

医療情報データベース等を用いた
医薬品の製造販売後データベース調査実施の留意事項

日本製薬工業協会
データサイエンス部会
2018年タスクフォース7 観察研究におけるデータマネジメント
製造販売後データベース調査チーム

2020年12月

目次

略号一覧表	3
はじめに	4
1. 医薬品の製造販売後調査検討時の留意事項	5
2. 製造販売後データベース調査を実施する際のプロセスフロー	10
2.1 RMP に製造販売後データベース調査の概要記載	11
2.2 医療情報 DB の選定	11
2.3 Feasibility 調査	14
2.4 バリデーションスタディ	16
2.5 製造販売後データベース調査実施計画書の作成	19
2.6 本調査の実施	19
2.7 再審査	20
3. 関連規制・ガイドライン	21
4. 品質管理	24
4.1 適切な医療情報 DB の選択	24
4.2 適切な実施体制及びデータの取り扱い	25
4.3 適切な調査計画	25
4.4 適切なデータ抽出・解析の実施	26
おわりに	27

略号一覧表

略語	略していない表現又は説明
RWD	Real World Data：リアルワールドデータ
DB	Database：データベース
GPSP	Good Post-marketing Study Practice：医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画
SS	Safety Specification：安全性検討事項
CQ	Clinical Question：クリニカル・クエスチョン
RQ	Research Question：リサーチ・クエスチョン
CRF	Case Report Form：症例報告書
eCRF	electric Case Report Form：電子症例報告書
ePRO	electric Patient Reported Outcome：電子患者報告アウトカム
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association：日本製薬工業協会
TF	Task Force：タスクフォース
EMR	Electronic Medical Record：電子医療記録
PHR	Personal Health Record：個人健康記録
PPV	Positive predictive value：陽性的中度
NPV	Negative predictive value：陰性的中度
RFP	Request for proposal：提案依頼書

はじめに

近年、アンメットメディカルニーズの探索や疾患の疫学調査だけでなく、臨床試験の効率化や費用対効果分析、市販後の安全性確認、適正使用確認などの様々な場面で Real World Data (RWD) の活用が期待されている。

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では、2015 年に医療情報データベースを用いた研究 (DB 研究) の経験がないかまたはごく少ない方を対象とし「データベース研究入門 Real World Data の活用 (2015 年 11 月)」¹⁾と題して、医療情報データベース (医療情報 DB) がどの様なものなのか、医療情報 DB が役に立つ場面や強みを活かせる研究の条件を概説した。また、製薬企業が DB 研究を企画・実施する場合に必要な準備や注意点なども仮想事例と共に紹介している。更に 2016 年には、RWD を二次利用する時の「データの質」についての考え方について、臨床試験のデータと RWD の質の違いを明らかにし、世界の DB 研究に関連するガイドラインから「データの質」を整理し、目的に応じて求められるデータの質について考察し、研究で求められる品質管理プロセスを「RWD:「データの質」に関する考察 (2016 年 2 月)」²⁾にて言及した。

医療情報 DB の疫学的利用の推進と時を同じくして、新薬承認審査期間の短縮や、2015 年には「先駆け審査指定制度」、2017 年には「医薬品条件付早期承認制度」が導入され、日本での革新的新薬が世界に先駆けて承認されるようになり、海外での承認が先行するドラッグラグが解消されてきている。これは、医薬品の承認時に海外での使用経験が少なく、安全性のプロファイルが十分に分かっていない状況を生み出し、製造販売後により一層の安全監視が求められる状況となっている。

2014 年には、「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 (2014 年 3 月 31 日)」⁵⁾が発行されていたが、2018 年 4 月には「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 (平成 16 年厚生労働省令第 171 号)」³⁾ (以後 GPSP 省令) が改正され⁴⁾、製造販売後調査に医療情報 DB を用いる製造販売後データベース調査 (以後、製造販売後 DB 調査) が選択できるようになり、関連ガイドライン「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」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に係る質疑応答集 (Q & A)」⁷⁾が発行され、既に製造販売後 DB 調査が開始されている。しかしながら、日本の商業 DB に関する議論や検討は十分ではなく、直ちにこのガイダンスに従った手順にて信頼性担保を実施できている日本の医療情報 DB は 2020 年 10 月時点ではまだ限定的であり、二次利用であることを十分に配慮した、適切なレベルでの品質保証の方法については製造販売業者と当局との折衝が必要な状態である。また、製造販売後 DB 調査を実施する上での社内体制が整っていない、あるいは担当者の経験値が不足しているなど、実際に運用する上での難しさがある。特に薬剤疫学に関する知識だけでなく、医薬品リスク管理計画 (RMP) 及び再審査制度の一連の流れや、関連規制並びに品質保証についての知識が必要である。

そこで本タスクフォースでは、これから医薬品の製造販売後 DB 調査に関わる実務担当者を対象として、対象となりうる商業 DB や Registry の二次利用データを用いた医薬品の製造販売後データベース調査を実施する上で知っておくべき関連規制・ガイダンスを紹介しながら手順と考慮すべき点を考察する。

まずは、医薬品の製造販売後調査検討のステップや追加の安全性監視活動として製造販売後 DB 調査選択の判断ポイントについて言及し、次に医薬品の製造販売後 DB 調査を実施する際の手順と関連規制・ガイドラインを紹介する。その後、データの品質管理に関する注意点や各段階における提言や課題を考察する。本書が医薬品の製造販売後 DB 調査を始める方々の一助となれば幸いである。

1. 医薬品の製造販売後調査検討時の留意事項

医薬品の開発後期になると、医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）上で安全性検討事項に対し製造販売後に通常的安全性監視活動（副作用報告や文献の収集）だけで良いのか、追加の安全性監視活動である製造販売後臨床試験や使用成績調査や製造販売後DB調査が必要なのかを明確にする必要がある。

ここで簡単にRMPにて規定される内容について紹介しておく。

RMPに記載されている3つのリスク（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報）は、まとめて「安全性検討事項」と呼ぶ。この安全性検討事項に対し、どのように「情報収集」をするのか、またどのように「情報提供」をするのかがRMPに記載される。RMPでは、「情報収集」のための活動を「医薬品安全性監視活動」と呼び、「情報提供」などのリスク軽減・回避のための活動を「リスク最小化活動」と呼ぶ。各活動は全ての医薬品に対して行われる活動（通常の活動）と医薬品の特性に合わせて行われる活動（追加の活動）の2種類がある。

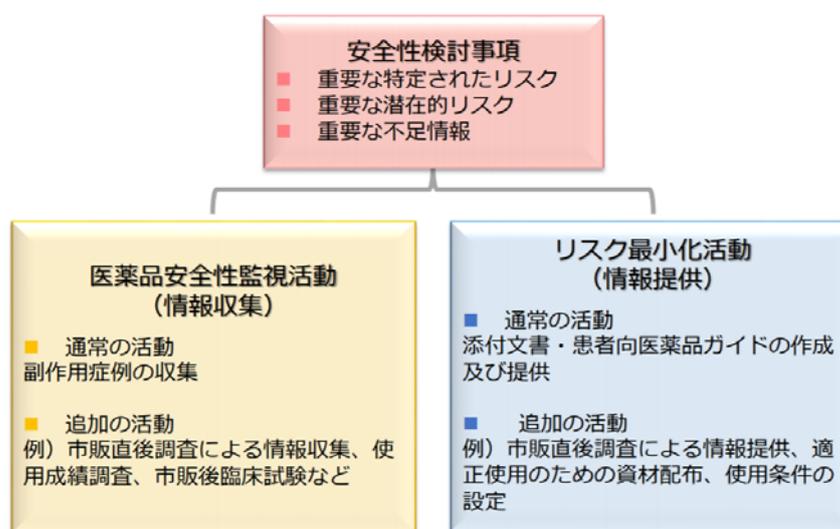


図 1. RMPに記載されている内容（PMDA RMP解説資料「3分でわかる！RMP講座」⁸⁾より抜粋）

このため「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」⁹⁾にて紹介されている以下の4つのStepに従って製造販売後調査等の実施計画の策定をすることを推奨する。調査目的に応じて科学的に最適な手法を選択して効率的、効果的な調査を実施することが、より求められるようになっている。

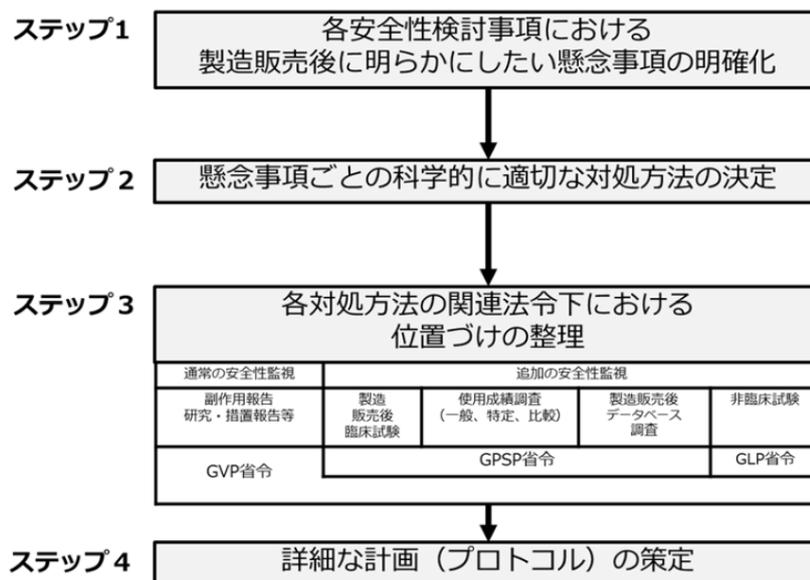


図 2. 安全性監視計画策定の検討の進め方

(「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」⁹⁾より抜粋)

ステップ1では、各安全性検討事項 (=Safety Specification : SS) における製造販売後に明らかにしたい懸念事項 (=Clinical Question : CQ) を明確化する。この際、臨床及び非臨床上の安全性に関する所見、薬理学的作用機序から起こりうる有害事象や類薬のRMPのSSや添付文書で注意喚起されている副作用などにも着目しながら検討を進める。特に「何が分かっている、何が分かっていないのか」を明らかにする作業が重要である。

例えば、糖尿病治療薬の SGLT2 阻害薬である薬剤 A における臨床試験及び併合解析にて下肢切断の増加は認められていないが、同効類薬である薬剤 B における海外の臨床試験において糖尿病性壊疽による下肢切断関連有害事象が報告されており重要な潜在的リスクとして位置づけられている。下肢切断のリスクが増加する場合、その機序が全ての SGLT2 阻害薬で一致するかが明らかではないこと、糖尿病患者では末梢循環障害による壊疽から下肢切断に至ることが少なくなく薬剤との因果関係評価が困難であること、並びに薬剤 A の臨床試験における検討例数及び投与期間には限りがあることから、安全性検討事項 (SS) である下肢切断における製造販売後に明らかにしたい懸念事項 (CQ) としては薬剤 A 使用患者における下肢切断リスクがどの程度なのか、更には、同効類薬と比較して差があるのかが該当する。

製造販売後に明らかにすべき懸念事項が無い場合は、通常的安全性監視活動のみを実施し、懸念がある場合は、ステップ2にて懸念事項（CQ）ごとの科学的に適切な調査の実施方法を対処方法として決定していく。その際、対象とするアウトカム（事象、イベント）の発生率を精度良く見積もることが調査デザインやデータ取得方法を検討するうえで重要になる。

開発早期から市販後までの医薬品のライフサイクルでの一貫した安全性検討事項を抽出、評価、特定位置づけを行うためには、得られているデータを正しく要約して視覚化する必要がある。詳細な考え方については「一貫したベネフィット・リスク管理システムの提案（2015年7月）」¹⁰⁾を参照されたい。また、安全性検討事項に基づき個別に対応策を検討するために必要な考え方としては「科学的な医薬品リスク管理計画（RMP）実践のための安全性検討事項・研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定（2014年8月）」¹¹⁾や「「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2月）」¹²⁾を参考にするとよい。また、参考となる類薬等のRMPや添付文書を検索する際には、PMDA 医療用医薬品 情報検索サイト (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) が有用である。

ステップ2では、懸念事項（CQ）を科学的に証明するための研究課題（=Research Question：RQ）に置き換えて調査方法を検討する。CQは漠然とした疑問だが、実際に研究に移す際にはRQは具体的で明確でなければいけない。

RQは①どのような患者に（Patient）、②どのような評価・治療をしたら（Intervention/Exposure）、③何と比較して（Comparison）、④どのような結果になるか（Outcome）？という4つの要素、PICOあるいはPECOに定式化して整理することで課題が明確になる。例えば、上述した糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬である薬剤Aの場合、RQは以下の様な記載となる。

P(Patient) 調査の対象集団：SGLT2 阻害薬を新規に処方された糖尿病患者

I/E(Intervention/Exposure) 調査の対象となる曝露：薬剤Aを新規に処方

C(Comparison) 比較対照：薬剤A 以外の SGLT2 阻害薬を新規に処方

O(Outcome) 対象とする安全性検討事項：下肢切断の発現率が同効類薬と比較して高いのか
ここでCの比較対照に薬剤Bではなく、薬剤A以外のSGLT2阻害薬を選んだのは、下肢切断のリスクが増加する場合に、その機序が全てのSGLT2阻害薬で一致するかが明らかではなく、同効類薬と比較して差があるのかを確認したいためである。

最近では、P (Population), I (Intervention), C (Comparison), O (Outcome), T (Timing) のPICOTという具合に、観察期間やどの時点での評価なのかなどのTimingを明確にすることも注目している。PMDAが公開している「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領」¹³⁾においても調査の対象期間（データ期間）を記載することが示されておりTimingを加えると以下の様になる。

- P： SGLT2 阻害薬が新規に処方された糖尿病患者
- I/E： 薬剤 A を新規に処方
- C： 薬剤 A 以外の SGLT2 阻害薬を新規に処方
- O： 下肢切断の発現率が同効類薬と比較して高いのか
- T： 3 ヶ月から最長 5 年間（データ期間は 2015 年 2 月から 2020 年 2 月）

つまり、2015 年 2 月から 2020 年 2 月において SGLT2 阻害薬が処方された糖尿病患者において、薬剤 A が処方された新規使用者の下肢切断の発現率が薬剤 A 以外の SGLT2 阻害薬の新規使用患者に比べて高いのかを評価する。

RQ が特定されると、調査・試験デザイン、最終的に評価する指標値、情報の取得方法等を更に検討していく。ICH E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画」¹⁴⁾ 別添に医薬品安全性監視の方法が紹介されているので参考にするとよい。

ステップ 3 では、ステップ 2 で選択した情報の取得方法が関連法令下におけるどの調査や試験に該当するのかの位置づけを明確にしていく。GPSP改正により選択肢に規定された製造販売後DB調査について、特に考慮すべき点は以下のとおりである。

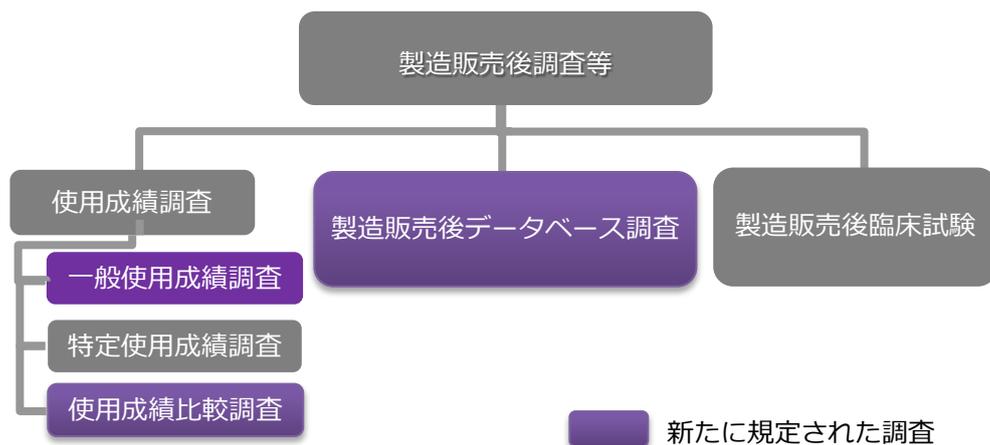


図 3. 製造販売後調査等の種類

（「PMDAにおけるCINへの取り組み -とくに製造販売後の調査について-」¹⁵⁾より抜粋）

情報の取得方法として製造販売後DB調査を選択する際には、メリットとデメリットについても十分に把握した上で選択すべきである。製造販売後DB調査のメリットとしては、アウトカム発現頻度（アウトカム発生数／医薬品の使用者数）を算出できるので、同種同効薬との間でアウトカム発現頻度の比較が可能になり、ある医薬品による治療を行っている群と行っていない群におけるアウトカムの発現頻度を比較することで、その事象の因果関係が医薬品によるものなのか、原疾患によるものなのか等の考察が可能となる。さらに、アウトカムの発現状況を継続的に追跡し、安全対策措置の実施によりアウトカム事象の防止に効果があったかを検証することができると期待される。また、既往歴のある患者や、

用いるDBの特性の範囲内ではあるが、小児・高齢者など患者を区別せずに情報を収集するので、現実をより正確に反映したデータを利用できる。また、使用成績調査と比較して比較的安価で製薬企業や医療機関における人的リソースが軽減されることである。¹⁶⁾

一方、デメリットとしては、有害事象として情報を集められる使用成績調査に対して、一般的な商業DBの多くが、日常診療の記録の中から、有害事象と思われる傷病名が記録されたものをアウトカムとして拾う場合は、情報の粒度が粗くなる。例えば、レセプトのデータは保険請求に必要な標準化コードを用いてDBに記録されるため、治療の対象とならない症状、病名及びコーディングされている疾病の重症度までは特定できない。加えて、再起性（繰返し生じ得る）のある有害事象の場合、個々の発現の区別（発現時点の特定）が困難な場合がある。保険の種類によって含まれる患者の年齢層に制限があるなど、それぞれのDBの特徴や限界を理解した上で使用するDBや研究デザインを選択する必要がある。実際にDBから得られたアウトカムの件数（例数）が少なく評価不可能となるリスクもあることを考慮すべきで、早い段階での予備調査（Feasibility調査）が必要である。また、特に製造販売後DB調査に限らず、使用成績調査でも同じ事は言えるが、例えば、承認申請までのエビデンスを基に検討されたRQが、実際に製造販売後DB調査を実施する時期において最善のものでない可能性もある。つまり、承認申請までのエビデンスに基づき検討されたRQが、そのタイミングにおける最善のものであったとしても、実際に製造販売後DB調査を実施する時期（販売開始から2～7年と幅広い状況である）においても最善のRQであるかは分からない。¹⁷⁾安全性情報は製造販売後に急激に増加するため、得られた新たなデータに応じてRQを見直していく必要もある。なお、安全性監視及びリスク最小化の評価として医療情報DBを活用した調査が適する例としては以下があげられている。^{18), 19)}

- ・処方実態を調査する場合；どのような患者に処方されているか？
- ・有害事象が医薬品の使用に基づくものであるか否か等を対照群において評価する場合；類薬と比較して事象の発現頻度は増加しているか？本剤のリスク因子は何か？本剤処方前後で事象の発現頻度は異なるか？
- ・安全対策措置の効果を定量的又は経時的に評価する場合；禁忌患者への投与は減少しているか？措置前と比べて措置後に事象の発現頻度は減少しているか？

