

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
1			<p>本文書に記載された手順はロジックとして妥当であることは理解するが、現時点の国内環境において本文書の手順を遵守することは困難であると考え。真のケースの判定方法としてカルテレビューを行う場合等では、個人情報保護法の観点から製薬企業やデータベースベンダーがカルテを直接閲覧することは困難であり、医療機関側にレビューを依頼せざるを得ない。しかし、本文書に記載された各手順を遵守する場合、真のケースの判定作業等で医療機関側にかかる負担が非常に大きい。医療機関側にインセンティブもないため、バリデーション研究を実施できる医療機関が見つからないという事態も有り得ると考える。製造販売後データベース調査は未だ黎明期にあることを考慮し、少なくとも現時点では医療機関側の負担にも配慮し、より実行可能性のある文書とすべきと考える。</p>	<p>本文書は、全ての製造販売後データベース調査におけるアウトカム定義のバリデーションを対象としているわけではありません。この点をさらに明確化するため、「2. 本文書の適用範囲」を「本文書の適用範囲は、再審査及び再評価申請のための製版後DB調査であって、具体的な安全対策措置等の主たる根拠となることを目的として実施される調査で用いるアウトカム定義について、バリデーションを実施する場合である。」に修正いたしました。</p> <p>バリデーションの実施が必要な場合には、一定の基準を満たしたバリデーションを実施し、最適なアウトカム定義を選択する必要があることから、本文書に基づく検討が必要ですが、その検討内容については関係者の意見を考慮し、実施可能性を踏まえた記載としております。</p>
2			<p>アウトカムバリデーションの実施は「望ましい」という位置づけだったが、文章を読むと「～必要である」という文言が多く、絶対実施しなければならない印象を強く与える。実施のハードルをあげてしまうと、事実上DB調査を断念する企業が出かねず、今後のDB調査の推進に水をさすような結果になってしまうのではないかと。</p>	<p>※パブリックコメント版では「1. 本文書の目的と適応範囲」</p>
3			<p>文章を読むと、非常にハードルが高い印象を感じる。製版後DB調査を推進したいのであれば、もう少し実現可能性についても検討してほしい。</p>	
4	-	全般的な事項	<p>医療現場を巻き込みカルテレビューにてバリデーションスタディ実施する場合は、製造販売後DB調査を実施する企業ではなく、医療情報データベース事業者が主体で実施しなければなりません。臨床検査値やレジストリに基づくバリデーションスタディ実施の場合も含めて、施設、データベース事業者、製薬企業がそれらの関係性をどのように考え、どの程度独立性を保つべきか等、本考案方に明確に記載頂きたいと思っております。</p> <p>また、詳細なバリデーションスタディ実施までの手順、例えば、実施計画作成、医療期間との契約、調査票(カルテ情報)の入手方法等、バリデーションスタディの信頼性を確保するための実施手順に関してもそれらの関係性のあるべき姿に関して詳しく言及することはできないでしょうか。</p> <p>特に製造販売後DB調査を実施する場合、上記のような信頼性保証に係る手順を機構より明確に提示いただければ、施設やデータベース事業者との協議がスムーズになります。</p>	<p>独立性や信頼性に関しては、本文書の対象範囲外のため、現行記載といたしました。</p> <p>なお、基本的には臨床研究等と同様に適切に対応いただく必要があると考えております。また、PMDA及びMID-NET協力医療機関が、AMED研究班*として実施したMID-NETデータに基づくアウトカム定義のバリデーションに関しては、今後、説明の機会を設けることについて検討したいと思っております。</p>
5			<p>バリデーションは製版後DB調査の結果の一部に含まれるのか。含まれない場合、医療機関での調査やカルテレビューはどのような位置づけになるのか。</p>	<p>バリデーションと製造販売後データベース調査は、それぞれ独立したものであり、バリデーションでのカルテレビュー結果等はバリデーションの一部に含まれます。</p>
6			<p>アウトカム定義を得る(アルゴリズムの作成元となる)コホートであるDerivation cohortと、作成したアウトカム定義(アルゴリズム)を適用するValidation cohortを明確に書き分けられたい。これらは同じこともあるが別々であることも多い。後者のValidation cohortは、作成されたアウトカム定義が適用される製版後DB調査の対象患者集団となることが望ましい。</p>	<p>Derivation cohortとValidation cohortを分けて実施することを否定するものではありませんが、本文書では必要最小限の事項を記載しているため、現行記載といたしました。</p>
7	11	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について	<p>「バリデーション実施に関する」とあるが、バリデーションを実施しない臨床検査についても別添などで詳細な説明があるので、対象に臨床検査も含めてタイトルの「バリデーション実施」のところに「妥当性検討」とした方が本文書が広く利用されるように思います。</p>	<p>本文書の主目的はバリデーションを実施する際の考え方であるため、タイトルは現行記載といたしました。</p> <p>なお、別添「臨床検査値のみでアウトカムを定義する際の留意事項」は参考資料という位置付けで添付しております。</p>
8	58-59	本文書は、医療情報データベースを利用した調査で用いるアウトカム定義の妥当性について、バリデーションを実施する際の基本的な考え方を述べたものである。	<p>「バリデーション」の定義を示されたい。その上で、「バリデーション」の用語の使い方を全般的に見直されたい。</p> <p>バリデーションは「妥当性の評価」を意味すると思われるが、その場合、例えば、58-59行目では「アウトカム定義の妥当性について、妥当性の評価を実施する」と繰り返し表現として読める。これは定義が示されていないためと考えられる。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、「1. 本文書の背景と目的」にてアウトカム定義の「妥当性を検証すること(以下「バリデーション」という。))と本文書におけるバリデーションの定義について追記いたしました。</p>
9	58-63	本文書は、医療情報データベースを利用した調査で用いるアウトカム定義の妥当性について、バリデーションを実施する際の基本的な考え方を述べたものである。本文書の適応範囲は、再審査又は再評価の申請を目的として、医薬品の安全性等を評価するために実施される製造販売後データベース調査(以下、「製版後DB調査」という。))であって、評価結果の主たる根拠となる検証的な位置づけでの調査で用いるアウトカム定義について、バリデーションを実施する場合である。	<p><b>修正案</b></p> <p>本文書は、医療情報データベースを利用した調査で用いるアウトカム定義の妥当性について、バリデーションを実施する際の基本的な考え方を述べたものである。本文書の適応範囲は、再審査又は再評価の申請を目的として、医薬品の安全性等を評価するために追加の安全性監視活動として実施される製造販売後データベース調査(以下、「製版後DB調査」という。))であって、評価結果の主たる根拠となる検証的な位置づけでの調査で用いるアウトカム定義について、バリデーションを実施する場合である。</p> <p><b>修正理由</b></p> <p>「評価結果の主たる根拠となる検証的な位置づけでの調査」という表現は誤解を生む可能性があるため、追加の安全性監視活動において、「検証的な位置づけ」が何を意味するのか不明であり、臨床試験のように仮説があり、仮説を統計的に検証する調査を指すのかなど多くの疑問が表現だと考える。医薬品に対する安全対策は科学的に検証されたエビデンスが確立していない段階においても、リスク最小化の観点から早期に注意喚起を行っており、検証という用語を使用することで混乱が生じると考える。RMPの2項の医薬品安全性監視計画の概要においてデータベース調査を記載し、そこに記載した安全性検討事項のアウトカムに関するバリデーションが本文書の適応範囲であるよう記載することで意図が正確に伝わると考える。また、⑤根拠資料の3項(3)には「評価結果の主たる根拠となる検証的な位置づけでの調査で用いるアウトカム定義について、バリデーション」が必要と読める該当箇所はない。</p>	<p>基本的にはどのような製造販売後データベース調査であっても、より適切に結果の評価を行うためにはアウトカム定義のバリデーションを事前に実施しておくことが望ましいと考えています。</p> <p>しかしながら、バリデーションの要否は調査の位置付け等を踏まえて決定する必要があると考えており、バリデーションの実施が必須であるのは「安全性等に関する具体的な懸念があるもの、安全対策措置をとるための情報が不足しており、添付文書における注意喚起レベルの強化又は緩和(新規事項の追加を除く)、又は注意喚起内容の具体化を目的とする調査若しくは再評価のための事項について検討することを目的とする調査等」であると考えております。</p> <p>上記考えの下、本文書の適用範囲となる調査について明確となるよう、「2. 本文書の適用範囲」として項目立てし、適用範囲に関する記載を次のように修正いたしました。</p> <p>「本文書の適用範囲は、再審査及び再評価申請のための製版後DB調査であって、具体的な安全対策措置等の主たる根拠となることを目的として実施される調査で用いるアウトカム定義について、バリデーションを実施する場合である。」</p> <p>また、上述の「具体的な安全対策措置等の主たる根拠となることを目的として実施される調査」の定義について脚注で示すことといたしました。</p>

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
10		本文書の適応範囲は、再審査又は再評価の申請を目的として、医薬品の安全性等を評価するために実施される製造販売後データベース調査(以下、「製販後DB調査」という。)であって、評価結果の主たる根拠となる検証的な位置づけでの調査で用いるアウトカム定義について、バリデーションを実施する場合である。したがって、再審査又は再評価の申請に当たり探索的に実施するデータベース調査や、再審査又は再評価の申請を目的としていない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については適応範囲外であるが、アウトカム定義のバリデーションについて課題を検討する際には参考にされたい。	製造販売後DB調査は、その調査の目的に関わらない事由により集積された医療データを利用することから、安全性検討事項に関わる懸念に対してスクリーニングの目的で実施することが主だと考えます。すなわち、本調査の結果からもなお懸念が払しょくできなければより本格的な観察研究の実施等を考えることが妥当であり、わずか1つの医療DBから得られた結果をもって何らかの検証が達成できる事案は限られるものです。その前提に立ったうえで本書の58-66行目に記載のある「検証」を目的として実施される製造販売後DB調査は確かに適切なバリデーションスタディが要求されるべきである一方、こうした調査が実施されることは極めて限定的なことだと考えます。より具体的には現在公開されているRMPに記載されている30件を超える製造販売後DB調査の中では、バリデーションスタディの実施を必須とすべきものは1件も無い、という考えです。なお、この考え方は各製薬企業団体から頂いた意見を集約したものであり、製薬企業の総意であると我々は認識しております。	PMDAの考え
11	59-66	本文書の適応範囲は、再審査又は再評価の申請に当たり探索的に実施するデータベース調査や、再審査又は再評価の申請を目的としていない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については適応範囲外であるが、アウトカム定義のバリデーションについて課題を検討する際には参考にされたい。	本文書の適応範囲が、「評価結果の主たる根拠となる検証的な位置づけでの調査で用いるアウトカム定義について」となっており、また、「再審査再審査又は再評価に当たり探索的に実施するデータベース調査(中略)は適応範囲外である。この「検証的な位置づけ」について、より具体的な条件を提示してほしい。例えば医薬品リスク管理計画の潜在的リスクにおいて、開発試験ではリスクが認められず薬理作用のみ懸念があるような場合は、対照群を設定したとしてもリスクの傾向やリスク因子を把握することが主目的となり、検証的な位置づけの調査は次のステップという考えもある。一方対照群を設定しただけでも仮説の検証となるのであれば、すべての調査でバリデーションを求められる懸念がある。また、ICH E2Eにおいては医薬品リスク監視計画として記述的研究を記載しており、記述的研究であっても「評価の根拠となる調査」に該当する可能性も考えられる。以上のような懸念・可能性から本考え方の表現からさらに踏み込んだ考え方や条件を示してほしい。	
12		本文書の適応外となる場合として、再審査又は再評価の申請に当たり探索的に実施するデータベース調査や、再審査又は再評価の申請を目的としていない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が挙げられている。しかし、再審査又は再評価の申請を目的とし、探索的ではない目的で実施するデータベース調査であっても、「検証的な位置づけ」でないものは有り得ると考える。したがって、本文書の適応となる「検証的な位置づけでの調査」についての例示を希望する。	本文書の適応外となる場合として、再審査又は再評価の申請に当たり探索的に実施するデータベース調査や、再審査又は再評価の申請を目的としていない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が挙げられている。しかし、再審査又は再評価の申請を目的とし、探索的ではない目的で実施するデータベース調査であっても、「検証的な位置づけ」でないものは有り得ると考える。したがって、本文書の適応となる「検証的な位置づけでの調査」についての例示を希望する。	
13	-	全般的な事項	再審査又は再調査の申請を目的として医薬品の安全性等を評価するために実施される製造販売後DB調査において、アウトカム定義のバリデーションが必要とされるケースと、必要ではないケースについて、もう少し具体的に説明していただきたい。	
14	69-103	2. アウトカム定義のバリデーションの重要性	アウトカム定義のバリデーションの重要性は、認識致しますが、臨床検査値のみで定義することが可能なアウトカムを除き、「本基本的な考え方」に基づきバリデーションが原則求められることについて、疑問に感じます。対照群を設定したコホートデザインでは、アウトカムが実際に発現していない症例は暴露群、対照群で同様に含まれると想定され、それを前提(条件)に評価することが可能でないかと考えます。GSPSP改正にて、懸念事項に関するResearch Questionをより科学的に適切な方法で検討するために製造販売後データベース調査が利用可能となったことは望ましい形であるとおもいます。一方、再審査期間が4年の場合には、アウトカム定義のバリデーション実施を前提とすると妥当な方法と考えられても、調査期間の問題から断念することもケースもあると思います。また、再審査期間が8年の場合でも、データが利用可能となる時期は再審査期間の終盤となり、Real world dataを利活用できるメリットを活かせない状況に陥ることが懸念されます。アウトカム定義のバリデーションを含め、当局、業界共同(Working team3等)で実績を振り返り、見直しの必要性を検討する機会を持って頂きたいです。	
