

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 大規模医療情報の標準化のための統一的管理手法の構築と利活用の研究
(英語) Standardization of Medical Big Data for Feasible Utilization

研究開発実施期間: 令和元年7月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 康 東天
(英語) Kang Dongchon

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 臨床検査医学分野 教授
(英語) Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences, Professor.

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

近年、リアルワールドデータの利活用を目的とした、複数施設に跨ったデータ駆動型事業が盛んとなりつつある。2018年度に本格運用を開始した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）による医療情報データベース（以下「MID-NET」）はその代表的な事例であるが、本格運用までの過程で、構築時やその後の継続的なデータ品質の維持・管理の重要性を示した。MID-NETは、繰り返してきた薬禍を避けるために、医薬品等の安全を能動的・科学的に検証するための事業として開始され、従来の事業には類を見ないほど、データ格納法や格納データそのものの標準化を備えた医療情報データベースとして7年間の構築期間を経て本格運用を開始した。

MID-NETは、PMDAが管理・運営する統合型の医療情報データベースシステムであり、PMDAと協力医療機関10拠点（23医療機関）が協働して、電子診療情報に関する継続的な品質確保のほか、これら電子診療情報の共通言語化に向けて、統一した手順で「データ標準化」を実施している。MID-NETにおける「データ標準化」とは、MID-NETの概念を形成するための重要な要素であり、各協力医療機関に設置されている独立したデータベースから解析デザイン等に基づき、各種データを適切かつ同一条件でそれぞれ抽出・集計・統合解析するための「プロセスの一部」である。例えば、傷病名、医薬品、検体検査、菌名、用法、診療科に関する医療機関内独自コード（ローカルコード）とMID-NETにおける標準コードによる協力医療機関横断型の対応表（以下「マッピング表」という。）を作成し、各協力医療機関への調査に基づく採用医薬品や検体検査項目等の変更、外部機関マスターの更新等に伴って発生する定期的な更新等を継続的に実施している。その他、外部機関マスターをMID-NET用に加工した各種MID-NETマスタについても定期的に更新している。リアルワールドデータの利活用を適切に実現するためには、標準コードの普及のほか、マスタ・マッピング表の継続的な整備などデータベースの維持管理の観点からだけでなく、臨床実態の把握や臨床現場の十分な理解も重要である。

本研究では、MID-NET本稼働後もデータ品質を保つために、継続的なデータ品質の管理手法、及びこれらを実行し得る組織のあり方を検討するために、3つの研究項目を設定し、研究を実施した。

1) MID-NET 運用手順の整備改訂

MID-NET本格運用とほぼ同時に、「医療情報データベース（MID-NET）システムの運用等に係る協力医療機関側運用手順書（共通版）1.0版」が策定され、2018年度末には1.1版が編集された。手順書の整備により、言葉の標準化（標準マスタ、コードの整備、JLAC10、HOTコード等）、運用システムの標準化（MID-NETシステム導入）が進められる。協力医療機関は、その手順書を基に運用しているが、本格運用の機会が多いわけではない。本格運用の中で、新たな課題や各医療機関独自の手順が抽出されることが想定されるため、PMDAと協議のうえ各年度末で改訂案を作成し、担当会議へ提案することとして、手順書の改訂を行なった。

MID-NET本格運用の中で実運用やガイドライン変更に合わせて記載の更新を行い、第1.2版（2020年5月）、第1.3版（2021年3月）、第1.4版（2022年3月）と改版し、研究班へ通知した。手順書は「第一章：総則、第二章：運用及び管理に関する手順、第三章：その他」の21項で構成されている。さらに、本手順書をMID-NETを運営しているPMDA医療情報活用部に提供し、PMDAと各協力医療機関との間で今後の改訂作業にあたることが承認された。

2) ガバナンスセンターの整備・拡大

医療機関のマスタの品質向上を目的としてMID-NET基盤をもつ協力医療機関を対象にガバナンス手法を開発すること。さらに、継続的にデータ品質を維持管理し、これらを実行し得る組織のあり方を検討するために設置されたガバナンスセンターによる限定機関における試験的運用により、明らかにされたデータ管理ツールや運用手順についての問題点を改善し、対象機関の拡大をめざすことを掲げ実施した。

MID-NET では施設管理のマッピング A 表（施設マスタと対応：電子カルテの下流レベル）と PMDA 管理のマッピング B 表（MID-NET マスタと対応：MID-NET レベル）を保持しており、MID-NET のデータ標準化はマッピング B 表により担保されている。一方で、マッピング A 表が整備されていないと、当該施設が他の複数施設型データ駆動型事業に参加した際には、その都度マッピング作業が生じてしまう。ガバナンスセンターはマッピング A 表を対象として、各医療機関における標準コードの登録や整備を助長するために、九州大学病院内に設置された。運用体制は検査技師、薬剤師、診療情報管理士、システムエンジニアを配置した。そして、AMED 中島直樹班で開発されたマスタの変化をリアルタイムに抽出するマスタ差分出力ツール（以下「リアルタイムバリデーションツール」という。）を用いて、各医療機関のマッピング状況を週次で管理している。本ツールは、前回更新分と今回更新の差分データを抽出する機能を備え、協力医療機関 10 拠点のうち 9 拠点の導入を完了した。ガバナンスセンターの運用は、「差分データの収集・積上げ、マッピングのためのガバナンス分類、専門職による確認・検討、各医療機関への最適な標準コードの提案、提案後の確認・意見交換」を実施し、2020 年 8 月から各医療機関へ標準コードの提案を開始した。これにより、各施設の標準コード付与状況が横並びで確認することができ、全体として標準コードの付与率が上がらない課題が抽出された。課題解決のためには電子カルテの下流レベルでのマッピング状況の把握は可能だが、施設によっては運用上、マッピング作業（検査技師、薬剤師）による電子カルテのマスタ管理が困難なために、ガバナンス結果の反映効率が悪いことが判明した。作業者がコントロールしやすい、電子カルテより上流の「部門システムレベル」において、標準コードをマッピングし、下流である電子カルテや SS-MIX2 まで標準コードとローカルコードをシステム間で受け渡す必要があると考えられた。

医療データの構造的な標準規格が普及してきている中で、そのコンテンツについても整備される必要がある。また、ガバナンスセンターで実施した検体検査、医薬品、病名のガバナンスフローを整理し運用手順書として整備した。

3) 標準化データの継続性と診療現場における有効利活用を担保する仕組みの調査

JLAC10 よりも飛躍的にマッピングが容易な次世代標準コード JLAC11 への移行の手順案をまとめ、部分的な試行を行う。さらに、標準化データの継続性と診療現場における有効利活用を担保する仕組みについて調査を実施した。また、JLAC11 の MID-NET における導入の可否の検討や導入時の問題点の整理に基づいて、MID-NET 検査項目の中から項目を選び実証試験を行う。

① JLAC11 :

MID-NET 採用項目に対して、JLAC10 および 11 の連結付番は終わり、「臨床検査項目基本コード」（版数：1.0.20200507）として公開されている。MID-NET 基本項目に追加された SASR-CoV-2 関連項目についても新型コロナウイルス感染症検査 JLAC10/11 コード（20220415 版）として JLAC10 及び JLAC11 が付番され公開された。

② CA19-9 の無効検査の削減 :

MID-NET のデータを利活用し、Lewis 陰性患者における CA19-9 の無効検査を削減する手法を九州大学病院で臨床研究として立ち上げた。MID-NET 協力医療機関の佐賀大学医学部附属病院と香川大学病院に協力を依頼し、九州大学を研究主幹機関としてそれぞれの施設において臨床研究申請及び MID-NET 協力医療機関自施設データ活用申請がなされた。2 施設は同じ JLAC10 コードの試薬を使用する施設とコードの異なる施設であった事より、1 施設は九大と同様の Lewis 陰性患者を推定可能なカットオフ値を採用し無効検査を軽減できる可能性があり、1 施設は CA19-9 の低値試薬性能が乏しく Lewis 陰性患者を検出することができないことが解った。

