

クレジット:

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 小出大介

ライセンス:

利用者は、本講義資料を、教育的な目的に限ってページ単位で利用することができます。特に記載のない限り、本講義資料はページ単位でクリエイティブ・コモンズ 表示-非営利-改変禁止 ライセンスの下に提供されています。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

本講義資料内には、東京大学が第三者より許諾を得て利用している画像等や、各種ライセンスによって提供されている画像等が含まれています。個々の画像等を本講義資料から切り離して利用することはできません。個々の画像等の利用については、それぞれの権利者の定めるところに従ってください。

東京大学学術俯瞰講義 第8回
「新しい医療が社会に届くまで」
データサイエンスが支える健康社会

医療ビッグデータを用いた医薬品等
の安全性評価(薬剤疫学)について

2019年6月11日(火) 5限 16:50～18:35

東京大学大学院 医学系研究科

生物統計情報学講座／臨床研究支援センター

情報学環・学際情報学府 生物統計情報学コース

特任教授 小出 大介

本日の内容

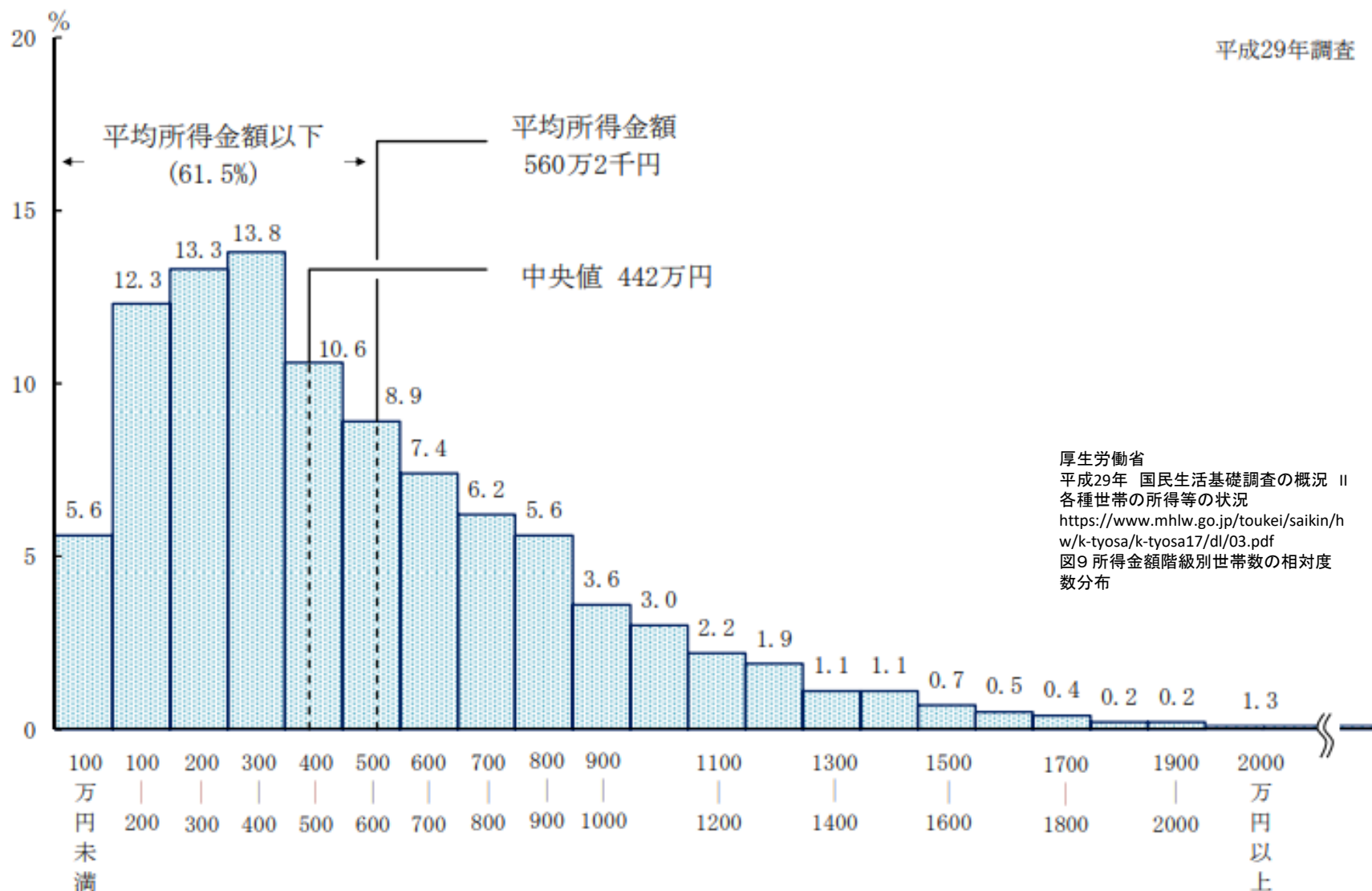
- 薬剤疫学とは何か？
- なぜ医薬品等の安全監視が必要か？
- 医療ビッグデータを活用する理由
- 事例紹介
- 留意すべき点

最近の求人 サイトより

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を
削除しました。

臨床開発関連の求人サイトスクリーンショット

所得金額階級別世帯数の相対度数分布



厚生労働省 平成29年度国民生活基礎調査より

疫学の定義

疫学(Epidemiology)

Epi外側の意(表皮epidermis,)

+dem 大衆の意(民主主義democracy)

- 「人の病気の度数分布とその規定因子を研究する学問」(B.MacMahon, T.F.Pugh: Epidemiology, principles and methods, 1970 (金子ら: 疫学 原理と方法))
- 「明確に規定された人間集団の中で出現する健康関連の色々な事象の頻度と分布及びそれらに影響を与える要因を明らかにして、健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学」(日本疫学会: 疫学 基礎から学ぶために, 1996)

歴史上の疫学の功績

- 1854年John Snowによるコレラ流行の疫学調査：記述疫学の代表
- 1884年高木兼寛（海軍病院長）による脚気発症は細菌ではなく食事（栄養）と実証：介入疫学の代表

コレラ流行の疫学調査

ロンドンのコレラの原因は
「患者の放散する毒気を吸入
するため」ではなく「飲料
水を媒体として人から人へ
と伝播するため」と解明し、
上下水道を整備

Dr. John Snow (1813-1858)

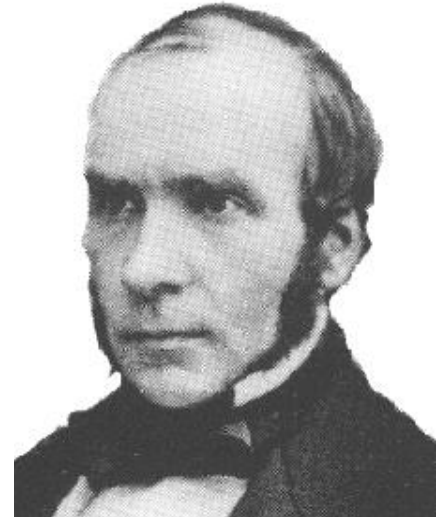


Photo by
Rsabbatini, from
Wikipedia
[https://en.wikipedia.org/
wiki/John_Snow#/medi
a/File:John_Snow.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/John_Snow#/media/File:John_Snow.jpg)
CC BY 4.0

麻酔科医、ビクトリア女王の無痛分娩

出典: Wikipediaよりhttps://en.wikipedia.org/wiki/John_Snow

Broad Street Cholera Outbreak on Aug. 31, 1854



<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/27/Snow-cholera-map-1.jpg>

出典: Wikipediaより https://en.wikipedia.org/wiki/John_Snow

歴史上の疫学の功績

- 1854年John Snowによるコレラ流行の疫学調査：記述疫学の代表
- 1884年高木兼寛（海軍病院長）による脚気発症は細菌ではなく食事（栄養）と実証：介入疫学の代表

細菌説から栄養素へ

時代は日露戦争, 長い航海で脚気(江戸の奇病)が流行

陸軍

病原菌説を主張

海軍

食事が原因と主張

和食から洋食へ(VB₁)

脚気による死者

約3万人

殆ど皆無

(参考: 全戦死者約12万人)

薬剤疫学の定義

人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問

Brian L. Strom (Pharmacoepidemiology 5th, 2012)

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました。

書籍表紙
Brian L. Strom
Pharmacoepidemiology
Wiley-Blackwell;5th, 2012



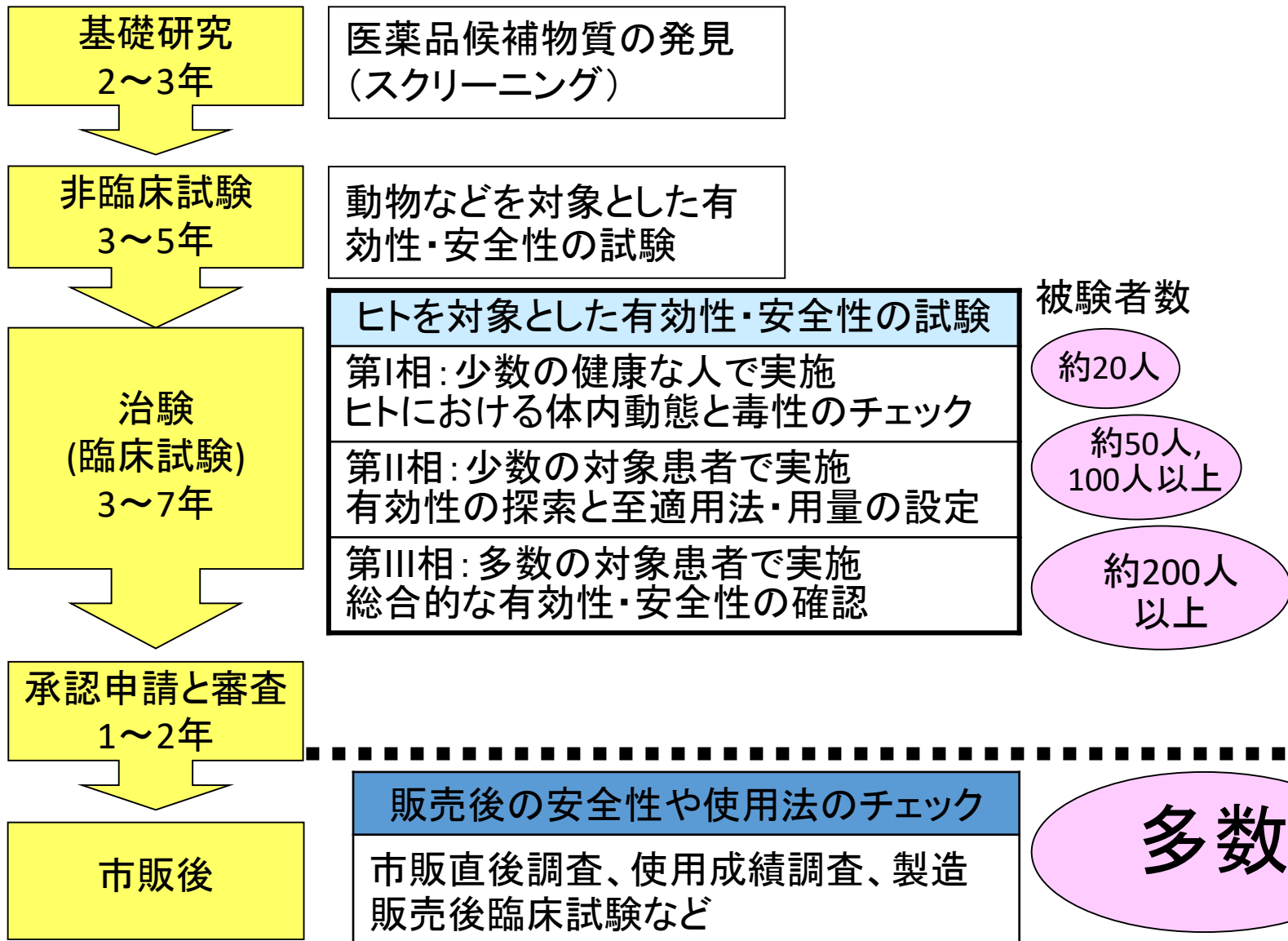
ラトガース大学
Biomedical & Health
Sciences 学長

Photo from wikipedia
https://en.wikipedia.org/wiki/Brian_L._Strom#/media/File:Brian_L._Strom.jpg
CC BY-SA 4.0

本日の内容

- 薬剤疫学とは何か？
- なぜ医薬品等の安全監視が必要か？
- 医療ビッグデータを活用する理由
- 事例紹介
- 留意すべき点

新薬誕生までのプロセス



なぜ市販後の安全性監視が必要か？

製造開発段階の臨床試験(治験)の限界

承認に際しての有効性・安全性の情報は、ある限られた条件下のものであるため、製造販売後に起こりえる副作用・感染症の情報としては、必ずしも十分ではない。

5 TOO's

実際の市販後の医療
の現場とは異なる

1. too few (少ない症例数) せいぜい数百人
2. too simple (シンプルな投与方法) 併用薬など限定
3. too narrow (限られた症例) 肝・腎機能障害の合併症は除外
4. too median-aged (限られた年齢) 小児・高齢者が少ない
5. too brief (限られた期間) 長期使用の経験が少ない

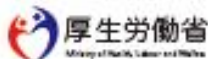
薬害を学ぼう



どうすれば防げるのか?



なぜ起こったのか?