また、1製品で複数のSSがあることの方が多く、SSの数だけ通常的安全性監視活動、あるいは追加的安全性監視活動のどの対処方法を選択すべきかを議論する必要がある。使用成績調査の場合は、SSが複数あろうが、1つの使用成績調査内で複数の有害事象情報を拾えるが、DB調査の場合は、拾える有害事象に得手不得手があるため、必ずしも複数のSSの全てをDB調査にてカバーできる訳ではない。そのため、例えば、3つのSSのうち2つはDB調査で拾えるアウトカムだが、1つはDB調査では拾えないアウトカムであった場合に、そのSSには使用成績調査を選択し、残り2つはDB調査を選択するのか、企業の判断は難しくなる。使用成績調査が必要なSSがあれば、その調査内で3つのSSを見ればよいと判断する可能性が高いが、比較対象の必要性を含め、RQに対して適切な対処方法（DB調査や使用成

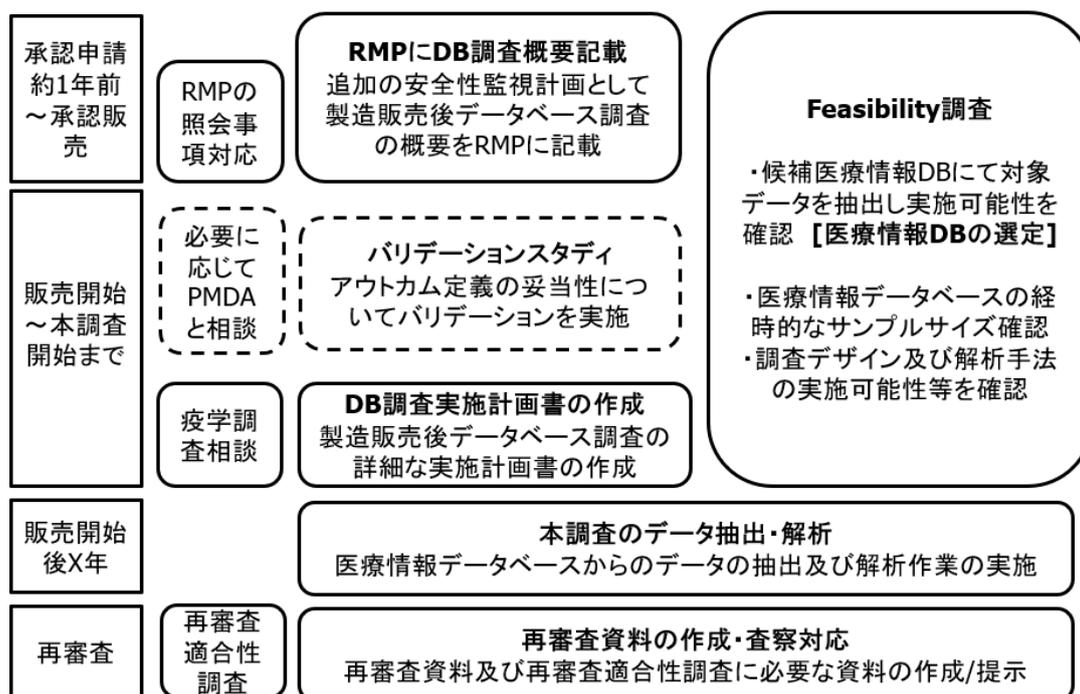
績調査、製造販売後臨床試験）が選択されるべきである。

追加の安全性監視活動として使用成績調査を選択する場合でも、これまでの一般的な使用成績調査の様に全ての有害事象について漫然と収集するのではなくRQから「特定の有害事象や関連情報のみを収集する」という調査が見られるようになっている。またデータ収集方法として紙CRFやeCRFを用いた調査だけでなく、RQによってはePROなどを利用して患者より直接データを入手する方法や院内カルテ情報のデータを利用する方法、またその組み合わせなど多様な情報収集方法から最適で効果的な方法を選択することが重要である。

ステップ4では、ステップ3で位置付けを明らかにした各対処方法に対して具体的な計画（プロトコル）を策定する。製造販売後DB調査の実施計画書の詳細については、「2.5 製造販売後データベース調査の実施計画書の作成」にて言及する。

2. 製造販売後データベース調査を実施する際のプロセスフロー

次にSSにおけるCQ及びRQを特定し、追加の安全性監視計画として製造販売後DB調査を選択した場合のプロセスフローの例と各タスクの詳細を紹介する。



* 安全性検討事項及びResearch Questionが決定し、追加の安全性監視計画として製造販売後データベース調査を実施することを検討する段階から開始

図4. 製造販売後データベース調査プロセスフロー

2.1 RMP に製造販売後データベース調査の概要記載

承認申請1年ほど前より安全性検討事項及びResearch Questionの検討を開始し、追加の安全性監視計画として製造販売後DB調査の実施可能性を検討しながらRMPに概要を記載する。詳細な検討方法としては前章でも記載した「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」⁹⁾で規定されているステップ1) 各安全性検討事項における製造販売後に明らかにしたい懸念事項の明確化, ステップ2) 懸念事項ごとの科学的に適切な対処方法の決定, ステップ3) 各対処方法の関連法令下における位置づけの整理, ステップ4) 詳細な調査計画(プロトコル)の策定, の4ステップの内のステップ3までに該当する。製造販売後DB調査の概要を記載したRMPを独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下, PMDA)に提出し, PMDAからの照会事項とその回答を繰り返しながら原則としてステップ3までを承認時までPMDAと合意する。

2.2 医療情報DBの選定

製造販売後DB調査の概要を検討する際には, RQに適した医療情報DBを選択する必要がある。特に候補となりうる医療情報DBから対象データ(承認前から販売開始後早期の間は本剤と互換性のある類薬について, 調査実施前には本剤について)を抽出し, 必要な情報の充足度等を確認して実施可能性を確認する作業も最適な医療情報DBを選択する上で重要である。具体的には, 各DB事業者が公開している情報や, 日本薬剤疫学会が公開している医療情報DB一覧, 医療情報DBを利用した報告(論文)の調査などから候補となる医療情報DBを選定し, DB事業者に照会を実施して予備調査(Feasibility調査)を行う。主な確認内容としては, 調査対象となる集団の例数並びに集団の特徴, 症例の追跡可能性, 調査可能な医薬品, 調査可能なアウトカム等があげられる。これらの確認したい要件を特定し, DB事業者に提示してDB調査が実施可能かを照会するのが一般的である。また, 信頼性が担保された医療情報DBである必要がある。信頼性の担保は「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(2018年2月21日)」⁶⁾に記載されている内容についてDB事業者の体制やデータの取り扱いについて確認を行う。

ここで医療情報DBをClinical DBとAdministrative DB, Registryの3種類に分類してそれぞれの特徴について言及する。

- Clinical DBは病院情報システム(HIS: Hospital Information System - 電子カルテ, 臨床検査結果, 処方箋, 処置, 画像データ, 予約, DPCデータ, レセプトなど独立したデータをカルテIDでリンクできるようにしたシステム)の全て又は一部を何らかの標準のフォーマットを用いて検索や抽出を可能にした医療情報DB。個々の医療機関内で診療情報のバックアップ, 経営分析や症例分析のために構築されている場合と二次利用も目的に含めて複数医療機関のデータを対象に構築されている場合がある。HISのデータの構造, 入力ルール, 用いられるコードは多様で標準は普及しておらず, 複数医療機関で統合され

るデータの範囲は限定的である。個々の医療機関、複数医療機関の何れであっても、当該医療機関以外の記録は得られず、医療機関を変更した患者は追跡できない。疾病、症状の程度など詳細は経過記録として自由記載の文章中に記載されるため、一般に集計することは難しい。また、外来診療は多くが院外処方箋であるため、後発品がある場合など、実際に調剤された商品の特定はできない。

- Administrative DB は「医療機関による保険請求の妥当性を担保するための記録」で構成された DB であり、診療報酬明細書（レセプト）データを含む。保険請求に関するデータは疾患や薬剤、検査の種類によらず標準化コードに従って記録され、自覚症状や保険対象外の診療行為は DB に記録されない。公的医療保険の種類により構成年齢が大きく異なるほか、種類は同じ組合健保であっても、加入企業の定年年齢の影響が強い。このため、複数の健康保険組合からデータを収集、提供されている DB であっても、年齢・性別構成は特徴がある。保険者から収集されたデータは、保険者ごとに名寄せされているため、同じ患者が保険診療を受けたデータは医療機関をまたいで得られるという利点がある。
- Registry はある特定の情報の収集を目的に作成される DB で、疾患 Registry、曝露 Registry、診療行為 Registry 等が挙げられる。既存の Registry を二次利用する場合には、Registry の作成目的と二次利用の研究目的が異なれば必要なデータ項目の欠如など情報が不足する可能性があり、追加の情報収集や他のデータとのリンケージの検討が必要な場合がある。

現状、本邦で DB 調査に利用できる医療情報 DB は徐々に増加しているが、症例規模、データの信頼性担保の観点からは限定的であり、それぞれの特徴から目的にあわせた医療情報 DB の選定が必要となる。特に Clinical DB を用いるべきか、Administrative DB あるいは Registry を用いるべきか、は調査成功に関わる重要なポイントである。

DB の分類方法には様々な種類があるが、ここでは Clinical DB と Administrative DB のそれぞれの特徴をまとめた表を一例として以下に示す。（表 1）

表 1. DB の種類別の特徴

(「データベース研究入門 Real World Data の活用 (2015 年 11 月)」¹⁾ より抜粋。)

