

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

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領を参照するにあたっては、以下の点に留意してください。

- － 本記載要領は、「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) に製造販売後データベース調査が規定されたことを踏まえ、医薬品の製造販売業者等が製造販売後データベース調査実施計画書を作成する際の参考として提示するものです。
- － 本記載要領は、代表的な調査デザインである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を例にあげ、調査の透明性及び再現性の担保、並びに結果の科学的妥当性を示すために必要な情報が不足なく記載されるように考慮して作成しています。
- － 本記載要領の構成に沿うことが困難な場合には、必ずしも本記載要領と同じ構成の製造販売後データベース調査実施計画書を作成する必要はありませんが、本記載要領で述べる内容を参考に、選択した調査デザインに合わせて必要な情報が含まれるよう留意してください。

製造販売後データベース調査実施計画書

〇〇〇〇[調査の標題]

ver. 〇〇.〇[版数]

20〇〇年〇〇月〇〇日[日付]

〇〇株式会社 [申請者所属機関]

表紙の記載要領

- 表紙には以下の内容を含めること。
 - 調査の標題：
 - ◇ 調査の内容が端的に理解できるよう、調査に用いる医療情報データベースの名称、注目する曝露、アウトカム、調査のデザインを含めること。
 - ◇ 比較対照群を設定する場合は、どのような集団を比較対照に用いるか明確となるよう標題に含めること。
 - ◇ 調査の対象となる患者集団を限定する場合（小児等）は、その旨が明確となるよう標題に含めること。
 - 版数（バージョン）：調査実施計画書の改訂を行う度に、版数を適切に更新すること。
 - 日付：調査実施計画書の版数管理に合わせて、確定の日付を記載すること。
 - 申請者の所属機関名

目次

1. 調査実施計画書更新履歴	2
2. 品目の概要	3
3. 調査の対象となる検討事項	5
4. 調査実施計画の概要	6
5. 用語の定義	7
6. 略語の定義	8
7. 調査の工程	9
7.1. 調査の工程表	9
7.2. 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	10
7.3. 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	10
7.4. 結果の公表	10
8. 調査実施のための組織体制	11
8.1. 調査実施体制図	11
8.2. 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲	11
9. 調査の目的（リサーチ・クエスチョン）	12
10. 調査の背景	13
11. 調査に用いる医療情報データベースの概要	14
12. 調査を行う事項	16
13. 調査の方法	17
13.1. 調査の対象期間（データ期間）	17
13.2. 調査のデザイン	17
13.3. 調査の対象者の範囲	18
13.4. 曝露・対照の定義及びそれに用いる事項	19
13.5. フローチャート	20
13.6. アウトカムの定義及びそれに用いる事項	22
13.7. 共変量及びそれに用いる事項	23
13.8. バリデーション	24
13.9. 解析を行う項目及び方法	25
14. 調査の対象者の数及び設定根拠	32
15. 調査の限界	33
16. 記録の保存	34
17. 引用文献	35
18. 付録	36

=====

全般的な記載要領

- 調査実施計画書中の章番号は第 4 レベル（1、1.1、1.1.1、1.1.1.1、1.1.1.2 等）までとし、全ての章に適切なタイトルを付けること。

例：1. 調査実施計画書更新履歴

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という）に提出済みの調査実施計画書に改訂を行う場合、章番号の変更は行わないこと。新たに章を追加する場合は、最終章の後に新たな章を追加すること。

フッターの記載要領

- フッター：ページ番号を入れること。

目次の記載要領

- 「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）を記載すること。
- 調査のデザインに応じて調査実施計画書に記載すべき事項は異なるため、調査毎に適切な章立てを検討すること。
 - 本記載要領の章立ては、コホートデザインの調査を実施する場合を想定して策定している。
 - コホートデザイン以外の調査デザインを用いる場合は、必要に応じて章立てを変更すること。特に、13 章に記載する内容はデザインに合わせて適切に変更すること。例えば、ネステッドケース・コントロールデザインの場合は 13.4 章は「ケース・コントロールの定義及びそれに用いる事項」、13.6 章は「曝露の定義及びそれに用いる事項」とすることがよい。この場合、13.4 章「ケース・コントロールの定義及びそれに用いる事項」の記載要領は、13.6 章「アウトカムの定義及びそれに用いる事項」の記載要領を参照すること。