15	63-66	したがって、再審査又は再評価の申請に当たり探索的に実施するデータベース調査や、再審査又は再評価の申請を目的としていない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については適応範囲外であるが、アウトカム定義のバリデーションについて課題を検討する際には参考にされたい。	再審査の申請に当たり探索的に実施するデータベース調査の具体的な事例を示していただきたい	様々なケースが想定されるため本文書には特段記載いたしません、重要な不足情報の集団における処方実態とあわせてアウトカムの発現状況を探索的にみるような場合等が考えられます。
16	72	調査目的によって程度は異なるものの、効果指標を適切に算出するためには、アウトカムの発現を正確に同定し、かつアウトカムを発現した真のケースを網羅的に特定することが重要である。	「調査目的」は「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領」その他、薬剤疫学研究では一般にリサーチクエストの意図で用いられる場合が多いと考えますが、ここでの意味は、60から62行、73行の記述などから調査の結果の用い方、重みを意味しているのではないのでしょうか。その意味であれば「調査の意義・検証性」のようにされてはいかがでしょうか。	当該箇所は、リサーチクエストの意味で用いているため、現行記載といたしました。
17	73-74 78 82	アウトカムの発現を正確に同定し、かつアウトカムを発現した真のケースを網羅的に特定することが重要である。 正確かつ網羅的に 正確性及び網羅性	「正確性」「網羅性」と言った用語が定義されていないので、定義されたい。これ以外にも、以降にも示す通り、様々な疫学用語を含む用語が、適切に定義されず使用されているため意味が曖昧になっている用法が多数散見されている。適切に用語を定義し、外部疫学専門家による校閲を受けられたい。	ご指摘を踏まえ、「アウトカムの発現を正確に特定することが重要である。」等に修正いたしました。
18	83-85	例えば、医療情報データベースに記録された傷病名のみでアウトカムを発現しているときとみなした場合、その中にはアウトカムを実際には発現していない症例が含まれることが想定される。	どのような場合に、このようなデータベースに記録された電子カルテや診療報酬請求情報と、実際の診断名が異なるのか、以下を参照に具体的な事例を示されたい。 【例えば、検査の実施目的で診療報酬請求のため一時的につけられた傷病名が、検査で陰性だったにも関わらず、修正されずそのまま残された場合は、その傷病が存在するように見える、適用外使用の場合の傷病名などがありうる。】	修正案として例示いただいたような状況を想定しておりますが、様々なケースが想定されるため、具体例は記載いたしません。なお、当該箇所は「例えば、医療情報データベースに記録された傷病名のみでアウトカムを発現しているときとみなした場合、その中にはアウトカムを実際には発現していない症例が含まれる可能性がある。」に修正いたしております。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
19			アウトカムが発現していない、とただちに推定することは困難ですが、実際にアウトカム発現定義に対して情報不足等で発現の判定が難しい場合が多く、その故をもってバリデーションの必要性の根拠につなげる説明が穏やかと考えます。 修正案： 84行目：その中にはアウトカムの定義には完全に一致していない症例が含まれることが想定される。	当該箇所は、医療情報データベースに傷病名が登録されていたとしても、実際にその傷病が発症していたとは限らないことを意図しております。 なお、当該箇所は「例えば、医療情報データベースに登録された傷病名のみでアウトカムを発現しているとみなした場合、その中にはアウトカムを実際には発現していない症例が含まれる可能性がある。」に修正いたしております。
20	85-87	したがって、アウトカム定義の妥当性を予め検討しておくことで、当該アウトカム定義を用いた場合に特定可能な集団の特徴等が明確化され、医薬品の安全性評価や安全対策等を適切に実施することが可能となる。	「したがって」はどの文章を受けているか不明確である。 アウトカム定義の妥当性を検討することは、安全性検討事項に挙げられたリスクのある性質や指標(リスク比など)の評価に際して、データベース調査でイベント発生が特定できリスク指標等の評価が可能かどうかを示すものであり、イベントが発生した集団の特徴を直接的には明確化するものではないと考える。集団の特徴を明確にすることに、アウトカム定義の妥当性を評価することがどのようにつながるのかを示されたい。	ご指摘を踏まえ、「したがって、医薬品の安全性評価や安全対策等を適切に実施するためには、アウトカム定義の妥当性をあらかじめ検討し、当該アウトカム定義を用いた場合に特定される集団の特徴等を明確化しておくことが必要である。」に修正いたしました。
21			アウトカム定義のバリデーションを実施しないと企業で判断した場合も、その旨、予めPMDAに相談することが望ましいのでしょうか？	ご認識のとおりです。 バリデーションの要否については、予め合意しておくことが望ましいと考えております。
22	91-93	バリデーション実施計画については、本文書を参考に検討した上で、予め独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「PMDA」という。)と相談することが望ましい。	ここでのご相談は、疫学調査相談に該当するのでしょうか？ 該当する場合は、「予めPMDAとの疫学調査相談を実施することが望ましい」とすれはかかでしょうか？	現時点においては、医薬品疫学調査計画相談にて相談することとしております。ただし、相談の方法・時期等については、今後変わり得るため、本文書には特段記載はいたしません。
23			現時点では、承認申請後の疫学調査相談でアウトカム定義のバリデーション相談を行っている事例もあるようですが、アウトカム定義の妥当性の検討をクリアできればDB調査を計画できないため、承認前に相談できる方法・時期などについて、ご提示していただければ企業としても計画しやすいと考えます。	現時点においては、承認後に医薬品疫学調査計画相談にて相談することとしておりますが、承認前に相談できる方法等については、今後の課題とさせていただきます。
24	151-153	重症度や発現時に呈する症状等も考慮した上で、製剤後DB調査の対象となるアウトカムを、バリデーション実施計画を立案する前に明確化し、予めPMDAと合意しておくことが必要である。	「予めPMDAと合意」とのことであるが、どのような形態でどのようなタイミングで合意するのか、わかれば計画が立てやすい。	現時点においては、承認審査時や医薬品疫学調査計画相談等で合意することとしております。ただし、相談の方法・時期等については、今後変わり得るため、本文書には特段記載はいたしません。
25			バリデーション実施計画について、どのタイミング、どの枠組みでPMDAと相談する必要があるのか明確にして欲しい。	
26	100-103	なお、バリデーションの実施にあたっては、医療機関の協力が必要不可欠であることから、バリデーションを計画・実施する者(製薬企業、データベース事業者等)は、バリデーションの重要性や必要性等について理解が得られるように、医療機関に十分に説明する必要がある。	バリデーションに必要な評価項目はリサーチクエスト等によりケースバイケースと考えられますが、評価項目により医療機関への負担も大きく違う可能性があると思われま。本文書では原則論が中心に記載されていますが、例えば、どのような場合感度が不要か等、実施に必要な最小限の評価項目がイメージできる記載になっていれば、より医療機関への協力依頼説明がしやすいと考えます。より具体的な例の追記などご検討いただければ幸いです。	安全対策措置の範囲や程度等を検討するためには、アウトカム定義により特定された集団が、対象となるアウトカム全体のうち、どの程度を網羅できているのかを把握しておくことが必要です。そのため、バリデーションの実施が必須である調査においては、感度について検討する必要があると考えております。 なお、感度の検討にあたっては、実施可能性を考慮し、all possible casesに基づく感度を用いることを提案しております。
27	331-347	4-8-2. 感度に関する検討手法	感度はあくまでの副次的指標であり、なぜPPVのみではいけないのか根拠を示してほしい。「all possible case」を適切に定義できない場合には、製剤後DB調査の実施の再考が必要であるとするが、Outcome Validationを実施すること自体にも、現在かなりの時間を有しているため、Outcome Validationの途中で一般使用成績調査に切り替えるのは現実的ではない。	
28	381-383	この観点から、製剤後DB調査で検討可能なアウトカムを迅速に整備し、かつ、バリデーションに必要なリソースを最小限とするためには、バリデーション結果については、実施方法も含めて公表されることが望ましい。	左記の観点も考慮するのであれば、「原則として、感度についても副次的に検討することが必要」とすることが適切かは再考が必要と考えます。当該記載により、バリデーションに必要なリソースは増加しますが、感度が評価されないければ「検討可能なアウトカム」にならないのでしょうか。	

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
29	324-325	この観点から、原則として、感度についても副次的に検討することが必要である。	<p>修正案 この観点から、原則として、感度についても副次的に検討することが望ましい。</p> <p>修正理由 ⑤に示す根拠資料①の要旨に以下の2つの記載がある。 「(7) 感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度の全てを求めているもののほか、陽性的中度のみを評価したのも多かった。」 「求めるべき指標として、陽性的中度だけでなく、感度、特異度などの評価も必要かはリサーチエスチョンに依存する。」 また、根拠資料の3.8項に以下の記載がある。 「最後に「求めた陽性的中度や感度・特異度がいくつ以上であれば、そのアウトカムの定義が今後の薬剤疫学研究に使えるか？」という疑問について絶対的な基準の設定は困難である。主な理由として、各研究の目的により閾値は異なるからである。例えば、仮説の検証のための研究では正しい相対リスクが求まるような高い陽性的中度が要求される一方で、仮説の生成のための(探索的な)研究では多くのアウトカムを把握できるような高い感度が望まれるかもしれない。また、2群間の絶対リスク差やアウトカムの有病割合(prevalence)または発生割合/率(incidence proportion/rate)を求めたい場合も高い感度が要求される。」</p> <p>相対リスクの評価を実施する製造販売後DB調査においてはPPVが最も大事な指標であり、感度の重要性が低い場合もある。例えば、バイオシミラーのDB調査において、先行バイオ医薬品と後続のバイオシミラー品との比較を実施するような場合においては、目的はバイオシミラー品において先行バイオ医薬品との相対リスクが1に近いことを示すことであり、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルが確立しているため、感度を算出する重要性は非常に低い。 上記のようなバイオシミラー等の場合には、PPVが高いことを示すバリデーションスタディをもって、DB調査の相対リスクの確度を説明することは可能であり、感度の算出は必ずしも必要ないと考える。該当部分においても「原則として、副次的に検討すること」とるように、あくまで原則論として、感度は副次的な位置づけであることから、その述語を「必要である」とするのではなく、「望ましい」と変えることを提案する。 また、根拠資料②のPMDAで実施した「医療情報データベース分析手法高度化事業」で発行された「医療情報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」の3項(3)では「感度、特異度はバリデーションスタディの対象とした集団の特性の構成に影響されない普遍的な指標値であるため推定することが望ましい。しかし、推定のためには信頼性の高い疾患レジストリなど対象集団の一部または全部に関する至適標準による判定がなされたデータソースが必要であり、このようなデータソースを用意することは困難であることが多い。従って、実施可能性の観点から多くの場合、陽性的中度しか求められない。」とあり、感度の推定は「望ましい」という表現になっている。「感度の検討が必要である」との表現はガイドラインの表現と比べて実施を要求する強い表現となっており、ガイドラインとの整合の意味でも「望ましい」がふさわしいと考える。 なお、2群間の絶対リスク差やアウトカムの有病割合(prevalence)または発生割合/率(incidence proportion/rate)を求めたい場合には、感度の検討が「必要である」ケースも存在することはあるため、リサーチエスチョンに依存して「望ましい」場合と「必要である」場合がある旨記載することも一案と考える。</p>	PMDAの考え
30	100-103	なお、バリデーションの実施にあたっては、医療機関の協力が不可欠であることから、バリデーションを計画・実施する者(製薬企業、データベース事業者等)は、バリデーションの重要性や必要性等について理解が得られるように、医療機関に十分に説明する必要がある。	<p>MID-NETでバリデーション研究を進める際、医療機関に対しどのように必要性や重要性を説明されているのか、作成されている説明文書などありましたら共有いただくと参考になります。 また、PMDAよりMID-NET関連以外の医療機関に説明する機会を予定していましたら教えてください。 現在、データベース事業者とバリデーションについて調整中ですが、他の事業で築き上げた医療機関との関係性もあり、医療機関への協力依頼に苦労されているようです。この点につきまして、PMDAのご協力が得られると良いと考えています。</p>	PMDA及びMID-NET協力医療機関が、AMED研究班*として実施したMID-NETデータに基づくアウトカム定義のバリデーションに関しては、今後、説明の機会を設けることについて検討したいと思います。 また、PMDAから医療機関へ直接説明することは現時点で予定しておりませんが、円滑にバリデーションが実施できるよう、本文書の趣旨等について医療機関にご理解いただけるよう努めてまいります。
31			<p>当事者となる企業(依頼者)による説明に加え、通知等で医療機関への協力依頼が行われるとより客観性が高まるのではないかと、企業側の説明だけでは客観性に欠ける場合も考えられる。 候補となる医療機関において実施可能性が高い場合でも、協力医療機関内での研究実施の際の審査等がネックになることも想定される。</p>	
32	105	3. 一般的なアウトカム定義のバリデーション実施方法	意味を明確にするため「アウトカム定義の一般的なバリデーション実施方法」とされてはいかがでしょうか。	ご指摘を踏まえ、「アウトカム定義の一般的なバリデーション実施方法」に修正いたしました。
