

課題名

国立病院機構診療情報データベースにおけるニューモシスチス肺炎のバリデーション

Version 1.0 2024年11月1日

研究代表者所属:昭和大学 薬学部

研究代表者名:今井 志乃ぶ

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

# 改訂履歴

Version 1.0 2024年11月1日 倫理審査委員会 初回提出

# 目次

1. 研究計画要旨	4
1.1. 概要	4
1.2. シェーマ	4
1.3. スケジュール	5
2. 実施の根拠	6
2.1. 根拠	6
2.2. 背景	6
2.2.1. 対象に関する背景	6
2.2.2. 先行研究	7
2.3. 本研究の意義	7
3. 評価項目	7
4. 研究デザイン	8
4.1. デザイン概要	8
4.2. 目標登録症例数	8
4.3. 研究期間	8
4.4. デザインの科学的根拠	8
5. 対象	8
5.1. 選択基準	8
5.2. 除外基準	8
6. 中止基準	8
6.1. 研究の中止	8
6.2. 追跡不能	9
7. 評価	9
8. 統計	9
8.1. 症例数設計	9
8.2. 解析対象集団	9
8.3. 統計解析	9
8.4. 解析時期	9
9. 研究管理	10
9.1. 規制要件と倫理	10
9.2. 資金および利益相反	10
9.3. 説明と同意	10
9.4. 研究対象者データの保護	10
9.5. 公表に関する取決め	11
9.6. 研究データの提供	11
9.7. データの品質保証	11
9.7.1. データ管理	11

9.7.2.	モニタリング	11
9.7.3.	監査	11
9.7.4.	記録の保存	11
9.8.	研究の早期中止	11
9.9.	研究対象者に対する補償	12
9.9.1.	健康被害に対する補償	12
9.9.2.	研究対象者の負担	12
9.9.3.	相談窓口	12
9.10.	ゲノム研究	12
9.10.1.	遺伝情報の開示に関する考え方	12
9.10.2.	遺伝カウンセリングの必要性及びその体制	12
9.10.3.	偶発的所見の取扱い	12
9.11.	実施体制	12
9.11.1.	研究代表者	12
9.11.2.	研究運営委員会	13
9.11.3.	プロトコル作成委員会	13
9.11.4.	研究事務局	13
9.11.5.	統計解析	13
9.11.6.	データセンター	14
9.11.7.	中央検査機関	14
9.11.8.	中央判定機関	14
9.11.9.	予定実施医療機関および研究責任者	14
10.	文献	14
11.	付録	15
11.1.	略語・用語	15
11.2.	標準治療・ガイドライン	15
12.	別添	15

# 1. 研究計画要旨

## 1.1. 概要

国立病院機構の保有する医療情報データベースを用いた臨床研究に先立ち、ニューモシスチス肺炎のアウトカム定義の妥当性を評価することを目的に、バリデーション研究を行う。

## 1.2. シェーマ

- ・ アブストラクションシートの作成
- ・ 国立病院機構の医療情報データベースからニューモシスチス肺炎を特定するアルゴリズムの作成



- ・ 国立病院機構の医療情報データベースから対象症例の抽出
- ・ 各病院でカルテ情報から対象症例のアブストラクションシートの記入と真のケースの特定



- ・ 陽性的中率の算出
- ・ アウトカムの定義の評価と適切なアウトカム定義の決定

## 1.3. スケジュール

	承認後 ～202 5.3	2025.4 ～202 5.8	2025.9 ～202 6.3	2026.4 ～202 6.8	2026.9 ～202 6.12	2027.1 ～202 7.3
・アブストラクションシートの 検討 ・データアルゴリズムの検討						
医療情報データベースから対象 症例の抽出						
各病院でカルテ情報から対象症 例のアブストラクションシート の記入						
判定作業・結果集計						
結果のまとめ						
結果の公表						

## 2. 実施の根拠

### 2.1. 根拠

医療情報データベースのデータは通常、調査研究以外の目的で収集されている。したがって、医療情報データベースを用いる薬剤疫学研究や製造販売後調査の結果が信頼に足るかを判断するうえで、医療情報データベースから得られる情報、特に疾病名の正確性をより適切に評価するためのバリデーション研究の実施が必要となる場合も想定される<sup>1)</sup>。

