

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。