

PHUSE, Tokyo Single Day Events 2019

Planning of Post-Marketing Database Studies Using MID-NET

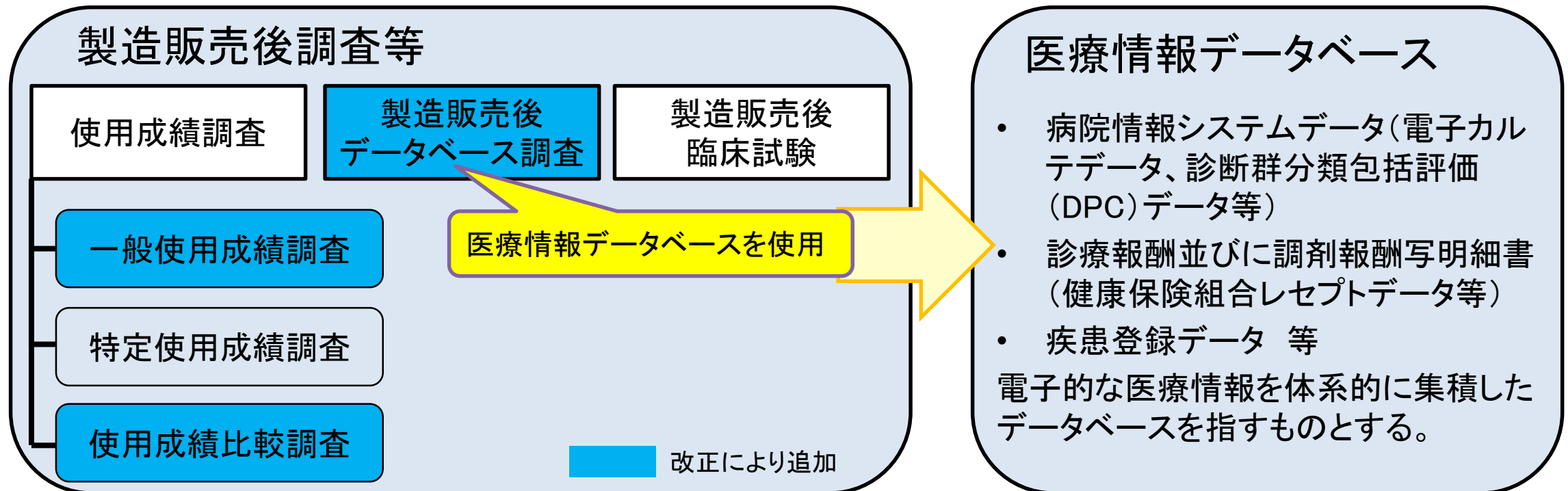
藤井 陽介

ファイザーR&D合同会社

バイオメトリクス・データマネージメント統括部

GPSP省令の改正

- 改正の趣旨: 近年、医薬品の製造販売後の安全性等の情報の収集に医療情報データベースを利用できる環境が整いつつある。これを踏まえ、医薬品の製造販売後の調査に医療情報データベースを利用した際の再審査及び再評価の申請書に添付する資料の信頼性を確保するため、GPSP 省令の一部を改正するものであること。



「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令の公布について(医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令関係)」(薬生発1026 第1号、平成29年6月9日)

