バリデーション研究の重要性と実際

梶山　和浩

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
医療情報活用推進室　調査専門員（分析担当）

平成２９年９月1日
医療DB研究も実施できるPV担当者になろう/技術編２

本日の内容

☞ 1. 医療情報データベースを活用した製造販売後調査

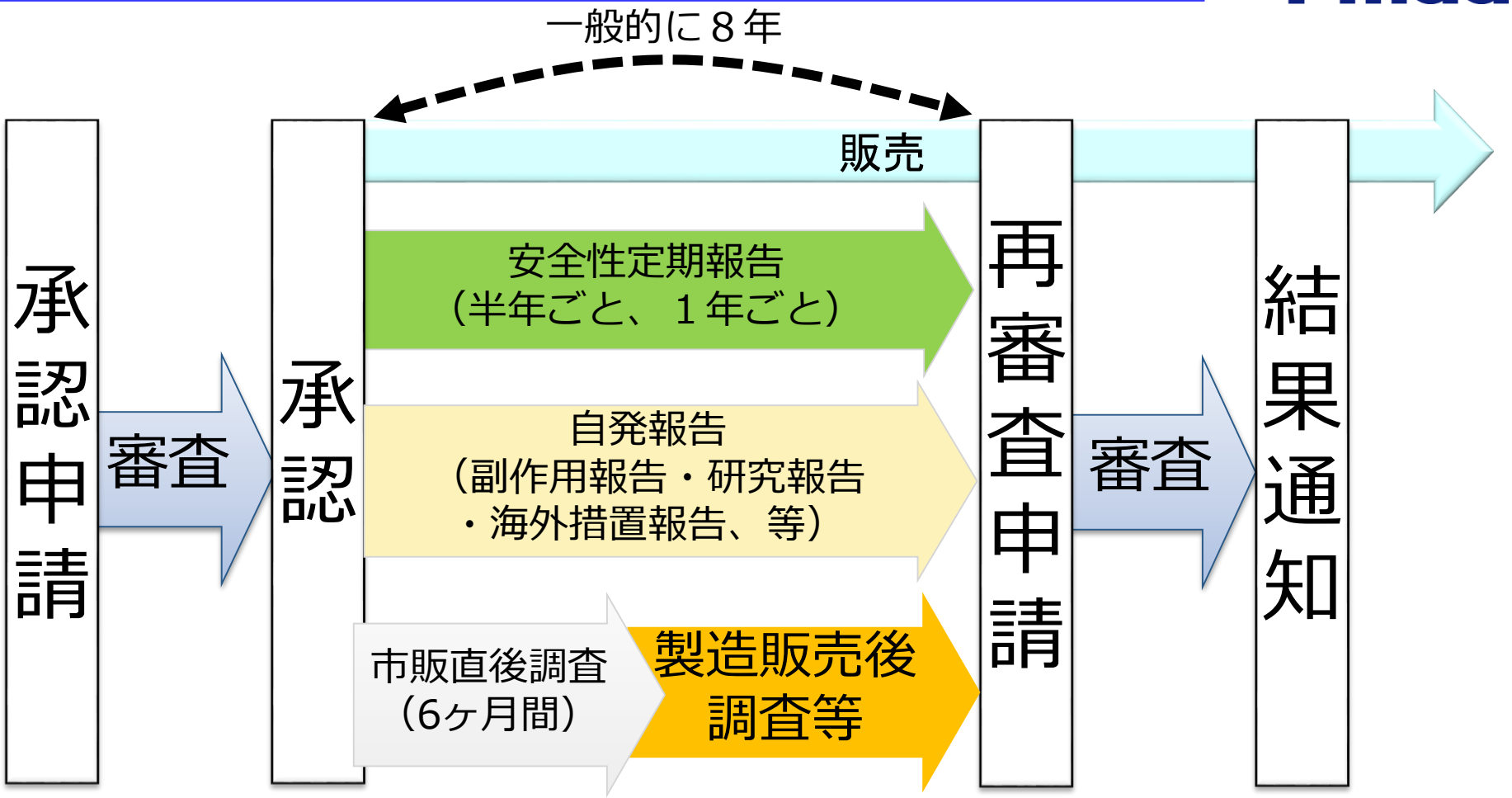
2. アウトカム定義の設定方法

3. アウトカム定義の妥当性評価の方法
～アウトカム定義のバリデーションスタディ～

4. バリデーションスタディの事例紹介

5. 今後の課題と展望

医薬品市販後の安全性監視体制



各種医療情報データベースを用いて実施した調査結果を再審査申請に利用可能となるよう検討を実施

医療情報データベースの活用に向けた検討

業界代表・MHLW・PMDAで構成されたﾜｰｷﾝｸﾞｸﾞﾙｰﾌﾟで以下を検討

【検討1】医療情報データベースの活用に関する各種考え方の策定

発出済み　製造販売後の医薬品安全性監視における
医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について
（平成29年6月9日付け薬生薬審発0609第8号、薬生安発0609第4号）

最終案作成中　製造販売後データベース調査における
信頼性確保に関する留意点について（案）

【検討2】調査実施可能性や相談スキームの検討

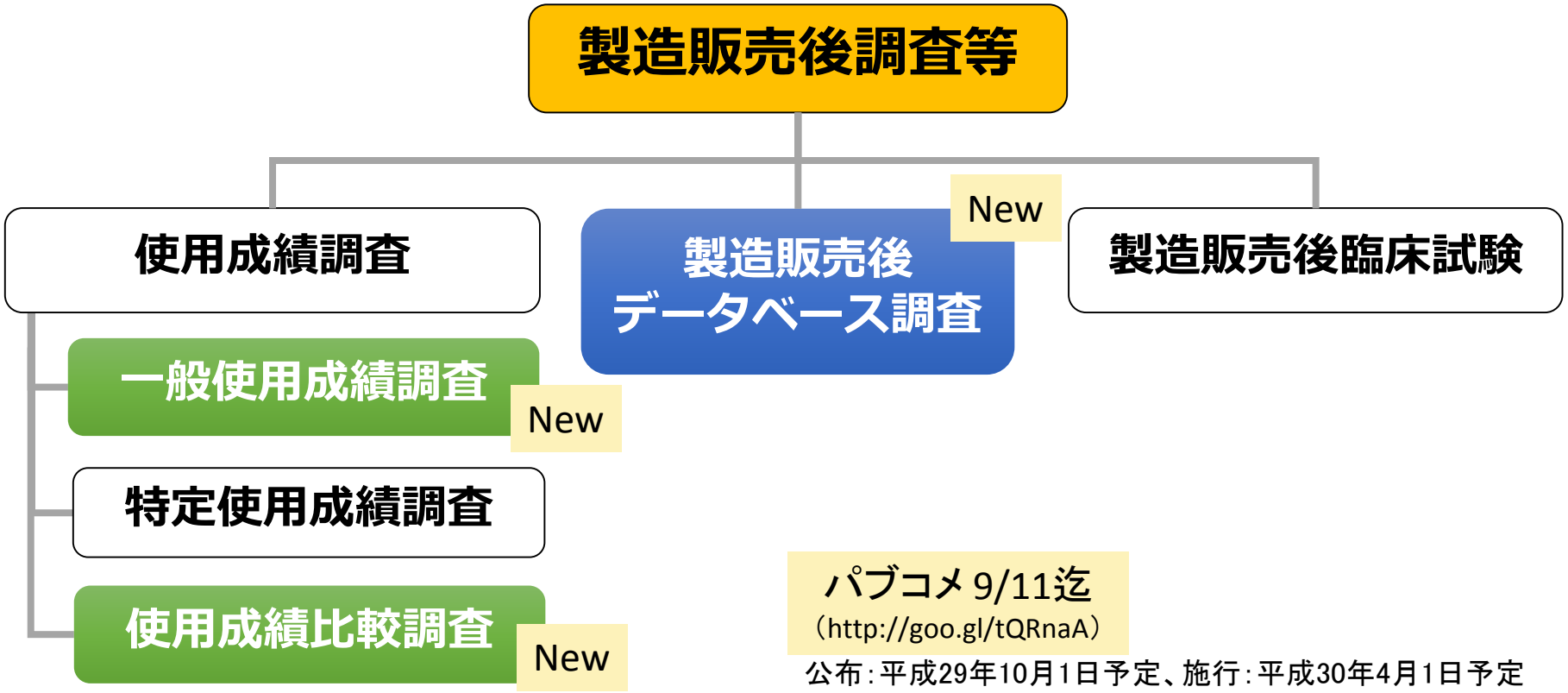
パイロット調査を実施し、DBを活用する場合の調査実施計画書の様式、信頼性調査の方法、PMDAにおける対面助言スキーム等について検討

