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)

池田三恵*, 遠藤あゆみ*, 松井和浩*

The Efforts to Utilize Electronic Medical Information for Safety Measures —PMDA's MIHARI Project—

Mie IKEDA*, Ayumi ENDO*, Kazuhiro MATSUI*

*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

〈Abstract〉

One of the target points in the PMDA 2nd midterm plan (FY2009–2013) is reinforcement and enhancement of the system for safety evaluation for pharmaceuticals using expanded data sources beyond spontaneous reports of adverse drug reactions (ADRs). To achieve this goal, PMDA started investigation in FY2009 to develop methodology to utilize electronic medical information for secondary purpose of safety evaluation of pharmaceuticals. (MIHARI project– Medical Information for Risk Assessment Initiative)

Data sources targeted in MIHARI project are claims data, diagnosis procedure combination (DPC) data, hospital information system (HIS) data, etc.

Secondary use of electronic medical information for safety evaluation is expected to enable safety evaluation based on quantitative analysis, which has been difficult so far. It will also provide faster and easier way of evaluation compared to collecting primary data from study planned and conducted just for the purpose.

PMDA intends to establish the system to utilize electronic medical information (eg, claim data, DPC data, HIS data) practically for safety evaluation by the end of FY2013. Aiming for this, PMDA is conducting various pilot studies using currently available data in the MIHARI project. Here we report on recent developments of this project.

Key words: electronic medical information, safety evaluation, pharmaceuticals, safety measures, claims data

1. はじめに

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) では、平成 21 年度～25 年度の第Ⅱ期中期計画期間中の柱の 1 つとして医薬品の市販後安

全対策の充実強化を掲げている。その充実強化策の 1 つが、従来主として行われてきた副作用自発報告の評価に基づく安全対策に加え、それ以外の情報源により医薬品安全性評価方法を補強することであり、このような情報源としてレセプトデー

* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

別刷請求先：〒 100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 安全第一部 池田三恵

タ, Diagnosis Procedure Combination データ (DPC データ), 病院情報システムデータ (HIS データ) などの電子化された診療情報に着目している。PMDA では, 平成 21 年度からこれらの電子化された医療情報を二次利用し医薬品の安全性評価に活用する方法の検討を開始し, MIHARI プロジェクト-Medical Information for Risk Assessment Initiative と称して検討を続けている¹⁾。

海外においても昨今電子的に記録された診療情報を医薬品の安全性評価などに役立てるための試みが行われており, 米国 FDA (Food and Drug Administration) では 2008 年 (平成 20 年) から Sentinel Initiative としてレセプトや電子カルテ等の種々の既存の医療データベースのネットワークを利用して新たな医薬品などの市販後監視システムの構築を開始している²⁾。また, 欧州においても EMA (European Medicines Agency) が 2006 年 (平成 18 年) より, 医薬品の安全性とリスクベネフィットに関する質の高く独立性の高い承認後の多施設共同調査を促進することによって承認後の医薬品のモニタリングを強化しようとする ENCePP (European Network of Centers for Pharmacovigilance and Pharmacovigilance) というプロジェクトを進めており, この一環として薬剤疫学や医薬品安全監視の専門的知識を備えた研究センターやネットワーク, 薬剤疫学や医薬品安全監視に利用可能なデータソースの目録が作成されプロジェクトのホームページにおいて提供されている³⁾。

安全性評価のために既存の電子診療情報を二次利用するメリットとしては, 従来の副作用自発報告をベースとした安全性評価に比較し, 一定集団における評価 (たとえば特定の医薬品の使用者の処方実態など), 比較群をおいた評価 (特定の医薬品の使用者の安全対策措置前後での処方動向等の比較など), 定量的な評価 (副作用発現リスクの評価など) が可能となること, 安全性評価を目的とした調査の実施により一次データを収集する場合に比べて迅速で簡便であることなどが挙げられる。一方で安全性評価等を目的として記録されたデータではない, 二次的な利用であることから, 評価に必要なデータが必ずしも得られるわけでは

ないというデメリットがあり, 目的とする解析のためにどのデータソースが適するかなどの検討が必要である。

第Ⅱ期中期計画期間の最終年度である平成 25 年度までにレセプト, DPC, HIS データ等の電子化された医療情報を安全性評価業務に実際に活用できる体制を PMDA 内に整備する予定であり, MIHARI プロジェクトの成果としてこのような体制が整備されることによって, 副作用の自発報告をベースとした現在の安全性評価に加え, 電子化された医療情報の二次利用による定量的なリスク評価に基づく安全対策を可能とすることを目指している。

本稿では, このプロジェクトの現状について概略を報告する。

2. MIHARI プロジェクトにおける 検討の方針

【検討のステップ】

電子医療情報活用のための検討に際しては, 次の 3 つのステップにおける検討が必要と考え, 段階的に進めている。

(1) データベースへのアクセス確保

活用対象とするデータソースの選択, データの収集方法, 収集されたデータのクリーニング方法, 活用し易いデータベースの構築方法といったデータへのアクセス確保への課題についての検討。

(2) データの検討

収集されたデータの特性を分析し, そのデータがどのような解析に利用可能であるのか, また利用に際しての限界は何かなどについての検討。データの妥当性 (真の情報をどの程度反映したものであるのか) についての検討。

(3) データの活用

データの特性を踏まえ, 目的に合った研究デザインを選択方法, 解析方法, 解析結果の適切な解釈の方法など, データ活用の際に必要な事項の検討。

【検討対象のデータ】

また, 検討対象としているデータは,

(1) レセプトデータ

(2) DPC データ

(3) HIS データ

などである。

安全対策のための利用という観点からは、これらはいずれも二次データであるため、さまざまな制約があり、これらの限界を理解したうえで目的に応じ最も適したデータソースを選択する必要がある。たとえばレセプトデータや DPC データはデータ項目が標準化されているが臨床検査結果といった詳細な臨床情報を有しない。また、DPC データや HIS データは基本的に病院単位の手続きデータであり、複数の病院を受診している場合には個人の医療全てを把握することができないなどの限界がある。このため、MIHARI プロジェクトでは多様なデータソースの検討、活用が必要と考えている。

【安全対策において活用が想定される局面】

安全対策のどのような局面においてこれらの医療情報データの活用が想定され得るかについては、大きく分けて「シグナル検出 (signal detection)」(予め特定されていない医薬品と有害事象の組合せについて副作用の可能性のある組合せとして検出すること)、「シグナル強化 (signal refinement)」(副作用の可能性が示唆された医薬品と有害事象の組合せについて関連性を支持する根拠の有無を更に調査するプロセス、因果関係の確認にまでは至らない調査)、「シグナル評価 (signal evaluation)」(ある医薬品と有害事象の組合せについて因果関係を十分な疫学的な解析等により評価、確認するプロセス) の3つの段階を想定している。

したがって MIHARI プロジェクトの検討においても、可能な限り多様な局面での活用の可能性について検討を行っているところである。

これまでの検討からは、検討対象としている医療情報データに関して比較的活用方法が想定しやすいのは「シグナル強化」、次には「シグナル評価」の段階ではないかと考えている。

「シグナル検出」については、先に自発報告等からシグナルの可能性が示唆された特定の医薬品の特定の有害事象に関して、それがシグナルであるか「あたりをつける」ための活用は想定できるが、

まだ全く知られていない有害事象のシグナルをレセプトデータ等の中から見出すといったデータマイニング的な手法については未だ基礎的な研究の段階であり、実用化までには今後研究を積み重ねる必要があると考えられる。したがって、安全対策において当面はこれまでどおり最初のシグナルは副作用の自発報告等の分析から見出されることになると思われ。

一方、検出されたシグナルに関しては、そのシグナルの関連性を調査するために利用できると思われる手法は現段階でもいくつか存在し、実際に MIHARI プロジェクトの中でも「シグナル強化」にあたる調査をいくつか試行している。これらの試行調査の中では二次データからアウトカムを特定した場合の妥当性評価の必要性がしばしば議論されており、次の段階である「シグナル評価」に際しては、妥当性評価が「シグナル強化」段階以上に求められることになると思われる。これらの「シグナル強化」、「シグナル評価」の段階で行われる調査としては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などが考えられる。

3. これまでに実施した試行調査について

MIHARI プロジェクトでは、「2.」で述べたような方針に基づき、入手可能なデータを用い実際に試行調査を行うことにより活用方法の検討と活用体制の整備を進めている。平成 21 年度から平成 22 年度に開始した試行調査を表 1 に示した。

これらの試行調査のいくつかを取り上げ、用いたデータソースごとに概要を説明する。

1) レセプトデータを用いた試行調査

レセプトデータに関しては、これまで主として市販のデータ(株式会社 日本医療データセンター:JMDC)を用いて検討を進めてきている。このため、前述の検討ステップのうちデータ収集やデータクリーニング、データベース構築といった「アクセス確保」の検討はほぼ不要であり、データ特性分析やデータ妥当性、利用可能性といった「データの検討」や研究デザイン的设计方法や解析方法といった「データの活用」を中心に行って

