

医療情報DB推進コンソーシアム

海外事例の調査 / 製薬企業へのアンケート

- 結果の共有 -

2022年2月16日

IQVIA ソリューションズ ジャパン 株式会社

調査の目的と視点

海外事例の調査	安全性解析を目的とした海外のDB調査を調べることで、 <ul style="list-style-type: none">✓ 「アウトカム種別」について、日本と海外の差異を把握する✓ 「アウトカム定義」「アウトカムバリデーションの方法/結果」や「規制当局の判断」について、日本の製販後DB調査の参考にする
製薬企業へのアンケート	製販後DB調査の普及を阻害する要因を、「専門知識/情報」「調査デザイン」「利用データ」「プロセス」「費用」の5つの視点で網羅的に把握する

調査の結果サマリ

海外事例の調査	<ul style="list-style-type: none">• アウトカムの種類は、日本と欧州では差がある<ul style="list-style-type: none">✓ 日本は臨床検査値で定義するものが多い（代謝障害/造血器官障害 等）✓ 欧州は疾患コード等で定義するものが多い（悪性腫瘍 等）• アウトカムバリデーション方法は、欧州は多岐に渡る（利用データも、欧州は多岐に渡る - 電子カルテ以外に、レジストリや連結データ）<ul style="list-style-type: none">✓ 匿名化解除による元データ確認✓ データリンケージによる元データ確認✓ 医師へのアンケート✓ カルテレビュー• 規制当局の対応では、米国はBoxed Warning やLabeling Changeに活用
製薬企業へのアンケート	<ul style="list-style-type: none">• 選択肢(全体)<ul style="list-style-type: none">✓ “利用データの限界”が一番の阻害要因（特にアウトカム）✓ プロセスの中では、“アウトカムバリデーション”が一番の阻害要因• 選択肢(セグメント別「DB調査の実施経験/検討経験」)<ul style="list-style-type: none">✓ 「実施あり」群では、“利用データの限界”の割合が高め✓ 「実施なし/検討あり」群では、“知識/情報不足”の割合が高め✓ 「実施なし/検討なし」群では、“使用成績調査のみで対応できてしまう”の割合が高め• 自由回答(全体)<ul style="list-style-type: none">✓ “アウトカム定義・バリデーション結果”や“調査実例”の情報共有へのニーズが多い✓ “信頼性担保の方法や基準”のガイダンスへのニーズが多い✓ “種類の拡充”と“量の拡充”の利用データへのニーズが多い✓ “アウトカムバリデーションの支援”のプロセスへのニーズが多い✓ “許容する研究デザインの拡大”の他ニーズが多い

海外事例の調査

略語一覧

CPRD	Clinical Practice Research Datalink
Danish Registries	Danish National and Regional Linked Registries and Databases
ED	Emergency Department
ENCePP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
GP	General Practitioner
HES	Hospital Episode Statistics
PHARMO	PHARMO Database Network
PPV	Positive Predictive Value (陽性的中度)
RMP	Risk Management Plan (リスク管理計画)
SIDIAP	Information System for Research in Primary Care
THIN	The Health Improvement Network

調査の対象と方法

調査対象		日本 (PMDA)	欧州 (EMA)	米国 (FDA)
		RMP 医薬品リスク管理計画	RMP (1/2/3) EU PAS Register (encepp.eu)	Sentinel Drug Assessments Sentinel Initiative
調査内容	利用データ	✓	✓	✓
	薬剤	✓	✓	✓
	アウトカム	✓	✓	✓
	バリデーション		✓	
	当局の判断			✓
調査方法と結果*1		<ul style="list-style-type: none"> DBを活用 安全性検討事項が対象 ⇒ 61調査 (39製品) 	<ul style="list-style-type: none"> Risk Assessmentを目的 ENCePPの登録DBを活用 ⇒ 56調査*2 (50製品) 	<ul style="list-style-type: none"> Outcome Analysisを目的 (特定のアウトカム) ⇒ 34調査
		2018年1月～2021年12月	2019年1月～2021年12月	2017年1月～2021年12月
事例サマリの 選定基準		-	<ul style="list-style-type: none"> 調査完了 (結果がわかる) 各国DBのバリデーション 方法と結果を把握できる 	<ul style="list-style-type: none"> 調査完了 (結果がわかる) 規制当局の判断を把握できる

*1: アウトカムとして特定の疾患や症状等のリスクを含む調査に限定。検索対象期間は各調査のLast Updated日を対象

*2: 使用DBの違いのみで調査が分かれている場合、これらを総合して1調査とカウント (EU PAS Registerごとにカウントした場合、全60調査)

事例サマリの選定（EMA：多様なデータのバリデーション方法）

		アウトカムバリデーション		利用データ					
		実施	未実施	イギリス	イギリス	オランダ	ドイツ	スペイン	北欧
		結果公開	引用明記	CPRD	THIN	PHARMO	GePaRD	SIDIAP	レジストリ
Dapagliflozin	尿路感染症	✓		✓					
meningococcal B vaccine	けいれん 川崎病	✓			✓				
Intravenous Iron	アナフィラキシー	✓				✓	✓		✓
Agomelatine	急性肝障害	✓	✓				✓	✓	✓
Rivaroxaban	出血	✓	✓		✓	✓	✓		✓

事例サマリの選定 (FDA :規制当局の多様な意思決定)

		規制当局の対応		利用データ	
		Boxed Warning	Labeling Change	Sentinel	Mini-Sentinel
Montelukast	自殺/自傷/うつ病	✓		✓	
Apixaban Dabigatran Rivaroxaban	重篤な子宮出血		✓	✓	
Hydrochloro thiazide	非メラノーマ皮膚がん		✓	✓	

DB調査の比較（日米欧）

	日本 (PMDA)	欧州 (EMA)	米国 (FDA)
利用データ*1	<p>MDV MID-NET EBM Provider その他 (n=42)</p>	<p>The Swedish prescribed drug register CPRD Danish Registries SIDIAP GePaRD CSD LPD Health Search PHARMO NorPD THIN その他 (n=56)</p>	<p>Sentinel Distributed Database Mini-Sentinel Distributed Dataset (n=25)</p>
対象薬剤*2	<p>L (抗悪性腫瘍・免疫調整薬) N (神経系) R (呼吸器系) A (消化管・代謝) その他 (n=39)</p>	<p>L (抗悪性腫瘍・免疫調整薬) N (神経系) B (血液・造血器官) A (消化管・代謝) R (呼吸器系) J (全身用抗感染薬) その他 (n=50)</p>	<p>L (抗悪性腫瘍・免疫調整薬) B (血液・造血器官) A (消化管・代謝) N (神経系) C (循環器系) その他 (n=34)</p>
アウトカム*3	<p>心・脳疾患 代謝障害 血液・造血器官障害 感染症 低血糖 糖尿病 肺疾患 肝疾患等 その他 (n=61)</p>	<p>心・脳疾患 悪性腫瘍 感染症 肝疾患等 血栓症 胃腸疾患 神経系疾患 妊娠アウトカム その他 (n=56)</p>	<p>心・脳疾患 出血 悪性腫瘍 血管浮腫 糖尿病 発作 血栓症 感染症 アナフィラキシー その他 (n=34)</p>

*1: 各データを利用した調査数で集計（使用データが明示されていない場合は、母数から除外）。複数データを使用する調査も存在するため、重複カウントを含む

*2: 日本・欧州は製品数、米国は調査数で集計（ATCコードが定まっていない場合や、対象薬剤が多くATCコードが複数存在する場合は「その他」として集計）

*3: 各アウトカムを調査対象とした調査数で集計。複数アウトカムを対象とする調査も存在するため、重複カウントを含む。欧州はprimary outcomeのみを対象とする

Dapagliflozin (A. 糖尿病用薬)

研究概要	利用データ	CPRD
	目的	Dapagliflozinの重篤な尿路感染症リスクを評価する
	研究デザイン	コホートデザイン
	結果	他剤と比較してリスクが高いといった傾向は認められなかった
	RMPカテゴリ	category 3 (Required additional pharmacovigilance activities)
	URL	https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=44093
アウトカム	種類	尿路性敗血症 / 腎盂腎炎 (入院もしくはED Visitを要する)
	定義	疾患コード/処置コードで定義
	バリデーション	<p>【方法】 以下2ステップで真偽を判定する (Direct Validation)</p> <ol style="list-style-type: none"> ① Patient profilesのレビュー ② GPに調査票を送付してのレビュー <p>【結果】 PPV : 48.3% (CPRD) (ENCePP登録外の利用データのPPV : 73.2% (HIRD), 80.0% (Medicare))</p>

Meningococcal B vaccine (J. ワクチン)

研究概要	利用データ	THIN
	目的	髄膜炎菌ワクチンの安全性を、けいれん全て/熱性けいれん/川崎病について評価する
	研究デザイン	自己対照ケースシリーズ
	結果	けいれん全て/熱性けいれんはリスクが上昇、川崎病は解析に十分な発現数が観察されず ただ、本ワクチン特有の事象とは言えない
	RMPカテゴリ	category 3 (Required additional pharmacovigilance activities)
	URL	https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=41061
アウトカム	種類	けいれん全て / 熱性けいれん / 川崎病
	定義	疾患コードで定義(けいれん全て、熱性けいれん)、 疾患コードとフリーテキストデータで定義(川崎病)
	バリデーション	<p>【方法】(Direct Validation)</p> <p>A. 調査表を送付して真偽を判定する</p> <p>B. フリーテキストデータの利用有無で比較して真偽を判定する (利用有がGold Standard)</p> <p>【結果】</p> <p>A. PPV : 80.2%(けいれん全て)、84.3% (熱性けいれん)</p> <p>B. PPV : 100%(熱性けいれん)、100%(川崎病)</p> <p>Sensitivity : 96.7%(熱性けいれん)、83.3%(川崎病)</p>

Intravenous Iron (B. 抗貧血製剤)

研究概要	利用データ	GePaRD / PHARMO / Danish Registries
	目的	静注用鉄剤のアナフィラキシーのリスクを評価する
	研究デザイン	コホートデザイン
	結果	高いリスクが示唆されたが、発現数が少数であり解析上の懸念があることから結論は出せず
	RMPカテゴリ	category 1 (Imposed mandatory additional pharmacovigilance activities which are conditions of the marketing authorization)
	URL	https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42909
アウトカム	種類	アナフィラキシー
	定義	疾患コード/処置コード/薬剤コードで定義 (FDAのmini Sentinelの先行研究を活用)
	バリデーション	<p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> GePaRD ⇒ カルテレビューで真偽を判定する (Oldenburg病院で実施) (Indirect Validation) PHARMO ⇒ 匿名化を解除した上で各病院の医療記録で真偽を判定する (Direct Validation) Danish Registries ⇒ リンケージされた医療記録で真偽を判定する (Direct Validation) <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> GePaRD ⇒ PPV : 62.3% PHARMO ⇒ PPV : NE (IV iron), 100% (IV penicillin) Danish Registries ⇒ PPV : 70%

Agomelatine (N. 精神賦活薬)

研究概要	利用データ	SIDIAP / GePaRD / The Swedish prescribed drug register
	目的	Agomelatineの急性肝障害による入院リスクを評価する
	研究デザイン	コホートデザイン / Nested Case-Controlデザイン
	結果	他剤と比較してリスクが高いといった傾向は認められなかった
	RMPカテゴリ	category 3 (Required additional pharmacovigilance activities)
	URL	https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39254
アウトカム	種類	急性肝障害（入院を要する）
	定義	入院病名コードで定義
	バリデーション	<p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> SIDIAP ⇒ 以下3ステップで真偽を判定していく（Direct Validation） <ol style="list-style-type: none"> ① Patient profilesのレビュー ② 医療記録の要約（訓練を受けた人員が実施） ③ 要約された医療記録のレビューによる判定（医師が実施） GePaRD（ALIVAL試験の結果を参照） <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> SIDIAP ⇒ PPV : 60.0% GePaRD ⇒ PPV : 62.7%

Rivaroxaban (B. 抗血栓薬)

研究概要	利用データ	THIN / GePaRD / PHARMO / The Swedish prescribed drug register
	目的	Rivaroxabanの出血リスクを評価する
	研究デザイン	コホートデザイン / Nested Case-Controlデザイン
	結果	RCTなどの既知の情報から想定される安全性プロファイルと一貫していた
	RMPカテゴリ	category 1 (Imposed mandatory additional pharmacovigilance activities which are conditions of the marketing authorization)
	URL	https://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/documents.otherDocument-1/43221 https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=43192 (43212/43223/43353)
アウトカム	種類	頭蓋内出血 / 消化管出血 / 泌尿器出血 (入院もしくは専門医紹介を要する)
	定義	入院の主病名コード (THIN*/GePaRD/Swedish) *THINはフリーテキスト含むpatient profilesも参照 入院の主/副病名コード (PHARMO)
	バリデーション	<p>【方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> THIN (Direct Validation) <ol style="list-style-type: none"> フリーテキストデータ以外のレコードのマニュアルレビューで真偽を判定する フリーテキストデータを含むマニュアルレビューで真偽を判定する GePaRD (入力情報の信頼性を理由に未実施) PHARMO / Swedish (先行研究の結果を参照) <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> THIN ⇒ PPV : 96.9%(頭蓋内出血)、70.4%(消化管出血)、64.1%(泌尿器系出血)

Montelukast (R. 閉塞性気道障害用薬)

研究概要	利用データ	Sentinel Distributed Database
	目的	Montelukastの自殺/自傷/うつ病のリスクを評価する
	研究デザイン	コホートデザイン
	結果	他剤と比較してリスクが高いといった傾向は認められなかった
	当局の対応	Boxed Warning (他の薬剤で適切に治療できる軽症患者において、Montelukastのベネフィットがリスクを上回らない可能性があるため、既存のWarningを強化)
	URL	https://www.sentinelinitiative.org/assessments/drugs/singulair-montelukast
アウトカム	種類	自殺 / 自傷 / うつ病
	定義	疾患コード/処置・手術コード/薬剤コードで定義
	バリデーション	NA

Apixaban / Dabigatran / Rivaroxaban (B. 抗血栓薬)

研究概要	利用データ	Sentinel Distributed Database
	目的	女性における抗凝固薬の重篤な子宮出血リスクを評価する
	研究デザイン	コホートデザイン
	結果	抗凝固薬の新患(1,050,192人)における重篤な子宮出血の発現率は、0.6(治療群)、1.7(輸血群)、5.0(手術群) / 1,000人年だった
	当局の対応	Labeling Change (下記情報を追加 : 新規経口抗凝固薬全てを対象) “The risk of clinically significant uterine bleeding, potentially requiring gynecological surgical interventions, identified with oral anticoagulants including [PRODUCT name] should be assessed in females of reproductive potential and those with abnormal uterine bleeding.”
	URL	https://www.sentinelinitiative.org/assessments/drugs/eliquis-apixaban-pradaxa-dabigatran-and-xarelto-rivaroxaban-2
アウトカム	種類	重篤な子宮出血
	定義	疾患コード/処置・手術コード/薬剤コードで定義
	バリデーション	NA

Hydrochlorothiazide (C. 利尿薬)

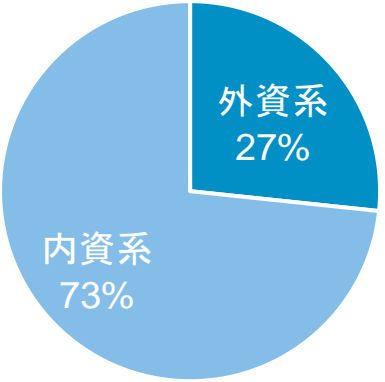
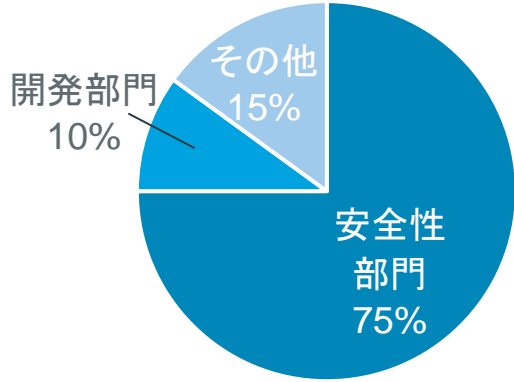
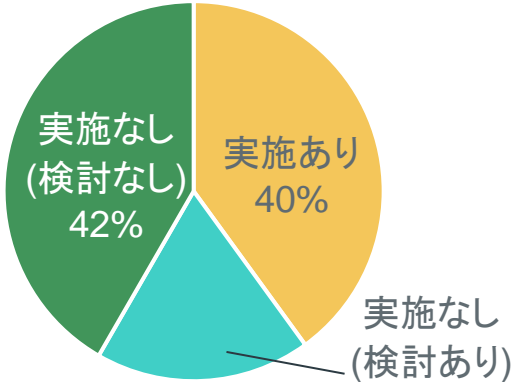
研究概要	利用データ	Sentinel Distributed Database
	目的	Hydrochlorothiazideの非メラノーマ皮膚がんのリスクを評価する
	研究デザイン	コホートデザイン
	結果	Hydrochlorothiazideは非メラノーマ皮膚がんのリスク上昇と関連がある (特に扁平上皮癌、投与量多い白人患者において)
	当局の対応	<p>Labeling Change (下記情報を追加)</p> <p>Information for Patients: “Non-melanoma Skin Cancer: Instruct patients taking hydrochlorothiazide to protect skin from the sun and undergo regular skin cancer screening.”</p> <p>Postmarketing Experience: Non-melanoma Skin Cancer: Hydrochlorothiazide is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer. In a study conducted in the Sentinel System, increased risk was predominantly for squamous cell carcinoma (SCC) and in white patients taking large cumulative doses. The increased risk for SCC in the overall population was approximately 1 additional case per 16,000 patients per year, and for white patients taking a cumulative dose of greater than or equal to 50,000mg the risk increase was approximately 1 additional SCC case for every 6,700 patients per year.</p>
	URL	https://www.sentinelinitiative.org/assessments/drugs/hydrochlorothiazide-0
アウトカム	種類	非メラノーマ皮膚がん
	定義	疾患コード/処置・手術コード/薬剤コードで定義
	バリデーション	NA

製薬企業へのアンケート

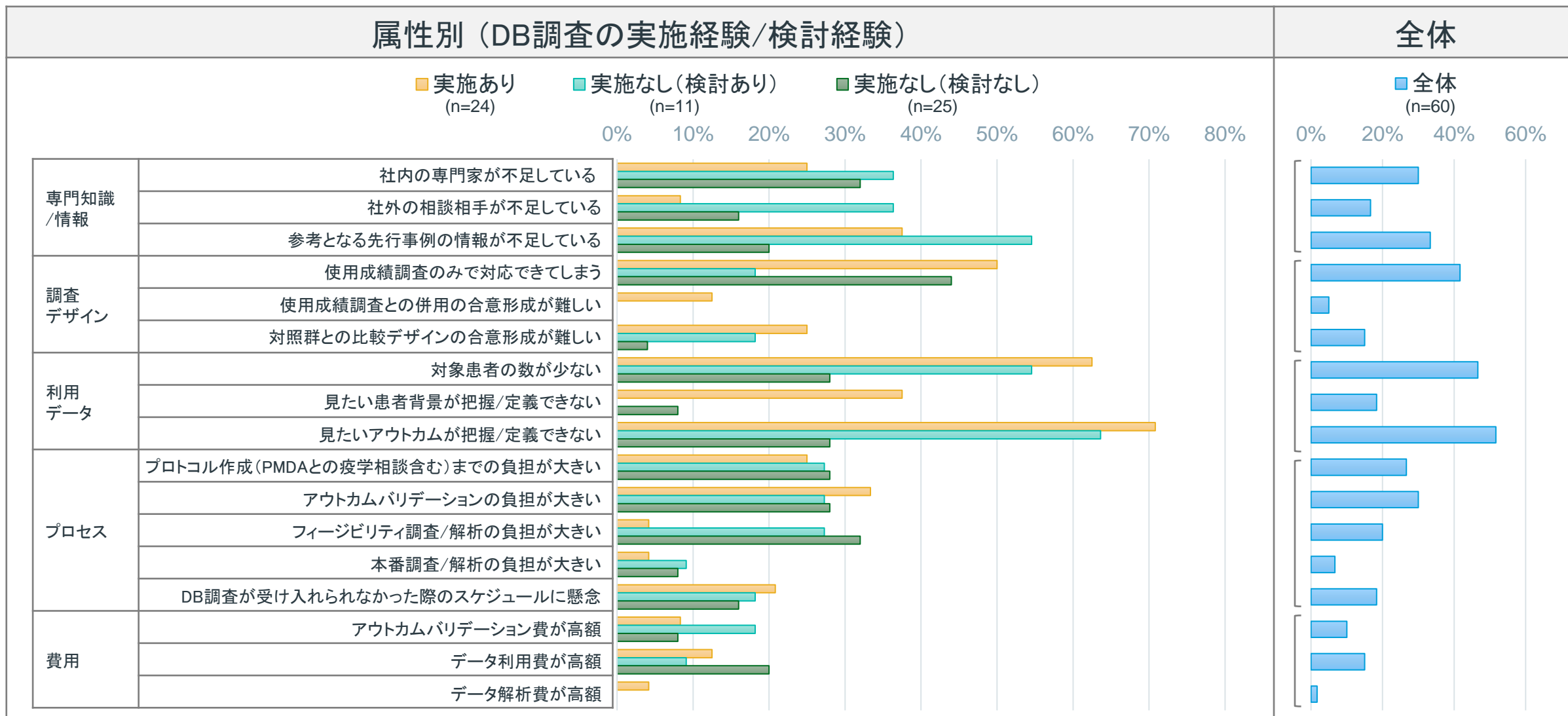
調査の対象と方法

対象	日本製薬工業協会に所属する製薬企業（回答数：60社）
方法	WEBアンケート ✓ 日本製薬工業協会から会員企業に一斉メール配信 ✓ 回答者情報をシステムで匿名化した上で受領
期間	2022年1月11日（火）～2022年1月24日（月）

Q1. / Q2. 回答者の属性

Q1-1. 会社の属性 (n=60)	Q1-2. 所属部門 (n=60)	Q2. DB調査の経験 (n=60)																						
 <p>A pie chart showing the distribution of respondents by company type. The chart is divided into two segments: a large light blue segment representing '内資系' (Domestic) at 73%, and a smaller dark blue segment representing '外資系' (Foreign) at 27%.</p> <table border="1"><thead><tr><th>属性</th><th>割合</th></tr></thead><tbody><tr><td>内資系</td><td>73%</td></tr><tr><td>外資系</td><td>27%</td></tr></tbody></table>	属性	割合	内資系	73%	外資系	27%	 <p>A pie chart showing the distribution of respondents by department. The chart is divided into three segments: a large dark blue segment representing '安全性部門' (Security Department) at 75%, a light blue segment representing 'その他' (Others) at 15%, and a medium blue segment representing '開発部門' (Development Department) at 10%.</p> <table border="1"><thead><tr><th>所属部門</th><th>割合</th></tr></thead><tbody><tr><td>安全性部門</td><td>75%</td></tr><tr><td>その他</td><td>15%</td></tr><tr><td>開発部門</td><td>10%</td></tr></tbody></table>	所属部門	割合	安全性部門	75%	その他	15%	開発部門	10%	 <p>A pie chart showing the distribution of respondents by DB survey experience. The chart is divided into three segments: a dark green segment representing '実施なし(検討なし)' (Not implemented, no review) at 42%, a yellow segment representing '実施あり' (Implemented) at 40%, and a teal segment representing '実施なし(検討あり)' (Not implemented, with review) at 18%.</p> <table border="1"><thead><tr><th>DB調査の経験</th><th>割合</th></tr></thead><tbody><tr><td>実施あり</td><td>40%</td></tr><tr><td>実施なし(検討あり)</td><td>18%</td></tr><tr><td>実施なし(検討なし)</td><td>42%</td></tr></tbody></table>	DB調査の経験	割合	実施あり	40%	実施なし(検討あり)	18%	実施なし(検討なし)	42%
属性	割合																							
内資系	73%																							
外資系	27%																							
所属部門	割合																							
安全性部門	75%																							
その他	15%																							
開発部門	10%																							
DB調査の経験	割合																							
実施あり	40%																							
実施なし(検討あり)	18%																							
実施なし(検討なし)	42%																							

Q3. 製販後DB調査を選択しなかった製品について、その主な理由



その他 : 製造販売後調査の対象製品がない(5社)、全例調査の指示(5社)

Q4. 製販後DB調査の選択を促進するための条件・要望・アドバイス

	自由コメント（要約した上で2件以上のものを抽出）	実施あり	実施なし	
			検討あり	検討なし
情報共有	アウトカム定義・バリデーション結果の共有	5	2	1
	DB調査実例の共有（再審査の結果等）	2	1	3
	各DBの信頼性確認結果の共有/再利用	2		
ガイダンス	信頼性担保の方法や基準の具体化	5		
	アウトカムバリデーションの必須シーンの明確化	1	1	1
	DB調査が想定通り進まなかった際の対応の明確化（症例数不足等）	2	1	
	DB調査と使用成績調査の選択基準の明確化	3		
利用データ	利用DBの種類（レジストリ等）の拡充	3		1
	利用DBの量の拡充	3	1	
プロセス	当局によるアウトカムバリデーションの支援	3	1	
	「ディシジョンツリー通知」の運用徹底	2	1	
	PMDA相談の前倒し（疫学相談より前から）	3		
	フィージビリティ調査の拡充（解析範囲の拡大等）	1	1	
その他	許容する研究デザインの拡大（対照群なし等）	6		
	実務的な研修の実施	1		1
	外部委託事業者（CRO等）の支援範囲拡大	1		1