

201451029A

厚生労働科学研究委託費
医薬品等規制調和・評価研究事業

MID-NETを用いた医薬品等のベネフィット・リスク評価のための
薬剤疫学研究等の実践的な分析手法及び教育に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中島 直樹

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託費の医薬品等規制調査・評価研究事業による委託業務として、国立大学法人九州大学が実施した平成26年度「MID-NETを用いた医薬品等のベネフィット・リスク評価のための薬剤疫学研究等の実践的な分析手法及び教育に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

MID-NETを用いた医薬品等のベネフィット・リスク評価のための薬剤疫学研究等の実践的な分析手法及び教育に関する研究 ----- 1

中島 直樹 （九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター
教授・センター長）

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. MID-NET事業に関する本質的意義やシステム導入運用、およびデータマネジメントに関
わる研究 ----- 5

中島 直樹 （九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター
教授・センター長）

木村 通男 （浜松医科大学病院医療情報部 教授・部長）

2. 医療情報の標準化に向けての課題とその手順（複数の大学病院における標準化データの
比較による再評価を通して） ----- 25

藤井 進 （佐賀大学附属病院医療情報部・医療情報学・医療経済学
副部長・講師）

3. 薬剤コード振り分けおよびマッピングの作業標準化に関わる研究 ----- 32

増田 智先 （九州大学病院薬剤部 教授・薬剤部長）

4. 検査コード振り分けおよびマッピングの作業標準化に関わる研究 ----- 35

康 東天 （九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野/九州大学病院検査部 教授）

5. MID-NET事業における薬剤疫学研究等の解析手法に関わる研究 ----- 55

中島 直樹 （九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター
教授・センター長）

6. 先行的能動的サーベイランスの実例：医薬品等の市販後安全対策のための医療情報デー
タベースを活用した薬剤疫学研究 ----- 62

川上 純一 （浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長）

7. 医薬品等の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等の研究デザイン及び統計解析方法に関
わる研究 ----- 77

徳永 章二 （九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師）

8. MID-NET事業の倫理的課題に関わる研究

中島 直樹 (九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター
教授・センター長)

MID-NETを用いた医薬品等のベネフィット・リスク評価のための 薬剤疫学研究等の実践的な分析手法及び教育に関する研究

業務主任者

中島 直樹

九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター 教授・センター長

研究要旨：MID-NET 事業では、当初からの事業目的として、医薬品安全確保のための能動的サーベイランスシステム基盤の整備と並んで、データ利活用の推進に向けた人材の育成を挙げている。そこで本研究では、MID-NET の利活用の推進に向けた環境・体制整備に関する課題等について整理し、人材育成を効率的かつ継続的に行うための教育・研修プログラム及び利活用事例等を踏まえた実践的な教育資材の作成を以下の 2 領域において行った。第 1 領域：システム構築あるいはデータコーディング・マッピングのための標準規格に関する適正な知識を提供する。また MID-NET 事業に特化した運用に際して共有すべき知識を提供する。第 2 領域：機微性の高い医療情報を基に抽出したデータの信頼性や性質を理解し、医薬品の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等を行うための解析スキルを身につけた人材を育成する。

研究方法：MID-NET 事業に協力医療機関として参加している九州大学病院、浜松医科大学病院、佐賀大学病院が、MID-NET 事業に関する経緯や MID-NET システム導入に関する知識や運用の手法を再調査した。また、機微性の高い医療情報を基に抽出したデータの信頼性や性質に関して、同バリデーション事業で理解したことを再整理した。さらに、医薬品の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等を行った先行研究の経験の再記述や調査を行った。

結果：各医療施設のシステム担当者（ベンダー含む）、コーディングやマッピングを担当する部門（薬剤部、検査部等）、データ抽出やバリデーションを担当するデータマネジャー、および薬剤疫学解析を担当する研究者などに対する MID-NET 事業の構築や運用、利活用に関して網羅的な教材を作成した。

まとめ：MID-NET 事業の利活用の推進に向けた環境・体制整備に関する課題等について整理し、人材育成を効率的かつ継続的に行うための教育・研修プログラム及び利活用事例等を踏まえた実践的な教育資材の作成を行った。本事業の本格運用に向けて、また今後拡大発展する際の教育・研修に本研究成果物が活用されることを期待する。

研究分担者

木村通男	浜松医科大学病院医療情報部 教授・部長
藤井 進	佐賀大学附属病院医療情報部・医療情報学・医療経済学 副部長・講師
増田智先	九州大学病院薬剤部 教授・薬剤部長
康 東天	九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野/九州大学病院検査部 教授
川上純一	浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長
徳永章二	九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師

担当協力者

高田敦史	九州大学病院薬剤部 薬剤師
堀田多恵子	九州大学病院検査部 技師長
小野美由紀	九州大学病院検査部 主任
清水一範	放射線医学総合研究所 技師長
山田 修	岡崎市民病院臨床検査室 技師長
堀 雄史	浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長
山下貴範	九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 技術専門職員・大学院生（博士課程）

A. 研究目的

平成 22 年 8 月の「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言」等を受け、厚生労働省と PMDA では平成 23 年度から医療情報データベース基盤整備事業（以下「MID-NET 事業」）を開始され、全国 10 拠点の協力医療機関に医療情報データベース（MID-NET）システムの整備が進められている。そこで本研究では、MID-NET の今後の利活用の推進に向けた環境・体制整備に関する課題等について整理することにより、人材育成を効率的かつ継続的に行うための、教育・研修プログラム及び利

活用事例等を踏まえた実践的な教育資材の作成を行う。その成果物は、MID-NET 事業が今後拡大発展する際にも、広く教育・研修に活用でき、短時間での知識習得を可能とすることが期待されるものとする。

B. 研究方法

MID-NET 事業の協力医療機関（グループ）の中で九州大学病院、浜松医科大学病院、佐賀大学病院の MID-NET 関連部門（薬剤、検査、医療情報各部門）がそれぞれ担当を担うことで本研究の協力体制を構築した。医療情報部門（中島、木村、藤井）は、MID-NET 事業の本質的な意義や経緯、事業的課題、倫

理的課題、協力医療機関間の差異などを調査し教材を開発した。また、システム構築、特に、病院情報システムから SS-MIX2 標準化ストレージへ、さらに MID-NET システムの統合データソースへデータを移行する際のシステム課題や運用課題に関して、HIS ベンダーや MID-NET システムベンダーに対して調査を委託した。さらに厚生労働省からの受託事業であるバリデーション事業を実施する中で理解したバリデーションの手法や、データ品質・信頼性に関して、再整理し、継続的なデータのマネジメントと品質管理に関する知見を教材とした。

検査部門（康）や薬剤部門（増田）はデータコーディング・マッピングのための標準規格に関する適正な知識および取扱いに関する手法を中心に調査し、教材の開発を行った。

さらに、この大きな可能性や限界のあるシステム基盤から機微性の高い医療情報を基に抽出されたデータを活用して医薬品等の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等を行うための解析スキルを身につけた人材の育成を目指して、薬剤疫学の基礎的・応用的な考え方を整理し、また先行事例の経験を記載して実践的な教材を開発した（中島、徳永、川上）。

（倫理的配慮）

本研究において、医療情報は、原則的には個人特定情報は匿名化処理を実施して取り扱う。またそれらに近い情報も、情報の特性に応じて暗号化等、厳重な管理の下において取り扱う。また本研究においては診療等の結果たるデータのみを取り扱うことから、研究対象者に対する侵襲等は発生しないと考えるが、

研究対象者の人権を侵害することがないように十分に配慮して医療情報を取り扱う。

C. 研究結果

教材の内容は以下の項目立てとし、それぞれの項目について上記の作業を経て詳細な調査を行い、整理した上で、新規に担当する者にとって理解しやすい教材を作成した。

- 本研究事業について
- MID-NET 事業について（総論）
- MID-NET 事業の導入・運営に必要なもの
- コーディングとマッピングの概要及び課題
- SS-MIX2 標準化ストレージと、その他のデータ源
- データ出力と統合データソースへの取込み
- データ品質管理活動
- 医薬品等の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等の解析手法
- 倫理的課題の取扱い
- 今後の発展と留意点

これらの項目に分けた教材の開発によって、MID-NET 事業の各協力医療機関（グループ）のシステム担当者（ベンダー含む）、コーディングやマッピングを担当する部門（薬剤部、検査部等）、データ抽出やバリデーションを担当するデータマネジャー、および薬剤疫学解析を担当する研究者などに対する MID-NET 事業の構築や運用、利活用に関して網羅的な教材を作成した。

また、この教材を活用するための研修プロ

グラムを構築した。

D. 考察

今回作成した教材の各項目にはデータ品質確保の手法など新規性が高いものが多く、これらから成る教材は今後の本分野のさらなる発展の礎となることが期待される。

一方で、平成 25 年 6 月の厚生労働省の行政事業レビュー公開プロセスの結果として「事業全体の抜本的改善」という厳しい評価に対して開催された「医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会」などの検討結果は、MID-NET 事業がさらに国民に理解されるための道筋を強化するものであり、このような国家的な事業を確立するプロセスで重要な示唆を与えたものである。事業の当初予定にはないことであるが、事業に厚みや更に将来の幅を持たせる可能性にもなったことであり、教材にも加えることとした。

平成 27 年度にも本研究事業は継続することとなった。平成 27 年度前期には平成 26 年度の研究事業の成果を用いた研修会を協力医療機関向けに実施・活用するとともに、その研修会における課題や網羅できていない部分を平成 27 年度報告書には改訂、追加する予定であることを付記する。

データベース疫学とも言える新しい疫学分野が開かれつつある。本研究事業がその裾野を広げ、医療業務のためのデータベースの適正な 2 次利活用に貢献することが出来れば幸いである。

E. 結論

MID-NET 事業の利活用の推進に向けた環境・体制、システム整備に関する課題等について整理し、人材育成を効率的かつ継続的に行うための教育・研修プログラム及び利活用事例等を踏まえた実践的な教育資材の作成を行った。本事業の本格運用に向けて、また今後拡大発展する際の教育・研修に本研究成果物が活用されることを期待する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし。

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

MID-NET事業に関する本質的意義やシステム導入運用、 およびデータマネジメントに関わる研究

中島 直樹

九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター 教授・センター長

木村 通男

浜松医科大学病院 医療情報部 教授・部長

研究要旨： MID-NET 事業では、当初からの事業目的として、医薬品安全確保のための能動的サーベイランスシステム基盤の整備と並んで、データ利活用の推進に向けた人材の育成を挙げている。特にこの研究では、MID-NET 事業の本質を整理し、どのような経過でこの事業が始められ議論されてきたか、その過程でどのような課題が生じたか、を系統立てて論じることを目的とした。特に1領域については、システム構築に関する適正な知識を提供した。また MID-NET 事業に特化した運用に際して共有すべき知識を整理した。第2領域では、機微性の高い医療情報を基に抽出したデータの信頼性や性質を整理した。さらに、今後の展望と留意点について、事業の経緯や経験から基に整理して記載した。

研究方法： MID-NET 事業の協力医療機関である九州大学病院および浜松医科大学病院の医療情報部門の教員により、システム構築や運用の手法、バリデーション事業において得た手法、およびデータ品質確保の重要性、事業過程で把握した課題、および今後の展望と留意点を整理して記載した。

結果： 本教材の基礎的な知識としての総論部分の多くを本研究により開発した。その中には平成25年6月の行政事業レビュー評価に対する医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会（以下、あり方検討会）の検討結果について教材に明記した。また、バリデーション事業で得た手法についてその理論から実際までの教材を作成すると同時に、データ品質が損なわれる数々の原因とその修復方法について具体例を挙げて紹介した。さらにあり方検討会の結果を含めて国民視点への意識が今後の展開において重要であることを本研究の最後に強調した。

まとめ： 本研究により開発された教材は MID-NET 事業の本質や全体像を理解することに役立てられると考える。また、安易に陥りやすいシステム構築や運用、データの品質管理について、詳しく紹介することが出来た。

A. 研究目的

MID-NET 事業では、当初からの事業目的として、医薬品安全確保のための能動的サーベイランスシステム基盤の整備と並んで、データ利活用の推進に向けた人材の育成を挙げている。特にこの研究では、MID-NET 事業の本質を整理し、どのような経過でこの事業が始められ議論されてきたか、その過程でどのような課題が生じたか、を系統立てて論じることを目的とした。

B. 研究方法

MID-NET 事業の協力医療機関である九州大学病院および浜松医科大学病院の医療情報部門の教員により、MID-NET 事業の生い立ち、SS-MIX2 標準ストレージを含んだ MID-NET システム構築や運用の手法を詳細に教材に記載した。また、平成 25 年度から開始したバリデーション事業において取得した手法、およびその過程で判明したデータ品質の低下の経験に基づいたデータ品質確保の重要性、その修復の手法について実例を挙げ、またチェックポイントを明らかにして記載した。更に事業過程で把握した課題、特に平成 25 年 6 月の外部有識者を含んだ行政事業レビュー公開プロセスによる厳しい評価結果を受けて平成 25 年 12 月から 5 回に渡り開催された医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会（以下、あり方検討会）の検討結果について十分に紹介した。最後に今後の展望と留意点を整理した。

（倫理的配慮）

本研究においては、九州大学病院のデータを取り扱うことについてはデータ取扱い審査小委員会の審査および個人情報保護委員会の承認を受けている。また、他の大学病院（東京大学病院、浜松医科大学病院）においても各倫理規定に基づき、適正な承認を受けている。なお、本研究において、医療情報は、原則的には個人特定情報は匿名化処理を実施して取り扱う。またそれらに近い情報も、情報の特性に応じて暗号化等、厳重な管理の下において取り扱う。また本研究においては診療等の結果たるデータのみを取り扱うことから、研究対象者に対する侵襲等は発生しないと考えるが、研究対象者の人権を侵害することがないように十分に配慮して医療情報を取り扱う。

C. 研究結果

本教材の基礎的および全体を俯瞰するための知識を含んだ総論部分の多くを本研究により開発した。あり方検討会の検討結果については特に重要と考え、詳細に教材に明記した。また、バリデーション事業で得た手法は、データ抽出や解析に供するためのデータの性質を詳細に把握するためにデータマネージャーには無くてはならないものであり、実例を挙げて詳細にその理論から実際までの教材を作成した。同時に判明したデータ品質が損なわれる数々の原因（システム要因、運用要因、その他）などについて詳解し、それらの修復方法について具体例を挙げて解説した。さらにあり方検討会の結果を含めて国民視点への意識を強く持つことが今後の MID-NET 事業の

展開において重要であることを本研究の最後に強調した。

D. 考察

本研究の成果は総論部分であり、その全てが、3 系統の教材対象者（①システム管理者、②マスタやマッピング管理担当者、③データマネジャーや薬剤疫学研究者）に重要であり、教材に含まれることとなる。これらを理解せずに自分の担当部分業務を実施することは、本質を誤ることになりかねないので注意が必要である。その為にも研修プログラムの冒頭に実施する部分が多い。

また、Big Data の意義についても紹介し、MID-NET 事業が日本を代表する医療 Big Data 事業である事を理解できるように記載した。

さらには、Big Data の特徴を表す 5V の中の Veracity(正確性)が Big Data の高い価値(Value)を維持するのに重要であることを含めて、データ品質確保がとりわけ重要な作業であることを認識できるようにした。これらの教材を用いて平成27年度には実際に研修プログラムを実施して、フィードバックを行う予定である。

E. 結論

本研究により開発された教材は MID-NET 事業の本質や全体像を理解することに役立てられると考える。また、安易に陥りやすいシステム構築や運用、データの品質管理について、詳しく紹介することが出来た。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし。

成果について

次ページより総論部分を掲載した。

1. MID-NET 事業について（総論）

1-1 事業概要

医師の処方箋が必要な医療用医薬品の副作用の検知は、製造販売についての厚生労働大臣の承認に至った後は、薬事法の定める副作用等報告制度に基づく自発的副作用報告のみに依るが、副作用頻度がある程度高くなければ気が付かない、遅発性の副作用を見逃しやすい、気が付いても報告に至らない、など課題が多い¹⁾。一方、安全性問題で撤退した薬剤には、自発的副作用報告のみが根拠で科学的妥当性に欠ける場合が少なくないとの報告もあり²⁾、医学・医療経済上の損失を生んでいる可能性もある。

そこで、病院情報システムの導入が進んできた背景もあり、全件サーベイランスの確立が望まれるようになった¹⁾。つまり、経時的に蓄積された処方の全件情報を基に、その個々の症例における処方前後の各種データを比較して、特異的な検査項目値の異常の出現、新たな臨床病名の出現、病名が特定される特徴のある処置や治療の実施、などをデータベースから網羅的に抽出・把握することにより、その医薬品に特異的な副作用を検知するものである。米国では同様の危惧により平成 24 年までに全件サーベイランスが可能な 1 億人のデータベースを構築するという目標が設定された。米国の「センチネル・イニシヤチブ」と呼ばれる事業である。

平成 22 年 4 月、フィブリノゲン製剤及び血液凝固第Ⅸ因子製剤による C 型肝炎ウイルス感染、いわゆる薬害肝炎事件を受け、薬害肝炎事件の検証および再発防止のための医薬品

行政のあり方検討委員会から「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」が提言された²⁾。この提言には肝炎以外にも「サリドマイド、スモン、HIV 感染のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないように」という目的も明記された。さらに平成 22 年 8 月には、医薬品に関連する学術分野等の有識者から成る「医薬品の安全対策における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」の議論により「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言」がなされ³⁾、1000 万人データベースを目標とする「医療情報データベース（MID-NET）基盤整備事業」が動き始めた。このプロジェクトは先行する米国の「センチネル・イニシヤチブ」になぞらえて「日本のセンチネル・プロジェクト」と呼ばれている。MID-NET 事業は、平成 24 年度から試験的活用が始まった「ナショナル・データベース（NDB）」と並ぶ公的な国家的規模の医療データベースといえよう。

さらには、平成 25 年 6 月に閣議決定された日本再興戦略の戦略市場創造プランとして、本事業との関連で、「医薬品の副作用データベースシステムについて、データ収集の拠点となる病院の拡充や地域連携の推進を図ることにより、利活用できる十分な情報を確保し、医薬品の有効性・安全性評価や健康寿命の延伸につなげる。」ことが盛り込まれた。そして、世界最先端 IT 国家創造宣言においても、「医療情報データベースを活用した医薬品等の安全対策に関する取組を推進できるようにするなど」として、医療情報等の電子化と各種デ

ータの活用推進が求められたのである。

本事業を主導する厚生労働省や医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、以下の三つの安全対策の改善目的を本事業に設定した。

1. ある副作用の発生頻度の比較が適切な時間内で可能となること。例えば副作用が疑われた A 薬と類似の B 薬の副作用の発生頻度の差を調査する、など。客観的かつ迅速な安全対策の検討や実施につなげる。

2. 医薬品使用者における副作用（有害事象）の発生頻度と、医薬品なしで起こる有害事象の発生頻度の比較。これにより有害事象が病気自体の症状によるものなのか、医薬品によるものなのかが判別可能となり、正確な情報に基づく安全対策につなげる。

3. 行政による安全対策の効果検証。緊急安全性情報（イエローレター）や安全性速報（ブルーレター）などの行政施策の発出後の医療現場における反映・効果の検証につなげる。さらに二次的期待としては、以下が考えられる³⁾。

- ・ 医療におけるデータベースの活用促進（病院レベル・地域レベルのデータベースの活用、データ解析手法の開発、解析しやすいデータベース開発、人材育成など）
- ・ データ二次利用のルール化、個人情報の取り扱いや匿名化技術の発展
- ・ 医療情報の標準化（SS-MIX 「厚生労働省電子的診療情報交換推進事業」の展開、JLAC10・HOT・標準病名などの厚生労働省標準規格の普及など）

働省標準規格の普及など）

- ・ 臨床検査の標準化（施設間のデータ共有化（コードの精緻化、基準範囲の標準化）など）

1-2 医薬品の副作用検知に対する能動的サーベイランスへの期待とMID-NET事業開始までの経緯

医師の処方箋が必要な「医療用医薬品」は、有効成分の数が 2,056 成分（漢方処方などの配合剤も一処方をも一つとしてカウント）、含有量などが異なるものまで含めた商品の規格数が 17,948 規格存在する⁴⁾。厚生労働省による承認がなされるまでには、動物実験や数百人～数千人の規模で行われる治験を経ることにより、その副作用がリストアップされる。しかしながら、承認前の動物実験や治験では検出されず、承認後に判明した副作用の種類や発生率の把握、あるいは副作用の検知自体が思いのほか難しい。

