

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™



MID-NET®を活用した製造販売後データベース調査の取り組み状況

2024年2月28日

MID-NET®シンポジウム2024～新ステージの幕開け～

第一三共株式会社 安全性疫学情報部 薬剤疫学グループ
佐川 慶

本発表内容は、発表者の個人的見解を示したものであり、
第一三共株式会社の正式見解を示すものではありません。

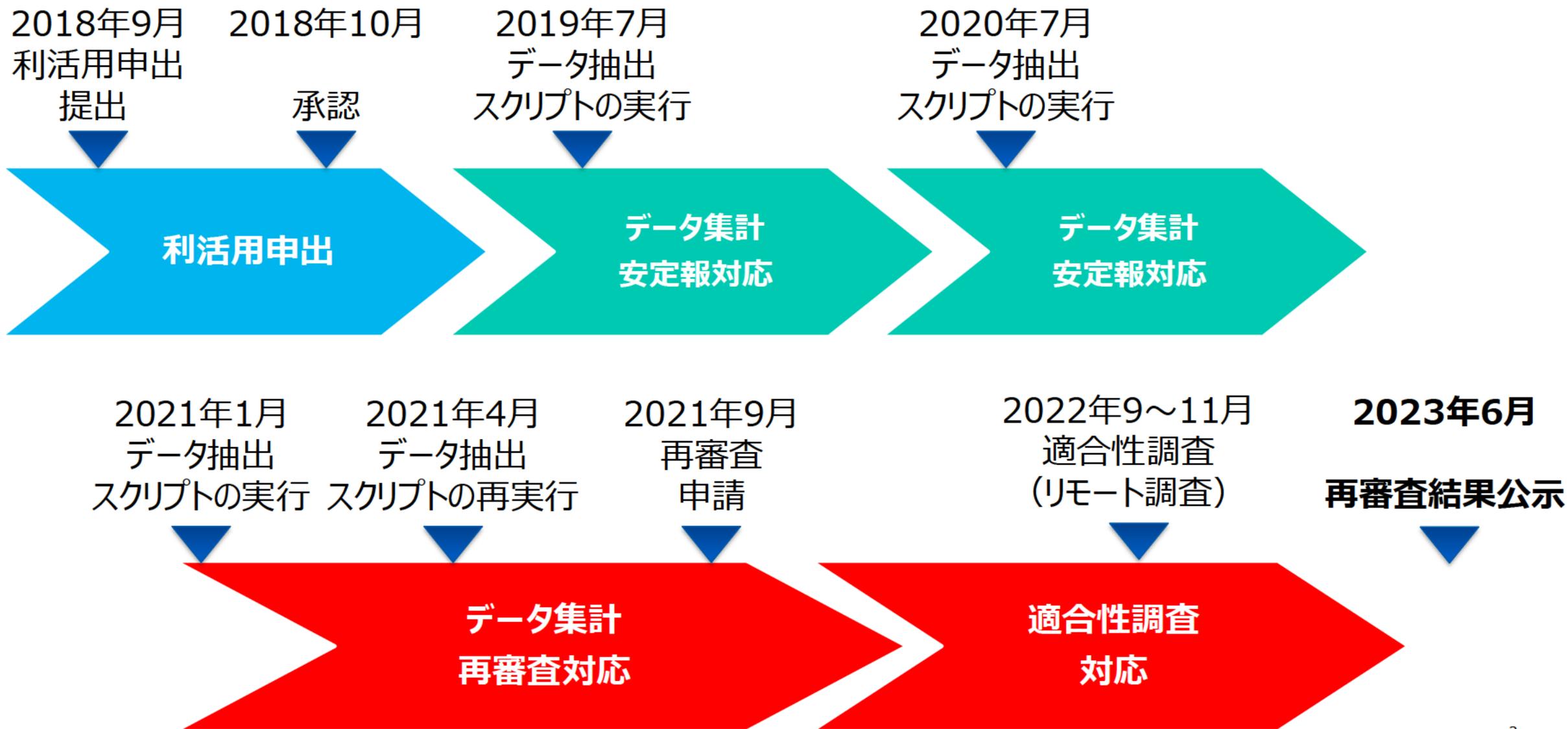
➤ 追加の安全性監視活動検討時の基本方針

承認申請に向けた、市販後に実施する追加の安全性監視活動の検討時には、原則として製造販売後DB調査の実施可能性を検討
（もちろん、すべての品目で製造販売後DB調査が実施可能なわけではない）

