

[セッション番号][セッション名]

## EHRの二次利用への製薬業界の期待

山本 尚功 木村 友美 松下 泰之 兼山 達也 松井 慶太 浦田 惇子 吉永 卓成  
鍵村 達夫

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

## Pharmaceutical Industry Perspective on EHR and Pharmacoepidemiology

YAMAMOTO TAKANORI KIMURA TOMOMI MATSUSHITA YASUYUKI  
KANEYAMA TATSUYA MATSUI KEITA URATA JUNKO YOSHINAGA TAKUNARI  
KAGIMURA TATSUO

Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Drug Evaluation Committee

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) released the E2E guideline "Pharmacovigilance Planning" in 2005. Pharmaceutical companies are encouraged to create and implement the Pharmacovigilance Plan, which summarizes the important identified/potential risks, important missing or unknown information, and the post-licensure pharmacovigilance plan. Without access to large automated medical databases representative of the Japanese population, pharmacovigilance planning faces operational limitations, including, but not limited to, proactive readiness, timeliness, cost-effectiveness, developing appropriate and optimally designed studies, and the ability to conduct studies with sufficient statistical power. Such databases should be developed in order to establish proper usage of pharmaceutical agents—maximizing benefit and minimizing risk for patients—, as well as to promote public health in Japan.

Electronic Health Record (EHR) and other types of databases (e.g. the General Practice Research Database (GPRD) in the UK, various Health Maintenance Organizations in the US, population registries in Canada and the Nordic countries, claim databases in Taiwan and Korea) are widely used abroad, by researchers in regulatory agencies, academia, and the pharmaceutical industry, to plan and conduct pharmacoepidemiology studies. In the US, Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA, 2007) will require the FDA to establish an active postmarketing risk identification system that provides access to federal and private electronic medical records data. The system is to include 25 million patients by July 1, 2010, and 100 million by July 1, 2012. In addition, the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) requires the establishment of national standards for electronic health care transactions, national identifiers, and the security and privacy of health data to improve public health.

In April 2008, we formed a taskforce within the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association with the purpose of promoting the use of large automated medical databases across the pharmaceutical industry. Considering the potential ethnic differences and urgent need to establish and develop databases for epidemiology and drug safety research, the initial targets will be domestic and existing EHR or other types of medical database consisting of electronic data on prescription/dispensed drugs, clinical operations, claims, as well as the annual health check among the healthy population.

Here we summarize the pharmaceutical industry perspective about; 1) current challenge of doing (pharmaco)epidemiology research in Japan; 2) advantage and limitation of using EHR and claims databases for (pharmaco)epidemiology research; and 3) ideal specs of database for pharmaceutical industry and (pharmaco)epidemiology research.

Keywords: Large Automated Medical Database, Electronic Health Record, Secondary Use, Pharmacoepidemiology, Clinical Epidemiology, Drug, Pharmacovigilance Plan, Post-Marketing Surveillance

### 1. 目的

薬剤を必要とする患者さんたちへの効果を最大化しつつ、安全性懸念を予防・最小化するためには、網羅的・継続的・科学的な安全性監視計画と迅速な対応を可能にするインフラ整備が必要である。この論文では、①大規模自動医療情報データベース(以下「医療DB」)を利用しない、すなわち、EHRを二次利用していない、現在の臨床/薬剤疫学の方法論とその限界を概観し、②仮想的検討事例を提示し、現時点で可能な調査方法と理想的な医療DBが存在する場合の調査方法の違いを、いくつかの基準に基づいて列挙し、③臨床/薬剤疫学の視点から見た医療DBに望ましい要件を提示することを目的とする。

### 2. 背景

#### 2.1 医薬品安全性監視計画と医療DB

医薬品安全性監視の方法は、研究の主要目的、すなわち、対象とする安全性懸念事項に関する情報量に鑑みて、研究計画時点で安全性シグナルの検出、評価あるいは安全性の立証のいずれが必要かによって異なる<sup>1)</sup>。このうちシグナルの検出およびその報告方法については、世界的に標準化が進んでおり<sup>2)</sup>、自発報告DB (AERS, VAERS, EudraVigilanceなど)も充実し、本邦でも「シグナル検出」の導入が検討されている<sup>3)</sup>。一方、シグナルの評価や安全性の立証のため、リスクの大きさを検討・比較する際には薬剤疫

学的手法が用いられるが、本邦では、副作用等症例の個別の分析・評価にとどまっておき、欧米において導入され始めている大規模な医療情報のDB等<sup>4-6)</sup>を利用した薬剤疫学的手法の活用は不十分である<sup>7)</sup>。

## 2.2 臨床/薬剤疫学研究における情報収集方法

臨床/薬剤疫学研究の情報収集方法には、A:論文等、B:医療DBの二次利用、そしてC:一例ずつのデータ収集がある。方法A-Cはそれぞれに特徴があり、緊急度やイベントの発生頻度、効率や求められるデータの質などを考慮して、各々の調査にふさわしい方法を柔軟に選択できることが理想的である[表1]。

症例収集に必要とされる時間およびコストは一般的にA<B<Cである。Bは網羅性・継続性・迅速性が利点で、特に診療、処方、医事会計などの一次目的のために自動集積される情報が、二次利用を考慮し戦略的にDB化されている場合に、その魅力は最大化される。現在本邦の製造販売後調査においては方法Cが用いられており、表1に挙げたような利点がある反面、調査に協力が得られた施設からのみの情報収集となり選択バイアスを生じる恐れがある。調査票の記載および収集に、時間とコストと手間がかかり、長期の追跡や大規模調査が難しい等の限界がある。