1. 調査実施計画書更新履歴

ver	確定日/ 更新日	変更内容	変更理由
1.0	20〇〇年 〇〇月〇〇日	—	—
〇.〇	20〇〇年 〇〇月〇〇日	〇〇	〇〇

調査実施計画書更新履歴の記載要領

- 調査実施計画書を確定した日付を記載すると共に、確定した後に変更が必要となった場合には変更過程を記録するため、更新日、変更内容の概要と変更理由を記録すること。
- 「調査実施計画書更新履歴」は表形式で示すこと。
- 「調査実施計画書更新履歴」には以下の内容を含めること。
 - 版数（バージョン）：版数を記載すること。版数は、調査実施計画書の改訂に合わせて適切に更新すること。
 - 確定日/更新日：調査実施計画書の版数管理に合わせて、確定の日付を記載すること。
 - 変更内容：章、節、項番号並びにタイトルと共に、変更内容を端的に記載すること。
 - 変更理由：調査実施計画書を確定した後に変更が必要になった場合は、変更理由を記載する。
- PMDA に提出済みの調査実施計画書の内容を変更して再提出をする際には、「調査実施計画書更新履歴」とは別に、調査実施計画書中の変更点を明確にするため、PMDA に最後に提出した版の記載と最新の版における変更後の記載について新旧対照表を作成し、付録とすること。

2. 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			

=====

品目の概要の記載事項

- 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こと。
- 「品目の概要」には以下の内容を含めること。
 - 承認年月日：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は空欄とすること。
 - 薬効分類：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は予定される薬効分類を記載すること。
 - 再審査期間：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は空欄とすること。
 - 承認番号：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は空欄とすること。
 - 国際誕生日：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は空欄とすること。
 - 販売名
 - 有効成分
 - 含量及び剤型：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は、予定される承認内容をすべて記載すること。承認事項一部変更承認申請の場合は、その対象部分に下線を引くこと。
 - 用法及び用量：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は、予定される承認内容をすべて記載すること。承認事項一部変更承認申請の場合は、その対象部分に下線を引くこと。

- 効能又は効果：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は、予定される承認内容をすべて記載すること。承認事項一部変更承認申請の場合は、その対象部分に下線を引くこと。
 - 承認条件：製造販売承認取得前に調査実施計画書を作成する場合は空欄とすること。なお、既に付与されている承認条件があれば、対象となる効能・効果との関連を明示した上ですべて記載すること。
- =====

3. 調査の対象となる検討事項

=====

調査の対象となる検討事項の記載要領

- 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こと。
- =====

4. 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	

調査実施計画の概要の記載要領

- 「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」の各項目について、その内容を簡潔に記載すること。記載順は、調査実施計画書内の章立て順に合わせる。
- 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こと。

5. 用語の定義

(アルファベット・五十音順)

用語	定義
〇〇	〇〇

用語の定義の記載要綱

- 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こと。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こと。
- 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、定義すること。
- 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こと。
- 「用語の定義」は表形式で示すこと。

6. 略語の定義

(アルファベット・五十音順)	
略語	正式用語
〇〇	〇〇

=====

略語の定義の記載要領

- 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こと。略語は調査実施計画書内で一貫性を持って使用すること。
- 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こと。
- 略語の定義は表形式で示すこと。