表 1 平成 21-22 年度に開始した試行調査（まとめ）

データソース	Index No.	開始年度	試行調査	詳細
レセプトデータ	1	21	データ特性分析	レセプトデータの利用可能性、限界を理解することを目的に、ICD-10 コードを用いてアナフィラキシー患者を特定し、性別、年齢別、原疾患別、処置別、治療薬別等の分析を行った。当該試行調査の報告書はPMDAのウェブページに掲載済。 (http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/mihari.html)
	2	22	医薬品処方実態調査	適切な集計方法の検討と、レセプトデータの有用性の評価のため、4つの試行調査を行った。下記の4種の医薬品を処方された患者を同定し、それぞれ分析を行った。 1. アマンタジン、2. チアマゾール、3. パロキセチン、4. 抗インフルエンザ薬 報告書はPMDAのウェブページに掲載済。
	3	22	安全対策措置の影響調査	適切な集計方法の検討と、レセプトデータの有用性の評価のため、4つの試行調査を行った。下記の4種の医薬品を処方された患者を特定し、観察期間中に取られた安全対策措置に関してそれぞれ分析を行った。 1. アマンタジン（透析患者への処方禁忌）、 2. チアマゾール（定期的な血液検査の実施）、 3. パロキセチン（18歳未満への処方制限）、 4. 抗インフルエンザ薬（未成年への処方制限） 報告書はPMDAのウェブページに掲載済。
	4	22	副作用のリスク分析（コホートスタディ、ネステッドケースコントロールスタディ）	適切な解析方法の検討と、レセプトデータの有用性の評価のため、2つの試行調査を行った。すでに知られている医薬品と副作用の組み合わせについてリスク評価を行った。 1. ステロイド薬処方後の骨粗鬆症（コホートスタディ） 2. 抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズム（ネステッドケースコントロールスタディ）
	5	22	薬剤疫学的手法によるシグナル検出	Prescription Sequence Symmetry Analysis（PSSA）の利用可能性とレセプトデータの有用性について検討するため、すでに知られた医薬品と副作用の組み合わせについて本方法を用い、シグナル検出を行った。 1. 抗精神病薬における薬剤性パーキンソニズム
	6	22	データマイニングによるシグナル検出	データマイニングの手法を用いたシグナル検出について外部と共同して検討を行った。
DPC データ	7	22	データ特性分析	DPC データの利用可能性、限界を理解することを目的に、ICD-10 コードを用いてアナフィラキシー患者を特定し、性別、年齢別、原疾患別、処方別、処置別等の分析を行った。
HIS データ	8	22	データ特性分析	病院情報データの利用可能性、限界を理解することを目的に、5医療機関の協力を得てデータの特性調査を行った。病院情報データを用いて6種類の副作用を特定し、そのうち1つについては、診療録レビューにより妥当性検討を行った。

いる。現在入手可能な市販レセプトデータは使用者の多くない医薬品や低頻度の副作用等の解析を行う場合には規模が十分でなく、また高齢者のデータが少ないなどの限界があり、より大規模なデータベース（いわゆるナショナルレセプトデータベース等）の利用が可能となることが期待され

ている。ただし、こういった大規模データの利活用が可能となれば、データクレンジング等の「アクセス確保」段階の検討が今後必要となってくると思われる。

安全対策にレセプトデータを用いる場合、前述のように目的とするイベントをどのように特定す

るかが課題の1つであり、あるイベントを発生した症例（ケース）を特定するために傷病名を用いる際にはその妥当性がしばしば問題とされる。初年度（平成21年度）の試行調査では傷病名のみを用いてケースを特定したが、その後の調査においては、妥当性を高めるため傷病名に加えて治療薬の処方、特定の検査の実施をケースの特定条件に加えるなどの方法も検討している。

活用局面としては、「シグナル強化」を中心として「シグナル検出」あるいは「シグナル評価」を想定した調査を試行したが、前述のとおり「データの特性」や「データの活用」に関する手法の利用可能性等の検討が目的であるため、検討テーマには既知の医薬品と副作用の組合せを取り上げた。

(1) レセプトデータの特性分析（表1：Index No. 1の調査）

<目的>

レセプトデータを活用する方法を検討するに当たり基礎情報としてデータ特性を理解するために実施した。対象とするイベントには比較的妥当性が高いのではないかと考えられるアナフィラキシーを取り上げた。

<方法>

データは、平成17年1月から平成20年12月までの4年間の約40万人のJMDCのレセプトデータを用いた。傷病名によりケースを特定し、ケースの背景情報や医薬品別の発生割合等を求める試行調査を行った。

<結果及び考察>

レセプトデータは、患者背景や処方医薬品の状況などの単純集計は比較的容易に実施可能であるが、ある臨床イベントと医薬品の関連性を評価するには、条件設定等が難しいことが分かった⁴⁾。

