

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

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

Version 0.1

2019年X月X日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

24	目次	
25	1. 本文書の目的と適応範囲.....	3
26	2. アウトカム定義のバリデーションの重要性.....	3
27	3. 一般的なアウトカム定義のバリデーション実施方法.....	4
28	4. バリデーション実施計画における具体的留意事項.....	5
29	4-1. 対象となるアウトカムの臨床的明確化.....	6
30	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.....	6
31	4-3. index date の設定.....	7
32	4-4. 対象集団の検討.....	7
33	4-5. バリデーション実施施設の選定.....	8
34	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.....	9
35	4-7. 抽出症例における真のケースの判定.....	9
36	4-7-1. 真のケースの判定方法.....	9
37	4-7-2. カルテレビューにおける真のケースの判定者.....	10
38	4-8. アウトカム定義の評価.....	10
39	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.....	10
40	4-8-2. 感度に関する検討手法.....	11
41	4-8-3. カルテレビュー時の対象症例数.....	11
42	4-9. 適切なアウトカム定義の決定.....	12
43	5. その他の留意事項.....	12
44	5-1. バリデーション結果の公表.....	12
45	5-2. バリデーションの再実施.....	12
46	6. 用語の定義.....	14
47		
48		
49		

50 1. 本文書の目的と適応範囲

51 2012年4月11日付で公表された「医薬品リスク管理計画指針について（薬食安発0411
52 第1号、薬食審査発0411第2号）」において、医薬品安全性監視活動における医療情報デー
53 タベースの利用可能性が述べられており、また、2017年10月26日付で公布された「医薬
54 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（平成16年厚生労働省令第171
55 号）（Good Post-marketing Study Practice, GPSP）」の改正により、医療情報データベースを利用
56 した調査が製造販売後調査の一つとして位置付けられ、その結果を医薬品の再審査又は
57 再評価の申請資料とすることが明確化された。

58 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
59 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
60 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
61 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
62 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
63 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あたり探索的に実施
64 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ないデータベース調査
65 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
66 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。

67 なお、本文書で用いる用語の定義については、第6章を参照すること。

68

69 2. アウトカム定義のバリデーションの重要性

70 各種医療情報データベースを利用して製販後DB調査を実施する場合には、対象となるア
71 ウトカム（医薬品による有害事象等）について、その発現割合、発現率、相対リスク等の効
72 果指標を算出し、安全性の評価等を行うこととなる。調査目的によって程度は異なるものの、
73 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
74 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。臨床検査値のみで定義するこ
75 とが可能なアウトカムのように、医療情報データベースに記録されている情報のみでアウ
76 トカムの発現を客観的に判定可能な場合は、その情報を直接用いることが可能である。一方
77 で、アウトカムの発現が医療情報データベースに含まれる情報から直接的に判定できない
78 ような場合においては、目的とするアウトカムの発現を正確かつ網羅的に特定するために、
79 当該データベースに記録されている医療情報（傷病名の付与、医薬品の処方、検査の実施・
80 結果等）を組み合わせたアウトカム定義を作成し、アウトカム定義に合致する症例を、アウ
81 トカムが発現した症例とみなして特定することが一般的である。ここで重要なことは、この
82 作成したアウトカム定義が、実際にどの程度の正確性及び網羅性を以て真のケースを特定
83 できているかということを理解しておくことである。例えば、医療情報データベースに記録
84 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
85 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。したがって、アウトカム定義の
86 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

87 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
88 る。

89 上述のように、アウトカムの発現が医療情報データベースに記録されている情報から直
90 接判定できない場合は、製販後 DB 調査結果の評価にあたりアウトカム定義の妥当性の検討
91 が重要であるため、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
92 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
93 しい。