情報収集の具体的方法を比べてみると、方法Cでは、1) 実施計画書で患者さんの条件と調査項目を決める; 2) 医師が条件に合う患者さんを登録する; 3) その患者さんの情報を症例報告書に記入する; 4) 症例報告書を回収し、データ入力、データクレンジング(必要なら再調査)を行う; 5) 解析し、報告書をまとめる、のような手順がとられる。これに対し、方法Bでは、1) 実施計画書で疾患や処方の定義(コード)を決める; 2) 式(プログラム)を書いて、患者さんをスクリーニングする; 3) 解析し、報告書をまとめる、となり、医師による患者選択のステップが含まれないことがわかる。

## 2.3 医療DB二次利用のメリットを活かせる条件

臨床/薬剤疫学研究における医療DBの二次利用のメ

リットが大きい場合について表1にまとめたが、ここには次のような背景がある。

### 2.3.1 必要症例数が多い場合(大規模調査)

薬剤の承認販売後に対象となる安全性懸念事項は、一般的に発現割合がかなり低いことが多いため、必要症例数がかなり大きくなる。例えば0.1%の発現割合のリスクイベントを95%の信頼度で少なくとも1例検出するために必要な症例数は約3,000例、発現割合が1/10なら、必要症例数は10倍となる。医療DBには、すでにその一次目的に応じてデータが自動集積されているため、必要症例数の増加はデータ収集に関するコスト・人的リソースに影響を与えないメリットがある。

### 2.3.2 迅速な対応が必要な場合

安全性懸念事項の場合は、調査結果の正確性、信頼性と並んで、その後の迅速な対応を可能とするスピードも重要な因子である。医療DBを用いた研究ではDBにすでに含まれているデータについては新たに収集する必要がないため、評価に十分な症例数を素早く収集することができる。

### 2.3.3 長期追跡が必要な場合

数年にわたる調査の場合、一例ずつ、一回ずつの情報収集では、患者さんの医療機関の変更、医師の交代などにより、一定の条件でのデータ収集が困難であったり、コストや人的リソースを考慮した実施可能性に問題が生じたりする場合がある。医療DBでは一定の条件で情報が自動集積されるため、医療機関を超えた個人識別子が機能すれば、比較的容易に長期追跡が可能となる。これは継続性が重要な患者登録などにも有益である。

### 2.3.4 複数の調査が繰返し行われる場合

製薬企業は自社製品に限っても、複数の薬剤に同時に対応する必要がある。医療DBは複数の疾患、薬剤で繰り返し利用可能なコホートとなり、網羅性・継続性に優れるメリットがある。

表1 臨床/薬剤疫学研究における各情報収集法とその利点および限界点

情報収集方法	利点	限界点	利点を生かせる状況
A 論文など公表された情報	- 迅速かつ比較的低コストで実施可能である	- 論文の批判的吟味に経験と技術が必要となる - 新しい薬剤や疾患概念などについては情報が限られる - 必要な情報と完全に一致した条件の研究は少ない	- 研究開始前のシステムティックレビュー - これまでに知見が十分にあり、かつ継続的に調査が続けられている分野
B 医療DBの二次利用	- 薬剤や疾患の種類によらず、網羅的に、かつ同じ条件での調査が可能である - 能動的なデータ収集なしに、自動的にデータが蓄積されるため、継続性・追跡可能性に優れる - すでに自動的に収集された医療情報が存在するため、迅速に必要なデータを収集できる - 比較対照となるデータを容易に入手できる - 前向きにも、後ろ向きにも症例を収集することが容易である	- 収集データ項目のカスタマイズができないため、医療DBに含まれるデータ条件での曝露(薬剤の処方など)やエンドポイント(疾患、処置、転機など)を定義しなければならない - 本邦にはDB研究に習熟したDB providerおよび薬剤疫学者が少ない	- 大規模調査 - 迅速な対応が必要な場合 - 長期の追跡 - 複数の調査を同じ条件で、あるいは同時に行いたい場合 - 医師による患者登録の選択バイアスを避けたい場合
C 一例ずつのデータ収集	- イベントと曝露との時間的関係を明確にできる - 収集するデータ項目をカスタマイズできる	- データ収集に時間とコストと手間がかかるので、大規模なデータ収集が困難である	- データ収集に当たり医師の判断や特殊な検査・介入が必要な調査研究

### 2.3.5 医師や患者の選択バイアスを避けたい場合

一例ずつの症例収集を行う場合には、医師の判断による選択バイアスの問題が生じることがある。また、協力を依頼する医師、協力を得られる医師の数も限られる。医療DBを用いた研究では、患者が一定の条件に従ってスクリーニングされるため、より現実の市場に近いデータを得ることができる。

### 2.3.6 時間トレンド研究の実施

対象となる薬剤が発売される前の情報を用いたヒストリカルコホートなど、時系列的に前向き・後向き両方の症例収集が容易である。

本邦では薬剤疫学における方法Bの実践経験<sup>8-10)</sup>はまだそれほど多くない。医療DBを用いた研究には2.2で述べたような限界点もあるが、今後、実現可能性と科学的妥当性を兼ね備えた臨床/薬剤疫学を実施するためには、本邦においても医療DBの拡充が必須である。そこで我々は、製薬業界が直面する課題に取り組む際に、どのような医療DBが理想的なのか、また理想的な医療DBが存在すると仮定した場合に、医薬品承認販売後の安全性・有効性確認の調査研究デザインの幅がどのように広がるかを検討した。

