

令和 7 年度 厚生労働科学研究費  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 分担研究報告書

AI を用いた医療情報の医薬品安全への活用に向けた諸要件の調査研究  
分担研究報告書

医薬品安全対策に必要な医療情報ソースの要件(副作用検出、  
因果関係評価に必要なデータなど)に関する研究

研究分担者 太田 実紀  
東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 特任講師

研究要旨

1. 致死性脳出血症例を対象として、多職種 5 名が 3 種類の因果関係評価ツールを用いて評価した結果、評価者間一致度には限界があり、特に情報不足や職種間の判断視点の違いが再現性低下の要因となることが示された。一方で、致死性事象に特化した ACAD-FCH は、Naranjo algorithm と比較して「不明」回答が少なく、死亡例における評価支援に有用である可能性が示唆された。
2. PV における因果関係評価への AI 活用に関するスコーピングレビューを進めており、AI が因果関係評価そのものを行う研究、評価の一部工程を支援する研究、課題や対応策を論じる文献の 3 類型に整理している。今後は、AI 技術の内容、必要な情報、品質要件、性能評価方法、リスク管理などを抽出・整理し、論文化を目指す予定である。
3. PV 業務全体を対象としたプロセスマッピングを実施し、有害事象発生から行政措置に至る一連の流れを可視化するとともに、各プロセスを階層的に整理した。これにより、PV のどの工程でどのような情報が扱われているかを明確化し、AI を適用すべき工程と人手中心で維持すべき工程を議論する基盤を整備した。

1. 因果関係評価研究

昨年度に引き続き、因果関係評価ツールを用いた症例評価研究を実施した。

A. 研究目的

副作用疑い報告は多職種が作成し得る一方、診療経過・記録様式・観察視点は職種で異な

り、評価のばらつきの一因となり得る。また、一般的アルゴリズムは死亡例で観察困難な項目 (dechallenge/rechallenge 等) を含み、致死性事象への適用限界が指摘されている。そこで本研究では、同一の診療情報を用いて、多職種 5 名が、ACAD-FCH (Algorithm for causality assessment of drugs and fatal cerebral

haemorrhage, 致死的脳出血に特化した因果関係評価アルゴリズム)、Naranjo algorithm、WHO-UMC scale の3手法で致死的脳出血症例を評価し、(1)評価者間一致度、(2)「不明」回答の割合、(3)ツール間での判定の違い、(4)情報不足になりやすい項目、を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

単施設・後ろ向き観察研究として、2023年1月1日～12月31日に東京大学医学部附属病院で死亡した患者を母集団とした。死亡に至る経過で頭部画像(CTまたはMRI)により頭蓋内出血(脳実質外出血を含む)が確認され、出血発症前に何らかの投薬があった症例を抽出した。診療情報が利用できない症例、投薬歴が不明な症例等は除外した。評価者は、脳神経外科専門医2名(Rater A, Rater B)、総合内科専門医1名(Rater C)、看護師1名(Rater D)、薬剤師1名(Rater E)の計5名とし、同一の診療情報(画像所見、投薬歴、検査値、臨床経過、併存疾患等を含む電子カルテ情報の全てが利用可能)を用いて、次の3手法により独立に評価した。

(i) ACAD-FCH: 9 設問に「はい/いいえ/不明」で回答し、アルゴリズムに従い4カテゴリ(Probably/ Possibly/ Unlikely/ Unassessable)に分類した。

(ii) Naranjo algorithm: 10 設問に「はい/いいえ/不明」で回答し、合計点から4カテゴリ(Definite/ Probable/ Possible/ Doubtful)に分類した。

(iii) WHO-UMC scale: 基準に基づく全体的判断で6カテゴリ(Certain/ Probable-Likely/ Possible/ Unlikely/ Conditional-Unclassified/ Unassessable-Unclassifiable)に

分類した。

評価者間一致度、設問回答における「不明」割合、情報不足になりやすい項目を比較した。

## C. 結果・考察

### 1) 結果

対象期間の死亡症例は353例であり、このうち因果関係評価の対象となった症例は26例だった。評価者5名は全症例について3種類のツールで評価を完遂した。

percent agreement はNaranjo アルゴリズム、ACAD-FCH、WHO-UMC scale の順に高い傾向を示したが、 $\kappa$  はNaranjo アルゴリズムで著しく低く、WHO-UMC scale でも低値であった。症例単位では、いずれのツールでも8割以上の症例で3人以上の一致が得られ、全ツールで3人以上が一致した症例は20例であった。

判断根拠となる情報が不十分であることを示す「不明」の総数は、Naranjo アルゴリズムで829/1300(63.8%)、ACAD-FCHで493/1170(42.1%)であり、ACAD-FCHの不明率はNaranjo アルゴリズムより21.6ポイント低かった(差:0.216、95%信頼区間0.178-0.255)。

個々の設問回答では、両アルゴリズムに共通して血中濃度に関する設問で「不明」となることが多かった。ACAD-FCH 固有の課題として「薬理作用に一致する所見の有無」で「不明」が多かった。Naranjo アルゴリズムでは、dechallenge/rechallenge など死亡例では原理的に確認困難と考えられる設問で「不明」と回答されることが多かった。

### 2) 考察

因果関係評価の再現性(評価者間一致

度)が低いことは、同一症例でも結論が揺れやすく、追加確認や再評価を要して合意形成に時間がかかるため、個別症例に基づく安全対策の意思決定を遅延させうる。再現性低下の背景として、症例情報の欠落により判断根拠が十分に揃わない状況が生じることがある。

評価者2人の組み合わせでの解析では、看護師-薬剤師で一致が最も高い一方、その一致は「不明」と回答することによる寄与が大きかった。この所見は、両職種が診療録から客観的に取得できる情報(投与歴、検査値、画像報告)に依拠し、推論余地が大きい項目では保守的に「不明」を選びやすい可能性を示す。対照的に、脳神経外科医同士では「はい」または「いいえ」で一致しやすく、同じ専門性も有することで、画像解釈や病態生理の統合に基づく判断が一致度を押し上げた可能性がある。致死的大脑出血の評価では、画像所見(出血部位、血腫量、基礎病変の示唆)と臨床経過の統合が重要であり、専門知の共有が再現性に寄与し得る。一方で、専門医と非専門職の間では、同じ診療情報を見ても「どこまで推論して“ある／ない”を判断するか」が異なり得る。この差は、個々の能力差というより、画像解釈や病態生理の統合に対する経験の違いに由来し、実務上は最終判定の合意形成を難しくする要因となる。

