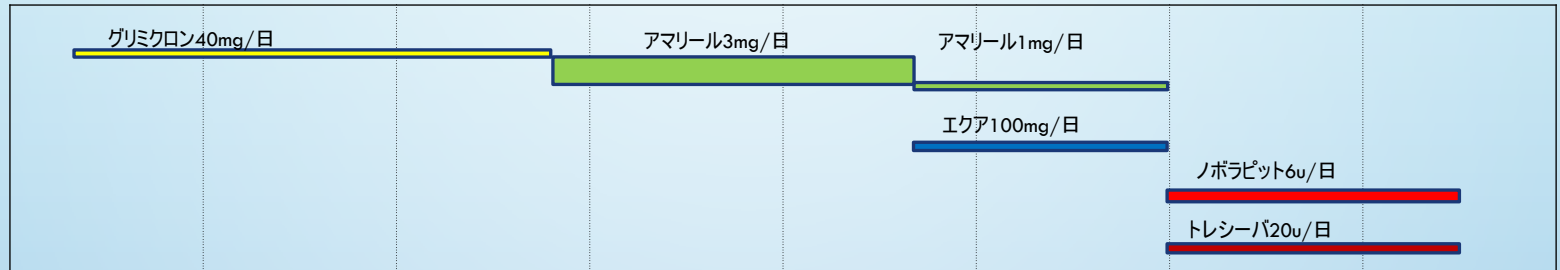
# 主な薬歴

全身性エリテマトーデス

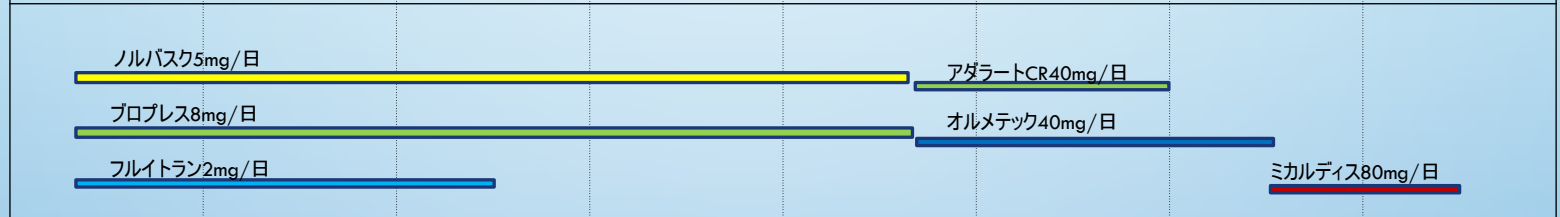
糖尿病性腎症



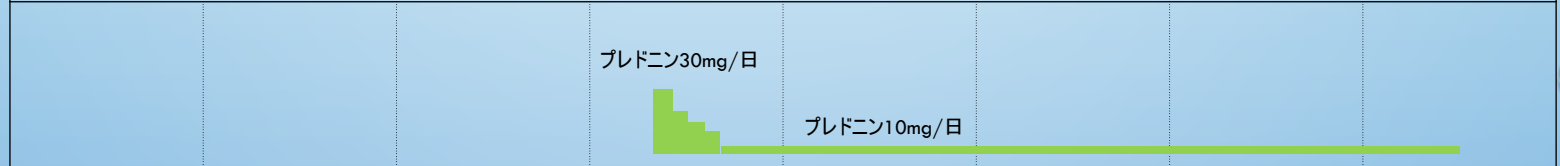
糖尿病薬



降圧薬

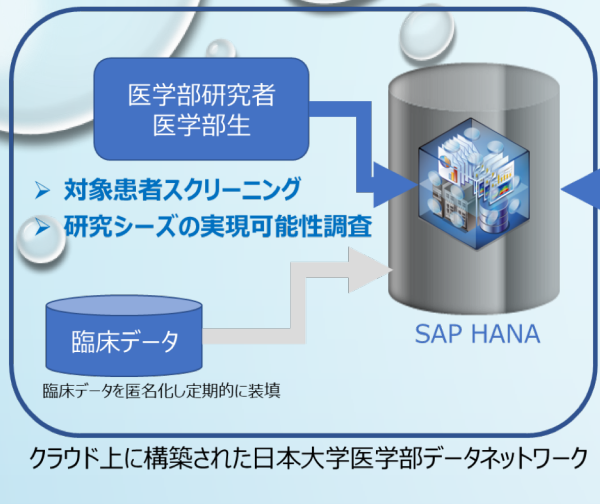


ステロイド



すでに実装を完了している範囲

本研究の対象範囲



生物統計研究者  
臨床医学研究者  
AI研究者等

他学部の知見を利用し  
横断的・縦断的な解析  
による治療・疾患の実態  
調査の実現

データサイエンティスト  
養成

教育用データビューを構  
築し、医療疫学統計の  
教育コースとして活用

現在医学部では附属病院内に散在する臨床データに匿名化を施し、SAP HANAによる高速処理を実現した日本大学医学部データネットワークを構築し、医学部内の研究者が研究対象患者のスクリーニングや研究シーズの実現可能性調査(フィージビリティスタディ)を行う環境が整っている。これを他学部の研究者や新たに構築する教育プログラムが活用することを可能とする追加機能(データビューの検討、権限管理、アクセスに対する監査機能、セキュリティ要件の強化)および運用管理の構築中である。

CONVERGENCE CT

ヘルプ

# Global Healthcare Data Network Portal

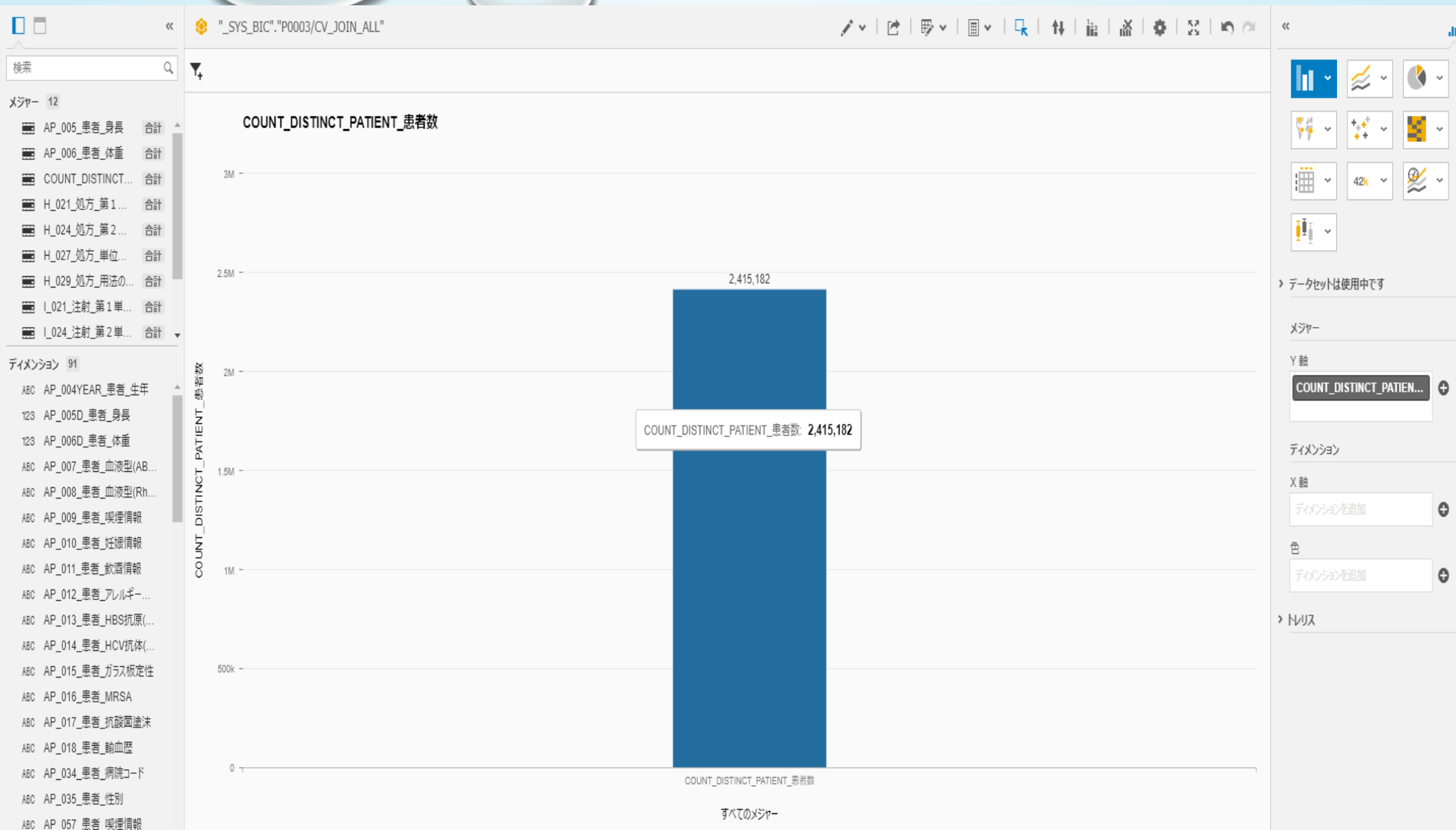
Making Saving Lives, a little more simple.