## 3. 方法

2つの仮想的なシナリオについて、適切な医療DB (EHRまたはレセプト) を検討した。次に、それぞれのシナリオに基づいて、①医療DBを使わない場合、および、②理想的な医療DBが存在すると仮定した場合に、実行可能性の高い疫学研究をデザインし、要点をまとめ検討した。

### 3.1 シナリオと症例数設計

#### 3.1.1 シナリオ1

新薬として承認された降圧薬Aには、開発中には「重要な特定されたリスク」はなく、薬剤群共通の作用として知られる「重要な潜在的リスク」Bが存在するものとする。リスクBは投与後3ヶ月以内に発生し、血液検査で定義・検出可能であり、これまでに知られている同種同効薬における発現割合は0.05%とする。ここで薬剤Aの投与におけるリスクBの発生がもしあるとしたら、それを確認し、同時におおよそのリスクの大きさを把握したい。症例数は、同種同効薬と同程度発現すると仮定した発現割合0.05%に対して、得られる95%信頼区間上限が、0.1%以内となる症例数を、有意水準(両側)0.05、検出力0.8として算出した。

#### 3.1.2 シナリオ2

これまでに日本で販売されている骨粗鬆治療薬Cおよび薬効群Eの有用性およびその医療経済効果を調べたい。医療経済効果については、費用効果分析を採用して、3年間の直接費用の検討を行う。治療開始後の骨粗鬆症関連の有用性を検討し、骨折に関わる直接費用の費用効果分析について、他の治療群と比較検討する。症例数は、薬効群Eの骨折のハザードが0.003(年)の場合に薬剤Cの骨折抑制率(ハザード比)が50%を超える場合を評価できる症例数を、有意水準(両側)0.05、検出力0.8として算出した。

・医療DBを利用しない場合:コホートの登録は、

薬剤C1に対して、薬効群E2の割合で行う。3年間の脱落率は50%とした。

・理想的な医療DBを利用する場合:コホートの抽出は、薬剤C1に対して、薬効群E3の割合で行う。3年間の脱落率は40%とした。

## 4. 結果

### 4.1 想定する医療DBの種類を検討

EHR、レセプト、およびその融合型について検討した。シナリオ1は検査データが必要であり、慢性疾患であることから一般化可能性を考慮して、病院だけでなく診療所のデータを含むEHRを想定した。シナリオ2には、骨折理由や骨密度などの値が必要であり、かつ費用効果分析を念頭に置き、施設間で共通の個人識別子を有するEHRとレセプトの融合型医療DBを想定した。

### 4.2 医療DBの有無による研究デザインの比較

次に、このような医療DBが利用可能であると仮定した場合に、医療DBの有無によるデザインの違いについて検討した[表2、表3]。

#### 4.2.1 シナリオ1

表2のように、医療DBの有無によるデザイン上の大きな差異は、対照群、すなわち内部標準(結果の解釈の参考となる基準値を同時に収集する)の有無となった。コストおよび人的リソースの面で医療DBを利用した方が効率が良いと考えられ、必要な場合にはすみやかにリスクの評価(他剤との直接比較など)へ移行できる利点も挙げられた。一方、DBがない場合に一例ずつ症例を収集すれば、各イベントに対して医師の評価を得られる点がメリットとして挙げられた。

#### 4.2.2 シナリオ2

表3のように、医療DBを利用しない場合の利点は、評価項目をカスタマイズできることから、重要な交絡因子である飲酒や運動などのライフスタイル因子<sup>11)</sup>および交通費等の間接費用なども収集できることが挙げられた。一方医療DBを利用する場合には、症例数の増加に伴ってコストや人的リソース、研究期間が増大しない点が利点として挙げられた。

## 5. 考察

現代の臨床/薬剤疫学研究実施において医療DBの利用は不可欠である<sup>12,13)</sup>。本邦の「IT新改革戦略」ではITによる医療の構造改革が大きな柱として挙げられ、レセプト完全オンライン化およびその統合が実現されれば、世界最大級の薬剤関連DBとなる。またレセプト情報等の活用方法および必要なルール<sup>14)</sup>や処方箋の電子化<sup>15)</sup>医療情報のセキュリティ<sup>16,17)</sup>について議論が進んでいる。さらに、IHE、CDISC、HL7などでデータ構造およびその授受の世界的標準化および疾病・処方などのコードの標準化も着実に進行しており、本邦でも健康診断結果のデータ形式がレセプトとの突合分析を考慮して規定された<sup>18)</sup>。しかし、現実にはまだ解決されるべき問題点は多い。今回筆者らは、理想的な医療DBが存在すると仮定した場合に、医薬品承認販売後の安全性・有効性確認の調査研究デザインの幅がどのように広がるかを示した。

