

医薬品安全性評価へのRWD活用 に関する取組み

宇山佳明

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

Clin Pharmacol Ther. September 2021 doi:10.1002/cpt.2410

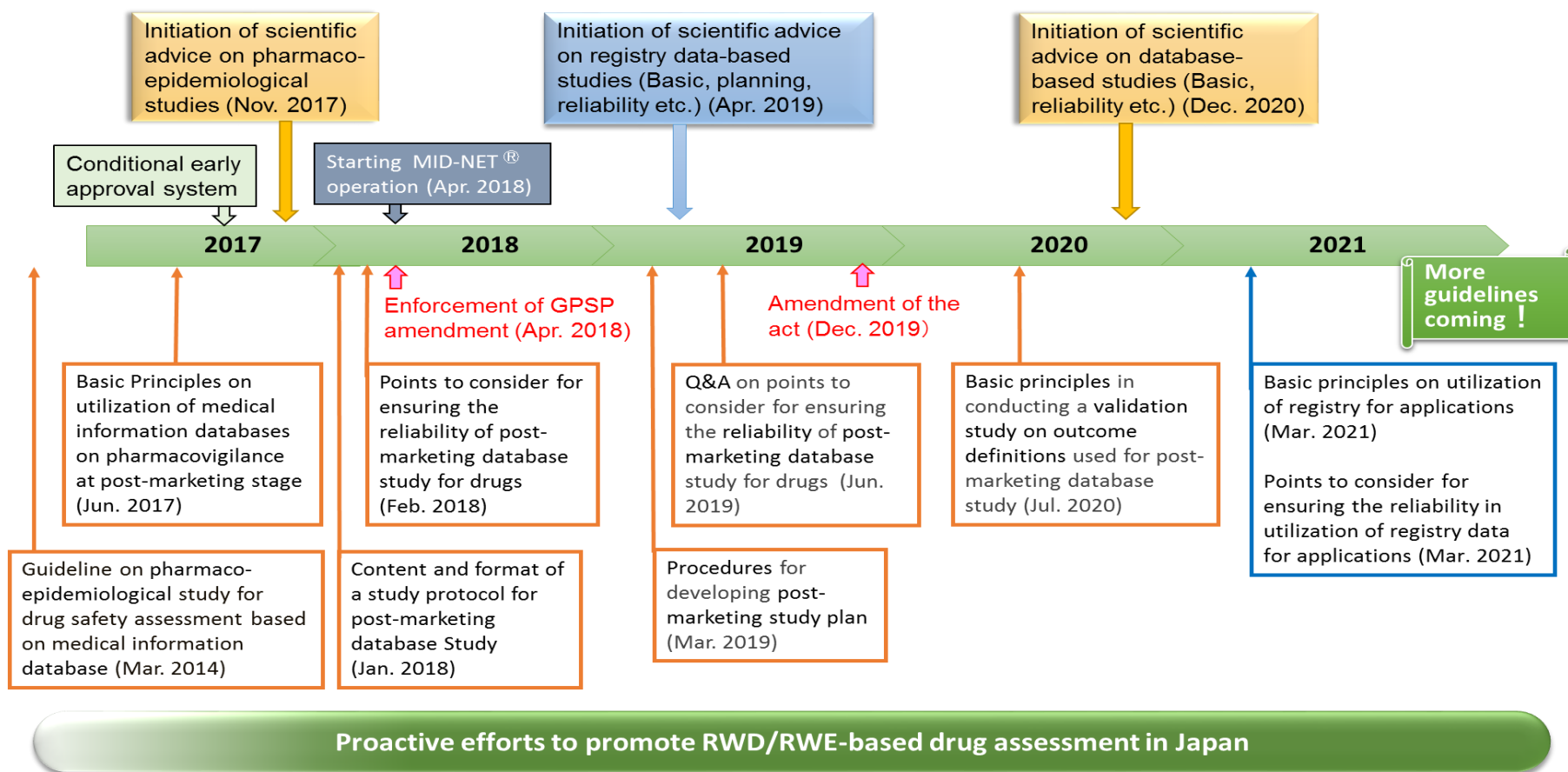


Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/ Risk Assessment of a Drug in Japan

Kinue Nishioka¹, Tomomi Makimura², Akihiro Ishiguro³, Takahiro Nonaka⁴, Mitsune Yamaguchi⁵ and
Yoshiaki Uyama^{4,*}

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2410>

History of Regulatory Initiatives in Japan for the utilization of RWD/RWE in the benefit/risk assessment of a drug.