- 厚生労働省が文部科学省の協力を得て、「薬害を学び再発を防止するための教育に関する検討会」を開催
- 中学3年生を対象とした薬害を学ぶための教材を検討
- 平成23年3月に「薬害って何だろう」との名称であったのが、平成25年に左記の教材に変更
- 平成28年にはビデオも掲載

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakugai/>

厚生労働省
『薬害を学ぼう』表紙
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakugai/>

学習のポイント

point
1

国、製薬会社、医療従事者は何をすべきだったのか考えてみよう。

point
2

どのような制度ができたのか調べてみよう。

サリドマイドによる胎児^{たいじ}の障害

■「サリドマイド」は1960年前後に睡眠薬や胃腸薬として販売された薬です。はじめは西ドイツで販売され、日本でも「妊婦や小児が安心して飲める安全無害な薬」をキャッチフレーズに販売されました。

■ところが、この薬を妊娠初期に服用した母親から、手や足、耳（聴力）、内臓などに障害のある子どもが次々と誕生したのです。これに気づいた西ドイツ^{けいこく}の医師がサリドマイドの危険性を警告し、欧州各地ではすぐに薬の販売中止と回収が行われま

した。しかし、日本で薬の販売中止が発表されたのは警告後10ヶ月も経った後となり、被害が拡大したのです。

■当時は、薬の副作用が胎児に及ぶことがあるとの認識は不十分でした。これをきっかけに、胎児への影響の確認（動物実験）が義務づけられました。また、副作用の発生を監視する制度が作られるなど、薬の安全性の確認がより注意深くなされるようになりました。



撮影：田村 茂

サリドマイドを防いで表彰



- 米国ではFDAの審査官Kelsey女史がサリドマイドの神経炎の副作用に精査が必要として、度重なる企業の申請を拒絶し、治験中の数人の被害者の発生のみを抑えた。
- この功績により、1962年6月15日に当時のJ.F.Kennedy大統領からPresident's Distinguished Federal Civilian Service Award を受ける

<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ThisWeek/ucm117836.htm>

FDA
<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ThisWeek/ucm117836.htm>

主な薬害と規制等の改善

薬害とは：医薬品の有害事象によって、多くの人に健康上の害がもたらされたこと
 景山茂,久保田潔編：「薬剤疫学の基礎と実践」.医薬ジャーナル社.2016

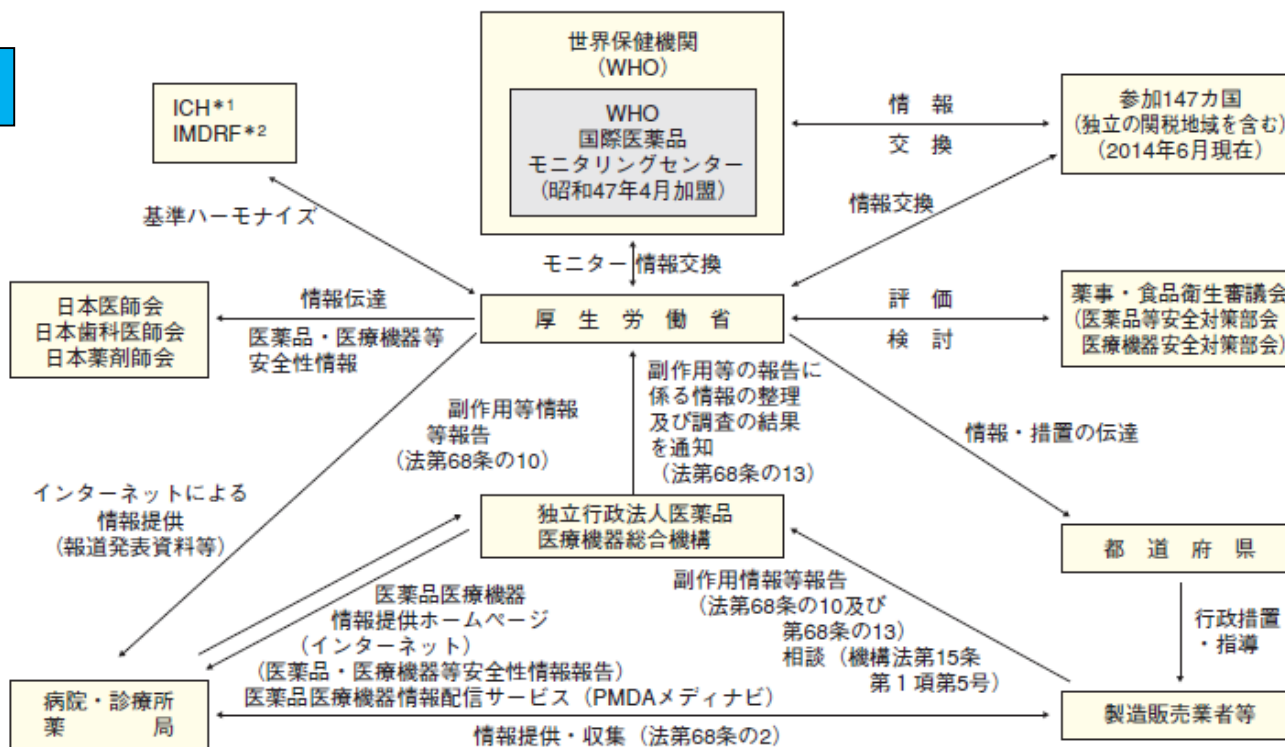
発生時期	薬害	規制等の改善
1957年頃～ 1962年頃	サリドマイド	1967年：医薬品副作用報告制度 1968年：WHO国際医薬品モニタリング制度
1953年頃～ 1970年頃	スモン	1979年：薬事法改正(再審査・再評価制度、副作用報告の義務化) 1979年：医薬品副作用被害救済基金法
1972年頃～ 1988年頃	薬害HIV感染	1996年：薬事法改正(GCPの義務化) 2002年：薬事法・血液法改正(特定生物由来製品の区分及び記録の長期保存) 2004年：PMDA設立
1985年頃～ 1988年頃	薬害C型肝炎	2009年：肝炎対策基本法 2010年：薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言) 2011年：日本のセンチネル・プロジェクト 2013年：Risk Management Plan (RMP)

厚労省：薬害を学び再発を防止するための教育に関する検討会資料等より

医薬品副作用報告制度の開始

- 企業から国への副作用報告
 - 1967年当初は新医薬品のみであったが、1971年に既存医薬品へ拡大
- 医療機関から国への副作用報告
 - 1967年当初はモニター医療機関のみであったが、1997年に全医療機関へ拡大

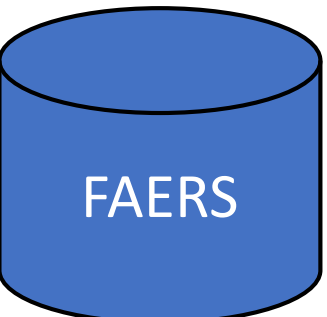
現行制度



*1: 日米EU医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議
 *2: 国際医療機器規制当局フォーラム

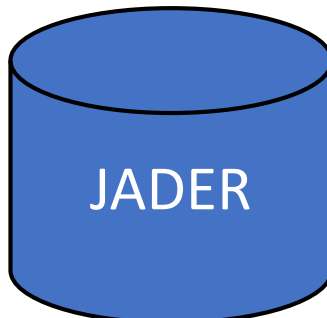
厚生労働白書より

副作用データベース

A blue cylinder icon representing the FAERS database.

FAERS

- FDA Adverse Event Reporting System
- 1968年以降にFDAが受領した副作用を掲載

A blue cylinder icon representing the JADER database.

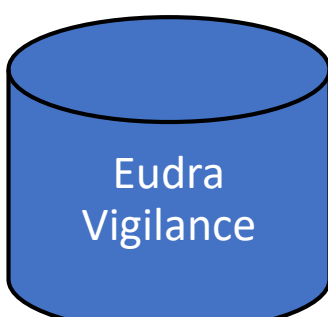
JADER

- 医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database):
- 2004年以降にPMDAが受領した副作用を掲載

A blue cylinder icon representing the WHO VigiBase database.

WHO
VigiBase™

- UMC (Uppsala Monitoring Centre)が運営
- 1968年以降にWHOのプログラムに従ってUMCが受領した副作用を掲載

A blue cylinder icon representing the Eudra Vigilance database.

Eudra
Vigilance

- European database of suspected adverse drug reaction)
- 2001年以降にEMAが受領した副作用を掲載

🔍 訪問者別ナビゲーション

おすすめのコンテンツをご案内します

🔍 製品種類別ナビへ切替

👤 一般の方向け

👨‍⚕️ 医療従事者向け

🔬 アカデミア向け

🏢 企業向け

ホーム

審査関連業務

安全対策業務

健康被害救済業務

レギュラトリーサイエンス・
基準作成調査・日本薬局方

国際活動
(ICH-IMDRF等)

📖 このページをよくみるページ一覧に追加する 🖨 本文のみ印刷する

[ホーム](#) > [安全対策業務](#) > [情報提供業務](#) > [医薬品](#) > [副作用等情報](#) > [副作用が疑われる症例報告に関する情報](#) > 「データセットのダウンロードページ」で提供する情報について

安全対策業務

📖 安全対策業務の概要

📄 [副作用・不具合等情報の収集・
整理業務](#)

📄 [安全対策の検討・実施に関する
相談\(企業向け\)](#)

📄 [調査・分析業務](#)

📄 [MID-NET](#)

📄 [情報提供業務](#)

📄 [医薬品](#)

📄 [品目基本情報](#)

「データセットのダウンロードページ」で提供する情報について

副作用が疑われる症例報告に関する情報について(平成16年度以降の報告)

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)に基づき平成16年度以降に製薬企業または医療機関から報告のあった症例及び予防接種法に基づき平成25年度以降に医療機関から報告のあった症例をcsv形式により情報提供します。

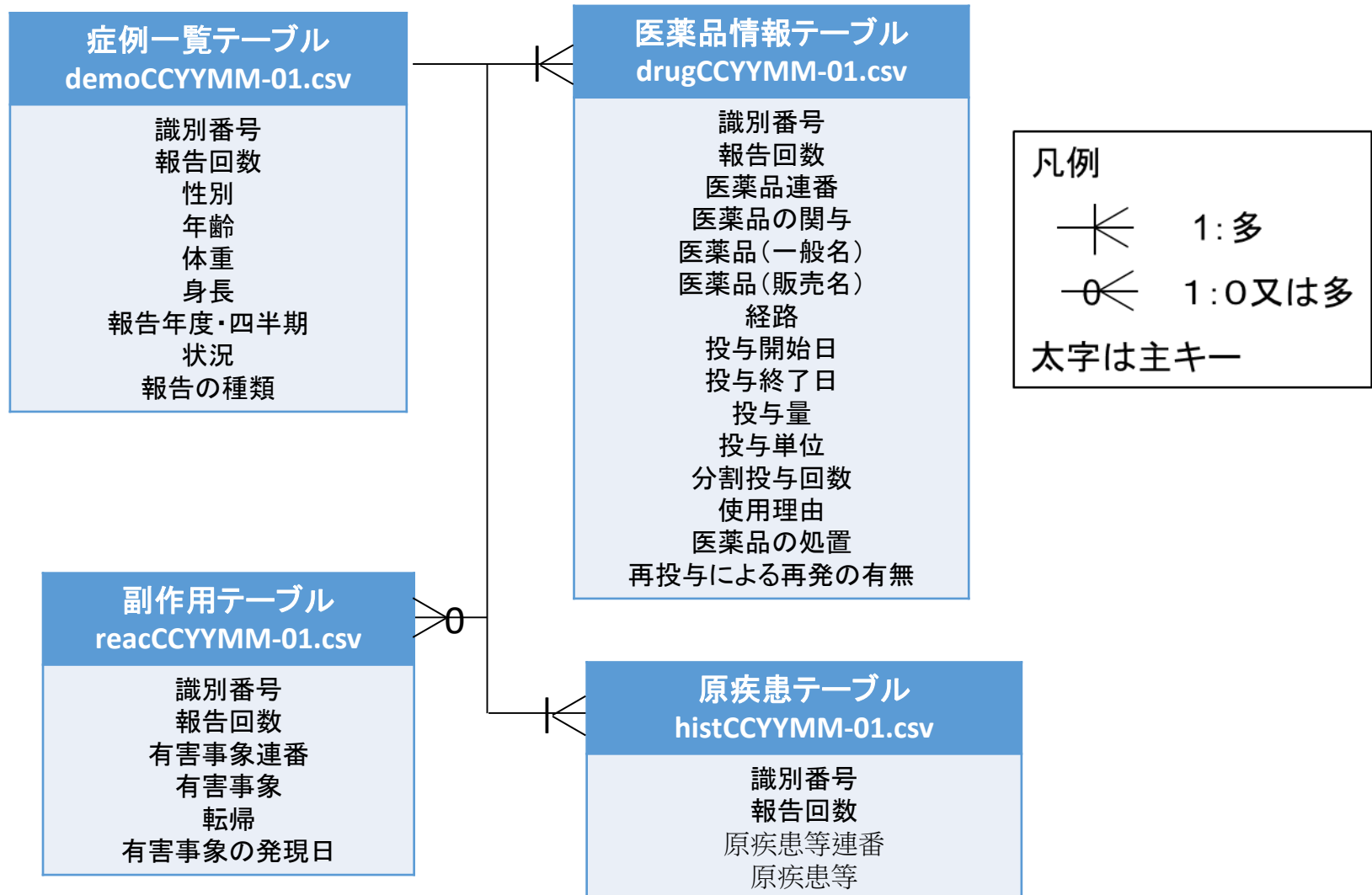
各症例のデータは、以下の4つのテーブルに分けてcsvファイルで提供します。データセットは、一括又は分割してダウンロードが可能です。分割したファイルには、ファイル名に通し番号が付されています。

各テーブルのER図は[こちら](#)

Pmda
副作用が疑われる症例報告に関する情報
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0004.html>

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0004.html>

自発的副作用症例報告DBのテーブルER図



シグナル検出の方法

伝統的方法

- リチャレンジによる確認
- 特定医学事象 (Designated Medical Events) (アナフィラキシー, Stevens-Johnson 症候群, 横紋筋融解症, 無顆粒球症など)
- 標的医学事象 (Targeted Medical Events) (特定の薬剤や患者集団に関係する事象)
- 薬剤曝露の直後の発現
- ゼロに近い背景での3例以上の症例



データマイニングによる方法

シグナル検出にデータマイニングを用いる上での仮定

- ある薬剤が特定の有害反応を起こすならば、他の薬剤と比べて、この有害反応が多く報告される
- 同じ有害反応について、(過少)報告の程度は異なる薬剤間で同じである
- 種々の有害反応の報告割合や報告パターンは、異なる薬剤間で類似している

自発報告の強化やメディアの注目、緊急安全性情報などにより仮説が成り立たなくなることがあることに注意

シグナル検出の元となるデータ

	有害事象 1	有害事象 2	……	有害事象 p	合 計
薬剤 1	n_{11}	n_{12}	……	n_{1p}	n_{1+}
薬剤 2	n_{21}	n_{22}	……	n_{2p}	n_{2+}
⋮	⋮	⋮	……	⋮	⋮
薬剤 m	n_{m1}	n_{m2}	……	n_{mp}	n_{m+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	……	n_{+p}	n_{++}



	特定の有害事象	その他の有害事象	合 計
特定の薬剤	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
その他の薬剤	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

2×2分割表のセル度数へ

自発的副作用症例報告からのシグナル検出

1. Reporting Odds Ratio (ROR) オランダ
2. Proportional Reporting Ratios (PRR) 英国
3. Bayesian Confidence Propagation Neural Network Method (BCPNN, WHO Uppsala Monitoring Center)
4. Multi-item Gamma-Poisson Shrinker (MGPS) 米国

薬剤疫学 2010, 15 (1) 23-30

ROR法

$$\text{ROR} = \frac{a/b}{c/d}$$

	特定事象	その他	計
特定薬剤	a	b	f
その他	c	d	g

$$95\% \text{信頼区間 (CI)} = \exp \left[\log(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]$$

シグナル検出判定基準 95%CIの下限值 > 1

例

	敗血症	その他の有害事象	計
メトレキサート	529	26,460	26,989
その他の薬剤	30,511	2,476,510	2,507,021

$$\text{ROR} = (529/26,460) / (30,511/2,476,510) = 1.623$$

(95%信頼区間: 1.488 ~ 1.770)



**2019年6月改訂(第17版)D14
2017年10月改訂

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：外箱に使用期限を表示
規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

抗リウマチ剤

メトトレキサート錠2mg「メトベ」

METHOTREXATE Tablets 2mg

（メトトレキサート製剤）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	21800AMZ10045
薬価収載	2006年7月
販売開始	2006年7月
** 効能追加	2019年6月

【警告】

- ** 1) 本剤の投与において、感染症、肺障害、血液重篤な副作用により、致命的な経過をたどるので、緊急時に十分に措置できる医療施設についての十分な知識と適応疾患の治療経験師が使用すること。
- 2) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が発現し、経過をたどることがあるので、原則として、精通した医師と連携して使用すること。
- 3) 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の本剤の投与が長期間にわたることを十分説明し、理解したことを確認したうえで投与を開始。
- 4) 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能で患者に十分理解させ、下記の症状が認めらには直ちに連絡するよう注意を与えること。
- 発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、口

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（冷感、呼吸困難、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある）、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがあるので、4週間ごとに血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症（頻度不明）：呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

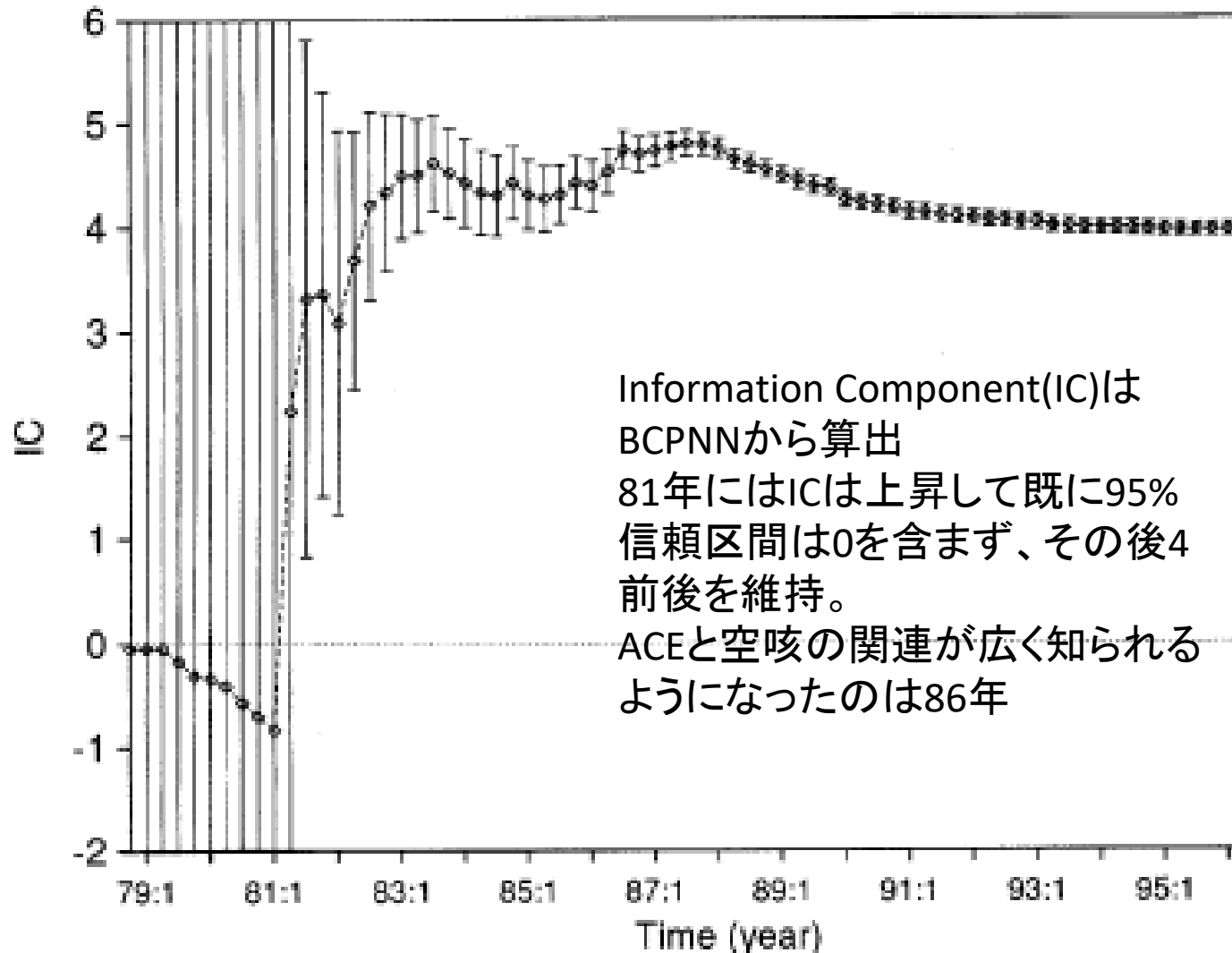


4 mm

メトトレキサート錠2mg
1日1回、1回1錠を、食後、12時間以上経過後に投与する。

メトトレキサート錠2mg 添付文書
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400315_3999016F1030_1_20

カプトプリルによる空咳のシグナル検出



Bate A, et al.
A Bayesian neural network method
for adverse drug reaction signal
generation
European Journal of Clinical
Pharmacology 54-4 (1998) p318
fig1
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs002280050466>

薬剤疫学研究の活用法

自発報告(case report, case series)
使用実態での有害事象発生率の調査
集団傾向分析(secular trends)
症例対照(ケース・コントロール)研究
コホート研究
無作為化比較試験
メタアナリシス

シグナル～仮説の生成
↓
仮説の強化
↓
仮説の検証

↓
安全性に関する
行動計画の立案・遂行
(Pharmacovigilance)

レントズの症例対照研究

	サリドマイド		計
	服用あり	服用なし (確認できず)	
奇形あり	90	22	112
奇形なし	2	186	188
計	92	208	300

某大学教授の言い分

- ・ 非服用の奇形率が高すぎる： $22/208 = 0.11$
- ・ サリドマイドの服用率が高過ぎる： $92/300 = 0.31$

レントズの症例対照研究

	サリドマイド		計
	服用あり	服用なし (確認できず)	
奇形あり	90	22	112
奇形なし	2	186	188
計	92	208	300

某大学教授の言い分

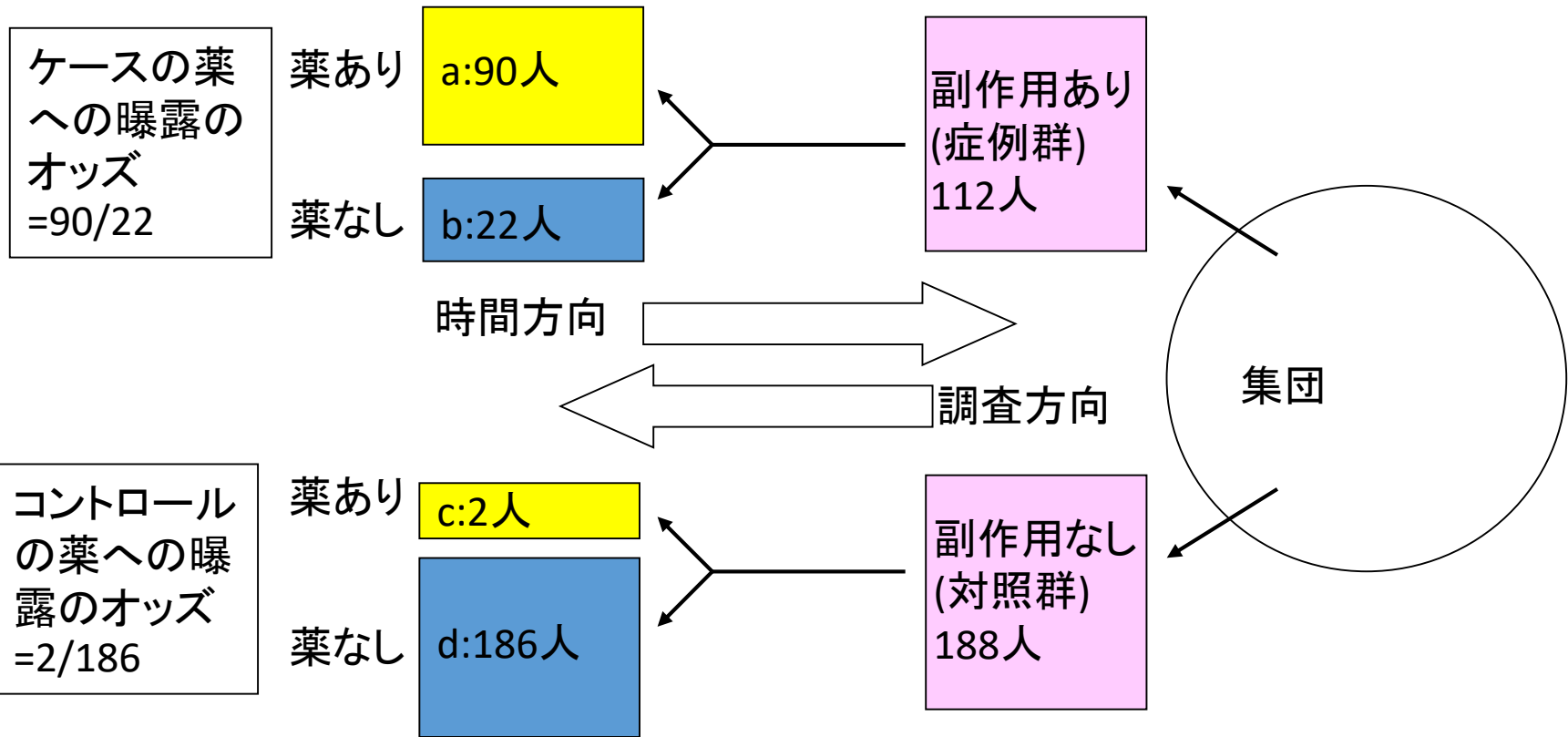
× 非服用の奇形率が高すぎる： $22/208 = 0.11$

× サリドマイドの服用率が高過ぎる： $92/300 = 0.31$

奇形児で薬服用のオッズ(見込み)は $90/22$ ，非奇形児は $2/186$ ，
従ってオッズ比 $= (90/22) \div (2/186) = \underline{380}$ 倍

大橋靖雄「医学研究の方法論(3)」
『医学のあゆみ』228(4)323-334(2009)
p331、図9を元に作成

症例対照研究(Case-control study)



	薬あり	薬なし
副作用あり	a:90	b:22
副作用なし	c:2	d:186

オッズ比(odds ratio):
 $(90/22) \div (2/186) = 380$ 倍

薬剤疫学研究の活用法

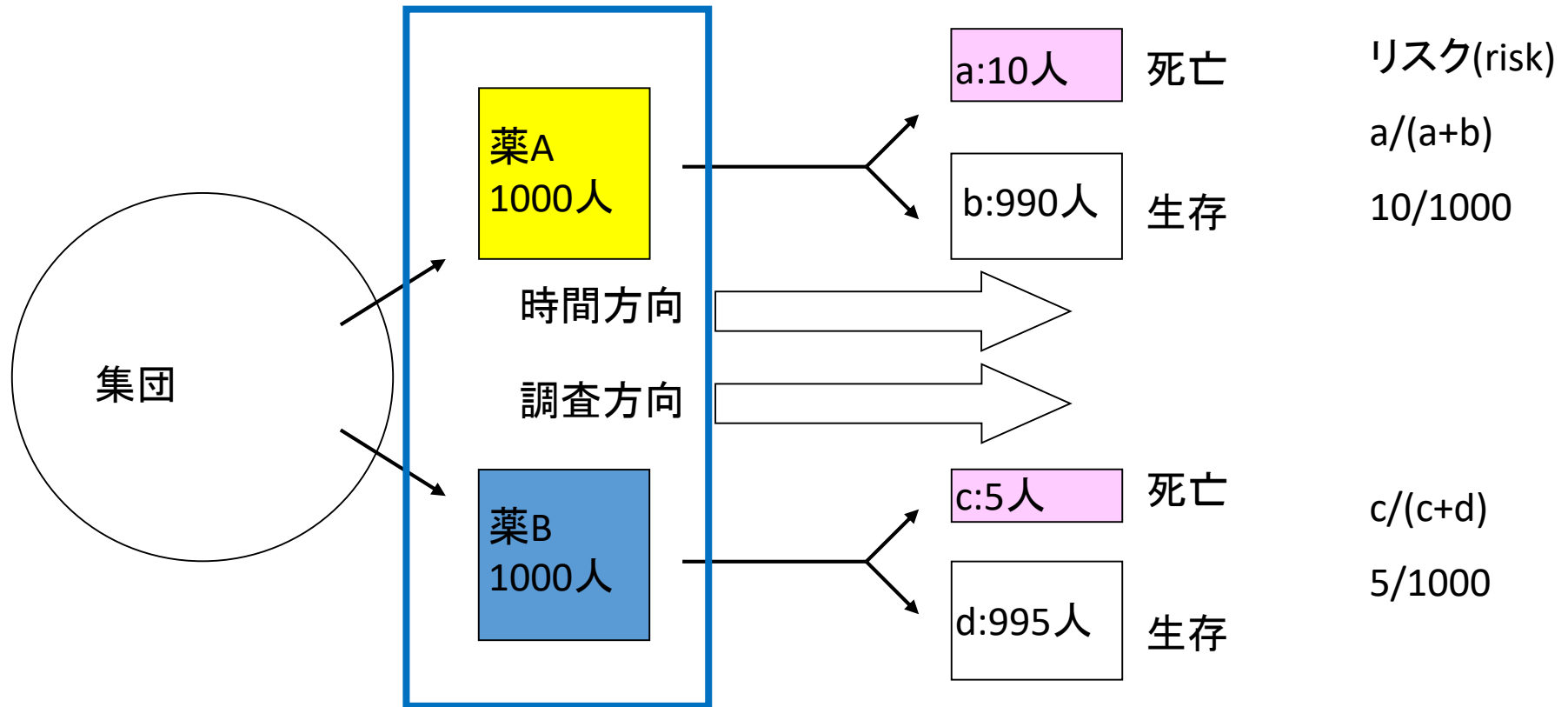
自発報告(case report, case series)
使用実態での有害事象発生率の調査
集団傾向分析(secular trends)
症例対照(ケース・コントロール)研究
コホート研究
無作為化比較試験
メタアナリシス

シグナル～仮説の生成
↓
仮説の強化
↓
仮説の検証

↓
安全性に関する
行動計画の立案・遂行
(Pharmacovigilance)

コホート研究(Cohort study)

コホート



	死亡	生存
薬A	a:10人	b:990人
薬B	c:5人	d:995人

相対リスク(relative risk):

$$0.01 \div 0.005 = 2 \text{倍}$$

コホートとは

Cohort:(古代ローマの)歩兵隊が語源

《legion を 10 に分けたその 1 隊で 300 人か
600 人》



Photo by Jan Jerszyński ,from Wikipedia
https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%AD%E3%83%BC%E3%83%9E%E8%BB%8D%E5%9B%A3#/media/%E3%83%95%E3%82%A1%E3%82%A4%E3%83%AB:Roman_legion_at_attack_10.jpg
CC BY-SA 2.5

出典: Wikipediaの「ローマ軍団」より<https://ja.wikipedia.org/wiki/ローマ軍団>

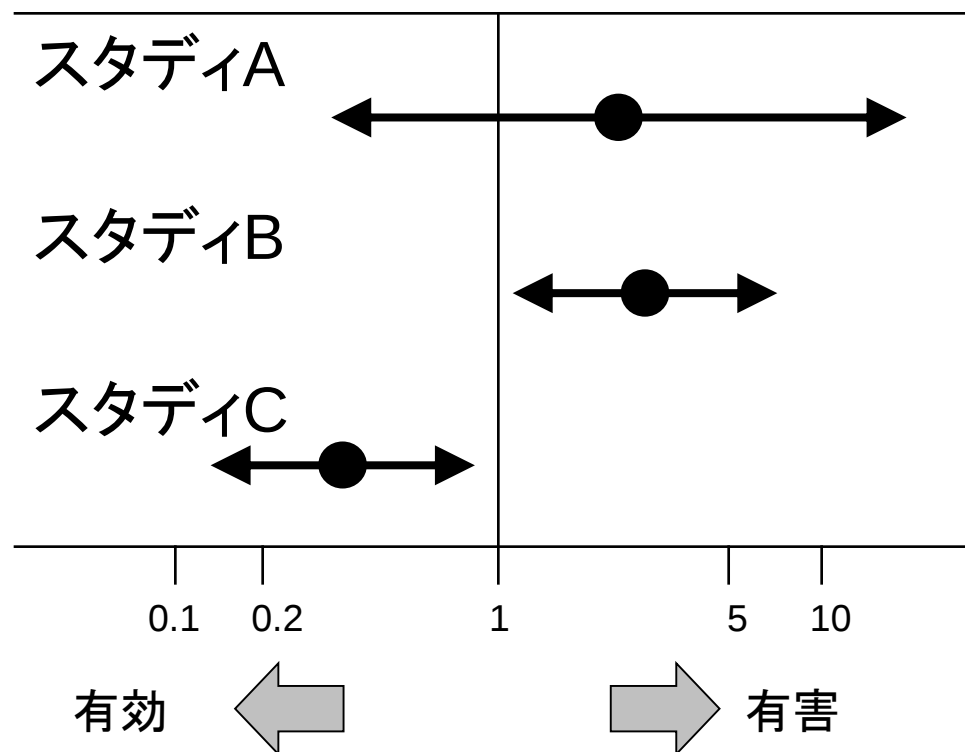
リスクの評価(4分表)

		イベント(疾患や副作用の有無)	
		Yes	No
曝露(薬の使用など)	Yes	a: 10人	b: 990人
	No	c: 5人	d: 995人

・ 相対リスク(Relative risk) = $\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \doteq \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$
= 2.00

・ オッズ比(Odds ratio) = $\frac{a/c}{b/d} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc} = 2.01$

リスクの点推定と95%信頼区間



小出大介:科学論文に頻出する統計手法の特徴とその意味. 医薬ジャーナル 44(4): 1099-104. 2008

相対リスク・オッズ比などの意味

(●は点推定値で、←→は95%信頼区間(CI)を示す。スタディAでは95%CIが1を含むので、有害とも有効ともいえない。スタディBは95%CIの下限が1より大なので、 $p < .05$ で有意に有害、同様にスタディCは95%CIの上限が1より小なので、 $p < .05$ で有意に有効)

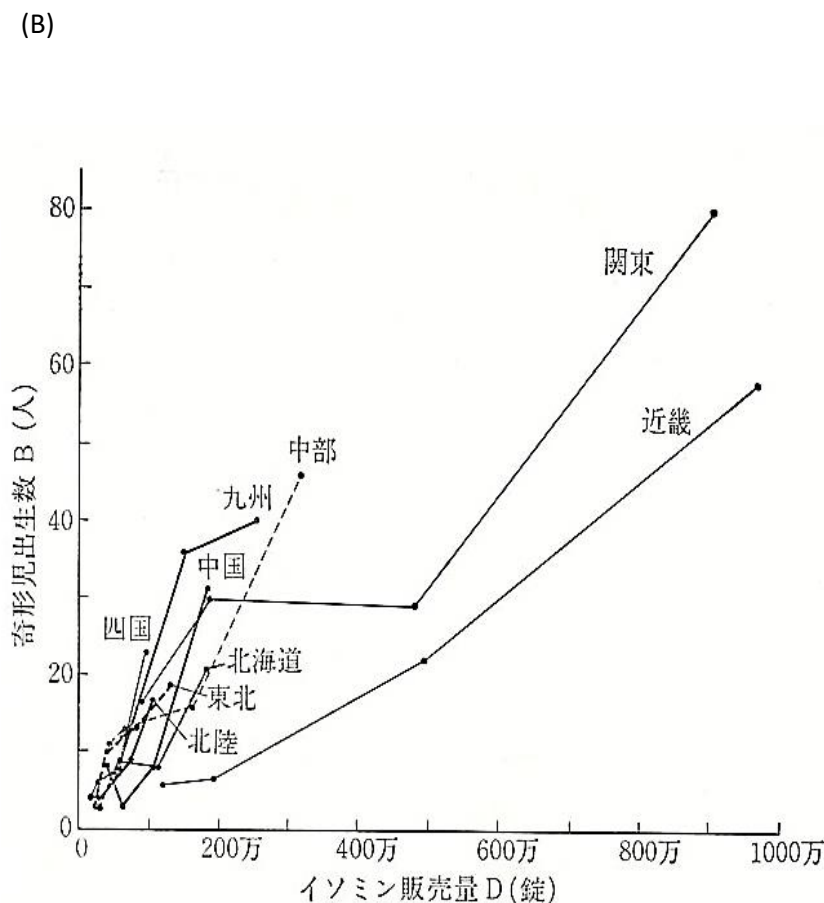
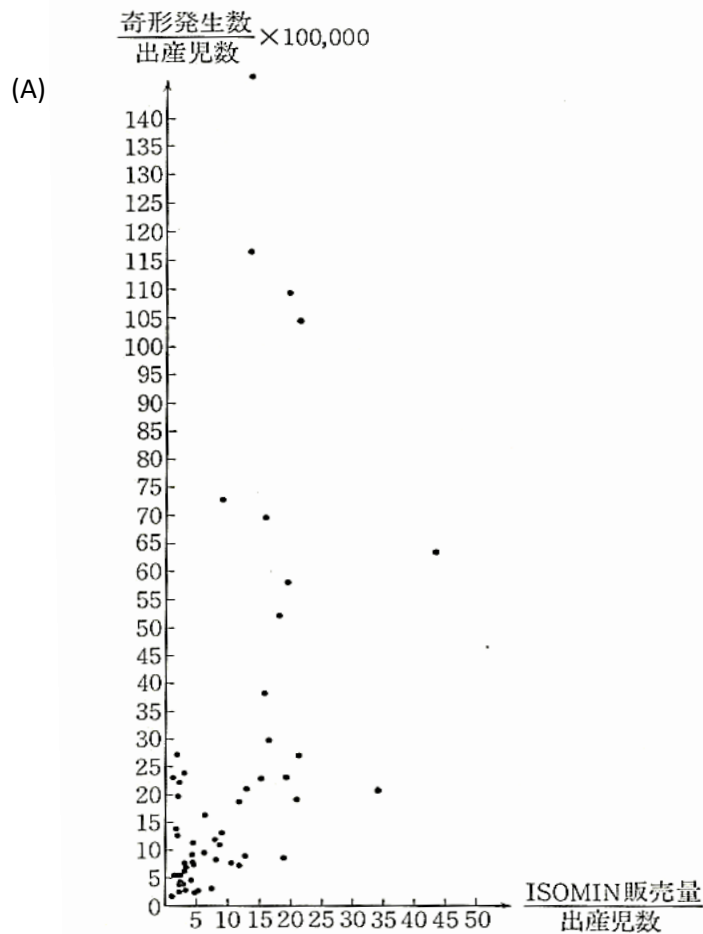
薬剤疫学研究の活用法

自発報告(case report, case series)
使用実態での有害事象発生率の調査
集団傾向分析(secular trends)
症例対照(ケース・コントロール)研究
コホート研究
無作為化比較試験
メタアナリシス

シグナル～仮説の生成
↓
仮説の強化
↓
仮説の検証

↓
安全性に関する
行動計画の立案・遂行
(Pharmacovigilance)

サリドマイドの地域相関・傾向研究より (地域が交絡因子)



吉村功:「アザラシ状奇形の原因 I」
『科学』 岩波書店
March 1971 Vol.41 No.3 P152 図7

アザラシ状奇形と薬剤販売量

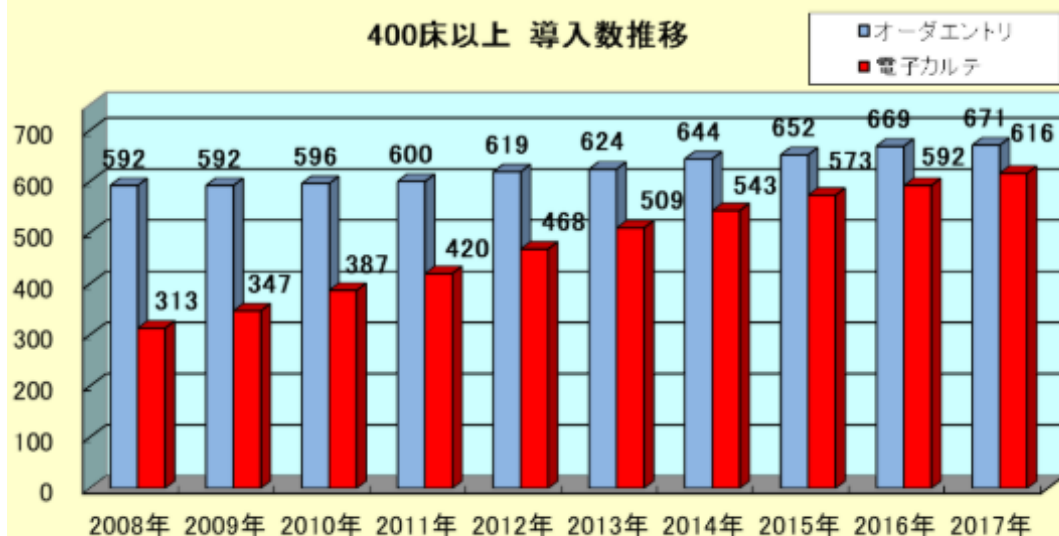
吉村功:「アザラシ状奇形の原因 I」
『科学』 岩波書店
March 1971 Vol.41 No.3 P153 図8

本日の内容

- 薬剤疫学とは何か？
- なぜ医薬品等の安全監視が必要か？
- 医療ビッグデータを活用する理由
- 事例紹介
- 留意すべき点

医療機関の電子化の普及状況

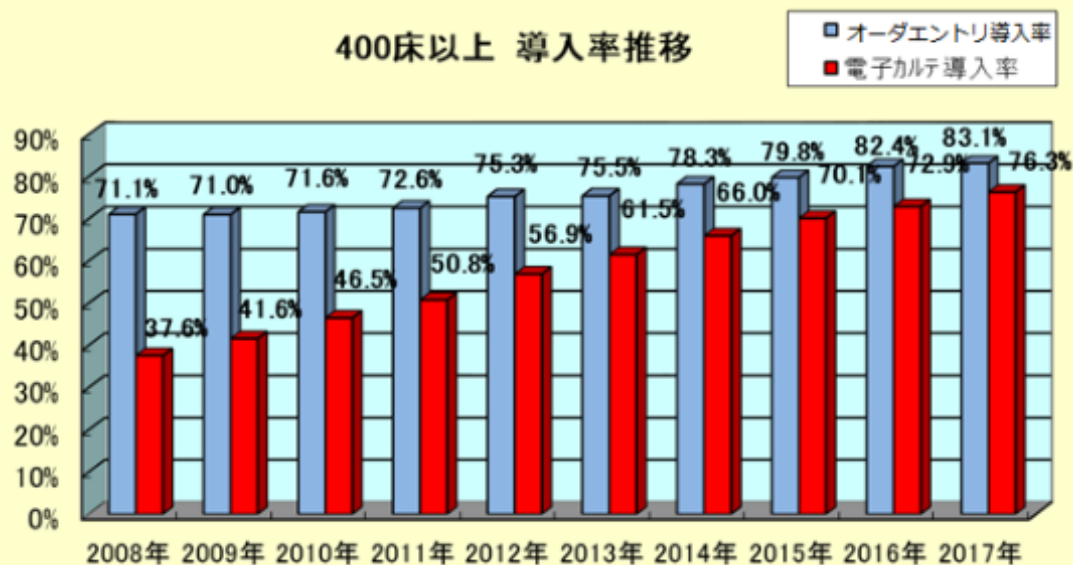
400床以上 導入数推移



JAHISオーダエントリー・電子カルテシステム導入調査報告 2017年調査(平成29年)]

https://www.jahis.jp/action/id=57?contents_type=23

400床以上 導入率推移



JAHISオーダエントリー・電子カルテシステム導入調査報告 2017年調査(平成29年)]

導入調査結果(400床以上導入数、導入率)
https://www.jahis.jp/action/id=57?contents_type=23

主な薬害と規制等の改善

薬害とは：医薬品の有害事象によって、多くの人に健康上の害がもたらされたこと
景山茂,久保田潔編：「薬剤疫学の基礎と実践」.医薬ジャーナル社.2010

発生時期	薬害	規制等の改善
1957年頃～ 1962年頃	サリドマイド	1967年：医薬品副作用報告制度 1968年：WHO国際医薬品モニタリング制度
1953年頃～ 1970年頃	スモン	1979年：薬事法改正(再審査・再評価制度、副作用報告の義務化) 1979年：医薬品副作用被害救済基金法
1972年頃～ 1988年頃	薬害HIV感染	1996年：薬事法改正(GCPの義務化) 2002年：薬事法・血液法改正(特定生物由来製品の区分及び記録の長期保存) 2004年：PMDA設立
1985年頃～ 1988年頃	薬害C型肝炎	2009年：肝炎対策基本法 2010年：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) 2011年：日本版のセンチネル・プロジェクト 2013年：Risk Management Plan (RMP)

厚労省：薬害を学び再発を防止するための教育に関する検討会資料等より

薬害再発防止の提言から

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）

(4) 市販後安全対策等 54

① 情報収集体制の強化

② 得られた情報の評価

ア 評価手法の見直しと体制の強化

イ 体制の強化と予防原則に伴う措置

ウ 新たなリスク管理手法の導入

エ 電子レセプト等のデータベースの活用

平成22年4月28日

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

厚生労働省

薬害肝炎検証・検討委員会「最終提言」について 平成22年4月28日

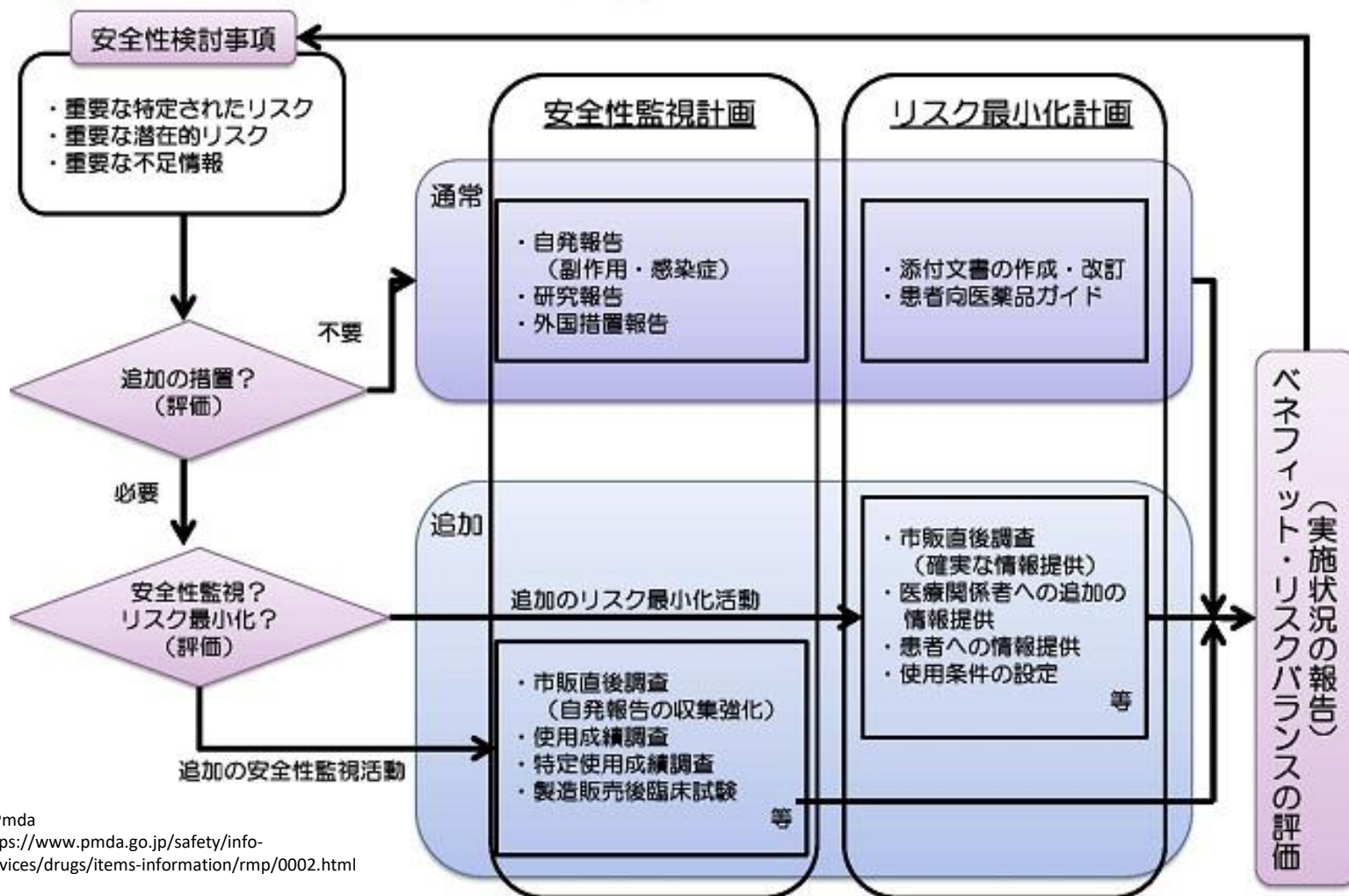
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html>

医薬品リスク管理計画(RMP)の概念図(当初)

Risk Management Plan (RMP)

RMP全体のイメージ



©Pmda
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>

RMPを2013年4月新薬申請分から義務付け

製造販売後の調査

- 市販直後調査: 販売開始後(効能・効果の追加時等は承認後)6ヶ月間, 診療において当該医薬品の適正使用を促し, 必要な副作用等に関する情報を迅速に把握するために製造販売業者が実施するもの
- 使用成績調査: 予め作成された計画書に基づく調査。日常診療下で薬剤が使用される患者について調査様式への記入により有害事象を収集。特に小児、高齢者、妊婦、腎機能疾患、肝機能疾患、長期服用者等では特定使用成績調査となる。比較群のないコホート調査

公表されたRMP中の追加のPVPについて (平成25年8月から)

pmda 医薬品リスク管理計画(RMP)
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>

公表年月	製品名	成分名	効能効果	PVP				
				市販直後調査	使用成績調査	特定使用成績調査	市販後臨床試験	その他のPVP
平成26年2月	サムス錠 7.5mg/15mg/ 30mg	トルバプタン	V2受容体阻害薬 心不全	○	2つの追加効能 に対して、それ ぞれ全例		○	
平成26年1月	レグパラ錠 25mg/75mg	シナカルセット塩酸 塩	①.維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ②.下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	○		①全例 ②全例		
平成25年12月	アデムパス錠 0.5mg/1.0mg/ 2.5mg	リオシグアト	可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤 外科的治療不適応又は外科的治療後に残 存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症	○	全例(420例)		○	
平成25年8月	ケアラム錠 25mg	イグラチモド	関節リウマチ	○		長期全例 2000例		(市販後にワル ファリンとの相互 作用が疑われる 重篤な出血等が 認められ、「in vitro試験を行い ワルファリンとの 相互作用の機序 について検討 中」とあるが、 PVPIに記載がな い。)
平成25年8月	スチパーガ錠 40mg	レゴラフェニブ水和 物	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸 癌、がん化学療法後に増悪した 消化管間質腫瘍 (注)	○	追加効能に対す る1385例		○	

注: 下線部の効能追加により、RMPが作成された。

2017年10月26日 改正GPSP省令発出

Good Post-marketing Study Practice

<http://www.pmda.go.jp/files/000220721.pdf>

Pmda

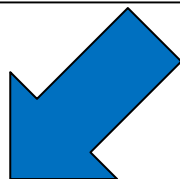
医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令の公布について(医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令関係) 平成29年10月26日
<http://www.pmda.go.jp/files/000220721.pdf>

薬生発 1026 第 1 号 平成 29 年 10 月 26 日 各都道府県知事 殿 厚生労働省医薬・生活衛生局長 (公 印 省 略) 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等の一部を改正する省令の公布について(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関係)	スを利用できる環境が整いつつある。これを踏まえ、<u>医薬品の製造販売後の調査に医療情報データベースを利用した際の再審査及び再評価の申請書に添付する資料の信頼性を確保するため、GPSP 省令の一部を改正するものであること。</u> 2. 改正の趣旨 (1) 定義(省令第2条関係) ① 「医療情報データベース」及び「医療情報データベース取扱事業者」であること(第2項及び第3項)。製造販売後調査等が、医療情報データベース取扱事業者が提供する医療情報データベースを用いて実施する調査として「製造販売後データベース調査」の定義を設けることに伴い、「使用成」の定義を設けること(第1項第1号)。
記 1. 改正の趣旨 近年、医薬品の製造販売後の安全性等の情報の収集に医療情報データベース	ているが、製造販売後データベース調査では、製造販売業者等は医療情報データベース取扱事業者と契約を行うこととするものであること(第1項)。この際、製造販売業者等は、契約を行う医療情報データベース取扱事業者が、製造販売後データベース調査の目的を十分に果たしうる事

医薬品製造販売後調査・試験の実施の基準

GPSP: Good Post-marketing Study Practice

1997年省令化:市販後調査の基準 GPMSP
(Good Post-Marketing Surveillance Practice)



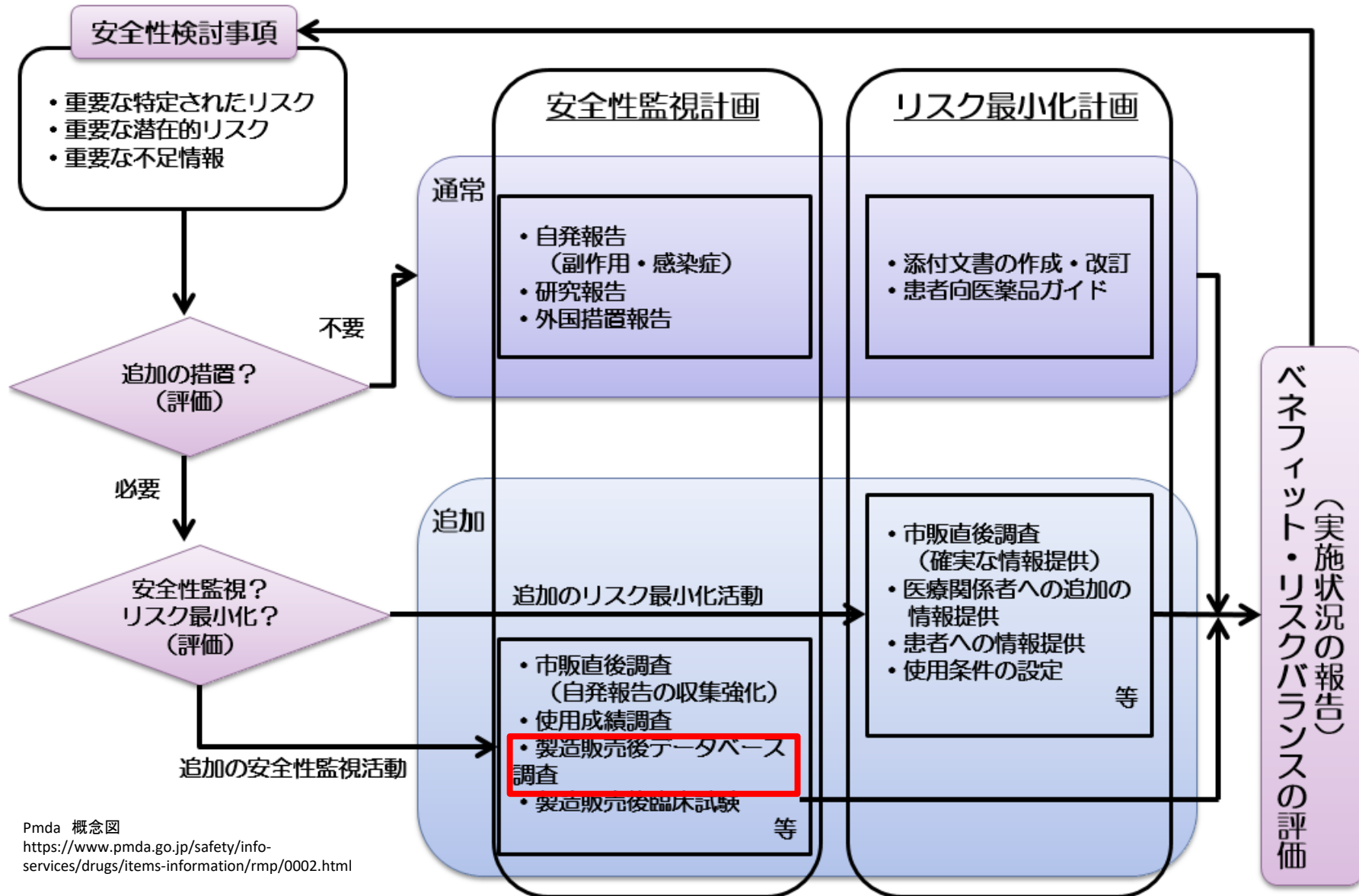
2005年4月1日に
改正薬事法完全施行

GPSP

医薬品製造販売後安全管理の基準 GVP
(Good Vigilance Practice)

2014年11月に薬事法が医薬品医療機器法に改正されても有効

RMP全体のイメージ(最新)



Pmda 概念図
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>

主な薬害と規制等の改善

薬害とは：医薬品の有害事象によって、多くの人に健康上の害がもたらされたこと
景山茂,久保田潔編：「薬剤疫学の基礎と実践」.医薬ジャーナル社.2010

発生時期	薬害	規制等の改善
1957年頃～ 1962年頃	サリドマイド	1967年：医薬品副作用報告制度 1968年：WHO国際医薬品モニタリング制度
1953年頃～ 1970年頃	スモン	1979年：薬事法改正(再審査・再評価制度、副作用報告の義務化) 1979年：医薬品副作用被害救済基金法
1972年頃～ 1988年頃	薬害HIV感染	1996年：薬事法改正(GCPの義務化) 2002年：薬事法・血液法改正(特定生物由来製品の区分及び記録の長期保存) 2004年：PMDA設立
1985年頃～ 1988年頃	薬害C型肝炎	2009年：肝炎対策基本法 2010年：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) 2011年：日本のセンチネル・プロジェクト 2013年：Risk Management Plan (RMP)

厚労省：薬害を学び再発を防止するための教育に関する検討会資料等より

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)

1 日本のセンチネル・プロジェクトの推進

- 利用可能データの目標5カ年計画(レセプト1億人、カルテベース1,000万人)
- 国民、関係者の医学・疫学研究利用への理解促進
- 医学・薬学・情報学、製薬・情報等関係産業、その他関係者の協力
- 医薬品の安全対策を含む医療の質的向上に向けた取組と医療への還元

2 インフラの整備・人材育成(短期～長期)

- 短期: ナショナルレセプトデータベースの活用体制(PMDA他)
- 中期: 大規模な電子カルテベースの国内研究・データ拠点の整備
研究資金や基金の整備(関係産業界の協力)
- 長期: 十分な研究人材(薬剤疫学研究者の倍増)
全国的な医学・疫学研究の普及

3 情報の取扱いのルール(短期)

- 電子カルテベースの情報分析における個人情報に対する指針整備
- 研究の利益相反の取扱いの明確化
- 薬事における疫学研究の品質保証の基準の明確化

「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」
厚生労働省2010年8月 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub.html>

FDA's Sentinel Initiative

A National Strategy for Monitoring Medical Product Safety

医療製品の安全性モニタリングのための国家戦略

<経緯>

2007年9月: FDA改革法(FDAAA: FDA Amendments Act)および第4次ユーザーフィー法(PDUFA IV: Prescription Drug User Fee Act)施行

2008年5月: FDA's Sentinel Initiative発表

<概略>

- アクティブな電子的薬事安全監視システム
- 複数の既存の情報源から解析
- 2010年7月までに2500万人をカバー
- 2012年7月までに1億人をカバー
- 産官学との協力

FDA
www.fda.gov/safety/FDASentinelinitiative/default.htm



www.fda.gov/safety/FDASentinelinitiative/default.htm

『Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study』

David J Graham, David Campen, Rita Hui, Michele Spence, Craig Cheetham, Gerald Levy, Stanford Shoor, Wayne A Ray
Lancet 2005;365:475-81

Graham DJ et.al,
Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study
Lancet. 2005 Feb 5-11;365(9458):475-81.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605178647?via%3Dihub>

セレコキシブとの比較	症例	対象	調整済みオッズ比 (95% 信頼区間)	p値
セレコキシブ	126	491	1.00	
ナプロキセン	367	1409	1.36 (1.06–1.75)	0.016
ロフェコキシブ (全用量)	68	196	1.59 (1.10–2.32)	0.015
ロフェコキシブ ≤25 mg/日	58	188	1.47 (0.99–2.17)	0.054
ロフェコキシブ >25 mg/日	10	8	3.58 (1.27–10.11)	0.016
他のNSAIDs	534	1849	1.35 (1.06–1.72)	0.015

バレニクリンの心血管リスク

Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis

Sonal Singh et.al,
Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis CMAJ. 2011 Sep 6; 183(12): 1359–1366.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168618/>

14のRCTのメタアナリシス

- Placeboに比べてVareniclineの心血管イベントのハザード比は1.72 (1.09-2.71)
- Onlineの公表は2011年7月4日

迅速な研究が可能 火曜(7/5)に開始、金曜(7/8)に結果

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

Mini-Sentinelの図

BROOKING

Smoking Cessation Drugs and Cardiac Outcomes

https://www.brookings.edu/wp-content/uploads/2012/04/Mini-Sentinel-Overview-Presentation_20110914.pdf
p46

ブプロピオンと比較 $RR=0.97 (0.69-1.35)$



European Network of Centres
for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

[Home](#) [Sitemap](#) [Q & A](#) [Notice Board](#) [Links](#) [Contact Us](#)

[Search](#)

Home

[News](#)

[About Us](#)

[ENCePP Documents](#)

[Training in PhEpi and PV](#)

[Code of Conduct](#)

[Standards & Guidances](#)

[ENCePP Study Seal](#)

[Public Consultation](#)

[Glossary of terms](#)

[Resources Database](#)

[Partners Forum](#)

[E-Register of Studies](#)

[EU PAS Register](#)

[Join ENCePP](#)

[Add Data Source](#)

[Add Study](#)



About ENCePP

Find out more about the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance.



Are you a company seeking to commission or collaborate in the conduct of a post-authorisation study (PAS)?

[Find out more](#)



Do you wish to register a study in the EU PAS Register?

[Find out more](#)



Are you considering applying for an ENCePP study seal?

