

第3回 レギュラトリーサイエンス学会学術大会

シンポジウム 5

医薬品の製造販売後安全対策等への電子医療情報の活用

日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて
(研究者の立場から)

平成25年9月7日

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

花谷 忠昭

米国センチネル・イニシアティブ

● FDA改革法の成立（2007年）

○ 「製造販売後のリスク同定と分析システム」の確立を要請

⇒ 【目標】 2010年7月までに 2,500万人
2012年7月までに 1億人 のデータアクセス

● センチネル・イニシアティブの発表（2008年5月）

○ センチネル・システム（検索可能な大規模電子医療情報）の構築を柱とした安全性モニタリングに関する国家戦略

● ミニ・センチネルの実施（2009年5月）

○ センチネル・システムでの活用を想定した科学的手法の開発

○ 公衆衛生の実践であって研究ではない

○ 既存のシステムと置き換わるものではなく、ツールの一つ

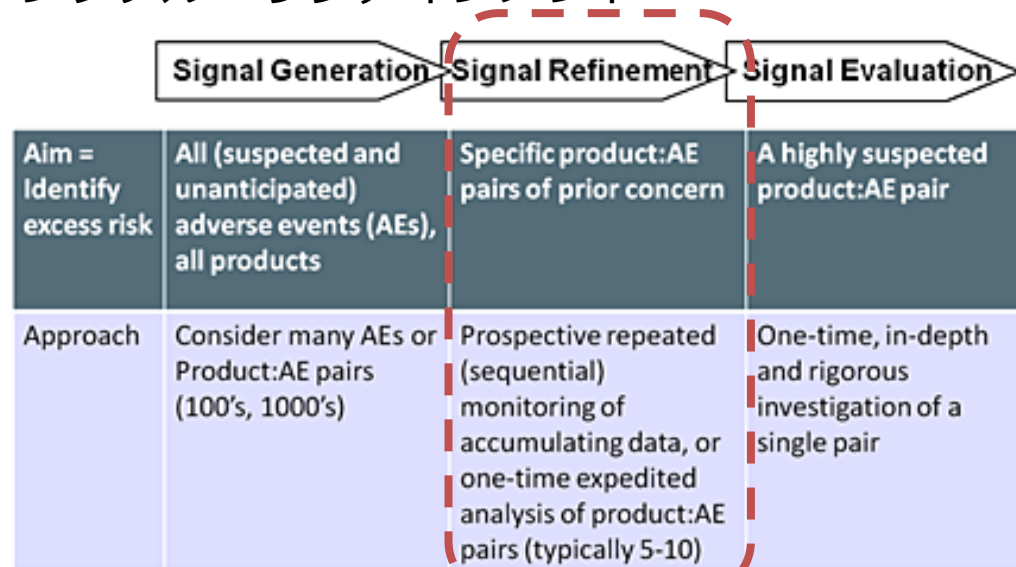
ミニ・センチネル プロジェクト

- 電子医療情報を使用した市販後のアクティブサーベイランスを行うための試行的プログラム

○ アクティブ（積極的）サーベイランス

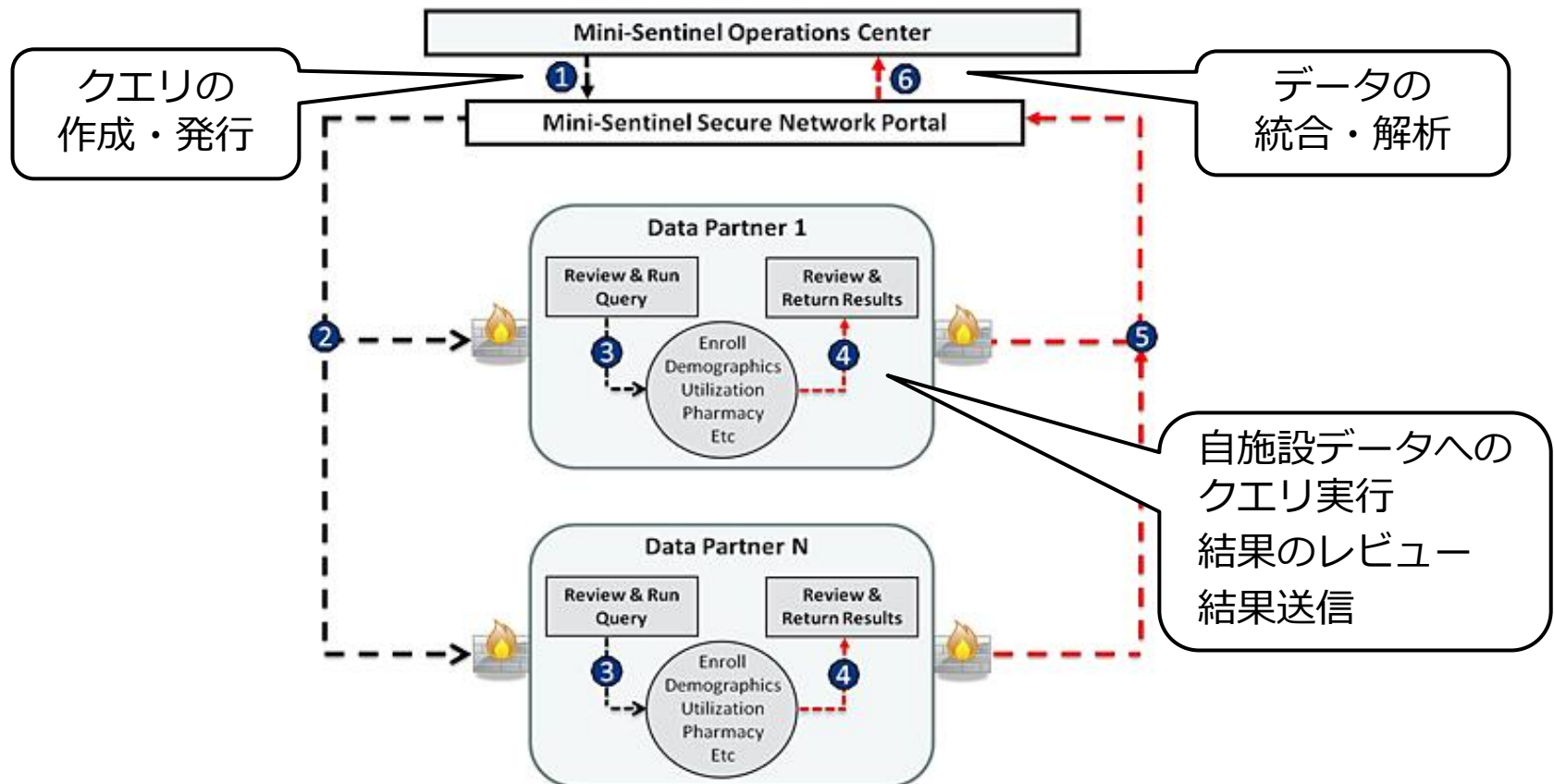
あらかじめ計画された継続的なプロセスを介して有害事象の発現数を完全に把握しようとする手法

- 方針の決定、組織体制の整備、科学的手法の開発・評価を行う
- 当初の目標：シグナル・リファインメント



