

令和4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、「間質性肺炎」、「ケトアシドーシス」、「甲状腺機能低下症」、「急性膵炎」、「悪性腫瘍」、「心不全」のいずれにおいても、臨床ガイドライン等による検討又は機械学習法に基づく検討により、PPV及び感度の高い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、得られた結果の各拠点間のPPVの差については、各医療機関での検査の運用状況や来院する患者の特徴等の差異に起因する可能性が示唆され、アウトカム定義の特徴をより理解するために有用であった。

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

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。

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）

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[®]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「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」、「心不全」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、院内がん登録データ（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/public/institution/registry/hospital.html>](https://ganjoho.jp/public/institution/registry/hospital.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。

「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作成した 7 種類のアウトカム定義についての複数拠点での検討結果（PPV は 54.30

～100.00%、感度は 6.82～76.52%）に対し、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

「ケトアシドーシス」については、対象とする事象を「入院を要する DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）」とし、臨床的ガイドライン等及び GBDT に基づき設定した 13 種類のアウトカム定義についての複数拠点での検討結果（PPV は 58.06～88.89%、感度は 22.83～98.43%）に対し、拠点間の PPV 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作成した 14 種類のアウトカム定義についての複数拠点での検討結果を踏まえ、GBDT による改良型アウトカム定義を 1 種類作成した。当該定義について、複数拠点で検討した結果、PPV は 87.50～100.00%、感度は 70.00～78.57%であった。また、合計 15 種類のアウトカム定義についての複数拠点での検討結果（PPV は 28.51～100.00%、感度は 38.71～100.00%）に対し、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

「急性膵炎」については、対象とする事象を「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）」とし、臨床ガイドライン等及び GBDT に基づき設定した 25 種類のアウトカム定義について、複数拠点で検討した結果、PPV は 58.44～87.16%、感度は 49.81～98.85%であり、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

「悪性腫瘍」については、対象とする事象を「自施設にて治療（経過観察を含む）を実施した原発性悪性腫瘍（ただし、原発不明症例を除く）」とし、臨床ガイドライン等及び GBDT に基づき 16 種類のアウトカム定義を設定した。院内がん登録をゴールドスタンダードとする判定基準を用いて複数拠点で検討した結果、PPV は 44.27～85.29%、感度は 52.00～79.45%であり、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

「心不全」については、対象とする事象を「治療を要する急性心不全及び慢性心不全の急性増悪（ただし、外来・入院及び左心・右心不全は問わない）」とし、臨床ガイドライン等に基づき設定した 18 種類のアウトカム定義について、複数拠点で検討した結果、PPV は 40.74～77.78%、感度は 19.77～89.53%であり、拠点間の PPV の差異の要因等についても検討した。

D. 考察

「間質性肺炎」については、SS-MIX2の確定病名やDPC傷病情報の入力必須の3項目に限定した病名条件とKL-6やSP-Dの検体検査の条件を組み合わせることで感度を一定程度維持しながらPPV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、拠点間での検査頻度や確定病名の付与の運用が異なることが要因の一つとして考えられた。

「ケトアシドーシス」については、最も広い病名の条件にDKAに関連するpHやHCO₃-の検体検査の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。また、GBDTの結果を踏まえて作成した定義(ICD-10コードのE872を除外し、使用する病名交換用コードを限定した狭い病名条件に、検体検査の条件を組み合わせた定義)では、最もPPVの値が高かった。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、拠点により救急医療体制が異なることによる、紹介や転院症例数の違いが影響していることが考えられた。

「甲状腺機能低下症」については、GBDTの結果を踏まえ、最も広い病名の条件にFT4の検査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、検査値を基準として真偽判定を行う中で、検査値が正常範囲内で安定している症例や検査頻度の低い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。

