

■ Topics | トピックス

## 「第3回 医療情報データベース利活用シンポジウム」を開催

2018年1月25日、東京証券会館ホール(東京都中央区)にて、製薬協医薬品評価委員会PMS部会(現、ファーマコビジネス部会)主催による「第3回 医療情報データベース利活用シンポジウム」を開催しました。当日は、約330名が参加し、後半のパネルディスカッションでは、医療情報データベースの実装に向けた活発な意見交換を行うことができました。



会場風景

### 趣旨説明

製薬協医薬品評価委員会PMS部会の伊藤国夫副部会長より、「2018年4月から改正GPSP省令が施行され、製造販売後調査の手法として製造販売後データベース調査が追加されることにより、MID-NET(R) (以下、MID-NET)や商用データベースを用いた調査の運用開始が秒読み段階にある。その運用開始に向けて、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)医療情報活用推進室の協力のもと、2016年9月28日、2017年6月30日の2回の医療情報データベース利活用シンポジウムに引き続き、今回第3回目の開催に至った」との説明がありました。

### 改正GPSP省令及び関連通知、疫学相談について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療情報活用推進室 富田 耕太郎 氏

GPSP省令の改正および関連通知、疫学相談についての説明がありました。従前のGPSP省令でも医療情報データベースを医薬品製造販売後調査として活用することは



可能でしたが、制度上、医療情報データの2次利用が想定されていなかったため、実際には活用されていませんでした。そこで、今回、より科学的な根拠に基づく安全対策を実施するために医療情報データベースの活用が必要という認識の高まりや技術的に可能となったことにより改正に至りました。

そして、製造販売後に実施する使用成績比較調査または製造販売後データベース調査のデザイン等について指導および助言を行うため、2017年11月に疫学調査計画相談が設置され、その相談体制とスケジュールおよび留意事項について紹介がありました。このうち、医薬品疫学調査計画相談および追加相談については、当面試行的に実施するため、原則として毎月1件の受付とする等の説明がありました。

## 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

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療情報活用推進室 石黒 智恵子 氏

2018年1月23日に公表された「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」の解説がありました。短い文書であるものの、PMDA、厚生労働省のメンバーで議論を重ね、業界側の意見を踏まえてPMDAの総意としてまとめられたものです。Key Messageは、「有効性に関する調査・試験計画と安全性監視計画について、予め目的や必要性について十分な検討が必要で、目的が不明瞭な調査を漫然と実施せず、リサーチクエスチョンを明確にしたうえで過不足なく適切に実施すること」であると述べました。

安全性監視計画の策定の進め方は、ステップ1「明らかにしたい懸念事項の明確化」、ステップ2「懸念事項ごとの科学的に適切な対処方法の決定」、ステップ3「各対処方法の関連法令下における位置づけの整理」、ステップ4「詳細な計画の策定」となります。また、従前の使用成績調査(すべての安全性検討事項について使用実態下における発現頻度を見るような調査)に加えて、新たに製造販売後データベース調査を実施するというのではなく、安全性検討事項ごとに科学的に適切な調査を計画するよう説明がありました。



## 製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療情報活用推進室 梶山 和浩 氏

2018年1月23日に公表された「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領」の各項目について解説がありました。この内容は製造販売後データベース調査実施計画書を作成する際に関連通知で定められた事項を網羅するよう参考として提示するものであり、選択した調査デザインに合わせて必要な情報が含まれれば、必ずしも本記載内容と同じ構成で計画書を作成する必要はありません。また、比較対照を設けずに実施されてきた使用成績調査と異なり、データベース調査については原則対照群を置くこととされており(「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」(2017年6月9日 薬生薬審発0609第8号、薬生安発0609第4号))、また、目的に則して科学的な観点をもって立案することが重要であり、それぞれの調査目的に合わせて必要な事項を適切に記載することで、特色のある調査計画書を作成してほしいと述べました。製造販売後データベース調査を実施する際には、臨床試験を実施する場合と同様に調査の科学的妥当性や透明性を担保するために必要な情報を計画書に漏れなく記載すること、E2Eガイドラインにも記載されているように、調査計画について各分野の専門家に助言を求めることも考慮してほしいと述べました。



