



## 令和6年度 第3回 JASDI フォーラム

### 医薬品の市販後安全対策 Update

～新展開への対応と課題～

日時:2025年1月11日(土) 13:30~16:50

開催方法:WEB開催

主催:日本医薬品情報学会(JASDI)

本冊子は JASDI フォーラム参加者に配布しております。  
本冊子は JASDI フォーラムにおける参加者への資料として作成されたものです。  
本冊子の内容等の無断転載・無断転用・無断配布を禁じます。

## 〔プログラム〕

13:30～13:35 開会挨拶

(一社)日本医薬品情報学会 理事長 大谷 壽一

13:35～16:20 講演

座長:(一社)日本医薬品情報学会フォーラム委員会 井上 彰

講演 1 13:35～14:00

PMDA が取り組む市販後安全対策業務の現状

医薬品医療機器総合機構 医薬品安全対策第二部

佐々木 弘恒

講演 2 14:00～14:25

市販後調査における製造販売後データベース調査の現状

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

大竹 理恵

講演 3 14:25～14:50

医薬品の安全性に関する情報提供の現状

日本医薬情報センター 事業部門大規模安全性情報担当

日野村 靖

-休憩(14:50～15:05)-

座長:(一社)日本医薬品情報学会フォーラム委員会 安島 秀友

講演 4 15:05～15:30

医療現場における安全対策の現状 ～情報の収集・評価から伝達まで～

千葉大学医学部附属病院 薬剤部

新井 さやか

講演 5 15:30～15:55

臨床で見つけた疑問を研究に昇華し、未来の安全対策へ繋げるには

山口大学医学部附属病院 薬剤部

岡田 直人

15:55～16:45 総合討論

16:45～16:50 閉会の挨拶

(一社)日本医薬品情報学会フォーラム委員会 副委員長 佐村 優

講演 1 13 : 35 ~ 14 : 10

## PMDA が取り組む市販後安全対策業務の現状

医薬品医療機器総合機構

医薬品安全対策第二部

佐々木 弘恒

# PMDAが取り組む市販後安全対策業務の現状

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）  
医薬品安全対策第二部  
佐々木 弘恒

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 利益相反(COI)開示

令和6年度第3回JASDIフォーラム

開示すべき利益相反:

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.



## 略歴

- 2012年 PMDA生物系審査第二部
- 2016年 PMDA健康被害救済部
- 2018年 PMDA安全第二部
- 2021年 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬安全対策課
- 2023年 PMDA医薬品安全対策第二部

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## Disclosure

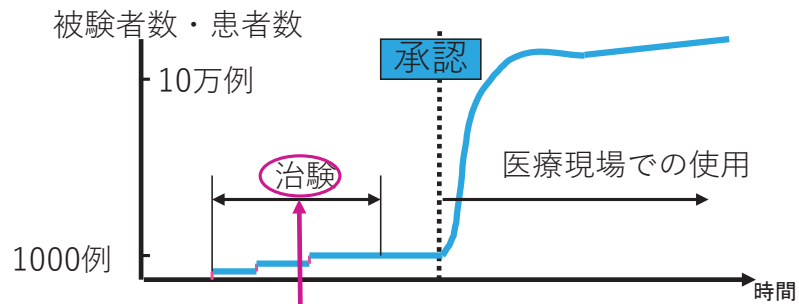
**発表演者は、PMDAの職員です。**

**本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。**

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 市販後安全対策の重要性

医薬品を使用する  
 患者数の時間推移  
 (イメージ)



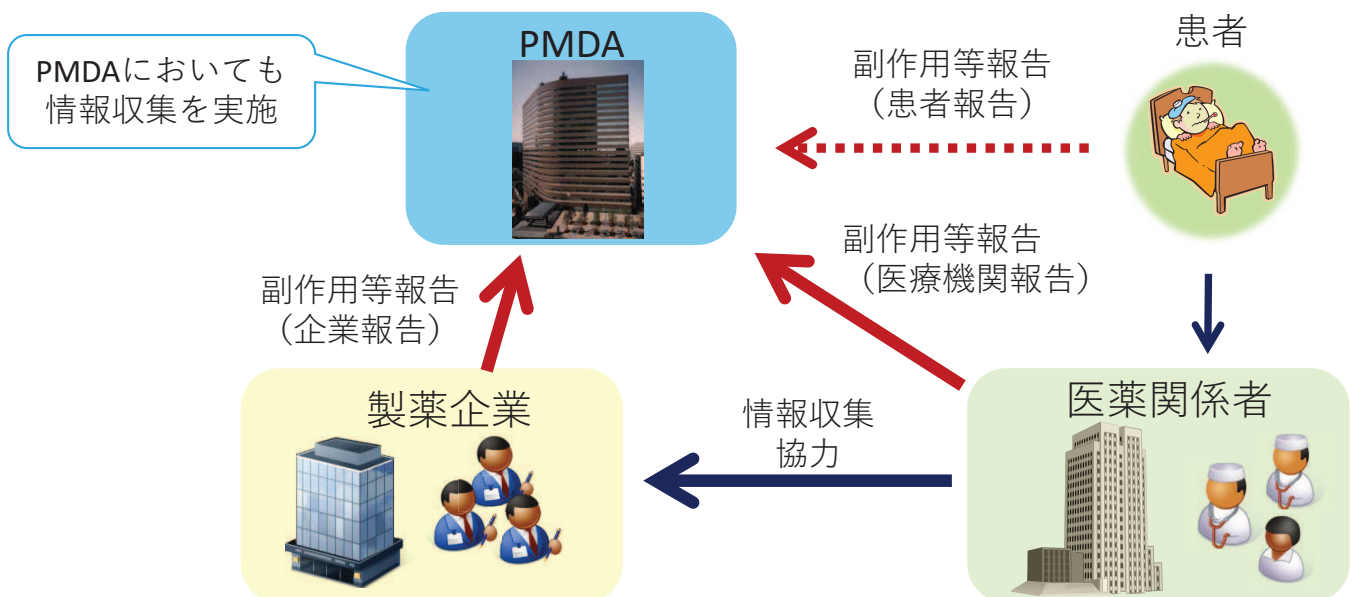
### 治験の限界 (5つのtoo)

- too few (症例数が少ない)
- too simple (合併症・併用薬なし)
- too median-age (小児・高齢者なし)
- too narrow (プロトコールどおり適用)
- too brief (投与期間が短い)

(出典: A.S.Rogers, *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, Vol.21, Nov. 1987)

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 市販後の医薬品副作用等情報の収集



Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 副作用等報告の根拠法令

### 製造販売業者からの副作用等報告

医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品について、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。（[医薬品医療機器等法第68条の10 第1項](#)）

### 医薬関係者からの副作用等報告

薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の使用によるものと疑われる疾病、傷害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合に置いて、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。（[医薬品医療機器等法第68条の10 第2項](#)）

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 安全対策措置に関する情報

添付文書の改訂等の措置が必要なものとして厚生労働省に報告した件数

	令和元（平成31）年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度
医薬品	129件	207件	44件	112件	123件
医療機器	0件	0件	0件	0件	0件
再生医療等製品	0件	2件	0件	0件	10件

（注）医薬品、再生医療等製品については、その成分数、医療機器についてはその一般的名称の数

PMDA 令和5事業年度 数値データ集より引用

- PMDA HP（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0001.html>）には、過去に改訂指示が行われた品目、改訂内容、改訂理由等が掲載されている
- 医薬品の適正使用等に関するお知らせも掲載（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0003.html>）

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 市販後に収集される情報

- 症例報告
- 集団での評価
  - ・ 日常診療に伴い生成される情報（リアルワールドデータ（RWD））を用いたもの
    - 各種データベース・レジストリ、使用成績調査 等
  - ・ 介入を行うもの（臨床試験）
- その他（非臨床も含む）

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 市販後に収集される情報

- 症例報告
- 集団での評価
  - ・ 日常診療に伴い生成される情報（リアルワールドデータ（RWD））を用いたもの
    - 各種データベース・レジストリ、使用成績調査 等
  - ・ 介入を行うもの（臨床試験）
- その他（非臨床も含む）

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 製造販売業者、医薬関係者、患者からの副作用報告件数

### 2. 医薬品の副作用等報告数

	令和元(平成31)年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度
企業からの報告	595,494	655,647	1,075,670	700,945	589,952
(副作用症例(国内))	60,405	51,359	82,257	71,176	65,107
(副作用症例(外国))	531,345	600,591	989,562	625,989	521,286
医薬関係者からの報告	9,537	10,985	40,374	11,819	9,701
(①安全性情報報告制度)	8,739	8,649	8,380	8,041	8,262
(②副反応疑い報告)	785	2,314	31,971	3,763	1,412

### 5. 患者副作用報告数

	令和元(平成31)年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度
患者副作用報告数 (延べ数)※	148	126	1,955	419	254

※ 報告数については各年度末時点の数であり、報告者からの申し出により取り下げられる場合もある。また、患者副作用報告の対象外である品目（医薬部外品、化粧品、健康食品等）についての報告は除いている。

## 症例報告について(私見)

- 患者背景、医薬品の使用理由・量・期間、副作用の発現時期等の情報を詳細に把握することができる  
→適正使用も含め、より効果的な安全対策のヒントが得られることも
- 一定数の症例の集積なしに評価が可能  
→市販後早期や、“因果関係評価は容易だが発現頻度が極めて低い事象”などでは、安全対策の情報源としての重要性が高い
- 個々の症例単位では評価が難しくなりがちな事象もある（がん、心筋梗塞、先天性疾患、持病の悪化など）  
→“症例を精査する”以外のアプローチもとった方が良い場合も
- また、情報技術の進歩等により、得られる情報量・処理すべき情報量は増加の一途を辿っている。  
→効率化が求められる

## 市販後に収集される情報

- 症例報告
- 集団での評価
  - ・ 日常診療に伴い生成される情報（リアルワールドデータ（RWD））を用いたもの
    - 各種データベース・レジストリ、使用成績調査 等
  - ・ 介入を行うもの（臨床試験）
- その他（非臨床も含む）
  - （正確性に欠けるかもしれませんが）本講演では便宜上、赤字部分を「疫学的なアプローチ」と呼びます。

## 医療情報データベース基盤整備事業の経緯

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）  
平成22年4月 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会

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）  
平成22年8月 医薬品の安全対策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

大規模データの活用により、現在の副作用の自発報告等の限界を補い、薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進することを目的とした事業の実施を検討



平成23年度より「医療情報データベース基盤整備事業」を開始

行政事業レビュー公開プロセス  
平成25年6月

医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会 報告書  
平成26年6月



## 私見

RWDやその活用方法に関する近年の薬事的な対応は、

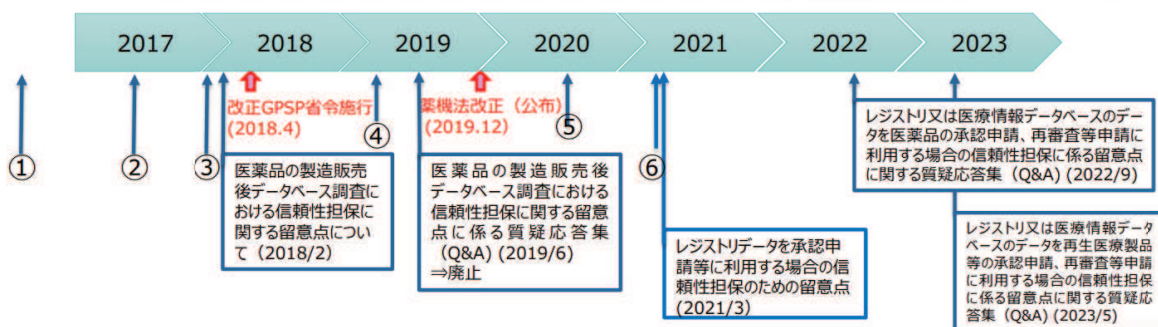
1. RWDを用いたエビデンスの生成を促すもの
2. 生成されたエビデンスの情報提供を促すもの

の大きく2つに分けられると思われる。

前者は、MID-NET構築、GPSP省令改正、データベース（DB）利用に関するガイドラインの発出等が該当し、後者は、添付文書の記載要領の改訂が該当。

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

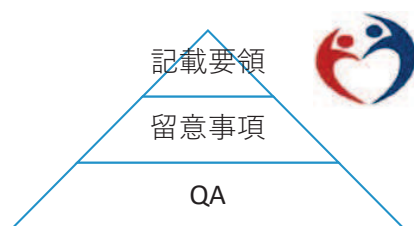
### 医薬品評価へのRWD活用に関する薬事対応



- ① 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン（2014年3月）
- ② 製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について（2017年6月）
- ③ 製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（2018年1月）
- ④ 医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について（2019年3月）
- ⑤ 製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方の策定について（2020年7月）
- ⑥ 承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について（2021年3月）

## 電子添文改訂の関連通知(DB調査関連)

- ① 「医療情報データベースを利用した調査結果に係る電子化された添付文書への記載要領の改正について」（令和5年2月17日付け局長通知）
- ② 「医療情報データベースを利用した調査結果を電子化された添付文書に記載する場合の留意事項について」（令和5年2月17日付け安対課長通知）
- ③ 「「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q & A）」について」の一部改正について」（令和5年2月17日付け安対課事務連絡）



### ①記載要領(令和5年2月改正)

#### ● 改正内容

「17. 臨床成績」	記載要領
17.1 有効性及び安全性に関する試験	(略)
17.2 製造販売後調査等	<p>①特定の背景を有する患者での医療情報データベースを利用した調査について、臨床現場に有益な結果を記載すること。</p> <p>②希少疾病医薬品等の承認時までの臨床試験データが極めて限定的であって、「17.1 有効性・安全性に関する試験」を補完する上で特に重要な結果に限り、記載すること。</p> <p>③原則として、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年厚生労働省令第171号）に準拠して実施された結果を記載すること。</p>
17.3 その他	(略)



## ②記載要領の留意事項(令和5年2月改正)

### 1. 記載要領の留意事項の一部改正

「17. 臨床成績」	留意事項
17.2 製造販売後調査等	<u>適切に計画され実施された、医療情報データベースを利用した調査の結果について、引用元を明記した上で記載すること。</u>

### 2. DB調査計画の妥当性

- 原則、調査開始前にPMDA相談で合意。
- 事前合意がない場合、DB調査を実施する者自らが、計画の妥当性や当該DBの信頼性等を責任をもって確認し、それらの確認結果や調査計画の妥当性等の詳細を査読付き学術雑誌に公表すること。

### 3. DBの信頼性確保

- 再審査・再評価に係るもの →再審査・再評価時に信頼性調査を実施。
- それ以外 →DB調査を実施する者自らが、調査の信頼性を確認。

## ③記載要領QA(令和5年2月改正)

No.	Q	A
64 (新設)	適切に計画され実施された、医療情報データベースを利用した調査の結果について、どのような記載が考えられるか。	<p>例えば、以下のように簡潔に記載し、詳細は論文として公表するか、使用者が容易に閲覧できるよう公表の上、引用することが考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 小児において検討された安全性の項目は限定的であり、小児への使用には留意が必要であるものの、製造販売後に実施されたデータベースに基づく調査において、小児の使用例○例のAST、ALT等を指標とした肝機能障害の成人に対する小児の発現率比は1.2（95%信頼区間0.88～1.70）であり、小児と成人で明らかな差異は認められなかった。</li><li>・ 製造販売後に実施されたデータベースに基づく調査において、小児の使用例○例のAST、ALT等を指標とした肝機能障害の成人に対する小児の発現率比は1.2（95%信頼区間0.88～1.70）であり、小児と成人で明らかな差異は認められなかった。AST、ALT等を指標とした肝機能障害（注：検討した項目を記載）以外の小児における安全性については検討されていない。</li></ul>

### ③記載要領QA(令和5年2月改正)

No.	Q	A
65 (新設)	適切に計画され実施された、医療情報データベースを利用した調査の結果を記載した場合、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」や「15. その他の注意」などに必ず注意事項を記載しなければならないか。	適正使用に資する情報を記載する場合などにおいては、必ずしも他の項目に注意事項を記載する必要はない。

#### 最近の事例①

#### MID-NETやNDBの結果が改訂根拠に用いられた事例

医薬品	改訂(指示)年月	改訂の概要
NSAIDs	2024年10月	「11.1 重大な副作用」の項に、「心筋梗塞、脳血管障害」を追記  匿名医療保険等関連情報データベース(NDB)を用いたNSAIDsの心筋梗塞及び脳血管障害リスクに関する調査結果から、全身作用が期待されるNSAIDs(アスピリンを除く)の心筋梗塞及び脳血管障害リスクが示唆されたと判断した。 アスピリンについては本調査において心血管系事象の発現リスクが高い患者に対して予防的に処方されていた可能性が否定できなかったこと等から、本調査結果からアスピリンの心筋梗塞及び脳血管障害リスクについて結論付けることは困難と判断した。
ミロガバリンベシル酸塩	2024年8月	「11.1 重大な副作用」の項に、「腎機能障害」を追記  MID-NETを用いた腎機能検査値異常リスクに関する調査結果、市販後の腎機能障害関連症例及び同作用機序を有する薬剤の国内外注意喚起状況を踏まえ、当該リスクがあると判断した。

## 最近の事例①

### MID-NETやNDBの結果が改訂根拠に用いられた事例(続き)

医薬品	改訂(指示)年月	改訂の概要
VEGF/VEGFR阻害剤	2024年2月	「11.1 重大な副作用」の項に、「動脈解離」を追記 VEGF/VEGFR阻害剤の動脈解離のリスクに関するNDBを用いた調査結果、VEGF阻害剤の薬理学的機序等を踏まえ、動脈解離はVEGF/VEGFR阻害剤に共通のリスクであると判断した。
抗うつ薬	2024年1月	セルトラリン塩酸塩の「11.1 重大な副作用」の項に、「血小板減少」を追記 MID-NETを用いた抗うつ薬(SSRI、SNRI及びボルチオキセチン臭化水素酸塩を対象)の血小板減少リスクに関する調査結果及び市販後の血小板減少関連症例を踏まえ、セルトラリン塩酸塩に当該リスクがあると判断した。 なお、「重大な副作用」の項において血小板減少の注意喚起がなされていないエシタロプラムシュウ酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩及びボルチオキセチン臭化水素酸塩においては現時点で安全対策措置は不要と判断したが、血小板減少リスクを完全に否定できる結果は得られておらず、今後集積される情報に引き続き注視することが適切であると判断した。

## 最近の事例②

### MID-NETを用いて評価した結果、現時点での追加措置は不要と判断した事例

#### ACE阻害薬 × 肝機能障害

調査結果：<https://www.pmda.go.jp/files/000270044.pdf>

- ACE阻害薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬)については、臨床試験等の結果を踏まえ、「その他の副作用」の項で肝機能障害の関連事象について注意喚起がされているが、「重大な副作用」の項での注意喚起の状況は、医薬品によって異なる。
- このため、MID-NETを活用した薬剤疫学調査を実施し、ACE阻害薬処方後の肝機能検査値異常の発現頻度を比較し、医薬品ごとの肝機能検査値異常の発現リスクの異同について評価した。

#### 乾癬治療薬 × 好中球数減少

調査結果：<https://www.pmda.go.jp/files/000265418.pdf>

- 個別症例報告に基づく被疑薬との因果関係評価では、他の医薬品や基礎疾患の影響等により評価が困難な場合もある。そのため、各薬剤間での定量的な評価結果等の他の情報も踏まえて評価することが有用であるが、これまでに関連する先行研究等の報告はない。
- 乾癬患者を対象に、抗IL-17抗体製剤、抗IL-23抗体製剤及びアプレミラスト処方後の好中球数減少の発現リスクについて評価した。

### 最近の事例③

#### 「最近の事例①」の他、疫学的なアプローチが改訂根拠に用いられた事例

医薬品	改訂（指示）年月	改訂の概要
イコサペント酸 エチル オメガ-3 脂肪酸 エチル	2024年11月	「11.1 重大な副作用」の項に、「心房細動、心房粗動」を追記  イコサペント酸エチル、オメガ-3 脂肪酸エチル投与後の心房細動、心房粗動に関連する公表文献を評価した。
バルプロ酸 ナトリウム	2024年8月	「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に、父親曝露による児における神経発達症の発症に関する情報（因果関係は明らかではないがリスク増加を示唆する報告がある旨、一方で、統計学的に有意なリスク増加は認めないとする報告もある旨）を追記

### 最近の事例③

#### 「最近の事例①」の他、疫学的なアプローチが改訂根拠に用いられた事例(続き)

医薬品	改訂（指示）年月	改訂の概要
ダプロデュス タット	2024年7月	「9.1 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、「心不全又はその既往歴のある患者」を追記  海外臨床試験の事後解析における心不全の発現状況について、「心不全又はその既往歴」の有無別に実施されたサブグループ解析結果を評価した。
エファビレンツ	2024年3月	「9.5 妊婦」の項について、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を「投与しないことが望ましい」から「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」に変更 (9.5.1項に、メタアナリシスの結果も追記)

## 疫学的なアプローチについて(私見)

- 種々のバイアスを考慮する必要がある等の注意点はあり、万能とは言えないものの、個別症例評価の限界を打破しうる重要なアプローチの1つ。

※個別症例評価と疫学的なアプローチは、どちらの方が優れているといったものではない。

検討する薬剤や事象の特性、検討時点での使用患者数等を踏まえ、効果的な検討方法を選択・組み合わせることが重要。

- DB調査関係の記載要領通知改訂については改訂から1年弱しか経過していないこともあり、PMDAにおいても事例を蓄積し、より良い在り方を検討していきたい。


Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## その他:皆様への情報共有

報告受付サイト (電子報告システム) 医薬関係者からの報告専用のWebサイト



医薬関係者の皆さま  
 副作用 不具合 感染症 副反応疑いの報告は  
**報告受付サイト**  
 手書きしていた報告書をオンラインで  
**すぐに入力! すぐに報告!**  
 CLICK!