パブコメ 9/26迄
（http://goo.gl/DT1W7c）
医薬品の疫学調査相談の新設について

【検討3】GPSP省令・関連通知の改訂の検討

パブコメ 9/11迄
（http://goo.gl/tQRnaA）
医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の
基準に関する省令の一部を改正する省令
公布：平成29年10月1日予定、施行：平成30年4月1日予定

GPSP省令改正（案）の概要



パブコメ 9/11迄
（http://goo.gl/tQRnaA）

公布：平成29年10月1日予定、施行：平成30年4月1日予定

製造販売後データベース調査

製造販売業者等が、医療情報データベース取扱事業者が提供する医療情報データベースを用いて実施する品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査

調査デザインの違い

	これまでの使用成績調査の多くで実施されてきた調査デザイン	製造販売後データベース調査
代表的な調査目的	未知の副作用を1例以上拾い上げ、症例検討による因果関係の評価	調査の対象となる医薬品（曝露）と注目する有害事象等（アウトカム）の発生頻度、分布の確認、または両者の関連の定量的評価
調査対象の有害事象	特定せず網羅的に拾い上げる	注目する有害事象等を予め特定 （医薬品リスク管理の対象として予め設定されたリスク、又は副作用として懸念のある有害事象等）
代表的な調査ﾃﾞｻﾞｲﾝ	調査の対象となる医薬品の片群コホートデザイン	処方実態調査、安全対策措置の影響評価、比較対照を設定したコホートデザイン、ネスティッドケース・コントロールデザイン　等

製造販売後データベース調査を実施する場合、これまで以上に調査目的を明確化し、調査の対象となる有害事象等を「アウトカム」として定義することが必要

「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」

（平成29年6月9日付け薬生薬審発0609第8号、薬生安発0609第4号）

章	項名	概要
1	適応範囲	・医療情報データベース(DB)を利用した製造販売後の医薬品安全性監視活動 ・医療情報DBの定義：病院情報システムデータ、レセプトデータ、疾患登録データ等の電子的な医療情報を集積したDB
2	医療情報データベースを利用した調査を実施する場合について	・有効な安全対策の実施につながる科学的根拠を得るために明確な検討課題（リサーチ・クエスチョン）を設定すること ・検討課題に対処しうる適切な調査手法について検討すること ・医療情報DBの利用が適している可能性がある事例の紹介
3	医療情報データベースの選択について	・データの信頼性が担保されていることを確認すること ・データの期間、対象となる集団の例数・特徴、追跡可能性等のDBの特徴について予め十分な調査を行うこと
4	医療情報データベースを利用した調査の計画の策定について	・調査に用いるデータ項目の特徴を吟味した上で調査計画、統計的手法について十分に検討すること ・意図的に有利な調査計画を策定しないよう留意すること ・適切な比較対照群を設定すること ・国外のDBを利用する場合は外挿妥当性を検討すること
5	その他	・調査結果を踏まえた追加の措置を検討する際には、他の情報も踏まえて総合的に評価した判断を行うこと

（別添）主な医薬品安全性監視の方法の特徴及び留意点

一部抜粋

3. 医療情報データベースを利用した調査

＜特徴＞

（省略）

＜留意点＞

・利用できる調査項目はデータベース毎に異なり、調査の目的に対して網羅的ではないことがある。

・調査に用いるデータベース中に調査目的の患者集団を代表する集団が含まれているかなど、調査で得られた結果を一般化できるかどうかについて考慮する必要がある。

・調査開始前に評価の対象とするアウトカムを明確に定義する必要があるため、定義ができない事象の検出には適さない。

・データベースに集積されている各項目の収集方法を確認し、運用上の課題が認められた場合には、データの信頼性等について個別に検討が必要な場合がある。

・調査の実施にあたっては、臨床的意義も踏まえてアウトカム定義を慎重に検討するとともに、既存のバリデーション研究の結果等に基づいて、評価の対象とするアウトカムがデータから高い確度で特定できることをあらかじめ確認しておく必要がある。確度の不明なアウトカム定義を用いる場合には、バリデーションをあらかじめ実施しておく必要がある。

本日の内容

1. 医療情報データベースを活用した製造販売後調査

☞ 2. アウトカム定義の設定方法

3. アウトカム定義の妥当性評価の方法
   ～アウトカム定義のバリデーションスタディ～

4. バリデーションスタディの事例紹介

5. 今後の課題と展望

明確なアウトカム定義の必要性

- **「間質性肺炎」をアウトカムとしてDBから特定したい場合…**
  - 間質性肺炎という病名がついていればよい？
  - 関連する血中マーカー（例：KL-6）が上昇していればよい？
  - X線写真が撮られていればよい？
  - ステロイド治療などが行われていればよい？
  - 上記を全てを組み合わせればよい？

- 間質性肺炎を特定する方法としてどの条件（定義）も正しいかもしれないが、それぞれの定義の確からしさは異なる
- 異なる集団でアウトカムの発生頻度を比較する場合、共通のアウトカム定義を利用しなければ比較可能性がない
- アウトカムの発生をどう定義したか明確にし、その定義の妥当性を示しておくことが重要である

アウトカム定義の作成時に検討すべき事項

①アウトカム発生時に医療情報が発生するか

②発生した医療情報を用いて定義可能か

③医療情報を組合わせた定義は可能か

④コードの種類及びコードリストを定義

⑤アウトカムの発生日（Index date）を定義

⑥アウトカム定義の妥当性を評価

①アウトカム発生時に医療情報が発生するか

- **以下のような事象をアウトカムとして医療情報データベースから特定することは困難**
  - 症状が発生しても軽症等の理由により、医療機関を受診しない/治療が行われない事象
    （例：軽度のめまい、軽度の腹痛、軽度の血圧上昇など）
  - 自覚所見（本人の訴え）のように、コード化されない情報に基づいて特定される事象
    （例：感情や生活習慣の変化、服薬アドヒアランスなど）

カルテの自由記載欄に記録される様な所見、自覚症状等は、データベース化されない場合が多い

治療行為が発生する重症度の有害事象や、処方傾向の変化をもたらす事象でないとアウトカムとしてデータベースから特定することが困難

②発生した医療情報を用いて定義可能か

- **データベース毎に記録される医療情報は異なるため、利用するデータベースに応じて作成可能なアウトカム定義は異なる**
- **データベース中で利用可能なデータ項目のみを用いて、工夫して妥当性の高いアウトカム定義を作成することが必要**
  - 傷病名のみで妥当性の高いアウトカム定義を作成することは困難な場合がある（後述）

アウトカム定義に利用する医療情報を検討する際には
以下が重要
①利用するデータベースに含まれるデータ項目の理解
②医療現場におけるデータの入力方針、データベースへのデータの収集目的や収集規則、背景にある医療制度の理解

