

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)  
総括研究報告書

医療情報データベースの活用推進に関する研究

研究代表者 宇山佳明・医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 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。

検討したテーマのうち、「動脈解離」については、実用化可能なアウトカム定義を作成することができ、得られた結果の各拠点のPPVの差の要因等を検討し、報告書に纏めた。「甲状腺機能低下症」、「間質性肺炎」及び「ケトアシドーシス」については、複数拠点での結果が得られており、今後さらなるアウトカム定義の改良や拠点間のPPVの差異の要因等を検討することで、実用化可能なアウトカム定義の作成が可能と考えられた。「悪性腫瘍」等のその他の検討テーマについては、All possible casesの定義等を作成することができ、これらの進展を踏まえ、アウトカム定義の作成に向けた複数拠点での更なる検討が必要であると考えられた。

中山 雅晴  
国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 医学情報学分野 教授  
中島 直樹  
国立大学法人九州大学 大学病院 教授  
鈴木 隆弘  
国立大学法人千葉大学医学部附属病院 企画情報部准教授  
横井 英人  
国立大学法人香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授  
安西 慶三  
国立大学法人佐賀大学医学部 教授  
野村 浩子  
一般社団法人徳洲会大阪本部、医療法人徳洲会大阪本部 薬剤部 薬剤部長  
木村 通男  
国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院 医療情報部 教授  
村田 晃一郎  
学校法人北里研究所 北里大学メディカルセンター 医療情報管理センター 顧問

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<sup>®</sup>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

**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

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）

PMDA 及び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

2016～2018 年に承認された医薬品等の医薬品リスク管理計画に記載されている安全性検討事項のうち、件数が上位であった事項又は安全対策上の必要性が高いと考えられる事項から、MID-NET<sup>®</sup>協力医療機関の統合データソースに格納されたデータに基づきアウトカム定義を作成可能であると考えられる「動脈解離」、「甲状腺機能低下症」、「間質性肺炎」、「ケトアシドーシス」、「急性膵炎」、「悪性腫瘍」をテーマとして選定した。

方法としては、教師あり機械学習（Gradient Boosting Decision Tree、以下「GBDT」という。）に基づくアウトカム定義の作成及び臨床ガイドライン等に基づくアウトカム定義の作成の他、「悪性腫瘍」の検討においては、真偽判定のゴールドスタンダードとして、がん登録データ（参考：国立がん研究センターがん情報サービス web ページ [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/can\\_reg/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/can_reg/index.html)）を用いる際の具体的な判定手順についても検討した。妥当性の評価は、PPV 及び感度を主な指標として複数の拠点で実施した。

「動脈解離」については、臨床ガイドライン等及び GBDT に基づき設定したアウトカム定義について、複数拠点での検討を実施した結果、PPV は 38.25～75.32%、感度は 61.83～96.95%であり、拠点間の差異の要因等についても検討した。

「甲状腺機能低下症」については、対象とする事象を「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」とし、臨床ガイドライン等に基づき 14 種類のアウトカム定義を作成した。当該定義について複数拠点での検討を実施した結果、PPV は 28.51～100.00%、感度は 38.71～100.00%であった。また、これらの結果を踏まえ、GBDT による改良型アウトカム定義の検討を開始した。

「間質性肺炎」については、対象とする事象を「治療を要する間質性肺炎（ただし、放射線肺炎、放射線性肺線維症は除く）」とし、臨床ガイドライン等に基づき 7 種類のアウトカム定義を作成した。当該定義について複数拠点での検討を実施した結果、PPV は 54.30～100.00%、感度は 6.82～76.52%であった。

「ケトアシドーシス」については、臨床的ガイドライン等に基づき設定したアウトカム定義に関する複数拠点での検討を実施した結果を踏まえて、GBDT による改良型アウトカム定義を 2 種類作成した。当該定義について、複数拠点での検討を実施した結果、PPV は 81.89～88.24%、感度は 70.87～81.89%であった。

「急性膵炎」については、1 拠点でカルテレビューによる真偽判定を実施した。その結果を踏まえて、All possible cases の定義及び妥当性の高いアウトカム定義の作成に関し、実施可能性の観点から、複数拠点での探索的な検討を実施した。

