

医療情報 DB 推進コンソーシアム 2022年2月16日(水) 14時~17時
製造販売後データベース調査推進の検討

海外との仕組みの違い (データやバリデーション 方法の違いも含めて)

岩上将夫, MD, MPH, MSc, PhD

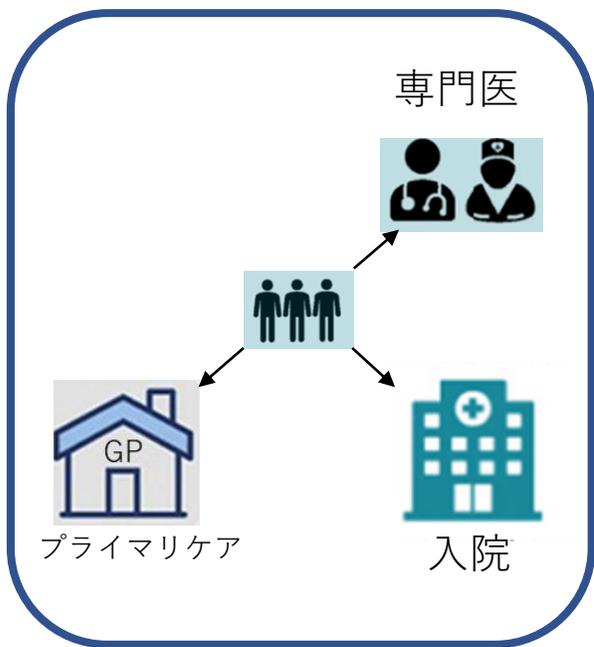
筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野 助教

ロンドン大学 (London School of Hygiene and Tropical Medicine) 助教

1.イントロダクション： 世界の医療データベースの種類

 電子カルテデータ (採血データ含む)
 診療報酬請求データ

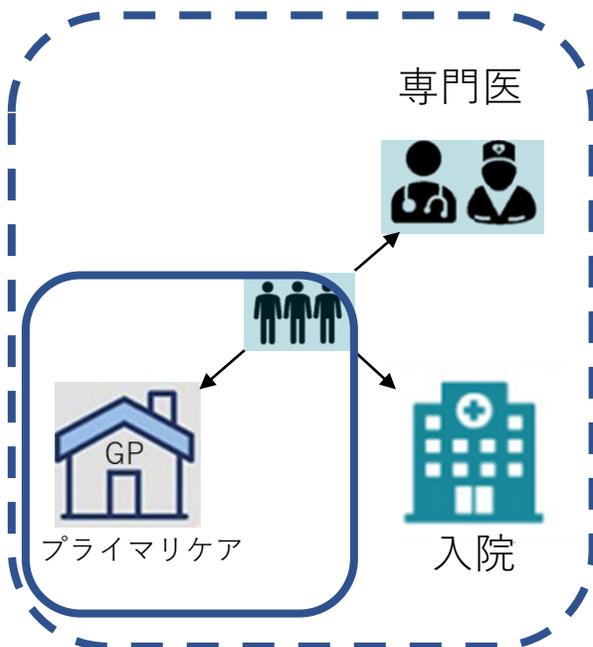
パターン①



**統合的データベース
(Integrated healthcare databases)**

e.g. Danish databases
 e.g. Canadian provincial databases
 e.g. US Veterans Affairs
 e.g. Kaiser Permanente databases
 e.g. Thailand electronic health records

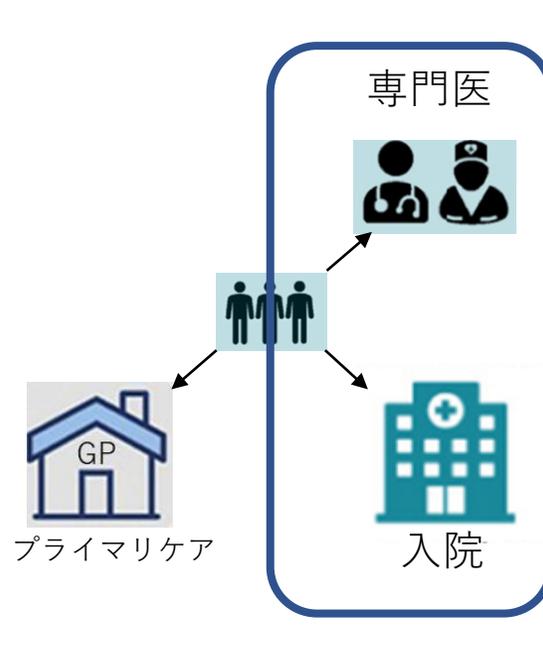
パターン②



**プライマリケアデータベース
(Primary care-based databases)**

e.g. UK CPRD
 e.g. SIDIAP database
 e.g. Dutch primary care data

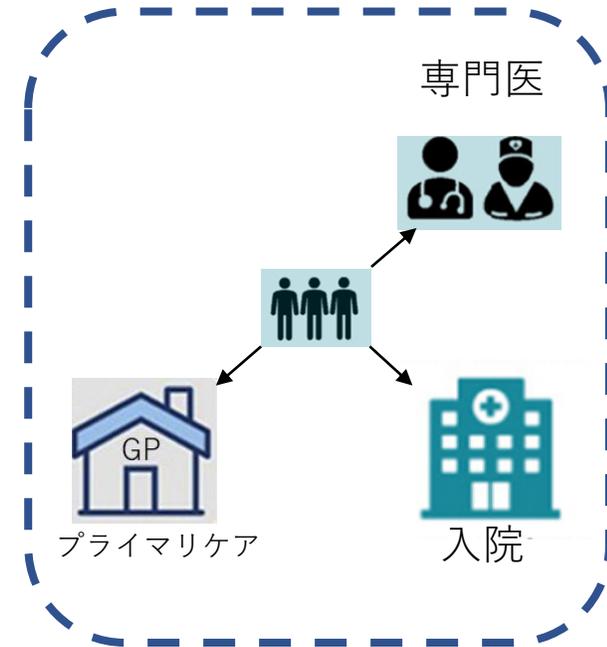
パターン③



**病院データベース
(Hospital-based databases)**

e.g. Some HMO databases
 e.g. Some disease (e.g. diabetes) registries
e.g. MIDNET® in Japan

パターン④

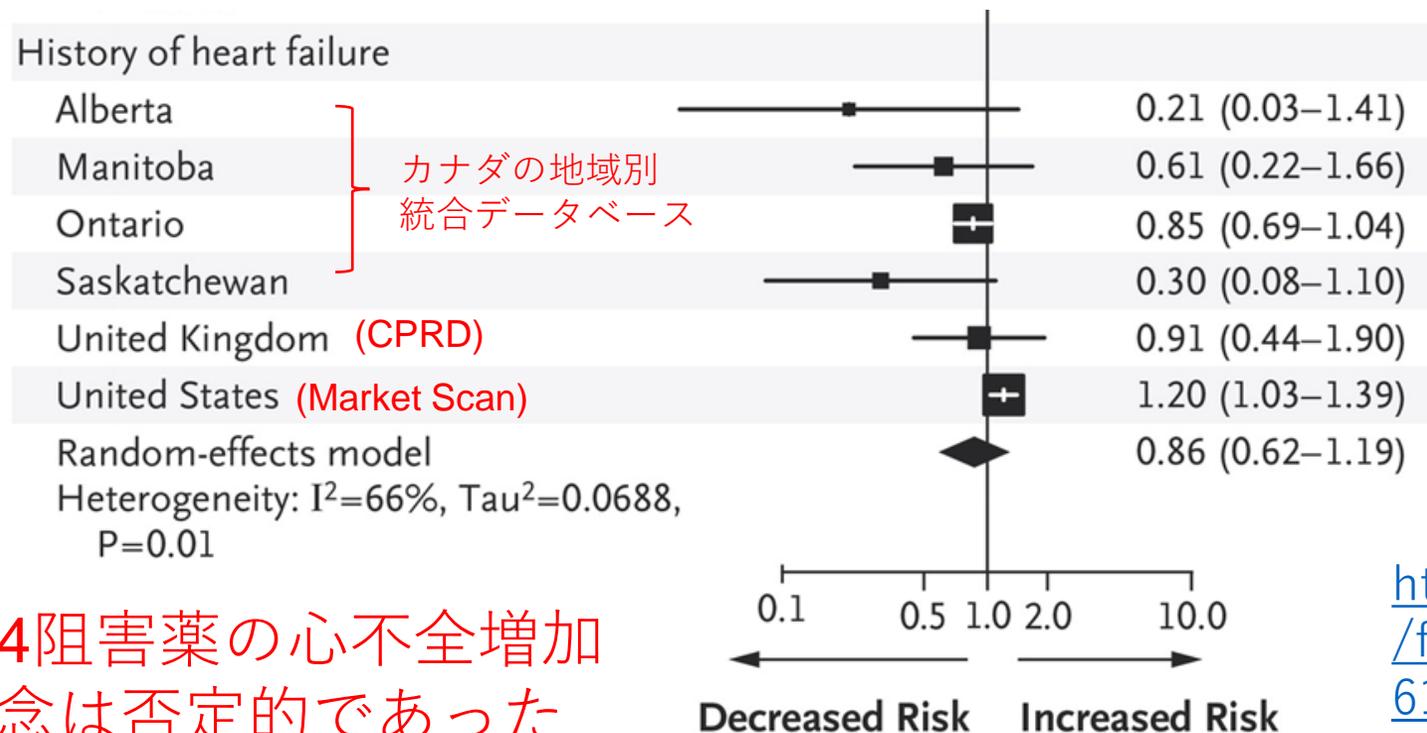


**診療報酬請求データベース
(Administrative claims databases)**

e.g. US Medicare and commercial databases
 e.g. Taiwan NHI database
 e.g. Korean NHI databases
e.g. NDB in Japan

1. イントロダクション：世界の医療データベースを用いた研究例 1

インクレチン
関連薬と心不全



結論：DPP4阻害薬の心不全増加
リスクの懸念は否定的であった

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506115> (オープンアクセス)

1. イントロダクション：世界の医療データベースを用いた研究例 2

RESEARCH: SPECIAL PAPER

新型コロナウイルスの有害事象のベースライン（ワクチン導入前）の発生率

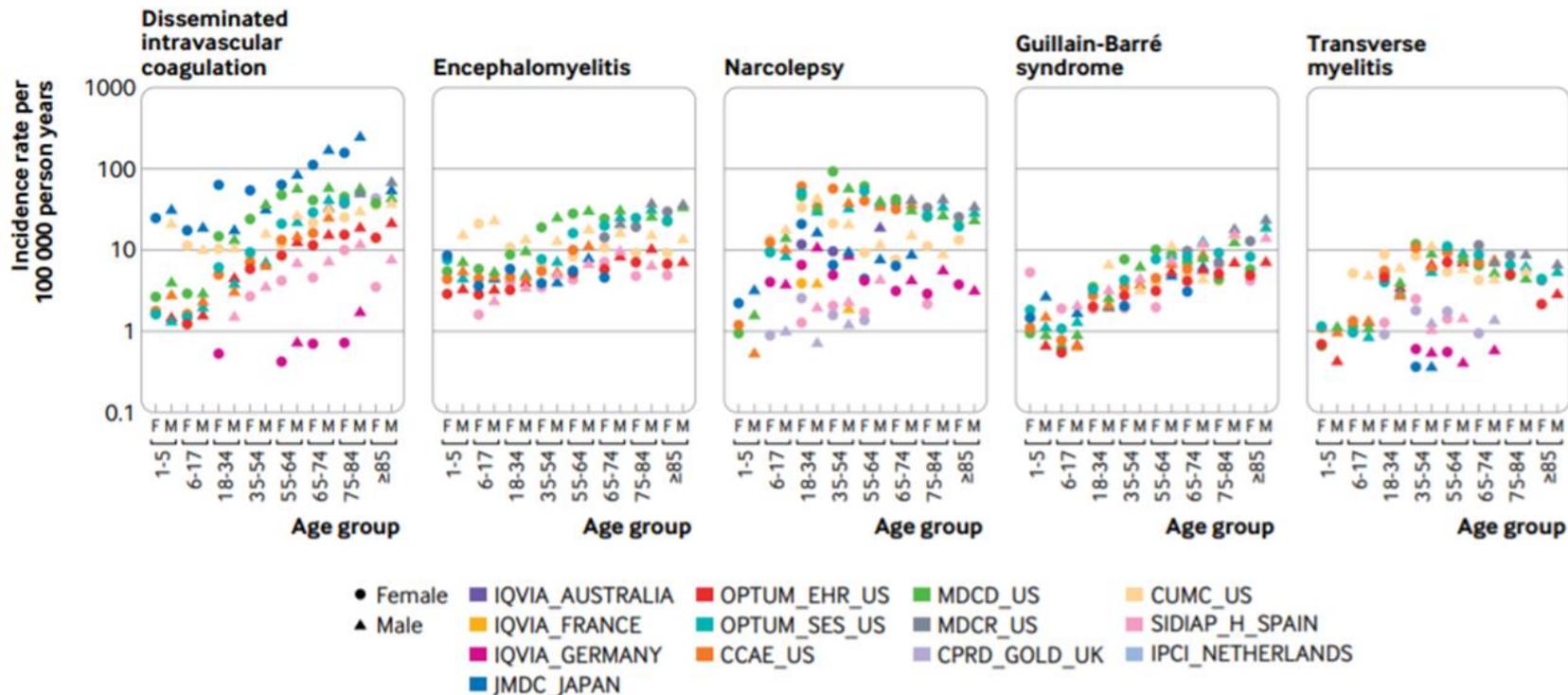
OPEN ACCESS

Check for updates

FAST TRACK

Characterising the background incidence rates of adverse events of special interest for covid-19 vaccines in eight countries: multinational network cohort study

BMJ: first



等、全15個
のアウトカム

<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1435>
(オープンアクセス)

Fig 2 | Age and sex stratified incidence rates for 15 adverse events of special interest by database. CCAE_US=IBM MarketScan Commercial

1. イントロダクション：世界の医療データベースを用いた研究例3

Published in final edited form as:

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 February ; 21(2): 214–225. doi:10.1002/pds.2266.

CPRDとKaiser Permanenteデータを用いたガバペンチンによる発がんリスクの検討

Risk of cancer in patients exposed to gabapentin in two electronic medical record systems

Michael C. Irizarry¹, David J. Webb², Nada Boudiaf², John Logie², Laurel A. Habel³, Natalia Udaltsova³, and Gary D. Friedman³

¹WW Epidemiology, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC

²Stockley Park, UK

³Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program, Oakland, CA

Deputy Office Director Decisional/Approval Memo

Date	4/6/11
From	Ellis F. Unger, M.D. Deputy Director, Office of Drug Evaluation-I
Subject	Office Director Decisional Memo
NDA/BLA #	22-399
Supplement #	0000/0045
Applicant Name	GlaxoSmithKline
Date of Submission	9/16/08; resubmission 1/9/09; response to CR 10/6/11
PDUFA Goal Date	4/6/11
Proprietary Name / Established (USAN) Name	Horizant gabapentin enacarbil
Dosage Forms / Strength	600-mg extended-release tablets
Proposed Indication(s)	Restless Legs Syndrome
Action:	Approval

“Epidemiological data do not support a carcinogenic effect of gabapentin in humans”

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022399Orig1s000SumR.pdf

2. 英国のプライマリケアデータベースCPRD



CPRD

UK data driving real-world evidence



[Home](#) ▾ [News](#) [Public](#) ▾ [Data](#) ▾ [Our services](#) ▾ [General Practitioner](#) ▾ [Research](#) ▾

Clinical Practice Research Datalink

Clinical Practice Research Datalink (CPRD) is a real-world research service supporting retrospective and prospective public health and clinical studies. CPRD is jointly sponsored by the [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency](#) and the [National Institute for Health Research \(NIHR\)](#), as part of the Department of Health and Social Care.

CPRD collects anonymised patient data from a network of GP practices across the UK. Primary care data are linked to a range of other health related data to provide a longitudinal, representative UK population health dataset. The data encompass 60 million patients, including 16 million currently registered patients.

For more than 30 years, research using CPRD data and services has informed clinical guidance and best practice, resulting in [over 2,900 peer-reviewed publications](#) investigating drug safety, use of medicines, effectiveness of health policy, health care delivery and disease risk factors.

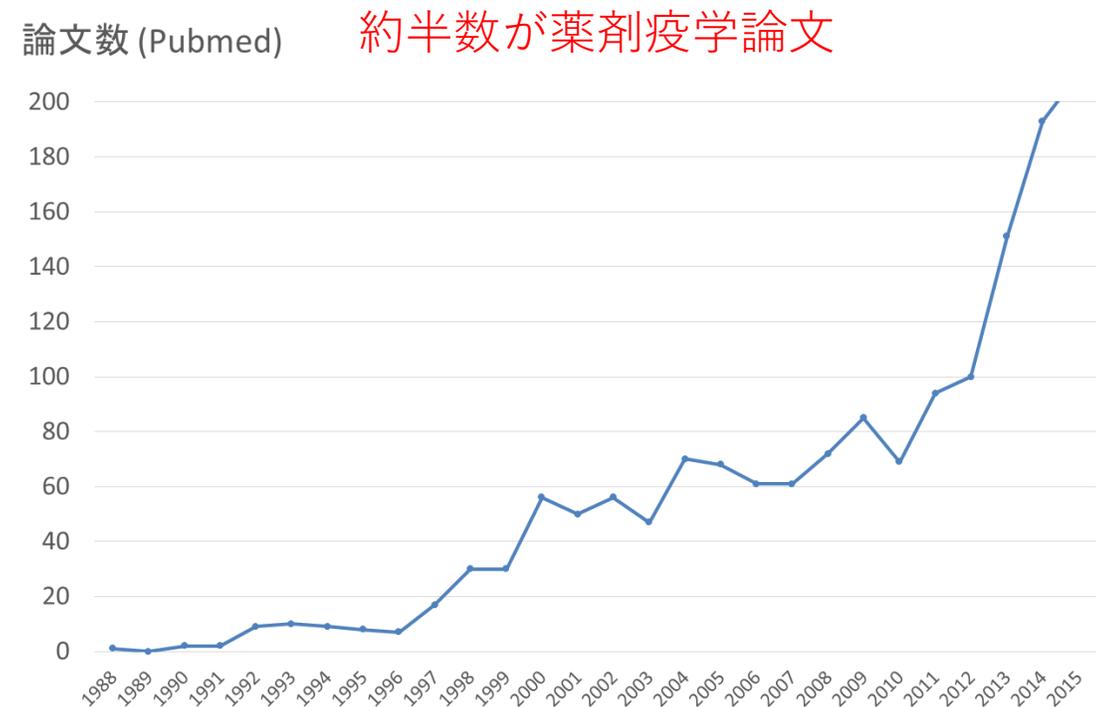


GP practices - Join today

<https://www.cprd.com/>

2. 英国のプライマリケアデータベースCPRD

- Clinical Practice Research Datalink (CPRD) は、世に存在する薬剤疫学研究用データベースの中で、最も大きく、アクセスしやすいデータベースの**1つ**。
(トップ20の製薬会社のうち、約8割がCPRDライセンスホルダ)
- 1987年に、ロンドンでVISIONソフトウェアを使っているGP診療所からデータを収集、Value Added Medical Products (VAMP) datasetとしてスタート。1993年～General Practice Research Database (GPRD)、2012年～CPRDに改名。
- 約700診療所（うち、300弱が現在active）、約1130万人（うち、440万人が現在active）、UK全体の約7%に相当するデータ



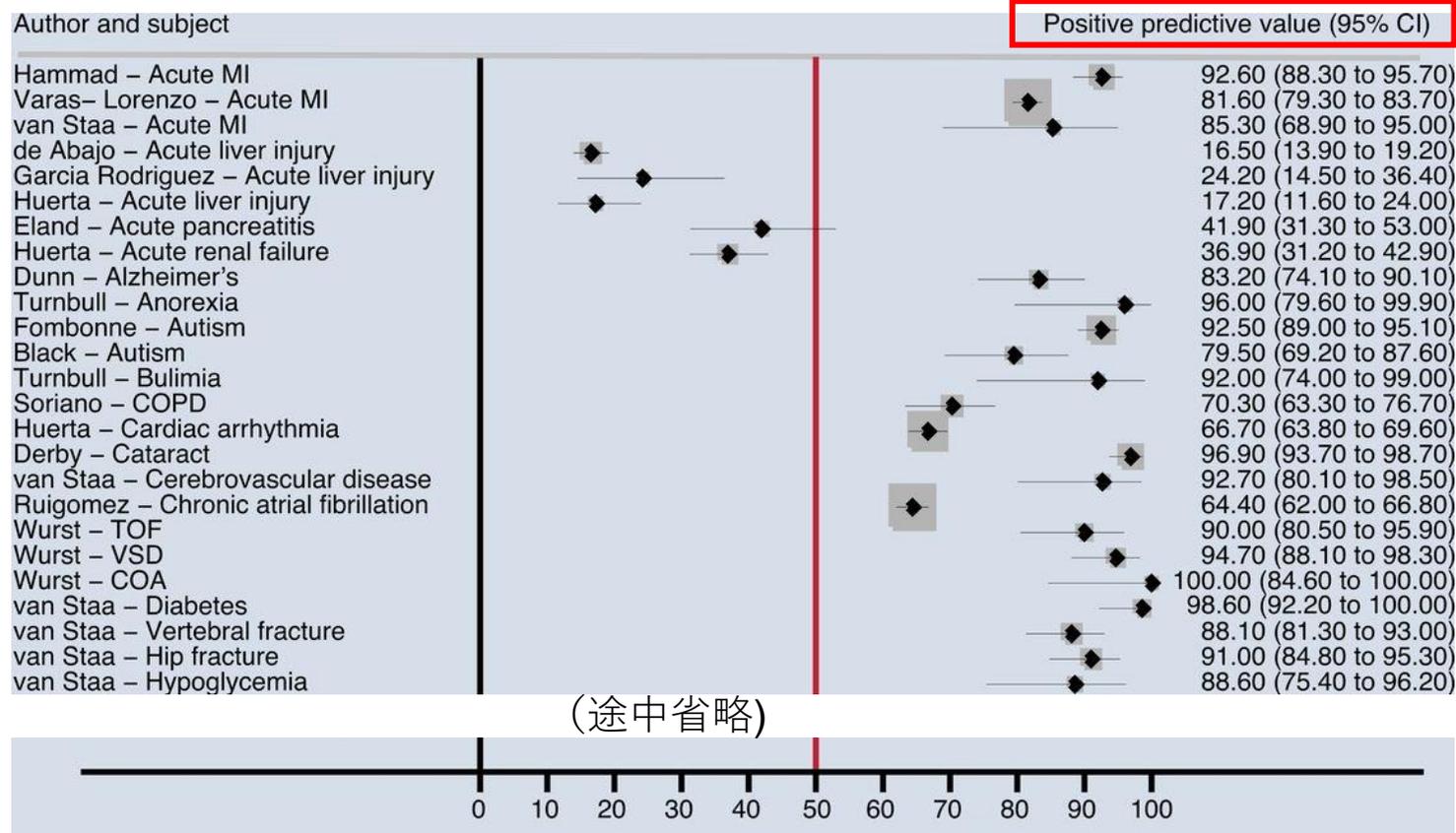
2. 英国のプライマリケアデータベースCPRD：バリデーション研究レビュー

Systematic Review

Validity of diagnostic coding within the General Practice Research Database: a systematic review

Nada F Khan, Sian E Harrison and Peter W Rose

British Journal of General Practice 2010; 60 (572): e128-e136. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp10X483562>



<https://bjgp.org/content/60/572/e128.long> (オープンアクセス)

2. 英国のプライマリケアデータベースCPRD：バリデーション研究実例

BMJ Open Validation of chronic obstructive pulmonary disease recording in the Clinical Practice Research Datalink

CPRD内で
該当する人数

n = 71,780 **1**
n = 76,325 **2**
n = 74,271 **3**
n = 79,759 **4**
n = 10,417 **5**
n = 13,951 **6**
n = 172,285 **7**
n = 620,905 **8**

Table 2 The positive predictive value (PPV) and proportion of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) within each algorithm

Algorithm	Number of questionnaires sent out (n=951)	Number evaluable returned (n=696) (%)	Number with confirmed COPD	PPV and 95% CI
COPD Code+spirometry +COPD medication	119	85 (71.4)	76	89.4, 80.7 to 94.5
COPD Code+spirometry	119	79 (66.4)	67	83.8, 73.7 to 90.4
COPD Code+COPD medication	119	88 (73.9)	77	87.5, 78.6 to 93.0
COPD Code only	119	89 (74.8)	77	86.5, 77.5 to 92.3
Bronchitis+COPD medication	119	98 (82.4)	44	44.4, 34.8 to 54.5
Bronchitis only	119	84 (70.6)	26	29.5, 20.8 to 40.1
Symptoms+spirometry	119	83 (69.7)	37	43.5, 33.2 to 54.4
Symptoms only	118	90 (75.6)	11	12.2, 6.8 to 20.9

Conclusions: Patients with COPD can be accurately identified from UK primary care records using specific diagnostic codes. Requiring spirometry or COPD medications only marginally improved accuracy.

3. 米国FDA Sentinel Initiative

About **Assessments** **Methods, Data, & Tools** **News & Events** **Engage with Sentinel** SEARCH

About

- Who is Involved
- Sentinel Structure >
- Engaging Sentinel's Stakeholders >
- How Sentinel Gets Its Data
- Key Database Statistics
- How Sentinel Protects Privacy & Security

About the Food and Drug Administration (FDA) Sentinel Initiative

Navigate to the following sections on this page

[FDA Sentinel Initiative Infrastructure](#) [History of the Sentinel Initiative](#)

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) leads the Sentinel Initiative. FDA created the Sentinel Initiative to meet a mandate by Congress in the FDA Amendments Act of 2007. Through the Sentinel Initiative, FDA aims to develop new ways to assess the safety of approved medical products including drugs, vaccines, and medical devices.

https://www.sentinelinitiative.org/about_us

3. 米国FDA Sentinel Initiative : バリデーション研究→薬剤疫学研究実例

急性心筋梗塞の
バリデーション
研究プロトコール

急性心筋梗塞の
バリデーション
研究結果

急性心筋梗塞を
アウトカムにした
サキサグリプチンの
安全性の検討

PDS Pharmacoepidemiology & Drug Safety Official Journal of the International Society for Pharmacoepidemiology ISPE

Original Report | [Free Access](#)

Design for validation of acute myocardial infarction cases in Mini-Sentinel

Sarah L. Cutrona✉, Sengwee Toh, Aarthi Iyer, Sarah Foy, Elizabeth Cavagnaro, Susan Forrow, Judith A. Racoosin, Robert Goldberg, Jerry H. Gurwitz

First published: 19 January 2012 | <https://doi.org/10.1002/pds.2314> | Cited by: 14

PDS Pharmacoepidemiology & Drug Safety Official Journal of the International Society for Pharmacoepidemiology ISPE

Original Report

Validation of acute myocardial infarction in the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program

Sarah L. Cutrona✉, Sengwee Toh, Aarthi Iyer, Sarah Foy, Gregory W. Daniel, Vinit P. Nair, Daniel Ng, Melissa G. Butler, Denise Boudreau, Susan Forrow, Robert Goldberg, Joel Gore, ... [See all authors](#) ▾

First published: 29 June 2012 | <https://doi.org/10.1002/pds.3310> | Cited by: 25

Prospective Postmarketing Surveillance of Acute Myocardial Infarction in New Users of Saxagliptin: A Population-Based Study

Sengwee Toh¹†, Marsha E. Reichman², David J. Graham², Christian Hampp², Rongmei Zhang³, Melissa G. Butler⁴, Aarthi Iyer¹, Malcolm Rucker¹, Madelyn Pimentel¹, Jack Hamilton⁵, Samuel Lendle⁵ and Bruce H. Fireman⁵, for the Mini-Sentinel Saxagliptin-AMI Surveillance Writing Group*

Corresponding author: Sengwee Toh, darren_toh@harvardpilgrim.org.

[+](#) Author Affiliations

Diabetes Care 2018 Jan; 41(1): 39-48.

3. 米国FDA Sentinel Initiative : バリデーション研究→薬剤疫学研究実例

Acute Myocardial Infarction(AMI) Abstraction Form

PDS

Pharmacoepidemiology & Drug Safety

Official Journal of the International Society for Pharmacoepidemiology

ISPE

Original Report

Validation of acute myocardial infarction in the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601831/> (オープンアクセス)

Case ID: _____

Section 1: General information

1. Date of admission: ___/___/____

2. Date of discharge: ___/___/____

3. Was this patient transferred from another hospital? YES__ NO__

4. Race/Ethnicity (check all that apply):
 WHITE__
 BLACK__
 NATIVE AMERICAN__
 ASIAN__
 HISPANIC__
 NON-HISPANIC__
 OTHER__
 UNAVAILABLE/UNKNOWN__

5. Age: ___
 UNAVAILABLE__

6. Gender: MALE__ FEMALE__ UNAVAILABLE__

Section 2: Medical history

7. Was there a documented acute episode of symptoms consistent with cardiac ischemia? (Symptoms include: chest pain/pressure/tightness/burning, left arm pain, jaw or neck pain, SOB/dyspnea, sweating/diaphoresis, nausea/vomiting.)
 YES__ NO__ UNKNOWN__

8. Is there evidence in the patient records of a prior myocardial infarction?
 YES__ NO__

8a. If YES, was the patient discharged within the past 10 days?
 YES__ NO__ UNAVAILABLE__

Case ID: _____

Section 3: Biomarkers

Biomarkers Laboratory Standards:

Instructions: if only one value given, such as <0.03, include this in Upper reference limit column (with a < or <= sign.) Units: 1= ng/mL; 2=Units/L; 3=µg/L; 4=Other

Biomarker	Upper reference limit (URL)	Indeterminant range (if given)	Abnormal (consistent with necrosis)	Units	99 th percentile of the URL*
9. Total CK (CPK)					
10. CK-MB					
11. Troponin I					
12. Troponin T					
13. Troponin (other):					
14. Troponin (other):					

*If lab or chart provides a 99th percentile of the URL for Troponin I or T, please enter.

Biomarkers Measurements:

	15. Initial levels		16.01. Subsequent levels	
	a. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___	a. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___
Total CK	b. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___	b. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___
CK-MB	c. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___	c. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___
Troponin I	d. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___	d. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___
Troponin T	e. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___	e. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___
Troponin (other):	f. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___	f. _____	Date: ___/___/___ Time: ___:___
Troponin (other):				

Case ID: _____

Section 4: Electrocardiogram(s) (Attach copies of all available electrocardiograms)

17. Were any 12 lead ECGs taken during this admission?
 YES__ NO__ (> go to item 21) UNKNOWN__ (> go to item 21)

18. First ECG taken after arrival at the surveillance hospital:
 a. Date: ___/___/____ b. time: ___:___

19. Were there other ECGs available?
 YES__ NO__

20. Last ECG on this admission:
 a. Date: ___/___/____ b. time: ___:___

Section 5: Echocardiogram(s) (Attach copies of all available echocardiogram reports)

21. Was an echocardiogram performed during this admission?
 YES__ NO__ UNKNOWN__

22. Is an echocardiogram report or interpretation available?
 YES__ NO__

Section 6: Procedures or Interventions Performed During Hospitalization

23. Was a thrombolytic agent administered?
 YES__ NO__ UNKNOWN__

24. Cardiac catheterization with or without percutaneous coronary intervention (PCI)?
 YES__ (attach copy of report) NO__ UNKNOWN__
 a. Date: ___/___/____

3. 米国FDA Sentinel Initiative : バリデーシヨン研究→薬剤疫学研究実例

Prospective Postmarketing Surveillance of Acute Myocardial Infarction in New Users of Saxagliptin: A Population-Based Study

Sengwee Toh¹†, Marsha E. Reichman², David J. Graham², Christian Hampp², Rongmei Zhang³, Melissa G. Butler⁴, Aarthi Iyer¹, Malcolm Rucker¹, Madelyn Pimentel¹, Jack Hamilton⁵, Samuel Lendle⁵ and Bruce H. Fireman⁵, for the Mini-Sentinel Saxagliptin-AMI Surveillance Writing Group*

Corresponding author: Sengwee Toh, darren_toh@harvardpilgrim.org.

 Author Affiliations

Diabetes Care 2018 Jan; 41(1): 39-48.

<https://diabetesjournals.org/care/article/41/1/39/36705/Prospective-Postmarketing-Surveillance-of-Acute> (オープンアクセス)

Methodの一部 (抜粋) :

Follow-up and Outcome Identification

Each pairwise comparison included monitoring of patients from the index date until the earliest occurrence of an AMI event, discontinuation of the initiated drug, initiation of the other drug in the pair, health plan disenrollment, death, or end of the surveillance period, which varied by data partner from 30 June 2012 to 31 August 2014. We identified AMI primarily by principal hospital discharge diagnosis code 410.x0 or 410.x1, an algorithm with a positive predictive value of 86% in the Mini-Sentinel distributed database (17,18). We included

まとめ (Take Home Message)

- 世界の医療データベースは主に、①統合的データベース、②プライマリケアデータベース、③病院データベース（日本のMID-NET®含む）、④診療報酬請求データベース（日本のNDB含む）に分かれる。
- 近年は、世界の複数の医療データベースを同時に用いた薬剤疫学研究の事例が認められ、そこに日本のデータベースも認められる。つまり、日本が特別、医療データベース研究をやりにくい国とは考えにくい。
- 英国CPRDでは、長年の歴史の中で、各アウトカムについて、最初にそのアウトカムを（妥当に）研究に用いたいと考える研究者がバリデーションを行うようなことが積み重ねられた結果、多くのアウトカムについてバリデーション研究が1つ以上認められる。ただし、データベースの病名（定義）から遡って正解を確認するという性質上、多くのアウトカムでは陽性的中度(PPV)しかない。
- 米国Sentinel Initiativeは、比較的近年に立ち上げられたが、重要なアウトカム（例：心筋梗塞）から順に、主に病院ベースのバリデーション研究が行われており、そのバリデーション研究の結果が実際に医薬品の製造販売後の安全性調査に引用されている。日本でも同様のことができる環境が整いつつあるだろう。

参考資料：日本薬剤疫学会「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(TF)」報告書

HOME リンク プライバシーポリシー お問い合わせ メンバーログイン サイトマップ English

日本薬剤疫学会
Japanese Society for Pharmacoepidemiology

入会手続き お問い合わせ

日本薬剤疫学会案内 薬剤疫学とは 学術総会・他の集会 委員会より 学会誌 報告書・意見書 PVS 認定制度 / 教育・研修・その他

Member's Login
会員専用ページ

委員会より

【常設委員会】

- 規約委員会
- 編集委員会

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

2018年7月18日開催 報告書説明会スライド

- [報告書の概要 \(岩上 将夫\)](#)

http://www.jspe.jp/committee/020/0271_1/

参考資料：日本薬剤疫学会「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(TF)」報告書

1. はじめに
2. バリデーション研究の概要
 - (1) バリデーション研究とは
 - (2) アウトカム定義のバリデーション研究の重要性
 - (3) 代表的な教科書におけるバリデーション研究に関する記載の要約
3. バリデーション研究実施の手順・チェック項目
 - (1) 利用する医療情報データベースの種類を理解
 - (2) バリデーション研究のセッティングの理解
 - (3) アウトカムの定義
 - (4) リンケージの有無・方法の確認
 - (5) ゴールドスタンダードの定義
 - (6) サンプルング方法の選択とサンプルサイズの設定
 - (7) 妥当性を測定する指標の計算
 - (8) 指標の閾値・利用法に関する考察
4. 今後日本で、より望ましいバリデーション研究を実施するために
 - (1) 日本におけるバリデーション研究の現状
 - (2) DPC レセプトの理解とバリデーション研究への利用
 - (3) 大規模コホート研究における国保レセプトを用いたバリデーション研究の可能性
 - (4) 産官学・医療機関における理解の促進
 - (5) 個人を識別するためのリンケージ（照合）
5. 結論

- 表 1. 妥当性を測定する 4 つの指標
- 表 2. アウトカムの定義を満たす患者群と満たさない患者群からのサンプリング割合が異なる場合の感度・特異度の求め方
- 表 3. “all possible cases”を想定したサンプリングを行った場合の 2×2 テーブルの作り方
- 図. ゴールドスタンダードの定義、サンプリング方法とサンプルサイズの設定、妥当性を測定する指標の計算、の対応関係
- 付録 1：同じ感度・特異度であっても研究集団の曝露の割合によって研究結果が変わるケース・コントロール研究の例
- 付録 2：データベース研究に関連するガイドライン・ガイダンスにおけるバリデーション研究に関する記載の要約
- 付録 3：過去に実施されたバリデーション研究のまとめ
- 付録 4：バリデーション研究におけるサンプルサイズ
- 付録 5:バリデーション研究の手順・チェック項目の一覧表

http://www.jspe.jp/committee/020/0271_1/