利用が想定される医療情報データ

病院情報データ

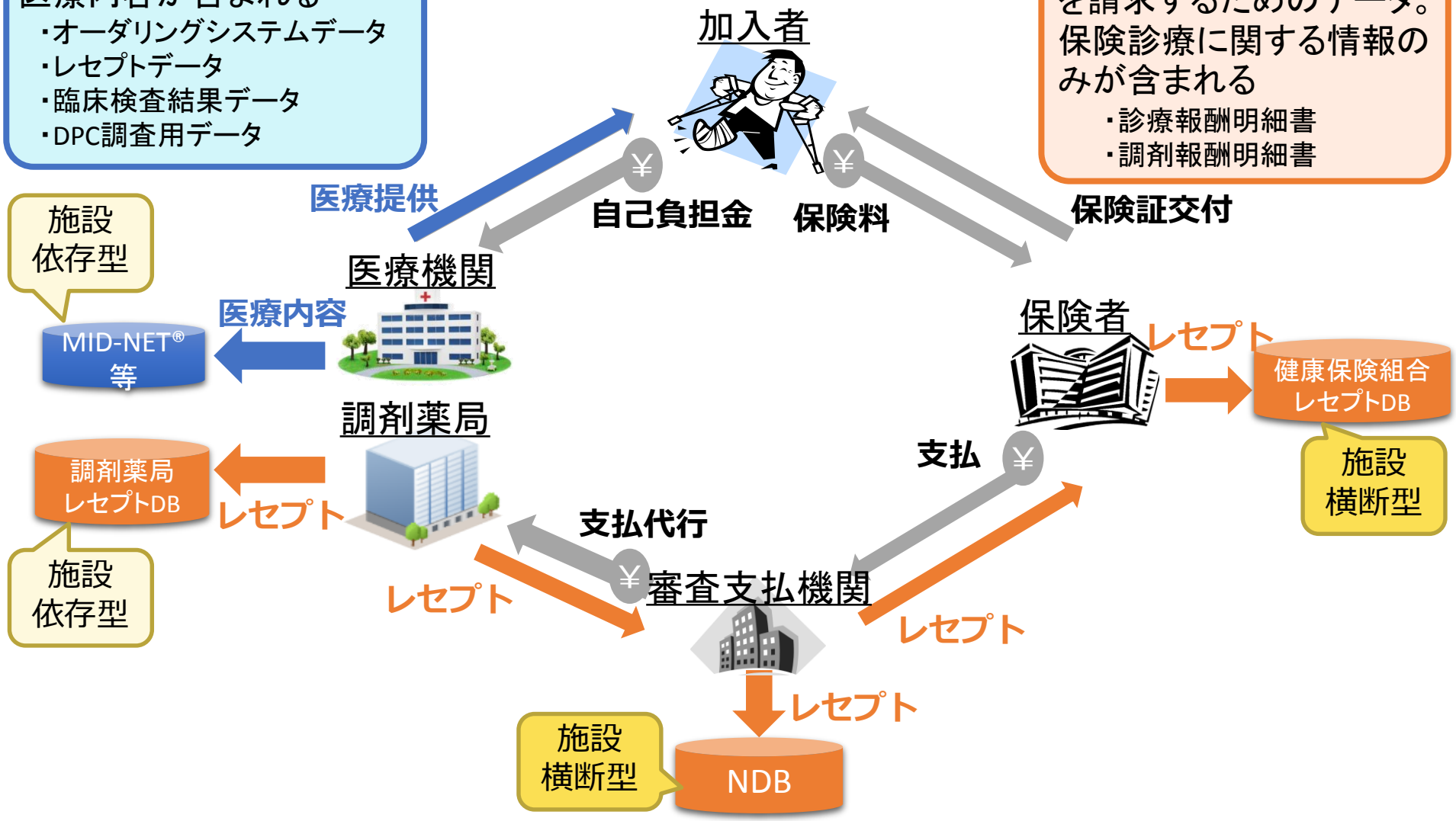
医療機関が患者に提供した医療内容が含まれる

- オーダリングシステムデータ
- レセプトデータ
- 臨床検査結果データ
- DPC調査用データ

レセプトデータ

審査支払機関に診療報酬を請求するためのデータ。保険診療に関する情報のみが含まれる

- 診療報酬明細書
- 調剤報酬明細書



医療情報データベースに含まれる情報

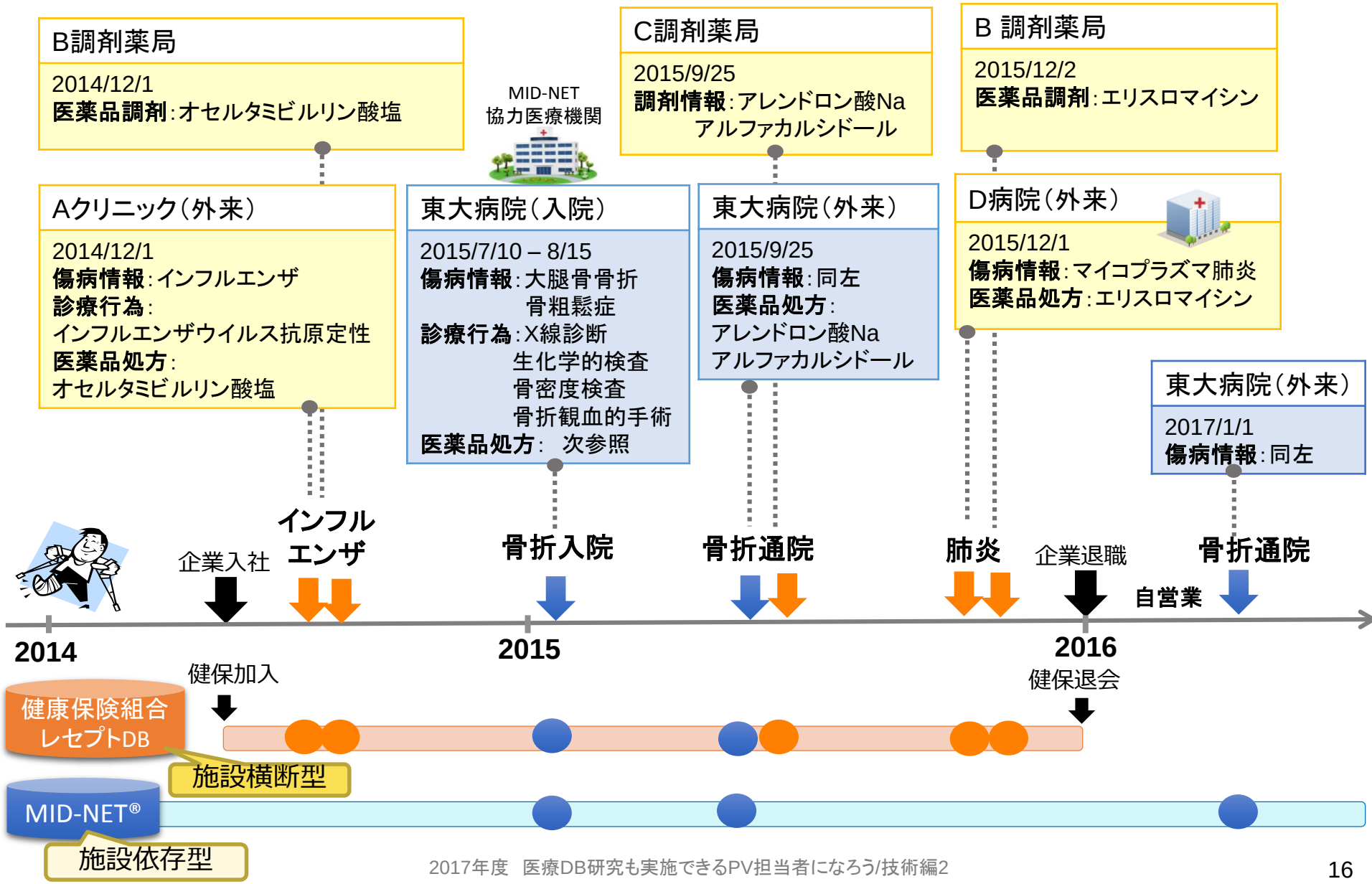
MID-NET	
電子カルテデータ	レセプトデータ
来院	レセプト傷病
傷病	レセプト医薬品（入院）
傷病（退院サマリ）	レセプト医薬品（入院外）
処方・注射オーダ	レセプト診療行為（医科入院外）
処方・注射実施	レセプト診療行為（医科入院）
臨床検査（結果あり）	レセプト診療材料
細菌検査（結果あり）	
放射線検査（結果なし）	
生理検査（結果なし）	
DPC調査用データ	
DPC来院	DPC診療行為
DPC傷病	DPC診療材料
DPC医薬品	

レセプトデータ（健保・NDB共通）
レセプトデータ
レセプト傷病
レセプト医薬品（入院）
レセプト医薬品（入院外）
レセプト診療行為（医科入院外）
レセプト診療行為（医科入院）
レセプト診療材料
レセプト医薬品（調剤）
レセプト診療（医科入院外）
レセプト診療（医科入院）

