

医療情報データベースを用いた
静脈血栓塞栓症の再発リスク評価のための薬剤疫学研究

Pharmaco-epidemiologic study using medical information database

- Risk evaluation of the recurrent venous thromboembolism -

令和5年度

東京薬科大学 薬学研究科

橋本 明幸

【目次】

【序論】	1
第1章 静脈血栓塞栓症における直接経口抗凝固薬の 延長治療による再発抑制効果に関する 検討.....	8
【緒言】	8
【方法】	10
1. 研究デザインとデータソース.....	10
2. 患者選択.....	10
3. 変数.....	12
4. 統計手法.....	14
5. 感度分析.....	14
6. 倫理審査.....	15
【結果】	16
1. 患者フロー.....	16
2. 投与群別患者背景情報.....	17
3. ハザード比.....	21
4. 感度分析.....	21
5. 出血の発生状況.....	24
【考察】	25
【小括】	27
第2章 抗精神病薬服用による静脈血栓塞栓症再発リスクの評価	28
【緒言】	28
【方法】	29
1. 研究デザインとデータソース.....	29
2. 患者選択.....	29
3. 変数.....	29
4. 統計手法.....	32

5. 倫理審査.....	32
【結果】	33
1. 患者フロー.....	33
2. 患者背景情報	33
3. オッズ比.....	35
【考察】	37
【小括】	39
【総括】	40
【謝辞】	41
【参考文献】	42
【研究成果の掲載】	47
【付録】	48

【略語一覧】

ADL	Activities of Daily Living
AP	Antipsychotic
BMI	Body Mass Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CI	Confidence interval
DOAC	direct oral anticoagulant
DPA	Dopamine partial agonist
DPC	Diagnosis Procedure Combination
DVT	deep vein thrombosis
EMR	Electronic Medical Record
FDA	Food and Drug Administration
GPSP	Good Post Marketing Study Practice
HCEI	Health, Clinic, and Education Information Evaluation Institute
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
IMS	IP Multimedia Subsystem
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
JMDC	Japan Medical Data Center
MARTA	Multi-acting receptor targeted antipsychotics
MDV	Medical Data Vision
MID-NET	Medical Information Database Network
NCDA	National Health Organization Clinical Data Archives
NDB	National Database
NTT	Nippon Telegraph and Telephone Corporation
OR	odds ratio
PC	protein C
PhVWP	Pharmacovigilance Working Party
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PRO	Patient Reported Outcome
PE	pulmonary thromboembolism
QOL	Quality of life

RWD	Real world data
SD	standard deviation
SDA	Serotonin-dopamine antagonists
SMD	standardized mean difference
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines
VTE	venous thromboembolism

【序論】

静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism : VTE）は、主に下肢の深部静脈に形成された病的血栓による深部静脈血栓症（deep vein thrombosis : DVT）と、その静脈血栓が遊離して肺動脈を閉塞することで生じる肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism : PE）の総称である。VTE は欧米において虚血性心疾患、脳血管障害に次ぐ致命的な 3 大血管疾患に位置づけられる [1]。一方、わが国では VTE は稀な疾患と考えられ、認知度は高くなかったが、近年発症者数は年々著しく増加している。その原因として生活習慣の欧米化、高齢社会の到来、癌罹患患者の増加に加え、本疾患に対する認知度向上とともに、診断機器の性能改善による診断率向上などが考えられている [2]。

VTE の診療について、わが国では日本循環器学会と合同研究班参加学会による『肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン』（以後、VTE 診療ガイドライン）が 2004 年 4 月に発表された。その後、2009 年に第 1 回の改訂が行われているが、それから 8 年以上が経過し、新規に承認された抗凝固薬の導入に伴い治療法が大きく変化したことから、2017 年の第 2 回の改訂が行われ現在に至っている [3]。

VTE の原因となる血栓形成の 3 大要因としては、1856 年に Rudolf C. Virchow が提唱した (1) 血流の停滞、(2) 血管内皮障害、(3) 血液凝固能亢進があげられる [4]。具体的には、先天性危険因子としてはプロテイン S（PS）欠乏症、アンチトロンビン欠乏症、高ホモシステイン血症などが、後天性危険因子としては手術、肥満、うっ血性心不全、慢性肺疾患、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬物（エストロゲン製剤、経口避妊薬、ステロイド薬など）、長距離旅行による旅行者血栓症などがある。

VTE の薬物療法の中心は抗凝固療法であり、未分画ヘパリンとワルファリンの組み合わせが長く使用されてきた。諸外国では、用量調節の必要がない低分子ヘパリンが標準治療として古くより使用されてきたが、わが国では VTE の治療に対しては現在も保険適応はない。しかし、2011 年より用量調節が容易な間接的合成 Xa 阻害薬のファオンダパリヌクス [5] が、2014 年には、経口直接作用型 Xa 阻害薬（direct oral anticoagulant: DOAC）であるエドキサバン [6]、リバーロキサバン [7][8]、アピキサバン [9] が相次いで承認され、VTE への使用が可能となった（Fig. 1）。

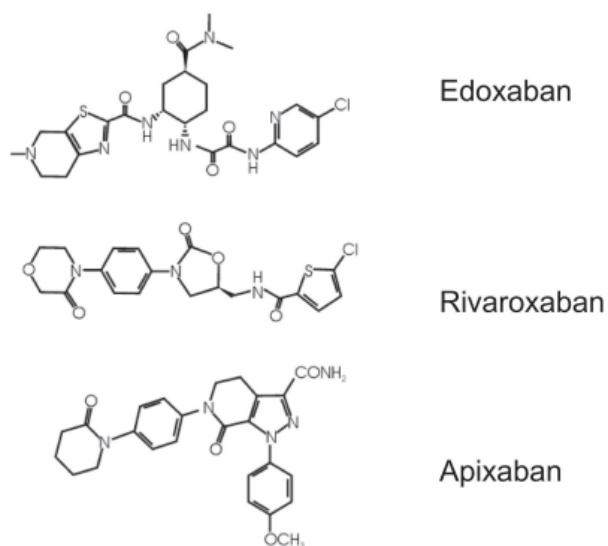


Fig. 1. Structures of the oral factor Xa inhibitors edoxaban, rivaroxaban and apixaban

DOAC は血液検査のモニタリングによる用量調節を行う必要なく薬物相互作用が少ないなどの利点を有している。また、大規模臨床試験においてヘパリン・ワルファリンの標準治療との比較で頭蓋内出血などの出血合併症が有意に少ないことが報告され、海外主要ガイドライン [10] [11] や国内の肺塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン [3] において、VTE の初期・維持治療における DOAC 使用が推奨されている。

DOAC の登場からおよそ 10 年が経過した現在、国内では VTE に対する DOAC の使用成績調査の結果も公表されるようになった [12] [13]。しかし、DOAC が VTE 治療に使用可能となって間もない時期は、臨床試験において厳格に設けられた population, すなわち選択・除外基準に合致する被験者のみから得られた有効性・安全性データのみ参照可能な状況であった。したがって、現状では臨床試験で除外された肝・腎機能障害患者や高齢者への薬剤投与の安全性など、実臨床に臨床試験で得られた知見をそのまま当てはめられるかという臨床上の疑問が生じ得る。

この臨床試験から得られた情報に制限がある点は、Five toos (too few : 症例数が少ない, too narrow : 腎機能・肝機能障害, 妊婦などの特殊な患者は除外されている, too median-aged : 高齢者や小児は除外されている, too simple : 投与方法が単純で, 併用薬などが使われていない, too brief : 投与期間が短く, 長期投与の結果が不明である) [14] とも言われ、臨床試験の限界点として広く知られており、こうした限界を薬剤の市販後に克服する調査や試験を行うなどして情報を補完することが重要であるとされている (Fig. 2)。

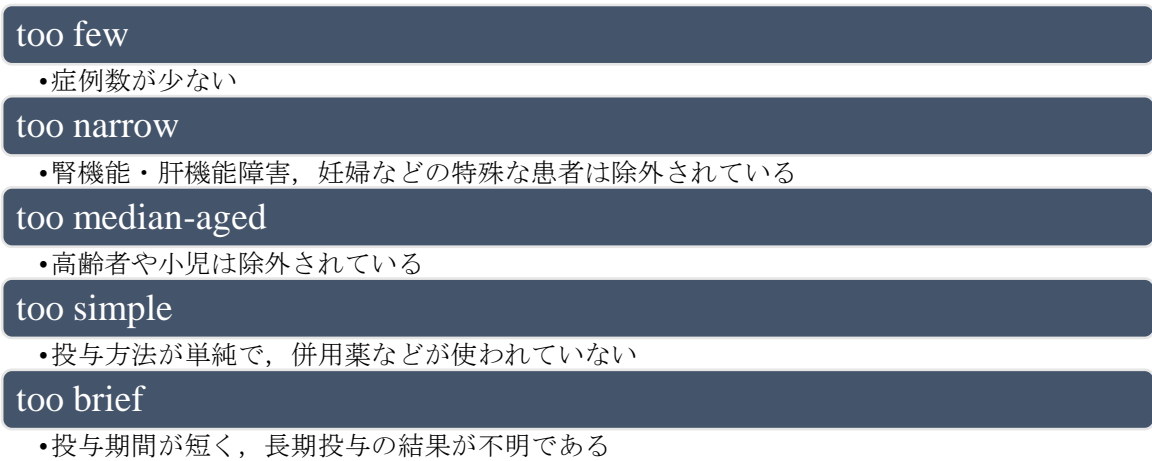


Fig. 2. Five toos of the clinical trial

一方で、実臨床で実際の患者に対して治療を行い得られた結果は臨床試験のように選択・除外基準で患者選択を行わない Real world data (RWD) として有用な情報であり、VTE の診療にあたる医療関係者にとっては有益な情報といえる。実際、すでに VTE に対する治療として DOAC が承認されている現状を踏まえると、費用が莫大になる臨床試験をこれらの臨床的疑問を解決する目的で行う場合、試験デザイン、被験者同意と被験者数の確保、倫理的観点、費用面など様々な点から実施可能性という部分で困難が予想されたため、さらなる RWD の活用が期待された。

欧米ではすでに市販後の薬剤に対する RWD を用いた薬剤疫学研究の実施が盛んに行われている。特に、米国における FDA の主導するセンチネル・イニシアティブは国家プロジェクトとして、公共、学術、および民間団体と協力して、既存の電子医療データから複数の情報源から承認された医薬品の安全性を評価するシステムを構築し、全米での患者数、年齢別の統計、新規処方者数 など、使用と安全性に係る情報が多岐に渡り収集されている [15]。VTE に関連する薬剤疫学研究として、英国では、抗精神病薬投与患者において VTE 発症が抗精神病薬を処方されている患者では、そうでない人々に比べて VTE 発症リスクが 1.32 倍になり、特に非定型抗精神病薬使用者のリスクが 1.73 倍と高いことが、英国 Hucknall Health Centre の診療情報データベースを用い Chris Parker 氏らが行ったケースコントロール研究で明らかになったとの報告がある [16]。

また、欧州医薬品庁ファーマコビジランス作業部会 (PhVWP) は『抗精神病薬による静脈血栓塞栓症 (VTE) の発症について』という勧告 [月例報告書 (2009.10.29)] を発出し、PhVWH の勧告では、VTE について、製品情報 (添付文書) に (1) 抗精神病薬投与により、VTE が発現した症例があることから、VTE との関連は否定できないこと。(2) 治療開始前と治療中に VTE のリスク因子 (不動状態、長期臥床、肥

満、脱水状態など)を確認して、適切な予防措置をとるべきであること、を記載することを提言した [17]。これを受けてわが国でも抗精神病薬投与例における国内での血栓症の発現状況報告が調査され、2010年3月23日、厚生労働省の医薬食品局安全対策課通知で、抗精神病薬で一斉に添付文書改訂が行われた。この事例は結果的に薬剤疫学研究が、医薬品安全性監視の手法となり、抗精神病薬投与によるVTE発症の注意喚起に至った具体的事例である。

日本における薬事行政も新医薬品の医薬品安全性監視におけるRWD活用を念頭に置いたさまざまな規制改革が進められつつある。その最も大きなもののひとつが、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第171号)」(Good Post Marketing Study Practice ; GPSP)の改正であり、製薬企業が実施する製造販売後調査のひとつに「製造販売後データベース調査」が位置づけられたことである。今まで日本の医薬品安全性監視の主流であったシングルコホート数千例の使用成績調査から医療情報データベースを活用した安全性監視に置き換えるという単純なものではなく、医療情報データベースを利用し薬剤疫学手法を用いた医薬品安全性監視が適するものに適用させていくというものである。これまでの使用成績調査は、その集団でおこった様々な有害事象例を網羅的に収集することを目的として実施されてきたのに対して、データベースを用いる場合には、注目する有害事象があり、その有害事象の発生頻度をデータベース内での対象群と比較することが目的となる。このように個々の調査目的に応じて科学的に最適な手法を選択して、効率的、効果的な調査を実施することを可能とする環境が整いつつある [18]。

薬事行政から見た薬剤疫学研究の推進は進められつつある一方で、日本国内では欧米ほど利活用可能な医療情報データベースは十分にあるとは言えない。また、利用可能なデータベースから取得可能な情報もデータベースの種類により異なるため、研究目的を果たし得る情報の取得可能性を検討したうえで使用するデータベースを選択する必要がある。これらの課題は新医薬品の医薬品安全性監視活動のみならず、アカデミアにおける医療情報データベースを利用した薬剤疫学研究にも当てはまる。具体的には、患者網羅性(高齢者データはあるか、対象患者はどの程度含まれるか、多施設データか単一施設データか、等)、患者追跡性(転院しても追跡可能か)、検査結果取得可能性(臨床検査データの入手は可能か)などの検討を行うが、データベース間の連結可能性は海外のデータベースほど高くない現状がある。

既存の医療情報データベースとしては、レセプト(診療報酬請求)情報データベース、DPCデータベース、調剤薬局における調剤データベース、そして、電子カルテ(Electrical Medical Record ; EMR)由来の診療情報データベースに分類される [19][20]。いずれも薬剤疫学研究用に設けられたデータベースではなく、診療行為の情報管理を1次目的として蓄積されたデータの2次利用となる (Table 1)。

Table 1. Characteristics of each database available in Japan

	診療報酬請求情報 (企業健保 レセプト) DB	調剤薬局DB	DPC DB	電子カルテDB	NDB
患者 網羅性	▲ 高齢者に乏しい	○ 幅広い年齢層の外来 患者、サイズも大きい	▲ 入院・急性期患者が 中心	○ 年齢層・疾患領域・ 疾患活動性が幅広い	◎ 全国民が対象
患者 追跡性	○ 転院しても可能	▲ 薬局を変えると 追跡不可	✕ 転院すると追跡不可	✕ 転院すると追跡不可	○ 実合の不備はあるが 概ね追跡可能
検査結果 取得	✕ 検査結果は 取得なし	✕ 診療行為に関する データは得られない	▲ 一部取得可能	◎ 取得可能	✕ 検査結果は 取得なし
標準化	◎ 取得可能	○ ただし診断名はなし	○ 取得可能	▲ 現在整備中	◎ 取得可能

レセプトデータベースは、厚生労働省の管理する国民健康保険（国保）を含むいわゆるナショナルデータベース（National Database : NDB）が有名であるが、疫学研究への利用のためのデータベースの整理やデータセット提供の体制は整備途上といえる。現状では、製薬企業等の民間企業やアカデミアも利用可能なのは、3400万人規模の企業健保組合由来のレセプトデータベースであり、株式会社日本医療データセンター（Japan Medical Data Center : JMDC）が取り扱っている。患者の初診からの受動行動、すなわち patient journey を追跡できるのがレセプトデータベースの最大の強みであり、JMDC のデータベースは海外からの注目も高い。一方で、原資料が企業健保組合となるため、高齢者情報に乏しいという限界がある。また、費用請求に紐付いている項目が取得格納されているため、検査値等のアウトカムも存在しない。

調剤薬局でのデータベースは、調剤薬局の系列店舗を経営する企業が、各店舗にて調剤された情報を統合して、患者への調剤の状況をまとめたものである。日本調剤系列の株式会社医薬総合研究所や、IMS ジャパン、協和企画等が統合、運用しているデータベースで最も有名であり全国の調剤状況がリアルタイムに近い形で提供されている。調剤データベースは、診断名、薬剤以外の治療行為、検査値等のアウトカム等はわからないが、薬剤の関連情報としての併用薬、継続率、診療科の情報は提供される。ただし、継続率については、患者がかかりつけ薬局を変えていないかは不明であり、その解釈には注意が必要である。

DPC データベースは、日本国内に存在する約 1700 の急性期病院において採用されている包括診療（DPC）制度を活用して、約 490 の病院と提携して、厚生労働省に提出される DPC 関連の情報を集約したデータベースを構築しているメディカル・デー

タ・ビジョン株式会社（Medical Data Vision: MDV）の運用する、のべ患者数 4425 万人規模のものが最大かつ汎用されている。本データベースには検査値等はまだ一部しか格納されていないが、DPC 情報には、診断名や使用された薬剤のみならず、周術期の情報等も含まれており、急性期を中心とした医療現場での情報を理解することに優れている。

電子カルテ（EMR）由来の診療情報データベースとして、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構（PMDA）によって、複数の国立大学病院や徳洲会グループ病院，NTT 病院の電子カルテ由来の情報を統合した MID-NET が日本版センチネルとして市販後安全対策の利活用がはじまっている。現時点での患者総数は 605 万人に達するとされ、今後は国立病院機構診療情報集積基盤（NCDA）の電子カルテデータベースとの連携をすすめ、今後は 900 万人規模のデータベースとなることが明らかになっている。現状としては、当該医療機関に加えて、市販後の安全性監視を行う目的で製薬企業への運用を含めた門戸も開かれたものの、利活用という部分では盛んに行われている状況には至っておらず、今のところアカデミアの利用もできない。また、一般化可能性には必ずしもすぐわないデータ源となっていることから、各種の臨床疫学研究に簡便、効率的な利用がされるようデータの標準化の検討が進められているところである。