➤ MID-NET®を活用する場合の主な選定理由

- **データの信頼性**
・・・DBの管理運用に関する手順が細かに文書化され、作業記録含めて閲覧可能
- **幅広い項目の臨床検査結果データが利用可能**
・・・注目するアウトカムが検査結果値で定義できる
- **複数の事象でアウトカム定義バリデーション結果が閲覧可能**
・・・注目するアウトカムがバリデーション済みである

現在の利活用ステータス 例) プラリア皮下注



現在、MID-NET[®]を活用して実施している製販後DB調査

製品名 (一般名)	対象疾患 (効能)	使用DB	安全性検討事項	状況
プラリア (デノスマブ)	関節リウマチ	MID-NET [®]	低カルシウム血症	調査実施終了 再審査適合性書面調査終了
ミネプロ (エサキセレン)	高血圧症	EBM Provider [®] MID-NET [®]	高カリウム血症	実施中 (データ集積中)
タリージェ (ミロガバリンベシル酸塩)	神経障害性疼痛	MID-NET [®]	心不全、肺水腫	実施中 (データ集積中)
エフィエント (プラスグレル塩酸塩)	虚血性脳血管 障害後の再発抑制	MID-NET [®] JMDC社保険者DB	脳梗塞の再発	検討中

➤ 所感

- 2018年当時と比較すると、以下の点で利便性が高まってきている
 - ✓ 分析用データセットにリモートでアクセス可能となった
 - ✓ 疾患・薬剤等コードマスタ（一部）が利活用者向け詳細情報として提供されるようになった
 - ✓ フィージビリティ確認のための情報が増加した（集計情報I・II、基礎的検討の拡充）
 - ✓ GPSP関連資料がリモートアクセスにより閲覧可能となった
 - ✓ 国立病院機構データとの連携開始など、データ規模の拡充が進行中

➤ 今後に向けた期待

- データボリュームのさらなる増加、より幅広い施設規模からのデータ収集
 - ✓ MID-NET[®]で実施できる調査の増加、得られる結果の一般化可能性の強化
- データの取扱いに関するナレッジ・ノウハウの幅広い共有
 - ✓ 3つのデータソース（医科レセプト、DPC、SS-MIX）を十分に使いこなすため
- 企業側で取得した「統計情報」の管理ルール最適化
 - ✓ これまでの運用実績を踏まえ、発生し得るリスクの大きさに応じた管理ルールへ
- 国立病院機構データに関する積極的な情報提供
 - ✓ データ特性やユースケースを深く知ることで新たな活用アイデアが生み出される可能性



MID-NET®シンポジウム 2024
MID-NETへの期待



2024/02/28
バイエル薬品株式会社
定月 保就



The Best Medical in Pharma

Placing Patients First

MAPV JAPAN

MID-NETの利活用までの道のり

①DB調査実施の検討開始

医薬品リスク管理計画（RMP）における安全性検討事項に基づき、臨床検査値（尿検査値を含む）が取得できるDBを想定し、候補DBを比較検討

- 候補DBの情報収集にあたり『MID-NET利活用者向け基本情報』を確認し、必要な臨床検査値と他の因子が取得できることを確認

②『集計情報Ⅰ』の取得

2つの条件を組み合わせた患者数の把握

- 他候補DBとの比較検討に際し、傷病はICD-10コードにより定義して患者数を把握
- 傷病名コードによる定義の場合は他候補DBの情報をベースに推定

③承認申請に向けDB絞り込み

②を基に対象集団の人数・アウトカムの患者数を検討し、MID-NETを用いたDB調査の実施を想定して申請する方針を合意

- ①～③の検討情報をDB調査計画骨子案に反映

④DB調査に関する照会事項への対応

- DB調査に利用する医療情報データベースの信頼性に関する照会事項への回答にて『[MID-NET®の手続き関連通知等](#)』の『[利活用に関するガイドライン](#)』を参照
- MID-NETで確保可能な本剤使用患者数の試算において②を参照

現在の利活用ステータス：DB調査の計画書作成中

社内外のレビューコメントへの対応

以下を参照して対応

- MID-NET利活用者向け基本情報
- Yamaguchi, et al. Establishment of the MID-NET® medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan. [Pharmacoepi. and Drug Safety 28.10 \(2019\): 1395-1404.](#)
- [わかる！MID-NET®リーフレット](#)
- [MID-NETの利活用者を対象とした研修の取扱いについて](#)
- [テスト用データベースの利用について](#)