**報告受付サイトの 特色** 業務の合間に少しずつ作業を進めたり、提出書類の確認ができるなど、報告書の作成から提出まで効率よく行えます。

**報告書作成** 一部選択肢から入力可能  
**提出** 作成中の報告書の一時保存、再読み込みができる  
**提出後** 追加の報告・類似報告作成  
 コピー、編集機能を用いて報告書を再作成できる



<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html>

報告受付サイト 検索

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## 健やかに生きる世界を、ともに、明日へつなぐ

私たち PMDA は、科学と情報を駆使する「知」の技術と、  
世界と未来を見据え、寄り添い、調和させる「人」の力、  
審査・安全・救済の「セイフティ・トライアングル」で、  
誰もが安心でき、一人ひとりが健やかに生き生きと輝く、  
そんな日常を支える“ライフ・プラットフォーム”として、  
ともに、「明日のあたりまえ」をつくり続けていきます。

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

ご清聴ありがとうございました！



Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

講演 2 14:00~14:25

## 市販後調査における製造販売後データベース調査の現状

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会

大竹 理恵



# 市販後調査における 製造販売後データベース調査の現状

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会  
ファーマコビジランス部会（PV部会）  
継続課題対応チーム6（KT-6）  
大竹 理恵

## Disclaimer

2025年1月11日 JASDIフォーラム

- ・演題：市販後調査における製造販売後データベース調査の現状
- ・所属：日本製薬工業協会 医薬品評価委員会  
ファーマコビジランス部会(PV部会)  
継続課題対応チーム6（KT-6）
- ・発表者：大竹 理恵（おおたけ りえ）

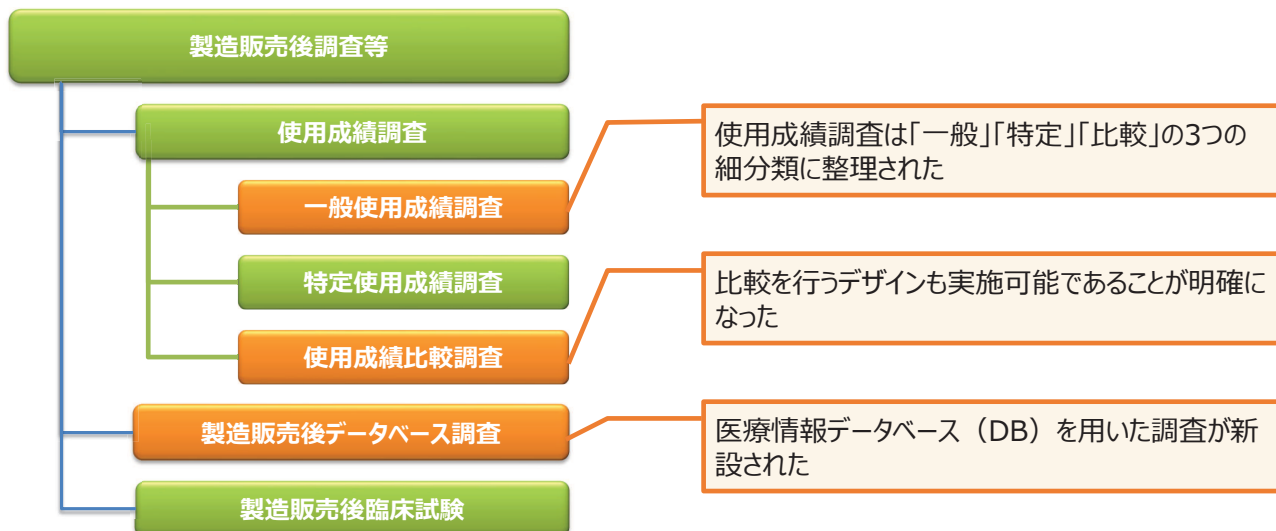
発表者は、武田薬品工業株式会社の社員です。今回は日本製薬工業協会の一員として発表いたします。日本製薬工業協会及び武田薬品工業株式会社の正式見解としての発言ではありません。本演題発表に際し、開示すべき利益相反関係にある企業などはありません。



# 製造販売後調査等を取り巻く規制の変化

## 「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」の改正（以降、GPSP改正）

2017年10月公布、2018年4月施行



3

# 製造販売後調査等を取り巻く規制の変化

## 「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」\*（以降、ディシジョンツリー通知）

2018年1月：PMDAから文書として発出

2019年3月：医薬品審査管理課長/医薬品安全対策課長通知として発出

2024年7月：一部改正（同年8月訂正）

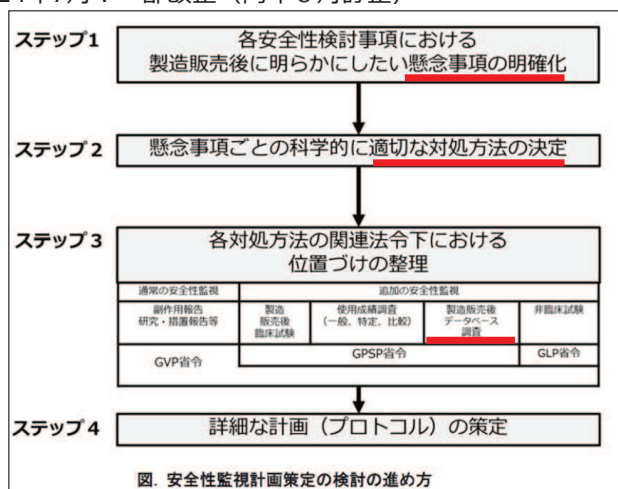


図. 安全性監視計画策定の検討の進め方

2019年に発出されたディシジョンツリー通知では、下記の方針が示された。

- 製造販売後調査等は、リサーチ・クエスチョンを明確にした上で、過不足なく適正に実施することが重要であること。
- 目的が不明瞭な調査を漫然と実施することがないよう留意し、あらかじめ調査目的及び必要性について十分に検討する必要があること。
- 医薬品リスク管理計画にて安全性検討事項が設定されるが、安全性監視計画の検討は、安全性検討事項毎に左記の4ステップで進められること。

薬生薬審発0718第1号・薬生安発0718第4号（令和6年7月18日）「「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」の一部改正について」より抜粋

4

# GPSP改正後の製造販売後調査等の実施状況

2018年4月～2019年3月の119申請における139調査・試験の分析



	使用成績調査	使用成績調査		使用成績比較調査	製造販売後DB調査	製造販売後臨床試験
		一般使用成績調査	特定使用成績調査			
RMP掲載の追加の安全性監視活動 (調査・試験)	90	35	55	0	18	31
各調査で設定された症例数 (例)	0-499	58	26	32	—	—
	500-999	9	3	6	—	—
	1000-2999	9	2	7	—	—
	≥3000	3	0	3	—	—
	設定せず	11	4	7	—	—

薬剤疫学 Jpn J Pharmacoepidemiol、25(1) Jan 2020 : 17より一部抜粋

GPSP改正前に見られていた3000例を超える調査は3件であり、多くが500例未満の調査であった。

GPSP改正直後でも、製造販売後データベース調査（製販後DB調査）は18調査（追加の安全性監視活動のうち13%）実施されていた。

5

## 製販後DB調査の実施状況

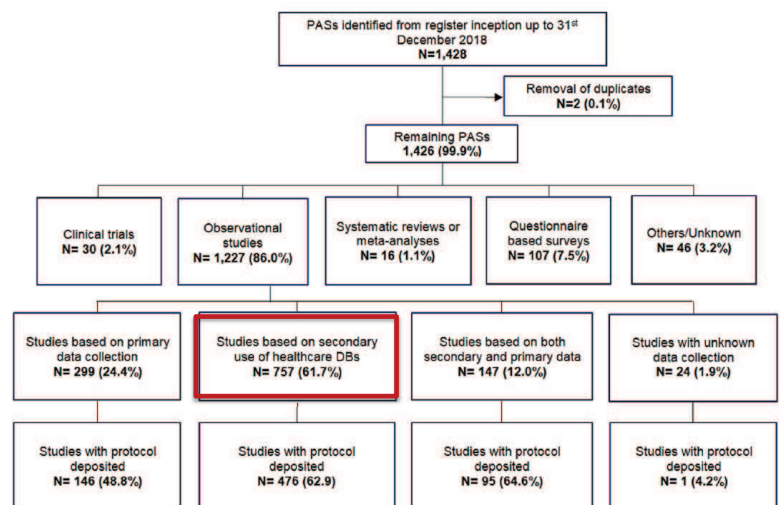


初回作成年	RMP作成製品数		DB調査の占める割合
		うちDB調査記載製品数	
2013年	2	0	0.0
2014年	53	1	1.9
2015年	74	2	2.7
2016年	72	2	2.8
2017年	64	5	7.8
2018年	67	9	13.4
2019年	118	17	14.4
2020年	56	11	19.6
2021年	108	5	4.6
2022年	39	3	7.7
総計	653	55	8.4

2022年6月末時点でのデータで集計

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、PMDRS、53 (6)、477～483 (2022)

## EU Post-authorization safety studies (PASSs) における研究の種類 (2010～2018年)



Pharmacoepidemiol Drug Saf . 2022 Jun;31(6):689-705. Figure 2

6

# 製販後DB調査の検討状況に関するアンケート結果

2023年3～4月実施、PV部会加盟75社中52社から回答



【質問】現時点での貴社におけるDB調査に対する基本姿勢を教えてください。

<DB調査を検討又は実施したことがある企業35社>

- 過去に検討したことがあり、今後も必要に応じて検討していく・・・34社
- 過去に検討したことがあるが、今後は積極的に検討する予定はない・・・1社



<DB調査を検討又は実施したことがない企業17社>

- これまでに検討したことはないが、今後は必要に応じて検討する予定である・・・14社
- これまでに検討したことがなく、今後検討する予定もない・・・3社



【質問】貴社でDB調査を実施・検討する際に障壁となる要因や想定される課題の有無を教えてください。

- 課題あり・・・34社
- 課題なし・・・1社



7

## 製販後DB調査を実施・検討する際に障壁となる要因や課題



### 製薬協PV部会KT-6での検討内容

#### 企業での経験不足や不安に起因する要因：

- 経験がないために、社内にノウハウがなく、計画書等の作り方がわからない、DB調査実施の各ステップでの具体的な作業がイメージできない。
- DB調査というハードルが高く、このレベルなら許容されるというレベルがわからない。
- CROの活用、コンサルの活用をどこまでできるかが、DB調査の経験が浅い企業はわからない。

#### 環境に起因する要因：

- 国内の利用可能なDBでは対象患者数が少ない。
- アウトカムバリデーション研究が少ない、集約されていない。



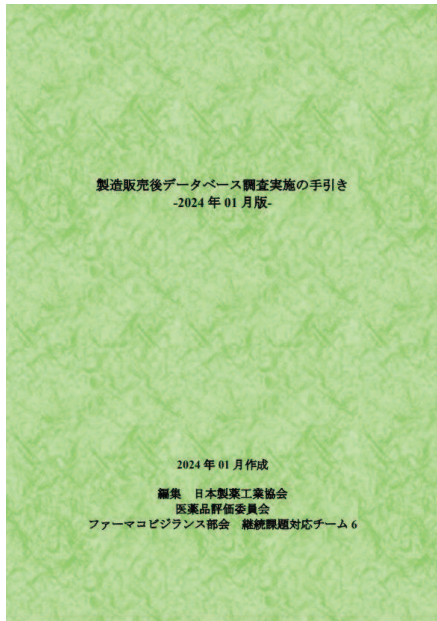
### 製薬協PV部会における対応

- 製薬協PV部会では、関連通知などの整理をすると共に、PV部会加盟製薬企業における製販後DB調査に関する経験を集約し、未経験の企業でもチャレンジできることを目指した「製造販売後データベース調査実施の手引き」を始めとする、リアルワールドデータを利活用する際に参考となる手引書・解説書を発行。
- 製販後DB調査に関するワークショップの開催やシンポジウムでの発表などにより、製販後DB調査推進の啓蒙活動を実施。

8

# 「製造販売後データベース調査実施の手引き」の公開

関連通知・各社の経験等に基づく  
製販後DB調査の実施手順について解説

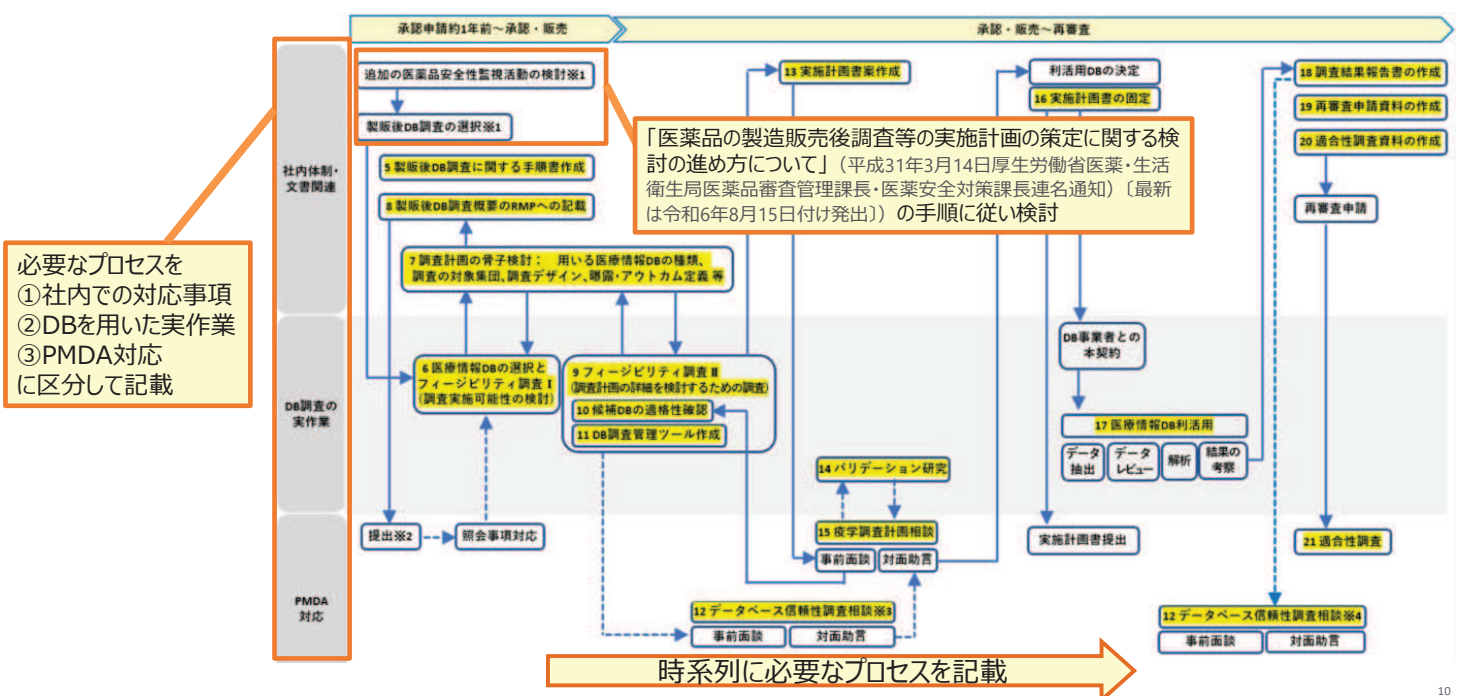


## 目次

1. はじめに
2. 用語の定義
3. 本書について
4. 製販後DB調査：全体の流れ図
5. 製販後DB調査に関する手順書作成
6. 医療情報DBの選択とフィージビリティ調査 I
7. 調査計画の骨子検討
8. 製販後DB調査概要のRMPへの記載
9. データベースの選択とフィージビリティ調査II
10. 候補DBの適格性確認
11. DB調査管理ツール作成
12. データベース信頼性調査相談
13. 実施計画書案作成
14. バリデーション研究
15. 疫学調査計画相談
16. 実施計画書の固定
17. 医療情報DB活用
18. 調査結果報告書の作成
19. 再審査申請資料の作成
20. 適合性調査資料の作成
21. 適合性調査

製薬協PV部会継続課題対応チーム6「製造販売後データベース調査実施の手引き」  
[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/PV\\_202401\\_PMSDBG.html](https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/PV_202401_PMSDBG.html)

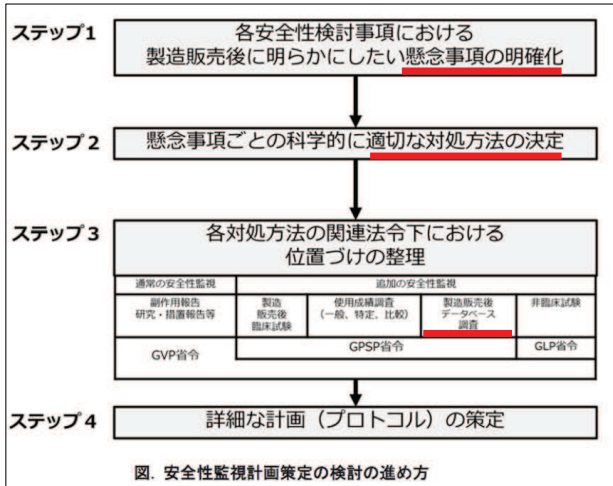
## 4 製販後DB調査：全体の流れ図





# 製造販売後調査等を取り巻く規制の変化

## 「ディジジョンツリー通知の一部改正（2024年7月、同年8月訂正）」

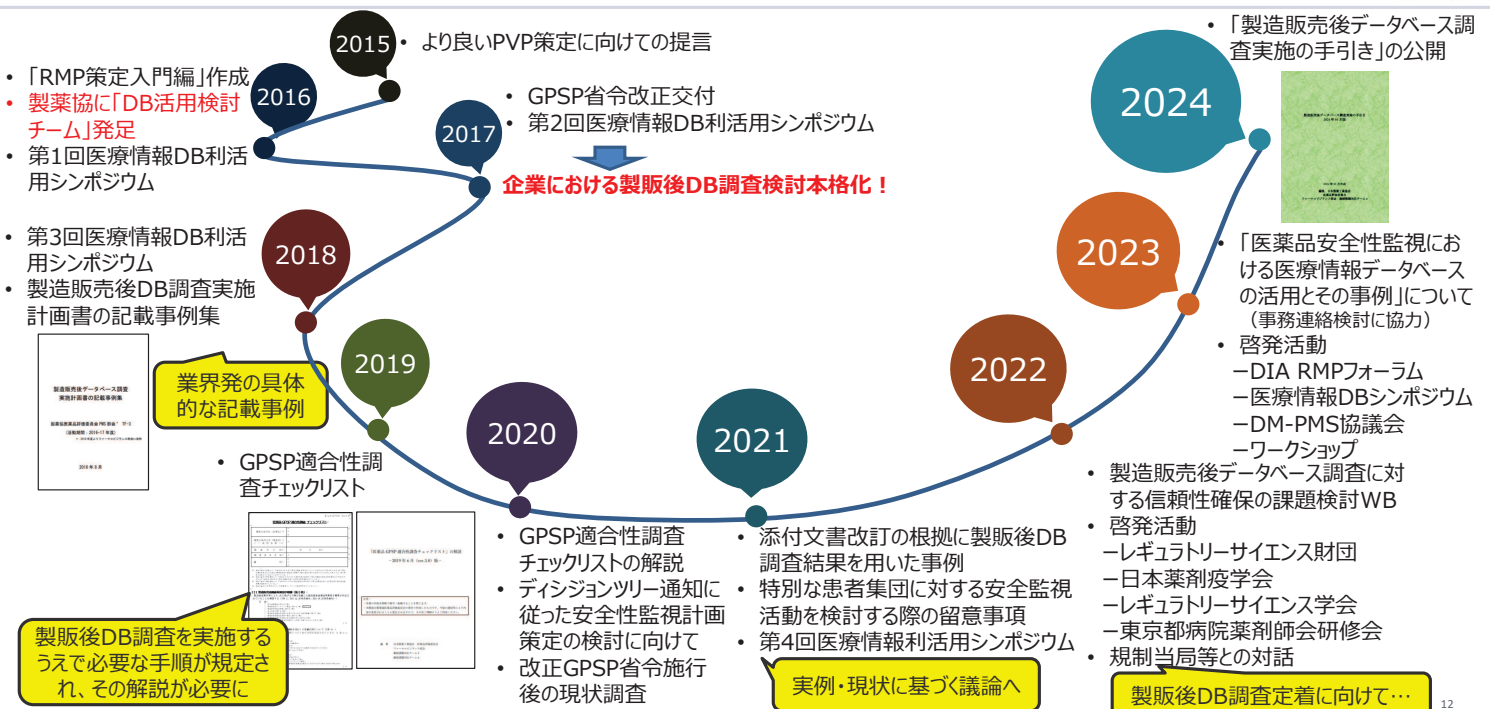


薬生薬審発0718第1号・薬生安発0718第4号（令和6年7月18日）「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」の一部改正について」より抜粋

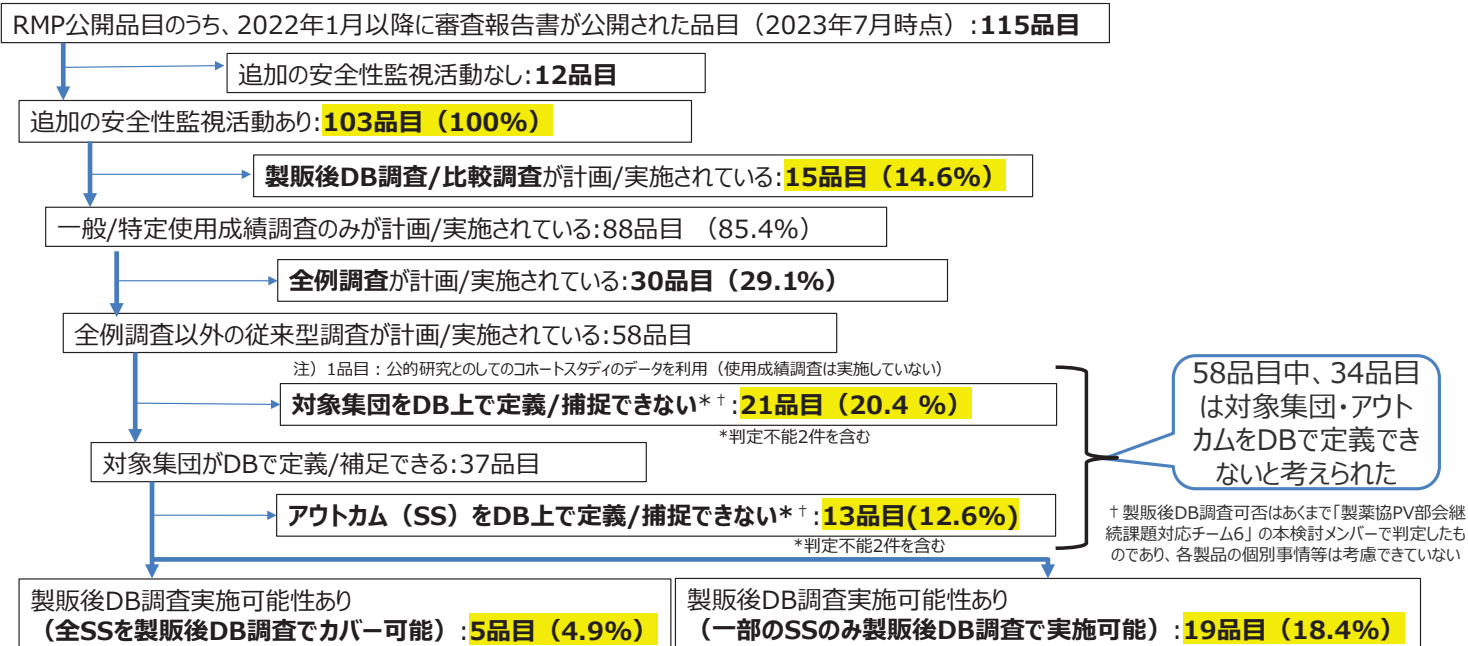
2024年7月改正、2024年8月一部訂正のディジジョンツリー通知では、下記の方針が示された。

