

令和5年3月23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5年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和4年度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。

- 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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究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 5 年 4 月 7 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 4 年度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 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。

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(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) 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院 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 5 年 4 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 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 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 兒玉 浩明

次の職員の令和4年度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 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。

令和 5年 5月 15日

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 東上 震一

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 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。

令和 5年 2月28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4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 (所属部署・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。

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇山 佳明

令和 5 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	-----	9
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	-----	15
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	-----	17
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	-----	19
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	-----	22
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	-----	24
木村 通男		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	32

令和4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、「間質性肺炎」、「ケトアシドーシス」、「甲状腺機能低下症」、「急性膵炎」、「悪性腫瘍」、「心不全」のいずれにおいても、臨床ガイドライン等による検討又は機械学習法に基づく検討により、PPV及び感度の高い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、得られた結果の各拠点間のPPVの差については、各医療機関での検査の運用状況や来院する患者の特徴等の差異に起因する可能性が示唆され、アウトカム定義の特徴をより理解するために有用であった。

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

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。

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）

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「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」、「心不全」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、院内がん登録データ（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/public/institution/registry/hospital.html>](https://ganjoho.jp/public/institution/registry/hospital.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。

「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作成した 7 種類のアウトカム定義についての複数拠点での検討結果（PPV は 54.30

～100.00%、感度は 6.82～76.52%）に対し、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

「ケトアシドーシス」については、対象とする事象を「入院を要する DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）」とし、臨床的ガイドライン等及び GBDT に基づき設定した 13 種類のアウトカム定義についての複数拠点での検討結果（PPV は 58.06～88.89%、感度は 22.83～98.43%）に対し、拠点間の PPV 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作成した 14 種類のアウトカム定義についての複数拠点での検討結果を踏まえ、GBDT による改良型アウトカム定義を 1 種類作成した。当該定義について、複数拠点で検討した結果、PPV は 87.50～100.00%、感度は 70.00～78.57%であった。また、合計 15 種類のアウトカム定義についての複数拠点での検討結果（PPV は 28.51～100.00%、感度は 38.71～100.00%）に対し、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

「急性膵炎」については、対象とする事象を「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）」とし、臨床ガイドライン等及び GBDT に基づき設定した 25 種類のアウトカム定義について、複数拠点で検討した結果、PPV は 58.44～87.16%、感度は 49.81～98.85%であり、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

「悪性腫瘍」については、対象とする事象を「自施設にて治療（経過観察を含む）を実施した原発性悪性腫瘍（ただし、原発不明症例を除く）」とし、臨床ガイドライン等及び GBDT に基づき 16 種類のアウトカム定義を設定した。院内がん登録をゴールドスタンダードとする判定基準を用いて複数拠点で検討した結果、PPV は 44.27～85.29%、感度は 52.00～79.45%であり、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

「心不全」については、対象とする事象を「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪（ただし、外来・入院及び左心・右心不全は問わない）」とし、臨床ガイドライン等に基づき設定した 18 種類のアウトカム定義について、複数拠点で検討した結果、PPV は 40.74～77.78%、感度は 19.77～89.53%であり、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

D. 考察

「間質性肺炎」については、SS-MIX2の確定病名やDPC傷病情報の入力が必要の3項目に限定した病名条件とKL-6やSP-Dの検体検査の条件を組み合わせることで感度を一定程度維持しながらPPV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、拠点間での検査頻度や確定病名の付与の運用が異なることが要因の一つとして考えられた。

「ケトアシドーシス」については、最も広い病名の条件にDKAに関連するpHやHCO₃-の検体検査の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。また、GBDTの結果を踏まえて作成した定義(ICD-10コードのE872を除外し、使用する病名交換用コードを限定した狭い病名条件に、検体検査の条件を組み合わせた定義)では、最もPPVの値が高かった。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、拠点により救急医療体制が異なることによる、紹介や転院症例数の違いが影響していることが考えられた。

「甲状腺機能低下症」については、GBDTの結果を踏まえ、最も広い病名の条件にFT4の検査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、検査値を基準として真偽判定を行う中で、検査値が正常範囲内で安定している症例や検査頻度の低い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。

「急性膵炎」については、病名条件をDPC傷病情報の入力必須の3項目に限定することで、PPV及び感度の高い定義を作成できた。また、その他に作成したアウトカム定義の結果から、CTやMRIの実施といった診療行為条件を組み合わせること、検体検査条件を組み合わせる場合は、時系列条件をある程度短縮することで、PPVが上昇する可能性が示唆された。なお、拠点間のPPVの差異は、ERCPに起因する膵炎等をアウトカム定義の除外条件(外科的操作(ERCP等)の実施症例を除外する)でどの程度除外できていたかの違いによることが考えられた。

「悪性腫瘍」については、悪性腫瘍に関する病名条件にDPC患者情報の「がんの初発、再発」項目が「0.初発」に該当するという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、検討拠点間のPPVの差異はいずれの定義においても10%未満であったが、本研究のように全ての原発性悪性腫瘍を1つにまとめたアウトカム定義を作成する際には、拠点の規模や各拠点に集積するがん種の違いにより、PPVや感度に差異が生じることが考えられた。

「心不全」については、心不全に関する病名条件にBNPやNT-proBNPの結果値の条件及び医薬品の条件を組み合わせることで感度を一定程度維持しながらPPVが比較的高い定義を作成できた。なお、検討拠点間のPPVの差異が認められた定義については、拠点により、真のケースを構成する集団における外来症例数等の違いが影響していると考えられた。

E. 結論

「間質性肺炎」、「ケトアシドーシス」、「甲状腺機能低下症」、「急性膵炎」、「悪性腫瘍」、「心不全」のいずれにおいても、臨床ガイドライン等又はGBDTに基づき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、拠点間のPPVの差異の要因等を検討したことは、アウトカム定義の特徴をより理解するために有用であった。

F. 健康危険情報：

なし

G. 研究発表：

1. 論文発表

1. 本村春香、堀木稚子、横井英人、村田晃一郎、中島直樹、安西慶三、鈴木隆弘、中山雅晴、井上隆輔、野村浩子、木村通男、宇山佳明、アウトカムバリデーションの基本的考え方とMID-NET®を活用したアウトカムバリデーションの事例：研究班での取り組み；医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，53(6): 452-459, 2022
2. Nakayama M, Hui F, Inoue R. Coverage of Clinical Research Data Retrieved from Standardized Structured Medical Information eXchange Storage. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2022; 290: 3-6. doi: 10.3233/shti220020.
3. Nakayama M, Inoue R. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2022; 25(294): 271-272. doi: 10.3233/shti220452.
4. 中島直樹、奥井 佑、野尻 千夏、伊豆倉 理江子、診療情報に基づく ePhenotyping と機械学習法、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，53, 6, 460-466, 2022.06.
5. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, Nakajima T, Imajo K, Tanaka K, Kubotsu Y, Isoda H, Oeda S, Kurai O, Yoneda M, Ono M, Kitajima Y, Tajiri R, Takamori

- A, Kawaguchi A, Aishima S, Kage M, Nakajima A, Eguchi Y, Anzai K. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD, *Hepato Comm* 6(1):120-132.
6. Takahashi H, Anzai K, Reply to the Letter to the editor "Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD" *Hepato Comm* 6(9):2607
 7. Takahashi H, Nakajima A, Matsumoto Y, Mori H, Inoue K, Yamanouchi H, Tanaka K, Tomiga Y, Miyahara M, Yada T, Iba Y, Matsuda Y, Watanabe K, Anzai K. Administration of Jerusalem artichoke reduces the postprandial plasma glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) concentrations in humans, *Food Nutr Res* 10.29219/fnr.v66.7870
- ## 2. 学会発表
1. PMDA's Experience in Outcome Validation Studies using MID-NET®, 丸山穂高, 第19回 DIA 日本年会 2022, 2022/10/10, 口頭
 2. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System. Nakayama M, Inoue R. 32nd Medical Informatics Europe Conference (MIE2022), 2022/5/27-2022/5/30, 国際ポスター
 3. MID-NET を用いた甲状腺機能低下症の検索精度に関する検討, 井上隆輔, 第23回日本医療情報学会学術大会, 2022/11/19, 口演
 4. 診療データの多次元時系列の構造化を用いたデータベースの作成-脳出血患者データへの適応-石井晃, 齊藤敦子, 鈴木英夫, 他: 第42回医療情報学連合大会 e-poster.
 5. 佐藤 直市, 伊豆倉 理江子, 相良 理香子, 神田橋 忠, 平田 明恵, 安西 慶三, 野村 浩子, 宇山 佳明, 小川 佳宏, 中島 直樹, 大規模臨床データベースにおける糖尿病性ケトアシドーシス抽出アルゴリズムの作成, 第60回日本糖尿病学会九州地方会, 2022.10.
 6. 安西慶三: 災害時における糖尿病患者支援. 第17回兵庫県糖尿病学術講演会. 2022.2.5
 7. 安西慶三: 災害時における糖尿病患者支援. 生活習慣病フォーラム. 2022.3.28
 8. 安西慶三: 腎症重症化予防における $\Delta eGFR$ の活用. 第71回日本医学検査学会 in 大阪. 2022.5.21-22
 9. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防の取り組み. 糖尿病性腎症 重症化予防セミナー. 2022.6.30
 10. 安西慶三: 糖尿病病態分析事業報告. 第91回佐賀県人工透析懇話会. 2022.7.7
 11. 安西慶三: 糖尿病の病態生理、糖尿病性腎症重症化予防プログラム. 福岡県地域保健師研究協議会研修会. 2022.7.8
 12. 高橋宏和, 井上 香, 矢田ともみ, 原 なぎさ, 磯田広史, 大枝 敏, 安西慶三: 検索キーワード分析と検索行動解析によるNAFLD・NASHの新規WEB啓発手法の開発. 第22回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会. 2022.8.27-28
 13. 美奈川仁美, 永渕美樹, 古川拓馬, 原めぐみ, 井上 瑛, 高橋宏和, 宮園素明, 福田誠, 藤本賢治, 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防に関する糖尿病病態分析事業. 第22回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会. 2022, 8,27-28
 14. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防の保健指導のスキルアップ. 佐賀県支部保健師管理栄養士支部内研修会. 2022.9.30
 15. 安西慶三: 腎症重症化予防の取り組みと課題. 第60回日本糖尿病学会九州地方会. 2022.10.7-8
 16. 安西慶三: 糖尿病病態分析事業報告. 佐賀CKD治療連携研究会. 2022.10.13
 17. 安西慶三: 糖尿病カードシステムを用いたテラーメイド患者支援. 和歌山県 糖尿病Webセミナーカードシステムミニレクチャー糖尿病性腎症Webセミナー. 2022.10.20
 18. 安西慶三: 佐賀県糖尿病コーディネート看護師のこれまでの歩み. True Simplicity Seminar in 佐賀~糖尿病コーディネート看護師講演会~. 2022.11.11
 19. 安西慶三: 糖尿病におけるデジタル診療. Digital Healthcare Live. 2022.11.16
 20. 安西慶三: 腎症重症化予防における $\Delta eGFR$ の活用. 第69回日本臨床検査医学会学術集会. 2022.11.17-20
 21. 安西慶三: テラーメイド患者支援による糖尿病治療. 全国Webセミナー. 2022.11.24
 22. 安西慶三: NAFLD/NASHを合併した糖尿病の治療戦略. 糖尿病診療 Up to Date WEBシンポジウム. 2022.11.28
 23. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの取り組みと課題. 太田市医師会地域医療連携セミナー 腎重症会予防を考える Diabetes Mellitus Live & WEB Seminar. 2022.12.1
 24. 安西慶三: 佐賀県におけるCKD対策の成果と課題. CKD対策推進研究会 in 筑後 2022. 2022.12.6
 25. 安西慶三: 肝疾患と血糖変動. 第31回実地医家のための糖尿病セミナー in 筑後. 2022.12.11
 26. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防の取り組み