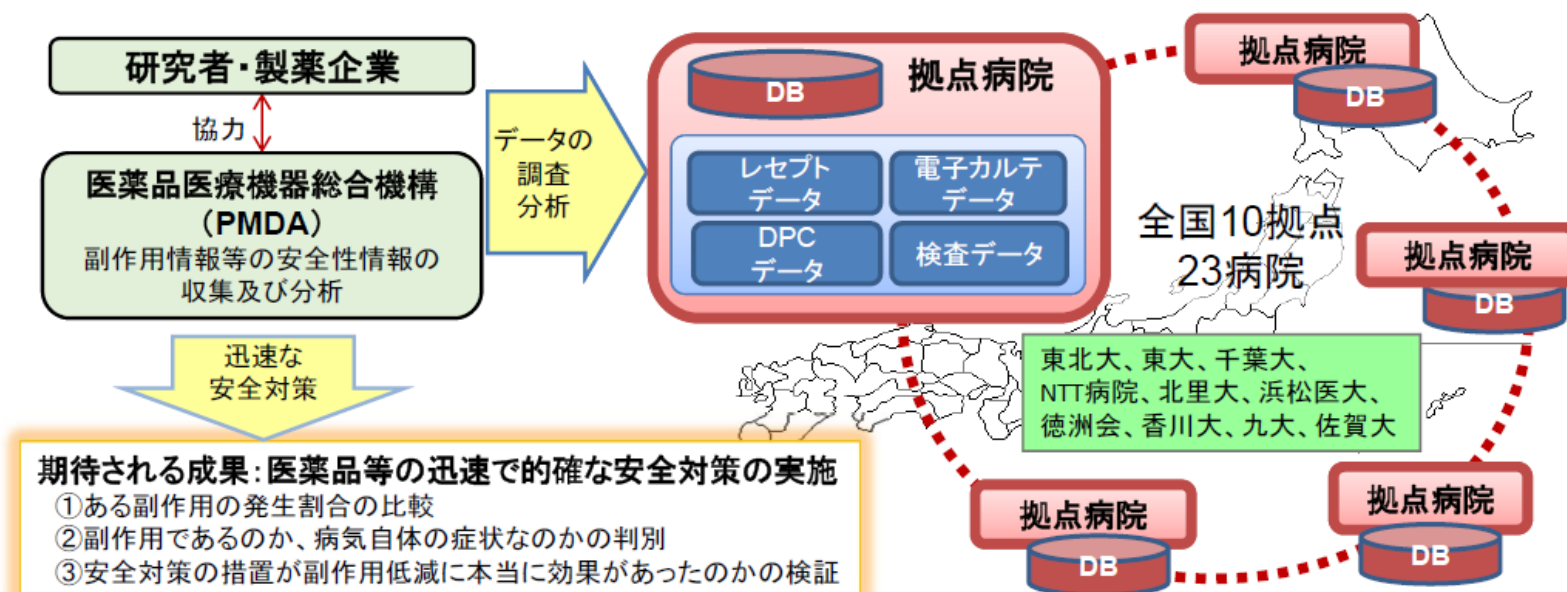
「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」(薬生薬審発0609 第8号、薬生薬審発0609 第4号、平成29年6月9日)



医療情報データベース(MID-NET®) 基盤整備事業



- 医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進する。
- SS-MIX2に基づき標準化された医療データを収集するための医療情報データベースを拠点病院に構築するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に情報分析システムを構築



統合データソース

電子カルテ・オーダーリング・検査データ

- ・ 来院等情報(外来、入院、退院)
- ・ 傷病情報(退院サマリ、病名オーダ)
- ・ 処方情報(オーダ・実施)
- ・ 注射情報(オーダ・実施)
- ・ 検体検査情報(実施)
- ・ 薬物血中濃度検査(実施)
- ・ 放射線検査情報(実施)
- ・ 生理検査情報(実施)
- ・ 細菌検査情報(実施)

レセプトデータ

医科レセプトファイル(社保・国保)

- ・ レセプト傷病情報
- ・ レセプト医学管理料情報
- ・ レセプト手術情報
- ・ レセプト診療行為情報
- ・ レセプト特定器材情報
- ・ レセプト医薬品情報

DPCデータ

様式1、EFファイル(入院・外来)

- ・ DPC患者情報
- ・ DPC傷病情報
- ・ DPC入退院情報
- ・ DPC診療行為情報

MID-NET運用開始記念シンポジウム
東京、2018年2月26日

MID-NET®の特長

- 多数の病院のデータを、ほぼリアルタイムで、1箇所から解析可能
 - 約400万人分超のデータが利活用可能(平成30年度運用開始時見込)
- 多数の種類 of データを利活用可能
 - 検体検査結果等をアウトカム定義に含めることで、より客観的な評価が可能
- データの信頼性が高いレベルで確保
 - 継続的かつ網羅的な品質管理によるデータ信頼性確保
 - データの特徴を把握した上で標準コード付与することでデータ統合の信頼性確保
 - 各種手順書等に基づく業務標準化による作業の信頼性確保
 - 以上は、「科学的なデータ解析と評価」,「GPSP対応による利活用促進」につながる

MID-NET運用開始記念シンポジウム 東京、2018年2月26日

MID-NET®の限界

- 利活用可能症例数は、数百万人規模であり、希少疾病等への対応に限界
- 協力医療機関内でデータが連結不可能匿名化されているため、他の医療機関データと連結できず、追跡可能性に限界
- 協力医療機関には大学病院が多く、集団の一般化可能性に限界

MID-NET運用開始記念シンポジウム 東京、2018年2月26日

データベースの特長と限界を十分に理解した上で
活用することが重要

パルボシクリブ

医薬品リスク管理計画書(令和元年9月11日版)

製造販売後データベース調査

パルボシクリブ

- サイクリン依存性キナーゼ(CDK)4/6阻害薬
- 効能・効果: 手術不能又は再発乳癌
- 製造販売承認: 2017年9月(同12月発売)