=====

7. 調査の工程

7.1. 調査の工程表

調査の工程表の記載要領

- 製造販売後データベース調査の実施に関係するマイルストーンのおおよその予定時期を記載すること。
 - 予定時期は、想定される年月又は承認予定日を起点（0 日等）とした経過日数、月数、あるいは年数等で記載すること。
 - 例えば、下記のようなマイルストーンを示すこと。
 - 品目の承認時期
 - 調査実施計画書の確定時期：疫学調査相談等を踏まえ、調査を開始する前に調査実施計画書を確定する時期を記載すること。
 - 集積状況の確認時期：データベースに集積されている症例数等を確認する時期を記載すること。
 - 解析時期：中間解析等の複数回の解析を実施する場合には全ての解析時期を記載すること。
 - 調査結果報告書の作成時期：本調査実施計画書に基づき実施した製造販売後データベース調査に関する調査結果報告書の作成時期を記載すること。
 - PMDA への報告時期：PMDA への調査結果報告書の提出時期を記載すること。
 - 再審査期間の終了時期：承認後に記載すること。
 - 解析時期は、データベースの特徴、規模等を踏まえ、解析に十分な症例数について予め精査した上で設定すること。必要症例数の確保に懸念等がある場合には、データベースに集積されている調査対象の症例数について確認する時期を予め設定し、必要に応じて調査計画を見直すこと。
 - PMDA への報告時期より前に、解析結果から安全性に関する懸念が明らかとなった場合は、迅速に PMDA へ報告すること。
-
-

7.2. 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

=====
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の記載要領

- 医薬品リスク管理計画書に記載した内容を記載すること。
- =====

7.3. 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

=====
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の
記載要領

- 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
準を記載すること。
- =====

7.4. 結果の公表

=====
結果の公表の記載要領

- 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こと。
- =====

8. 調査実施のための組織体制

8.1. 調査実施体制図

調査実施体制図の記載要領

- 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こと。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こと。
- 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こと。
- 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こと。
- 医薬品リスク管理計画書の別紙と同じ場合には、その旨を記載すること。

8.2. 業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲

業務を受託した者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲の記載要領

- 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こと。

9. 調査の目的（リサーチ・クエスチョン）

調査の目的（リサーチ・クエスチョン）の記載要領

- 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こと。
 - リサーチ・クエスチョンは PICOT の要素を含めて記載すること。
 - Patient：調査の対象集団
 - Intervention / Exposure：調査の対象となる曝露
 - 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）
 - 目的（リサーチ・クエスチョン）が複数ある場合は、原則、目的（リサーチ・クエスチョン）毎に、調査実施計画書を作成すること。
-

10. 調査の背景

調査の背景の記載要領

- 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、なぜ製造販売後調査として製造販売後データベース調査を実施するのかを明確にすること。
 - 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こと。
 - 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こと。
-

11. 調査に用いる医療情報データベースの概要

調査に用いる医療情報データベースの概要の記載要領

- 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。
- 段階的に解析を行う場合には、解析毎に、解析の予定時期、対象とするデータ期間、データをロックする予定時期を記載すること。
- 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こと。
 - 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）について記載すること。
 - 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こと。
 - 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こと。
 - 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こと。
 - 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こと。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、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毎に列記すること。ただし、コードの場合はコードの種類を併記すること（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
- =====

12. 調査を行う事項

調査を行う事項の記載要領

- 「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こと。必要に応じて付録表に記載することでも差し支えない。
-

13. 調査の方法

13.1. 調査の対象期間（データ期間）

調査の対象期間（データ期間）の記載要領

- 「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こと。

13.2. 調査のデザイン

調査のデザインの記載要領

- 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）を記載すること。
- 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こと。
- 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こと。
- 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こと。

13.3. 調査の対象者の範囲

調査の対象者の範囲の記載要領

- 「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こと。
 - 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、適格基準（組み入れ基準や除外基準）として定義すること。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こと。
 - 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こと。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と。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こと。
 - 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）を明確にすること。
 - 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こと。
-