「急性膵炎」については、病名条件をDPC傷病情報の入力必須の3項目に限定することで、PPV及び感度の高い定義を作成できた。また、その他に作成したアウトカム定義の結果から、CTやMRIの実施といった診療行為条件を組み合わせること、検体検査条件を組み合わせる場合は、時系列条件をある程度短縮することで、PPVが上昇する可能性が示唆された。なお、拠点間のPPVの差異は、ERCPに起因する膵炎等をアウトカム定義の除外条件(外科的操作(ERCP等)の実施症例を除外する)でどの程度除外できていたかの違いによることが考えられた。

「悪性腫瘍」については、悪性腫瘍に関する病名条件にDPC患者情報の「がんの初発、再発」項目が「0.初発」に該当するという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、検討拠点間のPPVの差異はいずれの定義においても10%未満であったが、本研究のように全ての原発性悪性腫瘍を1つにまとめたアウトカム定義を作成する際には、拠点の規模や各拠点に集積するがん種の違いにより、PPVや感度に差異が生じることが考えられた。

「心不全」については、心不全に関する病名条件にBNPやNT-proBNPの結果値の条件及び医薬品の条件を組み合わせることで感度を一定程度維持しながらPPVが比較的高い定義を作成できた。なお、検討拠点間のPPVの差異が認められた定義については、拠点により、真のケースを構成する集団における外来症例数等の違いが影響していると考えられた。

E. 結論

「間質性肺炎」、「ケトアシドーシス」、「甲状腺機能低下症」、「急性膵炎」、「悪性腫瘍」、「心不全」のいずれにおいても、臨床ガイドライン等又はGBDTに基づき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、拠点間のPPVの差異の要因等を検討したことは、アウトカム定義の特徴をより理解するために有用であった。

F. 健康危険情報：

なし

G. 研究発表：

1. 論文発表

1. 本村春香、堀木稚子、横井英人、村田晃一郎、中島直樹、安西慶三、鈴木隆弘、中山雅晴、井上隆輔、野村浩子、木村通男、宇山佳明、アウトカムバリデーションの基本的考え方とMID-NET®を活用したアウトカムバリデーションの事例：研究班での取り組み；医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，53(6): 452-459, 2022
2. Nakayama M, Hui F, Inoue R. Coverage of Clinical Research Data Retrieved from Standardized Structured Medical Information eXchange Storage. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2022; 290: 3-6. doi: 10.3233/shti220020.
3. Nakayama M, Inoue R. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2022; 25(294): 271-272. doi: 10.3233/shti220452.
4. 中島直樹、奥井 佑、野尻 千夏、伊豆倉 理江子、診療情報に基づく ePhenotyping と機械学習法、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，53, 6, 460-466, 2022.06.
5. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, Nakajima T, Imajo K, Tanaka K, Kubotsu Y, Isoda H, Oeda S, Kurai O, Yoneda M, Ono M, Kitajima Y, Tajiri R, Takamori