目的	本剤の製造販売後の使用実態下において, 手術不能または再発乳癌患者を対象として, 本剤が投与された患者における好中球減少(グレード4)の発現に影響を与えると考えられる要因(リスク因子)を探索する
データソース	MID-NET®(実施に先立ち, 実施可能性の検討を行う)
調査デザイン	ネスティッド・ケース・コントロールデザイン
対象コホート	本剤を投与した手術不能または再発乳癌患者
ケース群	好中球減少(グレード4)を発現している患者
コントロール群	好中球減少(グレード4)を発現していない患者
アウトカム定義に用いるデータ項目	好中球減少(グレード4)患者: 好中球数が500/mm ³ 未満

好中球減少の検出

- 臨床検査結果をCTCAEグレードに照らして検出
- しかし、臨床試験とは違い検査の実施時期、頻度の規定はない(あくまで実臨床下)

対象集団の同定

- 薬剤処方開始「前」に検査をしていないと患者の適格性がわからない

アウトカムの検出

- 薬剤処方開始「後」に一定の頻度で検査をしていないと、イベントを見逃す

リスクは既知 (早期に高頻度発現)

- 頻回に検査をする？
- 投与初期は頻回？

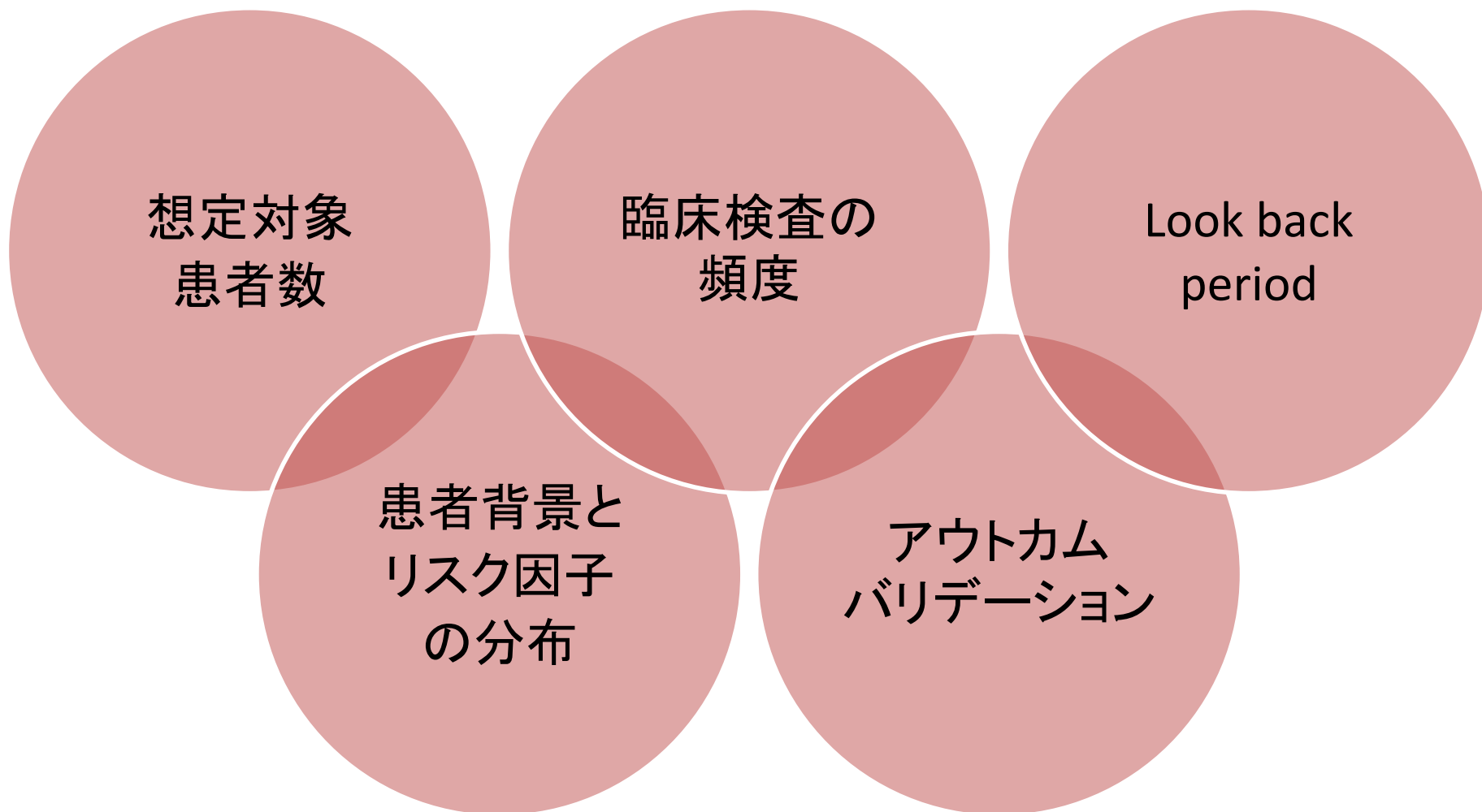
患者の状態

- 他の状態(有害事象等)に頻度依存する？

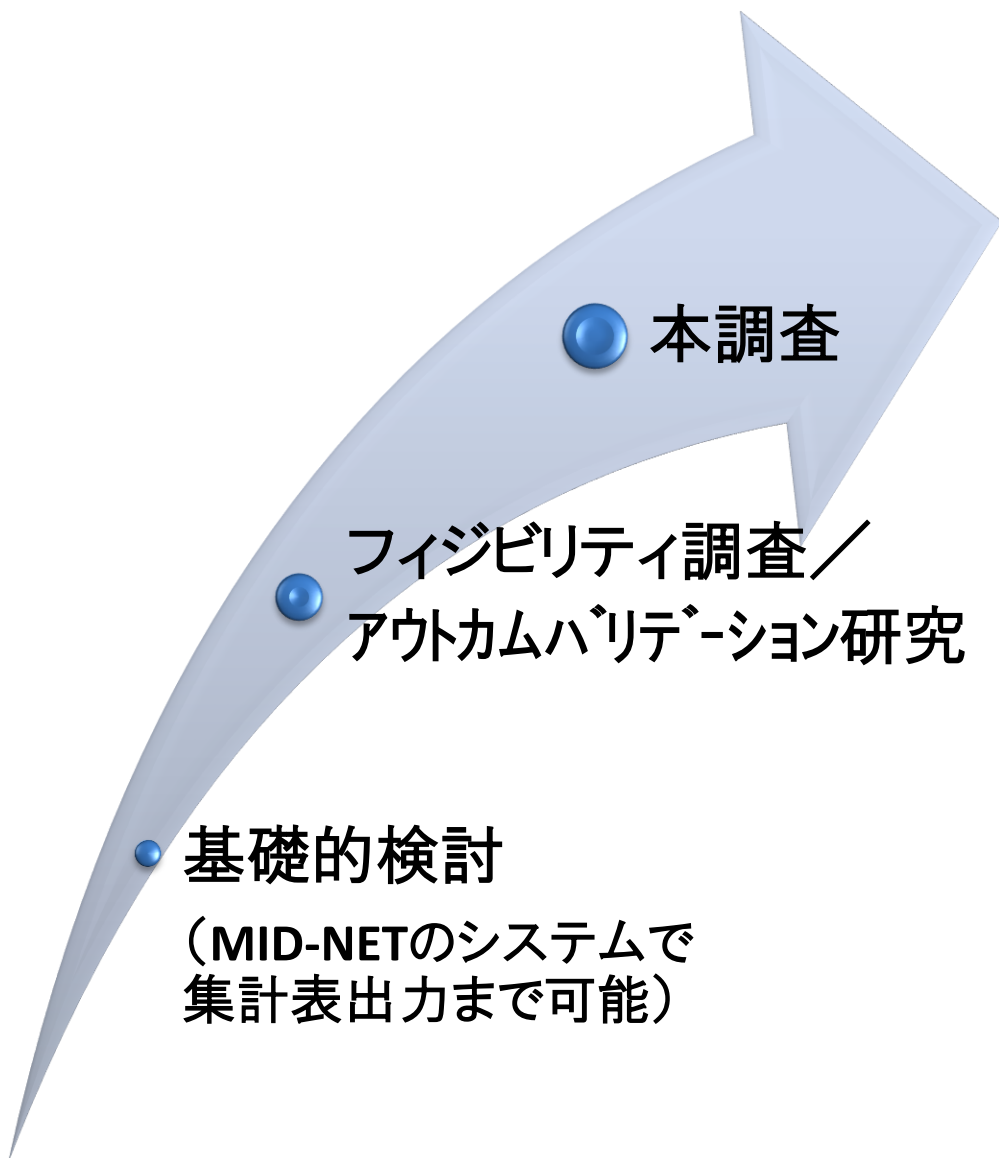
血液検査の実施およびその頻度は試験結果の妥当性に影響

実施可能性を評価し、計画立案に役立てるため、
事前に調査する必要がある

製造販売後データベース調査実施時の実際的な課題



段階的な検討・調査



本調査

- ✓ 好中球減少の発現のリスク因子を探索する(調査の主目的)
- ✓ その他(感度分析, 副次目的のための解析など)

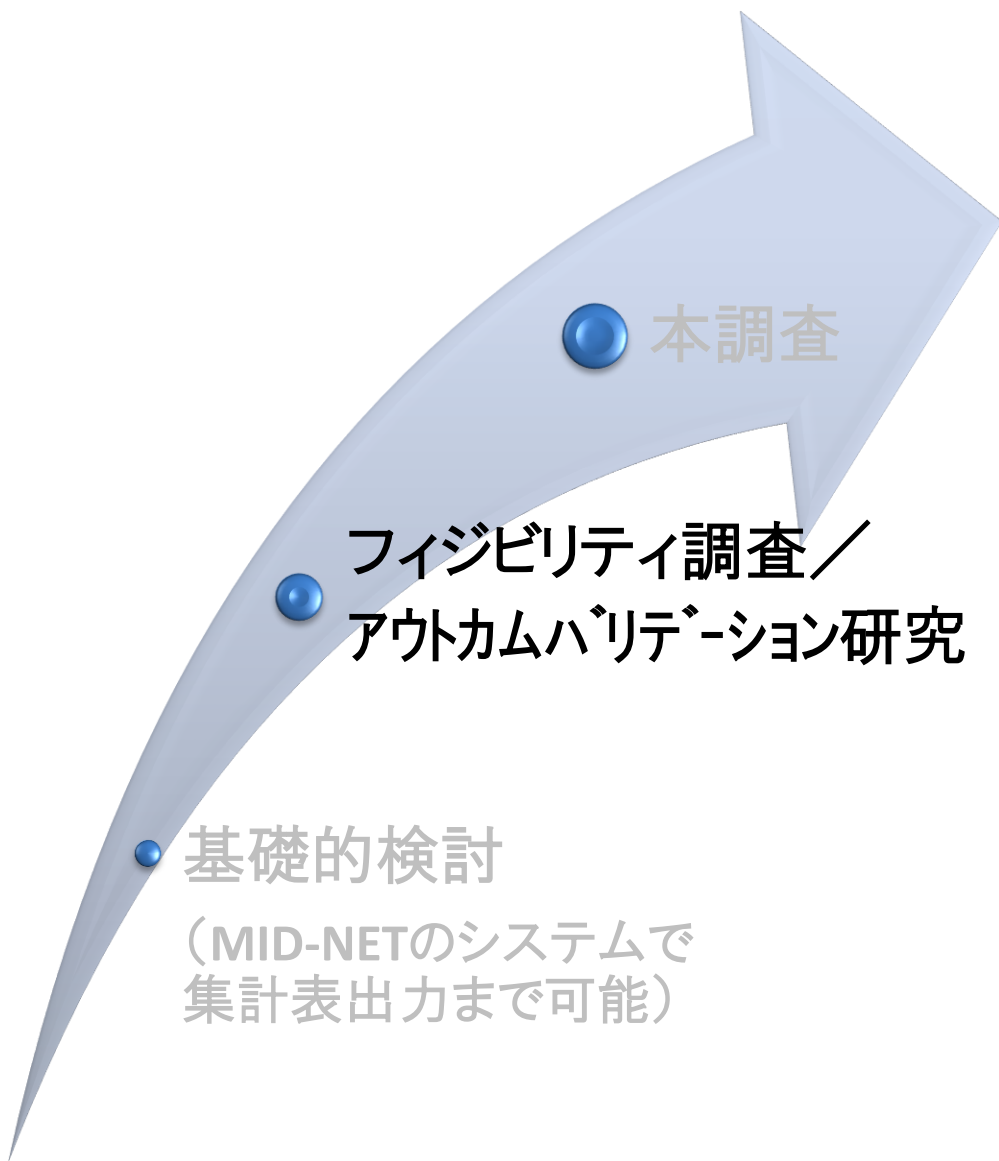
フィジビリティ調査／アウトカムバリデーション研究

- ✓ 選択・除外基準関連
 - 例: 乳癌に罹患のハルボシクリブの新規処方患者数
 - 例: 新規処方開始前の好中球数の検査実施(前述)
- ✓ リスク因子
 - 例: 新規処方開始時の併用薬, 前治療歴の頻度
- ✓ アウトカム
 - 例: 新規処方開始前後の臨床検査の検査頻度(前述)
- ✓ 全体的事項
 - 適切なデータソースの同定
 - 新規処方患者などを同定する上で適切なlook back periodの同定

基礎的検討

- ✓ ハルボシクリブ処方人数, 乳癌患者数, 左記の組合せの患者数
- ✓ 乳癌患者でも好中球数の検査を受けた患者数と検査件数など

段階的な検討・調査



本調査

- ✓ 好中球減少の発現のリスク因子を探索する(調査の主目的)
- ✓ その他(感度分析, 副次目的のための解析など)

