

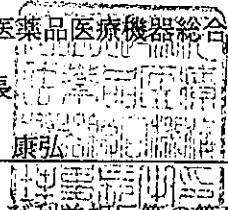
令和4年3月8日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 (独) 医薬品医療機器総合機構

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 藤原 康弘



次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医療情報活用部 ・ 部長

(氏名・フリガナ) 宇山 佳明 ・ ウヤマ ヨシアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	(独) 医薬品医療機器総合機構	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年5月6日

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 中山 雅晴・ナカヤマ マサハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究の実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月8日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石橋 達朗

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学病院・教授

(氏名・フリガナ) 中島 直樹 (ナカシマ ナオキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年 5月 13日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中山 俊憲

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院 企画情報部・准教授

(氏名・フリガナ) 鈴木 隆弘・スズキ タカヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学大学院医学研究員 倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年4月1日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立大学法人 香川大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 寛 善行

次の職員の(令和)4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医療情報部 教授

(氏名・フリガナ) 横井 英人 (ヨコイ ヒデト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	香川大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 3月 30日

厚生労働大臣 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 兒玉 浩明

(公印省略)

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 教授

(氏名・フリガナ) 安西 慶三 (アンザイ ケイゾウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	佐賀大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 一般社団法人徳洲会大阪本部

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 安富祖 久明

次の職員の令和 3 年度厚生労働科学研究費／厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業

2. 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬剤部・薬剤部長

(氏名・フリガナ) 野村浩子・ノムラヒロコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳洲会グループ共同倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 浜松医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 教授
 (氏名・フリガナ) 木村 通男 (キムラ ミチオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

(令和) 4年 5月 9日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 北里大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 島袋 香子

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 医療情報データベースの活用推進に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 北里大学メディカルセンター・情報管理センター・顧問
(氏名・フリガナ) 村田 晃一郎 (ムラタ コウイチロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北里大学メディカルセンター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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推進に関する研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇山 佳明

令和 4 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告		
医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	1
宇山 佳明		
II. 分担研究報告		
1. 医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	6
中山 雅晴		
2. 医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	12
中島 直樹		
3. 医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	25
鈴木 隆弘		
4. 医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	27
横井 英人		
5. 医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	30
安西 慶三		
6. 医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	33
野村 浩子		
7. 医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	35
木村 通男		
8. 医療情報データベースの活用推進に関する研究	-----	40
村田 晃一郎		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	43

令和3年度 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)
総括研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究代表者 宇山佳明・医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 部長

研究要旨：

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。

検討したテーマのうち、「動脈解離」については、実用化可能なアウトカム定義を作成することができ、得られた結果の各拠点のPPVの差の要因等を検討し、報告書に纏めた。「甲状腺機能低下症」、「間質性肺炎」及び「ケトアシドーシス」については、複数拠点での結果が得られており、今後さらなるアウトカム定義の改良や拠点間のPPVの差異の要因等を検討することで、実用化可能なアウトカム定義の作成が可能と考えられた。「悪性腫瘍」等のその他の検討テーマについては、All possible casesの定義等を作成することができ、これらの進展を踏まえ、アウトカム定義の作成に向けた複数拠点での更なる検討が必要であると考えられた。

中山 雅晴
国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 医学情報学分野 教授
中島 直樹
国立大学法人九州大学 大学病院 教授
鈴木 隆弘
国立大学法人千葉大学医学部附属病院 企画情報部准教授
横井 英人
国立大学法人香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授
安西 慶三
国立大学法人佐賀大学医学部 教授
野村 浩子
一般社団法人徳洲会大阪本部、医療法人徳洲会大阪本部 薬剤部 薬剤部長
木村 通男
国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院 医療情報部 教授
村田 晃一郎
学校法人北里研究所 北里大学メディカルセンター 医療情報管理センター 顧問

スで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。MID-NET[®]は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」（日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業）（以下「先行研究」という。）において、MID-NET[®]を対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し All possible cases の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベース

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベー

の活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。

研究の流れは以下のとおりである。

- 1) 複数拠点で検討対象とする All possible cases の定義及びアウトカム定義の検討
- 2) 評価基準の作成
- 3) 対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4) 機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5) 各アウトカム定義について、陽性的中度（以下「PPV」という。）及び感度の算出並びに評価
- 6) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

（倫理面での配慮）

PMDA 及び医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して行った。

C. 研究結果

2016～2018 年に承認された医薬品等の医薬品リスク管理計画に記載されている安全性検討事項のうち、件数が上位であった事項又は安全対策上の必要性が高いと考えられる事項から、MID-NET[®]協力医療機関の統合データソースに格納されたデータに基づきアウトカム定義を作成可能であると考えられる「動脈解離」、「甲状腺機能低下症」、「間質性肺炎」、「ケトアシドーシス」、「急性膵炎」、「悪性腫瘍」をテーマとして選定した。

方法としては、教師あり機械学習（Gradient Boosting Decision Tree、以下「GBDT」という。）に基づくアウトカム定義の作成及び臨床ガイドライン等に基づくアウトカム定義の作成の他、「悪性腫瘍」の検討においては、真偽判定のゴールドスタンダードとして、がん登録データ（参考：国立がん研究センターがん情報サービス web ページ https://ganjoho.jp/reg_stat/can_reg/index.html）を用いる際の具体的な判定手順についても検討した。妥当性の評価は、PPV 及び感度を主な指標として複数の拠点で実施した。

「動脈解離」については、臨床ガイドライン等及び GBDT に基づき設定したアウトカム定義について、複数拠点での検討を実施した結果、PPV は 38.25～75.32%、感度は 61.83～96.95%であり、拠点間の差異の要因等についても検討した。

「甲状腺機能低下症」については、対象とする事象を「薬物治療を要する甲状腺機能低下症のうち、臨床所見の有無を問わず臨床検査値異常が認められる症例」とし、臨床ガイドライン等に基づき 14 種類のアウトカム定義を作成した。当該定義について複数拠点での検討を実施した結果、PPV は 28.51～100.00%、感度は 38.71～100.00%であった。また、これらの結果を踏まえ、GBDT による改良型アウトカム定義の検討を開始した。

「間質性肺炎」については、対象とする事象を「治療を要する間質性肺炎（ただし、放射線肺炎、放射線性肺線維症は除く）」とし、臨床ガイドライン等に基づき 7 種類のアウトカム定義を作成した。当該定義について複数拠点での検討を実施した結果、PPV は 54.30～100.00%、感度は 6.82～76.52%であった。

「ケトアシドーシス」については、臨床的ガイドライン等に基づき設定したアウトカム定義に関する複数拠点での検討を実施した結果を踏まえて、GBDT による改良型アウトカム定義を 2 種類作成した。当該定義について、複数拠点での検討を実施した結果、PPV は 81.89～88.24%、感度は 70.87～81.89%であった。

「急性膵炎」については、1 拠点でカルテレビューによる真偽判定を実施した。その結果を踏まえて、All possible cases の定義及び妥当性の高いアウトカム定義の作成に関し、実施可能性の観点から、複数拠点での探索的な検討を実施した。

「悪性腫瘍」については、全ての悪性腫瘍を対象とした場合における真偽判定の具体的な手順を検討し、GBDT による改良型アウトカム定義を作成した。

D. 考察

「動脈解離」については、GBDT の結果を踏まえ、大動脈解離の治療等に注目して必要な条件を組み合わせることで PPV 及び感度の高い定義を作成できた。なお、拠点間の PPV に差異が認められた定義があったが、その差異は、検査実施のために入院したが翌日に退院したような症例数等が拠点間で異なっていたことが要因の一つとして考えられた。

「甲状腺機能低下症」については、臨床的ガイドライン等に基づき作成したアウトカム定義において、検体検査の条件を組み合わせることでより PPV の高い定義を作成することができたが、拠

点間の PPV に差異が認められた定義がある。今後、GBDT による改良型アウトカム定義を作成し、当該定義について複数拠点で実施する結果も踏まえ、拠点間の差異の要因検討等を実施する必要があると考えられた。

「間質性肺炎」及び「ケトアシドーシス」については、検体検査の条件を組み合わせることにより、PPV の高いアウトカム定義を作成することができたが、拠点間の PPV に差異が認められた定義があるため、今後、その差異の要因検討等を実施する必要があると考えられた。

「急性膵炎」については、アウトカム定義が対象とする事象をより具体化したことで、実施可能性の高い All possible cases の定義を作成することができたと考えられた。今後、カルテレビュー数を増やして、GBDT による改良型アウトカム定義の作成及び複数拠点における検討を進めることが適切と考えられた。

さらに、「悪性腫瘍」については、がん登録データの特徴を理解した上で、全ての悪性腫瘍を対象としたアウトカム定義で特定可能な悪性腫瘍について、除外対象や研究における制限なども理解した上で明確化しておくことが必要と考えられた。

E. 結論

「動脈解離」については、実用化可能なアウトカム定義を作成することができた。また、「甲状腺機能低下症」、「間質性肺炎」及び「ケトアシドーシス」については、作成したアウトカム定義の複数拠点での結果が得られたため、今後さらなるアウトカム定義の改良や拠点間の PPV の差異の要因等を検討することにより、実用化可能なアウトカム定義の作成が可能と考えられた。その他のテーマについても、All possible cases の定義の作成等ができ、課題を明確化することができ、複数拠点での検討等をさらに進めることが必要である。

F. 健康危険情報：

なし

G. 研究発表：

1. 論文発表

1. Nakayama M, Inoue R. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Heart Failure Using a National Clinical Information Database in Japan. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2021; 281: 243-247. DOI: 10.3233/shti210157.
2. 中山雅晴, 永島里美, 大江和彦, 山下暁士, 白鳥義宗, 山下貴範, 中島直樹, 堤英樹, 東海林晋, 窪田成重, 厚生労働省標準規格 SS-MIX2 標準化ストレージのデータ品質改善の試み, *医療情報*

学 2021 年 41 巻(Suppl), 975-977.

3. 中山雅晴, 宋翀, SS-MIX2 データを活用するための FHIR®ベース PHR の開発, *医療情報学* 2021 年 41 巻(Suppl), 370-371.
4. Toyoshi Inoguchi, Tasuku Okui, Chinatsu Nojiri, Erina Eto, Nao Hasuzawa, Yukihiro Inoguchi, Kentaro Ochi, Yuichi Takashi, Fujiyo Hiyama, Daisuke Nishida, Fumio Umeda, Teruaki Yamauchi, Daiji Kawanami, Kunihisa Kobayashi, Masatoshi Nomura, Naoki Nakashima, A Simplified Prediction Model for End-stage Kidney Disease in Patients With Diabetes, *Scientific Reports*, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1440453/v1>, doi:10.21203/rs.3.rs-1440453/v1, 2022.03.
5. Hajime Nagasu, Yuichiro Yano, Hiroshi Kanegae, Hiddo J.L. Heerspink, Masaomi Nangaku, Yosuke Hirakawa, Yuka Sugawara, Naoki Nakagawa, Yuji Tani, Jun Wada, Hitoshi Sugiyama, Kazuhiko Tsuruya, Toshiaki Nakano, Shoichi Maruyama, Takashi Wada, Kunihiro Yamagata, Ichiei Narita, Kouichi Tamura, Motoko Yanagita, Yoshio Terada, Takashi Shigematsu, Tadashi Sofue, Takafumi Ito, Hirokazu Okada, Naoki Nakashima, Hiromi Kataoka, Kazuhiko Ohe, Mihoko Okada, Seiji Itano, Akira Nishiyama, Eiichiro Kanda, Kohjiro Ueki, Naoki Kashihara, Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database, *Diabetes Care*, 44(11): 2542-2551, doi:10.2337/dc21-1081, 2021.11.
6. Haruei Ogino, Hiromu Morikubo, Keita Fukaura, Tasuku Okui, Sean Gardiner, Naonobu Sugiyama, Noritoshi Yoshii, Tsutomu Kawaguchi, Haoqian Chen, Edward Nonnenmacher, Soko Setoguchi, Naoki Nakashima, Taku Kobayashi, Validation of a claims-based algorithm to identify cases of ulcerative colitis in Japan, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi:10.1111/jgh.15732, 2021.10.
7. Tasuku Okui, Masayuki Ochiai, Naoki Nakashima, An Association between Maternal Occupations and Low Birth Weight Infants in Japan from 1995 to 2015, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15), 8040; doi:10.3390/ijerph18158040, 2021.07.
8. Toyoshi Inoguchi, Yasunobu Nohara, Chinatsu Nojiri, Naoki Nakashima, Association of serum bilirubin levels with risk of cancer development and total death, *Scientific Reports*, doi:10.1038/s41598-021-92442-2, 2021.06.
9. Takanori Yamashita, Rieko Izukura, Naoki Nakashima, Performance Verification of a Text Analyzer Using Machine Learning for Radiology Reports Toward Phenotyping, *Innovation in Medicine and Healthcare*, 242:171-182,

doi:10.1007/978-981-16-3013-2_14 ,2021.06.

10. Masatoshi Tanigawa, Mei Kohama, Takahiro Nonaka, Atsuko Saito, Ado Tamiya, Hiroko Nomura, Yoko Kataoka, Masanobu Okauchi, Takashi Tamiya, Ryusuke Inoue, Masaharu Nakayama, Takahiro Suzuki, Yoshiaki Uyama, Hideto Yokoi, Validity of identification algorithms combining diagnostic codes with other measures for acute ischemic stroke in MID-NET®. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 31, 5: 524-533, 2022.
11. Nozomi Kawata, Hirokazu Takahashi, Shinji Iwane, Kanako Inoue, Motoyasu Kojima, Michiko Kohno, Kenichi Tanaka, Hitoe Mori, Hiroshi Isoda, Satoshi Oeda, Yayoi Matsuda, Yoshiaki Egashira, Jyunichi Nojiri, Hiroyuki Irie, Yuichiro Eguchi, Keizo Anzai, FIB-4 index-based surveillance for advanced liver fibrosis in diabetes patients. *Diabetology international*.12(1) 118-125.2021
12. 矢田 ともみ, 高橋 宏和, 岩根 紳治, 磯田 広史, 安西 慶三, 江口 有一郎, 肝炎医療コーディネーター活動におけるパーソナルヘルスレコード (PHR) 活用の可能性、日本糖尿病情報学会誌 vol.18: 11-15、2021 別冊、2021

2. 学会発表

1. MID-NET を活用したアウトカムバリデーションの取り組み, 丸山穂高, 第 26 回日本薬剤疫学会, 2021/11/28, 口頭
2. 公的研究費に基づき実施したバリデーション研究の実際, 丸山穂高, 第 4 回医療情報データベース利活用シンポジウム, 2021/12/08, 口頭
3. 厚生労働省標準規格 SS-MIX2 標準化ストレージのデータ品質改善の試み, 中山雅晴, 第 41 回医療情報学連合大会(第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021/11/21, 国内, 口演
4. SS-MIX2 データを活用するための FHIR®ベース PHR の開発, 中山雅晴, 第 41 回医療情報学連合大会(第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021/11/20, 国内, 口演
5. MID-NET を用いた動脈解離の検索精度に関する検討, 井上 隆輔, 中山 雅晴, 第 25 回日本医療情報学会春季学術大会, 2021/6/11, ポスター.
6. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Heart Failure Using a National Clinical Information Database in Japan, Nakayama M., 31st Medical Informatics Europe Conference (MIE2021), 2021/5/31, 国外, Oral
7. 山下 貴範, 陰山 卓哉, 永島 里美, 内山田 健次, 高田 敦史, 野尻 千夏, 岸場 真理, 大田 有佳里, 堀田 多恵子, 宇山 佳明, 大江 和彦, 中島 直樹, 康 東天, ここまで来た、病院情報システムに蓄積するデータの標準化と 2 次利活手法~MID-NET をモデルとして~, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.
8. 中島 直樹, 山本 隆一, 寺本 振透, 井上 悠輔, 阿部 浩幸, 高林 克日己, 研究から社会実装に向けた医療データ活用への展開—個人情報保護法や次世代医療基盤法などの枠組みでの活用—, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.
9. 白鳥 義宗, 岡田 美保子, 大津 敦, 中島 直樹, 松田 晋哉, 長島 公之, 野村 由美子, Real World Evidence 実現のために, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.
10. MID-NET®を用いた動脈解離検討において相違が出た要因 及びアウトカム定義の検証, 齊藤敦子, 石井晃, 油上将也, 鈴木隆弘, 第 41 回医療情報学連合大会, e-Poster
11. 井上瑛, 山崎有菜, 武市幸奈, 安西慶三: Δ GFR の自動計算ツールの開発.第 32 回日本糖尿病性腎症研究会. 2021.12.05
12. 安西慶三: 糖尿病に関する災害時活動 Dia-Mat と医療情報. 日本医療情報学会九州・沖縄支部会シンポジウム. 2021.7.3
13. 安西慶三: 佐賀県での糖尿病性腎症重症化予防プログラムの取り組み. Diabetes Symposium 2021 in Okinawa. 2021.4.15
14. 安西慶三: CKD 連携、糖尿病性腎症. 鹿児島 CKD フォーラム. 2021.7.13
15. 安西慶三: 糖尿病診療の ICT を活用した現状と未来. インスリ発見 100 周年記念講演会. 2021.9.10
16. 安西慶三: STOP! 糖尿病重症化予防対策~佐賀県での糖尿病性腎症重症化予防プログラムの取り組み~. 第 2 回さっぽろ北部糖尿病セミナー. 2021.9.17
17. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防取り組みについて. 館林市邑楽郡医師会地域医療連携セミナー. 2021.9.30
18. 安西慶三: 災害時における糖尿病患者支援. 愛知県 CDEL 公認糖尿病災害対策セミナー. 2021.11.6
19. 安西慶三: 情報連携を活用した CKD 対策. 久留米 CKD 対策講演会. 2021.12.7

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

本報告書における記載は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

令和3年度 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)
分担研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究分担者 中山 雅晴・東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：

