

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

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

----- 88

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)

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（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**

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箋の全件情報を基に、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。米国では同様の危機により平成 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。

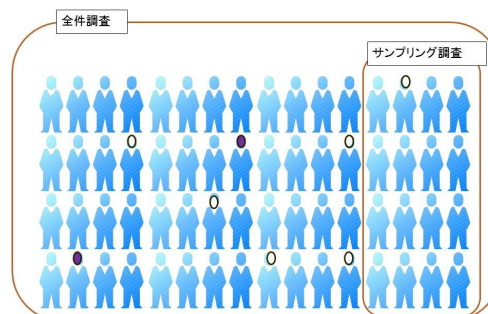


図1 受動サーベイランス、サンプリングサーベイランスの限界と全件調査（あるいは能動的サーベイランス）の必要性

● = 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。

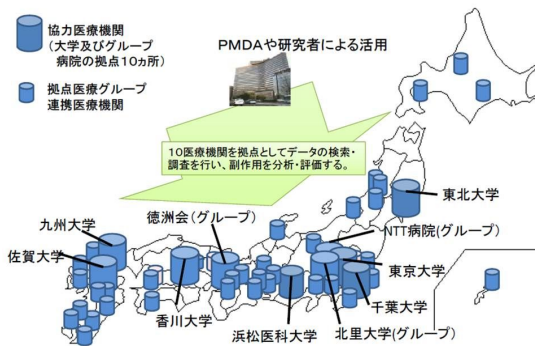


図2 平成23年度に決定したMID-NET事業における10の協力医療機関（グループ）（PMDA資料から引用）

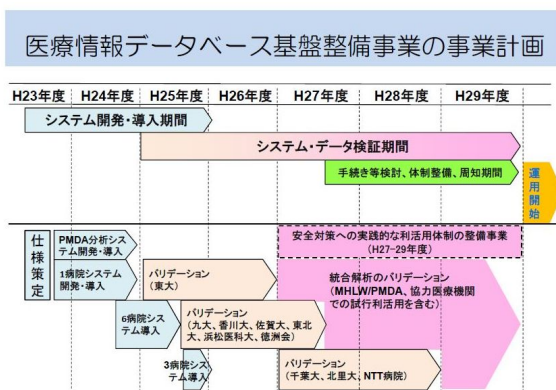


図3 MID-NET事業の今後の事業計画（平成26年度全国薬務関係主管課長会議 安全対策課（説明資料編）より引用）

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）。

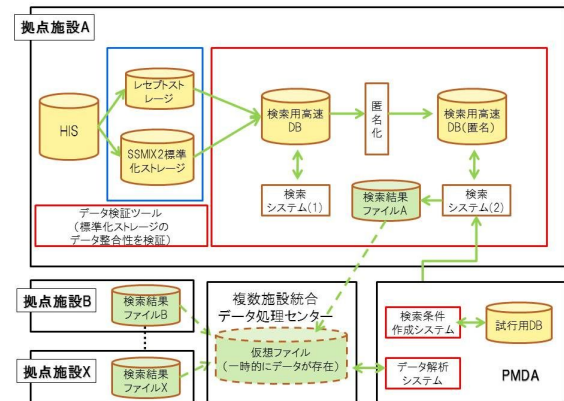


図4 MID-NETシステムの概要。PMDAから検索要求が検索システム（2）へ出され、検索結果ファイルが、各拠点担当者の許可により送信される（文献9より引用）

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充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ることが期待される。

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 か所）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。さもないと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・普及につながる事等がある。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

についての外部有識者のコメントがあった。

あり方検討会結果：

本事業におけるデータの標準化は非常に重要であり、これまでの経験を踏まえて、効率的に実施できるよう検討を進める必要がある。また、システムを導入した医療機関より順次、データチェック、マッピング、バリデーション、特性評価等を実施する必要があるが、その作業には人手・時間を要するため、これらの作業を実施するための人員の配置、一定の時間をかけた人材の育成及び作業の実施のための予算の獲得が必要である。

（４）本事業の実績の提示について

事業レビュー評価：

・国民への周知も含めた、本事業の実績の提示の必要性等について外部有識者のコメントが有った。

あり方検討会結果：

本事業を推進していくためには、試行期間における利活用の具体的事例を提示し、医薬品等の安全対策に本データベースを活用することの意義・メリットを示していくことが必須である。患者及び医療関係者等を含めて広く国民に対して、本事業の意義とともに利活用の実績を情報公開し還元することによって、更なる理解・協力を得ることやデータベースを活用した薬剤疫学研究の発展にもつながる。

【本事業の運営等のあり方について】

（１）PMDA 及び医療機関における運用に係る体制・環境整備

事業レビュー評価：

・本事業の運営等のあり方についての外部有

識者のコメントあり。

あり方検討会結果：

本事業の推進には、PMDA 及び協力医療機関等におけるシステム・データの維持・管理及び利活用に必要な人材の確保・育成、体制整備が必要である。

（２）費用負担のあり方について

事業レビュー評価：

・PMDA の費用は、利用者負担で考えるべきである。

・製薬メーカーの自己負担の余地もあり、国費投入ありきというのは疑問。（見直し後に）外国の事例も参考にしながら、民間資金（受益者負担）の導入も踏まえた国費の投入方法を検討すべき。

あり方検討会結果：

本事業の推進には、システム構築・維持及び利用体制の確立にかかる費用及び人員の確保が課題であり前提となる。本格運用後も、安全対策における実践的な利活用のためシステム基盤を維持する必要がある、一定程度、国費や安全対策拠出金が必要になることは明らかである。本格運用後の運営に必要な費用・人員等の精査とともに、本事業の目的に照らして、国費、安全対策拠出金、並びに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。

【あり方検討会の提言の取りまとめ】。

（１）従来の副作用等報告制度では困難であった副作用の発生頻度や原疾患等の患者背景の分析等の定量的な評価、また低頻度であるが重大な影響を与えるようなリスクの迅速な検

出等を可能とする新たな仕組みとして、医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策の向上を図るため、産学官連携の下、平成 28 年度以降の本格運用に向けて、10 拠点における基盤整備を進めるべきである。

(2) 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る。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 1,000 万人規模のデータベースの整備を目指し、データベースの量及び質の向上を図り、地域連携等も視野に入れ、更なる充実に努めるべきである。

(3) 本格運用に向けて試行期間における 10 拠点の医療情報データベースの品質管理・整備・維持及び安全対策への実践的な利活用を可能とする体制整備に必要な予算・人員の確保が必要である。

(4) 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、研究者・製薬企業等を含めた本格運用後における利活用のルール等を整備する必要がある。

(5) 本格運用開始後の運営に必要な費用・人員等の精査とともに、本事業の目的に照らして、国費、安全対策拠出金、並びに利用者負担も含めた費用負担の枠組み構築に向けて、引き続き検討が必要である。

(6) 医療情報データベースの利活用の推進に向けて、短期的には、医療情報データベースの整備及びデータを活用して薬剤疫学研究等を行う人材の確保・育成が必要である。さら

に中長期的には、社会的な合意や法整備等の必要な環境が整備され、各種のデータベース間の情報連携が技術的にも可能となった際に情報の長期追跡性・正確性等の向上を図った形で横断的な利活用の推進及び体制整備に向けて、引き続き検討が必要である。

(7) 今後の拠点病院の拡充に当たっては、既存の基盤を活用したコンパクトなシステム導入やデータの標準化等を図ることにより、医療情報の基盤整備・普及を効率化することが重要である。

このように、事業レビュー評価に関しては、あり方検討会で十分な検討をおこなったものの、今後も国民からの注目が高い事業であり、常に適正かつ効率の良い事業計画が求められていることを事業に関わるものは認識しておく必要がある。

1-7 臨床検査項目分類コード JLAB10 について

2008 年から HELICS 協議会の承認規格を厚生労働省の保健医療情報標準化会議が追承認することにより、厚生労働省標準規格とすることとなったが、現在までに、表 1 の 12 規格が承認されている¹⁰⁾。この中で JLAB10 は、HS012 の JAHIS（保健医療福祉情報システム工業会）臨床検査データ交換規約の検査要求、検査結果の項目として使われている。その他、JLAB10 は、年間 2440 万人（平成 24 年度）が受診している特定健康診査の検査項目として採用されている。

表 1 厚生労働省・保健医療情報標準化会議

による「厚生労働省標準規格」リスト（平成27年3月現在、HELICS 協議会HP、「医療情報標準化指針」一覧¹⁰⁾より）

HS001 医薬品 HOT コードマスタ
HS005 ICD10 対応標準病名マスタ
HS007 患者診療情報提供書及び電子診療データ、提供書（患者への情報提供）
HS008 診療情報提供書（電子紹介状）
HS009 IHE 統合プロファイル「可搬型医用画像」およびその運用指針
HS010 保健医療情報－医療波形フォーマット－第92001部：符号化規則
HS011 医療におけるデジタル画像と通信（DICOM）
HS012 JAHIS 臨床検査データ交換規約
HS013 標準歯科病名マスタ
HS014 臨床検査マスタ
HS016 JAHIS 放射線データ交換規約
HS017 HIS, RIS, PACS, モダリティ間予約、会計、照射録情報連携 指針（JJ1017 指針）
HS022 JAHIS 処方データ交換規約
HS023 地域医療連携における情報連携基盤技術仕様

MID-NET 事業のデータ源の一つとして SS-MIX2 標準化ストレージが採用されたが、これは JLAC10 を使用することが前提とされ、MID-NET 事業でも JLAC10 が用いられることとなった。

一方で、MID-NET 事業における能動的サーベイランスの副作用検知は、医薬品の投与前後の臨床検査値などの変化により副作用を

検出することであるが、各施設の検査試薬、測定機器の差などによる測定値のばらつきが課題となりうる。各医療施設が全ての検査項目において JLAC10 の正確な附番を一定のルール通りに行うことが出来ていればその問題は回避されるのだが、予備調査において附番の不備や不明瞭なルールによる附番の困難が多くみられた。

そこで、平成23年～24年に医療情報データベース基盤整備事業の枠外協力の形で、同事業参加病院の一部や関連する学会が臨時の臨床検査値共用化委員会（九州大学・康東天委員長）を組織し、6病院（グループ）の JLAC10 附番の状況調査および整備を行った。6病院とは、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、北里大学・北里研究所附属病院である。

検討の結果は各論で詳細に述べられているが、6病院の検査項目1083項目の共有化（施設を越えたデータ比較ができること）の可能な項目を抽出したところ、

- ① そのままデータ共有化が可能な項目
107項目（10%）
- ② 現在のルールでコードを修正することで
データ共有が可能な項目
71項目（7%）
- ③ コードを再設定するなど標準化が必要な項目
905項目（83%）

であることが判明した。つまり、各医療施設のコード附番の不正確性や、多くのローカルルールに加えて、JLAC10 自体のルールの不

明確性が見いだされ、データを共用化するためには、JLAC10 の整備が必要なことが明らかとなった。また、現状では試薬や測定機器の違いがあるために、臨床検査の正常範囲や標準検体の臨床検査値などにも各施設で大きな違いがあることが判明した。

プロジェクト参加以外の大多数の施設の JLAC10 の整合性や今後の共用化の問題、および毎年出てくる新しい検査法にどう対応するか、などは MID-NET 事業の範囲に限らず、地域医療連携や治験などに関する日本全体での課題であり、JLAC10 を恒常的に維持管理できる組織が必要であることが考えられ、平成 25 年度から「臨床検査項目標準マスタ運用協議会」を発足した。日本臨床検査医学会と日本医療情報学会が主体となり、MEDIS-DC、日本臨床検査標準協議会、JAHIS、日本臨床検査薬協会、日本衛生検査所協会などが参加し、以下の事項を検討している。

表 2 臨床検査項目標準マスタ運用協議会による検討項目

- 課題の整理、優先順位の設定
 - ✓ JLAC10 を的確に定義するためには、臨床検査に関する専門知識が必要
 - ✓ JLAC10 により定義できない臨床検査項目が存在。特に、生理学的検査、病理学的検査、微生物学的検査分野で定義が困難な項目がある
 - ✓ マッピング作業が正しいかどうかを確認する方法がない
 - ✓ 診療行為コード：JLAC10=1:n と

なっているため、診療報酬請求情報との関連付けの難易度が高い

- ✓ LOINC (HL7 対応国際規格) との対応テーブルが未策定 など
- コーディング原理の再構築 (JLAC11 への発展)
- 臨床検査項目標準マスタの設定・メンテナンス等の運用体制の整備、各団体の連携

1-8 Big Data事業としての展開

「Big Data」という言葉が使われ始めて、実はまだ日は浅い。2007 年頃から使われ始めたが、平成 24 年 3 月に米国オバマ大統領が「Big Data Research and Development Initiative」を始動し、2 億ドルの拠出を約束したことにより世に広まった概念である¹¹⁾。急激に社会に蓄積し始めた大量のデジタルデータを活用して、安全保障、自然災害対策等、様々な活用することを目的とする。日本も同年 7 月に「日本再生戦略」にて、ビッグデータによる約 10 兆円規模の関連市場の創出を目標に掲げた¹²⁾。

「Big Data」とは「従来の方法では処理・解析が困難なほどの大規模で複雑な蓄積データ」とされる¹³⁾。ビッグデータの特徴は「5 つの V」、つまり(1) Volume (容量)、(2) Velocity (更新頻度)、(3) Variety (多様性)、(4) Veracity (正確性)、(5) Value (価値) で表わされる。保健医療情報において Big Data を特に意思決定に用いるとすれば、根拠のある疫学データ化することが求められるが、その

場合には特に(4)Veracity（正確性）が重要である。その意味でも、MID-NET 事業では、1-6 の課題で示した「臨床検査項目分類コード JLAB10 について」と「業務用データベースからの移行データの品質と改善」は大変重要である。いくら情報量（Volume）を増やしたところで信頼性の高い結果は得られない。Big Data は正確性（Veracity）を追求することにより本当の(5)Value が生じるのである。

MID-NET 事業では SS-MIX 標準ストレージを各医療施設 HIS からのデータソースの一つとして採用した。平成 24 年度に SS-MIX2 へバージョンアップしたこの規格は、種々の標準的規約が集約されている。つまり、MEDIS-DC 標準病名マスタ、JLAB10、医薬品 HOT コードなどを用い、HL7v2.5 でデータを交換することにより、今後の地域医療連携システムや臨床研究（治験含む）などの標準的データベースとなることが期待されている。国立大学病院の医療情報の災害時バックアップを平成 26 年度から開始した GEMINI 事業でも SS-MIX2 標準化ストレージが採用され、現在は全国立大学病院 42 大学 45 病院全てが実装している。これらを含めて、既に 358 の医療機関で SS-MIX 標準ストレージが実装され、標準病名、処方、検査結果が使える状態である（平成 26 年 6 月調査）。

平成 24 年 11 月には、日本薬剤疫学会、日本臨床薬理学会、日本医療情報学会、日本製薬団体連合会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会、日本臨床試験研究会の 7 団体の共同提案として「SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推

進に関する提言」がなされ、MID-NET 事業のみならず、製造販売後の調査・臨床研究には広く SS-MIX 標準ストレージを活用する方向に進んでいる¹⁴⁾。

平成 25 年度の MID-NET 事業のバリデーション事業によって、病院情報システムから SS-MIX2 標準化ストレージを介した MID-NET システムへ移行されたデータを調査したところ、実際の医療行為を反映する病院情報システムのデータとの齟齬が見出された。原因はプログラムエラーから、病院の運用に起因するものまで様々であったが、これらを稼働前に徹底的な調査により把握し、修正しておくことは、MID-NET 事業の解析に供するデータを「疫学データ」として考えるために大変重要であることは認識しておく必要がある。

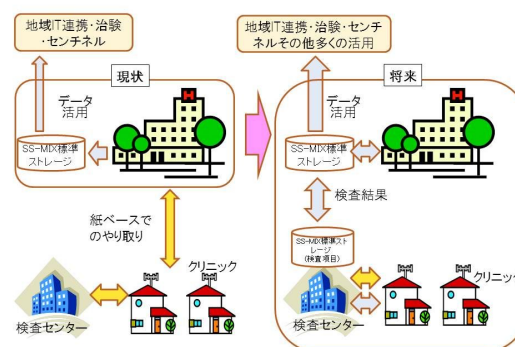


図5 検査センターに SS-MIX2 標準ストレージ設置した活用の例（文献 9 より引用）

述べてきたように大規模・中規模病院の医療情報は SS-MIX 標準ストレージを核に集約化される道筋が出来つつある。しかしその一方で、クリニックの情報の SS-MIX 標準ストレージへの集約はクリニック毎の対応は困難

である。そこでクリニックの検査結果を集約している各地の検査センターが注目されている。今後はこれらの検査センターそれぞれが患者基本情報と検査項目のみによる SS-MIX 標準ストレージを構築することによって、医療施設間で異なるシステムに実装されているデータを連携したり、合わせて蓄積したり、比較・解析することが現実的なものになることが期待される（図5）。しかし、これらの実現や活用の上でも、2-6 の課題の「臨床検査項目分類コード JLAC10 について」と「業務用データベースからの移行データの品質と改善」は大変重要であることは言うまでもない。

MID-NET 事業は、そのデータ量、更新頻度、多様性、正確性からは十分に価値の高い Big Data といえるであろうが、その視点に立った場合に、医薬品等の安全対策の向上を目的として構築した本プロジェクトのシステムには新たな副次的成果が期待されてくる。例えば、「医薬品の副作用」は、一般的には有害事象を指すことが多いが、MID-NET システムを用いれば、思いもかけない良い効果を見出す可能性もある。さらには、医薬品の関連性に限定せずに、疾病間の新たな関連や、疾病のリスクに関連する新たな患者背景などが発見されるかもしれない。ようやく医療の情報化は、「導入」という第一幕目から「活用」という第二幕目に移ろうとしている。

1-9 今後の発展と留意点（総論まとめ）

データベースを活用した疫学研究は、確かに欧米に後れを取った感があるが、日本における正確な標準的なレセプト記載、オーダエ

ントリシステムの導入、SS-MIX 標準ストレージの設置などは、世界に類を見ない精巧さで急激にデータを蓄積している。さらに MID-NET のバリデーション事業では、データ品質管理活動によってデータ精度を増すことにより、医療ビッグデータとしての価値を高めつつある。今や MID-NET 事業はナショナルデータベース事業と双璧を成して日本の医療ビッグデータ発展の起爆事業となり、また同時に基盤的事業となることが期待されている。試行運用、平成 30 年の第三者運用開始を経て、1000 万人を目標に精緻なデータベースに育てることが発展の鍵となるであろう。

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での外部有識者の「事業全体の抜本的改善」という厳しい評価を受けて平成 25 年 12 月から 5 回に渡って行わ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¹⁵⁾の報告書の「おわりに」においては、「厚生労働省及び PMDA においては、本事業が本来の事業目的と合致し、真に予算の効率的な執行、効果的な支出となっているかなど常に留意して実施することが重要である。その上で、本報告書の内容を十分に踏まえて、引き続き検討を行い、本事業に参加する協力医療機関を中心とした医療関係者、研究者、関係団体等の関係者との連携を図り、医療情報データベースを活用した医薬品等の安全対策を推進するとともに、医療情報等の電子化と活用推進のため、データやシステムの標準化を含めた更なる基盤整備に資する事業として発展していくことを強く期待する。」と記載されている。

つまり、常に国民の厳しい目にさらされながら、本来の事業目的を効率的・効果的に遂行することが強く求められていることを決して忘れてはならない。その上で、「医療情報等の電子化と活用推進のため、データやシステムの標準化を含めた更なる基盤整備に資する事業として発展」させなければならない。

MID-NET 事業により、標準化が推進され、情報利活用の環境が整備され、情報連携が地域医療や臨床研究などへも拡大し、さらにそれらの成果が価値を生むことが証明され、次々と連鎖的に可能性が広がること、そしてそれらの基盤に精度の高い MID-NET 事業が存在し続けることを心より期待している。

参考文献

- 1) 藤田利治. 副作用評価におけるシグナル検出 薬剤疫学 14(1): 27-36, 2009
- 2) 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf>
- 3) 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（日本のセンチネル・プロジェクト）厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub-att/2r9852000000mlwj.pdf>
- 4) JAPIC 医療用・一般用医薬品集インストール版 財団法人日本医薬情報センター 2007 年
- 5) FDA's sentinel initiative U.S. Food and Drug Administration
<http://www.fda.gov/safety/FDAsSentinelInitiative/ucm2007250.htm>
- 6) MIHARI Project -Medical Information for Risk Assessment Initiative について、医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0006.html>
- 7) 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の設置について、厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001eq0n.html>
- 8) 医療情報データベース基盤整備事業推進検討会資料、厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000029088.html>
- 9) 中島 直樹. 日本のセンチネル・プロジェクトにおける臨床検査の貢献 臨床病理 61(6): 501-510, 2013
- 10) 「医療情報標準化指針」一覧 HELICS 協議会
<http://helics.umin.ac.jp/helicsStdList.html>
- 11) Obama Administration Unveils “Big Data” Initiative Announces \$200 Million in New R&D Investments, Office of Science and Technology Policy Executive Office of the President 2012 年
http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/big_data_press_release_final_2.pdf
- 12) 「日本再生戦略」について; 平成 24 年 7 年 31 日閣議決定、内閣官房 2012 年
http://www.cas.go.jp/jp/tpp/pdf/2012/2/10.20120918_5.pdf

- 13) Snijders C, Matzat U, Reips U-D; “Big Data” Big gaps of knowledge in the field of Internet”. International Journal of Internet Science 7: 1–5, 2012.
- 14) 大津洋、大橋靖雄：「SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言」について 薬理と治療 41(suppl 1): 5025 -5029, 2013
- 15) 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報告書
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000049604.html>

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）

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

研究目的： MID-NET システム導入に際して、佐賀大学医学部附属病院（以降、当院）を中心に、これまで発生した標準化作業における問題点を踏まえ、医療機関における標準化作業の手順や課題を明らかにする。

研究方法： 本研究では、（1）データの乖離状況の把握のため、MID-NET の DS と HIS とのデータバリデーションの実施、（2）データ乖離を抑止する工程の分類、（3）（2）で分類された各工程における課題の検討、の 3 つを実施した。

結果：（1）MID-NET の DS からのデータが HIS にどの程度が含まれるかの視点では、抗生物質抗癌剤が 99.8%、アミノグリコシド系抗菌薬が 100.0%であった。逆に HIS からのデータが MID-NET の DS にどの程度が含まれているかの視点では、抗生物質抗癌剤が 91.0%、アミノグリコシド系抗菌薬が 97.0%であった。MID-NET の DS にデータが不足する理由としては、HIS や MID-NET いずれかのシステム的な問題、あるいは複合的な理由からデータが抽出されなかったことが要因と推察された。（2）1. HIS→SS-MIX2 ストレージの間、2. SS-MIX2 ストレージ→DS の間、3. DS→抽出スクリプトの間の 3 工程において、データの乖離が発生する可能性があった。（3）当院での事例と照らし合わせ、1. においては、HIS 製造上の障害の存在、HIS カスタマイズによる前提条件の変更、各導入施設で違うマスタ内容に合わせるための設定ファイル等の条件ミス、アドホックな動作環境・状況による一時的なプログラムの実行停止による出力ミスの可能性が課題として挙げられた。2. では、1 の問題に加え、ベンダーにより SS-MIX2 ストレージの仕様上の解釈相違による出力ミスの可能性を考えた。3. においては、設定ミス等、標準コードとの突合表に不備が生じる可能性が課題として追加された。