フィジビリティ調査／アウトカムバリデーション研究

- ✓ 選択・除外基準関連
 - 例: 乳癌に罹患のパルボシクリブの新規処方患者数
 - 例: 新規処方開始前の好中球数の検査実施(前述)
- ✓ リスク因子
 - 例: 新規処方開始時の併用薬, 前治療歴の頻度
- ✓ アウトカム
 - 例: 新規処方開始前後の臨床検査の検査頻度(前述)
- ✓ 全体的事項
 - 適切なデータソースの同定
 - 新規処方患者などを同定する上で適切なlook back periodの同定

基礎的検討

- ✓ パルボシクリブ処方人数, 乳癌患者数, 左記の組合せの患者数
- ✓ 乳癌患者でも好中球数の検査を受けた患者数と検査件数など

フィジビリティ調査 アウトカム「グレード4の好中球数減少」

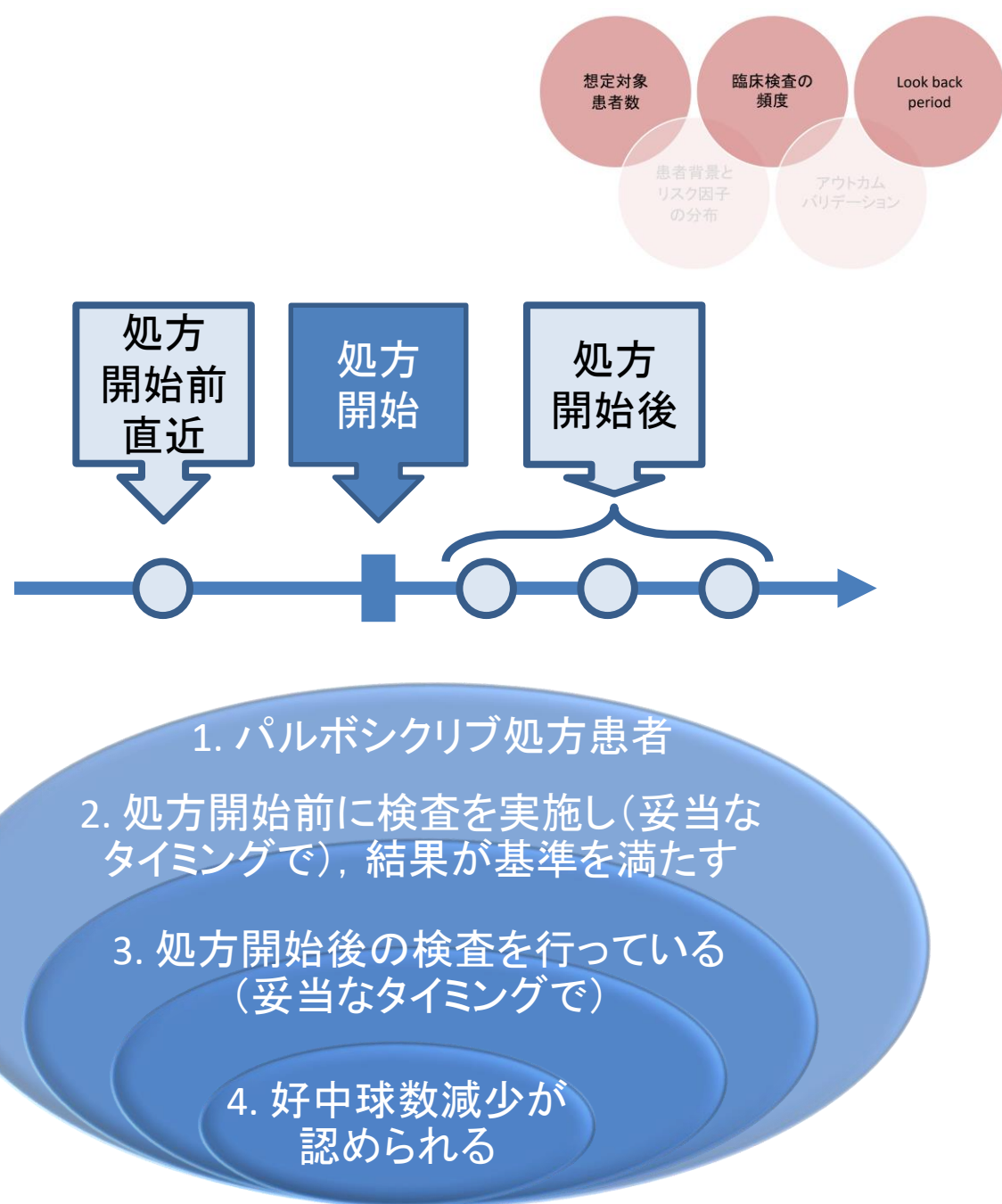
• 実地的な課題

- 検査頻度・検査時期(右上図)
 - 処方開始前振り返って、いつまでベースラインとみなせる？【Look back period】
 - 処方開始後どのくらい頻回に測れば、アウトカムを適切に検出できる？【検査の頻度】

