

製造販売後データベース調査実施の手引き
-2024年01月版-

2024年01月作成

編集 日本製薬工業協会
医薬品評価委員会
ファーマコビジランス部会 継続課題対応チーム6

1	はじめに	1
2	用語の定義	2
3	本書について	6
3.1	適用範囲	6
3.2	本書の構成	6
3.3	製販後 DB 調査の選択について	7
4	製販後 DB 調査：全体の流れ図	8
5	製販後 DB 調査に関する手順書作成	10
6	医療情報 DB の選択とフィージビリティ調査I	12
6.1	医療情報 DB の選択とフィージビリティ調査実施にあたっての留意点	12
6.2	フィージビリティ調査I	14
6.3	MID-NET の利用可能性を検討するフィージビリティ調査	15
7	調査計画の骨子検討	20
7.1	調査計画骨子作成の検討ポイント	20
8	製販後 DB 調査概要の RMP への記載	25
8.1	RMP への記載時期	25
8.2	製販後 DB 調査の場合の RMP 記載上の留意点	25
8.3	製販後 DB 調査概要の RMP への記載例	26
9	フィージビリティ調査II	28
9.1	フィージビリティ調査IIにあたっての留意点	28
10	候補 DB の適格性確認（信頼性担保）	29
10.1	候補 DB の適格性確認の目的（信頼性担保）	29
10.2	候補 DB の適格性確認事項	29
10.3	適格性確認におけるその他注意事項	31
11	DB 調査管理ツール作成	38
11.1	一般的事項	38
11.2	DB 調査管理ツール作成の流れ	38
11.3	DB 調査管理ツールの更新	39
11.4	DB 調査管理ツールの記載内容	39
12	データベース信頼性調査相談	43
12.1	データベース信頼性調査相談の目的	43
12.2	データベース信頼性調査相談実施の検討	43
12.3	データベース信頼性調査相談のスケジュールと実施までの流れ	44
12.4	データベース信頼性調査相談時の留意点	47
12.5	相談記録	47
12.6	その他	47

13 実施計画書案作成	49
13.1 一般的事項.....	49
13.2 実施計画書作成時期と作成の流れ.....	49
13.3 実施計画書記載内容	49
13.4 実施計画書の添付資料.....	58
13.5 実施計画書の PMDA への提出.....	59
14 バリデーション研究	60
14.1 バリデーション研究の目的と意義.....	60
14.2 バリデーション研究実施の必要性の検討と実施計画作成	60
14.3 バリデーション研究実施の流れ.....	61
14.4 バリデーション研究の実例と参考資料	61
14.5 バリデーション研究実施計画書作成のポイント	62
15 医薬品疫学調査計画相談	69
15.1 一般的事項.....	69
15.2 相談の流れ.....	69
15.3 事前面談の準備	70
15.4 対面助言の準備	70
15.5 対面助言申込書、相談資料の記載内容	71
15.6 相談記録.....	71
16 実施計画書の固定	73
16.1 一般的事項.....	73
16.2 固定の流れ.....	73
16.3 実施計画書の改訂	73
17 医療情報 DB 利活用	75
17.1 一般的事項.....	75
17.2 医療情報 DB 利活用時期と利活用の流れ.....	75
17.3 医療情報 DB 利活用内容 (MID-NET の場合)	76
17.4 その他.....	81
18 調査結果報告書の作成	82
18.1 一般的事項.....	82
18.2 報告書作成時期と作成の流れ.....	82
18.3 報告書記載内容	82
18.4 報告書の PMDA への提出	84
19 再審査申請資料の作成	86
19.1 製販後 DB 調査の場合の留意点.....	86
19.2 再審査申請資料の作成例	87
20 適合性調査資料の作成	90

20.1 製販後 DB 調査の場合の適合性調査資料.....	90
20.2 製販後 DB 調査の場合の留意点.....	91
21 適合性調査	93
21.1 適合性調査の実施時期.....	93
21.2 製販後 DB 調査の場合の留意点.....	93

1 はじめに

製造販売後データベース調査（以下「製販後 DB 調査」という。）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等の一部を改正する省令」（平成 29 年厚生労働省令第 116 号）が施行されたことにより、平成 30 年 4 月より製造販売業者が再審査及び再評価の申請資料を作成するために行う製造販売後の調査として実施できるようになった。

製販後 DB 調査では、検討に必要なデータが医療情報データベース（以下「医療情報 DB」という。）に既に集積されている場合には、調査票を用いた使用成績調査とは異なり、患者単位の情報をその都度収集する必要がなく、検討に係る時間、費用、人的資源等の観点で効率的な医薬品安全性監視の実施につながるものと期待されている。また、同種同効薬との間で対象とするイベントの発現頻度の比較が可能のため、その事象の発現が医薬品によるものか、原疾患によるものか等の考察が可能となる。

一方で、製販後 DB 調査で活用する医療情報 DB には、診療報酬及び調剤報酬明細書、電子カルテデータ、診断群分類包括評価（DPC）データ、疾患登録データ等の様々な医療情報を集積した DB が存在し、それぞれ特徴や限界が異なる。このため、それぞれの医療情報 DB の特徴や限界を理解した上で、目的に応じて、信頼性のある医療情報 DB を選択するとともに、適切に計画を立案して実施することが求められる。

本邦においては、まだ追加の医薬品安全性監視活動としての製販後 DB 調査の普及・定着に至ったとは言えない状況ではあるものの、既に再審査申請まで完了した品目も出てきているなど製販後 DB 調査の事例が集積し始めており、今後さらに多くの品目に拡大することが期待されている。

以上の経緯を踏まえ、製販後 DB 調査のさらなる拡大・推進を目的に、本書「製造販売後データベース調査実施の手引き」を作成する運びとなった。本書では関連通知・各社の経験等に基づく製販後 DB 調査の実施手順について解説することを心掛けた。製販後 DB 調査業務に携わる各社の皆様方の業務運用と資料作成の一助となれば幸いである。

なお、本手引きで示した通知・手続き手順等の情報は本手引き作成時のものであるため、必ず最新の通知等を PMDA ホームページにてご確認ください。また、製販後 DB 調査は実例が少なく、ベストプラクティスは経験の蓄積により変わってくるものが考えられるため、各企業における経験・事例等を収集し、定期的な更新を予定しています。

最後に、手引き作成に際し、ご指導を賜りました独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に深謝するとともに、手引き作成にご尽力いただきましたファーマコビジランス部会継続課題対応チーム 6 をはじめとする関係各位のご苦勞とご尽力に感謝いたします。

2024 年 01 月

医薬品評価委員会ファーマコビジランス（PV）部会
部会長 宮崎 真

2 用語の定義

本書で用いる用語は以下の通りである。

用語	定義	出典
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA ; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)	法律第 192 号 (平成 14 年 12 月 20 日)
医薬品リスク管理計画(リスクマネジメントプラン又は RMP)	医薬品の適正使用を図り、ベネフィット・リスクバランスを適正に維持するため、医薬品について安全性検討事項を特定し、これを踏まえて、医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を策定し、有効性に関する製造販売後の調査・試験の計画を策定し、実行する概念や制度のことを本書では示している。 本書中では上記概念を RMP として記載する。	薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号(平成 24 年 4 月 26 日) 一部改正：薬生薬審発 1205 第 1 号・薬生安発 1205 第 1 号 (平成 29 年 12 月 5 日)
薬機法	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	昭和 35 年法律第 145 号 (令和 5 年法律第 63 号による改正)
医薬品 GPSP 省令	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に関する省令	平成 16 年厚生労働省令第 171 号 (令和 4 年厚生労働省令第 84 号による改正)
再審査	新薬について、承認後一定期間が経過した後に、企業が実際に医療機関で使用されたデータを集め、承認された効能効果、安全性について、再度確認する制度	PMDA ホームページ (2023 年 9 月 26 日アクセス、以下同様)「再審査・再評価業務」
適合性調査	医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及び医薬品 GPSP 実地調査を指し、PMDA が、厚生労働大臣の委託を受けて実施する調査のうち、医薬品の再審査及び再評価に係る申請書に添付又は提出された資料が、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、作成されたものであるかどうかに関する書面又は実地による調査	薬生薬審発第 0703 第 1 号 (令和 5 年 7 月 3 日)
リモート調査	PMDA の調査担当者がクラウド等システムや web 会議システム等を通じて遠隔的に根拠資料を確認する調査	薬機審長発第 325 号 (令和 5 年 7 月 3 日)

製造販売後データベース調査（製販後 DB 調査）	医療情報データベース取扱事業者が提供する医療情報データベースを用い、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査	厚生労働省令第 171 号（平成 16 年 12 月 20 日） 改正省令：厚生労働省令第 116 号（平成 29 年 10 月 26 日）
医療情報データベース（医療情報 DB）	一定の期間において収集される診療録その他の診療に関する記録、診療報酬請求書、疾病登録等に関する情報の集合物であって、それらの情報を電子計算機を用いて検索することができるように体系的に構成したもの	同上
医療情報データベース取扱事業者（DB 事業者）	医療情報データベースを事業の用に供している者	同上
MID-NET	国の事業で構築されたデータベースシステムで、国内のいくつかの医療機関が保有する電子カルテやレセプト（保険診療の請求明細書）等の電子診療情報をデータベース化して、それらを解析するためのシステム	PMDA ホームページ： MID-NET（Medical Information Database Network）
デザインに関する用語		
調査のデザイン	リサーチ・クエスチョンに照らして選択する調査方法。例えば、コホートデザイン及びネステッドケース・コントロールデザインなど	2018年8月発行 製薬協 医薬品評価委員会PMS 部会TF-3「製造販売後 データベース調査実施 計画書の記載事例集」
New user design	対象集団を医薬品の新規処方者に限定するデザイン。コホートデザインやネステッドケース・コントロールデザインに組み合わせて用いられる。	同上
対象集団に関する用語		
対象集団	調査の対象者の範囲：対象者の属性（年齢、性別、疾患の有無や医薬品の使用状況等）、場所（医療機関等）、時間（日時情報等）等の情報を組合せることによって、組み入れ基準や除外基準により定義される集団	同上
組み入れ基準	対象集団に含める基準	同上
除外基準	対象集団から除外する基準	同上

期間に関する用語		
データ期間	データベースから抽出するデータの期間	同上
観察期間	使用するデータソース内で各症例を観察可能とする期間	同上
曝露期間	注目薬剤が投薬されているとする期間	同上
処方期間	ある処方日から処方終了日（処方日+処方日数、処方日+処方日数+1日、等）までの期間	同上
処方継続期間	複数の処方期間を、各実施計画書内で定める gap periodやgrace periodでつなぎ、その期間中は処方が継続していると見なす期間	同上
Gap period	処方が継続しているとみなす、処方期間と処方期間の間の期間	同上
Grace period	処方期間終了後に、医薬品の飲み残しや中止した医薬品の効果が持続することを考慮し、追加される期間	同上
at risk	対象のアウトカムが発現し得る状態	同上
追跡期間	各症例をアウトカムの発現の有無について確認するため追跡する期間	同上
Look back period	各共変量を測定する期間	同上
Time window	主にケース・コントロールデザインにおける各共変量や曝露を測定する期間： Index dateを起点日とし、その前に共変量を測定する期間を設定する	同上
Index date	デザインにおいて重要な指標となる日 (例：アウトカム発現日、コホートエントリー日等)	同上
解析に関する用語		
主要解析	調査目的に対応する結果を求める解析	同上
副次解析	副次目的に対応する結果を求める解析	同上
中間解析	最終的な解析の完了に先立ち段階的に実施する解析	同上
感度解析	解析結果の頑健性を確認するために実施する解析	同上
追加解析	調査開始前に計画された解析ではなく、調査開始後に新たに追加された解析	同上
その他		

調査の工程表	製販後DB調査の実施に係るマイルストーンのおおよその予定時期を示す表	同上
バリデーション研究	データの二次利用において、当該データに含まれる情報の妥当性を信頼性の高い別の情報源と突合して調査すること。特に傷病名コードについて、もしくは、当該データから特定の症例を抽出するアルゴリズムについて調査することが多い。	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
SS-MIX	Standardized Structured Medical record Information eXchangeの略。診療情報の交換・共有のために、病院情報システムや電子カルテシステム等で管理されている各種情報を標準化された形式で格納する「SS-MIXストレージ」を用いて外部アプリケーションから参照するためのデータの電文（メッセージ）仕様と格納ルールを定めた規格を指す。平成24年にSS-MIX2が策定された。	厚生労働省 医療情報連携ネットワーク支援 Navi用語集
CRO	Contract Research Organization ; 開発業務受託機関 製薬会社から医薬品開発における臨床試験や製造販売後調査の業務の一部を受託している外部機関	
ゲートウェイシステム	医薬品医療機器等法に定められた申請・届出等をオンラインで提出するために使用する申請電子データシステム	PMDAホームページ： 申請電子データシステムに関する情報
Kappa 係数	ある現象を2人の観察者が観察した場合の結果がどの程度一致しているかを表す統計量	
All possible cases	全ての真のケースが含まれると想定される集団	令和2年7月31日「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

3 本書について

3.1 適用範囲

医療用医薬品を対象とし、後発医薬品及びバイオ後続品も製販後 DB 調査の立案及び実施に関する事項は対象とするが、製造販売後におけるリスク管理等は各区分に該当する通知等を参照されたい。医療情報 DB を利用した調査が、設定した具体的な検討課題（リサーチ・クエスチョン）に対処しうる適切な調査手法となるか最初に考慮することが望ましい。「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（平成 29 年 6 月 9 日付 薬生審発 0609 第 8 号、薬生安発 0609 第 4 号）」では、例えば、以下のような場合においては製販後 DB 調査が適している可能性があるとしてされている。

- ・ 副作用等報告情報から懸念される事象が認められた際に、特定集団における当該事象の発現頻度、発現傾向又はそれに関連する要因を探索する場合
- ・ 適正使用に関する情報提供の方法及び内容を検討するにあたって処方実態を調査する場合
- ・ 評価に必要とされる症例数や調査期間を考慮すると、製造販売業者等がデータを自ら医療機関から収集する調査の実施が適当ではないと考えられる場合
- ・ 医薬品使用の有無に関わらず発生しうる有害事象について、その原因が特定の医薬品に基づくものであるのか否か等を、対照群において評価する場合
- ・ リスク最小化活動が実施された結果としてリスク最小化活動の実施前と比較してリスクが軽減されているか等の、安全対策の実施や効果を定量的又は経時的に評価する場合

なお、上記の通知の中では、「原則として対照群を設定した調査を実施すること」とされているが、対照群の設定がない製販後 DB 調査が実施される場合があり、以下のような実例もある。

① レンバチニブメシル酸塩カプセル（データソース：MID-NET／デザイン：コホート）

目的：本剤が処方された切除不能な胸腺癌患者を対象に、甲状腺機能低下の発現状況及び、放射線療法等を曝露とした甲状腺機能低下発現に影響を与える要因を検討する。

② コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン筋注（データソース：JMDC Pep Up 及び JMDC Claims Database／デザイン：コホート）

目的：COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象に、本剤 1 価による初回免疫の接種後に認められる急性期の特定有害事象の発現状況を確認する。

③ エサキセレン錠（データソース：MDV EBM Provider、MID-NET／デザイン：コホート）

目的：実地医療における適正使用の遵守状況及び高カリウム血症の発現状況を確認する。

（各品目の RMP 参照）

3.2 本書の構成

本書は、関連通知と各社からの経験に基づき作成した。

また、本書の構成は、製販後 DB 調査に関する製造販売後調査等業務手順書（Standard Operating Procedures; SOP）の作成から適合性調査までの各プロセスについて、「4 製販後 DB 調査：全体の流れ図」で示したフローの順に、プロセスごとに解説を示した。また、本文中に引用した通知等の参考資料は、各章の最後の「関連通知等・参考資料」の項にリンクを貼って掲載した。なお、記

載にあたっては、可能な範囲で事例を併せて示すなどして、製販後 DB 調査を未経験の担当者にとって理解の手助けとなるように配慮した。

3.3 製販後 DB 調査の選択について

本書では製造販売後調査等の実施計画を立てるにあたり、製販後 DB 調査を実施することが決定したという状況を前提に作成している。実際には追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等を実施する場合には、製販後 DB 調査以外にも使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査及び使用成績比較調査）、製造販売後臨床試験の選択肢があり、リサーチ・クエスチョンに応じた情報源の検討を行い、科学的に適切な手法を選択する必要がある。

この調査手法の検討については「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について（平成 31 年 3 月 14 日付 薬生薬審発 0314 第 4 号、薬生安発 0314 第 4 号）」（通称、ディジョンツリー文書）をもとに検討を行う。また、医薬品評価委員会ファーマコビジランス（PV）部会 継続課題対応チーム 6 にて「「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 月作成）を作成しているのでこちらも検討の参考とする。

■関連通知・参考資料

年	情報元	文書名
2017	通知	薬生薬審発 0609 第 8 号・薬生安発 0609 第 4 号（平成 29 年 6 月 9 日） 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
2019	通知	薬生薬審発 0314 第 4 号・薬生安発 0314 第 4 号（平成 31 年 3 月 14 日） 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
2020	製薬協	「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

4 製販後 DB 調査：全体の流れ図

調査手法として製販後 DB 調査を選択した場合に、通常検討が必要と想定される業務についての標準的な全体の流れ図を次ページの図に示す。流れ図の中の「5 製販後 DB 調査に関する SOP の作成」～「21 適合性調査」について、プロセスごとに実施時期を示しているので参照されたい。

なお、製販後 DB 調査において知り得た有害事象情報については、以下の事務連絡（Q&A）に記載があるとおおり、元の医療情報との照合を可能にする対応表が存在しない医療情報 DB を用いる場合には個別の症例報告は不要である。同じく、安全性定期報告の別紙様式 2 及び再審査の別紙様式 12、15、16 も作成不要である。

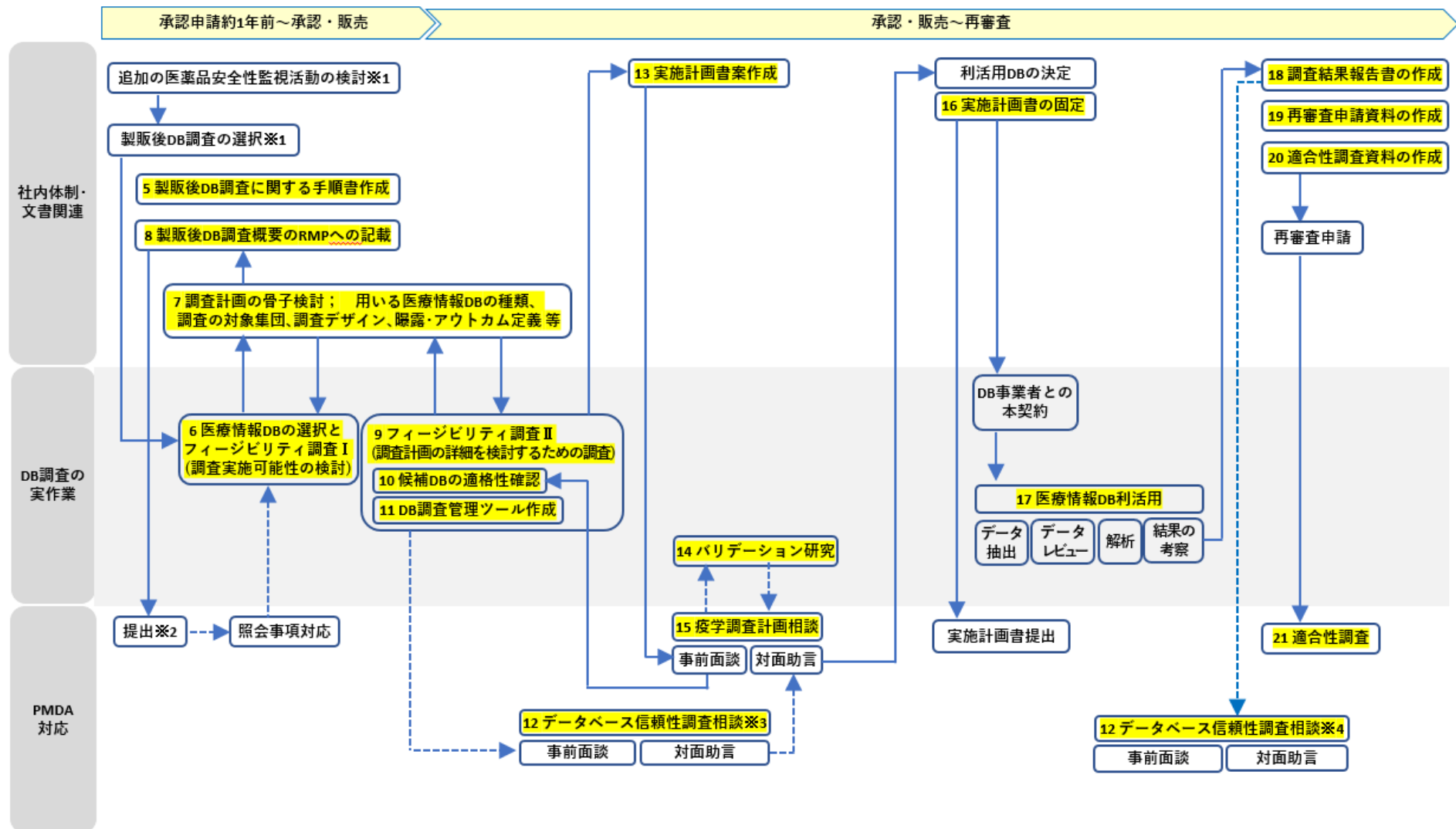
Q 1 2：【市販後】 MID-NET 等の医療情報データベースを用いた調査で有害事象の発現を知ったが、対応表が存在せず、元の医療情報に遡ることができない。この場合において、副作用等報告・感染症報告を行う必要があるか？

A 1 2：【市販後】 医療情報データベースにおいて、元の医療情報との照合を可能にする対応表が存在しない場合、元の医療情報に遡らないことを前提に情報の提供がなされているものであり、追加情報の調査を行わずとも差し支えない。また、対応表が存在しない医療情報データベースから得られた情報については、個別の症例ごとの副作用・感染症を報告する必要はない。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2018	PMDA	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
2018	PMDA	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～
2019	通知等	薬生薬審発 0314 第 4 号・薬生安発 0314 第 4 号（平成 31 年 3 月 14 日） 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
2020	製薬協	医療情報データベース等を用いた医薬品の製販後データベース調査実施の留意事項
2020	文献	改正 GPSP 省令施行後の製造販売後調査等に係る現状調査
2020	製薬協	リアルワールドデータを承認申請へ～活用促進のための提言～
2022	通知等	事務連絡（令和 5 年 8 月 10 日） E2B（R3）実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関する Q&A の改正について

製造販売後データベース調査：全体の流れ図



5～21の番号は、各項目の目次の番号に対応。

※1 薬生薬審発0314第4号・薬生安発0314第4号（平成31年3月14日）「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」に記載されている手順に基づき検討を行う。

※2 承認申請資料（CTD）のM1.11として提出。

※3 調査等の開始前にデータベースの信頼性担保の考え方に対する助言を希望する場合

※4 再審査申請前に当該調査の信頼性に関する確認を希望する場合。但し、再審査期間のうち特定の相談対象期間におけるGPSP実施体制等の網羅的な実施状況の確認を希望する場合は、医薬品再審査適合性調査相談を申し込む

5 製販後 DB 調査に関する手順書作成

医薬品 GPSP 省令第 3 条には、製販後 DB 調査を含めた製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するため、手順書又は SOP を作成しなければならないと定められている。

手順書又は SOP には、医薬品 GPSP 省令各条文に分散している関連規定を盛り込みつつ、製販後 DB 調査を適切に計画し、実施・管理し、結果を取り纏めることができる手順を規定する必要がある。また、規定内容を考えるにあたっては、以前まで適合性調査で用いられていた「医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト」も参考にできる。手順書の規定内容を検討する際に、下表に示す事項が規定されているか確認する。なお、適合性調査では PMDA 通知にて定められている「次世代 GPSP 管理ツール」が用いられるため、適合性調査資料としての医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト作成・提出は不要である。

医薬品 GPSP 適合性調査チェックリストの該当箇所抜粋、要約

医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト	
項番号	内容
[1] 2(2)	製販後 DB 調査実施計画書の作成
	製販後 DB 調査実施計画書の記載事項
	製販後 DB 調査実施計画書の改訂
	製販後 DB 調査実施計画書の作成日又は改訂日の記載及び改訂前のものの保存
	調査依頼の手順
	DB 事業者の選定方法の検討
	DB 事業者との契約及び契約書の保存
	契約を電磁的方法により行う場合の手順
	製販後 DB 調査の管理業務を製造販売後調査等管理責任者以外の者が実施する場合の指定方法

製販後 DB 調査に関する手順書又は SOP 作成にあたり、規定する内容の一例を以下に示す。なお、各社で手順書又は SOP の構成、標準手順とする程度・範囲が異なると考えられるため、本書では、規定する一例を記載した。手順書又は SOP に規定する範囲は本書中の関連する項を参照されたい。

手順書又は SOP に規定する内容一例	本書中の関連する項
製販後 DB 調査実施計画書の作成、改訂、提出	7 調査計画の骨子検討 13 実施計画書案作成 16 実施計画書の固定
DB 事業者の選定、契約	10 候補 DB の適格性確認
DB 事業者からのデータの入手	12 データベース信頼性調査相談
製販後 DB 調査の実施	
製販後 DB 調査結果報告書の作成、報告	18 調査結果報告書の作成
製販後 DB 調査に関する記録の保存	

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2004	省令	厚生労働省令第 171 号（平成 16 年 12 月 20 日） 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
2017	省令	厚生労働省令第 116 号（平成 29 年 10 月 26 日） 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
2019	PMDA	医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト

6 医療情報 DB の選択とフィージビリティ調査 I

前述の「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」にて紹介されているステップに沿って製販後 DB 調査の実施を検討する際には、リサーチ・クエスチョンに適した医療情報 DB を候補として選定する必要がある。そのため、候補となりうる医療情報 DB における必要な情報の充足度等を確認し、製販後 DB 調査の実施可能性を検討する作業（フィージビリティ調査）が最適な医療情報 DB を選択する上で重要である。

フィージビリティ調査は大きく 2 段階に分けられる。医療情報 DB での実施可能性を見るためのフィージビリティ調査 I（承認申請前から）と、ある程度実施可能性が見えてきた段階における実施計画書の詳細を詰めるためのフィージビリティ調査 II である。前者は、同種同効薬や対象疾患患者数等の情報から、必要データの確保可能性を確認し、製販後 DB 調査の実施可能性を判断する。後者は詳細情報の確認が必要となり多くの作業量がかかるため、一般的には当該医薬品の製造販売開始後に行う。本項では、前者について記載し、後者については「9 フィージビリティ調査 II」の項で記載する。

6.1 医療情報 DB の選択とフィージビリティ調査実施にあたっての留意点

6.1.1 候補 DB の特徴の把握

追加の安全性監視活動として製販後 DB 調査の実施を検討する場合、まずは、リサーチ・クエスチョンにふさわしい医療情報 DB は何かを考える必要がある。医療情報 DB は、データ提供元となる組織により、医療機関ベース、保険者ベース等に分けられる。保険者ベースの医療情報 DB には、レセプト、健康診断結果等のデータが含まれる。保険者ベースの医療情報 DB は、患者さんが加入する健康保険の種類が変わらない限り、医療機関をまたがって患者を追跡できるという長所がある一方、一般的に検査値データがない、高齢者データが少ない等の欠点がある。医療機関ベースの医療情報 DB は、検査値データ等の豊富な情報が取得できる一方、医療機関をまたがって行われた治療内容は把握できない、転院した患者は追跡できない等の欠点がある。なお、医療機関ベースの医療情報 DB には、一般的に電子カルテデータ、レセプト、DPC 等のデータが含まれるが、患者レジストリであれば、レジストリの目的に応じて多様なデータを利用することが可能となる。医療情報 DB の特徴をよく把握したうえで、リサーチ・クエスチョンに照らしてどの医療情報 DB が適切かを考えて選択することが重要である。各 DB 事業者が公開している情報や、日本薬剤疫学会がホームページで公開している日本で薬剤疫学研究に利用可能な医療情報 DB の特長がまとめられた一覧、医療情報 DB を利用した報告（論文）などから候補となる医療情報 DB を選定するとよい。

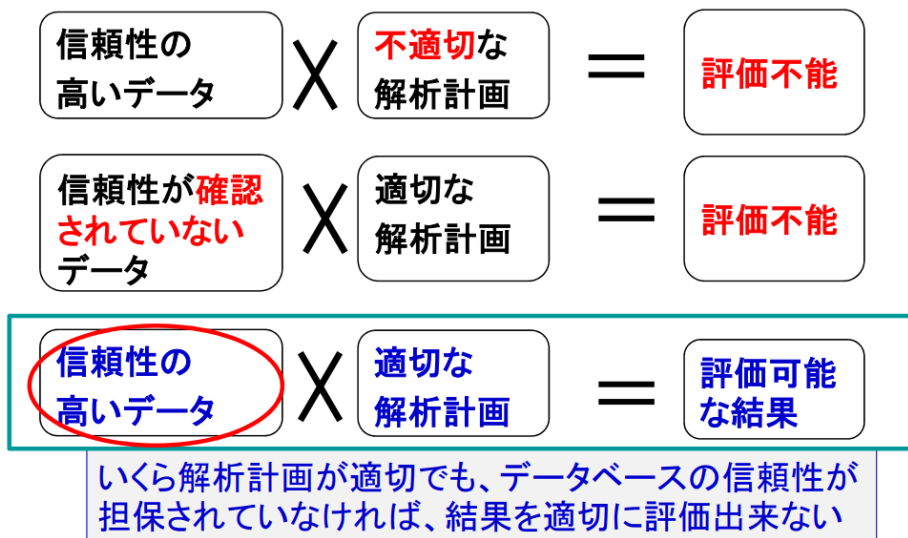
分類	内容
医療機関ベースの医療情報 DB	<ul style="list-style-type: none"> ・医療機関が保有するレセプトデータ、電子カルテ、DPC データなどが含まれる。 ・施設横断的な追跡性はない。 ・データベースに含まれる患者は、データ収集元の医療機関の特性（クリニック／病院、急性期／回復期・慢性期、大学病院／市中病院など）により異なる。
保険者ベースの医療情報 DB	<ul style="list-style-type: none"> ・保険者が保有するレセプトデータや、加入者台帳情報（保険加入日、退会日、被保険者本人／扶養家族の区分など）が含まれる。 ・施設横断的な追跡性を持つ。 ・健康保険組合のデータは、雇用されている人とその扶養家族が中心のため、年齢が労働人口に偏る。 ・国民健康保険のデータは 65 歳以上 75 歳未満の割合が大きくなる。 ・後期高齢者医療制度のデータは 75 歳以上のみとなる。

6.1.2 ガイドライン、通知等で求められている内容

「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 発行、初版：平成 26 年 3 月 31 日）」では「研究目的や仮説に対して適切なデータソースを選択し、かつ、データが生成された背景をよく理解し、その背景がデータ特性にどのように影響しているのかを把握した上で利用することが重要である」と記載されている。また、「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（PMDA 発行、平成 30 年 1 月 23 日）」では、「調査の目的（リサーチ・クエスチョン）に照らして、そのデータベース及びデータ期間の使用がどのような点で適切であるかを記述すること。特に、本品目や対照薬の推定使用患者数や、本品目の適応疾患の全国患者数等の疫学情報を考慮し、そのデータベース及びデータ期間が目的とする解析に耐えうる根拠を示すこと。」、「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（平成 29 年 6 月 9 日付 薬生薬審発 0609 第 8 号、薬生安発 0609 第 4 号）」では「医療情報データベースの選択にあたっては、データの信頼性が担保されていることを確認するとともに、データベースの保有者、集積されているデータの期間、調査対象となる集団の例数並びに集団の特徴、追跡可能性、調査可能な医薬品の範囲、調査可能な有害事象及びデータの入手手続き等のデータベースの特徴について、あらかじめ十分な調査を行うこと。」と記載されている。また、「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（PMDA 発行、平成 30 年 1 月 23 日）」では、「調査に用いる医療情報データベースの概要」の章で「データベースが目的とする解析に耐えうる根拠を示すこと」との記載がある。更に、製販後 DB 調査の結果を再審査申請に用いることを考慮すると、使用する医療情報 DB の「信頼性」を担保することも非常に重要である。「信頼性担保」については、「10. 候補 DB の適格性確認（信頼性担保）」の項で記載する。

なお本書発行時点で、再審査適合性調査まで完了している製販後 DB 調査で使用されている医療情報 DB は MID-NET のみである。

科学的に適切で評価可能な解析結果を得るためのステップ



Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

厚生労働省 保険医療情報標準化会議
東京、2018年4月19日

(山口光峰「医療情報データベース「MID-NET®」の概要と活用について」より引用)

6.2 フィージビリティ調査 I

フィージビリティ調査 I の実施にあたっては、まず対象患者の取得可能性、追跡性、曝露データの取得可能性、アウトカムデータの取得可能性等、必要に応じ DB 事業者又はレジストリ保有者に確認のうえ、調査の実施可能性を検討する。以下に一般的に確認を行う事項について記載する。DB 事業者又はレジストリ保有者ごとに無償で確認できる範囲が決められているので、必要に応じて契約を締結する。

- 1) 曝露からアウトカム発生までを追跡可能であるか。医療機関ベースの医療情報 DB を選択する場合は、アウトカムが、曝露となる薬剤処方と同じ施設で治療されているか。
- 2) 調査対象集団とすべき患者が十分に含まれているか。例えば、高齢者に使用される薬剤であれば、高齢者が含まれる医療情報 DB を、対象薬が大規模病院で使用されるのであれば、大規模病院を対象施設とする医療情報 DB をそれぞれ候補として選定し、結果の一般化が可能となるように配慮する。
- 3) 対象集団の疾患の患者数、曝露群や対照群とする薬剤の処方患者数など、十分なサンプルサイズが得られるか。
- 4) 曝露からアウトカム発生までに必要な追跡期間を確保できる十分なデータ期間を確保できるか。

- 5) 対象集団・曝露・アウトカム・交絡要因を医療情報 DB に含まれているデータ項目（医薬品、疾患、処置、検査等の情報）で特定可能であるか。医療情報 DB で捕捉しにくい疾患（例：めまい、傾眠など、処置が行われない疾患）もあることに留意する。

6.3 MID-NET の利用可能性を検討するフィージビリティ調査

MID-NET では、製販後 DB 調査の検討段階で MID-NET に格納されているデータより、医薬品、傷病、検査の患者数のクロス集計情報（集計情報 I）を入手できる。小児（15 歳未満）を対象とした集計も可能である。また、利活用申出の前から対象となる医薬品の処方件数（集計情報 II）も 3 ヶ月ごとに入手できる。なお、本内容は 2023 年 10 月時点の情報に基づいているため、最新の情報及び集計情報の利用に際して必要となる手順は、PMDA ホームページに公開されている「利活用を検討するための集計情報提供マニュアル」を参照する。

集計区分 I として提供可能な情報

設定区分	集計対象	定型化した情報
設定区分①	医薬品A	特定のデータ期間において、 ・医薬品Aを処方された患者の人数 ・医薬品Aを新規に処方された患者の人数
設定区分②	傷病A*	特定のデータ期間において、 ・傷病Aと診断された患者の人数 ・傷病Aと新規に診断された患者の人数
設定区分③	傷病A* ×医薬品A	特定のデータ期間において、 ・傷病Aと診断された患者のうち、医薬品Aを処方された患者の人数 （診断と処方の時間的前後関係は問わない） ・傷病Aと診断された日以降に、医薬品Aを処方された患者の人数 ・傷病Aと診断された日以降に、医薬品Aを新規に処方された患者の人数
設定区分④	傷病A* ×傷病B*	特定のデータ期間において、 ・傷病Aと診断された患者のうち、傷病Bと診断された患者の人数（各傷病の診断の時間的前後関係は問わない） ・傷病Aと診断された日以降に、傷病Bと診断された患者の人数 ・傷病Aと診断された日以降に、傷病Bと新規に診断された患者の人数
設定区分⑤	傷病A* ×検査A	特定のデータ期間において、 ・傷病Aと診断された患者のうち、検査Aを実施された患者の人数（診断と検査の時間的前後関係は問わない） ・傷病Aと診断された患者のうち、検査Aを実施された件数（診断と検査の時間的前後関係は問わない） ・傷病Aと診断された日以降に、検査Aを実施された患者の人数 ・傷病Aと診断された日以降に、検査Aを実施された件数
設定区分⑥	医薬品A ×医薬品B	特定のデータ期間において、 ・医薬品Aを処方された患者のうち、医薬品Bを処方された患者の人数 （各処方の時間的前後関係は問わない） ・医薬品Aを処方された日以降に、医薬品Bを処方された患者の人数

設定区分	集計対象	定型化した情報
		・医薬品Aを処方された日以降に、医薬品Bを新規に処方された患者の人数
設定区分⑦	医薬品A ×検査A	特定のデータ期間において、 ・医薬品Aを処方された患者のうち、検査Aを実施された患者の人数 (処方と検査の時間的前後関係は問わない) ・医薬品Aを処方された患者のうち、検査Aを実施された件数 (処方と検査の時間的前後関係は問わない) ・医薬品Aを処方された日以降に、検査Aを実施された患者の人数 ・医薬品Aを処方された日以降に、検査Aを実施された件数

集計対象別参照テーブル及び MID-NET 採用標準コード

集計対象	情報種別	参照テーブル	MID-NET 採用標準コード
医薬品 A	SS-MIX2 データ	処方・注射オーダ	個別医薬品コード (YJ コード)
医薬品 B		傷病情報 (病名オーダ)	国際疾病分類第10版 (ICD-10) (2013年版) 又は病名交換用コード
傷病 A*			
傷病 B*			
検査 A		検体検査情報	臨床検査項目分類コード第10版 (JLAC10)

*疑い病名フラグの有無 (= 1 又は null) を選択可能。

6.3.1 MID-NET での集計情報受領までの手続きの流れ

1) 集計情報 I



2) 集計情報 II



(PMDAホームページ「[調査計画を検討するための参考情報](#)」より引用)

6.3.1.1 詳細情報提供等依頼書の提出

集計情報の提供等を希望する場合には、詳細情報提供等依頼書に必要事項を記入し、必要な添付書類と共に、原則としてメールにてPMDA医療情報科学部に提出する。尚、集計情報の提供を希望する場合には、事前に秘密保持契約の締結が必要となる。

<提出書類>

- ・ 別紙様式 1：詳細情報提供等依頼書 (PMDA ホームページ (調査計画を検討するための参考情報) 掲載の様式を使用)

- ・ 秘密保持契約書
- ・ 必要に応じて添付する資料（医薬品リスト、調査・研究実施計画書案等）

6.3.1.2 事前調整

集計情報Ⅰの提供を依頼する場合には、提出書類の記載内容等について、PMDAに事前確認を依頼する必要がある。集計情報依頼書の提出予定日の10営業日前までを目途に、6.3.1.3項に示す提出書類の案をメールにてPMDA医療情報科学部に提出する。

6.3.1.3 集計情報依頼書の提出

集計情報Ⅰ又はⅡの提供依頼は、以下に示す提出書類を添付の上、メールにてPMDA医療情報科学部まで提出する。

受付完了の連絡は、提供依頼のメールに返信する形で行われる。提供依頼のメールを送信後、3営業日以内に受付の連絡がない場合には、PMDA医療情報科学部に問い合わせる。

<提出書類>

- ・ 集計情報依頼書（PMDAホームページ（調査計画を検討するための参考情報）掲載の様式を使用）
- ・ 集計情報依頼用コードリスト（集計情報Ⅰの提供を依頼する場合に限る。）
コードリスト作成の手順は、PMDAホームページ掲載の「利活用を検討するための集計情報提供マニュアル」を参照する。

6.3.1.4 集計情報の受領

1) 集計情報Ⅰ

集計情報依頼書の受付日の翌日から起算して15営業日以内を目途に、メールにて提供される。ただし、受付日が、定期作業（MID-NET採用標準コードの更新、システム保守及びプログラム更新等）期間中の場合は、該当期間の翌月の第1営業日から起算して、15営業日以内を目途に提供される。

2) 集計情報Ⅱ

集計情報依頼書の受付後、既定月（3月、6月、9月、12月）の下旬に電子メールにて提供される。なお、初回は受付月の2ヵ月先以降の既定月より提供が開始される。

6.3.2 集計イメージ

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

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

新規処方の定義：初回処方日前 360 日間、該当薬剤が処方されていない。

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

集計情報 II：製品 C が処方された患者数*

データ期間 ^a の終了日									
	2020/ 3/31 ^b	2020/ 6/30	2020/ 9/30	2020/ 12/31	2021/ 3/31	2021/ 6/30	2021/ 9/30	2021/ 12/31	2022/ 3/31
製品 C 2.5mg	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
製品 C 5mg	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
製品 C 10mg	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
製品 C 15mg	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX

^a データ期間の開始日は、一律、2018/1/1

^b 集計情報 I より、2020/3/31 までの製品 C の新規処方患者数は XX 名

*MID-NET での製品 C 処方患者データの蓄積状況を把握し、MID-NET 利活用の申出時期又は利活用開始後のデータ抽出時期等を検討。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2014	PMDA	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	製薬協	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
2015	製薬協	データベース研究入門
2017	通知等	薬生薬審発 0609 第 8 号・薬生安発 0609 第 4 号（平成 29 年 6 月 9 日） 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
2018	PMDA	製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領
2019	通知等	薬生薬審発 0314 第 4 号・薬生安発 0314 第 4 号（平成 31 年 3 月 14 日） 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

年	情報元	文書名
2018	通知等	薬生薬審発 0221 第 1 号（平成 30 年 2 月 21 日） 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
2020	製薬協	医療情報データベース等を用いた医薬品の製販後データベース調査実施の留意事項
2020	製薬協	「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
2022	通知等	事務連絡（令和 4 年 9 月 14 日） レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集（Q&A）について
2021	書籍	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—
2019	PMDA	医療情報データベース「MID-NET®」の概要と活用について
逐次更新	日本薬剤疫学会 健康・医療情報データベース活用委員会	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 Available: http://www.jspe.jp/committee/020/0210/ [Accessed: 2023 年 9 月 4 日]

7 調査計画の骨子検討

7.1 調査計画骨子作成の検討ポイント

フィージビリティ調査 I の結果、製販後 DB 調査を実施可能と考えた場合、まず調査計画骨子を作成する。

製販後 DB 調査の実施を想定し、特に以下のような重要なポイントを明確化する。必要な場合、外部専門家（疫学・臨床）の助言を受けることも有用である。

7.1.1 リサーチ・クエスチョン

安全性検討事項に応じたリサーチ・クエスチョンについて記載する。リサーチ・クエスチョンは具体的かつ明確な調査の課題であり、これを明確に設定することが調査の目的を明確にするうえで重要になる。

リサーチ・クエスチョンには調査対象集団、主たる検討対象の薬剤、比較対照、対象とする有効性に関する検討事項、安全性検討事項、対象期間などの要素を含む。

7.1.2 調査デザインの検討

調査デザインは数多くあり、調査の目的や仮説ごとに最も適切なものを選択すべきである。対照群を持つ調査デザインがよく使用されるが、対照群を設定しない調査も選択可能である。（適正使用状況として電子添文どおりに特定の検査が実施されているかどうかを確認することが目的であるような場合は比較対照が必須とならない場合もある）

代表的な調査デザインとしてコホートデザイン、ケース・コントロールデザインなどがある。

【コホートデザイン】

一つないしそれ以上のコホート内で起こる疾病の発生を測定する研究をコホート研究という。コホート研究では単一のコホートで複数のアウトカムを測定することが可能であるが、アウトカムが稀な場合は非常に大きなコホートサイズが必要となる。対照薬やリスク因子の有無等の比較対照を設定する場合は、効果指標としてリスク差、リスク比、または発生率差、発生率比等を用いる。比較対照を設定しない場合は発生割合や発生率を測定することはできるが、前述の効果指標を求めることはできない。

コホートデザインは、従来の調査票等を用いたデータ収集方式ではデータ収集に労力を要する研究デザインであるが、大規模な医療情報 DB を利用する場合、データ収集効率さはほど問題にならないため、研究デザインの基本形であるコホートデザインが選択されることが多い。

【ケース・コントロールデザイン】

コントロールを標本抽出することで、より効率的にコホートデザインと同じ目標へ到達することを目指す研究デザインである。単一のアウトカムと複数の曝露の関係を推定することが可能であり、効果指標としてオッズ比が求められる。

従来の調査票等を用いたデータ収集方式では、本デザインはコホートデザインより収集するデータ量が少なく済むことから研究効率が高く、比較的良好に用いられてきた方法である。大規模な医療情報 DB が利用可能な場合は、コホートを設定しネスティッドケース・コントロール研究を実施することもある。

7.1.3 対象集団、曝露/対照、アウトカムの定義の検討

【対象集団の定義】

対象集団を定義する場合、使用するデータの中で、追跡可能な期間を確認する必要がある。追跡可能な期間は、例えばレセプトデータでは、データ収集開始日からデータ収集終了日まで等であり、DPC データもしくは病院の診療 DB では、入院日から退院日まで等である。追跡期間の定義に用いるこれらの情報が得られない場合は、追跡期間をどのように定義するか検討する必要がある。

対象集団は調査目的・仮説に適切に対応する集団である必要があり、そのような集団が構成されるように組み入れ基準と除外基準を設定する。調査実施時にはデータにこれらの基準を適用して対象集団を特定した際、特に除外基準については除外した人の情報を確認し、調査目的、仮説に照らして不適切な除外をしていないか検討すべきである。また、観察の打ち切りが特定の曝露やアウトカムの発生と関連して生じていないことの確認も必要である。

【曝露の定義】

医薬品の処方に関する情報は、データソースにより情報の粒度や含まれる医薬品の種類が異なるため、これらの点を十分に考慮して曝露を定義する。例えば、使用されている医薬品のコード体系、処方について日付までと月までのいずれが含まれているか、院外処方または院内処方の医薬品が含まれているか等を考慮して定義の検討を行う。

注目する曝露及び対照群の曝露とする医薬品コードをリスト化し、複数の剤形を持つ医薬品の場合は曝露に含める剤形も明確にする。

【アウトカムの定義】

データに含まれる情報の中から工夫して妥当性の高いアウトカム定義を設定する。アウトカムに関する傷病名のみではなく、そのアウトカムの診断や治療に使用される医薬品や臨床検査、処置等と組み合わせて定義することにより、妥当性の高いアウトカム定義とすることが可能か検討する。アウトカムの定義に使用する傷病名、医薬品名、臨床検査名または診療行為名等のコードをリスト化する。また、アウトカム発生日の定義も必要であり、特に複数の情報を組み合わせてアウトカムを定義する場合には、どの情報に関する日付を発生日とするか検討する。なお、病院の要件等により臨床検査や処置に関する保険請求項目やその日付の取り扱いが異なる場合があるため、アウトカムの定義に使用する項目の診療報酬についても確認することを考慮する。

広く定義すると必要なアウトカムをすべて含むが誤ったアウトカムを含むことになる一方で、厳密に定義すると確実なアウトカムを分析することになる。このバランスを取りながらいくつかの定義を分析することが推奨される。

なお、日本薬剤疫学会では Outcome Definition Repository システムを公開し、PMDA では医療情報データベース推進コンソーシアムを設立し、アウトカムバリデーション研究を一覧にして公開しているため、アウトカムの定義を検討する際には参考にされたい。

7.1.4 必要患者数の推定

調査目的を達成する上で必要な患者データ数を推定する。サンプルサイズの設計の手法は様々だが、次のような点を考慮し決定・記述することが多い。設計に用いる数値（イベント発生率等）は、類薬を含む調査対象薬剤の臨床での使用経験が少ないと信頼度が低くなるため、可能であれば保守的な設計をすることが望ましい。

- ・ 主要評価項目を一つ決定し、そのアウトカムに係るイベント発生率
- ・ 主要な解析方法を決定（t 検定、カイ二乗検定など）
- ・ α エラー：両側 5%、検出力（1- β ）：通常 80-90%などを決定
- ・ 中止例、脱落例、解析時における除外例

（実施計画書の記載例）

データ期間から想定される適格基準を満たす曝露群は〇〇例程度で、対照群は〇〇例程度である。対照群におけるアウトカムの1年あたりの発生率を〇〇%と想定し、割り付け比（対照群:曝露群）〇:1、両側有意水準（ α ）0.05、検出力（1- β ）0.8 と仮定して、本剤が対照薬に比してアウトカムの発生率を〇倍に上げる（つまりアウトカムの1年あたりの発生率をさらに〇〇%増やす）ことを検出するために必要なサンプルサイズは、曝露群〇〇例、対照群〇〇例と計算できる。

（調査計画骨子の記載例）

表題	EFG/ABC 合剤（EA 合剤）または EFG と ABC 併用治療を受けた高コレステロール血症患者における肝イベントのリスクを調査するための製造販売後データベース調査
安全性検討事項	重要な特定されたリスク <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 重要な不足情報 <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能障害患者
根拠と背景	肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸： <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外臨床試験の副作用で肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸がみられたのは、海外の肝炎1例のみであった。しかし、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（国内 1.1%、海外 0.8%）、アスパラギ

