

大規模医療データベースのバリデーション
(日本医療情報学会、日本薬剤疫学会、日本臨床薬理学会、日本臨床試験研究会の共同ワークショップ)

小出 大介¹ 木村 通男²

¹東京大学大学院医学系研究科臨床疫学システム ²浜松医科大学医療情報部

Validation of Large Medical Database
(Joint workshop with Japan Association for Medical Informatics (JAMI), Japanese Society for Pharmacoepidemiology (JSPE), Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT), and Japan Society of Clinical Trials and Research (JSCTR))

Koide Daisuke¹ Kimura Michio²

¹Dept. of Clinical Epidemiology and Systems, Grad. School of Med., Univ. of Tokyo

²Dept. of Medical Informatics, Hamamatsu Medical University

The national project "development of the infrastructure for medical database" has been going on for 3-year term since 2011 by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Then the large database which is based on SS-MIX have been implemented in 10 medical institutions as nationwide.

In order to evaluate drug safety with the database developed by this project, it is necessary to confirm whether the subjects are detected appropriately without too much or little, and obtain enough information regarding drug safety evaluation. In other word, we need "validation". There are several ways to validate; the several methods for each institution, or the same method for all. In the US, some validation studies were carried out as mini-sentinel, and published in the journal of "Pharmacoepidemiology and Drug Safety". Referring to these foreign studies, we will discuss what kind of validation studies we need for this project. Speakers will be invited from the regulatory authority, JAMI, JSPE, JSCPT and Japan pharmaceutical manufacturers association (JPMA).

Keywords: pharmacoepidemiology, Validation, Database, diagnosis, outcome

1. はじめに

厚生労働省およびPMDAが、医薬品等の安全対策の強化等を目的として、「医療情報データベース基盤整備事業」を平成23年度からの3年間の予定で実施しており、SS-MIXに基づく大規模データベースの構築が全国の10施設を対象に進行している¹。

この事業において構築されるデータによって医薬品等の安全性評価を行うためには、対象となる患者群が過不足なく抽出でき、当該抽出情報の解析により対象患者群における医薬品等の安全性評価に係る情報が得られるかを検証する、すなわちバリデーションが求められる。特に観察研究実施のためには、このバリデーションが重要である。このバリデーションの方法としては、多くの手法を様々な医療機関で確認する方法と、同じ手法を複数の医療機関で確認する方法と考えられる。既に米国FDAにおけるMini-Sentinelでは、数々のバリデーション研究が実施され、学会誌Pharmacoepidemiology and Drug Safetyの2012年21巻の特集号(S1)で報告されている²。これら海外の事例も参考に、日本の医療情報データベース基盤整備事業による大規模データベースで実施すべきバリデーション研究について、本ワークショップで議論を行う。

2. 講演内容の概略

2.1 「医療情報データベース基盤整備事業」に対するバリデーションの狙い

演者: 広瀬 誠(厚生労働省医薬食品局安全対策課)

厚生労働省とPMDAが平成23年度から3年間で全国の10拠点の医療施設で構築している医療情報データベースに関して、医薬品等の安全性の評価の根拠資料とするためには、評価対象となる患者群が正確に抽出できること等を検証する必要がある。しかし厚生労働省およびPMDAが扱うデータには患者IDなどが削除されているため、診療録等に遡って検証することができない。そのため各協力医療機関において「医療情報データベース分析手法高度化のためのデータ検証(バリデーション)事業」を実施することが計画されており、この事業の狙い等について説明いただく。

2.2 国内外の医療情報データベースのバリデーション事例について

演者: 久保田 潔(日本薬剤疫学会、東京大学)

米国mini-sentinelにおいてもバリデーション研究が実施され、Pharmacoepidemiology and Drug Safety²⁾の雑誌でも紹介されたように、薬剤疫学の領域において、その根拠となるデータベースの曝露やアウトカムについて、バリデーションを行うことはこれまでも実施されてきた。そこで日本薬剤疫学会を代表して国内で実施されたレセプト転帰「死亡」のバリデーション研究