(2) チアマゾール新規処方者の処方実態調査及び安全対策措置の影響調査（表1：Index No. 2及びNo. 3のうちチアマゾールに関する調査）

<目的>

この調査では、新規にチアマゾールを処方された対象者の処方実態と、平成19年10月に取られたチアマゾールの安全対策措置（無顆粒球症の発現を防止するため、それまで重要な基本的注意な

どに記載して注意喚起されてきた定期的な血液検査実施を「警告」に記載する添付文書改訂が行われた。血液検査に関する記載は次のとおり：「少なくとも投与開始後2カ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に血液検査を実施すること」の影響を検討した。

テーマの選定においては、PMDAが保有するJMDCのレセプトデータ期間（平成17年1月から平成20年12月まで）に添付文書が改訂された医薬品であって、その添付文書改訂の注意喚起内容の影響の有無がレセプトデータから特定できる可能性があるものとした。チアマゾールについては注意喚起された定期的な検査の実施がレセプトデータから把握できるのみならず、安全対策措置の対象となったイベントである無顆粒球症についてもレセプトの病名から特定できる可能性があると考え、選定した。

<方法>

用いたデータは(1)レセプトデータの特性分析と同様である。

処方実態調査としては、新規に処方された対象者の患者背景、処方に関する集計を行い、安全対策措置の影響調査としては、新規に処方された対象者について処方開始後2カ月間の血液検査実施割合の推移を措置実施前後で比較するとともに、無顆粒球症の発現状況を措置実施前後で比較した。

<結果及び考察>

検査実施状況については警告への記載前後で大きな変動は見られなかったが、無顆粒球症発現状況については、ケースが少なく明確ではないものの、措置前より措置後で発現割合が低い傾向であった。

平成19年の警告への記載前後で検査の実施割合に大きな変動が見られなかった理由には、1つにはチアマゾールの無顆粒球症が以前から知られており、定期的な血液検査実施の重要性について注意喚起する添付文書改訂がそれ以前にも数回にわたり行われていたため、今回の措置が大きくは影響を与えなかったことが考えられる。しかしながら、注意喚起対象の副作用の発現低下傾向が見られたことにより、平成19年の措置が医療従事

者の無顆粒球症に対する再認識につながり、発現低下に寄与した可能性がある。

この調査の結果、対象とした事例においてはレセプトデータを用いて比較的容易に特定医薬品の処方実態が把握でき、また検査実施状況の推移といった安全対策措置の影響の把握が可能であることが確認された。

レセプトデータを用いて処方実態調査を行う場合、医科レセプトでは医薬品の処方日が不明のため、複数の規格を有する医薬品が同月に処方された場合は、それが同時の処方か、異なる日の処方かの区別がつかず、処方1件分の処方量の特定ができないこと、またチアマゾールは該当しないが、複数の適応症を有する医薬品については短期使用の適応症に対する処方と長期使用の適応症に対する処方が混在した場合、適切な処方実態が把握できないこと、頓用処方される医薬品や外用薬では全処方量が1日分としてまとめて記載されることが多く、適切な処方実態を把握するためには頓用か否かを区別する工夫が必要と考えられることなどの問題があり、集計においては留意が必要であると考えられた⁵⁾。

(3) 抗インフルエンザ薬の安全対策措置の影響調査 (表1: Index No. 2 及び No. 3 のうち抗インフルエンザ薬に関する調査)

<目的>

本調査では、抗インフルエンザ薬について講じられた安全対策措置の影響を検討した。テーマ選定における考え方は(2)チアマゾール新規処方者の処方実態調査及び安全対策措置の影響調査、で述べたものと同じであり、抗インフルエンザ薬についてはオセルタミビル服用時の異常行動に関する警告(10歳以上の未成年において、原則投与を差し控えるとの内容)が平成19年3月に使用上の注意に追記されドクターレターが配布されたこと、安全対策措置の影響として処方動向の変化が把握できる可能性があると考えられたことからテーマとした。

<方法>

用いたデータは(1)レセプトデータの特性分析、と同様である。調査対象医薬品は、オセルタミビ

ル、ザナミビルの2つの抗インフルエンザ薬とし、安全対策措置の影響調査として毎月の対象者数を集計して経時的推移を見た。

<結果及び考察>

結果として10~19歳に投与された抗インフルエンザ薬に占めるオセルタミビルの割合は措置前から措置後で激減していた。一方で原則投与禁止の対象となっていない0~9歳の小児では、措置前後に関係なくオセルタミビルの処方が抗インフルエンザ薬処方の大半を占めた。

この調査でも(2)チアマゾール新規処方者の処方実態調査及び安全対策措置の影響調査、と同様に比較的容易に特定医薬品の処方実態が把握でき、安全対策措置の影響を調査することができた。

