

厚生労働科学研究研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品等の市販後における
有効性、安全性の評価方法に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹内正弘

平成17(2005)年4月

目 次

I. 総括研究報告書

医薬品等の市販後における有効性、安全性の評価方法に関する研究	1
竹内正弘	
(資料1) 班会議議事録	
(資料1-1) 第1回議事録	11
(資料1-2) 第2回議事録	15
(資料2) 国内医療機関を対象とした医療情報電子化状況調査	
(資料2-1) 調査票	19
(資料2-2) 調査結果	38
(資料3) パイロット試験実施計画書	
(資料3-1) パイロット試験実施計画書(案)	91
(資料3-2) パイロット試験実施計画書(案)実現手段一覧表	105
(資料4) ITツールの開発	
(資料4-1) システム化方式の机上検討に関する報告	107
(資料4-2) システム化方式案	112

II. 分担研究報告書

1. パイロット試験実施計画書(案)の倫理面の検討(北里大学病院)	147
矢後和夫	
2. パイロット試験実施計画書(案)の倫理面の検討(国立国際医療センター)	149
吉野信次	
3. パイロット試験実施計画書(案)の倫理面の検討(国立循環器病センター)	151
森下秀樹	
4. パイロット試験実施計画書(案)の倫理面の検討 (国立病院機構東京医療センター)	153
青木誠	
5. パイロット試験実施計画書(案)の倫理面の検討(徳島大学病院)	155
水口和生、森口博基	
6. パイロット試験実施計画書(案)の倫理面の検討(広島大学病院)	157
木平健治	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

なし

IV. 研究成果の刊行物・別刷

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
平成 16 年度 総括研究報告書

医薬品等の市販後における有効性、安全性の評価方法に関する研究

主任研究者： 竹内正弘（北里大学薬学部臨床統計部門 教授）

研究要旨：本研究は、医療機関で電子化されている医療情報を有効利用して、速やかに安全性情報を収集・解析し、適正使用情報を得ることを目指している。この目的に沿って、医療情報の電子化状況を把握するためのアンケート調査の実施、問題点を把握するための多施設市販後調査及びこれに適した IT ツールの開発を行う。

本年度は、昨年度実施したアンケート調査結果の集計・解析、来年度実施予定の多施設市販後調査（パイロット試験）の実施計画書の作成、並びにこのパイロット試験を実施するために必要な IT ツールの開発を行った。

昨年度実施した国内医療機関を対象としたアンケート結果について、結果の集計及び医療情報の電子化に影響を与える因子の解析を行った。医療情報が何らかの形で電子化されている施設は 71%であり、これら電子化されている施設を対象に実施したアンケート結果では、患者情報、投薬情報、検査結果は 8 割以上の施設で電子化され、それらを管理する主なシステムである医事会計システム、薬剤システム、臨床検査システムの導入状況は良好であった。一方、診察所見情報、副作用・有害事象情報は電子化されていない傾向にあり、これらの管理システムである診療録システムの導入状況は現時点で不良であった。電子化に影響を与える因子を解析したところ、医療機関の総病床数、機能、経営主体に影響されることが推定された。このことは、業務の効率化が医療情報の電子化に大きく影響していることを示唆している。

パイロット試験のモデル薬剤は、参加する 6 施設で偏ることなく使用され、かつ有効性及び安全性に関する情報の一部が検査結果から得られること等を勘案し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とした。パイロット試験の実施計画書は、2005 年 4 月に個人情報保護法の完全施行に伴って各施設の倫理委員会が個人情報保護への対応を見直す可能性があることから、各施設から最新の情報を入手して作成した。各医療機関は、この実施計画書を用いて、倫理委員会に諮問した。倫理委員会の対応は、施設間で温度差があり、疫学倫理指針の運用に幅のあることが示唆された。