みについて、大牟田医師会学中講演会、
2022.12.16

27. 安西慶三: NASH の基礎知識について、ニプロ株式会社社内研修、2022.12.19

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4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：

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。対象を「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪（ただし、外来・入院及び左心・右心不全は問わない）」として検討を行った。初期条件によるPPVは20%程度と低かったが、対象を入院症例に絞ることや新たな条件を追加することにより、感度を維持したままPPVを改善できる可能性を見出した。

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

本研究では「心不全」をテーマとするが、以下の理由より、検討の対象とする具体的な事象は、「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪（ただし、外来・入院及び左心・右心不全は問わない）」とした。

理由①心不全の大多数は、急性心不全として発症した後、慢性心不全に移行し、慢性心不全の急性増悪を反復することにより徐々に重症化することが想定されるため1、医薬品の副作用として注目すべき心不全は、慢性心不全の症状の安定期を除く、急性心不全又は慢性心不全の急性増悪であると考えられること。

理由②慢性心不全の症状が安定している症例については、長期間臨床所見や検査結果がないことが想定されるため、診断に必要な画像所見や検査結果等の臨床所見が一定期間認められず、正確な真偽判定が困難であると考えられること。

データ抽出対象期間は、2021年3月8日から2021年3月31日とした。

対象疾患は治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪(表1)であり、原因、入外、左心不全・右心不全は問わない。表2には All possible cases (APC)の定義、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
E059	甲状腺中毒性心不全
I099	リウマチ性心不全
I110	心不全(うっ血性)を伴う高血圧性心疾患
I130	心不全(うっ血性)を伴う高血圧性心腎疾患
I132	心不全(うっ血性)及び腎不全の合併を伴う高血圧性心腎疾患
I500	うっ血性心不全
I501	左心不全
I509	心不全、詳細不明
O291	妊娠中の麻酔による心不全
P290	新生児心不全
R570	心原性ショック

表2 APC 定義

APC	参考 (定義のスク립ト構成)
[病名1]、[病名3]又は[病名5]に該当し、かつ、index_dateの30日前からindex_dateの30日後までに[検体検査1]又は[検体検査4]に該当する。	([病名1] or [病名3] or [病名5]) 時系列and ([検体検査1] or [検体検査4])
病名1	DPC傷病情報(6項目*のいずれか)に心不全に関する病名がある。
病名3	SS-MIX2傷病情報(疑い含む)に心不全に関する病名がある。
病名5	レセプト傷病情報に心不全に関する病名がある。
検体検査1	SS-MIX2検体検査情報に記録されているBNPの結果値が100 pg/mL以上である。
検体検査4	SS-MIX2検体検査情報に記録されているNT-proBNPの結果値が400 pg/mL以上である。

*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。

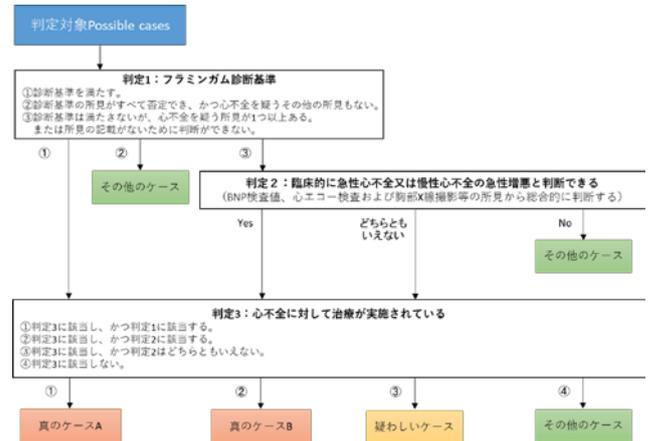


図1 判定基準-判定フロー【心不全】

初期条件により抽出された119例を調査したが、真のケースは26例(真のケースA18例、真のケースB8例)、疑わしいケース2例、その他のケース91例であった。疑わしいケースをその他のケースとするとPPVは21.9%、真のケースとして扱っても、23.5%と低値であった。

慢性心不全と、急性うっ血性心不全または慢性心不全の急性増悪は、いずれもICD-10コードがI50であり、病名コードのみでは区別が困難である。そこで、慢性心不全と急性うっ血性心不全を区別するのに病名コード以外に有用な条件がないか検討した。

結果、「入院症例に限定する」、「利尿薬の注射剤またはHANPを使用している、または人工透析を実施している」、「疑い病名を対象外とする」、「心大血管の待機手術がある場合は対象外とする」という条件を作成した。

これらの追加条件により、初期条件で抽出された119例中23例が対象となり、22例が真のケースで、PPV95.7%、感度84.6%、特異度98.9%、F値92.0%となることを見込まれた。偽陰性となった症例は、満床のため他院へ紹介となったため入院に至らなかった例、末期心不全で積極的な治療を行わなかった例、初期治療を前医で行った例であった。偽陽性となった1例は、慢性心不全と急性腎不全を合併し、腎不全に対して治療を行った例であった。

D. 考察

初期条件ではPPVは21.9%と非常に低く、疑わしいケースを真のケースとして扱っても23.5%と低値であった。PPVの向上を目的として、まず、急性増悪を伴わない慢性心不全症例と疑い病名が多いことから、これらを抽出対象外とした。急性うっ血性心不全は通常入院加療を行うため、抽出対象を入院症例に限定することによってその他のケースを半減させることが可能になった。

治療法についても、急性うっ血性心不全では、入院した上で利尿薬を注射で投与する。そこで、

利尿薬の注射剤または HANP の有無に着目した。また、疑い病名もその他のケースに多く存在し、抽出対象外とするべきと考えられた。ただし、DPC 病名では確定病名となっていることが多く、抽出対象外とするには SS-MIX2 病名と組み合わせる等の方法を考慮する必要がある。さらに、待機手術がある場合も抽出対象外とすることとした。

上記抽出条件の見直しにより、PPV95.7%まで改善することが見込まれ、感度も低下しなかった。

E. 結論

初期条件による PPV は 20%程度と低かった。その他のケースには安定した慢性心不全患者の抽出が多く、対象を入院症例に絞ること等により、それらの多くを除外することが可能であった。さらに新たな条件を追加することにより、感度を維持したまま PPV を改善できる可能性がある。

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. Nakayama M, Hui F, Inoue R. Coverage of Clinical Research Data Retrieved from Standardized Structured Medical Information eXchange Storage.

Studies in Health Technology and Informatics.

2022; 290: 3-6. doi: 10.3233/shti220020.

2. Nakayama M, Inoue R. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System. Studies in Health Technology and Informatics. 2022; 25(294): 271-272. doi: 10.3233/shti220452.

2. 学会発表

1. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System. Nakayama M, Inoue R. 32nd Medical Informatics Europe Conference (MIE2022), 2022/5/27-2022/5/30, 国際、ポスター
2. MID-NET を用いた甲状腺機能低下症の検索精度に関する検討、井上隆輔、第 23 回日本医療情報学会学術大会、2022/11/19、口演。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

令和4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。

昨年度に作成したAll Possible Case (APC)定義を基に、「DPC病名の主病名～医療資源1のいずれかにK85を含む」の単独条件またはDPC病名の主病名～医療資源1のいずれかにK86を含む」、「経腸成分栄養剤 (ATC_V06DE)」、「血清アミラーゼおよびリパーゼの異常値の有無」、「急性膵炎の重症度分類」のうち3項目に該当する条件を加えた2通りの改良型アウトカム定義を作成した。これらを各施設へ適用した結果、本院ではPPVや感度が若干落ちるものの、他2施設のPPVや感度は80%以上と良好であり、全体的に見ておおむね目標 (PPV・感度80%以上の改良型アウトカム定義) は達成できたと考えられた。

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（以下「APC 定義」という。）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の中から「急性膵炎」を選定し、昨年度に作成した APC 定義を基に機械学習の手法を取り入れてアウトカム定義を作成した（以下、改良型アウトカム定義）。また、改良型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。

改良型アウトカム定義の検討の方針 (B-1) と研究の流れ (B-2) は以下のとおりである。

B-1. 改良型アウトカム定義の検討方針

- ◆ MID-NET 事業では全拠点に対して同じアウトカム定義を用いて製販後 DB 調査を実

施することが想定されることから、複数施設で使用可能な一つの改良型アウトカム定義を開発する

- ◆ 薬剤性の有害事象を検討するための定義として、「疑わしいケース」は含めずに「真のケース」のみで対応できることが望ましいため、「真のケースのみを真症例とした場合」の結果に基づく改良型アウトカム定義を作成する
- ◆ 陽性的中度（以下「PPV」という。）および感度がいずれも 80%程度以上の改良型アウトカム定義の作成を目指す

B-2.1) APC 定義の検討を実施した九州大学病院（以下「本院」という。）、佐賀大学医学部附属病院および香川大学医学部附属病院の MID-NET データを統合してデータセットを作成する

