

令和 3 年度 医療情報データベース推進コンソーシアム
報告書

令和 4 年 3 月 31 日

はじめに

医薬品の製造販売後の調査に医療情報データベース（診療録等の情報を電子計算機を用いて検索することができるように体系的に構成したもの）を利用した際の再審査及び再評価の申請書に添付する資料の信頼性を確保するため、平成 29 年 10 月 26 日に「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等の一部を改正する省令」（平成 29 年厚生労働省令第 116 号。以下「改正 GPSP 省令」という。）が公布され、平成 30 年 4 月 1 日から施行されている。改正 GPSP 省令では、使用成績調査に加えて、新たに製造販売後データベース調査（以下「製販後 DB 調査」という。）の定義が設けられ、製販後 DB 調査が医療情報データベースを用いた調査であることが明示的に規定された。製販後 DB 調査に関連するガイドライン等が発出され、当該調査を実施するための環境は整備されつつあるものの、製販後 DB 調査を実施した件数は伸び悩んでおり改善の余地は大きい。

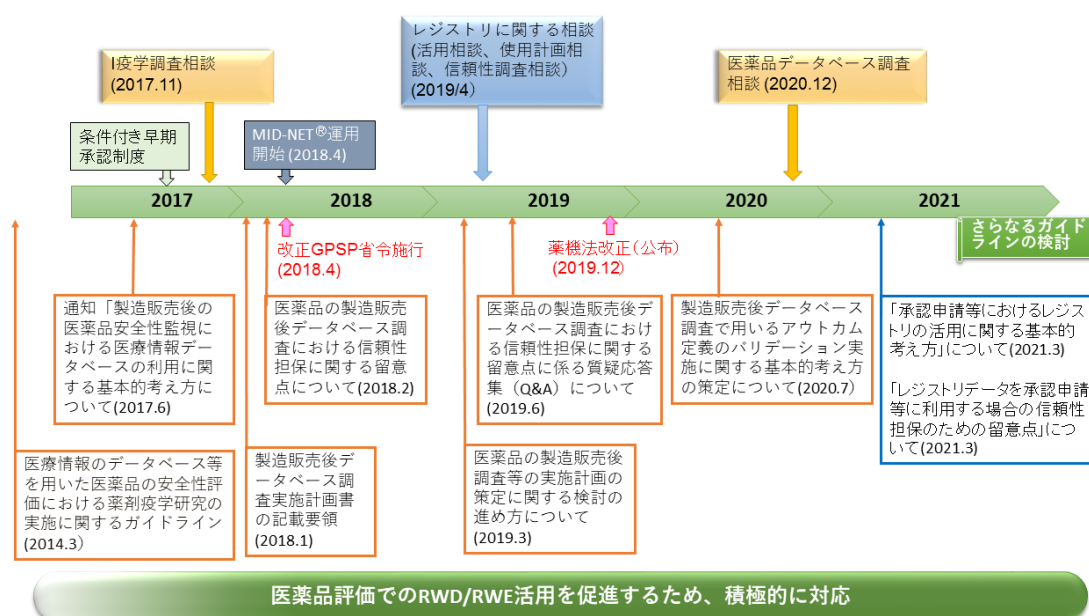
そこで、令和 3 年度厚生労働省予算の主要事項の一つとして、医療情報データベースの活用推進に向けた環境整備を挙げ、製薬企業や医療情報データベース取扱事業者（以下「DB 事業者」という。）等と利活用情報やアウトカム定義※等について検討することを目的としてコンソーシアムを設置することとした。

※データベース調査を実施する際に、目的とする有害事象（＝アウトカム）を特定するために必要とされる抽出条件

医療情報データベース活用に係る規制の変遷及び国際連携

2014 年の「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」を皮切りに、2017 年には医療情報データベースの安全性監視への活用に関する基本的考え方、2021 年にはレジストリデータの申請等への活用に関する考え方等、次々にガイドラインが公表されている。また規制当局への相談の枠組みも、疫学相談を皮切りに、データベースの信頼性の相談、レジストリの相談等、整備が進んでいる。日本におけるリアルワールドデータ活用に関する薬事規制制度は、過去数年で大きく変遷している（図 1）。

