

具体的な取り組みと成果物の説明

2023年11月8日

日本CRO協会 PMS-WGサブリーダー

渡辺 智昭

Agenda

- 当チームの方針
- これまでの成果物
- 今後の活動

➤ チーム方針

- ✓ 製造販売後データベース調査や使用成績比較調査などの受託および実施時におけるCROとしてのガイドライン案やSOP案などを検討する。

これまでの成果物

- 製造販売後データベース調査フロー
 - ✓ 製造販売後データベース調査
 - ✓ MID-NET
- 商用データベースマトリクス
 - ✓ 製造販売後データベース調査の特徴を比較したリスト

これまでの成果物

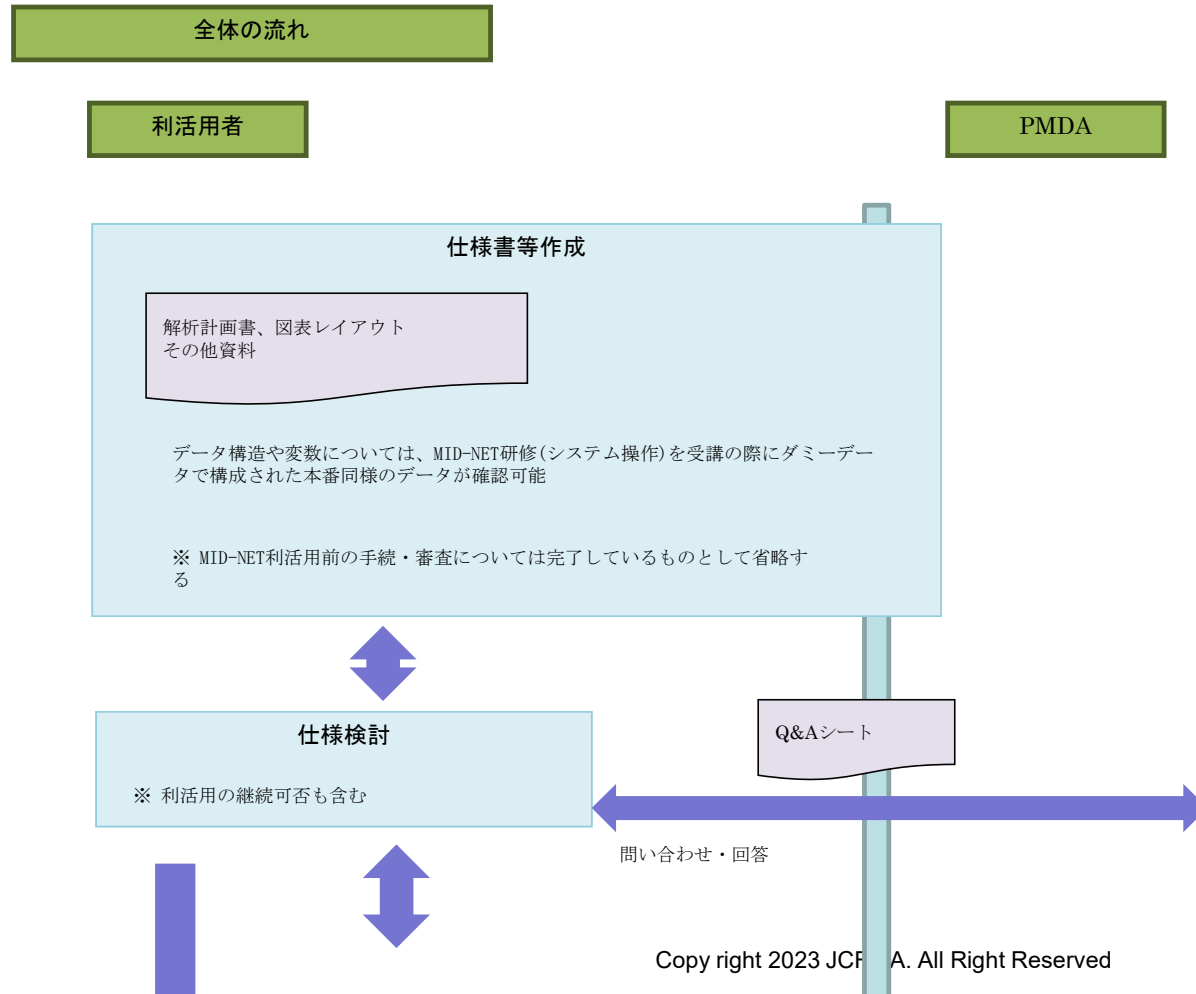


製造販売後データベース調査フロー

	大分類	中分類	スポンサー	CRO	DB事業者	Comment
RMP	RQIについて	疫学家確保	●	●		
		検討	●(Main)	▲(Sub)	▲(Sub)	
		確認	●	-	-	
	フィージビリティ調査	コンサル		●		
		DB選定/調査依頼	●	▲	▲	DB調査検討の場合、RMPが出る前や段階でDB事業者に相談が入るケースがあります。
		デザイン/アルゴリズム案作成	●	▲	▲	(対象と考えられるデータが出るか、データ出現、項目など確認)HT;血圧/既往歴 /...など組み合わせたアルゴリズムなど..
		実施	▲	▲	●	依頼者/CROがDB事業者からデータを購入手SASを回す 依頼者-DB事業者間で事前調査が実施されるケースがあります。
	結果確認	●	▲	▲	結果がNGであればもう一度	