ミニ・センチネルプロジェクト

- 分散型データシステム
- 3種類のクエリ（プログラム）
 - ・ サマリーテーブル（単純集計）、モジュールプログラム（層化が可能）、カスタムプログラム



ミニ・センチネルでの成果事例

● バリデーション研究

- ・ 140の候補HOIs（対象アウトカム）から、FDAとの協議を行い最優先の20を選定し、文献調査によるシステマティック・レビューを実施

Good utility	Moderate utility	Little utility	
脳血管障害・一過性虚血発作	心房細動	アナフィラキシー	輸血後敗血症
心不全	心室性不整脈	アナフィラキシー以外の過敏性反応	ABO血液型不適合による輸血反応
静脈性血栓塞栓症	発作・けいれん・てんかん	多形紅斑及び他の重篤な皮膚反応	自殺企図・完遂
血管性浮腫	うつ	急性呼吸不全	膝関節再置換術
股関節全再置換術	膵炎	肺線維症及び他の間質性肺疾患	リンパ腫
		血液製剤・組織移植・臓器移植に関連する感染症	

Good utility : 最も一般化可能な集団における複数の研究において一定して陽性的中率 (PPV) >70%

Moderate utility: PPV 50-70%、結果の不一致、情報が限定的、一般化できる集団ではない等

Little utility : PPV<50%、情報が非常に限定的、アルゴリズム実行に本質的な制限がある等

センチネル システムの活用事例

● ダビガトラン（商品名：プラザキサ）

- FDAにより2010年10月に承認された抗凝固剤
- AERS（副作用報告システム）により多くの重篤な出血例が報告された
- ミニ・センチネルのデータによる評価を行った結果、FDAは2012年2月、勧告内容は変更せず、引き続き注視することを発表した

