

# 電子診療情報を活用した医薬品安全性評価

宇山佳明

医療情報活用部

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

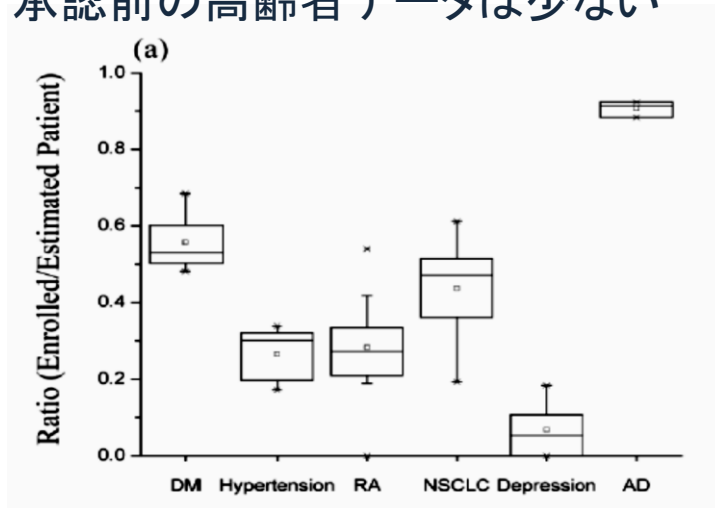
# リアルワールドデータに基づく 安全性評価が必要な背景

# 承認時のデータには限界がある。

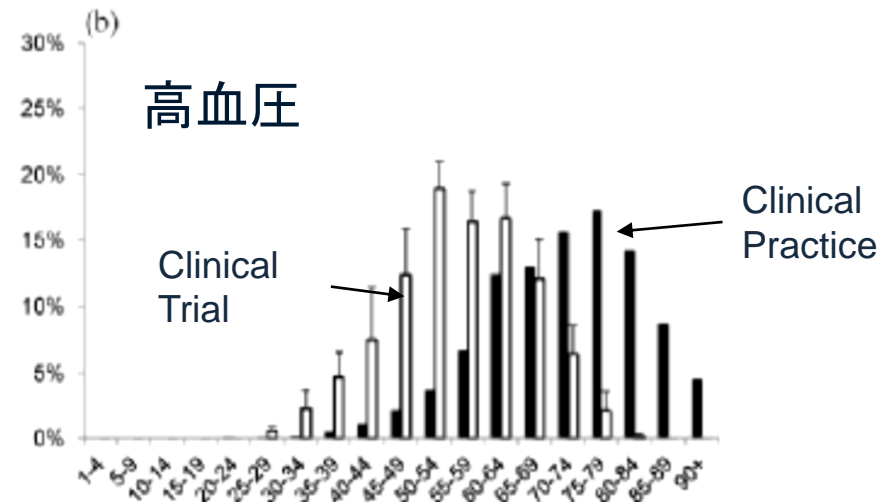
## Five Too

- Too Few : 症例数が少ない
- Too Simple : 投薬方法が単純
- Too brief : 投薬期間が短い
- Too median-aged : 対象者の年齢制限
- Too Narrow : 特殊な患者の除外

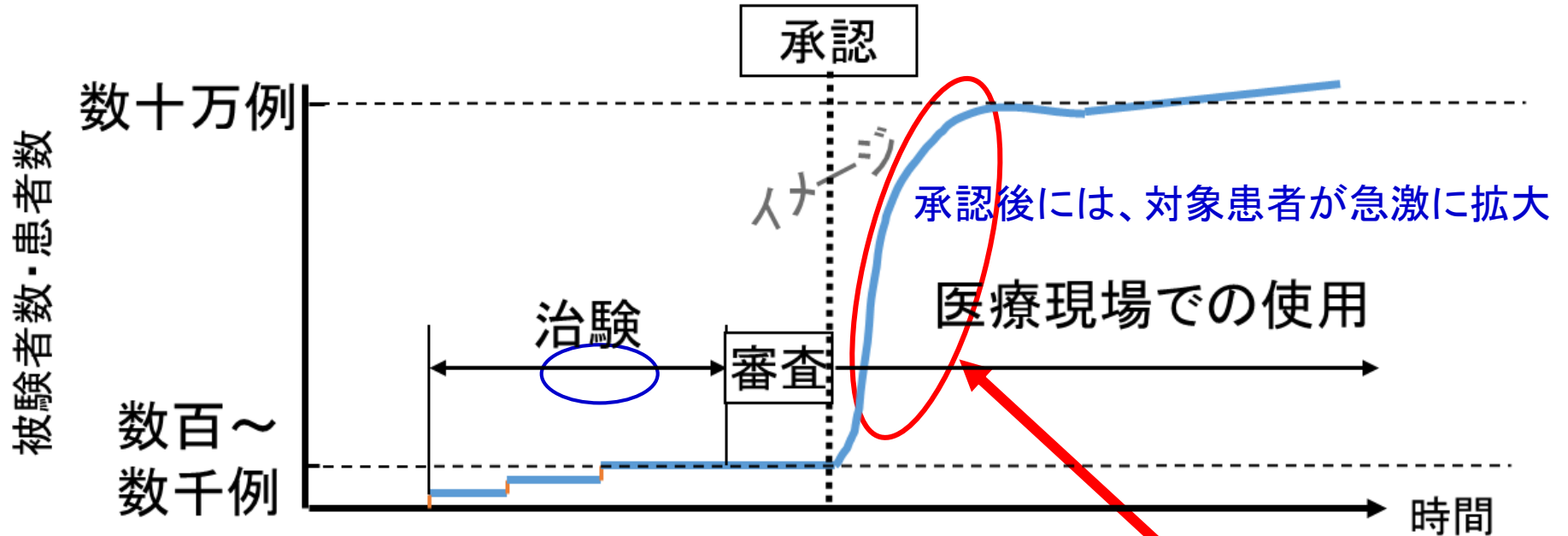
例：承認前の高齢者データは少ない



Rogers, AS (1987) Drug Intell Clin Pharm 21: 915-920, 1987.



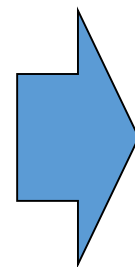
Asahina, Y. et al (2014) J Nutr Health Aging 18(5): 520-523



**承認前**

治験での検討症例数は、小規模で限られた条件下での検討にならざるを得ない。

- 医薬品であることの証明



**承認後**

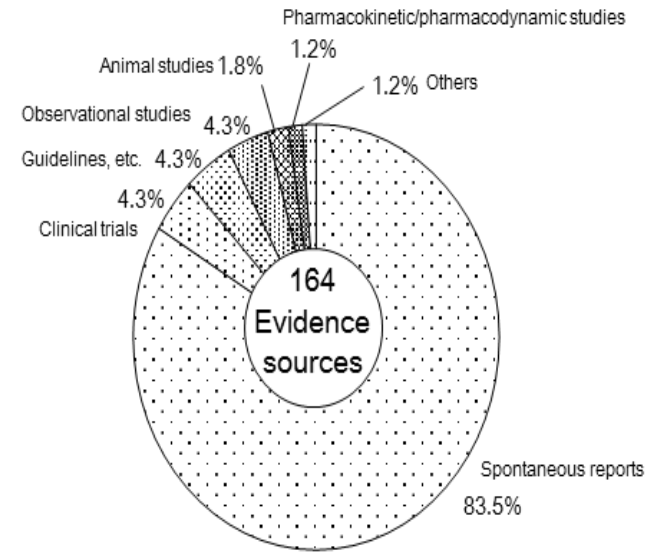
「治験の限界」が一気に消滅

- 合併症、併用薬等多種多様な背景を有する患者にも投与



**承認直後の対応が特に重要**

- 従来活用してきた市販後安全性情報
  - 副作用自発報告
    - 詳細だが、使用者数不明、報告は一部のみ
  - 製造販売後調査
    - 実施例数に限界、他剤比較はまれ、比較的高額
  - 製造販売後臨床試験
    - 実施例数に限界、多額の費用(数億一数十億)と期間が必要