DB調査の対象となる症例数の試算

再度2つの条件を組み合わせた患者数を把握する目的で「集計情報Ⅰ」を取得

- 「集計情報提供依頼書」の記入にあたり以下を参照
 - [利活用を検討するための集計情報提供マニュアル](#)
 - MID-NET利活用者向け詳細情報

現在行っているDB調査：ケレンディア

安全性検討事項	腎機能低下、高カリウム血症
目的	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象として、本薬の使用実態下における腎イベントの発現状況等を収集し、評価するとともに、追加の安全対策の要否を検討する。また、本薬の使用実態下における高カリウム血症の発現状況等についてもあわせて収集し、検討する。なお、本調査では同データベース内で比較対照群を設定し、評価を行う。
調査デザイン	コホートデザイン
対象患者	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者
登録目標症例数	1200例（安全性解析対象例）〔本薬投与群400例、比較対照群（2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の標準治療薬が投与されている本薬非投与患者）800例 ただし、両群ともSGLT2阻害薬が投与されている患者を除く〕
アウトカム	<ul style="list-style-type: none">腎イベント<ul style="list-style-type: none">主要評価項目：腎複合エンドポイント（腎不全の発症、ベースライン値から57%以上の持続的なeGFR低下）副次評価項目：尿中アルブミン／クレアチニン比の変化、等高カリウム血症（血清カリウム値5.5mEq/L超、等）

出典：[ケレンディア錠RMP](#) (2023/12/28アクセス)

MID-NETを利活用する上での期待

期待すること	具体例
<p>1. MID-NETを用いたFeasibility Assessmentの充実</p> <ul style="list-style-type: none"> 承認申請時におけるDB調査骨子の策定・審査時の照会事項に対応する上で、集計情報（I・II）では算出困難な情報をMID-NETを用いて取得したい 	<ul style="list-style-type: none"> 傷病の条件にICD-10コードに加えて傷病名コードを含めた場合の患者数 データ期間を他治療薬の発売以降に限定した場合の症例数 DB調査の対象薬剤の臨床試験での追跡期間と同等の期間における、他治療薬でのアウトカムの発現数 DB調査で実際に用いるアウトカム定義に基づくアウトカムの発現数 FeasibilityにかかわるMID-NET利活用相談窓口の設置？
<p>2. MID-NETに関わる文書の充実とその記載解説・事例紹介</p> <ul style="list-style-type: none"> 社内外へMID-NETを説明する際にその根拠資料原本として示したい（日本語に加えて英語の文書があるとより有用） 	<ul style="list-style-type: none"> 詳細情報提供等依頼なしで閲覧可能な情報（PMDA Webサイト内のMID-NET関連情報など）の紹介・それらへのアクセス方法の解説 データソースとなる病院の特性の解説 よくある手続き・使用上のルールへの質疑応答と不備事例紹介 集計情報Iで設定できること・設定が難しいこと（臨床検査値を有する症例数など）の解説と事例紹介 集計情報提供依頼書の「集計情報依頼書_別紙」シート・「コードリスト様式」シート・「条件設定」シートの読み方・使い方の解説と事例紹介



Thank you!



Bye-Bye

パネルディスカッション:これまでの課題とこれからの期待

中外製薬株式会社

医薬安全性本部 セーフティサイエンス第二部
疫学データ研究グループ
中根早百合

2024年2月28日

利益相反

中外製薬株式会社 社員

本講演会の内容は個人の見解であり、会社を代表する意見ではございません

MID-NETの利活用までの道のり

実施中調査

小細胞肺癌患者(カルボプラチン・エトポシド併用)を対象とした製造販売後データベース調査
〔化学療法併用時の血液毒性(好中球減少, 発熱性好中球減少症)〕

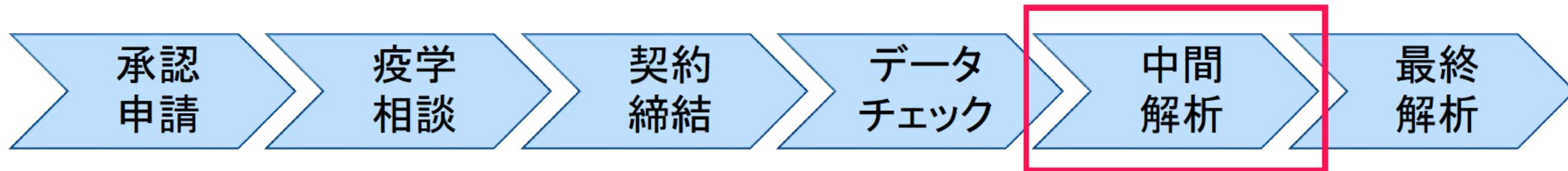
検討の経緯

IMpower133試験において, 好中球減少の国内症例の発現割合がテセントリク+CE群, プラセボ+CE群において高い状況であった。当該試験の国内の症例数が限られていたため, 製造販売後調査の実施を検討

選定理由等

- 好中球減少の発生を定義するために臨床検査値の情報が必要であり, 必要とする臨床検査値情報がMID-NETで取得できたため
- 調査検討時, アウトカムバリデーションの結果について, 詳細情報提供依頼書を用い開示いただける状況であったため

現在の利活用ステータス



- データチェック後, 中間解析実施前

現在行っている調査について(安全性検討事項等)

調査名	テセントリク®点滴静注1200 mg 小細胞肺癌患者(カルボプラチン・エトポシド併用)を対象とした製造販売後データベース調査[化学療法併用時の血液毒性(好中球減少, 発熱性好中球減少症)]
調査の目的	医療情報データベースを用いて, 小細胞肺癌(SCLC)患者を対象に本剤を含む化学療法併用レジメンにおける好中球減少及び好中球減少発生後の発熱性好中球減少症(FN)の発生割合を算出し, 本剤レジメンと好中球減少, 好中球減少発生後のFNの関連性を検討する
使用DB	MID-NET
調査対象	<p><曝露群> データ期間中に, SCLCに対して新たに本剤+CBDCA+ETPLレジメンが開始された症例集団</p> <p><対照群> データ期間中に, SCLCに対して新たに以下に記載する既存治療が開始された症例集団</p> <ul style="list-style-type: none"> シスプラチン(以下, CDDP)+イリノテカン(CPT-11)レジメン(PI療法) CDDP+ETPLレジメン(split投与含む)(PE療法) CBDCA+ETPLレジメン(CE療法)
データ期間	<p>中間解析:2009年1月1日~2024年12月31日</p> <p>最終解析:2009年1月1日~2028年2月29日</p>
アウトカム	好中球減少, 好中球減少発生後のFN
主要解析	<p>① 好中球減少および好中球減少発生後のFNの発生割合比及び補正発生割合比の推定</p> <p>② 好中球減少および好中球減少発生後のFNの発生割合差及び補正発生割合差の推定</p>

MID-NETについて(変わったなと思うところ、変わってほしいところ、期待等)

- データに関する観点
- フィージビリティ調査の観点
- 製造販売後データベース調査以外の利活用の観点

創造で、想像を超える。

MID-NET利活用について考える (これまでの課題と今後の期待)

MID-NETシンポジウム2024～新ステージへの幕開け～

大塚製薬株式会社

ファーマコヴィジランス部 サベイランスマネジメント室

滝沢 京子

本日の発表内容及びコメントは個人的見解を示すものであり、大塚製薬株式会社としての正式見解を示すものではありません。

MID-NETの利活用状況

利活用中：

レキサルティ錠（承認:2018年1月19日，再審査期間:8年）

- 製造販売後データベース調査〔高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡〕（統合失調症）
→ 中間解析（データ期間：2018/1～2022/1）
- 製造販売後データベース調査〔無顆粒球症・白血球減少〕（統合失調症）
- 製造販売後データベース調査〔低血糖〕（統合失調症）

利活用検討中：

1 品目 1 調査

MID-NETの利活用開始までの経緯

時期	検討/実施・機構相談・通知
2017年 3月	レキサルティ承認申請後・初回照会事項を受け機構面談：製造販売後データベース調査実施について協議
2018年 1月	レキサルティ錠1mg /レキサルティ錠2mg (統合失調症) 承認
2018年 3月	MID-NET 詳細情報提供依頼
2018年 4月	改正GPSP施行
2019年 3月	事前相談：Validation Studyの考え方と実施の要否 → <u>検証を目的としない調査であればValidation Studyの実施は必須ではない</u>
2019年 3月14日	「製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」通知（2018/1/23 PMDA通知）
2019年 6-7月	「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（案）」に関するパブリックコメント
2019年 8月	対面助言：「製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に基づき，追加の安全性監視活動の対象とすべき安全性検討事項を再検討 → <u>追加の安全性監視活動の対象となる安全性検討事項を5項目から3項目に変更，アウトカム定義に検査値が利用可能</u>
2019年 10月	RMP改定
2020年 7月31日	「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」通知
2021年 12月	MID-NET利活用開始（契約締結）

MID-NETへの期待

データ：

- データの信頼性担保：病院情報システム（HIS）と統合データソースのデータの一致性の確認作業は「年度後半 1 回」から少なくとも「年 2 回（前期/後期）」実施
- データ数：協力医療機関の増設・広域化

運用：

- PMDAとの契約下でMID-NETと連携するデータベースも利活用可能
- アカウント増設と作業環境の整備
- 運用・仕様等変更する場合：既存書類は読み替えで対応

製造販売後データベース調査に関する業界（KT-6）の 取り組み紹介

2024年2月28日

MID-NET®シンポジウム2024～新ステージの幕開け～

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
ファーマコビジランス部会（PV部会）継続課題対応チーム 6（KT-6）
北郷次郎

- 製造販売後データベース調査の再審査申請に向けての課題/製造販売後データベース調査に対する信頼性確保の課題
- 医療情報データベースの製造販売後データベース調査としての利用以外の活用方法の検討（シグナル検出・強化、有効性検討での活用など）
- 使用成績比較調査、レジストリ活用における課題検討

また、Ad-hocテーマとして製造販売後データベース調査促進のための施策を検討すると共に、シンポジウム・ワークショップ等の企画を行っております。

製造販売後データベース調査に関わるPV部会活動成果物と シンポジウム・ワークショップ



製造販売後データベース調査に関わるPV部会活動成果物（日本製薬工業協会ホームページに掲載）

- より良いPVP策定に向けての提言（2015年）
- 「RMP策定入門編」作成（2016年）
- 製造販売後DB調査実施計画書の記載事例集（2018年）
- 医療情報データベースを用いる研究のためのOutcome Definition Repository タスクフォース（2019年）
- GPSP適合性調査チェックリストの解説（2020年）
- 「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に従った安全性監視計画策定の検討に向けて（2020年）
- 改正GPSP省令施行後の製造販売後調査等に係る現状調査（2020年）
- 製造販売後データベース調査に対する信頼性確保の課題検討WB（2022年）
- 製造販売後データベース調査実施の手引き（2024年1月）
- レジストリを用いた製造販売後データベース調査の検討の進め方（2024年2月予定）
- 製造販売後DB調査（Feasibility調査/信頼性確認）に関する現状把握のためのアンケート 報告書（2024年2月予定）

製造販売後データベース調査促進のためのシンポジウム・ワークショップ（2023年度～）

- 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 ファーマコビジランス（PV）部会／独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療情報科学部 共催
医療情報データベースミニシンポジウム（2023年9月）
- 第5回医療情報データベース利活用シンポジウム（2023年11月）
- DB調査の実施に向けたワークショップ（DB調査未経験企業向けのワークショップ）
 - ・ 第1回（2023年11月）
 - ・ 第2回（2024年2月）
 - ・ 第3回（2024年3月予定）

製造販売後データベース調査実施の手引き
-2024年01月版-

2024年01月作成

編集 日本製薬工業協会
医薬品評価委員会
ファーマコビジランス部会 継続課題対応チーム6

目次 (案)

1 はじめに

2 用語の定義

3 本書について

3.1 適用範囲

3.2 本書の構成

3.3 製版後DB調査の選択について

4 製造販売後データベース調査：全体の流れ 図

5 製版後DB調査に関するSOPの作成

6 データベースの選択とフィージビリティ調査 I

6.1 DBの選択とフィージビリティ調査実施にあたっての 際の留意点

6.2 調査実施可能性の検討

7 調査計画の骨子検討

7.1 調査計画骨子作成の検討ポイント

8 製版後DB調査概要のRMPへの記載

8.1 RMPへの記載時期

8.2 製版後DB調査の場合のRMP記載上の留意点

8.3 製版後DB調査概要のRMPへの記載例

9 データベースの選択とフィージビリティ調査II

9.1 データベースの選択の流れ

9.2 データベース選択の際に考慮すべき事項

9.3 フィージビリティ調査

9.4 MID-NETの利用可能性を検討するフィージビ リティ調査

10 候補DBの適格性確認

10.1 候補DBの適格性確認の目的

10.2 候補DBの適格性確認事項

10.3 適格性確認におけるその他注意事項

11 DB調査管理ツール作成

11.1 一般的事項

11.2 DB調査管理ツール作成の流れ

11.3 DB調査管理ツールの更新

11.4 DB調査管理ツールの記載内容

12 データベース信頼性調査相談

12.1 データベース信頼性相談の目的

12.2 データベース信頼性相談実施の検討

12.3 データベース信頼性相談のスケジュールと実施ま での流れ

12.4 データベース信頼性相談時の留意点

12.5 相談記録

12.6 その他

13 実施計画書案作成

13.1 一般的事項

13.2 実施計画書作成時期と作成の流れ

13.3 実施計画書記載内容

13.4 実施計画書の添付資料

13.5 実施計画書のPMDAへの提出

14 バリデーション研究

14.1 バリデーション研究の目的と意義

14.2 バリデーション研究実施必要性の検討と実施計 画作成

14.3 バリデーション研究実施の流れ

14.4 バリデーション研究の実例と参考資料

14.5 バリデーション研究実施計画書作成のポイント

15 疫学調査計画相談

15.1 一般的事項

15.2 相談の流れ

15.3 準備

15.4 対面助言申込書、相談資料の記載内容

15.5 相談記録

16 実施計画書の固定

16.1 一般的事項

16.2 固定の流れ

16.3 実施計画書の改訂

17 医療情報DB活用

17.1 一般的事項

17.2 医療情報DB利活用時期と利活用の流れ

17.3 医療情報DB利活用内容（MID-NETの場 合）

17.4 その他

18 調査結果報告書の作成

18.1 一般的事項

18.2 報告書作成時期と作成の流れ

18.3 報告書記載内容

18.4 報告書のPMDAへの提出

19 再審査申請資料の作成

19.1 再審査申請の期限

19.2 製版後DB調査の場合の留意点

19.3 再審査申請資料の作成例

20 適合性調査資料の作成

20.1 製版後DB調査の場合の適合性調査資料

20.2 製版後DB調査の場合の留意点

21 適合性調査

21.1 適合性調査の実施時期

21.2 製版後DB調査の場合の留意点

MID-NETについて

※ 個社から収集した意見を整理したものです

変わったな と思うところ	NCDA連携及び徳洲会グループ10病院の追加に伴う、MID-NETのデータ規模の拡充。
	以前よりもMID-NET担当者への問い合わせがしやすくなった。手続きの不明点などについて複数回の会議等を設定して頂き、わかりやすく教えて頂いた。
	初期のMID-NET研修会の参加記録を基に、研修受講証明書を発行して頂いた。
変わってほし いところ	データ規模の更なる拡大をして頂きたい。
	利用手続きの簡素化。商用データベースの利用に比べ遥かに手続き業務に必要な作業時間がかかる。
	統計情報の取り扱いの制限を緩和して頂きたい。事前にも運用にも制限が多く、多くの作業が必要となっている。
	フィージビリティ調査が容易ではない。商用データベースに比べ手続きが煩雑なので、計画の段階でMID-NETの利用を諦めることが多い。
	データ抽出スクリプトの依頼は原則1回とされている。状況は理解できるが商用データベースでは考えにくい。
	NCDAのデータについて、現在レセプトのみでカルテ情報が利用できないところが懸念と考える（例えば、ワクチンの接種情報はカルテデータでしか特定ができないため）。
期待等	製薬企業での活用方法として、GPSPのみでなく、より探索的な活動（日頃のクリニカルクエスチョンの解決や、薬剤使用患者の検査値推移のモニタリング等）にも気軽に活用できるような体制として頂けると、非常に有用と考える。適切なセキュリティ下で管理する前提で、ある時点の全量データを提供頂けるとPV活動に活用できると思われる。
	病院種別の増加。データ精度を高く維持しつつ、症例数を増加させるためには大病院を中心にした病院からのデータをソースにすることが優先的だと思われるが、薬剤のタイプによってはこれらの病院では取り扱いが限定的になり、結果的に適切なデータベースとして選択できないことがある。選択肢として詳細情報の要求数が増えるようにするためにもデータソースの医療機関種別が増えることを期待する。
	もう少し手軽に集積データを確認できる簡易ツールなどの仕組みができるとありがたい。
	NCDAのデータについて、カルテ情報が利用可能となる時期が明確になるとありがたい。
	今後も個別相談の機会を随時持って頂けるとありがたい。他の公的データベースと連結した研究事例も聞けると研究の幅が広がる。