	安全対策の方法・手法を決める →DB調査をする場合、下記に進む	●	▲	▲	通常の調査等で対応できるか確認	
実施計画書 確定・契約	実施計画書概要・実施計画書案 (バリデーションスタディ)	作成	●	▲	▲	使用申請の段階である程度確定させる必要がある
		実施の有無	●	▲	▲	商用のDB事業者で実施の場合、医療機関との調整に時間を要す
		計画	●	▲	▲	アウトカム定義をする上で必要に応じ実施
	アウトカム定義	確定	●	▲	▲	商用のDB事業者の場合、アウトカムの実施可否を事前確認等が必要
	疫学相談	当局相談、対面助言	●	▲	▲	(PRT案作成→申請→おおよそ6か月で当局相談)
		レビュー	●	▲		
		照会事項対応	●	▲	▲	
		固定に向け解析計画など確認	●	●		
	実施計画書	確定	●			解析計画・帳票など含む
	DB事業者の決定	契約	●		●	GPSP6条 10条も?
(必要に応じ)CROとの契約	3者、再委託(PV以外)など	●	●	●		
解析実施計画書(解析業務手順書)	作成		●		役割や定義など	
実行	集積状況の確認	依頼	●		●	
		実施		▲	●	安定報のスケジュールを意識
	解析データセット仕様書	作成		●		
		抽出		▲	●	
	確定のデータセット作成・データ抽出	仕様に基づいて抽出しているかの確認			●	GPSP6条
	集計解析・まとめ	解析実施		●		
		集計		●		
		確認	●			
	自己点検	実施		●		
	安全性定期報告	作成	▲	●		
	提出	●				
再審査申請	作成	▲	●			
	提出	●				