や、海外の薬剤疫学に関連した医療情報データベースのバリデーション事例について紹介いただく。

2.3 国内の医療情報データベースのバリデーションの進め方

演者: 木村 通男 (日本医療情報学会、浜松医科大学)

これまでPMDAのMIHARIプロジェクトおよび医療情報データベース基盤整備事業に協力する中でみてきた医療情報データベースの有用性と課題を踏まえ、SS-MIXなど標準化を進める意義と今後国内で進めていくバリデーションの方法などを講演していただく。

2.4 臨床研究・治験に必要なバリデーション

演者: 植田 真一郎、景山 茂 (日本臨床薬理学会・日本臨床試験研究会、琉球大学・東京慈恵会医科大学)

医療情報データベースを薬剤疫学研究等で使う際には、アウトカム定義や曝露定義など、これらの妥当性の検証がバリデーションとなるが、さらに臨床研究・治験になるとElectronic Data Capture (EDC)におけるComputer System Validation (CSV)も含まれたりする。そこで臨床研究・治験に必要なバリデーションについて概説していただきながら、臨床研究・治験の観点から求められる大規模データベースのバリデーションについても説明していただく。

2.5 バリデーションに対する製薬企業の見解

演者: 小宮山 靖 (日本製薬団体連合会、ファイザー株式会社)

大規模データベースにおけるアウトカムや曝露のバリデーションにおいて求められるレベルは、疾患領域や、調査の主体によっても異なってくると思われる。特に大規模医療情報データベースは市販後の調査に用いることも期待されているが、その主体となる企業にとって、どの程度のバリデーションを求めているか、また企業としてこれまでもバリデーションを高めるためにどのような活動をされてきたか御紹介いただく。

3. 議論の方向性

議論として必ずしも限定されることではないが、大きく分けると3つあるように思われる。1つは「はじめに」でも述べたように、多くの手法を様々な医療機関で確

認する方法と、同じ手法を複数の医療機関で確認するのがよいか、2点目はバリデーションとしてどこまでのレベルを求めるか、3点目は院内や社会の理解をどう得るようにするかということである。

まず多くの手法を様々な医療機関で確認する方法と、同じ手法を複数の医療機関で確認するのがよいかについては、同じ手法を様々な医療施設で確認でき、同じような結果が得られれば、確証の高い結果となる。しかしそれぞれの医療機関で違ったりすると解釈に困ることも考えられる。一方、国としては多くの手法について検討してほしいという意向もあるだろう。この場合、限られたリソース(人的、費用的)を考えると、1施設で実施できるバリデーション研究の数も限られてくることから、一部共通方法について様々な医療機関で確認しつつ、さらに違った方法についても医療機関ごとに実施していくことが現実的であるように思われる。

またどこまでのバリデーションのレベルを求めるかについては、学術的には80%以上のpositive predictive value (PPV)といわれることもある。ただしこの点は様々な見解があると思われる、また対象となる曝露やアウトカムによっても違ってくると思われる。さらにPPVのみならず、感度も必要とするかどうかという議論も考えられる。

最後に院内や社会の理解をどのように得るかという点であるが、バリデーション研究は比較的地味な研究と考えられ、何か画期的な知見が得られるということでは少ないが、大規模データベースを用いた研究を進める上では欠かせない。また症例などの確認のためにはその分野の専門医の協力も必要であり、この作業も特定の科に偏ったりするよりは、より広く症例を得ながら、少数かつ複数の専門医による確認が望ましい。しかしそのような協力を得ることは必ずしも容易でないことも考えられ、それらの対応についても議論を考えている。

参考文献

- [1] 小出大介、木村通男. 医療情報データベースを活用した医薬品等の安全対策の向上と課題. 医療情報学 2011; 32 (Suppl.):21-2.
- [2] The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.v21.S1/issuetoc>. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21 (S1)1-303.