94 なお、臨床検査値のみでアウトカムが判定可能で、その値が医療情報データベースで利用
95 可能な場合等には、バリデーションを実施する必要はないが、そのようなアウトカムであっ
96 ても、医療行為（検体検査や生理学的検査等のアウトカムの診断方法や薬剤治療、手術等の
97 治療介入等）の実態を十分に把握した上で適切にアウトカム定義を作成することが重要で
98 ある。臨床検査値に基づきアウトカムを特定する場合の留意事項を参考までに別添 1 に示
99 す。

100 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、
101 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
102 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。
103

104

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

106 アウトカム定義のバリデーション実施時には、図 1 に示すようなプロセスが想定される。
107 すなわち、1) 対象となるアウトカムの臨床的明確化、2) 医療情報データベースの特徴整理
108 とアウトカム定義の検討、3) index date の設定、4) 対象集団の検討、5) バリデーションを
109 実施する施設（以下、「バリデーション実施施設」という。）の選定、6) 症例抽出のための
110 コードリストやプログラム等の作成、7) 抽出症例における真のケースの判定、8) アウトカ
111 ム定義の評価、9) 適切なアウトカム定義の決定、である（並行で実施することや順番を前
112 後した方がよい場合もあるため、順番を定めるものではない）。なお、アウトカム定義を評
113 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、
114 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
115 性について改めて検討する必要がある。

116 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
117 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
118 後 DB 調査を開始する前に実施すべきである。

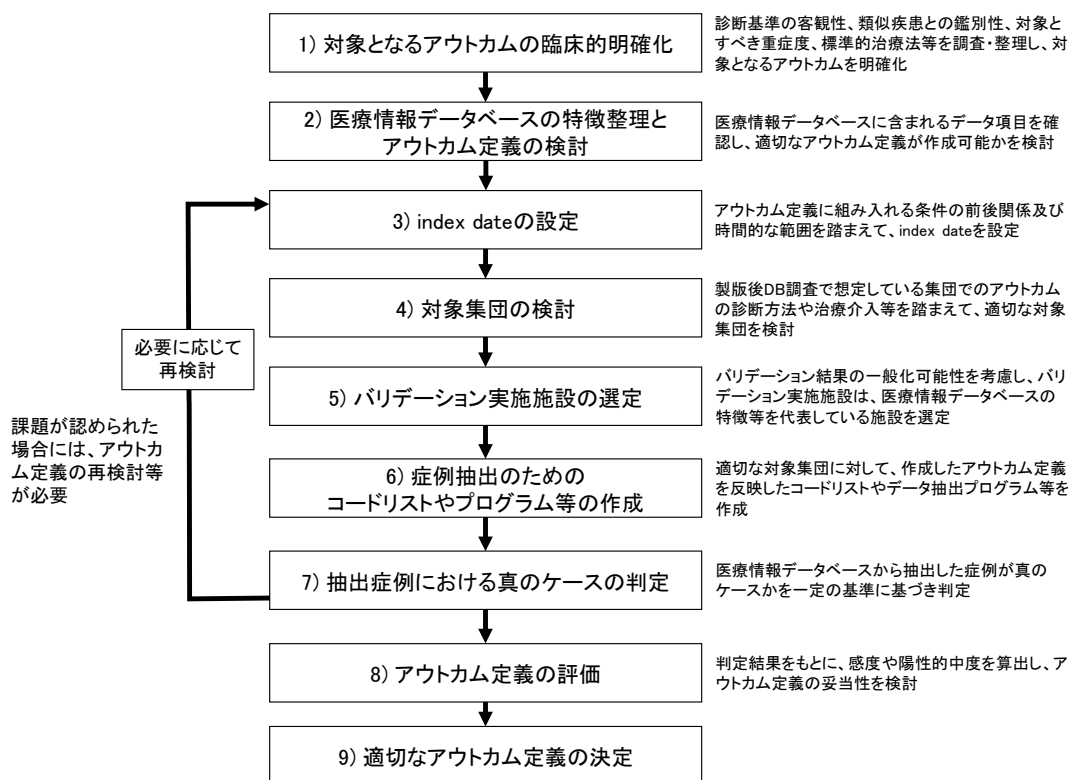


図1 アウトカム定義のバリデーションにおける検討プロセス

119

120

121 4. バリデーション実施計画における具体的留意事項

122 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
123 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
124 要である。そのためには、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
125 業者等）が十分に検討すべきであるが、例えば、計画段階から以下のような専門性を有する
126 有識者の助言も得ながら検討することが望ましい。

- 127 ● アウトカム定義を用いる製版後 DB 調査で対象とする医薬品の効能・効果に関し、用い
128 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
129 に精通している臨床経験豊富な医師
- 130 ● 製版後 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
131 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
132 な医師
- 133 ● 医療情報を専門とし、アウトカム定義のバリデーションに精通している有識者
- 134 ● 薬剤疫学又は生物統計を専門とし、アウトカム定義のバリデーションに精通している
135 有識者
- 136 ● 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

137 など

138

139 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
140 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、
141 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。

142

143 4-1. 対象となるアウトカムの臨床的明確化

144 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、製販後 DB 調査を計画する
145 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
146 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
147 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
148 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
149 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
150 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
151 る。重症度や発現時に呈する症状等も考慮した上で、製販後 DB 調査の対象となるアウトカ
152 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
153 が必要である。

154 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
155 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
156 ないかについても、併せて検討する必要がある。例えば、脳卒中に対する検討を行う際に、
157 脳卒中を特定するための一つのアウトカム定義を作成するのではなく、脳卒中を臨床的な
158 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
159 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が考えられる。

160

161 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

162 適切なアウトカム定義を検討するためには、まず、医療情報データベースの特徴を正確に
163 理解し、その医療情報データベースで利用可能なデータ項目やその情報の詳細さを整理す
164 る必要がある。その上で 4-1.項での検討を踏まえ、当該データベースで利用可能なデータ項
165 目にに基づき、対象となるアウトカムを最も適切に特定可能と想定されるアウトカム定義を
166 検討する。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
167 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。また、アウトカ
168 ム定義の作成においては、以下の点等についても検討し、明確化する必要がある。

- 169 ● 条件に用いる医療情報の情報源やデータ項目：例えば、傷病名の条件に関しては、様々
170 な情報源（レセプトデータ、DPC データ、SS-MIX2 規約に基づき集約されたデータ等）
171 やデータ項目（DPC データの主傷病名、最も医療資源を投入した傷病名等）があるた
172 め、どの医療情報を用いるべきかを検討しなければならない。
- 173 ● 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の 2 つの条件を組み合
174 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
175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

176 処方を対象とするのかを検討しなければならない。

177

178 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
179 選択するため、対象となるアウトカムについて、一つではなく数個から十数個のアウトカム
180 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。また、作成したそれぞれのア
181 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
182 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
183 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。

184

185 4-3. index date の設定

186 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、
187 カル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
188 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
189 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
190 ため、この点にも留意した慎重な検討が必要である。

191 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
192 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。
193 アウトカムとなる疾患の特徴（急性疾患か慢性疾患か等）や index date とした日付情報並び
194 にアウトカム定義を用いる製販後 DB 調査での集計方法等を踏まえて、具体的な対応方法を
195 検討すべきである。

196

197 4-4. 対象集団の検討

198 アウトカム定義のバリデーションにおける対象集団については、一般的に製販後 DB 調査
199 で想定している対象集団をもとに、具体的な組み入れ基準等を検討していくことになるが、
200 対象集団の設定については慎重に検討する必要がある。なぜなら、バリデーションにより妥
201 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
202 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
203 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
204 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
205 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
206 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。

207 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
208 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
209 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
210 について検討することが推奨される。例えば、ある疾患 A における医薬品投与時の有害事
211 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
212 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、

213 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。
214 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
215 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
216 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
217 が適切である。

218 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
219 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
220 を検討しておくことが有用である。

221 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
222 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
223 要がある。

224

225 4-5. バリデーション実施施設の選定

226 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
227 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
228 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
229 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。バリデーション実施施
230 設を選定する際には、以下に留意することが重要である。

231 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
232 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。バリデーション実施施設の
233 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
234 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
235 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
236 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
237 明できるようにしておく必要がある。

- 238 ● 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、
239 地域医療支援病院＞等）における差異
- 240 ● 患者の特徴（年齢、性別、対象疾患の重症度等）における差異
- 241 ● 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
242 ウトカムの診断方法・治療介入等における差異

243 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
244 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。

245 ただし、例えば、診断や治療が限られた医療機関に集約されているようなアウトカムを対
246 象とする場合は、上述の特性を考慮してもアウトカム定義の妥当性を適切な集団で評価で
247 きない可能性がある。このような場合は、予め対象とすべき集団についてより具体的に検討
248 し、そのアウトカムの診断や治療を行っている医療機関をバリデーション実施施設に含め
249 る必要がある。

250 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
251 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
252 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、製販後 DB 調査で
253 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
254 きである。

255

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

257 対象患者の基準やアウトカム定義に基づき、検討に必要なデータを適切に抽出するため
258 には、医療情報データベースの特性（データ構造、データ抽出する際に利用可能なデータ項
259 目、データ抽出システムにおける機能的制限等）を十分に理解した上でコードリスト、プロ
260 グラム等を作成する必要がある。また、コードリスト作成時には、アウトカム定義に組み入
261 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
262 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
263 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
264 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。

265

266 4-7. 抽出症例における真のケースの判定

267 4-7-1. 真のケースの判定方法

268 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
269 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
270 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
271 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
272 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
273 的かつ客観的に記述した判定票等を予め専門医の意見を踏まえて作成し、判定者は当該判
274 定基準を理解した上で実施する必要がある。

275

276 ● 臨床検査値

277 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
278 の基準を超えた場合に真のケースと判定する等、臨床検査値のみにより真のケースが判定
279 可能な場合がある。この方法を採用する場合には、関連する治療ガイドライン等から、臨床
280 検査値のみによって、真のケースを判定可能と考える根拠を提示できるようにしておく必
281 要がある。また、対象とする臨床検査値に関する検査手法が標準化されているか等について
282 も確認しておく必要がある。

283

284 ● レジストリ

285 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
286 をもとに真のケースを判定できる可能性がある。しかしながら、レジストリによって収集し

287 ているデータが異なることから、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
288 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
289 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
290 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。

291

292 ● カルテレビュー

293 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
294 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
295 (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
296 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
297 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
298 が必要である。

299

300 4-7-2. カルテレビューにおける真のケースの判定者

301 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、1 症例に対して 2
302 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
303 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
304 与しながら、客観的かつ統一的に対応できるよう予め十分に検討すべきである。例えば、専
305 門医ではない医師が初期の判定を実施した上で、最終判定を専門医が実施する方法や、判定
306 に必要な情報の収集等は医師以外の医療従事者が対応し、判定は専門医が実施する方法等
307 が考えられる。

308 なお、判定者間で判定が分かれた場合における真のケースの判定方法についても事前に
309 手順を定めておくことが必要である。

310

311 4-8. アウトカム定義の評価

312 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

313 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、陰性的中度（以下、
314 「NPV」という。）を算出して検討することが望ましい。しかしながら、カルテレビューで
315 真のケースを判定する場合、これらの指標の全てを求めることは実施可能性の観点から困
316 難な場合も想定される。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
317 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
318 の強さを評価する場合は挙げられるが、対照群に対する相対リスクを適切に算出する観点
319 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。

320 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
321 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
322 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。また複数のアウトカム定義
323 から最も適切なアウトカム定義を選択する上でも感度は有用な指標と考えられる（アウト