### 2.2. 背景

平成22年8月に医薬品の安全対策等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において「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」が取りまとめられる等により、医薬品評価においてデータベースを活用することの必要性が示され、医薬品評価に活用可能な国家主導のデータベースや民間の商用データベースが充実してきた。平成30年4月1日付で施行された「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令」（平成29年厚生労働省令第116号）において、再審査及び再評価の申請資料を作成するために製造販売業者等が行う製造販売後調査の一つとして、医療情報データベース取扱事業者が提供する医療情報データベースを用いた製造販売後データベース調査（以下「製販後DB調査」という。）が明示的に規定された。さらに、製造販売後の医薬品安全性監視活動において医療情報データベースを利用する際の留意事項については、「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」（平成29年6月9日付薬生薬審発0609第8号、薬生安発0609第4号）において示され、製販後DB調査の実施に当たっては、アウトカム定義を慎重に検討するとともに、必要に応じて、アウトカム定義の妥当性を検証すること（以下「バリデーション」という。）が求められている<sup>2)</sup>。

国立病院機構（英語略称：NHO）は医療情報データベースとして、電子カルテに含まれる患者情報や診療行為、臨床検査値等の情報を集積している診療情報集積基盤 NCD（NHO Clinical Data Archives）及びDPCデータやレセプトの情報を集積している診療情報分析システム MIA（Medical Information Analysis Databank）を保有している。これらデータベースは国立病院機構の臨床評価指標や臨床疫学研究、病院の診療データ分析、経営分析等に活用されており、さらに2023年10月よりPMDAが保有する医療情報データベースのMID-NET®とデータの連携を開始した。

#### 2.2.1. 対象に関する背景

ニューモシスチス肺炎は真菌の一種である *Pneumocystis jirovecii*（以下「*Pneumocystis*」という。）による肺炎であるが、*Pneumocystis* 自体の組織傷害性は低く、ニューモシスチス肺炎における肺組織傷害は主に宿主側の免疫反応によるものである。ニューモシスチス肺炎の診断はBALFなど呼吸器由来の検体から鏡検で *Pneumocystis* を証明することがゴールド・スタンダードである。しかし非 HIV 患者では肺内の菌量が少なく、呼吸不全も高度であることが多いため、画像所見や血清  $\beta$ -D-グルカン高値、PCR による *Pneumocystis* DNA の検出などをもって診断することも多い

3)。近年、様々な種類の生物学的製剤が新しく承認され、非HIV患者のニューモシスチス肺炎は臨床でも大きな問題となっている。

## 2.2.2. 先行研究

国立病院機構の医療情報データベースのバリデーション研究について、本研究の共同研究者である山名らは、代表的な疾患について診療情報データベースから抽出した症例を病院のカルテ情報と照らし合わせ、疾患毎の陽性的中度の違いを報告した<sup>4)</sup>。また、同じく本研究の共同研究者である今井らは、B型肝炎の再燃に関して診療情報データベースの記録と病院のカルテ情報の比較を行い、結果を論文として報告している<sup>5)</sup>。

ニューモシスチス肺炎のバリデーション研究について、Haseらは、2つの急性期総合病院（A病院は農村部にある900床以上の私立教育病院であり、B病院は都市部にある700床以上の地域教育病院）の請求データと病院のカルテ情報の比較を行い、ニューモシスチス肺炎を含む感染症のバリデーションの結果を論文として報告している<sup>6)</sup>。

## 2.3. 本研究の意義

国立病院機構の医療情報データベースを用いたバリデーション研究の実施を進めることは、当該データベースを用いた薬剤疫学研究等の結果の信頼性の確保に貢献する。

また、近年、様々な種類の生物学的製剤が新しく承認され、非HIV患者のニューモシスチス肺炎は臨床でも大きな問題となっているが、日本国内でニューモシス肺炎について多施設を対象に行われたバリデーション研究はない。

国立病院機構のNCDA事業に参加している病院（2022年3月現在、約70病院）を対象にニューモシスチス肺炎のバリデーションを行い、適切なアウトカム定義を明らかにすることは、診療情報データベースの情報に基づく薬剤疫学研究等の医療の質の向上に貢献する。

