

特集 医療データベース活用と現状——ビッグデータを臨床研究に活かす

医療データベースの現状と課題

2) PMDA における医薬品の安全性評価を目的とした 医療情報データベースの薬剤疫学的利活用： MIHARI Project と MID-NET

独立行政法人医薬品医療機器総合機構医療情報活用推進室

石黒智恵子 宇山佳明

医薬品の効果の評価というものは、有効性と安全性の2つに大別されるが、それぞれ評価方法は大きく異なっている。有効性については二重盲検ランダム化比較臨床試験が実施されることが一般的であるのに対して、安全性の評価においては倫理的観点からランダム化試験の実施は難しい場合が多く、自発報告等の症例単位による評価や、観察研究等によって評価されることが一般的である。

観察研究に用いられるデータソースはデータ収集による一次利用と、他の目的で収集されたデータの二次利用とが存在する。特に、薬剤疫学研究では長期にわたる詳細な薬歴、既往歴等の情報が必要であり、かつ副作用は頻度が稀なことが多いため、その評価には大規模なサンプル数が必要となることから、保険請求や電子カルテ情報といった医療情報データベースの二次利用が主流となっている。昨今のIT技術の進歩によって、利用できるデータベースの規模や種類が拡大するとともに、薬剤疫学も発展を遂げてきた。こういった背景を受け、2000年代からは、各国の薬事行政機関においても、医療情報データの医薬品の安全対策に活用する取り組みが行われるようになってきており、代表的なものとしてFDA（米国食品医薬品局）のSentinel Initiative¹⁾やEMA（欧州医薬品庁）のENCePP²⁾がある。ここで

は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）におけるMIHARI ProjectおよびMID-NET[®]について紹介する。

MIHARI Project

MIHARI Projectとは、PMDAの第二期中期計画（平成21～25年度）の柱のひとつであった「医薬品の市販後安全対策の強化・充実」策の一貫として³⁾、従来の副作用報告を中心とした評価に加え、電子化された診療情報データの二次利用による医薬品の安全性評価体制を構築することを目的として立ち上げられた事業である（図1）⁴⁾。

第二期中期計画では、まず始めに各種電子診療情報を含むデータベースへのアクセス基盤を整備した。データソースは、レセプトデータ、病院情報システムデータ、DPC（Diagnosis Procedure Combination）導入の影響評価に係る調査用データであり、それぞれの特性について評価を行った。そのうえで、既知の副作用をテーマに用いて、それぞれの医薬品と有害事象との関連を評価するのに適したデータベースおよびデザインを選定し、40以上の各種試行調査を実施した。第二期中期計画で実施された各種試行調査事例を表1に示した。これらの検討を通して、実際の安全対策業務に活用可能な薬剤疫学調

Utilization of Medical Information Databases for Evaluation of Drug Safety in Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:
MIHARI Project & MID-NET

Chieko Ishiguro, Yoshiaki Uyama: Office of Medical informatics and Epidemiology, Pharmaceutical and Medical Devices Agency

