

1

医療情報データベース「MID-NET」について

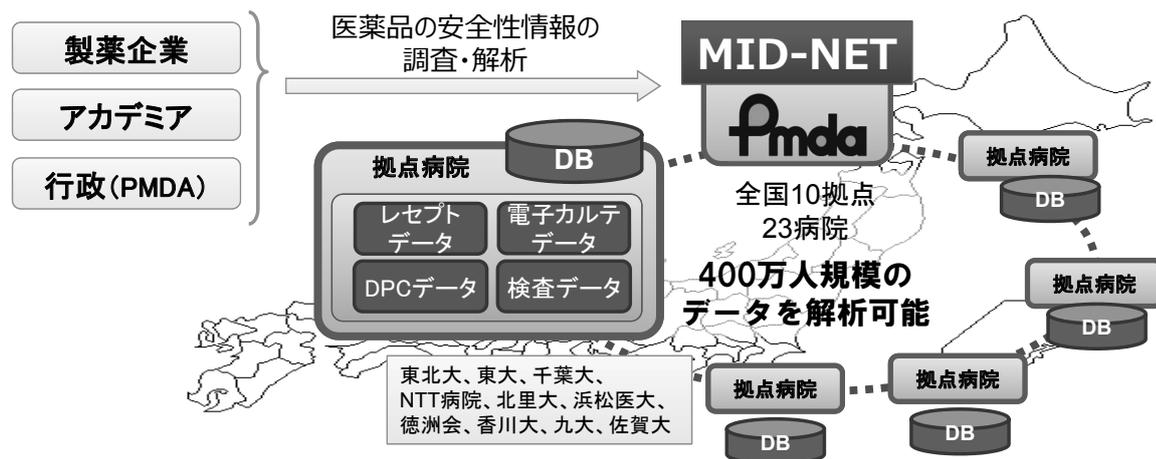
1. はじめに

厚生労働省と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、これまでに医療情報データベース「MID-NET」（Medical Information Database NETwork）の構築を進めてきました。MID-NETは、全国10拠点の協力医療機関と連携し、400万人を超える規模の医療情報（電子カルテ、レセプトなど）を収集・解析することが可能で、副作用の解析といった医薬品の安全対策などに活用される予定です。本稿では、平成30年4月1日より本格運用が開始されるMID-NETについてご紹介します（図1）。

図1

医療情報データベース「MID-NET」について

- ◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う医療情報データベース「MID-NET」をPMDAに構築。ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**する。
- ◆ 平成30年度より**行政・製薬企業・アカデミアによる利活用**が可能な、MID-NETの本格運用を開始。



- これまでの副作用報告制度では把握できなかった副作用の発現頻度を評価できるようになる
⇒ 例えば、他剤との副作用頻度の比較や、経時的な変化の追跡が可能
- リアルワールドを反映した副作用・投与実態等を迅速・低コスト・能動的に収集できるようになる

2. MID-NET事業の背景

医薬品の安全対策は、医薬品の使用実態や副作用の発現状況などの情報を収集・評価し、適切な措置を講じることを基本としており、現在は、製薬企業や医療機関からの副作用報告や使用成績調査が情報収集の主流となっています。これらの手法によって得られた情報には、①医薬品の使用者数（母数）が不明なため副作用の発現頻度を評価できない、②他剤と副作用の発現頻度を比較できない、③もともとの疾患による症状と副作用の区別が難しい、といった課題がありました。

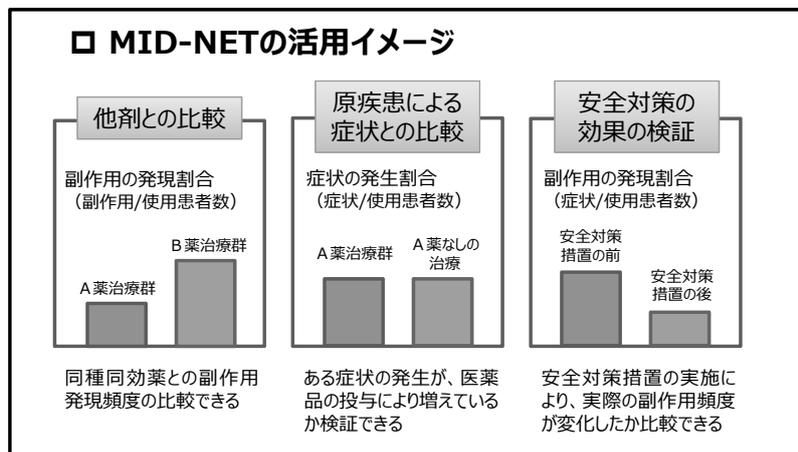
このような現状認識から、平成22年に、「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」と、それを受けて検討された「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）」において、これまでの副作用等の自発報告や使用成績調査を中心とした従来の安全対策の限界を補う、大規模な医療情報データベースを活用した安全対策の推進が必要であるとされました。