目的：効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、「薬物治療を要する甲状腺機能低下症(原因は問わない)」および「治療を要する間質性肺炎」対象とした本研究を実施した。

方法：甲状腺機能低下症に関する初期条件では、2020/12/14～2021/3/31に該当病名があり、甲状腺機能低下症治療薬の投与がある患者とした。一方、間質性肺炎に関しては、間質性肺炎に関連する病名の開始日があり、シアル化糖鎖抗原(KL-6)または肺サーファクタントプロテイン D(SP-D)を測定し、間質性肺炎に対する薬物治療を行っている患者を対象とし、データ期間は2018/12/7～2019/3/31とした。いずれも診療録を確認して真のケースかどうかを判定し、陽性的中度(PPV)を算出した。更に、甲状腺機能低下症では、機械学習によりPPVに影響する要因を検討し、PPV改善を目的に改良型アウトカムを作成した。

結果：甲状腺機能低下症では、初期条件により抽出された194例を調査したが、真のケースは56例、PPV28.9%であった。機械学習では当初目立った要素が認められなかったため、検査値異常(FT4低値)の条件を追加したところ、FT4低値が非常に強く影響しており、真のケース55例中44例がFT4低値であるとともに、FT4低値はすべて真のケースだった。この条件により、陽性的中度は100%、感度は80%となることを見込まれた。間質性肺炎では、初期ルールに該当した例は125例(男性56.8%、平均年齢63.8±14.2歳)であった。真のケースは53例、疑わしいケース27例、その他のケース45例であり、PPVは42.4%であった。疑わしいケースを真のケースとして扱った場合は、PPVは64.0%であった。

結論：甲状腺機能低下症における初期ルールではPPVが低かったが、機械学習によりFT4低値を抽出条件に追加すると陽性的中度は顕著に改善した。他の要素によらず、FT4低値のみを抽出条件とすることを提案する。間質性肺炎に関しては、治療を要する間質性肺炎に対する初期の抽出条件では、真のケースは半数程度であったが、治療薬等の抽出条件の調整により、PPVの上昇が見込まれた。

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という。)による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。MID-NET[®]は、診療情報明細書(レセプト)、診断群分類(DPC)及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全

性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象(アウトカム)を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」(日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業)(以下「先行研究」という。)において、MID-NET[®]を対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究

の流れを見直し All possible cases の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。

研究の流れは以下のとおりである。

- 1)複数拠点で検討対象とする All possible cases の定義及びアウトカム定義の検討
- 2)評価基準の作成
- 3)対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4)機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5)各アウトカム定義について、陽性的中度(以下「PPV」という。)及び感度の算出並びに評価
- 6)複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

(倫理面への配慮)

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)を遵守して行った。

C. 研究結果

一つ目のテーマは「薬物治療を要する甲状腺機能低下症」であるが、以下の理由により、検討の対象は「薬物治療を要する甲状腺機能低下症のうち、臨床所見の有無を問わず臨床検査値異常が認められる症例」とした。理由①薬物治療を要しない未診断かつ無症候性の潜在性甲状腺機能低下症を医療情報データベースで網羅的に捕捉することは困難であること。理由②薬剤性の甲状腺機能低下症には、臨床所見を伴わず臨床検査値異常が認められる症例も含まれること。理由③薬剤性の甲状腺機能低下症の発現を評価するデータベース調査においては、甲状腺機能低下症に対する薬物治療により臨床検査値がコントロールされている症例(臨床検査値異常が認められない症例)はアウトカムの評価対象にならないと現時点で想定されること。

データ抽出対象期間は、2020年12月14日か

ら2021年3月31日とした。

対象疾患は表1の通りで、原因は問わない。例としては、原発性甲状腺機能低下症(橋本病等)、二次性甲状腺機能低下症(下垂体性、薬剤性、甲状腺手術等)などが該当する。表2にはアウトカム定義、図1に判定フローをそれぞれに記した。

表1 対象疾患分類・ICD-10コード

ICD10コード	分類
E01	ヨード欠乏による甲状腺障害及び類縁病態
E02	無症候性ヨード欠乏性甲状腺機能低下症
E03	その他の甲状腺機能低下症
E04	その他の非中毒性甲状腺腫
E06	甲状腺炎
E07	その他の甲状腺障害
E350	他に分類される疾患における甲状腺障害
E890	治療後甲状腺機能低下症
O905	分娩後甲状腺炎
O992	妊娠、分娩及び産じょくく褥>に合併する内分泌疾患、栄養疾患及び代謝疾患
R946	甲状腺機能検査の異常所見
R947	その他の内分泌機能検査の異常所見
T381	ホルモン類、その合成代替薬及び拮抗薬による中毒、他に分類されないもの、甲状腺ホルモン類及びその代替薬
T382	ホルモン類、その合成代替薬及び拮抗薬による中毒、他に分類されないもの、抗甲状腺薬
Y421	治療上の使用により有害作用を引き起こした薬物、薬剤及び生物学的製剤、ホルモン類及びその合成代替薬及び拮抗薬、他に分類されないもの、甲状腺ホルモン類及びその代替薬
Y422	治療上の使用により有害作用を引き起こした薬物、薬剤及び生物学的製剤、ホルモン類及びその合成代替薬及び拮抗薬、他に分類されないもの、抗甲状腺薬

表2 アウトカム定義【甲状腺機能低下症】

定義No	アウトカム定義	参考(定義のスクリーン構成)
APC	[病名1]、[病名2]又は[病名3]の([病名1] or [病名2] or [病名3]) いずれかに該当し、index_dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に[医薬品1]に該当する	[病名1] or [病名2] or [病名3]
病名1	DPC傷病情報(6項目*のいずれか)に甲状腺機能低下症に関する病名がある。	
病名2	SS-MIX2傷病情報(疑い含む)に甲状腺機能低下症に関する病名がある。	
病名3	レセプト傷病情報に甲状腺機能低下症に関する病名がある。	
医薬品1	SS-MIX2処方・注射情報、DPC医薬品情報又はレセプト医薬品情報にレボチロキシンナトリウム、リオチロンナトリウム又は乾燥甲状腺の処方がある。	

*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、入院時併存症名又は入院後発症疾患名。

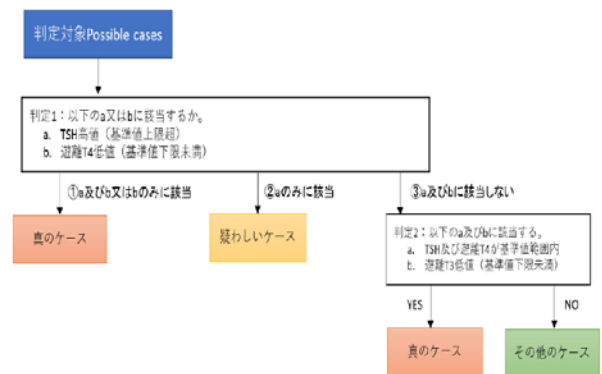


図1 判定基準-判定フロー【甲状腺機能低下症】

年月日の30日後以内に、[医薬品1]、[医薬品2]又は[医薬品3]のいずれかに該当する、かつ、indexdateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に、[診療行為1]又は[診療行為2]のいずれかに該当する。】とした。

Indexdateは、表1の病名1~3の条件に該当した日付(SS-MIX2傷病情報(病名オーダ)に記録された開始日、DPC傷病情報に記録された入院年月日又はレセプト傷病情報に登録された診療開始日)とした。

表5 検索条件詳細

条件名	条件の内容
病名1	SSMIX傷病情報(疑い含む)に間質性肺炎に関する病名がある。
病名2	DPC傷病情報(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、入院時併存症名又は入院後発症疾患名のいずれか)に間質性肺炎に関する病名がある。
病名3	レセプト傷病情報に間質性肺炎に関する病名がある。
医薬品1	ステロイドの処方がある。
医薬品2	免疫抑制剤の処方がある。
医薬品3	抗線維化薬の処方がある。
検体検査1	シアル化糖鎖抗原(KL-6)の結果値が500U/mL以上である。
検体検査2	シアル化糖鎖抗原(KL-6)の結果値が450U/mL以上である。
検体検査3	肺サーファクタントプロテインD(SP-D)の検査値が110ng/mL以上である。
診療行為1	CT検査の実施がある。
診療行為2	CT読影料の加算がある。

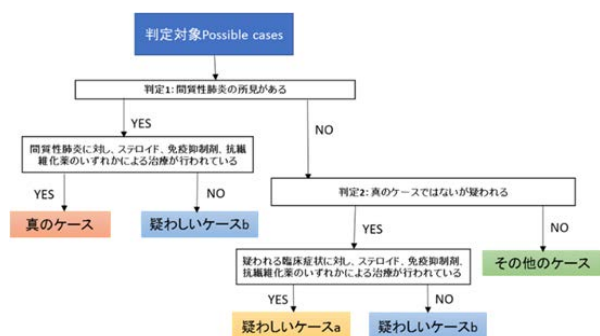


図4 真のケースの判定基準

MID-NET[®]から当該条件を用いて抽出された症例について、医師が診療録等の記録を確認し、臨床ガイドライン等を参考に作成した判定アル

ゴリズム(図4)に基づいて真のケースを判定し、PPV等を算出した。治療を必要としない間質性肺炎は、疑わしいケースに分類された。

表6 判定結果と陽性的中度

間質性肺炎	真のケース	疑わしいケース	その他のケース	判定対象ポテンシャルケース	
	件数	件数	件数	件数	割合(%)
	53	27	45	125	
間質性肺炎	真のケース	疑わしいケース+その他のケース	判定対象ポテンシャルケース	陽性的中度	
	件数	件数	件数	割合(%)	
	53	72	125	42.4	
間質性肺炎	真のケース+疑われるケース	その他のケース	判定対象ポテンシャルケース	陽性的中度	
	件数	件数	件数	割合(%)	
	80	45	125	64.0	

初期ルールに該当した例は125例(男性56.8%、平均年齢63.8±14.2歳)であった。真のケースは53例、疑わしいケース27例、その他のケース45例であり、PPVは42.4%であった(表6)。疑わしいケースを真のケースとして扱った場合は、PPVは64.0%であった(表6)。

真のケースには、特発性間質性肺炎だけでなく、薬剤性間質性肺炎や膠原病等に合併した間質性肺炎で、治療を追加した例も含まれていた。

その他のケースに該当した45例の内訳を調査したところ、本来は抽出対象外の放射性肺炎が5例、細菌性肺炎等の肺胞性肺炎が3例であった。これらにはいずれも間質性肺炎に関する病名が付与されていた。KL-6等を検査した際の疑い病名が付与された例も15例存在した。他の21例は、検査値の上昇は認められたものの、画像所見が認められない例であった。これらの21例では、治療薬は間質性肺炎治療以外の目的で使用されており、特に悪性腫瘍に対する化学療法施行中で、プロトコル内にステロイドが含まれている例が多く含まれていた。

疑わしいケースでは、新規あるいは追加の治療を必要としない間質性肺炎(図4)の疑わしいケースb)が23例と多かった。この中にも、間質性肺炎を合併した悪性腫瘍で、化学療法のプロトコル内にステロイドが含まれている例が多く含まれていた。他は、膠原病等に合併した間質性肺炎で、原疾患の治療中であり、間質性肺炎に対する追加の治療は不要と判断された例であった。

次いで、PPVを改善する条件を検討した。上

述の通り、疑わしいケースあるいはその他のケースには間質性肺炎を合併した悪性腫瘍の例が多く含まれていた。東北大学病院の化学療法プロトコルに含まれるステロイドはすべてデキサメタゾン注射であった。一方、間質性肺炎の治療に使用されるステロイドは、プレドニゾロンやヒドロコルチゾン等であり、デキサメタゾン注射は単独では用いられていなかった。化学療法に伴うデキサメタゾン使用例は、疑わしいケースで9例、その他のケースで21例あり、対象外とすることとした。この場合、真のケース53例、疑わしいケース18例、その他のケース24例となった。その結果、PPVは疑わしいケースをその他のケースとして扱うと55.8%、疑わしいケースaおよびbを真のケースとして扱うと74.7%となることが見込まれた。

一方、膠原病等の治療には間質性肺炎と同じくプレドニゾロン等が用いられていた。真のケースにも膠原病に合併した間質性肺炎の例が含まれており、病名や薬剤の種類による除外が困難であった。

D. 考察

薬物治療を要する甲状腺機能低下症の病名に関連する初期ルールではICD-10コードを条件として抽出したが、PPVは28.9%と低く、多くの例がその他のケースとなっていた。機械学習により、病名や薬剤、診療請求項目を使用してみたが、目立った要素が認められなかった。そこで検査値に注目し、検査値異常(FT4低値)の条件を追加したところ、AUCは0.884となり、この条件が有効であることが明らかとなった。今回の疾患の定義から考えても、検査値に着目することは合理的であり、その他のケースとなった大半は甲状腺機能低下症ではあるが数値が安定していた例であったことから、実際の効果も出ている。甲状腺機能低下症は、橋本病など中年女性に多く認められ、また高齢者では特別な症状がなくとも進行していく例も多い。スクリーニングとしての甲状腺ホルモン値測定は割と頻繁に行われ、偶発的に発見される例も多い。また、アミオダロンなどの薬物による副作用として発症することもあり、定期的なスクリーニングは今回の結果からも有効と考えられる。

間質性肺炎に関しては、病名や検査値異常、治療薬を含む初期の抽出条件によるPPVが42.4%であった。その他のケースとなった例は、検査値のみに異常が認められ、画像所見が伴わない例が大半であった。疑わしいケースについては、ほとんどが検査値異常とともに画像所見

も認められるが、新規あるいは追加の治療を必要としない例であった。疑わしいケース、その他のケースのいずれにおいても、治療薬は間質性肺炎の治療以外の目的で使用されていた。

間質性肺炎は、多くが原因不明の特発性間質性肺炎であるが、薬剤性や放射線性の二次性間質性肺炎も少なくない。さらに、膠原病等の原疾患に合併する例も存在する。治療は薬物療法が基本的であり、ステロイドや免疫抑制剤を使用する。本研究では、疑わしいケースあるいはその他のケースとなった例には、膠原病等に対してステロイド等により治療しているが、間質性肺炎に対しては治療を要しない例や、間質性肺炎以外の疾患(主に悪性腫瘍)に対する治療目的でステロイドを使用している例が多く含まれていた。ステロイドは非常に多くの疾患に使用される薬剤であり、間質性肺炎の治療目的に投与されている例を区別するのは困難であった。

一方、ステロイドはパクリタキセルをはじめとした抗がん剤投与時にも用いられ、通常デキサメタゾン注射を使用する。実際、本研究でその他のケースとなった抗がん剤治療を受けた例で使用されたステロイド剤は、すべてデキサメタゾン注射であった。それに対し、間質性肺炎に対する治療目的で使用されたステロイドにはデキサメタゾン注射は含まれず、プレドニゾロンやヒドロコルチゾン等であった。そこで、デキサメタゾン注射を使用した例は除外することにより、抗がん剤治療例を抽出対象外とすることが可能であると考えられた。その結果、PPVは55.8%、疑わしいケースを真のケースとして扱うと74.7%となることが見込まれた。但し、デキサメタゾン注射が間質性肺炎に使用されないのは東北大学病院特有である可能性があり、保険適用があることから他施設では投与されていることは十分考えられる。このため、単純に本研究の結果を一般化し、他施設に適用することはできない可能性があり、本研究の研究限界として考慮する必要がある。

また、膠原病等に使用されるステロイドは間質性肺炎と同様に、プレドニゾロンやヒドロコルチゾン等であるため、薬剤の種類によって間質性肺炎と膠原病等を区別することはできず、膠原病等を抽出対象外とするのは困難であった。可能性として、病名開始日の前後で治療薬の増量があるかどうかなどを検討することにより、真のケースと疑わしいケースを区別することが有用かもしれない。

E. 結論

甲状腺機能低下症において、初期ルールでは PPV が低かった。機械学習において、FT4 低値がきわめて強く関連しており、抽出条件に追加すると、陽性的中度は顕著に改善した。他の要素によらず、FT4 低値のみを抽出条件とすることを提案する。

治療を要する間質性肺炎に対する初期の抽出条件では、真のケースは半数程度であった。治療薬等の抽出条件の調整により、PPV の上昇が見込まれた。

F. 健康危険情報：

(分担研究報告書では記入不要です)

G. 研究発表：

1. 論文発表

1. Tanigawa M, Kohama M, Nonaka T, Saito A, Tamiya A, Nomura H, Kataoka Y, Okauchi M, Tamiya T, Inoue R, Nakayama M, Suzuki T, Uyama Y, Yokoi H. Validity of identification algorithms combining diagnostic codes with other measures for acute ischemic stroke in MID-NET®. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2022;31:524–533. DOI: 10.1002/pds.5423
2. Nakayama M, Inoue R. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Heart Failure Using a National Clinical Information Database in Japan. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2021; 281: 243-247. DOI: 10.3233/shti210157.
3. 中山雅晴, 永島里美, 大江和彦, 山下暁士, 白鳥義宗, 山下貴範, 中島直樹, 堤英樹, 東海林晋, 窪田成重, 厚生労働省標準規格 SS-MIX2 標準化ストレージのデータ品質改善の試み, *医療情報学* 2021 年 41 巻(Suppl), 975-977.
4. 中山雅晴, 宋翀, SS-MIX2 データを活用するための FHIR®ベース PHR の開発, *医療情報学* 2021 年 41 巻(Suppl), 370-371.

2. 学会発表

1. 厚生労働省標準規格 SS-MIX2 標準化ストレージのデータ品質改善の試み, 中山雅晴, 第 41 回医療情報学連合大会(第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021/11/21, 国内, 口演
2. SS-MIX2 データを活用するための FHIR®ベース PHR の開発, 中山雅晴, 第 41 回医療情報学連合大会(第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021/11/20, 国内, 口演
3. MID-NET を用いた動脈解離の検索精度に関する検討, 井上 隆輔, 中山 雅晴, 第 25 回日本医療情報学会春季学術大会, 2021/6/11, ポスター.
4. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Heart Failure Using a National Clinical Information Database in Japan, Nakayama M, 31st Medical Informatics Europe Conference (MIE2021), 2021/5/31, 国外, Oral

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

令和3年度 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)
分担研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

中島 直樹・九州大学病院・教授

研究要旨：

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。

・**糖尿病性ケトアシドーシス（令和2年度より継続）：**

前年度 APC 定義の検討を実施した 3 施設の MID-NET 個票データを用いて改良型アウトカム定義の作成を試みた。機械学習法より抽出された DKA の特定に重要な変数のうち、pH と HCO₃⁻ を追加条件に加えた 2 通りを改良型アウトカム定義案とし、これらを各実施施設の個票データに適用した。その結果、施設間で PPV や感度にバラつきが見受けられ、症例数や施設背景が影響している可能性が高かった。今後、全拠点で利用可能なアウトカム定義の作成において考慮しておく必要がある。

・**悪性腫瘍（令和2年度より継続）：**

肺癌、悪性リンパ腫、全癌において改良型アウトカム定義の作成を試みた。令和2年度実施した初期ルールの検討結果をもとに病名抽出源別でPPVや感度を算出した結果、SS-MIX疑い病名でPPVが1%未満、レセプト病名で25%未満と非常に低く、改良型アウトカム定義ではこれらを除外した。機械学習法により抽出された重要変数のうち、DPC様式1の「がん患者/初発・再発（DPCコード：CAN0010）」が、3種に共通して真症例の特定に最も有効な変数（寄与率50%以上）であった。この変数と傷病名を組み合わせた条件において、PPVや感度が比較的高くバランスが良かったため、改良型アウトカム定義案として決定した。今後は、複数拠点において定義の妥当性を検討していく必要がある。

・**急性膵炎（令和2年度より継続）：**

前年度に作成したAPC定義候補から抽出された213例に対して専門医による真偽判定を実施し、PPVが50%以上で、かつ真症例を100例以上抽出可能なAPC定義かどうかを検討した。その結果、外科的操作に伴う膵酵素上昇又は膵炎を除外する条件の見直しや、膵酵素上昇のない偽症例の除外条件の検討等の課題はあるものの、当初の目標であるPPV 50%以上で真症例100例以上を確認できるAPC定義である可能性が高いAPC定義候補を見出した。今後は複数拠点においてこれらの課題を含め、定義の妥当性について検討していく必要がある。

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、

平成 30 年度から運用を開始している。MID-NET[®]は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切

に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例は少ない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」(日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業)(以下「先行研究」という。)において、MID-NET を対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる手法の効率化や具体的なアウトカム定義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し、感度を100%とする All possible cases (以下 APC) の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。なお、本年度検討を実施したテーマは令和2年度から継続して実施しているものである。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。

研究の流れは以下のとおりである。

B-1. 糖尿病性ケトアシドーシス (以下、DKA) (令和2年度より継続)

B-1.1) 複数拠点で検討対象とする APC 定義及びアウトカム定義の検討

B-1.2) 評価基準の作成

B-1.3) APC 定義より抽出された対象アウトカムについて、カルテレビューによる真症例の特定と陽性的中度 (以下「PPV」という) の算出および評価

B-1.4) 機械学習手法を用いた DKA 特定に重要な変数の選定

B-1.5) 改良型アウトカム定義に対する PPV 及び感度の算出・評価

B-1.6) 改良型アウトカム定義案の決定

B-1.7) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機

関間の差異の要因検討

B-2. 悪性腫瘍 (令和2年度より継続)

B-2.1) 初期ルールの検討

B-2.2) 評価基準の作成

B-2.3) 初期ルールより抽出された対象アウトカムについて院内がん登録を Gold Standard とした真症例の特定と PPV 及び感度の算出・評価

B-2.4) 機械学習手法を用いた悪性腫瘍の特定に重要な変数の選定

B-2.5) 改良型アウトカム定義に対する PPV 及び感度の算出・評価

B-2.6) 改良型アウトカム定義案の決定

B-2.7) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

B-3. 急性膵炎 (令和2年度より継続)

<事前検討>

B-3.1) APC 定義候補の作成

B-3.2) 評価基準の作成

B-3.3) 対象アウトカムについて、カルテレビューによる真症例の特定と PPV の算出および評価：症例数 10 例

<本検討>

B-3.4) APC 定義候補から抽出された対象アウトカムについて、カルテレビューによる真症例の特定と PPV の算出および評価：症例数 213 例

B-3.5) APC 定義案の決定

B-3.6) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

(倫理面への配慮)

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号) を遵守して行った。

C. 研究結果

C-1. 糖尿病性ケトアシドーシス

・対象の病態：入院を要する DKA

・期間：2011年4月1日～2019年3月31日

2021年度は **B-1.の 4)～7)** について実施した。

<APC 定義>

前年度作成した APC 定義を表 C-1-1 に示す。

表 C-1-1. DKA の APC 定義

([病名 1 (DPC)] or [病名 2 (DPC)]) and [病名 3 (SS-MIX)]

病名 1 or 病名 3:DKA 病名

病名 2 : DKA に関連した病名 (例 : アシドーシス)

<改良型アウトカム定義の作成について>

これまで、改良型アウトカム定義は自施設データを用いて作成していたため、自施設に特異的な定義となり、一般化が難しいことが懸念されてきた。そこで今回、昨年度 APC 定義の検討を実施した九州大学病院、佐賀大学医学部付属病院および徳洲会 (グループ) の MID-NET 個票データを用いて、MID-NET 協力医療施設内としてはより汎化された改良型アウトカム定義の作成を目指した。

4) 機械学習手法を用いた DKA 特定に重要な変数の選定

今後、アウトカム定義は薬剤性有害事象の検討などで用いることが想定されるため、できるだけ真のケースのみを最終的な「真症例」と定義した改良型アウトカム定義の検討が望ましいとの見解から、真偽判定において「真のケース」と判定された症例のみを「最終的な真症例」とした場合の個票データを用いて作成したものを、DKA の改良型アウトカム定義 (案) として提示することに決定した。

4)-1 APC 定義の検討結果 (前年度実施)

3 施設中 PPV が最も高い施設は佐賀大学の 75.58% で、最も PPV が低い施設は徳洲会の 39.0% であった。3 施設のデータを合わせた場合の PPV は 54.27% であった (表 C-1-2)。

次に、徳洲会において全体の推定される真症例数を算出すると、真症例数は 384.9 ケースで 3 施設全体の PPV は 42.19% となった (表 C-1-3)。

表 C-1-2. 3 施設における PPV の算出結果

医療機関	Possible Cases 数	判定対象 Possible Case 数	真症例数	偽症例数	PPV (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]
3 施設全て	1121	234	127	107	54.27	[47.66-60.78]
九州大学	48	48	23	25	47.92	[33.29-62.81]
佐賀大学	86	86	65	21	75.58	[65.13-84.20]
徳洲会	987	100	39	61	39.00	[29.40-49.27]

九州大学 : 九州大学病院、佐賀大学 : 佐賀大学医学部付属病院、徳洲会 : 徳洲会 (グループ)

表 C-1-3. 症例数を調整した場合の PPV 算出結果 (施設全体の推定)

医療機関	Possible Cases 数	真症例数	偽症例数	PPV (%)	感度 (%)
3 施設全て	1121	472.93	648.07	42.19	100.00
九州大学	48	23	25	47.92	100.00
佐賀大学	86	65	21	75.58	100.00
徳洲会	987	384.93	602.07	39.00	100.0

九州大学 : 九州大学病院、佐賀大学 : 佐賀大学医学部付属病院、徳洲会 : 徳洲会 (グループ)

4)-2 データセットに用いたデータ種目

MID-NET データベースに保有されているデータ種目のうち、DKA の治療と関連性の低いレセプト/DPC 手術情報、レセプト/DPC 特定器材情報、細菌検査情報を除外した。また、医薬品情報は持参薬情報などを含む SS-MIX のみとした。

検体検査情報については、DKA 診断において重要な指標となる pH, HCO₃⁻ を選定し、材料 (動脈血 or 静脈血) や測定法については限定しなかった。なお、尿中/血清ケトン体については MID-NET 仕様上利用できないため、本検討では使用しなかった。本検討で用いたデータ種目を表 C-1-4 に示す。

- ・データ期間 : 入院日の前 30 日から退院日まで
- ・データ項目の総計 : 1971 変数

表 C-1-4. 改良型アウトカム定義に用いたデータ種目

データ種目	用いる標準コード	特記事項
傷病情報 (SS-MIX/DPC)	SS-MIX : 病名交換用コード DPC : ICD10 コード	2 項分類
診療行為情報 (DPC/レセプト)	レセプト電算コード	2 項分類
管理料情報 (DPC/レセプト)	レセプト電算コード	2 項分類
医薬品情報【処方・実施】 (SS-MIX)	YJ コード先頭 7 桁 (一般名レベル)	2 項分類
検体検査情報	JLAC10 コード	pH, HCO ₃ ⁻ : 期間内における最小値 ケトン体 : 尿中・血清とも MID-NET 仕様上、利用できなかった

計 1971

4)-3 機械学習の結果

4)-1 に示すように、3 施設全ての真偽判定を実施した症例 234 例中、真症例は 127 例、偽症例は 107 例であった。この結果を目的変数、4)-2 のデータ項目 1971 個を説明変数として機械学習を実施した。上位 20 個の重要変数に対する SHAP プロットを図 C-1-1 に示す。

結果、AUC は 0.883 と精度が高かった。上位 5 つの重要変数は、上から順に pH, HCO₃⁻, E872 (DPC 病名の ICD10 コード)、インスリンアスパルト、E101 (DPC 病名の ICD10 コード) であった。うち、E872 においては、青のプロットがプラスの方に集中しており、偽症例に多く病名付与されている傾向がみられた。

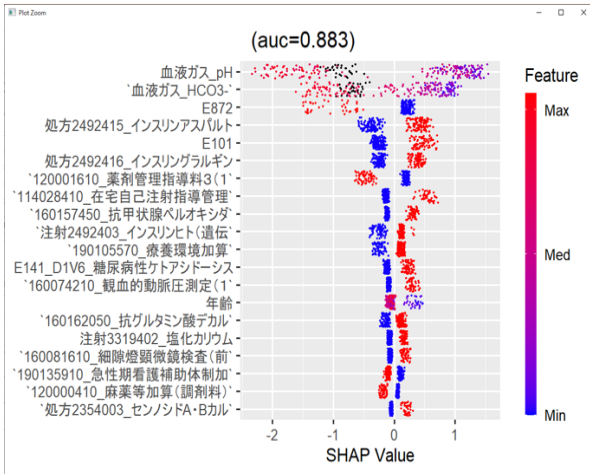


図 C-1-1. SHAP プロット

真 : n=127, 偽 : n=107 説明変数 : 1971

• 上位重要変数 : 傷病名 E872 および E101 について

傷病名 E872 (DPC 病名) および E101 (DPC 病名) に対して APC 定義の判定結果と照合したものを表 4 に示す。真症例 127 例のうち 5 例において E872 があり、うち 3 例は DKA の病名も併せて持っていた。図 1 の SHAP プロットと表 C-1-5 の結果を総合して、E872 は改良型アウトカム定義において除外条件とすることとした。

表 C-1-5. 傷病名と判定結果との照合結果

	判定結果			計		判定結果			計
	真	偽	計			真	偽	計	
E872	あり	5	35	40	E101	あり	65	18	83
	なし	122	72	194		なし	62	89	151
計	127	107	234	計	127	107	234		

• 上位重要変数 : 医薬品_インスリンアスパルトについて

超即効型インスリン製剤であるインスリンアスパルトを含むインスリン製剤に対して APC 定義の判定結果と照合したものを表 C-1-6 に示す。結果、インスリンアスパルトに限らず、インスリン全般において真症例に多く使用している傾向が見受けられたため、インスリンに関しては改良型アウトカム定義の条件として全種を追加することとした。

表 C-1-6. 医薬品と判定結果との照合結果

YJ7	医薬品一般名	実在した医薬品商品名	真	偽
2492415	インスリンアスパルト(遺伝子組換え)	ノボラビッド30ミックス注フレックスペン	4	1
2492415	インスリンアスパルト(遺伝子組換え)	ノボラビッド注300フレックスペン		3
2492415	インスリンアスパルト(遺伝子組換え)	ノボラビッド注フレックスタッチ	44	21
2492415	インスリンアスパルト(遺伝子組換え)	ノボラビッド注フレックスペン	39	26
2492415	インスリンアスパルト(遺伝子組換え)	ノボラビッド注ベンフィル	3	2
2492416	インスリングラルギン(遺伝子組換え)	ランタスXR注ソロスター	14	6
2492416	インスリングラルギン(遺伝子組換え)	ランタス注ソロスター	59	37
2492403	【控】インスリンヒト(遺伝子組換え)	ノボリンR注100	11	5
2492403	インスリンヒト(遺伝子組換え)	ノボリンR注100単位/mL	38	33
2492403	インスリンヒト(遺伝子組換え)	ヒューマリンR注100単位/mL	69	22

• 検体検査情報_pH および HCO3-のカットオフ値の調整

APC 定義の検討にて作成した判定票で設定した基準値に準拠することを前提としたうえで、九州大学病院で真偽判定を実施した 48 例の検査データを用いてカットオフ値を微調整した。

具体的には、データ期間における最小値を昇順に配列し (図 C-1-2)、真のケースの分布を目視で確認した。結果、pH を 7.31 未満、HCO3- は判定票の基準値とした。

pH	判定結果	HCO3-	判定結果
7.293	その他	16.4	真
7.296	真	16.7	その他
7.297	真	16.8	真
7.3	その他	17	疑わしいA
7.3	真	17.1	真
7.304	疑わしいB	17.1	真
7.305	真	17.1	真
7.305	真	17.2	疑わしいA
7.306	真	17.3	疑わしいA
7.306	真	17.6	疑わしいA
7.308	真	17.8	疑わしいA
7.309	真	17.8	真
7.31	疑わしいA	18	疑わしいA
7.316	疑わしいA	18	その他
7.317	疑わしいA	18.1	その他
7.32	その他	18.5	真
7.322	疑わしいA	18.5	疑わしいB
7.325	その他	18.6	疑わしいA
7.325	その他	18.8	真
7.327	その他	19	真
7.329	疑わしいA	19.2	真
7.329	真	19.2	その他
7.329	疑わしいA	19.2	疑わしいB
7.329	疑わしいA	19.2	その他

図 C-1-2. 48 例の pH、HCO3-の分布 : 抜粋

4) 改良型アウトカム定義に用いる重要変数と条件

改良型アウトカム定義の追加条件として用いる重要変数と条件を表 C-1-7 に示す。

表 C-1-7. 改良型アウトカム定義に用いる重要変数と条件

重要変数	条件
pH	< 7.310
HCO3-	< 18.0
E872	除外条件として設定 : 以下の傷病名コードを除外 DPC: E872 SS-MIX : E872 に紐づく病名交換コード (「EU8R : ケトアシドーシス」、「PEJS : 乳児ケトアシドーシス」)
E101	-
インスリンアスパルト	インスリン全般を採用

5) 改良型アウトカム定義に対する PPV 及び感度の算出・評価

APC 定義から 4) 4 で設定した E872 および E872 に紐づく病名交換用コードを除外したものの (以下、除外後病名) : (1) の PPV と感度はそれぞれ 61.8% と 96.9% であり、APC 定義に比べ PPV がわずかに上昇した。(1) に pH と HCO3- を組み合わせると、2 つの検査値を OR 条件とし

た場合(2)の PPV と感度はそれぞれ 88.1%・75.6%となり、AND 条件の場合 (3)では PPV が 80.0%、感度は 81.9%となった。図 C-1-3 に示す 5通りの定義案のうち、(3)の定義案において PPV vs 感度のバランスが良かった。一方で、(1)にインスリンを組み合わせた場合 (1)' の PPV と感度はそれぞれ 64.0%・95.3%となり、(1)の結果とほぼ変わらなかった。(1)' に pH と HCO₃⁻を AND 条件で組み合わせた場合 (2)' の PPV と感度は 89.5%・74.0%で、(2)の結果とほぼ変わらなかった。

(1) 除外後病名がある				(1)' 除外後病名 and インスリン			
	真陽判定	真陰判定	計	PPV	F値		
追加条件	positive	123	76	199	61.8%	0.75	
	negative	4	31	35			
計		127	107	234			
感度 96.9%				感度 95.3%			
(2) 除外後病名 and pH and HCO₃⁻				(2)' 除外後病名 and pH and HCO₃⁻ and インスリン			
	真陽判定	真陰判定	計	PPV	F値		
追加条件	positive	96	13	109	88.1%	0.81	
	negative	31	94	125			
計		127	107	234			
感度 75.6% OPV重視型				感度 74.0%			
(3) 除外後病名 and (pH or HCO₃⁻)				(3)' バランス型			
	真陽判定	真陰判定	計	PPV	F値		
追加条件	positive	104	26	130	80.0%	0.81	
	negative	23	81	104			
計		127	107	234			
感度 81.9%							

図 C-1-3. 条件の組み合わせにおける PPV・感度および F 値の算出結果

6) 改良型アウトカム定義案の決定

5)の検討結果より、図 3 の(2) と (3) の 2通りを改良型アウトカム定義 (案) に決定した (図 C-1-4)。※案 1: 図 C-1-3 の (2)、案 2: 図 C-1-3 の (3)

<p>案 1) OPV 重視型: PPV の上昇に着目した定義 (PPV 88.1%、感度 75.6%) ((DPC 病名 1]時系列 and ([SS-MIX 病名 3]not 除外後病名))and pH and HCO₃⁻ 除外後病名。</p>
<p>案 2) バランス型: PPV が高く、かつ感度の低下が小さい定義 (PPV 80.0%、感度 81.9%) ((DPC 病名 1]時系列 and ([SS-MIX 病名 3]not 除外後病名))and (pH or HCO₃⁻) 除外後病名。</p>
<p>条件項目>> DPC 病名 1: DKA に関連した DPC 病名 (APC 定義の条件項目と同じ)。 SS-MIX 病名 3: DKA に関連した SSMIX 病名 (APC 定義の条件項目と同じ) 除外後病名: DPC_E872 (病名 2)。 SSMIX_E872 に紐づく「EUSR: ケトアシドーシス」。 「PEJ5: 乳児ケトアシドーシス」。 血液ガス: pH <7.310, HCO₃⁻ <18。</p>

図 C-1-4. 改良型アウトカム定義案

7) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

7)-1 改良型アウトカム定義案 1 の適用結果

定義案 1 を適用した場合の各施設の PPV と感度を表 C-1-8 に、3 施設全体の推定真症例数、PPV 及び感度を表 C-1-9 に示す。

PPV は九州大学で 85.72%、佐賀大学で 93.34%、徳洲会では 80.0%と、3 施設ともに 80%以上の高さであった。一方、感度においては、3 施設のうち九州大学が 52.18%と最も低かった。

3 施設中ランダムサンプリングを実施した徳洲会に対して施設全体の推定真症例数を算出すると 276.4 例と推定され、3 施設全体において推定される PPV は 82.10%、感度は 72.81%となった。

表 C-1-8. 定義案 1 の PPV と感度の算出結果

施設	APC 定義			改良型アウトカム定義案 1						
	判定対象 possible cases 数	真症例 数	PPV (%)	Positive 数	真症例 数	偽症例 数	PPV (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]	感度 (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]
3 施設全て	234	127	54.27	106	96	13	88.07	[80.47-93.49]	75.59	[67.18-82.77]
九州大学	48	23	47.92	14	12	2	85.71	[57.19-98.22]	52.17	[30.59-73.18]
佐賀大学	86	85	75.58	60	56	4	93.33	[83.80-98.15]	88.15	[75.34-93.47]
徳洲会	100	39	39.00	35	28	7	80.00	[63.06-91.56]	71.79	[55.13-85.02]

九州大学: 九州大学病院、佐賀大学: 佐賀大学医学部付属病院、徳洲会: 徳洲会 (グループ)

表 C-1-9. 症例数を調整した場合の PPV と感度の算出結果 (施設全体の推定)

施設	APC 定義			改良型アウトカム定義案 1					
	Possible Cases 数	真症例 数	偽症例数	PPV (%)	Positive 数	真症例 数	偽症例 数	PPV (%)	感度 (%)
3 施設全て	1121	472.5	107	42.19	419.45	344.36	75.09	82.10	72.81
九州大学	48	23	25	47.92	14	12	2	85.71	52.17
佐賀大学	86	65	21	75.58	60	56	4	93.33	86.15
徳洲会	987	384.5	602.5	39.00	345.45	276.36	69.09	80.00	71.79

九州大学: 九州大学病院、佐賀大学: 佐賀大学医学部付属病院、徳洲会: 徳洲会 (グループ)

7)-2 改良型アウトカム定義案 2 の適用結果

定義案 2 を適用した場合の各施設の PPV と感度を表 C-1-10 に、3 施設全体の推定真症例数、PPV 及び感度を表 C-1-11 に示す。

3 施設のうち、佐賀大学において PPV が 92.19%、感度が 90.77 と、PPV vs 感度のバランスがよかった。九州大学では PPV が 72.22%に対して感度は 56.52%まで低下した。一方で、徳洲会では PPV が 66.67%に対して感度は 82.05%と高かった。徳洲会に対して施設全体の推定真症例数を算出すると 315.8 ケースと推定され、3 施設全体において推定される PPV は 69.79%、感度は 82.01%となった。

表 C-1-10. 定義案 1 の PPV と感度の算出結果

施設	APC 定義			改良型アウトカム定義案 2						
	判定対象 possible cases 数	真症例 数	PPV (%)	Positive 数	真症例 数	偽症例 数	PPV (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]	感度 (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]
3 施設全て	234	127	54.27	130	104	26	80.00	[72.08-88.50]	81.89	[74.09-88.16]
九州大学	48	23	47.92	18	13	5	72.22	[46.52-90.31]	56.52	[34.49-76.81]
佐賀大学	86	85	75.58	64	59	5	92.19	[82.70-97.41]	90.77	[80.99-96.54]
徳洲会	100	39	39.00	48	32	16	66.67	[51.59-79.62]	82.05	[66.47-92.46]

表 C-1-11. 症例数を調整した場合の PPV と感度の算出結果（施設全体の推定）

施設	APC 定義				改良型アウトカム定義案 2				感度 (%)
	Possible Cases 数	真症例数	偽症例数	PPV (%)	Positive 数	真症例数	偽症例数	PPV (%)	
3 施設全て	1121	472.93	648.07	42.19	555.76	387.84	167.92	69.79	82.01
九州大学	48	23	25	47.92	18	13	5	72.22	56.52
佐賀大学	86	65	21	75.58	64	59	5	92.19	90.77
徳洲会	987	384.93	602.7	39.00	473.76	315.84	157.92	66.67	82.05

C-2. 悪性腫瘍

- 対象の病態：初回治療を実施した原発性悪性腫瘍（2 次性や転移、再発を除く）
- 期間：2016 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日

対象となる癌種は以下の通りである。

- 肺癌
- 悪性リンパ腫
- 全癌

2021 年度は B-3. の 4)～6) について実施した。

<初期ルール>

前年度作成した初期ルールを C-2-1 に示す。

表 C-2-1. 悪性腫瘍の初期ルールの定義

[病名 (SS-MIX2)] OR [病名 (レセプト)] OR [病名 (DPC)]

※病名：悪性腫瘍に関連する病名

4) 機械学習手法を用いた悪性腫瘍の特定に重要な変数の選定

DKA のケースと同様に、アウトカム定義の実用性を考慮し、真のケースのみを最終的な「真症例」とした場合の個票データを用いて作成した改良型アウトカム定義案の検討結果を記載する。

4)-1 初期ルールの検討結果（前年度実施）

初期ルールの検討において、真偽判定を実施した症例の PPV 算出結果を表 C-2-2 に示す。

PPV は肺癌 13.1%、悪性リンパ腫 7.7% と非常に低く、全癌では 21.6% であった。

表 C-2-2. 初期ルールの PPV 算出結果

癌種	初期ルール	真症例数	偽症例数	PPV	がん登録ケース数	真症例数	がん登録のみに存在	感度
肺癌	6345	831	5514	13.1%	833	831	2	99.8%
悪性リンパ腫	4589	352	4237	7.7%	352	352	0	100.0%
全癌	39847	8615	31232	21.6%	8782	8615	167	98.1%

4)-2 機械学習に用いるデータ種別/項目の選定

病名抽出源別に PPV と感度を算出した結果を表図 C-2-1 に示す。病名抽出源のうち、SS-MIX 疑い病名のみでは、肺癌、悪性リンパ

腫、全癌のいずれも PPV 及び感度が 1% 未満と非常に低かった。

肺癌									
病名抽出源	MID-NET 抽出症例数	真症例数	偽症例数	PPV	がん登録症例数	真症例数	がん登録のみに存在	感度	
初期ルール(SS-MIX or DPC or レセプト)	6345	831	5514	13.1%	833	831	2	99.8%	
SS-MIX 確定	1903	816	1087	42.9%	833	816	17	98.0%	
DPC	1578	811	767	51.4%	833	811	22	97.4%	
SS-MIX 疑いのみ	4099	0	4099	0.0%	833	0	833	0.0%	
レセプト	5804	806	4998	13.9%	833	806	27	96.8%	
SS-MIX 確定 or DPC	2197	830	1367	37.8%	833	830	3	99.8%	
※SS-MIX 疑いのみ：SS-MIX 確定病名も DPC 病名も無い									
悪性リンパ腫									
病名抽出源	MID-NET 抽出症例数	真症例数	偽症例数	PPV	がん登録症例数	真症例数	がん登録のみに存在	感度	
初期ルール(SS-MIX or DPC or レセプト)	4589	352	4237	7.7%	352	352	0	100.0%	
SS-MIX 確定	1553	348	1205	22.4%	352	348	4	98.9%	
DPC	762	281	481	36.9%	352	281	71	79.8%	
SS-MIX 疑いのみ	2737	3	2734	0.1%	352	3	349	0.9%	
レセプト	4171	341	3830	8.2%	352	341	11	96.9%	
SS-MIX 確定 or DPC	1748	349	1397	20.0%	352	349	3	99.1%	
全癌									
病名抽出源	MID-NET 抽出症例数	真症例数	偽症例数	PPV	がん登録症例数	真症例数	がん登録のみに存在	感度	
初期ルール(SS-MIX or DPC or レセプト)	39847	8615	31232	21.6%	8782	8615	167	98.1%	
SS-MIX 確定	17160	8452	8708	49.3%	8782	8452	330	96.2%	
DPC	13025	7439	5586	57.1%	8782	7439	1343	84.7%	
SS-MIX 疑いのみ	19876	74	19802	0.4%	8782	74	8708	0.8%	
レセプト	35479	8390	27089	23.6%	8782	8390	392	95.5%	
SS-MIX 確定 or DPC	18212	8526	10686	44.4%	8782	8526	256	97.1%	

図 C-2-1. 病名抽出源別の PPV・感度算出結果

4)-3 データセットに用いたデータ種目

4)-1 の結果から、病名については、SS-MIX の確定病名と DPC 病名を採用した。また、医師との協議にて MID-NET データベースに保有されているデータ種目のうち、検体検査情報を除外した。データ期間については、Index date から半年以内には対象の癌種に対する治療を何かしら実施する可能性が高いことから、末日を index date+180 日に設定した。

- データ期間：index date（入院日/病名開始日）～index date+180 日
- データ項目の総計：肺癌：3150 変数
悪性リンパ腫：3451 変数
全癌：5312 変数

機械学習に用いたデータ種目を表 C-2-3 に示す。

表 C-2-3. 改良型アウトカム定義に用いたデータ種目

データ種別	標準コード	備考
病名 (SS-MIX2/DPC)	SS-MIX2：ICD10コード DPC：ICD10コード	
診療行為情報 (DPC/レセプト)	診療行為コード	
管理料 (DPC/レセプト)	診療行為コード	
処方依頼・注射実施 (SS-MIX2)	YJコード先頭7桁 (一般名レベル)	
DPC患者情報 (DPC様式1：悪性腫瘍の関連項目)		がんの初発・再発、 UTIC病期分類、喫煙情

また、本検討では、対象の癌種別に真偽判定を実施した症例の 7 割を学習用、3 割を改良型アウトカム定義の検証用に分けて機械学習および改良型アウトカム定義の検討を実施した。

4)-4 機械学習の結果

4)-4-1 機械学習 1 回目

・肺癌

AUC は 0.966 で「がんの初発」が最も貢献度の高い変数であった。

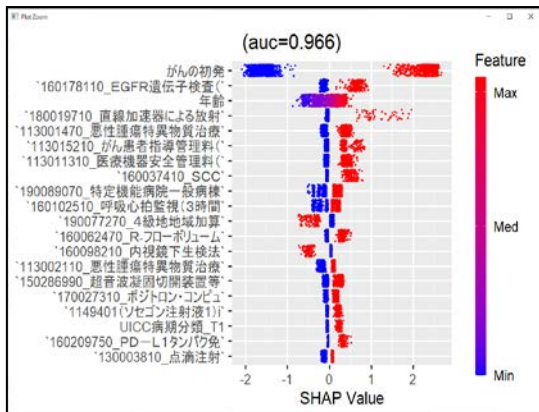


図 C-2-2. 肺癌 SHAP プロット

・悪性リンパ腫

AUC は 0.942 で、肺癌と同様「がんの初発」が最も貢献度の高い変数であった。

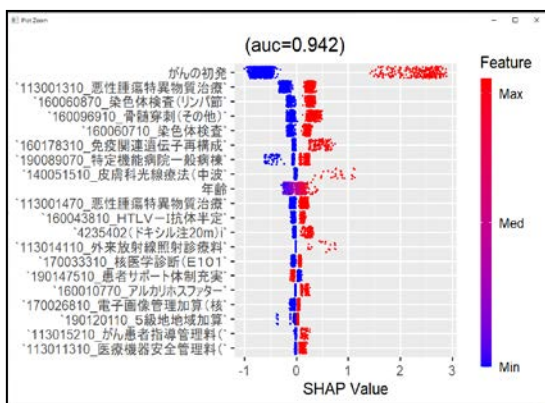


図 C-2-3. 悪性リンパ腫 SHAP プロット

・全癌

AUC は 0.948 で「がんの初発」が最も貢献度の高い変数であった。

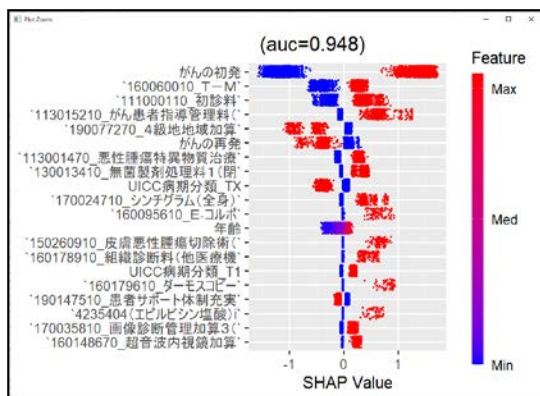


図 C-2-4. 全癌 SHAP プロット

4)-4-2 機械学習 2 回目

他に改良型アウトカム定義に用いる重要変数を探索すべく、4)-4-1 にて最も貢献度の高い重要変数である「がんの初発」と、本院の病院形態を示す算定項目（特定機能病院やがん拠点病院等）を除いたうえで再度機械学習を実施した。

・肺癌

AUC は 0.947 で、重要変数の中に加算や施設基準に関するレセプト情報が複数みられた。

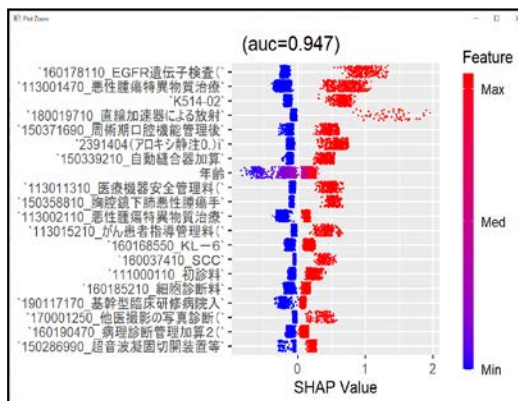


図 C-2-5. 肺癌 SHAP プロット

・悪性リンパ腫

AUC は 0.921 で、重要変数の中に加算に関するレセプト情報が複数みられた。

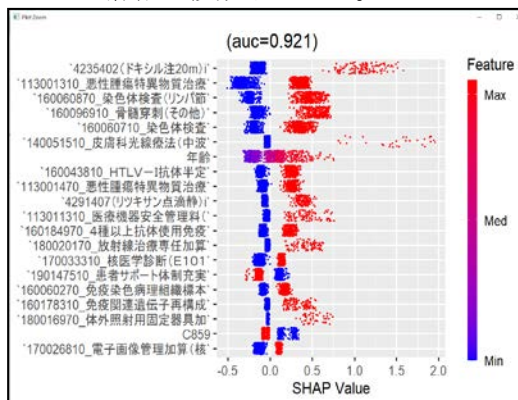


図 C-2-6. 悪性リンパ腫 SHAP プロット

・全癌

AUC は 0.921 と高く、重要変数の中に加算や施設基準に関するレセプト情報が複数みられた。また、抽出された診療行為については本院において症例数の多い癌種に影響されている傾向があった。

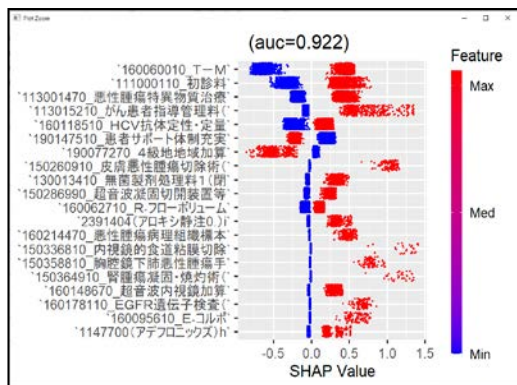


図 C-2-7. 全癌 SHAP プロット

4)-5 改良型アウトカム定義に用いる抽出条件の設定

4)-5-1 定義に用いる重要変数の選定

改良型アウトカム定義に用いる重要変数の選定は以下の手順で実施した。

- ① 4)-4-2 の各癌種の SHAP プロット図に表示された上位 20 個の重要変数を医師と協議の下で目的別（確定診断のための検査、スクリーニング目的、治療行為、等）に分類した
- ② 加算の要件は変更されることが多く、施設基準においては施設基準の厳格化から施設によって算定にばらつきが生じることが予想されたため、加算をなるべく定義には使用せず、代替として加算の元になる診療行為を用いた
- ③ 単一の診療行為が上位変数であった場合、関連する診療行為コードを全て含めて一つの条件とした

なお、全癌においては、件数の多い癌種の影響が強くて出ているため、上位 5 位までの重要変数のうち、癌に関連のある「T-M (組織切片)」、「悪性腫瘍特異物質治療管理料」および「がん患者指導管理料」を採用した。

肺癌と悪性リンパ腫の上位重要変数の分類と採否の結果をそれぞれ表 C-2-4 と C-2-5 に示す。

表 C-2-4. 肺癌の上位重要変数と採否結果

順位	コード	名称	分類	採否
1.	160178110.	E G F R 遺伝子検査 (リアルタイム PCR 法以外)	確定診断	○
2.	113001470.	悪性腫瘍特異物質治療管理料 (その他・1 項目初回)	加算 (非特異的)	△
3.	K514-02.	胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術	治療 (種類・進行度特異的)	○
4.	180019710.	直線加速器による放射線治療 (定位放射線治療)	治療 (種類・進行度特異的)	○
5.	150371690.	周術期口腔機能管理後手術加算	加算 (非特異的)	△
6.	2391404.	アロキシ筋注 0.75 mg 5 mL	治療 (種類・進行度特異的)	○
7.	150339210.	自動吻合器加算	治療 (種類・進行度特異的)	△
8.		年齢	患者属性 (非特異的)	△
9.	113011310.	医療機器安全管理料 (放射線治療計画確定)	治療 (種類・進行度特異的)	△
10.	150358810.	胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術 (肺葉切除又は 1 肺葉を超えるもの)	治療 (種類・進行度特異的)	○Kコードで指定
11.	113002110.	悪性腫瘍特異物質治療管理料 (その他・2 項目以上)	加算 (非特異的)	△
12.	113015210.	がん患者指導管理料 (医師と看護師の共同診療方針等を文書等で提供)	加算 (非特異的)	△
13.	160168550.	KL-6	スクリーニング	△
14.	160037410.	SCC	確定診断	△
15.	111000110.	初診料	患者属性 (非特異的)	△
16.	160185210.	組織診断料	確定診断	△
17.	190117170.	基幹型臨床研修病院内施設加算	加算 (非特異的)	△
18.	170001250.	他院撮影の写真診断 (単純撮影・イ)	確定診断	△
19.	160190470.	病理診断管理加算 2 (組織診断)	確定診断	△
20.	150286990.	超音波凝固切開装置等加算	治療 (種類・進行度特異的)	△

表 C-2-5. 悪性リンパ腫の上位重要変数と採否結果

順位	コード	名称	分類	採否
1.	4235402.	ドキシル注 20mg10mL	治療 (特異的)	○
2.	113001310.	悪性腫瘍特異物質治療管理料 (その他・1 項目)	加算 (非特異的)	△
3.	160060870.	分染法加算 (染色体検査)	確定診断	○
4.	160096910.	骨髄穿刺 (その他) (検査)	確定診断	○
5.	160060710.	染色体検査	確定診断	△
6.	140051510.	皮膚科光線療法 (中波紫外線、308nm以上 313nm以下)	治療 (特異的)	○
7.		年齢	患者属性 (非特異的)	△
8.	160043810.	HTLV-1 抗体半定量	スクリーニング	△
9.	113001470.	腫瘍マーカー検査初回月加算	確定診断	△
10.	4291407.	リツキサン点滴静注	治療 (特異的)	○
11.	113011310.	医療機器安全管理料 (放射線治療計画確定)	治療 (特異的)	△
12.	160184970.	4 種以上抗体使用免疫染色加算	確定診断	△
13.	180020170.	放射線治療専任加算 (放射線治療管理料)	治療 (特異的)	△
14.	170033310.	核医学診断 (E101-2~E101-5)		△
15.	190147510.	患者サポート体制充実加算	加算 (非特異的)	△
16.	160060270.	免疫染色病理組織標本作製 (その他)	確定診断	○
17.	160178310.	免疫関連遺伝子再構成	確定診断	○
18.	180016970.	体外照射用固定器具加算	治療 (特異的)	△
19.	C859.	非ホジキン<non-Hodgkin>リンパ腫、詳細不明	病名 (部分的)	△
20.	170026810.	電子画像管理加算 (核医学診断科)	進行度診断	△

4)-5-2 改良型アウトカム定義に用いる抽出条件

改良型アウトカム定義に用いる抽出条件を表 C-2-6 に示す。4)-4-1 の結果より「がんの初発」は 3 種共通して最も貢献度の高い変数のため追加条件として採用した。肺癌と悪性リンパ腫においては「検査」「治療」に大別し、そのうち各項目において該当があれば 1 項目 1 点とし、その組み合わせや点数に応じて Positive、Negative と判定する方法を用いた。

表 C-2-6. 改良型アウトカム定義に用いる抽出条件

癌種	項目分類	項目	説明
共通	病名	SS-MIX2 確定病名と DPC 病名	。
	がんの初発	DPC 様式 1「がんの初発、再発」	腫瘍・悪性リンパ腫 「医療資源を最も投入した傷病名」が肺癌、悪性リンパ腫それぞれに対応する初発ルールの ICD10 コードである場合、該当あり(初発)とする。 全癌 制限なし。
肺癌	検査	① E G F R 遺伝子検査	。
	治療	① 肺悪性腫瘍手術 (Kコード: K514-00, K514-02) ② 直線加速器による放射線治療 ③ アロキシン静注	肺悪性腫瘍の術式全てのコードを含める。 放射線治療に関するコードを含める。
悪性リンパ腫	検査	① 骨髄穿刺(その他) ② 染色体検査 ③ 免疫染色病理組織標本作製(その他) ④ 免疫関連遺伝子再構成	。
	治療	① 皮膚科光線療法(中波紫外線、308nm以上313nm以下) ② ドキシル注 ③ リツキサン点滴静注 ④ 体外照射(高エネルギー放射線治療)	体外照射に関するコードを全て含める。
全癌	病理検査	① T-M(組織切片)	。
	管理科	① 悪性腫瘍特異物質治療管理科 ② がん患者指導管理科	。

5) 改良型アウトカム定義に対する PPV 及び感度の算出・評価

肺癌、悪性リンパ腫及び全癌における、追加条件の組み合わせパターン別の PPV と感度の算出結果を図 C-2-8~C-2-10 に示す。

・肺癌

肺癌病名がある and						
初発=1						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	536	108	644	83.2%	0.87	
negative	56	882	938			
計	592	990	1582			
ケース内感度	90.5%					
初発=1 and (検査1点以上 or 治療1点以上)						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	494	55	549	90.0%	0.87	
negative	98	935	1033			
計	592	990	1582			
ケース内感度	83.4%					
初発=1 and (検査1点以上 and 治療1点以上)						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	159	7	166	95.8%	0.42	
negative	433	983	1416			
計	592	990	1582			
ケース内感度	26.9%					
(初発=1 or (検査1点以上 and 治療1点以上))						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	540	117	657	82.2%	0.86	
negative	52	873	925			
計	592	990	1582			
ケース内感度	81.2%					
{(初発=1 and (検査1点以上 or 治療1点以上)) or (初発=0 and 検査1点以上 and 治療1点以上)}						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	498	64	562	88.6%	0.86	
negative	94	926	1020			
計	592	990	1582			
ケース内感度	84.1%					
not (初発=0 and 検査0点 and 治療0点)						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	565	222	787	71.8%	0.82	
negative	27	768	795			
計	592	990	1582			
ケース内感度	95.4%					

図 C-2-8. 肺癌の組み合わせパターン別 PPV 及び感度の算出結果

・悪性リンパ腫

悪性リンパ腫病名がある and						
基本						
初発=1						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	196	78	274	71.5%	0.75	
negative	54	938	992			
計	250	1016	1266			
ケース内感度	78.4%					
定型1						
初発=1 and (検査1点以上 or 治療1点以上)						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	196	65	261	75.1%	0.77	
negative	54	951	1005			
計	250	1016	1266			
ケース内感度	78.4%					
定型2						
初発=1 and (検査1点以上 and 治療1点以上)						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	141	11	152	92.8%	0.70	
negative	109	1005	1114			
計	250	1016	1266			
ケース内感度	56.4%					
定型3						
(初発=1 or (検査1点以上 and 治療1点以上))						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	213	134	347	61.4%	0.71	
negative	37	882	919			
計	250	1016	1266			
ケース内感度	85.2%					
定型1+3						
{(初発=1 and (検査1点以上 or 治療1点以上)) or (初発=0 and 検査1点以上 and 治療1点以上)}						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	213	121	334	63.8%	0.73	
negative	37	895	932			
計	250	1016	1266			
ケース内感度	85.2%					
案1						
(初発=1 not (検査1点以下 and 治療0点))						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	194	42	236	82.2%	0.80	
negative	56	974	1030			
計	250	1016	1266			
ケース内感度	77.6%					

図 C-2-9. 悪性リンパ腫の組み合わせパターン別 PPV 及び感度の算出結果

・全癌

悪性腫瘍病名がある and						
基本						
初発=1						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	4827	1084	5911	81.7%	0.81	
negative	1142	6500	7642			
計	5969	7584	13553			
ケース内感度	80.9%					
案1						
初発=1 and 病理検査						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	4382	736	5118	85.6%	0.79	
negative	1587	6848	8435			
計	5969	7584	13553			
ケース内感度	73.4%					
案2						
初発=1 and 病理検査 and 管理科1点以上						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	3289	432	3721	88.4%	0.68	
negative	2680	7152	9832			
計	5969	7584	13553			
ケース内感度	55.1%					
案3						
初発=1 and (病理検査 or 管理科1点以上)						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	4682	931	5613	83.4%	0.81	
negative	1287	6653	7940			
計	5969	7584	13553			
ケース内感度	78.4%					
案4						
初発=1 or 病理検査						
	真	偽	計	PPV	F値	
positive	5459	3154	8613	63.4%	0.75	
negative	510	4430	4940			
計	5969	7584	13553			
ケース内感度	91.5%					

図 C-2-10. 全癌の組み合わせパターン別 PPV 及び感度の算出結果

6) 改良型アウトカム定義案の決定

最終的な改良型アウトカム定義案はPMDAとの協議の下で決定した。

条件式は以下の通りである

[病名 (SS-MIX2) : 確定] OR [病名 (DPC)] AND [追加ロジック (表 C-2-7)]

表 C-2-7. 改良型アウトカム定義案

癌種	パターン名	追加ロジック	機械学習用データ (全体の7割)			評価用データ (全体の3割)		
			PPV (%)	感度 (%)	F値	PPV (%)	感度 (%)	F値
肺癌	バランス型	初発=1	83.23	90.54	0.87	85.29	85.29	0.85
肺癌	PPV 重複型	初発=1 and (検査1点以上 or 治療1点以上)	89.98	83.45	0.87	90.15	76.89	0.83
悪性リンパ腫	バランス型	初発=1 and (検査1点以上 or 治療1点以上)	75.10	78.40	0.77	75.28	67.68	0.71
悪性リンパ腫	PPV 重複型	初発=1 and (検査1点以上 and 治療1点以上)	92.76	56.40	0.70	92.31	48.48	0.64
全癌	バランス型	初発=1	81.66	80.87	0.81	82.83	81.31	0.82
全癌	PPV 重複型	初発=1 and 病理検査	85.62	73.41	0.79	86.20	73.02	0.79

C-3. 急性膵炎

- 対象の病態：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する、急性膵炎または慢性膵炎の急性増悪（ただし、外科的操作（ERCP/手術）を起因とした膵炎を除く）
- 期間：2011年1月1日～2019年12月31日
2021年度はB-3の4)、5)について実施した。

<APC 定義>

前年度作成した APC 定義候補を表 C-3-1 に示す。

表 C-3-1. 急性膵炎の APC 定義候補

[病名(DPC)] 時系列 AND*1 [注射オーダー・実施(SS-MIX/レセプト/DPC)]時系列 NOT*2[診療行為(DPC)]

- <DPC 病名と各条件間における時間的關係>
- *1：DPC 病名がある入院日から退院日までの間に DPC 注射がある
 - *2：DPC 病名がある入院日から退院日までの間に DPC 診療行為がある
- ※注射オーダー・実施情報：蛋白分解酵素阻害剤
※診療行為：ERCP/手術

4) APC 定義候補の対象アウトカムに対するし真偽判定と PPV の算出

4)-1 判定結果

APC 定義より抽出された全症例 213 例に対して、専門医 2 名により真偽判定を実施した。

カッパ係数は 0.68 (95%信頼区間: 0.58 - 0.78) であった。判定結果を表 C-3-2 に示す。

表 C-3-2. 判定結果

Possible cases数	判定対象 possible cases数	真のケース	疑わしいケース	その他のケース
213	213	109	10	94

4)-2 PPV の算出結果

真のケースを最終的な真症例とした場合と真のケース及び疑わしいケースを最終的な真症例とした場合の 2 パターンにおける PPV の算出結果を表 C-3-3、C-3-4 に示す。

真のケースのみを最終的な真症例とした場合の PPV は 51.17% であった。

表 C-3-3. PPV の算出結果

定義 No.	Possible case	判定対象 possible cases	真症例 数	偽症例 数	PPV (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]	感度 (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]
APC	213	213	109	104	51.17	[44.25-58.06]	100.00	--

真のケース及び疑わしいケースを最終的な真症例とした場合の PPV は 55.87% であった。

表 C-3-4. PPV の算出結果

定義 No.	Possible case	判定対象 possible cases	真症例 数	偽症例 数	PPV (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]	感度 (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]
APC	213	213	119	94	55.87	[48.92-62.65]	100.00	--

4)-3 「その他のケース」の判定の根拠

「その他のケース」と判定した理由を表 C-3-5 に示す。外科的侵襲に伴う膵酵素上昇または膵炎の症例が 28 例存在した。

表 C-3-5. その他のケースの判定理由

判定理由	件数
処置 1 以外の外科的処置に関連した膵酵素上昇又は膵炎	16
ERCP による膵酵素上昇又は膵炎	12
膵腫瘍 (膵酵素上昇なし)	7
膵浸潤もしくは圧痕による膵酵素上昇	5
膵嚢胞性疾患 (膵酵素上昇なし)	5
腫瘍による閉塞性膵炎 (膵酵素上昇あり)	4
慢性膵炎 (膵酵素上昇なし)	4
ショックによる膵酵素上昇	3
肝・胆・膵疾患以外 (膵酵素上昇あり) 例) クローン、Lammel 症候群	3
肝・胆・膵疾患以外 (膵酵素上昇なし)	3
胆道・胆管系疾患 (膵機能上昇なし)	3
胆道・胆管系疾患 (膵機能上昇なし)、ERCP あり	3
MOF に伴う膵酵素上昇	2
外傷	2
高アミラーゼ血症	2
骨髄移植後の膵酵素上昇	2
腫瘍による閉塞性膵炎 (膵酵素上昇なし)	2
胆道・胆管系疾患 (膵機能上昇あり)	2
病変の進行に伴う膵損傷	2
慢性膵炎の急性増悪 (蛋白分解酵素阻害剤投与なし)	2
膵炎後合併症 (膵酵素上昇あり)	2
その他	8

5) APC 定義案の決定

4)の結果から、APC 定義候補(表 C-3-1)は PPV50%で真症例 100 例以上の抽出が可能であった。したがって、APC 定義案として提示することに決定した。

D. 考察

D-1 糖尿病性ケトアシドーシス

本検討では、APC 定義から E872 と E872 に紐づく病名交換用コードを持つ病名を除き、かつ pH と HCO₃⁻の数値を AND 条件または OR 条件で加えた 2 通り(案 1, 案 2)の改良型アウトカム定義を作成した。これらの定義を各実施施設で真偽判定をした症例の個票データに適用すると、施設間で PPV vs 感度にバラつきがみられた。まず、九州大学病院では他施設に比べて感度の低下が大きく、これは病院形態による運用の関係上、初期治療がなされた後に同院に入院するケースが多いことが一因と考えられた。つまり、初期治療の実施施設での検査値が最も悪く、紹介状を通じて得られるこの情報は MID-NET データベースに保有されないため、多くの真症例が改良型アウトカム定義に該当しないものとして除外された可能性が高い。

一方、佐賀大学医学部付属病院では、2 通りのアウトカム定義の PPV vs 感度がいずれも 80%後半から 90%台と非常に高く、前年度実施した APC 定義の検討においても 3 施設中最も真症例の比率が高かった。改良型アウトカム定義は真偽判定を実施した症例の範囲内で作成したため、この施設の真症例の特徴を反映した定義となった可能性は否めない。

なお、今回は 3 施設データを合わせて機械学習などに供した際には、施設別の症例数の重みを配慮しなかったが、症例数に大きく差があるため、症例数を調整して行った方がより適切な PPV、感度が得られた可能性はあり、今後の課題とする。

本検討では、全拠点で用いる一つの改良型アウトカム定義の作成を試みたが、例えば、自宅から直搬送される症例が多い市中病院と近医で治療後に転院する症例が多い大学病院の個票データを分けてアウトカム定義を作成する等、施設背景を考慮したアウトカム定義が必要なかもしれない。また、APC 定義の検討結果から 1 施設の真症例数が他 2 施設の 10 倍以上であると推定され、検討初期の段階からこの施設における真症例の特定に着目した改良型アウトカム定義の作成も一案だったのかもしれない。

他にも、MID-NET 利用時には施設選択が可能であるが、また今回の結果から、その際に疾患特性や施設特性を考慮することが重要だろう。

D-2 悪性腫瘍

肺癌、悪性リンパ腫および全癌のいずれも初期ルールにおいて PPV が 50%を大きく下回っていた。病名抽出源別に PPV を算出した結果、SS-MIX においては【「疑い」病名のみ】の条件で PPV が 1%未満と極めて低くレセプトにおいては、レセプト病名単独の条件において真症例の割合が 3 割にも満たないことから、SS-MIX と同様に検査目的で「疑い」病名が登録された症例が多かった可能性がある。これらの病名抽出源は、改良型アウトカム定義の検討において除外したが、初期ルールの段階で含めないことも有用であったと考える。

機械学習から抽出された重要変数のうち DPC 様式 1 の「がん患者/初発・再発 (DPC コード: CAN0010)」が、肺癌、悪性リンパ腫、全癌に共通して真症例の特定に最も有効な変数(寄与率 50%以上)であった。DPC 様式 1 には疾患に特化した項目があることから、テーマによっては DPC 様式 1 との組み合わせが真症例の抽出に有効なアウトカム定義となる可能性がある。この変数と本院の病院形態を示す算定項目を除いて機械学習を再度実施した結果、3 種のいずれも上位重要変数の中に施設基準に関連した加算や管理料などが点在していた。これらのレセプト情報は、診療報酬改定に伴い算定要件が少しずつ変わり、かつ施設基準の厳格化から結果的に施設間で算定にバラつきが生じる=レセプト情報がバラつく可能性がある。本検討では採用しなかったが、今後のアウトカム定義の作成において十分留意していく必要がある。

改良型アウトカム定義において、肺癌では DPC 様式 1 の「がん患者/初発・再発 (DPC コード: CAN0010)」を条件に追加するだけで PPV・感度ともに 80%を超え、かつ PPV vs 感度のバランスも良かった。一方で、悪性リンパ腫では DPC 様式 1 の追加条件で PPV・感度のどちらも 70%台であり、検査・治療を条件に追加してもほぼ変わらなかった。この理由としては、入院していない(DPC 病名が無い)、検査・治療を実施していない等が挙げられるが、悪性リンパ腫の種類、部位、進行度等によって検査や治療の方針が異なることが影響していると考えられた。

全癌において機械学習から得られた重要変数は、本院において症例数が多い癌種の診療内容

を反映している傾向があった。そのため、上位重要変数のうち癌種に影響しないレセプト診療行為とDPC様式1情報を用いて複数パターンアウトカム定義を作成し、うちDPC様式1「がん患者/初発・再発 (DPCコード: CAN0010)」を追加したアウトカム定義がPPV・感度ともに80%台と高くバランスがよかった。

全癌においては複数拠点で適用することを予定しており、施設背景も含めて様々な観点から検討していく必要がある。

D-3 急性膵炎

本検討にて、前年度作成したAPC定義候補は目標であるPPV 50%以上、かつ真症例100例以上を確保できる定義の可能性が高いことが分かった。他MID-NET協力医療機関でも同様の結果が得られるか、複数施設における妥当性を検討する必要がある。

真偽判定において「その他のケース」と判定された症例の中に、外科的侵襲に伴う膵酵素上昇または膵炎が含まれており、[処置1]で設定した診療行為コードでは不十分であった。実際にEUS-FNAやHGSなど超音波内視鏡下での穿刺術を起因とした膵酵素上昇または膵炎の症例が16名存在しており、抽出条件の見直しが必要であると思われる。

また、APC定義では膵酵素の検査情報を条件に含めなかったため、肝・胆・膵疾患で膵炎所見がなく、何らかの理由でDPC病名がついたため抽出されたケースが10名以上存在していた。膵炎の疑いで精査のため疑い病名として登録された可能性もあるが、MID-NETの仕様上、DPC病名において疑いを除くことができない。これらは検査情報を条件に加えることで回避できるケースであり、改良型アウトカム定義を作成する場合には考慮すべき事項であろう。

E. 結論

E-1 糖尿病性ケトアシドーシス

3施設のMID-NET個票データを用いた一つの改良型アウトカム定義を作成し、各実施施設へ適用したところ、施設間でPPVや感度にバラつきがみとめられた。MID-NET協力医療機関全体において、可能な限り真症例を正確に抽出するためには、症例数や施設背景を考慮したアウトカム定義の検討が重要である。

E-2 悪性腫瘍

PPVや感度が比較的高く、かつバランスの良

い改良型アウトカム定義は、PPV低下の要因である疑い病名を含む病名抽出源を除き、癌に特化したDPC様式1項目を条件に追加した定義であった。今後は、複数施設にて定義の妥当性を検討する必要がある。

E-3 急性膵炎

本検討にて、外科的操作に伴う膵酵素上昇又は膵炎を除外する条件の見直しや、膵酵素上昇のない偽症例の除外条件の検討等の課題はあるものの、当初の目標であるPPV 50%以上で真症例100例以上を確認できるAPC定義である可能性が高いことがわかった。

今後は複数拠点においてこれらの課題を含め、定義の妥当性について検討していく必要がある。

F. 健康危険情報：

(分担研究報告書では記入不要です)

G. 研究発表：

1. 論文発表

- 1) Toyoshi Inoguchi, Tasuku Okui, Chinatsu Nojiri, Erina Eto, Nao Hasuzawa, Yukihiro Inoguchi, Kentaro Ochi, Yuichi Takashi, Fujiyo Hiyama, Daisuke Nishida, Fumio Umeda, Teruaki Yamauchi, Daiji Kawanami, Kunihisa Kobayashi, Masatoshi Nomura, Naoki Nakashima, A Simplified Prediction Model for End-stage Kidney Disease in Patients With Diabetes, Scientific Reports, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1440453/v1>, doi:10.21203/rs.3.rs-1440453/v1, 2022.03.
- 2) Hajime Nagasu, Yuichiro Yano, Hiroshi Kanegae, Hiddo J.L. Heerspink, Masaomi Nangaku, Yosuke Hirakawa, Yuka Sugawara, Naoki Nakagawa, Yuji Tani, Jun Wada, Hitoshi Sugiyama, Kazuhiko Tsuruya, Toshiaki Nakano, Shoichi Maruyama, Takashi Wada, Kunihiko Yamagata, Ichiei Narita, Kouichi Tamura, Motoko Yanagita, Yoshio Terada, Takashi Shigematsu, Tadashi Sofue, Takafumi Ito, Hirokazu Okada, Naoki Nakashima, Hiromi Kataoka, Kazuhiko Ohe, Mihoko Okada, Seiji Itano, Akira Nishiyama, Eiichiro Kanda, Kohjiro Ueki, Naoki Kashihara, Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database, Diabetes Care, 44(11): 2542-2551, doi:10.2337/dc21-1081, 2021.11.
- 3) Haruei Ogino, Hiromu Morikubo, Keita Fukaura, Tasuku Okui, Sean Gardiner,

- Naonobu Sugiyama, Noritoshi Yoshii, Tsutomu Kawaguchi, Haoqian Chen, Edward Nonnenmacher, Soko Setoguchi, Naoki Nakashima, Taku Kobayashi, Validation of a claims-based algorithm to identify cases of ulcerative colitis in Japan, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi:10.1111/jgh.15732, 2021.10.
- 4) Tasuku Okui, Masayuki Ochiai, Naoki Nakashima, An Association between Maternal Occupations and Low Birth Weight Infants in Japan from 1995 to 2015, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15), 8040; doi:10.3390/ijerph18158040, 2021.07.
- 5) Toyoshi Inoguchi, Yasunobu Nohara, Chinatsu Nojiri, Naoki Nakashima, Association of serum bilirubin levels with risk of cancer development and total death, *Scientific Reports*, doi:10.1038/s41598-021-92442-2, 2021.06.
- 6) Takanori Yamashita, Rieko Izukura, Naoki Nakashima, Performance Verification of a Text Analyzer Using Machine Learning for Radiology Reports Toward Phenotyping, *Innovation in Medicine and Healthcare*, 242:171-182, doi:10.1007/978-981-16-3013-2_14, 2021.06.

2. 学会発表

- 1) 山下 貴範, 陰山 卓哉, 永島 里美, 内山 田 健次, 高田 敦史, 野尻 千夏, 岸場 真理, 大田 有佳里, 堀田 多恵子, 宇山 佳明, 大江 和彦, 中島 直樹, 康 東天, ここまで来た、病院情報システムに蓄積するデータの標準化と 2 次利活用手法～MID-NET をモデルとして～, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.
- 2) 中島 直樹, 山本 隆一, 寺本 振透, 井上 悠輔, 阿部 浩幸, 高林 克日己, 研究から社会実装に向けた医療データ活用への展開—個人情報保護法や次世代医療基盤法などの枠組みでの活用—, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.
- 3) 白鳥 義宗, 岡田 美保子, 大津 敦, 中島 直樹, 松田 晋哉, 長島 公之, 野村 由美子, Real World Evidence 実現のために, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

令和3年度 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)
分担研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究分担者 鈴木 隆弘・国立大学法人千葉大学医学部附属病院 企画情報部 准教授

研究要旨：

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。

「動脈解離」の検討において得られた結果より、当院におけるPPV及び感度、患者背景因子別のPPVについて考察をし報告書に纏めた。また他機関とのPPVの差異の要因を当院において検討し、定義に条件を加える事でさらに良好な結果が得られる可能性が考えられた。

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。MID-NET[®]は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」（日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業）（以下「先行研究」という。）において、MID-NETを対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定

義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し All possible cases の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。

研究の流れは以下のとおりである。

- 1) 複数拠点で検討対象とする All possible cases の定義及びアウトカム定義の検討
- 2) 評価基準の作成
- 3) 対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4) 機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5) 各アウトカム定義について、陽性的中度（以下「PPV」という。）及び感度の算出並びに評価
- 6) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

（倫理面への配慮）

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して行った。

C. 研究結果

「動脈解離」についての結果を以下に示す。

真のケースについて各アウトカム定義間での比較では、PPVは25.0～86.7%、感度は54.2%～100.0%と幅があった。PPVが70%以上を示したアウトカム定義は、定義10、11、13であった。この中でも定義10、11が最も高く86.7%を示したが、感度はいずれも54.2%と最も低い値であった。また、東北大学の機械学習¹⁾により作成された改良型アウトカム定義14の成績が当院においては60.0%であった。そこで定義14において値が低くなった背景を分析した。当院において、動脈解離に関する病名のICD10コード9種類のうち、真のケースが含まれる病名群はI710、I723、I728、I729、S250であり、I720、I721、I722、I724には真のケースは含まれていなかった。真のケースが含まれていない病名群もPPVは0%～50%と低い値となった。定義14の「[病名1]に該当し、かつ、index dateから1日後以内に終了日がある。」という条件にI469(心停止)を追加したところ、PPVは74.1%に改善された。また、「[病名1]をI710、I723、I728、I729、S250に絞る I469(心停止)を追加しPPVを求めたところ、PPVは83.3%とさらに改善された。

D. 考察

改良型アウトカム定義14について、当院のPPVが低かった原因について調査したところ、「[病名1]に該当し、かつ、index dateから1日後以内に終了日がある。」という条件での結果が低い値であったため、全体のPPVの値を引き下げていることが分かった。この条件において真のケースとなるのは、動脈解離による死亡退院のケースであることから、退院の中で死亡退院を見分ける方法がないか検討した。死亡退院のケースについて共通点を探したところ、動脈解離に関する病名の転帰については、「死亡」の登録がほとんどなかった。しかし、全てにおいて「心肺停止」、「来院時心肺停止」、「心停止」のいずれかの病名が登録されていたことが分かり、この結果より条件にI469(心停止)を追加したところ、PPVは74.1%に改善された。退院を死亡退院に絞った理由として、当院でその他のケースとされたのは、動脈解離を疑われて来院したが所見が無い、若しくは急性ではなかったため、即日転院または帰宅した症例、または検査入院の症例がほとんどであった。この様に調査対象の疾患(動脈解離)から生じる条件(心肺停止・心停止)を追加することにより精度の改善がみられたことは今後の定義作成の参考になると思われる。また、動脈解離に関する病名毎の比較を行うことにより、真のケースを全く含まないコードがあることが分かったため、さらに病名を絞った条件で調査したところ74.1%から83.3%に改善された。しかし、病名I710について考えると、その他のケー

スの中に慢性大動脈解離の既往があり、今回は別の疾患の治療目的で入院しているケースが多く見られた。保険病名だけで考えるとその他のケースが多く含まれてしまうことが分かり、DPCに登録されている病名の病名区分(「最も資源を投入した病名」、「入院時併存症」など)に着目し、「最も資源を投入した病名」に絞ること等で改善することが推測された。

E. 結論

今回設定されたアウトカム定義のうち、当院においては定義10、11が感度は低いもののPPVは高く、この中では一番適切な定義と思われた。当院においてアウトカム定義の再検討を行ったところいくつかの条件を追加することで良好な結果が得られた。今回は当院のみのデータでPPVのみに基づく検討であり、他機関のデータや感度に基づく評価を含めた更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報：

(分担研究報告書では記入不要です)

G. 研究発表：

1. 論文発表

2. 学会発表

1. MID-NET®を用いた動脈解離検討において相違が出た要因及びアウトカム定義の検証、齊藤敦子、石井晃、油上将也、鈴木隆弘、第41回医療情報学連合大会、e-Poster

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

参考文献

1) 井上隆輔, 中山雅晴. MID-NETを用いた動脈解離の検索精度に関する検討. 第25回日本医療情報学会春季学術大会 e-Poster

令和3年度 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)
分担研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究分担者 横井 英人・香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授

研究要旨：

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。

当院では、「治療を要する間質性肺炎」と「入院にて蛋白分解酵素阻害薬の静脈的投与治療を要する、急性膵炎又は慢性膵炎の急性増悪（ただし、ERCP又は外科的操作に起因したと考えられる膵炎を除く）」に関するアウトカム定義に関する評価を行った。

“間質性肺炎”については、125ケースを解析対象として7種類のアウトカム定義について評価した結果、SS-MIXの「疑い病名」の排除、あるいは、DPC傷病情報の「主傷病名」、「入院の契機となった傷病名」および「医療資源を最も投入した傷病名」のいずれかに間質性肺炎に関する病名がある場合に的中率の高いケースが検出され、さらに検体検査値の情報を追加することによってよりその的中率が上昇することが明らかになった。

“急性膵炎”については、本試験の実現可能性の判断と解析対象症例数の算定のために、All possibleケースのアウトカム定義で検出した10ケースについて専門医によるカルテレビューを実施し、うち7ケースが“真のケース”であることを明らかにした。

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。

MID-NET[®]は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」（日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・

評価研究事業）（以下「先行研究」という。）において、MID-NETを対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し All possible cases の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。

研究の流れは以下のとおりである。

- 1) 複数拠点で検討対象とする All possible cases

の定義及びアウトカム定義の検討

- 2) 評価基準の作成
- 3) 対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4) 機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5) 各アウトカム定義について、陽性的中度（以下「PPV」という。）及び感度の算出並びに評価
- 6) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

（倫理面への配慮）

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して行った。

C. 研究結果

● 間質性肺炎

All possible case（APC）のアウトカム定義で検出された 163 ケースの中から無作為に抽出した 125 ケースの PPV は、23.2%（95% CI: 16.1 to 31.6）と低い値であった。この 125 ケースについて 7 種類のアウトカム定義による PPV と感度を算出した。定義 1 で APC の定義に検体検査（KL-6: 500 U/mL 以上、または、SP-D: 110 ng/mL 以上）を AND 条件で加えることで PPV が 2.4 倍の 55.6% に上昇し、その時の感度は、69%であった。定義 2 でも定義 1 と同様に APC の定義に検体検査

（KL-6: 450 U/mL 以上、または、SP-D: 110 ng/mL 以上）の KL-6 の閾値を下げて AND 条件で加えることで PPV の上昇が認められた。しかし、定義 1 と定義 2 の間で、PPV および感度ともに差は認められず、KL-6 の閾値を 50 U/mL 変化させた場合の影響は認められなかった。次に、定義 3 で、APC の定義の病名の部分を、SS-MIX 傷病情報の「疑い病名」を含まない病名、あるいは、DPC 傷病情報の「主傷病名」、「入院の契機となった傷病名」および「医療資源を最も投入した傷病名」のいずれかに間質性肺炎に関する病名がある場合を検出する条件に変更した場合、PPV が 73.3% と 3.2 倍に上昇した。また、感度も全定義の中で最も高い 75.9% であり、APC の定義に検体検査を AND 条件とした定義 1 や 2 よりも高い値を示した。さらに、定義 4 と 5 では、定義 3 の条件にそれぞれ AND 条件で検体検査（KL-6: 500 U/mL 以上、または、SP-D: 110 ng/mL 以上）、検体検査

（KL-6: 450 U/mL 以上、または、SP-D 110 ng/mL 以上）と追加した場合、PPV はいずれも 90% 以上に達したが、一方で、感度は 55.2% と定義 3 よりも低下した。また、定義 6 と定義 7 では、検出されるケースはゼロであったため、PPV と感度を検出することができなかった。

● 急性膵炎

APC のアウトカム定義で検出された 10 ケースについて 2 名の専門医による個別のカルテレビューを実施し、そのうち 7 ケースについて、「入院にて蛋白分解酵素阻害薬の静脈的投与治療を要する、急性膵炎又は慢性膵炎の急性増悪（ただし、ERCP 又は外科的操作に起因したと考えられる膵炎を除く）」であると判定された。

D. 考察

● 間質性肺炎

SS-MIX の「疑い病名」の排除、あるいは、DPC 傷病情報の「主傷病名」、「入院の契機となった傷病名」および「医療資源を最も投入した傷病名」のいずれかに間質性肺炎に関する病名がある場合、および検体検査（KL-6: 450 U/mL 以上、または、SP-D 110 ng/mL 以上）の情報を追加することによってより妥当性の高いケースが検出されることが明らかになったが、その一方で検出感度は低下した。検体検査が基準値以上のケースに絞ることによって PPV の上昇が認められたが、この場合、KL-6 や SP-D が基準値以下、あるいは測定されていないケースが除外されており、この除外ケースの中の真のケースが含まれている事によって感度が低下したと考えられた。また、本研究では、KL-6 が高値であっても、その間質性肺炎に対して薬物治療が行われていないケースや、ステロイド等が処方されているケースにおいて、それが間質性肺炎の治療のための処方でない場合は、「治療を要する間質性肺炎」には当たらないことから、“治療を要する”というアウトカム定義に対して、検体検査と薬剤処方を AND 条件とすることによって正確に検出することは難しいと考えられた。さらに、本研究で対象としたケースは、膠原病を基礎疾患とする間質性肺炎に対して治療薬の投与が行われているケースが主に該当するのではないかと考えられた。

● 急性膵炎

APC の 10 ケース中 7 ケースが真のケースと判定されたことから本試験で APC として 143 ケースを解析対象とすればそこに真のケースが 100 ケース含まれると推定されるため、算出された感度（%）の 95% 信頼区間の幅が 10% 以内に理論上収まると考えられた。

E. 結論

間質性肺炎については、今後、PMDA を中心に当院と同様の研究を実施した他の分担研究機関（東北大学病院および佐賀大学医学部附属病院）での結果を含めたデータ集計解析を進め、学術論文化を進めて行く予定である。また、急性膵炎に

については、令和4年度での本試験の実施を推進する。

F. 健康危険情報：

(分担研究報告書では記入不要です)

G. 研究発表：

1. 論文発表

1. Masatoshi Tanigawa, Mei Kohama, Takahiro Nonaka, Atsuko Saito, Ado Tamiya, Hiroko Nomura, Yoko Kataoka, Masanobu Okauchi, Takashi Tamiya, Ryusuke Inoue, Masaharu Nakayama, Takahiro Suzuki, Yoshiaki Uyama, Hideto Yokoi, Validity of identification algorithms combining diagnostic codes with other measures for acute ischemic stroke in MID-NET®. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* Volume: 31, Issue: 5, Pages: 524-533, 2022.

2. 学会発表

該当事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

3. その他

該当事項なし。

令和3年度 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)
分担研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究分担者 安西慶三・佐賀大学医学部附属病院医療情報部長

研究要旨：

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。

間質性肺炎の All possible cases の定義について、免疫チェックポイント阻害薬の影響が大きい。これを除外するためには、KL-6 の検査値の調査が必要である。また間質性肺炎の状態を表す「びまん性」を付与すると感度は上昇する。

ケトアシドーシスの All possible cases の定義については、検査（pH、HCO₃⁻）による組み合わせが最も優れている。

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。MID-NET[®]は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」（日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業）（以下「先行研究」という。）において、MID-NET を対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用

化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し All possible cases の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。研究の流れは以下のとおりである。

- 1) 複数拠点で検討対象とする All possible cases の定義及びアウトカム定義の検討
- 2) 評価基準の作成
- 3) 対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4) 機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5) 各アウトカム定義について、陽性的中度（以下「PPV」という。）及び感度の算出並びに評価
- 6) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

（倫理面への配慮）

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して行った。

C. 研究結果

1. 間質性肺炎

判定結果に基づき算出した Kappa 係数は 0.91（95%信頼区間：0.84-0.98）であった。なお、最終的に真のケースは 50 例、疑わしいケース a は 1 例、疑わしいケース b は 2 例、その他のケースは 72 例として分類した。判定結果

		1 人目の判定者				合計
		真のケース	疑わしいケース a	疑わしいケース b	その他のケース	
2 人目の判定者	真のケース	48	0	1	1	50
	疑わしいケース a	0	1	0	0	1
	疑わしいケース b	0	0	0	0	0
	その他のケース	0	0	2	72	74
合計		48	1	3	73	125

2. ケトアシドーシス

判定結果に基づき算出した Kappa 係数は 1.00（95%信頼区間：1.00-1.00）であった。最終的に真のケース 65 例、疑わしいケース A6 例、疑わしいケース B0 例、その他のケース 15 例として分類した。

判定結果

		1 人目の判定者				合計
		真のケース	疑わしいケース A	疑わしいケース B	その他のケース	
2 人目の判定者	真のケース	65	0	0	0	65
	疑わしいケース A	0	6	0	0	6
	疑わしいケース B	0	0	0	0	0
	その他のケース	0	0	0	15	15
合計		65	6	0	15	86

D. 考察

1. 間質性肺炎

Kappa 係数は 0.91 であり、一致率は高い。All possible cases の定義として [病名] 間質性肺炎、[検体検査] KL-6、[診療行為] CT 検査がある。今回、その他のケースとして、癌や免疫疾患で「免疫チェックポイント阻害薬」を使用するために間質性肺炎の存在を否定するため、[病名] 間質性肺炎、[検体検査] KL-6、[診療行為] CT 検査が行われている。

2. ケトアシドーシス

最終評価においては、対象症例 86 例全例において評価者間における判定の不一致はなく、各判定項目の整合性が担保されているものと推察する。当院は三次救急医療機関であり、当院における糖尿病ケトアシドーシス判定の総数に占める、一次ないしは二次救急医療機関からの紹介や転院症例が多く含まれている可能性が考えられる。そのような症例の多くは前医で一定の基準でスクリーニングされており、一致率が高いのは真の糖尿病ケトアシドーシス症例がある程度抽出され、当院へ紹介、転院となっている可能性が考えられる。

E. 結論

1. 間質性肺炎

間質性肺炎の All possible cases の定義について、免疫チェックポイント阻害薬の影響が大きい。特に当院では膠原病、腫瘍などの疾患が多く、

免疫チェックポイント阻害薬の使用例が多くみられる。免疫チェックポイント阻害薬は間質性肺炎の存在を否定しないと投与できないため、KL-6、胸部CTを検査し、保険病名として「間質性肺炎」をつけている。これを除外するためには、KL-6の検査値の調査が必要である。また間質性肺炎の状態を表す「びまん性」を付与すると感度は上昇する。

2. ケトアシドーシス

当院は三次救急医療機関であり、前医で一定の基準でスクリーニングされて紹介されるため真の糖尿病ケトアシドーシスが多く含まれている可能性が考えられる。定義としては病名と、検査(pH、HCO₃⁻)による組み合わせが最も優れている。検査に関しては検体検査1(pHの結果値が7.30以下である)、検体検査2(HCO₃⁻の結果値が18mmol/L以下)と検体検査3(pHの結果値が7.31より小さい)、検体検査2(HCO₃⁻の結果値が18mmol/Lより小さい)のいずれが良いかは病名および時系列が同一定義でないため比較できない。

F. 健康危険情報：

(分担研究報告書では記入不要です)

G. 研究発表：

1. 論文発表

1. Nozomi Kawata, Hirokazu Takahashi, Shinji Iwane, Kanako Inoue, Motoyasu Kojima, Michiko Kohno, Kenichi Tanaka, Hitoe Mori, Hiroshi Isoda, Satoshi Oeda, Yayoi Matsuda, Yoshiaki Egashira, Jyunichi Nojiri, Hiroyuki Irie, Yuichiro Eguchi, Keizo Anzai, FIB-4 index-based surveillance for advanced liver fibrosis in diabetes patients. *Diabetology international*.12(1) 118-125.2021
2. 矢田 ともみ, 高橋 宏和, 岩根 紳治, 磯田 広史, 安西 慶三, 江口 有一郎, 肝炎医療コーディネーター活動におけるパーソナルヘルスレコード(PHR)活用の可能性、日本糖尿病情報学会誌 vol.18 : 11-15、2021 別冊、2021

2. 学会発表

1. 井上瑛、山崎有菜、武市幸奈、安西慶三：Δ GFR の自動計算ツールの開発.第 32 回日本糖尿病性腎症研究会. 2021.12.05
2. 安西慶三：糖尿病に関する災害時活動 Dia-Mat と医療情報. 日本医療情報学会九州・沖縄支部会シンポジウム. 2021.7.3
3. 安西慶三:佐賀県での糖尿病性腎症重症化予

防プログラムの取り組み. *Diabetes Symposium 2021 in Okinawa*. 2021.4.15

4. 安西慶三：CKD 連携、糖尿病性腎症. 鹿児島 CKD フォーラム. 2021.7.13
5. 安西慶三：糖尿病診療の ICT を活用した現状と未来. *インスリ発見 100 周年記念講演会*. 2021.9.10
6. 安西慶三：STOP！糖尿病重症化予防対策～佐賀県での糖尿病性腎症重症化予防プログラムの取り組み～. 第2回さっぽろ北部糖尿病セミナー. 2021.9.17
7. 安西慶三:糖尿病性腎症重症化予防取り組みについて. 館林市邑楽郡医師会地域医療連携セミナー. 2021.9.30
8. 安西慶三：災害時における糖尿病患者支援. 愛知県 CDEL 公認糖尿病災害対策セミナー. 2021.11.6
9. 安西慶三：情報連携を活用した CKD 対策. 久留米 CKD 対策講演会. 2021.12.7

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

医療情報データベースの活用推進に関する研究

野村浩子・一般社団法人徳洲会大阪本部 薬剤部長

研究要旨：

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。

「ケトアシドーシス」について、機械学習後に作成された改良型アウトカム定義によって定義の改良を認めることができた。

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。MID-NET[®]は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」（日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業）（以下「先行研究」という。）において、MID-NET[®]を対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定

義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し **All possible cases** の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。研究の流れは以下のとおりである。

- 1) 複数拠点で検討対象とする **All possible cases** の定義及びアウトカム定義の検討
- 2) 評価基準の作成
- 3) 対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4) 機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5) 各アウトカム定義について、陽性的中度（以下「**PPV**」という。）及び感度の算出並びに評価
- 6) 複数医療機関の **PPV** の比較及び医療機関間の差異の要因検討

（倫理面への配慮）

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して行った。

C. 研究結果

「ケトアシドーシス」について結果を以下に示す。

定義1のPPVは、真のケースのみを最終的な「真のケース」とした場合に47.50%、真のケース及び疑わしいケースA及びBを最終的な「真のケース」とした場合に93.75%であった。機械学習の結果作成された新たな定義12及び定義13のPPVは、真のケースのみを最終的な「真のケース」とした場合にそれぞれ78.79%、68.09%であり、感度もそれぞれ66.67%、82.05%であった。

D. 考察

機械学習後に作成された改良型アウトカム定義

(定義12、13)は、ケトアシドーシスに関する病名から、「EU8R」(ケトアシドーシス)及び「PEJ5」(乳児ケトアシドーシス)を除外した病名交換用コードだけに絞り込んだものであり、総括的な病名を条件から除外するか否かで、定義の改良に繋がる事が確認できた。

E. 結論

機械学習後に作成された改良型アウトカム定義について、PPVと感度のバランスも比較的良好とされており、定義の改良を認めた。

F. 健康危険情報：

(分担研究報告書では記入不要です)

G. 研究発表：

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

令和3年度 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)
分担研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究分担者 木村通男・浜松医科大学医学部附属病院 教授

研究要旨：

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。

「甲状腺機能低下症」について、事前検討結果を踏まえて、本調査を行った。事前検討における真のケースの判定結果、PPV30%から100例の真のケース特定のために必要となる判定対象All Possible Cases 数は333例とし、東北大学と当院で各167例を対象とした。All Possible Cases 定義は事前検討と同じ「病名条件と医薬品条件を組合せた定義」とし、アウトカム定義としては、検体検査（TSH, Ft4）にFT3異常値を条件に加え、医療情報参照期間はIndex dateの30日前から30日後までの間とした。All possible casesの定義判定結果におけるPPVは、真のケース（A）のみ場合、17.96%、真のケース（A）に疑いのケース(B)を加えた場合でも32.34%という結果であった。事前調査結果が30%であったことを踏まえると妥当なものではないかと考える。PPVが100%だった定義から判断すると、スクリプトとしては、疑いを含めない病名、医薬品、更に検体検査（TSH, FT4、FT3）を全て含む構成条件が必要と考える。機械学習に基づくアウトカム定義についての実行結果との比較、結果解析については、次年度に行い更に研究を進める予定である。

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。MID-NET[®]は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」（日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・

評価研究事業）（以下「先行研究」という。）において、MID-NET[®]を対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウトカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し All possible cases の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。研究の流れは以下のとおりである。

1) 複数拠点で検討対象とする All possible cases

の定義及びアウトカム定義の検討

- 2) 評価基準の作成
- 3) 対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4) 機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5) 各アウトカム定義について、陽性的中度（以下「PPV」という。）及び感度の算出並びに評価
- 6) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

（倫理面への配慮）

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して行った。

C. 研究結果

甲状腺機能低下症

事前検討：

薬物治療を要しない未診断の無症候性の潜在性甲状腺機能低下症を医療情報データベースで網羅的に捕捉することは困難であることから検討の対象とする具体的な事象は、「薬物治療を要する甲状腺機能低下症」とした。

薬物治療を要する甲状腺機能低下症を特定するための All possible cases 定義は表 1、4 種類のアウトカム定義は表 2 の通りである。

表 1 All possible cases の定義

All possible casesの定義	参考（定義のスク립ト構成）
[病名1]、[病名2]又は[病名3]のいずれかに該当し、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に[医薬品1]に該当する	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列and [医薬品1]

表 2 アウトカム定義

定義No	アウトカム定義	参考（定義のスク립ト構成）
1	[APC定義]に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	[APC定義] 時系列and ([検査1] or [検査2])
2	[病名4] 又は [病名5] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列and [医薬品1] 時系列and ([検査1] or [検査2])
3	[病名6]、[病名7] 又は [病名8] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名6] or [病名7] or [病名8]) 時系列and [医薬品1] 時系列and ([検査1] or [検査2])
4	[病名9] 又は [病名10] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列and [医薬品1] 時系列and ([検査1] or [検査2])

対象期間は、2012年4月1日～2021年3月31日とした。ランダムサンプリング後の10例をカルテレビューし、真のケース(A)3例、疑いのケース(B)0例、その他のケース(C)7例という結果となった。真のケースの判定結果から PPV 30%となり、100例の真のケースを特定するために必要な判定対象の All possible cases 数は 333例と推算した。

本調査：

薬物治療を要する甲状腺機能低下症のうち、臨床所見の有無を問わず臨床検査値異常が認められる症例を特定するためのアウトカム定義の妥当性を PPV、感度等により評価することを目的とした。

事前検討結果を踏まえて、判定基準を見直し、日本甲状腺学会発行の甲状腺疾患ガイドライン 2013 にある、「臨床所見」の採用も追加提案されたが、「臨床症状の定義が曖昧」「何が書いてあれば真にするのか」が症例、医師、施設毎にばらつく、「いずれの所見も認められない」を明確に証明できない、等の理由により臨床所見の確認は採用せず、真偽判定フローは事前検討と同じフローとなった。

対象データ期間は、2020年12月14日～2021年3月31日とした。

ランダムサンプリング後の抽出対象例は、事前検討結果を踏まえて東北大学と当院との「真

のケース」の合計数 100 例を確保するために判定対象 possible cases 数は各 167 例となった。

All possible cases の定義

All possible cases 定義について、甲状腺機能低下症が発生した場合、医薬品治療が行われることが想定されるため事前検討と同じ、「病名の条件と医薬品の条件を組み合わせた定義」(表 3) とした。

なお、本研究の調査期間において、DPC 傷病情報のデータソースである DPC データ様式 1 の提出対象外となっている入院基本料・特定入院料を算定する入院に、急性の甲状腺機能低下症の発生による入院が含まれることは想定されないため、本定義を All possible cases を抽出する定義とすることで真のケースが漏れることはないと考えられた。

表 3 All possible cases の定義

All possible cases の定義	参考 (定義のスク립ト構成)
[病名1]、[病名2] 又は [病名3] のいずれかに該当し、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [医薬品1] に該当する	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列 and [医薬品1]

アウトカム定義：

薬物治療を要する甲状腺機能低下症のうち、臨床所見の有無を問わず臨床検査値異常が認められる症例を特定するための 14 種類のアウトカム定義 (定義 1~14) について検討し、表 4 となった。

甲状腺機能低下症の症例では FT4 や TSH の検査値異常が認められること、非甲状腺疾患による甲状腺機能低下症の典型例では、TSH 及び FT4 は正常値だが、FT3 のみに異常値が認められることから、これらの条件を組み合わせた定義とした。

表 4 アウトカム定義

定義 No	アウトカム定義	参考 (定義のスク립ト構成)
1	[病名1]、[病名2] 又は [病名3] のいずれかに該当し、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当する	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列 and [医薬品1]
2	[病名4] 又は [病名5] のいずれかに該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列 and [医薬品1]
3	[病名6]、[病名7] 又は [病名8] のいずれかに該当し、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当する	([病名6] or [病名7] or [病名8]) 時系列 and [医薬品1]
4	[病名9] 又は [病名10] のいずれかに該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列 and [医薬品1]
5	[病名1]、[病名2] 又は [病名3] のいずれかに該当し、かつ、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
6	[病名1]、[病名2] 又は [病名3] のいずれかに該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
7	[病名4] 又は [病名5] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
8	[病名4] 又は [病名5] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2])
9	[病名4] 又は [病名5] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1] 及び [検体検査2] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and [検体検査1] 時系列 and [検体検査2]
10	[病名6]、[病名7] 又は [病名8] に該当し、かつ、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名6] or [病名7] or [病名8]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
11	[病名6]、[病名7] 又は [病名8] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名6] or [病名7] or [病名8]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
12	[病名9] 又は [病名10] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
13	[病名9] 又は [病名10] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2])
14	[病名9] 又は [病名10] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1] 及び [検体検査2] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and [検体検査1] 時系列 and [検体検査2]

All possible cases の定義及びアウトカム定義に含む条件の詳細は、表 5 の通りである。

表 5 All possible cases の定義及びアウトカム定義に含む条件

条件名	条件の内容
病名1	DPC傷病情報（6項目*のいずれか）に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名2	SS-MIX2傷病情報（疑い含む）に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名3	レセプト傷病情報に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名4	DPC傷病情報（3項目**のいずれか）に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名5	SS-MIX2傷病情報（疑い含まない）に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名6	DPC傷病情報（6項目*のいずれか）に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
病名7	SS-MIX2傷病情報（疑い含む）に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
病名8	レセプト傷病情報に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
病名9	DPC傷病情報（3項目**のいずれか）に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
病名10	SS-MIX2傷病情報（疑い含まない）に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
医薬品1	SS-MIX2処方・注射情報、DPC医薬品情報又はレセプト医薬品情報にレボチロキシシンナトリウム、リオチロニンナトリウム又は乾燥甲状腺の処方がある。
検体検査1	SS-MIX2検体検査情報に記録されているTSHの結果値が5.00 mIU/L超である。
検体検査2	SS-MIX2検体検査情報に記録されているFT4の結果値が0.90 ng/dL未満である。
検体検査3	SS-MIX2検体検査情報に記録されているFT3の結果値が2.30 pg/mL未満である。

判定結果：

2名の医師が真のケース判定基準に従い判定を行った結果は、表 6 に示す。

判定が異なった 1 例については、「真のケース」と「その他のケース」に判定が分かれたが、「甲状腺機能亢進症投薬により抑制がかかり FT3 値が低下した」との専門医の判定を再度確