3. 木村通男:

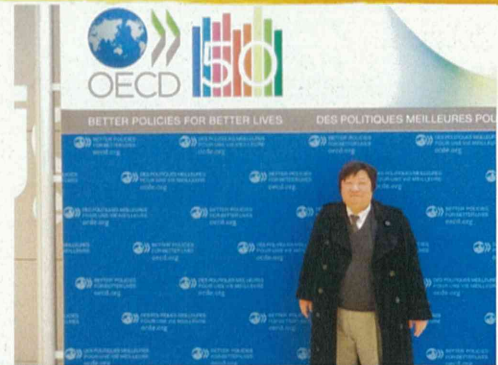
電子カルテは何をもたらし、今後どう使うか,
第 36 回 POS 医療学会大会, 熱海市,
6 月 28 日, 2014.

電子カルテは何をもたらし、 今後はどう使うか？

浜松医科大学医療情報部
木村通男

Michio Kimura MD PhD FACMI Hamamatsu University School of Medicine

2012年1月、OECDで医療ITの インディケーター作成準備会議



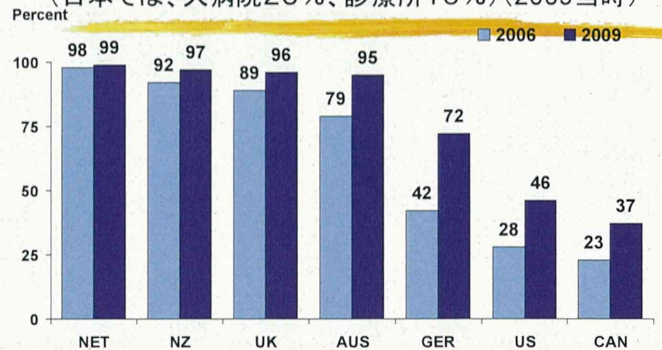
Michio Kimura MD PhD FACMI Hamamatsu University School of Medicine

議論のベースになったのは、

- Commonwealth Fund Survey
 - 2009 International Health Policy Survey of Primary Care Physicians in Eleven Countries
 - Countries: Australia, Canada, France, Germany, Italy, the Netherlands, New Zealand, Norway, Sweden, the United Kingdom, and the United States

Michio Kimura MD PhD FACMI Hamamatsu University School of Medicine

Doctors Use Electronic Patient Medical Records in Their Practice, 2006 and 2009* (日本では、大病院25%、診療所10%) (2009当時)



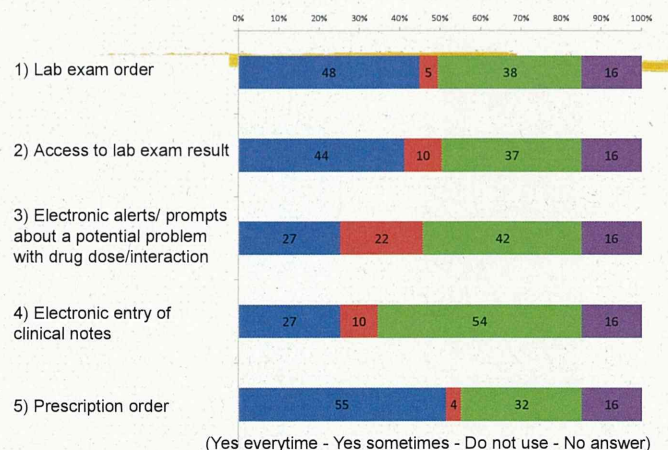
* 2006: "Do you currently use electronic patient medical records in your practice?"
* 2009: "Do you use electronic patient medical records in your practice (not including billing systems)?"
Source: 2006 and 2009 Commonwealth Fund International Health Policy Survey of Primary Care Physicians.