そのほか、一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構（HCEI）では、2015 年夏より、全国の多くの医療機関と連携をして電子カルテ由来の各種情報も収集しており、膨大な診療情報は、リアルワールドデータ株式会社（RWD 社）の技術支援によって 190 医療機関，1410 万人規模の患者数のデータベース構築が行われ、研究機関や製薬企業等に対するデータセットの提供（二次利用）を開始している。医療機関における電子カルテ由来の診療情報データベースは、血液、呼吸機能、肝機能、腎機能、各種バイオマーカー等の検査値を網羅的に取得し格納しているため、とくに、薬剤や治療の効果を測定するためのアウトカム研究、副作用の解析のための製造販売後調査、医療現場の実態を把握するためのマーケティングや製品戦略、また臨床情報と別途取得した QOL/PRO 情報とを用いて実施する医療技術評価（HTA）のための費用対効果算定には、極めて強力なツールとなるとされている。

本研究では、静脈血栓塞栓症の再発リスク評価のための薬剤疫学研究と題し、VTE 既往のある患者における再発リスクの評価を主たる研究の目的とした。そのため、VTE の既往を有する患者を対象としたため、急性期医療の情報が豊富な医療情報データベースでの研究が適していると考えられた。そのため、本研究では DPC データベースである MDV のデータベースを選択し、再発リスク評価のための薬剤疫学研究を実施した。

第1章では、VTEの既往のある患者におけるDOAC延長治療による再発抑制効果について、コホート研究を研究手法として選択し、患者あたり最長1.5年間の追跡を行い、再発抑制効果(有用性)、出血の発生頻度(安全性)の両面からの検討を行った。検討にあたり、DOAC延長治療の有無により患者を2群に分け、患者背景情報から得られる共変量をもとにした傾向スコア分析を行い、傾向スコアの逆確立重み付け法(IPTW法)により両群の患者背景情報を均一化、すなわち疑似ランダム化する手法を用いて、VTE再発の累積発生率を求める生存時間分析を行った。実臨床下においてDOACの薬理作用から懸念される出血事象については、発生頻度の集計を行った。

第2章では、VTE患者におけるVTE再発因子の探索を目的に要因の探索を行った。VTE再発因子として、抗精神病薬投与は既知のリスク因子として知られていることから抗精神病薬投与を要因に含め抗精神病薬投与の分類別の検討や投与期間別の要因の探索を行った。

第 1 章

静脈血栓塞栓症における直接経口抗凝固薬の 延長治療による再発抑制効果に関する検討

【緒言】

わが国の VTE 診療ガイドラインにおける VTE 発症後の初期治療，維持治療期の目的は，死亡や再発のリスクの高い時期の急性期症状の改善，DVT から PE 発症の抑制である。抗凝固療法に対して禁忌がなければ開始し，症状が重篤で再発が多い時期，維持治療期には継続するとされている。延長治療における長期抗凝固療法の目的は，維持治療後の再発を予防することであるが延長治療についての十分なエビデンスはまだないとされている。抗凝固療法の投与期間は一般的に初期治療期（7 日まで），維持治療期（初期治療後～3 ヶ月），延長治療期（3 ヶ月以降）に分けられる [3] (Fig. 3)。

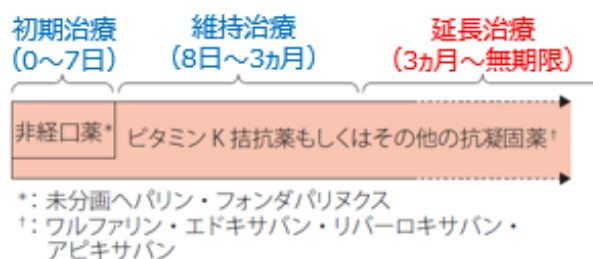


Fig. 3. Phases of anticoagulation.

DOAC の登場からおよそ 10 年が経過した現在，国内では VTE に対する実診療下における DOAC の使用経験が蓄積され，使用成績調査の結果も公表されるようになった [12][13]。これにより，臨床試験において厳格に設けられた population 以外の患者から得られた有効性・安全性データが参照可能となってきた [21]。しかしながら，VTE に対する DOAC の長期安全性を目的とした臨床試験では 6 か月から最長 1 年までの追跡期間であったことと同じく，使用成績調査の結果は比較群を持たない単群データかつ臨床試験の長期安全性データの期間と同じく最大 1 年という調査デザインである。そのため 1 年を超える研究デザインで延長治療のエビデンス創出を考慮にいたした使用実態下のデータは存在しない。

以上より，わが国の日常診療下における DOAC 延長治療のエビデンスの創出のため，初発 VTE 患者における DOAC の延長治療の再発抑制効果を評価し，VTE 再発の危険因子について考察することを目的として医療情報データベースを利用した追跡期間最大 1.5 年の後方視的観察研究（コホート研究）を実施した。

【方法】

1. 研究デザインとデータソース

本研究では医療情報データベースを用いた後ろ向きコホート研究を選択した。2023年9月25日現在、MDV データベースは全国の急性期医療機関の約 27.5%に相当する急性期医療機関 485 施設から得られる DPC データベースで 4425 万人の患者データを有している。急性期医療機関における様々な入院診療データおよび外来診療データで構成されており、データは匿名化処理され、個人および病院を特定できる情報は含まれていない。各患者の診断名は、国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) のコードが付与されている。

2. 患者選択

選択基準として、初回の VTE による入院日を **Index date** (指標日) とし、2014 年 10 月から 2018 年 9 月までに、入院契機病名に VTE (ICD-10 コード: I26, I80 または I82) を有し [22], 入院日当日に画像診断が実施され、入院後 90 日以内に DOAC が投与された 18 歳以上の患者を選択した (Fig. 4)。

除外基準として、**Index date** から 180 日以前に VTE の診断がある患者、抗凝固薬の処方歴がある患者、下大静脈フィルター留置歴がある患者、観察期間中にワルファリン使用のある患者、VTE による初回入退院以後の来院がない患者、観察開始 90 日以内の VTE 再発または死亡、DOAC の適応外使用 (VTE への承認以前の使用) に該当する患者は除外した。また、身長・体重に欠測または異常値のある患者も除外した (Fig. 4)。

VTE 診療ガイドラインに基づき DOAC の処方が 90 日を超える患者を延長治療群に、90 日以内の患者は非延長治療群に割り当て、最大 18 か月間の観察を行った (Fig. 5)。

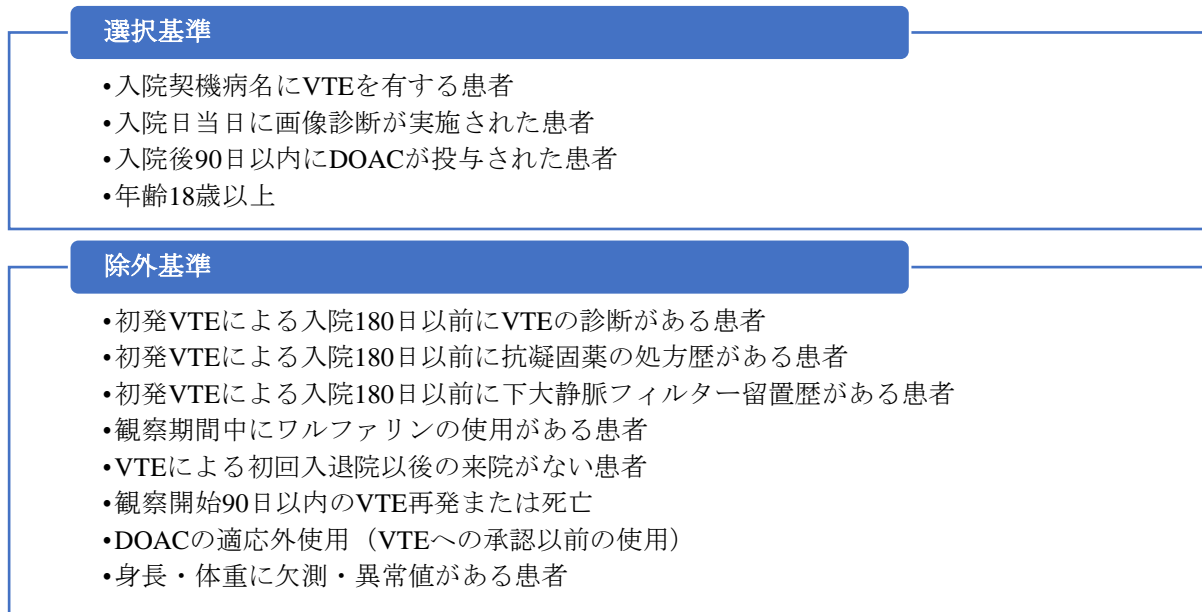


Fig. 4. Eligibility criteria

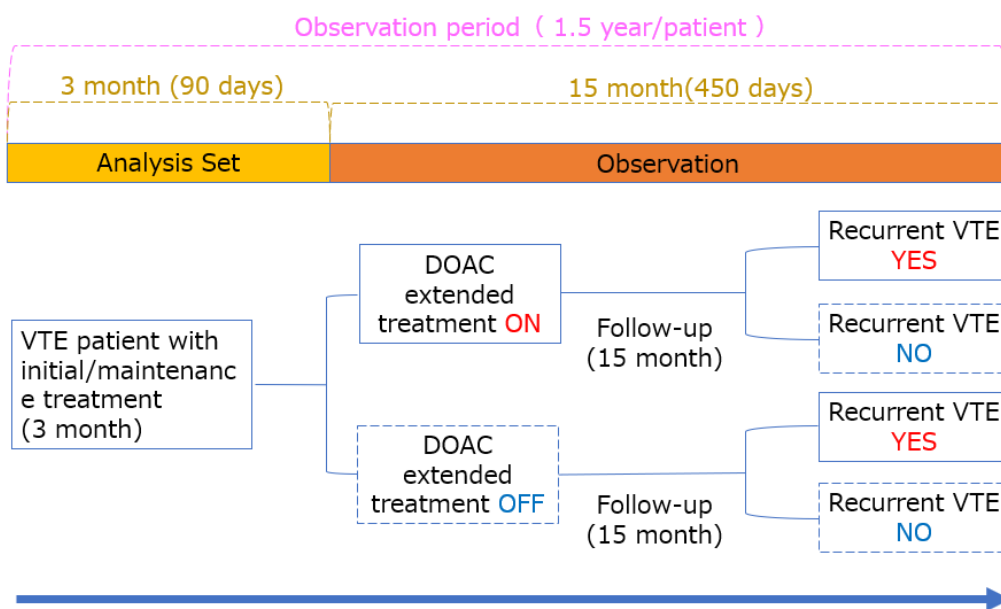


Fig. 5. Schematic of Cohort Entry

3. 変数

本研究の主要評価アウトカムは VTE の再発とし、副次評価アウトカムは出血とした。VTE の再発は VTE による再入院として入院契機病名に VTE (ICD-10 コード: I26, I80 または I82) を有し、画像診断の実施および静脈内投与の抗凝固/抗血栓療法が行われた患者を VTE の再発例と定義した。再入院後の入院時死亡例についてもアウトカム発現例として取り扱った。

アウトカム評価にあたり、アウトカムイベントの発現、DOAC の投与中止または研究期間の終了 (18 ヶ月の追跡終了) のいずれか早い時点を打ち切りとした。DOAC による投与中止は 14 日を超える中断が発生した場合を中止例として取り扱った。

患者背景情報は Index date 時またはベースライン期間の情報とし、年齢、性別、BMI (30 以上, 30 未満)、日常生活動作指数 (ADL) (Barthel Index 換算 20, 20 未満) [23], チャールソン併存疾患指数 (CCI) (0, 1, 2 以上) [24][25], VTE の種類 (DVT, PE), 併存疾患 (癌, うっ血性心不全, 呼吸不全, 重篤な感染症, 血栓傾向, 静脈瘤, 脳出血, 脳梗塞, 腎疾患, 肝疾患, 骨折), 併用薬 (注射用抗凝固薬, 抗血栓薬, 抗血小板薬, 末梢血管拡張薬, 抗精神病薬 (定型・非定型), 非ステロイド性抗炎症薬), 併用療法 (手術, 中心静脈カテーテル挿入, 下大静脈フィルター留置) を共変量として取り扱った (Fig. 6)。

具体的な疾患定義, 各種コードリストは巻末付録に掲載した。

患者基本情報

- 年齢
- 性別
- BMI (30以上, 30未満)
- 日常生活動作指数 (ADL : Barthel Index) (20, 20未満)
- チャールソン併存疾患指数 (CCI) (0, 1, 2以上)
- VTEの種類 (DVT, PE)

併存疾患

- 癌
- 虚血性心疾患
- 呼吸不全
- 重篤な感染症
- 血栓傾向
- 静脈瘤
- 脳出血
- 脳梗塞
- 腎疾患
- 肝疾患
- 骨折

併用薬

- 注射用抗凝固薬
- 抗血栓薬
- 抗血小板薬
- 末梢血管拡張薬
- 抗精神病薬 (定型)
- 抗精神病薬 (非定型)
- 非ステロイド性抗炎症薬

併用療法

- 手術
- 中心静脈カテーテル留置
- 下大静脈フィルター挿入

Fig. 6. List of covariates

4. 統計手法

患者背景情報について、カテゴリカル変数はカイ二乗検定を連続変数についてはウィルコクソンの順位和検定を用いて比較した。

生存時間の解析には Cox 比例ハザードモデルを用い、延長治療群と非延長治療群間における VTE 再発に関するハザード比を求めた。ハザード比は、基本の患者背景情報（年齢、性別、BMI、ADL、CCI）に基づき調整を行った推定に加えて、Index date 時またはベースライン期間における各共変量から算出された傾向スコア [26]を用いた逆確立重みづけ法（IPTW 法）による推定を 2 種類行った。

臨床医は患者の再発リスクに応じて抗凝固療法の治療期間を決定することが想定されたことから、両群間の偏りを均一化させるため、IPTW モデルとして共変量のうち VTE の発現に強く関与していると考えられる病態（ADL、癌、うっ血性心不全、呼吸不全）および VTE の誘因となり得る一過性の要因（手術、骨折、中心静脈カテーテル挿入、注射用抗凝固薬、抗血栓薬、抗血小板薬、末梢血管拡張薬、抗精神病薬、非ステロイド性抗炎症薬）を除いたもので算出した傾向スコアによるもの（IPTW1）、およびすべての共変量をもとに算出した傾向スコアによるもの（IPTW2）で推定した。

出血については脳出血、消化管出血、呼吸器出血、腎・尿路出血に分類し [27]、観察期間中に発現した件数を集計した。

本研究における必要症例数検討にあたっては、DOAC 延長治療による VTE 再発の相対リスクは 80%減少すると仮定し、この差を検出するために 95%の検出力で 20 件のイベント発現が必要と見積もられた（両側有意水準 0.05）。先行研究を参考に、プラセボ群における 1 年間あたりの VTE 再発は 7%と仮定し、各群約 800 例の Sample サイズが必要であると推定された。

データマネジメントおよび統計解析は JMP Pro version 15.2.1（SAS Institute, Cary, North Carolina, United States）を用いて実施し、統計学的有意差ありを $p < 0.05$ と設定した。

本研究報告は STROBE 声明（Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines） [28]に従って作成した。

5. 感度分析

DOAC の中断日数（7 日、14 日、30 日）に基づいた感度分析を通じて、DOAC の中断期間の設定妥当性について検討するため、未調整のハザード比を比較した。

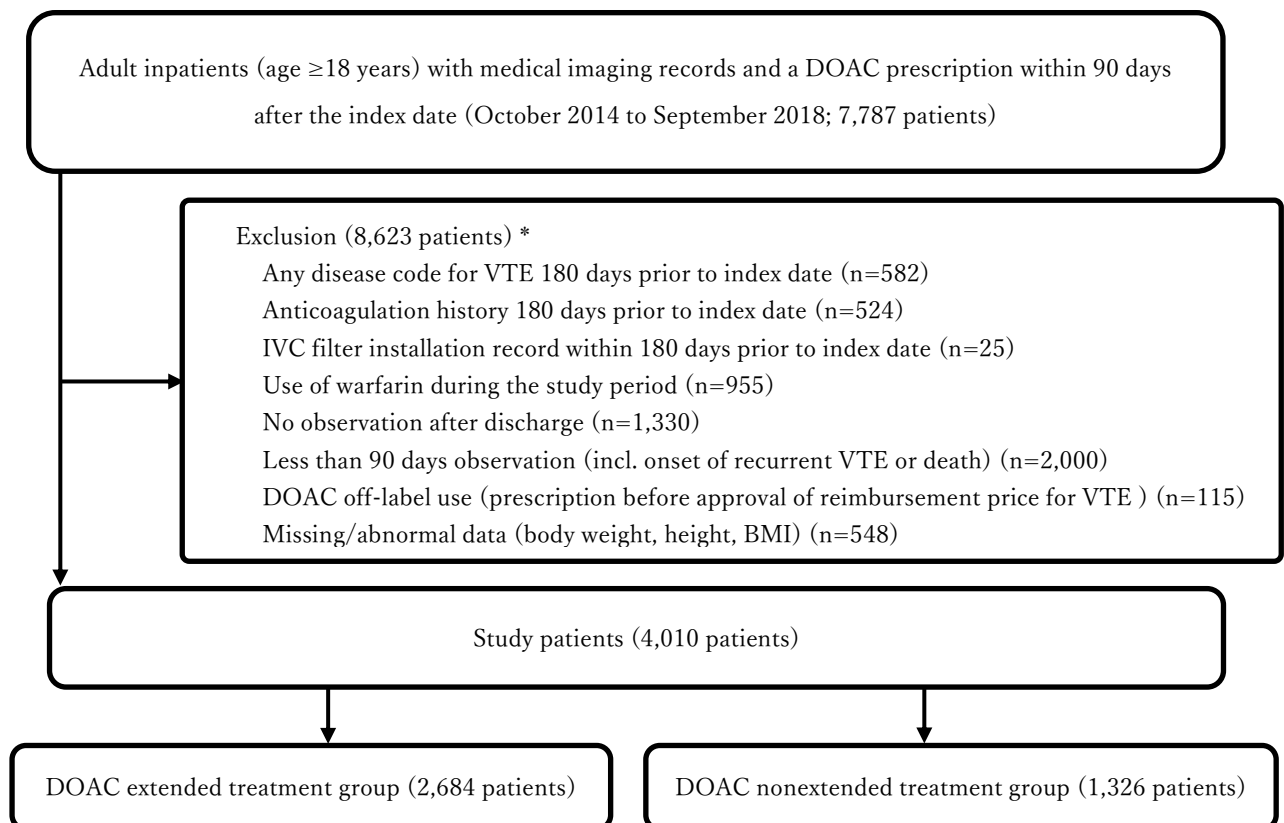
6. 倫理審査

本研究は東京薬科大学 人を対象とする医学・薬学並びに生命科学系研究倫理審査委員会の承認（受付番号：人医-2020-013）を経て実施した。

【結果】

1. 患者フロー

本研究の研究期間となる 2014 年 10 月から 2018 年 9 月までの間に、本研究への組み入れ基準を満たす患者は 7,787 例選択であった。除外基準に該当する患者を除いた 4,010 例のうち、1,326 例は非延長治療群に、2,684 例は延長治療群に割り当てられた (Fig. 7)。



