



PMDA

RWDの薬事承認審査への利活用 に向けた取組の進捗状況

PMDA(医薬品医療機器総合機構)

理事長

藤原康弘

Disclaimer: 本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。
The contents of this presentation represent the view of this presenter only, and do not represent the views and/or policies of the PMDA

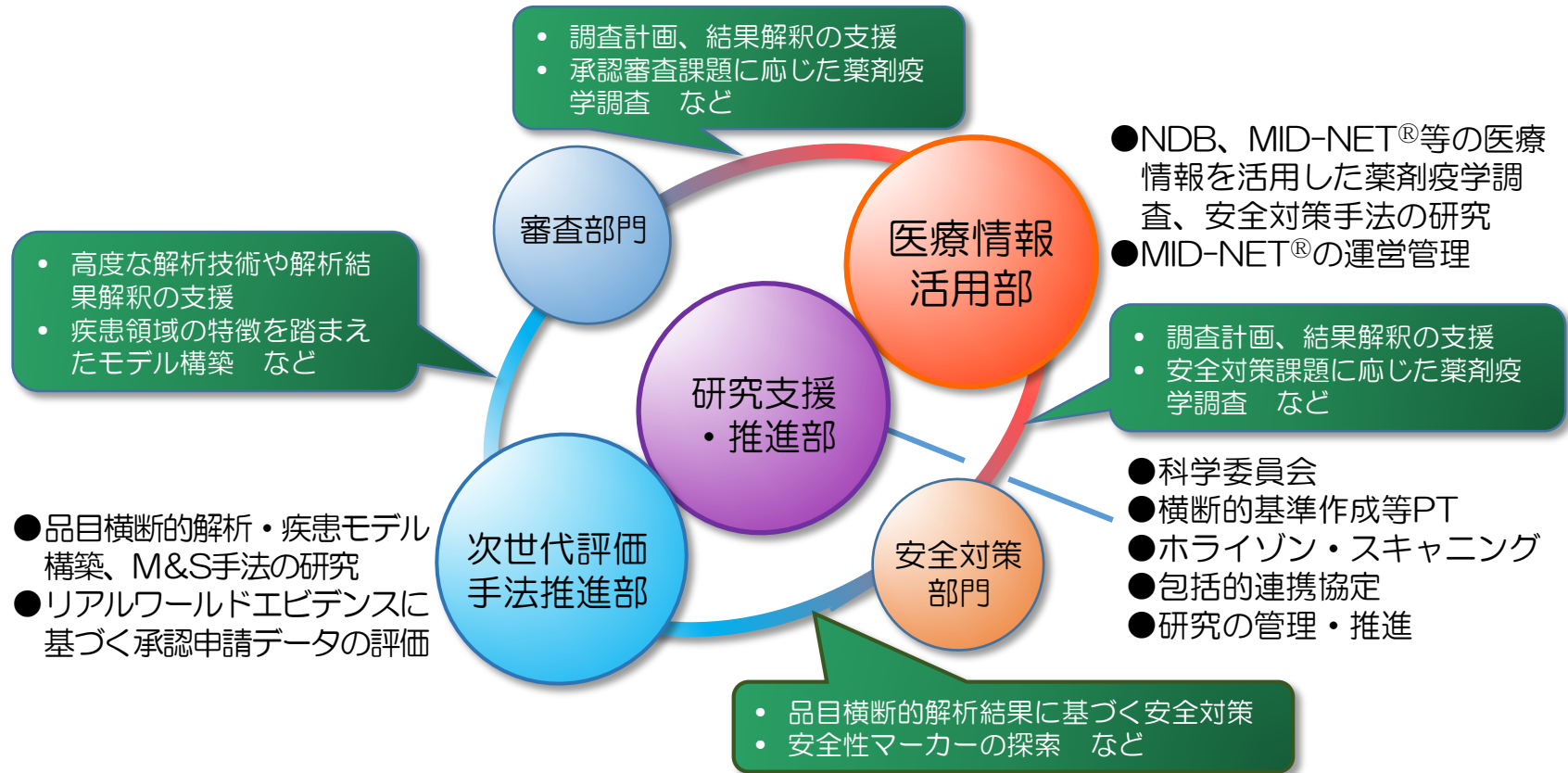
PMDA承認審査における自然歴データ(RWD)活用の事例

医薬品製造販売承認

販売名:一般名	承認年月	効能又は効果	レジストリ(RWD)
マイオザイム点滴静注用: アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	2007.4	糖原病Ⅱ型	米国におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用
ノバスタンHI注、スロンノンHI注: アルガトロバン水和物	2011.5	ヘパリン起因性血小板減少症2型	治験実施施設において、抗トロンビン薬を使用しなかったHIT2型患者のデータをレトロスペクティブに収集し、外部比較対象として利用
プログラフカプセル: タクロリムス水和物	2013.6	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	本邦におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用
ストレンジック皮下注: アスホターゼ アルファ	2015.8	低ホスファターゼ症	米国におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用

