

2015年4月24日

日本薬学会 第12回医薬品評価フォーラム

日本薬学会長井記念館

## RMPの先に見えるもの

－RMP導入前後で何が変わり、変わらなかったか－

# リスク最小化策を有効な安全性コミュニケーション

## につなげるには

－アカデミア（医師）の観点から－

京都大学大学院 医学研究科

社会健康医学系専攻 健康情報学分野

中山健夫

# お話すること

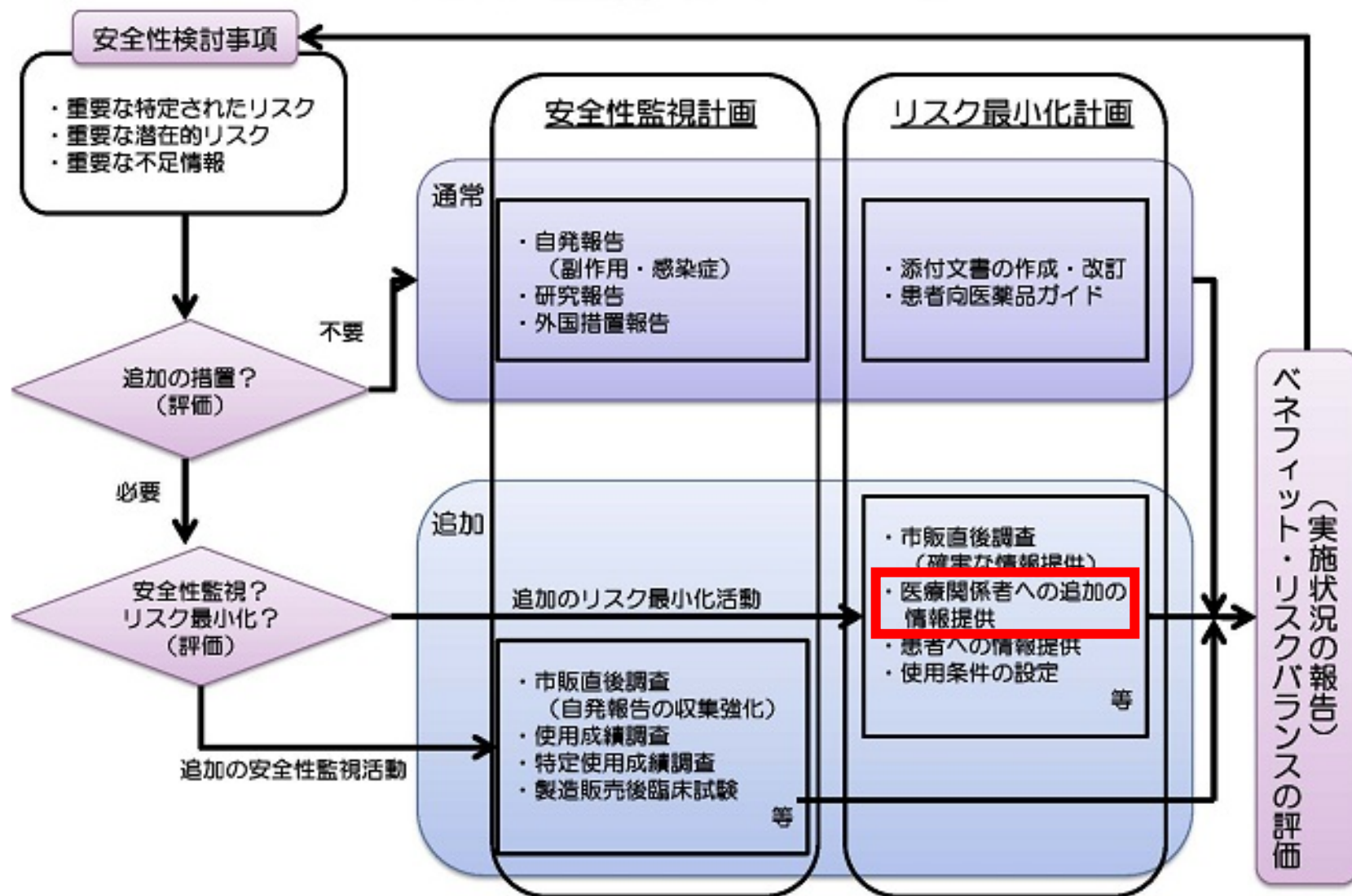
1. 「EBMと診療ガイドライン」の視点から
2. データベース研究による  
エビデンス診療ギャップの検討
3. リスクコミュニケーションを考える

# Evidence-based Medicine

## (Sackett et al. BMJ 1996)

- EBMとは個々の患者のケアに関する意思決定過程に、
- 現在得られる最良の根拠 (current best evidence)を
- 良心的 (conscientious)、
- 明示的 (explicit)、
- かつ思慮深く (judicious)用いること。

# RMP全体のイメージ



# 公益財団法人日本医療機能評価機構 医療情報サービス事業Minds H14年度 発足、H23年度より厚生労働省委託事業



Minds (マインズ) ガイドラインセンター  
厚生労働省委託事業により公開中

[ログイン](#) | [ご依頼](#) | [お問い合わせ](#) | [よくある質問](#) | [共有する](#) | [サイトマップ](#)



検索

サイト内全てを検索

» [メインメニュー](#)

[» 会員の方](#) [» 投稿する](#)

[ガイドライン作成](#)

[English](#)

## Mindsフォーラム2015

### 『Minds2020に向けた展望と課題』

日時：2015年3月8日（日）13:00～17:00

場所：コクヨホール（JR品川駅 徒歩約5分）

[→お申し込みはこちら](#)



### 会員募集のご案内

[ログイン](#)

- » [会員の特典](#)
- » [申し込む](#)

### + Mindsの基本情報

### ▼ お知らせ



#### 新着

2015.02.04

[『G-CSF』『脳性麻痺』『頭頸部癌』『肝癌』『ネフローゼ』の医療提供者向け診療ガイドライン、『小児急性中耳炎』の医療提供者向け診療ガイドライン（英語版）を公開しました（2015/02/04）](#)

2015.01.27

[コクラン・レビュー・アブストラクトから妊娠・出産に関連する188レビューの日本語訳を追加掲載しました（2015/01/27）](#)

日本医療機能評価機構の医療情報サービス Minds (マインズ) の主な事業に診療ガイドライン (Clinical Practice Guideline : CPG) 作成・改訂支援がある。今春、診療ガイドライン作成・改訂支援を進めるための「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」が発行された。CPG 作成の現状と課題などについて、手引き作成に関わった先生方にお話しいただいた。

## 座談会

# Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014

## ～そのポイントと今後の課題



司会

山口 直人 先生

日本医療機能評価機構  
特命理事



福井 次矢 先生

聖路加国際大学 理事長  
聖路加国際病院 院長



中山 健夫 先生

京都大学大学院医学研究科  
社会健康医学系専攻  
健康情報学分野 教授



吉田 雅博 先生

日本医療機能評価機構  
EBM 医療情報部 部長

1

わが国の診療ガイドライン作成の  
現状と課題  
～エビデンスに偏りすぎた作成方法

山口▶ 日本医療機能評価機構 (以下、「機構」)

作成が提言されました。これを受けて、EBM の手順で CPG を作成していただくための説明会を何度も開催し、2001年には丹後俊郎先生と共著で「診療ガイドラインの作成の手順」

