

ここまで来た! 医薬品安全管理における医療情報データベースの利活用 本邦における医療データベースを用いた薬剤疫学研究の環境整備

トピックス

みなさんは「医療情報データベース」と聞いてどのようなデータを、そしてその「利活用」とはどのような用途を思い浮かべられるでしょうか。電子カルテ、レセプト(診療報酬明細書)、DPC(患者臨床情報、診療行為)、癌などの疾患登録、あるいは副作用報告症例や使用成績調査症例でしょうか。このいずれも広い意味で「医療情報データベース」ですが、ここでは電子カルテ(HIS¹⁾)、レセプト、DPCなどを対象とし、以後「医療DB」とします²⁾。“利活用”は上手に効果的に使用することです。医薬品の安全性評価においては海外論文で多く目にする医薬品のリスク評価研究がイメージされますが、それだけではありません。

表1は、商用の医療情報データベース提供会社4社に製薬企業のファーマコビジランス(PV)または市販後調査(PMS)部門での過去1年間の利用状況をアンケートした結果の集計です。複数の医療DBを利用している企業もあると思いますが、少なく見積もっても製薬協の会員会社の約5割の会社ですすでに利用が始まっていることとなります。いかがでしょうか、意外に多いのではないのでしょうか。

医薬品評価委員会タスクフォース(TF)の活動

私たちTFは、前身である統計・DM/PMS部会 合同TF-9として2008年に活動を開始し、産官学に向けて医療DBの構築と利活用促進を働きかけ、厚生労働省の「医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」においても提案してきました³⁾。

2008年頃は、米国では2007年のFDA改正法(FDAAA)を受けた医薬品等の安全性監視の国家戦略としてセンチネル・イニシアティブ⁴⁾による1億人を目標とした医療DBの構築が始まっていましたが、日本では「医療DBを用いた研究は欧米の話であって、そもそも日本にはないから……」という反応がほとんどでした。しかし、日本においても規模は小さく、PV分野での実績はないながらもすでにいくつかのデータベースが産声を上げていました。そして「薬害肝炎事件の検証および再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」によりまとめられた第一次提言(2009年)⁵⁾および最終提言(2010年)⁶⁾が契機となって、日本においても医薬品安全監視の強化が進められました。2014年10月からは医薬品リスク管理計画(RMP)⁷⁾の運用が正式に開始されます。

表1 医療DBの製薬会社PV・PMS部門における利用状況の集計

製薬会社種別	会社数	パッケージ利用	調査件数	当局指示・提出
外資	13	8	7	7
内資	34	22	21	20
ジェネリック	3	2	1	3
合計	50	32	29	30

商用レセプト、DPC+HIS系医療DB4社の最近約1年間の利用状況アンケート調査結果集計、単純な合算であるため重複あり

「パッケージ」はWeb経由のメニューにより定型(半定型)の集計を行う機能

協力会社： コンバージェンス・シーティール・ジャパン株式会社、ジャムネット株式会社、株式会社日本医療データセンター、メディカル・データ・ビジョン株式会社

- 1) 病院の医療情報データベースは電子カルテ、オーダーリング(処方、検査等の指示)、臨床検査、画像、レセプト、DPC等さまざまなデータベースが連携して構築されている。これらは一体としてHIS(Hospital Information System病院情報システム)と呼ばれる。
- 2) 含まれる情報、特徴は表3を参照
- 3) 『日本における「医療情報DBの活用における連携」のあり方(案)』2009年10月日本製薬団体連合会・日本製薬工業協会…多少古いが生体の構想を記載している。http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/10/dl/s1029-9f.pdf
- 4) FDA's Sentinel Initiative http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/default.html
- 5) 厚生労働省：薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会 第一次提言 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/s0430-6.html
- 6) 厚生労働省：薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会最終提言 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html
- 7) 医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)について 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 http://www.info.pmda.go.jp/rmp/to_company.html