	<p>ン酸アミノトランスフェラーゼ増加（国内 0.4%、海外 0.6%）など、肝機能異常の直接の指標となる副作用が比較的多数にみられ、これらは臨床検査値で評価可能であることから、本リスクについては、MID-NET を用いた安全性監視活動を行うこととした。</p> <p>肝機能障害患者： ・製造販売後の使用実態下で本剤を投与された患者のうち、軽度及び中等度肝機能障害患者について、その割合と副作用発現状況を検討するため、MID-NETを用いた安全性監視活動を行うこととした。</p>
リサーチ・クエスチョン及び目的	<p>リサーチ・クエスチョン： EA 合剤の重要な特定されたリスク及び重要な不足情報に関連する注目すべき肝機能に関するアウトカム（HOI）について、2018年4月から2021年3月における EFG と ABC の併用処方と比較し、検討する。</p> <p>主要目的： EA 合剤処方患者と EFG と ABC 併用処方患者での肝機能に関する HOI の発生率を比較する。肝機能に関する HOI は、肝臓の診断名（肝炎、劇症肝炎、黄疸等）、並びに肝機能に関する HOI の既往がない患者でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇とする。</p> <p>副次目的： EA 合剤処方患者及び EFG と ABC 併用処方患者における肝機能障害の有無別の肝機能に関する HOI の発生率を検討する。 EA 合剤の処方及び EFG と ABC の併用処方後の肝機能のための血液検査の遵守状況を検討する。 EA 合剤処方患者及び EFG と ABC 併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討する。</p>
調査デザイン	本調査は主に記述的であるが、EA 合剤処方患者と EFG と ABC の併用処方患者での HOI の発生率の比較を行う。
データ期間	データ期間は、全ての対象患者で 180 日間の Look back period を確保するため、2017年10月から2021年3月までとする。
対象集団	調査対象集団は、2018年4月1日から2020年9月30日まで（選択期間）に EA 合剤または EFG と ABC の併用で治療された高コレステロール血症患者である。
変数	<p>アウトカム： ・主要目的及び副次目的： AST, ALT: 検査値が以下を満たす患者数 AST >3 × 基準値上限 or ALT >3 × 基準値上限 及び HOI の既往歴がない患者における肝機能に関するアウトカム（肝炎、劇症肝炎、黄疸）の診断コード（ICD-10）</p> <p>・副次目的である肝機能のための血液検査の遵守状況： 電子添文での推奨に従って AST 及び ALT の臨床検査が実施された患者の割合</p> <p>共変量： 性, 年齢, 合併症</p>
データベース	MID-NET

調査サイズ	本調査では、EA 合剤または EFG と ABC の併用投与で治療された、組み入れ/除外基準を満たす全ての高コレステロール血症の症例を使用する。曝露群の発生率が 0.01、非曝露群の発生率が 0.005 で、EA 合剤患者が 1,000 名と併用患者が 1,000 名の場合、発生率比 (IRR) の 95%信頼区間 (CI) は 0.68 ~ 5.85 である。
データ解析	HOI の発生率を比較するために、HOI イベントの発生率は、EA 合剤群と ABC と EFG 併用群 (EFG+ABC 群) の 1,000 人年あたりのイベント数を算出する。EA 合剤群と EFG+ABC 群の両方で複数件のイベントが認められた場合、発生率比 (IRR) を計算する。ポアソン回帰分析を使用して発生率比 (IRR) を算出し、共変量で調整後の、EA 合剤群と EFG-ABC 群の HOI の発生率の比較も行う。臨床検査の遵守状況を確認するために、臨床検査を受けた患者の割合を算出する。: 1) ベースライン、2) 全ての追跡期間、3) 3 ヶ月ごと。全ての追跡期間及び 3 ヶ月ごとに臨床検査を受けた患者の割合は、患者ごと月ごとに標準化して算出する (PPPM)。調査対象集団に関する基本統計量として、n (%)、平均±標準偏差 (SD)、または中央値 (四分位範囲 [IQR]) を適切に示す。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2014	PMDA	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	製薬協	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
2015	製薬協	データベース研究入門
2017	通知等	薬生薬審発 0609 第 8 号・薬生安発 0609 第 4 号 (平成 29 年 6 月 9 日) 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
2019	通知等	薬生薬審発 0314 第 4 号・薬生安発 0314 第 4 号 (平成 31 年 3 月 14 日) 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
2019	文献	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
2020	製薬協	「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
2021	書籍	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—

8 製販後 DB 調査概要の RMP への記載

作成した製販後 DB 調査計画の骨子をもとに、PMDA 作成の「医薬品リスク管理計画書記載事例」を参考にして、以下を含んだ内容で簡潔に記載する。記載に当たっては日本製薬工業協会医薬品評価委員会より公表されている「医薬品リスク管理計画書（J-RMP）作成の手引き」を参照する。

- ・ 実施計画書の表題
- ・ 安全性検討事項
- ・ 当該医薬品安全性監視活動の目的
- ・ 当該医薬品安全性監視活動の実施計画（案）
- ・ 当該医薬品安全性監視活動の実施計画の根拠
- ・ 当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準
- ・ 当該医薬品安全性監視活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は PMDA への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

8.1 RMP への記載時期

承認申請時までには製販後 DB 調査の実施可能性等について社内で十分に検討した上で、承認申請時点で自社が適切と考える製販後 DB 調査の骨子を RMP に記載する。承認審査の過程で、PMDA からの照会事項に基づき、RMP への記載内容も必要に応じ修正する。承認審査過程での PMDA との合意を踏まえて、承認までに RMP を確定させる必要がある。そのため、照会事項が来る前に製販後 DB 調査の実施計画（案）について、種々の検討を行っておくことが好ましい。

承認後に、追加の医薬品安全性監視活動を変更する場合（例：製販後 DB 調査→使用成績調査）には、医薬品再評価・再審査質問申込書に変更内容を記載して、PMDA 審査マネジメント部 審査マネジメント課に送付する。

8.2 製販後 DB 調査の場合の RMP 記載上の留意点

特に製販後 DB 調査に係る内容について、各社からの経験を基に以下に記載する。

- ・ 当該医薬品安全性監視活動の実施計画（案）には、使用する医療情報 DB、データ期間、調査デザイン、対象集団、曝露群、対照群、アウトカム定義に用いるデータ項目（バリデーション研究の実施の有無、または実施済み定義であることの記述を含む）などを簡潔に示しておく。
 - また、可能であれば、製販後 DB 調査の実現可能性を確認した結果（調査実施期間内に使用予定の医療情報 DB から取得可能と想定される症例数、重要な因子を使用予定の医療情報 DB から取得・定義する方法、バリデーション研究の新規実施要否及び実施可能性等）に言及することが望ましい。
 - 実施計画の詳細（使用する医療情報 DB 等）については、承認後に実施する「医薬品疫学調査計画相談」等の結果を踏まえて検討するため、「検討中」として記載してよい。

- ・ 当該医薬品安全性監視活動の実施計画の根拠には、リサーチ・クエスチョンに対して一定の知見が得られる見込みであると判断した論拠がわかるように記載する。

8.3 製販後 DB 調査概要の RMP への記載例

追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査〔肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸〕	
<p>【安全性検討事項】 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸、肝機能障害患者</p> <p>【目的】 リサーチ・クエスチョン： EFG/ABC 合剤（EA 合剤）の重要な特定されたリスク及び重要な不足情報に関連する注目すべき肝機能に関するアウトカム（HOI）について、2018 年 4 月から 2021 年 3 月における EFG と ABC の併用処方と比較し、検討する。</p> <p>主要目的： EA 合剤処方患者と EFG と ABC 併用処方患者での肝機能に関する HOI の発生率を比較する。肝機能に関する HOI は、肝臓の診断名（肝炎、劇症肝炎、黄疸等）、並びに肝機能に関する HOI の既往がない患者でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇とする。</p> <p>副次目的： EA 合剤処方患者及び EFG と ABC 併用処方患者における肝機能障害の有無別の肝機能に関する HOI の発生率を検討する。 EA 合剤の処方及び EFG と ABC の併用処方後の肝機能のための血液検査の遵守状況を検討する。 EA 合剤処方患者及び EFG と ABC 併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討する。</p> <p>【実施計画】 データベース：MID-NET データ期間：2017 年 10 月（本剤発売開始月）～2021 年 3 月 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：高脂血症患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：EFG と ABC の併用処方患者 想定症例数：登録時基準/除外基準に適合した症例数 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・ 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸： ① 傷病名 ② 臨床検査値（AST、ALT）</p> <p>【実施計画の根拠】 ・ 調査の方法： 必要な臨床検査値データの取得が可能なデータベースとして MID-NET が存在するため、MID-NET を用いた製造販売後データベース調査を実施する。</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> ・調査デザイン： 本剤の使用と肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸の発現との関連について比較対照をおいて評価するため、コホートデザインを用いて、本剤と臨床的位置付けが同様である EFG と ABC の併用と比較する。 ・想定症例数： 登録時基準/除外基準に適合した症例数 データ期間から想定される取得可能な曝露群は約▽例、対照群は▲例である。 効果指標をリスク比とし、曝露群と対照群の人数の比を○、曝露群における肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸の発現割合を▽、対照群における発現割合を◇と仮定した場合、有意水準両側 5%、検出力 80%で統計学的に有意に推定するために最低限必要な症例数は曝露群●例、対照群▲例である。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、解析を実施し、報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸について、本剤で特異的なリスクが認められた場合には、リスク最小化策の策定要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
--	---

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
—	PMDA	3分でわかる!RMP 講座 第3版
2012	通知等	薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号（平成 24 年 4 月 11 日） 医薬品リスク管理計画指針について
2016	製薬協	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—
2022	通知等	薬生薬審発 0318 第 2 号・薬生安発 0318 第 1 号（令和 4 年 3 月 18 日） 医薬品リスク管理計画の策定及び公表について
2022	PMDA	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）
2022	PMDA	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）
2023	製薬協	医薬品リスク管理計画書（J-RMP）作成の手引き-令和 5 年 1 月版-

9 フィージビリティ調査Ⅱ

9.1 フィージビリティ調査Ⅱにあたっての留意点

一般的に、製造販売開始後一定期間が経過し、調査対象集団の例数などの情報が把握可能となる時期に、6.2 フィージビリティ調査Ⅰで挙げた事項について、詳細をDB事業者又はレジストリ保有者に確認する。フィージビリティ調査Ⅱでは、アウトカム定義を規定した文書、フィージビリティ調査に関する実施計画書、フィージビリティ調査に関する解析計画書等を事前に準備し、確認したい要件をDB事業者又はレジストリ保有者に提示して確認するのが一般的である。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2020	PMDA	製造販売後データベース調査の実施を検討する際の留意事項について
逐次更新	日本薬剤疫学会 健康・医療情報データベース活用委員会.	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 Available: http://www.jspe.jp/committee/020/0210/ [Accessed: 2023年9月4日]
逐次更新	EPS	RMPに製造販売後データベース調査の記載のある製品
2021	書籍	これからの薬剤疫学ーリアルワールドデータからエビデンスを創るー
2023	PMDA	MID-NET 利活用を検討するための集計情報提供マニュアル
逐次更新	PMDA	医療情報データベース推進コンソーシアム

10 候補 DB の適格性確認（信頼性担保）

10.1 候補 DB の適格性確認の目的（信頼性担保）

製造販売業者等が製販後 DB 調査を行う際には、再審査等の申請資料の信頼性を担保する観点から、候補となる医療情報 DB が調査の目的を十分に果たし得る医療情報 DB であるかを確認する必要がある。

確認すべき事項については、「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について（平成 30 年 2 月 21 日付 薬生薬審発 0221 第 1 号）」（以下、データベース信頼性通知）に記載がされている。「[レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集（Q&A）について](#)（令和 4 年 9 月 14 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）」（以下、質疑応答集（Q&A））では、信頼性の確認は調査の計画の立案のできるだけ早い段階で行うこととされているため、医療情報 DB のフィージビリティ調査に並行して適格性の確認を開始することが望ましく、遅くとも医療情報 DB の選定が完了し、DB 事業者との契約の締結を行うまでに確認を行う。

10.2 候補 DB の適格性確認事項

DB 事業者に対して以下の事項を確認し、調査の目的を十分に果たし得る医療情報 DB であることを確認する。なお、必要な場合、候補とする医療情報 DB の DB 事業者と、DB 適格性確認のための契約を締結する。確認結果は、その都度、記録を残し、DB 調査管理ツール（「11 DB 調査管理ツール作成」の項参照）等に確認内容を反映する。

- ・ DB 事業者内の社内・組織体制
 - ・ DB 事業者が所有する医療情報 DB の取扱いに関する事業計画書
 - ・ DB 事業者が医療情報 DB の取扱いについて外部に委託している業務内容
 - ・ 医療情報 DB の設計書及び概要
 - ・ 医療情報 DB に係る各種手順書とその運用状況
- 1) 構築・管理に関する規定
 - ・ 組織体制：DB 事業者内での、責任者、管理者、設備及び教育訓練等における責任の所在や体制
 - ・ 業務委託先の管理：DB 事業者が当該業務の一部を外部に委託する際には、DB 事業者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画
 - 2) データクリーニングに関する基準・手順
 - ・ 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者、管理者、担当者の所属部署及び職責
 - ・ 当該業務の実施基準・手順：DB 事業者がデータクリーニングを実施する段階（情報源から収集した医療データを医療情報 DB に取り込む段階、または解析用データセットを作成する段階等）ごとに定めた、対象となるデータ項目及びデータクリーニングの具体的な内容

- ・当該業務の基準の変更の手順：データクリーニングの基準を変更する際の手順や過程
 - ・業務委託先の管理：DB事業者が当該業務の一部を外部に委託する際には、DB事業者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画
- 3) コード化に関する基準・手順
- ・担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者、管理者、担当者の所属部署及び職責
 - ・当該業務の実施基準・手順：DB事業者がコード化を実施する段階（情報源から収集した医療情報データを医療情報DBに取り込む段階、または解析用データセットを作成する段階等）ごとに定めた、対象となるデータ項目及びコード化の具体的な内容
 - ・コード化に用いるコードリスト等（マスタ）の整備：対象となるマスタの更新頻度及び手段
 - ・当該業務の基準の変更の手順：DB事業者がコード化の基準を変更する際の手順や過程
 - ・業務委託先の管理：DB事業者が当該業務の一部を外部に委託する際には、DB事業者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画
- 4) セキュリティに関する規程・手順
- ・担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者、管理者、担当者の所属部署及び職責
 - ・情報セキュリティの規程
 - ①医療情報DBへのログイン・ログアウト管理の規程：医療情報DBで取り扱う医療データの内容、システム構成、運用方法に照らして必要な水準で、入退室の規程を作成し、ログイン・ログアウト記録の作成・運用・保存について規定する。
 - ②利用者管理の規程：利用者の範囲、利用者へのアカウント設定等の管理方法について規定する。
 - ③アクセス制御の規程：医療データの重要度に応じてユーザのアクセス権限を付与できるような設定、制御について規定する。
 - ④ネットワークセキュリティの規程：ネットワークセキュリティについて規定する。
 - ・その他のセキュリティの規程：事業継続計画書等の規程
- 5) データバックアップ及びリカバリーに関する規程・手順
- ・担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者、管理者、担当者の所属する部署とその職責
 - ・バックアップの対象・頻度・世代管理・保存先：医療情報DB全体又は差分バックアップの実施頻度及び保管する世代数並びにバックアップに用いるメディア、保存場所及び保存される期間等の規程
 - ・リカバリーの計画、手順：リカバリーの計画、当該業務の具体的な内容及び手順
 - ・リカバリーのテスト：リカバリーのテスト結果についての記録
- 6) 情報源から収集した医療データの品質管理に関する規程
- ・担当部署と担当者の役割：当該業務にあたり、情報源やDB事業者における担当者とその責務

- ・医療データの授受、入力及び取り込み：医療データの授受の方法（ネットワーク、メディア経由等）、入力（入力基準（辞書等）を含む。）及び取り込みの手順
 - ・医療情報 DB への出入力：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
- 7) 解析用データセット又は解析結果の作成が適切に実施されているかを検証するための規程
- ・担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者、管理者、担当者の所属部署及び職責
 - ・当該業務の対象・方法・手順：対象となる期間や手法等
 - ・当該業務の結果の報告
 - ・業務委託先の管理：DB 事業者が当該業務の一部を外部に委託する際には、DB 事業者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画
- 8) 品質管理に関する計画・確認結果の報告
- ・担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者、管理者、担当者の所属部署及び職責
 - ・品質管理の計画（対象に関する規程を含む）及び報告（確認結果含む）に関する規程
- 9) 品質保証に関する規程
- ・担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者、管理者、担当者の所属部署及び職責
 - ・品質保証に関する規程（品質保証のあり方に関する規程含む）
- 10) 再審査等の申請資料の作成に関連した記録の保存に関する規程
- ・担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者、管理者、担当者の所属部署及び職責
 - ・保存の対象：解析用データセット又は解析結果の作成及び調査の実施に際して作成された資料等に関する規程
 - ・保存の手順：保存する場所、手順、保存される期間等に関する規程
 - ・移管の手順：移管する際には、移管する場所と手順に関する規程
 - ・廃棄の手順：廃棄の手順等に関する規程
- 11) 構築・管理に関わる者への教育訓練に関する規程
- ・教育訓練の実施時期、時間：教育訓練の実施時期及び時間についての規程
 - ・教育訓練の対象者：教育訓練項目ごとの対象者の規程
 - ・教育担当者：教育訓練項目ごとの担当者の規程
 - ・教育訓練の内容：教育訓練項目ごとの実施内容の規程
 - ・教育訓練の結果評価：教育訓練の結果について纏めた記録の規程

10.3 適格性確認におけるその他注意事項

10.3.1 全般的事項

質疑応答集（Q&A）では、信頼性担保に関わる留意点がより詳細に記載されており、最新の記載内容の確認が重要である。以下に内容を一部抜粋・要約して記載する。

Q 7 申請者等が利用する予定のレジストリ又は医療情報データベースの信頼性の確認については、レジストリ保有者又は DB 事業者が保有する各種業務の手順書及び根拠資料を閲覧することなく、聴取のみで対応することでもよいか。

信頼性の確認については、レジストリ保有者又は DB 事業者が保有する各業務の手順書や根拠資料等を閲覧することで行うことが重要であり、聴取のみで対応することは適切ではない。申請者等は、レジストリ保有者又は DB 事業者から提示された根拠資料を閲覧し、レジストリ保有者又は DB 事業者が運営・管理に必要な業務手順を規定し、その手順に基づき記録を残しながら作業を行っていることについて確認することが重要である。

Q 8 RWD 信頼性通知において、申請者等はレジストリ保有者又は DB 事業者と適切に契約することが求められている。当該契約書には、契約を締結した日、契約期間、契約締結者、秘密保持の取決めに関する事項や提供を受けるデータに関する事項等のレジストリ又は医療情報データベースのデータを利用するうえで必要となる基本的な事項以外に、記載すべき項目があるか。

レジストリ保有者又は DB 事業者との契約書には、レジストリ又は医療情報 DB のデータを利用するうえで必要となる基本的な事項に加え、次の事項も記載する必要がある。

- ・レジストリ又は医療情報 DB における品質管理、品質保証等の業務に係る文書（データを含む。）を薬機法施行規則第 43 条第 3 号又は第 61 条に定める期間まで保存すること
- ・申請者等に提供されたレジストリ又は医療情報 DB のデータを活用して承認申請、再審査等申請を行う場合には、規制当局の資料の閲覧等、薬機法に基づいて実施される適合性調査に協力すること
- ・申請者等が承認申請、再審査等申請に利用するレジストリ又は医療情報 DB のデータの信頼性が担保されているか否かを確認するため、レジストリ保有者又は DB 事業者は保有する資料の閲覧に協力すること
- ・システムの不具合等により申請者等に提供されたレジストリ又は医療情報 DB のデータの信頼性に影響を及ぼす可能性が生じた場合は、レジストリ保有者又は DB 事業者が速やかに申請者等に連絡し、措置を講じた結果を報告すること。

Q 9 利用する予定のレジストリ又は医療情報データベースの信頼性の確認を行ったところ、レジストリ保有者又は DB 事業者が情報源から入手したデータを修正又は削除を行っていた。申請者等は、データの品質担保の観点からどのような点を確認すべきか。

申請者等は、レジストリ保有者又は DB 事業者において、あらかじめデータの修正又は削除の条件及び手順が規定され、その手順に従って記録を残しながら作業が実施されているか、また、実際にどのようなデータがどの程度の頻度で修正又は削除されているのかを実施記録より確認

し、その記録を残す必要がある。なお、申請者等は、レジストリ保有者又は DB 事業者が定めたデータの修正又は削除の条件が根拠に基づき設定されているのか、また、必要に応じて情報源にその妥当性を確認しているか等を確認するとともに、修正又は削除されたデータの内容及び頻度等から、試験又は調査への影響を検討する必要がある。

Q10 レジストリ保有者やDB事業者において収集されたデータについては、データ品質管理が継続的に実施された場合であっても、レジストリ又は医療情報データベースの特性上、収集したデータにおいて、データの欠損やデータ分布の偏り等の制限となる事項が一定程度発生することが考えられる。申請者等は、このような制限となる事項をどのように取り扱うべきか。

レジストリや医療情報 DB のデータを利用するにあたっては、あらかじめ利用上の制限となる事項（データの欠損やデータ分布の偏り等）が存在するか否かを確認した上で、試験又は調査への影響を検討し、記録に残す必要がある。また、承認申請又は再審査等申請において評価を行う規制当局の担当者等にもその内容を説明することが必要である。

Q12 申請者等は、レジストリ保有者又は DB 事業者がコンピュータシステムを用いてデータを収集する場合のデータのバックアップ及びリカバリーについては、その実施手順を確認するとともに、リスク回避の観点から、バックアップについてはあらかじめ規定された実施頻度で実際にバックアップされていること、また、リカバリーについてはシステムトラブル等が生じた場合にバックアップからリカバリーできるようになっていることを確認することでよい。

DB 事業者がコンピュータシステムを用いて収集するデータのバックアップ及びリカバリーについては、リスク回避の観点から、確認することで差し支えない。なお、システムトラブル等が生じた際にバックアップからリカバリーできなかつた場合には、当該データが承認申請及び再審査等申請に利用できなくなる可能性があるので留意する。

Q18 データベース信頼性通知 3. (2) アにおいて、申請者等は、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とされているが、医療情報データベースが、情報源の事業者又は DB 事業者がデータの二次利用を目的として情報源の医療情報を伝送等により収集し構築したものである場合に留意すべき点はなにか。

「情報源において電子カルテ等に入力された医療データ（元データ）と、医療情報データベースに取り込まれた医療データについて、内容や件数の整合性の観点から、DB 事業者 によって適切に検証作業が行われていることを確認すること。」とされており、DB 事業者が行っている作業をしっかりと実データで確認し、適合性調査時に説明できるようにしておく必要がある。な

お、元データがデータベースに正しく取り込まれたことの検証については、以下のような点に留意しながら、その作業手順及び記録を確認する。

- ・ 手順書等でプロセスが明確化され、そのプロセスにより得られた検証結果が適切に記録され、保存されていること
- ・ 仮想的に作成したサンプルデータではなく、情報源の各事業者が保有する一定期間の実データ（情報源において実際の診療等の目的で入力・取得された元データ）に基づき一致性が検証されていること
- ・ 情報源における電子カルテ等の運用方法や部門システム等（例えば、病院情報システム内で接続される医事会計システム、臨床検査部門の業務システム）が変更される場合があるので、構築初期の段階だけでなく定期的に継続性をもって実施されていること

Q20 本通知 Q&A18 では、診療録その他の診療に関する記録のデータを収集する医療情報データベースについて、DB事業者によって医療データ（元データ）とデータベースのデータに係る検証作業が行われていることを確認する必要があることが説明されているが、診療報酬請求書を収集する医療情報データベースについては、内容や件数の整合性の観点から、どのような範囲で検証作業が行われていることを確認する必要があるか。

診療報酬請求書を収集する医療情報 DB については、以下のような範囲で検証作業が行われていることを確認する。

- ・ 健康保険組合、審査支払機関等に蓄積された DB のデータを用いる場合には、医療データ（元データ）から健康保険組合、審査支払機関等の DB までのプロセスについては公的に正確性が保証されているため確認する必要がなく、当該 DB のデータが DB 事業者の DB に格納されるプロセス、DB 事業者の DB から利用するデータが抽出されるまでのプロセス等の手順や作業記録を確認する。
- ・ 医療機関が健康保険組合、審査支払機関等に提出するファイル又はその加工したファイルを DB 事業者提供し、DB 事業者がそのファイルに基づきデータベースを構築している場合には、医療データ（元データ）から当該ファイルの出力プロセスについては公的に正確性が保証されているため確認する必要がなく、当該ファイル又は加工したファイルを準備・提供するプロセス及び当該ファイル又は加工したファイルのデータが DB 事業者の DB に格納されるプロセス、DB 事業者の DB から利用するデータが抽出されるまでのプロセス等の手順や作業記録を確認する。
- ・ 医療機関が電子カルテ等から、電子カルテに付帯される信頼性が確保された機能を用いて、医療データファイル又はその加工したファイルを手作業で準備し DB 事業者提供し、DB 事業者がそのファイルに基づきデータベースを構築している場合には、手作業で当該ファイルを準備・提供するプロセス、当該ファイル又は加工したファイルのデータが DB 事業者の DB

に格納されるプロセス、DB 事業者の DB から利用するデータが出力されるまでのプロセス等の手順や作業記録を確認する。

Q22 本通知 Q&A18 では、申請者等が内容や件数の整合性の観点から、DB 事業者によって適切に検証作業が行われていることを確認することとされているが、具体的にはどのように確認すべきか。

DB 事業者が医療データ（元データ）及び DB 事業者の医療情報 DB から、一定期間の実データをそれぞれ抽出し、比較した結果を作業記録等（手順書及び作業記録、必要に応じて、比較作業実施者へのトレーニング記録）により確認する。なお、当該比較については、それぞれから抽出されたデータを直接比較できない場合には、データフローにおけるプロセスを明確にし、プロセスごとに比較した結果を作業記録により確認する。また、当該比較に用いる医療データ（元データ）については、医療データ（元データ）を保有するシステムから医療情報 DB に出力するために開発されたデータ抽出機能とは異なる信頼性が確保された方法により抽出されているデータであることを確認する。

Q24 データベース信頼性通知 3.(2) アに「医療情報データベースの選定時以外にも必要に応じてこれらの事項（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）を確認すること。」とあるが、「選定時以外」とはどのような時に確認する必要があるか。

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は、選定時以外に、情報源における電子カルテ等の運用方法、部門システム等が変更された場合、医療情報データベースの構築に関する規程や手順が変更された場合や、DB 事業者の手順の適切性に疑義が生じた場合等に、確認する必要がある。

Q25 データベース信頼性通知 3.(2) アにおいて、データクリーニング及びコード化の実施に関する基準・手順を確認し、適切に当該業務が実施されていることを確認することとされているが、申請者等が特に留意すべき点があるか。

データクリーニング及びコード化の基準・手順や実施内容については、DB 事業者において適切に記録され、申請者等がその記録を確認できるようにしておく必要がある。特に、申請者等が確認すべきものとして、データクリーニングに関して DB 事業者がデータ加工を行う際の基準・手順、作業の記録、コード化に関して情報源となる各医療機関における実際の運用を DB 事業者が確認する際の基準・手順、情報源に確認を行った記録等がある。「例えば、データのコード化について、検体検査のデータに対して必要な標準コードを適切に付与するためには、分析物の情報だけでなく、検体検査の材料、測定法の情報も把握する必要があると考えられる。」

とされているため、DB 事業者に対するヒアリングの実施、該当資料の確認を行うなどして、適合性調査時に説明できる材料を揃えておく必要がある。

Q26 データベース信頼性通知 3.(2) ウに「品質管理記録を定期的を受領すること」とあるが、「定期的に」とはどの程度の頻度を想定しているのか。

DB 事業者から品質管理記録を定期的を受領する頻度については、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は、DB 事業者が情報源から医療データを収集する頻度、情報源における電子カルテ等の運用方法、部門システム等の変更頻度や医療情報 DB の構築に関する規程等を変更する頻度等を踏まえて、製造販売後データベース調査に用いる医療情報 DB の信頼性を継続的に担保するために必要な頻度を設定する。

Q27 データベース信頼性通知 3.(2) ウにおいて、申請者等は、「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を確認すること。」とされているが、DB 事業者の継続的な品質管理として留意すべき点はなにか。

DB 事業者の継続的な品質管理として、以下のような点に留意して確認する。

- ・品質管理の規程等において、エラー等の発生を速やかに検出し、対処するための手順が確立されていること
- ・エラー等の発生時に速やかに解決するための体制が構築されていること
- ・エラー等の発生日（又は発見日）、その内容、対応した事項等について適切に記録され、その記録を申請者等が確認できること

Q28 製造販売後データベース調査を実施するに当たり、申請者等がDB 事業者と契約する際に留意すべき点はなにか。

DB 事業者が実施する業務について、解析用データセット及び解析結果が適切に作成されていることを示す資料等を確認して、製販後 DB 調査実施計画書又は統計解析計画書に基づき、適切な解析用データセットの作成及び解析が実施されていることを確認する必要がある。それらの資料は適合性調査時の確認対象となり、必ず DB 事業者から入手する必要がある。

Q29 製造販売後データベース調査の実施に当たって、個人情報保護の観点から申請者等が留意すべき点はあるか。

製販後 DB 調査の実施に当たっては、DB 事業者による適切な個人情報の取扱いが求められる。その上で、DB 事業者による医療データの収集及び提供等の具体的な手続き（例えば、同意取

得、匿名化、次世代医療基盤法に基づく対応等)が、個人情報保護法をはじめとする関連法令及びガイドラインを遵守した対応が行われている必要があることに留意する。

Q30 データベース信頼性通知では、申請者等が医療情報データベースの取扱いに関する事業計画書を確認することが求められている。事業計画書には、医療情報データベースの運営・管理に関する事項以外の事項も記載されているが、利用する医療情報データベースの位置付けや事業の継続性等があるか否かを判断できれば、事業計画書の全てではなく、該当する記載のみを確認することでよいか。また、同様な内容が確認できれば事業計画書以外の書類で確認することによいか。

医療情報 DB の取扱いに関する事業計画書を確認する際には、利用する医療情報 DB の位置付けや事業の継続性等を把握できればよい。

10.3.2 MID-NET 利活用時の注意事項

MID-NET での GPSP 関連資料の閲覧については、詳細情報提供等依頼書 (PMDA ホームページ (調査計画を検討するための参考情報) 掲載の様式を使用) により PMDA 医療情報科学部に申し込む。具体的な手続きについて、依頼書受領後に PMDA より連絡がある。なお、資料閲覧方法 (MID-NET オンサイトセンターへの来訪或いはリモートアクセス) によらず、閲覧可能な人数は 1 回につき最大 5 名である。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2016	製薬協	RWD「データの質」に関する考察
2017	PMDA	電子診療情報を活用した医薬品安全性評価における産官学連携の重要性
2018	通知等	薬生薬審発 0221 第 1 号 (平成 30 年 2 月 21 日) 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
2020	通知等	薬生機審発 0323 第 4 号 (令和 2 年 3 月 23 日) 再生医療等製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
2021	通知等	薬生薬審発 0323 第 2 号・薬生機審発 0323 第 2 号 (令和 3 年 3 月 23 日) 「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
2022	通知等	事務連絡 (令和 4 年 9 月 14 日) レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集 (Q&A) について
2023	通知等	事務連絡 (令和 5 年 3 月 31 日) レジストリ又は医療情報データベースのデータを再生医療等製品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集 (Q&A) について
2022	製薬協	製造販売後データベース調査に対する信頼性確保の課題検討

11 DB 調査管理ツール作成

11.1 一般的事項

- 1) DB 調査管理ツールとは、製販後 DB 調査が改正医薬品 GPSP 省令に明記されて以降発出されてきたレジストリ又は医療情報 DB の信頼性に関する通知の要求事項等をまとめたツールである。レジストリやデータベース概要や、データフロー図、信頼性に関する通知の要求事項の確認結果の記録内容をまとめるための様式である。
- 2) 作成に際しては、PMDA ホームページから最新版の様式を確認して使用する。作成にあたっては、「医薬品及び再生医療等製品の適合性調査における DB 調査管理ツールを用いた製造販売後データベース調査の実施状況の確認方法について（令和 3 年 11 月 11 日付 PMDA 審査センター長通知）」を参照する。
- 3) DB 調査管理ツールは運用手順ブック・使用実績ブックで構成されている。
- 4) DB 調査管理ツールのうち運用手順ブックについては、レジストリ保有者又は DB 事業者が一部記載することが可能である。
- 5) 運用手順ブック及び使用実績ブックの各エクセルファイル内の「留意点・記載例」のシートや、YouTube 説明動画（PMDA Channel）も併せて確認する。
- 6) 医療情報 DB 選定時、及び定期的な品質管理記録の確認時に活用する。
- 7) 両ブックに「通知との対比表」シートが含まれている。「通知との対比表」シートを参考に、以下のデータベース信頼性通知及び RWD 信頼性 QA の確認項目に対応するシート及びシート内の確認事項を確認する。

【データベース信頼性通知】

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 日付け薬生薬審発 0221 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）

【RWD 信頼性 QA】

レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集（Q&A）について（令和 4 年 9 月 14 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）

11.2 DB 調査管理ツール作成の流れ

- ・レジストリ保有者又は DB 事業者は協力を依頼し、個々の業務手順書や業務実施記録の内容を閲覧し、また必要に応じて品質保証の体制や外部委託の内容などの説明を受け、作成する。過去の申請において提出したものがある場合は、それを活用し、必要な箇所を変更又は更新する。
- ・MID-NET 利活用時は、PMDA 医療情報科学部が記入可能な欄を記入した最新の DB 調査管理ツールを入手のうえ、PMDA が保有する個々の業務手順書や業務実施記録の内容を閲覧して作成する。

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

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

11.3 DB 調査管理ツールの更新

- 定期的なレジストリ保有者又は DB 事業者より、最新の情報を反映した DB 調査管理ツールの提供を受けるなどして、適宜更新が必要である。
- MID-NET 利活用時は、詳細情報提供等依頼書 (PMDA ホームページ (調査計画を検討するための参考情報) 掲載の様式を使用) の提出後に、秘密保持契約を締結の上、詳細情報の一部として PMDA 医療情報科学部より年 2 回、DB 事業者が記載することが可能な欄 (最新の DB 調査管理ツールのうち運用手順ブックの見出しが青色の F~J 列の欄) に MID-NET の管理状況を具体的に記載した【医療情報科学部提供版】DB 調査管理ツール_運用手順ブックが提供されるため、それをベースに更新する。

11.4 DB 調査管理ツールの記載内容

11.4.1 概要

- レジストリ又は医療情報 DB の信頼性確認の頻度は、レジストリ又は医療情報 DB の特性に応じて、あらかじめ規定する。
- 各シートの項目名は変更しない。
- 行や列の幅の変更は必要に応じて行ってよい。セルの結合は運用上、必要な場合を除き可能な限り行わない。記載内容が多く、1 セルに収まりきれない場合は Excel の別シートや別添としても差し支えない。
- 各シート冒頭の「作成時期」は任意記載である。
- 各項目で非該当のセルがある場合は空欄にはせず、「-」等を記載する。
- あらかじめ設定されている行又は列で不足する場合には、対象の確認事項の行又は列をコピー & ペーストで追加する。
- 本ツールの様式は更新される場合があるため、作成の際には、版番号に留意する。

11.4.2 運用手順ブック

11.4.2.1 概要

- ・ 製販後 DB 調査で利用するレジストリ又は医療情報 DB ごとにブックを分けて作成する。
- ・ 運用手順ブックは、「手順」シート・「レジストリ・データベース概要」シート・「データフロー図（原資料を DB 化し、製販後 DB 調査の解析用データに加工するプロセスすべて）」シートで構成される。各シートを別ファイルに分けて、作成、提出してもよい。
- ・ 運用手順ブックの見出しが青色の F～J 列の欄はレジストリ保有者又は DB 事業者が記載してもよい。見出しが緑色の K～M 列の欄は製造販売業者等が記載する。
- ・ レジストリ保有者又は DB 事業者が、本ツールより詳細な情報を含む資料を作成している場合は、選定時にその資料を活用することでも差し支えない。また、本ツールに代えて再審査等申請時等に提出することでも差し支えない。
- ・ システム基盤に関連する部分は概要のみ記載する。製造販売業者等が製販後 DB 調査で活用するデータの収集プロセスについては詳細に記載する。
- ・ 別の組織によって運営管理されるシステム基盤を用いて、レジストリシステムを構築する場合には、当該組織とレジストリ保有者の責任分界が分かるように記載する。別の組織によって運営管理されるシステム基盤の概要や管理運営状況については、Excel の別シートや別添として記載することでも差し支えない。
- ・ 品質管理の状況は「手順」シートに加えて「データフロー図」シートにも記載する。その際、リスクが高いプロセスやその品質管理の方法については、明確に記載する。
- ・ レジストリ又は医療情報 DB の運営・管理に関する業務及び手順書の名称については、RWD 信頼性通知に示される名称と同じである必要はない。ただし、RWD 信頼性通知に示される名称と実際の名称を紐づけて記載する（RWD 信頼性 QA5）。
- ・ レジストリにおいて EDC を用いてデータ収集している場合には、データの品質管理の方法が異なるため、RWD 信頼性 QA18 の内容は適用されない（RWD 信頼性 QA19）。

11.4.2.2 「手順」シート

- ・ 原則、手順書ごと、版ごとに行を分けて記載する。なお、1セルの中に手順書の版番号をまとめて記載することも可能である。
- ・ 「手順の概略」には、業務手順、発生する文書等の作成者・承認者・承認時期等も記載する。
- ・ 「製造販売業者等適格性確認作業日」は製造販売業者等が選定作業を行った日、又は選定が終了した日が想定されているが、製造販売業者ごとに定義を規定し、記載することでも差し支えない。
- ・ 「レジストリ又は医療情報データベースの取扱いに関する事業計画書」には、レジストリ保有者又は DB 事業者が既に運用している事業のみ記載する。今後運用を開始する予定の事業、準備中の事業等については記載しない。

- ・ 「データクリーニングに関する基準・手順」については、レジストリ保有者又は医療情報 DB 事業者が手作業又は自動で行っている場合に記載する。利活用者自身がデータ受理後に行っている場合は、記載対象外である。
- ・ あらかじめ設定されていない行を追加したい場合には、「手順」シート最終行にある大分類「F:その他」の行をコピー&ペーストし、任意の位置に追加する。

11.4.2.3 「レジストリ・データベース概要」シート

- ・ プルダウンが設定されている項目はプルダウンから選択する。
- ・ レジストリの導入時期や治験・臨床研究における利用実績等は「レジストリ又は医療情報データベースの概要説明」欄に記載する。
- ・ 「医療データ種別」はレジストリ又は医療情報 DB で取り扱われている全医療データについて医療データ種別ごとに記載する。
- ・ 「医療データ種別ごとの規模」は調査の対象に限定せず、確認時点でレジストリ又は医療情報 DB に格納される情報について記載する。
- ・ 「元データの定義」で情報源において電子カルテに保存されたデータ以外を元データと位置付ける場合、「元データの定義の詳細」にそのように考えた根拠を記載する。

11.4.2.4 「データフロー図」シート

- ・ 利活用するレジストリ又は医療情報 DB のデータフロー図を記載する。レジストリ保有者又は DB 事業者からデータを受領した後のプロセス（データマネジメント等）の詳細は、DB 調査管理ツールの記載対象外である。
- ・ 1つのレジストリ又は医療情報 DB で医療データ種別ごとに異なるプロセスがある場合は、それぞれのプロセスがわかるように記載する。
- ・ 自動化プロセス、手動プロセスがわかるように記載する。自動化プロセスの処理内容は明確に記載する（例:コード標準化（システム化））。
- ・ 第三者にも分かりやすくするため、データフロー図上に品質管理の実施状況等の具体的な説明を記載する。
 - データフロー図中には「手順」シートと連動するよう、品質管理の方法も記載する。
 - データフロー図上のリスクが高いプロセスについて明確に記載する。
- ・ 本シート上にデータフロー図を記載せず、別添資料（形式自由）とすることも可能である（その場合、ファイル名を「データフロー図」シートに記載する）。

11.4.3 使用実績ブック

11.4.3.1 概要

- ・ 使用実績ブックは、「品目」シート・「品質管理記録」シートで構成される。各シートを別ファイルに分けて、作成、提出してもよい。

- ・ 使用実績ブックは製造販売業者等が記載する。

11.4.3.2 「品目」シート

- ・ 製販後 DB 調査が含まれる再審査等申請品目（申請予定品目を含む）について、レジストリ又は医療情報 DB 選定を行う段階から記載する。同一の品目において、複数の製販後 DB 調査で複数の医療情報 DB を用いる場合には、調査実施計画書ごとに列を分けて記載する。
- ・ プルダウンが設定されている項目はプルダウンから選択する。
- ・ 「適格性確認作業日」は製造販売業者等が選定作業を行った日、又は選定が終了した日を想定しているが、別途、定義を規定し、記載して差し支えない。

11.4.3.3 「品質管理記録」シート

- ・ 製販後 DB 調査で利用するレジストリ又は医療情報 DB ごとに「品目管理記録」シートを追加し、シートを分けて作成する。
- ・ レジストリ又は医療情報 DB 選定時だけでなく、定期的に継続性をもって受領した品質管理記録について記載する。レジストリ又は医療情報 DB の品質に問題が発生した場合には、問題点解消の報告を受けた記録を確認し、記載する。
- ・ 「品質管理記録」シートへの記載内容を別資料で記録・保管している場合、「別紙参照（ファイル名）」等と記載しても差し支えない。
- ・ 受領した全ての管理記録を求めるものではないが、データ欠落等、利活用に影響を与えるような大きな問題が発生した時には必ず記載する。特記すべき問題がなかった時期の記録は簡略化して記載することで差し支えない。社内の管理のために、全ての管理記録を記載する場合であっても、利活用に影響を与えるような大きな問題が発生していなければ、「内容」及び「問題点及びその後の対応」の記載については、簡略化して記載することで差し支えない。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2021	通知等	薬機審長発第 1111002 号（令和 3 年 11 月 11 日） 医薬品及び再生医療等製品の適合性調査における DB 調査管理ツールを用いた製造販売後データベース調査の実施状況の確認方法について
2021	PMDA	動画「【本格導入版】DB 調査管理ツールー導入経緯編ー」
2021	PMDA	動画「【本格導入版】DB 調査管理ツールー記載方法編ー」
逐次更新	PMDA	DB 調査管理ツール（運用手順ブック、使用実績ブック）_本 GB 作成時点 Ver.2.0
逐次更新	PMDA	医薬品／再生医療等製品のレジストリ及びデータベースの信頼性に関する対面助言の円滑な実施に関する補足説明資料_本 GB 作成時点 Ver.6.0

12 データベース信頼性調査相談

PMDA が実施する医療情報 DB やレジストリの信頼性に関する相談は全部で 4 つある。

- ・データベース信頼性調査相談
- ・データベース活用相談
- ・レジストリ信頼性調査相談
- ・レジストリ活用相談

それぞれの相談の説明については PMDA ホームページにある補足説明資料を参照する。

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/drugs/0002.html>)

本項では基本的に「データベース信頼性調査相談」について説明する。

12.1 データベース信頼性調査相談の目的

医薬品データベース信頼性調査相談は、医療情報 DB を利活用した医薬品の承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、調査等の開始前に医療情報 DB の信頼性担保の考え方に対する助言又は申請前に当該調査の信頼性に関する確認を行うものである。医療情報 DB を利活用した医薬品の再審査申請を行おうとするにあたり、利活用予定の医療情報 DB に対し、データベース信頼性通知及び質疑応答集(Q&A)に記載されている留意点に関する懸念事項がある場合は、医療情報 DB の種類 (MID-NET を含む) によらず、医薬品疫学調査計画相談 (対面助言) 実施前までに、信頼性調査相談を行うことが望ましい。信頼性調査相談を行うことは、再審査適合性調査時に指摘を受ける可能性がある事項をあらかじめ把握し、事前に対応できるという利点がある。

12.2 データベース信頼性調査相談実施の検討

調査担当者は利活用する医療情報 DB の信頼性について、データベース信頼性通知及び RWD 信頼性 QA 並びに前項の「DB 調査管理ツール作成」を用いて確認し、何らかの懸念がある場合は信頼性調査相談の実施を検討する。

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

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

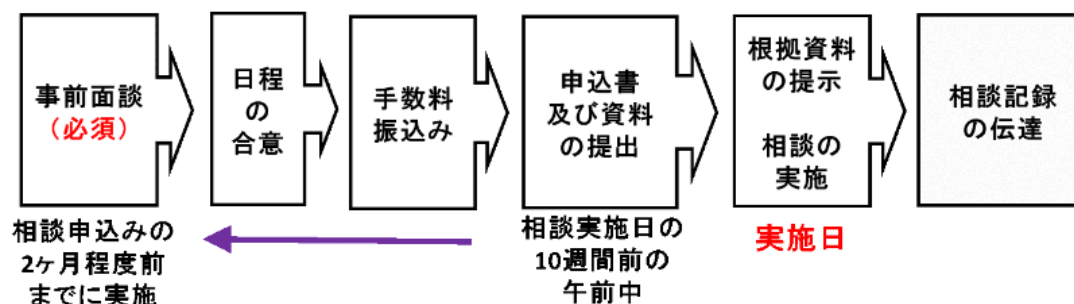
医療情報 DB ごとではなく調査ごとに信頼性を担保する必要があるため、過去に同じ医療情報 DB で信頼性調査相談を行った場合でも、調査特有のデータに関する懸念点がある場合には、再度相談を行うことが望ましい。

データベースを利活用した医薬品の承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、調査等の開始前にデータベースの信頼性担保の考え方に対する助言を行う相談は、医療情報 DB 全体を網羅的に確認し、問題点を指摘するものではないため、対面助言申込みまでに、医療情報 DB の信頼性に関する通知等を参考に、具体的な懸念事項を明確にし、相談事項とする必要がある。

12.3 データベース信頼性調査相談のスケジュールと実施までの流れ

データベース信頼性調査相談にあたっては、PMDA ホームページ掲載の「医薬品データベース信頼性調査相談に関する実施要綱」及び「医薬品／再生医療等製品のレジストリ及びデータベースの信頼性に関する対面助言の円滑な実施に関する補足説明資料」を事前に確認し、必要な資料を準備する。当該資料については適宜更新となっているため、必ず最新版を確認する。

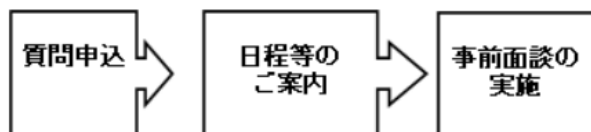
相談の流れは下図のとおりであり、当該相談（対面助言）申し込みの2ヵ月程度前までに事前面談を実施するため、まずは事前面談を申し込む。



(PMDA ホームページ「[医薬品データベース信頼性調査相談](#)」より引用)

12.3.1 事前面談

事前相談の流れは下図のとおりであり、PMDA ホームページ（医薬品データベース信頼性調査相談）に掲載されている「別紙様式7：医薬品事前面談質問申込書」にて PMDA 審査管理部審査マネジメント課に申し込む。



(PMDA ホームページ「[事前面談](#)」より引用)

事前面談申込み後、速やかに（信頼性保証第一部からの連絡を待たずに）電子メールにより以下の（1）～（7）に示す資料を信頼性保証第一部担当者宛てに提出する。

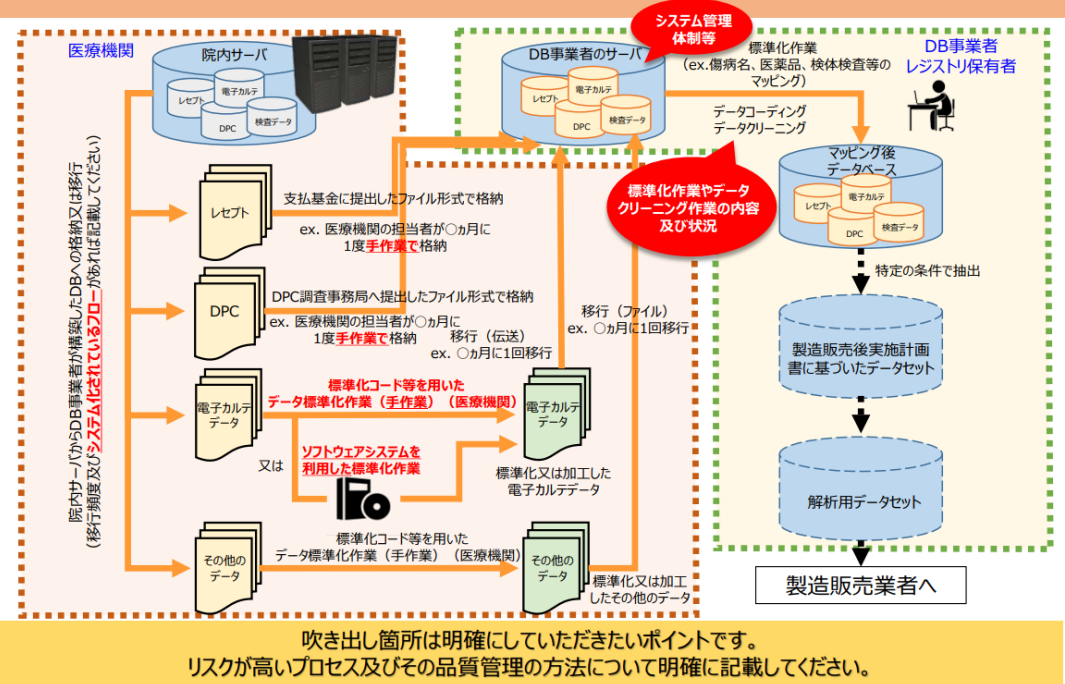
資料の容量が大きい場合には、電子メールではなく、以下のいずれかにより提出する。

- ・ 電子媒体（CD 又は DVD）の郵送又は持参による提出
- ・ 申請電子データシステム（ゲートウェイシステム）を利用したオンライン提出

- (1) 医療情報 DB 及びそれを利活用して承認申請又は再審査申請を行う予定の品目の概要
- (2) 相談内容（相談事項を含む資料）
- (3) 医療情報 DB の概略（データフロー、調査等で利用するデータ種別の情報を含む）

