

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 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。

「甲状腺機能低下症」について、事前検討結果を踏まえて、本調査を行った。事前検討における真のケースの判定結果、PPV30%から100例の真のケース特定のために必要となる判定対象All Possible Cases 数は333例とし、東北大学と当院で各167例を対象とした。All Possible Cases 定義は事前検討と同じ「病名条件と医薬品条件を組合せた定義」とし、アウトカム定義としては、検体検査（TSH, Ft4）にFT3異常値を条件に加え、医療情報参照期間はIndesx dateの30日前から30日後までの間とした。All possible casesの定義判定結果におけるPPVは、真のケース（A）のみ場合、17.96%、真のケース（A）に疑いのケース(B)を加えた場合でも32.34%という結果であった。事前調査結果が30%であったことを踏まえると妥当なものではないかと考える。PPVが100%だった定義から判断すると、スクリプトとしては、疑いを含めない病名、医薬品、更に検体検査（TSH, FT4、FT3）を全て含む構成条件が必要と考える。機械学習に基づくアウトカム定義についての実行結果との比較、結果解析については、次年度に行い更に研究を進める予定である。

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

甲状腺機能低下症

事前検討：

薬物治療を要しない未診断の無症候性の潜在性甲状腺機能低下症を医療情報データベースで網羅的に捕捉することは困難であることから検討の対象とする具体的な事象は、「薬物治療を要する甲状腺機能低下症」とした。

薬物治療を要する甲状腺機能低下症を特定するための All possible cases 定義は表 1、4 種類のアウトカム定義は表 2 の通りである。

表 1 All possible cases の定義

All possible casesの定義	参考（定義のスク립ト構成）
[病名1]、[病名2]又は[病名3]のいずれかに該当し、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に[医薬品1]に該当する	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列and [医薬品1]

表 2 アウトカム定義

定義No	アウトカム定義	参考（定義のスク립ト構成）
1	[APC定義]に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	[APC定義] 時系列and ([検査1] or [検査2])
2	[病名4] 又は [病名5] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列and [医薬品1] 時系列and ([検査1] or [検査2])
3	[病名6]、[病名7] 又は [病名8] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名6] or [病名7] or [病名8]) 時系列and [医薬品1] 時系列and ([検査1] or [検査2])
4	[病名9] 又は [病名10] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index dateの30日前から病名の終了日又は退院年月日の30日後以内に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列and [医薬品1] 時系列and ([検査1] or [検査2])

対象期間は、2012年4月1日～2021年3月31日とした。ランダムサンプリング後の10例をカルテレビューし、真のケース(A)3例、疑いのケース(B)0例、その他のケース(C)7例という結果となった。真のケースの判定結果から PPV 30%となり、100例の真のケースを特定するために必要な判定対象の All possible cases 数は 333例と推算した。

本調査：

薬物治療を要する甲状腺機能低下症のうち、臨床所見の有無を問わず臨床検査値異常が認められる症例を特定するためのアウトカム定義の妥当性を PPV、感度等により評価することを目的とした。

事前検討結果を踏まえて、判定基準を見直し、日本甲状腺学会発行の甲状腺疾患ガイドライン 2013 にある、「臨床所見」の採用も追加提案されたが、「臨床症状の定義が曖昧」「何が書いてあれば真にするのか」が症例、医師、施設毎にばらつく、「いずれの所見も認められない」を明確に証明できない、等の理由により臨床所見の確認は採用せず、真偽判定フローは事前検討と同じフローとなった。

対象データ期間は、2020年12月14日～2021年3月31日とした。

ランダムサンプリング後の抽出対象例は、事前検討結果を踏まえて東北大学と当院との「真

のケース」の合計数 100 例を確保するために判定対象 possible cases 数は各 167 例となった。

All possible cases の定義

All possible cases 定義について、甲状腺機能低下症が発生した場合、医薬品治療が行われることが想定されるため事前検討と同じ、「病名の条件と医薬品の条件を組み合わせた定義」(表 3) とした。

なお、本研究の調査期間において、DPC 傷病情報のデータソースである DPC データ様式 1 の提出対象外となっている入院基本料・特定入院料を算定する入院に、急性の甲状腺機能低下症の発生による入院が含まれることは想定されないため、本定義を All possible cases を抽出する定義とすることで真のケースが漏れることはないと考えられた。

表 3 All possible cases の定義

All possible cases の定義	参考 (定義のスク립ト構成)
[病名1]、[病名2] 又は [病名3] のいずれかに該当し、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [医薬品1] に該当する	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列 and [医薬品1]

アウトカム定義：

薬物治療を要する甲状腺機能低下症のうち、臨床所見の有無を問わず臨床検査値異常が認められる症例を特定するための 14 種類のアウトカム定義 (定義 1~14) について検討し、表 4 となった。

甲状腺機能低下症の症例では FT4 や TSH の検査値異常が認められること、非甲状腺疾患による甲状腺機能低下症の典型例では、TSH 及び FT4 は正常値だが、FT3 のみに異常値が認められることから、これらの条件を組み合わせた定義とした。

表 4 アウトカム定義

定義 No	アウトカム定義	参考 (定義のスク립ト構成)
1	[病名1]、[病名2] 又は [病名3] のいずれかに該当し、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当する	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列 and [医薬品1]
2	[病名4] 又は [病名5] のいずれかに該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列 and [医薬品1]
3	[病名6]、[病名7] 又は [病名8] のいずれかに該当し、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当する	([病名6] or [病名7] or [病名8]) 時系列 and [医薬品1]
4	[病名9] 又は [病名10] のいずれかに該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列 and [医薬品1]
5	[病名1]、[病名2] 又は [病名3] のいずれかに該当し、かつ、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
6	[病名1]、[病名2] 又は [病名3] のいずれかに該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名1] or [病名2] or [病名3]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
7	[病名4] 又は [病名5] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
8	[病名4] 又は [病名5] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2])
9	[病名4] 又は [病名5] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1] 及び [検体検査2] に該当する。	([病名4] or [病名5]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and [検体検査1] 時系列 and [検体検査2]
10	[病名6]、[病名7] 又は [病名8] に該当し、かつ、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から病名の終了日又は退院年月日の 30 日後以内に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名6] or [病名7] or [病名8]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
11	[病名6]、[病名7] 又は [病名8] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名6] or [病名7] or [病名8]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
12	[病名9] 又は [病名10] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1]、[検体検査2] 又は [検体検査3] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2] or [検体検査3])
13	[病名9] 又は [病名10] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1] 又は [検体検査2] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and ([検体検査1] or [検体検査2])
14	[病名9] 又は [病名10] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [医薬品1] に該当し、かつ、index date の 30 日前から index date の 30 日後までの間に [検体検査1] 及び [検体検査2] に該当する。	([病名9] or [病名10]) 時系列 and [医薬品1] 時系列 and [検体検査1] 時系列 and [検体検査2]

All possible cases の定義及びアウトカム定義に含む条件の詳細は、表 5 の通りである。

表 5 All possible cases の定義及びアウトカム定義に含む条件

条件名	条件の内容
病名1	DPC傷病情報（6項目*のいずれか）に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名2	SS-MIX2傷病情報（疑い含む）に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名3	レセプト傷病情報に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名4	DPC傷病情報（3項目**のいずれか）に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名5	SS-MIX2傷病情報（疑含まない）に甲状腺機能低下症に関する病名がある。
病名6	DPC傷病情報（6項目*のいずれか）に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
病名7	SS-MIX2傷病情報（疑い含む）に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
病名8	レセプト傷病情報に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
病名9	DPC傷病情報（3項目**のいずれか）に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
病名10	SS-MIX2傷病情報（疑い含まない）に甲状腺機能低下症に関する病名（ICD10コードの目名称がE03に該当するコードに限る）がある。
医薬品1	SS-MIX2処方・注射情報、DPC医薬品情報又はレセプト医薬品情報にレボチロキシシンナトリウム、リオチロニンナトリウム又は乾燥甲状腺の処方がある。
検体検査1	SS-MIX2検体検査情報に記録されているTSHの結果値が5.00 mIU/L超である。
検体検査2	SS-MIX2検体検査情報に記録されているFT4の結果値が0.90 ng/dL未満である。
検体検査3	SS-MIX2検体検査情報に記録されているFT3の結果値が2.30 pg/mL未満である。

判定結果：

2名の医師が真のケース判定基準に従い判定を行った結果は、表 6 に示す。

判定が異なった 1 例については、「真のケース」と「その他のケース」に判定が分かれたが、「甲状腺機能亢進症投薬により抑制がかかり FT3 値が低下した」との専門医の判定を再度確

認し「その他のケース」とした。167 例の判定結果は、以下の通りとなった。

真のケース (A) 30 例
 疑いのケース (B) 24 例
 その他のケース (C) 113 例

表 6 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	30	0	1	31
	疑わしいケース	0	24	0	24
	その他のケース	0	0	112	112
	合計	30	24	113	167

