製造販売後データベース調査 実施計画書の記載事例集

製薬協医薬品評価委員会 PMS 部会* TF-3

(活動期間:2016-17年度)

*: 2018 年度よりファーマコビジランス部会に改称

2018年8月

目次

- 1. はじめに
- 2. 用語集
- 3. 略語一覧
- 4. 製造販売後データベース調査実施計画書の記載事例 事例 1
 - 医療情報データベース○○を用いた糖尿病患者における XX 薬 単独使用とその他の糖尿病薬併用使用とを比較した際の低血 糖症発現リスクに関するネスティッドケース・コントロール調 査
 - 想定される照会事項

事例 2

- Z 社のデータベースを使用した X 癌患者における A 薬又は対 照薬投与中の急性膵炎発現リスクのコホートスタディ
- 想定される照会事項

事例 3

- △△データベースを使用したスタチンとフィブラート系高脂 血症薬併用による横紋筋融解症の発現リスク検討のコホート スタディ
- 想定される照会事項

医薬品の製造販売後調査は、これまで 30 年以上もの間、使用成績調査 という名称で再審査制度の安全性および有効性評価資料として主要な役割 を担ってきた。

一方で、製造販売後における医薬品安全性監視の方法については、2005年9月に通知「医薬品安全性監視の計画について」が発出され、多様な薬剤疫学的手法を活用し実施するよう考え方が示されたが、強制力はなく、実際には日本の製造販売後調査に大きな変革をもたらすことはなかった。大きな転機となったステイトメントは2010年の「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(最終提言)」であった。電子化された医療情報を医薬品の安全性監視に利活用することを提言され、医療情報データベース等を活用した製造販売後調査の実現に向け、日本製薬連合会(製薬協PMS部会を含む)と厚生労働省と医薬品医療機器総合機構(PMDA)で構成された安全対策合同ワーキング3(WT3)にて、アカデミアのご意見も伺いながら医療データベース(DB)を活用した製造販売後調査について集中的に検討してきた。

上記を踏まえ、2017年6月に「製造販売後の医薬品安全性監視における電子診療情報の活用に関する基本的考え方について」として基本概念が通知され、同年8月及び9月にパブリックコメントを募り、同年10月26日に「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」(改正 GPSP省令)が公布され、2018年4月に施行された。この省令で「製造販売後データベース調査」(以下、DB調査と略す)という新たな製造販売後調査の枠組みが定義された。さらに、PMDAは、医薬品の安全対策等に役立てる公的な医療情報データベースとして、「医療情報データベース基盤整備事業(通称 MID-NET)」を2018年度から製薬会社及び研究者等への提供を開始した。

我々製薬企業の使命は医薬品の価値を患者さんの価値に変えることであるといってよいだろう。改正 GPSP 省令に定義された「DB 調査」を「患者さんのため」に実施する必要がある。DB 研究の環境が国内でも整いつつあり、既に商業化された医療 DB を使用して製薬企業が安全監視に利用し始めた実績も認められつつある。しかしながら、ほとんどの企業で DB を製造販売後へ活用した経験がなく、実施計画書に記載すべき内容も理解不十分である。

そこで、医薬品評価委員会 PMS 部会 2016-17 年度タスクフォース 3 では「製造販売後データベース調査実施計画書の記載事例集」を WT3 及びその他関係者とともに作成した。この事例集は 2018 年 1 月 23 日に PMDA か

ら発行された「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領」を参考に、PMDA と WT3 がパイロット研究として実施した DB 研究をもとに作成した。紹介した事例は3つあるが、以下の点をご留意いただいた上で、参考いただきたい。

- 現時点での事例案であり、これが永続的に適切な事例というではない。
- バリデーションに関して、本事例集は、日薬連 WT3 で実施されたパイロットを元に作成したためバリデーションを実施していない。各社のプロトコル作成においてバリデーションの項を記載する際には、バリデーションの必要性を検討した上でバリデーション実施の有無とその理由を記載すること。
- 実施計画書内で使用する用語を統一するため用語集及び略語一覧を 作成した。
- 各事例の最後に想定される照会事項の例も参考に付与した(いずれの事例も対応済み)。

本書が DB 調査の高質化の一助となり、患者さんに少しでも良質な情報を提供する手助けとなれば幸いである。

PMS 部会 TF-3 リーダー 白ケ澤 智生

謝辞

事例を提供していただいた日本製薬団体連合会安全性委員会安全対策プロジェクト WT3 の関係者の皆様に感謝いたします。

用語集

各用語について、本事例集では以下のとおり定義する。

用語	●では以下のとおり定義する。 定義				
デザインに関する用語	デザインに関する用語				
	リサーチ・クエスチョンに照らして選択する調査方法。例				
調査のデザイン	えば、コホートデザイン及びネスティッドケース・コント				
	ロールデザインなど				
	対象集団を医薬品の新規処方者に限定するデザイン。コホ				
New user design	ートデザインやネスティッドケース・コントロールデザイ				
	ンに組み合わせて用いられる。				
対象集団に関する用語					
	調査の対象者の範囲:対象者の属性(年齢、性別、疾患の				
対象集団	有無や医薬品の使用状況等)、場所(医療機関等)、時間(日				
刈	時情報等)等の情報を組合せることによって、組み入れ基				
	準や除外基準により定義される集団				
組み入れ基準	対象集団に含める基準				
除外基準	対象集団から除外する基準				
期間に関する用語					
データ期間	データベースから抽出するデータの期間				
観察期間	使用するデータソース内で各症例を観察可能とする期間				
曝露期間	注目薬剤が投薬されているとする期間				
 処方期間	ある処方日から処方終了日(処方日+処方日数、処方日+				
たりが同	処方日数+1日、等)までの期間				
	複数の処方期間を、各プロトコル内で定める gap period や				
処方継続期間	grace period でつなぎ、その期間中は処方が継続している				
	と見なす期間				
Gap period	処方が継続しているとみなす、処方期間と処方期間の間の				
Gap periou	期間				
Grace period	処方期間終了後に、医薬品の飲み残しや中止した医薬品の				
Grace period	効果が持続することを考慮し、追加される期間				
at risk	対象のアウトカムが発現し得る状態				
 追跡期間	各症例をアウトカムの発現の有無について確認するため				
(EP)17911F1	追跡する期間				

用語	定義	
Look back period	各共変量を測定する期間	
	主にケース・コントロールデザインにおける各共変量や曝	
Time window	露を測定する期間: Index date を起点日とし、その前に共	
	変量を測定する期間を設定する	
Indeed date	デザインにおいて重要な指標となる日(例:アウトカム発	
Index date	現日、コホートエントリー日、等)	
解析に関する用語		
主要解析	調査目的に対応する結果を求める解析	
副次解析	副次目的に対応する結果を求める解析	
中間解析 最終的な解析の完了に先立ち段階的に実施する解析		
感度解析 解析結果の頑健性を確認するために実施する解析		
`白 hn 4刀 +C	調査開始前に計画された解析ではなく、調査開始後に新た	
追加解析	に追加された解析	
その他		
	製造販売後データベース調査の実施に関係するマイルス	
調査の工程表 	トーンのおおよその予定時期を示す表	
	データの二次利用において、当該データに含まれる情報の	
	妥当性を信頼性の高い別の情報源と突合して調査するこ	
バリデーションスタディ	と。特に傷病名コードについて、もしくは、当該データか	
	ら特定の症例を抽出するアルゴリズムについて調査する	
	ことが多い。	

略語一覧(参考)

略語	正式名称	日本語名称
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	解剖治療化学分類法
BMI	Body Mass Index	ボディ・マス指数、体格指数
CHDF	Continuous Hemodiafiltration	持続的血液濾過透析
CHF	Continuous Hemofiltration	持続的血液濾過
CI	Confidence Interval	信頼区間
СК	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CYP3A4	シトクロム P450 3A4	シトクロム P450 3A4
DB	Database	データベース
DPC	Diagnosis Procedure Combination	診断群分類
eGFR	estimate Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過量
EPBD	Endoscopic Papillary Balloon Dilation	内視鏡的乳頭バルーン拡張術
EphMRA	European Pharmaceutical Market Research Association	欧州医薬品市場調査協会
ERCP	Endoscopic Retrograde CholangioPancreatography	内視鏡的逆行性胆管膵管造影
ES	Endoscopic Sphincterotomy	内視鏡的乳頭括約筋切開術
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	疾病及び関連保健問題の国際統計分類
IU	International Unit	国際単位
OR	Odds Ratio	オッズ比

略語	正式名称	日本語名称
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RQ	Research Question	リサーチ・クエスチョン
TPE	Therapeutic Plasma Exchange	治療的血漿交換

製造販売後データベース調査実施計画書

医療情報データベース〇〇を用いた 糖尿病患者における XX 薬単独使用とその他の 糖尿病薬併用使用とを比較した際の 低血糖症発現リスクに関する ネスティッドケース・コントロール調査

ver. 2.0

2 0 ○○年○○月○○日 (製造販売業者名)

目次

1. 調査実施計画書更新履歴	1
2. 品目の概要	2
3. 調査の対象となる検討事項	3
4. 調査実施計画の概要	4
5. 用語の定義	6
6. 略語の定義	7
7. 調査の工程	8
7.1. 調査の工程表	8
7.2. 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は PMDA への報告を行う節	目とな
る予定の時期及びその根拠	8
7.3. 調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始	の決定
基準	8
7.4. 結果の公表	8
8. 調査実施のための組織体制	9
8.1. 調査実施体制図	9
8.2. 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲	9
9. 調査の目的 (リサーチ・クエスチョン)	10
10. 調査の背景	11
11. 調査に用いる医療情報データベースの概要	12
12. 調査を行う事項	14
13. 調査の方法	16
13.1 調査の対象期間(データ期間)	16
13.2. 調査のデザイン	16
13.3. 調査の対象者の範囲	17
13.4. ケース・コントロールの定義及びそれに用いる事項	18
13.5. フローチャート	20
13.6. 曝露の定義及びそれに用いる事項	22
13.7. 共変量及びそれに用いる事項	24
13.8.バリデーション	25
13.9. 解析を行う項目及び方法	26
14. 調査の対象者の数及び設定根拠	29
15. 調査の限界	30
16. 記録の保存	31
17. 引用文献	32
18. 付録	33

1. 調查実施計画書更新履歷

ver	確定日/ 更新日	変更内容	変更理由	
1.0	20○○年	_	_	
	〇〇月〇〇日			
2.0	20○○年	13.3. 調査の対象者の	○○月○○日に受領し	
	〇〇月〇〇日	範囲:組み入れ基準の	た照会事項(照会番	
		追記修正	号:〇〇〇) に対応し	
			た修正	

2. 品目の概要

品目の概要				
承認年月日	20〇〇年〇月〇日 薬効分類 87〇〇〇			
再審査期間	8年	承認番号	22100AMXXXXXX	
国際誕生日	20〇〇年〇月〇日			
販売名	○○®錠 1000 mg			
有効成分	○○○水和物			
含量及び剤型	1000mg 円形、フィルムコーティング錠			
用法及び用量	通常、成人には○○として 1000mg を 1 日 1 回経口投与する。			
	なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 2000			
	mg1日1回まで増量することができる。			
効能又は効果	2型糖尿病			
承認条件	該当せず			

3. 調査の対象となる検討事項

本調査では、本薬剤の医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクとして設定した低血糖症を対象とする。

4. 調査実施計画の概要

	概要
調査の対象となる検	低血糖症 (重要な特定されたリスク)
討事項	
調査の目的(リサー	2015 年から 2016 年の XX 薬処方中の糖尿病患者において、
チ・クエスチョン)	本剤単独使用とその他の糖尿病治療薬併用使用とを比較した
	際の、低血糖症発現リスクを評価する
調査に用いる医療情	○○株式会社(以下、○○)が管理している医療情報データ
報データベースの概	ベースを用いた。本データベースは、急性期病院の診療記録
要	を中心としたデータベースであり、本調査開始時点で二次利
	用可能な実患者数は約○万人(2016 年○月時点)
調査の対象期間(デ	2015年○月○日から 2016年△月△日
ータ期間)	
調査のデザイン	ネスティッドケース・コントロールデザイン
調査の対象者の範囲	低血糖症の既往歴がなく、XX薬を初めて使用した糖尿病患者
	(コホート)
ケース・コントロー	コホートに含まれる患者のうち、XX 薬の処方継続期間中に低
ルの定義及びそれに	血糖の診断がなされ、その 3 日以内にブドウ糖の処方があっ
用いる事項	た患者をケース候補とする。そして、各ケース候補について、
	低血糖の診断日(index date)時点において at risk 期間中の
	非ケース集団から時点マッチングを行うことで、コントロー
	ル候補を抽出する。ケース候補及びコントロール候補に対し
	て、ケース:コントロール=1:10 (最大) になるように、ケ
	ース及びコントロールを選択する。
曝露の定義及びそれ	曝露は、Index date 前の XX 薬以外の糖尿病治療薬の処方と
に用いる事項	する。曝露を判定する期間(time window)を以下の通り設
	定する。
	➤ Current use: Index date が、XX 薬以外の糖尿病治療
	薬(経口剤、注射剤)の処方日以降から、処方日+処
	方日数+7日以内に含まれている場合
	➤ Recent use: Index date が、XX 薬以外の糖尿病治療
	薬(経口剤、注射剤)の処方日+処方日数+8 日から
	処方日+処方日数+15 日以内に含まれている場合
	糖尿病治療薬はクラス別(○○、△△、□□、その他糖尿病
	薬)に分類

解析を行う項目及び 方法

解析対象:時点マッチングされたケース集団及びコントロー

ル集団

解析手法:条件付き多重ロジスティック回帰分析

効果指標:調整オッズ比と 95%信頼区間

5. 用語の定義

(アルファベット・五十音順)

用語	定義
Current use	ネスティッドケース・コントロールデザインにおいて曝露を判定
	する区分の1つで、index date を基点として、その直前の曝露を
	いう。
Recent use	ネスティッドケース・コントロールデザインにおいて曝露を判定
	する区分の1つで、Current use よりもの前の曝露をいう。
リスクセットサ	コホート内でケースが発生した時点でケース外の全コホートか
ンプリング	ら、性別や年齢などをマッチングさせて 1〜数名のコントロール
	群を無作為に抽出して選択する方法(日本薬剤疫学会「方法とし
	ての疫学」参照)

※用語集は製造販売後データベース調査で用いるであろう基本的な事例を本事例集 巻頭に記載したため、そちらを参照すること。

6. 略語の定義

※略語一覧は製造販売後データベース調査で用いるであろう基本的な事例を本事例集 巻頭に記載したため、そちらを参照すること。

7. 調査の工程

7.1. 調査の工程表

マイルストーン	予定時期
承認時期	2016年〇月
調査実施計画書の確定時期	2016 年△月
解析時期	2016 年□月
	2017 年×月
調査結果報告書の作成時期	2017年●月
PMDA への報告時期	2017 年▲月
再審查期間終了	2024 年■月

7.2. 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は PMDA への報告を行う 節目となる予定の時期及びその根拠

本調査の解析結果が得られた時点で、(製造販売業者名)で規定された業務標準手順書に従い、安全性情報、有効性情報について包括的な検討を行う。検討結果を踏まえて調査結果報告書を作成し、PMDAに報告する。

7.3. 調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準

本調査の解析結果が得られた時点で、(製造販売業者名)で規定された業務標準手順書 に従い追加の安全対策の要否について検討を行う。

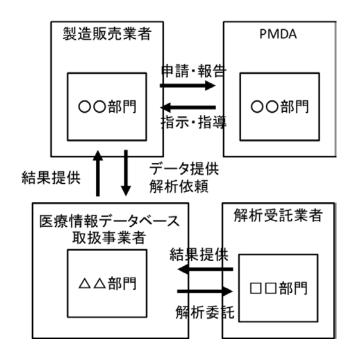
7.4. 結果の公表

本調査の結果については、調査結果報告書作成後、弊社ホームページにて公開する。調査結果の公開に当たっては、弊社規定ならびに個人情報保護に関する法令を遵守する。

8. 調査実施のための組織体制

8.1. 調査実施体制図

本調査実施における体制図は以下の通り。



8.2. 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲

氏名	○○株式会社
	△△事業部 □□グループ (氏名)
住所	東京都千代田区〇〇町×番地 〇〇ビル×階
委託する業務の	医療情報データベースのデータマネジメント、解析データセット
範囲	の作成、統計解析及び抽出したデータの保存、調査結果報告書
	(案)の作成

9. 調査の目的 (リサーチ・クエスチョン)

本調査では、2015年から2016年のXX薬処方中の糖尿病患者において、本剤単独使用とその他の糖尿病治療薬併用使用とを比較した際の、低血糖症発現リスクが高いかどうかについて定量的に検討する。

10. 調査の背景

XX 薬は糖尿病治療薬として、血糖依存性の作用機序を有するため、低血糖症のリスクが少ないことが特徴として承認された。しかしながら、市販後においては、主に糖尿病治療薬○○、△△との併用により時には重症な低血糖症の発現が報告された¹゚。現在、XX 薬の添付文書 ²゚,³゚)においては、使用上の注意の重要な基本的注意、及び重大な副作用の項に低血糖症に関する注意喚起がなされ、RMPにおいても重要な特定されたリスクとして記載されている。添付文書においては、主に○○、△△との併用時の注意を促す記載となっているが、○○、△△併用のリスクがどの程度なのか、さらには○○、△△以外の糖尿病治療薬の併用において低血糖症のリスクがあるのかは未だ明らかではなく、これらの情報を把握することは、糖尿病治療における併用薬の選択等、適正使用のため重要である。

本調査は、XX 薬処方患者における〇〇、△△併用時ならびに〇〇、△△以外の糖尿病治療薬の併用時の低血糖症リスクについて現在の医療実態に基づき、本剤単独使用群を比較対象として検討を行う必要がある。そのため、本解析に必要なデータ項目が入手可能である医療情報データベースを用いた製造販売後データベース調査を実施することとした。

