

## 令和3年度医療情報データベース推進コンソーシアム 議事概要

### 1. 基本情報

日 時： 令和4年2月16日（水）14:00～17:00

場 所： TKP 新橋カンファレンスセンター13階Bルーム ※ハイブリッド会議

参加者：

名前	所属
中島直樹	九州大学
岩上将夫	筑波大学
西村剛	大日本住友製薬株式会社
弘新太郎	ファイザー株式会社
北郷次郎	サノフィ株式会社
宮崎真	MSD 株式会社
木村丈	リアルワールドデータ株式会社
寺島玄	株式会社 JMDC
中村正樹	メディカル・データ・ビジョン株式会社

名前	所属
宇山佳明	医薬品医療機器総合機構
關野一石	医薬品医療機器総合機構
堀木稚子	医薬品医療機器総合機構
中井清人	厚生労働省
高橋暁子	厚生労働省
松浦秀幸	厚生労働省
野寺快明	厚生労働省
中村有沙	厚生労働省
松井信智	IQVIA Solutions Japan 株式会社

目 的：

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<sup>※</sup>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

（参考 URL：厚労省 HP「令和3年度厚生労働省所管予算案関係」）

<https://www.mhlw.go.jp/wp/yosan/yosan/21syokanyosan/index.html>

## 2. プログラム

令和3年度の会議は、下記の内容で開催された。

内容		発表者	時間
はじめに	本コンソーシアムの背景及び目的	厚生労働省	5分
	調査結果の紹介 (海外事例の調査・製薬企業アンケート)	IQVIA	35分
	PMDAの取組み	PMDA*	10分
海外の事例	海外との仕組みの違い (データベースやバリデーション方法等)	岩上先生	15分
日本の現状 (主にバリデーション)	バリデーション効率化の工夫	中島先生	15分
	DB事業者の立場から	DB事業者	15分
	製薬企業の立場から	製薬企業	15分
休憩 (10分)			
全体討議	質疑応答・解決策の討議	全員	60分

※ 医薬品医療機器総合機構

## 3. 発表内容等の概要

<IQVIA>

- 海外事例の調査結果の提示
  - 「アウトカム種別」について日本と海外の差異を把握すること、「アウトカム定義」「アウトカムバリデーションの方法/結果」や「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、安全性解析を目的とした海外のDB調査の事例を調査した。
  - アウトカム種別は、日本では臨床検査値で定義するケースが多いが、欧州は疾患コード等で定義するケースが多い等、日本と欧州では差異があることが分かった。
  - 欧州では、アウトカムバリデーション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下記に挙げるように多岐にわたることが分かった。
    - ・ 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
  - 規制当局の対応として米国では Sentinel Project で Boxed Warning や Labeling Change にDB調査の結果が活用されていることが分かった。
- 製薬企業へのアンケート結果の提示
  - 製販後DB調査を普及する上での課題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。
  - その結果、全体的には“検証したいアウトカムが確認できない”という利用デ

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”に関する課題が最も多かった。

- アンケート結果を 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、下記の傾向が認められた。
  - ・ 「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
- DB 調査を浸透するための要望・アドバイスを自由回答で尋ねたところ、主に下記のような事項が挙げられた。
  - ・ “アウトカム定義・バリデーション結果”や“調査実例”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

#### <PMDA>

- 医薬品安全性評価への RWD の活用に係る日本の規制の推移
  - 過去数年において、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は大きな変遷を遂げており、その内容は PMDA の RWD WG で整理して論文として公表した (*Clin Pharmacol Ther* 111: 35-43, 2021)。
  - 令和 2 年 7 月に公表した「製販後 DB 調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方」より、アウトカムバリデーション実施時の留意点として、下記の内容を紹介した。
    - ・ 全ての製販後 DB 調査について、アウトカムバリデーションが必要ということではなく、具体的な安全対策措置等（添付文書改訂など）の主たる根拠となることを目的として実施される調査では必要
    - ・ バリデーション実施施設の適切性・代表性の担保
    - ・ アウトカム定義が対象とする事象の明確化
    - ・ 判定の客観性と信頼性の確保
    - ・ 陽性的中率および感度に基づく評価
- MID-NET 及び NDB を用いた医薬品安全性評価の実例
  - リアルワールドデータ活用の大前提として、「リアルワールドデータの信頼性」、「データに応じた適切なアプローチ」の二大要素が揃うことが重要である。
  - MID-NET 及び NDB を用いた医薬品安全性評価の実例として、下記を紹介した。
    - ・ MID-NET の活用実例
      - ・ 添付文書改訂に至った例として、ペグフィルグラスチム投与と血小板減少との関係を明らかにした調査

