

電子診療情報等の 安全対策への利活用事例

厚生労働省 医薬・生活衛生局 安全対策課
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医療情報活用推進室

目次

- 大規模データベースの必要性と安全対策への活用事例
- MIHARI Project における病院情報システムデータを利用した解析事例
- レセプトデータを用いた試行調査をとおして考察された病院情報システムデータの特徴

大規模医療情報データベースの必要性

■ 現在の副作用報告の限界

- ✓ その医薬品を投与されている人数を把握できない（分母が不明のため発生頻度が不明）
- ✓ 他剤との副作用発生頻度の比較、安全対策措置前後での副作用発生頻度の比較等をできない。
- ✓ 原疾患による症状と「副作用」の鑑別が難しい。
- ✓ 医薬関係者が報告しなければ、副作用の存在がわからない。

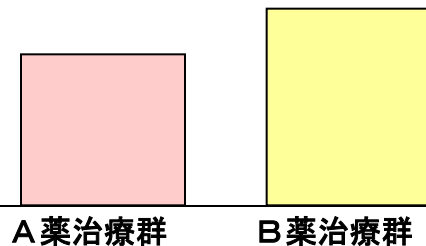
■ 医療情報の活用により可能となる安全対策の例

他剤との比較

副作用発生割合

(副作用/正確な使用患者数)

同種同効薬との発現頻度の比較ができる。

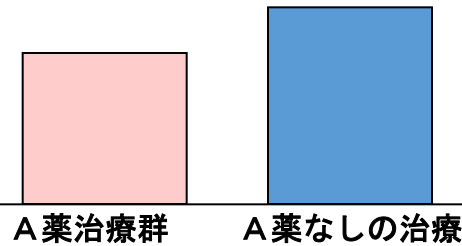


原疾患による 症状発現との比較

症状の発生割合

(症状/正確な使用患者数)

例えば、投与後の異常な行動。
A薬なしでも発生する。

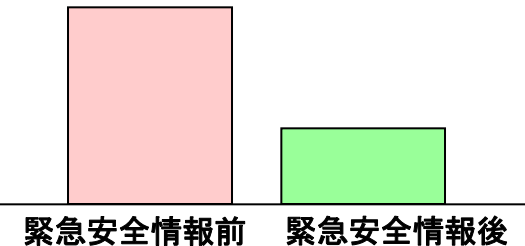


安全対策の効果の検証

副作用の発生割合

(副作用/正確な使用患者数)

副作用発生割合（率）を措置の前後で比較できる



海外における活用事例①

免疫グロブリン製剤における血栓リスク

背景	<ul style="list-style-type: none"> 免疫グロブリン製剤の一つであるOctagam使用後に血栓事象が起きた症例が多く報告され、米国にて自主回収(2010年8月) 米国FDAがOctagamの販売承認差止め及び回収(2010年9月) 予備調査により、免疫グロブリン製剤の中で特定の製品が血栓事象と関連する可能性が示唆
内容	米国FDAはデータベースを用いて、免疫グロブリン製剤による血栓イベントの発現率を製品間で比較
DBの必要性	Octagam回収前の同時期におけるOctagamと各製剤を一元的に比較する必要性があり、過去のデータが必要。また、発生頻度が稀(0.6%~5%)であり、一次データ収集では時間的にも物理的にも実施困難
結果	血栓事象の発現率は製品間で異なり、Octagam以外にも特定の製剤で致死的となる血栓リスクを増大させる可能性が示唆
措置等	<ul style="list-style-type: none"> 本結果からHP上での本剤の血栓リスクの注意喚起 <ul style="list-style-type: none"> 2012年3月27日 FDA CBER Science & Research その後、上記研究結果等を参考に、免疫グロブリン製剤における血栓リスクに関する情報をboxed warning (黒枠警告欄)に追記 <ul style="list-style-type: none"> 2013年11月14日 FDA Drug Safety Communication

海外における活用事例②

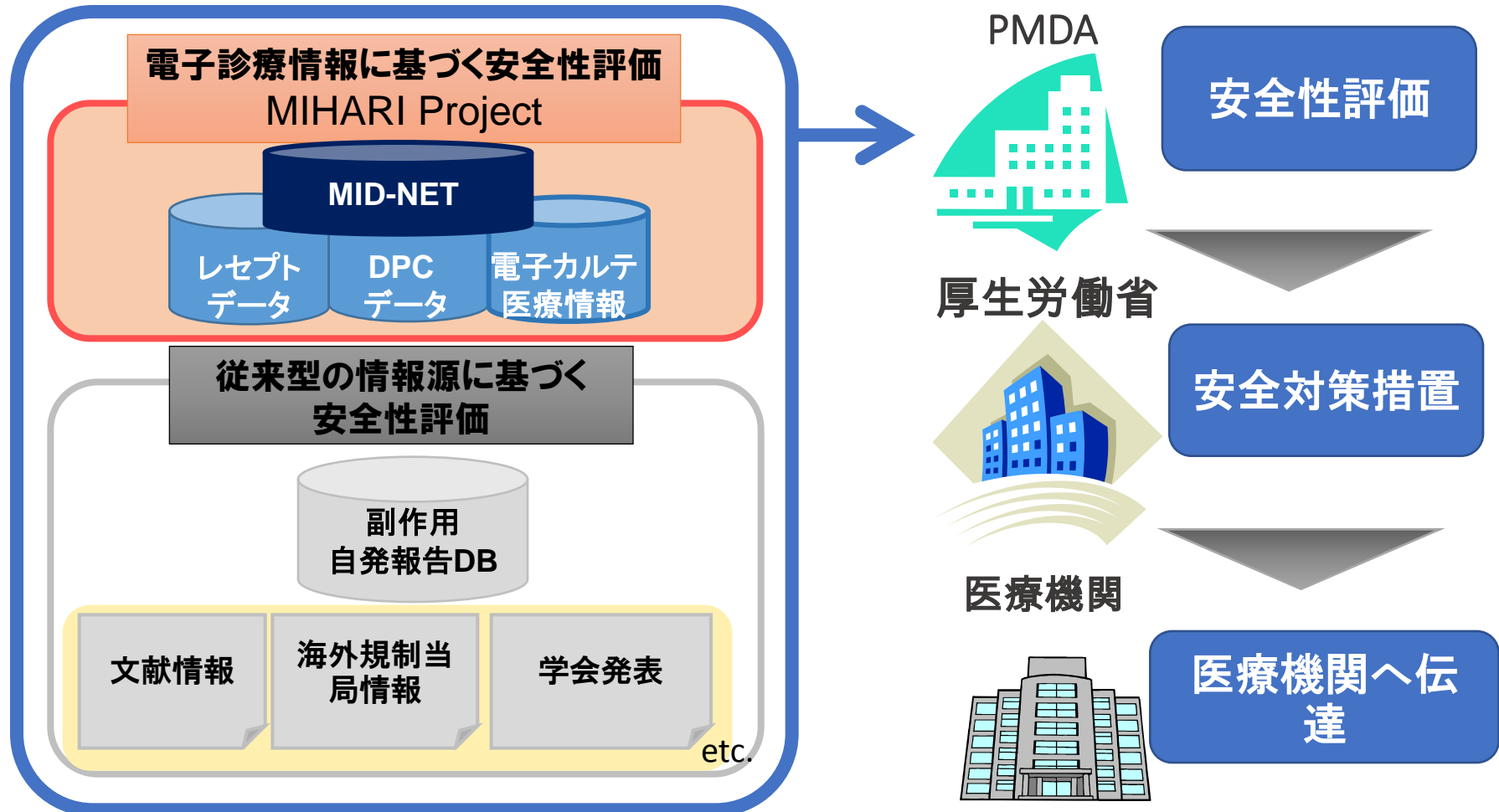
ダビガトランにおける出血リスク

背景	<ul style="list-style-type: none"> • 2011年12月7日 Drug Safety Communication <ul style="list-style-type: none"> - 2010年10月承認後、1年が経過した時点で、ダビガトラン処方後の重篤な出血イベントに関わる多くの自発報告 - 自発報告だけでは分母情報がないため、実際の発生頻度は不明 <ul style="list-style-type: none"> • ダビガトランがワーファリンに比べて実際に発生頻度が高いのか？ • 無作為化臨床試験結果ではワーファリンと同程度だったが、日常診療下では？
内容	<p>米国FDAはデータベースを用いて、日常診療における出血性イベントの発生頻度を、ワーファリンとダビガトラン(新規使用者同士)で比較</p>
DBの必要性	<p>発生頻度が非常に稀(0~4件程度/100,000日)で、2製品間のわずかな差を見いだすためには、莫大なサンプル数が必要であるため、一次データ収集では時間的にも物理的にも実施困難</p>
結果	<p>発生頻度は同程度。過去の臨床試験の結果と一致</p>
措置等	<ul style="list-style-type: none"> • この結果から添付文書改訂等の措置なし <ul style="list-style-type: none"> - 結果をHP上に掲示し、引き続きの適正使用の呼びかけ - 2012年11月2日 FDA Drug Safety Communication - 追加調査として観察研究及びモニタリングの継続 • その後、追加調査の1つとして実施されたMedicareデータベースを用いたコホート研究結果の公表、以前の無作為化臨床試験とほぼ同じ結果 <ul style="list-style-type: none"> - この結果から添付文書改訂等の措置なし、モニタリング継続

MIHARI Project における 病院情報システムデータを 利用した解析事例

MIHARI Projectの概要

これまでの副作用自発報告を主たる情報源とする安全対策に加え、電子診療情報を利用して、有害事象発現リスクの定量的評価、安全対策措置の影響評価、処方実態調査等を行い、薬剤疫学手法を活用した安全対策ができる体制の構築を目指す



PMDA第3期中期計画におけるMIHARI Project

第2期中期計画(該当箇所抜粋):平成21~25年度
診療情報データベースのアクセス基盤を整備し、
副作用の発現頻度調査や薬剤疫学的な解析を実施できる体制を構築する



第3期中期計画(該当箇所抜粋):平成26~30年度
医療情報データベースなど電子化された医療情報を用いた薬剤疫学的な解析
を実施するとともに分析手法の高度化を進め、医薬品のリスク・ベネフィット評価
や、安全対策への活用促進を図る

- 電子診療情報を用いた市販医薬品安全対策の実施
 - 電子診療情報を用いた薬剤疫学調査の実施
 - 薬剤疫学調査および文献レビュー

MIHARI Project
実運用開始

- 副作用リスク分析手法の高度化
 - 新規データソースの利用可能性の検討
 - 新規疫学的調査手法の利用可能性の検討

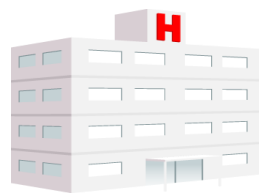
MIHARI Project
分析手法高度化

病院情報システムデータを利用した解析事例(方法)

調査の目的

病院情報システムデータを用いて、医薬品処方後における有害事象発現リスクを定量的に評価する方法を検討するとともに、病院情報システムデータの特徴を明らかにする

制酸剤処方後の白血球減少



浜松医科大学医学部附属病院
静岡済生会総合病院
静岡県立総合病院
沼津市立病院
袋井市民病院



対象集団
制酸剤の新規処方症例

ケース
白血球減少の発現症例

対象集団の検索条件

- ① 2007年4月～2011年1月に制酸剤*の処方あり

以下の症例を除く

- ② 制酸剤の初回処方日の前日から6ヶ月以前の間、に制酸剤の処方あり
- ③ 抗悪性腫瘍薬の処方あり

ケースの検索条件

- ① 制酸剤の処方後1ヶ月間に白血球数が2,000/ μ L以下

以下の症例を除く

- ② 制酸剤の処方日の前日から3ヶ月以前の間、に白血球数が5,000/ μ L以下

*制酸剤

経口薬 : シメチジン、ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩、ニザチジン、ラフチジン、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム
注射薬 : オメプラゾールナトリウム

病院情報システムデータを利用した解析事例(結果①)

対象集団・ケースの人数及び白血球減少の発生割合

対象集団	35,846人
ケース	103人
発生割合	0.29%

ケース(103人)の患者背景

		人数	割合
性別	女性	47人	45.63%
	男性	56人	54.37%
年齢*	40歳未満	—	—
	40—49 歳	—	—
	50—59 歳	13人	12.62%
	60—69 歳	17人	16.50%
	70—79 歳	30人	29.13%
	80 歳以上	27人	26.21%
	平均±標準偏差	67.09±16.84歳	
入外区分	入院	76人	73.79%
	外来	25人	24.27%
	不明	2人	1.94%