11. 調査に用いる医療情報データベースの概要

医療情報データベース取扱事業者の名称

(データベース事業者名)

データの本来の利用目的

医療機関における診療行為に対する保険請求のため

データベースの規模

実患者数○万人(2016年○月時点)

データベースの信頼性

(データベース事業者名)は、収集された医療情報における情報セキュリティ対策及び個人情報保護のための情報セキュリティ基本方針を定めている。また、一般財団法人日本品質保証機構に登録されており、ISO/IEC27001、JIS Q 27001の適用規格を取得している。

データベースの期間

2012 年○月~2016 年×月

各症例の追跡可能性

対象病院外へ転院した場合は追跡不可データ項目:疾患名、薬剤名、診療行為名、 疾患診断日、診療行為日、薬剤処方日、臨床検査項目、臨床検査値、年齢、性別

データ項目名

本調査において利用可能なデータ項目について、12. 調査を行う事項に記載した。 また、各疾患、薬剤コード対応表については付録に示した。

調査の限界につながり得るデータベースの特徴

- ・病院の診療記録を中心としたデータベースのため、重症患者に偏っている可能性がある。
- ・他院での診療情報がないため、受診前の治療歴や処方歴、さらには観察期間中で あっても他院受診情報が把握できない。
- ・診断名が検査の請求等を目的として入力された場合、実際の診断名と異なる可能性がある。

データベースの選択理由

- 低血糖症発現の危険因子となっている高齢者が登録されている。
- ・臨床検査値を所持しているため血糖値を利用した分析が可能である。
- ・疾患診断日、診療行為日、薬剤処方日等のデータを日単位で所持しているため、 イベントと曝露の時間的関連を検討できる。
- ・対象病院数△施設、実患者数○万人(2016年○月時点)と例数が多い。

データ期間の設定理由

- ・最近の医療実態(XX薬を用いた治療の傾向)から検討するために、データ期間を短期間とするのが望ましいと考えた。
- ・医療情報データベースにおける XX 薬使用患者数は 2016 年〇月単月で□例であったことから、処方開始からイベント発現までの最大観察期間を 1 年間とした場合に、本調査の解析に必要な検出力が得られると考えた。
- ・処方開始日から 180 日遡って XX 薬の処方・低血糖症の診断の確認を行うことを 踏まえ、上記の期間をデータ期間とした。

12. 調査を行う事項

テーブル名称	データ項目区分	データ項目名称	調査を行う項目
診療情報	投薬	製品名	0
		規格	
		処方量	0
		処方日数	0
	手術	手術料	
		実施項目	
		実施日	
	画像診断	画像診断料	
		実施項目	
		実施日	
	検査	検査料	
		実施項目	0
		実施日	0
		検査値	0
病名情報	疾患	疾患名	0
		診療開始日	0
		診断 疑い/確定	0
		転帰	
		主病名	
		入院の契機となった傷病名	
		入院時併存症	
		入院後発症疾患名	
患者情報	基礎情報	年齢	0
		性別	0
		保険種類	
		診療科	
	DPC 情報	身長	
		体重	
		喫煙指数	
		JCS スコア	
		ADL スコア	

テーブル名称	データ項目区分	データ項目名称	調査を行う項目
		入院目的	
		退院先	
	その他 DPC 情報	腫瘍ステージ	
		NYHA 分類	
		Hugh-Jones 分類	
		Child-Pugh 分類	
		入院時 GAF 尺度	

13. 調査の方法

13.1 調査の対象期間 (データ期間)

本調査では、2015年〇月〇日~2016年△月△日の期間のデータを使用する。

13.2. 調査のデザイン

ネスティッドケース・コントロールデザインを選択した。

デザインの選択理由

- ・調査の目的は以下の通りである。
 - ○○、△△との併用における低血糖症の発現リスクの定量的評価
 - ○○、△△以外の糖尿病治療薬との併用における低血糖症のリスクの検出
- ・低血糖症の発現は、長期間の薬剤曝露による影響よりも、短期間における併用薬剤の影響が強いと考えられる¹⁾。
- ・時間経過により変化する投与量と併用薬について、時点マッチングによるリスクセットサンプリングをすることにより、マッチング時点における評価が可能である。
- ・以上のことから XX 薬投与期間と時点のマッチングによる、ケース・コントロールの手法が適切であるが、観察開始前にコホートを定義することで、調査対象が明確になることから、ネスティッドケース・コントロールデザインを用いることとした。
- ・ネスティッドケース・コントロールデザインを用いることにより、コホートを定義した後はケースとコントロールのマッチング症例とその時点のデータ処理で解析を実施できるため、効率がよい。

13.3. 調査の対象者の範囲

本調査における対象集団を以下の観察期間・組み入れ基準により定義する。

観察期間の定義

本調査では各患者の観察期間を以下のように定義する。

観察開始日:データ期間中の、当該患者の医療記録が記録がされた最も早い日 観察終了日:データ期間中の、当該患者の医療記録が記録がされた最終の日

組み入れ基準

- ・データ期間に XX 薬の処方がある患者 (当該期間における最も早い XX 薬処方日を初回処方日とする。)
- ・XX 薬の初回処方日における年齢が 15 歳以上の男女 設定理由:XX 薬は、用法用量に「通常成人」が設定されているため、15 歳未 満を対象外とした。
- ・XX 薬の初回処方日から遡って180日以上前に観察開始日があり、かつ、XX 薬の初回処方前180日以内にも医療記録のある患者設定理由:観察開始前にXX 薬が使用されていないことと、低血糖症が発現していないことを確認するための期間として、90日処方の患者が2回来院する期間として180日とした。
- ・ XX 薬初回処方日前の観察期間に低血糖症の診断がない患者(低血糖症の定義は 13.4 章で定めるケース定義と同じ)

※ 上記組み入れ基準に使用する疾患及び薬剤コード対応表については、付録 1、付録 2 に示す。

13.4. ケース・コントロールの定義及びそれに用いる事項

各患者における XX 薬の処方継続期間を、低血糖症発生の at risk とみなし、ケースの有無を測定する期間とする。処方継続期間の定義は以下のとおり。

- ・ 処方継続期間: XX 薬の処方日+処方日数+7日
- ・XX 薬再投与の扱い: 処方継続期間終了後に再投与した症例は打ち切りとせず、再投与を開始した日から処方継続期間とする。解析の調整因子に用いるため、再投与有無の項目を設定する(13.7章の共変量の説明参照)。

ケース候補の定義

以下の症例をケース候補とする。

- ・XX 薬の処方継続期間において低血糖症が診断 (コード) され、その診断 日から±3 日以内にブドウ糖の処方がある患者
- ・最も早く上記条件を満たした低血糖症の診断日を、Index date とする。 (低血糖・ブドウ糖のコードは付録 1、付録 2 に示す。)
- ・ XX 薬の処方継続期間(処方日+処方日数+7日以内)に Index date がある患者 ※最終的なケースは、コントロールと 1 例でもマッチングされた患者

設定理由:

糖尿病治療ガイドラインにおける低血糖症の診断と対応では、ブドウ糖を中心とした糖質の経口摂取またはブドウ糖の静脈内投与が示されている⁴⁾。このことから、診断後にブドウ糖の投与が広く行われていることが考えられる。したがって、低血糖症の診断名に加え上記条件を追加した。さらには、医薬品リスク管理計画の観点において明らかにすべき事項は、ブドウ糖やあめ玉などの予防的対策でも回避不可能な低血糖の発現と考えた。

コントロールの定義

コントロールは、各ケース候補の Index date 時点において at risk 期間中の非ケース集団から、以下の時点マッチングにより抽出し、ケースの Index date をコントロールに付与する。

- ・ マッチング因子: XX 薬初回処方月
- ・マッチング比:ケース候補1例に対して最大10例までとして、10例を超えた場合には無作為抽出する。

設定理由:

- ・ 時点マッチングにした理由は、人時間の at risk から抽出する目的であるため。 なお、時点マッチングであるため、抽出されたコントロールが、その後低血糖 症を発現した場合にはケースとしても採用される。
- ・ XX 薬初回処方月でマッチングした理由は、ケースとコントロールが同じ XX 薬 の処方継続期間にするため。なお、マッチング例数を確保できるよう処方日ではなく処方月とした。
- ・ケース 1 例に対して最大 10 例までマッチングした理由は、一般的には 1:5 が知られているが、コントロール候補は十分確保できる見込みがあること、検出力を高めるために 1:10 とした。

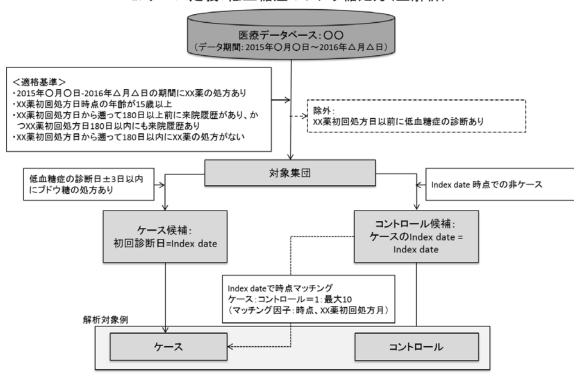
限界:

主解析に用いている低血糖症の判定はブドウ糖処置を条件にしているため、ブドウ糖処 置以外の処置、検査を実施されている場合はケースとならない。

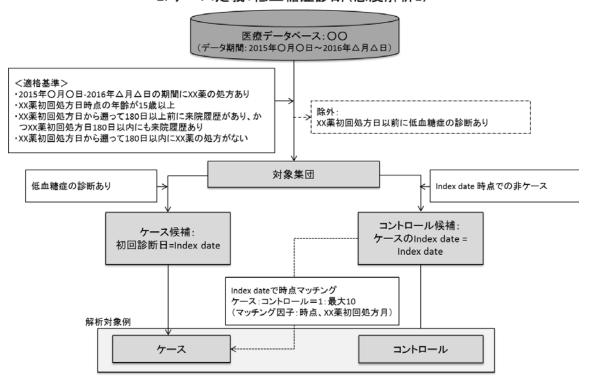
13.5. フローチャート

13.9 章の感度分析の説明参照

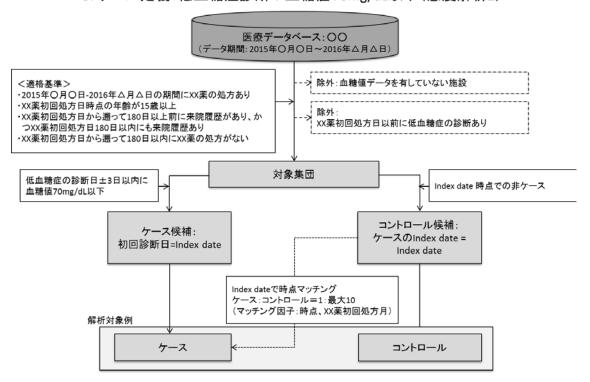
1. ケース定義: 低血糖症+ブドウ糖処方(主解析)



2. ケース定義: 低血糖症診断(感度解析1)



3. ケース定義: 低血糖症診断+血糖値70mg/dL以下(感度解析2)



13.6. 曝露の定義及びそれに用いる事項

曝露の定義

曝露は Index date 前の直近の XX 薬以外の糖尿病治療薬の処方により、以下のとおり定義する。

- Current use (time window: Index date 前7日間)
 XX 薬以外の糖尿病治療薬(経口剤、注射剤)の処方日から、処方日+処方日数+7日以内に Index date が含まれている場合
- Recent use: (time window: Index date 前8日から15日間)
 XX 薬以外の糖尿病治療薬(経口剤、注射剤)の処方日+処方日数+8日から、 処方日+処方日数+15日以内にIndex date が含まれている場合
- ・ 非曝露: XX 薬以外の糖尿病治療薬(経口剤、注射剤)の処方日+処方日数の最終日が Index date の 16 日以上前だった場合、あるいは、Index date 前に一度も XX 薬以外の糖尿病治療薬の処方がなかった場合

Current use または Recent use に分類された患者については、さらに下記の分類を行う。

- ・ XX 薬以外の糖尿病治療薬のクラス分類: Index date 前の直近の XX 薬以外の 糖尿病治療薬のクラスに従い、「○○」、「△△」、「□□」、「その他糖尿 病薬」に分類する(医薬品コードは付録 2 参照)。
- ・XX 薬以外の糖尿病治療薬の併用処方数: Index date 前の直近の XX 薬以外の糖尿病治療薬の他に、Index date 前の 15 日間に、X 薬以外の糖尿病治療薬の処方があった場合の計算方法は以下の通り。処方日から処方日数+15 日以内に Index date が含まれており、かつ、その期間内に他の併用薬との処方期間が重なった場合に併用薬数として加える。その期間内に2度併用薬数の変更があった場合は、最終(Index date に最も近い)の併用薬数とする。

設定理由:

- ・ Current use を index date の前 7 日以内とした理由は、低血糖症は発現直前の 糖尿病治療薬の投与量や併用薬剤の影響が強いと考えたこと、また、来院の周 期を一週間単位毎と想定したためである。
- ・Recent use を index date 前 8~15 日に設定した理由は、Current use に含まれなかった曝露(併用薬)と低血糖症発現の関連を確認するためである。
- ・糖尿病薬治療薬のリスク評価においてクラス分類を用いた理由として、本剤の 添付文書において、相互作用に関する注意として挙げている薬剤分類でのリス クを評価することを目的としたためである。

限界

処方日+処方日数を用いて曝露を定義しているが、実際に服用しているかの情報は得られない。

13.7. 共変量及びそれに用いる事項

共変量

- ・ 年齢 (カテゴリ変数: 15 歳以上 50 歳未満、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳以 上)
- · 性別
- · XX 薬再投与有無
- 肝機能障害有無
- 腎機能障害有無
- 悪性新生物有無

※肝機能障害、腎機能障害、悪性新生物の診断名に関するコード対応表は付録1参照

設定理由:

低血糖症発現の危険因子として報告されている要因 5から、データベースから定義が可能な、年齢、肝機能障害、腎機能障害とし、さらに悪性新生物は、随伴症状として腫瘍によるインスリン様成長因子の産生やインスリン産生による低血糖症の発現が考えられる 6 ことから共変量に設定した。XX 薬再投与については再投与後のリスクが変化した場合に調整できるよう設定した。再投与の回数については、初回投与後低血糖が発現していない点で患者背景としては変わらないため、再投与の回数に関係なくフラグを立てることとした。

共変量を測定する期間

- · 年齡、性別、合併症: Index date 時点
- ・ XX 薬再投与有無:Index date 前の観察期間(13.4 章の at risk 期間に詳細記載)

13.8.バリデーション

アウトカムの定義

日薬連WT3で実施されたパイロットを元に作成したためバリデーションを実施していない。

留意点:

バリデーションに関して、本事例集は、日薬連WT3で実施されたパイロットを元に作成したためバリデーションを実施していない。各社のプロトコル作成においてバリデーションの項を記載する際には、バリデーションの必要性を検討した上でバリデーション実施の有無とその理由を記載すること。

13.9. 解析を行う項目及び方法

データクリーニング・データチェック

本調査は既存データベースの二次利用に基づくものであり、本調査に特有のデータクリーニング及びデータチェックは実施しない。

データセットの作成

・ 「本研究用データセット」の作成

(DB 事業者名) 所有のデータベースにおいて、2015 年〇月〇日~2016 年 \triangle 月 \triangle 日の期間に集積された全データを抽出し、「本研究用データセット」とする。

「解析用データセット」の作成

上述の本研究用データセットに対し、[13.3.調査の対象者の範囲]に定義した対象患者を対象集団として特定・抽出し、「解析用データセット」とする。

解析対象

マッチングされたケース集団及びコントロール集団

解析手法

- ・ 条件付き多重ロジスティック回帰分析
- ・オッズ比(OR)は以下のように定義する

:併用例の低血糖症発現例数 / XX 薬併用例の低血糖症非発現例数

OR= 単独例の低血糖症発現例数 / XX 単独例の低血糖症非発現例数

- ・ 統計学的検定を行う場合の有意水準を 0.05 とする。
- ・ 統計ソフトウェア: SAS ver. 9.4 (製造販売元: SAS Institute Japan 株式会社)
- ・ 欠測値 / 外れ値: 感度解析 2 において血糖値が欠測の場合には、ケースから除外する。外れ値については特に考慮していない。
- ・ 副次解析、中間解析及び追加解析: 実施しない
- ・ 感度解析:以下の通り。

感度解析 1 (定義を広くした場合):低血糖症発現を低血糖症診断のみとした場合

感度解析 2 (定義を狭くした場合):低血糖症発現を低血糖症診断+血糖 70mg/dL 以下とした場合

設定理由:

- ・ ケースの定義を変更することによる、解析結果への影響を確認することで、デザインの妥当性を示す目的で感度解析を実施する。
- ・ 感度解析 1 では、ブドウ糖処置の条件を含めず低血糖症診断名のみで解析することでケースの例数を増やし感度を上げる。ただし特異度は低下する。
- ・ 感度解析 2 では、診断に糖尿病ガイドラインに記載された血糖値を加えること

- で、陽性的中率を上げる。ただし血糖値を測定していない場合や、処置後に測定した場合は血糖値が上昇しているので、ケースの例数が少なくなり検出力が低下する。
- ・ 感度解析 2 における留意点:医療データベース○○の契約施設の中に、検査データを送信していない施設がある場合、その施設からのケースは発生しないため、バイアスが生じる可能性がある。

主要な結果に関する図表

表 1. 主要解析における解析対象例の背景(ケースの定義: 低血糖症診断+ブドウ糖投与)

