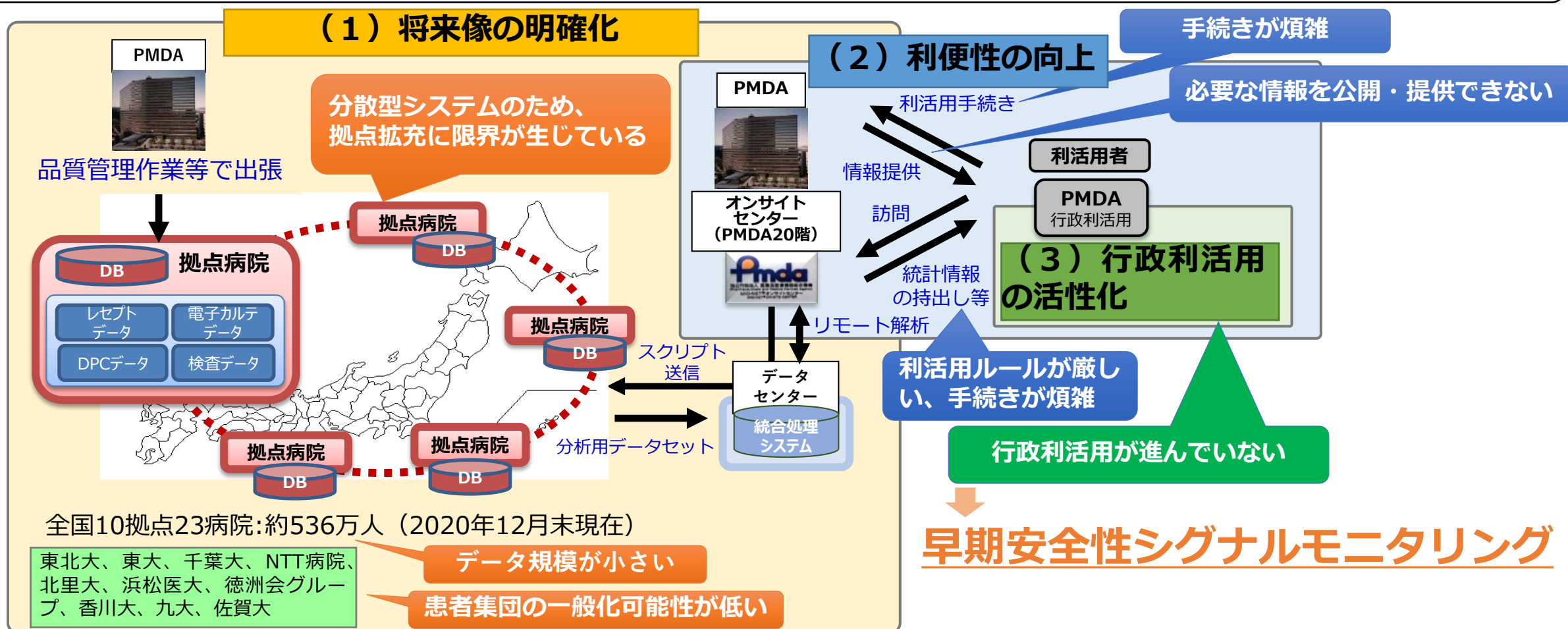


MID-NET®の課題と改善策の三本柱

◆ 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。

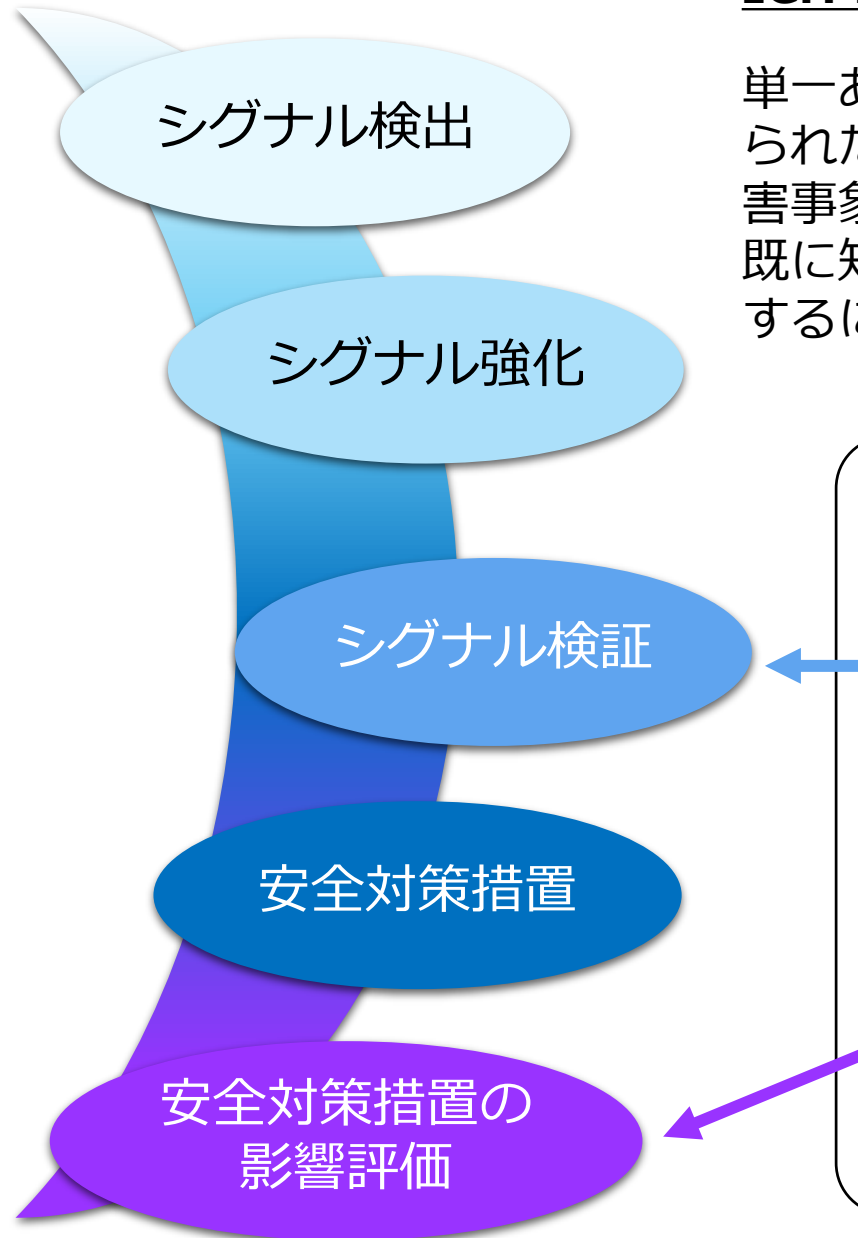
- (1) 将来像の明確化：データ規模拡大のためのロードマップ策定と要件の検討
- (2) 利便性の向上：MID-NET®の利活用に関するガイドラインの改定をはじめとした制度面の改善
- (3) 行政利活用の活性化：安全対策におけるDB利用スキームの明確化と実績創出**



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

ICH E2Cガイドラインにおける「シグナル」の定義：

単一あるいは複数のデータソース（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ものと判断されるもの



現行の行政利活用の重点フェーズ

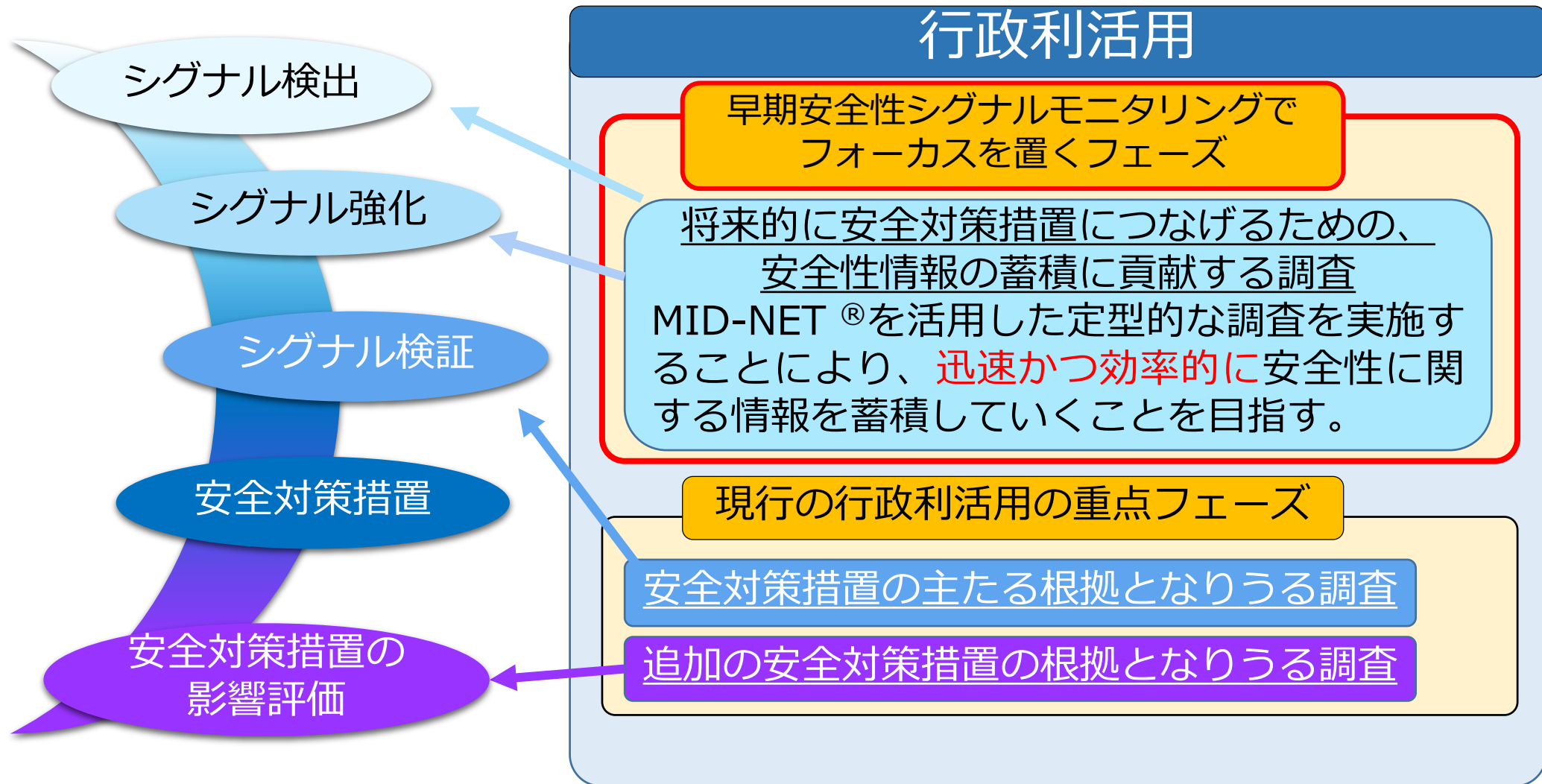
安全対策措置の主たる根拠となりうる調査

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

MID-NET[®]を利活用した早期安全性シグナルモニタリング



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ー等） ※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	- 曝露群と対照群におけるアウトカムの発現数、発現率 - 対照群に対する曝露群の粗ハザード比、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

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

各調査において共通で出力する情報

①組み入れ基準に該当する患者数等

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 (%)		
	ULN以上2.5×ULN未満, N (%)		
	2.5×ULN以上, N (%)		
	欠測, N (%)		
ALT	ULN以下, N (%)		
	・		
□□□	・		
	・		

選択した系統のアウトカム定義に利用されているすべての検査項目で集計

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

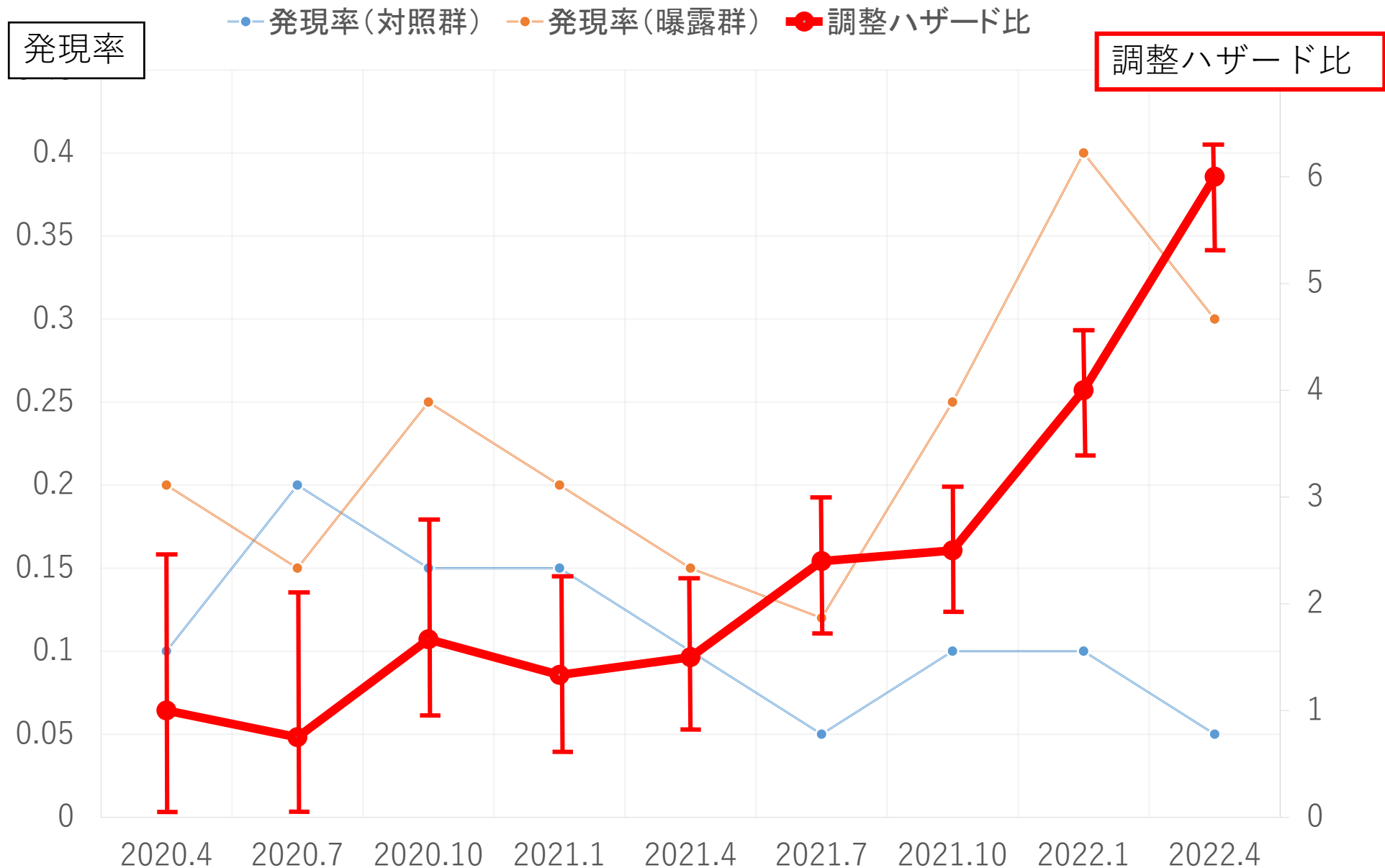
- 曝露群、対照群の追跡期間及び追跡開始日からアウトカム発現日までの日数の分布

		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		

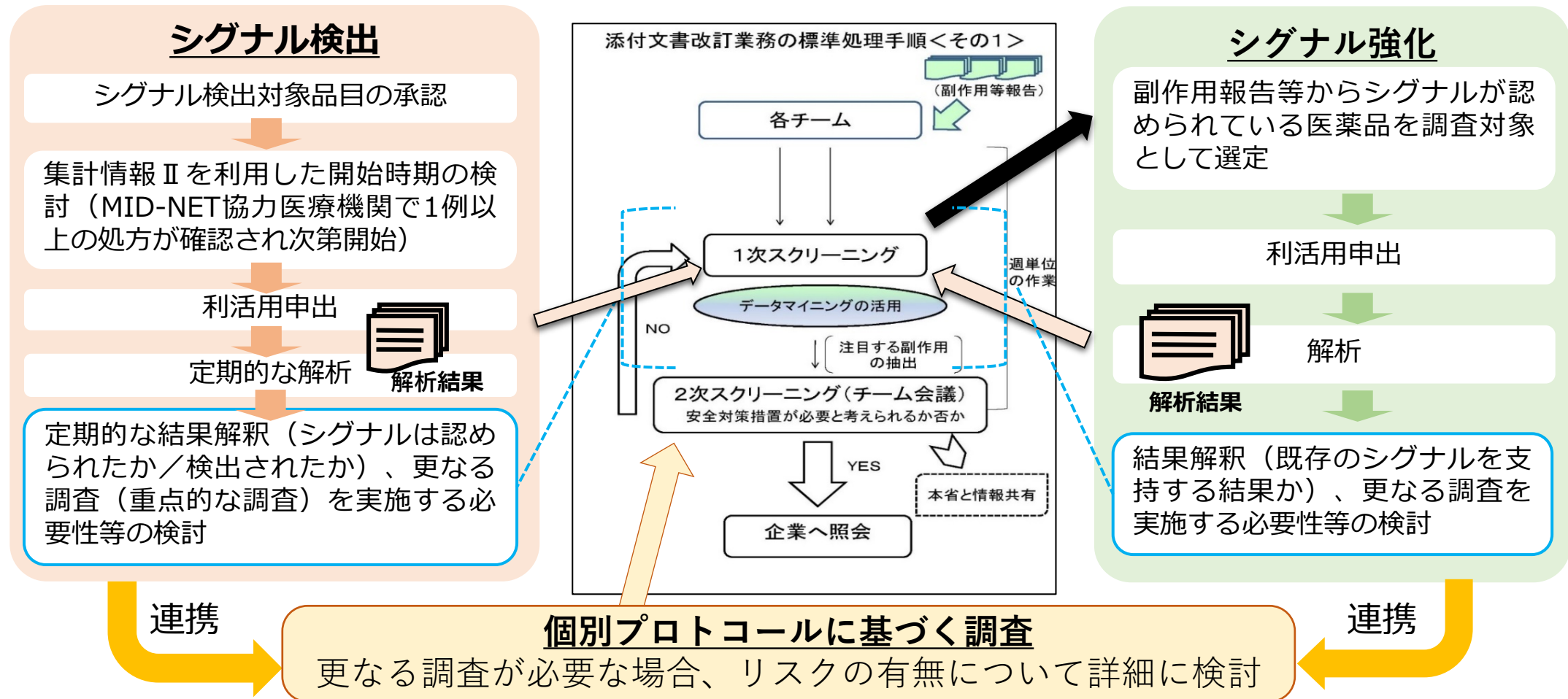
- 曝露群及び対照群のアウトカムの発現数、発現率
- 対照群に対する曝露群のアウトカム発現に関する粗ハザード比、性・年齢で調整した調整ハザード比及びそれらの95%信頼区間

	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活用したPMDAの安全対策



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。