324 カム定義の決定については 4-9 項参照)。この観点から、原則として、感度についても副次
325 的に検討することが必要である。

326 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
327 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
328 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、偽陽性および
329 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。

330

331 4-8-2. 感度に関する検討手法

332 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
333 想的ではある。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
334 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
335 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¹あるいは
336 Widdifield J 他²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
337 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。
338 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
339 度に多く、現実的に実施困難であれば、ランダムサンプリング実施後の集団を対象として all
340 possible cases を特定し、APC 感度を算出することも一案である。

341 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
342 まれることを前提としているため、この前提を満たすように all possible cases の定義につい
343 ては慎重に検討する必要がある。適切な all possible cases の定義が作成できなければ、感度
344 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
345 を適切に定義できないような場合には、真のケースの取りこぼしが多く発生し、そもそも製
346 販後 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
347 がって、製販後 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。

348

349 4-8-3. カルテレビュー時の対象症例数

350 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、PPV と感度
351 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
352 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。そのような場合には、カルテ
353 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
354 しながらかる評価するためには、バリデーションで検討するアウトカム定義のうち、製販後 DB
355 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

¹ Krysko, Kristen & Ivers, Noah & Young, Jacqueline & O'Connor, Paul & Tu, Karen. (2014). Identifying individuals with multiple sclerosis in an electronic medical record. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 21. doi: 10.1177/1352458514538334.

² Widdifield, J. et al. (2015) 'Development and validation of an administrative data algorithm to estimate the disease burden and epidemiology of multiple sclerosis in Ontario, Canada', Multiple Sclerosis Journal, 2. doi: 10.1177/1352458514556303.

356 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。感度につ
357 いては、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
358 とが重要である。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
359 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。また、感度の
360 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
361 症例設計が推奨される。なお、カルテレビュー対象症例数に極端な差が生じないよう、各バ
362 リデーション実施施設において、カルテレビュー対象症例数が一定数以上になるよう計画
363 すべきである。

364

365 4-9. 適切なアウトカム定義の決定

366 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、
367 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る。PPV が最も
368 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
369 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
370 が適切である。なお、製販後 DB 調査において、用いるアウトカム定義としていずれが適切
371 であるかについては、バリデーション結果を踏まえて、事前に PMDA と合意しておく必要
372 がある。

373

374 5. その他の留意事項

375 5-1. バリデーション結果の公表

376 アウトカム定義のバリデーションについては、医療機関の理解と協力により達成できる
377 ものであり、実施のためには多くのリソースを必要とする。妥当性が評価されたアウトカム
378 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
379 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
380 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
381 繰り返し実施する必要性はない。この観点から、製販後 DB 調査で検討可能なアウトカムを
382 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
383 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
384 の公表は、製販後 DB 調査の適切な実施を促進するだけでなく、結果の透明性を確保し、適
385 切な評価を促進する観点においても重要と考えられる。

386

387 5-2. バリデーションの再実施

388 既に妥当性が評価されたアウトカム定義であっても、異なる医療情報データベースを用
389 いる場合、あるいは同一の医療情報データベースであっても、バリデーション実施後に診療
390 ガイドラインの改定、標準治療の変更、コード体系の大幅な変更等によりアウトカムを取り
391 巻く医療環境が変化した場合には、アウトカム定義の妥当性が担保されていない可能性が
392 ある。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

393 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
394 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
395 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あるかについても検討すべき
396 である。
397
398

399 6. 用語の定義

all possible cases	アウトカムが発現している全ての症例を網羅していると考えられる集団。
DPC データ	「厚生労働大臣が指定する病院の病棟における療養に要する費用の額の算定方法」(平成 20 年厚生労働省告示第 93 号)第 5 項第 3 号に基づき厚生労働省が収集し管理する情報。
ICD-10	疾病及び関連保健問題の国際統計分類 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) 第 10 版。
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。
SS-MIX2	医療情報の交換・共有による医療の質の向上を目的とした「厚生労働省電子的診療情報交換推進事業」(Standardized Structured Medical Information eXchange)。
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。
アウトカム定義	アウトカムの発現を医療情報データベース上で特定するためのアルゴリズム。一般的に、複数の医療情報を組み合わせて作成する。
感度	医療情報データベース内に含まれる真のケースのうちアウトカム定義が特定している真のケースの割合を示す指標を指す。なお、特段の記載がない場合には「感度」は all possible cases に基づく感度を含む。
コード体系	標準化されたコード。例えば、医薬品のコード体系には YJ コードや薬価基準収載医薬品コード等がある。
真のケース	実際にアウトカムを発現していることが確認された症例。
レセプト	診療報酬明細書を指す。

400

401 (別添1)

402 臨床検査値のみでアウトカムを定義する際の留意事項

403

404 1. 複数の臨床検査を組み合わせてアウトカム定義を作成する必要があるか確認する。

405 臨床検査値のみでアウトカム定義を作成する場合であっても、1種類の検査結果からアウトカム定義を作成することが可能であるとは限らず、複数の検査を組み合わせる必要がある場合がある。例えば、好中球検査の場合、医療情報データベースでは、好中球数の絶対値が検査結果のデータとして必ずしも記録されているわけではないため、白血球数（単位：
409 $10^3/\mu\text{L}$ ）と、白血球中の好中球の割合（単位：%）から、好中球数を計算することが必要な場合もある。さらに、白血球中の好中球の割合は、好中球をさらに細分化した、桿状核、分葉核それぞれの割合（単位：%）として示されている場合があり、桿状核及び分葉核の割合を白血球中の好中球の割合として計算することが必要な場合もある。

413

414 2. ベースライン（曝露開始前）の検査結果の利用可能性を確認する。

415 2-1. 検査の絶対値でアウトカムを定義する場合の留意点

416 臨床検査の絶対値でアウトカムを定義する場合は、曝露開始後の臨床検査値によってアウトカム定義を作成するため、曝露開始前の臨床検査値はアウトカム定義には含めない。例えば、好中球減少について、有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）に基づきアウトカムを定義する場合は、注目する好中球減少の Grade を決定し、当該 Grade で定義された好中球数の絶対値でアウトカムを定義することが一般的である。

422 なお、曝露開始前の検査結果については、対象集団の定義において考慮する必要がある。例えば、曝露開始前に Grade3 や Grade4 の好中球減少が発現している患者も存在する可能性があり、曝露開始前に好中球減少が発現している症例は、対象集団から除外する等、ベースラインの検査結果については、対象集団の定義において考慮する必要がある。

426

427 2-2. 曝露開始前の臨床検査値からの相対変化に基づきアウトカムを定義する場合の留意点

428 曝露開始前の臨床検査値と曝露開始後の臨床検査値の相対変化でアウトカムを定義する場合は、曝露開始前の臨床検査値が必要であるため、曝露開始前の検査の利用可能性を確認する必要がある。例えば、曝露開始日以前の検査の実施回数や曝露開始日直前の検査日について予め確認する必要がある。曝露開始前の臨床検査値が取得できない場合も考えられ、曝露開始前の臨床検査値と曝露開始後の臨床検査値の相対変化でアウトカムを定義する際、必要に応じて、別のアウトカム定義を検討する、あるいは欠測を補完する等の感度解析を実施し、結果の頑健性について確認する必要がある。

435

436 2-3. 曝露開始日当日の検査結果の取り扱いに関する留意点

437 医療情報データベースには、日付情報はあがるが時間情報がない場合もあり、同日に実施さ

438 れた対象薬剤の投与と検査の実施の前後関係は不明な場合がある。曝露開始日当日の検査
439 結果をベースラインの検査結果として取り扱うのか、あるいは曝露開始後の値として取り
440 扱うか等について予め検討した上で、感度解析を実施し、結果の頑健性を確認する必要があ
441 る。

以上

442

443

444