

医療情報DB推進コンソーシアム

RWDを活用した国内外の安全性監視活動

- 調査結果の共有 -

2024年1月22日

IQVIA ソリューションズ ジャパン 合同会社

略語一覽

ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor
ARS	Agenzia regionale di sanità della Toscana
BCC	basal cell carcinoma
BIFAP	Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria
CKD	chronic kidney disease
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CVD	cardiovascular disease
HCTZ	hydrochlorothiazide
NDB	National Database
PHARMO	PHARMO Database Network
RWD	real-world data
SCC	squamous cell carcinoma
THIN	The Health Improvement Network

調査の目的と方法

目的	安全性監視におけるRWD活用について海外事例と国内事例を調査し、国内外の共通点や差異を把握することで、日本の今後の取組みへの参考とする
方法	事務連絡「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」に記載の3分類「シグナルの確認」「リスク最小化活動」「実態確認」の視点で事例を抽出 規制当局主体の事例は、下記WEBサイトで検索 (日欧米を比較できるような事例を抽出して掲載) – 欧州事例 : EU PAS Register (EU PAS Register (encepp.eu)) – 米国事例 : Sentinel Initiative (Drug Assessments Sentinel Initiative) – 日本事例 : PMDA 調査一覧 (PMDAが実施している調査 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構) 製薬企業主体の事例は、日本製薬工業協会から受領 (受領した5事例を全て掲載)