# 診療ガイドライン Minds 2014

診療上の重要度の高い医療行為について、  
エビデンスのシステマティックレビュー  
とその総体評価、**益と害のバランス**などを  
考量し、

最善の患者アウトカムを目指した推奨を  
提示することで、

患者と医療者の意思決定を支援する文書。

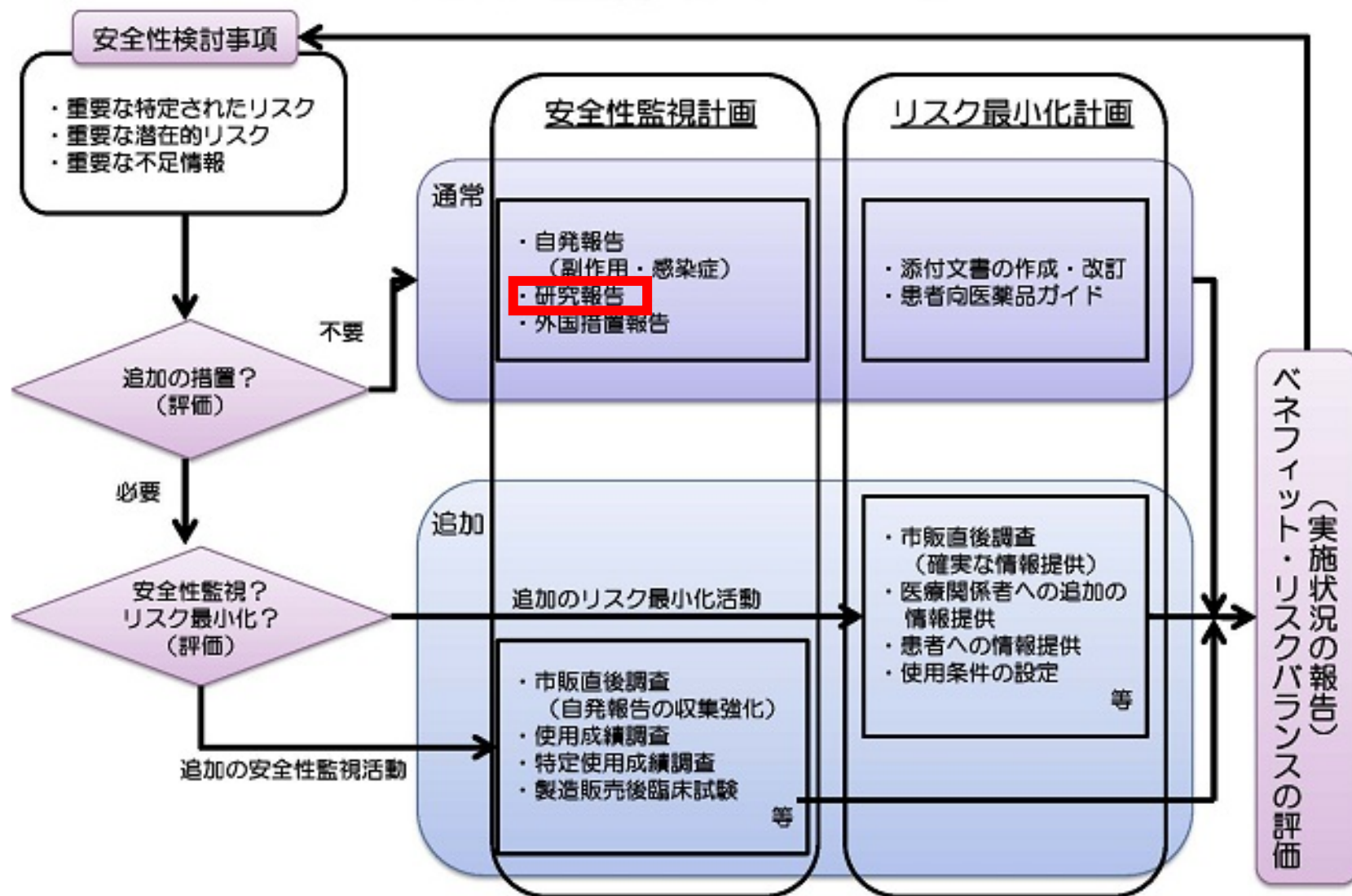


# 推奨度決定で考慮する要因 (GRADE)

- 「重大なアウトカム」に関するエビデンスの質  
(系統的レビューの結果)
- **益と害 (不利益) のバランス**
- 患者の価値観・希望
- コストや資源の利用
  - 推奨度決定に専門医以外の視点も重視  
(学際的なガイドラインパネルによる総意形成)



# RMP全体のイメージ



# 医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan: RMP)

薬食安発 0411 第 1 号  
薬食審査発 0411 第 2 号  
平成 24 年 4 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

## 医薬品リスク管理計画指針について

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から製造販売後に至るまで常に医薬品のリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。特に新医薬品の製造販売後早期における医薬品安全性監視活動については、その計画の立案を支援することを意図して、「医薬品安全性監視の計画について」（平成 17 年 9 月 16 日付け薬食審査発 0916001 号・薬食安発 0916001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）を示してきました。このたび、医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、「医薬品リスク管理計画」を策定するための指針を別添のとおり取りまとめましたので、御了知のうえ貴管下関係業者に対し周知方御配慮願います。

この指針は、新医薬品及びバイオ後続品については平成 25 年 4 月 1 日以降製造販売承認申請する品目から適用し、後発医薬品については適用時期を別途通知します。

## 4. 1 通常の医薬品安全性監視活動

製造販売業者において実施している通常の医薬品安全性監視活動及びその実施体制について要約する。

## 4. 2 追加の医薬品安全性監視活動

安全性検討事項を踏まえて、追加の医薬品安全性監視活動の必要性、その理由、手法等について検討の上、その実施体制とともに要約する。医薬品安全性監視活動の手法については、[医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法](#) も含め、ICH E2Eガイドラインの別添「医薬品安全性監視の方法」を参照するほか、以下のことも考慮する。

# Exposure to Oral Bisphosphonates and Risk of Esophageal Cancer

**Context** Use of oral bisphosphonates has increased dramatically in the United States and elsewhere. Esophagitis is a known adverse effect of bisphosphonate use, and recent reports suggest a link between bisphosphonate use and esophageal cancer, but this has not been robustly investigated.

**Objective** To investigate the association between bisphosphonate use and esophageal cancer.

**Design, Setting, and Participants** Data were extracted from the UK General Practice Research Database to compare the incidence of esophageal and gastric cancer in a cohort of patients treated with oral bisphosphonates between January 1996 and December 2006 with incidence in a control cohort. Cancers were identified from relevant Read/Oxford Medical Information System codes in the patient's clinical files. Cox proportional hazards modeling was used to calculate hazard ratios and 95% confidence intervals for risk of esophageal and gastric cancer in bisphosphonate users compared with nonusers, with adjustment for potential confounders.

**Main Outcome Measure** Hazard ratio for the risk of esophageal and gastric cancer in the bisphosphonate users compared with the bisphosphonate nonusers.

**Results** Mean follow-up time was 4.5 and 4.4 years in the bisphosphonate and control cohorts, respectively. Excluding patients with less than 6 months' follow-up, there were 41 826 members in each cohort (81% women; mean age, 70.0 (SD, 11.4) years). One hundred sixteen esophageal or gastric cancers (79 esophageal) occurred in the bisphosphonate cohort and 115 (72 esophageal) in the control cohort. The incidence of esophageal and gastric cancer combined was 0.7 per 1000 person-years of risk in both the bisphosphonate and control cohorts; the incidence of esophageal cancer alone in the bisphosphonate and control cohorts was 0.48 and 0.44 per 1000 person-years of risk, respectively. There was no difference in risk of esophageal and gastric cancer combined between the cohorts for any bisphosphonate use (adjusted hazard ratio, 0.96 [95% confidence interval, 0.74-1.25]) or risk of esophageal cancer only (adjusted hazard ratio, 1.07 [95% confidence interval, 0.77-1.49]). There also was no difference in risk of esophageal or gastric cancer by duration of bisphosphonate intake.

**Conclusion** Among patients in the UK General Practice Research Database, the use of oral bisphosphonates was not significantly associated with incident esophageal or gastric cancer.