まとめ： 複数の医療機関で標準化コードを比較するために、HIS と SS-MIX2 ストレージとのデータバリデーションが重要である。抽出においては用語の定義を明確にし、検索においては、概念を定義すべき項目をさらに整理する必要がある。次年度はこうした検証に加え、複数の施設での標準化の結果を比較検討し、標準化自体の問題点を把握し整理する。

A. 研究目的

現在、医療情報の電子化は電子カルテの普及や SS-MIX/2 の広まりから、急速にデータ量が増え、また利活用する環境が揃いつつある。また PHR やウェアブルウェアの進化から様々なパーソナルなヘルスケア情報が増えつつある。さらにはゲノム情報など個別化医療を目指して医療情報との連動など様々な取り組みがなされている。

本邦ではこうした時代背景の中、医療情報データベース基盤整備事業（以降、MID-NET）を進めており、電子化された医療情報を基に、薬剤疫学的手法によりデータを抽出・分析し、医薬品等のリスクやベネフィットの評価を行うなど、安全対策に活用するため、厚生労働省と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以降「PMDA」）において、10 の拠点となる医療機関等にデータベースを構築している。また PMDA に情報分析システムを設置し、1,000 万人規模の情報収集を目指して、平成 23 年度より 5 年計画で整備を進めているところである。

しかしながら、平成 26 年度では 10 拠点の患者データとして 300 万人程度のデータ集積が見込まれるとの想定の下、目標の 1000 万人とは乖離した状態にある。そこで今後は自主的な参加を含め、多くの医療機関の参加によるその拡充が必要と思われるが、その参加には医療情報の標準化が必須であり、各施設で実施する必要がある。

本分担研究では、こうした参加する医療機関における情報提供や標準化作業において、どのような課題と手順が必要であり、また潜在的な課題があるかを明らかにする。本年度は拠点病院である佐賀大学医学部附属病院（以降、当院）を中心に、これまで発生した標準化作業における問題点を明らかにすることとする。

B. 研究方法

当院は MID-NET 拠点病院のひとつであり、2012 年度に、薬剤と病名、臨床検査において標準化作業を実施している。ここでいう標準化作業とは、当院独自の院内コードを標準化コードとマッチングさせる突合作業であり、薬剤では HOT コード、病名においては MEDIS の標準病名、ICD10 コード、臨床検査においては JLAC10 コードを標準化コードとして採用している。薬剤や病名は当院の電子カルテや部門システムにあるマスタから多くは自動的に標準化作業が可能であったが、臨床検査はほぼ人による標準化コーディング作業が必要であった。

本年度の研究方法は、こうした標準化作業を実施し構築された MID-NET システムとの比較として、(1)当院のデータを抽出しその正確性を調査し、その乖離状況を把握するためのスクリーニング調査を行う。またその結果から(2)データが乖離する可能性を、実際にシステム上のデータの流れに合わせて、チェックすべき工程に分類する。(3)分類された工程において、過去に実際に

起きた適応事例を調査し課題を整理する。

(1)当院のデータと MID-NET データの比較と正確性の調査（以下データバリデーション）

2013 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日の間の抗生物質抗癌剤（注射剤）と入院処方されたアミノグリコシド系抗菌薬（注射剤）に関するデータを電子カルテ(以降、HIS)から抽出し、同条件で MID-NET からデータを抽出する。2つの抽出結果において実施日と患者 ID、院内の独自コードをキーにして突合し、件数の乖離や値の確認を行う。乖離の大きいものに着目し、HIS もしくは MID-NET のどちらが正しいのかを目視による判断を行う。これら結果から主観的に問題点を整理する。なお HIS からのデータ抽出は DWH(Data Warehouse) を利用し、MID-NET からのデータは院内に設置される MID-NET の Data Base System(以降、DS)から標準機能で実装される抽出スクリプトを利用する。

(2)データ乖離を抑止する工程の分類

HIS から MID-NET の DS にデータがストアされる流れと、MID-NET の DS からデータをダウンロードする流れを整理し、(1)の結果と合わせて効率的な乖離抑止ポイントを定義する。また定義されたポイントによる工程の分類を行う。

(3)各工程における課題

(2)で整理された工程において(1)の調査

結果と、過去の同様なケーストラブルを調査し、それらをもとに課題を整理する。

C. 研究結果

(1)データバリデーション(当院のデータと MID-NET データの比較と正確性)

MID-NET の DS からのデータが HIS にどの程度が含まれるかの視点では、抗生物質抗癌剤が 99.8%、アミノグリコシド系抗菌薬が 100.0%であった。逆に HIS からのデータが MID-NET の DS にどの程度が含まれているかの視点では、抗生物質抗癌剤が 91.0%、アミノグリコシド系抗菌薬が 97.0%であった。また HIS 側に多いデータは電子カルテを目視した結果、実際に処方(投与)がされていることが確認できた。

MID-NET の DS にデータが不足する理由としては、推測であるが日付による論理モデルによる問題、HIS 側のアップロード機能のシステム的な問題、MID-NET 側のデータストア機能のシステム的な問題、MID-NET 側のデータ抽出機能のシステム的な問題のいずれか、もしくは複合的な理由からデータが抽出されなかったことが考えられる。

MID-NET の DS にデータが多く、HIS 側のデータが不足する理由としては、HIS 側のデータ抽出における作業的な問題か、DWH システムの問題。もしくは MID-NET 側で取り消し処理等が合わず、不正なレコードが残ってしまうことが考えられる。しかしながら、今回の簡易的な検証では発生しておらず、推測的な結果で

ある。

ただし注射による実施記録の突合であることから、取り消し等のデータが発生しづらく、臨床検査等のデータを検証することで、後者の事象は発生する可能性がある。

(2) データ乖離を抑止する工程の分類

まずシステム的な流れでは、HIS にある電子医療情報を SS-MIX2 ストレージに出力する。次に SS-MIX2 ストレージからデータが抽出され MID-NET 側のローカルデータベースシステム(DS)にストアされる。この DS から MID-NET システムで生成された抽出命令処理(抽出スクリプト)により、データを抽出する。

これらの流れからデータの乖離が発生する可能性があるポイントは、(a)HIS→SS-MIX2 ストレージの間、(b)SS-MIX2 ストレージ→DS の間、そして(c)DS→抽出スクリプトによるデータ抽出である。どのポイントも 1 つがずれれば正確な抽出結果が得られず、複数で同時に発生する可能性もある。

(3) 各工程における課題

(a) HIS→SS-MIX2 ストレージ

HIS から SS-MIX2 ストレージのデータ出力は通常は HIS ベンダーによる 1 社製の関連性のあるプログラムであることから、一般的にはデータに差が生じることは考えにくい。しかしながら、ソフトウェアであることから(a1)製造上の障害(バグ)が存在しないことは考えづらい。また HIS 側が

カスタマイズしたことによる、(a2)製造時との前提条件が変わることで生じる障害(バグ)が発生することもある。さらに(a3)各導入施設で違うマスタ内容に合わせるための設定ファイル等の条件ミスで、結果が期待したものにならない可能性もある。また(a4)アドホックな動作環境・状況によるプログラムの実行停止が一時的に発生し、正しく出力されない可能性がある。また上記に当てはまらない(a5)その他の理由も検討するべきである。

当院でこれまで発生した事例を当てはめると、(a1)に関してはバージョン・リビジョンアップでの改修などが行われていた。(a2)に関しては製品出荷時には考えづらい特定の項目が出力されていない障害があり、マスタ等の設定に起因しなかったものがこの事例と考える。(a3)に関しては HIS 側の特定の伝票(オーダー)が欠損しそれに関係するデータが出力されない障害があった。(a4)に関しては、連続して 3 か月稼働した後、一日分のデータが欠損する障害事例があった。(a5)に関しては、部門システム側が送信したデータを HIS 側が受け取り、それを SS-MIX2 ストレージに出力する流れで、部門システムが出力するデータの XML が不完全であり、それが起因して SS-MIX2 ストレージに出力されない障害事例があった。

これらから(a1)～(a5)はこの工程において現実的に発生しうる課題として把握すべき対象としてリストアップした。

(b)SS-MIX2 ストレージ→DS

SS-MIX2 ストレージから DS へのデータストアは静的なファイルを媒介にする
が、異なるベンダー間での連動となる。しかしながら、導入時においては計画的にテストがなされることから、一般的にはデータに差が生じることは考えにくい。しかしながら、ソフトウェアであることから(b1)製造上の障害(バグ)が存在しないことは考えづらい。次に考えられるのは SS-MIX2 ストレージ出力プログラムが更新されることで生じる、(b2)導入時との前提条件が変わることで生じる障害(バグ)が発生することも考えられる。さらには(a)と同様に、(b3)設定ファイル等の人的なミスで結果が期待したものにならない可能性もある。また(b4)アドホックな動作環境・状況によるプログラムの実行停止が一時的に発生し、正しく出力されない可能性がある。また SS-MIX2 ストレージは仕様に準拠する形で HIS 側のベンダーが解釈した SS-MIX2 データが出力される。この仕様の解釈が異なるベンダー間で、全てが一致するとは考えづらく、(b5)仕様上の解釈相違により正しく出力されない可能性がある。

しかしながら、当院では(b)に関して発生した事例はユーザレベルでの検証方法がなく、現時点では(b)に挙げる課題点が実際に起きた事例としては適応できなかった。

(c)DS→抽出スクリプト

DS からの抽出は DS 提供ベンダーによるプログラムとなる。導入時においては計

画的にテストがなされることから、一般的にはデータに差が生じることは考えにくい。しかしながら、ソフトウェアであることから(c1)製造上の障害(バグ)が存在しないことは同様に考えづらい。次に抽出時においては条件が意図したものになっているかの問題がある。抽出条件の指定は標準化コードによるものであり、その(c2)標準化コードとの突合表に不備があれば正しい結果が得られない。不備には単なる設定ミスもあれば、システム設計における想定外の事象が発生し、突合表で表現(設定)できないパターンが発生した場合もある。また突合表における設定方法は正しいが、ローカルコード側が追加や変更されることで、突合表に HIS との乖離が発生し正しい結果が得られない可能性がある。さらに抽出には期間など日付を指定することが考えられるが、その(c3)抽出指定日が検索における論理的な意味と一致する必要がある、それに相違があれば正しい抽出は不可能である。

当院でこれまで発生した事例を当てはめると、(c1)においてはバージョン・リビジョンアップでの改修などが行われていた。(c2)においては、突合マスタにおいて人的ミスで他のコードを付与した事例や、同一のローカルコードに対して複数の標準化コードを付与した事例があった。また HIS のマスタが更新されて突合表から漏れた事例や、同一のローカルコードが実際に2つ以上の標準化コードとなる場合があり、システム仕様と乖離する事例もあった。

(c3)においては、病名開始日の概念、検査実施日と材料の採取日などが、抽出スクリプトにおける期間(指定日)と論理的に一致しない事例があった。

D. 考察

データリソースは HIS であることから、DS からの抽出結果は 100%一致するべきである。しかしながら、十分な導入試験をしたにも関わらず、両者の状況を比較検証すると実際には 100%とならない。

MID-NET に参加する場合、複数の施設間で比較検討するために、同じものを(比較して良いものを)抽出するためのコード付与として標準化は必須の作業となる。それは標準化コードと院内の独自コードとを突合させることともいえる。こうした標準化作業を実施すれば、それだけで単純に正しくデータが提供され、抽出できると一般的には考えるべきだが、結果としては乖離する結果となっている。とりわけ、(a)HIS →SS-MIX2 に関しては単一ベンダーであり、正しい出力がされているという概念が強く働く工程である。しかしながら、本工程でも実際は乖離が発生しており、参加する病院はその固定観念を取り除く必要があると考える。

もちろん(a1)の製造上のバグや(a2)の施設の個別性で発生するバグ、(a3)の設定ミスは、導入時のテストで多くは回避でき、また参加病院が増えることで標準化が進みシステム的な熟成により減少できると考えられる。ただし、(a3)では HIS 側のマ

スタが更新されることで SS-MIX2 ストレージに出力する対象データが追加・変更され、その設定を同時に反映させるための運用上のルールをきちんと立てる必要がある。また(a4)のアドホックな理由による障害はログ等の監視で回避するべきであろう。これは数か月後に発生することも考えられ、確認が慢性化しないよう注意する必要がある。(a5)は部門システムが起因するなど、責任の言及と確認が難しい可能性がある。HIS 側にデータが転送される段階で、正しい値や HIS としての動作を確認するだけでなく、書式なども含めて確認するべきである。HIS 側での診療業務においては不都合が生じないデータ書式であっても、SS-MIX2 ストレージに出力するには不都合が発生する場合があります、HIS 側での確認でなく SS-MIX2 ストレージまでの確認を行う必要がある。一旦、単なる書式ミスのあるデータを HIS 側でストアしてしまうと、HIS 上でのリカバリする必要性が低くなり、作業や部門システム側との整合性を保つことも難しくなり、対応に苦慮することも予想される。

(a)の HIS から SS-MIX2 ストレージ間の工程では、こうした理由により標準化作業以前に HIS と SS-MIX2 ストレージにおけるデータバリデーションを入念に計画し、初期導入時だけでなく定期的の実施する必要があるだろう。

(b)SS-MIX2 から DS 間での工程では、MID-NET システムの部分であり、参加する施設においては特段のケアは必要がな

いと考える。しかしながら、(b5)SS-MIX2の仕様解釈の問題があることから、既に参加している施設で実績の少ない HIS ベンダーを採用している場合は、より入念な試験が必要と考える。

(c)DS から抽出スクリプト間での工程では、(c1)のシステムの面は導入時のテストで多くは回避でき、導入事例が増えれば標準化が進み精度が向上すると考える。また(c2)の突合表の不備における問題は、突合表を維持するツール等を作成し、参照整合性やシステム仕様を順守できるような対応で、人的なミスを減らすことで多くは回避できると考える。

本工程で一番の問題になるのは、(c3)における日付等の論理的な意味合い(言葉の定義)の調整と考える。例えば病名(開始)日を例にとれば入力日なのか、医師が診断した日なのか、保険適用された日なのか、患者の申告日なのか、疑い病名が疑いでなくなった場合、疑い病名が付いた日を採用すべきか、確定した日を採用すべきのかなど様々な解釈がある。こうした解釈は医師(入力者)単位で違う場合もあれば、施設単位で違う可能性もある。概念が違う日付をそれぞれ違うフィールドでシステムに登録できれば問題はないが、実際は1つのフィールドに異なる概念日が登録される。そうすると意図した日付の検索を行っ

ているとは言い難くなる。

これはMID-NET側で日付等の用語定義、データ定義を明確にして、HIS 側と調整することで回避するしかないと考える。その為にも参画する施設側では、普段は厳密に意識していない概念を見直し、HIS におけるデータ提供において最適な値が紐づくよう準備する必要があると考える。

D. 結果

初年度は複数の医療機関で標準化コードを比較するにあたり、まず HIS と SS-MIX2 ストレージ間におけるデータバリデーションが重要であることを明らかにした。また抽出においてはその用語の定義を明確にする必要があることを明らかにした。

しかしながら、本結果は当院の事例研究であり、他院においても同様の傾向を示すかを明らかにする必要がある。また検索において概念を定義すべき項目をさらに整理し検証し明らかにする必要がある。次年度はこうした検証を続けながら、複数の施設での標準化の結果を比較検討することで、標準化自体の問題点を把握し整理することとする。

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

増田 智先

九州大学病院薬剤部 教授・薬剤部長

A. 医薬品における標準コードについて：医薬品についての標準マスタは、その粒度により様々な使用目的がある。薬効や成分を表現している「日本標準商品分類コード」(JIS コード)、薬価を規定するコード体系「薬価基準収載コード」(厚生労働省コード)、薬価基準収載コードと同等のコード体系であるが統一名収載品目にも対応した「個別薬剤コード」(YJ コード)、さらに、流通を視点とした「統一商品コード」、「JAN コード」、「GS1-Databar」がある。これまで挙げた標準コードとの対応付けを可能にしたコード体系に「HOT コード」がある。

B. 医療機関における医薬品コードの利用について：医療機関において、標準マスタをそのまま医薬品マスタとして使用するケースと、ローカルコードを付番するケースとが考えられる。後者の場合、薬品マスタの採番方法はそのコード体系による制約と運用による制約を受け、これらの制約によりマスタの寿命が規定される。また、基本は「1 医薬品 1 マスタ」と考えられているが、その原則が外れるケースが多々ある。

C. MID-NET における医薬品コードについて：医療機関における医薬品コードの現状からすると、MID-NET で管理すべき医薬品コードは、いずれかの標準コードに準拠したものである必要があると同時に、コードの有効期間をも加味したものであることが期待される。また、データ抽出スクリプトを作成する際にはコード変遷の履歴をカバーすることに留意し漏れがないようにする必要があり、その一方、データ抽出結果についても、同一薬剤とはカウントされないものが本来であれば同じものでないかという点に留意する必要がある。

担当協力者

高田 敦史 九州大学病院薬剤部

A. 医薬品における標準コードについて

医薬品についての標準マスタは、その粒度によって様々な使用目的がある。

薬効や成分を表現している「日本標準商

品分類コード」(JIS コード)は、同一薬効のものをグループ分けする際に便利であり、薬品情報を判断する際に利用されている。数字 6 桁で構成され、医薬品としての共通部分(87)を除いたコードを「薬効分類コード」とも呼ぶ。様々な薬効をもつ医薬品についても、コード体系上、1 つの薬効

分類としての収録しかできないという側面をもつ。

一方、厚生労働省によって規格化されている「薬価基準収載コード」(厚生労働省コード)は、その名の通り薬価を規定するコード体系である。薬効分類コードに成分、剤形、規格、銘柄などの情報を付与した、数字7桁+英字1桁+数字4桁からなるコード体系であり、これにより薬価を特定することができる。販売会社個々の商品名称に対して薬価を収載している『銘柄別収載』の医薬品については、商品とこのコードは1対1の対応となっている。しかし、成分が同一のものを同一の薬価としている、いわゆる『統一名収載』の医薬品については、このコードをもって個々の医薬品を特定することはできない。

この点を補うためのコード体系が、株式会社医薬情報研究所が規定している「個別薬剤コード」(YJコード)となる。薬価基準収載コードと同等のコード体系であるこのコードは、医薬品と1対1の対応を持つため広範囲に使用されている。

また医薬品流通の現場では、医薬品が特定されてもその包装単位の情報が無いと商品を特定することはできない。この目的で各販売会社により採番されているのが、「統一商品コード」である。これは、販売会社を示すコードから始まる数字9桁からなるコードである。

2015年7月より、医薬品包装への表示が廃止される「JANコード」は、この統一商品コードに『日本(49)』の『医薬品(87)』

を意味する4987を付番したものである。

このJANコードをもとにした「GS1-Databar」では、有効期限やLOT番号といった情報をも付加できるという規格であり、これまでの流通分野のみならず、病院内での医療安全への寄与も期待されている。

これらのコード体系とは異なるものが、一般社団法人医療情報システム開発センター(MEDIS-DC)により定義されている「HOTコード」である。処方用7桁+会社用2桁+調剤用2桁+物流用2桁の計13桁の数字からなるコード体系で、これまであげた標準コードとの対応を考慮されたコードとなっている。7桁までのコードを「HOT7」と呼び、これは「薬価基準収載コード」と1対1に対応している。9桁までのコードは「HOT9」で、これは「個別薬剤コード」と1対1に対応している。13桁全てのコードは「HOT13」とも呼ばれ、「JANコード」と1対1で対応付けられる。

B. 医療機関における医薬品コードの利用について

医療機関において、標準マスタをそのまま医薬品マスタとして使用するケースと、ローカルコードを付番するケースとが考えられる。後者の場合、薬品マスタの採番方法はそのコード体系による制約と運用による制約を受ける。

コード体系については、使用するシステムにより、数字のみ・英数字のみといったキャラクターの制限、桁数の制限、処方・注

射といった使用システムによる制限、規格などの粒度による制限などがある。運用においては、利便性と安全性高める目的で導入される、レジメンやセット機能、ならびに、処方コピー機能などが、コードの変更に追従できるかといったシステム機能の制限である。これらの制限により、マスタの寿命が規定される。

基本は「1 医薬品 1 マスタ」と考えられているが、その原則が外れるケースが多々ある。

抗がん剤のように複数規格の製剤を組み合わせて使用する医薬品の場合、複数規格に当たる部分に「規格マスタ」を持たせる考え方もあり、このときのマスタの数は「1 医薬品 1 マスタ」とは言えなくなる。また、製造会社の変更や販売移管などで、臨床的には同一の医薬品とみなすべきである医薬品に対して、複数の標準コードが付番されるケースもある。

先に挙げた標準コードについても、薬価収載が銘柄別収載から、統一名収載に変更となるケースもあり、これらの場合において、オーダのローカルコードを新たに付番することは、あまり考えられないのが一般的であると思われる。これは、ローカルコードは臨床現場で使用されるためのコードであり運用ベースで考えるためである。これは、診療におけるマスタ粒度の問題であり、物流・診療・医事など各マスタ間の連携といった問題も内包している。

C. MID-NET における医薬品コードにつ

いて

医療機関における医薬品コードの現状からすると、MID-NET で管理すべき医薬品コードは、いずれかの標準コードに準拠したものである必要があると同時に、コードの有効期間をも加味したものであることが期待される。蓄積されるデータについては、その時点でのローカルコードが付番されているのか、標準コード付番されているのかを意識する必要がある。

ローカルコードの付番であった場合、ローカルコードと標準コードとの変換表に有効期間の概念がなければ、正しい標準コードが格納されなくなる危険がある。

また、臨床的に同等と考えられる医薬品を一つのくくりとして捉えるコード体系は現状では考えにくいため、データ抽出スクリプトを作成する際にはコード変遷の履歴をカバーすることに留意し、漏れがないようにする必要がある。

一方、データ抽出結果についても、同一薬剤とはカウントされないものが、本来であれば同じものでないかという点に留意する必要がある。

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

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

研究概要：JLAC10 は、一般社団法人日本臨床検査医学会、臨床検査項目コード委員会が作成・管理を行っている臨床検査項目分類コードであり、医療情報システムや医療機関間の情報交換を円滑に行うために設定された。「分析物コード」により整理分類され、検査材料、測定法等のコードを組み合わせることで、検査項目を表現する。そこで本研究では JLAC10 を運用する上での問題点と現状を整理した。さらに JLAC11 の紹介も行う。

JLAC10 の問題点：コーディングについては、一つの検査項目に複数のコードが存在することや施設内コードとしての使用に難しい点、新規コードの決定が遅いといった問題点がある。新規コードの決定遅延については、迅速化に向けた取り組みがなされているが、JLAC10 の不一致についても大きな問題となっている。