		ケー	-ス	コント	ロール	粗オッズ比
		人数	割合	人数	割合	[95%信頼区間]
		(人)	(%)	(人)	(%)	
合計						
性別*	男性					reference
	女性					
年齢 *	15-49 歳					reference
	50-59 歳					
	60-69 歳					
	70-79 歳					
	80 歳以上					
	平均士標準偏差					
	中央値					
XX 薬再投与‡	なし					reference
	あり					
肝機能障害 *	なし					reference
	あり					
腎機能障害 *	なし					reference
	あり					
悪性腫瘍 *	なし					reference
	 あり					·

^{*:}index date 時点

‡:Index date 前の観察期間

表 2. XX 薬使用例におけるその他糖尿病治療薬の低血糖症発現リスク

	曝露区分		ケース (n=●●)	コントロール (n=●●)	粗オッズ比 [95%信頼区間]	P値	調整オッズ比* [95%信頼区間]	P値
	曝露なし				reference		reference	
Total	Current use							
	Recent use							
クラス	Current use	00						
		ΔΔ						
		その他						
	Recent use	00						
		$\triangle \Delta$						
		その他						
併用数	Current use	併用数1						
		併用数 2						
		併用数3以」	L					
	Recent use	併用数1						
		併用数 2						
		併用数3以」	Ł					

^{*:} 年齢、性別、XX 薬再投与有無、肝機能障害有無、腎機能障害有無、悪性新生物有無で調整

14. 調査の対象者の数及び設定根拠

想定される併用割合と低血糖症のオッズ比の組み合わせに応じた必要例数を下記の表に示す。なお、有意水準 5%、検出力 80%、ケース 1 例に対してコントロール 10 例をマッチングとした。

例えば、XX 薬単独使用患者に対する〇〇併用の低血糖症のリスクが 2 倍、XX 薬使用例全体に対して 30%の割合で〇〇が併用されると仮定する。ケース 1 例に対しコントロール 10 例のマッチングを行った場合、必要な例数はケース 74 例コントロール 740 例となる。

XX 薬使用例全体	想定される			必要例	列数
に対して○○が 併用される割合	低血糖症 のオッズ比	有意水準	検出力	コントロール	ケース
20%	2	5%	80%	88	880
30%	2	5%	80%	74	740
40%	2	5%	80%	72	720
20%	1.5	5%	80%	282	2820
30%	1.5	5%	80%	228	2280
40%	1.5	5%	80%	211	2110

15. 調査の限界

本調査の結果について、以下の限界が考えられる。

データベースの限界

- ・ 急性期病院の診療記録を中心としたデータベースのため、重症患者に偏っている可能性がある。
- ・ 他院での診療情報がないため、受診前の治療歴や処方歴、さらには観察期間中 であっても他院受診情報が把握できない。
- ・ 診断名が検査の請求等を目的として入力された場合、実際の診断名と異なる可能性がある。
- ・ 糖尿病併用薬の曝露期間は、必ずしも糖尿病併用薬を実際に服薬している期間 と一致しない可能性がある。

デザインの限界

- ・ 主解析に用いている低血糖症の判定はブドウ糖処置を条件にしているため、ブ ドウ糖処置以外の処置、検査を実施した場合ケースとならない。
- ・ 処方日+処方日数を用いて曝露を定義しているが、実際に服用しているかの情報は得られない。
- ・ 血糖値を用いた低血糖症の判断では、検査を実施せず処置で回復した場合ケースとならない。また処置後に回復した検査値の場合や測定しなかった場合ケースとならない。

16. 記録の保存

本研究に関わる記録の保存は以下のとおりとする。

記録の種類	データ保管責任者	データ保管期間
解析用データセット 業務委託契約書	(DB 会社)	20○○年○○月
解析結果 信頼性担保資料 業務委託契約書	○○○社	20〇〇年〇〇月

17. 引用文献

- 1) XX 錠 市販直後調査の結果報告 xxxx 年 x 月 https://www.
- 2) XX 添付文書 xxxx 年 x 月改訂
- 3) YY 添付文書 xxxx 年 xx 月改訂
- 4) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013
- 5) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 低血糖 平成23年3月
- 6) Merck manual: http://merckmanual.jp/mmpej/index.html

18. 付録

付録 1. 解析に用いるコード対応表 (疾患)

低血糖症

ICD10	ICD10 名称
E110	インスリン非依存性糖尿病 <niddm>, 昏睡を伴うもの</niddm>
E140	詳細不明の糖尿病、昏睡を伴うもの
E15	非糖尿病性低血糖性昏睡
E160	昏睡を伴わない薬物誘発性低血糖症
E162	低血糖症,詳細不明

肝機能障害

ICD10	ICD10 名称
K70-K77	肝疾患

腎機能障害

ICD10	ICD10 名称
N00-N08	糸球体疾患
N10-N16	腎尿細管間質性疾患
N17-N19	腎不全
N25-N29	腎及び尿管のその他の障害

悪性新生物

ICD10	ICD10 名称
C00-C14	口唇、口腔及び咽頭の悪性新生物
C15-C26	消化器の悪性新生物
C30-C39	呼吸器及び胸腔内臓器の悪性新生物
C40-C41	骨及び関節軟骨の悪性新生物
C43-C44	皮膚の黒色腫及びその他の皮膚の悪性新生物
C50	乳房の悪性新生物
C51-C58	女性生殖器の悪性新生物
C60-C63	男性生殖器の悪性新生物
C64-C68	腎尿路の悪性新生物
C69-C72	眼、脳及びその他の中枢神経系の部位の悪性新生物

C73-C75	甲状腺及びその他の内分泌腺の悪性新生物		
C76-C80	部位不明確,続発部位及び部位不明の悪性新生物		
C81-C96	リンパ組織,造血組織及び関連組織の悪性新生物		
C97-C97	独立した原発性多部位の悪性新生物		
D00-D09	上皮内新生物		

付録 2. 解析に用いるコード対応表(薬剤) 糖尿病治療薬

相が内信原:		ፅቢ አን
ATC コード	ATC名称	一般名
A10C1	ヒトインスリンおよびアナログ、速効型	インスリンアスパルト(遺伝子組換え)
A10C1	ヒトインスリンおよびアナログ、速効型	インスリングルリジン(遺伝子組換え)
A10C1	ヒトインスリンおよびアナログ、速効型	インスリンリスプロ(遺伝子組換え)
A10C1	ヒトインスリンおよびアナログ、速効型	ヒトインスリン(遺伝子組換え)
A10C2	ヒトインスリンおよびアナログ、中間型	インスリンリスプロ(遺伝子組換え)
A10C2	ヒトインスリンおよびアナログ、中間型	ヒトインスリン(遺伝子組換え)
A10C3	ヒトインスリンおよびアナログ,中間型または長 時間作用型/速効型混合製剤	インスリンアスパルト(遺伝子組換え)
A10C3	ヒトインスリンおよびアナログ,中間型または長 時間作用型/速効型混合製剤	インスリンリスプロ(遺伝子組換え)
A10C3	ヒトインスリンおよびアナログ,中間型または長 時間作用型/速効型混合製剤	ヒトインスリン (遺伝子組換え)
A10C3	ヒトインスリンおよびアナログ,中間型または長 時間作用型/速効型混合製剤	インスリンアスパルト(遺伝子組換え) インスリンデグルデク(遺伝子組換え)
A10C5	ヒトインスリンおよびアナログ、長時間作用型	インスリングラルギン(遺伝子組換え)
A10C5	ヒトインスリンおよびアナログ、長時間作用型	インスリンデテミル(遺伝子組換え)
A10C5	ヒトインスリンおよびアナログ、長時間作用型	インスリンデグルデク(遺伝子組換え)
A10D0	動物インスリン製剤	インスリン
A10H0	スルフォニル尿素系抗糖尿病剤	アセトヘキサミド
A10H0	スルフォニル尿素系抗糖尿病剤	グリクラジド
A10H0	スルフォニル尿素系抗糖尿病剤	グリクロピラミド
A10H0	スルフォニル尿素系抗糖尿病剤	グリベンクラミド
A10H0	スルフォニル尿素系抗糖尿病剤	グリメピリド
A10H0	スルフォニル尿素系抗糖尿病剤	クロルプロパミド
A10H0	スルフォニル尿素系抗糖尿病剤	トルブタミド
A10J1	ビグアナイド系抗糖尿病剤、単味	ブホルミン塩酸塩
A10J1	ビグアナイド系抗糖尿病剤,単味	メトホルミン塩酸塩
A10K1	グリタゾン系抗糖尿病剤、単味	ピオグリタゾン塩酸塩
A10K2	グリタゾン系抗糖尿病剤とスルフォニル尿素系 抗糖尿病剤の配合剤	グリメピリド ピオグリタゾン塩酸塩
A10K3	グリタゾン系抗糖尿病剤とビグアナイド系抗糖 尿病剤の配合剤	ピオグリタゾン塩酸塩 メトホルミン塩酸塩
A10L0	アルファグルコシダーゼ阻害剤	アカルボース
A10L0	アルファグルコシダーゼ阻害剤	ボグリボース
A10L0	アルファグルコシダーゼ阻害剤	ミグリトール
A10M1	グリニド系抗糖尿病剤,単味	ナテグリニド
A10M1	グリニド系抗糖尿病剤、単味	ミチグリニドカルシウム水和物
A10M1	グリニド系抗糖尿病剤、単味	レパグリニド
A10M9	グリニド系抗糖尿病剤とその他の抗糖尿病剤の 配合剤	ボグリボース ミチグリニドカルシウム 水和物
A10N1	DPP-IV 阻害剤,単味	アログリプチン安息香酸塩
A10N1	DPP-IV 阻害剤,単味	シタグリプチンリン酸塩水和物
A10N1	DPP-IV 阻害剂,单味	ビルダグリプチン
A10N1	DPP-IV 阻害剂,单味	リナグリプチン
A10N1	DPP-IV 阻害剤,单味	アスティー アネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
1110111	DII I 14 17 17 17 17 17 17 17	

ATC コード	ATC 名称	一般名
A10N1	DPP-IV 阻害剤,単味	アナグリプチン
A10N1	DPP-IV 阻害剤,単味	サキサグリプチン水和物
A10N1	DPP-IV 阻害剤,単味	トレラグリプチンコハク酸塩
A10N1	DPP-IV 阻害剤,単味	オマリグリプチン
A10N3	DPP-IV 阻害剤とビグアナイド系抗糖尿病剤と の配合剤	ビルダグリプチン メトホルミン塩酸塩
A10N9	DPP-IV 阻害剤とその他の抗糖尿病剤との配合剤	アログリプチン安息香酸塩 ピオグリタ ゾン塩酸塩
A10P1	SGLT2 阻害抗糖尿病剤,単味	イプラグリフロジン Lープロリン
A10P1	SGLT2 阻害抗糖尿病剤,単味	ルセオグリフロジン水和物
A10P1	SGLT2 阻害抗糖尿病剤,単味	トホグリフロジン水和物
A10P1	SGLT2 阻害抗糖尿病剤,単味	ダパグリフロジンプロピレングリコール 水和物
A10P1	SGLT2 阻害抗糖尿病剤,単味	カナグリフロジン水和物
A10P1	SGLT2 阻害抗糖尿病剤,単味	エンパグリフロジン
A10S0	GLP-1 作動薬	エキセナチド
A10S0	GLP-1 作動薬	リラグルチド (遺伝子組換え)
A10S0	GLP-1 作動薬	リキシセナチド
A10S0	GLP-1 作動薬	デュラグルチド (遺伝子組換え)
A10X9	その他の糖尿病用剤	エパルレスタット

ブドウ糖

ATC コード	ATC 名称	一般名
K01B3	糖質輸液(<=10%)	ブドウ糖
K01C1	単一の糖質輸液 (>10%)	ブドウ糖
V06D0	その他の栄養剤	ブドウ糖

付録 3. 調査実施計画書更新履歴 新旧対照表

ver	確定日/ 更新日	該当箇所	変更前	変更後
2.0	20 ○○年 ○月○○ 日	13.3. 調査の 対象者の範囲	<組み入れ基準> データ期間に XX薬の処方がある患者	<組み入れ基準> データ期間に XX 薬の処方がある患者 (当該期間における最も早い XX薬 処方日を初回処方 日とする。)

事例 1: 想定される照会事項

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
1	重要な照会事項	曝露の設定	処方継続期間は gap や grace 期間を考慮した上で、適切に設定して下さい。	本調査では、新規 XX 薬処方患者における初発の低血糖に着目しているが、原文記載では打ち切りの設定がなされていないため、以下の問題が生じる可能性がある - 初回処方ではない XX 薬処方中のイベントも対象となる - Index date 時点の曝露経験がケースと、マッチングされたコ
2	重要な照会事項	アウトカムの 設定	「症例 (ケース)」のアウトカム定義について 低血糖の診断とブドウ糖の処方をもってイベントを定義 する理由について明記して下さい。	ントロールとで異なる 記載なし
3	重要な照会事項	アウトカムの 設定	「症例(ケース)」の適格基準及び除外基準についてケース候補の定義は以下の通り記載して下さい。 ● ケース候補の定義 XX 薬の処方継続期間において低血糖が診断(コード)され、その同月にブドウ糖の処方がある患者 ・最も早く上記条件を満たした低血糖の診断日を Index date とする	本調査では処方継続期間を設定する必要があり、それによりコホートに含まれる患者は常に XX 薬の処方中となるため、ケースあるいはコントロールの条件として Index date に XX 薬が処方されている旨の条件は不要と考える。また、悪性新生物、腎透析、肝硬変、肝不全の既往の有無についても、除外基準とはせずに調整因子として扱うことが望ましいと考えるため、当該疾患を有する患者をケース及びコントロールの除外条件から削除することが適切と考える。
4	重要な照会事項	対照群等の設定	「対照 (コントロール)」について コントロールの抽出については、以下の通り記載して下 さい ● コントロールは、各ケースの Index date 時点におけ る追跡中の非ケース集団から、時点マッチングを行うこ とにより抽出する。そして、マッチングの際にケースの Index date をコントロールに付与する。	原文記載ではコホートからコントロールを抽出する旨の記載

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
5	重要な照会事 項	曝露の設定	「曝露」について本調査における曝露はDPP-4以外の糖尿病治療薬である	原文記載では、「糖尿病治療薬」と記載されており不明瞭と考える。また、ケースとコントロールで曝露の定義は同一となる
			ことを明記して下さい。	ため、区別して記載する必要はない
6	重要な照会事項	曝露の設定	「曝露」について 曝露の有無を Index date 時点のみで判断する設定として	Index date 前の一定期間における各曝露の影響を評価する場合は、以下のように曝露の Time window を設け、非曝露に対
			いる理由について、明記して下さい。	する各期での曝露のオッズ比を求めることも可能である。 - Index date の前 1 週間以内の曝露を「Current use」
				- Index date の前 1 週間〜2 週間の曝露を「Recent use」 - Index date の 2 週間以上前の曝露を「Past use」

製造販売後データベース調査実施計画書

Z 社のデータベースを使用した
X 癌患者における A 薬又は対照薬投与中の
急性膵炎発現リスク比較のコホートスタディ

ver. 1.0

20〇〇年〇〇月〇〇日

○○製薬株式会社

目次

1.	調査集	E施計画書更新履歴	3
2.	品目の)概要	4
3.	調査の)対象となる検討事項	5
4.	調査実	『施計画の概要	6
5.	用語の)定義	8
6.	略語の)定義	9
7.	調査の)工程	10
7.1	l.	調査の工程表	10
7.2	2.	調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目	∃ と
な	る予定	での時期及びその根拠	10
7.3	3.	調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決	定
基	準		10
7.4	1.	結果の公表	10
8.	調査集	ミ施のための組織体制	11
8.1	l.	調査実施体制図	11
8.2	2.	業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲	12
9.	調査の)目的(リサーチ・クエスチョン)	13
10.	調査の)背景	13
11.	調査に	こ用いる医療情報データベースの概要	13
11	.1.	データベースの概要	13
11	.2.	二次利用が可能なデータ項目	14
11	.3.	調査の限界につながり得るデータベースの特徴	14
11	.4.	データベースの他の研究への利用例	14
11	.5.	データベースの入手方法	14
11	.5.1.	各医療機関での匿名化・抽出処理	14
11	.5.2.	各医療機関からZ社(DB会社)へのデータ提供	15
12.	調査を	・行う事項	15
13.	調査の)方法	15
13	.1.	調査の対象期間(データ期間)	
13	.2.	調査のデザイン	15
13	.3.	調査の対象者の範囲	15
13	.3.1.	観察期間の定義	15
13	.3.2.	組み入れ基準	
13	.3.3.	除外基準	16
13	4	曝露・対照の定義及びそれに用いる事項	17

1	3.4.1	本剤群と対照群の定義1	7
1	3.4.2.	本剤群および対照群における処方継続期間の定義1	18
1	3.5.	フローチャート	19
1	3.6.	アウトカムの定義及びそれに用いる事項	20
1	3.6.1.	アウトカム定義	20
1	3.7.	共変量及びそれに用いる事項	21
1	3.8.	バリデーション	22
1	3.9.	解析を行う項目及び方法2	22
1	3.9.1.	データクリーニング・データチェック	22
1	3.9.2.	データセットの作成	22
1	3.9.3.	欠測値・外れ値の取扱い	22
1	3.9.4.	患者構成及び患者背景の記述	23
1	3.9.5.	追跡期間	23
1	3.9.6.	主要解析	23
1	3.9.7.	副次解析	23
1	3.9.8.	中間解析	24
1	3.9.9.	感度解析	24
1	3.9.10.	その他の解析	24
1	3.9.11.	追加解析	24
1	3.9.12.	解析に使用する統計ソフトウェア2	24
1	3.9.13.	主要な結果に関する図表の例示2	25
14.	調査の)対象者の数及び設定根拠2	27
15.	調査の)限界2	27
16.	記録の)保存2	28
17.	引用文	て献2	28
18.	付録.		28

