

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

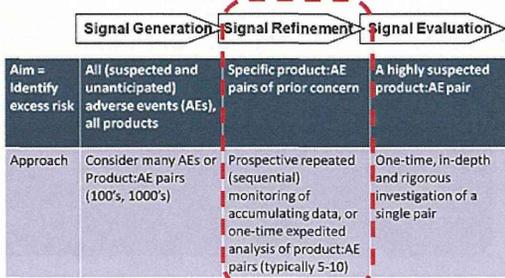
- 電子医療情報を使用した市販後のアクティブサーベイランスを行うための試行的プログラム

○ 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、手順、組織体制、科学的手法の開発・評価を行う

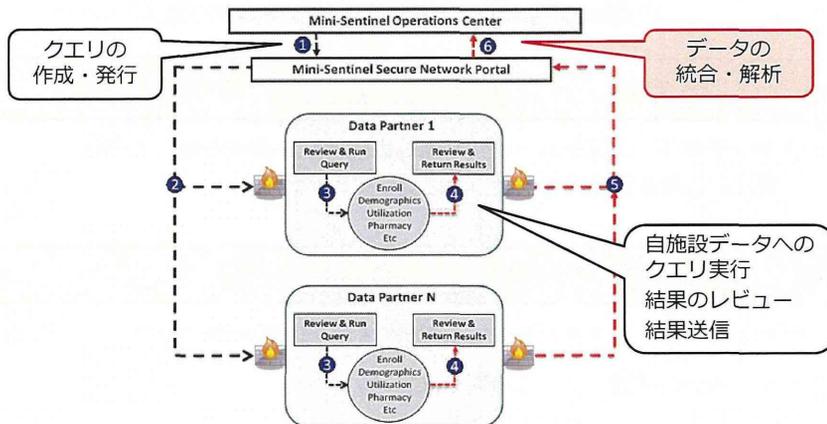
- 当初の目標：シグナル・リファインメント



Platt R, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21 Suppl 1:1-8.

ミニ・センチネルプロジェクト

- 分散型データシステム
 - ・ 2011年7月時点で、17パートナー、1億人（3億人年、29億回の処方）のデータ
- 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



Platt R, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21 Suppl 1:1-8.

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ムティック・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	膝炎	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

Platt R, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21 Suppl 1:1-8.

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	罹患率	患者数	発生数	罹患率
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

罹患率: 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。

Southworth MR, et al. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272-4.

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

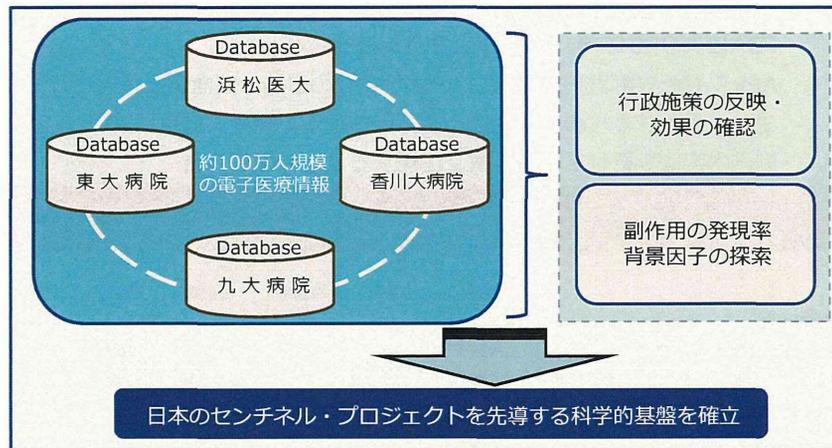
⇒ 5年間で1,000万人規模のデータベース構築を目標

⇒ 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） 横井 英人（香川大学病院）
堀 雄史（浜松医大病院） 池田 俊也（国際医療福祉大学）
大江 和彦（東京大学病院） 佐井 君江、齋藤 嘉朗*（国立衛研）
中島 直樹（九州大学病院） 頭金 正博（名古屋市立大学）

