

リアルワールドデータベースの運用実態について
-DB 事業者に対するアンケートの実施-

EFPIA Japan 技術委員会
抗がん剤開発部会 Group3

2022 年 5 月

序文

近年、レジストリや診療録等のリアルワールドデータを利活用し、医薬品の臨床エビデンスを創出する動きが活発化している。一方で、多くの場合、医薬品の開発／製造販売会社が使用するリアルワールドデータベースの構築、管理、運用は、外部のDB事業者が担っており、当該データを利活用した経験のある開発／製造販売会社であっても、当該DBの詳細な運用実態を把握することは必ずしも容易ではない。

本調査では、リアルワールドデータ株式会社（以下RWD社）、新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社（以下PRiME-R社）及びMID-NETの各DB事業者に対してアンケート及びインタビューを実施し、保有するDBの構築、管理、運用、また当該DBの特徴や利用可能性等についてヒアリング^{注)}した。またそれぞれ特徴が異なる3社のヒアリング結果を一覧表とすることで、各DBにどのような特色があり、どのような差異があるかを比較可能とした。

本書は、本邦におけるリアルワールドデータベースの実態を把握し、実際の利活用検討時のポイントを理解する一助となることを目指し策定した。

注) アンケート及びインタビューは主に2021年下期に実施されたものであり、本書のDB事業者のコメントは当時の状況に基づく

タスクメンバー紹介

EFPIA Japan 技術委員会 抗がん剤開発部会 Group3

後ノ上 健太（アストラゼネカ株式会社）
吉田 和佳子（サノフィ株式会社）
関 葉子（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）
鈴木 典子（メルクバイオフーマ株式会社）
武澤 恵美子（ヤンセンファーマ株式会社）
根岸 浩（ノバルティスファーマ株式会社）
夏井 聖尚（中外製薬株式会社）
(順不同)

TABLE OF CONTENTS

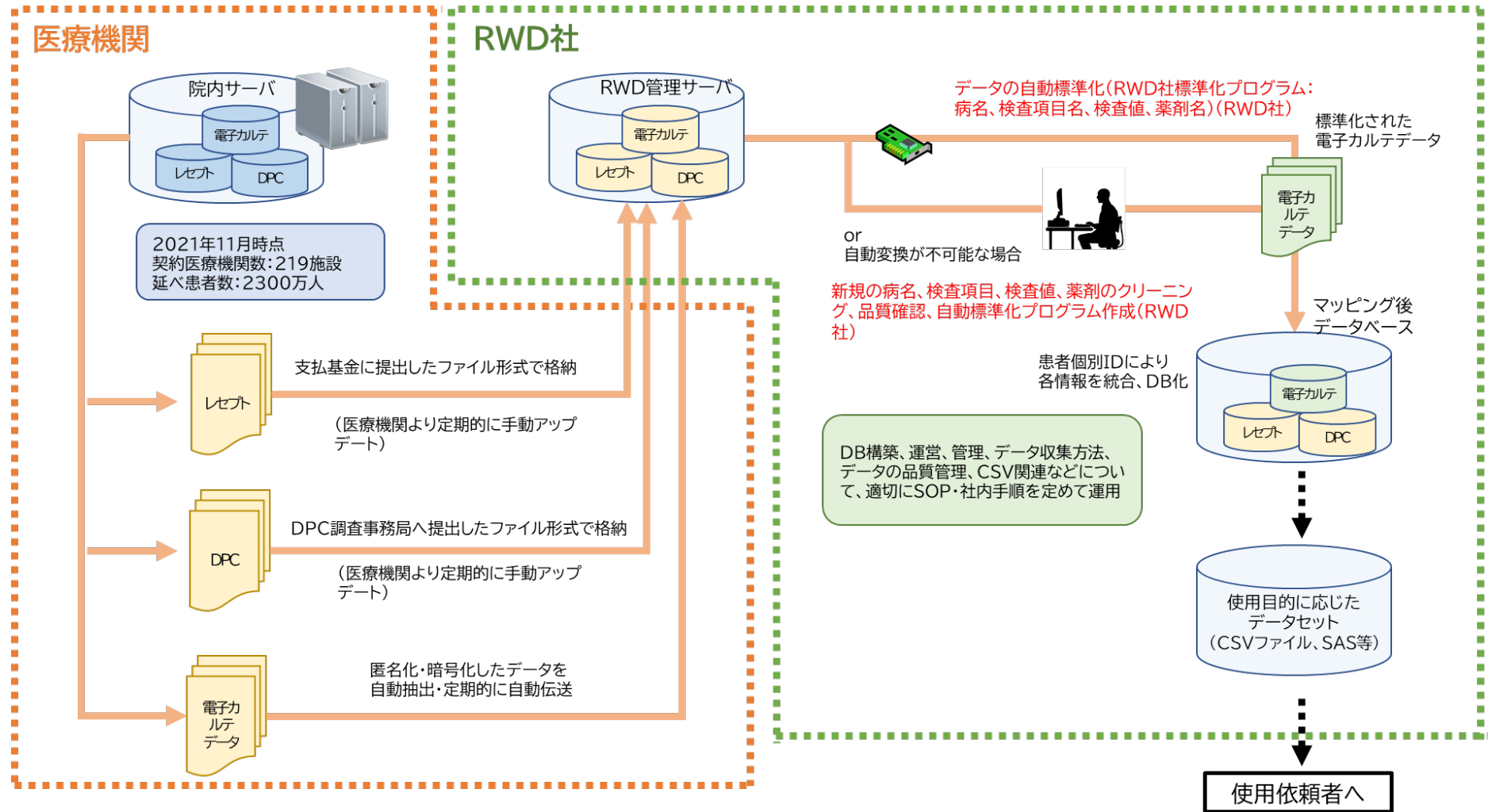
1. アンケート調査を実施した各DB事業者の保有DBの構成について	5
1.1 RWD社：RWDデータベース（RWD-DB）	5
1.2 PRiME-R社：Cyber Oncology®（入力支援システム+構造化DB+統計 処理）	6
1.3 PMDA：MID-NET® DB.....	7
2. Q&A 概要.....	8
3. 製薬企業として想定されるユースケース	12
4. Q&A 詳細	13
基本情報.....	13
利用方法.....	21
活用可能性.....	28
DB信頼性担保	32
個人情報保護、匿名性担保.....	45
規制当局とのコミュニケーション	49

略語・用語一覧

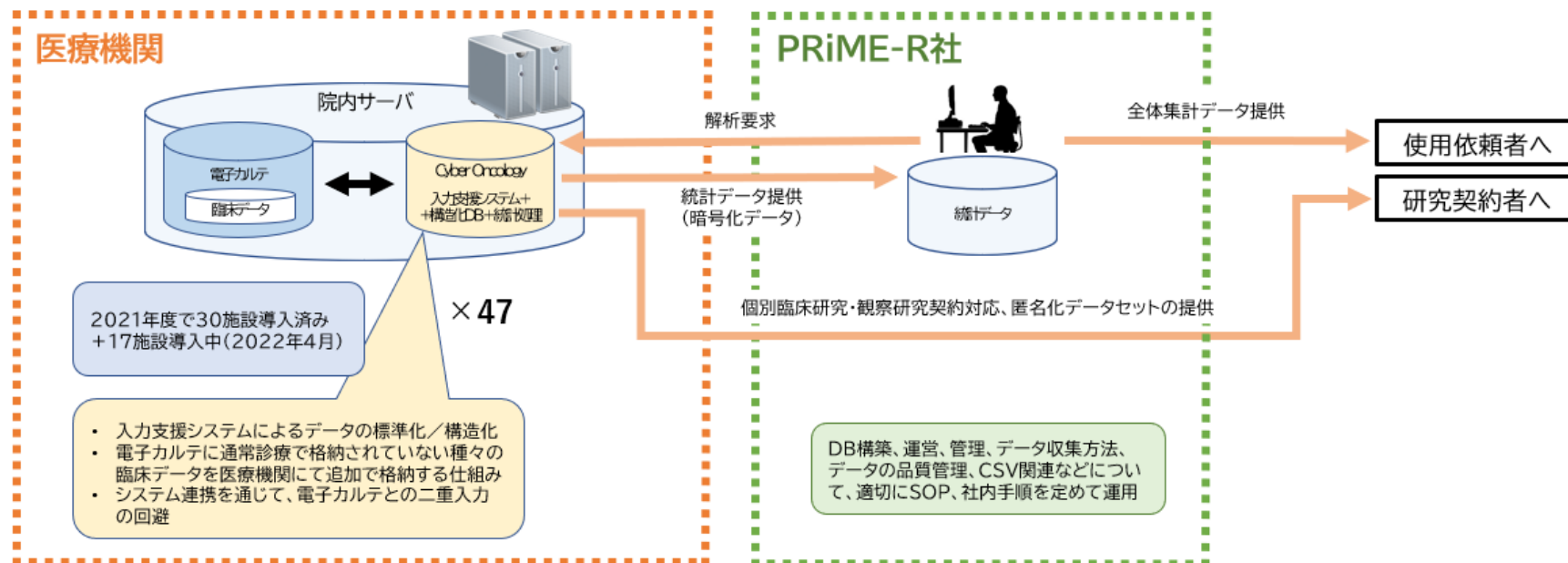
CSV	Computerized System Validation
CSV	Comma Separated Values
DPC	Diagnosis Procedure Combination
EDC	Electronic Data Capture
EMR	Electronic Medical Record
ER/ES	Electronic Record/Electronic Signature
PMS	Post Marketing Surveillance
SDV	Source Date Verification
VPN	Virtual Private Network
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics 国が国立がん研究センター内に設置したがんゲノム情報と臨床情報の双方を集約・管理し、利活用を支援するためのプラットフォーム、がんゲノム情報管理センターの英語名
ICD-0-3	International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition 世界保健機関（WHO）／国際がん研究機関（IARC）が作成する腫瘍に関する国際分類の現行版で、本邦のがん登録においても使用される
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 世界保健機関（WHO）が作成する死因・疾病に対する国際分類で、ICD-10は1990年のWHO総会において採択された現行版
NDB	National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. 厚生労働省が構築した電子化されたレセプト情報ならびに特定健診・特定保健指導情報を収集したデータベース
OncoTree	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)が提唱する腫瘍分類
SAS	データ解析用プログラム SAS もしくは当該プログラムにより出力されたデータセット
SS-MIX2	Standardized Structured Medical Information Exchange 2 「厚生労働省電子的診療情報交換推進事業」（SS-MIX）において策定された、医療機関を対象とした医療情報の交換・共有のための規約
WHO-ATC	WHO- Anatomical Therapeutic Chemical WHOが提唱する医薬品分類法の一つで、5水準からなる医薬品コードが主成分の薬効別に付与される
オプトアウト	個人情報の第三者提供にあたり、その個人情報を持つ本人が反対しない限り、個人情報の第三者提供に同意したものとみなし、第三者提供を認める方式、現在の改正個人情報保護法において要配慮個人情報（病歴など特に配慮が必要な個人情報）には認められない
使用依頼者	DB 事業者データ使用を依頼する者、利活用者と同意
利活用者	DB 事業者データ使用を依頼する者、使用依頼者と同意