33	107 143	対象となるアウトカムの臨床的明確化	<p>「臨床的明確化」とは何か。一般的に使われている用語なのか。適切な説明を加えるか、以下を参照に修正された。 【安全性検討事項でリスクとされた事象をDB調査にて評価されるアウトカムとする場合に、そのリスクとする疾患・病態の「臨床像、クリニカルパス、疫学的特徴」と言うように、より具体的、的確な専門用語を使用するか、明示的に定義するべきである。】</p>	ご指摘を踏まえ、「5-1. 対象となるアウトカムの明確化」に修正いたしました。
34	108 119 185	index dateの設定	「index dateの定義」又は「データ期間の設定」ではないでしょうか？薬剤疫学では、通常「index date」は症例毎に曝露の開始など起点となる時点を示しますので、図1では設定するとすれば、6)と7)の間になると思われます。用語定義にもindex dateは「本書においてはアウトカムが発現している可能性がある日」とされています。	ご指摘を踏まえ、「index dateの定義」に修正いたしました。
35	112-115	なお、アウトカム定義を評価した結果、十分な陽性的中度(以下、「PPV」という。)や感度が得られなかった場合には、アウトカム定義を再検討する又は、当該アウトカムを製販後DB調査で評価することの適切性について改めて検討する必要がある。	「十分な」とはどのような判断基準をもって決定されるのでしょうか。どの程度が十分かはアウトカムや対象患者など状況により違いがあることは理解しますが、何をもちいて判断すべきかの方向性を記載あるいは別途公表していただきたいと思います。	バリデーションの結果として得られたPPV及び感度が、製造販売後データベース調査で用いるにあたり十分であるかは調査ごとに目的等を鑑み判断することが適切と考えており、一概にお示しすることは困難ですので、個別にPMDAにご相談ください。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
36	367-370	PPVが最も高値であるアウトカム定義だけでなく、PPVが比較的高値で、感度も高値を示すアウトカム定義についても複数特定し、これら複数のアウトカム定義を製販後DB調査で用いることが適切である。	高値の基準または判断基準を示してほしい。	
37	112-115	なお、アウトカム定義を評価した結果、十分な陽性的中度(以下、「PPV」という。)や感度が得られなかった場合には、アウトカム定義を再検討する又は、当該アウトカムを製販後 DB 調査で評価することの適切性について改めて検討する必要がある。	十分なPPVや感度が得られたか、得られなかったかの判定は、誰がどのような基準で行うのでしょうか。例えば、当該アウトカムの専門家の意見書等(単独又は複数)は受け入れ可能でしょうか。(PMDA以外が妥当性を評価することは受け入れ可能でしょうか。)	バリデーションの結果として得られたPPV及び感度が製造販売後データベース調査で用いるにあたり十分であるかは調査ごとに目的等を鑑み判断することが適切と考えており、一概にお示しすることは困難ですので、個別にPMDAにご相談ください。 なお、アウトカム定義の適切性を説明するにあたって、バリデーションの結果とともに、専門家の意見書等を参考資料として提出いただくことは受け入れ可能です。
38	116-118	また、製販後DB調査で用いるアウトカム定義の選択にあたっては、バリデーション結果についても十分に考慮すべきであるため、アウトカム定義のバリデーションは、原則、製販後DB調査を開始する前に実施すべきである。	理想的なバリデーション研究はバリデーションが必要な研究の中で行われる内部検証研究であるので、この記載は矛盾するのではないのでしょうか。「内部検証研究を行う場合を除いて製販後DB調査を開始する前に実施すべきである。」とされてはいかがでしょうか。	ご指摘のとおり、バリデーションを内部検証研究として実施する方法も考えられ、当該手法を否定するものではありません。しかしながら、一般に内部検証研究は、データベースとカルテとの突合が必要ですが、データベースに含まれる全ての医療機関でカルテとの突合を実施することは現実的ではないため、本文書では実施可能性の観点を踏まえ、現行記載といたしました。
39	119	4)対象集団の検討	図1 4)対象集団の検討の説明の製販後の'版'の誤記	ご指摘を踏まえ、「製販後DB調査」に修正いたしました。
40	122-124	アウトカム定義のバリデーションを実施する際には、実臨床での状況を正確に理解した上で、薬剤疫学的な観点から考慮すべき事項等が十分に検討できるよう計画することが重要である。	疫学調査相談では、こちらの観点で計画書を確認していただくと理解して宜しいでしょうか。	ご認識のとおりです。
41	123	アウトカム定義のバリデーションを実施する際には、実臨床での状況を正確に理解した上で、薬剤疫学的な観点から考慮すべき事項等が十分に検討できるよう計画することが重要である。	薬剤疫学的観点から考慮すべき事項とは何か、具体的に示されないと理解ができないため、明示されたい。	薬剤疫学的観点から特に考慮すべき事項については、5-1項～5-9項にまとめておりますのでご参照ください。 ※パブリックコメント版では「4. バリデーション実施計画における具体的留意事項」
42	125-126	例えば、計画段階から以下のような専門性を有する有識者の助言も得ながら検討することが望ましい。	社内にしかるべく有識者がいる場合は、内部の有識者の助言を得ることで差し支えないでしょうか。	差し支えございません。ただし、科学的で客観的な立場で助言できるか否かが重要であり、COI等については適切に管理されている必要があると考えております。
43	127-132 136	・アウトカム定義を用いる製販後DB調査で対象とする医薬品の効能・効果に関し、用いるデータベースに含まれる医療機関又はその可能性のある医療機関での診断、治療等に精通している臨床経験豊富な医師 ・製販後 DB 調査の対象となるアウトカムについて、用いるデータベースに含まれる医療機関又はその可能性のある医療機関での診断、治療等に精通している臨床経験豊富な医師 ・電子レセプト等の医療情報の記録や処理に精通している診療情報管理士	専門的な助言が必要な場合、アドバイザーなどの契約が必要になりますが、左の例示の専門家は、全てDBやその患者に関わる医師及び関係者ですが、DBに関わる個人とそれを利用する製薬企業との個別契約は問題ないのでしょうか。	適切なCOI管理の下でご対応いただくことが必要と考えております。
44	127-132	・アウトカム定義を用いる製販後DB調査で対象とする医薬品の効能・効果に関し、用いるデータベースに含まれる医療機関又はその可能性のある医療機関での診断、治療等に精通している臨床経験豊富な医師 ・製販後 DB 調査の対象となるアウトカムについて、用いるデータベースに含まれる医療機関又はその可能性のある医療機関での診断、治療等に精通している臨床経験豊富な医師	127と130はまとめ、以下等にすることでいかがでしょうか 修正案：製販後 DB 調査の対象となるアウトカムに関し、または製販後 DB 調査で対象とする医薬品の効能・効果に関し、用いるデータベースに含まれる医療機関又はその可能性のある医療機関での診断、治療等に精通している臨床経験豊富な医師	ご指摘を踏まえ、「次の点について、用いる医療情報データベースに含まれる医療機関又はその可能性のある医療機関での診断、治療等に精通している臨床経験豊富な医師 - 製販後DB調査で対象とする医薬品の効能・効果 - 製販後DB調査の対象となるアウトカム」に修正いたしました。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
45	139-141	その他、各検討プロセスにおいて、特に留意すべき事項等は下記4-1.から4-9.項に記載する通りである。これらの事項について、十分に検討した上で、その対応方法等については、バリデーション実施計画書において明確に記載すべきである。	バリデーション実施計画書において定めるべき事項を、箇条書きでも良いので例示いただくことは可能でしょうか？4項で定めている4-1～4-8の該当事項を記載してほしいという意図かと思うのですが、プロセスの観点から記載いただいているので、定めるべき事項を明記いただけるとよいかと思いました。	ご認識のとおり、バリデーション実施計画書には5-1.項から5-9.項の記載事項を参照の上、例えば、対象となるアウトカムの範囲、アウトカム定義、各アウトカム定義におけるindex date、対象集団の範囲、バリデーション実施施設の選定方法、コードリストの検討手順、真のケースの判定方法等を明記いただければと考えております。 本文中においては、「これらの事項について、十分に検討した上で、その対応方法等については、バリデーション実施計画書において明確に記載すべきである。」と既に記載しておりますので、現行記載といたしました。  ※パブリックコメント版では「4. バリデーション実施計画における具体的留意事項」
46	143-153	4-1. 対象となるアウトカムの臨床的明確化 医薬品リスク管理計画に挙げられた安全性検討事項について、製後DB調査を計画する場合は、その対象となるアウトカムについてアウトカム定義を検討していくことになる。対象となるアウトカムを決定する際には、肺炎、心不全といった疾患の分類だけでなく、具体的に検討したい事象がどのような事象であるのか、医薬品リスク管理計画に記載した安全性検討事項を踏まえ、臨床的観点から検討し、明確化する必要がある。例えば、同じ疾患であっても、入院治療や手術を必要とする重度な疾患のみを対象とするのか、軽度な疾患を対象とするかによって、アウトカム定義に盛り込むべき医療情報の条件は異なると考えられる。重症度や発現時に呈する症状等も考慮した上で、製後DB調査の対象となるアウトカムを、バリデーション実施計画を立案する前に明確化し、予めPMDAと合意しておくことが必要である。	4-1節で再検討となる場合、図1の1または2に戻る矢印も必要ではないでしょうか。	実際にバリデーションを行う際には、ステップごとに繰り返し検討することは重要と考えますが、図1はバリデーションの結果が得られるまでの一般的な検討プロセスを示すものであるため、各ステップにおける再検討は記載いたしません。 なお、矢印の位置に誤りがありましたので、適切な位置に修正いたしました。
47	145-151	対象となるアウトカムを決定する際には、肺炎、心不全といった疾患の分類だけでなく、具体的に検討したい事象がどのような事象であるのか、医薬品リスク管理計画に記載した安全性検討事項を踏まえ、臨床的観点から検討し、明確化する必要がある。例えば、同じ疾患であっても、入院治療や手術を必要とする重度な疾患のみを対象とするのか、軽度な疾患を対象とするかによって、アウトカム定義に盛り込むべき医療情報の条件は異なると考えられる。	アウトカム発生に関する解析の際には、アウトカム変数を規定する必要があること、および文意の明確化のために以下を参考に修正されたい。  【対象となるアウトカムを決定する際には、肺炎、心不全といった疾患の分類だけでなく、医薬品リスク管理計画に記載した安全性検討事項を踏まえ、具体的にデータベース調査で検討したいリスク事象の臨床像やクリニカルパスをあらかじめ把握した上で、評価に用いる具体的なアウトカム変数を設定しアウトカム定義を決定する必要がある。例えば、同じ疾患であっても、入院治療や手術を必要とする重度な疾患のみを対象とするのか、軽度な疾患を対象とするかによって、アウトカム定義に盛り込むべき医療情報の要素は異なると考えられる。】	ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正いたしました。 「例えば、同じ疾患であっても、入院治療や手術を必要とする重度な症例のみを対象とするのか、軽度な症例も対象とするかによって、アウトカム定義に盛り込むべき医療情報の条件は異なる。重症度や発現時に呈する症状等も考慮した上で、製後DB調査の対象となるアウトカムを、バリデーション実施計画を立案する前に明確化し、あらかじめPMDAと合意しておくことが必要である。」 なお、提示いただいた修正案の「具体的にデータベース調査で検討したいリスク事象の臨床像やクリニカルパスをあらかじめ把握した上で、評価に用いる具体的なアウトカム変数を設定しアウトカム定義を決定する必要がある。」については、アウトカム定義の検討に関する内容かと考えております。本内容は「5-2. 医療情報データベースの特徴整理とアウトカム定義の検討」にて「対象となるアウトカムが発現した際に実施され得る医療行為等を確認し、関係する傷病名の付与、医薬品の処方、検査の実施又は結果等の複数の条件を組み合わせて定義する。」と記載しておりますので、本項では記載いたしません。  ※パブリックコメント版では「4-2. 医療情報データベースの特徴整理とアウトカム定義の検討」
48			否定形が不要な文章で使われており、文意が汲み取りづらいため、以下のように修正するか、削除されたい。  【医薬品リスク管理計画に記載した安全性検討事項を踏まえ設定されたリスク事象の評価に際しては、その臨床像や病態に応じた部分集団を設定し、それに対応する複数のアウトカム定義が必要な場合がある。】	ご指摘を踏まえ、当該箇所の記載を以下のとおり修正いたしました。 「複数の独立したアウトカム定義を作成する必要がないかについても」→「複数の独立したアウトカム定義を作成する必要性についても」 「独立したアウトカム定義を作成することが適切ではないかを検討すること」→「独立したアウトカム定義を作成する必要性を検討すること」 なお、臨床像や病態に関する事項については1段階目に記載しておりますので現行記載といたしました。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
49	154-156	また、この検討を踏まえて、製販後 DB 調査の対象となるアウトカムを適切に特定するためには、一つのアウトカム定義ではなく、複数の独立したアウトカム定義を作成する必要があるかについても、併せて検討する必要がある。	対象となる安全性検討事項(SS)がひとつで、複数のアウトカム定義を作成する場合、ValidationStudyは複数必要でしょうか。その場合、SSはひとつなので、DB調査実施計画書に関してはひとつという理解でよろしいでしょうか。	例えば、「脳卒中」という安全性検討事項に対して製造販売後データベース調査を実施する際には、「脳卒中」を臨床的な観点から脳梗塞、脳出血等の複数の疾患に分けた上で、それぞれに対して独立したアウトカム定義を作成する場合もあると考えられます。この場合、製造販売後データベース調査において、「脳卒中」について検討したい場合は、「脳梗塞」や「脳出血」のそれぞれに対してバリデーションを実施する必要があると考えます。一方で、安全性検討事項は「脳卒中」であるものの、そのうち「脳梗塞」を主に懸念していること等から、製造販売後データベース調査において「脳梗塞」を検討したい場合は、「脳梗塞」のみバリデーションを実施することもあると考えます。ただし、バリデーションの対象となる事象は個別品目の状況によるため、具体的な対象については品目ごとにPMDAと合意しておく必要があると考えます。また、製造販売後データベース調査はリサーチクエスチョンごとに計画すべきであると考えます。したがって、例えば「脳梗塞」と「脳出血」が対象であっても、リサーチクエスチョンは、安全性検討事項である「脳卒中」に対して設定されているれば1つの調査計画となりますが、個々の事象に対して複数のリサーチクエスチョンが設定されている場合には、複数の調査計画が必要になると考えます。
50	154-156	また、この検討を踏まえて、製販後 DB 調査の対象となるアウトカムを適切に特定するためには、一つのアウトカム定義ではなく、複数の独立したアウトカム定義を作成する必要があるかについても、併せて検討する必要がある。	「アウトカムを発生時期を含め適切に」アウトカウの定義は有無だけでなく発現時期の妥当性も一体である必要があると考えますが、特に本書で言及されないでしょうか。	ご指摘の通り、発現時期の妥当性も一体である必要があると考えております。なお、この点については「5-3. index dateの定義」にて言及しております。
51	173-176	・ 複数の条件の時間的關係・例えば、傷病名の付与と医薬品の処方との2つの条件を組み合わせたアウトカム定義を作成する場合には、傷病名の付与日と同日の医薬品の処方のみを対象とするのか、あるいは傷病名の付与日も含め一定の期間内における医薬品の処方を対象とするのかを検討しなければならない。	「対象とするのかを発生日の定義を含めて検討しなければならない」アウトカウの定義は有無だけでなく発現時期の妥当性も一体である必要があると考えますが、特に本書で言及されないでしょうか。	※パブリックコメント版では「4-3. index dateの設定」
52	166-167	一般的には、アウトカムに対する医療行為を確認し、関係する傷病名の付与、医薬品の処方、検査の実施又は結果等の複数の条件を組み合わせて定義する。	医療行為はアウトカムに対して実施されたものではないと考えられる。よって、以下の修正案を提案する。 「一般的には、アウトカムの発現に関連した可能性のある医療行為を確認し、関係する傷病名の付与、医薬品の処方、検査の実施又は結果等の複数の条件を組み合わせて定義する。」	医療情報データベース上でアウトカムの発現を特定するためには、病名やアウトカムに対する医療行為を組み合わせたアウトカム定義を作成することになります。当該箇所における医療行為とは、アウトカムに対して実施されたものを指しておりますので、意図が明確になるよう、「一般的には、対象となるアウトカムが発現した際に実施され得る医療行為等を確認し、関係する傷病名の付与、医薬品の処方、検査の実施又は結果等の複数の条件を組み合わせて定義する。」に修正いたしました。
53		医療情報データベースに記録される各種コードに基づき疾患発生を特定することについてのバリデーションにおいては、医療情報データベースに記録される複数の要素(これらは単なるコードやデータを検索するため条件とは言えないであろう)の組み合わせにより「定義」が構成されており、アルゴリズムという表現がより一般的であり、わかりやすいであろう。以下を参考に修正された。	【アウトカム発生に関連する診療内容を確認し、それに伴いデータベースに記録される傷病名コード、処方医薬品のコード、検査処置等の実施を示すコード又は検査結果等から、複数の要素を組み合わせてアウトカムを特定するアルゴリズムを作成し、アウトカム定義とする。】	アルゴリズムという用語は必ずしも一般的ではないと考えておりますので、現行記載といたしました。
54	178-180	なお、一般的には、製販後DB調査で用いるアウトカム定義を複数の候補の中から適切に選択するため、対象となるアウトカムについて、一つではなく複数個から十数個のアウトカム定義を作成し、バリデーションを実施することが推奨される。	個々のアウトカム定義について個別にバリデーション研究を行うわけではないため、【対象となるアウトカムについて複数の定義(アルゴリズム)を設定し、それぞれの感度などの性能評価の指標を算出することが推奨される】の方がわかりやすい。	ご指摘を踏まえ、「対象となるアウトカムについて、一つではなく複数個から十数個のアウトカム定義を作成し、各アウトカム定義のPPV、感度等の指標を算出することが推奨される。」に修正いたしました。
55	180-183	また、作成したそれぞれのアウトカム定義については、十分な症例数を確保することが可能かという実施可能性の観点から、アウトカム定義の検討段階において、バリデーション実施施設における各条件やアウトカム定義に該当する人数等を確認しておくことが望ましい。	バリデーション実施施設の選定段階(契約前)にアウトカム定義の該当患者数のFeasibilityが必要ということでしょうか。そのFeasibilityは施設に確認してもらうことになると思いますが、手順として、現実的ではないと考えます。またアウトカム定義自体を検討する際に、バリデーション実施施設の該当症例の人数の把握が必要ということでしょうか。手順の前後関係がわかりません。	医療機関との契約等の観点から事前に患者数等を確認することが困難であることは認識しておりますので、本事項は必須とはしておりません。ご指摘を踏まえ、意図が明確となるよう、「また、作成したそれぞれのアウトカム定義については、十分な症例数を確保することが可能かという実施可能性の観点から、アウトカム定義の検討段階において、バリデーション実施施設における各条件やアウトカム定義に該当する人数等を可能な限り確認しておくことが望ましい。」に修正いたしました。
56	180-183	また、作成したそれぞれのアウトカム定義については、十分な症例数を確保することが可能かという実施可能性の観点から、アウトカム定義の検討段階において、バリデーション実施施設における各条件やアウトカム定義に該当する人数等を確認しておくことが望ましい。	アウトカム定義(アルゴリズム)の作成ののち、実際のデータセットに適用して初めて該当人数がわかるため、このステップはこの段階では実施不可能と思われる。以下を参考に修正された。 【アウトカム定義の検討段階において、アルゴリズムを構成する各要素(ICD10による診療コードなど)に該当する人数を確認しておくことが望ましい。】	

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
57		index dateは、アウトカム定義に組み入れる条件の前後関係及び時間的な範囲の起点や、カルテレビューを実施する際のレビュー対象期間の起点となる重要な日付であり、アウトカム定義に基づく日付情報をindex dateとして設定することが適切である。また、index dateは製販後DB調査においては、当該アウトカム定義で特定されたアウトカムの発現日となるため、この点にも留意した慎重な検討が必要である。	アウトカム定義に基づく日付情報をindex dateとして設定することが適切なのは、アウトカムが発現した患者に限られる。アウトカムが発現していない場合を考慮して、以下の修正案を提案する。 「index dateは、アウトカム発現日、コホートエントリー日等、アウトカムや対象集団を特定する上で起点となる日のことである。index dateは、アウトカム定義に組み入れる条件の前後関係及び時間的な範囲の起点や、カルテレビューを実施する際のレビュー対象期間の起点となるため、重要である。さらに、製販後DB調査で当該アウトカム定義を用いることになった場合、アウトカム発現日は、index dateの設定に依存する。この点に留意した慎重な検討が必要である。」	アウトカムの発現の有無によらない記載となるよう、「5-3. index dateの定義」中の記載を「アウトカム定義のバリデーションにおけるindex dateは、アウトカム発現日、コホートエントリー日等のアウトカム定義に組み入れる条件の前後関係及び時間的な範囲の起点や、カルテレビューを実施する際のレビュー対象期間の起点となる重要な日付情報である。」に修正いたしました。また、本修正に伴い「7. 用語の定義」から、「index date」を削除いたしました。 ※パブリックコメント版では「4-3. index dateの設定」、「6. 用語の定義」
58	186-190	index dateは、アウトカム定義に組み入れる条件の前後関係及び時間的な範囲の起点や、カルテレビューを実施する際のレビュー対象期間の起点となる重要な日付であり、アウトカム定義に基づく日付情報をindex dateとして設定することが適切である。また、index dateは製販後DB調査においては、当該アウトカム定義で特定されたアウトカムの発現日となるため、この点にも留意した慎重な検討が必要である。	「index date は、アウトカム定義に組み入れる条件の前後関係及び時間的な範囲の起点や、カルテレビューを実施する際のレビュー対象期間の起点となる」と、「index dateは製販後 DB 調査においては、当該アウトカム定義で特定されたアウトカムの発現日となる」とは矛盾することがあると考えられる。 必ずしもアウトカムの発現日＝アウトカム定義を構成する各要素の確認のための指標日、とはならないことがあり得ます。 例えば、入院を条件とする場合は、入院開始日がindex dateになりますが、その後の最初の診断コードの日付を発現日とするなど。以下に簡潔に不要な言葉を削除した修正案を示します。 【index date は、アウトカム定義に組み入れるアルゴリズムの各要素の時間的な範囲の起点や前後関係を規定し、カルテレビューを実施する期間を規定する際の起点となる日付とすべきである。 また、index dateを、同時に当該アウトカム定義で特定されたアウトカムの発現日とするかどうかについて検討が必要である。】	ご指摘を踏まえ、「また、index dateは製販後DB調査においては、アウトカム定義で特定されたアウトカムの発現日となり得るため、この点にも留意し、データの特性等を理解した上で慎重な検討が必要である。」に修正いたしました。
59	185-193	index date, 日付情報	これは必ずしもすべての場合で必要というわけではないが、私どもが研究した「インフリキシマブの注入に伴う反応における抗ヒスタミン薬」のように、被疑薬投与や併用薬投与とアウトカムとの前後関係が重要な場合もあるため、可能であれば日付だけでなく時刻情報も入れたほうがよい。時刻情報があれば、抗ヒスタミン薬が前処置薬として使われたか、治療薬として使われたかがわかる。修正案としては、【index date and time】、【日付及び時刻情報】が妥当と思われる。	多くの場合は日付を用いてバリデーションが実施されると考えておりますので、日付を主とした記載としておりますが、時間の概念も含まれることを想定し、「日付情報」と記載させていただきます。
60	191-192	同一患者で複数回の index date が想定される場合には、初回の index date のみをバリデーションの対象とするのか、全ての index date を対象とするのかについて定める必要がある。	意味が取りづらいので以下を参照し修正されたい。 【DB調査にて、繰り返し発生する事象などで複数回のアウトカム定義への合致が想定される場合、同一患者が複数のIndex dateを有することがありうる。このような場合には、初回のIndex dateのみを特定して単回のアウトカム発現の評価を行うのか、複数のIndex dateにより繰り返し発生事象として評価するのかがについて予め規定すべきである。】	ご指摘を踏まえ、「繰り返し発生する事象等により、同一患者において複数回のindex dateを有することが想定される場合には、初回のindex dateのみをバリデーションの対象とするのか、全てのindex dateを対象とするのかがについて定める必要がある。」に修正いたしました。
61	200-206	なぜなら、バリデーションにより妥当性が評価されたアウトカム定義を適用できるのは、原則、バリデーションにおける対象集団と同一の患者背景を有する集団に対してであり、それ以外の集団に対しては、同じアウトカム定義であっても、別途バリデーションの実施が必要となるからである。一方で、同じアウトカムに関するバリデーションの実施を必要最小限とし、妥当性が評価されたアウトカム定義をできる限り広く活用して、製販後 DB 調査の実施を促進するためには、可能な限り広い患者層を対象として、バリデーションを実施することが効率的である。	用語の定義が適切になされていないため、非常にわかりづらい。以下を参照し修正されたい。 【アルゴリズムの適用可能性(外的妥当性)は、通常その妥当性を評価したバリデーション研究の対象集団に限られるため、その集団を超えて適用する場合には、追加のバリデーション研究の必要性を検討する。また、当初より製販後DB調査の対象集団を含むと想定される広い対象集団をバリデーションの対象とすることが効率的であろう。】	ご指摘を踏まえ、「一般的には、同じアウトカムに関するバリデーションの実施を必要最小限とし、妥当性が評価されたアウトカム定義をできる限り広く活用するために、可能な限り広い患者層を対象として、バリデーションを実施することが効率的である。そのためには、対象集団の設定に当たり、対象とするアウトカムに対する医療行為等が基礎疾患ごとに異なるか否かを、個別のアウトカムごとに検討し、医療行為等が同様で、アウトカム定義を構成する条件に差異はないような最大限の集団を対象集団として設定することの検討が推奨される。」に修正いたしました。
62			当該調査での患者のInclusion Exclusionのクライテリアは千差万別なので、実質、全DB調査にアウトカムバリデーションが付される印象です。Mid-Netで担保を取ったアウトカムバリデーションの結果も、同一の患者背景を有しない限り、利用できないという誤解を招くと思われましたので、【なぜなら、…別途バリデーションの実施が必要となるからである。】の記載を削除されては如何でしょうか。	ご指摘を踏まえ、より意図を明確にするため、「一方で、アウトカムの診断方法や治療介入が、製販後DB調査の対象集団において特殊である等、製販後DB調査で対象とする集団が、バリデーションにおける対象集団と患者背景等の観点で同様とはみなせない場合には、同じアウトカム定義であっても、製販後DB調査における対象集団に限定して、改めてバリデーションを実施する等の対応が求められることもある。」に修正いたしました。
63	200-206	なぜなら、バリデーションにより妥当性が評価されたアウトカム定義を適用できるのは、原則、バリデーションにおける対象集団と同一の患者背景を有する集団に対してであり、それ以外の集団に対しては、同じアウトカム定義であっても、別途バリデーションの実施が必要となるからである。一方で、同じアウトカムに関するバリデーションの実施を必要最小限とし、妥当性が評価されたアウトカム定義をできる限り広く活用して、製販後 DB 調査の実施を促進するためには、可能な限り広い患者層を対象として、バリデーションを実施することが効率的である。	同一はあり得ないため、【類似の患者背景】が適当。	ご指摘を踏まえ、「同様」に修正いたしました。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
64	207-210	したがって、対象集団の設定にあたっては、対象とするアウトカムに対する医療行為が基礎疾患ごとに異なるか否かを、個別のアウトカムごとに検討し、医療行為が同一で、アウトカム定義を構成する条件に差異はないような最大限の集団を対象集団として設定することについて検討することが推奨される。	医療行為が同一ということもあり得ないため、【医療行為が類似】とすることが適当。	
65	203-206	一方で、同じアウトカムに関するバリデーションの実施を必要最小限とし、妥当性が評価されたアウトカム定義をできる限り広く活用して、製販後DB調査の実施を促進するためには、可能な限り広い患者層を対象として、バリデーションを実施することが効率的である。	本考え方は、検証性のある製販後DB調査を行う場合に強く求められるバリデーション研究を第一義として書かれているものであり、当該目的においては対象となる製販後DB調査に最適で効率の良いバリデーション研究の実施が最優先されると考えます。また、製販後DB調査の実施の促進は製薬企業の役割ではないと考えます。従って、当該記述を削除いただくか、次のような修正を要望します「特定の製販後DB調査への適用に限定せず、同じアウトカムを用いる製販後DB調査に妥当性が評価されたアウトカム定義を広く適用可能とするには合理的範囲で可能な限り広い患者層を対象として」	ご指摘を踏まえ、「一般的には、同じアウトカムに関するバリデーションの実施を必要最小限とし、妥当性が評価されたアウトカム定義をできる限り広く活用するために、可能な限り広い患者層を対象として、バリデーションを実施することが効率的である。」に修正いたしました。
