

メディカルアフェアーズにおける データベース研究の実態と在り方に関する報告書

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会メディカルアフェアーズ部会
2022 年度継続タスクフォース 4
「臨床研究における企業対応のあり方の検討」

Ver.1.0
2023 年 1 月

目次

目次	1
略号一覧	2
法令等の通称一覧	3
本書で前提条件として規定する用語の定義	3
1. はじめに	4
2. データベース研究の目的・成果の利用について	6
データベース研究の目的と活用戦略	6
データベース研究の成果利用に際しての留意点	8
3. 規制・ガイドラインの遵守・倫理的な配慮	11
適用されるべき規制・指針・ガイドラインの特定	11
データベース研究における倫理審査の必要性	12
データベース研究の情報公開に関する考え方	13
4. 実施・運用手順	17
SOP・マニュアル等の整備	17
データベース研究計画の社内審査・承認	18
5. データベース研究の実施体制	20
必要な専門家・担当者の設置	20
担当者の教育・育成	21
外部 CRO の選定と役割分担	22
部門間の連携及びデータベース運用	24
医学専門家・アカデミアとの協業における留意点	25
6. データベースの種類、品質及び妥当性	27
目的に即したデータベースの選定・評価	27
データベース 2 次利用の妥当性（個人情報保護・同意取得）	30
7. 科学的妥当性の確保	34
医科学的に合理的な CQ/RQ の設定と臨床疫学・観察研究の原則に沿った実施	34
データベース研究の信頼性担保について	39
結果の検証・研究着手前の適切なフィージビリティ調査	40
8. 信頼性の確保	42
研究・解析プロセスの記録・再現性（恣意的解析の回避）	42
データベース開示請求に対する対応	43
データベースの保護・保全	44
9. おわりに	46
10. 2022 年メディカルアフェアーズ部会継続タスクフォース 4 メンバー	47

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
製薬協	—	日本製薬工業協会
CIN	Clinical Innovation Network	クリニカル・イノベーション・ネットワーク
CQ	Clinical Question	クリニカルクエスチョン
CRO	Contract Research Organization	開発業務受託機関
CSV	Comma-Separated Values	（データ記述形式のひとつ）
DB	Database	データベース
DPC	Diagnosis Procedure Combination	包括評価制度／診断群分類
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査および試験の実施基準
GVP	Good Vigilance Practice	製造販売後の安全管理の基準
HEOR	Health Economics & Outcomes Research	医療経済・アウトカムリサーチ
HTA	Health Technology Assessment	医療技術評価
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	疾病及び関連保健問題の国際統計分類
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors	医学雑誌編集者国際委員会
IPD	Individual Participant/Patient Data	個別被験者データ
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research	国際医薬経済・アウトカム研究学会
JMDC	Japan Medical Data Center	（企業・データベース名）
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
MA	Medical Affairs	メディカルアフェアーズ
MDV	Medical Data Vision	（企業・データベース名）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MSL	Medical Science Liaison	メディカル・サイエンス・リエゾン
MPH	Master of Public Health	公衆衛生学修士
NDB	National Database	レセプト情報・特定健診等情報データベース
PE(I)CO	Patient, Exposure (Intervention), Comparison, Outcomes	対象集団、要因（介入）、比較対象、効果・転帰・予後
PV	Pharmacovigilance	医薬品安全性監視／医薬品安全管理
QC	Quality Control	品質管理
RECORD	The Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data	日常的に観察され収集される健康情報を用いた研究の報告基準
RECORD-PE	The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology	日常的に観察され収集される健康情報を用いた薬剤疫学研究の報告基準
RWD	Real World Data	リアルワールドデータ

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
RWE	Real World Evidence	リアルワールドエビデンス
RQ	Research Question	リサーチクエスチョン
SAP	Statistical Analysis Plan	解析計画書
SOP	Standard Operating Procedures	標準業務手順書
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	疫学における観察研究の報告の強化
UMIN	University hospital Medical Information Network	大学病院医療情報ネットワーク

法令等の通称一覧

通称	正式名称
個人情報保護法	個人情報の保護に関する法律（平成十五年法律第五十七号）
次世代医療基盤法	医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（平成二十九年法律第二十八号）
臨床研究法	臨床研究法（平成二十九年法律第十六号）
倫理指針	人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和4年3月10日一部改正）

本書で前提条件として規定する用語の定義

用語	定義
プライマリーデータ	本来の目的により新たに収集して利用するデータ
セカンダリーデータ	プライマリーデータ以外で利用するあらゆる既存のデータ
データベース研究	MA がエビデンス創出の目的でセカンダリーデータを利用して実施する研究（主に、商用の匿名加工情報や企業が保有する治験データ等の二次利用、学会等が保有するレジストリを利用する研究等を想定）
リアルワールドデータ（RWD）	臨床研究のような実験的環境（Ideal World）ではなく、日常診療の環境（Real World）で収集された患者の健康状態および医療の提供に関するデータ。EHR データ、レセプトデータ、レジストリデータ、患者報告データ、モバイルデバイスのような健康状態を知らせることができるソース等から収集されたデータがある。
リアルワールドエビデンス（RWE）	RWD を分析して得られたエビデンス
アンメットメディカルニーズ	医療関係者や患者にとって十分に満たされていない医療ニーズのこと。例えば、いまだに有効な治療方法が見つかっていない疾患に対するニーズや新しい治療薬や治療法のニーズ等が挙げられる。
メディカルマテリアル	社外医科学専門家からのアンメットメディカルニーズやインサイトの取得等を目的とした情報提示および社外医科学専門家等に対して自社医薬品に偏らない疾患領域全般に関する理解促進を目的とした情報提供のために作成・使用するスライドや印刷物、医療関係者向けウェブサイト等の電子媒体、動画等の視聴覚媒体等。
製品情報概要等	医療関係者に提供する適正使用情報の基本は添付文書であるが、これを補完するものとして医療用医薬品製品情報概要（以下「製品情報概要」という）や種々の医薬品情報が記載された資料が存在する。

1. はじめに

メディカルアフェアーズ（以下、「MA」）部門は、近年、急速に製薬企業において注目を集めている機能であり、海外においては 50 年以上の歴史を持つが、日本ではその歴史は浅く、2012 年来の臨床研究に関する事案を背景に、営業部門から独立した組織として MA 部門が設立されて来た¹⁾。

MA は、医薬品等の適正使用の推進を踏まえた多種多様な機能を担っており、ミッションの一つに「すべての患者さんへ最適な医療を届けるため、アンメットメディカルニーズを充足させる医学・科学的なエビデンスを創出し、医療関係者等へ情報発信する」ことが掲げられている²⁾。日本製薬工業協会（以下、「製薬協」）医薬品評価委員会 MA 部会継続タスクフォース 4（以下、「KT4」）では、MA 活動の「医学・科学的なエビデンスの創出」において、臨床研究を取り巻く外部環境の変化を適切に踏まえ、臨床研究における企業対応のあり方をまとめることを目的に活動しており、2020 年度より、MA が扱うデータベース研究を対象として、その実態と在り方に関する検討を進め、基本的な考え方や留意点等について纏めることを目指して来た。そこで、MA 活動としてのデータベース研究を含む観察研究に関する取り組みの現状を把握するために、2021 年 6～7 月にわたり、製薬協 MA 部会加盟 61 社を対象に観察研究に関するアンケート調査（以下、「MA 部会 観察研究アンケート」）を実施した³⁾。

近年、臨床開発と MA の観点からリアルワールドデータ（以下、「RWD」）とリアルワールドエビデンス（以下、「RWE」）の活用が進んでおり、2019 年に取り纏められた「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について」においても、臨床研究・治験の推進に係る次の五つの基本的考え方の一つに「Ⅲ. RWD の利活用促進」があげられ、体制・システム構築、品質管理・標準化、医薬品の承認審査への活用等の取り組みが、産学官で進められている⁴⁾。RWD/RWE は、臨床開発の観点では、適切な研究計画の下で、申請資料の一部として、サポートするエビデンス創出のために活用され、MA の観点では、アンメットメディカルニーズを特定し、データギャップを埋め、医療現場に情報を提供する（Publication）ために使用されている⁵⁾。規制当局により、2018 年の GPSP 省令の一部改正をはじめ⁶⁾、医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点⁷⁾、製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方の策定について⁸⁾、薬事申請におけるレジストリの活用相談⁹⁾、承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方¹⁰⁾、信頼性担保のための留意点¹¹⁾等の取り組みや通知により、臨床開発（医薬品開発や製造販売後の監視活動/安全対策）での RWD/RWE 利用における課題解決が図られているが、これらの対象に必ずしも MA で実施する Publication を主目的としたデータベース研究の全てが含まれている訳では無い。

そこで今回、2021 年に実施した MA 部会 観察研究アンケート³⁾の調査結果を踏まえた KT4 内での検討を行い、「メディカルアフェアーズにおけるデータベース研究の実態と在り方に関する報告書」として纏め、現状と今後を踏まえた在り方について整理した。

【参考文献】

1. 原野洋一郎 他. 本邦におけるメディカルアフェアーズ活動の現状調査—日本製薬工業協会加盟各社に対するアンケート結果報告—. 医薬品医療機器レギュトリーサイエンス. 2018, 49 (6) , p.344-353.
https://www.pmrj.jp/publications/02/pmdrs_topics/topic49-6_MA.pdf
2. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズの活動に関する基本的考え方 2019 年 4 月 1 日
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/basis/rfcmr00000002zsh-att/ma-jp_20190401.pdf#page=1
3. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズ部会内資料 20211105 製薬協 KT4 データベースアンケート 集計結果報告書 (製薬協内資料)
4. 厚生科学審議会 臨床研究部会 臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について 2019 年版とりまとめ 令和元年 12 月 6 日 <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000572442.pdf>
5. PhRMA Japan Medical Affairs Committee Working Group 日本におけるリアルワールドデータとリアルワールドエビデンスの現状、課題、そして今後の展望 Drugs : Real World Outcomes (2021) 8:459-4
https://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2022/02/Current_Status_Challenges_and_Future_Perspectives_of_Real-World_Data_and_Real-World_Evidence_in_Japan.pdf
6. 厚生労働大臣 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 H29.10.26 厚生労働省令第 116 号 <https://www.pmda.go.jp/files/000220766.pdf>
7. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について 平成 30 年 2 月 21 日 <https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf>
8. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方の策定について 令和 2 年 7 月 31 日
<https://www.pmda.go.jp/files/000235927.pdf>.
9. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品/再生医療等製品レジストリ活用相談について
<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0101.html>
10. 厚生労働省 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について 令和 3 年 3 月 23 日
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210324I0010.pdf>
11. 厚生労働省 「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について 令和 3 年 3 月 23 日 <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210324I0020.pdf>

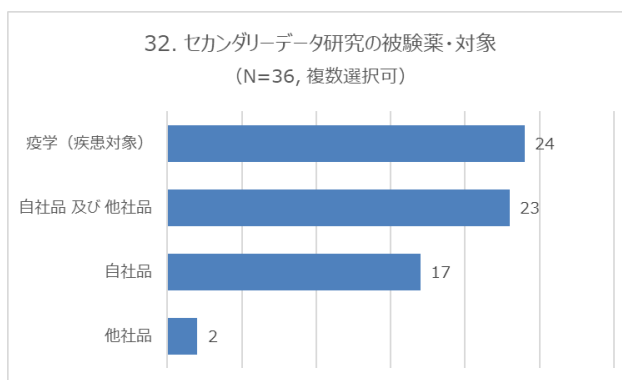
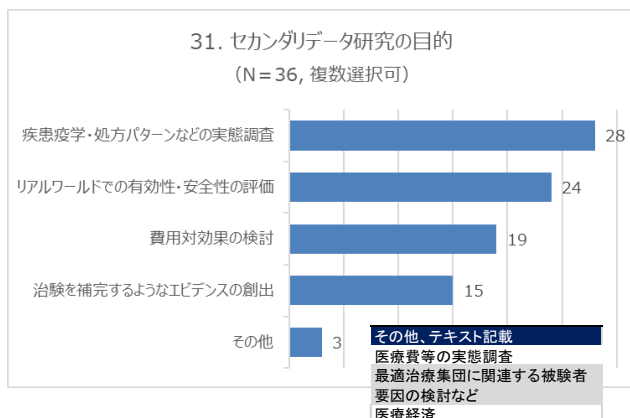
2. データベース研究の目的・成果の利用について

データベース研究の目的と活用戦略

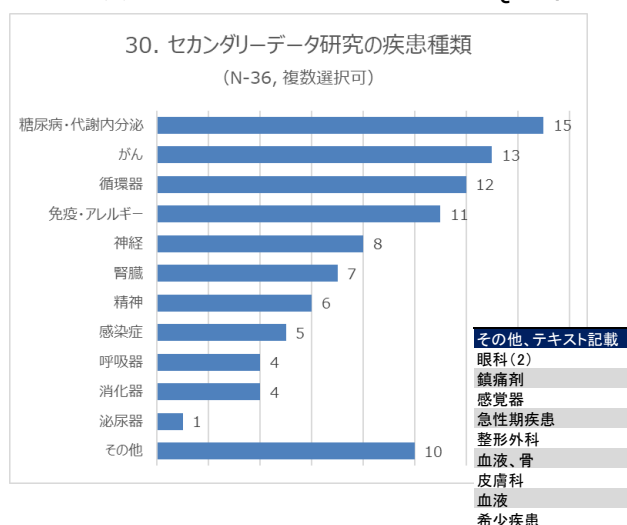
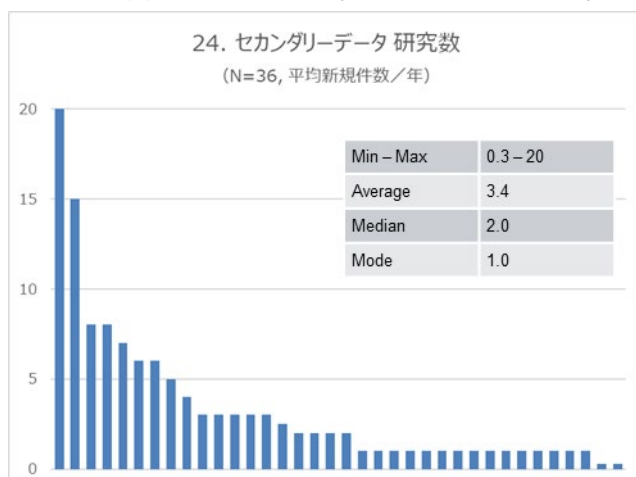
【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、セカンダリーデータを活用した研究の実施目的としては、「疾患疫学・処方パターン（処方傾向・服薬状況）などの実態調査：78%（28 社/36 社）」、「リアルワールドでの医薬品・医療機器等の有効性 及び/又は 安全性の評価：67%（24 社/36 社）」が多く、次いで、「費用対効果の検討：53%（19 社/36 社）」、「開発治験を補完するようなエビデンスの創出：42%（15 社/36 社）」（Q.31）であった。

またセカンダリーデータを活用した研究の被験薬・対象としては、「疫学（疾患対象）：67%（24 社/36 社）」が最も多く、次いで「自社品・他社品の両方を対象としている企業が多い：64%（23 社/36 社）」（Q.32）という結果であった。



セカンダリーデータを用いた研究の実施経験がある 36 社のうち、2018 年から 2020 年の 3 年間でセカンダリーデータを用いた研究に関する実施件数は、1 企業あたり、1 件から 20 件（Q.24）と、取り組み度合いにバラツキがあることがわかった。疾患領域としては、糖尿病・代謝内分泌系がもっとも多く、疾患により件数に違いが見られた（Q.30）。



これらの結果を踏まえると、セカンダリーデータを用いた研究に関して向き不向きがあることは否めないため、各企業が手掛けている医薬品のターゲット疾患によって、セカンダリーデータの活用度が異なっていることが示唆された。近年、個人情報保護法の改正や次世代医療基盤法の施行など関連法規等の整備が進み始めたことで、レセプトデータを中心にセカンダリーデータを取り扱う企業も増加しているため、各企業の傾向を把握するためには、継続してアンケート調査を

行うことも重要と考えられた。

【今後の対応の方向性】

セカンダリーデータを用いた DB 研究を、より多くの企業で MA 部門が適切に取り組むためには、目的別に活用可能な医療情報 DB を理解することが重要である。

表 1：研究目的別に利用可能な医療情報 DB の例示

研究目的	研究タイプ・分析方法等	活用可能な医療情報 DB
有病率調査	記述研究・横断研究など	NDB/NHWS など
処方パターンの実態把握	記述研究	NDB/JMDC Claims database/ MDV データ/DeSC データベース /MID-NET/RWD データベースなど
薬剤の有効性評価	コホート研究	NDB/JMDC Claims database/ MDV データ/DeSC データベース /MID-NET/RWD データベースなど
薬剤の安全性評価	症例対照研究／コホート研究／ Sequence Symmetry Analysis／ Self-Controlled Case Series など	NDB/JMDC Claims database/ MDV データ/DeSC データベース /MID-NET/RWD データベースなど