13.4. 曝露・対照の定義及びそれに用いる事項

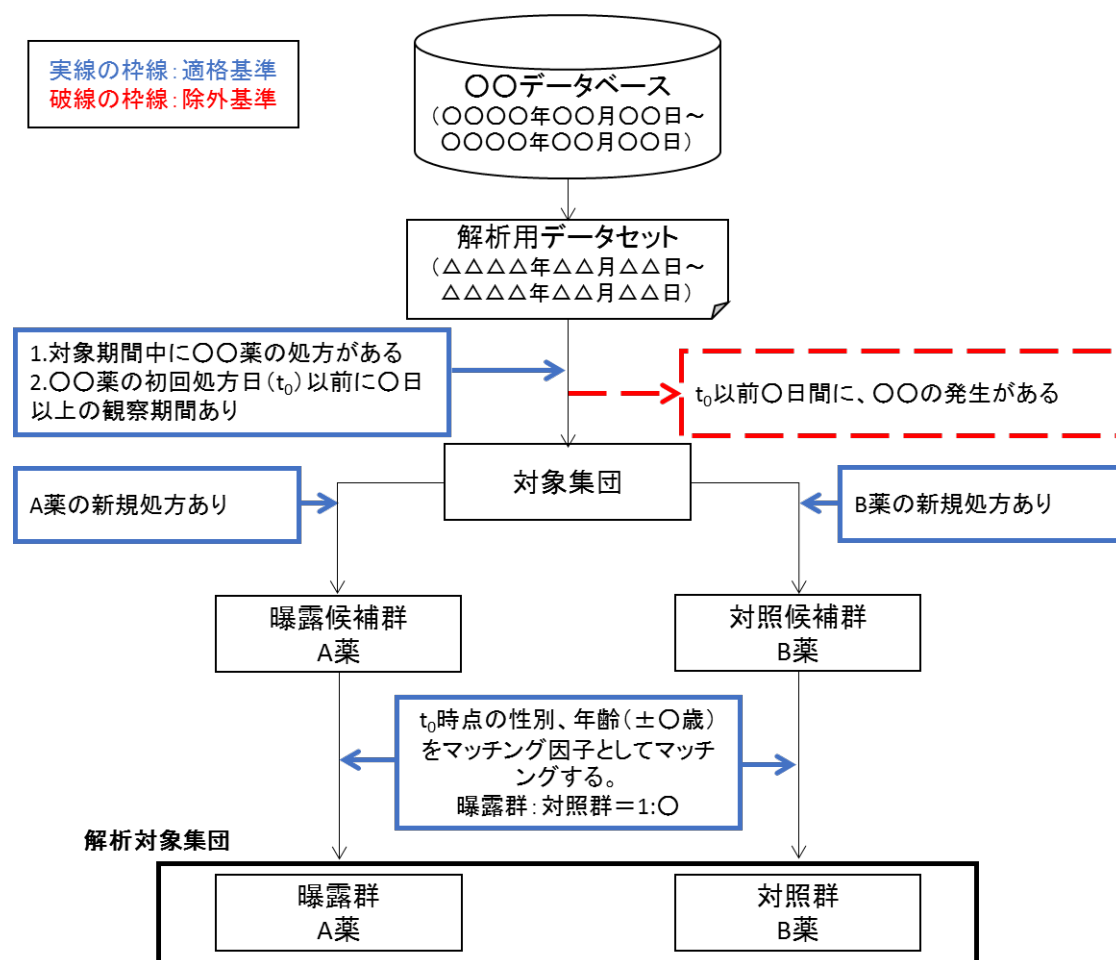
曝露・対照の定義及びそれに用いる事項の記載要領

- 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共に、必要に応じて曝露の定義を図示すること。
 - 比較対照として、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こと。また、比較対照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こと。
 - 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こと。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と。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こと。
 - 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）を定義すること。
 - コホートデザインにおいて、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共に、マッチングの必要性や適切性について記載すること。
 - 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）を記載すること。
 - 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こと。
-