平成27年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「国立高度専門医療研究センター(ナショナルセンター)等において構築する疾患登録システム(患者レジストリ)を基盤とした、新たな治験・臨床研究の推進方策に関する研究」分担研究報告書「治験対照群としての疾患登録情報の活用について」より引用、一部改変

レギュラトリーサイエンスセンター(2018.4~)の機能



- リアルワールドデータ、電子データを用いた承認審査と市販後調査・安全対策の連携強化
- アカデミア等外部機関との連携によるレギュラトリーサイエンスの推進

**審査・安全対策の質の向上、革新的医薬品等の開発に資する
ガイドライン等を積極的に発信する。**

レギュラトリーサイエンス(RS): 科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価及び判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学。

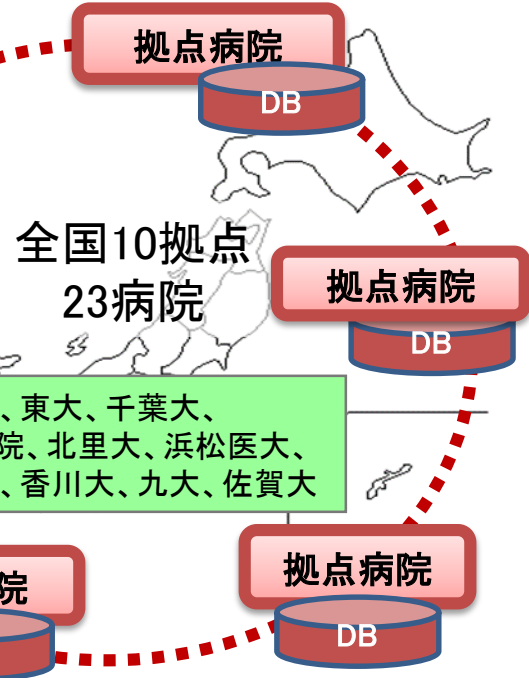
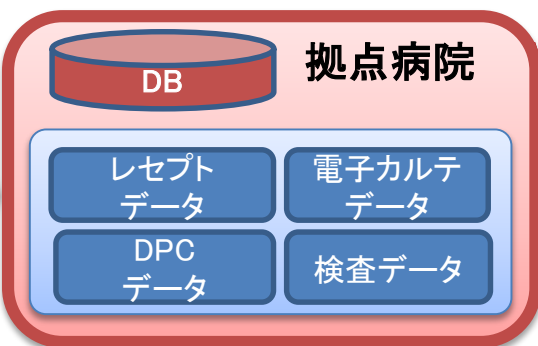
RWDの薬事行政への活用について



MID-NET[®]: 品質管理された医療情報データベース

利活用者
(厚生労働省・PMDA、協力医療機関、製薬企業、アカデミア)

データ
分析・評価



医薬品安全対策等への活用
平成30年4月より全面運用開始



- PMDA法第15条第1項第5号ハ及びヘに基づく業務
- 約536万人分の規模(令和2年12月末現在)
- 薬機法の基準に基づき、高い信頼性が確保
- 病名、処方等に加え、検体検査情報(318検査項目)の結果値が利用可能(2020年12月末時点)