Nishioka K., et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 doi:10.1002/cpt.2410

製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方

令和2年7月31日 薬機レギ長発第0731002号及び薬機審長発第0731002号

1. 本文書の背景と目的
2. 本文書の適用範囲
3. アウトカム定義のバリデーションの重要性
4. アウトカム定義の一般的なバリデーション実施方法
5. バリデーション実施計画における具体的留意事項
 - 5-1. 対象となるアウトカムの明確化
 - 5-2. 医療情報データベースの特徴整理とアウトカム定義の検討
 - 5-3. index dateの定義
 - 5-4. 対象集団の検討
 - 5-5. バリデーション実施施設の選定
 - 5-6. データ抽出のためのコードリストやプログラム等の作成
 - 5-7. 真のケースの判定
 - 5-7-1. 真のケースの判定方法
 - 5-7-2. カルテレビューにおける真のケースの判定者
 - 5-8. アウトカム定義の評価
 - 5-8-1. アウトカム定義のバリデーションにおいて検討すべき指標
 - 5-8-2. 感度に関する検討手法
 - 5-8-3. カルテレビュー時の対象症例数
 - 5-9. 適切なアウトカム定義の決定
6. その他の留意事項
 - 6-1. バリデーション結果の公表
 - 6-2. バリデーションの再実施
7. 用語の定義

- 全てのアウトカムについて、バリデーションが必要ということではない。
 - 「再審査及び再評価申請のための製販後データベース調査であって、具体的な安全対策措置等の主たる根拠となることを目的として実施される調査」では必要
 - アウトカムバリデーションを実施しない場合であっても、定義の適切性については臨床的観点等から説明が必要
- バリデーション実施施設の適切性・代表性
- アウトカム定義が対象とする事象の明確化
 - 重症度等も含めた対象とする臨床事象が何か
- 判定の客観性と信頼性
 - 複数の専門医等での評価、客観的な判定基準
- PPV(陽性的中度)および感度に基づく評価

医療情報データベースに基づく 医薬品安全性評価の事例

RWD活用のための2大要素

$$\text{Reliable Data} \times \text{Inappropriate analysis} = \text{Uninterpretable results}$$

$$\text{Unreliable Data} \times \text{Appropriate analysis} = \text{Uninterpretable results}$$

$$\text{Reliable Data} \times \text{Appropriate analysis} = \text{Interpretable results}$$



RWE only contributes to regulatory decision-making when both factors are fulfilled.

Nishioka K., et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 doi:10.1002/cpt.2410

- 抗がん剤治療中の患者にG-CSF製剤を投与した際の血小板減少に関する副作用報告が集積
- 抗がん剤による影響も考えられ、G-CSF製剤と血小板減少との関連性を検討するため、MID-NETを活用したNested case control調査を実施

	ケース	コントロール	粗オッズ比	調整オッズ比	0.1	1	10	100
No G-CSF prescription	586	5,254	1 (reference)	1 (reference)				
Pegfilgrastim prescribed	14	60	4.69 (1.85-11.9)	4.58 (1.81-11.6)				
On the ID †*	0	0	incalculable	incalculable				
The day before ID	0	<10	incalculable	incalculable				
2-7 days before ID	<10	38	7.68 (2.02-29.1)	7.40 (1.95-28.1)				
8-14 days before ID	<10	<20	3.15 (0.79-12.6)	3.12 (0.78-12.4)				

*血小板減少: Grade 3 or higher cases (platelet counts <50 000/mm³)(CTCAE ver4.0)

<https://www.pmda.go.jp/files/000234446.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増加
 - 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。

MID-NET®:C型肝炎直接型抗ウイルス薬(DAA)と 腎機能障害との関連

- 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かった。
- 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し、腎機能障害リスクを比較した。