安全対策措置は注意喚起対象であるイベント(副作用)の発現を抑制することが目的であるため、安全対策措置の影響調査ではそのイベント発現の抑制効果を評価することが直接的な評価方法である。しかしながら、レセプトデータでは傷病名等のレセプトが有しているデータから目的とするイベントのケースが特定できる場合は限られており、このような直接的な評価が実施できないことが多い。ただし、レセプトデータの性質から検査の実施や処方の動向などは比較的正確に把握できると考えられるため、定期的な検査の実施や処方対象患者の制限などの医療行為の変更を促すような注意喚起の実施状況を措置の効果の指標として措置の影響を把握することは可能であると考えられた⁵⁾。

(4) 非定型抗精神病薬と薬剤性パーキンソニズムのリスク評価 (表1: Index No. 4 のうち抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズムのリスク分析に関する調査)

<目的>

既知の副作用である抗精神病薬処方後の薬剤性パーキンソニズムについてネステッドケースコントロールデザインによるリスク評価検討を行い、デザインの設定や解析における課題や限界、注意すべき点を抽出し、実行可能性を評価した。

<方法>

(1)レセプトデータの特性分析、と同じJMDC

のレセプトデータを用いて、平成 17 年 6 月～平成 20 年 12 月に定型または非定型抗精神病薬が 1 回以上処方された患者から、パーキンソン病の既往があると思われる患者を除外して調査対象コホートとした。「パーキンソン症候群」等の病名及びパーキンソン病治療薬の処方の情報からケースを特定し、ケースに対してコホートからコントロールをマッチング（性別、年齢を因子とした）で抽出した。条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、「処方なし」をリファレンスとした「処方中」の粗オッズ比及び調整オッズ比と 95%信頼区間を推定した。調整には性別、年齢、併用薬、併存疾患を用いた。

<結果及び考察>

抗精神病薬の種類別（定型、非定型、両方）に処方なしをリファレンスとして調整オッズ比を推定したところ、いずれも 5 を超える統計的に有意な結果を得た。また、非定型抗精神病薬の処方中と定型抗精神病薬の処方中では、一般的に前者の方がリスクが低いと言われているが、両者ともほとんど差は見られなかった。これらの結果は、リスクが過大に見積もられていることが考えられ、原因の 1 つとしてはケース特定に使用した傷病名が薬剤性パーキンソニズム予防投与のために付与された可能性が考えられる。ケースの特定方法は、今後レセプトデータを同様のリスク評価に用いる際に検討すべき課題であると考えられる。また、今回の試行調査で用いたレセプトデータベースは小規模でありサンプルサイズを十分に確保できず、成分別の解析を実施できなかったが、データ期間が長く、母集団の大きいデータベースを利用できれば、より精度の高い調査が可能となると思われる⁶⁾。

- (5) PSSA (prescription sequence symmetry analysis) を用いたシグナル検出の検討（表 1 : Index No. 5 の調査）

<目的>

この調査は、PSSA という手法のレセプトデータでの適用可能性の検討を目的とした。検討テーマには抗精神病薬で知られている薬剤性パーキンソニズムを設定し、当該手法の適用を試みた。

テーマ選定においては、用いた市販レセプトデータの中で対象者数が解析に十分な程度得られるもの、イベントとしては薬や検査の情報を用いずに傷病名のみから定義できるものを条件として選定した。

<方法>

用いたデータは (1) レセプトデータの特性分析、と同様である。対象者毎に抗精神病薬の処方開始時と薬剤性パーキンソニズムの診断時との前後関係を判定する必要があるが、前後関係を判定する期間として ① 対象期間全体、または ② 抗精神病薬の処方または薬剤性パーキンソニズムの診療開始から 3 カ月以内に限定した場合の 2 とおりについて行った。

<結果及び考察>

全期間で順序比を算出した場合に比べて、前後関係を判定する期間を 3 カ月以内とした場合のほうが大きな順序比が得られる傾向が見られた。このことから、前後比較を行う期間を副作用の好発時期に限定することで、より適切にシグナル検出ができる可能性がある。

この手法については、医薬品と問題とするイベントの前後関係からリスクの有無を判定する比較的簡易な手法であるため、たとえば自発報告等で特定の医薬品について特定のイベントがリスクとして疑われた場合に利用する二次的なシグナル検出方法として比較的有用ではないかと考えられた。適用に際しては、医科レセプトに処方日の情報がないため、月単位で前後関係を判定可能な遅発性のイベントが適切であると考え⁷⁾。