専用ホームページにおいて、利活用等に必要な各種情報を掲載

<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>

G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査

目的： がん化学療法を受けている患者を対象に、血小板減少の発現状況をG-CSF製剤処方の有無で比較し、G-CSF製剤と血小板数減少の関連を評価する。

表. G-CSF 製剤と血小板数減少との関連

曝露区分	ケース n = 733	コントロール n = 5,592	粗オッズ比 † (95%信頼区間)	調整オッズ比 ††			
				0.1	1	10	100
G-CSF 製剤処方なし	586	5,254	1 (reference)	1 (reference)			
pegfilgrastim 処方	14	60	4.69 (1.85-11.9)	4.58 (1.81-11.6)			
index date †当日に処方*	0	0	算出不可	算出不可			
前日に処方	0	<10	算出不可	算出不可			
2 日前～7 日前に処方	<10	38	7.68 (2.02-29.1)	7.40 (1.95-28.1)			
8 日前～14 日前に処方	<10	<20	3.15 (0.79-12.6)	3.12 (0.78-12.4)			

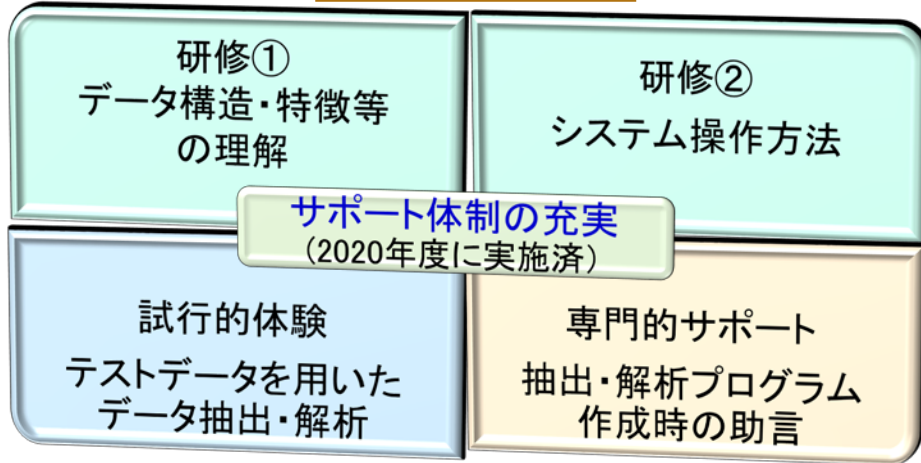
<https://www.pmda.go.jp/files/000234445.pdf>

- 血小板減少が認められた2～7日前にpegfilgrastimの処方があった患者では、G-CSF製剤の処方がない患者と比較して、血小板減少リスクが有意に高かった。
 - 他のG-CSF製剤では、pegfilgrastimと同様の傾向は認められなかった。
- ↓
- MID-NET®の調査結果を主たる根拠として、血小板減少リスクを記載する添付文書改訂が行われた。

MID-NET®の開発・安全対策支援に向けて新たな利用機会を充実

機能の拡充

利用環境を整備



調査症例数等の増加のための規模拡大

- 利用可能なデータ規模1000万人達成に向け
- MID-NET協力医療機関の増加
 - 徳洲会グループから新たに10病院を追加(2024年度利用開始予定)
 - 他のデータベースとの連携強化
 - 国立病院機構のデータとの統合解析を可能に(2023年度から一部データ利用開始予定)
 - 臨床研究中核病院のデータ信頼性確保のため、MID-NETノウハウを提供し、連携に向け検討

開発支援に向けて

承認申請への利用を可能に！ (2021年度から)

使用状況確認

未承認薬検討対象等の疾患における年齢別での使用状況等を確認

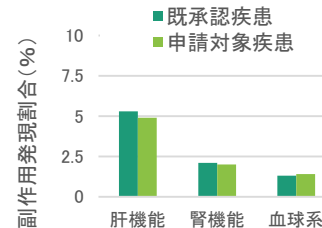
効能A(小児では未承認)に対する医薬品Xの年齢別処方数



適応外での安全性確認

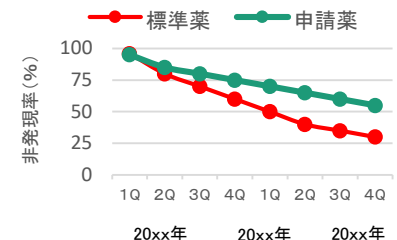
公知申請等の適応外効能における安全性を確認

申請対象疾患での安全性プロファイルが既承認疾患と異なることを確認



有効性確認

病名、臨床検査等のアウトカム定義*に基づき、有効性を標準薬と比較

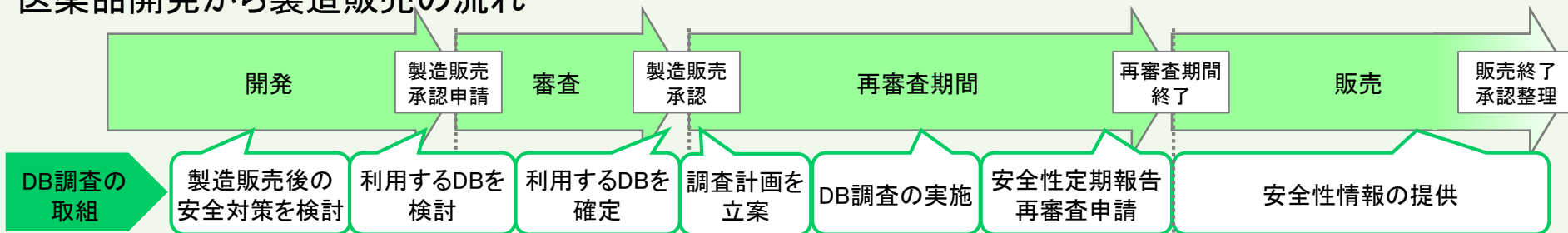


標準薬よりも有効性が優れていることを確認

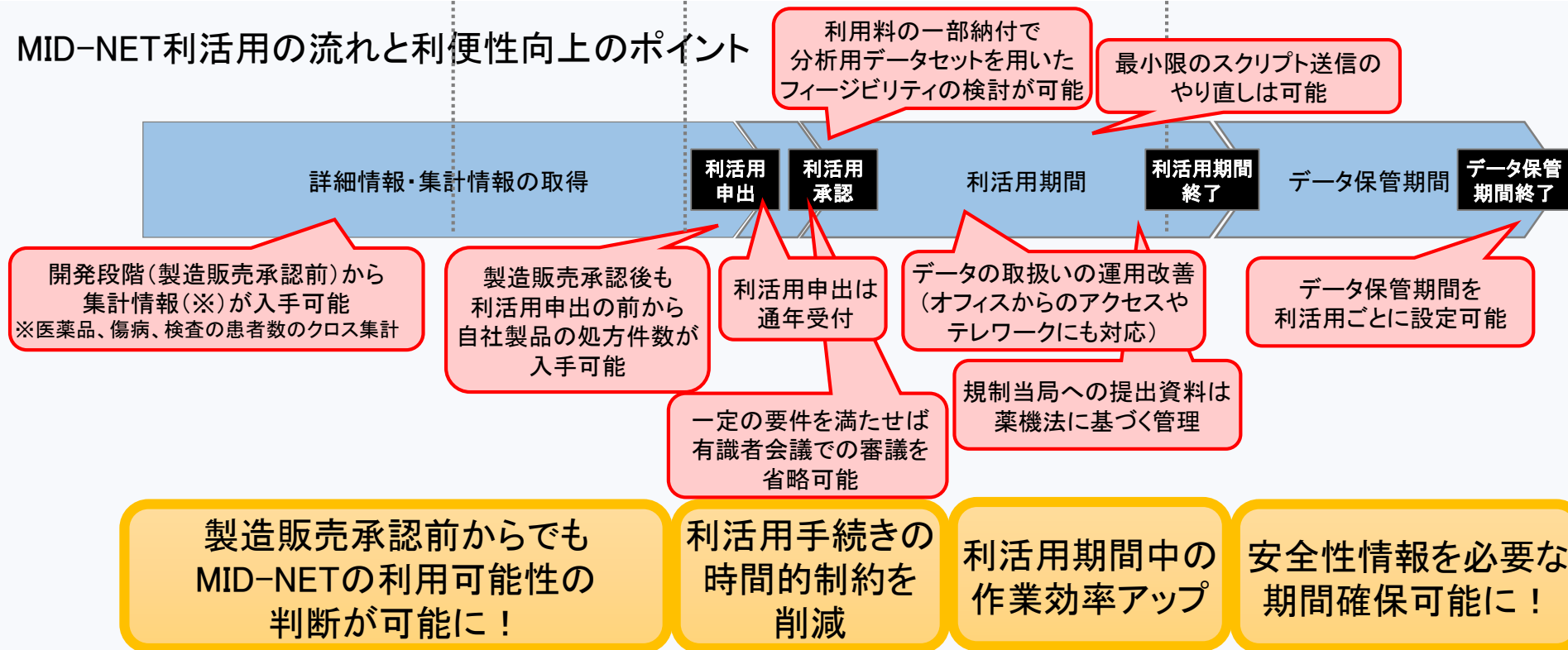
2021年4月からMID-NETが使いやすくなります！

～利便性向上のポイント（製造販売後調査）～

医薬品開発から製造販売の流れ



MID-NET利活用の流れと利便性向上のポイント



リアルワールドデータ活用に関する国内外の動向

(US) 21st Century Cure Act成立(Dec, 2016)

(US) (Draft) Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry (May 2019)

(ICH) Reflection Paper on "GCP Renovation"(Jan, 2017)

(US) Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices (Aug, 2017)

(EU) Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes considerations (Nov, 2018)(=>> **Guideline on registry-based studies(Draft) Sep. 2020**)

(US) Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry (July, 2018)

(ICH) E8(R1) EWG発足

(ICH) E6(R3) EWG発足

(US) Three guidance documents in progress in 2021 →

2016

2017

2018

2019

2020

2021

現在

レジストリデータを承認申請等に活用するための留意事項を整備(2021年3月)

海外

日本再興戦略において、CINの構築を推進し環境整備を進める旨が決定(2016年6月)

GPSP省令改正(2017年10月)

「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」通知発出(2018年2月)

対面助言実施要綱改正(2019年4月)(レジストリに関する相談の新設)

「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」公表(2020年2月)

国内

「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な考え方について」通知発出(2017年6月)

「医療機器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」通知発出(2018年12月)

“医薬品開発におけるデジタルヘルス テクノロジーの役割”

医薬品開発のためのDHTsとは

① 臨床データの創出

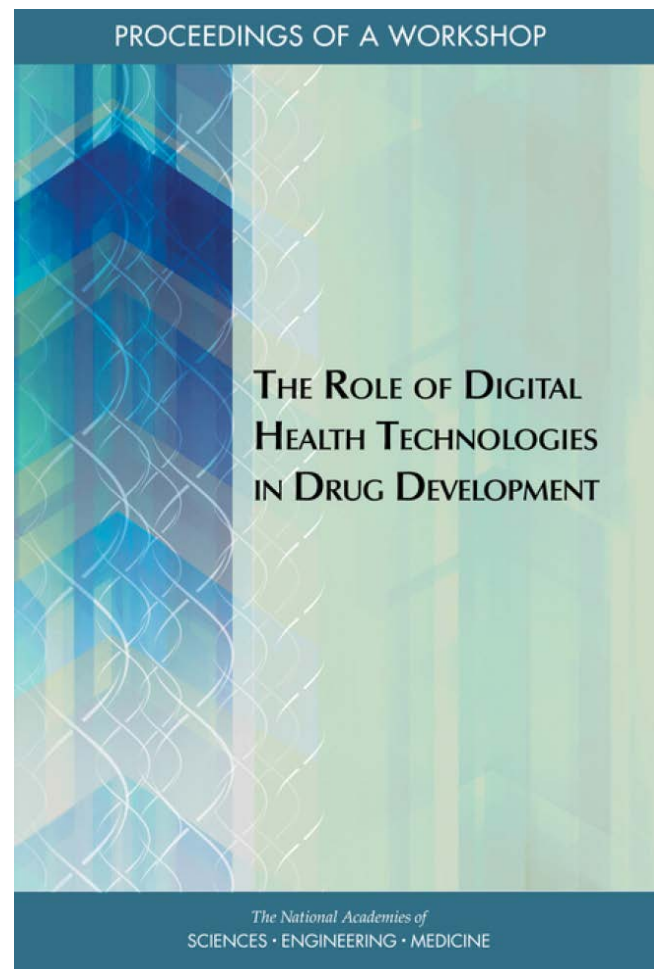
- バイオセンサーなどを使ってのデータ収集
(ex 腕時計、家庭用glucometer)
- 患者目線・患者参画 “**citizen scientists**”
(ex 持続的センサー)
- decentralized (分散型?) 臨床試験

② 基礎研究(ex. 探索、in silico 創薬)

BOX 7-1

Standards Needed for Evaluating Digital Health Technologies

- Verification
- Analytical validation
- Clinical validation
- Defining, describing, and understanding the data collected by these technologies
- Shared methodological approaches
- Data capture and interoperability



RWD活用に向けたこれまでの日本の取り組み

1. レジストリに関する相談枠の設置

- レジストリ保有者及び開発企業などを主な相談対象者と想定する、複数の相談枠の設置を検討
 - レジストリ保有者に対しては、個別品目の開発に係らない、承認申請などへのレジストリの利活用を前提とした計画の考え方やレジストリの信頼性確保のための一般的な考え方を助言
 - 開発企業等に対しては、レジストリを用いた、個別の開発品目の承認申請などに向けた助言

2. RWDを活用した医薬品・医療機器開発に資する製販後のガイドライン作成

- GPSP省令改正(2018.10.26)
- 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な考え方について(2017.6.9)
- 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(2018.2.21)
- 医療機器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(2018.12.19)
 - PMDAにおける今後の対面助言での経験や海外の調和も考慮しながら、レジストリデータを承認申請等に活用するための基本的な考え方、及び信頼性担保に関する留意点に関するガイドラインを作成

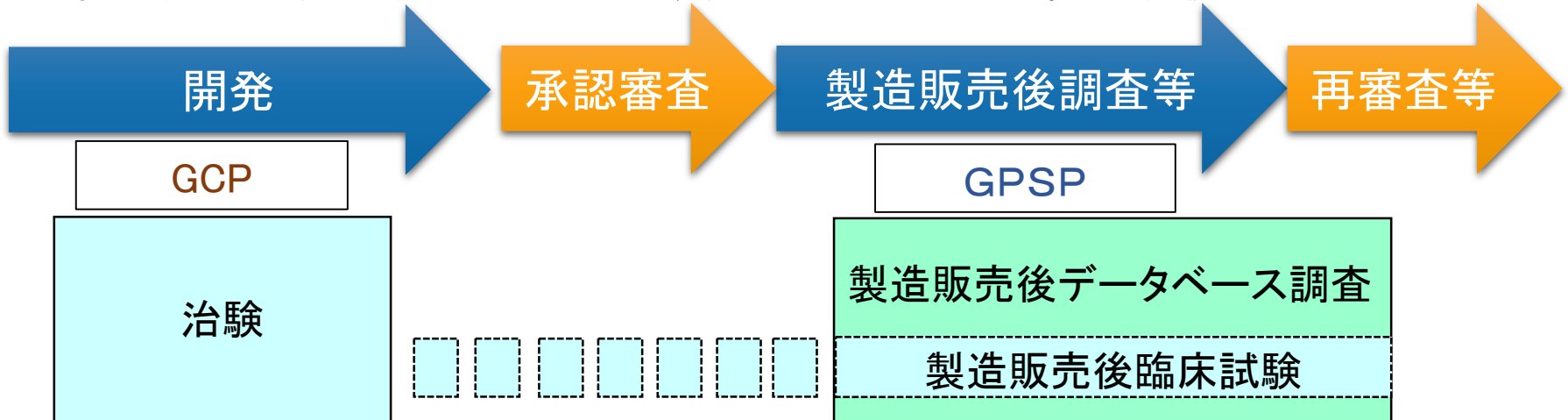
レジストリ・データベースに関する相談

相談の種類	内容
<p>レジストリ活用相談 (信頼性保証部、医療機器・調査基準部による対応) 2019/4～ 2020/12/25 : 試行運用→本格運用</p>	<p>承認申請又は再審査・使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方並びにその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方を助言するもの ※主にアカデミアが対象</p>
<p>レジストリ使用計画相談 (医薬品・再生医療等製品※) <審査担当部署> 2019/4～</p>	<p>医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等について指導及び助言を実施</p>
<p>レジストリ信頼性調査相談 (信頼性保証部、医療機器・調査基準部による対応) 2019/4～ 2020/12/25 : 試行運用→本格運用</p>	<p>レジストリを用いた承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、申請前又は製造販売後調査開始前にそのレジストリ等の信頼性について確認及び助言を行うもの ※主に製造販売業者が対象</p>
<p>データベース活用相談 (信頼性保証部による対応) 2020/4～ 2020/12/25 : 試行→本格運用</p>	<p>医薬品の承認申請又は再審査申請に利活用される可能性のあるデータベースについて、データベース利活用を前提とした計画の考え方、また、その際のデータベースの質の向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について助言を行うもの ※主にデータベース事業者が対象</p>
<p>データベース信頼性調査相談 (信頼性保証部による対応) 2020/12/25 : 新設、本格運用</p>	<p>医療情報データベースを利活用した医薬品の承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、調査等の開始前にデータベースの信頼性担保の考え方に対する助言又は申請前に当該調査の信頼性に関する確認を行うもの ※主に製造販売業者が対象</p>
<p>疫学調査相談 (医薬品) <審査担当部署> 2017/11～ 2020/12/25 : 試行→本格運用</p>	<p>医薬品の再審査申請に係る製造販売後調査等について、調査計画や手続き等に関して指導及び助言を行うもの</p>

※医薬品については他の治験相談の中でも同内容について対応。医療機器については「医療機器臨床試験要否相談」等の中で対応。

リアルワールドデータ活用推進に向けた取組

医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発から再審査、使用成績評価まで



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

国際的な動向 ～規制判断へのリアルワールドデータ活用の方向性～

- リアルワールドエビデンスプログラム(米国FDA)
- 患者疾患レジストリ利用に関するディスカッションペーパー(欧州EMA)
- ICH GCP Renovation: 臨床試験の一般指針(E8)の近代化、ICH GCP(E6)の包括的見直し
- 患者レジストリから生成されたデータの利用に関する医療機器規制当局向けガイダンス(IMDRF)

平成31年4月
令和 2年4月

レジストリの品質・信頼性にかかる相談枠を設置
医薬品データベース活用相談を設置

・令和2年12月
・令和3年3月

医薬品データベース信頼性調査相談を設置。
承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方、
及び信頼性担保のための留意点について通知発出(3月23日)

承認申請等におけるレジストリの活用に関する 基本的考え方の概要

- レジストリの活用方法として以下を想定
 1. 臨床試験の外部対照としての承認申請等における有効性及び/又は安全性の評価
 2. レジストリに含まれる製品のデータを臨床試験の補完又は代わりとしての承認申請等における有効性及び/又は安全性の評価
 3. 条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器、並びに条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品における有効性及び/又は安全性の評価
 4. 製造販売後における有効性及び/又は安全性の評価

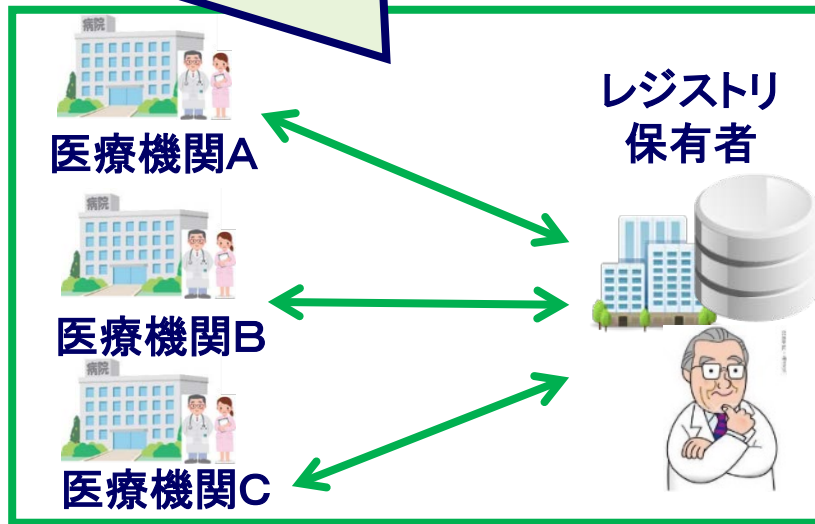
主に上記の承認申請等への活用を想定して、以下の観点について、基本的な考えや留意点などを整理したもの

- 患者集団
- 評価項目
- 評価期間
- 統計手法
- 自然歴の観察研究のタイプ(前向き、後向き) など

レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点の概要

- レジストリ運営の組織体制
- システムの品質管理・セキュリティ
- データの品質管理・保証
- 個人情報保護に関する配慮 など

- 契約
- 保有者の品質管理状況の確認
- 承認申請資料の作成
- 記録の保存 など



- 本留意点におけるレジストリは、新たに構築されるものだけでなく、これまでに構築され、データが集積されたものも適用範囲とする
- 承認申請資料等でレジストリを利用する場合、レジストリの利用目的によって、データに求められる信頼性の水準は異なるため、PMDAに相談することを推奨