これまでの安全対策は、主に副作用報告を根拠とするものが多い

Ishiguro C et al, Pharmacoepi Drug Saf, 2017 DOI: 10.1002/pds.4252

これまでの市販後情報ソースだけでは、効率的なデータ収集と評価を行う上で限界がある。

# MIHARI Project

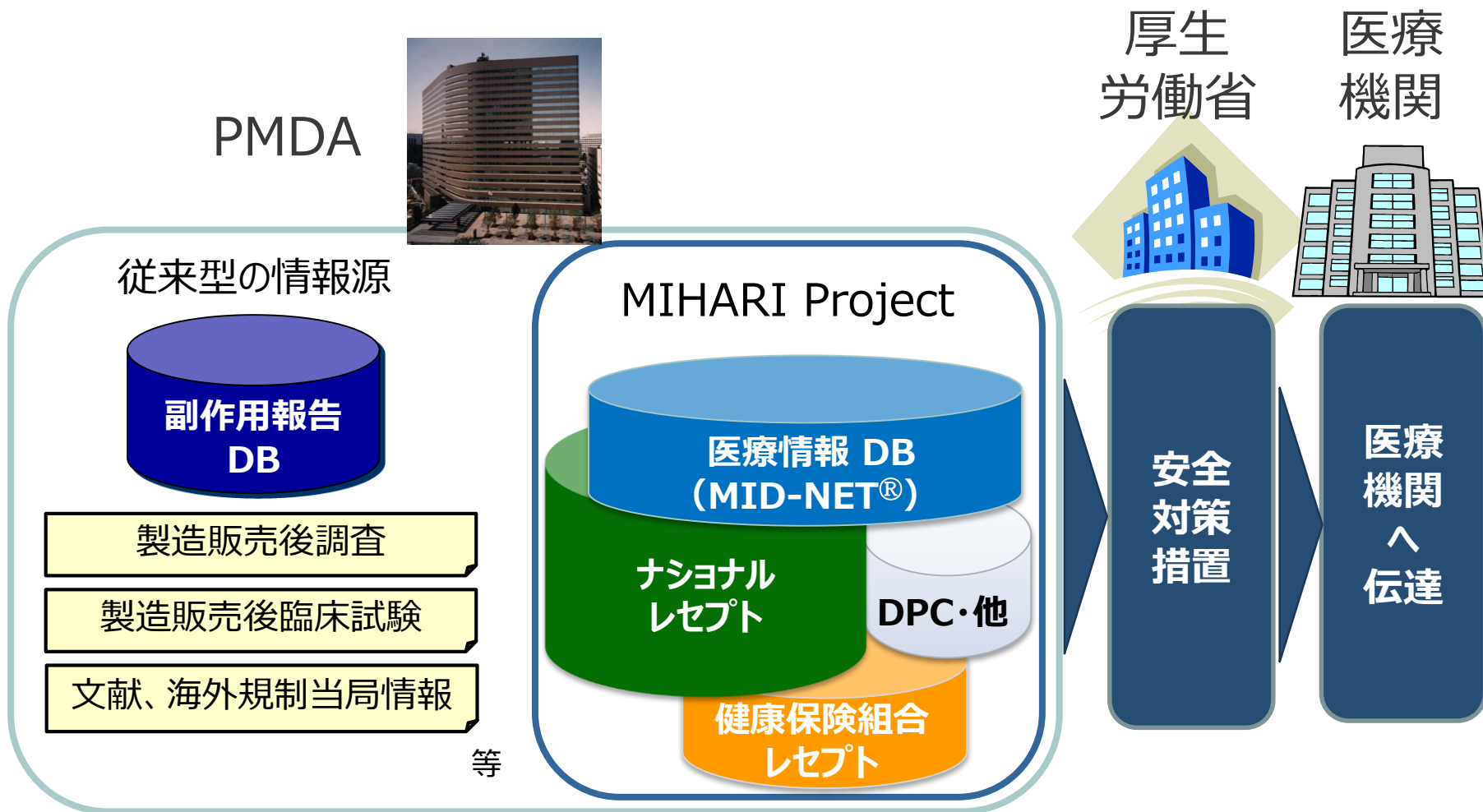


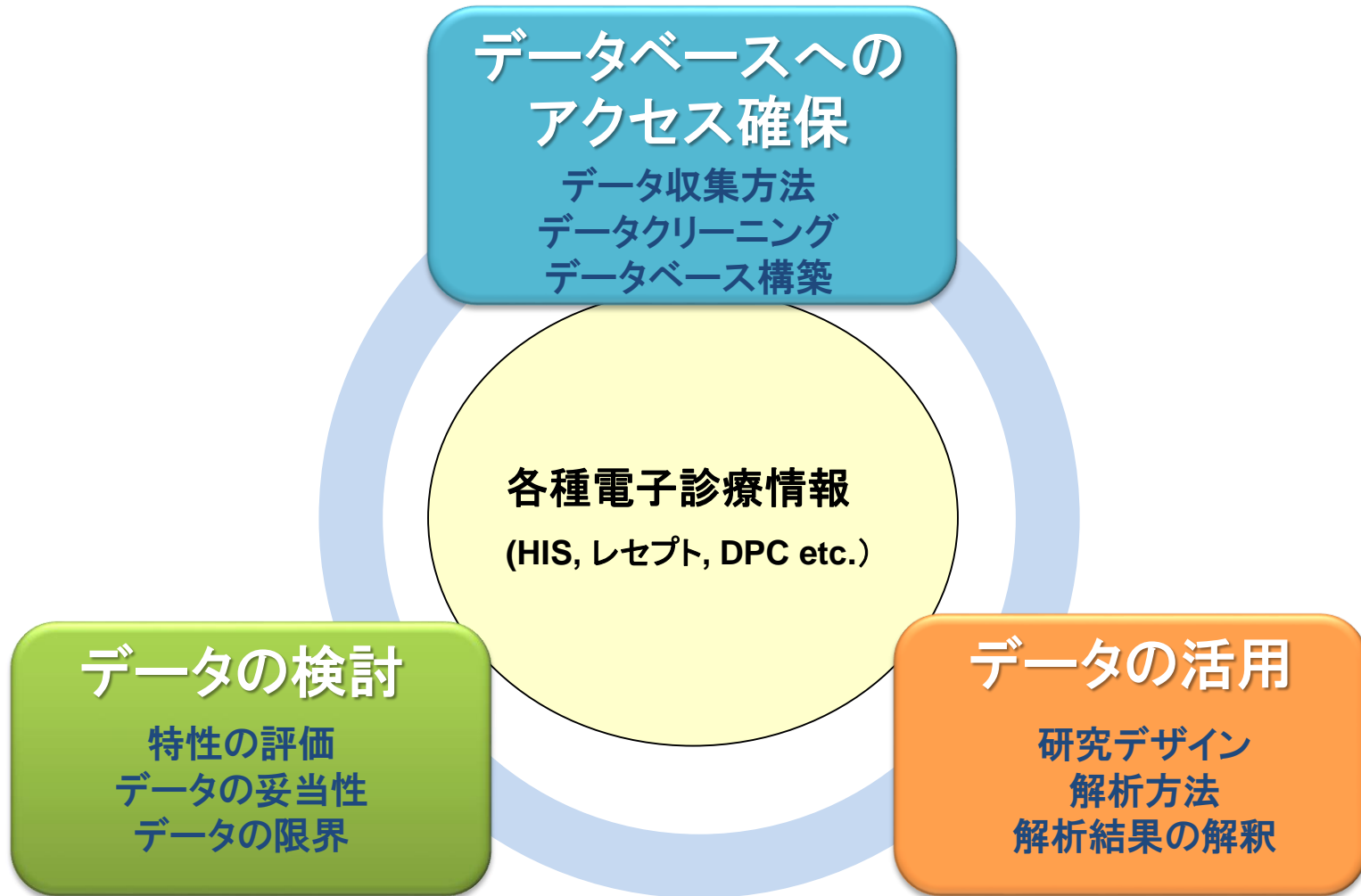
**MIHARI**

Medical Information for Risk Assessment Initiative

電子診療情報の二次利用による医薬品の安全性に関する  
評価体制構築プロジェクトとして、平成21年度から開始

# PMDAにおけるリアルワールドデータの 安全対策への活用 (MIHARI project)







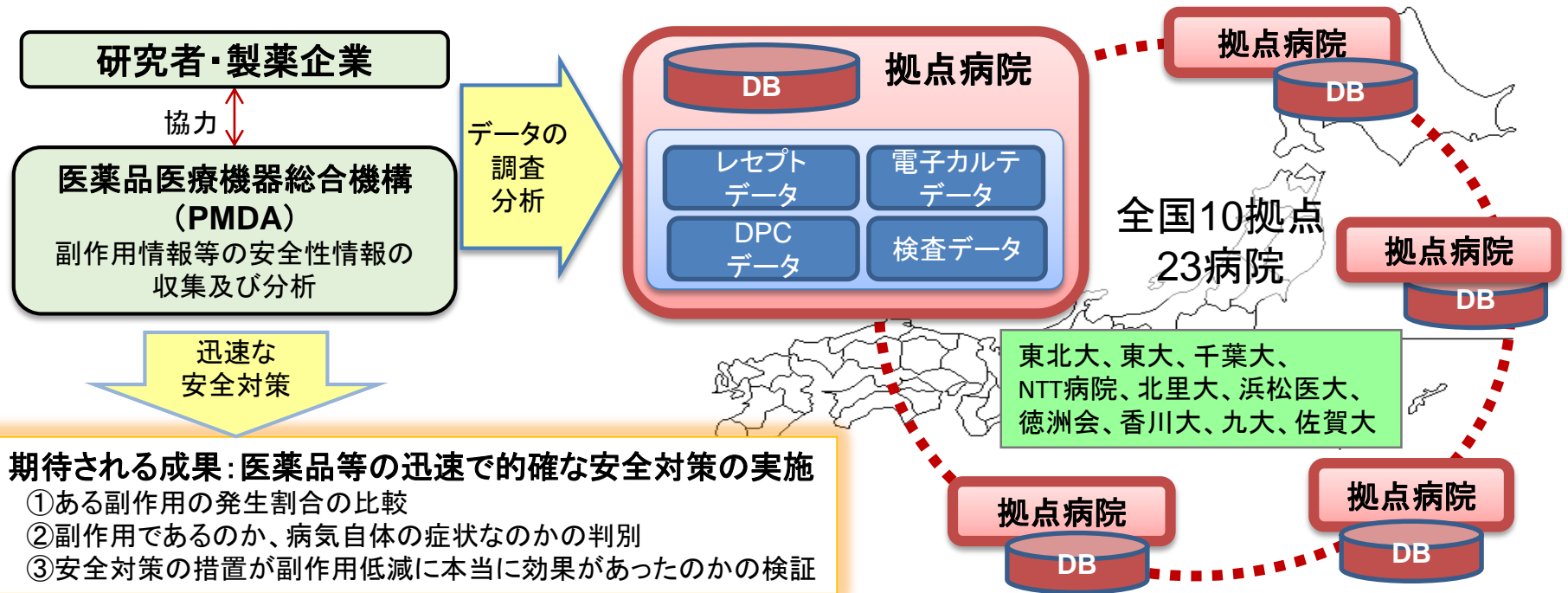
# MID-NET<sup>®</sup> Project



- 医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進する。