*Some patients were duplicates

DOAC, direct oral anticoagulant; VTE, venous thromboembolism; IVC, inferior vena cava; BMI, body mass index

Fig. 7. Patient selection

2. 投与群別患者背景情報

非延長治療群は延長治療群と比較して、高齢 (73.6 ± 13.5 vs. 66.5 ± 15.1 years; $p < 0.001$) であり、女性の割合が高く (63.2% vs. 55.3% ; $p < 0.001$)、ADL (<20) が低く (35.0% vs. 29.1% ; $p = 0.0001$)、併存疾患指数 0 の割合が低い (37.7% vs. 44.2% ; $p < 0.001$)、併存疾患として、重篤な感染症 (37.8% vs. 31.7% ; $p = 0.0001$)、脳血管障害 (1.8% vs. 0.6% ; $p = 0.0008$)、骨折 (7.8% vs. 3.6% ; $p < 0.001$) の既往・合併割合が高い、併用薬として抗血小板薬 (16.4% vs. 11.6% ; $p < 0.001$) の使用割合が高い、抗精神病薬 (定型) (7.4% vs. 4.5% ; $p = 0.0002$) および抗精神病薬 (非定型) (12.1% vs. 6.7% ; $p < 0.001$) の使用割合が高いという結果となった。

一方、延長治療群は非延長治療群と比較して、併存疾患として、癌 (13.0% vs. 17.3% ; $p = 0.0003$)、うっ血性心不全 (40.1% vs. 45.0% ; $p = 0.0026$)、肝疾患 (8.3% vs. 12.1% ; $p = 0.0002$) の既往・合併割合が高いという結果となった。

VTE の再発割合は非延長治療群および延長治療群でそれぞれ 1.66% ($22/1,326$ cases) and 2.46% ($66/2,684$ cases) であった。

傾向スコアに基づく IPTW 法により、これら患者背景情報における両群間の偏りは均一化された (Table 2-4) 。

Table 2. Demographic and clinical characteristics of study patient (Before IPTW)

	Before IPTW		P-value	SMD
	Extended treatment (N=2,684, 66.9%)	Nonextended treatment (N=1,326, 33.1%)		
Age: mean (SD)	66.5 (15.1)	73.6 (13.5)	<0.001	-0.50
Age (%)			<0.001	
<40	5.3%	2.3%		0.15
40-64	32.0%	18.2%		0.32
≥65	62.7%	79.5%		-0.38
Sex (%)			<0.001	
Male	44.7%	36.8%		0.16
Female	55.3%	63.2%		-0.16
BMI (%)			0.0179	
<30	91.3%	93.4%		0.08
≥30	8.7%	6.6%		-0.08
ADL score (%)			0.0001	
<20	29.1%	35.0%		-0.13
20	70.9%	65.0%		0.13
CCI score (%)			<0.001	
0	44.2%	37.7%		-0.43
1	25.4%	31.5%		-0.13
≥2	30.4%	30.8%		-0.01
VTE type (%)			0.3529	
DVT	41.6%	40.1%		0.03
PE	58.4%	59.9%		-0.03
Comorbidity (%)				
Cancer	17.3%	13.0%	0.0003	0.12
Congestive heart failure	45.0%	40.1%	0.0026	0.10
Respiratory failure	7.0%	7.1%	0.9216	0.00
Severe infection	31.7%	37.8%	0.0001	-0.13
Thrombophilia	0.8%	0.9%	0.7828	-0.01
Varicosis	1.2%	1.2%	0.9505	0.00
Intracerebral bleeding	0.2%	0.5%	0.2259	-0.04
Cerebral infarction	0.6%	1.8%	0.0008	-0.11
Renal disease	3.8%	3.5%	0.644	0.02
Liver disease	12.1%	8.3%	0.0002	0.13
Fracture	3.6%	7.8%	<0.001	-0.18
Surgery	14.5%	15.9%	0.2507	-0.04
Concomitant medication / therapy				
Anticoagulant [injection]	70.8%	68.9%	0.2265	0.04
Thrombolytic	12.4%	13.3%	0.46	-0.02
Antiplatelet	11.6%	16.4%	<0.001	-0.14
Peripheral vasodilator	5.0%	5.4%	0.5899	-0.02
Antipsychotic [typical]	4.5%	7.4%	0.0002	-0.12
Antipsychotic [atypical]	6.7%	12.1%	<0.001	-0.19
Nonsteroidal anti-inflammatory drug	30.6%	30.1%	0.7652	0.01
Central venous catheterization	3.9%	5.1%	0.0785	-0.06
IVC filter installation	16.4%	14.5%	0.1225	0.05

IPTW, inverse probability treatment weighting; SMD, standardized mean difference; SD, standard deviation; BMI, body mass index; ADL, activities of daily living; CCI, Charlson comorbidity index; VTE, venous thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; IVC, inferior vena cava

Table 3. Demographic and clinical characteristics of study patient (IPTW 1)

	IPTW 1		SMD
	Extended treatment (N=2,676, 66.6%)	Nonextended treatment (N=1,345, 33.4%)	
Age: mean (SD)	68.7 (14.7)	68.0 (16.2)	0.05
Age (%)			
<40	4.0%	7.0%	-0.16
40-64	27.4%	27.2%	0.01
≥65	68.5%	65.8%	0.06
Sex (%)			
Male	42.3%	42.0%	0.01
Female	57.7%	58.0%	-0.01
BMI (%)			
<30	92.0%	91.9%	-0.01
≥30	8.0%	8.1%	0.01
ADL score (%)			
<20	-	-	-
20	-	-	-
CCI score (%)			
0	42.3%	43.6%	-0.03
1	27.2%	26.5%	0.02
≥2	30.5%	29.9%	0.01
VTE type (%)			
DVT	41.3%	42.1%	-0.02
PE	58.7%	57.6%	0.02
Comorbidity (%)			
Cancer	-	-	-
Congestive heart failure	-	-	-
Respiratory failure	-	-	-
Severe infection	33.4%	32.9%	0.01
Thrombophilia	0.8%	0.9%	-0.01
Varicosis	1.2%	1.4%	-0.02
Intracerebral bleeding	0.3%	0.3%	0.00
Cerebral infarction	1.0%	1.0%	0.00
Renal disease	3.8%	3.6%	0.01
Liver disease	10.9%	11.2%	-0.01
Fracture	-	-	-
Surgery	-	-	-
Concomitant medication / therapy			
Anticoagulant [injection]	70.1%	70.5%	-0.01
Thrombolytic	12.7%	12.6%	0.00
Antiplatelet	13.2%	13.1%	0.00
Peripheral vasodilator	5.1%	5.2%	0.00
Antipsychotic [typical]	5.2%	5.5%	-0.01
Antipsychotic [atypical]	8.8%	8.8%	-0.02
Nonsteroidal anti-inflammatory drug	30.3%	29.9%	0.01
Central venous catheterization	-	-	-
IVC filter installation	15.7%	15.5%	0.00

IPTW, inverse probability treatment weighting; SMD, standardized mean difference; SD, standard deviation; BMI, body mass index; ADL, activities of daily living; CCI, Charlson comorbidity index; VTE, venous thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; IVC, inferior vena cava

Table 4. Demographic and clinical characteristics of study patient (IPTW 2)

	IPTW 2		SMD
	Extended treatment (N=2,675, 66.6%)	Nonextended treatment (N=1,344, 33.4%)	
Age: mean (SD)	68.7 (14.7)	68.1 (16.2)	0.04
Age (%)			
<40	4.0%	7.0%	-0.16
40-64	27.5%	26.7%	0.02
≥65	68.5%	66.2%	0.05
Sex (%)			
Male	42.3%	41.8%	0.01
Female	57.7%	58.2%	-0.01
BMI (%)			
<30	92.1%	91.9%	-0.01
≥30	7.9%	8.1%	0.01
ADL score (%)			
<20	31.0%	31.1%	0.00
20	69.0%	68.9%	0.00
CCI score (%)			
0	42.3%	43.2%	-0.02
1	27.2%	26.5%	0.02
≥2	30.5%	30.3%	0.01
VTE type (%)			
DVT	41.5%	42.4%	-0.02
PE	58.5%	57.6%	0.02
Comorbidity (%)			
Cancer	16.0%	16.3%	-0.01
Congestive heart failure	43.4%	42.4%	0.02
Respiratory failure	6.9%	6.5%	0.02
Severe infection	33.4%	33.2%	0.00
Thrombophilia	0.9%	1.0%	-0.01
Varicosis	1.2%	1.4%	-0.01
Intracerebral bleeding	0.3%	0.3%	0.00
Cerebral infarction	1.0%	1.0%	0.00
Renal disease	3.7%	3.5%	0.01
Liver disease	10.9%	11.6%	-0.02
Fracture	4.9%	4.9%	0.00
Surgery	14.9%	14.6%	0.01
Concomitant medication / therapy			
Anticoagulant [injection]	69.9%	70.3%	-0.01
Thrombolytic	12.8%	13.0%	-0.01
Antiplatelet	13.1%	13.0%	0.00
Peripheral vasodilator	5.1%	5.2%	-0.01
Antipsychotic [typical]	5.1%	5.4%	-0.01
Antipsychotic [atypical]	8.3%	8.7%	-0.01
Nonsteroidal anti-inflammatory drug	30.5%	30.6%	0.00
Central venous catheterization	4.2%	4.3%	0.00
IVC filter installation	15.6%	15.6%	0.00

IPTW, inverse probability treatment weighting; SMD, standardized mean difference; SD, standard deviation; BMI, body mass index; ADL, activities of daily living; CCI, Charlson comorbidity index; VTE, venous thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; IVC, inferior vena cava

3. ハザード比

最終的に、患者あたり最大 1.5 年間の追跡で VTE の再発は 88 例、打ち切りは 1,589 および追跡完了が 2,333 例であった。

Cox 回帰分析による両群間の再発までの期間に関するハザード比（延長治療群/非延長治療群）は調整なし，調整あり，IPTW1 および IPTW2 でそれぞれ 1.31（95% CI: 0.81-2.12; p=0.2762），1.25（95% CI: 0.76-2.05; p=0.3720），1.32（95% CI: 0.81-2.15; p=0.2579）および 1.33（95% CI: 0.82-2.16; p=0.2498）であり，各解析の結果より延長治療群と非延長治療群に有意な差は認められなかった（Table 5）（Fig. 8-11）。

Table 5. Hazard ratio calculated by Cox regression for VTE recurrence

Type of analysis	Hazard ratio	95% CI	P-value
Unadjusted analysis	1.31	0.81-2.12	0.2762
Adjusted analysis	1.25	0.76-2.05	0.3720
IPTW analysis 1	1.32	0.81-2.15	0.2579
IPTW analysis 2	1.33	0.82-2.16	0.2498

VTE, venous thromboembolism; CI, confidence interval; IPTW, Inverse probability treatment weighting

4. 感度分析

感度分析の結果，DOAC の中断日数別（7 日および 30 日）のハザード比は，1.35（95% CI: 0.83-2.18; p=0.2266）および 1.34（95% CI: 0.82-2.19; p=0.2383）であり，中断日数 14 日と大きく異ならなかった。

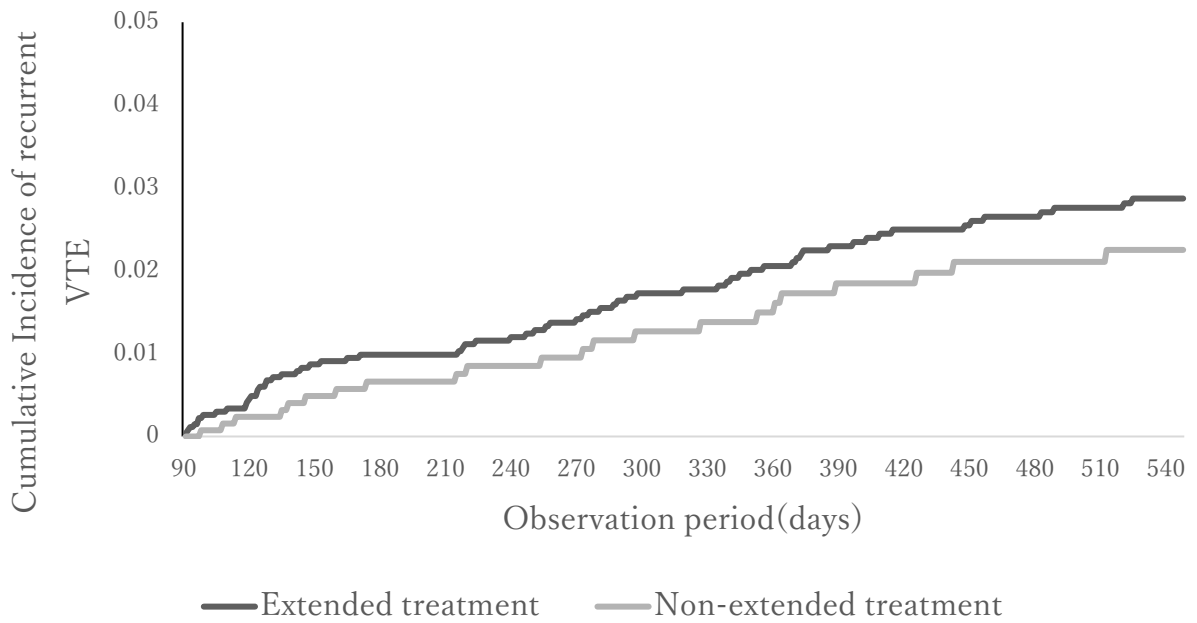


Fig. 8. Cumulative incidence of recurrent VTE: non-adjusted analysis using the definition of an interruption in DOAC prescription for more than 14 days in treatment group assignment

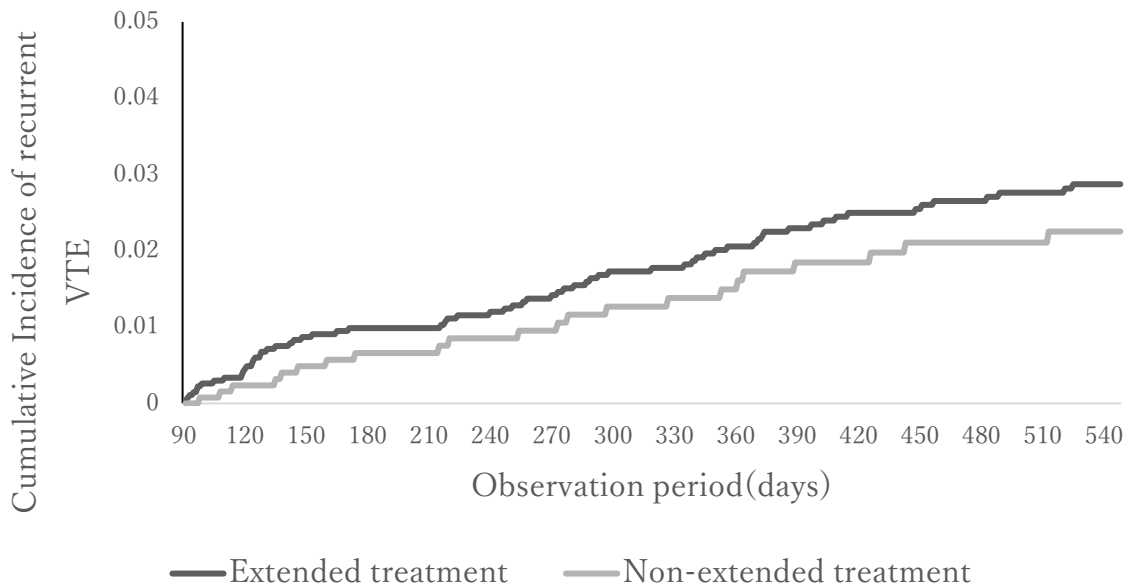


Fig. 9. Cumulative incidence of recurrent VTE: adjusted analysis using the definition of an interruption in DOAC prescription for more than 14 days in the treatment group assignment

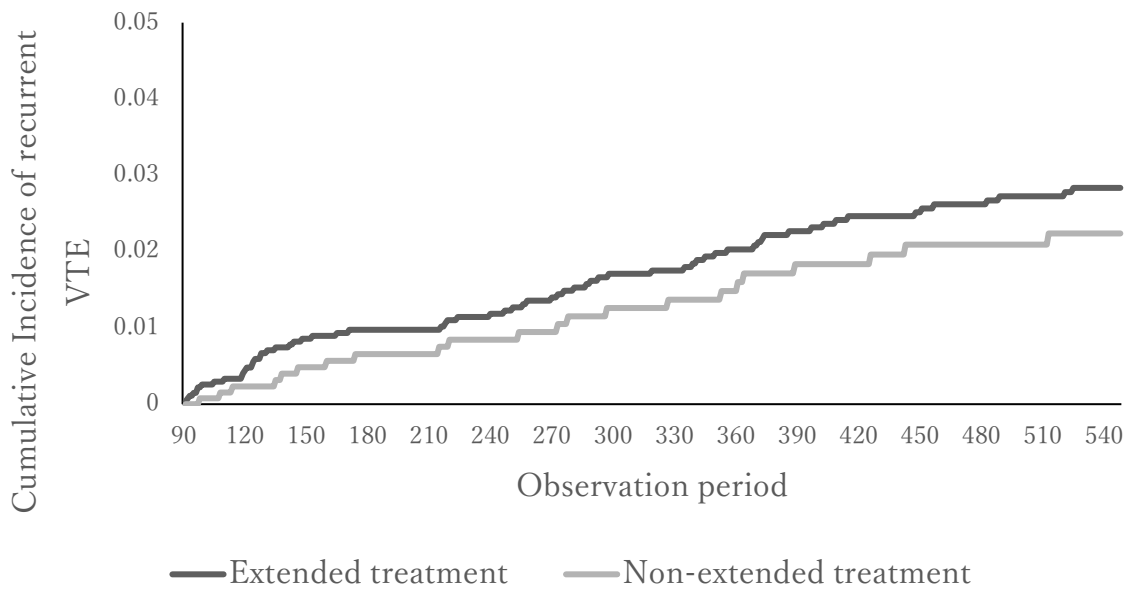


Fig. 10. Cumulative incidence of recurrent VTE: s-IPTW 1 analysis using the definition of an interruption in DOAC prescription for more than 14 days in the treatment group assignment