Practice Use of IT on a Routine Basis for Core Tasks

Percent reporting ROUTINE:	AUS	CAN	FR	GER	ITA	NET	NZ	NOR	SWE	UK	US
Electronic ordering of laboratory tests	86	18	40	62	91	6	64	45	81	35	38
Electronic access to patients' test results	93	41	36	80	50	76	92	94	91	89	59
Electronic prescribing of medication	93	27	57	60	90	98	94	41	93	89	40
Electronic alerts/prompts about a potential problem with drug dose/interaction	92	20	43	24	74	95	90	10	58	93	37
Electronic entry of clinical notes	92	30	60	59	82	96	96	81	89	97	42

Source: 2009 Commonwealth Fund International Health Policy Survey of Primary Care Physicians.

静岡県全病院(183)調査、2012/3、回答107 「こういうものに、情報システムを用いていますか？」(単一回答)



(Yes everytime - Yes sometimes - Do not use - No answer)

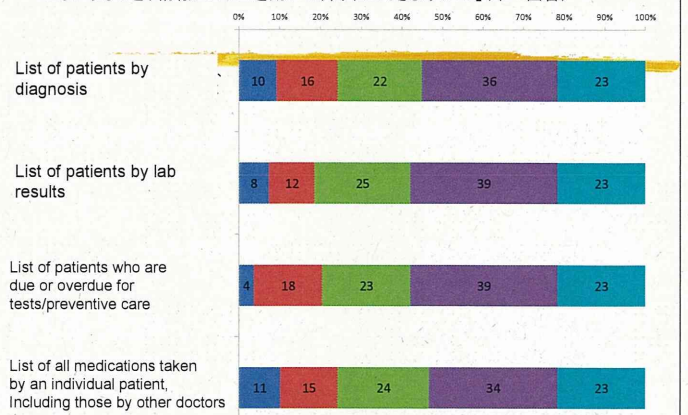
Computerized Capacity to Generate Patient Information

Percent report the COMPUTERIZED capacity to generate:	AUS	CAN	FR	GER	ITA	NET	NZ	NOR	SWE	UK	US
List of patients by diagnosis	93	37	20	82	86	73	97	57	74	90	42
List of patients by lab result	88	23	15	56	76	62	84	49	67	85	29
List of patients who are due or overdue for tests/preventive care	95	22	19	65	76	69	96	32	41	89	29
List of all medications taken by an individual patient*	94	25	24	65	78	61	96	45	49	86	30

* Including those that may be prescribed by other doctors.

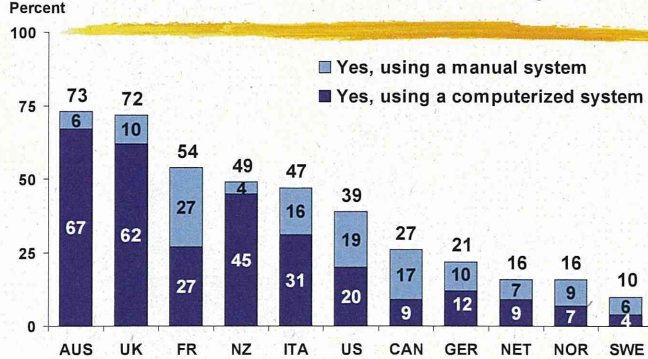
Source: 2009 Commonwealth Fund International Health Policy Survey of Primary Care Physicians.

静岡県全病院(183)調査、2012/3、回答107
「こういうものを、情報システムを用いて、簡単にできますか？」(単一回答)



(Electronically at once, electronically smoothly, electronically with effort, manually, no answer)
Michio Kimura MD PhD FACMI Hamamatsu University School of Medicine

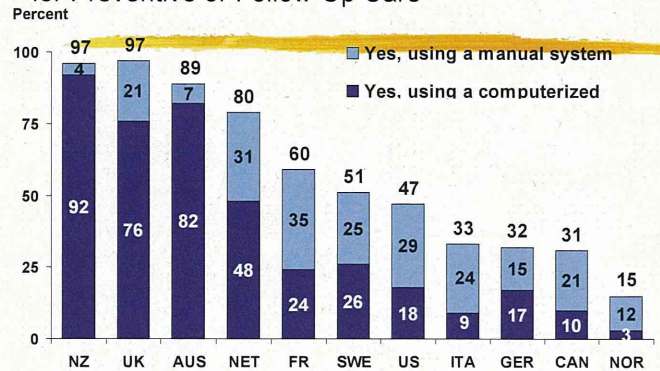
Doctor Routinely Receives Reminders for Guideline-Based Interventions or Screening Tests



Percentages may not sum to totals because of rounding.