表2 医療DB利活用に向けた要望・提言事項と現状

要望・提言等		現状	近未来
薬剤疫学研究を実施可能な医療DBが構築され、医薬品安全管理に薬剤疫学研究を用いることが可能になる。		<ul style="list-style-type: none"> 2009年8月に医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会が開催され、2010年7月に日本版センチネルの構築が提言された。 日本版センチネルデータベース（センチネルDB）として実現。但しデータソースは大学病院等の病院のみ。NDBとはリンクできず。2015年度までは試行期間であり製薬企業は利用できない。 PMDAによる安全対策業務の強化・充実策の一環として、電子診療情報等を安全対策へ活用する事業（MIHARIプロジェクト）が進められている。 	<ul style="list-style-type: none"> センチネルDBは2016年度以降、製薬企業も利用可能になる。 規模の拡大とNDBとのリンケージ実現に期待。
NDBを薬剤疫学、臨床疫学研究に利活用可能にする。		<ul style="list-style-type: none"> 2011年度より第三者提供の試行が開始された。施行期間中は条件が厳しく進んでいない。 2012年度末で試行期間が終了し、第三者提供のガイドラインが改定され、PMDAも対象となった。 ハッシュ値ⁱによる個人の名寄せ、傷病名に未コード化病名ⁱⁱが多い等の課題がある。 DPCデータについてもデータベース化と第三者への提供が行われることとなった。 	<ul style="list-style-type: none"> データを扱うサテライト施設開設と解析ツール提供が計画されている。 匿名化システムを改修し、データ精度の向上が計画されている。 2015年度DPCデータの利活用が開始される。
医療DBのリンケージ	米国HIPPA法に準じた医療等の情報の利活用と個人情報保護に関する法整備	<ul style="list-style-type: none"> 「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」は2012年9月に取りまとめられたが進展がない。 「医療情報のデータベース等を用いた薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」が策定される。 	行政の実行力に期待。
	米国HIPPA法に準じた電子医療情報の標準化規則	「厚生労働省電子的診療情報交換推進事業」(SS-MIX) ⁱⁱⁱ が進められている。強制力はないが、主要な電子カルテパッケージで対応がされている。	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関の電子カルテシステム更新、新規導入に伴い普及が進む。 レセプト様式見直し（電子レセプト）に伴い標準化が強化される。
	ユニークな個人識別子制度（法）の実現	マイナンバーは実現したが、医療情報は取り残された。必要性は認識され議論が継続されている。	5年後のマイナンバー見直しあるいはそれ以前に可能となることを期待。
	リンケージ利用の管理、審査機関の設置	<ul style="list-style-type: none"> リンケージは実現していない。 国の医療DBの利用については個別に審査会議が設置されている。 	<ul style="list-style-type: none"> 日本版NIHの創設に期待。 NDBデータの第三者提供事務の外委託が計画されている。
大規模医療情報の利活用、研究実施と人材育成のための組織の設置		<ul style="list-style-type: none"> PMDA内のMIHARIプロジェクトによる人材育成 アカデミアにおいても必要性が訴えられているが進展していない。 	
中規模の商業的な医療DBの出現		製薬企業がPVで利用可能な100万～200万人規模の医療DBが複数ある。	<ul style="list-style-type: none"> 規模と種類の拡大。 現在は利用不能な医療DBが利用可能になることに期待。
製薬企業への利活用促進	PV・PMS部門での医療DBの利活用の活発化	市販後安全監視活動の一環として適正使用のための推奨事項の実施状況等の評価等において活用が進んでいる。	RMPにおける追加の安全性監視活動である製造販売後調査（再審査申請資料）として医療DBの利用実現。調査の目的を正しく反映した多様な調査が行われる。
	医療DBを用いることによる製造販売後調査の多様化	2013年9月に医薬品安全対策検討PJ WT3により当局と実現に向けた議論が開始された。	

i ハッシュ値とは、元のデータ（氏名、生年月日等）から一定の計算手順により求められるそのデータの固有の固定長の疑似乱数。同じデータからは必ず同じハッシュ値が得られるが、例のように少しでもデータが異なるとまったく異なるハッシュ値が得られる。また、ハッシュ値から元のデータを復元することは事実上不可能である。