臨床検査結果を使ったアウトカム定義が可能

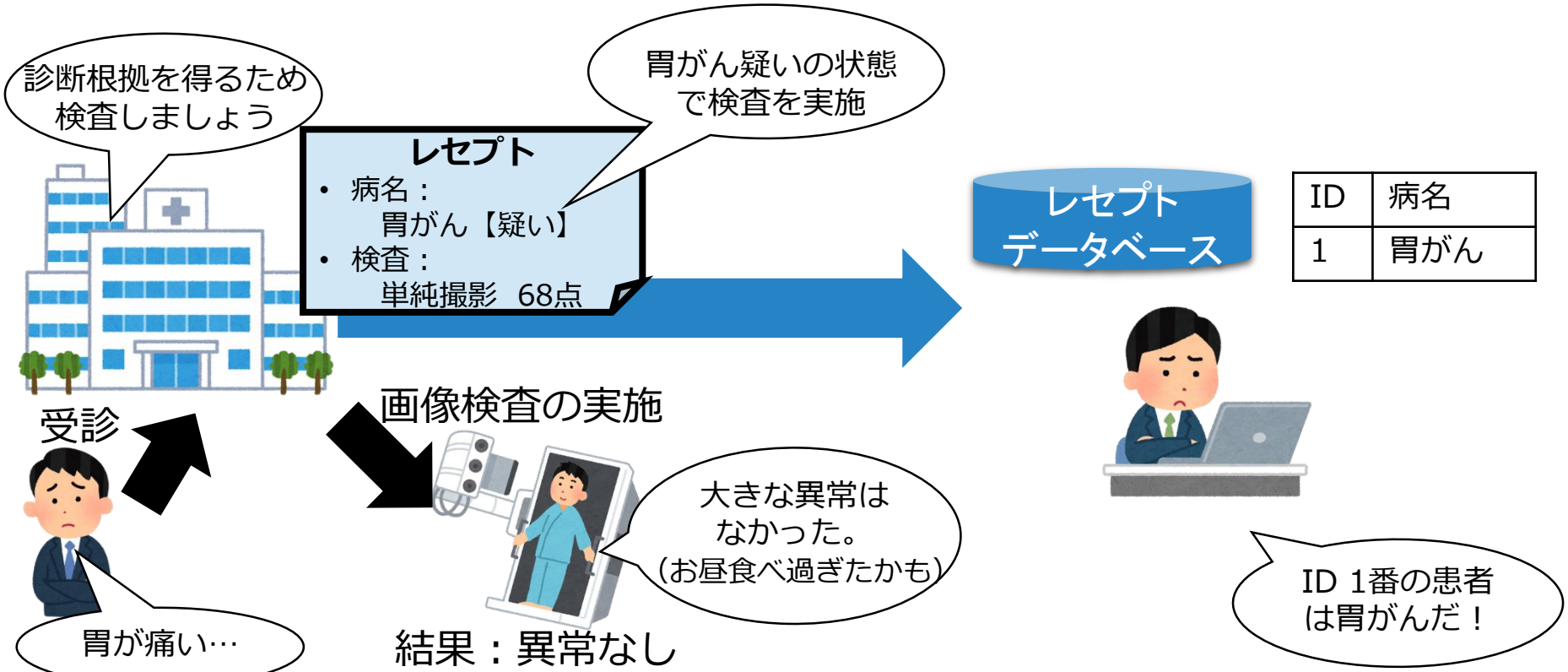
臨床検査実施の請求はあるが、結果はないため、臨床検査結果を使ったアウトカム定義はできない

医療情報データベースに含まれる情報



病名のみのアウトカム定義の欠点

- **病名の有無のみでアウトカムを定義した場合、実際にはその疾患が発生していない患者も含めて特定される可能性が高い**
  - 医学的な診断基準を満たしていない又は診断が未確定ではあるものの、診療報酬請求において、検査や投薬などを目的として病名が付与される場合がある（いわゆる「レセプト病名」）



③医療情報を組合せた定義は可能か

- **アウトカムの発生を特定するために、複数の医療情報を組合わせた定義が可能か検討する**
  - 胃がんの定義例：
    【病名】胃がん
    【診療行為】胃全摘出術、リンパ節郭清
    【医薬品処方】シスプラチン、TS-1（代謝拮抗剤）

複数の医療情報を組合わせる場合には、それぞれの発生した時間の前後関係も明確に定義する必要がある

- **臨床検査結果値などの客観的な指標のみで定義可能な場合もある**
  - 低カルシウム血症の定義例:
    【検査値】血清カルシウム値　8.5mg/dL未満

医療現場における対応や治療ガイドラインなどを参考に、どんな医療情報が発生するのか十分に検討した上で定義すること

④コードの種類及びコードリストを定義

- **データベースで利用可能なコードの種類と、アウトカムを特定するために用いる具体的なコードの一覧（コードリスト）を作成する**

データ処理を計算機上で効率的に行うために医薬品名称などを数値等で表現したもの

- よく使われるコードの例
  - ✓ 病名：ICD-10（国際疾病分類第10版）
  - ✓ 医薬品：YJコード（個別医薬品コード）
    薬価基準収載医薬品コード
  - ✓ 臨床検査：JLAC-10コード（臨床検査項目分類コード）
- 胃がん病名の定義例
  - ✓ 「ICD-10コードの先頭３桁がC16」

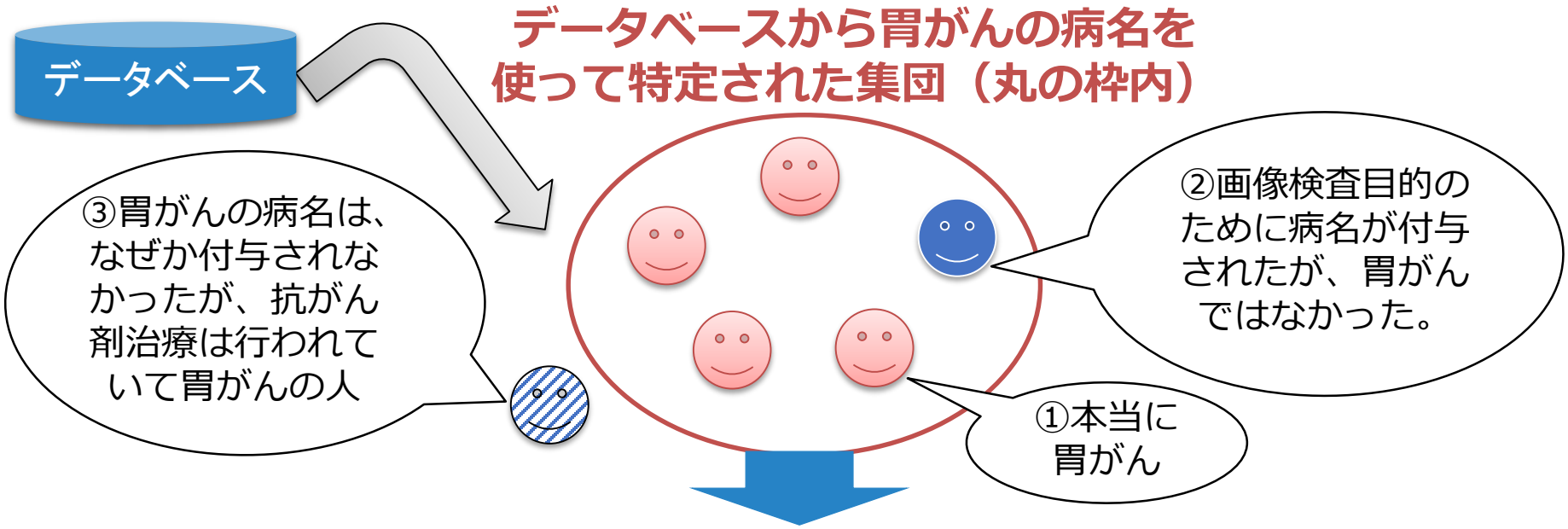
ICD-10コード	病名
C160	噴門癌
C161	胃底部癌
C162	胃体部癌
C163	胃前庭部癌
⋮	

