

第3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

日時:平成21年12月14日(月)

18:00~20:00

場所:厚生労働省5F 共用第7会議室

議事次第:

1 開会

2 議題

- (1) 有識者等からのヒアリング
- (2) これまでの主要な議論
- (3) 骨子の方向性
- (4) 今後の検討スケジュール

3 閉会

第3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

配付資料一覧

開催要綱

構成員名簿

資料1:有識者等からのヒアリング

- 1-1 病院情報システムを用いた医薬品による副作用検出の試み
(国立医薬品食品衛生研究所 頭金正博室長)
- 1-2 病院情報システムからの標準データ形式によるデータの
2次利用 (浜松医科大学 木村通男教授)
- 1-3 レセプト等を利用した薬剤疫学データベース作成に関する研究
(統計数理研究所 藤田利治教授)

資料2:これまでの主要な議論

資料3:提言を考える場合の骨子の方向性について(案)

資料4:今後の検討スケジュール(案)

参考資料1: ICH E2E ガイドライン:医薬品安全性監視の計画

「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」 開催要綱

1 目的

「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)」(平成 21 年 4 月 30 日)において、医薬品の安全対策の強化において、各種データベースについての活用基盤の整備が求められてきたところである。同時に、データベースの種類や内容及びそれらがどのように安全対策等に活用できるのかについての検討が必要との指摘もなされている。

これらを踏まえ、「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」を設置し、各種データベースの安全対策への活用方策等について議論を重ね、報告書として提言をとりまとめることを目的とする。

2 検討事項

- (1) 諸外国での医療関係データベースの活用状況等
- (2) 医薬品の安全性等の評価の各目的に応じた医療関係データベースの種類・内容の活用の方策
- (3) 医薬品の評価に活用するための技術的な課題
- (4) 個人情報の保護、研究倫理
- (5) 情報の利用・活用に必要とされ、利用者が備えるべき情報基盤
- (6) その他

3 構成員等

- (1) 懇談会は、別紙の構成員により構成する。
- (2) 懇談会に座長を置き、座長は副座長を指名できるものとする。また、座長は懇談会の運営を管理する。
- (3) 懇談会は、必要に応じて、構成員以外の専門家から意見を聴くことができる。

4 運営

- (1) 懇談会は、厚生労働省医薬食品局長が、構成員等の参集を求め開催する。
- (2) 検討会は原則公開するとともに、議事録を作成し、構成員の了解を得た上で公表する。
- (3) その他、必要な事項は、座長が検討会の了承を得てその取り扱いを定める。

5 庶務

懇談会の庶務は、安全対策課が関係課室の協力を得て行う。

病院情報システムを用いた 医薬品による副作用検出の試み

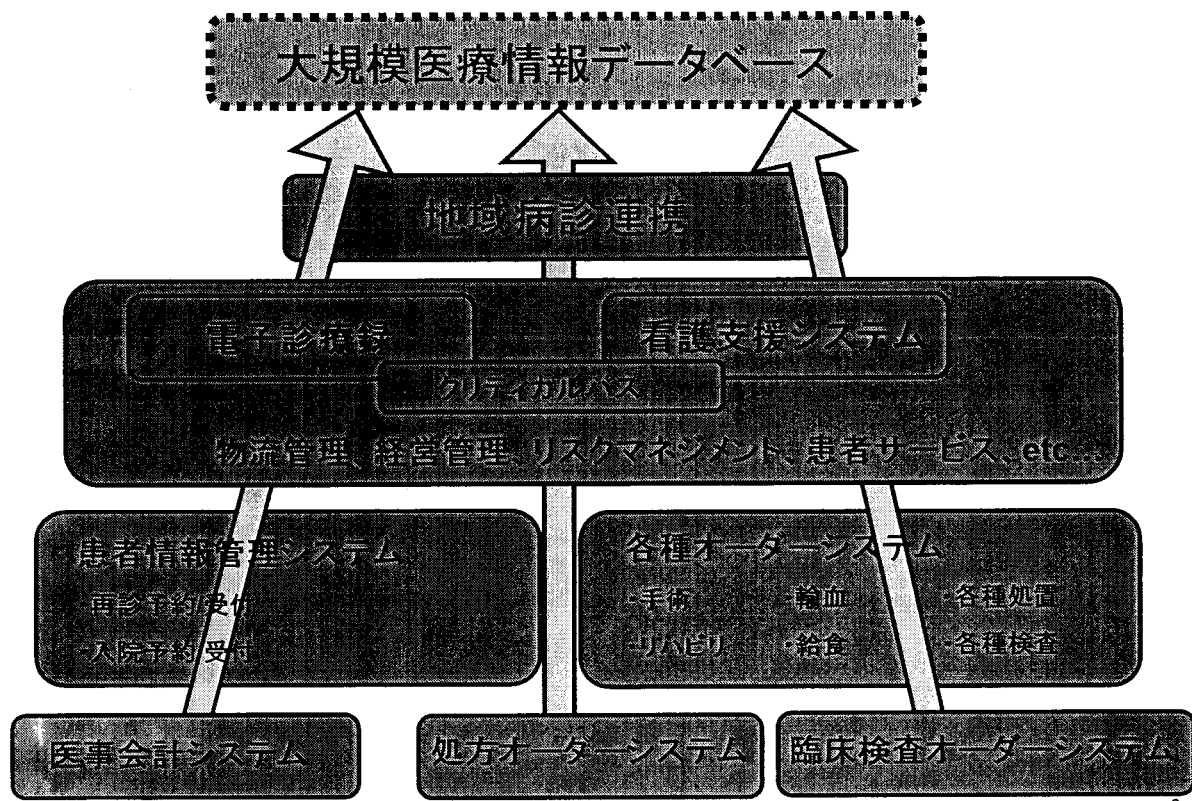
国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部

1

- 2000年 厚生省通知(いわゆる3局長通知)による電子診療録の3基準
- 2001年 「保険医療情報システム検討会」設置
「保健医療分野の情報化にむけてのグランドデザイン」
- 2003年～ 医療情報ネットワーク基盤検討会
- 2003～2005年 標準的電子カルテ推進委員会
- 2005年～ 保健医療情報標準化会議
- 2006年 IT新改革戦略
- 2007年 医療・健康・介護・福祉分野の情報化グランドデザイン
- 2008年 重点計画-2008
- 2009年 デジタル新時代に向けた新たな戦略 ～三カ年緊急プラン～

- 2001年度 先進的情報技術活用型医療機関等ネットワーク化推進事業
- 2001～2003年度 電子カルテシステム導入施設整備事業
- 2002年度～ 地域診療情報連携推進事業

2



3

④ オーダリングシステム導入状況

2002年10月1日現在

	施設数	導入施設数				施設数に対する割合(%)			
		総数	検査	処方	予約	総数	検査	処方	予約
病院	9 187	1 323	989	1 179	801	14.4	10.8	12.8	8.7
精神病院	1 069	49	20	44	14	4.6	1.9	4.1	1.3
一般病院	8 116	1 274	969	1 135	787	15.7	11.9	14.0	9.7
20~49床	1 321	55	32	34	28	4.2	2.4	2.6	2.1
50~99	2 346	140	78	108	56	6.0	3.3	4.6	2.4
100~299	3 139	459	321	402	250	14.6	10.2	12.8	8.0
300~499	865	325	270	307	215	37.6	31.2	35.5	24.9
500床以上	445	295	268	284	238	66.3	60.2	63.8	53.5

2005年10月1日現在

	施設数	導入施設数				施設数に対する割合(%)			
		総数	検査	処方	予約	総数	検査	処方	予約
病院	9 026	1 986	1 598	1 831	1 386	22.0	17.7	20.3	15.4
精神病院	1 073	104	54	98	38	9.7	5.0	9.1	3.5
一般病院	7 952	1 882	1 544	1 733	1 348	23.7	19.4	21.8	17.0
20~49床	1 205	72	43	49	37	6.0	3.6	4.1	3.1
50~399床	6 025	1 284	1 004	1 175	856	21.3	16.7	19.5	14.2
400床以上	722	526	497	509	455	72.9	68.8	70.5	63.0

4

2002年10月1日現在

総数	施設数			施設数に対する割合(%)			
	医療機関全体として導入している	具体的な導入予定がある	導入予定なし	医療機関全体として導入している	具体的な導入予定がある	導入予定なし	
病院	9 187	109	938	8 041	1.2	10.2	87.5
精神病院	1 069	3	45	1 015	0.3	4.2	95.0
一般病院	8 116	106	893	7 024	1.3	11.0	86.6
20～49床	1 321	10	91	1 201	0.8	6.9	90.9
50～99	2 346	23	148	2 158	1.0	6.3	92.0
100～299	3 139	40	342	2 721	1.3	10.9	86.7
300～499	865	17	158	645	2.0	18.3	78.8
500床以上	445	16	154	262	3.6	34.6	58.9
一般診療所	94 819	2 417	2 607	89 367	2.5	2.7	94.3
有床	16 178	324	637	15 164	2.0	3.9	93.7
無床	78 641	2 093	1 970	74 203	2.7	2.5	94.4

2005年10月1日現在

総数	施設数				施設数に対する割合(%)				
	導入している		導入していない		導入している		導入していない		
	医療機関全体	医療機関内の一部	具体的な導入予定がある	予定なし	医療機関全体	医療機関内の一部	具体的な導入予定がある	予定なし	
病院	9 026	470	156	1 587	6 813	5.2	1.7	17.6	75.5
精神病院	1 073	22	15	119	917	2.1	1.4	11.1	85.5
一般病院	7 952	448	141	1 468	5 895	5.6	1.8	18.5	74.1
20～49床	1 205	20	20	138	1 027	1.7	1.7	11.5	85.2
50～399床	6 025	299	98	1 076	4 552	5.0	1.6	17.9	75.6
400床以上	722	129	23	254	316	17.9	3.2	35.2	43.8
一般診療所	97 442	6 169	1 268	3 533	86 472	6.3	1.3	3.6	88.7
有床	13 477	525	293	786	11 873	3.9	2.2	5.8	88.1
無床	83 965	5 644	975	2 747	74 599	6.7	1.2	3.3	88.8

※ 綱シード・プランニングによる市場動向調査では、2007年の電子カルテ導入率は400床以上の病院で37.7%、診療所で10.2%とされている。

院内情報システム(概要図)

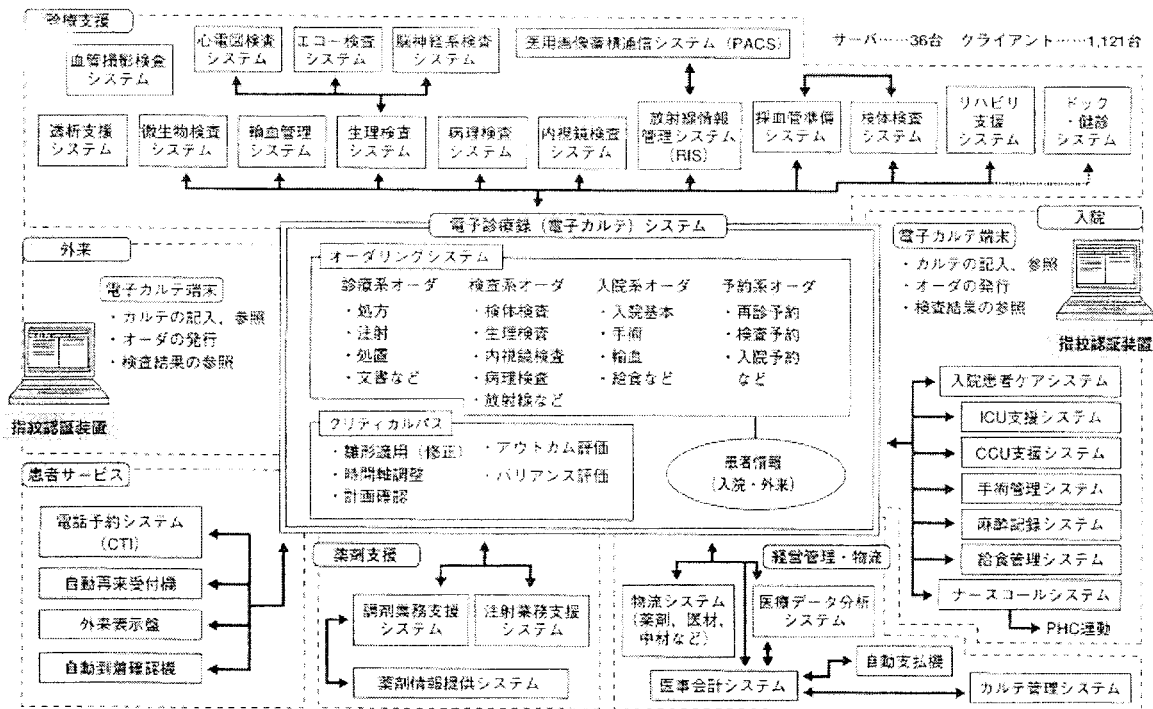
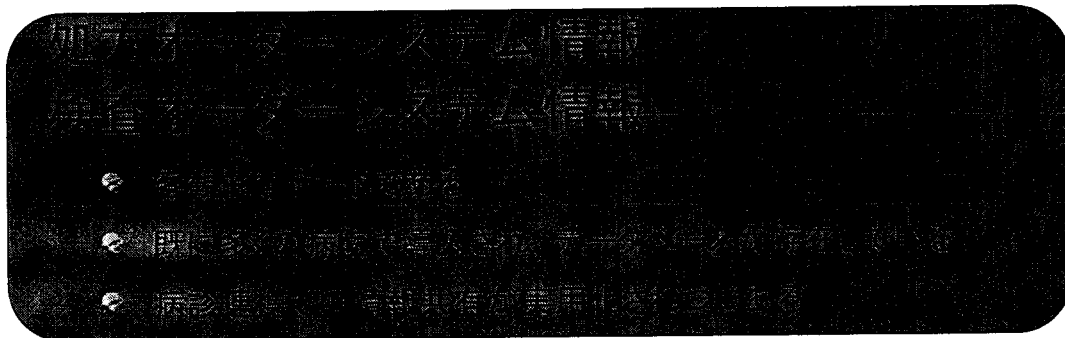


図-1 NTT東日本関東病院 統合医療情報システム(KHIS-21)概要

- レセプトデータベース等
 - レセプト情報
 - DPC情報
 - 特定健康診査情報

- 病院情報システム
 - 電子診療録情報



7

スタチン系薬剤に関する筋障害の実態調査(進行中)
(Retrospective Observation Study)

目的: 病院情報システムのデータを利用し、スタチン系薬剤について臨床の使用実態下における安全性情報の収集・評価を行う手法を検討する。

調査実施医療施設: A病院、B病院、C病院、D病院

調査対象期間(暫定): 平成18年10月1日～平成20年3月31日

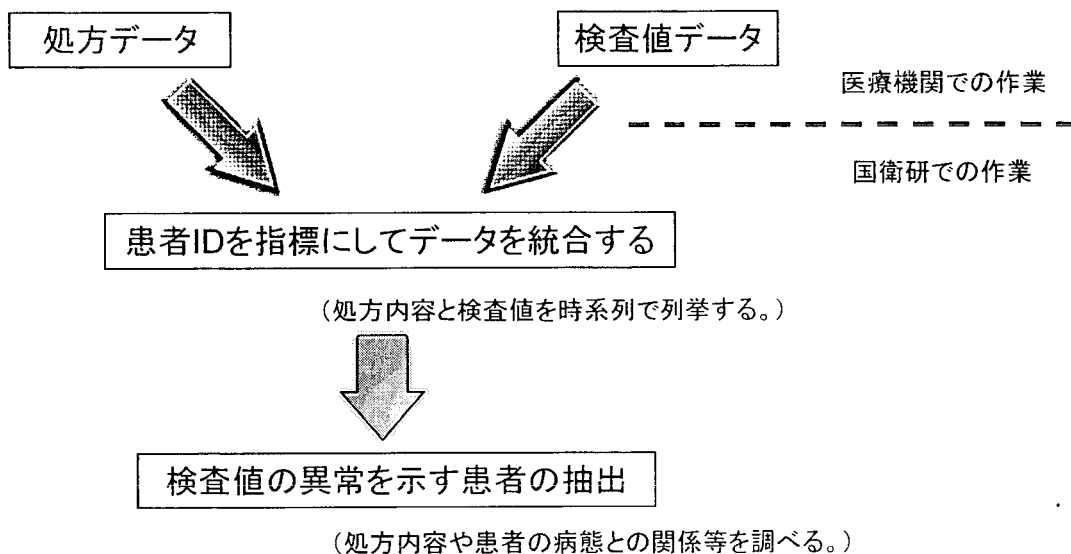
調査対象薬剤: スタチン系薬剤(アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン)

調査対象検査項目: 血清クレアチンキナーゼ(CK)、血清クレアチニン(Cr)、血中尿素窒素(BUN)

調査方法: 各施設の病院情報システムから、調査対象期間における調査対象薬剤の全処方データ及び調査対象検査項目の全検査結果のデータをそれぞれ抽出した後、匿名化した患者IDを用いて両データを統合し、スタチン系薬剤が処方された患者毎の処方歴・検査歴を作成する。

8

処方と検査値データの統合



9

処方オーダリングと検査オーダリングのデータ

処方データ

患者番号	処方日	処方量	日数
0059451	2007/02/14	1	40
0059451	2007/06/06	1	40
0059451	2007/01/17	1	40
0059451	2007/03/14	1	40
0059451	2007/05/09	1	40
0059451	2007/04/11	1	40
0085247	2007/02/15	1	63
0085247	2007/04/19	1	56

検査データ

検査日	患者番号	検査項目	結果値
2007/01/04	0628121	Cre	0.63
2007/01/04	0628121	UN	10.80
2007/01/04	5130564	CK	24.00
2007/01/04	5130564	Cre	1.60
2007/01/04	5130564	UN	23.50
2007/01/09	0402196	CK	64.00
2007/01/09	0402196	Cre	1.24
2007/01/09	0402196	UN	34.50
2007/01/09	4219691	CK	45.00
2007/01/09	4219691	Cre	0.48
2007/01/09	4219691	UN	14.60
2007/01/09	4555344	CK	245.00
2007/01/09	4555344	Cre	0.77

患者1人分の集計

処方日	2007/1/16	2007/2/20	2007/3/27	2007/4/24	2007/6/5	検査日	2007/3/27	2007/4/24
処方量	2	2	2	2	2	CK	112.00	122.00
日数	35	35	28	42	35	Cre	1.41	1.44
						UN	21.20	24.30

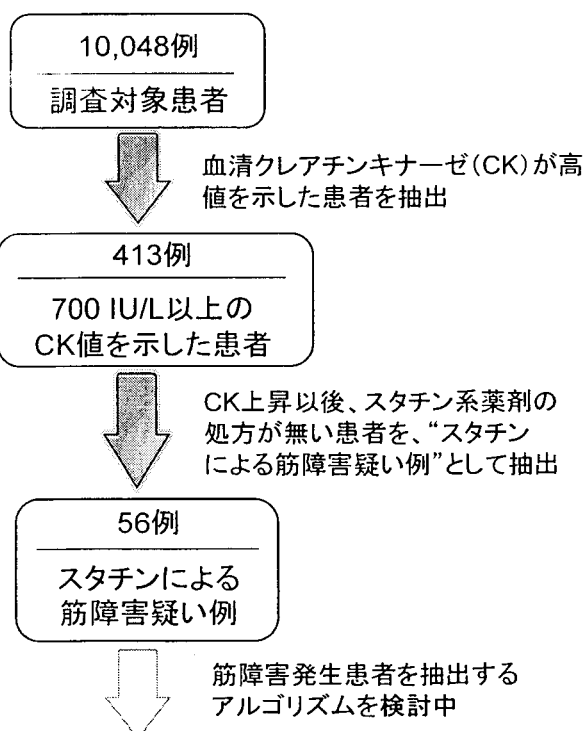
10

施設、薬剤別のスタチン系薬剤使用患者数

薬剤名	A病院		B病院		C病院		D病院		合計	
	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)
シンバスタチン	559	10.6	150	9.6	165	10.8	166	9.9	1040	10.4
プラバスタチン	1278	24.2	721	46.2	564	36.9	666	39.8	3229	32.1
アトルバスタチン	2614	49.5	558	35.7	534	34.9	734	43.8	4440	44.2
フルバスタチン	89	1.7	84	5.4	83	5.4	91	5.4	347	3.5
ピタバスタチン	495	9.4	140	9.0	157	10.3	46	2.7	838	8.3
ロスバスタチン	584	11.1	58	3.7	155	10.1	94	5.6	891	8.9
合計	5284		1561		1528		1675		10048	