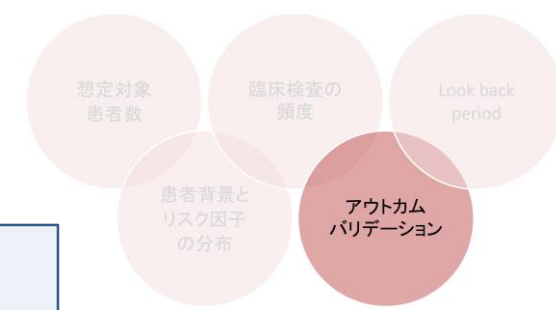
「データサイエンス専門家」と「臨床専門家」の協業が必要

- 調査の対象となる患者(右下図)
 - サンプルサイズに関連【想定対象患者数】

「データサイエンス専門家」と「統計専門家」の協業が必要



アウトカムバリデーション研究の重要性



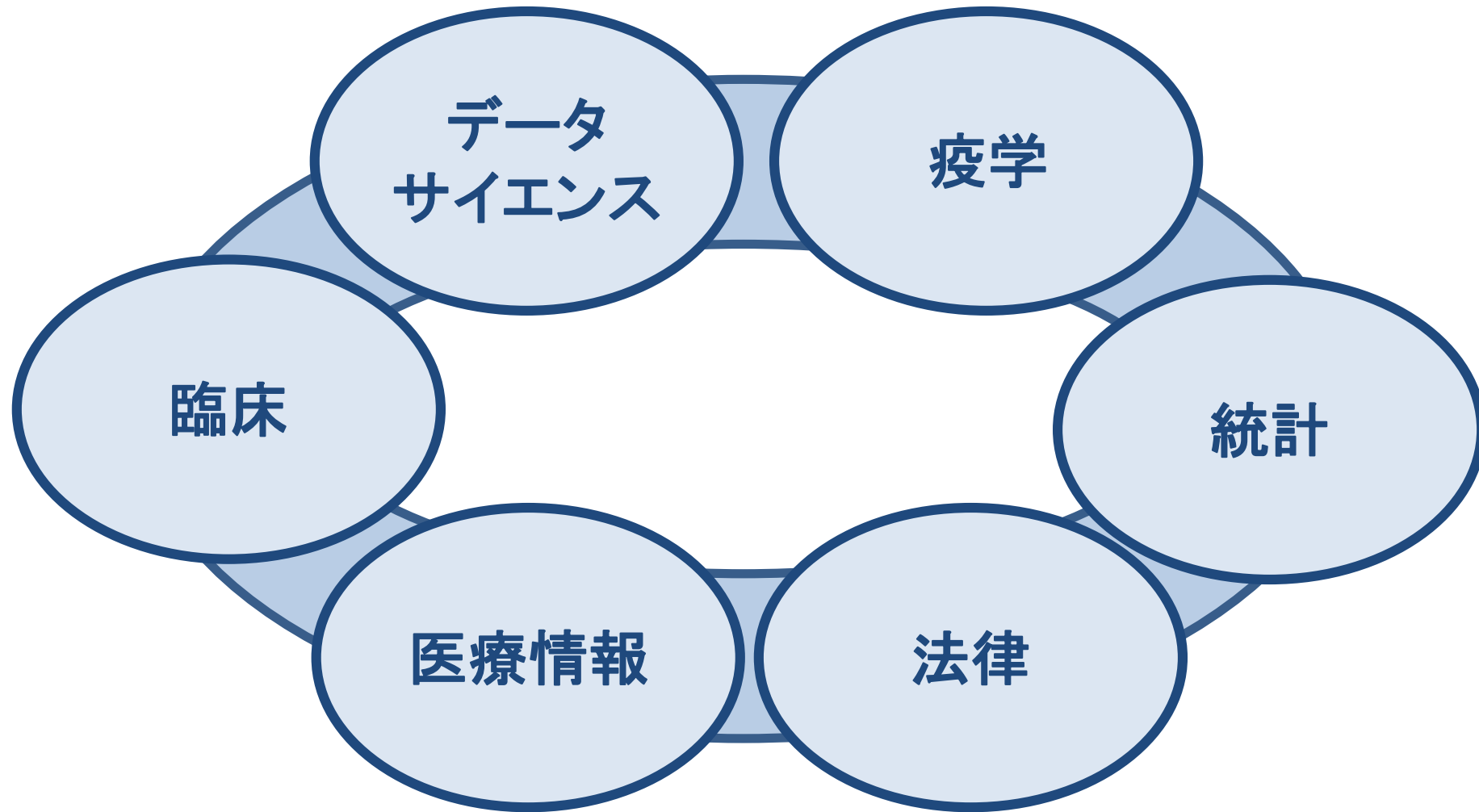
パルボシクリブの好中球減少に関するデータベース研究においては、
アウトカムが臨床検査で定義可能なため、
アウトカムバリデーション研究は基本的には不要と考えられます。
以下は一般論です。