例：山田 太郎 1963年1月1日→83d4ec231e66f8e9e8dccc3f481bd9a27、
山田 太郎 1963年1月1日→10561d21412085d1fad834b09e66ec33

ii 未コード化病名とは、傷病名の標準マスターである「レセ電算傷病名マスター」（<http://www.iryohoken.go.jp/shinyohoshu/standardMenu/doStandardMasterBz>）を使用せず、ワープロ入力されたもの。コード化されていないため集計・分析が困難になる。また、NDBでは未コード化病名のテキスト情報は削除されている。

iii【SS-MIX普及推進コンソーシアム】<http://www.hci-bc.com/ss-mix/ssmix/>

表2にはこの5年間で変わったこと、変えられないこと、現状と2～3年先の近い将来を整理しました。

ここからすでに日本でも医療DBが構築され、利活用される段階にあること、今後さらに加速されてゆくとみえてきます。

医療DBの現状

● ナショナルデータベースについて

ナショナルデータベース（NDB）は、「高齢者の医療の確保に関する法律」（高確法）第16条に基づき、医

療費適正化計画を作成する目的で2009年から構築されている電子化されたレセプト（診療報酬明細書）情報および特定健診等情報からなるデータベースです。2007年7月から厚生労働省における開原成允先生（故人）座長の「医療サービスの質の向上等のためのレセプト情報等の活用に関する検討会」により、国のNDB利用のあり方が議論された結果⁸⁾、2011年度より第三者提供の試行期間が開始され、利用者は限られますが⁹⁾非常に厳しい条件付きながらも公益性の高い学術研究目的での利活用が可能となりました。2013年9月までに3回にわたり申請が受け付けられ

8) 厚生労働省：医療サービスの質の向上等のためのレセプト情報等の活用に関する検討会、報告書 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/01/s0130-16.html>

9) 国の行政機関、都道府県、研究開発独立行政法人、大学、医療保険者の中央団体、ならびに医療サービスの質の向上等をその設立目的の趣旨を含む国所管の公益法人等

ていますが、第1回は申請43件中提供6件、第2回は申請10件中提供4件¹⁰⁾、第3回ならびに第4回の申請件数は不明ですが提供3件と5件、累計18件(いずれもサンプリングデータセットを除く。うち14件は行政等以外)の提供が決定されています¹¹⁾。

日本は皆保険であるとともに、医科レセプトの電子化率は95%を超えていますので、現在では日本国民のほぼすべての医療情報がNDBに蓄積されています。このようにほぼ全国民の時系列に整った1億人規模の医療DBは世界に類がなく、国内外からその可能性には大きな期待が寄せられ、注目されていました。しかし、その利活用はあまり進んでいません。原因はいくつかあるのですが、提供側のリソースが限られていること、多項目、多量なデータ抽出および探索的・多目的な研究は慎重に審査されること、詳細データの提供利用者に求められる情報セキュリティ要件であるISMS (Information Security Management System)¹²⁾が非常に厳しいこと、データの仕様が分析に使いやすい形式ではないことなどがあります¹³⁾。

しかし2012年度末で試行期間が終了し、これまでの利用実績を踏まえ、ガイドラインは見直され、PMDAも利用対象者に加えられるとともに、マニュアルならびに抽出依頼テンプレートも提供されました¹⁴⁾。さらに2014年度にはデータ第三者提供円滑化事業としてNDBの利用のためのサテライト施設の設置と分析ツールの開発、匿名化前のデータのクリーニングを行うために匿名化・提供システムの改修によるデータ精度の向上と利活用推進が予定されています¹⁵⁾。

