

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 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。

「動脈解離」について、事前調査後、本調査を実施した。対象100症例の判定結果は、真のケース、42例、その他のケース、58例であった。判定結果に基づき算出したKappa係数は0.98(95%信頼区間：0.94-1.00)、APCにおけるPPVは42%であった。病名には、診断の根拠が明確な病名と症候群のように明確でない病名があり、そういった特徴も結果に影響すると考える。動脈解離は画像検査で明確に判断できる疾患であり、医師が比較的容易に確度の高い病名を付与できるという点で、明確なアウトカム定義を作成できる疾患であると考えられた。「肝不全」については、事前検討調査を2回実施したが、十分な真のケース数を得ることができず、PMDA、及び他3拠点の医療機関と検討した結果、適切なアウトカム定義作成が困難であることから中止となった。

**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<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<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：

本調査判定結果を表 1 に示す。判定結果に基づ  
き算出した Kappa 係数は 0.98(95%信頼区間：  
0.94-1.00)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 0 例、疑わしいケース 0  
例、その他のケース 1 例として分類した。

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	42	0	1	43
	疑わしいケース	0	0	0	0
	その他のケース	0	0	57	57
合計		42	0	58	100

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  
び感度を表 2 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	その他の	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]
			ケース	ケース				
APC	127	100	42	58	42	[32.20- 52.29]	100	[100.00- 100.00]
1	99	74	41	33	55.41	[43.39- 66.98]	97.62	[87.43- 99.94]
2	99	79	39	40	49.37	[37.92- 60.86]	92.86	[80.52- 98.50]
3	78	60	38	22	63.33	[49.90- 75.41]	90.48	[77.38- 97.34]
4	54	40	26	14	65	[48.32- 79.37]	61.9	[45.64- 76.43]
5	78	60	38	22	63.33	[49.90- 75.41]	90.48	[77.38- 97.34]
6	102	81	40	41	49.38	[38.08- 60.73]	95.24	[83.84- 99.42]
7	84	64	39	25	60.94	[47.93- 72.90]	92.86	[80.52- 98.50]
8	82	65	37	28	56.92	[44.04- 69.15]	88.1	[74.37- 96.02]
9	68	52	36	16	69.23	[54.90- 81.28]	85.71	[71.46- 94.57]
10	47	34	24	10	70.59	[52.52- 84.90]	57.14	[40.96- 72.28]
11	68	52	36	16	69.23	[54.90- 81.28]	85.71	[71.46- 94.57]
12	78	60	38	22	63.33	[49.90- 75.41]	90.48	[77.38- 97.34]
13	60	47	34	13	72.34	[57.36- 84.38]	80.95	[65.88- 91.40]
14	66	50	41	9	82	[68.56- 91.42]	97.62	[87.43- 99.94]

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 を表 3 に示す。

表 3 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	その他の	PPV (%)	95%信頼区 間	感度 (%)	95%信頼区 間
			ケース	ケース		[下限値-上 限値]		[下限値-上 限値]
APC	127	100	42	58	42	[32.20- 52.29]	100	[100.00- 100.00]
1	99	74	41	33	55.41	[43.39- 66.98]	97.62	[87.43- 99.94]
2	99	79	39	40	49.37	[37.92- 60.86]	92.86	[80.52- 98.50]
3	78	60	38	22	63.33	[49.90- 75.41]	90.48	[77.38- 97.34]
4	54	40	26	14	65	[48.32- 79.37]	61.9	[45.64- 76.43]
5	78	60	38	22	63.33	[49.90- 75.41]	90.48	[77.38- 97.34]
6	102	81	40	41	49.38	[38.08- 60.73]	95.24	[83.84- 99.42]
7	84	64	39	25	60.94	[47.93- 72.90]	92.86	[80.52- 98.50]
8	82	65	37	28	56.92	[44.04- 69.15]	88.1	[74.37- 96.02]
9	68	52	36	16	69.23	[54.90- 81.28]	85.71	[71.46- 94.57]
10	47	34	24	10	70.59	[52.52- 84.90]	57.14	[40.96- 72.28]
11	68	52	36	16	69.23	[54.90- 81.28]	85.71	[71.46- 94.57]
12	78	60	38	22	63.33	[49.90- 75.41]	90.48	[77.38- 97.34]
13	60	47	34	13	72.34	[57.36- 84.38]	80.95	[65.88- 91.40]
14	66	50	41	9	82	[68.56- 91.42]	97.62	[87.43- 99.94]