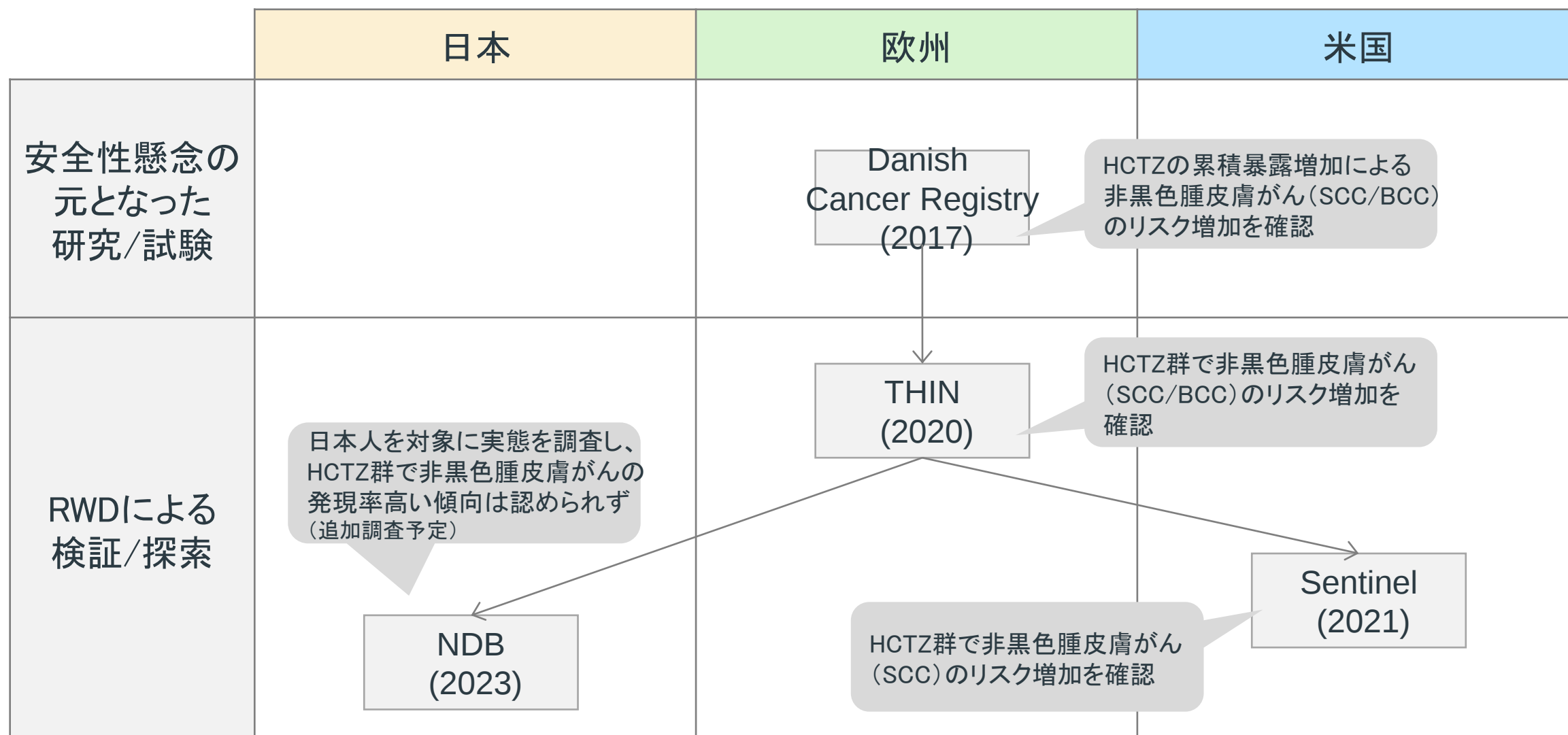
調査の目的と方法

	薬剤（安全性懸念事項）	事務連絡の分類			対象地域		
		安全性 シグナル	リスク 最小化	使用 実態	日本	欧州	米国
規制当局 主導*	ヒドロクロチアジド（非黒色腫皮膚がん）	✓			✓	✓	✓
	フェブキソスタット（心血管系疾患）	✓			✓		✓
	バルプロ酸（妊娠）		✓			✓	
	ヒドロキシジン（不整脈）		✓			✓	
製薬企業 主導**	バロキサビル（出血）	✓			✓		
	アメナメビル（血小板減少）	✓			✓		
	メトホルミン（乳酸アシドーシス）		✓		✓		
	エリブリン（複数の安全性懸念事項）			✓	✓		
	ナルコレプシー			✓	✓		