*: イベント発現時点の年齢

(注) 上記の—は、集計結果が10未満となったため、具体的な計数を記入していない。

病院情報システムデータを利用した解析事例(結果②)

ケース(103人)の処方薬(イベント発現日から6ヶ月以前の間) 上位10件

順位	薬価コード (上位7桁)	一般名	人数*	割合**
1	3311401 or 3311402	生理食塩液	84人	81.55%
2	3319510	維持液(3)	48人	46.60%
3	3231401	ブドウ糖	45人	43.69%
4	2329403	オメプラゾールナトリウム	42人	40.78%
5	2329023	ランソプラゾール	33人	32.04%
6	3319500	開始液(1)	28人	27.18%
7	2119402	ドパミン塩酸塩	23人	22.33%
8	1149019	ロキソプロフェンナトリウム水和物	22人	21.36%
9	2139401	フロセミド	20人	19.42%
9	3319557	酢酸リンゲル	20人	19.42%

* ケース(103人)のうち、イベント発現日から6ヶ月以前に当該医薬品が1回以上処方された人数

** ケース(103人)における当該医薬品の処方人数の割合

病院情報システムデータを利用した解析事例(結果③)

ケース(103人)の白血球数*の値

	人数	割合
1,000/ μ L 未満	13人	12.62%
1,000/ μ L 以上 1,500/ μ L 未満	19人	18.45%
1,500/ μ L 以上 2,000/ μ L 以下	71人	68.93%
平均 \pm 標準偏差	1,561.06 \pm 432.59/ μ L	

* イベント発現時点で複数回検査がある場合は最小値

[参考]

- 高度減少 : WBC 1,000/ μ L以下
- 軽度～中等度減少 : WBC 1,000～3,000/ μ L

臨床検査データブック2013-2014(医学書院)

レセプトデータを用いた試行調査をとおして 考察された病院情報システムデータの特徴

- MIHARI Projectで実施したレセプトデータを用いた試行調査より、レセプトデータの安全対策への活用可能性について一定の知見※が得られた
- 一方で、検査値のデータを持たないことやデータの粒度に起因する調査上の限界も認められ、このような限界には、病院情報システムデータの利活用が効果的であることが示唆された

※ <http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0007.html>

レセプトデータを用いた試行調査をとおして 考察された病院情報システムデータの特徴①

【例】

- 調査テーマ：非定型抗精神病薬の糖代謝異常
 - 非定型抗精神病薬の添付文書
 - 「重大な副作用」の項；高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡
 - 緊急安全性情報（イエローレター）
 - 抗精神病薬 ジプレキサ®錠（オランザピン）投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について

- レセプトデータを使った場合の糖代謝異常のアウトカム定義
 - 糖尿病治療薬の処方で定義
 - ✓ アウトカムを定義する際に処方データを用いることにより、実際に糖代謝異常が発現したと考えられる人をケースとして特定することができた（傷病データを用いないことにより、請求のための傷病名が付与された人を除くことができた）
 - ✓ ただし、糖代謝異常の発現の有無について処方の有無のみをもって判断したため、薬物治療を必要としないような軽度の糖代謝異常の発生を捉えることはできなかった

病院情報システムデータに含まれる血糖値やHbA1c等の臨床検査値を用いて定義することにより、軽度のイベント（糖代謝異常）を捕捉可能

レセプトデータを用いた試行調査をとおして 考察された病院情報システムデータの特徴②

【例】

- 調査テーマ:チアマゾール処方中の定期的な血液検査の実施
 - チアマゾールの添付文書
 - 「警告」の項;
 - 重篤な無顆粒球症が主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後2ヶ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し…(省略)
- レセプトデータを使った場合の白血球検査のアウトカム定義
 - 医科レセプトデータ中の「末梢血液一般検査」、「末梢血液像」、「骨髓像」の算定より定義
 - ✓ 上記の算定の有無により、白血球検査が実施された可能性がある人を特定することができた
 - ✓ ただし、これらは白血球検査以外の他の検査項目も含めた包括的な請求名であるため、一部の人では白血球検査は実施されておらず、検査実施頻度を過大評価した可能性が考えられた

病院情報システムデータに含まれる「白血球数」や「白血球分画」等の個別の検査名を用いて定義することにより、より正確な調査が可能