「悪性腫瘍」については、全ての悪性腫瘍を対象とした場合における真偽判定の具体的な手順を検討し、GBDT による改良型アウトカム定義を作成した。

## D. 考察

「動脈解離」については、GBDT の結果を踏まえ、大動脈解離の治療等に注目して必要な条件を組み合わせることで PPV 及び感度の高い定義を作成できた。なお、拠点間の PPV に差異が認められた定義があったが、その差異は、検査実施のために入院したが翌日に退院したような症例数等が拠点間で異なっていたことが要因の一つとして考えられた。

「甲状腺機能低下症」については、臨床的ガイドライン等に基づき作成したアウトカム定義において、検体検査の条件を組み合わせることでより PPV の高い定義を作成することができたが、拠

点間の PPV に差異が認められた定義がある。今後、GBDT による改良型アウトカム定義を作成し、当該定義について複数拠点で実施する結果も踏まえ、拠点間の差異の要因検討等を実施する必要があると考えられた。

「間質性肺炎」及び「ケトアシドーシス」については、検体検査の条件を組み合わせることにより、PPV の高いアウトカム定義を作成することができたが、拠点間の PPV に差異が認められた定義があるため、今後、その差異の要因検討等を実施する必要があると考えられた。

「急性膵炎」については、アウトカム定義が対象とする事象をより具体化したことで、実施可能性の高い All possible cases の定義を作成することができたと考えられた。今後、カルテレビュー数を増やして、GBDT による改良型アウトカム定義の作成及び複数拠点における検討を進めることが適切と考えられた。

さらに、「悪性腫瘍」については、がん登録データの特徴を理解した上で、全ての悪性腫瘍を対象としたアウトカム定義で特定可能な悪性腫瘍について、除外対象や研究における制限なども理解した上で明確化しておくことが必要と考えられた。

## E. 結論

「動脈解離」については、実用化可能なアウトカム定義を作成することができた。また、「甲状腺機能低下症」、「間質性肺炎」及び「ケトアシドーシス」については、作成したアウトカム定義の複数拠点での結果が得られたため、今後さらなるアウトカム定義の改良や拠点間の PPV の差異の要因等を検討することにより、実用化可能なアウトカム定義の作成が可能と考えられた。その他のテーマについても、All possible cases の定義の作成等ができ、課題を明確化することができ、複数拠点での検討等をさらに進めることが必要である。

## F. 健康危険情報：

なし

## G. 研究発表：

### 1. 論文発表

1. Nakayama M, Inoue R. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Heart Failure Using a National Clinical Information Database in Japan. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2021; 281: 243-247. DOI: 10.3233/shti210157.
2. 中山雅晴, 永島里美, 大江和彦, 山下暁士, 白鳥義宗, 山下貴範, 中島直樹, 堤英樹, 東海林晋, 窪田成重, 厚生労働省標準規格 SS-MIX2 標準化ストレージのデータ品質改善の試み, *医療情報*

学2021年41巻(Suppl), 975-977.

3. 中山雅晴, 宋翀, SS-MIX2 データを活用するための FHIR®ベース PHR の開発, *医療情報学* 2021年41巻(Suppl), 370-371.
4. Toyoshi Inoguchi, Tasuku Okui, Chinatsu Nojiri, Erina Eto, Nao Hasuzawa, Yukihiro Inoguchi, Kentaro Ochi, Yuichi Takashi, Fujiyo Hiyama, Daisuke Nishida, Fumio Umeda, Teruaki Yamauchi, Daiji Kawanami, Kunihisa Kobayashi, Masatoshi Nomura, Naoki Nakashima, A Simplified Prediction Model for End-stage Kidney Disease in Patients With Diabetes, *Scientific Reports*, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1440453/v1>, doi:10.21203/rs.3.rs-1440453/v1, 2022.03.
5. Hajime Nagasu, Yuichiro Yano, Hiroshi Kanegae, Hiddo J.L. Heerspink, Masaomi Nangaku, Yosuke Hirakawa, Yuka Sugawara, Naoki Nakagawa, Yuji Tani, Jun Wada, Hitoshi Sugiyama, Kazuhiko Tsuruya, Toshiaki Nakano, Shoichi Maruyama, Takashi Wada, Kunihiro Yamagata, Ichiei Narita, Kouichi Tamura, Motoko Yanagita, Yoshio Terada, Takashi Shigematsu, Tadashi Sofue, Takafumi Ito, Hirokazu Okada, Naoki Nakashima, Hiromi Kataoka, Kazuhiko Ohe, Mihoko Okada, Seiji Itano, Akira Nishiyama, Eiichiro Kanda, Kohjiro Ueki, Naoki Kashihara, Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database, *Diabetes Care*, 44(11): 2542-2551, doi:10.2337/dc21-1081, 2021.11.
6. Haruei Ogino, Hiromu Morikubo, Keita Fukaura, Tasuku Okui, Sean Gardiner, Naonobu Sugiyama, Noritoshi Yoshii, Tsutomu Kawaguchi, Haoqian Chen, Edward Nonnenmacher, Soko Setoguchi, Naoki Nakashima, Taku Kobayashi, Validation of a claims-based algorithm to identify cases of ulcerative colitis in Japan, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi:10.1111/jgh.15732, 2021.10.
7. Tasuku Okui, Masayuki Ochiai, Naoki Nakashima, An Association between Maternal Occupations and Low Birth Weight Infants in Japan from 1995 to 2015, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15), 8040; doi:10.3390/ijerph18158040, 2021.07.
8. Toyoshi Inoguchi, Yasunobu Nohara, Chinatsu Nojiri, Naoki Nakashima, Association of serum bilirubin levels with risk of cancer development and total death, *Scientific Reports*, doi:10.1038/s41598-021-92442-2, 2021.06.
9. Takanori Yamashita, Rieko Izukura, Naoki Nakashima, Performance Verification of a Text Analyzer Using Machine Learning for Radiology Reports Toward Phenotyping, *Innovation in Medicine and Healthcare*, 242:171-182,