認し「その他のケース」とした。167 例の判定結果は、以下の通りとなった。

真のケース (A) 30 例
 疑いのケース (B) 24 例
 その他のケース (C) 113 例

表 6 判定結果

		1人目の判定者			合計
		真のケース	疑わしいケース	その他のケース	
2人目の判定者	真のケース	30	0	1	31
	疑わしいケース	0	24	0	24
	その他のケース	0	0	112	112
	合計	30	24	113	167

真のケースを (A) のみで算出した各定義の結果は、表 7、真のケースを疑いのケースも含めた (A) + (B) の各定義の結果は、表 8 に示す。

表 7 真のケース (A) のみの算出結果

	Possible Cases	判定対象 Possible Case数	真のケース数	その他のケース数	陽性的中位[%]	95%信頼区間 (ClogP Pearson)	95%信頼区間 (Wald)
APC	186	167	30	137	17.96	[12.46-24.64]	[12.14-23.78]
定義1	186	167	30	137	17.96	[12.46-24.64]	[12.14-23.78]
定義2	69	61	18	43	29.51	[18.52-42.57]	[18.06-40.95]
定義3	98	87	24	63	27.59	[18.54-38.21]	[18.19-36.98]
定義4	54	47	16	31	34.04	[20.86-49.31]	[20.50-47.59]
定義5	77	66	30	36	45.46	[33.14-58.19]	[33.44-57.47]
定義6	76	66	30	36	45.46	[33.14-58.19]	[33.44-57.47]
定義7	36	32	18	14	56.25	[37.66-73.64]	[39.06-73.44]
定義8	31	28	17	11	60.71	[40.58-78.50]	[42.62-78.80]
定義9	13	12	12	0	100.00	[73.54-100.00]	[100.00-100.00]
定義10	57	49	24	25	48.98	[34.42-63.66]	[34.98-62.98]
定義11	56	49	24	25	48.98	[34.42-63.66]	[34.98-62.98]
定義12	31	27	16	11	59.26	[38.80-77.61]	[40.73-77.79]
定義13	27	24	16	8	66.67	[44.68-84.37]	[47.81-85.53]
定義14	13	12	12	0	100.00	[73.54-100.00]	[100.00-100.00]

表 8 真のケース (A) + 疑いのケース(B)の算出結果

	Possible Cases	判定対象 Possible Case数	真の ケース数	その他の ケース数	陽性的中位[%]	95%信頼区間 (ClopperPearson)	95%信頼区間 (Wald)
APC	186	167	54	113	32.34	[25.31-40.00]	[25.24-39.43]
定義1	186	167	54	113	32.34	[25.31-40.00]	[25.24-39.43]
定義2	69	61	29	32	47.54	[34.60-60.73]	[35.01-60.07]
定義3	98	87	40	47	45.98	[35.23-57.00]	[35.50-56.45]
定義4	54	47	24	23	51.06	[36.06-65.92]	[36.77-65.36]
定義5	77	66	54	12	81.82	[70.39-90.24]	[72.51-91.12]
定義6	76	66	54	12	81.82	[70.39-90.24]	[72.51-91.12]
定義7	36	32	29	3	90.63	[74.98-98.02]	[80.53-100.00]
定義8	31	28	28	0	100.00	[87.66-100.00]	[100.00-100.00]
定義9	13	12	12	0	100.00	[73.54-100.00]	[100.00-100.00]
定義10	57	49	40	9	81.63	[67.98-91.24]	[70.79-92.47]
定義11	56	49	40	9	81.63	[67.98-91.24]	[70.79-92.47]
定義12	31	27	24	3	88.89	[70.84-97.65]	[77.03-100.00]
定義13	27	24	24	0	100.00	[85.75-100.00]	[100.00-100.00]
定義14	13	12	12	0	100.00	[73.54-100.00]	[100.00-100.00]

その他のケース(C) の判定理由として、TSH、FT4、FT3 が、施設基準値に該当しない例を除くと、以下の2つの理由によるものであった。

- 1) Index Date の30日前後に検査データなし
24例
- 2) 甲状腺機能亢進症治療目的の投薬による検査値低下 2例

D. 考察

All possible cases の定義判定結果におけるPPVは、真のケース(A)のみ場合、17.96%、真のケース(A) + 疑いのケース(B)の場合でも32.34%という低い結果であった。事前調査結果が30%であったことを踏まえると妥当なものではないかと考える。

アウトカム定義別の結果については、定義2、定義3、定義4のPPVが低い結果(表7 30%前後)であり、これらは、病名と医薬品の組み合わせであった。PPVが中位(表7 50%前後)を示した定義は、定義5、定義6、定義7、定義

10、定義11、定義12であり、これらは、病名、医薬品、検体検査(TSH (and)、FT4(or)、FT3(or))の組み合わせであった。PPVが100%だった定義は、定義9と定義14で、疑い病名を含まない病名、医薬品、及び検体検査3項目(TSH、FT4、FT3)が全て構成条件に含まれる定義であった。

結果として、スクリプトとしては、疑いを含めない病名、及び 医薬品、更に検査値異常が認められる検体検査(TSH、FT4、FT3)を全て含む構成条件が必要と考える。

次年度には、機械学習に基づくアウトカム定義についての実行結果と比較し、結果解析を進める予定である。

E. 結論

当院における本調査の結果は、PPVが、真のケース(A)のみ場合、17.96%、真のケース(A) + 疑いのケース(B)の場合でも32.34%という低い結果であった。事前調査結果が30%であったことを踏まえると妥当な結果ではないかと考える。

PPVが100%だった定義は、疑い病名を含まない病名、医薬品、及び検体検査3項目(TSH、FT4、FT3)が全て構成条件に含まれる定義であった。スクリプトとしては、疑いを含めない病名、医薬品、更に検体検査(TSH、FT4、FT3)を全て含む構成条件が必要と考える。

機械学習に基づくアウトカム定義についての実行結果との比較、結果解析については、次年度に行い、更に研究を進める予定である。

F. 健康危険情報：

(分担研究報告書では記入不要です)

G. 研究発表：

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

令和3年度 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)
分担研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究分担者 村田晃一郎・北里大学メディカルセンター 情報システム管理センター

研究要旨：

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等を評価する場合には、データベースに含まれる情報を組み合わせて対象とする有害事象（アウトカム）を定義する必要があり、効率的なアウトカム定義の作成手法の検討及び実用化可能なアウトカム定義を確立するため、本研究を実施した。真の症例判定を実施した2名の判定医師間のKappa係数は0.79（95%信頼区間：0.64-0.93）と高い一致をみた。研究結果では全体的にPPVが高い結果が得られた。特に疑い病名と医薬品の条件のみを組み合わせた定義1～定義4のPPVが高くなっており、真のケース及び疑わしいケースを最終的な「真のケース」とした場合のPPVは64.87~71.74%となっている。今回作成したアウトカム定義による抽出結果は、PPV、感度ともに高く、有効な結果が得られた。これにより、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることが出来ると考える。

A. 研究目的

製造販売後の医薬品安全性評価は、従来、副作用報告、使用成績調査等の結果に基づくことが主であったが、医療情報データベースの整備等によりリアルワールドでの大規模データに基づく評価が可能となりつつある。

MID-NET[®]は、厚生労働省の医療情報データベース基盤整備事業により構築されたデータベースで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）による運用管理の下、平成30年度から運用を開始している。MID-NET[®]は、診療情報明細書（レセプト）、診断群分類（DPC）及び電子カルテの情報が利用可能で、現在では行政による活用の他、臨床研究や製造販売後データベース調査にも活用されており、製造販売後の医薬品安全対策の質の向上が期待されている。

医療情報データベースに基づく医薬品の安全性等の評価では、データベースに含まれる情報から対象とする有害事象（アウトカム）を適切に特定するために、信頼できるアウトカム定義を作成する必要があるが、本邦においてアウトカム定義のバリデーションが実施された例はほとんどない。「MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」（日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業）（以下「先行研究」という。）において、MID-NETを対象にアウトカム定義の作成及びその妥当性の評価を効率的に実施するための検討を実施し、基礎的な検討手法を確立するとともに、バリデーションされた複数のアウ

トカム定義が作成された。しかしながら、実用化可能なアウトカム定義を増やすためには、更なる検討手法の効率化や具体的なアウトカム定義の作成を継続的に実施する必要がある。

本研究は、先行研究の成果を踏まえて、研究の流れを見直し All possible cases の定義を決定した上で以降の検討を行う等の検討手法の改善及び実用化可能なアウトカム定義の確立を目指し、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

安全対策上の必要性や重要性を考慮し、検討の対象とするアウトカムを複数選定した上で、各アウトカムについて、従来法又は機械学習の手法を取り入れて作成したアウトカム定義について、複数医療機関にて妥当性の評価を行った。研究の流れは以下のとおりである。

- 1) 複数拠点で検討対象とする All possible cases の定義及びアウトカム定義の検討
- 2) 評価基準の作成
- 3) 対象アウトカムについてカルテレビューにより真の症例を特定
- 4) 機械学習及び従来法によるアウトカム定義の作成
- 5) 各アウトカム定義について、陽性的中度（以下「PPV」という。）及び感度の算出並びに評価
- 6) 複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因検討

(倫理面への配慮)

医療機関が行う作業は、文部科学省・厚生労働省・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して行った。

C. 研究結果

実施計画書に従って実施した1名の内科医（非専門医）と1名の内分泌内科専門医による判定結果に基づき算出した Kappa 係数は 0.79（95%信頼区間：0.64-0.93）であり一致度が高かった。アウトカム定義の PPV 算出に用いた判定対象は 74 例、内訳は「真のケース」38 例、「疑わしいケース」10 例、「その他のケース」26 例であった。男性 18 例女性 56 例、男女比は約 1：3 であった。年齢分布は 19～91 歳、平均 65.5 歳であった。

今回の結果では全体的に PPV が高い結果が得られている。特に疑い病名と医薬品の条件のみを組み合わせた定義 1～定義 4 の PPV が高くなっており、真のケース及び疑わしいケースを最終的な「真のケース」とした場合の PPV は 64.87～71.74% となっている。

また、「疑わしいケース」が 13.5%（10 例／74 例）とやや多くなっていた。この 10 例のうち、7 例はチラージン（L-サイロキシン）治療中の患者であった。

カルテレビューにて、他院でのチラージン治療の有無を追加調査した。判定対象患者のうち、院外・他院を含め何らかのチラージン治療を受けている症例は、56.8%（42 例／74 例）であった。「真のケース」29.4%（10 例／38 例）、「疑わしいケース」70.0%（7 例／10 例）、「その他のケース」では 96.2%（25 例／26 例）であった。

D. 考察

判定者間の一致度は高くなっているが、判定基準が TSH, FT4, FT3 測定結果の数値により定められており、機械的に決定し得たことが大きい。齟齬が生じた症例をみると、今回の検討テーマである「薬物治療を要する甲状腺機能低下症のうち、臨床所見の有無を問わず臨床検査値異常が認められる症例を特定する」という今回の研究目的と、疾患としての甲状腺機能異常を発見・治療するという、通常の診療行為との感覚の差異が検査値、特に境界値の判定に影響したと思われる。また、下垂体腺腫術後など TSH 分泌が高度減少する症例では、非専門医の判定者が数値のみで「その他のケース」と判定しており、事前の協議が必要であったと考える。

PPV については、病名と医薬品のみによる組み合わせでの定義（定義 1～定義 4）で PPV が高い傾向を示している。甲状腺機能低下が存在しない症例でチラージン治療が行われることはほぼ無いと考えられることから、病名とチラージン治療の有無から作成したアウトカム定義により、院内管理されている治療対象甲状腺機能低下症は大部分網羅されていると思われる。従って、検査結果による判定の差異は、疾患コントロールの程度による差異と考えられ、当院における今回の調査結果の特徴と考えられる。また、「その他のケース」のうち、実に 96.2%（25 例／26 例）がチラージン治療を受けており、これらは甲状腺機能低下症の診断のもとに、投薬治療を受けている症例と考えられる。チラージン治療実施が院内・院外ともに確認できない症例は、45.9%（34 例／74 例）あり、バセドウ病治療中の 8 例と介護施設から救急搬送された肺炎の症例を除く 25 例が、「真のケース」または「疑わしいケース」として判定されている。この 25 例は、未治療の甲状腺機能低下症と考えることが妥当であろう。

これらを考慮すると、甲状腺機能異常の治療状況が今回の結果に大きな影響を与えており、他院管理の有無や救急搬送といった地域医療連携の要素を含めたアウトカム定義作成を検討する必要があると思われる。また、甲状腺機能低下症の治療は生涯にわたり継続されることもあり、治療薬の長期投与が一般的であると思われることから、調査対象期間の設定にも注意が必要である。今後は、疾患としての甲状腺機能低下症の初期診断、甲状腺機能異常の治療評価、甲状腺機能異常により惹起される事象の調査など、最終目標に合わせたアウトカム定義の調整が必要であると考えられる。

E. 結論

今回作成したアウトカム定義による抽出結果は、PPV、感度ともに高く、有効な結果が得られた。これにより、医薬品安全性評価における医療情報データベースの活用促進と、より科学的な根拠に基づく安全対策の実現に繋げることが出来ると考える。

F. 健康危険情報：

（分担研究報告書では記入不要です）

G. 研究発表：

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)**

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Nakayama M, Inoue R</u>	Electronic Phenotyping to Identify Patients with Heart Failure Using a National Clinical Information Database in Japan	Studies in Health Technology and Informatics	281	243-247	2021
中山雅晴,永島里美,大江和彦,山下暁士,白鳥義宗,山下貴範,中島直樹,堤英樹,東海林晋,窪田成重	厚生労働省標準規格SS-MIX2標準化ストレージのデータ品質改善の試み	医療情報学	41巻(Suppl)	975-977	2021
中山雅晴,宋翀	SS-MIX2データを活用するためのFHIR®ベースPHRの開発	医療情報学	41巻(Suppl)	370-371	2021
Toyoshi Inoguchi, Tasuku Okui, Chinatsu Nojiri, Erina Endo, Nao Hasuzawa, Yukihiro Inoguchi, Kentaro Ochi, Yuchi Takashi, Fujiyo Hiyama, Daisuke Nishida, Fumio Umeda, Teruaki Yamauchi, Daiji Kawanami, Kunihisa Kobayashi, Masatoshi Nomura, <u>Naoki Nakashima</u>	A Simplified Prediction Model for End-stage Kidney Disease in Patients With Diabetes	Scientific Reports	-	-	2022

Hajime Nagasu, Yuichiro Yano, Hiroshi Kanegae, Hideo J.L. Heerspink, Masaomi Nangaku, Yosuke Hirakawa, Yuka Sugawara, Naoki Nakagawa, Yuji Tani, Jun Wada, Hitoshi Sugiyama, Kazuhiko Tsuruya, Toshiaki Nakano, Shoichi Maruyama, Takashi Wada, Kunihiro Yamagata, Ichiei Narita, Kouichi Tamura, Motoko Yanagita, Yoshio Terada, Takashi Shigematsu, Tadashi Sofue, Takafumi Ito, Hirokazu Okada, <u>Naoki Nakashima</u> , Hiromi Kataoka, Kazuhiko Ohe, Mihoko Okada, Seiji Itano, Akira Nishiyama, Eiichiro Kanda, Kohjiro Ueki, Naoki Kashihara	Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database	Diabetes Care	44(11)	2542-2551	2021
Haruei Ogino, Hiromu Morikubo, Keita Fukaura, Tasuku Okui, Sean Gardiner, Naobu Sugiyama, Noritoshi Yoshii, Tsutomu Kawaguchi, Haoqian Chen, Edward Nonnenmacher, Soko Setoguchi, <u>Naoki Nakashima</u> , Taku Kobayashi	Validation of a claims-based algorithm to identify cases of ulcerative colitis in Japan	Journal of Gastroenterology and Hepatology	-	-	2021
Tasuku Okui, Masayuki Ochiai, <u>Naoki Nakashima</u>	An Association between Maternal Occupations and Low Birth Weight Infants in Japan from 1995 to 2015	International Journal of Environmental Research and Public Health	18(15)	8040	2021
Toyoshi Inoguchi, Yasunobu Nohara, Chinatsu Nojiri, <u>Naoki Nakashima</u>	Association of serum bilirubin levels with risk of cancer development and total death	Scientific Reports	-	-	2021
Takanori Yamashita, Rieko Izukura, <u>Naoki Nakashima</u>	Performance Verification of a Text Analyzer Using Machine Learning for Radiology Reports Toward Phenotyping	Innovation in Medicine and Healthcare	242	171-182	2021

Masatoshi Tanigawa, Mei Kohama, Takahiro Nonaka, Atsuko Saito, Ado Tamiya, Hiroko Nomura, Yoko Kataoka, Masanobu Okauchi, Takashi Tamiya, Ryusuke Inoue, Masaharu Nakayama, Takahiro Suzuki, Yoshiaki Uyama, Hideto Yokoi	Validity of identification algorithms combining diagnostic codes with other measures for acute ischemic stroke in MID-NET®	Pharmacoepidemiology and Drug Safety	31	524-533	2022
Nozomi Kawata, Hirokazu Takahashi, Shinji Iwane, Kanako Inoue, Motoyasu Kojima, Michiko Kohn, Kenichi Tanaka, Hitoe Mori, Hiroshi Isoda, Satoshi Oeda, Yayoi Matsuda, Yoshiaki Egashira, Junichi Nojiri, Hiroyuki Irie, Yuichiro Eguchi, Keizo Anzai	FIB-4 index-based surveillance for advanced liver fibrosis in diabetes patients	Diabetology international	12(1)	118-125	2021
矢田 ともみ, 高橋 宏和, 岩根 紳治, 磯田 広史, 安西 慶三, 江口 有一郎	肝炎医療コーディネーター活動におけるパーソナルヘルスレコード (PHR) 活用の可能性	日本糖尿病情報学会誌	vol.18	11-15	2021