

令和2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」の検討において陽性的中度（PPV）は定義毎に差が大きく、全体的にPPVの高い定義は感度が低く、PPVの低い定義は感度が高くなる傾向が見られた。これは検査目的入院や慢性大動脈解離の症例が当院に多いことが影響したと思われる。今後はPPV、感度ともに高い値を示すようなアウトカム定義の作成に向けてさらに検討をしていく必要性が考えられた。

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

（倫理面での配慮）

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。

真のケースを最終的な「真のケース」とした場合の定義間の比較では、PPVは25.0~86.7%と大きな差が認められた。PPVが70%以上を示したアウトカム定義は、定義10、11及び13であった。この中でも定義10及び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。これは、両定義ともにPossible cases数が26例と少なく、抽出条件を絞り込んだことによりAPC定義の判定対象Possible cases100例に含まれる真のケースが半分近く排除された事を示している。また、アウトカム定義を定義2から定義4へ絞り込んでいくことでPPVは30.8%から68.2%へと、同じく定義8から定義10への絞り込みでPPVは31.7%から86.7%へと精度を上げた。定義14は改良型アウトカム定義であったが、当院においてのPPVは60.0%と全ての定義の中で5番目の値となり、感度は62.5%であった。

真のケース及び疑わしいケースを最終的な「真のケース」とした場合においても定義10、11及び13がいずれも85%以上と高いPPVを示した。真のケースを最終的な「真のケース」とした場合に比べ10%以上PPVが高くなったのは定義12と定義13であり、定義12は16.2%高くなり75.7%、定義13は11.1%高くなり88.9%であった。今回当院において「疑わしいケース」と判定した症例のほとんどが、慢性大動脈解離の症状悪化により手術や検査を行ったものだった。慢性大動脈解離は大動脈解離と同じICD-10コードに分類されてしまうため、定義12、13のアウトカム定義に疑わしいケースの症例が多く含まれ、このような結果になったと考えられた。

D. 考察

今回、診療録のレビューにおいて判定に迷うことは少なかったにもかかわらずPPV値が低いアウトカム定義も多かった。理由として当院においては検査目的入院や慢性大動脈解離の症例が多く、抽出条件の中にこれらの症例が多く含まれていたことが考えられる。特に内頸動脈瘤に対しての精査・治療目的入院の症例が多かった。内頸動脈瘤に対しての検査は主にMRIやエコーが多く、CT検査を必須で行っていないことが多いため、画像検査の組み合わせ等を検討することで精度が大きく上がる事が考えられた。

改良型アウトカム定義である定義14において、東北大では良い成績をおさめたが当院においてはあまり高い値ではなく期待に応えたとはいいがたい。特に女性のPPV値が非常に低かったことが全体のPPV値を下げているが、その理由は不明であり今後考察を深める必要がある。東北大と当院においては、元々の疾病構成が異なっていた可能性も考えられ、機械学習に影響を及ぼした可能性もあると思われる。

病名において当院では全ての真のケースが「I710_大動脈の解離 [各部位]」、「I728_その他の明示された動脈の動脈瘤及び解離」の2つに含まれたため、抽出条件として病名を更に絞ることも一案と思われる。

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。アウトカム定義の作成に向けてさらに検討することでさらに精度が大きく上がる事が考えられた。

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

Jinsang Park, Takanori Yamashita, Atsushi Takada, et al. Development of Continuous Validation Model on Standard Codes Mapping for Multi-Institutional Collaborative Data-Driven Medical Study. EJBI.2020;16(3):10-19.

2. 学会発表

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