1. 調查実施計画書更新履歷

Ver	確定日/ 更新日	変更内容	変更理由
1.0	20○○年	_	_
	20〇〇年		

2. 品目の概要

品目の概要				
承認年月日	20○○年○月○日 薬効分類 ○○○○			
再審査期間	20〇〇年〇月〇日~	承認番号	000000	
	20〇〇年〇月〇日			
国際誕生日	20〇〇年〇月〇日			
販売名	A薬			
有効成分	0000			
含量及び剤型	0000			
用法及び用量	0000			
効能又は効果	0000			
承認条件	0000			

3. 調査の対象となる検討事項

重要な潜在的リスク

急性膵炎

重要な潜在的リスクとした理由:X 癌患者を対象とした本剤の国内臨床試験において、急性膵炎の副作用は認められていない。一方、本剤の類薬では添付文書の使用上の注意(重大な副作用)に急性膵炎の記載がある。また、本剤を含め YY 系薬における急性膵炎発症の機序は明らかではなく、本薬との因果関係は十分に示されていないため、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動
- (1)製造販売後データベース調査

【選択理由】

(1)使用実態下における当該副作用の発現リスクを他剤と比較し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

なし

【選択理由】

現在、特記すべき注意喚起内容はない。本調査で新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。

4. 調査実施計画の概要

	概要
調査の対象となる検	急性膵炎:
討事項	X 癌患者を対象とした本剤の国内臨床試験においては「急性膵炎」
	の副作用報告は認められていない。一方、本剤の類薬において、添
	付文書の使用上の注意(重大な副作用)に「急性膵炎」の記載があ
	る。本剤を含む YY 系薬における「急性膵炎」発症の機序は不明であ
	り、本薬との因果関係を示す根拠は十分でない。
	上記を勘案し、潜在的リスクとした。
調査の目的(リサー	X 癌患者に対する本剤又は他の抗腫瘍剤(比較対照)による治療に
チ・クエスチョン)	おいて、急性膵炎(アウトカム)の発現割合を算出し、患者背景の違
	いを補正した調整オッズ比に基づき、アウトカム発現リスクを比較する
	こと。
調査に用いる医療	Z社(DB会社)が保有するDPCデータ/レセプトデータベース。
情報データベースの	
概要	
調査の対象期間(デ	20〇〇年〇月〇日~20〇〇年〇月〇日(〇年間)のデータ
一夕期間)	Z 社(DB 会社)保有の診療データベースにおける、現時点での最新
	期間である。
調査のデザイン	コホートデザイン
調査の対象者の範	X 癌と診断され、抗腫瘍剤(ATC 分類:L01)の処方記録を有する患
囲	者のうち、【組み入れ基準】を満たし、【除外基準】を満たさない患者
曝露・対照の定義及	「抗腫瘍剤(X癌)」の初回処方日の治療薬に基づき、群分けを行う。
びそれに用いる事項	本剤群の定義: 本剤を投与した群
	類薬群の定義
	陽性対照群:急性膵炎のリスクが知られているB薬、C薬、D薬、E薬
	を投与した群
	陰性対照群:B薬、C薬、D薬、E薬を除いた、急性膵炎のリスクが知
	られていない「抗腫瘍剤(X 癌)」のいずれかを投与した群
	なお、複数の群に該当する患者は除外とし、本剤群、陽性対照群、
	陰性対照群のいずれにも含めない。
アウトカムの定義及	急性膵炎:ICD10 コード(K85)をもつ患者のうち(K85:傷病名【膵膿
びそれに用いる事項	瘍】)を除く傷病名を有すること。
解析を行う項目及び	主要解析
方法	(1)各治療群におけるアウトカム発現割合の推定

概要
指標:群別のアウトカム発現数、発現割合(%)
対象となる群:本剤群、陽性対照群、陰性対照群
(2)リスク因子を評価するためのロジスティック回帰分析
目的変数をアウトカム発現の有無として、以下のロジスティック回帰分
析を行う。
指標:オッズ比、調整オッズ比、95%信頼区間
対象となる群:本剤群、陰性対照群

5. 用語の定義

※用語集は製造販売後データベース調査で用いるであろう基本的な事例を本事例集巻頭に 記載したため、そちらを参照すること。

6. 略語の定義

※略語一覧は製造販売後データベース調査で用いるであろう基本的な事例を本事例集巻頭に記載したため、そちらを参照すること。

7. 調査の工程

7.1. 調査の工程表

工程	開始予定日	終了予定日	経過日数
A薬の承認	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月	一(起算日)
調査実施計画書確定	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月	○カ月
解析時期	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月	○カ月
調査結果報告書の作成時期	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月	○カ月
総合機構への結果報告時期	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月	○カ月
再審査期間	20〇〇年〇月	20〇〇年〇月	_

7.2. 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う 節目となる予定の時期及びその根拠

20〇〇年〇月を目途に本調査の調査結果報告書をPMDA へ提出する予定である。 当該調査は、医薬品リスク管理計画書において、安全性検討事項のうち重要な潜在的リスクである「急性膵炎」に関する追加の安全性監視として実施するものである。

7.3. 調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準

本調査の結果より、添付文書の改訂、適正使用ガイド、患者向けハンドブックの改訂を行う可能性がある。決定においては、弊社内での安全性検討の協議にて本剤における急性膵炎のリスクを総合的に判断し決定する。

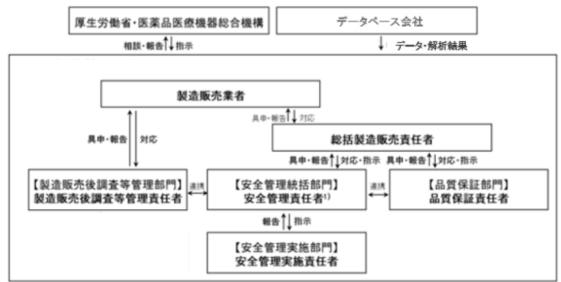
7.4. 結果の公表

結果の公表は予定していない。

8. 調査実施のための組織体制

8.1. 調査実施体制図

責任者	所属	氏名
安全管理責任者		
製造販売後調査等管理責任者		



1)医薬品リスク管理計画の作成

8.2. 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲

業務委託範囲				
項目	○○製薬株式会社	Z社(DB会社)		
(1) 調査計画書の作成・改訂	0	-		
(2) データベースからのデータ出力	-	0		
(3) 集計•解析	-	0		
(4) 結果の評価・検討	0	-		
(5) 調査結果報告書の作成・改訂	0	-		

業務委託担当者

業務受託者:Z社(DB会社)

住所:_____

対象業務	氏名	責任範囲
解析業務		
保存業務		
点検業務		

9. 調査の目的(リサーチ・クエスチョン)

本剤の承認時点から〇年間(20〇〇年〇月〇日~20〇〇年〇月〇日)の X 癌患者集団において、本剤又は他の抗腫瘍剤(比較対照)治療後の急性膵炎(アウトカム)の発現割合及び患者背景の違いを補正した調整オッズ比に基づき、本剤と急性膵炎との関連を検討すること。

10. 調査の背景

X癌治療中、稀に「急性膵炎」が発現することがあり、重症化すると予後不良となる。X癌を対象とした本剤の国内臨床試験において、急性膵炎の副作用は認められなかった。

一方、本剤の類薬において、添付文書の使用上の注意(重大な副作用)に急性膵炎が記載されている。しかしながら、本剤を含む YY 系薬において、急性膵炎を誘導する機序があるか否かは不明確であり、本剤の添付文書において急性膵炎は未記載である。

当該アウトカムの発現頻度は稀であることから、前向きにコホート調査を立案することは時間的・経済的な負担が過剰であり現実的でない。国内の既存研究において、本調査で用いる DPC データベースを用いて、同アウトカムのリスクを分析した既報 ²が存在する。これを参考に、本剤と他剤との比較対照を可能とするデータベース調査としてデザインした。

本調査では、本剤及び同効薬を比較対照として、本剤群での急性膵炎リスクを検討する。これは、本剤における安全対策の検討、追加の新たな措置の検討に繋がる。

11. 調査に用いる医療情報データベースの概要

Z 社(DB 会社)の所有する全国の DPC 対象病院○○○施設から収集している医療データベースを使用する。

データベース	「DPC データ」様式 1	
	入院及び外来 E・F ファイル	
	「医科レセプトデータ」DPCレセプト	
	医科入院レセプト	
	医科入院外レセプト	

11.1. データベースの概要

Z社(DB会社)の所有する医療情報データベースは、本来の利用目的である保険償還の データを二次的に活用したものである。本データベースは日本における急性期医療機関 (DPC参加病院)の約○○%をカバーし、患者の保険種類を問わず、特定の地域に偏ってい ないという特徴がある。本データベースには 20〇〇年〇月から 20〇〇年〇月までの診療情報が蓄積されており、患者数は約〇〇〇万人である(20〇〇年〇月末時点)。また一部の医療機関からは臨床検査値の測定結果も取得しており、臨床検査値結果を調査に利用することができる。

また、本データベースの信頼性は、医療機関からのデータ入手から、調査に用いるデータセット提供まで、一連の工程に対する品質管理の手順が整備されていることを、20〇〇年〇月〇日に実地調査にて確認済みであり、適切であると判断した。

11.2. 二次利用が可能なデータ項目

付録 1「本調査で用いるデータベースで利用可能な全てのデータ項目と調査で利用する項目」に示す。

11.3.調査の限界につながり得るデータベースの特徴

データベース会社と医療機関との契約後に構築されたデータベースであり、データ収集を開始する以前の過去の診療情報にはアクセスできない。また、患者個人において当該医療機関を受診する以前の情報、および、当該医療機関から転院すると転院以降の情報が得られない。具体的には、既往歴や転院先の医療機関での診療情報が不明となり、得られた結果に交絡が残存している可能性がある。DPC 対象病院のみのデータベースであるため、大規模な病院に偏っており、診療所のデータがないため、結果の一般化可能性において議論する必要がある。アウトカムの定義は保険請求を目的とする傷病名に基づいているため、実際の診断病名と異なり、アウトカムや併存症の集計に誤分類が生じる可能性がある。

11.4. データベースの他の研究への利用例

付録2「データベースの他の研究への利用例」に示す。

11.5. データベースの入手方法

11.5.1. 各医療機関での匿名化・抽出処理

各医療機関が電子レセプトデータ、各種 DPC ファイル、検査データに対し、各医療機関内で Z 社(DB 会社)の提供した「暗号化匿名化ツール」を使用し、提出用データの匿名化・抽出の処理を行う。

11.5.2. 各医療機関から Z 社(DB 会社)へのデータ提供

各医療機関は、提出用データを「暗号化匿名化ツール」を用いて、Z 社(DB 会社)のデータ転送システムを用い、匿名化・暗号化したデータを Z 社(DB 会社)に提供する。

12. 調査を行う事項

本調査に使用するデータベースにおいて利用可能な全てのデータ項目のうち、本調査において入手あるいは利用するデータ項目名について、付録1を参照のこと。

13. 調査の方法

13.1.調査の対象期間(データ期間)

20〇〇年〇月〇日~20〇〇年〇月〇日(〇年間)をデータ期間とする。

13.2. 調査のデザイン

コホートデザインを用いる。

本調査では、診療情報データベースを用いて、X 癌患者への本剤又は対照薬投与後に生じる急性膵炎の発現割合を算出し、発現頻度を考察するため、コホートデザインを選択した。

13.3.調査の対象者の範囲

本調査における対象集団を以下の観察期間・組み入れ基準・除外基準により定義する。

13.3.1. 観察期間の定義

本調査では各患者の観察期間を以下のように定義する。

観察開始日:データ期間中の、当該患者の医療記録が記録がされた最も早い日 観察終了日:データ期間中の、当該患者の医療記録が記録がされた最終の日

13.3.2. 組み入れ基準

データ期間中における、X癌に対する適応を持つ抗腫瘍剤(以下、「抗腫瘍剤(X癌)」)の最初の処方日を初回処方日とした場合、その初回処方日がX癌の一次治療として本剤が承認された20●●年●以降で、かつ、同レセプトにX癌に対応する傷病名がある患者。

13.3.3. 除外基準

以下(1)~(3)のいずれか1つ以上に該当する患者は本調査から除外する。

(1) 「抗腫瘍剤(X癌)」の初回処方日前30日以内に観察開始日がある

【設定根拠】

- ・ Look back period を初回処方日前 30 日間とするために、初回処方日前の観察期間 が 30 日に満たない患者を除外するため。
- ・ 30 日と設定した理由は、国内の既存研究において、本調査で用いる DPC データベースを用いて、同アウトカムのリスクを分析した既報 「が存在する。これを参考に 30 日と設定した。なお、別途、感度解析を実施する。
- (2) 「抗腫瘍剤(X癌)」の初回処方日前30日以内に急性膵炎の傷病名がある。

【設定根拠】

- ・ 急性膵炎の既往あるいは合併をもつ患者であると考えられ、再発は本調査対象である 新規アウトカム発現とは性質が異なることから、初回処方時に急性膵炎を合併している と考えられる患者を除外するため。
- (3) 初回処方日から観察終了日までの日数が30日未満である

【設定根拠】

- ・ 13.4.2 章で定義する処方継続期間として 30 日以上を確保するため
- ・ 参考文献²において、薬剤曝露による影響を考察するための追跡期間の最低日数と して30日以上を設定していたことを参考に設定した。

13.4. 曝露・対照の定義及びそれに用いる事項

13.4.1. 本剤群と対照群の定義

下記表の通り、初回処方日における薬剤に従って、本剤群、陽性対照群、陰性対照群の3 つに群分けを行う。初回処方日において、複数の群に該当する患者は除外とし、本剤群、陽 性対照群、陰性対照群のいずれにも含めない。

表 治療群の群分け

群の名称	定義	対応する薬剤
本剤群	・初回処方日に本剤が処方された群。	本剤
陽性対照群	・初回処方日に、本剤の同効薬であるB薬又は C 薬が処方された群(両薬剤の添付文書には 「急性膵炎」の記載あり)。 ・初回処方日に、薬剤と急性膵炎の関連に対す る記載が認められる*薬剤であるD薬又はE 薬が処方された群。	B 薬、C 薬、 D 薬、E 薬
陰性対照群	・初回処方日に、本剤群及び陽性対照群(B 薬、C薬、D薬、E薬)に対応する薬剤以外の 「抗腫瘍剤(X癌)」が処方された群。	「抗腫瘍剤(X癌)」のうち、 本剤・陽性対照群に対応 する薬剤を除いた薬剤

^{*}急性膵炎ガイドライン 2015 第 4 版 2 (以下、ガイドライン)を参考

また、サブグループとして、以下①から③を定義し、副次解析に用いる。

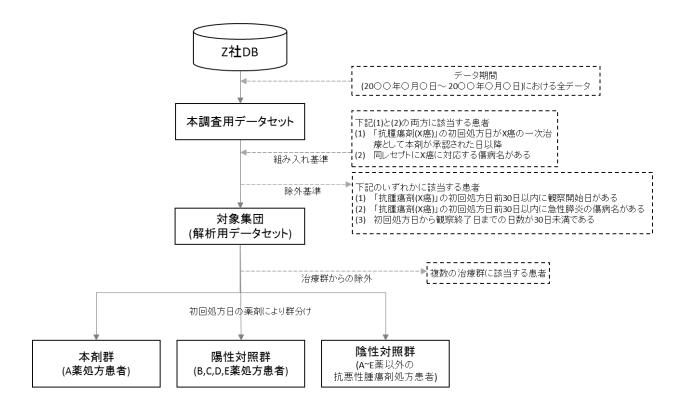
- ① YY 系薬群:
 - 本剤及び本剤の同種同効薬(B薬及びC薬)患者を併せた群。
- ② 陽性対照群(YY 系薬):
 - B薬投与患者とC薬投与患者を併せた群。
- ③ 陽性対照群(非 YY 系薬):
 - D 薬投与患者とE 薬投与患者を併せた群。

13.4.2. 本剤群および対照群における処方継続期間の定義

処方継続期間の定義は以下とする。

- (1) 処方継続期間の開始日は「初回処方日」と定義する。
- (2) 各処方期間(処方日+実処方日数-1日)の間隔が30日未満(Gap period)であった場合は、処方が継続しているものとし、処方期間を連結する。
- (3) 処方継続期間の終了日は以下のいずれか最も早い日と定義する。
 - A) 最終の処方期間終了日に30日(Grace period)を加えた日 ※ただし、処方継続期間中に処方期間の重複があった場合は、重複している 日数も加えた日を終了日とする。
 - B) 他群に該当する薬剤の処方があった場合は、他群に該当する薬剤の処方日-1 日
 - C) 観察期間の終了日

なお、診療報酬データベースにおける薬剤処方日は、必ずしも同日に患者が同薬剤に曝露されたことを保証するものではないため、処方日に基づく処方継続期間の定義には一定の不確実性が存在する。特に、本調査では有害事象の捕捉において、上述の不確実性がアウトカム発現頻度の推定に影響を与える可能性があるため、後述の感度解析を実施する。



13.6.アウトカムの定義及びそれに用いる事項

13.6.1. アウトカム定義

「急性膵炎」は診療データベースに記録された以下の ICD-10 分類とし、処方継続期間における初回の急性膵炎発現をアウトカムの発現とする。各定義は、ガイドライン 'を基に設定した。「急性膵炎」の定義は、付録 3 コード定義(例)を参照。

事象名	ICD-10 コード	
急性膵炎	① 主要解析のアウトカム定義は、ICD10コード: K85(急性膵炎)のうち [K85:膵膿瘍]を除く傷病名を有することとした。	
	【膵膿瘍】は膵外傷,急性重症膵炎などによって膵内あるいは膵原	
	に膿瘍腔が形成されたものとされており、膵炎発症後に膵膿瘍が発症	
	するものと考えられる。時間的経過を考慮すると、膵炎もレセプト登録さ	
	れるものと考えられるため、除外することとした。	
	②感度解析(3)のアウトカム定義は、以下条件のいずれかに該当することとした。	
	○定義①に加えて【急性膵炎の治療薬処方】のいずれかがある○定義①に加えて【急性膵炎の処置】のいずれかがある○定義①に加えて【急性膵炎の治療薬処方】のいずれか及び【急性膵炎の処置のいずれかがある	
	【急性膵炎の治療薬処方】 [薬物療法]鎮痛薬、抗菌薬、抗真菌薬、蛋白分解酵素阻害剤、ヒスタ ミン H2 受容体拮抗薬	
	[選択的消化管除菌]ノルフロキサシン、コリスチン、アムホテリシン [蛋白分解酵素阻害剤・抗菌薬膵局所動注療法]	
	【急性膵炎の処置】 [輸液]、[経鼻胃管]、[腹腔洗浄・腹膜灌流] [栄養療法]中心静脈栄養、経腸栄養、経静脈栄養 [血液浄化療法]CHF/CHDF TPE(血漿交換療法)	
	[胆道結石に対する治療]ERCP/ES、胆嚢摘出術	

13.7. 共変量及びそれに用いる事項

共変量の一覧を下表に示す。各共変量の定義は、付録3コード定義(例)を参照。

アルコール依存症について、臨床的には「飲酒習慣」が、急性膵炎のリスク因子であることがガイドライン」にて既知であり、飲酒習慣が交絡因子となり得るが、当該データベースから測定困難である。そこで、「アルコール依存症」の傷病名を代替手段として選択した。このため、軽度~中等度の通常的な飲酒習慣の有無は本調査では考慮できない。

共変量の名称	判定カテゴリ	測定起点日·期間
性別	男性/女性	初回処方日時点
年齢	連続量	初回処方日時点
胆石症	有/無	初回処方日前30日間
アルコール依存症	有/無	(Look back period)
ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影	有/無	
検査)		
ES(内視鏡的乳頭括約筋切開術)	有/無	
EPBD(内視鏡的バルーン乳頭拡張術)	有/無	
膵近傍·胆道系·胃切除	有/無	
急性膵炎のリスクが知られている薬剤	有/無	
高脂血症	有/無	
膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍	有/無	

13.8. バリデーション

今回はパイロットのため、バリデーションスタディは未実施である。急性膵炎に関して、当該 データベースを用いた国内の先行研究²が存在しており、同研究を参考に本調査のアウトカム を定義した。

13.9. 解析を行う項目及び方法

13.9.1. <u>データクリ</u>ーニング・データチェック

本調査は既存データベースの二次利用に基づくものであり、本調査に特有のデータクリー ニング及びデータチェックは実施しない。なお、データベースの保有者は、本来の一次目的の ためにデータクリーニング及びデータチェックを実施している。

13.9.2. データセットの作成

- ▶ 「本調査用データセット」の作成
 - ・ Z 社(DB 会社)所有のデータベースにおいて、20○○年○月○日~20○○年○月 ○日の期間に集積された全データを抽出し、「本調査用データセット」とする。

▶ 「解析用データセット」の作成

・ 上述の本調査用データセットに対し、[13.3.調査の対象者の範囲]に記載した組み 入れ基準を満たし、かつ除外基準に該当しない患者を対象集団として特定・抽出 し、「解析用データセット」とする。[13.4.曝露・対照の定義及びそれに用いる事項]に 定義した通り、各治療群に群分けする。その際、複数群に該当した患者は、各治療 群から除外する。

13.9.3. 欠測値・外れ値の取扱い

アウトカムの有無及び患者背景を含む共変量のうち、「有/無」で表されるカテゴリ変数において欠測が認められた場合は、「無」として扱う。すなわち、カテゴリ変数ではデータベースから「有」が確認できた患者以外は「無」とみなす。その他の共変量のうち、「年齢」のような連続変数は、欠測値は「欠測」のカテゴリとして取り扱う。

外れ値について、特段の処理は実施しない。

13.9.4. <u>患者構成及び患者背</u>景の記述

患者構成について、本調査用データセットに基づき、組み入れ基準を満たした患者数、各 除外基準に該当した患者数、複数群に該当した患者数、各治療群の患者数をフローチャート で表示する。

患者背景について、[13.7.共変量及びそれに用いる事項]に記載した項目について、治療群ごとに要約統計量を算出する。

13.9.5. 追跡期間

追跡期間は、処方継続期間とする。なお、アウトカムが発現した場合は、アウトカム発現日までを追跡期間とする。

13.9.6. 主要解析

(1) 各治療群におけるアウトカム発現割合の推定

本剤群、対照群(陽性対照群・陰性対照群)におけるアウトカム発現数及び割合(%)を算出する。また、各群における共変量の集計を、アウトカム有無別に実施する。

(2) リスク因子を評価するための多重ロジスティック回帰分析

急性膵炎の発現に及ぼすリスク因子を評価するため、急性膵炎の発現有無を目的変数、 治療群、性別、年齢、胆石症、アルコール依存症([13.7.共変量及びそれに用いる事項]で 定義)を説明変数とし、ロジスティック回帰分析を行う。陰性対照群に対する本剤群のオッズ 比、調整オッズ比及びその95%信頼区間を算出する。

※本調査は、発現頻度が低く、1名発現するか否かといったシグナル検出的な位置付けで実施されたものである。結果的にはアウトカムの発現数が少なく、多重ロジスティック回帰分析は実行不可であった。

13.9.7. 副次解析

- (1) 主要解析(2)と同様の解析を、以下①から④の治療群を対象に実施する。調整オッズ比は右側に記載した治療群を reference とする。
 - ①本剤群/陽性対照群
 - ②本剤群/陽性対照群(YY 系薬)
 - ③YY 系薬群/陰性対照群
 - ④YY 系薬群/陽性対照群(非 YY 系薬)

13.9.8. 中間解析

本調査では中間解析は実施しない。

13.9.9. 感度解析

[13.9.6.主要解析]に関して以下の感度解析を実施する。(1)、(2)については、[13.9.4 患者構成及び患者背景の記述]のフロー図もあわせて作成する。

- (1) [13.3.調査の対象者の範囲]の[除外基準(1)]のうち Look back period を前90日にした解析を実施する。
- (2) [13.4.曝露・対照の定義及びそれに用いる事項]のうち、Grace period を0日、60日と した解析を実施する。
- (3) [13.6.アウトカムの定義及びそれに用いる事項]で定義した定義①、および定義②での急性膵炎の傷病名別発現割合と、定義②の【急性膵炎の治療薬処方】、【急性膵炎の処置】の各定義別発現割合を集計する。
- (4) 説明変数に治療群と各リスク因子([13.7.共変量及びそれに用いる事項]に記載の項目)を用いた多重ロジスティック回帰により、治療群及びリスク因子の調整オッズ比とその95%信頼期間を算出する。治療群は下表の①②③④⑤それぞれの組合せで実施する。

対象とする治療群	①本剤群/陰性対照群 ②本剤群/陽性対照群 ③本剤群/陽性対照群(YY系薬) ④YY系薬群/陰性対照群 ⑤YY系薬群/陽性対照群(非YY系薬)
目的変数	急性膵炎発現の有無
説明変数	•治療群
	・[13.7.共変量及びそれに用いる事項]に記載の項目
解析手法	多重ロジスティック回帰分析

13.9.10. その他の解析

各リスク因子([13.7.共変量及びそれに用いる事項]に記載の項目)で各治療群のサブ グループ解析を実施する。

13.9.11. 追加解析

[13.9.6.主要解析]に関して、[13.3.調査の対象者の範囲]の[除外基準(1)]のうち Look back period を前 60 日にした解析を実施する。

13.9.12. 解析に使用する統計ソフトウェア

解析に使用する統計ソフトウェアは、〇〇〇バージョン〇以降とする。

13.9.13. 主要な結果に関する図表の例示

表 患者背景

		本剤群		陽性対照	飛群	陰性対照	照群
		人数	割合 (%)	人数(人)	割合 (%)	人数(人)	割合 (%)
患者人数合計		71.17	1,,,,		1,707	1, 1,	1,11,
 性別	男性						
	女性						
年齢	0~14歳						
•	15~24歳						
	25~34歳						
	35~44歳						
	45~54歳						
	55~64歳						
	65~74歳						
	75~84歳						
	85歳以上						
	平均土標準偏差						
	中央値						
	最小値、最大値						
胆石症	無						
DE 11 7LE	有						
	無						
アルコール依行症	有						
ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査)	無						
CRUP(内倪蜆的運打性胆官脺官垣彩快宜)	有						_
CO (古祖籍处型哥托约尔加图45)							
ES(内視鏡的乳頭括約筋切開術)	無						
	有						
EPBD(内視鏡的バルーン乳頭拡張術)	無						
啦好点 四米苯 用bnA	有						
膵近傍・胆道系・胃切除	無						_
A la retaile and a substantial	有						
急性膵炎のリスクが知られている薬剤	無						
	有						
高脂血症	無						
	有						
膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍	無						
	有						

各治療群におけるアウトカム発現割合の推定:

表 各治療群の共変量毎のアウトカム発現数及び割合(%)

		本	剤群	陽性	対照群	陰性	対照群
				アウト	カム発現		
		有	無	有	無	有	無
		人(割合%)	人(割合%)	人(割合%)	人(割合%)	人(割合%)	人(割合%)
患者人数合計							
性別	男性						
	女性						
年齢	0~14歳						
·-·	15~24歳						
	25~34歳						
	35~44歳						
	45~54歳						
	55~64歳						
	65~74歳						
	75~84歳						
	85歳以上						
	平均土標準偏差						
	中央値						
	最小値、最大値						
胆石症	無						
	有						
アルコール依存症	無						
	有						
ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査)	無						
	有						
ES(内視鏡的乳頭括約筋切開術)	無						
	有						
EPBD(内視鏡的バルーン乳頭拡張術)	無						
	有						
膵近傍・胆道系・胃切除	無						
	有						
急性膵炎のリスクが知られている薬剤	無						
	有						
高脂血症	無						
	有						
膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍	無						
	有						

アウトカム発現のリスク因子解析:

表 陰性対照群に対する本剤群の急性膵炎発現の調整オッズ比

		オッズ比	調整オッズ比
		[95%信頼区間]	[95%信頼区間]
治療群	本剤群陰性対照群		
性別	男性 女性	reference	reference
年齢	10歳毎		
胆石症	無有	reference	reference
アルコール依存症	無有	reference	reference

14. 調査の対象者の数及び設定根拠

診療データベースの二次利用に基づく調査であり、仮説検定に伴うサンプルサイズの設定は実施せず、事前に定めた基準に合致する全症例を調査対象とする。サンプルサイズは同データベースに蓄積された症例数の上限となる。

実現可能性調査として、20〇〇年〇月〇日時点で、上市済みである類薬の使用患者数を 算出した結果、約〇万人分のレコードが確認できた。このことから、本調査解析時点では、約 〇万人のデータが集積されていると推定されるため、本データベースに基づく分析の実現可 能性が確認されたと判断した。

※本調査は、発現頻度が低く、1名発現するか否かといったシグナル検出的な位置付けで実施されたものであるため、記載要領で求められるようなサンプルサイズや検出力の算出は実施していない。

15. 調査の限界

調査の限界として以下が考えられる。

- (1) 一部の患者背景情報(例:癌のステージ等)の取得が入院患者のみに限定されるため、欠測データの発生が無作為でないバイアスの可能性がある。また、アルコール歴等の情報が取得できないことから、得られた結果に交絡が残存している可能性がある。
- (2) 共変量として考慮した急性膵炎の既往歴等の情報は、投与前確認期間に情報が得られる範囲に限られる。
- (3) 一般化可能性について、当該データベースは DPC を導入する比較的規模の大きな 急性期病院を中心に構成されていることから、診療所等の患者群に比べると、入院を 要するような病状が重い患者群に偏っている可能性がある。
- (4) アウトカム定義に用いた傷病名は、保険請求を目的にコードされたものであり、実際の確定診断病名とは異なる可能性がある。

16. 記録の保存

本調査の記録の保存は以下のとおりとする。

記録の種類	データ保管責任者	データ保管期間
解析用データセット	Z社(DB会社)	20〇〇年〇〇月
解析結果 信頼性担保資料 解析関連ドキュメント	○○○社	20〇〇年〇〇月

17. 引用文献

- 1. Urushihara H, Taketsuna M, Liu Y, Oda E, Nakamura M, Nishiuma S, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. PloS one. 2012;7(12):e53224.
- 2. 急性膵炎診療ガイドライン2015改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン2015 第4 版

18. 付録

付録 1. 調査を行う事項(本調査で用いるデータベースで利用可能な全てのデータ項目と調査で利用する項目)

付録 2. データベースの他の研究への利用例

付録 3. コード定義(例)

付録 1. 本調査で用いるデータベースで利用可能な全てのデータ項目と調査で利用する項目

データ項目	調査での
	利用
病名情報	
内容	
00000	
診療行為情報	
内容	
00000	
検査値情報	
内容	
00000	

付録 2. データベースの他の研究への利用例

1	題名	00000	
	著者	00000,00000,00000	
	出典	00000	
	巻•号	00000	〇〇年

付録 3. コード定義(例)

分類	ICD10(小)	ICD10	ICD10名称	傷病名コード	傷病名
急性膵炎	K85	K85	急性膵炎	XXXXXXX	XXXXXXX
急性膵炎	K85	K85	急性膵炎	XXXXXXX	XXXXXXX
胆石症	K80	K805	胆管炎又は胆のう<嚢>炎を伴わない胆管結石	XXXXXXX	XXXXXXX
胆石症	K80	K805	胆管炎又は胆のう<嚢>炎を伴わない胆管結石	XXXXXXX	XXXXXXX
高脂血症	E78	E780	純型高コレステロール血症	XXXXXXX	XXXXXXX
高脂血症	E78	E780	純型高コレステロール血症	XXXXXXX	XXXXXXX
アルコール依存症	F10	F100	アルコール使用<飲酒>による精神及び行動の障害,急性中毒	XXXXXXX	XXXXXXX
アルコール依存症	F10	F100	アルコール使用<飲酒>による精神及び行動の障害,急性中毒	XXXXXXX	XXXXXXX
• • •					

事例 2: 想定される照会事項

カテゴリ	項目	照会	背景・理由
重要な照会事	「11.1. デー	本文中にデータベースに関する章を設け、次の事項につ	記載なし
項	タベースの概	いて簡潔に記載すること。	
	要」について	・本調査の目的や仮説に照らして当該データベースの利	
		用が適切と考えられる根拠	
		・当該データが収集されている本来の目的と、収載されて	
		いるデータの特長、規模、本研究への二次利用において想	
		定される限界	
重要な照会事	「13.3.2. 組	本調査は X 癌で抗癌剤を使用している集団を特定する必	原文記載の組み入れ基準に基づいた場合、次のような患者が
項	み入れ基準」	要性があると考えられることから、組み入れ基準は以下	治療群に組み入れられる可能性がある。
	について。	の通り記載すること。	20XX 年 X 月に X 癌((ICD10 コード: XX) の診断があり、
			外科的療法により治療が終了した後、20XX 年 X 月に X 癌以
		データ期間中における、X 癌に対する適応を持つ抗腫瘍	外の腫瘍の治療で抗腫瘍剤を投与された患者
		剤(以下、「抗腫瘍剤(X癌)」)の最初の処方日を初回処	この患者が対照群に組み入れられた場合、X 癌患者における
		方日とした場合、その初回処方日が X 癌の一次治療とし	抗腫瘍剤と急性膵炎との関連を適切に評価することはできな
		て本剤が承認された 20●●年●以降で、かつ、同レセプ	いと考える。
		トにX癌に対応する傷病名がある患者。	
重要な照会事	「13.3.3. 除	Look back period を初回処方日前の 30 日としたこ	記載なし
項	外基準」にお	と、及び、処方開始後の期間の最小値を30日としたこと	
	ける Look	の妥当性について記載すること。	
	back period		
	の確認期間等		
	について		
	重要な照会事項 重要な照会事項 重要な照会事	重要な照会事 「11.1. データベースの概要」について 重要な照会事 「13.3.2. 組み入れ基準」について。 重要な照会事 「13.3.3. 除 外基準」における Look back period の確認期間等	重要な照会事 「11.1. データベースに関する章を設け、次の事項につりて

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
	重要な照会事	「13.3.3. 除	除外基準は以下の通りとすること。	本調査における対象集団の除外基準として「(1)20XX 年 X 月
	項	外基準」につ	除外基準(次のいずれかに該当する患者は本調査におけ	X日~(略)初回処方日の直近 30 日以前の医療記録が得られ
		いて。	る対象集団から除外する)	ていない症例。」とあるが、この基準に基づいた場合、次のよ
			1) 医療情報の提供を開始した時点を起点として、抗腫瘍	うな患者が対象集団に組み入れられる可能性がある。
			剤の初回処方日までの期間が30日未満の患者	「20XX 年 X 月に初回の医療記録があり、20XX 年 X 月に二
			2) 抗腫瘍剤の初回処方日を起点として、医療機関が DB	回目の医療記録として対象医薬品の初回処方が認められる患
			会社に医療情報の提供を終了した時点、または 20XX 年	者」この患者については、20XX 年 X 月から 20XX 年 X 月の
			X月初日のいずれか早い時点までの期間が30日未満の患	期間に他の病院を受診している可能性があり、その場合には
4			者	当該期間における医療記録がデータベース上から適切に追跡
$\begin{vmatrix} 4 \end{vmatrix}$			3) (原文3の通りとする)	できない。そのため、対象医薬品の NewUser を適切に特定す
			4) (原文4の通りとする)	るためには、対象医薬品の初回処方日より前の一定期間内に
				医療記録が認められている患者を選択する必要があると考え
				る。また、本調査における対象集団の除外基準「(2)20XX 年
				X月XX日時点で、抗腫瘍剤の初回投与からの経過日数が30
				日未満の症例。」とあるが、医療機関から DB 会社へのデータ
				提供が 20XX 年 X 月以前に終了している場合が想定されるた
				め、全ての患者について、診療情報の追跡が必ずしも 20XX 年
				X月まで行えているとは考えられない。
	重要な照会事	「13.4.1. 本	急性膵炎のリスクが既に知られている B 薬及び C 薬を陽	原文の対照群には、適応症及び作用機序が多岐にわたる抗腫
	項	剤群と対照群	性対照とし、また、急性膵炎のリスクが知られていない抗	瘍剤が含まれる。そのため、本剤群との比較妥当性が適切に担
		の定義」につ	腫瘍剤を陰性対照とすること。	保されないと考える。
		いて。	〇本剤群:A薬	原文の参照群については、B 薬及び C 薬が設定されていると
5			○陽性対照群:B 薬、C 薬	いうことのみで、その理由や、参照群を用いた解析等に関する
			○陰性対照群:適切に設定	記載が無く、本調査における参照群の位置づけが不明確であ
				る。
				本剤による急性膵炎のリスクの有無を評価する際には、陽性
				対照だけでなく、本剤と同様の適応を持ち、且つ、急性膵炎の

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
				リスクが知られていない抗腫瘍剤を陰性対照として設定する ことが望ましいと考える。
6	重要な照会事項	剤群および対	ているという意味か。そうではない場合、gap (投与間隔) 期間を適切に設定し、処方継続期間を定義すること。	原文では、初回処方日から、最終処方日+30日間までを処方 継続期間とし、他群に該当する抗腫瘍剤の投与があった場合 はその日までで打ち切りとしているように読み取れる。この 場合、当該医薬品の投与の間隔が長期間にわたる場合でも当 該医薬品の at risk 期間として見なすこととなり、不適切であ ると考える。
7	重要な照会事項	ウトカム定		疾患コード K85 以外にも、膵炎の際に実施される検査実施、 及び治療薬等の条件を組合せたアウトカム定義を設定し、結果の頑健性を検討することが必要であると考える。 なお、K85 は「急性膵炎の他に、「壊死性膵炎」、「化膿性膵炎」、「ステロイド誘発性膵炎」、「胆石性膵炎」、「アルコール性急性 膵炎」等、原因別に病名が付与される場合もあり、感度解析等で傷病名別の集計も検討することが望ましいと考える。
8	重要な照会事項		患者背景として、X癌の初発・再発や、X癌以外の癌の合併についても考慮すること。その場合、患者背景因子を取得する期間(baseline 期間)の十分性についても合わせて検討すること。	記載なし

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
	重要な照会事	「13.7. 共変	『急性膵炎診療ガイドライン第 4 版』には急性膵炎の危	記載なし
	項	量及びそれに	険因子として、アルコール及び胆石症に加えて胆管膵管	
		用いる事項」	造影検査(ERCP)、高脂血症、HIV 感染症など複数の因	
9		について	子が挙げられているため、これらの因子をリスク因子と	
			して含める必要性について検討すること。また、これらの	
			因子に基づくサブグループ解析も行うこと。	

製造販売後データベース調査実施計画書

△△データベースを使用した スタチンとフィブラート系高脂血症薬併用による 横紋筋融解症の発現リスク検討のコホートスタディ ver. 2.0

> 20〇〇年〇〇月〇〇日 〇〇〇株式会社

目次

1.	調査実施計画書更新履歴	3
2.	品目の概要	4
3.	調査の対象となる検討事項	5
4.	調査実施計画の概要	6
5.	用語の定義	8
6.	略語の定義	9
7.	調査の工程	10
	7.1. 調査の工程表	10
	7.2. 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は PMDA への報告を行う節目とな	:る
	予定の時期及びその根拠	10
	7.3. 調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決	:定
	基準	10
	7.4. 結果の公表	10
8.	調査実施のための組織体制	11
	8.1. 調査実施体制図	11
	8.2. 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲	12
	8.2.1. 統計解析業務受託者	12
9.	調査の目的(リサーチ・クエスチョン)	12
10). 調査の背景	13
11	. 調査に用いる医療情報データベースの概要	14
	11.1. 本調査に使用するデータベース	14
	11.2. 使用する医療情報データベースの特徴	14
	11.3. 本調査で使用するデータソースの定義	14
12	2. 調査を行う事項	15
13	3. 調査の方法	16
	13.1. 調査の対象期間(データ期間)	16
	13.2. 調査のデザイン	16
	13.3. 調査の対象者の範囲	16
	13.3.1. 観察期間	16
	13.3.2. 対象集団の組み入れ基準及び除外基準	16

13.4.	曝露・対照の定義及びそれに用いる事項	18
13.5.	フローチャート	19
13.6.	アウトカムの定義及びそれに用いる事項	20
13.7.	共変量及びそれに用いる事項	21
13.8.	バリデーション	21
13.9.	解析を行う項目及び方法	22
14. 調查	での対象者の数及び設定根拠	25
15. 調查	での限界	26
16. 記錡	その保存	27
17. 引用]文献	28
18. 付錡	1 K	29
別紙 1	データ項目一覧	30
別紙 2	データソースから解析対象の選択フロー	31
別紙 3	図表例	33
別紙 4	医薬品及び疾患等のデータを選択する際に用いる各種コード	35

1. 調查実施計画書更新履歷

ver	確定日/ 更新日	変更内容	変更理由
1.0	20○○年	_	_
	○月○日		
2.0	20○○年	13.6.1. 評価項目:横紋筋融	アウトカムとしない条件を明
	○月○日	解症に関連する疾患コードの	確化するため
		付与以降 90 日以内の薬剤の	
		取り扱いの記載を明確化	
		13.9.1. 主要解析:BMIは	身長体重の測定は入院患者に
		入院患者のみの測定値であ	のみ実施しており、入院患者
		り、多変量解析の変数から除	のみが多変量解析の解析対象
		外	となってしまうため

2. 品目の概要

品目の概要			
承認年月日	20〇〇年〇月(予	薬効分類	87〇〇〇 (予定)
	定)		
再審査期間	20〇〇年〇月~20	承認番号	00000
	○○年○月(予		
	定)		
国際誕生日	20〇〇年〇月〇日		
販売名	000		
有効成分 XXX スタチン			
含量及び剤型	1 錠中に XXX スタチンとして、○mg を含有する錠		
用法及び用量	通常、成人には XXX スタチンとして、1 日○mg を○回に分け経		
	口投与する。		
効能又は効果	高コレステロール血症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		

3. 調査の対象となる検討事項

重要な特定されたリスク

横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由:XXX スタチンを含むスタチンと、フィブラート系薬剤と併用した症例での因果関係の否定できない横紋筋融解症の報告が、それぞれの単剤使用時の症例報告よりも多く蓄積されてきたため。

※注意※

通常、一企業が、クラス単位での検討を製造販売後調査として実施することは 想定しにくいが、パイロット調査として実施したものを事例集にするにあた り、架空のストーリーとして記載している。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動
- (1)製造販売後データベース調査

【選択理由】

(1) スタチンとフィブラート系薬剤の併用は、スタチン単剤またはフィブラート系薬剤単剤の使用と比べて、横紋筋融解症の発現リスクが高まる懸念の有無を確認する必要があると判断した。十分な数のスタチン及びフィブラート系薬剤の処方及び併用患者、かつ、横紋筋融解症を評価する上で必要なデータの取得が可能なデータベースが存在するため、製造販売後データベース調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

なし

【選択理由】

現在、特記すべき注意喚起内容はない。本調査で新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。

4. 調査実施計画の概要

	概要	
調査の対象となる検討事項	横紋筋融解症	
調査の目的(リサーチ・クエスチョン)	20○○年~20○○年の脂質異常症患者におい	
	て XXX スタチン及びフィブラート系高脂血症	
	薬(以下、フィブラート)の併用により、XXX	
	スタチン単独使用あるいはフィブラート単独使	
	用に比べて、横紋筋融解症の発現リスクが高ま	
	る懸念の有無を検討する。	
調査に用いる医療情報データベースの	△△△会社(以下、△△)が管理している医療情	
概要	報データベース△△データベースを用いた。本	
	DB は DPC 病院のレセプトデータベースであ	
	り、調査開始時点で 20○○年○月から 20○○	
	年○月までの診療情報が蓄積、患者数は約○○	
	万人。	
調査の対象期間(データ期間)	20〇〇年〇月から 20 〇〇年〇月まで	
調査のデザイン	コホートデザイン	
調査の対象者の範囲	脂質異常症患者	
	データ期間中の医療記録が得られている患者か	
	ら、組み入れ基準及び除外基準に則って、対象	
	集団を抽出する。	
曝露・対照の定義及びそれに用いる事	【曝露】	
項	XXX スタチンとフィブラートの併用	
	● 曝露人時間を下記の通り分類する	
	▶ 同時併用	
	➤ SF 併用(スタチン単独使用後の併用)	
	➤ FS 併用 (フィブラート単独使用後の併	
	用)	
	【比較対照】	
	スタチン単独使用、あるいは、フィブラート単	
	独使用	
アウトカムの定義及びそれに用いる事	【主要評価項目】	
項	横紋筋融解症の有無	
	・ 横紋筋融解症に該当する疾患コード	

	概要
	【副次評価項目】
	横紋筋融解症に準ずる筋障害の有無
	・ 筋障害に関連する疾患コード*のうち、筋障害
	に関連する疾患コードの付与前後 15 日以内
	(但し、追跡開始日以降)に CK 上昇(臨床
	検査値異常)を認める場合。但し、CK 上昇
	は、基準値の 10 倍以上(男性 2,500 IU/I、女
	性 1,500 IU/I 以上)とする。
	・ 筋障害に関連する疾患コード*のうち、筋障害
	に関連する疾患コードの付与前後 15 日以内
	(但し、追跡開始日以降) にミオグロビン尿
	に関連する疾患コードを有する場合
	*筋障害に関連する疾患コードには、主要評価項
	目の横紋筋融解症に該当する疾患コードを含
	む。
解析を行う項目及び方法	【主要解析】
	群毎の1,000人年あたりの発現率、及びその
	95%信頼区間の算出
	● スタチン単剤使用を reference としたとき
	の併用人時間における横紋筋融解症発現に
	関する Cox 回帰モデルを用いたハザード比
	及びその 95%信頼区間の算出。フィブラー
	ト単剤使用を reference とした場合も同様
	に算出。

5. 用語の定義

(アルファベット・五十音順)

用語	定義
L	

※用語集は製造販売後データベース調査で用いるであろう基本的な事例を本事例集 巻頭に記載したため、そちらを参照すること。

6. 略語の定義

(アルファベット・五十音順)

略語	正式用語

※略語一覧は製造販売後データベース調査で用いるであろう基本的な事例を本事例集 巻頭に記載したため、そちらを参照すること。

7. 調査の工程

7.1. 調査の工程表

工程	予定時期
承認時期	20〇〇年〇月
調査実施計画書の固定	20〇〇年〇月
症例の集積状況の確認	20〇〇年〇月
	20〇〇年〇月
統計解析	20〇〇年〇月
解析結果の評価、調査結果報告書固定	20〇〇年〇月
再審查期間終了	20〇〇年〇月

7.2. 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は PMDA への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

- ・第○回安全性定期報告時及び第△回安全性定期報告時。症例の集積状況の確認、及び調査の実施可能性の検討を行うため。
- ・調査結果報告書作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

7.3. 調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準

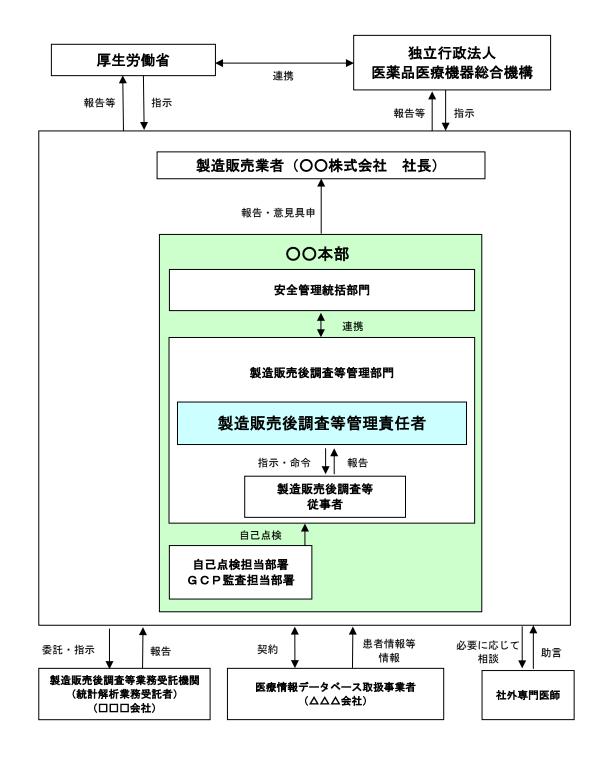
節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行 う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

7.4. 結果の公表

本調査の結果について個人の特定が不可能な集計データの形で学会・医学専門誌等に公表する場合がある。

8.1. 調查実施体制図



8.2. 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲

8.2.1. 統計解析業務受託者

氏名:□□□会社 □□□□□

住所: TXXX-XXXX 東京都 XXX 区 XXXXXXX

委託した業務の範囲:統計解析計画書案の作成、統計解析計画書に基づく統計解析業務、

調査報告書案の作成。

9. 調査の目的 (リサーチ・クエスチョン)

20〇〇年~20〇〇年の脂質異常症患者において XXX スタチン及びフィブラート系高脂血症薬 (以下、フィブラート) の併用により、XXX スタチン単独使用あるいはフィブラート単独使用に比べて、横紋筋融解症の発現リスクが高まる懸念の有無を検討する。

10. 調査の背景

高脂血症治療薬のひとつであるスタチン系薬剤は、コレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に阻害し、血中コレステロールを速やかにかつ持続的に低下させる [1]。一方、フィブラートは、アセチル CoA からメバロン酸に至るコレステロール生合成過程を抑制し(ラット、ヒト)、アセチル CoA カルボキシラーゼ活性を抑制しトリグリセリドの生合成を抑制する [2]。

両薬剤の副作用として横紋筋融解症の発現が知られており、スタチン系薬剤は服用開始 後数ヶ月を経過して徐々に発症することが多い。症状は、筋痛が先行することが多く、末梢 神経障害の合併もしばしば認められることが知られている。フィブラートは、使用開始より 数ヶ月から 2 年程度までの期間に発症することが多い。全身の筋力低下、筋痛、筋けいれ ん、ときにミオグロビン尿症を生じる。

米国における調査ではスタチン服用者において筋痛は、2~7%で生じ、CK上昇や筋力低下は 0.1%~1.0%で認められる。重篤な筋障害は 0.08%程度で生じ、100 万人のスタチン服用者がいた場合には、0.15 人の横紋筋融解症による死亡が出ていることが知られている。他の医薬品との併用、たとえばフィブラート、ニコチン酸製剤、エリスロマイシン、シクロスポリンなどの併用で頻度は上昇すると言われている。CYP3A4 で代謝されるアトルバスタチンやシンバスタチンでは、CYP3A4 を阻害するマクロライド系抗生物質との併用は注意を要する。フィブラートやシクロスポリンとの併用も薬物動態を変化させて血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症の危険を増加させるので特に注意が必要である [3]。

また、スタチン及びフィブラートの添付文書では、高度腎機能患者の併用は原則禁忌となっているが、双方の併用が横紋筋融解症の発症リスクへ与える影響については、併用患者における横紋筋融解症発症数が少ないために十分な情報が得られていない。

近年、レセプトデータや病院カルテデータなど、医療データが蓄積されたデータベースを 医薬品の安全対策の効果の確認に二次活用することが可能であることが示され、本邦にお いては、医療情報データベースの構築の検討及び安全対策の効果の確認への活用について 研究が行われている^[4]。

XXX スタチン(本剤)は、高脂血症治療薬であり、先行して販売されている既存類薬において市販後にフィブラート系薬剤と併用した症例で因果関係の否定できない横紋筋融解症が複数報告されている。そこで、本調査では、スタチン(本剤)とフィブラート系薬剤の併用により、スタチン単剤またはフィブラート系薬剤単剤の使用と比べて、横紋筋融解症の発現リスクが高まる懸念の有無を、医療情報データベースを用いて検討する。

11. 調査に用いる医療情報データベースの概要

11.1. 本調査に使用するデータベース

本調査では \triangle 点会社(以下、 \triangle 点)が管理している医療情報データベース \triangle 点データベースを利用する。

11.2. 使用する医療情報データベースの特徴

△△△データベースは日本の急性期医療機関(DPC 参加病院)○○施設から提供される DPC データ・レセプトデータで構成される医療情報データベースである。日本における急性期医療機関(DPC 参加病院)の約○○%をカバーし、特定の地域に偏っていないという特徴がある。本医療情報データベースには 20○○年○月から 20○○年○月までの診療情報が蓄積されており、患者数は約○○万人である。また、一部の医療機関からは臨床検査値の測定結果も取得しており、臨床検査値結果を調査に利用することができる。

本医療情報データベースは、患者の個人情報及び施設情報とは切り離されたデータが集積されており、連結不可能匿名化が施されている。

一方、原資料に戻ることのできないデータであるため、患者情報の詳細確認や、調査結果の解釈、及びバリデーションには限界がある。また、転院や死亡転帰の情報などはデータベースの性質上取得できない。

また、 $\triangle \triangle \triangle$ データベースの信頼性は、医療機関よりデータを入手してから、本調査に用いるデータセット提供までの一連の工程に関連する手順が整備されており、20〇〇年〇月〇日に $\triangle \triangle$ 会社に訪問調査を実施し、適切であると判断した。

限界点として、レセプトデータベースでの薬剤情報は処方情報であり、実際のコンプライアンス状況(使用状況)を反映していない。

11.3. 本調査で使用するデータソースの定義

本調査で使用するデータソースを以下の通り定義する。2 種類のデータソースを設定し、 評価項目に応じてデータソースを選択する。

- **(1)** フルデータソース:○○施設、約○○万人
- (2) 限定データソース (臨床検査値結果利用可能施設限定):○○施設、約○○万人

12. 調査を行う事項

18. 付録の別紙1を参照。

13. 調査の方法

13.1. 調査の対象期間 (データ期間)

データベースから抽出するデータの期間:20〇年〇月 \sim 20〇〇年〇月

13.2. 調査のデザイン

コホートデザインを用いる。

人年法を用いて、併用群及び単独群の横紋筋融解症の発現率を推定するため、コホートデザインを選択した。横紋筋融解症は薬剤服用から徐々に発現することが知られており、薬剤の曝露期間の影響を含めて発現リスクを解析する必要があると考え、新たに処方された患者(New user)を対象とするデザインを選択した。

13.3. 調査の対象者の範囲

本調査における対象集団を以下の観察期間・組み入れ基準により定義する。なお、本調査で2 通りのデータソースを用いるため、対象集団は2通り作成されることになるが、データソースについて特筆されていない条件は、両対象集団ともに共通とする。

13.3.1. 観察期間

使用するデータソース内で各患者を観察可能とする期間を観察期間とする。

- (1) 観察期間開始日:データ期間における診療開始日もしくは入院日のうちいずれか早 い日
- (2) 観察期間終了日:データ期間における最も遅い保険請求記録日

13.3.2. 対象集団の組み入れ基準及び除外基準

- (1) 対象集団の組み入れ基準(次の全てを満たす患者を組み入れとする)
 - 観察期間における最も早い時点の対象医薬品(スタチンもしくはフィブラート: 別紙4参照)の処方を「初回処方」と定義し、初回処方時点に18歳以上である 患者
 - ◆ 設定理由:成人を対象とするため
 - 初回処方日より 180 日以上前に観察期間開始日がある患者
 - ◆ 設定理由:本調査では新規処方者を対象集団とするため、新規処方者を、 初回処方日前に 180 日間以上の観察期間があることを新規処方された 患者 (New User) と定義した。また、初回処方時点の患者背景因子とし

ての共変量の情報を取得する期間(Look back period)として 180 日間を確保するため。

- (2) 対象集団の除外基準(次のいずれかを満たす患者は除外とする)
 - 初回処方日の1日前から180日前の間に医療記録が認められない患者
 - ◆ 設定理由: Look back period において確認するデータを初回処方日前直 近の 180 日間の情報が必要となるため
 - 初回処方日の翌日(1日後)から360日後までの間に観察期間終了日がある患者
 - ◆ 設定理由:初回処方日以降の観察期間を少なくとも1年間確保するため
 - フルデータソースを用いた場合(主要評価項目の解析)においては、Look back period に、「13.6.1. (1) 主要評価項目:横紋筋融解症」の定義に該当するアウトカムを有する患者。
 - ◆ 設定理由:新規のアウトカム発現を対象とするため
 - 限定データソースを用いた場合(副次評価項目の解析)においては、Look back period に、「13.6.1.(2) 副次評価項目:横紋筋融解症に準ずる筋障害」に該当するアウトカムを有する患者。
 - ◆ 設定理由:新規のアウトカム発現を対象とするため

13.4. 曝露・対照の定義及びそれに用いる事項

本調査における結果(評価項目:横紋筋融解症の有無)に影響を及ぼす因子(曝露)は、スタチン及びフィブラートの併用である。比較対照はスタチン単独使用とする。 曝露及び比較対照となる各薬剤の医薬品コードは別紙 4·1 参照。

<スタチン及びフィブラートの処方継続期間の算出>

スタチン及びフィブラートの処方継続期間を特定する(各薬剤の医薬品コードは別紙 4·1 参照)。各処方において、処方日に処方日数を足した日を処方終了日とし、前回処方 終了日から再処方日のまでの処方の空白期間(Gap)が 90 日未満の場合は処方継続と みなす。また、最終処方から投薬中断とみなすまでの期間(Grace period)とし、最終 処方の処方終了日を基点に 90 日以上再処方がない場合を処方終了とみなす。この場合、最終処方の処方終了日+90 日を処方継続期間終了日とする。

<曝露と対照の定義>

各患者におけるスタチン及びフィブラートの処方継続期間において、曝露状態が変動する時間依存変数として扱うため、曝露区分を以下の通り定義する。

曝露区分	区分名	内容
0	スタチン単剤使用期間	reference
1	同時併用期間	スタチンとフィブラートを同時に使用を
		開始した場合の併用期間
2	SF 併用期間	スタチンを先行使用していてフィブラー
		トと追加した場合の併用期間
3	FS 併用期間	フィブラートを先行使用していてスタチ
		ンを追加した場合の併用期間
4	フィブラート単剤使用期間	フィブラート単剤使用期間

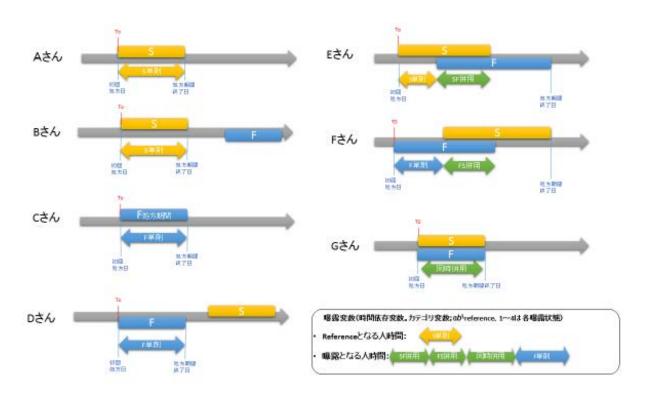


図 曝露変数の取り扱い

13.5. フローチャート

18. 付録の別紙2を参照。

13.6.1. 評価項目

フルデータソースを用いた対象集団には、主要評価項目のアウトカム定義を用いる。また、限定データソースを用いた対象集団には、副次評価項目のアウトカム定義を用いて解析を行う。それぞれの定義は以下の通りとする。

なお、アウトカム定義に使用する各疾患コードは別紙 4-2 参照。

- (1) 主要評価項目:横紋筋融解症の有無(フルデータソース)
 - アウトカム定義: 処方継続期間中における横紋筋融解症に該当する疾患コードの付与。但し、横紋筋融解症に関連する疾患コードの付与以降 90 日以内に、スタチン単独群ではスタチンの処方、フィブラート単独群ではフィブラートの処方、併用群ではスタチンとフィブラートの両方(処方日は同日である必要はない)の処方がある場合を除く。
 - ◆ 設定理由:各薬剤の処方が中止されていない場合アウトカムの発現がな いと見なせるため
 - アウトカム発現日:横紋筋融解症の疾患コード付与日
- (2) 副次評価項目:横紋筋融解症に準ずる筋障害の有無(限定データソース)
 - アウトカム定義:次のA,Bいずれかを満たし、C,Dに該当しないもの
 - A) 処方継続期間中における筋障害に関連する疾患コード*のうち、筋障害に 関連する疾患コードの付与前後 15 日以内(但し、追跡開始日以降)に CK 上昇(臨床検査値異常)を認める場合。但し、CK 上昇は、基準値の 10 倍以上(男性 2,500 IU/I、女性 1,500 IU/I 以上)とする。
 - B) 処方継続期間中における筋障害に関連する疾患コード*のうち、筋障害に 関連する疾患コードの付与前後 15 日以内(但し、追跡開始日以降)にミ オグロビン尿に関連する疾患コードを有する場合

*筋障害に関連する疾患コードには、主要評価項目の横紋筋融解症に該当する疾患コードを含む。

- C) CK 上昇において、CK 上昇が認められた前後 15 日以内に心筋梗塞、心筋炎、悪性症候群、悪性高熱の疾患コードを有する場合
- D) 筋障害に関連する疾患コードのうち、筋障害に関連する疾患コードの付与以降 90 日以内に、スタチン単独群ではスタチンの処方、フィブラート単独群ではフィブラートの処方、併用群ではスタチンとフィブラートの両方(処方日は同日である必要はない)の処方がある場合
- アウトカム発現日:以下の日付のうち、最も早い日をアウトカムの発現日とする。

- ◆ 筋障害に関連する疾患コード付与日、もしくは、CK 上昇を認めた検査実 施日
- ◆ 筋障害に関連する疾患コード付与日、もしくは、ミオグロビン尿に関連する疾患コード付与日

13.7. 共変量及びそれに用いる事項

患者背景及び横紋筋融解症に影響を与えると考えられる変数を共変量とする。 なお、共変量に使用する各薬剤及び疾患コードは別紙 4·1、4·2 参照。

- (1) 患者の基本情報 (Look back period): 性、年齢、入院外来の区別、BMI (入院患者のみ測定)、腎疾患の有無、心疾患の有無、肝疾患の有無、他の高脂血症薬の有無、臨床検査値 (クレアチニン、eGFR 、CK)
- (2) 横紋筋融解症のリスクとして考えられる因子(各曝露区分における追跡期間):アウトカム発現前までの、腎疾患の有無、併用薬剤の有無(ニコチン酸製剤、シクロスポリン)、甲状腺機能低下症の有無、脱水の有無、熱中症の有無(※いずれも曝露変数と連動する時間依存変数)

13.8. バリデーション

<アウトカムの定義>

日薬連 WT3 で実施されたパイロットを元に作成したためバリデーションを実施していない。

留意点:バリデーションに関して、本事例集は、日薬連 WT3 で実施されたパイロットを元に作成したためバリデーションを実施していない。各社のプロトコル作成においてバリデーションの項を記載する際には、バリデーションの必要性を検討した上でバリデーション実施の有無とその理由を記載すること。

13.9. 解析を行う項目及び方法

解析方法の概要を示す。解析方法の詳細については、別途作成する統計解析計画書に定める。

本調査で取り扱うデータは、△△△会社で組み入れ基準・除外基準に合致したデータを作成する。○○○会社は△△△会社から受領したデータを□□□会社に移管し、□□□会社の統計解析実施責任者が統計解析を行う。

<全般事項>

- ・ 欠損値や外れ値の取り扱いについては、解析前のデータレビュープロセスにて判断する。
- · 有意水準は両側 5%とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とする。
- ・ 統計解析ソフトウェアは SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) を用いる。

13.9.1. 患者背景

フルデータソースを用いた場合の、スタチン単剤、フィブラート単剤、SF併用、FS併用、同時併用における、患者の基本情報の共変量(13.7章)の分布を集計する。但し、カテゴリカルデータについては例数及び割合、定量データについては要約統計量を算出する。限定データソースを用いた場合についても、同様の集計を行う。

13.9.2. 曝露期間

フルデータソースを用いた場合の、スタチン単剤、フィブラート単剤、SF 併用、FS 併用、同時併用の曝露期間の集計を行う。限定データソースを用いた場合についても、同様の集計を行う。

13.9.3. 主要解析

① 主要評価項目の人年法によるリスク評価

フルデータソースを用いて、スタチン単剤使用期間(reference)、同時併用期間、SF併用期間、FS併用期間、FS併用期間、フィブラート単剤使用期間のそれぞれにおける、主要評価項目について 1,000 人年あたりの発現率、及びその 95%信頼区間を算出する。また、追跡期間の定義は以下の通りとする。

<追跡開始日>

追跡開始日を初回処方日とする。

<追跡終了日>

以下のいずれかのうち最も早い日を追跡終了日とする。

- (1) アウトカムの発現日
- (2) 処方終了日 (併用使用の場合は、併用終了日)

(3) 観察期間終了日

② 主要評価項目の Cox 回帰によるリスク評価

Cox 回帰モデルにより、スタチン単剤使用期間を reference とした、各曝露期間におけるハザード比及びその 95%信頼区間を出力する。解析は単変量解析(共変量の単変量解析を含む)の他、BMI を除いた共変量にて調整した多変量解析を実施する。

13.9.4. 副次解析

① 主要評価項目の人年法によるリスク評価のサブグループ解析

フルデータソースを用いた場合の、共変量の水準に基づいて層別した部分集団を対象として、1,000人年あたりの発現率、及びその95%信頼区間を算出する。

② 副次評価項目の人年法によるリスク評価

副次評価項目について、限定データソースを用いて、1,000 人年あたりの発現率、 及びその 95%信頼区間を算出する。

③ 副次評価項目の Cox 回帰によるリスク評価

Cox 回帰モデルにより、スタチン単剤使用期間を reference とした、各曝露期間におけるハザード比及びその 95%信頼区間を出力する。解析は単変量解析(共変量の単変量解析を含む)の他、BMI を除いた共変量にて調整した多変量解析を実施する。

13.9.5. 感度解析

① 曝露区分の適切性の検討

- a. 主要解析では併用期間を「同時併用期間」、「SF 併用期間」、「FS 併用期間」と区別していたが、これらを「全併用期間」という曝露カテゴリとして扱った、Cox 回帰を実施する。
- b. 主要解析ではスタチンとフィブラートの併用が終われば併用期間は終了させていたが、これを終了させずに、一度併用したらずっと観察期間終了日まで併用期間として扱った、Cox 回帰を実施する。

② 限定データソースにおける主要評価項目のリスク評価

主要評価項目について、限定データソースを用いて人年法によるリスク評価 (1,000 人年あたりの発現率、及びその 95%信頼区間) を算出する。また、Cox 回帰を実施する。

③ 副次評価項目における個別アウトカムによるリスク評価

副次評価項目の条件である筋障害に関連する疾患コード、CK 上昇(臨床検査値異常)及びミオグロビン尿(疾患コード)をそれぞれ個別のアウトカムとして、限定データソースを用いて 1,000 人年あたりの発現率、及びその 95%信頼区間を算出する。

④ 併用期間終了後における単独使用期間のリスク評価

主要評価項目における併用期間における持越し効果の確認のため、フルデータソースを用いて、併用期間終了後のスタチン単独使用期間とフィブラート単独使用期間について、1,000人年あたりの発現率、及びその95%信頼区間を算出する。

⑤ 異なる効果指標を用いたリスク評価

バイアスの影響を受けやすい観察研究においては、可能な場合には異なる効果指標を用いて、結果の頑健性を確認することが有用であると考えられるため、主要評価項目について、フルデータソースを用いてスタチン単独使用期間を reference とした各曝露期間の発現率比及びその 95%信頼区間を算出する。

13.9.6. 代表的な図表の例示

18. 付録の別紙3を参照。

14. 調査の対象者の数及び設定根拠

 \triangle が提供している Web ツールにおける事前確認により、20 〇年〇月~20 〇年〇月 における各薬剤の症例数(概算)は以下の通りである。

- XXX スタチン (フィブラートとの併用含む): ○○○人
- フィブラート (XXX スタチンとの併用含む):○○○人
- XXX スタチン・フィブラート併用(同月に双方の処方あり): 〇〇〇人

一方、スタチン系薬剤における CK 上昇や筋力低下は 0.1-1.0%、重篤な筋障害は 0.1%程度の発現率と想定される [3]。この時、有意水準両側 5%において、患者構成数、検出したいハザード比とその検出力は以下の通りとなり、XXX スタチンとフィブラート併用患者とXXX スタチン単剤患者との群間比較の際にも一定の検出力を確保していると考えられる。

表 患者構成数ごとの、検出したいハザード比とその検出力 (単剤患者での追跡期間中のアウトカム発現率 0.1%)

患者構成数			検は	出したいハ	ザード比、	検出力(%	6)	
併用	単剤	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0
X	3x	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
X	4x	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
X	5x	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
У	Зу	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
У	4y	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
У	5y	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
Z	2z	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
Z	3z	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
Z	4z	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
a	3a	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
a	4a	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X
a	5a	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X	XX.X

15. 調査の限界

本調査において予想される調査の限界を以下に示す。

- 処方データを用いての解析であり、実際の服用状況を把握したものではないが、処方の空白期間の設定や最終処方から投与中止までの期間を設定するなど、できる限り実際の服用状況に調整できるよう工夫した。
- 観察研究であり、未知の共変量の調整は困難であり、未知の交絡因子が残存する可能性は否定できない。
- 匿名化された状態のデータベースであり、アウトカムのバリデーションスタディは 実施できないが、疾患コードのみでなく、臨床検査値の結果をアウトカムの条件に 加えることでその確からしさの担保に努めた。
- 転院や死亡転帰の情報などはデータベースの性質上、今回入手できていないため、 横紋筋融解症の発現リスクに着目して調査を実施した。

16. 記録の保存

本調査に関わる記録を標準業務手順書に従って保存する。

17. 引用文献

- [1] ○○○® 医薬品インタビューフォーム
- [2] ○○○® 医薬品インタビューフォーム
- [3] 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症 (2006 年 11 月) http://www.pmda.go.jp/files/000143227.pdf [2016 年 7 月閲覧]
- [4] PMDA MIHARI Project https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html [2016 年 7 月閲覧]

18. 付録

別紙 1. データ項目一覧

別紙 2. データソースから解析対象の選択までのフロー

別紙 2-1 主要評価項目 **1の場合

別紙 2-2 副次評価項目 **2の場合

※1 主要評価項目: 横紋筋融解症の有無

※2 副次評価項目:横紋筋融解症に準ずる筋障害の有無

別紙 3. 図表例

別紙 3-1 患者背景

別紙 3-2 1,000 人年あたりの発現率

別紙 3-3 Cox 回帰モデルによる検討 (スタチン単剤 対 各曝露)

別紙 4. 医薬品及び疾患等のデータを選択する際に用いる各種コード

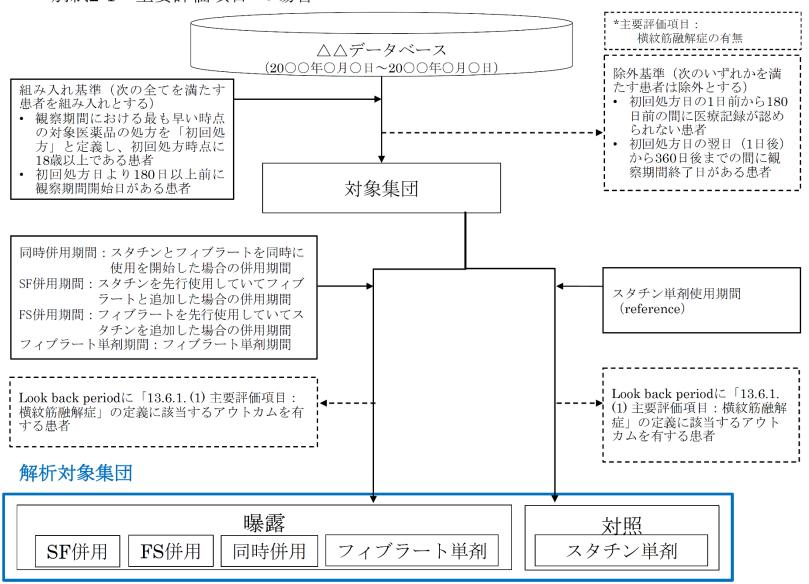
別紙 4-1 医薬品: ATC コードによる定義

別紙 4-2 疾患: ICD-10 コードによる定義

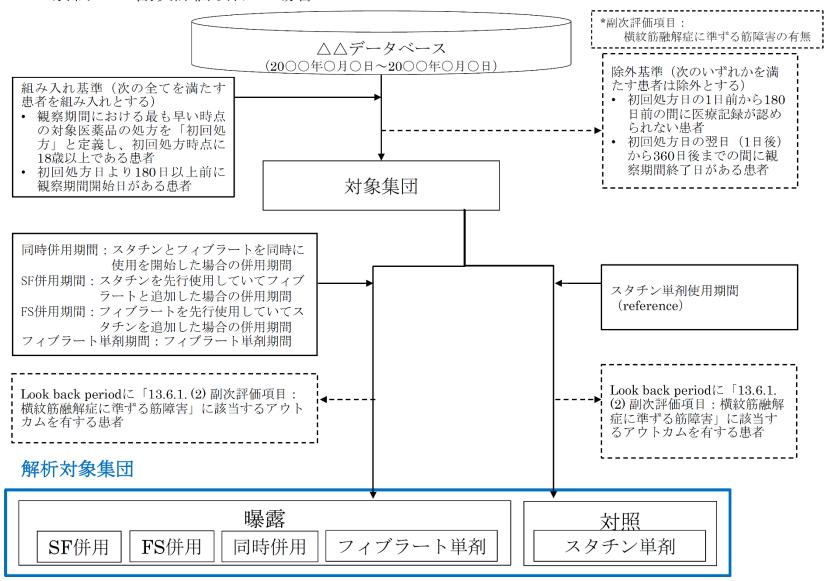
別紙1 データ項目一覧

テーブル名称	データ項目区分	データ項目名称	調査を行う項目
診療情報	投薬	製品名	0
		規格	
		処方量	0
		処方日数	0
	手術	手術料	
		実施項目	
		実施日	
	画像診断	画像診断料	
		実施項目	
		実施日	
	検査	検査料	
		実施項目	0
		実施日	0
		検査結果	0
病名情報	疾患	疾患名	0
714 1114 111	3 1.2	診療開始日	0
		診断 疑い/確定	
		転帰	
		主病名	
		入院の契機となった傷病名	
		入院時併存症	
		入院後発症疾患名	
患者情報	基礎情報	年齢	0
72. 111114	21 WC111 IV	性別	0
		保険種類	
		診療科	
	DPC 情報	身長	0
	DI O IN TK	体重	0
		喫煙指数	
		JCSスコア	
		ADL スコア	
		入院日	0
		退院日	
		及院	
		退院先	
	その他 DPC 情報		
	てい他 DFU 情報	NYHA 分類	
		Hugh-Jones 分類	
		Child-Pugh 分類	
		入院時 GAF 尺度	

別紙2データソースから解析対象の選択までのフロー 別紙2-1 主要評価項目*の場合



別紙2 データソースから解析対象の選択までのフロー 別紙2-2 副次評価項目*の場合



別紙 3 図表例 別紙 3-1 患者背景

		スタチン単剤	フィブラート単剤	SF 併用 ^{a)}	FS 併用 ^{b)}	同時併用 ^{。)}
例数		XX	XX	XX	XX	XX
	男	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)
性別	女	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)
	不明	XX	XX	XX	XX	XX
	測定数	XX	XX	XX	XX	XX
	平均(標準偏差)	XX.X(XX.X)	XX.X(XX.X)	XX.X(XX.X)	XX.X(XX.X)	XX.X(XX.X)
	中央値(最小-最大)	XX.X(XX-XX)	XX.X(XX-XX)	XX.X(XX-XX)	XX.X(XX-XX)	XX.X(XX-XX)
	Q1, Q3	XX.X、XX.X	XX.X、XX.X	XX.X、XX.X	XX.X、XX.X	XX.X、XX.X
左松 / 堤)	40 歳未満	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)
年齢(歳)	40~49 歳	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)
	50~59 歳	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)
	60~74 歳	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)
	75 歳以上	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)
	不明	XX	XX	XX	XX	XX
ᆲᅄ	入院	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)
入院∙外来	外来	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)	XX(XX.X%)

^{*} 同一患者で複数の曝露状態を有する場合には、それぞれの曝露において独立した患者として集計

- a) スタチンを先行使用していてフィブラートを追加
- b) フィブラートを先行使用していてスタチンを追加
- c) スタチンとフィブラートを同時に使用開始

別紙 3-2 1,000 人年あたりの発現率

	スタチン単剤	フィブラート単剤	SF 併用 ^{a)}	FS 併用 ^{b)}	同時併用 °)
例数	XX	XX	XX	XX	XX
発現数	XX	XX	XX	XX	XX
観察人年	XXXXXXXX	xxxxxxxx	XXXXXXX	XXXXXXX	xxxxxxxx
1,000 人年あたりの発現率	X.XX	X.XX	X.XX	X.XX	X.XX
発現率の 95%信頼区間	X.XX-X.XX	X.XX-X.XX	X.XX-X.XX	X.XX-X.XX	X.XX-X.XX

- a) スタチンを先行使用していてフィブラートを追加
- b) フィブラートを先行使用していてスタチンを追加
- c) スタチンとフィブラートを同時に使用開始

別紙 3-3 Cox 回帰モデルによる検討(スタチン単剤 対 各曝露)

	粗ハザ	ード比	調整済ハザード比*		
	ハザード比	95%信頼区間	ハザード比	95%信頼区間	
スタチン単剤	Reference		reference		
FS 併用 ^{a)}	XX.XX	XX.XX-XX.XX	XX.XX	XX.XX-XX.XX	
SF 併用 ^{b)}	XX.XX	XX.XX-XX.XX	XX.XX	XX.XX-XX.XX	
同時併用 ^{c)}	XX.XX	XX.XX-XX.XX	XX.XX	XX.XX-XX.XX	
フィブラート単剤	XX.XX	XX.XX-XX.XX	XX.XX	XX.XX-XX.XX	

- * 性別、年齢、入院外来の別、腎疾患、心疾患、肝疾患、他の高脂血症薬で調整
 - a) スタチンを先行使用していてフィブラートを追加
 - b) フィブラートを先行使用していてスタチンを追加
 - c) スタチンとフィブラートを同時に使用開始

別紙 4 医薬品及び疾患等のデータを選択する際に用いる各種コード 別紙 4-1 医薬品: ATC コードによる定義

項目	変数	定義
曝露	スタチン	C10A1 スタチン系製剤
曝露	フィブラート	C10A2 フィブラート系製剤
共変量	他の高脂血症薬	C10(脂質調整/抗アテローム製剤)のうち、スタチンもしくはフィブラートに該当しない薬剤
共変量	ニコチン酸製剤	A11X9 その他すべてのビタミン, 単味及び配合剤のうち、 一般名 ニコチン酸
共変量	シクロスポリン	L04X0 その他の免疫抑制剤のうち、一般名 シクロスポリン

別紙 4-2 疾患: ICD-10 コードによる定義

項目	変数	定義
	横紋筋融解症	M62.8 その他の明示された筋障害のうち、傷病名 横 紋筋融解もしくは薬剤性横紋筋融解症
評価項目	筋障害	G72.9 ミオパチ〈シ〉一, 詳細不明 M60.9 筋炎, 詳細不明 M62.8 その他の明示された筋障害 M79.1 筋(肉)痛
評価項目	ミオグロビン尿	R82.1 ミオグロビン尿
評価項目	心筋梗塞、心筋炎	I21 急性心筋梗塞I22 再発性心筋梗塞I23 急性心筋梗塞の続発合併症I24 その他の急性虚血性心疾患I25 慢性虚血性心疾患I40 急性心筋炎I41 他に分類される疾患における心筋炎I51.4 心筋炎,詳細不明
評価項目	悪性症候群	G210 悪性症候群
評価項目	悪性高熱	R509 発熱, 詳細不明のうち、傷病名 悪性高熱症
共変量	腎疾患	N00-N08 糸球体疾患 N10-N16 腎尿細管間質性疾患 N17-N19 腎不全 N25-N29 腎及び尿管のその他の障害
共変量	心疾患	I20-25 虚血性心疾患 I30-I52 その他の型の心疾患
共変量	肝疾患	K70-K77 肝疾患
共変量	甲状腺機能低下症	E03 その他の甲状腺機能低下症
共変量	脱水	E86 体液量減少(症)
共変量	熱中症	T67 熱及び光線の作用

事例 3: 想定される照会事項

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
1	重要な照会	調査対象集団	「組み入れ基準及び除外基準」について	対象集団の組み入れ基準として「データ期間(2008年4月
	事項	の選択条件	機構は、対象集団の組み入れ基準及び除外基準につい	~2016年6月)中の医療記録が得られている患者」とある
			て、次のように定義することが適切と考える。なお、本	が、この基準に基づいた場合、次のような患者が対象集団
			調査の目的を踏まえ、次の基準が不適切であると考え	に組み入れられる可能性がある。
			る場合には、適切な組み入れ基準及び除外基準を検討	2008年4月に初回の医療記録があり、2015年6月に
			すること。	二回目の医療記録として対象医薬品
			● 組み入れ基準(次の全てを満たす患者を組み入れと	の初回処方が認められる患者
			する)	この患者については、2008年5月から2015年5月の期間
			- データ期間(2008年4月~2016年6月)中の医療	に他の病院を受診している可能性があり、その場合には当
			記録が得られている患者	該期間における医療記録がデータベース上から適切に追跡
			- 観察期間における最も早い時点の対象医薬品の処方	できない。そのため、対象医薬品の New User を適切に特
			を「初回処方」と定義し、初回処方時点に 18 歳以上で	定するためには、対象医薬品の初回処方日より前の一定期
			ある患者	間内に医療記録が認められている患者を選択する必要があ
			- 観察期間における最も早い医療記録が、初回処方日	ると考える。
			より 180 日以上前にある患者	
			● 除外基準(次のいずれかを満たす患者は除外とす	対象集団の組み入れ基準として「組み入れ期間(2008年10
			る)	月〜 2015 年 6 月)において、スタチン and/or フィブラー
			- 初回処方日の1日前から180日前の間に医療記録が	トの初回処方データを有する 18 歳以上 (初回処方時) の患
			認められない患者	者」とあるが、この記載からは以下のいずれの患者が組み
				入れ対象となるのか明確でない。
				①組み入れ期間における最も早い時点の対象医薬品処
				方(初回処方と定義)に注目し、
				本処方時点において 18 歳以上の患者
				②データ期間における最も早い時点の対象医薬品処方
				(初回処方と定義)に注目し、

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
				本処方時点が組み入れ期間内に存在し、かつ本処方時
				点において 18 歳以上の患者
				また、組み入れ基準を①とする場合、初回処方時点の前 180
				日間に当該医薬品の処方がある患者が除外されないため、
				対象集団には組み入れ期間前のデータ期間中に処方がある
				prevalent user が含まれる可能性が高い。本調査では初回
				処方患者 (New User) を対象とするデザインが想定されて
				いることから、prevalent user を含む可能性がある①の基
				準は適切ではない。
2	重要な照会	調査対象集団	「組み入れ基準及び除外基準」について	対象集団の除外基準として「look back period に評価項目
	事項	の選択条件	本調査においては、2つの異なるデータソースを用い	に該当する疾患コードを有する患者」とあるが、この場合、
			て、それぞれに対象集団を設定しており、対象集団 (デ	look back period に疾患コードはないが、臨床検査値異常
			ータソース)ごとに用いるアウトカム定義が異なるた	が認められる患者がいた場合、初回処方以前に臨床検査値
			め、look back period におけるアウトカムの既往歴を	異常のある患者がいずれかの治療群に組み入れられる可能
			除外するためには、下記のとおり、データソース毎に	性がある。
			除外基準を設定することが適切と考えます。	
			なお、本調査の目的を踏まえ、下記の例示が不適切で	
			あると考える場合には、適切な除外基準を検討してく	
			ださい。	
			(例)	
			1 フルデータソースを用いた場合の除外基準	
			- look back period に横紋筋融解症、筋障害関連の疾患、	
			又は CK 値上昇をきたす疾患の疾患コードを有する患	
			者の中では、ない、マキのよりは、世人のかりません。	
			1限定データソースを用いた場合の除外基準(次のい	
			ずれかを満たす患者は除外とする)	

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
			- look back period に横紋筋融解症、筋障害関連の疾患、	
			 又は CK 値上昇をきたす疾患の疾患コードを有する患	
			者	
			-look back period に CK 値又はミオグロビン上昇が認	
			められる患者	
3	重要な照会	調査対象集団	「組み入れ基準及び除外基準」について	対象集団の組み入れ基準において、スタチン及びフィブラ
	事項	の選択条件	対象集団の組み入れ基準において、スタチン及びフィ	ートの処方データを有する患者のうち、両者の処方期間が
			ブラートの処方データを有する患者のうち、両者の処	重複していない患者の扱いが記載されていない。
			方期間が重複していない患者の扱いが記載されていな	
			い。それぞれの単独群に分類する場合、その旨を記載	
			すること。	
4	重要な照会	アウトカムの	「主要評価項目」について	機構は、CK 値の上昇と筋障害関連の疾患コードが同日に
	事項	設定	「臨床検査値異常(CK上昇 and/orミオグロビン上昇)	発生した場合に横紋筋融解症の発生と定義することが適切
			+筋障害に関連する疾患コード」との記載があるが、	であると考える。
			検査値異常の日付と、疾患コードの日付との時間的制	
			約について記載すること。	
5	重要な照会	アウトカムの	「主要評価項目」について	機構は、副次評価項目として CK 値上昇とミオグロビン上
	事項	設定	ミオグロビン上昇とみなす具体的な基準値を記載する	昇が独立した条件として設定されていることから and 条
			こと。また、臨床検査値異常の定義として、and 又は	件とし、「CK値及びミオグロビン値の上昇と、筋障害関連
			or のどちらの条件を用いるのか、また、CK 上昇と疾	の疾患コードが同日に認められた場合」と定義することが
			患コードとの時間的制約を明記すること。	適切であると考える。
6	重要な照会	アウトカムの	「主要評価項目」について	本患者を分子分母から除外する場合は対象集団の除外基準
	事項	設定	「CK 値が基準値の 10 倍以上(略)かつ、筋障害関連	に含めるべきである (現行の除外基準 : look back period に
			の疾患コードを有する患者。但し、心筋梗塞、心筋炎、	CK 値上昇をきたす疾患が認められた患者)。分子からのみ
			脱水、熱中症など他の CK 値上昇をきたす疾患を認め	除外する場合は CK 値の上昇が認められた日と CK 値上昇
			ない患者」について、他の CK 値上昇をきたす疾患の	をきたす疾患が認められた日の時間的制約(あるいは追跡

連番	カテゴリ	項目	照会	背景・理由
			有無を確認する対象期間、及び CK 値上昇をきたす疾	期間中、等)を記述すべきである。
			患が認められた患者の解析上の扱い(分子からのみ除	
			外するのか、分子分母ともに除外するのか)を明記す	
			ること。	
			CK 値上昇をきたすと考える疾患を、心筋梗塞、心筋	
			炎、脱水、熱中症以外にも想定している場合は、その全	
			て記載すること。	
7	重要な照会	曝露/対照群	「曝露及び比較対照」について	併用開始前の単剤使用期間の除外が、Immortal time bias
	事項	の設定	併用群において、いずれかの薬剤の単剤処方後に他方	につながる可能性が考えられるため
			が追加処方された場合、追加処方前の単剤処方継続期	
			間を単独群の曝露時間として人時間の算出に用いる必	
			要はないか検討し、必要ない場合にはその理由を記載	
			すること。	
8	重要な照会	統計解析手法	「共変量:横紋筋融解症のリスクとして考えられる因	計画書の本文中に引用されている参考文献[3]には、リスク
	事項		子」について	因子として考えられる医薬品として、抗精神病薬、抗パー
			横紋筋融解症のリスク因子として考えられる併用薬剤	キンソン病薬、麻酔薬、筋弛緩剤等、他の複数の医薬品が
			が計画書に記載の医薬品で十分か検討し、参考文献[3]	指摘されているが、現行計画書ではこれらの薬剤がリスク
			を踏まえてリスク因子として考えられる医薬品を全て	因子として共変量に含められていない。
			追加するか、現在の記載で十分であると考えられる場	
			合にはその根拠を記載すること。	