

# PMDAにおけるCINへの取り組み ～とくに製造販売後の調査について～

(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部  
中村 悟

平成30年7月12日

AMEDクリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業  
公開シンポジウム

# 疾患登録システム（レジストリ）の医薬品等の開発への利用

H27年度厚生労働科学特別研究事業（武田班）報告書より一部改変

- ✓ 市場調査
- ✓ 治験実施可能性の調査
- ✓ 治験への患者リクルート
- ✓ 治験計画の作成

従来の多くの  
レジストリ

- ✓ 治験等の対照群としての活用
  - 承認申請時の評価資料
- ✓ 製造販売後調査・安全対策への活用
  - 再審査（製造販売後情報の評価）申請時の評価資料

通常の治験実施が  
困難な領域 等

- CINで新たに目指す  
レジストリ
- H28年秋にAMED新  
規事業採択

医薬品・医療機器等の開発費高騰  
アンメットニーズへの対応

医薬品・医療機器等の開発や製造販売後の  
情報収集へのさらなる活用が期待されている

# <クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）推進プロジェクトへの参画> リアルワールドデータ（RWD）活用に向けて

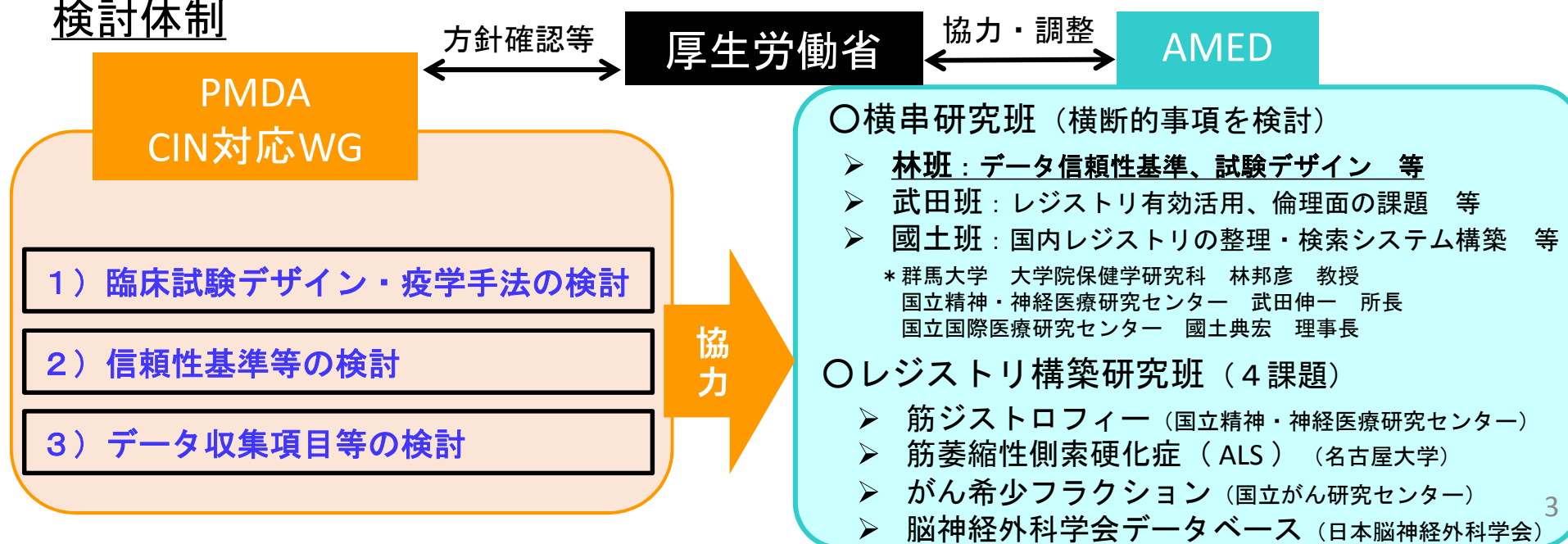
## 国際的な動向 ～規制判断へのRWD活用の方向性～

- 21st Century Cures Act（米国）
- ICH GCP Renovation
  - E8「臨床試験の一般指針」の近代化
  - E6「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」の包括的見直し

## 患者レジストリ・データの活用（目指す将来像）

- ランダム化比較試験が困難な場合の対照群データ等 → 承認申請評価資料
- 製造販売後調査 → 再審査申請の評価資料

## 検討体制



# 実臨床における各種データの承認申請への活用

平成30年度厚生労働省予算事業

## 現状と課題

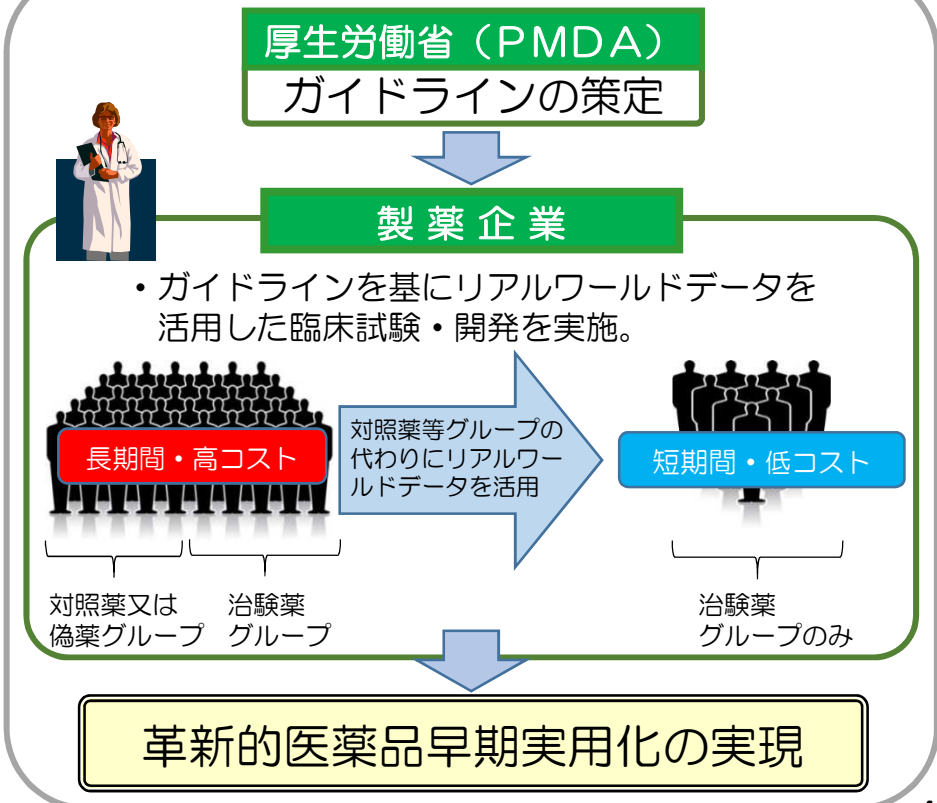
- 難病や希少疾病の医薬品開発は、被験者の数が限られているため、比較対照試験などの多くの患者の参加が必要となる臨床試験を実施することが難しく、それが開発を妨げる一因となっている。
- 欧米では、難病等患者のこれまでの臨床成績など、実臨床における各種データ（リアルワールドデータ）を活用した効率的な臨床試験を行い、医薬品の実用化の促進を図っているが、我が国では活用方法が未整備。

## 対策

- 国内にもNC（国立高度専門医療研究センター）の疾患登録システムやPMDA（医薬品医療機器総合機構）の医療情報データベース（MID-NET<sup>®</sup>）等のリアルワールドデータのDBを構築中である。
- これらのデータを製薬企業等が適切に活用できれば、長期間・高コストの比較対照試験に代えて、短期間・低コストの臨床試験で、必要な評価が可能となる。

⇒ 30年度：実臨床における各種データ（リアルワールドデータ）を活用した、効率的な医薬品開発に資する考え方をPMDAで整理

## 期待される効果



# 治験データや医療情報の積極的活用

平成30年度設置

レギュラトリーサイエンスセンター

専門家育成、知識の醸成

- ・国内アカデミアとの共同研究
- ・海外規制当局・海外アカデミアとの連携

研究支援・推進部

最新科学技術を踏まえたGL等作成、PMDA内外のRS連携

- ・横断的基準作成等PTの事務局としてCIN対応WGの活動支援

次世代評価手法推進部

新医薬品の治験データを  
集積したデータベース

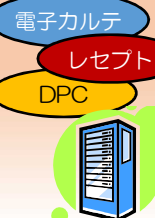


- ・最も詳細かつ精度が高い臨床データ
- ・全ての新薬の治験データを集積

医療情報活用部

NDB、MID-NET®等の  
医療情報データベース

- ・高品質で多様なデータを用いた医薬品安全性評価



連携



CIN

## 治験データでの検討

- ・投薬後の症状を表現する数理モデル※を作成し、多様な背景因子の患者の症状推移をシミュレーション（モデリング&シミュレーション）  
※ある現象の時間変化等を数式を用いて模倣する
- ・複数の類薬のデータを品目横断的に解析して、患者背景因子と有効性や有害事象との関連性を検討

有効性・安全性に影響する候補因子を抽出

## 製販後の医療情報での検討

- ・薬剤疫学的手法により、候補因子を中心に有効性・安全性との関連性を検討

継続的なベネフィット／リスク評価  
(適切な投与患者、用法・用量、注意喚起等の検討)

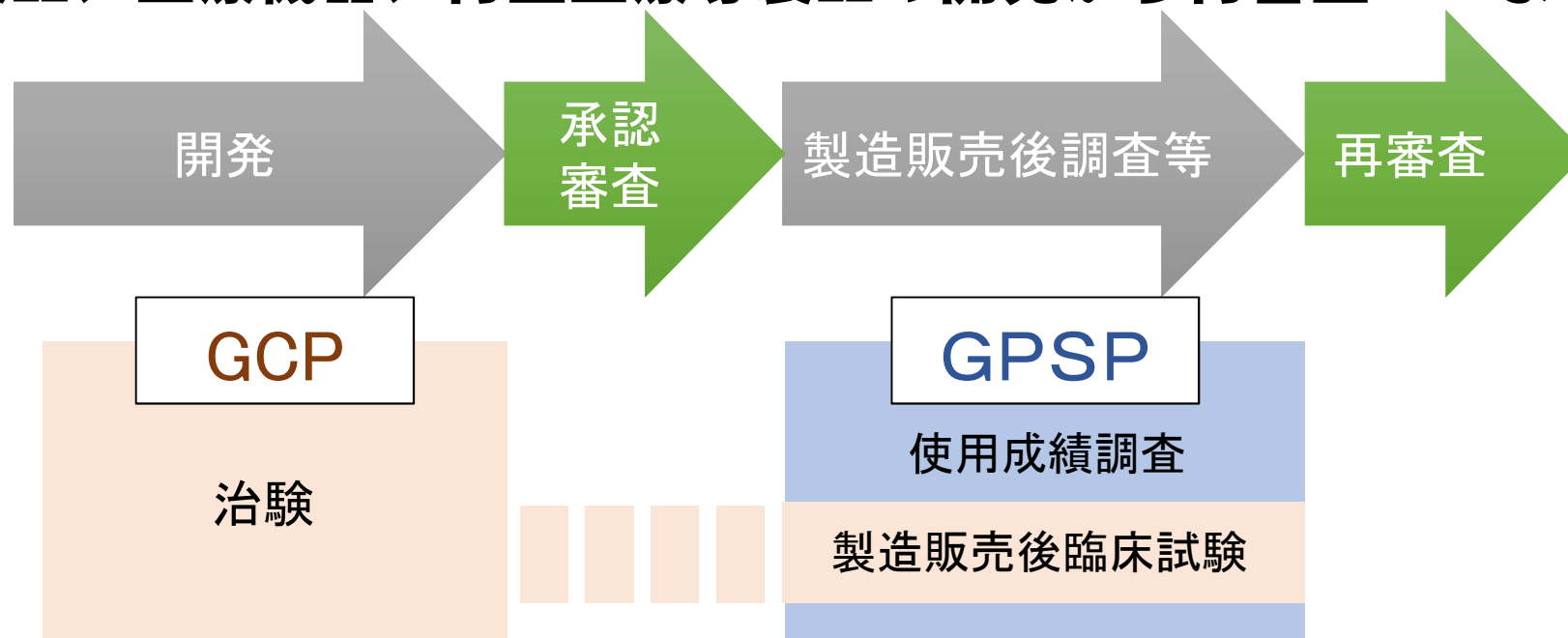
- ・グローバルな基準の導入・運用
- ・先進的なデータ解析手法・薬剤疫学的手法の導入と開発

貴重なデータを最大限有効活用

平成30年度から本格運用。

# レジストリデータの活用

医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発から再審査<sup>(注)</sup>まで



レジストリデータを活用した  
製造販売承認申請

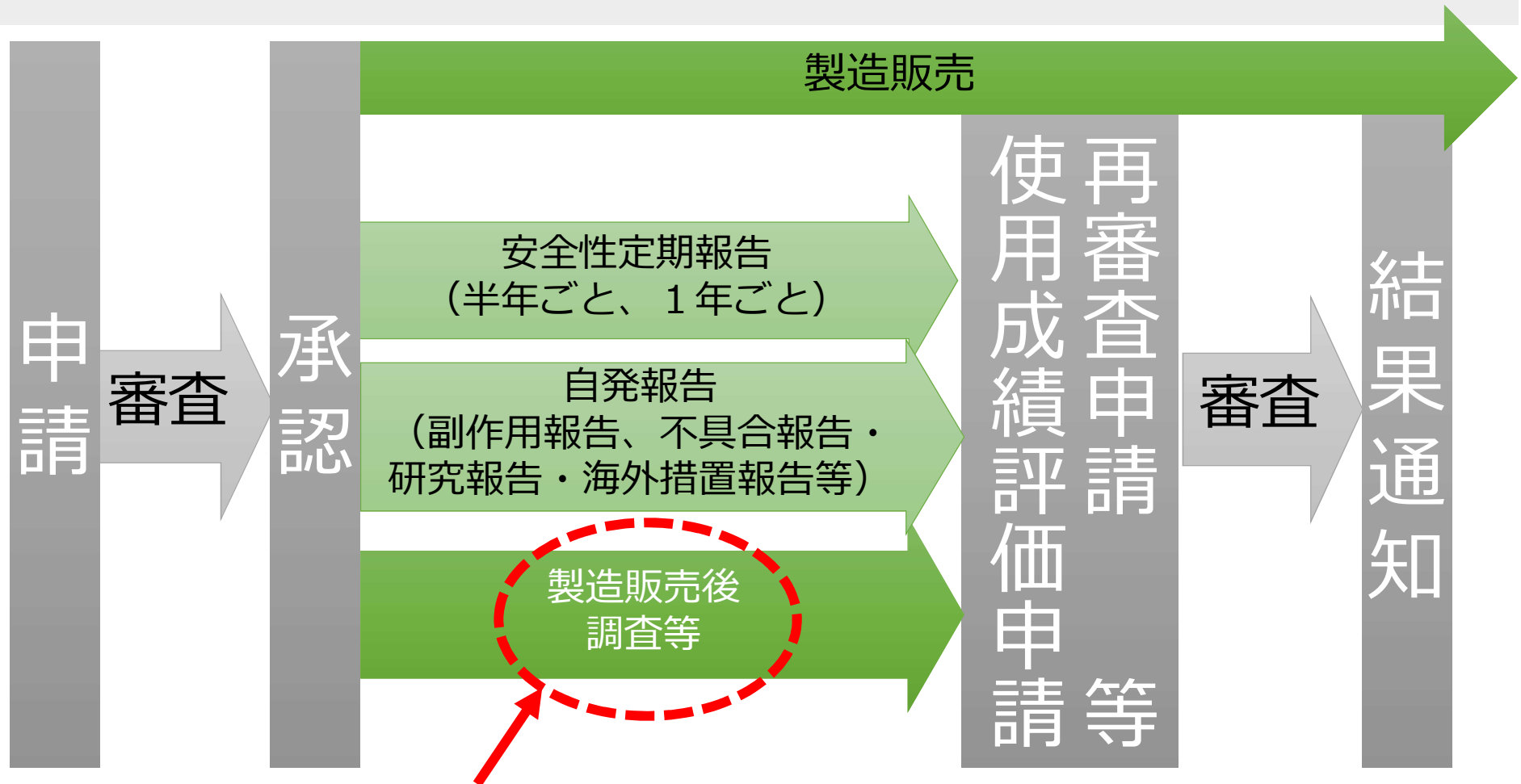
無作為化比較試験が困難な  
希少疾患患者を対象とした試験など

レジストリデータを活用した  
製造販売後調査等(PMS)

効率的、効果的な試験・調査

(注) 医療機器における使用成績評価を含む

# GPSP省令

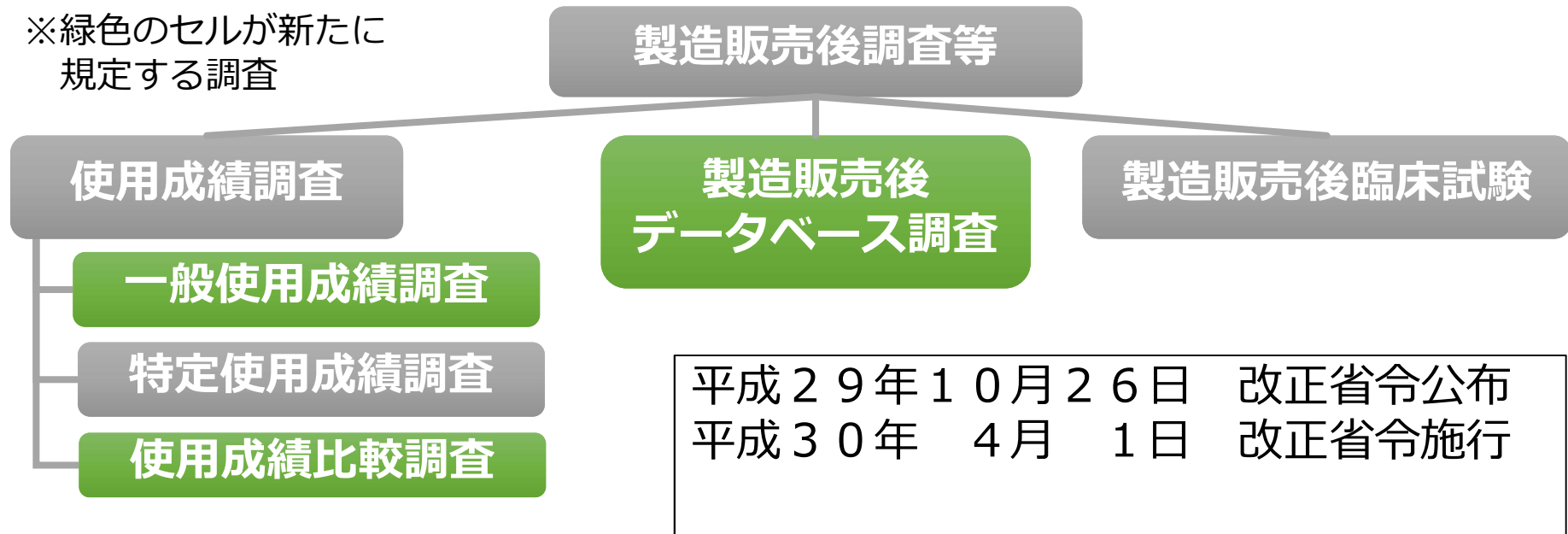


企業が実施する製造販売後調査は、  
一定の信頼性基準（GPSP省令：製造販売後の調査及び試験の実  
施の基準に関する省令）を満たさなければならない

# GPSP省令の改正

- 医療情報データベースを活用した調査を再審査等の申請資料とする際の信頼性を確保するため、GPSP省令の改正を行う。

※緑色のセルが新たに規定する調査



製造販売後データベース調査：新たに医療情報データベースを用いた調査を規定するもの。

一般使用成績調査：医薬品等を使用する者の条件を定めことなく行う「使用成績調査」に名称を付すもの。

使用成績比較調査：特定の医薬品を使用する者の情報と当該医薬品を使用しない者の情報とを比較することによって行う「使用成績調査」に名称を付すもの。



# 医薬品の疫学調査相談(1)

- GPSP省令の改正により、平成30年4月より製造販売後調査等に製造販売後データベース調査が位置付けられることから、平成29年11月に疫学調査相談を設置しました。

## 疫学調査相談の概要

- 製造販売の承認を受けた医薬品の再審査/再評価の申請又はバイオ後続品に係る製造販売後調査等のため、使用成績比較調査又は製造販売後データベース調査のデザイン等について、相談を受けて、指導及び助言を行います。

### 1. 医薬品疫学調査手続相談（随時受付、記録あり、有料）

使用成績比較調査又は製造販売後データベース調査等に関する**手続き**等について相談を受け、関連諸法令、通知等に基づき指導及び助言を行うもの。データの評価を行うものは該当しない。

### 2. 医薬品疫学調査計画相談※（受付日を限定、記録あり、有料）

承認時から行われる若しくは新たに実施する必要が生じた使用成績比較調査又は製造販売後データベース調査等の**調査計画**に関する相談として、**初めて**相談を受け指導及び助言を行うもの。

### 3. 医薬品疫学調査追加相談※（受付日を限定、記録あり、有料）

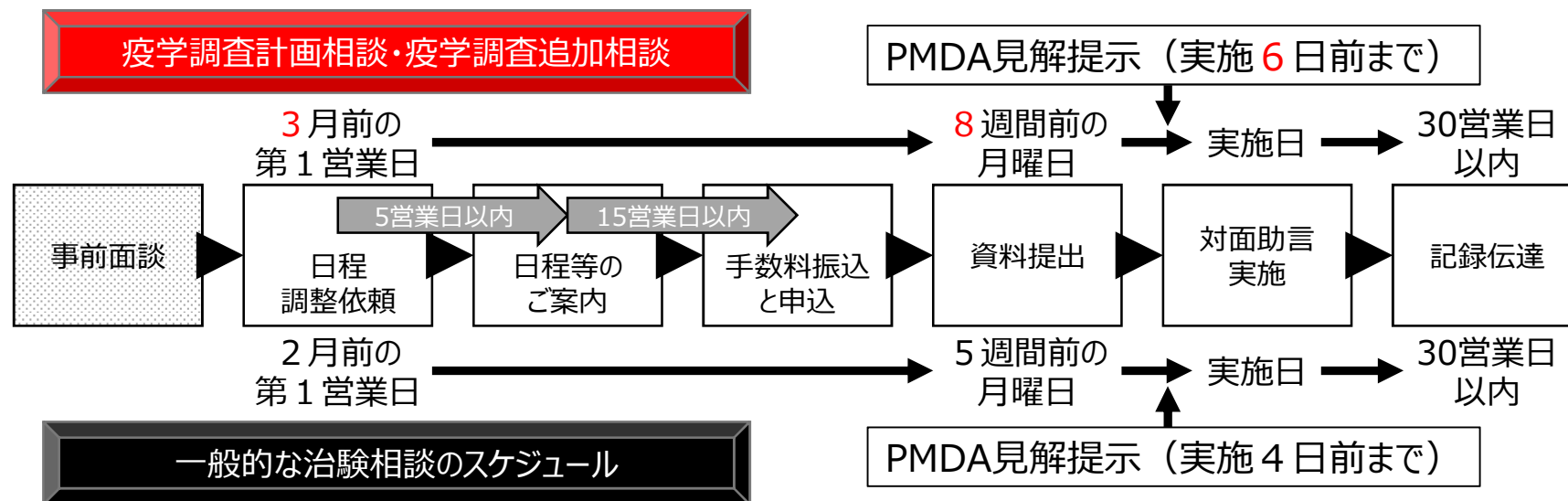
医薬品疫学調査計画相談を行った上で、当該医薬品疫学調査計画相談で相談したものと同一目的の使用成績比較調査又は製造販売後データベース調査等の**調査計画**に関する相談として、**2回目以降**に相談を受け指導及び助言を行うもの。

※当面、試行的に実施。

# 医薬品の疫学調査相談(2)

## 相談体制及びスケジュール

- 製造販売承認を受けた医薬品の担当審査チームに、疫学担当が加わる形での対応となります。
- 医薬品疫学調査手続相談については、既存の医薬品手続相談と同じ位置付けのものであり、必要に応じて随時対応を行います。
- 医薬品疫学調査計画相談及び医薬品疫学調査追加相談については、受付日を月初とし、原則として、以下のスケジュールを進めます。  
なお、試行期間中は、各分野において原則として、最大で毎月1件の相談申込みに対応します。



疫学調査相談の詳細についてはこちら

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0076.html>

# 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 (平成30年2月21日付け薬生薬審発0221第1号)

- 製造販売業者等が製造販売後データベース調査を行う上で、再審査等の申請資料の信頼性を担保する観点から留意する必要がある事項について取りまとめている
- 対象となるデータベース：  
病院情報システムデータ(電子カルテデータ、診断群分類別包括評価(DPC)データ等)、診療報酬及び調剤報酬明細書(健康保険組合レセプトデータ等)、疾患登録データ等の電子的な医療情報を体系的に集積したデータベースを想定

# 留意点通知の構成

1. 適用対象
2. 用語の定義
3. 申請資料の信頼性担保に関する留意事項について

(別添)

申請者が確認すべきDB事業者※の医療情報データベースに係る手順書等の例

# 申請資料の信頼性担保に関する留意事項について

## 3. 申請資料の信頼性担保に関する留意事項について

再審査等の申請資料の作成に係る責務及びその申請資料の信頼性の担保に係る責務は、従前どおり申請者が担う。

### (1) 医療情報データベースの選定・DB事業者との契約に関する こと

ア 申請者は、DB事業者内の社内・組織体制、DB事業者が所有する医療情報データベースの取扱いに関する事業計画書、DB事業者が医療情報データベースの取扱いについて外部に委託している業務内容、医療情報データベースの設計書及び概要、医療情報データベースに係る各種手順書とその運用状況を確認する等して、調査の目的を十分に果たし得る医療情報データベースであるかを確認のうえ、契約を締結すること

イ 申請者は、DB事業者に委託又は依頼する業務内容の範囲を明確にすること

# 申請資料の信頼性担保に関する留意事項について

## (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こと

ア 申請者は、DB事業者が医療データを情報源から収集する際の基準・手順及び医療データが正しく入力されたこと・取り込まれたことを確認する方法を確認し、収集した医療データを基に適切に医療情報データベースが構築されていることを確認すること

なお、DB事業者が医療情報データベースを構築する際に、データクリーニングやコード化を実施している場合には、それらの実施に関する基準・手順を確認し、適切に当該業務が実施されていることを確認すること。また、医療情報データベースの選定時以外にも必要に応じてこれらの事項を確認すること

イ 申請者は、DB事業者が運用・管理する医療情報データベースのセキュリティに関する規程・手順、データバックアップ及びリカバリーに関する規程・手順を確認し、医療データが適切に保持されていることを確認すること

ウ 申請者は、DB事業者から提供された範囲の医療データについて、契約期間中はそれらの品質管理記録を定期的に受領すること等により、DB事業者が継続して医療情報データベースの品質を管理していることを確認すること

# 申請資料の信頼性担保に関する留意事項について

## (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こと

ア 申請者は、解析用データセットの作成について以下の点に留意すること

- 医療情報データベースから解析用データセットを作成(抽出、加工を含む)する業務が適切に実施されていることを確認すること
- 必要に応じて製造販売後データベース調査実施計画書又は統計解析計画書をDB事業者に提示のうえ、医療情報データベースに保存されている医療データのうち、申請者が閲覧できる範囲及び取得可能な範囲について確認すること
- DB事業者又は開発業務受託機関等に解析用データセットの作成の一部又は全部を依頼する際には、依頼する業務内容の範囲を明確にすること

イ 申請者は、解析結果について以下の点に留意すること

- DB事業者又は開発業務受託機関等に解析の一部又は全部を委託する際には、製造販売後データベース調査実施計画書又は統計解析計画書に基づき適切な解析が実施されていることを確認すること

# 申請資料の信頼性担保に関する留意事項について

## (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こと

申請者は、以下の記録が適切に保存できる組織体制を整えること。なお、保存場所は申請者が適切に管理できる保存場所を確保し、必要に応じて内容を確認できるように、その所在を明確にすること。

- 解析用データセット
- 解析結果
- 医療情報データベースが適切に構築されていることを示す資料
- 解析用データセット及び解析結果が適切に作成されていることを示す資料
- その他、申請資料の信頼性を担保するために必要な資料

例：製造販売後データベース調査実施計画書の策定に先立ち、利用する医療情報データベース、調査デザイン、解析手法、実施可能性等を検討する調査（製造販売後データベース調査のアウトカムを定義するために実施したバリデーションスタディーを含む）を実施した場合には、当該調査等の結果及び調査実施計画書又は統計解析計画書。当該調査実施計画書又は当該統計解析計画書が存在しない場合には、それらの経過に関する記録



# 申請者が確認すべきDB事業者の医療情報データベースに係る手順書等の例

1. 構築・管理に関する規程
2. データクリーニングに関する基準・手順
3. コード化に関する基準・手順
4. セキュリティに関する規程・手順
5. データバックアップ及びリカバリーに関する規程・手順
6. 情報源から収集した医療データの品質管理に関する規程
7. 解析用データセット又は解析結果の作成が適切に実施されているかを検証するための規程
8. 品質管理に関する計画・確認結果の報告に関する規程
9. 品質保証に関する規程
10. 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規程
11. 構築・管理に関わる者への教育訓練に関する規程

# 製造販売後データベース調査 の適合性調査の進め方

- 基本的な視点・進め方は従前の調査と同様
- 留意点通知案で挙げた留意点をDB事業者が満たしているか申請者が確認する必要がある
- 医療情報データベースを用いた医薬品の製造販売後調査の信頼性確保に関しては、現行の手続き通知\*には未反映だが、今後改正予定
- GPSPチェックリストも製造販売後データベース調査をふまえて修正する予定

\* 手続き通知:「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて」の一部改正について(平成29年11月28日付け薬機発第1128005号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知)