現在の承認後の医薬品の副作用を見出す主たる方法は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10（薬事法第 77 条の 4 の 2）に基づいた医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に依った自発的副作用報告である。このような方法を「受動的サーベイランス」という。

受動的サーベイランスでは、

- A. 副作用頻度がある程度高くなければ気が付かない
- B. 遅発性の有害作用の検出を見逃しやすい
- C. 副作用の可能性に気が付いても報告に至らない

D. 気が付いても科学的な評価に十分な症例数が集まらない

E. 解析に必要な詳細な臨床情報が不足する

F. 発生頻度の分母となる情報の欠如のため、発生頻度の算出が困難

G. 類似医薬品の副作用の検出が困難

H. 背景での発生率が低いとはいえない疾患が副作用の場合にそれを見逃す可能性（例：高齢者での虚血性心疾患、悪性新生物など）など、課題が多い¹⁾。しかしながら MID-NET 稼働前には、この受動的サーベイランス以外に副作用が発生した情報を得る方法がないのである。したがって、厚生労働大臣の承認前には把握ができないほどに頻度は低いものの、死に至ることや重篤な後遺症が残る副作用が発生することが避けられていない。一方で、安全性問題で撤退した薬剤の 36～50%は、自発的副作用報告のみが根拠で科学的妥当性に欠ける場合もある、との報告もなされており^{5,7)}、医学上あるいは医療経済上の損失を生んでいる可能性もある。

そこで、病院情報システムの導入が進んできた背景もあり、図 1 に示すような能動的サーベイランス（積極的監視、全件サーベイランス）の確立が望まれるようになった¹⁾。病院情報システムを用いた能動的サーベイランスの方法論を簡潔に述べると、経時的に蓄積された処方全件情報を基に、その個々の症例における処方前後の各種データを比較して、特異的な検査項目値の異常の出現、新たな臨床病名の出現、病名が特定される特徴のある処置や治療の実施、などをデータベースから抽出・把握することにより、その医薬品に特

異的な副作用を検知するものである。

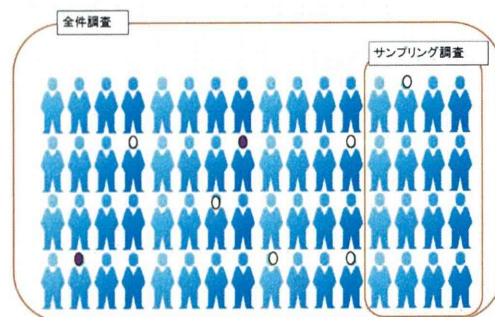


図 1 受動サーベイランス、サンプリングサーベイランスの限界と全件調査（あるいは能動的サーベイランス）の必要性

● = 自発報告 ● + ○ = 実際の副作用発生者

米国では、受動的サーベイランスの限界の危機の喚起により 2007 年のアメリカ食品医薬品局（以下 FDA）改革法によって議会から FDA に対して積極的な市販後安全性監視、すなわち全処方に対する異常発生を検知するシステム構築（能動的サーベイランス）の要求がなされた。複数の情報源から得られた医療データのリンク・解析を可能にするために、異なる情報源へのアクセスの確保、そして市販後リスクを同定し、解析するためのシステムの構築が求められ、平成 24 年 7 月までに 1 億人のデータへのアクセスを確立するという目標が設定された。これが米国の「センチネル・イニシヤチブ」である⁵⁾。

日本では、PMDA が、電子診療情報による薬剤疫学的手法を用いた定量的な評価を行う体制の構築を目指して、平成 21 年度から MIHARI プロジェクト (Medical Information for Risk Assessment Initiative) と命名された病院情報システムによる副作用等の安全性

情報抽出・解析、つまり能動的サーベイランスの検討を開始した⁶⁾。そして平成 22 年 8 月の「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言」を受けた厚生労働省と PMDA が、医療情報データベース基盤整備事業、いわゆる「日本のセンチネル・プロジェクト」を始動したのである。さらにはその方法論の確立を促すために、厚生労働科研「医薬品の市販後安全対策のための医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法の確立及び実証に関する研究（川上純一班）」（平成 23 年度～平成 25 年度）が先導的に開始された。

1-3 MID-NET事業始動後の経緯

平成 23 年 5 月に、事業への協力医療機関が公募され、以下の 10 協力医療機関（グループ含む）が審査により選定された（図 2）。

- ・東北大学病院
- ・千葉大学医学部附属病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・浜松医科大学医学部附属病院
- ・香川大学医学部附属病院
- ・九州大学病院
- ・佐賀大学医学部附属病院
- （以下グループ）
- ・北里大学・北里研究所附属病院
- ・NTT病院
- ・徳洲会病院

これら 10 病院（グループ）の代表者と有識者等から成る医療情報データベース基盤整備事業協力医療機関ワーキンググループが構成され、平成 27 年 1 月までに 12 回の会合を重