11

スタチン系薬剤に関する筋障害の実態調査



薬剤別の筋障害疑い例

薬剤名	疑い例	
	例数	発現率 (%)
シンバスタチン	4/1040	0.38
プラバスタチン	17/3229	0.53
アトルバスタチン	22/4440	0.50
フルバスタチン	2/347	0.58
ピタバスタチン	3/838	0.36
ロスバスタチン	9/891	1.01
合計	56/10048	0.56

筋障害に関する調査スキーム

12

薬物性肝障害
DILI: Drug-induced Liver Injury

調査対象薬剤

肝障害発症機序	中毒性	アレルギー性特異体質	代謝性特異体質
薬剤名	アスピリン	チクロピジンHCl ロキソプロフェンNa フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン テルビナフィンHCl	ジクロフェナクNa イソニアジド アカルボース

13

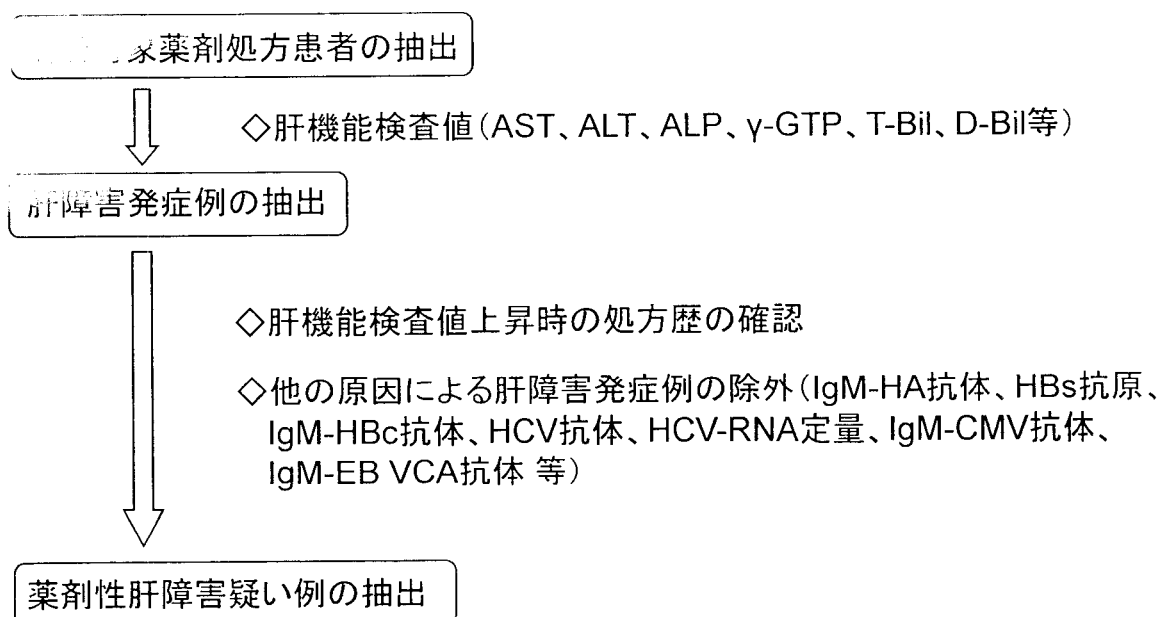
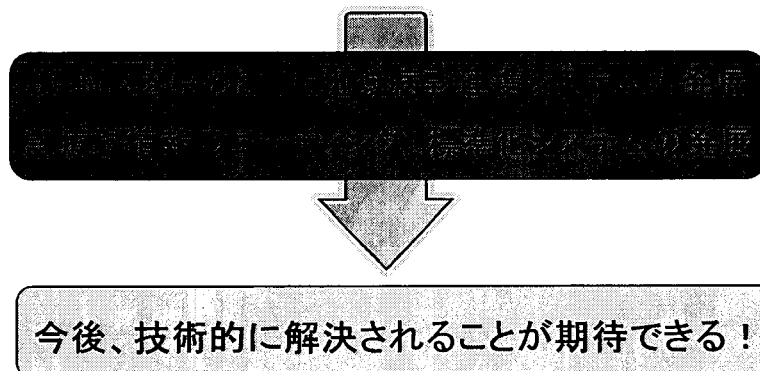


図2 薬剤性肝障害に関する調査スキーム

14

1. 病院情報システムの規格・設計が、医療施設毎に異なっているため、多施設からの情報を集積するためには工夫が必要である。
2. 対象患者の退院・転院、複数医療機関受診等によってデータの継続性が失われる場合がある。
3. 後発医薬品など、成分が同一で商品名が異なる医薬品がある場合、全ての情報を集積・解析するために多くの労力が必要になる。
4. 電子診療録に記載された症状・診断名等の文字情報の網羅的検索が可能な病院情報システムは少ない。したがって、調査対象とする有害事象に関連する情報を、電子診療録のデータベースから機械的に抽出することは困難である。



15

多施設の病院情報システムからなる大規模データベースの利用が実現した場合 **NIHS**

- 様々な副作用の発生頻度をより簡便かつ短期間に把握することが可能となる。
 - 副作用の発現をリアルタイムにモニタリングする
 - 安全性上の懸念が生じた際の迅速な情報収集
 - 安全対策における措置の効果を迅速に評価
- 副作用の発生に影響を及ぼす要因を疫学的に解析することが可能となる。
 - 医薬品の適正使用に資する情報の提供
- 有効性に関するアウトカムの調査により、臨床使用実態におけるリスク&ベネフィットを評価できる可能性もある。

16

- 病院情報システム(特にオーダーリングシステム)が多くの医療機関で導入されている。
- 処方や検査等の病院情報システム内のデータベースを利用することによって、スタチン類による筋障害発症の実態を調査することは可能である。また、薬物肝障害についても適応できる可能性がある。
- 病診連携されたデータの利用による個々の症例情報の継続性の向上は非常に有用と考えられる。
- 副作用の発生頻度に関する情報を比較的容易に把握できれば、市販後の安全対策にも応用することが可能。

病院情報システムからの標準データ形式 によるデータの取り出しと2次利用

日本医療情報学会副会長
浜松医科大学医療情報部
木村通男

Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

1

Contents

- ⌘ 高速臨床情報検索システムD*D
 - ☐ その長短
 - ☐ 病院情報システム上でケースカードを作る
 - ☐ ゲノム情報への拡張
- ⌘ 厚生労働省診療情報標準的交換推進事業SS-MIXの概要と現状
- ⌘ 各種アンケート
 - ☐ 診療情報の扱いに関する市民アンケート(日米)
 - ☐ 2次利用についての調査(アジア12カ国)
- ⌘ 検索力向上による特定リスクの増加例
- ⌘ 提言
 - ☐ 目的の吟味と、まずはクリーンルーム方式で

病院情報システムが持つデータ (上ほど入手しやすい)

⌘ 画像 (DICOM規格)

⌘ 患者基本、処方、検体検査結果 (HL7規格)

⌘ 病名(但しどれが主病かわからない)(HL7)

⌘ ここまで、SS-MIXで全国50%以上の病院で対応可

⌘ 各種報告書、計画書(人に読んでもらうための書類)
(HL7の文書規格CDA)

⌘ 所見、計画など(プログレスノート) (規格なし)

Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

3

臨床情報検索システムD*D

6 浜松医大の
10年間
73,709,298
の患者基本
、処方、注
射、検体検
査結果、病
名登録を
SS-MIX標
準化スト
ージ経由で
常時インポ
ート

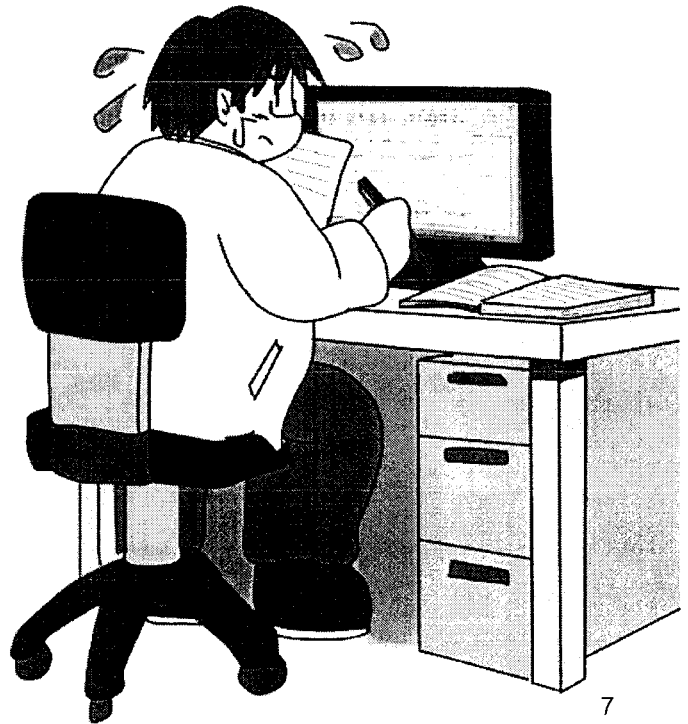
患者種別	氏名	性別	年齢
入院患者	田中 太郎	男	65
入院患者	山田 花子	女	72
入院患者	佐藤 一郎	男	58
入院患者	鈴木 美穂	女	45
入院患者	高橋 健二	男	70
外来患者	渡辺 三郎	男	60
外来患者	中村 由美	女	55

4

ケースカード作成

ほとんどがオーダシステムにあるデータ

- ☑ 該当薬処方歴
- ☑ 併用薬
- ☑ 検査結果



Michio Kimura, H.

市販後調査システムAEReport

SS-MIXストレージが持っている情報により、患者基本情報、施設基本情報、当該薬処方歴、併用薬処方歴、検体検査結果は入力する必要がない

AEReport - Windows Internet Explorer

患者情報 (1074360) Storage Area

処方歴 2008.06.08 ~ 2008.09.08

[Chemical Laboratory results]

Item	Unit	Reference value	Before medication					Through medication					After medication					Follow up				
			001	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
WBC	/mm ³	5 - 20	14				21			10				15				14				15
MPV	fL	4 - 10	8				10			10				10				9				10
PLT	/mm ³	133 - 400	147				199			197				187				147				187
LDH	U/L	125 - 245	110				120			140				120				159				188
T-Bil	mg/dL	0.2 - 1.2	0.7				0.4			0.7				0.7				0.7				0.3
Urea-N	mg/dL	5 - 20	10				18			15				8				11				8
Cr	mg/dL	0.47 - 0.79	0.50				0.55			0.57				0.59				0.55				0.58
BUN	mg/dL	7.5 - 20.0	8.0				11.0			11.0				10.0				10.0				11.0
HGB	g/dL	11.0 - 15.0	12.5				12.6			12.6				12.6				12.6				12.6

Abnormal data should be reported in the AE report

AEReport - Windows Internet Explorer

http://localhost/AEReport/FEA1014308

患者情報 1014308 Sunaga, Ao

1952-07-17生まれ 女性 患者情報

処方歴

2008 06 08 ~ 2008 09 08

2008 04 21

- OHP(surgery)
- Rp1
 - Amlodipine Tablets 2.5mg 1 TAB
 - Lipitor Tablets 10mg 1 TAB
 - ACTOS Tablets 15mg 1 TAB
 - 1 time per day, after breakfast 18 Days

2008 05 26

- OHP(surgery)
- Rp1
 - Amlodipine Tablets 2.5mg 1 TAB
 - Lipitor Tablets 10mg 1 TAB
 - ACTOS Tablets 15mg 1 TAB
 - 1 time per day, after breakfast 18 Days

2008 06 09

- OHP(surgery)

2008 06 21

- OHP(surgery)

2008 07 07

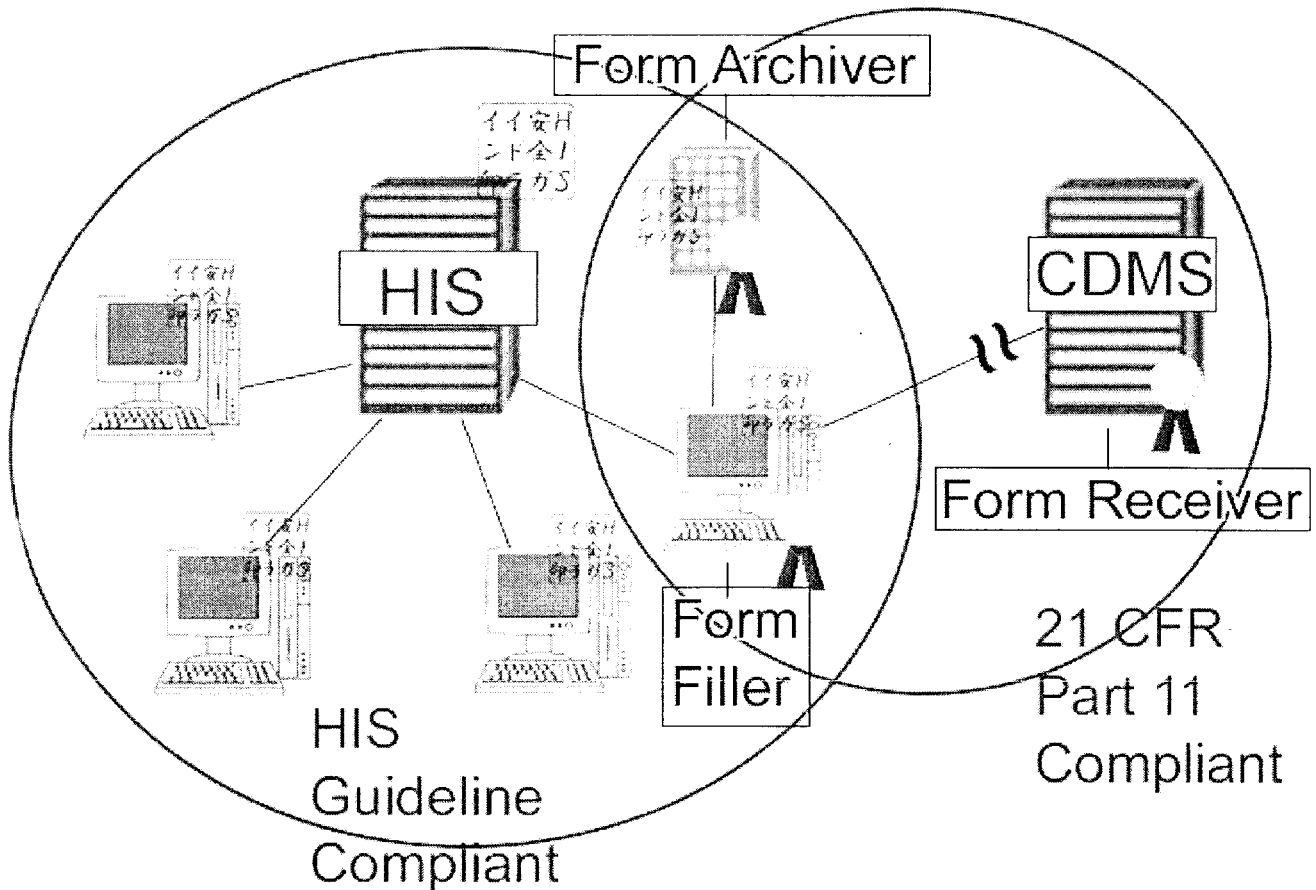
検査結果歴

	08/01	08/18	08/04	07/22	07/07	06/23	06/08
GOT(AST)	15	14	12	13	12	21	14
GPI(ALT)	10	9	9	10	10	31	9
ALP	167	147	146	167	167	125	147
LDH	199	139	149	186	149	122	139
T-Bil	0.9	0.7	0.4	0.3	0.5	0.4	0.7
Urea-N	8	12	12	8	13	16	12
Cre	0.59	0.53	0.54	0.59	0.57	0.55	0.53
T-CHO	212	175	201	212	212	178	176
Ca	8.5	8.5	8.7	8.5	8.9	9.2	8.5
CRP		2.0			0.0	2.0	
TP	6.4	5.9	5.9	6.4	6.4	5.7	5.8
Na	144	140	138	144	146	140	140
K	4.3	4.0	4.3	4.3	4.7	4.2	4.0
Cl	110	104	105	110	99	104	104
RBC	417	397	390	417	417	401	397
HGB	13.6	12.8	12.9	13.6	13.0	13.0	12.6
WBC	6.9	7.1	4.5	6.9	6.9	7.3	7.1
Ht	39.5	37.9	37.6	39.5	39.5	39.3	37.9

[Adverse Events]

Report in the following:

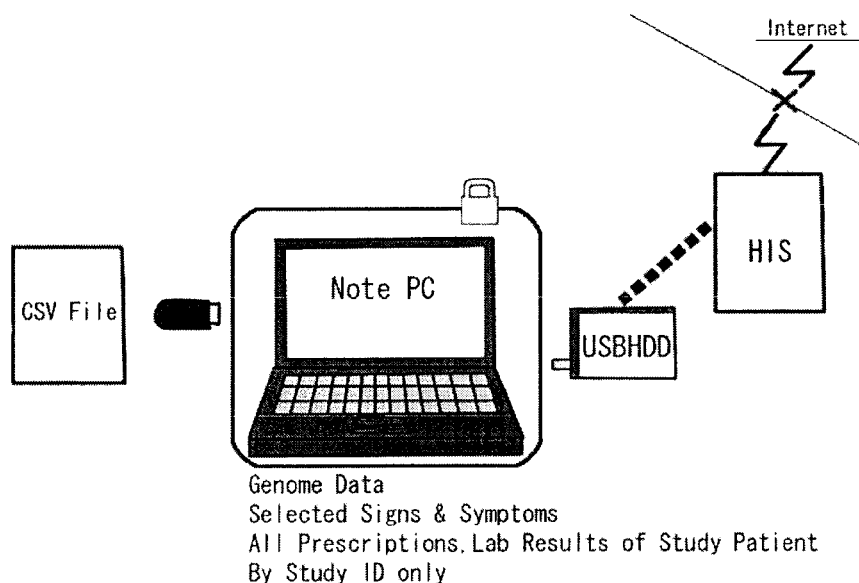
Adverse event	Severity	Disposition	Outcome	Relation to this drug
Severe Nausea	Severe	Continue	Recovery with Death	Apparently related
Not Severe Diarrhea	Not Severe	Dose decrease	Recovery with Death	Probably related
Slight Nausea	Slight	Interrupted	Recovery with Death	No relation
Not Severe Nausea	Not Severe	Continue	Recovery with Death	Probably related
Slight Nausea	Slight	Interrupted	Recovery with Death	No relation
Severe Nausea	Severe	Continue	Recovery with Death	Apparently related
Not Severe Diarrhea	Not Severe	Dose decrease	Recovery with Death	Probably related
Slight Nausea	Slight	Interrupted	Recovery with Death	No relation
Severe Nausea	Severe	Continue	Recovery with Death	Apparently related



Put Genome data into Clinical DB, not Clinical data into Genome DB

⌘ So, you can try whatever you think of medication, lab results, to try.