JLAC11：臨床検査項目標準マスタ運用協議会・改善サブ WG および日本臨床検査医学会検査項目コード委員会にて JLAC10 の問題点に対する解決策として検討されている。JLAC 検査名称を新たに設置し、検査項目名コード 12 桁で固定し、測定法（3 桁）と結果単位（2 桁）が付加され 17 桁コードで構成した。これにより採番を容易にし、二重コードや採番間違えの発生を抑える効果がある。測定法は、関連した測定法のみを選択を行えるようにし、JLAC10 の結果識別を結果単位とし、測定法では区別できない検査データの分類を可能とした。問題点は、測定法などの要素を詳細にしたために、メンテナンス労力が増加することが予想される。精度を維持のためにも、コーディングとメンテナンスを適切に行える環境作りが重要である。

マッピングの問題点：各利用者で要素成分コードを組み合わせることが可能だが、出来上がったコードを検証する仕組みがないため、誤った附番が行われたとしてもそのまま利用されている懸念がある。実際に 6 大学病院で採番されたコードを用いてマッピングした結果、データ共有化可能な項目は全体の 10%であった。このように利用者が判断できる基準あるいは標準が存在しないため、今後は、運用事例表やマッピング表を閲覧することで払しょくされるものと期待している。

担当協力者

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

A . JLAC10 (Japanese Laboratory Analysis Code Version 10)の概要

JLAC10 は、一般社団法人日本臨床検査医学会、臨床検査項目コード委員会が作成・管理を行っている臨床検査項目分類コードである。医療情報システムの普及や医療機関同士の情報交換を円滑に行うため、医療情報システムが標準的に使用する検査項目コードとして設定された。検討の発端は 1962 年に遡り、1997 年に第 10 回改訂として公開された。

JLAC10 は、1)分析物コード、2)識別コード、3)材料コード、4)測定法コード)、5)結果識別コードの 5 つの要素区分から構成される。基本的に「分析物コード」により整理分類され、検査材料、測定法等のコードを組み合わせることで、検査項目を表現する。

尚、平成 23 年に（財）医療情報システム開発センター（MEIDS-DC）により、JLAC10 をベースに、生体検査（生理検査項目）に関わるコードの追加や診療行為コードとの関連付けがなされた臨床検査マスタが、保健医療情報分野の標準規格として認めるべき規格として認定されている。その適用領域は下記の通りである。

- ・病院内基幹システムー臨床検査システム間インタフェース
- ・医療機関ー検査センター間インタフェース
- ・医療機関連携システム共通インタフェース
- ・自施設の検査項目コードと JLAC10 コードとの対応表作成支援（表 1）

B. JLAC10 の各要素区分および注意点

JLAC10 の体系を以下に示す。

1)分析物コード

・検査対象物質を所定の細則に基づき、5桁の文字列により分類する。

・1桁目が大分類、2桁目が中分類に対応し、以下3桁で各項目を配列する構造となっている。また、大分類は数字、中分類はアルファベットを用いている。

2)識別コード

・分析物で分類が難しい項目または各分析物に共通の項目を明確に分類識別するため4桁の数値により分類する。数字の範囲で対象を指定している。（例：1400～1499＝ウイルス識別）

3)材料コード

・同一項目における検査材料の別を3桁の数値により分類する。

・生体成分分析のための材料コードⅠ、組織・細胞診・生理機能検査のための材料コードⅡ、その他の材料コードⅢに大別される。

4)測定法コード

・同一項目における測定法の別を3桁の数値により分類する。

5) 結果識別コード(結果報告時にのみ使用)

・一つの検査項目において結果が単独あるいは複数を問わず、結果表現の別を2桁の数値により分類する。「固有コード」と「共通コード」に分けられる。固有コードは、固有の従属関係を示す結果表現をする場合にのみ用い、原則として共通コードで運用を行う。

C. JLAC10 コーディングの問題点

JLAC10 には、多くの問題点が指摘されているが、大きく以下3点にまとめられる。

1. 1つの検査項目名称について複数のコードが生成されてしまう。

1) 二重コードが存在する

2) 採番が困難であるため、誤ったコードを生成してしまう。

2. 施設内コードとしての使用に難しい点がある。

3. 新規コードの決定が遅い。

これらについて、以下に解説をする。

1. 1つの検査項目名称について複数のコードが生成されてしまう。

1) 分析物のセット項目に、二重コードが存在する。

分析物のセット項目は、診療報酬請求に合わせて作成された項目である。従来の分析物コードはそのままとし、新たにセット項目を作成したために、同意項目に対して二つのコードが設定可能となっている。例

えば、試験紙法による尿検査の糖定性検査は「尿一般物質定性半定量検査」(1A990)に結果識別(固有)コードの「糖」(54)を組み合わせた設定と、「糖定性[尿]」(1A020)の単独設定の二通りが存在する。

表2にセット項目の対応一覧表を提示するが、抹消血液一般検査などでも、同意検査項目に対して二つのコードで設定が可能となっている。

2) 採番を困難にしている基本的な要因は、5つの要素から各自で選択するという構造にある。さらに、各要素に選択を困難にする要素が含まれている。

① 分析物・識別コード

分析物コードの持つステータスが一定でないため、検査項目の決定に分析物のみで可能な場合と識別、材料まで含める必要がある項目が混在している。

表3に例を示すが、「蛋白定性[尿]」(1A010)は、分析物「蛋白」、識別「定性」、材料「尿」のステータスを持つ、一方、「HBs」(5F016)は、分析物だけでは検査項目としては意味が不明となる。識別「抗原・抗体、定性・定量」と材料「血清」を合わせることで「蛋白定性[尿]」と同じステータスを持つ項目となる。

また、識別コードには、定性・定量区分、検体識別、CD分類関連コードなど、用途不明な項目が多く、使用することでコードが重複化する要因を含んでいる。

② 材料コード

材料コードは無駄に多いため採番を困難にしている。尿に関する材料コードを表4

に示す。実際の尿検査では、「尿」・「蓄尿」程度の粒度で十分であり、材料コードの多様さがコード重複化の温床となっている。

③測定法コード

測定法コードは、分析物に対して共通コードになっている。しかし、測定法コードは300種類以上ある（表5）。さらに、JLAC10の測定法名と実際に使用している測定法との対応が解りにくく、適切な測定法の選択を困難にしている。また、検査分野により粒度が異なっている点や、検査結果値や基準値の統一性を考慮した分類ではないので、臨床検査データの二次利用に有効でないとの指摘もある。

JSCC 標準化対応法については、2011年に「JSCC 標準化対応法以外」という測定法コードを追加し対応を行った（表6）。それ以前に設定した施設は変更が必要である。現在8項目のJSCC 標準化対応法では、JLAC10 測定法コードの271と272の両方を含むため、採番には注意を要する（表7）。

④結果識別コード

結果識別コードは、固有コードと共通コードという異なる概念の情報を一つのコード体系で運用している。そのため、固有コードを設定すると、共通コードで設定される値型などの情報が欠落してしまう。表8で示すように、「プロトロンビン時間」の結果項目を結果識別（固有）の51～57でセットする。これにより、結果識別（共通）コードがセット不可となり、他の検査項目では得られている値型の情報が欠如

する。

2. 施設内コードとしての使用に難しい点がある。

世代管理や外注検査との区別ができないことが、施設内コードとしての運用を難しくしている。病院等では、試薬や検査機器変更により検査値や基準値が変更となることで、項目コードの変更を行っている。運用しているローカルコードに検査項目の世代管理区分をつけて管理していることが多い。JLAC10には、その区分を表現するコードがなく、測定法によりコードが変更されるため、検査値や基準値に関係なくコードが変更される。もしくは変更したくても出来ないことになる。また、他施設への検査委託（いわゆる外注検査）などでは、同一コードであっても委託先の測定機器の違いなどで検査値が大きく異なる場合がある。現在では、一部の腫瘍マーカーなどで問題となっている。

3. 新規コードの決定が遅い。

JLAC10のメンテナンスはこれまで、診療報酬の改定、保険適用検査項目の追加、利用者からの要望・要請を主なトリガとして行われてきた。このため、新しい検査項目や検査試薬発表のタイミングから遅れた発番がなされていた。この問題に対しては、平成24年度に関係諸団体の協力の下、臨床検査の相互運用性確保や医療情報システムの標準化推進を目的に、臨床検査項目標準マスタ運用協議会が設立された。そ

の中で、運用体制整備 WG が組織され、JLAC10 の付番・公表の迅速化に向けた取り組みがなされている。従来の運用を見直し、MEDIS-DC により、体外診断用医薬品の添付文書を積極的に入手し、JLAC10 コードを付番、公表する方法が採られている。その手順を図 1 に示す。これにより、新規試薬に対する新規発番までの期間が大幅に改善されている。

4. JLAC10 の問題点のまとめ

JLAC10 の問題点をコーディングの点から紹介した。現在、政府機関や国立病院機構などで SS-MIX2 を介した臨床検査データの共有が試みられているが、JLAC10 の不一致が大きな問題となっている。JLAC10 は構造や各要素に問題を抱えているため、検査データ共有および解析に関する問題の解決には大きな労力を必要としている。現在、JLAC10 改善のために、臨床検査項目標準マスタ運用協議会が設置され、大きな見直しが行われている。その一端として、JLAC11 の開発が試みられている。

D. JLAC11 (案) の紹介

JLAC11 は、標準マスタの普及を目的として設立された、臨床検査項目標準マスタ運用協議会・改善サブ WG および日本臨床検査医学会検査項目コード委員会（以下、委員会という）にて JLAC10 の問題点に対する解決策として検討されている。現在、構築途中であるため今回は概要(案)として

提示する。

JLAC11 は、政府の次世代医療 ICT 構想や MID-NET などにおけるデータ統合と 2 次利用に対応できる標準コードとしての使用を最終的な目的としている。

1. JLAC11 の主旨

1)検査項目およびそれに伴う検査結果についての分類を行う。

2)主な用途として、地域連携、データの 2 次利用および検査センター病院間などにおける

デリバリーコードとしての利用を推奨する。医療関連施設の内部システムでの使用は特に推奨しない。

2. JLAC11 の特徴

JLAC 検査名称を新たに設置し、検査項目名コード 12 桁で固定する。これに、測定法（3 桁）と結果単位（2 桁）が付加され 17 桁コードで構成される（図 2）。JLAC 検査名称を設置し 12 桁で固定したことで、採番を容易にし、二重コードや採番間違えの発生を抑える効果がある。測定法は、JLAC 検査名称の固有コードとし、関連した測定法のための選択を行えるようにした。また、JLAC10 の結果識別を結果単位とし、測定法では区別できない検査データの分類を可能とした。

また、依頼コードと報告コードの 2 種類の概念に分けることとし、依頼コードは結果単位を"00"にセットすることで、認識される。

3. JLAC11 の要旨

1) JLAC 検査名称

JLAC 検査名称は、JLAC11 で便宜的に使用する項目名称として新たに設定し、分析物（5桁）、識別（4桁）、材料（3桁）コードを合わせた 12 桁で表意する。用途としては、JLAC11 採番時の「ガイド」、および収集したデータ検索時の「キーワード」として機能する。

2) 分析物コード

先頭をアルファベットとし、JLAC10 と区別する。数列の 1 桁目が大分類、2 桁目が中分類に対応する。

3) 識別コード

分析物の固有コードとする。分野により使い方を指定できる。

分析物のみで分類できない項目指定および JLAC10 の結果識別（固有）の要素を含む。

4) 材料コード

JLAC10 コードから選別した要素とすでに使用されている臨床検査関連の材料コード（JANIS コードなど）を包括し再編成する。表 9 に JLAC 検査名称と分析物、識別、材料コードの具体例を示す。

5) 測定法コード

① JLAC 検査名称（12 桁）に対応した固有コードとする。その構造を図 3 に示す。

② 測定法コードは 3 桁であるが、将来性を考慮し 2 桁運用とする。また、測定法の粒度については、医師会および臨床検査技師会サーベイなどの分類を参考にする。生化学検査及び腫瘍マーカーの代表的な事

例を示す（表 10、11）。

6) 結果単位コード

結果単位をコード化する。他項目との紐付きせず、独立した体系とする。単位ではないが、依頼、判定、単位なしなどにもコードを付番し対応する（表 12）。

7) ユーザー領域を廃止する。

JLAC10 におけるユーザー領域（Z で始まるコード）を廃止する。委員会が設定した 17 桁コードのみを JLAC11 とする。

8) 採番・検索ソフトウェアの開発(案)

JLAC11 では、採番・検索を容易にするために、下記の機能を備えた専用ソフトウェアの開発を予定している。

- ・検査名称をキーワードとして、採番・検索が行える。

- ・検査名称の一部分の入力でも JLAC 検査名称が検索可能な機能を有する。

- ・JLAC 検査名称が選択されると、測定法、単位などは選択された JLAC 検査名称に関連した要素のみが表示される。

- ・すべての要素の選択肢は名称で表示される。

- ・ソフトウェアの配布は、メンテナンスなどの点から、web 環境での使用が望ましい。

4. セット項目の設定（末梢一般血液検査、尿一般検査など）

検査の特性上、まとめられた検査として取り扱われている項目をセット項目とする。

セット項目の親項目を依頼に使用し、その内訳項目は単項目のコードを使用する。

セット項目に関しては、あらかじめパネルを作成し明示しておく。

表 1 3 に末梢一般血液検査の事例を提示した、末梢血液一般検査項目に対し、赤血球数以下血小板までの独立した 8 検査項目をセットする。

5. JLAC11 の具体例（付番コードは仮付番）

JLAC11 の具体例として検査項目の一部を提示する（表 1 4）。

6. 最後に

JLAC11 は、JLAC10 の問題点を改善する目的で検討が開始された。改善のキーワードを、採番の容易さと検査データの確かな分類方法とした。JLAC 検査名称を新設し検査項目を 12 桁でまとめたことで、JLAC10 最大の問題点であった二重コードや採番の困難さが解消されると思われる。測定法に関しては、臨床検査現場でもなじみのある医師会や臨床検査技師会サーベイに準ずる分類とすることで、採番を容易にした。検査データの 2 次利用においても、JLAC10 の測定法分類と比して、詳細かつ検査データ重視の分類となることから利用価値が上がると思われる。結果単位については、現在、白血球数や赤血球数など、各施設ごとにばらばらな単位を使用しているため、収集したデータの解析を困難にしている。項目コードに結果単位が付加されることで、データ解析も容易となると思われる。また、結果単については、現在も

標準コードが存在せず、臨床検査システムにおいても文字表記のみの対応となっている。こうした点からも結果単位の標準コード化が求められている。

問題点は、測定法などの要素を詳細にしたために、メンテナンスにかかる労力が大幅に増加することが予想される。JLAC11 では、時代に合わせた精度を維持するためにも、コーディングとメンテナンスを適切に行える環境作りが重要と考えている。

E. JLAC10 マッピングの現状

2011 年 12 月に医療情報データベース基盤整備事業協力 医療機関 10 施設のうち 6 施設のすべての院内・外注項目に附番した。6 大学は東京大学医学部附属病院、浜松医科大学病院、香川大学医学部附属病院、佐賀大学医学部附属病院、北里大学病院・北里大学東病院、九州大学病院である。

各医療機関附番を測定試薬・測定方法・測定機器・基準範囲・報告単位、院内検査コード（LOCAL コード）等の情報をもとに 1083 項目について各機関の整合性を九大内 WG で調整した。6 大学病院で採番されたコードを用いてマッピングした結果、データ共有化可能な項目は 107 項目、全体の 10%であった。各施設での附番を九大にて再附番、修正により一致した項目は 71 項目（7%）であった。これらを合わせた共有可能な項目は 178/1083（17%）であり、測定方法・基準範囲・単位がほぼ統一している項目については、JLAC10 コードが共通であり、測定値の比較が出来る

ことが判明した。(臨床検査項目標準マスタ運用協議会共用化サブWGでの作業)

臨床検査項目標準マスタ運用協議会標準マスタ再構築WG共用化サブWGでは、サブWGに参加する委員の所属機関に協力をお願いし、検査受託会社や医療機関で実施されている臨床検査項目の中から頻用的に用いられている項目の抽出と、抽出された項目に対するJLAC10コードのマッピング作業を行った。大まかな手順は、データの収集、そしてマッピングという順で行った。データの収集は、各機関で実施している検査項目情報に下表に示すような内容を追加した形で一覧表としての提出を依頼した(表15)。

提出する項目の対象は、実施率99%を網羅する項目とした。また、提出範囲は検体検査項目に絞り、微生物検査や生理検査は除外した。一部の受託会社では動物試料も取り扱っていたが、それについても除外した。提出に際して受託会社複数社より、同一の項目に対して複数のJLAC10コードが付与されているケースがあるとの報告があった。受託先の解釈や都合によりコードが異なることがあり、受託会社として使い分けを行っていたためである。そこで提出するコードは、最も使用対象が多いか一般的と解釈されるコードとした。つまり、受託会社から提出されたJLAC10コードは、受託会社内での「代表的」なコードと言え、医療機関から提出されたJLAC10コードは各施設におけるユニークなコードと解釈できる。

データは10か所(4医療機関、6検査受託業者)より収集することができ、集められたデータ個数は8000個以上となった。マッピングに際しては、提出されたJLAC10コードの分析物コード(5桁)、識別コード(4桁)、材料コード(3桁)の12桁をキーにして照合を進めた。その理由として、各施設での検査名称が異なる可能性があり名称をキーにした整理には問題があると思われたためである。また、一般的に各医療機関でJLAC10コードを検索する場合に、測定法コードの解釈が最もコードがばらつく要因との指摘があったため、キーとするコードとしては不適切と判断していたことも挙げられる。測定法コードがばらつく理由は、附番の際に担当者毎に解釈が異なっていたり、試薬の添付文書にJLAC10の測定法分類と必ずしも合致しない説明がなされていたりしたためである。あるいは、将来的な準備として用意していたコードがかえって混乱を招いたケースや、コードが追加されたことにより新旧コードが混在したことによるケースもあった。(RIA法やEIA法など)

上記作業を経て項目の差異を確認しつつ整理を進め、さらにマッピング対象項目を協力医療機関データの実施頻度95%の項目に絞り込みを行い、最終成果物を運用事例表として一覧にまとめた。運用事例表の掲載内容は、2014年3月の公開時点で掲載項目数はJLAC10コード12桁で144項目、データ行数は1674行となった。この時に運用事例表に網羅された項目は、デ

ータ提供協力をした4医療機関での実施頻度上位97%内の項目が含まれ、一般的に医療機関で実施される検査項目の大多数を網羅していると思われる。運用事例表自体は、その後内容の見直しなどを重ねて現在3回目の更新内容を公開している。

(資料 XX: JLAC10 運用事例。臨床検査項目標準マスタ運用協議会ホームページ資料「運用事例表」より引用。JLAC10 コードは成分に分割。

参照先 運用協議会ホームページ

https://center3.umin.ac.jp/umin-wiki/pw_kmuk_pub/)。

F. マッピング時の注意

JLAC10 の運用は、依頼時は結果識別を除く15桁、結果返信時は17桁という基本ルールがあり、マッピングの際にはどこまでを対象とするかも考慮することが必要である。依頼データの受け渡しのみの目的では、変動要因となる成分が1つ減ることで作業も容易となり、結果項目が除外されることで作業対象項目も大幅に削減できる。

実際のマッピング作業ではキーとなる成分を決めることが重要だが、JLAC10 については各成分に利用者毎に変動する要因を含んでおり、最終的には手作業による確認が必要となる。こうした変動傾向は、測定法、結果識別、材料において強く認められる。検査種別としては感染症検査やウイルス検査分野でコード表記の差異が認められた。尿沈渣項目や血液像項目では独

自コードの使用による収集データ間の乖離が多く認められた。

今回の運用事例表に関する作業では、分析物+識別+材料をキー成分として抽出することで測定法と結果識別の揺れを除外した。17桁での比較に際しては、測定法や結果識別を補完する情報として分析装置情報や試薬情報を利用することでマッピングを進めた。つまり、現状の JLAC10 コードを単純比較するだけではマッピング作業に困難が伴うと言え、何らかの附属情報を得る事がマッピング作業を円滑に進めるコツとも言える。

G. マッピングの問題点と現状

JLAC10 コードは、各利用者（医療機関や検査受託会社など）が要素成分コードを組み合わせて用いることが可能である。しかし、出来上がったコードを検証する仕組みがなく、誤ったコード附番が行われたとしてもそのまま利用されている懸念がある。また、適切なコードが見つからなかった場合には独自コードを設定して利用することも可能とされている。独自コードについては JLAC10 の運用開始以後にルール付け（先頭文字「Z」の使用）がなされたが、それ以前は空き番号を使用したり利用者独自のルール（ローカルコードの一部を使用）であったりと、データ比較の際に混乱を招く大きな一因ともなっている。データ収集の際に、独自コードかどうかの識別も合わせて収集する工夫も必要である。

運用事例表の整備の過程で他の一覧と

の照合を行ったが、前述の項目や分野での乖離が顕著であった。中には単純な附番間違いや解釈の違いに基づく際によるものもあったが、多くの乖離点の照合には担当者間で直接確認し合うことが必要となり、単純なデータ照合だけで済まされない状況にある。

コード附番時に利用者毎に差異が発生する要因をいくつか示したが、最大の要因はこれまで JLAC10 を利用しようとする者に対して基準あるいは標準と言えるものが存在しなかったことではないだろうか。かつては一般財団法人医療情報システム開発センター (MEDIS-DC) より運用コード表が公開されていたが、掲載項目の実運用に対する網羅性も低く利用者が参照しても選択に難渋することがあった。今後は、運用事例表や運用事例表と比較対照し相違点が明確となったマッピング表を閲覧することでこうした懸念も払しょくされるものと期待している。

H. 臨床検査における単位について

臨床検査の報告には表 1 6 に示すような多種多様な単位が存在している。JLAC10 の要素には単位の要素はなく、たとえコードが同じであっても mg/dL 報告している施設のデータと mg/L で報告している施設ではデータに 10 倍の差が生じる。この事はデータの 2 次利用においては大きな問題である。

1) 国際単位

医学・医療データに共通性と互換性をも

たせるためにも何らかのルールにより基準化、統一化することが望まれる。将来へ向って共通的に使用できる統一化された計量単位、つまり測定単位としての SI 単位の導入も大きな課題である (表 1 7、1 8、1 9、2 0)。

LOINC の単位表と SI 単位を見比べると SI 単位系の表記が理想ではあるが、臨床検査の現況に鑑みると g や mol で表現できる項目は少なく、日常検査で頻用している抗原抗体反応を原理とする測定法等は結果を SI 表記することができない現況がある。

2) 単位に対する対応策

臨床検査の結果表記に用いられる単位の種類は多様ではあるが、一つの分析物の単位表記は限られており、多くても 10 種に満たない。JLAC10 の要素には単位はない。各施設から単位のデータも集め、定量値の場合の医療機関独自コードの単位から統一単位へ変換することが必要になると思われる。

I. MID-NET へのデータ提供のために

JLAC10 運用事例は医療機関データの実施頻度 95% の項目に絞り込みを行った項目の JLAC10 コード事例を表記している。ほとんどの医療機関で採番の際に参考になることと思われる (参考資料 04)。

