

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 村田晃一郎・北里大学メディカルセンター 情報システム管理センター

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。真の症例判定を実施した2名の判定医師間のKappa係数は0.79（95%信頼区間：0.64-0.93）と高い一致をみた。研究結果では全体的にPPVが高い結果が得られた。特に疑い病名と医薬品の条件のみを組み合わせた定義1～定義4のPPVが高くなっており、真のケース及び疑わしいケースを最終的な「真のケース」とした場合のPPVは64.87~71.74%となっている。今回作成したアウトカム定義による抽出結果は、PPV、感度ともに高く、有効な結果が得られた。これにより、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が出来ると考える。

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

実施計画書に従って実施した1名の内科医（非専門医）と1名の内分泌内科専門医による判定結果に基づき算出した Kappa 係数は 0.79（95%信頼区間：0.64-0.93）であり一致度が高かった。アウトカム定義の PPV 算出に用いた判定対象は 74 例、内訳は「真のケース」38 例、「疑わしいケース」10 例、「その他のケース」26 例であった。男性 18 例女性 56 例、男女比は約 1：3 であった。年齢分布は 19～91 歳、平均 65.5 歳であった。

今回の結果では全体的に PPV が高い結果が得られている。特に疑い病名と医薬品の条件のみを組み合わせた定義 1～定義 4 の PPV が高くなっており、真のケース及び疑わしいケースを最終的な「真のケース」とした場合の PPV は 64.87～71.74% となっている。

また、「疑わしいケース」が 13.5%（10 例／74 例）とやや多くなっていた。この 10 例のうち、7 例はチラージン（L-サイロキシン）治療中の患者であった。

カルテレビューにて、他院でのチラージン治療の有無を追加調査した。判定対象患者のうち、院外・他院を含め何らかのチラージン治療を受けている症例は、56.8%（42 例／74 例）であった。「真のケース」29.4%（10 例／38 例）、「疑わしいケース」70.0%（7 例／10 例）、「その他のケース」では 96.2%（25 例／26 例）であった。

D. 考察

判定者間の一致度は高くなっているが、判定基準が TSH, FT4, FT3 測定結果の数値により定められており、機械的に決定し得たことが大きい。齟齬が生じた症例をみると、今回の検討テーマである「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」という今回の研究目的と、疾患としての甲状腺機能異常を発見・治療するという、通常の診療行為との感覚の差異が検査値、特に境界値の判定に影響したと思われる。また、下垂体腺腫術後など TSH 分泌が高度減少する症例では、非専門医の判定者が数値のみで「その他のケース」と判定しており、事前の協議が必要であったと考える。

PPV については、病名と医薬品のみによる組み合わせでの定義（定義 1～定義 4）で PPV が高い傾向を示している。甲状腺機能低下が存在しない症例でチラージン治療が行われることはほぼ無いと考えられることから、病名とチラージン治療の有無から作成したアウトカム定義により、院内管理されている治療対象甲状腺機能低下症は大部分網羅されていると思われる。従って、検査結果による判定の差異は、疾患コントロールの程度による差異と考えられ、当院における今回の調査結果の特徴と考えられる。また、「その他のケース」のうち、実に 96.2%（25 例／26 例）がチラージン治療を受けており、これらは甲状腺機能低下症の診断のもとに、投薬治療を受けている症例と考えられる。チラージン治療実施が院内・院外ともに確認できない症例は、45.9%（34 例／74 例）あり、バセドウ病治療中の 8 例と介護施設から救急搬送された肺炎の症例を除く 25 例が、「真のケース」または「疑わしいケース」として判定されている。この 25 例は、未治療の甲状腺機能低下症と考えることが妥当であろう。

これらを考慮すると、甲状腺機能異常の治療状況が今回の結果に大きな影響を与えており、他院管理の有無や救急搬送といった地域医療連携の要素を含めたアウトカム定義作成を検討する必要があると思われる。また、甲状腺機能低下症の治療は生涯にわたり継続されることもあり、治療薬の長期投与が一般的であると思われることから、調査対象期間の設定にも注意が必要である。今後は、疾患としての甲状腺機能低下症の初期診断、甲状腺機能異常の治療評価、甲状腺機能異常により惹起される事象の調査など、最終目標に合わせたアウトカム定義の調整が必要であると考えられる。

E. 結論

今回作成したアウトカム定義による抽出結果は、PPV、感度ともに高く、有効な結果が得られた。これにより、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が出来ると考える。

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

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。)**

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし