

「医療情報のデータベース等を用いた薬剤疫学研究の実施に関する
ガイドライン（案）」に対するご意見募集の結果について

平成 26 年 4 月 30 日

医薬品医療機器総合機構

医療情報のデータベース等を用いた薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン（案）について、平成 25 年 7 月 9 日から平成 25 年 8 月 9 日まで、ご意見を募集しました。

お寄せいただいたご意見等とそれらに対する当機構の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、ご報告いたします。なお、いただいたご意見のうち同じ趣旨のご意見については適宜集約しました。ご質問の回答内容を本文に反映したもの、ご意見募集の対象外のもの、及び、記載整備に関するものは省略しましたのでご了解下さい。

今回、ご意見をお寄せいただきました方々のご協力に厚くお礼申し上げます。

「医療情報のデータベース等を用いた薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン（案）」に対するご意見と PMDA の考え

通番	ご意見の分類	ご意見	PMDA の考え
1	表題	表題として「医療情報のデータベース等」とあるが、「等」の意味は従来の企業が行っている一次利用の研究にも当てはまると解釈してよいのか。	「1. 序文（1）本ガイドラインの目的と対象」に記載しているとおり、本ガイドラインは医療情報のデータベースを用いる研究が主な対象となりますが、一部の留意事項はデータの一次利用による薬剤疫学研究にも共通するため、それらの研究においても部分的に本ガイドラインが参考となると考えています。
2	用語の定義	「ケース(症例)」⇒(独立した用語として使用する場合)症例を「ケース」と呼ぶことに少し違和感がある。	「疫学辞典」(Miquel Porta 編 日本疫学会訳)においてケースは症例とされているため、原案維持としました。
3	用語の定義	「～特定の疾病や健康状態のこと。またはそれらを有する人。」とあるが、参考資料(INAHTA の定義)が示すように、「人」に絞ったほうがよいのではないかと考える。	「疫学辞典」(Miquel Porta 編 日本疫学会訳)では「研究対象集団における特定の疾病や健康状態のこと」と定義されており、人単位ではないため、原案維持としました。
4	用語の定義	用語の定義(二次利用) 一次利用に対応したより正確な定義に変更する方がよい。(修正案: 当該研究実施を目的として収集されたデータを当該研究以外の目的で二次的に利用すること。)	原案で理解可能と考えますので、原案維持としました。
5	用語の定義	用語の定義(未知・既知) 「既知・未知」をより正確な定義に変更する方がよい。	本文で使用していないため、用語からは削除しました。

6	用語の定義	薬剤疫学研究の定義に、今回述べられるデータベース研究が入っていないので、データベース研究を追記すべきと考える。	薬剤疫学研究の定義の最初の文章は、研究デザインの観点から説明しています。ご指摘の「データベース」はデータソースであり、研究デザインではないと考えますので、原案維持としました。薬剤疫学研究の定義の最後の文章は、データソースの観点からの説明であり、データベースを用いた研究は、この文章のデータを「二次利用する研究」に含まれると考えます。
7	1. 序文 (1)本ガイドラインの目的と範囲	本ガイドラインの存在理由として、本ガイドラインに則って実施された安全性評価の研究結果が、再審査制度など薬事規制の下で利用可能であることを明示すべきである。 このガイドラインに則って実施しても再審査のデータとして活用できないのであれば、製薬企業がデータベース研究を実施する際にこのガイドラインを遵守する価値を見出さず、その存在の意味がなくなるため。 他国の薬剤疫学研究に関する当局のガイドラインは全て当該国の薬事規制の下で利用されることを念頭においている。	本ガイドラインは、薬事規制で利用することを目的として作成されました。 再審査において、データベースを用いた薬剤疫学研究の結果が利用可能であるかは、個別の事例に即して検討されるべき課題と考えます。
8	1. 序文 (1)本ガイドラインの目的と範囲	ガイドラインの目的で、「医薬品の安全性評価を行う際に、」と記載されているが有効性も含めた方がよい。	今回のガイドラインは、安全性の評価に注目して作成したものであり、あえて「有効性」に言及する必要はないと考えます。

9	1. 序文 (2)本ガイドラインの対象者	「学術機関に属する研究者が…参考になり得る」としているが、データベース研究を行うものとしてPMDAや製薬企業と同列に扱われるべきである。 理由: 区別する理由が明確でないと思われます。	本ガイドラインは、解析結果をPMDAに提出いただくことを主に想定しているため、適用対象はPMDAと製薬企業となっています。
10	1. 序文 (3)背景	治験とデータベースを用いた疫学研究の違いを、どこかに明記したほうがよいのではないかと。	本ガイドラインは、データベースを用いた薬剤疫学研究を対象としていることから、治験について敢えて言及する必要はないと考えます。
11	2. 研究実施計画書の作成	医療情報のデータベースを用いた研究では、事前に実施計画書を作成することは重要であるが、実際には、予備的な検討をした後に、データの選択や取り扱いを最終的に決定する場合もあると思われる。そのような、予備的な検討の位置づけ、実施計画書の作成との関係等についてのガイダンスも示したほうがよいのではないかと。また、それら一連の作業手順についても記載したらどうか。	ご指摘のとおり予備的な検討および探索的な検討を実施する場合もあると考えますが、これらは、各研究実施主体において、適切な手順に従い実施されるものであり、本ガイドラインで規定するものではないと考えます。
12	2. 研究実施計画書の作成	「2. 研究実施計画書の作成」では、計画書の細部にわたり記載がありますが、ガイドラインで記載すべきことは、「目的を達成できる計画書を作成すること」であり、どのように目的を達成するかについては研究実施側の自由であり、ガイドラインで規定すべきものではないと考えます。	合理的理由があれば、本ガイドラインの記載に必ずしも従う必要はないと考えます。

13	2. 研究実施計画書の作成 ・研究実施体制	「研究に関与する全ての人員」の線引きが曖昧。印刷会社はどうか、資本やステークホルダーはどうか、となる。	研究に直接的に関与しているかどうかについては、一般的な学術研究の考え方に従い、各研究実施主体で適切に判断され、記載されるものと考えており、本ガイドラインにおいて記載する必要はないと考えます。
14	2. 研究実施計画書の作成 ・研究デザイン	Linkage 可能な共通 ID を持つ複数データベースの企業による利用は、個人情報取り扱いの観点から、特に商用データベースにおいてはそれほど多くない(もしくは制限される場合が多い)。代替手段として共通 ID を持たないデータベース等の組み合わせによる ecologic study を計画せざるを得ない状況が今後ますます予想されるが、その場合科学的に適切な研究を行うための、デザインや問題点など、考慮すべき事項について示していただきたい。	ご指摘の主旨は理解致しますが、本ガイドラインは医療情報のデータベースを直接的に用いた薬剤疫学研究の実施に関するものを対象としているため、原案維持としました。
15	2. 研究実施計画書の作成 ・データマネジメント、統計解析	解析結果の頑健性を確認するための感度分析については、どのくらいの程度、種類の感度分析を行えばよいか、推奨事例を示していただきたい。	本ガイドラインはデータベースを用いた薬剤疫学研究実施に際しての一般的な検討すべき事項を記載することを主目的としており、解析手法に関する詳細は含めないこととしたため、原案維持としました。
16	2. 研究実施計画書の作成 ・データマネジメント、統計解析	時間依存性共変量の扱いの項も入れてはどうか。	本ガイドラインはデータベースを用いた薬剤疫学研究実施に際しての一般的な検討すべき事項を記載することを主目的としており、解析手法に関する詳細は含めないこととしたため、原案維持としました。
17	2. 研究実施計画書の作成 ・データマネジメント、統計解析	欠損値の扱いも明記すべき。	本ガイドラインはデータベースを用いた薬剤疫学研究実施に際しての一般的な検討すべき事項を記載することを主目的としており、解析手法に関する詳細は含めないこととしたため、原案維持としました。

18	2. 研究実施計画書の作成 ・個人情報保護と倫理	<p>データベース(DB)研究を行う場合は、倫理審査委員会による審査を受けるべきである。現行疫学指針では、連結可能匿名化と連結不可能匿名化の区別で指針該当もしくは非該当を規定しているが、完全な連結不可能匿名化を証明することは困難であるため、疫学倫理指針への該当するしないの無益な議論を生み出すと考える。</p> <p>DB 研究は、別目的で収集されデータから構築されるデータベースの目的外使用にあたる二次利用であるため、その利用目的が妥当であることの確認と、無制限な利用を防ぐための歯止めが必要になる。またヘルシンキ宣言でも、既存医療情報の研究利用については同意取得免除の条件として倫理審査をあげている。</p> <p>以上より、DB 研究の実施のためには倫理審査を必須とすることを強く要望する。</p> <p>疫学倫理指針の改定の検討も同時に進んでいるため、疫学倫理指針にも同様な規定を設けることを要望する。</p>	倫理審査委員会による審査の要否は、本ガイドライン中に記載しているとおり、「疫学研究に関する倫理指針」に従って判断するものと考えます。
19	2. 研究実施計画書の作成 ・個人情報保護と倫理	<p>希少疾患の場合の個人情報保護の考え方を記載したほうが良い。個人情報保護により、連結秘匿性が保持されているようなデータ変換が行われている場合、それによる、データベース研究の結果の信頼性評価、考察を研究実施者で行う必要があると考える。</p>	本ガイドラインはデータベースを用いた薬剤疫学研究実施に際しての一般的な検討すべき事項を記載することを主目的としているため、原案維持としました。
20	3. データソース (1) 薬剤疫学研究に使用される主なデータソースの特徴と選択時の留意事項	<p>本ガイドラインの対象とされた「医療情報のデータベース」には、AERS や JADER に代表されるいわゆる副作用データベースを含むものであるか？副作用データを使用した薬剤疫学研究も可能であることから、これら本ガイドラインの対象として含むべきものと解釈しているが、それを明確とするために、かつレセプトデータ等とも異なる特徴がある事から、3(1)において紹介すべきと考える。</p>	本ガイドラインの「医療情報のデータ」の用語定義に示されているとおり、「請求書データ、HIS/EMR データ、レジストリ等の医療情報を含むデータを指し、副作用自発報告のデータは含まれない」ため、FAERS(旧・AERS)や JADER は対象に含まれません。

21	3. データソース (1)薬剤疫学研究に使用される 主なデータソースの特徴と選択 時の留意事項 ④海外のデータベース	海外のデータベースを利用した研究に言及されていますが、国内企業又はPMDAが海外DBを使用する際に当ガイドラインが適用される理解でよろしいでしょうか。	実施者が誰かには関わらず、海外データベースを用いて日本人における安全性を評価する際の留意事項を記載しています。
22	3. データソース	データベース研究で用いるデータソースに関して、PMDAや製薬企業が使用の上、公表する上で求められる信頼性基準(システムポリシー等)の記載はできないでしょうか？	本ガイドラインは薬剤疫学研究実施に関する学術的な留意事項をまとめたものであるため、記載の対象外としました。
23	3. データソース (3)バリデーション	CSV(コンピューターシステムバリデーション)としてのバリデーションも必要である。この項あるいはP24の(4)品質の確保に記載する。	本ガイドラインは薬剤疫学研究実施に関する学術的な留意事項をまとめたものであるため、記載の対象外としました。
24	3. データソース (3)バリデーション	バリデーションを実施する際には、カルテ情報まで戻す必要があることもあり、データをprimaryに保持している機関の協力と理解が必須である。産官学の協力がとりやすい状況を作るためにも、この点についても明確に記載していただけないか。	本ガイドラインは薬剤疫学研究実施に関する学術的な留意事項をまとめたものであるため、記載の対象外としました。
25	4. 研究デザインと研究の実施 (1)研究デザイン ②アクティブサーベイランス	アクティブサーベイランスの一手法とされる、薬剤イベントモニタリングにおいても、請求書データ等を用いて患者が特定する等が考えられることから、E2Eにも紹介されている手法であることにも鑑み、アクティブサーベイランス内に、もしくは新たな項目として、薬剤イベントモニタリングについても触れていただきたい。	アクティブサーベイランスに該当する全ての手法について記載している訳ではないので、原案維持としました。

26	4. 研究デザインと研究の実施 (2) 研究デザインに関する留意事項	研究デザインに関する注意事項の中で、実現性についての留意事項にも言及してほしい。特にデータリンクについては将来的に可能になるとは思うが、おそらく色々な困難も存在していると予想され、すでにあるデータとはいえ、実現性についての検討が必要な研究もあるかと思う。	ご指摘の点は理解しており、実際にはデータリンクが困難な場合もあると考えていますが、研究を適切に実施するためには、各種データベースの特徴等を事前に把握し、検討しておく必要があると考えます。
27	4. 研究デザインと研究の実施 (2) 研究デザインに関する留意事項 ④ バイアス	対象集団のサイズが無限大の場合が説明されているが、主旨が伝わるのであれば、実際的な説明のほうがよいのではないか。	「ロスマンの疫学」(Rothman 著 矢野栄二・橋本英樹監 篠原出版新社)から引用しており、誤解を与える文章ではないと考えますので、原案維持としました。
28	4. 研究デザイン (2) 研究デザインに関する留意事項 ⑤ 交絡因子の調整	①のプロペンシテスコアに比べ、②Disease Risk Scoreと③Charlson Comorbidity はなじみが薄く、もう少し具体的に記載されたほうが良い。	②Disease Risk Scoreと③Charlson Comorbidity についてのより詳細な情報については、参考文献をご参照ください。
29	4. 研究デザインと研究の実施 (2) 研究デザインに関する留意事項 ⑤ 交絡因子の調整	Disease Risk ScoreとCharlson Comorbidity Indexは近年注目されているとのことだが、まだ普及していないため、二つに分ける必要がない。ある程度手法や解釈が認められた段階で修正すればよい。	Disease Risk ScoreとCharlson Comorbidity Indexは異なる指標であるため、分けて記載しています。
30	4. 研究デザインと研究の実施 (5) 品質の確保	本ガイドラインでは、使用するデータベース及び研究結果の信頼性を確保するための監査を求めているか。	本ガイドラインは薬剤疫学研究実施に関する学術的な留意事項をまとめたものであるため、監査の必要性については記載の対象外としました。

31	5. 研究結果報告書の作成	「2. 研究実施計画書の作成」と同様に、「5. 研究結果報告書の作成」でも、報告書の細部にわたり記載がありますが、ガイドラインで記載すべきことは、「目的が達成されたことがわかるように報告書を作成すること」であり、どのように作成するかについては研究実施側の自由であり、ガイドラインで規定すべきものではないと考えます。	合理的理由があれば、本ガイドラインの記載に必ずしも従う必要はないと考えます。
32	6. 研究結果の公表	利益相反は別の項があるが、公表時のところにも利益相反を明らかにすること、誰が解析をしたのか、真に論文化の関わったものが著者となること 等も記載すべきでは。	公表時の利益相反の記載方法および著者のあり方等については、公表する学術雑誌等の規定及び一般的な学術研究の考え方に従い、適切に記載されるものと考えており、本ガイドラインにおいては記載の対象外としました。
33	全体	本ガイドラインを適用する研究を実施する際は、再審査制度、GPSPとの関連なく、あくまで企業と医療機関と委託契約にて実施して良いのか？	本ガイドラインは薬剤疫学研究実施に関する学術的な留意事項をまとめたものであり、当事者間の契約等はこのガイドラインとは別に適切になされる必要があると考えます。
34	全体	医療情報データベースを利用して他社の薬剤を対照薬として安全性を評価する際に、2社間での契約文書を作成しなくてもよいのか。	本ガイドラインは薬剤疫学研究実施に関する学術的な留意事項をまとめたものであり、当事者間の契約等はこのガイドラインとは別に適切になされる必要があると考えます。
35	全体	研究実施計画書のテンプレートまたはサンプルを準備していただきたい(外部 IRB に諮る場合にも有用)	研究実施計画書に記載すべき項目と記載方法については、本ガイドラインの「2. 研究実施計画書の作成」に示しております。研究実施計画書の体裁については、各研究主体における適切な運用が求められるものだと考えます。

36	全体	<p>アカデミック的な要素が強く、実務的に薬剤疫学研究をする視点でのプロセス等についての留意事項等の部分が少ないように感じる。全般にデータを保持している側の視点で書かれている部分が強く、ユーザー視点でのガイダンスが少ないように感じた。原資料にアクセスできるデータ保持側視点だけでなく、原資料にアクセスできないユーザー視点でのガイドラインでないと、最終的に企業や規制当局側に利用されず形骸化するのではないか？</p>	<p>本ガイドラインは薬剤疫学研究実施に関する学術的な留意事項をまとめたものであるため、ご指摘の点を本ガイドラインに記載する必要はないと考えます。</p>
----	----	---	---