### MID-NET® SYMPOSIUM 2021 ~New Normal時代の医薬品評価:かわるMID-NET® ~

# MID-NET®を利活用した解析事例と安全対策 一个後の展望とともに~

2021年2月25日(木) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 疫学課長 野中孝浩





### 医薬品の安全対策へのリアルワールドデータ(RWD)の活用 ~従来型情報とRWDを相補的に活用~

PMDAにおける医薬品安全性評価体制

厚生労働省 医療機関

従来型の情報源

副作用報告 DB

製造販売後調査

製造販売後臨床試験

文献、海外規制当局情報





安全対策 措置

医療機関へ伝達

MID-NET®の行政利活用

等





## MID-NET®を利活用した事例

- 1.G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する 薬剤疫学調査
- 2. ワルファリン服用患者におけるC型肝炎治療薬による血液凝固能への影響に関する調査
- 3. C型肝炎直接型抗ウイルス薬処方患者における腎機能検査値異常発現の定量的評価

### G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査

#### ◆ 調査計画の概要

背景:がん化学療法を受けている患者において顆粒球コロニー形成刺激因子(以降、「G-CSF」)製剤使用時の血小板減少関連の症例報告が集積していたが、G-CSF製剤との関連が明らかではない。

目的:がん化学療法を受けている患者を対象に、血小板減少の発現状況をG-CSF製剤処方の有無で比較し、G-CSF製剤と血小板数減少の関連を評価する。

デザイン:ネスティッドケース・コントロールデザイン

対象集団:がん化学療法を受けている患者

ケース:血小板減少を発現した症例

コントロール: 血小板減少を発現していない症例

曝露:G-CSF製剤の処方

解析:条件付きロジスティック回帰モデルにより、粗オッズ比、調整オッズ比を推定

### G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査

#### ◆ 結果

表. G-CSF 製剤と血小板数減少との関連

曝露区分	ケース n =733	コントロール n = 5,592	粗オッズ比 ‡ (95%信頼区間)	調整オッズ比¶ (95%信頼区間) 0.1	1	10	100
G-CSF 製剤処方なし	586	5,254	1 (reference)	1 (reference)	ı		
ペグフィルグラスチム処方	14	60	4.69 (1.85-11.9)	4.58 (1.81-11.6)	•	-	
index date †当日に処方*	0	0	算出不可	算出不可			
前日に処方	0	<10	算出不可	算出不可			
2日前~7日前に処方	<10	38	7.68 (2.02-29.1)	7.40 (1.95-28.1)			
8日前~14日前に処方	<10	<20	3.15 (0.79-12.6)	3.12 (0.78-12.4)	+	-	

https://www.pmda.go.jp/files/000234445.pdf

- 血小板減少が認められた2~7日前にペグフィルグラスチムの処方があった患者では、 G-CSF製剤の処方がない患者と比較して、血小板減少リスクが有意に高かった。
- 他のG-CSF製剤では、ペグフィルグラスチムと同様の傾向は認められなかった。

### G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

**Press Release** 

令和2年3月31日

(担当) 医療情報活用部長 宇山 佳明

(電話) 03(3506)9473

報道関係者 各位

MID-NET®の調査結果を活用した安全対策措置を実施しました(本格運用後初)

MID-NET®は、平成30年4月1日より本格運用を開始しており、独立行政法人医薬品医療機器 総合機構(以下「PMDA」という)ではMID-NET®を用いて医薬品の安全対策に資する調査を 実施しています。

このたび、MID-NET®を用いた抗がん剤投与中の患者を対象とした調査において、G-CSF 製剤を投与されていない患者に比べて、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)を投与された患者では 血小板減少のリスクが増加することが示唆される結果が得られたことを踏まえ、本格運用開始後初めて、 MID-NET®の調査結果に基づく安全対策措置として、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)の 添付文書改訂が行われました。

今回の安全対策の検討に用いた「G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査」の結果及び使用上の注意の改訂指示通知については、PMDAのウェブサイトにて公表しています。

#### 添付文書改訂に関する対応

MID-NET®の調査結果を主たる根拠として、ペグフィルグラスチムの添付文書に血小板減少リスクについて記載された。

2020 年 3 月 31 日 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

#### G-CSF 製剤の「使用上の注意」の改訂について

一般名	一般名	販売名 (承認取得者)			
販売名	① ナルトグラスチム (遺	① ノイアップ注 25、同注 50、同注			
	伝子組換え)	100、同注 250 (株式会社ヤクルト			
	② フィルグラスチム (遺	本社)			
	伝子組換え)他バイオ	② グラン注射液 75、同注射液 150、			
	後続品 (別紙参照)	同注射液 M300、同シリンジ 75、			
	③ ペグフィルグラスチム	同シリンジ 150、同シリンジ M300			
	(遺伝子組換え)	(協和キリン株式会社) 他バイ			
	④ レノグラスチム (遺伝	才後続品 (別紙参照)			
	子組換え)	③ ジーラスタ皮下注 3.6mg (協和キリ			
		ン株式会社)			
		<ul><li>④ ノイトロジン注 50µg、同注</li></ul>			
		100μg、同注 250μg(中外製薬株式			
		会社)			
効能・効果	① 骨髄移植時の好中球数の	増加促進、がん化学療法による好中球減			
	少症、小児再生不良性貧	少症、小児再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性			
	好中球減少症	好中球減少症			
	② 造血幹細胞の末梢血中へ	造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の			
	増加促進、がん化学療法	増加促進、がん化学療法による好中球減少症、ヒト免疫不全ウイ			
	(CELTY NEISTERN TIPE	ルス (HIV) 感染症の治療に支障を来す好中球減少症、骨髄異形成			
	症候群に伴う好中球減少	症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、			
	,	先天性・特発性好中球減少症			
		がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制			
	G 12 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11	- の動員、造血幹細胞移植時の好中球数の			
	Empered in the leaf with	による好中球減少症、骨髄異形成症候群			
		子生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天			
	100 117010074 1 177707 700	、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の			
		就必症、免疫抑制療法(腎移植)に伴う			
	好中球減少症				
改訂の概要		【伝子組換え)について、「その他の注			
	and a second to be second to second	『一夕べースを用いた疫学調査において、			
	本剤の投与後に血小板減少の	リスクが増加した旨を追記する。			

### ワルファリン服用患者におけるC型肝炎治療薬による 血液凝固能への影響に関する調査

#### ◆ 調査計画概要

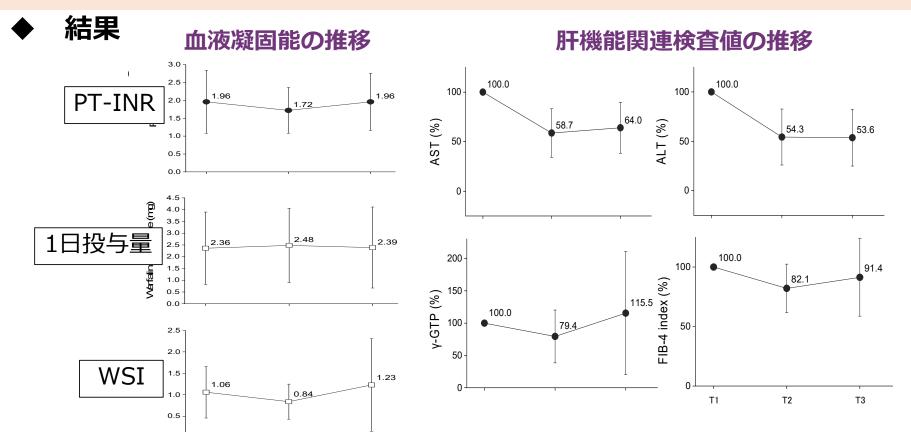
背景: C型肝炎直接型抗ウイルス薬(以降、「DAA」)投与後のワルファリン用量反応性の変動に関する米国のデータベース調査の報告があったものの、DAAとの関連が明らかではない。

目的: ワルファリン処方患者を対象として、DAAの処方と血液凝固能・肝機能の変動との関連を記述的に検討する。

方法: DAA治療期間中にワルファリンが処方されている患者を対象に、DAA治療開始前 (T1)、DAA治療終了時(T2)、DAA治療終了後12週目(T3)の3時点での以下の指 標の変動を検討した。

- ① 血液凝固能
  - > PT-INR
  - ▶ ワルファリン1日投与量
  - ➤ Warfarin Sensitivity Index (WSI, 「PT-INR」÷「ワルファリン1日投与量」で 算出) : ワルファリン用量反応性の指標
- ② 肝機能関連検査値

### ワルファリン服用患者におけるC型肝炎治療薬による 血液凝固能への影響に関する調査



T2

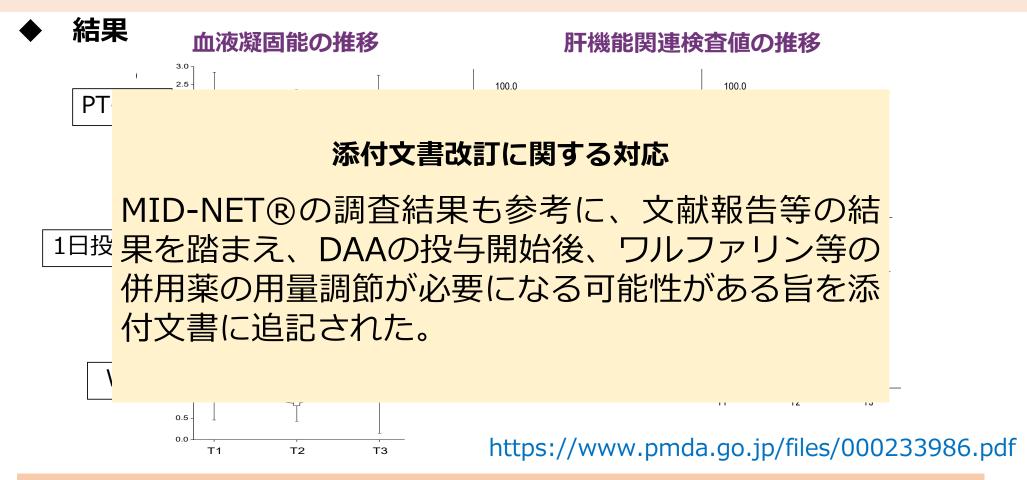
T1

ТЗ

https://www.pmda.go.jp/files/000233986.pdf

少数例 (n=16)での検討ではあったが、ワルファリン用量反応性の変動は、肝機能の変動に起因した可能性が否定できず、DAAとの相互作用によるものとは判断できなかった。

### ワルファリン服用患者におけるC型肝炎治療薬による 血液凝固能への影響に関する調査



少数例 (n=16)での検討ではあったが、ワルファリン用量反応性の変動は、肝機能の変動に起因した可能性が否定できず、DAAとの相互作用によるものとは判断できなかった。

2020年12月23日 MID-NET ホームページに掲載 https://www.pmda.go.jp/files/000238109.pdf

#### ◆ 調査計画概要

背景: DAA投与後の腎機能障害に関する有害事象の注意喚起について、添付文書の「重大な副作用」の項への記載状況に差異があり、DAAによる腎機能障害がクラスエフェクトかどうか明らかではない。

目的: 腎機能正常のDAA処方患者を対象に、DAA処方後の腎機能検査値異常の発現率を算出し、DAAと腎機能障害との関連を検討する。

方法: ①処方実態の事前確認

適応や販売期間が異なるDAA 同士を比較するにあたり、治療パターン別に初回処方年月を集計し、年月推移を確認した。

#### ②リスク評価

DAAの治療パターン別に腎機能検査値異常の発現率を算出するとともに、レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビルを対照とした発現率比を算出した。

※アウトカム(腎機能検査値異常)の定義:ベースラインの推算糸球体濾過量(eGFR)が属するカテゴリから1段階以上低下した場合と定義した(カテゴリ:90以上,90未満60以上,60未満45以上,45未満30以上,30未満15以上,15未満)。

#### ◆ 調査計画概要 (対象集団)

①処方実態の事前確認 DAA 新規処方患者5,163 人を対象集団とした。

#### ②リスク評価

DAA 新規処方患者5,163 人から下記の除外基準を満たす患者を除外して、対象集団とした。

- 初回処方日より前90 日間にeGFR の記録がない。
- 初回処方日より前90 日間のeGFR 値が45 mL/分/1.73 ㎡未満である。
- 初回処方日より前に腎機能障害の既往がある。
- 糖尿病等の腎機能に影響を与えうる傷病の既往がある。
- 初回処方日において複数の治療パターンに該当する。
- 治療パターンごとに必要となる併用薬の処方記録がない。