B-2.2) APC 定義を基に機械学習による改良型アウトカム定義を作成する

B-2.3) 2)で作成した改良型アウトカム定義に対して PPV 及び感度を算出する

B-2.4) 3)について複数医療機関の PPV の比較及び医療機関間の差異の要因を検討する

（倫理面への配慮）

医療機関が行う作業は、倫理審査承認（承認番号 2020-330）の下、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行った。

C. 結果

1) 機械学習に用いる解析対象数の検討

本院と他 2 施設は真偽判定を実施した症例数（以下「判定対象 possible case 数」という。）が異なり、単純に 3 施設を合わせたデータセットでは、症例数の多い本院の特性に偏った改良型アウトカム定義ができる可能性が懸念されたため、本院の判定対象 possible case から 100 例ランダムサンプリングして解析対象の症例数を統一した（表 1）。

- ・データ期間： 2011 年 1 月 1 日～
2019 年 12 月 31 日

表 1. APC 定義およびランダムサンプリング後の真偽判定結果

APC 定義の結果

医療機関	Possible Cases数	判定対象 Possible Case数	真のケース数	その他のケース数	PPV[%]	感度[%]
香川	156	100	65	35	65.00	100.00
九州	213	213	109	104	51.17	100.00
佐賀	205	100	87	13	87.00	100.00
合計	574	413	261	152	63.20	100.00

ランダムサンプリング後

医療機関	Possible Cases数	判定対象 Possible Case数	真のケース数	その他のケース数	PPV[%]	感度[%]
香川	156	100	65	35	65.00	100.00
九州	213	100	54	46	54.00	100.00
佐賀	205	100	87	13	87.00	100.00
合計	574	300	206	94	68.67	100.00

2) 機械学習に用いるデータセットの検討

MID-NET 仕様および臨床的観点から機械学習に用いるデータ項目を以下の様に決定した。

データ項目は計 1172 個であった。

- ・データ期間：DPC 病名に該当する入院日～退院日
- ・index date: DPC 病名に該当する入院日
- DPC 傷病情報：
 - ◆ ICD10 コードを先頭 3 桁にまとめ、主傷病名～入院後発症までの 6 種、主傷病名～資源病名 1 までの 3 種のどちらに該当したかが分かるよう、下記のように接頭語を付けた
「DPC 病名 X 種_ICD10 コード(3 桁)」
留意) 主病名～医療資源 1 に該当する病名がある場合、“DPC 病名 6 種”と “DPC 病名 3 種 “の 2 データが存在することとなる
- DPC 患者情報（様式 1）
急性膵炎に特異的な項目である「急性膵炎の重症度分類」を用いた
- レセプト診療行為、管理料、手術情報
 - ◆ レセプト電算コード単位に 2 項（有無）のデータとした
 - ◆ 先行のアウトカム定義の検討※結果に基づいて特定器材は使用しなかった
- 処方オーダ・注射実施情報
 - ◆ 処方・注射を区別せず、ATC 分類の先頭 3 桁のデータを使用した
- 検体検査情報
急性膵炎に特有の血清アミラーゼ血清リパーゼを用いた。
 - ◆ カットオフ値は先行のアウトカム定義の検討で設定した数値を採用し、先行の検討結果と臨床的観点から以下の 2 タイプを設定した

type1: データ期間（入院期間中）の最大値

type2: index date の前後 3 日間での異常値の有無 異常値=フラグ 1

(異常値：リパーゼ ≥ 50 , アミラーゼ ≥ 130)

※先行のアウトカム定義の検討：APC 定義の他に、PMDA が手動的に作成した複数のアウトカム定義について PPV を算出し、定義の妥当性について検討した

2) 機械学習の結果

検体検査値を入院期間中の最大値とした場合の機械学習の結果を図 1 に示す（パターン 1）。その結果、3 施設に共通で、かつ急性膵炎に特有なレセプト診療行為、管理料、手術情報が上位重要変数として挙げられなかった。そのため、診療行為を除いた場合（図 2. パターン 2）と、検体検査値を入院日の前後 3 日間における異常値の有無とし、かつ診療行為を除いた場合についてそれぞれ機械学習を実施した（図 3. パターン 3）。3 パターンのいずれも AUC が 0.8 以上と高かった。先行のアウトカム定義の検討結果と急性膵炎で入院となる場合は入院日または直近の膵酵素値が最高（最悪）であるケースが多いという臨床的観点を考慮して、最終的にパターン 3 の機械学習の結果を基に改良型アウトカム定義に用いる項目を選定した。

図 1. [パターン 1] 検体検査値を入院期間中の最大値とした場合

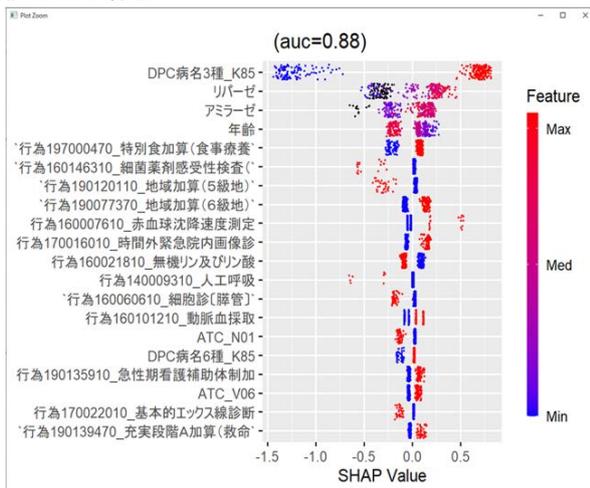


図 2. [パターン 2] 検体検査値が入院期間中の最大値で、かつ診療行為を除いた場合

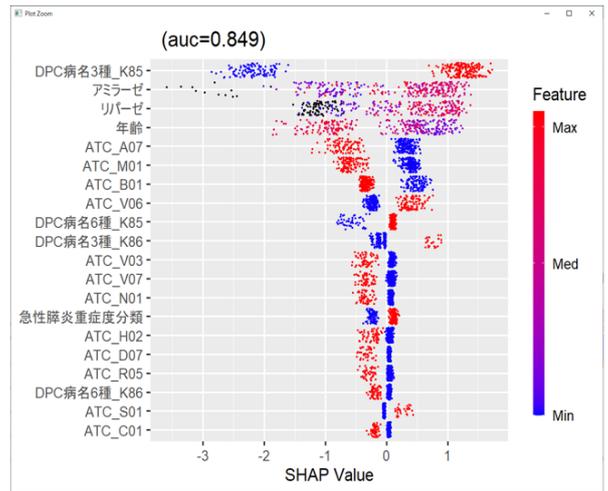
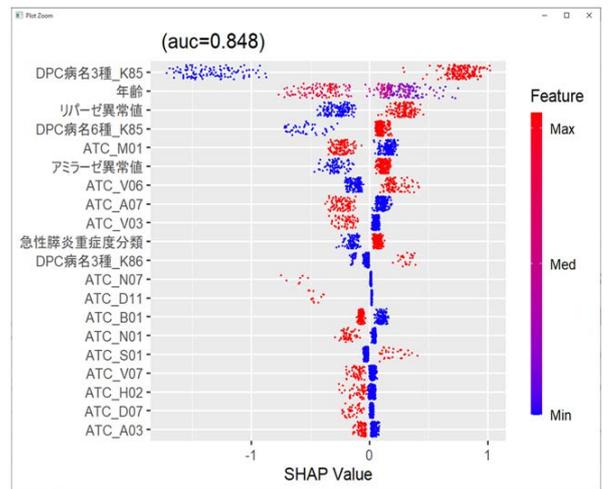


図 3. [パターン 3] 検体検査値を入院日の前後 3 日間における異常値の有無とし、かつ診療行為を除いた場合



パターン 3 の上位重要変数に対する検討結果および採否の関する事項を以下に記す。

- DPC 傷病情報：
 - DPC 病名 3 種_K85 が最上位で、かつ DPC 病名 6 種より上位であったため、ICD10 先頭 3 桁が K85 と K86 の DPC 病名 3 種を採用した
- 急性膵炎の重症度分類：
 - 上位重要変数としても抽出され、かつ急性膵炎に特有の項目であることから採用した。
- 血清アミラーゼおよびリパーゼ：
 - パターン 3（検体検査値を入院日の前後 3 日間における異常値の有無）を採用した
- 処方オーダ・注射実施情報

図 3 のように、ATC_V06 と ATC_S01 以外は偽症例に多く処方または実施されている傾向があった。ATC_V06（経腸成分栄養剤）については急性膵炎診療ガイドライン 1 で重要急性膵炎（ただし腸管壊死等の合併症がない場合を除く）に対して感染予防のため早期の経腸栄養を

推奨しており、急性膵炎との関連性が大きい変数であったが、ATC_S01（点眼薬）については膵炎との関連性が見受けられなかった。

補足) レセプト診療行為、管理料、手術情報については、施設に共通した項目や急性膵炎に関連する項目がないため不採用とした。

3) 改良型アウトカム定義の検討結果

改良型アウトカム定義は、APC 定義に 2) で決定した重要変数（データ項目）を条件として追加する形で改良した。改良型アウトカム定義に用いたデータ項目を表 2 に示す。

表 2 改良型アウトカム定義に用いたデータ項目および時系列条件

選定項目※	時系列条件
DPC病名3種_K86	入院日～退院日まで
ATC_V06DE	入院日～退院日まで
急性膵炎_重症度分類	入院日～退院日まで
リパーゼ異常値(≥50)	Index dateの前後3日間
アミラーゼ異常値(≥130)	Index dateの前後3日間

また、以下のように改良の方針を決定した。

- ✓ 「DPC 病名 3 種_K85」は膵炎の同定に大きく貢献する変数のため、単独での条件として加える
- ✓ 他の 5 個の変数（以下、選定項目）については組み合わせてスコア化する形で条件に加える

選定項目の組み合わせパターン別(改良 1～4)の PPV と感度の算出結果を図 4 に示す。

改良型アウトカム定義=APC 定義 and 改良 1～4

改良1 DPC病名3種_K85

	真	偽	計	PPV	F値
positive	170	20	190	89.47%	85.86
negative	36	74	110		
計	206	94	300		

感度 82.52%

改良2 (DPC病名3種_K85 or 選定項目2点以上)