ログイン

新規登録

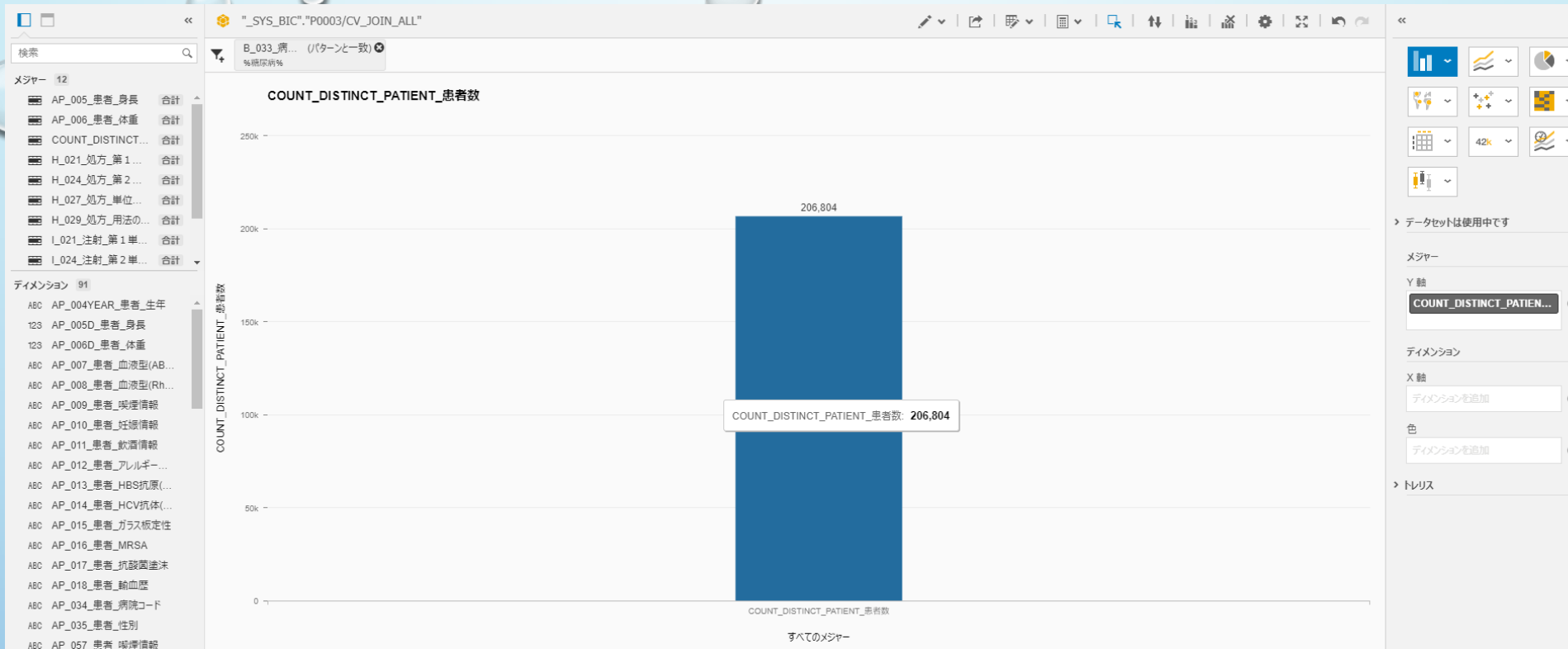


# 1-1.全患者数



全患者数 = 2,415,182

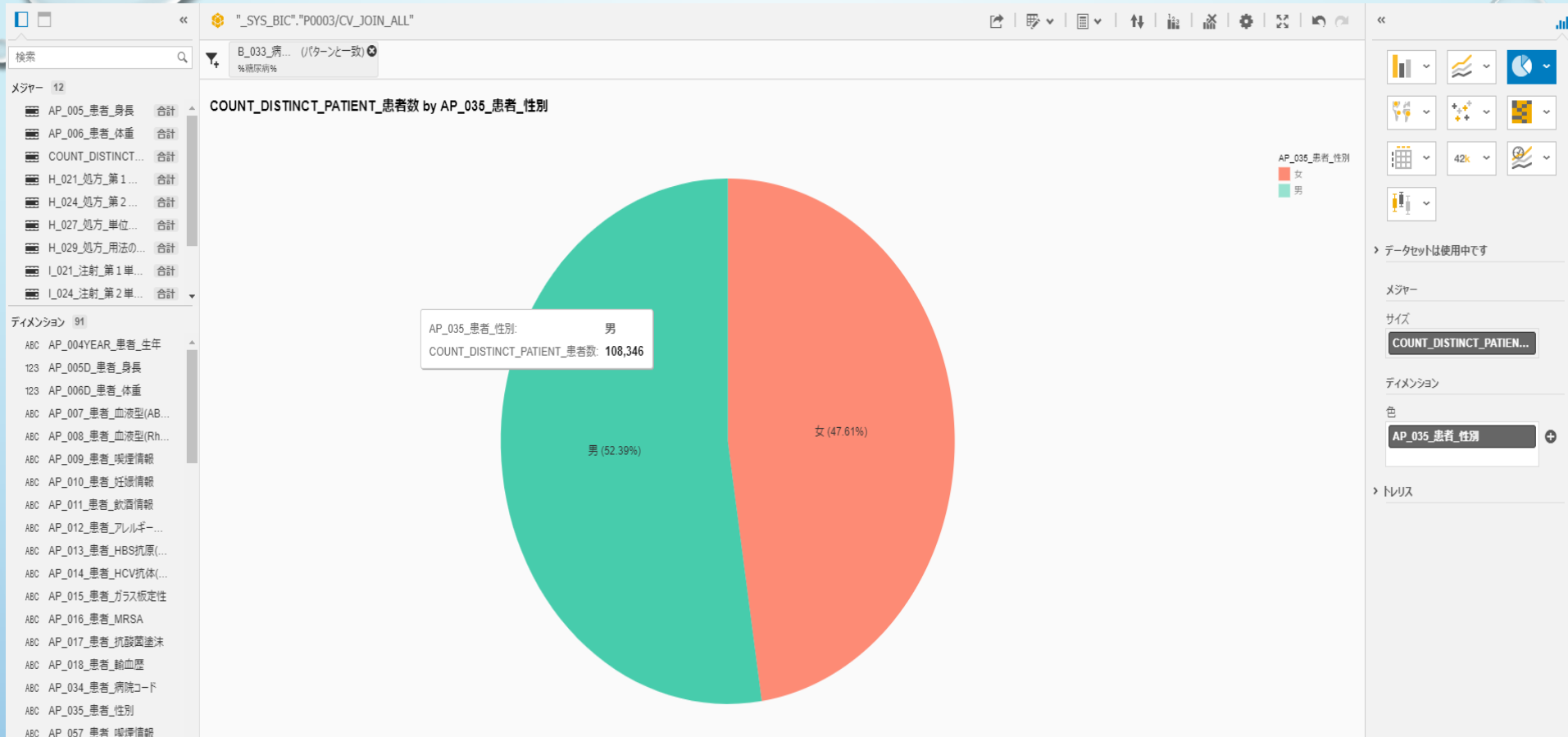
# 1-2.糖尿病診断の患者数



糖尿病診断の患者数=206,804



# 1-3.糖尿病診断の患者数（男女比）

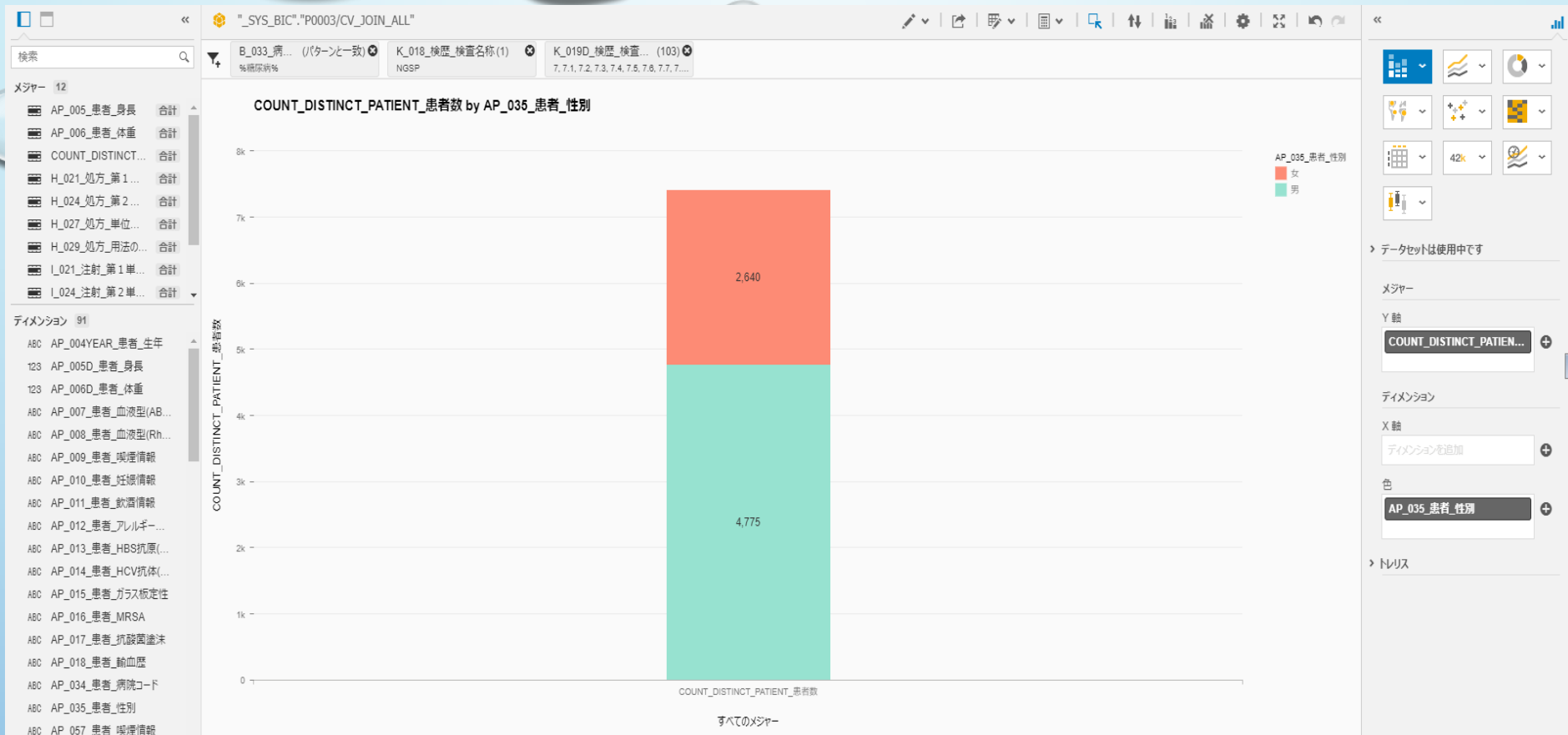


## 糖尿病診断の患者数（男女比）

男性 = 108,346 (52.39%)

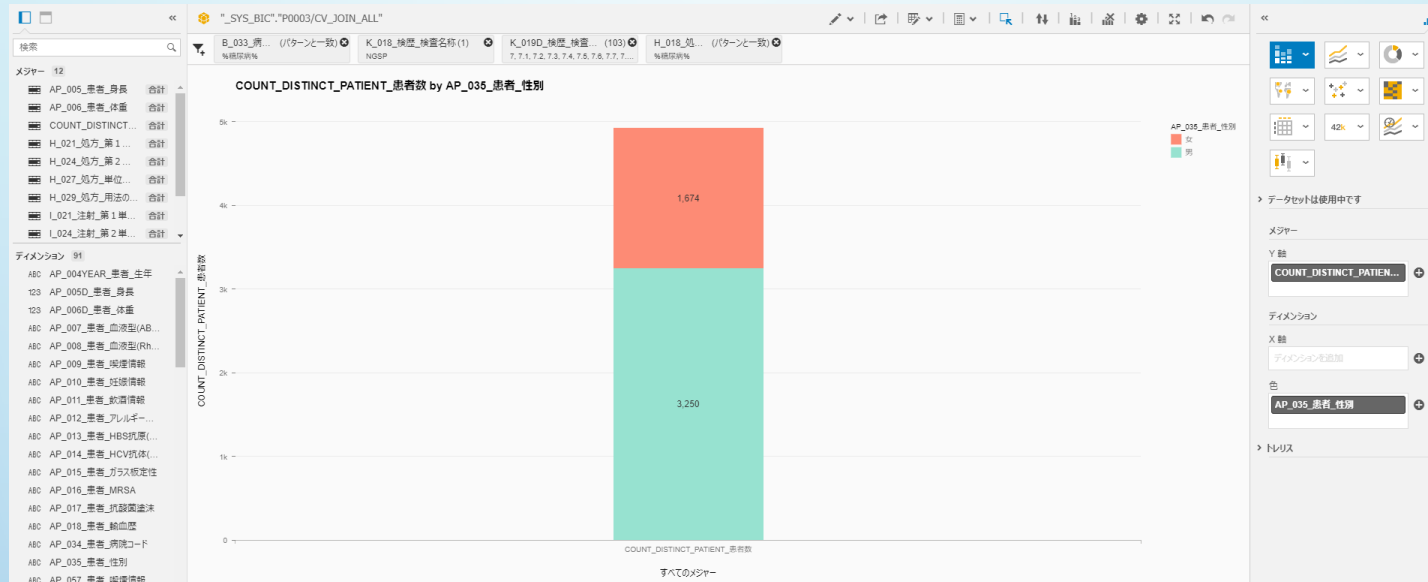
女性 = 98,458 (47.61%)