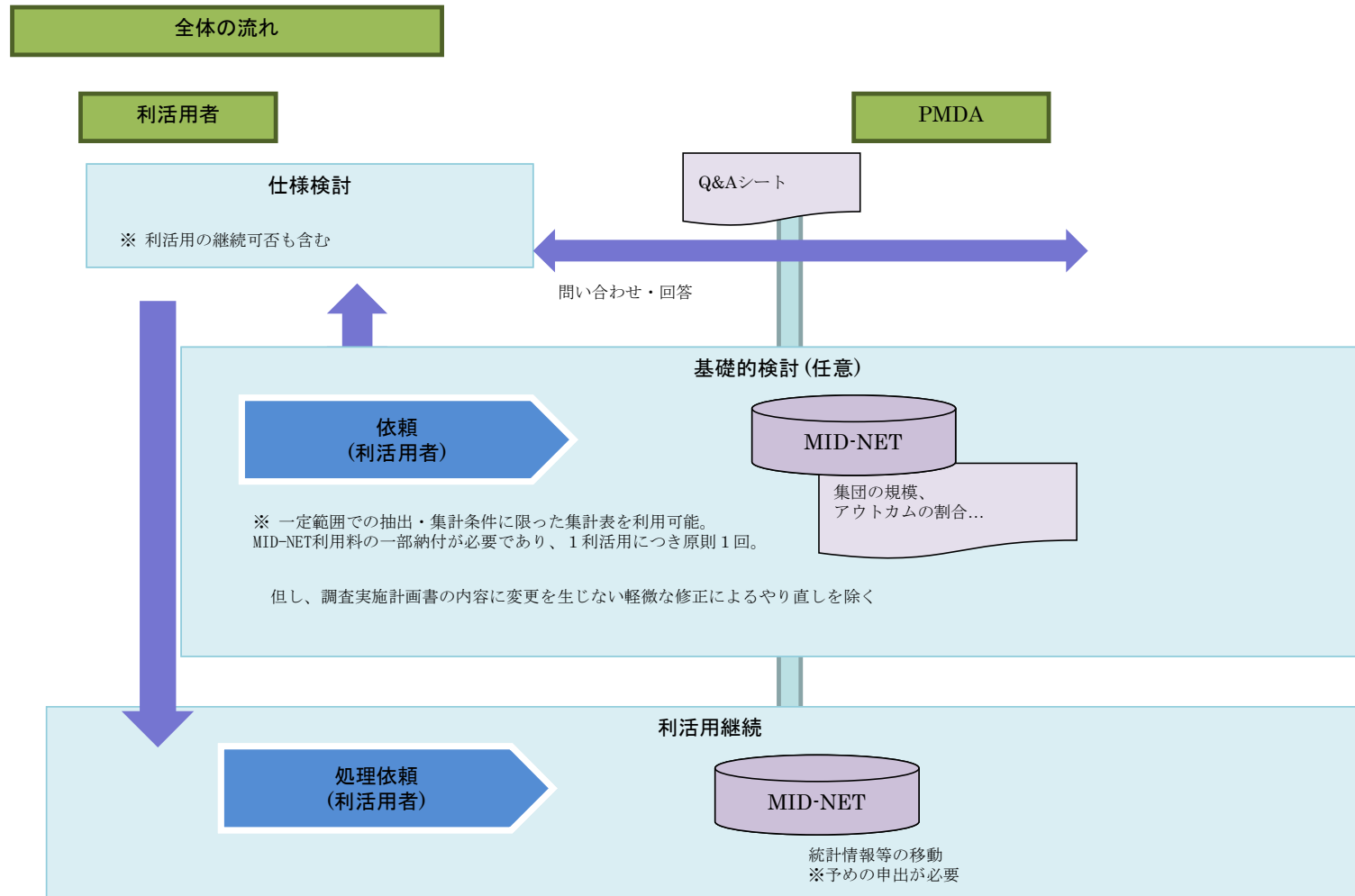
これまでの成果物

MID-NETフロー



これまでの成果物

MID-NETフロー



これまでの成果物



商用データベースマトリクス

名称(種類)	備考 (各項目においてDBの特徴を掴むために得たい情報・観念の補足)	MID-NET(Medical Information Database Network)	EBM Provider	JMDC Claims Database	RWD database
事業者	-	独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)	メディカル・データ・ビジョン株式会社(MDV)	株式会社JMDC	リアルワールドデータ株式会社
データベースの概略	-	厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業によって構築され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が運営する医療情報データベース。公募により選定された10の協力医療機関にオーダリング、検査結果等を含む電子カルテデータやレセプト、DPCデータ等のデータベースを構築している。	全国369の急性期医療機関を対象とした、入院、外来の診療データベース	複数の健康保険組合より寄せられたレセプト(入院、外来、調剤)および健診データを保持健康保険組合の加入者台帳情報も保有しているため、健康人を含む一般ポピュレーション下での有病割合や発生等の検討が可能(台帳には健康離脱時の理由のひとつに死亡情報が記載されている) 傷病、薬剤、診療行為情報はJMDC医療辞書により標準化傷病はICD10コード、薬剤はATCコード付与済み個人を特定する情報は不可逆的に匿名化されている	電子カルテデータベース、電子診療録やレセプト、DPC等の診療情報を統合したデータベース
データソース	-	協力医療機関(東北大、千葉大、東大、浜松医大、香川大、九大、佐賀大、北里大・研究所グループ、NTT病院グループ、徳洲会グループ)の病院情報システムのオーダリング、検査結果、DPC、レセプトなど	・レセプトデータ ・DPCデータ ・血液検査結果(血液検査は一部施設)	・レセプトデータ(入院、外来、調剤、DPC) ・健診結果データ ・加入者台帳(毎月更新)	DPC(様式1、様式4)、DPC(Eファイル、Fファイル、Hファイル、Dファイル)、医科レセプト、電子カルテ、検査結果、オーダリング 自治体の学校健診・乳幼児健診データ(医療機関データとの紐付けは不可)
データの本来の利用目的	-	・医療関係者からの報告に依存せず、データベース化した電子診療情報を用いて、副作用を直接把握したり評価すること等を目指して、MID-NETの構築が進められた。MID-NETの利活用により、医薬品の安全対策のさらなる質の向上を期待している。	医療機関における診療行為に対する保険請求のため	患者が受けた保険診療について、医療機関が保険者に医療報酬を請求するため	医療機関内の診療情報
データベースの規模	・調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能なデータベース全体の規模(およその人数)	現状では約400万人	実患者数約2,453万人(2018年9月時点)	(2019年5月予定) 健保加入者 年間約510万人 累積約650万人	データベース内患者数: 約1900万人