⌘ Safely apart from network, other users.



Michio Kir

11

"CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole" EJCP-2008-0363.R1

⌘ 125 patients of gastroesophageal regurgitation, their CYP2C19 genotype status, presence or absence of heartburn condition, are put into Clinical DB.

⌘ We tested the relation of genotype (rapid, intermediate and poor metabolizers), examination results, such as calcium and total protein,,,,,

⌘ Finally, we tested an example of improvement where the given dose of PPI could remain reduced 8 weeks after the start of medication. We found a significant difference between PM-RM and PM-IM (PM-RM $P=0.014$, PM-IM $P=0.104$).

⌘ This study design (effectiveness judgment by PPI and relation with Genotype) required less than one hour.

Search condition:
Phenotype=
poor
metabolizer
&
PPI prescribed

30 patients,
in 2.88sec.

Other Genome information of the selected patient

ゲノム情報詳細

●患者基本情報
患者ID:31472346
生年月日:1918.08.29 性別:男性

●ゲノム情報

項目名称	項目内容
Gene Code	273
MDR1 C3435T	C/T
MDR1 3435 T/T or not	C/C or C/T
MDR1 3435 T carrier or not	C/T or T/T
m1	m1/ml
m2	wt
m1&m2	m1000
Phenotype	PM

初発期間: 2008 年 4 月から 2009 年 3 月まで

「厚生労働省電子的情報交換推進事業」 (SS-MIX : Standardized Structured Medical Information eXchange)

⌘ 無償提供されるもの

☑ 標準ストレージソフト

☑ 患者基本、処方、注射、検査結果、病名登録

☑ CD作成ソフト

☑ 電子紹介状、患者への情報提供

☑ アーカイブビューア

☑ 紹介状や画像CD連携部で受け取り、院内ネットで医師が見える

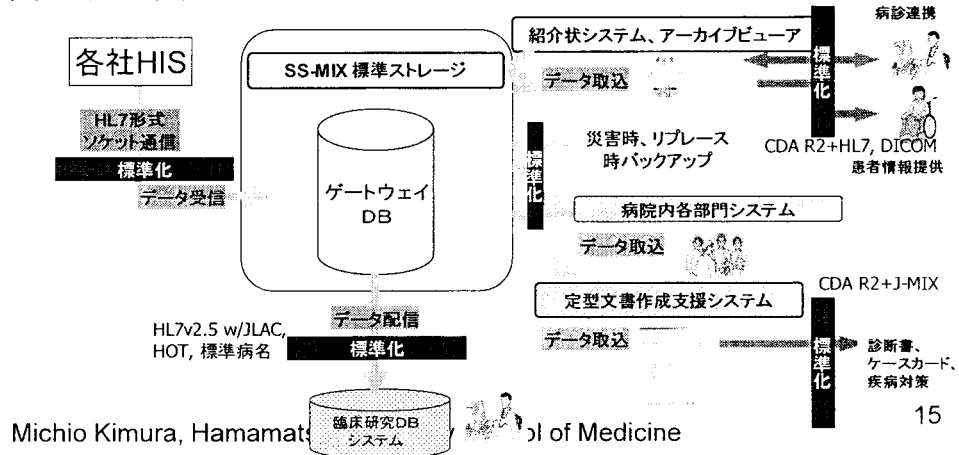
⌘ 有償のもの

☑ ハードウェア、インストール・接続作業

現在、標準機能としてHL7 v2.5でデータを出せるHIS機種

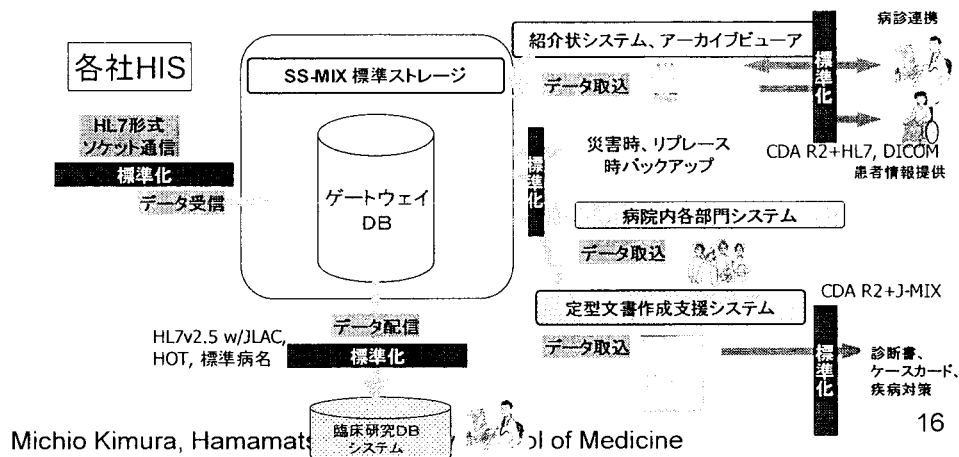
- ☑ 富士通: FX(定期バージョンアップで対応), GX
- ☑ NEC: 電子カルテ: HR, オーダ: AD v.4 以降
- ☑ SBS: Doctor-X, PrimeKARTE
- ☑ ソフトウェアサービス: e-Karte

- ⌘ これらは2006年以降に出荷されており大中病院では、すでに50%以上がSS-MIXに簡単に接続できる
- ⌘ 世界的に非常に高い、大病院でのオーダシステム普及率: 日本(80%)、アメリカ(15%)



SS-MIX普及状況

- ⌘ 標準ストレージでデータをためている施設: 20
 - ☑ 各種文書システム(保険会社への診断書システム)の普及による
- ⌘ 臨床情報検索システムを持つ病院: 静岡に5病院
 - ☑ 5病院で臨床データパネルとしてPMDAの「HISからの安全性情報抽出」事業の対象



市民の、医療情報の扱いに関する意識調査

⌘ 調査対象者

☐ 静岡県在住の一般生活者、男女20～69歳（電話帳記載世帯の居住者）

⌘ サンプル数:2000件郵送

⌘ 抽出方法

☐ 電話帳から無作為に抽出、世帯の中で該当年齢者のうち、もっとも近くに誕生日を迎える人に回答依頼

⌘ 調査期間:2006年10月16～31日

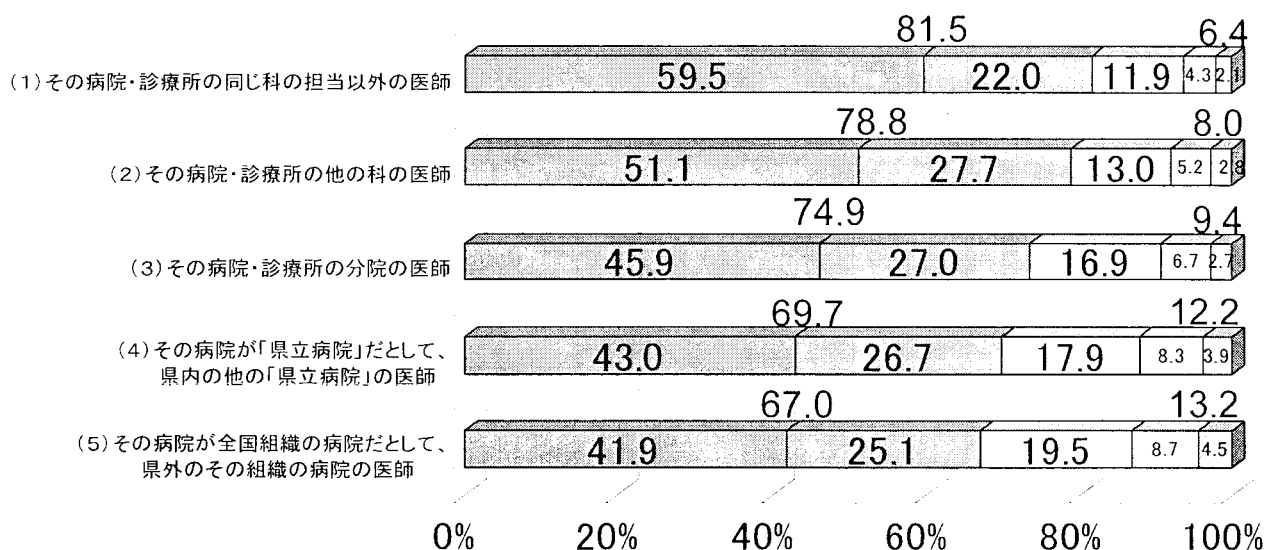
⌘ 有効回答数:510件(有効回答率25.5%)

⌘ 調査主体:浜松医科大学医療情報部

⌘ 調査実施機関:(株)トムス

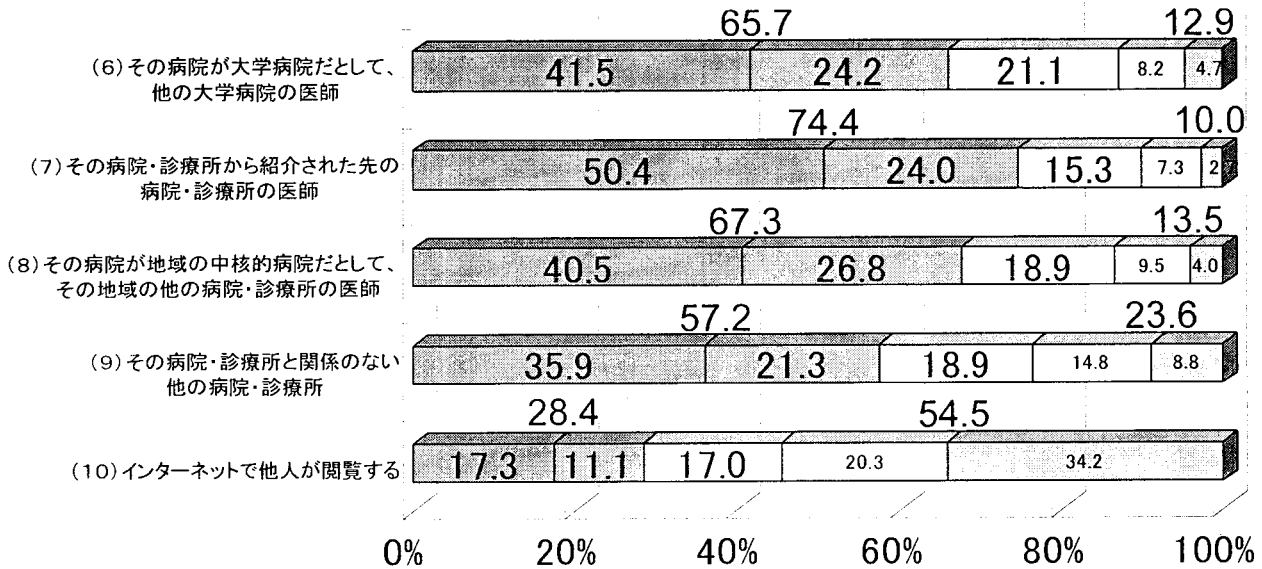
Q5 あなたが、ある病院または診療所にかかったとします。新しい治療法や薬を薦めるために、あなたの「カルテ情報」が、あなたの承諾なしに、あなたご自身を特定できない形で、以下の機関に開示されることについて、あなたはどのように思われますか。次にあげる機関別にお答えください。(各○は1つずつ)

☐ 問題ではない ☐ どちらかという問題ではない ☐ どちらともいえない ☐ どちらかという問題である ☐ 大いに問題である



Q5. あなたが、ある病院または診療所にかかったとします。新しい治療法や薬を見つけるために、あなたの「カルテ情報」が、あなたの承諾なしに、あなたご自身を特定できない形で、以下の機関に開示されることについて、あなたはどのように思われますか。次にあげる機関別にお答えください。(各〇は1 つずつ)

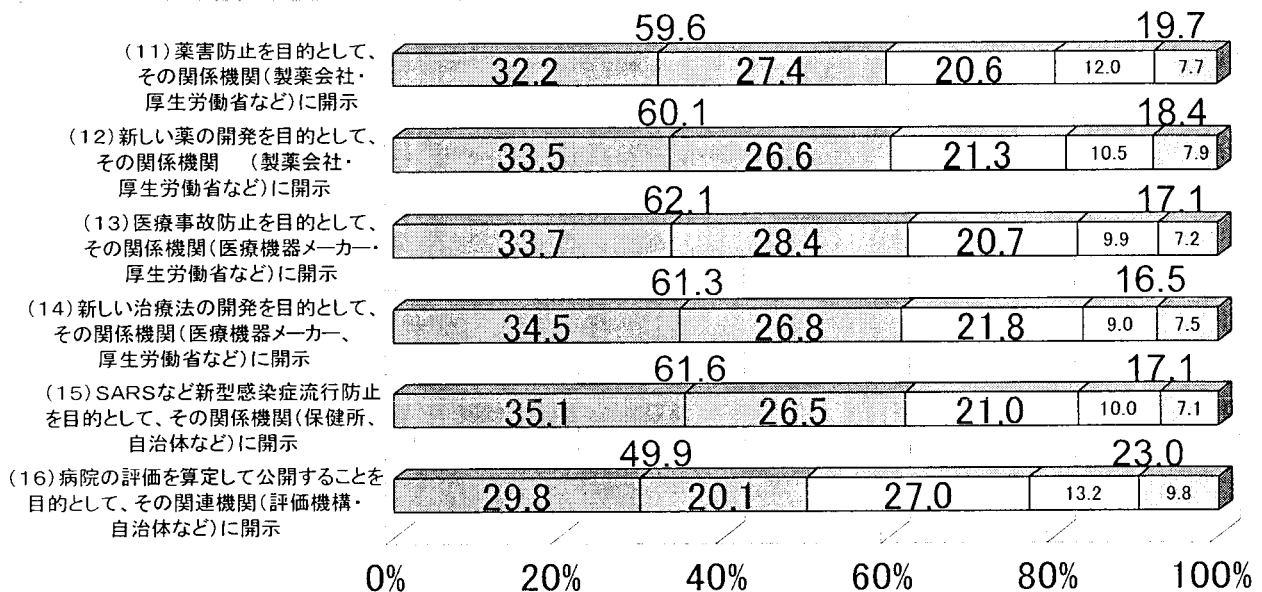
□ 問題ではない □ どちらかという問題ではない □ どちらともいえない □ どちらかという問題である □ 大いに問題である



Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

Q5. あなたが、ある病院または診療所にかかったとします。新しい治療法や薬を見つけるために、あなたの「カルテ情報」が、あなたの承諾なしに、あなたご自身を特定できない形で、以下の機関に開示されることについて、あなたはどのように思われますか。次にあげる機関別にお答えください。(各〇は1 つずつ)

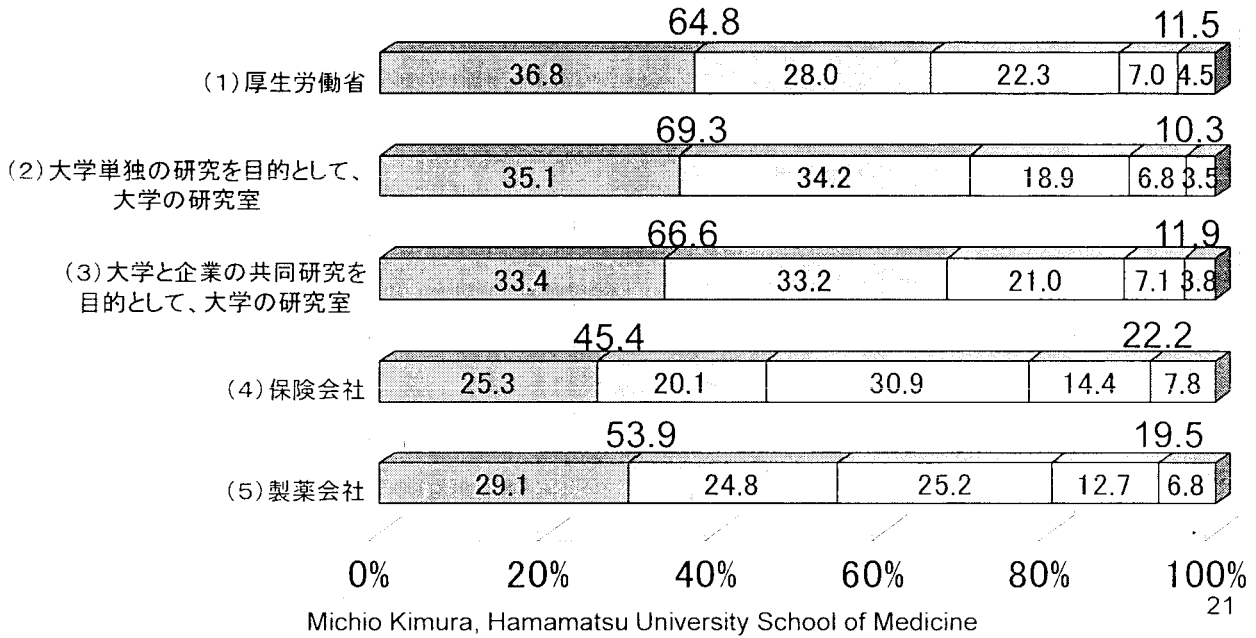
□ 問題ではない □ どちらかという問題ではない □ どちらともいえない □ どちらかという問題である □ 大いに問題である



Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

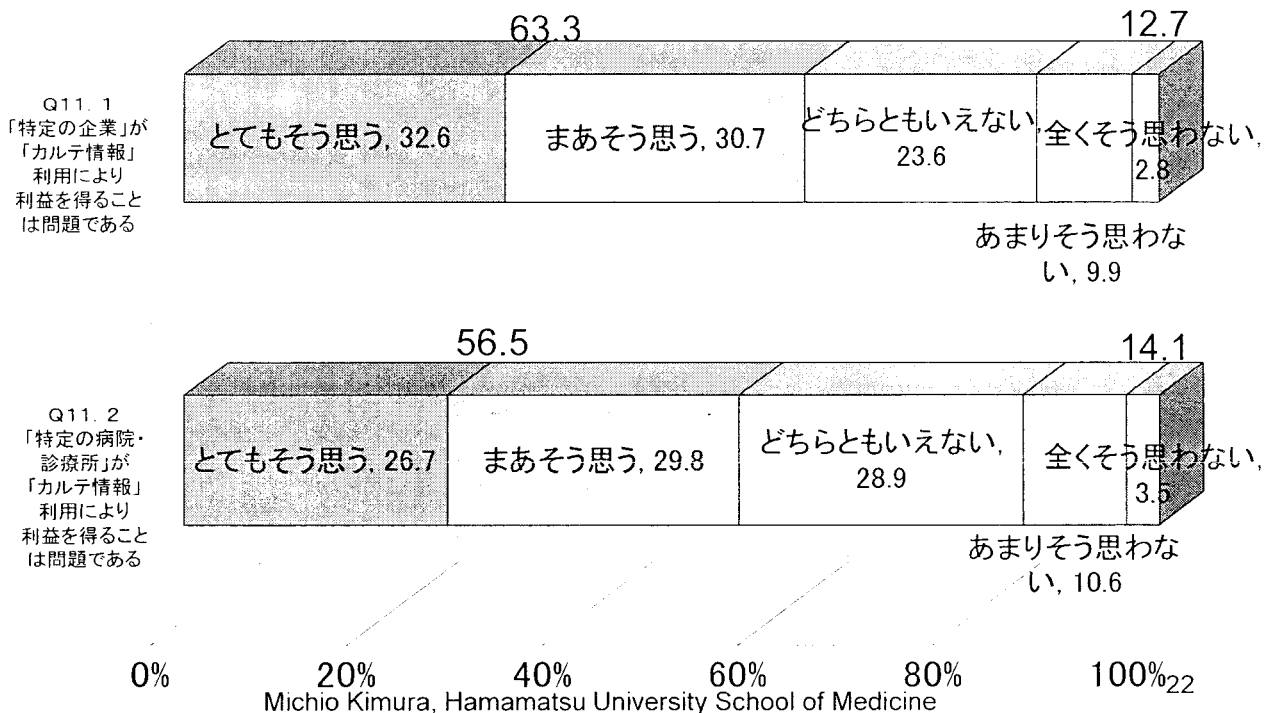
Q7. あなたが、何らかの病気にかかったとします。あなたの「病名」が、あなたご自身を特定できない形で、医療機関(病院・診療所)以外の以下の機関に開示されることについて、あなたはどのように思われますか。
次にあげる機関別にお答えください。(各〇は1つずつ)