	Clinical DB	Administrative DB
一次目的	診断や治療	保険請求
代表的なデータソース	処方や検査のオーダリング, 検査結果の DB など	診療報酬明細 (レセプト) やDPC ⁷
ID	カルテ ID	被保険者番号
網羅性 ¹	○	○ 保険の種類に依存する DB は年齢や患者層について△
継続性 ²	○	○
迅速性 ³	○	△ (DB による)
追跡可能性 ⁴	△ (病診連携や病院間連携があってもカルテ ID は施設特有)	○ 処方箋 DB や病院をデータソースとする DB は△
標準化	△ (施設による) ⁶	○
アクセス ⁵	△	○
得意な研究	<ul style="list-style-type: none"> 元の診療記録に戻って, 妥当性を確認する必要のある研究 画像診断や検査結果, 医師の判断が必要な研究 短期間に施設内で曝露もアウトカムも測定できるような疾患に関する研究 (例: 救急搬送や手術前後など) 	<ul style="list-style-type: none"> 個人識別子 (被保険者番号など) を活用した, 複数の医療施設, 診療科にまたがる研究 (例: 処方が必要となった疾患を治療する診療科や施設とは異なるところで発見される可能性のあるアウトカムに関する調査研究) 重篤なイベントや入院などの「わかりやすい」エンドポイント 疾患領域や薬剤の種類に寄らない網羅的な研究
不得意な研究	<ul style="list-style-type: none"> 長期の追跡が必要な研究 (施設を離れたら追跡できない) 一人の患者につき複数の施設からのデータが必要と考えられる研究 (例: 薬剤の併用に関する研究など) 多くの施設からのデータが必要な研究 (例: 施設間のプラクティスにばらつきが予想される場合など) 	<ul style="list-style-type: none"> DB に含まれるデータ項目では, 定義の難しい疾患やアウトカムに関する研究 (例: 診断が自覚症状や検査結果に基づいてなされる疾患や, 重症度や効果判定に検査値が必要な場合) (労働者の保険組合由来のレセプト DB では) 働き続けられないような疾患に関する研究
<p>表中の○, △, ×は, それぞれ「利点として挙げられる」, 「ケースバイケース」, 「期待できない」をおよその目安として示している</p>		

1. 疾患や薬剤, 検査, 患者層に関する網羅性
2. 研究費の継続期間や特定の研究者の熱意によらないデータ収集の継続性
3. データを研究目的で二次利用できるようになるまでの期間の短さ
4. 特定の患者を疾患や受診機関によらず継続的に追跡できる可能性
5. 製薬企業に所属する研究者がデータを利用できる可能性
6. 医療情報学会では各種標準化を進めている[<http://www.jami.jp/jamistd/>]
7. DPC 制度 (Diagnosis Procedure Combination Per-Diem Payment System) は, 急性期入院医療の診断群分類に基づく 1 日当たりの包括評価制度で, DPC データは DPC 対象病院から厚生労働省に提出される退院時データからなる

製造販売後調査を目的に利用可能な医療情報 DB としては, レセプトデータ単独であったり, 臨床検査結果も連携されていたり, Clinical DB と Administrative DB のどちらも有していたりと, それぞれの DB により格納している情報が異なるだけでなく, 大学病院や, DPC 導入病院中心である場合など, 含まれる患者集団, 疾患の重症度や治療内容に偏りがあることも少なくないため, DB の特徴を理解した上で目的に合った DB を選択すべきである。

製造販売後 DB 調査に利用できる可能性のある医療情報 DB としては, 以下のサイトの公開情報が参考にできる。

- ・日本で臨床疫学や薬剤疫学に応用可能な DB の一覧：

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 (TF)」が DB の特徴を調査し, 公開することを目的として各 DB 保有者・管理者の協力を得てまとめたもの。

毎年 8 月を目処に情報を追加・更新。

：http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf

- ・Registry 検索システム：

クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) 国土班ポータルサイト

：<https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G001.php>

- ・民間の DB 事業社の情報：医療データベース協会の Website

：<http://www.amdj.org/members/index.html>

2.3 Feasibility 調査

製造販売後 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」⁹⁾にて紹介されている 4 つの Step に沿う形で検討すれば, ある程度検討ができる。しかしながら, Step に沿って製造販売後 DB 調査を選択したとしても, 実際のデータベースの状況から, 実施できないということは十分に考えられる。本項では, 製造販売後 DB 調査の Feasibility を確認するという観点から, 検討が必要な事項について記述する。Feasibility 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 feasibility 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 feasibility 調査 (疫学相談前まで) である。後者は状況によっては詳細情報まで確認が必要となるため多くの作業量がかかる。

Feasibility 調査において、検討が必要な事項としては、データ取得可能性とデータの量である。

・データ取得可能性の観点：

DB 調査では、対象集団、曝露、アウトカム、共変量のそれぞれの定義や測定方法を明確にしたうえでどの程度正確にアルゴリズムで抽出できるかを確認する必要がある。その際、DB 中の利用可能な変数の確認なども必要となる。特に、製造販売後 DB 調査を実施する際には、アウトカムの発現を正確に同定し、かつ真のケースを網羅的に特定することが重要である。アウトカムの発現が医療情報 DB に含まれる情報から直接的に判定できないような場合においては、目的とするアウトカムの発現を正確かつ網羅的に特定するために、当該 DB に記録されている医療情報（傷病名の付与、医薬品の処方、検査の実施・結果等）を組み合わせたアウトカム定義を作成し、アウトカム定義に合致する症例を、アウトカムが発現した症例とみなして特定することが一般的である。ここで重要なことは、この作成したアウトカム定義が、その発生時点の特定を含め、実際にどの程度の正確性及び網羅性を以て真のケースを特定できているかということを理解しておくことである。

アウトカムを定義する際に、真のアウトカム発現ではないアウトカムイベントが混入（偽陽性のケース）しない様にアルゴリズムの条件を厳密に調整し過ぎると、アウトカムイベントが実際より少なくなったり、まるでイベントが発現していない様に見えたりする（偽陰性）。逆にアルゴリズムの条件を緩め過ぎることで、真のアウトカム発現ではないアウトカムイベントをカウントすることになる。また、アウトカム定義の妥当性(validity)を測定する指標には、感度(sensitivity)・特異度(specificity)・陽性的中度(positive predictive value, PPV)・陰性的中度(negative predictive value, NPV)がある(表 2)。感度と特異度は一般的にトレードオフの関係(感度の高い指標では特異度が低く、特異度の高い指標では感度は低くなる関係)があり、また的中度(PPV と NPV)は感度・特異度に依存する。²²⁾アルゴリズムの条件を厳格にすることのみが正しいアプローチではなく、これらのバランスをとることが重要である。RQ 次第とはなるが、疫学の専門家との協議や先行研究の事例なども参考にするとよいだろう。

表 2. 妥当性を測定する 4 つの指標（「バリデーション研究の重要性と実際」²²⁾表 1 より）

		ゴールドスタンダードの定義 を満たすか (真のケースか)			
		Yes	No	合計	
アウトカムの定義 を満たすか (陽性のケースか)	Yes	a (真の陽性)	b (偽陽性)	a+b	陽性的中度(PPV) =a/a+b
	No	c (偽陰性)	d (真の陰性)	c+d	陰性的中度(NPV) =d/c+d
合計		a+c	b+d	a+b+c+d	
		感度=a/a+c	特異度=d/b+d		

また、Feasibility 調査の段階で DB のデータを精査しすぎると、意識、無意識に関わらず、主観的に都合のいい結果が得られる抽出条件、アウトカム定義を導いてしまうことがある。Feasibility 調査では、例えば、曝露とアウトカムを関連付けて扱わないことや、使用するデータの時期をずらすなどの注意が必要である。

・データの量の観点：

調査対象集団及びアウトカム定義に合致する集団が、どれだけ DB に含まれているかの把握も重要となる。

通常、製造販売後 DB 調査では特定の薬剤が使われている集団を調査対象集団とするため、特定の薬剤が使われている集団を調査対象集団とする場合には、Real world の調査対象集団のサイズは製造販売後から増えていくが、医療情報 DB にはデータが蓄積されないということが起こり得る。原因としては、主に外来診療、多くは開業医で処方される薬剤の調査に対して大規模な病院を中心としている医療情報 DB を選択したなど、選択した医療情報 DB が不適切である場合、または、DB 調査に向いていない薬剤（自費診療がメイン）を対象薬とした、などの理由が考えられる。

また、医療情報 DB にデータが蓄積されたとしても、競合品の上市などの製造販売後のイベントにより、調査対象集団の大きさが変動することが起こり得る。計画時には解析実施時に十分なサンプルサイズが見込めると判断していた医療情報 DB であっても、いざ実際の抽出・解析する段階になって想定外のサンプルサイズとなってしまうことも考えられる。そのため、計画時に選定した医療情報 DB について、経時的に調査対象集団のサイズを追跡していくことは調査成功のための重要な活動である。

特に、対象集団がカバーされているか（患者数）、つまり該当医療情報 DB にて十分な検出力ないし精度を保つための対象患者数が存在するかどうかを考慮し、サンプルサイズの確認や交絡因子の充足等を確認しながら適切な統計解析計画を規定していく。最終的には疫学調査計画相談で当局との確認が必要となる。

Feasibility 調査の結果、他の DB に乗り換える、もしくは DB 調査以外の調査に切り替えるということも考えておく必要があり、担当者やチーム内だけでなく、他のステークホルダーにも理解してもらえるようあらかじめ Decision point を計画に組み込む必要があるだろう。例えば、バリデーションスタディ完了時点や市販後半年や1年後などに DB に蓄積された利用できるデータ量の確認時点などが該当する。

2.4 バリデーションスタディ

DB調査で用いるアウトカム定義の妥当性を、客観的指標（Gold Standard）を元に評価して確認することをアウトカム定義のバリデーションと呼び、その妥当性を示す方法として、バリデーションスタディを実施する。一般的なアウトカム定義のバリデーションは図 5. の検討プロセスに従って実施されるが、詳細な実施方法や留意事項については、「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」²⁰⁾や「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」²¹⁾、「バリデーション研究の重要性と実際」²²⁾を参照頂きたい。

