

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 安西慶三・国立大学法人佐賀大学 医学部 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。

佐賀大学で実施されたケトアシドーシスにおける All possible cases 定義からカルテレビュー対象者を決定し、各アウトカム定義の感度及び PPV を算出した。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。ケトアシドーシスは機械学習によるアウトカム定義として十分に活用できると考える。

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

ケトアシドーシスについて All possible cases 定義からカルテレビュー対象者を決定し、対象症例 86 例について 2 名の糖尿病医がカルテレビューを実施し判定した。その結果最終的に真のケース 65 症例、疑わしいケース A 6 例、疑わしいケース B 0 例、その他のケース 15 例として分類した。その結果より各アウトカム定義の感度及び PPV を算出した。

結果（1）主要解析における定義毎の PPV と感度

定義 No	真のケース	その他のケース	PPV(%)	感度(%)
1	70	7	83.1	98.46
2	12	2	78.57	16.92
3	66	9	82.67	95.38
4	70	7	83.12	98.46
5	68	12	77.5	95.38
6	68	7	82.9	96.92
7	67	6	83.56	93.84
8	11	1	83.33	15.38
9	10	2	75	13.84
10	65	1	94.42	93.84
11	63	7	84.29	90.76

結果（2）感度解析における定義毎の PPV と感度

定義 No	真のケース	その他のケース	PPV(%)	感度(%)
1	70	7	90.91	95.59
2	12	2	85.71	16.90
3	66	9	88	92.95
4	70	7	90.91	98.59
5	68	12	85	95.77
6	68	7	90.79	97.18
7	67	6	91.78	94.36
8	11	1	91.67	15.49
9	10	2	83.33	14.08
10	65	1	98.49	91.54
11	63	7	90	88.73

結果（2）

D. 考察

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。医薬品 2（輸液製剤）を含む定義 2、9 の PPV は他の定義と比較して劣っている可能性がある。また、病名のみによる定義 5 も正確性に欠ける可能性がある。一方、病名と医薬品 1（インスリン製剤）、検査（pH、HCO₃⁻）による組み合わせ、中でも病名と検査（pH、HCO₃⁻）による組み合わせ

である定義 10 は PPV および感度ともに優れていた。定義 10 が優れている理由としては、検査項目という客観的データが含まれていることが挙げられると考える。

その他のケースとして病名コードに糖尿病性ケトアシドーシスが含まれているため、病名のみでの判定では PPV が低下すると推察される。その他、糖尿病（高血糖）に起因しないアルコール依存症や肝硬変、飢餓などを背景としたケトアシドーシス症例も拾い上げられていたが、これらは診断時に低血糖を来しているため、高血糖の存在が PPV を保つために必要な項目であると考えられる。

E. 結論

ケトアシドーシスは機械学習によるアウトカム定義として十分に活用できると考える。

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

1. Kawata N, Takahashi H, Iwane S, Inoue K, Kojima M, Kohno M, Tanaka K, Mori H, Isoda H, Oeda S, Matsuda Y, Egashira Y, Nojiri J, Irie H, Eguchi Y, Anzai K. FIB-4 index-based surveillance for advanced liver fibrosis in diabetes patients. *Diabetology International* 12.118-125, 2020
2. 安西慶三：糖尿病性腎症重症化予防プログラムにおける地域連携と糖尿病教育・支援の現状と課題. *メディカルビューポイント* 41(5). 2020.
3. 安西慶三：地域一丸となった糖尿病チームの医療の現状と課題. *Diabetes Strategy* 10(4). 2020

2. 学会発表

1. 安西慶三：糖尿病性腎症重症化予防の取り組み～ Δ eGFR の重要性を考える～. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 モーニングセミナー. 2020.8.20
2. 安西慶三、三池徹、小島基靖、武市幸奈、阪本雄一郎：災害時の糖尿病患者支援アプリの開発. 第 20 回日本糖尿病情報学会年次学術集会. 2020.9.12-13
3. 安西慶三、小島基靖、三池徹、阪本雄一郎：平時でも活用できる災害時の糖尿病患者支援アプリの開発. 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2020.10.15-16
4. 安西慶三、石川慎一郎、三池徹、阪本雄一郎：

災害時の被災した糖尿病患者の把握と薬剤配布. 第 40 回医療情報学連合大会
APAMI2020. 2020.11.18-22

5. 磯田広史、矢田ともみ、永渕美樹、井上香、大枝敏、高橋宏和、安西慶三：Fatty liver index を用いた特定検診における非アルコール性脂肪性疾患リスクの算出. 第 20 回日本糖尿病情報学会年次学術集会. 2020.9.12-13
6. 藤井純子、永渕美樹、小島基靖、武市幸奈、古賀明美、安西慶三： Δ eGFR を用いた糖尿病性腎症重症化予防. 第 20 回日本糖尿病情報学会年次学術集会. 2020.9.12-13
7. 安西慶三：災害時における糖尿病患者の遠隔管理. 第 58 回日本糖尿病学会九州地方会. 2020.10.16-17

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特記事項なし

1. 特許取得：特記事項なし
2. 実用新案登録：特記事項なし
3. その他：特記事項なし