□問題ではない □どちらかという問題ではない □どちらともいえない □どちらかという問題である □大いに問題である



Q11. では、次にあげるそれぞれのことについて、あなたのお考えとして最もあてはまるものを、それぞれ1つずつお答えください。

※ただし、ここで言う「カルテ情報」は、個人が特定できない形のものを想定してください。



昨年静岡県民に行った、医療情報の扱いに関するアンケートをアメリカ国民相手に実施

⌘ 質問は全く同じ

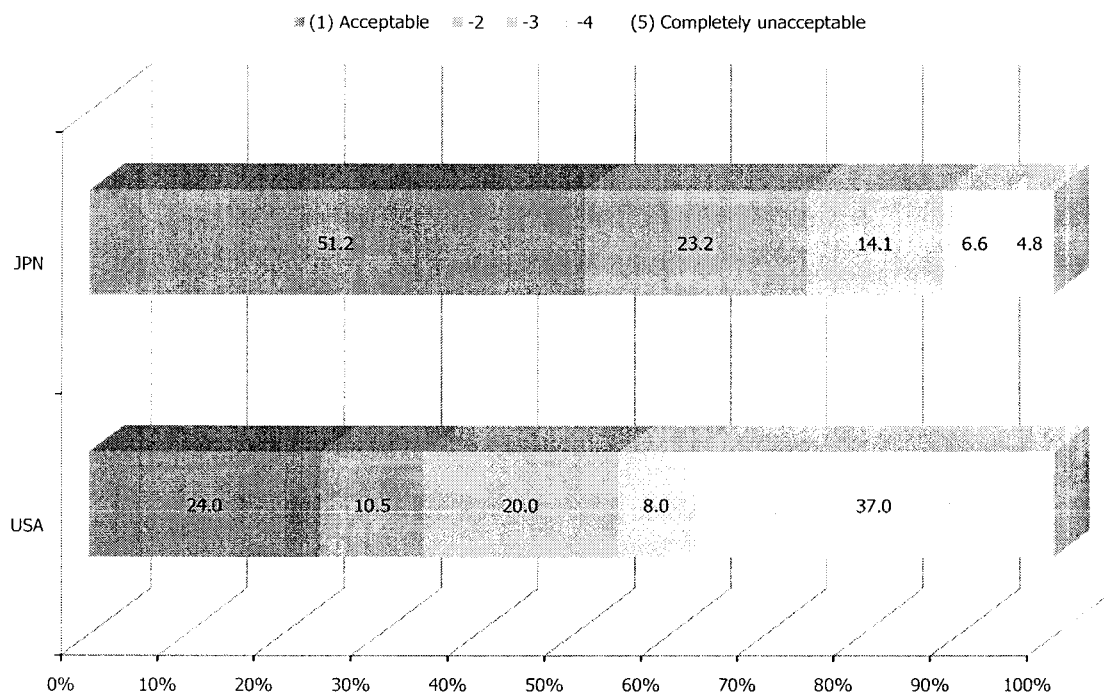
⌘ 有効回答200件（調査会社回答者パネル対象）

⌘ 業務委託：シードプランニング

Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

23

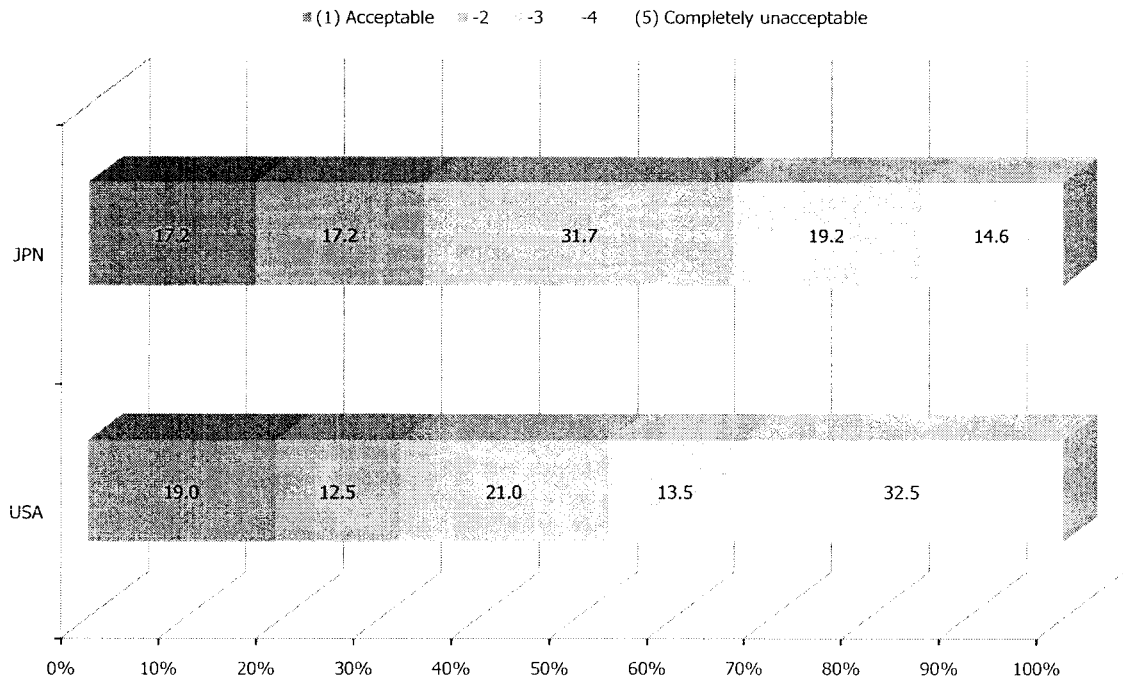
あなたのカルテを、あなたのものとわかる形で、いつも受診している病院の、他の科の先生が見る



Michio Kimura, M.D., Ph.D., Hamamatsu University School of Medicine

24

あなたのカルテを、あなたのものとわかる形で、いつも受診している病院の地域の中核病院の医師が見る

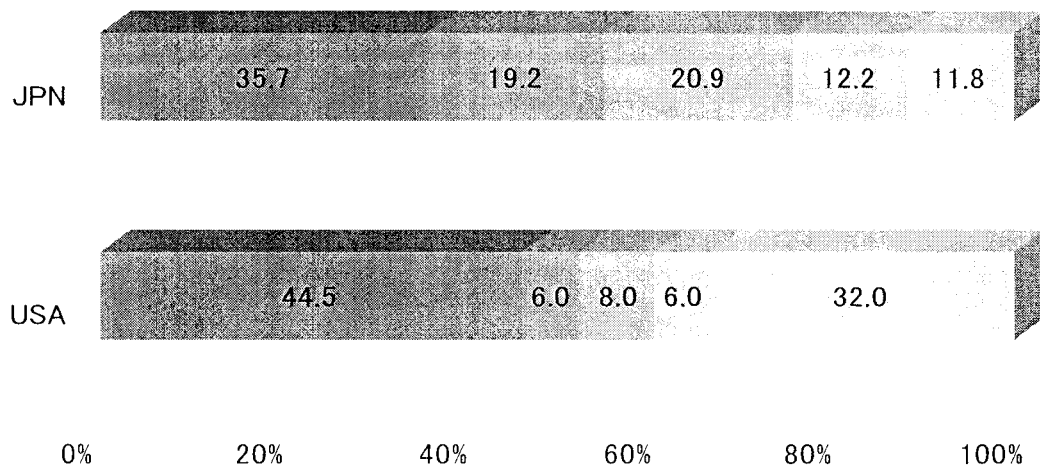


Michio Kimura, M.D., Ph.D., Hamamatsu University, School of Medicine

25

(q4_10 - 1) Only you would view your medical records on the Internet.

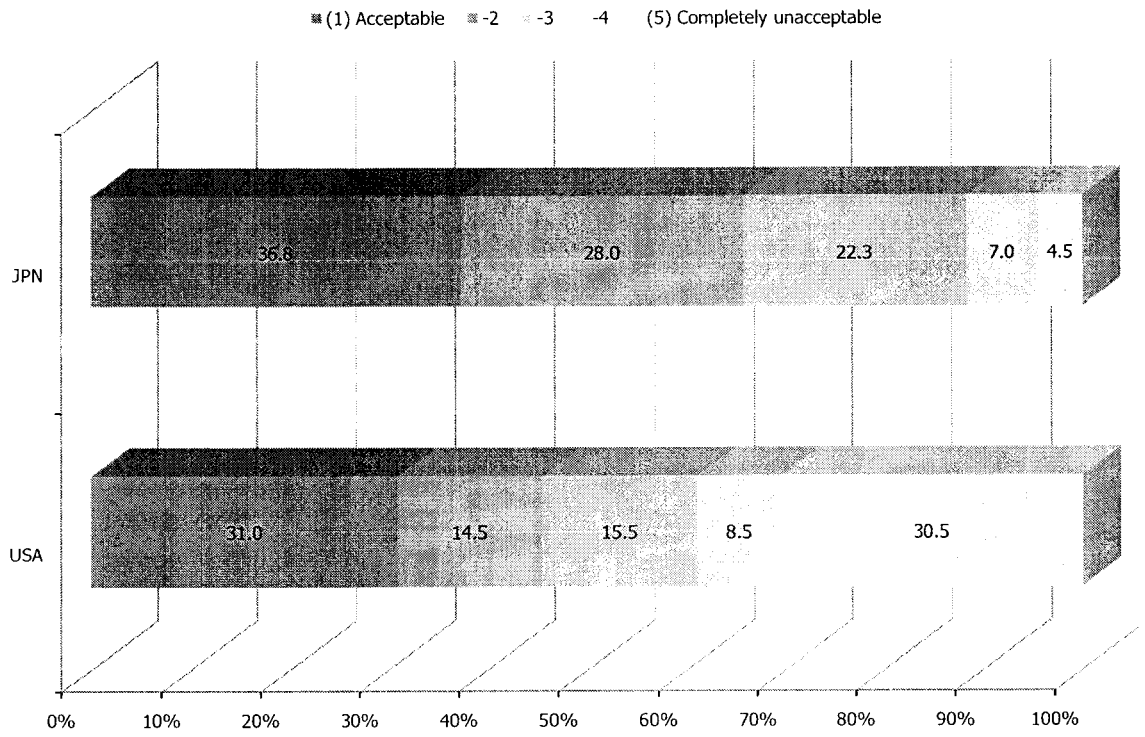
■ (1) Acceptable ■ -2 ■ -3 ■ -4 (5) Completely unacceptable (6) Don't know



Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

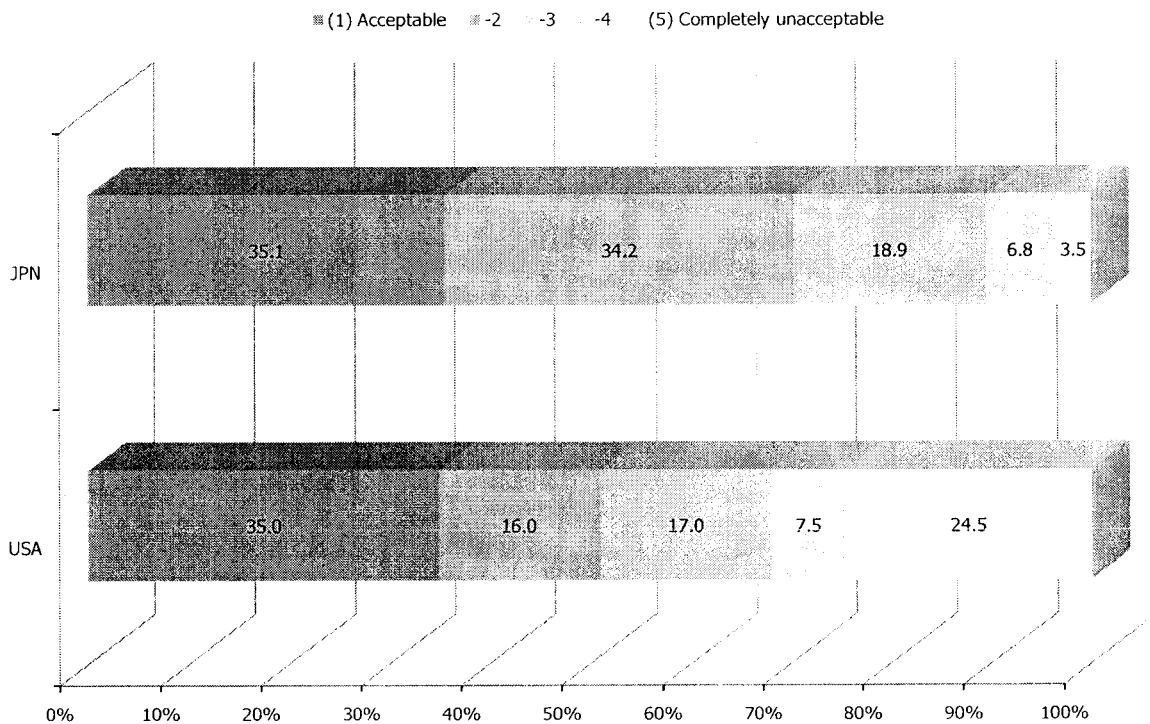
26

あなたのものとわからない形で、あなたの病名が厚生労働省に知られる



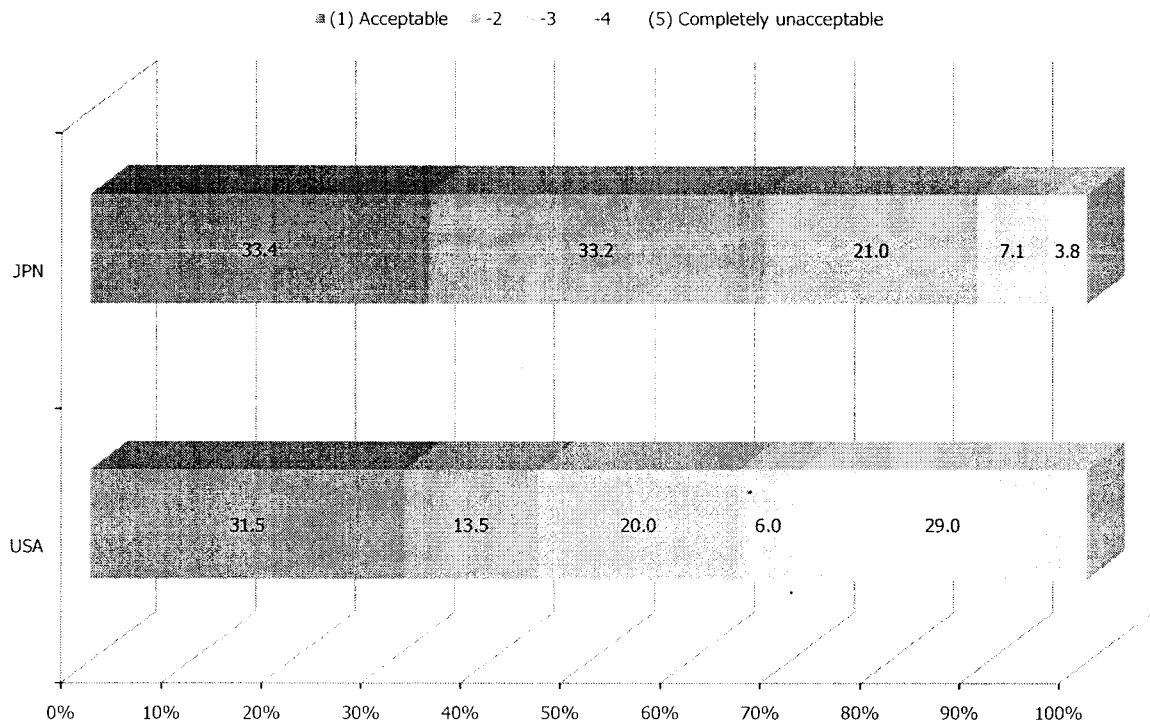
Michio Kimura, M.D., Ph.D., Hamamatsu University, School of Medicine

あなたのものとわからない形で、あなたの病名が非営利の研究に使われる



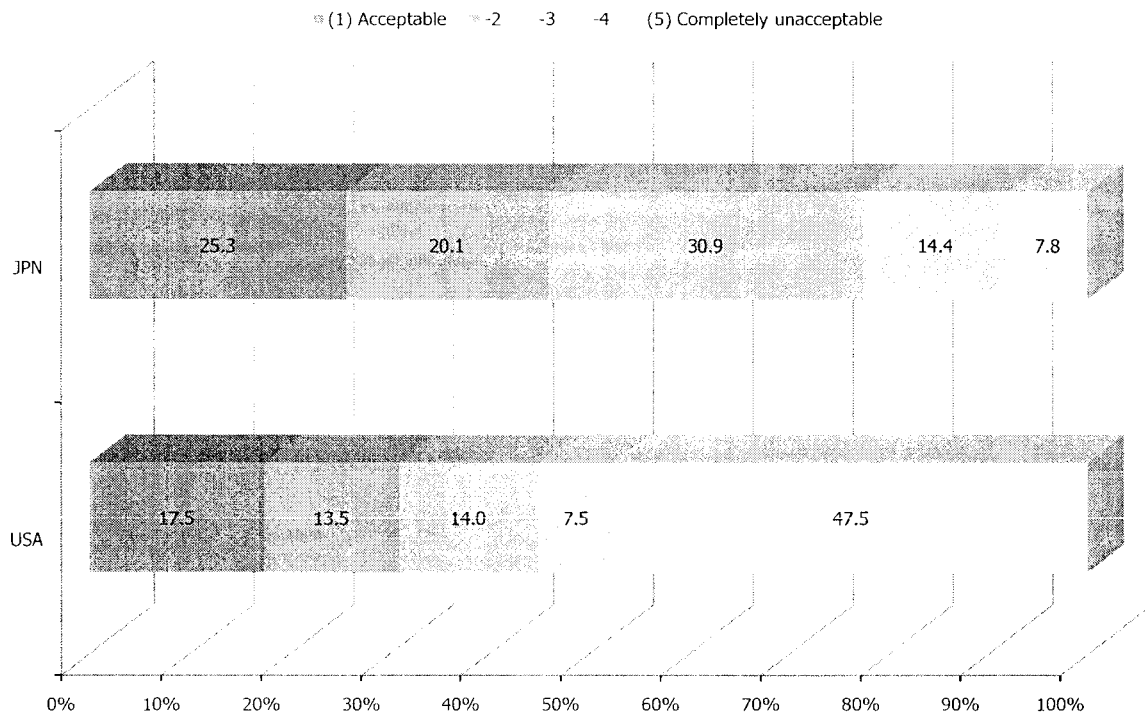
Michio Kimura, M.D., Ph.D., Hamamatsu University, School of Medicine

あなたのものとわからない形で、あなたの病名が産学協同の研究に使われる



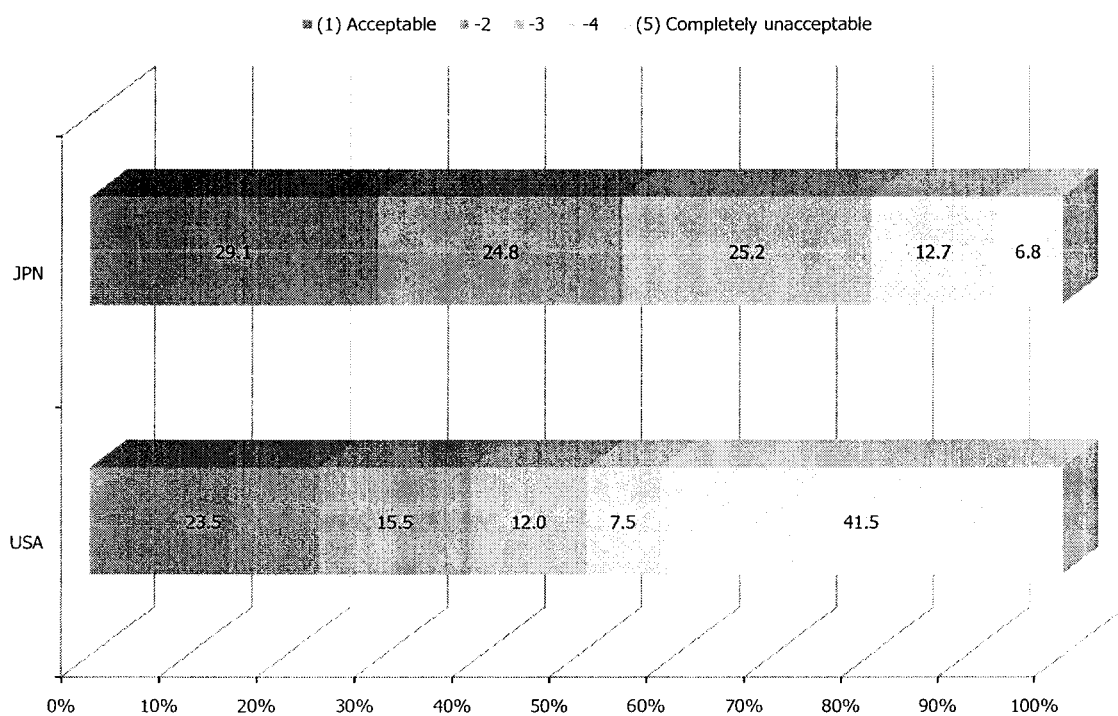
Michio Kimura, M.D., Ph.D., Hamamatsu University, School of Medicine

あなたのものとわからない形で、あなたの病名が医療保険会社に知られる



Michio Kimura, M.D., Ph.D., Hamamatsu University, School of Medicine

あなたのものとわからない形で、あなたの病名が製薬会社に知られる

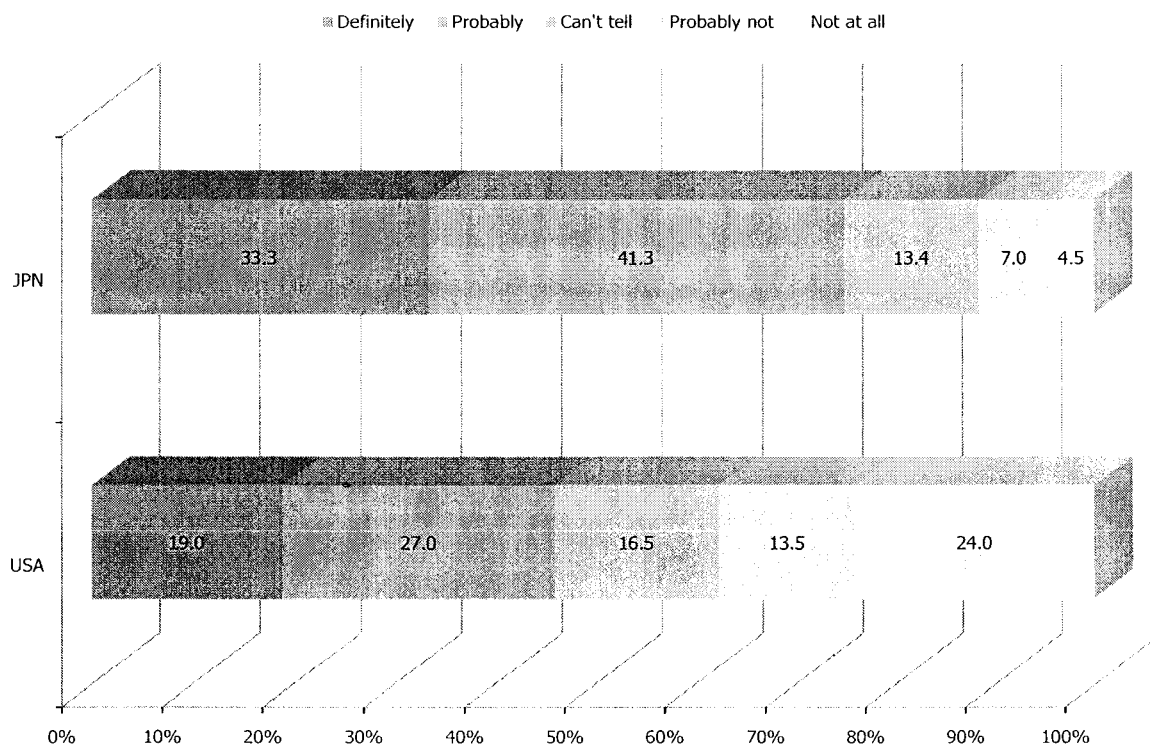


Michio Kimura, M.D., Ph.D., Hamamatsu University, School of Medicine

31

Question: q13 - 1 (Single)

Now, do you want your medical records to be compiled into one file as lifelong medical records?



Michio Kimura, M.D., Ph.D., Hamamatsu University, School of Medicine

32

Questionnaire sent to APAMI delegates (12 valid answers)

- ⌘ Purpose of medical records is primary for healthcare itself, what are 2nd? 3rd?
- ⌘ Do your country/region has national ID? national health ID?
- ⌘ What is the status of your country/region's EHR(lifelong health record) project status?
 - Purpose of EHR is primary for continuity of care, what are 2nd? 3rd?
- ⌘ What language is used for; medical records? nursing records?
- ⌘ Disclosure of medical record contents to patient, referred physician, insurance payer, public health dept., health policy dept. are unconditional/conditional/prohibited?
- ⌘ Secondary use of medical record (dis-identified) by public health dept., health policy dept., non-profit research, for-profit research, are unconditional/conditional/prohibited? Any general regulations?

Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

33

National ID?

National Healthcare ID?

- ⌘ Australia: No, No
- ⌘ China: Yes, Social Sec. # is used
- ⌘ HK: Yes, National ID is used
- ⌘ India: No, No
- ⌘ Indonesia: Yes, Yes
- ⌘ Japan: No, No
- ⌘ Korea: Yes, No
- ⌘ NZ: No, Yes
- ⌘ Philippines: No, No
- ⌘ Singapore: Yes, National ID is used
- ⌘ Thailand: Yes, No
- ⌘ Taiwan: Yes, National ID is used

Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

34

Secondary Use (patient name enough anonymized, without consent) by ;

⌘O: Unconditional, C: Conditional, X: Not done/prohibited

	Public Health	Health Policy	non-profit	for-profit	Any reg.?
AU	O	O	O	O	O
CN	C	O	O	O	X
HK	O	O	C(Universities)	O	X
ID	O	O	C(Approval)	C(Approval)	X
IN	C(Certain Disease)	C(Certain Disease)	C(Approval)	C(agency member)	X
JP	X	X	C(IRB)	X	O
KR	C(Outbreak)	X	X	X	O
NZ	C(No other purpose)	C(No other purpose)	C(No other purpose)	X	O
PH	O	X	X	X	X
SG	C(Stats Act)	C(Stats Act)	C(IRB)	C(IRB)	X
TH	X	X	O	X	X
TW	O	O	O	O	X

Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

35

医学科4年の実習 “D☆D”を使い検索

A.2007年11月に当院受診

B.HbA1c 7.2

2~3か月後 6.0

C.糖尿病の既往歴

(外科学会連合のガイドラインには準拠している)

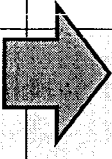
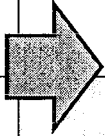
この3点の情報を入力し

検索したところ

...1件

Michio Kimura, Hamamatsu University School of Medicine

36

結果	あいまい化前		あいまい化後
A. 日付	2007年11月		2007年
B. HbA1c 検査値	1回目 7.2 2回目 6.0		1回目 可 6.5~7.9 2回目 良 5.8~6.4
該当件数	1		42
本人特定 の危険度	極めて高		相対的に低下

37

まとめ 一 提言(1)

⌘ 目的の吟味

- ☐ 製薬会社の「安全性情報検知」「新薬開発」「営業的データ収集」をどう区別し、どこまで認める？
- ☐ 「大学の研究」でも、独法化後は特に、「目的ロンダリング」に利用される

⌘ 単一のガイドラインは実効性薄い

- ☐ 検索力の継続的、飛躍的向上
- ☐ 「このように匿名化すれば、誰が何の目的に使っても大丈夫」は無理
- ☐ 目的、利用者の範囲、結果開示方法により個別に定まる。

まとめ 一 提言(2)

⌘ 病院の情報の扱いについての不信が生じることを恐れる

☒ 一部の不埒な利用がすべてをダメにする

⌘ 市民の意識は

☒ 無視できぬ不信層 (Opt Outが簡単に出来るように)

☒ しかし同意やOpt Out操作、そのための説明など、今以上に現場の医師に負担をかける？

☒ 「データは施設内」「名寄せを望まない層も無視できない」

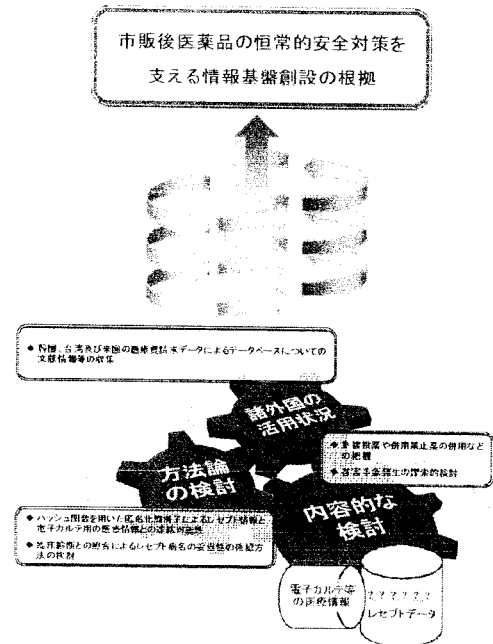
☒ まずはナショナルDBによる名寄せはせず、意思に負担がこれ以上にかからないデータ種(処方、臨床検査結果など)を用い、クリーンルーム方式で、データを出さずに結果を各施設が出し合って、副作用早期感知など、メリットを市民に示してから、、

厚生労働科学研究(平成21年度～23年度)

レセプト等を利用した薬剤疫学データベース作成に関する研究

研究組織

- 藤田利治(情報・システム研究機構 統計数理研究所)
- 岡本悦司(国立保健医療科学院・経営科学部)
- 折井孝男(NTT東日本関東病院)
- 久保田潔(東京大学大学院医学系研究科・薬剤疫学)
- 小出大介(東京大学大学院医学系研究科・臨床疫学システム講座)
- 望月眞弓(慶應義塾大学・薬学部)
- 山口拓洋(東京大学大学院医学系研究科・臨床試験データ管理学)
- 木村真也(日本医療データセンター)
- 酒井弘憲(日本製薬工業協会 統計・DM部会)
- 小宮山靖(日本製薬工業協会 統計・DM部会)
- 藤井陽介(情報・システム研究機構 統計数理研究所)



レセプト等を利用した薬剤疫学データベース作成

目標

- 医薬品の市販後安全対策へのレセプトの活用可能性を実際のデータを用いて具体的に検討し、データベース作成での留意点等を提示する。
 - 本研究による実際のレセプトデータと電子カルテ等の医療情報などに基づいた検討から、医薬品の重複投薬、併用禁止薬の併用などの実態、有害事象発生の把握可能性、匿名化された状態でのレセプトデータと医療情報との連結可能性、臨床診断との照合によるレセプト病名の妥当性の確認方法などが具体的に明らかになる。
 - 市販後医薬品の恒常的安全対策を支える情報基盤創設の根拠を提供し、医薬品の安全性・有効性の確保に貢献する。

研究計画

内容的な検討:

- 使用実態の把握
 - ・ 重複投薬
 - ・ 併用禁止薬の併用
- 医薬品と有害事象の関連についての探索的検討

方法論の検討

- 電子カルテ等の医療情報との連結可能性
 - ・ ハッシュ関数を用いた匿名化識別子による連結
- レセプト病名の妥当性研究
 - ・ レセプト病名の医療記録との照合による妥当性研究
 - ・ レセプト上の補助情報(臨床検査実施や治療薬剤使用など)の追加による利用可能性の改善の検討

諸外国の活用状況等の情報収集

- レセプトDBが既に稼働して実績をあげている韓国と台湾
- 米国の医療費請求データに基づく i3 Aperio など

3

使用実態の把握

- ・ 重複投薬(商品名、一般名)
- ・ 併用禁止薬の併用

4

JMDCから提供を受けたレセプトデータ

40歳以上、2006-2008年の3年間の全てのデータ

ファイル名	レセプト種類	レコード件数	患者数(人)
PT患者	医科+調剤	124,235	124,235
Rレセプト	医科	1,976,787	122,703
DX傷病	医科	6,949,977	122,703
CP診療行為	医科	14,688,944	122,415
RX医薬品	医科+調剤	# 7,237,200	119,981
RX医薬品	調剤	# 3,455,155	93,211

#: 薬価基準コード不明を除く

5

重複投薬

薬剤レコード区分2	薬剤コード桁数	薬剤コード	内容
1	3byte	薬効小分類	薬効分類番号(3)
2	4byte	薬効細分類	薬効分類番号(4)
3	7byte	一般名	薬効分類番号(4) + 投与経路(1) + 成分番号(2)
4	9byte	基本薬剤名	薬効分類番号(4) + 投与経路(1) + 成分番号(2) + 連番(2)
5	1byte	薬効大分類	薬効分類番号(1)
6	2byte	薬効中分類	薬効分類番号(2)

例) 1: 神経系及び感覚器官用医薬品 (薬効分類 (大分類))

11: 中枢神経系用薬 (薬効分類 (中分類))

114: 解熱鎮痛消炎剤 (薬効分類 (小分類))

1143: サリチル酸系製剤 (薬効分類 (細分類))

● 1143002: アスピリン (一般名)

● 114300201: ミニマックス (薬剤名)

「調剤」: 処方期間の重なり(7日間)+異なる医療施設

6

重複投与(1): 「調剤」(93,211人)のみ

<処方期間の重なり(7日間以上)+異なる医療施設> 一般名レベルで561種類

一般名	人数	87分類名	ATC分類名
レバミピド錠	540	その他の消化性潰瘍用剤	その他の消化性潰瘍用剤
エチゾラム錠	320	その他の精神神経用剤	抗不安薬(トランキライザー)
テプレノンカプセル	305	その他の消化性潰瘍用剤	その他の消化性潰瘍用剤
スルピリド錠	202	その他の消化性潰瘍用剤	その他の消化性潰瘍用剤
塩酸フェキソフェナジン錠	196		全身性抗ヒスタミン剤
トリアゾラム錠	181	ベンゾジアゼピン系製剤	非バルビツール酸系、単味剤
ロキソプロフェンナトリウム錠	168	その他の解熱鎮痛消炎剤	非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ剤単味剤
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-レグルタミン顆粒	168	その他の消化性潰瘍用剤	その他の胃疾患用剤
プロチゾラム錠(1)	129	ベンゾジアゼピン系製剤	非バルビツール酸系、単味剤
メコバラミン錠	126	ビタミンB12剤	単味のビタミンB12製剤
ランソプラゾール錠	112	その他の消化性潰瘍用剤	プロトンポンプ阻害剤
塩酸オロパタジン錠	111		全身性抗ヒスタミン剤
ランルカスト水和物カプセル	102		喘息用抗ロイコトリエン剤、全身性
塩酸エピナスチン錠	92		全身性抗ヒスタミン剤
フルニトラゼパム錠	87	ベンゾジアゼピン系製剤	非バルビツール酸系、単味剤
ベシル酸アムロジピン錠(1)	84	冠血管拡張剤	カルシウム拮抗剤、単味剤
クロチアゼパム錠	83	その他の精神神経用剤	抗不安薬(トランキライザー)
テプレノン細粒	81	その他の消化性潰瘍用剤	その他の消化性潰瘍用剤
モンテルカストナトリウム錠(2)	76		喘息用抗ロイコトリエン剤、全身性
アスピリン腸溶錠	75	他に分類されない血液・体液用薬	血小板凝集抑制剤;シクロオキシゲナーゼ阻害剤
アルプラゾラム錠	71	ベンゾジアゼピン系製剤	抗不安薬(トランキライザー)
リマプロスタアルファデクス錠	71	他に分類されない血液・体液用薬	血小板凝集抑制剤;血小板cAMP増大剤
塩酸セチリジン錠	69		全身性抗ヒスタミン剤
酒石酸ゾルピデム錠	66	その他の催眠鎮静剤、抗不安剤	非バルビツール酸系、単味剤

7

重複投与: 「調剤」(93,211人)のみ

<処方期間の重なり(7日間以上)+異なる医療施設> 商品名レベルで963種類

薬剤コード	薬剤名	人数	ATC分類名
2329021F1021	ムコスタ錠100	540	その他の消化性潰瘍用剤
2329012M1021	セルベックスカプセル50mg	276	その他の消化性潰瘍用剤
1179025F1026	デバス錠0.5mg	261	抗不安薬(トランキライザー)
4490023F1024	アレグラ錠60mg	196	全身性抗ヒスタミン剤
1124007F2026	ハルシオン0.25mg錠	174	非バルビツール酸系、単味剤
2329009F1110	ドグマチール錠50mg	166	その他の消化性潰瘍用剤
1149019F1021	ロキソニン錠	129	非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ剤単味剤
1124009F1223	レンドルミン錠0.25mg	116	非バルビツール酸系、単味剤
4490025F2020	アレロック錠5	109	全身性抗ヒスタミン剤
3136004F2138	メチコパール錠500ug	107	単味のビタミンB12製剤
4490017M1036	オノンカプセル112.5mg	100	喘息用抗ロイコトリエン剤、全身性
2329122D1252	マーズレンS顆粒	96	その他の胃疾患用剤
2329023F1020	タケプロンOD錠15	87	プロトンポンプ阻害剤
1179012F1118	リーゼ錠5mg	80	抗不安薬(トランキライザー)
2329012C1026	セルベックス細粒10%	80	その他の消化性潰瘍用剤
3399007H1021	バイアスピリン錠100mg	75	血小板凝集抑制剤;シクロオキシゲナーゼ阻害剤
4490020F2027	ジルテック錠10	58	全身性抗ヒスタミン剤
4490027F1022	クラリチン錠10mg	58	全身性抗ヒスタミン剤
4490022F2034	タリオン錠10mg	57	全身性抗ヒスタミン剤
2329028F1023	パリエット錠10mg	54	プロトンポンプ阻害剤
3399003F1073	オパルモン錠5ug	54	血小板凝集抑制剤;血小板cAMP増大剤

8

使用実態の把握

・ 併用禁止の内服薬併用

Data Index社から購入した併用禁止・原則禁止のリスト

商品名レベル: 延 172,861組、 実 138,598組

9

併用禁止(1): 「調剤」(93,211人)のみ

一般名レベルで48種類の併用禁止の内服薬投与 (125人)