	真	偽	計	PPV	F値
positive	190	48	238	79.83%	85.59
negative	16	46	62		
計	206	94	300		

感度 92.23%

改良3 (DPC病名3種_K85 or 選定項目3点以上)

	真	偽	計	PPV	F値
positive	182	26	208	87.50%	87.92
negative	24	68	92		
計	206	94	300		

感度 88.35%

改良4 (DPC病名3種_K85 or 選定項目4点以上)

	真	偽	計	PPV	F値
positive	174	21	195	89.23%	86.78
negative	32	73	105		
計	206	94	300		

感度 84.47%

図 4. 選定項目の組み合わせパターン別の PPV と感度の算出結果

改良 1～4 のうち、DPC 病名 3 種_K85 を加えた条件(改良 1)と DPC 病名 3 種_K85 単独または残り 4 項目のうち 3 項目以上該当する条件(改良 3)が PPV と感度のいずれも 80% 以上であり、かつ双方のバランスがよく、改良 1 においては最もシンプルな条件であったため、これら 2 つを改良型アウトカム定義に決定した。

改良型アウトカム定義 1 [改良 1]

PPV=89.5%, 感度=82.5%

[病名 1:DPC 膵炎関連 (6 種)] 時系列 and [医薬品 1: 蛋白分解酵素阻害薬_注射] 時系列 not [処置 1: ERCP、膵手術等] 時系列 and [病名 : DPC 膵炎関連 (3 種) _K85]

↓

上記の条件式を簡潔にすると、

[病名 : DPC 膵炎関連 (3 種) _K85] 時系列 and [医薬品 1: 蛋白分解酵素阻害薬_注射] 時系列 not [処置 1: ERCP、膵手術等]

改良型アウトカム定義 2 [改良 3]

PPV=87.5%, 感度=88.4%

[病名 1:DPC 膵炎関連 (6 種)] 時系列 not [医薬品 1: 蛋白分解酵素阻害薬_注射] 時系列 *not [処置 1: ERCP、膵手術等] 時系列 and ([病名 : DPC 膵炎関連 (3 種) _K85] or [選定項目(表 2) の合計が 3 点以上])

(参考) APC 定義

PPV=68.7%, 感度=100%

[病名 1:DPC 膵炎関連 (6 種)] 時系列 and [医

薬品 1: 蛋白分解酵素阻害薬_注射] 時系列 not
[処置 1: ERCP、膵手術等]

4) 各施設の改良型アウトカム定義の適用結果

改良型アウトカム定義 1 と 2 を、各施設の判定対象 possible case にそれぞれ適用した結果を図 5,6 に示す。香川大学医学部附属病院および佐賀大学医学部附属病院の PPV や感度は、3) で算出した数値と大きく変わりがなかったが、本院のデータに適用した結果、PPV・感度ともに 70% 台まで低下した。

施設	真	偽	計	PPV	F値	
香川	positive	56	8	64	87.50%	86.82
	negative	9	27	36		
	計	65	35	100		
	感度	86.15%				
九大	positive	39	9	48	81.25%	76.47
	negative	15	37	52		
	計	54	46	100		
	感度	72.22%				
佐賀	positive	75	3	78	96.15%	90.91
	negative	12	10	22		
	計	87	13	100		
	感度	86.21%				
<参考> 213例全数に適用						
九州	positive	84	27	111	75.68%	76.36
	negative	25	77	102		
	計	109	104	213		
	感度	77.06%				

図 5. 改良型アウトカム定義 1 [改良 1] の適用結果

施設	真	偽	計	PPV	F値	
香川	positive	59	10	69	85.51%	88.06
	negative	6	25	31		
	計	65	35	100		
	感度	90.77%				
九州	positive	43	13	56	76.79%	78.18
	negative	11	33	44		
	計	54	46	100		
	感度	79.63%				
佐賀	positive	80	3	83	96.39%	94.12
	negative	7	10	17		
	計	87	13	100		
	感度	91.95%				
<参考> 213例全数に適用						
九州	positive	92	38	130	70.77%	76.99
	negative	17	66	83		
	計	109	104	213		
	感度	84.40%				

図 6. 改良型アウトカム定義 2 [改良 3] の適用結果

D. 考察

本研究では、全拠点で使用するこ、薬剤性

の有害事象の検討に使用することを想定して、PPV 及び感度 80% 程度で、3 施設統合した一つの改良型アウトカム定義の作成を検討した。

そして、APC 定義に DPC 病名 3 種_K85 を単独で加えたもの (改良 1) と、APC 定義に「DPC 病名の主病名～医療資源 1 のいずれかに K85 を含む」の単独条件または DPC 病名の主病名～医療資源 1 のいずれかに K86 を含む、「経腸成分栄養剤 (ATC_V06DE)」、「血清アミラーゼおよびリパーゼの異常値の有無」、「急性膵炎の重症度分類」のうち 3 項目に該当する条件を加えた 2 通りの改良型アウトカム定義を作成した。

これら 2 種類の改良型アウトカム定義は、いずれも PPV・感度ともに 80% 程度であり目標が達成された。また、これらの定義を実施施設に適用しても、本院では PPV や感度が若干落ちるものの、他 2 施設の PPV や感度は 80% 以上と良好であり、全体的に見ておおむね目標 (PPV・感度 80% 以上の改良型アウトカム定義) は達成できていたと考えられる。

E. 結論

本検討では、3 施設の MID-NET 個票データを合わせた一つのデータセットを用いて機械学習を実施し、抽出された重要変数を抽出条件として追加することで 2 種類の改良型アウトカム定義を作成した。これらを各施設へ適用した結果、PPV・感度 80% 以上の改良型アウトカム定義の目標をほぼ達成できたと考えられる。

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:

各機関における成果をご記入ください
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

中島 直樹, 奥井 佑, 野尻 千夏, 伊豆倉 理江子, 診療情報に基づく ePhenotyping と機械学習法, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 53, 6, 460-466, 2022.06.

2. 学会発表

佐藤 直市, 伊豆倉 理江子, 相良 理香子, 神田 橋 忠, 平田 明恵, 安西 慶三, 野村 浩子, 宇山 佳明, 小川 佳宏, 中島 直樹, 大規模臨床データベースにおける糖尿病性ケトアシドーシス抽出アルゴリズムの作成, 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会, 2022.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特記なし

1. 特許取得

特記なし

2. 実用新案登録

特記なし

3. その他

令和4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。

「悪性腫瘍」「心不全」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こと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

「悪性腫瘍」についての結果を以下に示す。

全定義の中、包括定義である 1、7 及び 11 の PPV はそれぞれ 45.7%、67.7% 及び 46.1% で、感度は 79.6%、64.3% 及び 79.6% となった。包括定義の中で最も PPV が高かった定義 7 は、DPC データ傷病情報の「医療資源を最も投入した傷病名」に悪性腫瘍に関連する病名が記録されている条件のものであった。それぞれの包括定義を更に条件を絞り込んでいくことで、PPV は大きく改善した。全定義の中で PPV が 82.8%、82.9% と高かったのはそれぞれ定義 6、定義 16 であり、どちらも機械学習に基づく改良型アウトカム定義に関連するものであり、NPV、特異度共に高く良い結果となった。

次に「心不全」についての結果を以下に示す。

全定義の中で PPV が最も高かったのは、87.5% の定義 18 であり、病名を DPC 傷病情報（必須 3 項目のいずれか）に絞り、BNP 高値、利尿剤の使用が条件のものであった。しかし感度は 16.7% と低かった。比較的 Possible case 数を得ることができ PPV が 71.4%、75.7%、77.1% と高かったのは、定義 7、定義 12、定義 17 であった。定義 17 は、定義 18 の病名の条件に SS-MIX 傷病情報（疑いを含まない）を加えたことにより Possible case 数が確保でき、感度も 16.7% から 64.3% と改善された。

D. 考察

「悪性腫瘍」についての考察を以下に示す。

定義 1 及び 11 の PPV が 45~46% と高くなかったのは、SS-MIX2 傷病情報からの抽出の際に疑い病名は含まないように設定はしてあるが、最終的な結果として悪性ではなかったものが含まれていた事が考えられる。また全体的にその他のケースにはがん登録のデータ加工で除外した、腫瘍の性状コードが 0（良性）または 1（良性・悪性の別不詳）であったものや、転移性又は再発性悪性腫瘍のものが含まれていたと考えられた。がん登録は初発が対象だが、当院では初発以外の治療困難な患者が多いことがその他のケースが多くなった理由の一つと考えられる。定義 6、16 において PPV が高い結果となったのは、DPC 患者情報の「がんの初発」に該当するものが条件であるためと考えられる。

次に「心不全」についての考察を以下に示す。

定義 18 の結果より、当院の特徴として外来症例にも真のケースが多く含まれていたということがいえる。真のケース A 又は B の症例のうち、index date 時点で外来であった症例は 14 症例であり、index date 前後 1 週間以内に入院のあった症例を除くと 8 症例が外来でフォローされている症例であった。その全てが判定 1 のフラミンガム診断基準に該当し利尿薬などの服用もあるため真のケース A と判定されており、心不全ではあるもののす

ぐに入院が必要な状況ではなくフォロー中である症例であった。定義 12 に関しては、診療行為として心エコー検査の実施を加えたことにより心機能の評価が必要な症例が集まり PPV を改善することができた。心不全の状態では心機能評価のために心エコーが必須であることを反映していると考えられる。その他のケースの判定理由として多いのは慢性心不全症例であった。当院においては他院からの紹介受診が多く、その多くは他院で心不全症状が落ち着いた頃に手術適応の確認で来院されるケースであり、次に手術後のフォローアップ例が多かった。BNP は有力な判断情報だが、その他のケースとなった中には腎不全による BNP 高値の方が多く含まれていた。また慢性心不全の場合、安定していても軽度高値のケースが多く見られた。BNP だけでは判断することは難しいが、医薬品、診療行為など複合的に条件を組み合わせることで前回の検討時よりも全体的に向上が見られた。

E. 結論

「悪性腫瘍」について感度、PPV が共に高い数値を示した定義は、機械学習による改良型アウトカム定義によるものであった。機械学習の活用の有益性が示された。

今回の研究においてはがん登録のデータを初めて用いて判定を行った。がん登録は定義に沿って収集し、ある程度の時間を置いてから作成され整えられたデータであり、日々の臨床に伴い蓄積されていくリアルワールドデータとは性質が異なることが改めて示されたが、これらを組み合わせることで活用の幅が広がるのではないかと考えられた。「心不全」について当院では、外来に真のケースが多く含まれていたが各種の条件を組み合わせることで改善されることが期待される。