Source: 2009 Commonwealth Fund International Health Policy Survey of Primary Care Physicians.

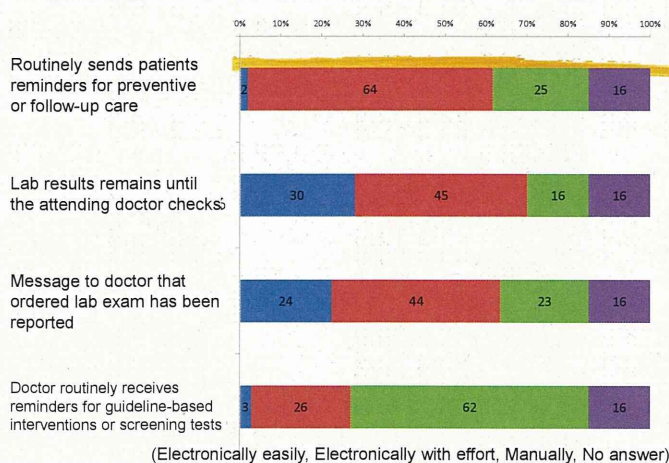
Routinely Sends Patients Reminders for Preventive or Follow-Up Care



Percentages may not sum to totals because of rounding.

Source: 2009 Commonwealth Fund International Health Policy Survey of Primary Care Physicians.

静岡県全病院(183)調査、2012/3、回答107
「あなたの病院では、こういうものを、どのようにやっていますか？」(単一回答)



(Electronically easily, Electronically with effort, Manually, No answer)

評価されるべきものは

- オータ、電子カルテの(情報システムの)普及率ではなく
- 何ができるか、何を助けるか?、例えば
 - 施設をまたがった、患者の処方歴のリスト
 - (ガイドラインに基づき)この患者に今何をすべきかのリマインダ
 - 副作用報告の仕組み
- アメリカの Meaningful Use による改善.

Michio Kimura MD PhD FACMI Hamamatsu University School of Medicine

電子カルテは何をもたらしたか？

- 研究、経営データが出る
 - 処方、検査結果、病名(DPC)以外はフリーテキストなので、情報は出ない
- ペーパーレス、スペースレス、デリバーレス
 - 飛行機のe-ticketで、もらう紙は増えた
 - 後で押印したことがバレる
 - 紙か画面か、どちらかに徹底しないと事故が起きる
 - 研修医の「コピペ問題」
- 職種間の即時情報共有:◎.

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

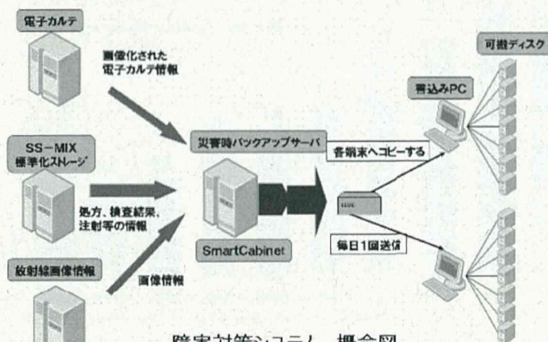
電子カルテの問題点

- 指示などが、紙か画面か、どちらかに徹底しないと、「変更されてるけど、どっち？」
 - 画面に徹底するなら、全員がいつでも使えるだけの端末が必要
 - ウチでは、「注射指示原稿」であり、押印して有効、変更あればその「紙」に記載押印、最後にスキャンして病歴化
- 「セレブ」が入院したら、どうなる？
- 停電、ネットワーク障害時、どうする？.

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

バックアップソリューション

処方、検査結果、3ヶ月の画像、画像化されたカルテ記述を30台のノートに常時バックアップ



障害対策システム 概念図

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

災害時には盗難防止のチェーンをかけて、外来・病棟・トリージ場所などに設置



Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

厚生労働省事業SS-MIX: HL7ベースの標準ストレージ - 各種の利点

用途

- 紹介状作成の簡便
- 各種文書作成補助
- ケースカード作成の簡便
- 災害時バックアップ
- 院内他部門から参照
- 研究DBへのデータ提供



Michio Kimura, MD, Hamamatsu University, School of Medicine

SS-MIX導入を推奨または前提とする公的事業

- 厚生労働省医薬食品局「医療情報データベース基盤整備事業(MID-NET)」
 - 全国10グループ、25病院に導入(2012-2014)
- 文部科学省国立大学全42病院
 - 災害バックアップ(2013)
- 経済産業省「どこでもMy病院」
- 総務省地域医療連携事業
- 被災地診療施設復興.

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University

PMDAのMIHARIプロジェクト
SS-MIX 標準化ストレージデータを利用した
医薬品の安全性に関する試行調査

- 電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会(2010より5年)
 - PMDA 安全第1部 調査分析課
- 22,23年度は静岡5病院対象
 - D*D稼動中
 - 静岡県総合、静岡済生会、袋井市民、沼津市立、浜松医大
- 24,25年度は浜松医大、県総合、九大
 - レビューワによるカルテチェック。

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

結果1, 2

スタチン・横紋筋融解	5施設合計	浜松医大
実対象者(薬剤投与患者)	7552	1683
ケース	178	20
発生割合	2.36%	1.19%
ファモジチン・血球系減少	5施設合計	浜松医大
実対象者(薬剤投与患者)	17960	3604
ケース	684	162
発生割合	3.81%	4.50%

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine



厚生労働省医薬食品局: 医薬品等安全対策のための医療情報データベース基盤整備事業 (MID-NET Project)

- 東大、東北大、千葉大、浜松医大、香川大、九州大、佐賀大、北里大グループ、NTT病院グループ、徳洲会病院グループ
 - すでに200万人程度をカバー
- 平成24年: 1か所先行導入(東大病院)
- 平成25年: 6か所導入整備
- 平成26年: ヴァリデーション(システム、臨床)
- 平成27年: プロトコル配信による検索開始。

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

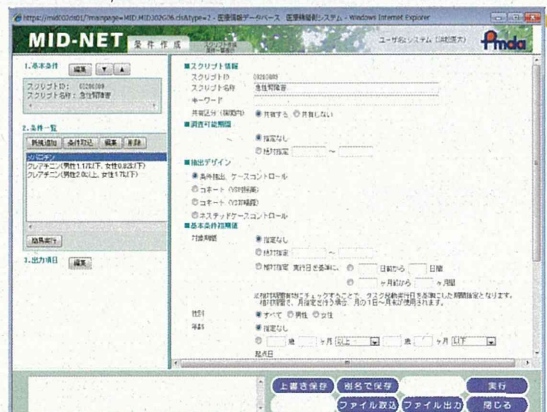
本事業の拠点医療機関

- 10医療機関を拠点としてデータの検索・調査を行い、副作用を分析・評価する。
- 平成23年度は東大病院のシステムの開発に着手。24、25年度に順次、9拠点病院のシステムを開発



Michio Kimura MD PhD FACMI Hamamatsu University School of Medicine 29

Setting script: Creatinine < 1.17, then Pravastatine (Mevalotine^R)(any titer) prescribed, Creatinine > 2.0 within 1 week



30

Control (Pravastatin prescribed): 253 cases
 Case (Creatinine<1.17 then CRE>2.0): 1 case

項目	電子カルテ (患者人数)	ブロック	サブブロック	電子カルテ (患者人数)
内科	216	内科	内科	216
外科	0	外科	外科	0
小児科	0	小児科	小児科	0
産科	0	産科	産科	0
看護部	0	看護部	看護部	0
合計	216			216