人数	一般名(第1薬)	ATC分類名(1)	一般名(第2薬)	ATC分類名(2)
8	マレイン酸フルボキサミン錠	SSRI抗うつ薬	塩酸チザニジン錠	筋弛緩剤、中枢作用性
5	塩酸チザニジン錠	筋弛緩剤、中枢作用性	塩酸シプロフロキサシン錠	内服用フッ化キノロン製剤
4	ゾルミトリブタン錠(2)	片頭痛用トリブタン系製剤	臭化水素酸エトレトリブタン錠	片頭痛用トリブタン系製剤
3	エブレノン錠	カリウム保持性利尿剤 単味剤	ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド配合剤錠	降圧剤(C2)及び/又は利尿剤を配合するアンジオテン
3	コハク酸スマトリブタン錠	片頭痛用トリブタン系製剤	臭化水素酸エトレトリブタン錠	片頭痛用トリブタン系製剤
2	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤カプセル	代謝拮抗剤	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤カプセル	代謝拮抗剤
2	酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン配合剤(1)錠	その他の片頭痛用剤	クラリスロマイシン錠	マクロライド系製剤及びその類似製品(リンコマイシン系製)
2	酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン配合剤(1)錠	その他の片頭痛用剤	ゾルミトリブタン錠(1)	片頭痛用トリブタン系製剤
2	酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン配合剤(1)錠	その他の片頭痛用剤	臭化水素酸エトレトリブタン錠	片頭痛用トリブタン系製剤
1	コハク酸スマトリブタン錠	片頭痛用トリブタン系製剤	ゾルミトリブタン錠(2)	片頭痛用トリブタン系製剤
1	コハク酸スマトリブタン錠	片頭痛用トリブタン系製剤	メシル酸ジヒドロエルゴタミン錠	強心剤(ドパミン作動薬を除く)
1	スピロラクトン錠	カリウム保持性利尿剤 単味剤	エブレノン錠	カリウム保持性利尿剤 単味剤
1	ゾルミトリブタン錠(2)	片頭痛用トリブタン系製剤	メシル酸ジヒドロエルゴタミン錠	強心剤(ドパミン作動薬を除く)

10

併用禁止(2): 「医科」&「調剤」(119,981人)

一般名レベルで53種類の併用禁止の同一月内での内服薬投与 (119人)

人数	一般名(第1薬)	ATC分類名(第1薬)	一般名(第2薬)	ATC分類名(第2薬)
13	グリメピリド錠	スルフォニル尿素系製剤	ミチグリニドカルシウム水和	グリニド系製剤、単味剤
13	臭化水素酸エトトリプタン錠	片頭痛用トリプタン系製剤	安息香酸リザトリプタン錠	片頭痛用トリプタン系製剤
8	塩酸チザニジン錠	筋弛緩剤、中枢作用性	塩酸シプロフロキサシン錠	内服用フッ化キノロン製剤
5	グリベンクラミド錠	スルフォニル尿素系製剤	ミチグリニドカルシウム水和	グリニド系製剤、単味剤
5	コハク酸スマトリプタン錠	片頭痛用トリプタン系製剤	メシル酸ジヒドロエルゴタミン錠	強心剤(ドパミン作動薬を除く)
5	酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン配合剤(1)錠	その他の片頭痛用剤	クラリスロマイシン錠	マクロライド系製剤及びその類似製品(リンコマイシン系製剤を含む)
4	コハク酸スマトリプタン錠	片頭痛用トリプタン系製剤	ゾルミトリプタン錠(1)	片頭痛用トリプタン系製剤
4	ゾルミトリプタン錠(2)	片頭痛用トリプタン系製剤	安息香酸リザトリプタン錠	片頭痛用トリプタン系製剤
3	グリメピリド錠	スルフォニル尿素系製剤	ナテグリニド錠	グリニド系製剤、単味剤
3	マレイン酸フルボキサミン錠	SSRI抗うつ薬	塩酸チザニジン錠	筋弛緩剤、中枢作用性
3	酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン配合剤(1)錠	その他の片頭痛用剤	コハク酸スマトリプタン錠	片頭痛用トリプタン系製剤
2	dI-塩酸イソプロテレノール徐放カプセル	抗めまい薬	葛根湯エキス顆粒	漢方薬
2	グリクラジド錠	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)	ミチグリニドカルシウム水和物錠	グリニド系製剤、単味剤
2	グリベンクラミド錠	スルフォニル尿素系製剤(SU剤)	ナテグリニド錠	グリニド系製剤、単味剤
2	コハク酸スマトリプタン錠	片頭痛用トリプタン系製剤	臭化水素酸エトトリプタン錠	片頭痛用トリプタン系製剤

11

使用実態の把握

- ・ 医薬品と有害事象の関連についての探索的検討
高脂血症用薬と横紋筋融解症

レセプト件数

ATC分類名(細分類名)	度数	%
スタチン製剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤)	173,941	77.1
フィブラート系製剤	27,641	12.2
イオン交換樹脂製剤	2,645	1.2
その他のコレステロール/脂質調整剤	21,505	9.5

12

方法

◆研究対象集団

- ・ 高脂血症用薬を新規使用ないし使用再開した40歳以上のもの
- ・ 2006年1月～6月に高脂血症用薬の処方がなく、
2006年7月～2008年12月に高脂血症用薬の処方があったもの

◆曝露状態の区分

- ・ 現在使用： 処方開始から処方期間終了
ただし、処方期間終了後14日までにイベント発生の場合は現在使用
- ・ 最近の過去使用： 処方期間終了から90日以内
- ・ 遠い過去使用： 処方期間終了91日後以降

13

現在使用での発生率

●全レコード

曝露状態	発生人数	観察人年	発生率 /1,000人年	検定
スタチン製剤	75	5471.9	13.7	$\chi^2 = 3.72$ $p = 0.054$
その他の製剤 フィbrate系製剤 イオン交換樹脂製剤 その他	15	1875.4	8.0	

●疑いなしのレコードのみ(JMDCがフラッグを付与)

曝露状態	発生人数	観察人年	発生率 /1,000人年	検定
スタチン製剤	8	5509.9	1.45	$\chi^2 = 0.16$ $p = 0.693$
その他の製剤 フィbrate系製剤 イオン交換樹脂製剤 その他	2	1879.4	1.06	

14

スタチン製剤での発生率

● 全レコード

曝露状態	発生人数	観察人年	発生率 /1,000人年	検定
現在使用	75	5471.9	13.7	$\chi^2=32.15$ $p < 0.001$
最近の過去使用	6	947.8	6.3	
遠い過去使用	0	2178.6	0.0	

● 疑いなしのレコードのみ (JMDCがフラッグを付与)

曝露状態	発生人数	観察人年	発生率 /1,000人年	検定
現在使用	8	5509.9	1.45	$\chi^2=3.69$ $p=0.158$
最近の過去使用	2	954.5	2.1	
遠い過去使用	0	2195.5	0.0	

15

方法論の検討

■ 電子カルテ等の医療情報との連結可能性

- ハッシュ関数を用いた匿名化識別子による連結

研究分担者の関連病院の対象レセプトの受診患者数

(2003年9月～2008年11月): 155人

連結を実施

延べ 615人月

■ レセプト病名の妥当性研究

- レセプト病名の医療記録との照合による妥当性研究
- 妥当性に問題のある病名についてレセプト上の補助情報(臨床検査実施や治療薬剤使用など)の追加による利用可能性の改善の検討

16

諸外国の活用状況等の情報収集

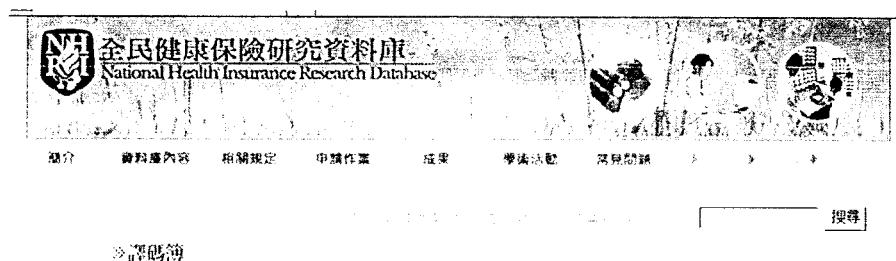
- 網羅的なレセプトDBが既に稼働して実績をあげている韓国と台湾
- 米国の医療費請求データに基づく i3 Aperio など

17

National Health Insurance Research Database (台湾)

- Bureau of National Health Insurance (保険局)が、National Health Research Institutes (國家衛生研究院)に委託
保険局: 重要なデータであることから、学術的活用のため提供すべき
- NHIRDに基づく研究用データの提供
 - 台湾の全人口 約2,300万人の1995年3月以降の経時的データ
 - 2001年2月1日からデータ提供開始
 - 2008年には約250件の利用申請
 - 150超の英文論文のリスト

http://w3.nhri.org.tw/nhird//date_02.htm#



18

情報収集： 久保田潔教授（東京大学大学院医学系研究科・薬剤疫学）

◆ 韓国訪問

- Health Insurance Review Agency (HIRA) 訪問
- Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine 訪問

◆ 米国訪問

- FDA White Oak Campus 訪問
- Harvard 大学訪問
 - Dr. Brown (HMO Network)
 - Dr. Setoguchi (種々の北米データベースを用いた研究)
- i3 Drug Safety 訪問

◆ 台湾訪問予定

平成21年度第2回研究班会議(12月7日開催)において100に達するスライドにて報告

19

ご清聴、ありがとうございました

レセプト等の医薬品の市販後安全対策のための
具体的活用方を検討



レセプト等を利用した薬剤疫学データベース作成

20

これまでの主要な議論

1

ゴール設定

- 基本コンセプト、ゴール設定、アプローチの仕方、財源などの議論が必要(永井構成員)
- 本懇談会には2つの目的があり、1つはDBを利用して医薬品の安全性を高めるための方策を策定すること、もう1つはデータベースを活用方法を策定すること。両者を明確化しながら、議論をすすめるべき(宮田構成員)
- 目指すべきゴール設定を共有する必要がある(山本(尚)構成員)

2

メリットの示し方／ 国民における受け入れ

- DB利用に関して国民及び医療関係者の理解を促進する必要。北欧等外国の例も参考に。(木下構成員、生出構成員)
- DB利用のメリットを国民に提示し認めてもらうことが重要(山本(隆)構成員)
- 成果の出やすい事象について解析を行い成果をだせば、国民に重要性を示すことができる(宮田構成員)
- リスク情報をどのように国民と共有し、患者が使用又は選択する際の助けになるか、情報提供のあり方を考えるべき(宮田構成員)

3

データの種類・活用

- レセプトデータベースの中に医薬品等の安全対策に資するデータがどの程度含まれているか検証が必要(木下構成員)
- レセプトデータベースだけでなく、DPC、電子カルテや人口動態統計等の他のデータベースも活用すべき(山本(尚)構成員)
- データベースへのアクセスを認める範囲、目的、情報開示対象について検討が必要(我妻構成員)
- 疫学上の評価を行う際のバイアスに注意。シグナルの検証と仮説の検証を区別すべき。(佐藤構成員)
- 米国等において企業等の自主報告から能動的なサーベイの流れがある(藤田構成員)
- 一人一人の患者に対して、投薬・検査機関が異なってもデータを突合せ重複を防ぎ、出来る限り初期に対応することにより、副作用等発生リスクを最小化できないか。(川上構成員)

4

技術的基盤の整備

- 主要諸外国で大規模データベースが構築されている状況と日本の現状の比較(藤田構成員)
- 安全対策のために医療機関でデータ入力等を行う場合、医師以外の医療従事者の協力が必要(木下構成員、川上構成員)
- レセプトデータを管理し、行政や研究者に対するデータ提供を管理する独立した組織が必要(佐藤構成員)
- 診療情報や検査データ等のデータベースがないため、解析するためにはまずデータを入力せざるを得ず、結果として市販後調査や臨床研究について世界から遅れてしまう(永井構成員)

5

技術的基盤の整備(続き)

- レセプトDBを核にして、DBと医療機関と情報交換を行う体制を構築すべし(藤田構成員)
- 医療関係のデータベースが整備されていないため、客観的で質の高い報道が困難(宮田構成員)
- 地域単位のデータベースをまずは構築し、それを日本全国へと広げていくべき(山本(尚)構成員)
- 電子化された様々な情報を、電子化されたまま一括して管理する仕組みがないことが問題(山本(隆)構成員)

6

データ連結等技術的手法の開発

- 病院間でデータをリンケージすることは重要(川上構成員)
- 個人を特定して情報提供等の安全対策をすべき(藤田構成員)
- 日本でも国民一人一人に登録番号を付して、リンケージを可能にし、より精度の高い解析・評価等をすべき。(佐藤構成員、永井構成員、山本尚構成員)
- 歯科と医科のレセプトを突合させるためのシステム整備が必要(中尾構成員)

7

データ連結等技術的手法の開発(続き)

- 他のDB、例えば人口動態統計や癌登録等とのリンケージが必要ではないか(辻構成員、山本(尚)構成員)
- 住民登録番号以外で、リンケージ、名寄せを行うことはできるか(望月構成員)
- ハッシュ関数は必ず1対1になるわけではなく、リンケージには限界がある。個人識別を行うためのデータが必要(山本(尚)構成員、山本(隆)構成員)

8

個人情報保護、倫理

- プライバシーに配慮しつつ、個人を特定する情報を保持すべき（佐藤構成員）
- 自己決定権と公益のバランス、個人の権利・尊厳と全体の利益のバランスが重要（永井構成員、丸山構成員）
- 被験者登録に同意又は不同意する自己決定権が重要（永井構成員）
- 個人情報を知られたくない／知らせたくない患者への配慮が必要（丸山構成員）
- インフォームドコンセントの方法について、個別／包括とするか、離脱を可能とするか（永井構成員）
- 目的外使用、営利目的への利用は反対（中尾構成員）
- 米国では日本ほど個人情報の保護が問題になっていないのはなぜか（福原構成員）

9

個人情報保護、倫理（続き）

- データベースの構築と個人情報保護は両立可能（藤田構成員）
- 二次利用を前提とした統計法を活用できるのではないか（藤田構成員、山本（隆）構成員）
- 欧米諸国のように、医療情報に特化した個人情報保護法の制定が必要（丸山構成員）
- データベースを構築する時の個人情報保護と、利用する場合の個人情報保護を区別すべき（山本（隆）構成員）
- レセプトデータやカルテ等医療情報の保存期間を設定すべきではないか（我妻構成員）
- データを提供する側だけでなく、収集する側の利益相反の問題を考えるべき（我妻構成員）

10

提言を考える場合の骨子の方向性について（案）

1 医療関係データベースを利用する目的と必要性について

- ・ 医薬品等安全対策の現在の課題
- ・ 欧米主要諸国においてデータベースを活用した安全対策が進められている現状（IOMの勧告等も踏まえ）
- ・ 我が国でデータベースを活用した医薬品等安全対策を推進する必要性（Vioxx副作用の早期の検出等）

2 電子的な医療情報の活用の方向性について

- ・ 医療関係データベースの種類について
- ・ ICH-E2Eガイドラインの薬剤疫学研究の理念
- ・ データベースの種類、情報の活用可能な範囲と限界について
安全対策における想定される調査・研究のメリットとデメリット
- ・ 現在活用できるデータベースの利用と今後の期待
我が国において目指すべき方向、目標

3 データベース利用の社会的な意義と個人の決定権の現状

- ・ 諸外国における個人特定情報（例えば、社会保障番号）の取扱い（北欧、韓国、米国の考え方）と保健衛生上の意義の比較
- ・ 現状でできること、現状ではできないこと（例えば、韓国のような個人を特定したレセプトの利用）。
- ・ 我が国における考え方及び国民的な理解を得るために

4 活用の方向性からみた現状： 技術的な課題

- ・ 多施設のデータを合算した解析とデータの標準化
- ・ 統一的データベースの構築
- ・ レセプトと電子診療録(EHR)等とのデータの連結について
- ・ 長期間のデータ解析について（慢性疾患等）
- ・ 個人の特定、患者個人への通知
- ・ 情報のセキュリティーについて

5 データ活用の研究のあり方について

- ・ 現在できること、将来できることが期待されていること、そのために、制度的に解決すべき課題
- ・ （例 高齢者の医療の確保に関する法律に基づく手続き（レセプト）及び統計法による手続き）
- ・ 製薬企業などの民間主体が実施すべきでない調査研究（行政からの指示等）
- ・ 大学・公的研究機関の役割
- ・ 利益相反等の中立・公平性の確保（手続き）と調査研究の資金の確保について
- ・ 調査・研究の支援体制について

6 データ活用の倫理方策（個人情報保護）について（医薬品の安全性評価に用いる調査研究において遵守すべき要件）

- ・ 利用目的、必要とするデータの種類及び範囲
- ・ 患者等の事前同意の取得や自己決定権に関する必要な手続きについて
- ・ 個人情報の範囲と保護について
- ・ データの保存期間について

- ・すでに匿名化されている情報の二次利用での取扱いについて
- ・個人特定情報の課題と個人への情報提供について
- ・将来的にあるべき制度・法制化等について

7 実証研究等調査研究の普及及び国民への周知の方策について

8 将来的なロードマップ

- ・ナショナルデータベース（NDB）開始(2011)まで
- ・NDB 開始から二、三年後の予想図～そしてその先へ

今後の検討スケジュール(案)

- ・第1回:平成21年8月21日:フリートーキング
- ・第2回:平成21年10月29日:ヒアリング(1)
- ・勉強会:平成21年11月19日
- ・第3回:平成21年12月14日:ヒアリング(2)

<事務局にて原案作成>

- ・第4回:平成22年2月頃 ○事務局原案について議論
 - 構成、方向性等の全体の議論

- ・第5回:平成22年4月頃 ○第2次案について議論～各論1
 - 電子的な医療情報の活用の方向性
 - DB利用の社会的意義、個人の決定権
 - 技術的な課題 等

- ・第6回:平成22年5月頃 ○第3次案について議論～各論2
 - データ活用の研究のあり方
 - 倫理方策、個人情報保護
 - 調査研究の普及、国民への周知の方策

- ・第7回:平成22年7月頃 ○最終案の確認

<パブリックコメントの募集>

- ・第8回:平成22年8月頃 ○提言の最終とりまとめ

薬食審査発第0916001号

薬食安発第0916001号

平成17年9月16日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

医薬品安全性監視の計画について

近年、優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認申請資料等の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。

このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性、有効性を含む各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

一般、ICHにおける三極の合意に基づき、ICH E2Eガイドライン「医薬品安全性監視の計画」を別紙のとおりとりまとめたので、下記事項を御了知の上、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願います。

記

1. 本通知の取扱い

医薬品の製造販売業者又は外国特例承認取得者が実施する製造販売後の調査及び試験については、「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（平成16年厚生労働省令171号。以下「GPS P省令」という。）」及び関連通知に基づいて実施することとされているところであるが、GPS P省令で定める製造販売後調査等基本計画書（以下、「基本計画書」という。）には本通知中の安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画が含まれるものであり、本通知により基本計画書の充実が図られるものであること。

2. 承認申請時の取扱い

新医薬品の製造販売承認申請に際しては、平成13年6月21日付医薬審発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」により「コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）」（以下「CTD」という。）を用いることとされているところであるが、基本計画書の案が既に承認申請時に作成されている場合にあつては、CTDの第1部（モジュール1）に当該基本計画書の案を添付すること。

別紙：

ICH E2E：医薬品安全性監視の計画

目次

1.	緒言	2
1.1	目的	2
1.2	背景	2
1.3	適用範囲	3
2.	安全性検討事項	3
2.1	安全性検討事項の要素	4
2.1.1	非臨床	4
2.1.2	臨床	4
a.	ヒトにおける安全性データベースの限界	4
b.	承認前の段階で検討されなかった集団	5
c.	有害事象（AE）／副作用（ADR） 更なる評価を必要とする特定されたリスク 更なる評価を必要とする潜在的リスク	5
d.	特定された相互作用及び潜在的な相互作用（食物－薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む）	5
e.	疫学的特徴	5
f.	薬効群共通の作用	6
2.2	要約	6
3.	医薬品安全性監視計画	6
3.1	医薬品安全性監視計画の構成	6
3.1.1	安全性に関する継続検討課題の要約	6
3.1.2	通常の医薬品安全性監視活動	6
3.1.3	安全性の課題に対する行動計画	7
3.1.4	完了すべき安全対策（節目となる予定日を含む）の要約	7
3.2	医薬品安全性監視の方法	7
3.2.1	観察研究の計画及び実施	7
4.	参考文献	8
	別添－医薬品安全性監視の方法	9

1. 緒言

1.1 目的

本ガイドラインは、特に新医薬品（本ガイドラインでは、「医薬品」とは化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品、ワクチンを指す）の市販後早期における医薬品安全性監視（*pharmacovigilance*）活動の計画の立案を支援することを意図したものである。本ガイドラインでは、承認申請の時点で提出される場合がある安全性検討事項（*Safety Specification*）及び医薬品安全性監視計画（*Pharmacovigilance Plan*）に主たる焦点を当てている。本ガイドラインは、独立した文書の作成を望む地域ではその作成のガイダンスとして、あるいは安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画の要素をコモン・テクニカル・ドキュメント（*CTD*）に組み込む場合のガイダンスとして企業が使用することができる。

本ガイドラインは、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、及び承認前に検討されていない潜在的なリスク集団及びその医薬品が使用される可能性のある状況等の重要な不足情報を要約する方法について記述する。本ガイドラインは、医薬品安全性監視計画の構成を提案し、観察研究の計画及び実施に関する標準的な実施方法の原則を示す。本ガイドラインは、リスクに関する情報提供（*risk communication*）等、医薬品のリスクを低減するための方法については記載しない。本ガイドラインは、これらの事項に関する ICH 三極及びそれ以外で進行中の活動全般を考慮して作成されている。

本ガイドラインは、医薬品安全性監視の全範囲を網羅するものではない。“医薬品安全性監視”とは、「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び防止に関する科学及び活動」という WHO の定義を用いている。この定義には、薬剤疫学研究の使用も含まれる。

1.2 背景

医薬品の承認決定は、医薬品の添付文書に規定された条件下において、ベネフィットとリスクのバランスが満足すべきものであることに基づいて行われる。この決定は、承認時点における入手可能な情報に基づいて行われる。医薬品の安全性プロフィールに関連する知見は、患者背景の拡大及び使用症例数の増加に伴い、時間の経過とともに変化する。特に市販後早期においては、臨床試験とは異なる状況下で使用され、比較的短期間に臨床試験よりはるかに多くの患者に使用される可能性がある。

医薬品が上市されると新たな情報が生まれ、それは医薬品のベネフィット又はリスクに影響し得る。これらの情報の評価は、企業と規制当局との協議の下に行われる継続的なプロセスであるべきである。医薬品安全性監視活動を通じて生み出された情報の詳細な評価は、すべての医薬品にとって、その安全な使用を保証するために重要である。医薬品使用者への時宜を得た情報のフィードバックを可能にする効果的な医薬品安全性監視により、患者のリスクを低減することによって、ベネフィット-リスクバランスを改善することができるだろう。

企業及び規制当局は、より優れた、より早期の医薬品安全性監視活動の計画を医薬品の承認又は販売許可を受ける前に作成する必要性を認識している。本 ICH ガイドラインは、ICH 各極の調和と一貫性を促進し、努力の重複を回避するために作成されており、世界各国において新医薬品を使用する際、公衆衛生に対し有益であることが期待される。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、新規の化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品及びワクチンに対して最も有用であるだけでなく、既存の医薬品における重要な変更（例えば、新剤型、新投与経路又はバイオテクノロジー応用医薬品における新製造方法）及び既存の医薬品の新しい集団への導入又は重要な効能追加、あるいは重要な安全性の懸念が新たに生じた場合に対しても同様に有用である。

本ガイドラインの目的は、“医薬品安全性監視計画”の構成及び計画の中で取り上げるべき特定されたリスク及び潜在的リスクについて要約する“安全性検討事項”を提案することにある。本ガイドラインは、以下の項目に分かれている：

- 安全性検討事項
- 医薬品安全性監視計画
- 別添一医薬品安全性監視の方法

企業においては、医薬品安全性監視の専門家が医薬品開発の初期段階から参画することが推奨される。また、医薬品安全性監視計画の作成及び規制当局との対話も承認申請のかなり前から開始すべきである。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、既存の医薬品（例えば、新規効能の追加又は重要な新たな安全性の懸念のあるもの）に対しても作成することができる。本計画は、他の ICH 地域及びそれ以外の地域における規制当局と医薬品安全性監視活動について協議する際の基礎となり得る。

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を医薬品安全性監視計画に含めるべきである。一方、特別な懸念がない医薬品については、3.1.2 項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性に関する試験又は調査等）は必要ないものと考えられる。

計画の種々の項目を実施する過程において、新たに得られたあらゆる重要なベネフィット又はリスク情報について検討し、それを計画の改訂に盛り込むべきである。

本ガイドラインは、以下の原則に基づく：

- 医薬品のライフサイクルを通じた医薬品安全性監視活動の計画
- 科学的根拠に基づくリスクの文書化
- 規制当局と企業との効果的な協力
- 医薬品安全性監視計画の ICH 三極全てにおける適用可能性

2. 安全性検討事項

安全性検討事項は、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報を要約したものとすべきである。また、医薬品の使用が予測される潜在的リスク集団、また、承認後にベネフィット-リスクプロファイルに関する理解を深めるために更なる調査を必要とする重大な安全性の問題についても述べるべきである。この安全性検討事項は、企業及び規制当局が特定のデータ収集の必要性を明確にすることを支援し、且つまた、医薬品安全性監視計画の作成を容易にすることを意図したものである。安全性検討事項は、承認前の段階で作

成することができるが、承認申請の時点で、開発の過程で検討してきた課題の状況を反映する必要がある。

コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)、特に安全性の概括評価 [2.5.5 項]、ベネフィットとリスクに関する結論 [2.5.6 項] 及び臨床的安全性の概要 [2.7.4 項] の各項目は、医薬品の安全性に関連する情報を含んでいるので、安全性検討事項で特定する安全性課題の基礎とすべきである。企業は、安全性検討事項の作成に際して、CTD の関連ページ又は他の関連文書への参照を明記すべきである。安全性検討事項は、通常、医薬品安全性監視計画と組み合わせで独立した文書とすることができるが、CTD にその要素を組み込むこともできる。文書の長さは、一般に医薬品及びその開発プログラムによって変わる。重要なリスク又は分析結果について、より詳細な説明を提供することが重要であると考えられる場合は付録を追加する。

2.1 安全性検討事項の要素

企業は、安全性検討事項を取りまとめる際、以下に示された要素の構成に従うことが推奨される。ここに含まれる安全性検討事項の要素はあくまでも指標である。安全性検討事項には、当該医薬品の特性及び開発プログラムによって付加的な項目を含むことができる。逆に、既に市販されている医薬品に安全性の懸念が新たに生じた場合は、項目の一部のみが関連することもある。

安全性検討事項の焦点は、特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に当てられるべきである。その際、以下の要素を含むように考慮すべきである。

2.1.1 非臨床

安全性検討事項の中で、この項では臨床データによって対応できていない非臨床上の安全性に関する所見について示す。例えば：

- 毒性 (反復投与毒性、生殖/発生毒性、腎毒性、肝毒性、遺伝毒性、がん原性等を含む)
- 安全性薬理 (心血管系 (QT 間隔延長を含む)、神経系等)
- 薬物相互作用
- 他の毒性関連情報又はデータ

医薬品が特殊な集団における使用を意図したものである場合、特定の非臨床データの要否を考慮すべきである。

2.1.2 臨床

a. ヒトにおける安全性データベースの限界

ヒトにおける安全性データベースの限界 (例えば、試験対象集団の規模、試験における被験者の選択/除外基準等に関する制約) を考慮する必要があり、市場における医薬品の安全性の予測に関するこのような限界が何を示すかを明確に議論すべきである。医療現場で意図される又は予測される医薬品の使用対象となると考えられる集団については、特に検討する必要がある。世界的な使用経験について、以下の点などについて簡潔に議論すべきである：

- 世界における使用量（使用患者数）
- 新たに明らかとなった、或いは異質と特定された安全性上の問題点
- 安全性のための規制上の措置

b. 承認前の段階で検討されなかった集団

安全性検討事項では、承認前の段階でどの集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきである。市場における医薬品の安全性の予測について、これが意味するところを明確に記載すべきである（CTD 2.5.5 項）。検討すべき集団として、次のようなものが含まれる（但し、必ずしもこれらに限定されない）：

- 小児
- 高齢者
- 妊婦又は授乳婦
- 安全性検討事項と関連のある合併症を有する患者（例えば、肝障害又は腎障害患者等）
- 罹患している疾患の重症度が臨床試験において検討された重症度とは異なる患者
- 安全性検討事項との関連が既知もしくは予測される遺伝子多型を有する部分集団
- 人種及び／又は民族的要因の異なる患者

c. 有害事象 (AE) / 副作用 (ADR)

この項では、更なる特徴付け又は評価が必要な重要な特定されたリスク及び潜在的リスクを列挙する。具体的な臨床安全性データが記載されている箇所への参照は、審査担当者が把握できるようにすべきである（例えば、CTD 2.5.5 及び 2.7.4 の関連する項）。

特定された有害事象／副作用に該当するリスク因子及び推定機序について検討する際には、CTD の任意のパート(非臨床及び臨床)からの情報、及び他剤の添付文書、科学的文献、市販後の使用経験等の他の関連情報を利用すべきである。

更なる評価を必要とする特定されたリスク

最も重要な特定された有害事象／副作用に関しては、より詳細な情報を含むべきであり、それには重篤又は高頻度で起こるもの及び医薬品のベネフィットとリスクのバランスに影響を及ぼすと考えられるものも含むべきである。この情報には、因果関係、重症度、重篤性、頻度、可逆性及びリスク集団に関するエビデンスを、入手可能ならば含むべきである。リスク因子及び推定機序についても検討すべきである。これらの副作用については、通常、医薬品安全性監視計画の一部として更なる評価が要求される（例えば、通常の使用状況下での頻度、重症度、転帰及びリスク集団等）。

更なる評価を必要とする潜在的リスク

重要な潜在的リスクは、この項に記述すべきである。潜在的リスクが存在するとした根拠について提示すべきである。あらゆる重要な潜在的リスクをも特定するために、関連性を特徴付けるための更なる評価が行われるべきと考えられる。

d. 特定された相互作用及び潜在的な相互作用（食物-薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む）

特定された及び潜在的な薬物動態学的及び薬力学的相互作用について検討すべきである。それぞれについて、相互作用を裏付ける証拠及び推定機序を要約し、異なる対象疾患及び異なる集団に対する潜在的な健康リスクについて検討すべきである。

e. 疫学的特徴

投与対象となる疾患の疫学的特徴を検討すべきである。この検討には発現率、有病率、死亡率及び関連のある合併症を含み、また、可能な限り、年齢、性別、及び、人種及び／又は民族的要因による層別化を考慮すべきである。情報が得られる場合、（地域により適応疾患の疫学的特徴が異なる場合があるため）異なる地域における疫学的な差について検討すべきである。

また、更なる調査を必要とする重要な有害事象については、医薬品が適応となる患者におけるこれらの事象の発現率（すなわち、自然発生率、背景発現率）をレビューすることが有用である。例えば、病態 X が、医薬品 Y によって治療している疾患 Z の患者にみられる重要な有害事象である場合、医薬品 Y による治療を受けていない疾患 Z の患者における病態 X の発現率をレビューすることは有用である。この場合の発現率が疾患 Z の患者における病態 X の自然発生率である。情報が得られる場合には、有害事象（病態 X）に対するリスク因子に関する情報を記載することも有用と思われる。

f. 薬効群共通の作用

安全性検討事項は、当該薬効群に共通すると考えられるリスクを特定すべきである。

2.2 要約

安全性検討事項の最後に、次の項目に関する要約を示すべきである：

- 重要な特定されたリスク
- 重要な潜在的リスク
- 重要な不足情報

企業には、問題となる事項に関連する非臨床及び臨床データを含めて、特定の安全性に関する継続検討課題を課題別に要約することが望まれる。

3. 医薬品安全性監視計画

本項では、医薬品安全性監視計画の構成に関するガイダンスを示す。医薬品安全性監視計画は、安全性検討事項に基づいて作成する。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、一文書中に2つのパートとすることが可能である。医薬品安全性監視計画は、通常、企業が作成し、医薬品の開発中、新医薬品の承認前（すなわち、販売承認申請時）あるいは市販後に安全性の懸念が生じた場合に規制当局と協議することができる。医薬品安全性監視計画は、独立した文書とし得るが、CTDにその要素を組み込むこともできる。

特別な懸念が生じていない医薬品では、3.1.2 項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性研究等）は必要ないものと考えられる。しかし、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を考慮すべきである。

文書の長さは、医薬品及びその開発プログラムによって異なるであろうと考えられる。医薬品安全性監視計画は、安全性に関する重要な情報が得られた場合や評価の節目に達した時点で更新されるべきである。

3.1 医薬品安全性監視計画の構成

以下に示した概要は、医薬品安全性監視計画の構成の参考例である。この構成は、当該医薬品及び安全性検討事項において特定された問題点によって異なる可能性がある。

3.1.1 安全性に関する継続検討課題の要約

医薬品安全性監視計画の最初に、以下の点に関する要約を記載すべきである：

- 重要な特定されたリスク
- 重要な潜在的リスク
- 重要な不足情報

この要約は、医薬品安全性監視計画が安全性検討事項と別の文書になる場合には重要である。

3.1.2 通常の医薬品安全性監視活動

医薬品安全性監視計画の一環として追加の対策をとることが適切と考えられるかどうかに関係なく、通常の医薬品安全性監視を全ての医薬品に対して実施すべきである。この通常の医薬品安全性監視には、以下を含むべきである：

- 当該企業の担当者に報告された全ての疑われる副作用に関する情報が、収集され、整備されていることを保証するシステム及びプロセス
- 規制当局に対する以下の報告書の作成：
 - 副作用（ADR）の緊急報告
 - 定期的安全性最新報告（PSURs）

- 既存医薬品の安全性プロフィールの継続したモニタリング（シグナル検出、課題の評価、添付文書記載内容の改訂及び規制当局との連絡を含む）
- 地域の規制当局により規定されたその他の要件

一部の ICH 地域では、医薬品安全性監視計画の中に医薬品安全性監視活動のための企業の組織と活動の概要を提示することが規制上の要件となっている場合がある。このような要件がない場合には、企業の通常の医薬品安全性監視活動が、上記の箇条書きで概説された要素を含んでいる旨を陳述すれば十分である。

3.1.3 安全性の課題に対する行動計画

重要な安全性の課題それぞれに対する行動計画を以下の構成で根拠をもって示すべきである：

- 安全性の課題
- 提案された安全対策の目的
- 提案された安全対策
- 提案された安全対策の論理的根拠
- 安全性の課題及び提案された安全対策に対する企業によるモニタリング
- 評価及び報告に関する節目となる予定日

特定の研究に関する実施計画書は、CTD の 5.3.5.4 項（その他の臨床試験報告書）又は適切と思われる他の項（例えば、非臨床試験の場合はモジュール 4）に含むことができる。

3.1.4 完了すべき安全対策（節目となる予定日を含む）の要約

ここでは、当該医薬品に関する全ての安全性の課題毎の対策を包括的な医薬品安全性監視計画として記載すべきである。3.1.3 項では、継続検討する安全性課題毎に実施計画を提示することを示しているが、本項では、当該医薬品に対する医薬品安全性監視計画は実施する対策毎に節目となる予定日とともに整理されるべきである。この理由は、一つの提案された安全対策（例えば、前向き安全性コホート研究）により複数の特定された課題に対処できる場合があるからである。

安全性研究の完了や他の評価の節目となる予定日及び安全性評価結果を提出する節目となる予定日を医薬品安全性監視計画に含めることを推奨する。これらの節目となる予定日を策定するにあたり、以下の点を考慮すべきである：

- 当該医薬品の使用量（使用患者数）が、問題としている有害事象／副作用を特定あるいは特徴付けるもしくは特定の懸念が解決したことを確認するために十分な水準にいつ達するか、
及び／又は、
- 進行中の、又は提案している安全性研究の結果がいつ入手できるか

これらの節目となる予定日は、例えば、定期的安全性最新報告（PSURs）、年次毎の評価（annual

assessment)、承認更新のような規制の節目となる予定日と整合させてもよいし、また、医薬品安全性監視計画の改訂に用いてもよい。

3.2 医薬品安全性監視の方法

特定の状況における安全性監視に取り組む最良の方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団及び取り組むべき課題によって異なる。また、選択した方法は、特定されたリスク、潜在的なリスクあるいは不足情報の何れを目的としているのか、或いは、シグナル検出、評価あるいは安全性の立証が研究の主目的であるのかによって異なる。安全性の課題に対処するための方法を選択する際には、企業は最も適切なデザインを使用すべきである。医薬品安全性監視で用いられる主要な方法の要約を別添に記載する。これは、企業が安全性検討事項によって特定された個々の問題に対処するための方法を検討する一助となるものである。このリストは、全てを含んでいるものではないので、企業は適宜、最新の方法を使用すべきである。

3.2.1 観察研究の計画及び実施

慎重に計画され実施された薬剤疫学研究、特に観察（非介入、非実験的）研究は、医薬品安全性監視の重要な方法である。観察研究では、研究者は「通常の医療行為を超えてしまうような『管理』をする必要はなく、継続して行われている医療の結果を観察し評価する」¹⁾。

医薬品安全性監視計画の一環としての観察研究を開始する前に、実施計画書を完成すべきである。関連分野の専門家（医薬品安全性監視の専門家、薬剤疫学の専門家、生物統計の専門家等）に助言を求めるべきである。研究を開始する前に、規制当局と実施計画書について協議することが推奨される。また、研究を早期に中止すべき状況についても規制当局と協議し、事前書面化しておくことが提案される。完了後の研究報告書及び中間報告書（該当する場合は）は医薬品安全性監視計画における節目となる予定日に従って規制当局に提出されるべきである。

研究の実実施計画書には、最低限、研究の目標及び目的、使用する方法及び解析計画を含めるべきである。総括報告書には、研究の目的、方法、結果及び主任研究者による結果の解釈を正確かつ完全に記載すべきである。

企業は、観察研究について「Good epidemiological practice」（疫学研究の実施に関する基準）及び国際薬剤疫学会（ISPE）ガイドライン²⁾等、国際的に承認されたガイドラインを参考とすることを推奨する。一部のICH地域では、地域の法律及びガイドラインが、観察研究の計画及び実施にも適用されるため、これらを遵守すべきである。

可能な限り、最高水準の専門的な研究の実施及び秘密保持を常に維持し、個人情報保護に関する国内関連法規を遵守すべきである。

4 参考文献

- 1) CIOMS, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva; World Health Organization (WHO), 2001.
- 2) Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP), International Society for Pharmacoepidemiology, http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm, August 2004.