## 3. 評価項目

目的	評価項目
主要 ニューモシスチス肺炎の発生を、診療情報データベースの記録と対象病院の電子カルテの記載との間で一致度合いを調査する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ニューモシスチス肺炎発生の有無に関する一致度（陽性的中度）を評価する。</li> </ul>
副次的 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 医薬品等の使用状況を調査する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 医薬品等の使用状況。</li> </ul>

## 4. 研究デザイン

### 4.1. デザイン概要

観察研究(後ろ向きコホート研究)

### 4.2. 目標登録症例数

400例

### 4.3. 研究期間

倫理審査委員会承認後から2027年3月31日まで

### 4.4. デザインの科学的根拠

アウトカムバリデーションを行うにあたり、PMDAが編纂した「製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方」<sup>2)</sup>を参考とした。

## 5. 対象

### 5.1. 選択基準

観察期間：2016年4月1日から2024年3月31日

国立病院機構のNCDA事業に参加している病院（2022年3月現在、約70病院）に入院または外来受診した患者で、以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) DPC病名において、ニューモシスチス肺炎と診断された症例
- (2) 診断された時点において、成人（18歳以上）である症例

### 5.2. 除外基準

以下に該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) 診療情報データ内に、本研究で必要な情報の欠測がある症例

## 6. 中止基準

### 6.1. 研究の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の研究を中止する

- ・研究全体が中止された/STUDY TERMINATED BY SPONSOR
- ・代諾者による同意撤回の申し出があった/WITHDRAWAL BY PARENT/GUARDIAN
- ・被験者による同意撤回の申し出があった/WITHDRAWAL BY SUBJECT

上記研究中止がなく、最終観察が終了した場合は、研究完了とする。

- ・研究完了/COMPLETED (EPOCH=FOLLOW UP)

研究対象者は自らの求めによりいつでも情報利用の撤回すなわち臨床研究を辞退することができる。また、情報管理上の問題等が発生した場合には、研究責任者または研究分担者の判断にて、いつでも研究を終了させることができる。また、データ削除可能な時点で、研究対象者からデータ利用拒否の申し入れがあった場合、そのデータを削除し、解析には含めないこととする。

## 6.2. 追跡不能

該当しない。

## 7. 評価

- ・下記の項目をNCDAとMIAのデータベースから抽出しアウトカム定義の評価を行う。

年齢、性別、身長、体重、診断病名、既往歴、処置の実施、免疫抑制療法、PCP治療薬等の投与薬剤、検査値データ（血液、生化学、細菌培養結果、画像検査等）、バイタルサイン（体温、血圧等）、病院のグループ番号、病院の病床規模、診療科等

- ・病院のカルテ側では、ニューモシスチス肺炎の発生に関するカルテ記載の情報についてカルテレビューを行う。評価項目は上記データベースから抽出した項目と同様。

## 8. 統計

### 8.1. 症例数設計

400症例

バリデーション研究のガイドラインでは、陽性的中度50%以上かつ95%信頼区間が±10%以下とするためには、イベント発生数を100症例集め、全体として400症例となることを推奨している<sup>1) 2)</sup>。

### 8.2. 解析対象集団

ニューモシスチス肺炎の発生の症例

### 8.3. 統計解析

評価項目において、電子カルテの記載を基準として、データベース側でアウトカムを特定するアルゴリズムの陽性的中度等の統計的な尺度を算出する。

### 8.4. 解析時期

本研究では中間解析は予定していない。

## 9. 研究管理

### 9.1. 規制要件と倫理

本研究では研究計画書および以下のものに従って実施する：

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、倫理審査委員会での承認後、各実施医療機関の長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に1回進捗状況を、また研究が実施医療機関にて終了・中止した際にその旨を、倫理審査委員会での審議のため当該実施医療機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて研究を遂行する。

### 9.2. 資金および利益相反

本研究は「医薬品副作用等被害救済事務費等補助金」により実施される。本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

### 9.3. 説明と同意

本研究は新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する研究である。当該情報の取得時期を考慮すると、死亡や転居などで現在通院しておらず研究対象者と連絡を取ることが困難であると考えられる。研究対象者の同意を得ることが困難であると考えられること、侵襲及び介入を伴わず、人体から取得された試料は用いない研究であることから、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。