JAMA. 2010;304(6):657-663

www.jama.com

## 【背景】

ビスホスホネート剤：骨粗鬆症治療薬  
FDAが日欧の服用患者で食道がんを報告  
→食道がんリスクと関係？

## 【方法】 コホート研究

データ：GPRD (The UK General Practice Research Database 現CPRD)使用

服用量：1日服用量に換算

コントロール：服用者1名に、性、誕生日、治療をマッチングさせ、ランダム選択した1人を設定して追跡。

# 服用群・対照群の特性

服用・対照群:41,826名×2群

年齢：70.0歳（両群）

喫煙・飲酒

併用薬 ホルモン治療、NSAIDs、PPIs、H2ブロッカー

バレット食道診断歴、GERD診断歴

追跡期間（半年～3年）、服用量（少・中・多）

ピロシ剤タイプ別 追跡期間（1, 2年）

・N含有ピロシ剤、アレンドロネート、非N含有ピロシ剤

・ ・ ・ **リスクは2群間に差なし**

# レセプトデータベースを用いた エビデンス診療ギャップの検証

- 診療ガイドラインの推奨
  - ステロイド長期使用者に対する骨粗鬆薬の予防投与
- 安全性情報  
(添付文書の使用上の注意)
  - 抗パーキンソン薬による心弁膜症リスクとエコー検査
- どれくらい行われているのか・いないのか？

# ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン

(ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会策定、2004年)

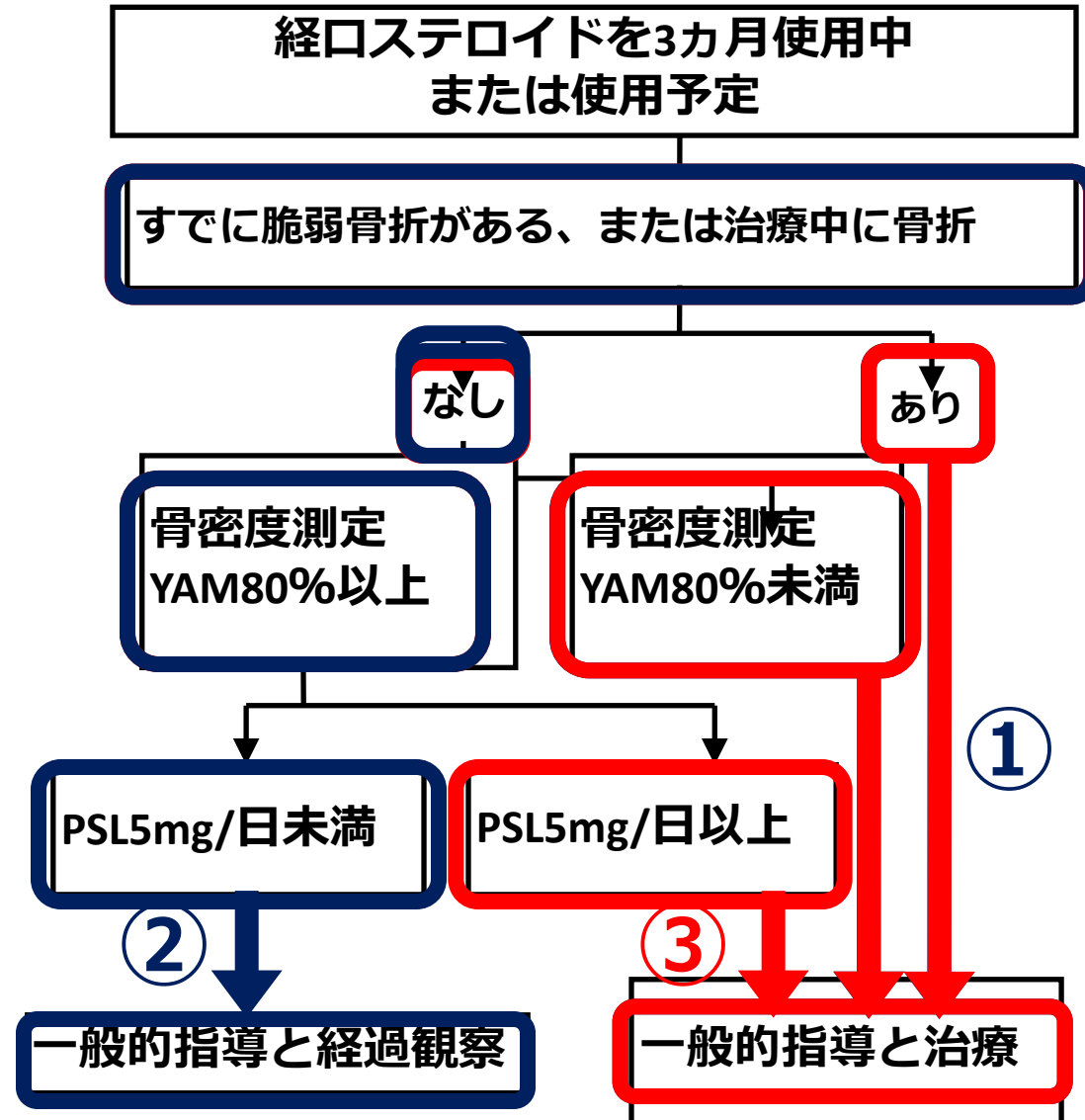
## ● 推奨の実施

### ● PSL5mg/日未滿

- ① 治療 (薬物療法)
- ② 経過観察  
(定期的骨密度測定)

### ● PSL5mg/日以上

- ③ 治療 (薬物療法)



# ガイドライン推奨の実施

(Kirigaya D, et al. Internal Medicine, 2011)

推奨の実施割合  
人数 (%)

PSL5mg/日未満

64/772 (8.3)

PSL5mg/日以上

487/1596 (30.5)

全体

551/2368 (23.3)

- PSL5mg/日未満 n=772
  - ①治療 (薬物療法)  
56人 (7.3%)
  - ②経過観察 (定期的骨密度測定)  
8人 (1.0%)