真のケースを (A) のみで算出した各定義の結果は、表 7、真のケースを疑いのケースも含めた (A) + (B) の各定義の結果は、表 8 に示す。

表 7 真のケース (A) のみの算出結果

	Possible Cases	判定対象 Possible Case数	真のケース数	その他のケース数	陽性的中位[%]	95%信頼区間 (CloppePearson)	95%信頼区間 (Wald)
APC	186	167	30	137	17.96	[12.46-24.64]	[12.14-23.78]
定義1	186	167	30	137	17.96	[12.46-24.64]	[12.14-23.78]
定義2	69	61	18	43	29.51	[18.52-42.57]	[18.06-40.95]
定義3	98	87	24	63	27.59	[18.54-38.21]	[18.19-36.98]
定義4	54	47	16	31	34.04	[20.86-49.31]	[20.50-47.59]
定義5	77	66	30	36	45.46	[33.14-58.19]	[33.44-57.47]
定義6	76	66	30	36	45.46	[33.14-58.19]	[33.44-57.47]
定義7	36	32	18	14	56.25	[37.66-73.64]	[39.06-73.44]
定義8	31	28	17	11	60.71	[40.58-78.50]	[42.62-78.80]
定義9	13	12	12	0	100.00	[73.54-100.00]	[100.00-100.00]
定義10	57	49	24	25	48.98	[34.42-63.66]	[34.98-62.98]
定義11	56	49	24	25	48.98	[34.42-63.66]	[34.98-62.98]
定義12	31	27	16	11	59.26	[38.80-77.61]	[40.73-77.79]
定義13	27	24	16	8	66.67	[44.68-84.37]	[47.81-85.53]
定義14	13	12	12	0	100.00	[73.54-100.00]	[100.00-100.00]

表 8 真のケース (A) + 疑いのケース(B)の算出結果

	Possible Cases	判定対象 Possible Case数	真の ケース数	その他の ケース数	陽性的中位[%]	95%信頼区間 (ClopperPearson)	95%信頼区間 (Wald)
APC	186	167	54	113	32.34	[25.31-40.00]	[25.24-39.43]
定義1	186	167	54	113	32.34	[25.31-40.00]	[25.24-39.43]
定義2	69	61	29	32	47.54	[34.60-60.73]	[35.01-60.07]
定義3	98	87	40	47	45.98	[35.23-57.00]	[35.50-56.45]
定義4	54	47	24	23	51.06	[36.06-65.92]	[36.77-65.36]
定義5	77	66	54	12	81.82	[70.39-90.24]	[72.51-91.12]
定義6	76	66	54	12	81.82	[70.39-90.24]	[72.51-91.12]
定義7	36	32	29	3	90.63	[74.98-98.02]	[80.53-100.00]
定義8	31	28	28	0	100.00	[87.66-100.00]	[100.00-100.00]
定義9	13	12	12	0	100.00	[73.54-100.00]	[100.00-100.00]
定義10	57	49	40	9	81.63	[67.98-91.24]	[70.79-92.47]
定義11	56	49	40	9	81.63	[67.98-91.24]	[70.79-92.47]
定義12	31	27	24	3	88.89	[70.84-97.65]	[77.03-100.00]
定義13	27	24	24	0	100.00	[85.75-100.00]	[100.00-100.00]
定義14	13	12	12	0	100.00	[73.54-100.00]	[100.00-100.00]

その他のケース(C) の判定理由として、TSH、FT4、FT3 が、施設基準値に該当しない例を除くと、以下の2つの理由によるものであった。

- 1) Index Date の30日前後に検査データなし 24例
- 2) 甲状腺機能亢進症治療目的の投薬による検査値低下 2例

D. 考察

All possible cases の定義判定結果における PPV は、真のケース (A) のみ場合、17.96%、真のケース (A) + 疑いのケース(B)の場合でも32.34%という低い結果であった。事前調査結果が30%であったことを踏まえると妥当なものではないかと考える。

アウトカム定義別の結果については、定義2、定義3、定義4のPPVが低い結果(表7 30%前後)であり、これらは、病名と医薬品の組み合わせであった。PPVが中位(表7 50%前後)を示した定義は、定義5、定義6、定義7、定義

10、定義11、定義12であり、これらは、病名、医薬品、検体検査 (TSH (and)、FT4(or)、FT3(or)) の組み合わせであった。PPVが100%だった定義は、定義9と定義14で、疑い病名を含まない病名、医薬品、及び検体検査3項目 (TSH、FT4、FT3) が全て構成条件に含まれる定義であった。

結果として、スクリプトとしては、疑いを含めない病名、及び 医薬品、更に検査値異常が認められる検体検査 (TSH、FT4、FT3) を全て含む構成条件が必要と考える。

次年度には、機械学習に基づくアウトカム定義についての実行結果と比較し、結果解析を進める予定である。

E. 結論

当院における本調査の結果は、PPVが、真のケース (A) のみ場合、17.96%、真のケース (A) + 疑いのケース(B)の場合でも32.34%という低い結果であった。事前調査結果が30%であったことを踏まえると妥当な結果ではないかと考える。

PPVが100%だった定義は、疑い病名を含まない病名、医薬品、及び検体検査3項目 (TSH、FT4、FT3) が全て構成条件に含まれる定義であった。スクリプトとしては、疑いを含めない病名、医薬品、更に検体検査 (TSH、FT4、FT3) を全て含む構成条件が必要と考える。

機械学習に基づくアウトカム定義についての実行結果との比較、結果解析については、次年度に行い、更に研究を進める予定である。

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