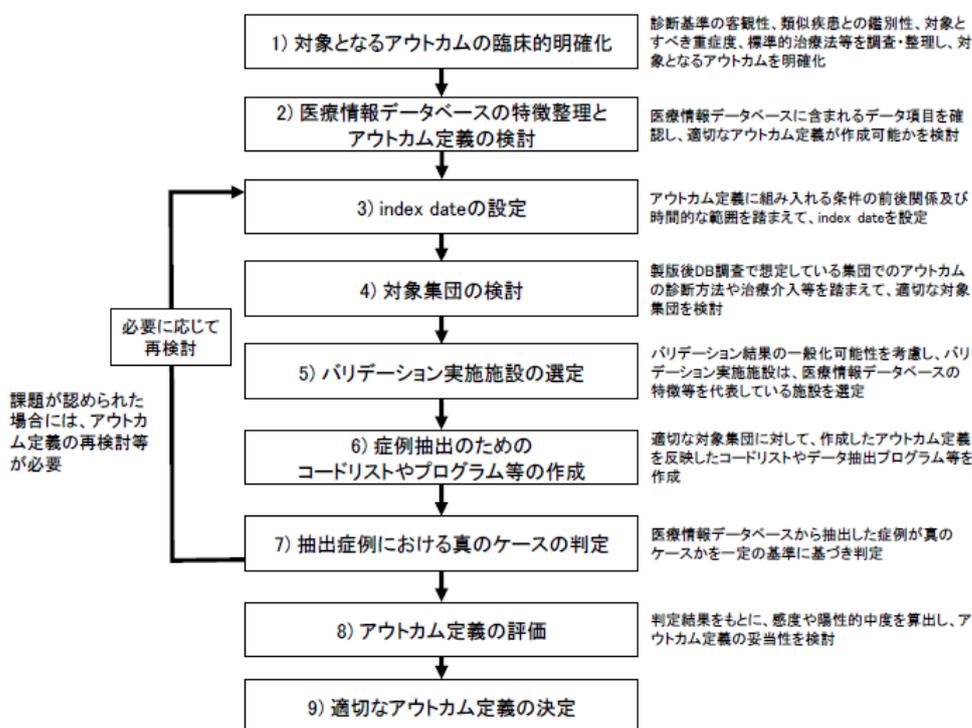


図5. アウトカム定義のバリデーションにおける検討プロセス

(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)²⁰⁾

4. アウトカム定義の一般的なバリデーション実施方法より)

製造販売後 DB 調査で用いるアウトカム定義の選択にあたっては、バリデーション結果についても十分に考慮すべきであるため、アウトカム定義のバリデーションは、原則、製造販売後 DB 調査を開始する前に実施することが推奨されるが、例えば、潜在的リスクがリスクであることを特定するのであれば、可能な限り早くリスクを特定することが重要である。その場合、時間をかけて事前にバリデーションするのではなく、先に DB 調査を複数のアウトカム定義のパターンで行い、その結果に応じて（複数のパターンでオッズ比などの指標に一貫性がない場合など）追加でバリデーションを行う戦略も合理的であると考えられる。また、「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」²⁰⁾にて「安全性等に関する具体的な懸念があるものの、安全対策措置をとるための情報が不足しており、添付文書における注意喚起レベルの強化又は緩和（新規事項の追加を除く）、又は注意喚起内容の具体化を目的とする調査若しくは再評価のための事項について検討することを目的とする調査等。」と適応範囲を絞っているよ

うに、必ず必要ということではないことに留意して頂きたい。バリデーションスタディの必要性と実施計画については予めPMDAと相談することが望ましい。事前に論文検索などで参照できる情報がないかどうかも十分検討しておく。なお、製薬会社の人材のみで対応できない場合、適切な外部有識者の助言を得ることを計画当初から検討に入れておく。因みに、バリデーションスタディが不要な場合としては、以下の通りである。

- ・臨床検査結果値などの客観的な指標のみによって定義されるアウトカムを用いる場合
- ・調査に用いる医療情報DBにおいて、既にアウトカム定義のバリデーションが実施され、定義の妥当性が示されている場合

但し、曝露の種類、共変量による影響が小さいことが確認されている必要がある。

- ・類似の医療情報DBにおいて、既にアウトカム定義のバリデーションが実施され、調査に用いる医療情報DBにおいても同等の妥当性を有していると想定される場合

但し、当該アウトカム定義が作成された時点と比較して、医療環境等に大きな変化がないことの確認が必要である。例えば、定義の一部に診療行為を含む場合は、保険点数の改定によって診療コードの変更や、その意味が大きく影響を受ける場合がある。

また、バリデーションスタディを実施しない場合であっても、アウトカム定義を用いて得られた結果が科学的に妥当であり、適切な調査が実施可能と判断した理由を製造販売後DB調査実施計画書にて説明することが必要となる。また、アウトカム定義の妥当性は、通常、陽性的中度によって評価されていることが少なくなく、実際の感度は0.5程度など低い場合があるが、比較する群間で偏りがなければオッズ比などの研究アウトカムへの影響は大きくない様に、実際に重要なのはアウトカム定義の正確性よりも、比較する群間でその正確性が一様であることも重要である。

バリデーション結果については、実施方法も含めて公表されることが望ましい。バリデーション結果の公表は、製造販売後DB調査の適切な実施を促進するだけでなく、結果の透明性を確保し、適切な評価を促進する観点においても重要と考えられる。PMDAではMID-NETの協力医療機関と協力してMID-NETで利用可能なアウトカム定義の作成について検討しており、検討対象のアウトカムの一覧が公開されているので参考にされたい。

- ・MID-NETを用いたアウトカム定義に関する情報：

<https://www.pmda.go.jp/files/000225081.pdf>

なお、検討が終了したアウトカムに係る結果については、以下に掲げる対象者に対してのみ、利活用者向け詳細情報として提供される。

- ・MID-NETの利活用を前提に調査・研究計画書を作成している者
- ・MID-NETの利活用について機構と協議を開始している製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者（利活用のカテゴリーが製造販売後調査を予定する場合に限る。）

2.5 製造販売後データベース調査実施計画書の作成

調査の目的 (RQ) に照らし合わせながら対象集団の適格基準, 曝露 (薬剤服用) や対照の定義, アウトカム定義, 対象症例数, 解析方法等を含めて詳細な手順の検討を行う。その際, Feasibility 調査やバリデーションスタディの結果を実施計画に反映し, PMDA が実施している対面助言制度「医薬品疫学調査計画相談」や「医薬品データベース活用相談」等を利用して実施計画を最終化する。

製造販売後 DB 調査実施計画書 (以下, 調査実施計画書) にて規定すべき内容や記載の構成については「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領」¹³⁾ (平成 30 年 1 月 23 日付公表) に従い作成すると必要な情報が不足なく記載することができる。特徴的なのは, 調査の透明性及び再現性の担保, 並びに結果の科学的妥当性を示すために, 統計解析計画書に記載される内容である, 曝露・対照の定義やアウトカム定義及び共変量の定義の詳細を明記することや医療情報 DB から解析対象集団を特定するまでのフローチャート, 医療情報 DB に対して実施するデータクリーニング, データチェック, データセットの作成, 中間及び最終解析にいたるまでの各段階でのデータ取り扱い方法を記載する事を求めていることである。

また, 調査の限界についても特定しておく。例えば, 使用するデータソースに含まれる情報量が限られている, または, 情報の妥当性が十分に確認できない等の事情により適切な対処が困難で調査結果の妥当性が十分確保できないことが予測される場合には, これを予想される調査の限界として記載する。特に調査の限界が結論の内的妥当性及び一般化可能性 (外的妥当性) にどの程度影響するかについて想定可能な範囲で記載する。他にも, 安全性監視関連通知や「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」⁵⁾ (平成 26 年 3 月 31 日付公表) や製薬協より発行されている「製造販売後データベース調査実施計画書の記載事例集」²³⁾ (2018 年 8 月) 等を参照するとよい。

2.6 本調査の実施

予め計画した時期に, 規定された手順に従い, 医療情報DBよりデータを抽出してデータのチェック及びクリーニング, 解析用データセットの作成, データ解析を実施し, その記録を残す。^{5), 13), 23)} 各段階で実施するデータの取り扱いの内容と方法も記載すること。詳細な手順については調査実施計画書とは別に統計解析計画書などで規定してもよい。但し, 統計解析計画書を別途作成する場合は調査実施計画書の付録とする必要があるため, 統計解析計画書も調査実施計画書と同じタイミングで作成する必要がある。調査実施計画書に記載した解析以外に, 交絡因子の調整, 効果修飾因子の存在, 交互作用の検討, または感度解析の追加等により, 調査実施計画書確定後に追加した解析は追加解析として明確に区別し, 追加した目的も記載すること。また, 解析の再現性を担保するために解析過程が分かる様に文書化し, 解析に使用するモデル, 効果指標, 共変量の扱い方等詳細を記述す

る。解析に使用する統計ソフトウェアはバージョンも含めて記載する。

2.7 再審査

再審査申請資料は「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について（2017年11月28日）、質疑応答集 Q&A（2018年6月1日）」^{24), 25)}に従って製造販売後 DB 調査の概要を作成する。

再審査適合性調査時に提示できる様に調査の計画時から実施にかけての全てのステップの記録を適切に保存し、品質管理の方法を明確にしておく。以下の「医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト」の「[X I] 製造販売後データベース調査に関する事項」に記載されている事項²⁶⁾について準備する必要があるが、その際「「医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト」－2019年6月（ver. 3.0）版－の解説（2020年3月）」²⁷⁾を参照すると良い。

表 3. [X I] 製造販売後データベース調査に関する事項

（「医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト」2019年6月25日作成 Ver3.0より抜粋²⁶⁾）