それでは、医療情報データベースがあれば、どのようなことが可能になるのでしょうか（図2）。まず、副作用の発現頻度（副作用発生数／医薬品の使用者数）を算出できるので、同種同効薬との間で副作用の発現頻度の比較が可能になります。また、ある医薬品による治療を行っている群と行っていない群における有害事象の発現頻度を比較することで、その事象が医薬品による副作用なのか、原疾患によるものかの考察が可能です。さらに、副作用の発現状況を継続的に追跡し、安全対策措置の実施により副作用の防止に効果があったかを検証することができると期待されています。

また、医療情報データベースのメリットはそれだけではありません。治験などの臨床試験では、通常、対象患者を厳密に規定するため、既往歴のある患者や小児・高齢者のデータが得られにくいものですが、データベースでは患者を区別せずに情報を収集するので、現実をより正確に反映したものとなります（リアルワールドデータ）。また、これまで製薬企業は、大規模な使用成績調査を実施するために長期間かつ莫大な調査コストが必要とされてきましたが、これをデータベースの解析に代替することにより、製薬企業や医療機関における人的・財政的負担が大幅に軽減されるものと期待されます。

海外に目を向けると、米国では、平成19年の医薬品食品庁（FDA）改革法（Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007）に基づき、医療情報データベースを用いた積極的な医薬品安全監視システムの構築を開始しました。このプロジェクトは「センチネル・イニシアティブ」と呼ばれ、現在では、約2億人のレセプト情報などが解析可能です。その他の欧米諸国においても、

図2



医療情報の活用プラットフォームの構築が進んでいるところです。

以上を踏まえ、わが国では、平成23年度より「医療情報データベース基盤整備事業」を立ち上げ、全国10拠点の協力医療機関にご参画いただいて、医療情報データベース「MID-NET」の構築を進めてきました。