## 記事事例集および企業の取り組み事例

### 事例1：MSD 下寺 稔氏

製薬協PMS部会TF3および日本製薬団体連合会WT3で執筆中の「製造販売後データベース調査実施計画書」の記事事例集に掲載予定の事例をもとに、実際にPMDAの助言をもらいながら医療データベース調査の実施計画書を作成した際の留意点や工夫した点について、説明がありました。2017年6月9日に発出された厚労省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長および安全対策課長の連名通知(薬生薬審発 0609 第8号・薬生安発 0609第4号)「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」を読み解くと、フィージビリティ調査を実施するための注意すべきポイントが記載されています。実際にMSDで製造販売後調査としてデータベース調査のみを実施することになったアトゼット配合錠について紹介がありました。配合剤ではそれぞれの成分の安全性・有効性はすでに蓄積されているので、配合剤との併用で安全性に違いがあるかどうかについて知りたいため、使用成績調査ではなくデータベース調査で得られる結果が有用であると判断されました。また、グローバル本社や日本国内の社内関連部署との連携についても紹介がありました。



MSD 下寺 稔氏

### 事例2：第一三共 丹羽 新平氏

製造販売後データベース調査実施計画書の記事事例として、事例1で紹介のあった記事事例集に掲載予定の想定事例として挙げられたスタチン系薬剤について解説がありました。具体的には、(1) PICOT template (Patient:対象集団、Intervention:当該薬剤、Comparison:比較対照、Outcome:対象とする有効性・安全性検討事項、Timing:対象期間)にしたがって、設定したリサーチクエスチョンを記載、(2)リサーチクエスチョンに適した調査デザインとその選択理由を記載、(3)使用するデータベースにおける最適の条件を考慮し、暴露群/併用群、アウトカム有無の条件を設定、(4)データレビュー後に解析用データセット作成時に想定外の変数の分布が確認された場合等、随時プロトコル改訂について検討が必要になること、(5)データベース事業者への能力確認の実施の5点について説明がありました。本記事事例集には、ミスコミュニケーションを防ぐためにデータベース調査で使用される用語とその定義の一覧を掲載します。また、検討にあたっては、事前の社内でのコンセンサス、安全性情報の取り扱い、結果の取り扱い等について想定しておくことが必要であると述べました。



第一三共 丹羽 新平氏

## 製造販売後データベース調査における信頼性確保の基本的考え方

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部 中村 悟氏

2017年10月26日にGPSP省令が改正され、再審査等の申請資料として医療情報データベースを活用した調査ができるようになり、準備中の「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」(2018年2月21日 薬生薬審発0221第1号)の内容について説明がありました。まず、信頼性の担保に係る責務は、従前通り申請者が担わなければなりません。品質性担保については、(1)医療情報データベースの選定・データベース事業者との契約に関する事項、(2)情報源から収集した医療情報データの品質管理に関する事項、(3)医療情報データベースから抽出した医療情報データを用いた解析に関する事項、(4)再審査等の申請資料の作成に関連した記録の保存に関する事項について説明がありました。また、データベース事業者で手順書が作成されていて運用されていることの確認が必要であると述べました。同様の観点で適合性調査においても確認することになり、さらにデータベース調査にかかわる適合性調査の事前または当日





提出資料については今後発出予定の通知に記載すると述べました。

### パネルディスカッション「製造販売後データベース調査に関する留意点と課題」

パネルディスカッションでは、PMS部会の西畠一訓副部会長の司会進行のもと、PMDAからは、医療情報活用推進室の宇山佳明室長、富田氏、石黒氏、梶山氏、信頼性保証部の中村氏、企業からはMSDの下寺氏、第一三共の丹羽氏の7名のパネリストによるディスカッションとなりました。



パネルディスカッションの様子

### 医療情報データベースの選定および実施計画書の作成等の作業の進め方

医療情報データベースの選定期間について、PMDAからは、承認後でも対応可能であるが、既存のデータベースで調査が可能かどうかの判断が必要な場合、医療情報データベースの選定は承認前より開始することが望ましいとのコメントがありました。

企業からは、1月23日にPMDAより示された「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」のステップ1「各安全性検討事項における製造販売後に明らかにしたい懸念事項の明確化」、ステップ2「懸念事項ごとの科学的に適切な対処方法の決定」およびステップ3「各対処方法の関連法令下における位置づけの整理」は社内ですべての協議が必要であるため、ステップ4の「実施計画書の案の検討および準備」は承認前から始まっていると述べました。

PMDAからは、これらのステップのうちサーチュクエスションの明確化を行うステップ1の検討が最も重要であると述べました。またステップ2とステップ3は当初1つのステップだったがあえて分けた経緯があり、その理由としては新しい視点、サイエンスベースでステップ2を考えてほしいという意図があったためとのコメントがありました。また、データベースを活用した調査の経験がない企業にとって、実施計画書を作成することは難しいと思うので、まずは調査の全体像をイメージできるフローチャートを作成し、そのフローチャートをもとに調査の各工程を文書化するのが良いとのアドバイスもありました。

