

企業でのRWDを用いた 製販後DB調査計画

— 弘 新太郎
ファイザー株式会社



DEVELOPMENT JAPAN
Global Product Development



Acknowledge

- Yoichi Ii (Pfizer)
- Kazuya Fujita (Pfizer)
- Maki Okada (Pfizer)
- Yoshiomi Nakazuru (Pfizer)
- Yosuke Fujii (Pfizer)



Contents

- What are Real World Data (RWD)?
- Planning of DB study
- Validation Study for Outcomes

What are Real World Data (RWD)?

What are RWD and where do they come from?

Real world data are the data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources. RWD can come from a number of sources, for example:

- Electronic health records (EHRs)
- Claims and billing activities
- Product and disease registries
- Patient-generated data including in home-use settings
- Data gathered from other sources that can inform on health status, such as mobile devices

引用：

<https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/default.htm>



What is happening now?

Real world data (RWD) and real world evidence (RWE) are playing an increasing role in health care decisions.

- FDA uses RWD and RWE to **monitor post market safety and adverse events** and **to make regulatory decisions**.
- The health care community is using these data to support coverage decisions and **to develop guidelines and decision support tools for use in clinical practice**.
- Medical product developers are using RWD and RWE to support **clinical trial designs** (e.g., large simple trials, pragmatic clinical trials) and observational studies to generate innovative, new treatment approaches.

The 21st Century Cures Act, passed in 2016, places additional focus on the use of these types of data to support **regulatory decision making**.

引用 : <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/default.htm>



＜クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）推進プロジェクトへの参画＞ リアルワールドデータ（RWD）活用に向けて

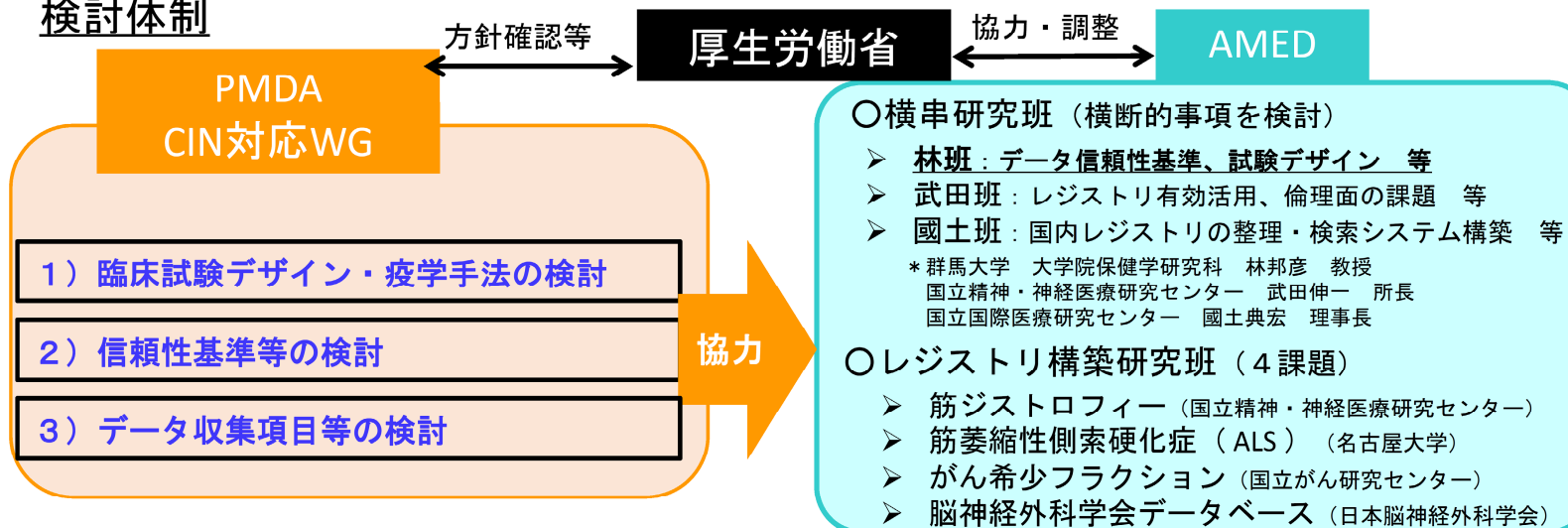
国際的な動向 ～規制判断へのRWD活用の方向性～

- 21 st Century Cures Act （米国）
- ICH GCP Renovation
 - E8「臨床試験の一般指針」の近代化
 - E6「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」の包括的見直し