MA 部門が実施する DB 研究に利用可能なセカンダリーデータについては、他部門の様々な目的でも活用可能である。

表 2：他部門での医療情報 DB の活用例

部門	目的	活用可能な医療情報 DB
PV 部門	製造販売後データベース調査など	NDB/JMDC Claims database/MDV データ /DeSC データベース/MID-NET/RWD データ ベースなど
Marketing 部門	処方実態把握/競合品の分析/患 者背景分析など	JMDC Claims database/MDV データ/DeSC データベース/RWD データベース/NHWS など
R & D 部門	処方実態把握/患者背景分析な ど	JMDC Claims database/MDV データ/DeSC データベース/RWD データベース/NHWS など
HTA 対応部門	費用分析/競合品の分析など	JMDC Claims database/MDV データ/DeSC データベースなど

なお、医療情報 DB に関する利用・購入費用は、DB のボリューム（疾患数やデータ期間など）によって異なる（例：数百万円～数千万円）。DB 提供企業によっては疾患数やデータ期間などに係わらず随時更新されたフルデータセットを自由度高く利用できるライセンス契約オプションも提供されているため、目的・用途等に応じて選択すると良い。

一方、MA 部門が実施する DB 研究においても、目的を明確にするとともに、RQ を構造化し、この RQ を解決し得るセカンダリーデータがあるかどうかを見極める必要がある。その RQ に基づく研究デザインの検討で、必要とするデータ（対象集団やアウトカムなど）の入手可能性、研究の実現可能性や成功確度の見極めには、事前にフィージビリティ調査が必要であるが、データを扱える人材の有無、手元に医療情報 DB が既にあるかどうか等によって精度やスピード感

が異なってくる。各セカンダリーデータの特徴、成り立ちを理解するとともに、観察研究の基本・原則、手法と対象とする疾患の検査・診断・治療等及びその疾患を取り巻く医療環境に関する知識を持つことが重要であり、医療情報 DB を扱える人材を確保するとともに、目的に合致したデータセットを利用できる状況をつくることが望ましい。

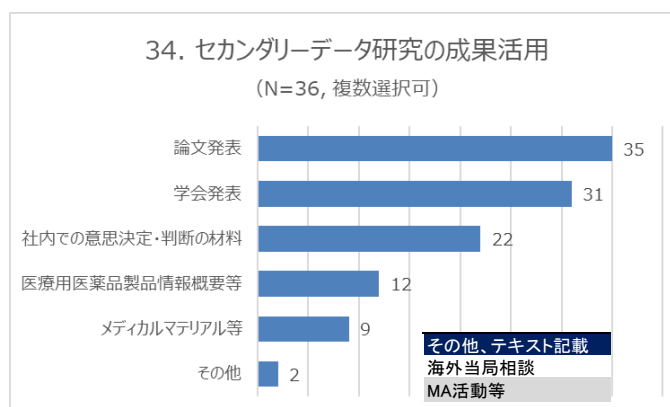
昨今、製薬企業が扱えるセカンダリーデータが増える状況下において、それを利活用出来ないことは、MA 部門のミッションである医学・科学的エビデンス創出の可能性を制限してしまう懸念があることから、セカンダリーデータを用いた DB 研究に企業が適切に取り組むためには、DB 活用に関する戦略検討及び人材育成、部門連携などを進めるなど、全社的にセカンダリーデータを有効活用するための体制づくりを行うことがポイントになると言える。自社医薬品や疾患、医療実態等に関する知識を有し、アンメットメディカルニーズの把握に努めている MA 部門の強みを活かせる業務も少なくないと考ええる。

データベース研究の成果利用に際しての留意点

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、「セカンダリーデータを活用した研究の成果利用」としては、「論文発表（97%：35 社/36 社）」、「学会発表（86%：31 社/36 社）」が多くを占め、次いで、「社内での意思決定・判断（開発・マーケティング・メディカル戦略等）の材料（61%：22 社/36 社）」、「製品情報概要等（33%：12 社/36 社）」、「メディカルマテリアル（25%：9 社/36 社）」の順であった。（Q.34）

MA 部門が実施するため、成果利用としては、論文発表及び学会発表が多くを占め、エビデンス創出に向けた取り組みを反映する結果であった。又、製品情報概要等、メディカルマテリアルの活用に至るものは現時点では限定されているようであり、社内での意思決定・判断の材料に活用している企業も少なくないことが分かった。



(Q34 中の一部表現を修正の上、表示)

前項で示した通り、「セカンダリーデータを活用した研究実施の目的」としては、「リアルワールドでの医薬品・医療機器等の有効性及び/又は安全性の評価（67%：24 社/36 社）」（Q.31）であったにもかかわらず、積極的な情報提供活動への活用（製品情報概要等、メディカルマテリアルへの活用）は限定されている現状が明らかになった。RWE としてセカンダリーデータを活用した研究で得られた成果（論文）等を情報提供する際には、医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領²⁾や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン³⁾を遵守し、科学的妥当性が適切に評価された研究成果としての情報提供が可能か、慎重に検討・対応することが求められている。セカンダリーデータ研究の成果を社内での意思決定に活用する企業においても、公表された論文や学会発表を単純に二次的に利用するケースだけでなく、科学的妥当性を踏まえたうえでセカンダリーデータを用いた分析結果を社内での意思決定に活用するケース等、その活用方法は、戦略的、科学的な観点により様々であることが示唆された。

* 2019 年 4 月 日本製薬工業協会 医療用医薬品製品情報概要審査会発行：医療用医薬品製品情報概要等に
関する作成要領（解説付き）p30－33 より一部抜粋

1) 記載できる試験成績

記載する内容は、科学的根拠の明らかな出典に基づき、正確、公平かつ客観的なものとする。

- ① 国内での承認審査過程で評価された試験成績
- ② 添付文書改訂時の評価資料
- ③ 原著論文として学術雑誌に掲載されたもの（学会発表データ、総説論文は除く）で、厳正な査読を受けた試験成績
- ④ 再審査申請資料として評価された成績

臨床比較試験成績は上記①～④のいずれかの条件に加え、以下の条件のいずれかを満たしていること。

- i) 二重盲検比較試験
- ii) 承認審査過程において二重盲検比較試験に代わる資料として提出され、評価を受けたもの
- iii) 無作為化比較試験

【細則】

上記以外のいわゆるリアルワールドエビデンスは、以下の条件をすべて満たすこと。

- a) 承認された範囲内（効能又は効果、用法及び用量）のエビデンスを補強、あるいは補完するものであって、承認範囲外の使用を促すものではないこと。
- b) 対照薬、併用薬、参照薬について、公平性が担保可能な条件であること。
- c) 補足情報の位置づけであることから、承認の主な根拠になった検証的な臨床試験結果（多くの場合、RCT）とともに記載すること。
- d) さまざまなバイアス混入の可能性があるため、結果を解釈する上で重要な限界を併記すること。

「リアルワールドエビデンス」

リアルワールドデータ（RWD; Real World Data）には、実診療行為に基づくデータ（レセプトデータ、DPC データ、診療録、レジストリ等）、実診療の環境や条件に近づけた Pragmatic Trial や非介入研究のデータ等も含まれます。実臨床における医療従事者や患者による“介入を受けていないありのままの”判断や行動が一部、あるいはかなりの程度反映されたデータともいえます。RWD から導き出されたものをリアルワールドエビデンス（RWE; Real World Evidence）といいます。

RWE は、さまざまなバイアス混入の可能性があるため、広告資材等に用いる場合には、慎重な対応が求められます。

【今後の対応の方向性】

DB 研究は、臨床研究法の適用範囲外の研究であり、倫理指針も全ての DB 研究が適用となるわけではなく、DB 研究の実施に際して、遵守すべき関連法規等に関して一定の認識や見解がある訳ではない。そのため、研究の計画及び実施において、適切に文書・記録を作成しておき、研究成果の科学的妥当性や信頼性について説明できるよう準備しておくことが望ましい。一方、セカンダリーデータを活用した研究で得られた成果（論文）の活用にあたっては、製品情報概要作成要領²⁾及び販売情報提供活動ガイドライン³⁾や関連する最新のガイダンスとともに製薬協コード⁴⁾を具現化した自社コードを遵守し、要件を満たす必要があり、MA 部門が実施する DB 研究においても同様である。なお、疫学的、科学的、臨床的に適切な研究の実施及び体制等については本報告書の各章を参照されたい。

【参考文献】

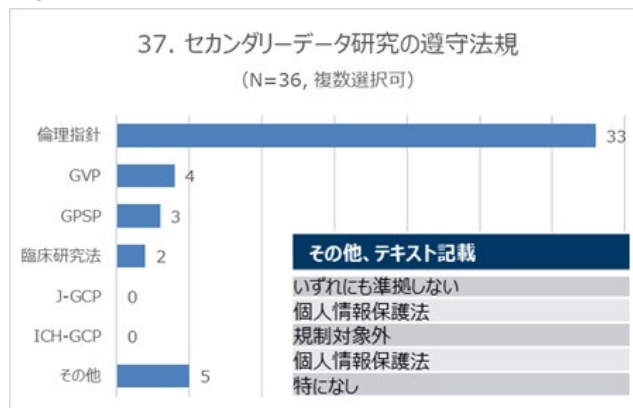
1. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズ部会内資料 20211105 製薬協 KT4 データベースアンケート 集計結果報告書（製薬協内資料）
2. 日本製薬工業協会 医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領 解説付き（2019 年 4 月改定）
https://www.jpma.or.jp/basis/drug_info/lofurc0000001vb4-att/drug_info05.pdf
3. 厚生労働省 医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインについて 平成 30 年 9 月 25 日
<https://www.mhlw.go.jp/content/000359881.pdf>
4. 製薬協コード・オブ・プラクティス（2019 年 9 月改定）
<https://www.jpma.or.jp/basis/code/lofurc0000001dqt-att/code2.pdf>

3. 規制・ガイドラインの遵守・倫理的な配慮

適用されるべき規制・指針・ガイドラインの特定

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、MA 部門が扱うセカンダリーデータ研究では、「倫理指針」の準拠という回答が 33 社/36 社の 92%で大多数であった（Q.37）。しかしながら、セカンダリーデータ研究のすべてが DB 研究を意図した回答であるかは不明瞭のため、この回答のみで、MA 部門が実施する多くの DB 研究が倫理指針準拠であるとは判定できない。特に、匿名加工情報を用いた DB 研究に関しては、研究実施に際し遵守すべき関連法規等に関して一定の認識や見解がある訳ではない。DB を用いた解析については、その利用目的（社内方針検討／意思決定、パブリケーション等）に応じて、何を遵守/準拠して実施すべきか良く検討する必要がある。



DB 研究については、倫理指針²⁾に「既に作成されている匿名加工情報」を用いる研究は倫理指針の対象にならない旨が明記されている。しかしながら、データソースによって、匿名加工情報ではない場合は、倫理指針対象になるケースも存在する。また、「既に作成されている仮名加工情報」についてはインフォームド・コンセントが不要とされているが、既に作成されていない仮名加工情報」の場合は、個人情報保護法に上乗せされる形でインフォームド・コンセントが必要とされているため留意が必要である（なお、この規定は 2023 年春に予定されている倫理指針の改定で見直される方向で議論されている）。さらに、個人情報の取り扱い（匿名加工など）については、個人情報保護法³⁾及び次世代医療基盤法⁴⁾、その他関連の規制に従う必要がある。現状では、匿名加工情報やそのデータの二次利用に関する箇所は個人情報保護法に従うのみで、MA によるエビデンス創出を意図した DB 研究の規制・ガイドラインが整備されていない状態である。

【今後の対応の方向性】

今後、製造販売後 DB 調査以外の MA によるエビデンス創出を意図した DB 研究においても、エビデンスとしての位置付けの明確化、利活用の促進のために、国際的な水準に合わせた規制・ガイドライン整備が望まれる。

一方、臨床研究の論文作成のためのガイドラインとしては、STROBE⁵⁾、RECORD⁶⁾、RECORD-PE⁷⁾等の声明が存在する。また、その他参考になるガイドラインや報告として、ISPOR check list⁸⁾、製薬協のデータベース研究入門⁹⁾があり、日本の National database (NDB) を利用する場合は、NDB 固有のガイドライン¹⁰⁾があり、これらを参照して実施することが望ましい（詳細は、7 章参照のこと）。

データ利用においては、データソースの匿名加工の状況、仮名加工の状況などを確認し、匿名加工情報が否かについて確認することが必要となる。匿名加工情報かどうかの判定は単純なものではないため、専門家の助言をもって判断することが望ましいが、以下の 5 つの基準に沿って加工される。（個人情報保護委員会規則第 19 条）

- ① 個人情報に含まれる特定の個人を識別することができる記述等の全部又は一部を削除すること。
- ② 個人情報に含まれる個人識別符号の全部を削除すること。
- ③ 個人情報と当該個人情報に措置を講じて得られる情報とを連結する符号を削除すること。
- ④ 特異な記述等を削除すること。

【想定される加工の事例】

事例 1) 症例数の極めて少ない病歴を削除する。

事例 2) 年齢が「116 歳」という情報を「90 歳以上」に置き換える。

- ⑤ 前各号に掲げる措置のほか、個人情報に含まれる記述等と当該個人情報を含む個人情報データベース等を構成する他の個人情報に含まれる記述等との差異、その他の当該個人情報データベース等の性質を勘案し、その結果を踏まえて適切な措置を講ずること。

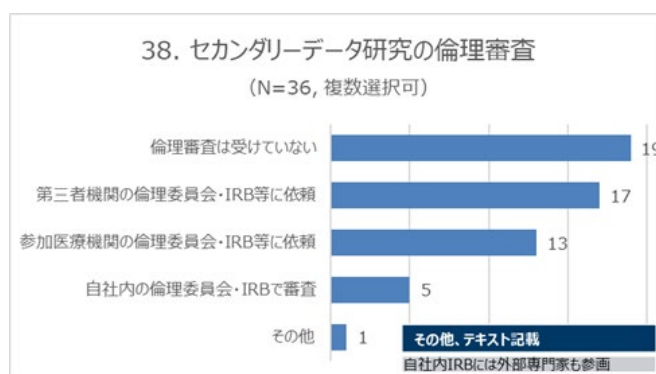
また、製薬協医薬品評価委員会 臨床評価部会からも「医薬品開発及びデータ二次利用における個人情報保護に関する留意点」¹¹⁾が公表されており、こちらも参考となる。匿名加工情報の場合、第三者提供時の公表義務等はあるが、利用、第三者提供ともに同意は不要となっている。データソースが匿名加工情報ではない場合は、倫理指針に従う必要があり、原則同意取得、倫理審査などが必要となる。

なお、次世代医療基盤法は、匿名加工医療情報作成事業を行う者の認定、医療情報及び匿名加工医療情報等の取扱いに関する規制等を定めることにより、健康・医療に関する先端的研究開発などを目的として、平成 29 年 5 月に公布、平成 30 年 5 月に施行されている。

データベース研究における倫理審査の必要性

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、MA が扱うセカンダリーデータ研究では、医療機関の倫理審査委員会での承認を得ている研究（36%：13 社/36 社）、外部倫理審査機関での承認を得ている研究（47%：17 社/36 社）、全く倫理審査を行っていない研究（53%：19 社/36 社）が混在していた（Q.38）。この結果は、セカンダリーデータ研究のすべてが DB 研究を意図した回答であるかは不明瞭のため、DB 研究の傾向については判定できなかった。



DB 研究については、倫理指針²⁾に「既に作成されている匿名加工情報を用いる研究は指針の対象にならない」旨が明記されているため、倫理審査も原則不要である。製薬協 臨床評価部会の製薬企業における RWD の活用促進に向けての報告¹²⁾によると、JMDC と MDV の DB を用いた文献に着目し、PubMed 検索で該当があった 147 件（JMDC：76 件、MDV：71 件）の論文調査結果からは、治験審査委員会若しくは倫理審査委員会の承認を経て実施された研究の割合は、企業が単独で実施した企業主導研究では 13%（2/16）であった。

なお、現時点では、匿名加工情報を用いた DB 研究の倫理審査の経験を有する倫理審査委員会は多くなく、KT4 メンバーの経験によると、審査を断られるケースもある。

【今後の対応の方向性】

DB 研究については、匿名加工情報を取り扱う場合は、倫理指針適用範囲外のため、倫理審査は原則不要である。

一方で、有効性、安全性に係る評価を行い、査読のある雑誌への論文投稿を予定している場合には、倫理審査承認の有無を問われることがある。そのような場合、論文投稿の際のレビュアーなどからの照会に、倫理審査は不要とした適切な理由を回答することで Accept されるケースもあるが、ターゲット雑誌が決まっているのであれば、事前に審査の必要性を調べておくことが望ましい。