全国に163の地域医療情報連携

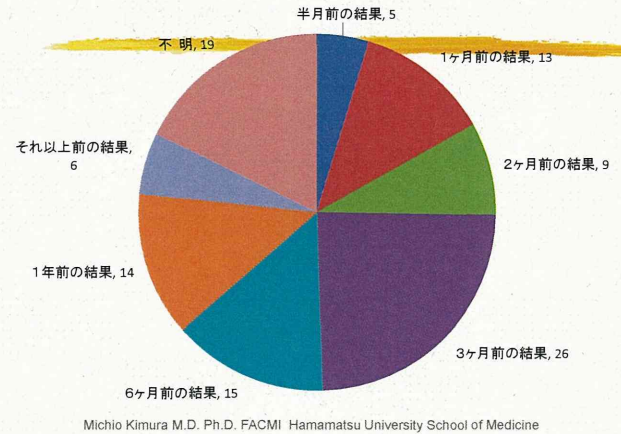
- その実態は？
 - 2003経産省事業
 - 「地域連携型電子カルテ推進事業」の教訓
 - 26のほとんどが動いていない
 - 出口戦略(サステナビリティ)の欠如
 - 「動いている！」としてその場合のモチベーションは？
 - 囲い込み？ 乗り遅れ感？
 - m3.com「ITが変わる、医師が変わる【カルテ活用が改革のカギ】」カルテ情報共有で、医師淘汰の時代に◆Vol.1
 - 「カルテ情報共有」？

Michio Kimura, MD, PhD, FACJMI, Hamamatsu University, School of Medicine

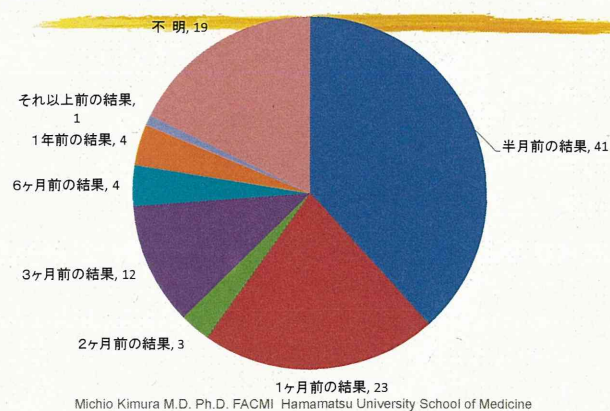
- 標準化、連携診療情報および実態に関するアンケート
- 2012年3月実施
- 静岡県内病院に183件発送し、107件回答。

Michio Kimura M.D. Ph.D. FACMI Hamamatsu University School of Medicine

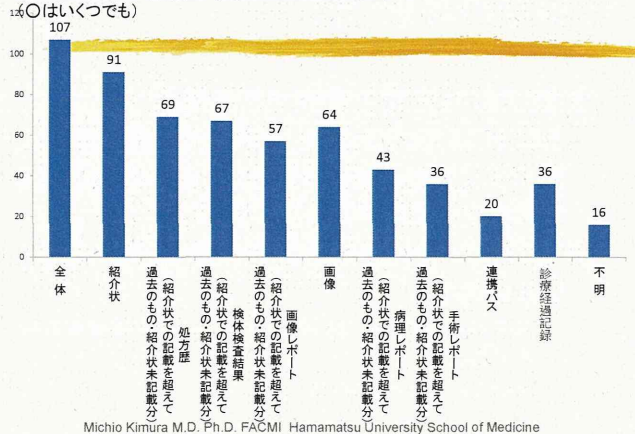
D2 外来患者から、紹介状とともに「検体検査結果」が持ち込まれた場合、一般論として、1) どのくらい前からの「検査結果」を詳細にご覧になりますか。
 ※限界レベルで集計(単一回答として)