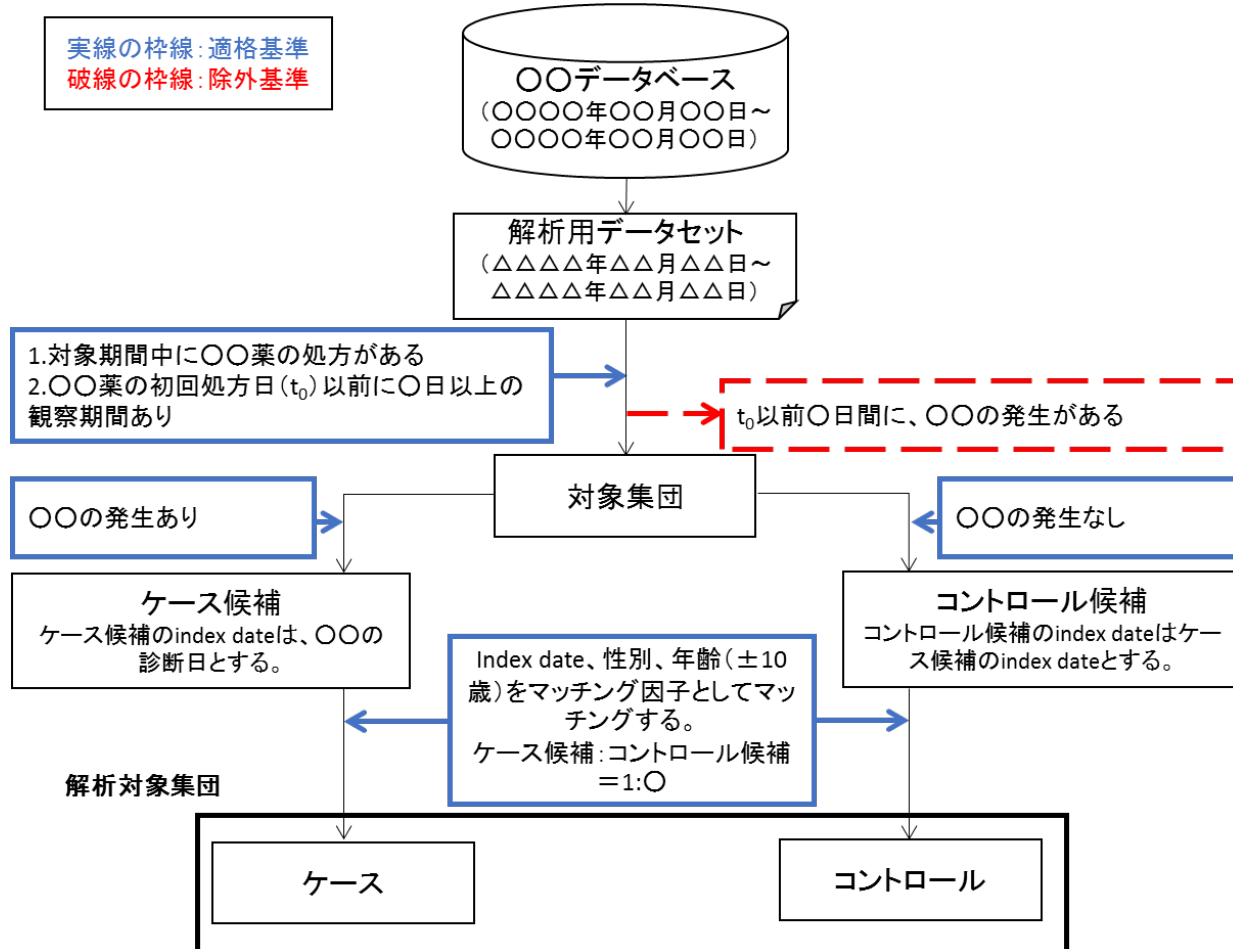
13.5. フローチャート

フローチャートの記載要領

- 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）を記載すること。
- 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・コントロールの場合はケース、コントロールの選択までを図示すること。
- 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こと。
- フローチャートの例を以下に示す。
 - ・ コホートデザインのフローチャート（例）



・ ネスティッドケース・コントロールデザインのフローチャート（例）



※定義によって、記載内容は異なる。また、イメージを示すためにデザインはシンプルにしており、上記の解析対象集団選択のフローが適切であることを示しているものではない。

13.6. アウトカム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の記載要領

- 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共に、必要に応じてアウトカムの定義を図示すること。
 - 本調査の目的（リサーチ・クエスション）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こと。
 - 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こと。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と。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と。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こと。
 - 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る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こと。
 - 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こと。
 - 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こと。
 - 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こと。
-

13.7. 共変量及びそれに用いる事項

共変量及びそれに用いる事項の記載要領

- 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こと。
 - 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こと。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と。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と。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こと。
 - 各共変量を測定する起点日と期間を記載すること。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、ネスティッドケース・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）を設定すること。ただし、当該期間の設定はデザイン毎に異なるため、適切な期間を設定すること。
 - 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こと。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共に、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）を記載すること。対処方法がない場合には、調査の限界として明記すること。
 - 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こと。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共に、その方法を用いることが適切である理由も説明すること。
-

13.8. バリデーション

バリデーションの記載要領

- 調査で設定した全ての定義について、バリデーションスタディ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スタディ実施予定の有無を記載すること。
 - バリデーションスタディ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スタディの実施の有無について明記すること。
 - バリデーションスタディを実施する場合は、計画の概要を記載するか、実施計画書等を付録とすること。付録とする場合、本章にはその旨を記載すること。
 - バリデーションスタディを実施しない場合は、実施しない場合であっても適切な調査が実施可能と判断した理由を記載すること。
 - 既存のバリデーションスタディ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スタディ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スタディ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こと。
-

13.9. 解析を行う項目及び方法

=====

解析を行う項目及び方法の記載要領

- 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こと。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こと。
- 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こと。
- 欠測値や外れ値の取り扱いを記載すること。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こと。
- 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こと。
- 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こと。
- 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共に、それらを使用する理由を記載すること。
- 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こと。
- 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こと。
- 解析は下記のように区別して記載すること。
 - 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こと。
 - 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こと。
 - 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こと。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こと。
 - 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こと。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こと。
 - 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こと。
- 調査結果報告書に記載予定の主要な結果に関する図表（値は空欄でよい）を示すこと。これらの図表は付録としてもよい。結果に関する図表の示し方については

以下を参考にすること。

主要な結果に関する図表の例示

- 下表に示す代表的なデザインについて、効果指標等の結果を報告する際に有用な図表の構成を例示する。
- 図表の構成は本例に必ずしも従う必要はない。調査の目的に沿ったデザイン及び効果指標等を選択し、適切な構成を検討した上で、調査実施計画書に示すこと。
- 調査実施計画書には主要な結果に関する図表のみを示すことで差し支えない。ただし、調査結果報告書には、調査実施計画書に記載した全ての解析について結果の図表を示し、また、結果を解釈する上で必要となる図表及び説明を必要に応じて追記すること。

表. 代表的なデザインと図表の例

デザイン	結果を報告する際に有用な図表の例
コホートデザイン	①患者背景に関する表 ②アウトカム発現率に関する表（総追跡期間、アウトカム発現数及び発現率、粗発現率比及び調整発現率比） ③ハザード比に関する図表（Kaplan-Meier 曲線、アウトカム発現数及び打ち切り数、粗ハザード比及び調整ハザード比等）
ネステッドケース・コントロールデザイン	①患者背景及びオッズ比に関する表（粗オッズ比及び調整オッズ比等） ②曝露区分別のオッズ比に関する表（粗オッズ比及び調整オッズ比等）

■ コホートデザインを用いた場合の結果に関する図表の提示例

①患者背景に関する表

- ・ 曝露群及び対照群について、患者背景の集計結果として各共変量の人数及び割合を示すこと。
- ・ 各共変量の集団差を表す統計量（標準化平均差等）を示すこと。
- ・ 時間依存性の共変量（年齢、処方医薬品、臨床検査値等）については、各共変量を測定する時点を明記すること。
- ・ 曝露群及び対照群の比較可能性を高める操作（マッチングや標準化等）を行う場合は、操作前及び操作後の両方の集団の患者背景を示すこと。

