

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連名通知）において示してきたところです。

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す。今般、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、貴管下関係業者に対し周知方ご協力をお願いします。

記

1. 背景及び目的

医療情報データベースは、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令（平成 29 年厚生労働省令第 116 号）」により改正された「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 171 号。以下、「GPSP 省令」という。）」に定められた製造販売後データベース調査に用いられる以外にも、医薬品安全性監視における様々な情報収集（以下、これらを総称して「検討」という。）に活用することが可能である。

医療情報データベースを用いた検討では、日常診療等において集積された医療情報を二次利用するため、本邦の医療実態を反映した医薬品評価への活用が期待できる。また、検討の開始時点より過去の情報が利用可能な場合もあり、医薬品の販売開始前後あるいは安全対策措置の実施前後における状況を比較するためにも活用が可能と考えられる。さらには、調査票を用いた使用成績調査等とは異なり、患者単位の情報をその都度収集する必要がなく、検討に必要なデータが医療情報データベースに既に集積されている場合等には、検討に係る時間、費用、人的資源等の観点で効率的な医薬品安全性監視の実施が期待されている。

医療情報データベースには、診療報酬及び調剤報酬明細書、電子カルテデータ、診断群分類包括評価（DPC）データ、疾患登録データ等の様々な医療情報を集積したデータベースが存在し、それぞれ特徴や限界が異なる。このため、それぞれの医療情報データベースの特徴や限界を正確に理解した上で、検討の目的に応じて、信頼性のある医療情報データベースを選択するとともに、適切に計画を立案して、検討を実施することが求められる。

医療情報データベースを活用した医薬品安全性評価の事例は集積しつつあるものの、本邦においては、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が一般的に普及し、定着しているとは言えない。

本書では、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の促進を目的に、これまでの活用事例等を踏まえて、医療情報データベースの活用目的及び医療情報データベースを活用する際の一般的な留意事項を取りまとめるとともに、医薬品安全性監視への医療情報データベースの具体的な活用事例を別添のとおり整理した。

2. 適用範囲

本書は、GPSP 省令に定められた製造販売後データベース調査だけではなく、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を活用したす

すべての検討を適用範囲とし、医薬品製造販売業者が自主的に実施する検討も含む。

本書において医療情報データベースとは、「病院情報システムデータ（電子カルテデータ、診断群分類包括評価（DPC）データ等）、診療報酬並びに調剤報酬明細書（健康保険組合レセプトデータ等）及び疾患登録データ等の電子的な医療情報を体系的に集積したデータベース」¹を指す。なお、本書では、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）第68条の10第1項及び第2項並びに予防接種法（昭和23年法律第68号）第12条第1項に基づき、厚生労働大臣に対して行われる報告に関する情報の活用については取り扱わない。

また、本書の内容を踏まえて実施される検討について、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号、厚生労働省医薬食品局安全対策課長及び審査管理課長連名通知）で定める通常又は追加の医薬品安全性監視活動への該当性、並びに「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第135号）」又はGPSP省令への該当性は、個別に判断するものであり、これら該当性に関する考え方は本書の対象ではない。

なお、本書で取りまとめた医療情報データベースの活用目的、留意事項及び活用事例については、あくまで想定される医療情報データベースの活用方法や参考となる事例を整理したものであり、必ずしも本書で示した事項への固守を求めるものではない。

3. 医薬品安全性監視への医療情報データベースの活用

1) 様々な目的での医療情報データベースの活用

医療情報データベースは、医薬品安全性監視において、リサーチ・クエスチョン²に対する結論を得るための検証的な目的だけでなく、使用実態の確認、リサーチ・クエスチョンを作成又は明確化するための探索的な目的等、様々な目的で活用することができる。医療情報データベースを活用した検討は、これまでのところ、その目的から（1）使用実態に関する検討、（2）安全性シグナル³に関する検討、（3）リスク最小化活動に関する検討に分類することができ、

¹ 「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号及び薬生安発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連名通知）

² 「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」（平成31年3月14日付け薬生審発0314第4号及び薬生安発0314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医薬安全対策課長連名通知）

³ 「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）について」（平成25年5月17日付け薬食審査発第0517第1号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

各検討の特徴等は下記のとおりである。なお、これらの検討においては、検討内容が複数の目的に該当する場合や目的に応じて様々な方法（例：簡易的な集計、コホートデザイン等）が用いられる場合がある。また、同様の検討を一定の間隔を空けて繰り返し実施することで、経時的な状況の変化について効率的に確認することができる。