さらに、DPCデータについても第三者提供の計画が進められており、2015年度から提供開始される予定です¹⁶⁾。

今のところわれわれ製薬企業が直接使用することはできませんが、規制当局あるいはアカデミアを通じた公益的な医薬品安全性研究を行う道は閉ざされてはいません。

● センチネルプロジェクトについて

「医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」により2010年7月に日本版センチネルの構築が提言されました¹⁷⁾。日本版センチネルは現在、「医療情報データベース基盤整備事業」¹⁸⁾として、厚生労働省とPMDAにより1,000万人を目標として東京大学医学部附属病院をはじめとする10病院(グループ)のいわゆる電子カルテ(HIS)をデータソースとする大規模医療DB(以下「センチネルDB」)の構築と試用が進められています¹⁹⁾。残念ながらいわゆる“ホスピタルコホート”であるため、病診連携あるいは救急患者等の院外の薬剤処方状況がわからない、また施設の性格から特殊な患者あるいは治療である可能性があり、結果の一般化に限界があるといった課題があります。試行期間である2013年度～2015年度の間はデータベースの機能評価および利活用のルールの検討がなされ、厚生労働省およびPMDAの職員ならびに参加医療機関の研修者のみが利用可能ですが、NDBと異なり、試行期間後の2016年からは公益性のある目的においては製薬企業も利用可能になるとされています。

● 製薬企業が利用可能な医療DBについて

国内の研究利用が可能な医療DBは日本薬剤疫学会により、「臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース」のリストとして公開されています²⁰⁾。製薬企業がこのすべてを利用可能かは確認していませんが、いくつかはすでにPVの目的で製薬企業により使用されています。

10) レセプト・健診等のデータ活用について 内閣府

<http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kaigi/meeting/2013/wg/kenko/130524/item5.pdf#page=1>

11) NDBの利用状況の詳細は<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000023457.pdf>の7ページを参照。「審査継続」とされている3件もすでに提供が決定されている。

12) ISMS適合性評価制度 <http://www.isms.jipdec.or.jp/isms.html>

13) 高田 充隆 データベース活用事例の紹介; アカデミアの立場から(1) ナショナルレセプトDB. Jpn J Pharmacoepidemiol, 17(2) Dec 2012:155-162.

14) レセプト情報・特定検診等情報の提供に関するガイドラインの改正等について

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000013358.html>

15) レセプト情報等の利活用の促進等について

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000023457.pdf>

16) DPCデータの提供について <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000033u5s-att/2r98520000033ubu.pdf>

17) 電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言(日本のセンチネル・プロジェクト)について

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub.html>

18) 「医療情報データベース基盤整備事業」について http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_ikyaku/db_kiban.html

19) 医療情報データベース基盤整備事業推進検討会審議会資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000035u6y.html>

20) 日本薬剤疫学会 薬剤疫学とデータベースTF「日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査」

<http://www.jspe.jp/committee/020/0210/>

表3 医療DBの主な種類と特徴

種別	提供者、ソース及びデータ	長所	短所
レセプトDB	<ul style="list-style-type: none"> 提供者：保険者 診療報酬明細書 保険点数、手術、臨床・画像検査、処方箋、調剤、疾患(傷病)名等。 フォーマット、データコードが標準化されている。 特定健診情報 身長、体重、血圧、生化学検査値(血糖、脂質等)、飲酒、喫煙、運動等 	<ul style="list-style-type: none"> 患者単位で医療機関を問わず記録されており追跡性、一貫性が高い。院外処方箋も調剤データが統合されている。 特定健診情報が利用可能な場合はHISからも得られない生活習慣、血圧等が得られる。 	<ul style="list-style-type: none"> レセプト病名の存在、疾患の程度(ステージ)、臨床検査値は得られない。 フォーマットは電子化・分析を前提としていない(商用DBでは問題とならない)。 商用DBでは、後期高齢者は含まれない。
DPC DB	<ul style="list-style-type: none"> 提供者：医療機関 DPC患者臨床情報、診療行為 急性期入院医療の診断群分類に基づく包括評価制度。 分析を前提としたフォーマット、データコードが標準化されている。 	<ul style="list-style-type: none"> レセプト同様の項目に加えて主となる疾患名とその程度・ステージ、転帰、入退院の詳細を含む。 レセプトに比べて疾患名の信頼性が高い。 年齢を問わない。 	<ul style="list-style-type: none"> 急性期(入院)に限定される。(外来を含む場合もある) 患者単位での追跡性がなく他院で受けた医療行為(投薬、診断)が不明。 臨床検査値は得られない。
HIS DB	<ul style="list-style-type: none"> 提供者：医療機関 電子カルテ、オーダーリング(処方、検査等の指示)、臨床検査、画像、レセプト、DPC 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床検査値が得られる(血圧除く)。 診療録に遡って診断等の確認が可能ながある。 年齢を問わない。 	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関毎にHISの仕様、コードが異なり、複数施設での共通処理が困難。 院外処方箋は調剤情報がなく、受薬が不明。 患者単位での追跡性がなく、他院で受けた医療行為(投薬、診断)が不明。
処方箋・調剤DB	<ul style="list-style-type: none"> 提供者：保険薬局(グループ) 処方箋、調剤情報 患者年齢、性別、処方箋発行元、処方箋、調剤日等 	<ul style="list-style-type: none"> 年齢を問わない。 受薬が確認できる。 	<ul style="list-style-type: none"> 傷病名がない。 患者単位での追跡性が弱い。 院内処方、入院治療は含まれない。

表4 他の大規模な医療DB

データベース	種別	規模	ホームページ等
DPCデータ調査研究班	DPCデータ	年間800~900医療機関	http://www.dpcsg.jp/index.html
National Clinical Database 外科系の専門医制度と連携したデータベース事業	手術データ	4,000施設 年間約120万件	http://www.ncd.or.jp/
国立病院機構本部 MIA診療情報 データバンク	DPC及び医科レセプトデータ	年間1,000万人規模	https://www.nhocrc.jp/index.html
国保データベース(KDB)	レセプト、特定健診データ	3,800万人	http://www.kokuho.or.jp/index.html

医療DBの主な種類と特徴は表3の通りです。レセプトあるいはDPC起源の医療DBでは年間100万人を超える規模のものもあります。商用の医療DBは年々規模が拡大されています。すでに1つの医療DBで300万人を超えているものもあり、医療DBを組み合わせれば国民の約5%をカバーすることも可能です。

●その他の医療DBについて

日本薬剤疫学会のリストになく、製薬企業が利用できないあるいは可能であるか確認できていない大規模な医療DBがいくつかありますので表4に示します。商用の医療DBに比べて大規模で、おのおの構築主体あるいは研究者は利用可能ですので今後が期待されます。

また今回は医療DBに含めていませんが、PMDAが公開している「副作用が疑われる症例報告に関する情報」(JADER)についてもSignal Detectionのみでなく、たとえばある副作用の発現時期の薬剤ごとの特徴、副作用ごとの転帰死亡の割合を重大性の指標とする等、工夫次第で多様な利用が可能です。

●リンケージについて

ここでいうリンケージとは、異なる医療DB等にある同じ患者さんのデータを紐付けることです。個人の医療および健康に関する情報は多くの箇所、データベースに分散して記録されているため、データを個人単位で確実にリンケージできることは調査・研究においてとても重要です。米国、カナダ、デンマーク、オランダ、韓国等では社会保障番号のような住民一人一人にユニークなID(「個人識別子」といいます)を発行してさまざまなデータの管理に使用されています。このため、医療費給付、処方箋、各種疾患登録、人口動態(出生、転居、死亡)等、異なる目的で構築(蓄積)されたデータベース間でも容易に個人を紐付けて扱うことが可能ですので、これらの国では医療DBを用いた研究が活発に行われています。

日本では医療DBの利活用実績が少なく社会的に認知されていないこと、個人情報に関する考え方の議論もあり、残念ながら医療分野でそのような個人識別子の制度はなく、異なる医療DB等を組み合わせ

患者さん単位でデータを補完して扱うことはできません。もしこのような個人識別子の制度があれば、たとえばセンチネルDBとNDBをリンケージすることで、センチネルDBでは漏れてしまう他院での医薬品の処方情報や遠隔転帰情報が得られ、センチネルDBの利用価値は格段に高まります。

日本においては先日マイナンバー法が成立し、2016年度から運用開始される予定ですが、医療情報分野は対象外とされており別途検討がなされています²¹⁾。

PV, PMSにおける医療DBの活用状況

●独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)

PMDAでは、第二期中期計画(2009年度~2013年度)における安全対策業務の強化・充実策の一環として、電子診療情報等を安全対策へ活用する事業MIHARIプロジェクト²²⁾が実施されています。それに伴い、専門家より知見・技術等の助言を得るため、電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会が設置されています。2010年度までに医療DBの特性分析、医薬品処方実態調査、安全対策措置の影響調査、副作用のリスク分析、シグナル検出等8件の試行調査が開始されており²³⁾、薬剤疫学会等でその結果が発表されています。妥当性の検証等課題も指摘されていますが、副作用自発報告等で得られたシグナルの強化および評価の段階における副作用発生頻度調査、処方実態調査、副作用リスク評価、安全対策措置の影響調査への利用が想定されています。2015年度以降は実際の安全対策業務に使用される見込みです。

●製薬企業

われわれ製薬企業では、20年以上前からマーケティングにおいてなんらかの医療情報が利用されています。多くは流通情報やアンケートによるものですが、2008年頃にはすでに医療DBも利用されていたようです。翻ってPV部門においては2009年頃から利用が始まりました²⁴⁾。

表1に示したとおり、レセプト由来データベースま

たはDPC+電子カルテ由来データベースは、少なく見積もっても35社を超える製薬企業のPVまたはPMS部門がすでに利用していると考えられます。製薬協会の会員会社は70社(2014年1月15日現在)ですので、5割を超える会社ですすでに利用が始まっていることとなります。アンケートでは内容までは確認していませんが、推定患者数の算出、禁忌や慎重投与に該当する患者数の把握、適正使用のための推奨事項(定期的検査の実施など)の評価など、利用の目的は種々考えられます。また、パッケージの利用が多いのは意外でした。パッケージは医療DBによってその機能は異なりますが、基本はWebベースで任意の医薬品について処方情報と患者の年齢、併用薬および傷病名などについてオン・デマンドで定型的な集計・分析ができます。これは、すでに30社近くが日常的に100万人単位の医療DBを利用できる状況にあり、新たな予算や契約に煩わされることなく些細な疑問であっても直ぐに分析が可能であることを意味しています。こうした製薬企業のPV・PMS部門においては、すでに医療DBは身近にある、あって当然のツールになっているのかもしれませんが、再審査申請資料である製造販売後調査への利用実績は確認できていません。

医療DBの用途

●臨床疫学研究

日本では学会等により散発的に疫学調査が行われていますが、継続的で一貫性と汎用性のある臨床疫学データベース²⁵⁾の整備は進んでいません。

そのため、薬剤の安全性および有効性を評価する場合に、疾患の自然経過に伴い生じ得る事象は、すべてが自然経過によるものであるか疑問を感じてもそれを知る手立てはないため、その自然経過の明確なエビデンスはないまま「薬剤がなくても生じるのだから」と予断せざるを得ないでしょう。しかし、医療DBはこういった疑問の一部に答える臨床疫学情報を提供できる可能性があります。たとえば降圧剤の使用成績調査において数例の心不全の発生が報告され

21) 「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」の取りまとめについて
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002k0gy.html>

22) MIHARI プロジェクト 医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/mihari.html

23) 池田三恵他 電子化された医療情報の安全対策への活用の試みについて (MIHARI プロジェクトの現状) Jpn J Pharmacoepidemiol. 16(2) Dec 2011: 55-65

24) T.Kaneyama. Utilization of the receipt (claim) database for the risk minimization plan; on the survey of clinical examination and patients populations requiring careful administration. 16th JSPE and 5th ACPE joint meeting 抄録集 No58

25) 臨床疫学は病因、メカニズム、診断、治療、予後等の医学上の課題を疫学的な知識や手法を用いて研究する学問

た場合、安全性の問題（リスクの増加）なのか、有効性の問題（有効性の欠如）なのか、あるいは防止できている（本来より少ない）のか評価できません。このような時に評価の基準となる背景発現率として医療DBを用いてオン・デマンドで使用成績調査とある程度背景を揃えた患者群の心不全発生率を知ることができれば合理的な評価が可能になると期待できます。

● 医薬品の使用実態調査

医薬品の投与量、投与期間、併用薬、合併症、臨床検査の実施状況等、さまざまな使用実態を得ることが可能です。慢性疾患治療薬において算出の難しい年間の新規使用患者数の推定、投与方法に低用量から開始することとされている薬剤の初期投与量、慎重投与などで推奨している定期的臨床検査の実施状況等の確認も容易です。また、特定の薬剤のみでなく類薬についても情報が得られます。たとえば、禁忌を追加する場合に他剤における禁忌追加が使用実態に及ぼした影響を評価することで、事前にその効果を予測することも可能です。

● 製薬企業における医療DBの用途、特にRMP下において

このように身近な存在となりつつある医療DBですが大切なのは「何に、どう使うか」と不確実性をうまく扱うことです。利用可能な医療DBはおのおの特性（限界）があり、使用する目的ごとに慎重に検討する必要があります。詳細はここでは割愛しますが、知っておいていただきたい概念について簡単に説明します。

- 貴重な臨床疫学データが得られる。
- 疾病等の特定は容易ではない²⁶⁾。
- 目的の重要度レベルに合わせた分析が必要。
- 医療DBはそのまま日本の医療の代表ではない。
- 医療DBにおける目的とする薬剤の使用患者数は意外と少ない。
- RMP策定の根拠とすることは十分に可能。

先に述べた通り、医療DBは臨床疫学ならびに医薬品の使用実態のデータソースとして大きな能力を秘めています。RMPの策定にあたって対象疾患における特定の（特殊な）患者、合併症、併用薬等の種類と割合を知ることがリスク最小化策および追加の安全

監視活動を過剰あるいは過少とまらない適切なものとするに役立ちます。

● 医療DBの限界

医療DBの本来の目的ではない使い方である二次利用では、いろいろなバイアスが生じます。特に疾患を有しないのに疾患ありとしてしまう（偽陽性）、あるいは疾患があるのにないとしてしまう（偽陰性）といった誤分類は結果に大きな影響を与えます。一般に偽陽性を減らせば偽陰性が増える関係にあり、いずれも完全には防ぐことはできません。しかし利用の目的と結果に求められる精度および分析手法からいずれか一方を減らすことが優先される場合があります。たとえばある薬剤が使用されている患者の糖尿病の合併率が知りたいとします。商用のレセプトDBにおいて当該薬剤が処方されている患者のうち、傷病名に「糖尿病」（ICD-10 E10-E14²⁷⁾）が付与されている割合とした場合は、検査のために「糖尿病」と傷病名が付与された患者が含まれ偽陽性が多くなります。糖尿病と確定した患者の割合が必要なら糖尿病治療薬の処方が一定期間なされている患者の割合とすることで偽陽性を減らすことができますが、今度は逆に生活改善のみで薬物治療を要しない糖尿病患者は漏れてしまい、偽陰性となります。合併率が知りたいだけなら前者の定義でも十分かもしれませんが、副作用としての「糖尿病」発症が目的の場合には、発症時期の特定を含め十分な精度が必要になります。レセプトDBでは臨床検査値を得られず、さらに商用レセプトDBは企業従業員とその扶養家族が対象であるため、健康者が多い75歳以上は含まれないという制約があります。