[XI] 製造販売後データベース調査に関する事項

1 情報源から収集した医療データの品質管理に関することについて申請者は以下を確認（H30.2.21課長通知）

適

- DB 事業者が医療データを情報源から収集する際の基準・手順
- 医療データが正しく入力されたこと・取り込まれたことを確認する方法
- 収集した医療データを基に適切に医療情報データベースが構築されていること
- DB 事業者が医療情報データベースを構築する際に、データクリーニングやコード化を実施している場合それらの実施に関する基準・手順
- 適切にデータクリーニングやコード化に関する業務が実施されていること
 - 医療情報データベースの選定時以外にも必要に応じて確認
- DB 事業者の運用・管理する医療情報データベースのセキュリティに関する規程・手順
- データバックアップ及びリカバリーに関する規程・手順
- 医療データが適切に保持されていること
- 契約期間中はそれらの品質管理記録を定期的を受領すること等により DB 事業者が継続して医療情報データベースの品質を管理していること

その他（)

2 医療情報データベースから抽出した医療データを用いた解析に関することについて 申請者は以下を確認（H30.2.21課長通知）

適

- 医療情報データベースから解析用データセットを作成（抽出、加工を含む）する業務が適切に実施されているか
- 医療情報データベースに保存されている医療データのうち、申請者が閲覧できる範囲及び取得可能な範囲が適切か（申請者は必要に応じて製造販売後データベース調査実施計画書又は統計解析計画書を DB 事業者に提示）
- DB 事業者又は開発業務受託機関等に解析用データセットの作成の一部又は全部を依頼する際には、依頼する業務内容の範囲が明確になっているか
- DB 事業者又は開発業務受託機関等に解析の一部又は全部を委託する際には、製造販売後データベース調査実施計画書又は統計解析計画書に基づき適切な解析が実施されているか

その他（ ）

また、それぞれの業務の責任者、管理者、担当者の所属部署及び職責も明確にし、当該業務を行う上での教育訓練の規定や実際の教育の記録についても自己点検として定期的に確認しておく。医療情報 DB 選定及び DB 事業者の委託に関する記録についても適切に保管管理して再審査適合性調査時に提示できるようにしておく。特に DB 事業者が一部の業務を外部に委託している場合も DB 事業者が適切に委託先を管理していることを確認する。詳細については「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（2018年2月21日）、質疑応答集 Q&A（2018年6月1日）」^{6,7)}に記載されている内容を参照されたい。

DB事業者が運用管理する医療情報DBの情報セキュリティやバックアップ及びリカバリーに関する手順や、情報源から収集した医療データから医療情報DBを構築する手順及びその際の品質管理に関する手順などは個別の調査に依存するものではなく、そのDB事業者の標準的な手順があればよい。EDC管理シートのような形式で、医療情報DB毎に医療情報DBを構築・管理する共通手順と各調査用に特化したデータセット作成などの運用手順を分けて記録を管理しておくことで再審査適合性調査準備が効率的になるとと思われる。

3. 関連規制・ガイドライン

ここで製造販売後 DB 調査を実施する上で知っておくべき主な関連法規制や参考になる関連ガイドラインや関連資料を経時的にまとめてみた。医薬品リスク管理計画関連、DB 調査関連、個人情報保護関連の大きく 3 つに分類して表示する。

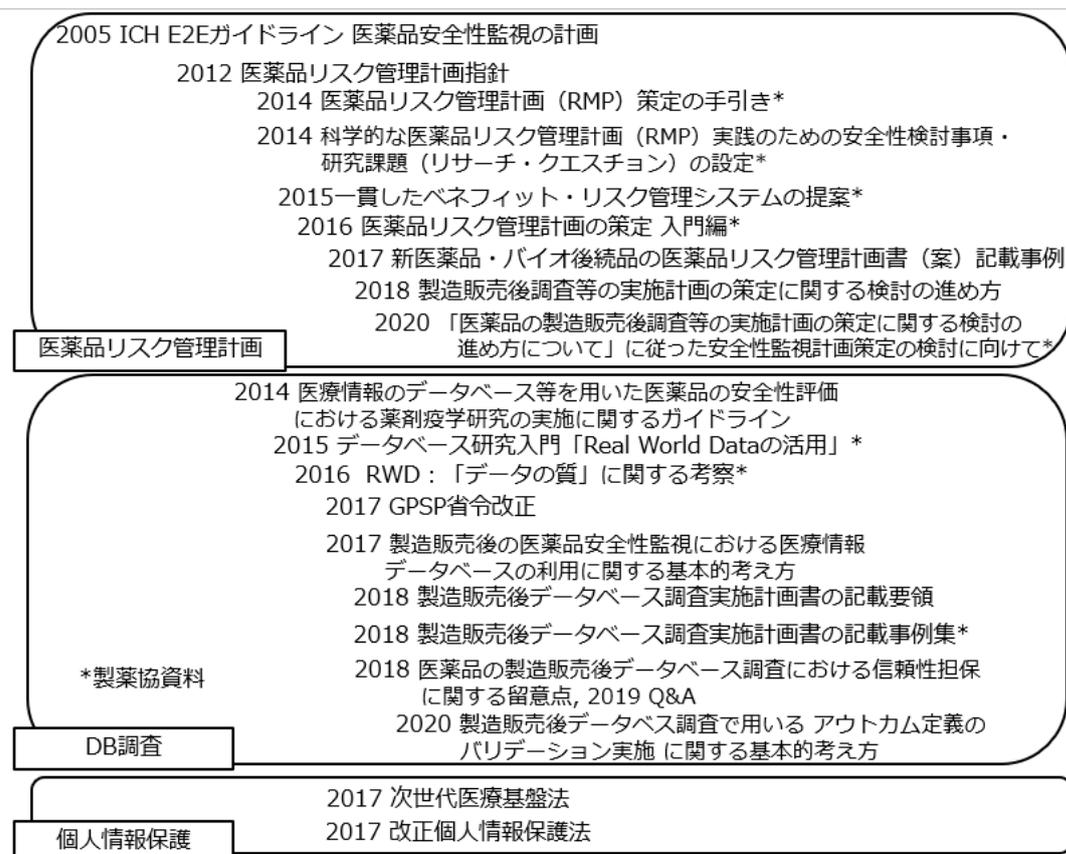


図6. 製造販売後 DB 調査関連法規制及びガイドライン一覧

医薬品リスク管理計画関連としては、ICH E2E ガイドライン「医薬品安全性監視の計画（2005年9月16日）」¹⁴⁾が公示され、その後「医薬品リスク管理計画指針（2012年4月11日）」²⁸⁾が発出されて、ICH E2E ガイドラインに示されている安全性検討事項及びそれを踏まえた医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）を策定するための基本的な考え方が示された。それを受けて PMDA からは、製造販売後 DB 調査を実施する際の医薬品リスク管理計画書の記載方法を参考として整理した「医薬品リスク管理計画書記載事例（2017年12月22日）」^{29), 30)}と、製造販売後調査等の実施計画の策定に関する基本的な検討の進め方を取りまとめた「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（2018年1月23日）」⁹⁾（以下、ディビジョンツリー文書）が発出された。

また日本製薬工業協会（以下、製薬協）からは、医薬品リスク管理計画の記載方法をまとめた「医薬品リスク管理計画（RMP）策定の手引き-暫定版（2014年8月改訂版）」³¹⁾と「科学的な医薬品リスク管理計画（RMP）実践のための安全性検討事項・研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定（2014年8月）」¹¹⁾、「一貫したベネフィット・リスク管理システムの提案（2015年7月）」¹⁰⁾、質の高い医薬品リスク管理計画書を策定するための留意事項や照会事項の事例等を整理した「医薬品リスク管理計画の策定入門編（2016年12月作成）」³²⁾、

ディシジョンツリー文書の行間を埋める参考資料として「「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2月）」¹²⁾が発行されているので参考にしてもらいたい。

DB調査関連については、PMDA及び製薬企業、学術研究者等が医療情報DBを二次利用して医薬品の安全性評価を行う際に、適切な薬剤疫学研究が実施されるように学術的観点から留意事項を整理した「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（2014年3月31日）」⁵⁾が発行され、製薬協からは、「データベース研究入門 Real World Dataの活用（2015年11月）」¹⁾にて医療情報DBの特徴や製薬企業がDB研究を企画・実施する場合に必要な準備や注意点と仮想事例などを紹介し、「RWD:「データの質」に関する考察（2016年2月）」²⁾においては臨床試験のデータとRWDの質の違いや研究で求められる品質管理プロセスについて言及している。

医薬品の安全性評価に医療DBが利用できることが示唆されていたが、その後、GPSP省令が改正（2017年10月26日公示，2018年4月1日施工）され、医療情報DBを利用した調査が製造販売後調査の一つとして位置付けられた。厚生労働省からは「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について（2017年6月9日）」¹⁸⁾と、製造販売業者等が製造販売後DB調査を実施して再審査等の申請資料を作成する際に、資料の信頼性を担保する観点から留意する必要がある事項を取りまとめた「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（2018年2月21日）、質疑応答集（Q&A）（2019/6/19）」^{6),7)}と再審査に関連する資料や手続きの改正についての通知が発行されている。また、PMDAからは「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（2018年1月23日）」¹³⁾、製薬協からは「製造販売後データベース調査実施計画書の記載事例集（2018年8月）」²³⁾が発行され、具体的な実施計画書の記載方法について言及されている。また、「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（2020年7月31日）」²⁰⁾が最終化され公開されているので、そちらにも注目されたい。

最後に個人情報保護関連としては「次世代医療基盤法（2018年5月11日施行）」³³⁾と「改正個人情報保護法（2017年5月30日施行）」³⁴⁾の詳細について理解しておいて頂きたい。改正個人情報保護法では、個人情報の定義が明確化され、要配慮個人情報（本人に対する不当な差別、偏見が生じないように特に配慮を要するもの）の取得には本人同意が義務化されている。次世代医療基盤法では、医療機関が持つ医療情報を、国が認定した事業者が収集して匿名化し、大学や製薬企業などに提供する仕組みを定め、認定事業者に複数の医療機関から顕名情報を集約できるようにしたのが最大の特徴である。これにより、同一人物の情報を統合することが可能となり、医療情報をビッグデータとして分析しやすくなることが期待できる。なお、改正個人情報保護法に設けられた「いわゆる3年ごと見直し」に関する規定（付則第12条）に基づき、個人情報保護委員会において、関係団体・有識者からのヒアリング等を行い、実態把握や論点整理等を実施して、「個人情報の保護に関する法律等の一部

を改正する法律（令和 2 年 6 月 12 日公布）³⁵⁾が公布され、施行に向け、政令、委員会規則、ガイドラインが改定される予定である。主な内容としては、個人情報の漏えい等が生じた場合における委員会への報告及び本人への通知を義務付け、個人情報等の外国における取扱いに対する個人情報の保護に関する法律の適用範囲を拡大するとともに、個人情報に含まれる記述等の削除等により他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないように加工した仮名加工情報の取扱いについての規律を定める等の措置についてである。こちらの動向についても注目すべきである。また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）第六十八条の二第二項では、2019 年の改正で、「又は医師」を「、医師」に改め、「医薬関係者」の下に「又は医学医術に関する学術団体、大学、研究機関その他の厚生労働省令で定める者」を加える改正が公示された。これは、これらの機関が管理する Registry 等を安全監視活動、製造販売後調査に本人の同意なく利用を可能にするものとなる。つまり、製造販売後調査において医療機関等が患者本人の同意不要とできるのは、この薬機法第六十八条の二第二項により、個人情報保護法第二十三条第 1 項にて規定されている「個人情報取扱事業者は、次に掲げる場合を除くほか、あらかじめ本人の同意を得ないで、個人データを第三者に提供してはならない。」の第 1 号の「法令に基づく場合」の例外が適用されるからである。³⁶⁾

この様に日々新たなガイドラインや関連資料が作成され公表されているので、常にアンテナを張り、新たな情報を業務に取り入れて頂きたい。National Data Base (NDB) の提供対象は、これまで行政機関及びアカデミアのみだったが、2019 年の健康保険法改正で 2020 年 10 月からは公益性を有すると認められる場合、民間事業者も利用可能となり、ガイドライン等が策定、公開されている。³⁷⁾NDB は医療情報の中では日本最大規模のビックデータであり、患者数の推定やリアルワールドにおける安全性・有効性の確認など幅広い活用が考えられる。

4. 品質管理

品質（管理）は全てのプロセスの積み上げにより達成される。以下にそれぞれの手順において GPSP 上の品質管理の観点からも考慮すべき事項を羅列する。

4.1 適切な医療情報 DB の選択

「質の高いデータとは、要求事項（顧客のニーズや期待）を満たす特性を持つデータ」であり、データの質の良し悪しを考える上で最も重要なことは、利用目的に応じた「Fit for purpose」の視点で、適切な医療情報 DB を選択することである。例えば、「正確性は高いが網羅性が低いデータ」と「正確性は低い網羅性が高いデータ」があった場合、その選択は「どちらのデータがその目的に沿っており、かつ分析に適合するデータかどうか」が判断基準となる。また、候補となりうる医療情報 DB から対象データを抽出し、必要な情報の充足度等を確認して実施可能性を確認することを推奨する（2.2 及び 2.3 参照）。

4.2 適切な実施体制及びデータの取り扱い

「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」⁶⁾で言及されている項目について、DB事業者の規定や実施体制が整っているか、目的に応じた要件を満たしているかを確認する必要がある。DB事業者の組織体制やSOP、情報セキュリティやデータのバックアップ及びリカバリーに関する規定などのインフラの整備が整っていることに加えて、個人情報の管理を含む情報源から収集した医療データの取り扱い（医療データの授受、クリーニング、コーディングやデータ加工、データ抽出など）についてもどのように品質管理されているかを確認する必要がある。一般的にはVendor assessmentという方法で確認したい項目を一覧にしたリストを作成したり、それぞれの項目について Request for proposal (RFP) を提示し、DB事業者より回答を取得して評価する。DB事業者の社内体制だけでなく能力・経験なども事前に確認することが必要になる。場合によっては、個人情報保護法等の規定に留意した上で監査を実施して、直接DB事業者を訪れて施設やシステムの状況を確認し、面談にて疑問点を明らかにする。評価の結果不適切な部分や改善箇所が見つかった場合には、目的や利用範囲により是正措置を講じる。

データの信頼性保証の一つとして、申請者は、DB事業者が医療データを情報源から収集する際に医療データが正しく取り込まれたことを確認する方法を確認することが要求されている。医療DB内のデータと医療機関側システム内の元データを個々の症例単位で突き合わせる必要があるとされているが、医療情報DBによっては、DB事業者が情報源から入手するデータは既に匿名加工されており、元データと突き合わせることは単に技術的な問題のみでなく、法令上も難しい。データを突き合わせるのではなく、プロセスによる保証やレセプトデータなどの場合は、請求ファイル自体を元データとして取り扱うなどの実現可能な替わりの方法で信頼性を担保することができないかを模索する必要がある。

4.3 適切な調査計画

ここでは、特に調査を実施するにあたり重要な項目であるアウトカム定義の適切性と統計解析計画の適切性について言及する。

4.3.1 アウトカム定義の適切性

「DB内でその疾患をどのように定義するか」によって誤分類が起こり得る。アウトカムを抽出する条件（アウトカム定義）として病名だけでなく治療薬、診療行為などを組み合わせたアウトカム定義を用いる場合が多くある。この様なアウトカム定義がどの程度アウトカムの発現を正確に特定することができるかを評価するために必要に応じてバリデーションスタディを実施する。

アウトカム定義を検討する際には、医療情報DBの特徴や限界を理解しておく必要がある。

り、コードリスト（傷病名、医療行為、薬剤、検査など）の知識も必要である。そして何より、患者が薬剤を服用して副作用が起こってどの様な検査や処置が行われるか、そしてそれらの記録が日本の医療制度においてどの様にデータ化されているかなどの実臨床での一連の流れを踏まえた上でアルゴリズムを特定することが重要である。アウトカム定義を特定するには、医療情報DBの特徴や限界を良く理解しているDB事業者や日本の医療制度についての知識がある薬剤疫学専門家、疫学統計家、医療現場での処置が分かる医学専門家や医療情報から期待通りのデータを抽出する仕様が特定できる担当者などの協力が必要である。

4.3.2 統計解析計画の適切性

信頼性の高いデータだけでなく、適切な統計解析計画も評価可能な結果を導き出す上で重要である。

「当該調査の中で適切に比較検討できているか」という内部妥当性と「その解析結果を対象母集団全体に対して外挿できるかどうか」という外部妥当性は解析結果の解釈に影響を及ぼすことから重要な要素となる。臨床試験では内部妥当性を確保するために無作為化や盲検下（キーオープン前）に統計解析計画を固定するといった手法が使用される。DB 調査では無作為化のような手法をとれないが、データを見る前に統計解析計画を固定し、予備解析として探索的解析が必要な場合は、探索するデータと本解析するデータを予め分けるなどの手法が取られる。調査目的に応じた主要な患者背景項目が特定されている場合には、比較群間でそれらの分布を比較することにより、ある程度の内部妥当性の評価は可能である。患者の基本情報や、交絡因子または効果修飾因子として働く可能性のある因子とその各共変量の測定方法を特定し、使用するデータソースにおいて測定が困難であるが重要と考えられる共変量が存在する場合は、研究デザインや解析における対処方法（例えば、補足的解析（旧来のいわゆる感度解析）の実施等）を明確にしておく。外部妥当性については、臨床試験では適切な選択除外基準、試験実施施設の選定、解析時のサブグループ解析などの検討があるが、DB 調査では使用する DB 選定やサブグループ解析の検討が相当する。特に、対象集団がカバーされているか、つまり該当 DB にて十分な検出力ないし精度を保つための対象患者数が存在するかどうか、比較する群間で偏りがなく比較可能かなどを考慮しなければならない。

4.4 適切なデータ抽出・解析の実施

予め計画された時期に計画された手順に従ってデータ抽出・解析を実施する。DB から抽出したデータに対して選択・除外基準を満たしているか、あるべきデータの欠損や外れ値、論理的な不整合がどの程度含まれているかを確認し、欠損や外れ値の除外、データ補完などのデータハンドリングを実施するが、その際の取り扱い決定が重要となる。また、これらの欠損や不整合の割合を算出して抽出したデータの信頼性を確認することも重要

である。データのチェックやデータクリーニング、解析データセット作成の工程において、第三者が再現可能な程度に報告書に記録を残すことが推奨されている。解析においても解析の再現性を担保するために解析過程が分かる様に文書化しておく。⁵⁾

おわりに

製造販売後 DB 調査を実施するには、薬剤疫学に関する知識だけでなく、安全性管理計画から再審査制度の一連の流れや GPSP などの関連規制についての深い知識、医学や統計解析、データの品質管理に関する知識などが必要である。つまり多くの専門家や関連部署並びに DB 事業者との協働が必要となる。それには社内体制の連携（疫学、統計解析、Data Management、薬事、ライティング、医学、製造販売後 DB 調査担当部署や安全性部門）を整備した上で、アカデミアや DB 事業者、解析等の外部委託業者なども含めて十分な検討を重ねながら計画を立案すべきである。また必要に応じて PMDA への事前面談を活用したり、産学連携や他の製薬会社とのコンソーシアムに参加して最新の情報や業界の動向を把握する方法もある。

製造販売後調査検討時、追加の安全性監視活動として RQ に適した調査方法及びデータソースを選択する際には、これまでの画一的なデータソース（CRF/eCRF、商業DB）だけでなく、多様なデータソース（Registry、公的DB、EMR: Electronic Medical Record、PHR: Personal Health Record など）から、あるいはその組み合わせから最適なデータおよび効果的な方法を選択することが必要となってくる。例えば、RQ に適したDB がなくて、使用成績調査を検討する場合には、CRF にてデータを収集するのではなく、疾患 Registry や EMR にて前向きに収集したデータを活用する方法も考えられる。その際には、それぞれのソースデータの特徴や制限もよく理解した上で選択すべきである。また、DB 調査を選択する場合には、一般的に医療情報DBは調査・研究以外の目的で作られているため、「存在するデータ」と「期待するデータ」の違いを良く理解して活用すべきである。そういう意味でも医療情報DBから対象データを抽出したデータを用いて実施可能性を確認することは不可欠であると考えられる。