表1 JLAC10 コード

JLAC10 17桁コード		
3A010000002327101		
	名称	コード
分析物コード (5桁)	総蛋白	3A010
識別コード (4桁)	—	0000
材料コード (3桁)	血清	023
測定法コード (3桁)	可視吸光光度法	271
結果識別コード (2桁)	定量値	01

表2 セットコードによる二重コード

分析物セットコードと個別コードの対応表					* 空白は個別コードでの欠損項目	
セットコード		分析物	識別	固有	分析物	個別コード対応
1A990000001920	尿一般物質定性半定量検査	1A990	0000	00	尿一般物質定性半定量検査	
		1A990	0000	51	比重	1A030 比重[尿]
		1A990	0000	52	pH	1A035 pH[尿]
		1A990	0000	53	蛋白	1A010 蛋白定性[尿]
		1A990	0000	54	糖	1A020 糖定性[尿]
		1A990	0000	55	ウロビリノーゲン	1A040 ウロビリノーゲン定性[尿]
		1A990	0000	56	ウロビリリン	1A050 ウロビリリン定性[尿]
		1A990	0000	57	ビリルビン	1A055 ビリルビン定性[尿]
		1A990	0000	58	ケトン体	1A060 ケトン体定性[尿]
		1A990	0000	59	潜血	1A100 潜血反応[尿]
		1A990	0000	60	細菌(試験紙法)	1A210 細菌検査(「C還元能」)
		1A990	0000	61	食塩	1A085 食塩検査[尿]
		1A990	0000	62	白血球数(試験紙法)	1A075 白血球検査(試験紙)[尿]
		1A990	0000	63	アルブミン	3A015 アルブミン
1A991000001920	先天性代謝異常症スクリーニング	1A991	0000	00	先天性代謝異常症スクリーニング	
		1A991	0000	51	フェニルケトン体・アルカプトン体	1A115 フェニルケトン体[尿]
		1A991	0000	52	尿性ムコ多糖類	3D070 尿性ムコ多糖類
		1A991	0000	53	SH化合物	1A190 SH化合物定性[尿]
		1A991	0000	54	ヒスチジン	1A195 ヒスチジン定性[尿]
		1A991	0000	55	メチルマロン酸	3E035 メチルマロン酸
		1A991	0000	56	M ⁺ ion 反応	1A140 ミオン反応[尿]
		1A991	0000	57	イサチン反応	1A150 イサチン反応[尿]
		1A991	0000	58	Benedict 反応	1A175 ベネディクト反応[尿]
1A992000001920	ポルフィリン症スクリーニング	1A992	0000	00	ポルフィリン症スクリーニング	
		1A992	0000	51	Watson-Schwartz 反応	1A200 Watson-Schwartz 反応[尿]
		1A992	0000	52	Rimington 反応	1A201 Rimington 反応[尿]
		1A992	0000	53	Dean and Barnes 反応	1A202 Dean and Barnes 反応[尿]
1C9900000041920	髄液一般検査	1C990	0000	00	髄液一般検査	
		1C990	0000	51	外見	-
		1C990	0000	52	比重	1C020 比重[髄液]
		1C990	0000	53	グロブリン反応	1C045 本ネアベルト反応[髄液]
		1C990	0000	54	トリプトファン反応	1C050 トリプトファン反応[髄液]
		1C990	0000	55	細胞数	1C030 細胞数[髄液]
		1C990	0000	56	細胞の種類	1C035 細胞種類[髄液]
		1C990	0000	57	蛋白	1C010 蛋白定量[髄液]
		1C990	0000	58	グルコース	1C015 糖定量[髄液]
		1C990	0000	59	ビリルビン	-
		1C990	0000	60	ケトン体	-
1Z9900000051920	胃液・十二指腸液一般検査	1Z990	0000	00	胃液・十二指腸液一般検査	
		1Z990	0000	51	量	1Z105 液量[胃液]
		1Z990	0000	52	色調	1Z110 色調[胃液]
		1Z990	0000	53	浸濁	1Z115 浸濁[胃液]
		1Z990	0000	54	粘度量	1Z120 粘度量[胃液]
		1Z990	0000	55	臭気	-
		1Z990	0000	56	酸度	1Z130 酸度[胃液]
		1Z990	0000	57	ペプシン・凝縮	1Z150 ペプシン[胃液]
		1Z990	0000	58	ラクトン	-
		1Z990	0000	59	蛋白	1Z160 蛋白定量[胃液]
		1Z990	0000	60	毒物	-
		1Z990	0000	61	潜血	1Z140 潜血反応[胃液]
		1Z990	0000	62	白卵	1Z370 白卵[十二指腸液]
		1Z990	0000	63	ウロビリリン	-
		1Z990	0000	64	コレステリン体	-
1Z9920000051920	精液一般検査	1Z992	0000	00	精液一般検査	
		1Z992	0000	51	量	1Z605 液量[精液]
		1Z992	0000	52	精子数	1Z615 精子数[精液]
		1Z992	0000	53	奇形の有無	1Z620 奇形精子率[精液]
		1Z992	0000	54	運動能	1Z625 精子運動能[精液]
2A990000001920	末梢血液一般検査	2A990	0000	00	末梢血液一般検査	
		2A990	0000	51	赤血球数	2A010 白血球数
		2A990	0000	52	白血球数	2A020 赤血球数
		2A990	0000	53	ヘモグロビン	2A030 ヘモグロビン
		2A990	0000	54	ハマトクリット	2A040 ハマトクリット
		2A990	0000	55	血小板数	2A050 血小板数
		2A990	0000	56	M C V	2A060 平均赤血球容積
		2A990	0000	57	M C H	2A070 平均赤血球血色素量
		2A990	0000	58	M C H C	2A080 平均赤血球血色素濃度

表3 分析物と識別コード

分析物		識別		材料
蛋白定性[尿]	1A010		0000	尿(含むその他)
HBs	5F016	ウイルス抗原	1410	血清
		ウイルス抗体	1430	血清
		ウイルス抗体(200倍希釈)	1490	血清
		ウイルス抗体定性	1491	血清
		ウイルス抗体定量	1492	血清

表4 尿の材料コード

材料コード	
001	尿(含むその他)
002	自然排尿
003	新鮮尿
004	蓄尿
005	時間尿
006	早朝尿
007	負荷後尿
008	分杯尿
009	カテーテル採取尿
010	尿ろ紙
011	膀胱穿刺

表5 実際の測定法とJLAC10 測定法

分析物		測定法		実際の測定法
アルブミン	3A015	可視吸光光度法	271	BCG法
	3A015	可視吸光光度法	271	BCP法
	3A015	可視吸光光度法	271	BCP改良法
	3A015	免疫比濁法(TIA)	061	免疫比濁法

表6 JSCC 標準化対応法への対応

測定法	
271	可視吸光光度法
272	紫外吸光光度法(UV法)
277	可視吸光光度法(JSCC標準化対応法以外)
278	紫外吸光光度法(JSCC標準化対応法以外)

表7 JSCC 標準化対応法と JLAC10 測定法

分析物		測定法		
クレアチンキナーゼ	3B010	紫外吸光光度法(UV法)	272	JSCC標準化対応法
GOT	3B035	紫外吸光光度法(UV法)	272	JSCC標準化対応法
GPT	3B045	紫外吸光光度法(UV法)	272	JSCC標準化対応法
LDH	3B050	紫外吸光光度法(UV法)	272	JSCC標準化対応法
アルカリフォスファターゼ	3B070	可視吸光光度法	271	JSCC標準化対応法
g -GTP	3B090	可視吸光光度法	271	JSCC標準化対応法
コリンエステラーゼ	3B110	紫外吸光光度法(UV法)	272	JSCC標準化対応法
アミラーゼ	3B160	可視吸光光度法	271	JSCC標準化対応法

表8 結果識別（固有）による情報の欠如

	結果識別（固有）	結果識別（共通）
プロトロンビン時間	00	
プロトロンビン時間	被験血漿PT時間 51	時間 03
プロトロンビン時間	対照血漿PT時間 52	時間 03
プロトロンビン時間	PT活性(%) 53	定量値 01
プロトロンビン時間	PT比 55	コントロール比 31
プロトロンビン時間	INR値 57	コントロール比 31

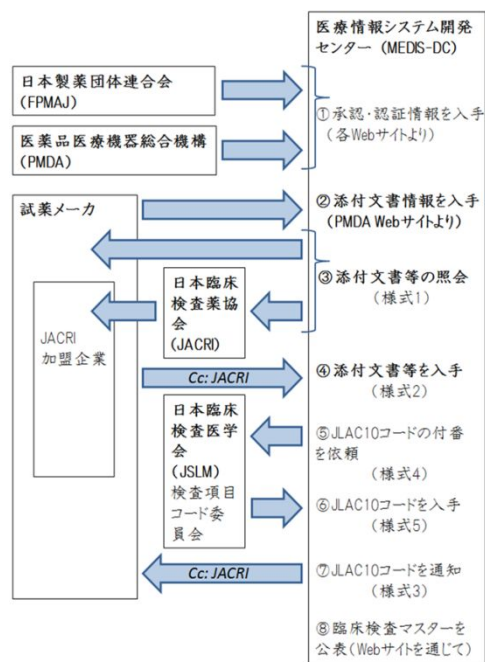


図1 アップデート・メンテナンスの手順



図2 JLAC11の構成

表9 JLAC 検査名称例

JLAC検査名称	JLAC検査名称コード			分析物名	識別	材料
	分析物	識別	材料			
コリンエステラーゼ (ChE)	C2270	0001	023	コリンエステラーゼ		血清
ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)	C2320	0001	023	LAP		血清
アミラーゼ	C2370	0001	023	アミラーゼ		血清
蛋白分画	C1040	0000	023	蛋白分画		血清
蛋白分画ーアルブミン	C1040	0010	023	蛋白分画	アルブミン	血清
蛋白分画ーa1グロブリン	C1040	0020	023	蛋白分画	a1グロブリン	血清
蛋白分画ーa2グロブリン	C1040	0030	023	蛋白分画	a2グロブリン	血清
蛋白分画ーb1グロブリン	C1040	0040	023	蛋白分画	b1グロブリン	血清
蛋白分画ーb2グロブリン	C1040	0050	023	蛋白分画	b2 グロブリン	血清
蛋白分画ーgグロブリン	C1040	0060	023	蛋白分画	g グロブリン	血清
蛋白分画ーA/G比	C1040	0070	023	蛋白分画	A/G比	血清
蛋白分画ーM蛋白	C1040	0080	023	蛋白分画	M蛋白	血清

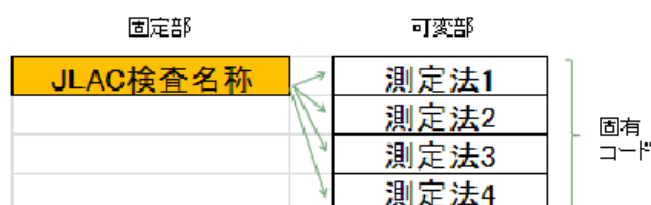


図3 測定法コードの構造

JLAC検査名称	測定方法	測定法
総蛋白	ビュレット法(Biuret)	001
アルブミン	ネフェロメトリー	001
	BCG法	002
	BCP法	003
	BCP改良法	004
AST	JSCC標準化対応法	001
	IFCC標準化対応法	002
	POP-POD法	003
	その他	004
ALT	JSCC標準化対応法	001
	IFCC標準化対応法	002
	POP-POD法	003
	その他	004

表10 生化学検査の測定法の例

表11 腫瘍マーカーの測定法例

JLAC検査名称	測定方法	測定法
CA19-9	アーキテクト・CA19-9 XR	001
	エクルーシス試薬 CA19-9 II	002
	ルミパルスプレスト CA19-9	003
	ルミパルス CA19-9-N	004
	Eテスト「TOSOH」II CA19-9	005
	ケミルミ ACS-CA19-9 II	006
	シーメンス・イムライズ CA19-9 III	007
	フレックスカートリッジ CA19-9 L	008
	HISCL CA19-9試薬	009
	ステイシア CLEIA CA19-9	010
	スフィアライト 19-9 (N)	011
	ビトロス CA19-9	012
	その他	013

表 1 2 結果単位例 (コードは仮付番)

単位対応表 (案)			
	単位	コード	備考
	依頼	00	
	判定	01	
	倍	02	
	個	03	
	個/HPF	04	
	fmol/L	4L	
	fmol/mL	4M	
	FU/mL	4N	トロンボモジュリン
	g/day	50	
	g/dL	51	

表 1 3 末梢一般血液検査セットのパネル表示例

JLAC検査名称	JLAC検査名称			JLAC11コード		
	分析物名	識別	材料			
末梢血液一般検査	末梢血液一般検査		全血(添加物)	XB030	0000	019
赤血球数(RBC)	赤血球		全血(添加物)	B1010	0001	019
白血球数(WBC)	白血球		全血(添加物)	B1020	0001	019
ヘモグロビン(Hb)	ヘモグロビン		全血(添加物)	B1030	0001	019
ヘマトクリット(Ht)	ヘマトクリット		全血(添加物)	B1040	0001	019
MCV	MCV		全血(添加物)	B1050	0001	019
MCH	MCH		全血(添加物)	B1060	0001	019
MCHC	MCHC		全血(添加物)	B1070	0001	019
血小板数(Plt)	血小板		全血(添加物)	B1080	0001	019

表 1 4 JLAC11 の具体例

JLAC11(名称表記)					JLAC11コード (17桁)				
JLAC検査名称	JLAC検査名称			測定方法	結果単位	JLAC検査名称			
	分析物名	識別	材料			測定法	単位		
尿一般検査	尿一般定性検査		尿	試験紙法	依頼	XA040	0000	001	00
				器械法				002	
尿比重	比重		尿		単位無	A1040	0001	002	13
尿pH	pH		尿		単位無	A1050	0001	001	13
尿蛋白定性	尿蛋白		尿		判定	A1400	0001	001	01
尿糖定性	尿糖		尿		判定	A1410	0001	001	01
尿中ウロビリノゲン定性	尿中ウロビリノゲン		尿		判定	A1420	0001	001	01
尿中ビリルビン定性	尿中ビリルビン		尿		判定	A1430	0001	001	01
尿中ケトン体定性	尿中ケトン体		尿		判定	A1450	0001	001	01
尿潜血反応	尿潜血反応		尿		判定	A1460	0001	001	01
尿中細菌定性	尿中細菌数		尿		判定	A1470	0001	001	01
末梢血液一般検査	末梢血液一般検査		全血(添加物)	自動器械法	依頼	XB030	0000	019	00
				計算盤法				002	
赤血球数 (RBC)	赤血球		全血(添加物)		10 ³ /μL	B1010	0001	019	20
白血球数 (WBC)	白血球		全血(添加物)		10 ⁶ /μL	B1020	0001	019	22
ヘモグロビン (Hb)	ヘモグロビン		全血(添加物)		g/dL	B1030	0001	019	51
ヘマトクリット (Ht)	ヘマトクリット		全血(添加物)		%	B1040	0001	019	AA
MCV	MCV		全血(添加物)		fL	B1050	0001	019	4K
MCH	MCH		全血(添加物)		pg	B1060	0001	019	AC
MCHC	MCHC		全血(添加物)		%	B1070	0001	019	AA
血小板数 (Plt)	血小板		全血(添加物)		10 ³ /μL	B1080	0001	019	20
総蛋白	総蛋白		血清	ビュレット法(Biuret)	g/dL	C1010	0001	023	51
アルブミン	アルブミン		血清	ネフェロメトリー	mg/dL	C1020	0001	023	74
				BCG法	mg/dL	C1020	0001	023	74
				BCP法	mg/dL	C1020	0001	023	003
				BCP改良法	mg/dL	C1020	0001	023	004
癌胎児性抗原 (CEA)	CEA		血清	アーキテクト・CEA	ng/mL	F4010	0001	023	93
				エククルーシス試薬 CEA II	ng/mL	F4010	0001	023	002
				ルミパルスプレスト CEA	ng/mL	F4010	0001	023	003
				ルミパルス CEA-N	ng/mL	F4010	0001	023	004
				Eテスト「TOSOH」II CEA	ng/mL	F4010	0001	023	005
				ケミルミ ACS-CEA	ng/mL	F4010	0001	023	006
				シーメンス・イムライズ CEA II	ng/mL	F4010	0001	023	007
				フレックスカードリッジ CEA V	ng/mL	F4010	0001	023	008
				HISCL CEA試薬	ng/mL	F4010	0001	023	009
				ステイシア CLEIA CEA	ng/mL	F4010	0001	023	010
				スフィアライト CEA	ng/mL	F4010	0001	023	011
				アクセス CEA	ng/mL	F4010	0001	023	012
				ビトロス CEA	ng/mL	F4010	0001	023	013
				バイダス アッセイキット CEA	ng/mL	F4010	0001	023	014
				その他		F4010	0001	023	015

表 1 5 データ収集時の追加内容 (各項目の提示については任意)

- ・ JLAC10 コード (17 桁)
- ・ 項目情報
施設内／外部委託、項目略称、単位、親/子項目の区別
- ・ 施設内ローカルコード
- ・ 検査実施装置情報 (装置名称、メーカー、型式)
- ・ 検査実施試薬情報 (試薬名称、製造会社、試薬届出番号、JAN コード)
- ・ 依頼 (実施) 頻度

