



ICH M14 :

General principles on plan, design, and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines

医薬品の安全性評価においてリアルワールドデータを活用する
薬剤疫学調査の計画、デザイン、解析に関する一般原則（案）

JPMA 宮崎真、由利謙典、柴田海

PMDA 梶山和浩、和氣宗

本日の発表内容について

- 本日の発表資料は、M14ガイドライン案に対する理解の促進及びパブリックコメント収集を支援する目的で、ICH M14のステップ2において専門家作業部会で合意され、ICHより公開されたM14ガイドライン案の説明資料※に対する仮訳として、専門家作業部会の国内メンバーが独自に作成したものです。
- 発表で述べられる内容は、現時点におけるM14ガイドライン案の記載内容を説明するものです。今後の規制当局の方針・運用等、又は日本製薬工業協会、厚生労働省/医薬品医療機器総合機構の公式な見解を説明するものではありません。
- M14ガイドライン案の内容は現時点における草案であり、パブリックコメントのご意見等を踏まえて変更となる可能性があることにご留意ください。

背景

- M14ガイドライン案は、コンセプトペーパー(2022年4月5日承認)及びビジネスプラン(2022年4月5日承認)に基づき作成
- M14ガイドライン案をStep 2文書として公表することがICH規制当局代表者によって2024年5月7日に承認され、各地域において意見公募を実施中
- 各地域の規制において実装されるStep4文書の最終化は2025年5月を見込んでいる

M14ガイドラインの主要な原則について

- M14ガイドラインは、医薬品※1の安全性評価のために目的に適したデータを活用する観察（非介入）方式の薬剤疫学手法を用いた調査※2の計画、デザイン及び解析についての推奨事項を取り纏めたものである
- 調査の限界を踏まえ、規制上の問題に対処し、申請に適した医薬品の安全性に関する質の高いエビデンスを生成するための段階的かつ反復的なアプローチの概要を示す
- 規制目的のために使用される確固たるエビデンスの生成は、データの信頼性、データの適合性及び適切な薬剤疫学的手法の適用に基づく

※1 薬剤、ワクチン及びその他の生物学的製剤を含む

※2 以下、調査と表記する

M14ガイドラインの目的

- 多くの地域では、リアルワールドデータ（RWD）を利用した薬剤疫学調査の規制上の使用に関するガイドラインが公表されているが、国際的な調和ができていない現状では、調査の依頼者及び規制当局にとって課題となる可能性がある
- M14ガイドラインにより、これらの調査のデザイン及び実施における調和を促進し、複数の規制当局に提出するための同一の安全性に関する懸念事項について複数の調査を実施する必要性が最小限に抑えられ、薬剤疫学調査の計画、提出及び審査並びに規制上の措置の効率性と透明性が向上する
- 調査実施計画書及び報告書の作成並びに規制当局による評価を合理化する目的で、これらの調査の実施に関する推奨事項及び高水準のベストプラクティスを提供する

目次

1. はじめに
 - 目的、背景、適用範囲
2. 一般原則
3. リアルワールドデータを用いて適切なエビデンスを生成するためのフレームワーク
4. 調査の初期デザインと実施可能性：
 - リサーチクエスチョン及びフィージビリティ評価
5. 調査実施計画書の作成：
 - 調査デザイン、データソース、対象集団/調査の対象集団、曝露、アウトカム、共変量、バイアスと交絡、データのバリデーション
6. データマネジメント
7. 解析
8. 報告及び提出
 - 有害事象、副作用及び製品品質に関する苦情
 - 規制当局に提出する調査の文書書式と内容
9. 調査の資料並びに結果の公表及び伝達
10. 調査の文書及び記録の保管
11. 特定の集団における検討事項
 - 妊婦に関する調査