＜参考見本：PMDA ホームページ掲載のデータフロー図記載見本／医薬品・再生医療等製品のレジストリ及びデータベースの信頼性に関する対面助言の円滑な実施に関する補足説明資料 PDF ファイル（令和4年9月14日更新）<https://www.pmda.go.jp/files/000243461.pdf>>

【参考】データフロー図記載見本（EDC以外の収集方法の場合）



- (4) 実施計画書（作成していない場合には、調査等の概略（実施目的、対象集団、利用するデータ種別、データ期間等を含む））
- (5) システム及びその運営の概略（個人情報保護に関する事項、収集するデータ種別、EDC の場合は監査証跡等の入力者の識別方法を含む）
- (6) 業務手順書の一覧
以下①～⑧を参考に分類して説明する。
 - ① コンピュータシステムの運用管理に関する手順
 - ② 入力者（レジストリ）/利用者（DB）へのアカウント発行手順・教育手順
 - ③ 医療機関における EDC の入力手順（レジストリの場合）
 - ④ システムの品質管理手順
 - ⑤ データ品質管理手順（モニタリングを実施している場合はその手順を含む）
 - ⑥ データ品質管理手順のうち、レジストリ保有者又は DB 事業者が実施するデータクリーニングやコーディング手順
 - ⑦ 品質保証手順
 - ⑧ その他（利活用者からの依頼に基づくデータ抽出・提供の手順、記録の保存に関する手順、個人情報の取扱い等）
- (7) 薬事申請への活用目的及び利用予定の状況（DB 事業者、審査部との相談の実施状況等）

事前面談では、相談内容、提出資料の内容、対面助言実施時期及び申込書提出予定日等について打合せを行う。企業側は、相談内容、システム及びその運営の概略、データフロー図、薬事

申請への活用目的及び利用予定の状況、その他 PMDA 信頼性保証第一部担当者から事前に説明依頼のあった事項等について説明する。

事前面談の終了後、対面助言に進む場合は申込み前に相談実施日及び申込書提出日を PMDA 信頼性保証第一部担当者と調整する。

12.3.2 対面助言

対面助言は、対面助言実施日の 10 週間前の午前 10 時から正午まで、PMDA ホームページ（医薬品データベース信頼性調査相談）に掲載されている「様式第 54 号：医薬品データベース信頼性調査相談申込書」で申し込む。以下の(1)～(3)に示す資料を添付し、以下のいずれかの方法により、審査マネジメント部審査マネジメント課に提出する。

- 電子媒体（CD 又は DVD）の郵送又は持参による提出
- 申請電子データシステム（ゲートウェイシステム）を利用したオンライン提出

(1) 振込金受取書等の写し

(2) 医薬品データベース信頼性調査相談に使用する資料目録（対面助言当日に搬入する根拠資料の一覧を含む）

(3) 事前面談において擦り合わせた内容の資料（事前提出資料）

① 相談内容（相談事項を含む資料）

② 資料目録

③ データベースの信頼性確保に際して検討した内容の概略※1

- データベースの選定に関すること
- データベース事業者との契約に関すること（契約済みの場合）
- 情報源から収集した医療データの品質管理・品質保証に関すること
- 医療データの抽出及び提供に関すること
- 資料の作成に関連した記録の保存に関すること
- その他

④ データベースに係る主な業務手順書の概略

⑤ 審査部とデータベースを利活用した承認申請又は再審査申請の計画に関して協議していることを示す資料（例：対面助言記録、RMP（案）等）（該当する場合）

⑥ 事前面談申込み後に提出した資料※2

⑦ その他、事前面談において合意した内容の資料

※1：医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及び GCP 実地調査の実施手続き並びに医薬品の再審査等資料の適合性書面調査及び GPSP 実地調査の実施手続きについて（令和 5 年 7 月 3 日付 薬機発第 2771 号）（手続き通知）に規定する DB 調査管理ツール又は同様の情報を含む資料を用いて業務手順の概略及び手順に基づき発生する書類等について説明する

※2：事前面談から必要な修正を加えた上で提出する

12.4 データベース信頼性調査相談時の留意点

- ・ 事前面談は複数回、実施される可能性があるため、余裕をもって準備する。
- ・ 信頼性保証第一部担当者より、申込み受理後、相談実施日までのスケジュール（目安）の連絡がある。また照会事項が発出されるので、1週間程度で回答する。
- ・ 必要な場合は、DB事業者の同席も考慮する。

12.5 相談記録

- ・ 事前面談では、文書での記録は作成されない。
- ・ 対面助言では、終了後に、必要に応じ、DB事業者に関する内容も含め相談者に確認の上、PMDAにおいて記録を作成し、相談者に伝達される。

12.6 その他

- ・ 医薬品データベース信頼性調査相談（対面助言）を行った上で、相談結果を受けて変更になった内容の妥当性について、再度相談を申し込む場合は、医薬品データベース信頼性調査追加相談の枠を利用する。

相談区分	概要	手数料*
医薬品データベース信頼性調査相談	調査等の開始前にデータベースの信頼性担保の考え方に対する助言又は申請前に当該調査の信頼性に関する確認を行うもの。また、実施計画（データベース使用の妥当性、評価項目の充足性等）については、担当審査部と事前に協議を進めている、又は医薬品リスク管理計画に盛り込む予定であること。	再審査申請： 2,112,100円 ＋外国旅費
医薬品データベース信頼性調査追加相談	医薬品データベース信頼性調査相談の結果を受けて変更になった場合に、その変更内容の妥当性について、さらに相談を行う場合、当該相談区分の相談を再度受け、助言又は確認を行うもの。	再審査申請： 1,056,100円 ＋外国旅費

* 「別表（第4条関係）」（令和5年3月10日改定）、PMDA ホームページを参照する。

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/user-fees/0001.html>)

- ・ 医薬品データベース信頼性調査相談時の資料を、再審査申請時に使用する場合、以下の資料を提出する。
 - ① 相談時に提出した資料のうち、相談時から変更がないものについては、内容を変更していない旨の陳述書。相談時から変更のあったものについては、相談実施以降に更新された内容を示す資料
 - ② 医薬品データベース信頼性調査相談記録

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
逐次更新	PMDA	医薬品／再生医療等製品のレジストリ及びデータベースの信頼性に関する対面助言の円滑な実施に関する補足説明資料
逐次更新	PMDA	医薬品データベース信頼性調査相談
逐次更新	PMDA	医薬品／再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談

13 実施計画書案作成

13.1 一般的事項

- 1) 「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（平成 30 年 1 月 23 日：PMDA）」に基づき、「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：製薬協）」を参考にして作成する。
- 2) 全般的な記載要領、体裁等の注意点は「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（平成 30 年 1 月 23 日：PMDA）」にまとめられている。
- 3) 製販後 DB 調査を英文実施計画書にて作成、実施した場合には、関連資料を原文のまま提出することができる。

13.2 実施計画書作成時期と作成の流れ

RMP の作成により安全性検討事項が決まった後に、リサーチ・クエスチョンの検討、調査計画骨子の作成を行い、使用する医療情報 DB の選定等が決定した時期に実施計画書の案を作成する。医薬品疫学調査計画相談前には実施計画書案の作成を行い、相談の事前資料として PMDA に提出する。医薬品疫学調査計画相談により PMDA と合意した内容を実施計画書に反映する。

13.3 実施計画書記載内容

医薬品 GPSP 省令第 6 条の 2 の 2 では、製販後 DB 調査実施計画書には次に掲げる事項について定めなければならないと記載されている。

- 一 調査の目的
- 二 調査に用いる医療情報データベースの概要
- 三 調査の対象者の数
- 四 調査の対象者の範囲
- 五 調査の方法
- 六 調査の対象期間
- 七 調査を行う事項
- 八 解析を行う項目及び方法
- 九 その他必要な事項

「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（平成 30 年 1 月 23 日：PMDA）」に基づき、実施計画書作成のポイントを以下に示す。

13.3.1 表紙・表題

- ・ 表紙には調査の表題、版数（バージョン）、日付、作成者の所属機関などを記載する。
- ・ 表題は、研究の内容が端的に理解できるよう、注目する曝露やアウトカム、研究デザインを含めて記載することが望ましい。

13.3.2 目次

- ・ 「目次」には、少なくとも第2レベルまでの章番号（1、1.1、1.2 等）を記載する。
- ・ 一度 PMDA に提出した実施計画書の章番号は基本的に変更しない。

13.3.3 更新履歴

- ・ 表形式で示す。
- ・ 版数、確定日/更新日、変更内容、変更理由等を記載する。
- ・ PMDA に提出済みの実施計画書を再提出する場合は新旧対照表を作成し付録とする。

13.3.4 品目の概要

品目の概要			
承認年月日		薬効分類	87〇〇〇（予定）
再審査期間		承認番号	
国際誕生日	20〇〇年〇月〇日		
販売名			
有効成分			
含量及び剤型			
用法及び用量			
効能又は効果			
承認条件			

- ・ 本調査の結果を再審査申請資料として用いる予定の品目について概要を記載する。

13.3.5 調査の対象となる検討事項

- ・ 医薬品リスク管理計画書に記載された安全性検討事項、有効性に関する検討事項のうち、本調査の対象となる安全性検討事項又は有効性に関する検討事項を記載する。

13.3.6 調査実施計画の概要

	概要
調査の対象となる検討事項	
調査の目的（リサーチ・クエスチョン）	
調査に用いる医療情報データベースの概要	
調査の対象期間（データ期間）	
調査のデザイン	
調査の対象者の範囲	
曝露・対照の定義及びそれに用いる事項	
アウトカムの定義及びそれに用いる事項	
解析を行う項目及び方法	

- ・ ネスティッドケース・コントロールデザインの場合は、「曝露・対照の定義及びそれに用いる事項」、「アウトカムの定義及びそれに用いる事項」をそれぞれ、「ケース・コントロールの定義及びそれに用いる事項」、「曝露の定義及びそれに用いる事項」に置き換える等、調査実施計画書の内容にあわせて概要に示す項目を変更する。

13.3.7 用語・略語の定義

- ・ 表形式で示す。
- ・ 本章で定義しない用語についても、調査実施計画書内では一貫性を持って使用する。
- ・ 調査実施計画書の内容を理解するために重要と考える用語及びその定義を記載する。特に、調査において新たに作成した用語は丁寧に説明する。
- ・ 標準的な専門書籍や学会等において用語が定義されている場合には、原則、それらを引用し、定義する。
- ・ 調査実施計画書内で使用する全ての略語について、その正式用語を記載する。略語は調査実施計画書内で一貫性を持って使用する。
- ・ 本文中においても、略語の初出では正式用語を記載し、括弧書きで略語を定義する。

13.3.8 調査の工程

- ・ 例えば以下のようなマイルストーンを示す。
 - 品目の承認時期
 - 調査実施計画書の確定時期
 - 目的のデータ集積状況の確認時期
 - 解析時期、中間解析を行う場合は全ての解析時期

- 調査結果報告書の作成時期
 - PMDA への報告時期
 - 再審査期間の終了時期（承認後に記載）
- ・ 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は PMDA への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠がある場合は医薬品リスク管理計画書に記載した内容を実施計画書にも同様に記載する。
 - ・ 調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準がある場合はそれを記載する。
 - ・ 結果の公表を予定する場合はその方法と公表先について記載する。

13.3.9 調査実施のための組織体制

- ・ 調査に関与する全ての組織（製造販売業者、厚生労働省、PMDA、医療情報データベース取扱事業者、開発業務受託機関等）について、調査の実施における連携を確認し得る体制図を示す。なお、製造販売業者については調査に関与する全ての部門（製造販売後調査等管理部門、製造販売後調査等実施部門、安全管理統括部門等）、責任者（製造販売後調査等管理責任者、製造販売後調査等実施責任者、安全管理責任者等）及び会社組織における該当部署等を体制図に含める。
- ・ 調査に関与する全ての組織及び部門について、調査における役割を記載する。
- ・ 調査の途中で体制に変更があった場合には、記号等を付与し、変更箇所及び変更時期が明確になるように記載する。
- ・ 調査に係る業務の一部を委託する場合は、当該業務を受託した者の氏名、住所及び委託した業務の範囲を記載する。

13.3.10 調査の目的、リサーチ・クエスチョン

- ・ リサーチ・クエスチョンは PICOT /PECOT の要素を含めて記載する。

Patient：調査の対象集団

Intervention / Exposure：調査の対象となる介入/曝露

Comparison：比較対照

Outcome：対象とする安全性検討事項（検討事項が有効性の場合もある。）

Timing：調査の対象期間（データ期間）

- ・ 調査の目的（リサーチ・クエスチョン）として、調査の対象とする安全性検討事項（検討事項が有効性の場合もある。）について、製造販売後に明らかにしたい懸念事項及びそれに対処するために設定した具体的な課題として、リサーチ・クエスチョンを記載する。

13.3.11 調査の背景

- ・ 目的（リサーチ・クエスチョン）を設定する背景となった事項を記述し、製造販売後調査として製販後 DB 調査を選択した経緯を明確にする。
- ・ 調査の対象医薬品について効能・効果、製造販売後に予想される臨床上の位置付けを記載する。

- ・ 調査の実施にあたり、参考とした先行研究があれば、その研究結果の概要やその研究の限界等について記載する。

13.3.12 調査に用いる医療情報データベースの概要

- ・ 調査に用いるデータベースの種類、特徴及び調査の対象期間（データ期間）を記載し、調査の目的（リサーチ・クエスチョン）に照らして、そのデータベース及びデータ期間の使用がどのような点で適切であるかを記述する。特に、本品目や対照薬の推定使用患者数や、本品目の適応疾患の全国患者数等の疫学情報を考慮し、そのデータベース及びデータ期間が目的とする解析に耐えうる根拠を示す。
- ・ 調査に用いるデータベースの概要として、下記の内容を含めること。ただし、データベースの概要については、調査に用いるか否かに限らず、調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能なデータベース全体について説明する。
 - 医療情報データベース取扱事業者の名称
 - データの本来の利用目的
 - データベースの規模：調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能なデータベース全体の規模（およその人数）について記載する。
 - データベースの信頼性：調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能なデータベースについて、データベースの信頼性（品質管理・品質保証）の概略とその適切性について記載する。
 - データベースの期間：調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能なデータベースのデータ期間を記載する。
 - データベースのリンケージ：複数のデータベースをリンケージして調査に用いる場合は、リンケージの方法を記載する。
 - 各症例の追跡可能性：データベース内での各症例の医療情報が追跡できる範囲又は追跡不可能となる場合を記載する。例えば、健康保険組合のレセプトデータベースにおいては、一患者が特定の健康保険組合に加入している期間において発生した保険診療に係る医療情報が紐付け可能であるが、退職等で当該組合から脱退した時点で追跡は不可能となる。
 - データベースに含まれる集団の特徴：特記すべき事項がある場合
 - データベースに含まれる曝露情報の特徴：特記すべき事項がある場合
 - データベースに含まれるアウトカム情報の特徴：特記すべき事項がある場合
 - データベースに含まれる共変量に関する情報の特徴：特記すべき事項がある場合
 - データ項目名：調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能な全てのデータ項目名をデータベースに含まれるテーブルごとに列記する。ただし、コードの場合はコードの種類を併記する（例：病名コード（ICD-10 コード））。なお、データ項目については、必要に応じて付録表に記載することでも差し支えない。
 - 調査の限界につながり得るデータベースの特徴

- 個人情報保護：データベースの利用にあたって、特記すべき事項がある場合
- 倫理：データベースの利用にあたって、特記すべき事項がある場合

13.3.13 調査を行う事項

- ・ 「調査を行う事項」として、調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能な全てのデータ項目のうち、本調査において入手あるいは利用するデータ項目名を記載する。必要に応じて付録表に記載することでもよい。

13.3.14 調査の対象期間、デザイン

- ・ 「調査の対象期間（データ期間）」として、本調査で利用するデータのデータ期間の範囲を記載する。
- ・ 調査に用いるデザイン名（例：コホートデザイン、ネステッドケース・コントロールデザイン等）を記載する。
- ・ 調査に用いる全てのデザインについて、特徴や調査の限界につながり得るデザインの限界等に関して説明する。
- ・ 調査の目的（リサーチ・クエスチョン）に照らして、選択したデザインの使用が適切である理由を記載する。
- ・ デザインに関し、「前向き/prospective」、「後向き/retrospective」という用語が使用されることがあるが、特に統一された定義はなく誤解を与える可能性があるため、使用は可能な限り避け、使用する必要がある場合には必ず用語の定義を行った上で使用する。

13.3.15 調査の対象者の範囲

- ・ 「調査の対象者の範囲」として、対象集団の定義を詳細に記述する。
- ・ 対象集団は、対象者の属性（年齢、性別、疾患の有無や医薬品の使用状況等）、場所（医療機関等）、時間（日時情報等）等の情報を組み合わせることによって、組み入れ基準や除外基準として定義する。また、全ての基準、条件及び定義について、設定の根拠や適切である理由を記述することが望ましく、特に、除外基準については設定根拠を明確に記載する。
- ・ 対象集団の定義に使用するコードあるいは名称の一覧表を示す。コードを使用する場合には、そのコードが示す意味（例えば、ICD-10 コードを使用する場合、ICD-10 コードの分類名あるいは傷病名等）を一覧表に付記する。これらの表は付録としてもよい。また、データベースに含まれるコード、名称や数値をそのまま使用せず、調査のために既存のコード、名称や数値を新たな分類に集約あるいは変更して定義する場合は、その理由及び方法について詳細に記述する。
- ・ 使用するデータソース内で各症例を観察可能な期間（観察期間）の定義（観察開始日と観察終了日の条件）を明確にする。
- ・ 医薬品の新規処方等に限定するデザイン（New user design）を用いる場合は、追跡期間の開始の前に観察期間を一定期間以上必要とする条件を記載する。

13.3.16 曝露、対照の定義及びそれに用いる事項

- ・ 疫学研究における曝露は、年齢や性、遺伝的要因、生活習慣、気象等、様々であるが、薬剤疫学では、特定の医薬品の処方を指すことが多い。以下、曝露は特定の医薬品の処方を指すものとして記載する。
- ・ 調査において注目する曝露の定義を詳細に記述するとともに、必要に応じて曝露の定義を図示する。
- ・ 対照群として、対照薬あるいは非曝露を定義する場合は、それらも含めて全ての定義を記載する。また、対照群を設定する場合にはその選定の適切性を、標準治療との位置づけ等を踏まえて記載する。
- ・ 曝露の定義に使用するコードあるいは名称の一覧表を示す。コードを使用する場合には、そのコードが示す意味（例えば、YJ コードを使用する場合、医薬品の一般名あるいは商品名等）を一覧表に付記する。これらの表は付録としてもよい。また、データベースに含まれるコード、名称や数値をそのまま使用せず、調査のために既存のコード、名称や数値を新たな分類に集約あるいは変更して定義する場合は、その理由及び方法について詳細に記述する。
- ・ 曝露期間の定義の方法はデザインによって異なるが、処方日又は調剤日等の日付、処方期間、次回処方（調剤）日が前回の処方期間終了日に一定期間（gap period）を加算した日より後だった場合に前回の処方期間終了日を曝露期間の終了日と扱う基準、処方期間が重複した時の扱い、医薬品の飲み残しや中止した医薬品の効果が持続する期間等を考慮した期間（Grace period）等に基づき曝露期間（曝露期間の開始日と終了日）を定義する。
- ・ マッチングを用いる場合には、マッチング因子とマッチング方法を詳述するとともに、マッチングの必要性や適切性について記載する。
- ・ ネスティッドケース・コントロールデザインの場合は、ケースについてアウトカム発現日、コントロールについてケースのアウトカム発現日に対応する日を起点日とし、その直前に曝露の有無や曝露量等を測定する期間（time-window）を記載する。
- ・ 全ての基準及び定義について、設定の理由や適切である理由を説明する。

13.3.17 フローチャート

- ・ 医療情報データベースから解析対象集団を特定するまでの流れを示す図（フローチャート）を記載する。
- ・ コホートデザインの場合は、曝露群、対照群の選択まで、ネスティッドケース・コントロールデザインの場合はケース、コントロールの選択までを図示する。
- ・ 複数のデータベースをリンケージして調査に用いる場合は、リンケージの段階もフローチャートに含める。

13.3.18 アウトカム定義及びそれに用いる事項

- ・ 調査において注目するアウトカムの定義を詳細に記述するとともに、必要に応じてアウトカムの定義を図示する。
- ・ 本調査の目的（リサーチ・クエスチョン）の中で、複数のアウトカムに注目する場合には、全てのアウトカムの定義を記載する。
- ・ アウトカム定義に使用するコードあるいは名称の一覧表を示す。
- ・ コードを使用する場合には、そのコードが示す意味（例えば、ICD-10 コードを使用する場合、ICD-10 コードの分類名あるいは傷病名等）を一覧表に付記する。また、臨床検査値を定義に用いる場合には値の定義等も示す。これらの表は付録としてもよい。なお、データベースに含まれるコード、名称や数値をそのまま使用せず、調査のために既存のコード、名称や数値を新たな分類に集約あるいは変更して定義する場合は、その理由及び方法について詳細に記述する。
- ・ 傷病名と処方医薬品、傷病名と臨床検査値、あるいは2種類以上の臨床検査値等のように複数の条件を組み合わせてアウトカムを定義する場合はその組み合わせ方を、条件間の時間的な前後関係も含めて詳細に記載する。
- ・ 初回のアウトカムに限定して測定するか、複数回の発現を測定するかについて記載する。
- ・ どの日付をアウトカム発現日とするかについて記載する（定義とその特定方法）。
- ・ 全ての基準及び定義について、設定の理由や適切である理由を説明する。

13.3.19 共変量及びそれに用いる事項

- ・ 対象集団、曝露又はアウトカムの定義以外に利用する共変量について定義する。
- ・ 共変量の例としては、患者の基本情報や、交絡因子又は効果修飾因子として働く可能性のある因子が挙げられる。
- ・ 各共変量の定義に使用するコードあるいは名称の一覧表を示す。コードを使用する場合には、そのコードが示す意味（例えば、ICD-10 コードを使用する場合、ICD-10 コードの分類名あるいは傷病名等）を一覧表に付記する。また、臨床検査値を定義に用いる場合には値の定義等も示す。これらの表については付録としてもよい。また、データベースに含まれるコードや名称を使用せず、調査のために既存のコード、名称や数値を新たな分類に集約あるいは変更して定義する場合は、その理由及び方法について詳細に記述する。
- ・ 各共変量を測定する起点日と期間を記載する。例えば、コホートデザインの場合は、追跡期間の開始日を起点日とし、その前に共変量を測定する期間（look back period）を設定し、ネステッドケース・コントロールデザインの場合は、アウトカム発現日（コントロールの場合はケースのアウトカム発現日に対応する日）を起点日とし、その前に共変量を測定する期間（time window）を設定する。ただし、当該期間の設定はデザインごとに異なるため、適切な期間を設定する。
- ・ 全ての基準及び定義について、設定の理由や適切である理由を説明する。特に、使用するデータベースにおいては測定が困難であるものの重要と考えられる共変量が想定される場合は言及する

とともに、デザインや解析における対処方法（例えば、感度解析の実施等）を記載する。対処方法がない場合には、調査の限界として明記する。

- ・ 傾向スコアを用いる場合には、傾向スコアを用いることが適切である理由を記載する。また、傾向スコアの推定に用いる共変量、傾向スコアの推定方法等について詳細に記述するとともに、その方法を用いることが適切である理由も説明する。

13.3.20 バリデーション

- ・ 調査で設定した全ての定義について、バリデーション研究に関する既存の研究報告の有無及びその概要、及びバリデーション研究実施予定の有無を記載する。
- ・ バリデーション研究が求められる対象として、対象集団の定義、曝露の定義、アウトカムの定義、共変量等が挙げられるが、特にアウトカムの定義については、既存の研究報告の有無及びバリデーション研究の実施の有無について明記する。
- ・ バリデーション研究を実施する場合は、計画の概要を記載するか、実施計画書等を付録とする。付録とする場合、本章にはその旨を記載する。
- ・ バリデーション研究を実施しない場合は、実施しない場合であっても（ガイドラインや専門家の助言等を踏まえて）適切な調査が実施可能と判断した理由を記載する。
- ・ 既存のバリデーション研究の結果を利用してアウトカム等を定義する場合には、そのバリデーション研究の結果を利用することが適切な理由及びバリデーション研究の結果を記載するとともに、参考とした資料を付録とする。

13.3.21 解析を行う項目及び方法

- ・ 調査に使用するにあたり入手あるいは利用可能なデータベースに対して実施する①データクリーニング、②データチェック、③データセットの作成、④中間解析、⑤最終的な解析に至るまでの各段階で実施するデータの取り扱いの内容と方法を記載する。なお、データベースを入手あるいは利用を開始する際に、個別の調査のためではなく、当該データベースを利用する複数の調査のために共通して実施したデータクリーニング、データチェック、あるいはデータセットの作成等の作業がある場合、本調査のために実施した作業と区別して記載する。
- ・ 解析の詳細を記載した統計解析計画書等を別途作成した場合、その旨を本章に記載した上で、当該資料を調査実施計画書の付録とする。
- ・ 欠測値や外れ値の取り扱いを記載する。例えば、欠測値に対してデータの補完を行う場合や、新たなデータの作成やデータの変換を行う場合には、その方法について記載する。
- ・ 解析に使用するモデル、効果指標、共変量の扱い方等を詳述する。
- ・ コホートデザインの場合には、追跡期間の定義（追跡開始日と追跡終了日の条件）について曝露期間や打ち切り条件等を用いて明確に定義する。
- ・ マッチング、標準化、あるいはサンプリング等を行う場合は、使用する因子、方法を具体的かつ詳細に記載するとともに、それらを使用する理由を記載する。

- ・ 仮説検定を行う場合には、検定手法、帰無仮説及び有意水準を明記する。
- ・ 解析に使用する統計ソフトウェアはバージョン、製造販売元あるいは入手元を記載する。
- ・ 解析は下記のように区別して記載する。
 - 主要解析：調査目的に対応する結果を求める解析について記載する。
 - 副次解析：主要解析を補足するために実施する解析について記載する。
 - 中間解析：最終的な解析の完了に先立ち段階的に実施する解析について記載する。中間解析を実施する場合には、目的、回数、実施時期、方法及び結果の報告について記載する。
 - 感度解析：解析結果の頑健性を確認するために実施する解析について記載する。予め計画した感度解析は全て記載し、調査の途中で追加する感度解析とは区別して記載する。
 - 追加解析：調査開始後に新たに追加する解析について記載する。

13.3.22 調査の対象者の数及び設定根拠

- ・ 調査に必要なサンプルサイズ、又は使用するデータベースによって得られる検出力について可能な限り記載する。
- ・ サンプルサイズ、検出力の算出方法も併せて記載する。
- ・ 例えば、予想されるサンプルサイズ及び検出したい効果指標の値をいくつか設定し、それぞれに対する検出力を一覧化して説明する。
- ・ 対象のデータベースにおいて、設定したデータ期間で想定される本剤の処方患者数を記載する。
- ・ 本剤群、対照群の必要症例数の設定理由と算出根拠を記載する。
- ・ 調査で検出可能な相対リスクを記載する。

13.3.23 調査の限界

- ・ 適切な対処が困難で調査結果に影響を与えうる事項が計画時点で想定されるものについて、調査の限界として記載する。
- ・ 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も想定可能な範囲で記載する。

13.3.24 記録の保存

- ・ 製販後 DB 調査の実施に際して保存すべき記録の種類、保存の担当者（組織あるいは業務委託先）、保存方法及び保存期間について記載する。

13.4 実施計画書の添付資料

「調査結果の確からしさを説明する資料」として、例えば、以下のような資料を添付資料として提出することが望ましい。作成ができていない場合には、実施計画書に内容を掲載するなどの検討を行う。

- 調査を行う医薬品、傷病、診療行為等に関するコードや名称の一覧表
- 統計解析計画書を別途策定する場合には統計解析計画書
- フィージビリティスタディ実施計画書又は結果報告書、もしくは医療情報データベースから取得可能な調査の対象となる患者人数等に関する情報
- バリデーション研究実施計画書又は結果報告書、もしくはアウトカム定義等の妥当性に関する資料、関連文献等

13.5 実施計画書の PMDA への提出

医薬品疫学調査計画相談の後に速やかに指摘事項を反映した調査実施計画書を固定し、第 1 版とする。詳細は「16 実施計画書の固定」の項参照。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2016	PMDA	薬剤疫学研究実施における留意点～MIHARI Project の経験を踏まえて～
2018	製薬協	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	PMDA	製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領

14 バリデーション研究

14.1 バリデーション研究の目的と意義

バリデーション研究は、特に医療情報 DB の二次利用の際に用いるデータやアルゴリズムの正確性や信頼性を、客観的指標を元に評価するための研究である。バリデーション研究は、DB 研究のより適切な結果の解釈を可能にするが、その方法論は DB 研究と同様に標準的な手法はない。現実的には、研究に用いた医療情報 DB の種類、その医療情報 DB に課せられている法的及び技術的制限、研究で利用できる人的及び金銭的リソースなどの条件を考慮しつつ、最適な方法はそれぞれの研究ごとに熟慮されるべきものである。

バリデーション研究は全ての製販後 DB 調査において、一律に実施が求められるものではなく、臨床検査値のみで定義ができるなど客観的に妥当性が高い場合にはバリデーション研究は不要である。また、製造販売後調査の主目的が検証的なものの場合には、正しい相対リスクを求めるようバリデーション研究に基づくアウトカム定義が要求される一方で、仮説の生成のための（探索的な）研究ではバリデーション研究に基づくアウトカム定義の必要性はないと考えられる。この点については、「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の策定について（令和 2 年 7 月 31 日付 事務連絡）」を参考にバリデーション研究の必要性を検討する。

「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、電子添文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」であるかどうかを各社で判断の上、バリデーション研究の要否をあらかじめ PMDA と相談することが望ましい。

14.2 バリデーション研究実施の必要性の検討と実施計画作成

計画した製販後 DB 調査で採用するアウトカム定義の妥当性について、同様の調査・研究の前例、バリデーション研究の過去例がなく、そのアウトカム定義を用いるにあたりバリデーション研究による検討が必要であるという結論になった場合に実施を検討する。なお、「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 日付 事務連絡）」に記載のある通り、バリデーション研究の必要性については、あらかじめ PMDA と相談することが望ましい

バリデーション研究を実施する場合は調査の計画を作成する。アウトカム定義に用いる客観的指標としては、①診療録、②臨床検査結果値、③疾患レジストリなどがある。診療録を用いたバリデーション研究は以下のような手順で行われる。

- 1) 標準的な診断基準に基づき真の症例（ケース）を判定する基準を検討する。
- 2) 判定者（医療従事者）が診療録を確認し、判定基準に沿って、真の症例か否か判定する。
- 3) 判定結果の客観性・再現性を担保するため、原則として複数の判定者によってケースの判定を実施する。

妥当性の指標の算出には、①感度、②特異度、③陽性的中度 (Positive Predictive Value: 以下、「PPV」という。)、④陰性的中度などが用いられる。

また、バリデーション実施の協力を依頼する医療従事者、研究者への説明、契約など該当する DB 事業者の協力を得て実施する。さらにバリデーション実施に際して適切に記録を残す。

バリデーション研究を実施しない場合、アウトカム定義を、ガイドラインや専門家の助言等も踏まえて検討のうえ設定し、定義の妥当性を実施計画書の中で説明する。医薬品疫学調査計画相談等の中で、実施計画書等の提出資料の内容を踏まえて検討され、バリデーション研究についての当局見解が示される。

14.3 バリデーション研究実施の流れ

- 1) バリデーション研究を実施する場合は、「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の策定について（令和2年7月31日付 事務連絡）」を参考に、目的に応じて計画し、実施する。
 - バリデーション研究では、「原則として、真のケースの判定者が、カルテにある病名の記載の有無のみを確認して真のケースかを判定するのではなく、症状、画像等の臨床所見に関する記録も改めて確認し、カルテが記録された時点における診断とは独立して判定することで、真のケースかを判定することが必要である。」とされていることや、PPV だけでなく「原則として、感度についても副次的に検討すべきである。」とされていることが実施する上で考慮が必要な点である。
 - バリデーション研究実施にあたっては、医療機関や、対象となるアウトカムによってはアウトカム疾患の専門医の協力が不可欠である。感度の評価には相当数の症例数を抽出し1例ごとに真のケースの特定を行う必要があるため、医療従事者にかかなりの負荷がかかり、依頼できる医療従事者が見つからないという課題がある。

14.4 バリデーション研究の実例と参考資料

- 1) PMDA が作成したバリデーション研究の実施計画書のテンプレートが PMDA ホームページに公開されている (<https://www.pmda.go.jp/files/000252732.pdf>)。実施計画書作成のポイントを 14.5 バリデーション研究実施計画書作成のポイントに示す。
- 2) MID-NET では、下記の対象者のいずれかに該当する場合、公的研究費に基づく研究班が行った「MID-NET®を用いたアウトカム定義に関する情報」のうちバリデーション研究が終了したテーマについて、「利活用者向け詳細情報」として提供を受けることが可能である。提供可能なアウトカム定義の一覧表は、PMDA ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/files/000225081.pdf>) より確認可能である。詳細情報の提供を希望する場合は、詳細情報等提供依頼書 (PMDA ホームページ (調査計画を検討するための参考情報 <https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0004.html>) 掲載の様式を使用) により申し込みを行い、秘密保持契約を締結の上、利活用者向け詳細情報の提供を受ける。

【対象者】

- ・ MID-NET の利活用を前提に調査・研究実施計画書を作成している者
- ・ 製造販売後調査の実施を検討するに当たって、MID-NET の利活用について PMDA 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（製造販売承認申請の有無を問わない。）

(バリデーション研究の概要の例示)

安全性検討事項	アウトカム A、アウトカム B
データベース	Medical Data Vision (MDV)
目的	アウトカム A・B それぞれで設定したアルゴリズムでの感度、PPV を算出し、(たとえ低かった場合でも)それが製販後 DB 調査の結果にどのように影響するかについて考察する
方法	MDV の DB に含まれる 2 つの病院のデータを後ろ向きに調査し、ICD-10 診断コードと他の診療行為/請求コードの組み合わせからアウトカム A または B の「可能性がある症例 (possible cases)」を特定した。その中から、医師 2 名が診療録をレビューして真の症例を特定した。2 名の医師の判定結果が異なる場合は、3 人目の医師が最終判定を行った。検索アルゴリズムの精度は、PPV と感度で評価した。
結果	アウトカム A については、可能性がある症例〇〇〇例から無作為に抽出した〇〇〇例のうち、〇〇〇例が真の症例として特定された。アウトカム A の ICD-10 コード及び〇〇〇に関するコードを含む症例探索アルゴリズムは、感度を大幅に低下させることなく高い PPV (〇〇%) を示した。 アウトカム B については、可能性がある症例〇〇〇件から無作為に抽出した〇〇〇例のうち、〇〇〇例が真の症例として特定された。関連する診断コードと〇〇〇を含む 2 つの探索アルゴリズムは、感度を低下させることなく高い PPV (〇〇〇%) を示した。
参考文献	Nishikawa A <i>et al.</i> Annals of Clinical Epidemiology 2022; 4(1): 20–31

14.5 バリデーション研究実施計画書作成のポイント

14.5.1 表紙

記載に当たっては下記の内容が明確になるようにし、実施計画書改訂の際には、該当項目を更新する。

- ・ 研究の標題
- ・ 研究対象とする事象名
- ・ 版数
- ・ 実施計画書確定/更新日
- ・ 実施計画書作成機関名

14.5.2 目次

- ・ 調査実施計画書に記載すべき事項は、研究内容によって異なることから、必要に応じて適切な章立てを検討する。

- ・ 実施計画書には、引用や修正時の対応を考慮し、ページ番号を付記する。

14.5.3 研究実施計画書更新履歴

実施計画書が確定した日付を記載し、確定後に変更が生じた場合には、以下を記載する。

- ・ 確定/更新後の版数：版数更新の基準等は統一的な対応となるように予め検討が必要
- ・ 確定日/更新日：研究実施責任者の了承を得た日
- ・ 章番号、タイトルを記載の上、端的な変更内容：実施計画書の変更内容が理解できるように簡潔に記載
- ・ 変更理由：変更が必要となった理由や背景を記載

14.5.4 研究実施計画書の概要

- ・ 研究実施計画書の概要は、後述する計画内容と矛盾がないよう留意し、簡潔な記載とする。
- ・ 上記のバリデーション研究の概要の例示は、感度算出の方法として **All possible cases** の定義を用いる場合を想定しているが、感度の検討方法が異なる場合等、研究計画によって記載内容等は適切に変更する必要がある。

14.5.5 検討の対象とする事象

- ・ 検討の対象とする事象名の他、当該事象を選定した経緯及び選定理由を記載する。
- ・ 検討の対象とする事象については、肺炎、心不全といった疾患の分類だけでなく、重症度等も含めて具体的に検討したい事象がどのような事象であるのか、臨床的観点から検討し、明確化する（例；入院を要する急性の動脈解離（解離性動脈瘤も含む））。
- ・ 検討の対象とする事象を設定するに至った背景・理由についても記載する。
- ・ 製販後 DB 調査で検討したアウトカム定義を用いることを想定している場合には、製販後 DB 調査の対象となる安全性検討事項、及び当該安全性検討事項とバリデーション研究にて対象とする事象との関係を明確化し、本研究の位置づけがわかるように記載する。

なお、検討の対象とする事象の明確化は、バリデーションで検討したアウトカム定義の適用範囲を明確化する観点からも重要となる

14.5.6 用語の定義

- ・ 標準的な専門書籍や学会診療ガイドライン等において用語が定義されている場合には、原則、それらを引用して記載する。
- ・ 検討に際し、新たに作成した用語がある場合には必ず記載し、その用語の内容が容易に理解できるよう定義を明確に記載する。

14.5.7 略語

- ・ 本文中において、略語の初出では必ず正式用語を記載し、括弧書きで略語を定義する。

14.5.8 研究の工程

- ・ アウトカム定義のバリデーション研究は、複数の機関による実施が想定され、関係者が共通の理解のもと、計画的に検討を進める必要があるため、それぞれの工程での実施内容及び終了時期等が明確になるよう記載する。
- ・ マイルストーンとしては、例えば、計画の策定、研究の実施、結果の評価のような項目がある。
- ・ 研究実施のスケジュールに大きな影響を及ぼす工程については、必要に応じて追加のマイルストーンとして設定することを検討する。

14.5.9 研究実施体制

- ・ 製造販売業者とバリデーション研究の実施者それぞれで SOP もしくはそれに値する手順書を作成することが望ましい。
 - この際、結果の妥当性を担保するために記録の残し方を含む手順書の作成が望ましい
 - 結果の妥当性を、何をもって示すかという点も留意しておく
- ・ 研究実施体制については、各機関ごとに関与する全員の氏名、所属及びその役割を記載し、役割別等で整理して記載する。
- ・ 複数機関が研究に関与している場合には、関係機関間の関係性が明確となるよう、各機関の役割及び責任の範囲についても明示する。
- ・ 記載に当たっては図表の利用も考慮する。

14.5.10 研究の目的

- ・ 検討の対象とする事象及び PPV、感度等の作成するアウトカム定義の妥当性を評価する項目を含めて記載し、研究で何を明らかにしようとしているのかを簡潔に記載する。

14.5.11 研究に用いる医療情報

14.5.11.1 All possible cases の定義及びアウトカム定義に用いる医療情報

- ・ 各項目では、下記のような内容を記載する。
 - 医療情報データベース取扱い事業者の名称：データベースの運営事業者等の名称
 - データベースに含まれる病院の特徴：開設者別（大学病院、クリニック等）、機能別分類等
 - データソース：研究に用いるデータベースを構成する情報源（レセプトデータ、DPCデータ、電子カルテデータ等）
 - データベースの規模：研究に用いるデータベースに格納されるおおよその人数及びその規模が特定された時期（時点）
 - データベースに格納されるデータの期間
 - データベースのリンケージ：複数のデータベースをリンケージする場合はリンケージ方法を記載

- 各症例の追跡可能性：データベース内で各症例の医療情報が追跡可能な範囲、追跡不可能な場合がどのような場合であるか

なお、上記は、感度算出の方法として All possible cases の定義を用いる場合を想定しているが、感度の検討方法が異なる場合等、研究計画によって記載内容等は適切に変更する必要がある。

14.5.11.2 真のケースの判定に用いる医療情報

- ・ 下記の情報を含めて記載する。
 - 真のケースの判定を実施する機関名及びその選定理由（規模、特徴）
 - 真のケースを判定する際に用いる医療情報の種類（診療録、画像検査結果等）

なお、研究実施機関が複数あり、研究実施機関ごとに用いる医療情報が異なる場合には、研究実施機関別に項立てして記載する。

14.5.12 研究で用いるデータ項目

- ・ 結果を解釈する上で重要な情報となるため、関連するデータが漏れなく記載できているかを確認する。
- ・ 研究で用いる全てのデータ項目名を、データベースに含まれるテーブルごとに列記し、コードの場合はコードの種類を併記する（例；病名コード（ICD-10 コード））。
- ・ 本事項は、必要に応じ、付録として添付する等の対応でも差し支えない。

14.5.13 研究の方法

14.5.13.1 研究の流れ

- ・ 研究の流れについて、図表等も適宜利用しながら、フローチャートや箇条書き等で記載する。
- ・ 実施可能性を検討するための事前研究等を予め実施している場合には、本研究との関連性が明確になるよう、事前研究の実施も含めて記載する。

14.5.13.2 対象期間（データ期間）

- ・ 研究に用いる医療情報の対象期間（データ期間）を記載する。
- ・ いつの時点のデータに基づき検討されたのかが明確となるよう、データ期間だけでなく、データ抽出日を記録できるような計画とする。

データ期間やデータ抽出日を明確にしておくことで、過去に作成されたアウトカム定義等、バリデーション結果の利用可能性の検討、医療環境が大きく変化した場合のアウトカム定義のバリデーションの再実施の必要性等を適切に検討できるようになる。

14.5.13.3 対象集団

- ・ アウトカム定義を構成する条件が特定の背景を有する集団と一般集団で差異があるか否かを検討し、対象集団の選択理由についても根拠と共に記載する。

- ・ 基本的には一般集団を対象として実施することが推奨されるが、対象とするアウトカムの臨床的特徴から一般集団での検討が適切ではない場合等には、検討の対象集団を限定する必要がある。その場合には、対象集団の定義及びその特定方法、集団を限定することが適切と考えた理由についても記載する。研究の流れについて、図表等も適宜利用しながら、フローチャートや箇条書き等で記載する。

14.5.13.4 定義

14.5.13.4.1 対象集団の定義

- ・ 「対象集団の定義」は、対象期間（データ期間）にバリデーションを実施する実施医療機関での症例数を特定するための定義である。
- ・ 集団を特定するために用いる全ての条件を記載の上、それぞれの条件の内容として、使用するデータソースの項目及び期間の定義（開始日、終了日の条件）を明確に記載する。
- ・ 前項に記載の各条件名で組み合わせた対象集団の定義を記載する。

最大の対象集団を把握できれば、**All possible cases** に基づき特定された集団の一般化可能性等を考察する上で有用である。

14.5.13.4.2 **All possible cases** の定義及びアウトカム定義

- ・ アウトカム定義に含める条件について、下記が明確となるよう記載する。なお、各条件で用いるコードリストも記載が必要であるが、分量が多くなる場合等には、付録として添付する。
 - 使用するデータソースの項目
 - **ICD-10** コード等のコードを使用する場合には、分類（目名称等）やそのコードが示す内容（傷病名に関しては、疑い病名や **DPC** データの傷病名区分（主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、医療資源を2番目に投入した傷病名、入院時併存傷病名、入院後発症傷病名）のうち含める項目を記載する等）
 - 臨床検査値を定義に用いる場合には、検査名及びその基準となる検査値（例；〇〇以上、〇〇未満等）
 - アウトカム定義で特定されたアウトカムの発現日（**index date**）とする日付の定義
- ・ アウトカム定義の設定根拠を記載した上で、作成したそれぞれのアウトカム定義について、用いる条件及びその組み合わせ並びに条件間の時間関係が明確となるよう表等を用いてわかりやすく記載する。

All possible cases の定義を用いる場合は、**All possible cases** の定義の設定根拠を説明した上で、定義に含める条件について上記と同様に記載する。

14.5.13.5 真のケースの判定

14.5.13.5.1 本研究において真偽判定の判定対象とする症例の選定

- ・ 判定症例の選定にランダムサンプリング等を実施するか、設定された症例数で十分に評価可能であるか等について、その理由が明確となるよう記載する。

14.5.13.5.2 真のケースの判定基準

記載に当たっては、下記が明確になるようにする。

- 判定基準の設定根拠（参照としたガイドライン、教科書等）
- 同一症例が複数の index date を持つ場合、判定において対象とする index date
- 判定に際し、各症例の参照する医療情報の期間

なお、判定票は、必要に応じ、付録として添付することでも差し支えない。

14.5.13.5.3 真のケースの判定者

記載に当たっては、下記が明確になるようにする。

- 判定者の選定基準（専門医か否か等の判定者の臨床経験や必要となる専門性）
- 判定者の人数
- 複数の判定者間で判定が異なった場合の対処法（判定者間で協議する等）
- 複数の機関で判定を実施する場合には、施機関別に項立てして記載する。

14.5.14 解析

14.5.14.1 ケース数の集計

- ・ 記載に当たっては、対象集団の症例数、All possible cases のケース数、アウトカム定義に該当するケース数が明確となるようにする。
- ・ 同一患者が複数回ケースとなる場合には、解析対象とする index date 等、特記事項があれば記載する。

14.5.14.2 Kappa 係数の算出

- ・ Kappa 係数の算出式、算出に用いるプログラム名等を記載する。

14.5.14.3 アウトカム定義の PPV 及び 95%信頼区間の算出

- ・ PPV は、アウトカム定義ごとに算出し、複数機関で検討している場合には、全医療機関合計での PPV だけではなく、機関ごとの PPV についても算出する。
- ・ 真のケースとして特定された臨床的特徴を明らかにするため、全機関及び各機関ごとに下記の集計も考慮する。
 - 性別、年齢、あるいはアウトカム定義に用いた因子（病名、医薬品、検査等）等の背景因子別での PPV
 - その他のケース（真のケースではない）と判定された判定理由
- ・ 医療機関間や背景因子間での結果の比較を実施する旨についても、実施計画書上で明記する。

14.5.14.4 アウトカム定義の感度及び 95%信頼区間の算出

- ・ 感度は、アウトカム定義ごとに算出し、複数機関で検討している場合には、全医療機関合計での感度だけではなく、各機関ごとの感度についても算出する。

14.5.15 個人情報保護・倫理

14.5.15.1 倫理審査委員会

- ・ 研究の実施に際し、遵守する倫理指針を明記する。
- ・ 各研究実施機関ごとの倫理審査委員会名、承認番号等を記載する。

14.5.15.2 インフォームド・コンセントを受ける手続等

- ・ 複数の機関が関与し、研究上の役割が異なる場合（研究代表機関か、分担機関か等）には、各機関ごとに役割や遵守する事項が明確になるよう記載する。
- ・ インフォームド・コンセントに関連する作業について、どのような手続を行うのか等を具体的に記載する。

14.5.16 資金源・利益相反

- ・ 資金源、利益相反等を明記する必要がある場合には、資金源名、利益相反等の管理状況について記載する。

14.5.17 引用文献

- ・ Vancouver style 等、一般的に汎用されている形式で記載し、文献番号についても引用順等の一定の規則に基づき記載する。
- ・ 本文中でも、括弧書き、上付き文字等の一定の規則に従い文献番号を記載して、引用との対応が明確になるよう記載する。

14.5.18 付録

- ・ 付録番号は、参照順等の一定の規則に基づき統一的に付与し、付録名については、関連が明確となるよう配慮しつつ簡潔なものとする。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2017	PMDA	バリデーション研究の重要性と実際
2018	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
2020	通知等	薬機レギ長発 0731002 号・薬機審長発第 0731002 号（令和 2 年 7 月 31 日）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な考え方の策定について
2022	文献	Validity of identification algorithms combining diagnostic codes with other measures for acute ischemic stroke in MID-NET®
2022	文献	Validation Study of Algorithms to Identify Malignant Tumors and Serious Infections in a Japanese Administrative Healthcare Database
2023	PMDA	MID-NET 利活用者向け基本情報：公的研究費に基づく研究班における検討対象のアウトカム一覧及び進捗状況
2023	PMDA	アウトカム定義のバリデーション研究実施計画書作成ポイント

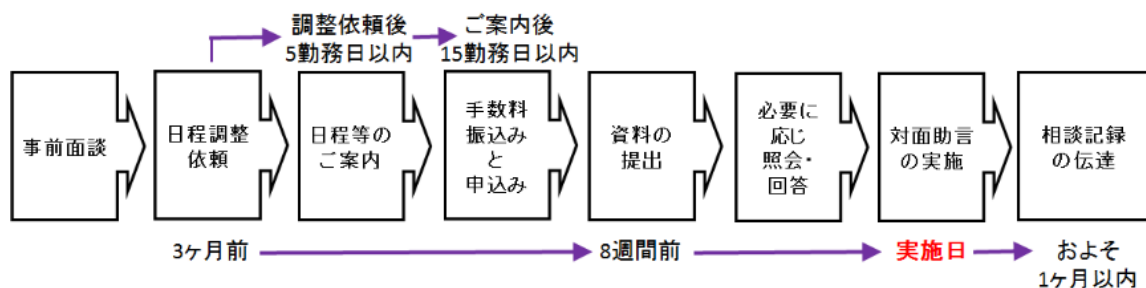
15 医薬品疫学調査計画相談

15.1 一般的事項

- 提出した実施計画書案の内容は PMDA に全面的に確認されるため、PMDA との合意のために実施しておくことが好ましい。
- 医薬品疫学調査計画相談は製造販売業者等が提示した相談事項に沿って進行される。
- PMDA 側は、製造販売承認を受けた医薬品の担当審査チームに、疫学担当が加わる形で相談を受ける。
- 事前面談、対面助言共に、対面は行わず書面上のやり取りのみで終わることもある。
- 医薬品疫学調査計画相談を行った上で、同じ目的の製販後 DB 調査の調査計画に関して再度相談を申し込む場合は、医薬品疫学調査追加相談の枠を利用する。また、医薬品疫学調査計画相談を行った上で、当該相談で同一の品目及び効能・効果であって、かつ同一の医療情報データベースを用いる調査の場合も医薬品疫学調査追加相談が利用できる場合がある。
- 同一製品で複数のリサーチ・クエスチョンを有しそれぞれ調査を計画する場合には、事前面談において、相談区分をあらかじめ確認することが有用である。