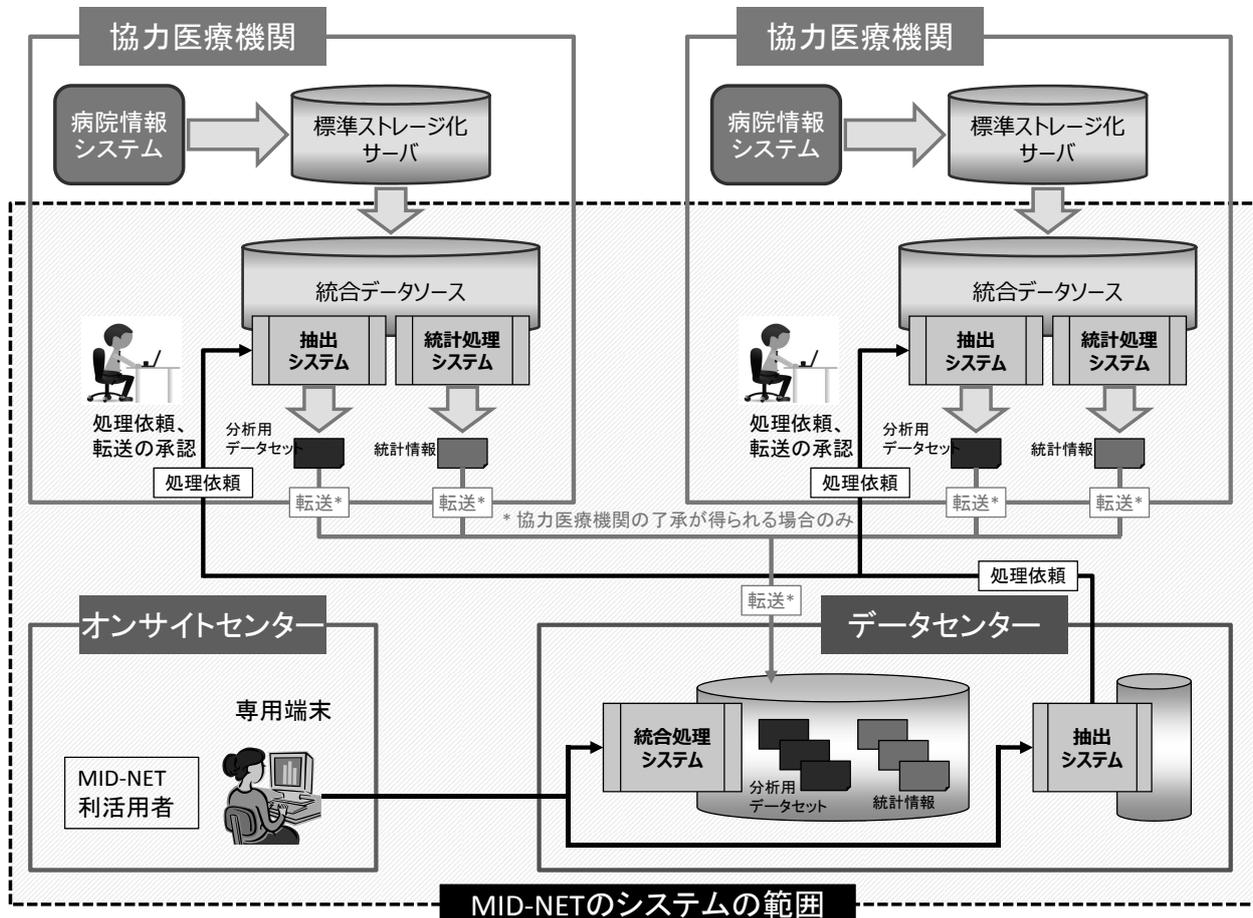
3. MID-NETの仕組みと特徴

それでは、MID-NETの具体的な仕組みについてご説明します。MID-NETでは、協力医療機関10拠点（7病院、3病院グループ）にデータベースを設置し、その医療機関におけるレセプト、DPC、電子カルテ、検査値のデータを収集・蓄積しています。協力医療機関のデータベースとPMDAに設置されたデータセンターがネットワークで接続されており、分析に必要なデータを各拠点からデータセンターに集約し、統計解析ができる仕組みとなっています（図3）。平成30年度のMID-NET本格運用の開始時点で、10拠点合計して400万人超のデータが解析可能となる見込みです。

検査値データが解析できることがMID-NETの大きな特徴です。レセプト情報で収集可能な診断名や処方情報に加え、検査値データを解析することで、検査値の変動による副作用を直接検出できるほか、複数の情報を組み合わせることで、より多様な副作用を評価できると考えています。

MID-NETの利活用目的は、医療情報データベース基盤整備事業の主旨を踏まえ、①医薬品等の市販後安全監視やリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策を主軸とし、これに加えて、公的研究費による研究など、②公益性の高い調査・研究としています（図4）。

図3



具体的な利活用としてまず想定されているのが、先述したとおり、医薬品の製造販売業者による製造販売後調査です。平成29年10月から「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」(GPSP省令)が改正され、医療機関から直接情報を収集するこれまでの使用成績調査・特定使用成績調査に加えて、製造販売後調査等の一類型として、製造販売後データベース調査が省令上に位置付けられました。(平成30年4月施行)データベースの活用により、薬剤疫学的な分析に基づくより高度で効率的な調査の実施が可能になると期待されます。また、PMDAも安全対策の検討に際してMID-NETを活用する予定としており、アカデミアによる学術研究目的での利活用も可能です。

MID-NETの運営に係る経費については、「医療情報データベースの運営等に関する検討会」における検討に基づき、利活用者が利用料として負担することを原則としています。MID-NETが安定稼働したときの年間運営経費と利用料収入が均衡するように利用料を設定しました。今後は、実際の運営状況を踏まえ、収支報告を公表するとともに、必要に応じて利用料の設定を見直していく必要もあります。

4. MID-NETの試行的利活用事例

平成30年度の本格運用開始に先立ち、現在は、PMDAにおいてMID-NETの試行的利活用が行われています。以下では、試行的利活用事例のうち、「医療情報データベースの運営等に関する検討会」などで発表された(1)コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価と、(2)ランマーク皮下注120mgによる重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査について簡単にご紹介します。