## 2-3.HbA1C検査値7.0以上の患者数



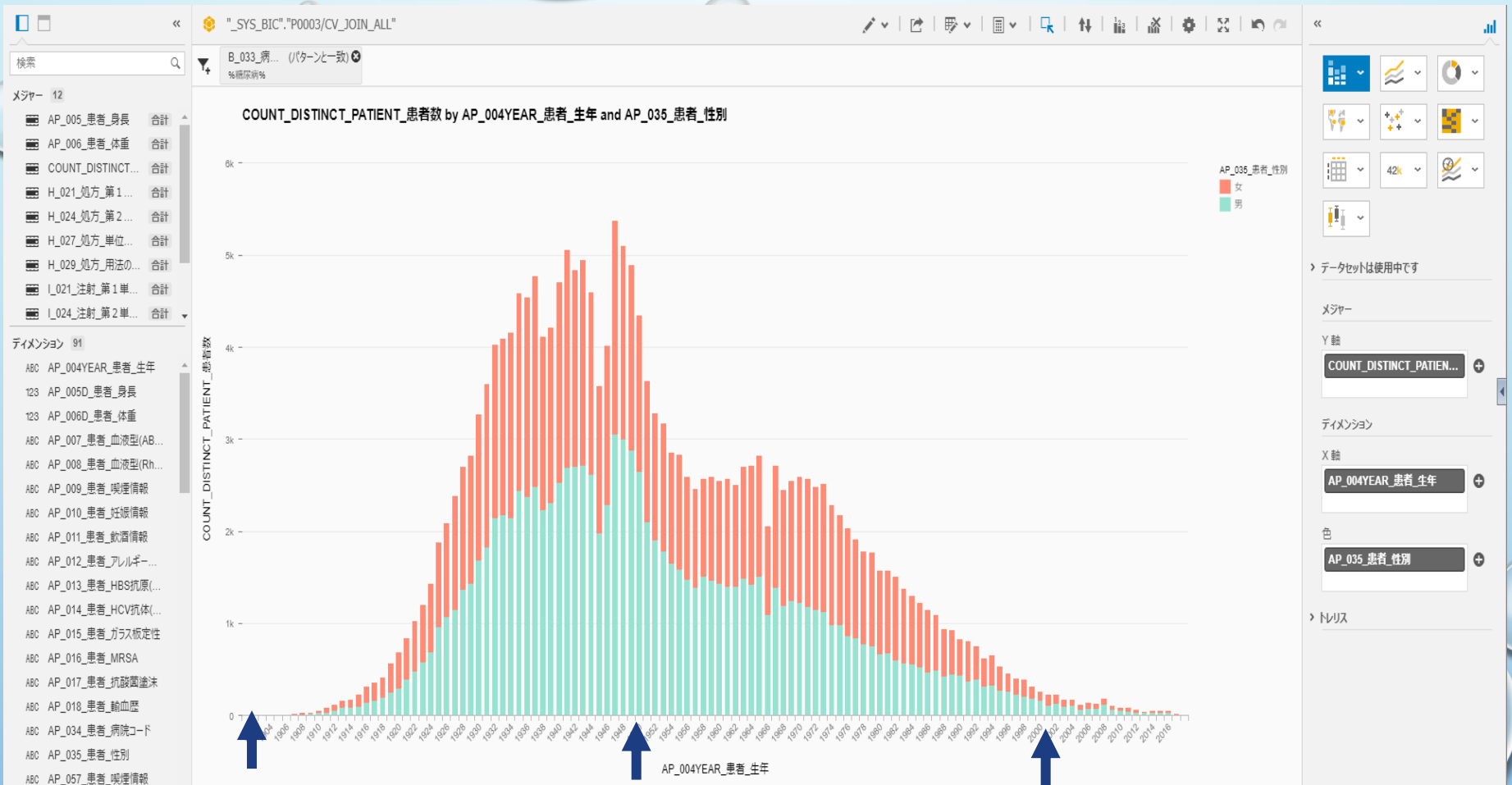
**糖尿病診断の患者数 = 206,804**  
**+**  
**HbA1C検査値7.0以上の患者数 = 7,415**

### 3.HbA1C検査値7.0以上の患者で、糖尿病治療薬が処方されている患者数



糖尿病診断の患者数=206,804  
 +  
 HbA1C検査値7.0以上の患者数 = 7,415  
 +  
 当院にて糖尿病治療薬の処方有 = 4,924

# 1-4.糖尿病診断の患者数分布（生年＊性別）

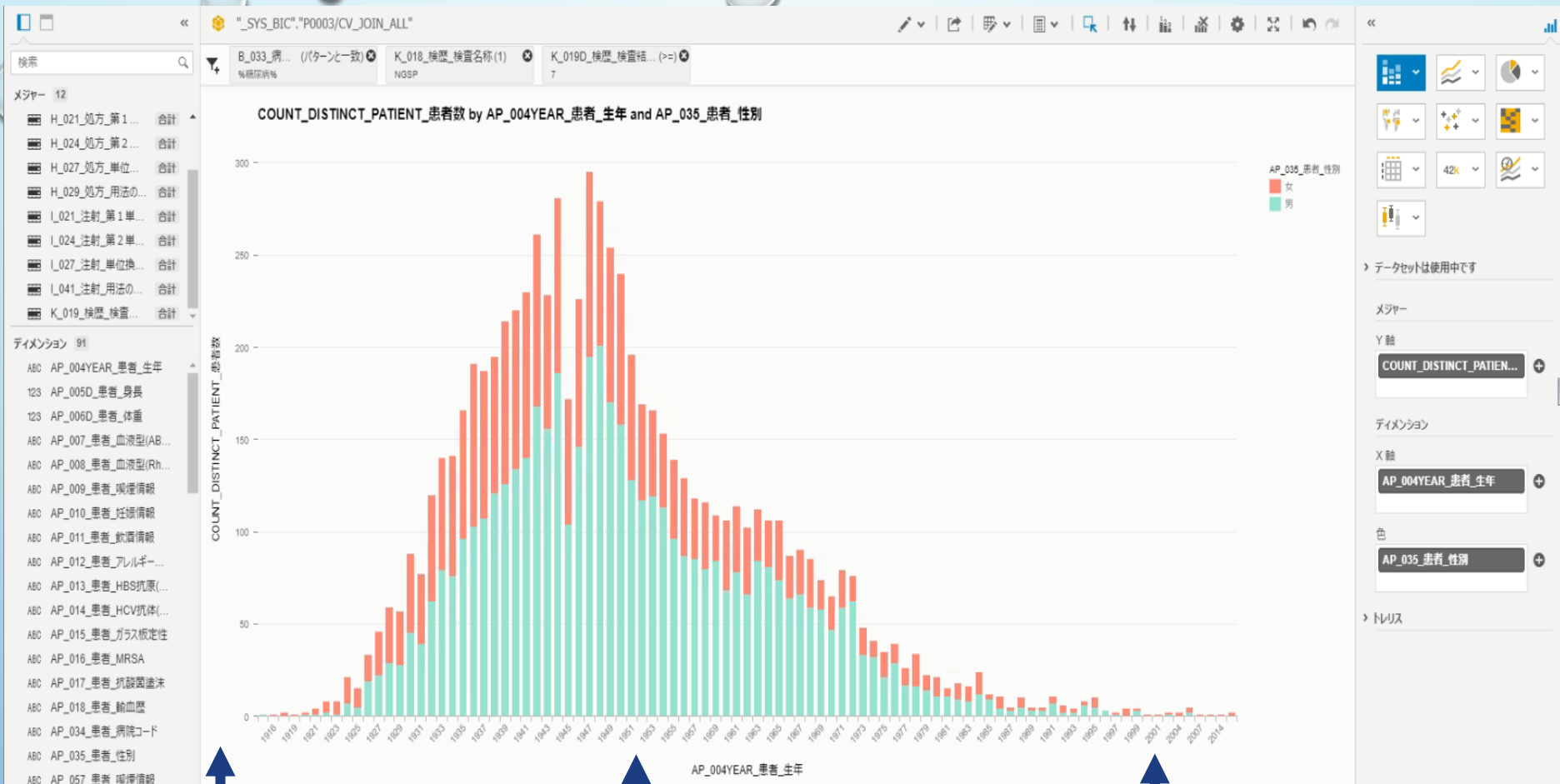


1900年生まれ

1950年生  
(70歳)