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：

各機関における成果をご記入ください
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

2. 学会発表

診療データの多次元時系列の構造化を用いたデータベースの作成-脳出血患者データへの適応-石井晃, 齊藤敦子, 鈴木英夫, 他:
第 42 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。）

各機関における状況をご記入ください

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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、「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25種類のアウトカム定義の妥当性について、100ケースのAll possible casesを解析対象として各アウトカム定義での陽性的中度（PPV）と感度を指標として評価した。その結果、そのアウトカム定義に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」のいずれかに急性膵炎に関する病名があり、かつ蛋白分解酵素阻害薬（注射）の処方がある場合という条件を含む7種類のアウトカム定義で、いずれもPPV、感度ともに80%以上の値を示し、これらのアウトカム定義によってMID-NET[®]から高精度で当該患者を検出できることが示唆された。

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

本研究の対象期間（2011 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日）から All possible cases（以下、APC と略す。）として無作為に検出された 100 ケースについて 2 名の消化器内科の専門医がそれぞれ独立して急性膵炎の真偽についてカルテレビューを行った結果、65 ケースが真の症例で、残りの 35 ケースが偽の症例と判定された。なお、この 2 名の専門医による判定結果は、極めて高い一致性を示した

（Kappa 係数：0.99）。また、その他のケース（疑わしいケースを除く）と判定されたケースについて 19 例（56%）が急性膵炎の所見が認められないケースで、12 例（35%）は他の膵疾患や急性腹症であった。

この APC100 ケースに対して、25 種類のアウトカム定義を適用し、各アウトカム定義での PPV を算出した結果、50%以上 60%未満：1 種類、60%以上 70%未満：12 種類、70%以上 80%未満：3 種類、80%以上 90%未満：9 種類であった。また、感度は、40%以上 50%未満：1 種類、50%以上 60%未満：1 種類、60%以上 70%未満：1 種類、70%以上 80%未満：4 種類、80%以上 90%未満：10 種類、90%以上：8 種類であった。

D. 考察

PPV が 80%以上を示した 9 種類のアウトカム定義では、いずれも 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」のいずれかに急性膵炎に関する病名があり、かつ蛋白分解酵素阻害薬（注射）の処方がある場合という条件を含むものであったことから、この 2 つの条件の組合せが急性膵炎の検出アルゴリズムとしての基本骨格を成すものと考えられた。また、感度が 70%未満であつ

たアウトカム定義は、〔検体検査 1：血中リパーゼ 50U/L 以上〕かつ〔検体検査 2：血中アミラーゼ 130U/L 以上〕を AND 条件とした場合と〔医薬品 2：鎮痛薬（注射剤）〕かつ〔医薬品 3：抗菌薬（注射剤）〕を AND 条件とした場合が含まれる場合であったことから、急性膵炎の治療における複数種類の検体検査や医薬品を AND 条件で結ぶことによって、急性膵炎の対象患者の検出範囲を狭めることになり、抜け漏れが多くなることが示唆された。

E. 結論

本研究で設定された 25 種類のアウトカム定義のうち、そのアウトカム定義に 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」のいずれかに急性膵炎に関する病名があり、かつ蛋白分解酵素阻害薬（注射）の処方がある場合という条件を含む 7 種類のアウトカム定義で、いずれも PPV、感度ともに 80%以上の値を示し、これらのアウトカム定義によって MID-NET[®]から高精度で当該患者を検出できることが示唆された。

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
該当事項なし。

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4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。

主病名として、入院の契機となった病名としての急性膵炎は **PPV**、感度ともに高い。

さらに医薬品である「蛋白分解酵素阻害薬」、検査としての「血中リパーゼ高値」「血中アミラーゼ高値」が加わることにより診断率が高まる。注意としては **ERCP** 後膵炎を除外すること、血中アミラーゼ高値は少数ではあるが他の疾患でも認めることである。

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

Kappa係数の算出について、判定結果に基づき算出したKappa係数は0.76(95%信頼区間:0.58-0.94)であった。なお、判定が分かれたケースは、最終的に真のケース87例、疑わしいケース2例、その他のケース11例として分類した。その他のケースは術後膵炎、慢性再発性膵炎、急性膵炎以外での血清アミラーゼ高値例であった。

D. 考察

評価者間の一致度は真のケースで96.6%(84/87)と非常に高い、その他のケースは63.6%(7/11)とやや低い。

PPVはいずれの定義においても85%以上あり、特にPossible caseの判定対象が80例以上の場合ではPPV及び感度ともに90%以上である。一部感度が50%以下となっている定義は血中リパーゼ、血中アミラーゼ共に高値であることや鎮痛剤、抗菌薬が共に投与されていることによる。患者背景因子別のPPVについては急性膵炎の病名に血中リパーゼや血清アミラーゼを測定し、基準値を超えた検体検査1、2はいずれもPPVが90%前後と高かった。病名においては術後膵炎以外いずれもPPVは高く、術後膵炎の病名は1例だけであった。特に急性膵炎の病名があれば88.64%のPPVであった。

E. 結論

主病名として、入院の契機となった病名としての急性膵炎はPPV、感度ともに高い。さらに医薬品である「蛋白分解酵素阻害薬」、検査としての「血中リパーゼ高値」「血中アミラーゼ高値」が加わることで診断率が高まる。注意としてはERCP後膵炎を除外すること、血中アミラーゼ高値は少数ではあるが他の疾患でも認めることである

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

1. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, Nakajima T, Imajo K, Tanaka K, Kubotsu Y, Isoda H, Oeda S, Kurai O, Yoneda M, Ono M, Kitajima Y, Tajiri R, Takamori A, Kawaguchi A, Aishima S, Kage M, Nakajima A, Eguchi Y, Anzai K. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD, *Hepatol Commun* 6(1):120-132.
2. Takahashi H, Anzai K, Reply to the Letter to the

editor "Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD" *Hepatol Commun* 6(9):2607

3. Takahashi H, Nakajima A, Matsumoto Y, Mori H, Inoue K, Yamanouchi H, Tanaka K, Tomiga Y, Miyahara M, Yada T, Iba Y, Matsuda Y, Watanabe K, Anzai K. Administration of Jerusalem artichoke reduces the postprandial plasma glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) concentrations in humans, *Food Nutr Res* 10.29219/fnr.v66.7870

2. 学会発表

1. 安西慶三:災害時における糖尿病患者支援. 第17回兵庫県糖尿病学術講演会. 2022. 2. 5
2. 安西慶三:災害時における糖尿病患者支援. 生活習慣病フォーラム. 2022. 3. 28
3. 安西慶三:腎症重症化予防における $\Delta eGFR$ の活用. 第71回日本医学検査学会 in 大阪. 2022. 5. 21-22
4. 安西慶三:糖尿病性腎症重症化予防の取り組み. 糖尿病性腎症 重症化予防セミナー. 2022. 6. 30
5. 安西慶三:糖尿病病態分析事業報告. 第91回佐賀県人工透析懇話会. 2022. 7. 7
6. 安西慶三:糖尿病の病態生理、糖尿病性腎症重症化予防プログラム. 福岡県地域保健師研究協議会研修会. 2022. 7. 8
7. 高橋宏和, 井上 香, 矢田ともみ, 原 なぎさ, 磯田広史, 大枝 敏, 安西慶三:検索キーワード分析と検索行動解析によるNAFLD・NASHの新規WEB啓発手法の開発. 第22回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会. 2022. 8. 27-28
8. 美奈川仁美, 永渕美樹, 古川拓馬, 原めぐみ, 井上 瑛, 高橋宏和, 宮園素明, 福田 誠, 藤本賢治, 安西慶三:糖尿病性腎症重症化予防に関する糖尿病病態分析事業. 第22回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会. 2022, 8, 27-28
9. 安西慶三:糖尿尿性腎症重症化予防の保健指導のスキルアップ. 佐賀県支部保健師管理栄養士支部内研修会. 2022. 9. 30
10. 安西慶三:腎症重症化予防の取り組みと課題. 第60回日本糖尿病学会九州地方会. 2022. 10. 7-8
11. 安西慶三:糖尿病病態分析事業報告. 佐賀CKD治療連携研究会. 2022. 10. 13
12. 安西慶三:糖尿病カードシステムを用いたテーラーメイド患者支援. 和歌山県 糖尿病Webセミナーカードシステムミニレクチャー糖尿病性腎症Webセミナー. 2022. 10. 20
13. 安西慶三:佐賀県糖尿病コーディネーター看護師のこれまでの歩み. True Simplicity Seminar in 佐賀~糖尿病コーディネーター看護師講演会

～, 2022.11.11

14. 安西慶三：糖尿病におけるデジタル診療.
Digital Healthcare Live. 2022.11.16
15. 安西慶三：腎症重症化予防における Δ eGFRの
活用. 第69回日本臨床検査医学会学術集会.
2022.11.17-20
16. 安西慶三：テーラーメイド患者支援による糖
尿病治療. 全国Webセミナー. 2022.11.24
17. 安西慶三：NAFLD/NASHを合併した糖尿病の治
療戦略. 糖尿病診療 Up to Date WEBシン
ポジウム. 2022.11.28
18. 安西慶三：糖尿病性腎症重症化予防プログラ
ムの取り組みと課題. 太田市医師会地域医療
連携セミナー 腎重症化予防を考える
Diabetes Mellitus Live & WEB Seminar.
2022.12.1
19. 安西慶三：佐賀県におけるCKD対策の成果と課
題. CKD対策推進研究会 in 筑後 2022.
2022.12.6
20. 安西慶三：肝疾患と血糖変動. 第31回実地医
家のための糖尿病セミナーin筑後. 2022.12.11
21. 安西慶三：糖尿病性腎症重症化予防の取り組
みについて. 大牟田医師会学中講演会.
2022.12.16
22. 安西慶三：NASHの基礎知識について. ニプロ
株式会社社内研修. 2022.12.19

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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4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

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。

「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪」について、アウトカム定義の候補となる定義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