66	203-206	一方で、同じアウトカムに関するバリデーションの実施を必要最小限とし、妥当性が評価されたアウトカム定義をできる限り広く活用して、製販後DB調査の実施を促進するためには、可能な限り広い患者層を対象として、バリデーションを実施することが効率的である。	当該企業にとって効率的であるのでではないので「バリデーションを実施することが期待される」とされてはいかがでしょう。	
67	203-206	一方で、同じアウトカムに関するバリデーションの実施を必要最小限とし、妥当性が評価されたアウトカム定義をできる限り広く活用して、製販後DB調査の実施を促進するためには、可能な限り広い患者層を対象として、バリデーションを実施することが効率的である。	バリデーションの結果を他の製薬企業が検証性の求められる製販後DB調査のバリデーションデータとして参照するには当該バリデーションの詳細が信頼性のある形で公表されている必要があるのではないのでしょうか。従って、査読者のある学術雑誌に公表するなども記載されてはいかがでしょう。	バリデーションの結果が信頼性のある形で公表されていることは重要だと考えております。結果の公表については「6-1. バリデーション結果の公表」に記載しております。 ※パブリックコメント版では「5-1. バリデーション結果の公表」
68			対象集団を検討するにあたり、その集団の臨床的特徴、治療、予後は、第一に考えておくべきことである。そのことを踏まえずに、医療行為が同一かどうかだけを論じるのは誤解を生むのではないかと。以下の修正案を提案する。 「対象集団の設定では、組み入れ基準等の違いが、集団の臨床的特徴、治療、予後がどの程度影響するかについて、検討すべきである。アウトカムの発現に関連する医療行為に個人間で差がなく、同一のアウトカム定義を用いることが適切なら、対象集団を可能な限り広く設定することが推奨される。」	ご指摘のとおり、アウトカム定義のバリデーションを実施する対象集団を検討する際には、対象に含める集団の臨床的特徴等について十分理解した上で検討することも重要と考えておりますが、医療行為が同様であるかが主として重要な検討事項と考えておりますので、「医療行為等」と修正させていただきます。
69	207-210	したがって、対象集団の設定にあたっては、対象とするアウトカムに対する医療行為が基礎疾患ごとに異なるか否かを、個別のアウトカムごとに検討し、医療行為が同一で、アウトカム定義を構成する条件に差異はないような最大限の集団を対象集団として設定することについて検討することが推奨される。	文意が取りづらいため、以下を参照し修正されたい。 【対象集団が有する特性、つまり基礎疾患等異なる複数の集団において、あるアウトカム発生を特定するアルゴリズムが共通で同一のものを利用可能な場合は、一つのバリデーション研究に両方の対象集団を含めることが可能であろう。】	ご指摘を踏まえ、パブリックコメント版200～210行目について、意図が明確となるよう、以下のとおり構成を変更いたしました。 「一般的には、同じアウトカムに関するバリデーションの実施を必要最小限とし、妥当性が評価されたアウトカム定義をできる限り広く活用するために、可能な限り広い患者層を対象として、バリデーションを実施することが効率的である。そのためには、対象集団の設定に当たり、対象とするアウトカムに対する医療行為等が基礎疾患ごとに異なるか否かを、個別のアウトカムごとに検討し、医療行為等が同様で、アウトカム定義を構成する条件に差異はないような最大限の集団を対象集団として設定することの検討が推奨される。」
70	210-213	例えば、ある疾患Aにおける医薬品投与時の有害事象について検討する場合に、その有害事象に対する医療行為が疾患Aの患者とそれ以外の疾患Bの患者で異ならなければ、アウトカム定義のバリデーションを実施する対象患者に、疾患Aのみではなく疾患Bの患者も含める可能性を検討することが考えられる。	医療行為は有害事象に対して実施されたものではないと考えられる。よって以下の修正案を提案する。 略～、その有害事象の発現に関連した可能性のある医療行為が疾患Aの患者とそれ以外の疾患Bの患者で異ならなければ、～略	医療情報データベース上でアウトカムの発現を特定するためには、病名やアウトカムに対する医療行為を組み合わせたアウトカム定義を作成することになります。当該箇所における医療行為とは、アウトカムに対して実施されたものを指しておりますので、意図が明確になるよう「その有害事象が発現した際に実施される医療行為等が疾患Aの患者とそれ以外の疾患Bの患者で異ならなければ、」に修正いたしました。
71	214-217	一方で、アウトカムの診断方法や治療介入が、製販後DB調査の対象集団において特殊である等、他の基礎疾患をもつ集団と記録される医療情報に明らかに差異があると想定される場合には、製販後DB調査における対象集団に限定して、バリデーションを実施することが適切である。	文意が取りづらいため、以下を参照し修正されたい。 【アウトカムの診断や治療が、製販後DB調査の対象集団のみにおいて特異的に実施される内容である場合には、製販後DB調査における対象集団に限定したアウトカム定義を作成し、バリデーションを実施することが適切である。】	ご指摘を踏まえ、同段落の記載を以下のとおり修正いたしました。 「一方で、アウトカムの診断方法や治療介入が、製販後DB調査の対象集団において特殊である等、製販後DB調査で対象とする集団が、バリデーションにおける対象集団と患者背景等の観点で同様とはみせない場合には、同じアウトカム定義であっても、製販後DB調査における対象集団に限定して、改めてバリデーションを実施する等の対応が求められることもある。」

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
72	218-220	なお、バリデーション実施後には対象集団における基礎疾患の差異や重症度等の主要な要素に着目した部分集団解析を実施し、作成したアウトカム定義が適用可能な集団の範囲を検討しておくことが有用である。	部分集団解析はバリデーションの一部であって、実施後に行うべきことではない。以下の修正案を提案する。 「なお、作成したアウトカム定義が、どのような範囲で適用可能かは重要な問題である。そのため、基礎疾患、重症度、治療等に着目した部分集団解析が有用である。」	ご指摘を踏まえ、バリデーションの一部として部分集団解析を実施することが明確となるよう、「なお、対象集団における基礎疾患の差異や重症度等の主要な要素に着目した部分集団解析を実施し、作成したアウトカム定義が適用可能な集団の範囲を検討しておくことが有用である。」に修正いたしました。
73			部分集団解析までを含めてバリデーションとの理解なるでしょうか。	
74	221-223	また、製販後DB調査の実施にあたっては、バリデーション結果を踏まえて、作成されたアウトカム定義が製販後DB調査の対象集団に適用可能であるか、改めて慎重に検討する必要がある。	バリデーション研究の結果について、予定する本調査に対する外挿性に改めて言及する必要がある、という解釈で正しいでしょうか。	ご認識のとおりです。
75	226-229	アウトカム定義のバリデーションは、製販後DB調査で用いる医療情報データベースに含まれる全ての医療機関において実施することが理想的ではあるが、多くの場合、全ての医療機関での実施は困難であるため、バリデーション実施施設を選定する必要があり、時には医療情報データベースに含まれない医療機関での実施も想定される。	どのような場合が想定されるのか。	例えば、バリデーション実施者が医療情報データベースに含まれる医療機関を知ることができない場合や、知り得たとしてもその医療機関でのバリデーション実施に関する契約が困難な場合を想定しております。
76	231-232	バリデーション実施施設は、アウトカム定義の医療情報データベース全体への適用可能性等を検討するため、原則として複数施設を選定すべきである。	適切な用語を使用されたい。 【バリデーション実施施設は、アウトカム定義の医療情報データベース全体における適用可能性(外的妥当性)を確保するため、】	ご指摘を踏まえ、「そのため、バリデーション実施施設は、利用する医療情報データベース全体への一般化可能性等についても検討できるよう、原則として複数施設を選定すべきである。」に修正いたしました。
77	232-237	バリデーション実施施設の選定にあたっては、製販後DB調査に用いる医療情報データベースに含まれる医療機関の特性とバリデーション実施施設の特性を、以下の点等について比較して、検討結果に影響を与える重大な差異がないことを確認し、選定したバリデーション実施施設が製販後DB調査で用いる医療情報データベースに含まれる医療機関の特性に対して代表性を有することを説明できるようにしておく必要がある。	バリデーションは医療機関の協力により実施可能となることから、必ずしも医療機関の特性を代表できるケースとは限らないと思います。その場合は、データベース調査を実施することは適切ではないと判断されてしまうのでしょうか。	明らかに代表性を有さない医療機関にてバリデーションを実施することは適切ではないと考えております。なお、バリデーション実施施設の選定については必要に応じて医薬品疫学調査計画相談等でご相談ください。
78	232-237	バリデーション実施施設の選定にあたっては、製販後DB調査に用いる医療情報データベースに含まれる医療機関の特性とバリデーション実施施設の特性を、以下の点等について比較して、検討結果に影響を与える重大な差異がないことを確認し、選定したバリデーション実施施設が製販後DB調査で用いる医療情報データベースに含まれる医療機関の特性に対して代表性を有することを説明できるようにしておく必要がある。	以下の点等について比較して、選定したバリデーション実施施設が製販後DB調査で用いる医療情報データベースに含まれる医療機関の特性に対して代表性を有することを説明できるようにしておく必要がある。 → 検討結果に影響を与える重大な差異がないことの確認はバリデーションを実施しないと判明しないと認められ、代表性を有する説明で十分と考えるため。	「5-5 バリデーション実施施設の選定」にて述べている事項等を踏まえ、検討結果に影響を与える重大な差異がないことを確認した上で、代表性を有することを説明いただきたいと考えておりますので、現行記載といたしました。 ※パブリックコメント版では「4-5. バリデーション実施施設の選定」
79	238-242	・医療機関の特徴(開設者別<大学病院、クリニック等>、機能別分類<特定機能病院、地域医療支援病院>等)における差異 ・患者の特徴(年齢、性別、対象疾患の重症度等)における差異 ・アウトカム定義に用いる条件の分布における差異。例えば、医療情報コーディングやアウトカムの診断方法・治療介入等における差異	これらの情報の入手先・情報元はどのようなものを想定していますでしょうか。	まずはデータベース事業者等に問い合わせさせていただくことを想定しております。
80	241-242	・アウトカム定義に用いる条件の分布における差異。例えば、医療情報コーディングやアウトカムの診断方法・治療介入等における差異	アウトカム定義に含む要素は、「例えば」の後に続く事例である、医療情報コーディングの違いとは異なるものであるため、事例は不適切である。 【アウトカム定義の各要素を構成する医療コードの定義や分布の違い。医療情報のコーディングシステムの違いや定義の揺らぎ、アウトカムの診断方法・治療介入等の違いによって生じる。】	ご指摘を踏まえ、「アウトカム定義の各要素を構成する条件の差異(医療情報のコーディングシステムの違いや定義の揺らぎ、記録頻度の違い等によって生じる分布の差異)」に修正いたしました。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
81	243-244	医療情報データベースに含まれる医療機関について特性に基づきグループ化できるような場合には、各グループから1施設ずつ以上を選定するといった方法も考えられる。	その特性により層別された施設の集団から、一施設のみを選定した場合は、その施設特有の立地や医療環境により、必ずしもその層からの代表性が確保できないため、推奨される方法ではないと考える。	代表性を確保するために各グループから複数施設を選択することが望ましいですが、実施可能性を考慮し、各グループから1施設以上選択する方法を一案として記載しております。 なお、各グループから代表性を有する施設を選定するためには、慎重な検討が必要と考えておりますので、医薬品疫学調査計画相談等でご相談ください。
82	250-254	なお、医療情報データベースの特性等を踏まえた代表性のある医療機関を選定した場合であっても、限られた施設での実施となることから、バリデーションの結果を、当該データベース全体に適用する際の適切性や限界については、予め十分に検討し、製版後DB調査では、結果に及ぼしうる影響を検討するため、感度解析等の具体的な対応についても検討すべきである。	本考え方の中で複数のアウトカム定義を用いる(データの扱いを変える)意味と、データからは得られない情報、条件を仮定する(バイアス分析とも呼ばれる)意味の2通りで用いられていると思われるので、用語の定義で説明いただきたい。	ご指摘を踏まえ、感度解析としていた箇所については、以下のとおり指し示すところを明記いたしました。 「結果に及ぼしうる影響を検討するための解析」「欠測を補完して解析を実施する」「必要に応じて条件を変更した解析を実施し、」
83	256	4-6. 症例抽出のためのコードリストやプログラム等の作成	ここでの「症例抽出」とはバリデーション実施のための対象患者の選定を言うのか、それともいわゆるケースの特定(アウトカム定義、もしくはアルゴリズム)を症例抽出と言っているのか明確にされたい。	バリデーション実施のための対象患者、ケースの特定の両方を指しているため、意図が明確となるよう、「症例抽出」を「データ抽出」に修正いたしました。
84	260-264	また、コードリスト作成時には、アウトカム定義に組み入れる各条件について、参照するマスタの適切性(バージョン、検索又は抽出する対象のコード等)を確認し、マスタからコードを検索する際のキーワード等を明確にした上で、コード体系の特性及び医療現場でのコーディングの実態を踏まえて、対象とすべきコードに漏れがなく、また不要なコードが含まれていないかを確認すべきである。	医療現場でのコーディングの実態について、企業側で詳細に把握するのは困難が予想される。医療機関によりコードの振り方にバリエーションがある場合、コードを絞り過ぎると集計・解析に含められるべき症例が除外されないか心配である。(コードリストのコードを明らかに不要なものを除き広く設定していても良いのではないかと?)	ご指摘を踏まえ、「対象とすべきコードに漏れがなく、明らかに不要なコードが含まれていないかを確認すべきである。」に修正いたしました。
85	266	4-7. 抽出症例における真のケースの判定	「基本的考え方」では、DB上の対象患者にアウトカム定義を適用にした患者集団に対し、カルテレビューを行い真のケースを特定、PPVの算出という手順のみを想定したバリデーション研究となっているように見受けられる。しかし、必ずしも全てのバリデーション研究がこのような手順で実施されるわけではなく、レジストリに登録された真のケースを対象としてアルゴリズムを適用し、感度を算出するデザインの研究も存在すると、自ら後述しているように、「抽出症例における」は自己矛盾であろう。このため、本項の見出しからは「抽出症例における」は削除すべきである。	ご指摘のとおり、手順を定めるものではございませんので、「抽出症例における」を削除いたしました。
86	267-274	4-7-1. 真のケースの判定方法 真のケースの判定にあたっては、可能な限り客観的に判断できるように判定基準及びその方法を明確にする必要がある。一般的には、臨床検査値、又は真のケースが収集されているレジストリ等(例:院内がん登録)での情報に基づき判定する方法やカルテレビューに基づき判定する方法がある。それぞれの手法における留意点は下記の通りであるが、どの手法を用いた場合であっても、統一的な基準に基づき判定できるように、症例の判定基準を具体的かつ客観的に記述した判定票等を含め専門医の意見を踏まえて作成し、判定者は当該判定基準を理解した上で実施する必要がある。	真のケースの判定方法は、当該施設内医師でも問題ないでしょうか。	当該施設内医師が判定することでも問題ないと考えておりますが、客観的で統一的な判定基準に基づき実施する必要があると考えております。
87	277-279	臨床検査値とのリンケージが可能な場合には、検査結果の絶対値又はその変動幅が一定の基準を超えた場合に真のケースと判定する等、臨床検査値単独で判定可能な状況があげられる。」	原文では表現の重複があるため、以下の修正案を提案する。  「臨床検査値とのリンケージによりケースを判定することが可能な場合として、検査結果の絶対値又はその変動幅が一定の基準を超えた場合に真のケースと判定する等、臨床検査値単独で判定可能な状況があげられる。」	ご指摘を踏まえ、「臨床検査値が利用可能な場合には、検査結果値又はその変動幅が一定の基準を超えた際に真のケースと判定する等、臨床検査値のみで判定可能となり得る。」に修正いたしました。
88			ここでは、何のデータ(ベース)と何のデータ(ベース)をリンケージすることを想定されているのか不明であるため、明確にされたい。臨床検査値そのものはリンケージする対象ではない(リンケージはデータベース間、もしくはデータベースと電子カルテ間で行うものである)ため、表現を再考されたい。この項目にてリンケージに言及する必要性はないため削除されたい。「臨床検査の特定の時点での測定結果や、その変化量が予め設定した基準を超えた場合に、真のケースとして特定できる場合がある。」など	

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
89	277 415 416 420	検査結果の絶対値 検査の絶対値 臨床検査の絶対値 好中球数の絶対値	臨床検査の結果を評価する際にその絶対値が必要なような、負の値をとるものがあればそれを示されたい。 同様の間違いが、別添1 臨床検査値のみでアウトカムを定義する際の留意事項にあるためこちらも合わせて適宜修正されたい。	ご指摘を踏まえ、「検査結果値」、「検査値」、「臨床検査値」、「好中球数の値」に修正いたしました。
90	285-286	ある疾患を対象としたレジストリとのリンケージが可能な場合には、レジストリの情報をもとに真のケースを判定できる可能性がある。	レジストリと何をリンケージするのか明確でないため、説明されたい。	当該箇所におけるレジストリとのリンケージとは、抽出症例等に対して院内がん登録等の情報とリンケージすることを指しております。
91	285-286	ある疾患を対象としたレジストリとのリンケージが可能な場合には、レジストリの情報をもとに真のケースを判定できる可能性がある。	レジストリとのリンケージが可能な場合には、この情報を利用しても良い旨の記載がありますが、その場合、再審査申請において当該レジストリも信頼性保証の対象となるのでしょうか？	バリデーションにおいて、真のケースの判定に用いるレジストリに関しては、一定の信頼性が担保されている必要がありますが、通常、適合性調査の対象とはなりません。
92	285-290	ある疾患を対象としたレジストリとのリンケージが可能な場合には、レジストリの情報をもとに真のケースを判定できる可能性がある。この方法を採用する場合には、レジストリにアウトカムの発現を直接的に判定できるデータ項目が記録されているか、どのような症例が登録対象となっているのか等、レジストリの特徴を事前に確認し、レジストリに基づき適切に真のケースか判定可能であるという根拠を提示できるようにしておく必要がある。	レジストリは、治療の基礎疾患のレジストリだけでなく、がん登録のようにアウトカムとなる疾患の患者が記録されるレジストリがあるが、この文からはいずれを示しているか明白ではない。そのため、両方のケースを想定できるように以下のように修正されたい。 【レジストリを真のケース特定のために用いる際には、そのレジストリが、アウトカムとなる疾患のレジストリである場合と、バリデーション研究の対象患者のレジストリの場合との二通りがある。これらのレジストリを利用して、真のケースを特定できるかどうかについて、レジストリの対象患者の選択除外基準および収集されるデータ項目を吟味する。さらに、前者の場合は、バリデーション研究の対象集団とのリンケージが適切に確立可能であることを確認する。】	ご指摘の点については、様々なレジストリがあると想定され、本文書においては真のケースの判定に利用可能であるかという観点からの必要最小限の記載としておりますので、現行記載といたしました。
93	292-298	カルテレビュー	カルテに戻る場合、情報の取り扱いなどに関する留意点を記載する必要はないでしょうか。とくに、製薬企業やデータベースベンダーがそれらの結果のどの部分までを取り扱えるのかなど注意すべき点などが明確にわかれば、医療機関との連携もスムーズにバリデーション研究を進めることが可能になると思います。	情報の取り扱いについては、本文書の対象ではなく、また、医療機関により様々なケースが想定されるため、現行記載といたしました。 なお、PMDA及び協力医療機関が、AMED研究班*として実施したMID-NETデータに基づくアウトカム定義のバリデーションでの取組みについて、今後、説明の機会を設けることについて検討したいと思っております。
94		・カルテレビュー 臨床検査値やレジストリの活用が困難な場合であっても、カルテ内容を精査することで真のケースかを判定できる可能性がある。この方法を採用する場合は、真のケースの判定者（以下、「判定者」という。）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。	専門医がつけた診断名だけでなく、症状や画像等の所見で判断とあるが、他の医師の診察自体を否定するものにつながる。医師としては、自分の間違いを指摘されるという思いが強くなり、アウトカムバリデーションに協力してくれる医師の協力が得にくい。カルテの診断名だけではいけないのか。	
95	292-298		カルテに病名の記載のある場合には、病名の確認をもって真のケースとすることで問題ないのではないのでしょうか。こちらの記載は主治医の診断を否定するようにも捉えられ、医療機関の協力を得にくくなる可能性があると考えます。	
96			カルテが記録された時点における診断とは独立して、真のケースの判定を行うことについて、時間的制約や、作業実施者の負担増となるアウトカムがあるのではないかと。その場合、実施可能性が低下する可能性があり症例数の多い施設を選定できない可能性がある。（症例数が多い医療機関において、真のケース判定者を同一施設の診療科から選定する場合を想定）	本邦におけるカルテの病名の確からしさについては十分に検討されていないことから、現時点においては、カルテの病名による判定ではなく、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が必要と考えております。
97	294-298	この方法を採用する場合は、真のケースの判定者（以下、「判定者」という。）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。	本文書に記載された各手順を遵守する場合、真のケースの判定作業等で医療機関側にかかる負担が非常に大きい上、医療機関側にインセンティブもないため、実施可能な医療機関が見つからない可能性も考えられる。したがって、カルテレビューを実施する場合は、まずはカルテの記載との正誤を確認すべきであり、バリデーションのために再度診断するまでの必要性がないと考える。これまでの製造販売後調査でも調査票作成医師の診断結果をもとにデータが作られており、それ以上の精度（再診断）を必要とする理由をご教示いただきたい。	
98	293-294	臨床検査値やレジストリの活用が困難な場合であっても、カルテ内容を精査することで真のケースかを判定できる可能性がある。	カルテレビューによる真のケースの確認は、最終的な手段であり、これによって真のケースを特定できない可能性というのはどのような疾患が想定されるのか。本文章は意味をなしていないため削除すべきである。	No.94等のとおり、カルテに病名が記載されていた場合でも、カルテの病名のみによる判定ではなく、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が必要と考えております。カルテに記載されている臨床所見等の情報が判定にいたり不足していることも想定され、このような場合には真のケースの判定ができないと考えております。 なお、当該箇所については、意図が明確になるよう、「臨床検査値やレジストリの活用のみでは判断が困難な場合であっても、カルテ内容を精査することで適切に真のケースを判定できる可能性がある。」に修正いたしました。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
99	300-309	4-7-2. カルテレビューにおける真のケースの判定者	判定者間の判定結果の一致度の評価(例えば $\kappa$ 係数)について何ら言及がされていませんが、こうした評価結果については再審査要件として実施するバリデーション研究においては検討・実施不要ということでしょうか。	判定結果の一致度の評価も必要と考えておりますので、「5-7-2. カルテレビューにおける真のケースの判定者」に「判定の一致度を評価するため、 $\kappa$ 係数等を用いることが推奨される。」と追記いたしました。 ※パブリックコメント版では「4-7-2. カルテレビューにおける真のケースの判定者」
100	301-304	カルテ内容を精査して、真のケースを判定する場合には、原則として、「症例に対して2名以上の専門医が独立して判定を行うことが望ましい。2名以上の専門医による独立した判定が困難な場合であっても、カルテ内容の精査や真のケースの判定については、専門医が関与しながら、客観的かつ統一した対応できるよう十分に検討すべきである。	「困難な場合」について、どのような想定があるのかご教示いただけないでしょうか。	例えば、カルテレビューを実施する専門医を1名は確保できるが、2名以上確保することは困難な場合等を想定して記載しております。
101	312-314	4-8-1. アウトカム定義のバリデーションにおいて検討すべき指標 アウトカム定義の妥当性を評価するためには、PPV、感度、特異度、陰性的中位(以下、「NPV」という。)を算出して検討することが望ましい。	アウトカム定義の妥当性の評価指標である、PPV、感度、特異度、NPVについて、それぞれ定義を示すべきである。これらの指標は、元来診断疫学における診断能を示す指標として、検査の性能評価に使われる指標であることから、診断疫学における用法や解釈を超えてその用法や解釈を修正することはできないことに留意されたい。	様々な分野で用いられている一般的な用語であり、本文書において、特別な使い方をしているわけではないことから、必ずしも定義付けする必要はないと考えております。
102	316-319	妥当性が評価されたアウトカム定義を用いる必要がある製販後DB調査として、対照群に対する曝露群の相対リスクを算出して、曝露とアウトカムとの関連性の強さを評価する場合は、対照群に対する相対リスクを適切に算出する観点から、アウトカム定義のバリデーションにおいてPPVは重要な指標であると考えられる。	意味不明である。以下を参照し修正されたい。 【製販後DB調査において、比較対照群に対する曝露群での相対リスクを算出し、曝露とアウトカムの関連性の強さを評価する場合には、そのアウトカム定義の妥当性を評価するが、】	ご指摘を踏まえ、「妥当性が評価されたアウトカム定義を用いる必要がある」を削除いたしました。
103	316-319	妥当性が評価されたアウトカム定義を用いる必要がある製販後DB調査として、対照群に対する曝露群の相対リスクを算出して、曝露とアウトカムとの関連性の強さを評価する場合は、対照群に対する相対リスクを適切に算出する観点から、アウトカム定義のバリデーションにおいてPPVは重要な指標であると考えられる。	PPVのみが重要であるとする根拠を示されたい。 なお、323行には感度は有用な指標とあるが、公衆衛生上の影響を判定するために必要な発現率・割合、リスク差を正確に算出するためには、アルゴリズムの感度は最も重要な指標である。このように、DB調査における目的、つまり主要評価変数(リスク比なのかリスク差または発現率・割合なのか)によって、バリデーション研究において優先すべき妥当性の評価指標は変わってくる。また、PPVはバリデーション研究の対象集団における発生率により変わってくる指標であり、バリデーションの対象集団と、DB調査の集団の発生率が異なる場合には適用できないことを追記すべきである。感度・特異度については、このようなアウトカムの発生頻度による影響はないとされる。このことから、必ずしもPPVのみを優先するような記載は好ましくないため修正されたい。	ご指摘の点はバリデーションにおける一般的な考え方として認識しておりますが、本文書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を対象としており、評価指標は安全対策措置をとる上で何を検討すべきかという観点や実施可能性の観点から踏まえた上で提示しております。安全対策措置の要否の検討では相対リスクを算出することで曝露とアウトカムとの関連性の強さを評価する場合は、対照群に対する相対リスクを適切に算出する観点から、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では、PPVと感度が評価指標として重要であると考えております。 また、PPVと感度のみではなく、特異度とNPVも算出することが望ましいと考えますが、多くの場合は実施可能性の観点から困難と想定されるため必須とはしておりません。 したがって、特異度とNPVに関する記載は以下のとおり修正いたしました。「一方で、医療情報データベースにおいて、アウトカムを有している患者が少ない場合には特異度とNPVは高値になることから、このような場合にはこれら指標の評価は必須ではない。ただし、アウトカム定義で特定された集団の特徴を適切に理解する上で、偽陽性及び偽陰性となった症例について、臨床的な観点から考察しておくことは有用である。」