[Read a personal account of the ENCePP study approval process](#)



Are you interested in the recommendations from the European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) on safety signals?

[Review the list of signals discussed](#)

1-(4) 医療情報データベースの活用による医薬品等の安全対策の向上

キャッチフレーズ「1,000万人規模の電子的医療情報を収集し、安心・安全な医療の提供を目指す」

背景

医薬品等の安全性情報の正確性・迅速性を向上するため、「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」(平成22年4月最終提言)において、医薬品の安全対策への電子的なデータベースの活用を求められ、政府のIT戦略(平成22年5月)、新成長戦略(平成22年6月)においても、データベースの活用について盛り込まれている。

概要

全国の大学病院等5か所に1,000万人規模のデータを収集するための医療情報データベースを構築するとともに、(独)医薬品医療機器総合機構に情報分析システムを構築する。データベースについて、疫学的手法を利用し、医薬品等のリスク・ベネフィットの正確・迅速な評価を行い、副作用に関する情報を見つけ出す等、安全対策に活用する。

目標

医薬品等の安全対策の更なる向上を目指し、従来の企業等からの副作用報告のみでは把握できなかった安全性情報を正確かつ詳細に情報収集するため、1,000万人規模のデータベースを構築する。

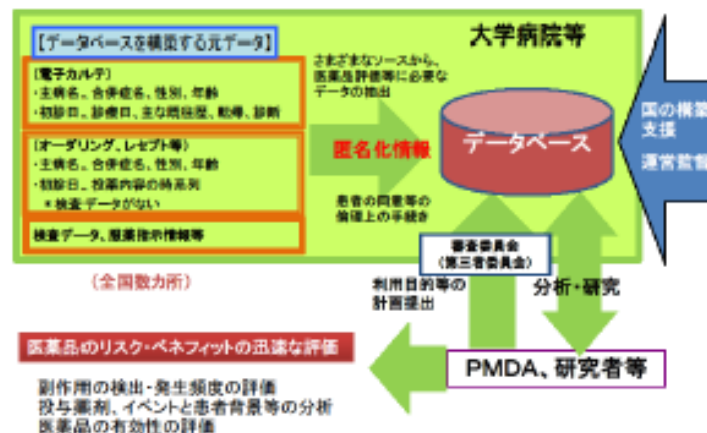
(事業イメージ)

医薬品等の安全対策等におけるデータベース



厚生労働省・医療情報データベース基盤整備事業協力機関公募説明会の資料
p2
<https://www.pmda.go.jp/files/000148497.pdf>

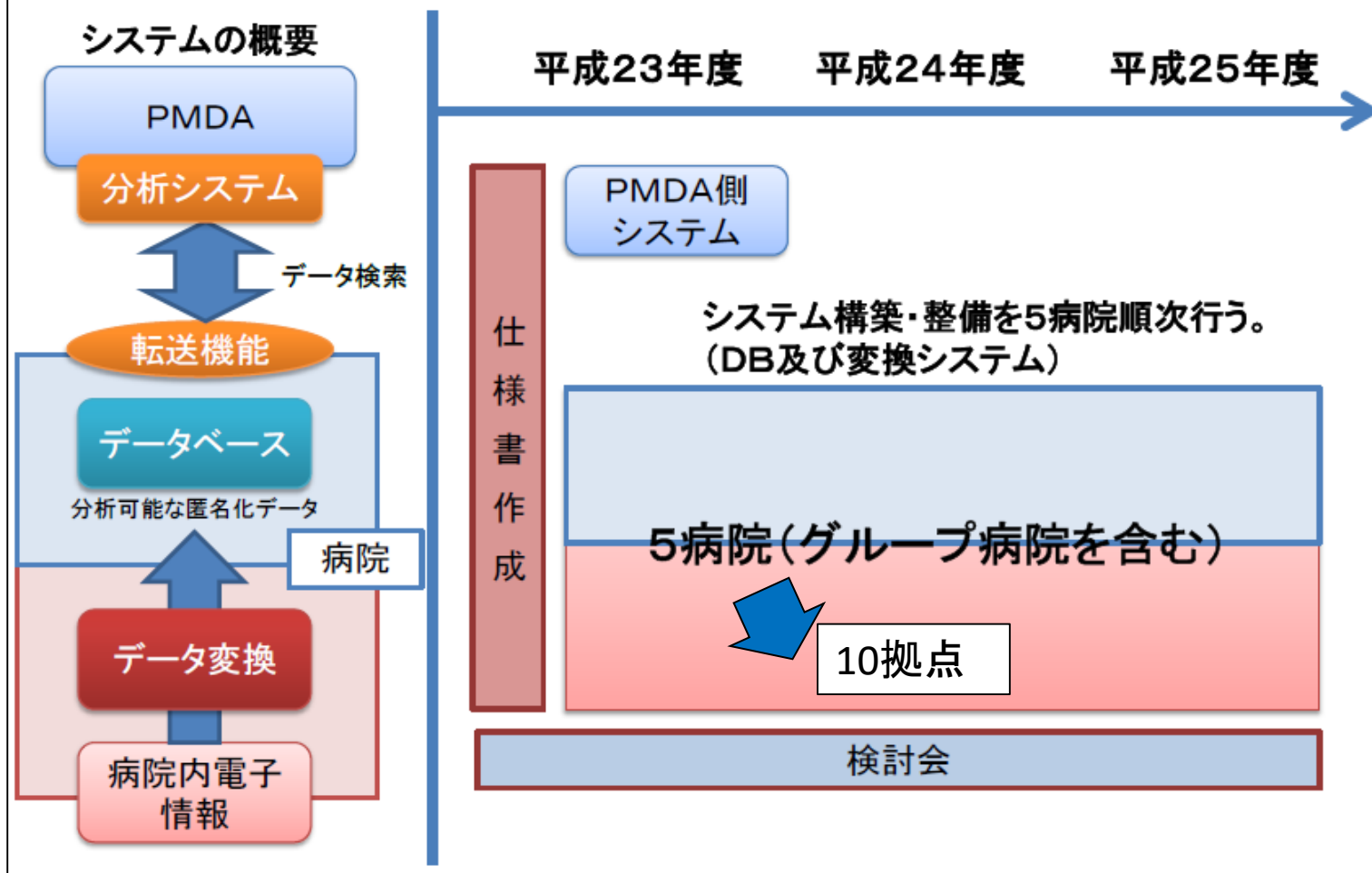
拠点毎のデータベースの構築



厚生労働省:医療情報データベース基盤整備事業協力機関公募説明会の資料より

日本版センチネルの計画

医療情報データベース基盤事業の予算と計画について



厚生労働省: 医療情報データベース基盤整備事業協力機関公募説明会の資料より

<https://www.pmda.go.jp/files/000148497.pdf>

厚生労働省: 医療情報データベース基盤整備事業協力機関公募説明会の資料

p5

<https://www.pmda.go.jp/files/000148497.pdf>

可能となる新たな安全対策

● 現在の副作用報告の限界

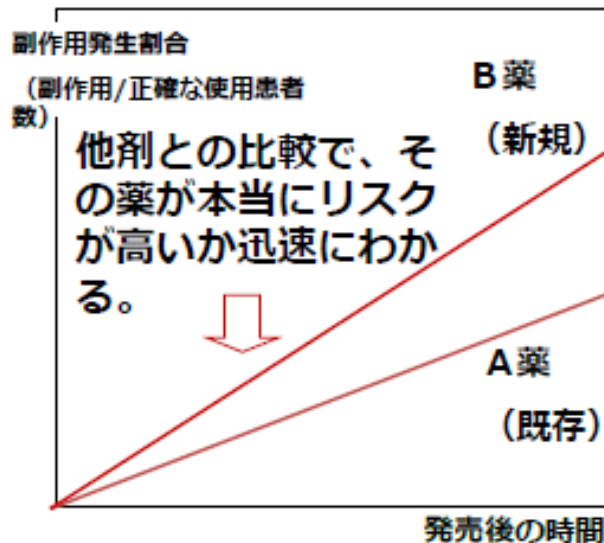
Passiveから

- ✓ その医薬品を投与されている人数は把握できない（分母がわからないため発生頻度が不明。）
- ✓ その薬の副作用について、他剤での発生頻度と比較ができるデータは報告されない。
- ✓ その医薬品を投与する原因となった病気による症状だったとしても、報告上は「副作用」とされる
- ✓ 医師が報告しなければ、副作用の存在がわからない。