■ S  
ラ  
病

## もっと詳細なデータを、もっとリアルタイムに 安全対策に活用できないか？





# 本事業の協力医療機関

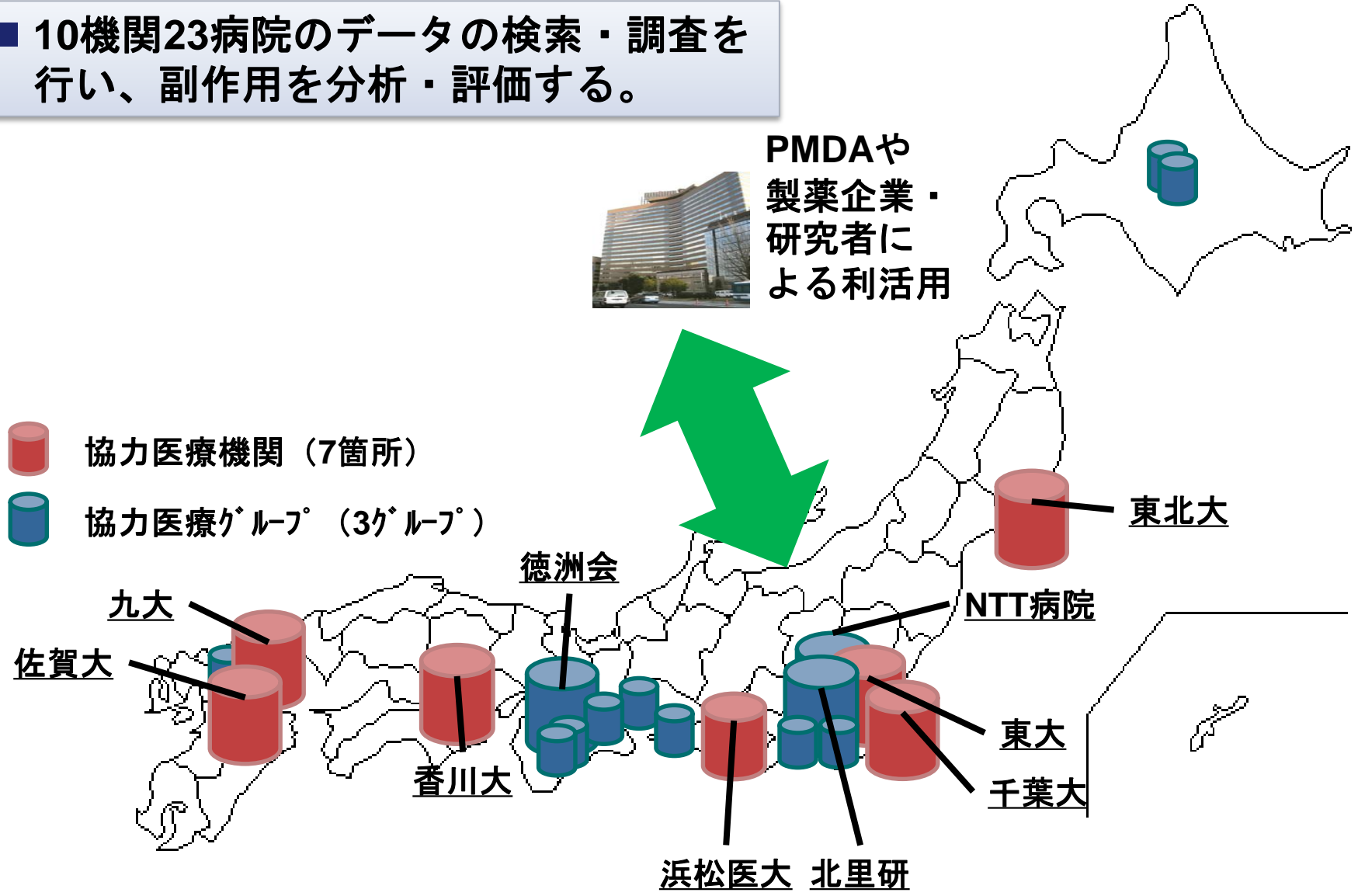
■ 10機関23病院のデータの検索・調査を行い、副作用を分析・評価する。

PMDAや製薬企業・研究者による利活用



 協力医療機関 (7箇所)

 協力医療グループ (3グループ)



## 統合データソース

### 電子カルテデータ（オーダリング・検査データ等）

- ・ 患者情報
- ・ 来院等情報（外来、入院、退院）
- ・ 傷病情報（退院サマリ、病名オーダ）
- ・ 処方情報（オーダ・実施）
- ・ 注射情報（オーダ・実施）
- ・ 検体検査情報（実施）
- ・ 放射線検査情報（実施）
- ・ 生理検査情報（実施）
- ・ 細菌検査情報(実施)

### レセプトデータ

- ・ レセプト傷病情報
- ・ レセプト医学管理料情報
- ・ レセプト手術情報
- ・ レセプト診療行為情報
- ・ レセプト特定器材情報
- ・ レセプト医薬品情報

### DPCデータ

- ・ DPC患者情報
- ・ DPC傷病情報
- ・ DPC入退院情報
- ・ DPC診療行為情報

※ 患者氏名、住所等は、含まれていない。

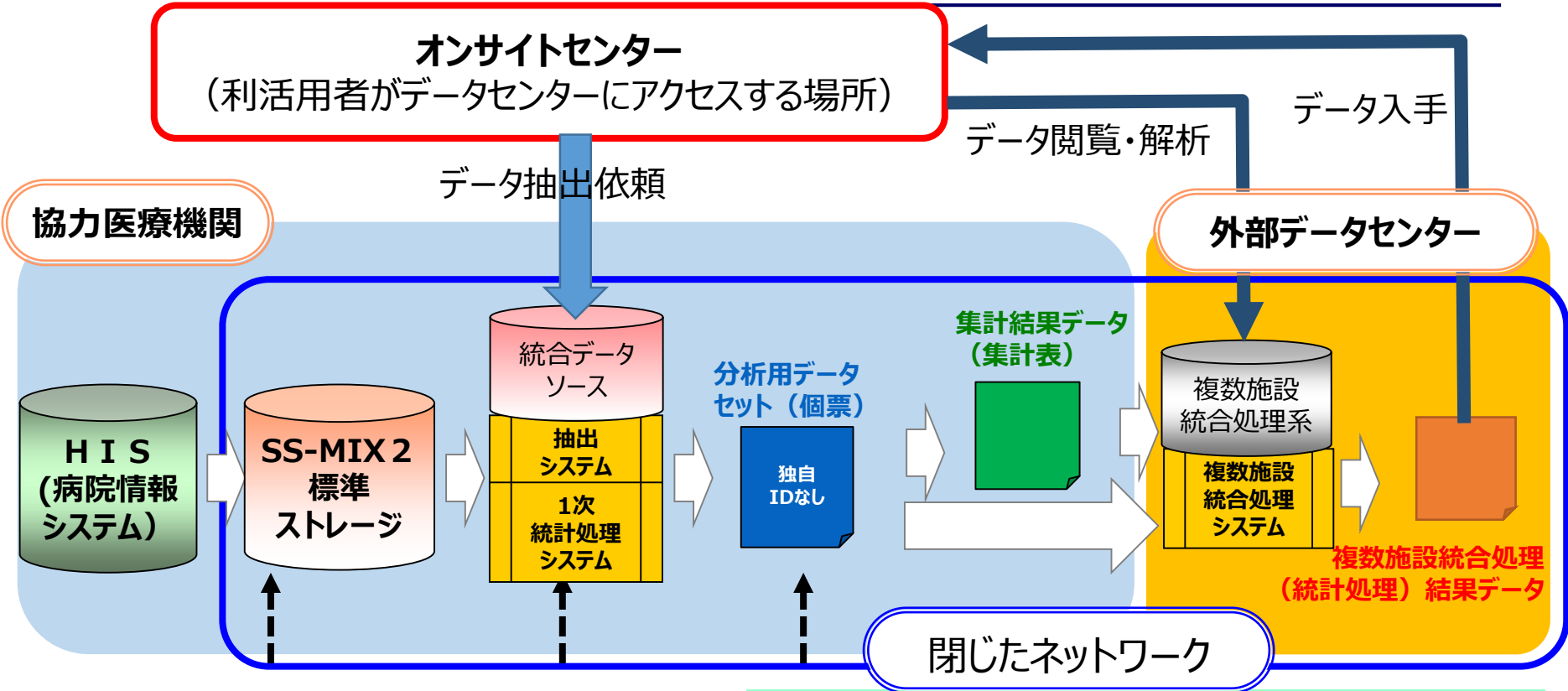
※ 病院情報システムで利用されている患者IDは、独自IDに変換した上で格納される。

※ レセプトデータの取り込み対象は、医科レセプトファイル（社保・国保）である。

DPCデータの取り込み対象は、様式1、EFファイル（入院・外来）である。

- 「MID-NET®利活用者向け基本情報：統合データソースのデータ項目例」  
<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0004.html>

# MID-NET®全体における情報の流れと取扱い



**【実名】**  
 実患者ID  
 氏名：あり  
 住所：あり  
 郵便番号：7桁

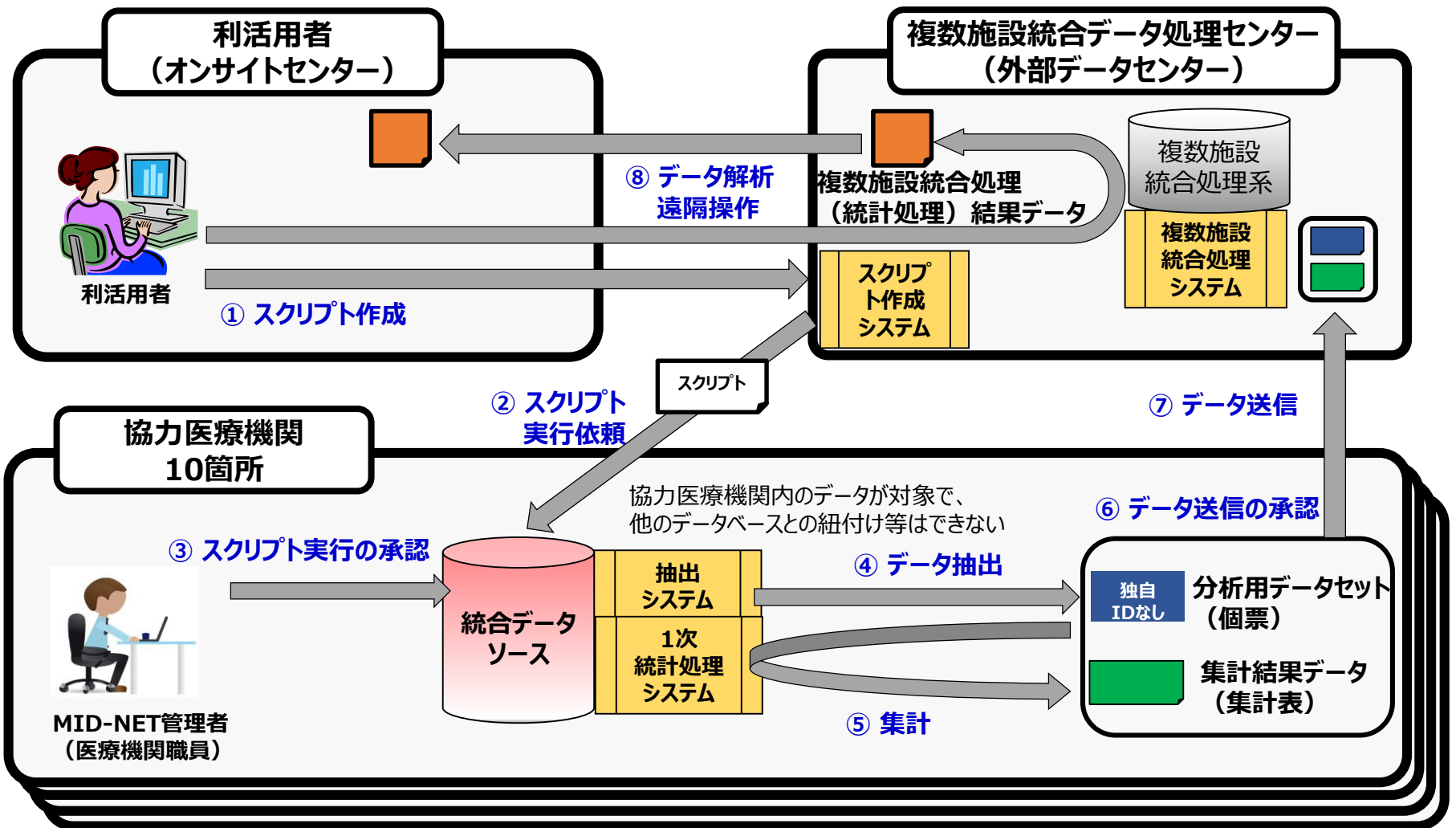
**【匿名化処理1】**  
 実患者IDを変換したID  
 氏名：なし  
 住所：なし  
 郵便番号：7桁

**【匿名化処理2】**  
 IDなし (シーケンス番号を新たに付与)  
 氏名：なし  
 住所：なし  
 郵便番号：なし  
 日付情報：個票内の全ての日付情報 (生年月日を含む) を、一律にずらす。  
 ずらす日数は個票ごとに乱数で決定。  
 対応表：作成されない

**利活用者が  
取り扱える情報**

これら情報は利活用者が  
取り扱うものではない

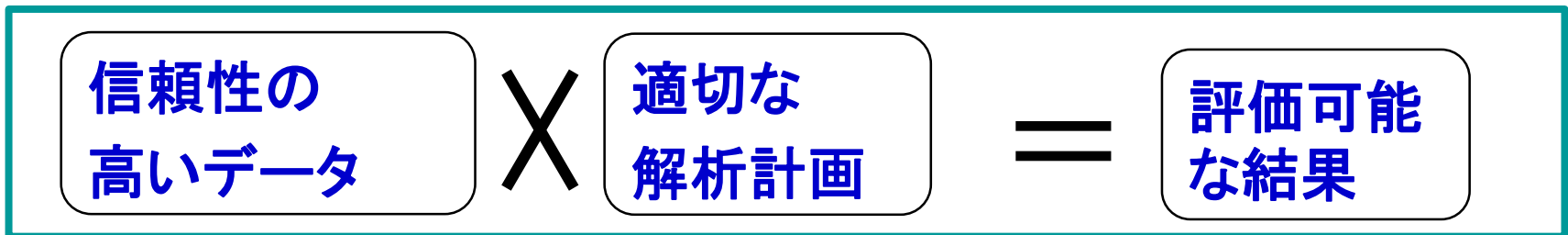
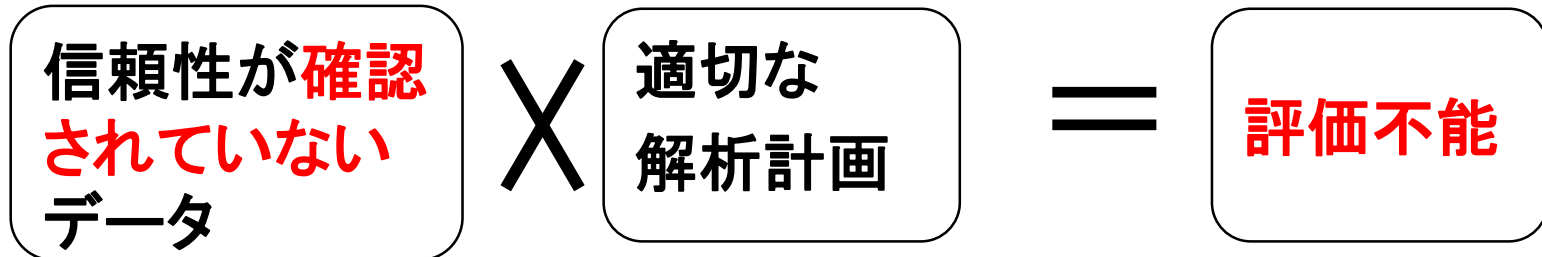
# MID-NETシステムの概略