- ... アウトカムが何らかの疾病である場合、アウトカム定義には**International Classification of Diseases Version 10 (ICD-10)**コードなどの傷病名を用いることが多いが、その傷病名が真の疾患発症を意味しているか、また真に疾患発症している患者に対して適切な傷病名が入力されているかどうかは確認してみなければわからない。
- ... 入力された傷病名の妥当性は疾患毎並びに医療機関毎に異なる可能性があり、また国の医療制度やデータベース本来の目的(例:診療報酬請求を目的としているか否か)によっても影響を受ける。

「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」報告書

「医療情報の知識」と「臨床的知見」などを総動員する必要

最後に



付録

③ 利活用の申出（４）～予備的調査（任意）～

利活用前

- MID-NET®では、**予備的調査**として、定められた利用料の一部を納付することにより、一定範囲での抽出・集計条件に限った集計表のみの利活用を行うことができます。

予備的調査の概要

- **利活用可能なデータ**：定型化された簡易な抽出・集計条件により得られた分析用データセットを統計処理した集計表
- **処理依頼回数**：1つの利活用申出につき原則 1 回
- **抽出・集計条件**：検証するリサーチクエスチョンごとに以下の範囲において条件を設定（複数可）

対象集団の確認を目的とするもの	・ 医薬品A※1 ・ 傷病A※2 ・ 傷病A※2×医薬品A※1
アウトカムの背景発現割合の確認を目的とするもの	・ 傷病A※2×傷病X※3
臨床検査項目の利用可能性の確認を目的とするもの	・ 傷病A※2×検査X※4

- ※1 調査対象とする医薬品
- ※2 調査対象とする医薬品の適応疾患
- ※3 調査対象とするアウトカムにかかる傷病
- ※4 アウトカムの定義に含める予定の検査項目

■ その他：

- ・ 本格的調査を実施する場合は、5ヶ月以内に利用料の残額を納付し、必要に応じて利活用の変更申出等を行ってください。
- ・ 予備的調査のみで利活用を終了する場合は、5ヶ月以内にその旨を文書（様式は問わない）にて申し出てください。その場合の利活用期間の上限は利活用契約締結から1年間としますので、その間に利活用の終了までの手続きを行ってください。

8

MID-NET運用開始記念シンポジウム
東京、2018年2月26日

製造販売後データベース調査の特長

• 特長

- データベースの選択を適切に行えば、大規模な患者数で評価することが可能。
- データベースの選択を適切に行えば、長期のフォローアップが可能。
- 対照群を設定する場合、使用成績調査に比べて、データベース内で比較ができるのでオペレーション上は容易(科学的には簡単ではない)。
- 使用成績調査に比べて、コストが安くリソースがかからない。

• チャレンジ

- 評価できないアウトカムがある(データベースで定義できないアウトカム)。
- コホート、アウトカム等の定義が難しい(バリデーション研究の必要性)。
- データベースが一長一短(各データベースの特徴の把握)。
- 観察研究、疫学の専門知識が必須(人財の育成)。
- 医療情報、個人情報保護法等の新たな知識が必要(人財の育成)。

ランダム化比較試験に勝る？

***“There is no such thing as a perfect study,
only varying degree of imperfection”***

(C. L. Meinert. Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis)

ランダム化比較試験



RWD / RWE

- 介入の因果効果の評価は今でもRCTがゴールドスタンダードだと思います(比較可能性に優れる)。
- RCTは“too few, too simple, too narrow, too median-aged and too brief” (Rogers, 1987) 所謂 5 toosの限界があります。
- ▶ DB研究をはじめとする観察研究では、因果効果の評価には常に限界が付きまといま(比較可能性の限界)。
- ▶ 注意深く計画された研究は、一般化可能性(外的妥当性)には優れます。