研究についての情報を研究対象者に公開（病院内に掲示又は病院ホームページへの掲載）し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

### 9.4. 研究対象者データの保護

被験者のID、氏名、生年月日等の個人情報を診療情報から収集するが、国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析室及び本部セキュリティールーム内のコンピュータで適切に管理し、機構本部の外には持ち出さない。分析をする場所については国立病院機構本部の規程に従う。その他原資料の取り扱い、及び人権の確保についても十分配慮し、当該研究以外の利用は行わないこととする。ただし、当該研究に関連する研究であり、倫理審査委員会承認を受けた場合は指針に則り利用することができるものとする。

また、研究成果を学会・論文等で発表する場合は被験者の個人情報を一切含まないものとする。なお、今回の研究では、あらかじめセキュリティールーム内で匿名加工処理したデータ（電子媒体）を分析に用いる。各病院でカルテ情報から対象症例のアブストラクションシートの記入を行う際、実施医療機の研究責任者または個人情報管理者に国立病院機構本部情報システム統括部の担当者が個人情報である医療機関のカルテ番号等を伝える際は、国立病院機構の診療情報レポートシステム（業務系HOSPnetのセキュアなイントラネットシステム）を利用する。

## 9.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文投稿を行って公表する予定である。本研究に用いられた匿名加工処理したデータ（電子媒体）は国立病院機構及び共同研究者に帰属する。なお、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者及び共同研究者の事前承諾が必要である。

## 9.6. 研究データの提供

本研究終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の該当する倫理審査委員会承認を得ることが必要である。

## 9.7. データの品質保証

### 9.7.1. データ管理

被験者のID 氏名、生年月日等の個人情報を診療情報より収集するが、国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析室及び本部セキュリティールーム内のコンピュータで適切に管理し、機構本部の外には持ち出さない。また、今回の研究では、あらかじめセキュリティールーム内で匿名加工処理したデータ（電子媒体）を分析に用いる。

### 9.7.2. モニタリング

本研究ではモニタリングを実施しない。

### 9.7.3. 監査

本研究では第三者監査を実施しない。

### 9.7.4. 記録の保存

収集された個票の情報等は国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析室及び本部セキュリティールーム内において研究終了後5年間以上保管する。記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

## 9.8. 研究の早期中止

研究代表者は倫理審査委員会などによる勧告があった場合を含み、研究対象者全体でのリスクと利益のバランスが許容しがたい場合、研究を中止することがある。また研究計画書、規制要件に対する不遵守、実施手順の問題、あるいは管理上の理由による研究を中止することができる。

## 9.9. 研究対象者に対する補償

### 9.9.1. 健康被害に対する補償

本研究は介入を伴わない観察研究であり、通常の保険診療下で行った診療情報を収集する研究であるため補償は行わない。

### 9.9.2. 研究対象者の負担

本研究は保険診療下で実施した診療情報を収集するため、被験者がこの研究に参加することで新たに費用が発生することはない。

### 9.9.3. 相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を情報公開文書に記載する。

## 9.10. ゲノム研究

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」対象のゲノム研究とならない。

### 9.10.1. 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究は遺伝情報を取り扱わないため該当しない。

### 9.10.2. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

本研究は遺伝情報を取り扱わないため該当しない。

### 9.10.3. 偶発的所見の取扱い

この研究の実施によって、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はないため、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱いは該当しない。

## 9.11. 実施体制

### 9.11.1. 研究代表者

所属 昭和大学薬学部 薬剤疫学部門

氏名 今井 志乃ぶ

〒142-08555 住所 東京都品川区旗の台1-5-8

TEL: 03-3784-8201

業務: 研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

(共同研究者)

昭和大学 社会健康薬学講座 薬剤疫学部門

谷 拓朗

池谷 怜

佐野 晃宏

谷口 実由須

〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

TEL: 03-3784-8000

国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部

井上 紀彦

金沢 奈津子

橋本 悠生

杉 理江

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL: 03-5712-5133

国立病院機構 埼玉病院 薬剤部

赤木 祐貴

〒351-0102 埼玉県和光市諏訪2-1

TEL: 048-462-1101

業務: 研究の企画立案、研究の運営、研究デザイン、データ入手、データマネジメント、解析計画策定、解析方法の妥当性レビュー、解析・結果の解釈、学会発表、論文レビュー