D2 外来患者から、紹介状とともに「検体検査結果」が持ち込まれた場合、一般論として、2) 改めて検査(再検査)の必要はないと判断されるのは、どのくらい前の結果がある場合ですか。
 ※限界レベルで集計(単一回答として)

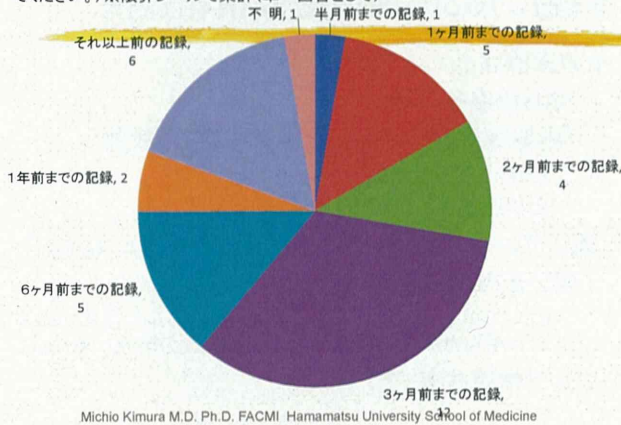


D7 紹介されてきた患者の情報のうち、現実的にみて、どのくらいの情報に目を通すことができると思われますか。現状の診察時間内に、同じ患者数を診ることを前提の上で、先生が目を通す情報をお知らせください。



(D7で「9.診療経過記録」に○をつけた方)

D7-1 現状の診察時間内に、同じ患者数を診ることを前提の上で、「診療経過記録」はどのくらい前のものまでご覧になりますか。(回答例にならって矢印を記入してください。)※限界レベルで集計(単一回答として)



「少しでもデータが多いほうがよりよい医療を提供できると思いますか？」

- 電子カルテが相互アクセス可能となっている
- 「全スライス」はフィルムでは無理だが、ITでは可能
- 訴点:「紹介元の病院で昔治療したときのアレルギー、地域連携カルテで見えたはず」
- オーベン:「紹介元のカルテ、ちゃんと見ておけよ、見落としたと言われないうちに」
 - 研修医はどれだけ時間かけて読むか?
 - 楽しがる「出す側」
 - 情報の取捨は、相手が効率的に的確に症例を把握するためのプロの医師の仕事
 - 出せないからサマリー、プロブレムを書いていたのか、的確に伝えようと書いていたのか?

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

電子カルテの未来 医療ID、全件データ、医療評価

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

1. 医療の評価

- オークションサイト、宿泊予約、美食サイト
 - すべて「評価」により、飛躍的集客
- 書店に横積みされた「病院ランキング」
- 2000年の演者の連合大会での「未来予想」
 - 「少なくとも医師同士では診療内容を見られることを意識するようになる」
 - 現実、病院が競って臨床指標を公開
 - 6年生が厚労省のDPCデータで志望を決める。

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

1. 医療の評価(続)

- 医療は意思決定を信託される業務
 - (単純に言えば)透明性、説明責任が求められる
 - 意思決定が経済性に直結しているアメリカの場合
 - 低リスク者の囲い込み、重篤例の回避
- 医療情報システムがその材料を提供するなら
 - 医療情報学は
 - 公正性の担保、全体益の明示化の手段を提供するべきである
 - そのためのファクターは、...

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine

2. 全件データ

- 会計だけでなく、各種オーダ、カルテのデータを全件持つようになった
 - また「ガイドライン」3原則で、その証拠性も向上
- 母集団があることの、疫学的価値の高さ
- 研究での捏造に対する障壁
- 大きな学術的(行政的)パラダイムシフトの可能性
 - ネガティブデータは報告されるべきか?
 - 「失敗」の記録には価値があり、公的研究は失敗も報告すべき
 - (研究にとって適切な「歩留り」は?)
 - 患者にとって「全件」であるためのファクター、...

Michio Kimura, MD, PhD, FACMI, Hamamatsu University, School of Medicine