表16 LOINC における単位一覧表

SUBMITTED_UNITS (LOINC)							
-	Antibody units	HPLO	mg/24 H	mol/mol creatinine	number/mL	U/mg Prot	WBOS/uL
- (no units for panel)	APL	hr	mg/24 Hr	molar ratio	number/uL	U/mL	X 10 ⁶ /L
#	APU	hrs	mg/24H	MM	numerical index	U/mL RBO	X 10 ¹² /L
# of days	ATTOTRepeats	IB units	mg/24hr	mOs/kg	O.D.	U/mmol	X 10 ⁶ /L
#/100 WBC	attpg/cellules	IF units	mg/2H	mOsm/kg	Observed/not observed	U/sec	X 10 ⁶ /d
#/area	AU (arbitrary units)	IFA ther	mg/d	mOsm/kg water	OD	U/tilton	X 10 ¹⁰ /L
#/cmm	AU/mL	Index	mg/Day	mOsmol/kg	OD ratio	Ua/mL	X 10 ⁻³ /uL
#/LPF	base pair, bp	index (quimio/luminiscence)	mg/dL	mOsmol/L	PanBio	UCUM %	X 10E6/L
#/mm3	Bertheda units	Index Value	mg/g	MPL	PanBio units	UCUM % % #/100 WBC	X 10E9/L
%	OAG Repeats	IsakU/ml	mg/g creat	mPai - mill polarization unit	per cmm	UCUM 1.0x5/uL 10 ⁻⁹ /L	years
% (for panel tests)	OAG/OAA repeats	[Isakunits/l]	mg/g Creatinin	mU/L	per cu mm	UCUM 1.0x6/L 10 ⁶ /L	yes/no
% (granulob per total leukos)	OAGrepeats	ISR	mg/g creatinine	mU/ml	per HPF	ug	
% (normoblast per total blast)	Calculated	IU/24h	mg/g cret	mU/mmol créatine	per LPF	ug E9/mL	
% (tests in panel)	cc	10x/dL	mg/g STL	mU/L	Percent	ug E9/mL	
% (volume/volume)	ceI/uL	IU/g creat	mg/g creat	mU/mL	percent response	ug/mL	
% deficient	cells	IU/g Hb	mg/gCre/12h	N/A	percent response	ug/24 hours	
% hemol	CELLS/OMM	IU/g Hgb	mg/gm	nanomol/L	ng	ug/24 hr	
% hemolysis	cells/cu mm	IU/hr	mg/gm creat	ng/cashcoai/pos	ng/dL	ug/24 hrs	
% inhibition	cells/cumm	IU/L	mg/Hg	ng/pos	ng/mg creat	ug/24H	
% neutralization	cells/mL	IU/mL	mg/HR/mg protein	ng/retest	ng/mgcreat	ug/24hr	
% normal	cells/rmsd	IV	mg/kg	Negative/Positive	ng/mL	ug/24hrs	
% of lymphocytes	cells/uL	K/cmm	mg/L	ng / mL	ng/mL sLT	ug/6 hr	
% of Standard	CH 00U	K3/U/L	mg/m3	ng AB N/mL	pH	ug/dL	
% of tot	CH50 U/mL	Kd/sec	mg/mL	ng/10x9 PL	pH value	ug/dL - analyte dependent	
% of total	cmm	KU	mg/mmol	ng/24 hour	platelet reaction units	ug/g	
% of total estrone	confirmed/not confirmed	Kd/L	mg/mmol creatinine	ng/24 hours	uM	ug/g creat	
% of total PSA	copies/1000 mL	kpa	mg/TV	ng/24H	pmol/24H	ug/g creatinine	
% of total weight	copies/mL	KU/L	mg/g creatinine	ng/24hours	pmol/8x10(8) RBC	ug/g dry wt	
% Reduction	copies/mL	KU/mL	micro units/mL	ng/24hr	pmol/g	ug/g hair	
% Ref	count	L/L	micron/g dry weight	ng/dL	pmol/H/mg protein	ug/g stool	
% response	CPM	Leukocytes/min	microg/g Hgb	ng/g	pmol/hr/mgH	ug/g stool	
% total transferrin	CPM (counts per minute)	LI	microg/L	ng/gm	pmol/H/mL	UG/GM	
% percent response	CPM/H/mg protein	UL/EY unit	micromol/platelet	ng/gm (tests in panel)	pmol/L	ug/L	
% percent response	cpv/ml	liters	micromol/L	ng/gm for tests in panel	pmol/min/mg protein	ug/Lng/mL	
%Free Carnitine	CSGrel	LIV	micromol/mmol	ng/L	pmol/mol	ug/mg	
%hemolysis	OTCs/7.5 mL	log copies	micromoles/hour/ mg creatinine	ng/L, ng/mL, pmol/L	poor/good	ug/mg cr	
%NOL	OTCs/7.5 mL whole blood	log copies per mL	micromoles/hour/ mg protein	ng/L, pmol/L	Pot/Neg	ug/mg cre	
%NOL	d	log copies/mL	micromoles/hour/gram Hgb	ng/mg	Pot/Neg	ug/mg creat	
%response	data	log IU	micromoles/hour/mg protein	ng/mg creatinine	PPB	ug/mg creatinine	
%numor cells positive	ddhh	log IU/mL	micromoles/liter	ng/mgCr	PPG	ug/mL	
%wt by volume	DEG	log ratio	mil/24	ng/mL	ppm	ug/mL FEU	
(umol/L)/ (umol/L)	degrees	Log Reduction	mil/mL	ng/mL/h	presence / absence	ug/mmol	
(L/HPF)	Detected, Not Detected	Log10 copies/mL	milligrams/mmol	ng/mL/HR	present/absent	ug/sec	
(L/HPF)	Detected/not detected	Log10 IU/mL	milliliter	nm	Protille	ug/uL	
/uL	Dils	log10copy/mL	minutes	nm/HR/mL	PSU	U/24h	
/100 leukocytes	Droplets/HPF	LogU/mL	mU/L	nmol BCE/L	Qualitative test	U/g	
/100 WBC	Dye units	IU	mU/mL	nmol BCE/mmol creatinine	RAST	U/L	
/100 WBCs	EV/L	g/L	mU/mLmU/mLThous mU/mL	nmol of 1/2 cystine per mg of	Rast Class	U/mL	
/100WBC	EA Index	M units	mL	nmol porf/nmol crea	RAST class value	uU/L	
/COMM	EA units	M/mL	mL	nmol/24H	ratio	uU/mL	
/HPF	ELISA	m/U/L	mL/24H	nmol/d	RBCS/uL	ukat/L	
/L	ELISA Index	mU/dL	mU/dL	nmol/d	reactive/non-reactive	um	
/LPF	Elisa units	mL/mrcury	nmol/g	nmol/g (creatinine)	reactive/wkly/non	uM/24HR	
/mcl	EO/mL	mcg ea/mL	mL/min	nmol/g (creatinine)	ref range= 60-75X	uM/g creat	
/min	Erythrocytes/min	mcg/12 HR	mL/min/1 73 sq m	nmol/g Hb	relative units	uM/L	
/mm3	EU	mcg/24 h	nmol/min	nmol/ng of protein	Reported in Units	uM/min/g protein	
/mm3	EU/100G W-WT	mcg/24 hour	nm	nmol/H/mg protein	RFU	uM/min/gr	
/uL	EU/24H	MOG/24H	mm Hg	nmol/H/mL	RU	uM/mm/cre	
/U/L	EU/dL	mcg/24hr	mm or none	nmol/HR/mg protein	RU/mL	uM/mol creat	
[beta]d	EU/mL	mcg/dL	mm/h	nmol/hr/mL	s	umol	
[beta]d	EUS	mcg/dL , nmol/L	mm.Hg	nmol/kg faeces	Score	umol/24H	
+	femtoliters	mcg/g	MMDDYY	nmol/L	SD	umol/24hr	
ug / l	FL	mcg/g crea	mmHg	nmol/mg	SD units	umol/collecion	
ug/24h	FL/mL	mcg/g creat	mmol/L	nmol/mg crE	sec	umol/d	
ug/dL	fmoI	mcg/g creatinine	nmol	nmol/mg creat	Seconds	umol/dL	
ug/g	fmoI/L	mcg/g STL	nmol/100g	nmol/mg de protéines	sg	UMOL/G	
ug/L	fmoI/mg protein	mcg/gm	nmol/12h	nmol/min	ST	umol/g (creatinine)	
ug/mL	Fraction	mcg/gm cr	nmol/18h	nmol/min/1 046 cellules	ST index	umol/g crea	
umol/g	Freq of mutant alleles %	g	nmol/L	nmol/24h	ST Units	umol/g creat	
umol/g creat	g	mcg/m3	nmol/24HR	nmol/min/mg Hb	Slight/Mod	umol/g creatinine	
umol/g Hb	G units	mcg/mL	nmol/g	nmol/min/mg hemoglobin	small, mod, large	umol/gcr	
umol/L	g/100mL	mcg/mL equivalents	nmol/d	nmol/min/mg prot	Text	umol/h/L	
umol/mmol	g/12h	mcg/mL/HR	nmol/dL	nmol/min/mg[protein]	thous/uL	umol/hr/mg [protein]	
umol/mmol créat	g/24HR	mcg/TV	nmol/g	nmol/mL	thousand/uL	umol/kg	
umol/mmol creatinine	g/18h	nmol/24HR	nmol/g creat	nmol/min/24H	ther	umol/kg/d	
umol/mmol de créatinine	g/24 h	mcmol/g	nmol/g creatinine	nmol/nmol	Titer units	umol/L	
1 NN	g/24H	mcmol/g creat	nmol/g cre	nmol/nmol creat	Titers	umol/mL	
1+ -4+	g/24HR	mcmol/L	nmol/kg	nmol/nmol creat	Titr	umol/nmol	
1+ TO 4+	g/2H	Monol/Mol	nmol/g/24H	nmol/nmol creatinine	Time	umol/nmol cre	
1+2+3+ etc.	g/d	mcmol/mol crea	nmol/L	nmol/nmol de créatinine	TmStp	umol/nmol Creat	
10(3)/mm3	g/day	mcU/mL	nmol/L red cells	NMOL/MOL	Titer	umol/nmol creatinine	
10x12/L	g/dL	mEq/12h	nmol/mL	nmole/HR/mL	U	umol/mol	
10x3	g/g creat	meq/24H	nmol/nmol	nmole/L	U / mL	umol/mol cr	
10x6/L	g/g creatinine	mEq/24Hr	nmol/nmol d'uree	nmole/nmole cr	u Mol/L	umol/mol creat	
10x9/L	g/kg	mEq/d	nmol/mol	nmoles	U/ g Hb	umol/mol creatinine	
10 ³ U/24H	g/L	mEq/g	nmol/mol cr	nmoles/ng creat	U/10(10) cells	umol/mol haem	
10 ³ U/L	GAA repeats	MEQ/G CREAT	nmol/mol creat	nmoles/mL	U/18h	umol/mol heme	
10 ³ /uL	Giga cells / l	meq/k	nmol/mol creatinine	no mutation detected	U/d	umol/mol cr	
10 ⁶	Giga cells / l	mEq/kg	nmol/mol cre	no units	U/dL	umol/umol	
10 ⁶ /kg	gm	mEq/L	nmol/molcreat	no units POS or NEG	U/dL (ELISA-units)	umole/L	
10 ⁶ /L	gm/dL	mg	nmol/molCr	None	U/g	unit/mL	
10 ⁹ /L	gm/L	mg / dl	nmol/mole creatine	none, few, moderate, many, etc	U/g crea	units	
10E12/L	gm/mmolCre	mg /g	nmol/mole creatinine	normal/abnormal	U/g creatinine	units (Ella)	
10E9/L	GFL	mg PO	nmoles/ gram creatinine	normal/increased/decreased	U/g Hb	units/kg bw	
10x3cumm	gr/10HR	mg(24 h)/kg	nmoles/dL	not det/neg/pos	U/g Hgb	units/L	
10x6/mL	gr/8HR	mg/100g	nmoles/L	number	U/g protein	units/mL	
1-4+	grams	mg/12 H	nmoles/mg creat	number of bands	U/G HB	Units/mL (EU/mL)	
Adequate	h	mg/12H	mol / mol creatinine	number of events	U/kg	uU/mL	
Akat	HHMM	mg/18 h	mol/L	number value to 2 decimal plac	U/kg Hb	uU/mL	
Amplified/non-ampl.	HPF	mg/18h	mol/mol	number value to 2 decimal pts	U/L	WBC/HPF	

表17 基本単位

量	単位の名称	単位記号
長さ	メートル	m
質量	キログラム	kg
時間	秒	s
電 流	アンペア	A
温 度	ケルビン	K
物質質量	モル	mol
光 度	カンデラ	cd

表18 固有の名称とその独自の記号による SI 組立単位 (22 個)

量	単位の名称	単位記号	基本単位による表現
平面角	ラジアン	rad	$\text{m} \cdot \text{m}^{-1} = 1$
立体角	ステラジアン	sr	$\text{m}^2 \cdot \text{m}^{-2} = 1$
周波数	ヘルツ	Hz	s^{-1}
力	ニュートン	N	$\text{m} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$
圧力、応力	パスカル	Pa	$\text{m}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$
エネルギー、仕事、熱量	ジュール	J	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$
工率、放射束	ワット	W	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3}$
電荷、電気量	クーロン	C	$\text{s} \cdot \text{A}$
電位差(電圧)、起電力	ボルト	V	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3} \cdot \text{A}^{-1}$
静電容量	ファラド	F	$\text{m}^{-2} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s}^4 \cdot \text{A}^2$
電気抵抗	オーム	Ω	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3} \cdot \text{A}^{-2}$
コンダクタンス	ジーメンズ	S	$\text{m}^{-2} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s}^3 \cdot \text{A}^2$
磁束	ウェーバ	Wb	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{A}^{-1}$
磁束密度	テスラ	T	$\text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{A}^{-1}$
インダクタンス	ヘンリー	H	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{A}^{-2}$
セルシウス温度	セルシウス度	$^{\circ}\text{C}$	K
光束	ルーメン	lm	$\text{m}^2 \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{cd} = \text{cd} \cdot \text{sr}$
照度	ルクス	lx	$\text{m}^2 \cdot \text{m}^{-4} \cdot \text{cd} = \text{m}^{-2} \cdot \text{cd}$
(放射性核種の)放射能	ベクレル	Bq	s^{-1}
吸収線量・カーマ	グレイ	Gy	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ (=J/kg)
(各種の)線量当量	シーベルト	Sv	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ (=J/kg)
酵素活性	カタール	kat	$\text{s}^{-1} \cdot \text{mol}$

表19 SI 接頭語

乗数	接頭語	記号	乗数	接頭語	記号
10^{24}	ヨタ	Y	10^{-1}	デシ	d
10^{21}	ゼタ	Z	10^{-2}	センチ	c
10^{18}	エクサ	E	10^{-3}	ミリ	m
10^{15}	ペタ	P	10^{-6}	マイクロ	μ
10^{12}	テラ	T	10^{-9}	ナノ	n
10^9	ギガ	G	10^{-12}	ピコ	p
10^6	メガ	M	10^{-15}	フェムト	f
10^3	キロ	k	10^{-18}	アト	a
10^2	ヘクト	h	10^{-21}	ゼプト	z
10^1	デカ	da	10^{-24}	ヨクト	y

表20 SI と併用されるが SI に属さない単位

名称	記号	SI 単位による値
分	min	1 min = 60 s
時	h	1 h = 60 min = 3600 s
日	d	1 d = 24 h = 86 400 s
度	°	1° = ($\pi/180$) rad
分	'	1' = (1/60)° = ($\pi/10\,800$) rad
秒	"	1" = (1/60)' = ($\pi/648\,000$) rad
リットル	l, L	1 L = 10 ⁻³ m ³
トン	t	1 t = 10 ³ kg
ネーパ	Np	1 Np = 1
ベル	B	1 B = (1/2) ln 10(Np)

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

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。本研究では、データマネジャーや薬剤疫学研究者に対して、MID-NET 事業のデータ解析法の基本的事項やこれまでのガイドラインを記載し、また、データマネジメントの特殊性について概説する教材資料を開発した。

研究方法： MID-NET 事業の協力医療機関である九州大学病院の医療情報部門の教員により、1) MID-NET 等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン、2) データベースの限界3)、医薬品の副作用の発生率、について整理を行い、解説教材を作成した。

結果：

PMDA が平成 26 年 3 月に策定した「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン（初版）」への解説を行った。次に、データベースに本来業務目的に蓄積したデータを 2 次活用し、疫学データとして解析に供する際にどのように考えるべきか概説した。データベースの課題・限界を挙げて留意を促した。最後に、医薬品の副作用の発生率の具体的な把握について、基礎的な要件と、データベースを用いた薬剤疫学の陽性的中率、感度、特異度の考え方を紹介し、教材とした。

まとめ： MID-NET 事業のデータマネジャーや薬剤疫学研究者にとって基礎的な知識を提供する総論部分の教材を作ることが出来た。

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。本研究では、データマ

ネジャーや薬剤疫学研究者に対して、MID-NET 事業のデータ解析法の基本的事項やこれまでのガイドラインを記載し、また、データマネジメントの特殊性について概説する教材資料を開発す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の一つである九州大学病院の医療情報部門の教員により、1) MID-NET 等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン、2) データベースの限界、3) 医薬品の副作用の発生率、について整理を行い、解説教材を作成した。

データベースに本来業務目的に蓄積したデータを2次活用し、疫学データとして解析に供する際にどのように考えるべきか、本稿では、データベース疫学の基本的な考え方を説明したい。

特に、3) については、平成25年11月に神戸で行われた第33回医療情報学連合大会におけるワークショップ「大規模医療データベースのバリデーション、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³⁾ (東京大学・久保田潔氏)」他の講演などを参考とした。

(倫理的配慮)

本研究では直接個人情報を用いることが無い為に、倫理的な配慮を必要としない。

C. 研究結果

PMDA が平成26年3月に策定した「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン (初版)」への解説を行った。次に、データベースに本来業務目的に蓄積したデータを2次活用し、疫学データとして解析に供する際にどのよ

うに考えるべきか概説した。データベースの課題・限界を挙げて留意を促した。最後に、医薬品の副作用の発生率の具体的な把握について、基礎的な要件と、データベースを用いた薬剤疫学の陽性的中率、感度、特異度の考え方を紹介し、教材とした。

D. 考察

「MID-NET 等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」の目的および対象は、PMDA 及び製薬企業、学術研究者等が医療情報のデータベースを二次利用して医薬品の安全性評価を行う際に、適切な薬剤疫学研究が実施されるように学術的観点から留意事項を整理したものである。実際に MID-NET を用いて薬剤疫学研究を実施する際には、研究デザインを開始する前からこのガイドラインを必ず読み習得しておくことが肝要である。

E. 結論

MID-NET 事業のデータマネージャーや薬剤疫学研究者にとって基礎的な知識を提供する総論部分の教材を作ることが出来た。

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。

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

「薬剤疫学」という概念は「人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問」と定義され、1980年代頃に始まった¹⁾。手法は、コホート研究、症例対照研究、ハイブリッドデザイン（コホート研究と症例対照研究のくみあわせ）、断面研究、セルフ・コントロールド・デザインなどを多様である。しかしながら、日本における特にデータベース活用による薬剤疫学の遅れた指摘されている²⁾。そこで、ナショナルデータベース事業と並んでMID-NET事業は、日本におけるデータベース活用による薬剤疫学発展の起爆事業となることを期待されているのである。

1 MID-NET等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドラインの策定

PMDAは、2012年10月から6ヶ月間、医薬品、疫学、医療統計又は研究倫理に関し学識経験を有する8名の外部有識者で構成される検討会をPMDA内に設置し、MID-NET等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドラインの内容等について検討を進めた。パブリックコメントにより修正を加え、2014年3月に「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン（初版）」が公開された³⁾。このガイドラ

インの目的および対象は、PMDA及び製薬企業、学術研究者等が医療情報のデータベースを二次利用して医薬品の安全性評価を行う際に、適切な薬剤疫学研究が実施されるように学術的観点から留意事項を整理したものである。実際にMID-NETを用いて薬剤疫学研究を実施する際には、研究デザインを開始する前からこのガイドラインを必ず読んでおくことが肝要である。

次に、データベースに本来業務目的に蓄積したデータを2次活用し、疫学データとして解析に供する際にどのように考えるべきか、本稿では、データベース疫学の基本的な考え方を説明したい。なお本稿は、2013年11月第33回医療情報学連合大会におけるワークショップ「大規模医療データベースのバリデーション、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³⁾（東京大学・久保田潔氏）」他の講演などを参考とした。

2 データベースの限界

データベースの課題として、不正確性（情報バイアス、誤分類）、項目の不足（共変量（交絡因子）が項目にない、など）、欠測があり、適切な患者を正確に特定できないことが知られる。例えば、MID-NET事業においてもデータベース項目として下記の3つに分類される（表1）。

表1 MID-NET 事業において扱うデータベース項目の利用可能性

1. 問題なく利用可能
薬剤の処方、検査の実施（レセプト情報）
検査結果（SS-MIX 情報）
2. 利用可能だが、不正確、あるいは欠測が多い
典型的なアウトカムに関するデータ（診断・病名入力、転帰など）
3. 利用不可能
症状・訴えなど、多くの場合フリーテキストで入力されるもの

このようなデータベースにおいて、医薬品の副作用を把握することを考えてみる。

3 医薬品の副作用の発生率

A という薬剤が B という副作用を発生させる場合、その発生率は図 1 の上半分に示すように、

A 薬を投与された症例数 = a

B 副作用を生じた症例数 = b

A 薬で B 副作用が生じる確率 = $b/a \times 100 (\%)$

で表される。

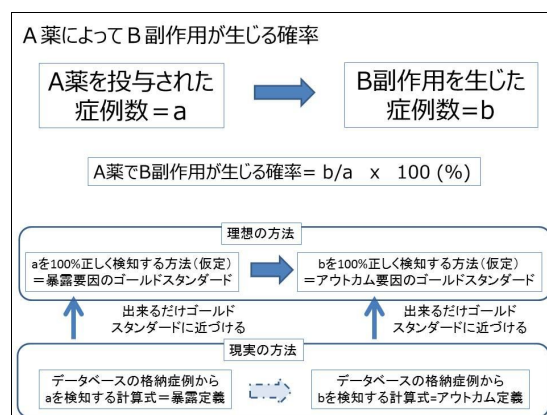


図1 医薬品の副作用の出現頻度をデータベースに蓄積されたデータから算出する可能性

一方で、「データベース」を疫学データの情報源として扱う際の最大の課題は、データが不正確、ということはすでに述べた。例えば、MID-NET 事業のような、医薬品の副作用抽出事例を考えてみる（図 1 下半分）。なお、図 1 の中でも示した「ゴールドスタンダード」とは、検査結果がポジティブなものは検査の目的とするものが「あり」となり、検査結果がネガティブなものは検査の目的とするものが「なし」となる、いわば感度・特異度、陽性的中率、陰性的中率ともに 100%となる「方法」のことを言う。また、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、などは「検査」などの判断法における正確性を表す評価指標であり、これを用いてデータベースからの症例抽出ロジックの正確性も同様に表すことが可能である。表2に gold standard による結果を「真のケース」として、抽出ロジックの 4 つの評価指標の意味を示す。なお、MID-NET 事業では、抽出された症例に対して専門医がカルテレビューを行い、一定基準の下で「真のケース」を判断すること

により陽性的中率を求めている。

表2 抽出ロジックの正確性を表す評価指標

		Gold standardによる判断	
		+	-
抽出ロジックによる判断	+	a	b
	-	c	d

感度(sensitivity) = $a / (a + c)$

特異度(specificity) = $d / (b + d)$

陽性的中率(positive predictive value, PPV) = $a / (a + b)$

陰性的中率(negative predictive value, NPV) = $d / (b + d)$

データベースから「ゴールドスタンダード」でA薬剤を投与した症例を抽出し、また「ゴールドスタンダード」でB副作用を発症した症例を抽出することができれば問題はないが、データベースからの抽出は不正確であり、様々な限界があるために、感度、陽性的中率ともに100%となることは少ない。

例えば、「標準病名」は、どの患者にも最低1つはつけられているが、これをダイレクトにアウトカム定義とした場合、つまり、A医薬品によってBという副作用を表す「標準病名」により傷病名を抽出した場合には、少なくとも以下が問題となることが想定される。

・傷病名が保険病名であるために、偽陽性症例が混在する。(陽性的中率の低下)

(疑い病名の存在、アップコーディングの問題、Activeな傷病名が判別できない)

・B副作用を表す傷病名を発症していたとしても必ずしも入力されない。(感度の低下)

MID-NET事業のような医薬品の副作用を検知するための抽出ロジックは医薬品の安全性を確保するためには、陽性的中率、感度の両方ともできるだけ高い方が良いように思われるし、多くの場合、重要視されやすいのは、陽性的中率と感度である。つまり、あるデータベースからの抽出ロジックにおいて、陽性と判断された症例のうちどれほど正しく真のケースを判断できているか？(陽性的中率)、および集団全体の真のケースの中のどれだけを陽性と判断できたか？(感度)が重要と考えられるのである。しかしながら、感度はgold standard全員(あるいは無作為サンプリング)のデータが無ければ算出はできない。

一方で、感度と特異度は多くの場合はtrade offの関係、つまり、より多く真のケースを網羅しようとすれば(感度を上げようとすれば)、偽のケースが混ざる(特異度が落ちる)のである。また、アウトカム定義の抽出ロジックでは、感度が低くても、特異度が高ければRRは影響を受けにくく、感度が高くても特異度が少し下がるだけでRRは大きく影響を受けることから、むしろ特異度が高いものが良いと言える。

そこで、陽性的中率が100%に近い高いものであれば、陽性的中率) = $a / (a + b)$

から、 $a \gg b$ であることが分かり、 $d \gg b$ となる可能性が高く、特異度 $= d / (b + d)$ は高くなるが多いため、陽性的中率がより重視されるのである。

しかしながら、やはり感度が一定以上なければ、(曝露定義の感度が少ないことはあまりないと思われるが)、曝露定義の感度が低ければ曝露された症例数が減ってしまうし、またアウトカム定義の感度が低ければバイアスが問題となる。そこで、感度を確認し向上させるために、アウトカム定義については、例えば複数の専門医に、「専門医から見て間違いなく「対象となる傷病名」を発症した症例」を列記してもらい、それらを gold standard としてそのうちのどれくらいが抽出ロジックで提示されたか、を調べることで感度を把握することが可能である。

<http://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>

- 1) BL Strom, SE Kimmel, S Hennessy;
Pharmacoepidemiology, 5th Edition
Wiley-Blackwell,
ISBN: 978-0-470-65475-0, 2012.
- 2) 久保田潔：データベース活用において
明らかになった日本の後れ—第 16 回
日本薬剤疫学会学術総会/第 5 回国際薬
剤疫学会アジア会議合同会議から 薬
理と治療 39 (suppl 2), 5182 – 5184,
2011
- 3) 医療情報のデータベース等を用いた医
薬品の安全性評価における薬剤疫学研
究の実施に関するガイドライン (初版)
PMDA:

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）

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

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

研究要旨：1,000 万人規模の医療情報データベースの利活用を先導するため、医薬品の市販後安全対策への活用に関結する薬剤疫学的調査手法を明らかにすることを目的とした。具体的には、(1) 医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築とそれを用いた行政施策の反映効果の確認（第 1 部）、(2) 医療情報データベースを用いた医薬品の副作用および処方動向変化の検出の実施可能性（第 2 部）に関する研究について実施した。**研究方法：**(1) ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型、薬剤性肝障害と無顆粒球症の検出アルゴリズムを構築し、その有用性を確認した。オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限とクロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意について、複数施設のデータベースを用いて検討した。(2) 薬剤処方後の肝機能検査値の異常を例にした薬剤による検査値異常の検出、ガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤処方後の脳梗塞の発現、ニューキノロン系抗菌薬による腱障害およびガイドライン発出による抗がん剤制吐薬の予防投与における経時的な動向変化について病院診療データベースを用いた検出を試みた。**結果：**(1) 各副作用を検索できる有用性の高いアルゴリズムを構築した。施策効果が確認できる有効な評価方法を実証すると共に、複数施設における分散型データベース研究の実施可能性を示した(2) 病院情報データベースを用いることで、副作用や臨床検査値異常を発症した症例の同定とその背景要因の検討が可能であった。また抗がん剤制吐薬ガイドライン発出によって、そのガイドラインに準拠した制吐薬処方の割合が上昇することが確認できた。**まとめ：**副作用の検出方法に関するアルゴリズムの構築と実証、行政施策の医療現場への反映効果の検証、複数の病院における医療情報データベースを用いた調査実施の可能性についての検証手法を明らかにすることができた。

担当協力者

堀 雄史 浜松医科大学

医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長

A. 研究目的

近年、大規模な医療情報データベースの活用に関する議論が活発化している。

電子レセプトでの請求が原則化（平成 23 年）されると共に、高齢者医療確保法に基づいて、「レセプト情報・特定健診等情報データベース（ナショナルデータベース）」の構築が進められてきた。「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」での議論と審査基準に基づき、ナショナルデータベースのレセプト情報等の第三者提供の試行運用が平成 23 年から開始された。また、「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」が、平成 22 年に報告書として「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（日本のセンチネル・プロジェクト）」をまとめた。さらに、医薬品等の安全性情報を把握するため、拠点となる協力医療機関に保有される電子的な医療情報を網羅的に収集する医療情報データベースを構築することを目的とした「医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）」が、平成 23 年より開始された。この事業では、将来的に全国で 1000 万人規模の医療情報データベースの連携体制を構築することを目指している。

以上の厚生行政及び社会的な背景から、医薬品安全対策の速やかな実現には大規模データベースを用いた先導的な薬剤疫学的調査手法の確立及び実証が必須であると考えられる。厚生労働科学研究費補助金「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的手法の確立及び実証に関する研究」では、1,000 万人の医療情報データベースを利用した医薬品の安全対策を先導するため、約 100 万人規模の電子医療情報を用

いて医薬品の副作用に関する検索方法の確立、発現率や背景因子の解析、行政施策の効果検証を行うことにより、実際の医薬品の市販後安全対策への活用に直結する薬剤疫学的調査手法を確立及び実証した。本研究において、これらの成果を元に医薬品の市販後安全対策への活用に直結する薬剤疫学的調査手法を明らかにすることを目的とした。

研究の実施に際しては倫理面に十分配慮し、必要に応じて各分担研究者の所属機関および研究実施機関における倫理委員会での承認を得た上で進めた。

第 1 部：医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築と行政施策の反映効果の確認に関する検討

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

第 2 部：医療情報データベースを用いた医薬品の副作用検出およびガイドラインの浸透状況に関する検討

(2-1) 医療情報データベースを用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

(2-2) ガイドラインの発出による薬剤処方動向の変化に関する検討

B～D. 研究方法、研究結果、考察

第 1 部：医薬品の副作用検出のためのアルゴリズム構築と行政施策の反映効果の確認に関する検討

B. 研究方法

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

浜松医科大学医学部附属病院の診療情報データベースを用いた。2008-2011 年度の症例データを対象としてヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型 (HIT) の検出を試みた。HIT 疑い症例を検出するアルゴリズムを作成し、スコアリングシステムと血液内科医のカルテレビューにより精度評価を行った。HIT のリスク因子を多重ロジスティック回帰分析により行った (参考文献 1)。2007-2011 年度の症例データを対象として薬剤性肝障害について、その検出アルゴリズムの構築と有用性の評価を行った。対象医薬品には代表的な原因薬剤群とされている抗生物質からクラリスロマイシン、アジスロマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシンを選定した。国内の診断スコア DDW-J2004 を基準とした検出アルゴリズム (DDW-J アルゴリズム) を構築した (参考文献 2)。

行政施策の効果を薬剤疫学的手法により定量的に確認するため、オセルタミビルリン酸塩の 10 代原則使用制限と、クロピドグレルとオメプラゾールとの併用注意の事例について、浜松医科大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、香川大学医学部附属病院および九州大学病院の計 4 病院の診療情報データベースを用いて検討した。10 代または 20 歳以上の患者におけるオセルタミビルリン酸塩またはオセルタミビルリン酸塩以外のノイラミニダーゼ阻害薬 (抗インフルエンザ薬) の処方

状況と、クロピドグレルとオメプラゾールまたはオメプラゾール以外のプロトンポンプ阻害薬 (ランソプラゾールまたはラベプラゾール) の併用処方状況を調査した。各病院において抽出されたデータを統合解析するとともに、薬物併用に関しては new-user (対象薬剤が未使用である一定の事前期間を有する集団) デザインの検討も行った (参考文献 3)。

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベースを用いて副作用 (播種性血管内凝固、再生不良性貧血、出血傾向、溶血性貧血、無顆粒球症、出血性胃潰瘍、急性腎不全、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症) の検索式の確立を試みた。医療情報データベースに登録されている患者の中から、1996 年 1 月～2012 年 2 月の間に特定の医薬品を服用し、副作用の発症と関連する検査値が記録されている全ての患者を調査対象とした。臨床検査とその経時変化を組み合わせた無副作用の検索式を探索的に検討した。

C. 研究結果

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

HIT 検出アルゴリズムの構築 (fig. 1) については、未分画ヘパリン投与患者数は 2,875 人であり、そのうち HIT 疑いは 47 人であった。医師のカルテレビューにより 41 人が確定症例であり、アルゴリズムの陽性的中率

(PPV) は 87.2% (95%CI: 74.8-94.0) であった (table 1)。HIT 確定症例の発現頻度は 1.4%であった。発症リスク因子として 4 日以上の投与について有意な差が認められ ($p<0.0001$)、そのオッズ比は 5.38 (95%CI: 2.35-12.32) であった (table 2)。薬剤性肝障害の調査においては、2007-2011 年度の対象患者数は 2,569 人であり、そのうち DDW-J アルゴリズムにより薬剤性肝障害と判定された患者は 182 人であった (fig. 2)。そのリスク因子の影響について評価を行ったところ、55 歳以上 (調整後オッズ比; 1.52、95%信頼区間; 1.04- 2.21)、男性 (1.48、1.08-2.03) が有意な因子として同定された。

抗インフルエンザ薬の処方患者 (措置前 686 例/シーズン、措置後 647 例/シーズン) のオセルタミビルリン酸塩の処方割合に関して、20 歳以上の患者では施策導入直後において 16.50%の減少 ($P=0.0354$)、10 代の患者では 63.16%の減少 ($P=0.0008$) が認められた (fig. 3)。クロピドグレル処方患者 (措置前 8,070 例/月、措置後 8,856 例/月) のうちオメプラゾール併用例の割合は行政措置後も有意な変化はなかった (fig. 4) が、ランソプラゾールまたはラベプラゾール併用例の処方割合については、措置後に 0.60%/月の率で増加 ($p=0.0017$) が認められた。New-user に限定した部分集団解析でも、全体解析と同様にオメプラゾール併用例の割合に有意な変化は認められなかったが、ランソプラゾール又はラベプラゾール併用処方において 2.06%/月で増加する長期的効果 ($P=0.0001$) が確認された。

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

無顆粒球症の検索式には末梢血中の分葉核好中球数を主要評価項目として、薬剤投与後の分葉核好中球数の減少、休薬後の回復、類似疾患との識別等の条件を組み入れた。その結果、特定の医薬品を服用した 4,921 名の患者のうち、4 名 (処方件数としては 6 件) を副作用としての無顆粒球症の疑い症例として検出した。

D. 考察

(1-1) 医療情報データベースを用いる副作用検出アルゴリズムの構築及び行政施策の医療現場における反映・効果に関する研究

HIT の検出については、PPV が高く有用性の期待できるアルゴリズムが構築できデータベース活用手法の実用性が示すことができた。薬剤性肝障害の検出については、国際的な診断スコアと比較して適合性が高い検出アルゴリズムの構築を行うことができた。また、行政施策の効果確認の研究においては、複数の病院と協力した分散型データベース研究の実施可能性を示すとともに、2つの具体的事例をもとに実効性のある薬剤疫学手法を用いた評価を行うことが可能であった。

(1-2) 医療情報データベースを用いた副作用検出方法に関する検討

臨床検査値とその経時的評価を組み合わせることで無顆粒球症の疑い症例を検出でき、医薬品ごとの発症頻度の比較が可能であることが示唆された。検索式に用いる臨床検査値

や投与期間、最終投与日から発症までの期間が検索式の感度・特異度に影響を与えることから、これらの最適なカットオフ値を設定することで、より精度の高い検索式が構築できることが示唆された。

第2部：医療情報データベースを用いた医薬品の副作用検出およびガイドラインの浸透状況に関する検討

B. 研究方法

(2-1) 医療情報データベースを用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

浜松医科大学医学部附属病院の診療情報データベースを用いて以下の検討を行った。①処方前に検査値異常がなく処方後に検査値異常を示した患者を同定する方法を検討し、検索された患者の処方・検査値異常の関係を手集計により確認した。②テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、経口テガフル・ウラシル配合剤および5-FU注射薬を処方された患者のうち、脳梗塞を発症した患者を検出した。③ニューキノロン系抗菌薬による腱障害を検出し、内服セファロsporin系抗菌薬処方患者を対照としてリスクを比較した。

(2-2) ガイドラインの発出による薬剤処方動向の変化に関する検討

臨床研究情報検索システム D*D 使用施設およびメディカル・データ・ビジョン社契約施設の計39施設において、調査期間中(2010年1月から2011年6月)に注射抗がん剤を投与された患者を対象とした。各施設で匿名化

データから解析上必要な情報のみを抽出し、共通Rコードを配布して標準化した上で下記の除外基準を適用して、解析用統合データセットとした。除外対象患者は、①調査期間の最初の注射抗がん剤投与時点で18歳未満、②注射抗がん剤の投与間隔が5日以下、③日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドライン(国内GL)で催吐性リスク分類がなされていない、また体重あたり投与量によりリスク分類が変化する注射抗がん剤を投与された者とした。注射抗がん剤投与当日における急性悪心嘔吐予防、およびその翌日以降における遅発性悪心嘔吐予防のそれぞれについて、国内GLで推奨される制吐剤すべてが過不足なく処方された場合に遵守とし、全サイクル数に対する遵守割合を催吐リスク別、月別に算出した。

なお本来GLは推奨であり処方は個々の患者によって決定すべきものだが、便宜上GLの推奨通りに処方されていることを遵守と記した。

C. 研究結果

(2-1) 医療情報データベースを用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

①2011年にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を処方された患者は234人だった。このうち「処方前に正常値かつ処方後に異常値」である処方日を持つ者は22人だった。この22名の処方・検査値異常の関係を手集計により調査するといくつかのパターンに分類することができた。このパターン分類より「処方前後に異常値」または「処方前に異常値」である処方日の有無で薬剤処

方後に検査値異常を発生した患者を同定することができることが分かった。②2008年から2010年におけるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与後の脳梗塞の発現頻度は0.69%だった(577人のうち4人, 95%CI 0.27-1.77%)。これは5-FU注射液投与後の脳梗塞の発現頻度と大きな差はなかった(216名のうち1人, 0.46%, 95%CI 0.08-2.58%)。テガフル・ウラシル配合剤は216名に処方され脳梗塞の病名があったものは0名だった。③ニューキノロン系抗菌薬処方患者の腱障害発現頻度はセファロスポリン系抗菌薬に比較して有意に高かった(ニューキノロン系抗菌薬: 17,147人のうち14例, 0.082%, セファロスポリン系抗菌薬: 38,517人のうち5例, 0.013%, $p<0.001$, table 3)。

(2-2) ガイドラインの発出による薬剤処方動向の変化に関する検討

9978人・81739回の抗がん薬投与を調査対象とした。高度催吐性リスク(以下HER)抗がん薬の投与当日における遵守率は調査期間内において数%から39.3%まで増加したが、2日目以降においては10~15%まで増加した(fig. 5)。一方、不必要とされる2日目以降の5HT₃受容体拮抗薬の処方は減少傾向であった。また患者背景因子の遵守への影響を検討したところ、シスプラチンよりアントラサイクリン+シクロフォスファミドの治療、次いで初回より2回目以降の治療、および65才未満の患者において遵守率がより高かった(table 4)。一方、性別では有意な差は無く、入院外来別では抗がん薬投与当日では入院患者に遵守が多いものの翌日以降は外来患者に遵守が多い

ことが明らかになった。

D. 考察

(2-1) 医療情報データベースを用いた薬剤による検査値異常の検出方法に関する検討

病院が所有する診療情報データベースを用いて薬剤処方後に検査値異常を発生した患者は、被擬薬処方患者のうち「処方前に異常値あり」該当患者を除外し、「処方前に正常値かつ処方後に異常値」該当患者を検索することで同定できることが分かった。フッ化ピリミジン製剤服用後における脳梗塞発現患者を検出し、その背景について検討することができた。がん薬物治療を受ける患者は脳梗塞のリスクファクターが少なくても、脳梗塞発症の危険性を注意する必要があることがわかった。ニューキノロン系抗菌薬による腱障害の副作用を検出し、症例を同定してその背景について検討することができた。ニューキノロン系抗菌薬の処方患者はセファロスポリン系抗菌薬の処方と比較して、腱障害の発現頻度が2.48倍高いことが明らかになった。これらの方法は網羅的な副作用の検出や、低頻度の副作用検出に有用な一手段であると考えられる。

(2-2) ガイドラインの発出による薬剤処方動向の変化に関する検討

複数の施設における10,000名近い患者の悪心嘔吐予防の実態を短期間に調査することができた。レジメンオーダーで処方内容が標準化されたことによりもたらされたと考えられる影響(患者背景因子の遵守への影響: シスプラチンよりアントラサイクリン+シクロフォスファミドの治療で遵守が多い)だけでな

く患者個々に対して制吐薬を選択して処方されたことによる影響（同：初回より 2 回目以降の治療および 65 才未満の患者で遵守が多い）も観察された。

E. 結論

日本においても、データベースを用いた薬剤疫学研究の進展に伴い、データベースを二次利用する際の個人情報への配慮のあり方、データベースを二次利用するために必要な方法論の開発や知見の蓄積、データベース研究の適正な実施に関する指針の整備、透明性確保のための研究計画や研究結果の公表などの検討が求められると考えられ、この際に米国や欧州での取り組みが参考になると考えられた。

参考文献

- 1) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database. J Clin Pharm Ther 38: 423-428, 2013.
- 2) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. Pharmacoepidemiol Drug Saf 23: 984-988, 2014.
- 3) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K,

Antoku Y, Nakashima N, Yokoi H, Ohe K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y: Evaluation of two Japanese regulatory actions using medical information databases: a 'Dear Doctor' letter to restrict oseltamivir use in teenagers, and label change caution against co-administration of omeprazole with clopidogrel. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 39: 361-367, 2014.

4) Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J: Detection of Fluoro-quinolone-Induced Tendon Disorders Using a Hospital Database in Japan. Pharmaco-epidemiol Drug Saf 21: 886-889, 2012.

5) Hori K, Kobayashi N, Atsumi H, Nagayama A, Kondoh M, Noge I, Kimura M, Utsugi H, Iwasaki T, Nakamura M, Kimura T: Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a nationwide survey using a distributed research network. Support Care Cancer. 22: 969-977, 2014

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 堀雄史, 川上純一. 医薬品等の市販後安全対策のための病院医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究, レギュラトリーサイエンス学会誌. 3 (2); 151-155, 2013

2. 学会発表

1) 川上純一: 電子医療情報を用いた医薬品副作用解析の実際. 今後の医薬品副作用対策への電子医療情報を用いた薬剤疫学解析の貢献, 第8回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「電子医療情報の医薬品安全対策への応用」, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会, 東京, 2011年12月.

2) Hori H, Kobayashi N, Kimura T, Atsumi H, Nagayama A, Kondoh M, Noge I, Kimura M, Utsugi H, Iwasaki T, Nakamura M, Mikura M, Kawakami J: Development of a distributed research network in Japan: a pilot study on antiemetics use for chemotherapy-induced nausea and vomiting. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 2012), International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE), Barcelona (Spain), Aug 2012.

3) Hori H, Kimura M, Kawakami J: Detection of cerebral infarction associated with oral 5-fluorouracil S-1 and other fluoropyrimidines using a hospital database. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 2012), International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE), Barcelona (Spain), Aug 2012.

4) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y:

Development of an algorithm for detecting heparin-induced thrombocytopenia and assessment of the risk factors using a medical information database. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 2013.

5) Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y: A detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 2013.

6) 花谷忠昭: 日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて(研究者の立場から). 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2013年9月.

7) 堀雄史: 病院の診療情報データベースを利用した研究の実例. 第22回クリニカルファーマシーシンポジウム 医療薬学フォーラム 2014, 東京, 2014年6月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む) 特になし

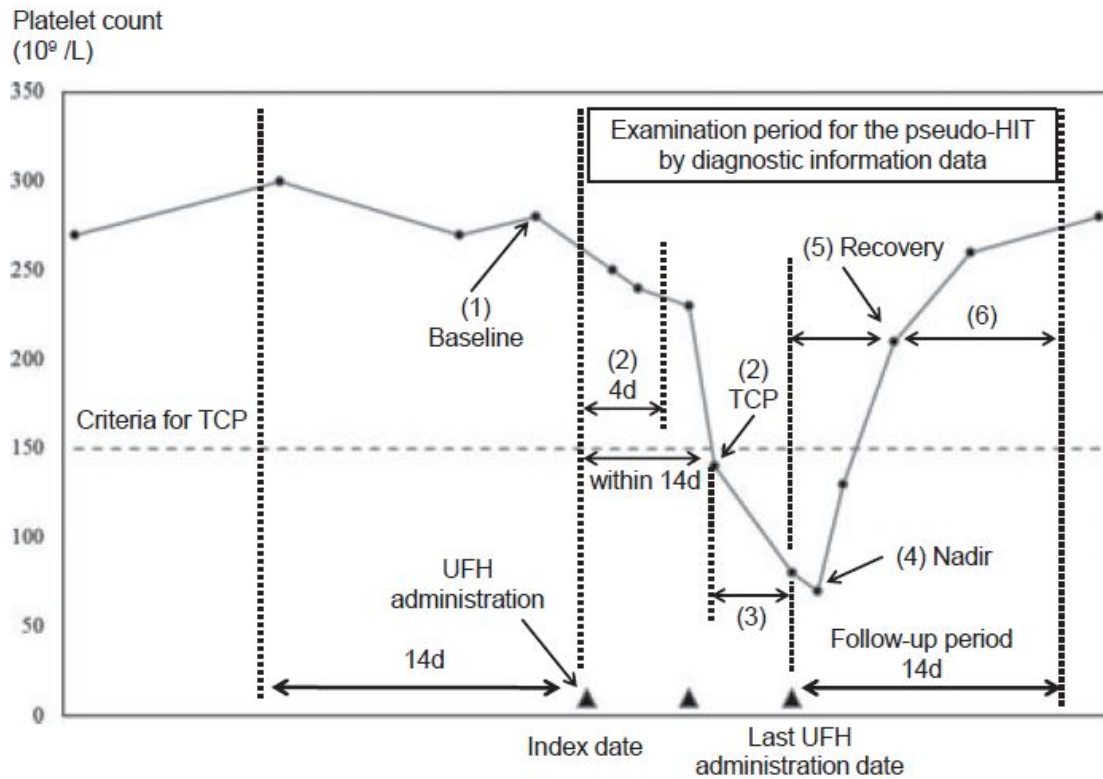


Fig. 1. Algorithm for identifying HIT using platelet counts and diagnostic information. The requirements for platelet counts at each evaluation point were as follows: (1) no less than $150 \times 10^9/L$ at baseline, (2) occurrence of TCP within 14 days after the index date, (3) continuing TCP, (4) more than 30% reduction and greater than $10 \times 10^9/L$ at nadir, (5) recovery from TCP and (6) no recurrences of TCP during the follow-up period. HIT, heparin-induced thrombocytopenia; TCP, thrombocytopenia; UFH, unfractionated heparin; d, days.

Table 1. Positive predictive value (PPV) of the algorithm for HIT

	Number
Suspected HIT	47
Definitive HIT	41
PPV (95% CI)	87.2% (74.8–94.0%)

HIT, heparin-induced thrombocytopenia; CI, confidence interval.

Table 2. Multivariate logistic regression analysis on HIT

Variable	(Reference)	Odds ratio	95% CI	<i>P</i> -value
Age years				
≥65	(<65)	1.38	0.70–2.70	0.3565
Gender				
Women	(Men)	0.83	0.43–1.61	0.5830
Medication history of heparin ^a				
Yes	(No)	1.00	0.41–2.42	0.9985
Treatment duration				
≥4 days	(1–3)	5.38	2.35–12.3	<0.0001
Hepatic dysfunction				
Yes	(No)	0.44	0.16–1.26	0.1253
Renal dysfunction				
Yes	(No)	0.82	0.42–1.63	0.5766
Surgery				
Yes	(No)	0.95	0.49–1.82	0.8662

HIT, heparin-induced thrombocytopenia; CI, confidence interval.

^aPrevious exposure to any heparin within 100 days before the index date.