### 9.11.2. 研究運営委員会

該当なし

### 9.11.3. プロトコル作成委員会

該当なし

### 9.11.4. 研究事務局

所属 昭和大学薬学部 薬剤疫学部門

氏名 今井 志乃ぶ

〒142-0855 住所 東京都品川区旗の台1-5-8

TEL: 03-3784-8201

独立行政法人国立病院機構総合研究センター 診療情報分析部

杉 理江

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL: 03-5712-5133

業務: 本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

### 9.11.5. 統計解析

昭和大学 社会健康薬学講座 薬剤疫学部門

今井 志乃ぶ

池谷 怜

佐野 晃宏

谷口 実由須

〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

TEL: 03-3784-8201

業務:本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

#### 9.11.6. データセンター

国立病院機構 情報システム統括部

堀口 裕正

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL: 03-5712-5133

業務: NCDA (国立病院機構診療情報集積基盤) と MIA (診療情報データベース) のデータ管理を行う。

#### 9.11.7. 中央検査機関

該当なし

#### 9.11.8. 中央判定機関

該当なし

#### 9.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者

国立病院機構 埼玉病院 薬剤部

赤木 祐貴

〒351-0102 埼玉県和光市諏訪2-1

TEL: 048-462-1101

## 10. 文献

- 1) 岩上 将夫, 青木 事成, 赤沢 学, 石黒 智恵子, 今井 志乃ぶ, 大場 延浩, 草間 真紀子, 小出 大介, 後藤 温, 小林 典弘, 佐藤 泉美, 中根 早百合, 宮崎 真, 久保田 潔. (2018). 「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」 報告書. 薬剤疫学, 23 (2), 95-123. <https://doi.org/10.3820/jjpe.23.95>
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 「製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方」、2020年7月 <https://www.pmda.go.jp/safety/pub-comments/0021.html>

- 3) 一般社団法人 日本呼吸器学会「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」2014年2月[https://www.jrs.or.jp/publication/file/guidance\\_respiratory-disease.pdf](https://www.jrs.or.jp/publication/file/guidance_respiratory-disease.pdf)
- 4) Yamana, Hayato, Mutsuko Moriwaki, Hiromasa Horiguchi, Mariko Kodan, Kiyohide Fushimi, and Hideo Yasunaga. "Validity of Diagnoses, Procedures, and Laboratory Data in Japanese Administrative Data." *Journal of Epidemiology* 27, no. 10 (2017/10/01/ 2017): 476-82.
- 5) Imai S, Yamana H, Inoue N, Akazawa M, Horiguchi H, Fushimi K, Migita K, et al. "Validity of Administrative Database Detection of Previously Resolved Hepatitis B Virus in Japan." *Journal of Medical Virology* 91, no. 11 (Nov 2019): 1944-48.
- 6) Validity of claims-based diagnoses for infectious diseases common among immunocompromised patients in Japan. Hase et al. *BMC Infectious Diseases*. 2023 Oct 3;23(1):653. PMID: 37789253

## 11. 付録

### 11.1. 略語・用語

MIA: Medical Information Analysis, 診療情報データベース

NCDA: National Hospital Organization Clinical Data Archives, 国立病院機構本部診療情報集積基盤

PPV : positive predictive value 陽性的中度

NPV : negative predictive value 陰性的中度

### 11.2. 標準治療・ガイドライン

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、「製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方」、2020年7月 <https://www.pmda.go.jp/safety/pub-comments/0021.html>

○岩上 将夫, 青木 事成, 赤沢 学, 石黒 智恵子, 今井 志乃ぶ, 大場 延浩, 草間 真紀子, 小出 大介, 後藤 温, 小林 典弘, 佐藤 泉美, 中根 早百合, 宮崎 真, 久保田 潔. (2018). 「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」報告書. *薬剤疫学*, 23(2), 95-123. <https://doi.org/10.3820/jjpe.23.95>

○一般社団法人 日本呼吸器学会「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」2014年2月[https://www.jrs.or.jp/publication/file/guidance\\_respiratory-disease.pdf](https://www.jrs.or.jp/publication/file/guidance_respiratory-disease.pdf)

## 12. 別添

特になし