

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。

当院では、「入院にて蛋白分解酵素阻害薬の静脈的投与治療を要する、急性膵炎又は慢性膵炎の急性増悪（ただし、ERCP又は外科的操作に起因したと考えられる膵炎を除く）」に関する25種類のアウトカム定義の妥当性について、100ケースのAll possible casesを解析対象として各アウトカム定義での陽性的中度（PPV）と感度を指標として評価した。その結果、そのアウトカム定義にDPC傷病情報の「主傷病名」、「入院の契機となった傷病名」および「医療資源を最も投入した傷病名」のいずれかに急性膵炎に関する病名があり、かつ蛋白分解酵素阻害薬（注射）の処方がある場合という条件を含む7種類のアウトカム定義で、いずれもPPV、感度ともに80%以上の値を示し、これらのアウトカム定義によってMID-NET[®]から高精度で当該患者を検出できることが示唆された。

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[®]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

本研究の対象期間（2011 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日）から All possible cases（以下、APC と略す。）として無作為に検出された 100 ケースについて 2 名の消化器内科の専門医がそれぞれ独立して急性膵炎の真偽についてカルテレビューを行った結果、65 ケースが真の症例で、残りの 35 ケースが偽の症例と判定された。なお、この 2 名の専門医による判定結果は、極めて高い一致性を示した

（Kappa 係数：0.99）。また、その他のケース（疑わしいケースを除く）と判定されたケースについて 19 例（56%）が急性膵炎の所見が認められないケースで、12 例（35%）は他の膵疾患や急性腹症であった。

この APC100 ケースに対して、25 種類のアウトカム定義を適用し、各アウトカム定義での PPV を算出した結果、50%以上 60%未満：1 種類、60%以上 70%未満：12 種類、70%以上 80%未満：3 種類、80%以上 90%未満：9 種類であった。また、感度は、40%以上 50%未満：1 種類、50%以上 60%未満：1 種類、60%以上 70%未満：1 種類、70%以上 80%未満：4 種類、80%以上 90%未満：10 種類、90%以上：8 種類であった。

D. 考察

PPV が 80%以上を示した 9 種類のアウトカム定義では、いずれも DPC 傷病情報の「主傷病名」、「入院の契機となった傷病名」および「医療資源を最も投入した傷病名」のいずれかに急性膵炎に関する病名があり、かつ蛋白分解酵素阻害薬（注射）の処方がある場合という条件を含むものであったことから、この 2 つの条件の組合せが急性膵炎の検出アルゴリズムとしての基本骨格を成すものと考えられた。また、感度が 70%未満であつ

たアウトカム定義は、〔検体検査 1：血中リパーゼ 50U/L 以上〕かつ〔検体検査 2：血中アミラーゼ 130U/L 以上〕を AND 条件とした場合と〔医薬品 2：鎮痛薬（注射剤）〕かつ〔医薬品 3：抗菌薬（注射剤）〕を AND 条件とした場合が含まれる場合であったことから、急性膵炎の治療における複数種類の検体検査や医薬品を AND 条件で結ぶことによって、急性膵炎の対象患者の検出範囲を狭めることになり、抜け漏れが多くなることが示唆された。

E. 結論

本研究で設定された 25 種類のアウトカム定義のうち、そのアウトカム定義に DPC 傷病情報の「主傷病名」、「入院の契機となった傷病名」および「医療資源を最も投入した傷病名」のいずれかに急性膵炎に関する病名があり、かつ蛋白分解酵素阻害薬（注射）の処方がある場合という条件を含む 7 種類のアウトカム定義で、いずれも PPV、感度ともに 80%以上の値を示し、これらのアウトカム定義によって MID-NET[®]から高精度で当該患者を検出できることが示唆された。

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
該当事項なし。
2. 学会発表
該当事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得
該当事項なし。
2. 実用新案登録
該当事項なし。
3. その他
該当事項なし。