(1) 使用実態に関する検討

使用実態に関する検討とは、着目する医薬品が処方された患者集団又は着目する疾患を有する患者集団について、その集団の特徴を明らかにすることを目的とした検討である。この検討は、リサーチ・クエスチョンの作成若しくは明確化又は検証的な目的で実施する検討の計画を策定するための基礎情報の収集等に有用であり、多くは探索的な目的で実施される。医療情報データベースを活用することで、臨床試験では一般的に組み入れられない患者（例：高齢者、腎機能不全患者等）の有無、過去の治療歴等を含む実臨床における使用実態を効率的に確認することができる。以下に、使用実態に関する検討の具体例を示す。

- 医薬品の処方実態の確認

着目する医薬品が処方された患者集団について、患者背景（例：年齢、性別、併存疾患、併用薬等）、着目する医薬品の処方状況（例：処方量、処方日数等）等を確認し、当該医薬品の実臨床下における処方実態に関する知見を得る。

- 検査実施状況の確認

医薬品のリスク管理において重要な臨床検査について、その実施状況（例：実施回数、実施間隔等）等を確認し、実臨床下での臨床検査の実施状況に関する知見を得る。

- 疾患の疫学的特徴に関する確認

処方対象となる疾患の自然経過、着目する有害事象の背景発現率等を確認し、実臨床下における医薬品の安全性評価に必要な知見を得る。

(2) 安全性シグナルに関する検討

安全性シグナルに関する検討とは、着目する医薬品が処方された患者集団において、医薬品とその処方後に発現する事象の関連性等について知見を得ることを目的とした検討であり、医薬品の安全性に関する注意喚起の必要性等を判断する上で有用である。安全性シグナルに関する検討では、計画時点で得られている情報に応じて、探索的又は検証的な目的で医薬品

の安全性に関するシグナルを確認することが可能である。以下に、安全性シグナルに関する検討の具体例を示す*。

- 医薬品と未知の事象に関する確認（シグナル検出）

医薬品とその処方後に発現する事象との関連について示唆するような情報がない場合に、ある一つの個別の事象ではなく、複数の事象を設定し、着目する医薬品の処方患者において、設定した各事象の発現割合等を探索的に評価し、実臨床下において、当該医薬品との関連が知られていない未知の事象について知見を得る。
- 医薬品と特定の事象に関する探索的な確認（シグナル強化）

医薬品とその処方後に発現する事象との関連についての何らかの情報はあるものの、医薬品とその事象との関係性は明確でなく、因果関係を評価する上で十分な情報が得られていないような場合に、着目する医薬品の処方患者において、対象とする事象の発現割合等を探索的に確認し、実臨床下において、当該医薬品と事象との関連性について知見を得る。
- 医薬品と特定の事象に関する検証的な確認（シグナル検証）

医薬品とその処方後に発現する事象との因果関係について、一定程度の情報が集積されている場合に、着目する医薬品の処方患者において、適切な対照群と比較しながら、患者背景等を調整した上で、対象とする事象の発現割合等を定量的かつ精度高く評価し、実臨床下において、当該医薬品と事象との関連性について知見を得る。

(3) リスク最小化活動に関する検討

リスク最小化活動に関する検討とは、着目する医薬品の対象とするリスクについて、実施中のリスク最小化活動の効果の評価、実施すべきリスク最小化活動の内容に関する確認等を目的とした検討であり、適切なリスク最小化活動を実施する上で有用である。医療情報データベースを活用することで、リスク最小化活動を開始する前の状況と比較してリスク最小化活動の効果の評価し、実臨床下での治療実態を考慮した上で、安全対策措置の適正化（例：安全対策措置の追加、終了等）に必要な情報を効率的に収集することが可能である。以下に、リスク最小化活動に関する検討の具体例を示す。

- 安全対策措置の効果の評価

* 本書は医療情報データベースの活用について取りまとめた文書であることに鑑み、本項では「シグナル検出」、「シグナル強化」及び「シグナル検証」と記載した。なお、これらの用語は「医薬品の電子化された添付文書改訂等の安全対策措置の検討に関する標準的な作業の流れ」（令和3年9月27日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）におけるシグナル管理の用語とは異なる。

緊急安全性情報、安全性速報の発出等の安全対策措置を実施した時期の前後の期間において、当該措置により影響を受ける事象（例：有害事象の発現状況等）を確認することで、実臨床下における当該措置の効果に関する知見を得る。