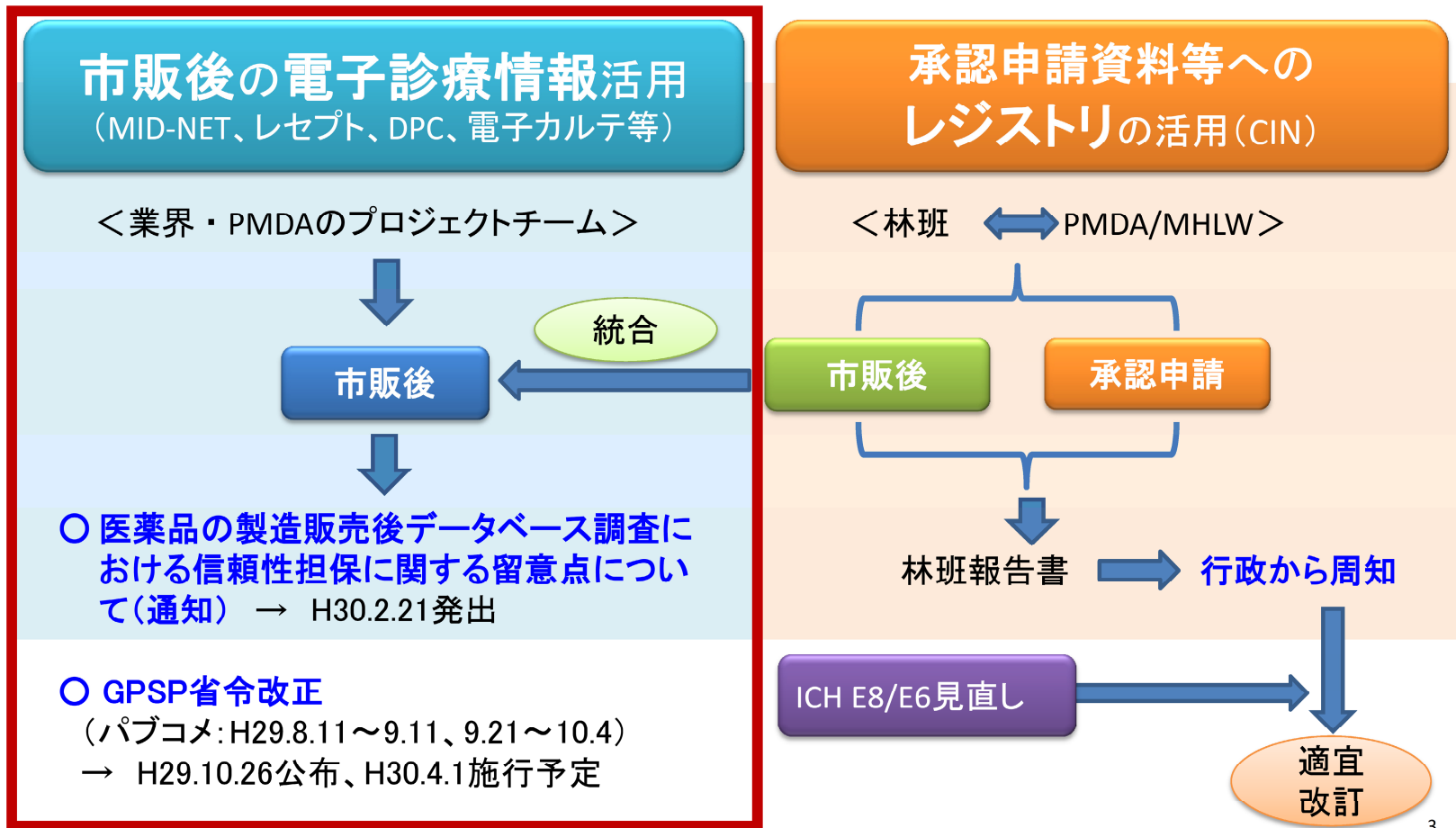
患者レジストリ・データの活用（目指す将来像）

- ランダム化比較試験が困難な場合の対照群データ等 → 承認申請評価資料
- 製造販売後調査 → 再審査申請の評価資料

検討体制



「医療情報の活用における信頼性の考え方」 に関する検討



Databases

EHR

(Electronic Health Record)



MID-NET

リアルワールドデータ
株式会社

Claims / Administrative



MDV

JMDC



DEVELOPMENT JAPAN
Global Product Development

Planning of DB study

Points to consider for feasibility assessment of DB study

- Cohort

- ✓ Target patients are in the hospitals which is source of DB
- ✓ Target drug will be used in the hospitals which is source of DB

	MID-NET	MDV	JMDC*
Hospitals	23 hospitals (Medical institutions are disclosed)	DPC hospitals (Medical institutions are NOT disclosed)	Clinics and Hospitals Visited by Insured person (Medical institutions are NOT disclosed)
Number of Patients	4 million patients (Feb 2018)	24 million patients (Sep 2018)	5.6 million insured persons (Jun 2018)

* JMDC has also DPC hospital based DB with 5.5 million patients, separated by insurance based DB



Planning of DB study

Points to consider for feasibility assessment of DB study

● Outcome

- ✓ Target outcome is able to be detected by EHR or claims data
- ✓ The outcome event is occurred in out of hospitals and recovered before the next visit of hospital
 - If a patient doesn't receive any medical care for the outcome, there would be no record in claims data
 - Ex) falling down, mild fever
- ✓ Limitation of traceability

	MID-NET	MDV	JMDC*
Hospital type	Hospitals	DPC hospitals	Clinics and Hospitals
Data source	EHR, Claims data and Lab	Claims data and Lab (partial hospitals)	Claims data
Traceability	Within institution	Within institution	Across institutions



Planning of DB study

Points to consider for feasibility assessment of DB study

- Study Design

- ✓ Objective

- Comparison between exposure and non-exposure?

Cohort Design

- To investigate risk factors impacted on the outcomes?

Nested Case Control Design

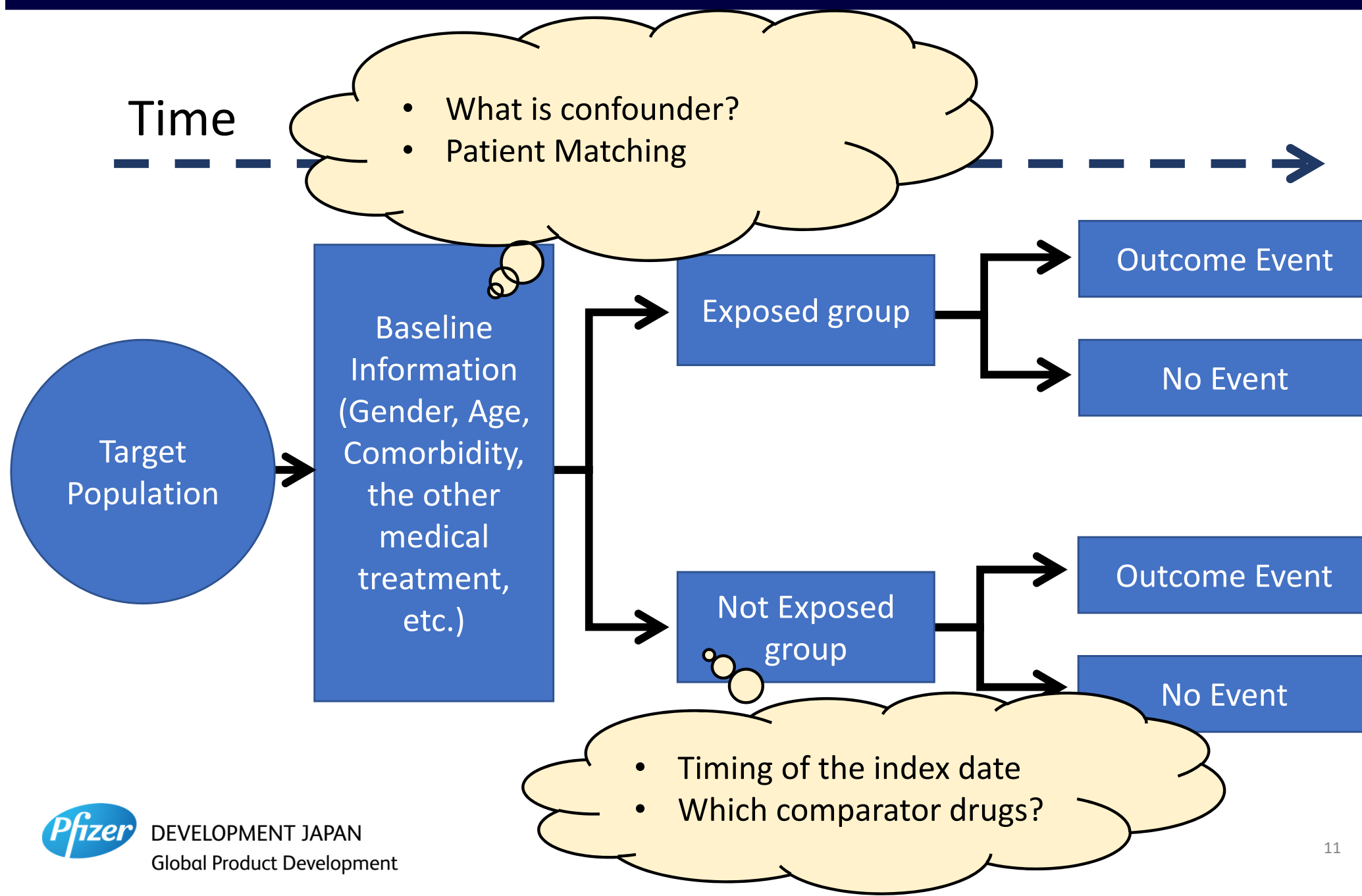
- ✓ Cohort Design

- Define non-exposure cohort
 - It can be identified in the feasibility assessment phase

- ✓ Nested Case Control Design

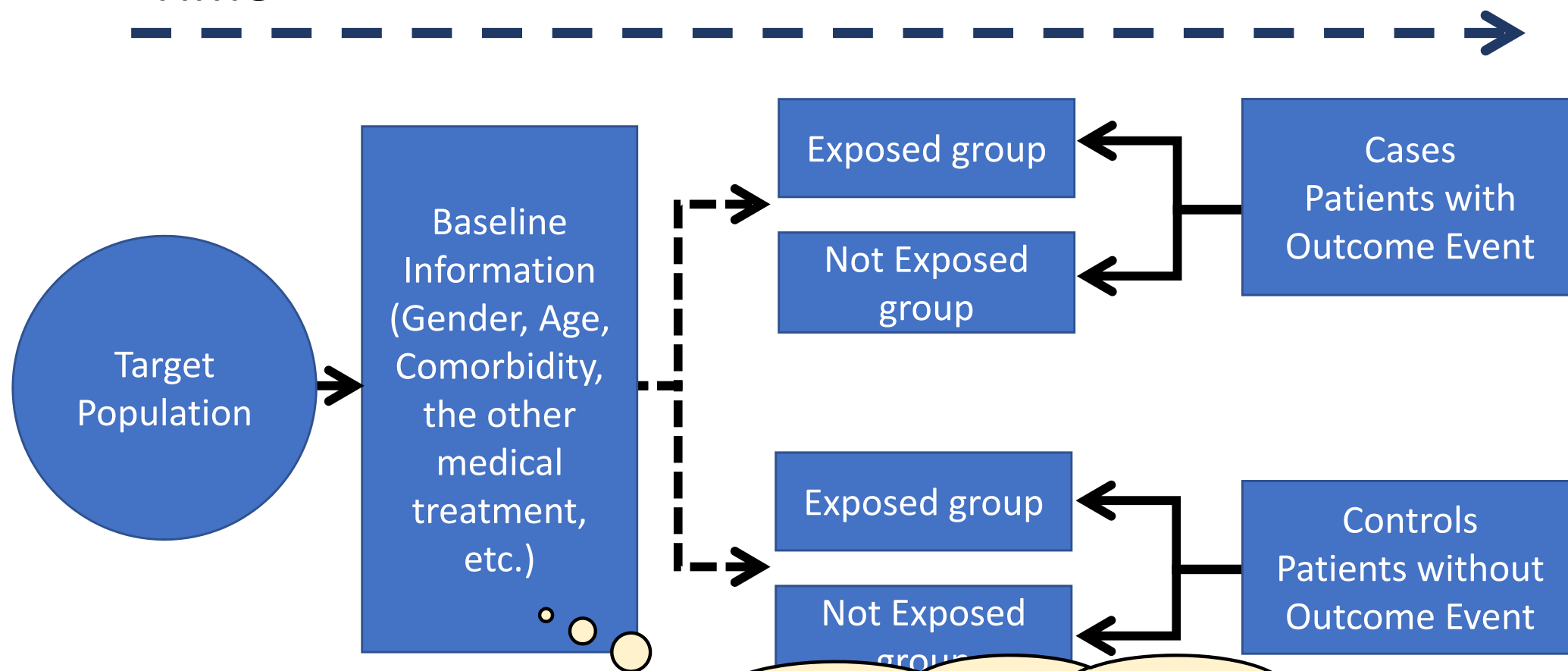
- Define risk factors to be investigated
 - The risk factors can be defined within information of DB