⑤アウトカムの発生日（Index date）を定義

- **どの医療情報が発生した日付を**
  アウトカム発生日（Index date）として定義するか検討する
  - 急性心筋梗塞の定義例：
    - ✓ 急性心筋梗塞の病名の診断日の前後7日間に抗血小板薬の処方またはカテーテル治療またはバイパス移植術が行われていることをもって急性心筋梗塞と定義する。
    - ✓ 急性心筋梗塞の病名が始めて付与された日をアウトカム発生日（Index date）とする。
- **調査の対象患者それぞれにおいて、新規に発生したアウトカムのみを対象とするか、その人の2回目以降のアウトカム（再発性の事象）も対象とするか明確に定義する**

⑥アウトカム定義の妥当性を評価

- **多くの医療情報データは調査目的で集められたものではないため、調査に二次利用する場合には、用いるアウトカム等の定義について妥当性を示すことが重要**
  - 妥当性が低い定義はアウトカムの誤分類に繋がる。



アウトカムなどの定義の妥当性を示す方法として、バリデーションスタディという研究手法がある

本日の内容

1. 医療情報データベースを活用した製造販売後調査

2. アウトカム定義の設定方法

☞ 3. アウトカム定義の妥当性評価の方法
～アウトカム定義のバリデーションスタディ～

4. バリデーションスタディの事例紹介

5. 今後の課題と展望

バリデーションスタディとは？

データベースで用いるアウトカム等の定義の妥当性を、客観的指標（Gold Standard）を元に評価

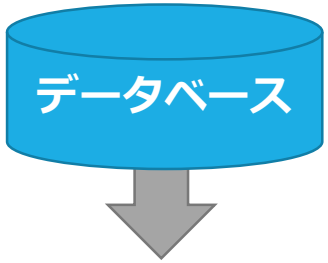
●妥当性の評価・検討が必要と想定される定義

- アウトカム定義（例：間質性肺炎、高血糖、脂質異常症等）
- 調査の対象集団選択に用いる定義
  （例：腎機能障害患者、肝機能障害患者等）

●客観的指標として参照されうる情報

- 診療録 ☞**以降のスライドで診療録を用いる例を紹介**
- 臨床検査結果値
- 疾患レジストリー

診療録を用いたバリデーションスタディの方法



急性心筋梗塞のアウトカム定義（例：病名診断前後に治療実施）を用いてデータ抽出

	Index date
Aさん	2013年4月1日
Cさん	2013年6月1日
Eさん	2013年8月1日

【手順①】真のケースを判定

判定者（医師など）が判定基準に基づき、診療録を確認し、真の急性心筋梗塞の症例であるかを判定

	Index date	判定結果（真のケース）
Aさん	2013年4月1日	○
Cさん	2013年6月1日	×
Eさん	2013年8月1日	○

【手順②】妥当性の指標の算出

アウトカム定義の正確性の指標として、陽性的中度を算出（67%：3人中2人が真）

【手順1】真のケースを判定（1/2）

- **標準的な診断基準に基づき真の症例（ケース）を判定する基準を検討する**
  - 標準的な診断基準：臨床ガイドラインに基づき検討する
  - 臨床ガイドラインが無い場合には、可能な限り一般的に確立された診断基準を参考に判定基準を設定する
- **判定者（医師など）が診療録を確認し、判定基準に沿って、真の症例か否か判定する**
- **判定結果の客観性・再現性を担保するため、原則として複数の判定者によってケースの判定を実施**
  - 判定者間の判定結果の一致度を評価する指標：κ係数

-1～1の値をとる指標。
一致度が強いほど、κ係数の値は大きい。

【手順1】真のケースを判定（2/2）

- **（参考）海外における実施例**
  - 複数の医療機関を対象とした場合に、**トレーニングを受けた者（abstractor）**が、各医療機関の診療録から予め様式を定めた用紙に、**該当症例の判定に必要な情報のみを抽出（abstraction）**
  - 抽出された情報のみを集めて数人の判定者が**判定（adjudication）**
    - ✓ 少数の判定者により効率的に複数の医療機関における患者の判定を実施できる
    - ✓ 国内では実績がほとんどない

Abstraction Form
①虚血の症状を示すエピソード（胸痛、圧迫感、締め付け、灼熱感、左腕の痛み、顎・首の痛み、息切れ/呼吸困難、発汗、嘔気/嘔吐）があるか
□Yes, □No, □Uknown
②検査値

【手順2】妥当性の指標の算出

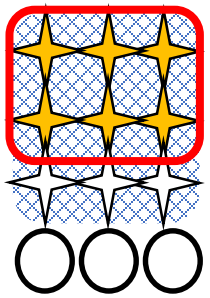
- 感度（Sensitivity, Se）
- 特異度（Specificity, Sp）
- 陽性的中度（Positive Predictive Value, PPV）
- 陰性的中度（Negative Predictive Value, NPV）

ゴールドスタンダード

		ケースの真偽		
		真のケース ✦	偽のケース ◯	合計
アウトカム定義	アウトカムあり	a (True Positive)	b (False Positive)	a+b
	アウトカムなし	c (False Negative)	d (True Negative)	c+d
	合計	a+c	b+d	a+b+c+d

指標①感度

- **真に疾患に罹患している者**の数のうち、アウトカム定義により**アウトカムあり**となる者の数の割合
  - 感度=a/(a+c)

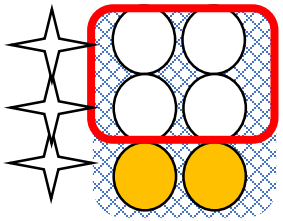


感度=6 / 9

		ケースの真偽		
		真のケース ✧	偽のケース ○	合計
アウトカム定義	アウトカムあり	**a (True Positive)**	b (False Positive)	a+b
	アウトカムなし	c (False Negative)	d (True Negative)	c+d
	合計	**a+c**	b+d	a+b+c+d

指標②特異度

- **真に疾患を罹患していない者**の数のうち、アウトカム定義により**アウトカムなし**となる者の数の割合
  - 特異度＝d /(b+d)

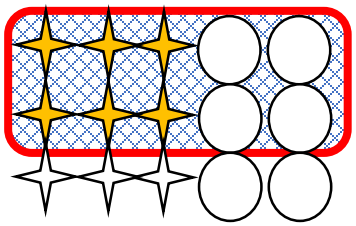


特異度=2 / 6

		ケースの真偽		
		真のケース ✦	偽のケース ○	合計
アウトカム定義	アウトカムあり	a (True Positive)	b (False Positive)	a+b
	アウトカムなし	c (False Negative)	**d (True Negative)**	c+d
	合計	a+c	**b+d**	a+b+c+d

指標③陽性的中度

- アウトカム定義により**アウトカムあり**となる者の数のうち、**真に疾患に罹患している者**の数の割合
  - 陽性的中度=a/(a+b)

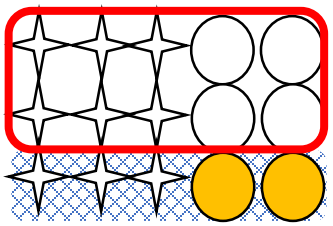


陽性的中度=6 / 10

		ケースの真偽		
		真のケース ✦	偽のケース ○	合計
アウトカム定義	アウトカムあり	**a (True Positive)**	b (False Positive)	**a+b**
	アウトカムなし	c (False Negative)	d (True Negative)	c+d
	合計	a+c	b+d	a+b+c+d

指標④陰性的中度

- アウトカム定義により**アウトカムなし**となる者の数のうち、**疾患を罹患していない者**の数の割合
  - 陰性的中度＝ d /(c+d)



陰性的中度=2 / 5

		ケースの真偽		
		真のケース ✦	偽のケース ○	合計
アウトカム定義	アウトカムあり	a (True Positive)	b (False Positive)	a+b
	アウトカムなし	c (False Negative)	**d (True Negative)**	**c+d**
	合計	a+c	b+d	a+b+c+d