- 実施中のリスク最小化活動の効果の評価
リスク最小化活動により期待される効果（例：定期的な検査の実施状況、処方量の減量等）の状況を確認することで、リスク最小化活動の効果に関する知見を得る。
- 実施すべきリスク最小化活動の内容に関する確認
有害事象が起りやすい患者集団の特性、有害事象の発現に影響を与える因子等を確認し、特定されたリスク因子に基づき、追加で実施すべきリスク最小化活動に関する知見を得る。

2) 医療情報データベースの活用における一般的な留意事項

医療情報データベースを活用した検討における一般的な留意事項については、「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」（平成 26 年 3 月 31 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構）及び「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 号及び薬生安発 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連名通知）を参照されたい。

医療情報データベースを活用した検討のうち、GPSP 省令で定められた基準に従わなければならない製造販売後データベース調査以外のデータベースを用いた検討においても、その信頼性の確保については、検討の目的を踏まえた対応が必要である。医療情報データベースを活用する場合の信頼性の確保については、「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」（平成 30 年 2 月 21 日 付け薬生薬審発 0221 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）において確認すべき事項等が述べられているため参照されたい。

上記の他、国内外で医療実態、法規制等は異なるため、我が国の実臨床下における医薬品の安全性に関する検討の観点からは、原則として、国内の医療環境を反映した医療情報データベースを活用する必要がある。ただし、国内の医療環境を反映した医療情報データベースの活用が困難な場合には、国外の医療情報データベースを活用することで適切な検討が可能な場合もあるが、計画にあたってはデータベースの特徴に留意する必要があり、結果についても慎重に解釈する必要がある。

探索的な目的で実施する検討では、バリデーション⁴されていないアウトカム定義が用いられる場合、交絡調整等が十分に実施されていない場合等があるので、得られた結果については慎重に評価することが必要である。また、懸念に対してさらなる知見を得るために、検証的な目的での検討等が追加で必要となる場合もある。

3) 医薬品安全性監視への医療情報データベースの具体的な活用事例

医薬品安全性監視において、医療情報データベースが活用された事例を別添に示す。なお、医療情報データベースを活用して適切に実施された検討の結果は、注意事項等情報の改訂の根拠となるだけでなく、現状の安全対策の適切性を確認すること、注意事項等情報で示されている検査の実施や用量調節等に関する実臨床での現状を正しく理解すること、さらなる検討の要否の判断及び適切な計画の立案に寄与する等、様々な観点での活用が可能であると考えられる。また、検討の目的、方法等に関しては、様々な設定が想定されるため、別添に示した事例は参考事例であることに留意する必要がある。

⁴ 「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」(2020(令和2)年7月31日付け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

(別添) 医薬品安全性監視において、医療情報データベースが活用された参考事例

(1) 使用実態に関する検討

ある医薬品について、製造販売後のある時点で処方されている患者又は承認時までには十分に考慮できなかった患者(例:小児、腎機能障害患者、高齢者等)における実臨床下での処方実態を把握したい場合、投与期間における有害事象発現に関連する臨床検査の実施状況(例:実施割合、頻度等)を把握したい場合等には、医療情報データベースを活用して医薬品の使用実態を把握することが可能な場合がある。

以下に、医薬品の処方実態に関する検討で、医療情報データベースを活用した事例を示す。

<事例1：医薬品の処方実態の確認>

| | |
|----------------|---|
| 実施背景 | 市販の一部のバルサルタン錠の原薬で発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミンが検出 |
| 目的 | 健康影響評価のため、バルサルタン錠の処方実態を確認 |
| データベースとその選択理由 | レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB):異なる医療機関での処方でも把握可能で、悉皆性が高く症例規模を考慮して選択 |
| 方法 | バルサルタン錠の処方患者を対象に、各処方における1日あたりの使用量と処方期間から、患者ごとに累積処方量等を算出 |
| 備考(結果概要、参考文献等) | https://www.pmda.go.jp/files/000241342.pdf |

(2) 安全性シグナルに関する検討

ある医薬品について、安全性上の特定の懸念はないものの、未知のものも含めて実臨床下における有害事象について網羅的に確認したい場合、国内副作用報告等で一定の集積があり安全性上のシグナルが認められるものの因果関係を明らかにしたい場合等には、医療情報データベースを活用して医薬品の安全性シグナルについて確認することが可能な場合がある。

