

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、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>）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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)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(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>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(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>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