<https://www.pmda.go.jp/files/000238109.pdf>

治療パターン†	患者数	腎機能 検査値異常 発現数	発現率	発現率比 (95%信頼区間)
① テラプレビル+IFN+Rib	71	53	10.25	10.05 (6.75-14.95)
② シメプレビルナトリウム+IFN+Rib	76	15	1.05	1.03 (0.57-1.85)
③ アスナプレビル+ダクラタスビル塩酸塩	186	86	1.69	1.66 (1.16-2.38)
④ パニプレビル+IFN+Rib	<10‡	0	0	0
⑤ ソホスブビル+Rib	145	28	0.93	0.91 (0.57-1.46)
⑥ グラゾプレビル水和物+エルパスビル	14	<10‡	1.07	1.05 (-‡)
⑦ レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル オムビタスビル水和物・	220	45	1.02	1.00 Reference
⑧ パリタプレビル水和物・ リトナビル	34	10	1.55	1.52 (0.77-3.02)
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 ダクラタスビル塩酸塩・	<10‡	<10‡	25.00	24.51 (-‡)
⑩ アスナプレビル・ベクラ ブビル塩酸塩	0	0	算出不可	算出不可

- リスク上昇あり
- いずれも重大な副作用の項等で注意喚起済み
- ※①⑨は販売中止

MID-NET®の調査結果から、
安全対策措置が適切に実施
されていたことが確認された。

*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

- 背景：海外市販後臨床試験でフェブキソスタットによる有意な心血管系リスクの上昇が示唆され、米国で添付文書が改訂
- 日本人での心血管系イベント発現リスクは欧米人より低く、民族的要因の影響も考えられることから、さらなる検討が必要

表1 フェブキソスタット又はトピロキソスタット処方後の
心血管系イベント発現に関するアロプリノールとの比較

	アウトカム 発現数	発現率 (/人年)	発現率比	粗ハザード比 [95%CI*]	調整ハザード比† [95%CI*]
フェブキソスタット群 (N=1,357,671)	23,043	0.013	1.05	1.04 [1.02-1.06]	0.97 [0.95-0.98]
トピロキソスタット群 (N=83,683)	708	0.011	0.86	0.80 [0.74-0.86]	0.84 [0.78-0.90]
アロプリノール群 (N=1,273,211)	23,062	0.012	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)

*:Confidence Interval、†:調整した因子：年齢階級グループ、性別、ベースラインにおける次の疾患の有無（急性冠症候群、脳卒中、心不全、末梢血管疾患、肝疾患、脂質異常症、糖尿病、高血圧、不整脈、痛風）、ベースラインにおける次の医薬品の処方の有無（抗血小板薬、抗凝固薬、コルヒチン）

イベント：急性冠症候群、脳梗塞及び脳出血を対象に、傷病名、検査及び
処置を組み合わせで定義

<https://www.pmda.go.jp/files/000239435.pdf>

- バルサルタン錠の原薬で発がん性物質のN-ニトロソジメチルアミンが検出され自主回収
- 健康影響評価のために累積処方量を算出

表1. 総処方患者数及び1患者あたりの累積処方量の要約統計量

総処方患者数 (人)	1患者あたりの累積処方量 (mg)			
	平均値 (標準偏差)	中央値 (四分位範囲)	最小値	最大値
18,823	39,311.47 (34,625.85)	33,600 (10,080-51,920)	40	360,000

1日あたりの使用量 (mg) と処方期間 (日数) を乗算して累積処方量を算出

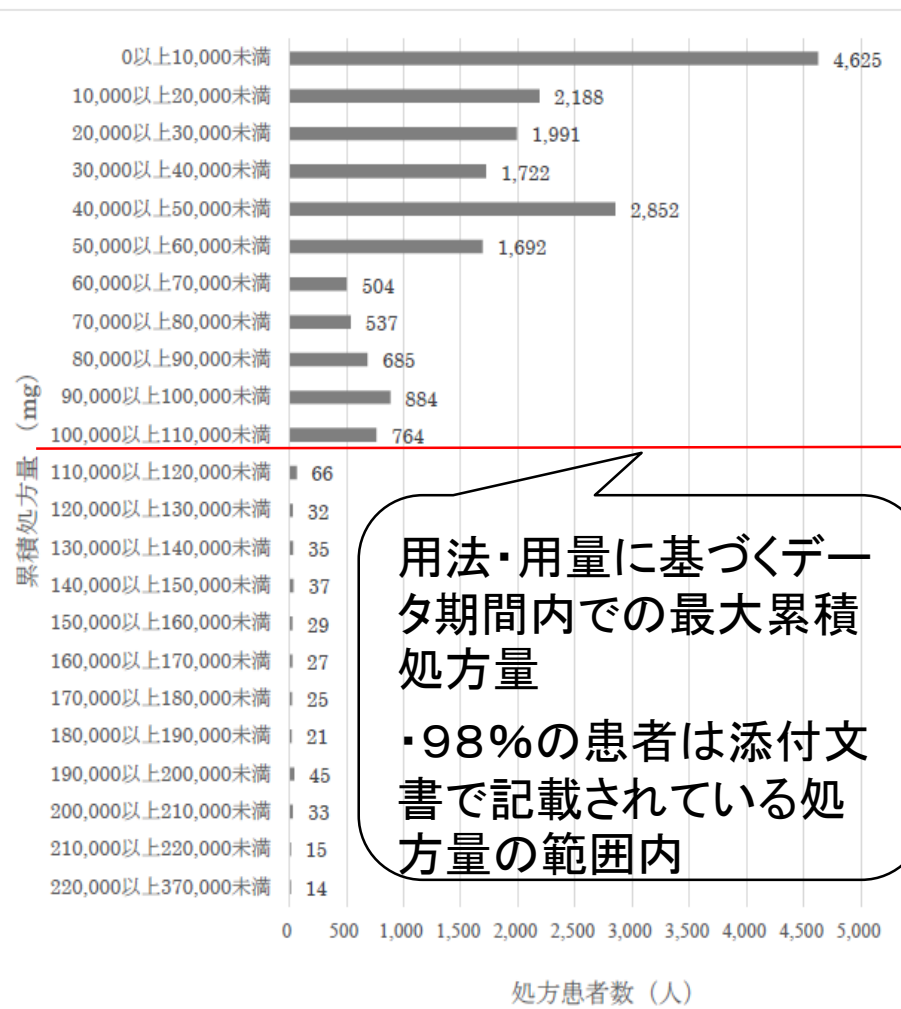


図1. バルサルタン錠「AA」の累積処方量グループ別の患者分布

<https://www.pmda.go.jp/files/000241342.pdf>

RWD活用促進に向けた国際連携

ICH: GAP Analysis

RWDの活用に関する各地域のガイドラインの比較

Topics	Number of regions	Number of guidelines	Number of guidelines published by						
			US-FDA	EMA/ENCEPP	NMPA	MHLW/PMDA	Health Canada	SFDA	ISPE
Protocol format	5	9	1	2	0	2	1	1	2
Purpose of RWD/RWE utilization	5	9	4	2	1	1	1	0	0
General principles on study plan	4	9	2	1	0	2	1	0	3
Methodology	4	8	2	2	1	1	0	0	2
Data reliability	4	9	3	1	0	3	1	0	1
Reporting format	3	4	0	1	0	1	0	1	1
Validation	3	4	1	1	0	1	0	0	1
Glossary	2	4	3	0	1	0	0	0	0

RWDの活用に関する多くのトピックについて、
複数の地域において既にガイドラインが作成されている。



Dated 3 November 2021

ICH ASSEMBLY “VANCOUVER” VIRTUAL MEETING AGENDA

Wednesday 17 and Thursday 18 November 2021

Wednesday 17 November 2021 – 13h to 15h Geneva time

Opening of the ICH Assembly Meeting

Welcoming remarks from the ICH Assembly Chair Ms. Lenita Lindström-Gommers - EC, Europe, and ICH Assembly Vice-Chair Dr. Celia Lourenco - Health Canada, Canada.

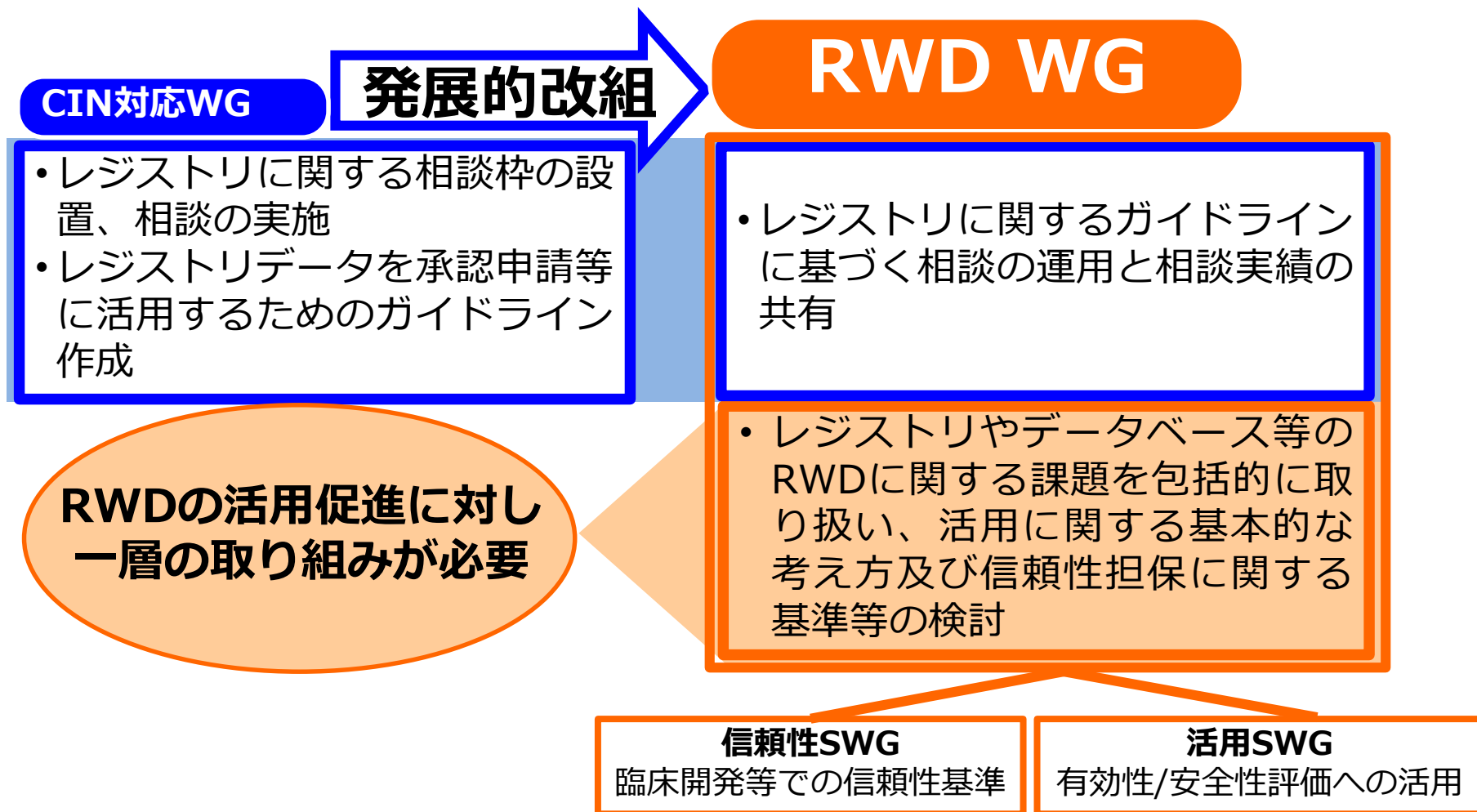
9.20. M14 informal WG: General principles on planning and designing pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of a medicine (informal WG Leader: Dr. Moeny – FDA, United States; Regulatory Chair: Dr. Kajiyama – MHLW/PMDA, Japan)

- The Assembly is invited to note the status of establishment of the M14 informal WG.

https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-11/ICH43_Assembly_Agenda_VirtualMeeting_2021_1103.pdf

- 2か国間での意見交換
 - US FDA: RWDに基づく評価の考え方 など
 - MHRA-CPRD: データ連携や標準化 など
- ICMRA: COVID19など
- CIOMS WG XIII: Real-World Data and Real-World Evidence in Regulatory Decision Making

RWD WGの設置（2021年4月）





MIHARI

Medical Information for Risk Assessment Initiative



MID-NET®
Medical Information Database Network



MID-NET® ページ
のQRコード

- **PMDA web site**

<https://www.pmda.go.jp/index.html>

- **E-mail:**

uyama-yoshiaki@pmda.go.jp

ご清聴ありがとうございました。