本研究の枠組みは、(i)診療情報から必要な要素を抽出し、(ii)構造化された設問に落とし込み、(iii)評価判定と不確実性を明示する、という点で、AI時代の医薬品安全対策と親和性が高い。近年、個別症例報告の質を定量化し改善点を示す取り組み(vigiGrade等)や[1]、報告に必須情報

が欠落しシグナル検出を阻害するという指摘がある[2]。致死的大脑出血のように情報不足が起こりやすい事象では、ACAD-FCHのような評価ツールをチェックリストとして電子カルテや報告様式に組み込むことで、欠落項目を早期に可視化し、医師-看護師-薬剤師-安全管理部門の分業的補完を促せる可能性がある。さらに、自然言語処理を含むAIによるカルテ要約・候補抽出を用いれば、評価者は設問に対する根拠確認に集中でき、評価の迅速化・均質化が期待される(ただしAIの妥当性検証は別途必要である)。このような「人間の判断を支える構造化」の方向性は、限られた人的資源で多数の報告を扱う規制当局・医療機関にとって実装価値が高い。

## 2. PVにおける因果関係評価にAIを活用した研究の文献レビュー

### A. 研究目的

個々の症例レベルおよび集団レベルの両方において、薬物曝露に関連する有害事象の因果関係进行评估することは、薬物監視の中核をなす。しかし、安全性データの量と複雑性の増大により、この評価はますます困難になっている。因果関係評価を支援するため、人工知能(AI)および関連する自動化技術が提案されるケースが増えている。しかしながら、こうした手法の使用法、それらに伴う情報および品質要件、関連するリスクへの対処方法に関する研究は限られている。

そこで、PVにおける因果関係評価に関してAIベースの手法および必要に応じてAIによって支えられたオートメーション(例:RPA)がどのように利用・提案・議論されているのか、またどのような要件やリスクが報告されているの

かを広く概観することを目的として、スコープingleレビューを実施することとした。

なお、本レビューについては、現在進行中であり、今後論文化する予定である。

## B. 方法

本レビューでは、効果量推定やメタアナリシスではなく、概念やアプローチ、エビデンスの全体像をマッピングすることを目的としてスコープingleレビューを採用した。

- ① 対象: 人を対象とした PV または薬剤安全性関連のデータや症例を用いる研究・情報源
- ② コンセプト: 医薬品(ワクチンやバイオ医薬品を含む)と有害事象との因果関係評価を支援または実施するための AI ベースの手法。個別症例レベルおよび集団レベルのいずれも含む。
- ③ コンテキスト: ヒト用医薬品の PV および安全性評価
- ④ 情報源: 以下の文献データベースを検索する。

- ・ PubMed (MEDLINE)
- ・ Web of Science Core Collection
- ・ ProQuest
- ・ EBSCOhost プラットフォーム (CINAHL, Academic Search Complete などの関連データベースを含む)
- ・ 医中誌 Web (日本語医学文献データベース)

## C. 検索戦略

PubMed 用の完全な検索式を作成し、他のデータベースに合わせてアダプトする。検索式は、以下の 3 つの主要概念に対する統制語彙と自由語を組み合わせる。

- ・ PV / 薬剤安全性  
(例: pharmacovigilance, drug safety,

adverse drug reaction, adverse event, safety signal)

- ・ 因果関係および因果評価  
(例: causality assessment, causal inference, causal model, signal assessment, data completeness, data quality)
- ・ AI / オートメーション  
(例: artificial intelligence, machine learning, deep learning, natural language processing, knowledge graph, expert system, robotic process automation, RPA)

## D. 検索結果

2025 年 12 月 23 日に検索を実施した。2287 件の文献が抽出され、重複除去後 760 文献となった。1 次スクリーニング(タイトルと抄録のみで採否)後に 196 文献が残った。現在 2 次スクリーニング(フルテキストで採否を決定)を実施している。

文献は大きく分けて次の 3 つのカテゴリに分類される見込みである:

- ① AI が因果関係評価を実施し、評価結果を出力するもの
- ② AI は因果関係評価に関連する一部のステップ(医薬品と有害事象の関係を示す文章を抽出するなど)を担うのみのもの。
- ③ PV における因果関係評価に関する論説など、主に課題や対応についてのべているもの

## E. 予定されている抽出データ

文献の基本情報に加え、AI 技術の詳細、因果関係評価に用いられている情報、品質要件や性能評価方法、リスクとその管理などについて抽出し、整理する。

### 3. PV プロセスマッピングプロジェクト

昨年度に作成したハイレベルプロセスマップ(図1)を基に、プロセスリストを作成した(表1)。

PV 業務を「1 有害事象発生」「2 副作用疑い症例の報告」「3 行政による収集・調査・分析」「4 行政による措置」という大きなプロセスで捉え、マップにおいて病院、薬局、患者、企業、PMDA 等の各主体の間で、どのような情報が受け渡されるのかを可視化した。プロセスリストにおいては、各プロセスをサブプロセス A～D までの階層に分解した。

PV プロセスごとに扱う情報の性質は異なり、それに応じて適切な AI 技術や留意事項も変わる。AI 活用の検討においては、どのプロセス、どの情報処理に AI を適用しようとしているのかを明確にすることが重要である。本プロセスリストおよびプロセスマップは、PV における AI 活用をプロセス単位で議論するための活用できる。各組織は、自らの PV 体制や製品に照らし合わせて、どのプロセスから AI 活用を始めるべきか、またどこは当面人手中心を維持すべきかを、リスクと費用対効果の観点から議論できるようになるだろう。

### 4. 研究発表

#### A. 論文発表

該当なし

#### B. 学会発表

1. 太田実紀、宮脇哲、横田慎一郎、小出大介、丸山達也、吉本真、森豊隆志、齊藤延人：医薬品と脳出血の因果関係評価における職種間比較:3 種の評価ツール

を用いた解析。第 30 回日本薬剤疫学会学術総会, 2025 年 11 月

2. 太田実紀、宮脇哲、横田慎一郎、小出大介、丸山達也、吉本真、森豊隆志、齊藤延人：医薬品と脳出血の因果関係評価：多職種による検討。第 46 回日本臨床薬理学会学術総会, 2025 年 12 月
3. Miki Ohta: Causality Assessment of Suspected Drug-Related Fatal Cerebral Haemorrhage: Reporting Considerations for Neurosurgeons, Causality Assessment of Suspected Drug-Related Fatal Cerebral Haemorrhage: Reporting Considerations for Neurosurgeons, 2026 年 2 月

### 5. 参考文献

1. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. Drug safety. 2014;37:65–77.
2. Plessis L, Gómez A, García N, Cereza G, Figueras A. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia-a restraint to the potentiality for signal detection. European Journal of Clinical Pharmacology. 2017;73(6):751–8.