# MID-NET<sup>®</sup> Quality

# 品質管理の重要性

科学的に適切で評価可能な解析結果を得るためのステップ



いくら解析計画が適切でも、データベースの信頼性が担保されていないならば、結果を適切に評価出来ない



# ビッグデータは数で勝負？

欠損がランダムに発生する場合  
 ー医療機関での検査未実施や医師等の  
 入力者による入れ忘れなど

欠損が特定の部位で発生する場合  
 ー元データからのデータ抽出・送信、データ  
 ベース構成時の取込み不備などデータ抽出  
 あるいは送信時の不備など

- ◆何が欠落しているかが判っていれば、限界として、解析計画や評価で考慮可能
- ◆しかし、リアルな診療で起こりうる様々なケースに対応した適切なデータ送信が、実施できているかは、実際に確認しない限り判らない（理論と現実は違う）

- 例
- ・ある特定の診療科のデータだけが欠落しているかも？
  - ・ある特定の検査結果のデータだけが欠落しているかも？
  - ・ある特定の期間の更新データが欠落しているかも？

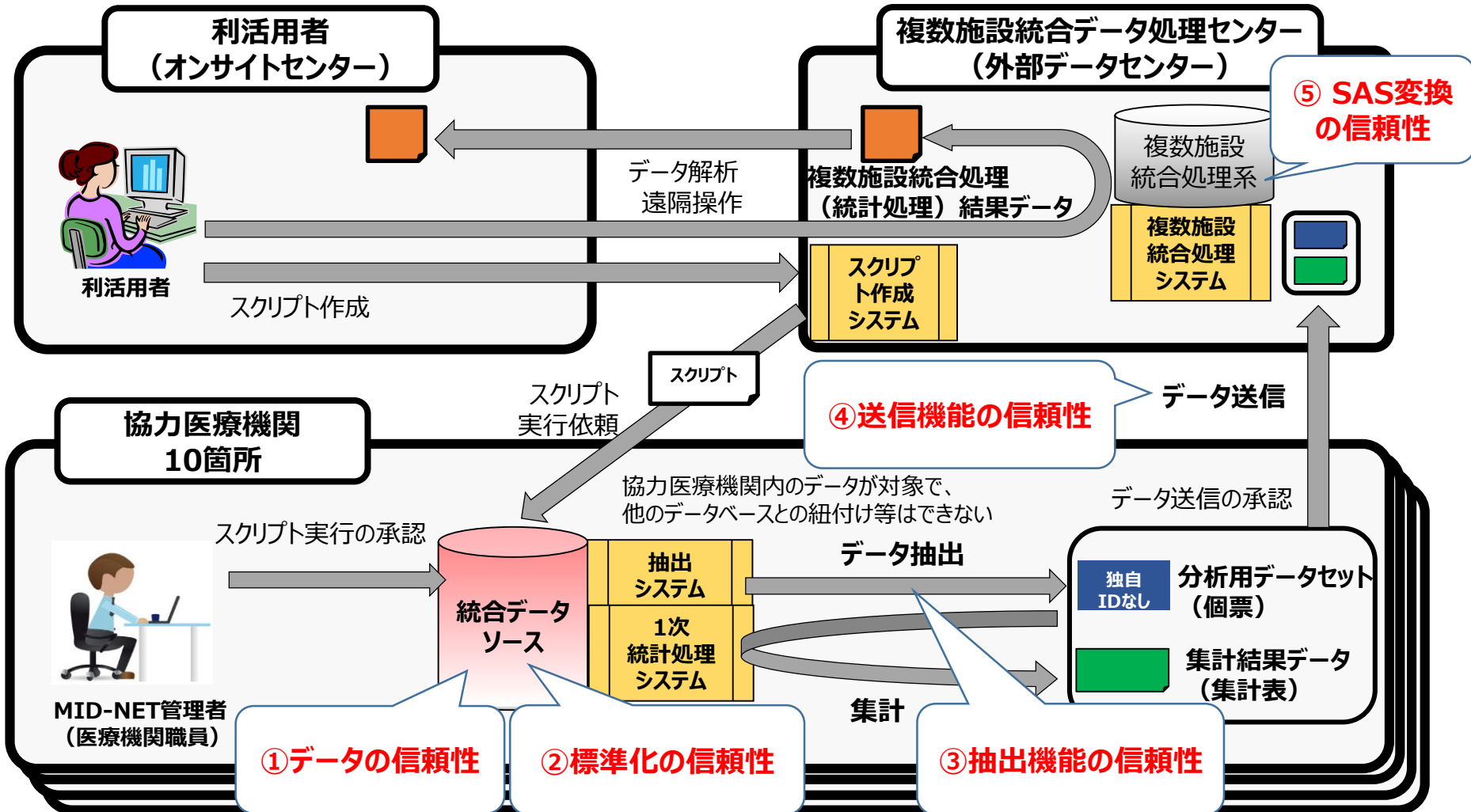
この場合は、数の増加とともに全体が網羅されバイアスなく解析が可能

品質管理されていないデータベースに基づく解析結果を信用できますか？

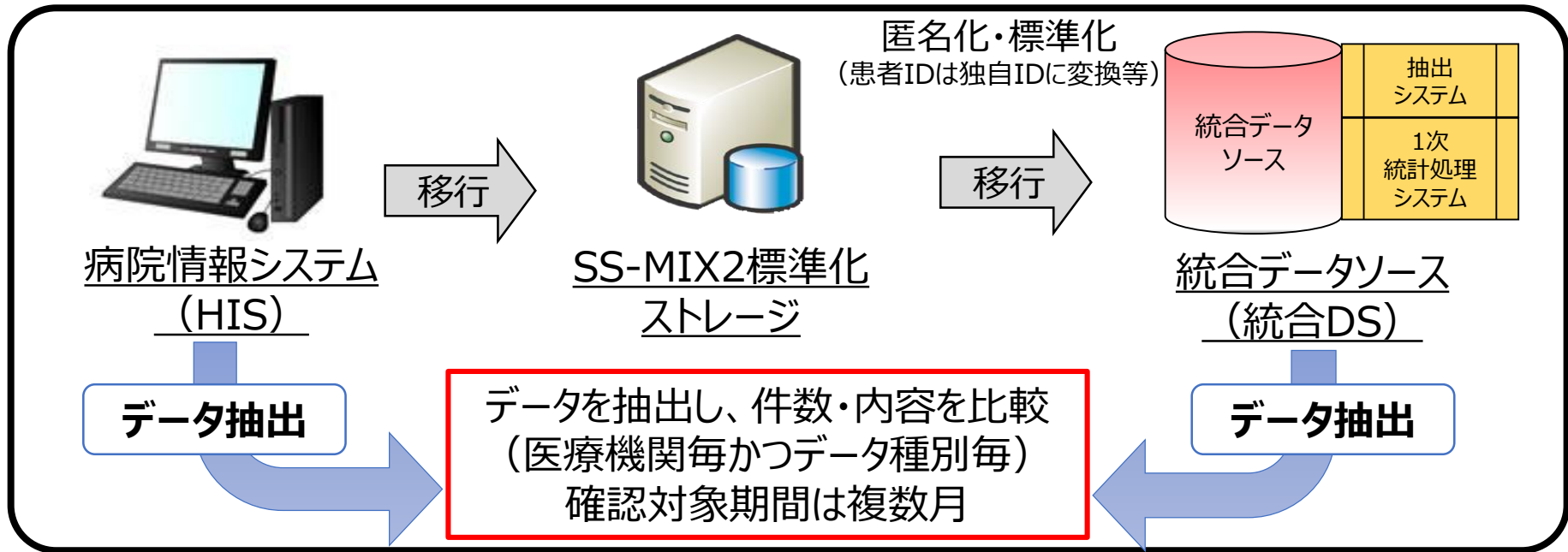
- データベースに基づく結果を適切に評価するためには、薬機法の規定に基づき提出される再審査申請の添付資料であろうがなかろうが、データ及びシステムの信頼性が確保されていることが大前提。
- データ及びシステムの信頼性の方策は、データベース毎に異なる。利活用を実施する前に、使用するデータベースの信頼性が担保されているか否かを確認することが重要。
- MID-NET<sup>®</sup>では、Quality Managementを導入し、以下の3つからデータ及びシステムの信頼性を担保
  - ①データの品質管理（年1回の頻度で定期的実施）
  - ②システムの品質管理（導入時・改修時に実施）
  - ③データとシステムの日常的モニタリングによる品質管理

