

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

報告書説明会

プログラム

14:00

開会の辞 (小出)

14:05

報告書の概要 (岩上)

14:20

教科書・ガイドライン (宮崎)

14:40

レビューした文献の紹介 (久保田)

15:00

バリデーション研究の方法 (岩上)

15:20-15:40

休憩

15:40

DPCデータとDPCレセプト (今井)

15:55

大規模コホート研究におけるバリデーション研究 (後藤)

16:10

北欧におけるレコードリンケージ (今井)

16:20

匿名加工(医療)情報とバリデーション研究 (小林)

16:35-17:25

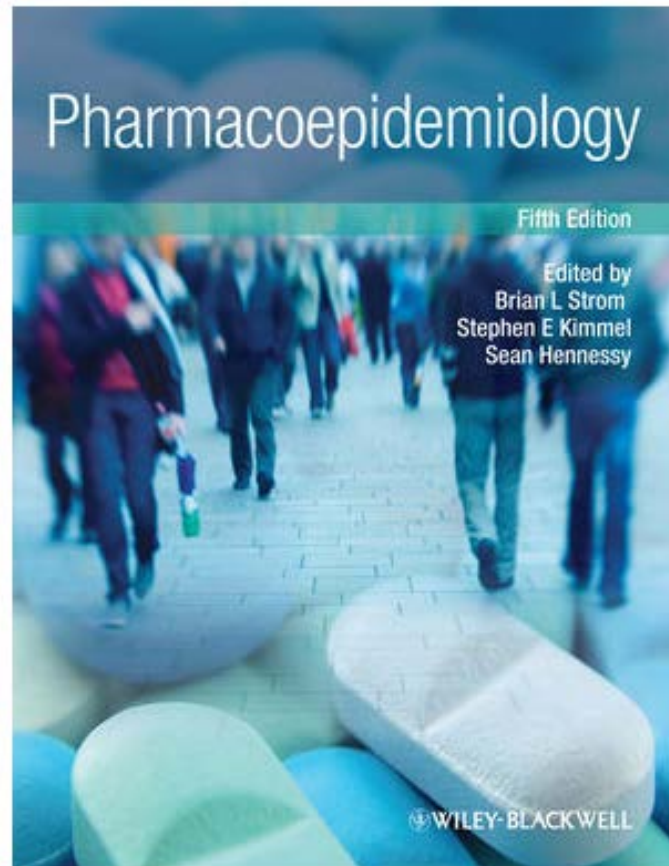
質疑応答 (タスクフォースメンバー)

17:25

閉会の辞 (久保田)

確認した教科書

Pharmacoepidemiology, 5th Edition (Brian L. Stromら)



PART I

Introduction

PART II

The Role of Pharmacoepidemiology in Different Sectors

PART III

Sources of Data for Pharmacoepidemiologic Studies

PART IV

Selected Special Applications of Pharmacoepidemiology

(Chapter 41)

Validity of Pharmacoepidemiologic Drug and Diagnosis Data

Suzanne L. West, Mary Elizabeth Ritchey, and Charles Poole

PART V

Selected Special Methodologic Issues in Pharmacoepidemiology

PART VI

Conclusion

教科書における記載の要約

①バリデーション研究に関して

✓用語の正しい使用

ゴールドスタンダードではない方法/情報源と比較した結果は「バリデーション（研究）」とは呼ばない。

✓ゴールドスタンダードの選択

（バリデーション研究の先にある最終目的となる）研究のリサーチクエスション、比較する2つのデータソースそれぞれで利用可能な情報、他のデータソースの利用可能性等を考慮

ゴールドスタンダード

（教科書による定義）他と比較し明らかに優れている方法/情報源

ゴールドスタンダードとする情報源

（参考：PMDAのガイドライン）信頼性が確立されているレジストリのデータや診療録等を適切な手順で評価した結果

教科書における記載の要約

①バリデーション研究に関して

**✓ベストプラクティスには、2つのデータセットを正確に
リンケージする情報が必要不可欠（例：診療記録番号）**

《レコードリンケージの方法に関して》

Deterministic linkage

2つ（以上）のファイルに共通で存在する1つ以上の個人固有の識別子（社会保障番号、住民登録番号、姓名等）を用いてマッチングさせる方法。単独あるいは複数のマッチングに利用した識別子の全てが一致した場合にだけ同一個人とみなす。

Probabilistic linkage

複数の識別子を用いてマッチングさせる方法であり、全ての識別子が一致する必要はない。

教科書における記載の要約

②妥当性を測定する指標について

- ✓感度と特異度を重要視しつつ、感度・特異度・陽性的
中度・陰性的中度の4指標を算出できるようデザインす
ることが理想的である。
- ✓また、これらの指標のうち、いずれの指標が最も重要
な指標であるかは、研究のセッティングにより変わる

		ゴールドスタンダードの定義 を満たすか（真のケースか）			
		Yes	No	合計	
アウトカムの定義 を満たすか （陽性のケースか）	Yes	a（真の陽性）	b（偽陽性）	a+b	陽性的中度(PPV) =a/a+b
	No	c（偽陰性）	d（真の陰性）	c+d	陰性的中度(NPV) =d/c+d
	合計	a+c	b + d	a+b+c+d	
		感度=a/a+c	特異度=d/b+d		

教科書における記載の要約

②妥当性を測定する指標について

- ✓同じ感度・特異度であっても、それらが研究結果に与えるバイアスの程度は、研究集団における曝露の割合等の影響を受ける。
- ✓従って、これらの指標の絶対値はあまり意味が無く、究極の基準は効果の測定に影響するバイアスの程度である。

教科書における記載の要約

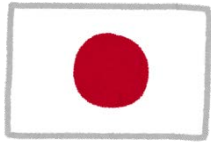
②妥当性を測定する指標について

- ✓ 真のオッズ比(OR)：3.0、ケース・コントロール：各1,000例
- ✓ 曝露の測定への妥当性尺度：
 - 感度：（ケース）0.9、（コントロール）0.8
 - 特異度：（ケース）0.95、（コントロール）0.99

ソース集団（およびコントロール）の曝露割合 = 10%				ソース集団（およびコントロール）の曝露割合 = 90%			
真)				真)			
	曝露	非曝露			曝露	非曝露	
Case	250	750		Case	964	36	
Control	100	900		Control	900	100	
OR = 3.0				OR = 3.0			
測定値)				測定値)			
	曝露	非曝露			曝露	非曝露	
Case	262	738		Case	869	131	
Control	89	911		Control	721	279	
OR = 3.6				OR = 2.6			

確認したガイドライン

バリデーション研究に関する記載があったもの



医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価
における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン
(平成26年3月31日：PMDA)



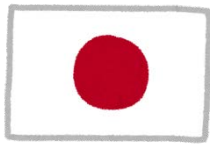
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP):
Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3)
(Oct 2017 : EMA)



Best Practices for Conducting and Reporting Pharmaco-
epidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data
(May 2013 : FDA)

確認したガイドライン

①バリデーション研究に向けた考え方（必要性）



研究に用いる曝露やアウトカム等の定義の正確性を評価するために、バリデーション研究を実施することを基本推奨する。特に診療報酬データの傷病名コードのみでアウトカムを定義する場合には、バリデーション研究が必要となることがある。



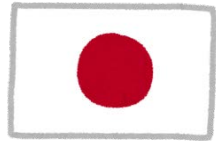
利用するデータベースが、研究で求められる程度の詳細で正確な情報を有していない場合、カルテに戻り診断名の確認を考慮する。



ICDのようなコードに基づくアウトカム定義での陽性的中度の評価は、データソースからそのコードを持つ症例の全て、もしくはサンプルを抽出し、その症例が本当にそのコードされたイベントを経験したか確認するために、その症例の一次医療データ（通常はカルテ）をレビューする。

確認したガイドライン

②妥当性を測定する指標について



- ✓ 感度、特異度：バリデーション研究の対象とした集団の特性の構成に影響されない指標値である。しかし、実施可能性の観点から多くの場合、陽性的中度しか求められないことも多い。
- ✓ 陽性的中度：研究のために用いる特定のデータベースと定義に特異的な指標値である。しかし、研究に使用するデータの対象者が連結不可能匿名化されている場合等は、診療録等の情報を入手し妥当性の判定を行うことができないため、他のデータベースで同様の定義に関して実施したバリデーション研究の結果を参考にすることもある。



- ✓ （特筆すべき記載事項無し）



- ✓ 研究のデザインにおいて、研究者は選択した臨床アウトカムの妥当性が検証されているかを確認すべきである。具体的には、臨床的に適切なアウトカム定義を確立し、その定義の陽性的中度を評価する。
- ✓ 感度も重要であり、たとえば、あるアウトカム定義が高い陽性的中度を示しても、もしそのアウトカムが臨床的な関心をあまり引かず、それゆえ見逃されるのであれば、感度は低くなりうる。

確認したガイドライン

③研究プロトコールに記載すべき事項



- ✓ 対象集団、曝露、アウトカム、または共変量等の各種定義に対するバリデーション研究について、予定も含めた実施の有無について記載（実施する場合はその研究の計画等を添付、実施しない場合にはその理由を記載）。
- ✓ 既存のバリデーション研究の結果を利用する場合には、そうすることが適切だとした理由を記載し、参考とした資料を研究実施計画書に添付する。



- ✓ 利用するデータソースに含まれる記録やコーディングの妥当性に関するあらゆる情報
- ✓ 診断名のバリデーションのための専門家委員会の関与の有無
- ✓ 品質管理に関して、エンドポイントのバリデーションを含めたデータの質を確認する方法や手順



- ✓ アウトカムや他の研究因子（例えば、曝露、重要な共変数、選択／除外基準）の妥当性検証の実施可能性
- ✓ 選択したデータベースで実施されたアウトカムに関するバリデーション研究を含むあらゆる関連論文とその詳細（集団、データベースや時期及びその性能特性など）
- ✓ 事前のアウトカムのバリデーションが無い研究では、研究者が使用したアウトカム定義を適切と考えた根拠

確認したガイドライン

③研究プロトコールに記載すべき事項

バリデーションの記載要領

- ✓ 調査で設定した全ての定義について、バリデーションスタディに関する既存の研究報告の有無及びその概要、及びバリデーションスタディ実施予定の有無を記載すること。
- ✓ バリデーションスタディが求められる対象として、対象集団の定義、曝露の定義、アウトカムの定義、共変量等が挙げられるが、特にアウトカムの定義については、既存の研究報告の有無及びバリデーションスタディの実施の有無について明記すること。
- ✓ バリデーションスタディを実施する場合は、計画の概要を記載するか、実施計画書等を付録とすること。付録とする場合、本章にはその旨を記載すること。
- ✓ バリデーションスタディを実施しない場合は、実施しない場合であっても適切な調査が実施可能と判断した理由を記載すること。
- ✓ 既存のバリデーションスタディの結果を利用してアウトカム等を定義する場合には、そのバリデーションスタディの結果を利用することが適切な理由及びバリデーションスタディの結果を記載するとともに、参考とした資料を付録とすること。



（製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領より）

確認したガイドライン

③研究プロトコールに記載すべき事項

✓ 既存の研究報告の確認方法

FDAミニセンチネルのバリデーション研究の方法に関するsystematic reviewで使われた検索式を参考に

有害事象に関わる研究や、アウトカム測定の妥当性に関する情報を含んでいると考えられる研究を特定する用語（例：Pharmaceutical preparations/adverse effects、validation studiesなど）

AND

アメリカやカナダで実施されたAdministrative (claims) databaseを用いた研究を特定する用語（例：ICD-10、Kaiserなど）

NOT

Administrative (claims) dataを用いていない研究であることが想定される用語（例：Clinical Trialなど）

AND

興味のあるアウトカムを特定するための詳細用語（例：CVA/TIA、心不全など）

詳細は、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 第6回会議 (2017.01.10) 小出先生の資料を参照下さい。

(活動報告サイト) http://www.jspe.jp/committee/020/0271_1/

まとめ

✓「バリデーションは重要である」という考えは共通

引用）教科書を執筆した筆者らによる緒言

Epidemiologists have become so enamored with statistical analysis of the data that they have paid too little attention to the validity of the raw data being analyzed with these sophisticated techniques.

✓各規制当局によるガイドラインにおいて「研究プロトコールにバリデーションに関する一定の記載を求める」こともまた共通

✓一方で、そのための研究方法や結果の解釈等についての包括的な記述は確認できなかった。

確認したガイドライン一覧

1. [医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン](#)
2. [製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領](#)
3. [Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data](#)
4. [Guideline on good pharmacovigilance practices \(GVP\): Module VIII – Post-authorisation safety studies \(Rev 3\)](#)
5. [Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies](#)
6. [ENCePP: Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology \(Revision 5\)](#)
7. [Guidelines for Good Database Selection and use in Pharmacoepidemiology Research](#)
8. [GPS – Good Practice in Secondary Data Analysis: Revision after Fundamental Reworking](#)
9. [Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices \(GPP\)](#)
10. [A Checklist for Retrospective Database Studies — Report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases](#)
11. [Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide](#)
12. [The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data \(RECORD\) Statement](#)