

製造販売後データベース調査に関する業界（KT-6）の 取り組み紹介

2023年9月25日

医療情報データベースミニシンポジウム

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

ファーマコビジランス部会（PV部会）継続課題対応チーム 6（KT-6）

北郷次郎

医療情報データベースミニシンポジウム

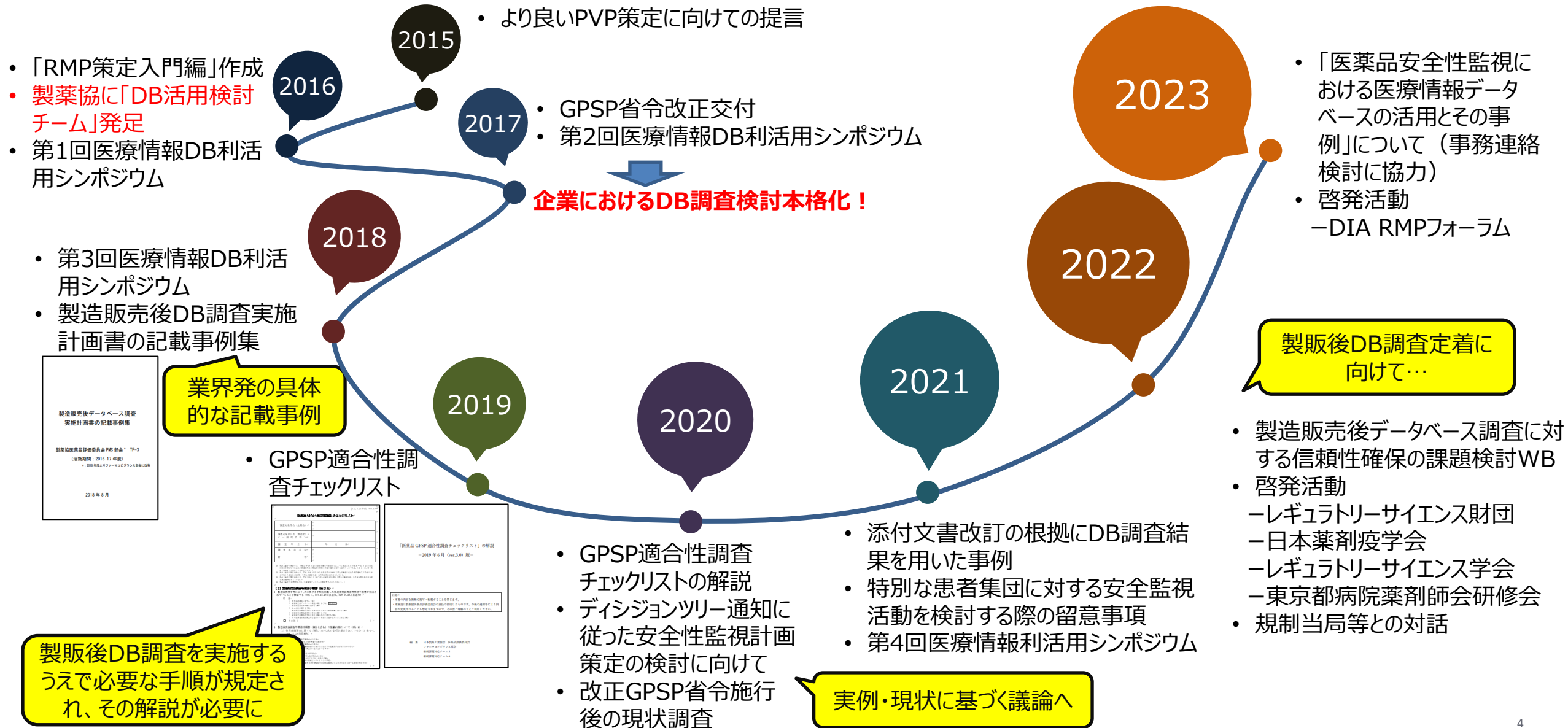
- ・演題：製造販売後データベース調査に関する業界（KT-6）の取り組み紹介
- ・所属：日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
ファーマコビジランス部会(PV部会)
継続課題対応チーム6(KT-6)
- ・発表者：北郷 次郎（ほくごう じろう）

発表者は、サノフィ株式会社の社員です。今回は日本製薬工業協会の一員として発表いたします。
日本製薬工業協会及びサノフィ株式会社の正式見解としての発言ではありません。
本演題発表に際し、開示すべき利益相反関係にある企業などはありません。

PV部会は医薬品をより有効で安全に患者さんに使っていただくために、開発から市販後における医薬品安全性監視に関する諸問題を検討し政策提言を行うとともに関係する方々との情報共有を行う。

- 患者さんが安心して医薬品を使用するために活動します
- 法令を遵守し信頼性の確保に努めます
- 「政策提言」「標準化」を行います
- 成果物は積極的に発信します

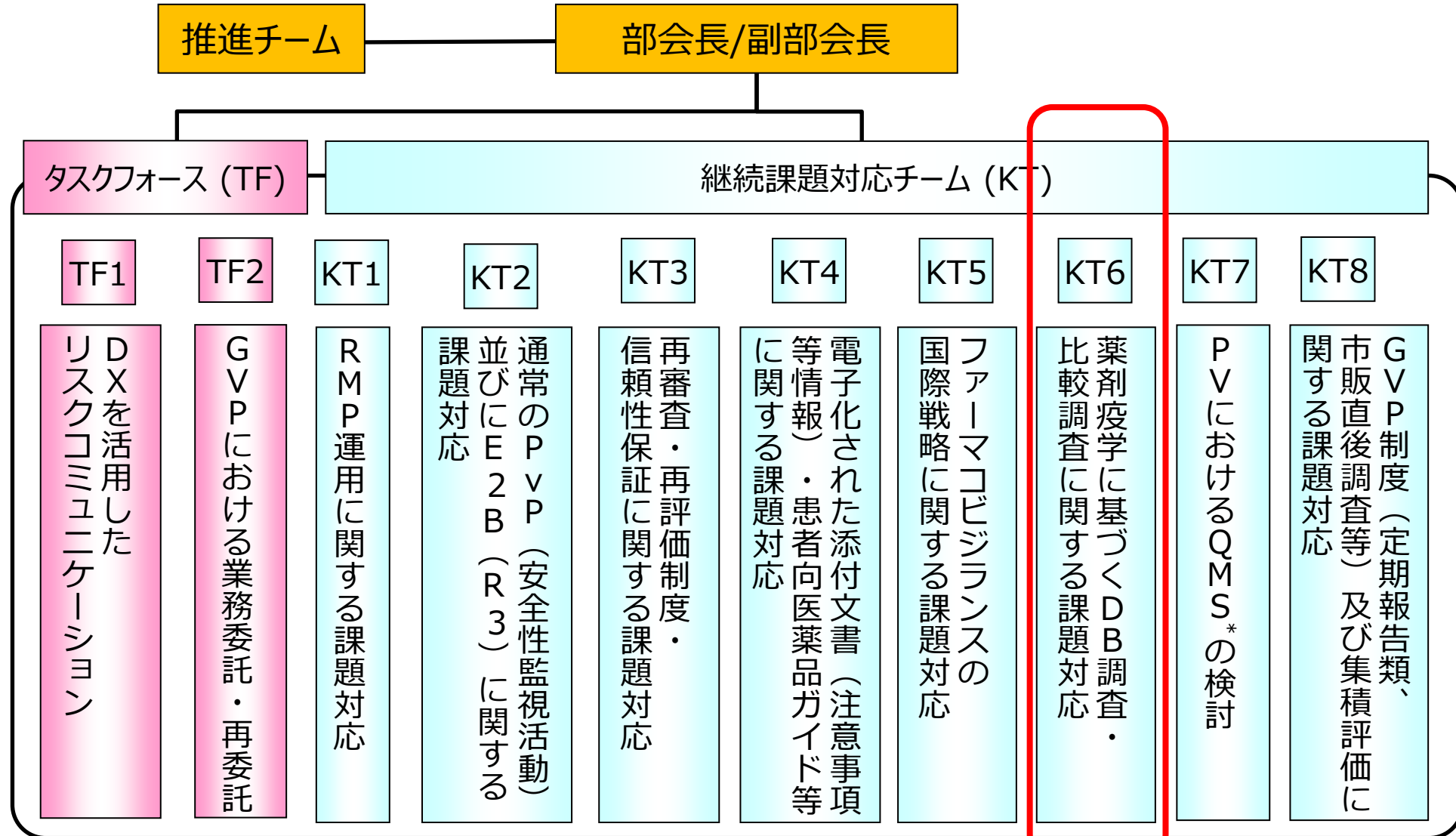
製造販売後データベース調査に関するPV部会活動の軌跡



PV部会活動 各種関連リンク

- より良いPVP策定に向けての提言（2015年）：<https://www.jspe.jp/committee/030/0290pvptf/>
- 「RMP策定入門編」作成（2016年）
：https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rmp_3.html
- 製造販売後DB調査実施計画書の記載事例集（2018年）：
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/db_inspect.html
- 医療情報データベースを用いる研究のためのOutcome Definition Repository タスクフォース（2019年）：
https://www.jspe.jp/committee/020/0272outcome_definition_reposit/
- GPSP適合性調査チェックリストの解説（2020年）：
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/gpsp_chk.html
- 「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に従った安全性監視計画策定の検討に向けて（2020年）：
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/gpsp_consideration.html
- 改正GPSP省令施行後の製造販売後調査等に係る現状調査（2020年）：
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/25/1/25_25.17/article/-char/ja
- 製造販売後データベース調査に対する信頼性確保の課題検討WB（2022年）：
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/reliability_task_study_202206.html