1. はじめに

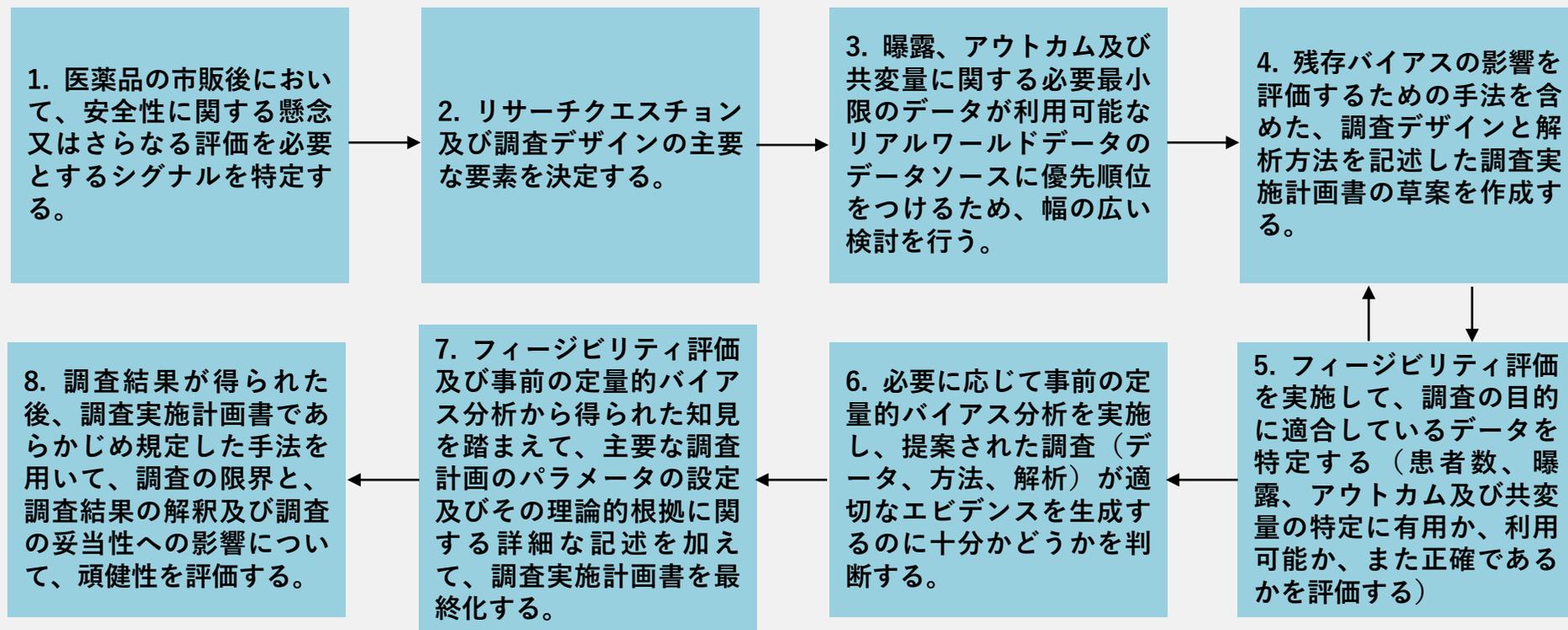
- 本ガイドラインは、医薬品の安全性評価のために目的に適したデータを活用する観察（非介入）方式の薬剤疫学手法を用いた調査の計画、デザイン及び解析についての一般原則を提供する
- 高水準のベストプラクティスを概略する
- 調査実施計画書及び報告書の作成並びに規制当局による評価を合理化することを目的とし、規制当局間での調査結果の共有・受け入れの可能性を高める
- 調査の実施計画書及び／又は結果について、規制当局間での受け入れ可能性の向上及び調査結果に応じた意思決定を支援することを目指している
- 本ガイドラインの適用範囲外の事項
 - 臨床試験又は薬剤疫学調査のどちらが最も適切なアプローチであるかについての考え方を提供すること
 - 自発報告を用いた医薬品安全性監視における調査
 - 治療割り付けを伴う試験
 - 患者体験データを収集し、解析する調査

2. 一般原則

- **本ガイドラインでは、調査において段階的に繰り返し行われる工程について以下の内容を含む**
 - 調査目的と検証すべき仮説を簡潔に纏めたりサーチクエスチョンを明確に定義する
 - 調査の対象集団、曝露、アウトカム及び必要な共変量の定義
 - 最低限必要なデータの特定、フィージビリティ評価の実施、意図された調査の対象集団に関する代表性の評価、バイアスの原因及び交絡の検討
 - 適切なデータソース及び／又はデータ収集方法の特定
 - 調査の妥当性に対処する手法も含めた、調査実施計画書をさらに洗練する検討
 - 調査の実施、結果の公表及び調査に関連する文書の取り纏め

3. リアルワールドデータを用いて適切なエビデンスを生成するためのフレームワーク

本ガイドラインは、医薬品の安全性に関する規制上の問題に対処する目的に適合したRWDを用いて、適切なエビデンスを生成するためのフレームワークを示すものであり、以下の図に要約されている



4. 調査の初期デザインと実施可能性

- 調査は、調査の目的及び事前に規定した検討すべき仮説や、将来の調査のための仮説を簡潔に述べることで開始される
- リサーチクエスチョンの設定により、調査の枠組みを作成でき、フィージビリティ評価により得られた情報を踏まえて取り組むべき課題を明確にできる
- フィージビリティ評価は、目的に適合したデータを特定するとともに、調査の統計的精度に関する情報を取得する
 - 初期段階での検討では、データの利用可能性、充足性、及び選択肢の数を限定する。また、適切な調査の対象集団で十分な数の追跡調査を行うことができ、必要なデータ特性を有しているかどうかを検討する
 - 必要とされるデータが利用可能で、完全性が十分にあり、データの妥当性についてのエビデンスが担保されているかを確認することにより、最終的に使用するデータベースを特定する
 - 適切な二次利用データが利用できない場合には、一次データ収集を検討してもよい
- 繰り返しのプロセスにおいて、フィージビリティ評価は調査デザインの決定に役立てることができる。
- フィージビリティ評価の実施及び報告に関する最終的な手続きは、各地域で適用される規制要件に従うべきであり、選択したデータベースの正当性は説明すべきである。

5. 調査実施計画書の作成

- 調査計画立案及び実施にあたっては、対象分野の専門家の参加が必要である。
調査実施計画書の作成の基本的な段階は以下の内容を含む
 - 調査デザインの選択（例:コホート、ケース・コントロール）
 - 適切な比較対照集団の特定
 - 適切なデータソースの決定
 - 調査において代表性のある十分な数の患者（対象集団）の定義
 - 曝露、アウトカム及び共変量の概念的な定義を作成し、完全で正確なデータを抽出するための運用上の定義への変換
 - 調査におけるバイアスの潜在的な原因についての検討
 - バイアスを適切に対処又は調整するためのアプローチをとともに、選択されたアプローチの適切性を評価するための計画の作成。本ガイドラインは一般的なバイアスの概要を示す
 - 文献又は別個の調査を実施することによる運用上の定義のバリデーション

6. データマネジメント

- データマネジメント及びデータの品質に関するアプローチは、データソースや調査結果の利用予定を含む様々な要因による
- データマネジメント、データのキュレーション、品質保証及び品質管理に関する計画は、調査開始前に策定すること。例えば以下のとおりである
 - データマネジメント計画により、データの品質に対する潜在的な懸念を説明し、解析データセットの取得、検証及びデータの完全性を推進し、文章化するプロセス、ポリシー、手順を確立する
 - データ保有者は、データの品質を保証するプロセスに責任を負う
 - 調査実施者※は、透明性を確保し、データの長所／限界について理解し、規制当局が要求する品質の基準を満たすために、データ保有者と連携する。さらに、調査実施者は、すべてのデータクリーニング、データ処理、解析データセットに関する管理及び品質保証に対する責任を有する