* 日欧米を比較できるような事例を抽出して掲載

** 受領した5事例を全て掲載

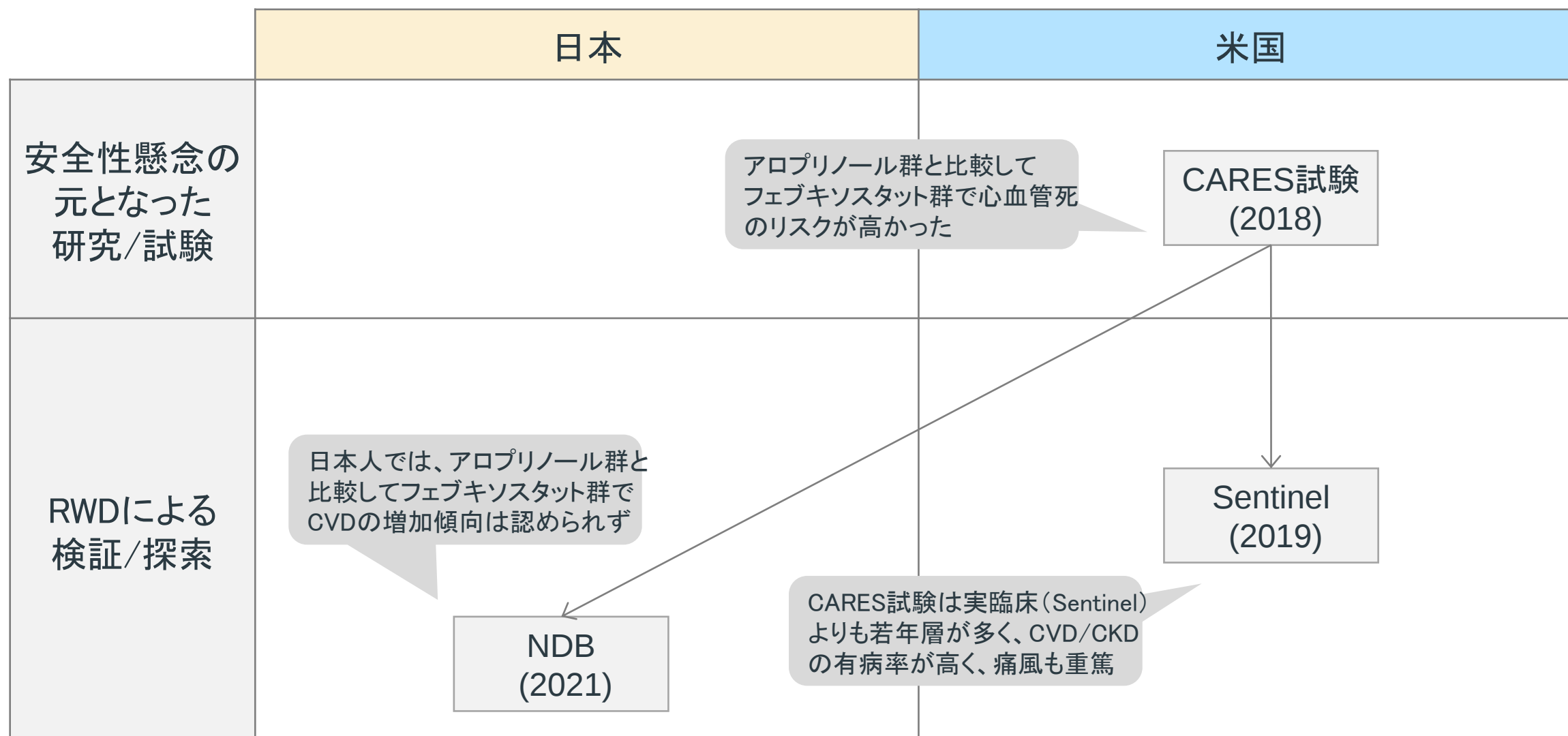
ヒドロクロロチアジド（非黒色腫皮膚がん）



ヒドロクロロチアジド（非黒色腫皮膚がん）

		日本	欧州	米国
研究概要	利用データ	NDB	THIN	Sentinel
	目的	先行研究の結果を日本人データで確認	先行研究の結果を英国人データで確認	先行研究の結果を米国人データで確認
	方法	HCTZ群や他降圧剤のアウトカム発現状況の評価	HCTZ有群と無群の比較（マッチングで背景調整）	HCTZ群とACEI群の比較（マッチングで背景調整）
	結果	HCTZ群で発現率が明らかに高い傾向は認められず	HCTZ群でリスク増加（SCC/BCC両方でリスク増）	HCTZ群でリスク増加（SCC/白人/累積暴露増加でリスク増）
	情報元	https://www.pmda.go.jp/files/000265287.pdf	https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=34087	Hydrochlorothiazide Sentinel Initiative
アウトカム	種類	非黒色腫皮膚がん	非黒色腫皮膚がん（悪性黒色腫・口唇/口腔がんも評価）	非黒色腫皮膚がん
	定義	傷病名 ×（処置 or 薬剤）	傷病名	傷病名 ×（処置 or 薬剤）
	バリデーション	なし	なし	あり

フェブキシostat (心血管疾患)



フェブキソスタット（心血管系疾患）

		日本	米国
研究概要	利用データ	NDB	Sentinel
	目的	CARES試験結果の日本人への外挿を確認 (CARESでアジア人3%/高尿酸血症の治療方針の国内外差/日本人はCVD少ないという先行研究)	CARES試験結果の一般化可能性を確認
	方法	フェブキソスタット群/トピロキソスタット群 とアロプリノール群の比較	Sentinel(実臨床)とCARES試験の 「患者背景/薬剤使用」を比較
	結果	アロプリノール群と比較してフェブキソスタット 群でCVDの増加傾向は認められず	CARESはSentinel(実臨床)より 「若年層が多い」「CVD/CKDの有病率高い」 「重度の痛風」「薬剤継続率が長い」
	情報元	https://www.pmda.go.jp/files/000239435.pdf	Uloric (febuxostat) Sentinel Initiative
アウトカム	種類	心血管疾患 (急性冠症候群・脳梗塞・脳出血)	心血管疾患 (背景情報として確認)
	定義	傷病名×(処置 or 手術)または、 傷病名×検査×(手術 or 薬剤)	傷病名×処置
	バリデーション	なし	不明(アウトカムではない)

バルプロ酸(妊娠) / ヒドロキシジン(不整脈)

		欧州	欧州
研究概要	利用データ	PHARMO/Danish National Registries/ARS /CPRD/BIFAP	PHARMO/CPRD/Scottish Prescribing Information System/Danish Register of Medicinal Products
	目的	バルプロ酸の妊婦への使用を2018年に原則禁止した後、下記の遵守を確認	ヒドロキシジンの不整脈リスクを2015年に添付文書に記載した後、下記の影響を確認
	方法	①妊娠可能な女性への処方 ②避妊薬/妊娠検査の割合 ③妊娠 ④代替薬の処方	①ヒドロキシジンの処方 ②推奨事項(禁忌等)の遵守 ③ヒドロキシジンの中止・代替薬への変更
	結果	①減少傾向 ②避妊薬の併用は少ない ③処方と妊娠の同時発生多い ④変化小さい	①英国のみ新規処方が減少 ②英国のみCVD(禁忌)への新規処方が減少 ③中止・代替薬への変更は限定的
	情報元	https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=105842	https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=38866
対象患者	種類	妊娠	QT延長・心血管疾患
	定義	周産期・出生レジストリとの紐づけ、もしくは妊娠転機の記録を確認	傷病名 × 薬剤

バロキサビル(出血) / アメナメビル(血小板減少)

		日本	日本
研究概要	利用データ	保険者データ(JMDC)	急性期病院データ(MDV) 保険者データ(JMDC)
	目的	抗インフルエンザ薬の添付文書記載の出血イベントに関して定量的に評価した先行研究がないため、発現率を確認	带状疱疹患者での血小板減少の原因がウイルスか薬剤か先行研究がないため、発現率やリスク因子を確認
	方法	バロキサビル群と他インフルエンザ治療薬群と無治療群の比較(マッチングで背景調整)	「带状疱疹＋抗ウイルス薬」群と「単純疱疹＋抗ウイルス薬」群のアウトカム発現率を確認
	結果	バロキサビル群で出血イベントの発現率が高いという傾向は認められず	带状疱疹群での発現率は、0.16%(JMDC)・1.73%(MDV)であり(MDVの方が年齢高い)、主なリスク因子は、「癌の合併症」及び「抗菌薬」「抗がん剤」「免疫抑制剤」の併用
	情報元	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.5392	https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/26/Supplement/26_26.s165/_article/-char/ja/
アウトカム	種類	出血(頭蓋内出血/消化管出血/その他出血)	血小板減少
	定義	傷病名	傷病名×検査×治療薬
	バリデーション	なし	あり(MDV)

メトホルミン(乳酸アシドーシス)

		日本
研究概要	利用データ	保険者データ(JammNet)
	目的	メトホルミンによる乳酸アシドーシス発現を防ぐために添付文書に記載されている推奨検査の実施状況を確認
	方法	高齢者・腎機能障害患者・肝機能障害患者の検査(腎機能・肝機能)の実施率を確認 (Cr/BUN/尿中アルブミン/尿蛋白/AST/ALT)
	結果	検査未実施率は、発売当初の20%前後から発売2年後で7~12%に低下
	情報元	https://www.pmrj.jp/publications/pub01_06_45.html#mokuji07
対象患者	種類	腎機能障害患者・肝機能障害患者
	定義	傷病名×薬剤

エリブリン(複数項目) / ナルコレプシー

		日本	日本
研究概要	利用データ	急性期病院データ(MDV)	保険者データ(JMDC)
	目的	GPSP改正によってDB調査が始まるにあたり、エリブリンにおける使用成績調査とDB調査の結果差異を確認	ナルコレプシーについての疫学データは限定的かつ最新のガイドラインに基づいたものではないので、最近の実態を確認
	方法	エリブリン処方 of 転移性乳癌患者について、「患者背景/薬剤使用/有害事象発現率」を使用成績調査とDB調査で比較	ナルコレプシーと診断された患者について、「有病率/発生率/薬物療法」を確認
	結果	患者背景は、年齢・性別等は同等だが、化学療法やホルモン療法の併用には差異あり 有害事象は、大部分が10%未満の差だが、吐き気・好中球減少症・口内炎・脱毛症の発現率に差異あり	2010年から2019年にかけて、有病率は5.7/10万人から18.5/10万人と増加傾向、発生率は3.6人から4.3人/10万人年と僅かに増加 薬剤は、メチルフェニデートが減少し、モダフィニルが増加
	情報元	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30847841/	https://link.springer.com/article/10.1007/s41105-022-00406-4
対象患者 アウトカム	種類	14種類の有害事象	ナルコレプシー
	定義	傷病名	傷病名