表2 シナリオ1

	医療DBを利用しない場合 薬剤A処方群の前向きコホート	理想的な医療DBを利用する場合 DB内コホートの横断解析
デザイン	薬剤A投与によるリスクBを含む未知の副作用を検出する	DB内コホートの横断解析
目的	薬剤A投与によるリスクBの発生を確認する	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤A投与によるリスクBの発生を確認する</li> <li>この方法で検出できる同種同効薬で背景発生率を確認する</li> </ul>
対象 (population)	調査に協力の得られた施設において薬剤Aを新規に処方された本態性高血圧症患者	医療DBに含まれる薬剤Aまたは同種同効薬を新規に投与された本態性高血圧症患者
曝露 (exposure)	薬剤A	薬剤Aまたは同種同効薬
結果 (outcomes)	リスクBの発生	リスクBの発生 (検査結果で定義)
収集できる交絡因子 (confounders)	併用薬、遺伝因子、職業などの背景因子	併用薬などの背景因子
検討項目		
目標症例数	24,000例	300,000例 (薬剤Aの投与症例が24,000例含まれる医療DBのサイズ)
研究期間	1.5年 (組入0.5年、観察0.5年、データ収集・解析等0.5年)	販売後6ヶ月後 (医療DB内の対象患者における薬剤Aの曝露割合の上昇速度に依存) から3ヶ月
実行可能性	高 (コスト: 高、人的リソース: 高)	高 (コスト: 中、人的リソース: 低)
デザイン上の利点	<ul style="list-style-type: none"> <li>因果関係に関する主治医の評価を得ることができる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数が多くても迅速にデータを収集・解析・提出できる</li> <li>リスクが確認された場合、すみやかにリスクの評価へ移行できる</li> </ul>
デザイン上の限界点	<ul style="list-style-type: none"> <li>リスクBの発現が確認された場合に、同種同効薬とのリスクの大きさの比較を行えない</li> <li>リスクBの発現が確認できなかった場合に、この研究デザインの検出感度が足りなかったのか、実際の発現割合が想定より低かったのか、区別できない</li> </ul>	リスクを検査値で定義した場合、真のイベントをどの程度検出できるか、確認しておく必要がある
得られるデータの質と限界	直接閲覧は実施できないため、診療記録との整合性を確認できない	<ul style="list-style-type: none"> <li>服薬の状況は確認できない</li> <li>医療DBで収集不能な交絡因子の情報が不足する</li> </ul>

表3 シナリオ2

	医療DBを利用しない場合 前向きコホート	理想的な医療DBを利用する場合 後ろ向きコホート
デザイン	調査に協力の得られた施設における60歳以上の骨粗鬆症女性患者で過去3ヶ月間に骨粗鬆症治療薬の投与を受けていない患者	医療DBに含まれる60歳以上の骨粗鬆症女性患者で過去3ヶ月間に骨粗鬆症治療薬の投与を受けていない患者
曝露 (exposure)	薬剤C又は薬効群Eの新規投与	薬剤C又は薬効群Eの新規投与
結果 (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨粗鬆症性骨折、骨代謝マーカー、骨密度</li> <li>骨粗鬆症性骨折に関する治療内容 (検査、治療、入院、リハビリ費など)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨粗鬆症性骨折、骨代謝マーカー、骨密度</li> <li>骨粗鬆症性骨折に関する直接費用 (検査費、治療費、入院費、リハビリ費など)</li> </ul>
収集できる交絡因子 (confounders)	既存椎体骨折の有無、投与前値骨密度、年齢、現在の喫煙歴、過度の飲酒、大腿骨頸部骨折の家族歴など	既存椎体骨折の有無、投与前値骨密度、年齢など
検討項目		
目標症例数	17,400例 (内、薬剤C群5,800例)	20,200例 (内、薬剤C群5,050例)
研究期間	6年 (組入2年、観察3年、データ収集・解析等1年)	6ヶ月間 (研究の依頼から結果入手まで)
実行可能性	低 (コスト: 高、人的リソース: 中)	高 (コスト: 中、人的リソース: 低)
デザイン上の利点	間接コストの算出や有用性評価項目について、精密な抽出が可能	標準化された方法によって、短期間でデータを収集・解析できる
デザイン上の限界点	<ul style="list-style-type: none"> <li>前向き調査であるため、追跡に多大な時間を要する</li> <li>転院症例の追跡が困難であり、脱落率を多く見積もる必要がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>後ろ向き調査であるため、得られるデータが最新の診断/治療ガイドラインと齟齬が生じる可能性がある</li> </ul>
得られるデータの質と限界	直接閲覧は実施できないため、診療記録との整合性がとれない	<ul style="list-style-type: none"> <li>服薬の状況は確認できない</li> <li>運動、食事などライフスタイルの情報がない</li> <li>医事会計と診療記録との整合性が取れない可能性がある</li> </ul>

### 5.1 DBの有無による研究デザインの利点と限界点

シナリオ1では、表2のように、医療DBの有無によるデザイン上の大きな差異は、対照群 (内部標準) の有無となった。医療DBを利用しない場合にも、内部標準、すなわち比較対象を同時に収集することはもちろん可能であるが、今回はリスクの確認段階で、積極的に収集するメリットは低いと判断された。また、24,000例の症例数を医療DBを利用せずに収集することは、製薬企業にとって実施上の負担が極めて大きく、必要とされる規模が大きくなればなるほど医療DBを用いた研究の利点が増すと考えられた。一方、今回は検査値

でリスクBが定義できると仮定したが、実際には高血圧症に対してルーチンに行われる検査ではなかった場合などには、医療DBを用いた研究手法の場合には、DBに含まれる患者さんのうち、対象となる患者さんの数が少なくなってしまう、思ったほどの検出力が得られない状況も十分に想定される。その点医療DBを利用せず、一例ずつ症例を収集する方法では、その検査への協力を直接医師に依頼することも可能であるため、より柔軟な研究計画が立てられるメリットがある。シナリオ2では、医療DBが「施設を超えて機能する個人識別子を持つ」と想定したため、追跡可能性が高