また、たとえ年間200万人の医療DBであっても全人口の1.6%に過ぎないので、よほど患者の多い医薬品でなければ信頼性のあるデータは得られません。しかし、新薬が使用される診療の場をあらかじめ知る予備調査の目的ではそれほど高い精度、信頼性は必要ない場合が多いでしょう。RMPの策定は根拠に基づくべきなので、新薬の適応疾患患者における禁忌、慎重投与等のハイリスク集団の割合あるいは併用薬の種類等の情報を得ることは適切なリスク管理に役立つでしょう。

● 医療DBを用いた製造販売後調査について

「医薬品リスク管理計画指針」では、RMPにおける追

26) レセプトデータを用いたデータマイニングによるシグナル検出に関する検討報告書

http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1106_002.pdf

27) 「疾病、傷害及び死因の統計分類」 | 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/sippe/>

加の安全性監視活動(製造販売後調査)は医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法も含め、ICH E2Eガイドラインの別添「医薬品安全性監視の方法」²⁸⁾を参照して、目的に応じた適切なデザインで行うことが求められています²⁹⁾が、国内の医療DBに実績が少ないこと、GPSPに適合する要件が不明であることから進んでいません。しかし、この点についても安全対策検討プロジェクトにより産官の話し合いが始まっていますので、間もなく解決されるでしょう。また、医療DB中に見出された症例(たとえば薬剤の投与直後に死亡した症例、傷病名に「薬剤性〇〇」と付与されている症例)の薬事法上の取り扱い³⁰⁾が明確でないことを指摘する声があります。CIOMS WG V報告書2001年(ファーマコビジランス 市販後監視の新しい取り組み)に考え方が記載されており、EUのGVP Module VI VI.C.1.2.1. Non-interventional studiesにも扱いが記載されていますのでこちらも間もなく解決されるでしょう。

しかし、医療DBの二次利用が企業自ら症例データを収集する調査に置き換わるわけではありません。当然ながら得手不得手、調査の目的、重要性ならびに時間的・倫理的制約に合わせて使い分けられるべきです。

終わりに

長いようで短い5年間でしたが、確実に医療DBはわれわれ医薬品の安全管理を行う者にとって身近な存在になりつつあります。これからは前例にとられない発想と勇気、“いかにうまく使うか”すなわち

使い方の工夫やスキルが問われる時代になります。

また、PMDAではNDB、センチネルDBを含めフルセットで医療DBを利活用可能になっており、われわれ製薬企業とは情報の非対称性(情報に格差があり、われわれが知り得ない情報をもとに意思決定、指導が可能である)が生じてきますので好む好まざるにかかわらず医療DBを利用せざるを得なくなるでしょう。

しかし、医療DBは匿名化されていてもその性質上、個人情報の保護に配慮し注意深く扱われなければなりません。もしも製薬企業において一度事故があれば、ようやく開かれた道が閉ざされてしまいかねません。医療DBの発展と薬剤疫学研究等への利活用推進には故 開原成允先生、故 藤田利治先生はじめ多くの方々の夢が込められています。

限界はありますが、患者さんを守り、薬を育てるために萎縮することなく医療DBを利活用にチャレンジしようではありませんか。その成果が社会的に認められ医療DBとその利活用が発展、そして近い将来の個人識別子による医療DBのリンケージ実現につながるでしょう。

注：本文は2013年10月31日現在にて記載しています。

(医薬品評価委員会 TF

兼山 達也、青木 事成、伊藤 国夫、白ヶ沢 智生、
松下 泰之、吉永 卓成、吉本 克彦)

28) ICH E2E医薬品安全性監視の計画 http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf

29) 医薬品安全性監視の計画について(平成17年9月16日付薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号厚生労働省医薬 食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知) http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf

30) 薬事法第77条の4の2第1項に基づく副作用等報告制度