Cohort design



Nested Case Control design

Time



- Timing of the index date for time matching of controls
- Which risk factors?

Accuracy and Precision

Accuracy: small systematic error

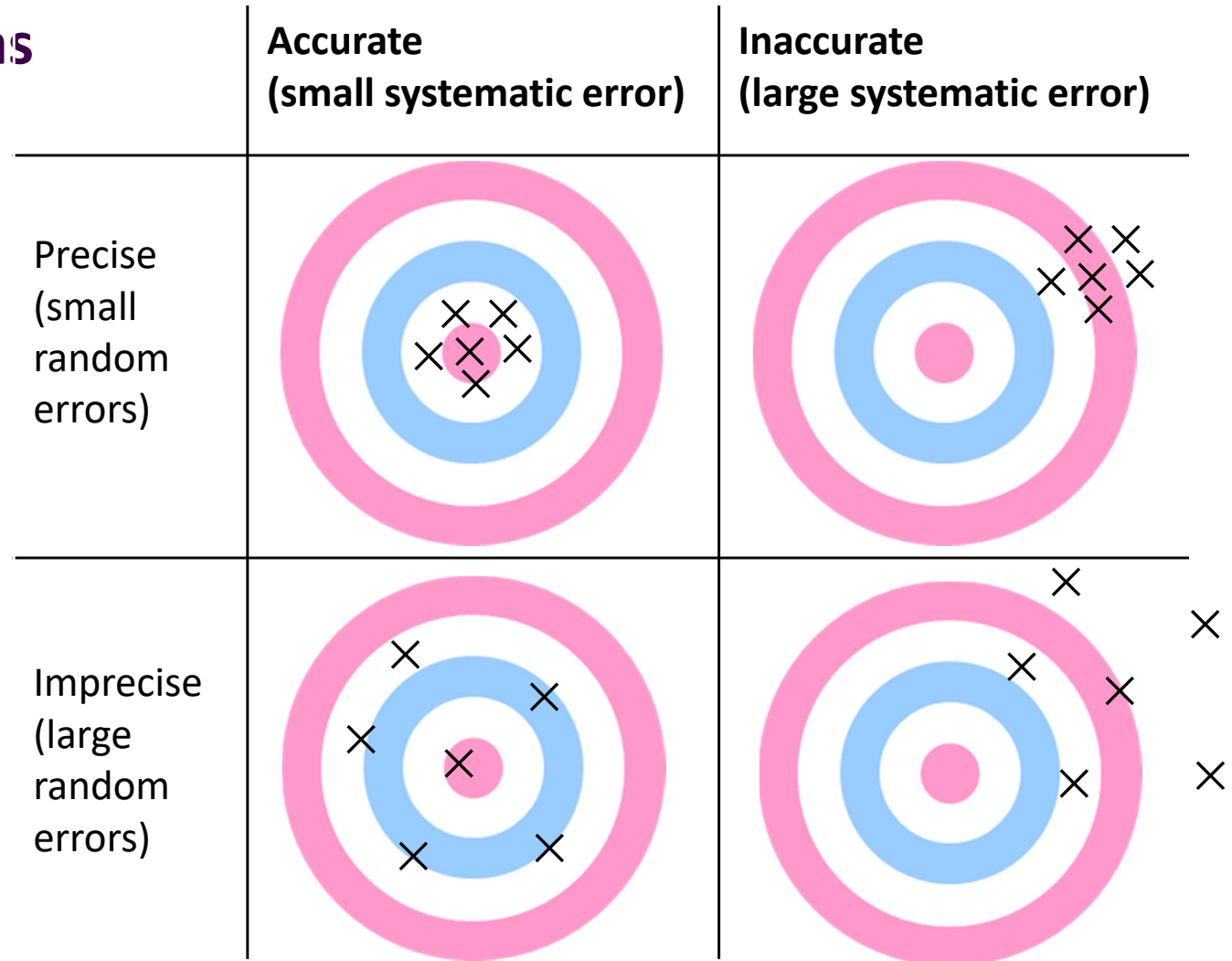
❑ Systematic Error = Bias

- Selection bias
- Information bias
- Confounding

Precision

❑ Random Error

Can Manage due to
large number of
sample size



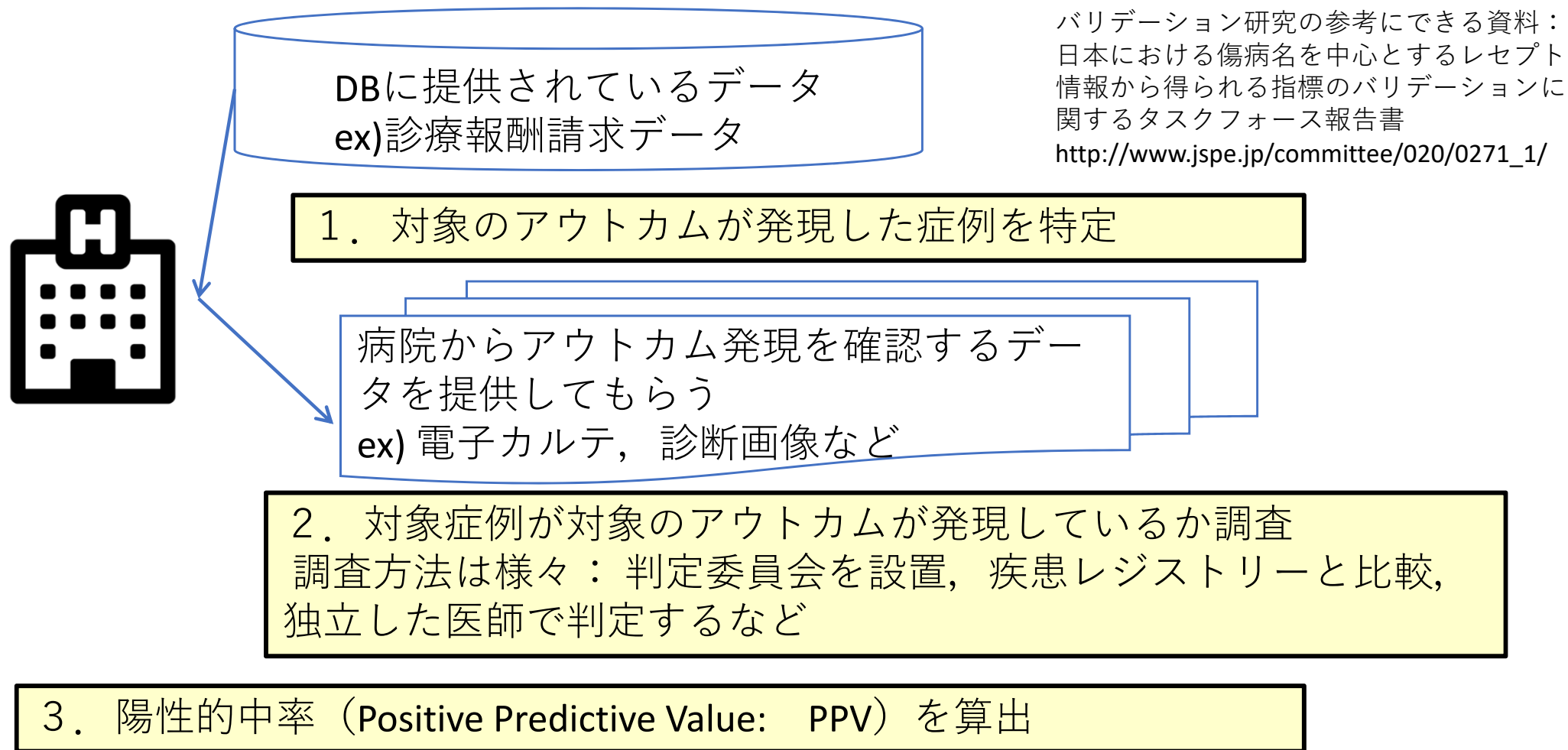
Validation Study for Outcomes

□ Validation study for Outcome definition

- 日本でのDB研究の信頼性向上のためには必要な課題
- 日本利用可能なDBで、どのようなアウトカム（定義）にどんなバイアスが入っているのかを調べる
- GPSP下での製造販売後DB調査ではアウトカム定義に対するValidation studyが求められる
- DB調査自体よりValidation studyの方が大変！？

業界全体で協力して、エビデンスを高める努力が必要です。

What is Validation study



バリデーション研究の参考にできる資料:
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
http://www.jspe.jp/committee/020/0271_1/

$$\text{陽性的中率(PPV)} = \frac{\text{真にアウトカム発現していた例数}}{\text{DBから特定されたアウトカム発現例数}}$$

A Venn diagram with two overlapping rectangles. The left rectangle is light blue and represents the 'DBから特定されたアウトカム発現例数' (Number of cases identified from the DB). The right rectangle is light orange and represents the '真にアウトカム発現していた例数' (Number of cases that truly had the outcome). The intersection of the two rectangles is shaded with orange dots, representing the true positive cases.

How to conduct Validation study

□ 医療機関との共同研究で実施可能

- DBの匿名加工前の情報源（例：レセプト）と真のアウトカムかを判断する情報源（カルテ等）を照合できるのは医療機関の医師しかできない。

Challenges in Validation study

❑ Target population

- Target patients from whole DB or
- limit to the patients who have the outcome and the target disease

❑ Outcome definition

- Need experts who have deeply understanding actual practice as well as clinical/medical knowledge

❑ Site selection

➤ Representativeness

- Need to know difference/similarity of patients background among hospitals (clinical sites)
- Hospital type (management organization), Number of Beds

➤ Feasibility

- Need to collaborate with medical doctors with high specialty for the outcome disease



How to conduct Validation study

- 大規模コホートを利用したValidation studyの実施可能性
 - レセプト情報を有する大規模コホート研究との共同研究

How to conduct Validation study

後藤温先生の発表内容

国立がん研究センター社会と健康研究センター疫学研究部

一般社団法人 日本薬剤疫学会 主催:一般社団法人日本薬剤疫学会 後援:AMED生物統計家育成支援事業

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

報告書説明会

プログラム

14:00	開会の辞 (小出)
14:05	報告書の概要 (岩上)
14:20	教科書・ガイドライン (宮崎)
14:40	レビューした文献の紹介 (久保田)
15:00	バリデーション研究の方法 (岩上)
15:20-15:40	休憩
15:40	DPCデータとDPCレセプト (今井)
15:55	大規模コホート研究におけるバリデーション研究 (後藤)
16:10	北欧におけるレコードリンケージ (今井)
16:20	匿名加工(医療)情報とバリデーション研究 (小林)
16:35-17:25	質疑応答 (タスクフォースメンバー)
17:25	閉会の辞 (久保田)

2018年7月18日開催

引用:

http://www.jspe.jp/committee/020/0271_1/



How to conduct Validation study

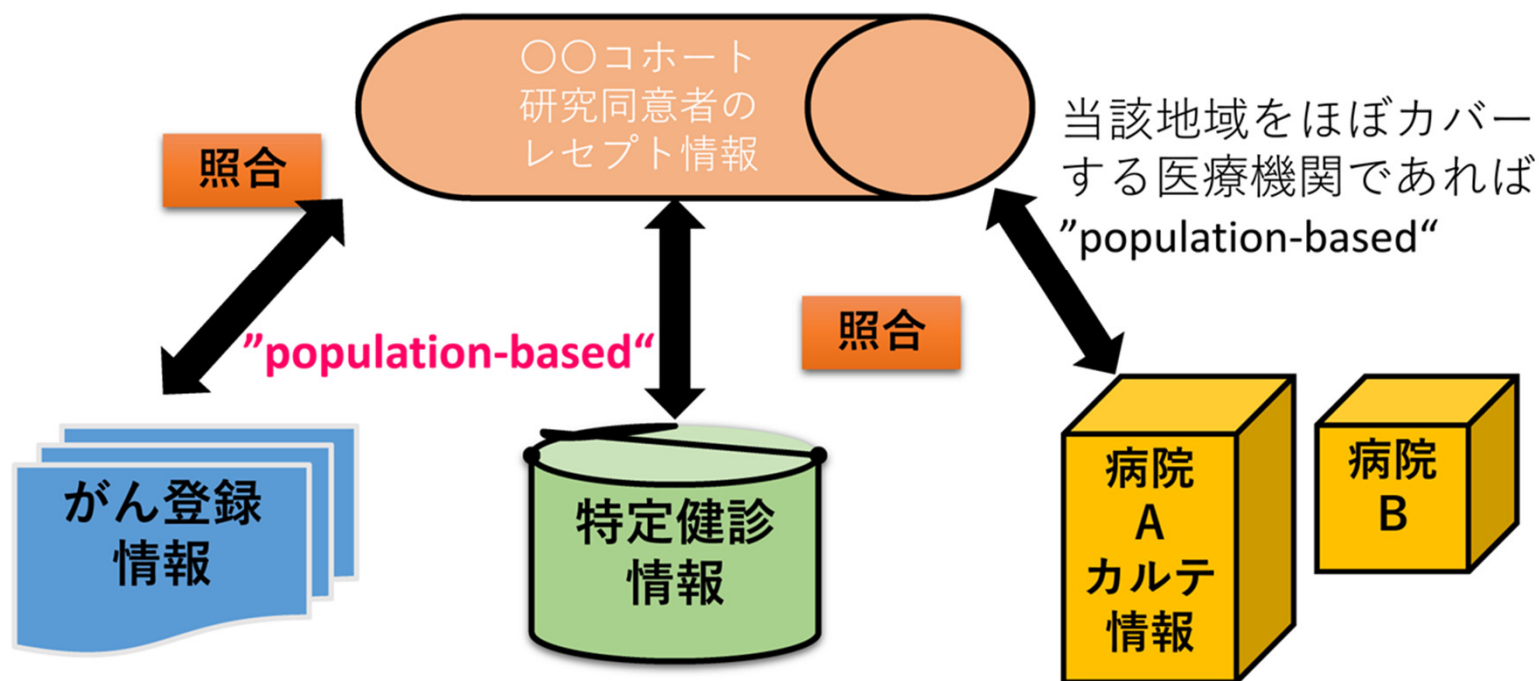
コホート同意者を対象とした バリデーション研究

引用：

http://www.jspe.jp/committee/020/0271_1/

コホート研究の開始時に病歴情報を取得する同意を得ている者を対象として、カルテ情報や疾病登録利用などが可能

レセプト情報と病歴等を照合することにより外的妥当性の高いバリデーション研究が実施可能である。



How to conduct Validation study

現在日本で進行中の大規模コホート

第三世代 日本多施設共同研究コホート (J-MICC)	2005-	地域住民, 参加施設受診者等	35-69歳	10万人目標	進行中	調査票, 血液, DNA	死亡, がん罹患	http://www.jmicc.com/
次世代多目的コホート研究 (JPHC-NEXT)	2011-	全国複数地域の住民	40-74歳	10万人目標	進行中	調査票, 血液, DNA	死亡, がん罹患, 循環器疾患発症, 他	http://epi.ncc.go.jp/jphcnext/index.html
東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)	2013-	宮城県全域および岩手県の太平洋沿岸部自治体を中心とした地域住民	20歳以上	地域住民8万人目標, 三世代7万人目標	進行中	調査票, 血液, DNA	死亡, がん罹患	http://www.megabank.tohoku.ac.jp/

井上真奈美 日本保険医学会誌 第113巻第3号 (2015)

引用:

http://www.jspe.jp/committee/020/0271_1/