データベースの信頼性	・調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能なデータベースについて、データベースの信頼性(品質管理・品質保証)の概略とその適切性	以下の5つの観点から担保されている ①正確にデータが格納されているか(データの信頼性) ②正確に標準コード等が付与されているか(標準化の信頼性) ③正確にデータが抽出されているか(抽出機能の信頼性) ④正確にデータが送信されているか(送信機能の信頼性) ⑤正確にSAS変換されているか(SAS変換の信頼性)	MDVは、情報源から医療情報データを収集する際の基準・手順、セキュリティに関する規定・手順、医療情報データベースの品質管理・保障に関する規定・手順を定めている。	・すべてデータ項目について、マスター、JMDC独自の辞書充てによりデータクレンジングを行っている。データ化率は以下の通り。(2018年8月診療分) 傷病99.76%、医薬品99.96%、診療行為99.97%、材料99.88%。(※傷病については、修飾語コード、コメントを含めて辞書充てを行い標準病名に置き換えている。) ・紙レセプトの処理も行っているため返戻分についての重複をすべて削除している。 ・DPCレセプトとDPCコーディングデータの重複分についての削除もおこなっている。 ・マスタについては、履歴の管理も行っている。 ・加入者台帳があるため名寄せが可能。 ・GPSPIに対応した手順書もある。	■データの信頼性 以下で、信頼性の担保を行っている ・データ提供元における医療機関データの信頼性確保の対策 ・標準コードを付与されている場合、その信頼性確保の対策 ・各医療機関から収集したデータの標準化と加工処理 ・出力の際に、異常値に対して削除あるいは加工するか、研究者に判断いただくべきかの見当 手順書もあり、企業監査をクリアした経験あり。

➤ 目的

➤ 公開RMPからのデータベース調査実施計画書作成

公開RMPより検討可能と思われるSafety Specificationを抽出し、一般的なデータベース調査の流れにしたがい検討を進め、調査実施計画書及び統計解析計画書を作成する。

調査実施計画書及び統計解析計画書作成にあたり、問題点・注意点を挙げ、共有する。

➤ 解析帳票作成

上記で作成した統計解析計画書をもとに、サンプルデータを用いた解析を行う。

➤ データベースの理解

サンプルデータを利用して、製造販売後データベース調査の再審査申請資料(別紙様式16の仕様)を作成することでデータベースの特徴を理解する。

公開RMPからのデータベース調査 実施計画書作成

➤ 事前調査

調査期間:2019年3月～2021年11月

インスリン+ ████████ 投与群 : 1257例(15例)

インスリンのみ投与群 :11265例(197例)

インスリン+その他(SGLT-2以外の糖尿病薬): 3962例(58例)

インスリン+SGLT-2薬(████████ 以外) : 1335例(28例)

インスリン+SGLT-2薬(████████ 含む) : 2592例(43例)

括弧内は、イベント(ケトアシドーシス)発現例



調査目的

1 型糖尿病患者を対象に本剤処方患者の糖尿病ケトアシドーシスの発現頻度と、**SGLT2 阻害剤**を使用していない1 型糖尿病患者での糖尿病ケトアシドーシスの発現頻度を比較する。