### 疫学調査相談

疫学調査相談について、PMDAからは実施計画書をPMDAに提出してから差し戻しや大幅な修正等が発生することを防ぐため、調査計画の確定に先立ち疫学調査相談を行うのが望ましいとの発言がありました。

企業からは、疫学調査相談には審査部、安全部の人も含まれていると聞いているので、薬事規制やメディカル面の相談も期待している、また最初は企業も慣れていないのでディスカッションにも期待したいとの意見がありました。

### 参加者からの質問

「PMDAが実施しているアウトカム定義のバリデーション研究において、薬剤曝露を問わない全体集団での陽性的中度

(PPV)を示してほしい。なお、薬剤曝露集団ごとにPPVが異なってくる場合もあると思うが、その場合であっても全体集団でのバリデーションスタディから得られたPPVで十分か」という質問に対し、PMDAは「全体集団でのバリデーションスタディのみで良いとは言い切れない。AMED研究班で実施しているMID-NETを用いたアウトカム定義のバリデーション研究では、汎用性の高いアウトカム定義を開発するため、薬剤曝露を問わない全体集団を対象としたバリデーションスタディを行っているが、その計画の中で、原疾患別のサブグループ解析によるPPVも算出し、疾患別のPPVの違いは確認する予定である。したがって、バリデートされているアウトカム定義であっても、各品目における製造販売後データベース調査に利用可能かは個別の検討が必要である」と回答しました。

また「疫学調査相談のタイミングは申請前でも可能か」という質問に対し、PMDAは「承認前では安全性検討事項が変更になる可能性もあり、疫学調査相談は製造販売後を前提としている」と回答しました。

「現在進行中の使用成績調査の実施が難しい場合、データベース調査への変更は可能か、またその逆のデータベース調査から使用成績比較調査への変更も可能か」という質問に対し、PMDAは「リサーチクエストに対応できるのであれば、可能である。その場合RMPの変更は必要となる」と回答しました。

## アウトカム定義

「企業が個別にバリデーションを行ったアウトカム定義は公表する必要があるか」という質問に対して、企業からは、「正しいアウトカム定義を用いて実施された調査であることを確認するために定義の公表は必要であり、市販後に安全性を監視する場合は、バリデーションができていないアウトカムであっても調査に用いた場合は公表が必要な場合もある。公表方法は企業なりに考える必要がある」との意見がありました。

PMDAは、「AMED研究事業として実施しているMID-NETを用いた20事例(アナフィラキシー、間質性肺炎、心疾患系イベント等)のアウトカム定義を公表していく予定である。ほかのデータベースの外挿の可能性も考えていく。各企業やアカデミア等が実施したアウトカム定義のバリデーション結果についてもできるだけ公表していくのが理想である」と回答しました。

また企業からの「バリデーションで高い質を求めすぎるとデータベース調査はできない。最初のアプローチとしては、治療ガイドライン等を参考として診療行為等を組み合わせた定義を用いる等、バリデーションをやらなくても良いというアプローチがあっても良いのではないか。良いアイデアがあれば示してほしい」との要望に対し、PMDAは「調査を実施してさらなる結果を求めるなら、必須でない場合があるかもしれない。行政と企業とで相場感の共有ができる可能性も広がる」と回答しました。

## 適合性調査でのデータベースの確認

適合性調査でのデータベースの確認方法について、PMDAは「PMDAは申請者を訪問し確認するが、データベース事業者に対しては確認しない。申請者はデータベース事業者を確認する」と回答しました。

「製薬各社が同じベンダーを訪問することになるため、ベンダー側も製薬企業側も非効率ではないか。どこかに委託することは可能か」という質問について、PMDAから「委託は駄目とはいえないが、最初の間は各製薬企業が確認を実施してもらいたい」と回答がありました。

## 最後に

宇山室長からの「データベースの利活用がテーマであるが、Real World DataからReal World Evidenceをどのように作っていくかということが課題である。先駆け審査指定制度や早期承認制度の中でイノベーションのある薬の安全性を市販後で監視していくこと、そのモデルを作ることが重要である。そのツールとして、これまでの使用成績調査では難しかったため、製造販売後データベース調査が登場した。良いモデルを世界的に提案したい。しかし現実には、まだ手探りの状態であるため、各企業から積極的に提案してほしい」というコメントで、本シンポジウムが締めくくられました。

PMS部会としては、GPSP省令の改正後も、会員企業のみなさんに対し、製造販売後データベース調査を実施するにあたっての有用なワークショップの開催を検討します。

(医薬品評価委員会 PMS部会 柏木 有紀、高橋 美枝)