③ ALP, LD 検査の IFCC 法変更状況のモニタリングおよび間接法による基準範囲算出の検証

2021 年 9 月時点で ALP 及び LD は全て IFCC 試薬に変更したことを確認した。健常人ボランティアから算出した直接法 (JCCLS-RI s) と対比して、九州大学病院外来患者群からの算出と比較した。JCCLS-RI s

と同様の統計処理をするために年齢層を 20~60 歳とし、統計ソフトは StatFlex ver.7 (株) を使用した。

潜在異常値除外法を適応し、除外基準項目 Alb, Glb, UA, TG, TC, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, LD, γ GT, CK, CRP の検査値に、暫定基準範囲を外れる項目数が 2 つ以上ある個体のデータを全て除外し、暫定除外基準範囲 $2 \cdot \dots \cdot n$ を算出し、除外データをもつ患者を除外する作業を繰り返した。その結果、除外基準項目が有効に働く項目においては JCCLS-RI s と同様な基準範囲となり、患者検査結果から基準範囲が算出できることが確認された。この間接基準範囲についての重要な知見は有効な基準範囲の乏しい高齢者、一機関の DB では n 数が限られる新生児・幼児・学童の基準範囲を得ることができる可能性を示唆するものであった。一部 CK 等の除外基準項目では潜在異常値が除外できない項目もあるため、除外のキーとなる項目を検索することも課題である。この間接基準範囲の手法を確立することで、有効な基準範囲の乏しい高齢者、一機関の DB では n 数が限られる新生児・幼児・学童の基準範囲を得ることができ、ボランティアやコストに捕らわれない、どの施設でも基準範囲の検証ができることが期待される。

Recently, so-called real-world data (RWD) from multiple institutes or multiple databases have become to be more widely used for data-driven researches. The MID-NET database is the most representative among them. The MID-NET is constructed by PMDA for early and accurate detection of side effects of medical drugs. For that purpose, this database was asked to be most accurate ever. PMDA took seven years to obtain a highest ever quality assurance system for the database and then started the full-scale operation.

To maintain the accuracy assurance, continuing efforts are required. Then, to study and construct the organized quality assurance system, a research group has been started using an AMED grant from 2016. In this study group, three themes were set: (1) making standard operation procedures (SOP) across multiple medical institutes and hospitals, (2) setting up of a governance center to assure the data quality of multiple institutes, and (3) looking for actual usefulness of this high quality RWD other than detection of drug side effects.

(1) Establishing SOP and its revision

This SOP contains 3 chapters and 21 sections. The first version of SOP has been made in 2016 together with the full-scale operation and revised every year. The current version is 1.4. In 2021 fiscal year, the revision was focused on chapter 4 (responsible person), chapter 6 (providing information), chapter 7 (permission of end-device utilization for data information, chapter 10 (operation of quality assurance), and chapter 19 (utilization of MID-NET data from other than the MID-NET data center). It is agreed between the study group and PMDA that the revision of the SOP is continued under co-operation of PMDA and the member institutes from 2022.

(2) Governance center for quality assurance

To survey the data codes used in MID-NET member institutes, “governance center” was set up. For the surveying (governance), a real-time difference-detection system has been produced, which periodically (e.g., every two weeks) detects changes of codes in the institutes. Using this detection system, the governance center picks up code errors and provide correct codes to the institutes. The governance is operated for the nine member institutes currently.

(3) Utilization of MID-NET data for RWD-driven researches

Currently three topics are studied. (i) A tumor marker CA19-9 measurement is meaningless if patients are devoid of Lewis antigen. Using MID-NET data, we succeeded in prediction of Lewis-negative patients. (ii) Japan Society of Clinical Chemistry has changed standard measurement methods for ALP and LD from Japan originals to IFCC methods. We can easily detect the method change in each institute using the MID-NET data. (iii) The reference intervals are constructed by an indirect method, i.e. using patient data of the MID-NET.