今後の活動(公開RMPからのデータベース調査実施計画書作成)



➤ PICOT

No	1	テーマ	ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス
		仮説もしくは知りたいこと	1型糖尿病患者を対象に本剤処方患者の糖尿病ケトアシドーシスの発現頻度と、SGLT2阻害剤を使用していない1型糖尿病患者での糖尿病ケトアシドーシスの発現頻度を比較する。
		P(patient、対象)	1型糖尿病患者 ICD10で定義の1型糖尿病+インスリン処方
		I/E(Intervention、介入Exposure(要因))	インスリン+ ██████████
		C(comparison、比較)	①インスリンのみ ②インスリン+SGLT2以外
		O(outcome、予後)	ケトアシドーシス(血中ケトン体濃度)、ICD10で定義
		T(Timing、期間)	██████████発売以降、現在まで
		注意すべき事項	交絡因子: <検討中> HbA1c値での分類(コントロール状況)5.0以下、7.5以上 性別、年齢 飲酒、喫煙←限界に記載? 食事療法(糖質制限) アドヒアランス←限界に記載?

今後の活動(公開RMPからのデータベース調査実施計画書作成)



1. 調査実施計画書更新履歴	2
2. 品目の概要	3
3. 調査の対象となる検討事項	5
4. 調査実施計画の概要	6
5. 用語の定義	7
6. 略語の定義	8
7. 調査の工程	9
7.1. 調査の工程表	9
7.2. 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又はPMDAへの報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠	10
7.3. 調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準	10
7.4. 結果の公表	10
8. 調査実施のための組織体制	11
8.1. 調査実施体制図	11
8.2. 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲	11
9. 調査の目的(リサーチ・クエスチョン)	12
10. 調査の背景	13
11. 調査に用いる医療情報データベースの概要	14
12. 調査を行う事項	16
13. 調査の方法	17
13.1. 調査の対象期間(データ期間)	17
13.2. 調査のデザイン	17
13.3. 調査の対象者の範囲	18
13.4. 曝露・対照の定義及びそれに用いる事項	19
13.5. フローチャート	20
13.6. アウトカムの定義及びそれに用いる事項	22
13.7. 共変量及びそれに用いる事項	23
13.8. バリデーション	24
13.9. 解析を行う項目及び方法	25
14. 調査の対象者の数及び設定根拠	32
15. 調査の限界	33
16. 記録の保存	34
17. 引用文献	35
18. 付録	36

留意点

- 記載要領で求められる章立ては左記のとおり
- 目次の記載要領は以下の通り
 - 「目次」には、少なくとも第2レベルまでの章番号(1、1.1、1.2等)を記載すること。
 - 調査のデザインに応じて調査実施計画書に記載すべき事項は異なるため、調査毎に適切な章立てを検討すること。
 - コホートデザイン以外の調査デザインを用いる場合は、必要に応じて章立てを変更すること。特に、13章に記載する内容はデザインに合わせて適切に変更すること。

製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領
(<http://www.pmda.go.jp/files/000222302.pdf>)

➤ 統計解析計画書(案)の作成

統計解析の主目的

- ①本剤処方患者群とSGLT2 阻害剤を未使用群での糖尿病ケトアシドーシスの発現頻度を比較する。
- ②本剤処方患者群における、リスク因子を探索する。

発現頻度の単純な比較をすることと、Logisticによるリスク因子の探索的検討による解析を行う。



統計解析計画書案作成中

➤ 調査実施計画書、統計解析計画書(案)の作成後

調査実施計画書及び統計解析計画書作成にあたり、問題点・注意点を挙げ、共有する。

データベースの理解

➤ 基礎編－製造販売後DB調査に慣れよう－

DBデータ(MDVサンプルデータ)を利用して、別紙様式16の仕様を作成する。

別紙様式16(症例一覧)の作成は、DBデータの特徴を把握し、どのような取り扱いにするなど、DBデータを理解するためにはとても有益な方法です。

<MDVデータセットサンプル(5名分)>

データセット(Excel.ver)マスターはExcelのみ

データセット(text.ver)

テーブル定義書

ご清聴ありがとうございました

問合わせ:

日本CRO協会 事務局 info@jcroa.or.jp