2000年生

# 1-5.糖尿病診断の患者数分布（生年＊性別＊HbA1C検査値7.0以上）

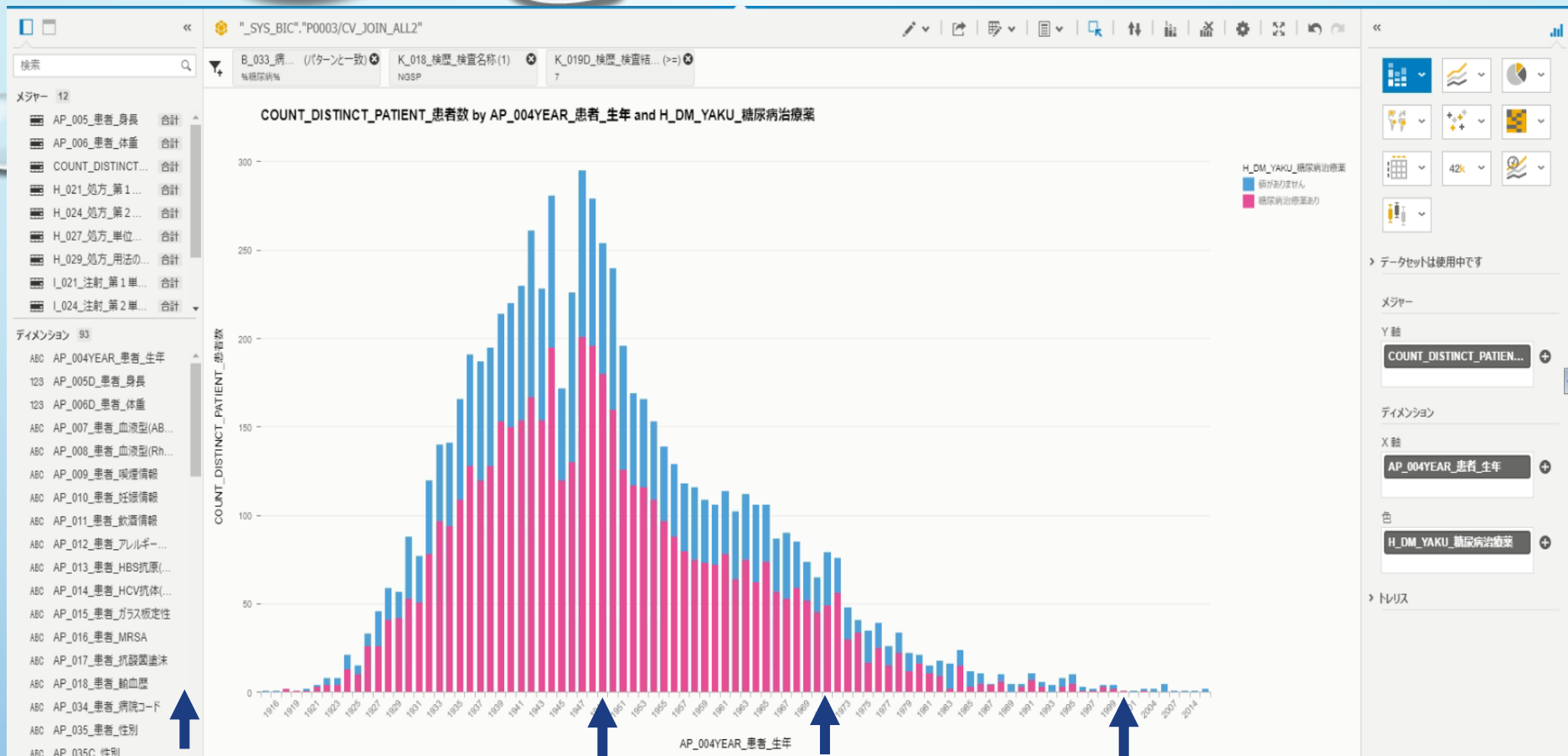


1900年生まれ

1950年生  
(70歳)

2000年生

# 1-6. 糖尿病診断の患者数分布 (生年 \* HbA1C検査値7.0以上 \* 糖尿病治療薬)



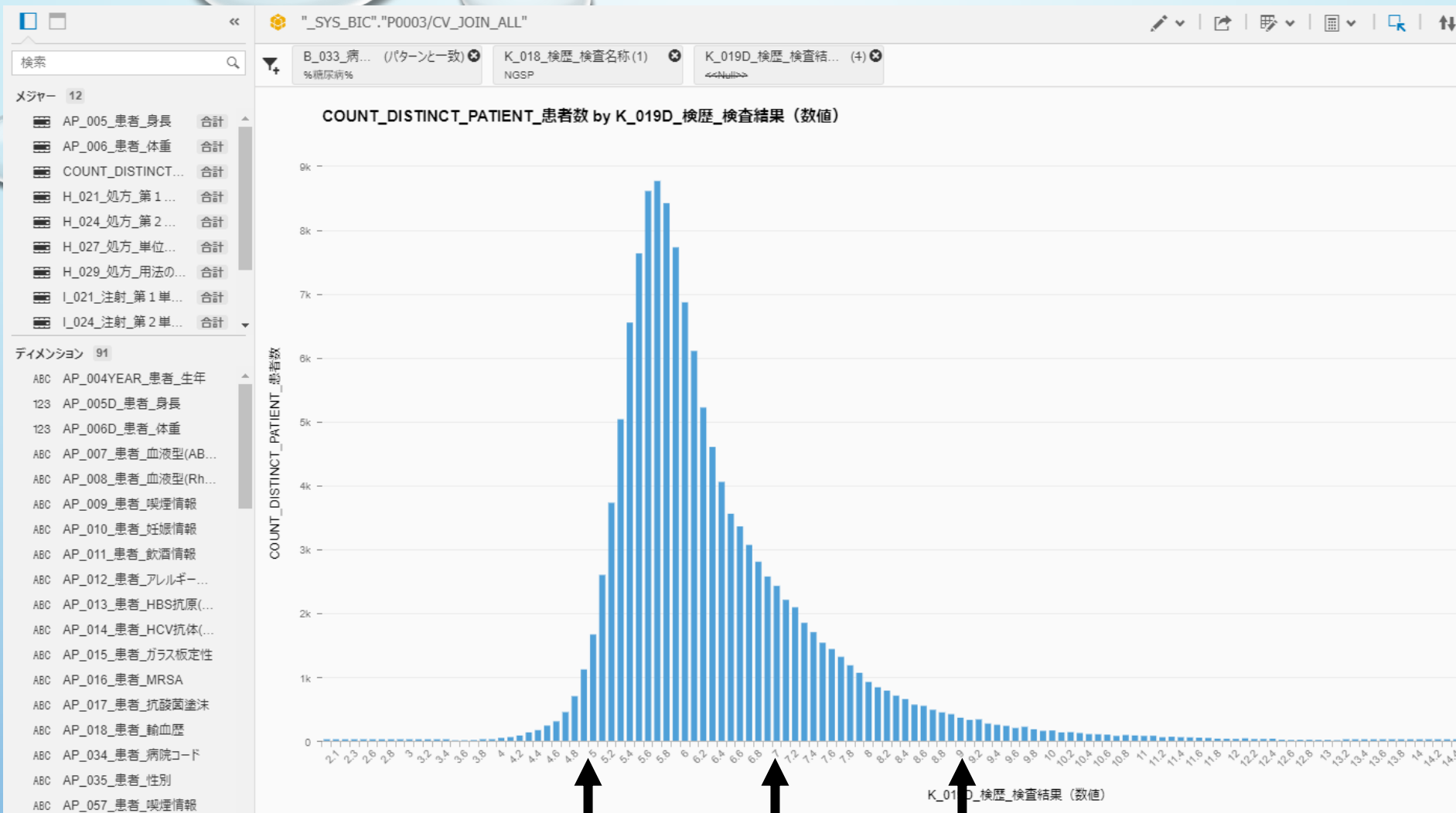
1900年生まれ

1950年生  
(70歳)