2010年10月から2011年12月までのミニ・センチネル データベースによる
ダビガトラン 又はワルファリン新規患者における頭蓋内 及び 消化管出血

分析	ダビガトラン			ワルファリン		
	患者数	発生数	発生率	患者数	発生数	発生率
消化管出血						
心房細動の診断がある分析	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
心房細動の診断を必要としない感度分析	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
頭蓋内出血						
心房細動の診断がある分析	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
心房細動の診断を必要としない感度分析	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9

発生率：発生数 / 100,000日 at risk

ダビガトラン又はワルファリンの処方基準日の183日前の間に保険加入し、心房細動と診断された患者をコホートに組み入れた。処方基準日の183日前の間に入院又は救急時に対象イベントが発生 又は ダビガトラン又はワルファリンが処方された患者はコホートから除外した。イベントは入院または救急患者の医薬品暴露期間において評価した。

日本のセンチネル・プロジェクト

厚生労働省に設置された「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」がとりまとめた提言（平成22年8月）

- 医薬品等の安全対策の向上に関わる薬剤疫学研究等を実施するために利活用できるデータベースを構築する

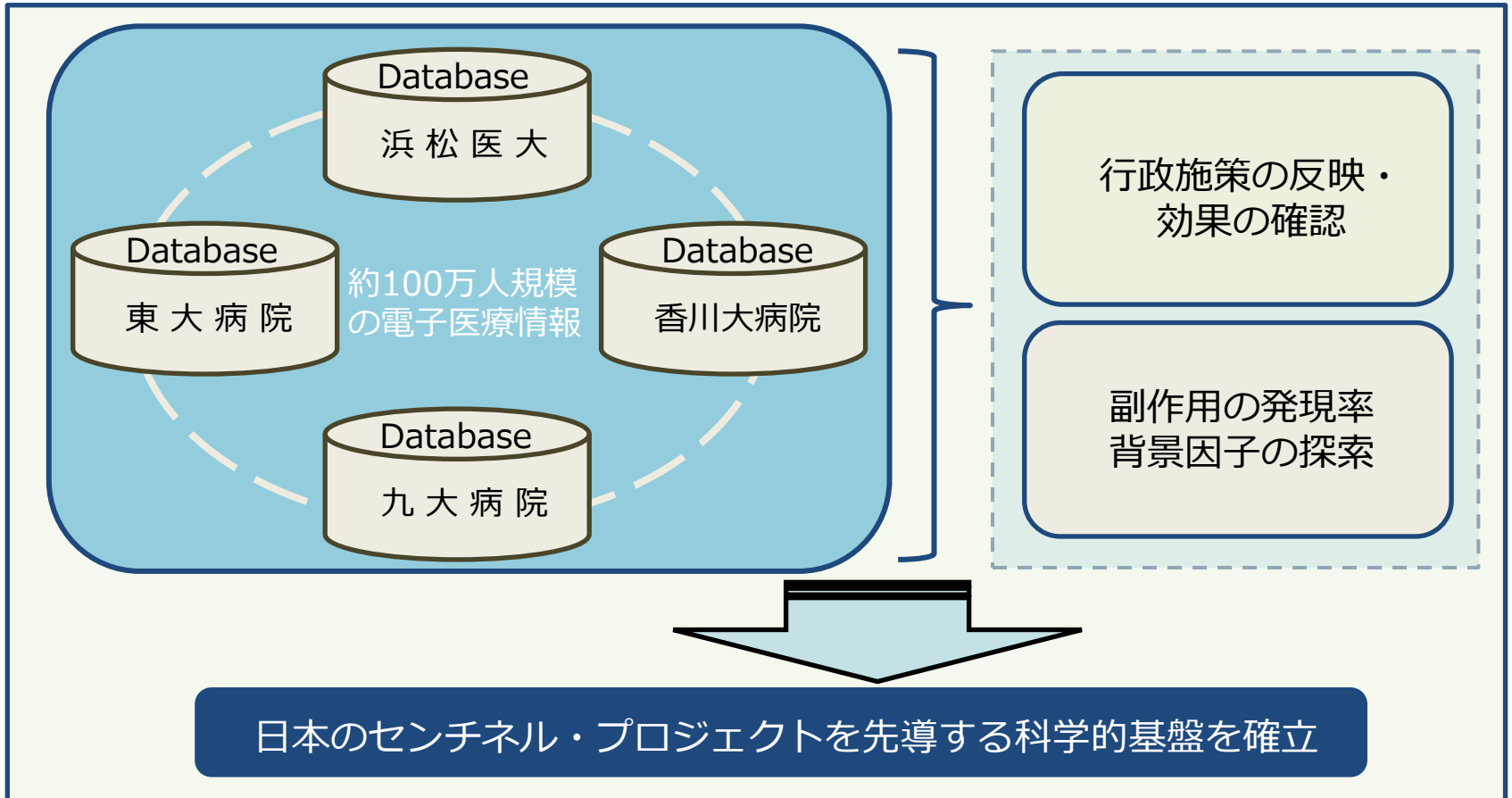
⇒ 5年間で1,000万人規模のデータベース構築を目標

⇒ 期待される成果として、

- ・ 医薬品等による副作用、安全上のリスクの抽出
- ・ リスクの定量的評価
- ・ ベネフィット/リスク バランスの改善のための企画・実施とその評価