2023年度 PV部会活動 組織体制



*QMS: Quality Management System

PV部会 継続課題対応チーム6（KT-6）の活動について



「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等の一部を改正する省令」改正、「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について（平成31年3月14日付 薬生薬審発 0314第4号、薬生安発 0314第4号）」発出後、製造販売後データベース調査（製販後DB調査）が一定の割合で計画されるなど、新たな環境での検討が定着しつつあります。

KT-6では、製販後DB調査及び使用成績比較調査の企画・実施における運用上の問題点について検討し、対応方法の提言を行うことを目的に活動しております。また、製造販売後におけるレジストリの利活用、医療情報データベースの製造販売後調査以外の活用、ICH M14の議論に応じた、GPSP制度に対する課題についても検討を行っております。

2023年度KT-6の活動テーマ

2023年度のKT-6の活動として、以下テーマについて検討を進めております。

- 製販後DB調査の再審査申請に向けての課題/製販後DB調査に対する信頼性確保の課題
- 医療情報データベースの製販後DB調査としての利用以外の活用方法の検討（シグナル検出・強化、有効性検討での活用など）
- 使用成績比較調査、レジストリ活用における課題検討

また、Ad-hocテーマとして製販後DB調査促進のための施策を検討すると共に、シンポジウム・ワークショップ等の企画を行っております。

前年度KT-6の主な成果物

ホワイトブック：

- 「製造販売後データベース調査に対する信頼性確保の課題検討」（2022年）

PV部会内資料：

- 「医療DBを活用して創出されたエビデンスの添付文書への反映に関するアンケート結果まとめ」（2022年）
- 「製販後DB調査に関するアンケート結果まとめ」（2022年）
- 「添付文書改訂の根拠にDB調査結果を用いた事例」（2022年）
- 「特別な患者集団に対する安全監視活動を検討する際の留意事項（小児、妊婦などのレジストリやデータベース活用）及び比較調査の検討」（2022年）
 - ・アンケート：比較調査、特別な背景の患者集団、レジストリ
 - ・レジストリ情報交換会議事録

シンポジウム：

- 第4回医療情報データベース利活用シンポジウム 開催（2021年）
（Outcome Validation : Fit for purpose）

今回ご紹介するKT-6での取り組み

KT-6で実施している製販後DB調査の促進に向けた取り組みのうち、以下2つについて紹介します。

1. 製販後DB調査の実施プロセスのうち、特にデータベースの選定プロセス（フェージビリティ調査/信頼性確認）に関する現状把握のためのアンケートの実施
2. 業界全体で経験を蓄積し、製販後DB調査未経験の企業でもチャレンジできることを目指した、グリーンブック「製造販売後データベース調査実施の手引き」の作成

1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

KT-6では、製販後DB調査に係る各手順やフローの標準化に向けた活動を行っており、その一環としてデータベースの選定プロセス（フィージビリティ調査/信頼性確認）について、各社の経験について情報収集した。

アンケート内容：フィージビリティ調査/信頼性確認に関する事項

実施期間：2023年5月～6月

実施対象：製薬協加盟企業38社（KT-6が2023年3月に実施したアンケート調査において「DB調査の実施を検討あるいは実施したことがある」と回答いただいた企業）

※ アンケート結果を基に検討した結果は、ホワイトブックとして2024年1～3月に製薬協HPにて公開する予定です。

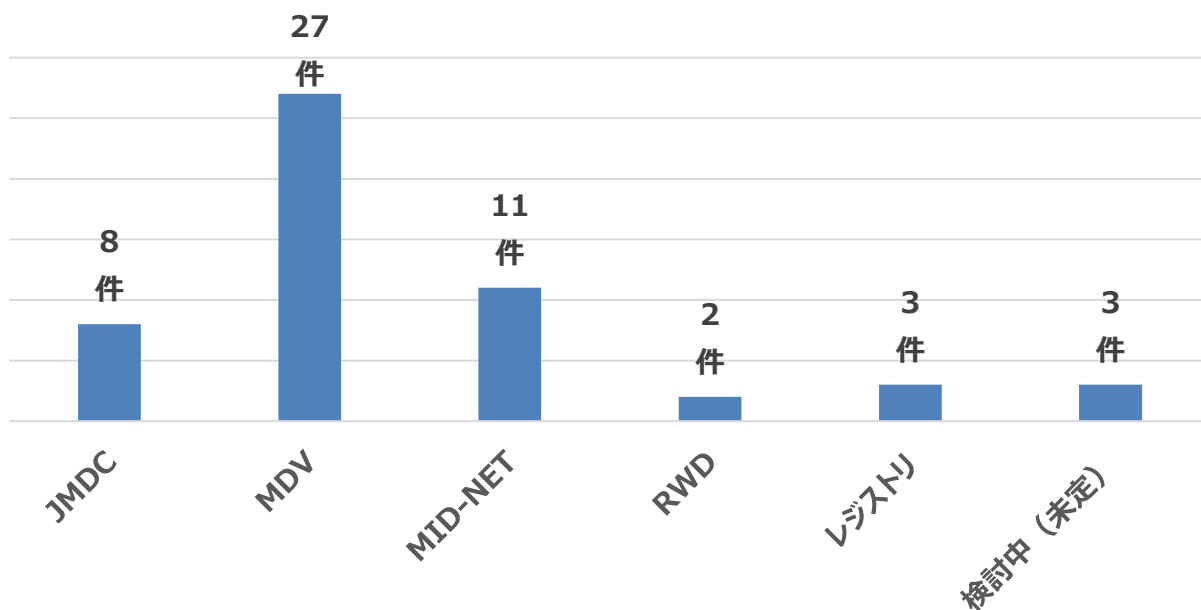
今回は、製販後DB調査に係る業務を検討する際のご参考用として、アンケートの一部を紹介します。

1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

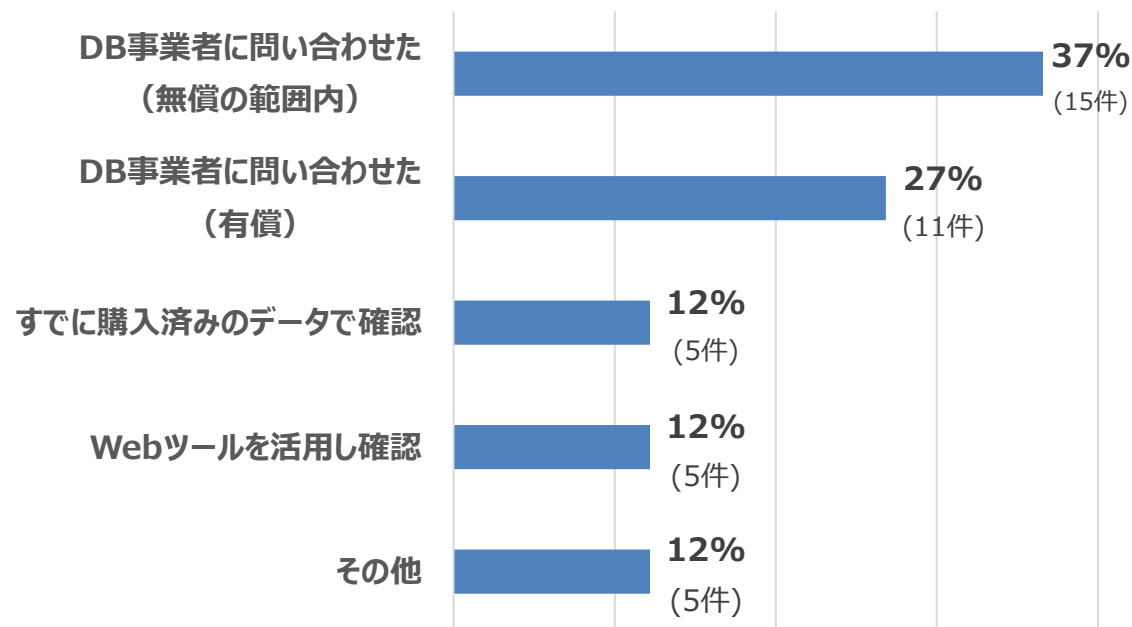
フィージビリティ調査についての質問 【製販後DB調査毎に1回答、最大5調査（製販後DB調査経験のある29社より回答）】

・RMPに記載したDB調査に関して、どのDB事業者を利用しましたか／利用を検討していますか？（複数選択あり）
（回答数：54件）

DB事業者別集計



・どのようにフィージビリティ調査①（承認前に、製販後調査の医療情報DBでの実現可能性を見るための調査）を行いましたか？
（回答数：41件）



その他の内訳：

- ・レジストリ保有医療機関に現状および今後の予定について確認した
- ・他の性質が類似したDBで調査した
- ・不明

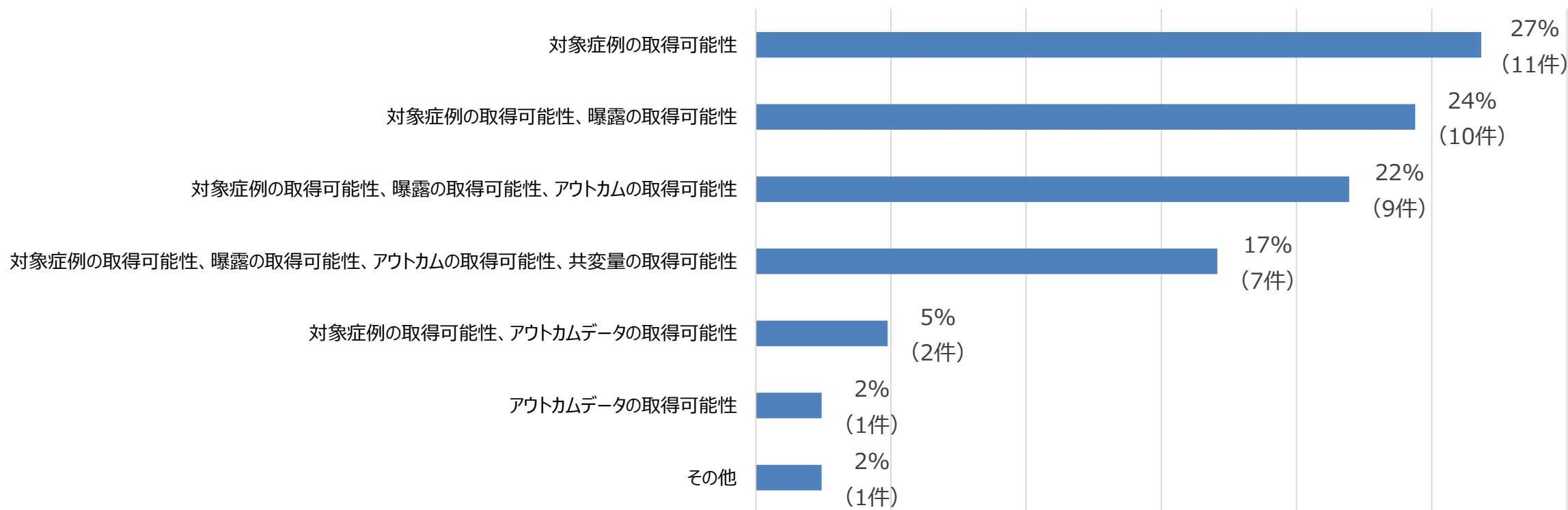
1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

フィージビリティ調査についての質問 【製販後DB調査毎に1回答、最大5調査（製販後DB調査経験のある29社より回答）】

・フィージビリティ調査①についての質問です。承認申請時、RMPに記載して提出するまでに、フィージビリティ調査①として実施した内容を選択してください。（複数選択可）

（回答数：41件）

組み合わせパターン別件数



1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

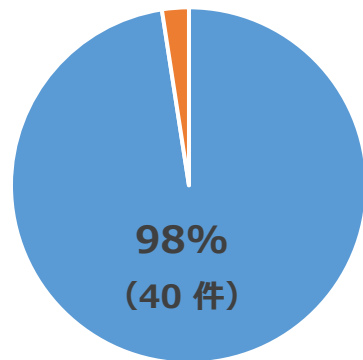
フィージビリティ調査についての質問 【製販後DB調査毎に1回答、最大5調査（製販後DB調査経験のある29社より回答）】

・フィージビリティ調査①についての質問です。承認申請時、RMPに記載して提出するまでに、フィージビリティ調査①として実施した内容を選択してください。（複数選択可）

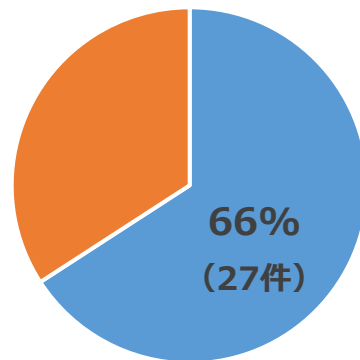
（回答数：41件 ※複数選択の場合、それぞれカウント）

選択肢別の割合

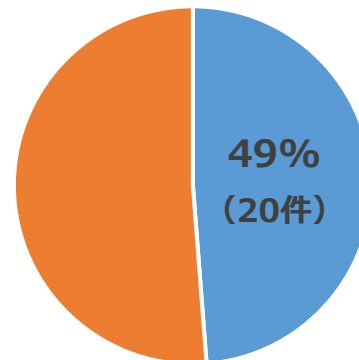
(1) 対象症例の
取得可能性



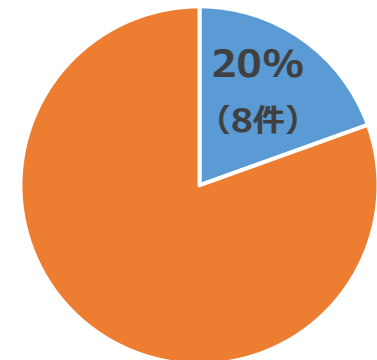
(2) 曝露データの
取得可能性



(3) アウトカムデータの
取得可能性



(4) 共変量データの
取得可能性



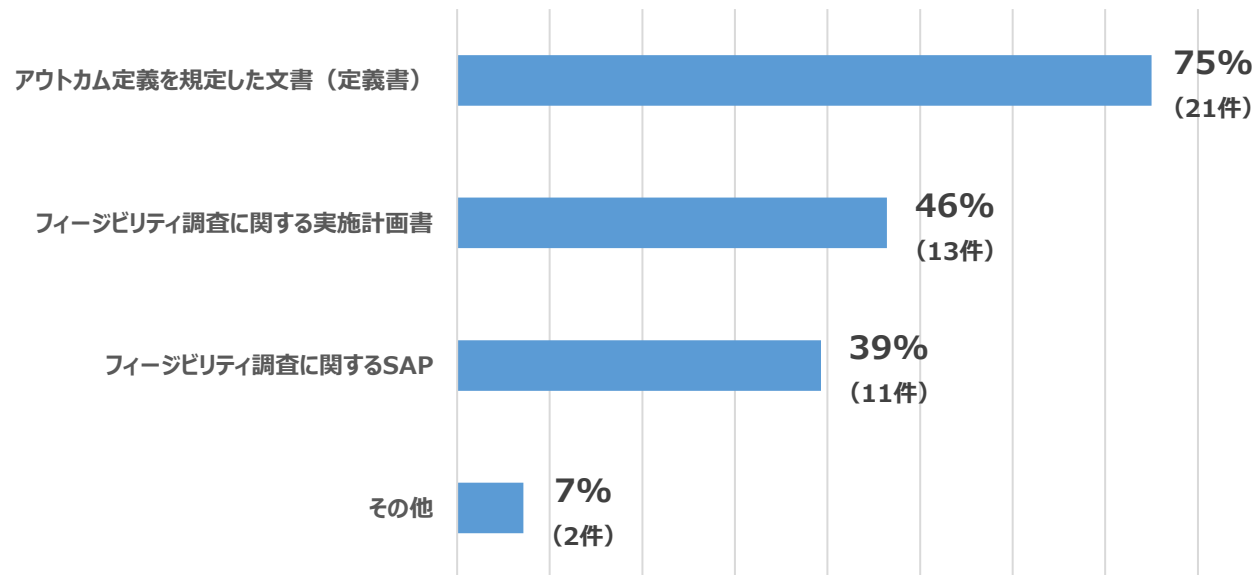
1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

フィージビリティ調査についての質問 【製販後DB調査毎に1回答、最大5調査（製販後DB調査経験のある29社より回答）】

・フィージビリティ調査②（ある程度実現性が見えた段階でのフィージビリティ調査）についての質問です。フィージビリティ調査②を実施するために準備した文書を教えてください。
（複数選択可）

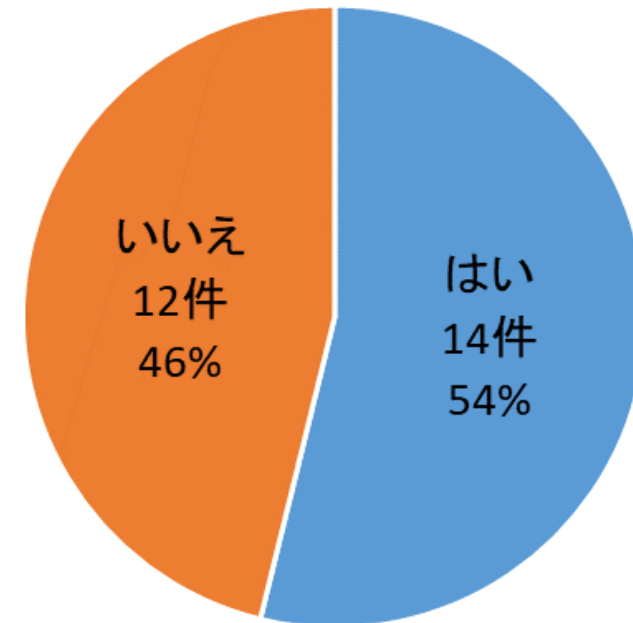
（回答数：28件 ※複数選択の場合、それぞれカウント）

・CROにフィージビリティ調査②を委託しましたか。
（回答数：26件 ※フィージビリティ調査②を実施した件数）



その他の内訳：

- ・実施計画書に基づいたデータ抽出及び集計の詳細な仕様を定めた仕様書
- ・フィージビリティ調査を行うデータベースの構造定義書

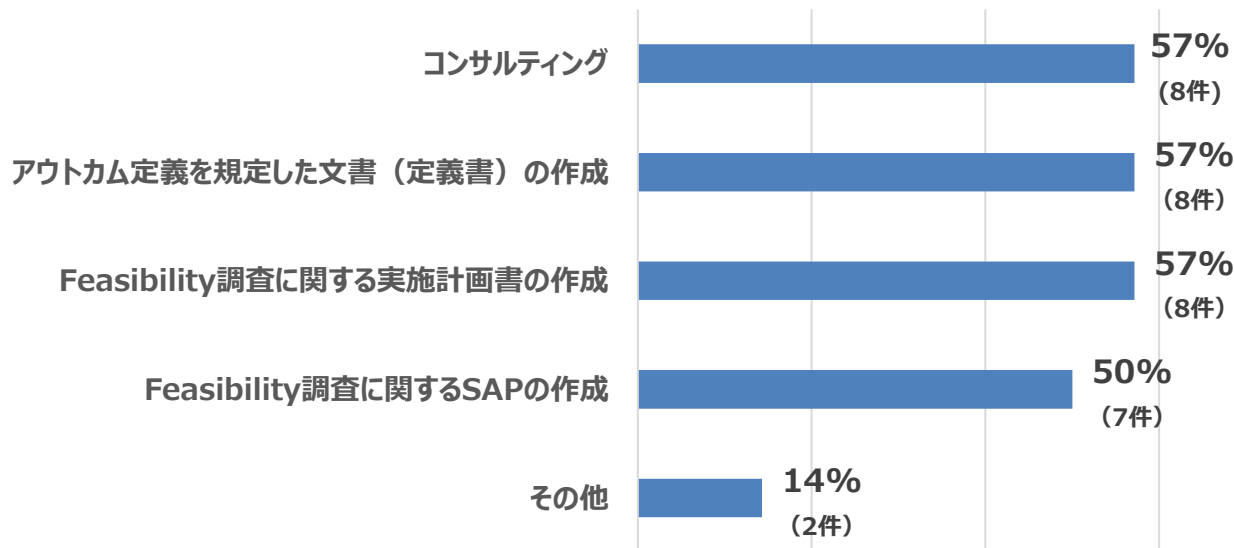


1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

フィージビリティ調査についての質問 【製販後DB調査毎に1回答、最大5調査（製販後DB調査経験のある29社より回答）】

・フィージビリティ調査②について、CROに委託した範囲を教えてください。（複数選択可）

（回答数：14件 ※複数選択の場合、それぞれカウント）

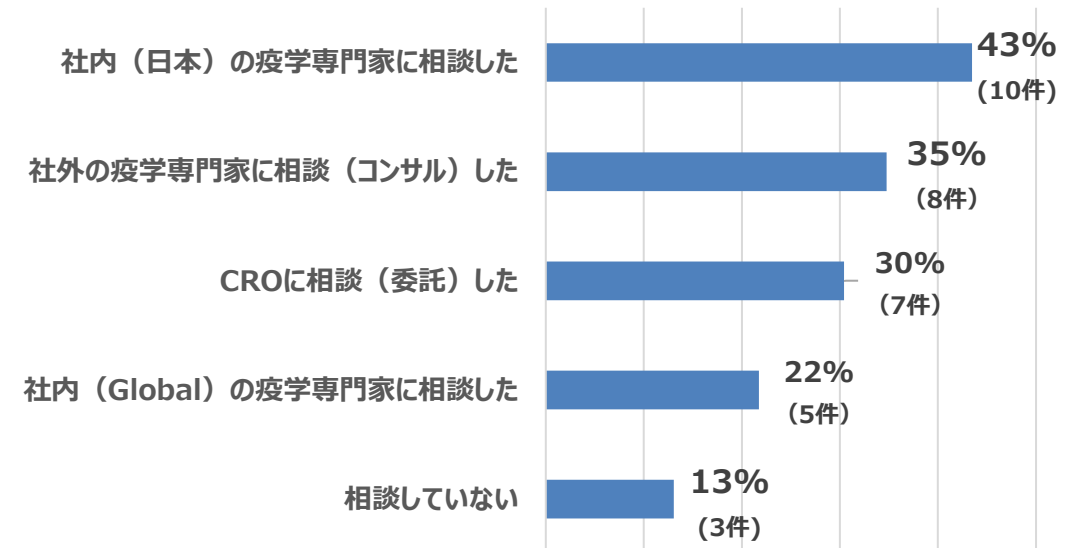


その他の内訳：

- ・抽出後のデータを用いた帳票作成
- ・帳票作成時のダブルプログラミングのQC

・フィージビリティ調査②の実施にあたり、社内外疫学専門家に相談（委託）をしましたか？（複数選択可）

（回答数：23件 ※複数選択の場合、それぞれカウント）



1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

DB事業者の信頼性確認についての質問【各会社で1回答（21社より回答）】

・DB事業者及びDBの信頼性確認（手順書・フロー等の確認）をした際又は確認しようとした際に、苦労した事例や課題と感じた点があれば教えてください。（回答数：21社）

＜DB事業者の手順書の整備、対応が不十分：7社＞

- ・DB事業者のSOP等の文書体系を把握するのに時間を要する。また、部分的に文書体系が確立されていないケースもあり、通知をカバーできるよう依頼しなければいけない場合がある。
- ・データベースベンダーが予めDB調査管理ツールに記入した書類を確認していったが、書類の内容や手順がすぐには理解できず、複数回問合せ及び立ち入り調査を行う必要があった。

＜何をどこまで確認すれば問題ないかが不明：4社＞

- ・データベースの信頼性についてどこまで確認できれば問題ないと判断できるのかわからない。

＜時間がかかる：3社＞

- ・用語やファイル名称が通常PMSで使われるものとは異なるため、手順書・フローの確認もそれらの認識合わせから実施する必要があり、時間を要する。

＜DB調査管理ツールのUpdateに伴う対応：3社＞

- ・信頼性に関するQ&A通知や管理ツールが後から出てきたため、その度に対応が必要となった。

＜専門性が高く理解しづらい：2社＞

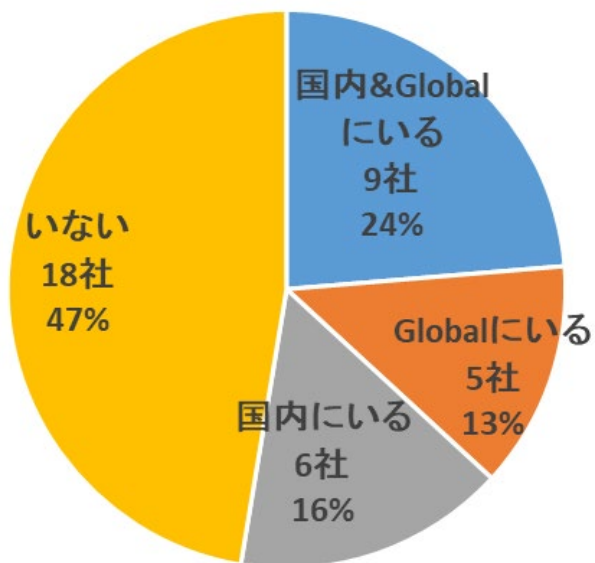
- ・確認範囲がデータ提供元のオペレーションからDB事業者の各部門にまたがるため確認先が多く、またその確認のために求められる知識も幅広い（コードの体系や医療現場・DB事業者のオペレーションなど）。

1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

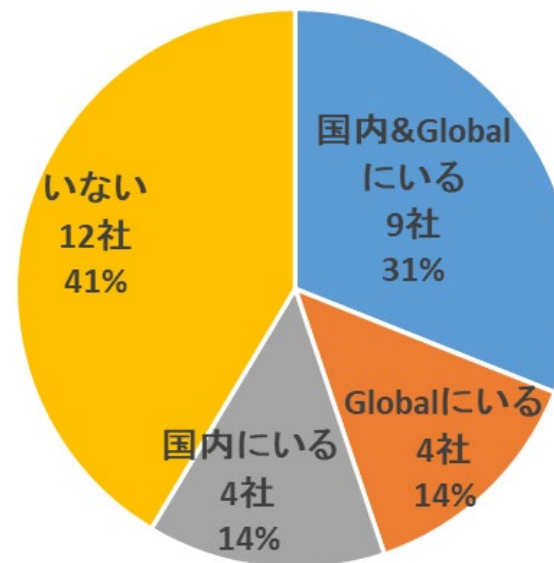
製販後DB調査に関連した全般的な質問【各会社で1回答（38社より回答）】

- ・社内に疫学専門家はいいますか？（複数選択可）
（回答数：38社）

全回答（38社）



具体的なDB調査検討有（29社）



特記事項：

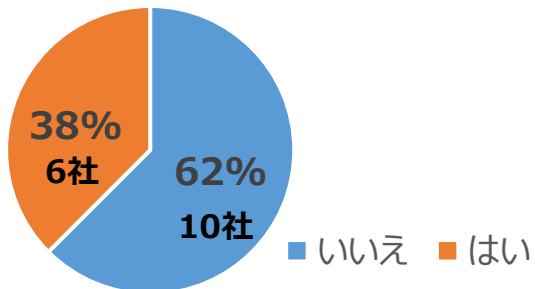
- ・約半数（47%）で社内に疫学担当者がいない。
- ・DB調査を実施・検討した会社でも、4割の会社で社内の疫学担当者がいない。

1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

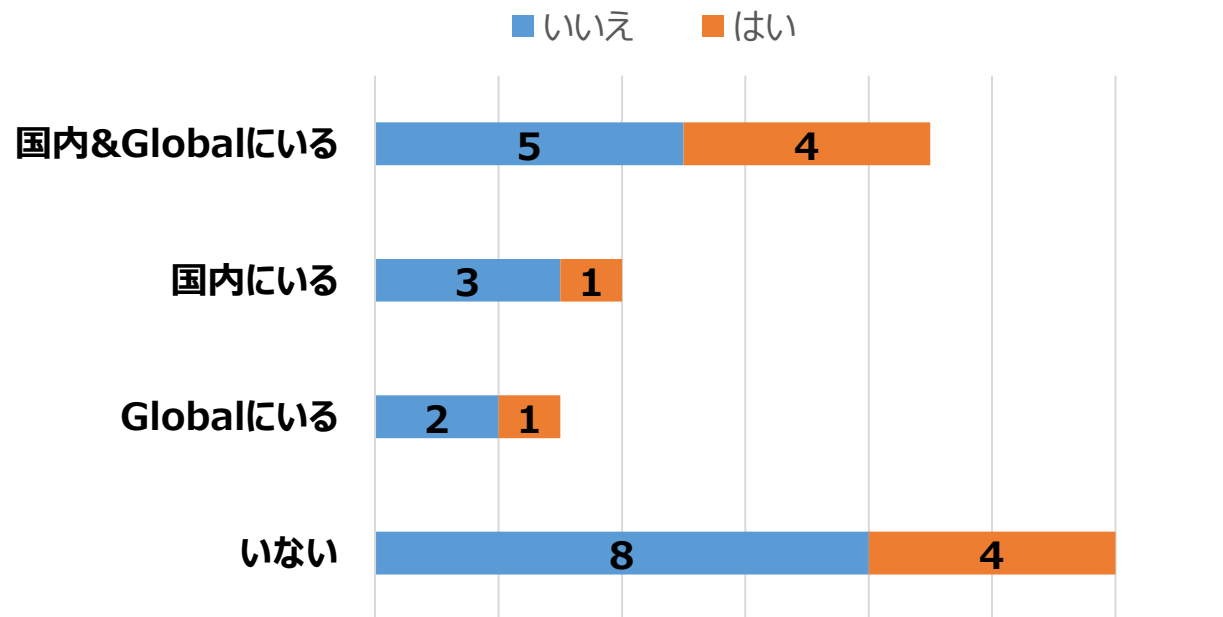
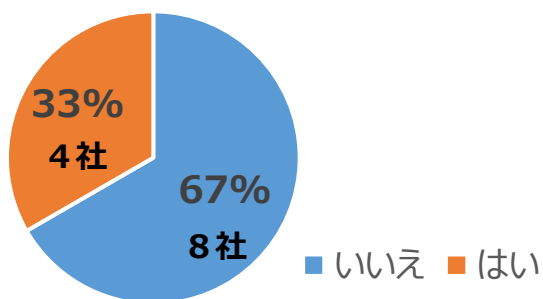
製販後DB調査に関連した全般的な質問【各会社で1回答（28社より回答）】

- ・社外の疫学専門家にコンサル（アドバイザリー契約等）をしましたか？
（回答数：28社 具体的なDB調査検討有）

社内に疫学専門家がいる会社では



社内に疫学専門家がない会社では



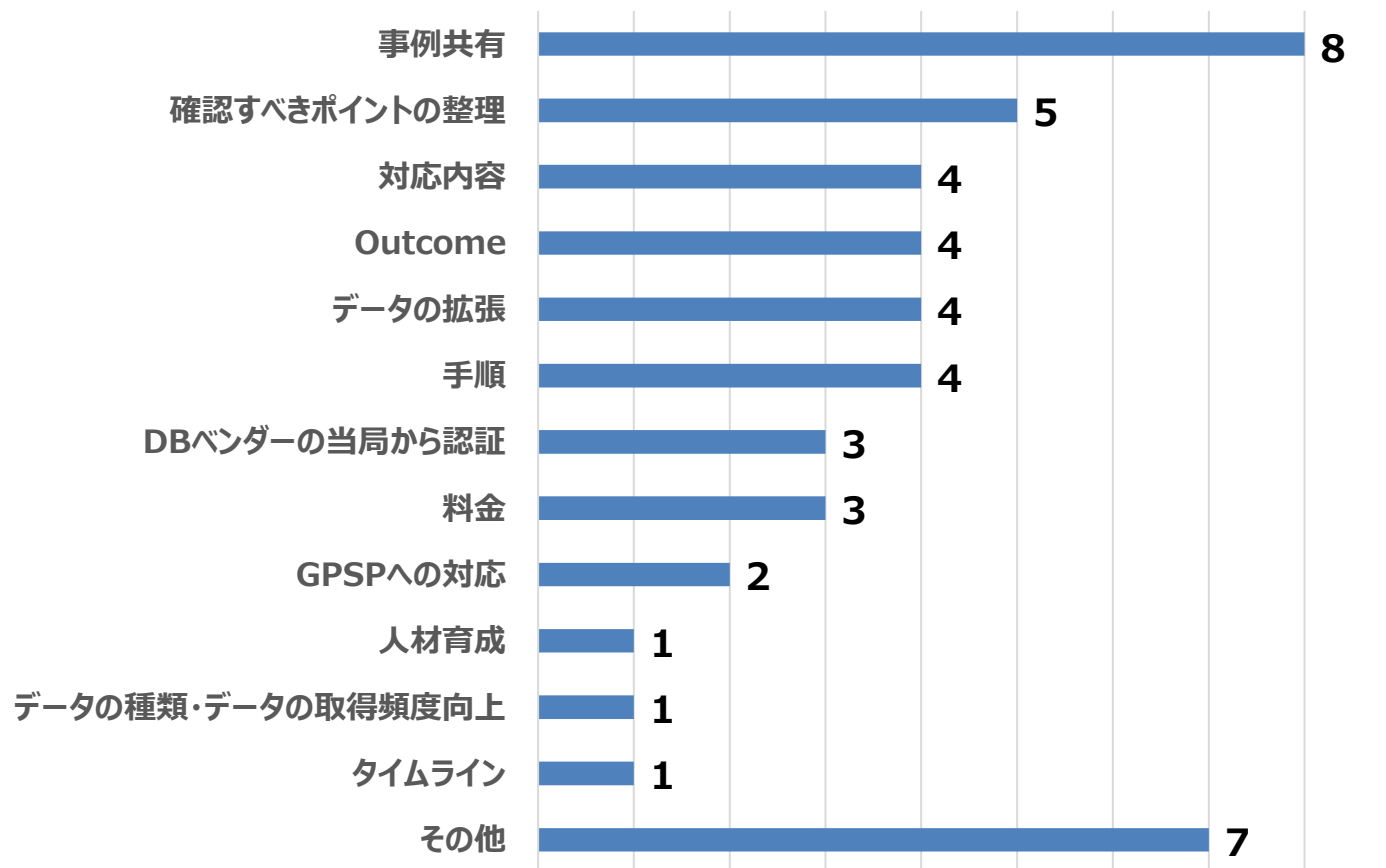
特記事項：

- ・社内の疫学専門家の有無にかかわらず、1/3程度の会社で社外の疫学専門家のコンサルを活用している。

1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

製販後DB調査に関連した全般的な質問【各会社で1回答（27社より回答）】

・DB事業者に期待したいことや要望があれば教えてください。（フィージビリティ調査及び信頼性確認以外のことでも教えてください。）（回答数：47件）



その他の内訳抜粋：

- ・調査の実態から、DB調査の拡大に寄与する項目を選定し、それを格納できるよう電子カルテシステム全体の整備を進めて欲しい。
- ・臨床医がどのように入力しているか等、データの臨床的な観点での解釈をもっとサポートいただきたい。

1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

製販後DB調査に関連した全般的な質問【各会社で1回答（27社より回答）】

・DB事業者に期待したいことや要望があれば教えてください。（フィージビリティ調査及び信頼性確認以外のことでも教えてください。）（回答数：27社）

【事例共有】

- ・データベースデータの特徴や特に重複データの取り扱い例の共有
- ・DB調査検討のための人材育成、手順書作成の参考資料、規制当局、他社の詳細事例等の共有
- ・National Data baseの製販後DB調査での利活用。製販後DB調査で得られた各社ナレッジ [イベント定義、DBの信頼性確認、再審査申請、適合性調査等] の共有
- ・信頼性確認に関し、当局と合意している資料を共有するなど、製薬企業ごとでは確認不要という仕組みを作ってほしい。フィージビリティ調査や基礎検討の際、該当疾患患者数等を、気軽に問い合わせしたり外部から直接確認できるような仕組みを作ってほしい。

【確認すべきポイントの整理】

- ・フィージビリティ調査及びDB事業者の信頼性で確認すべきポイントの整理

【データの拡張】

- ・規模の拡大、データ項目の充実、患者カバー率の向上、データのリンケージ、臨床検査値の信頼性の確保とカバー率の向上

【Outcome】

- ・outcomeの充実
- ・バリデーション研究の推進

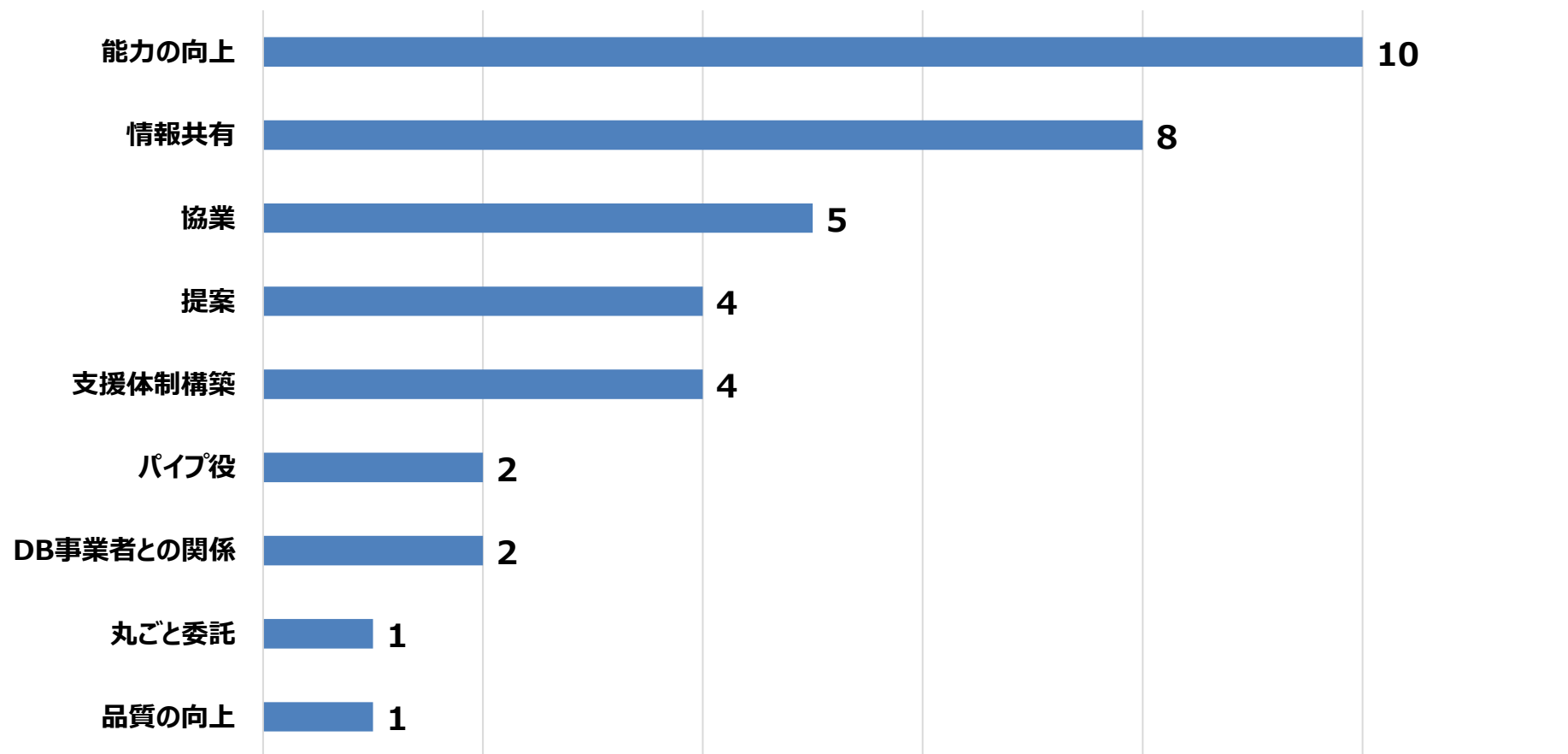
【対応内容】

- ・要望に対する的確な対応
- ・信頼性確認への前向きな協力
- ・製販後DB調査の信頼性を確保するための必要な社内体制（手順や省令における信頼性確保のために求められる関連文書の保存体系含む）

1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

製販後DB調査に関連した全般的な質問【各会社で1回答（27社より回答）】

・CRO（DB事業者以外）に期待したいことや要望があれば教えてください。（フィージビリティ調査及び信頼性確認以外のことでも教えてください。）（回答数：27社）



1. 「データベースの選定プロセスアンケート」

製販後DB調査に関連した全般的な質問【各会社で1回答（27社より回答）】

・CRO（DB事業者以外）に期待したいことや要望があれば教えてください。（フィージビリティ調査及び信頼性確認以外のことでも教えてください。）（回答数：27社）

各社回答の抜粋：

【能力の向上】

- ・複雑な疫学・解析手法にも耐える能力の向上
- ・CRO内での情報共有の充実化（経験値など）、担当者の定着、疫学専門家の充実、医学専門家の設置
- ・解析ベンダーにおいては、実施計画書作成時より解析を意識した積極的な関与をして欲しい
- ・RQの整理、RQに応じた主要評価、調査デザインの提案
- ・企業側にも十分な経験がない現況においては、企業メンバーと一体となり、データベース調査に関するプロトコル立案、フィージビリティの検討、PMDAとの疫学相談に参画し、経験を蓄積し、企業側に十分な提案をしていただけるようなノウハウ・capabilityを構築

【情報共有】

- ・過去の事例を踏まえたDB調査に関する講習会などを開いていただければ参加したい
- ・国内で利用可能な各種DBのデータハンドリング、解析経験の蓄積・共有
- ・薬剤疫学者の人材確保、請け負った実績だけでなく自社での研究の実施やその内容の公表

【協業】

- ・DB調査実施にはCROとの協働体制が必要不可欠と感じますので、委受託の関係を超え一緒に議論できるようなパートナーが増えることを期待
- ・承認前のかかなり早い段階からDB調査の計画への関与
- ・製薬企業の下請けという考えではなく、調査エキスパートとして企業へ提案を行うレベル感であると非常に助かる

2. 「製造販売後データベース調査実施の手引き」

KT-6では、関連通知などの整理をすると共に、PV部会加盟製薬企業における製販後DB調査に関する経験を蓄積し、未経験の企業でもチャレンジできることを目指した、グリーンブック*を作成中です（関係者によるレビューを通して、今後内容は変更される可能性があります）。

タイトル：「製造販売後データベース調査実施の手引き」

内容：製販後DB調査の全体フロー、フィージビリティ調査、調査計画の骨子検討、データベース選択、DB調査管理ツール作成、データベース信頼性調査相談などのデータベース調査を行うに当たり必要となる作業を、関連通知等に基づき、一連の流れに沿って解説しています。

公表予定：2024年1～3月予定（製薬協HPに掲載）

* グリーンブックとは、日本製薬工業協会が業務内容ごとに通知等に基づき作成した手引きを総称しています。また、今回作成する「製造販売後データベース調査実施の手引き」は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構によるレビューを受けます。

2. 「製造販売後データベース調査実施の手引き」

例示します

目次(案)

- 1 はじめに
- 2 用語の定義
- 3 本書について
 - 3.1 適用範囲
 - 3.2 本書の構成
 - 3.3 製版後DB調査の選択について
- 4 製造販売後データベース調査：全体の流れ図
- 5 製版後DB調査に関するSOPの作成
- 6 データベースの選択とフィージビリティ調査 I
 - 6.1 DBの選択とフィージビリティ調査実施にあたっての留意点
 - 6.2 調査実施可能性の検討
- 7 調査計画の骨子検討
 - 7.1 調査計画骨子作成の検討ポイント
- 8 製版後DB調査概要のRMPへの記載
 - 8.1 RMPへの記載時期
 - 8.2 製版後DB調査の場合のRMP記載上の留意点
 - 8.3 製版後DB調査概要のRMPへの記載例
- 9 データベースの選択とフィージビリティ調査 II
 - 9.1 データベースの選択の流れ
 - 9.2 データベース選択の際に考慮すべき事項
 - 9.3 フィージビリティ調査
 - 9.4 MID-NETの利用可能性を検討するフィージビリティ調査
- 10 候補DBの適格性確認
 - 10.1 候補DBの適格性確認の目的
 - 10.2 候補DBの適格性確認事項
 - 10.3 適格性確認におけるその他注意事項
- 11 DB調査管理ツール作成
 - 11.1 一般的事項
 - 11.2 DB調査管理ツール作成の流れ
 - 11.3 DB調査管理ツールの更新
 - 11.4 DB調査管理ツールの記載内容
- 12 データベース信頼性調査相談
 - 12.1 データベース信頼性相談の目的
 - 12.2 データベース信頼性相談実施の検討
 - 12.3 データベース信頼性相談のスケジュールと実施までの流れ
 - 12.4 データベース信頼性相談時の留意点
 - 12.5 相談記録
 - 12.6 その他
- 13 実施計画書案作成
 - 13.1 一般的事項
 - 13.2 実施計画書作成時期と作成の流れ
 - 13.3 実施計画書記載内容
 - 13.4 実施計画書の添付資料
 - 13.5 実施計画書のPMDAへの提出
- 14 バリデーション研究
 - 14.1 バリデーション研究の目的と意義
 - 14.2 バリデーション研究実施必要性の検討と実施計画作成
 - 14.3 バリデーション研究実施の流れ
 - 14.4 バリデーション研究の実例と参考資料
 - 14.5 バリデーション研究実施計画書作成のポイント
- 15 疫学調査計画相談
 - 15.1 一般的事項
 - 15.2 相談の流れ
 - 15.3 準備
 - 15.4 対面助言申込書、相談資料の記載内容
 - 15.5 相談記録
- 16 実施計画書の固定
 - 16.1 一般的事項
 - 16.2 固定の流れ
 - 16.3 実施計画書の改訂
- 17 データベース利活用
 - 17.1 一般的事項
 - 17.2 データベース利活用時期と利活用の流れ
 - 17.3 データベース利活用内容（MID-NETの場合）
 - 17.4 その他
- 18 調査結果報告書の作成
 - 18.1 一般的事項
 - 18.2 報告書作成時期と作成の流れ
 - 18.3 報告書記載内容
 - 18.4 報告書のPMDAへの提出
- 19 再審査申請資料の作成
 - 19.1 再審査申請の期限
 - 19.2 製版後DB調査の場合の留意点
 - 19.3 再審査申請資料の作成例
- 20 適合性調査資料の作成
 - 20.1 製版後DB調査の場合の適合性調査資料
 - 20.2 製版後DB調査の場合の留意点
- 21 適合性調査
 - 21.1 適合性調査の実施時期
 - 21.2 製版後DB調査の場合の留意点

製造販売後データベース調査実施の手引き
-202X年XX月版-

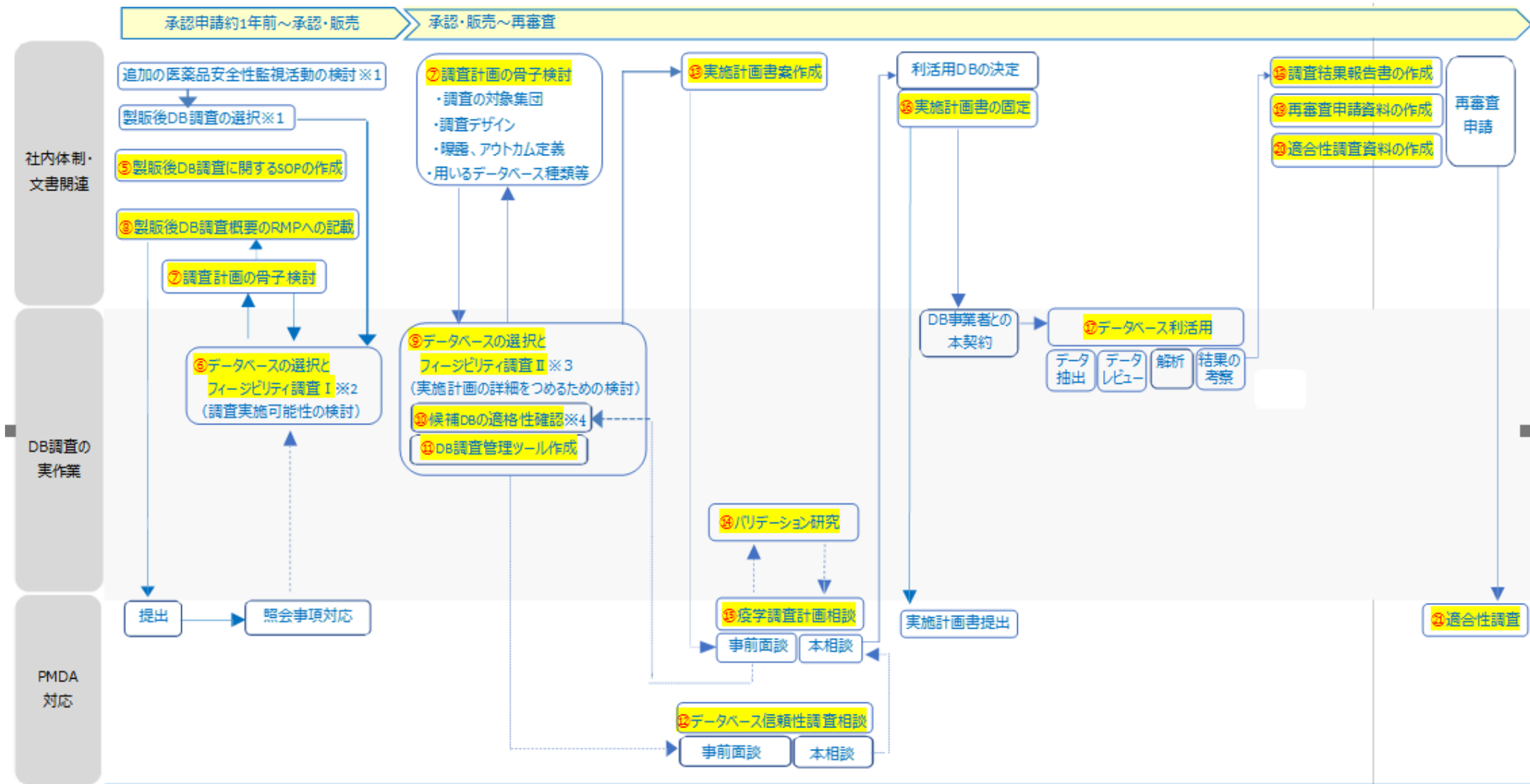
202X年XX月作成

編集 日本製薬工業協会
医薬品評価委員会

ファーマコビジランス部会 継続課題対応チーム 6

2. 「製造販売後データベース調査実施の手引き」

掲載内容例_4 製造販売後データベース調査：全体の流れ図



2. 「製造販売後データベース調査実施の手引き」

掲載内容例_6 データベースの選択とフィージビリティ調査 I




製販後DB調査の実施については、前述の「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」にて紹介されている4つのStepに沿う形で検討することで、ある程度検討可能であるが、Stepに沿って製販後DB調査を選択したとしても、実際のDBの状況から、実施できないということは十分に考えられる。そのため、製販後DB調査の実施を計画する際には、まず対象患者データの取得可能性、曝露データの取得可能性、アウトカムデータの取得可能性等、調査の実施可能性（フィージビリティ）を検討する。

フィージビリティ調査を実施する段階は、大きく分けて2段階に分けられる。
①医療情報DBでの実施可能性を見るためのフィージビリティ調査（承認まで）と②ある程度実施可能性が見えてきた段階における、プロトコルの詳細を詰めるためのフィージビリティ調査（疫学調査計画相談前まで）である。前者は、同種同効薬や対象疾患患者数等の情報から、必要データの確保可能性を確認し、製販後DB調査実施可能性を判断する。後者は状況によっては詳細情報まで確認が必要となり多くの作業量がかかるため、一般的には当該医薬品の製造販売開始後に行う。本項では、前者について記載し、後者については「9 データベースの選択とフィージビリティ調査II」の項で記載する。

6.1 DBの選択とフィージビリティ調査実施にあたっての際の留意点

6.1.1 候補DBの特徴の把握

追加の安全性監視活動として製販後DB調査の実施を検討する場合、まずは、リサーチ・クエスチョンにふさわしい医療情報DBは何かを考える必要がある。医療情報DBは大きく3種類（保険請求データ、電子カルテデータ、患者レジストリ）…

保険請求(DPC、特定健診、レセプトデータベース)	電子カルテ	患者レジストリ
		
患者が受けた保険診療に関する請求、DPC、レセプト、健康診断等のデータを収集したデータベース	複数の医療機関からレセプト、DPCに加えて、電子カルテデータを収集したデータベース	特定の疾患患者の詳細データを複数の医療機関から収集し登録したデータベース
【例】 <ul style="list-style-type: none">● NDB（レセプト情報・特定健診等情報データベース）● KDB（国保データベース）● 介護DB（匿名介護情報等） ● 民間の保険請求データベース	【例】 <ul style="list-style-type: none">● MID-NET● NCDA（診療情報集積基盤）	【例】 <ul style="list-style-type: none">● 全国がん登録● 指定難病患者データベース● NCD
<ul style="list-style-type: none">● 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	<ul style="list-style-type: none">● 患者情報● 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）● 検査情報（検体、放射線、生体、細胞など）	<ul style="list-style-type: none">● 好発年齢● 疾患の症状・合併症・死亡● 主観的健康観● 医療費● 福祉サービス利用状況● 医薬品の市販後調査 など
● 入院情報		
● 診療行為情報		
● 施設情報		
● 特定健診結果・指導内容		
など		

（リアルワールドデータ（RWD）研究のためのデータベース選定ガイド 横浜市立大学 2023年より一部改変して引用）

2. 「製造販売後データベース調査実施の手引き」

掲載内容例_7 調査計画の骨子検討

(調査計画骨子の記載例)

表題	EFG/ABC合剤（EA合剤）またはEFGとABC併用治療を受けた高コレステロール血症患者における肝イベントのリスクを調査するための製造販売後データベース調査
安全性検討事項	重要な特定されたリスク <ul style="list-style-type: none"> 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 重要な不足情報 <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者
根拠と背景	肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸： <ul style="list-style-type: none"> 国内外臨床試験の副作用で肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸がみられたのは、海外の肝炎1例のみであった。しかし、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（国内1.1%、海外0.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（国内0.4%、海外0.6%）など、肝機能異常の直接の指標となる副作用が比較的多数にみられ、これらは臨床検査値で評価可能であることから、本リスクについては、MID-NETを用いた安全性監視活動を行うこととした。 肝機能障害患者： <ul style="list-style-type: none"> 製造販売後の使用実態下で本剤を投与された患者のうち、軽度及び中等度肝機能障害患者について、その割合と副作用発現状況を検討するため、MID-NETを用いた安全性監視活動を行うこととした。
リサーチ・クエスチョン及び目的	リサーチ・クエスチョン： EA合剤の重要な特定されたリスク及び重要な不足情報に関連する注目すべき肝機能に関するアウトカム（HOI）について、2018年4月から2021年3月におけるEFGとABCの併用処方と比較し、検討する。 主要目的： EA合剤処方患者とEFGとABC併用処方患者での肝機能に関する HOI の発生率を比較する。肝機能に関する HOI は、肝臓の診断名（肝炎、劇症肝炎、黄疸等）、並びに肝機能に関する HOI の既往がない患者でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇とする。

	副次目的： EA合剤処方患者及びEFGとABC併用処方患者における肝機能障害の有無別の肝機能に関する HOI の発生率を検討する。 EA合剤の処方及びEFGとABCの併用処方後の肝機能のための血液検査の遵守状況を検討する。 EA合剤処方患者及びEFGとABC併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討する。
調査デザイン	本調査は主に記述的であるが、EA合剤処方患者とEFGとABCの併用処方患者でのHOIの発生率の比較を行う。
データ期間	データ期間は、全ての対象患者で180日間のLook back periodを確保するため、2017年10月から2021年3月までとする。
対象集団	調査対象集団は、2018年4月1日から2020年9月30日まで（選択期間）にEA合剤またはEFGとABCの併用で治療された高コレステロール血症患者である。
変数	<u>アウトカム</u> ： ・主要目的及び副次目的： AST, ALT: 検査値が以下を満たす患者数 AST >3 × 基準値上限 or ALT >3 × 基準値上限 及び HOI の既往歴がない患者における肝機能に関するアウトカム（肝炎、劇症肝炎、黄疸）の診断コード（ICD-10） ・副次目的である肝機能のための血液検査の遵守状況： 添付文書での推奨に従ってASTおよびALTの臨床検査が実施された患者の割合 <u>共変量</u> ： 性, 年齢, 合併症

2. 「製造販売後データベース調査実施の手引き」

掲載内容例_9 データベースの選択とフィージビリティ調査II

9.4 MID-NETの利用可能性を検討するフィージビリティ調査

9.4.1 MID-NETでの集計情報受領までの手続きの流れ

(中略)

9.4.1.6 集計事例

集計情報I：2019年4月15日（製品C販売開始日）～2020年3月31日における以下の薬剤の新規処方患者*

医薬品 [↵]	条件 [↵]	症例数 [↵]
製品C（曝露） [↵]	新規処方 [↵]	XX [↵]
ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（対照） [↵]		XX [↵]
プレガバリン（参照） [↵]		XX [↵]
製品C（曝露） [↵]	带状疱疹後神経痛と診断された日以降に、左の医薬品を新規に処方された患者の人数 [↵]	XX [↵]
ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（対照） [↵]		XX [↵]

新規処方の定義：初回処方日前360日間、該当薬剤が処方処方されていない。

*製品Cの新規処方患者数を元に、全国の何%がMID-NETの対象施設で利用されているかを把握した。この情報と、予測される年間処方患者数のデータを元に、対象期間に必要な症例数が確保できるか推定した。

2. 「製造販売後データベース調査実施の手引き」

掲載内容例_11 DB調査管理ツール作成

11.2 DB調査管理ツール作成の流れ

- ・レジストリ保有者又はDB事業者に協力を依頼し、個々の業務手順書や業務実施記録の内容を閲覧したり、必要に応じて品質保証の体制や外部委託の内容などをレジストリ保有者又はDB事業者の説明してもらったりして作成する。過去の申請において提出したものがある場合は、それを活用し、必要な箇所を変更又は更新する。
- ・MID-NET利活用時はPMDA医療情報科学部が記入可能な欄を記入した最新のDB調査管理ツールを提供してもらえるので、そちらに個々の業務手順書や業務実施記録の内容をPMDA医療情報科学部に閲覧させてもらい作成する。

(事例) MID-NETでDB調査管理ツール(運用手順ブック)作成時に確認する文書(記載例の抜粋)

運用手順ブック	オンサイトセンターで確認した文書
DB 事業者内の社内・組織体制	MID-NET の運営体制など
医療情報データベースの取扱いに関する事業計画書	PMDA の年度計画など
DB 事業者が医療情報データベースの取扱いについて外部に委託している業務内容	MID-NET 委託業務一覧など
医療情報データベースの設計書及び概要	データベース設計書など
医療情報データベースに係る各種手順書(構築・管理に関する規程)	MID-NET システムの管理に関する細則
MID-NET システムの管理に関する標準業務手順書など	
医療データを情報源から収集する際の基準・手順	MID-NET システムの利活用に資するデータのマッピング作業に関する手順書

2. 「製造販売後データベース調査実施の手引き」

掲載内容例_12 データベース信頼性調査相談

12.1 データベース信頼性調査相談の目的

医薬品データベース信頼性調査相談は、医療情報DB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DB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である。医療情報DBを利活用した医薬品の再審査申請を行おうとするにあたり、利活用予定のDBに対し、データベース信頼性通知及び質疑応答集（Q&A）に記載されている留意点に関する懸念事項がある場合は、DBの種類（MID-NETを含む）によらず、医薬品疫学調査計画相談（対面助言）実施前までに、信頼性調査相談を行うことが望ましい。信頼性調査相談を行うことは、再審査適合性調査時に指摘を受ける可能性がある事項をあらかじめ把握し、事前に対応できるという利点がある。

12.2 データベース信頼性調査相談実施の検討

調査担当者は利活用するDBの信頼性について、データベース信頼性通知及び質疑応答集（Q&A）ならびに前項の「DB調査管理ツール作成」を用いて確認し、何らかの懸念がある場合は信頼性調査相談の実施を検討する。

データベース信頼性調査相談には大きく分けて次の2つのタイミングで申し込むことができる。

- 調査等の開始前にDBの信頼性担保の考え方に対する助言を行うもの
- 申請前に調査の信頼性に関する確認を行うもの

DBごとではなく調査ごとに信頼性を担保する必要があるため、過去に同じDBで信頼性調査相談を行った場合でも、調査特有のデータに関する懸念点がある場合には、再度相談を行うことが望ましい。

信頼性調査相談は、DB全体を網羅的に確認し、問題点を指摘するものではないため、対面助言申込みまでに、DBの信頼性に関する通知等を参考に、具体的な懸念事項を明確にし、相談事項とする必要がある。

12.3 データベース信頼性相談のスケジュールと実施までの流れ

...

KT-6では、今後も業界における製販後DB調査推進のため、以下取り組みによって底上げを進めていく所存です。引き続きご支援の程、どうぞ宜しくお願い致します。

- 『製販後DB調査』の促進に向けて、DB調査の提案への社内的なハードルの払拭と人財確保に向けて、CROやコンサルタントを巻き込んだワークショップ等を企画し、DB調査の長所を伝えることで、製販後DB調査普及を働きかけていきます。
- 『データベース利活用』の促進に向けて、「データベースを活用した」調査として多種多様な調査デザインが提案されるように、製販後DB調査や使用成績調査といった枠組み選択の基準を明確にしていきます。

ご清聴有難うございました