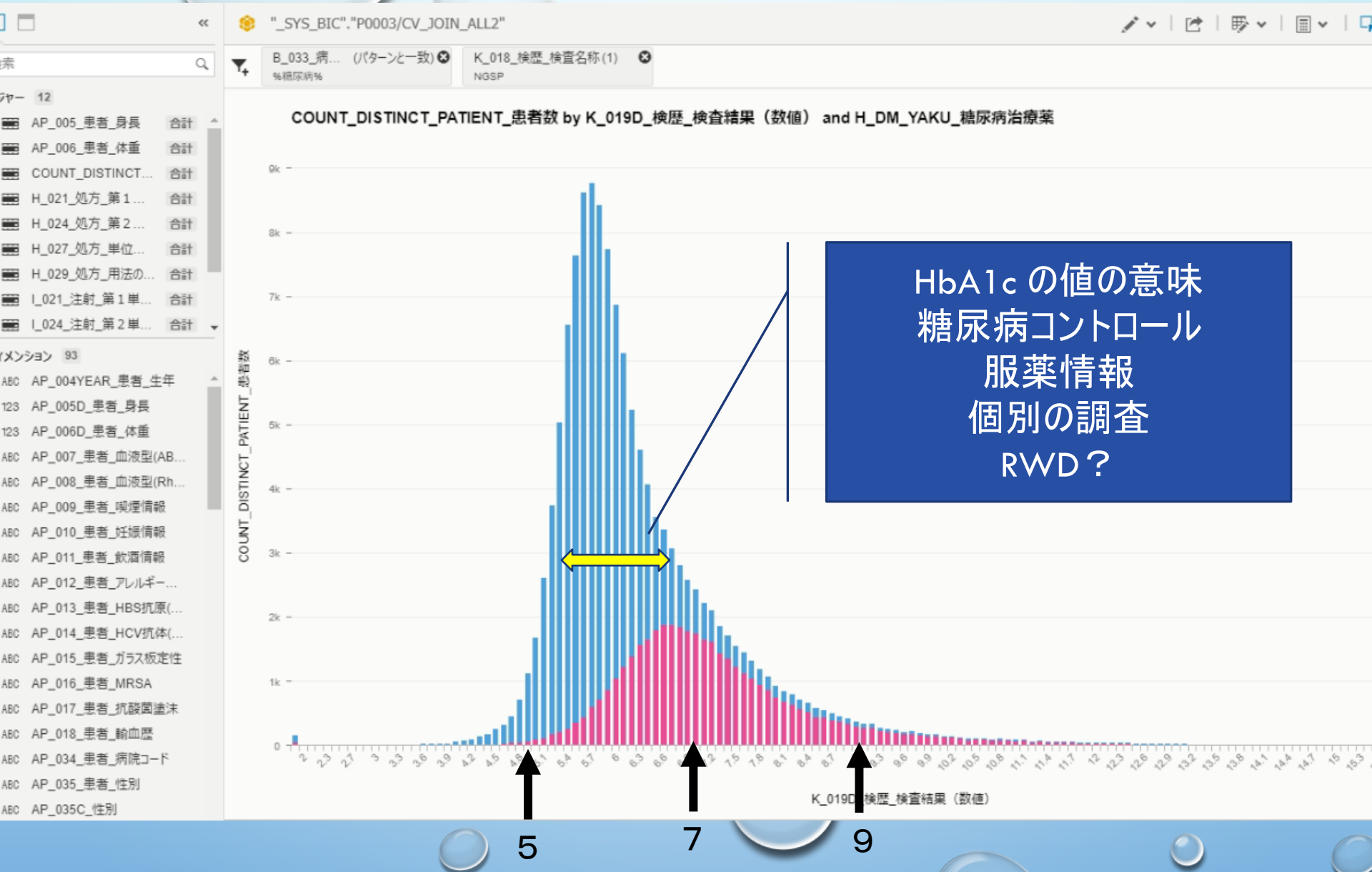
1970年生  
(50歳)

2000年生

# 2-1.HbA1C検査結果値の分布（糖尿病診断患者）



# 2-2.HbA1C検査結果値の分布（糖尿病診断患者＊糖尿病治療薬）





# NUSM's CDW活用例: トリクロルメチアジドの副作用

- ・データ抽出期間: 2004年11月1日～2010年7月30日
- ・患者:
  - TCM群: トリクロルメチアジド(TCM) **1mg/day又は2mg/day** と利尿薬以外の降圧薬を併用した高血圧患者
  - 対照群: 利尿薬以外の降圧薬を使用した高血圧患者
- ・Exposure期間: 対象薬剤投与後1～3Mまで
- ・マッチング: 傾向スコア(propensity score: PS)マッチング  
(PS作成には年齢、性別、既往歴、3M以内の薬剤処方歴を使用)
- ・血液検査項目: 血清クレアチニン、BUN、尿酸、K、Na

TCM群(1mg/day or 2mg/day)



Control群



Baseline: 2M



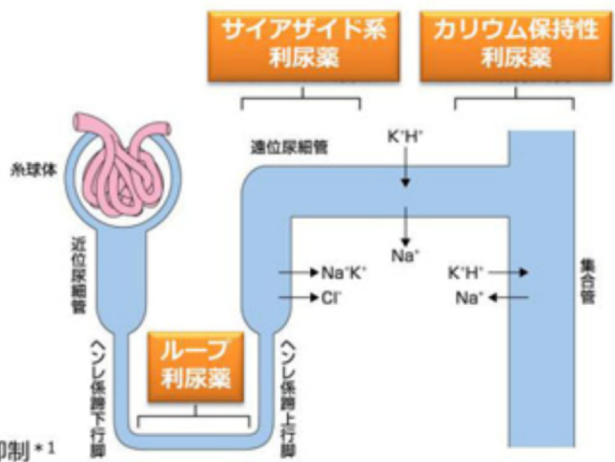
Exposure: 1～3M



<作用機序>

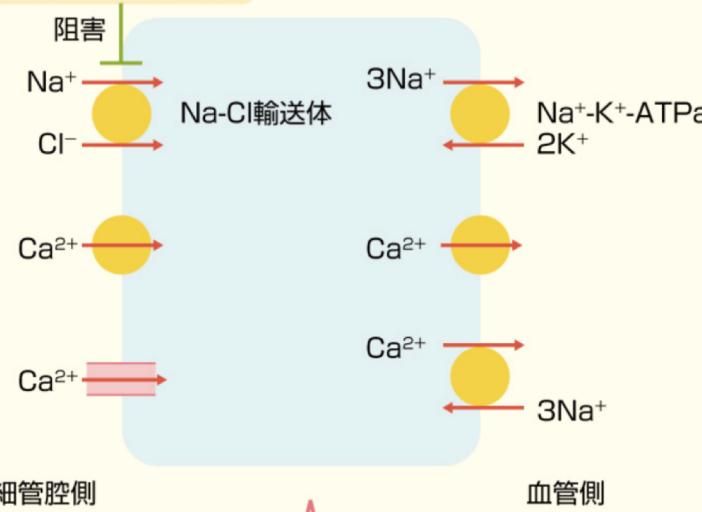
腎尿細管での Na<sup>+</sup>、水の再吸収を抑制し、循環血液量を減少させる

- ①サイアザイド系利尿薬  
遠位尿細管でのNa<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>共輸送体を阻害、Na<sup>+</sup>再吸収抑制
  - ②ループ利尿薬  
ヘンレ係蹄上行脚のNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>共輸送体を阻害、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>吸収抑制
  - ③カリウム保持性利尿薬・アルドステロン拮抗薬  
遠位尿細管、集合管のNa<sup>+</sup>チャネルを抑制\*1  
もしくはアルドステロンを抑制\*2、Na<sup>+</sup>再吸収抑制、K<sup>+</sup>排泄抑制
- \*1: トリアムテレン \*2: アルドステロン拮抗薬