- ・ 疫学研究を支援する情報基盤や研究者の育成

データベース構築前に
薬剤疫学的評価方法を
確立しておく必要がある

医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースを活用した 薬剤疫学的手法の確立及び実証に関する研究



○ 研究代表者

川上 純一 (浜松医大病院)

○ 研究分担者

木村 通男 (浜松医大病院)

堀 雄史 (浜松医大病院)

大江 和彦 (東京大学病院)

中島 直樹 (九州大学病院)

横井 英人 (香川大学病院)

池田 俊也 (国際医療福祉大学)

佐井 君江、斎藤 嘉朗* (国立衛研)

頭金 正博 (名古屋市立大学)

具体的な研究課題

(1) 副作用検出アルゴリズムの構築

- 臨床検査値を利用した副作用検出

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)

- 臨床スコアリングシステムを利用した副作用検出

薬剤性肝障害 (DILI)

(2) 行政施策の医療現場における反映・効果の確認

- 添付文書改訂の事例

クロピドグレル と オメプラゾール の併用注意

具体的な研究課題

(1) 副作用検出アルゴリズムの構築

- 臨床検査値を利用した副作用検出

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)

- 臨床スコアリングシステムを利用した副作用検出

薬剤性肝障害 (DILI)

(2) 行政施策の医療現場における反映・効果の確認

- 添付文書改訂の事例

クロピドグレル と オメプラゾール の併用注意

HIT について

(厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル」より一部改変)

● タイプ分類

- Type I 型：ヘパリンによる軽度の血小板凝集作用による血小板減少
- Type II 型：一過性に出現するヘパリン依存性自己抗体が血小板を活性化するために引き起こされる血症板減少

