

共同会社と製造販売後調査を
実施する際の留意点
～製造販売後調査統計解析担当者として～

瀧田厚、山之内直樹
第一三共株式会社 データサイエンス部

Atsushi Takita, Naoki Yamanouchi
Clinical Data & Biostatistics Department,
DAIICHI SANKYO CO., LTD

要旨:

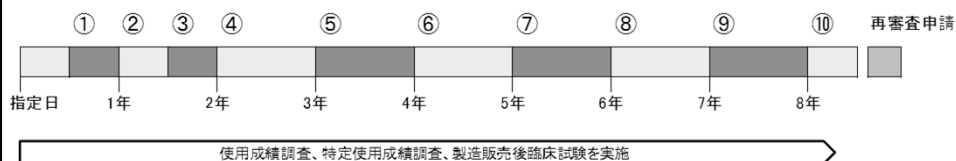
企業内統計解析担当者からの視点で、共同会社と製造販売後調査を実施する際の留意点・注意すべき点と思われる内容をまとめた。今後、製造販売後調査等を共同で実施する際の標準化や効率化へも繋がると考えられる。

キーワード: 製造販売後調査(PMS)、標準化、効率化

本日の内容

- 主な関連基準、関連通知
- 安全性定期報告作成分担
- 統計解析計画書作成
- まとめ

安全性定期報告と再審査申請



主な再審査期間

新医薬品の種類	再審査期間
新有効成分含有医薬品	8年
新医療用配合剤 新投与経路医薬品	6年 (新医療用配合剤は4年もある)
新効能・効果医薬品 新用法・用量医薬品	4年
希少疾病用医薬品	10年

今回の発表において着目するのは

- 共同会社で調査を実施する場合
- 統計解析担当者がそれぞれの会社で関わる
使用成績調査
- 調査立案時
 - 製造販売後調査等基本計画書、実施計画書、実施要綱、調査票、登録票
- 統計解析計画書作成時

安全性定期報告における作成分担

別紙様式第1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書
別紙様式1	製造販売後調査等の実施状況の概要
別紙様式2	使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表
別紙様式2の2	使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験における重篤な有害事象の発現状況一覧表
別紙様式3	副作用・感染症症例報告における発現状況一覧表
別紙様式4	副作用・感染症症例報告の目次 (※平成18年3月13日 改訂)
別紙様式5	医薬品副作用・感染症症例票 (※平成18年3月13日 削除)
別紙様式6	未知・非重篤副作用発現症例一覧票 (※平成17年11月25日 削除)
PSUR	定期的安全性最新報告 Periodic Safety Update Report ※ICH E2Cガイドライン
添付文書	

安全性定期報告における作成分担の出発点

- 各書式、様式を共同で作成するのでしょうか、あるいは各社で作成するのでしょうか？
- 各社の作成主管部門はどこでしょうか？
 - この時点で各社SOPに基づく承認者(署名者)も確認しておく → 統計解析計画書作成の際に有用

調査立案時

- 実施計画書、実施要綱、調査票の調整は？
 - 作成分担、形式等
- 登録センター業務、データマネジメント業務、統計解析業務はどのCROにお願いしますか？
- 上記業務のCROへの窓口はどちらの会社が行いますか？
 - 統計解析業務の窓口は一社に統一した方がスムーズかもしれません

統計解析業務委託先CRO確定後

- 統計解析担当者の会合(CRO、共同会社)
 - 統計解析業務手順書の摺り合わせ
 - 統計解析計画書テンプレート、帳票レイアウトテンプレート、解析用データセット仕様書テンプレート等
 - 解析帳票出力形式 EXCELシート、RTF、SASLIST、...
 - 使用するSASやOfficeのバージョン
 - 解析業務スケジュールの共有
 - 統計解析計画書作成時期、安全性定期報告報告期間に基づいたデータ固定日、解析帳票固定日
 - 解析業務費用の分担

別紙様式2

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査				使用成績調査の累計	合計
		1999年4月1日 ～ 2000年3月31日	2000年4月1日 ～ 2001年3月31日	2001年4月1日 ～ 2002年3月31日			
調査施設数	50	200	160	130	234	250	
調査症例数	250	1450	1150	1000	3600	3850	
副作用等の発現症例数	10	50	40	35	125	135	
副作用等の発現件数	13	77	54	46	177	192	
副作用等の発現症例率(%)	4.00	3.45	3.48	3.50	3.47	3.51	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)					
心臓障害	1(0.40)	3(0.21)	-	2(0.20)	5(0.14)	6(0.16)	
洞性不整脈	1(0.40)	3(0.21)	-	1(0.10)	4(0.11)	5(0.13)	
心室過速	-	1(0.07)	-	1(0.10)	2(0.06)	2(0.05)	
胃腸障害	3(1.20)	17(1.17)	11(0.96)	9(0.90)	37(1.03)	40(1.04)	
悪心	2(0.80)	9(0.62)	9(0.78)	6(0.60)	24(0.67)	26(0.68)	
便秘	2(0.80)	10(0.69)	3(0.26)	4(0.40)	17(0.47)	19(0.49)	
出血性腸炎	-	-	-	1(0.10)	1(0.03)	1(0.03)	
~~~~~途中省略~~~~~							
臨床検査	1(0.40)	5(0.34)	1(0.09)	2(0.20)	3(0.22)	9(0.23)	
ヘモグロビン減少	-	2(0.14)	-	2(0.20)	4(0.11)	4(0.10)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.40)	3(0.21)	-	-	3(0.09)	4(0.10)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1(0.03)	1(0.03)	

MedDR3 version (8.0)

## 承認時のデータ

- 承認時に集計したデータセットはどちらの会社が所持していますか？また、統計解析担当者はそれ入手していますか？
- 有害事象名はMedDRAでコーディングされていますか？
- データセットを入手した場合、承認時の集計との整合性は担保できていますか？

11

## 調査施設数

- 調査施設のコーディング体系は、調査と承認時とで同一ですか？
  - 別紙様式2の2の場合は、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験にも注意を払う
  - 参考（「安全性定期報告書」作成の手引き 一改訂版 一 平成18年4月）
    - 使用成績調査の累積及び合計欄では、同一施設を重複して計算しないこと。したがって、必ずしも各調査回数合計調査施設数になるとは限らない。また同一施設の異なる診療科を複数施設としてカウントする場合は、その旨を記載すること。

12

## 調査単位期間

- 調査単位期間は両社で統一できますが、では各社の相違点とは？
  - 単位期間内にデータ入力された症例数(調査票精査・データクリーニング実施は問わない)
  - 単位期間内に調査票精査・データクリーニングまで実施した症例数
  - 別紙様式2の2の場合は、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験にも注意を払う

13

## その他

- 当局報告用安全性データベースを別途保持している場合、調査データはその内容と整合しているケースとしていないケースがあります。
- 共同会社に知られたくない情報がある場合、データの一部(の変数やテーブル)についてマスキングを実施しますか？

14

### その他

- 別紙様式2、別紙様式2の2の出力形式はどうしますか？EXCELシート？、RTF？、あるいはSAS LISTファイルそのまま？
- SASのバージョン、Officeのバージョンはいくつにしますか？

### 統計解析計画書

- 安全性定期報告において、中間集計を実施する場合
- 調査総括報告用の集計を実施する場合
- 再審査申請用の集計を実施する場合



帳票の例

患者背景一覧表

安全性解析対象例数		3000
性別	男	160 ( 53.3 % )
	女	140 ( 46.7 % )
年齢	回数	3000
	平均	63.8
	標準偏差	19.5
	14歳以下	180 ( 6.0 % )
	15-29歳	410 ( 13.7 % )
区分	30-49歳	680 ( 22.7 % )
	50-64歳	905 ( 30.2 % )
	65歳以上	825 ( 27.5 % )
	入院	100 ( 3.3 % )
使用理由	外来	2800 ( 93.3 % )
	入院・外来	100 ( 3.3 % )
	未記載	0 ( 0.0 % )
	A	1200 ( 40.0 % )
B	300 ( 10.0 % )	
C	400 ( 13.3 % )	
D	500 ( 16.7 % )	
E	600 ( 20.0 % )	

要約統計量や表示桁数の相違点

- 要約統計量は何を出しますか？中央値、最小値、最大値も？
- 信頼区間なども出しますか？
- 各要約統計量の表示桁数はどうしますか？

### 使用理由、合併症、併用薬集計の相違点

- コーディングが行われている場合、コードを用いた集計を行いますか？あるいは、調査票の記載をそのまま採用しますか？
  - MEDIS病名コード、MedDRA、...
  - J-DRUG、WHO-DRUG、...
  - データマネジメント担当者との連携必要

合併症	<input type="checkbox"/> 肝疾患( )
<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 腎疾患( )
<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> その他( )

### その他の相違点

- 統計解析計画書に署名が必要な場合、どなたが署名しますか？

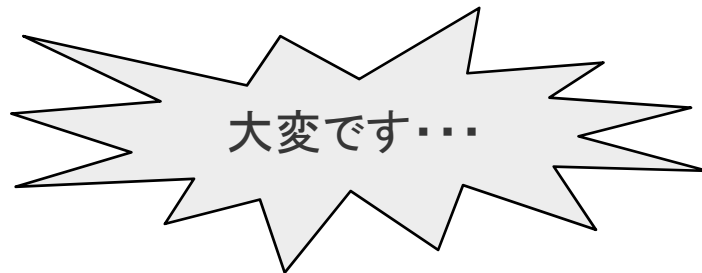
各社の管理体制によって異なります

- OfficeやSASのバージョンが変わる可能性があります。どのタイミングでアップデートしますか？

アップデートによる解析結果への影響度を事前に把握する必要があります

### まとめ

- 各文書の作成分担を決める必要があります
- 会社間の相違点は多数あります



### 参考文献

- 「安全性定期報告書」作成の手引き 一改訂版一 平成18年4月 日本製薬工業協会
- 再審査申請の手引き 一平成22年改訂版一 平成22年3月作成 日本製薬工業協会