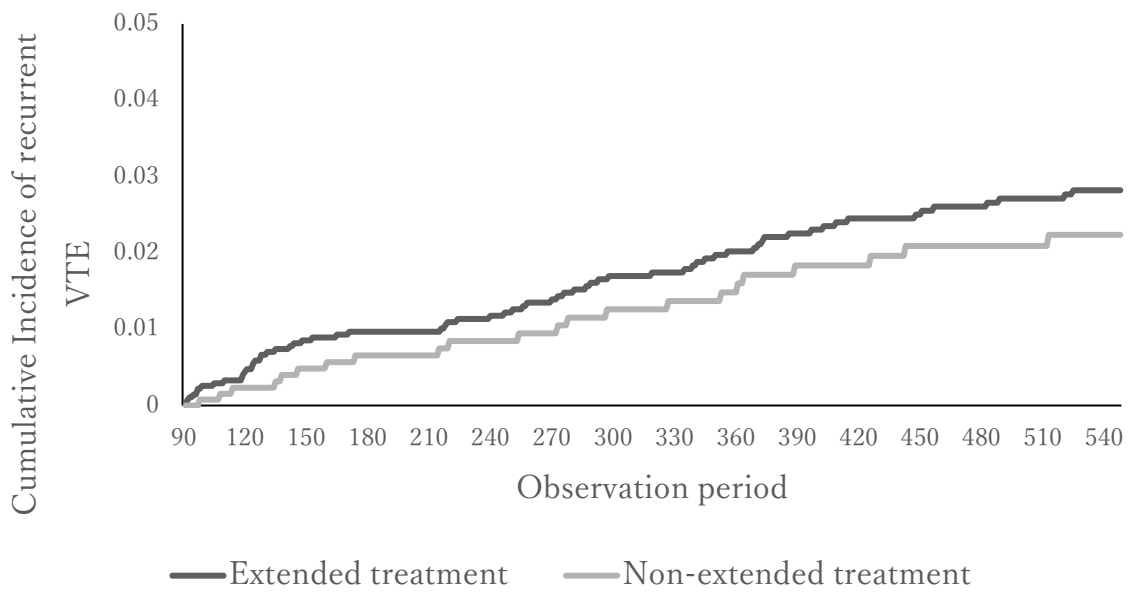


Fig. 11. Cumulative incidence of recurrent VTE: s-IPTW 2 analysis using the definition of an interruption in DOAC prescription for more than 14 days in the treatment group assignment

5. 出血の発生状況

出血の発生割合(延長治療群/非延長治療群, p 値)は, 脳出血(2.94%/3.85%, p=0.13), 消化管出血(2.12%/2.26%, p=0.78), 呼吸器出血(1.01%/0.45%, p=0.05), 腎・尿路出血(1.39%/0.68%, p=0.04)であり, 腎・尿路出血のみ, 延長治療群で有意に出血の発現割合が高かった (Table 6)。

出血のトータルの発現率は延長治療群で100人・年あたり5.6件であったのに対し, 非延長治療群で100人・年あたり6.4件であった。

Table 6. Incidence proportion of bleeding (Days 91–548)

Type of bleeding: N (%)	Extended treatment (N=2,684)	Nonextended treatment (N=1,326)	P-value
Intracranial bleeding	79 (2.94)	51 (3.85)	0.1341
Gastrointestinal bleeding	57 (2.12)	30 (2.26)	0.7774
Respiratory bleeding	27 (1.01)	6 (0.45)	0.0546
Renal/Urinary tract bleeding	37 (1.39)	9 (0.68)	0.0405*
Total**	189 (7.04)	95 (7.16)	0.8868

*p<0.05

**Some patients were duplicates

【考察】

本研究は観察期間を 1.5 年とし、DOAC の延長治療の有無による VTE 再発および部位別の出血について評価を行った。これは DPC データベースを用いて DOAC の延長治療に関する有用性および安全性を検討した初めての研究である。

日常診療下で得られた未調整の非延長治療群と延長治療群の患者背景分布は 2 群間で異なっていた。非延長治療群は延長治療群に比較して、平均年齢が高い、女性の割合が相対的に高い、日常の活動性が低い、併存疾患指数が高い、併存疾患として、重篤な感染症、脳血管障害、骨折の既往・合併割合が高い、併用薬として抗血小板薬の使用割合が高い、抗精神病薬（定型および非定型）の使用割合が高いという結果となった。一方、延長治療群は非延長治療群に比較して、併存疾患として、癌、うっ血性心不全、肝疾患の既往・合併割合が高いという結果となった。

本研究では VTE 再発を主要評価アウトカムとし、未調整、調整、2 つの IPTW モデルの計 4 種の Cox 回帰分析を実施した。IPTW モデルでは各種患者背景について傾向スコアを用いた重み付けによって両群の患者背景が均一化された。最終的に、未調整、調整、2 つの IPTW モデルのいずれの解析においても延長治療群と非延長治療群の間に VTE 再発のハザード比に差は認められなかった。

先行研究において抗凝固薬療法が適切に行われた場合の VTE 再発率は約 2% [11]、大出血の発現は約 2.2% [29] [30]であったと報告されているが、本研究の VTE 再発率は、これまでに報告されている主要な先行研究と大きく異ならなかった。さらに、本研究における頭蓋内出血等の臨床的に重要な出血の発現割合も、過去の研究における大出血の発現割合と大きく異なるものではなかった。

以上の結果より、実臨床下では VTE 患者の有する患者背景に応じたリスク・ベネフィット評価により、延長治療群および非延長治療群ともに適切な VTE 再発予防が行われていることが示唆された。本研究結果は、日本人患者において明らかになっていなかった DOAC の延長治療による有用性および安全性に関する情報を補うものとなり、VTE 診療ガイドラインが勧める延長治療が必要な患者には DOAC の延長治療を推奨するという、DOAC の延長治療を支持するものとなった。

本研究の限界点として、本研究では延長治療に着目し観察期間が 90 日を超える患者を対象に評価を行ったが、観察期間が 90 日以内の患者は、VTE 発症要因が一過性で治療の継続が不要なため定期来院による経過観察が行われていない患者や初期治

療後に転院（かかりつけ医など）を伴い、追加情報取得不能な患者が含まれている可能性がある。VTEの初期治療は急性期医療であり、DPC病院を中心に治療が行われることが想定され、本研究データはDPC病院より得られたデータであるが、クリニックや慢性期病院などアフターケアのデータが入手可能であれば患者追跡性の向上が期待できる。また、本データベースから取得可能な情報以外にVTEの再発に及ぼす影響因子（未測定交絡）が存在する可能性は否定できないため、様々なデータソースを用いた検討がされるべきである。

【小括】

日本を含む多くの国において DOAC は VTE の治療が承認されており，VTE 再発予防と出血のリスク・ベネフィット評価が行われながら使用されている。DOAC による抗凝固維持療法は従来型抗凝固療法に比べて簡便であり [31]，VTE 再発のハイリスク患者における延長治療がもたらす長期予後向上への期待が寄せられる。

第 2 章

抗精神病薬服用による静脈血栓塞栓症再発リスクの評価

【緒言】

2010年3月、厚生労働省の医薬食品局安全対策課通知で、抗精神病薬（AP）の「使用上の注意」改訂が指示され重大な副作用にVTEが追記された。その後、APとVTEの関係を評価した観察研究が海外を中心に行われ、近年複数のシステマティックレビューが公表されている [32] [33] [34]。これらにより AP 服用による VTE 発症リスクは高いことが示唆されている。しかしレビューに含まれるわが国での研究は 2013 年以前に収集された情報による報告であり、その後の報告事例はない。

また、第 1 章で得られた VTE に対する DOAC 延長治療の有無別の患者背景別集計結果より、AP 使用は DOAC 延長治療群で有意に低く、VTE 再発リスクが高く DOAC の長期使用が想定されるような患者においては抗精神病薬使用の割合も低かった。しかしながら、VTE の既往のある患者における VTE 再発に AP がどの程度寄与するかどうかは不明である。

そのため、わが国の VTE 患者において、AP 服用による VTE 再発リスクを評価し、その要因の探索と新たなエビデンス創出を目的とし、後方視的観察研究（横断研究）を実施した。

【方法】

1. 研究デザインとデータソース

本研究では医療情報データベースを用いた横断研究を選択した。医療情報データベースにメディカル・データ・ビジョン (MDV) [35]のデータベースを用いた。

2. 患者選択

本研究では初回の VTE による入院日を Index date (指標日) とし, 2014 年 10 月から 2018 年 9 月までに, 18 歳以上で入院契機病名に VTE (ICD-10 コード: I26, I80 または I82) [22], 患者を選択した (Fig. 12)。

なお, 年齢, 身長, 体重または喫煙指数の値が欠測または異常値が認められた患者, VTE による初回入退院以後の来院がない患者, 産科的 VTE 患者ならびに DPC 対象外患者は除外した (Fig. 12)。

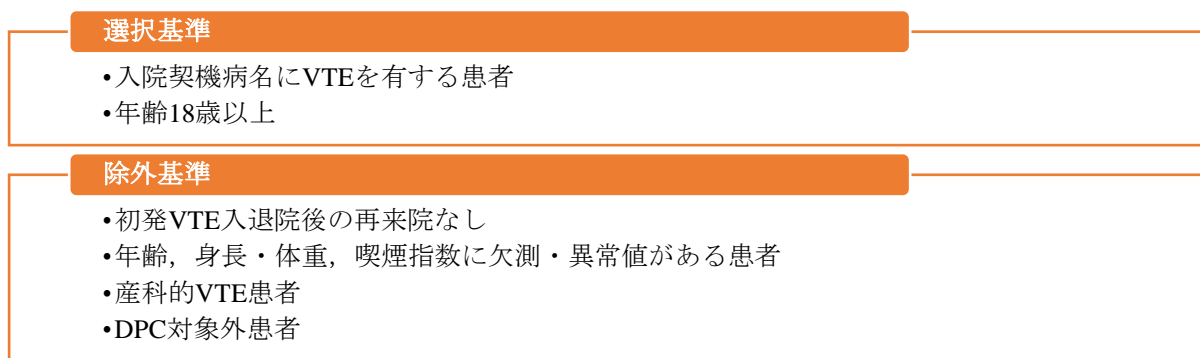


Fig. 12. Eligibility criteria

3. 変数

VTE 再発と患者の代表的な特徴との関連を検討するため, 先行研究および診療ガイドラインにより VTE 発症に影響を及ぼすと考えられているものを共変量として選択し, Index date または初発 VTE による入院期間であるベースライン期間内から患者背景情報として, 年齢 (65 歳未満, 65 歳–74 歳, 75 歳以上), 性別, BMI (18.5 未満, 18.5–24.5, 25 以上), 喫煙歴の有無, チャールソン併存疾患指数 (CCI) (0, 1 以上) [24] [25], 骨折または手術歴の有無, 高リスク薬の有無 (ホルモン補充療法や経口避妊薬) [3] [10] [11], 抗凝固薬の有無, AP の有無 [32] [33] [34], 精神疾患既往歴, 抗精神病薬累積投与期間 (14 日以上, 14 日未満) を取得した (Fig. 13)。

VTE の再発は VTE による 2 度目の入院が発生した場合に VTE 再発とした。

AP はフェノチアジン系，ブチロフェノン系，ベンザミド系，Serotonin-dopamine antagonists (SDA)，Multi-acting receptor targeted antipsychotics (MARTA)，Dopamine partial agonist (DPA) に分類した (Fig. 14)。

抗精神病薬累積投与期間は初発 VTE から 1.5 年間の間での処方日数を集計した。

AP の多剤使用例における投与期間は各薬剤の平均投与期間とした [36]。

具体的な疾患定義，各種コードリストは巻末付録に掲載した。

患者基本情報
<ul style="list-style-type: none">• 年齢 (65歳未満, 65歳–74歳, 75歳以上),• 性別,• BMI (18.5未満, 18.5–24.5, 25以上),• 喫煙歴の有無,• チャールソン併存疾患指数 (Charlson Comorbidity Index : CCI) (0, 1以上)
併存疾患・病歴
<ul style="list-style-type: none">• 骨折の有無• 手術の有無• 精神疾患既往歴の有無
併用薬
<ul style="list-style-type: none">• 高リスク薬の有無 (ホルモン補充療法や経口避妊薬)• 抗凝固薬の有無• APの有無• APの積投与期間 (14日以上, 14日未満)

Fig. 13. List of covariates



Fig. 14. Classification of Antipsychotics

4. 統計手法

患者背景情報について、カテゴリカル変数はカイ二乗検定を連続変数についてはウィルコクソンの順位和検定を用いて比較した。

患者背景情報として取得した変数は多変量ロジスティック回帰分析によりオッズ比を求めた。

データマネジメントおよび統計解析は JMP Pro version 15.2.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, United States) を用いて実施し、統計学的有意差ありを $p < 0.05$ と設定した。

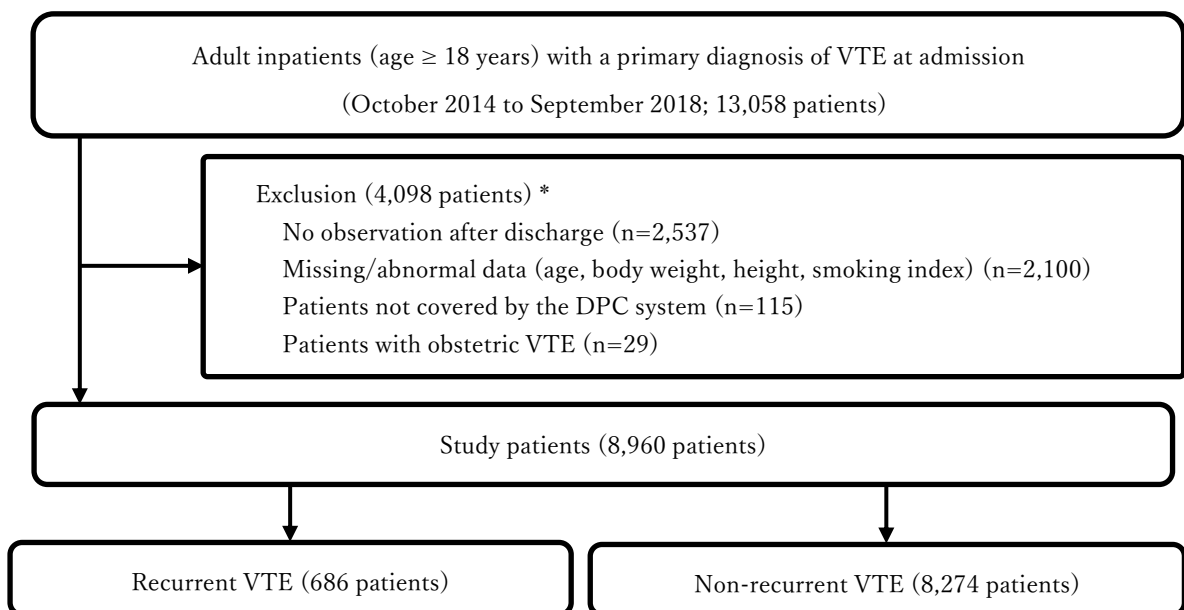
5. 倫理審査

本研究は東京薬科大学 人を対象とする医学・薬学並びに生命科学系研究倫理審査委員会の承認（受付番号：人医-2020-013）を経て実施した研究の一部である。

【結果】

1. 患者フロー

本研究の研究期間となる 2014 年 10 月から 2018 年 9 月までの間で、本研究対象となる患者 13,058 例が特定された。そのうち、除外基準に該当する 4,098 例の患者を除いた 8,960 例のうち、686 例 (7.7%) は VTE 再発あり群に、8,274 例 (92.3%) は VTE 再発なし群に割り当てられた (Fig. 15)。



*Some patients were duplicated.