#### ◆ 結果(処方実態)

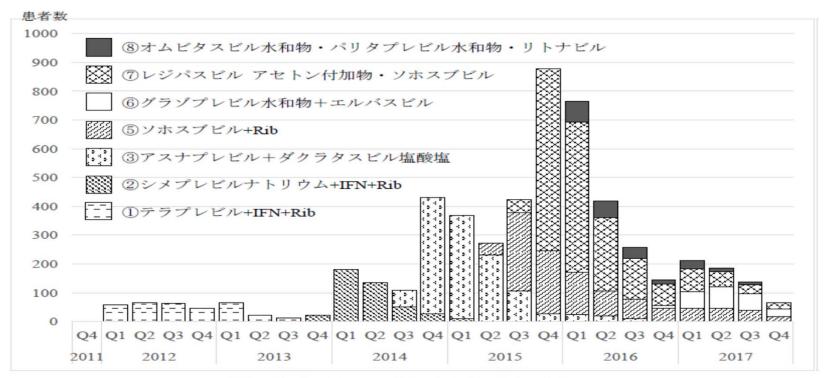


図. 治療パターン別の初回処方年月分布

Q1:1月~3月 Q2:4月~6月 Q3:7月~9月 Q4:10月~12月 MID-NET®の公表基準に基づき、各治療パターンで 10 未満の集計値は図中に含まれていない。その結果、10 未満の集計値のみであった治療パターン4 9 0 については、いずれの時点でも図中に記載されていない。

処方開始時期によりC型肝炎治療に用いられる治療パターンは異なっていた

#### ◆ 結果(リスク評価)

表.治療パターン別の腎機能検査値異常の発現率及び発現率比

治療パターン	患者数	腎機能 検査値異常 発現数	追跡期間 (人年)	発現率	発現率比 (95%信頼区間)
① テラプレビル+ <b>IF</b>	N+Rib 71	53	5.17	10.25	10.05 (6.75-14.95)
② シメプレビルナ ム+IFN+Rib	トリウ 76	15	14.30	1.05	1.03 (0.57-1.85)
<ul><li>③ アスナプレビル</li><li>⑤ ラタスビル塩酸物</li></ul>	186	86	50.96	1.69	1.66 (1.16-2.38)
④ バニプレビル+ <b>IF</b>	N+Rib <10 <sup>‡</sup>	0	0.45	0	0
⑤ ソホスブビル+Ri	ib 145	28	30.00	0.93	0.91 (0.57-1.46)
⑥ グラゾプレビル +エルバスビル	水和物 14	<10‡	_:	1.07	1.05 (- <sup>‡</sup> )
<ul><li>で レジパスビル ア 付加物・ソホスコ</li></ul>	220	45	43.92	1.02	1.00 Reference
オムビタスビルが ⑧ パリタプレビルが リトナビル		10	6.45	1.55	1.52 (0.77-3.02)
オムビタスビルが	k和物· <10 <sup>‡</sup>	<10 <sup>‡</sup>	_;	25.00	24.51 (- <sup>‡</sup> )
ダクラタスビルは ① アスナプレビル・ ブビル塩酸塩 撃機能給杏値異常・2	・ベクラ 0	0	0	算出不可	算出不可

腎機能検査値異常:ベースラインの eGFR 値が属するカテゴリから1段階以上低下

†:①~⑩の表記のうち「+」は併用を示し、「・」は配合剤を示している。

‡:MID-NET\*の公表基準に基づき10未満の集計値が特定できないようマスクしている。

リスク上昇あり

#### Reference

既に腎不全等が注意喚起されているペグインターフェロン 2a 若しくは2b又はリバリンとの併用がなく、重大な副作用に注意喚起の記載なし

DAAによる腎機能障害リスクはクラスエフェクトではない可能性が示唆された。

#### ◆ 添付文書改訂の必要性に関する検討

表. リスク上昇が認められた治療パターンの注意喚起状況及び販売状況

治療パターン	添付文書における 注意喚起状況	販売状況
①テラプレビル+IFN+Rib	重大な副作用の項 等で注意喚起あり	テラプレビルは販売中止
③アスナプレビル+ダクラタスビル塩 酸塩	重大な副作用の項 等で注意喚起あり	販売中
⑨オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル+Rib	重大な副作用の項 等で注意喚起あり	オムビタスビル水和物・パリタプレ ビル水和物・リトナビルは販売中止