表 X マッチング前後の曝露群及び対照群における患者背景

		マッチング前					マッチング後				
		曝露群		対照群		SMD*	曝露群		対照群		SMD*
		人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)		人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	
患者人数合計											
性別	男性										
	女性										
年齢 [†]	0～14 歳										
	15～24 歳										
	25～34 歳										
	35～44 歳										
	45～54 歳										
	55～64 歳										
	65～74 歳										
	75～84 歳										
	85 歳以上										
平均±標準偏差											
中央値											
最小値, 最大値											
対象薬の 初回処方年	2012										
	2013										
	2014										
	2015										
リスク疾患の既往 [‡]											
	なし										
	あり										
臨床検査異常値 [§]											
	なし										
	あり										
検査未実施											

*SMD (Standardized mean difference): 標準化平均差

†: t₀ 時点における年齢

‡: t₀ の前 180 日以内におけるリスク疾患の診断

§: t₀ の前 180 日以内の最も t₀ に近い●●検査の値

②アウトカム発現率に関する表（総追跡期間、アウトカム発現数及び発現率、粗発現率比及び調整発現率比）

- ◆ 効果指標は、調整前及び調整後の両方を示す。効果指標の推定値は信頼区間と共に示すこと。
- ◆ 調整に用いる予定の共変量を明確に示すこと。

表 X 各集団におけるアウトカム発現率及び対照群に対するアウトカム発現率比

曝露区分	アウトカム発現数	総追跡期間 (人年)	発現率(/1 万人年) [95%信頼区間]	粗発現率比 [95%信頼区間]	調整後発現率比* [95%信頼区間]
対照群				reference	reference
曝露群					

*: ●●、○○、△△、▲▲ (xx 時点の共変量) で調整

③ハザード比に関する図表（Kaplan-Meier 曲線、アウトカム発現数及び打ち切り数、粗ハザード比及び調整ハザード比）

- ◆ 効果指標は、調整前及び調整後の両方を示す。効果指標の推定値は信頼区間と共に示すこと。
- ◆ 調整に用いる予定の共変量を示すこと。
- ◆ 調査目的を踏まえて有用な場合には、Kaplan-Meier 法等により推定した生存関数（生存曲線）を図示すること。

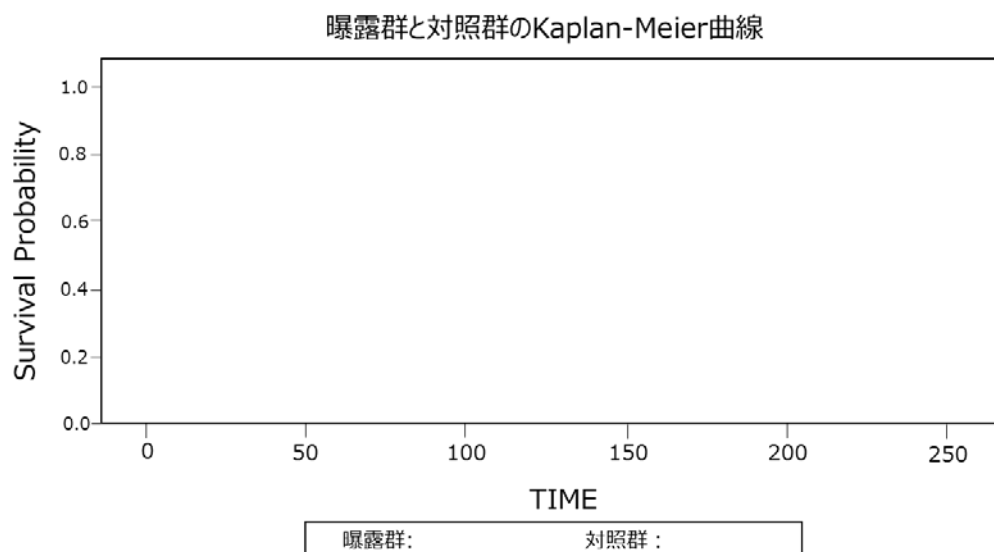


表 X 各集団におけるアウトカム発現数及び打ち切り数の推移

		追跡期間（日）					
		0	50	100	150	200	250
対照群	リスク集団（人）						
	アウトカム発現数（人）						
	打ち切り数（人）						
曝露群	リスク集団（人）						
	アウトカム発現数（人）						
	打ち切り数（人）						