表1. PV プロセスリスト

| プロセス     | サブプロセス<br>A    | サブプロセス<br>B     | サブプロセス<br>C           | サブプロセス<br>D                      |
|----------|----------------|-----------------|-----------------------|----------------------------------|
| 1 有害事象発生 |                |                 |                       |                                  |
|          | 1-1 原疾患による病院受診 |                 |                       |                                  |
|          |                | 1-1-1 受付        |                       |                                  |
|          |                |                 | 1-1-1-1 患者情報・保険情報の確認  |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-1-1-1-1 本人確認（氏名・生年月日・ID）の実施    |
|          |                |                 |                       | 1-1-1-1-2 健康保険証・公費負担・紹介状などの確認    |
|          |                |                 | 1-1-1-2 カルテ作成         |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-1-1-2-1 患者情報・保険情報の登録           |
|          |                |                 |                       | 1-1-1-2-2 受診した診療科の記録             |
|          |                | 1-1-2 患者からの情報収集 |                       |                                  |
|          |                |                 | 1-1-2-1 問診            |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-1-2-1-1 現症状・経過の聴取、記録           |
|          |                |                 |                       | 1-1-2-1-2 既往歴・服薬状況等の確認、記録        |
|          |                |                 | 1-1-2-2 診察            |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-1-2-2-1 理学的所見の確認、記録            |
|          |                |                 |                       | 1-1-2-2-2 検査・治療方針（案）の説明          |
|          |                | 1-1-3 検査        |                       |                                  |
|          |                |                 | 1-1-3-1 検査オーダー        |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-1-3-1-1 検体検査・画像検査の選択、指示        |
|          |                |                 |                       | 1-1-3-1-2 検査実施前の禁忌・リスクの確認        |
|          |                |                 | 1-1-3-2 検査実施・結果取得     |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-1-3-2-1 検体採取・画像撮影などの実施         |
|          |                |                 |                       | 1-1-3-2-2 検査結果のシステム登録・医師への通知     |
|          |                | 1-1-4 治療        |                       |                                  |
|          |                |                 | 1-1-4-1 治療方針の決定       |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-1-4-1-1 診断結果・検査結果の評価           |
|          |                |                 |                       | 1-1-4-1-2 薬物治療・処置・経過観察などの方針決定    |
|          |                |                 |                       | 1-1-4-1-3 患者への説明                 |
|          |                |                 | 1-1-4-2 治療実施          |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-1-4-2-1 処方箋の発行                 |
|          |                |                 |                       | 1-1-4-2-2 薬物治療・処置の実施             |
|          |                |                 |                       | 1-1-4-2-3 治療効果の評価                |
|          | 1-2 薬局         |                 |                       |                                  |
|          |                | 1-2-1 受付        |                       |                                  |
|          |                |                 | 1-2-1-1 処方箋および患者情報の受領 |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-2-1-1-1 処方箋の有効期限・記載内容の確認       |
|          |                |                 |                       | 1-2-1-1-2 患者の氏名・生年月日・連絡先の確認      |
|          |                |                 | 1-2-1-2 受付情報のシステム登録   |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-2-1-2-1 処方箋番号・医療機関情報の入力        |
|          |                |                 |                       | 1-2-1-2-2 患者ID・保険情報・負担区分の登録      |
|          |                | 1-2-2 患者からの情報収集 |                       |                                  |
|          |                |                 | 1-2-2-1 問診            |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-2-2-1-1 現症状・経過の聴取、記録           |
|          |                |                 |                       | 1-2-2-1-2 既往歴・副作用歴・服薬状況等の確認、記録   |
|          |                |                 |                       | 1-2-2-1-3 服薬状況・アドヒアランスの確認        |
|          |                |                 | 1-2-2-2 有害事象・体調変化の聴取  |                                  |
|          |                |                 |                       | 1-2-2-2-1 服薬開始後の症状変化の確認          |
|          |                |                 |                       | 1-2-2-2-2 症状発現時期と服薬との時間的関連の確認・記録 |
|          |                | 1-2-3 処方箋監査     |                       |                                  |
|          |                |                 | 1-2-3-1 処方内容の妥当性確認    |                                  |