# MID-NET信頼性

MID-NET<sup>®</sup>では、通常のベンダーが実施する導入試験以外に、以下の5つの観点から、MID-NET<sup>®</sup>のシステム及びデータの信頼性を担保している。



# データの信頼性



- HISデータと統合DSの間で、**ほぼ100%の一致率※を確認。**
- データの内容を確認して、コード付与等の標準化を実施
- 引き続き、定期的に、品質管理と結果の公表を予定。

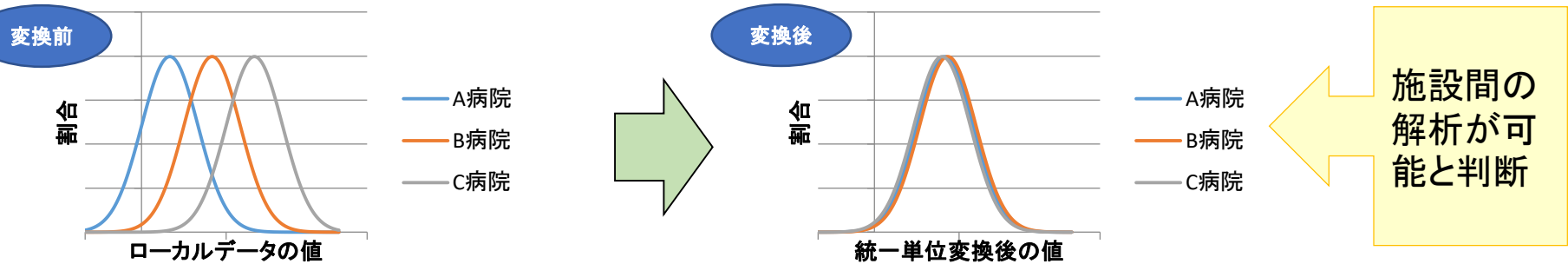
信頼性の確保された適切なデータベース調査が実現

※ただし、取込み対象外データや抽出タイミングの違いによる差分は除く。

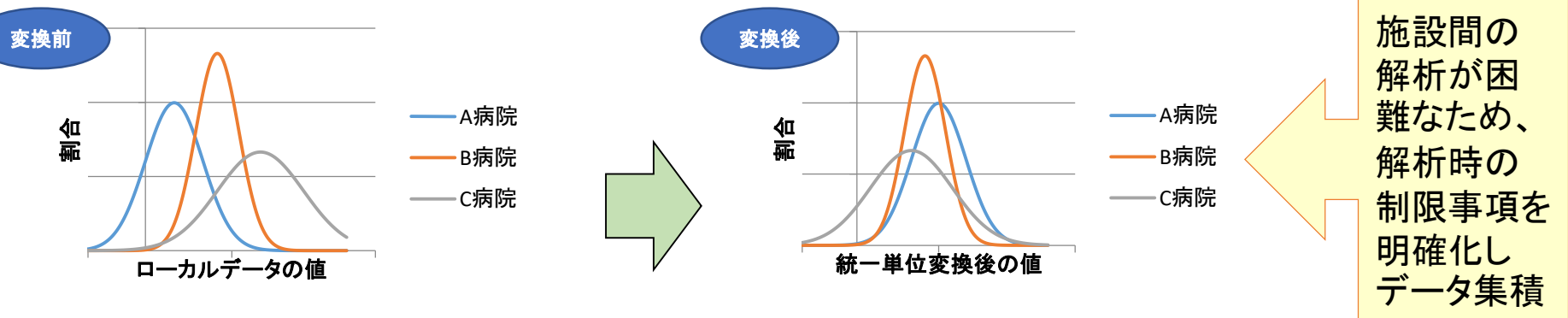
# 標準化の信頼性：検査コードの適切性確認

統一単位変換後の結果値を比較し、付与されたコードが適切かを確認

## パターン①：統一単位への変換後、結果値分布が完全に一致するケース



## パターン②：統一単位へ変換しても、結果値分布が一致しないケース



より精度の高い解析が可能となるようJLAC10と統一単位を付与

# 標準化された検査項目の例

No.	MID-NET採用JLAC10 名称	MID-NET採用JLAC10
1	GPT 血清 定量値	3B0450000023***01
2	GOT 血清 定量値	3B0350000023***01
3	尿素窒素 血清 定量値	3C0250000023***01
4	カリウム 血清 定量値	3H0150000023***01
5	クレアチニン 血清 定量値	3C0150000023***01
6	LDH 血清 定量値	3B0500000023***01
7	g -GTP 血清 定量値	3B0900000023***01
8	クロール 血清 定量値	1A9900000001***55
9	アルカリフォスファターゼ 血清 定量値	1A0300000001***01
10	末梢血液一般検査 全血(添加物入り) 構成比	3D0450000019***02
11	末梢血液一般検査 全血(添加物入り) 構成比	2B0300000022***51
12	尿酸 血清 定量値	1A9900000001***57
13	推算GFRcreat 血清 定量値	2B0200000022***51
14	トリグリセリド 血清 定量値	5D0100000023***01
15	コレステロール 血清 定量値	3I0100000023***01
16	アミラーゼ 血清 定量値	4B0350000023***01
17	グルコース 血漿 定量値	5A0100000023***01
18	LDL-コレステロール 血清 定量値	4A0550000023***01
19	無機リン 血清 定量値	2Z0100000019***52
20	HDL-コレステロール 血清 定量値	5E0740000023***11
21	尿一般物質定性半定量検査 尿(含むその他) ウロビリノーゲン	5A0200000023***01
22	プロトロンビン時間 血漿 INR値	3D0460000019***02
23	尿一般物質定性半定量検査 尿(含むその他) ビリルビン	5E0750000023***11
24	尿一般物質定性半定量検査 尿(含むその他) ビリルビン	5D0150000023***01
25	尿一般物質定性半定量検査 尿(含むその他) ビリルビン	5C0950000023***01
26	尿一般物質定性半定量検査 尿(含むその他) ウロビリノーゲン	1B0400000015***11
27	比重[尿] 尿(含むその他) 定量値	2A1100000019***02
28	グリコヘモグロビンA1c 全血(添加物入り) 構成比	3H0800000019***57
29	プロトロンビン時間 血漿 被験血漿PT時間(秒)	3H0800000019***51
30	尿一般物質定性半定量検査 尿(含むその他) ビリルビン	3H0800000019***52
31	活性化部分トロンボプラスチン時間 血漿 被験血漿PT時間(秒)	5C2100000023***01
32	CEA 血清 定量値	3A0150000001***01
33	鉄 血清 定量値	
34	FT4 血清 定量値	
35	IgG 血清 定量値	
36	TSH 血清 定量値	
37	血沈 全血(添加物入り) 1時間値	
38	RPR法 血清 判定	
39	IgM 血清 定量値	
40	グリコヘモグロビンA1c (NGSP) 全血(添加物入り) 構成比	
41	TPHA法 血清 判定	
42	AFP 血清 定量値	
43	フェリチン 血清 定量値	
44	ヘモグロビン[便] 便 判定	
45	網赤血球数 全血(添加物入り) 構成比	
46	血液ガス 全血(添加物入り) TCO2	
47	血液ガス 全血(添加物入り) pH	
48	血液ガス 全血(添加物入り) pCO2	
49	KL-6 血清 定量値	
50	アルブミン 尿(含むその他) 定量値	

# 日常的モニタリング

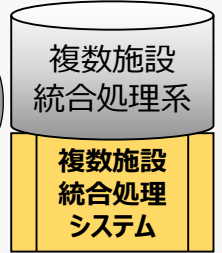
以下の情報を収集し確認。  
問題があれば、迅速対応。

複数施設統合データ処理センター  
(外部データセンター)

利活用者  
(オンサイトセンター)



複数施設統合処理  
(統計処理) 結果データ



スクリプト作成



⑥スクリプト処理状況  
データ送信状況  
監視 毎日

協力医療機関  
10箇所

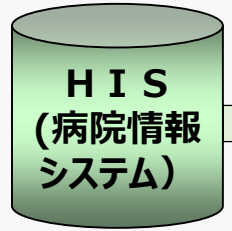
①データの送受信件数の  
比較 (データ種別毎)  
毎月

②データの受信件数  
(データ種別毎)  
毎日

格納作業  
・レセプト  
・DPC

④システムの  
処理状況  
監視 毎日

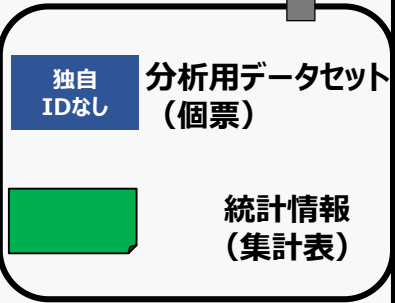
③ファイルの  
格納状況監視  
毎日



データベース

データ抽出

集計



⑤機器稼働状況監視  
バックアップの実施恐々  
毎日

協力医療機関内のデータが対象で、  
他のデータベースとの紐付け等はできない

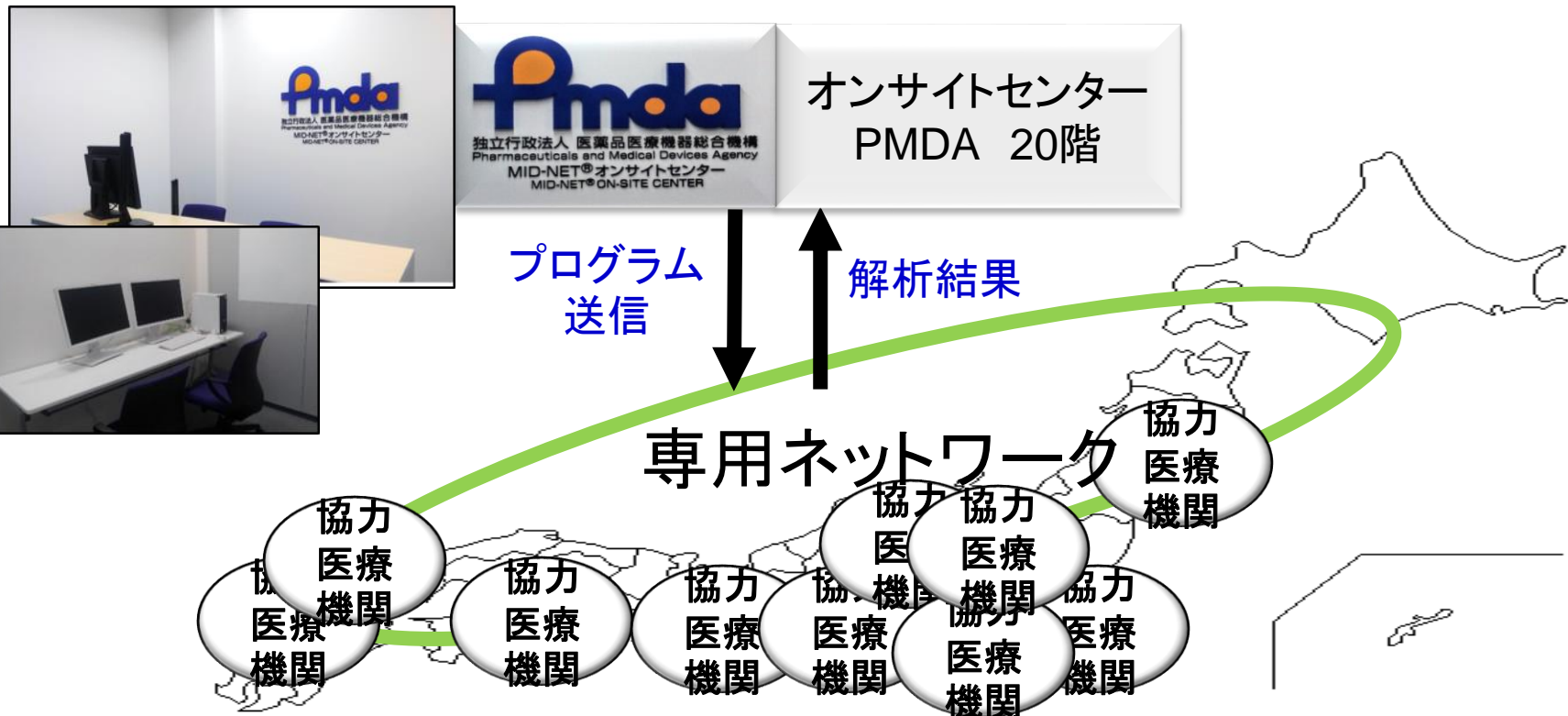
データ送信

スクリプト

# MID-NET<sup>®</sup>の特徴



- 多数の病院のデータを、ほぼリアルタイムで、1箇所から解析可能
  - 平成30年度運用開始時には、約400万人分超のデータが利活用可能となる見込み



- 多数の種類データを利活用可能
  - 検体検査結果等をアウトカム定義に含めることで、より客観的な評価が可能

## 統合データソース

### 電子カルテ・オーダーリング・検査データ

- ・ 来院等情報(外来、入院、退院)
- ・ 傷病情報(退院サマリ、病名オーダ)
- ・ 処方情報(オーダ・実施)
- ・ 注射情報(オーダ・実施)
- ・ 検体検査情報(実施)
- ・ 薬物血中濃度検査(実施)
- ・ 放射線検査情報(実施)
- ・ 生理検査情報(実施)
- ・ 細菌検査情報(実施)

### レセプトデータ

#### 医科レセプトファイル(社保・国保)

- ・ レセプト傷病情報
- ・ レセプト医学管理料情報
- ・ レセプト手術情報
- ・ レセプト診療行為情報
- ・ レセプト特定器材情報
- ・ レセプト医薬品情報

### DPCデータ

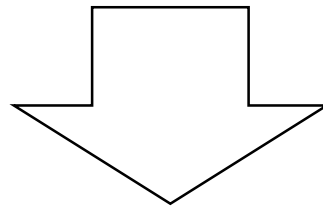
#### 様式1、EFファイル(入院・外来)

- ・ DPC患者情報
- ・ DPC傷病情報
- ・ DPC入退院情報
- ・ DPC診療行為情報

「MID-NET®利活用者向け基本情報:統合データソースのデータ項目例」

<http://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0004.html>

- データの信頼性が高いレベルで確保
  - 継続的かつ網羅的な品質管理によるデータ信頼性確保
  - データの特徴を把握した上で標準コード付与することでデータ統合の信頼性確保
  - 各種手順書等に基づく業務標準化による作業の信頼性確保



- ✓ 科学的なデータ解析と評価が可能
- ✓ GPSP対応による利活用促進

# MID-NET<sup>®</sup> : ランマーク皮下注による重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響

○ 骨病変治療薬「ランマーク皮下注」(一般名: デノスマブ(遺伝子組み換え))による低カルシウム血症について、発売後の重篤な症例の副作用報告を受け、安全性速報(ブルーレター)を2012年9月12日付で発出し、強く注意喚起を行った。

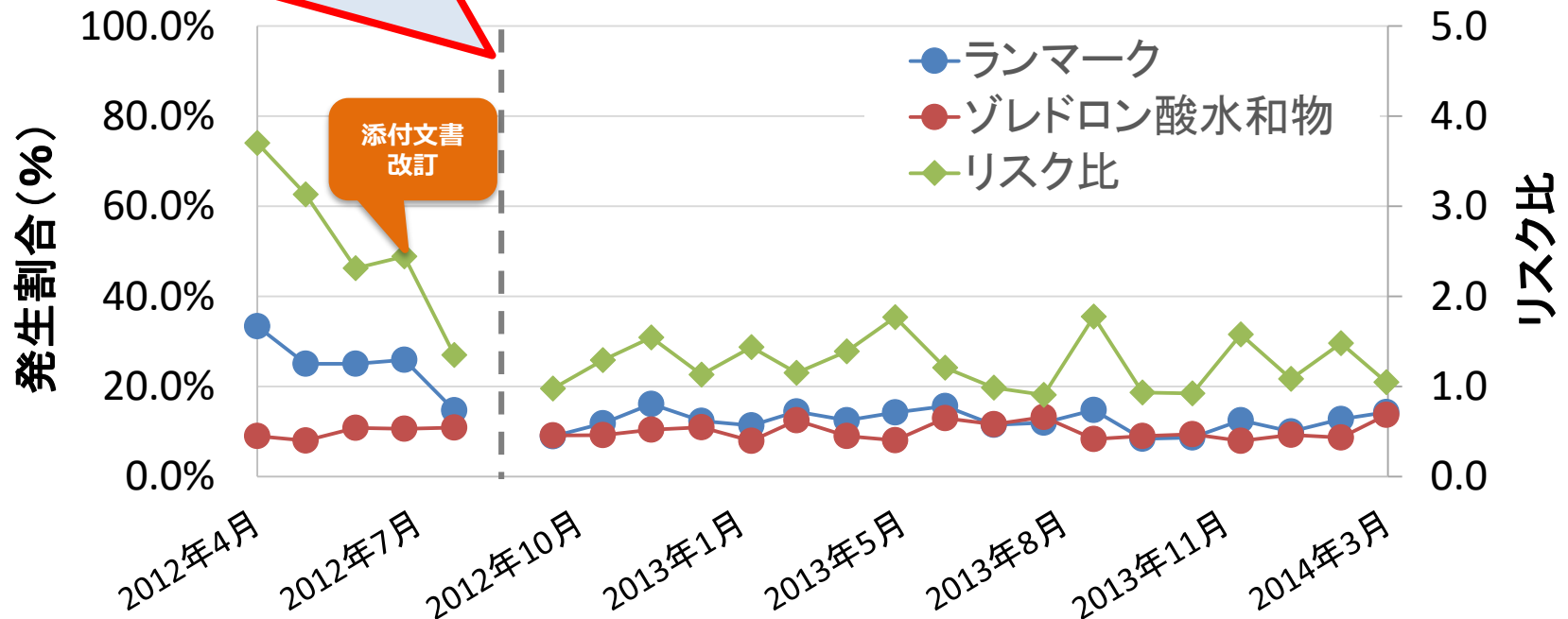
⇒ MID-NET<sup>®</sup>を用い、ブルーレターによるリスク最小化策の効果を評価する。