図4

MID-NETの利活用の目的とカテゴリー

- ① 医薬品等の市販後安全監視やリスクベネフィット評価を含めた安全対策
- ② 公益性の高い調査・研究
 - ・厚生労働省が開催する「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発要請がされた医薬品についての使用実態調査
 - ・国の行政機関、自治体及び独立行政法人(日本医療研究開発機構(AMED)など)からの公的研究費による研究

カテゴリー	利活用申出の単位	利活用期間	利用料 予定額 (消費税込み)
製造販売後調査	医薬品の品目ごと	再審査終了まで	42,123,000円/品目
製造販売後調査以外 (分析用データセットあり)	研究課題ごと (リサーチクエスト)	原則2年以内	21,061,500円/調査
製造販売後調査以外 (分析用データセットなし)			10,820,000円/調査

4

(1) コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

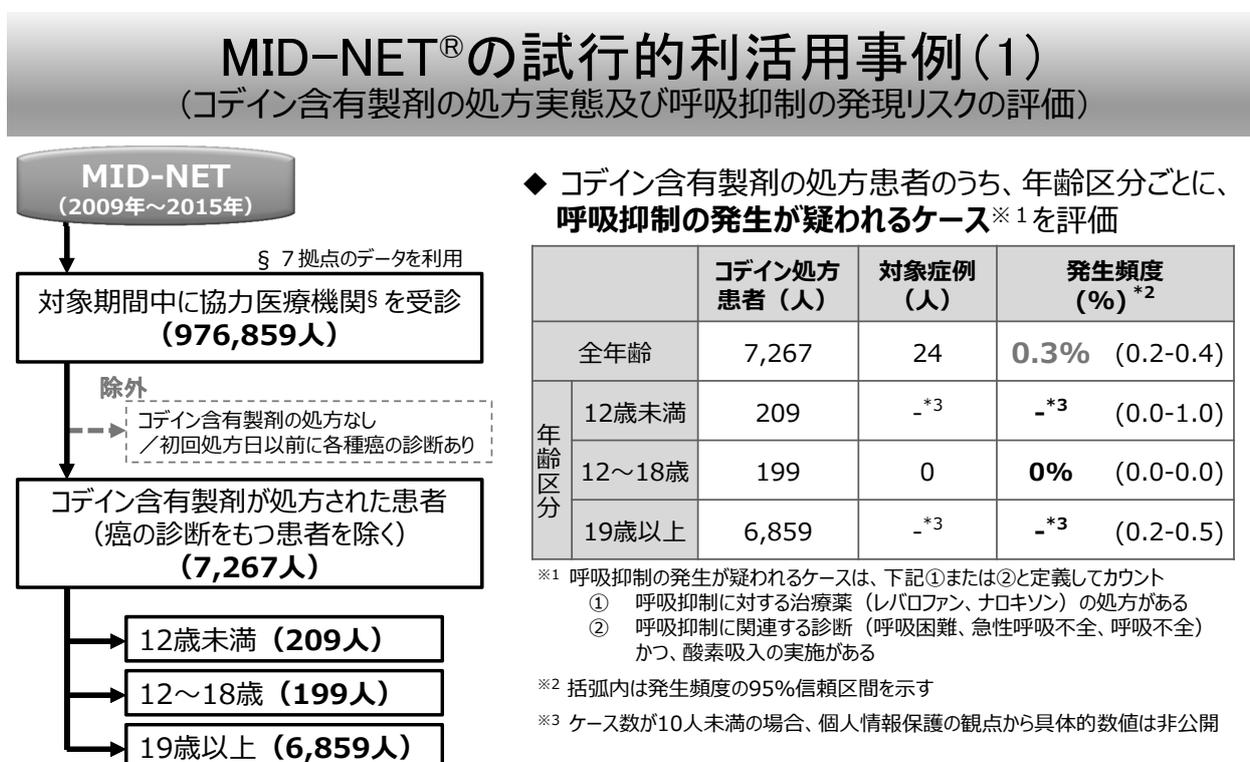
モルヒネ類似成分であるコデインを含有する医薬品は鎮咳、鎮痛等の目的で使用されますが、小児では、ごくまれに重篤な呼吸抑制の副作用が生じるおそれがあり、海外でも処方制限が行われています。一方、わが国では、昨年7月に発出された「『使用上の注意』の改訂について¹⁾」において、「重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと」とされました。この措置に関連して、MID-NETでもコデイン含有製剤の呼吸抑制リスクについて評価が試みられました(図5)。