|  |                 |                   |                           |                                         |
|--|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
|  |                 |                   |                           | 1-2-3-1-1 用法・用量・投与期間・適応の確認              |
|  |                 |                   |                           | 1-2-3-1-2 年齢・腎機能等に応じた用量調整の必要性確認         |
|  |                 |                   | 1-2-3-2 相互作用・禁忌の確認        |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-2-3-2-1 併用薬との相互作用・重複投与の確認             |
|  |                 |                   |                           | 1-2-3-2-2 アレルギー歴・禁忌疾患に対するリスク評価          |
|  |                 | 1-2-4 レセコン入力      |                           |                                         |
|  |                 |                   | 1-2-4-1 診療報酬・算定情報の入力      |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-2-4-1-1 薬剤コード・数量・用法の入力                |
|  |                 |                   |                           | 1-2-4-1-2 加算・減算要件の確認と入力                 |
|  |                 | 1-2-5 薬剤の交付・服薬指導  |                           |                                         |
|  |                 |                   | 1-2-5-1 薬剤準備・最終鑑査         |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-2-5-1-1 調剤済み薬剤と処方内容の鑑査                |
|  |                 |                   |                           | 1-2-5-1-2 患者情報との鑑査（氏名・薬袋ラベル内容）          |
|  |                 |                   | 1-2-5-2 服薬指導・副作用説明        |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-2-5-2-1 服用方法・保管方法・飲み合わせの説明            |
|  |                 |                   |                           | 1-2-5-2-2 発現し得る主な副作用と発現時の対応（受診・相談窓口）の説明 |
|  | 1-3 服用          |                   |                           |                                         |
|  |                 | 1-3-1 患者による処方薬の服用 |                           |                                         |
|  |                 |                   | 1-3-1-1 薬剤の保管・服用          |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-3-1-1-1 処方指示に基づく服用（用量・回数・タイミング）の実施    |
|  |                 |                   |                           | 1-3-1-1-2 十分な説明に基づく自己管理（飲み忘れ防止等）の実施     |
|  |                 |                   | 1-3-1-2 有害事象発現時の対応        |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-3-1-2-1 症状の自覚・市販薬等による自己対処の実施有無        |
|  |                 |                   |                           | 1-3-1-2-2 症状が持続／増悪した場合の医療機関・薬局への相談・受診判断 |
|  | 1-4 有害事象による病院受診 |                   |                           |                                         |
|  |                 | 1-4-1 受付          |                           |                                         |
|  |                 |                   | 1-4-1-1 患者情報・保険情報の確認      |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-4-1-1-1 本人確認（氏名・生年月日・ID）の実施           |
|  |                 |                   |                           | 1-4-1-1-2 健康保険証・公費負担・紹介状などの確認           |
|  |                 |                   | 1-4-1-2 （初回の場合）カルテ作成      |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-4-1-2-1 患者情報・保険情報の登録                  |
|  |                 |                   |                           | 1-4-1-2-2 受診した診療科の記録                    |
|  |                 | 1-4-2 患者からの情報収集   |                           |                                         |
|  |                 |                   | 1-4-2-1 有害事象の詳細聴取         |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-4-2-1-1 疑われる薬剤名・服薬開始日等の基本情報確認、記録      |
|  |                 |                   |                           | 1-4-2-1-2 症状の内容・部位・重症度・経過の確認、記録         |
|  |                 |                   |                           | 1-4-2-1-3 服薬状況（中止・再開・増量・減量）の確認、記録       |
|  |                 |                   | 1-4-2-2 診察                |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-4-2-2-1 理学的所見の確認、記録                   |
|  |                 |                   |                           | 1-4-2-2-2 検査・治療方針（案）の説明                 |
|  |                 | 1-4-3 検査          |                           |                                         |
|  |                 |                   | 1-4-3-1 検査オーダー            |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-4-3-1-1 検体検査・画像検査の選択、指示               |
|  |                 |                   |                           | 1-4-3-1-2 検査実施前の禁忌・リスクの確認               |
|  |                 |                   | 1-4-3-2 検査実施・結果取得         |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-4-3-2-1 検体採取・画像撮影などの実施                |
|  |                 |                   |                           | 1-4-3-2-2 検査結果のシステム登録・医師への通知            |
|  |                 | 1-4-4 治療          |                           |                                         |
|  |                 |                   | 1-4-4-1 有害事象の重症度評価・対応方針決定 |                                         |
|  |                 |                   |                           | 1-4-4-1-1 重篤性（入院要否、生命の危機等）の評価           |

|              |                 |                    |                       |                                           |
|--------------|-----------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
|              |                 |                    |                       | 1-4-4-1-2 原因薬剤の中止・変更や専門科紹介の要否の判断          |
|              |                 |                    |                       | 1-4-4-1-3 患者への説明                          |
|              |                 |                    |                       | 1-4-4-1-4 当局報告の要否判断                       |
|              |                 |                    |                       | 1-4-4-1-5 救済制度適応の可否判断                     |
|              |                 |                    | 1-4-4-2 治療実施と患者への説明   |                                           |
|              |                 |                    |                       | 1-4-4-2-1 症状緩和・臓器保護などの治療実施                |
|              |                 |                    |                       | 1-4-4-2-2 今後の服薬方針・再発時の対応・報告窓口（主治医・薬局等）の説明 |
| 2 副作用疑い症例の報告 |                 |                    |                       |                                           |
|              | 2-1 医療機関報告（薬剤部） |                    |                       |                                           |
|              |                 | 2-1-1 副作用の疑い       |                       |                                           |
|              |                 |                    | 2-1-1-1 医師から情報提供      |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-1-1-1 診察時に副作用疑いを認識                    |
|              |                 |                    |                       | 2-1-1-1-2 症例情報を薬剤部・安全管理部門へ提供              |
|              |                 |                    | 2-1-1-2 患者から情報提供      |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-1-2-1 患者からの症状・服薬状況の申告受付               |
|              |                 |                    |                       | 2-1-1-2-2 申告内容の診療録・院内様式への記録               |
|              |                 |                    | 2-1-1-3 カンファランス       |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-1-3-1 関係診療科・薬剤部・看護部で症例検討              |
|              |                 |                    |                       | 2-1-1-3-2 副作用疑いの有無・対応方針（中止・継続 等）の決定       |
|              |                 | 2-1-2 医療機関内での情報共有  |                       |                                           |
|              |                 |                    | 2-1-2-1 薬剤部 DI 室      |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-2-1-1 患者情報（カルテ ID、経過、被疑薬など）を整理        |
|              |                 |                    |                       | 2-1-2-1-2 添付文書・文献・既知副作用情報との照合・評価          |
|              |                 |                    | 2-1-2-2 安全管理部門        |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-2-2-1 安全性情報としての受付登録（受付番号付与）           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-2-2-2 院内安全管理会議・関連部門への情報共有準備           |
|              |                 |                    | 2-1-2-3 院内へ共有         |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-2-3-1 関連する委員会の議題として症例を提示              |
|              |                 |                    |                       | 2-1-2-3-2 再発防止策・情報発信の要否検討                 |
|              |                 | 2-1-3 報告書作成        |                       |                                           |
|              |                 |                    | 2-1-3-1 原案作成          |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-3-1-1 カルテ記載（検査結果含む）の確認、記録             |
|              |                 |                    |                       | 2-1-3-1-2 患者に現在の状況確認、記録                   |
|              |                 |                    |                       | 2-1-3-1-3 PMDA 様式に沿ったドラフト作成               |
|              |                 |                    | 2-1-3-2 院内で確認、修正      |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-3-2-1 薬剤部内レビュー（整合性・記載漏れ・用語確認）         |
|              |                 |                    |                       | 2-1-3-2-2 コメント反映・修正後の最終案確定                |
|              |                 | 2-1-4 報告           |                       |                                           |
|              |                 |                    | 2-1-4-1 PMDA へ報告      |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-4-1-1 オンライン報告または報告様式への入力              |
|              |                 |                    |                       | 2-1-4-1-2 送信（オンラインまたは FAX）                |
|              |                 |                    | 2-1-4-2 報告した情報を病院内で共有 |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-1-4-2-1 安全管理部門・関係診療科への報告完了連絡            |
|              |                 |                    |                       | 2-1-4-2-2 院内ニュース・勉強会での事例紹介・共有             |
|              | 2-2 企業報告        |                    |                       |                                           |
|              |                 | 2-2-1 副作用疑い症例の情報入手 |                       |                                           |
|              |                 |                    | 2-2-1-1 医師から情報提供      |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-2-1-1-1 医療機関からの電話・FAX・メール等による連絡受付       |
|              |                 |                    |                       | 2-2-1-1-2 診療録写し・検査結果等の提供資料の収集・管理          |
|              |                 |                    | 2-2-1-2 薬局から情報提供      |                                           |
|              |                 |                    |                       | 2-2-1-2-1 薬局からの問い合わせ・情報提供窓口での受付           |