104	326-328	一方で、医療情報データベースにおいて、アウトカムを有している患者が少ない場合には特異度とNPVは高値になることから、このような場合にはこれら指標の評価は必須ではない。	上記の通り、目的のアウトカム変数が何かにより、バリデーション研究で検討すべき妥当性の評価指標は変わってくる。 特異度とNPVが高値をとる(高値になるではない)根拠を示されたい。 また、Relative riskを求める際には、特異度はPPVよりも有用な指標となる。その理由は、特異度は一般的にアウトカムの発生頻度に影響を受けない、特異度が高ければ、リスク比は正しく求まることによる。 この事例のように本「基本的考え方」で示されている事項は、学術的にはある偏った方向性を持って記載されており、様々な状況を考慮に入れた公平な立場から記載されているとは思えない表現や誤りを含んでいるため、適切な外部疫学専門家による全体的な確認を得る必要がある。	したがって、特異度とNPVに関する記載は以下のとおり修正いたしました。「一方で、医療情報データベースにおいて、アウトカムを有している患者が少ない場合には特異度とNPVは高値になることから、このような場合にはこれら指標の評価は必須ではない。ただし、アウトカム定義で特定された集団の特徴を適切に理解する上で、偽陽性及び偽陰性となった症例について、臨床的な観点から考察しておくことは有用である。」
105	320-322	また、製販後DB調査の結果を適切に解釈し、安全対策措置の範囲や程度等を検討するためには、アウトカム定義により特定された集団が、対象となるアウトカム全体のうち、どの程度を網羅できているのかを把握しておくことが必要である。	「アウトカム定義により特定された集団が、対象となるアウトカム全体のうち、どの程度を網羅できているのか」の意味が不明である。真のケースのうち、アウトカム定義により陽性となる割合のことであれば、感度のことであり、適切な疫学用語を使用されたい。	当該箇所は感度を指した内容であり、感度の算出の必要性を述べております。 意図が明確となるよう、「また、製販後DB調査の結果を適切に解釈し、安全対策措置の範囲や程度等を検討するためには、アウトカム定義により特定された集団が、対象となるアウトカム全体のうち、どの程度を網羅できているのかを把握しておくことが必要である。この観点から、原則として、感度についても副次的に検討すべきである。」に修正いたしました。
106			この内容はPPVを求めることは別の手段でアウトカム全体数のうち設定したアウトカム定義で網羅できる範囲を確認すべきということでしょうか。	
107	332-333	感度については、医療情報データベースに含まれる全症例を評価して算出することが理想的ではある。	「全症例」、「データベースに登録された全対象者」か、「すべての調査対象者」か、「全ての真のケース」なのか文意を明確にされたい。	全症例とは、「全ての真のケース」だけではなく、アウトカム定義に合致しない症例も含め、当該医療情報データベースに登録された全ての症例を対象とすることを意図しています。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
108	333-337	<p>しかしながら、全症例を対象とした評価や、アウトカムが希な場合における全症例からランダムサンプリングした集団を対象とした評価は、<u>実施可能性の観点から困難な場合が多いため、実施可能性に関する妥当な理由があれば、Krysko KM他あるいはWiddifield J他 が用いている手法に基づき疑似的に算出される感度(以下、all possible cases)に基づく感度又は「APC感度」という。)を感度の代替値として用いることも可能である。</u></p>	<p>実施可能性の観点から困難な場合が多いため、Krysko KM 他あるいは Widdifield J 他 が用いている手法に基づき疑似的に算出される感度(以下、all possible cases cases336 に基づく感度又は「APC感度」という。)を感度の代替値として用いることも可能である。 →「実施可能性の観点から困難な場合」が、「実施可能性に関する 妥当な理由」にあたると思われることに加え、文末が「可能である」のため、「実施可能性に関する 妥当な理由があれば」の部分は不要と考える。</p>	<p>当該箇所については、No110のご意見も踏まえ、以下のとおり修正いたしました。 「実施可能性の観点から困難な場合が多い。そのような場合には、全ての真のケースが含まれると想定される集団(以下「all possible cases」という。)を特定していると考えられる広義の定義を作成し、その定義に該当する症例についてのみカルテレビューを実施し、定義に該当しない症例は、カルテレビューを経ずに真のケースではないと判定するといった方法も考えられる。」</p>
109	333-337	<p>しかしながら、全症例を対象とした評価や、アウトカムが希な場合における全症例からランダムサンプリングした集団を対象とした評価は、<u>実施可能性の観点から困難な場合が多いため、実施可能性に関する妥当な理由があれば、Krysko KM他あるいはWiddifield J他 が用いている手法に基づき疑似的に算出される感度(以下、all possible cases)に基づく感度又は「APC感度」という。)を感度の代替値として用いることも可能である。</u></p>	<p>Krysko KM(2014)はall possible cases の例ではないのではないのでしょうか。</p>	
110	333-337	<p>しかしながら、全症例を対象とした評価や、アウトカムが希な場合における全症例からランダムサンプリングした集団を対象とした評価は、<u>実施可能性の観点から困難な場合が多いため、実施可能性に関する妥当な理由があれば、Krysko KM他あるいはWiddifield J他 が用いている手法に基づき疑似的に算出される感度(以下、all possible cases)に基づく感度又は「APC感度」という。)を感度の代替値として用いることも可能である。</u></p>	<p>「“all possible cases”に基づく感度」、もしくは「APC感度」という名前の指標は疫学の教科書には一切記載がない。 この「APC感度」というものを定義し名付けている出典を明示されたい。また、疫学の成書にない新たな用語を、国内の規制文書にて独自に名付けるnomenclatureことは、規制文書の性格上適切ではなく、国際的に通用しないため避けるべきである。  引用として示されているKrysko KM あるいはWiddifield Jの論文では、all possible casesという言葉の定義は示されておらず、APC感度という名付けもしていない。Widdifield Jの論文では、“all possible cases”という言葉は一回のみでてくるだけであり、Discussionにおいて、Our sampling methods to identify all possible cases of patients with MS may have missed cases of MS.(MSとはmultiple sclerosisのこと)というように通常の文脈で使用される一般的な用語として示され、Methodでその方法を定義しているわけでもない。つまり、all possible casesに特定の定義を与えているわけではない。ほかに論文中にはall possible MS patientsという表現が二回出てくるが、これを言い換えた通常表現がall possible casesであろう。Krysko KMらの論文においても、all possible casesという用語は一切使われておらずそのような定義もされていない。“Individuals with potential MS”や“potential MS cases”という表現がされているのみである。 このように、現在出典元とされている論文にはall possible casesの定義、APC感度の定義は与えられていないため、「基本的考え方」における「all possible cases感度」がどの資料に基づき定義され、その名前がつけられているのが適切な資料を引用し示すべきである。 日本薬剤疫学会が公表している「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」P17(E) all possible casesを想定したサンプリングを行う場合、にはこれに関する記述がなされていることは確認できている。 (追加分)Pharmacoepidemiology 5th (Strom編) Chapter 41: Validity of Pharmacoepidemiologic Drug and Diagnosis Data ‘Quantitative measurement of validity’ (p758)では、不完全なGold standardのことを示す用語として、“alloyed gold standard”という用語の利用を示している。ここでいう、all possible casesからカルテレビュー等を経て特定された「真のケース」はこれに相当するものと考えられるので参考にされたい。</p>	<p>「all possible casesに基づく感度」については、国際的に確立した用語ではないことは認識しておりますが、本文書では意味を明記の上、関連論文を引用いたしました。また、「APC感度」は「all possible casesに基づく感度」に統一しております。これらの修正に伴い、「7. 用語の定義」から「all possible cases」を削除いたしました。 なお、当該箇所は、「そのような場合には、全ての真のケースが含まれると想定される集団(以下「all possible cases」という。)を特定していると考えられる広義の定義を作成し、その定義に該当する症例についてのみカルテレビューを実施し、定義に該当しない症例は、カルテレビューを経ずに真のケースではないと判定するといった方法も考えられる。また、all possible casesを用いて検討する場合であっても、カルテレビュー対象数が相当程度に多く、現実的に実施困難であれば、all possible casesを特定した後、ランダムサンプリングした集団を対象としてall possible casesに基づく感度を算出することも一案と考えられる。」に修正いたしました。  ※パブリックコメント版では「6. 用語の定義」</p>
111	333-337	<p>しかしながら、全症例を対象とした評価や、アウトカムが希な場合における全症例からランダムサンプリングした集団を対象とした評価は、<u>実施可能性の観点から困難な場合が多いため、実施可能性に関する妥当な理由があれば、Krysko KM他あるいはWiddifield J他 が用いている手法に基づき疑似的に算出される感度(以下、all possible cases)に基づく感度又は「APC感度」という。)を感度の代替値として用いることも可能である。</u></p>	<p>いずれの疫学の成書にも「疑似的に算出される感度」というものは存在しない。あるのであれば疫学の成書に基づき示していただきたい。 「疑似的」は、「偽の」という意味を含有する(例、疑似相関など)ことから、偽の感度という意味になるが偽の感度というものは存在しない。感度は感度であり、それ以外の定義はない。このように、適切な学術用語が使用されていない文章が多数見受けられるため、外部疫学専門家による全体の文書の確認が必要であろう。</p>	

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
112	333-337	しかしながら、全症例を対象とした評価や、アウトカムが希な場合における全症例からランダムサンプリングした集団を対象とした評価は、実施可能性の観点から困難な場合が多いため、実施可能性に関する妥当な理由があれば、 <u>Krysko KM他</u> あるいは <u>Widfield J他</u> が用いている手法に基づき疑似的に算出される感度(以下、 <u>all possible cases</u> に基づく感度又は「APC感度」という。)を感度の代替値として用いることも可能である。	Krysko KMら、あるいはWidfield Jらの方法による感度の算出は、Widfield Jらの論文からの引用で以下に示す通り、これらの論文が対象としている多発性硬化症のように希少疾患がアウトカムであることを前提としており、Common diseaseへの適用は検討されていない。 Reference standard Due to the low prevalence of MS, a random sample of patients drawn from the overall 73,003 qualifying patients would likely not yield large enough numbers of MS cases to ensure precise results. このためこの方法は、前提として、アウトカムが、その発生頻度が少ない希少疾患である場合に限って適用されるべきと明確に規定すべきである。 またこの方法によりすべての真のケースを含む部分集合を特定しようとしても漏れが発生する、すなわち、その部分集合に含まれない真のケースが存在する可能性は否定できないとこれらの筆者自身が述べている。その場合、算出された感度が正しくない恐れがあることも合わせて記載されるべきである。このことは、次に示すKrysko KMら、あるいはWidfield Jらの方法の妥当性についての本質的な疑義を引き起こすものである。	all possible casesを用いた手法については、あくまでも実施可能性を踏まえた感度算出のための方法の一案と考えております。ご指摘のとおり当該手法を用いる際には留意すべき点があるため、適応する際には十分な検討が必要と考えております。なお、記載についてはNo.110のとおり修正いたしました。
113			これらの論文で用いている真のケースの特定方法を用いることについての根源的な疑義を別添1 意見(4)に示す。	
114	338-340	また、all possible casesを用いて検討する場合であっても、カルテレビュー対象数が相当程度に多く、現実的に実施困難であれば、 <u>ランダムサンプリング実施後の集団を対象としてall possible casesを特定し、APC感度を算出することも一案である。</u>	ランダムサンプリングの場合、バリデーション実施施設の数が多くなってしまい、Feasibilityが低くなってしまふ恐れがあるかと思えます。代表性を有するサンプルを抽出することが本質的に重要であるため、「ランダムサンプリング実施後の集団を対象として」は「代表性を有するサンプルを抽出して」に修正することをご検討ください。	ご指摘の点については、図1の検討プロセスのとおり、バリデーション実施施設選定後にall possible casesを特定し、ランダムサンプリングすることも受け入れ可能と考えております。あくまで一案ですので、現行記載といたしました。
115			逆ではないでしょうか。all possible casesを特定し、ランダムサンプリングした集団を用いてAPC感度を算出することも一案である。」	ご指摘を踏まえ、「all possible casesを特定した後に、ランダムサンプリングした集団を対象としてall possible casesに基づく感度を算出することも一案と考えられる。」に修正いたしました。