* 平成23年度～24年度

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）

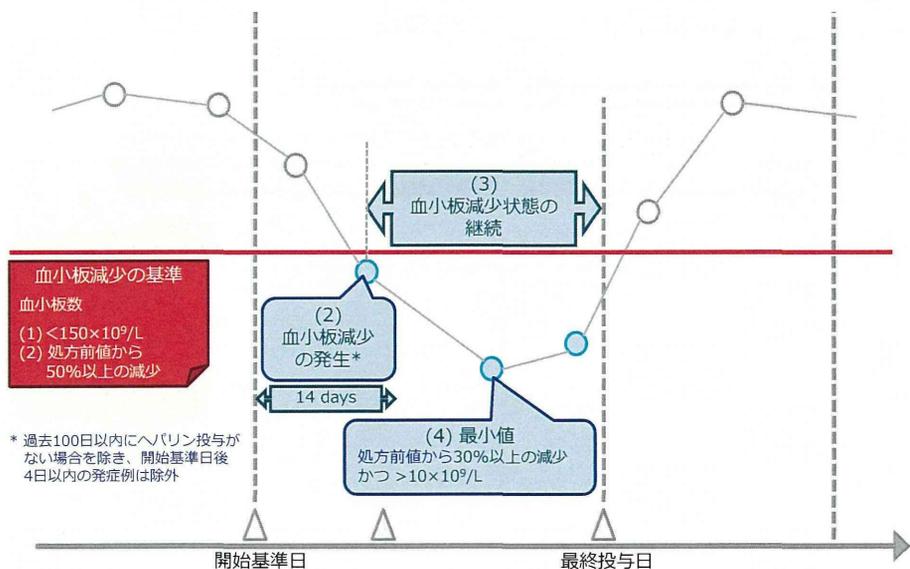
● HIT発症率

- ・ 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

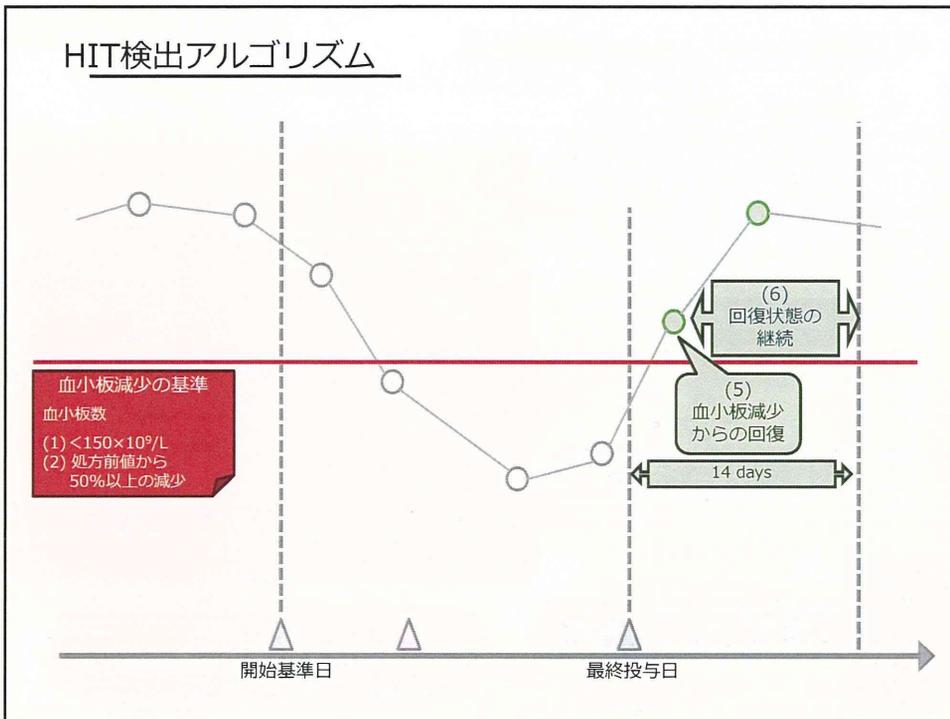
● HITの発症時期

- ・ 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）

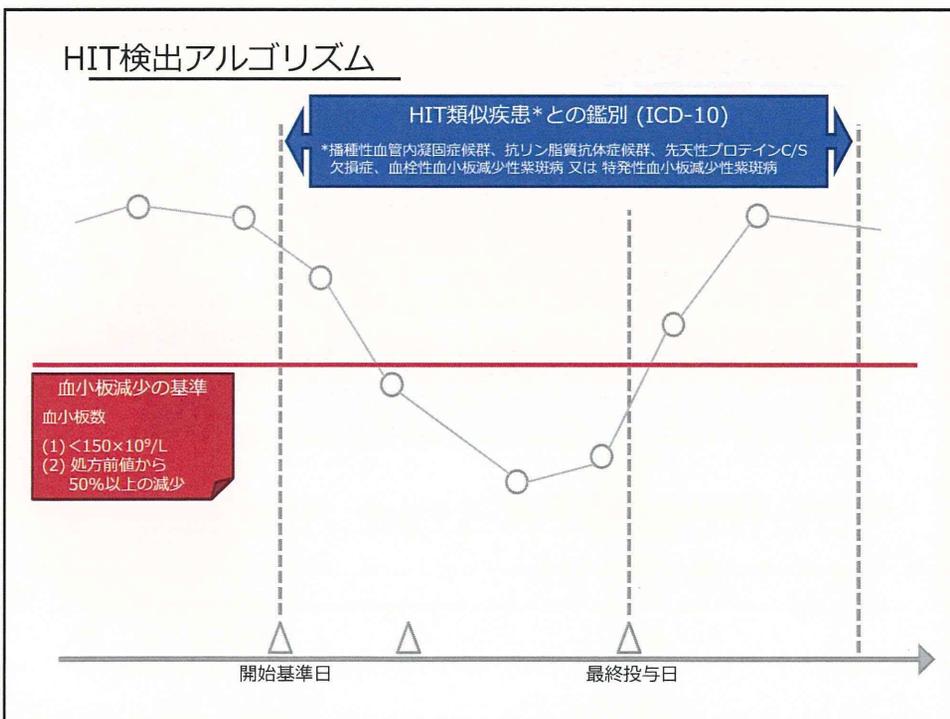
HIT検出アルゴリズム



HIT検出アルゴリズム



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月未まで（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

- 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週間に抗腫瘍薬の投与なし

(2) 検査値による抽出患者

58 (2.0%)

- 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*】

(3) +病名による抽出患者

47 (1.6%)

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

医師
レビュー

(4) HIT確定患者

41 (1.4%)

PPV 87.2%

(95%信頼区間；74.8-94.0%)

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

クロヒドグレルとオメプラゾールの併用併投

肝障害を検出・評価するための研究

- 病名コードから検出 (米国ミニ・センチネル)
 - ・ 入院の主病名に重篤な急性肝障害を示すICD-9-CMコードを付された患者に対して、医師による診療録レビューを実施