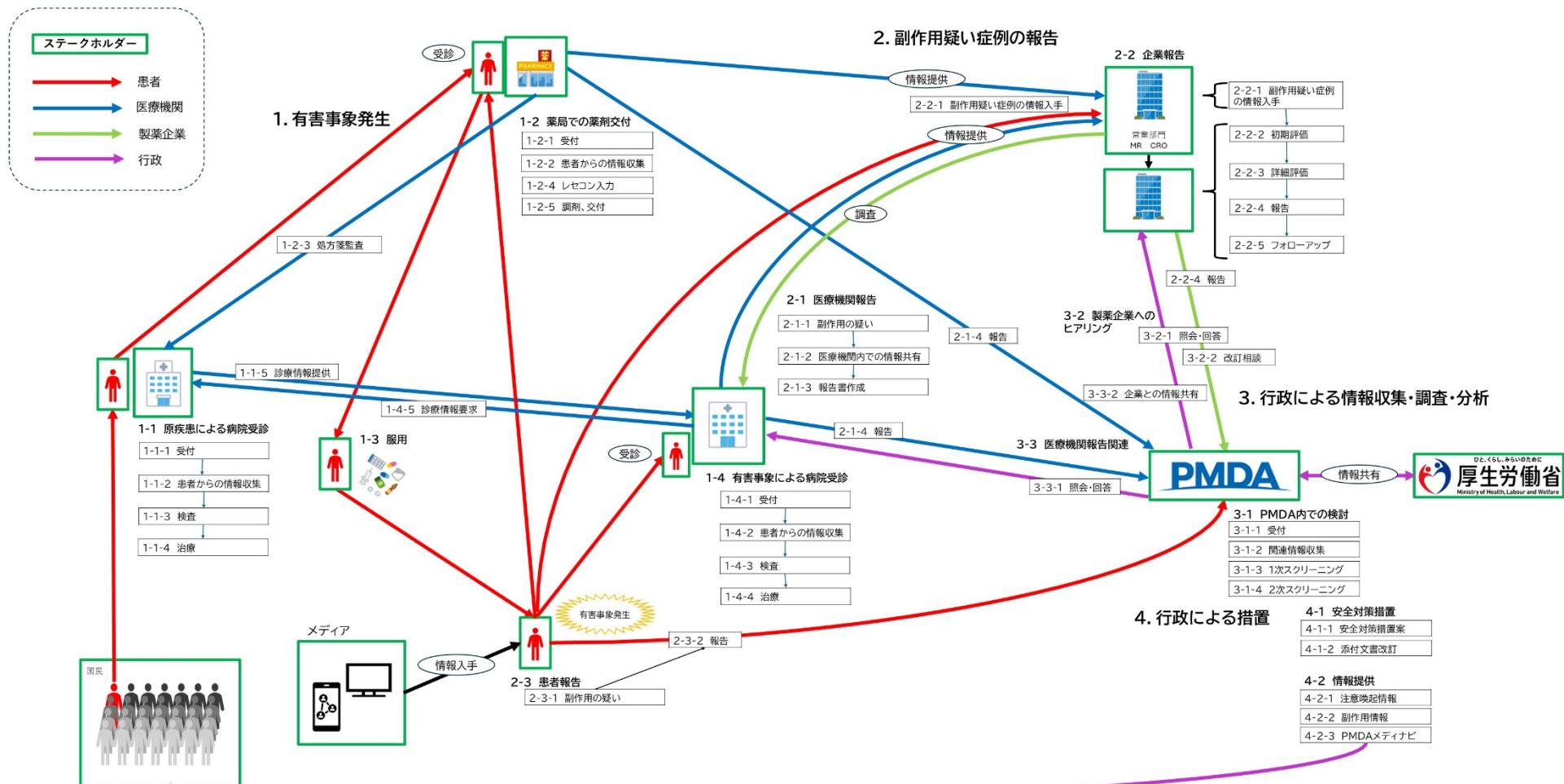
|  |  |            |                              |                                           |
|--|--|------------|------------------------------|-------------------------------------------|
|  |  |            |                              | 2-2-1-2-2 薬歴情報・服薬状況・残薬状況の取得・整理            |
|  |  |            | 2-2-1-3 患者から情報提供             |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-1-3-1 コールセンター・Web フォーム等での患者申告受付       |
|  |  |            |                              | 2-2-1-3-2 症状・服薬状況・経過の聞き取り・初期記録            |
|  |  |            | 2-2-1-4 PMDA から情報提供          |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-1-4-1 PMDA による医療機関報告の共有情報受領、確認        |
|  |  |            |                              | 2-2-1-4-2 社内データベースへの取り込み                  |
|  |  |            | 2-2-1-5 文献・学会報告からの情報入手       |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-1-5-1 文献情報などの定期モニタリング                 |
|  |  |            |                              | 2-2-1-5-2 自社製品関連症例の抽出、登録                  |
|  |  | 2-2-2 初期評価 |                              |                                           |
|  |  |            | 2-2-2-1 基本情報確認               |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-2-1-1 患者属性・投与薬剤・有害事象・時間関係の確認          |
|  |  |            |                              | 2-2-2-1-2 情報の充足確認・症例受付可否判断                |
|  |  |            | 2-2-2-2 追加情報依頼               |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-2-2-1 不足情報（検査値・既往歴・併用薬 等）の特定          |
|  |  |            |                              | 2-2-2-2-2 医療機関・薬局・患者への照会実施および追跡管理         |
|  |  |            | 2-2-2-3 予備評価（因果関係、重篤性、予測可能性） |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-2-3-1 暫定的な因果関係評価（可能性区分の一次判定）          |
|  |  |            |                              | 2-2-2-3-2 重篤性・予測可能性・期待性に基づく報告要否の一次判定      |
|  |  |            | 2-2-2-4 コーディング、データ入力         |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-2-4-1 MedDRA 等を用いた有害事象・適応症・既往歴のコーディング |
|  |  |            |                              | 2-2-2-4-2 安全性データベースへの症例登録・初期データ入力         |
|  |  | 2-2-3 詳細評価 |                              |                                           |
|  |  |            | 2-2-3-1 医療専門家評価の要否検討         |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-3-1-1 症例の重篤性・公衆衛生上のインパクト評価            |
|  |  |            |                              | 2-2-3-1-2 社外・社内専門医へのコンサルテーション要否の判断        |
|  |  |            | 2-2-3-2 再評価（因果関係、重篤性、予測可能性）  |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-3-2-1 追加情報・専門家意見を踏まえた因果関係再評価          |
|  |  |            |                              | 2-2-3-2-2 重篤性・予測可能性の最終評価と結論整理             |
|  |  |            | 2-2-3-3 報告基準確認               |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-3-3-1 国内外規制（GVP、ICH ガイドライン等）との照合      |
|  |  |            |                              | 2-2-3-3-2 報告区分（15 日/30 日 等）・報告期限・様式の特     |
|  |  |            | 2-2-3-4 報告書作成                |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-3-4-1 安全性データベースでの症例ナラティブ作成・添付情報整理     |
|  |  |            |                              | 2-2-3-4-2 安全管理責任者レビュー用ドラフト報告書の作成          |
|  |  |            | 2-2-3-5 シグナル評価への反映要否検討       |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-3-5-1 既存シグナルとの関連・新規シグナル候補の有無を評価、記録    |
|  |  |            |                              | 2-2-3-5-2 リスク管理計画・再評価計画への反映要否の検討、記録       |
|  |  | 2-2-4 報告   |                              |                                           |
|  |  |            | 2-2-4-1 安全管理責任者の確認           |                                           |
|  |  |            |                              | 2-2-4-1-1 報告内容・評価妥当性・規制適合性の最終レビュー         |
|  |  |            |                              | 2-2-4-1-2 報告書への承認・電子署名および承認記録の保           |

