

共同企画 | 第40回医療情報学連合大会（第21回日本医療情報学会学術大会） | 共同企画

共同企画7

データ駆動型臨床研究ノススメ ～ MID-NETの経験から～

2020年11月20日(金) 09:00 ～ 10:30 A会場 (中ホール)

[3-A-1] 日本臨床検査医学会：データ駆動型臨床研究ノススメ ～ MID-NETの経験から～

*山下 貴範¹、堀 雄史²、堀田 多恵子³、山上 浩志⁴、中島 直樹¹、康 東天³（1. 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター, 2. 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部, 3. 九州大学病院検査部, 4. 医療情報システム開発センター）

*Takanori Yamashita¹, Katsuhito Hori², Taeko Hotta³, Hiroshi Yamakami⁴, Naoki Nakashima¹, Dongchon Kang³（1. 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター, 2. 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部, 3. 九州大学病院検査部, 4. 医療情報システム開発センター）

キーワード：MID-NET, Real world data, Governance center, Standardized code

医薬品医療機器総合機構（PMDA）による MID-NETは医薬品等の安全を能動的・科学的に検証する重要な事業である。2018年度に10協力医療機関グループで稼働し、第三者的利活用（製薬企業、行政、研究者）による有償利用が始まっている。MID-NETは世界的に類を見ないほど、格納データおよび格納法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構築されている。そのため稼働までにデータ不整合やデータベース間でのデータ相互利用の課題が表出した。その原因はシステム連携の問題、標準コードマッピングの難解さ、病院間の運用の差異など多彩であることが分かり、稼働後のデータバリデーションなどによるデータ品質管理の継続の重要性も明らかとなった。データ品質の担保は、人の健康や生命に関わる多施設共同臨床研究の統合解析では必須の条件であり、今後増加することが期待されるデータ駆動型臨床研究でもデータ品質管理が重要となることは疑いの余地がない。このことから先行したデータ駆動型臨床研究・実運用経験の課題や対策の共有は喫緊の課題である。本企画では、リアルワールドデータ（RWD）二次利用のための標準コード運用に着目し、1）MID-NET協力医療機関の標準コード運用管理のために設置したガバナンスセンターの業務内容と、2）医薬品・検体検査における標準コードの実運用、3）それらを用いたデータ二次利用研究の紹介、4）臨床検査項目分類コードのJLAC10からJLAC11への移行状況と整備状況について報告する。さらに、RWD利活用拡大について議論を深めることを目的とする。

また本企画は、第67回日本臨床検査医学会学術集会（2020/11/19～11/22、岩手県盛岡市）との共同開催でもあり、両会場を Web会議システムで連携することを計画している。なお本ワークショップは、AMED康東天班、同中島直樹班の中間報告も兼ねる。

データ駆動型臨床研究ノススメ

－ MID-NET の経験から －

山下貴範^{*1}、堀 雄史^{*2}、堀田多恵子^{*3}、山上浩志^{*4}、中島直樹^{*1}、康 東天^{*3}

^{*1} 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター、^{*2} 浜松医科大学病院薬剤部、

^{*3} 九州大学病院検査部、^{*4} 医療情報システム開発センター

An Encouragement of Data Drive Clinical Study in Experience of MID-NET

Takanori Yamashita^{*1}, Katsuhito Hori^{*2}, Taeko Hotta^{*3}, Hiroshi Yamakami^{*4}, Naoki Nakashima^{*1}, Kang Dongchon^{*3}

^{*1} Medical Information Center, Kyushu University Hospital, ^{*2} Hamamatsu University School of Medicine,

^{*3} Clinical Laboratories, Kyushu University Hospital, ^{*4} Medical Information System Development Center

MID-NET by Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) and Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) is an important project that actively and scientifically verifies the safety of pharmaceuticals. In 2018, MID-NET started full operation at 10 cooperating medical institution groups and is used as a third-party user (pharmaceutical company, government, researcher) for a fee. MID-NET was constructed as an unprecedented medical information database with standardized stored data and storage method itself. MID-NET had many unexpected problems in data validation study, as data inconsistency, mis-mapping of standard code between hospital information system, SS-MIX2 and MID-NET system. However, we finally achieved to manage data quality on MID-NET system by enthusiastic cooperation with MHLW and PMDA. We recognized the importance of data quality control through data validation and its continuity. This session focuses on the standard code operation for utilization of Real World Data (RWD) and report the following: 1) Standard code operation management by the governance center, 2) Practical use of standard codes on drug and laboratory test, 3) Introduction of study on the data utilization, 4) Transition status and maintenance status of clinical laboratory item classification code from JLAC10 to JLAC11. Then, deepen the discussion on expanding RWD utilization.

Keywords: MID-NET, Real world data, Governance center, Standardized code.

1. はじめに

医薬品医療機器総合機構(PMDA)による MID-NET は医薬品等の安全を能動的・科学的に検証する重要な事業である。2018 年度に 10 協力医療機関グループで稼働し、第三者の利活用者(製薬企業、行政、研究者)による有償利用が始まっている。MID-NET は世界的に類を見ないほど、格納データおよび格納法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構築されている¹⁾²⁾。そのため稼働までにデータ不整合やデータベース間でのデータ相互利用の課題が表出した。その原因はシステム連携の問題、標準コードマッピングの難解さ、病院間の運用の差異など多彩であることが分かり、稼働後のデータバリデーションなどによるデータ品質管理の継続の重要性も明らかとなった³⁾。データ品質の担保は、人の健康や生命に関わる多施設共同臨床研究の統合解析では必須の条件であり、今後増加することが期待されるデータ駆動型臨床研究でもデータ品質管理が重要となることは疑いの余地がない。このことから先行したデータ駆動型臨床研究・実運用経験の課題や対策の共有は喫緊の課題である。

本企画では、リアルワールドデータ(RWD)二次利用のための標準コード運用に着目し、1) MID-NET 協力医療機関の標準コード運用管理のために設置したガバナンスセンターの業務内容と、2) 医薬品・検体検査における標準コードの実運用、3) それらを用いたデータ二次利用研究の紹介、4) 臨床検査項目分類コードの JLAC10 から JLAC11 への移行状況と整備状況について報告する。さらに、RWD 利活用拡大について議論を深めることを目的とする。

また本企画は、第 67 回日本臨床検査医学会学術集会

(2020/11/19～11/22、岩手県盛岡市)との共同開催でもあり、両会場を Web 会議システムで連携することを計画している。なお本ワークショップは、AMED 康東天班、同中島直樹班の中間報告も兼ねる。

2. ガバナンスセンターによる標準コード運用管理

MID-NET のような分散する複数施設データベースの不定期多数の新規の標準コード付与や置換を中心としたデータ品質管理を精緻に継続するためには複数施設データベースへのガバナンスが必要である。

AMED 康東天班では、2017 年度末に九州大学病院内にガバナンスセンターを発足し、MID-NET 協力医療機関を対象に診療マスタの標準コード付与作業における顕在化した課題抽出やデータマッピング表などの運用上の課題等を整理してきた⁴⁾。ガバナンスセンターでは、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リアルタイムバリデーションツールを用いて運用している。本ツールは、MID-NET マスタの 11 種類全て(診療科、病名、病名転帰、薬剤、投与経路、用法、薬剤単位、検体検査、薬物血中検査、細菌結果、持参薬)を対象とした。前回更新分と今回更新の差分を区別し、それらの差分のローカルコード、ローカル名称、標準コード、標準名称、差分内容(新規、更新、削除)が抽出される。現在、MID-NET 協力医療機関 10 施設のうち、現在 8 施設の導入が完了している。それらの施設の各マスタ変化の情報が週次で抽出され、ガバナンスセンターで収集し精査している。

精査内容としては、医薬品について HOT9 の最後の 2 桁が振れないケースが生じていることが分かった。検体検査の

JLAC10 では、未付与または材料や試薬に該当するコードを付番していないものがみられた。また可視化システムも構築し、標準コード付与率などの傾向を把握できるようになった。そして、最適な標準コード情報を各機関へフィードバックするために「標準コード付与が正しい、正しくない、記載がない、MID-NET 範囲外、判断不可」に分類し、医薬品と検体検査のガバナンス結果について、各施設への転送を 2020 年 8 月から開始した。

3. 医療情報データベースを用いた研究および病院薬剤部の MID-NET への関わり

ヒトにおける医薬品の安全性を評価する方法はレトロスペクティブな薬剤疫学的解析が一般的になりつつある。診療情報データベース(以下 DB)を用いた薬剤疫学的解析は欧米・アジアなど諸外国において医薬品安全性評価の一つの方法として大きく確立されている。本邦においても研究目的のレセプト情報等の提供のほか、病院の診療情報からなる DB である MID-NET が構築された。今回は MID-NET と同様の診療情報 DB であり、浜松医科大学医学部附属病院(以下 当院)に導入されている臨床情報検索システム D*D(以下 D*D)を活用した事例を紹介する。

当院では 1996 年から D*D が導入され、本院を受診した約 52 万人の患者の診断・薬剤処方・検査結果などのデータが蓄積されている。D*D には検索的・集計システムとして以下のような特徴がある。1.部門横断的なクロス集計が可能:複数の条件を組み合わせた検索、集計が可能である。条件選択は患者基本・内服および注射・検査結果・病名・汎用情報(DPC および化学療法レジメン)からなる。2.時間軸の設定が可能:条件の前後関係を指定した検索が可能である。また 3.診療録テキストや画像診断結果等の情報ともカルテ ID でリンク可能である。

病院の診療情報 DB の限界として、患者集団の背景はその病院の受診傾向を反映する。また医薬品の処方とアウトカムとする検査・診断を別の医療機関において実施された症例は検出できない。とはいえこれで得られた結果はいわゆる参考値としての価値を持つ。例えば会場で示すような発現頻度 0.1% のアウトカムについて、対照群との有意比較をプロスペクティブに検討するにはどれぐらいの労力が必要だろうか。診療情報 DB はそれが持つ特性を理解した上で医薬品の有効性・安全性を検証するために有用なツールと言える。

4. 臨床検査におけるデータ二次利用研究の紹介

臨床検査は医療における診断、治療、経過観察に不可欠なものである。MID-NET®においても医薬品のリスク評価として臨床検査値が利用されており、データの特性を区別できる共通コードシステム(JLAC10)によって分類されている。また、データ 2 次利用に有効に利活用できる JLAC11 へ改訂予定であり、粒度が細分化されるコードをデータ分布に基づき統合する必要性も想定される。そこで、MID-NET 利活用者向け基本情報:検体検査項目の一つであり、JLAC10 では適切に分類することができない CA19-9、同じく日常診療における使用が高頻度である JCCLS 共用基準範囲の 40 項目についてデータの二次利用を試みるものである。

腫瘍等の腫瘍マーカーである CA19-9 と Lewis 血液型との関連性は広く知られている。Lewis 血液型は血漿中に存在する Lewis 抗原が赤血球に付加されることで獲得する血液型であり、この Lewis 抗原と CA19-9 は両者とも合成の際に Lewis 酵素を必要とする点が共通しているため、Lewis 酵素の欠損

している Lewis 陰性者(Lc(a-b-)型)では、癌患者であっても CA19-9 を合成できず、腫瘍マーカーとして利用できないにも拘わらず、無効検査が日常的に繰り返されている。CA19-9 低値患者について Lewis 血液型同定を実施した先行研究において Lewis 陰性者(Lc(a-b-)型)を識別可能な CA19-9 閾値があり、無効検査に対し繰り返しコメントすることで無効検査削減に有効であった。CA19-9 を JLAC11 の粒度で分類し、各々に適切な閾値を設定する事により、協力医療機関内での適切な CA19-9 の利用促進につながると考える。

JCCLS 共用基準範囲は全国の約 3 割の検査室が採用している、国内において最も使用率の高い基準範囲であるが 20 歳代から 60 歳代の健康人から算出されたものであり、小児及び高齢者の測定値を判断しがたい。しかし、MID-NET の膨大な検査データから適切な除外基準を用いることにより、年齢別、年齢別の基準範囲が得られるのではないかと考える。これらの試みで得られた知見を報告したい。

5. JLAC10 から JLAC11 への移行に向けた整備状況

臨床データベースが信頼性のあるエビデンスを創出し得る情報化基盤となるためには、収集される個々のデータの妥当性に注意が払われなければならない。

MID-NET 事業等で採用されている JLAC10(臨床検査項目分類コード第 10 回改定版)は、臨床検査項目を検査の材料や測定原理等と組み合わせて表現する柔軟なコード体系が特長であるが、その反面、コーディングされた 17 桁コードに誤りや不統一を生じ易いことがある。

我々はこれまで、JLAC10 に係るコード体系およびコード運用上の課題解決に向けた取り組みを行ってきている。前者については、データ二次利用を見据えた改定版である「JLAC11」が 2019 年 10 月に公開された。JLAC10 との最大の違いは測定法コード部に表れており、JLAC11 では体外診断用医薬品(以下、検査試薬という)を特定し得る。これにより、例えば腫瘍マーカー CA19-9 では、測定法によって反応性が異なるために JLAC10 では測定値の比較が難しかったことが解決できる。また、測定法コードには検査試薬名称と測定法分類名称とが並記され、JLAC10 相当粒度でのデータ分析にも応じられるよう考慮がなされている。

後者については、検査試薬から 17 桁コードを導く手法を採ることにより、医療機関等で行われる JLAC マッピング作業の効率化と精緻化が期待できる。これまでに約 5,000 品目の検査試薬に対し添付文書に基づき JLAC10/11 付番を行うとともに、新製品に対して速やかに付番する運用体制を構築してきている。そのうち標準コード化が特に期待される検査項目(約 120)について、検査試薬と対照させた JLAC10/11 コードを「臨床検査項目基本コードセット」として公開している。マッピング対象項目の共通化が医療機関等へ広がることによって、正確で均質な多くのデータが臨床データベースに蓄積されていくことが期待される。

6. 結語

今や MID-NET はレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)事業と双璧を成す日本の医療ビッグデータの代表的事業であり、また同時に今後も基盤的事業であり続けることが期待されている。今後も品質の高いデータベースの価値を保ち続けるためには、データ品質管理活動を継続していくかねばならない。また、教材のアップデートやツールの開発、およびそれらを使いこなす人材の育成も継続していく必要が

あるだろう。

謝辞

本研究は、AMED の課題番号 20mk0101157h0002 と 20mk0101158h0002 の支援を受けた。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 木村通男、中島直樹. 医療情報データベース基盤整備事業と糖尿病診療・臨床研究, プラクティス, 30(6), 735-743, 2013.
- 3) Yamaguchi M, Inomata S, Harada S, , et al. Establishment of the MID-NET® medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 28(10), 1395-1404, 2019.
- 4) Park J, Yamashita T, Takada A, et al. Development of Continuous Validation Model on Standard Codes Mapping for Multi-institutional Collaborative Data-driven Medical Study. European Journal for Biomedical Informatics. (in press)