2) HIS データを用いた検討

HIS データに関しては、平成 21 年度から静岡県内の 5 病院の協力を得て SS-MIX 標準化ストレージのデータを用いた試行調査を実施している。

HIS データについては、検討第一段階である「アクセス確保」の検討、とくにデータの収集方法の検討を主たる目的として調査を実施している。利用した SS-MIX 標準化データは厚生労働省電子的診療情報交換推進事業により採用された標準的なデータ形式によるデータであり、各病院独自のフォーマットで保存されたデータを利用する場合

に比べ、データ抽出、クリーニング、データの統合等が容易である。また、HIS データは検査の実施のみならず、検査結果も含まれるデータであるため、レセプトデータでは実施不可能な検査結果を利用したケースの特定なども実施可能である。

試行調査においては、個々の病院に調査のためのデータ利用を承認頂くための手続き（倫理審査委員会など）が必要であり、データを実際に利活用できるまでに病院、PMDA 共に多くの労力と時間を要した。今後、HIS データを安全対策に有効に利活用していく枠組みを拡大していくためには、安全対策のための評価という目的に限れば利活用までの手続きを省力化・簡易化できるような仕組みの構築が必要であると考えている。PMDA では安全対策への利活用とともに、薬剤疫学などの学術発展に寄与できる日本の社会的インフラ整備として医療情報データベース基盤整備事業を平成 23 年度から国費半額補助で開始しており、平成 25 年度までに全国に点在する 10 の協力医療機関に標準化データベースを設置し、各協力医療機関のデータを安全対策に利活用可能な連携体制を構築し、開始 5 年間で 1000 万人規模のデータを利用可能とすることを目標としている。この事業の中で上述のような簡易なアクセスが確保され、安全対策への HIS データの活用が推進されることが望まれる。

HIS データの活用局面としては、レセプトデータとほぼ同じ「シグナル強化」を中心として「シグナル検出」あるいは「シグナル評価」にも活用することを想定しているが、上述のようにレセプトデータより詳細な臨床データ（検査値など）を有することが特徴の 1 つであることから、試行調査では、臨床検査値データで特定可能なイベントを含めて発生頻度等を調査した。これは検討ステップのうち「データベースへのアクセス確保」や「データの検討」に相当し、手法の検討が目的であるため、検討テーマには既知の医薬品と副作用の組み合わせを取り上げた。

- (1) HIS データを利用した医薬品使用後のイベント特定に関する検討 (表 1: Index No. 8 のうちデータの特性に関する調査)

<目的>

HIS データを利用して医薬品使用後のイベント発生症例（ケース）が特定可能であるか実行可能性を検討し、HIS データの特性を分析した。

<方法>

HIS データからの特定が可能と考えられた医薬品と副作用の複数の組合せを候補として、まず 5 病院のうち 2 病院において予備検討を行い、検索条件を検討するとともに、ある程度の数のケースが見込まれる組合せを選定した。

予備調査の結果、臨床検査値で特定可能なイベントとしてサイアザイド系薬剤で知られている低ナトリウム血症、低カリウム血症、またスタチン系薬剤で知られている末梢神経障害を選定し、確定した検索条件を 5 病院に適用してケースを特定し、匿名化データの提供を受けて解析を実施し、イベント発生割合を得た。

<結果及び考察>

調査では、5 病院が標準化されたデータベースを持つことにより、同一の検索条件を適用し、共通の形式でデータ抽出が可能であることが確認された⁸⁾。

HIS データはすべてのデータを入手するのではなく、目的とする解析に必要なデータのみを解析の都度抽出、利用するという方法を取るが、このための抽出条件を適切に設定するためには、試行錯誤のための予備調査が必要であり、アクセス確保の検討においては、予備調査の必要性を念頭におかなければならないと考えられる。

なお、複数の医療機関でデータ検索・抽出する際に、手作業で複雑な条件を設定しデータ抽出したため、条件を病院間で揃えることが予想以上に困難であった。短期間で同一条件によるデータ検索・抽出を可能とするためには、提供する条件を医療機関側で機械的に読み込み、データ検索・抽出ができるようなシステムの構築が必要であり、この点は先に述べた医療情報データベース基盤整備事業に期待されるところである。

- (2) HIS データのケース検索条件の妥当性検討

(表 1: Index No. 8 のうち妥当性検討の調査)

<目的>

レセプトデータの試行調査で述べたように、傷

表 2 試行調査から得られた知見 (調査で利用した各データの特性)