|                 |     |        |         |                                             |
|-----------------|-----|--------|---------|---------------------------------------------|
|                 |     |        |         | 存                                           |
|                 |     |        | 2-2-4-2 | PMDAへ報告                                     |
|                 |     |        |         | 2-2-4-2-1 E2B 等による電子報告データの送信                |
|                 |     |        |         | 2-2-4-2-2 受理確認の取得・エラー発生時の再送・修正対応            |
|                 |     |        | 2-2-4-3 | 情報共有（社内、提携企業）                               |
|                 |     |        |         | 2-2-4-3-1 社内関係部門（開発担当・MR 等）への報告内容共有         |
|                 |     |        |         | 2-2-4-3-2 提携企業・共同開発会社への情報提供・再報告調整           |
|                 |     |        | 2-2-4-4 | グローバル本社・他国当局への報告                            |
|                 |     |        |         | 2-2-4-4-1 グローバル本社安全性部門への症例情報・評価結果報告         |
|                 |     |        |         | 2-2-4-4-2 他国当局への報告要否確認と報告スケジュール調整           |
|                 |     | 2-2-5  | フォローアップ |                                             |
|                 |     |        | 2-2-5-1 | 追加情報収集                                      |
|                 |     |        |         | 2-2-5-1-1 フォローアップ対象症例の抽出・優先順位付け             |
|                 |     |        |         | 2-2-5-1-2 医療機関・薬局・患者への再照会計画の策定・実施           |
|                 |     |        | 2-2-5-2 | 症例情報の更新                                     |
|                 |     |        |         | 2-2-5-2-1 取得した追加情報の内容確認・既存データとの整合性チェック      |
|                 |     |        |         | 2-2-5-2-2 安全性データベースへの情報更新・評価結果の改訂           |
|                 |     |        | 2-2-5-3 | 再報告・当局対応                                    |
|                 |     |        |         | 2-2-5-3-1 改訂報告書（E2B フォローアップ）の作成・送信          |
|                 |     |        |         | 2-2-5-3-2 当局からの照会事項への回答案作成・社内承認取得           |
|                 |     |        | 2-2-5-4 | 社内フィードバック                                   |
|                 |     |        |         | 2-2-5-4-1 フォローアップ結果の社内安全性会議・委員会での報告         |
|                 |     |        |         | 2-2-5-4-2 SOP・教育資料・FAQ・リスク最小化策への反映          |
|                 | 2-3 | 患者報告   |         |                                             |
|                 |     | 2-3-1  | 副作用の疑い  |                                             |
|                 |     |        | 2-3-1-1 | 医師からの情報提供                                   |
|                 |     |        |         | 2-3-1-1-1 診察時に患者へ副作用の可能性と重大性を説明             |
|                 |     |        |         | 2-3-1-1-2 （必要に応じて）副作用救済制度の案内                |
|                 |     |        | 2-3-1-2 | 薬局からの情報提供                                   |
|                 |     |        |         | 2-3-1-2-1 服薬指導時・相談時に副作用の可能性を説明              |
|                 |     |        |         | 2-3-1-2-2 患者報告窓口・報告方法（Web・書面・電話等）の案内        |
|                 |     |        | 2-3-1-3 | メディアからの情報提供                                 |
|                 |     |        |         | 2-3-1-3-1 行政・企業・患者団体による広報・啓発情報の発信           |
|                 |     |        |         | 2-3-1-3-2 患者・家族によるテレビ・Web サイト・SNS 等の閲覧・情報取得 |
|                 |     | 2-3-2  | 報告      |                                             |
|                 |     |        | 2-3-2-1 | PMDAへ患者報告                                   |
|                 |     |        | 2-3-2-2 | 企業のコールセンターに報告                               |
| 3 行政による収集・調査・分析 |     |        |         |                                             |
|                 | 3-1 | PMDA 内 |         |                                             |
|                 |     | 3-1-1  | 受付      |                                             |
|                 |     |        | 3-1-1-1 | 企業報告受付                                      |
|                 |     |        |         | 3-1-1-1-1 電子報告システム（E2B 等）・書面による報告の受領・受付登録   |
|                 |     |        |         | 3-1-1-1-2 必須項目・報告期限・重複報告の有無等の形式的チェック        |
|                 |     |        | 3-1-1-2 | 医療機関報告データベース入力                              |
|                 |     |        |         | 3-1-1-2-1 医療機関からの報告票の受領・内容確認                |