- PSL5mg/日以上 n=1596
  - ③治療 (薬物療法)  
487人 (30.5%)

- 全体 n=2368  
551人 (23.3%)



# 麦角系ドパミンアゴニストによる 心臓弁膜症リスク

2002～ 心臓弁膜症の症例報告

2004～ Camp GV、Lancetに比較研究による初の報告

2007～ 各国から疫学研究の報告

- イタリア Zannetti R . N Engl J Med. 2007
- イギリス Schade R.. N Engl J Med. 2007
- 日本 Yamamoto M. Neurology 2007  
Yamashiro K. Movement Disorders 2008

# 2007年4月 添付文書改訂

## カバサル<sup>®</sup>錠0.25mg カバサル<sup>®</sup>錠1.0mg CABASER<sup>®</sup>Tab.0.25mg・1.0mg カベルゴリン錠

貯 法：室温保存（開封後は湿気を避け、遮光して保存）  
使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

	0.25 mg	1.0 mg
承認番号	21100AMY00144	21100AMY
薬価収載	1999年8月	1999年
販売開始	1999年8月	1999年
効能追加	2003年4月	2003年
国際誕生	1992年3月	1992年

### 【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- ※※
1. 麦角製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
  2. 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限らに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及び既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある（「重要な注意」の項参照）。〕
  3. 妊娠中毒症の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓病〕  
高血圧が発現するおそれがある。〕
  4. 産褥期高血圧の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓〕  
高血圧が発現するおそれがある。〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

1 錠中：

1. **非麦角製剤での治療効果が不十分や忍容性に問題がある患者のみに投与**  
**（第二選択薬とする）**
2. **投与開始時：心エコー検査等により心臓弁膜症の有無を確認**
3. **投与中：定期的な心エコー検査の実施**

# 麦角系ドパミンアゴニスト処方患者は 心エコー検査を受けているか？

Nakaoka S, et al. Internal Medicine, 2011

Echocardiography, N (%)	Cabergoline and/or pergolide group			Reference group (%)
	Total (%)	Cabergoline subgroup (%)	Pergolide subgroup (%)	
Total	17/73 (23.2)	11/57 (19.3)	6/20 (30.0)	26 /149 (17.4)
Pre-revision	3 /62 (4.8)	3 /47 (6.4)	0/18 (0)	11 /103 (10.7)
Post-revision	12 /43 (27.9)	7/34 (20.6)	5/10 (50.0)	12/109 (11.0)
P-value (pre- vs. post-)	0.001	0.055	0.001	0.957

“Pre-revision”: patients who received anti-Parkinson’s disease (PD) medications between January 2005 and March 2007. “Post-revision”: patients who received anti-PD medications between April 2007 and December 2008. Some patients were categorized as both “pre-revision” and “post-revision.” P-value, proportion of echocardiograms performed among pre-revision subjects vs. post-revision subjects (Cochran-Armitage trend test).

C-P groupでは添付文書改訂後のエコー検査の割合が4.8%から27.9%に増加(p=0.001)

改訂後のエコー検査の割合は reference groupと比較して有意に高い(p=0.014)