妥当性の指標を算出する際の留意点

- **陽性的中度は対象集団における有病割合の影響を受けるため、同一のアウトカム定義であっても、利用するデータベースや対象集団などが異なる場合は、適宜算出すること**
- **アウトカム定義の妥当性の有無を判断する一定の閾値は明確ではない**
  - 調査に利用するデータベースにおいて、適用するアウトカム定義がどの程度の妥当性を有しているのか明確にしておくことが重要
- **アウトカム定義の妥当性を判断する際には、４つの指標を算出して総合的に検討することが望ましい**

陽性的中度と有病割合の関係

- 陽性的中度は、感度と特異度の他、集団の特性、具体的には疾患の有病割合に影響を受ける値
  - 陽性的中度＝ $\dfrac{\text{感度×有病割合}}{\text{感度×有病割合＋（1-特異度）×（1-有病割合）}}$

※有病割合＝（a+c）/（a+b+c+d）

例）感度70%、特異度90%のアウトカム定義

集団1：疾患の有病割合が1%

		疾患の有無（真の姿）		
		あり	なし	合計
アウトカム定義	アウトカムあり	70	990	1,060
	アウトカムなし	30	8,910	8,940
	合計	100	9,900	10,000

陽性的中度：70/1,060=0.07

集団2：疾患の有病割合が10%

		疾患の有無（真の姿）		
		あり	なし	合計
アウトカム定義	アウトカムあり	700	900	1,600
	アウトカムなし	300	8,100	8,400
	合計	1,000	9,000	10,000

陽性的中度：700/1,600=0.44

バリデーションスタディが不要な場合

- 臨床検査結果値などの客観的な指標を用いてアウトカムを定義する場合
- 調査に用いるデータベースにおいて、既にアウトカム定義のバリデーションが実施され、定義の妥当性が示されている場合
- 類似のデータベースにおいて、既にアウトカム定義のバリデーションが実施され、調査に用いるデータベースにおいても同等の妥当性を有していると想定される場合

バリデーションスタディを実施しない場合であっても、アウトカム定義を用いて得られた結果が科学的に妥当であることを説明すること

本日の内容

1. 医療情報データベースを活用した製造販売後調査

2. アウトカム定義の設定方法

3. アウトカム定義の妥当性評価の方法
   ～アウトカム定義のバリデーションスタディ～

☞ 4. バリデーションスタディの事例紹介

5. 今後の課題と展望

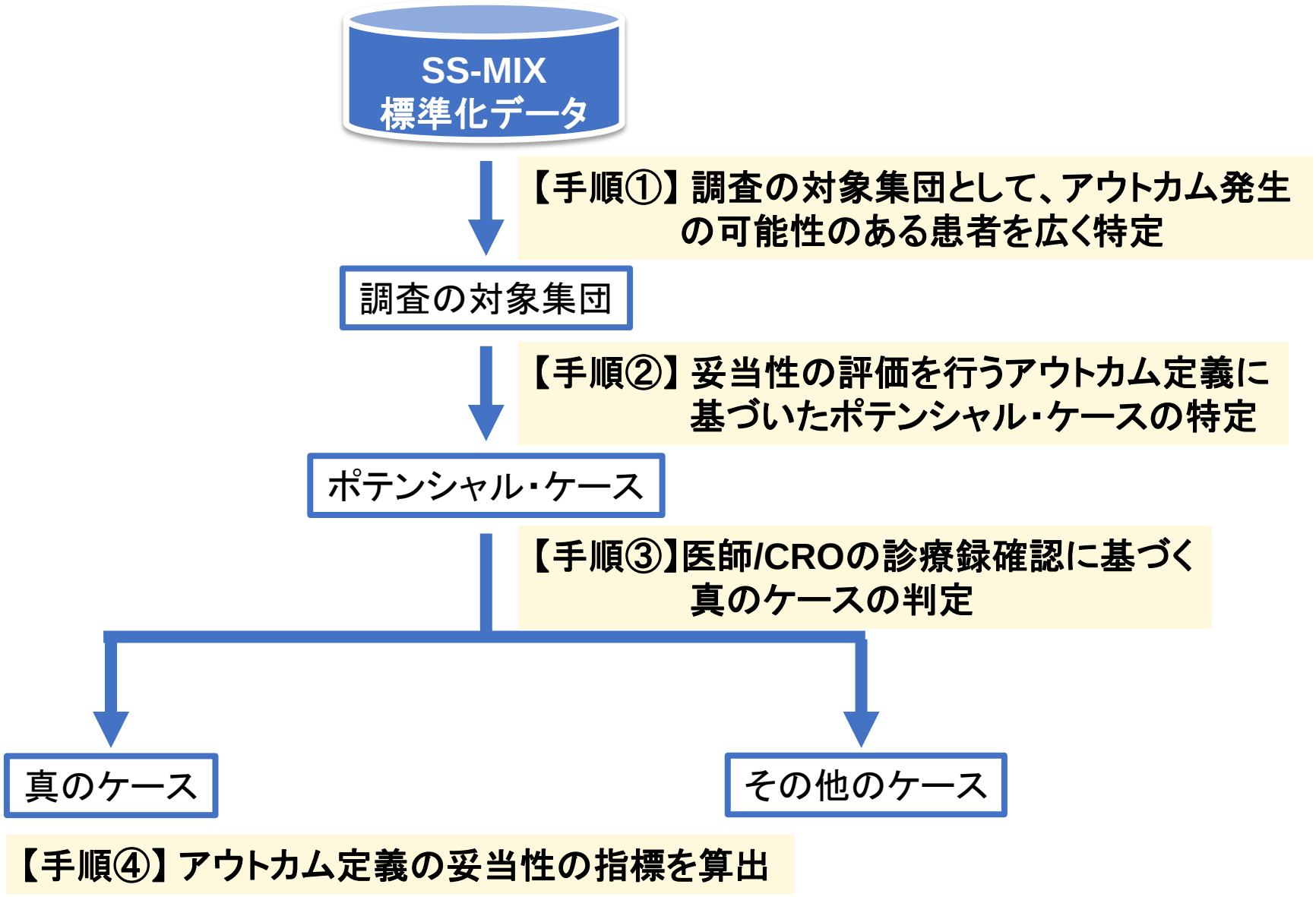
MIHARI Projectにおける試行調査

病院情報システムデータを利用したバリデーションスタディ
（平成26年12月報告）

目的：診療録をゴールドスタンダードとして
アウトカム定義の妥当性を評価

協力医療機関	国立大学法人　九州大学病院 地方独立行政法人　静岡県立病院機構
データソース	２病院のSS-MIX標準化データ、診療録
調査に用いたデータ期間	2007年1月1日から2011年12月31日
注目するアウトカム	急性腎不全の新規発生
アウトカム定義に用いる項目	病名情報 臨床検査結果値
ゴールドスタンダード	診療録

試行調査の流れ


SS-MIX
標準化データ
【手順①】調査の対象集団として、アウトカム発生の可能性のある患者を広く特定
調査の対象集団
【手順②】妥当性の評価を行うアウトカム定義に基づいたポテンシャル・ケースの特定
ポテンシャル・ケース
【手順③】医師/CROの診療録確認に基づく真のケースの判定
真のケース
その他のケース
【手順④】アウトカム定義の妥当性の指標を算出

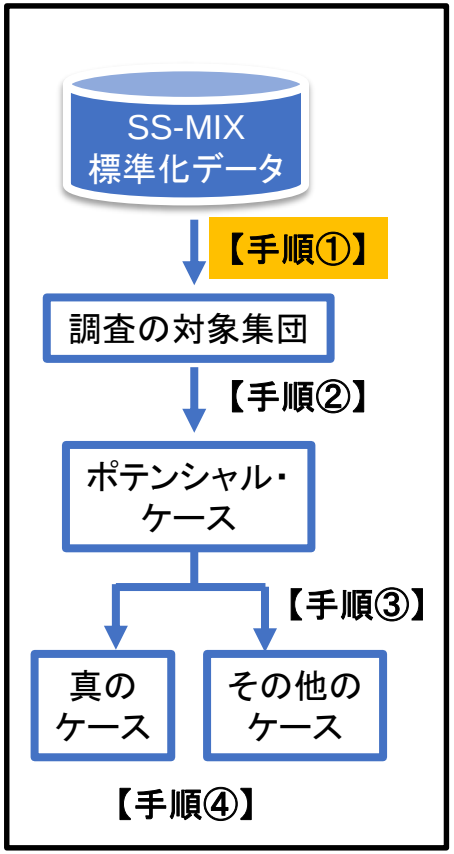
【手順①】調査の対象集団を抽出

- **データベースからアウトカムを発生した可能性のある症例を広く抽出**

急性腎不全発生症例の抽出条件

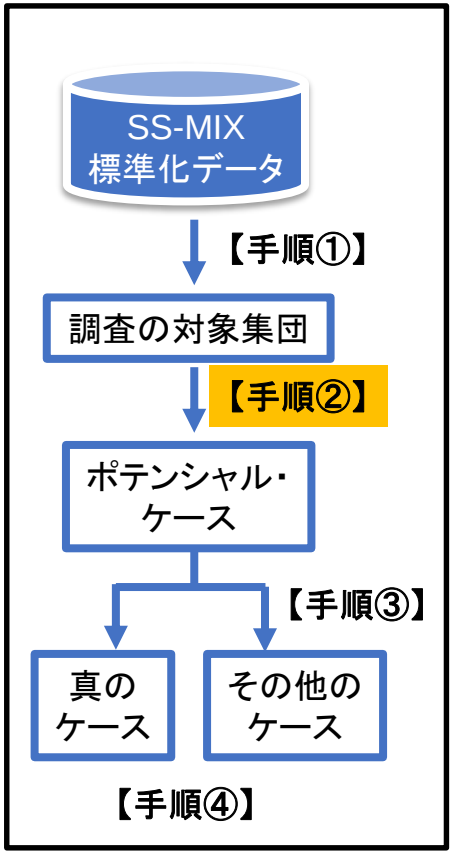
抽出条件	急性腎不全の確定診断病名あり
ICD10小分類	N17（急性腎不全） N19（詳細不明の腎不全）

- **抽出した症例に紐付いてデータベースから取得可能な医療情報を確認し、アウトカム定義に用いることが可能な項目を検討**



【手順②】ポテンシャル・ケースの特定

- **利用可能なデータ項目を組合わせて、診療ガイドライン等を参考に、アウトカム発生を特定するための臨床的に妥当な定義を作成**
- **アウトカム定義に一致する症例をポテンシャルケースとして抽出**
- **アウトカム発生月を定義**



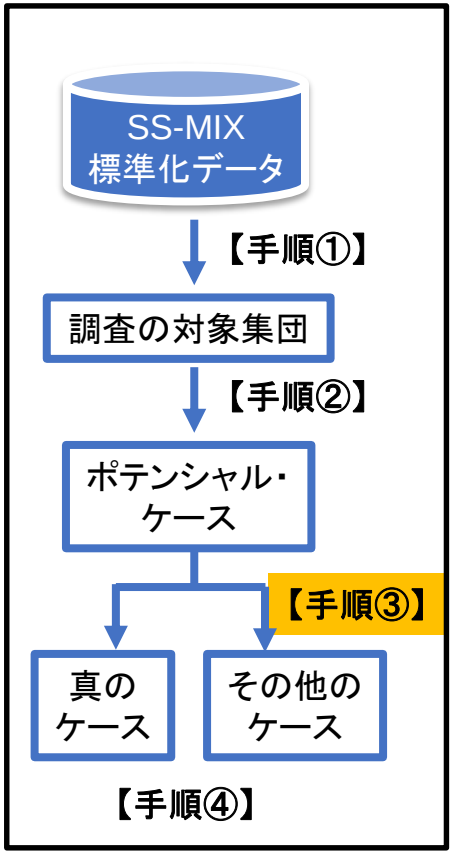
急性腎不全の新規発生のアウトカム定義

アウトカム定義	アウトカム発生月（Index month）
以下の条件を全て満たす： ・急性腎不全の確定診断病名あり ・初回確定病名付与の前1ヶ月から後1ヶ月に血清Cre値の急速な上昇あり※	初回確定診断付与月

※急速な上昇：初回確定病名付与の前1ヶ月から後1ヶ月に血清Cre値が、前3ヶ月以内の血清Cre値（前値）より0.3mg/dL以上高い、または150%以上の値への変化

【手順③】真のケースの判定

- **ポテンシャル・ケースを前値に基づいて３群に分けた後、各区分から30%をランダムサンプリングした患者について、診療録に基づいて真のケースを判定**



急性腎不全の真のケースの判定方法

1. 判定対処患者の選択
血清Cre前値を1.2mg/dL以下、1.2mg/dL以上2.0mg/dL以下、2.0mg/dLより大きい、の3区分にわけ、それぞれ30%の患者をランダムサンプル
2. 血清Cre値の推移に基づく症例の判定
3名の腎臓専門医が独立して血清Cre値の推移を確認し、各症例を「急性腎障害（または慢性腎障害の急性増悪）」、「その他の症例」に分類
3.「急性腎障害（または慢性腎障害の急性増悪）」の症例について診療録に基づく最終判定
・3名の腎臓専門医が「急性腎障害（または慢性腎障害の急性増悪）」に分類した症例について診療録を確認し、1ヶ月以上の継続的な透析あるいは腎移植が実施されたケースを除外、それ以外を真のケースと判定 ・3名の腎臓専門医のうち1名以上が「その他の症例」に分類した症例について診療録を確認し、適切と判断されれば真のケースと判定

結果　アウトカム定義の陽性的中度

急性腎障害の新規発生のアウトカム定義の陽性的中度

	ポテンシャル・ケース	検査実施あり	真のケース		その他のケース	
	人数	人数	人数	PPV (%) [95%信頼区間]	人数	割合（%）
A病院	713	213	117	54.9 [48.2 – 61.6]	96	45.1
B病院	734	219	115	52.5 [45.9 – 59.1]	104	47.5
合計	1,447	432	232	53.7 [49.0 – 58.4]	200	46.3

各病院及び２病院合計のPPVは52.5～54.9%であり、医療機関の違いによらずPPVは低かった。
➔透析・腎移植等の血清Cre値が変動しやすい患者がポテンシャル・ケースに多く含まれていた可能性が考えられる。

アウトカム定義に追加条件を設定

急性腎不全の新規発生のアウトカム定義

アウトカム定義
以下の条件を全て満たす： ・急性腎不全の確定診断病名あり ・初回確定病名付与の前1ヶ月から後1ヶ月に血清Cre値の急速な上昇あり※

血清Cre前値を条件として追加した急性腎不全の新規発生アウトカム定義

	アウトカム定義	
	血清Cre前値	**以下の条件を全て満たす**
条件１	**≦1.2mg/dL**	・急性腎不全の確定診断病名あり ・初回確定病名付与の前1ヶ月から後1ヶ月に血清Cre値の急速な上昇あり※
条件２	**≦2.0mg/dL**	
条件３	**＞2.0mg/dL**	

※急速な上昇：初回確定病名付与の前1ヶ月から後1ヶ月に血清Cre値が、前3ヶ月以内の血清Cre値（前値）より0.3mg/dL以上高い、または150%以上の値への変化

結果　条件を追加した定義の陽性的中度

血清Cre前値を追加とした急性腎障害の新規発生のアウトカム定義の陽性的中度

	定義の追加条件	ポテンシャル・ケース	検査実施あり	真のケース		その他のケース	
		人数	人数	人数	PPV (%) [95%信頼区間]	人数	割合（%）
条件１	前値 ≦1.2mg/dL	541	162	145	89.5 [84.8 – 94.2]	17	10.5
条件２	前値 ≦2.0mg/dL	807	241	194	80.5 [75.5 – 85.5]	47	19.5
条件３	前値 ＞2.0mg/dL	640	191	38	19.9 [14.2 – 25.6]	153	80.1

血清Cre前値に関する条件をアウトカム定義に加えることで、妥当性の高い定義を作成することが可能。

調査の詳細

Google MIHARI Project

ホーム > 安全対策業務 > 調査・分析業務 > 医薬品安全対策の新たな事業・調査 > MIHARI Project（平成26年度～平成30年度）

MIHARI Project （平成26年度～平成30年度）

MIHARI
Medical Information for Risk Assessment Initiative

MIHARI Project -Medical Information for Risk Assessment Initiative について

PMDAでは、第二期中期計画(平成21年度～25年度)において、安全対策業務の強化・充実策の一環として、電子診療情報等を安全対策へ活用する体制を構築するための事業、MIHARI Projectを実施してまいりました。この5年間で様々な試行調査を通じて、各種電子診療情報データベースへのアクセス確保、データ特性評価、及び、薬剤疫学手法の検討を行い、医薬品処方後の有害事象発現リスクの定量的評価や、安全対策措置の影響評価、処方実態調査等が行える体制を構築しました。