DPC, Diagnosis Procedure Combination; VTE, venous thromboembolism

Fig. 15. Patient selection

2. 患者背景情報

患者背景因子別の内訳で、VTE 再発あり群の患者において有意に高かった因子 (再発あり/再発なし, p 値) は、年齢 (65.9 歳/69.0 歳, $P<0.01$), 喫煙歴あり (31.6%/27.8%, $p=0.03$), 手術歴あり (34.8%/28.5%, $p=0.01$), 抗凝固薬の使用あり (96.8%/93.2%, $p=0.01$), 14 日を超える AP 使用 (10.5%/7.58%, $p=0.01$) であった。一方で併存疾患あり (60.5%/68.9%, $p<0.01$), 骨折あり (1.46%/3.17%, $p=0.01$) の割合は VTE 再発あり群の患者において有意に低かった (Table 7)。

Table 7. Demographic and clinical characteristics of study patient

	Recurrent VTE (N = 686, 7.7%)	Non-recurrent VTE (N = 8,274, 92.3%)	P-value
Age, mean (SD)	65.9 (16.4)	69.0 (15.5)	<0.01*
Age (%) , years			<0.01*
<65	272 (39.7 %)	2629 (31.8 %)	
65–75	165 (24.1 %)	2097 (25.3 %)	
≥75	249 (36.3 %)	3548 (42.9 %)	
Females (%)	390 (56.9 %)	4919 (59.5 %)	0.18
BMI (%)			0.08
<18.5	64 (9.33 %)	734 (8.87 %)	
18.5–25	361 (52.6 %)	4712 (57.0 %)	
≥25	261 (38.1 %)	2828 (34.2 %)	
Smoking history (%)	217 (31.6 %)	2301 (27.8 %)	0.03*
CCI score (≥1) (%)	415 (60.5 %)	5701 (68.9 %)	<0.01*
Fracture (%)	10 (1.46 %)	262 (3.17 %)	0.01*
Surgery (%)	239 (34.8 %)	2357 (28.5 %)	0.01*
High-risk drugs use (%)	14 (2.04 %)	159 (1.92 %)	0.83
Anticoagulant use (%)	664 (96.8 %)	7708 (93.2 %)	0.01*
Antipsychotics use (%)			0.26
Phenothiazine	22 (3.21 %)	282 (3.41 %)	
Butyrophenone	18 (2.62 %)	240 (2.90 %)	
Benzamide	4 (0.58 %)	25 (0.30 %)	
SDA	20 (2.92 %)	233 (2.82 %)	
MARTA	15 (2.19 %)	185 (2.24 %)	
DPA	5 (0.73 %)	19 (0.23 %)	
Multiple APs	49 (7.14 %)	509 (6.15 %)	
None	553 (80.6 %)	6781 (82.0 %)	
Psychiatric disease (%)	155 (22.6 %)	1673 (20.2 %)	0.14
AP prescription (>14 days) (%)	72 (10.5 %)	627 (7.58 %)	0.01*

*: P<0.05

AP, antipsychotic; BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; DPA, dopamine partial agonist; MARTA, multi-acting receptor-targeted antipsychotics; SD, standard deviation; SDA, serotonin-dopamine antagonist; VTE, venous thromboembolism

3. オッズ比

VTE 再発リスク（オッズ比（OR），95%信頼区間，p 値）は，若年者（Reference：年齢 65 歳以下）（65–74 years: OR 0.81, 95% CI 0.66–0.99, p=0.04, ≥75 years: OR 0.77, 95% CI 0.64–0.94, p=0.01），外科手術あり（OR 1.39, 95% CI 1.18–1.65, p=0.01），抗凝固薬の使用あり（OR 2.25, 95% CI 1.46–3.48, p=0.01）および 14 日を超える AP 使用（OR 1.56, 95% CI 1.04–2.34, p=0.03）で有意に高く，併存疾患あり（OR 0.68, 95% CI 0.58–0.81, p<0.01），骨折（OR 0.49, 95% CI 0.26–0.94, p=0.03）は有意に低かった（Table 8）。

Table 8. Multivariable logistic regression for VTE recurrence

	OR	95% CI	P-value
Age (%) , years			
<65	Ref		
65–75	0.81	0.66–0.99	0.04*
≥75	0.77	0.64–0.94	0.01*
Female (%)	0.98	0.82–1.18	0.85
BMI (%) , kg/m2			
<18.5	Ref		
18.5–25	0.82	0.62–1.09	0.18
≥25	0.95	0.71–1.27	0.73
Smoking history (%)	1.12	0.93–1.37	0.23
CCI score (≥1) (%)	0.68	0.58–0.81	<0.01*
Fracture (%)	0.49	0.26–0.94	0.03*
Surgery (%)	1.39	1.18–1.65	0.01*
High-risk drugs use (%)	1.15	0.66–2.02	0.62
Anticoagulant use (%)	2.25	1.46–3.48	0.01*
Antipsychotic use (%)			
None	Ref		
Phenothiazine	0.75	0.46–1.22	0.25
Butyrophenone	0.91	0.56–1.50	0.72
Benzamide	1.79	0.60–5.38	0.30
SDA	0.92	0.56–1.52	0.75
MARTA	0.71	0.39–1.30	0.27
DPA	2.23	0.80–6.24	0.13
Multiple APs	0.81	0.52–1.26	0.35
Psychiatric disease (%)	1.12	0.90–1.40	0.30
AP prescription (>14 days) (%)	1.56	1.04–2.34	0.03*

*: P<0.05

AP, antipsychotic; BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; CI, confidence interval; DPA, dopamine partial agonist; MARTA, multi-acting receptor-targeted antipsychotics; OR, odds ratio; SDA, serotonin-dopamine antagonist; VTE, venous thromboembolism

【考察】

本研究は DPC データベースを用いて日本人集団 8,960 例を対象に VTE 再発と AP 投与を含む要因の検討した初めての研究である。

本研究における VTE 再発の有病率は 1.5 年で 7.7%であった。先行研究によって報告されている VTE の再発率には大きな幅があり、90 日目の再発率は 0.6~5%、5 年目の再発率は 13~25%との報告があるが [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44]、先行研究や疫学調査の結果を踏まえると妥当な結果が得られたと考えられる。

本研究において、VTE の既往を有する患者のうち若年者（65 歳未満）は高齢者（65 歳以上 75 歳未満）および後期高齢者（75 歳以上）に対して VTE の再発リスクが高かった。Xuan らが実施した AP 使用と VTE 発症リスクに関するメタアナリシスでは AP が使用された若年患者の VTE 発生リスクは 3 倍高いことが示されている[10]。本研究は VTE 再発リスクの評価を主目的とした研究であり、AP の使用はリスク評価における一つの因子としている。そのため、本研究の結果は AP 使用患者に限定したものではなく、本メタアナリシスの結果を完全に支持するものではないが、傾向は同じであり VTE の既往を有する患者において高齢者だけではなく若年者も VTE 再発を念頭に注意深く観察することの重要性が強調された。

また、VTE 既往を有する患者における AP の 14 日を超える投与は VTE の再発リスクが高かった。VTE 再発の有無別の患者背景因子において、精神疾患の有無については両群間で偏りはなかったものの、抗凝固薬の使用や手術など VTE に対するものと考えられる治療・処置は VTE 再発あり群で有意に高かった。そのため、より再発しやすい VTE 患者に対して多くの処置・治療が行われ、AP もその精神症状の緩和目的で使用された可能性がある。AP 治療が長期となることにより過鎮静や不動といった VTE 発症の要因となる可能性があることから [45] [46]、VTE 発症後に AP が長期に使用される患者においては VTE 再発を注意深く観察されるべきと考えられた。

抗凝固薬の使用は再発群で有意に高く、VTE 再発との関連が見られた。しかしながら、本研究対象患者のうち 90%を超える患者が抗凝固薬を投与されており、VTE に対する治療が適切に行われていると考えられ、抗凝固薬の投与を要しない軽症例が再発なし群に多く含まれている可能性が考えられた。また、手術ありの患者は再発あり群で有意に高く、VTE 再発との関連が見られた。研究期間中、再発群では VTE 関連処置を含む外科手術の実施が多かった可能性がある。

一方、併存疾患ありおよび骨折ありが再発あり群で有意に低く、VTE再発との関連は低かった。これらは初発VTEの併存疾患と考えられ、注意深く治療経過をモニタリングされたことによりVTEの再発が抑制されていた可能性がある。

本研究の限界点として以下が挙げられる。

本研究は横断研究であり薬剤曝露とVTE再発との時間的前後関係については不明である。本研究では抗精神病薬曝露とVTE再発の因果関係の評価ではなく、VTE再発と患者の代表的な特徴との関連を評価した。

初発VTE前のAP使用、すなわち研究期間前の各患者のAP使用については研究データの集計対象外としているため、Prevalent userバイアスを否定できない点を認識しておく必要がある。

本研究ではVTE再発あり群とVTE再発なし群における精神疾患の有無の患者の不均衡は認められなかったが、APの累積投与期間はVTE再発あり群の方が有意に長かった。AP処方の理由として精神疾患以外の理由が考えられる。したがって、適応による交絡の可能性を認識しておく必要がある。

本研究では、MDVデータベースから得られた情報を用いて可能な限り交絡因子を調整したが残渣交絡が存在する可能性、および本研究で用いたデータベースからは取得不可能なVTE発症リスク因子が存在しているため、未測定交絡がある可能性を認識しておく必要がある。一方、VTEのリスク因子と考えられている進行がん、うっ血性心不全および慢性肺疾患などは、本研究における予備的解析においてVTE再発との関連は認められなかった。

DPCの対象外となる精神科病棟における診療データはMDVデータベースには含まれていない。一般的にVTEは救急医療と考えられ一般病床で治療されると考えられるが、何らかの精神疾患により精神科病床に入院し治療を受けていた患者でVTEを発症し、精神科病棟にて引き続き治療を受けた患者は本研究の対象から除外されている。精神科病床における治療のVTE発現の関係を評価する研究も重要であると考えられるため、後続研究で研究が行われることが望まれる。

本研究では初発のVTE後の再来院のない患者は本研究の対象から除外した。これにより研究対象患者数の減少を引き起こし、結果の一般化可能性に影響を及ぼし、VTE再発の有無における誤分類に関与した可能性がある。

【小括】

VTE の既往を有する患者においては、高齢者だけではなく若年者も VTE 再発を念頭に注意深く観察することが重要である。また、14 日を超える AP 投与は VTE 再発のリスク要因と考えられ、過鎮静や不動といった VTE 発症の要因となる症状についても注意深く観察され使用されるべきである。

AP の種類別の VTE 再発リスクは多変量ロジスティック回帰分析の結果からは有意差は認められなかった。この点は先行研究でも明らかになっていない部分であり、AP の作用機序別に薬理的機序からのさらなる解明が期待される。

【総括】

本研究では医療情報データベースを用いた薬剤疫学研究を行い、VTEの再発リスクに関する検討をコホート研究（第1章）および横断研究（第2章）の手法を用いて行った。

第1章の研究結果より、日本人患者において明らかになっていなかったDOACの延長治療による有用性および安全性に関する情報を補うものとなり、VTE診療ガイドラインが勧める延長治療が必要な患者にはDOACの延長治療を推奨するという、DOACの延長治療を支持するものとなった。

日本を含むいくつかの国においてDOACはVTEの治療が承認されており、VTE再発予防と出血のリスク・ベネフィット評価が行われながら使用されている。DOACによる抗凝固維持療法は従来型抗凝固療法に比べて簡便であり、VTE再発のハイリスク患者における延長治療がもたらす長期予後向上への期待が寄せられる。

第2章の研究結果より、日本人患者においてAPとVTE再発との関連を検討した情報は極めて限られていたが、本研究結果が得られVTE既往のある若年者におけるVTE再発に注意が必要であること、14日を超えるAP投与がVTE再発に関連があることが示唆された。

日本における薬剤疫学研究の実施が限られる疾患領域において、海外のメタアナリシスの結果を支持する結果が得られた。本疾患領域における薬剤疫学研究がさらに進み、AP投与が必要な患者に適切な投与方法が選択され治療が行われることが望まれる。

本研究結果がより一般化されるためには、異なるデータベースを用いた同様の研究が実施され、一般化の可能性を広げることが重要である。

【謝辞】

本論文作成にあたり，終始御指導，御鞭撻を賜りました東京薬科大学医薬品安全管理学教室 杉浦 宗敏 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行および論文作成にあたり御指導，御助言を頂きました昭和大学 社会健康薬学講座 薬剤疫学部門 今井 志乃ぶ 教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり御指導，御助言を頂きました東京薬科大学 医薬品安全管理学教室 清海 杏奈 助教に心より御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり多くの御意見御助言を頂きました東京薬科大学 医薬品安全管理学教室 卒業生，在学生の諸氏に心より御礼申し上げます。

社会人大学院生としての勉学および研究活動に理解を示し，終始応援をして頂いたファイザーR&D 合同会社の上司および同僚に心より御礼申し上げます。

最後に，社会人大学院生としての勉学および研究活動に理解を示し，終始応援をして頂いた妻，長男，長女，両親に心より御礼申し上げます。

【参考文献】

1. Goldhaber SZ, Bounameaux H., “Pulmonary embolism and deep vein thrombosis.,” *Lancet*. 2012;379 (9828) :1835-46. doi: 10.1016/S0140-6736 (11) 61904-1.
2. Mio Kasai, Motohiko Osako, Tetsuya Goto et al., “静脈血栓塞栓症,” *IRYO*, 2018.
3. Japanese Circulation Society. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2017) ; 2018. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf. [accessed Oct 1 2021].
4. Jonathan S, Patrick H, Hassan A, et al., “Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.*,” 2017 Dec; 7 (Suppl 3) : S276–S284. doi: 10.21037/cdt.2017.09.01.
5. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al., “Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism.,” *N Engl J Med*, 2003.
6. Hokusai-VTE Investigators, H.R. Büller, H. Décousus, et al., Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 369 (2013) 1406–1415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>.
7. EINSTEIN–PE Investigators, H.R. Büller, M.H. Prins, et al., Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism, *N. Engl. J. Med.* 366 (2012) 1287–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>.
8. EINSTEIN Investigators, R. Bauersachs, S.D. Berkowitz, et al., Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 2499–2510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>.
9. G. Agnelli, H.R. Büller, A. Cohen, M. Curto, A.S. Gallus, M. Johnson, et al., Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 369 (2013) 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al., “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), Eur. Heart”.

11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al., “Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines,,” *Chest*. 141 (2012) e419S–e496S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
12. M. Nakamura, N. Yamada, T. Asamura, K. Shiosakai, K. Uchino, “Safety and Effectiveness of Edoxaban in Japanese Venous Thromboembolism Patients—Final Analysis of One-Year Follow-up Data From a Japanese Postmarketing Observational Study (ETNA-VTE-Japan) . Rep. 2, *Circ. Rep.*. 2 (2020) 192–202. <https://doi.org/10.1253/ci>”.
13. N. Yamada, M. Mo, A. Ohsawa, M. Sato, M. Umeyama, D. Shima, et al., “Safety and Effectiveness of Apixaban in Japanese Patients with Venous Thromboembolism in Clinical Practice— A Post-Marketing Surveillance, *Circ. J.* 85 (2021) 2201–2207. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0829>”.
14. Rogers AS, *Drug Intell Clin Pharm*, 21, 915-920 (1987) .
15. FDA. About the Food and Drug Administration (FDA) Sentinel Initiative; 2018. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/background> [accessed Oct 1 2021].
16. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J., “Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010; 341: c4245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c4245> PMID: 20858909”.
17. European Medicines Agency. The CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) held its October 2009 plenary meeting on, “Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/monthly-report-pharmacovigilance-working-party-phvwp-october-2009-plenary-meeting_en.pdf. [accessed Oct 26 2023]”.
18. Chieko ISHIGURO, Yoshiaki UYAMA. Japanese Pharmaceutical Regulation’s Paradigm Shift to Real-world Data Utilization in Pharmacovigilance. *Jpn J Pharmacoepidemiol* 2019; 24 (1) : 11-18.
19. Koji KAWAKAMI, Application of the Real World Data for Pharmacoepidemiology Research, *Jpn J Pharmacoepidemiol*, 22 1) June 2017 : 37.
20. Tomomi KIMURA, Daisuke KOIDE, Takao ORII, “Large, Automated Administrative and Clinical Databases Available for Pharmacoepidemiology Studies in Japan. *Jpn J Pharmacoepidemiol* 2012 ; 17 (2) : 135-144”.

21. Mashio Nakamura , Norikazu Yamada , Masaaki Ito. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2017 Jun 1;24 (6) :560-565. doi: 10.5551/jat.RV17005. Epub 2017 Apr 7.
22. L. Tamariz, T. Harkins, V. Nair, A systematic review of validated methods for identifying venous thromboembolism using administrative and claims data, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 21 Supplement 1 (2012) 154–162. <https://doi.org/10.1002/pds.2341>.
23. F.I. Mahoney, D.W. Barthel, Functional evaluation: the Barthel index, *Md State Med. J.* 14 (1965) 61–65.
24. H. Quan, V. Sundararajan, P. Halfon, A. Fong, B. Burnand, J.C. Luthi, et al., Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data, *Med. Care.* 43 (2005) 1130–1139. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83>.
25. Y. Hayato, M. Moriwaki, H. Horiguchi, M. Kodan, K. Fushimi, H. Yasunaga, et al., Validity of Diagnoses, Procedures, and Laboratory Data in Japanese Administrative Data, *J Epidemiol.* 27 (2017) 476–482. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.je.2016.09>.
26. P.C. Austin, An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies, *Multivariate Behav. Res.* 46 (2011) 399–424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
27. A. Enomoto, Y. Mano, Y. Kawano, T. Nishikawa, T. Aoyama, Y. Sasaki, et al., “Comparison of the safety and effectiveness of four direct oral anticoagulants in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation using real-world data, *Biol. Pharm. Bull.* 44 (2021) 1294–1302. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00230>.”.
28. Erik V E, Douglas G A, Matthias E et al., The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies, *Ann Intern Med.* 2007 Oct 16;147 (8) :573-7. DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-2.
29. J.A. Nieto, R. Solano, M.D. Ruiz-Ribó et al., “Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry, *J. Thromb. Haemost.* 8 (2010) 1216–1222. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03852.x>.”.

30. R. Lecumberri, A. Alfonso, D. Jiménez et al., “Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism, *Thromb. Haemost.* 110 (2013) 834–843. [htt](#)”.
31. J. Thaler, I. Pabinger, C. Ay, Anticoagulant treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The present state of the art, *Front. Cardiovasc. Med.* 2 (2015) 30. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2015.00030>.
32. Arasteh O, Nomani H, Baharara H et al., “Antipsychotic drugs and risk of developing venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18 (6) :632-43. doi: 10.2174/1570161118666200211114656, PMID 32066363”.
33. Di X, Chen M, Shen S, Cui X. Antipsychotic use and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2021;296:113691. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113691, PMID 33421839.
34. Liu Y, Xu J, Fang K, Xu Y, Gao J, Zhou C et al., “Current antipsychotic agent use and risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:2045125320982720. doi: 10.1177/2045125320982720, PMID 33505665.”.
35. Masaki NAKAMURA, “Utilization of MDV Data and Data Quality Control. *Jpn J Pharmacoepidemiol* 2016; 21 (1) : 23-25”.
36. Chu L-H, Kawatkar A, Gu A. A, “SAS® macro program to calculate medication adherence rate for single and multiple medication use [cited Aug 30 2023]. Available from: https://lexjansen.com/wuss/2011/hoc/Papers_Chua_L_74886.pdf.”.
37. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al., “A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of anticoagulation trial study group. *N Engl J Med.* 1995;332 (25) :1661-5. doi: 10.1056/NEJM199506223322501, PMID 7760866.”.
38. White RH, Zhou H, Romano PS., “Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1998;158 (9) :1005-10. doi: 10.1001/archinte.158.9.1005, PMID 9588434.”.

39. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al., “A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med.* 1991;151 (5) :933-8. doi: 10.1001/archinte.1991.00400050081016, PMID 2025141.”.
40. Research Committee of the British Thoracic Society., “Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet.* 1992;340 (8824) :873-6. doi: 10.1016/0140-6736 (92) 93285-U, PMID 1357297.”.
41. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J et al., “The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med.* 1994;154 (8) :861-6. doi: 10.1001/archinte.1994.00420080053005, PMID 8154949.”.
42. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1995;155 (10) :1031-7. doi: 10.1001/archinte.1995.00430100053006, PMID 7748045.
43. van Beek EJ, Kuijjer PM, Büller HR et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 1997;157 (22) :2593-8. doi: 10.1001/archinte.157.22.2593, PMID 9531228.
44. Hull RD, Raskob GE, Brant RF et al. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med.* 1997;157 (20) :2317-21, PMID 9361572.
45. Abate LG, Bayable SD, Fetene MB. Evidence-based perioperative diagnosis and management of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Med Surg (Lond)* . 2022;77:103684. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103684, PMID 35638051.
46. Peden CJ, Miller TR, Deiner SG, et, al. Eckenhoff RG, Fleisher LA, Members of the Perioperative Brain Health Expert Panel Improving perioperative brain health: an expert consensus review of key actions for the perioperative care team., “*Br J Anaesth.* 2021;126 (2) :423-32. doi: 10.1016/j.bja.2020.10.037, PMID 33413977.”.

【研究成果の掲載】

本申請論文は以下の報告を中心にまとめた,

【第1章】

1. H.Hashimoto, S.Imai, A.Kiyomi, M.Sugiura; Effectiveness and safety of extended treatment with direct oral anticoagulants for venous thromboembolism in Japan: A retrospective cohort study using claims data. *Thrombosis Update* 8 (2022) 100113

【第2章】

2. H.Hashimoto, S.Imai, R.Yamashita, A.Kiyomi, M.Sugiura; Association of antipsychotic drugs with the risk of recurrent venous thromboembolism: A retrospective study of data from a Japanese inpatient database. *Drugs – Real World Outcomes Original Research Article* Open access Published: 28 November 2023 (2023)
<https://doi.org/10.1007/s40801-023-00401-2>

【付録】

各章の各種定義，コードリストを以下に掲載する

【第1章】

付録 Table 1-1. Types of VTE defined by ICD-10

VTE type	Code	Diseases
PE	I26	Pulmonary embolism
DVT	I80	Phlebitis and thrombophlebitis
	I82	Other venous embolism and thrombosis

ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision; VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; DVT, deep venous thrombosis

付録 Table 1-2. Definition of medical event

Disease name	Definition
癌	ICD-10 (Comorbidity at admission) : C00–C26, C30–C34, C37–C41, C43, C45–C58, C60–C76, C77–C80, C81– C85, C88, C90–C97
うっ血性心不全	ICD-10 (within 90 days from index date) : I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.x, I50.x, P29.0
呼吸不全	ICD-10 (within 90 days from index date) : J41-44, J80-84
重篤な感染症	Antibiotic use with admission (within 90 days from index date) Japanese medication code (Top 2 digits) : 61, 62
血栓傾向	ICD-10 (Comorbidity at admission) : D686, D689
静脈瘤	ICD-10 (Comorbidity at admission) : I83
脳出血	ICD-10 (Comorbidity at admission) : I60, 61, 62
脳梗塞	ICD-10 (Comorbidity at admission) :

Disease name	Definition
	I63, 64
腎疾患	ICD-10 (within 90 days from index date) : I12.0, I13.1, N03.2–N03.7, N05.2–N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0–Z49.2, Z94.0, Z99.2
肝疾患	ICD-10 (within 90 days from index date) : B18.x, K70.0–K70.3, K70.9, K71.3–K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2–K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4, I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
骨折	ICD-10: S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12
手術	Japanese procedure code: Class K (Surgery) excluding K9 (Transfusion) and K620 (installation or removal of IVC filter)
中心静脈カテーテル挿入	Japanese procedure code: 130004410, 130004670, 130011610
下大静脈フィルター留置	Japanese procedure code: 710011015, 727850000, 710010085
ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision	

付録 Table 1-3. Definition of drugs

Drug type	Definition
DOAC	Apixaban: Japan reimbursement code: 622224901, 622225001 Edoxaban: Japan reimbursement code: 622080901, 622081001, 622375201, 622576001, 622576101, 622576201 Rivaroxaban: Japan reimbursement code: 622068301, 622068401, 622449101, 622449201
注射用抗凝固薬	Heparin (not less than 5000 units) : Japan reimbursement code: 643330009, 643330021, 620004327, 620004326, 640450015, 643330027, 620003099, 620003100, 643330024, 620003101, 620008395, 620812504,

Drug type	Definition
	643330031, 620006727, 620008392, 621825302, 620006726, 621825301, 620006728, 621825401, 621825502, 620006729, 620006731, 620006732, 620006733, 620007490, 620007489, 621825501, 621825701, 621825802, 621825602, 621825704, 620006736, 620008393, 621826102, 621825903, 620006737, 620006738, 620007491, 621825901, 621826001, 621826004, 620006741, 620008394, 621826402, 620006740, 620006742, 620007492, 621826301
	Fondaparinux: Japan reimbursement code: 620004874, 620004875, 622044501, 622044601
抗血栓薬	t-PA: Japan reimbursement code: 643950056, 643950057, 643950058, 643950059, 643950060, 620007270, 620007271, 620007272, 640421045, 640421046, 640421047
	Urokinase: Japan reimbursement code: 620006202, 620006203, 620006204, 621321501, 621321601, 621321701, 640463021, 640463022, 640463023, 640463026, 640463027, 640463028, 640463029, 640463030
抗血小板薬	Japan reimbursement code: 622401801, 622439801, 622429501, 622413301, 622414401, 622433201, 622433001, 622420501, 622434501, 622439501, 622424101, 622406101, 622407701, 622418201, 622420502, 622422201, 622430501, 622431201, 622425501, 622427501, 622431501, 622413601, 622428401, 622438201, 622416201, 622641701, 622411301, 622405801, 622435501, 622432801, 622425601, 622420101, 622429601, 622433301, 622424201, 622430601, 622425001, 622420201, 622401901, 622439901, 622429701, 622413401, 622414501, 622433401, 622433101, 622420601, 622434601, 622439601, 622424301, 622406201, 622407801, 622418301, 622420602, 622422301, 622430701, 622431301, 622425101, 622427601, 622431601, 622413701, 622428501, 622438301, 622416301, 622641801, 622413501, 622405901, 622435601, 622432901, 622425701, 622420301, 620003468, 620003469, 620814534, 620008315, 620005788, 620814301, 621374002, 620814523, 620814512, 620814533, 620814502, 620814506, 620008318, 620814505, 620814511, 620814543, 620814521, 620004843, 620008330, 613390007, 620814601, 620005812, 620814528, 620814531, 622658901, 622452301,

Drug type	Definition
	<p>622486701, 622336601, 622336701, 622011901, 620000023, 614490003, 614490004, 614490005, 614490006, 640470007, 640470008, 640470009, 621645001, 621645101, 621645201, 621484201, 621645502, 620008178, 620008179, 620008180, 620005647, 621484101, 621484501, 621536405, 621536902, 620006213, 621808401, 621536505, 621645402, 621947801, 621808501, 622462201, 621660005, 621536605, 621537002, 620006214, 621643701, 622082501, 622083101, 622093801, 622263401, 621536201, 621696901, 621536301, 621697001, 621754402, 621697101, 620002913, 620002914, 620002915, 620002916, 620002917, 620002918, 620007247, 620002436, 620000212, 620000213, 620000214, 620002925, 620002926, 620006221, 620002933, 620002934, 640463048, 640463049, 620002253, 620002254, 640463085, 640463086, 620007154, 612170423, 620005143, 612170455, 612170456, 622168901, 622142902, 622172701, 620326001, 620325301, 621367906, 622142901, 620005053, 611140849, 611140017, 620000484, 620000485, 620004280, 611140850, 620000487, 611140798, 620072734, 620008577, 620001952, 622258001, 621525202, 620009301, 620007816, 621676502, 621675501, 620000065, 610443053, 620309504, 622161302, 621251701, 620314401, 620309804, 620006927, 620311004, 620006928, 620312701, 620311401, 620312301, 620008722, 620003616, 620003614, 620003615, 612170363, 612170397, 622262301, 622262401, 622121701, 622122001, 621975902, 621976002, 622262302, 622262402, 622262501, 622262601, 622121801, 622122101, 621976102, 621976202, 622262502, 622262602, 640432002, 640453084, 640453085, 640453086, 622448801, 620005887, 613390023, 613390024, 610463185, 620002119, 620005894, 610463190, 621481601, 621482302, 621481401, 621481301, 621481501, 621481801, 621482001, 622147201, 621481404, 621640001, 621526401, 621530401, 621482201, 621481904, 621482101, 621639901, 610444048, 610444051, 621960501, 610444057, 610444056, 622347901, 622361401, 622334201, 622256301, 622227001, 622384201, 622373101, 622344101, 622501901, 622346301, 622361301, 622334101, 622256201, 622226901, 622384101, 622373001, 622344001, 622501801, 621721201, 621418601, 621314802, 621314101, 621314301, 621315002, 621314901, 621418701, 621418802, 621315201, 621418501, 620009321, 621314601, 621721301, 621638701, 621313502, 621313101, 621313702, 621313601, 621418401, 621312902, 621313801, 621418301, 620009320, 621313301, 620000050, 620000049, 610444122, 610444121, 620002104, 621971301,</p>

Drug type	Definition
末梢血管拡張薬	<p>621971201, 620005094, 610444129, 622119801, 610444141, 610444140, 610444150, 622349601, 622349701, 622349401, 622349501, 622472201, 622472301, 622516101, 622516201, 610432021, 613390027, 613390026, 621962001, 621961501, 621939301, 621992001, 621937001, 621951501, 621937801, 621930701, 621961901, 621953201, 621940701, 621949601, 621927201, 621942001, 621961601, 621961701, 621974101, 621935202, 621946201, 622089901, 621954902, 621961801, 621962101, 621961301, 621960801, 621939201, 621991901, 621936701, 621951401, 621937701, 621930601, 621961201, 621953101, 621940801, 621949501, 621927101, 621941901, 621960901, 621961001, 621974001, 621935102, 621946101, 622089801, 621954802, 621961101, 621961401, 610422004, 620816805, 620817504, 620815903, 620817103, 620817702, 620816501, 620817001, 620816201, 621315603, 620815601, 620816301, 622468501, 620007889, 620007888, 620007887, 621869505, 620007890, 621959902, 622468601, 620007893, 620007892, 620007891, 621869605, 620007894, 621960002, 622468701, 620007897, 620007896, 620007895, 621869705, 620007898, 621960102, 620815302, 621776502, 620005932, 610421343, 610421344, 620001924, 613390006, 610422055, 621959901, 621960001, 621960101, 610422056, 620007993, 620007994, 620007995, 610422123, 620005032, 620005513, 610422206, 610422290, 620008111, 620008112, 620008113, 620002509, 620002538, 621623701, 620004095, 621418905, 621694102, 621481101, 621522101</p> <p>Japan reimbursement code:</p> <p>620003006, 620002976, 640454035, 640454045, 640454034, 640454044, 620361701, 621757701, 622003101, 620336901, 620006947, 622448801, 640453086, 640453086, 640432002, 640453084, 610454024, 610454022, 610454023, 622585001, 620006781, 622585101, 622516201, 622516101, 621954301, 620004609, 620004607, 622349701, 622349601, 622349501, 622349401, 620005785, 612180141, 612180140, 620009269, 620336801, 620005894, 620005887, 613390024, 613390023, 622464501, 620002492, 622424801, 622302101, 622302001, 622301901, 620002538, 620002509, 621471902, 622297402, 620009508, 622195401, 622207101, 621620801, 621620701, 621472002, 620009506, 620366006, 622297302, 620009504, 622207001, 622195301, 620365705, 620009502, 620361903, 620361802, 620362202, 620361408, 620361409, 622085903, 642190255, 622122101, 621976202, 622262602, 622122001, 622262402, 621976002, 620543701,</p>

Drug type	Definition
	610454093, 620545602, 620542501, 620543501, 620543101, 620543301, 620544301, 620542202, 620544901, 620544703, 620543801, 620545302, 620544803, 620542301, 610454092, 620353503, 622817301, 620353601, 622360201, 612190187, 620353101, 621640001, 621526401, 621530401, 621639901, 621481601, 621481401, 621481301, 621481501, 621481801, 622147201, 621482001, 621481404, 621481904, 621482101, 621482302, 622512901, 622525001, 622527801, 622527401, 622520401, 622510901, 622512301, 622512801, 621481101, 620004095, 621418905, 621694102, 621522101
抗精神病薬（定型）	Japan reimbursement code: 611170482, 611170709, 611170713, 611170483, 611170714, 611170716, 611170718, 611170719, 611170724, 611170727, 620124807, 611170484, 611170728, 611170730, 611170733, 611170739, 611170743, 611170485, 611170744, 611170749, 611170489, 610463075, 611170006, 611170490, 610463074, 611170050, 641170031, 641170052, 641170032, 641170053, 641170056, 641170033, 641170058, 611170402, 611170404, 611170405, 611170403, 611170340, 611170329, 610463156, 611170264, 611170350, 620006059, 611170032, 611170047, 620005923, 611170031, 611170268, 611170029, 611170046, 611170266, 611170030, 611170267, 611170351, 611170263, 620004542, 611170364, 611170750, 611170751, 611170752, 611170365, 611170754, 611170755, 611170756, 611170757, 611170760, 611170366, 611170763, 611170764, 611170243, 611170247, 611170248, 611170244, 610463121, 611170245, 611170246, 611170330, 610463175, 611170331, 611170332, 611170333, 611170376, 611170765, 611170766, 611170768, 611170318, 611170341, 611170342, 611170377, 611170769, 620000502, 611170378, 611170770, 620000503, 611170379, 611170771, 620000504, 611170450, 610463221, 611170323, 611170451, 610463222, 620000098, 611170211, 611170322, 620000097, 620002524, 620130401, 611170347, 611170449, 611170457, 610463220, 611170326, 611170452, 610453150, 611170212, 611170324, 611170345, 611170453, 611170460, 610453151, 610453103, 620008776, 620131101, 620131601, 611170213, 611170325, 611170346, 611170454, 610453152, 620131701, 611170407, 641170004, 641170005, 641170023, 640463104, 641170022, 641170030, 640463138, 620004746, 641170020, 620004718, 641170059, 640463106, 640462017, 611170348, 610454077, 611170349, 620006113, 611170431, 611170432, 611170367, 620007093, 611170368, 611170369, 611170137,

Drug type	Definition
	620004507, 611170138, 610454036, 611170140, 610409302, 610461164, 611170168, 611170494, 611170496, 611170685, 620002521, 620009328, 620139302, 622316500, 622712400, 611170033, 611170679, 611170702, 611170678, 611170249, 611170534, 611170386, 620004576, 620004909, 610409303, 610461165, 611170169, 611170684, 611170687, 620002522, 620009329, 620139802, 622316600, 622712500, 611170034, 611170677, 611170250, 611170535, 611170387, 620004577, 620004910, 610461210, 611170874, 611170052, 611170363, 610461209, 611170083, 611170088, 611170163, 611170292, 611170334, 611170461, 611170501, 611170696, 611170875, 620003087, 620004385, 620005808, 620006680, 620008332, 620141915, 611170189, 611170293, 611170297, 611170424, 620000063, 620002446, 620004551, 620004552, 620141916, 620141917, 610461208, 611170310, 611170876, 611170084, 611170190, 611170289, 611170302, 611170306, 611170361, 611170550, 611170425, 611170462, 610433124, 610453063, 610463070, 620007037, 621508701, 620142805, 620143102, 611170085, 611170192, 611170295, 611170307, 610453154, 620007038, 621392301, 620143704, 620143602, 611170086, 611170503, 611170191, 611170290, 611170526, 611170301, 611170308, 611170360, 611170426, 611170463, 610453064, 620002447, 620007039, 620007040, 621508801, 620144505, 620144802, 611170296, 611170427, 610453155, 621392401, 620145202, 620145102, 610409309, 610441009, 610461211, 611170087, 611170291, 611170339, 611170193, 611170300, 611170309, 611170362, 611170428, 611170464, 620007041, 620145304, 620145316, 620145314, 611170188, 620000064, 611170063, 620004959, 611170064, 611170065, 620146701, 620146803, 622317000, 622712800, 611170705, 611170465, 611170863, 610407133, 620005023, 620146402, 621949002, 621958302, 622317100, 622712900, 611170466, 621943801, 621949001, 621958301, 621943802, 620147303, 620147401, 622713000, 611170706, 611170468, 610407134, 610433140, 620147002, 611170864, 620147801, 620147903, 622317200, 622713100, 611170707, 611170469, 610407135, 620147502, 621948901, 621948902, 621958202, 622317300, 622713200, 611170467, 621943901, 621958201, 621943902, 620150601, 622713700, 611170518, 610433072, 610463124, 620002523, 621980102, 622713800, 611170519, 621980101, 620150901, 622713900, 611170520, 610422154, 620151101, 622714000, 611170521, 610422155, 620151501, 620151601, 622714100, 611170635, 610406267, 610406360, 610463035, 620002551, 620007067,