「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪」について結果を以下に示す。判定結果に基づき算出した Kappa 係数は 0.91 (95% 信頼区間 : 0.85-0.97) であった。なお、最終的に真のケース A8 例、真のケース B10 例、疑わしいケース 3 例、その他のケース 88 例として分類した。定義 1 の PPV は、真のケース A 及び真のケース B を最終的な「真のケース」とした場合に 32.08%、真のケース A、真のケース B 及び疑わしいケースを最終的な「真のケース」とした場合に 37.74% であった。定義 8 及び定義 18 の PPV は、真のケース A 及び真のケース B を最終的な「真のケース」とした場合に、いずれも 73.33% であり、感度はいずれも 61.11% であった。

D. 考察

PPV70% 以上のアウトカム定義は、定義 8、14、18 であった。定義 14 は PPV : 71.43% であったが、感度は 27.78% と全定義中最も低い結果であった。これは、医薬品の抽出条件を「 α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド」のみに絞った事が原因であり、判定対象 possible cases も 7 ケースのみと、元々の判定対象症例 109 ケース中に含まれる治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪の症例の多くが、この条件によって排除されたものと思われる。定義 8、18 はいずれも PPV : 73.33% であり、感度も 61.11% とまずまずであり、この二つの定義が、治療を要する急性心不全及び慢性心

不全の急性増悪を検出する定義の候補になると考えられた。

E. 結論

「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪」について、アウトカム定義の候補となる定義を認めることができた。

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 :

なし

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4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、本調査における機械学習に基づくアウトカム定義を実行した結果、PPVは87.50（95%信頼区間：67.64-97.34）、感度は70.00%（95%信頼区間：50.60-85.27）という他の定義に比べてPPVだけではなく感度も比較的高い値が得られた。この定義は、最も広い病名の条件に医薬品とFT4の検査条件を組み合わせた定義であるが、比較的高い感度を保ったまま高いPPVを示し、MID-NETにおける当該アウトカム定義の利用可能性が高いことが示唆された。

「悪性腫瘍」について、院内がん登録データを基に「悪性腫瘍」真のケースを抽出するためのアウトカム定義を検討した。病名に加えて「がん初発」を条件とする定義が高いPPVを示し有効であると考えられる。ただし、がん登録は診療録に初発または再発の記載があっても、がん登録の多重がんのルールに当てはまらなければ、がん登録されない点は注意が必要である。脳腫瘍（下垂体線腫など）や脂肪腫などは、がん登録する際、性状コードが0（良性）、1（良性・悪性の別不詳）で登録されるため、今回のがん登録対象からは除外されており、真のケースが0件になっている。他の医療機関においても同様な結果かどうかの確認が必要ではないかと考える。

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その他、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

1) 甲状腺機能低下症

本調査 機械学習定義（定義 15.）

昨年度実施した本調査における判定結果を表 1 に示す。

167 例の判定結果は、以下の通りであった。

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 1 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

主要解析（真のケースを最終的な「真のケース」とした場合）における各アウトカム定義の PPV 及び感度並びに NPV 及び特異度を表 2 及び表 3 に示す。

表 2 主要解析における定義毎の PPV と感度を含む妥当性の指標と 95%信頼区間の算出

定義 No	Possible case	判定対象 possible cases	真のケース	その他のケース	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	186	167	30	137	17.96	[12.46-24.64]	100	-
1	186	167	30	137	17.96	[12.46-24.64]	100	[88.43-100.00]
2	69	61	18	43	29.51	[18.52-42.57]	60	[40.60-77.34]
3	98	87	24	63	27.59	[18.54-38.21]	80	[61.43-92.29]
4	54	47	16	31	34.04	[20.86-49.31]	53.33	[34.33-71.66]
5	77	66	30	36	45.46	[33.14-58.19]	100	[88.43-100.00]
6	76	66	30	36	45.46	[33.14-58.19]	100	[88.43-100.00]
7	36	32	18	14	56.25	[37.66-73.64]	60	[40.60-77.34]
8	31	28	17	11	60.71	[40.58-78.50]	56.67	[37.43-74.54]
9	13	12	12	0	100	[73.54-100.00]	40	[22.66-59.40]
10	57	49	24	25	48.98	[34.42-63.66]	80	[61.43-92.29]
11	56	49	24	25	48.98	[34.42-63.66]	80	[61.43-92.29]
12	31	27	16	11	59.26	[38.80-77.61]	53.33	[34.33-71.66]
13	27	24	16	8	66.67	[44.68-84.37]	53.33	[34.33-71.66]
14	13	12	12	0	100	[73.54-100.00]	40	[22.66-59.40]
15	28	24	21	3	87.5	[67.64-97.34]	70	[50.60-85.27]

表 3 主要解析における定義毎の NPV と特異度を含む妥当性の指標と 95%信頼区間の算出

定義 No	Possible case	判定対象 possible cases	アウトカム定義に該当		アウトカム定義に非該当		NPV (%)	95%信頼区間 [下限値・上限値]	特異度 (%)	95%信頼区間 [下限値・上限値]
			真のケース	その他のケース	真のケース	その他のケース				
APC	186	167	30	137	0	35021	100	-	99.61	[99.54-99.67]
1	186	167	30	137	0	35021	100	[99.99-100.00]	99.61	[99.54-99.67]
2	69	61	18	43	12	35115	99.97	[99.94-99.98]	99.88	[99.84-99.91]
3	98	87	21	63	6	35085	99.98	[99.96-99.99]	99.82	[99.77-99.86]
4	54	47	16	31	14	35127	99.96	[99.93-99.98]	99.91	[99.87-99.94]
5	77	66	30	36	0	35122	100	[99.99-100.00]	99.9	[99.86-99.93]
6	76	66	30	36	0	35122	100	[99.99-100.00]	99.9	[99.86-99.93]
7	36	32	18	14	12	35144	99.97	[99.94-99.98]	99.96	[99.93-99.98]
8	31	28	17	11	13	35147	99.96	[99.94-99.98]	99.97	[99.94-99.98]
9	13	12	12	0	18	35158	99.95	[99.92-99.97]	100	[99.98-100.00]
10	57	49	24	25	6	35133	99.98	[99.96-99.99]	99.93	[99.90-99.95]
11	56	49	24	25	6	35133	99.98	[99.96-99.99]	99.93	[99.90-99.95]
12	31	27	16	11	14	35147	99.96	[99.93-99.98]	99.97	[99.94-99.98]
13	27	24	16	8	14	35150	99.96	[99.93-99.98]	99.98	[99.96-99.99]
14	13	12	12	0	18	35158	99.95	[99.92-99.97]	100	[99.98-100.00]
15	28	24	21	3	9	35155	99.97	[99.95-99.99]	99.99	[99.98-100.00]

また、感度解析（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）における各アウトカム定義のPPV及び感度並びにNPV及び特異度を表4及び表5に示す。

表4 感度解析における定義毎のPPVと感度を含む妥当性の指標と95%信頼区間の算出

定義No	Possible case	判定対象 possible cases	真のケース	その他のケース	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	186	167	54	113	32.34	[25.31-40.00]	100	-
1	186	167	54	113	32.34	[25.31-40.00]	100	[93.40-100.00]
2	69	61	29	32	47.54	[34.60-60.73]	53.7	[39.61-67.38]
3	98	87	40	47	45.98	[35.23-57.00]	74.07	[60.35-85.04]
4	54	47	24	23	51.06	[36.06-65.92]	44.44	[30.92-58.60]
5	77	66	54	12	81.82	[70.39-90.24]	100	[93.40-100.00]
6	76	66	54	12	81.82	[70.39-90.24]	100	[93.40-100.00]
7	36	32	29	3	90.63	[74.98-98.02]	53.7	[39.61-67.38]
8	31	28	28	0	100	[87.66-100.00]	51.85	[37.84-65.66]
9	13	12	12	0	100	[73.54-100.00]	22.22	[12.04-35.60]
10	57	49	40	9	81.63	[67.98-91.24]	74.07	[60.35-85.04]
11	56	49	40	9	81.63	[67.98-91.24]	74.07	[60.35-85.04]
12	31	27	24	3	88.89	[70.84-97.65]	44.44	[30.92-58.60]
13	27	24	24	0	100	[85.75-100.00]	44.44	[30.92-58.60]
14	13	12	12	0	100	[73.54-100.00]	22.22	[12.04-35.60]
15	28	24	22	2	91.67	[73.00-98.97]	40.74	[27.57-54.97]

表5 感度解析における定義毎のNPVと特異度を含む妥当性の指標と95%信頼区間の算出

定義No	Possible case	判定対象 possible cases	アウトカム定義に 該当		アウトカム定義に 非該当		NPV (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]	特異度 (%)	95%信頼区間 [下限値-上限値]
			真のケース	その他のケース	真のケース	その他のケース				
			APC	186	167	54				
1	186	167	54	113	0	35021	100	[99.99-100.00]	99.68	[99.61-99.73]
2	69	61	29	32	25	35102	99.93	[99.89-99.95]	99.91	[99.87-99.94]
3	98	87	40	47	14	35087	99.96	[99.93-99.98]	99.87	[99.82-99.90]
4	54	47	24	23	30	35111	99.91	[99.88-99.94]	99.93	[99.90-99.96]
5	77	66	54	12	0	35122	100	[99.99-100.00]	99.97	[99.94-99.98]
6	76	66	54	12	0	35122	100	[99.99-100.00]	99.97	[99.94-99.98]
7	36	32	29	3	25	35131	99.93	[99.90-99.95]	99.99	[99.98-100.00]
8	31	28	28	0	26	35134	99.93	[99.89-99.95]	100	[99.99-100.00]
9	13	12	12	0	42	35134	99.88	[99.84-99.91]	100	[99.99-100.00]
10	57	49	40	9	14	35125	99.96	[99.93-99.98]	99.97	[99.95-99.99]
11	56	49	40	9	14	35125	99.96	[99.93-99.98]	99.97	[99.95-99.99]
12	31	27	24	3	30	35131	99.91	[99.88-99.94]	99.99	[99.98-100.00]
13	27	24	24	0	30	35134	99.91	[99.88-99.94]	100	[99.99-100.00]
14	13	12	12	0	42	35134	99.88	[99.84-99.91]	100	[99.99-100.00]
15	28	24	22	2	32	35132	99.91	[99.87-99.94]	99.99	[99.98-100.00]

2) 悪性腫瘍

2-1 事前検討

院内がん登録は、2016年1月1日以降の新規診断症例の登録からは、1腫瘍1登録となるように登録され、基本的に原発性悪性腫瘍での登録となる。この院内がん登録のエラーチェック後のデータをゴールドスタンダードとして用いることとした。