- A, Kawaguchi A, Aishima S, Kage M, Nakajima A, Eguchi Y, Anzai K. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD, *Hepato Comm* 6(1):120-132.
6. Takahashi H, Anzai K, Reply to the Letter to the editor "Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD" *Hepato Comm* 6(9):2607
 7. Takahashi H, Nakajima A, Matsumoto Y, Mori H, Inoue K, Yamanouchi H, Tanaka K, Tomiga Y, Miyahara M, Yada T, Iba Y, Matsuda Y, Watanabe K, Anzai K. Administration of Jerusalem artichoke reduces the postprandial plasma glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) concentrations in humans, *Food Nutr Res* 10.29219/fnr.v66.7870
- ## 2. 学会発表
1. PMDA's Experience in Outcome Validation Studies using MID-NET®, 丸山穂高, 第19回 DIA 日本年会 2022, 2022/10/10, 口頭
 2. Electronic Phenotyping to Identify Patients with Arrhythmia Disease from a Hospital Information System. Nakayama M, Inoue R. 32nd Medical Informatics Europe Conference (MIE2022), 2022/5/27-2022/5/30, 国際ポスター
 3. MID-NET を用いた甲状腺機能低下症の検索精度に関する検討, 井上隆輔, 第23回日本医療情報学会学術大会, 2022/11/19, 口演
 4. 診療データの多次元時系列の構造化を用いたデータベースの作成-脳出血患者データへの適応-石井晃, 齊藤敦子, 鈴木英夫, 他: 第42回医療情報学連合大会 e-poster.
 5. 佐藤 直市, 伊豆倉 理江子, 相良 理香子, 神田橋 忠, 平田 明恵, 安西 慶三, 野村 浩子, 宇山 佳明, 小川 佳宏, 中島 直樹, 大規模臨床データベースにおける糖尿病性ケトアシドーシス抽出アルゴリズムの作成, 第60回日本糖尿病学会九州地方会, 2022.10.
 6. 安西慶三: 災害時における糖尿病患者支援. 第17回兵庫県糖尿病学術講演会. 2022.2.5
 7. 安西慶三: 災害時における糖尿病患者支援. 生活習慣病フォーラム. 2022.3.28
 8. 安西慶三: 腎症重症化予防における $\Delta eGFR$ の活用. 第71回日本医学検査学会 in 大阪. 2022.5.21-22
 9. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防の取り組み. 糖尿病性腎症 重症化予防セミナー. 2022.6.30
 10. 安西慶三: 糖尿病病態分析事業報告. 第91回佐賀県人工透析懇話会. 2022.7.7
 11. 安西慶三: 糖尿病の病態生理、糖尿病性腎症重症化予防プログラム. 福岡県地域保健師研究協議会研修会. 2022.7.8
 12. 高橋宏和, 井上 香, 矢田ともみ, 原 なぎさ, 磯田広史, 大枝 敏, 安西慶三: 検索キーワード分析と検索行動解析によるNAFLD・NASHの新規WEB啓発手法の開発. 第22回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会. 2022.8.27-28
 13. 美奈川仁美, 永渕美樹, 古川拓馬, 原めぐみ, 井上 瑛, 高橋宏和, 宮園素明, 福田誠, 藤本賢治, 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防に関する糖尿病病態分析事業. 第22回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会. 2022, 8,27-28
 14. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防の保健指導のスキルアップ. 佐賀県支部保健師管理栄養士支部内研修会. 2022.9.30
 15. 安西慶三: 腎症重症化予防の取り組みと課題. 第60回日本糖尿病学会九州地方会. 2022.10.7-8
 16. 安西慶三: 糖尿病病態分析事業報告. 佐賀CKD治療連携研究会. 2022.10.13
 17. 安西慶三: 糖尿病カードシステムを用いたテラーメイド患者支援. 和歌山県 糖尿病Webセミナーカードシステムミニレクチャー糖尿病性腎症Webセミナー. 2022.10.20
 18. 安西慶三: 佐賀県糖尿病コーディネート看護師のこれまでの歩み. True Simplicity Seminar in 佐賀~糖尿病コーディネート看護師講演会~. 2022.11.11
 19. 安西慶三: 糖尿病におけるデジタル診療. Digital Healthcare Live. 2022.11.16
 20. 安西慶三: 腎症重症化予防における $\Delta eGFR$ の活用. 第69回日本臨床検査医学会学術集会. 2022.11.17-20
 21. 安西慶三: テラーメイド患者支援による糖尿病治療. 全国Webセミナー. 2022.11.24
 22. 安西慶三: NAFLD/NASHを合併した糖尿病の治療戦略. 糖尿病診療 Up to Date WEBシンポジウム. 2022.11.28
 23. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの取り組みと課題. 太田市医師会地域医療連携セミナー 腎重症会予防を考える Diabetes Mellitus Live & WEB Seminar. 2022.12.1
 24. 安西慶三: 佐賀県におけるCKD対策の成果と課題. CKD対策推進研究会 in 筑後 2022. 2022.12.6
 25. 安西慶三: 肝疾患と血糖変動. 第31回実地医家のための糖尿病セミナー in 筑後. 2022.12.11
 26. 安西慶三: 糖尿病性腎症重症化予防の取り組み

みについて、大牟田医師会学中講演会、
2022.12.16

27. 安西慶三: NASH の基礎知識について、ニプロ株式会社社内研修、2022.12.19

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。