Drug type	Definition
	621220501, 622100102, 622714200, 611170636, 610406375, 610433047, 610433117, 610444156, 622100101, 620152401, 620152501, 622714300, 611170637, 610406266, 610406268, 610406361, 610412175, 610422256, 610433048, 610433118, 620003180, 620008707, 620153201, 620153301, 622714400, 611170638, 610406269, 610406362, 611170081, 611170664, 610463069, 620002532, 611170079, 610453045, 610442006, 610461059, 611170080, 611170652, 610453046, 620002533, 611170666, 611170839, 610444108, 620002534, 620000056, 622315900, 611170828, 620006067, 621524601, 611170691, 621980001, 621981001, 621980002, 621981002, 620006940, 622316000, 611170692, 610412088, 610444106, 620154901, 621220702, 610444107, 620006941, 622316100, 611170693, 610412089, 620155101, 621220802, 611170816, 611170817, 611170818, 611170819, 611170867, 611170877, 611170820, 611170821, 611170352, 620158001, 611170353, 620158101, 641170007, 641170018, 641170027, 620004712, 641170009, 641170010, 641170014, 641170029, 620000242, 620008951, 620159102, 641170044, 620007398, 641170045, 641170047, 641170046, 641170048, 610407054, 610407311, 610407313, 610411011, 610461065, 620006575, 620008317, 620161801, 620161804, 620161807, 622716400, 611190025, 610407307, 620005038, 610407056, 610407074, 610407111, 610407129, 610407303, 610407310, 610407426, 610411012, 610431012, 610461066, 620162001, 620162003, 620162004, 620162009, 620162013, 620162018, 622318000, 622716500, 611190026, 610407100, 610407362, 610407309, 610407057, 610407075, 610407130, 610407312, 610407361, 610407444, 610411013, 610431013, 610461067, 620162301, 620162302, 620162303, 620162308, 620162316, 622064901, 622064902, 622716600, 611190027, 610407101, 610407308
抗精神病薬（非定型）	Japan reimbursement code: 620005588, 620005592, 620005594, 620005596, 620008152, 621805602, 622692300, 610409339, 620005591, 620005590, 620005589, 620005593, 620005595, 620005597, 620005598, 620005599, 620006687, 620005602, 620005603, 620005604, 620005606, 620005609, 620008154, 620009457, 621782803, 621806502, 622325100, 610409340, 620005605, 620005607, 620005608, 620005610, 620005611, 620005612, 620005613, 620006688, 620005615, 620005616, 620005618, 620005621, 620005623, 620005624, 620008155, 621782903, 621807402, 622325200, 610409341, 620005614, 620005617, 620005619, 620005620, 620005622, 620005625, 620005626,

Drug type	Definition
	<p>620006689, 620005628, 620008160, 621838003, 621901602, 622034801, 622054301, 622325300, 620000170, 620005627, 620005629, 620008157, 620008156, 620008158, 620008159, 620008161, 620008515, 620009458, 620009459, 620005601, 620008153, 621782703, 622001401, 622134702, 622224102, 622714800, 620005600, 622224101, 621944001, 621949301, 622714900, 620005586, 620009455, 621944901, 622043901, 621944101, 621945001, 621949401, 622617300, 620005587, 620009456, 622044001, 622093901, 622194301, 622219801, 622235701, 622238201, 622715000, 621939801, 621944201, 622238301, 622715100, 621993601, 622012601, 622044101, 620005633, 620008165, 621975402, 622715200, 610462014, 620005634, 620005635, 620008166, 620008162, 621807702, 622129701, 622715300, 620005631, 620006690, 620005630, 621807802, 622129801, 622715400, 620005632, 620006691, 620008163, 621808102, 622129901, 622715500, 620005636, 620006692, 620008164, 622008102, 622130001, 622715600, 622008101, 620001928, 622193101, 622200901, 622219001, 622218201, 622196001, 622194201, 622335401, 622434001, 622423001, 622418701, 622193901, 622200601, 622203001, 622214501, 622312900, 610443072, 622185101, 622209801, 622192701, 622212001, 622204101, 622210801, 622218601, 622217901, 622196101, 622207801, 622197501, 622205601, 622180001, 622210803, 622194001, 622200701, 622203101, 622205701, 622207901, 622214601, 622313000, 610443073, 622185201, 622209901, 622192901, 622212101, 622204201, 622210901, 622218801, 622218001, 622196201, 622197601, 622180101, 622210903, 622185301, 622200801, 622205801, 622208001, 622212201, 622214701, 622313100, 621955701, 622210001, 622193001, 622204301, 622203201, 622211001, 622218901, 622218101, 622196301, 622194101, 622197701, 622180201, 622211003, 622200501, 622400101, 622368801, 622192801, 622218701, 622237601, 622400201, 622368901, 622573901, 622574001, 610443077, 620006169, 622092401, 610443078, 620006170, 622092501, 620008168, 622092601, 622480501, 622486401, 622494201, 622499101, 622506401, 622519801, 622522401, 622611300, 610462008, 622497601, 622478801, 622501201, 622502601, 622504101, 622511401, 622472401, 622479901, 622483601, 622490201, 622492701, 622492901, 622493601, 622494701, 622497301, 622498701, 622500901, 622503201, 622503601, 622506501, 622611400, 610451001, 622485801, 622482201, 622479001, 622502001, 622472501, 622479101, 622480001, 622482301, 622483701, 622485901,</p>

Drug type	Definition
	<p>622490301, 622492801, 622493001, 622493701, 622494801, 622497401, 622498801, 622501001, 622503301, 622503701, 622506601, 622611600, 610451002, 622502101, 622472601, 622478901, 622480101, 622482401, 622483801, 622486001, 622490401, 622493101, 622493801, 622494901, 622497101, 622497501, 622498901, 622501101, 622503401, 622503801, 622506701, 622611800, 610451003, 622502201, 622478701, 622480301, 622481201, 622482801, 622484001, 622490601, 622494001, 622495101, 622499401, 622500701, 622503901, 622506201, 622611700, 620002518, 622502401, 622478501, 622480401, 622481301, 622482901, 622484101, 622490701, 622494101, 622495201, 622499501, 622500801, 622502501, 622504001, 622506301, 622611900, 620002519, 622478601, 622480201, 622481101, 622483201, 622483901, 622490501, 622493901, 622495001, 622499301, 622599101, 622611500, 622682701, 622455001, 622502301, 622498601, 622503501, 622497201, 622499001, 622499201, 622554601, 622562001, 622568101, 622569901, 622609600, 620003478, 622551001, 622542301, 622556401, 622538601, 622538701, 622541901, 622545401, 622550601, 622553901, 622559001, 622561601, 622567801, 622570001, 622609700, 620003479, 622552501, 622554901, 622542001, 622545501, 622550701, 622554001, 622559101, 622561701, 622567901, 622570101, 622609900, 620003480, 622552601, 622538801, 622555101, 622538901, 622542101, 622545601, 622550801, 622552701, 622554101, 622559201, 622561801, 622568001, 622570201, 622610100, 620004945, 622555301, 622536601, 622539001, 622542401, 622547901, 622551101, 622554201, 622562101, 622568201, 622569501, 622609800, 622135201, 622552801, 622555901, 622536701, 622539101, 622542501, 622548001, 622551201, 622554301, 622562201, 622568301, 622569601, 622610000, 622135301, 622552901, 622556001, 622536801, 622539201, 622542601, 622548101, 622551301, 622554401, 622562301, 622568401, 622569701, 622610200, 622135401, 622553001, 622556101, 622536901, 622539301, 622542701, 622548201, 622551401, 622553101, 622554501, 622556201, 622562401, 622568501, 622569801, 622610400, 622135501, 622514601, 622542201, 622545701, 622550901, 622555801, 622559301, 622561901, 622610300, 620009105, 622548301, 622557301, 622560701, 622559801, 622539401, 622541601, 622548401, 622557401, 622560901, 622559901, 622539501, 622541701, 622548501, 622557501, 622561001, 622560001, 622539601, 622541801, 620006784, 622671901, 622680301, 622816901, 622680701,</p>

Drug type	Definition
	622686501, 622715700, 620006782, 622671601, 622672001, 622673901, 622680001, 622670701, 622677801, 622675101, 622683201, 622686601, 622715800, 620006783, 622671701, 622672101, 622674001, 622680801, 622680101, 622670801, 622677901, 622675001, 622683301, 622674101, 622680901, 622686701, 622715900, 621980601, 622671801, 622672201, 622680201, 622670901, 622678001, 622675201, 622683401, 621926401, 621926501, 622028201, 622028301, 622028401, 622496801, 622496901, 622585401, 622585301, 622794701, 622794801, 622794901, 622795001, 621905201, 621905301, 621905401, 622210701, 622278301, 622278401, 622278501, 622278601, 622278701, 622409601, 622409701, 622409801, 622409901, 622687801, 622687901, 622688001
非ステロイド性抗炎症薬	Japan reimbursement code: 611140122, 611140558, 611140641, 620003523, 611140557, 620003524, 611140640, 611140121, 611140434, 620007099, 611140211, 611140433, 620007098, 611140270, 611140435, 611140639, 620005130, 611140430, 611140120, 611140210, 611140295, 611140312, 611140324, 611140431, 611140436, 611140735, 611140638, 611140506, 611140515, 610409343, 620005129, 620007101, 620008673, 620070001, 611140589, 611140421, 611140432, 611140623, 611140531, 610433145, 620007100, 620007120, 620008785, 611140019, 611140799, 610408008, 610408009, 610441006, 611140017, 611140793, 611140794, 611140797, 611140798, 611140849, 611140850, 620000484, 620000485, 620000487, 620004280, 620008577, 620072734, 620000483, 620000486, 610421011, 620000488, 611140795, 610431009, 611140109, 611140802, 611140325, 610406038, 610406226, 610443050, 610443055, 610443057, 621391201, 621391301, 621362001, 641140027, 620005167, 620074001, 641140110, 641140028, 641140079, 641140112, 641140113, 641140114, 620002205, 620004727, 620005168, 620006232, 620008892, 620008930, 620074401, 620074601, 620074201, 611140098, 611140815, 611140816, 611140817, 611140819, 611140823, 611140824, 611140087, 611140090, 611140551, 611140094, 611140101, 610463033, 611140088, 611140091, 610463034, 611140843, 620007129, 611140831, 620006907, 611140863, 620003624, 611140828, 610406402, 620001381, 620078401, 620078405, 620078406, 661140022, 661140209, 661140210, 620001382, 620078504, 620078525, 620078540, 620078541, 620078542, 661140019, 661140211, 661140214, 661140215, 661140216, 661140217, 661140218, 661140220, 661140221, 661140225, 661140226,

Drug type	Definition
	<p>661140228, 661140229, 661140230, 661140231, 661140233, 620001383, 620078604, 620078630, 620078652, 620078653, 620078654, 661140020, 661140236, 661140237, 661140239, 661140240, 661140241, 661140242, 661140243, 661140244, 661140245, 661140246, 661140247, 661140251, 661140252, 661140255, 661140256, 661140257, 661140259, 661140263, 620003435, 610461137, 611140854, 610461139, 611140141, 611140171, 611140193, 611140200, 611140201, 611140279, 611140303, 611140309, 611140328, 611140350, 611140423, 611140456, 611140563, 611140583, 611140653, 611140855, 620004439, 620079301, 620079303, 620079305, 620079311, 620079315, 620079325, 620079338, 620079345, 620079349, 622314000, 622709400, 611140023, 611140085, 611140172, 611140191, 611140234, 611140241, 611140247, 611140253, 611140276, 611140348, 611140398, 611140425, 611140426, 611140427, 611140478, 620004517, 620005922, 620006014, 620006021, 620006041, 620006088, 620006107, 620007091, 620007096, 620007097, 620008646, 620008760, 610433057, 620005975, 610461138, 611140548, 611140856, 611140403, 620006114, 620008628, 620080001, 621212601, 622709500, 611140781, 611140782, 610407260, 610407276, 610407168, 610412105, 610422160, 610422204, 610422248, 610433060, 610454052, 620004494, 620004438, 620006016, 620006020, 620007095, 660442001, 660461016, 661140192, 661140190, 661140191, 661140079, 661140270, 661140273, 661140274, 660406095, 660406108, 660406116, 621939501, 621362117, 621362118, 621362116, 621362115, 621362109, 621362119, 621362112, 660406071, 660442002, 660461017, 661140193, 661140194, 661140195, 661140196, 661140080, 661140197, 661140198, 661140199, 661140268, 661140271, 660406083, 660406096, 660406117, 660407024, 621362201, 621939601, 621362238, 621362241, 621362236, 621362225, 621362217, 621362242, 620083001, 621362356, 622330800, 660406072, 660442003, 660461018, 661140205, 661140200, 661140201, 661140202, 661140203, 661140204, 661140081, 661140206, 661140207, 661140208, 661140267, 661140269, 661140272, 660406084, 660406097, 660406118, 660407025, 620001384, 621362301, 621939701, 621362353, 621362359, 621362323, 621577201, 621362360, 620084701, 621391503, 622770400, 660443016, 621391501, 621391603, 622770500, 660443017, 621391601, 611140065, 611140079, 611140080, 611140646, 620088902, 622709600, 611140061, 611140077, 611140396, 611140492, 620006848, 620007068, 620008765, 611140392, 620006849,</p>

Drug type	Definition
	<p>620090601, 622709700, 611140007, 611140060, 611140732, 611140550, 611140070, 611140068, 611140072, 611140695, 611140081, 611140575, 611140225, 611140287, 611140292, 611140342, 611140378, 611140383, 611140390, 611140394, 611140417, 611140474, 611140491, 610406109, 620002537, 620008756, 622058201, 622066701, 622709800, 611140076, 611140395, 611140617, 611140717, 611140180, 611140596, 611140284, 611140607, 611140720, 611140297, 611140618, 611140635, 611140642, 620002531, 611140718, 620002530, 611140738, 611140739, 611140733, 611140741, 611140742, 611140829, 620003606, 620004621, 620006095, 620094401, 620007059, 622709900, 611140744, 611140745, 611140746, 611140749, 611140752, 611140756, 610407159, 610407157, 610422250, 610433119, 620007064, 620095701, 611140374, 620006116, 611140373, 610407031, 620003172, 620096301, 611140139, 610411000, 610461157, 611140759, 611140138, 611140757, 611140758, 611140760, 611140761, 611140830, 610406107, 610411001, 610461219, 611140837, 610411002, 610461217, 611140766, 620097508, 622710000, 611140762, 611140322, 611140763, 611140764, 611140765, 611140767, 610411003, 610461218, 611140768, 611140771, 611140776, 611140779, 611140838, 620097815, 622321000, 622710100, 611140769, 611140770, 611140772, 611140323, 611140773, 611140775, 611140777, 611140778, 611140780, 620007151, 620098501, 620098702, 621215101, 621808201, 622710200, 611140693, 610422104, 610422271, 610422323, 610422328, 610444177, 620004983, 620005144, 620005637, 620007088, 620007159, 620098401, 620005142, 620006908, 620006978, 621534501, 622325600, 611140694, 610412183, 610422040, 610422071, 610422074, 610422088, 610422089, 610422105, 610422109, 610422112, 610422116, 610422128, 610422137, 610422177, 610422219, 610422272, 610422314, 610422319, 610422321, 610422322, 610422324, 610422325, 610422326, 610422329, 610422330, 610422331, 610422332, 610433108, 610433157, 610433158, 610444171, 610463224, 620000184, 620004626, 620004472, 620004454, 620004984, 620005145, 620006179, 620006875, 620007150, 620007152, 620007153, 620008625, 620008632, 620008769, 620008780, 621215601, 620098801, 620099301, 620100901, 620098902, 620100001, 620099201, 621215401, 620099501, 620099601, 620100501, 621215602, 620099003, 620099101, 620100602, 620100702, 620099701, 620099602, 621215301, 610453034, 621392002, 611140585, 611140833, 620003153, 622108101, 611140730, 611140832,</p>

Drug type	Definition
	<p>610406150, 610406177, 620003154, 620006028, 620006974, 610411004, 610461104, 611140684, 610406077, 620004916, 610406039, 610406041, 610406067, 610406068, 610406069, 610406070, 610406078, 610406100, 610406133, 610407185, 610411005, 610461105, 620004282, 611140683, 611140685, 610406022, 610406072, 610406098, 610406229, 610407038, 620004917, 611140736, 620006174, 620002043, 620002516, 621634301, 621635802, 621640201, 621640501, 622710300, 611140844, 611140845, 620002040, 620002041, 620002042, 620002055, 620002056, 620002057, 620002128, 620002131, 621623201, 611140846, 620002646, 611140847, 620002647, 621936001, 622011102, 622022501, 622034902, 622710500, 610406387, 610406382, 621981501, 622012401, 622034901, 622011101, 622051201, 622062601, 621981502, 621466202, 621466401, 621466601, 622014601, 622710600, 610406388, 610406383, 610463127, 610463037, 610463210, 610463150, 610463149, 610463038, 610463046, 620000016, 620001951, 620006859, 621466002, 610406384, 620002431, 620008115, 620008122, 620008117, 620008118, 620008116, 620008126, 620008127, 620008131, 620008114, 620008119, 620008120, 620008121, 620008123, 620008124, 620008125, 620008128, 620008129, 620008130, 620008150, 621837703, 620002432, 620008133, 620008140, 620008135, 620008136, 620008134, 620008144, 620008145, 620008149, 620008132, 620008137, 620008138, 620008139, 620008141, 620008142, 620008143, 620008146, 620008147, 620008148, 620008151, 621837803, 610443075, 610443076, 610443079, 622665701, 610443080, 622665801, 620004857, 622783201, 622805401, 622814601, 622786401, 622808901, 622797301, 622799701, 622785001, 622811301, 622809101, 622795401, 622788301, 622787601, 622797801, 622806501, 622799301, 622704201, 622803801, 622801301, 620004858, 622783301, 622805501, 622814701, 622786501, 622809001, 622797401, 622799801, 622785101, 622811401, 622809201, 622795501, 622788401, 622787701, 622797901, 622806601, 622799401, 622704301, 622803901, 622801401, 620109703, 622748900, 641140120, 641140121, 640407067, 620004651, 620004773, 620008941, 641140150, 641140149, 620006355, 661140167, 661140169, 661140171, 661140173, 660406114, 660407017, 620114701, 622131801, 620114703, 620114603, 622131802, 661140168, 661140170, 661140172, 661140174, 660406115, 660407018, 660407056, 620115301, 620115303, 620115203, 620115402, 620003463, 620006652, 620009029, 621362806, 660407068, 660407069, 660422067,</p>

Drug type	Definition
	660442004, 660461027, 661140183, 661140185, 660407127, 660407114, 660407100, 620005282, 620007778, 620115601, 621362808, 610443053, 620000065, 620001952, 620002629, 620002761, 620006661, 620007816, 620009301, 621675501, 622258001, 621676502, 621525202, 610443049, 610443051, 610443052, 610443054, 610443056, 610443058, 621419201, 621374801, 621374901, 621375001, 621419401, 622290301, 622341601

付録 Table 1-4 . Definition of bleeding

Disease name	Definition
脳出血	ICD-10 (during observation period) : I60, I61, I62
消化管出血	ICD-10 (during observation period) with Medical procedure codes in same month: K228, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K284, K290, K571, K573, K625, K920, K921, K922 Medical procedure code: 140032510, 140048150, 140049210, 140050910, 150162910, 150164850, 150263950, 150323210, 150377610, 150377710, 150417310, 150424570, 160093410, 160093810, 160093970, 160094110, 160094610, 160094710, 160094810, 160094910, 160148070, 160150970, 160161170, 160183610, 160187670, 160200950, 160202750, 160219210, 160219310, 160226850
呼吸器出血	ICD-10 (during observation period) : J942, R04
腎・尿路出血	ICD-10 (during observation period) : N02, R31

ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision

【第2章】

付録 Table 2-1. Types of VTE defined using ICD-10 codes

VTE type	Code	Diseases
PE	I26	Pulmonary embolism
DVT	I80	Phlebitis and thrombophlebitis
	I82	Other venous embolism and thrombosis

DVT, deep vein thrombosis; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism

付録 Table 2-2. Fracture defined using ICD-10 codes

Medical event name	Definition
骨折	ICD-10 (comorbidity at admission) : S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12

ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision

付録 Table 2-3. Surgery defined by medical procedure codes

Medical event name	Definition
手術	Medical procedure code K as surgery with observation period Exception 1: Medical procedure K9 as blood transfusion Exception 2: Medical procedure K620 as IVC filter-related procedure

IVC, inferior vena cava

付録 Table 2-4. Psychiatric diseases defined using ICD-10 codes

Medical event name	Definition
精神疾患	ICD-10 (comorbidity at admission) : F00-F99

ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision

付録 Table 2-5. Individual components of CCI defined using ICD-10 codes

Disease name	Definition
心筋梗塞	ICD-10 (comorbidity at admission) : I21, I22, I252
うっ血性心不全	ICD-10 (comorbidity at admission) : I43, I50, I099, I110, I130, I132, I255, I420, I425, I426, I427, I428, I429, P290
末梢動脈疾患	ICD-10 (comorbidity at admission) : I70, I71, I731, I738, I739, I771, I790, I792, K551, K558, K559, Z958, Z959
脳血管疾患	ICD-10 (comorbidity at admission) : G45, G46, I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69, H340
認知症	ICD-10 (comorbidity at admission) : F00, F01, F02, F03, G30, F051, G311
慢性肺疾患	ICD-10 (comorbidity at admission) : J40, J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J60, J61, J62, J63, J64, J65, J66, J67, I278, I279, J684, J701, J703
膠原病	ICD-10 (comorbidity at admission) : M05, M32, M33, M34, M06, M315, M351, M353, M360
消化性潰瘍	ICD-10 (comorbidity at admission) : K25, K26, K27, K28
軽度の肝疾患	ICD-10 (comorbidity at admission) : B18, K73, K74, K700, K701, K702, K703, K709, K717, K713, K714, K715, K760, K762, K763, K764, K768, K769, Z944
臓器障害を伴わない糖尿病	ICD-10 (comorbidity at admission) : E100, E101, E106, E108, E109, E110, E111, E116, E118, E119, E120, E121, E126, E128, E129, E130, E131, E136, E138, E139, E140, E141, E146, E148, E149
臓器障害を伴う糖尿病	ICD-10 (comorbidity at admission) : E102, E103, E104, E105, E107, E112, E113, E114, E115, E117, E122, E123, E124, E125, E127, E132, E133, E134, E135, E137, E142, E143, E144, E145, E147
片麻痺	ICD-10 (comorbidity at admission) : G81, G82, G041, G114, G801, G802, G830, G831, G832, G833, G834, G839
中等度から重度の腎障害	ICD-10 (comorbidity at admission) : N18, N19, N052, N053, N054, N055, N056, N057, N250, I120, I131, N032, N033, N034, N035, N036, N037, Z490, Z491, Z492, Z940, Z992
固形がん	ICD-10 (comorbidity at admission) : C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C30, C31, C32, C33, C34, C37, C38, C39, C40, C41, C43, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97

Disease name	Definition
中等度の肝疾患	ICD-10 (comorbidity at admission) : K704, K711, K721, K729, K765, K766, K767, I850, I859, I864, I982
転移性固形がん	ICD-10 (comorbidity at admission) : C77, C78, C79, C80
後天性免疫不全症候群	ICD-10 (comorbidity at admission) : B20, B21, B22, B24

CCI, Charlson Comorbidity Index; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision

付録 Table 2-6. Definitions of concomitant medications

Drug type	Definition
抗凝固薬	Warfarin
	Japan reimbursement code: 621938101, 621940901, 622122601, 613330003, 610460002, 620811502, 620811503, 620000731, 620811507, 620811510, 620811511, 613330004, 610462024, 620002332, 621480504, 621480506, 621480507, 610462025, 621480604
	Rivaroxaban
	Japan reimbursement code: 622068301, 622068401, 622449101, 622449201
	Apixaban
	Japan reimbursement code: 622224901, 622225001
	Edoxaban
	Japan reimbursement code: 622080901, 622081001, 622375201, 622576001, 622576101, 622576201
	Dabigatran
	Japan reimbursement code: 622043301, 622043401
抗精神病薬 フェノチアジン系	Prochlorperazine
	Japan reimbursement code: 620004718
	Chlorpromazine
	Japan reimbursement code: 611170050, 611170482, 611170483, 611170484, 611170485, 611170709, 611170713, 611170714, 611170716, 611170719, 611170727, 611170728, 611170730, 611170733, 611170743, 611170744, 611170749, 620124807,

Drug type	Definition
	641170031, 641170032, 641170033, 641170052, 641170053, 641170056, 641170058
	Levomepromazine
	Japan reimbursement code: 610453103, 610453150, 610453151, 610453152, 610463220, 610463221, 610463222, 611170325, 611170326, 620000097, 620000098, 620004746, 620008776, 620131601, 620131101, 640463138
	Fluphenazine
	Japan reimbursement code: 610463175, 611170331, 611170332, 611170333, 640463106
	Perphenazine
	Japan reimbursement code: 610463156, 611170247, 611170364, 611170365, 611170366, 611170377, 611170378, 611170379, 611170751, 611170752, 611170755, 611170756, 611170757, 611170760, 611170763, 611170764, 620000502, 620000503, 620000504, 640463104
	Prochlorperazine
	Japan reimbursement code: 611170376, 611170765, 611170766, 611170768
	Propicazazine
	Japan reimbursement code: 611170266, 611170267, 611170268, 620004542, 620006059
	Chlorpromazine hydrochloride, promethazine hydrochloride and phenobarbital
	Japan reimbursement code: 620158001, 620158101
抗精神病薬 ブチロフェノン系	Haloperidol
	Japan reimbursement code: 610409309,610441009, 610453063, 610453064, 610461209, 610461210, 610461211,611170083, 611170087, 611170163, 611170192,611170193, 611170291, 611170295, 611170296, 611170334, 611170339, 611170424, 611170425, 611170426, 611170427, 611170428, 611170696, 611170874, 611170875, 611170876, 620000063, 620000064, 620000242, 620003087, 620004385, 620006680, 620007037, 620007038, 620007039, 620007040, 620007041, 620008332, 620008951, 620141915, 620141916, 620141917, 620142805, 620143102, 620143602, 620143704, 620144505, 620144802, 620145102, 620145202, 620145304, 620145314, 620145316, 620159102,

Drug type	Definition
抗精神病薬 ベンザミド系	621392301, 621392401, 621508701, 621508801, 641170045, 641170046, 641170047, 641170048
	Pipamperone
	Japan reimbursement code: 620006113
	Bromperidol
	Japan reimbursement code: 610463035, 620151501, 620151601, 620152401, 620152501, 620153201, 620153301, 621220501, 622100102, 622714100, 622714200, 622714300, 622714400
	Spiperone
	Japan reimbursement code: 610454036, 611170140
	Timiperone
	Japan reimbursement code: 610422154, 610422155, 610463124, 611170519, 611170520, 611170521, 620002523, 620007398, 620150601, 620150901, 620151101, 621980101, 621980102, 622713700, 622713800, 622713900, 622714000
	Sulpiride
	Japan reimbursement code: 610409302, 610409303, 610461164, 610461165, 611170168, 611170169, 611170249, 611170250, 611170386, 611170387, 611170494, 611170496, 611170684, 611170685, 611170687, 620002521, 620002522, 620004712, 620004909, 620009328, 620009329, 620139302, 620139802, 622316500, 622316600, 622712400, 622712500
	Sultopride
	Japan reimbursement code: 610444106, 610444107, 611170691, 611170692, 611170693, 620000056, 620006067, 620006940, 620006941, 621220702, 621980001, 621981001, 622315900, 622316000, 622316100
Tiapride	
Japan reimbursement code: 610407056, 610407057, 610407074, 610407075, 610407111, 610407129, 610407303, 610407310, 610407311, 610407312, 610407426, 610407444, 610411011, 610411012, 610411013, 610431012, 610431013, 610461065, 610461066, 610461067, 611190025, 611190026, 611190027, 620008317,	

Drug type	Definition
	620161801, 620161804, 620161807, 620162001, 620162003, 620162004, 620162009, 620162013, 620162018, 620162301, 620162302, 620162303, 620162308, 620162316, 622064901, 622064902, 622318000, 622716400, 622716500, 622716600
	Nemonapride
	Japan reimbursement code: 611170820, 611170821
	Zotepine
	Japan reimbursement code: 610407134, 610407135, 610433140, 611170465, 611170466, 611170467, 611170468, 611170469, 611170707, 611170863, 611170864, 620146402, 620146701, 620146803, 620147002, 620147303, 620147401, 620147502, 620147801, 620147903, 621943802, 621943902, 621948901, 621948902, 621949001, 621949002, 621958201, 621958202, 621958302, 622317000, 622317100, 622317200, 622317300, 622712800, 622712900, 622713000, 622713100, 622713200
抗精神病薬 Serotonin- dopamine antagonists (SDA)	Risperidone
	Japan reimbursement code: 610409339, 610409340, 610409341, 610462014, 620000170, 620005586, 620005587, 620005588, 620005590, 620005591, 620005592, 620005593, 620005594, 620005596, 620005597, 620005599, 620005601, 620005602, 620005603, 620005604, 620005606, 620005607, 620005608, 620005609, 620005611, 620005613, 620005614, 620005615, 620005616, 620005618, 620005619, 620005620, 620005621, 620005623, 620005624, 620005626, 620005627, 620005628, 620005630, 620005633, 620005635, 620008152, 620008153, 620008154, 620008155, 620008157, 620008158, 620008159, 620008160, 620008161, 620008162, 620008163, 620008164, 620008165, 620008166, 620008515, 620009455, 620009456, 620009457, 620009458, 621782703, 621782803, 621782903, 621805602, 621806502, 621807402, 621807702, 621807802, 621808102, 621838003, 621901602, 621905201, 621905301, 621905401, 621939801, 621944001, 621944101, 621944201, 621944901, 621945001, 621949301, 621949401, 621975402, 621993601, 622001401, 622008102, 622012601, 622034801, 622043901, 622044001, 622044101, 622054301, 622093901, 622129701, 622129801, 622129901, 622130001, 622134702, 622194301, 622219801, 622224102, 622235701, 622238201, 622238301, 622325100, 622325200, 622325300, 622617300,

Drug type	Definition
	622692300, 622714800, 622714900, 622715000, 622715100, 622715200, 622715300, 622715400, 622715500, 622715600
	Paliperidone
	Japan reimbursement code: 622028201, 622028301, 622028401, 622278301, 622278401, 622278501, 622278601, 622278701
	Blonanserin
	Japan reimbursement code: 620006782, 620006783, 620006784, 621980601, 622670701, 622670801, 622670901, 622671601, 622671701, 622671801, 622671901, 622672001, 622672101, 622672201, 622673901, 622674001, 622674101, 622675001, 622675101, 622675201, 622677801, 622677901, 622678001, 622680001, 622680101, 622680201, 622680301, 622680701, 622680801, 622680901, 622683201, 622683301, 622683401, 622686501, 622686601, 622686701, 622715700, 622715800, 622715900, 622816901
	Perospirone
	Japan reimbursement code: 620006169, 620006170, 620008168, 622092401, 622092501, 622092601
抗精神病薬	Clozapine
Multi-acting	Japan reimbursement code: 621926401, 621926501
receptor targeted	Olanzapine
antipsychotics	Japan reimbursement code: 610451001, 610451002, 610451003, 610462008, 620002518, 620002519, 622210701, 622455001, 622472401, 622472501, 622472601, 622478501, 622478601, 622478701, 622478801, 622478901, 622479001, 622479101, 622479901, 622480001, 622480101, 622480201, 622480301, 622480401, 622480501, 622481101, 622481201, 622481301, 622482201, 622482301, 622482401, 622482801, 622482901, 622483201, 622483601, 622483701, 622483801, 622483901, 622484001, 622484101, 622485801, 622485901, 622486001, 622486401, 622490201, 622490301, 622490401, 622490501, 622490601, 622490701, 622492701, 622492801, 622492901, 622493001, 622493101, 622493601, 622493701, 622493801, 622493901, 622494001, 622494101, 622494201, 622494701, 622494801, 622494901, 622495001, 622495101, 622495201, 622497101, 622497201, 622497301, 622497401, 622497501, 622497601, 622498601, 622498701, 622498801, 622498901,
(MARTA)	

Drug type	Definition
	622499001, 622499101, 622499201, 622499301, 622499401, 622499501, 622500701, 622500801, 622500901, 622501001, 622501101, 622501201, 622502001, 622502101, 622502201, 622502301, 622502401, 622502501, 622502601, 622503201, 622503301, 622503401, 622503501, 622503601, 622503701, 622503801, 622503901, 622504001, 622504101, 622506201, 622506301, 622506401, 622506501, 622506601, 622506701, 622511401, 622519801, 622522401, 622599101, 622611300, 622611400, 622611500, 622611600, 622611700, 622611800, 622611900, 622682701
	Quetiapine
	Japan reimbursement code:
	610443072, 610443073, 620001928, 621955701, 622180001, 622180101, 622180201, 622185101, 622185201, 622185301, 622192701, 622192801, 622192901, 622193001, 622193101, 622193901, 622194001, 622194101, 622194201, 622196001, 622196101, 622196201, 622196301, 622197501, 622197601, 622197701, 622200501, 622200601, 622200701, 622200801, 622200901, 622203001, 622203101, 622203201, 622204101, 622204201, 622204301, 622205601, 622205701, 622205801, 622207801, 622207901, 622208001, 622209801, 622209901, 622210001, 622210801, 622210803, 622210901, 622210903, 622211001, 622211003, 622212001, 622212101, 622212201, 622214501, 622214601, 622214701, 622217901, 622218001, 622218101, 622218201, 622218601, 622218701, 622218801, 622218901, 622219001, 622237601, 622312900, 622313000, 622313100, 622335401, 622368801, 622368901, 622400101, 622400201, 622418701, 622423001, 622434001, 622573901, 622574001
	Asenapine
	Japan reimbursement code:
	622496801, 622496901
抗精神病薬	Aripiprazole
Dopamine partial agonist (DPA)	Japan reimbursement code:
	620003478, 620003479, 620003480, 620004945, 620009105, 622135201, 622135301, 622135401, 622135501, 622409601, 622409701, 622409801, 622409901, 622514601, 622536601, 622536701, 622536801, 622536901, 622538601, 622538701, 622538801, 622538901, 622539001, 622539101, 622539201, 622539301, 622539401, 622539501, 622539601, 622541601, 622541701, 622541801, 622541901, 622542001, 622542101, 622542201, 622542301, 622542401, 622542501, 622542601, 622542701, 622545401,

Drug type	Definition
高リスク薬	622545501, 622545601, 622545701, 622547901, 622548001, 622548101, 622548201, 622548301, 622548401, 622548501, 622550601, 622550701, 622550801, 622550901, 622551001, 622551101, 622551201, 622551301, 622551401, 622552501, 622552601, 622552701, 622552801, 622552901, 622553001, 622553101, 622553901, 622554001, 622554101, 622554201, 622554301, 622554401, 622554501, 622554601, 622554901, 622555101, 622555301, 622555801, 622555901, 622556001, 622556101, 622556201, 622556401, 622557301, 622557401, 622557501, 622559001, 622559101, 622559201, 622559301, 622559801, 622559901, 622560001, 622560701, 622560901, 622561001, 622561601, 622561701, 622561801, 622561901, 622562001, 622562101, 622562201, 622562301, 622562401, 622567801, 622567901, 622568001, 622568101, 622568201, 622568301, 622568401, 622568501, 622569501, 622569601, 622569701, 622569801, 622569901, 622570001, 622570101, 622570201, 622609600, 622609700, 622609800, 622609900, 622610000, 622610100, 622610200, 622610300, 622610400
	Brexpiprazole Japan reimbursement code: 622585301, 622585401
	Estradiol Japan reimbursement code: 620003022, 620003843, 620005832, 620006313, 620006314, 620006391, 620006392, 620006800, 620007485, 620534001, 622159201, 622437601, 622437701, 622437801, 642470014, 642470018, 642470026, 642470043, 642470044, 660407058, 660432015, 660432016, 660443011, 660443012
	Estriol Japan reimbursement code: 610421078, 610441034, 612470002, 612470003, 612470005, 612470012, 612470041, 612470049, 612470079, 612470080, 612470081, 620004457, 620004791, 620006209, 620006525, 620007609, 620008396, 642470007, 642470008, 642470009, 642470010, 642470011, 642470013, 642470046, 642470096, 642470097, 642470098, 662520002, 662550001, 662550002, 662550021
	Bound estrogen Japan reimbursement code: 612470033, 612470034
	Raloxifene hydrochloride

Drug type	Definition
	<p>Japan reimbursement code: 620001904, 622458301, 622495301, 622498201, 622503101, 622514501, 622520601, 622520602, 622532201, 622554801, 622568701</p>
	<p>Bazedoxifene acetate</p> <p>Japan reimbursement code: 622003201, 622811701</p>
	<p>Tamoxifen citrate</p> <p>Japan reimbursement code: 610406174, 614210059, 614210149, 614210150, 614210151, 614210152, 614210153, 614210154, 614210155, 614210156, 614210157, 614210158, 614210159, 614210160, 614290001, 620001885, 620003572, 620003573, 620003593, 620003594, 620004906, 620005079, 620920504, 620921003, 620921005, 620921201, 620921501, 620921701, 620921903, 620921905, 622041701, 622053001, 622075101, 622317900, 622671201, 622671301</p>
	<p>Toremifene citrate</p> <p>Japan reimbursement code: 610407022, 610407023, 620004006, 622169001, 622742600, 622742700</p>
	<p>Fulvestrant</p> <p>Japan reimbursement code: 622101401</p>