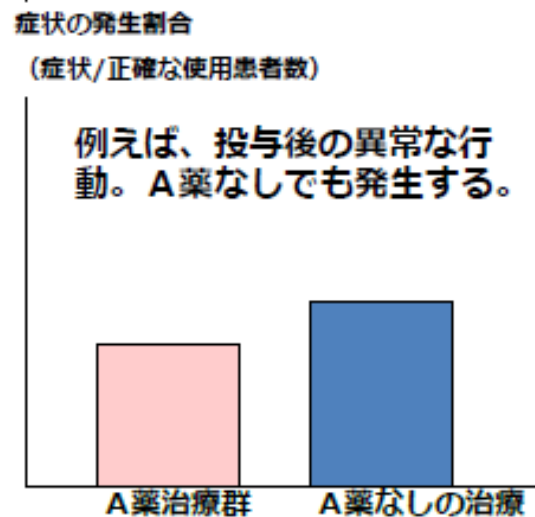
■ 医療情報の活用により可能となる安全対策の例

Activeへ

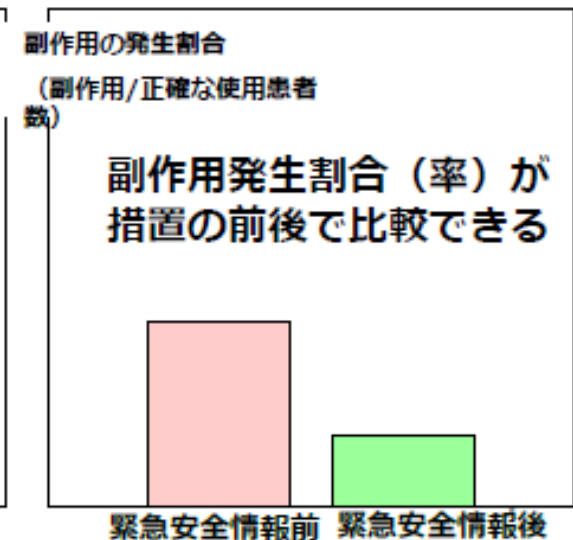
他剤との比較



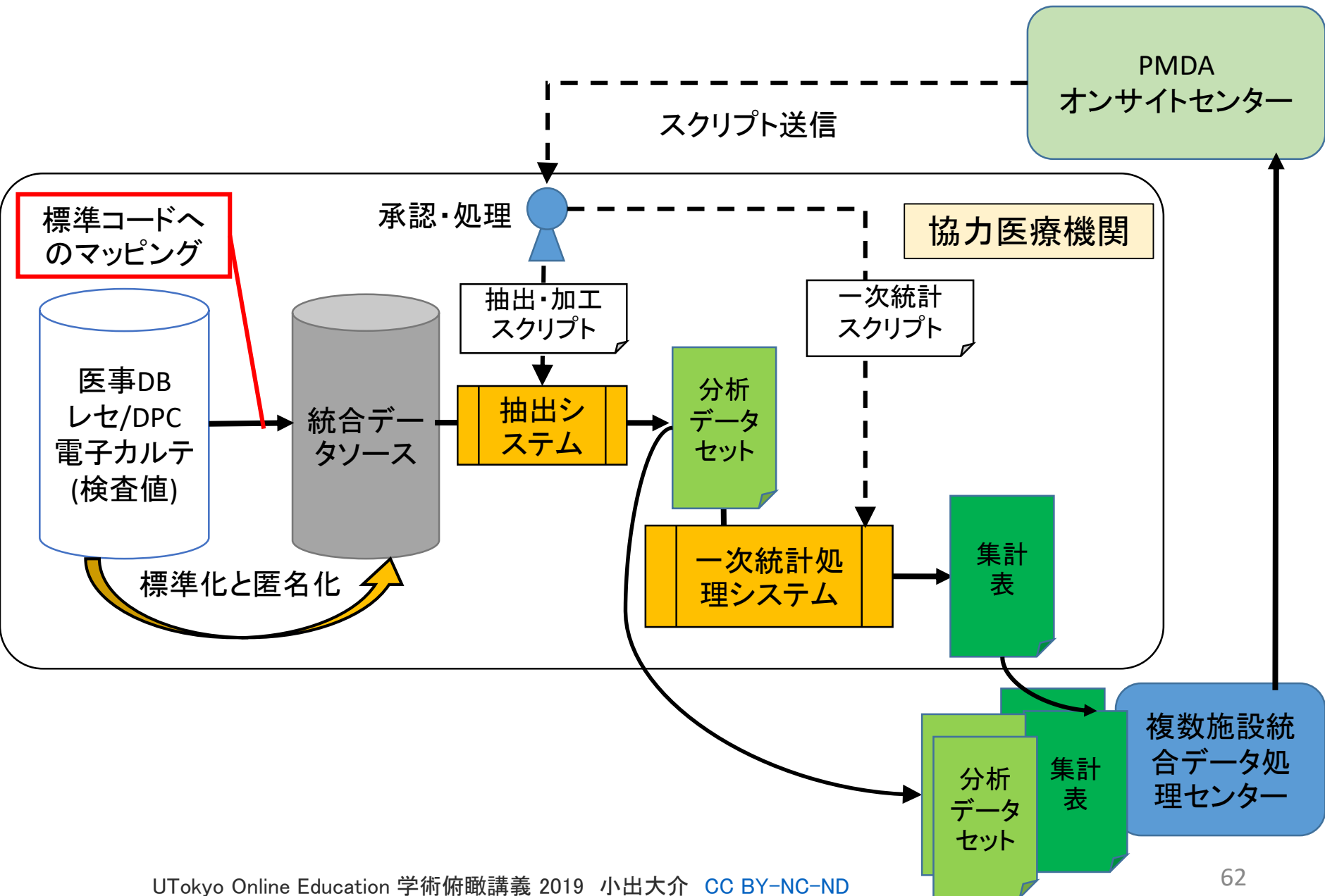
原疾患による 症状発現との比較



安全対策の効果の検証



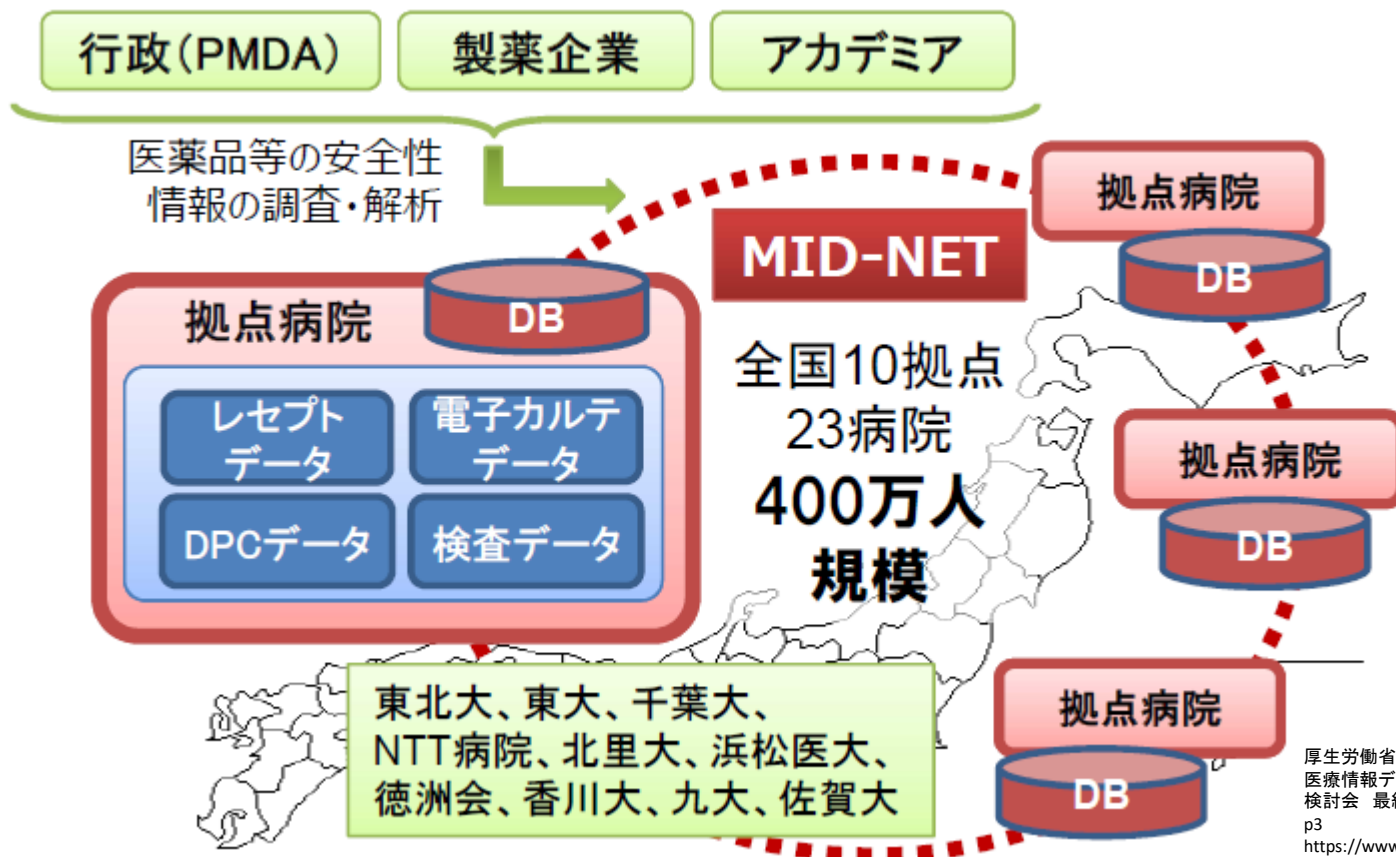
日本のセンチネル・プロジェクトの仕様



MID-NET (Medical Information Database Network)

厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業によって構築された電子診療情報DBとその解析システム

平成23年の公募の結果10拠点(23病院)が選定され、既に関発は終了し、バリデーシヨンと試行調査を実施して、平成30年度から本稼働



厚生労働省
医療情報データベースの運営等に関する
検討会 最終報告書について
p3
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000174896.pdf>

医療情報データベースの運営等に関する検討会 最終報告書から抜粋
www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000174865.html

臨床研究・治験活性化5か年計画2012

(平成24年3月30日 文部科学省・厚生労働省)

(6) IT技術の更なる活用等(企業主導治験、医師主導治験、臨床研究に共通)

<短期的に目指すこと>

○ 治験業務の効率化・迅速化を推進することにより、高品質なデータを作ることを目的として、以下の項目を推進する。

- ・ 治験審査委員会等の業務のIT化(審査資料の電子ファイル化等)
- ・ EDC(Electronic Data Capturing)^{注6}の利用の促進
- ・ リモートSDV^{注7}実施に向けた調査・研究

注6:治験依頼者が、治験データを紙媒体を経由せず、電子データの形式で直接収集すること又は収集するための端末のこと。

注7:治験依頼者が遠隔地の医療機関に出向くことなく、通信回線等を通じて治験データの原資料(カルテ等)を直接閲覧し、調査・検証すること。

<中・長期的に目指すこと>

○ 臨床研究中核病院等の臨床研究の中核的役割を担う医療機関においては、病院情報システムとEDCとの連動について取り組む。

○ 治験業務のIT化の基盤となるSS-MIX(Standardized Structured Medical Information Exchange)^{注8}標準化ストレージやCDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)^{注9}標準等の導入を検討する。

臨床研究・治験の推進に関する

今後の方向性について

(2019 年版)

中間とりまとめ

平成 31 年 3 月 29 日

厚生科学審議会 臨床研究部会

厚生労働省
臨床研究・治験の推進に関する今後の
方向性について(2019 年版) 表紙
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04179.html

Ⅲ. リアルワールドデータの利活用促進

質の高い診療・研究の実現や、特に高い資源投入が要求される開発後期の臨床試験規模の適正化等を図るため、欧米と同様、薬事分野をはじめとして、リアルワールドデータの利活用の促進が重要である。

厚生労働省
臨床研究・治験の推進に関する今後の
方向性について(2019 年版) p4
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04179.html

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04179.html

Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations

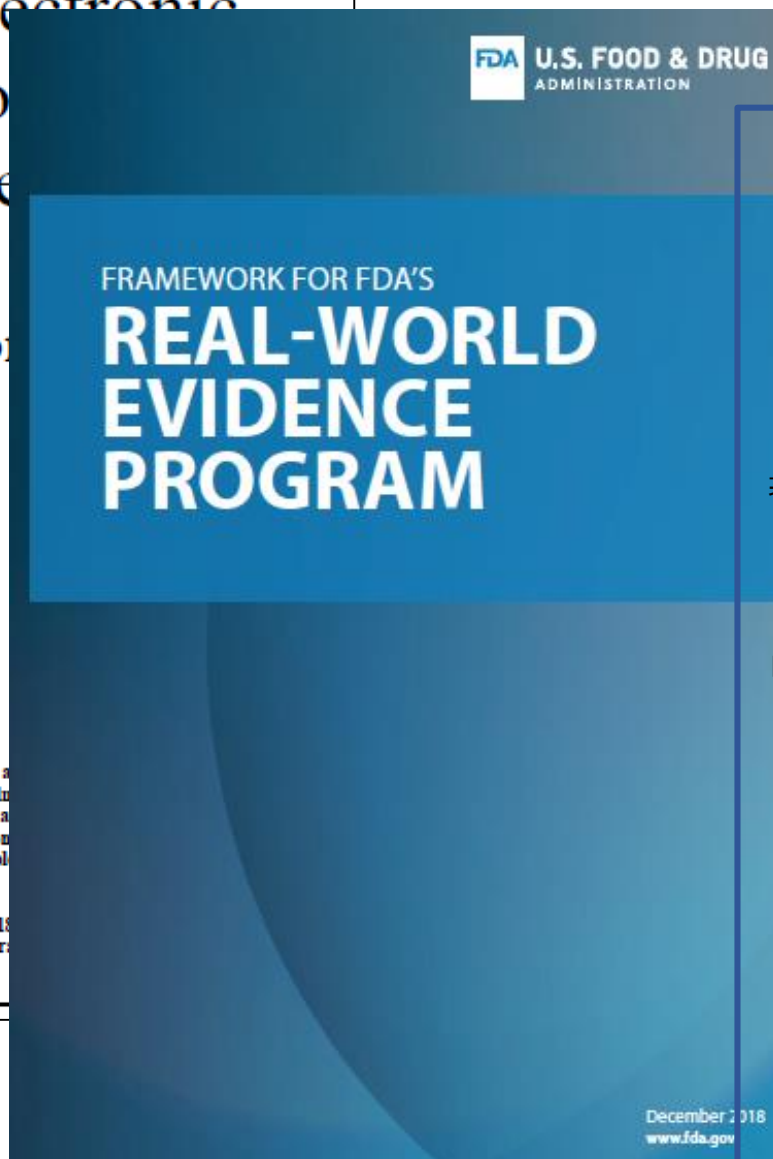
Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Center for Biologics Evaluation and Research
Center for Devices and Radiological Health

July 2018
Procedures

©FDA
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-clinical-investigations-guidance-industry>

©FDA
<https://www.fda.gov/media/120060/download>



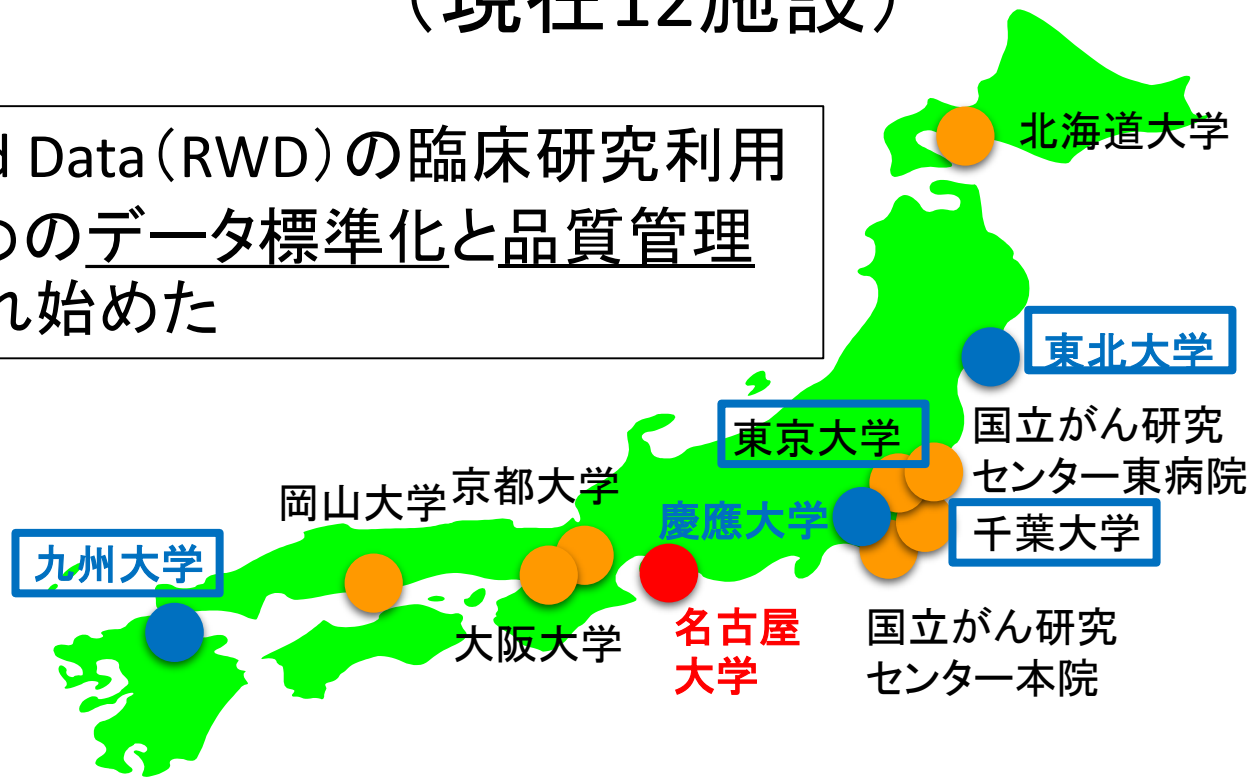
著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました。

書籍表紙

HMA/EMA JOINT TASK FORCE ON BIG DATA
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf

医療法上の臨床研究中核病院 (現在12施設)

Real World Data (RWD) の臨床研究利用
とのためのデータ標準化と品質管理
が求められ始めた



赤●の名古屋大学が代表機関
青●の九州大学、慶應大学、東北大学が分担機関
橙●は参加機関
青枠は既にMID-NET導入済み機関

本日の内容

- 薬剤疫学とは何か？
- なぜ医薬品等の安全監視が必要か？
- 医療ビッグデータを活用する理由
- 事例紹介
- 留意すべき点

日本国内の健康保険データを用いた実態調査

The use of anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation between 2005 and 2014: A drug utilization study using claims data in Japan.

PLoS One. 2018 Sep 5;13(9):e0203380

NVAF: non-valvular atrial fibrillation

非弁膜症性心房細動

DOAC: direct oral anticoagulant

直接経口抗凝固薬

Antiplatelet: 抗血小板薬

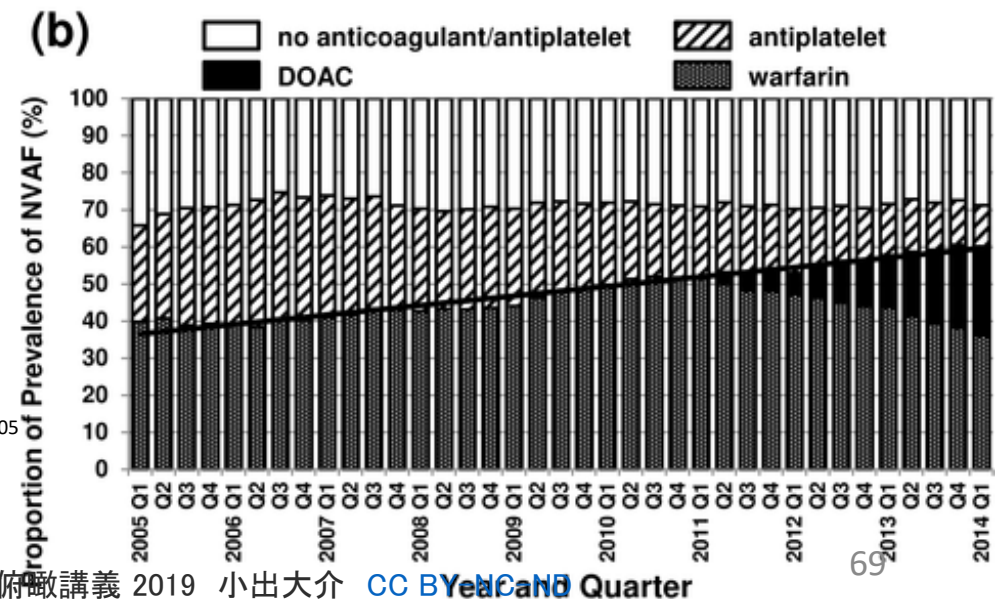
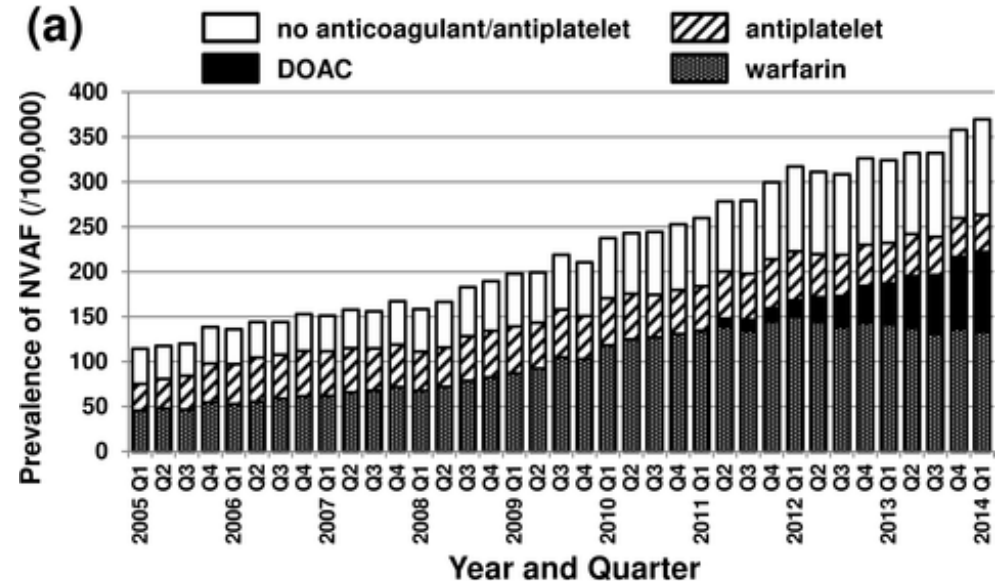
Kubota et.al,