|  |           |                 |                           |                                              |
|--|-----------|-----------------|---------------------------|----------------------------------------------|
|  |           |                 |                           | 3-1-1-2-2 安全対策システムへの入力・登録内容の確認               |
|  |           |                 | 3-1-1-3 患者報告受付            |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-1-3-1 Web による患者報告の受付・記録                  |
|  |           |                 |                           | 3-1-1-3-2 個人情報の取扱い・匿名化・識別番号付与                |
|  |           |                 | 3-1-1-4 データ品質管理           |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-1-4-1 重複症例・誤入力・欠損項目のチェック                 |
|  |           |                 |                           | 3-1-1-4-2 用語・コーディング（MedDRA 等）の統一・修正          |
|  |           | 3-1-2 関連情報収集    |                           |                                              |
|  |           |                 | 3-1-2-1 国内外安全性情報の収集       |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-2-1-1 海外当局（FDA、EMA 等）・WHO データベースからの情報取得  |
|  |           |                 |                           | 3-1-2-1-2 企業経由で学会報告・文献・公表シグナル情報の収集・整理        |
|  |           |                 | 3-1-2-2 他行政データの参照（研究レベル？） |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-2-2-1 レセプト・DPC 等の医療情報データベースからの集計データ取得    |
|  |           |                 |                           | 3-1-2-2-2 他部局・他機関保有データとの照合・リンク設定             |
|  |           | 3-1-3 1次スクリーニング |                           |                                              |
|  |           |                 | 3-1-3-1 因果関係評価            |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-1-1 適正使用判断                             |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-1-2 既知・未知判断                            |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-1-3 重症度判断                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-1-4 患者背景確認                             |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-1-5 評価結果入力                             |
|  |           |                 | 3-1-3-2 データマイニング、シグナル検出   |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-2-1 PRR・ROR 等の統計指標の算出・しきい値判定           |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-2-2 シグナル候補症例群の抽出・一覧表作成                 |
|  |           |                 | 3-1-3-3 案件の作成             |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-3-1 シグナル候補の概要（薬剤、事象、症例数 等）の要約          |
|  |           |                 |                           | 3-1-3-3-2 2次スクリーニングに付議する案件資料（説明資料・ラインリスト）の作成 |
|  |           | 3-1-4 2次スクリーニング |                           |                                              |
|  |           |                 | 3-1-4-1 関連情報の確認           |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-4-1-1 文献・他国の規制措置状況の確認                    |
|  |           |                 |                           | 3-1-4-1-2 専門委員・外部有識者からの意見聴取・技術的助言の取得         |
|  |           |                 | 3-1-4-2 緊急措置の要否           |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-4-2-1 リスクの大きさ（重篤性、発現頻度、代替療法の有無 等）の評価     |
|  |           |                 |                           | 3-1-4-2-2 緊急安全性情報、回収、使用上の注意改訂等の必要性判断         |
|  |           |                 | 3-1-4-3 厚労省との情報共有         |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-1-4-3-1 案件概要・評価結果・提案措置を整理した調査報告資料の作成       |
|  |           |                 |                           | 3-1-4-3-2 会議などでの説明、追加指示・方針の確認                |
|  | 3-2 対製薬企業 |                 |                           |                                              |
|  |           | 3-2-1 照会・回答     |                           |                                              |
|  |           |                 | 3-2-1-1 照会事項作成、送付         |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-2-1-1-1 不明点・確認事項を整理                        |
|  |           |                 |                           | 3-2-1-1-2 回答期限を明示した照会文書の作成・送付                |
|  |           |                 | 3-2-1-2 企業見解受理            |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-2-1-2-1 企業からの回答書・添付資料の受領・受付登録              |
|  |           |                 |                           | 3-2-1-2-2 回答内容の妥当性・不足情報・矛盾点の確認               |
|  |           |                 | 3-2-1-3 企業面会              |                                              |
|  |           |                 |                           | 3-2-1-3-1 面会目的・議題の設定および出席者の調整                |
|  |           |                 |                           | 3-2-1-3-2 面会実施・議事録作成・合意事項の確認                 |

|           |            |                        |                        |                                         |
|-----------|------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------------|
|           |            |                        | 3-2-1-4 追加照会の要否判断      |                                         |
|           |            |                        |                        | 3-2-1-4-1 回答後も残る論点・情報不足の洗い出し            |
|           |            |                        |                        | 3-2-1-4-2 必要に応じた再照会・追加資料提出要請の実施         |
|           |            | 3-2-2 (企業からの) 添付文書改訂相談 |                        |                                         |
|           |            |                        | 3-2-2-1 改訂内容および根拠症例の確認 |                                         |
|           |            |                        |                        | 3-2-2-1-1 改訂案の文言と法令・通知・ガイドラインとの整合性確認    |
|           |            |                        |                        | 3-2-2-1-2 根拠症例・試験成績・文献の質と量の評価           |
|           |            |                        | 3-2-2-2 企業面会           |                                         |
|           |            |                        |                        | 3-2-2-2-1 改訂案・背景・企業側評価の詳細説明の聴取          |
|           |            |                        |                        | 3-2-2-2-2 文言修正案・実施時期・リスク最小化策の内容について協議   |
|           |            |                        |                        |                                         |
|           | 3-3 対医療機関  |                        |                        |                                         |
|           |            | 3-3-1 照会               |                        |                                         |
|           |            |                        | 3-3-1-1 照会事項作成・送付      |                                         |
|           |            |                        |                        | 3-3-1-1-1 診療録・検査値等に基づく確認事項・追加情報項目の整理    |
|           |            |                        |                        | 3-3-1-1-2 医療機関宛て照会文書の作成・送付(期限・連絡先の明示)   |
|           |            |                        | 3-3-1-2 回答受領・確認        |                                         |
|           |            |                        |                        | 3-3-1-2-1 医療機関からの回答・添付資料の受領・登録          |
|           |            |                        |                        | 3-3-1-2-2 回答内容の整合性・充足性の確認、不足時の補足依頼判断    |
|           |            |                        | 3-3-1-3 追跡・補足照会        |                                         |
|           |            |                        |                        | 3-3-1-3-1 回答未着の場合のフォロー連絡・リマインド          |
|           |            |                        |                        | 3-3-1-3-2 追加質問・長期予後等の追跡情報の再照会           |
|           |            | 3-3-2 企業との情報共有         |                        |                                         |
|           |            |                        | 3-3-2-1 情報共有範囲の整理      |                                         |
|           |            |                        |                        | 3-3-2-1-1 個人情報保護・秘密保持の観点から共有可能情報の選定     |
|           |            |                        |                        | 3-3-2-1-2 匿名化・マスキング等の処理方針の決定            |
|           |            |                        | 3-3-2-2 企業への情報提供       |                                         |
|           |            |                        |                        | 3-3-2-2-1 必要最小限の範囲での症例情報・評価結果の提供        |
|           |            |                        |                        | 3-3-2-2-2 企業からの確認・質問への対応および記録           |
| 4 行政による措置 |            |                        |                        |                                         |
|           | 4-1 安全対策措置 |                        |                        |                                         |
|           |            | 4-1-1 安全対策措置案          |                        |                                         |
|           |            |                        | 4-1-1-1 措置オプションの整理     |                                         |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-1-1 添付文書改訂・緊急安全性情報・回収・使用制限等の選択肢整理 |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-1-2 各オプションのメリット・デメリット・実現可能性の検討    |
|           |            |                        | 4-1-1-2 専門家との協議        |                                         |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-2-1 専門委員選定                        |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-2-2 専門協議資料作成                      |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-2-3 専門委員の評価の取得                    |
|           |            |                        | 4-1-1-3 PMDA内調整・方針決定   |                                         |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-3-1 関係部局との調整、法令・通知との整合性確認         |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-3-2 最終的な安全対策措置の(案)の決定             |
|           |            |                        | 4-1-1-4 医薬品等安全対策部会     |                                         |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-4-1 報告資料作成                        |
|           |            |                        |                        | 4-1-1-4-2 審議結果の記録                       |
|           |            | 4-1-2 添付文書改訂           |                        |                                         |
|           |            |                        | 4-1-2-1 通知・指示の発出       |                                         |
|           |            |                        |                        | 4-1-2-1-1 企業に対する改訂指示・期限設定・報告要件の明示       |

|  |     |       |                            |                                            |
|--|-----|-------|----------------------------|--------------------------------------------|
|  |     |       |                            | 4-1-2-1-2 関係団体・医療機関向けの事務連絡・通知文書の作成・発出      |
|  |     |       | 4-1-2-2                    | 改訂実施状況の確認                                  |
|  |     |       |                            | 4-1-2-2-1 改訂済み添付文書の提出状況・反映状況の確認            |
|  |     |       |                            | 4-1-2-2-2 電子添文・各種データベース・情報提供資材への反映確認       |
|  |     |       | 4-1-2-3                    | 追加対策の要否検討                                  |
|  |     |       |                            | 4-1-2-3-1 改訂後の副作用報告動向・安全性シグナルのモニタリング       |
|  |     |       |                            | 4-1-2-3-2 必要に応じたさらなる改訂・リスク最小化策の検討          |
|  | 4-2 | 情報提供  |                            |                                            |
|  |     | 4-2-1 | 注意喚起情報                     |                                            |
|  |     |       | 4-2-1-1                    | 注意喚起内容の整理                                  |
|  |     |       |                            | 4-2-1-1-1 医療現場に伝えるべきリスク・対象患者・注意点の抽出        |
|  |     |       |                            | 4-2-1-1-2 資料案の作成                           |
|  |     |       | 4-2-1-2                    | 情報発信・メディア対応                                |
|  |     |       |                            | 4-2-1-2-1 ホームページ・記者会見・SNS 等での情報発信の実施       |
|  |     |       |                            | 4-2-1-2-2 報道機関からの問い合わせへの対応、報道内容の把握・必要な補足説明 |
|  |     | 4-2-2 | 副作用情報（JADER、副作用疑い症例ラインリスト） |                                            |
|  |     |       | 4-2-2-1                    | 定期的な情報更新                                   |
|  |     |       | 4-2-2-2                    | Web アクセス数・閲覧傾向・ダウンロード数の把握                  |
|  |     | 4-2-3 | PMDA メディナビ                 |                                            |
|  |     |       | 4-2-3-1                    | 配信コンテンツの選定                                 |
|  |     |       | 4-2-3-2                    | 編集・配信準備                                    |
|  |     |       | 4-2-3-3                    | 配信・登録者管理                                   |



### 図1 PVプロセス・ハイレベルマップ

ステークホルダーとして、患者、医療機関（病院、薬局）、製薬企業、行政機関（PMDA、厚生労働省）、メディアを設定した。医薬品と副作用が疑われる事象の因果関係評価に必要な情報には、事象が発生する以前のものが含まれると考え、当該医薬品が処方されるに至った「原疾患による病院受診」をスタート地点とした。

プロセスは大きく4つのステップ（レベル1）に分けた。

1. 有害事象発生：原疾患による病院受診から有害事象による病院受診まで
2. 副作用疑い症例の報告：副作用の発見から行政への報告まで
3. 行政による情報収集・調査・分析：副作用疑い症例報告の受付から調査・分析まで
4. 行政による措置：安全対策措置から国民への情報提供まで

各ステップをより細かなサブプロセス（A～D）に分解し、図ではプロセス～サブプロセスBまでの階層構造を示している。