 - 肝胆疾患に既往歴のない患者 PPV (陽性的中率) = 24.8%
 - 慢性肝障害患者 PPV = 41.3%

- DILIに対する診断スコアリングシステム
 - ・ 海外のスコアを改良した日本独自のDILI診断基準「DDW-J 2004」
 - 感度 = 92.1% (58 / 63例)
 - 特異度 = 88.1% (37 / 42例)

Mini-Sentinel Coordinating Center. Validity of diagnostic codes to identify cases of severe acute liver injury in the Mini-Sentinel distributed database [online]. Available from URL: http://www.mini-sentinel.org/methods/outcome_validation/details.aspx?ID=103

渡辺真彰, 渋谷明隆, 三浦有紀子, 他. DDW-J2004薬物性肝障害ワークショップのスコアリングに関するvalidity study. 肝臓 2007; 48: 219-226

研究のプロトコル

(1) データソース

- ・ 2007年4月から2012年3月末までの浜松医大D★Dの患者データ

(2) 対象患者

- ・ 次の内用のStudy drug服用患者

- ① CAM (クラリスロマイシン) ② AZM (アジスロマイシン)
- ③ LVFX (レボフロキサシン) ④ MFLX (モキシフロキサシン)

(3) 検出アルゴリズム (DDW-J 2004)

- ① 初回の肝障害*発現時の ALT 及び ALP値から病型分類を行う
* ALT > 2N もしくは ALP > N (N : 正常上限)

- 肝細胞障害型 : ALT > 2N + ALP ≤ N or ALT比/ALP比 ≥ 5
- 胆汁うっ滞型 : ALT ≤ N + ALP > 2N or ALT比/ALP比 ≤ 2
- 混合型 : ALT > 2N + ALP > N and ALT比/ALP比 < 5

(ALT比 = ALT/N、ALP比 = ALP/N)

(3) 検出アルゴリズム (DDW-J 2004)