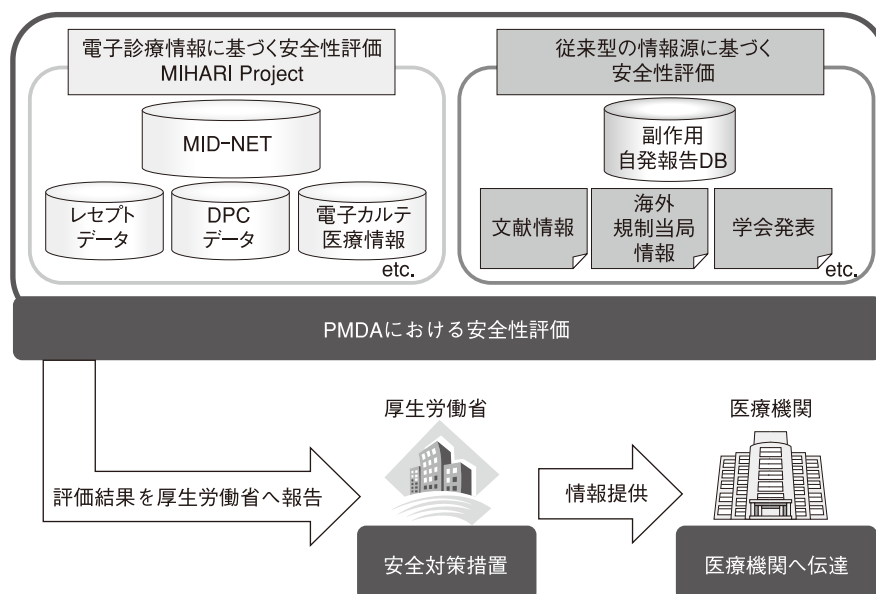


図 1 MIHARI Project が目指す医薬品の安全対策評価体制

表 1 PMDA 第 2 期中期計画 (2009～2013 年度) に実施した試行調査事例

調査種別	研究デザイン	用いたデータソース	検討した医薬品および有害事象の例
処方実態調査	Cross sectional study	健康保険組合レセプトデータベース DPC (診断群分類別包括評価) データベース ナショナルレセプトデータ	チアマゾール ヘパリン製剤 糖尿病治療薬
副作用発現のリスクの評価	Cohort study Nested case control study Self-controlled case study Sequence symmetry analysis	健康保険組合レセプトデータベース	抗精神病薬と糖代謝異常 利尿薬と糖代謝異常 NSAID と急性呼吸器喘息 抗精神病薬と脂質代謝異常
安全対策措置の影響調査	Interrupted time series	健康保険組合レセプトデータベース 病院情報システムデータベース	抗インフルエンザ薬の 10 代への投与に関する措置 シタグリプチンと SU 剤の併用に関する措置
イベント定義のバリデーションスタディ	カルテレビューに基づく真偽判定による陽性的中度算出 検査値に基づく真偽判定による陽性的中度算出	病院情報システムデータベース	急性腎不全 糖尿病, 脂質異常症, 甲状腺機能亢進症

査実施体制の構築に至った⁵⁾。

第三期中期計画 (平成 26～30 年度) では, 厚生労働省および PMDA 内の各部署と連携し, 電子診療情報を用いた調査および評価手法を実際の医薬品の市販後安全性評価へ積極的に活用していく「電子診療情報を用いた市販後医薬品安全対策の実運用の開始」および, 厚生労働省と PMDA の共同事業として

構築している医療情報データベース, 厚生労働省が管理するレセプト情報・特定健診等情報 (ナショナルレセプトデータベース) 等を含む新規の電子診療情報データベースや新規薬剤疫学的手法を検討していく「副作用リスク分析手法の高度化」を目標に検討を進めている⁶⁾。

MID-NET®

MID-NET®とは、厚生労働省とPMDAが新たに構築中の電子診療情報データベースシステムの名称である。このデータベースには、全国の協力医療機関（10拠点23病院）の電子カルテ等の病院情報システム（HIS）から、診療情報、レセプトおよびDPCデータに由来する傷病、処方、検査結果情報が集積されている。複数医療機関の結果を個人情報にも配慮しながら適切に統合解析できるようにするため、氏名および住所を削除し、新たなID番号付与や日付変換を行うなどの匿名化処理を実施するとともに、各医療機関におけるデータをSS-MIX2⁷⁾に基づき標準化したうえで集積している。

データ分析時には、利活用者が調査に必要な情報を抽出および統計解析するためのプログラムを作成し、それを各拠点病院に送付すると、拠点病院はその内容を確認のうえ、実行する。各拠点病院における解析結果は複数施設データ処理センター（「センター」）に格納され、利活用者は複数機関からの解析結果を統合することが可能である。なお、利活用者と各拠点病院との間に合意がある場合は、各拠点病院における解析結果だけではなく、抽出データもセンターに格納され、複数機関の抽出データを統合した統計解析が可能である。なお、統計処理を行った集計結果以外は、センターからダウンロードすることができない。