B 遠位尿細管

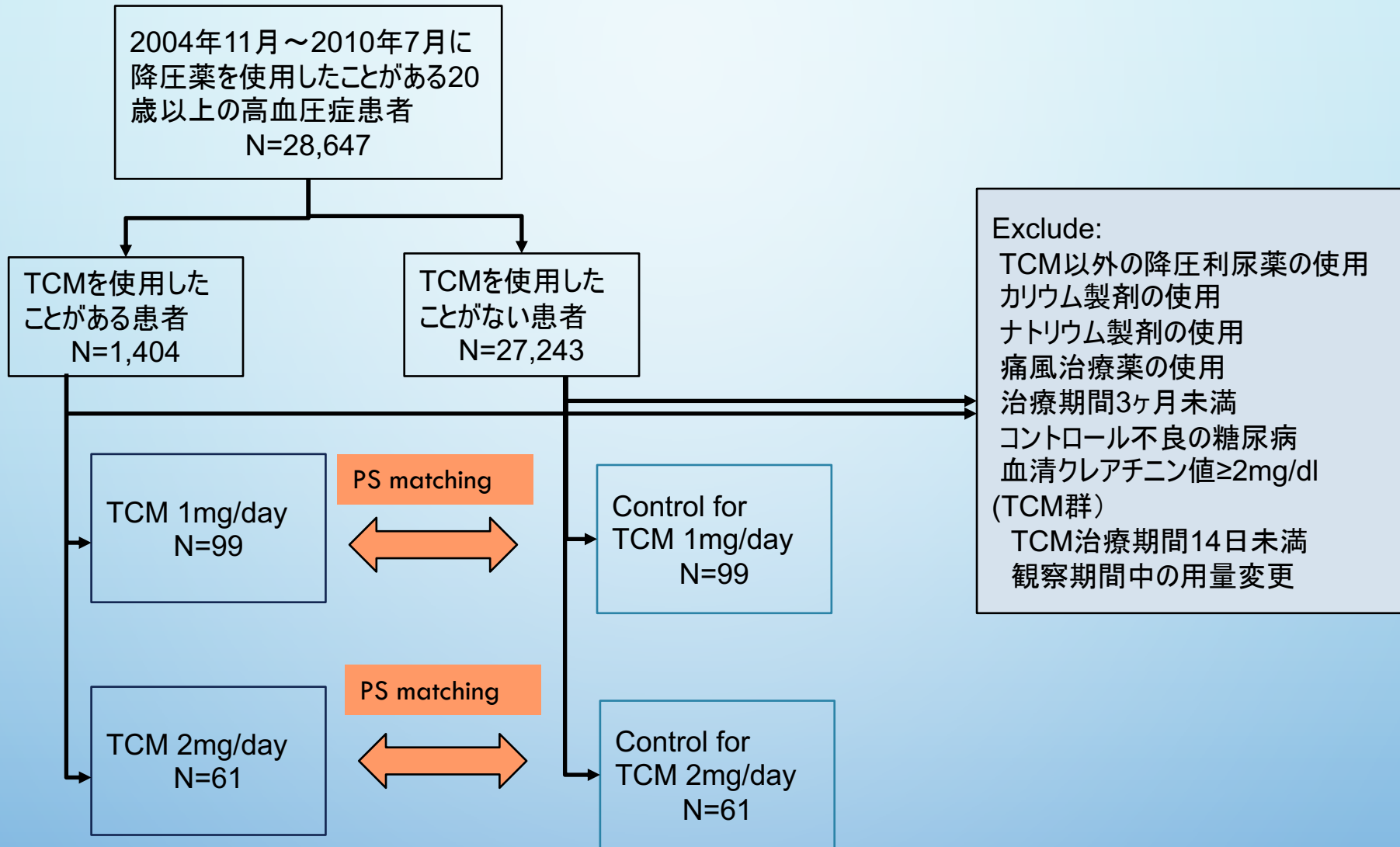
サイアザイド系利尿薬



ヘンレの太い上行脚と同様の機序で尿細管から細胞内にナトリウムが入りやすくなっている。遠位尿細管ではナトリウムと共にクロライドも同時に細胞内に取り込まれる。サイアザイド系利尿薬がクロライド結合部位に競合することによってナトリウムの再吸収が抑制される。

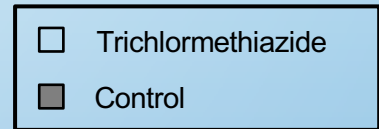
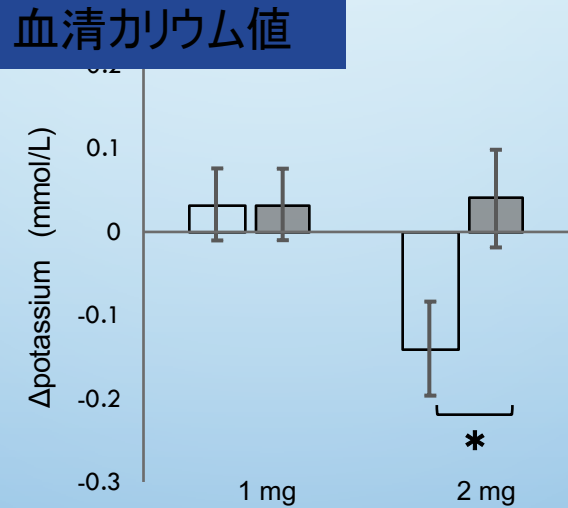
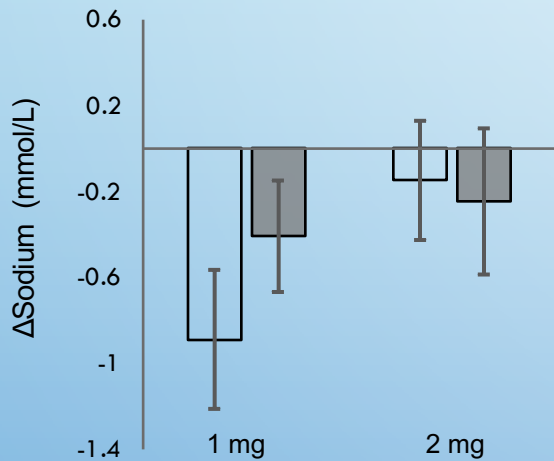
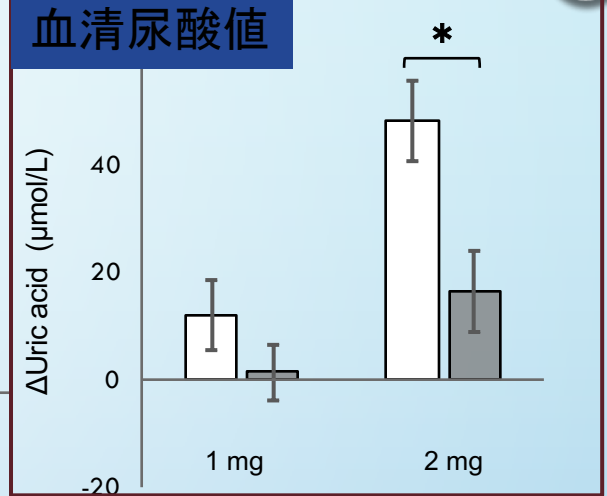
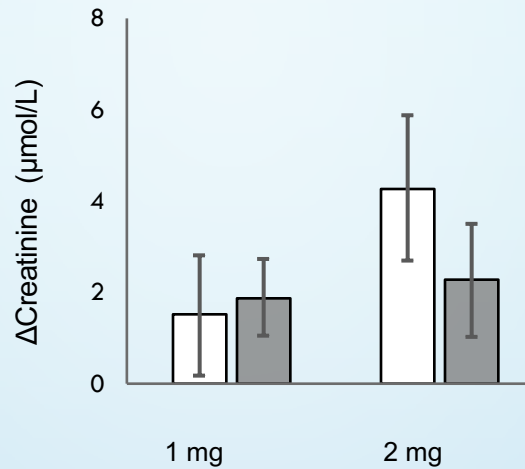
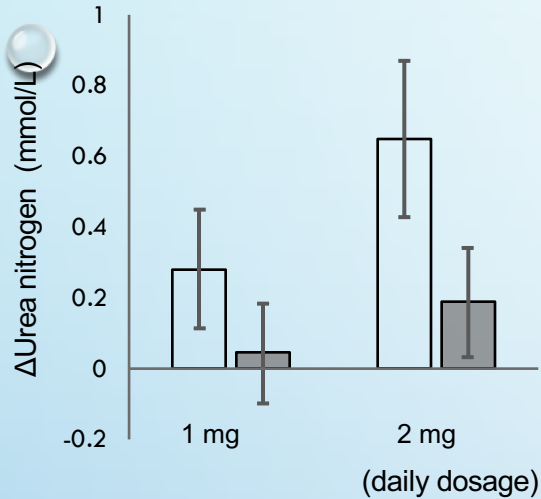
おまけ: MRP4による尿酸輸送を抑制

# NUSM'S CDW活用例: トリクロルメチアジドの副作用



TCM: トリクロルメチアジド  
PS matching: propensity score matching  
(傾向スコアマッチング)

# トリクロルメチアジドの血清電解質・腎機能系血液検査値への影響



Δ indicates the change in mean serum value during exposure period from baseline. \*P<0.01( TCM 2mg/ day vs. Control)

トリクロルメチアジド

サイアザイド系利尿薬

## 重大な有害作用

再生不良性貧血、**低ナトリウム血症**、倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、意識障害、**低カリウム血症**、脱力感、**不整脈**、間質性肺炎、肺水腫

### ABCトランスポーターMRP4(ABCC4)

利尿薬の **フロセミド**と**サイアザイド**が、MRP4による尿酸輸送を抑制し、アロプリノールとオキシプリノールがMRP4を介した尿酸排出を促進することから、フロセミドとサイアザイドによる高尿酸血症、およびアロプリノールによる尿酸降下作用ともに、**MRP4がその作用点となることを示唆**

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

# Adverse effect profile of trichlormethiazide: a retrospective observational study

Yasuo Takahashi<sup>1,2†</sup>, Yayoi Nishida<sup>1,2†</sup>, Tomohiro Nakayama<sup>3</sup> and Satoshi Asai<sup>1,2\*</sup>

**Abstract**

**Background:** Trichlormethiazide, a thiazide diuretic, was introduced in 1960 and remains one of the most frequently used diuretics for treating hypertension in Japan. While numerous clinical trials have indicated important side effects of thiazides, e.g., adverse effects on electrolytes and uric acid, very few data exist on serum electrolyte levels in patients with trichlormethiazide treatment. We performed a retrospective cohort study to assess the adverse effects of trichlormethiazide, focusing on serum electrolyte and uric acid levels.