- ・ 現在の安全対策措置である添付文書における注意喚起が適切であったことを確認できた例として、C型肝炎直接型抗ウイルス薬(DAA)と腎機能障害との関係を明らかにした調査
  - ・ NDBの活用実例
    - ・ 米国での添付文書改訂を受け、日本と米国とで心血管系リスクが異なることを確認した例として、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を明らかにした調査
    - ・ 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、処方量が添付文書の範囲内であることを確認できた例として、健康影響評価のために日本人におけるバルサルタン錠の累積処方量を明らかにした調査
- リアルワールドデータ活用推進に向けた国際連携に係る取組み
  - ICHでは、リアルワールドデータ活用を推進するべく、各国のリアルワールドデータ関連のガイドラインのGAP Analysisを行い、各国のガイドラインで述べられている事項には類似性があるため、ICHへ反映することは可能との結論に至った。その結果もふまえ、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ICH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は、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、MID-NETで得られた経験をもとに、意見交換等を実施している。
  - 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について、多様な関係者と検討を進めていく。

#### <岩上先生>

- 海外の医療情報データベースを用いた研究例
  - 世界の医療データベースは、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。このような研究に日本のデータベースも認められているため、日本が特別、医療データベース研究をやりにくい国とは考えにくい。
  - 世界の医療データベースを用いた研究例として、下記3例を紹介した。
    - ・ 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し、DPP4阻害薬が心不全を増加させることは否定的であった事例
    - ・ 新型コロナウイルス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、各データベースで同様の発生率である事

象もあれば、レセプト病名等の影響により各データベースで差異が生じる事象もあることが判明した事例

- ・ ガバペンチンによる発がんリスクをイギリスの CPRD とアメリカの Kaiser Permanente データを用いて検討したことが、restless leg syndrome への適用拡大につなげた事例
- 英国のプライマリケアデータベース CPRD を用いたバリデーション研究例
  - 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。論文数においても、1990 年代から昨今の 2015 年にかけて急激に増加し、年間 200 報を超えている。
  - CPRD では、長年の歴史の中で、各アウトカムについて最初にそのアウトカムを（妥当に）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（定義）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。一方で、そのような状況を少しでも補間するため、（感度と比例することが期待できる）データベース内で各アルゴリズムで同定できる人数を示し、陽性的中率と同定できる人数のバランスを見ながら最適なアルゴリズムを提案しているような事例（スライド中に示したのは COPD のバリデーション研究）も見られる。
  - 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。
- 米国 FDA Sentinel Initiative を用いたバリデーション研究例
  - 米国 Sentinel Initiative は、比較的近年立ち上げられ、重要なアウトカム（例：心筋梗塞）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、そのバリデーション研究の結果が医薬品の製造販売後の安全性調査に実際に引用されている。
  - 日本でも同様のことができる環境が整いつつある。

<中島先生>

- 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に係る取組み
  - アウトカム定義の精度はデータベース間でばらつきがあり、同じデータベースでも時期によって変わるため、定義の際はロジックだけでなく、データベースや期間および精度（感度、特異度、陽性的中率など）を明記することが重要である。一方で、現時点では感度の正確な把握は一般に困難であり、陽性的中率も十分に上がらないことも多いなど限界があるものの、感度・陽性的中率が低くても、その両方が正しいならば症例数を正確にベイズ推定が可能である。

- 九州大学が MID-NET と連携して行ったアウトカム定義の作成事例の内、肺がんの変数選択に機械学習を活用した事例を紹介した。
  - ・ 感度を正確に測定するために、All Possible Case の概念を用いて初期のアウトカム定義とした。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、いきなり機械学習に入るわけではなく、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。
  - ・ 得られたデータに対して、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下記が挙げられた。
  - ・ 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を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。
  - ・ MID-NET では、変数に使用可能な項目が決まっており、抽出には比較的単純なスクリプトしか使えないため、機械学習モデルをそのまま適応できるわけではない。
  - ・ 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>

- DB 事業者によるアウトカムバリデーションの論文化の状況
  - 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、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、クライアント企業の依頼ではなく自社でバリデーション研究実施された例も存在した。また、製薬企業からの依頼においても行政からの指摘事項によるものではなく、自主的に行っている例も確認された。
- アウトカムバリデーションにおける各プロセスで苦慮している事項
  - 「施設選定」、「契約段階」、「調査実施中」の 3 つのプロセスに分けて苦慮している事項が紹介された。

- ・ 施設選定
  - ・ カルテレビューの実行者の基準を定めている場合、より施設選定が困難になる。
  - ・ データベースの代表性がある施設という根拠を示すことが困難である。
  - ・ 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。
- ・ 契約段階
  - ・ アウトカムの発現頻度が少ない研究の場合、アウトカム発生件数にコミットすることを製薬企業に求められることに苦慮する。
  - ・ 院内倫理審査委員会の要否が医療機関判断になり大きくタイムラインに影響する。
  - ・ 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、説明に苦労する。
  - ・ 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。
  - ・ 医療機関に対して支払う謝礼金が負担になり、謝礼金がないと医療機関の実施するメリットはほぼなくなる。
- ・ 実施中
  - ・ 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、伝達することに苦労する。
  - ・ データ収集を開始してからは各社ともに比較的スムーズに進行している。
- ・ その他
  - ・ 製薬企業よりアウトカムバリデーションが必要かどうか問い合わせを受けると、DB 事業者では判断できない。
  - ・ レセプト情報としての限界点もあるため、対象となるアウトカムはしっかりと検討する必要がある。

#### <製薬企業>

- アウトカムバリデーションにおいて苦慮している事項
  - アウトカム定義の正確性に対する考え方について、下記の事項が挙げられた。
    - ・ 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か。
    - ・ 陽性的中度・感度はどの程度であれば十分か（PMDA に相談するかどうかの基準）。
    - ・ 感度の結果が悪い場合、または求めることが難しい場合は、陽性的中率だけで許容されるようなケースはあるのか。
    - ・ 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を知りたい。
  - 実施上のノウハウ関係について、下記の事項が挙げられた。

- ・ 実施医療機関について、選定の留意点（使用するデータベースに含まれるであろう施設とは）や「基本的考え方」以外で施設への説明に活用できるツールがあれば知りたい。
  - ・ 有識者について、基本的考え方の策定に記載されている”アウトカム定義のバリデーションに精通している”の目安を知りたい。
  - ・ アウトカム評価について、過去の研究事例から、陽性的中率を高める工夫や Dr. による評価のばらつきを最小にする工夫があれば知りたい。また、感度解析は複数回実施していく対応が良いのか知りたい。
  - ・ その他の実施上のノウハウとして、「カルテレ뷰方法の実際の注意点（同意の考え方）」「適切な調査票の設定方法」「専門医の協力を得やすい環境づくり」「医療機関や医師への研究費」を知りたい。
- バリデーション結果の共有について、下記の事項が挙げられた。
- ・ 今後の公表、管理方法の方針について
    - ・ 取りまとめと管理の主体は、各 DB 事業者・関連学会・当局のどこが担うか方針はあるのか。
    - ・ PMDA が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のか。
  - ・ 先行研究/海外データの引用の許容、および引用する際の注意点について
    - ・ 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。
    - ・ バリデーション研究結果が不十分で DB 調査ができない場合もありうると思われるが、その場合の対応策を例示して頂きたい。

※その他にも、製造販売後調査の現状等に関して、調査実施の必要性や、DB 調査と使用成績調査のどちらが適切であるのか等の活用基準についても検討が必要である旨等の意見があった。

#### <質疑応答>

- アウトカムバリデーションの指標について
  - 英国の研究では、カルテレ뷰でバリデーションを実施する際は陽性的中率しか明確になっていない場合が多い。
  - 新たな安全対策措置の要否を判断するためのエビデンスとしては、陽性的中率だけでなく感度が個々の調査の位置付けや目的に応じた適切な水準にあることを確認する必要がある。
  - バリデーションの一手法として、all possible case を作り、正確に感度 100% で把握した後に、感度をなるべく下げないように陽性的中率を上げていく方法が挙げられる。



- もしくは、今後慎重な議論が必要ではあるが、陽性的中率の確認をまず進め、その上で本当の主たる根拠として行政判断・安全対策を決定する時までに変更して感度も含めた形の検討を進める手法もあり得るかもしれない。
- アウトカムバリデーションの効率化について
  - 機械学習によって、人の主観が介在することなく陽性的中率と感度のバランスが良い定義を発見できるのであれば非常に有益である。
  - 現段階では機械学習の前段階での人による臨床的な検討が非常に重要であり時間がかかっているが、今後は一部のプロセスの自動化等を工夫することも一案である。
- アウトカムバリデーションの実施医療機関からの協力について
  - 医療機関に「バリデーション研究の概念を理解いただく」「労力を確保いただく」の2つのステップで苦勞するケースが多い。
  - 協力依頼する相手の立場によっても GPSP 等への理解度等が異なるので、説明を理解いただくための労力が異なる。
  - 医療機関に対し、アウトカムバリデーションの意義等について当局から解説するようなツールがあると、医療機関での理解が促進されるのではないかと。

#### 4. 結論

- 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

以上