	主なメリット	主なデメリット	利用の対象, 局面等
レセプトデータ	○各個人について医療機関の違いに関係なくほぼ全ての保険診療情報が得られる (試行調査で利用した健康保険組合ベースのデータ, 厚生労働省保険局のナショナルレセプトデータベースなど)	○傷病名や治療薬の投与, 検査の実施等, レセプトデータの持つ情報から特定が可能なイベントについては, 医薬品と特定のイベントの関連性の評価が可能であるが, それ以外のイベント特定の可能性は限定的である ○当面得られるレセプトデータと診療録の連結は実施が困難なため, 特定したケースの妥当性確認が難しく, シグナル評価としての利用は困難な場合が多いと考えられる	○処方実態調査や安全対策措置の影響調査には比較的に利用しやすい
DPC データ	○処方, 診療行為について日付情報を持つ	○傷病名は主に重症疾患に偏りがちであるため, 傷病名を用いたイベントの特定には不向きな可能性がある	○医療機関単位, 入院単位のデータであるため, 観察期間が短期間である調査に向いていると考えられる
HIS データ	○臨床検査値, 処方, 診療行為の日付を持つ ○特定されたケースについて, 診療録を用いた妥当性確認の実施可能性を持つ	○データフォーマット, コーディングの標準化が必要 (試行においては, SS-MIX 標準化データが利用可能であった) ○複数の医療機関でデータ検索・抽出する際に, 試行調査で行ったように手作業で複雑な条件を設定しデータ抽出すると, 条件を病院間で揃えることが困難である (機械的な条件設定・抽出を可能とするシステム構築が望まれる)	○医療機関単位のデータであり, 個人が複数の医療機関を受診する場合などは全ての診療情報が得られないため, 入院期間に限定する等観察期間が短い調査に向いていると考えられる

病名などを利用してケースの検索条件を設定してケースを抽出した場合, その妥当性はしばしば問題となる。真の症例がどの程度抽出したケースに含まれているのかを明らかにするためには, 妥当性検討が必要となる。これまで実施した試行調査のうち, ステロイド性骨粗鬆症の調査において用いたケース検索条件の妥当性が懸念されたため, HIS データを用いて試行的に妥当性検証を実施した。

<方法>

レセプトデータを用いた試行調査においてステロイド性の骨粗鬆症をテーマに検討を行ったため, そのケース特定条件の妥当性検討を兼ねる目的で, 同様のケース特定条件について検討した。医事会計データからのケース特定条件 (次の2つの条件で抽出: ① 骨粗鬆症の確定病名と骨粗鬆症の治療薬処方あり, ②①に加えて骨密度検査実施

あり) と HIS データからのケース特定条件 (次の2つの条件で抽出: ③ 骨粗鬆症の確定病名と骨粗鬆症治療薬処方あり, ④③に加えて骨密度 YAM70%以下) で特定した各ケースよりサンプリングして診療録レビューを行い, 陽性的中率を算出した。

<結果及び考察>

その結果, 条件 ①, ③ では 10%未満の陽性的中率であったのに対し, 検査値を条件に入れた ④では, 80%を超える陽性的中率を示し, 骨粗鬆症においては検査値の利用が妥当性を高めることに非常に有用であることがわかった⁹⁾。

4. これまでの試行調査から得られた知見

これまでの試行調査により得られた知見を, 検討対象とした主なデータそれぞれの特性という観点から表 2 にまとめた。これらはあくまでも現段

階での認識であり、今後の検討により変わる可能性があることにご留意いただきたい。

5. 今後の課題

MIHARI プロジェクトの検討状況を以上で紹介したが、安全対策への活用に向けて更に検討を要する今後の課題として次のようなものがあると考えている。

(1) より大規模なデータへのアクセス確保

現在用いている市販レセプトデータを始め、検討対象としている入手可能なデータでは、比較的発生頻度の低い副作用の検討を行うためにはサンプルサイズが不十分である。

(2) 十分なデータ特性の検討

各データがどのような特性を有し、どのような調査に適しているのか、引き続き試行を通じて知見を蓄積する必要がある。

(3) 妥当性検証

頻度把握やリスク評価などの目的でデータベースからある条件によりケースを特定した場合、それが真のケースであるか調べるためには妥当性検証を要する。調査の目的にもよるが、特に信頼性の高い結果を必要とする場合にはケース特定の条件について妥当性が検証されていることが必要になってくる。MIHARI プロジェクトでも妥当性の検討を開始したところであるが、種々のケース特定条件について当該プロジェクトの中で全て検証していくことは困難である。今後 HIS データを利用した研究が様々な場所で活発に行われ、その中で妥当性検証が行われ、日本のデータについて知見が蓄積されていくことが望まれる。

(4) データ特性に応じた適切なデザイン・解析方法の設定

(2) で述べた十分なデータ特性の検討の結果を踏まえ、どのような調査にどのようなデータを用い、どういったデザイン・解析方法を適用していくべきか引き続き試行を通じて知見を蓄積し、今後のデータベース研究の指針としていく必要がある。

6. おわりに

本稿では、PMDA が現在取り組んでいる医療

品等の安全対策への医療情報の二次利用の方策検討 (MIHARI プロジェクト) の現状について、検討の方針を述べるとともに、これまでに行った試行調査の一部を紹介した。また、試行調査を行う中で得られた知見として、現段階での認識ではあるが、主な検討対象データであるレセプトデータ、DPC データ、HIS データそれぞれのデータ特性を示した。いずれもデータの二次利用であるため、目的とする解析に対して完全なデータはないこと、それぞれについてどういった利点、限界、課題があるのかが試行調査を通じて理解されつつあるが、今後、それらの知見をさらに体系的に整理していく必要があると考えられる。MIHARI プロジェクトの目的は、安全対策上検討すべき課題が示された際に、利用し得る各データの特性を踏まえて最適なデータを選択し、最も適切なデザイン・解析方法を適用することが可能となるような体制の構築であるが、そのために「5. 今後の課題」で示した事項について更に検討が必要であると考えている。

なお、本稿で述べた見解は著者らの個人的見解であり、PMDA の公式見解ではない旨を申し添える。

謝辞

MIHARI プロジェクトは、「電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会」の各委員の先生方のご助言を頂きつつ進めている。各委員のご尽力に改めて感謝申し上げます。

<検討会委員> (五十音順、◎：検討会座長)

赤沢 学先生 (明治薬科大学公衆衛生・疫学教授)

岡田 美保子先生 (川崎医療福祉大学医療福祉マネジメント学部医療情報学科教授)

木村 通男先生 (浜松医科大学医療情報部教授)

久保田 潔先生 (東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座特任教授)

小出 大介先生 (東京大学大学院医学系研究科臨床疫学研究システム学講座特任准教授)

佐藤 俊哉先生 (京都大学大学院医学研究科医療統計学分野教授)

嶋田 元先生 (聖路加国際病院医療情報センター副センター長、消化器・一般外科医幹)

土屋 文人先生 (国際医療福祉大学附属病院薬剤統括部長)

豊田 建先生 (九州大学大学院医療システム学研究室)

松井 征男先生 (聖路加クリニック院長)

山口 拓洋先生 (東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野教授)

◎山本 隆一先生 (東京大学大学院情報学環・学際情報学府准教授)

文 献

- 1) MIHARI Project, 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 (平成 24 年 1 月 10 日アクセス)
- 2) FDA's Sentinel Initiative, <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/ucm2007250.htm> (平成 24 年 2 月 27 日アクセス)
- 3) European Network of Centers for Phamaco epidemiology and Pharmacovigilance, <http://www.encepp.eu/index.html> (平成 24 年 2 月 27 日アクセス)
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部調査分析課, レセプトデータを用いたアナフィラキシーに関する試行調査報告書, 医薬品医療機器情報提供ホームページ, 平成 22 年 6 月発表, http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1006.pdf (平成 24 年 1 月 10 日アクセス)
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部調査分析課, レセプトデータを用いた処方実態及び安全対策措置の効果に関する試行調査報告書, 医薬品医療機器情報提供ホームページ, 平成 23 年 6 月発表, http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1106_001.pdf (平成 24 年 1 月 10 日アクセス)
- 6) 多田詠子, 石黒智恵子, 遠藤あゆみ, 松井和浩. レセプトデータを用いた抗精神病薬服用後の薬剤性パーキンソニズムの定量的リスク評価の手法検討. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集. 東京, 2011 年 11 月 5 日-6 日. 日本薬剤疫学会. 2011:52-53.
- 7) 比嘉辰伍, 石黒智恵子, 遠藤あゆみ, 松井和浩. Prescription Sequence Symmetry Analysis 適用による抗精神病薬と薬剤性パーキンソニズムのシグナル検出. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集. 東京, 2011 年 11 月 5 日-6 日. 日本薬剤疫学会. 2011:50-51.
- 8) 山田香織, 石黒智恵子, 遠藤あゆみ, 松井和浩. 病院情報システムデータを利用した医薬品使用後のイベント特定に関する方法検討. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集. 東京, 2011 年 11 月 5 日-6 日. 日本薬剤疫学会. 2011:54-55.
- 9) 石黒智恵子, 山田香織, 遠藤あゆみ, 松井和浩. データベースを用いた検索条件の妥当性検証. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集. 東京, 2011 年 11 月 5 日-6 日. 日本薬剤疫学会. 2011:74-75.

投稿受付: 2012 年 1 月 20 日
第 2 稿受付: 2012 年 3 月 5 日
掲載決定: 2012 年 3 月 14 日