別添一 医薬品安全性監視の方法

1. 受動的サーベイランス (Passive Surveillance)

- 自発報告 (Spontaneous reports)

自発報告とは、企業、規制当局又は他の組織（例えば、WHO、地域の副作用モニタリングセンター (Regional Centres)、中毒管理センター等）に対する医療専門家または一般使用者による自発的な報告であり、1種類あるいは複数の医薬品を投与された患者における1件あるいは複数の副作用を記述するものであって、臨床試験又は何らかの系統的な方法で収集された症例は自発報告に当たらない¹。

自発報告は、医薬品の市販後の安全性シグナルの特定に重要な役割を果たす。多くの場合、企業はそれまでの臨床試験又は他の市販前試験において検出されなかったまれな有害事象について注意を喚起される。また、自発報告から、既知の重篤な副作用に関するリスク集団、危険因子及び臨床特性に関する重要な情報が得られる場合がある。自発報告を評価する際、特に薬剤を比較する場合は注意を払うべきである。自発報告によるデータは、不完全な場合が多く、症例が報告される率は、上市後の期間、医薬品安全性監視関連の規制活動、メディアの注目度及び当該薬剤の適応疾患等を含む多数の因子に依存する^{2, 3, 4, 5}。

自発報告を評価するための系統的な方法

最近では、自発報告からの安全性シグナルの検出に系統的な方法が用いられている。これらの手法の多くは、依然として開発段階にあり、安全性シグナルの検出に対する有用性の評価が行われている最中である。これらの方法には、比例報告率 (proportional reporting ratio) を算出したり、シグナル検出に対してベイズ法 (Bayesian techniques) あるいは他の手法を用いるものもある^{6, 7, 8}。また、薬物間相互作用の評価には、データマイニング (data mining) の手法も使用されている⁹。データマイニングの手法は、個別症例報告の分析に代わるものではなく、常にその分析と共に用いるべきである。そして、データマイニングの手法は、さらなる評価が必要なため、潜在的なシグナルを検出するための統計解析手法を用いることによって、自発報告の評価を容易にすることができる。この方法ではリスクの大きさを定量化することはできないため、薬剤間での比較に用いる場合には注意が必要である。さらに、データマイニングの手法を使用する場合、シグナル検出のために設定された閾値を考慮すべきである。何故なら、この閾値はこの手法の感度と特異度に関係しているからである（閾値が高ければ、特異度が高く、感度が低い）。有害事象の自発報告に影響を及ぼす交絡因子は、データマイニングを用いてもとり除くことはできない。データマイニングを用いた結果は、自発報告制度の弱点、より具体的に言えば、異なる薬剤間の副作用報告率の大きな差及び多数の自発報告に内在する潜在的バイアスを認識した上で解釈すべきである。すべてのシグナルは、偽陽性の可能性を認識した上で評価すべきである。また、シグナルが認められないことは、問題が存在しないことを意味するものではない。

- 症例集積検討 (Case series)

一連の症例報告により、薬剤と有害事象との関連性の証拠が得られる場合があるが、一般にこの方法は、薬剤使用とその結果との間の関連性を検証するよりも、仮説を立てることに有用である。アナフィラキシー、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死症、スティーブンス・ジョンソン症候群等、薬物療法との因果関係が強く疑われる稀な有害事象があることが知られている^{10, 11}。このため、このような事象が自発報告された場合、企業はこのような報告に重点を置き、迅速なフォローアップ及び詳細な情報収集に努めるべきである。

2. 自発報告の強化 (Stimulated reporting)

新医薬品に関して、あるいは期間を限定した、特定の状況 (例えば、病院内) において、医療専門家による報告を強化し推進するためにいくつかの方法が用いられてきた¹²。これらには、有害事象の電子的報告やあらかじめ計画された方法に基づいて系統的に、有害事象の報告を喚起する方法等がある。このような方法によって報告は促進されるが、受動的サーベイランスにおける限界、特に選択的な報告となってしまうことや、情報が不完全であることは避けられない。

市販後早期には、企業が医療専門家に積極的に安全性情報を提供し、同時に新医薬品の使用に注意を払い、有害事象が見出された場合には自発報告を提出するよう促すことがある。当該医薬品が上市される前に計画 (例えば、企業の医薬情報担当者による現場の訪問、ダイレクトメールやファックス等) を策定してもよい。市販後早期における有害事象報告の奨励を行うことにより、企業が医療専門家に対して新しい薬剤治療を周知させ、一般患者に使用された市販後早期の安全性情報を提供することが可能となる (例えば、日本における市販直後調査 [Early Post-marketing Phase Vigilance : EPPV] 等)。これは一種の自発的事象報告とみなすべきであり、このため、この報告制度から得られたデータからは正確な発現率を求めることはできないが、報告率を推定することはできる。

3. 積極的サーベイランス (Active Surveillance)

積極的サーベイランスは、受動的サーベイランスとは対照的に、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である。積極的サーベイランスの一例として、特定の薬剤投与を受けた患者のリスク管理プログラムによる追跡がある。この薬剤の処方を受ける患者に、簡単な調査様式への記入及びその後連絡する許可を依頼する¹³。一般に、個々の有害事象報告に関する包括的データを取得するためには、積極的サーベイランスシステムを用いた方が受動的サーベイランスシステムを用いるよりも実現可能性が高い。

- 拠点医療機関 (Sentinel sites)

積極的サーベイランスは、拠点医療機関から報告された有害事象に関する完全かつ正確なデータを確保するために、サンプルの拠点医療機関における診療記録のレビュー又は患者及び/又は医師へのインタビューを行うことによって達成す

ることができる。特定の定点からは、受動型の自発報告システムでは得ることができないと思われる特定の部分集団のデータ等の情報を得ることができる。さらに、選ばれた拠点医療機関において乱用等の薬剤使用状況に関する情報の入手を目的とすることもできる¹⁴。拠点医療機関の主な短所として、選択バイアス、症例数の少ない点及び多大な費用がかかる点等がある。拠点医療機関における積極的サーベイランスは、病院、介護施設、透析センター等の施設で主として使用される薬剤で極めて有効である。このような施設では、特定の医薬品の使用頻度が高く、専用に報告する基盤が整っている。さらに、特定の臨床現場ではコンピュータ化された臨床検査報告システムによって臨床検査の異常値を自動検出でき、有効な積極的サーベイランスシステムとなっている。拠点医療機関での集中モニタリングは、希少疾病用薬を使用している患者でのリスクの特定にも有用な場合がある。

- 薬剤イベントモニタリング (Drug event monitoring)

薬剤イベントモニタリングは、医薬品安全性監視の積極的サーベイランスの一手法である。薬剤イベントモニタリングでは、電子処方データ又は健康保険請求によって患者が特定される場合がある。そして、アウトカム情報を得るために、追跡のための質問票が規定の間隔で処方医又は患者に送付される。質問票には患者背景、適応疾患、治療期間（治療開始日を含む）、投与量、臨床上の事象及び中止の理由に関する情報が含まれ得る^{12, 15, 16, 17}。薬剤イベントモニタリングの限界として、医師及び患者の回答率の低さ及びデータ収集の焦点がはっきりしない点があり、このため重要なシグナルが不明瞭になる可能性がある。また、患者の秘密保持が問題になる可能性がある。利点としては、多数の医師及び／又は患者から有害事象に関するより詳細な情報を収集できる点がある。

- 登録制度 (Registries)

登録制度とは、同一の特性を呈する患者の一種のリストである。この特性には、疾患（疾患登録）の場合と特定の曝露（薬剤使用登録制度）の場合がある。2つの登録制度は、関心対象である患者データの種類が異なるに過ぎないが、標準化された質問票を用いて一連の情報を、前向き研究の方式で収集することができる。血液疾患、重度の皮膚反応又は先天奇形の登録等の疾患登録制度は、薬剤使用及び臨床症状に関連する他の要因に関するデータの収集に役に立つ。また、疾患登録制度は、当該疾患の登録症例から得られたケース群と、登録症例中他の状態を有する患者あるいは登録外の患者から選ばれたコントロール群との薬剤使用状況を比較する症例対照研究の基礎資料として使用することも考えられる。

曝露（薬剤使用）登録制度では、薬剤がこの患者集団に特別な影響を及ぼすかどうかを明らかにするために、調査対象の医薬品（例えば、生物学的製剤等を使用した関節リウマチ患者の登録制度等）を使用した集団を対象とする。曝露（薬剤使用）登録制度には、妊婦等、特殊な集団における薬剤使用を対象とするものもある。患者を経時的に追跡することができ、コホート研究に組み入れ、標準化された質問票を用いて有害事象に関するデータを収集することができる。対照群

を設けないコホート研究では、発現率を測定することができるが、対照群を設けていないため、関連性を証明することはできない。しかしながら、これらは、特にまれなアウトカムについてシグナルを増強するには有用と言える。この種の登録制度は、特定の疾患を適応とする希少疾病用薬の安全性を検討する場合には極めて有用である。

4. 比較観察研究 (Comparative Observational Studies)

従来の疫学的手法は、有害事象の評価における主要な方法である。自発報告又は症例集積検討から検出されたシグナルの検証に有用ないくつかの観察研究のデザインがある。これらのデザインの主なものに、横断研究、症例対照研究及びコホート研究（後向き及び前向き研究）^{12, 15}がある。

- 横断研究（調査） (Cross-sectional study (survey))

横断研究では、薬剤使用又は疾患の状態に関係なく単一の時点（又は一定の時間間隔ごとに）での患者集団からデータを収集する。このタイプの研究は、主に実態調査又は生態学上の分析のためのデータ収集に用いられる。横断研究の主な欠点は、薬剤の使用とアウトカムとの時間的関連性を直接評価することができない点である。これらの研究は、ある時点での疾患の有病率を検討することや、いくつかの連続する時点でデータをとることのできる場合には経時的な傾向を検討するのに最もよく用いられている。これらの研究はまた、生態学上の分析における曝露とアウトカムとのおおまかな関連性の検討にも用いることができる。横断研究は、薬剤使用が時間の経過により変化しない場合に最もよく利用される。

- 症例対照研究 (Case-control study)

症例対照研究では、疾患（又は事象）を有する症例を「症例」とする。次に、症例と同じ集団から、「対照（当該疾患や事象を有さない患者）」を選択する。対照における薬剤の使用の割合が、原集団における薬剤の使用の割合を代表するような方法で、対照を選択すべきである。両群の使用の影響の比較には、オッズ比が用いられる。このオッズ比は、両群の当該疾患の相対危険の推定値である。患者は、既存のデータベースや特に当該研究の目的のために収集したデータから症例とすることもできる。特殊な集団に対して安全性情報が求められる場合、当該集団（高齢者、小児、妊婦等）に基づいて症例と対照を層別することができる。稀な有害事象の場合、既存の大規模な集団を基盤としたデータベースは、必要な薬剤使用及びアウトカムデータが比較的短期間で得られる有用かつ効果的な手段である。症例対照研究は、薬剤（又は複数の薬剤）と一つの特定の稀な有害事象との間に関連性があるかどうかを検討することを目的とする場合及び有害事象に対する危険因子の特定を目的とする場合に特に有用である。危険因子には、薬剤使用と有害事象との関係に変化をもたらす可能性のある腎及び肝機能障害等の状態が含まれる。特別な状況下の症例対照研究では、事象の絶対発現率を求めることができる。対象範囲における調査対象のすべての症例（又は明確に定義されたケースの一部）が得られ、原集団に対する対照の割合が既知の場合、発現率を

算出することが可能となる。

- コホート研究 (Cohort study)

コホート研究では、疾患 (又は事象) のリスク集団において、疾患 (又は事象) の発現を経時的に追跡する。追跡期間を通して、患者ごとに薬剤使用の状況に関する情報が明らかにされる。患者は、追跡期間のある時点では薬剤を使用しているが、別の時点では使用していないことも考えられる。集団の薬剤使用は、追跡期間を通して明らかにされるので、発現率の算出は可能である。薬剤使用に関する多数のコホート研究では、薬剤使用状況に基づいて比較するコホートを選択し、その後経時的に追跡を行う。コホート研究は、有害事象の相対リスクに加えて、有害事象の発現率を明らかにする必要がある場合に有用である。また、コホート研究では、同一の情報源を用いて複数の有害事象を検討することも可能である。しかし、調査対象の薬剤 (希少疾病用薬等) を使用している患者を検討するのに十分な症例数を収集することが難しい場合や極めてまれなアウトカムを検討することが難しい場合がある。症例対照研究と同様に、コホート研究では、自動的に集めた大規模なデータベースや研究のために特別に収集したデータを用いて症例を得ることができる。また、コホート研究では、これらの患者を多く集めることにより、又は症例数が十分な場合はコホートの層別化により、特殊な集団 (高齢者、小児、合併症を有している患者、妊婦等) における安全性の懸念の検討に用いることができる。

薬剤疫学的研究で利用できる幾つかの自動的に集められたデータベースがある^{12, 15, 18}。この中には、電子カルテ又は自動会計/請求システムを含むデータベースもある。自動会計/請求システムから作成されるデータベースは、薬剤費の保険請求及び医療費の保険請求データベースに連動している場合がある。このようなデータセットでは、数百万の患者データを含む場合もある。これらのデータベースは、管理あるいは請求を目的として作成されていることから、検証済みの診断情報又は臨床検査データ等、一部の研究に対して必要とされる詳細かつ正確な情報が含まれていない可能性もある。検査結果及び医学的診断を確認し検証するのにカルテを使用することができるが、患者カルテに関するプライバシー及び秘密保持に関する規制を認識しておくべきである。

5. 標的臨床研究 (Targeted Clinical Investigations)

承認前の臨床試験において、重要なリスクが確認された場合、その副作用の作用機序を評価するためにさらなる臨床試験の実施が求められることがある。ある投与方法が患者の有害事象のリスクを増大させるかどうかを評価するために薬力学的試験や薬物動態学的試験が実施されるかもしれない。また、遺伝子検査を用いることによって、どのような患者グループで副作用のリスクが高いかを知る手がかりが得られることもある。さらに、当該薬剤の薬理的特性や一般の医療において想定される当該薬剤の使用状況に基づき、潜在的な薬物間相互作用や食物-薬物相互作用の可能性を検討するために特別な試験の実施が求められることがある。これらの試験には、患者及び健常ボランティアを対象としたポピュレーションファーマコキネティクス及び薬物濃度モニタリングが

含まれることがある。

特殊な集団における潜在的リスクや予想外のベネフィットは承認前の臨床試験から確認されることもあるが、標本サイズが小さいことやこれらの臨床試験からの部分的な患者集団の除外のために、完全に定量化することはできない。この部分的な集団には、高齢者、小児あるいは腎障害又は肝障害を有する患者等がある。小児、高齢者及び合併症を有する患者は、臨床試験に組み込まれる典型的な患者とは薬物代謝が異なるかもしれない。そして、そのような集団におけるリスク（又はベネフィット）を決定し、その大きさを定量化するために更なる臨床試験が用いられるかもしれない。

正式の／従来の臨床試験の枠組みから外れた薬剤のベネフィット-リスクプロフィールを明らかにするため、及び／又は重大ではあるが、比較的まれな有害事象のリスクを完全に定量化するため、大規模な簡素化された試験を実施することが考えられる。大規模な簡素化された試験に組み込まれた患者は、選択バイアスを回避するために通常、無作為割付される。しかし、この種の試験では、適切でかつ実地的な試験を保証するため、調査対象の事象は絞られたものとなる。この方法のひとつの限界は、アウトカムの測定があまりにも簡素化されるため、これが試験の質や試験自体の本質的な有用性に影響を及ぼす可能性があることである。また、大規模な簡素化された試験には膨大なリソースが必要である。

6. 記述的研究 (Descriptive studies)

記述的研究は、薬剤使用に伴う有害事象の検出や検証には有用ではないが、医薬品安全性監視の重要な研究方法である。これらの研究は、主に特定の集団におけるアウトカム事象の発生率に関する基本的な情報を得るためや薬剤の使用率を明らかにするために用いられる。

- 疾病の自然史 (Natural history of disease)

疫学では、本来、疾病の自然史に焦点が当てられ、それには罹患した患者の特性、選択された集団間での疾患分布、調査対象の潜在的アウトカムの発現率や有病率を推定すること等が含まれる。現在、これらの調査対象のアウトカムには、疾患の治療パターン及び有害事象を記述することも含まれる。興味の対象となる有害事象に対する自然発生率や危険因子等といった特定の問題を調査する研究は、自発報告の結果を正しく評価するための補助として用いられる¹⁵。例えば、合併症を有する患者のような特定の部分集団での調査対象の有害事象の発現頻度を調べるために、疾患登録制度を用いた疫学研究を実施することができる。

- 医薬品使用実態研究 (Drug utilization study)

医薬品使用実態研究 (DUS) では、ある集団において医薬品がどのように販売され、処方され、使用されているか及びそれらの要因が臨床的、社会的及び経済的アウトカム等にどのように影響するかが調べられる¹²。これらの研究から、高齢者、小児、肝又は腎障害患者等の特定の集団に関するデータが得られ、それらはしばしば、年齢、性別、併用薬剤及び他の特性によって層別される。DUSは、ある医薬品がこれらの集団において使用されているかどうかを確定するために用い

られる。これらの研究から、副作用の発現率を計算するための分母となるデータが得られる。DUSは、薬剤費用の経済的負担の推定とともに、薬剤使用に関連する規制措置やメディアの注目の影響を記述するために用いられてきた。DUSは、推奨される診療と実際の診療との違いを検討するために用いることもできる。これらの研究では、患者が急激に使用量を増やしているかどうか、不適切な反復処方を示す証拠がないかを調べることによって、薬物乱用の可能性を判断することにも役に立つ。これらの研究の重要な限界として、薬剤使用の臨床アウトカムデータや適応疾患の情報の欠如等が指摘される。

REFERENCES

1. ICH Guideline E2D; Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, 3.1.1 Spontaneous Reports.
2. Pinkston V, Swain EJ. Management of adverse drug reactions and adverse event data through collection, storage, and retrieval. In Stephens MDB, Talbot JCC, and Routledge PA, eds. *Detection of New Adverse Drug Reactions*. 4th ed. 1998; MacMillan Reference Ltd, London. p282.
3. Faich GA, U.S. adverse drug reaction surveillance 1989 – 1994. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 1996; 393-398.
4. Goldman SA, Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clinical Therapeutics* 1998; 20 (Suppl C):C40-C44.
5. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M, Postmarketing safety information: How useful are spontaneous reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999;8:S65-S71.
6. 'Responding to Signals' Waller PC and Arlett PA, in *Pharmacovigilance*, Editor Mann RD, John Wiley and Sons Ltd 2002.
7. DuMouchel W., Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting system. *Am Stat* 1999;53:177-190.
8. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacology* 1998;54:315-321.
9. Van Puijenbroek E, Egberts ACG, Heerdink ER, Leufkens HGM, Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: An example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:733-738.
10. Venning GR, Identification of adverse reactions to new drugs. III: Alerting processes and early warning systems. *BMJ* 1983;286:458-460.
11. Edwards IR, The management of adverse drug reactions: From diagnosis to signal. *Thérapie* 2001;56:727-733.
12. in Strom BL (ed.) *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. 2002; John Wiley and Sons, Ltd, New York, NY.
13. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* (1995 Jul 13); 333(2):101-6.
14. Task Force on Risk Management. Report to the FDA Commissioner. Managing the risks from medical product use: Creating a risk management framework. Part 3. How does FDA conduct postmarketing surveillance and risk assessment. May 1999.
15. In Mann RD and Andrews EB (eds.) *Pharmacovigilance* 2002, John Wiley and Sons, Ltd, West Sussex, England.
16. Coulter DM, The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000;9:273-280.
17. Mackay FJ, Post-marketing studies. The work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Safety* 1998;19:343-353.
18. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Use of the UK General Practice Research Database for Pharmacoepidemiology. *Br. J Clin Pharmacol* 1998;45:419-425.