まず、コデイン含有製剤の癌患者以外への処方実態を見てみました。MID-NETでの解析対象として協力医療機関を受診した患者976,856人のうち、コデイン含有製剤が処方された患者は、癌の診断をもつ患者を除いて7,267人でした。そのうち209人が12歳未満、199人が12歳から18歳であり、小児に対してコデイン含有製剤の処方実態があることが確認されました。

さらに、呼吸抑制の発現リスクを評価するため、呼吸抑制の発生が疑われるケースを「治療薬の処方」または「関連する診断かつ酸素吸入の実施」と定義し、該当する症例の頻度を算出しました。その結果、患者集団7,267人のうち24人、0.3%で呼吸抑制の発生が疑われることが確認されました。このように、MID-NETは副作用の発現頻度を迅速に評価するツールとして非常に有用と考えられます。

なお、図2に示すとおり、12歳未満で呼吸抑制の発生が疑われるケースは、「-」としてマスキングされています。これは、MID-NETのルールとして、集計値が10人未満の場合は個人情報保護の観点から非公開としているためです。ただし、0人である場合は開示されるので、1～9例の該当があることを示しています。

図5



¹⁾ 平成29年7月4日付け薬生安発0704第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知

また、本解析では呼吸抑制の発生とコデインの因果関係を必ずしも厳密に評価していないため、原疾患に由来しているなど、発生頻度を過大評価している可能性があります。他方で、呼吸抑制が発生した際に、MID-NETの協力医療機関以外の医療機関（例えば、かかりつけ医の診療所など）を受診した場合はデータに計上できず、過小評価している可能性も指摘されます。このように、MID-NETの利活用に当たっては、その特性と限界をよく理解することが重要です。

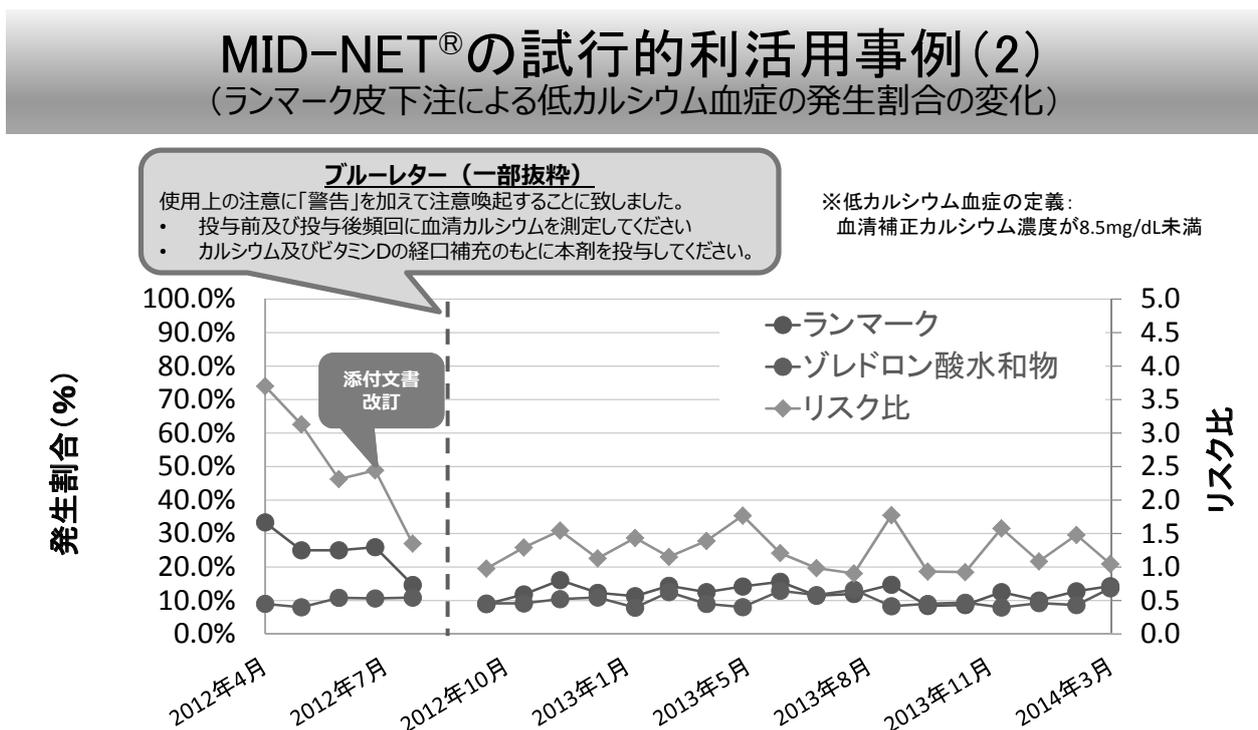
(2) ランマーク皮下注120mgによる重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査