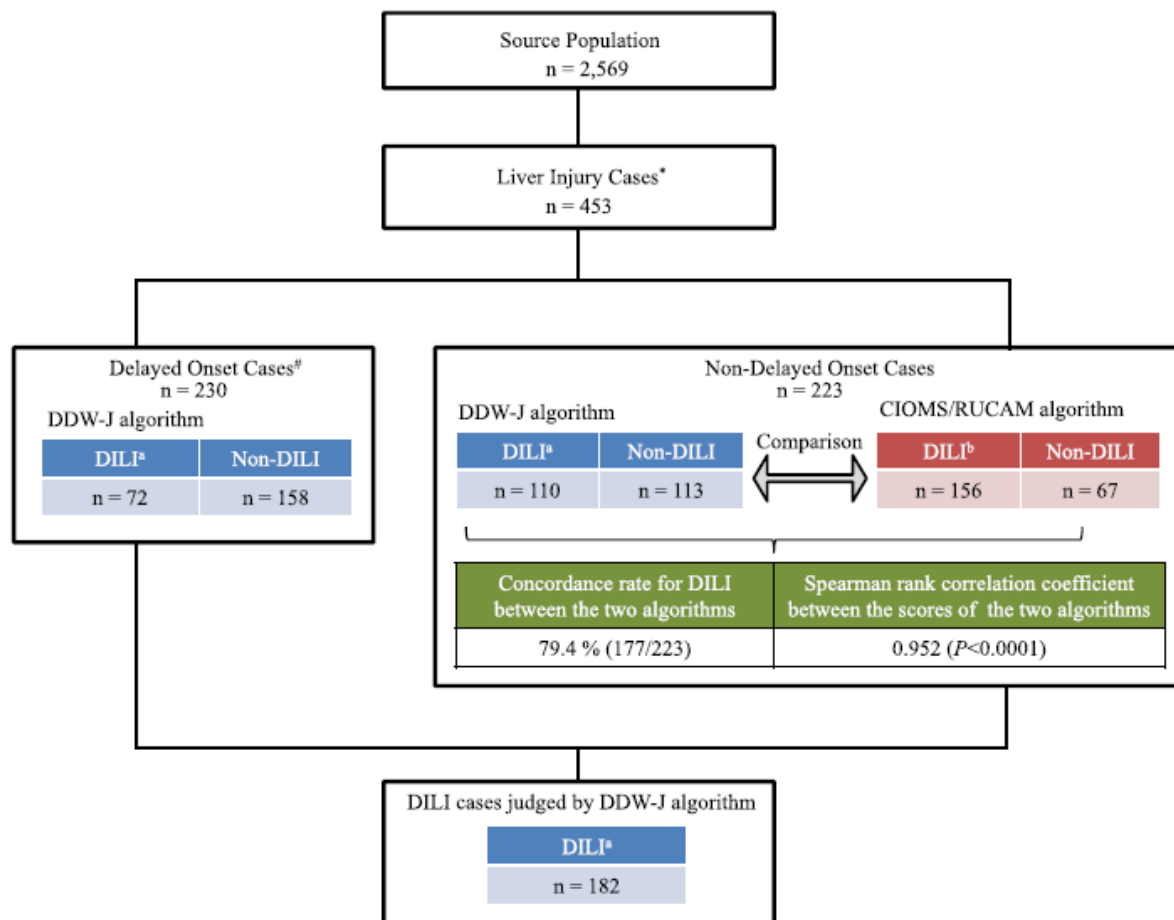


Fig 2. Identification of drug-induced liver injury (DILI) cases in the Hamamatsu population. *Patients with alanine aminotransferase $>2 \times$ the upper limit of normal value (ULN) or alkaline phosphatase $>ULN$ from the index date to 180 days after the last administration. #Patients in which the liver injury occurred after 15 days for the hepatocellular type, or more than 30 days for the cholestatic or mixed type, following the last administration. ^aDefined as a total score ≥ 5 in the Digestive Disease Week Japan 2004 (DDW-J) algorithm. ^bDefined as a total score ≥ 6 in the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM) algorithm

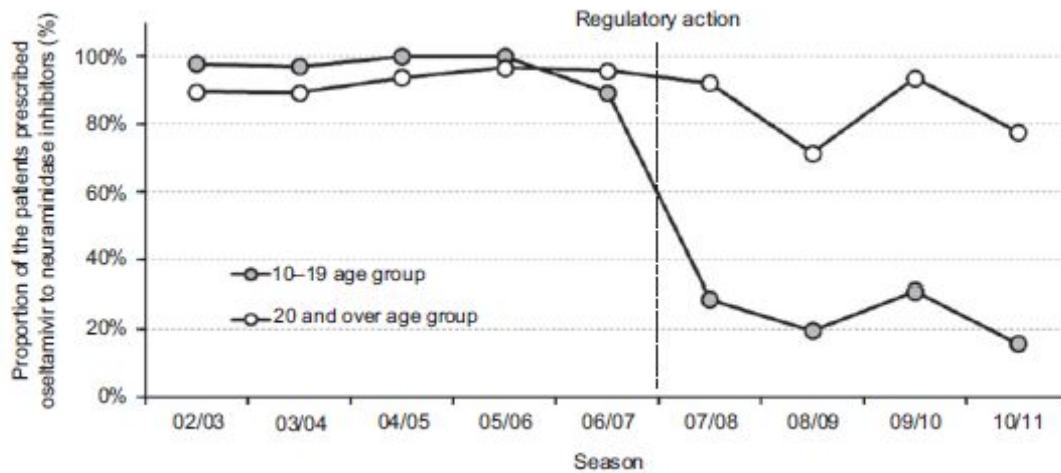


Fig 3. Time series plots of seasonal change in the proportion of patients prescribed oseltamivir to neuraminidase inhibitors, by age group.

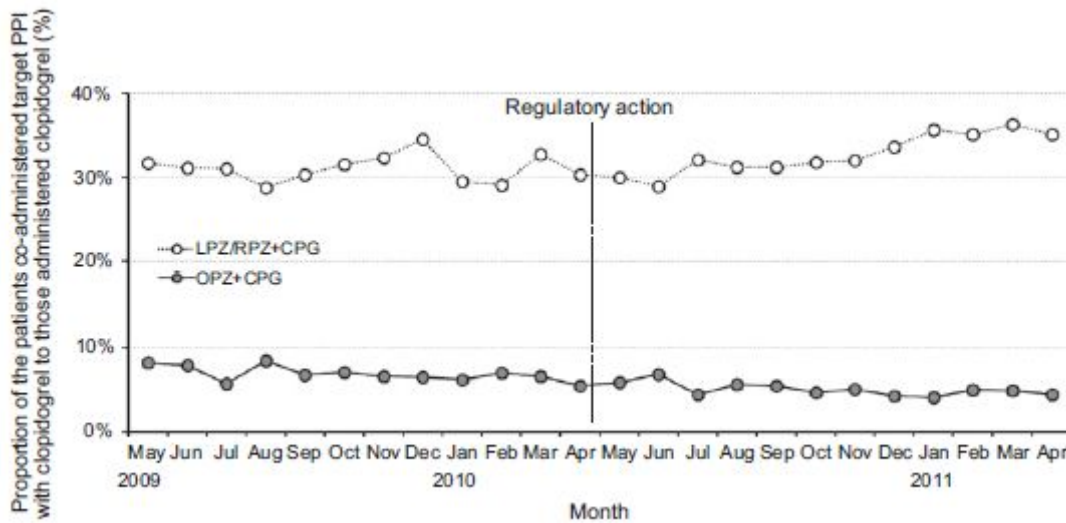


Fig 4. Time series plots of monthly change in the proportion of patients co-administered proton pump inhibitors with clopidogrel to those administered clopidogrel, by treatment group.

Table 3. Risk measure and risk ratio of tendon disorders by fluoroquinolones or cephalosporins

Drug	Number of prescribed patients	Number of patients with tendon disorders	Risk measure (number of events per patient) % (95%CI)	Risk ratio (95%CI)
Ciprofloxacin	1158	0	-	-
Levofloxacin	13 334	9	0.067(0.036–0.128)	5.20(1.74–15.51)
Tosufloxacin	2114	2	0.095(0.026–0.344)	7.29(1.41–37.54)
Moxifloxacin	979	2	0.204(0.056–0.742)	15.74(3.06–81.02)
Prulifloxacin	11	0	-	-
Sitafoxacin	138	0	-	-
Garenoxacin	251	0	-	-
Sparfloxacin	266	0	-	-
Fleroxacin	290	0	-	-
Gatifloxacin	362	0	-	-
Ofloxacin	96	1	1.042(0.184–5.666)	80.24(9.46–680.47)
Norfloxacin	186	0	-	-
Total of FQs	17 147	14	0.082(0.049–0.137)	6.29(2.27–17.46)
Cefdinir	17 902	3	0.017(0.006–0.049)	
Cefcapene	24,864	2	0.008(0.002–0.029)	
Total of cephalosporins	38,517	5	0.013(0.006–0.030)	1.0

CI, confidence interval; FQ, fluoroquinolone.

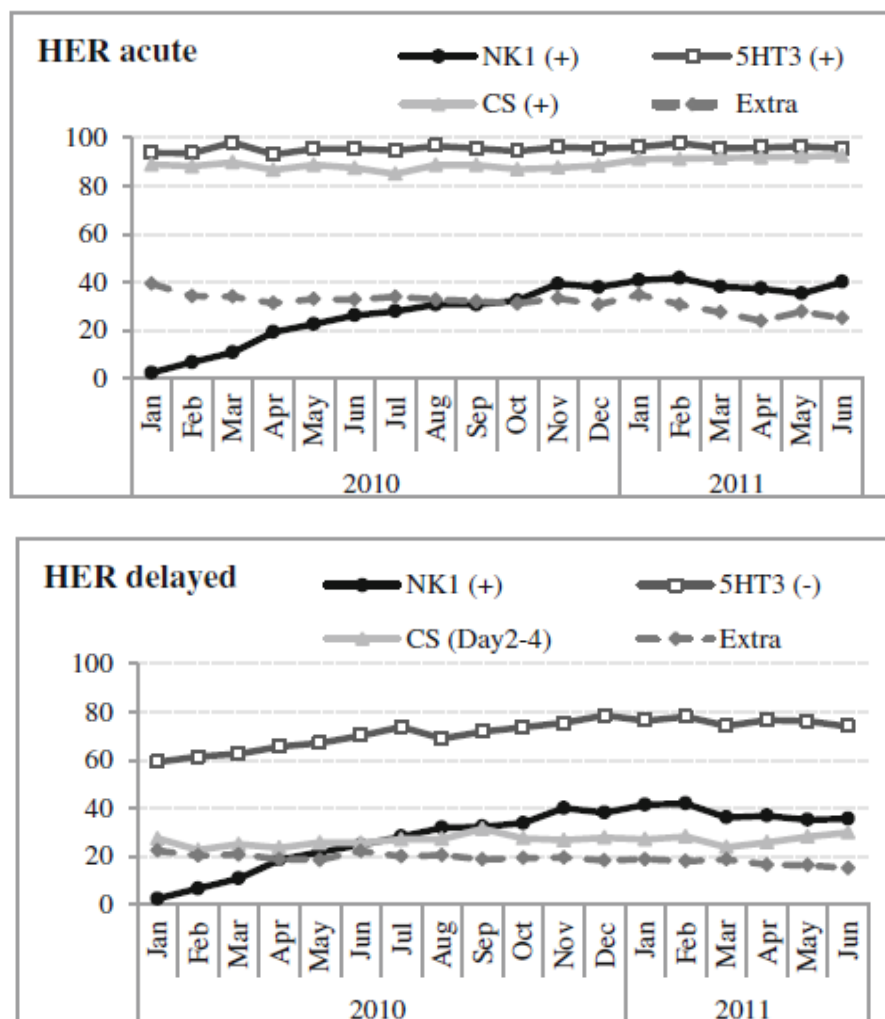


Fig. 5. Monthly changes in use of antiemetic agents. Co-administration rates of neurokinin1 receptor antagonist (NK1), 5-HT3 receptor antagonists (5HT3), and corticosteroids (CS), as well as extra antiemetic agents with HER CTs in acute and delayed phases in each month are indicated.

Table 4. Guideline compliance for high emetic risk chemotherapies

	Total (<i>n</i> =9,674)	Acute (%)			
		GL compliant (<i>n</i> =2,722)	Insufficient (<i>n</i> =6,952)	OR (95 % CI)	
				Crude	Adjusted
Age					
<65 year	56.7	32.1	67.9	1.6 (1.5–1.7)	1.4 (1.3–1.6)
≥65 year	43.3	22.9	77.1	1.0 (reference)	
Sex					
Male	45.2	30.9	69.1	1.4 (1.3–1.5)	1.0 (0.9–1.1)
Female	54.8	24.7	75.3	1.0 (reference)	
CT					
Inpatient	53.2	30.0	70.0	1.2 (1.1–1.3)	2.2 (2.0–2.5)
Outpatient	46.8	26.0	74.0	1.0 (reference)	14.1
CT cycle					
Following	74.5	28.8	71.2	1.1 (1.0–1.3)	1.4 (1.3–1.6)
First	25.5	26.1	73.9	1.0 (reference)	7.0
Drug					
AC or EC	34.7	34.5	65.5	1.6 (1.5–1.8)	2.4 (2.1–2.8)
Cisplatin	63.0	24.7	75.3	1.0 (reference)	5.5
Dacarbazine	2.3	25.3	74.7	–	–
Opioids					
With	4.9	35.8	64.2	1.5 (1.2–1.8)	1.5 (1.2–1.8)
Without	95.1	27.7	72.3	1.0 (reference)	9.6

CT chemotherapy, AC doxorubicin plus cyclophosphamide, EC epirubicin plus cyclophosphamide

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

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

研究要旨： 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ついて文献を検索し、それらを要約した。

研究方法： 文献の検索とレビュー。

結果： 薬剤疫学研究の統計解析にあたっては、リサーチ・コンセプトを明確にし、研究デザインと方法を決定し、研究計画書を作成してから研究を実施すべきである。そのためには「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」や国際的なガイドラインを理解しておく必要がある。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として以下のようなものを取り上げ概説した。コホート研究、患者・対照研究、Nested case-control study, Case-cohort study, Case-crossover study, Case-time-control study, Self-controlled case series study, Sequence symmetry analysis, Propensity score analysis, Instrumental variable method。

まとめ： 薬剤疫学研究等の研究デザイン及び統計解析方法に関して概要を要約し、MID-NET事業のデータマネジャーや薬剤疫学研究者への教材の一部を作成する事ができた。

A. 研究目的

本研究では、データマネジャーや薬剤疫学研究者に対して、MID-NET 事業のデータ解析法の基本的事項やこれまでのガイドラインを記載し、また、データマネジメントの特殊性について概説する教材資料を開発することを目的とした。

B. 研究方法

国内外の薬剤疫学研究の実施に関するガイ

ドラインを調べた。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ついて文献を検索し、主なものを要約した。

（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

1. 薬剤疫学研究デザインと統計解析手法

データベースによる薬剤疫学研究を含めた観察疫学研究では、一般に交絡要因により曝露要因とアウトカムの間の関連にバイアスが生じる。そこで、曝露要因とアウトカムの間の関連を評価するために、交絡要因によるバイアスを調整する統計学的手法や、交絡要因の影響を小さくする研究デザインを採用する必要がある。

ここでは従来から観察疫学で採用されている統計学的手法や研究デザインに加え、それらを発展させた方法として nested case-control study, case cohort study、case-only study デザイン (case-crossover design, case-time-control design, sequence symmetry analysis, self-controlled case series design)、そして近年適用例が増加している propensity score analysis (傾向スコア分析) と instrumental variable method (操作変数法) を取り上げ、概説する。統計解析ソフトを用いた実際の解析方法などは次年度の課題としたい。

2. 研究のステップ

薬剤疫学研究の統計解析にあたっては、他の疫学研究と同じく以下のステップで進むべきである。リサーチ・クエスチョンあるいはリサーチ・コンセプトを明確にし、研究デザインと方法を決定し、研究計画書を作成してか

ら研究を実施すべきである。それらを曖昧にしたまま思いつくままに解析を行って統計学的に有意な結果や医学的に興味を引く結果だけを報告するような姿勢は慎むべきである。

研究の実施にあたり、データセットの構築と統計解析はプログラミングによって行うべきである。統計解析ソフトの多くはメニュー選択の機能をサポートしているが、それに依存すべきではない。プログラミングによる処理は、データセット構築と統計解析の詳細を記録に残し、第3者の検証を可能にし、それらの再現性のために必要である。もしも手作業の工程があるなら手順書と個々の判断の記録を残すべきである。

これらの一覧のステップを実施するためには様々な研究ガイドラインが役に立ち、また、倫理指針を尊重する必要がある。以下にそれらの一部を示す¹⁻⁶⁾。

- 1) von Elm E et al. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. (観察疫学研究の論文を作成する時のチェックリストである。研究計画の段階で考慮しておく必要のある項目が多い)
- 2) The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 3).
- 3) Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiology Safety Studies Using Electronic Healthcare Data.
- 4) International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for

good pharmacoepidemiology practices (GPP).
(薬剤疫学としての一般的な指針であるが、データベースを用いた薬剤疫学研究のためには他の指針も参照する必要がある)

5) 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. (2014 年 12 月 22 日)

6) PMDA (医薬品医療機器総合機構). 「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」(2014 年 3 月 31 日)

3. 研究デザイン及び統計解析手法

アウトカムが罹患／非罹患、死亡／生存など 2 値の場合を考える。曝露は連続量でも離散変数でもあり得る。以下様々な研究デザインと統計解析手法を要約する（表参照）。

3-1 Cohort study（コホート研究）

曝露状態の異なる集団を追跡し、アウトカム（罹患や死亡などのイベント）の累積量、あるいは、イベントまでの時間を比較する事により曝露とアウトカムの関連を推定する。交絡要因の統計学的方法としては 多重 Cox proportional hazards regression がよく使われる。Hazard ratio（ハザード比）が推定され、これは relative risk（相対危険）と解釈できる（累積罹患割合の比である相対危険とハザード比は厳密には一致しないが、疫学的には同じものと見做せる）。

以下は典型的な Cox proportional hazards regression model の例である。

ハザード比がどの時間 (t) でも一定と仮定す

れば、 x_i (i 番目の x) の 1 増加によるリスク増加はハザード比 $HR_i = \exp(\beta_i)$ で推定される。

$$\log(h(t)) = \log(h_0(t)) + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 \dots$$

ハザード比がどの時間 (t) でも一定と仮定すれば、 x_i (i 番目の x) の 1 増加によるリスク増加はハザード比 $HR_i = \exp(\beta_i)$ で推定される。

3-2 Case control study（患者対照研究）

患者群と対照群の曝露の割合を比較する事により曝露とアウトカムの関連を推定する。患者と対照のサンプリングにあたってマッチングを行う場合もあるが、ここではマッチングを行わない古典的な患者対照研究を考える。いくつかの仮定（患者と対照のサンプリングに偏りがなく、有病期間や曝露割合の時間変化が無視し得る、など）が満たされれば、曝露のオッズ比と罹患（アウトカム）の odds ratio (オッズ比) は等しい。そこで、患者群と対照群のサンプリング率が異なっても、曝露状況を比較する事により曝露とアウトカムの関連を推定する事が可能となる。集団中の患者の割合が小さければオッズ比は相対危険の近似値である。

交絡要因の推定は logistic regression モデルが一般的に用いられる。

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots$$

β は x が 1 変化するときの log odds（オッズの対数）の差を示す。対数の引き算は真数の割り算なので、log odds の差は odds 比の対数である。従って、 $\exp(\beta)$ はオッズ比の推

定値である。

3-3 Nested case control study

研究対象のコホートを追跡するが、ある時点の患者1例について、交絡要因を対応させた対照を同じ時点でサンプリングする。対応したサンプリング（マッチさせたサンプリング）の際、対照がその後患者としてサンプリングされる事を許容し、対照は複数回サンプリングされる事を許容する。このようなサンプリングはリスクセット・サンプリングと呼ばれる。^{7,8)} その研究デザインによる患者対照研究では相対危険（厳密には rate ratio）を推定する事ができる。患者あたりの対照者数を増やすほど推定精度を高められるが、患者：対照の比が 1：10 程度であればコホート全体からの値とほぼ等しい相対危険を推定する事ができる事が知られている⁹⁾。

統計解析にあたっては nested logit regression が一般的に採用される。このモデルから計算されるのは形の上ではオッズ比だが、上記のようにリスク比の推定値である。

3-4 Case cohort study

コホート内である時点で患者を見つけるが、対照者はランダムに選択する。対照者の選択にあたってはマッチングを行わない。曝露要因の調査は患者の発見前であれば良く、コホート追跡開始時という制約は無い。交絡要因を調整するための統計解析は weighted Cox proportional hazards regression による^{10,11)}。

3-5 Case only studies

患者のみを対象集団とする研究デザインで、

自己対照デザインとも呼ばれる。以下に代表的な4デザインを紹介する。これらは調査対象を患者のみに限定できる利点があるが、患者を正確に選択する必要があり、注意深く適用されねばならない。

3-5-1 Case crossover study

同一患者についてイベントが起こった時点（イベント期間）と対照となる時点（対照期間）での曝露の程度を比較する研究デザインである^{12,13)}。対照期間は複数であってもよく、リサーチ・クエスチョンと曝露の発生頻度によってイベント期間あたりの数を選択する。同一患者内で比較するため、年齢や疾病の重症度といった交絡要因の問題を回避できる利点がある。しかしながら、評価できるのは曝露が一過性の場合である。持続的な曝露では対照とすべき期間が存在しない為である。また、急性のアウトカムが評価の対象となる。さらに、曝露がもたらすリスクの期間は一定である必要がある。

データベース研究への適用に当たっては、患者を正確に選択でき、かつ、正確な曝露情報が得られる必要がある。例えば、薬剤処方データベースでは処方された薬剤が必ずしも実際に服用されているとは限らない。曝露情報が量、時間ともに正確でない可能性に注意して適用すべきである。

統計解析では、conditional logistic regression が使われ、オッズ比が推定される。

3-5-2 Case-time-control study

これは case-crossover study の拡張で、曝露状況の時間変化、例えば研究対象の薬剤の処

方頻度の時間変化、を調整するための研究デザインである^{14,15)}。曝露状況が時間とともに変化する場合に case-crossover study を行うと、得られたオッズ比は曝露状況の時間変化によるバイアスを含んだものになる。すなわち、そのオッズ比は、アウトカムと曝露の関連からのオッズ比と曝露状況の時間変化によるオッズ比の積である。一方、(患者を含まない) 対照群で元の集団と同じデザインで case-crossover study を行うと曝露状況の時間変化のオッズ比が得られる。従って、元の集団で得られたオッズ比を後者(対照群から得られたオッズ比)で除すると、アウトカムと曝露の関連を曝露状況の時間変化によるバイアスを除いて推定する事ができる。

3-5-3 Self controlled case series study

この研究方法はワクチンの副作用の解析のために開発された手法であるが、医薬品の副作用の調査に適用される例が増えている^{16,17,18)}。観察期間内を、曝露からの一定期間(リスク期間, risk window)とそれ以外の期間(対照期間, control period)に分け、その2つの期間でのアウトカムの発生を比較する。

曝露とアウトカムの関連の推定にバイアスを避けるためにはリスク期間を正しく設定する必要がある。従来の多くの研究ではリスク期間をあらかじめ固定して解析する事も多いが、data-based approach (データに基づくアプローチ)により、データから適切なリスク期間を推定する方法も提案されている¹⁹⁾。理論的には最適なリスク期間においてリスク比(incidence rate ratio)の推定値が最も高くなる

という性質を利用する。

統計解析には Conditional Poisson regression が使われる。モデルからはオッズ比が算出されるが、これは相対危険(リスク比)の推定値である。

3-5-4 Sequence symmetry analysis

Prescription sequence symmetry analysis, Symmetry analysis と呼ばれる。複数の薬剤が投与された患者について、投与順の組み合わせ間で患者数を比較して調査したい薬剤のリスクを推定する^{20,21)}。例えば、A剤の有害事象に関心があり、B剤がその有害事象の治療薬として使われている場合、A剤の後にB剤を服用した患者とB剤の後にA剤を服用した患者の比は、有害事象の発生率比(incidence ratio)の推定値となる。ただし、バイアスを調整するため処方頻度の時間的変化を補正して発生率比、すなわち、相対危険を推定する²¹⁾。

Wahab et al. 2013 は19の薬剤についてランダム化比較試験での有害事象報告と薬剤処方データでの sequence symmetry analysis の結果とを比較し、sequence symmetry analysis は感度はやや低いものの特異度が高く、薬剤の処方データを使った有害事象を発見する方法として有用であると結論づけている²²⁾。

3-6 Propensity score analysis (傾向スコア解析)

Rosenbaum & Rubin(1983)により提案され、医学分野で近年適用例が急激に増加している解析方法である²³⁾。Biondi-Zoccai et al. (2011)によれば、2005年から2009年の5年間で2000

近い論文が発表されている。これは 1995 年から 1999 年までの発表論文数の約 10 倍である²⁴⁾。

Propensity Score とは、「観察された共変量における曝露の確率」である。観察研究では一般に、曝露群と非曝露群の間で共変量、すなわち、交絡要因はバランスしていない。もし全ての交絡要因が観察されていれば、理論的には同じ propensity score を持つ対象者間の共変量はバランスしている。そこで、理論的には propensity Score によって擬似的なランダム化の状態を作る事ができる²³⁾。Propensity score analysis と logistic regression analysis を比較したシミュレーション研究によると、共変量あたりのイベント数が 8 未満であれば propensity score analysis の方が logistic 回帰モデルより真に近い推定が行える可能性が指摘されている²⁵⁾。

そのような利点が議論されているものの、propensity score analysis はこれまでの回帰モデルと同じく未測定のコ変量（交絡要因）を調整できない。そこで、対象集団の一部をより正確に、より多くの情報について調査することで、未測定のコ変量の影響を評価する propensity score calibration が行われる事もある。

Propensity score による解析方法は多数考案されている。Stratification、matching（nearest neighbor matching がよく採用されているが、radius matching, caliper matching, kernel-based matching, Mahalanobis metric matching といった方法もある）、inverse probability weighting, standardized mortality ratio weighting, covariate regression (propensity score を共変量として回

帰モデルで解析する)などがある。解析方法や適用方法の得失を理解して採用する解析方法を選択する必要がある。また、複数の方法で解析して結果を比較する事も行われている。

3-7 Instrumental variable method（操作変数法）

Instrumental variable method は、交絡要因にもアウトカムにも関連しないが、曝露に関連する要因（操作変数）により、曝露とアウトカムの関連を推定する方法である²⁶⁾。図 1 に概念図を記す²⁷⁾。

Davies and Smith (2013) によると、特定の治療方法とアウトカムの関連を instrumental variable を用いて分析した論文の中で操作変数としてよく使われてきた変数は、施設あたりの対象とする治療方法の施行率、施設までの距離、日付、地域あたりの対象とする治療方法の施行率、医師の選択傾向であった²⁸⁾。

Instrumental variable の選択においては、曝露を介してのみアウトカムに関連し、かつ、交絡要因と関連しない変数を選ぶ必要がある。

また、曝露との関連が弱い instrumental variable を選ぶと、曝露とアウトカムの関連の推定値にバイアスが生じる、あるいは、推定値の標準誤差が大きくなる、といった問題が起こる。Instrumental variable の選択はこれらの点を考慮して慎重に行うべきである。Sensitivity analysis として他の方法による解析も行い、結果を比較し評価する事も行われている²⁹⁾。

統計学的推定にあたっては、two-stage least squares、limited-information maximum likelihood、

generalized method of moments といった推定方法が使われる。

D. 考察と結論

薬剤疫学研究を計画するにあたっては、ガイドラインの理解と、リサーチ・コンセプトに基づいた研究計画を立てる必要がある。

研究デザインとそれに伴う統計解析手法には様々なものがあり、それぞれに利点と欠点を持っている。これらを把握して研究デザインを選択する必要がある。

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。

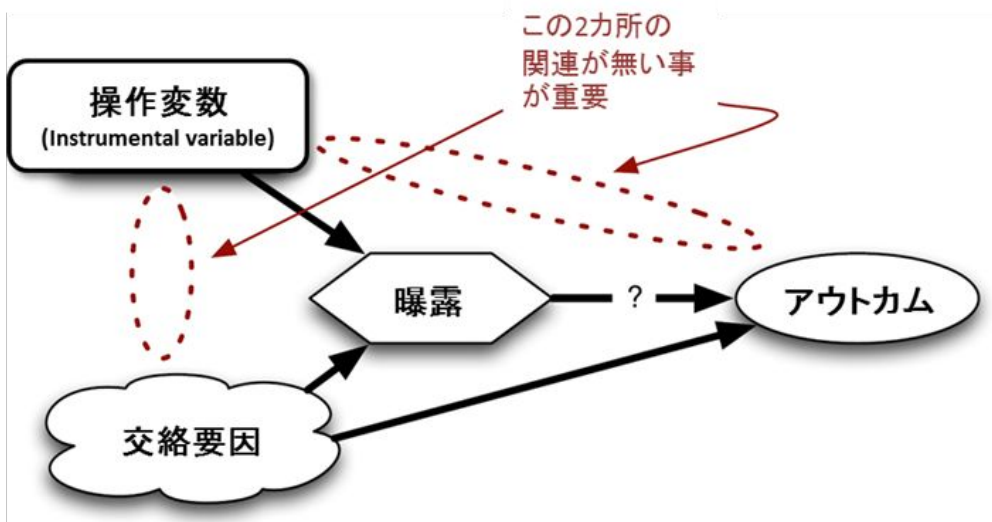


図 1. Instrumental variable method の概念図 (Iwashyna & Kennedy 2013. を元に作成)

表. 薬剤疫学研究で利用可能な研究デザイン

	研究デザイン	要約	推定方法、モデル など	推定結果	コメント
一般的な観察研究デザインとその改良型	Cohort study	コホートを追跡し、曝露とイベントの起こる時間を比較	Cox regression	Hazard ratio	
	Case control study	患者と対照者について曝露のオッズ比によりリスクのオッズ比を推定する	Logistic regression	Odds ratio	
	Nested case control study	患者・対照のリスクセットサンプリングによる患者対照研究	Nested logit regression	Odds ratio	推定結果はオッズ比であるが、相対危険の推定値である。
	Case cohort study	非曝露群はコホートからサンプリングしたサブコホート	Weighted Cox proportional hazards regression	Hazard ratio	
自己対照デザイン	Case-crossover design	イベント期間と対照期間での曝露を比較する	Conditional logistic regression	Odds ratio	
	Case-time-control design	Case-crossover study を改良し、曝露の程度の時間変化を調整する方法。	Conditional logistic regression	Odds ratio	
	Sequence symmetry analysis	複数の薬剤の投与順間でアウトカムの頻度を比較する。	Sequence ratio	Rate ratio	
	Self-controlled case series design	リスク期間と対照期間のアウトカムの率を比較する	Conditional Poisson regression	Odds ratio	推定結果は odds ratio であるが、relative risk の推定値である。
交絡要因の新規な調整方法	Propensity score analysis (傾向スコア法)	関心のある曝露 (薬剤の処方など) の確率 (Propensity score) を推定し、擬似的なランダム化を実現する	層化、マッチング (複数の手法有り)、IPW [*] 、共変量としてモデルに組み込む、等により交絡要因を調整する		交絡要因あたりのイベント数が 8 未満である場合に特に有効。未測定 of 交絡要因は調整できない。
	Instrumental variable method (操作変数法)	曝露 (薬剤の処方など) と関連するが、交絡要因ともアウトカムとも関連しない要因 (instrumental variable) による解析方法	Two-stage least squares, limited-information maximum likelihood, generalized method of moments など		交絡要因を直接測定しないで、操作変数によって間接的な調整を行う方法。

* IPW, inverse-probability weighting

参考文献

- 1) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*.
- 2) The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 3). EMA/95098/2010 . Available at http://www.encepp.eu/standards_and_guidances
- 3) Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiology Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM243537.pdf>
- 4) International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for good pharmacoepidemiology practices. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008;17:200-208. Available at http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm
- 5) 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. (2014 年 12 月 22 日) Available at http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/12/_icsFiles/afieldfile/2014/12/22/1354186_1.pdf
- 6) PMDA (医薬品医療機器総合機構). 「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」 (2014 年 3 月 31 日) <http://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>
- 7) Liddell FDK, McDonald JC, Thomas DC. Methods of cohort analysis appraisal by application to asbestos mining. *J R Stata Soc (Series A)* 1977;140:469-91.
- 8) Etminan M. Pharmacoepidemiology II: The nested case-control study - a novel approach in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacotherapy* 2004;24:1150-1109.
- 9) Steenland K, Deddens JA. Increased precision using countermatching in nested case-control studies. *Epidemiology* 1997;8:238-242.
- 10) Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika* 1986;73:1-11.
- 11) Sharp SJ, Poulaliou M, Thompson SG, White IR, Wood AM. A review of published analyses of case-cohort studies and recommendations for future reporting. *PLoS ONE* 2014;9(6): e101176. doi:10.1371/journal.pone.0101176.
- 12) Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J*

- Epidemiol. 1991;133:144-53.
- 13) Etminan M, Samii A.
Pharmacoepidemiology I: a review of pharmacoepidemiologic study designs. Pharmacotherapy 2004; 24:964-969.
 - 14) Schneeweiss S, Sturme T, Maclure M.
Case-crossover and case-time-control designs as alternatives in pharmacoepidemiologic research. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997;6:S51-59.
 - 15) Donnan PT, Wang J. The case-crossover and case-time-control designs in pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001;10:259-262.
 - 16) Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. Biometrics 1995;51:228-35.
 - 17) Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: The self-controlled case series method. Statist Med 2006;25:1768-1797.
 - 18) Maclure M, Fireman B, Nelson JC, Hua W, Shoaibi A, Paredes A, Madigan D. When should case-only designs be used for safety monitoring of medical products? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21:S50-61.
 - 19) Xu S1, Zhang L, Nelson JC, Zeng C, Mullooly J, McClure D, Glanz J. Identifying optimal risk windows for self-controlled case series studies of vaccine safety. Stat Med. 2011;30:742-52.
 - 20) Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. Epidemiology 1996;7:478-484.
 - 21) Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:483-491.
 - 22) Wahab IA1, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22:496-502.
 - 23) Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983;70:41-55.
 - 24) Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Agostoni P, Capodanno D, Castagno D, D'Ascenzo F, Sangiorgi G, Modena MG. Are propensity scores really superior to standard multivariable analysis? Contemp Clin Trials. 2011 Sep;32(5):731-40.
 - 25) Cepeda MS1, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. Am J Epidemiol. 2003 ;158:280-7.
 - 26) Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB. Identification of causal effects using instrumental variables. JAm Stat

Assoc. 1996;91:444-455.

- 27) Iwashyna TJ1, Kennedy EH.
Instrumental variable analyses.
Exploiting natural randomness to
understand causal mechanisms. Ann
Am Thorac Soc. 2013 Jun;10(3):255-60.
doi:
10.1513/AnnalsATS.201303-054FR.
- 28) Davies NM1, Smith GD, Windmeijer F,
Martin RM. Issues in the reporting
and conduct of instrumental variable
studies: a systematic review.
Epidemiology. 2013 May;24(3):363-9.
doi: 10.1097/EDE.0b013e31828abafb.
- 29) Stukel TA1, Fisher ES, Wennberg DE,
Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ.
Analysis of observational studies in
the presence of treatment selection
bias: effects of invasive cardiac
management on AMI survival using
propensity score and instrumental
variable methods. JAMA. 2007 Jan
17;297(3):278-85.

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

研究要旨：MID-NET 事業における倫理的な課題を整理して教材とした。特にそれらは、

1. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）
2. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）
3. 利活用申出の承認審査等を行う仕組み
4. 医療情報データベース基盤整備事業の試行期間における利益相反管理の考え方に集約される。

研究方法：MID-NET 事業の協力医療機関の一つである九州大学病院医療情報部門の教員により、同事業における倫理的な課題を整理し、教材とした。

結果：倫理的な課題は、

平成25年4月から開催された医療情報データベース基盤整備事業推進検討会が、整備した、

1. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）
 2. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）
- および、医療情報データベースの利活用に関する有識者会議が整備した
3. 利活用申出の承認審査等を行う仕組み
 4. 医療情報データベース基盤整備事業の試行期間における利益相反管理の考え方に集約される。

まとめ：

MID-NET 事業における倫理的な課題を整理し、教材とした。機微性の高い医療情報を基にデータを抽出する同事業においては、利用者にとって倫理的課題は大きな命題であり、研修プログラムでも重視すべき事項である。

担当協力者

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

機微性の高い医療情報を基に抽出したデータを活用する MID-NET 事業における倫理的な課題を整理し、教材とすることを目的とする。本研究事業の中でも倫理的な課題の習得は重要な事項の一つである。

B. 研究方法

MID-NET 事業の協力医療機関の一つである九州大学病院医療情報部門の教員により、同事業における倫理的な課題を整理し、教材とした。

（倫理的配慮）

本研究自体が、MID-NET 事業の倫理的な課題を整理することを目的とし、本研究には倫理的な問題は発生し得ない。

C. 研究結果

同事業の経緯を追った検討の結果、倫理的な課題は、

平成 25 年 4 月から開催された医療情報データベース基盤整備事業推進検討会が、整備した、

1. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）
2. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）

および、医療情報データベースの利活用に関する有識者会議が整備した

3. 利活用申出の承認審査等を行う仕組み

4. 医療情報データベース基盤整備事業の試行期間における利益相反管理の考え方に集約されることがわかった。

D. 考察

本研究では、MID-NET 事業の試行期間における倫理的な課題について整理し、大きく 4 つの規程や仕組みについて明示した。

本格的運用が開始される際には、これらが修正され、さらにデータの利活用が適正に行われることが推進されるであろう。

本研究成果は研修プログラムでも対象者全般にわたり重要な部分を占めると考えられた。

E. まとめ

MID-NET 事業における倫理的な課題を整理し、教材とした。機微性の高い医療情報を基にデータを抽出する同事業においては、利用者にとって倫理的課題は大きな命題であり、研修プログラムでも重視すべき事項である。

F. 結論

MID-NET 事業の試行期間における倫理的な課題について整理した。

G. 健康危険情報

なし。

H. 研究発表

なし。

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし。

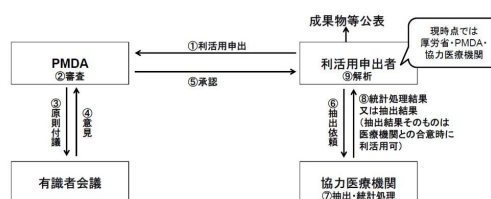
次ページより倫理的課題についてのまとめを掲載した

倫理的課題の取扱い

今後 MID-NET 事業は、試行期間における 10 の協力医療機関（グループ）での試行利活用と平成 30 年度以降の第三者利用を含めた運用開始と段階的に進む予定であるが、まずは試行期間における利活用体制について、平成 25 年 4 月から開催された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、「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）」¹⁾と「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）」²⁾とが策定された。また、医療情報データベース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適切な取扱いについて PMDA が意見を求めるために平成 24 年 12 月に設置された「医療情報データベースの利活用に関する有識者会議」が試行期間における利活用申出の承認審査等を行う仕組みが整備され（図 1）、「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱」³⁾が策定された。

試行期間における利活用申出者は、拠点医療機関（グループ）・PMDA・厚生労働省に限定されており、利活用に際しては、「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）」に従い運用される。

MID-NET[®]の医療情報の利活用の流れ
（利活用審査部分の抜粋）



注) MID-NET[®]: 医療情報データベース基盤整備事業で構築したデータベースシステム及び関連ネットワークの総称

図 1 MID-NET 事業の試行期間における医療情報の利活用の流れ

なお、本格運用後の利活用体制については、平成 26 年 6 月の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報告で、「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。」と、結論付けている。

医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い

・「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）」では、以下のように記載された（全文掲載）¹⁾。

第 1 本取扱いの目的

医療情報データベース基盤整備事業（以下「本事業」という。）は、医薬品等のリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策の向上を目的として、この目的を果たすために必要な医療情報を利活用するための基盤を整備するものである。医療情報は、氏名、生年月日等

の特定の個人（提供された情報が由来する個人及び当該個人の治療等に関与した医療関係者等を含む。以下本取扱いにおいて同じ。）を識別することができる情報を削除しても、その特性上特定の個人が識別される可能性を完全には排除できないことが懸念されることから、個人の尊厳と人権を守るため、本事業の実施にあたり、医療情報の取扱いを整理する。なお、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）は、将来的に、試行期間における実績を勘案した上で、本取扱いを見直すこととする。

本取扱いにおいて使用する用語の定義は、「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）」第2に準ずるものとする。

第2 本事業における医療情報の取扱い

協力医療機関及び連携医療機関は、各医療機関内で以下のとおり医療情報を取り扱う。

（1） 協力医療機関又は連携医療機関は、各医療機関内に既に存在する電子的な医療情報を、本事業で各医療機関内に構築された標準化したストレージに保存する。

（2） 協力医療機関又は連携医療機関は、（1）の標準化したストレージに保存した情報を、本事業で各医療機関内に構築された医療情報データベースに、PMDAの本事業に係るウェブサイトに掲載されている「医療情報データベース（統合データソース）に保存されるデータ項目」の範囲の情報を保存する。当該情報には郵便番号は含まれるが、患者の氏名、住所及び患者番号は含まれない。

（3） 協力医療機関又は連携医療機関は、利活用申出者又は利活用者の依頼に基づき、

（2）の医療情報データベースから、利活用の対象となる医療情報を抽出する。抽出後に、利活用申出者又は利活用者に提供される情報には、患者の年齢及び性別に関する情報は含まれるが、氏名、住所、郵便番号、生年月日、患者番号並びに患者の治療等に関与した医療関係者の氏名及び番号は含まれない。また、医療情報データベースから抽出され、複数施設統合データ処理センターに格納される医療情報に含まれる全ての日付情報は、その前後関係及びその間隔を維持した状態で、抽出条件ごと及び患者ごとに乱数処理で前後された日付情報に置換されている。さらに、抽出の対象となった患者に新たに付された符号との対応表は作成しない。

（4） 協力医療機関又は連携医療機関は、（3）で抽出された情報を、利活用申出者又は利活用者の依頼に基づき目視により確認できるようにする。

（5） 協力医療機関又は連携医療機関は、（3）で抽出された情報を、利活用申出者又は利活用者の依頼に基づき、必要に応じて統計処理をした上で利活用申出者又は利活用者が利活用できるようにする。

第3 協力医療機関及び連携医療機関における倫理上の取扱い

（1） 協力医療機関及び連携医療機関は、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成16年12月24日 厚生労働省）に基づき、

次のように、医療情報の利用目的を公表（院内掲示・ホームページへの掲載等）する。

医薬品等の安全対策等に資するため、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が実施する医療情報データベース基盤整備事業に、医療情報を匿名化して提供すること。また、厚生労働省又は PMDA が、提供した情報の利活用により得られた成果物等を医薬品等の安全対策の向上のため公表する必要があると考える場合は、医療情報データベースの利活用に関する有識者会議の意見を聴取した上で公表することを認めることがある。

（２）協力医療機関及び連携医療機関は、本事業に参加するにあたって、各医療機関における倫理審査委員会の承認を得る必要はない。

（３）協力医療機関又は連携医療機関が、各医療機関に構築された標準化したストレージ及び医療情報データベースに、他の医療機関が保有する医療情報を保存し、利活用申出者又は利活用者の依頼に基づき、統合データソースに保存された医療情報を抽出し、連結不可能匿名化した情報を提供する場合の倫理上の取扱いについては、試行期間において検討する。

（４）協力医療機関及び連携医療機関は、医療情報データベースに保存された医療情報を協力医療機関及び連携医療機関間で相互に提供しようとする場合は、協力医療機関及び連携医療機関間で相互に医療情報を提供することがある旨を掲示等により公表する。

第４ 利活用申出者及び利活用者における倫

理上の取扱い

（１）利活用申出者は、利活用に先立ち、PMDA に対し、利活用の目的及び利活用の対象となる情報の範囲を明示して医療情報の利活用の申出を行う。当該申出を受け、PMDA は当該範囲が利活用の目的に照らして最小限であるか審査し、利活用申出者に対して利活用の承認を行う。

（２）第２（４）又は（５）により利活用申出者又は利活用者に提供された情報には、患者の年齢及び性別に関する情報は含まれるが、氏名、住所、郵便番号、生年月日、患者番号並びに患者の治療等に関与した医療関係者の氏名及び番号は含まれず、利活用をする上で必要最小限の医療情報以外の情報は含まれない。また、医療情報データベースから抽出され、複数施設統合データ処理センターに格納される医療情報に含まれる全ての日付情報は、その前後関係及びその間隔を維持した状態で、抽出条件ごと及び患者ごとに乱数処理で前後された日付情報に置換されている。さらに、協力医療機関又は連携医療機関内の医療情報（患者の氏名、住所、郵便番号、生年月日及び患者番号を含む。）と、利活用申出者及び利活用者が利活用する医療情報の対応表は作成しない。これは、一般に、特定の個人を識別することができないものであるので、「疫学研究に関する倫理指針」における連結不可能匿名化された情報にあたり、その利活用は同指針の対象ではないと考えられる。したがって、本人からインフォームド・コンセントを受けること及び倫理審査委員会の承認を得て利活用申出者又は利活用者の所属機関の長の

許可を受ける必要はない。ただし、利活用申出者及び利活用者は、医療情報の特性に鑑み、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第4. 2版」(平成25年10月、厚生労働省)を遵守する等、医療情報を安全に取り扱うために必要かつ適切な措置を講じることとする。また、利活用申出者及び利活用者は、個人を特定する試みをしてはならない。なお、利活用申出者及び利活用者は、医療情報の利活用により個人の権利利益を害するおそれがあることを知ったときは、遅滞なく PMDA に通報すること。

(3) 利活用申出者及び利活用者は、医療情報の利活用により得られた成果物を、他の情報と照合すること等により個人が特定されるおそれがある状態で公表してはならない。ただし、このような場合であっても、その成果物等を厚生労働省又は PMDA が医薬品等の安全対策の向上のために公表する必要があると考える場合は、医療情報データベースの利活用に関する有識者会議の意見を聴取した上で公表する場合がある。

第5 その他

本事業の円滑な実施にあたって、医療情報及び疫学研究の特性を考慮した付加的な指針については、必要に応じ、今後、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で検討を進めていくこととする。

第6 本取扱いの施行時期

本指針は、平成25年11月8日より施行する。

参考文献：

- 1) 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い(試行期間用) PMDA:
<http://www.pmda.go.jp/files/000148147.pdf#page=2&r=s&r=s>
- 2) 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱(試行期間用) PMDA:
<http://www.pmda.go.jp/files/000147909.pdf#page=2&r=s&r=s>
- 3) 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱 PMDA:
<http://www.pmda.go.jp/files/000147909.pdf>

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 論文発表

- 1) 堀雄史, 川上純一. 医薬品等の市販後安全対策のための病院医療情報データベースを活用した薬剤疫学研究, レギュラトリーサイエンス学会誌. 3 (2); 151-155, 2013

2. 学会発表

- 1) 川上純一: 電子医療情報を用いた医薬品副作用解析の実際. 今後の医薬品副作用対策への電子医療情報を用いた薬剤疫学解析の貢献, 第8回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「電子医療情報の医薬品安全対策への応用」, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会, 東京, 2011 年 12 月.
- 2) Hori H, Kobayashi N, Kimura T, Atsumi H, Nagayama A, Kondoh M, Noge I, Kimura M, Utsugi H, Iwasaki T, Nakamura M, Mikura M, Kawakami J: Development of a distributed research network in Japan: a pilot study on antiemetics use for chemotherapy-induced nausea and vomiting. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 2012), International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE), Barcelona (Spain), Aug 2012.
- 3) Hori H, Kimura M, Kawakami J: Detection of cerebral infarction associated with oral 5-fluorouracil S-1 and other fluoropyrimidines using a hospital database. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 2012), International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE), Barcelona (Spain), Aug 2012.

- 4) Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y: Development of an algorithm for detecting heparin-induced thrombocytopenia and assessment of the risk factors using a medical information database. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 2013.
- 5) Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y: A detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 2013.
- 6) 花谷忠昭: 日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて(研究者の立場から). 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2013年9月.
- 7) 堀雄史: 病院の診療情報データベースを利用した研究の実例. 第22回クリニカルファーマシーシンポジウム 医療薬学フォーラム 2014, 東京, 2014年6月.