表 X 対照群に対する曝露群の粗ハザード比及び調整後ハザード比

	粗ハザード比[95%信頼区間]	調整後ハザード比* [95%信頼区間]
対照群	reference	reference
曝露群		

*: ●●、○○、△△、▲▲（xx 時点の共変量）で調整

■ ネスティッドケース・コントロールデザインを用いた場合の結果に関する図表の提示例

①患者背景とオッズ比に関する表（粗オッズ比及び調整オッズ比等）

- ・ ケースとコントロールについて、患者背景の集計結果として各共変量の人数及び割合を示すこと。
- ・ 年齢等の連続変数については、対称な分布が想定される場合は、平均値と標準偏差を示し、非対称な分布が想定される場合は、中央値やパーセンタイル点を示すこと。

表 X. ケースとコントロールの患者背景とオッズ比

		ケース		コントロール		オッズ比 [§] [95%信頼区間]	調整オッズ比 [¶] [95%信頼区間]
		人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)		
患者人数合計							
性別	男性					reference	reference
	女性						
年齢 [†]	65 歳未満					reference	reference
	65 歳以上						
	平均±標準偏差						
	中央値						
対象薬の 初回処方年	2012					reference	reference
	2013						
	2014						
	2015						
リスク疾患の既往 [‡]	なし					reference	reference
	あり						
臨床検査異常値 [§]	なし					reference	reference
	あり						
	検査未実施						

*:index date 時点における年齢

†:index date の前 180 日以内におけるリスク疾患の診断

‡:index date の前 180 日以内の最も index date に近い検査時における●●検査の値

§: 単変量として扱った場合のオッズ比

¶: ●●、○○、△△、▲▲ (xx 時点の共変量) で調整

②曝露区分別のオッズ比に関する表（粗オッズ比及び調整オッズ比等）

- ◆ 効果指標は、調整前及び調整後の両方を示す。効果指標の推定値は信頼区間と共に示すこと。
- ◆ 調整に用いる予定の共変量を示すこと。

表 X. 曝露なしに対する曝露区分別のオッズ比

曝露区分		ケース (n=●)	コントロール (n=●)	オッズ比 [95%信頼区間]	調整オッズ比* [95%信頼区間]
曝露なし				reference	reference
曝露あり	曝露中				
	曝露終了直後				
	曝露終了				

*: ●●、○○、△△、▲▲（xx 時点の共変量）で調整

=====

14. 調査の対象者の数及び設定根拠

調査の対象者の数及び設定根拠の記載要領

- 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こと。
 - サンプルサイズ、検出力の算出方法も併せて記載すること。
 - 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こと。
-

15. 調査の限界

調査の限界の記載要領

- 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こと。
 - 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こと。
-

16. 記録の保存

=====

記録の保存の記載要領

- 製造販売後データベース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こと。
- =====

17. 引用文献

=====

引用文献の記載要領

- 調査実施計画書の本文中で引用した文献の一覧を示すこと。
 - 文献は引用順に番号をつける。本文中の引用箇所には、文献番号を上付き文字で示すこと。
 - 書式は調査実施計画書内で統一すること。
 - 引用文献は全て添付し、引用文献の表紙には文献番号を記載すること。
- =====

18. 付録

付録 1. ○○

付録 2. ○○

付録の記載要領

- 付録として調査実施計画書に添付する資料の一覧を示すこと。
 - 付録は以下のようなものが想定される。
 - 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
 - バリデーションスタディ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
 - 付録は本文中で参照する順に番号を付けること。
-