二つ目の事例は、安全対策措置の効果をMID-NETによって評価しようとしたものです。ランマーク皮下注120mg（一般名：デノスマブ（遺伝子組み換え）、製造販売業者：第一三共株式会社）は平成24年4月に発売された骨病変治療薬です。発売後、死亡例を含む重篤な低カルシウム血症の発生が報告され、同年7月に添付文書を改訂、さらに9月に安全性速報（ブルーレター）の発出により、より一層の注意喚起が実施されました。ブルーレターでは、添付文書の警告欄に、頻回の血清カルシウムの測定や、カルシウム及びビタミンDの経口補充を行うことが追記されています。

この安全対策措置を評価するため、MID-NETでランマーク投与患者における低カルシウム血症（血清補正カルシウム濃度が8.5mg/dL未満）の発生割合の経時的な変化を解析しました。その結果、発売直後の4月は、低カルシウム血症の発生割合が、既存の類薬であるゾレドロン酸水和物の投与群と比較して、ランマーク投与群で高値を示しました（図6）。それが、時間の経過とともにランマーク投与群での低カルシウム血症の発生割合が低下する傾向が認められ、ブルーレター発出後はリスク比が概ね1.0程度となっています。

本解析では、ブルーレターによる効果は明確ではないものの、発売後の継続的な安全対策（添付文書の改訂、企業による情報提供など）が、低カルシウム血症の発生リスクの低下とその維持に寄与しているものと考えられます。

図6



5 MID-NETにおける医療情報の取り扱い

電子カルテなどの医療情報は、患者さんご本人の非常に機微な情報であることに鑑み、MID-NETの運用に際してはプライバシー保護について様々な配慮が行われています。各協力医療機関のデータベースからPMDAが管理するデータセンターに送信される情報は、すべて氏名、住所、患者番号などを削除し、さらに生年月日や受診日などは、前後関係を維持したまま乱数処理により日付情報を置換する処理が行われています。

また、個人単位のデータについてはPMDAのデータセンターの外（利活用者のPC端末など）に持ち出すことができず、利活用者が外部に持ち出すことができるのは集計解析を行った後の統計情報のみに限られています。統計情報を取り扱う利活用者の環境についても、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」（厚生労働省）に基づき、適切な措置を講ずることが求められます。

さらに、協力医療機関において、医療情報がMID-NETにおいて利活用されることを掲示するとともに、PMDAのHPでは、個別の利活用者や利活用テーマを公表することにしてしています。協力医療機関を受診している方は、医療機関に申し出ることによって、自身の医療情報の利用を拒否することが可能です。

MID-NETの利活用に当たっては、個別の課題ごとに有識者会議による事前審査が行われ、情報の管理方法に加え、利活用目的や、利用する情報の範囲、結果の公表方法などが適切であるかについて確認が行われます。この有識者会議は、MID-NETを運営するPMDAから独立した第三者の有識者で構成されるもので、MID-NETの適切な利活用を推進するとともに、プライバシー等の本人の権利利益を保護することを目的としています。

これらのMID-NET利活用に当たってのルールは、「医療情報データベースの運営等に関する検討会」で取りまとめられ、現在、PMDAのホームページに掲載されています。定められたルールが守られない場合は、利活用者とPMDAが締結する契約に基づき、利活用の停止、利活用したデータの破棄、利活用者の氏名、所属等の公表といった措置を講ずることも、利活用ガイドラインに盛り込まれています。

6 おわりに

MID-NETは、企業、アカデミア、行政が、大規模医療情報による薬剤疫学的解析を行うためのプラットフォームとなるべく構築されたものです。平成30年4月1日のMID-NETの本格運用開始に向けて、GPSP省令の改正や、規制・制度面での整備も進められています。MID-NETを活用することで、副作用の発現頻度や医薬品の使用実態を、迅速かつ能動的に収集・評価することが可能となり、医薬品の安全対策の高度化が進むものと期待されます。

<MID-NET関連情報のホームページ（PMDA）>

<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>

<「医療情報データベースの運営等に関する検討会」のホームページ（厚生労働省）>

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=324393>