1. アンケート調査を実施した各DB事業者の保有DBの構成について

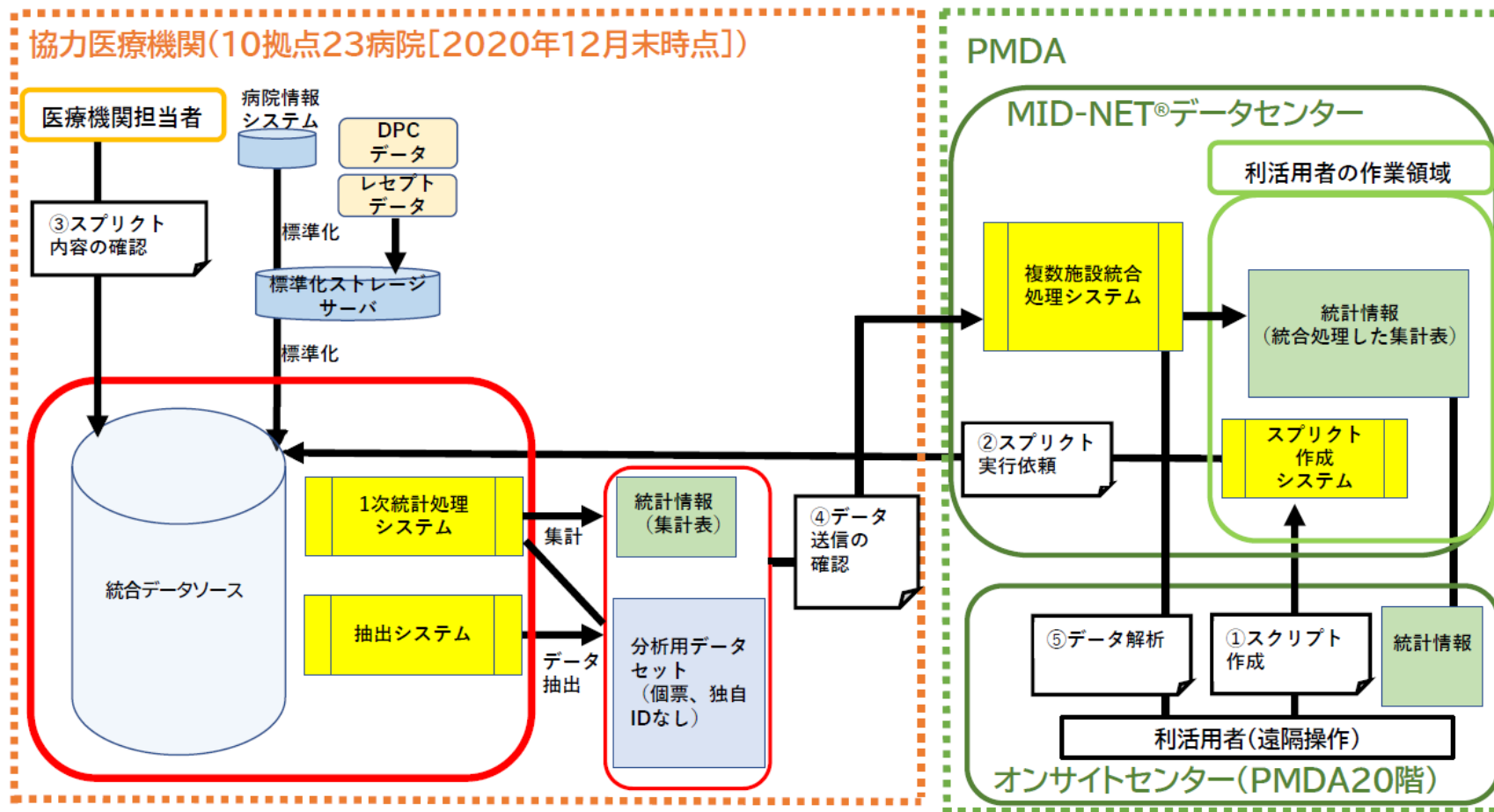
1.1 RWD社：RWDデータベース（RWD-DB）



1.2 PRiME-R社 : Cyber Oncology® (入力支援システム+構造化DB+統計処理)



1.3 PMDA : MID-NET® DB



2. Q&A 概要

項目 概要	RWD-DB	PRIME-R	MID-NET
基本情報	<p>運用開始：2015年7月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・データ規模：約2300万人（2021年11時点） ・急性期、慢性期、公的医療機関、民間医療機関及び病床数などに関わらず契約 ・ソース：電子カルテ情報を中心に、レセプト、DPCデータを統合してデータベースを構築している。 ・病気の種類：契約医療機関に情報がある疾患は全て収集しており、様々な疾患データを満遍なく含む 	<p>運用開始：2019年度からC-CAT対応関連で多施設において運用開始</p> <p>データ規模：</p> <ol style="list-style-type: none"> （1）数百～数千症例／施設程度 （2）30施設程度に導入予定 <p>ソース：独自設計したCyber Oncology®（日常診療で通常格納されていない臨床データを追加入手）</p> <p>病気の種類：固形腫瘍を中心に、今後小児・血液癌についてもデータ拡充予定</p>	<p>運用開始：2018年4月より本格運用を開始</p> <p>データ規模：570万人超（2021年12月現在）</p> <p>ソース：電子カルテ、レセプト、DPC等の電子診療情報</p> <p>病気の種類：様々な疾患データを満遍なく含む</p>
利用方法	<p>利用手順の概略：</p> <ol style="list-style-type: none"> ① DBからの切り出し定義確定 ② 契約締結 （学術目的のデータ提供の場合は外部倫理審査委員会の付議を依頼、非学術目的のデータ提供の場合は不要） <p>契約前サンプル等^{注1)}の入手：可能</p>	<p>利用手順の概略：</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 医療施設とのデータ利用契約 ② 医療施設のIRB申請 ③ 弊社とのデータセット取得契約 <p>契約前サンプル等^{注1)}の入手：可能</p>	<p>利用手順の概略：</p> <ol style="list-style-type: none"> ① Webサイト上の公開情報（基本情報）及びMID-NETのデータ特性等について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研修を受講する ③ 利活用の申出を行う（有識者会議或いはPMDAにて利活用の承認審査） ④ 利活用の承認後、契約締結および利用料の納付手続きを行う ⑤ 利用料の納付完了確認後、アカウントが発行され、データの利活用開始 <p>契約前サンプル等^{注1)}の入手：可能</p>

リアルワールドデータベースの運用実態について -DB 事業者に対するアンケートの実施-
2022年4月作成 第1版

項目 概要	RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
活用可能性	<p>治験データの代替としての利用も含め様々な用途に活用可能性あり（特に疾患の区切りなく）</p> <p>使用実績：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 疾患動向調査、患者動向調査 • 疫学研究 • 最適な試験デザインの設計 • 臨床試験の実施可能性調査 • 疾患発症予測モデルや、疾患経過予測モデルなどの利用活用 • 製販後 DB 調査への活用 <p>追加情報取得アプリにより、追加収集した構造化データと EMR レセプト DPC データによる DB 構築。</p>	<p>治験データの代替としての利用も含め様々な用途に活用可能性あり（特に Oncology 領域）</p> <p>使用実績：</p> <p>疫学研究、臨床試験の実施可能性調査、製販後調査・研究への活用</p>	<p>治験データの代替としての利用も含め様々な用途に活用可能性あり</p> <p>※ただし、利用目的は通知で規定された使用目的に合致する必要がある</p> <p>使用実績：</p> <p>疫学研究及び製販後調査</p> <p>承認された利活用に関する情報： https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0010.html</p>
DB 信頼性担保	<p>2021年3月に発出された「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」は、レジストリ向けの信頼性基準を示したものであり、非適用となる。また2021年12月にデータベース活用相談を行うとともに、PMDAが公開しているDB調査管理ツールを利用するなど行い、EMR（Electronic Medical Record）を中心としたDBの信頼性担保の施策は適切に実施している。</p>	<p>2021年3月に発出された「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」を参照した場合、多くの項目については基準に合致しており、一部未対応の部分についても2021年度中に対応を進める予定である。</p>	<p>2021年3月に発出された「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」は、レジストリ向けの信頼性基準を示したものであり、非適用となる。「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号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）に基づきデータの品質管理作業等実施している。</p>

リアルワールドデータベースの運用実態について -DB事業者に対するアンケートの実施-
2022年4月作成 第1版

項目 概要	RWD-DB	PRIME-R	MID-NET
個人情報保護、匿名性担保	<p>個人情報保護：法令遵守し、適切に実施されている。</p> <p>匿名加工：なされている</p> <p>原資料確認：法令に基づき、匿名加工情報として収集を行っている。 原資料の利用が必要な場合は、医療機関との協議が必要。</p>	<p>個人情報保護：法令遵守し、適切に実施されている。</p> <p>匿名加工：実施している 匿名加工機能は、Cyber Oncology®の基本機能として具備している。匿名加工（匿名化ID+データセット）して抽出されたデータから第三者が個人を特定することは、いかなる手段を用いても不可能になっている。</p> <p>原資料確認：Cyber Oncology®は、電子カルテ（原資料）と相互にシステム連携しているため Cyber Oncology®からのSDVは可能である。但し Cyber Oncology®は、電子カルテと同じセキュリティ・ポリシーで運用されている。患者同意は取得している。</p>	<p>個人情報保護：法令遵守し、適切に実施されている。なお、MID-NETは独立行政法人医薬品医療機器総合機構法第15条に基づく運営をするものであることから、法律の規定上は、MID-NETにおける情報の収集、提供およびその利活用にあたって、あらかじめ本人の同意を得ることは必要とされない。</p> <p>匿名加工：なされている</p> <p>原資料確認：DB化する際に個人の識別が不可能な形に変換される。</p>
規制当局とのコミュニケーション	<p><u>当局相談参加：経験あり</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 医薬品製造販売業者と共に疫学調査相談、レジストリ信頼性調査相談の経験あり 	<p><u>当局相談参加：経験なし</u></p> <p>2022年度から予定あり。</p>	<p><u>当局相談参加：対応なし</u></p> <p>MID-NET事業はDB運営事業者としてデータの提供のみ行っており、利用者の調査</p>

項目 概要	RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
	<ul style="list-style-type: none"> 信頼性調査相談：PMDA DB 信頼性調査相談は 2021 年 12 月に実施済み データベース活用相談：2021 年 12 月に実施済み 	<u>信頼性調査：経験なし</u>	研究の計画立案に関与していないため、対面助言には参加していない。 <u>信頼性調査：製造販売業者の求めに応じて MID-NET 運営課は DB 事業者として必要な協力をを行う。</u>

注1) 契約前サンプル：契約締結前に予めデータベース内のデータの属性・例数、項目等を理解する目的で供与を受けるサンプルデータ

3. 製薬企業として想定されるユースケース

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>2,300万人を超える日本最大規模の電子カルテDBであり、製薬企業においては、開発部門における治験計画への利用や施設選定、マーケティング部門における疾患動向調査、患者動向調査や処方実態調査、メディカルアフェアーズ部門におけるDB研究、安全性部門の製造販売後データベース調査等、目的を問わず幅広くデータ利活用ができるサービスを提供している。企業内に移動可能なローデータ提供など、使いやすいサービスを展開しており、統計解析、疫学の専門家も多数所属しているため、データの提供のみでなく、データを利用した解析、疫学コンサルティングや当局対応などの受託も可能である。将来的に医薬品開発における承認申請パッケージに利用可能なデータベースとなること、さらには、現在は独立して存在している学校健診や乳幼児健診のデータ等、医療機関外のデータも含めた個人（患者のみならず健常人も）がアクセスできるPHR機能を持つことを目指しており、これらDBの拡張・開発が達成された場合には、利活用範囲が飛躍的に広がる可能性がある。</p>	<p>入力支援システムと電子カルテの連携により、医療機関でデータが標準化/構造化して管理・統合されるという特徴がある。通常の診療録を統合したDBでは取得が難しい（通常入力されない）情報が多く含まれることが期待できる。例えば、バイオマーカーや治療効果判定結果が入力支援システムの対象となっている。OS、PFS、DFSも対象であり、臨床研究に参加された場合は他院に転院された後の追跡データも入力される。現在、医療画像システムとの連携も検討されている。データ使用依頼者は、個別研究では匿名化され、かつバリデーションの掛かった精緻なデータセットを取得できる。参加病院全体の統計化されたデータも参照・比較でき、導入施設の拡大に伴って利活用範囲が飛躍的に広がる可能性がある。電子カルテから独立したシステムであるため、企業主導の臨床研究にも柔軟に対応可能であり、臨床研究に特化したグラフィカルユーザーインターフェース（GUI）の追加等バージョンアップの自由度が高いシステムである。</p>	<p>MID-NET：データ量は約576万人（2021年12月末時点）。レジストリデータではないが、以下の特徴により市販後のDB調査において使用実績が最も豊富</p> <ul style="list-style-type: none"> 電子カルテ/レセプト/DPCの各種データの利活用が可能（多数の臨床検査結果を含む） データ品質を管理・保証する新たな仕組みを導入（GPSP基準対応） 利活用検討時から専門スタッフによるサポート

4. Q&A 詳細

以下、表中(追加確認)内の Q は EFPIA からの質問・確認、A は DB 事業者からの回答・コメント

基本情報

1: 本 DB の設計目的を教えてください（現在は規制当局側の受入れ体制が完全に整っているとは言えない目的でも問題ありません）。また将来的に御社のデータをどのような目的に活用していきたいか、方向性があれば教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>個人の出生から死亡までをひと繋ぎにしたライフコースデータを目指して構築されたデータベースである。医療機関からのデータのほか、学校健診や乳幼児健診のデータも収集を行ってデータベース化している。なお、現時点では医療機関からのデータと学校健診/乳幼児健診のデータとは、個人情報取り扱い規制があり連携していない。構築したデータベースは、製薬企業のマーケティング部門における疾患動向調査や患者動向調査、メディカルアフェアーズ部門における研究や、安全性部門の製造販売後データベース調査等にも利用実績がある。</p> <p>将来的な方向性としては①PMSのみならず臨床開発において申請パッケージへの利用による薬事的意思決定の参照データとなるデータベースとなること、②個人（患者のみならず健常人も）がアクセスできる Personal Health Record(PHR)機能を持つこと、を目指しており、データベースの拡張、開発を進めている。</p>	<p>(1) 医療施設における安全性管理の一元化 (2) 治験業務の効率化 (3) 臨床研究支援（DB と分析環境の提供） (4) 臨床情報の構造化と CTCAE 等への対応 (5) 臨床データ入力時のバリデーション（データの品質保証） (6) C-CAT 対応や種々の患者レジストリへの一元管理 (7) 多施設間の臨床データ連携 (8) 医薬品開発等への貢献</p> <p>（追加確認） Q: C-CAT 対応や種々の患者レジストリへの一元管理の詳細を教えてください。 A: がん遺伝子パネル検査の保険適用になった患者の全データを日常診療から、手間なく C-CAT で要求するフォーマットで出力できる仕組みを取り入れ、ゲノム検査からアノテーションを入手し、エキスパートパネルを開いて、その後の治療データも引き続き連続的に取り入れるような仕組み提供している。C-CAT の仕組みをシステムの観点からサポートしている。 Q: 患者レジストリとの連携という点で、患者レジストリを当該 DB の一部として取り込むのか、患者レジストリ側に当該 DB で蓄積された情報を移すの</p>	<p>MID-NET は厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業の目的である「大規模データの活用による薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策」を踏まえて、医薬品等の市販後安全監視やリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策を目的として設計されたデータベースである。</p>

<p>(追加確認)</p> <p>Q: 転居等で異なる医療機関等からの情報をどのようにつなぎ合わせるのか。</p> <p>A: 現時点では、他院にかかった場合紐づけはできない為、それぞれ別の患者情報として集計される。</p> <p>Q: 異なるソースから入手した同一人物の情報が現行規制下では連携できないとの点について、現行の規制下では不可能ということか。若しくは、規制要件を満たせば可能だが、現実的なデータフローやモデルを考えると、不可能に近いということか。</p> <p>A: 各々の情報源（医療機関、学校健診、乳幼児健診）からデータを入手する際、個人を特定できない匿名加工情報として入手しているため、現時点では連携はできない（統合するためのキーは匿名加工の時点で失われる）。一方、PHRについては、学校健診、乳幼児健診学校、保護者にデータを返却している。（2月に新 PHR リリース予定）それらの PHR を用いた連携も検討中である。</p>	<p>か、それとも御社の DB の設計コンセプトを新たな患者レジストリの構築／もしくは改修に活かすのかなど、関係性を伺いたい。</p> <p>A：指摘いただいたすべてに対応している。仕組みとしては Cyber Oncology® の中で、最大公約数的な DB を構築しており、適宜連携先が要求するデータ形式でデータを出力・提供するイメージである。</p> <p>Q：仮想的に同じプラットフォーム内にデータが存在するが、データ権利についてはその所有するところにあるとの理解である。関与している機関が共同契約を結んで、Big データとして利用出来るような建付けにもできるのではないかと思うが現実的に難しいのか。</p> <p>A：理想的には PRIME-R 社が Big データ全てを抱えて様々に横ぐしで分析して利用したいところではあるが、現行各施設が持つデータ保管に関する考え方は様々であるため、遺伝子情報を外部には出せないという大きな障壁もあり、各施設に物理的なデータを置いておいて、論理的にネットワークで結び必要時に統合、取り出すこととしている。そのため、物理的なデータホルダーは施設であり、都度目的別に契約で必要なデータを取り出し、提供する形をとっている。当該ネットワークをしばらく運用し、セキュリティ上問題がないことをお互いに確認しあったうえで、もう少し機動性のある形にしていきたいと考えている。一方、日々発生するデータのモニタリング等コストのかかる部分については、現時点の立ち上げの段階では手作業で行っているものもあるが、さらにネットワーク化を進め、抜け漏れについては、PRIME-R 側でアラートが出せるシステムを構築しているところである。</p> <p>Q：御社と施設の間で、第三者提供の可能性については予め契約等に盛り込まれているのか？</p> <p>A：盛り込まれており、可能である。</p>	
--	--	--

基本情報

2: 本 DB の設計／運用開始時期を教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
運用開始：2015年7月 (診療データの収集は契約時から遡って行っており 最古情報は2000年)	運用開始：2003年度に開発、2004年度から京大病 院で運用開始、2019年度からC-CAT対応関連で多 施設において運用開始。	2018年4月より本格運用を開始

基本情報

3: 現在 DB に格納されている大まかな症例数を教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
2021年7月時点 ・患者数 約2,300万人 ○参考情報 ・病名レコード数 約5億2590万件(電子カルテ病名:1億7380 万件 レセプト病名:3億5200万件) ・医薬品レコード数 約7億1800万件 ・検査項目数約1100項目 ・臨床検査値レコード数 約34億4400万件	(1) 医療施設当たり数百～数千症例程度 (2) 2021年度で30施設程度に導入予定 (追加確認) Q: 御社のDB構築のコンセプトは、契約した病院施設の既存の電子カルテもし しくはDPCなどから情報を吸い上げるというより、御社が構築したDBもしくは 連携システム(Cyber Oncology®)そのものを新たに導入し、データを吸い上 げ、DBを構築する仕組みと理解したが、病院既存のRWDをシステム連携など で統合する場合と比較してどのようなメリット、デメリットがあるか? A: 既存のRWDのうち電子カルテをベースにしているものと比較した場合、一 番の特徴はデータの信頼性、精度が違ってくるといふことに尽きる。日常の電子 カルテの記載は、入力制約が少ないので例えば日付が抜けてもそのまま素通りす るし、判断の根拠がなくても記載出来てしまい、重要な情報が抜けてしまう。こ	2020年12月時点で530 万人超のデータが利用可 能。

<p>・入院レコード数 約 550 万件 (追加確認)</p> <p>Q: プロスペクティブとレトロスペクティブな情報の両方があると理解したが、レトロスペクティブの情報について、規制要求に応えるためのデータソースとして利用する場合に、懸念はあるか。</p> <p>A:電子カルテ情報のレトロスペクティブデータの規制要求への対応という面では、データベース活用相談などを行い、規制要件への対応を適切に行っている。</p>	<p>れを別途 EDC で拾おうとすると非常に手間がかかり、医師への確認も必要であるし、場合によってはサマリー欄に追記いただく必要も生じる。ほぼ現実的ではない。本システムは Cyber Oncology®上のインターフェースにプロスペクティブに入力していくため、例えば日付がないと warning が出て、カレンダーをクリックして入力するように促され、入力しないと進められない。フリーテキストで書いていくような電子カルテとは異なり、殆どがプルダウン形式で選んでいく方式となっている。有害事象についても、全ての項目を入力しないと warning が出てくるシステムになっている。このようにシステムからきめ細かく促されて入力するシステムになっており、スピードも早く先生の負担も少なく入力できるシステムになっている。しかも正確なデータが取れるという点がメリットであると考え</p> <p>Q：既存のデータの精度というデメリットの観点を改善するために構築されているシステムであるものの、その分リソースがかかるというデメリットがあるということか？</p> <p>A：今までの電子カルテの記載情報程度であれば、Cyber Oncology®は非常に便利で使いやすいシステムであると思う。一方で、このメリットをさらに増強してほしいという製薬企業などの要望が非常に強く、データ数が膨大になってはきている（現時点で当初の 5 倍～一桁上の程度）ため、入力に負担がかかっている。膨大なデータを医療現場でそれほど負担なく入力できるよう、現在は例えば入力者に合わせて必要な入力項目のみが出る画面がでるようきめ細やかな工夫は行っている。</p>	
--	---	--

基本情報

4: 現在 DB に格納されているデータの属性（病院の規模、属性、病気の種類、患者の属性（重症度、入院有無）など）を教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>・データソース 電子カルテ情報を中心に、レセプト、DPC データを統合してデータベースを構築している。</p> <p>・病院の規模 クリニックを含む 99 床以下の病院/診療所から 1000 床以上の病院までカバーしている。</p> <p>・病院の属性 急性期病院/慢性期病院ともに、公立病院/民間病院ともにカバーしている。</p> <p>・病気の種類 契約施設で患者に診断された電子カルテ病名、レセプト病名が含まれる。悪性腫瘍、希少疾患や common disease など疾患領域にとらわれずに含む。 (病理部門情報、呼吸機能検査、超音波検査のデータは開発中)</p> <p>・患者の属性 新生児から高齢者まで全年齢をカバーしており、その分布は「レセプト情報・特定健診等情報データベース</p>	<p>(1) 病院の規模：1000 床～数百床</p> <p>(2) がん薬物治療に関わるほぼ全ての情報（遺伝子変異情報を含む）を構造化</p> <p>(3) 血液がん、小児がん分野は、開発途上（追加確認）</p> <p>Q：がん薬物治療に関わるほぼ全ての情報を構造化されており、血液がん、小児がん分野は開発途上とのことだが、基本的には Oncology に特化した DB 構築を目指しており、その中でも特に固形腫瘍領域の情報が先行して蓄積された状態であるとの理解で正しいか？</p> <p>A：そうである。血液がんや小児がんも蓄積されていないわけではないが、本 DB の出発点は、消化器癌で次に呼吸器がんへと展開してきたこともあり、固形腫瘍領域のデータ蓄積が先行している。血液がんについても各種要望を受けていることから、順次進めて行く予定ではある。またこの仕組みは今のところがん薬物治療をメインとした DB となっているが、最近は COVID 対応、その他の神経系の疾患対応も要望さ</p>	<p>病院の規模については MID-NET の協力医療機関 (https://www.pmda.go.jp/files/000220624.pdf) を参照されたい。 協力医療機関が保有する電子カルテやレセプト等の電子診療情報をデータベース化しており、取り扱えるデータは、SS-MIX2 データ、DPC データ、レセプトデータである。利用可能なデータ項目について、詳しくは以下の MID-NET の Web サイトを参照されたい。 MID-NET の利活用を検討するための参考情報： https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0004.html (追加確認)</p> <p>Q：SS-MIX2 データ、DPC データ、レセプトデータなどはそれぞれ独立したデータソースとして使用可能なイメージか（スクリプトを発行した瞬間にどのデータソースを見に行くかも決めるのか）。もしくはこれらをソースとして同一の患者データを統合した DB が別途存在するイメージか。</p> <p>A: MID-NET で利用できる SS-MIX2 データ、DPC データ、レセプトデータはそれぞれ独立したデータソースとして使用していただくことが可能である。利活用者はこれら 3 つの情報種別の中から「処方・注射情報」（情報種別：SS-MIX2 データ）や「DPC 傷病情報」（情報種別：DPC データ）等のテーブルを選択し、MID-NET からデータを抽出することとなる。MID-NET から抽出されたデータはテーブルごとに表示されるので、利活用者が患者ごとに付与されている固有の ID から同一患者の情報を紐づけて、データを統合する等して解析していただくことも可能である。</p>

<p>(NDB)」と類似していることを確認している。入院・外来を判別することは可能。</p> <p>臨床検査値データを用いて臓器障害などの重篤度を判別することが可能。</p> <p>(例えば eGFR で腎機能評価が可能)</p> <p>また、DPC 病院に入院した患者では様式 1 に含まれる各種スコア情報を利用可能。</p>	<p>れ、Cyber COVID、Cyber Neurology の DB を出しつつある。入力項目は多少異なり、バリエーションについても診療分野特異的なものが出てきている。癌領域でも、血液がんは別物と考えている。そのため血液がん、小児がんの DB の構築は難しいと考えている。</p>	<p>また PMDA では、SS-MIX2 データについては、「処方・注射情報」「傷病情報」「検体検査情報」の標準コードの統一化のほか、検体検査の定量結果値の単位の統一化及びその単位に基づく結果値換算を実施している。</p> <p>なお、MID-NET では元データとの真正性を重視しており、仮に同一患者において、テーブル間で結果値や標準コードが異なっていたとしても、PMDA においてそれを統一、削除するなどの修正は行っていない。原資料へのアクセスについては、No.31 に対する回答を参照されたいが、病院情報システムのデータ管理はデータを保有する病院側に依頼しており、MID-NET 運営課は直接閲覧していない。</p> <p>利活用者が利活用可能なデータ（選択できるテーブル等）及び PMDA が標準化を実施しているコードについては、MID-NET の HP（MID-NET の利活用を検討するための参考情報：https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0004.html）の「1. 利活用者向け基本情報について」に概要を掲載しているので、公表の目的及び留意事項をご確認のうえ、遵守事項に同意していただき、それぞれご参照いただきたい。</p> <p>Q:検討対象のアウトカムの No.1 に悪性腫瘍とあるが、こちらの詳細をご教示頂くことは可能か。</p> <p>A: MID-NET のような医療情報のデータベースを利活用して医薬品の安全性を評価する場合、一般的にデータベース上の情報を組み合わせてアウトカムを定義する必要がある。公的研究費に基づく研究班では、MID-NET を用いてアウトカム定義の妥当性を複数の医療機関で評価し、MID-NET 利活用時に適用可能なアウトカム定義の作成について検討されており、MID-NET 運営課は当該研究班より参考情報として、アウトカム定義の検討に関する情報提供を受けている。</p> <p>そのような経緯よりアウトカムバリデーションの詳細については、適切に情報の管理を実施していただきたいことから、提供する対象者を次のよう</p>
--	---	---

		<p>に限定したうえで「MID-NET 利活用者向け詳細情報提供等依頼書」の提出を求めているところである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MID-NET の利活用を前提に調査・研究計画書を作成している者 ・ 製造販売後調査の実施を検討するに当たって、MID-NET の利活用について機構（医療情報活用部を含む。）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。） <p>貴団体については上記提供対象者には該当しておらず、これらの情報を提供することはできない。なお、お問い合わせいただいている検討対象のアウトカム「悪性腫瘍」について、「MID-NET 利活用者向け基本情報：検討対象のアウトカム一覧」に記載されているとおり、現在、MID-NET を用いたアウトカム定義を研究班で検討中であり、検討中の内容については MID-NET 運営課に情報提供されていないため、上記提供対象者であっても現時点でお伝えできる検討内容はない状況である。</p>
--	--	--

基本情報

5: 本 DB の運用開始以降、DB 構造が変わるような大きな改修がありましたか。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
無し	<p>有り (コメント)</p> <p>がん薬物治療の発展に追従する形で2回/年ほどのバージョンアップを実施、遺伝子変異情報の拡充や C-CAT に対応するため、がん分類形式を ICD-O-3 から OncoTree に 2021 年度に変更。</p> <p>(追加確認)</p> <p>Q: 2回/年ほどのバージョンアップを実施されているとのことであるが、具体的のがん薬物治療に関するどのような内容についてのバージョンアップをしているのか</p>	無し

	<p>A：基本的にはデータ項目が増えている。特に C-CAT はより詳しいデータを取りたいという要望が出てきている。免疫染色関係のデータをより詳しく取りたい、検査装置の種類も新しいものが増えてきているので（表現形式が変わってきている）、そのあたりも構造化して全て取れるようにしている。そのため新しい機種が出てくるたびにアップデートしている。また、C-CAT になってもともと ICDO3 で入れていたところから OncoTree に変わったという経緯があり、過去データとの連携も必要であるため、ICDO3 から OncoTree への変換テーブルも独自に構築して対応している。また、これからも変化に対する対応は続いていくと考える。電子カルテと相互に連携をするシステムであるが独立したシステムであるため、頻繁に個別にバージョンアップが可能であることは強みであると考え。</p>	
--	---	--

利用方法

6: 当該 DB の利用を望む第三者に（有償・無償問わず）公開していますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>公開している。目的を限定しない利用も可能であり、ローデータの提供、解析結果（アドホック解析）の提供が可能である。</p> <p>（追加確認） Q: 当該データセットの価格は、主にデータボリューム（件数 or 項目）に依存して決定されるか、若しくは当該データセットの切り出しに要する労力（どの程度複雑な切り出し方をしたか）で決まるか。料金設定の概略を伺いたい。 A: 疾病、薬剤、検査値などを条件としたローデータの納品が可能、加えて全領域データでの提供も可能。提供価格は、通常価格に加え、ボリュームに応じた価格設定を行っている。またボリュームを確認するということでは、弊社データベースを web 上で簡易に確認できるツールの開発を進めている。</p>	公開している。	公開している。

利用方法

7: 本 DB の利用を開始するまでに、利用希望者が取る必要がある手続きの概略を教えてください。
（6 がはいの場合のみ）

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<ul style="list-style-type: none"> ① DB からの切り出し定義確定 ② 契約締結 ③ 外部倫理審査委員会の承認（学術目的のデータ提供の場合のみ） 	<ul style="list-style-type: none"> ① 医療施設とのデータ利用契約 ② 医療施設の IRB 申請 ③ 弊社とのデータセット取得契約 	<ul style="list-style-type: none"> ① Web サイト上の公開情報（基本情報）及び利用検討者の依頼に基づき提供している MID-NET のデータ特性等について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

	<p>(追加確認)</p> <p>Q：#2「医療施設の IRB 申請」は当該医療施設のデータを二次利用することを当該医療施設の IRB に申請するということか。もし取得するデータセットに例えば 10 施設の情報が含まれる場合、10 施設分 IRB 申請が必要との理解でよいか？</p> <p>A：基本的にはその理解のとおりであるが、中央 IRB が設定されている場合は（例：京大）、中央 IRB で承認されればよい。</p> <p>Q：匿名加工された情報については PRIME-R 社の DB にあるものと、施設に格納されているものがあり、施設のデータは施設ごとに格納方法が異なるため、その利用については施設ごとの許可が必要との理解でよいか？</p> <p>A：匿名加工については Cyber Oncology®側に標準的な匿名加工ロジックが装備されているため同一。IRB にもその旨が記載されている。</p>	<p>② ①と並行して MID-NET 研修を受講する</p> <p>③ 利活用の申出を行う（有識者会議 或いは PMDA にて利活用の承認審査を実施）</p> <p>④ 利活用の承認後、契約締結および利用料の納付手続きを行う</p> <p>⑤ 利用料の納付完了確認後、アカウントが発行され、データの利活用開始</p> <p>※上記手続きの詳細は MID-NET の Web サイトを参照のこと</p> <p>MID-NET の利活用の手順： https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0003.html#3</p> <p>なお、上記手続の他に、必要に応じて、別途、倫理審査委員会に諮る場合がある。</p>
--	---	--

利用方法

8-1: 本 DB の利用を決定する前に、当該 DB の内容の一部やサンプルなどを判断材料として参照することは可能でしょうか。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p><u>可能</u> (コメント) 秘密保持契約下では、データ定義書の提供が可能</p> <p>(追加確認) Q: 料金の一部を前倒しで支払い、リクエストした切り出し定義における患者背景の要約統計データを確認することは可能か。データ購入にあたって、先に背景統計情報(対象とする疾患の症例数)などを入手することは可能か。 A: いわゆる Feasibility 調査に該当するかと考えるが、無償又は有償で実施可能である。例えば、ICD10 に該当する症例数の情報は、無償で提供している。一部の患者背景等(対象となる患者について、どのような薬剤、どのような検査値を保有しているか)は有償で提供している。</p>	<p><u>可能</u></p> <p>(追加確認) Q: 本 DB の利用を決定する前に、当該 DB の内容の一部やサンプルなどを判断材料として参照することは可能とのことであるが、会社の DB 購入の意思決定前に一定の情報は必要になると考えられるため、利用決定までのフローに最初から組み込まれているのか(無償)、有償の Option なのか、どのような情報が事前参照可能かについて伺いたい。 A: 有料で出した経験はない。データフォーマットを確認するためのサンプルの提出は行っている。利用したい疾患の N 数や必要な項目が含まれているかどうかなど、いわゆる Feasibility を確認するためのデータは事前に提供している。</p>	<p><u>可能</u> (コメント) 詳細情報として患者数例分のダミーデータセット(SAS データセット及びテキストファイル)を提供している。また、MID-NET 研修の受講後には、テスト用データベースの利用が可能となる。</p>

利用方法

8-2: データベースの適合性および品質を第三者がある程度判断できる情報を論文や Web サイトを通して公表する予定はありますか？またそのような行為を妨げる要因があれば教えて下さい。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>予定あり (コメント) ・ RWD-DB を用いた論文は以下で公開中 https://rwdata.co.jp/about/ 。</p>	<p>予定あり (コメント) CSV、ER/ES 等への対応について 2021 年度内に 情報を順次公開していく予定。</p>	<p>予定あり (コメント) MID-NET の信頼性については公表論文 Pharmacoepidemiol Drug Saf 28, 1395-1404, doi:10.1002/pds.4879 (2019)を参照のこと。</p>

利用方法

9: データの利用目的や利用範囲（共同開発先との共有、親会社との共有など）に制限があれば教えて下さい。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>・ データの利用目的 医療機関での利用目的の許諾範囲によって2種類のDBを準備している。 ① 一般DB：目的の制限なし。 ② 学術DB：論文化や学会発表などの目的にのみ利用可能。</p>	<p>#7の契約において利用目的や利用範囲を規定。標準的な制限というものは、設けていない。</p>	<p>MID-NET の利用目的については以下に限定。 I. 医薬品等の市販後安全監視やリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策 II. 行政機関、製薬企業又はアカデミアが実施する公益性の高い調査・研究（以下のいずれかに該当する場合に限る。） ・ 厚生労働省が行う「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発要請がされた医薬品についての使用実態調査等の調査・研究 ・ 厚生労働省が行う「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望・提案書及び見解等の提出のために実施する調査・研究 ・ 希少疾病用医薬品等、先駆的医薬品等、特定用途医薬品等の指定申請及び製造販売承認申請のた</p>

<p>・利用範囲 契約締結後、第三者開示申請をするか、もしくは契約書内に具体的な開示先を記載することで、委託先などに共有頂くことは可能であるが、再提供の行為は禁止。</p>		<p>めに実施する調査・研究</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品医療機器等法施行規則第 40 条第 2 項の規定において、当該申請に係る事項が医学薬学上公知であると認められる製造販売承認申請のために実施する調査・研究 ・ 国の行政機関（厚生労働省の他、文部科学省などの他省庁も含む）、自治体及び独立行政法人（日本医療研究開発機構など）からの公的研究費による研究 <p>MID-NET から得られたデータについて、MID-NET 利活用者（利活用全般を管理する責任者の下、データセンターの利活用者の作業領域を利用して必要な処理を行うこと及びデータセンターから外部へ移動させて統計情報を取り扱うことが可能な者）、もしくは、統計情報利活用者（利活用全般を管理する責任者の下、データセンターから外部へ移動させた統計情報を取り扱うことが可能な者）のどちらに該当するかによって利用範囲が異なる。MID-NET 利活用者として登録している場合、オンサイトセンター内でデータセンターにアクセスし、分析用データセットとそれを解析処理した統計情報を、またデータセンターから外部へ移動させた統計情報を「MID-NET の利活用に関するガイドライン」（令和 3 年 4 月改定）の別紙に規定された情報管理要件を遵守した上で利用することができる。統計情報利活用者として登録している場合、分析用データセットから解析処理をし、データセンターから持ち出した統計情報のみ、同じくガイドラインの別紙を遵守した上で取り扱うことができる。共同開発先や親会社については MID-NET 利活用者もしくは統計情報利活用者として登録する場合には、それぞれの範囲の中で MID-NET から得られたデータを利用することができる。</p> <p>また、MID-NET 利活用者が PMDA に公表申請を行い、公表許可を得ることで、データセンターから持ち出した統計情報を MID-NET 利活用者又は統計情報利活用者のいずれにも登録していない者に提供することが可能となる。</p> <p>（追加確認）</p> <p>Q: 製造販売承認申請のために実施する調査・研究は、基本は希少疾病用医薬品、先駆的医薬品、特定用途医薬品等に限定されるか。基本的に限定されている場合は、その理由と、今後広げる可能性について教えて頂きたい。</p>
--	--	---

		<p>A: 現在、MID-NET を利活用できる範囲は、医薬品等の市販後安全監視やリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策、又は行政機関、製薬企業若しくはアカデミアが実施する公益性の高い調査・研究としており、公益性の高い調査・研究は、以下のいずれかに該当する場合に限ることとしている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・厚生労働省が行う「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発要請がされた医薬品についての使用実態調査等の調査・研究 ・厚生労働省が行う「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望・提案書及び見解等の提出のために実施する調査・研究 ・希少疾病用医薬品等、先駆的医薬品等及び特定用途医薬品等の指定申請及び製造販売承認申請のために実施する調査・研究 ・医薬品医療機器等法施行規則第40条第2項の規定において、当該申請に係る事項が医学薬学上公知であると認められる製造販売承認申請のために実施する調査・研究 ・国の行政機関（厚生労働省の他、文部科学省などの他省庁も含む）、自治体及び独立行政法人（日本医療研究開発機構など）からの公的研究費による研究 <p>これらの MID-NET の利活用の範囲については、以下のような経緯で設定した。</p> <p>厚生労働省が実施した医療情報データベースの運営等に関する検討会の最終報告書において、MID-NET の構築を開始した医療情報データベース基盤整備事業の本来の目的は、「大規模データの活用による薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策」であり、MID-NET の利活用の主たる目的は「医薬品等の市販後安全監視やリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策」と示されている。その一方で、MID-NET は医療情報データベースとして様々な有益な活用方法が考えられること、「データベースの利活用による最終受益者は国民」との考え方に基づき、「公益性の高い調査・研究」のための利活用者も一定の範囲で認めることが妥当であるとも記されている。そのため、当該報告書の考え方を踏まえて、MID-NET の利活用に関する有識者会議にて議論を行い、調査・研究の目的や手続の過程から明らかに公益性が高いと判断できる目的に限定して利活用を認めることとしている。</p> <p>なお、「公益性の高い」調査・研究の範囲については、ステークホルダーの意見も伺いつつ引き続き検討していく予定である。</p>
--	--	--

利用方法

10: データソースはどのような形式で共有されるか（DB へのアクセス、エクセルの打ちだし、SAS のデータセットなど）教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>圧縮された CSV ファイルのデータセットとして、RWD 社の提供するサイト（OneDrive）を介して納品する。その他、企業の指定するクラウドサービス（Azure や AWS）へのアップロードも可能であり、SAS 変換を行っての納品も可能。</p>	<p>データセットは、TAB 区切りの CSV 形式を標準としているが、求められる形式に変換して提供することも可能。</p>	<p>利用者はデータセンターを介して各協力医療機関のデータベースへ抽出スクリプトを送信し、必要なデータセットを抽出する。抽出されたデータセットは SAS データセットの形式で利用者はオンサイトセンター内で利用することが可能。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。 （追加確認） Q: フォーラムなどで紹介されている概念図では、オンサイトセンターにて発行されたスクリプトを協力医療機関でスクリプト承認及び結果送信承認して利活用に結果を返しているように見受けられるが、この医療機関側での承認は担当者がマニュアルで行っているか。 A: 協力医療機関側の承認作業は、抽出されたデータを利活用に提供することについて医療機関として問題がないか確認するために、協力医療機関側の担当者が手動で一部実施している。そのため、抽出した分析用データセットの提供は、スクリプト送信当日ではなく、送信後 10 営業日以内を目途に利活用に提供している。なお、データの提供及び解析は 2022 年 1 月現在オンサイトセンターのみで実施しているが、2022 年度には企業オフィス内にて MID-NET から抽出されたデータの解析を可能とする予定である。</p>

活用可能性

11: 構築されているデータベースは、どのような臨床データが利用可能なのでしょうか？

RWD-DB	PRIME-R	MID-NET
<p>患者基本情報</p> <ul style="list-style-type: none"> 電子カルテ <p>生年月日、性別、死亡フラグ、死亡日、入院日、退院日、病名、傷病名コード、開始日、終了日、主病名フラグ、疑い病名フラグ、薬剤（薬剤名（一般名・商品名）、処方日、処方量、処方終了日他、マスタとしてICD-10やWHO-ATCも利用可能な形式で提供。）</p> <ul style="list-style-type: none"> DPCデータ <p>様式1（入院時主病名や合併症、TNM・病気（がん患者のみ）など）</p> <ul style="list-style-type: none"> レセプト（病名、診療行為コード、診療行為名、対象日） 臨床検査値 <p>契約機関から電子カルテに記載のある検査値はすべて取得している。検体検査（血液、尿、髄液等検査データ）検査項目数：1,100種類以上。 （追加確認）</p> <p>Q: 「転帰」の情報は利用可能か。 A: 情報元の施設で亡くなられている場合（一部院外死亡を病院が記録している場合も含む）は、死亡情報は患者基本 CSV に入力されているので利用可能。寛解などの転帰情報で情報は、電子カルテやレセプトに記録</p>	<ul style="list-style-type: none"> 登録情報：被験者ID、登録日、患者同意情報等、匿名化ID 患者情報：生年月日、性別、身長、体重、喫煙、飲酒、アスベスト被爆、薬剤暴露、人種、家族歴等 疾患情報：病理診断名、病理報告日、がん情報（OncoTree、ICD-O3）診断日、重症度やサブタイプ、予後因子、対象疾患に関するアウトカム情報、QOL、転帰、ECOGスコア、TNM分類、初発・再発情報、転移部位情報等 既往歴、合併症（併存疾患） 検査：臨床検査、生理検査、画像検査（検査レポートのみ）、病理検査（病理レポートのみ）、バイオマーカー（コンパニオン診断、サブタイプ変異情報を含む）、遺伝子変異情報（C-CATのアノテーション情報）、免疫染色情報、検体情報、検体採取日、検査方法等 治療：レジメン、薬剤、用法用量、投薬開始日・終了日、治療期間、有害事象情報（CTCAE 5グレード、発現日、収束日、因果関係）、効果判定（判定結果、判定日）、手術、放射線治療情報、治療ライン情報等、エキスパートパネル情報 全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、無病生存期間（DFS） （追加確認） <p>Q：通常の診療録を統合したDBでは、取得できにくい（そもそも現場で入力されない）情報が多く含まれており、プロスペクティブ</p>	<ul style="list-style-type: none"> 患者情報：医療機関コード、生年月日、性別、等 来院等情報：入院日、退院日等 傷病情報：診療科、ICD-10コード、ICD-10名称、等 医薬品情報：YJコード、診療科コード、等 検査：検体検査、生理検査、細菌検査、等 手術情報、診療行為情報、等 詳細は No.4 の回答欄の URL を参照のこと。

<p>されていない転記情報は利用が困難（定義を作成して得られた転記情報の利用は可能）。</p> <p>Q: 転帰の情報が限定的だと、承認申請時の対照群としての比較は難しいのではないか。画像データはどうか。</p> <p>A: 電子カルテ、レセプト、DPC で収集される転帰情報については利用可能である。転帰情報の種類により、利用可能性は異なり、適宜相談をすることが可能。定義による転帰情報の精度については、バリデーション研究の受託経験があるため対応が可能。</p> <p>具体的には、RWD 社のデータとしては、検査値は情報元にデータがあるだけ全て入手されているので、検査値を Endpoint としている場合は、十分比較できる。一方で、構造化/非構造化データいずれかに関わらず、入手できないデータはある。例えば、画像検査の結果を医師は通常カルテに記入していないため、入手できない。データベース構築以前の問題である。このような情報について、医師がカルテに入力する仕組みをつくれるように検討が進められている。</p>	<p>に入力してもらうため豊富な情報を入力してもらえそうな仕組みになっていると考える。一方で、情報量が多いことにより施設側の抵抗はなかったのか？</p> <p>A: 先生方としては、毎回ここまで多くの情報を入力するのは経験がないというのが本音だと思う。とは言え、非常に入れやすい形にはなっているため、ある程度は入力してもらえている。非常に忙しいためサポートが欲しいと言われるケースでは、トレーニングを受けたアブストラクターと呼ばれる担当者を派遣して入力補助をしている。特に医薬品の効果については、例えば PR になってから PD になるまでの期間を取ろうとした場合、今のところ C-CAT では最良判定日があるのみで、どのくらいの期間有効であったかの情報が分からないためもったいない。そのため、アウトカム情報が取れるようその点についてはサポートしている。</p> <p>Q: アウトカムについて、特に PFS/OS については、当該病院にいる場合に限るのか？</p> <p>A: 他院に転院しても、臨床研究に参加された場合は、アブストラクターが追跡するようにはしている。</p> <p>Q: 奏効率、奏効期間、病勢コントロール率等は現場での入力は難しいのか？</p> <p>A: 現在は、京都大学では画像との連携が取れるようになっていて、DB 側に自動でデータが入ってくる。自動連携が出来ていない施設では先生の入力が必要になる。他院でも要望が強い点であり、連携の有無はそのままデータの精度にも関わってくるので、早急にシステム間連携の仕組みを他院にも展開していければと考えている。</p>	
---	---	--

活用可能性

12: 活用方法として、下記のどれが可能でしょうか？

疫学研究、遺伝子解析研究、費用対効果評価、最適な試験デザインの設計、臨床試験の実施可能性調査、治験またはその他の介入研究へのリクルートメント（被験者候補の選定）、治験データとしての活用（データ収集の効率化・精度向上）、分散型臨床試験（DCT）のサポート、治験の外部比較対照群（自然歴やプラセボ効果）としての活用、治療効果予測モデルや薬物動態予測などのシミュレーションを行い、精度の高い予測による被験者の安全性確保、治験の成功率向上に利用、新効能や新用法・新用量での開発を目的に、RWE 活用により治験を実施しない、もしくは治験と大幅に省略したエビデンスとして活用、製販後調査への活用

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<ul style="list-style-type: none"> 疫学研究 最適な試験デザインの設計 臨床試験の実施可能性調査 治験またはその他の介入研究へのリクルートメント（被験者候補の選定） 治験データとしての活用（データ収集の効率化・精度向上） 治験の外部比較対照群（自然歴やプラセボ効果）としての活用 疾患発症予測モデルや、疾患経過予測モデル、治療経過予測モデルなどの利用活用 新効能や新用法・新用量での開発を目的に、RWE 活用により治験を実施しない、もしくは治験と大幅に省略したエビデンスとして活用 製販後調査への活用 <p>例にはないが、以下でも活用可能。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加情報取得アプリにより、追加収集した構造化データと電子カルテ、レセプト DPC データによる DB 構築。（医師などの入力者が、追加情報のみ入力、既往歴合併症検査値併用薬は電子カルテレセプト DPC データから入手するため、より効率的な製販後調査の実施） 	<ul style="list-style-type: none"> 疫学研究 遺伝子解析研究 最適な試験デザインの設計 臨床試験の実施可能性調査 治験またはその他の介入研究へのリクルートメント（被験者候補の選定） 治験データとしての活用（データ収集の効率化・精度向上） 分散型臨床試験（DCT）のサポート 治験の外部比較対照群（自然歴やプラセボ効果）としての活用 治療効果予測モデルや薬物動態予測などのシミュレーションを行い、精度の高い予測による被験者の安全性確保、治験の成功率向上に利用 新効能や新用法・新用量での開発を目的に、RWE 活用により治験を実施しない、もしくは治験と大幅に省略したエビデンスとして活用 製販後調査への活用 	<p>MID-NET は、以下のような調査・研究で主に利用可能であると想定しているが、No.9 の解答欄に記載した利活用目的に調査・研究の内容が合致する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> 疫学研究 臨床試験の実施可能性調査 治験の外部比較対照群（自然歴やプラセボ効果）としての活用 新効能や新用法・新用量での開発を目的に、RWE 活用により治験を実施しない、もしくは治験と大幅に省略したエビデンスとして活用 製販後調査への活用

活用可能性

13: 12 中、実際に利用された実績があるのはどちらでしょうか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<ul style="list-style-type: none"> 疾患動向調査、患者動向調査 疫学研究 最適な試験デザインの設計 臨床試験の実施可能性調査 疾患発症予測モデルや、疾患経過予測モデルなどの利用活用 製販後調査への活用 追加情報取得アプリにより、追加収集した構造化データと電子カルテ、レセプト DPC データによる DB 構築。 	<p>疫学研究、臨床試験の実施可能性調査、製販後調査・研究への活用</p>	<p>疫学研究及び製販後調査への活用にて利用の実績がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> 承認された利活用に関する情報： https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0010.html

DB 信頼性担保

14: (全般) 本年3月に発出された「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」に従った信頼性担保は可能ですか。担保がむずかしい点がある場合は、どのような点が具体的にあげてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p><u>非該当:</u> 弊社はレジストリデータではなく、電子カルテ由来のDB構築を行っている。弊社電子カルテ由来DBに関してはPMDAの医薬品データベース活用相談を実施中である。また昨年12月には、PMDA DB活用相談及びPMDA DB信頼性相談も実施をした。今後は、各種面談を踏まえて承認申請等に使えるRWD構築に務める予定である。</p> <p>(追加確認) Q: レジストリデータと電子カルテ由来のデータベースを比較した場合、主な違い(規制当局との相談、本質的に御社が考えていること両方の意味で)をご教示頂きたい。 A: 電子カルテ由来のデータベースの構築は、通常診療下で電子カルテに入力されている情報をデータベース化するという観点で行われている。まさに真の意味でのリアルワールドデータである。加えて、電子カルテ上の全検査値を保持しているので、多様の解析を可能とする。一方、レジストリデータは治験と同様に、設定された目的に対して必要な項目を収集(EDCに入力)していくという違いがある。</p>	<p><u>はい:</u> 2021年度内に対応することで準備を進めている。</p> <p>(追加確認) Q: 新たに対応が必要になり、特に難しかった点を教えてください。 A: システム改修については得意分野なのできっちりした対応が可能であるが、特にGVP対応は経験がなく、外部専門家を招いて、組織体制も含めて現在構築中である。</p>	<p><u>いいえ:</u> MID-NETについてはレジストリデータではない。そのため当該通知ではなく、「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 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)に基づきデータの品質管理作業等実施している。なお、データベースの信頼性担保の判断は利用者にて行っていただくものとなる。</p>

DB 信頼性担保

15: (格納データの品質関連) 前向きに収集されたレジストリデータと後ろ向きに収集されたレジストリデータには、それぞれどのような品質管理記録があるか教えてください。※どのような記録を品質管理記録として定義しているかの確認

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
レジストリデータではないが、電子カルテデータ由来のデータに関しては、SOPに基づき品質管理記録は適切に存在する。	<ul style="list-style-type: none"> (1) レジストリ業務手順書 (2) レジストリデータ入力者の管理と記録 (3) レジストリデータ入力日時の記録 (4) レジストリデータ管理者によるデータ確認記録 (5) 前向き収集：Cyber Oncology®で入力し、入力情報は、EMR側に自動的に同期される。 (6) 後ろ向き収集：EMR情報をCyber Oncology®に転記する形。 (7) データバリデーション作業記録 	MID-NETではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当

DB 信頼性担保

16: (手順の規定) データ利用の契約を締結する際に、業務手順、業務記録等の資料の提供、利用したレジストリデータの信頼性の担保方法について、開示していただくことは可能でしょうか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
はい： レジストリデータではないため非該当だが、弊社 SOP や手順書、業務記録、データ仕様書等の開示は可能である。	はい： 業務手順、業務記録、データ仕様書、CSV 資料を開示する。	MID-NET はレジストリデータではないため、当該質問には非該当だが、必須回答項目になるため次のとおり回答する。MID-NET 利活用の契約を締結するにあたり、MID-NET にて製造販売後データベース調査を実施する企業は GPSP に関連する資料を閲覧することが可能である。 なお、業務・手順等を規定した資料について確認されたい場合には、個別にどのような資料が必要か等を MID-NET 運営課までご相談をいただくようお願いしている。

DB 信頼性担保

17: (運営方針・体制) 個別データを適切に取り扱い、レジストリを継続して運営・管理をするために、必要な業務・手順が規定され、適切な管理・運営体制が構築されていますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
非該当 レジストリの取組は行っていないが、弊社 DB 構築、運営、管理に関する業務手順は規定されており、適切な管理・運営についても自己点	はい： 体制及び手順書、教育訓練等の準備を 2021 年度内に完了する段取りで進めている。 (追加確認) Q: 運営方針について通知の対応に苦労があれば伺いたい。体制及び手順書、教育訓練等については既に対応されているが、追加が必要であったのか、一から整理が必要であったか等、何か具体的な体制構築で難しかった点はあるか？	MID-NET ではレジストリデータの提供

<p>検、内部監査等を行い確認している。 また、研究者がレジストリ構築、運営管理される際の支援の実績もある。</p>	<p>A：一通り手順書、訓練を含めて実施している。通知上では、実施記録も含めて結果の記録が求められているが、それは抜けていた。DBのバックアップは取ってリストアする手順書はあるが、実際にリストアするという作業はそうそう発生しないため、これまで未整備な点はあった。アクションの結果の報告書まで求められている点が通信系にはない見方であると考えている。実施はしているがやり方が異なるため、やり直す必要があり、その部分の改訂を現在計画中である。</p>	<p>をおこなっていないため非該当</p>
--	--	-----------------------

DB信頼性担保

18: (運営方針・体制) レジストリの運営・管理に関わる透明性の確保のために必要な事項(利益相反、レジストリの運営主体等の構成、レジストリへの資金提供、レジストリの目的、データ等の開示)に関する方針が規定され、公表されていますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>非該当： レジストリデータの提供をおこなっていないため非該当</p>	<p>はい： 2021年度内に対応することで準備を進めている。完了後、公開予定である。 (追加確認) Q：レジストリの運営・管理に関わる透明性の確保のために必要な事項(利益相反、レジストリの運営主体等の構成、レジストリへの資金提供、レジストリの目的、データ等の開示)に関する方針については、2021年度内に対応することで準備を進めておられる状況か？ A：こういうところまで文書化して整理するという習慣がなかったため、本年度の対応である。透明性を確保するための対応なのであるか、通信系では実施していなかった対応なので、こういう仕組みを作って、データを取ってレジストリを作る段階で、実はそれに関わる体制や人も含めた利益相反についての証跡を取っておくと言うのはあまり経験がなかったため、対応を検討中である。</p>	<p>MID-NETではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当</p>

DB 信頼性担保

19: (手順の規定) レジストリデータを利用する者(規制当局がデータを閲覧する場合も含む。)のデータの閲覧方法、閲覧範囲及び閲覧できる権限について規定されていますか?また、必要に応じて下記の事項についても規定されていますか?

- ・ レジストリデータを閲覧する際の申請方法
- ・ レジストリ保有者による閲覧申請内容の適切性を判断する基準

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>非該当: レジストリデータの提供をおこなっていないため非該当 (追加確認)</p> <p>Q: 将来的に RWD 社のデータベース (CSV などのデータセットで納品された情報) を用いて製造販売後のデータベース調査や承認申請を行い、規制当局の信頼性調査を受ける必要が生じた場合、通常の治験や製造販売後データという原資料情報との照合は、どのように行われるとイメージされているか。</p> <p>A: GPSP 製造販売後 DB 調査としては、データをどのように電子カルテなどデータソースから収集し、データベースへ格納、標準化クリーニング、データセットとして出力、解析用データセット (例えば SAS) へ変更しているのか、これらのプロセスの信頼性、使用しているシステムの信頼性、データの信頼性の検証が行われているかが、手順、記録を含めて調査されると考えられている。製造販売後データという原資料情報との照合は、「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係る質疑応答集 (Q & A)」のデータの信頼性担保のための検証を行っており、データソース (原資料情報) から収集されるデータの信頼性担保の検証活動を実行もしくは計画中である。なお、通常の治験という原資料との照合は、GCP としては電子カルテ由来リアルワールドデータを薬事利用するためのガイドラインが現状当局から発出されていないので確かなことは言えないが、製造販売後データと見られるポイントは同じではないかと推察される。RWD 社では PMDA と DB 活用相談等を行っており、体制を整えている段階である。</p>	<p>はい: 2021年度内に対応することで準備を進めている。 *先ほどの手順についての記載を参照</p>	<p>MID-NET ではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当</p>

DB 信頼性担保

20: (CSV 関連) コンピュータシステムの構成に応じて下記の点について適切かつ効率的に行われていますか？

- ・ コンピュータシステムの導入又は更新時における、リスク評価に基づくコンピュータシステムバリデーションの実施
- ・ 使用するコンピュータシステムの稼働状況の確認
- ・ コンピュータシステムの仕様及び運用方法による、電磁的記録の真正性・見読性・保存性の確立

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<ul style="list-style-type: none"> ・ コンピュータシステムの導入又は更新時における、リスク評価に基づくコンピュータシステムバリデーションの実施：はい ・ 使用するコンピュータシステムの稼働状況の確認：はい ・ コンピュータシステムの仕様及び運用方法による、電磁的記録の真正性・見読性・保存性の確立：はい 	<ul style="list-style-type: none"> ・ コンピュータシステムの導入又は更新時における、リスク評価に基づくコンピュータシステムバリデーションの実施：はい ・ 使用するコンピュータシステムの稼働状況の確認：はい ・ コンピュータシステムの仕様及び運用方法による、電磁的記録の真正性・見読性・保存性の確立：はい 	<p>MID-NET は ER/ES 指針（※）も参考に運営管理を行っており、システムとその運用手順の両面で信頼性確保に努めている。したがって、次の質問に対する回答はいずれも「はい」とした。</p> <p>なお、GPSP 関連でご確認いただきたいことがあれば、MID-NET 運営課まで個別にご相談をお願いしている。</p> <p>※ER/ES 指針：「医薬品等の承認または許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針（平成 17 年 4 月 1 日薬食発第 0401022 号）」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コンピュータシステムの導入又は更新時における、リスク評価に基づくコンピュータシステムバリデーションの実施：はい ・ 使用するコンピュータシステムの稼働状況の確認：はい ・ コンピュータシステムの仕様及び運用方法による、電磁的記録の真正性・見読性・保存性の確立：はい

DB 信頼性担保

21: (CSV 関連) 使用するコンピュータシステムのセキュリティ全般が規定され、手順に従って実施されていますか? 特に、下記の事項が規定されていることを確認させてください。

- ・ コンピュータシステムを使用するユーザに対するレジストリで取り扱うデータの内容に応じたアクセス権限の範囲
- ・ コンピュータシステムを利用する者に対するコンピュータシステム全体、セキュリティの要件、レジストリ固有の取扱いに関する教育訓練
- ・ ネットワークセキュリティ

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>はい:</p> <p>システムの利用者登録、変更、利用停止などは、社内規定及び手順に従って、実施している。</p> <p>なおセキュリティについて、ISO27001(情報セキュリティマネジメントシステム)の認証を取得している。</p> <p>入力機器-サーバ間の通信について、サーバは各施設に設置しており閉域ネットワークとなる為、通信の暗号化は行っていない。弊社からサーバへのアクセスは、VPN を利用して接続している。</p>	<p>はい:</p> <p>全体の7割ほど完了しており、2021年度内に完了する予定。</p>	<p>MID-NET ではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当</p>

DB 信頼性担保

22: (CSV 関連) レジストリデータのバックアップ方法、リカバリ方法が規定され、手順に従って実施されていますか?

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>はい:</p> <p>レジストリデータではないが、弊社 DB は、バックアップとリストアのシステムとプロセスが整備されており、その手順に従って実施している。</p> <p>バックアップとリストアのプロセスが文章化され、災害復旧計画が策定されており、監査の際に提示可能である。</p>	<p>はい</p>	<p>MID-NET ではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当</p>

DB 信頼性担保

23: (手順の規定) レジストリにおけるデータの収集方法について、あらかじめ規定された調査項目を適切に収集する方法が規定され、手順に従って実施されていますか？

確認事項の例示

- ・ データの記載・入力の手順
- ・ データの記載者・入力者の明確化
- ・ データの記載者・入力者への教育訓練

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
はい： レジストリデータではないが、弊社 DB では、社内 SOP に従ってデータ収集している。	はい： 観察研究において、あらかじめ規定された調査項目を適切に収集する方法を規定し、手順に従って実施している。	MID-NET ではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当

DB 信頼性担保

24: (手順の規定) 収集されたデータが、レジストリ保有者によりあらかじめ規定された手順に従って取り扱われていますか？また、情報源から収集されデータベースに入力されたデータが、あらかじめ規定した手順に従い固定された上で保管されていますか？

確認事項の例示

- ・ レジストリには機微情報が含まれるため、閲覧及び利用者への提供におけるデータの匿名化に関する方法
- ・ データクリーニングの手順（データクリーニングを行った結果、発生した疑義事項を情報源に確認する手順も含む。）
- ・ データの修正履歴を記録する手順
- ・ データをコード化する手順
- ・ データを固定する手順

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
非該当： レジストリデータの提供をおこなっていないため非該当	はい： 手順と実施記録を保管している。	MID-NET ではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当

DB 信頼性担保

25: (手順の規定) モニタリングが実施されている場合、あらかじめ手順が規定され、手順に従って実施されていますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
非該当： レジストリデータの構築をおこなっていないため非該当	はい： (追加確認) Q：ここでのモニタリングとは、通常でいう SDV 的なもの、つまり、連携している電子カルテなどの閲覧を含んでいるとの理解で正しいか？ A：レトロスペクティブに集める場合は、電子カルテの記載と Cyber Oncology®の相違を見ている。プロスペクティブに取っている場合は、直接入力であるので、モニタリングでは Cyber Oncology®上での抜けモレの確認である。	MID-NET ではレジストリデータの提供をおこなっていない

	<p>Q：実際の臨床試験では信頼性担保のために費用のかかる手順だが、モニタリングでSDVは全数チェックか、または決められた一部の重要項目のみか？不整合のチェックはプログラムで検出されているか、一部人によるチェックが入るか？また、これらの作業（サイト及びデータセンター）はCROを利用されておられるのか、自社で実施されておられるのか？</p> <p>A：基本は全数チェック。プログラムでチェックできるものはその場でwarningが出る。システムの的にチェック出来ないものについては、担当者がチェックする。例えば病理検査が複数ある場合のどれを採用したのかの確認、単純に考えれば日付が直近のものだろうと考えるが、病理部が出してきた情報と、放射線画像撮影結果の両方があり、後者は早く出てきたりして、どちらを使ったのか分からない場合など、システム上で確認するのは難しいため、アブストラクターが先生に確認して進めている。サイト及びデータセンターはCROに委託して進めている。レギュラトリーグレードにあげるためには必要と考えている。とりあえず十分高品質なグレードを実現するためにこういった仕組みが必要かをまず考え、そのあと効率化・コストの観点も踏まえて不要なものをカットしていくという方針でいる。</p>	<p>いため非該当</p>
--	---	---------------

DB 信頼性担保

26: (CSV) 情報源の電子カルテ等からコンピュータシステムにデータを反映させる仕組みがレジストリに構築されている場合、コンピュータシステムが設計とおりに稼働し、情報源のデータがコンピュータシステムに移行されていることを確認していますか、また、情報源の電子カルテ等の更新、コンピュータシステムの入力項目の変更等がデータの反映に影響を及ぼしていないことを確認させてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>非該当： レジストリデータの構築をおこなっていないため 非該当</p>	<p>はい： 「コンピュータシステムの入力項目の変更等がデータの反映に影響を及ぼしていないことを確認させてください。」という記述は、レジストリとして固定されたデータセットに対し、コンピュータシステムの入力項目の変更等が影響を及ぼしていないことの確認という理解で良いか？ (追加確認) Q：こちらは通知から引用してきた質問事項で、当グループとしてはデータ連携（つまり電子カルテからコンピュータシステムに移るプロセス）に影響していないか、という文脈で理解していた。</p>	<p>MID-NET ではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当</p>

	<p>A：治験であると EDC に入力すれば固定されていくと思うが、Cyber Oncology®の場合は日常診療で使っている RWD であるため、日々変更している（どんどん追記されて患者の状態がリアルタイム反映されている）。ある時点でのスナップショットは保持されている。しかしながら、次のスナップショットではデータは更新されて保持されている。差分は提出した企業にわかるようにしている。その仕組みで良いと考えている。</p> <p>Q：データの入力終了しており、固定された患者のデータについては、入力項目が増えた場合は、影響しないようにシステム変更されていると考えるがいかがか？</p> <p>A：固定データに関しては、コンピューター上のデータベースであるので、アクセスは可能であるし、変更も可能である。ここでは信頼性を保証するために、誰が何時どのような目的でアクセスしたかについて記録している。また変更については変更の記録と共に全て追跡される、そういう仕組みを作っている。</p> <p>Q：例えば連携する電子カルテがバージョンアップした場合、Cyber Oncology®も対応させる必要があるとの質問であったかと思うが？</p> <p>A：そのあたりは問題なく対応している。</p>	
--	--	--

DB 信頼性担保

27: レジストリデータを承認申請資料に利用する場合、固定されたデータから利用するデータを適切に抽出する手順があらかじめ規定され、手順に従って実施することができるか確認させていただきたい。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
非該当： レジストリデータの構築をおこなっていないため非該当	はい	MID-NET ではレジストリデータの提供をおこなっていないため非該当

DB 信頼性担保

28: (記録の保存) 承認申請資料の根拠資料としてレジストリデータを使用させていただく場合、当該レジストリデータの保管の方法と保管期限について教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
レジストリデータの提供をおこなっていないため非該当(電子カルテ DB を使用する場合は、手順書及び依頼者との契約に従った方法と期限で保管を行う。)	<p>(1) 保管の方法: 以下①～③の整備を2021年度内で行う予定。</p> <p>① 運営・管理体制の構築</p> <p>② 透明性確保(利益相反、レジストリの運営主体等の構成、レジストリへの資金提供、レジストリの目的、データ等の開示)に関する規定作成と公開</p> <p>③ レジストリデータの閲覧に関する方針: 閲覧する際の申請方法及び申請内容の適切性を判断する基準の策定</p> <p>(2) 保管期限</p> <p>保管期限については、制限を定めていないため、契約時に定めている。</p>	<p>MID-NET はレジストリデータではないため、当該質問には非該当だが、必須回答項目のため次のとおり回答する。分析用データセット及びMID-NET システムから持ち出した統計情報、利活用者から保管依頼のあったデータは契約書に記載されている保管期間までPMDAのデータセンター内にて保管する。</p> <p>また、持ち出した統計情報についても利活用者が契約書に記載されている保管期間まで利活用者側で保管することができる。</p>

DB 信頼性担保

29: (データ加工・解析) データを分析するために、データソースの加工や解析を(DB事業者側で)実施していますか。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
はい 弊社DBからデータを切り出して解析を行いご提供す	はい データソースの加工までを現在行っている。	いいえ (コメント) MID-NET システムから抽出したデータは利用する区分によって、DB事業者側の対応が異なる。

<p>ることも可能で、30件ほど実績がある。</p>	<p>解析は、現在CRO側で行っている。</p>	<p>「製造販売後調査」及び「製造販売後調査以外の調査（分析用データセットあり）」の区分にて得られたデータについては、加工せず、抽出されたデータセットをオンサイトセンター内で利用できる。</p> <p>「製造販売後調査以外の調査（分析用データセット利用なし）」の区分にて得られたデータについては、利活用者が作成した条件設定等のプログラムを用いて、DB事業者がプログラムを実行させ、得られた集計表のみを利活用者に提供する。なお、詳細については、適宜MID-NET運営課にご相談いただくことをお願いしている。</p>
----------------------------	--------------------------	--

DB信頼性担保

30: (29で「はい」の場合) 保有データについて、あらかじめ規定された手順及び計画に従って統計解析を実施することはできますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p>はい： 規定された手順及び計画に従った統計解析は可能であり、受託経験がある。なお、統計解析の専門家も多数所属しており、解析計画書の作成も弊社でサポート可能である。</p>	<p>①データソースの加工までを手順化している。 ②解析は、今後の展望となっている。</p>	<p>非該当</p>

個人情報保護、匿名性担保

31: (個人情報保護法の順守)

個人情報の保護に関する法律その他適用される規制に従って、レジストリデータを提供している患者の同意に関する要件及び手順が規定されていますか？

RWD-DB	PRIME-R	MID-NET
<p>非該当</p> <p>レジストリデータの提供を行っていない。</p> <p>ただし、電子カルテデータは、法令順守して収集を行っている。</p>	<p>はい (追加確認)</p> <p>Q: 個人情報の保護及び匿名性担保については規制上難しいところがあると思うが、個別の施設契約で電子カルテとの連携システムを提供するものであると理解している。Prime-R社から見た場合、情報を匿名化することは難しいようにも感じていたが、Cyber Oncology®内で一律システム化して匿名加化されていると理解した。そのため、データ利用者はその過程で電子カルテまで戻ることはいない。Prime-R社で匿名加工をされていて、第三者が利用する場合には個人情報まではたどれないと理解した。この理解で正しいか？</p> <p>A: そのとおりである。Cyber Oncology®内で一律匿名化されている。そのため、利用者側が個人情報に戻ることは出来ない。Cyber Oncology®内では匿名加工 ID</p>	<p>いいえ</p> <p>MID-NET はレジストリデータではないため非該当であるが、対応状況について以下のとおり回答。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MID-NET で利活用者が利用できるデータは、本人の名前、住所及び患者番号の削除や、生年月日や受診日等を一律にずらす処理又は生年月日の情報を生年月月に置換する処理が実施されており、この処理においてデータベースとの対応表は作成されないため、基本的に個人を識別するものではない。また、MID-NET は独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成 14 年法律第 192 号）第 15 条に基づく運営するものであることから、法律の規定上は、MID-NET における情報の収集、提供およびその利活用にあたって、あらかじめ本人の同意を得ることは必要とされていない。 ・ ただし、MID-NET では機微な情報を取り扱うことに十分に配慮し、以下の対応を行っている。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 協力医療機関において、診療情報の利用目的を掲示などにより公表する。また、本人が自身の診療情報が利用されることを拒否する機会を確保する。 ✓ PMDA において、利活用状況に関する情報公開を行う。 ・ さらに、MID-NET の利用者に対しては以下のようなルールを課している。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 利用目的や利用環境について事前に審査を受けなければならない。 ✓ 限られた場所でしかデータの閲覧や解析を行うことができない。 ✓ 結果を公表する際、患者数の集計値が少数の部分はマスクしなければならない。 <p>(追加確認)</p>

	<p>と患者 ID は結び付けられる。SDV のために個人情報にたどり着くには病院のシステムに入らないといけない。そのため、外部とリンクしていないので非常にセキュリティの高い格納手段になっている。匿名加工された ID と臨床データがデータセットになって製薬会社に渡すが、どう頑張っても個人情報にはたどり着けない。そういう整理で個人情報保護法の順守の観点で問題ないことになる。</p>	<p>Q:仮に DB 化する時点で記載頂いたような処理をかける場合であっても、データ品質、特に DI の確認などの観点から、DB 事業者としては原資料（つまり協力医療機関に存在した診療録や、レセプトなどの情報）に戻る術が何かしらあるのではないかと想像したのだが、いかがか。</p> <p>A:統合データソースから抽出し、データセンターへ転送される際に匿名化処理されたデータについては、匿名化処理した前後の対応表は作成されないため、事業者としても確認することはできない。そのため MID-NET から抽出されたデータから電子カルテデータ等の原資料に戻る術はない。一方で、データの信頼性担保については「MID-NET®の概要が簡単にわかるリーフレット」 (https://www.pmda.go.jp/files/000233711.pdf) に記載しているとおり、利活用者がデータセンターで取り扱うデータではなく、各協力医療機関に設置している統合データソース及び病院情報システムからそれぞれデータを抽出して件数及び内容の確認作業等を定期的に行っている。ただし、病院情報システムのデータはデータを保有する病院側に確認を依頼しており、MID-NET 運営課は直接閲覧していない。</p> <p>Q:「本人が自身の診療情報が利用されることを拒否する機会を確保する」対応をおこなっておられるとのことだが、その時点は何時を意味しているのか？</p> <p>A:協力医療機関において、診療情報の利用目的を掲示等により公表している。それらを確認していただいたうえで、患者本人が自身の診療情報の利用を拒否できるような機会を設けている。なお、診療情報の利用を拒否した患者の情報は、拒否の申出があった時点以降から、利活用が停止される。ただし、拒否の申出があった時点で既に利活用されている情報については、匿名化された後の情報で患者を特定することはできないため利用を停止することはできない。</p>
--	---	---

個人情報保護、匿名性担保

32: (個人情報保護法の順守)

(同意取得がなされている場合) 必要な情報を記載した説明文書が作成されていますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
はい 法令に基づいた情報公開に加え、オプトアウトも対応	はい	非該当

個人情報保護、匿名性担保

33: (個人情報保護法の順守)

第三者 (モニタリングを実施するモニター、監査を実施する監査担当者、規制当局等) が情報源に保管されている原資料等の閲覧をする可能性がある場合は、必要に応じて当該説明文書にその旨が記載されていますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
非該当 法令に基づいて、匿名加工情報として収集を行っているため、原資料に戻ることが出来ない。	はい	非該当

個人情報保護、匿名性担保

34: (匿名加工)

匿名加工したデータに対してどのような安全管理対策を行っていらっしゃいますか？ (例：社内／社外への情報漏洩防止措置・情報漏洩時対応手順、手順書でデータの取り扱いを規定等)

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p><u>はい</u> 社内／社外への情報漏洩防止措置・情報漏洩時対応手順、手順書でデータの取り扱いを規定等などの対策はすべて実施している。社内 SOP に従って対応している。</p>	<p><u>はい</u> 手順書の中で情報漏洩防止措置・情報漏洩時対応手順、データ取扱い手順を規定</p>	<p><u>非該当</u></p>

個人情報保護、匿名性担保

35: (匿名加工)

個人情報の保護に関する法律その他適用される規制に従って情報を加工されているかと思いますが、その他に業界団体や各会社で定めている事項はございますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p><u>はい</u> RWD社として、個人情報の保護に関する法律その他適用される規制に従って加工の手順を定めて加工をしている。加えて、RWD社は認定個人情報保護団体である医療データベース協会にも加入しており、協会の定める指針にも沿っていることを確認している。</p>	<p><u>いいえ</u></p>	<p><u>非該当</u></p>

規制当局とのコミュニケーション

36: 製造販売業者と一緒に医薬品医療機器総合機構への対面助言に参加されたご経験はございますか（レジストリ信頼性調査相談、データベース活用相談、データベース信頼性調査相談、等）。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<p><u>はい</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売業者と一緒に疫学調査相談、レジストリ信頼性調査相談の経験あり ・RWD 社独自にデータベース活用相談の経験あり 	<p><u>いいえ</u></p> <p>2022 年度から予定あり</p>	<p><u>いいえ</u></p>

規制当局とのコミュニケーション

(36 がはいの場合のみ)

37-1: 実施した相談区分、タイミングや理由、実施した結果期待した助言が得られたか？良かった点、PMDA 側に改善してほしい点があれば教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<ul style="list-style-type: none"> ● 疫学相談：2020 年 7 月対面助言、製造販売後 DB 調査の計画、データ収集の仕組み等の相談 ● レジストリ調査信頼性相談：2020 年 8 月対面助言、製造販売後 DB 調査のデータ収集の仕組み及びデータの信頼性の相談 ● 疫学相談：2021 年 8 月対面助言、製造販売後 DB 調査に向けたアウトカムバリデーション調査計画の相談 ● DB 活用相談：2021 年 8 月事前面談、11 月対面助言予定、弊社 DB の PMS への利活用の適切性 <p><良かった点></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 弊社の新規システムである診療支援アプリケーション WCS (Wisdom Cultivator System という追加情報収集システム) を利用して Investigator に追加情報のみを入力、提出いただき、既往歴合併症検査値併用薬は電子カルテレセプト DPC データを医療機関から提出いただくことで、統合した DB を構築して製造販売後 DB 調査を実施することに合意頂けた点 	<p>非該当</p>	<p>非該当</p>

<ul style="list-style-type: none"> • WCS のデータの信頼性担保について助言を頂き、助言を踏まえてデータの信頼性担保のための活動を計画できた点： （追加確認：具体的な助言内容について） WCS は、通常カルテに入力されないが製造販売後調査で必要になるような情報を入力してもらうためのアプリケーションであり、通常の RWD とのハイブリットのデータセットになる。データの抽出及び格納時に意図しないデータ変換が行われていないか、検証を行っている。RWD 社では原資料との照合（いわゆる SDV）はできない為、抽出データの信頼性については医師に一筆頂く運用としている。一方、入力データについては、ALCOA 原則に従って、過去にさかのぼって入力されないよう、診察時に入力してもらうように徹底をお願いしている。この点で信頼性担保を説明し、合意されている。 • アウトカムバリデーション調査において確認したい定義の精度について助言を頂けた点： （追加確認：具体的な助言内容について） アウトカムが検査値でなかったのが指摘を受けた。データ利用先の製薬会社と協力して調査計画を作成し、合意を得た。 • 事前面談を通じて対面助言での相談事項が明確になる点 <p>（追加確認） Q: PMDA の対応について、昨年と今年の相談で何か変わったと思われる点はあるか。 A: RWD 社ではこれまで、疫学相談、レジストリ相談、DB 活用相談、DB 信頼性調査相談を実施しており、適時対応している。DB 活用相談及び DB 信頼性調査相談では、正式な対面助言の直後にオープンな非公式の意見交換の時間を設けて頂けており、双方の疑義をクリアにしたり、方向性を確認したりすることが出来てとても有用であると感じている。</p>		
--	--	--

規制当局とのコミュニケーション

(36 がいいえの場合のみ)

37-2: 実施していない特段の理由があれば、教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
非該当	承認申請に必要な体制や規定等の整備が2021年度内に完了するため。	MID-NET事業はDB運営事業者としてデータの提供のみ行っており、利用者の調査研究の計画立案に関与していないため、対面助言には参加していない。

規制当局とのコミュニケーション

38: 御社のDBに対するPMDAの信頼性調査の経験がございますか？

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
いいえ 製造販売業者による再審査申請がまだ先のため、経験はないが、対応は可能。	いいえ	信頼性調査の対象は基本的に製造販売業者になるため回答できないが、利用している製造販売業者が信頼性調査を受ける場合には、製造販売業者の求めに応じてMID-NET運営課はDB事業者として必要な協力を行う。

規制当局とのコミュニケーション

(38 がいの場合のみ)

39: 調査における御社の関わり（データを用いて申請等した製薬企業との分担の想定など）を教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
非該当	非該当	非該当

規制当局とのコミュニケーション

40: DB に関して PMDA とコミュニケーションを取る際に製薬企業にサポートしてほしい点があれば教えてください。

RWD-DB	PRiME-R	MID-NET
<ul style="list-style-type: none"> RWD を臨床開発、薬事申請に利活用するための具体的な案件をもとに PMDA は RWD の臨床開発への利活用について PMDA DB 活用相談や DB 信頼性調査相談にのっていただけると先日の PMDA DB 相談事前面談にて確認したので、具体的な案件を頂き、PMDA とコミュニケーションしたい。 レジストリデータを薬事申請に用いる際のガイドラインは発出されているが、電子カルテ由来 RWD などの DB を薬事申請に用いる際のガイドラインは発出されていない。業界団体として PMDA にガイドライン作成、発出に向けた EFPIA、PMDA 及び弊社など DB 事業者による検討委員会を設立して活動して頂きたい。 <p>(追加確認) Q: 製薬企業としては、まず開発デザイン段階で当局とコンセプトを合意して、その後、RWD 社からデータを購入してから利用という段取りになると思われる。対面助言の段階（従って、まだデータを実際に購入するかどうか確定していない段階）で、具体的な助力を頂く方法はあるか。</p>	<p>PRiME-R 社のシステムは、電子カルテと相互に連携して RWD を DB 化する仕組みである。このようなシステムにおいて、レジストリデータの信頼性を担保する観点から配慮すべき種々の手順や体制について PMDA の助言を期待している。2022 年 2 月頃を目途にコミュニケーションの橋渡しを製薬企業にお願いしたい。</p>	<p>MID-NET システムや MID-NET にて利用できるデータの特徴等について、HP に掲載されている内容を中心に MID-NET に関する理解を十分に深めていただきたい。</p>

<p>A: データセット購入以前に、こういった観点でデータベースを利用できるかについて、PMDA との相談を含めて協力可能である。企業によって RWE の経験に差があり、また、データベースによって利用方法が相当異なることから、RWD 社では計画段階から相談に応じている。</p> <p>Q: RWD としては電子カルテベースの情報の方にアドバンテージがある部分もあると思われるが、レジストリデータと比べて、電子カルテ由来のデータベースに対するガイドラインの発出が難しい理由（発出が遅れた理由）が想定されるか。製薬業界団体でも透明性の観点で必要と思われるため、ハードルがあるのであれば理解したい。</p> <p>A: データベース事業者間でデータベース構築の仕方が違うので、データベースの構築を標準化するうえでハードルがある。</p>		
--	--	--

謝辞

本書の作成に際して多大なご支援を頂きましたリアルワールドデータ株式会社（RWD社）、新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社（PRiME-R社）、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 MID-NET 運営課の皆様に深く感謝いたします。