※「調査実施者」とは、規制当局、調査の依頼者、医薬品開発業務受託機関、学術団体又はその他の調査の計画及び実施に責任を有する者をいう

7. 解析

- **解析戦略には、調査の目的に対処するための記述的解析及び推論的解析を含む**
 - 統計解析計画書（SAP）は事前に規定され、フィージビリティ評価から得られた情報を反映し、調査目的を満たすように作成されるべきである
 - 未測定又は誤測定による交絡及びその他のバイアスの要因についての実証的な評価も含めるべきである
 - 調査によっては、データ主導の解析が行われることがあるが、事前に規定された解析と事後的な解析を区別することが重要である
- **SAPでは、仮定及び条件を含め、統計解析に選択した手法の説明及び正当性を記載すべきである**
- **解析戦略には以下の点を含むことがある**
 - 記述的解析、サブグループ解析、解析に必要な推定の方法及びそれに関連する仮定、予想される調査の規模／検出力／統計学的な精度の推定、交絡及びバイアス（例：誤分類、選択バイアス、情報バイアス、時間が関係するバイアス及び結果の妥当性への影響）を調整する計画、調査の対象集団の比較可能性の評価、感度解析、第一種の過誤の制御（例：逐次解析）、代表性の評価、欠損データの取扱い方法等
 - 感度解析を計画する際には、各解析の長所及び限界とともに、各解析の理論的根拠を示すべきである
 - 調査実施計画書には、バイアスを定量化するために使用される指標（例：感度、特異度、PPV、NPV）を事前に規定すべきである。これらの解析は、調査結果の解釈を容易にする可能性がある

8. 報告及び提出

- 調査実施中に確認された有害事象、副作用及び製品品質に関する苦情は、関連する規制当局への報告が必要となる場合がある。調査実施者は、適用される法令及び必要に応じて適切な医薬品安全性監視ガイドラインを参照する。
- 調査の依頼者は、要求される調査資料及び提出のスケジュールについて規制当局と協議すべきである。
- 規制当局が要求する所定の書式及び内容の指定がない場合、調査の依頼者は、ISPE / ISPOR の HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility（治療効果に関する仮説を評価するリアルワールドエビデンス研究の再現性向上に向けた調査プロトコルテンプレート：HARPER）等、アカデミアによって開発されたフレームワークを活用することができる。

9. 調査の資料並びに結果の公表及び伝達

- **調査実施者は調査の資料を公開することが推奨される**
 - 透明性の向上、科学的な意見交換を支援、調査の再現性の向上が期待される
 - 調査実施計画書及びSAPは、調査開始前に適切なレジストリで公表され、また結果報告書についても、調査終了後に公表されることが望ましい
 - 調査の内容を公表する際には、その公表内容が結果報告書の内容と整合するように要約すべきである
 - 公表バイアスを避けるために、調査の目的又は仮説に関して、否定的又は結論の出ない結果が得られた場合であっても公表することが望ましい
- **調査の結果は、調査参加者（例：一次データ収集を用いる場合）、一般市民及び患者に伝えるべきであり、調査結果及びその意味合いを認識し理解できるようにする**
- **公表は、関連する安全性情報及び調査の限界を含めて、客観的かつバランスの取れた販売促進を意図しない方法で、調査全体の結果の事実に基づく要約を含めるべきである**

10. 調査の文書及び記録の保管

- 調査の計画、実施及び結果に関する主要な文書及び記録は、適用される基準及び各国の要件に従って保管すべきである
- 市販後の医薬品安全性評価に係る調査でRWDを利用する際の主要な原則は、Good Clinical Practice（特に一次データ）及び国際薬剤疫学会のGood Pharmacoepidemiological Practice（特にデータの二次利用）と同様とする

11. 特定の集団における検討事項

- **特定の（特別な）集団は、製造販売承認前の臨床試験に登録されないことが多く、妊婦、授乳婦、乳児、小児、青年／若年成人、高齢者、免疫不全患者、障害者及び／又は稀な疾患を有する者等が含まれる**
 - 調査の対象集団を定義する際に、あらゆる調査に適用される他の検討事項（曝露、交絡因子、アウトカムの定義等）に加えて、特有の課題に関する検討が必要となる場合がある
- **本ガイドラインでは、妊娠に関する調査を対象とした検討事項を含む**
 - 検討事項としては、妊娠の特定方法、アウトカムの複雑性、受胎日及び妊娠期間を特定するためのアルゴリズムのバリデーションの必要性、妊娠中の転帰又は乳児の転帰、妊娠3カ月ごとに異なるリスクが挙げられる

留意事項

- **M14ガイドラインは、薬剤疫学手法を網羅的に取り纏めることを意図していない。調査実施者は、他の情報も参照すること。**
 - 例：the ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology
- **医薬品安全性評価のための薬剤疫学調査の実施に関するその他の観点については、対応する他のICHガイドラインを参照すること。**
 - ICH E2D Post-Approval Safety Data Management
 - ICH E8 (R1) General Considerations for Clinical Studies
 - ICH E9 (R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the guideline on statistical principles for clinical trials
 - ICH E6(R2) Guideline for Good Clinical Practice