MID-NETを利用することができるのは、試行期間である平成28年度現在ではPMDAおよび拠点病院に所属する研究者のみであるが、今後の第三者利活用に向けて、厚生労働省で新たな検討会「医療情報データベースの運営等に関する検討会」⁸⁾が設置され、平成28年1月より検討を開始している。

データ活用のための現状の課題

第1の課題は人材育成である。現在の日本において、薬剤疫学を専門とする研究室がある大学は非常に少なく、人材育成の場は限られているため、薬剤疫学専門家は非常に不足している。今後、MID-NETや保険局保有のナショナルレセプトデータのような大規模データベースを用いた薬剤疫学調査の需要は増していくと考えられることから、薬剤疫学専門家の人材育成は急務であると言える。

第2の課題はデータ標準化の促進である。レセプトデータについては、支払い請求のためのデータ様式が詳細に規定されているため、二次利用時のデータベースの構築は比較的容易である。しかしながら、レセプト以外の病院情報は、各病院の仕様にカスタマイズされた電子カルテのデータがソースとなることが多く、そのバリエーションは多種多様でSS-MIX2を利用している病院であっても、解釈等が異なる部分もある。したがって、複数医療機関のデータを統合解析するためには、MID-NETでの経験を活用したさらなるデータ標準化が必要と考えられる。

第3の課題は、個人情報の取扱ルールの明確化である。電子カルテ等の病院情報システム（HIS）からの情報を二次利用するためには、個人情報の保護が重要であると言うまでもない。しかしながら、その取扱についてはさまざまな考え方があり、大規模データベースを円滑かつ適切に利活用するためには、国として明確なルール作りが必須である。平成27年改正法が成立した個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）⁹⁾を踏まえて、今後さらに個人情報の取扱や匿名化処理の定義や基準等が明確化されることが期待される。

第4の課題は、バリデーション試験の実施である。レセプトなどのデータベースを用いた薬剤疫学調査では、有害事象を発生した患者を特定するためのイベント定義には、その有害事象に該当する病名情報を用いるのではなく、その有害事象に対する治療行為の情報を用いて定義されることが一般的である。さらに、その定義によって特定された集団のうち、真に有害事象を発生している集団がどれくらい含まれているかという割合（陽性的中度）を、バリデーション試験を実施して算出し、そのイベント定義の妥当性を担保する必要がある。海外では、二次利用するデータベースと、そのデータの元となる病院内の診療録とをリンケージすることによって、バリデーション試験が行われることが一般的であるが、日本では、個人情報保護の観点から、元データへのリンケージが可能なデータベースはほとんど存在していないため、実質的にバリデーション試験を実施することが困難な場合が多い。第3の課題で述べた個人情報の取扱が明確化されることで、バリ

デーション試験の実施方法についても検討の進展が期待される。

最後に、第5の課題は、医療情報データベースを利用した薬剤疫学調査結果を、薬事行政上の資料として扱うための信頼性保証基準である。これまで薬事行政においては、市販後の安全性評価のために使用成績調査等の一次データ収集による調査が行われており、その信頼性保証については「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 (GPSP 省令)」に従うこととなっている¹⁰⁾。現時点ではデータベースの二次利用に関する規定は未整備であるが、薬剤疫学調査の実施を促進するため、現在、厚生労働省とPMDAと業界の3者間でのワーキングチームを発足し、各種データベースの信頼性保証基準について検討を重ねており進展が期待される。