以下に、医薬品の安全性シグナルに関する検討で医療情報データベースを活用した事例を示す。

<事例2：医薬品と未知の事象に関する確認(シグナル検出)>

| | |
|----------------|--|
| 実施背景 | フルオロキノロン系抗菌薬と網膜剥離との因果関係は不明であり、本邦での症例報告はない |
| 目的 | フルオロキノロン系抗菌薬及び網膜剥離の関連性を探索的に確認 |
| データベースとその選択理由 | レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）：対象とするアウトカムの発現率が低く、異なる医療機関での処方でも把握可能で、悉皆性が高く症例規模を考慮して選択 |
| 方法 | 自己対照デザインである Sequence Symmetry Analysis を用いて、フルオロキノロン系抗菌薬の処方があり、かつ網膜剥離を生じた患者を対象に、順序比（フルオロキノロン系抗菌薬の処方日が網膜剥離の発現日より先行する患者／網膜剥離の発現日がフルオロキノロン系抗菌薬の処方日より先行する患者）等を算出 |
| 備考（結果概要、参考文献等） | https://www.pmda.go.jp/files/000240294.pdf |

<事例3：医薬品と特定の事象に関する検証的な確認（シグナル検証）>

| | |
|---------------|--|
| 実施背景 | G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor: 顆粒球コロニー形成刺激因子) 製剤による血小板減少関連の副作用報告が複数集積されているが、抗悪性腫瘍薬等の影響も考えられ、症例報告のみで因果関係を評価することは困難 |
| 目的 | 抗悪性腫瘍薬を処方中の患者を対象に、血小板減少の発現状況を G-CSF 製剤の有無で比較し、G-CSF 製剤と血小板減少との関連性を確認 |
| データベースとその選択理由 | MID-NET：臨床検査結果を指標として評価するために選択 |
| 方法 | Nested case-control デザインに基づき、同一の抗悪性腫瘍薬が処方されている患者における血小板減少の発現に着目し、G-CSF 製剤の有無で比較して調整オッズ比等を算出 |
| 備考（結果概要、参考文献） | https://www.pmda.go.jp/files/000234445.pdf DOI: 10.1002/cpt.2263 |

| | |
|----|--|
| 等) | |
|----|--|

(3) リスク最小化活動に関する検討

ある医薬品について、緊急安全性情報、安全性速報の発出等の安全対策措置が実施され、発出後にはその措置の効果としてリスクが減少しているかを確認したい場合、どのような患者で有害事象発現リスクが高いかを確認したい場合等には、医療情報データベースを活用してリスク最小化活動に関して知見を得ることが可能な場合がある。

以下に、医薬品のリスク最小化活動に関する検討で医療情報データベースを活用した事例を示す。

<事例4：安全対策措置の効果の評価>

| | |
|----------------|--|
| 実施背景 | 製造販売後にデノスマブ処方患者で重篤な低カルシウム血症の症例が報告され、安全性速報（ブルーレター）発出等の安全対策措置が講じられたが、効果について定量的な確認が必要 |
| 目的 | デノスマブ処方患者における重篤な低カルシウム血症の発現状況等を安全対策措置の前後で比較し、安全対策措置の効果の評価 |
| データベースとその選択理由 | MID-NET：臨床検査結果を指標として評価するために選択 |
| 方法 | Interrupted Time Series デザイン等に基づき、低カルシウム血症の発現割合を安全対策措置の前後で比較 |
| 備考（結果概要、参考文献等） | DOI:10.1002/pds.4777# |

<事例5：実施すべきリスク最小化活動の内容に関する確認>

| | |
|---------------|---|
| 実施背景 | チアマゾール処方時には定期的な血液検査を実施するよう注意喚起されているものの、処方後の重篤な顆粒球減少の症例報告は依然として一定数存在 |
| 目的 | チアマゾールによる顆粒球減少に関するリスク因子を探索 |
| データベースとその選択理由 | MID-NET：臨床検査結果を指標として評価するために選択 |

| | |
|----------------|--|
| 由 | |
| 方法 | Nested case-control デザインに基づき、抗甲状腺剤で治療中の甲状腺機能亢進症患者における顆粒球減少の有無に着目し、チアマゾールと顆粒球減少との関連を評価した上で、想定される効果修飾因子の有無別で顆粒球減少の調整オッズ比等を算出 |
| 備考（結果概要、参考文献等） | https://www.pmda.go.jp/files/000244990.pdf |

以上