図 1：日本のリアルワールドデータ活用に関する薬事規制制度の変遷



リアルワールドデータの活用推進においては、海外を含む多様な関係者間での連携が重要であり、医薬品規制調和国際会議（ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）をはじめとして、様々な所で意見交換がされている。ICH では、リアルワールドデータに基づく薬剤疫学評価に関する General principles を作成することで合意がなされ、新しい ICH ガイドライン M14 を作成するワーキンググループが立ち上がった。PMDA では MID-NET より得られた経験をもとに、EU で新たに構築されている DARWIN というデータベースについて、意見交換等を実施している。また、PMDA では 2021 年 4 月にリアルワールドデータワーキンググループを立ち上げており、レジストリだけでなく、リアルワールドデータ全体の活用を横断的に検討していく体制を整備した。

医療情報データベースを用いた医薬品安全性評価の先行事例

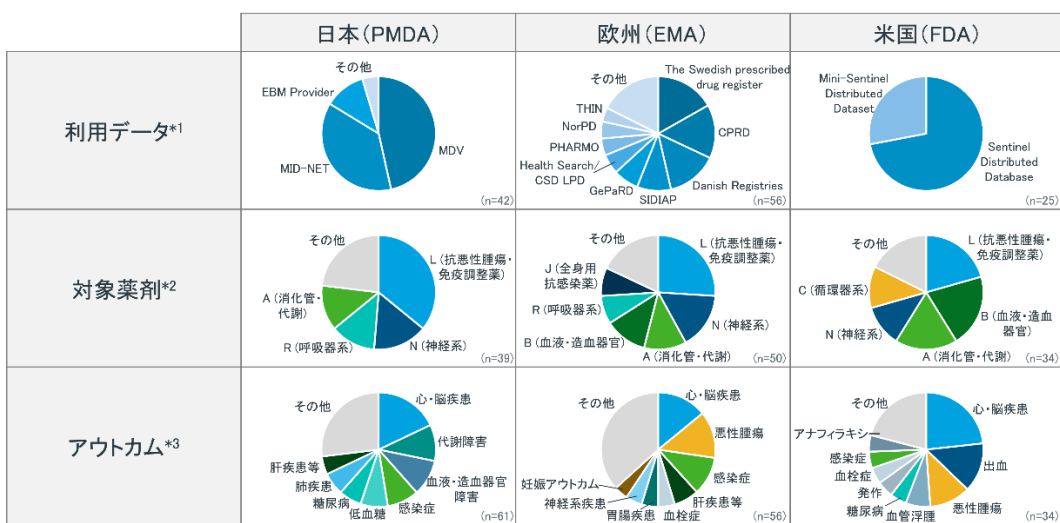
(1) 日米欧の比較

「アウトカム種別」「アウトカム定義」「アウトカムバリデーションの方法/結果」および「規制当局の判断」について日本の製販後 DB 調査の参考にすることを目的として、海外の DB を活用した安全性解析事例を調査した。

アウトカム種別は、日本では代謝障害や造血器官障害等の臨床検査値で定義するケースが多いのに対し、欧州は悪性腫瘍等の疾患コード等で定義するケースが多く、日本と欧州では差があることが分かった（図 2）。欧州での利用データは電子カルテ以外にレジストリや連結データ等多岐にわたり、アウトカムバリデーションの方法も、匿名化解除による元データ確認、データリンケージによる元データ確認、医師へのアンケート、カルテレビュー等、多岐にわたることが分かった。

規制当局の対応としては、米国では Sentinel Project で Boxed Warning や Labeling Change に DB 調査の結果が活用されていた。

図 2：DB 調査の比較（日米欧）



*1: 各データを利用した調査数で集計（使用データが明示されていない場合は、母数から除外）。複数データを使用する調査も存在するため、重複カウントを含む

*2: 日本・欧州は製品数、米国は調査数で集計（ATCコードが定まっていない場合や、対象薬剤が多くATCコードが複数存在する場合は「その他」として集計）

*3: 各アウトカムを調査対象とした調査数で集計。複数アウトカムを対象とする調査も存在するため、重複カウントを含む。欧州はprimary outcomeのみを対象とする

(2) 海外の事例

世界の医療情報データベースを用いた研究事例

世界の医療情報データベースには、統合的データベース、プライマリケアデータベース、病院データベース、診療報酬請求データベースの4種類に分かれる。近年は、世界の複数の医療情報データベースを同時に用いた薬剤疫学研究の事例が認められ、同じ research question を検討してより信頼性の高い結論を導くことが行われている。その事例として、下記の3つが挙げられる。

1. 「A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med*, 2016.」

(URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506115>)

DPP4 阻害薬と心不全の関連性について、カナダの地域別統合データベースと CPRD、米国の Market Scan のデータを用いて検討することで、DPP4 阻害薬が心不全を増加させることに否定的であった。

2. 「Characterising the background incidence rates of adverse events of special interest for covid-19 vaccines in eight countries: multinational network cohort study. *BMJ*, 2021.」

(URL: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1435>)

新型コロナワクチンの有害事象のベースラインについて、各国の様々なデータベースを用いて解析すると、データベース間で同様の発生率の事象もあれば、レセプト病名等の影響によりデータベース間で発生率に差異が生じる事象もあることが確認された。

3. 「Risk of cancer in patients exposed to gabapentin in two electronic medical record systems. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011.」

(URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.2266>)

ガバペンチンによる発がんリスクについて、イギリスの CPRD とアメリカの Kaiser Permanente データを用いて検討することで、restless leg syndrome への適用拡大に繋がった。

英国のプライマリケアデータベース CPRD のバリデーション研究事例

英国 CPRD は薬剤疫学研究用データベースの中で、最も大きくアクセスしやすいデータベースの1つである。現在、約700診療所で約1130万人の患者データが蓄積されている。CPRD では長年の歴史の中で、最初にそのアウトカムを研究に用いたいと考える研究者がバリデーションを行うようなことが積み重ねられた結果、多くのアウトカムについて1つ以上のバリデーション研究が認められる。ただし、データベースの

病名から遡って正解を確認するという性質上、多くのアウトカムでは陽性的中率しか得られない。CPRD のバリデーション方法には、データ提供元の General practitioner に質問票を送付して真偽判定するというやり方がある。この方法は、今の日本の仕組みではできない。

1. 「Validity of diagnostic coding within the General Practice Research Database: a systematic review. *British Journal of General Practice*, 2010.」

(URL: <https://bjgp.org/content/60/572/e128.long>)

CPRD の過去のバリデーション研究のシステマティックレビューであり、著者名と検証したアウトカムが記載されている。様々な研究者が自身の研究の妥当性を高めるためにバリデーション研究を行うことが繰り返され、多数の事例が蓄積されてきたことが確認できる。

2. 「Validation of chronic obstructive pulmonary disease recording in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD-GOLD). *BMJ Open*, 2014.」

(URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/4/7/e005540.long>)

COPD のバリデーション研究の事例であり、複数のアプローチの精度評価を実施している。例えば、CPRD 内で COPD 病名のついた約 8 万人からランダムに 119 人を選び、CPRD に委託することで元の General Practitioner より質問票の回答を取得し、最終的に研究者側の呼吸器内科の医師が判定することで陽性適中率を計算した。合計 8 種類のアルゴリズムについて同様の形でサンプリング→陽性的中度の計算を行い、最後に各アルゴリズムを用いてデータベースの中で同定できる人数を提示し、陽性的中度と同定できる人数のバランスを加味して、最適なアルゴリズムを提案した。

米国 FDA Sentinel Initiative のバリデーション研究事例

米国 Sentinel Initiative は比較的近年立ち上げられ、重要なアウトカムから順に、主に病院ベースのバリデーション研究が行われ、その結果が医薬品の製造販売後の安全性調査に引用されている。日本でも同様のことができる環境が整いつつある。

1. 「Design for validation of acute myocardial infarction cases in Mini-Sentinel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012.」

(URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.2314>)

Mini-Sentinel における急性心筋梗塞のアウトカムバリデーション研究のプロトコルを公表した。

2. 「Validation of Acute Myocardial Infarction in the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013.」

(URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601831/>)

上記のプロトコールに準じて、実際にバリデーション研究を行い、Abstraction Form を各病院に依頼して埋めてもらった情報を本部側で判定した結果、陽性的中率は 86.0%であった。

3. 「Prospective Postmarketing Surveillance of Acute Myocardial Infarction in New Users of Saxagliptin: A Population-Based Study. *Diabetes Care*, 2018.」

(URL: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/1/39/36705/Prospective-Postmarketing-Surveillance-of-Acute>)

上記のバリデーション結果をもとに定義された急性心筋梗塞をアウトカムとし、製造販売後の安全性調査を実施した結果、Saxagliptin が他の薬剤と比較して心血管系リスクを上昇させることは否定的であった。

(3) 日本の事例

MID-NET を用いた医薬品安全性評価の事例

1. 「G-CSF 製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査」

(URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000234445.pdf>)