なお、倫理指針²⁾には、以下の通り、「適用範囲*」が規定されているが、倫理指針が適用される場合は、倫理指針に準じて、倫理審査が必須となる。その際は、企業主導臨床研究では、第三者機関の倫理審査の利用が 1 つのオプションとして挙げられる。

* 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（本文）（令和 4 年 3 月 10 日一部改正） 第 1 章 第 3 より一部抜粋

第 3 適用範囲

1 適用される研究

この指針は、我が国の研究者等により実施され、又は日本国内において実施される人を対象とする生命科学・医学系研究を対象とする。ただし、他の指針の適用範囲に含まれる研究にあつては、当該指針に規定されていない事項についてはこの指針の規定により行うものとする。

また、次に掲げるいずれかに該当する研究は、この指針の対象としない。

ア 法令の規定により実施される研究

イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究

ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

- ① 既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報
- ② 個人に関する情報に該当しない既存の情報
- ③ 既に作成されている匿名加工情報

なお、倫理審査申請時には、研究者の教育記録の提出を求められる場合がある。そのため、教育記録を作成し適切に保管しておくことが望ましい。

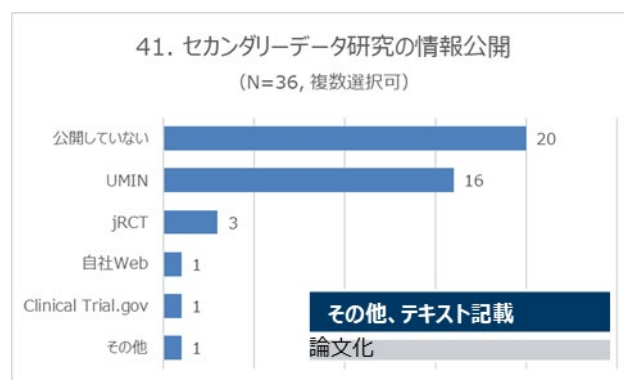
又、データソースにより（匿名加工情報、仮名加工情報など）、倫理的な観点で利用可否の疑義があり、対象症例の同意・研究利用の妥当性の確認が望ましい研究もあり得る。データソースが匿名加工情報ではない場合は、保有者から第三者へデータ提供される際は 利用目的の妥当性に関して倫理審査委員会等で検討されることが必要である。

データベース研究の情報公開に関する考え方

【現状及び課題】

DB 研究については、現時点では、その研究登録の要否に関して一定の認識や見解がある訳ではない。倫理指針²⁾に「既に作成されている匿名加工情報は指針の対象にならない」旨が明記されているため、研究に関する登録・公表の対応も必須ではない。一方、データソースが匿名加工情報ではない場合は、倫理指針第 3 章第 6 の 4 及び 6 の研究に関する登録・公表義務は、介入研究では必須とした取り決めであるが、介入研究以外の研究も登録・公表に努めるよう言及されている。

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、MA 部門が扱うセカンダリーデータ研究では、少なくともセカンダリーデータ研究のみを取っていても、「公開していない」という回答が最多(56%：20 社/36 社)で、情報公開する場合の情報公開先では「UMIN」が最多であった(44%：16 社/36 社) (Q.41)。この結果は、セカンダリーデータ研究のすべてが DB 研究を意図した回答であるかは不明瞭のため、明確なことは言えないものの研究タイプに応じた対応を取っていることが推測される。



なお、研究登録すると、同一又は類似した DB を所持している研究者により、情報公開された DB 研究の内容が盗用、解析され、結果を先に公表されてしまうリスクもあり得る。従って、各社で良く検討することが重要である。又、社内資料作成のみを目的とした DB の解析の場合は、データソースにかかわらず、情報公開は不要と判断されるケースが大半と推測される。

【今後の対応の方向性】

匿名加工情報を取り扱う DB 研究については、研究に関する登録・公表の対応は必須ではないため、研究登録に関しては、各社の SOP や取り決めに応じてその要否が判断されることになると思われるが、一方で、何れの研究に関しても、実施した場合には、パブリケーションバイアスを避ける意図からも、期待する結果が得られなかった場合も含めて公表（報告）することが基本となる。

研究登録を行う場合、倫理指針ガイダンス^{2-c)} 第 3 章第 6 の 4「研究の概要の登録」に明記されている通り、情報の一括検索を可能にする等の観点から、以下に示す jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) 又は UMIN のいずれかに登録することが望ましい。これらのデータベースは、国立保健医療科学院のホームページで一元的な検索が可能である。なお、海外の公開データベースへも登録するかは、各社の SOP や取り決めに応じてその要否が判断されることになると思われる。

- jRCT(Japan Registry of Clinical Trials)
<https://jrct.niph.go.jp/>
- 大学病院医療情報ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム (UMIN-CTR)
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

【参考文献】

1. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズ部会内資料 20211105 製薬協 KT4 データベースアンケート 集計結果報告書（製薬協内資料）
2. 倫理指針の関係ガイドライン・通知
 - a) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（本文）（令和4年3月10日一部改正）
<https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf>
 - b) 施行通知（令和4年3月10日） <https://www.mhlw.go.jp/content/000910918.pdf>
 - c) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス（令和4年6月6日一部改正）
<https://www.mhlw.go.jp/content/000946358.pdf>
 - d) 施行通知（令和3年3月23日） <https://www.mhlw.go.jp/content/000757567.pdf>
 - e) 事務連絡（令和3年4月16日） <https://www.mhlw.go.jp/content/000769922.pdf>
 - f) 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」説明資料
<https://www.mhlw.go.jp/content/000769921.pdf>
3. 個人情報保護法の関係法令・ガイドライン・通知
 - a) 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月30日法律第57号）
 - b) 個人情報の保護に関する法律施行令（平成15年12月10日政令第507号）
 - c) 個人情報の保護に関する法律施行規則（平成28年10月5日個人情報保護委員会規則第3号）
 - d) 個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン（通則編）（平成28年11月30日告示）
 - e) 個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン（第三者提供時の確認・記録義務編）（平成28年11月30日告示）
 - f) 個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン（外国にある第三者からの提供編）（平成28年11月30日告示）
 - g) 個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン（仮名加工情報・匿名加工情報編）（平成28年11月30日告示）
<https://www.ppc.go.jp/personalinfo/legal/>
4. 次世代医療基盤法の関係法令・ガイドライン・通知
<https://www8.cao.go.jp/iryuu/hourei/hourei.html>

【論文化のために確認するガイドライン】

5. STROBE: <http://www.strobe-statement.org/translations/>
6. RECORD: <https://www.record-statement.org/checklist.php>
7. RECORD-PE: <https://www.record-statement.org/checklist-pe.php>

【データベース研究実施の参考文献】

8. A Checklist for Retrospective Database Studies—Report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. SHORT COMMUNICATION| 6 (2)90-97, 2003
[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60137-4/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60137-4/pdf)
9. データベース研究入門 Ver 1.1（2015年11月）（製薬協データサイエンス部会）
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rwd.html>

【National database（NDB）を使用する際のガイドライン】

10. レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン（平成 23 年 3 月・厚労省）

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000135460.pdf>

11. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 特別プロジェクト 3 医薬品開発及びデータ二次利用における個人情報保護に関する留意点 2022 年 4 月

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rfcmr000000028kz-att/privacy_points_remember_202204.pdf

12. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会タスクフォース 2 製薬企業における RWD の活用促進に向けて～現状、課題、論点整理、将来展望 2020 年 4 月

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc00000005k34-att/bd_rwd_sg3.pdf

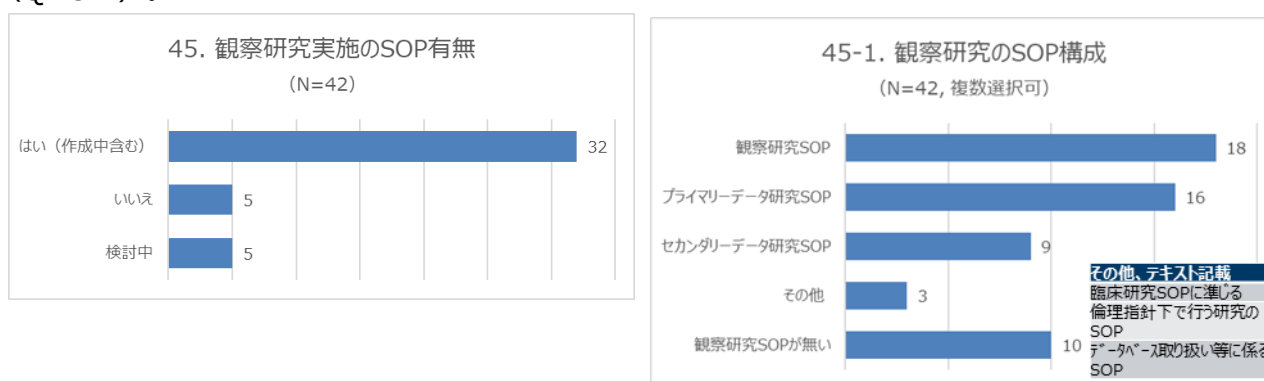
4. 実施・運用手順

SOP・マニュアル等の整備

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、観察研究実施の SOP 有無としては、「整備されている（作成中も含む）：76%（32 社/42 社）」、「検討中：12%（5 社/42 社）」、「整備されていない：12%（5 社/42 社）」であった（Q.45）。

SOP 構成としては、「プライマリーデータ研究及びセカンダリーデータ研究を包括するかたちで SOP を作成している企業：43%（18 社/42 社）」が最も多く、次いで「プライマリーデータ研究の SOP を作成している企業：38%（16 社/42 社）」、「セカンダリーデータ研究の SOP を作成している企業：21%（9 社/42 社）」という結果であった（Q.45-1）。



また、MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、「SOP 作成の参照資料」としては、倫理指針が 51%（19 社/37 社*）と最も多く、次いで薬機法、臨床研究法、個人情報保護法がそれぞれ 11%（4 社/37 社*）という結果であった。*複数回答。

これらの結果を踏まえると、セカンダリーデータを活用した研究を実施しているが、SOP の整備がされていない企業も見受けられた。

【今後の対応の方向性】

DB 研究実施において理想的な社内体制として、SOP など研究を進めるうえでの基本体制が整っていることと報告されている²⁾。

SOP の整備には、社内体制も関係するため、均一化することは難しいが、SOP 整備をしなかった場合には、法令遵守、研究の信頼性の確保などに影響があると考えられるため、SOP もしくはそれに準ずる規定の社内整備が求められる。

SOP 又は手順の作成にあたり、規定されることが望ましい項目は下記のように考えられる。

	SOP 又は手順で規定されることが望ましい項目
1	目的・定義・関連法規について、記載されているか？
2	役割・責任について、記載されているか？
3	社内の意思決定において、科学的な妥当性をレビュー・承認体制について記載されているか？
4	フィジビリティ調査*について、記載されているか？

5	共同研究者、アドバイザー、CRO/ベンダー、受託機関の選定及び、契約について記載されているか？
6	実施計画書の作成および改訂について、記載されているか？
7	SAP 作成について、記載されているか？
8	追加解析の実施について、記載されているか？
9	倫理審査（外部）の実施について、記載されているか？
10	情報公開データベース登録（UMIN・jRCT 等）について、記載されているか？
11	統計解析の実施報告について、記載されているか？
12	結果報告・データ管理・品質管理について、記載されているか？
13	パブリケーション（論文投稿・学会発表等）について、記載されているか？

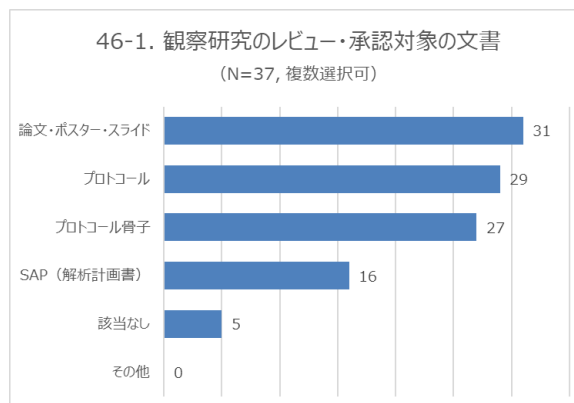
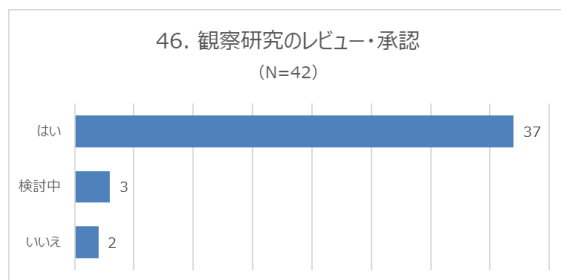
*フィージビリティ調査については、本報告書「第 7 章 科学的妥当性の確保 結果の検証・研究着手前の適切なフィージビリティ調査」を参照。

データベース研究計画の社内審査・承認

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、社内における科学的な妥当性のレビュー・承認としては、「社内におけるレビュー・承認する仕組みが設置済み：88%（37 社/42 社）」であった（Q46）。レビュー・承認する仕組みが設置済みの 37 社について、観察研究の実施状況別にみたところ、プライマリーデータ研究及び、セカンダリーデータ研究を共に実施している企業では 96%（27 社/28 社）でレビュー・承認する仕組みを設置済みであり、残り 1 社も設置を検討中であった。セカンダリーデータ研究のみを実施している企業では 83%（5 社/6 社）でレビュー・承認する仕組みを設置済みであった。また、SOP 整備済みの企業では、94%（30 社/32 社）がレビュー・承認する仕組みを設置済みであり、SOP が整備されている企業では社内審査・承認体制も整備されている傾向がみられた。

レビュー・承認対象の文書では、論文・ポスター・スライドが 84%(31 社/37 社)と最も多く、次いでプロトコルが 78%(29 社/37 社)、プロトコル骨子が 73%(27 社/37 社)であり、解析計画書は 43%(16 社/37 社)と半数以下であった（Q46-1）。レビュー・承認対象の文書の組み合わせとしては、プロトコル骨子、又はプロトコルを承認対象としている企業：97%（36 社/37 社）、「プロトコル骨子、プロトコル、SAP、論文・ポスター・スライド」の全ての文書が何らかの審査プロセスで承認対象としている企業：32%（12 社/37 社）」であった。科学的な妥当性のレビュー・承認については、社内の MA 部内及び、又は部外のレビュー・承認を受けていた。MA 部内外の両方で承認は 18 社、MA 部内のみ承認は 8 社、MA 部外のみ承認は 7 社であった。



【今後の対応の方向性】

DB 研究実施において理想的な社内体制として、社内レビュー体制など研究を進めるうえでの基本体制が整っていることと報告されている²⁾。

倫理指針の対象・対象外に関わらず、科学的な妥当性をレビュー・承認する社内体制を整えることは重要であり、少なくともプロトコル、成果物（論文・ポスター・スライド・総括報告書）を承認の対象とすることが望ましく、必要に応じてプロトコル骨子、SAPを対象とすると良い。MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果においても示されていたように、MA 部内でのレビューに留まらず、MA 部外によるレビュー・承認体制を整える、科学的な妥当性のレビュー・承認について、社外の医科学専門家又は外部審査委員会によるレビュー・承認を受けることで研究の信頼性をより高めることができると考える企業もあった。レビューワーの専門性は次章「5.データベース研究の実施体制」を参照されたい。

【参考文献】

1. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズ部会内資料 20211105 製薬協 KT4 データベースアンケート 集計結果報告書（製薬協内資料）
2. 「製薬企業における医療ビッグデータ活用に向けてーアカデミアとの協力による人材育成と確保ー」 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2019 年度 タスクフォース 2
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005l6w-att/human_resource.pdf