The use of anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation between 2005 and 2014: A drug utilization study using claims data in Japan

PLoS One. 2018 Sep 5;13(9):e0203380 fig3

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203380>

CC BY 4.0



抗 PD-1 抗体医薬品の「使用上の注意」の改訂について

Pmda
抗 PD-1 抗体医薬品の「使用上の注意」の改訂
について 2019年6月4日
<https://www.pmda.go.jp/files/000229827.pdf>

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	① ニボルマブ（遺伝子組換え） ② ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	① オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg、同点滴静注 240mg （小野薬品工業株式会社） ② キイトルーダ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg（MSD 株式会社）
効能・効果	① 悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	
		医薬品副作用データベースを用いた不均衡分析において、抗 PD-1 抗体医薬品と EGFR-TKI の副作用報告を対象として、結核関連事象の Reporting Odds Ratio (ROR) を算出した結果、結核が副作用として知られていない EGFR-TKI と比較し、抗 PD-1 抗体医薬品における <u>ROR が 3.51 (95%CI : 1.2~10.4)</u> であり、統計学的に有意に高かったこと。
	直近 3 年度の国内症例の集積状況 【転帰死亡症例】	結核関連症例 ① 10 例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例 6 例） 【死亡 0 例】 ② 4 例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例 0 例） 【死亡 0 例】
改訂の概要	「医薬品と事象との因果関係が否定できない症例」を追加する。 「重大な副作用」の項に「結核」を追記する。	

Pmda
抗 PD-1 抗体医薬品の「使用上の注意」の改訂
について 2019年6月4日
<https://www.pmda.go.jp/files/000229827.pdf>

米国Kaiser Permanenteを用いた事例

Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone

Diabetes Care 34:916–922, 2011

ピオグリタゾンの使用による膀胱癌の発生率とハザード比 (HR)
(1997～2002年の間で40歳以上の約19万人の糖尿病患者が対象)

James D. Lewis, et al.
Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients
Treated With Pioglitazone
Diabetes Care 34:916–922, 2011 table2
<https://care.diabetesjournals.org/content/34/4/916.figures-only>

	中央値(範囲)膀胱癌の 発生率(10万人年)	HR (95% CI) 年齢と 性別で調整	全因子で調整した HR (95% CI)
ピオグリタゾンの非使用群	68.8 (64.1–73.6)	基準	基準
ピオグリタゾンの使用群	81.5 (64.7–98.4)	1.2 (0.9～1.5)	1.2 (0.9～1.5)
ピオグリタゾン使用期間 (月)			
<12	48.4 (29.0–67.8)	0.8 (0.5～1.2)	0.8 (0.6～1.7)
12～24	86.7 (52.0–121.4)	1.3 (0.9～2.0)	1.4 (0.9～2.1)
>24	102.8 (71.7–133.8)	1.5 (1.1～2.0)	1.4 (1.03～2.0)
P-trend		0.02	0.03

(原文のTable 2より抜粋)

米国における2型糖尿病治療剤「アクトス®」に起因する 膀胱がんを主張する 製造物責任訴訟の和解に向けた合意につ いて



2015年4月29日

武田薬品
米国における2型糖尿病治療剤「アクトス®」
に起因する膀胱がんを主張する 製造物責任
訴訟の和解に向けた合意について
2015年4月29日
https://www.takeda.com/jp/newsroom/newsreleases/2015/20150429_6977

当社と当社の100%子会社である武田ファーマシューティカルズU S A Inc.（米国イリノイ州ディアフィールド、以下「TPUSA社」）は、米国時間4月28日、米国における2型糖尿病治療剤「アクトス®」（一般名：ピオグリタゾン塩酸塩、以下「アクトス」）について米国で提起されている製造物責任訴訟に関し、その大多数を解決する和解に向けた合意に至りましたのでお知らせします。当社は、和解金、本和解に参加しない訴訟の費用、他の関連訴訟の費用として、2015年3月期第4四半期に27億米ドル（3,241億円）を引当計上する予定です。本和解は、現在の原告およびクレーム提起者の95%がその受け入れを選択した場合に有効となり、その割合に達した際に、当社は23.7億米ドルを和解基金に支払います。現在の原告およびクレーム提起者の97%以上がその受け入れを選択した場合、和解基金への支払い金額は24億米ドルになります。

英国GPRD(現CPRD)を用いた事例

Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort

BMJ 341: c4444. 2010

経口ビス剤の処方と消化器がん発生の関係: 相対危険度(RR)と95%信頼区間(CI)

経口ビス剤	食道がん			胃がん			大腸がん		
	症例/対照	RR	(95%CI)	症例/対照	RR	(95%CI)	症例/対照	RR	(95%CI)
処方なし	2864/14376	1.00	NA	1969/9737	1.00	NA	10365/51467	1.00	NA
処方あり	90/345	1.30 (1.02–1.66)		49/270	0.87 (0.64–1.19)		276/1555	0.87 (0.77–1.00)	
処方回数									
1–9回	40/214	0.93 (0.66–1.31)		28/160	0.84 (0.56–1.27)		164/880	0.92 (0.77–1.09)	
10回以上	50/131	1.93 (1.37–2.70)		21/110	0.91 (0.57–1.47)		112/675	0.82 (0.67–1.00)	
推定使用期間									
1年以下	31/155	0.98 (0.66–1.46)		26/123	1.03 (0.67–1.59)		120/647	0.91 (0.75–1.11)	
1–3年	26/114	1.12 (0.73–1.73)		16/86	0.89 (0.52–1.53)		91/544	0.83 (0.66–1.04)	
3年以上	33/76	2.24 (1.47–3.43)		7/61	0.54 (0.24–1.18)		65/364	0.88 (0.67–1.15)	

(原文のTable 2より抜粋: 喫煙状況、飲酒、BMIは調整済み)

行政アクションの評価 (2HMOとMedicaidのDB)

Contraindicated Use of Cisapride

Impact of Food and Drug Administration Regulatory Action

JAMA 284(23)3036-9. 2000

シサプリドのNew Userに
おける禁忌処方割合
(原文の図より)

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像
を削除しました

処方についてのグラフ

Walter Smalley et.al,

Contraindicated Use of Cisapride

Impact of Food and Drug Administration Regulatory
Action

JAMA. 2000;284(23):3036-3039.

doi:10.1001/jama.284.23.3036 figure

[https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/
193379](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193379)

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

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像
を削除しました

グラフ

The utilization and challenges of Japan's MID-NET®
medical information database network in
postmarketing drug safety assessments: A summary
of pilot pharmacoepidemiological studies
Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Volume: 28,
Issue: 5, Pages: 601-608, First published: 03 April
2019, DOI: (10.1002/pds.4777) fig1
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/
pds.4777](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4777)

台湾NHIRDを用いた事例

Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study.

Br J Clin Pharmacol. 70(2):258-67. 2010.

利尿剤の併用によるジゴキシン中毒の危険性(オッズ比OR)

(2001~2004年にジゴキシンを投与された154,058人のコホート調査)

index dateより1カ月前の利尿剤処方	ケース(n=595)	対照(n=28,243)	調整後OR (95% CI)
利尿剤の使用なし n (%)	127 (21.3)	13,070 (46.3)	1.00 (reference)
いずれかの利尿剤を使用 n (%)	468 (78.7)	15,173 (53.7)	3.08 (2.50–3.79)
利尿剤の種類 n (%)			
サイアザイド系	52 (8.7)	2,270 (8.0)	2.36 (1.70–3.29)
ループ系	209 (35.1)	7,104 (25.2)	2.97 (2.35–3.75)
K保持性	8 (1.3)	460 (1.6)	1.72 (0.83–3.56)
併用(サイアザイド系/ループ系/ K保持性)	65 (10.9)	1,035 (3.7)	6.85 (4.93–9.53)

(原文のTable 2より抜粋: 心不全による入院、charlson score、医療機関、地域、心室性不整脈、心筋虚血、甲状腺機能低下、糖尿病、K補助剤、トリメトプリム、ACE阻害剤などで調整)

Meng-Ting Wang et.al,
Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin–diuretic interactions: a
population-based study
Br J Clin Pharmacol. 70(2):258-67. 2010. table2
<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2010.03687.x>

消化性潰瘍治療剤(PPI)による認知症リスク？

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました

PPIと認知症の関係図

Willy Gomm, et.al,

Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia

A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis

JAMA Neurol. 2016;73(4):410-6. fig2

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2487379>

アルコールの摂取や喫煙
が交絡となる可能性がある
が、考慮されていない

保険DBを用い、高齢のPPI定期使用者(年齢75歳以上、約3,000人)と、高齢のPPI非使用者(約71,000人)が比較された。約6年間の調査で、認知症と新たに診断されるリスクは、PPI使用者のほうが非使用者より有意に高かった。

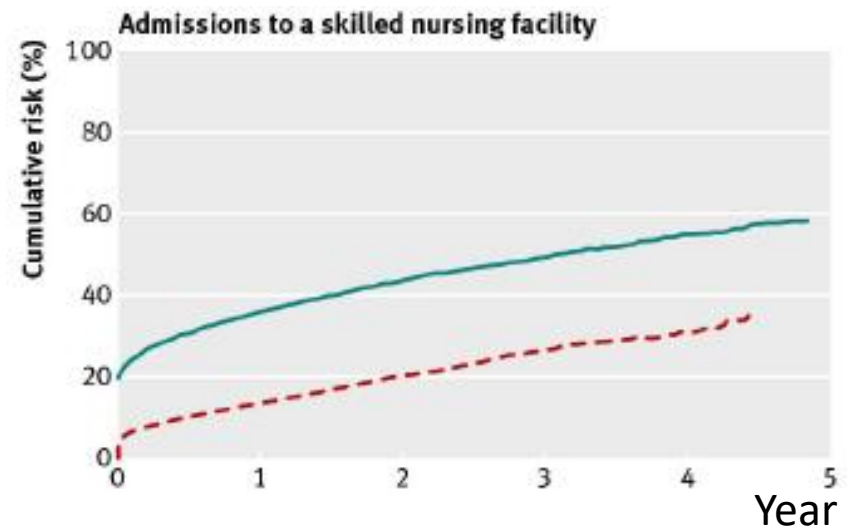
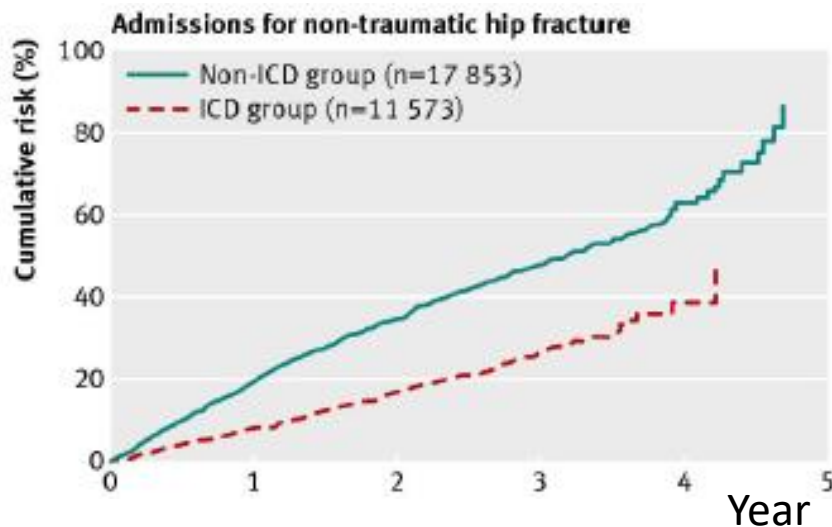
JAMA Neurol. 2016;73(4):410-6.

MedicareとICD/心不全レジストリを用いたコホート研究

Influence of healthy candidate bias in assessing clinical effectiveness for implantable cardioverter-defibrillators

BMJ 348:g2866, 2014

「植込み型除細動器(ICD)の臨床効果にける健康候補者バイアスの影響」
(2005～2009年で66歳以上のICDの適用可能な心不全の入院患者約3万人が対象)



大腿骨骨折について(横軸は退院後経過年数)と老人ホームへの入所

Soko Setoguchi et al,
Influence of healthy candidate bias in assessing clinical effectiveness for implantable cardioverter-defibrillators: cohort study of older patients with heart failure
BMJ 348:g2866, 2014 fig2
<https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2866>
CC BY-NC 3.0

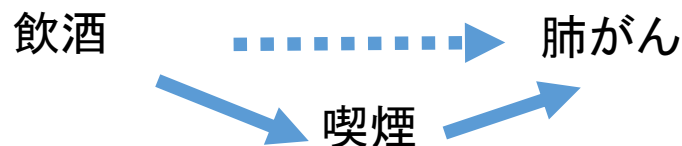
本日の内容

- 薬剤疫学とは何か？
- なぜ医薬品等の安全監視が必要か？
- 医療ビッグデータを活用する理由
- 事例紹介
- 留意すべき点

Bias(偏り)・交絡・誤分類

- バイアス: Bias 偏り

- 選択バイアス
- 情報(取得時の)バイアス



- 交絡

- 原因と結果の両方に関連する別の要因
- ある程度層別化、マッチング、多変量解析などで対応

- 誤分類

- ケースコントロールや後ろ向きコホートでは曝露の誤分類が生じやすい

交絡と交互作用

死亡(架空例)

		死亡	生存	総計	相対危険度
全体	新薬	202	898	1100	18%/7% =2.5
	既存薬	8	102	110	
重症	新薬	200	800	1000	20%/40% =0.5
	既存薬	4	6	10	
軽症	新薬	2	98	100	2%/4% =0.5
	既存薬	4	96	100	

重症度は交絡因子
作用の修飾(交互作用)
因子ではない

重症→新薬を使う傾向
重症→死亡し易い

疾患(架空例)

		疾患あり	疾患なし	総計	相対危険度
全体	薬あり	28	172	200	14%/9% =1.6
	薬なし	102	998	1100	
若年層	薬あり	8	92	100	8%/2% =4
	薬なし	2	98	100	
老年層	薬あり	20	80	100	20%/10% =2
	薬なし	100	900	1000	

年齢は交絡因子
作用の修飾(交互作用)
因子でもある

高齢→薬を避ける傾向
高齢→病気になり易い

交絡への対処

計画段階でも解析段階でも対処できる

- 無作為化
- マッチング
- 標準化
- 層化
- 多変量解析

まとめ

- 薬剤疫学とは「人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問」である
- 医薬品等の安全監視が必要な理由は、開発段階の臨床試験（治験）には限界があり、実際の市販後の医療の現場とは異なるから
- 医療ビッグデータを活用する理由は、電子カルテなど情報システム化が進み、Real World Data (RWD) が得られやすく、迅速に解析できるため
- 国内外の薬剤疫学を活用した事例紹介
- 留意すべき点として、RWDではバイアスや交絡、誤分類の問題を生じやすい。また薬剤疫学研究者の人材も不足している