116	341-347	ただし、APC感度については、真のケースに該当する全ての症例がall possible casesに含まれることを前提としているため、この前提を満たすall possible casesの定義については慎重に検討する必要があります。適切なall possible casesの定義が作成できなければ、感度に比べて、算出されるAPC感度が高くなることに留意しなくてはならない。all possible casesを適切に定義できないような場合には、 <u>真のケースの取りこぼしが多く発生し、そもそも製後DB調査で用いるべき適切なアウトカム定義を作成することが困難と考えられる。したがって、製後DB調査を実施することについても再考が必要となる可能性がある。</u>	主要評価指標が相対リスクである場合等では、高い感度のアウトカム定義を用いることが必須条件とはならないケースもあり、リサーチエディションによっては陽性的中度の算出のみで調査目的を十分達成可能な場合もあると考える。 また、all possible casesの定義は一意に定まるものではなく、リサーチエディションやアウトカム定義を踏まえて可変的に定まるものもある。さらに、all possible casesの定義が成立しているかどうかを必要以上に把握しようとする場合、医療機関の負担が増大し、協力が得られない可能性がある。 以上のことから、左記下線部の記載は以下のとおり修正すべきと考える。 【修正案】 all possible casesを適切に定義できないような場合には、感度が算出できないことを限界と認識した上で結果の解釈を行うことが必要である。特に、その限界により結果を適切に解釈できないような場合には、製後DB調査を実施することについても再考が必要となる可能性がある。	安全対策措置の範囲や程度等を検討するためには、アウトカム定義により特定された集団が、対象となるアウトカム全体のうち、どの程度を網羅できているのかを把握しておくことが必要です。そのため、バリデーションの実施が必須である調査においては、感度について検討する必要があると考えております。 また、修正案として提示いただいた「(all possible casesの定義ができない場合において)限界により結果を適切に解釈できない」という状況は、all possible casesの定義が適切に作成できていないものと考えます。 以上を踏まえ、当該箇所については、「真のケースの取りこぼしが多く発生し、適切なall possible casesの定義が作成できなければ、all possible casesに基づく感度は高く算出されることに留意しなくてはならない。」したがって、all possible casesを適切に定義できないような場合には、調査結果を適切に評価できなくなる可能性があり、製後DB調査の実施について再考が必要となる場合もある。」に修正いたしました。
117	350-352 356-358	上述のように、アウトカム定義のバリデーションにおいては、原則として、 <u>PPVと感度について検討が必要であるが、アウトカム定義に基づき抽出された症例数が多い場合、全症例についてカルテレビューを実施することが困難な場合も多い。</u>  感度については、 <u>副次的な評価指標であり、厳密な症例設計は不要であるが一定の精度を担保することが重要である。</u>	「PPVと感度について検討が必要」と、「感度は副次的な評価指標」(324-325行にも同じ言及あり)というのは、矛盾が生じているように見える。 原則、これらの複数の評価指標は、その目的に応じてどれを使うか選択すべきであるため、そのように書き改められたい。 また、「一定の精度」が必要であれば、適切な症例数設計には求める信頼区間の広さを一定以下に保つことは不可能であるため、「厳密な症例(数?)設計は不要」は削除されたい。 「症例設計」は誤記と思われる。	ご指摘を踏まえ、「感度についても、一定の精度を担保することが重要であるため、」に修正いたしました。
118	352-356	そのような場合には、カルテレビューの対象症例をランダムサンプリングすることも可能であるが、一定の精度を確保しながら評価するためには、バリデーションで検討するアウトカム定義のうち、製後DB調査で用いることが期待されるいくつかのアウトカム定義について、計画時においてPPVの95%信頼区間の幅が±10%以下となるように例数を設定することが必要である。	本書が「考え方」ですので、考えられるように理由、意味の説明が必要ではないでしょうか。例えば「PPVが0.85(95%信頼区間0.75~0.95)の精度で製後DB調査で得られたリスク比が3の場合にModern Epidemiology 3ed Chapter19などにある 定量的バイアス(感度)分析の手法を用いてアウトカムの誤測定(誤分類)を補正したリスク比の95%推定区間は2.5から3.52(ランダム誤差無)、リスク比が2の場合は1.67~2.35となり、上限÷下限は凡そ1.4の範囲となる」	バリデーション結果の評価にあたっては一定の精度を担保するための基準が必要であることから、海外の規制当局で実施されているカルテレビューによるアウトカム定義のバリデーションの症例数及びアウトカム定義のバリデーションに関連する研究班での実施状況等を踏まえ、実施可能性のある基準として設定いたしました。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
119			100例の根拠はどういったところでしょうか。薬剤疫学会のタスクフォース等で数字そのものは出てきておりますが、より具体的などころがあればお示しいただけないでしょうか。	バリデーション結果の評価にあたっては一定の精度を担保するための基準が必要であることから、海外の規制当局で実施されているカルテレビューによるアウトカム定義のバリデーションの症例数及びアウトカム定義のバリデーションに関連する研究班での実施状況等を踏まえ、実施可能性のある基準として設定いたしました。なお、感度についてはPPVと同程度の精度を担保するための症例数設計は必要とは考えておりません。
120			統計(数理)的理・説明を脚注に記載いただきたい。例えば「信頼区間が最も広くなるAPC感度が0.5の場合に95%信頼区間は0.40~0.60となる」	
358-359		このため、APC感度を用いる場合には、原則としてall possible casesの中に含まれる真のケースが100例以上となるように計画することが必要である。	稀な事象をアウトカムとする場合が多いと考えられ、真のケースを100例以上得るには、おのずと曝露、原疾患などを製販後DB調査と無関係な範囲まで広げる必要性が生じると予想されます。この場合、本書4-4の要求と矛盾することになるのでは二でしょうか。その場合の「考え方」を記載いただきたい。	「5-4 対象集団の検討」では、「医療行為等が同様で、アウトカム定義を構成する条件に差異はないような最大限の集団を対象集団として設定することの検討が推奨される。」と述べており、必ずしも製造販売後データベース調査の対象となる集団と同一の曝露、原疾患を有する集団でバリデーションを実施することは求めておりません。どのような集団を対象集団に設定するかについては、医薬品疫学調査計画相談等で個別にご相談ください。
121				※パブリックコメント版では「4-4. 対象集団の検討」
122	359-361	また、感度の検討にあたり著しく推定精度が低いと想定される場合には、その精度を考慮した保守的な症例設計が推奨される。	信頼区間のことであれば、それをわかるように書き改められたい	当該箇所は「点推定値」に関する記載ですので、「著しく点推定値の精度が低い」に修正いたしました。
123	366-367	製販後DB調査で用いるアウトカム定義は、検討したすべてのアウトカム定義について、PPV、感度等を精査し、PPVと感度のバランスを考慮して選択する必要があります。	上記で感度は副次的指標としていること、厳密な症例数設計を不要としていることと矛盾する。上で指摘した通り、評価指標間で優越をつけるべきではない。	PPVが高い定義であっても、真のケースの漏れが多く感度が低い定義では、安全対策措置の範囲や程度等の検討は困難です。したがって、PPVが高いことを主な選択の基準とはいたしますが、感度についても考慮が必要だと考えております。
124	367-370	PPVが最も高値であるアウトカム定義だけでなく、PPVが比較的高値で、感度も高値を示すアウトカム定義についても複数特定し、これら複数のアウトカム定義を製販後DB調査で用いることが適切である。	PPVが比較的高値で、感度も高値を示すアウトカム定義についても複数特定できることは困難なことも多いと想定されますので、「PPVが比較的高値で、感度も高値を示すアウトカム定義についても複数特定できた場合、これら複数のアウトカム定義を製販後DB調査で用いることは適切である。」といった表現がよいと考えます。	製造販売後データベース調査においては、複数のアウトカム定義を用いて結果の頑健性を確認することが重要と考えております。そのため、バリデーションでは、様々なパターンでのアウトカム定義を検討し、相対的に見た場合にPPVが比較的高値で、感度も比較的高値であるものを複数特定しておくことが適切だと考えております。複数のアウトカム定義についてバリデーションを実施し、その中で相対的な評価を行うべきであるという意図であることから、現行記載といたしました。
125		妥当性が評価されたアウトカム定義が存在し、当該アウトカム定義が作成された時点と比較して、医療環境等に大きな変化がない場合は、同一の医療情報データベースで用いる限り、バリデーションを実施した者以外も当該アウトカム定義を活用可能であり、同一のアウトカムに対してバリデーションを繰り返し実施する必要性はない。	例えば医療情報データベースでカバーする医療機関の構成に変化があった場合、あるいはデータ中に含まれる項目に変化があった場合などは、留意事項として示された医療環境等の変化に該当するとして再度バリデーション研究を実施する必要があるのでしょうか？	例示いただいた場合については、医療環境等の変化および「6-2. バリデーションの再実施」で述べているような変化に該当し得ると考えます。バリデーションの再実施の必要性に関しては、その都度議論すべきと考えます。
377-381				※パブリックコメント版では「5-2. バリデーション結果の再実施」
126		妥当性が評価されたアウトカム定義が存在し、当該アウトカム定義が作成された時点と比較して、医療環境等に大きな変化がない場合は、同一の医療情報データベースで用いる限り、バリデーションを実施した者以外も当該アウトカム定義を活用可能であり、同一のアウトカムに対してバリデーションを繰り返し実施する必要性はない。	医療情報データベースが同一であるかではなく、医療情報データベースに搭載されているソースデータが同一(たとえばNDBとJMDICは審査支払い機関であることは同じである。)であるかで判断を行うべきではないか。例えばレセプト情報を使用するのであれば、データベースが異なっていたとしても基本的にデータの入り方は同一であると考ええる。	ご指摘のように同一の医療情報データベースであることを持って判断すべきではないと考えますが、ソースデータが同一であっても、データベースに含まれる医療機関の特徴が大きく異なる場合は、アウトカム定義を外挿して用いることは困難な場合があると考えております。そのため、当該箇所を「用いる医療情報データベースがアウトカム定義のバリデーションが実施された医療情報データベースと同様の特徴を有するかを確認するとともに、」に修正いたしました。
127	381-383	この観点から、製販後DB 調査で検討可能なアウトカムを迅速に整備し、かつ、バリデーションに必要なリソースを最小限とするためには、バリデーション結果については、実施方法も含めて公表されることが望ましい。	バリデーション結果を公表し、各社が活用するのは効率的な医薬品の販売開発に寄与すると思われませんが、望ましいだけでなく、バリデーション結果を集めたバンクのようなものを公的に構築していただくような活動はないのでしょうか。公表されるまでのタイムラグもあり、公表された時点では医療状況なども変わってしまい、利用価値がなくなる懸念もあるかと思います。	ご指摘のとおりですので、今後の施策の参考といたします。
128			PMDAが実施した先行研究における、バリデーション試験の手法等について参考情報として、本資料の付録等として開示いただくと非常にありがたく存じます	PMDA及びMID-NET協力医療機関が、AMED研究班*として実施したMID-NETデータに基づくアウトカム定義のバリデーションでの取組みについて、今後、説明の機会を設けることについて検討したいと思っております。
129	392-396	したがって、アウトカム定義の検討にあたっては、アウトカム定義のバリデーションが過去に実施されているか否かだけでなく、用いる医療情報データベースの同一性を確認するとともに、そのバリデーションが実施された時期、その後の医療環境の変化等を精査し、アウトカム定義のバリデーションを再度実施する必要がないかについても検討すべきである。	データベースの同一性確認とは、具体的にどのような内容を実施することを求められているか明示もしくは、今後QA等でご回答いただきたい。	データベースの同一性を確認するに当たっては、データベースに含まれる利用可能なデータ項目やその項目に含まれる内容、医療機関や患者の特徴等を考慮する必要があります。基本的には「バリデーション実施施設の選定時に考慮すべき事項と重複しますので、「5-5. バリデーション実施施設の選定」をご参照ください。なお、当該箇所は「用いる医療情報データベースがアウトカム定義のバリデーションが実施された医療情報データベースと同様の特徴を有するかを確認するとともに、」に修正いたしました。
				※パブリックコメント版では「4-5. バリデーション実施施設の選定」
130	399	ICD-10	本文中には記載なし	ご指摘を踏まえ、「7. 用語の定義」から「ICD-10」を削除いたしました。

No	パブリックコメント実施版における該当の行番号	該当事項	ご意見	PMDAの考え
131	399	index date 調査において、起点となる日(例:アウトカム発現日、コホートエントリー日、等)。本文書においてはアウトカムが発現している可能性がある日を指す。	原文では、感度・特異度を求める場合にindex dateを定義できない。以下の修正案を提案する。 「アウトカムや対象集団を特定する上で起点となる日(例:アウトカム発現日、コホートエントリー日、等)。たとえばバリデーションの指標としてPPVのみを用いる場合、アウトカム定義によってアウトカムが発現すると考えられる日付を指す。感度・特異度などを評価する場合には、コホートエントリー日等が考えられる。」	感度や特異度を求める場合であってもindex dateを定義できるよう、「5-3. index dateの定義」中の記載を「アウトカム定義のバリデーションにおけるindex dateは、アウトカム発現日、コホートエントリー日等のアウトカム定義に組み入れる条件の前後関係及び時間的な範囲の起点や、カルテレビューを実施する際のレビュー対象期間の起点となる重要な日付情報である。」に修正いたしました。 また、本修正に伴い「7. 用語の定義」から、「index date」を削除いたしました。 ※パブリックコメント版では「4-3. index dateの設定」、「6. 用語の定義」
132	399	アウトカム 医薬品による有害事象等であり、調査の対象となる事象。アウトカム定義で特定する事象を指す。	「アウトカム」とは原因に対する結果の意味で疫学では定義されています。「医薬品による有害事象等であり…特定する事象を示す。バリデーション研究では必ずしも曝露など原因の情報をを用いないため、疫学用語では厳密にはイベントであるが、本考え方ではアウトカムとした。」	ご指摘のとおり、バリデーションでは有害事象の原因となった曝露等の情報は用いないため、厳密な疫学の用語としてはイベントを用いることが適切であることは理解しておりますが、一般的にアウトカムと称している文書も多いことから、本文書ではアウトカムといたしました。 当該箇所は「製販売後DB調査の対象となる有害事象等。」に修正いたしました。

\*国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業「MID-NET®データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」