**Methods:** We used data from the Clinical Data Warehouse of Nihon University School of Medicine obtained between Nov 1, 2004 and July 31, 2010, to identify cohorts of new trichlormethiazide users (n = 99 for 1 mg, n = 61 for 2 mg daily dosage) and an equal number of non-users (control). We used propensity-score matching to adjust for differences between users and control for each dosage, and compared serum chemical data including serum sodium, potassium, uric acid, creatinine and urea nitrogen. The mean exposure of trichlormethiazide of 1 mg and 2 mg users was 58 days and 64 days, respectively.

**Results:** The mean age was 66 years, and 55% of trichlormethiazide users of the 1 mg dose were female. In trichlormethiazide users of the 2 mg dose, the mean age was 68 years, and 43% of users were female. There were no statistically significant differences in all covariates (age, sex, comorbid diseases, past drugs, and current antihypertensive drugs) between trichlormethiazide users and controls for both doses. In trichlormethiazide users of the 2 mg dose, the reduction of serum potassium level and the elevation of serum uric acid level were significant compared with control, whereas changes of mean serum sodium, creatinine and urea nitrogen levels were not significant. In trichlormethiazide users of the 1 mg dose, all tests showed no statistically significant change from baseline to during the exposure period in comparison with control.

**Conclusions:** Our study showed adverse effects of decreased serum potassium and increased serum uric acid with trichlormethiazide treatment, and suggested that a lower dose of trichlormethiazide may minimize these adverse effects. These findings support the current trend in hypertension therapeutics to shift towards lower doses of thiazides.

**Background**

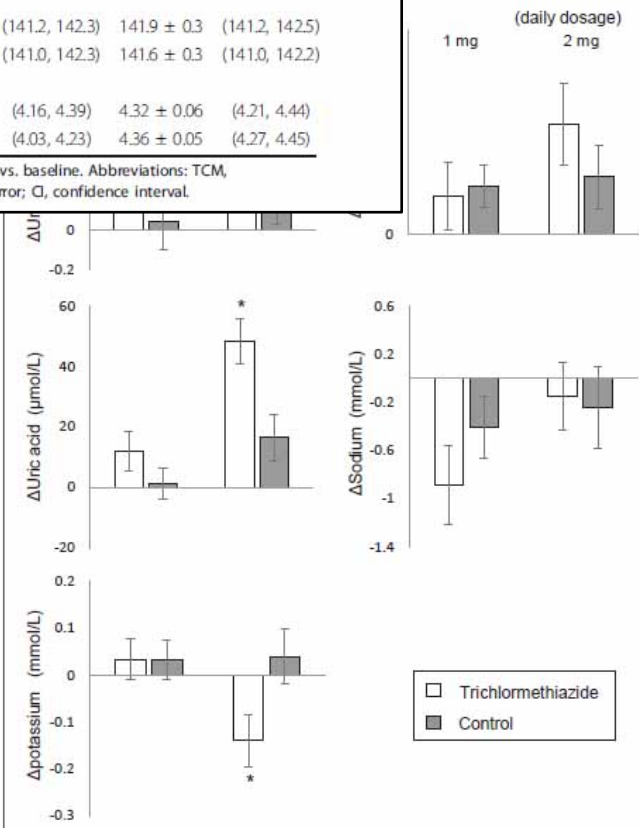
Thiazide diuretics have remained important medications for the treatment of hypertension for over 50 years, since they became available in the late 1950s [1,2]. Numerous clinical trials have shown the clinical efficacy of thiazides, as well as a reduction in cardiovascular morbidity and mortality, resulting from their blood

pressure (BP)-lowering effect [3-5]. Most complications of thiazide therapy are related to their adverse-effect profile. It is well known that thiazides can reduce the excretion of calcium and uric acid, thereby leading to an increase in their plasma levels, and that these drugs increase potassium and magnesium excretion, potentially leading to hypokalemia and hypomagnesemia [6]. Low doses of thiazides, however, are usually tolerated and have been shown to improve quality-of-life mean-

\* Correspondence: [asai.satoshi@nihon-u.ac.jp](mailto:asai.satoshi@nihon-u.ac.jp)

Laboratory Test	TCM users (2 mg/day) with matched controls			
	Users (N = 61)		Controls (N = 61)	
	Mean ± SE	(95% CI)	Mean ± SE	(95% CI)
<b>Urea nitrogen, mmol/L</b>				
Baseline	6.15 ± 0.24	(5.68, 6.62)	5.66 ± 0.21	(5.24, 6.09)
Exposure	6.80 ± 0.27	(6.25, 7.34)	5.85 ± 0.22	(5.41, 6.29)
<b>Creatinine, μmol/L</b>				
Baseline	73.4 ± 3.1	(67.2, 79.6)	68.1 ± 2.2	(63.7, 72.5)
Exposure	77.7 ± 3.5	(70.7, 84.7)	70.3 ± 2.6	(65.1, 75.7)
<b>Uric acid, μmol/L</b>				
Baseline	333.7 ± 11.1	(311.5, 355.8)	310.6 ± 9.3	(291.9, 329.1)
Exposure	381.8 ± 11.0**	(359.7, 403.9)	327.0 ± 12.0	(303.0, 351.1)
<b>Sodium, mmol/L</b>				
Baseline	141.8 ± 0.3	(141.2, 142.3)	141.9 ± 0.3	(141.2, 142.5)
Exposure	141.6 ± 0.3	(141.0, 142.3)	141.6 ± 0.3	(141.0, 142.2)
<b>Potassium, mmol/L</b>				
Baseline	4.27 ± 0.06	(4.16, 4.39)	4.32 ± 0.06	(4.21, 4.44)
Exposure	4.13 ± 0.05	(4.03, 4.23)	4.36 ± 0.05	(4.27, 4.45)

\*P < 0.05 vs. baseline. \*\*P < 0.01 vs. baseline. Abbreviations: TCM, trichlormethiazide; SE, standard error; CI, confidence interval.



**Figure 1** Mean changes in laboratory test values during the exposure period from baseline. Data represent mean ± standard error of trichlormethiazide users (open bars) and controls (closed bars). Δ indicates the change in mean serum value during exposure period from baseline. \*P < 0.01 vs. Control.

# 實習風景



# 実習報告会(全員で学会形式)





日本大学医学部臨床データマネジメントシステム< 2004年9月～運用>  
(Nihon University School of Medicine Clinical Data Management System:  
NUSM' s CDMS)

## 特徴 (まとめ)

1. 登録患者はユニークな匿名化番号で管理
2. **全診療科**の医療データへのアクセス (→合併症、薬歴)
3. 15年以上のデータの蓄積
4. 病理検査、機能検査、画像、特殊検査などもアクセス可能
5. 臨床サンプルへのアクセス (Recall可)
6. 前向き臨床研究による**臨床サンプルアクセス可**
7. データ解析のKnow-How
8. **Registry-based Randomized Clinical Trial (RRCT)**

お問い合わせ: ①日本大学医学部 浅井 聡(あさい さとし)  
([asai.satoshi@nihon-u.ac.jp](mailto:asai.satoshi@nihon-u.ac.jp))

②日本大学医学部 全診療科(教員)



自主創造  
**日本大学**  
NIHON UNIVERSITY

あなたとともに  
100万人の仲間とともに