第三期中期計画(平成26年度～平成30年度)では、この体制を実際の安全対策措置に活用することを目標としています。そのため、個別の医薬品の課題について検討し、専門協議での検討を踏まえて、個別品目の安全対策措置に活用することとしています。また、それと並行し、MIHARI Projectでは新規データソースや、新規手法については引き続き各種試行調査を通じて、その利用可能性について検討を重ねています。

MIHARI Communication

MIHARI Communicationは、MIHARI Projectで実施した各種薬剤疫学調査の結果を比較的平易な言葉で要約したもので、薬剤疫学を専門としていない医療従事者の方にもご理解いただけるよう工夫したコミュニケーションツールとして、平成26年度より開始いたしました。

最近発行されたMIHARI Communication

- MIHARI Communication#14: 下肢手術施行患者におけるヘパリンの処方実態について
- MIHARI Communication#13: アミオダロンの処方実態について
（2015年7月24日）

MIHARI Archive

これまでMIHARI Projectで実施した調査結果の公表物(報告書、MIHARI Communication、学会発表、論文等)の関連する情報を集約して提供しているページです。

調査内容一覧

公表年月	調査内容	調査種別	研究デザイン	データソース	調査報告書	学会発表論文等	MIHARI Communication
平成27年7月	非定型抗精神病薬と脂質異常症について	有害事象発生リスク評価	Sequence Symmetry Analysis	健康保険組合レセプトデータ	■8（先行調査報告書）	●43、●51	#15
平成27年7月	下肢手術施行患者におけるヘパリンの処方実態について	処方実態調査	横断研究等	DPC調査用データ	■13	●22、●35	#14
平成26年12月	新規発生の急性腎不全を電子診療情報から特定する定義の妥当性について	バリデーション研究	－	病院情報システムデータ	■10	●26	#8
平成26年12月	新規発生の糖尿病、脂質異常症、甲状腺機能亢進症を電子診療情報から特定する定義の妥当性について	バリデーション研究	－	病院情報システムデータ	■10	●19、●25	#7
平成							

各種調査の報告書を掲載

https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0007.html

本日の内容

1. 医療情報データベースを活用した製造販売後調査

2. アウトカム定義の設定方法

3. アウトカム定義の妥当性評価の方法
   ～アウトカム定義のバリデーションスタディ～

4. バリデーションスタディの事例紹介

☞ 5. 今後の課題と展望

現状の課題

- 海外では、データベースに基づく医薬品安全性評価やバリデーションスタディーが多く実施
- 日本でも利用可能なデータベースが増加。しかし、バリデーションスタディは、ほとんど実施されていない
- バリデーションスタディーは、科学的に適切な調査を実施する上で必要不可欠であるが、実施には多くのリソースが必要

今後、国内でバリデーションスタディ実施を
促進するための環境整備や、実施した調査結果を
共有できる仕組みについて検討が必要

【参考】 医療情報データベース推進事業の概要

◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う**医療情報データベース（MID-NET）**をPMDAに構築。ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**する。

◆ 平成30年度より**行政・製薬企業・アカデミアによる利活用**が可能な、MID-NETの本格運用を開始。

○ 従来の安全対策の限界

- 全ての副作用が報告されるとは限らない（**報告バイアス**）
- 分母（投与数）が不明で、**副作用頻度を算出できない**
- 企業が医療機関から個別に情報収集するため、**高コスト**

※ 薬剤Ａの報告件数が多いのは、投与患者総数が多いだけかもしれない。

○ 海外でのデータベースの活用

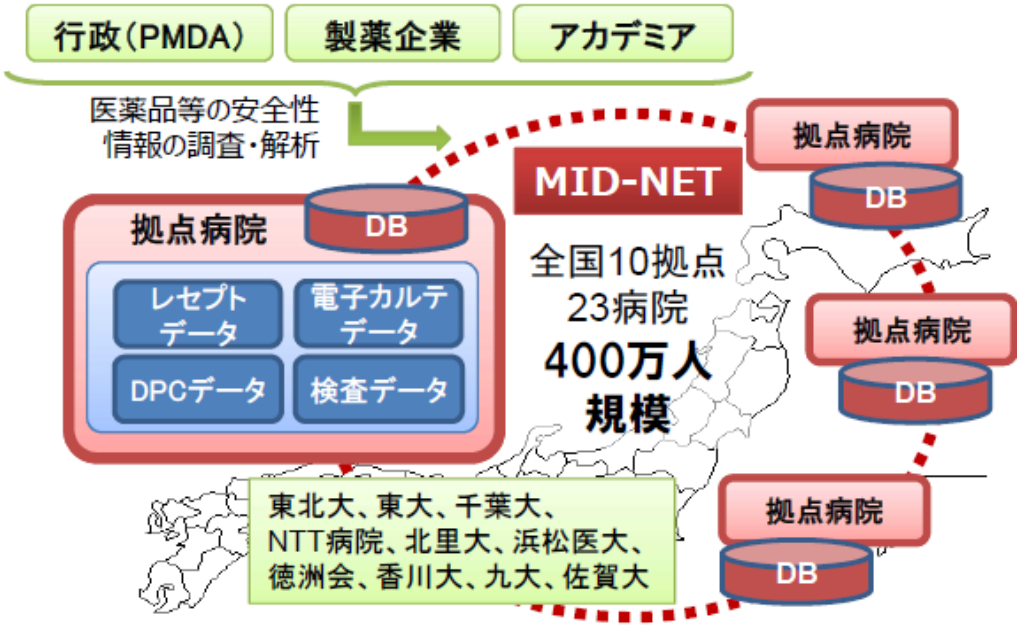
- 欧米では、既に１千万～億人規模のデータベースを安全対策に積極的に活用

米国：センチネル・イニシアティブ

Sentinel Initiative

- 2007年FDA改正法に基づき構築
- 既存DBと接続し、約２億人の医療情報（レセプト、投薬情報など）を解析
- FDAの安全対策の意思決定に活用

○ MID-NETによる医薬品等の安全対策



- **副作用の発現頻度を把握**し、他剤との比較が可能
- 副作用情報・投与実態等の**能動的な収集**が可能

⇒ **医薬品等の安全対策の高度化が期待**

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

■ 目的

- MID-NETで利用が想定される主要な有害事象を対象に、効率的にアウトカム定義を作成する方策を検討し、アウトカム定義の妥当性を複数の医療機関で評価する
- 医薬品の安全性評価において、MID-NET及び他のデータベースを用いる際の有用性や留意点等を検討する

■　研究対象のアウトカム

2015年に承認された医薬品等を対象に、医薬品リスク管理計画（RMP:Risk Management Plan)に記載された安全性検討事項を集計
以下の基準に該当したものを除外した上で、集計件数が上位の安全性検討事項からアウトカムを20テーマ程度選定中

医療の質の向上に向けた大規模データの活用

厚生労働省

PMDA

十分な科学的根拠に基づく安全対策措置の実施

- 従来の情報源に加えて、大規模データベースを活用した安全性評価の実施
- 迅速かつ的確な意思決定

製薬企業

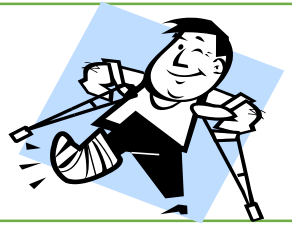
大規模データベースの活用も踏まえた安全対策・リスクマネジメントプラン（RMP）の実行

- 医薬品安全性監視活動の効率化
- 安全性に関する情報の

医療機関

安全を最大限に確保した上で最新の医療を提供

- 迅速かつ科学的な評価に基づく安全対策措置に基づく医療の実施



医療の質の向上

- 医薬品ベネフィット／リスク比の最大化
- 安全かつ有効な医薬品の使用による健康増進