* 重篤な合併症を引き起こすのはType II 型（以降 II 型をHITと呼ぶ）

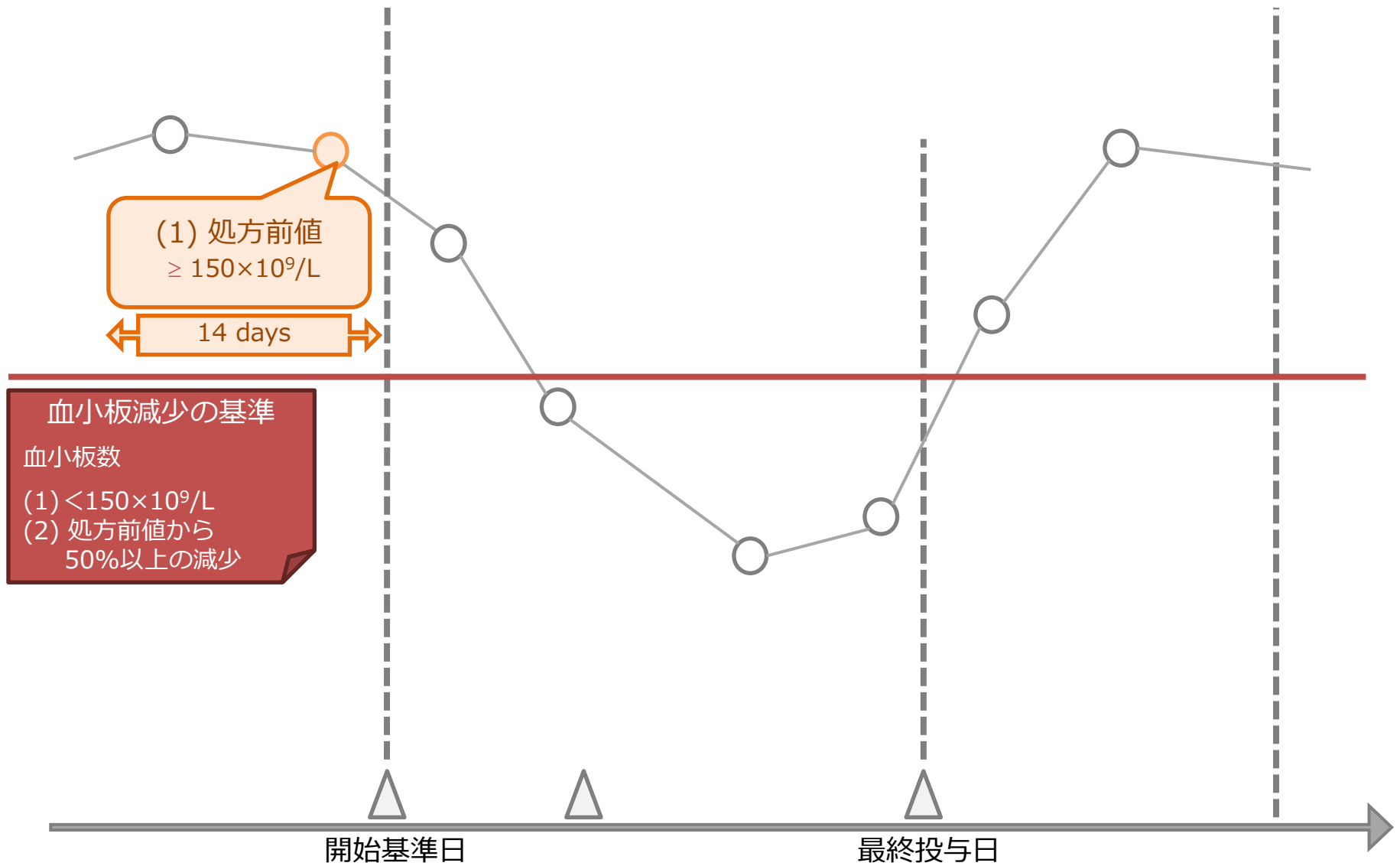
● HIT発症率

- ・ 約0～3.5%（内科領域）
- ・ 約2.7～5.0%（外科領域）
- HITの約26～50%に血栓塞栓症を伴う

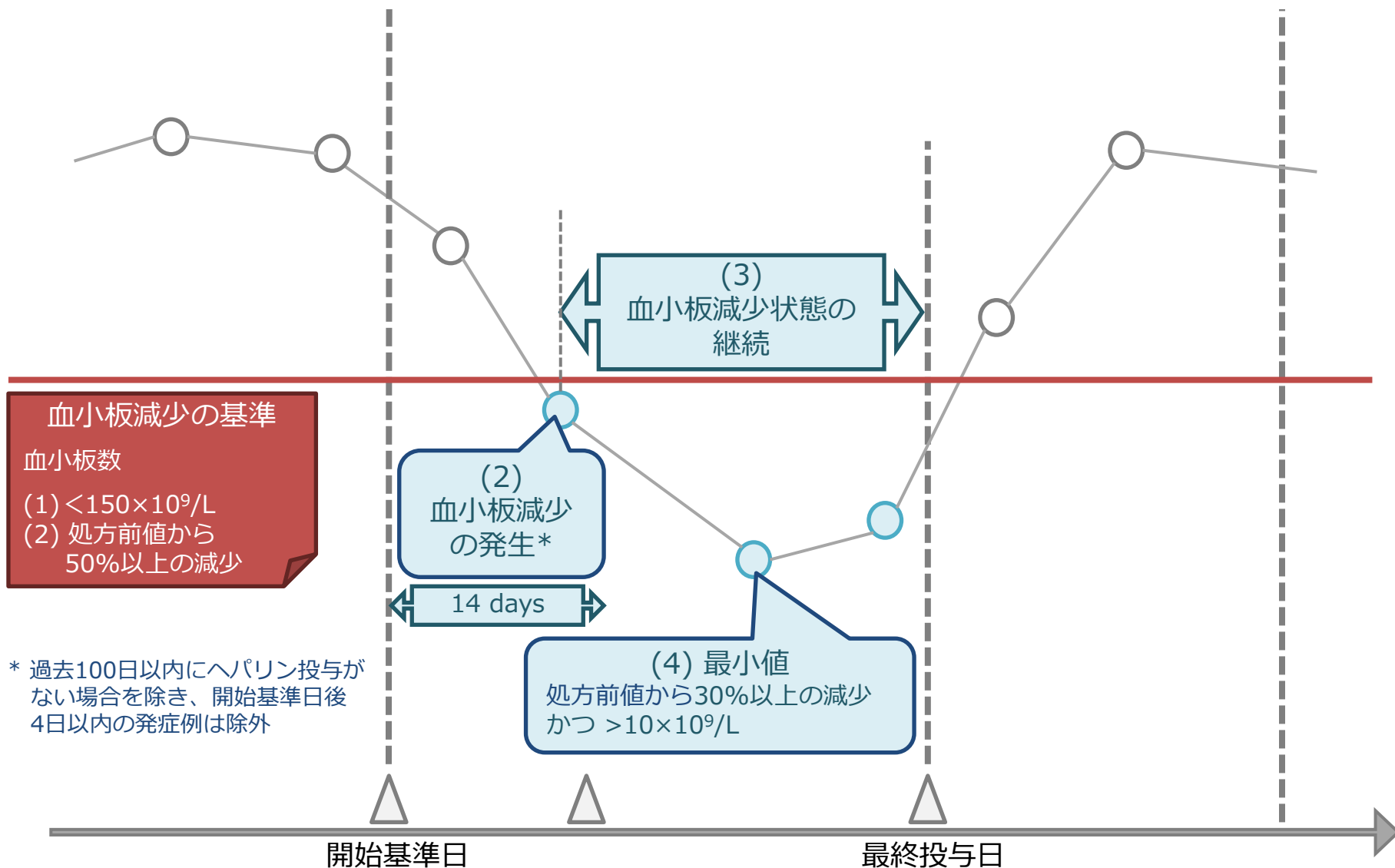
● HITの発症時期

- ・ 使用開始 5～14日後（通常の初回治療時）
- ・ 再使用后 24時間以内（過去100日以内にヘパリンを使用した場合）

HIT検出アルゴリズム

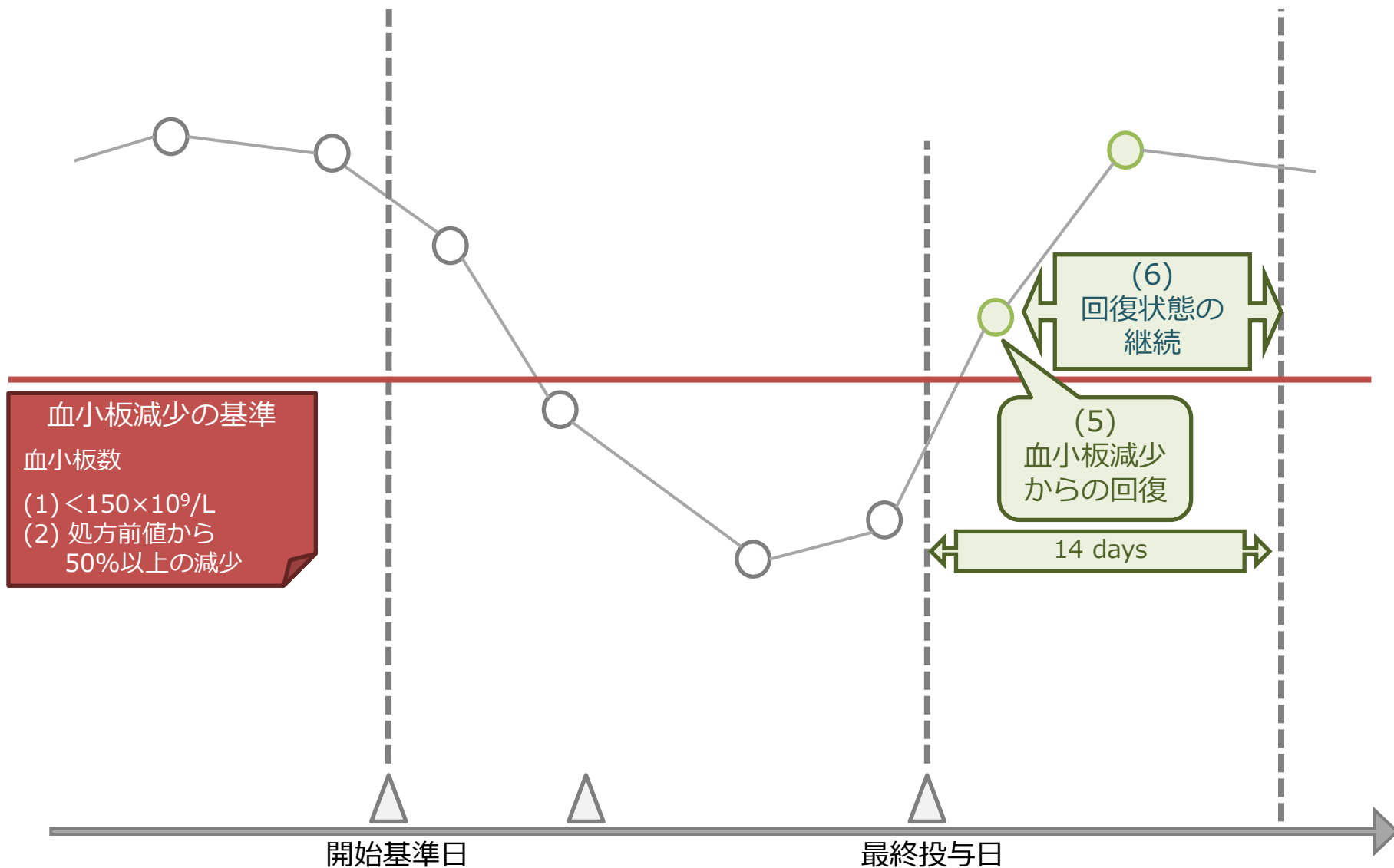


HIT検出アルゴリズム

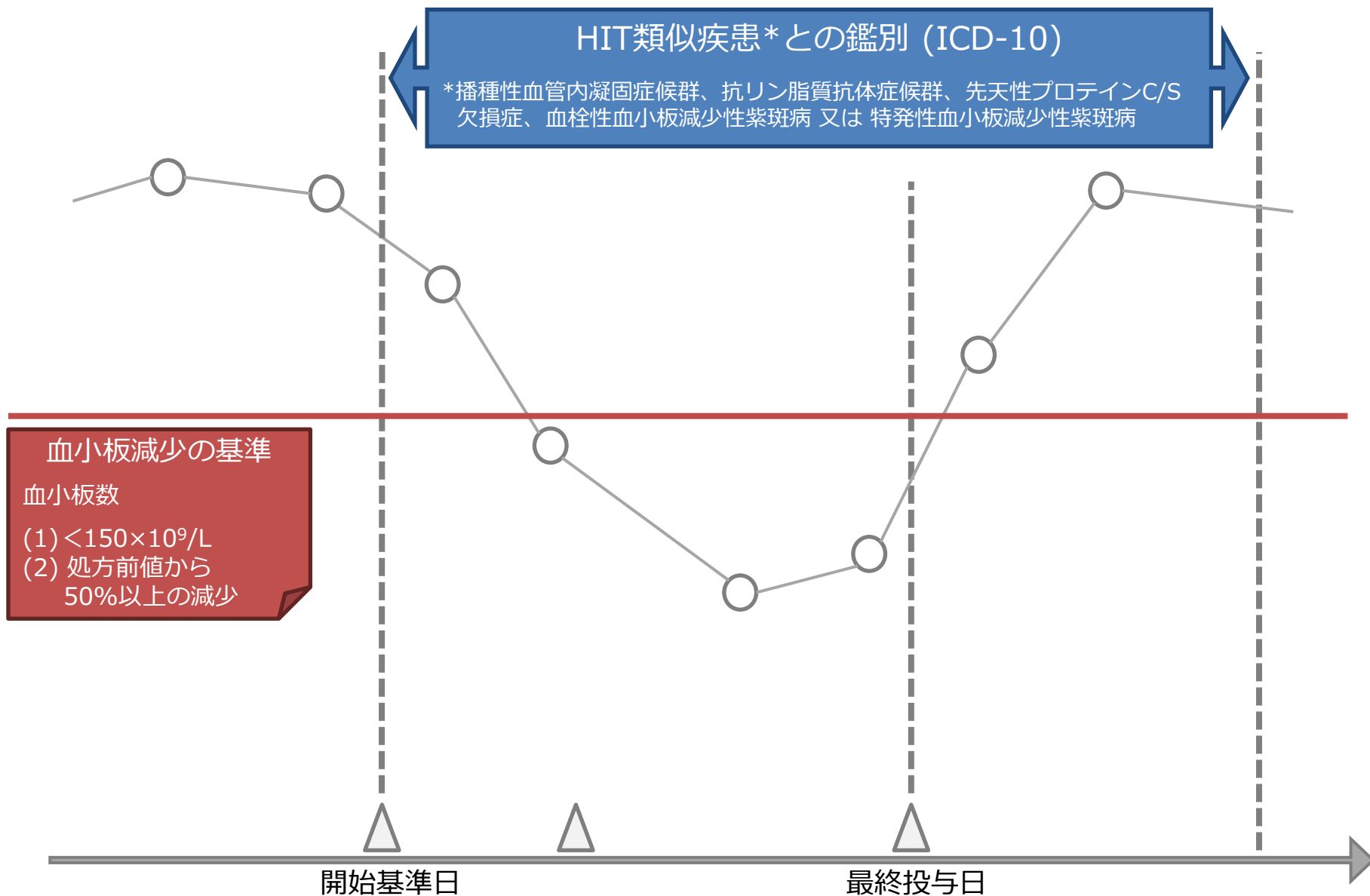


* 過去100日以内にヘパリン投与がない場合を除き、開始基準日後4日以内の発症例は除外

HIT検出アルゴリズム



HIT検出アルゴリズム



HIT検出アルゴリズムの適用結果

- 対象データ：浜松医大病院 2008年4月から2012年3月末まで（4年間）
