

## 令和4年度医療情報データベース推進コンソーシアム第1回 議事概要

### 1. 基本情報

日 時： 令和4年12月5日（月）14:00～17:00

場 所： TKP 新橋カンファレンスセンター13階Bルーム ※ハイブリッド会議

参加者：

名前	所属
中島直樹	九州大学
岩上将夫	筑波大学
弘新太郎	日本製薬工業協会 (ファイザーR&D 合同会社)
北郷次郎	日本製薬工業協会 (サノフィ株式会社)
宮崎真	日本製薬団体連合会 (MSD 株式会社)
寺島玄	医療データベース協会 (株式会社 JMDG)
中村正樹	医療データベース協会 (メディカル・データ・ビジョン株式会社)
松井信智	IQVIA Solutions Japan 株式会社

名前	所属
宇山佳明	医薬品医療機器総合機構
關野一石	医薬品医療機器総合機構
堀木稚子	医薬品医療機器総合機構
野寺快明	医薬品医療機器総合機構
後藤奈津子	医薬品医療機器総合機構
中井清人	厚生労働省
高橋暁子	厚生労働省
鈴木翔太	厚生労働省
牧野恵利	厚生労働省

目 的：

医薬品の製造販売後の調査に医療情報データベース（診療録等の情報を電子計算機を用いて検索することができるように体系的に構成したもの）を利用した際の再審査及び再評価の申請書に添付する資料の信頼性を確保するため、平成29年10月26日に「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等の一部を改正する省令」（平成29年厚生労働省令第116号。以下「改正GPSP省令」という。）が公布され、平成30年4月1日から施行されている。改正GPSP省令では、これまでの使用成績調査が医療機関から直接収集する情報を用いる調査と規定されるとともに、新たに製造販売後データベース調査（以下「製販後DB調査」という。）の定義が設けられ、製販後DB調査が医療情報DBを用いた調査であることが明示的に規定された。製販後DB調査に関連するガイドライン等が発出され、当該調査を実施するための環境は整備されつつあるものの、製販後DB調査を実施した件数は伸び悩んでおり改善の余地は大きい。そこで、令和3年度厚生労働省予算の主要事項の一つとして、医療情報DBの活用推進に向けた環境整備を挙げ、製薬企業や医療情報DB事業者等と利活用情報やアウトカム定義※等について検討・共有することを目的としたコンソーシアムを設置し、アウトカムバリデーションについての現状課題や先行事例の共有をおこない、今後の検討事項について取りまとめ、公表した。

昨今、国内におけるアウトカムバリデーション研究の報告も増えてきていることから、令和4年度は、アウトカムバリデーション研究のさらなる発展を目指し、国内等におけるアウトカムバリデーション研究事例の共有、アウトカムバリデーションの実施方法や効率的な実施に向けての課題等を取りまとめることとした。

※データベース調査を実施する際に、目的とする有害事象（＝アウトカム）を特定するために必要とされる抽出条件

## 2. プログラム

令和4年12月5日度の会議は、下記の内容で開催された。

内容		発表者	時間
はじめに	あいさつ	厚生労働省	5分
	コンソーシアムの目的と参加者の紹介 調査結果の紹介 (国内外のアウトカム定義とバリデーションの比較)	IQVIA	30分
日本の事例紹介	チャートアブストラクション/病名のみアウトカム定義の実例紹介および展開するにあたっての留意点	中島先生	25分
海外の事例紹介	海外のアウトカムバリデーション手法の紹介 および日本に展開するにあたっての留意点	岩上先生	25分
休憩 (10分)			
総合討論	日本のアウトカムバリデーションのあるべき姿の検討	全員	60分
情報提供	アウトカム定義のバリデーション研究実施計画書 作成ポイント (案)	PMDA※	15分
さいごに	本日のまとめ (第2回に向けて)	厚労省	10分

※ 医薬品医療機器総合機構

## 3. 発表内容等の概要

<IQVIA>

### 国内外のアウトカム定義とバリデーションの比較

アウトカムの定義とバリデーション手法の国内外での差異を確認するため、日本・欧州・米国の事例を検索して比較した。

対象アウトカムは、日本でも既にバリデーション研究結果が公表されている脳梗塞・感染症・悪性腫瘍を選び、海外の実例は令和3年度コンソーシアムの調査にて活用したWEBサイト「EU PAS Register」と「Sentinel Initiative」で検索した。

### アウトカムバリデーション研究結果の再利用状況 (例：脳梗塞)

脳梗塞をアウトカムとしたバリデーション研究とPASS (Post-authorisation Safety Studies) の関連性を調査したところ、欧州では同じ先行バリデーション研究が複数のPASSで再利用されていることがわかった。また、同じアウトカムでも対象患者を絞ってバリデーション研究を再実施しているケースもあった。

### 各疾患における国内外比較

脳梗塞・感染症・癌について、日米欧のアウトカムの定義・バリデーション方

法・結果をとりまとめ、比較したところ、以下の傾向が見られた。

- ・ 日本と海外のアウトカム定義は必ずしも同一ではない。
- ・ 日本のアウトカムバリデーションがカルテレビューのみに対し、海外では「医師への調査票送付」や「他データとのリンケージ」等、手法が多岐に渡る。

<中島先生>

### 日本のアウトカムバリデーション手法

日本のアウトカムバリデーションは、論理的なアルゴリズムを作成後、リアルワールドデータからアルゴリズムで症例を抽出し、医師レビューやアブストラクション、疾患 DB との突合等のカルテレビューにより検証し、妥当性の指標となる PPV (Positive Predictive Value) や感度等を算出する。そして、さらに精度向上のために機械学習等も用いたアルゴリズムの修正を必要に応じて実施し、最終的な PPV や感度を算出することもある。

#### **事例 1 : 確定病名のみアウトカム定義**

1 型糖尿病の確定診断のみをアウトカム定義とした場合に PPV が 52%であったが、2 つのインスリン治療法 (CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) 用のシリンジポンプとインスリン針) のクレームコードを症例定義に加えることで、PPV が 90%を越えることができた。本事例より、保険傷病名だけの定義では、一般に PPV は低いことが分かる。

#### **事例 2 : 疾患レジストリの利用**

肺がん関連病名の付与をアウトカムとし、真偽判定に院内がん登録を用いたところ、真偽判定労力を削減できた。それにより症例数の制限を緩和でき、初期定義は低い PPV から開始できた。但し、これには該当する疾患がすべて登録されている (悉皆である) ことが必要であり、院内がん登録はその条件を満たしていた。院内がん登録との突合によりアウトカム定義を修正したところ、PPV13.1%・感度 99.8%から PPV83.8%・感度 88.7%と改善できた。本事例より、悉皆性の高い疾患レジストリ等があれば良いゴールドスタンダード (以下、GS) となり、効率よく正確に感度・特異度・PPV・NPV (Negative Predictive Values) を把握できることが分かる。

#### **事例 3 : アブストラクション及び疾患レジストリの利用**

訓練されたアブストラクターがランダムに抽出された 20 症例で予備のアブストラクションをし、専門医と項目などを修正し全部で 200 症例 (各施設) をアブストラクションした。医師レビューとアブストラクションの結果に基づく評価では、PPV に差はなく十分に高かった。疾患登録 DB を GS とした場合は、登録率が低いため PPV が低く出た。本事例より、訓練されたアブストラクターであれば専門医の直接のカルテレビューと判定結果は変わらない。一方、疾患レジストリも悉皆性が低ければ、良い GS にはならないことが分か

る。

#### **事例4：各施設で別々のアブストラクターがアブストラクション**

アブストラクターを各協力医療機関でリクルートし、Web 説明会に全員が参加した上で、アブストラクションフォームに従ってアブストラクションを行った。その結果をもとに専門医師2名が真偽判定し、過去の専門医レビューの真偽判定結果をGSとして比較した。各施設のアブストラクターの経験や職種はばらつきが大きく、検証の結果、一致率は十分ではなかった。アブストラクターを医療施設毎に確保することは、アウトカム検証の精度上でも困難なことが示唆された。

#### **事例5：All Possible Cases を設定**

All Possible Cases (APC) 定義とは、「対象とする事象」を100%拾えると想定される集団を特定する広義の定義であり、PPV、感度の両方を効率的に算出できる。入院して蛋白分解酵素阻害薬の経静脈的投与による治療を要した急性膵炎または慢性膵炎の急性増悪を対象事象として作成した APC 定義では、PPV51.2%・感度100%を得た。その後、アウトカム定義を修正検討した結果、PPV71.6%・感度80.7%というアウトカム定義が作成できた。本事例より、APC 定義を用いて効率的にアウトカム定義の検討をすることで、感度の低下を最小限としつつ、PPVを改善できる場合があることが分かった。

#### **事例6：偽陽性をゼロにするため、アウトカムが明確なコホートを活用**

テネシーのMedicadeデータで突然死した人のデータを使った研究では、登録されている症例は、全例が突然死であることが確認されているため偽陽性はない。PPV、特異度は100%となるため、検証の必要がなく、最終的に出てくるリスク比にバイアスがかからない。本事例より、アウトカムが明確なコホートを使って偽陽性をゼロにすることができれば、そのデータが効率的に利用可能となることが分かる。

以上の事例より、以下の事項が示唆された。

- ・ 悉皆性の高い疾患レジストリが利用可能な場合には効率的な検討が可能である。なお、本邦ではそのような疾患レジストリは少なく、他のデータとの突合が制度上制限される場合もあり留意が必要である。
- ・ 「疾患名」のみ等の簡単なアウトカム定義は精度が低いことが多いため、アウトカム定義の検証や改善は重要である。
- ・ 専門医によるカルテレビューは医師の負担が大きいため、アブストラクションの手法や人材をさらに洗練化する必要がある。
- ・ 入力情報の精度向上のため、いずれ電子カルテ等の入力機能を改善する必要がある。

<岩上先生>

## 医療 DB の種類に応じたバリデーション手法

### **統合型 DB**

社会保障番号等で地域の各種データがすべて繋がっている。デンマークやカナダに見られる。バリデーション研究数が少ないが、これは全てのデータが繋がっているため、バリデーションの必要性が乏しいことが理由と推測される。

### **プライマリーケア型 DB**

かかりつけ医（以下、GP）中心のデータで、連携先の専門医や病院における診断名等も入っていることが多い。イギリスやスペイン、オランダに見られる。バリデーションは GP が主体で行われる。

### **病院 DB**

病院中心のデータで、GP のデータは含まれない。日本では MID-NET がこれに該当する。バリデーションは病院が主体で行われる。

### **診療報酬請求 DB**

電子カルテは含まないが、病名等含む診療報酬請求のデータが施設横断で繋がっている。アジアで多く見られ、日本では NDB がこれに該当する。データ発生元に遡ることが難しいため、バリデーションは複数の病院内で行うことが多い。

## 海外の事例紹介

### **事例 1：オーバービュー**

国際薬剤疫学会の雑誌で各国のバリデーション研究が特集されており、その多くはカルテレビューを実施して PPV のみ求めているが、一部はデータリンケージにより PPV だけではなく感度と特異度も求めている。

### **事例 2：英国**

英国では、COPD 病名の付いた患者からランダムに選択して GP に質問状を送付し、その回答結果から PPV を計算している。GP から真の COPD 患者全ての情報を得るには膨大な労力がかかるため、この手法では感度の算出は難しい。GS となるレジストリ等とリンケージできる場合は、PPV だけでなく、感度と特異度も算出しやすい。

### **事例 3：米国**

米国のメディケア Claims データを活用した研究では、バリデーション研究を行っておらず、代わりに Sentinel の先行研究結果を適用してアルゴリズムを決めていた。同じ Claims データであることから適用できると判断したと考えられるが、異なる DB であることから許容できない場合もあり、論文であればレビューアーやエディターの判断になる。このように外挿が妥当かどうかは、一律の判断が難しい。

### **事例 4：台湾**

台湾では、実施する研究と同時に、その病院内でバリデーション研究を併せて実施していることが多い。データのアクセスが容易な自病院で両研究を実施していると考えられる。この場合も、PPV だけ計算されていた。

以上の事例より、以下の事項が示唆された。

- ・ 米国や台湾は、単・複数の病院の中でバリデーション研究を行い、その結果を発生源と類似する他の DB 研究に外挿している。
- ・ 日本でも、外挿の限界をよく踏まえた上で、米国や台湾と同様のアプローチを取ることが現実的な選択肢となる可能性がある。

## <PMDA>

### アウトカム定義のバリデーション研究実施計画書作成ポイント（案）

アウトカムバリデーション研究を促進するために、「アウトカム定義のバリデーション研究実施計画書作成ポイント（案）」を PMDA で作成した。

本資料は、一般的に記載すべき事項を網羅した計画書の作成において参考となり得る資料であり、薬剤疫学調査、製造販売後データベース調査等で用いるアウトカム定義のバリデーションに関する検討を促進し、本邦におけるデータベース調査の質の向上に繋がることを期待できる。各項目の記載ポイントは以下のとおり。

#### **検討の対象とする事象**

「入院を要する」等、臨床的観点から検討して事象を明確にする。

#### **研究の工程**

複数の医療機関が共通の理解のもと、計画的に検討を進めるため、主要なマイルストーンや時期を明確にする。

#### **研究実施体制**

複数の医療機関の役割分担や責任範囲等を明確にする。

#### **研究の目的**

PPV や感度等、アウトカム定義の妥当性を評価する項目を明確にする。

#### **研究に用いる医療情報**

DB の特徴を明確にするとともに、何を GS にするかも明確にする。

#### **研究で用いるデータ項目**

病名等をどのようなデータ項目で定義するのか明確にする。

#### **研究の方法**

研究プロセスだけでなく、臨床ガイドラインの変更影響等も振り返れるよう研究時期も明確にする。

## <質疑応答>

- アウトカムバリデーションの結果について
  - 例えば Sentinel の脳梗塞（IGIV 投与患者）の事例のように、高い PPV のアルゴリズムが見つからなかったような場合、研究に使用したデータベースではその集団およびそのアウトカムを使った研究ができないと判断され、後続の研究が行われない可能性がある。
  - PPV が低い場合は、どのように PPV を改善するか、定義を探索的に見直していく必要がある。
  - 公的研究費に基づく研究班では、バリデーション結果が期待どおりでなかった事例および考察をまとめているところで、近々公表する予定である。製販後 DB 調査の留意点を明らかにするという視点では、結果が期待どおりでなくとも考察を含めて共有していくことが必要と考える。
- アウトカムバリデーションの負担について
  - 複数の病院でアウトカムバリデーションを実施するためには、実施体制やプラットフォームの整備が重要である。日本でも徐々に整備されつつあるが、アウトカムそれぞれで異なる専門領域の医師の協力が必要となるため、理解を得ることが難しい状況にある。
  - 感度を算出するには、アウトカム定義を満たさない集団を抽出して判定する必要があり、製販後 DB 調査の安全性検討事項は発現率が低いものが多いので、多くの発現していない症例のカルテレビューをすることになり負担が膨大になってしまう。
  - アウトカムバリデーションに協力してくれる施設リストを作るのも一案だが、負担に対する論文等の成果が見合わないことから、積極的な協力施設は少ないと考える。まずはアウトカムバリデーションへの協力推進に向けた環境整備が必要である。
- アウトカムバリデーションの効率化について
  - データリンケージは真偽判定する医師の負担を減らすことができるので、検討を進めていく必要がある。データリンケージの留意点としては、リンク先のデータの網羅性と信頼性が必要という点である。
  - アブストラクターが各施設を回ってアブストラクションを行うことで、カルテレビューの医師負担を減らすことができるが、そのためには各施設での倫理審査委員会の承認が必要となる場合があると考えられる。
  - 電子カルテの入力情報の精度が高まれば、アウトカムバリデーションの必要性が低くなって医師の負担も減る。入力段階における作業の標準化や仕組みづくりの強化が必要である。

以上