今後の展望

日本の市販後医薬品の安全対策業務は長年、医薬品の製造販売業者が実施する自発報告および製造販売後調査に依存してきた。製造販売後調査については、過去の研究において、研究対象の150製品の再審査期間中に計302の製造販売後調査が行われ、そのすべてがシングルコホートデザインであり、かつ、高齢者などの特別な集団を対照として実施された特定使用成績調査は少なく、それらの結果に基づいて添付文書が改訂されたのはわずかに8.7% (13/150製品)であったこと¹¹⁾、また、その改訂内容の多くが副作用発現頻度の改訂にとどまっていたとの報告がある¹²⁾。現在検討中の薬事行政上の資料としてデータベースの二次利用による薬剤疫学調査が認められるようになれば、承認時に発生した安全性の懸念に対して、適切にデザインされた、対照群のあるコホートスタディやネステッドケースコントロールスタディが一次データ収集で実施する場合に比べて低コストで実施可能となる。これにより、医薬品とその有害事象との関連について定量的な評価結果が示されることで、より充実した情報提供および安全対策措置に繋がることが期待されている。その一方で、薬剤疫学調査実施に関連するデータマネジメントおよび調査デザインが、科学的に適切であることが担保されている必要があり、誤った結果を導かないための体制の整備が重要である。

このような流れを受け、PMDAでは平成30年度にレギュラトリーサイエンスセンターの設立が計画されている¹³⁾。レギュラトリーサイエンスセンターでは、薬剤疫学手法に基づく安全対策をさらに推進するための体制整備等が進められる予定となっており、積極的な薬剤疫学に基づくリスク評価、企業が実施する薬剤疫学調査への科学的助言および評価等について検討されることとなっている。今後、国内外のアカデミアや海外規制当局とも連携しながら対応することで、安全対策の高度化の実現が期待されている。

ABSTRACT

Randomized controlled trials have been usually used for drug evaluation of efficacy, but not of safety (e. g. increased risk of adverse events induced by a drug). Evaluation of drug safety is mainly based on spontaneous reports of adverse events and pharmacoepidemiological research using huge medical information database. In this article, we describe progress and future direction of two projects about utilization of medical information for drug safety evaluation in Japanese pharmaceutical regulatory agency. One is the MIHARI Project which is a new framework for pharmacoepidemiological research using various database and the other is the MID-NET[®] which is the new infrastructure for analysis of medical records data in many hospitals.

文 献

- 1) Food and Drug Administration's Sentinel Initiative.
<http://www.fda.gov/Safety/FDA'sSentinelInitiative/default.htm> (accessed February 25, 2016)
- 2) The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance.
<http://www.encepp.eu/> (accessed February 25, 2016)
- 3) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 第二期中期計画 平成21年3月31日厚生労働省発薬食第0331002号認可.
<https://www.pmda.go.jp/files/000155006.pdf> (accessed February 25, 2016)
- 4) MIHARI Project (平成26年度～平成30年度).
<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html> (accessed February 25, 2016)

- 5) Chieko Ishiguro, Yoshinori Takeuchi, Yoshiaki Uyama. The MIHARI Project: Establishing a new framework for pharmacoepidemiological drug safety assessments by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan, *Pharmacoepi Drug Saf* (投稿中)
- 6) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 第三期中期計画 平成 26 年 3 月 31 日厚生労働省発薬食第 0331002 号認可.
<https://www.pmda.go.jp/files/000209845.pdf> (accessed February 25, 2016)
- 7) 木村通男. 厚生労働省標準的医療情報交換推進事業の成果物 SS-MIX 標準ストレージの概要と効用. *Jpn J Pharmacoepidemiol* 2013; 18, 49-55.
- 8) 厚生労働省. 医療情報データベースの運営等に関する検討会.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=324393> (accessed February 25, 2016)
- 9) 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年法律第 57 号).
http://www.ppc.go.jp/files/pdf/personal_law.pdf (accessed February 25, 2016)
- 10) 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 厚生労働省 第 171 号. 平成 16 年 12 月 20 日.
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000171.html> (accessed February 25, 2016)
- 11) 成川 衛. 厚生労働科学研究 医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究 平成 25 年度総括・分担研究報告. 平成 26 年 3 月.
- 12) 成川 衛. 厚生労働科学研究 薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究 平成 24 年総括・分担研究報告書. 平成 25 年 3 月.
- 13) 厚生労働省. 国際薬事規制調和戦略～レギュラトリーサイエンス イニシアティブ～. 平成 27 年 6 月 26 日.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000089693.html> (accessed February 25, 2016)