- 対象薬剤：未分画ヘパリン

検出アルゴリズム

(1) 対象患者

2,875



(2) 検査値による抽出患者

58 (2.0%)



(3) +病名による抽出患者

47 (1.6%)



(4) HIT確定患者

41 (1.4%)

医師レビュー

- ① 対象薬の処方あり
- ② 投与前（開始基準日14日前以内）及び投与後の血小板値あり
- ③ 投与前4週の間に抗腫瘍薬の投与なし

- ① 開始基準日14日前～開始基準日 【検査値 \geq 15万/mm³】
 - ② 服用開始日～後4日目# 【検査値 $>$ 基準値*】
 - ③ 服用開始日～後14日目 【イベント発生】
 - ④ イベント発生日～最終投与日 【検査値 $<$ 基準値*】
 - ⑤ イベント発生日～ 【1万/mm³ \leq 最低値 \leq 処方直前値 \times 30%】
 - ⑥ 最終投与日～後14日目 【回復を確認】
 - ⑦ 初回の回復日～最終投与後14日目 【検査値 $>$ 基準値*】
- * 基準値；(1)15万/mm³ 又は (2)処方直前値の50%
前100日に投与歴がない場合

播種性血管内凝固症候群(DIC)、抗リン脂質抗体症候群(APS)、先天性プロテインC/S欠損症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)又は特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の「確定診断例」は除外

PPV 87.2%
(95%信頼区間；74.8-94.0%)

データベースの種類による特徴

	病院情報システム (カルテ、オーダリング)	レセプト
情報の範囲	広い 保険外診療も対象 (ワクチン等)	保険審査に不要な一部の情報 (患者背景、検査値データ等) は含まれない 保険診療の範囲内
情報の精度	高い	月単位と荒く、情報の前後関係が把握できない場合がある レセプト病名や、保険請求上不必要な病名・項目が省略されている可能性
施設間の共通性	各施設単位 (共通化が困難)	高い
データの連続性	転院患者の遡及・追跡や、他院受診患者の確認が困難	医療機関横断的なデータ連結が可能
長所	入院や急性の疾患向き	患者条件を揃えることが容易
共通の課題	診断が複雑・不正確な疾患・副作用には不向き データの二次利用であるためのバイアスが存在し得る可能性	

日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて

現 状

- 大規模な医療情報データベースの構築、そのルール作りが着実に進められている

課 題

- 大規模なデータベースの解析に適した専門家集団（データベースを管理・操作するエンジニア・医学・統計学）を組織する必要がある
- 医師レビューを実施したバリデーション研究が少ない
- 日本のセンチネル・プロジェクトの真の成功に向けて

【産】 通常の安全対策における大規模データベースの積極的な活用

【官】 目的・対象の優先順位付け 及び 計画と成果の一元的な発信

【学】 薬剤疫学研究の活発化 及び 人材育成

謝 辞

本研究に対しまして多大な御協力・御指導を頂きました

名古屋市立大学大学院薬学研究科 頭金 正博先生

九州大学病院 安徳 恭彰先生、中島 直樹先生

香川大学医学部附属病院 横井 英人先生

東京大学大学院医学系研究科 大江 和彦先生

浜松医科大学医学部附属病院 柳生 友浩先生、堀 雄史先生、
川上 純一先生、木村 通男先生

に深く感謝いたします。