### ブルーレター (一部抜粋)

使用上の注意に「警告」を加えて注意喚起することに致しました。

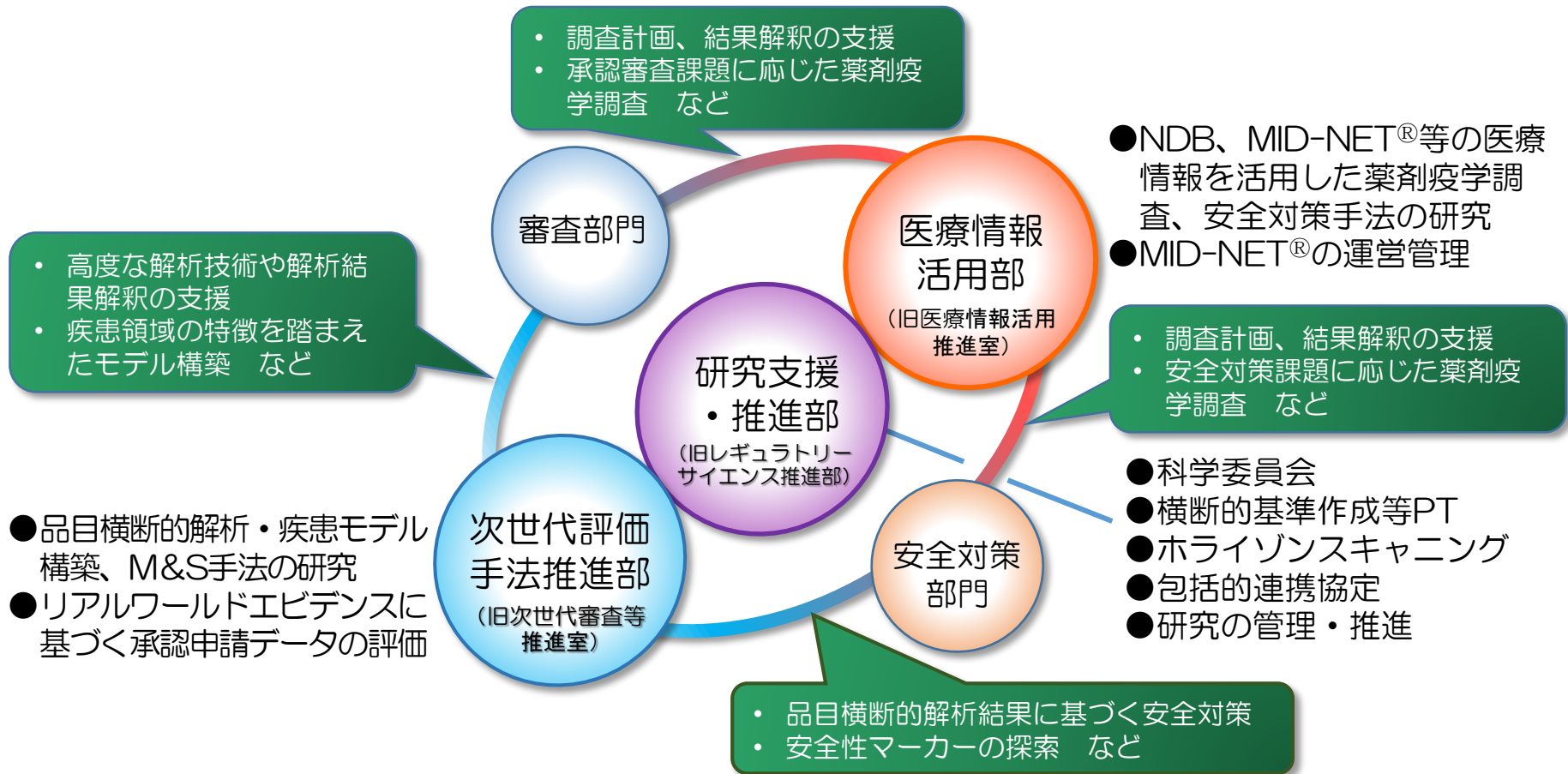
- ・ 投与前及び投与後頻回に血清カルシウムを測定してください
- ・ カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与してください。

※低カルシウム血症の定義:  
血清補正カルシウム濃度が8.5mg/dL未満



# PMDA Regulatory Science Center

# レギュラトリーサイエンスセンターの機能



- リアルワールドデータ、電子データを用いた承認審査と市販後調査・安全対策の連携強化
- アカデミア等外部機関との連携によるレギュラトリーサイエンスの推進

**審査・安全対策の質の向上、革新的医薬品等の開発に資する  
ガイドライン等を積極的に発信する。**

# ビッグデータの積極的活用

## レギュラトリーサイエンスセンター

専門家育成、知識の醸成

- ・国内アカデミアとの共同研究
- ・海外規制当局・海外アカデミアとの連携

研究支援・推進部

最新科学技術を踏まえたGL等作成、PMDA内外のRS連携、企画調整

- ・科学委員会、横断的基準作成等PT、ホライゾンスキャニング、包括的連携、研究の管理・推進等

## 次世代評価手法推進部

新医薬品の治験データを  
集積したデータベース



CDISCデータの活用

- ・最も詳細かつ精度が高い臨床データ
- ・新薬の臨床試験データを集積

## 医療情報活用部

NDB、MID-NET®等の  
医療情報データベース

- ・高品質で多様なデータを用いた医薬品安全性評価

電子カルテ

レセプト

DPC



## 治験データでの検討

平成30年度から  
検討開始、データ  
集積に合わせて  
徐々に対象拡大。

- ・投薬後の症状を表現する数理モデル※を作成し、多様な背景因子の患者の症状推移をシミュレーション（モデリング&シミュレーション）

※ある現象の時間変化等を数式を用いて模倣する

- ・複数の類薬のデータを品目横断的に解析して、患者背景因子と有効性や有害事象との関連性を検討

有効性・安全性に影響する候補因子を抽出

## 製販後の医療情報での検討

平成30年度から  
開始。徐々に  
対象拡大。

- ・薬剤疫学的手法により、候補因子を中心に有効性・安全性との関連性を検討

継続的なベネフィット／リスク評価  
(適切な投与患者、用法・用量、注意喚起等の検討)

- ・グローバルな基準の導入・運用
- ・先進的なデータ解析手法・薬剤疫学的手法の導入と開発

**貴重なデータを最大限有効活用**

厚生労働省 PMDA



## 十分な科学的根拠に基づく安全対策措置の実施

- 従来の情報源に加えて、大規模データベースを活用した安全性評価の実施
- 迅速かつ的確な意思決定

製薬企業



## 大規模データベースの活用も踏まえた安全対策・リスクマネジメントプラン(RMP)の実行

- 医薬品安全性監視活動の効率化
- 安全性に関する質の高い情報の収集

医療機関



## 安全を最大限に確保した上で最新の医療を提供

- 迅速かつ科学的な評価に基づく安全対策措置に基づく医療の実施



## 医療の質の向上

- 医薬品ベネフィット／リスク比の最大化





**MIHARI**

Medical Information for Risk Assessment Initiative



**MID-NET**<sup>®</sup>

Medical Information Database Network



MID-NET<sup>®</sup> ページ  
のQRコード

- **PMDA web site**

<http://www.pmda.go.jp/index.html>

- **E-mail:**

[uyama-yoshiaki@pmda.go.jp](mailto:uyama-yoshiaki@pmda.go.jp)

ご清聴ありがとうございました。