- 製造販売後調査等の実施計画の検討時期について、承認前以外にも、製造販売後の適切な時期に、その要否を含め検討することとなる。
- 単に治験の症例数が少ないことや一部の患者集団における情報が不足していることのみが懸念事項である場合には、それが「重要な不足情報」等に設定されている場合であっても、一律に調査又は試験を実施する根拠となるものではない。
- 再審査の対象とされた新医薬品について、法令上、一律に製造販売後調査等を実施することが義務づけられているとは解されない。また、製造販売後調査等を実施することが再審査期間の付与の前提となるものではない。

# 製販後DB調査に関するPV部会活動の軌跡



# 製販後DB調査実施における課題：目的に合うデータ



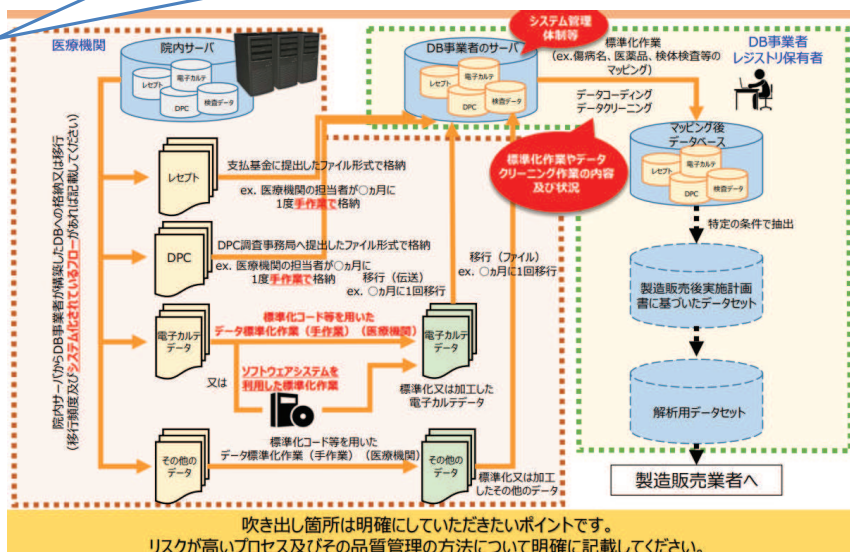
製薬協PV部会継続課題対応チーム6 2023年度成果報告会資料より引用・一部改変

13

# 製販後DB調査実施における課題：データの品質

- 製販後DB調査・DB研究で適切で評価可能な解析結果を得るためには、適切な解析計画に加え、**使用するデータの信頼性が担保されていることを説明できる必要がある**
  - データフロー図（右記）
  - 利用するデータ種別の情報
  - 個人情報保護に関する事項を含む、システム及びその運営の概略
  - データベースに係る主な業務手順書の概略（一覧・内容など）
  - 情報源から収集した医療データの品質管理・品質保証に関する内容

臨床試験などの一次データを扱う研究と同様



# 製販後DB調査実施における課題：個人情報保護関連



- **個人情報** (製薬協医療情報DB活用促進TF「健康医療データの用語集」)
  - － 生存する個人に関する情報のうち、特定の個人を識別できる情報
    - ・ 該当する場合があるもの：単体では特定の個人を識別できないが、氏名などと組み合わせることで特定の個人を識別できる情報（生年月日、電話番号など）、他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別できる情報（免許証番号、指紋・静脈認証データ、DNA、健康保険の保険者番号など）
  - － 個人情報の漏えいは、秘密にしたい個人情報の拡散や、詐欺、不正利用、迷惑電話、スパムメールの被害などをもたらす可能性がある
- **個人情報保護法** (製薬協医療情報DB活用促進TF「健康医療データの用語集」)
  - － 個人の権利利益の保護と活用の強化のため、企業や団体などの事業者に対して個人情報の適切な取り扱いを求める法律
  - － 近年の技術の革新や時代の変化に対応しきれないこともあるため、定期的に見直して改正されている
- **製造販売後DB調査における留意点** (事務連絡 (令和5年3月31日) レジストリ又は医療情報データベースのデータを再生医療等製品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集 (Q&A) について)
  - － (中略) DB事業者による医療データの収集及び提供等の具体的な手続き（例えば、同意取得、匿名化、次世代医療基盤法に基づく対応等）が、**個人情報保護法をはじめとする関連法令及びガイドラインを遵守した対応が行われている必要がある**ことに留意すること

15

## 直近の動き：医療情報データベースのさらなる活用を促進



### 「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」について (令和5年6月9日付事務連絡、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課・医薬安全対策課)

- 製造販売後の医薬品安全性監視において、医療情報データベースの活用は、再審査及び再評価のための**製造販売後調査だけに限らない**
- 様々な活用方法が期待され、その活用目的と事例を参考として周知

- ✓ 製造販売後データベース調査だけではなく、様々な活用を通じて、データベースの使用経験を集積する
- ✓ 製販後データベース調査の結果は、電子添文改訂の根拠になり得る！  
令和5年2月17日付 薬生発0217第1号 医療情報データベースを利用した調査結果に係る電子化された添付文書への記載要領の改正について  
令和5年2月17日付 薬生安発0217第1号 医療情報データベースを利用した調査結果を電子化された添付文書に記載する場合の留意事項について  
令和5年2月17日付 事務連絡「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q & A) について」の一部改正について  
令和5年2月17日付 薬機安監発第60号 添付文書等の改訂等に伴う相談に関する留意点等について
- ✓ 製販後データベース調査のアウトカム定義がバリデーションされていなくても検討可能な場合もあり！  
令和2年7月31日付 薬機し千長発第0731002号、薬機番長発第0731002号 製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方の策定について
- ✓ 製販後データベース調査の目的によっては、対象群の設定がなくても良い場合も！  
2023年度医療情報データベース推進コンソーシアム第1回\_2024年1月22日資料

事務連絡  
令和5年6月9日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課  
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」  
について

医薬品製造販売業者が製造販売後の医薬品安全性監視において医療情報データベースを利用する上での基本的な考え方については、「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」（平成29年6月9日付け薬生審発0609第8号、薬生安発0609第4号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び安全対策課長名通知）において示してきております。

製造販売後の医薬品安全性監視において、医療情報データベースの活用は、再審査及び再評価のための製造販売後調査だけに限られるものではなく、様々な活用方法が期待されているところであります。今後、製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースのさらなる活用を促進するため、これまでの活用事例等を踏まえ、「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」を下記のとおり取りまとめましたので、御了知の上、貴管下関係業者に對し周知ご協力をお願いします。

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001105458.pdf>

16



# 直近の動き：改正次世代医療基盤法の施行

## 次世代医療基盤法の改正（2023年5月26日公布/2024年4月1日施行）

### 法改正のポイント

- 仮名加工医療情報の利活用に係る仕組みの創設（**薬事承認に資するための仮名加工医療情報の利活用**を含む）
  - 仮名加工医療情報：ほかの情報と照合しない限り、個人を特定できないよう加工した情報
- NDB等の公的DBとの連結
  - 本法に基づく匿名加工医療情報と、公的DBを連結解析できる状態で提供できる
- 医療情報の利活用推進に関する施策への協力



第9回 次世代医療基盤法検討ワーキンググループ 参考資料2：改正次世代医療基盤法について  
[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/data\\_rikatsuyou/jisedai\\_iryokiban\\_wg/dai9/sankou2.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/data_rikatsuyou/jisedai_iryokiban_wg/dai9/sankou2.pdf)

# 直近の動き：MID-NET

## 利活用促進に向けた取組み

### 1. データ規模拡大

- 徳洲会10病院の追加
- 独立行政法人国立病院機構が運営する国立病院機構診療情報集積基盤(NCDA)との連携

### 2. 利便性向上の取組み

- 利活用者向け詳細情報のCROへの提供
- 利活用者向け詳細情報の説明会開催
- MID-NET接続環境へのリモートアクセス
- 研修のeラーニング化
- アカウント発行人数増加
- 解説動画の配信



MID-NETシンポジウム2024～新ステージへの幕開け～第一部 MID-NET Update 資料  
<https://www.pmda.go.jp/files/000267106.pdf>



GPSP改正やディシジョンツリー通知の発行により、製造販売後調査等は、より科学的なアプローチに基づく検討が求められるようになってきた。製薬企業各社は、このような状況変化の中、薬剤疫学に基づいた製販後DB調査の検討などを進めてきた。

最近では、製造販売後調査等のあり方についても「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」において議論され、その結果としてディシジョンツリー通知などの通知改正に繋がり、また、報告書の中では、リアルワールドデータの利活用を推進し、製造販売後調査に資するデータベースの整備等の基盤構築に取り組むべきとしている。

製造販売後調査等を取り巻く環境は急速に変化しており、製薬企業は、リアルワールドデータの利活用を念頭においた変革を進める時期にあると考えられる。

**ご清聴ありがとうございました。**

講演3 14:25~14:50

## 医薬品の安全性に関する情報提供の現状

日本医薬情報センター

事業部門大規模安全性情報担当

日野村 靖

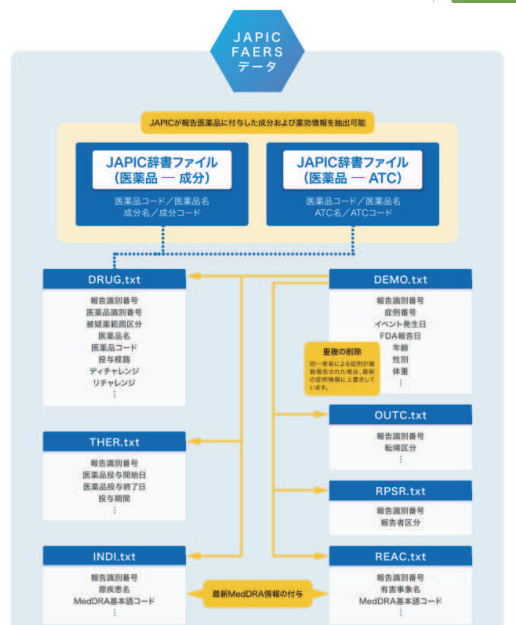
# 医薬品の安全性情報に関する 情報提供の現状

FAERSおよびJADERデータのハンドリング、活用と注意点

## 令和6年度第3回JASDIフォーラム COI開示

- ▶ 筆頭発表者名：一般財団法人 日本医薬情報センター 日野村 靖
- ▶ 演題発表に関連し、開示すべき利益相反（COI）関係にある
- ▶ 企業・法人組織や営利を目的した団体はありません。

# JAPICにおける有害事象自発報告情報を用いた情報提供

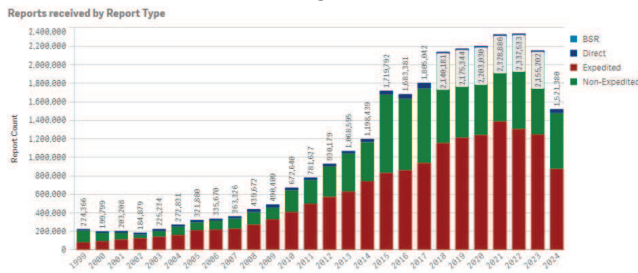


## 本日の話

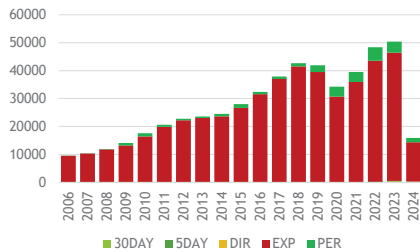
- ▶ FAERSとJADERの比較
- ▶ FAERSの日本の情報とJADERの比較
- ▶ 時間分析をする際の注意点
- ▶ JADERとFAERSのデータ構造の違いと注意点
- ▶ FAERSデータハンドリングする上での注意点
- ▶ JADERデータハンドリングする上での注意点
- ▶ FAERS Public Dashboardの使い方

## 報告タイプ別

### FAERS



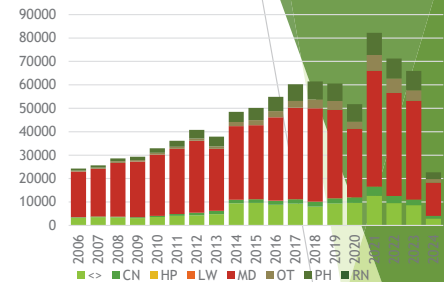
### FAERS (日本)



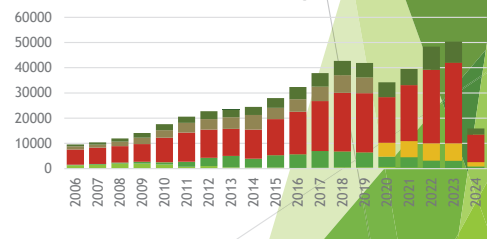
FAERSの4%程度は日本の症例  
 FAERSの日本の症例もJADERの半数程度報告されている  
 FAERSの日本の症例はほとんど緊急報告  
 FAERSの日本の症例には消費者の報告が含まれる

## 報告者別

### JADER



### FAERS (日本)



<>	CN	HP	LW	MD	OT	PH	RN
<>	空白						
CN	Consumer						
HP	Health Professional						
LW	Lawyer						
MD	Physician						
OT	Other health-professional						
PH	Pharmacist						

## JADERとFAERS (日本) の情報量

医薬品成分×有害事象 (PT) の組み合わせ数

第一被疑薬のみ

	JADER	FAERS (日本)
組み合わせ	296842	372339
JADERのみ	116960	
FAERS (日本) のみ		192457
共通		179882
合計		489299

第一被疑薬 + 第二被疑薬

	JADER	FAERS (日本)
組み合わせ	434848	621767
JADERのみ	128527	
FAERS (日本) のみ		315448
共通		306320
合計		750294

JADERに収載されていない医薬品成分と有害事象の組み合わせがFAERS (日本) に収載されている

医薬品成分名、有害事象、イベント発生日、投与開始日、投与終了日、性別、年齢層がJADERとFAERS (日本) で一致したのは59718例

FAERS日本 530936例  
 JADER 903522例

## 症例重複事例

性別	女性	女性
年齢層	10歳代	10歳代
医薬品	[herbal extract nos_20050423_20100707 loratadine_20070207_20090526 loratadine_20100419_20100707 montelukast_20080913_20100707]	[herbal extract nos_20050423_20100707 loratadine_20070207_20090526 loratadine_20100419_20100707 montelukast_20080913_20100707]
有害事象	[アレルギー性膀胱炎_20100619]	[アレルギー性膀胱炎_20100619]
FAERS_J_CASE_ID	7639746	7639746
FAERS_J_正規化体重	41	41
FAERS_J_正規化年齢	13	13
FAERS_J_MFR_NUM	2010SP042772	2010SP042772
FAERS_J_MFR_SNDR	SCHERING-PLOUGH CORPORATION	SCHERING-PLOUGH CORPORATION
FAERS_J_報告者の資格	MD	MD
JADER_症例番号	AB-10018092	AB-10018820
JADER_体重	40kg台	40kg台
JADER_身長	150cm台	150cm台
JADER_報告の種類	自発報告	自発報告
JADER_報告者の資格	医師	医師

## FAERS（日本）のみで報告

成分名	PT_KANJI	FAERS（日本）	JADER
nivolumab	適応外使用		249
pembrolizumab	適応外使用		277
romosozumab	入院		228
sotrovimab	妊娠時曝露		1009
molnupiravir	有害事象なし		424
molnupiravir	製品使用の問題		543
molnupiravir	製品使用過程における誤った技法		258
somatrogon	注射部位疼痛		261
fentanyl	製品使用過程における誤った技法		1010
fentanyl	不適切な製品適用計画		275
fentanyl	製品処方過誤		1056
ciclosporin	未承認の適応に対する製品使用		575
tacrolimus	薬効欠如		979
tacrolimus	適応外使用		417
zanamivir	過量投与		383
zanamivir	妊娠時曝露		215
insulin glargine	医療機器機能不良		261
oseltamivir	正常新生児		307
oseltamivir	有害事象なし		331
oseltamivir	妊娠時曝露		585
aripiprazole	適応外使用		263
aripiprazole	妊娠時の母体の曝露		234
tocilizumab	適応外使用		579
abatacept	医療機器機能不良		731
golimumab	注射針の問題		270
golimumab	医療機器装着の問題		211
apixaban	適応外使用		214

## JADERのみで報告

SUN_NAME_CH	PT_KANJI	FAERS（日本）	JADER
red blood cells, leucocyte depleted	アナフィラキシー反応		341
red blood cells, leucocyte depleted	アナフィラキシーショック		509
red blood cells, leucocyte depleted	血圧低下		1175
red blood cells, leucocyte depleted	呼吸困難		530
red blood cells, leucocyte depleted	発熱		513
red blood cells, leucocyte depleted	輸血関連急性肺障害		1130
red blood cells, leucocyte depleted	輸血に伴う循環過負荷		440
herbal extract nos	低カリウム血症		499
herbal extract nos	間質性肺疾患		1198
herbal extract nos	肝障害		352
herbal extract nos	偽アルドステロン症		395
herbal extract nos	薬物性肝障害		310
platelets, concentrated	アナフィラキシー反応		791
platelets, concentrated	アナフィラキシーショック		1132
platelets, concentrated	血圧低下		1103
platelets, concentrated	悪寒		381
platelets, concentrated	呼吸困難		598
platelets, concentrated	発熱		397
platelets, concentrated	発疹		312
platelets, concentrated	ショック		320
platelets, concentrated	蕁麻疹		596
platelets, concentrated	輸血関連急性肺障害		520

## FAERS (日本) に多いイベント群 (SMQ) 狭義

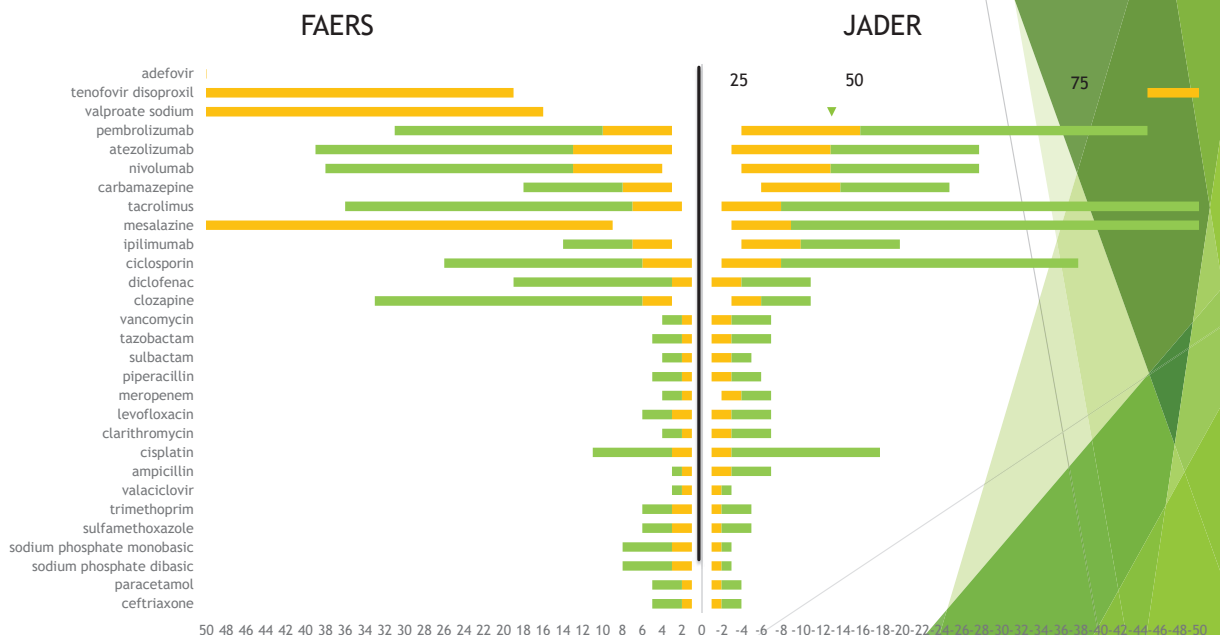
smq_kanji	FAERS (日本)	JADER
明確にアルコール関連と報告された肝障害 (SMQ)	150	57
効能/効果の欠如 (SMQ)	36249	5979
出血関連臨床検査用語 (SMQ)	694	255
抗コリン作動性症候群 (SMQ)	20	6
悪性疾患関連の治療と診断の手法 (SMQ)	1931	383
腫瘍マーカー (SMQ)	1902	569
薬物乱用、依存および離脱 (SMQ)	5432	2677
薬物乱用および依存 (SMQ)	4652	1912
歯肉障害 (SMQ)	1927	805
先天性胆道系障害 (SMQ)	158	76
良性胆道新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (SMQ)	71	27
消化管の非特異的機能障害 (SMQ)	1401	619
妊娠、分娩合併症と危険因子 (流産および死産を除く) (SMQ)	19826	5136
乳汁分泌関連トピック (新生児の母乳を介した曝露を含む) (SMQ)	797	98
母乳を介した新生児曝露 (SMQ)	689	12
正常妊娠の状態および転帰 (SMQ)	1781	63
悪性度不明の前立腺腫瘍 (SMQ)	473	81
悪性度不明の子宮/卵管腫瘍 (SMQ)	16	7
投薬過誤 (SMQ)	21489	1030

## JADERに多いイベント群 (SMQ) 狭義

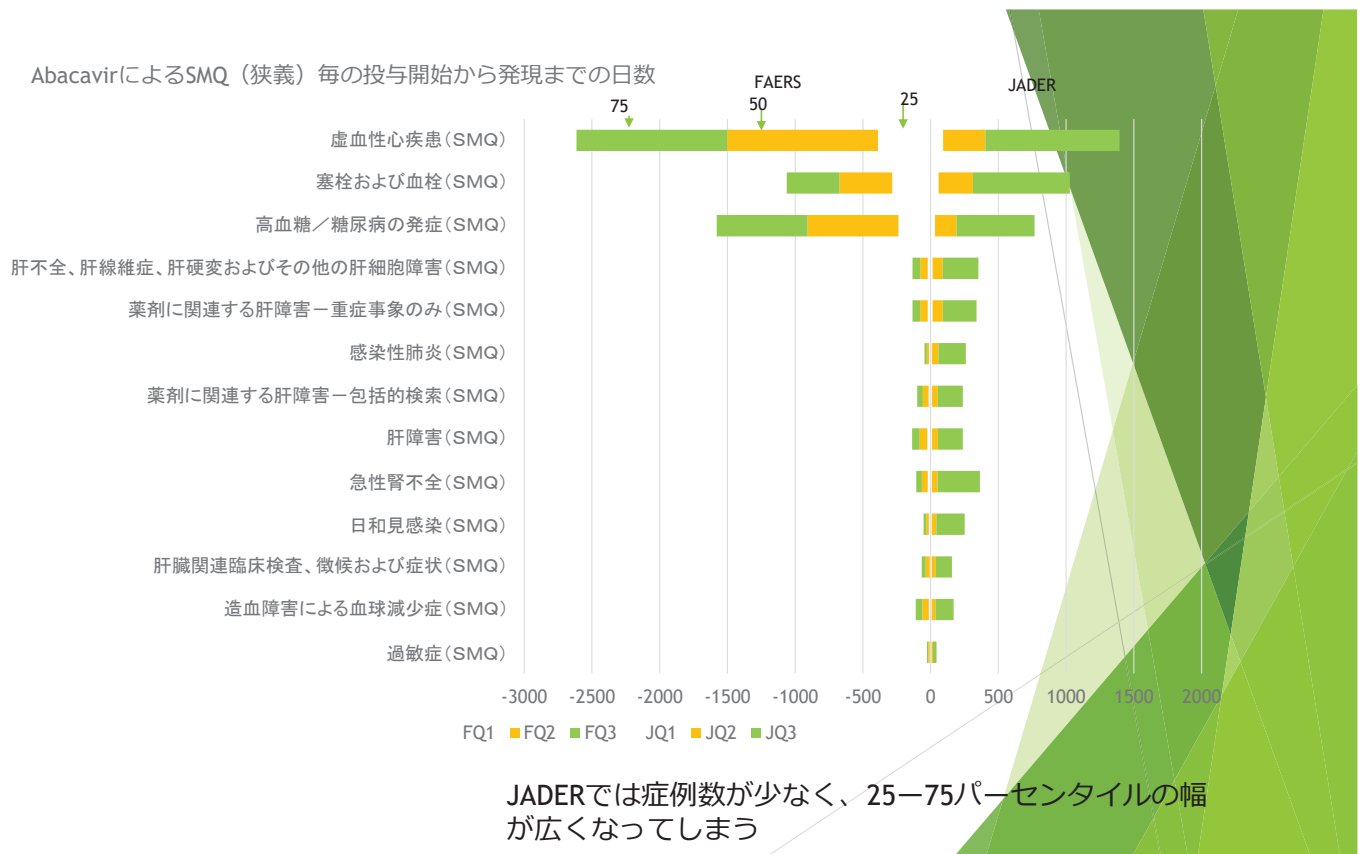
smq_kanji	FAERS (日本)	JADER
妊娠関連の肝障害 (SMQ)	1	12
アナフィラキシー反応 (SMQ)	12000	57645
アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ)	11742	57027
出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害 (SMQ)	584	1494

## 投与開始からイベント発生までの時間情報

### 尿細管間質性疾患 (SMQ) FAERS (日本) とJADERの\_比較 N > = 3



薬の使われ  
方にも配慮  
が必要



ICHE2B R3  
3.5 E項目

E - 副作用／有害事象	
1 ... n	
E.i - 副作用／有害事象(必要に応じ繰り返す)	
E.i.1.1a	- 母国語で記載された、第一次情報源により報告された副作用／有害事象
E.i.1.1b	- 第一次情報源により報告された副作用／有害事象の言語
E.i.1.2	- 翻訳された、第一次情報源により報告された副作用／有害事象
E.i.2.1a	- 副作用／有害事象のMedDRAバージョン
E.i.2.1b	- 副作用／有害事象(MedDRAコード)
E.i.3.1	- 報告者によって重要とされた用語
E.i.3.2	- 有害事象ごとの重篤性の基準(1つ以上選択も可)
E.i.3.2a	- 死に至るもの
E.i.3.2b	- 生命を脅かすもの
E.i.3.2c	- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
E.i.3.2d	- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
E.i.3.2e	- 先天異常を来すもの
E.i.3.2f	- その他の医学的に重要な状態
E.i.4	- 副作用／有害事象の発現日
E.i.5	- 副作用／有害事象の終了日
E.i.6a	- 副作用／有害事象の持続期間(数)
E.i.6b	- 副作用／有害事象の持続期間(単位)
E.i.7	- 最終観察時の副作用／有害事象の転帰
E.i.8	- 医療専門家による医学的確認
E.i.9	- 副作用／有害事象が発現した国の識別



# JADER

# FAERS

症例一覧テーブル  
demoCCYYMM-n

識別番号  
報告回数  
性別  
年齢  
体重  
身長  
報告年度・四半期  
状況  
報告の種類  
報告者の資格  
E2E

医薬品情報テーブル  
drugCCYYMM-n

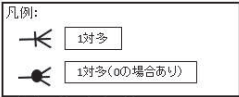
識別番号  
報告回数  
医薬品連番  
医薬品の関与  
医薬品(一般名)  
医薬品(販売名)  
経路  
投与開始日  
投与終了日  
投与量  
投与単位  
分割投与回数  
使用理由  
医薬品の処置  
再投与再発有無  
リスク区分等(RSのみ)

副作用情報テーブル  
reacCCYYMM-n

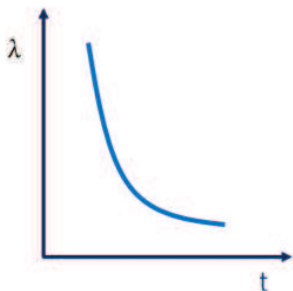
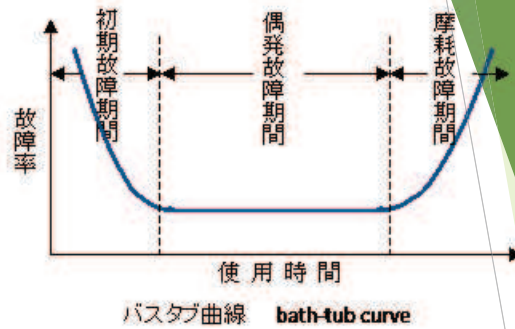
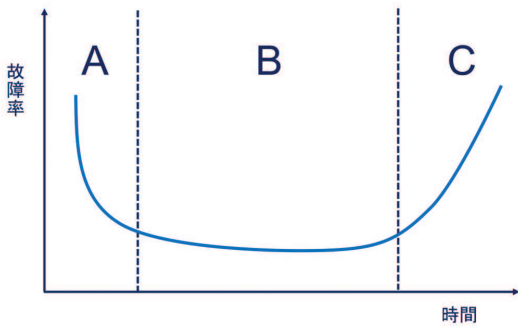
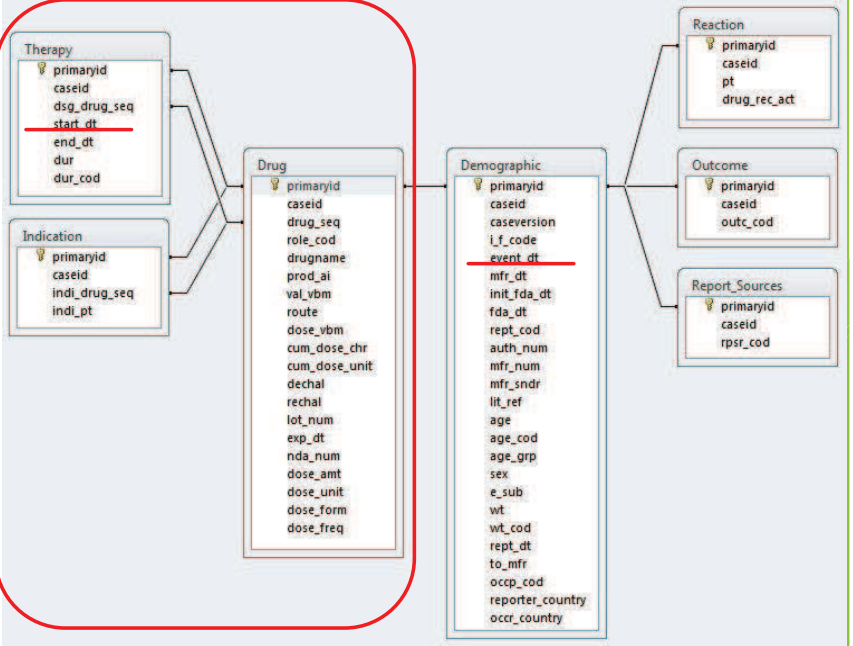
識別番号  
報告回数  
有害事象連番  
有害事象  
転帰  
有害事象の発現日

原疾患テーブル  
hist\_CCYYMM-n

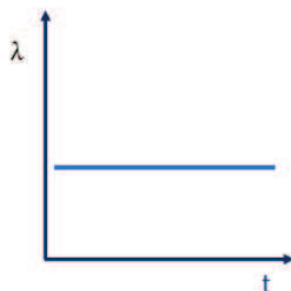
識別番号  
報告回数  
原疾患等連番  
原疾患等



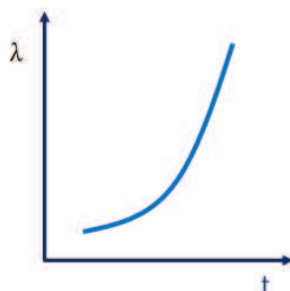
※太字は主キーを表します。



①  $m < 1$  初期故障



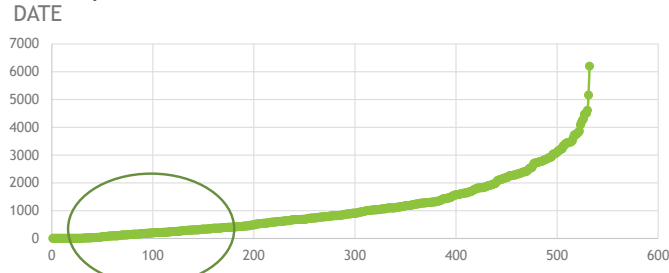
②  $m = 1$  偶発故障



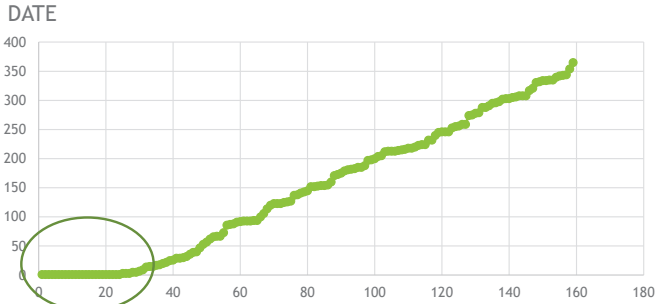
③  $m > 1$  摩耗故障

$m < 1$  のとき、時間とともに故障率が小さくなる性質すなわち初期的な故障。  
 $m = 1$  のとき、時間に対して故障率が一定となる性質すなわち偶発的な故障。  
 $m > 1$  のとき、時間とともに故障率が大きくなる性質すなわち摩耗的な故障。

etanercept投与後に報告された乳がん FAERS

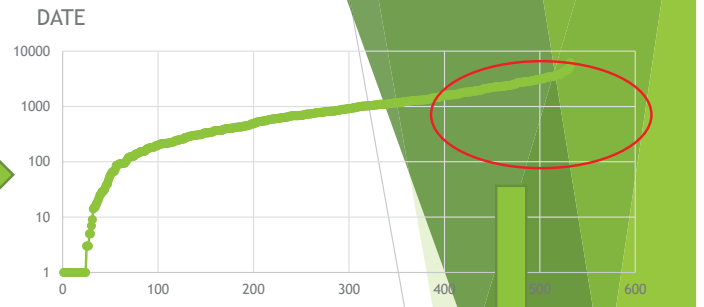


一年まで

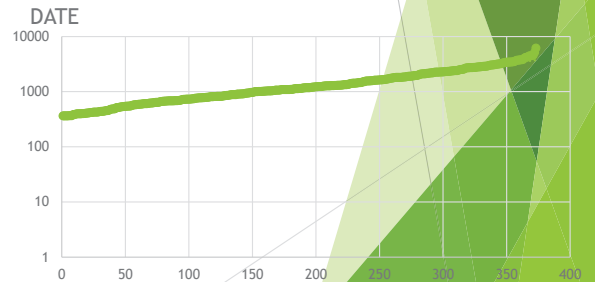


ノイズ?

対数



1年以上



etanercept投与後に報告された乳がん FAERSのワイブル分布

全体

y切片	4.654238071
形状パラメータm	0.660204285
尺度パラメータη	1152.505824
予測値	
時間	累積故障率
	360 0.371138357
累積故障確率	時間
0.25	174.6094372
0.5	661.5218755
0.75	1890.205981
m<1: 初期故障型	
m=1: 偶発故障型	
m>1: 摩耗故障型	

1年以下

y切片	2.912222791
形状パラメータm	0.576616027
尺度パラメータη	156.1068704
予測値	
時間	累積故障率
	360 0.801900241
累積故障確率	時間
0.25	17.99028767
0.5	82.67468786
0.75	275.0652592
m<1: 初期故障型	
m=1: 偶発故障型	
m>1: 摩耗故障型	

1年以上

y切片	13.37780156
形状パラメータm	1.807952097
尺度パラメータη	1635.040041
予測値	
時間	累積故障率
	360 0.062771969
累積故障確率	時間
0.25	820.8174274
0.5	1335.017766
0.75	1958.80114
m<1: 初期故障型	
m=1: 偶発故障型	
m>1: 摩耗故障型	

# FAERSデータをハンドリングする上での注意点

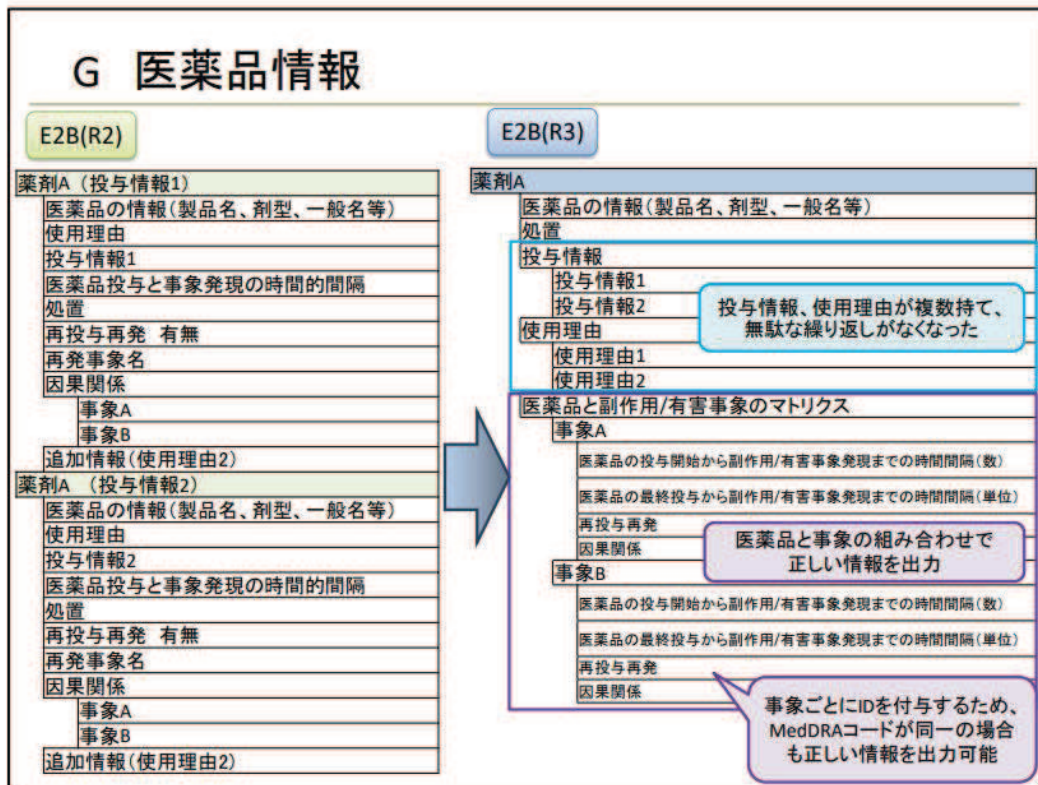
FAERSで、FDAが成分名 (prod\_ai) を付与しなかった医薬品名の事例

primaryid	caseid	drug_seq	role_cod	drugname	prod_ai
232999904	23299990	6	C	BAZEDOXIFENE [BAZEDOXIFENE ACETATE]	
233006064	23300606	3	C	CLAVUNATE BID	
233006064	23300606	5	C	CLO [CLOMIPRAMINE HYDROCHLORIDE]	
233006064	23300606	7	C	MA [ACETYLSALICYLIC ACID;ASCORBIC ACID]	
233008254	23300825	12	C	TIMODIN	
233023879	23302387	13	C	CALCIUM PLUS [CALCIUM]	
233023879	23302387	15	C	MULTI VITAMIN [ASCORBIC ACID;COLECALCIFEROL;NICOTINAMIDE;PANTHENOL;PYR	

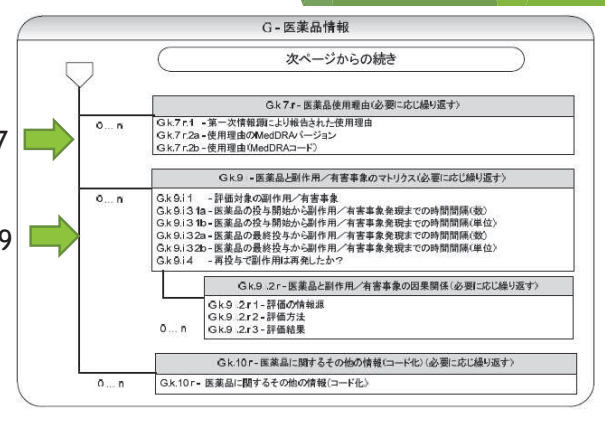
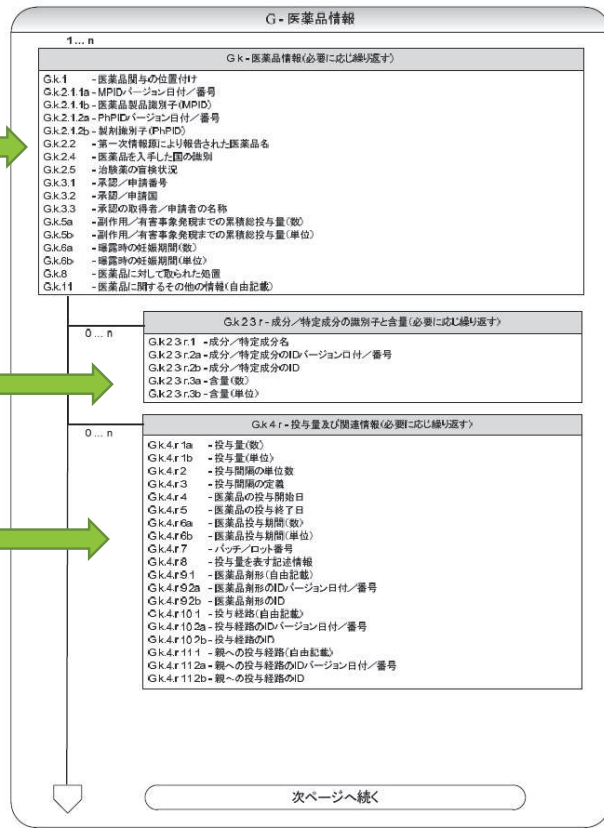
シグナル検出や症例抽出をする際にprod\_aiだけを頼りにすると症例の抽出漏れが起こる

Primaryidの数値に矛盾がある

primaryid	caseid	caseversion
100138392	10013839	2
1002310548	10023105	48
100313066	10031306	6



ICHE2  
BR3



E2BR3形式では医薬品名の下に  
投与経路、投与開始日、投与終了日、  
投与量、投与単位、使用理由等がぶら下がっている構造  
になっている

## JADERデータをハンドリングする上での注意点

### JADERのDRUGテーブル R3形式の報告

識別番号	報告回数	医薬品番号	医薬品の関与	医薬品(一般名)	医薬品(販売名)	経路	投与開始日	投与終了日	投与量	投与単位	分割投与回数	使用理由	医薬品の処置	再投与による再発の有無	リスク区分等
AB-04020487	6	1	被疑薬	イマチニブメシル酸塩	グリベック	経口;経口;経口;経口	20040303;20040527;8;20040730;20040922;20041201	20040527;20040729;20040904;20041027;	400;300;200;200	mg;mg;mg;mg	1;1;1;1;1	消化管間質性腫瘍(胃腸間質性腫瘍);便秘(便秘);悪心(嘔気)	投与中止	消化管浮腫(有);腸閉塞(不明);下痢(不明);イレウス(不明);全身性浮腫(不明)	

事例	識別番号	報告回数	医薬品番号	医薬品の関与	医薬品(一般名)	医薬品(販売名)	経路	投与開始日	投与終了日	投与量	投与単位	分割投与回数	使用理由	医薬品の処置	再投与による再発の有無	リスク区分等
	BA-X	0X	00X	被疑薬	SUN	BRAND	R1;R2;R3	S1;S2;S3	E1;E2	D1;D2;D3	U1;U2;U3	T1;T2;T3	I1(I1);I2	P	K(有);(有)	R
	BA-X	0X	00X+1	被疑薬	SUN	BRAND	R1	S1	E1	D1	U1	T1	I1	P	有	R
	BA-X	0X	00M+1	被疑薬	SUN	BRAND	R2	S2	E2	D2	U2	T2	I1	P	有	R
	BA-X	0X	00M+2	被疑薬	SUN	BRAND	R3	S3	D3	U3	T3	I1	P	有	R	
	BA-X	0X	00M+3	被疑薬	SUN	BRAND	R1	S1	E1	D1	U1	T1	I2	P	有	R
	BA-X	0X	00M+4	被疑薬	SUN	BRAND	R2	S2	E2	D2	U2	T2	I2	P	有	R
	BA-X	0X	00M+5	被疑薬	SUN	BRAND	R3	S3	D3	U3	T3	I2	P	有	R	

識別番号	報告回数	医薬品連番	医薬品の関与	医薬品(一般名)	医薬品(販売名)	経路	投与開始日	投与終了日	投与量	投与単位	分割投与回数	使用理由	医薬品の処置	再投与による再発の有無	リスク区分等
AB-04020487	6	1	被疑薬	イマチニブメシル酸塩	グリバック	経口;経口;経口;経口	20040303;20040528;20040730;20040922;20041201	20040527;20040729;20040904;20041027	400;300;200;200	mg;mg;mg	1;1;1;1	消化管間質性腫瘍(胃腸間質性腫瘍);止便秘(便秘);悪心(嘔気)	投与中	消化管浮腫(有);腸閉塞(不明);下痢(不明);イレウス(不明);全身性浮腫(不明)	

識別番号	報告回数	医薬品連番	医薬品の関与	医薬品(一般名)	医薬品(販売名)
AB-04020487	6	1	被疑薬	イマチニブメシル酸塩	グリバック

G.k.4.r.10.1/G.k.4.r.10.2b	G.k.4.r.4	G.k.4.r.5	G.k.4.r.1a	G.k.4.r.1b	G.k.4.r.1
経路	投与開始日	投与終了日	投与量	投与単位	分割投与回数
経口	20040303	20040527	400	mg	1
経口	20040528	20040729	300	mg	1
経口	20040730	20040904	200	mg	1
経口	20040922	20041027	200	mg	1
	20041201			mg	

G.k.7.r.1/G.k.7.r.2b
使用理由
消化管間質性腫瘍(胃腸間質性腫瘍)
便秘(便秘)
悪心(嘔気)

G.k.8
医薬品の処置
投与中止

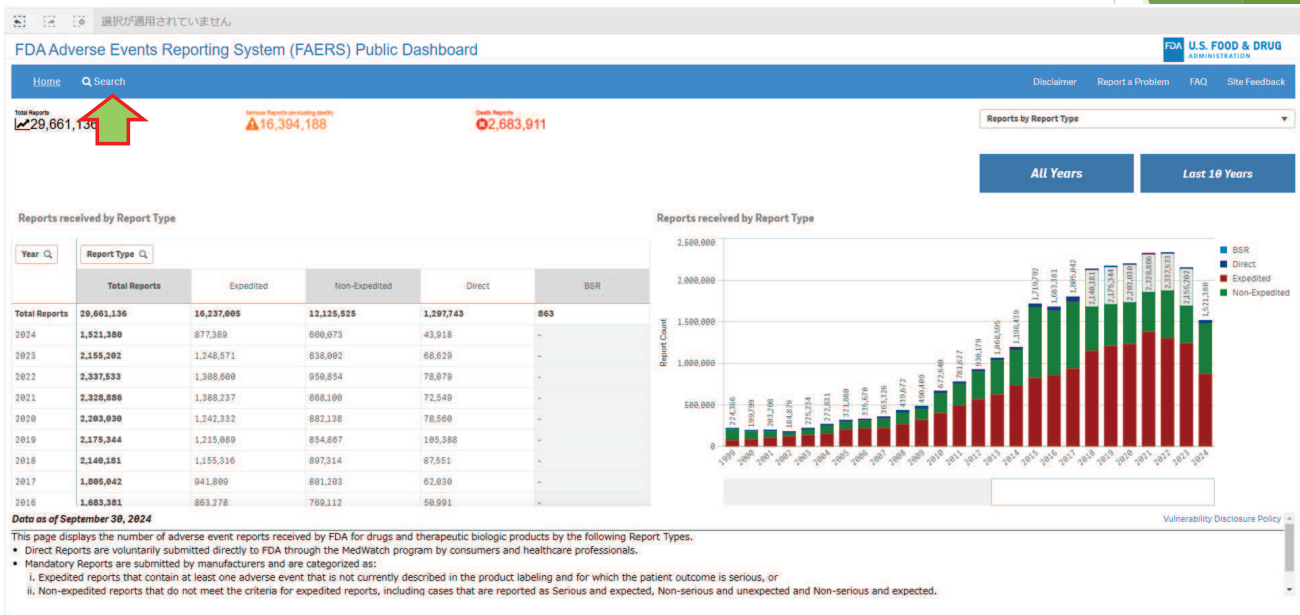
G.k.9.i.4
再投与による再発の有無
消化管浮腫(有)
腸閉塞(不明)
下痢(不明)
イレウス(不明)
全身性浮腫(不明)

医療現場で使うには



# FAERSデータを検索することができるFreeのシステム

<https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>



## 目の前の有害事象の確からしさを判定する Naranjo Algorithm - ADR Probability Scale

質問	はい	いいえ	わからない	スコア
1. この反応に関する決定的な報告は以前にあったか?	1	0	0	
2. 有害事象は、疑わしい薬剤の投与後に現れたか?	2	-1	0	
3. 薬剤の投与を中止するか、特定の拮抗薬を投与すると、有害事象は改善したか?	1	0	0	
4. 薬剤を再投与したときに有害事象が再発したか?	2	-1	0	
5. 反応を引き起こす可能性のある他の原因はあるか?	-1	2	0	
6. プラセボを与えたときに反応は再発したか?	-1	1	0	
7. 血液やその他の体液中に、毒性があるとされる濃度の薬剤が検出されたか?	1	0	0	
8. 投与量を増やすと反応はより重くなったか、投与量を減らすと反応はより軽くなったか?	1	0	0	
9. 患者は以前に同じまたは類似の薬剤を投与された際に同様の反応を示したことはあるか?	1	0	0	
10. 有害事象は客観的な証拠によって確認されたか?	1	0	0	
合計スコア:				

スコア	スコアの解釈
合計スコア	確定的。反応は、(1) 薬物投与後に合理的な時間的順序で起こったか、または体液または組織中に薬物毒性レベルが確立された後に起こり、(2) 疑わしい薬物に対する認識された反応に続いて起こり、(3) 薬物の中止により改善が見られ、再曝露により再発したことで確認された。
≥9	
合計スコア	可能性が高い。反応は、(1)薬物投与後に合理的な時間的順序で起こり、(2)疑わしい薬物に対する認識された反応に続き、(3)薬物の投与中止によって確認されたが、薬物への曝露によって確認されず、(4)患者の臨床状態の既知の特徴によって合理的に説明できなかった。
5~8	
合計スコア	可能性あり。反応は(1) 薬物投与後に時間的な順序に従って現れ、(2) 疑わしい薬物に対する既知のパターンに従って現れ、(3) 患者の疾患の特徴によって説明できる可能性がある。
1~4	
合計スコア	疑わしい。反応は薬物以外の要因に関連している可能性が高い。

以前に同様の報告があったかどうかを確認することができればより確からしさを高めることができる

タクロリムス×肛門失禁症例はFAERSの日本で報告されているがJADERでは報告されていない

成分名	PT_KANJI	FAERS (日本)	JADER
tacrolimus	尿失禁	2	1
tacrolimus	肛門失禁		1

## FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard検索

<https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>

Category	Number of Cases	Percentage
Acute Kidney Injury	4,947	4.47%
Death	4,196	3.79%
Transplant Rejection	3,916	3.54%
Diarrhoea	3,835	3.46%
Pneumonia	3,544	3.20%
Pyrexia	3,504	3.16%
Cytomegalovirus Infection	3,411	3.08%
Toxicity To Various Agents	3,340	3.02%
Covid-19	2,962	2.67%
Renal Impairment	2,824	2.55%
Sepsis	2,784	2.51%
Post Transplant Lymphoproliferative Disorder	2,464	2.22%
<b>Totals</b>	<b>110,776</b>	<b>100.00%</b>

Data as of September 30, 2024

This page displays the number of cases identified for the product/reaction term of interest by "Reaction". "Reaction" is the suspected side effect (also known as adverse event or adverse drug reaction) reported by the reporter and is based on the MedDRA dictionary Preferred Term (PT). A "Reaction" is a unique medical concept for a symptom, sign, disease, diagnosis, therapeutic indication, investigation, surgical or medical procedure, etc. A case may contain more than one "Reaction".

# タクロリムス×失禁症例の抽出

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard

Home Demographics Reaction Group Reaction Listing of Cases Disclaimer Report a Problem FAQ Site Feedback Search by Product

TACROLIMUS (G); CYCLOSPORINE/TACROLIMUS (G); TACROLIMUS 0.1% (P); TACROLIMUS ANHYDROUS (G); TACROLIMUS EXTENDED-RELEASE CAPSULES (P)

Reaction Group and Reaction

イベント名で抽出  
症例抽出が可能

Outcome counts by Received Year

Data as of September 30, 2024

This page displays the number of cases identified for the product/reaction term of interest by "Reaction Group", "Reaction", patient age and sex, and report outcome. A case may describe one or more "Reaction Group", "Reaction", or outcome. "Reaction Groups" are based on a classification of the side effect (also known as "Reaction" or adverse event or adverse drug reaction), using the MedDRA dictionary of adverse event terms. For example, "Cardiac Disorders" is one of the "Reaction Groups" defined by the MedDRA dictionary as a grouping of several related "Reactions" such as "Cardiac Arrest", and "Cyanosis". "Reaction" corresponds to the suspected reaction reported by the Reporter. The "Reaction" is based on the MedDRA dictionary Preferred Term (PT). Including one or more of these outcomes or reported reactions in a report does not necessarily mean that the suspect product of interest was the cause of the reported outcomes or reactions. A case may have one or more reported outcomes.

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard

Home Demographics Reaction Group Reaction Listing of Cases Disclaimer Report a Problem FAQ Site Feedback Search by Product

TACROLIMUS (G); CYCLOSPORINE/TACROLIMUS (G); TACROLIMUS 0.1% (P); TACROLIMUS ANHYDROUS (G); TACROLIMUS EXTENDED-RELEASE CAPSULES (P)

Received Year Case ID Suspect Product Names Suspect Product Active Ingredients Reason for Use Reactions Serious Outcomes Sex Event Date Latest FDA R

Received Year	Case ID	Suspect Product Names	Suspect Product Active Ingredients	Reason for Use	Reactions	Serious	Outcomes	Sex	Event Date	Latest FDA R
	23513116	Zoryve	Roflumilast; Tacrolimus; Triamcinolone	Psoriasis	Diarrhoea; Anal Incontinence	Non-Serious	Non-Serious	Not Specified	SEP-2023	16-MAY-202
	19909793	-	Prednisolone; Mycophenolate Mofetil; Tacrolimus	Product Used For Unknown Indication	Apathy; Hyperproteinemia	Serious	Other Outcomes	Female	-	28-APR-202
	23787771	-	Prednisolone; Tacrolimus; Mycophenolate Mofetil	Immunosuppression; Product Used For Unknown Indication	Headache; Diplopia; Vertigo	Serious	Other Outcomes	Female	-	26-APR-202
	20125582	-	Mycophenolate Mofetil; Tacrolimus; Prednisolone	-	Urgency Incontinence; Dysuria	Serious	Other Outcomes	Female	-	25-APR-202
	23750502	-	Prednisolone; Tacrolimus; Mycophenolate Mofetil	-	Urgency Incontinence; Myoclonus	Serious	Other Outcomes	Female	-	17-APR-202
	23170927	Ultamiris; Celcept; Benadryl	Diphenhydramine Hydrochloride; Tacrolimus	-	Anal Paresthesia; Blister; Stomatitis	Serious	Other Outcomes	Male	24-JAN-2023	10-NOV-202
	22837184	Prograf	Tacrolimus	-	Urgency Incontinence; Anorexia	Serious	Other Outcomes	Male	31-JUL-2023	18-AUG-202
	22198615	-	Tacrolimus	-	Urgency Incontinence; Urinary Disturbance; Urinary Incontinence	Serious	Other Outcomes	Male	-	11-APR-202
	19894077	-	Thymocyte Immune Globulin Nos; Tacrolimus	-	Diarrhea; Headache; Hyperkalemia	Serious	Other Outcomes	Female	-	29-SEP-202
	17880369	-	Mycophenolate Mofetil; Tacrolimus; Prednisolone	-	Acidosis; Gastrointestinal Hemorrhage	Serious	Hospitalized; Other Outcomes	Male	-	10-JUN-202
	13687007	Prograf; Myfortic	Mycophenolate Sodium; Prednisolone; Tacrolimus	-	Respiratory Failure; Blood Pressure Fluctuation	Serious	Other Outcomes; Hospitalized	Male	31-OCT-2015	31-DEC-201
	16092651	-	Tacrolimus; Methylprednisolone	Immunosuppressant Drug Therapy	Mental Status Changes	Serious	Hospitalized; Died	Male	-	19-MAR-201
	15264086	-	Tacrolimus	Heart Transplant; Product Used For Unknown Indication	Anal Incontinence; Headache	Serious	Hospitalized	Not Specified	-	10-AUG-201
	14482649	-	Prednisolone; Mycophenolate Mofetil; Tacrolimus	Diabetes Mellitus; Liver Transplant; Product Used For Unknown Indication	Histoplasmosis Dissem.	Serious	Life Threatening; Other Outcomes	Not Specified	01-JAN-2014	17-APR-201
	13767365	-	Tacrolimus; Sirolimus	Heart Transplant; Product Used For Unknown Indication	Cardiac Failure Congestive	Serious	Hospitalized; Other Outcomes	Female	-	19-JUL-201
	13536242	-	Tacrolimus	Product Used For Unknown Indication	Anal Incontinence; Loss of Consciousness	Serious	Other Outcomes	Male	20-NOV-2015	07-JUN-201
	10247191	Myfortic	Mycophenolate Sodium; Tacrolimus	Complications Of Transplanted Kidney	Back Disorder; Heart Rate Abnormal	Serious	Other Outcomes; Hospitalized	Female	17-SEP-2013	25-MAR-201
	6613507	Fludarabine	Tremor; Deafness; Urinary Incontinence	Bone Marrow Conditioning Regimen	Died; Other Outcomes	Serious	Died; Other Outcomes	Male	-	29-DEC-201
	9159815	Prograf	Tacrolimus	Product Used For Unknown Indication	Renal Transplant; Renal Pain	Serious	Other Outcomes	Male	2001	06-MAY-201
	9198525	Prograf	Tacrolimus; Cidofovir	Adenovirus Infection; Depression; Gravidity	Off Label Use; Pneumonia	Serious	Died; Other Outcomes	Male	24-MAR-2012	29-MAR-201
	9125155	-	Prednisolone; Tacrolimus	Dermatomyositis	Proteinuria; Loss Of Consciousness	Serious	Hospitalized	Female	-	06-MAR-201
	9153637	-	Prednisolone; Tacrolimus	Dermatomyositis; Steroid Therapy	Loss Of Consciousness	Serious	Hospitalized	Female	10-JUL-2012	08-FEB-201

Data as of September 30, 2024

To download data, Right-Click anywhere on the list and click on "Download as" and then click "Data".



## データ形式でのダウンロード

Case ID	Suspect Product Names	Suspect Product Active Ingredients	Reason for Use	Reactions	Serious	Outcomes	Sex	Event Date	Latest FDA Received Date
41	6643939 Prograf,Ambisome	Amphotericin B,Tacrolimus	Liver Transplant,Meningitis Cryptococcal	Hyponatraemia,Anal Incontinence,Renal Failure,Pleural Effusion,Clostridial Infection,Dysarthria,Hydrocephalus,Ascites,Disseminated Cryptococcosis,Meningitis Cryptococcal,Confusional State,Gait Disturbance,Haemodialysis,Bacteraemia,Diarrhoea,Sepsis,Urinary Incontinence	Serious	Died,Hospitalized; Other Outcomes	Male	-	01-MAY-2008
42	6635718 -	Azathioprine,Myco phenolate Mofetil,Cyclosporine,Methylprednisolone,Tacrolimus,Prednisone	Immunosuppression	Meningitis Cryptococcal(Musculoskeletal Stiffness,Renal Failure,Bacteraemia,Ascites,Trismus,Oliguria,Gait Disturbance,Sepsis,Photophobia,Hydrocephalus,Reflexes Abnormal),Neurological Symptom,Cryptococcosis,Bacterial Test Positive,Diarrhoea,Haemodialysis,Dysarthria,Myoclonus,Incontinence,Hyperreflexia	Serious	Died	Male	-	23-APR-2008
43	6608833 -	Tacrolimus,Cyclosporine	Stem Cell Transplant	Cytomegalovirus Infection,Demyelination,Vertigo,Somnolence,Urinary Incontinence,Disorientation,Tremor,Blindness,Mood Swings,Csf Test Abnormal,Hemianopia Homonymous,Deafness,Inflammation,Anal Incontinence,Magnetic Resonance Imaging Head Abnormal,Progressive Multifocal Leukoencephalopathy,Acute Graft Versus Host Disease In Skin,JC Virus Infection	Serious	Died,Other Outcomes	Male	-	07-APR-2008
44	6538388 Prograf	Tacrolimus	Liver Transplant	Hallucinations, Mixed,Hallucination,Aggression,Agitation,Dysarthria,Incontinence	Serious	Hospitalized Other Outcomes,Hospitalized	Female	DEC-2007	18-JAN-2008
45	3959877 Prograf	Tacrolimus	Heart Transplant	Encephalitis Viral,Graft Infection,West Nile Viral Infection,Diarrhoea,Incontinence Erythema,Pleural Effusion,Neck Pain,Lymphopenia,Nasal Congestion,Skin Irritation,Haematochezia,Anorectal Disorder,Normochromic Normocytic Anaemia,Anal Incontinence,Haemorrhoids,Nom-Hodgkin's Lymphoma,Gastrointestinal Haemorrhage,Anal Sphincter Atony,Shift To The Left,Sinus Headache,Oropharyngeal Pain,Dilatation Ventricular,Drug Level Changed,Proctalgia,Ejection Fraction Decreased	Serious	Hospitalized	Male	AUG-2002	12-JUN-2003
46	3307551 Rapamune,Prograf us,Prednisone	Tacrolimus,Sirolimus,Lung Transplant	Immunosuppression	Seizure,Electroencephalogram Abnormal,Urinary Incontinence,Tremor,Neuropathy Paripihers,Mental Disorder,Hypotension,Hyperhidrosis,Binocular Eye Movement Disorder,Hallucination,Confusional State,Asthenia,Hypothermia,Amnesia,Orthostatic Hypotension,Hypertension,Autonomic Nervous System Imbalance,Anal Incontinence	Serious	Hospitalized	Male	08-APR-2002	18-JUN-2002
47	3432995 Prograf	Tacrolimus	Prophylaxis	Seizure,Electroencephalogram Abnormal,Urinary Incontinence,Tremor,Neuropathy Paripihers,Mental Disorder,Hypotension,Hyperhidrosis,Binocular Eye Movement Disorder,Hallucination,Confusional State,Asthenia,Hypothermia,Amnesia,Orthostatic Hypotension,Hypertension,Autonomic Nervous System Imbalance,Anal Incontinence	Serious	Hospitalized	Female	18-NOV-1999	10-FEB-2000
48									
49									
50									

失禁で46症例あり

投与開始日の情報がないのでイベント発現までの期間はわからない

Case ID	9125155
Suspect Product Names	-
Suspect Product Active Ingredients	Prednisolone; Tacrolimus
Reason for Use	Dermatomyositis
Reactions	Proteinuria;Loss Of Consciousness;Haematuria;Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome;Blood Pressure Increased;Dyspnoea Exertional;Renal Impairment;Headache;Tonic Convulsion;Anal Incontinence;Visual Impairment;Scleroderma Renal Crisis;Thrombotic Thrombocytopenic Purpura;Oedema
Serious	Serious
Outcomes	Hospitalized
Sex	Female
Event Date	-
Latest FDA Received Date	06-MAR-2013
Case Priority	Expedited
Patient Age	51 YR
Patient Weight	Not Specified
Sender	Sandoz
Reporter Type	Healthcare Professional
Report Source	Not Specified
Concomitant Product Names	-
Latest Manufacturer Received Date	05-MAR-2013
Initial FDA Received Date	21-JAN-2013
Country where Event occurred	JP
Reported to Manufacturer?	Not Specified
Manufacturer Control Number	PHHY2013JP004712
Literature Reference	Matsui A, Ikeuchi H, Shimizu A, Takahashi S, Mishima K, Sakurai N, et al.. Case report: posterior reversible encephalopathy syndrome and scleroderma renal crisis developed in a patient with overlap syndrome after treatment with high dose steroids and tacrolimus.. Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2012;101 (7):2051-4
Compounded Flag	-

No.1 医薬文献 国内文献 文書番号：J201207273 1件オーダー

[今月の症例 高用量ステロイド+タクロリムス投与を契機に強皮症腎、可逆性後頭葉白質脳症を来したオーバーラップ症候群の1例](#)  
[Case Report: Posterior reversible encephalopathy syndrome and scleroderma renal crisis developed in a patient with overlap syndrome after treatment with high-dose steroids and tacrolimus](#)

松井 綾子, 池内 秀和, 清水 愛果, 高橋 駿介, 三島 敬一郎, 櫻井 則之, 坂入 徹, 金子 和光, 前嶋 明人, 廣村 桂樹, 野島 美久 (群馬大学第三内科)

日本内科学会雑誌 101巻 7号 2051-2054頁 J-STAGE

JAPIC雑誌コード：N42 発行年月日：2012.7 ISSN：0021-5384

0件 選択中 検索語強調 ON

1件 (1~1件表示) 10件表示 登録日 (降順) 1 /1ページ

項目： すべて選択 すべて解除 印刷 CSVダウンロード 複写オーダー 文献・演題の詳細表示

## 今月の症例

## 高用量ステロイド+タクロリムス投与を契機に強皮症腎、可逆性後頭葉白質脳症を来したオーバーラップ症候群の1例

松井 綾子 池内 秀和 清水 愛果 高橋 駿介  
 三島敬一郎 櫻井 則之 坂入 徹 金子 和光  
 前嶋 明人 廣村 桂樹 野島 美久

## 要 旨

症例は51歳女性。皮膚筋炎にて高用量ステロイド、タクロリムス投与を開始。溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害が出現したためタクロリムスを中止したが改善なく入院。Ca拮抗薬を投与するも血圧上昇あり。可逆性後頭葉白質脳症を発症。ACE阻害薬投与により改善した。皮膚生検で強皮症、腎生検で強皮症腎に合致する所見が得られ、高用量ステロイド+タクロリムス投与を契機に強皮症腎、可逆性後頭葉白質脳症が生じたものと考えられた。