ねてシステムの仕様・導入等について議論した⁷⁾。また、平成 25 年 4 月からは医療情報データベース基盤整備事業推進検討会が開催され、試行期間における利活用要綱や医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱いが策定された⁸⁾。さらに、MID-NET システムに保存された医療情報の適切な利活用の推進を図るとともに個人の尊厳と人権を守ることを目的として医療情報データベースの利活用に関する有識者会議が、PMDA に設置され、これまでに平成 25 年 12 月と平成 26 年 6 月に開催された。

これらの経緯によって試行期間は、10 協力医療機関（グループ）の約 300 万人規模のデータベースの試行運用により厚生労働省/PMDA、協力医療機関において利用可能なデータを用いて順次、活用され始め、平成 30 年度からの第三者の利用の開始を見据えて手続きや体制整備が進められる予定である（図 3）。

一方、このような経緯の中、平成 25 年 6 月に実施された厚生労働省の行政事業レビュー公開プロセスの対象事業となり、外部有識者のコメント結果として「事業全体の抜本的改善」との厳しい評価を受け、平成 25 年 12 月から平成 26 年 6 月まで医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会が開催された。本検討会の検討結果については 2-6 で述べる。

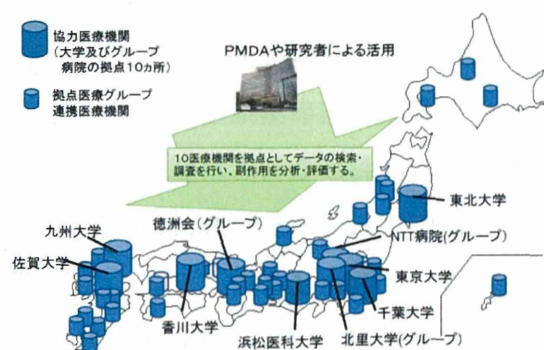


図2 平成23年度に決定したMID-NET事業における10の協力医療機関（グループ）（PMDA資料から引用）

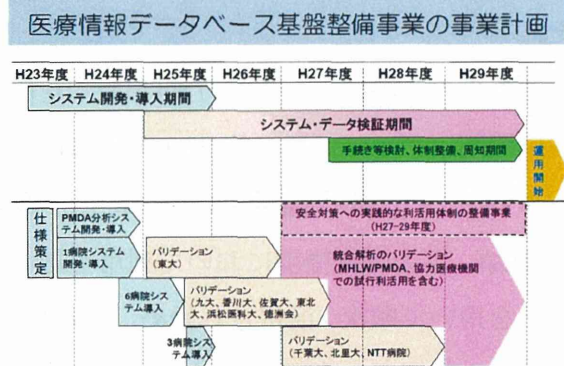


図3 MID-NET事業の今後の事業計画（平成26年度全国薬務関係主管課長会議 安全対策課（説明資料編）より引用）

1-4 MID-NET事業で導入されたシステムの概要と運用方法

本プロジェクトで各協力医療機関は、病院情報システムからSS-MIX標準データベースを起点とするデータ抽出・匿名化システムを病院敷地内に設置した。同時にPMDAが複数施設統合データ処理センターを設置し、申請承認に応じて複数施設の匿名データをリモートで解析するシステムを構築している（図4）。

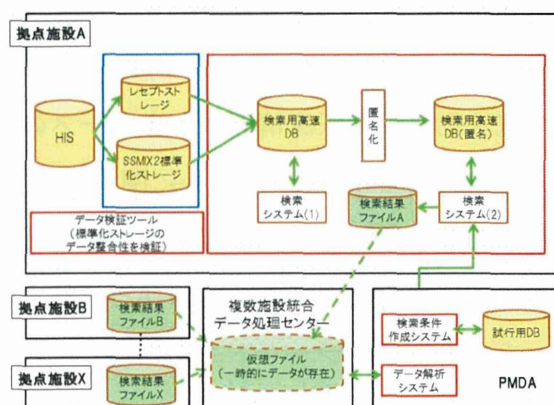


図4 MID-NETシステムの概要。PMDAから検索要求が検索システム（2）へ出され、検索結果ファイルが、各拠点担当者の許可により送信される（文献9より引用）

本プロジェクトの協力医療機関側でのシステム構築は、病院敷地内に「場所貸し」の形でPMDA資産として本システムを設置することとなり、いくつかのステップに分けられて調達が進んだ。まず平成24年度中に東京大学にシステムを導入し、平成24年度から平成25年度前半にかけて6病院（グループ）、平成25年度末までに残る3病院（グループ）にシステム導入を行った。同時に、PMDA側では、複数施設統合データ処理センターを構築し、各医療機関から収集したデータの集積・解析の試行を開始した。

MID-NET事業では、各協力医療機関においては個人識別情報の除去のみならず、症例毎に日時を無作為にずらす、という高度な匿名化を行うことにより個人の同定を困難とした形でのデータ抽出を行うこととなった。つまり、患者個人情報の保護に関する取扱いは各協力医療機関に委ねる一方で、事業全体ではこの高度な匿名化により倫理的課題を最低限に抑える努力を行っている。各協力医療機