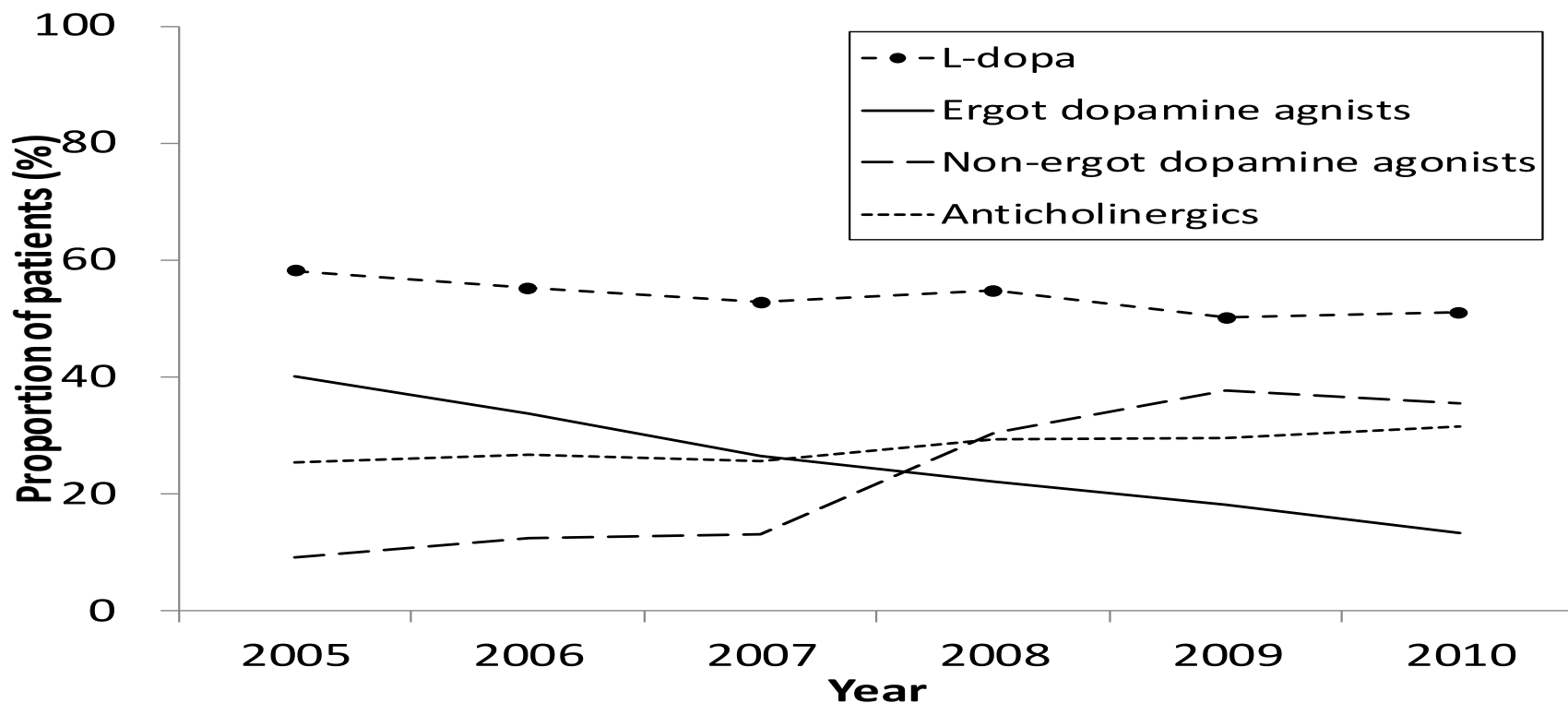
…改訂後のエコー検査は増えたが、70%以上はされていない

# 日本におけるパーキンソン病治療薬の処方パターン ： 2005年から2010年までの傾向分析

Nakaoka S, et al. Prescribing pattern of anti-Parkinson drugs in Japan: a trend analysis from 2005 to 2010.

**PLoS One.** 2014 Jun 6; 9(6): e99021.

2005.1～2010.12の健康保険組合（被保険者数100万件）のレセプトデータを使用 30歳以上のパーキンソン病患者



# 医療情報のデータベース等を用いた 薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン（2014）

[ホーム](#) > [パブリックコメント](#) > 医療情報のデータベース等を用いた薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン(案)に関するご意見の募集について

PMDAの紹介

情報公開・個人情報保護

PMDAの業務

承認審査業務

安全対策業務

健康被害救済業務

健康被害救済制度

科学委員会関連業務

国際関係業務

レギュラトリーサイエンス推進業務

基準作成調査業務

## 医療情報のデータベース等を用いた薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン(案)に関するご意見の募集について

平成25年7月9日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
安全第一部 調査分析課

この度、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)安全第一部調査分析課では、機構内に設置した検討会の有識者の助言を得て、「医療情報のデータベース等を用いた薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」の原案を作成しました。

つきましては、本案に関して、広くご意見・情報を募集いたします。ご意見等のある方は、以下によりご提出下さい。ご提出いただくご意見には、適宜、ご意見の科学的妥当性を示す参考資料を添付して下さい。

皆様からいただいたご意見につきましては、個別に回答はいたしかねますが、本案を最終決定する際の参考とさせていただきます。

なお、本案は、医療情報のデータベースを用いた薬剤疫学研究の実施における留意事項を学術的な観点から整理したものであり、製造販売後調査等の各種調査や再審査申請資料への適用といった規制との関係性については、今後、厚生労働省、製薬業界を含めた関係者と調整していく予定です。

### 薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン作成検討会委員（五十音順）

赤沢	学	明治薬科大学 公衆衛生・疫学教授
岡田	美保子	川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学部医療情報学科教授
○久保田	潔	東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座教授
小出	大介	東京大学大学院医学系研究科臨床疫学システム学講座特任准教授
杉森	裕樹	大東文化大学大学院予防医学教授
中山	健夫	京都大学大学院医学研究科健康情報学分野教授
林	邦彦	群馬大学大学院保健学研究科教授
山口	拓洋	東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野教授

(○：座長)




## Perspective

### The FDA as a Public Health Agency

Margaret A. Hamburg, M.D., and Joshua M. Sharfstein, M.D.

N Engl J Med 2009; 360:2493-2495 | June 11, 2009 | DOI: 10.1056/NEJMp0903764

Share:  

Article **References** Citing Articles (19)

A little more than a century ago, concerned about the potential dangers of food preservatives as formaldehyde, Congress passed, and President Theodore Roosevelt signed, the Pure Food and Drug Act.



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

A to Z Index

Most Popular

Home Food Drugs Medical Devices Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Radiation

## About FDA

Home About FDA Commissioner's Page

Commissioner's Page

### Resources for You

- About the Office of the Commissioner
- FDA Leadership Profiles
- Speeches by FDA Officials
- Commissioner's Fellowship Program
- Congressional Testimony
- Past Commissioners

### Commissioner's Page



#### Margaret Hamburg, M.D.

Margaret A. Hamburg became the 21st commissioner of food and drugs on May 18, 2009. The second woman to be nominated for this position, she is an experienced medical doctor, scientist, and public health executive. As the top official of the Food and Drug Administration (FDA), Dr. Hamburg is committed to strengthening programs and policies that enable the agency to carry out its mission to protect and promote the public health. "Strengthening FDA's programs and policies will help us protect the safety of the food supply, give the public access to safe and effective medical products, find novel ways to prevent illness and promote health, and be transparent in explaining our decision-making," says Dr. Hamburg. "A strong FDA is an agency that the American public can count on."

Indeed, one of the greatest challenges facing any public health agency is that of risk communication.

... For these communications to have credibility, the public must trust the agency to base its decisions on science.

Margaret A. Hamburg, M.D., and Joshua M. Sharfstein, M.D.

N Engl J Med 2009; 360:2493-2495



# 薬害肝炎検証・検討委員会「最終提言」

平成22年4月28日公表

## ○ リスクコミュニケーション

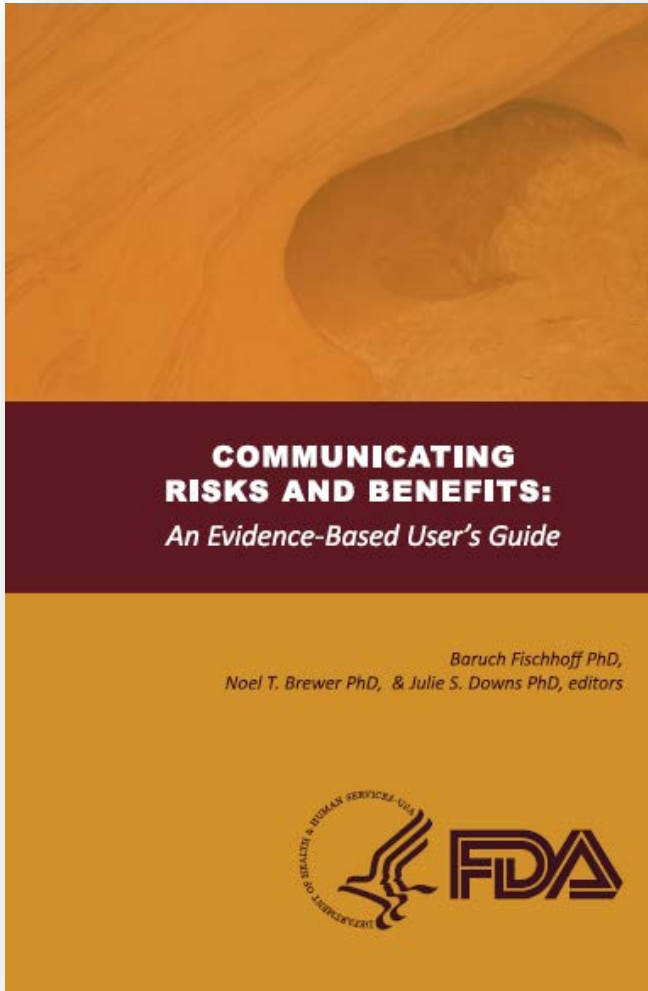
・患者に対する副作用情報の普及・啓発や適正使用の推進のため、患者とのリスクコミュニケーションを円滑に実施する体制を構築すべき

1. 迅速かつ広範な「患者向医薬品ガイド」の提供(PMDA)、医療機関での交付
2. 患者への情報発信の強化と提供媒体の充実
3. 患者とのリスクコミュニケーションを担当する部署への人員配置
4. 患者からの副作用報告制度の創設
5. 国民の声を行政に反映する機能として、「苦情解決部門」を設置
6. 予防原則に立脚して、副作用等のグレー情報の段階で、市民や医療関係者に早期の情報を提供するウェブサイトの創設
7. 製薬企業の営利目的による不適切な情報提供や広告の指導監督等

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001flxb-att/2r9852000001fm0v.pdf>



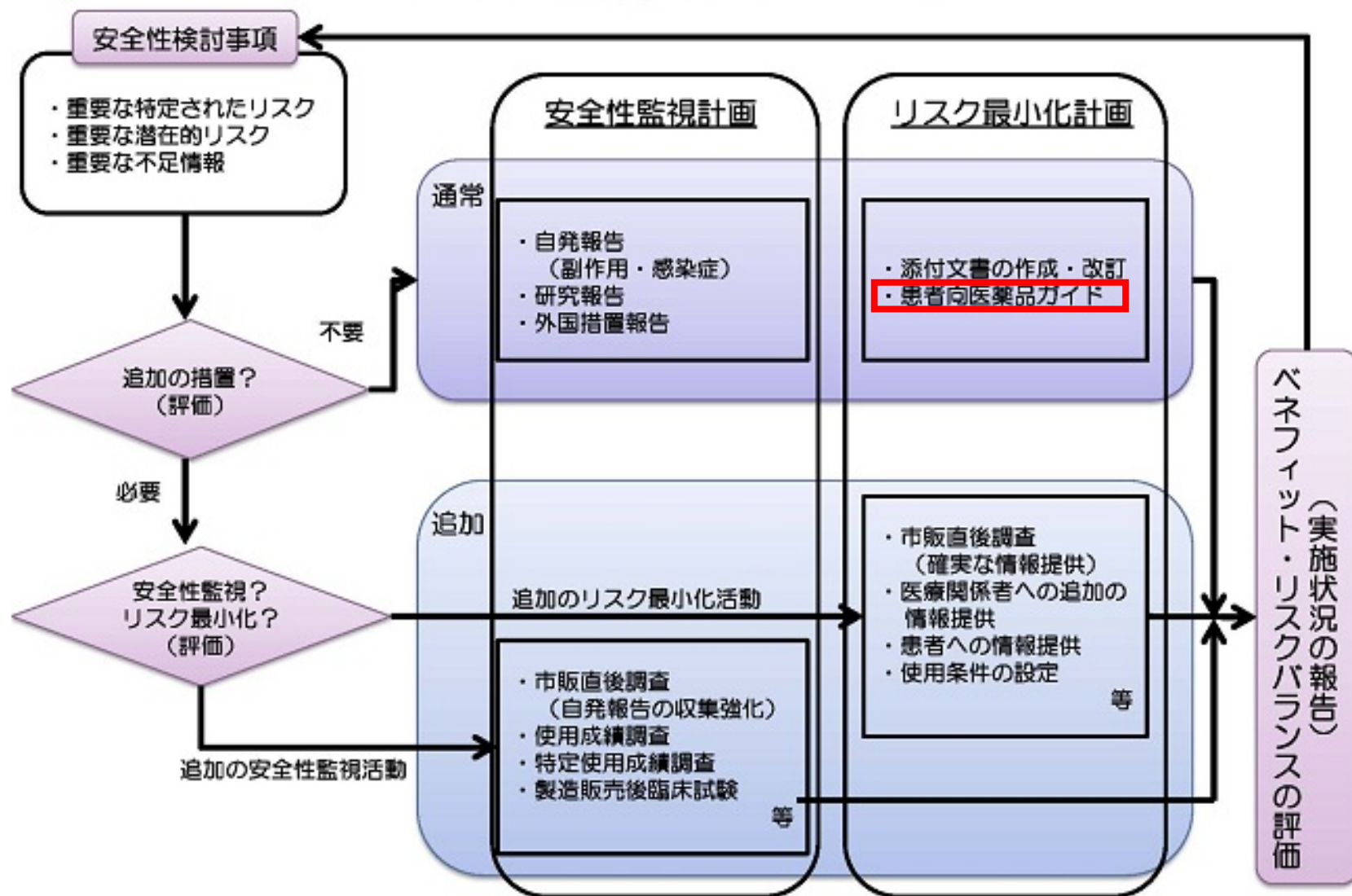
# エビデンスに基づく提言 (FDA 2011)