製造販売後 DB 調査の品質保証について、「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」⁶⁾ に詳細な手順が記載されているが、日本の商業DBに関する議論・検討は十分ではなく、直ちにこのガイダンスに従った手順にて信頼性担保を実施できている日本の医療情報DBは2020年10月時点ではまだ限定的であり、二次利用であることを十分に配慮した、適切なレベルでの品質保証の方法について製造販売業者と当局との合意が必要である。また、GCP Renovation ではDB研究を含む多様な試験デザインやデータソースにも対応した適切で柔軟な指針が検討されているが、研究の目的や研究結果の利用目的に応じたデータの質 (Fit for purpose data quality) への要求水準の変化が益々推進されることを期待している。³⁸⁾

協力医療機関の増加による DB 中のデータの規模拡大や連携医療機関とのデータの統合、

複数の DB との統合などにより、利用できる医療情報 DB のデータの規模拡大や患者追跡性向上の取り組みが日々行われている。特に NDB などの悉皆性の高い行政が管理している DB との連携が可能となると患者の追跡が可能となりアウトカムの情報まで取得することが出来て DB 調査の可能性が広がる。この様に、今後、製造販売後 DB 調査に利用できる医療情報 DB が増え、DB 調査への期待値も益々上がっていくと推測される。DB 調査のメリットや限界などを正しく理解した上で、調査目的に応じて科学的に最適な手法（製造販売後 DB 調査や使用成績調査、製造販売後臨床試験など）を選択し、RQ に対して最適なデータソースを特定して効率的、効果的な調査を計画・実施することができる様に、本書が製造販売後 DB 調査に関する基本的な知識を付けるのに役立てれば幸いである。

最期に、本書を発行するにあたり、内容の精査にご協力頂いた製薬協・ファーマコビジランス部会、データサイエンス部会、並びに各社の関係者の皆さまに感謝申し上げます。

参考文献

No.	文書名	発出者	発出日	URL
1	データベース研究入門 「Real World Data の活用」 Ver 1.1	JPMA 医薬品評価委員会・データサイエンス部会 2015年度TF3	2015/11	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd.pdf
2	RWD: 「データの質」に関する考察 「Real World Data の活用」 Ver 1.0	JPMA 医薬品評価委員会・データサイエンス部会 2015年度TF3	2016/2	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd_quality.pdf
3	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 (厚生労働省令 第171号)	厚生労働省	2004/12/20	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa6623&dataType=0&pageNo=1
4	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 (厚生労働省令 第116号)	厚生労働省	2017/10/26	https://www.pmda.go.jp/files/000220766.pdf
5	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 初版	PMDA	2014/3/31	https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf
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について (薬生機審発 1219 第4号)	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長	2018/12/19	https://www.pmda.go.jp/files/000229088.pdf
7	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係る質疑応答集 (Q&A) (事務連絡)	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課	2019/6/19	https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190620I0070.pdf

8	3分でわかる!RMP講座 第3版	PMDA 安全性情報・企画管理部 リスクコミュニケーション推進課		https://www.pmda.go.jp/files/000229902.pdf
9	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	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 医薬・生活衛生局医薬安全対策課	2019/3/14	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4068&dataType=1&pageNo=1
10	一貫したベネフィット・リスク管理システムの提案	JPMA 医薬品評価委員会・データサイエンス部会 TF1	2015/7	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/risk_sy_02.pdf
11	科学的な医薬品リスク管理計画（RMP）実践のための安全性検討事項・研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定 Ver 1.0	JPMA 医薬品評価委員会・データサイエンス部会 TF1	2014/8	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/research_question.pdf
12	「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	JPMA 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	2020/2	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/gpsp_consideration.html
13	製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領	PMDA	2018/1/23	https://www.pmda.go.jp/files/000222302.pdf
14	「医薬品安全性監視の計画」 (ICH E2E ガイドライン) (薬食審査発第 0916001 号, 薬食安発第 0916001 号)	厚生労働省 医薬食品局審査管理課長 医薬食品局安全対策課長	2005/9/16	https://www.pmda.go.jp/files/000156059.pdf

15	PMDAにおけるCINへの取り組み -とくに製造販売後の調査について- AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業 公開シンポジウム	PMDA 信頼性保証部 中村 悟	2018/7/12	https://www.amed.go.jp/content/00037332.pdf
16	「医療情報データベース 「MID-NET」 について」 2. MID-NET 事業の背景 中の医療情報データベースのメリットから抜粋 医薬品・医療機器等安全性情報 No.351	厚生労働省 医薬・生活衛生局	2018/3	https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000197516.pdf
17	「製造販売後の安全性監視活動におけるリアルワールドデータ活用」2.1 リサーチクエストジョン, 薬剤疫学 Jpn J Pharmacoepidemiol, 24(1)	MSD 株式会社 宮崎 真, 志藤 章仁, 古田 英司, 下寺 稔	2019/1	https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/24/1/24_24_31/_pdf
18	製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する 基本的考え方について (薬生薬審発 0609 第 8 号, 薬生安発 0609 第 4 号)	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 医薬・生活衛生局安全対策課長	2017/6/9	https://www.pmda.go.jp/files/000218531.pdf
19	医療情報データベースを活用した 医薬品の製造販売後調査について ICPM 2018	PMDA 医療情報活用部 疫学課 梶山 和浩	2018/9/29	https://www.pmda.go.jp/files/000226165.pdf
20	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	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課	2020/7/31	https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T200803I0020.pdf

		医薬・生活衛生局医薬安全対策課		
21	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	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TF	2018/5/23	http://www.jspe.jp/committee/pdf/validationtrr120180528.pdf
22	バリデーション研究の重要性と実際 (医療 DB 研究も実施できる PV 担当者になろう/技術編2)	PMDA 医療情報活用推進室 調査専門員 (分析担当) 梶山 和浩	2017/9/1	https://www.pmda.go.jp/files/000226753.pdf
23	製造販売後データベース調査実施計画書の記載事例集	JPMA 医薬品評価委員会 PMS 部会 TF3 (2018 年度よりファーマコビジランス部会に改称)	2018/8	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/db_inspect.pdf
24	新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について (薬生薬審発 1128 第 2 号)	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知	2017/11/28	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3032&dataType=1&pageNo=1
25	「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について」に関する質疑応答集(Q&A)について (事務連絡)	厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課通知	2018/6/1	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3427&dataType=1&pageNo=1
26	医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト Ver. 3.0	PMDA	2019/6/25	https://www.pmda.go.jp/files/000230304.docx
27	「医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト」	医薬品評価委員会 ファーマコ	2020/3	http://www.jpma.or.jp/medicine/sh

	－2019年6月（ver. 3.0）版－の解説	ビジランス部会継続課題対応 チーム 3, 6		inyaku/tiken/allotment/pdf/gpsp_chk.pdf
28	医薬品リスク管理計画指針 （薬食安発 0411 第1号, 薬食審査発 0411 第2号	厚生労働省 医薬食品局安全対策課長 医薬食品局審査管理課長	2012/4/11	https://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf
29	医薬品リスク管理計画書記載事例（新医薬品・バイオ後続品の記載事例）	PMDA	2017/12/22	https://www.pmda.go.jp/files/000221872.pdf
30	医薬品リスク管理計画書記載事例（後発医薬品の記載事例）	PMDA	2017/12/22	https://www.pmda.go.jp/files/000223475.pdf
31	医薬品リスク管理計画（RMP）策定の手引き－ 暫定版 （平成26年8月改訂版）	JPMA 医薬品評価委員会 PMS 部会 TF1 臨床評価部会 継続 課題対応チーム4	2014/8	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rmp.pdf
32	医薬品リスク管理計画の策定入門編 －企業と PMDA とのコミュニケーションのための、 必要最低限の準備－	JPMA 医薬品評価委員会・PMS 部会 継続課題対応チーム1	2016/12	http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rmp_3.pdf
33	「次世代医療基盤法」とは	内閣官房健康・医療戦略室 内 閣府日本医療研究開発機構・医 療情報基盤担当室	2020/3	https://www8.cao.go.jp/iryuu/gaiyou/pdf/seidonogaiyou.pdf
34	改正個人情報保護法の基本	個人情報保護委員会事務局	2017/6	https://www.ppc.go.jp/files/pdf/1706_kihon.pdf
35	「個人情報の保護に関する法律等の一部を改正する法律」について	個人情報保護委員会	2020/6/12	https://www.ppc.go.jp/news/press/2020/200612/
36	令和元年の医薬品、医療機器等の品質、有効	厚生労働省	2019	https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku

	性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）等の一部改正について			unitsuite/bunya/0000179749_00001.html
37	厚生労働省，匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報の提供に関するホームページ	厚生労働省	2020/10	https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryokuuhoken/reseputo/index_13898.html
38	GCP 刷新（GCP Renovation）のインパクト	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，Vol. 48 No. 5 小宮山 靖	2017	https://www.pmrj.jp/publications/02/pmdrs_topics/topc48-5_GCP_renovation.pdf

執筆者・タスクフォースメンバー

日本イーライリリー株式会社	落合 祐子
メルクバイオフーマ株式会社	草場 亮 (2020年3月末まで)
グラクソ・スミスクライン株式会社	内海 啓介 (担当副部長)

検討メンバー

エーザイ株式会社	筆谷 律子 (2019年3月末まで)
日本ベーリンガーインゲルハイム	根岸 孝博 (2019年3月末まで)

レビューアー

武田薬品工業株式会社	西村 邦彦
バイエル薬品株式会社	岡山 豊
エーザイ株式会社	酒井 弘憲
ファイザーR&D 合同会社	弘 新太郎
大日本住友製薬株式会社	兼山 達也