実施したアウトカム定義を表5に示す。

表5 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3】又は【病名5】に該当する。	【病名1】 or 【病名3】 or 【病名5】
2 [#]	【病名1】又は【病名3】に該当する。	【病名1】 or 【病名3】
3	【病名4】に該当する。	【病名4】
4 [#]	【病名1】又は【病名3】に該当し、かつ、index dateからindex date後180日以内に【処置1】に該当する。	【病名1】 or 【病名3】 時系列and【処置1】
5 [#]	【病名1】又は【病名3】に該当し、かつ、index dateからindex date後180日以内に【処置1】又は【処置2】に該当する。	【病名1】 or 【病名3】 時系列and (【処置1】 or 【処置2】)
6 [#]	【病名1】又は【病名3】に該当し、かつ、index date前30日からindex date後180日以内に【診療行為1】に該当する。	【病名1】 or 【病名3】 時系列and【診療行為1】
7 [#]	【病名1】又は【病名3】に該当し、かつ、index dateからindex date後180日以内に【診療行為2】に該当する。	【病名1】 or 【病名3】 時系列and【診療行為2】

照合期間（パターン①及びパターン②）については表6に示す。

表6 照合期間（パターン①及びパターン②）

真のケースとなり得る患者	該当するアウトカム定義
パターン①: 院内がん登録上の診断日が2016年4月4日～2020年5月30日に該当する患者	定義1、定義2（照合期間パターン①）、定義3～7
パターン②: 院内がん登録上の診断日が2016年4月4日～2020年9月27日に該当する患者	定義2（照合期間パターン②）

ケース数、PPV及び感度の結果は表7に示す。

表7 ケース数、PPV及び感度

医療機関	Possible cases	判定対象 Possible Cases	真のケース	その他のケース	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]
定義1	22,368	22,368	4,718	17,650	21.09	[20.56-21.63]	78.63	[77.57-79.66]
定義2（照合期間パターン①）	22,333	22,333	4,723	17,610	21.15	[20.61-21.69]	78.72	[77.66-79.75]
定義2（照合期間パターン②）	22,333	22,333	4,944	17,389	22.14	[21.59-22.69]	76.05	[74.99-77.08]
定義3	6,414	6,414	4,190	2,224	65.33	[64.15-66.49]	69.83	[68.65-70.99]
定義4	3,792	3,792	2,103	1,689	55.46	[53.86-57.05]	35.05	[33.84-36.27]
定義5	6,569	6,569	3,748	2,821	57.06	[55.85-58.26]	62.47	[61.23-63.69]
定義6	11,470	11,470	4,115	7,355	35.88	[35.00-36.76]	68.58	[67.39-69.76]
定義7	7,206	7,206	3,817	3,389	52.97	[51.81-54.13]	63.62	[62.38-64.84]

表9 アウトカム定義に含めた条件

条件名	条件の内容
病名1	SS-MIX2傷病情報に悪性腫瘍に関する病名（疑いを含まない）がある。
病名2	DPC傷病情報（6項目*のいずれか）に悪性腫瘍に関する病名がある。なお、転移、再発又は2次性等の病名を含むC77～C800は含まない。
病名3	DPC傷病情報（医療資源を最も投入した傷病名）に悪性腫瘍に関する病名がある。
病名4	DPC傷病情報（6項目*のいずれか）に悪性腫瘍に関する病名がある。ただし、病名2からICD-10コードをC00～D09（転移、再発又は2次性の病名等を含むC77～C800、及び悪性腫瘍に随伴する症状に関する病名が多く含まれるC809を除く）のみに絞り込んでいる。
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腫瘍用薬の処方がある。
処置1	DPC診療行為情報又はレセプト診療行為情報に放射線治療の実施がある。
処置2	DPC診療行為情報、レセプト診療行為情報等に悪性腫瘍に関連した手術等の実施がある。
診療行為1	DPC診療行為情報又はレセプト診療行為情報に病理検査の実施がある。
診療行為2	DPC診療行為情報、レセプト診療行為情報等に悪性腫瘍に関連した管理料の算定がある。
がん初発	DPC患者情報の「がんの初発、再発」項目が「0. 初発」に該当する。

真のケースについては、下記の手順 1～3 の全ての過程を経て一致した症例を真のケースと判定した。

手順 1.

統合データソース及び院内がん登録それぞれから症例を抽出した。

院内がん登録からの症例抽出

院内がん登録に存在し得る症例には、真のケースと判定すべきではない症例が存在する。当該症例を照合する対象から除外するため、以下の①～③を実施した。なお、用いる院内がん登録のデータは、エラーチェック後のデータとした。

① 良性腫瘍等の除外

院内がん登録から「病理診断≪形態コード≫※」における、組織型コードの末尾が 0（良性）又は 1（良性・悪性の別不詳）の症例を除外した。

※「病理診断≪形態コード≫」は組織型 5 桁（細胞型 4 桁+性状コード 1 桁）+分化度コード 1 桁の計 6 桁の数字で入力されている。

② 再発性悪性腫瘍及び転移性悪性腫瘍の除外

院内がん登録から「症例区分」の項目が 40（初回治療終了後）又は 80（その他）の症例を除外した。

「原発不明癌 ICD-O-3:C809」の症例を除外する。

③ 診断のみの症例の除外

院内がん登録から「症例区分」の項目が 10（診断のみ）の症例を除外した。

手順 2.

統合データソースから抽出した症例及び院内がん登録から抽出した症例を患者 ID をキーとして照合した。

手順 3.

初回の MID-NET の病名開始日（index date）及び初回の院内がん登録上の診断日（起算日）を照合した。初回の MID-NET 病名開始日を起点として、前 180 日以内、又は後 180 日以内に初回の院内がん登録の診断日（起算日）がある場合、当該病名開始日に関連する原発性悪性腫瘍の病名が院内がん登録にも登録されているとみなし真のケースとした

各アウトカム定義の PPV 及び感度を表 10 に、NPV 及び特異度を表 11 に示す。

表 10 定義ごとの PPV と感度を含む妥当性の指標と 95%信頼区間の算出

定義 No	Possible case	判定対象 possible cases	真のケース	その他のケース	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]
1	11,628	11,628	5,097	6,531	43.83	[42.93-44.74]	78.01	[76.98-79.01]
2	9,664	9,664	4,989	4,675	51.63	[50.62-52.63]	76.35	[75.30-77.38]
3	7,382	7,382	4,657	2,725	63.09	[61.97-64.19]	71.27	[70.16-72.37]
4	4,627	4,627	3,735	892	80.72	[79.56-81.85]	57.16	[55.95-58.37]
5	4,356	4,356	3,471	885	79.68	[78.46-80.87]	53.12	[51.90-54.34]
6	4,724	4,724	4,031	693	85.33	[84.29-86.33]	61.69	[60.50-62.87]
7	6,414	6,414	4,232	2,182	65.98	[64.81-67.14]	64.77	[63.60-65.93]
8	6,278	6,278	4,216	2,062	67.16	[65.98-68.32]	64.52	[63.35-65.69]
9	5,820	5,820	4,110	1,710	70.62	[69.43-71.79]	62.9	[61.72-64.07]
10	4,030	4,030	3,271	759	81.17	[79.92-82.36]	50.06	[48.84-51.28]
11	11,255	11,255	5,065	6,190	45	[44.08-45.93]	77.52	[76.49-78.53]
12	9,359	9,359	4,958	4,401	52.98	[51.96-53.99]	75.88	[74.82-76.91]
13	7,092	7,092	4,623	2,469	65.19	[64.06-66.30]	70.75	[69.63-71.85]
14	4,623	4,623	3,734	889	80.77	[79.60-81.90]	57.15	[55.94-58.35]
15	4,350	4,350	3,468	882	79.72	[78.50-80.91]	53.08	[51.86-54.29]
16	4,724	4,724	4,031	693	85.33	[84.29-86.33]	61.69	[60.50-62.87]

表 11 定義ごとの NPV と特異度を含む妥当性の指標と 95%信頼区間の算出

定義 No	Possible case	判定対象 possible cases	アウトカム定義に 該当		アウトカム定義に 非該当		NPV (%)	95%信頼区間 [下限値・上限値]	特異度 (%)	95%信頼区間 [下限値・上限値]
			真の ケース	その他の ケース	真の ケース	その他の ケース				
1	11,628	11,628	5,097	6,531	1,437	78,347	98.2	[98.10-98.29]	92.31	[92.12-92.48]
2	9,664	9,664	4,989	4,675	1,545	80,203	98.11	[98.01-98.20]	94.49	[94.34-94.64]
3	7,382	7,382	4,657	2,725	1,877	82,153	97.77	[97.66-97.87]	96.79	[96.67-96.91]
4	4,627	4,627	3,735	892	2,799	83,986	96.77	[96.66-96.89]	98.95	[98.88-99.02]
5	4,356	4,356	3,471	885	3,063	83,993	96.48	[96.36-96.61]	98.96	[98.89-99.02]
6	4,724	4,724	4,031	693	2,503	84,185	97.11	[97.00-97.22]	99.18	[99.12-99.24]
7	6,414	6,414	4,232	2,182	2,302	82,696	97.29	[97.18-97.4]	97.43	[97.32-97.53]
8	6,278	6,278	4,216	2,062	2,318	82,816	97.28	[97.17-97.39]	97.57	[97.46-97.67]
9	5,820	5,820	4,110	1,710	2,424	83,168	97.17	[97.05-97.28]	97.99	[97.89-98.08]
10	4,030	4,030	3,271	759	3,263	84,119	96.27	[96.14-96.39]	99.11	[99.04-99.17]
11	11,255	11,255	5,065	6,190	1,469	78,688	98.17	[98.07-98.26]	92.71	[92.52-92.88]
12	9,359	9,359	4,958	4,401	1,576	80,477	98.08	[97.98-98.17]	94.81	[94.66-94.96]
13	7,092	7,092	4,623	2,469	1,911	82,409	97.73	[97.63-97.83]	97.09	[96.98-97.2]
14	4,623	4,623	3,734	889	2,800	83,989	96.77	[96.65-96.89]	98.95	[98.88-99.02]
15	4,350	4,350	3,468	882	3,066	83,996	96.48	[96.35-96.61]	98.96	[98.89-99.03]
16	4,724	4,724	4,031	693	2,503	84,185	97.11	[97.00-97.22]	99.18	[99.12-99.24]

D. 考察

1) 甲状腺機能低下症

機械学習によるスクリプト(定義 15)について、結果は、判定対象 24 例のうち、真のケース (A) が 21 例、疑いのケース (B) が 1 例、その他のケースが 2 例、PPV は約 90%であったことから良好な定義であると判断できる。

本調査結果として、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。疑いのケース (24 例) については、今回の判定基準において、Index Date の前後 30 日以内の臨床検査結果の TSH が当院基準値の上限値を超えている症例を疑いのケースと判定した。この 24 例の Index Date の前後 30 日以内に付与されている病名を調べた結果、「甲状腺機能低下症」が副病名として付与されているのは、13 例であり、主病名は「甲状腺機能低

下症」以外の病名になっていた。疑い病名の必要性について、検討する必要があるのではないかと考える。

2) 悪性腫瘍

2-1 事前検討

検討結果、初回の MID-NET 病名開始日に最も近い院内がん登録診断日の多くは、初回の院内がん登録診断日である可能性が高いと考えられたため、対象データ期間のうち、初回の院内がん登録診断日を真偽判定に用いることは問題ないと考えられた。また、種々の要因により真のケースに対して MID-NET 病名開始日と院内がん登録診断日に乖離が認められる可能性が十分にあることから、MID-NET の病名開始日以後 61 日～180 日の期間に診断日(起算日)がある症例についても真のケースとして含めることは適切と考えられた。更に感度を保ったまま、より多くの真のケースを捕捉することのできるのは、MID-NET 病名開始日と院内がん登録の診断日との照合期間がより長いパターン②(院内がん登録上の診断日が 2016 年 4 月 4 日～2020 年 9 月 27 日に該当する患者)であるとわかった。

2-2 本調査

【PPV】

1) 定義別 PPV について：

定義 1、定義 11 が 40%台と低いのにに対して、定義 6、定義 16 は同率の 85.33%と最も高い値を示した。定義 4、5、10、14、15 は、79%台から 80%前半と良好な結果であった。

2) 定義を病名条件別に分類した PPV について：

病名 1、病名 2 を条件とした、定義 1 から定義 6 において、病名 1、病名 2 の総計、691 種類の病名の定義別平均 PPV は、定義 1 が 45.95%と一番低く、定義 6 が 81.49%と一番高い結果であった。また、病名 1 の PPV 平均は、75.01%で、病名 2 の PPV 平均、52.48%より高い値を示した。Possible Cases (以下、PC という) 降順で病名別 PPV を比較した場合、特に低い病名は、病名交換用コードの F8FC (血管腫) で 1.45%、ICD-10 コードの D391 (のう胞性卵巣腫瘍等) で 7.41%であった。

病名 3 を条件とした、定義 7 から定義 10 において、病名 3 の総計、275 種類の病名の定義別平均 PPV は、定義 7 が 60.82%と一番低く、定義 10 が 77.96%と一番高い結果であった。また、PC 降順で病名別 PPV を比較した場合、特に低い値は、ICD-10 コードの D391 (のう胞性卵巣腫瘍等) で 9.6%であった。

病名 1、病名 4 を条件とした、定義 11 から定義 16 では、病名 1、病名 4 の総計、668 種類の病名の定義別平均 PPV は、定義 11 が 47.01%と一番低

く、定義 16 が 81.33%と一番高い結果であった。また、病名 1 の PPV 平均は、74.9%で、病名 4 の PPV 平均、54.2%より高い値を示した。PC 降順で病名別 PPV を比較した場合、特に低い病名は、病名交換用コードの F8FC (血管腫) で 1.45%、HOF1 (多発性骨髄腫) で 13.3%、ICD-10 コードの C349 (ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌等) で 12.61%であった。

3) 処置、診療行為、医薬品別 PPV について：

処置、診療行為の条件における定義別では、定義 4、5、10、14、15 が 80%台、その他の定義の PPV 平均値も 60%を超えていた。医薬品条件においては、どの定義も 60%台後半から 70%前半の値であった。

上記 1) から 3) より、低い PPV だった定義 1、定義 11 と、高い PPV の定義 6、定義 16 を比較すると、「病名 1 または病名 2」、「病名 1 または病名 4」の条件に「がん初発」条件を加えることが有効ではないかと考える。また、病名 3 の条件からは、病名 3 に「処置 1 or 処置 2」、「診療行為 2」を加えた条件が有効な結果を得られると考える。更に、定義 1 において、がん登録は、悪性腫瘍に関する病名が付与されていても登録のルールに従って行うため、必ずがん登録されているとは限らない。複数悪性腫瘍がある場合は、がん登録の多重がんのルールに当てはまらなければがん登録されないことも PPV が低い一因ではないかと考える。一方で、DPC で選択される「がん初発」は、初発のがんである場合には選択されることが多いと思われるが、がん登録は診療録に初発または再発の記載があっても、がん登録の多重がんのルールに当てはまらなければ、がん登録されない点は注意が必要である。定義 6 については、機械学習に基づいて検討された改良型定義であることから、機械学習からの結果も良好であると考えられる。

【感度】

データ期間内における院内がん登録（本研究におけるゴールドスタンダード）データ件数に対する各定義の真のケース件数の割合を示す感度については、高い値を示した定義は、定義 1、2、11、12 で、70%台後半であり、定義 5、10、14、15 は、50%台と低い結果であった。つまり、病名のみ、あるいは、病名に医薬品、処置、診療行為を組合せた総条件下での感度は高い。

【NPV・特異度】

アウトカム定義非該当のその他のケースについては、NPV、特異度の各定義の値に、ほぼ差が見られず、どの定義についても、その他のケース数が多いことが分かる。

【患者背景因子別の PPV について】

定義 1 から定義 16 の性別 PPV 平均値は、男性 69.8%、女性 67.2%であり差は見られない。年齢別平均値では、20 歳代が 47.2%で一番低く、10 歳代、10 歳未満が 50%台、30 歳代が 61.58%、40 歳代から 80 歳代以上は、ほぼ、70%という値であった。性別、年齢別、総じて、高い PPV 平均値を示している定義は、定義 6、及び定義 16 で、約 82%であり、定義 4、定義 5、定義 10、定義 14、定義 15 の PPV 平均値も約 79%と高い値を示した。一方、定義 1、定義 11 が約 36~37%、定義 2、定義 12 が約 45~47%という低い値となっている。この結果からも「がん初発」を条件に組み込むことが有効と考える。

E. 結論

1) 甲状腺機能低下症

本調査における機械学習に基づくアウトカム定義（定義 15）を実行した結果、PPV は 87.50（95%信頼区間：67.64-97.34）、感度は 70.00%（95%信頼区間：50.60-85.27）という他の定義に比べて PPV だけではなく感度も比較的高い値が得られた。この定義は、最も広い病名の条件に医薬品と FT4 の検査条件を組み合わせた定義であった。定義 15 は、比較的高い感度を保ったまま高い PPV を示し、MID-NET における当該アウトカム定義の利用可能性が高いことが示唆された。定義 15 よりも感度が高い定義は複数認められたが、PPV は最大で 64%程度と高くないという点に留意する必要がある。

2) 悪性腫瘍

2-1 事前検討

本研究においては、定義 2 から SS-MIX 傷病情報疑いの病名を除いた定義及び定義 3 をベースにアウトカム定義を作成することとし、病名条件に組み合わせる条件については、治療は特定の条件に限定しないこと、及び診療行為は病理検査よりも管理料の条件を組み合わせることが PPV 上昇に有用であることを考慮して作成することとした。

2-2 本調査

院内がん登録データを基に「悪性腫瘍」真のケースを抽出するためのアウトカム定義は、病名に加えて「がん初発」を条件とする定義が高い PPV を示し有効であると考えられる。ただし、DPC で選択される「がん初発」は、初発のがんである場合には選択されることが多いと思われるが、がん登録は診療録に初発または再発の記載があっても、がん登録の多重がんのルールに当てはまらなければ、がん登録されない点は注意が必要である。

総じて PPV が低かった定義 1 について、がん登録は、悪性腫瘍に関する病名が付与されていても

登録のルールに従って行うため、必ずがん登録されているとは限らない。複数悪性腫瘍がある場合は、がん登録の多重がんのルールに当てはまらなければがん登録されないことも PPV が低い一因ではないかと考える。更に、定義 1 で使用される病名には脳腫瘍（下垂体線腫など）や脂肪腫などは、がん登録する際、性状コードが 0（良性）、1（良性・悪性の別不詳）で登録されるため、今回のがん登録対象からは除外されており、真のケースが 0 件になっている。他の医療機関においても同様な結果かどうかの確認が必要ではないかと考える。

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。）

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
本村春香、堀木稚子、横井英人、村田晃一郎、中島直樹、安西慶三、鈴木隆弘、中山雅晴、井上隆輔、野村浩子、木村通男、宇山佳明	アウトカムバリデーションの基本的考え方とMID-NET®を活用したアウトカムバリデーションの事例：研究班での取り組み	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	53(6)	452-459	2022
Nakayama M, Hui F, Inoue R	Coverage of Clinical Research Data Retrieved from Standardized Structured Medical Information eXchange Storage	Studies in Health Technology and Informatics	in290	3-6	2022
Nakayama M, Inoue R	Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System	Studies in Health Technology and Informatics	in25(294)	271-272	2022
中島直樹、奥井佑、野尻千夏、伊豆倉理江子	診療情報に基づくePhenotypingと機械学習法	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	53(6)	460-466	2022

Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, Nakajima T, Imajo K, Tanaka K, Kubotsu Y, Isoda H, Oeda S, Kurai O, Yoneda M, Ono M, Kitajima Y, Tajiri R, Takamori A, Kawaguchi A, Aishima S, Kage M, Nakajima A, Eguchi Y, <u>Anzai K</u>	Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD	Hepatol Commun	6(1)	120-132	2022
Takahashi H, <u>Anzai K</u>	Reply to the Letter to the editor "Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD"	Hepatol Commun	6(9)	2607	2022
Takahashi H, Nakajima A, Matsumoto Y, Mori H, Inoue K, Yamanouchi H, Tanaka K, Tomiga Y, Miyahara M, Yada T, Iba Y, Matsuda Y, Watanabe K, <u>Anzai K</u>	Administration of Jerusalem artichoke reduces the postprandial plasma glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) concentrations in humans	Food Nutr Res	66	7870	2022