5. データベース研究の実施体制

必要な専門家・担当者の設置

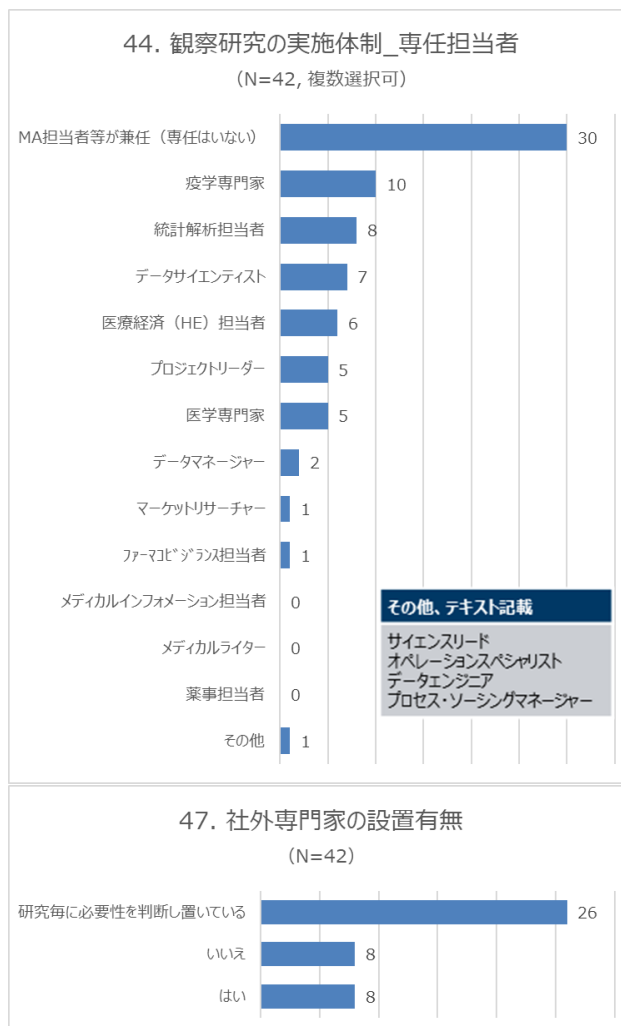
【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果では、エビデンス創出の専任部署を設置しているのは 31%（13 社/42 社）であり、71%（30 社/42 社）の企業で MA 組織内に研究の専任担当者の設置は無く MA 担当者が兼任している実態が明らかになった（Q.44）。

MA 組織で研究専任担当者を置いている企業は限られており、設置している場合の主な職務は、疫学・統計・データサイエンス・医療経済・医学専門家及びプロジェクトリーダーであった。

また社外専門家を設置と回答したのは 19%（8 社/42 社）に留まり、研究毎に設置判断している企業が 62%（26 社/42 社）、8 社では社外専門家の設置は無い、と回答しており、社外専門家との連携が無い研究もあることが示唆されている（Q.47）。

DB 研究の実施には適切に研究を計画し、データを解析、結果解釈できることが必要で、その為にはデータサイエンス、HEOR、疫学など専門性・スキルの確保が重要であり、MA の役割として科学的に妥当で信頼性の担保されたエビデンス創出する為に、実施体制の今後の方向性についてポイントを整理する。



【今後の対応の方向性】

DB 研究の実施における専門性と人材確保については製薬協データサイエンス部会より「製薬企業における医療ビッグデータ活用に向けて—アカデミアとの協力による人材育成と確保—2019 年 5 月」²⁾の報告書が公表されており、その報告書においてレセプトデータ、健診データや電子カルテ情報などを用いた DB 研究は、ソースデータの収集環境を理解するための医療情報学、データの質・研究目的に対する適合性の検討、交絡因子・バイアス調整の手法及び、機械学習などの新たな解析技術の導入に際する知識・経験、医療 DB 活用の基盤整備に係る法規制の確認・遵守など、医療 DB の利用に特化した専門性・知識・体制が求められることが示されている。

求められる職務の専門性や責任範囲などについては組織毎の定義や多様性があると思われるが、MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果及び KT4 での議論を踏まえ、DB 研究で確保することが求められる専門スキル・役割について下記の通り例示した。

表 5-1：データベース研究実施で求められる専門スキルと役割の例示

職名	主な役割
医学専門家	対象疾患及びその診断、治療、予後及び実臨床でのプラクティスに基づくインプット
疫学専門家	疫学の知識・手法・ガイダンスに基づく研究の企画・実施両面でインプット
データサイエンティスト	医療データの加工・構造化、解析アプローチの設計及びデータセットの構築
プログラマー	医療データに特化した解析プログラミングの実施(i.e. SAS、R、Python)
統計解析担当者	DB 研究での解析計画の立案及び解析妥当性の検証等
HEOR 担当者	アウトカム研究・医療経済効果、医療技術評価
研究担当者	リーダーシップ・プロジェクトマネジメント

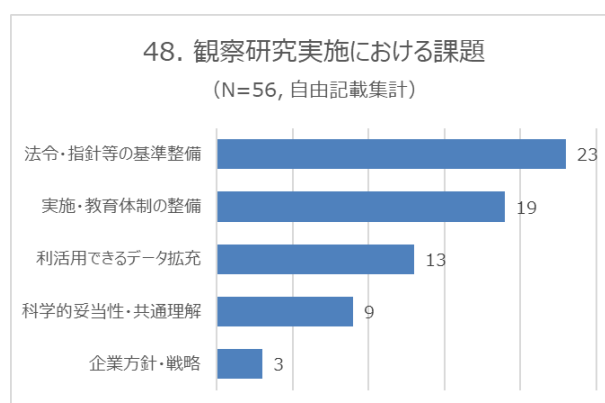
また同報告では、医療分野に関わらずデータサイエンス分野の人材やデータアナリストは本邦で不足していることが指摘されており³⁾⁴⁾、社内で全ての専門性・スキルを確保することは困難であると考えられることから、実施体制では以下のいずれかの方法、又はその組み合わせで、これらの専門性を補完的に確保し、研究の企画・実施・公表を行うことを検討されたい。

1. 十分な経験・知見を持った専門家・担当者を社内に確保する
2. 社外専門家との協業体制を構築する
3. 専門家の所属する社内他部署との協業体制を構築する
4. 委託先 CRO にて十分な経験・専門性を持った担当者を確保する

担当者の教育・育成

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果では、観察研究実施における課題として、専門性のある人材のプールが十分でない、実施件数・規模的に専任体制への投資が得られ難い、専門スキル必要性の社内・業界での認識が十分ではない等、「実施・教育体制の整備」が多数挙げられている（Q.48）。多くの企業で DB 研究の知識・スキルを有する人材が不足、担当者の教育体制が整っていない現状があり、医療 DB 利活用が進まない要因となっている可能性がある。



DB 研究では、研究のデザイン設計やデータの構造化、データマネジメント、解析などデータサイエンティストに代表される専門的な能力が求められる一方、多くの企業では専任担当者・専門家が存在していないことから、十分に教育や研修を行えるだけの経験・ノウハウが乏しく、その必要性が認識されていても、体系的に学ぶプログラム・コンテンツなど教育環境が十分整備されていない可能性がある。

また上記のようなサイエンスの観点のみでなく医療 DB の利活用に際しては、個人情報取り扱い等、規制に関しても専門的な知識が求められ、最新の情報に基づく研修が必要となる。

【今後の対応の方向性】

研究実施に関する教育・育成：効果的に教育・育成を行う前提として、担当者に求められるスキル要件を定義する為にも、社内での DB 研究の実施体制、及び CRO 等の外注業者、社外医学専門家を含めた実施体制と役割分担を整理しておくことが重要である。

次に、DB 研究担当者として求められるスキル要件を役割毎に定義しておく。例えば、リーダーシップ、プロジェクトマネジメント、データサイエンス、メディカルライティングなど、どのように分業するかを定め職務毎に求められるスキルが定義されていると良い。一般に想定される職務は表 5-1：データベース研究実施で求められる専門スキルと役割の例示を参照されたい。

定義したスキル要件に応じて必要な研修・教育プログラムを用意することが望ましい。DB 研究に従事する担当者については、一般的な疫学研究に関するテキスト・研修（例：ロスマンの疫学、ICR 臨床研究入門など）を必修・必修にすることで基礎的な知識を学ぶことが出来る。また公衆衛生の講座を保有する一部の大学では、社会人が受講可能な体系的な臨床研究・疫学研究のカリキュラムを提供している場合があり、より体系的また実務的なスキルを学ぶことが出来る。また ISPOR、日本疫学会、日本薬剤疫学会、日本臨床疫学会など関連学会において、セミナーや研修などが提供されており、学術集会においては最新の知見・傾向・トピックを得る機会として有用である。

社内での教育・スキル強化促進の為には、社内の専門家の設置・育成が効果的であり、大学での公衆衛生の学位取得、或いは学位保持者の採用は効果的である。例えば疫学の専門家・担当者であれば、公衆衛生学修士（MPH）は、疫学に関する基本的な知識を体系的に修めている為、専任担当者として、社内のスキル向上の教育担当者としても有効である。学位の取得はしないまでも、大学によっては企業等研究員、或いは講座研究員として受け入れている場合もあり、向上すべき学習課題が明確に設定できる場合にはひとつの実践的なスキル獲得の選択肢となりうる。

研究実施に関する規制・環境の周知：医療 DB 利活用・DB 研究に係る規制・指針・ガイドラインに関する社内の周知は適切な研究実施には不可欠である。規制等に関する社内での研修体制・研修プログラムの確立、社外での研修機会の特定には、体制整備をリード出来る人材の確保、社内での体制整備に関する必要性の共通理解などの啓発活動が必要である。

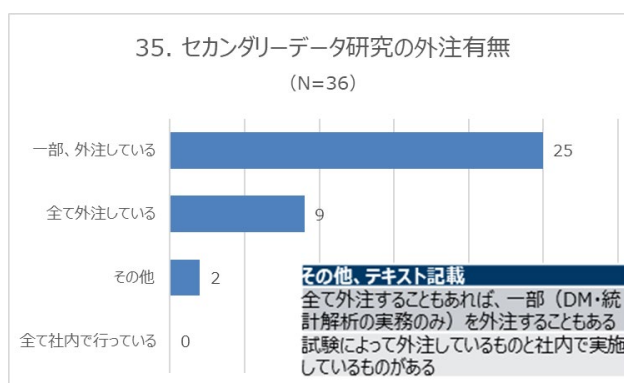
特に、用いる医療 DB によって倫理指針の適用・倫理審査が必要となるような研究では、研究者は倫理指針及びその他関連する法規制の研修を受け、記録を残していることが望ましい。

外部 CRO の選定と役割分担

【現状及び課題】

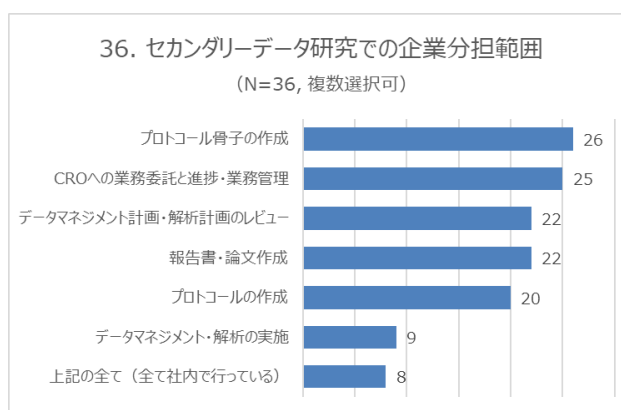
MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果では、DB 研究の実施経験がある 36 社のほぼ全社が研究実業務の一部、又は全てを CRO へ外注している現状が確認された(Q.35)。

企業の役割分担についての質問では 36 社中 10 社でプロトコル骨子の作成を企業では行っておらず、CRO が一部或いは大部分の専門性・役割・機能を担っているケースが含まれる可能性を示唆している(Q.36)。



特に、多くの企業で「データマネジメント」「解析計画の作成」「プログラミング・解析」業務を外注しており、研究実施の科学的な妥当性及び品質が CRO の受託体制・経験・能力に依存する為、CRO の選定は研究内容を踏まえて慎重に検討を行うべきである。

特に昨今 DB 研究支援のサービス提供を行う業者が増えている一方で、各業者の受託体制・実施手順・品質管理のレベルやサービス内容・実績は様々であり、CRO 選定及び委託の際の留意点など今後の対応の方向性について示す。



【今後の対応の方向性】

業者によって、研究受託の範囲、実績及び実施体制には差異がある為、業者からのサービス提案書をもとに個々の研究内容・利用データ種別に応じて必要なサービス提供可否を確認し CRO を選定することが望ましい。CRO 選定の際に確認しておくべきポイントとして表 5-2 に例示した。

表 5-2: CRO 選定の際に確認しておくポイントの例示

項目	内容
実績	実施件数・内容、利用実績のあるデータソース、論文件数、疾患・治療領域
受託可能業務	- 企画立案 - データベース選定 - フィージビリティ調査 - プロトコル作成 - 解析計画の立案 - 解析データセットの構築 - プログラミング・解析 - 解析結果報告書・論文作成
実施体制	- 担当者の経験・専門性 (担当者の公表論文リスト、実績、略歴) - 受託チーム編成 - リソース状況 - 教育体制・記録
解析ツール等	- 解析ソフト、プログラム言語 - IT インフラ・セキュリティ
品質管理	SOP 等の整備状況、ダブルプログラミングを含む実装されている品質管理手順
納品物	- プロトコル - 出カイメージ - 解析計画書 - データ仕様書 - 解析データセット - プログラミング・ソースコード - 解析結果の帳票 - 解析結果報告書 - 総括報告書 - 品質管理に関する記録・報告書等

表 5-2 に加えて、それぞれの項目・情報収集と評価の観点について以下参考として整理した。情報提供依頼書・サービス提案依頼書等にて、委託先の経験・担当者のスキル・品質管理及び期待される成果物が得られるか、提案に含めるべき情報・要件定義を行うことと、サービス提案を受けて必要十分な体制であるか協議・確認した上で選定を行うことが望ましい。

【実績】論文化された研究の受託実績データ、委託予定の研究で利用する DB を用いた解析経験、及び研究実施の対象疾患での DB 研究の受託経験を確認・評価できるデータがあると CRO の経験値を知る上で有用である。

【実施体制】受託体制でどんな職務・担当者がアサインされるか、編成されるチームメンバーの実績・経験及び教育記録、当該チーム・リソースを確保できる期間などの情報は、委託予定の研究を実行するに十分な体制が評価するのに有用である。

【解析ツール等】解析ソフト、プログラミング言語、その他解析実施の IT ツール・プラットフォームなどの情報は具体的にどんな環境で作業を行っているかが分かり、想定する解析が可能かの評価に有用。また IT セキュリティは昨今、サイバー攻撃等による情報漏洩の事案も発生していることから、十分安全なセキュリティ体制・管理になっているか確認することはリスク管理の観点からも有用である。

【品質管理】SOP の整備を含めた品質管理手順を確認できる情報があると、委託した業務がプロトコル骨子或いはプロトコルに沿って適切に運用されるか、どの程度の品質管理が成果物に対して行われるか判断するのに有用である。

【納品物】委託した業務の中間・最終成果物としての納品物の特定と、依頼者の著作権が保持されることの確認は、結果の公表・利用・応用を行う際に思いがけぬ制限を受けないようにするため有用であり、また解析計画書、データ仕様書、解析データセット、プログラミングのソースコード、解析結果・出力を入手しておく、実施された解析の検証・追加解析する際に有用である。

また選定においては CRO へどんな研究を委託したいのかを適切に伝えることも重要である。その際の提案要求書（request for proposal）準備に関する留意点はデータベース研究入門⁵⁾ 日本製薬工業協会 データサイエンス部会に分かりやすく解説してあるので参照されたい。

部門間の連携及びデータベース運用

【現状及び課題】

医療 DB の利活用範囲の拡大により、複数部門（例：臨床開発・PV・MA）で DB 研究を実施或いは実施を検討している企業も増えている一方で、社内の部門間で目的が異なる為にそれぞれ独立した実施・対応・体制になりがちである。部門横断的に見た際に、社内の経験・学びの共有、重複作業の回避、またデータ資産の共有など、課題として認識されている事例があるのではないだろうか。

DB 研究の為に購入する DB は、それ以外の目的でも部門間で相互利用することが可能であり、DB 研究の進め方・実施体制・必要な専門性はその目的の違いに関わらず概ね共通している。医療 DB を活用したエビデンス創出を目指す上で、専門性の確保・体制構築・人材育成が共通の課題として MA 部会 観察研究アンケートでも指摘があり、また専門性の高い担当者の採用・育成が容易ではないことを踏まえると、部門間での連携及び DB の運用・管理の整備を行い全社的な整合性を図ることは課題のひとつとして矛盾は無いと思われる。

【今後の対応の方向性】

データベースの運用・管理：DB 自体は汎用性も高く、ひとつの研究目的のみならず、社内で共有し多様な目的で再利用が可能であるため、少なくとも社内において保有されている全てのデータ資産のライブラリー化などの可視化と、再利用が可能となる管理・運営体制が構築できることが望ましい。

また保有データの利便性向上の観点では、可能であれば部門間で将来的な用途も含めて DB のニーズを集約し、多くのニーズに対応できるようなデータ購入・アクセスの方針が合意できることが望ましい。ニーズを統合することで重複データの購入が避けられ、汎用性の高いデータの購入、また DB ベンダーとの戦略的な提携機会に繋がる可能性も考えられる。

実施体制及び部門間の連携：DB 研究においては目的が異なっても、研究実施のプロセスや求められる経験・スキルにお

いては共通する部分が多いため、DB 研究を実施する組織間で、部門横断的な取り組み・連携が出来ることが望ましい。例えば、部門間で連携できる仕組みにより、専門スキル・担当者を持たない部署であっても部門横断的な分業・協力によりDB 研究の実施は可能である。また DB 研究に係るスキル研修機会の共有、DB 研究に係る経験・ノウハウの共有など、組織的な機能強化で相乗効果が期待される。また DB 研究に係る専門性を集約した部門又は機能を置き、実施体制の整備（リソース・専門性）・研究の実施・研究に伴う経験も効果的に集中させることで組織強化を加速することも可能性として考えられる⁶⁾。但し、連携・分担においては、GCP/GVP/GPSP 下の DB 研究と製販後の MA 活動におけるエビデンス創出を目的とした DB 研究で信頼性の基準・バリデーション等の要件の違いに留意する必要がある。

医学専門家・アカデミアとの協業における留意点

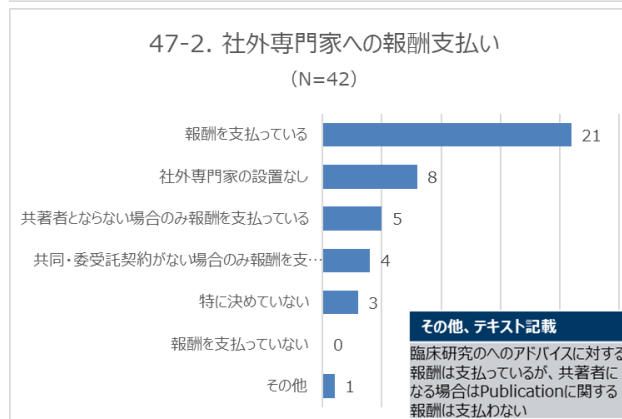
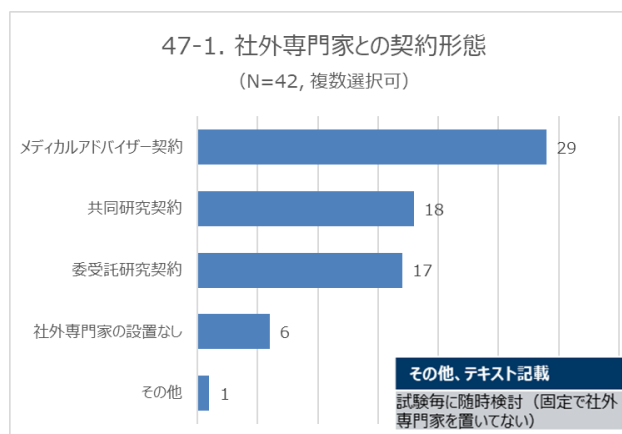
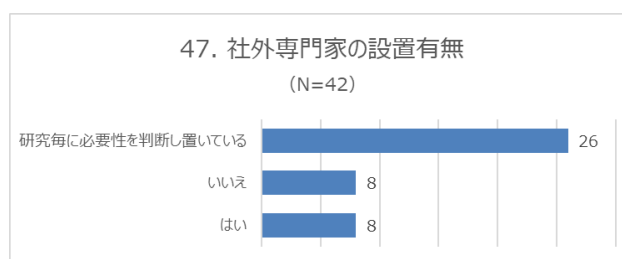
【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果では、観察研究における社外専門家の設置有無は、「研究毎に必要性を判断し置いている：62%（26 社/42 社）」との回答が多数を占め、研究内容に応じて社外専門家を設置している状況が確認された（Q.47）。

また、社外専門家との契約形態は、「メディカルアドバイザー契約：69%（29 社/42 社）」が最も多かったが、医療機関との共同研究や委受託契約も 4 割程度あり、各社契約方法を使い分けていた（Q.47-1）。このため、個人との契約と医療機関との契約が重複している可能性も考えられた。

社外専門家への報酬支払いは、「報酬を支払っている：50%（21 社/42 社）」との回答が最も多く、条件付きで支払っているとの回答やルールを定めていないとの回答も見られたが、「報酬を支払っていない」との回答はゼロであり、社外専門家へは何らかの形で報酬を支払っていることが確認された（Q.47-2）。

企業と医療関係者との関係性には十分な透明性が求められている。不適切な報酬額の設定や契約書の不備があれば第三者から不適切な研究バイアスや利益供与を疑われるリスクがあり、社外専門家個人との契約と所属医療機関との契約とが重複することで二重支払いの嫌疑を招くリスクも考えられる為、業務対価に対する適切な報酬額の設定と契約書における明確化は課題である。



【今後の対応の方向性】

社外専門家への報酬の支払いに関しては、契約書等において社外専門家としての役割と業務内容に見合った報酬額を明確にした上で合意されている必要がある。MA 部会 観察研究アンケート¹⁾では、社外専門家のどのような業務

に対して対価を支払っているかまでの詳細な調査は行っていないが、社外専門家が論文の著者となることが想定される場合には、報酬が論文への不適切な影響を疑われることが無いよう留意すべきである。社外専門家への論文への関与についてどの業務や役割が論文への関与に相当するかの切り分けは明確には難しい場合もあり得るが、報酬が支払われる業務内容を明らかにするとともに、果たす役割に対して説明可能で適正な金額である必要がある。

また、社外専門家との契約形態として、アドバイザー契約と委受託・共同研究契約の混在も示唆されており、仮に両契約が存在する場合は、誤って重複した報酬を支払わぬよう十分留意すべきである。適正で説明可能な報酬額であることを担保するために、企業内で一定の金額に対する基準や考え方を決めること等も、一つの方法に成り得ると考えられる。

【参考文献】

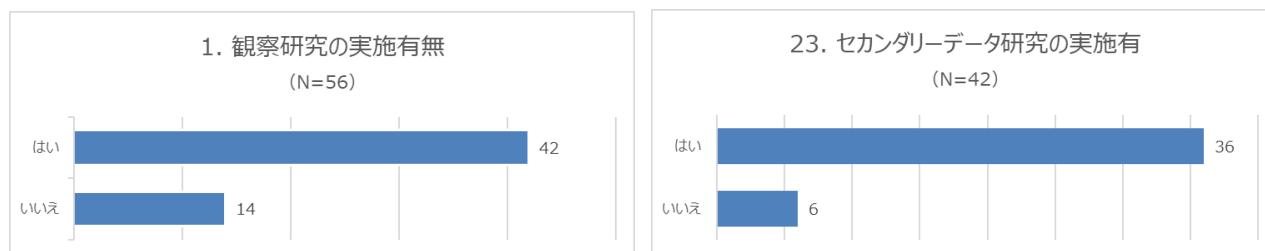
1. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズ部会内資料 20211105 製薬協 KT4 データベースアンケート 集計結果報告書（製薬協内資料）
2. 「製薬企業における医療ビッグデータ活用に向けて―アカデミアとの協力による人材育成と確保―」 日本製薬工業協会 2019 年度 タスクフォース 2
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005l6w-att/human_resource.pdf
3. 経済産業省「- IT 人材需給に関する調査 - 調査報告書」
https://www.meti.go.jp/policy/it_policy/jinzai/houkokusyo.pdf
4. データサイエンティストの採用に関するアンケート 2022 年 3 月 31 日一般社団法人 データサイエンティスト協会
https://www.datascientist.or.jp/common/docs/corporate_research2021.pdf
5. データベース研究入門 日本製薬工業協会 データサイエンス部会 2015 年度タスクフォース 3「Real World Data の活用」
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000007olq-att/rwd.pdf>
6. 「製薬企業における RWD の 活用 促進に向けて～現状、課題、論点整理、将来展望～」日本製薬工業協会 2020 年 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 2
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005k34-att/bd_rwd_sg3.pdf

6. データベースの種類、品質及び妥当性

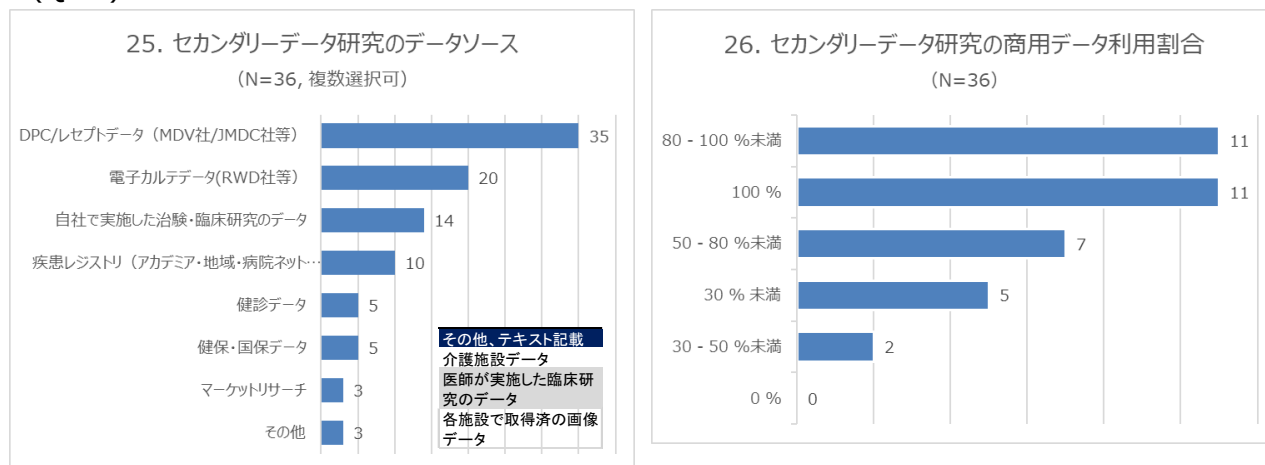
目的に即したデータベースの選定・評価

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、75% (42 社/56 社)の企業で観察研究の実施経験がある一方で、25% (14 社/56 社)の企業では観察研究の実施経験がないという結果であった(Q.1)。また、観察研究の実施経験がある企業におけるセカンダリーデータ研究の実施経験は 86% (36 社/42 社)であり、14% (6 社/42 社)の企業ではセカンダリーデータ研究の実施経験がないという実態も同時に確認された(Q.23)。



一方、セカンダリーデータ研究のデータソースの選択では、「DPC/レセプトデータ(MDV 社/JMDC 社等) (97% : 35 社/36 社)」が最も多く、次いで「電子カルテデータ(RWD 社等) (56% : 20 社/36 社)」、「自社で実施した治験・臨床研究データ (39% : 14 社/36 社)」、「疾患レジストリ(アカデミア・地域・病院ネットワーク等) (28% : 10 社/36 社)」という順番であった(Q.25)。さらに、セカンダリーデータ研究で、100%商用データを利用しているのは 31% (11 社/36 社)、80%以上商用データ利用しているのは 61% (22 社/36 社)と半数以上を占めていることが判明した(Q.26)。



セカンダリーデータ研究では、各企業で、関心のある疾患領域や CQ、研究目的に対して RQ に落とし込んだ上で研究デザインを設定し、最終的に使用する DB を選定していると考えられるが、現状で MA が主導して実施するセカンダリーデータ研究のデータソースとしては DPC/レセプト DB (MDV 株式会社/株式会社 JMDC)や電子カルテ DB (RWD 株式会社)といった商用で匿名加工情報として一般的に認知されている DB や、各社で保有する治験・臨床研究 DB の二次利用に占める割合が多い実態が判明した。一方で、観察研究やセカンダリーデータを利用した DB 研究の実施経験がない企業も一定数は存在しており、DB 研究の実施経験が少ない企業も含めて、DB の種別やその特徴を十分に理解できていないことが懸念される。また、DB 研究の実施過程においては、設定した RQ や研究目的、研究デザインに適した DB を適切に選択する過程が重要であると考えられるが、DB には二次利用であるが故にそれぞれに背景や特徴、リミテーション、バイアスが存在することを事前に理解して選定する必要がある。

以上から、課題や現状として、DB 研究の実施経験がない、あるいは少ない企業では、MA として DB の種別やその特徴について十分に理解が浸透していない場面があることや、DB 研究の実施過程では、設定した RQ 及び研究目的、研究デザインに対して、適切な DB が選定出来ず、研究として展開できていない可能性、DB 研究において RQ 及び研究目的に沿った解析を行う上で、解析妥当性に疑義が生じるほどデータ欠損、バイアス、交絡が含まれる可能性を DB 選定段階で考慮できていない場合があることが考えられた。そこで、目的に即した DB の選定・評価に関する、今後の対応の方向性についてポイントを整理する。

【今後の対応の方向性】

まず、MA が主導して実施する DB 研究の目的で利用可能で代表的な DB の種別とその特徴等を日本薬剤疫学会「薬剤疫学と DB タスクフォース」がまとめている DB 一覧²⁾や独立行政法人医薬品医療機器総合機構から発表されている「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」³⁾を参考に一覧にまとめたので提示する。(表 6-1)

なお、各 DB それぞれにも個別の特徴があるため、更に詳細は日本薬剤疫学会の DB 一覧²⁾を参照するとともに各 DB のホームページ等を参照して吟味することが望ましい。

表 6-1：代表的な DB の種別とその特徴

ソース	医療機関由来ベース		調剤薬局由来ベース	保険組合由来ベース	その他由来ベース
メインデータ	電子カルテ(オーダリングシステム、フリーテキスト、臨床検査値、バイタルサイン等)	DPC データ(様式 1、様式 3、様式 4、E ファイル、F ファイル等)	調剤レセプト	各種レセプト(医科、歯科、調剤、DPC + 健康診断)	患者アンケート、医師アンケート、PHR(モバイル情報、アプリ情報等)
代表的な DB	MID-NET、RWD データベース、徳洲会メディカルデータベース、千年カルテなど	MDV データ、JMDC 医療機関データベースなど	IQVIA NPA data、Cross Fact、日本調剤株式会社処方箋データベースなど	NDB、JMDC Claims database、IQVIA Claims data、JammNet データベース、DeSC database、MDV データ、CrossFact など	NHWS、PatientsMap、各種アプリケーションなど
特徴	診療情報に関するデータ項目数が多く臨床検査値やバイタルサインが取得可能、臨床検査値やバイタルサインによりアウトカムの設定や交絡調整等に対応できる	患者網羅性が幅広い、入退院サマリによりアウトカム情報や疾患重症度を捕捉しやすい	速報性が高い、薬剤の処方実態を幅広く把握できる、スイッチ処方把握可能	追跡性が高い、組合員の扶養家族の情報も捕捉可能、加入者台帳データが利用できる DB や国民健康保険や後期高齢者医療制度の情報を収集している DB もある	患者や医師等の主観によるアンケートや対象者のリアルタイムな情報が PHR として収集可能
リミテーション	転院すると追跡不可、施設に偏りがあり DB の対象となる施設の情報がしか捕捉できない	転院すると追跡不可、施設に偏りがあり DB の対象となる施設の情報がしか捕捉できない(入院・急性期患者が中心)	どの疾患に対する処方か把握できない、診療行為や臨床検査値に関するデータが取得できない	企業の健康保険組合のみでは高齢者の情報が限定される、レセプト病名の存在、自費診療等の健康保険の対象外である医療行為が収集できない、臨床検査値が取得できない	前向きなデータ収集になる可能性もあり個人情報の取扱いに注意が必要、標準化に課題

また、商用で利用できる DB 以外に、行政機関が保有する DB として NDB や MID-NET、介護保険総合 DB、DPC DB などがあり、学会や医療機関等のアカデミアが保有する疾患登録 DB(レジストリ DB)や行政機関が主体となり法律に基づいて運営されている公的医療情報 DB(全国がん登録 DB、指定難病患者 DB、小児慢性特定疾病児童等 DB)なども存在する。なお、レジストリ DB に関しては、厚生労働省が主管で運用しているクリニカル・イノベーション・

ネットワーク(CIN)事業があり、国内に存在する患者レジストリ及びコホート研究の情報が収集ならびに整理され、それらの検索システムを構築し公開されている。(参照：CIN レジストリ検索システム: <https://cinc.ncgm.go.jp/>)

DB の選定に際しては、設定した RQ 及び研究目的、研究デザインに応じて、必要な集団のサイズ、病名等のデータの確からしさ、情報(曝露、アウトカム情報、交絡因子、効果修飾因子等)等の網羅性や継続性、迅速性、専門性を有するかの視点で DB を評価し検収することが重要である。DB 選択の一助となるチェックリストが日本製薬工業協会医薬品評価委員会 データサイエンス部会⁴⁾で作成され公開されているのでアップデートの上で参照して DB を適切に選択することが望ましい。(表 6-2) その際に、DB ベンダーや保有者に対して、Request for Proposal を依頼し、フィードバックされた情報を十分に考慮し、選択した DB の品質や DB 特有のバイアスの存在を十分に留意して評価することを推奨する。^{3),5)} 上記を考慮して、DB 研究に利用する DB を総合的に選択する。

表 6-2：DB 選択の一助となるチェックリスト

チェック項目	確認済み	DB ベンダーに確認が必要
対象集団はカバーされているか：患者数、網羅性、代表性		
研究に必要な変数が含まれているか：曝露、アウトカム、重要な交絡因子、他の変数が、十分に詳細に、偏りなく含まれており、かつ研究に利用可能であるか		
継続的に、一貫性を保ってデータが収拾されているか：個々人で、またデータ全体として、データ収集が途切れる期間がないか、データ収集や診断・診断基準、保険償還の規定やコーディングの方法が途中で変更されていないか		
追跡期間と最新データ取得の時期：平均追跡期間や曝露が起こってから調査までの期間は、対象となるアウトカムが起こるのに十分に長い期間であるか？		
DB ごとの専門性：その DB を利用するに当たり、社内また社外で専門家が必要か		
DB の品質：データの収集方法や収集されたデータのクリーニング等の取り扱い、モニタリングや CSV の有無などを考慮して DB に含まれるデータの粒度や鮮度、情報の欠損、ノイズ等が適切か		
DB の一般化可能性：DB で収集している参加施設の背景や対象とする疾患の重篤度等に偏りがいないか		

候補となる DB が上記条件を総合的に満たさないと判断される場合は、プライマリーデータとしてのデータ取得も含めて考慮する必要がある。また、設定した各種条件定義で、候補とする DB から適切にデータを抽出でき研究計画を実行できるかの視点でフィージビリティ調査を実施することで必要に応じて検証することが望ましい。なお、フィージビリティ調査の段階では、アウトカム評価を実施しないことに留意するべきである。さらに、設定したアウトカム定義や他の要因（対象集団や曝露、交絡因子の定義等）におけるアルゴリズムの妥当性を必要に応じてバリデーション研究を実施して検証することも考慮する⁶⁾⁻⁸⁾。実施が難しい場合は、既報で参考になる情報を調査し必要に応じて参照することが望ま

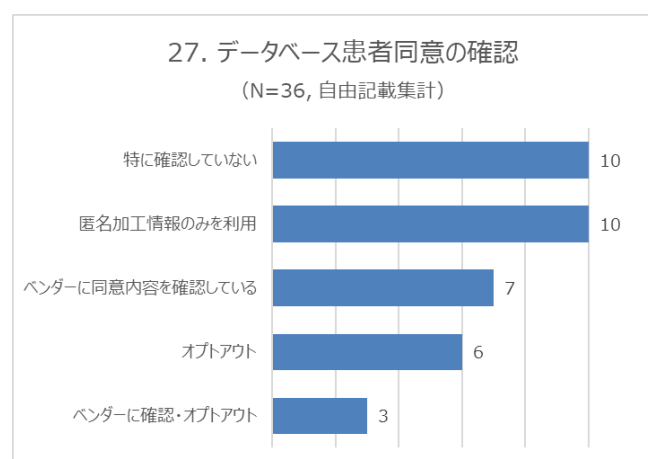
しいが、既報の情報もない場合は、設定したアルゴリズムの妥当性に不確実性が残る可能性も考慮し、研究のリミテーションとして扱って評価する。

上記を踏まえて、RQ 及び研究目的に即したデータセットの定義を設定しデータ抽出を行うが、その際に、作成・保存すべき文書として、「抽出手順書」、「抽出条件を記載した記録」、「抽出に関する作業記録」、「抽出条件変更・修正経緯を記載した記録」などを考慮しておくことを推奨する。

データベース 2 次利用の妥当性（個人情報保護・同意取得）

【課題及び現状について】

病歴情報は個人情報保護法において要配慮個人情報として規定されており、適切に加工、利活用することが求められている。一方で、MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、商用 DB で匿名加工情報として一般的に認知されているもの以外のデータ二次利用に際し、患者同意をどのように確認(担保)しているかという質問に対して、「匿名加工情報(商用 DB)のみを利用 (28% : 10 社/36 社)」という回答と併せて、「特に確認していない (28% : 10 社/36 社)」という回答が最も多く、選定した DB が匿名加工情報かそうでないか、個人情報に遡ることができるか適切に判別できていない可能性があることが考えられるとともに、各関連法規に併せて情報を適切に扱えているか不安に感じているという企業コメントも寄せられていた (Q.27)。



以上から、課題や現状として、匿名加工情報を利用する場合では、原資料には戻れないことを前提条件としているが、その前提条件を担保する上で、DB のベンダーや保有者に対して、DB 利用者として確認が必要な事項が整理できていない可能性が考えられる。また、匿名加工情報でない情報を利用する場合では、本来、個人情報を含む DB 利用において同意取得が必要な場合も、企業側で患者同意を確認あるいは担保できていない可能性も想定された。そこで、DB2 次利用の妥当性に関して個人情報保護や同意取得の観点 considering、今後の対応の方向性についてポイントを整理する。

【今後の対応の方向性】

第 3 章「規制・ガイドラインの遵守・倫理的な配慮」の「適用されるべき規制・指針・ガイドラインの特定」の【今後の対応の方向性】でも提言したように、まずは、DB 研究に利用する DB がどのようなデータを扱っているか情報の特性を正確に理解して利用する必要がある。使用する DB 毎に、データベース内容・特徴・出自等に基づき、当該研究目的で活用しうる範囲の吟味が必要な場合には、社内外の法務、個人情報保護法専門家にも相談の上で精査・検討することが望ましい。使用するデータが完全な匿名加工情報なのか、場合によっては遡って個人情報まで到達する可能性を完全には否定できないかどうかの性質を適切に見極めることが肝要である。そこで、【匿名加工情報として利用する場合】と【匿名加工情報でない情報として利用する場合】にそれぞれ分けて、今後の対応の方向性を下記にて提示する。

【匿名加工情報として利用する場合】

DB 利用者の視点で匿名加工情報作成事業者あるいは匿名加工情報取扱事業者に対して必要な確認チェックポイントを個人情報保護法で要求している内容をベースに表としてまとめたので例示する。(表 6-3, 表 6-4)

表 6-3 : DB ベンダーや保有者への確認チェックポイントの例示

(対象 : 匿名加工情報を作成する個人情報取扱事業者(匿名加工情報作成事業者))

	確認事項
1	自らが主体となって匿名加工情報の作成を行っているか？
2	匿名加工情報を作成するときは、適正な加工を行っているか？ 1) 個人情報に含まれる特定の個人を識別することができる記述等の全部又は一部が削除されているか？ 2) 個人情報に含まれる個人識別符号の全部が削除されているか？ 3) 個人情報と当該個人情報に措置を講じて得られる情報とを連結する符号が削除されているか？ 4) 特異な記述等が適切に削除されているか？ 5) 上記のほか、個人情報と DB 内の他の個人情報との差異等の性質を勘案し、適切な措置が講じられているか？
3	匿名加工情報を作成したときは、加工方法等の情報の安全管理措置が適切か？
4	匿名加工情報を作成したときは、当該情報に含まれる情報の項目を公表しているか？
5	匿名加工情報を第三者提供するときは、提供する情報の項目及び提供方法について公表するとともに、提供先に当該情報が匿名加工情報である旨を明示しているか？
6	匿名加工情報を自ら利用するときは、元の個人情報に係る本人を識別する目的で他の情報と照合していないか？
7	匿名加工情報を作成したときは、匿名加工情報の適切な取扱いを確保するため、安全管理措置、苦情の処理などの措置を自主的に講じて、その内容を公表するように努めているか？

表 6-4 : DB ベンダーや保有者への確認チェックポイントの例示

(対象 : 匿名加工情報 DB 等を事業の用に供している匿名加工情報取扱事業者)

	確認事項
1	自らが主体となって匿名加工情報の作成は行っていないか？ (個人情報取扱事業者ではなく、匿名加工情報取扱事業者か？)
2	匿名加工情報を作成する委託先が、適正な加工を行っているか？ 1) 個人情報に含まれる特定の個人を識別することができる記述等の全部又は一部が削除されているか？ 2) 個人情報に含まれる個人識別符号の全部が削除されているか？ 3) 個人情報と当該個人情報に措置を講じて得られる情報とを連結する符号が削除されているか？ 4) 特異な記述等が適切に削除されているか？ 5) 上記のほか、個人情報と DB 内の他の個人情報との差異等の性質を勘案し、適切な措置が講じられているか？
3	匿名加工情報を作成する委託先と適切な契約が存在してその範囲が適切か？
4	匿名加工情報を作成する委託先の監督を適切に実施しているか？
5	匿名加工情報を第三者提供するときは、提供する情報の項目及び提供方法について公表するとともに、提供先に当該情報が匿名加工情報である旨を明示しているか？

6	匿名加工情報を利用するときは、元の個人情報に係る本人を識別する目的で加工方法等の情報を取得し、他の情報と照合していないか？
7	匿名加工情報の適切な取扱いを確保するため、安全管理措置、苦情の処理などの措置を自主的に講じて、その内容を公表するように努めているか？

特に、表 6-3.2 ならびに表 6-4.2 で示した項目を重点に使用する DB が匿名加工情報に該当するかどうか、さらには適切な方法で加工や運用されているかを判断することが求められる。また、匿名加工情報として使用することを前提とする場合は、DB のベンダーや保有者との契約段階で、当該 DB が匿名加工情報であることを明記して担保しておくことが推奨される⁹⁾。なお、使用する DB が匿名加工情報(もしくは、個人に関する情報に該当しない既存の情報)であると断定できる場合は、倫理指針の対象外という前提で扱って研究を実施できるが、論文投稿などを考慮して倫理指針の対象として研究を実施することを制限するものではない。

また、匿名加工情報を作成する個人情報取扱事業者に対して、事前に確認しておくことが望ましい確認チェックポイントをまとめて例示する。(表 6-5)

表 6-5：DB ベンダーや保有者への確認チェックポイントの例示
(対象：匿名加工情報を作成する個人情報取扱事業者)

	確認事項
1	扱っている個人情報データ数はどのくらいの規模か？
2	個人情報保護法に関する手順書やプライバシー基準があるか？
3	個人情報保護のコンプライアンス担当者、個人情報保護管理者を機関内に設置しているか？
4	個人情報取り扱い時の記録の維持管理方法は設定されているか？
5	従業員に対してプライバシーおよび個人情報保護法に関して継続した教育を行っているか？
6	個人情報にアクセスできる個人に対して、機密保持契約を締結しているか？
7	個人情報保護法やサイバーセキュリティに関する保険に加入しているか？
8	個人情報データを利用する業務上の目的を持つ者にアクセス(閲覧及び編集の両方)を制限するために、体系的なアクセスコントロールができていないか？

【匿名加工情報でない情報として利用する場合】

医療情報を含む要配慮個人情報を個人情報として、取得時の目的以外で利用する場合や第三者から提供を受けて利用する場合は、原則として本人同意が必要となる。その場合は、個人情報保護法および倫理指針に従い対象者からの同意取得を確認もしくは担保するなど、適切な対応を行う。また、第三者から提供を受けて利用する場合に、その個人情報取扱事業者に対しては、上記の表 6-5 も考慮して適切性を判断することが望ましい。なお、使用する DB における情報区分の判定は単純なものではないため、専門家の助言をもって最終判断することが望ましい。その他、情報区分に従って第 3 章で提示した各種規制要件や日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会から発表されている留意点¹⁰⁾を踏まえて、下記のような留意事項を考慮して適切に利用することが求められる。

* 統計情報などの個人に関する情報に該当しない既存の情報は個人情報の対象外として利用する。

* 個人関連情報に関する義務は、第三者からの提供時に個人関連情報を、「個人データとして取得することが想定さ

れるとき」に、本人の同意取得が必要ということに限定される。

＊ 仮名加工情報の場合は、内部利用に限定されるものの、同意取得を受け直すことなく利用目的の変更が可能であるが、個人情報への該当性に関わらず第三者提供不可ということに留意して扱う。また、仮名加工情報の作成では、客観的な基準要件の充足に加えて、「作成の意図」が必要であることに留意する。

＊ 2018 年に医療分野の研究開発での活用を促進する目的で個人情報保護法の特例法として施行された次世代医療基盤法で規定する匿名加工医療情報を利用する場合は、次世代医療基盤法に則って対応する。

【参考文献】

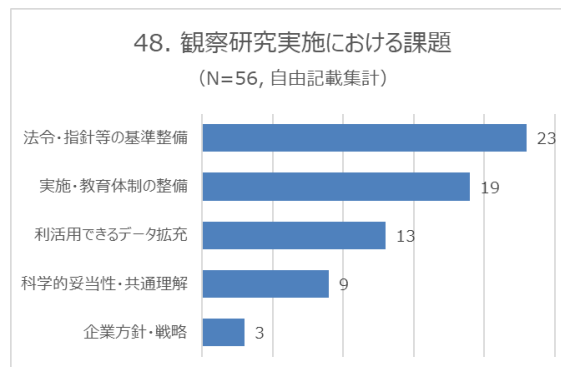
1. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズ部会内資料 20211105 製薬協 KT4 データベースアンケート 集計結果報告書（製薬協内資料）
2. 日本薬剤疫学会 薬剤疫学とデータベースタスクフォース. 日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査. <http://www.jspe.jp/committee/020/0210>
3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」
4. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2015 年度タスクフォース 3「Real World Data の活用」データベース研究入門
5. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2015 年度タスクフォース 3「Real World Data の活用」RWD :「データの質」に関する考察
6. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方」
7. 日本薬剤疫学会「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
8. 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団「医療リアルワールドデータの利活用 安全性調査、臨床研究、製造販売承認申請にいかに関活用するか」
9. 日本薬剤疫学会「匿名加工情報を用いて実施する薬剤疫学研究など学術研究における法制遵守に関する声明」
10. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 特別プロジェクト 3「医薬品開発及びデータ二次利用における個人情報保護に関する留意点」

7. 科学的妥当性の確保

医科学的に合理的な CQ/RQ の設定と臨床疫学・観察研究の原則に沿った実施

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、科学的妥当性・共通理解を、観察研究実施の課題としてとらえている自由記載が多かった（9 回答/56 回答）。この内訳としては、観察研究の適切なデザイン・バイアス調整・科学的な解釈及び得られた結果のエビデンスレベル・限界を踏まえた利活用に関する各個人/各社/各医療従事者におけるゴールデンスタンドアがなく共通理解が定まっていなと感じている自由回答が多かった（Q.48）。



研究立案時には、CQ が臨床的に重要な課題であるかを熟慮せず、DB 研究として成り立ちそうなものを選びがちな傾向があり、CQ が曖昧な場合は、RQ に落とし込む際にアウトカムが具体的に構造化されず（あるいは、構造化できず）、適切な研究デザインを導くことができないケースや、アウトカムに影響を及ぼす交絡因子やバイアスが不明瞭となり、結果として意図していないデータ創出となる可能性が高く、その結果、科学的妥当性や研究を行う上でのメンバー間の相互理解が得られなくなり研究を進めていくのが困難であると感じていることが読み取れる。

【今後の対応の方向性】

DB 研究に限らず、研究目的や検証したい仮説が曖昧な場合があり、CQ/RQ が適切に設定されないまま研究を進めると、様々な弊害が生じ不適切なエビデンス創出につながる可能性があることを立案者は十分認識しておくべきである。研究対象集団、評価項目の設定が曖昧である場合、交絡やバイアスの適切な対処ができず誤った解釈を導く可能性があるため、CQ から RQ に落とし込む際には PE (I) CO を適切に設定して構造化する必要がある。本項では、これらを配慮した上での、エビデンス創出までのステップを整理する。

エビデンス創出までのステップ 1～3

<ステップ 1 : CQ>

研究目的を明確にし、CQ が臨床研究として実行可能な RQ になり得るかを吟味する

- ・ どのようなエビデンス創出が求められているか：
 - ◆ 臨床現場から生じる疑問（ペイシエントジャーニー、治療実態、発現率や有病率など疾患にかかわる疫学データ、市販後の有効性・安全性など）
 - ◆ 現時点で明確になっていないテーマ、創薬や疾患領域にとって必要とされる課題
- ・ FINER（Feasible 実行可能な、Interesting 興味を持てる、Novel 新規性のある、Ethical 倫理的な、Relevant 適切な）を意識する
- ・ 倫理的に問題はないか（交絡やバイアスの適切な対処が十分できていない場合、1:1 で他の薬剤との優劣に関する比較などは用途も鑑み留意が必要、匿名加工情報であっても極端に患者数が少ない疾患の場合、患者が特定される可能性がある場合も同様に留意が必要）
- ・ CQ 候補が決まったら既報がすでにないか新規性を確認する（文献検索）

＜ステップ2：RQ＞

RQ に落とし込む際に陥る一般的な問題点として、例えば以下のような点が考えられる。

- 目的にあったデータベースを選定できていない
- データベースに含まれている変数やデータ定義書を理解していない
- 目的にあった研究デザインが組めていない
- 重要な未測定交絡があっても傾向スコアマッチングにより調整できていると誤解している
- バイアス、未測定の交絡因子、欠損データ、時間によって変化する条件を考慮せずアウトカムを導く因子の特定について十分に議論できていない
- 比較可能性が担保されずに群間比較を行っているケースがある
- p 値を出せばよいと誤解している

問題点を回避する為には、CQ を明確に検討できる仮説へと導くために、RQ として構造化することが重要である。

- PE (I) CO を十分吟味する。
Population : 対象集団（誰を対象にするのか）
Exposure : 要因（何によって）*
Comparator : 比較対象、もしくは“なし”
Outcome : アウトカム、エンドポイント、（効果・転帰・予後）
(Time) : 時間の概念・観察期間

* 観察研究の為、Exposure の説明を採用しています

データベース選定と解析データセット抽出のアルゴリズム検討

- 研究目的にあった DB を適切に選定する。選定の際には、使用する DB の特徴を把握し、研究結果の解釈が困難になる等のリミテーションにつながる事項を事前に理解する必要がある。
- 解析用データセットのデータ定義書をよく読んでデータセット内の変数や定義を把握しておき、あらかじめデータセットで取得可能な項目を熟知しておく。
※DB にないアウトカムは検証できない。例えば検査値データを確認する場合、レセプトデータでは、検査を行ったことの診療行為の記録はあるが、検査の数値や結果の情報は得られない。一方、電子カルテデータ等では検査値が含まれている。検査値の推移を求める研究の場合はその結果が情報として含まれている適切な DB を選定する必要がある。
- 当該データから特定の症例を抽出するアルゴリズム（傷病名コードや検査コードの組み合わせや受診動向、処方レジメン、薬剤選択など）を既報や臨床ガイドライン等参照して検討し、専門医とも協議しながら実臨床に近い形で抽出する患者集団を決定する。
- 既報があれば、抽出に用いた定義（ICD-10、薬剤コード、検査コード）を参照し、治療ガイドラインや専門医の指導の下、DB から切り出すデータセットを検証する（＝フィージビリティの確認）。
- 既報で対象集団（P）を抽出する情報が得られない場合や、既報で用いたデータセットと使用予定のデータセット間で患者集団の特徴が異なる場合は、適切な解析集団を抽出するためのバリデーションスタディの実施を行うことが望ましい。
- バリデーションスタディの目的とは、当該データに含まれる情報の妥当性をカルテレビュー等他の情報源と突合して調査し、対象集団のアルゴリズムを特定することであり、実施することによりデータの二次利用でも、より確か

らしい集団を抽出することができる。

- ・ 選定した DB 毎に母集団の偏りがあるため、その偏りについては論文執筆の際に考察で述べるなどで対応し、一般化可能性の言及には留意する。

研究デザイン設計

- ・ 対象集団の定義(P)、サンプルサイズと検出力、曝露(E)とアウトカム(O)の定義、共変量（交絡因子、効果修飾因子）の定義、必要に応じて感度解析の実施の検討、これらを適切に把握したうえで、研究計画をたてる。
- ・ 研究デザインを検討する際は臨床・疫学専門家のアドバイスやコンセンサスを得た上で検証する。
- ・ 薬剤曝露状況、イベント（有害事象など）発生率、有病率、疾患の発生率、服用状況の確認、パシエントジャーニー等、確認したいアウトカムによってデザインや対象集団、比較対象が異なるため最終的に知りたいものは何かを熟慮し、本題からぶれないように十分検討した上でデザインする。
- ・ 調整できない交絡因子に関してはリミテーションで言及、考察する。

＜ステップ3：研究デザインの確認＞

- ・ 研究デザインを検討する際は STROBE、RECORD、RECORD-PE 等の声明に従い適切に行えているか、チェックリストを踏まえて検討する。
- ・ 交絡やバイアスを考慮した上で、統計や臨床の専門家の意見を伺い適切なデザインか、解釈は間違っていないか確認する。
- ・ データの二次利用であるため、プライマリーデータのように主目的で集められたデータセットではないことを理解した上で、DB 研究のリミテーションをあらかじめ理解しておく。
- ・ PE(I)CO が構造化できているか確認する（集団定義、アウトカム定義が RQ から外れていないか）。
- ・ 臨床の実態（診断、治療、検査、診療報酬請求など）を十分反映できているか確認する。
- ・ 対象集団、疾患、アウトカム等の定義については適切に公表できるようにデータ定義をあらかじめ書き出しておく。
- ・ フィージビリティでは対象集団が正しく抽出できているかを検証する。例えば DB から抽出した対象疾患や薬剤が明らかに公的な統計データからかけ離れている場合は、抽出定義を見直すべきである。

＜補足＞

- ・ RQ から PE (I) CO と構造化する際には、交絡の調整方法を検討する
 - ① 研究デザインによる対処（ネステッドケースコントロール、コホート、セルフコントロールなど）
 - ✓ 追跡開始時点の定義を吟味する
 - ② 解析方法による対処
 - ✓ 層別化（stratification）
 - ✓ モデルの適用（線形モデル、ロジスティック、Cox 比例ハザードなど）
 - ✓ 傾向スコア、操作変数法、Charlson Comorbidity Index（CCI）スコア（合併症）、immortal time bias（時間依存性等）、生存解析、ランドマーク法、時点マッチ法 等
 - ✓ 欠測値の補完
 - ③ バイアスの検討

セカンダリーデータは研究の主目的として集められたデータではないため、一般的にバイアスは調整できない

場合が多い。研究のリミテーションとして考察する

課題に由来するリスク・問題点等、及び MA 活動・役割に及ぼす影響

なお、以上のエビデンス創出までのステップにおける、注意点は以下に示す通りであり、留意が必要である。

- CQ を設定後、RQ に落とし込む初期の段階で、解析に使用するデータセットの特性を知っておく必要があり、実現可能かをまず考慮に入れてから研究を進めていく必要がある。
- アウトカムを導くために必要となる変数項目（データ定義）が使用予定の DB に含まれていない場合は、研究を進めることができず、研究着手後の軌道修正が困難である。研究担当者は、DB 研究で実現可能か、不可能な場合は研究デザインをプライマリーデータ収集やカルテレビュー（チャートレビュー）に変更するなど研究計画の変更を考慮する必要があるため、最初に実現可能性について見極める必要がある。
- 不足因子があり研究を進められない事態になった場合は、時間とコストのロスに繋がり DB 研究のメリットが得られない。
- 解析集団を誤って抽出する場合や共変量が曖昧な場合は、解釈が困難な結論に終わり、予想に反した結果や臨床的なメッセージが得られない結果に陥る。

参考：研究対象集団の定義と ICD10 コードの利用に関する留意点

<ケース1>

ICD-10 コードは、対象集団（P）の抽出に有用であるが、診療報酬上の特性を理解していないと研究対象集団とはかけ離れた集団を誤って抽出してしまう可能性がある。

例えば、COVID-19 の診断がついた症例を抽出する場合は、**U071 : COVID-19(nCoV acuterespiratory disease)**が該当するが、このコードは「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（平成 30 年 3 月 5 日保医発 0305 第 2 号）等にて定義されたものであり、診療報酬請求上では、令和 2 年 3 月 1 日から 3 月 31 日までの期間に退院した当該症例については、ICD10 コード **B34.2 : コロナウイルス感染症**を選択し、診断群分類はその他の感染症（真菌を除く）（180030）とする旨の通知が令和 2 年 2 月 27 日保険局医療課事務連絡より発出されている。

従って、利用するデータセットを入手した時期により、正しい患者集団を抽出するためには、U071 だけではなく、B34.2 も選択する必要がある。なお、直近のデータは、DB ベンダーや病院などで、過去に B34.2 で入力されたデータであっても、U071 に統一して書き換えられていることもあるため（この行為をアップコーディングという）、DB 購入の際にはアップコーディングの処置はなされているかも確認することは重要である。

COVID-19 が特殊な例というわけではなく、コードの変更や診療報酬の算定方法が変わることにより、レセプト上の ICD-10 コード選択が変更となる例があるため、診療報酬算定のルールを考慮する必要がある。（特にデータが 2 年ごとの診療報酬改定をまたぐ際は注意）

COVID-19 のように確定診断のための検査が必要となるような疾患は、まずは診断名に疑いフラグを付けるが、検査結果が陰性であっても疑いフラグが残ったまま傷病名がデータとして残っている場合もある。この場

合、症例数が多く抽出されてしまうため注意が必要である。

＜ケース２＞

ICD-10 は大分類、中分類、小分類、細分類と分かれており、数字の桁数が多くなるほど傷病名も細分化されている。

この ICD-10 コードは各医療施設や入力者によって解釈が異なる場合もあるため、必ずしも同じコードで入力されているとは限らないため、フィージビリティでどのくらい症例数があるかを確認することは重要である。

たとえば、花粉症の症例を抽出する場合、

ICD10 コード：J30 血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎＜鼻アレルギー＞ →小分類

ICD10 コード：J30.1 花粉によるアレルギー性鼻炎＜鼻アレルギー＞ →細分類

がある。

この細分類（J301）の中には、下表の項目が含まれている。もし、さらに、ブタクサ花粉症のみ調べたいという場合は、他の傷病名（ブタクサ花粉症以外すべて）を除外症例としてデータセットの抽出を依頼すべきであるが、果たして、花粉症とだけ書かれた症例は除外するべきだろうか？

ここで注意が必要な点としては、入力した医療従事者が必ずしも、ブタクサ花粉症の症例をブタクサ花粉症として入力するとは限らず、鼻アレルギーとしての J301 や、花粉症としての J301 を入力する場合もある。

ブタクサ花粉症のみピンポイントに抽出してみて、あまりにも疫学的なデータと比べて少ないようであれば、J301 全体で抽出して症例数を検討するか、もしくは花粉症のみ追加してみるなど、細分化された症例数をあらかじめ考慮して対象集団を導く必要がある。

病名	ICD10 コード
イネ科花粉症	J301
オオアワガエリ花粉症	J301
カモガヤ花粉症	J301
コナラ花粉症	J301
シラカンバ花粉症	J301
スギ花粉症	J301
ハルガヤ花粉症	J301
ハンノキ花粉症	J301
ヒノキ花粉症	J301
ブタクサ花粉症	J301
ヨモギ花粉症	J301
花粉症	J301

また、さらに悩ましいことには、下表のとおり、J30 には、J301 の他にも、J302:季節性アレルギー性鼻炎というコードもあり、診断した傷病名として、ブタクサ花粉症であっても、他の項目を選択しそうな悩ましいコードがある。従って、各症例それぞれ何例いるかを吟味して、除外するものを検討し、リーズナブルな症例を抽出

する必要がある。これについては、臨床の専門医のコンサルテーションを受けながら正しいと思われる患者集団を抽出できるアルゴリズムを吟味し、RWD の実態をより反映するデータに導いていく必要がある。

病名	ICD10 コード
花粉症	J301
季節性アレルギー性鼻炎	J302
ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎	J303
通年性アレルギー性鼻炎	J303
アレルギー性鼻咽頭炎	J304
アレルギー性鼻炎	J304
アレルギー性副鼻腔炎	J304

ICD-10 の詳細については、標準病名マスター作業班で確認できる。

<http://www.byomei.org/>

データベース研究の信頼性担保について

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、科学的妥当性・共通理解を、観察研究実施の課題としてとらえている自由記載が多かった（9 回答/56 回答）。いくつかの回答にて、企業担当者が外部業者に委託して得た解析結果を鵜呑みにしており十分な批判的吟味を行っていない点が指摘されていた。外部業者に解析業務を委託した場合、プログラミングに関するソースコードは開示しない外部業者があるため、検証できない可能性がある。なお、仮にソースコードが開示されたとしても、解析ソフトが異なると必ずしも同じ結果が得られない可能性や、データの容量が大き過ぎてチェックを行うには困難な場合もある。品質管理面では、業務委託した外部業者の DB の保管・維持管理、データの供与の手順に関して、必要な基準を遵守できているか判断できない場合がある。また、使用する DB が匿名加工情報かどうかの確認についても、不十分になりがちである。これらより、誤った解析結果に基づき公表し、社会からの信頼、研究者としての信頼を損ねてしまうリスクがある。

【今後の対応の方向性】

DB 研究の信頼性担保についての今後の対応の方向性について、以下の通り示す。

- データの信頼性、匿名化に関しては、前述の 4. 実施・運用手順、5. DB 研究の実施体制、6. DB の種類、品質及び妥当性に沿って対応する。
- 恣意的な解析を避けるため、フィージビリティを確認し、研究対象集団が得られた際は、本解析は第三者に解析業務を委託するのが望ましい。
- 希少疾患で症例数がごく少数の場合は匿名加工情報であっても個人が特定されてしまわないか留意する。（商用 DB では一定数以下の症例に関しては抽出しないというポリシーの企業もあるため最低抽出症例数をあらかじめ確認する。）
- RWD としてエビデンス創出する際には、ビックデータとは言えないような少ないサンプルサイズに対する解析の妥当性も熟慮する（どこまでが妥当といわれるサンプルサイズかは、疾患や投稿雑誌の規定によって考え方が異なる）。
- データセット作成の工程において、欠測値、欠損の処理は正しく行われているか、適切な項目から変数を抽出

できているかを確認する（イベント発生日、イベント前後に関連する併存疾患の考え方、バイアスや交絡の考え方は適切か、投薬は診療ガイドラインに沿っているか）。

- ・ 業務委託した CRO は疾患領域の専門家ではないため、抽出定義の意図が正しく伝わっていない可能性もある。十分なディスカッションが必要であり、CRO に一任せず、また、CRO の提案を鵜呑みにしてはいけない（例えば当初予測していたデータと正反対の結果が出た場合、それが RWD として正しく反映している場合もあれば、適切なデータが抽出できていないためミスリードした結果に終わる場合もある。しかし、望ましくない結果だからと言って公表しないことはパブリケーションバイアスとなるため、論文執筆や学会発表の際には対象集団の抽出や不適切な交絡の処理、バイアスについて真摯に失敗した理由を述べる。結果を見てから定義を変えて再解析することは研究倫理に反するため行ってはいけない）。
- ・ 解析結果の信頼性の担保に関しては、業務委託する CRO に品質管理の手順、方法を確認する（ダブルプログラミングの有無、QC チェック体制）。

結果の検証・研究着手前の適切なフィジビリティ調査

【現状及び課題】

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果によると、科学的妥当性・共通理解を、観察研究実施の課題としてとらえている自由記載が多かった（9 回答/56 回答）。いくつかの回答にて、DB 研究実施時のフィジビリティ調査をどこまで実施するか不明瞭である点が指摘されていた。研究者がフィジビリティ調査を行う際のルールが明確でなく、DB 研究で行うフィジビリティの理解が不十分な場合もあり、自身で解析まで行ったアウトカムを見ながら都合のよいデータを導きだすことができるのではないかと懸念等から、フィジビリティ調査の実施自体が結果の恣意的な操作と誤解、或いは否定的に捉えている場合がある。誤ったフィジビリティの概念は DB 研究に対する信頼性低下に繋がるため、正しい共通理解が必要である。また、誤ったデータセットを用いて解析を行うと DB 研究の品質・信頼性が下がり実施が困難になるため、フィジビリティ調査の意義を理解した上で、適切なデータセットを選択することが重要である。

【今後の対応の方向性】

結果の検証・研究着手前の適切なフィジビリティ調査についての今後の対応の方向性について、以下の通り示す。

- ・ フィジビリティ調査とは、切り出した/抽出したデータセットに適切な対象集団があるかを確認するためのものである。
- ・ 切り出した/抽出したデータセット内の症例数を ICD-10、薬剤コード、診療行為コード（検査コード等）に基づき確認する。
- ・ DB 研究においては、適切なデータセット作成（解析対象集団の確認）が最も重要である。
- ・ 利用するデータは主目的で収集されていない二次利用のデータであることを念頭に置く必要がある。
- ・ 治験のデータセットであれば、あらかじめ各変数の入力定義も細かく定義づけられているが（例：安全性情報の MedDRA へのコーディングや、実際にはあり得ない投薬量の記載等の外れ値の取り扱いなど）、レセプト、カルテ、DPC データにおいては入力者の解釈により、均一に入力されていないことを十分理解した上で、解析用データセットのデータクリーニングを行う必要がある。
- ・ データクリーニングを行わずに切り出したデータセットはノイズが多い為、そのまま用いた場合、信頼性に乏しいデータセットでの解析結果となり、本来得られるはずの解析結果と異なってしまう可能性がある。
- ・ 一方、恣意的にデータを操作することは絶対に避けなければならない、データクリーニングを行う際は専門性を

有する者の意見を仰ぎ、作業を追跡できるよう記録を残し透明性の確保に留意しながら行う。

- ・ フィージビリティ調査を行い適切な対象集団を導きだせるアルゴリズムを反映した情報を元に解析計画を立て SAP を固定後、本解析を行う。

なお、データベース研究の科学的妥当性を確保する際には、以下のガイドライン等を参照されたい。

1. 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施ガイドライン 初版 平成 26 年 3 月 31 日 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
2. 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン (PMDA)
3. RWD:「データの質」に関する考察 (日本製薬工業協会)
4. STROBE <http://www.strobe-statement.org/translations/>
5. RECORD <https://www.record-statement.org/checklist.php>
6. RECORD-PE <https://www.record-statement.org/checklist-pe.php>
7. ロスマンの疫学 Kenneth J. Rothman (著), 矢野 栄二 (翻訳)
8. 臨床研究の道標 第 2 版 (上下巻) 福原 俊一
9. これからの薬剤疫学 リアルワールドデータからエビデンスを創る 佐藤 俊哉, 山口 拓洋, 石黒 智恵子
10. 超絶解説 医学論文の難解な統計手法が手に取るようにわかる本 康永 秀生, 山名 隼人, 岩上 将夫
11. 今日から使える 医療統計 新谷歩
12. みんなの医療統計 12 日間で基礎理論と EZR を完全マスター! (KS 医学・薬学専門書) 新谷歩
13. みんなの医療統計 多変量解析 10 日間で基礎理論 EZR を完全マスター! (KS 医学・薬学専門書) 新谷歩
14. あなたの臨床研究応援します～医療統計につながる正しい研究デザイン, 観察研究の効果的なデータ解析 新谷歩

【参考文献】

1. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズ部会内資料 20211105 製薬協 KT4 データベースアンケート 集計結果報告書 (製薬協内資料)

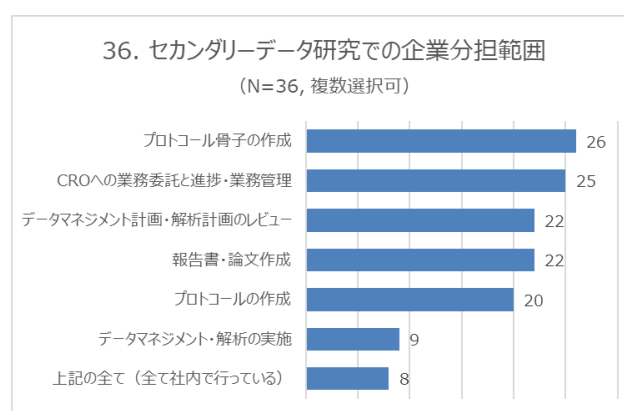
8. 信頼性の確保

研究・解析プロセスの記録・再現性（恣意的解析の回避）

【現状及び課題】

意図的である・ないを問わず、解析が不適切であると科学的に誤った結論・メッセージを導く可能性があることから、研究一般において、解析の信頼性確保は強く求められる。特に DB 研究のようにセカンダリーデータを用いた研究では、予備的解析を含むフィジビリティ調査を行いながら定義等を固めていくという点で、介入研究やプライマリーデータを用いた観察研究とは進め方が異なり、解析に用いるデータが既に存在する状況で研究を立案することになるため、研究者にとって都合がよいように立案する余地が生まれてしまう。DB 研究は既に得られているデータを用いた研究であるからこそ、恣意的解析とならないよう、また第三者から恣意的とみられることのないよう、一層の透明性・信頼性が求められる。

MA 部会 観察研究アンケート¹⁾の調査結果では、セカンダリーデータ研究での企業分担範囲として「データマネジメント・解析の実施」を選択している企業が 25%（9 社/36 社）となっている(Q.36)。多くの企業が解析を CRO 等に委託していると考えられる一方で、解析を社内で行っている企業も一定数は存在する。



現状、DB 研究に特化した形での解析プロセス及び記録の残し方については確立したものがないと思われる。企業によっては治験・介入研究やプライマリーデータを用いた観察研究のプロセスを踏襲していることも考えられるが、プロセスを構築するにあたっては上述のように DB 研究の特殊性にも留意する必要がある。

【今後の対応の方向性】

上記の課題を踏まえ、恣意的解析でないことの担保として、フィジビリティ調査の段階から一連のプロセスについて記録を残していくことが必要と考える。解析に関連して作成・保存すべき文書・資料として、考えられる類型を以下に例示する。ただしこれらに限るものではなく、作成した文書は適切に保存しておくことが重要である。フィジビリティ調査で把握する内容も可能な限り計画書で事前規定した上で実施し、記録を文書で作成・保存することで、再現性を担保できるようにしておくことが望ましい。

作成・保存が必須と考えられる文書	作成・保存が望ましいと考えられる文書（外部委託などにより入手不可の場合はこの限りでない）
- データセット仕様書 - 解析計画書（図表計画書、コードリスト含む） - 解析用データセット - 解析結果報告書	- 解析手順書 - 解析プログラム仕様書 - 解析プログラム・実行ログ - バリデーション報告書、QC 実施の記録

また、事前に計画された解析の結果を確認した上で、追加解析を実施することも想定される。たとえば社外専門家の

校閲にて指摘を受ける場合や、論文査読にて追加データを求められるといった場合が考えられる。内容によっては恣意的に好ましい結果を得る為に操作することも可能となってしまうことから、無制限に追加解析を実施することは好ましくない。当初の研究目的やエンドポイントから逸脱しないよう留意するとともに、事前に解析計画書、場合によっては研究計画書を改訂したうえで実行する必要があると考えられる。また論文化の際、事後的に実施した解析はその旨を明記しておくことも一案となる。

この他、解析そのものの適切性の担保としては、一般的な統計解析の実行と同様であるが、目的や内容に応じて必要と考えられる場合は、DB からのデータ抽出およびプログラム構築、解析作業は「ダブルプログラミング」のように独立した 2 名の担当者で実施し 2 名の結果が完全合致することを確認する、或いは監査を実施するなど品質管理・品質保証の手段を講じることが考えられる。

データベース開示請求に対する対応

【現状及び課題】

近年、研究に関するデータの共有はますます求められるようになっており、DB 研究においても原データの開示請求を受ける可能性がある。たとえば RECORD 声明では、「著者らは研究計画、生データあるいはプログラムのような追加情報に対して、どの程度アクセスできるかについての情報を提供すべきである」として、データアクセス可能性について論文で情報提供することを求めている。ICMJE も論文出版後 6 カ月以内に個別データの共有を論文出版の条件とすることを提案している。

また、実際に論文化する際にも、「Data Availability」といった項が設定されるなどして、ジャーナルの側からデータ共有についての statement が求められる場合がある。もちろん、論文上で statement を示していなくても、著者に対して問い合わせを受ける可能性も考えられる。その他、jRCT などの研究登録システムに登録する場合にも、IPD を共有する計画について求められることがあるため、研究に着手する段階で対応方針を策定する必要がある。

研究の透明性・再現性担保の観点からはデータを開示することが望ましいと考えられる一方、データ開示は DB の機密性の阻害、場合によっては個人情報等の流出といったリスクも考えられる。研究実施企業としては、状況を考慮したうえで適切な対応を取ることが求められるところであるが、データ開示の在り方について、現状定まった方法論はなく、各社の判断にて対応しているものと考えられる。

【今後の対応の方向性】

以上を踏まえると、研究結果の論文化を見据えたとき、必ずしもデータを開示しなくてはならないとはいえないまでも、少なくとも企業として開示に対する何らかのポリシーを定めておくことは重要である。

一方で、何をどう開示するかについては、企業やデータ所有者の考え方にもよるところであるとともに、どこまで求めるかについてはジャーナル側の意向もあるため、必ずしも一律に規定できるものではない。従って、各社の判断にて、開示に関するポリシーなりマニュアルを定めることを推奨する。ポリシーは一般的なルールではなく研究ごと（データベースごと）に判断することでもよいかもしれない。その場合は研究着手時に方針を策定しておくことが望ましい。

企業主導で DB 研究を行う場合、多くは商用 DB やアカデミア保有 DB といった社外の DB を利用することが想定される。どこまで開示が可能かについては、企業だけでなく DB の所有者の考え方にもよるところであるため、予め所有者と方針を合意したうえで研究に着手する必要がある。多くの場合は開示不可となるであろうことから、定型的な文言を用意しておくことも一案となる。特に開示不可の DB を用いた研究の場合は、ジャーナル選定の際、そのジャーナルではどの程度開示を求められるか、投稿規定などから確認しておくことを推奨する。

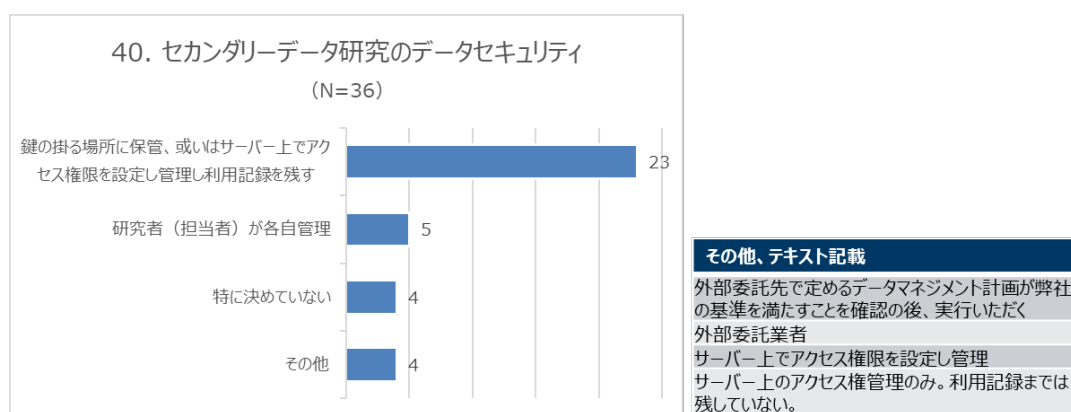
なお、研究で使用した DB の種類や対象集団の抽出のための定義、アウトカムや交絡因子等のデータ定義は論文投稿時に併せて開示し、第三者による再現性を検証できる機会を少なからず提供する姿勢が求められる。

データベースの保護・保全

【現状及び課題】

DB 研究に限らず、一般的に研究で扱うデータに関して、研究により得られたデータが何らかの形で外部に流出する情報漏洩リスクや、偶発的、意図的も含め、データを失うリスクが存在する。また、自社内にデータを保有せず、外部の DB に企業からアクセスするような場合は、より一層のセキュリティ対策が求められる。さらに、「研究・解析プロセスの記録・再現性（恣意的解析の回避）」の項で触れたように、研究の再現性の観点からも、研究に用いたデータセットは研究終了後も保全されることが望ましい。なお、倫理指針の対象となる研究においては、「第 13 研究に係る試料及び情報等の保管」の項にも留意する必要がある。

MA 部会 観察研究アンケートの調査結果によれば、「社内・外部委託時での DB 及び解析データのセキュリティ対策はどのように設定・確認していますか」との設問に対し、セカンダリーデータ研究のセキュリティ対策として、69%（25/36 社 ※テキストでアクセス権管理を記載した 2 社を含む）が施錠管理もしくはアクセス権管理を実施しているとしている一方、特に規定をおいていない企業や、担当者に委ねている企業も一定数存在している（Q.40）。業界として、セキュリティ条件に関し特段の基準がないのが現状であると考えられる。



【今後の対応の方向性】

上述のリスクを踏まえると、各社において、DB の社内的な保護・保全措置に関する規定を整備することが望ましいと考えられる。

規定に含める内容としては、各社の判断に委ねられるが、以下の項目が考えられる；

- 管理の対象とするデータの定義や範囲

- 保存先（リポジトリ等）
- 技術的安全管理措置（施錠管理、DB へのアクセス権限設定、アクセス記録保存、ファイアウォールの設置など）
- 組織的安全管理措置（組織体制）
- 人的安全管理措置（教育）
- 必要に応じ、情報漏洩が発覚した場合の対応手順

規定の策定にあたっては、必要に応じ下記の資料も参照する；

- 内閣府：国立研究開発法人におけるデータポリシー策定のためのガイドライン²⁾
- 厚生労働省：医療情報システムの安全管理に関するガイドライン³⁾

また、DB の保全に関しても留意が必要である。たとえばアカデミアなどの社外 DB に関して、購入ではなく共同研究として利用しているような場合に、研究終了後にデータが更新されてしまうことで、研究に用いたデータが保全されないといったリスクも考えられる。DB 所有者の判断もあるため可能な範囲でということにはなるが、予めデータが保全されることの担保を得ておくことが望ましい。

【参考文献】

1. 日本製薬工業協会 メディカルアフェアーズ部会内資料 20211105 製薬協 KT4 データベースアンケート 集計結果報告書（製薬協内資料）
2. 内閣府：国立研究開発法人におけるデータポリシー策定のためのガイドライン
<https://www8.cao.go.jp/cstp/stsonota/datapolicy/datapolicy.html>
3. 厚生労働省：医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第 5.2 版
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000516275_00002.html

9. おわりに

RWD を用いた臨床研究は、世界的に数が増加し、大規模な RWD を用いた質の高い観察研究が増えるにつれ、その結果の用途も広がりを見せていて、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染拡大と相まって、RWD/RWE の重要性・意義が世界中で再認識されている。又、従来の無作為化比較試験の枠組みでの開発が困難/長期間を要するとされた希少疾病やがんの分野においても RWD/RWE の利活用が唱えられており、今後も法整備やガイダンスの発出等に向けた活発な議論が進むと考えられる^{1~3)}。

一方、RWD/RWE の利活用の分野でも欧米からの遅れが指摘される中で、臨床開発（医薬品開発や製造販売後の監視活動/安全対策）における RWD/RWE の利活用促進を目指し、関連するガイダンス等の整備が進められて来ている。

本報告書では、臨床開発とは異なる目的や観点で創出される「MA におけるデータベース研究の実態と在り方」について述べた。RWD/RWE は、論文や学会で公表され、患者や医療従事者の意思決定に影響を及ぼし得るものであり、目的にかかわらず、信頼性の高い RWD の構築、RWE の創出を進めることが重要である。臨床開発を目的とするガイダンス等の全てが当てはまる訳では無いが、今後も関連する規制要件の状況や変化に留意しながら、MA におけるデータベース研究の効率化・適正化を目指した検討を進め、その実態と在り方についても随時 Update を図っていくことを考えている。

【参考資料/文献】

1. 藤原康弘 COVID-19 における日本の対応 ～国際協力の視点から～ 2020 年 12 月 17 日 GCP リノベーションセミナー –ICH 最新動向と ICH E6 (R3) 概要説明–
<https://www.pmda.go.jp/files/000238063.pdf>
2. 米国研究製薬工業協会（PhRMA） コロナ禍で見えてきた日本におけるリアルワールドデータとリアルワールドエビデンスの現状と課題～デジタル化の推進で日本の医療はどう変わるか～ 2021 年 12 月 1 日 PhRMA オンラインプレスセミナー https://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2021/11/211201_PressSeminar_Slide.pdf
3. PhRMA Japan Medical Affairs Committee Working Group 日本におけるリアルワールドデータとリアルワールドエビデンスの現状、課題、そして今後の展望 Drugs : Real World Outcomes (2021) 8:459-4
https://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2022/02/Current_Status_Challenges_and_Future_Perspectives_of_Real-World_Data_and_Real-World_Evidence_in_Japan.pdf

10. 2022 年メディカルアフェアーズ部会継続タスクフォース 4 メンバー

○	武田薬品工業(株)	宮田 康司	担当副部長
	中外製薬(株)	両馬 良樹	リーダー
○	アストラゼネカ(株)	神田 茂孝	サブリーダー
	EA ファーマ(株)	鈴木 孝洋	
○	エーザイ(株)	森 雅彦	
○	MSD(株)	手塚 純平	
○	大塚製薬(株)	小島 慶嗣	
○	キッセイ薬品工業(株)	窪野 慎一	
	グラクソ・スミスクライン(株)	小松原 昌樹	
	KM バイオロジクス(株)	中野 宏俊	
	佐藤製薬(株)	長谷川 紗由美	
	参天製薬(株)	大塚 尚美	
○	(株)三和化学研究所	赤利 精悟	
○	住友ファーマ(株)	馬場 健次	
	千寿製薬(株)	大西 洋	
	第一三共(株)	藤木 俊孝	
○	大正製薬(株)	加藤 勝也/井尾 房代	2022 年 10 月に担当交代
○	武田薬品工業(株)	太田 美穂子	
	田辺三菱製薬(株)	中野 陽夫	
	日本化薬(株)	衣斐 久典	
	ノバルティス ファーマ(株)	白土 美千代	
	ノボ ノルディスクファーマ(株)	村山 弘樹	
○	ブリストル・マイヤーズスクイブ(株)	鳥越 香織	
	持田製薬(株)	高橋 俊成	

○：本報告書の作成チームメンバー