1. リスクと便益の数値的可能性を提供する
2. 相対リスクだけでなく、絶対リスクを提供する
3. 比較のための分母を一致させる
4. 一致させた期間をつかう
5. 可能ならピクトグラムや他のビジュアルな助けをつかう
6. ベースラインと治療後のリスクと便益の差違を明瞭にする
7. 可能な限り、情報量を減らす
8. ポジティブとネガティブ両面の背景を提供する
9. 重要な情報の意味を伝えるための解説ラベルまたはシンボルの利用を考慮する
10. 使用前にコミュニケーション・テストをする

(August 2011. 日本語版近刊)

# RMP全体のイメージ



# 患者向医薬品ガイド改訂の考え方

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
患者及び医療関係者との医薬品等安全対策除法のリスクコミュニケーションに関する研究  
2012-4年度（代表・杉森裕樹）

## ● 患者自らが必要時に利用することを主目的とする資材

## ● 患者（ユーザー）の視点を重視

- 単なる「添付文書」の抜粋としない
- 患者に必要な情報（“ほしいもの”）を優先し前方に記載
- 目次をつけてナビゲーションを改善
- 単色刷から2色刷へ（重要な部分は赤字）
- 吸入器などは動画を推奨
- 重大な副作用のうち特に緊急対応が必要な副作用を分けて記載
- 副作用の発現頻度の情報や重大な副作用以外の副作用も記載

## ● 優先順位の高いものを前方、低いものを後方に記載または簡略化

- 「2. この薬についてとくに重要なこと」
  - 副作用回避のために、医療関係者から患者に説明することが求められている事項（注意すべき副作用とその対処法等）
  - 「医薬品リスク管理計画」において患者の理解及び協力が必要な事項を記載
- 重大な副作用の自覚症状の重複記載を整理
- 「患者向け医薬品ガイドについて」は最後に移動

# お話したこと

1. 「EBMと診療ガイドライン」の視点から
2. データベース研究による  
エビデンス診療ギャップの検討
3. リスクコミュニケーションを考える

ご清聴、ありがとうございました

# 中山 健夫 (なかやま たけお) 略歴

- 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻  
健康情報学分野 教授
- 1987年 東京医科歯科大学医学部卒
- 内科研修後、東京医科歯科大学難治疾患研究所疫学部門 助手、  
米国UCLAフェロー、国立がんセンター研究所がん情報研究部室  
長を経て京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻助教授、  
2006年～同教授（健康情報学）、2010年～同副専攻長
- 日本神経学会・消化器病学会・褥瘡学会・内視鏡外科学会・核  
酸代謝学会等の診療ガイドライン作成委員・統括委員、日本医療  
機能評価機構Minds作業部会・診療ガイドライン選定部会・EBM  
普及啓発部会委員・診療ガイドライン評価専門部会座長、日本歯  
科医学会ガイドラインライブラリー収載部会座長、他

## [主な著訳書]

- EBMを用いた診療ガイドライン：作成・活用ガイド（金原出版）
- 健康・医療の情報を読み解く：健康情報学への招待（丸善出版）
- ヘルスコミュニケーション実践ガイド（日本評論社）
- 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集  
（ライフサイエンス出版）
- トムラングの医学論文「執筆・出版・発表」実践ガイド  
（シナジー）
- 京大医学部の最先端授業:「合理的思考」の教科書（すばる舎）
- 最悪に備えよー医薬品および他の医療関連危機を予測し回避または管理する（じほう）
- 健康情報コモンズ（デジタルアーカイブズ）
- 医療ビッグデータがもたらす社会変革（日経BP）
- 他