#### 添付文書改訂に関する対応

現状の注意喚起状況や販売状況を踏まえると、本調査の結果に基づき更なる添付文書の改訂が必要と考えられる新たなリスクは現時点で認められず、改訂には至っていない。

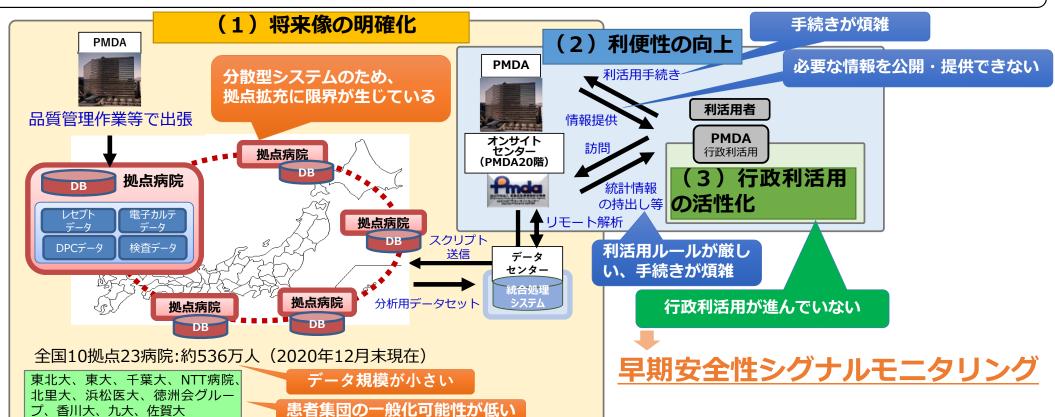


## MID-NET®を利活用した 新たな取組みと今後の展望

- 1. 早期安全性シグナルモニタリング
- 2. リアルワールドデータワーキング(RWD WG)

### MID-NET®の課題と改善策の三本柱

- ◆ 当初の事業目的である「安全対策の高度化」に立ち返り、合理的・効率的なMID-NETの運用を目指すため、下記の3本柱をMID-NET改善最優先事項として取り組む。
  - (1) 将来像の明確化:データ規模拡大のためのロードマップ策定と要件の検討
  - (2) 利便性の向上: MID-NET®の利活用に関するガイドラインの改定をはじめとした制度面の改善
  - (3) 行政利活用の活性化:安全対策におけるDB利用スキームの明確化と実績創出



### 医薬品安全性監視の中での現行の行政利活用の重点フェーズ

# <th rowspan="2" color="1" color

甲一あるいは複数のテータソース(観察研究及び試験)から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係、あるいは有害事象若しくは有用な事象の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られている関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性があると判断されるもの

#### 現行の行政利活用の重点フェーズ

#### 安全対策措置の主たる根拠となりうる調査

一定の安全性情報が集積され、安全対策措置 の必要性を検討したものの、措置を講じるた めの根拠が不足している場合に、医薬品と有 害事象についての因果関係評価等を実施

#### 追加の安全対策措置の根拠となりうる調査

安全対策措置を講じた後に、臨床現場における措置の遵守状況確認等を実施

シグナル強化

シグナル検証

安全対策措置

安全対策措置の 影響評価

### MID-NET®を利活用した早期安全性シグナルモニタリング

シグナル検出

シグナル強化

シグナル検証

安全対策措置

安全対策措置の 影響評価

### 行政利活用

早期安全性シグナルモニタリングで フォーカスを置くフェーズ

将来的に安全対策措置につなげるための、 安全性情報の蓄積に貢献する調査 MID-NET®を活用した定型的な調査を実施することにより、迅速かつ効率的に安全性に関する情報を蓄積していくことを目指す。

現行の行政利活用の重点フェーズ

安全対策措置の主たる根拠となりうる調査

追加の安全対策措置の根拠となりうる調査

現行の行政利活用の重点フェーズに加え、MID-NET®を利活用した早期安全性シグナルモニタリングも実施することにより、安全対策措置の検討を早期に実施することが可能となる。

### 早期安全性シグナルモニタリングで採用する定型の実施計画

項目	内容 ····································
目的	曝露医薬品(調査対象品目)が処方された患者におけるアウトカム(臨床検査値の異常)の発現率を、対照医薬品が処方された患者におけるアウトカムの発現率と比較する。 ※データ期間、調査対象・比較対照品目、アウトカム(系統)は、調査ごとに設定。
デザイン	New User Cohort デザイン (新規処方患者に限定したコホートデザイン)
アウトカムの定義	目的に応じて以下の4系統から調査に必要な系統を選択する。 ①肝機能検査、②腎機能検査、③血球検査、④その他(間質性肺炎のバイオマーカ等) ※それぞれの系統の中に関連するアウトカム定義を複数用意
評価指標	<ul><li>・ 曝露群と対照群におけるアウトカムの発現数、発現率</li><li>・ 対照群に対する曝露群の粗八ザード比、性・年齢で調整した調整八ザード比及びそれらの95%信頼 区間</li></ul>
	ンガエリや山

	シグナル検出	シグナル強化
調査対象品目	先駆け審査指定を受けた品目及び条件付き早期承認 制度の対象品目のうち、申請区分1-(1)で承認され たもの	早期安全性シグナルモニタリングにおいて評価可能 な有害事象について、副作用報告等により安全性の シグナルが既に認められている品目
対象アウトカム	すべての系統が対象 (網羅的に調査を行い新たなシグナルの検出を目指 す。)	注目している副作用に関連する系統のみを対象 (既に認められているシグナルの確からしさを探索 的に検討する。)
実施頻度	調査対象品目の承認後早期に調査を開始し、利活用期間(2年間)の範囲内で、定期的に(3か月に一度)データ期間を拡大しながら実施	利用可能なデータ期間すべてを利用し、1件につき1 回実施

### アウトカム定義の4系統

#### 系統1: 肝機能検査

- 単独の検査項目の検査値異常(AST、ALT、 ALP、T-Bil)
- AST及びALTを組み合わせた定義
- ◆ ALP、γ-GTP及びT-Bilを組み合わせた定義
- Hy's Lawの定義

#### 系統②:腎機能検査

- e-GFRの低下
- 急性腎障害 (KDIGO診断基準の病期1、病期3)

#### 系統③:血球数検査

● 単独の検査項目の検査値異常(白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、好中球数減少、リンパ球数増加

#### 系統4:その他

- 間質性肺炎のバイオマーカーに関する単独 の検査項目の検査値異常 (SP-A,SP-D,KL-6)
- SP-A、SP-D及びKL-6を組み合わせた定義
- 低ナトリウム血症

※CTCAEや「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年6月29日 薬安第80号厚生省薬務局安全課長通知)の基準を参考に複数の閾値を設定している。

### 得られる結果のイメージ①

#### ①組み入れ基準に該当する患者数等

#### 各調査において共通で出力する情報

組み入れ基準に該当する患者数, N	•
組み入れ基準に該当し、除外基準に該当しない患者数, N	•

#### ②曝露群、対照群の性別、年齢分布

		曝露群	(N=●)	対照群 (N=●)
性別	男性 , N (%)			
年齢	mean (SD)			
	median (Q1 – Q3)			
	range			

#### ③曝露群、対照群のベースライン検査値の分布

検査項目	カテゴリ	曝露群 (N=●) 対照群 (N=●)
AST	ULN以下, N (%)	٦
	ULN以上2.5×ULN未満, N (%)	
	2.5×ULN以上, N (%)	選択した系統のアウト
	欠測, N (%)	カム定義に利用されて
ALT	ULN以下, N (%)	いるすべての検査項目
	•	で集計
	•	
	•	
		J

### 得られる結果のイメージ②

#### アウトカムごとに作成するもの

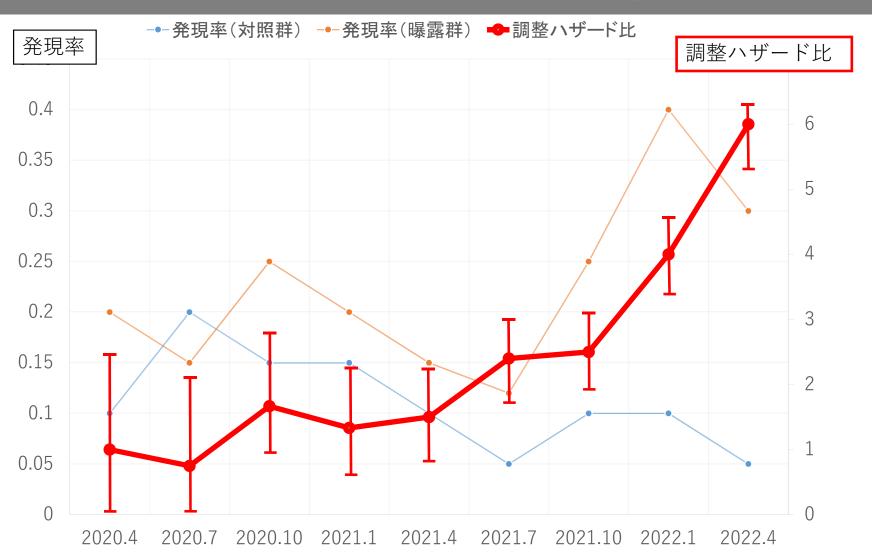
● 曝露群、対照群の追跡期間及び追跡開始日からアウトカム発現日までの日数の分布

		曝露群 (N=●)	対照群 (N=●)
追跡期間	Mean (SD)		
	Median (Q1 – Q3)		
	range		
追跡開始日からアウトカ ム 発現日までの日数	Mean (SD)		
	Median (Q1 – Q3)		
	range		

- 曝露群及び対照群のアウトカムの発現数、発現率
- 対照群に対する曝露群のアウトカム発現に関する粗ハザード比、性・年齢で調整した調整ハザード比及びそれらの95%信頼区間

	曝露群 (N=●)	対照群 (N=●)
アウトカム発現数		
アウトカム発現率		
粗ハザード比 (95% CI)		1
性・年齢調整ハザード比 (95% CI)		1

### シグナル検出の場合には各時点における発現率、 調整ハザード比の推移について解析する(イメージ図)



### 早期安全性シグナルモニタリングを利活用したPMDAの安全対策

#### シグナル検出

シグナル検出対象品目の承認

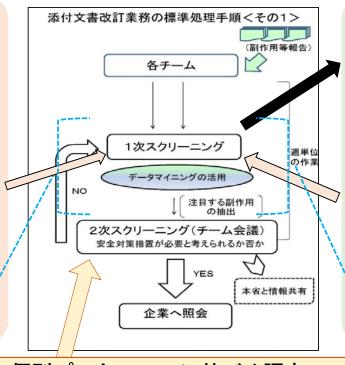
集計情報 II を利用した開始時期の検討(MID-NET協力医療機関で1例以上の処方が確認され次第開始)

利活用申出

定期的な解析

解析結果

定期的な結果解釈(シグナルは認められたか/検出されたか)、更なる調査(重点的な調査)を実施する必要性等の検討



#### シグナル強化

副作用報告等からシグナルが認められている医薬品を調査対象として選定

利活用申出



解析

解析結果

結果解釈(既存のシグナルを支持する結果か)、更なる調査を 実施する必要性等の検討

連携

連携

#### 個別プロトコールに基づく調査

更なる調査が必要な場合、リスクの有無について詳細に検討

早期安全性シグナルモニタリングは、効率的かつ迅速に調査を実施できるメリットがある一方で、個別の状況に応じて交絡調整等を行う実施計画ではないため、早期安全性シグナルモニタリングの結果から「リスクあり」と判断することは難しいというデメリットがある。



早期安全性シグナルモニタリングと、個別のプロトコールに基づく調査(及び他の安全性の情報源)を連携させ、安全対策の早期化を目指す。

### 今後の予定

2021年2月 2021年6月頃 2021年8~9月頃 2022年1月頃



- 2022年1月頃からの運用開始を予定している。
- 当面の間、早期安全性シグナルモニタリングの定型プログラムは行政利活用での運用とし、安全対策措置の早期検討に係る有用性やその限界点について検討を行う。
- シグナルの検出・強化を目的とした定型プログラムは製薬企業のシグナルマネジメントにおいても強力なツールになり得ると期待しており、安定的に稼働ができれば製薬企業等にも本プログラムが利用できるよう行政利活用による運用実績を踏まえた環境整備について検討を行う。
- 対象品目、調査計画、アウトカム定義のバリエーション等について適宜見直しを行う。

### RWD WGの設置(2021年度)

#### CIN対応WG

### 発展的改組

- ・レジストリに関する相談枠の設 置、相談の実施
- レジストリデータを承認申請等 に活用するためのガイドライン 作成

RWDの活用促進に対し一層の取り組みが必要

### **RWD WG**

・レジストリに関するガイドライン に基づく相談の運用と相談実績の 共有

レジストリやデータベース等の RWDに関する課題を包括的に取り扱い、活用に関する基本的な考え方及び信頼性担保に関する基準 等の検討

#### 信頼性SWG

臨床開発等での信頼性基準

#### 活用SWG

有効性/安全性評価への活用



# ご清聴ありがとうございました

PMDA HP: http://www.pmda.go.jp/

野中孝浩: nonaka-takahiro@pmda.go.jp