関は、当該医療機関のデータに関しては任意に各医療機関におけるデータ取扱いのルールに沿って匿名化前の検索用データベースを用いて図4の「検索システム(1)」で検索することが可能であり、さらにSS-MIX2標準化ストレージもその協力医療機関の地域連携や治験などの他事業用にも活用することを許された。また、複数の医療機関のデータを用いた解析を行いたい場合には、試行期間用の医療情報の利活用要綱や倫理上の取扱いに従い、PMDAに申請し審査の結果を受けて、複数施設統合データ処理センターを介して解析を行うことが可能とされた。さらに、MID-NET事業における臨床研究成果物の公開（学会発表、論文発表など）に関しては、（抄録）投稿前にPMDAへの報告等が必要である。

1-5 具体的な解析例の想定

能動的サーベイランスの先行事例（MIHARIプロジェクトや厚生労働科研川上班事業）を含めて、想定される解析例を示す。

例1．医薬品により発生する、低頻度や遅発性の副作用など従来検出が難しかった重篤な副作用の検出

全件数が数百万人に至るデータベースを用いることにより、一定以上の頻度で使われる医薬品であれば、低頻度（例えば1万人に1人以下）の重症副作用の検出が可能となる。また、受動的サーベイランスでは把握が困難な遅発性の副作用に関しても、薬剤投与後の追跡期間を長くとること（直後～数年）により検出が可能となる。

抽出のイメージは以下である。

母集団 条件式: {A and B and C} not {D and E} not {F and G} not {H and I}

ケース 条件式: 母集団 and (a or b or c)

検索を数十万人～数百万人規模のデータベースで行うが、このような抽出式での大規模データベースの検索は、一般の抽出エンジンでは長時間を要する。本プロジェクトではインターシステムズ社のCachéをベースとした検索用高速データベースを用いることにより、試行錯誤までを含めた自由度の高い検索が可能となる。

例2．既知の医薬品リスクや新規に検出したリスクの精密な評価

本システムは全処方件数を把握する能動的サーベイランスであることから、副作用の正確な発現率の探索が可能となる。さらに、受動的サーベイランスでは副作用発症者のプロファイリングは十分に得られにくいことが多いが、病院情報システムがベースの能動的サーベイランスであるため、病院情報システムに入力されている患者プロファイリングデータを用いることができることも特徴である。そのことにより、どのような患者で副作用が起りやすい、という2次的な解析が可能となり、さらに患者を絞り込んだ副作用解析が可能となる。

例えば、過去に添付文書改訂が行われた副作用の正確な検出や、類似医薬品に副作用が見いだされた場合の副作用頻度の算出や副作用の重症度の比較などが容易に可能となる。

例3．行政による安全対策「行政施策」の効

果検証

医薬品の安全に対する「行政施策」とは、緊急安全性情報（イエローレター）、安全性速報（ブルーレター）、併用注意などの添付文書改訂などを指すが、それら通知発出の実効性はこれまでは効果的に検証する方法が無かった。

本システムを用いることにより、通知発出前後の副作用頻度を比較することが可能であるのみならず、通知発出の前後による併用注意薬剤の併用頻度、副作用情報発出後の検査施行頻度、一定年代への投与差し控え通知発出後の年代別の処方頻度の変化などが、容易に算出される。

例えば、前述の日本のセンチネル・プロジェクトの方法論を試験的に行っている厚生労働科研、川上班では、2007年3月のタミフルに対する緊急安全性情報や、平成22年4月のクロピドグレルとプロトンポンプ阻害剤（以下 PPI）の併用に関する添付文書の改訂の効果検証などをおこない、「行政施策」の定量的効果が可能である事を確認している。

これらにより、前述した受動的サーベイランスで想定される欠点A～Hが解決、あるいは大きく改善されことが期待される。

1-6 MID-NET事業の課題について

行政事業レビュー公開プロセスにおける評価

平成25年6月に実施された厚生労働省の行政事業レビュー公開プロセス（以下、事業レビュー）の対象事業となり、外部有識者のコメント結果として「事業全体の抜本的改善」

との厳しい評価を受けた。平成25年12月から平成26年6月まで5回にわたって医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会（以下、あり方検討会）が開催された。以下に事業レビューにおける評価とあり方検討会における検討結果として検討課題ごとの議論のまとめを示す¹⁵⁾。

【本事業のあり方について】

（1）ナショナルデータベースとの関係性

事業レビュー評価：

- ・そもそもナショナルレセプトデータの構築が狙いであったならば、原点に立ち戻るべき。
- ・当初の狙いからかい離し、有効性もあやしい事業であり、廃止すべきではないか。
- ・日本に従来の副作用データベースを超える医療情報データベースが必要か、必要だととして、現在の仕組みが効果の見込めるものとなっているか。

あり方検討会結果：

本事業は、ナショナルレセプトデータ（ナショナルデータベース）の構築を目的とするものではなく、拠点病院ごとに各種の医療情報を集積するデータベースを構築し、大規模データを活用することにより、現在の副作用の自発報告等の限界を補い、薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進することを目的とするものである。そのため、平成28年度以降の本格運用に向けて、まずは10拠点における基盤整備を着実に進め、平成27年度までの試行期間に試行利活用の具体的な成果を出すことが重要である。また、医療情報データベースを含めた複数のデータベースに