く、脱落率を低く抑えられることが利点と考えられた。また、発売後速やかに調査を開始すると、薬剤Cの曝露割合が比較的low、薬剤C曝露群の必要数が十分に得られない場合でも、効率よく検出力を保てるよう、マッチさせた薬効群Eの比率を高くしているが、これは医療DBを用いた研究では症例数の増加に伴ってコストや人的リソース、研究期間が増大しないメリットを考慮した工夫である。今回は医療経済データ収集のため、レセプトDBとEHRのハイブリッド型を想定したが、それぞれの一次目的が異なるため、研究実施に先立って医事会計と診療記録との整合性の検討が必要であろう。

## 5.2 理想的な医療DBとは？

一次目的に応じてそれぞれの医療DBの特徴は異なる。EHRの利点は各種診断名や検査結果が含まれること、限界点としては施設間での標準化が進んでいないことなどが挙げられる。レセプト型は比較的標準化が進んでおり、各種ベンダーによるデータクレンジングもなされているが、診断名の妥当性が確認されていないこと、検査結果や死因が含まれないことなどが限界点として挙げられる。今後、臨床 / 薬剤疫学研究の成果を国民の健康増進と薬剤の適正使用に活かすためには、どのような特徴を持った医療DBが必要だろうか？

### 5.2.1 データ構造の標準化

発生率が低い場合には500万から1000万規模の「分母」が必要となる。一つの保険組合、一つの医療機関に含まれる患者数ではとてもカバーできない。米国FDA再生法(2007年)では、少なくとも2010年7月までに2500万人、2012年7月までに1億人の情報を利用することにより、能動的な市販後リスクの特定及び評価方法を確立することが明記されている<sup>19)</sup>。複数のデータソースを物理的に統合する必要はなく、共通のクエリを受け付けられるようなデータウェアハウスがあればよいが、そのためにもデータ構造は標準化されていることが望ましい。

### 5.2.2 コーディングの標準化と辞書

疾患、薬剤、処置、検査などは共通のコードが使用されるか、少なくとも変換辞書を提供できることが望ましい。

### 5.2.3 データの質的担保

医療DBを用いた研究では医師の個別判断に寄らず、医事会計上の疾病コード、検査値の変化、治療薬の投与、病名の追加等で疾患イベントを定義しなければならないため、医療DBの提供者と利用者が共同して妥当性を確認できること、および信頼できる「程度」を示す知見を積み重ねていくことが重要である。欧米の医療DBではこれまでに複数の疾患について診断名や検査値の妥当性が確認されている。<sup>20-26)</sup>

### 5.2.4 個人識別子

二次利用に提供される医療情報には、連結可能・不可能匿名化がなされ、個人情報には含まれない。長期の追跡が必要な調査や患者登録では、施設を超えて機能する個人識別子により、転院や保険組合の変更による脱落を最小限にできる。

## 5.2.5 医療DBの運用など

医療情報二次利用のシステムとして、倫理性・科学的妥当性や解析結果の公表方法などを審査できる内・外部識者よりなる審査委員会を必要に応じて設置できることが望ましい。データ解析方法やコーディングの詳細を記載した実施計画書に基づいて、医療DBのサブセットを顧客へ委譲することなく、情報提供機関内部で解析できる、あるいは解析を第三者機関に外部委託できることが望ましい。施設内での二次利用であっても、その結果ができる限り論文の形で発表され、妥当性が確認されていることが望ましい。医療DBの長期メンテナンスを行う体制、財政基盤が整備されていること、および、アカデミック、規制当局を含む第三者による検証が可能であり、先の倫理審査を経れば、広く利用され得る環境も必要である。

## 5.3 医療DBを用いた研究の留意点

医療DBを用いた研究では、曝露、結果、時間、疾患、イベントなどを特定の医療DBの特性を考慮して定義する必要がある。したがって、医療DB上で収集可能な評価項目では定義できないような事象(主に自覚的症狀に基づく事象:眠気、かゆみ、痛み、疲労感、不安等)に関しては、医療DBを用いた研究は一般的に困難である。医療DB上で収集可能な評価項目で疾患やイベントを定義する場合には、臨床的妥当性の高いデータ(カルテ情報など)とその定義を用いて検出した結果とをあらかじめ比較し、その定義で研究を行うことの妥当性の評価が重要となる。<sup>20-26)</sup> また、標準化されたコードを用いて綿密な実施計画を設計しても、例外事象や判断に迷う問題に直面することは少なくない。その医療DBに特徴的な研究の限界点をあらかじめ明らかにした上で、医療DBの提供者と利用者が密に協力して、研究実施計画書および解析計画書の作成と必要な変更に取り組み、結果の解釈に重要な背景情報の共有に努めることが肝要である。なお、これまでに他の方法(一例ずつの症例収集など)で算出されたりリスク発生割合等の指標を医療DBを用いた研究と比較して解釈する際には、十分な注意が必要である。

## 5.4 おわりに

薬剤の上市とその安全性対策は薬剤ごとに必須であり、今後仮に、医薬品安全性監視計画に基づいた調査がすべての新有効成分の新規承認医薬品に対して行われるとすれば、毎年約50本以上も行われる試算となることから<sup>27)</sup>、製薬企業やアカデミア、規制当局が共通して利用可能なインフラとして、例えば複数医療機関のデータからなる「医療DBコンソーシアム」のような組織が結成され、継続的・網羅的な定点観測を可能にする仕組みがあれば大変魅力的である。また、新規薬剤開発、特に国際共同試験では、日本人患者さんの疾患・処方・治療歴情報を含む詳細な情報分析が求められるが、ここにも質の良い医療DBは大きな力を発揮するはずである。さらに医師主導型の臨床研究や学会主導の大規模臨床研究においても、必要なデータをEHRから抽出し、電子カルテ上で入力・通信可能なシステムを構築することにより、医師が診療と研究のためにデータを二重入力する手間と時間を縮小する役割も果たすだろう。

今回は製薬企業からの提案として、薬剤に関連する事例を述べたが、医療DBを用いた臨床研究・疫学研究手法は本質的に国民の健康を増進する公衆衛生に大きく貢献するものである。今後、産官学共通の認識のもと、医療DBの拡充とその二次利用の可能性が検討・促進されることを期待する。

#### 参考文献

- [1] 医薬品安全性監視の計画について.[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e\\_05\\_9\\_16.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf).厚生労働省 医薬食品局.
- [2] 医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準 (ICH M2). <http://www.pmda.go.jp/ich/m4.htm#m2>. 日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH).
- [3] データマイニング手法の安全対策業務への導入に関する検討について.[http://www.info.pmda.go.jp/kyoten\\_jyaku/dm.html](http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_jyaku/dm.html). 医薬品医療機器総合機構.
- [4] Digest of International Databases.<http://www.ispor.org/DigestOfIntDB/CountryList.aspx>. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).
- [5] Garc a Rodr guez LA, P rez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45 5:419-25.
- [6] Platt R, Davis R, Finkelstein J et al. Multicenter epidemiologic and health services research on therapeutics in the HMO Research Network Center for Education and Research on Therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10 5:373-7.
- [7] 薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について 中間とりまとめ.<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0731-9a.pdf>. 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.
- [8] Ohyama Y, Funao K, Kawabe E et al. Calcium channel blockers and myocardial infarction: A case control study in a Japanese hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11: 487-92.
- [9] Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. *Transl Res* 2007;149 4:196-204.
- [10] Kamijima Y, Ooba N, Yagame M et al. Hypertension management in diabetic patients: prescribing trends from 1999 to 2005 in three Japanese university hospitals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008. [Epub ahead of print].
- [11] 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版. ライフサイエンス出版 2006.
- [12] Strom BL. Chapter 13. Overview of Automated Databases in Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology*. Fourth Edition. John Wiley and Sons Ltd, 2005:219-22.
- [13] Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Chapter 23. Using Secondary Data. *Modern Epidemiology*. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007:481-91.
- [14] 「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/dl/s0130-16a.pdf>. 厚生労働省 保険局.
- [15] 処方せんの電子化について(案).[http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryoku/kaisai\\_h20/dai1/siryoku6.pdf](http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryoku/kaisai_h20/dai1/siryoku6.pdf). 医療情報ネットワーク基盤検討会.
- [16] 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第3版.<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/dl/s0301-2f.pdf>. 厚生労働省.
- [17] 医療情報を受託管理する情報処理事業者向けガイドライン.<http://www-bm.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0730-18k.pdf>. パーソナル情報研究会.
- [18] 特定健康診査・特定保健指導に関する通知.<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshou/iryouseido01/info03j.html>. 厚生労働省.
- [19] Food and Drug Administration Amendments Act of 2007.<http://www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf>. FDA.
- [20] Osborne ML, Vollmer WM, Johnson RE, Buist AS. Use of an automated prescription database to identify individuals with asthma. *J Clin Epidemiol* 1995;48 11:1393-7.
- [21] Soriano JB, Maier WC, Visick G, Pride NB. Validation of general practitioner-diagnosed COPD in the UK General Practice Research Database. *Eur J Epidemiol* 2001;17 12:1075-80.
- [22] Lawrenson R, Todd JC, Leydon GM, Williams TJ, Farmer RD. Validation of the diagnosis of venous thromboembolism in general practice database studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 6:591-6.
- [23] Fombonne E, Heavey L, Smeeth L et al. Validation of the diagnosis of autism in general practitioner records. *BMC Public Health* 2004;4:5.
- [24] Wurst KE, Ephross SA, Loehr J, Clark DW, Guess HA. The utility of the general practice research database to examine selected congenital heart defects: a validation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16 8:867-77.
- [25] Devine S, West SL, Andrews E et al. Validation of neural tube defects in the full featured-general practice research database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17 5:434-44.
- [26] Delaney JA, Moodie EE, Suissa S. Validating the effects of drug treatment on blood pressure in the General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17 6:535-45.
- [27] 承認審査の状況について(平成18年度業務実績の概要). [http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/h18gyoumujisseki/jisseki\\_6.html](http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/h18gyoumujisseki/jisseki_6.html). 医薬品医療機器総合機構.

2009年8月21日

第1回「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」に寄せて

東京大学大学院医学系研究科  
佐藤 嗣道

本日は、国際薬剤疫学会（米国）に参加のため、第1回の懇談会に出席できず申し訳ありません。事務局から意見を求められましたので、2011年に構築が予定されているレセプトデータベースの活用に関して意見を述べさせていただきます。1億2千万人というサイズの世界でもおそらく最大規模のレセプトデータベースを構築することにより、医薬品の安全対策のみならず、広く国民の保健・医療の向上に役立つ情報を提供することができると期待されます。ただし、そのためには、次の2つの点について議論することがきわめて重要と考えます。

第一に、データベースを医薬品の安全対策に活用するには、プライバシーの保護に配慮しつつ、データベースが医療機関と患者個人を特定する情報を保持することが不可欠です。それには3つの理由があります。一つめの理由は、薬害肝炎の例で明らかのように、ある特定の製剤を使用した医療機関と患者をレセプトデータベースを活用して特定し、必要があれば直接本人に感染の可能性を知らせ、医療機関に受診するように勧めることなどを可能にするためです。このことは公衆衛生上きわめて重要です。

2つめの理由は、レセプトデータを研究に利用する前提として、カルテなどを調査してデータの信頼性と妥当性を検証し、データの適切な利用方法を検討することが必要だからです。例えば、ある薬が心筋梗塞発症のリスクを高めることが懸念され、それが本当かを検証する疫学研究を行うとき、レセプト上に「心筋梗塞」の病名がある患者が本当に心筋梗塞の患者であるかを病院に保管されている患者本人のカルテと照らし合わせて調べる必要があります。また、病院に保管されているカルテと照らし合わせることで、たとえば「レセプト上『心筋梗塞』の病名がつけられているだけではなく、入院中に、関連する特定の手術・処置・検査などが実施されていれば、レセプトだけからでも心筋梗塞の発生を相当正確に知ることができる」などの知見を得ることが可能です。このような照合作業は「validation study」と呼ばれますが、「validation study」を実施するためには、データベースに医療機関と患者個人を特定する情報を保持しておくことが必須です。

3つめの理由は、データベースを利用した医薬品の安全性評価には、死亡や出生のデータ、あるいは地域のがん登録など、他のデータソースとリンクすることが必要な場合が少なくないからです。二つ以上の異なるデータベースのデータを個人識別子でリンクする方法を「レコードリンケージ」と呼びます。例えば、ある薬が死亡のリスクを高めることが懸念され、その正否を検証する疫学研究を行うとき、死亡の記録は

保険請求に直接関係ないため、レセプトの死亡に関連する項目から死亡した者を推定しても通常正確な値は得られません。したがって、人口動態統計の死亡の個票とレセプトデータをリンクさせる必要が生じます。別の例として、妊娠中の薬の使用が子供に影響しないかを調査するためには、出生届けのデータを利用して母親と子供のデータを結びつけることが必要です。海外のデータベースのほとんどは、外部のデータベースとのリンクが可能です。

このようなレコードリンケージについて検討するには、配布資料で示された欧米のデータベースに加えて、北欧（とくにデンマーク）とアジア（とくに韓国）のデータベースから学ぶことが重要です。デンマークでは、全ての薬局での調剤記録と全ての病院の入院患者の退院時診断が電子化され、それを住民登録のデータ・がんその他の疾患の登録データとリンクした研究がさかんに行われています。また、今回の国際薬剤疫学会では韓国、台湾、および中国のレセプトデータベースの概要が紹介されました。韓国と台湾では全国民をカバーするナショナル・データベースが構築され、医薬品の使用実態研究や安全性の評価に活用されています。中国でも上海など一部の地域ではレセプトデータと病院のデータを連結して調査するシステムが構築されています。

この中で、とくに韓国のデータベースには学ぶ点が多いと思います。韓国では、2000年に設立された **Health Insurance Review Agency (HIRA)**、ヒラと読みます)がレセプトデータベースを維持・管理しており、研究のためにデータを提供しています。HIRAが臨床医学系の学会と共同で研究を行うこともあるそうです。HIRAのデータベースは、全国民が各々持っており生涯変わらない13桁の unique personal identifier を個人識別子として保持し、その個人識別子を用いて死亡など人口動態統計のデータやがん登録のデータとのリンクが可能です。HIRAの本来の使命は、保険診療の在り方を評価し、医療費の適正化を図ることです。保険診療の在り方を適切に評価するためには、たとえば同じ疾患でも重症度や合併症で区分し、その区分ごとにどのような薬物治療その他の治療・処置が実施され、どの程度医療費が使われたかを評価することが必要です。しかし、医療費償還のための請求書の診断名などからは特定の患者を重症度・合併症で区分された複数のレベルのうち、いずれに区分けするかを決めるために必要な情報全ては得られないことが多く、HIRAが実施する医療費適正化のための調査では、医療機関への問い合わせが日常的に行われ、特定の患者に関する追加情報を求めています。このような追加情報を得るためにも個人識別子をデータベースに保持しておくことは不可欠とされています。

このように医薬品の安全性を評価するための疫学研究を行うには、データベースが患者個人を特定する情報を保持することが必要ですが、それとプライバシーの保護を両立させる必要があります。その方法は、レセプトの内容を記録するファイルと患者個人を特定するファイルを別個に保持し、その対応表を厳密に管理するのが良いと考えます。

聞くところによると、現在考えられているのは、患者個人を特定する情報を復号化



できない値に変換する方法のようです。この方法は医療機関の特定の患者がデータベース内のどの患者コードと一致するかの対応関係を見出す、すなわち医療機関からデータベースへの方向の検索は可能ですが、逆方向のデータベースから医療機関の検索、つまりデータベース内の特定の記録がどの医療機関のどの患者と一致するかを調べることは容易にはできないため、「validation study」やレコードリンケージを適切に実施することは極めて困難で実質上不可能です。

議論すべき第二の点は、レセプトデータベースを維持・管理し、必要なデータを調査・研究上の必要性に応じて匿名化して、厚生労働省や総合機構の担当者、および研究機関の研究者に提供するための独立した機関または組織の必要性です。レセプトデータを、プライバシーを保護しつつ調査研究に利用するためのルール作りが今後の課題となりますが、同時にそれを実際に運用する機関または組織が必要です。韓国のHIRAなどの例に学び、日本でもレセプトデータを医薬品の安全対策に利用するための仕組みを構築することが求められます。

以上、長くなりましたが、意見を述べさせていただきました。ありがとうございました。

## 医療関係データベースについて

平成 21 年 8 月 20 日  
日本歯科医師会  
常務理事 中尾 薫

歯科におけるレセプト電子化は平成 21 年 3 月からスタートしたばかりで、オンライン化も 10 月からようやく始まるのが現状である。今後のレセプトオンライン化は手挙げ方式であったとしても、進展していくことが予想される。歯科レセの活用に関して、以下の点が憂慮される。

- ① 患者のプライバシー侵害等、レセプトデータの漏洩に関わるセキュリティーの構築を早急に示すべきと考える。
- ② 目的外使用、特に営利目的への流用は厳禁との法的措置が求められる。
- ③ 歯科レセでの集められたデータに、医薬品の安全情報が多く含まれているかどうかは不確かかもしれない。副作用が生じた場合、歯科の多くは他科へ紹介する事例が多く、その状況が副作用情報と直接つながっていない場合も多いのではないかと考えられる。医科レセとの突合によりある程度の状況は窺えるかとも思われるが、それらのシステムもお教えいただきたい。

第1回「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」に向けて

2009年8月21日

藤田利治

日本薬剤疫学会では「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（第一次提言）」に対して、いくつかの意見を提出しています。これらの意見の一つを本懇談会での私の意見として、提出いたします。

主要な点は、

大規模な情報基盤の確立とそれに向けた国民的合意形成は、医薬品の恒久的安全対策に不可欠なものである。大規模な情報基盤なくしては医薬品の安全確保は実効性を伴わないものとなる。

ということです。以下に、意見からその理由を引用します。

市販前の開発プロセス及び承認プロセスの厳密さにもかかわらず、承認時点では医薬品に未知のリスクがないことを完全に保証することはできない。すべての医薬品はリスクを伴うものであり、リスクの新しい知見はしばしば市販後の **real world** において明らかになる。このため、欧米諸国では、医薬品の安全確保に活用できる大規模データベースの構築が 1990 年代以降に盛んに行なわれた。現在、データの二次利用に基づいて数十万人～数千万人規模のデータベースが稼動し、医薬品の安全確保に活用されている。

実際的な情報基盤を欠いた無防備な状態を続ける限り、恒久的な医薬品の安全対策は望むべくもなく、薬害は今後も繰返されることになる。承認前に完全に保証することができない未知のリスクや重篤な安全性問題に対する能動的サーベイランスの体制を実現することで、市販後における医薬品の安全性問題を早期に発見し、その拡大を防止することが初めて可能になる。また、大規模な情報基盤を活用することにより、受動的サーベイランス（自発報告制度）から提起される重大な安全性仮説に対して迅速な定量的評価を行うことができ、被害の拡大を科学的根拠に基づいて効率的に防止することができる。

米国には既に多数の大規模データベースが稼動している。しかしながら、2004年9月に市場から撤退した Cox-2 阻害薬による心筋梗塞リスク増大の事件は、医薬品の安全確保の改善にはさらに大規模な情報基盤に基づく能動的サーベイランスが不可欠であることを明らかにした。そして、米国では FDA 再生法が 2007年9月に制

定され、市販後の医薬品の安全性に関する規制強化がなされて、FDA は能動的な市販後安全性サーベイランスを行う強い権限と義務を負った。分散しているデータソースにアクセスする方法を発展させ、2012年7月1日までに1億人分のデータにアクセスする Sentinel System が構築されつつある。

また、韓国では国家健康保険法（1999年）に基づいて Health Insurance Review Agency (HIRA)が設立され、既に医療費請求事務がほぼ完全に電子化されており、そのデータベースが構築されて二次利用がなされている。薬害肝炎のような重大な安全性問題が発生した場合には、HIRA データベースにより使用患者を特定して迅速に対策を講ずることが可能である。例えば、2006年に起きた Acitretin という催奇形性の懸念のある医薬品による汚染血液の問題に対して、HIRA データベースと赤十字血液バンクデータとの個人 ID による結合を行い、汚染血液の破棄を実施された。さらに、法律改正を行い、HIRA データベースと血液バンクの結合を定常的に可能にし、Acitretin、Isotretinoin などの催奇形性のある薬物や抗がん剤の投与を受けている患者から間違って献血された血液が使用できない仕組みを作りあげた。すなわち、①能動的サーベイランスによる安全性問題の早期発見と拡大防止や②受動的サーベイランスからの安全性仮説の迅速な定量的評価に基づく被害拡大の防止とともに、③重大な副作用への緊急対応が可能になるよう、情報基盤の整備が的確に推進されている。

折しも、日本においても内閣府の IT 戦略本部が主導する IT 新改革戦略において、レセプトのデータベース化とその疫学的活用が 2011 年度当初までを目標として進められており、医薬品の安全確保の飛躍的改善のための情報基盤としての期待が高まっている。しかし一方で、こうした情報基盤の構築に対して個人情報保護の面からの懸念も大きなものとなっている。情報基盤の適切な活用により医薬品の恒常的な安全確保という利益を受けることのできる社会を作るのか、情報基盤の構築を阻止して受けることのできる利益を放棄（機会損失）して医薬品による被害の拡大（薬害）を甘んじる社会のままでいるか、の岐路に現在立っているととっても過言ではない。

プライバシー保護を図りながら情報基盤を適切に活用することは、当然、技術的に可能であり、然るべき透明性のある体制もまた構築することができる。プライバシーの厳格な保護と情報基盤を構築しての情報の有効活用は、両立可能なものである。情報を取って活用しないことによる機会損失の重大性についての国民的理解を深め、大規模な情報基盤を構築することについての国民的合意形成が強く求められている。

.....

以上