[日内会誌 101:2051-2054, 2012]

**Key words** タクロリムス, 可逆性後頭葉白質脳症, 強皮症腎

## 症 例

患者：51歳女性。主訴：浮腫、労作時息切れ。既往歴：胆石。家族歴：関節リウマチ（母）。現病歴：2年前から全身関節痛が出現し、関節リ

所見を認めなかった。後療法としてプレドニゾロン（PSL）50 mg/dayを行い、PSL減量時にタクロリムス（TAC）3 mg/dayを追加。以後PSLを漸減し、4週前日に退院となった。退院後の外来でTAC内服12時間後の血中濃度が高値（1189 ng/ml）であり、顕微鏡的血尿、蛋白尿、腎機能障害を認められた。TACを中止し、1週間後

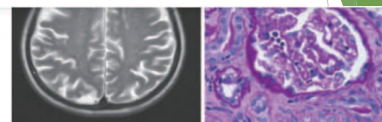


図1. A：頭部MRI T2強調画像ではPRES発症時に両側大脳皮質下の白質にT2強調画像で高信号域が多数みられる（矢印）。B：症状回復後、両側大脳白質の異常信号は消失。C：腎細小動脈内膜の線維性肥厚、及び内腔の狭小化がみられる。D：腎糸球体の虚脱を認める。

指の皮膚硬化、Raynaud現象の出現を認めた。入院時検査所見：尿検査では尿蛋白1+、尿潜血2+、尿蛋白/Cr比1.82 g/gCr。血液検査ではHb 11.7 g/dl（破砕赤血球80%）、Ret. 67%、白血球数6,940/μl、血小板数98万/μl、FDP 4.1 μg/ml、D-dimer 1.5 μg/ml、T.Bil 1.8 mg/dl、D.Bil 0.2 mg/dl、LDH 818 IU/l、ハプトグロビン<7.6 mg/dl、Cr 1.71 mg/dl、各種自己抗体陰性。ADAMTS-13活性71.9%（基準値70-120%）、ADAMTS-13インヒビターは陰性。

## 臨床経過

破砕赤血球を伴う溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害より、TACによる血栓性血小板減少

性紫斑病を疑ったが、既にTACを中止していることから新鮮凍結血漿5単位輸注で経過観察とし、また血圧が上昇傾向であったため、アムロジピン投与を開始した。しかし血圧はさらに上昇し、第8病日頭痛・視覚障害、第9病日意識消失、強直性痙攣、便失禁が出現。頭部MRIでは両側大脳皮質下白質・橋にT2強調画像で高信号域が多数みられ、可逆性後頭葉白質脳症（posterior reversible encephalopathy syndrome：PRES）が疑われた（図1A）。ニカルジピン持続静脈注射による降圧療法強化と血漿交換を開始したところ翌日には意識障害は改善したが、腎障害、血小板数は改善しなかった。指尖潰瘍、手指の皮膚硬化より強皮症の存在と強皮症腎タクロリムスを疑い、ACE（angiotensin converting

## 個別症例報告の請求手順

[f 共有](#) [X 投稿](#) [in リンクイン](#) [✉ メール](#) [🖨 印刷](#)

最初の報告者は、FDA に提出する報告書で、イベントを説明する物語を添付し、FAERS (旧 AERS) の四半期データ ファイルまたは FAERS パブリックダッシュボードには含まれません。物語には、個人識別情報や開示できないその他の場合があります。物語情報は、公開前に確認され、たとえば、製品を使用イベントに関連した別の人物を特定できる情報を削除する必要があります。物語を含む個々の症例レポートは、FDA に FOIA リクエストを送信することです。リクエストが処理された時点で入手可能な最新の症例情報を提供します。

リクエストでは、受け取りを希望する各症例報告を識別しなければなりません。番号は、(1) AERS ASCII 形式の「CASE」、(2) FAERS ASCII 形式 (2012 以降のデータ ファイル) の「CASE\_ID」、または (3) 四半期データ ファイル SGML/XML 形式の「safetyreportid」というラベルの付いたフィールド/データ要素に含まれています。FAERS パブリックダッシュボードでは、症例報告番号は、疑わしい薬物の「症例一覧」にある「症例 ID」というラベルの付いたフィールド/データ要素に含まれています。

リクエストの処理を円滑にするために、FOIA リクエストに次の内容を含めてください。

1. 依頼するケースに関連する容疑薬物を特定します。
2. 症例数の出典を特定する (例: FAERS 四半期データファイル、FAERS パブリックダッシュボード)。
3. ケース番号を使用し (個別安全報告書 (ISR) 番号や画像番号は使用しないでください)、7桁のケース番号を昇順に列にリストします。例を以下に示します。

3394619  
3394646

## 個別症例の請求

<https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/instructions-requesting-individual-case-reports>

米国の情報公開法 (FOIA) により、症例のCASEIDをリスト化してリクエストすると、症例の電子コピーを得ることができる。無料ではない

3394619  
3394646  
3394655  
3492174

が望ましい)を保管してください。リクエストの処理電子ケース リストを依頼する場合があります。これに代わりの、電子ケース リストをクエリにインポート


ケース識別のための他の情報源の使用: FAERS 四半期データ ファイルまたは FAERS パブリックダッシュボードをケース識別の参照として使用していない場合は、使用している情報源 (FAERS FOIA 詳細レポートなど) を特定してください。情報源を特定しておく、提供された番号について質問があった場合に、FOIA リクエストの処理がスムーズになります。国立技術情報サービス (NTIS) を通じて販売されている自発報告システム (SRS) データ抽出からのさまざまな追跡番号や、他の情報源から入手できる画像番号を引用することは避けてください。SRS 追跡番号は、長年にわたって何度も変更されています。SRS 追跡番号または画像番号を現在のケース番号にリンクすることは非常に困難です。これらの番号を FAERS に直接入力して、ケース情報を簡単に取得することはできません。

**料金:** リクエストの処理にかかる費用の一部または全部をカバーするために、料金を支払う必要がある場合があります。ケースレポート 1 件あたりの処理時間は 15 分と見積もっておくと、発生する可能性のある料金を見積もるのに役立ちます。FOIA リクエストの手順と料金に関する情報は、[FDA の FOIA Web サイト](#)で入手できます。

## Instructions for Requesting Individual Case Reports [で検索](#)

### まとめ

- ▶ JADERとFAERSの日本症例は必ずしも一致しない
- ▶ FAERSの日本からの症例数はJADERの半数以上である
- ▶ JADERだけでは、日本の症例をカバーするのに不十分である
- ▶ FAERSの日本の症例を参照することで、JADERに収載されていない重篤な症例を抽出することができる
- ▶ イベント発現までの期間はJADERでは正確に算出できるが症例数が少ない。FAERSは症例数が多いが正確性に欠ける
- ▶ 投与開始からイベント発現日までの日数を算出する際は、極端な値のトリミングが必要になる場合がある
- ▶ FAERSでは医薬品成分の情報、JADERでは投与の日付や投与量、投与経路などの情報を生かすためには工夫が必要
- ▶ FAERS DASHBOARDを使うことによって、症例の概要を入手することができ、詳細情報を入手する方法もある



▶ ご清聴ありがとうございました

▶ 以上、自発報告データベースの活用の一助になれば幸いです。

講演 4 15 : 05 ~ 15 : 30

## 医療現場における安全対策の現状

～情報の収集・評価から伝達まで～

千葉大学医学部附属病院

薬剤部

新井 さやか

## 医療現場における安全対策の現状 ～情報の収集・評価から伝達まで～

千葉大学医学部附属病院 薬剤部  
新井 さやか

Copyright by Chiba University Hospital.

## 利益相反(COI)開示

本講演に関して、発表者の開示すべき  
利益相反状態はありません

Copyright by Chiba University Hospital.



# 略 歴

## 新井 さやか

博士（薬学）

現職 千葉大学医学部附属病院薬剤部 副部長

### 学歴及び職歴

2001年3月 北海道大学薬学部総合薬学科卒業，薬剤師免許取得  
2003年3月 北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了  
2003年5月 千葉大学医学部附属病院薬剤部 研修生  
2003年11月 千葉大学医学部附属病院薬剤部 入職  
2015年4月 千葉大学医学部附属病院薬剤部 医薬品情報室長  
2023年4月 千葉大学医学部附属病院薬剤部 副部長

資格 医薬品情報専門薬剤師，日本糖尿病療養指導士，老年薬学認定薬剤師，  
漢方薬生薬認定薬剤師，病院薬学認定薬剤師

### 学会・委員会

日本医薬品情報学会：代議員，医薬品情報専門薬剤師試験委員  
日本病院薬剤師会：重篤副作用疾患別対応マニュアルワーキング委員，インタビューフォーム検討委員  
日本老年薬学会：評議員，雑誌編集委員，あり方委員，YIA選考委員

## 千葉大学 医学部附属病院

- ・診療科：35診療科
- ・病床数：850床
- ・薬剤師：71名
- ・外来患者数：約2500人/日
- ・外来処方箋（院外）：約1000枚/日  
（院外率99.3%）
- ・入院処方箋：約400枚/日
- ・注射処方箋：約780枚/日
- ・保険薬局からの疑義照会件数：60-80件/日
- ・病棟業務実施加算
- ・薬剤業務向上加算



# 本日の内容

1. 医薬品で起こり得る有害事象の情報収集, 共有
2. 有害事象を回避するための対策  
薬を適正に使用するための対策
3. 有害事象の重篤化回避のための対策  
フォローアップ

## 医薬品の使用で起こり得る有害事象の情報収集

PMDAメディナビ 薬剤部員全員登録

製薬企業からの情報提供

ニュース、医療情報サイト等からの情報収集

海外の医薬品規制当局による情報の収集



# DI・病棟・手術部担当者ミーティング

週1回 30分間

共有内容  
添付文書改訂情報  
副作用情報  
海外情報  
医薬品の流通状況  
など

## 院内の情報共有

**リスクすい #32**  
2024/11/14  
発行：医薬品安全管理責任者 石井伊都子  
薬剤部 医薬品情報室（内線 6504）

**今回の内容：ワクチン特集**

- ◎ 代表的なワクチンまとめ
- ◎ 新型コロナウイルスワクチン
- ◎ 経鼻のインフルエンザワクチン
- ◎ ワクチンに関するQ&A

近年新しいタイプのワクチンが増えていますが  
それぞれの特徴を正しく知しましょう

**Q&A**

○予防接種により副反応がたらどうしたらよいですか？  
予防接種が原因と疑われる副反応は、  
**予防接種法に基づく副反応疑い報告をお願いします**

※発生した症状と予防接種との因果関係が明らかでない場合も、  
報告の必要があると判断される場合には、報告対象となります。

**院内における安全性情報報告の流れ**

予防接種による副反応疑い  
医師または薬剤師 → 医師・看護師・薬剤師・他の  
医療関係者で情報共有

報告用紙提出  
↓  
薬剤部 医薬品情報室  
内線：6504・6505  
E-mail：yakuzai-di@chiba-u.jp

報告 ↓ ↓ ↓  
PMDA 製薬企業 薬剤部長 → 重大な有害事象の場合  
病院長 医療安全管理部

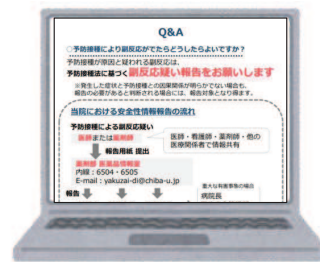
※報告用紙のダウンロード方法・提出方法など、  
詳細はリスクすい#22をご参照ください

○ワクチンを同時に接種することはできますか？  
注射生ワクチンの接種後、次の注射生ワクチンの接種を受けるためには  
27日間あける必要があります。それ以外のワクチンの組み合わせの場合、  
接種間隔に制限はありません。同時に接種することも可能です。

注射生ワクチン → 注射生ワクチンは27日以上あける  
注射生ワクチン → 経口生ワクチン・不活化ワクチンは  
接種間隔の制限なし  
経口生ワクチン・経鼻生ワクチン・不活化ワクチン  
→ 接種間隔の制限なし



全スタッフ宛  
てメール



診療端末

# 安全対策

■ 医薬品医療機器総合機構 PMDA からの医薬品適正使用のお願い  
https://www.pmda.go.jp/ No.13 2020年10月

**PMDAからの医薬品適正使用のお願い**  
(注) 医薬品医療機器総合機構

**エルデカルシトールによる高カルシウム血症と血液検査の遵守について**

骨粗鬆症薬であるエルデカルシトールは、高カルシウム血症を引き起こすことが知られており、定期的に血清カルシウム値を測定いただくよう、添付文書にて注意喚起されております。しかしながら、**高カルシウム血症を疑った副作用報告に対して、血清カルシウム値が定期的に測定されていない事例が報告されております。**

定期的な血液検査を実施せずに高カルシウム血症が生じた症例などは、医薬品副作用被害救済制度においても適正な使用とは認められず、救済の支給対象にならない場合があります。

添付文書の記載事項をご確認いただき、定期的に検査を実施し、副作用の早期発見及び適切な処置ができるよう、ご協力をお願いいたします。

**◎血清カルシウム値の定期的な検査について**

- ・本剤投与中は**血清カルシウム値を定期的(3~6カ月に1回程度)に測定すること**
- ・腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症の合併、カルシウム製剤の併用時、**高カルシウム血症を起こすおそれのある患者さんに対しては、投与初期に頻回に血清カルシウム値を測定すること**

**◎症状の確認について**

- ・高カルシウム血症の症状(**倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感、食欲減退、夜間レベルの低下等**)が出たらすぐに受診するよう、患者さんやその家族へ指導すること

12

## 本日の内容

1. 医薬品で起こり得る有害事象の情報収集，共有
2. 有害事象を回避するための対策  
薬を適正に使用するための対策
3. 有害事象の重篤化回避のための対策  
フォローアップ

# ニューモシスチス肺炎

## Pneumocystis pneumonia : PCP

- Pneumocystis jirovecii による日和見感染症  
HIVやがん患者、臓器移植患者など免疫低下患者に発症する
- 死亡率は非HIV患者で30 – 50%
- 免疫を低下させる医薬品の使用は発症リスクを高める
- プレドニゾン換算20 mg/日以上, 4 週間以上投与されている患者で免疫不全の別の要因がある場合は予防投薬が推奨される

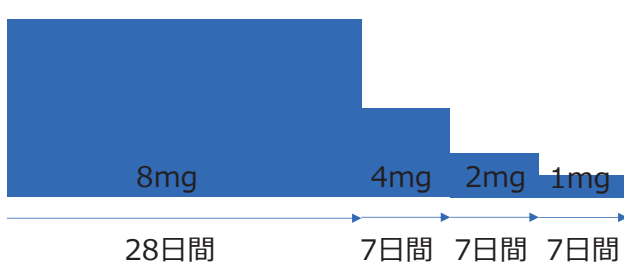
Up To Date “Treatment and prevention of Pneumocystis pneumonia in patients without HIV”

## 症例

中枢性神経原発悪性リンパ腫

X年Y月から デキサメタゾン錠 8mg/day から開始  
X年Y+1月から メトトレキサート大量療法開始

デキサメタゾン錠の投与量 (mg/day)



→呼吸苦→

**PCP**

両側びまん性のすりガラス影  
B-Dグルカン高値

28日間

7日間

7日間

7日間

6日後

2日後

ST合剤併用なし

# ニューモシスチス肺炎の予防

ST合剤 1日 1~2錠連日または 2錠週 3回

アトバコン 1日 1500mg

## 問題となるケース

- 必要な予防投薬がされていない例
- がん化学療法の支持療法の処方間違いによる高用量ステロイドの漫然投与

## チェックシート

処方情報	投与期間
1 デカドロン錠 4mg 1回1T (1日 2T) 内服 分2 朝・夕(食後30分) 抗がん剤投与翌日から内服してください。 2024/12/20(金)	2錠 6日分
2 【般】テルミサルタン錠 20mg 1回2T (1日 2T) 内服 分1 朝(食後30分) 2024/12/20(金)	2錠 30日分
3 【般】ブレガバリン口腔内崩壊錠 75mg 1回2T (1日 4T) 内服 分2 朝・夕(食後30分) 2024/12/20(金)	4錠 30日分
4 【般】アムロジピン口腔内崩壊錠 10mg 1回1T (1日 1T) 内服 分1 朝(食後30分) 2024/12/20(金)	1錠 30日分
5 タケキャブ錠 20mg 1回1T (1日 1T) 内服 分1 朝(食後30分) 2024/12/20(金)	1錠 30日分
6 【般】フロセミド錠 20mg 1回1T (1日 1T) 内服 分1 朝(食後30分) 2024/12/20(金)	1錠 30日分

デカドロン錠 4mg <-> デカドロン錠 4mgの投与期間日数が4日を超えています。

デキサメタゾン錠4mg  
4日分以上の処方入力



薬剤部にチェックシート  
を出力



医薬品情報室で確認し  
医師に問い合わせ

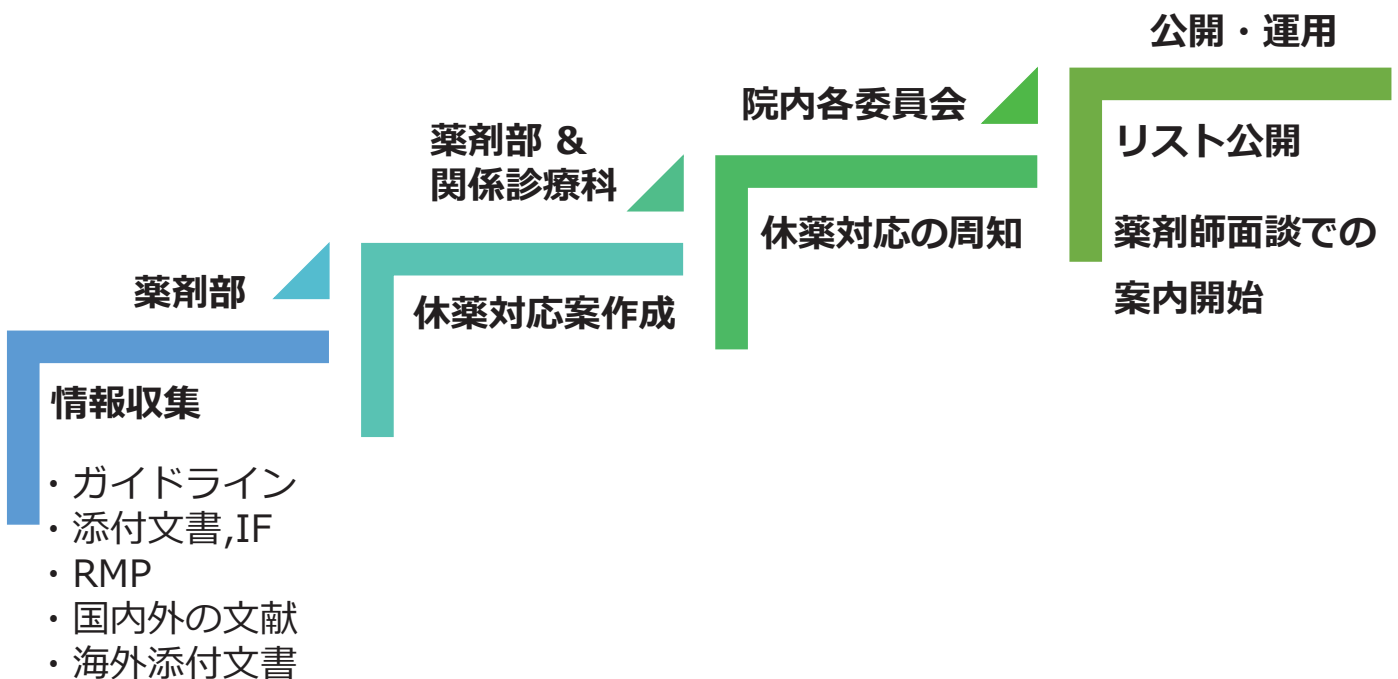
# 周術期における医薬品のリスク

- ・ 出血
- ・ 血栓塞栓
- ・ 骨髄抑制
- ・ 感染症
- ・ 創傷治癒遅延
- ・ 低血糖
- ・ 胃内容物停滞
- ・ 乳酸アシドーシス
- ・ 血圧変動 など…

休薬の必要性は？  
休薬期間は？



# 周術期管理薬リスト作成手順



# GLP-1受容体作動薬による周術期の 胃内容物停滞、誤嚥のリスク

米国麻酔科学会（ASA）は、成人および小児の麻酔に伴う合併症のリスクを軽減するため、選択的手術の前にGLP-1受容体作動薬の投与を控えることを提案

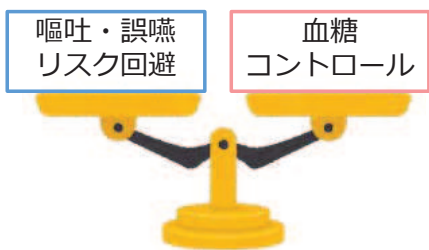
<https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/patients-taking-popular-medications-for-diabetes-and-weight-loss-should-stop-before-elective-surgery>

GLP-1受容体作動薬の使用は、麻酔下での誤嚥の危険因子である胃内容物残存(RGC)と関連する

*JAMA Surg.* 2024;159(6):660-667. doi:10.1001/jamasurg.2024.0111

## GLP-1受容体作動薬の術前休薬

食止めに合わせて休薬 ➡

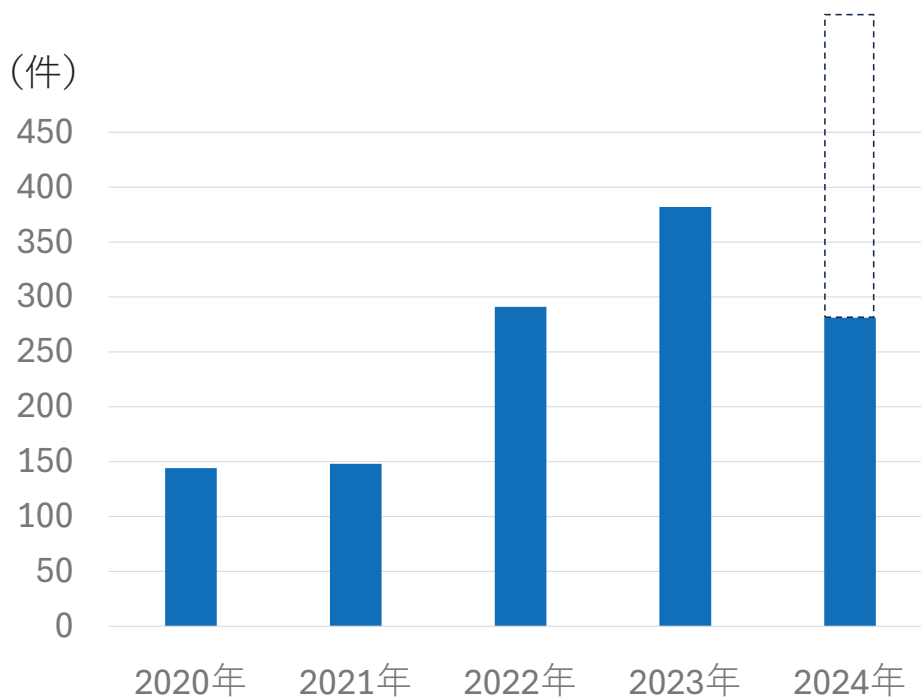


十分なエビデンスがないため今後の振り返りが重要

# 本日の内容

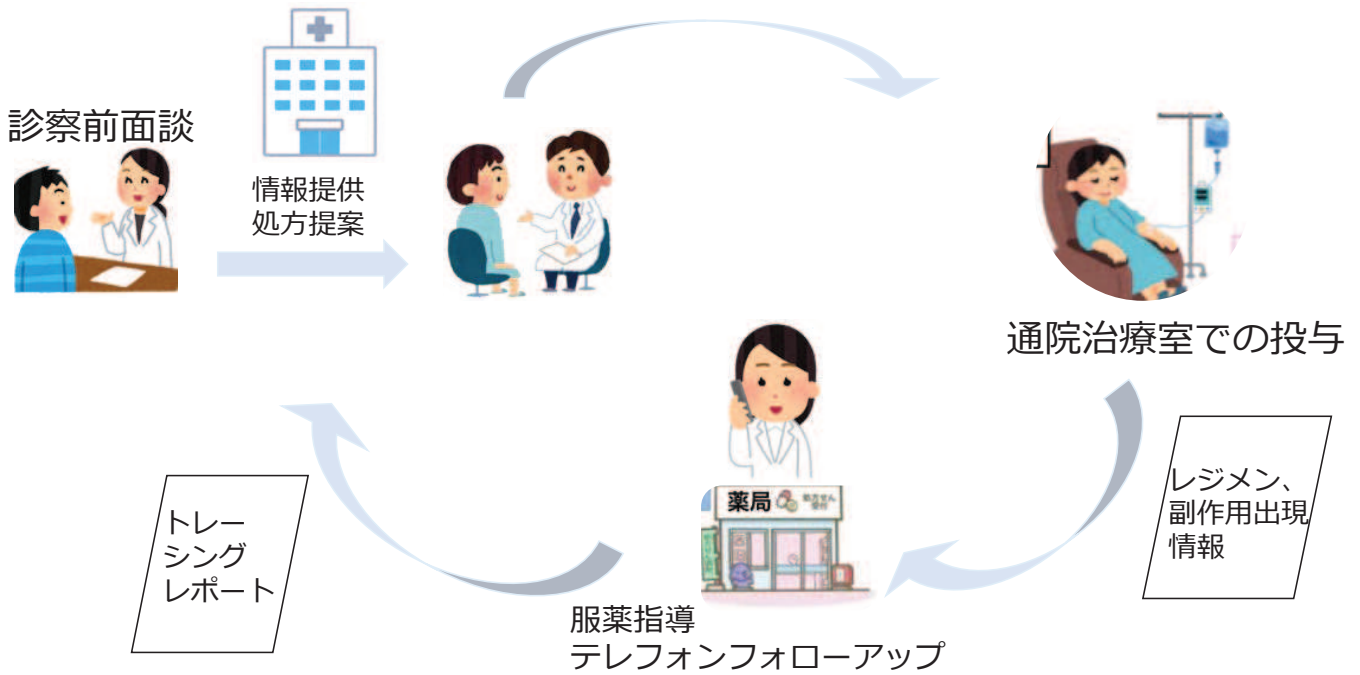
1. 医薬品で起こり得る有害事象の情報収集, 共有
2. 有害事象を回避するための対策  
薬を適正に使用するための対策
3. 有害事象の重篤化回避のための対策  
フォローアップ

## トレーシングレポート





# 薬薬連携 + 薬剤師外来を活用した患者フォローアップ



FAX:043-226-2628 (千葉大学医学部附属病院 薬剤部)   
 トレーシングレポート 薬局 → 薬剤師 → 主治医   
 抗がん薬使用時の副作用に関するレポート

<保険薬局の皆さまへ>   
 緊急を要する場合（Grade3以上の副作用など）は薬事情報検索窓にて電話連絡をお願いします。   
 この情報を伝えることに対して患者の同意を  得た  得ていない   
 患者は主治医への報告を拒否していますが、治療上重要だと思われまので報告いたします。

●薬品名【】（レジメン名：）   
 確認方法  の聞き取り   
 確認日時    
 経口抗がん薬  服用できている  服用しないことあり   
 服用状況 理由： 飲み忘れ  副作用（）  治療に消極的   
 支持療法薬の服用状況  服用できている  服薬しないことあり   
 理由： 飲み忘れ  理解力不足  支持療法薬の副作用（）

●発熱の状況   
 38℃を超える発熱の有無  なし  あり（ 月  日頃）（体温： 度）   
 発熱時の対応  対応なし  処方されている抗菌薬（）を服用（ 日～ 日）   
 解熱剤（）を服用（ 日～ 日）   
 その後の経過 （ 月  日）に解熱  発熱は継続している

副作用を確認し、症状がある場合は該当するGrade (CTCAE ver. 5.0) を○で囲んでください。

副作用	症状有無	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
悪心	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	軽微な嘔吐のみ	嘔吐が頻回または嘔吐量が多い	嘔吐が頻回かつ嘔吐量が多い	嘔吐が頻回かつ嘔吐量が多い
嘔吐	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	嘔吐を要さない	嘔吐を要する	嘔吐を要する	嘔吐を要する
食欲障害	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	食欲変化を伴わない軽微な食欲不振	軽微な体重減少や栄養失調を伴う食欲不振	軽微な体重減少または栄養失調を伴う食欲不振	生命を脅かす
倦怠感	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	だるさがある、または元気がない	身の回りの日常生活動作を制限するだるさがある、または元気がない状態	身の回りの日常生活動作を制限するだるさがある、または元気がない状態	生命を脅かす
口内炎	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	軽度の疼痛	中等度の疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	高度の疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす

FAX:043-226-2628 (千葉大学医学部附属病院 薬剤部)

副作用	症状有無	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
便秘	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	不定期または間欠的な症状；便秘化薬/緩下薬/食事の工夫/浚腸を不定期に使用	緩下薬または浚腸の定期的使用を要する持続的便秘；身の回りの日常生活動作の制限	排便を要する確固な便秘；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
下痢	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排便量が軽度増加	ベースラインと比べて4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排便量の中等度増加；身の回りの日常生活動作の制限	ベースラインと比べて5回以上/日の排便回数増加；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排便量の高度増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
痛	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	軽度の症状；市販の鎮痛薬を要する	中等度の症状；内科的治療を要する；身の回りの日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす
呼吸困難	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	中等度の労作に伴う息切れ	極めて重度の労作に伴う息切れ；身の回りの日常生活動作の制限	安静時の息切れ；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
末梢神経障害	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	症状がない	中等度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
手足麻痺	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	疼痛を伴わない軽微な感度の変化または感覚異常（例：紅斑、浮腫、角質増殖症）	疼痛を伴う高度の感度の変化（例：角質剥離、水疱、出血、皸裂、浮腫、角質増殖症）；身の回りの日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の感度の変化（例：角質剥離、水疱、出血、皸裂、浮腫、角質増殖症）；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす
皮膚病	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	皮疹発症の<10%を占める軽微な丘疹および/または発疹で、そう痒や紅腫の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回りの日常生活動作の制限	皮疹発症の10-30%を占める軽微な丘疹および/または発疹で、中等度または高度の症状を伴う；身の回りの日常生活動作の制限	皮疹発症の>30%を占める軽微な丘疹および/または発疹で、中等度または高度の症状を伴う；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；紅斑、丘疹および/または発疹が後者のどの程度かの影響を占めるか、皮膚の乾燥も伴う可能性があるが、皮膚薬の投与/局所の二次治療を要する
その他	<input type="checkbox"/> 未確認 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	症状の詳細（副作用のGradeが判断できる場合はそのGradeも記載してください）			

医師への情報提供   
 薬局へ、テレフォンプォローの依頼



## 2週間後

### 薬剤師としての提案事項・その他報告事項

・下痢に関しては、次回ロペラミド等の下痢止めを追加をご検討いただけると幸いです。  
・髪の毛が抜けやすく、声がかすれてきているようです。→甲状腺機能低下がうかがわれるため、次回TSH等の検査オーダー追加のご検討をお願い致します。  
↓現在、ハシコ油性クリームは朝夜(日2回)に使用されているようですが、かかどかかすれてきているためかかとも上げて歩くようになっているようです。次回診察時、ご確認いただき、ステロイド外用剤追加のご検討をお願い致します。

## 診察



ロペラミド塩酸塩カプセル  
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏 追加

## まとめ

- 医薬品を安全に使用するためには  
問題点の共有と解決のための工夫が必要
- 保険薬局との連携により  
薬物治療の安全性を向上させ、  
副作用マネジメントにも貢献できる

講演 5 15 : 30 ~ 15 : 55

臨床で見つけた疑問を研究に昇華し、  
未来の安全対策へ繋げるには

山口大学医学部附属病院

薬剤部

岡田 直人

# 臨床で見つけた疑問を研究に昇華し 未来の安全対策へ繋げるには

-RWDの光と影を知りエビデンスを創出する-



山口大学医学部附属病院 薬剤部  
岡田直人

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## RCTにおけるfive too

### Phase 3 : Randomized controlled trial

Aという医療介入が原因でアウトカムが  
変化することを証明

RCT	
セッティング 対象	管理された特殊環境 管理された対象者のみ
交絡の影響	受けにくい
内的妥当性	優れている
外的妥当性	劣る

- **Too few** : 研究対象者が少ない
- **Too narrow** : 特殊患者は除外
- **Too median-aged** : 高齢者や小児は除外
- **Too simple** : 投与方法が単純化
- **Too brief** : 観察期間が短い

康永秀生 著, リアルワールドデータで臨床研究, 2019, 金芳堂

**RCTの結果だけで医薬品の安全性を語ることはできない**

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# リアルワールドにおける安全性評価

RCT



一部の限られた患者群

承認前から分かるリスク

リアルワールドデータ (RWD)



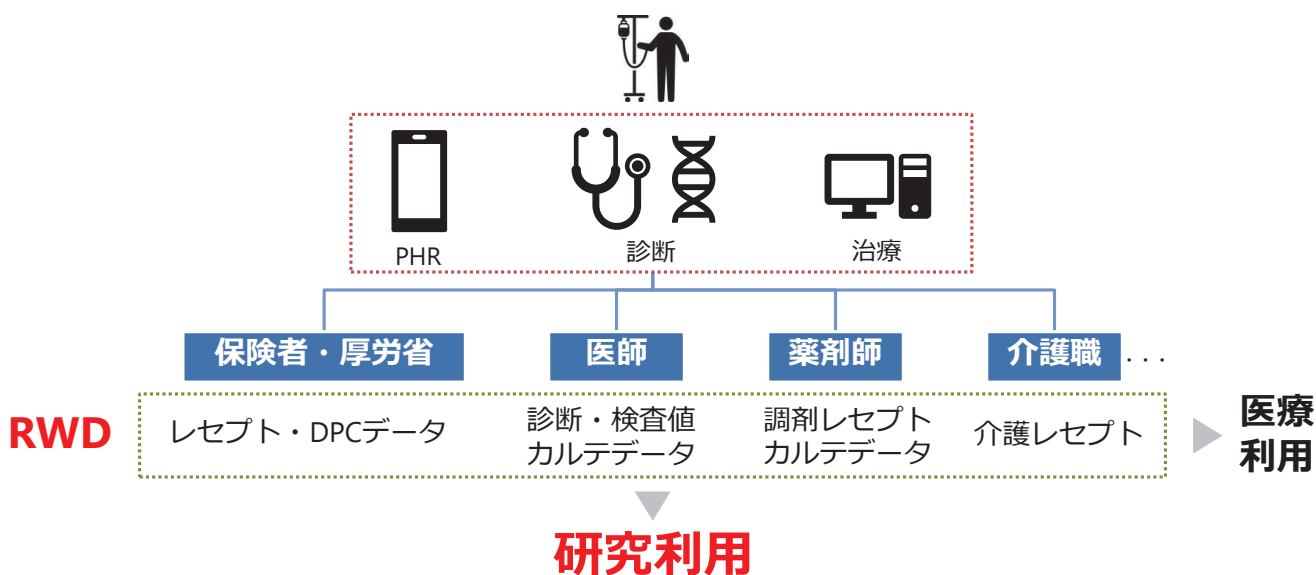
対象薬剤を使用する全ての患者群

使用されて初めて明らかになるリスク

実臨床での安全性評価が重要

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## RWD研究とは

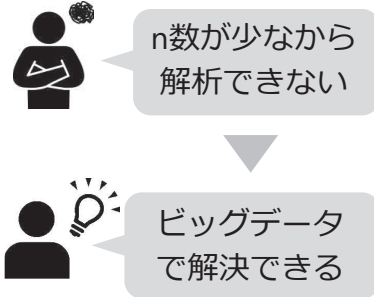


研究以外の目的で集められたデータを二次利用するのがRWD研究

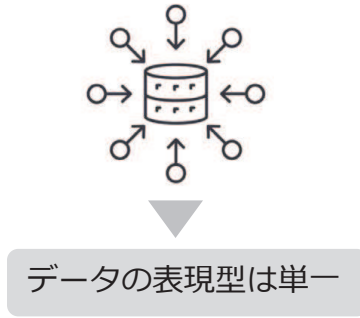
Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# RWDの誤解

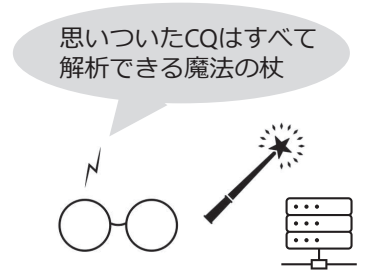
数の暴力でなんとかなる  
①データ量至上主義論



電子カルテと同じでしょ  
②データ解釈容易論



流行に乗るしかない  
③RWD万能論



## RWD「ありき」で研究を進めると失敗する可能性

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## 研究に活用されるRWDの特徴

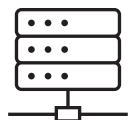
	施設依存型		施設横断型		自発報告型	施設報告型
	電子カルテ データベース	DPC データベース	NDB (審査支払機関由来)	レセプト データベース	自発報告 データベース	J-SIPHE
患者 網羅性	✗ (自施設のみ)	○ (DPC参加病院のみ)	◎	○ (保険者に由来する)	✗ (有害事象発現者のみ)	✗ 登録施設のみ
患者 追跡性	✗ (転院すると追跡不可)	✗ (転院すると追跡不可)	○	○	✗	✗ 登録施設のみ
検査結果 取得	◎	△ (一部可能)	✗ (取得不可)	✗ (特定健診由来のみ)	✗	✗
迅速性	◎	△ (数か月)	✗ (数年かかる場合あり)	△ (数か月)	○	△ (数か月)
データ 取得費用	◎	✗ (数十万円)	✗ (数十万・施設整備)	✗ (数十万円)	◎	◎

川上浩司, 医学のあゆみ, 265:919-924, 2018 を改変

## RWDによって含まれるデータの特徴が異なる

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## データそのものを意識してRWDを活用する



データベースのデータ収集法を意識する



データベースに含まれている対象と非対象の線引きを意識する



データベースに含まれているデータの粒度を意識する



データに由来する限界は複雑な解析をしても打ち破れない

データそのものに由来する限界を理解しないとイケない

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## RWD研究から信頼できるデータを得るために

信頼性の高いデータ	X	不適切な解析計画	=	評価不能
信頼性が確認されていないデータ	X	適切な解析計画	=	評価不能
信頼性の高いデータ	X	適切な解析計画	=	評価可能な結果

- データベースの信頼性が担保されていても、解析計画が適切でなければ、結果を適切に評価できない
- 解析計画が適切でも、データベースの信頼性が担保されていなければ、結果を適切に評価できない

「医療情報データベース「MID-NET®」の概要と活用について」より引用  
<https://www.pmda.go.jp/files/000248815.pdf>

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital



# 有害事象自発報告データベースとは



自発的に報告



(一部を) データベース化



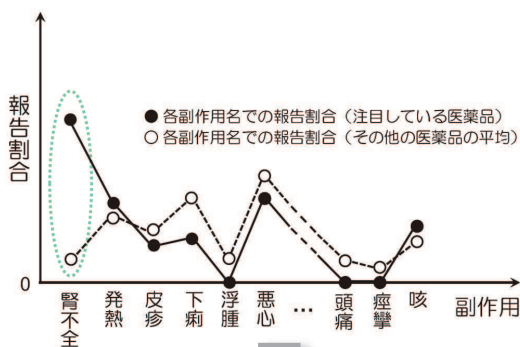
- Japan Adverse Drug Event Report database (JADER)
- FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
- Vigibase

有害事象自発報告データベース (SRS)

## 自発報告された有害事象がデータベース化されている

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## SRSを用いた「シグナル検出」



### シグナル

これまでに特定されていない有害事象と薬剤との因果関係の**可能性**に関する情報

報告されたレポートを用いることで生じる  
**バイアス**

- **Notoriety bias** : 薬剤-有害事象の関連が注目された後の過剰報告
- **Ripple effect** : notorietyに続いて同効薬での報告促進
- **Weber effect** : 上市直後は多く報告されるが、その後減少する
- **Masking effect** : 他薬の大量報告による対象事象の希釈
- **Channeling bias** : 処方薬によって対象事象のリスクが異なる
- **過少報告** : 報告されにくい有害事象
- **重複報告** : 異なるソースから同一症例が報告

松井和浩ら,ファルマシア, 50, 543-547, 2014

検出されるシグナルは多くのバイアスの上に成り立っている

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# SRSを用いた解析で解ける臨床疑問・解けない臨床疑問とは

既知の可能性の  
検証的研究

## 仮説生成的研究

### シグナル

これまでに特定されていない有害事象と薬剤との因果関係の可能性に関する情報

- ✓ これまで報告されていない、稀な有害事象
- ✓ エキスパートオピニオンのみで、真偽が不明な有害事象
- ✓ 新規薬剤であり有害事象データが不足している薬剤
- ✓ 特定の地域で使用され、有害事象データが不足している薬剤

## 欠点1. 投与された総人数が不明である



- ✓ リスク評価ができない（薬剤Aと薬剤Bの発現リスクの比較）
- ✓ リスク比・オッズ比が算出できない（薬剤Aによる有害事象Xのリスクファクターの同定）

## 欠点2. 複数のバイアスが存在する



- ✓ 因果関係を証明できない（薬剤Aによって有害事象Xが起こることの証明）
- ✓ シグナルの大小を比較できない（薬剤Aと薬剤Bの有害事象Xのシグナルを定量比較する）
- ✓ JADERでコモンな有害事象を検出する（薬剤Aによる下痢のシグナルを検出する）

漆原尚巳, 医薬品情報学会誌, 21, 135-141, 2020

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# 不均衡分析におけるシグナルの種類

## Disproportionality (不均衡) 分析に基づくシグナル検出

	副作用1	副作用2	...	副作用j	...	副作用j	合計
医薬品1							$X_{1+}$
医薬品2		④		③		④	$X_{2+}$
...							...
医薬品i		②		①		②	$X_{i+}$
...							...
医薬品j		④		③		④	$X_{j+}$
合計	$X_{+1}$	$X_{+2}$	...	$X_{+j}$	...	$X_{+j}$	$X_{++}$



	副作用j	それ以外の副作用	合計
医薬品i	①	②の和	$X_{i+}$
それ以外の医薬品	③の和	④の和	$X_{++} - X_{i+}$
合計	$X_{+j}$	$X_{++} - X_{+j}$	$X_{++}$

無偏仮説

他の薬剤と比べて、注目薬剤において注目した有害事象との組合せの報告の頻度は同じである

シグナル検出指標	算出方法	シグナル検出基準
Reporting odds ratio (ROR)	$\frac{\text{①} \times \text{④}}{\text{②} \times \text{③}}$	95%信頼区間下限 > 1
Proportional reporting ratio (PRR)	$\frac{\text{①}}{\text{①} + \text{②}} / \frac{\text{③}}{\text{③} + \text{④}}$	$\text{PRR} \geq 2, \text{①} \geq 3, \chi^2 \geq 4$
Information Component (IC)	$\log_2 \frac{(\text{①} + \gamma_{11}) \cdot (X_{++} + \alpha_{11}) \cdot (X_{++} + \beta_{11})}{(X_{++} + \gamma) \cdot (X_{i+} + \alpha_1) \cdot (X_{+j} + \beta_1)}$	95%信頼区間下限 > 0
empirical Bayes geometric mean (EBGM)	$\text{Exp}\{E[\log(\lambda_{ij})   n_{ij}]\}$	$\text{EB05} \geq 2$

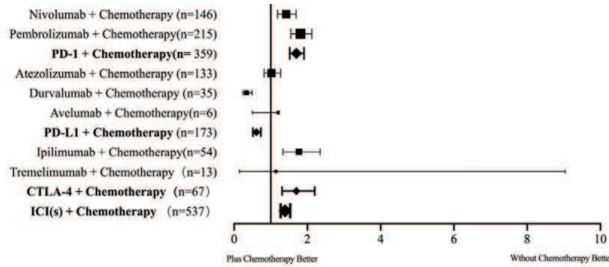
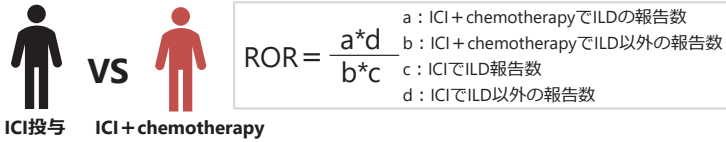
松井和浩ら, ファルマシア, 50, 543-547, 2014

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

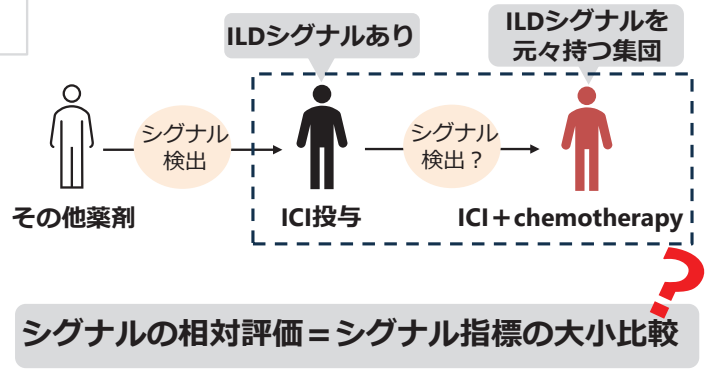
# 複雑な解析をしたほうがよい？

No matter the complexity of the implemented analysis/method, the “signal” will **never be more than a hypothesis** and remains an alert rather than an alarm.