15.2 相談の流れ

- PMDA ホームページ ([医薬品の疫学調査相談](#)) より引用して以下に記載する。



- 最初に事前面談として「別紙様式 7 : 医薬品事前面談質問申込書」で申し込む。
- 事前面談は対面助言を円滑に進めるために相談事項の整理等を行う。
- 場合により事前面談でのやり取りを繰り返して、相談事項の整理ができた時点で対面助言に移行する。
- 日程調整依頼として「様式第 39 号 : 医薬品対面助言申込書 (疫学調査相談)」の表題を日程調整依頼書と書き換えて提出する。
- 5 営業日以内に文書「対面助言実施のご案内」が発行される。
- 15 営業日以内に手数料を振込み、対面助言申し込みとして、「様式第 39 号 : 医薬品対面助言申込書 (疫学調査相談)」で申し込む。
- 申し込み後に対面助言までのスケジュールが PMDA 担当者より共有される。
- 対面助言日程の 8 週間前の月曜日までに相談資料を提出する。

- ・ 資料を提出したのちに照会事項が発出されやり取りを行う。やり取りは複数回にわたることがある。
- ・ 照会事項のやり取りを行った後に、残った課題が対面助言で検討される。
- ・ 対面助言の6日前までにPMDAの見解が提示される。照会事項のやり取りで課題が解決されると対面助言は実施されないことがある。なお、対面助言が実施されない場合にも書面により実施された助言について記録が作成される。企業による内容の確認及び記録の伝達スケジュールは対面助言実施時と同様。
- ・ 対面助言の終了後に対面助言記録案が提示されるので、内容の確認を行う。
- ・ 対面助言が終了して30営業日以内に記録が伝達される。

15.3 事前面談の準備

- ・ 各資料の準備ができる前でも事前面談は可能である。
- ・ 対面助言を円滑に進めるために、相談事項及び相談事項に関わる計画等をまとめた対面助言資料概要を事前面談時に提出することも有用である。
- ・ 事前面談時に対面助言時の相談事項や提出予定の相談資料について確認や助言を受けることも可能である。

なお、必須ではないが、対面助言までのプロセスをスムーズに進めるためには、事前面談を申し込む段階で実施計画書案を作成しておくことが望ましい。

15.4 対面助言の準備

- ・ 事前面談でのやり取りで対面助言での相談事項の整理に加えて必要な資料を整備する。したがって準備が進んでいれば速やかに対面助言に移行可能である。
- ・ 対面助言までに以下の資料を整理しておくことが望ましい。少なくとも参考、根拠となる情報の内容を提示する必要がある。
 - 実施計画書案
 - 先行研究、海外の状況、自社の安全性情報DBの情報等関連情報の調査結果
 - 統計解析内容：統計解析計画書など
 - 取得可能な調査の対象となる患者、人数等に関する情報：フィージビリティスタディ実施計画書、結果報告書など
 - アウトカム定義の妥当性に関する資料：バリデーション研究実施計画書、結果報告書、関連文献など
 - 医療情報DBの信頼性担保：データベース信頼性調査相談結果など
- ・ 実施計画書の参考文献は複写の提出が必要であるが、ガイドラインなどの冊子についても該当ページのみではあるが複写の提出が必要である。

15.5 対面助言申込書、相談資料の記載内容

- ・ 調査を実施する前提での相談となるため、相談事項ごとに具体的な内容を相談者の考え、設定理由と共に記載する。
- ・ 調査の目的が変わるなど、前提が変更になる場合は製造販売後臨床試験等計画相談にて計画そのものを検討する場合がある。
- ・ 相談事項の具体例を例示するが、すべてを記載する必要はなく、計画の状況に応じて記載する。
 - 医療情報 DB 選択：妥当性
 - 対象集団、曝露、対照群：組み入れ基準・除外基準の適切性
 - アウトカム定義：適切性、妥当性、信頼性
 - 共変量：取得時期、項目、調整方法
 - コードリスト：作成方法
 - データの取り扱い：追跡期間の適切性
 - 解析手法
- ・ 曖昧な記載で相談事項が不明確な場合、論点を明確にするための照会事項のやり取りが複数回発生する。
- ・ 相談事項に挙げない事項についても、各設定に対する相談者の考えや設定理由を相談資料に記載する。
- ・ 相談資料には得られている関連情報の調査結果を具体的に記載する。(先行研究、海外の状況、自社の安全性情報 DB の情報等)
- ・ 「対面助言のうち、医薬品の疫学調査相談に関する実施要綱」に記載されている資料のうち、欧米の添付文書、RMP、REMS 及びその邦訳、最新の安全性定期報告は調査計画の妥当性を説明する上で必要な場合に提出する。
- ・ 相談資料は日本語で作成する。実施計画書案や統計解析計画書案は英文で提出することが可能であるが、その場合は概略を相談資料本文に日本語で記載する。

15.6 相談記録

- ・ 事前面談では、事前面談申込み時に提出した資料に対する PMDA の見解が口頭でのみ伝達される。文書での記録は作成されない。
- ・ 対面助言の終了後に PMDA から対面記録案が提示され、相談者が内容の確認を行う。
- ・ 対面助言終了後 30 営業日以内に相談者に記録が伝達される。

相談区分	概要	手数料
医薬品疫学調査計画相談	製造販売の承認を受けた医薬品の再審査若しくは再評価の申請又は製造販売の承認を受けたバイオ後続品に係る製造販売後調査のため、承認時から実施する又は新たに実施する必要性が生じた使用成績比較調査又は製造販売後データベース調査等の調査計画に関する相談として、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。	3,007,900 円
医薬品疫学調査追加相談	医薬品疫学調査計画相談を行った上で、当該医薬品疫学調査計画相談で相談したのと同じ目的の使用成績比較調査又は比較を目的とした製造販売後データベース調査等について、調査デザイン、評価項目、疫学的解析手法等の調査計画に関する相談として、2回目以降に相談を受け指導及び助言を行うもの。	1,505,900 円

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
逐次更新	PMDA	事前面談
逐次更新	PMDA	医薬品の疫学調査相談

16 実施計画書の固定

16.1 一般的事項

- ・ 添付資料については、「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領（PMDA 発行、平成 30 年 1 月 23 日）」の「付録」を参考に添付する資料一覧を示す。なお、本文中で参照する順に番号を付ける。
- ・ 添付資料が作成できない場合は実施計画書に内容を掲載するとよい。
- ・ 社内の規程がある場合は実施計画書を外部登録機関（JRCT（Japan Registry Clinical Trial）等）に登録する。

16.2 固定の流れ

- ・ 医薬品疫学調査計画相談を行った場合は、相談結果を実施計画書に反映して実施計画書を固定する。
- ・ 医薬品 GPSP 省令第 6 条 2 に規定される事項が、実施計画書に全て盛り込まれていることを確認する。
- ・ 実施計画書の作成日を記載する。
- ・ 実施計画書と共に手順書に基づく承認記録を保存する。
- ・ 調査開始時期としてデータ抽出の 1 ヶ月前までに実施計画書固定版を RMP に添付して PMDA に提出する。添付資料として「調査結果の確からしさを説明する資料」を提出する。
- ・ 提出から 1 ヶ月を経過した後に最終的に固定する。

16.3 実施計画書の改訂

- ・ 実施計画書を改訂した場合は、変更後の実施計画書を最新の RMP と共に速やかに PMDA に提出する。
- ・ RMP の内容に実質的な影響を伴わない「軽微な変更」に該当する場合は、RMP と実施計画書の双方とも提出不要である。「軽微な変更」に該当する事例について代表的な事例を以下に示すが、判断に迷う場合は必要に応じて PMDA に相談する。
 - 意味の変更を伴わない、誤記の修正又は用語の変更
 - 調査の工程について、販売開始の延期による調査開始日の変更
 - 調査実施体制図の変更
 - 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務範囲の変更、追加及び削除
 - 実施計画書における調査対象薬剤の販売名のみ追加又は変更（例：剤形追加に伴う販売名の追加）
 - 引用文献や付録の変更

- ・ 軽微な変更の場合であっても RMP（安全性監視活動や変更履歴等）の改訂は必要である。
RMP の変更履歴欄に、実施計画書に軽微な変更があった旨、非公開である添付資料の改訂である旨（添付資料）及び実施計画書の変更内容を記載する。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2018	製薬協	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	PMDA	製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領
2022	通知等	事務連絡（令和4年9月30日） 医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）の一部改訂について
2023	製薬協	医薬品リスク管理計画書（J-RMP）作成の手引き-令和5年1月版-

17 医療情報 DB 利活用

17.1 一般的事項

- ・ 実施計画書、または統計解析計画書（実施計画書とは別に作成した場合）で規定した手順に従い、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。

17.2 医療情報 DB 利活用時期と利活用の流れ

- ・ DB 事業者と契約し、実施計画書固定後に利活用を開始する。契約にあたっては、DB 事業者に委託する業務内容の範囲を明確にしておく。DB 事業者に対し、解析業務も含めて委託する場合は、医薬品 GPSP 省令第 10 条第 2 項に基づく委託の契約を締結する必要があることに注意する。
- ・ 最終解析時のデータ抽出は、対象期間のデータに対して DB 事業者側で実施する品質管理が終了してから行う。
- ・ データ抽出時は、信頼性が担保されたプロセスの下、医療情報 DB からデータが抽出されていることを確認することが重要である。抽出データを対象に、イレギュラーデータの有無を確認し、必要に応じ解析関連仕様の調整を行う。恣意的にならないよう注意が必要で、適切に記録に残しておくことが重要である。
- ・ DB 事業者から提供されたデータを削除、修正、加工（コード化を含む。）する場合は、当該手順の文書化が必要となる。また、データ採否を検討している場合にはその検討結果（検討会等の議事録等）を作成する。
- ・ データ抽出から集計結果の考察までに要する期間は、使用する医療情報 DB によって異なるが、通常 5~6 ヶ月かかる。特に初回の集計時は集計プログラム作成等に時間を要するため、可能であれば、事前にダミーデータ等でテストランを実施しておくといよい。
- ・ 解析用データセット、解析結果、解析用データセット及び解析結果が適切に作成されていることを示す資料（集計解析業務委託先での成果物に対する品質チェック記録等）を保存する。
- ・ 多くの場合、データ抽出、データチェック、前処理、解析用データセット作成・解析、プロセス検証を行った後、解析結果を固定する。データチェックでは、データの誤りや、現実的に想定されない情報を示すデータの特定などを行い、前処理では解析に適したデータ構造への変換を行う。プロセス検証では得られた結果に誤りがないことを確認する。

データ抽出から解析結果作成までの流れ

医療情報DB	
↓	
データ抽出	DBより解析に必要となるデータを抽出する
↓	
データチェック	解析対象となるデータの特性や誤りの有無を確認し、誤りを含むデータはその対処方法を検討する
↓	
前処理	解析に適したデータ構造への変換、データの誤りの修正、欠測値の補完、カテゴリ化などを行う
↓	
解析用データセット作成・解析	個別の解析を実施するために必要な解析用データセットを作成し、解析計画に基づいた解析を実施する
↓	
プロセス検証	データチェック・前処理・解析用データセット作成・解析のプロセスが誤りなく適切に実施され、解析結果に誤りが含まれていないことの検証を行う
↓	
解析結果	

佐藤俊哉 他. 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―. 朝倉書店, 東京, 2021; pp.120

17.3 医療情報 DB 利活用内容 (MID-NET の場合)

17.3.1 利活用時の注意事項

- ・ MID-NET では、主に薬剤コードとして YJ コードとレセプト電算コードの 2 種、傷病コードとして、ICD-10 コードと病名交換用コード、レセプト電算コードが使用可能である。他には検査項目に JLAC10 コードがある。実施計画書に添付したコード定義リストを基に、データ抽出及び集計解析に必要なコードを特定する必要がある。
- ・ 解析担当者が、予め作成したプログラムをオンサイトセンターに持ち込み、実行し、解析ログを外部に移動し、プログラムを修正するといった手順で対応する場合は時間がかかる。オンサイトでの作業だけではなくリモート接続することも可能である。
(ルールでは、資料の持ち込み：3 営業日、持ち出し：7 営業日)

17.3.2 利活用開始までの手順

- (1) Web サイト上の公開情報（基本情報）を入手し、MID-NET の仕様、利用可能な情報及びデータの特性について確認する。加えて、秘密保持契約を締結の上、より詳細な内容を取り纏めた情報（詳細情報）を入手し確認する。
- (2) (1)と並行して MID-NET 研修（概論、システム操作）を受講する。
- (3) 利活用申出書案の事前確認を PMDA に依頼する。また、契約締結予定日や利用料納付予定日等の事前調整を行う。
- (4) 利活用の申出を行う。（有識者会議或いは PMDA にて確認）
- (5) 利活用の承認後、事前調整した日付にて、契約締結及び利用料の納付手続きを行う。

(6) 利用料の納付完了確認後、アカウントが発行され、データの利活用を開始する。

17.3.3 解析実施手順

(1) 分析用データセットの抽出依頼（データ抽出スクリプトの送信）

- ・ MID-NET オンサイトセンター内システムにて抽出条件を設定する。
- ・ スクリプトの内容に対して QC を実施した後、送信する。
- ・ 最終解析時のスクリプト送信は、データ抽出対象期間のデータの品質管理が終了してからの方がよい。

(2) 分析用データセットの入手

- ・ スクリプト送信後 10 営業日以内を目途に利活用者へ提供される。
- ・ 抽出されたデータセットは SAS データセット形式でオンサイトセンター内でのみ利用できる。

(3) 集計プログラムの実行

- ・ 事前に、ダミーデータを基にプログラムを作成しておくことが望ましい。
- ・ プログラムは、実際のデータ格納状況に応じて調整する。調整を行う場合は、恣意的な変更にならないよう留意するとともに、その履歴を記録する。

(4) 解析帳票（統計情報）の持出し

- ・ SAS 解析により得られた解析結果は個人が特定できない統計情報として SAS で出力可能な csv、xlsx、rtf、html、pdf 等の任意のファイル形式で持ち出すことが可能である。
- ・ 申請書の提出～実際の持出しまでに要する期間を考慮する。
- ・ 集計結果は MID-NET 利活用ルールに基づき管理を行う。
- ・ 統計情報に該当するデータは利活用契約者、MID-NET 利活用者及び統計情報利活用者のみが閲覧可能であるため、レビュー時の取り扱いには注意する必要がある。

17.3.4 集計スケジュールイメージ

時期	内容
20YY 年 4 月下旬	(1) 分析用データセットの抽出依頼（スクリプト）
20YY 年 5 月中旬	(2) 解析開始
20YY 年 8 月上旬	(3) 解析完了。解析帳票の持ち出し。

17.3.5 集計結果イメージ

17.3.5.1 事例A

17.3.5.1.1 患者背景

		EA合剤群		EFG+ABC群	
		No	%	No	%
症例数		XX	100%	XX	100%
性別	男性	XX	XX%	XX	XX%
	女性	XX	XX%	XX	XX%
年齢	平均	XX	XX%	XX	XX%
	SD	XX	XX%	XX	XX%
	<20	XX	XX%	XX	XX%
	20-29	XX	XX%	XX	XX%
	30-39	XX	XX%	XX	XX%
	40-49	XX	XX%	XX	XX%
	50-59	XX	XX%	XX	XX%
	60-69	XX	XX%	XX	XX%
	70-79	XX	XX%	XX	XX%
	80-89	XX	XX%	XX	XX%
	90-99	XX	XX%	XX	XX%
	≥100	XX	XX%	XX	XX%
合併症					
虚血性心疾患, 心筋梗塞		XX	XX%	XX	XX%
うっ血性心不全		XX	XX%	XX	XX%
末梢血管疾患		XX	XX%	XX	XX%
脳血管疾患		XX	XX%	XX	XX%
軽度の肝疾患		XX	XX%	XX	XX%
高血圧		XX	XX%	XX	XX%
糖尿病 (軽度から中等度)		XX	XX%	XX	XX%
慢性合併症を有する糖尿病		XX	XX%	XX	XX%
腎疾患		XX	XX%	XX	XX%
中等度または重度の肝疾患		XX	XX%	XX	XX%
併用薬					
HMG-CoA. 還元酵素阻害薬		XX	XX%	XX	XX%
フィブレート系薬		XX	XX%	XX	XX%
胆汁酸吸着薬		XX	XX%	XX	XX%
その他の脂質修飾薬		XX	XX%	XX	XX%

17.3.5.1.2 薬剤の処方状況

	EA合剤群		EFG+ABC群	
	No	%	No	%
Index date以前				
薬剤A	XX	XX%	XX	XX%
薬剤B	XX	XX%	XX	XX%
薬剤C	XX	XX%	XX	XX%
Index date以降				
薬剤A	XX	XX%	XX	XX%
薬剤B	XX	XX%	XX	XX%
薬剤C	XX	XX%	XX	XX%
EA合剤 LD	XX	XX%		
EA合剤 HD	XX	XX%		
ABC 10mg			XX	XX%
ABC 20mg			XX	XX%

*曝露群: EA合剤の最初の処方日, EZE+ATV群: 2番目の薬剤が処方された日付に基づく併用投与の開始日

17.3.5.1.3 追跡期間

群	平均	SD
EA合剤	XX.X	XX.X
EFG+ABC	XX.X	XX.X

17.3.5.1.4 発生率

17.3.5.1.4.1 主解析: 2群間で異なる共変量のみによる調整後の発生率

群	N	人・年	発生数	発生率	発生率比	
					調整前	調整後
EA合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		

17.3.5.1.4.2 サブグループ解析: 2群間で異なる共変量のみによる調整後の発生率

カテゴリー	群	N	人・年	発生数	発生率	発生率比	
						調整前	調整後
肝機能障害 合併あり	EA合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
	EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		
肝機能障害 合併なし	EA合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
	EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		

17.3.5.1.4.3 感度分析 1：その他のアウトカム定義を用いて 2 群間で異なる共変量のみによる調整後の発生率

	群	N	人・年	発生数	発生率	発生率比	
						調整前	調整後
AST > 3 × 基準値上限 or ALT > 3 × 基準値上限	EA 合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
	EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		
(100 ≤ AST < 500 or 100 ≤ ALT < 500) 及び診断コード	EA 合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
	EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		
100 ≤ AST < 500 or 100 ≤ ALT < 500	EA 合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
	EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		
(AST ≥ 500 or ALT ≥ 500) 及 び 診断コード	EA 合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
	EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		
AST ≥ 500 or ALT ≥ 500	EA 合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
	EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		
診断コード	EA 合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
	EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		

17.3.5.1.4.4 感度分析 2：EA 合剤群を EFG と ABC の併用から切り替えなかった症例に限定して、2 群間で異なる共変量のみによる調整後の発生率

群	N	人・年	発生数	発生率	発生率比	
					調整前	調整後
EA 合剤	XX	XX.X	XX	X.X	X.X	X.X
EFG+ABC	XX	XX.X	XX	X.X		

17.3.5.1.5 臨床検査の遵守状況

		2018 Q1-Q2	2018 Q3-Q4	2019 Q1-Q2	2019 Q3-Q4	2020 Q1-Q2	2020 Q3-Q4	合計
ベースライン								
EA 合剤	N	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
	%	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
	95%CI	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X
EFG+ABC	N	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
	%	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
	95%CI	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X
追跡期間								
EA 合剤	N	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
	%	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
	95%CI	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X
3ヵ月ごと	N	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
	%	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
	95%CI	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X
PPPM* 平均,SD	平均	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
	SD	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
EFG+ABC	N	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
	%	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
	95%CI	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X
3ヵ月ごと	N	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
	%	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
	95%CI	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X	X.X, X.X
PPPM* 平均,SD	平均	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X
	SD	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X	X.X

*PPPM; Per patient per month

17.3.5.2 事例 B

17.3.5.2.1 患者背景

	製品 A 投与群 (N=XX)	製品 A 非投与群 (N=XX)
性別、女性	XX (XX%)	XX (XX%)
年齢、平均 (SD)	XX.X (XX.X)	XX.X (XX.X)
入院・外来、外来	XX (XX%)	XX (XX%)
骨粗鬆症合併	XX (XX%)	XX (XX%)
ビスホスホネート製剤の使用	XX (XX%)	XX (XX%)
ビタミン D (活性型/天然型) 補充	XX (XX%)	XX (XX%)
カルシウム製剤補充	XX (XX%)	XX (XX%)
ステロイド製剤	XX (XX%)	XX (XX%)
NSAIDs	XX (XX%)	XX (XX%)
血清カルシウム：中央値 (最小値、最大値)	X.X (X.X, X.X)	X.X (X.X, X.X)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)：中央値 (最小値、最大値)	X.X (X.X, X.X)	X.X (X.X, X.X)

17.3.5.2.2 製品 A 非投与群に対する製品 A 投与群の低カルシウム血症発現の調整済みリスク比

	N	低カルシウム血症		リスク比モデル	
		発現数 (%)	95%信頼区間	調整済みリスク比	95%信頼区間
製品 A 投与群	XX	XX (X.X)	X.X, X.X	X.X (reference)	X.X, X.X
製品 A 非投与群	XX	XX (X.X)	X.X, X.X		

17.4 その他

- 抽出データを受領する場合、1 ファイルあたりのファイルサイズが非常に大きい場合もあるため、受領後のデータの取り扱いが社内で可能か事前に確認する。
- 抽出データから解析用データセットへの変換に工数がかかるため、経験豊富な CRO のサポートを得ることも考慮する。
- 解析用データセットの作成については、以下の点に留意する。
 - 医療情報 DB 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ことを確認する。
- 解析業務の一部又は全てを DB 事業者又は CRO 等に委託した場合は、製販後 DB 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ことを確認する。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2021	書籍	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—
逐次更新	PMDA	MID-NET 利活用の手順

18 調査結果報告書の作成

18.1 一般的事項

- ・ 実施した調査ごとに報告書を作成する。
- ・ 「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（初版）（平成26年3月31日付PMDA）」の「5.研究結果報告書の作成」を参照する。
- ・ 結果の考察は医療情報DBの特性（限界を含む）を踏まえて行い、主要解析、副次解析、感度解析それぞれの結果を総合的に見て結果を解釈する。
- ・ PDFとする場合は紙の文書をスキャンして作成せず、電子ソース文書から作成する。

18.2 報告書作成時期と作成の流れ

- ・ 報告書の作成予定日を目安に作成する。
- ・ MID-NETで解析を行った場合の報告書作成スケジュールの事例を以下に示す。

時期	内容
20YY年4月下旬	分析用データセットの抽出依頼（スクリプト）
20YY年5月中旬	解析開始
20YY年8月上旬	解析完了。解析帳票（統計情報）の持ち出し*。
20YY年9月上旬	報告書作成

※申請書の提出～実際の持出しまでに要する期間を考慮する必要がある。集計結果は利活用ルールに基づき管理する。

18.3 報告書記載内容

18.3.1 調査方法

- ・ 調査の対象とした検討事項、調査の目的（リサーチ・クエスチョン）、調査に用いた医療情報DBの概要、調査の対象期間（データ期間）、調査のデザイン、調査の対象者の範囲、曝露・対照の定義及びそれに用いた事項、アウトカムの定義及びそれに用いた事項、共変量及びそれに用いる事項、バリデーション、解析を行った項目及び方法、調査の対象者の数及び設定根拠について、実施計画書に基づき、表等に簡潔に記載する。また、調査の計画又は内容を変更・追加した場合には、変更内容、変更理由を簡潔に記載する。
- ・ 計画した調査方法で適切に行えなかった場合等は、「調査結果」の項の本文中にその経緯と適切に行えなかった理由について記載する。
- ・ RMPに基づき当該調査の実実施計画書に設定した安全性検討事項または有効性に関する検討事項があれば、その事項名及び設定した理由を簡潔に記載する。なお、調査結果から検出された問題点について新たに製造販売後調査等を実施した場合は、その旨を記載する。

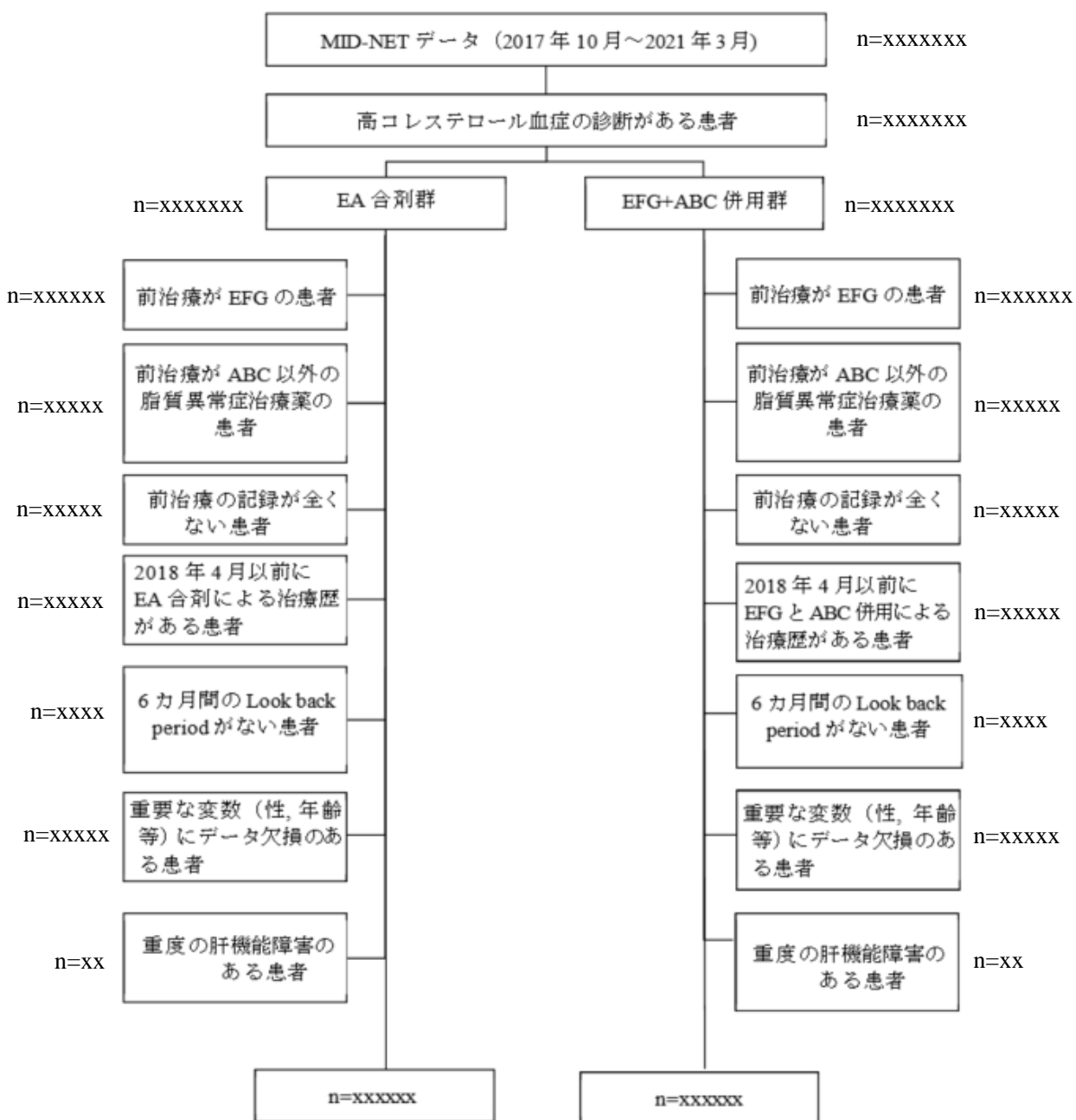
18.3.2 調査結果

- ・ 実施計画書、解析計画書及び RMP で設定した安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、設定した事項ごとの検討結果を記載する。
- ・ 考察は実際に得られたデータに基づき行う。なお、必要に応じ、記載の根拠となった情報等を数値や表等で示す。

18.3.2.1 調査対象症例数

- ・ データ抽出症例数、集計対象から除外した症例数、解析対象症例数の症例構成について、図表等を用いて記載する。

(記載例：症例構成図)



18.3.2.2 安全性

- RMP で追加の医薬品安全性監視活動として規定した製販後 DB 調査において、安全性検討事項を設定した場合に、記載する。
- 解析対象症例数、イベントの定義、解析方法等について簡潔に記載する。安全性検討事項についてリスク要因の検討を行った場合には、共変量として設定した項目を示した上で、多変量解析をするなどして、リスク要因を検討した結果を記載する。

18.3.2.3 有効性

- RMP で追加の医薬品安全性監視活動として規定した製販後 DB 調査において、有効性に関する検討事項を設定した場合に、記載する。
- 解析対象症例数、有効例の定義、解析手法等について簡潔に記載する。
- 有効性に影響を及ぼす要因の検討を行った場合には、共変量として設定した項目を示した上で、多変量解析をするなどして、有効性に影響を与えられとされる要因について検討した結果を記載する。

18.3.2.4 特定の背景を有する患者

- RMP で追加の医薬品安全性監視活動として規定した製販後 DB 調査において、特定の背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者等）での安全性または有効性を検討事項として設定した場合に当該患者とそれ以外の患者での安全性または有効性を比較検討した結果について記載する。

18.3.3 製販後 DB 調査に関するまとめ

- 製販後 DB 調査における安全性検討事項または有効性に関する検討事項の検討結果についての見解、考察を記載する。
- 医療情報 DB やデザイン上の限界が存在する場合は、当該限界の具体的な内容とそれが結果に与える影響を考察に加える。
- 検討結果から、重大と思われる要因が推定され、追加の医薬品安全性監視計画または追加のリスク最小化計画を実施する場合にはその内容を記載し、推定されたが実施しなかった場合には、その理由を記載する。なお、検討結果から、重大と思われる要因が推定されなかった場合もその判断理由を記載する。

18.4 報告書の PMDA への提出

- 再審査申請資料の添付資料（製造販売後調査等の報告書）として提出する。
- 再審査申請前の安全性定期報告書提出時に、結果報告書を作成済みの場合は、安全性定期報告書に添付して提出する。
- RMP の「節目となる予定の時期」を安全性定期報告作成時として、再審査期間中に中間解析を行った場合は、検討結果を安全性定期報告書に記載して提出する。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2014	PMDA	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

19 再審査申請資料の作成

定められた再審査期間終了後、3 ヶ月以内に再審査申請を行う。再審査申請に当たっては日本製薬工業協会医薬品評価委員会より公表されている「再審査申請の手引き」を参照する。

19.1 製販後 DB 調査の場合の留意点

特に製販後 DB 調査に係る内容について、「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（平成 29 年 11 月 28 日付 薬生薬審発 1128 第 2 号）」を基に以下に記載する。

- ・ 別紙様式 4（医薬品リスク管理計画の実施状況）に追加の医薬品安全性監視活動として製販後 DB 調査を実施したことを記載する。また、製販後 DB 調査の実施、終了に伴い RMP を変更した場合は、再審査申請資料概要の「1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯」の項に、変更の経緯を時系列に記載する。
- ・ 別紙様式 6（製造販売後データベース調査の概要）に、再審査の対象となる製販後 DB 調査の概要を再審査期間終了時の情報に基づき簡潔に記載する。なお、調査の途中で実施計画書の変更（軽微な変更を除く）を行った場合にはその内容及び理由を備考欄に簡潔に記載する。
- ・ 再審査の対象となる製販後 DB 調査の結果（「18 調査結果報告書の作成」の項参照）を、再審査申請の添付資料「製造販売後調査等の報告書」として提出する。
- ・ 医薬品疫学調査計画相談、医薬品データベース信頼性調査相談等の有料相談を実施した際は、PMDA が作成した記録の写しを相談記録として添付する。
- ・ 添付資料として提出する「追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験に関する資料」について、製販後 DB 調査を英文実施計画書にて実施した場合は、関連資料を原文のまま提出することができる。
- ・ 元の医療情報との照合を可能にする対応表が存在しない医療情報 DB を使用した場合は、別紙様式 12、別紙様式 15 及び別紙様式 16 の作成は不要である。

19.2 再審査申請資料の作成例

(例示)

再審査申請資料概要：

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は以下のとおりである。

変更年月日	活動項目	活動内容	変更の概要
YYYY年MM月	—	—	初版作成
YYYY年MM月	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後データベース調査	製造販売後データベース調査：有効性の削除
YYYY年MM月	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後データベース調査	製造販売後データベース調査：概要詳細の追加
YYYY年MM月	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後データベース調査	製造販売後データベース調査の終了

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
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
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 	<ul style="list-style-type: none"> なし 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 製造販売後データベース調査(肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸) 	<ul style="list-style-type: none"> なし 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材(ご使用にあたってのお願い)の作成、配布

製造販売後データベース調査の概要

調査の名称：本邦におけるEA合剤又はEFGとABCの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした肝関連事象の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査	
目的	<p>主要目的： EA合剤処方患者とEFGとABC併用処方患者での肝機能に関する注目すべきヘルスアウトカム（HOI）の発生率を比較する。肝機能に関するHOIは、肝臓の診断名（肝炎、劇症肝炎、黄疸等）、並びに肝機能に関するHOIの既往がない患者でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇とする。</p> <p>副次目的： EA合剤処方患者及びEFGとABC併用処方患者における肝機能障害の有無別の肝機能に関するHOIの発生率を検討する。 EA合剤の処方及びEFGとABCの併用処方後の肝機能のための血液検査の遵守状況を検討する。 EA合剤処方患者及びEFGとABC併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討する。</p>
安全性検討事項	<p>重要な特定されたりリスク：肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸</p> <p>重要な不足情報：肝機能障害患者への投与</p>
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	MID-NET
調査に利用したデータ期間	YYYY年MM月DD日～YYYY年MM月DD日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	EA合剤への曝露（EA合剤群）を評価対象とし、EFGとABCの併用投与（EFG-ABC群）を対照とした
アウトカム定義	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要目的及び副次目的: AST,ALT:検査値が以下に該当する患者数 AST>3× 基準値上限（ULN） or ALT>3× ULN 上記かつ及び肝機能に関するHOI（肝炎、劇症肝炎、黄疸）の既往がない患者における肝機能に関するHOIに該当する診断コード（ICD-10） ・ 副次目的：肝機能検査の遵守 電子添文における推奨に従い肝機能のための血液検査を実施した患者の割合
解析に供した対象者数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 事前に予定していた症例数：本調査では事前に定めなかった ・ 解析に供した症例対象者数：EA合剤群▼▼▼例、EFG-ABC群■例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料2.5.

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2017	通知等	薬生薬審発 1128 第 2 号（平成 29 年 11 月 28 日） 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
2018	通知等	事務連絡（平成 30 年 6 月 1 日） 「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
2021	製薬協	再審査申請の手引き
2022	PMDA	基礎から学ぼう GPSP ビギナー編 第 3 章の 1 再審査制度（再審査申請）

20 適合性調査資料の作成

再審査申請に際し PMDA が、再審査申請資料が厚生労働省で定める基準に従って収集・作成されているかどうかについて適合性調査を行うことが薬機法に定められており、そのための資料を作成する必要がある。適合性調査資料の作成に当たっては日本製薬工業協会医薬品評価委員会より公表されている「再審査等適合性調査の手引き」を参照する。

適合性調査に関する準備を進めるにあたっては、PMDA ホームページ上で公開されている適合性調査に関する動画 (<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/drugs/0003.html>) を必ず視聴する。

20.1 製販後 DB 調査の場合の適合性調査資料

以下の資料を準備して、再審査申請時に提出する。

①	総括報告書（写）
②	調査実施計画書（写）
③	解析計画書（改訂版を含む。）
④	症例一覧又は解析用データセット ※解析用データセットの提出範囲・方法については、当該製造販売調査の目的、製造販売業者における処理によって異なる。あらかじめ、再審査申請前に行われた相談等において提出範囲等について PMDA と合意が得られていない場合には、再審査申請時には提出できない旨を申し出るとともに、再審査申請後、PMDA と打ち合わせを行う。
	※MID-NET では解析用データセットは持ち出し不可のため、PMDA 医療情報科学部より直接、信頼性保証第一部、第二部に提出される。 ※解析用データセットを提出する場合は、データ定義書（加工可能なエクセルファイル等）、データ定義書の各項目に関する補足説明資料、解析に用いた各データテーブル及び各データ項目を把握できる資料、解析用データセットから解析対象集団を特定するまでの識別条件等を示す補足説明資料も提出する。
⑤	QA/QC 体制 説明資料（データベース又はレジストリからデータ抽出する過程～統計解析～総括報告書作成のフロー図、製造販売後調査等業務受託者の関与等）
	※DB 事業者又はレジストリ保有者から提供されたデータを削除、修正、加工（コード化を含む。）している場合には、フロー図に記載する。
⑥	DB 事業者又はレジストリ保有者から提供されたデータを削除、修正、加工（コード化を含む。）している場合には、手順書の名称及びその手順の概略。また、データ採否を検討している場合にはその検討結果（検討会等の議事録等）。
⑦	データ抽出手順・抽出条件等を把握できる資料、抽出記録等
⑧	調査対象となる製造販売後データベース調査の作業経過（調査計画作成日、データ固定日、データ抽出日、解析計画書作成日、解析実施時期、最終報告書作成日等）をまとめた資料
⑨	DB 調査管理ツール

⑩	(レジストリの場合) 入力対象データを把握できる資料 (レジストリ保有者が医療機関に配布した実施計画書、入力マニュアル等)
⑪	(レジストリの場合) レジストリ保有者において、電子症例報告書を作成している場合にはその症例報告書

20.2 製販後 DB 調査の場合の留意点

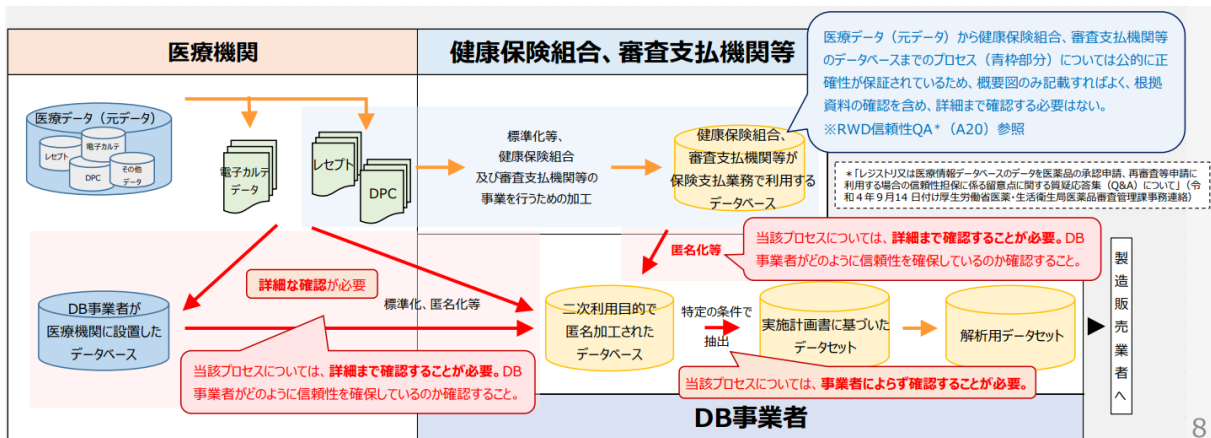
特に製販後 DB 調査に係る内容について、通知、PMDA 公開資料等を基に以下に記載する。

- ・ PMDA ホームページ掲載の「適合性調査手続き通知に関する補足説明事項 (医薬品及び再生医療等製品)」に記載されている以下の内容に従い準備を進める。
 - 解析用データセットは、PMDA が指示する方法 (下記参照) により DB 事業者等から PMDA 信頼性保証第一部、第二部宛に提出することができる。また、PMDA の調査担当者がセキュリティを確保しつつ、遠隔的に処理・操作できる環境 (資料の持ち込み、Microsoft Office Document や Text Document の使用、記入したメモのダウンロード、SAS データセットの操作、マクロの利用等) を準備し、PMDA の調査担当者にその環境へのアクセス権限を付与できる場合、その環境を通じて提示することでもよい。なお、実際の提出方法、遠隔的に処理・操作できる環境の利用可否、接続方法、アクセス権限の付与方法、調査担当者が必要とする資材を持ち込むための方法等については、あらかじめ PMDA に相談する。

PMDA が指示する提出方法について

MID-NET 以外	申請時提出資料にあわせて提出できない場合には、解析用データセットの容量を確認のうえ、あらかじめ PMDA 信頼性保証第一部、第二部に相談する。
MID-NET	<p>「最新の MID-NET の利活用に係る申出等の事務処理手続の取扱いについて」 (https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0016.html) に示される「別紙様式 10：適合性調査協力依頼書」を PMDA 医療情報科学部へ提出することで、解析用データセットが医療情報科学部から信頼性保証第一部または第二部に提出される。</p> <p>「別紙様式 10：適合性調査協力依頼書」には次の依頼内容を含める。手続きの詳細は、医療情報科学部に相談する。</p> <p>【依頼内容】 ※③～⑤については、必要に応じて実施される。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 分析用データセットの提出 ② PMDA 調査担当者からの質問対応補助 ③ PMDA 調査担当者へのアカウントの発行 ④ PMDA 調査担当者が利活用者と共にオンサイトセンターへ入室する際の対応 ⑤ PMDA 調査担当者に対する MID-NET の管理状況に関する資料提示

- 再審査申請前に提出範囲・方法の合意のための事前面談を実施することが望ましい。
 - 事前面談申し込み時には、提出予定とされている解析用データセットが症例構成図等での症例数にあたるかを明記する。事前面談は、基本的には電話にて実施されるが、その他の内容についても質問事項に挙げている場合及び申込書等を PMDA が確認した結果、その他懸念事項等が認められた場合には、PMDA より Web 会議設定の依頼がある。
 - データフロー図はわかりやすく、特にリスクが高いプロセスを明確にして記入する。
 - データフロー図に記載する内容・事業者で確認すべき範囲は、以下を参考にする。



■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2019	PMDA	医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト
2020	製薬協	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
2021	通知等	薬機審長発第 1111001 号 (令和 3 年 11 月 11 日) 医薬品及び再生医療等製品の適合性調査における次世代 GPSP 管理ツールを用いた GPSP 省令の遵守状況の確認方法について
2021	通知等	薬機審長発第 1111002 号 (令和 3 年 11 月 11 日) 医薬品及び再生医療等製品の適合性調査における DB 調査管理ツールを用いた製造販売後データベース調査の実施状況の確認方法について
2023	製薬協	再審査等適合性調査の手引き
2022	製薬協	1.再審査適合性調査の留意点、2.再審査リモート調査における現状
2023	通知等	薬機発第 2771 号 (令和 5 年 7 月 3 日) 医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及び GCP 実地調査の実施手続き並びに医薬品の再審査等資料の適合性書面調査及び GPSP 実地調査の実施手続きについて
逐次更新	PMDA	適合性調査手続き通知に関する補足説明事項 (医薬品及び再生医療等製品)

21 適合性調査

適合性調査は、薬機法に基づき、再審査期間中に実施された製造販売後調査等の適合性並びに再審査申請資料の信頼性について PMDA が厚生労働大臣の委託を受けて確認を行うものであり、再審査申請に添付された資料が薬機法施行規則第 61 条に定められる基準に従って収集・作成されたか否かの確認が行われる。適合性調査に当たっては日本製薬工業協会医薬品評価委員会より公表されている「再審査等適合性調査の手引き」、「リモート調査（再審査）の手引き」も参照する。

適合性調査の実施方針が PMDA ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/drugs/0002.html>）に掲載されているので確認する。

21.1 適合性調査の実施時期

再審査申請後、約 3～7 ヶ月で適合性調査（書面による調査：適合性書面調査、実地による調査：GPSP 実地調査）が実施される。PMDA が決定した調査日の約 6～12 週前に日程調整依頼メールが PMDA より送付され、その際に調査方法（訪問調査／リモート調査）について併せて連絡される。

21.2 製販後 DB 調査の場合の留意点

21.2.1 全般的事項

特に製販後 DB 調査に係る内容について、通知等を基に以下に記載する。

- 適合性調査では、PMDA の調査担当者が下図に示す内容をポイントとして確認されるので、適切に回答できるように準備をする。



- 適合性書面調査の根拠資料として、例えば医療情報 DB の選定（DB 事業者に対する適格性確認を含む）、DB 事業者との契約に関する資料、情報源から収集した医療データの品質管理に関する資料、医療情報 DB から抽出した医療データを用いた解析に関する資料などを準備する。
- GPSP 実地調査に係る資料として、例えば医療情報 DB の選定（DB 事業者に対する適格性確認を含む）に関する記録、申請者が DB 事業者と締結した契約書、申請者が DB 事業者に委託又は依頼する業務内容について、適正かつ円滑に行われていることを確認したことを示す記録などを準備する。
- PMDA が、申請者等により DB 事業者又はレジストリ保有者の保有する資料を確認した結果を確認した結果、DB 事業者が保有する資料を確認する必要があると判断した場合には、当該資料についても確認される。その場合、DB 事業者又はレジストリ保有者が保管する全ての資料を網羅的に確認されるのではなく、リスクに応じて懸念がある部分について確認される。
- 適合性調査において確認されることが想定される主なポイントは以下の通り。
 - ◇ DB 事業者又はレジストリ保有者が適切にデータを収集・管理していることを申請者が確認していること
 - ◇ 実施計画書に定めた条件に従い、必要なデータが適切に医療情報 DB から抽出されていること
 - ◇ 実施計画書または統計解析計画書に従い、適切に統計解析が実施されていること

21.2.2 MID-NET を使用している場合の留意点：

- プログラムに関する質問（分析用データセットからの症例抽出方法など）を受けた場合は、回答作成のために、MID-NET オンサイトセンター訪問によるデータ確認が必要な場合がある（分析用データセットは持出し不可のため）。そのため、質問を受領してから回答まで 2 週間以上を要する場合があるので注意する。また、MID-NET オンサイトセンターとリモート接続による対応も可能であるので考慮する。
- データの確認は、MID-NET のアカウント取得者に限定されているため、その点も併せて留意する（現在のアカウント取得者は 1 品目 4 名まで）。

21.2.3 リモート調査の場合の留意点

PMDA ホームページの「リモート調査について」（<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/drugs/0002.html>）及び日本製薬工業協会医薬品評価委員会より公表されている「リモート調査（再審査）の手引き」を参照する。

- 以下の資料をクラウド等システムに格納する。
 - ◇ 製販後 DB 調査実施計画書（承認記録を含む）※
※軽微変更も含めた全ての版の実施計画書と承認記録を格納する。
 - ◇ 製販後 DB 調査の結果を製造販売業者等及び安全管理責任者に対して報告した記録
 - ◇ 製販後 DB 調査の進捗管理に関する記録

◇ 委託に関する以下の記録（DB 事業者、レジストリ保有者を含む）

- 能力確認資料
- 契約書関連資料
- 適正かつ円滑に行われているかに関する記録※

※PMDA から指定された年度に関する記録を格納する。

■関連通知等・参考資料

年	情報元	文書名
2019	PMDA	医薬品 GPSP 適合性調査チェックリスト
2020	製薬協	医薬品 GPSP 適合性調査チェックリストー2019年6月（ver.3.0版）一の解説
2022	PMDA	基礎から学ぼう GPSP ビギナー編 第3章の2 再審査制度（適合性調査）
2023	製薬協	リモート調査（再審査）の手引き
逐次更新	PMDA	（再審査）リモート調査に伴うクラウド等システムのフォルダ構成について 本GB作成時点 Ver3.0
逐次更新	PMDA	当面の適合性調査の実施方針について（医薬品及び再生医療等製品）
逐次更新	PMDA	リモート調査について

作成担当

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 2022 -23 年度 PV 部会 継続課題対応チーム 6

- 神原 知里 (アストラゼネカ株式会社)
◎柴田 海 (エーザイ株式会社)
朴澤 博之 (アッヴィ合同会社)
坂田 佳奈江 (グラクソ・スミスクライン株式会社)
●北郷 次郎 (サノフィ株式会社)
佐藤 欣久 (ノバルティス ファーマ株式会社)
○定月 保就 (バイエル薬品株式会社)
山口 洋美 (ファイザーR&D 合同会社)
○西村 邦彦 (ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)
是松 健太 (マルホ株式会社)
宮内 秀之 (塩野義製薬株式会社)
郡司 良治 (興和株式会社)
谷 俊輔 (住友ファーマ株式会社)
佐川 慶 (第一三共株式会社)
由利 謙典 (中外製薬株式会社)
吉谷 比呂嗣 (東レ株式会社)
田中 陽子 (日本イーライリリー株式会社)
中野 晋 (武田薬品工業株式会社)
○大竹 理恵 (武田薬品工業株式会社)
濱野 仁志 (小野薬品工業株式会社)
■小泉 一馬 (MSD 株式会社)

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 2022 -23 年度 PV 部会 継続課題対応チーム 1

- 飯田 絵美子 (第一三共株式会社)

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 2022 -23 年度 PV 部会 継続課題対応チーム 3

- 田中 雅也 (丸石製薬株式会社)
○相川 由紀 (ノボノルディスク ファーマ株式会社)
○内納 和浩 (第一三共株式会社)

- リーダー ◎サブリーダー ○拡大幹事 ■担当副部長

本書の内容を無断で転載することを禁じます

製造販売後データベース調査実施の手引き
-2024年01月版-

2024年01月発行

編集

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

ファーマコビジランス部会 継続課題対応チーム6

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11

(日本橋ライフサイエンスビルディング)