において収集するデータの標準化等が進み、さらに社会的な合意や法整備等の必要な環境整備が行われれば、情報連携が技術的にも可能となり、これらのデータベースを横断的に解析することにより、正確性・信頼性の高い結果を得ることが可能な疫学研究等の実施も可能となることが想定される。このような、医療の質の向上等に寄与するための体制整備に向けた検討を、引き続き行う必要がある。

（２）データベースの必要な規模と特性

事業レビュー評価：

- ・ 1,000 万人達成に向けたシステム構築、試行の全体像を明確にして進める必要がある。
- ・ 1,000 万人を必要とする理由が明確でない。
- ・ 今の 10 病院が目的と合わせて適切であるかどうかは明確でない。
- ・ 拠点病院（10 カ所）が代表的サンプルを提供するとは思えない。

あり方検討会結果：

本事業においては、10 拠点における医療情報の標準化したデータの集積可能性と正確性の担保が優先されるべきである。その上で、データの精度向上のための規模拡大とデータの品質管理等を実施するとともに、適切なモデル事業を実施することによりデータベースを確実に運用するための体制を構築することが重要である。その後、本事業の目的に照らし、目標とする 1,000 万人規模を目指し、データの代表性も考慮してデータベースの量及び質の向上を図るべきである。

（３）地域連携のあり方（実効性）について 事業レビュー評価：

- ・ 本格的に実施するならば（個人情報には配

慮するとして）、保険者からレセプトデータを収集し、特定個人が複数の医療機関で受診した結果を追いかけられるようにするべきではないか。さもなければ副作用について明確にしにくい。

・ 拠点病院単位ではなく、診療所による投薬状況も含めた個人ベースのデータ（レセプト）を収集できるシステムに再構築する必要がある。

あり方検討会結果：

本事業において、現時点で本事業全体としては地域の医療機関との医療情報連携を実現するのは難しい状況にあるため、まずは地域の複数の医療機関のデータの共有等の検討を行っている一部の拠点病院における試行的な調査研究の実施等により、引き続き、地域連携の推進に向けて検討を行う必要がある。

（４）協力医療機関の本事業参加のメリットと課題等

事業レビュー評価：

- ・ このデータベース化に協力してもどのような意義が医療機関にあるのか。協力機関の拡充のための具体策をさらに検討する必要がある。例えば、協力するインセンティブを与えたり、公募要件の見直しなど。

あり方検討会結果：

協力医療機関の本事業参加のメリットは、医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究等に関心を持つ医療者の啓発、医療情報の基盤整備・普及につながること等がある。今後の協力医療機関の維持・拡充には、医療機関及び関係学会等の関係者の理解・支援が必要である。また、協力医療機関の負担軽減策

として、当面は一定程度の国費を中心に維持経費を投入するほか、利用者負担も含めた費用負担の枠組み構築に向けて、引き続き検討を行う必要がある。

（５）本事業の将来的な方向性について
事業レビュー評価：

- ・将来的には地域の医療機関に拡大しているが、その実効性、ロードマップが不明確（1,000 万人の達成は困難）で、予算が膨張する危険がある。

あり方検討会結果：

試行期間において 10 拠点で集積見込みの 300 万人規模の患者データから、試行利活用の具体的な成果を出すことが重要であり、その実績を踏まえ本事業を評価した上で、より有用性の高いデータベースの整備を目指し、地域連携の推進等も視野に入れ、更なる充実に努めるべきである。今後の拡充に当たっては、既存の基盤を活用した医療機関の負担も少ないコンパクトなシステム導入や、地域の主要な検査センターにおける検査項目のコード化等による効率的な標準化手法の導入等についても検討する必要がある。

【医療情報データベースの利活用の方向性について】

（１）試行期間における利活用体制と本格運用に向けた課題等

事業レビュー評価：

- ・集めたデータをどう活用するかが限定されすぎているのではないか。
- ・データの活用について、もっと明確な方向性を打ち出しておくべきではないか。

あり方検討会結果：

試行期間における利活用の実績等も踏まえて、機微性の高い医療情報の取扱いに十分留意し、本格運用後における利用申出者・利用目的の範囲、条件等を含めた利活用のルールを検討・整備する必要がある。また、利活用には本データベースの品質を確保し、多施設のデータを統合解析する手法等を確立するとともに、本データベースの特徴を把握した上での利活用が必要である。そのためには、サーバーの維持管理、データの品質管理及び分析事業を実施する人員及び予算を確保した上で、安全対策に資する利活用を推進する必要がある。

（２）安全対策におけるデータの利活用のあり方について

事業レビュー評価：

- ・厚労省に何か還元される医療の進展があるのか。

あり方検討会結果：

PMDA では、試行調査等の実績を基に医療情報データベースを活用した分析結果と副作用自発報告の分析結果を組み合わせ安全対策措置等の根拠とする等による安全対策業務への本格利用を目指す。また、製薬企業の調査における情報取得の早期性、医療現場及び製薬企業の実施負担の妥当性、科学的合理的な医薬品リスク管理計画（RMP）の作成の実現に本データベースが貢献することが期待される。

（３）利活用の方向性からみた現状と課題等
事業レビュー評価：

- ・利活用の方向性から見た現状と課題などに