まとめ

- 本ガイドラインは、規制目的で実施される医薬品安全性評価のための薬剤疫学調査に関する高レベルのガイダンスを提供するとともに、調査の品質、調査結果の他の集団への当てはめの可能性や、規制当局の評価の合理化を行うことを目的としている
- 介入を伴う調査又は、非介入の薬剤疫学調査が適切かどうかについてのガイダンスを提供することは、本ガイドラインの適用範囲外である
- 本ガイドラインは薬剤疫学手法を網羅的に取り纏めることを意図していない。また、適切な調査手法については、他の情報も参照することができる

パブリックコメントのご案内

 **独立行政法人 医薬品医療機器総合機構**
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

よく見るページ一覧 サイト内検索 🔍 検索

⚠️ 安全性情報・回収情報等 📄 添付文書等検索 📄 各種様式ダウンロード

業務別 訪問者別 製品種類別

承認審査関連業務 安全対策業務 健康被害救済業務 レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 国際関係業務 (ICH・IMDRF等)

ホーム > 国際関係業務 > 国際調和活動 > ICH 医薬品規制調和国際会議 > ガイドライン > Multidisciplinary: 複合領域 品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン > ICH-M14

国際関係業務

ICH-M14 医薬品の安全性評価においてリアルワールドデータを活用する薬剤疫学調査の計画、デザイン、解析に関する一般原則

★ よく見るページに追加 🖨️ 本文のみ印刷する

M14 (ステップ3)

- 「ICH M14:医薬品の安全性評価においてリアルワールドデータを活用する薬剤疫学調査の計画、デザイン、解析に関する一般原則 (案)」に対する御意見の募集について 📄 (2024年6月17日)
- (原文) [General Principles on Plan, Design and Analysis of Pharmacoepidemiological Studies That Utilize Real-World Data for Safety Assessment of Medicines \[1018.70KB\]](#) 📄

国際関係業務
国際関係業務の概要
国際調和活動

PMDA HP ホーム > 国際関係業務 > 国際調和活動 > ICH 医薬品規制調和国際会議 > ガイドライン > Multidisciplinary: 複合領域 品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン > ICH-M14

パブリックコメントのご案内

「ICH M14:医薬品の安全性評価においてリアルワールドデータを活用する薬剤疫学調査の計画、デザイン、解析に関する一般原則(案)」に関する御意見の募集について

募集中

f facebook

twitter

カテゴリー	厚生
案件番号	495240055
定めようとする命令などの題名	—
根拠法令条項	—
行政手続法に基づく手続か	任意の意見募集
案の公示日	2024年6月17日
受付開始日時	2024年6月17日0時0分
受付締切日時	2024年7月28日23時59分
意見提出が30日未満の場合その理由	
意見募集要領(提出先を含む)	意見募集要項 PDF 御意見送付用テンプレート XLS
命令などの案	ICH M14 日本語訳 PDF ICH M14 英語版 PDF

e-GovパブリックコメントトップページURL:

<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495240055&Mode=0>

コメントの提出方法等

■ ご意見の募集期間

- 2024年6月17日から2024年7月28日（日）まで

■ ご意見の募集対象

- ICH M14：医薬品の安全性評価においてリアルワールドデータを活用する薬剤疫学調査の計画、デザイン、解析に関する一般原則（案）

■ ご意見の提出方法

- 対象箇所（行番号）と理由を付して次のいずれかの方法により提出してください。
 - （1）電子政府の総合窓口（e-Gov）の意見提出フォームより提出
 - （2）厚生労働省医薬局医薬安全対策課宛てに電子メールにより提出
 - （3）厚生労働省医薬局医薬安全対策課宛てに郵送により提出

■ ご意見の提出上の注意

- 提出いただくご意見は日本語に限ります。
- お寄せいただいたご意見について個別の回答はいたしかねます。また、氏名及びその他の連絡先を除き、公表させていただくことがあります。
- 本説明会に寄せられたご意見等は、パブリックコメントに対するご意見にならないことにご留意ください。