がん患者における G-CSF 製剤投与と血小板数減少の関係性を検討するため、MID-NET を活用した Nested case control 調査を実施した。血小板減少が認められた 2～7 日前にペグフィルグラスチムの処方があった患者では、G-CSF 製剤の処方がない患者と比較して血小板減少リスクが有意に高くなることが明らかとなり、添付文書改訂に至った。

2. 「C 型肝炎直接型抗ウイルス薬処方患者における腎機能検査値異常発現の定量的評価」

(URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000238109.pdf>)

C 型肝炎直接型抗ウイルス薬(DAA)と腎機能障害との関係について、DAA の治療パターン別に腎機能検査値異常の発現率を算出して腎機能障害リスクを検討した。リスク上昇が認められたものについては全て添付文書で注意喚起済みであり、現行の安全対策措置の適切性が確認できた。

NDB を用いた医薬品安全性評価の事例

1. 「高尿酸血症治療薬による心血管系イベント発現のリスク評価」

(URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000239435.pdf>)

フェブキソスタットについて、海外市販後臨床試験で心血管系リスクの上昇が示唆され米国で添付文書が改訂された。日本人における高尿酸血症治療薬と心血管

系リスクとの関係性を評価したところ、リスクの増加は認められず、日本と米国とで心血管系リスクが異なる可能性が明らかになった。

2. 「バルサルタン錠「AA」の累積処方量等に関する処方実態調査」

(URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000241342.pdf>)

バルサルタン錠の原薬でN-ニトロソジメチルアミンが検出されたことを受け、健康影響評価のために日本の患者の累積処方量を検討したところ、98%の患者は添付文書に記載されている処方量の範囲内であることが確認できた。

機械学習を活用したアウトカムバリデーションの効率化の事例

九州大学が MID-NET と連携して行ったアウトカム定義として、肺がんの変数選択に機械学習を活用した事例。感度を正確に測定するため All Possible Case の概念を用いて初期のアウトカム定義とし、真偽判定を医師の負担軽減を考慮して院内がん登録のデータベースと突合して実施したところ、感度 99.6%、陽性的中率 37.8%の精度を得た。その後、臨床的検討を行うことで使用するデータ種別や期間を選定した後に、機械学習 GBDT を用いて変数選択を行った結果、感度を大きく落とさずに、陽性的中率を大幅に高めることができた。今後の機械学習の活用に関する注意や課題として、以下が挙げられる。

- ・いきなり機械学習が適用可能なわけではなく、まずは臨床的検討を十分に行うことが重要となる
- ・機械学習を用いても精度（AUC）が上がらないケースもあり、臨床的検討に立ち返って項目を再選択するようなプロセスが必要である
- ・予測モデルを複雑化することで、臨床家がみた際にわかりにくいロジックとなるケースがある
- ・複数施設で検討する際は、施設特有の変数をどのように取り扱うかなど注意が必要である
- ・相関が強い変数は除くべきか、グループ化すべきか等、統計的に注意が必要な事項には検討に相当な時間がかかる

DB 事業者によるアウトカムバリデーションの実施状況

医療データベース協会（AMDJ）に参加している企業でのバリデーション研究の実績としては合計7本あり、バリデーション対象のアウトカムでは、心血管系イベントと循環器が2件、呼吸器が1件、希少疾患の血友病が1件、悪性腫瘍が2件、重篤な感染症が1件であった。そのうち、論文化もしくは学会発表が行われているのは5件で、投稿中・資料作成中が2件であった。バリデーション研究の実施主体として、製薬企業からの依頼ではなく DB 事業者主体でバリデーション研究した事例も存在している。

医療情報データベースの活用推進に係る課題や要望

(1) アウトカムバリデーションに係る DB 事業者及び製薬企業の課題や要望

プロセス	課題・要望	具体例
計画策定	先行研究の再利用の許容	・ バリデーション研究の論文を引用して、バリデーション実施の代替とすることは可能か ・ バリデーション研究を実施しなくても定義の妥当性を示すことができる場合があるのではないか
	バリデーションの必須シーンや必要指標の明確化	・ アウトカムの正確性は、DB 調査の目的に応じて求められるレベルは異なるのではないか ・ アウトカムバリデーションの実施が必須の場合の基準をさらに明確化する必要があるのではないか
	実施タイミングの具体化	・ 再審査期間という時間的制約の中で、当局やアカデミアへの相談時期、後付けでのバリデーション研究を行うことの適切性等について検討が必要ではないか