結果の補足として、その他のケース(疑わしい  
ケースを除く)58例の判定理由を表 4 に示す。

表 4 その他のケースの判定理由

判定理由	件数
動脈瘤破裂なし	33
慢性解離	9
術後の吻合部動脈拡大	7
仮性動脈瘤	2
動脈瘤破裂	1
膵臓がん解離あり	1
縦隔腸瘤	1
急性腹症	1
狭心症	1
保存的治療の患者の転院	1
記載なし	1
計	58

#### 肝不全：

事前検討調査実施結果は、一回目では、10 例中、  
真のケースは 0、二回目では、10 例中、真のケ  
ースは 1、という結果であった。

PMDA、他 3 拠点の医療機関と検討した結果、適  
切なアウトカム定義作成は困難との判断により  
調査中止となった。

### D. 考察

#### 動脈解離：

### i. 評価者間の一致度について

2名の医師が真のケース判定基準に従った判定を行い、判定が異なった1例については、「動脈瘤」、「動脈解離」と判定が分かれたが、専門医の医師の意見を尊重し一つの判定結果とした。判定結果における一致度の評価として算出した Kappa 係数は、0.98(95%信頼区間:0.94-1.00)と非常に高い結果が確認された。

### ii. PPV 及び感度について

PPV について、定義 14 以外は総じて低い数値を示している。特に定義 1、定義 2 及び定義 6 は、感度の高い数値と比して PPV は低い。感度については、定義 4 (61.9%) 及び定義 10 (57.14%) は低い数値となっているが、これら以外は 80%以上となっており、良好な数値を示した。定義 4 及び定義 10 は、検査(心電図、Dダイマー)実施を条件に組み合わせた定義である。感度及び PPV 共に高い数値を示したのは、定義 14 の機械学習による改良型スクリプトであった。

### iii. 患者背景因子別の PPV について

定義 14 は 82%と高い数値を示した。一方、40%台と低い数値は、定義 2 と定義 6 であった。高い数値の定義 14 と低い数値の定義 2 及び定義 6 を比較すると、定義 14 には、検査実施の条件はなく、医薬品及び処置についての因子条件が含まれているが、定義 2 及び定義 6 には、医薬品及び処置の条件がない。加えて、定義 14 での処置条件は、処置条件がある定義 14 以外の定義と比して項目が限定されており、算出された 5 項目、全ての集計で PPV は 100%を示した。性別について、各定義における男女の値では、男性の PPV に比べて女性の PPV が高い定義が多かったが、大差はなかった。また、年齢について、20 歳代は 0%、80 歳以上の PPV は低い傾向にあったが、40 歳代から 70 歳代の PPV は高い数値を示した。性別、年齢の項目についても高い PPV は定義 14 であった。

今回、機械学習による改良型スクリプトの定義 14 において、高い精度結果が得られた。今後のバリデーション実施において処置条件も用いている機械学習による改良型スクリプト活用を期待できるのではないかと考える。

## E. 結論

「動脈解離」本調査の結果は、PPV が 42%であった。事前調査で 50%であったことを踏まえると妥当な結果といえるのではないかと考える。今回は、疑い症例がないという結果であったが、病名

には、診断の根拠が明確な病名と症候群のように明確でない病名があり、そういった特徴も結果に影響すると考える。動脈解離は画像検査で明確に判断できる疾患であり、医師が比較的容易に確度の高い病名を付与できるという点で、明確なアウトカム定義を作成できる疾患であると感じた。考察にも記述したとおり、感度、PPV が高い数値を示した定義は、処置条件も用いる機械学習による改良型スクリプトによるものであった。これは、今後のバリデーション実施に処置条件も活用する機械学習をより活用することへの期待を示唆しているのではないかと考える。

「肝不全」については、症例数が少ないだけでなく、病態定義の共通化が劣る疾患であったと考える。

## 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