doi:10.1007/978-981-16-3013-2\_14 ,2021.06.

10. Masatoshi Tanigawa, Mei Kohama, Takahiro Nonaka, Atsuko Saito, Ado Tamiya, Hiroko Nomura, Yoko Kataoka, Masanobu Okauchi, Takashi Tamiya, Ryusuke Inoue, Masaharu Nakayama, Takahiro Suzuki, Yoshiaki Uyama, Hideto Yokoi, Validity of identification algorithms combining diagnostic codes with other measures for acute ischemic stroke in MID-NET®. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 31, 5: 524-533, 2022.
  11. 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
  12. 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. MID-NET を活用したアウトカムバリデーションの取り組み, 丸山穂高, 第 26 回日本薬剤疫学会, 2021/11/28, 口頭
  2. 公的研究費に基づき実施したバリデーション研究の実際, 丸山穂高, 第 4 回医療情報データベース利活用シンポジウム, 2021/12/08, 口頭
  3. 厚生労働省標準規格 SS-MIX2 標準化ストレージのデータ品質改善の試み, 中山雅晴, 第 41 回医療情報学連合大会(第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021/11/21, 国内, 口演
  4. SS-MIX2 データを活用するための FHIR®ベース PHR の開発, 中山雅晴, 第 41 回医療情報学連合大会(第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021/11/20, 国内, 口演
  5. MID-NET を用いた動脈解離の検索精度に関する検討, 井上 隆輔, 中山 雅晴, 第 25 回日本医療情報学会春季学術大会, 2021/6/11, ポスター.
  6. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Heart Failure Using a National Clinical Information Database in Japan, Nakayama M., 31st Medical Informatics Europe Conference (MIE2021), 2021/5/31, 国外, Oral
  7. 山下 貴範, 陰山 卓哉, 永島 里美, 内山田 健次, 高田 敦史, 野尻 千夏, 岸場 真理, 大田 有佳里, 堀田 多恵子, 宇山 佳明, 大江 和彦, 中島 直樹, 康 東天, ここまで来た、病院情報システムに蓄積するデータの標準化と 2 次利活手法~MID-NET をモデルとして~, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.
  8. 中島 直樹, 山本 隆一, 寺本 振透, 井上 悠輔, 阿部 浩幸, 高林 克日己, 研究から社会実装に向けた医療データ活用への展開—個人情報保護法や次世代医療基盤法などの枠組みでの活用—, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.
  9. 白鳥 義宗, 岡田 美保子, 大津 敦, 中島 直樹, 松田 晋哉, 長島 公之, 野村 由美子, Real World Evidence 実現のために, 第 41 回医療情報学連合大会 (第 22 回日本医療情報学会学術大会), 2021.11, 国内, 口頭.
  10. MID-NET®を用いた動脈解離検討において相違が出た要因 及びアウトカム定義の検証, 齊藤敦子, 石井晃, 油上将也, 鈴木隆弘, 第 41 回医療情報学連合大会, e-Poster
  11. 井上瑛, 山崎有菜, 武市幸奈, 安西慶三:  $\Delta$  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
  12. 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
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 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
  18. 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
  19. 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**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3. その他**

本報告書における記載は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。