レギュラトリーサイエンスセンター設立とその活動

○野嶋和久[1]、宇山佳明[1]、加藤祐一[1]、佐藤大作[1]、武田康久[1]、矢守隆夫[1]、新井洋由[1]　[1]PMDA

要旨

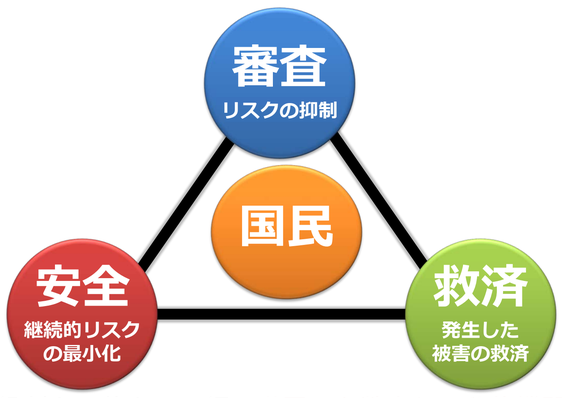
独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）では、医薬品、医療機器、再生医療等製品等の品質、有効性及び安全性に関する助言・審査（承認審査）、市販後の安全性情報の収集・分析・情報提供（安全対策）、医薬品等による健康被害に対する救済（健康被害救済）の3つを、主な業務としている。この医薬品等の承認前から製造販売後までの一貫した業務による「セイフティ・トライアングル」を通じて医療水準の向上に貢献することを目的としている。

PMDAは、本年4月にレギュラトリーサイエンス（RS）センターを設立し、リアルワールドデータ、電子申請データによる承認審査と市販後調査・安全対策の強化及びアカデミア等外部機関との連携によるRSの推進に関わるPMDAの活動を一元化した。

ビッグデータ時代に対応するため、RSセンターでは、CDISC標準に基づき集積された治験データを活用するとともに、リアルワールドデータである患者レジストリあるいはMID-NET®、ナショナルレセプト等の電子診療情報等の活用を通じて、医薬品の承認審査および安全対策の質の向上に取り組むこととしている。こうした活動の基盤は、科学的知見に基づくものでなければならず、日々進化する科学技術に対応するため、アカデミアとの連携や国際的な動向への配慮が求められている。RSセンターでは、科学委員会、包括的連携協定等を推進することで、アカデミア等と連携し、レギュラトリーサイエンス（RS）に精通した人材育成を行うとともに、RS研究を推進し積極的な情報発信にも努めている。また、国際的な規制対応について議論を行うICMRA活動におけるホライゾンスキャニングを通じて、国内外の最先端科学技術の情報を積極的に収集すること、革新的技術に国際的整合化も踏まえながら迅速に対応するため、世界各国の規制当局との連携強化を図ることなども行っている。

RSセンターは、今後以上の活動を通じて、審査・安全対策の質の向上に貢献し、革新的医薬品等の開発に資するガイドライン等の発信へつなげることを目標とする。

PMDAの業務とレギュラトリーサイエンス

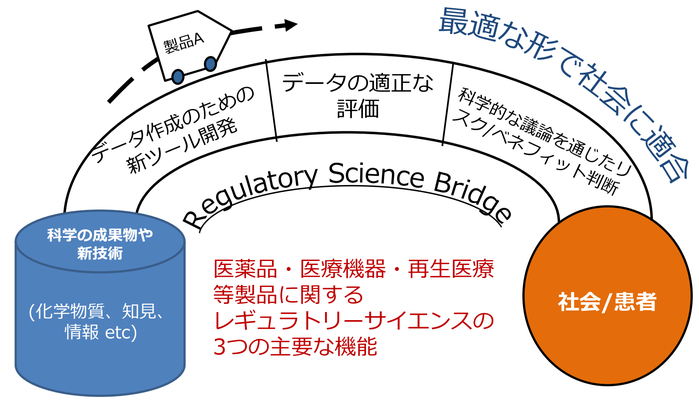


３つの役割を一体として行う世界でも数少ない公的機関として、レギュラトリーサイエンスに基づき、より安全でより品質のよい製品をより早く医療現場に届け、医療水準の向上に貢献する。

レギュラトリーサイエンスとは

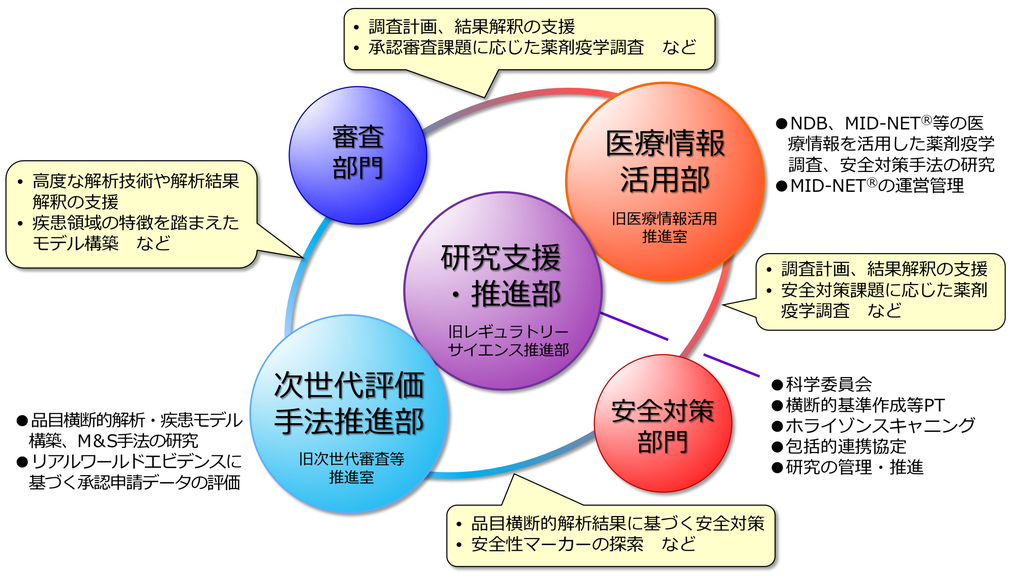
◆「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」
（第4次科学技術基本計画 平成23年8月19日閣議決定）

◆「医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興」
（平成26年5月30日制定 健康医療戦略推進法）



Tominaga T et al. *Clin Pharmacol Ther*. 90(1): 29-31, 2011.より引用改変

レギュラトリーサイエンスセンターの概要



レギュラトリーサイエンスセンター

専門家育成、知識の醸成
・国内アカデミアとの共同研究
・海外規制当局・海外アカデミアとの連携

研究支援・推進部
最新科学技術を踏まえたGL等作成、PMDA内外のRS連携、企画調整
•科学委員会、横断的基準作成等PT、
•ホライゾンスキャニング、包括的連携、研究の管理・推進等

次世代評価手法推進部
新医薬品の治験データを集積したデータベース
平成28年10月データ受付開始
•最も詳細かつ精度が高い臨床データ
•新薬の臨床試験データを集積

医療情報活用部
NDB、MID-NET®等の医療情報データベース
•高品質で多様なデータを用いた医薬品安全性評価
（電子カルテ、レセプト、DPC）

治験データでの検討

平成３０年度から検討開始、データ集積に合わせて徐々に対象拡大。

• 投薬後の症状を表現する数理モデル※を作成し、多様な背景因子の患者の症状推移をシミュレーション（モデリング&シミュレーション）　※ある現象の時間変化等を数式を用いて模倣する
• 複数の類薬のデータを品目横断的に解析して、患者背景因子と有効性や有害事象との関連性を検討

有効性・安全性に影響する候補因子を抽出

平成30年度から開始。徐々に対象拡大。

製販後の医療情報での検討

• 薬剤疫学的手法により、候補因子を中心に有効性・安全性との関連性を検討

継続的なベネフィット／リスク評価　(適切な投与患者、用法・用量、注意喚起等の検討)

・グローバルな基準の導入・運用
・先進的なデータ解析手法・薬剤疫学的手法の導入と開発

貴重なデータを最大限有効活用 ⇒ 医薬品評価の質の向上及び医薬品開発の効率化に貢献

次世代審査・相談体制

承認申請時

電子データの提出

◆非臨床試験及び臨床試験データの電子データの提出

電子データの専用サーバへの保管とデータベースへの登録

承認審査

電子データの利用

◆視覚化された電子データに各審査員がアクセス可能

◆個別症例データ等の容易な確認、データの掘り下げ

◆内部解析（＊）の実施
＊当面は部分集団解析等の簡易なもの

データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

内部解析結果に基づく科学的議論・意志決定

蓄積されたデータの利用

品目横断的な情報の統合

◆薬効群毎の網羅的な情報の審査・相談への活用

◆特定テーマの内部での検討
例）M&Sの積極的利用
-小児用量の検討　–疾患モデルの作成　–評価指標の開発、等

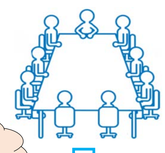
◆ガイドライン作成への利用

全ての品目情報を入手できる審査当局だからできることも

審査・相談、GL作成による開発効率化への貢献
ドライラボでのさらなる分析

M&S事例検討プロジェクトチーム

• M&Sに関する知識と経験の利用/共有体制の強化



専門分野・審査チームを超えて議論可能な体制の強化
- 臨床薬理・薬物動態、生物統計、臨床医学、その他
- 部横断的な共有が可能な体制
- PMDA内の他のプロジェクトとの協力
（小児医薬品WG、オーファン医薬品WG、心血管リスク評価PT）

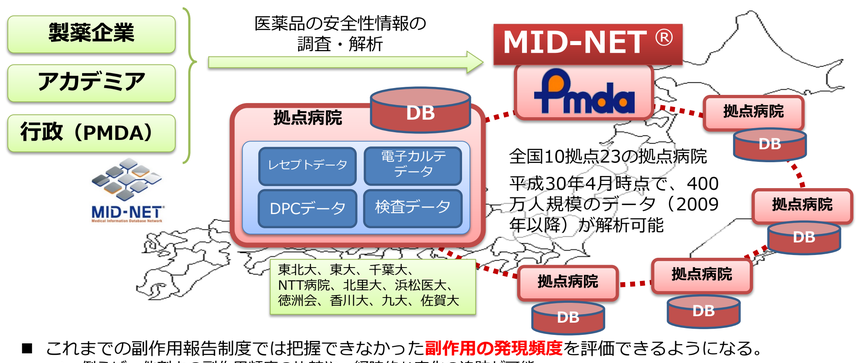
➢ 個別品目のM&S関連事項の科学的評価・方針決定
➢ 知識と経験の内部共有、外部発信
➢ 海外当局との協力

これまでのM&S検討事例：用法・用量の設定、QT評価、特殊集団の検討等
その他、特別研修等での最新事例の情報収集も

電子診療情報を活用した医薬品安全性評価（MID-NET®）

◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う**医療情報データベース「MID-NET®」**をPMDAに構築。ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**。

◆ 平成30年度より**行政・製薬企業・アカデミアによる利活用**が可能な、MID-NET®の本格運用を開始。



■ これまでの副作用報告制度では把握できなかった**副作用の発現頻度**を評価できるようになる。
⇒ 例えば、他剤との副作用頻度の比較や、経時的な変化の追跡が可能

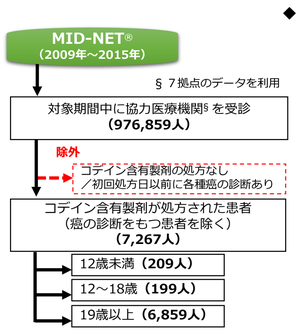
■ リアルワールドを反映した副作用・投与実態等を**迅速・低コスト・能動的に収集**できるようになる。

MID-NET®の試行的利活用事例（1）

コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

○モルヒネ類似成分のコデイン類は、小児においてごくまれに重篤な呼吸抑制のおそれがあり、欧米では、小児への処方を制限。

○我が国でも、同様の措置を講じることとし、添付文書の改訂を指示（平成29年7月4日）
⇒ 国内措置の検討に当たって、MID-NET®によるデータも参考とされた。



◆ コデイン含有製剤の処方患者のうち、年齢区分ごとに、**呼吸抑制の発生が疑われるケース**※1を評価

		コデイン処方患者（人）	対象症例（人）	発生頻度（%）*2	
全年齢		7,267	24	0.3%	(0.2-0.4)
年齢区分	12歳未満	209	-*3	-*3	(0.0-1.0)
	12～18歳	199	0	0%	(0.0-0.0)
	19歳以上	6,859	-*3	-*3	(0.2-0.5)

※1 呼吸抑制の発生が疑われるケースは、下記①または②と定義してカウント
① 呼吸抑制に対する治療薬（レバロファン、ナロキソン）の処方がある
② 呼吸抑制に関連する診断（呼吸困難、急性呼吸不全、呼吸不全）かつ、酸素吸入の実施がある
※2 括弧内は発生頻度の95%信頼区間を示す
※3 ケース数が10人未満の場合、個人情報保護の観点から具体的数値は非公開

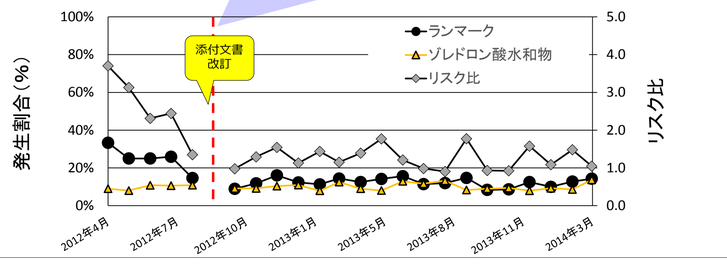
MID-NET®の試行的利活用事例（2）

ランマーク皮下注による重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査

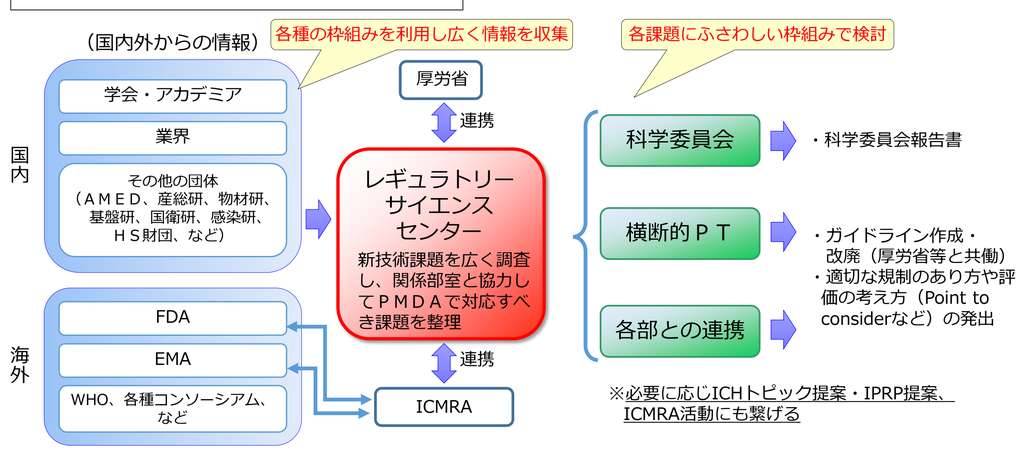
○ 骨病変治療薬「ランマーク皮下注」（一般名：デノスマブ（遺伝子組換え））による低カルシウム血症について、発売後の重篤な症例の副作用報告を受け、安全性速報（ブルーレター）を2012年9月12日付で発出し、強く注意喚起を行った。
⇒ MID-NET®を用い、ブルーレターによるリスク最小化策の効果を評価する。

ブルーレター（一部抜粋）
使用上の注意に「警告」を加えて注意喚起することに致しました。
• 投与前及び投与後頻回に血清カルシウムを測定してください
• カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与してください。

※低カルシウム血症の定義：血清補正カルシウム濃度が8.5mg/dL未満



先端科学技術への対応



ICMRAイノベーションプロジェクト

	リード	プロジェクト
WS 1	PMDA/MHLW	ホライゾンスキャニングの方法論
WS 2	EMA, HPRA	ホライゾン・スキャニングの結果の活用
WS 3	Health Canada	承認制度に関する新規のアプローチ

WS1のミッション：各規制当局のホライゾンスキャニング手法を解析し、ベストプラクティスを見出し、規制当局が直面している共通の課題の解決法を探ること

●「ホライゾンスキャニング」とは、レギュラトリーサイエンスに基づき、どのような革新的技術が登場しつつあるのか網羅的調査と、それが規制に及ぼす影響の評価を行い、革新的技術に対する適切な規制構築に役立てる取組

●ICMRA（International Coalition of Medicines Regulatory Authorities）は、平成24年に発足した薬事規制当局国際連携組織で、日、米、欧、中、ブラジルなど 22カ国・地域を中心とする薬事規制当局の責任者が参加し、国際活動の優先順位や活動の重複による無駄の排除等を議論する。

●平成29年10月に京都で開催されたICMRA 会合で、「イノベーションプロジェクト」を開始することに合意。左の3つの活動を行い、革新的技術に対する早期の規制対応を各国協調のもと促進する。

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency