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）

2022 年 11 月 22 日

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
医療情報活用部

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（以下、「本文書」という。）の利用に当たっての留意事項

・本文書は、PMDA が実施する薬剤疫学調査、製造販売後データベース調査（以下、「製販後 DB 調査」という。）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、その質の向上のために、一般的に記載すべき事項を参考としてまとめたものである。

・本文書は、下記の公的研究班での検討内容を参考に作成しているため、All possible cases の定義を用いた感度の検討※を想定した内容となっている。

  - 「厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）医療情報データベースの活用促進に関する研究班」

・実施するアウトカム定義のバリデーションの検討内容によっては、本文書で記載している事項が該当しない場合や、追加で記載すべき事項がある場合等が想定されることから、本文書の内容を参考に記載すべき事項の充足性については個別に検討が必要である。

※ All possible cases の定義を用いた感度算出については、日本薬剤疫学会作成の「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」報告書（https://www.jspe.jp/committee/pdf/validationtrr120180528.pdf）を参照すること。

表紙

アウトカム定義のバリデーション研究実施計画書

○○（研究の標題）

【○○（研究対象とする事象名）】

ver.○.○（版数）

yyyy 年 mm 月 dd 日（計画書確定/更新日）

○○（計画書作成機関名）

表紙には、実施予定の研究内容が端的に理解できるよう簡潔に記載する。

＜作成ポイント＞

記載に当たっては下記の内容が明確になるようにし、計画書改訂の際には、該当項目を更新する。

- 研究の標題
- 研究対象とする事象名
- 版数
- 計画書確定/更新日
- 計画書作成機関名

目次

1. 研究計画書更新履歴
2. 研究計画書の概要
3. 検討の対象とする事象
4. 用語の定義
5. 略語
6. 研究の工程
7. 研究実施体制
8. 研究の目的
9. 研究に用いる医療情報
10. 研究で用いるデータ項目
11. 研究の方法
12. 個人情報保護・倫理
13. 資金源・利益相反
14. 引用文献
15. 付録

上記の大項目を参考に、研究計画に応じて記載すべき項目を検討するとともに、必要に応じて小項目を作成して記載する。

＜作成ポイント＞

- 調査実施計画書に記載すべき事項は、研究内容によって異なることから、必要に応じて適切な章立てを検討する。
- 計画書には、引用や修正時の対応を考慮し、ページ番号を付記する。

1. 研究計画書更新履歴

ver	確定日/ 更新日	変更内容	変更理由
1.0			
X.X			

上記の例を参考に、研究計画段階における記録の管理及び保管、また確定後における変更過程の記録を目的とし、確定日/更新日、変更内容及び変更理由を記載する。

＜作成ポイント＞

計画書が確定した日付を記載し、確定後に変更が生じた場合には、以下を記載する。

- 確定/更新後の版数：版数更新の基準等は統一的な対応となるように予め検討が必要
- 確定日/更新日：研究実施責任者の了承を得た日
- 章番号、タイトルを記載の上、端的な変更内容：計画書の変更内容が理解できるように簡潔に記載
- 変更理由：変更が必要となった理由や背景を記載

2. 研究計画書の概要

本研究で対象とする医薬品リスク管理計画に記載の安全性検討事項 （製販後 DB 調査の評価項目で用いることを想定した研究である場合）	
検討の対象とする事象	
研究の目的	
研究実施機関名	
研究に用いる医療情報の概要	
対象期間（データ期間）	
対象集団	
検討する All possible cases の定義	
検討するアウトカム定義	
真のケースの判定 （判定方法、判定区分等）	
解析	

研究計画全体が端的に理解できるよう、上記の各項目の概要を簡潔に記載する。

＜作成ポイント＞

- 研究計画書の概要は、後述する計画内容と矛盾がないよう留意し、簡潔な記載とする。
- 上記は、感度算出の方法として All possible cases の定義を用いる場合を想定しているが、感度の検討方法が異なる場合等、研究計画によって記載内容等は適切に変更する必要がある。

3. 検討の対象とする事象

どのような事象を特定するためのアウトカム定義であるのかを、可能な限り具体化して記載する。

＜作成ポイント＞

- 検討の対象とする事象名の他、当該事象を選定した経緯及び選定理由を記載する。
- 検討の対象とする事象については、肺炎、心不全といった疾患の分類だけでなく、重症度等も含めて具体的に検討したい事象がどのような事象であるのか、臨床的観点から検討し、明確化する（例；入院を要する急性の動脈解離（解離性動脈瘤も含む））。
- 検討の対象とする事象を設定するに至った背景・理由についても記載する。
- 製販後 DB 調査で検討したアウトカム定義を用いることを想定している場合には、製販後 DB 調査の対象となる安全性検討事項、及び当該安全性検討事項とバリデーション研究にて対象とする事象との関係を明確化し、本研究の位置づけがわかるように記載する。

なお、検討の対象とする事象の明確化は、バリデーションで検討したアウトカム定義の適用範囲を明確化する観点からも重要となる。

4. 用語の定義

（アルファベット・五十音順）

用語	定義

計画書の内容を理解するに当たり、重要な用語及びその定義について記載する。

＜作成ポイント＞

- 標準的な専門書籍や学会等において用語が定義されている場合には、原則、それらを引用して記載する。
- 検討に際し、新たに作成した用語がある場合には必ず記載し、その用語の内容が容易に理解できるよう定義を明確に記載する。

5. 略語

（アルファベット・五十音順）

略語	正式用語

計画書の内容を理解するに当たり、計画書内で用いる全ての略語及びその正式用語を記載する。

＜作成ポイント＞

- 本文中において、略語の初出では必ず正式用語を記載し、括弧書きで略語を定義すること。

6. 研究の工程

研究の工程が明確となるよう、主なマイルストーン及びその予定時期を具体的に記載する。

＜作成ポイント＞

- アウトカム定義のバリデーション研究は、複数の機関による実施が想定され、関係者が共通の理解のもと、計画的に検討を進める必要があるため、それぞれの工程での実施内容及び終了時期等が明確になるよう記載する。
- マイルストーンとしては、例えば、計画の策定、研究の実施、結果の評価のような項目がある。
- 研究実施のスケジュールに大きな影響を及ぼす工程については、必要に応じて追加のマイルストーンとして設定することを検討する。

7. 研究実施体制

各関係機関で研究に関与する者やそれぞれの役割及び責任が明確となるよう記載する。また、複数の関係機関が研究に関与する場合には、関係機関間での関係性についても記載する。

＜作成ポイント＞

- 研究実施体制については、各機関ごとに関与する全員の氏名、所属及びその役割を記載し、役割別等で整理して記載する。
- 複数機関が研究に関与している場合には、関係機関間の関係性が明確となるよう、各機関の役割及び責任の範囲についても明示する。
- 記載に当たっては図表の利用も考慮する。

8. 研究の目的

研究の目的について、研究実施意義が明確となるよう記載する。

＜作成ポイント＞

- 検討の対象とする事象及び陽性的中度（Positive Predictive Value：以下、「PPV」という。）、感度等の作成するアウトカム定義の妥当性を評価する項目を含めて記載し、研究で何を明らかにしようとしているのかを簡潔に記載する。

9. 研究に用いる医療情報

9.1. All possible cases の定義及びアウトカム定義に用いる医療情報

医療情報データベース取扱い事業者の名称	
データベースに含まれる病院の特徴	
データソース	
データベースの規模	
データベースに格納されるデータの期間	
データベースのリンケージ	
各症例の追跡可能性	

上記を参考に、研究に用いる医療情報データベース等の特徴を記載する。

＜作成ポイント＞

- 各項目では、下記のような内容を記載する。
  - 医療情報データベース取扱い事業者の名称：データベースの運営事業者等の名称
  - データベースに含まれる病院の特徴：開設者別（大学病院、クリニック等）、機能別分類等
  - データソース：研究に用いるデータベースを構成する情報源（レセプトデータ、DPC データ、電子カルテデータ等）
  - データベースの規模：研究に用いるデータベースに格納されるおおよその人数及びその規模が特定された時期（時点）
  - データベースに格納されるデータの期間
  - データベースのリンケージ：複数のデータベースをリンケージする場合はリンケージ方法を記載
  - 各症例の追跡可能性：データベース内で各症例の医療情報が追跡可能な範囲、追跡不可能な場合がどのような場合であるか

なお、上記は、感度算出の方法として All possible cases の定義を用いる場合を想定しているが、感度の検討方法が異なる場合等、研究計画によって記載内容等は適切に変更する必要がある。

9.2. 真のケースの判定に用いる医療情報

結果を解釈する上で特に重要な情報であるため、真のケースの判定にどのような情報を利用したのかが明確となるよう記載する。

＜作成ポイント＞

- 下記の情報を含めて記載する。
  - 真のケースの判定を実施する機関名及びその選定理由（規模、特徴）
  - 真のケースを判定する際に用いる医療情報の種類（診療録、画像検査結果等）

なお、研究実施機関が複数あり、研究実施機関ごとに用いる医療情報が異なる場合には、研究実施機関別に項立てして記載する。

10. 研究で用いるデータ項目

研究で用いる全てのデータ項目について名称、コード等が明確となるよう記載する。

＜作成ポイント＞

- 結果を解釈する上で重要な情報となるため、関連するデータが漏れなく記載できているかを確認する。
- 研究で用いる全てのデータ項目名を、データベースに含まれるテーブルごとに列記し、コードの場合はコードの種類を併記する（例；病名コード（ICD-10 コード））。
- 本事項は、必要に応じ、付録として添付する等の対応でも差し支えない。

11. 研究の方法

11.1. 研究の流れ

本研究は以下の流れで実施する。

（例）

① 研究対象集団の特定

② All possible cases の定義に該当したケース数の集計

③ All possible cases の定義に該当した症例を対象とした真のケースの判定

④ アウトカム定義に該当したケース数の集計

⑤ 各アウトカム定義の PPV 及び感度の算出

等．．．

［研究の流れ（図を適宜挿入）］

上記を参考に、研究の流れが容易に理解できるよう、主な検討プロセスについて記載する。

＜作成ポイント＞

- 研究の流れについて、図表等も適宜利用しながら、フローチャートや箇条書き等で記載する。
- 実施可能性を検討するための事前研究等を予め実施している場合には、本研究との関連性が明確になるよう、事前研究の実施も含めて記載する。

11.2. 対象期間（データ期間）

アウトカム定義について、検討したデータの対象期間を記載する。

＜作成ポイント＞

- 研究に用いる医療情報の対象期間（データ期間）を記載する。
- いつの時点のデータに基づき検討されたのかが明確となるよう、データ期間だけでなく、データ抽出日を記録できるような計画とする。

データ期間やデータ抽出日を明確にしておくことで、過去に作成されたアウトカム定義等、バリデーション結果の利用可能性の検討、医療環境が大きく変化した場合のアウトカム定義のバリデーションの再実施の必要性等を適切に検討できるようになる。

11.3. 対象集団

研究の対象となった集団について記載する。特に特定の背景を有する集団と一般集団のどちらを対象としたのかが明確となるように、理由とともに記載する。

＜作成ポイント＞

- アウトカム定義を構成する条件が特定の背景を有する集団と一般集団で差異があるか否かを検討し、対象集団の選択理由についても根拠とともに記載する。
- 基本的には一般集団を対象として実施することが推奨されるが、対象とするアウトカムの臨床的特徴から一般集団での検討が適切ではない場合等には、検討の対象集団を限定する必要がある。その場合には、対象集団の定義及びその特定方法、集団を限定することが適切と考えた理由についても記載する。

11.4. 定義

11.4.1. 対象集団の定義

研究で対象となる最大の集団を特定するための条件について列記するとともに、それらの条件をどのように組み合わせるのかについても記載する。

＜作成ポイント＞

- 「対象集団の定義」は、対象期間（データ期間）にバリデーションを実施する実施医療機関での症例数を特定するための定義である。
- 集団を特定するために用いる全ての条件を記載の上、それぞれの条件の内容として、使用するデータソースの項目及び期間の定義（開始日、終了日の条件）を明確に記載する。
- 前項に記載の各条件名で組み合わせた対象集団の定義を記載する。

最大の対象集団を把握できれば、All possible cases に基づき特定された集団の一般化可能性等を考察する上で有用である。

11.4.2. All possible cases の定義及びアウトカム定義

全ての真のケースが含まれると想定される All possible cases 及びアウトカムが発現した症例を医療情報データベース上で特定するための条件について、具体的かつ明確に記載する。

＜作成ポイント＞

- アウトカム定義に含める条件について、下記が明確となるよう記載する。なお、各条件で用いるコードリストも記載が必要であるが、分量が多くなる場合等には、付録として添付する。
  - ➢ 使用するデータソースの項目
  - ➢ ICD-10 コード等のコードを使用する場合には、分類（目名称等）やそのコードが示す内容（傷病名に関しては、疑い病名や DPC の傷病名区分（主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、医療資源を 2 番目に投入した傷病名、入院時併存傷病名、入院後発症傷病名）のうち含める項目を記載する等）
  - ➢ 臨床検査値を定義に用いる場合には、検査名及びその基準となる検査値（例；〇〇以上、〇〇未満等）
  - ➢ アウトカム定義で特定されたアウトカムの発現日（index date）とする日付の定義
- アウトカム定義の設定根拠を記載した上で、作成したそれぞれのアウトカム定義について、用いる条件及びその組み合わせ並びに条件間の時間関係が明確となるよう表等を用いてわかりやすく記載する。

All possible cases の定義を用いる場合は、All possible cases の定義の設定根拠を説明した上で、定義に含める条件について上記と同様に記載する。

11.5. 真のケースの判定

アウトカム定義に該当した症例が、臨床的に真にアウトカムを発現しているか否かを判定するための方法や判定基準を記載する。

11.5.1. 本研究において真偽判定の判定対象とする症例の選定

研究での対象集団のうち、どのような集団の範囲を真偽判定の対象とするのか、その特定方法、判定症例数の設定根拠等を記載する。

＜作成ポイント＞

- 判定症例の選定にランダムサンプリング等を実施するか、設定された症例数で十分に評価可能であるか等について、その理由が明確となるよう記載する。

11.5.2. 真のケースの判定基準

研究での対象集団のうち、どのような症例を真のケースとするのか、具体的な判定基準や判定方法を記載する。

＜作成ポイント＞

記載に当たっては、下記が明確になるようにする。

- 判定基準の設定根拠（参照としたガイドライン、教科書等）
- 同一症例が複数の index date を持つ場合、判定において対象とする index date
- 判定に際し、各症例の参照する医療情報の期間

なお、判定票は、必要に応じ、付録として添付することでも差し支えない。

11.5.3. 真のケースの判定者

真のケースをどのように判定するのか、関与する判定者の要件や判定の手順等を具体的に記載する。

＜作成ポイント＞

記載に当たっては、下記が明確になるようにする。

- 判定者の選定基準（専門医か否か等の判定者の臨床経験や必要となる専門性）
- 判定者の人数
- 複数の判定者間で判定が異なった場合の対処法（判定者間で協議する等）
- 複数の機関で判定を実施する場合には、施機関別に項立てして記載する。

11.6. 解析

解析として実施する内容について、その方法等を項目ごとに記載する。なお、下記では、典型的な例として、主に PPV 及び感度を指標とした場合を記載しているが、その他の指標である陰性的中度や特異度についても同様に記載を検討する。

11.6.1. ケース数の集計

検討の対象となった集団の症例数又はケース数は、結果を解釈する上で重要な情報であるため、その集計方法を具体的に記載する。

＜作成ポイント＞

- 記載に当たっては、対象集団の症例数、All possible cases のケース数、アウトカム定義に該当するケース数が明確となるようにする。
- 同一患者が複数回ケースとなる場合には、解析対象とする index date 等、特記事項があれば記載する。

11.6.2. Kappa 係数の算出

判定の一致度を評価するため、Kappa 係数を算出し、その方法について記載する。

＜作成ポイント＞

- Kappa 係数の算出式、算出に用いるプログラム名等を記載する。

11.6.3. アウトカム定義の PPV 及び 95%信頼区間の算出

アウトカム定義に該当する判定対象 Possible cases に対する真のケースの割合を明確にするため、PPV を算出し、その方法について記載する。

<作成ポイント>

- PPV は、アウトカム定義ごとに算出し、複数機関で検討している場合には、全医療機関合計での PPV だけではなく、機関ごとの PPV についても算出する。
- 真のケースとして特定された臨床的特徴を明らかにするため、全機関及び各機関ごとに下記の集計も考慮する。
  - ➢ 性別、年齢、あるいはアウトカム定義に用いた因子（病名、医薬品、検査等）等の背景因子別での PPV
  - ➢ その他のケース（真のケースではない）と判定された判定理由
- 医療機関間や背景因子間での結果の比較を実施する旨についても、計画書上で明記する。

11.6.4. アウトカム定義の感度及び 95%信頼区間の算出

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明確にするため、感度を算出し、その方法について記載する。

<作成ポイント>

- 感度は、アウトカム定義ごとに算出し、複数機関で検討している場合には、全医療機関合計での感度だけではなく、各機関ごとの感度についても算出する。

12. 個人情報保護・倫理

12.1. 倫理審査委員会

当該アウトカム定義のバリデーション研究における倫理的配慮及び関連する対応について記載する。

＜作成ポイント＞

- 研究の実施に際し、遵守する倫理指針を明記する。
- 各研究実施機関ごとの倫理審査委員会名、承認番号等を記載する。

12.2. インフォームド・コンセントを受ける手続等

研究実施において順守する倫理指針及びそのガイダンスに従い、必要事項を記載する。

＜作成ポイント＞

- 複数の機関が関与し、研究上の役割が異なる場合（研究代表機関か、分担機関か等）には、各機関ごとに役割や遵守する事項が明確になるよう記載する。
- インフォームド・コンセントに関連する作業について、どのような手続を行うのか等を具体的に記載する。

13. 資金源・利益相反

13.1. 資金源

研究がどのような研究費に基づき実施されたのか、その資金源が明確になるよう記載する。

13.2. 利益相反

研究実施において順守する倫理指針及びそのガイダンスに従い、利益相反の管理状況が明確となるよう記載する。

＜作成ポイント＞

- 資金源、利益相反等を明記する必要がある場合には、資金源名、利益相反等の管理状況について記載する。

14. 引用文献

（例）

1. 著者名、タイトル、雑誌名、巻番号、ページ、公表年
2.
3.

等．．．

上記の例を参考に、計画書の記載に関して重要な事項については、適切な論文、ガイドライン等を文献として引用し、引用した文献については明確となるよう、一覧化して記載する。

＜作成ポイント＞

- Vancouver style 等、一般的に汎用されている形式で記載し、文献番号についても引用順等の一定の規則に基づき記載する。
- 本文中でも、括弧書き、上付き文字等の一定の規則に従い文献番号を記載して、引用との対応が明確になるよう記載する。

15. 付録

（例）

付録1　研究で用いるデータ項目

付録2　コードリスト

付録3　真のケースを判定するための判定票

等．．．

上記の例を参考に、計画書に添付する資料については、必要に応じて付録とし、添付すべき付録については明確になるよう、一覧化して記載する。

＜作成ポイント＞

- 付録番号は、参照順等の一定の規則に基づき統一的に付与し、付録名については、関連が明確となるよう配慮しつつ簡潔なものとする。