プロセス	課題・要望	具体例
実施	施設の協力得やすい環境づくり	・ 実施医療機関を選定する際の留意点について、さらなる明確化が必要ではないか ・ 下記のような現状を踏まえると、実施施設の理解が得られるように、「基本的考え方」以外の説明用ツールが必要ではないか ➢ 医療機関にアウトカムバリデーション研究の意義について理解が得られないことが多く、説明に苦勞する ➢ 医療機関における医師の負担増により断られるケースも存在する ➢ 医療機関が協力可能か判らない状態で業務が始まるため、必要症例数を確保できない可能性もあるので不安が大きい
	カルテレビュー方法の標準化	・ 「カルテレビュー方法の実際の注意点（同意の考え方）」「適切な調査票の作成方法」「専門医の協力を得やすい環境づくり」等について検討が必要ではないか ・ 医師による評価のばらつきを最小にする方法について検討が必要ではないか ・ 何を持って Gold standard とするか、またその説明を判定医に正しく説明、伝達する手法について検討が必要ではないか

プロセス	課題・要望	具体例
結果解釈	結果の共有方法の具体化	・ アウトカム定義・バリデーション結果を共有するための管理の主体（各 DB 事業者・関連学会・当局）について検討が必要ではないか ・ PMDA が公的研究費に基づく研究班として実施したバリデーション結果を MID-NET 利用者以外も確認できるようにすべきではないか
	結果の妥当性判断の基準設定	・ 陽性的中度・感度はどの程度であれば十分と考えられるのか、共通の認識がもてるように検討が必要ではないか（PMDA に相談するかどうかの基準） ・ 感度解析を複数実施して、結果が異なった場合の解釈について、一般的な考え方を示す必要があるのではないかな
	結果が不十分だった際の対応の明確化	・ バリデーションの検討結果が思わしくなく、DB 調査が実施できない場合も想定されるが、再審査に向けた対応策を例示する必要があるのではないかな ・ 感度の検討ができないあるいは実施した結果が想定よりも低値を示した場合に、陽性的中率だけでも調査の実施が許容可能であるのか、具体的なケース等を示す必要があるのではないかな

(2) アウトカムバリデーション以外の課題や要望

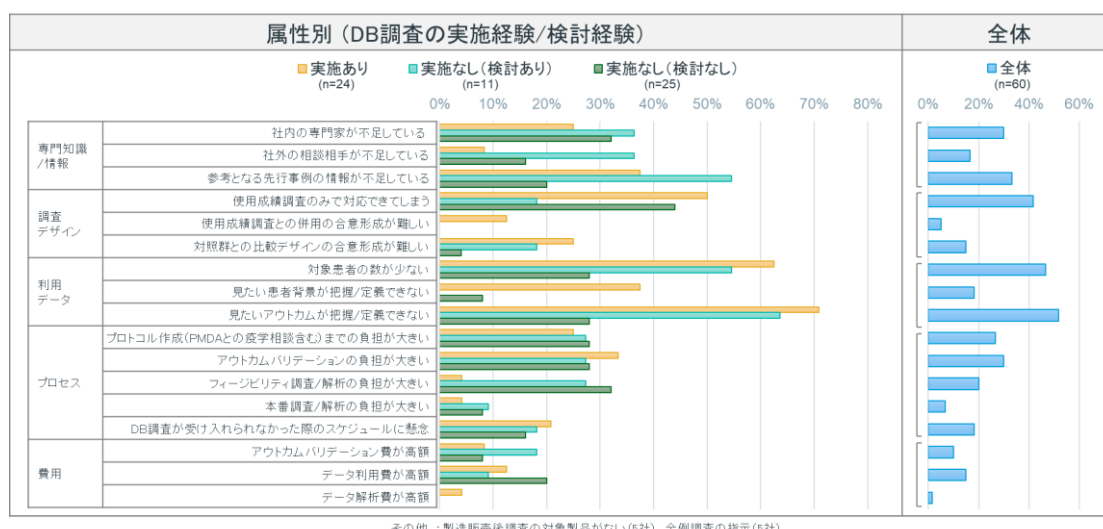
製販後 DB 調査の普及を阻害する要因

製販後 DB 調査の普及を阻害する要因を網羅的に把握することを目的に、日本製薬工業協会に所属する製薬企業 60 社に WEB アンケートを実施した（図 3）。DB 調査の普及を阻害する要因では、全体的としては、利用データの"検証したいアウトカムが確認できない"との利用データの限界が最も大きく、プロセスの中では"アウトカムバリデーション"が最も大きかった。

また、調査結果を DB 調査の「実施経験の有無」「検討の有無」の観点から 3 セグメントに分けたところ、下記の結果を得た。

- ・「実施あり」群では、"利用データの限界"の割合が高め
- ・「実施なし/検討あり」群では、"知識/情報不足"の割合が高め
- ・「実施なし/検討なし」群では、"使用成績調査のみで対応できてしまう"の割合が高め

図 3：WEB アンケート結果（選択肢）



製販後 DB 調査を浸透するための自由回答で多くの回答を得たニーズとして、下記が挙げられた（図 4）。

- ・"アウトカム定義・バリデーション結果"や"調査事例"の情報共有の促進
- ・"信頼性担保の方法や基準"のさらなる具体化
- ・"種類の拡充"と"量の拡充"という観点からの利用データの改善
- ・"アウトカムバリデーションの支援"の拡充
- ・"許容する研究デザインの拡大"の検討

図 4：WEB アンケート結果（自由回答）

	自由コメント（要約した上で2件以上のものを抽出）	実施あり	実施なし	
			検討あり	検討なし
情報共有	アウトカム定義・バリデーション結果の共有	5	2	1
	DB調査事例の共有（再審査の結果 等）	2	1	3
	各DBの信頼性確認結果の共有/再利用	2		
ガイダンス	信頼性担保の方法や基準の具体化	5		
	アウトカムバリデーションの必須シーンの明確化	1	1	1
	DB調査が想定通り進まなかった際の対応の明確化（症例数不足 等）	2	1	
	DB調査と使用成績調査の選択基準の明確化	3		
利用データ	利用DBの種類の拡充（レジストリ 等）	3		1
	利用DBの量の拡充	3	1	
プロセス	当局によるアウトカムバリデーションの支援	3	1	
	「ディシジョンツリー通知」の運用徹底	2	1	
	PMDA相談の前倒し（疫学相談より前から）	3		
	フィージビリティ調査の拡充（解析範囲の拡大 等）	1	1	
その他	許容する研究デザインの拡大（対照群なし 等）	6		
	実務的な研修の実施	1		1
	外部委託事業者（CRO 等）の支援範囲拡大	1		1

また、それ以外として下記のような意見があった。

- ・ 特に「調べなければならない」と認識している副作用が無くても慣習として行政より「使用成績調査を実施するように」と指示がされることが予想されることから、「使用成績実施」「DB 調査実施」「PMS は実施しない」の 3 種類の準備が必要で、年初の予算計画立て、人員確保の読みが難しい。
- ・ 副作用発現率や他剤とのリスク比を見たい場合、「発売直後に処方される症例」は特異であることもあり、比較妥当性や結果の一般化可能性を踏まえるとむしろ発売直後ではないタイミングで実施した方が合理的な場合も多い。
- ・ 具体的に「調べなければならない」と認識している副作用がなくても使用成績調査の実施が指示されることが多い。使用成績調査は医療者の記入負担が大きい、記述的統計でしかないので学術的価値は低い。
- ・ 疾患レジストリを用いた DB 調査がベストだと思っても、疾患レジストリ運営側の受け入れ態勢（含：バリデーションスタディの要望）が整っているとは考えにくく、結果として断念せざるをえない。
- ・ 「シグナル強化」を目的とした観察研究を実施する方が、副作用被害や薬害根絶といった PV の目的にかなうと考えるが、日本ではこのようなタイミングで PMS が実施されるケースはまれである。

今後の方策

製薬企業へのアンケートの結果、製販後 DB 調査の推進に係る課題や要望として以下の事項等が挙げられた。

- ・ アウトカム定義・バリデーション結果の共有
- ・ DB 調査の実例の共有
- ・ 信頼性担保の方法や基準の明確化
- ・ 社内外の医療情報等の専門家や相談相手の不足
- ・ DB 調査の活用基準等の明確化

上記の事項のうち特に懸念事項として挙げられたアウトカム定義・バリデーション結果の共有や活用方法に関する方策として、以下の事項等を検討していくことが有用とされた。

- ・ バリデーション結果の共有のあり方
- ・ バリデーション実施の代替としての既存のバリデーション研究の活用
- ・ 医療機関のバリデーションへの協力推進に向けた環境構築