② スコアリング

スコア項目	肝臓障害型		うつ滞又は混合型		スコア
	【初回投与】	【再投与】	【初回投与】	【再投与】	
1.発病までの期間	【初回投与】	【再投与】	【初回投与】	【再投与】	
	a. 投与中の発症の場合 投与開始からの日数	5-90日 <5日、>90日	1-15日 >15日	5-90日 <5日、>90日	1-90日 >90日
b. 投与中止後の発症の場合 投与中止後の日数	1-15日 >15日	1-15日 >15日	1-30日 >30日	1-30日 >30日	+1 0
2.経過	【ALTピーク値と正常上限の差】		【ALPピーク値と正常上限の差】		
	投与中止後のデータ	1-8日 50%以上の減少 9-30日 50%以上の減少 (該当なし) 1-30日 50%未満の減少 / 不明 30日後も 50%未満の減少 / 再上昇	(該当なし) 1-180日 ≥50%減 1-180日 <50%減 不変、上昇、不明 (該当なし)	(該当なし) 1-180日 ≥50%減 1-180日 <50%減 不変、上昇、不明 (該当なし)	
3.危険因子	飲酒あり		飲酒または妊娠あり		+1
	飲酒なし		飲酒、妊娠なし		0
4.薬物以外の原因の有無	カテゴリー1、2	すべて除外			+2
	カテゴリー1	6項目すべて除外			+1
	カテゴリー1	4、5項目 除外			0
	カテゴリー1	0-3項目 除外			-2
	薬物以外の原因が濃厚				-3
5.過去の肝障害の報告	過去の報告あり、あるいは添付文書に記載あり				+1
	なし				0
6.好酸球増多	あり (6%以上)				+1
	なし				0
7.DLST	陽性				+2
	陰性				+1
8.偶発の再投与時の反応	陰性および未施行				0
	単発再投与	ALT増増	ALP又はT.Bil 増増		+3
	同じ併用薬とともに再投与	ALT増増	ALP又はT.Bil 増増		+1
	同じ条件で再投与	ALT正常域	ALP又はT.Bil 正常域		-2
	偶発の再投与なし、または判定不能				0

スコアを合計

判定基準

- 2点以下
可能性が低い
- 3、4点
可能性あり
- 5点以上
可能性が高い

5点以上

DILI発症例

(3) 検出アルゴリズム (DDW-J 2004)

② スコアリング

スコア項目	肝臓障害型		うつ滞又は混合型		スコア
	【初回投与】	【再投与】	【初回投与】	【再投与】	
1.発病までの期間	【初回投与】	【再投与】	【初回投与】	【再投与】	
	a. 投与中の発症の場合 投与開始からの日数	5-90日 <5日、>90日	1-15日 >15日	5-90日 <5日、>90日	1-90日 >90日
b. 投与中止後の発症の場合 投与中止後の日数	1-15日 >15日	1-15日 >15日	1-30日 >30日	1-30日 >30日	+1 0
2.経過	【ALTピーク値と正常上限の差】		【ALPピーク値と正常上限の差】		
	投与中止後のデータ	1-8日 50%以上の減少 9-30日 50%以上の減少 (該当なし) 1-30日 50%未満の減少 / 不明 30日後も 50%未満の減少 / 再上昇	(該当なし) 1-180日 ≥50%減 1-180日 <50%減 不変、上昇、不明 (該当なし)	(該当なし) 1-180日 ≥50%減 1-180日 <50%減 不変、上昇、不明 (該当なし)	
3.危険因子	飲酒あり		飲酒または妊娠あり		+1
	飲酒なし		飲酒、妊娠なし		0
4.薬物以外の原因の有無	カテゴリー1、2	すべて除外			+2
	カテゴリー1	6項目すべて除外			+1
	カテゴリー1	4、5項目 除外			0
	カテゴリー1	0-3項目 除外			-2
	薬物以外の原因が濃厚				-3
5.過去の肝障害の報告	過去の報告あり、あるいは添付文書に記載あり				+1
	なし				0
6.好酸球増多	あり (6%以上)				+1
	なし				0
7.DLST	陽性				+2
	陰性				+1
8.偶発の再投与時の反応	陰性および未施行				0
	単発再投与	ALT増増	ALP又はT.Bil 増増		+3
	同じ併用薬とともに再投与	ALT増増	ALP又はT.Bil 増増		+1
	同じ条件で再投与	ALT正常域	ALP又はT.Bil 正常域		-2
	偶発の再投与なし、または判定不能				0

研究の限界

- 飲酒、妊娠に関してはデータ化されておらず、本研究ではスコア化はできなかった