Emanuel R. et al *Br J Clin Pharmacol* 1-4, 2023



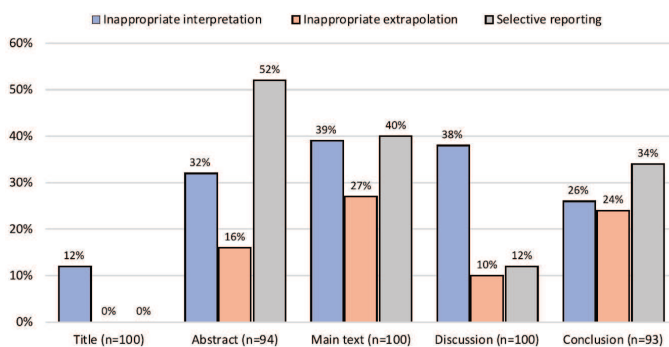
Li H et al, *Front Pharmacol.* 13:14:1142016, 2023



## 解析手法を工夫しても固有のlimitationには打ち勝てない

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## SRSを用いた論文におけるSpinの実情



Characteristics	All level of spin		
	OR	95% CI	P-value
Journal category			
Clinical vs. pharmacological	1.18	(0.42-3.31)	0.76
First and last authors' gender			
Male vs. Female	0.26	(0.03-2.27)	0.22
Author financial conflict of interest			
Yes vs. no	0.86	(0.27-2.69)	0.79
Journal impact factor	0.90	(0.79-1.02)	0.09
Article citation per year	0.96	(0.83-1.11)	0.54
Year of publication	1.00	(0.90-1.10)	0.93

- ① 有害事象自発報告データベースや不均衡分析に対する無知
- ② 過去の報告の模倣
- ③ IFの高いジャーナルにアクセプトされるために価値を高めたいという意識

Mouffak A et al. *J Clin Epi*, 138, 73-79, 2021

## Spinを含む可能性に常に注意を払う

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

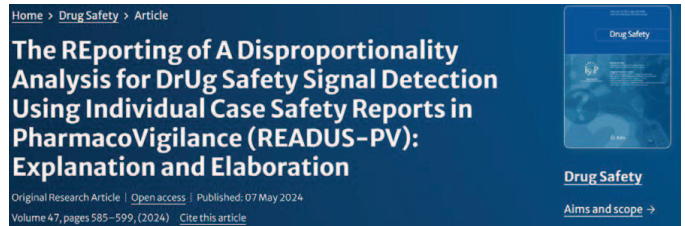
# Disproportionality analysis の未来は？

PDS Pharmacoeconomics & Drug Safety

ispe Official Journal of the International Society for Pharmacoeconomics

**Disproportionality analyses of spontaneous reporting data:** If disproportionality analyses are complemented by additional evidence, we would recommend authors follow the READUS-PV reporting guidelines (Fusaroli M, et al. *Drug Safety* 2024;47:585-599). However, given the limitations inherent in spontaneous reporting data, in general PDS will not consider papers based only on disproportionality analysis of spontaneous reporting data.

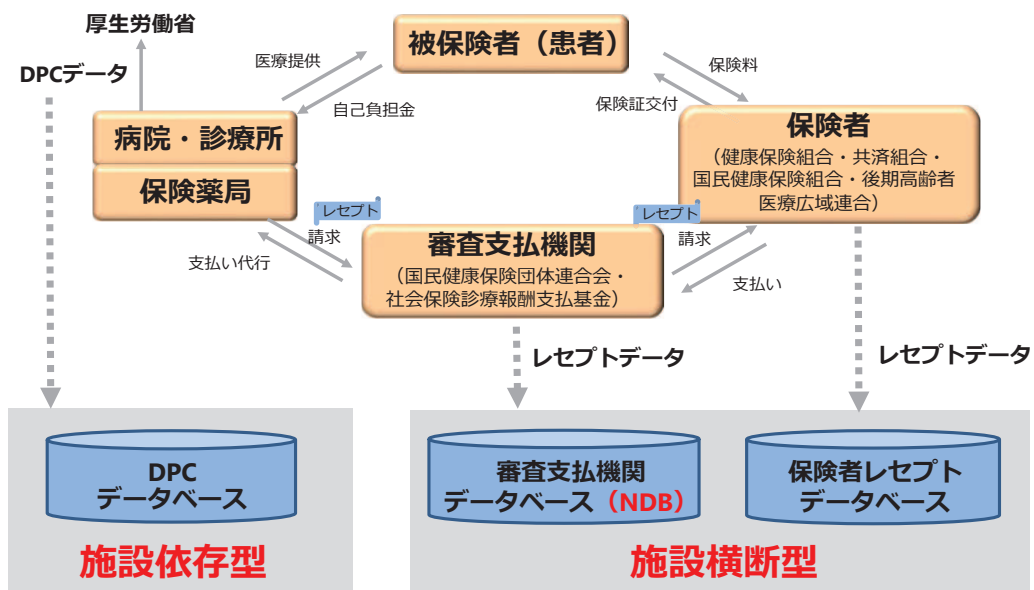
- ❑ CQ解決のために「自発報告DB」を使う意義は？
- ❑ 結果の解釈は正しい？
- ❑ 固有の限界を無視していないか？
- ❑ 「自発報告DBが使えるから」が研究を行う理由になっていないか？
- ❑ 論文執筆のための研究になっていないか？



<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/10991557/homepage/forauthors.html>

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

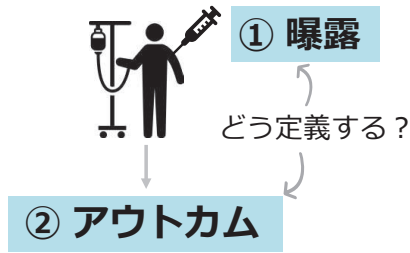
## 医療保険制度とレセプトデータ



佐藤俊哉ら編, これからの薬剤疫学, 2021, 朝倉書店 を改変

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# RWD研究の質を担保する



病態生理の理解  
臨床のプラクティスの理解

研究目的に応じたアウトカム定義

## 電子カルテの場合

- ・検査データ・画像データあり
- ・レセプト情報+カルテ情報

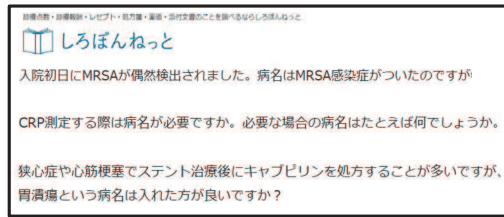
曝露・アウトカム定義が  
**ある程度可能**

## レセプトデータの場合

- ・検査データ・画像データなし
- ・レセプト情報のみ

曝露・アウトカム定義が  
**困難！！**

病気がないがレセプト記載あり？レセプト病名？薬剤処方日数は正しい？



## RWD研究の質の担保には医療ドメイン知識が必要

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## レセプトデータが有する限界

### データの由来

**高齢者**が含まれない場合もある

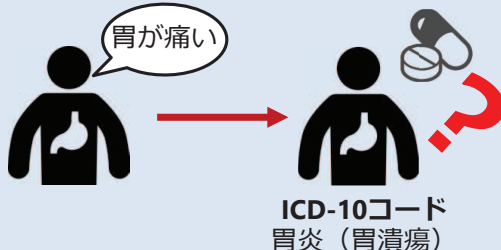
- ✓ 75歳以上は後期高齢者へ移行
- ✓ 高齢者を対象とした研究・加齢による影響を解析する研究はできない
- ✓ 後期高齢者を含むデータの利用

### レセプトデータ

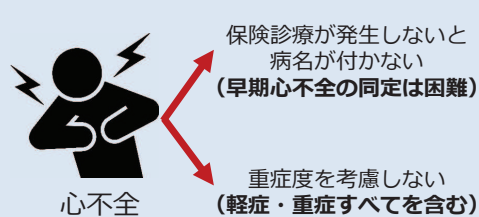
**アウトカムの定義**が困難

- ✓ 検査値を基に患者・アウトカムを規定する研究はできない (健診データを用いる場合は除く)
- ✓ 病名 (副作用) の定義は**ICD-10コード**を用いる

### 保険病名の可能性



### 病名が付かない可能性



Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# RWDを用いた安全性評価研究を実施するためには

## Clinical Question の設定

- ・何を明らかにしたいのか
- ・具体的かつ明確な課題
- ・PECOはどうする？

## データベース の選択

- ・データベースの特徴
- ・データベースの限界
- ・CQに適したデータベース
- ・実現可能性は？
- ・研究デザインは？

## 統計解析手法 の決定

- ・統計解析で何を調べるのか
- ・バイアス制御をどうするか
- ・得られた結果の解釈は？

データベースに関するリテラシーの獲得は研究実施過程の一部

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## 「よく言われる」研究のタネの見つけ方

何が疑問なのか  
わからない

Clinical Question

Research Question

Clinical Questionを考えられず断念・・・

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital



Knowledge gapを見つける

Knowledge gap = clinical question

理想の医療

(分かっていること)

- ・教科書、ガイドライン
- ・論文

Gap: 溝

現実の医療

(分かっていること)

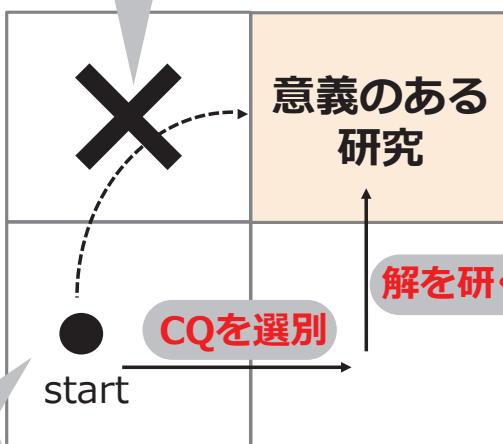
探究心

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## イシューから始めよ

思いついたCQを本腰をいれて  
検討するのは時間のムダ

この問題に対してどこまで  
答えを出せるかの度合い  
解の質



思いつくアイデア  
のほとんど

イシュー度 = 課題の質  
この問題に答えを出す必要性の高さ

イシューからはじめよ  
知能生産のシンクタンク

ISSUE  
DRIVEN

人生は何かを成し遂げるためには  
あまりにも短い。

やるべきことは  
100分の1になる。

45  
イシューからはじめよ

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# PECOとFINER

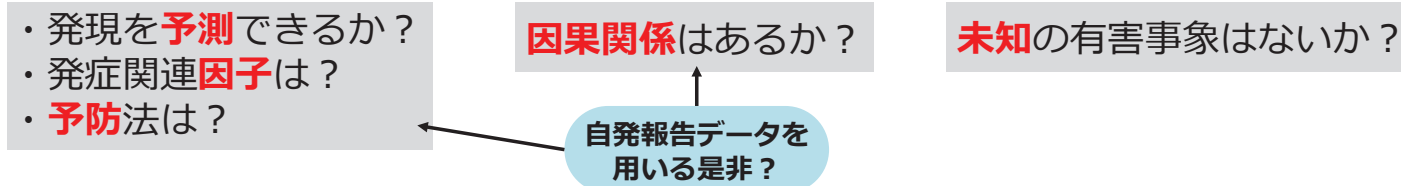


Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## RMPを研究のネタに活用する

販売名	エンハーツ点滴静注用 100 mg	有効成分	トラスツズマブ デルクステカ ン (遺伝子組換え)
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87429
提出年月日	令和6年4月3日		

1.1 安全性検討事項		
【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】
<a href="#">間質性肺疾患</a>	<a href="#">心機能障害 (心不全、左室駆出率低下)</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">骨髄抑制</a>	<a href="#">肝機能障害</a>	
<a href="#">Infusion reaction</a>	<a href="#">胚・胎児毒性</a>	



[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/430574/d0b29598-fe09-4105-a18e-b5ae425a092e/430574\\_42914D0D1026\\_014RMP.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/430574/d0b29598-fe09-4105-a18e-b5ae425a092e/430574_42914D0D1026_014RMP.pdf)

## RMPに明らかにすべきCQが載っている可能性

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# RWDにつまとう様々なバイアス

**誤差**

- 偶然誤差：確率的に生じる誤差
- 系統誤差：確率的でない何らかの原因によって起こる誤差（バイアス）

## 選択バイアス

研究対象者の選択方法や対象者が研究参加を決める要因によって内的妥当性が崩れる

(例)

### 既存処方バイアス

追跡開始前から薬剤使用者を曝露に含む

(既存処方者 = 有害事象が起こりにくい)

## 情報バイアス

曝露やアウトカムなどの解析に用いる情報の測定誤差に起因（誤分類とも呼ばれる）

(例)

### 不死時間バイアス

追跡中のデータを用いて曝露を定義することでアウトカムが起きえない時間が生じる

## 交絡

曝露群が曝露を受けなかった場合と非曝露群でアウトカム頻度が異なる（曝露とアウトカムに影響し中間因子でない）

(例)

### 医薬品の適応交絡

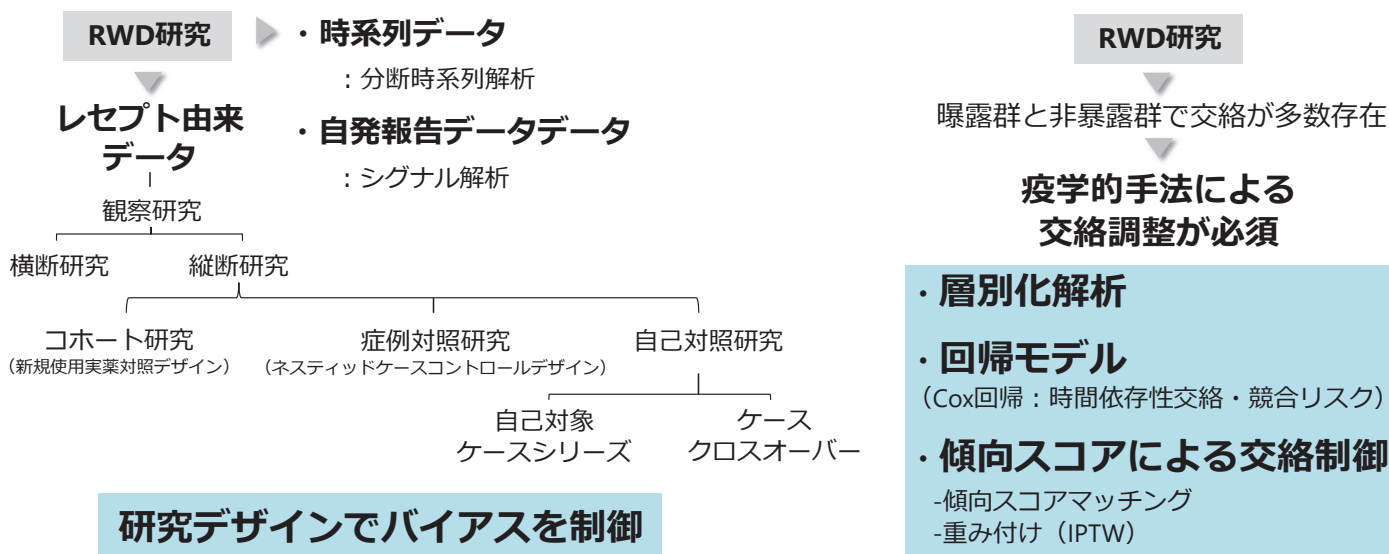
曝露群と非曝露群は患者背景が異なるため、曝露とアウトカムに見かけ上の関連が生じる

佐藤俊哉ら, これからの薬剤疫学, 朝倉書店

# バイアスを除去しないと正しい因果効果を推論できない

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## RWD研究をデザインする

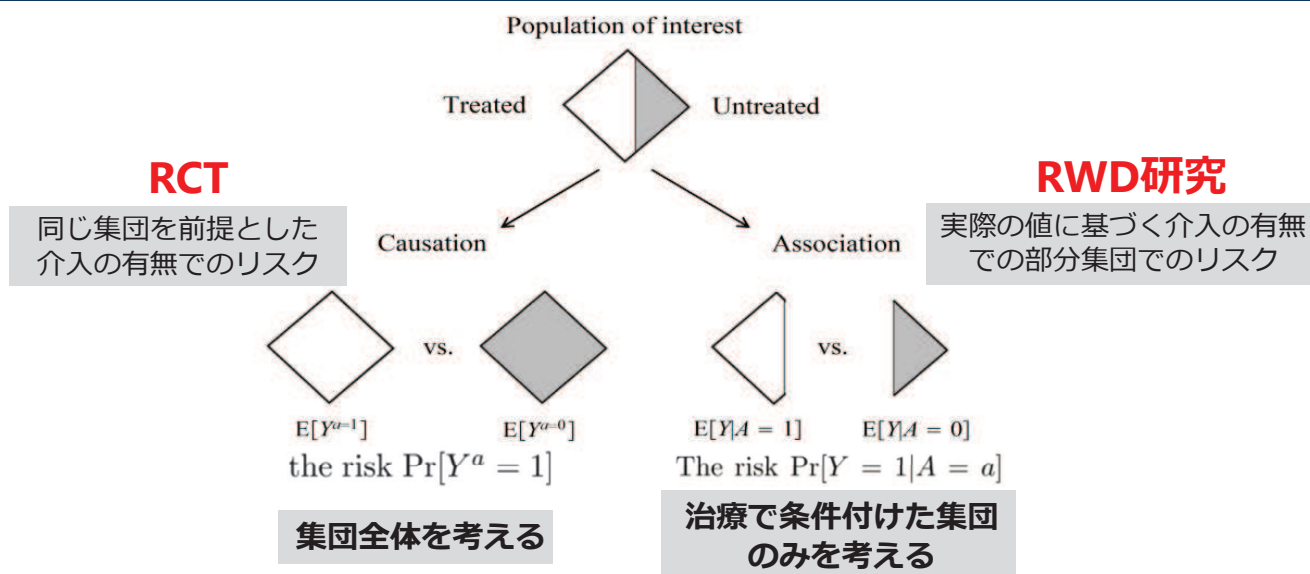


佐藤俊哉ら, これからの薬剤疫学, 朝倉書店 より改変

# RWD研究の開始前に研究デザインと解析手法を決めておく

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# “関連”のその先へ



Miguel A. Hern´an, James M. Robins, Causal Inference: What If

## Causation（因果効果）とassociation（関連）は異なる

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## Target Trial Emulation

関連



因果効果

「リサーチクエスチョンを達成するために理想的なRCTを想定し、そのデザインを模倣するように観察研究のデザインを設定する」ことで、観察研究特有のバイアスを制御するという思考の枠組み

### ETAFOCAフレームワーク

項目	
Eligibility : 適格基準	RCTを想定した組み入れ・除外基準
Treatment : 治療計画	測定可能な介入/曝露の定義・対照群の設定
Assignment : 治療割り当て	ランダム化を再現するための交絡調整
Follow-up : 観察期間	測定可能なフォロー期間・フォロー外の定義
Outcome : アウトカム	アウトカムの定義
Contrast : 因果効果	ITT effect vs PP effect
Analysis : 解析計画	ITT analysis vs PP analysis

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

# RWDを用いた研究のガイドライン

製造販売後データベース調査実施の手引き  
-2024年01月版-

2024年01月作成

編集 日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会  
ファーマコビジランス部会 継続課題対応チーム6

## 6 医療情報 DB の選択とフィージビリティ調査 I

前述の「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」にて紹介されているステップに沿って製販後 DB 調査の実施を検討する際には、リサーチ・クエスチョンに適した医療情報 DB を候補として選定する必要がある。そのため、候補となりうる医療情報 DB における必要な情報の充足度等を確認し、製販後 DB 調査の実施可能性を検討する作業（フィージビリティ調査）が最適な医療情報 DB を選択する上で重要である。

安全性検討事項に応じたリサーチ・クエスチョンについて記載する。リサーチ・クエスチョンは具体的かつ明確な調査の課題であり、これを明確に設定することが調査の目的を明確にするうえで重要になる。

リサーチ・クエスチョンには調査対象集団、主たる検討対象の薬剤、比較対照、対象とする有効性に関する検討事項、安全性検討事項、対象期間などの要素を含む。

調査デザインは数多くあり、調査の目的や仮説ごとに最も適切なものを選択するべきである。対照群を持つ調査デザインがよく使用されるが、対照群を設定しない調査も選択可能である。（適正使用状況として電子添文どおりに特定の検査が実施されているかどうかを確認することが目的であるような場合は比較対照が必須とならない場合もある）

代表的な調査デザインとしてコホートデザイン、ケース・コントロールデザインなどがある。

### 7.1.3 対象集団、曝露/対照、アウトカムの定義の検討

#### 【対象集団の定義】

対象集団を定義する場合、使用するデータの中で、追跡可能な期間を確認する必要がある。追跡可能な期間は、例えばレセプトデータでは、データ収集開始日からデータ収集終了日まで等であり、DPC データもしくは病院の診療 DB では、入院日から退院日まで等である。追跡期間の定義に用いるこれらの情報が得られない場合は、追跡期間をどのように定義するか検討する必要がある。

[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/PV\\_202401\\_PMSDBGB.html](https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/PV_202401_PMSDBGB.html)

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital

## 臨床で見つけた疑問を研究に昇華し未来の安全対策へ繋げるには

- 「RWD」や「データベース」という言葉に惑わされない
  - ・理想的なデータベースは存在しない
  - ・データベースの特徴と限界を理解し、そのデータベースの信頼性を判断する
- 限界を理解した解析を実施する
  - ・RWD特有のピットフォールに陥らない計画を立てる
  - ・自発報告データを解析する場合はSpinに注意する
  - ・バイアスを制御することで因果効果の推定も可能になるかもしれない
- RWDに関するリテラシーを醸成する
  - ・医薬品の安全性評価にはRWDによる評価が不可欠
  - ・RWD研究の発展が医薬品の安全性評価をさらに前進させる

Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital