

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語） リアルワールドデータを用いた希少疾病用医薬品等の安全性評価手法に関する
研究開発

（英 語） Study on safety evaluation of orphan medicines using real world data

研究開発実施期間：令和 5 年 7 月 20 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語） 中國 正祥

（英 語） Masayoshi Nakakuni

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語） 国立研究開発法人国立成育医療研究センター
臨床研究センター多施設連携部門ネットワーク推進ユニット
遺伝子細胞治療推進センター 専門職

（英 語） Specialist of Network Promotion Unit, Department of Multicenter Collaboration,
Clinical Research Center
Gene and Cell Therapy Promotion Center
National Center for Child Health and Development

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

希少疾病用医薬品はアンメットメディカルニーズが高く、また画期的な作用機序を有するシーズの開発が進んでいる。しかし、希少疾患を対象とした治験で評価可能な患者数は極めて少なく、規制当局や製薬企業は限られた症例情報をもとに製造販売承認の意思決定を行わなければならない。そのため、希少疾病用医薬品等においては、市販後の使用実態や副作用の発現状況を迅速に把握し、必要な対策を講じることができる体制が望まれる。本研究では、希少疾患患者における医薬品の安全性評価手法について検討することを目的として小児医療情報収集システム（P-MICS）の電子カルテデータを用いた安全性シグナル検出手法の検証を行った。そして、希少疾病用医薬品等では長期的な安全性評価手法の検討も喫緊の課題であり、モバイルアプリを用いた有用性についても検討を行った。

薬物性肝障害（DILI）は 10,000 人から 100,000 人に 1 人の頻度で発生し開発中止や市場撤退の原因になり得る代表的な副作用である。小児急性肝不全の 10–20%は薬物性といわれているが、小児 DILI 患者における臨床経過やその対処法等の臨床情報は少なく国内の実態調査はない。そこで、肝細胞障害型 DILI 疑い患者における被疑薬の処方実態と被疑薬処方患者の臨床実態を把握することを目的に、P-MICS データベースを用いた実態調査を行った。ALT 高値が観察された 15 歳未満の小児薬物性肝細胞障害疑い患者 251 名を対象として処方実態を行ったところ、メトトレキサート、アスピリン、バンコマイシン、シクロホスファミドが被疑薬となった。メトトレキサート群とシクロホスファミド群の半数以上では ALT 高値が認められた後も処方が継続していたが、一部の患者では、ALT 高値の再燃や総ビリルビン高値が認められた。本研究の結果から、抗がん剤や免疫抑制剤による治療を受けた小児では、ベネフィット・リスクの観点から肝酵素上昇後も治療継続が優先された可能性があり、薬物治療中の肝機能管理の重要性が示された。同時に小児における薬物性肝細胞障害の実態把握に貢献することができた。本結果については 2025 年に論文として公表を行った。

メトトレキサートは、がんや炎症性疾患を含む幅広い疾患の治療に使用される葉酸代謝拮抗薬であり、小児においては、がん以外に若年性特発性関節炎、乾癬、クローン病などの希少な炎症性疾患にも低用量で使用される。そこで、本研究では若年性特発性関節炎、乾癬、炎症性腸炎の小児炎症性患者における MTX 処方と ALT 高値の関連性を明らかにすることとした。

希少疾患では患者数が少なく、また医薬品と有害事象の関連性を検討するには十分なサンプルサイズを確保できない可能性がある。さらに、希少疾患では遺伝要因が関与する疾患も多く、まだ発見されていない遺伝要因などの未知の因子が結果に影響を及ぼす可能性がある。

小児医薬品の安全性評価に使用される研究デザインを調べるため、文献調査を行った。その結果、コホート研究デザイン、ネステッドケース・コントロール研究デザイン、自己対照ケースシリーズデザイン分析の 3 つの研究デザインが主に使用されていた。メトトレキサートと ALT 上昇の関連性について前述の 3 つのデザインで関連性を検討したところ、自己対照ケースシリーズ研究デザインでは患者数が少なくても推定可能な結果を示すことがわかった。また、研究デザイン上で遺伝要因など時間非依存的な因子による交絡を制御することができる。そのため、希少疾病用医薬品等の安全性の検討に適用できる可能性がある。本結果については国際学会で発表を行った。

若年性特発性関節炎、乾癬、炎症性腸炎の小児炎症性患者における MTX 処方と ALT 上昇の関連性を検討することを目的として、P-MICS を用いた自己対照ケースシリーズデザイン分析を実施した。条件付きポアソン

回帰分析を用いて年齢調整発生率比を算出した結果、小児炎症性疾患患者 81 例においてメトトレキサートと ALT 上昇の関連が示された。さらに、メトトレキサートの曝露期間中に ALT 高値が認められた 15 歳未満の患者において最初に ALT 高値が認められた後の経過を分析したところ、葉酸補充を受けた患者では ALT 上昇の再燃や総ビリルビン上昇を伴う中等度の肝障害が認められなかった。このことから葉酸補充によりメトトレキサート毒性が軽減される可能性が示唆された。本研究の結果は、2025 年の若年性特発性関節炎 診療ガイドラインの推奨事項を支持する結果となった。本結果については 2025 年に論文として公表した。

最後に、電子カルテデータを用いた希少疾病用医薬品等における安全性評価スキームとして、二段階のアプローチを提案した。まず、製造販売直後で医薬品等の使用患者数が限られる時期には、記述的統計手法や自己対照ケースシリーズデザイン等を用いた症例ベースの関連性評価を行い、安全性シグナルの検出を図る。次に、一定数の使用患者が確保された段階では、コホート研究デザイン等により集団ベースで関連性を評価し、副作用の検討を行う。そして、本研究で検討した安全性評価スキームを円滑に実施するためのデータ可視化ツールを開発した。

脊髄性筋萎縮症遺伝子治療後のフォローアップにおけるモバイルアプリの有用性を評価するため、治療患者の保護者を対象にした多施設共同研究を行った。治療後は身体的機能だけでなく社会的機能についても改善傾向が認められ、モバイルアプリは日常生活の機能変化の観察に有用であることが示された。モバイルアプリの使用感に関する評価結果は良好であった。今後、本研究対象者の意見を踏まえてモバイルアプリの利用継続性に関する検討を行う。本研究の結果は学会で発表した。

毎年、全体班会議を行い、国際学会のメンバーと希少疾病用医薬品等の安全対策について情報交換を行った。本研究で得られた結果は、日本医療研究開発機構レギュラトリーサイエンス公開シンポジウムや関連学会で報告した。

英文：

Medical products for rare diseases address substantial unmet medical needs, and an increasing number of novel therapeutic candidates with innovative mechanisms of action have been developed. However, given that the target conditions are rare, the number of patients available for evaluation in clinical trials is inherently limited. Regulators and pharmaceutical companies are often required to base marketing authorization decisions on a small volume of clinical evidence. Under these constraints, the prompt capture of real-world clinical outcomes, including the occurrence of adverse events, is critically important in the post-marketing setting, as is the timely implementation of risk management measures for orphan drugs.

Within this context, this study was conducted to explore methodologies for safety signal detection in pediatric populations with rare diseases using real-world data, in particular electronic health record data from the Pediatric Medical Information Collection System (P-MICS) database. Additionally, approaches for long-term safety assessment, including the potential use of mobile applications, were examined.

The focus of this study was drug-induced liver injury (DILI), reports on which remain limited for the pediatric population. On the P-MICS database, 251 patients under 15 years of age were suspected to have hepatocellular DILI on the basis of their alanine aminotransferase (ALT) levels exceeding five times the upper limit of normal. Methotrexate, aspirin, vancomycin, and cyclophosphamide were identified as target drugs. Some patients in the methotrexate and cyclophosphamide groups continued their prescriptions even after ALT elevation. This continuation was likely due to the prioritization of ongoing treatment after the risks and benefits had been considered in the clinical setting. However, some methotrexate-treated patients experienced recurrence or progression to moderate liver injury, underscoring the need for careful hepatic monitoring in pediatric practice.

Methotrexate is widely used for treating cancer and inflammatory diseases such as juvenile idiopathic arthritis, psoriasis, and inflammatory bowel disease. Therefore, its association with ALT elevation was evaluated in this study. Based on previous studies in rare or pediatric diseases, three epidemiological study designs—cohort, nested case-control, and self-controlled case series (SCCS)—were compared. The SCCS analysis exhibited robustness even with small sample sizes. When applied to the analysis of 81 pediatric patients, methotrexate use was associated with ALT elevation. Furthermore, folic acid supplementation appeared to mitigate the toxicity of methotrexate, as patients receiving the supplement did not exhibit any recurrence of ALT elevation. These findings support current clinical guidelines for juvenile idiopathic arthritis.

Based on our findings, a two-step safety evaluation framework using electronic health record data is proposed. In the early post-marketing phase with limited patient numbers, case-based analyses such as SCCS design should be used for signal detection. With the accumulation of more data, population-based approaches such as cohort studies can be used for robust risk assessment. Additionally, a data visualization tool was developed to monitor the temporal trends in safety indicators using electronic health record data.

To complement traditional data sources, the utility of mobile applications for long-term follow-up after gene therapy for spinal muscular atrophy was also assessed. A multicenter study involving caregivers indicated improvements not only in physical function but also in social activity, and the mobile application was found to be useful for capturing daily functional changes. However, despite that user satisfaction was generally high, further improvements in usability and sustained engagement were identified as future challenges.

Overall, the findings from this study provide a practical framework for integrating real-world data and digital tools into the safety evaluation of orphan drugs, contributing to more responsive and evidence-based pharmacovigilance.