実施計画書の作成と並行して、パイロット試験に必要な IT ツールの開発を行った。電子化されている処方箋情報は、単純に服薬情報へと読み替えることはできない。4 週毎に 4 週間分処方されていて、4 週目にきちんと再処方されているとは限らない。処方箋情報の重複期間や空白期間について、一定の方法で読み替える必要がある。検査結果等は、日付情報を付加して多施設で統合する。各施設で異なるコードを用いている項目は、同一コードに読み直して統合し解析に供する。各施設から CSV 方式でダウンロードした情報を、患者をキーとして XML 方式で結合するツール及びこの XML データを施設間で統合するツールについて机上検証を行った。

分担研究者： 矢後和夫 北里大学病院 薬剤部長 教授
吉野信次 国立国際医療センター 薬剤部長
森下秀樹 国立循環器病センター 薬剤部長
青木 誠 国立病院機構東京医療センター 診療部長
水口和生 徳島大学病院 薬剤部長 教授
森口博基 徳島大学病院 医療情報部長 教授
木平健治 広島大学病院 薬剤部長 教授

A. 研究目的

今年度は、昨年度のアンケート調査の集計と解析、問題点を把握するためのパイロット試験の実施計画書の作成、並びにパイロット試験に用いる IT ツールの机上検証を行う。

1) 国内医療機関を対象とした電子化状況の調査結果の集計と解析(資料2-1~2)

昨年度、医療施設における医療情報の電子化状況、薬剤の適正使用情報を収集する際に必要な情報の電子化状況、情報収集上の問題点、以上3点の現状把握をするために医療情報の電子化状況に関するアンケート調査を実施した。今年度は、この結果を集計し、解析する。また、適切な統計手法を用いて、探索的に電子化の有無に関連する共変量の同定を行い、今後、医療情報を電子的に収集する際にターゲットとなりうる施設の特徴を把握する。

2) パイロット試験の実施計画書の作成(資料3-1~2)

電子化された情報を利用した多施設共同市販後調査の問題点を把握することを目的としている。今年度は、モデル薬剤を決定

し実施計画書を作成する。実施計画書の作成にあたり、施設内でデータを取得するとき及び施設外にデータを持ち出すときに必要な各施設の倫理規定に関する情報を収集する(II. 分担研究者報告書)。

3) パイロット試験に必要な IT ツールの検討(資料4-1~2)

汎用ツールについて、机上検証を行い、さらに、パイロット試験の実施計画書に沿った IT ツールの机上検証を行う。

B. 研究方法

1) 国内医療機関を対象とした電子化状況調査結果の集計と解析

1) -1 アンケート調査の概要

2004年3月、日本病院薬剤師会の協力により、日本病院薬剤師会会員施設の大学病院、国立病院、公立病院、日本赤十字病院(以下、日赤病院)、全1495施設にアンケートを実施した。アンケート回答者は主に薬剤部の方としたが、必要に応じてシステム担当者にも相談する旨を記載した。また、アンケートは郵送により各施設の薬剤部に送付し、FAXにより回収した。調査期間は2004

年3月4日から3月31日までの約1ヶ月間とした。

質問内容は主に4つの部分、「1. 施設について」、「2. 施設における医療情報のIT化について」、「3. 薬剤の適正使用情報を収集する上で必要な情報の電子化状況について」、「4. 医療情報管理システムについて」から構成されている（資料2-1）。

1) -2 集計方法

Microsoft Access2002を用いて、入力画面およびリレーショナルデータベースを構築し、回答内容を入力した。また、統計解析パッケージ SAS (version8.2) を用いて集計した。なお、この結果を円グラフで示した（資料2-2）。

1) -3 電子化に影響を与える因子の解析

「電子化されているか否か」を2値の応答変数、「所在地」「経営主体」「機能」「総病床数」を共変量としてロジスティック回帰モデルを構築するため、応答変数と各共変数のカテゴリを分類した。カテゴリ数が多いとセルに入る度数が少なく、解析結果が得られないこと、もし得られたとしても結果の頑健性に乏しいことにより、表1に示すカテゴリに変更した。解析には、応答変数が2値であるため、標準的な方法となっているロジスティック回帰モデルを選択した。

表1 カテゴリ分類

応答変数		
電子化	0	電子化されていない
	1	電子化されている

共変量		
所在地	1	政令指定都市を含む都道府県
	2	その他
経営主体	1	国立病院
	2	公立病院
	3	私立病院
	4	日赤病院
	5	その他
機能	1	特定機能病院
	2	地域医療支援病院
	3	その他一般病院
総病床数	1	20~99床
	2	100~199床
	3	200~499床
	4	500床以上

2) パイロット試験の実実施計画書の作成

2) -1 モデル薬剤の選択

モデル薬剤は、以下の理由から、HMG-CoA還元酵素阻害剤を選択した。

初年度のアンケート調査を通じて、自覚症状など医師の判断が必要な医療情報は、電子化されていない施設が多く、電子カルテを導入している医療機関でさえも、テキスト情報でしか電子化されていない事が示された。つまり、医師の判断が必要な情報は電子カルテでデータを集積しても簡単に解析結果を得ることは難しい。

一方、電子化されている検査結果等から有効性の一部が評価できる薬剤（降圧剤、高脂血症薬など）では、無効例の解析、長期投与による有効性の変化の推定ができる可能性がある。また、検査値等で評価できる有害事象については、発生頻度や重篤度、発生時期などの詳細な情報が、安全性を評価できる情報として収集できる可能性がある。

2) -2 実施計画書の作成

パイロット試験では、第1段階として、各施設内で既に電子化されている医療情報（患者背景、処方箋、検査結果など）を、患者をキーとして結合し、次の段階で、これを複数の医療機関から入手し統合する。統合したデータを用いて、服薬情報に読み替えた処方箋情報及び日常測定されている検査値を使って有効性及び安全性の解析を行う。この結果を踏まえて、既に電子化された医療情報から得られる情報の質と量について考察する。

実施計画書の作成にあたって、班会議及びグループメールで意見交換を行った。主な、検討課題を以下に示した。

① 対象となる薬剤

（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）の種類

②対象となる患者

③収集対象とする項目

④施設内でダウンロードし、患者キーで結合する項目

⑤施設間で統合を検討する項目

⑥解析方法

⑦倫理規定

3) IT ツールの開発

3) -1 汎用ツールの机上検証（資料4-1）

本研究班への参加医療機関へのヒアリングや日本病院薬剤師会を通じたアンケート結果などを元に分析した結果、以下の4つの課題があることが判明した。

①観察的研究のコントロール

②データに存在しない医師判断情報の収集

③ターゲット薬剤との関連情報の絞り込み

④項目のコード規制が施設毎に異なる

これらの課題に関して、研究デザインにて解決すべき課題と IT テクニカルにて解決すべき課題に大別することができる。整理した課題を解決するために、業務モデルを作成するための手法として良く用いられるオブジェクトコンピューティングシステムの手法、RM-ODP (Reference Model for Open Distributed Processing) を利用して検討を進めた。

3) -2 パイロット試験に用いる試作ツールの机上検証（資料4-2）

物理スコープである Engineering（物理処理モデル）の実現方式に関して、①システム機能モデル②システム処理モデル③実現化に向けて、というステップでプロトコル（実施計画書）作成と並行して検討を進めた。

（倫理面への配慮）

本年度は、パイロット試験の実実施計画の作成段階であり、実際に患者情報を扱わないため倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

1) 国内医療機関を対象とした電子化状況調査結果の集計と解析

1) -1 集計結果（資料2-2）

対象施設は、日本病院薬剤師会に所属する会員施設のうち、国立、公立、私立の大学病院、国立病院、都道府県立病院、市町村立病院、日赤病院、全 1495 施設である。病院薬剤師会の協力依頼状、送付状及びアンケート調査票（資料2-1）を各医療機関に郵送し、FAXにて回収を行った。調査期間は2004年3月4日から3月31日である。533 施設から回答が得られ、回収率

は 35.7%であった。経営主体別では、国立病院の回答率が低かった。

	配布数	回答数	回収率(%)
国立大学病院	55	22	40.0
公立大学病院	11	3	27.3
私立大学病院	99	40	40.4
国立病院	253	43	18.3
都道府県病院	280	97	34.6
市町村立病院	720	244	33.9
日赤病院	95	44	46.3

1) -2 電子化に影響を与える因子の解析

今回、2種類のロジスティック回帰モデルで検討した結果、共変量として「総病床数、機能」もしくは「総病床数、機能、経営主体」のモデルが選択され、いずれの方法であっても、「総病床数」「機能」は電子化の有無に寄与しているといえた。共変量間の関連性の検討において「機能」と「総病床数」の関連が比較的高かったことを考慮に入れると、主に電子化の有無に影響を及ぼしているのは「総病床数」であることが示唆された。

2) パイロット試験の実施計画書の作成

共通実施計画書を作成し、各施設の倫理委員会に諮ることとした(資料3-1)。

この共通実施計画書に沿って、それぞれの施設の規定を必要に応じて盛り込み、申請がなされた。共通実施計画書作成時に検討された課題の結果を以下に示す(資料3-2)。

①対象薬剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤)は以下の成分とする。製造販売会社は限定しない。電子化情報をダウンロードする際にサーバーの負荷などが懸念される場合は、ア

トルバスタチンカルシウム水和物、プラバスタチンナトリウムを対象薬剤として優先する。

- ・アトルバスタチンカルシウム水和物
- ・シンバスタチン
- ・ピタバスタチンカルシウム
- ・フルバスタチンナトリウム
- ・プラバスタチンナトリウム

②対象患者は、2003年4月1日から2004年9月30日の間に、当該施設で外来、入院患者の区別を問わず、対象薬剤の処方を受けた患者とする。

③収集する項目

HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用成績調査として必要な以下の項目とした。電子化された情報のみ収集する。

1. 施設名
2. 診療科
3. 性別
4. 年齢(または生年月)
5. 身長(cm)
6. 体重(kg)
7. 患者区分(入院・外来・両方)
8. 診断名
9. 合併症
10. 既往症
11. 過敏性素因の有無
12. タバコ
 - ①タバコ嗜好の有無、②量:○本/日等
13. アルコール
 - ①アルコール嗜好の有無、②量:日本酒換算で○合/日等
14. 薬物療法以外の指導
 - ①指導の有無、②内容(食事指導・生活指導等)
15. スタチン系薬剤の投薬状況

(処方日、1日量(分○)、処方日数)

16. フィブラート系薬剤の投薬状況(処方日、1日量(分○)、処方日数)

17. 15. 16. 以外の併用薬の投薬状況(処方日、1日量、投与経路)

18. 血液生化学検査(採血日、測定値)

19. 血液検査(採血日、測定値)

20. 肝機能検査(採血日、測定値)

21. 腎機能検査(採血日、測定値)

22. 尿検査(採血日、測定値)

23. 血清脂質検査、(採血日、採血条件(空腹時か否か)、測定値)

24. 血圧(測定日、測定時間、測定値)

25. 心電図異常の有無

26. 臨床経過

27. 有害事象(自他覚症状など)

a. 有害事象名

b. 重症度{(a) 死亡、(b) 障害、(c) 死亡または障害につながるおそれ、(d) 治療のために入院または入院期間の延長、(e) (a)-(d) に準じて重篤、(f) 後世代における先天性の疾病又は異常、(g) 非重篤、(h) その他()}

c. 転記{(a) 回復、(b) 未回復、(c) 軽快、(d) 後遺症有り、(e) 死亡、(f) 不明}

d. 被疑薬と考えられる薬剤

e. 有害事象の症状に対する処置(被疑薬投与中止 or 減量 or 継続、治療の有無)

④施設内でダウンロードし、患者キーで結合する項目

施設内で電子化された情報について患者キーを用いた結合を行う。

⑤施設間で統合を検討する項目

3施設以上で収集できた項目について施設間結合を行い、解析を実施する。

⑥解析方法

有効性について

主要評価項目である LDL-コレステロール値の経時的傾向を linear mixed effect model で解析し、評価項目の傾向(有効性が維持できているか否か)を検討する。

副次的評価項目(総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロールなど)に関しても同様な統計解析を実施し、評価項目の傾向(有効性が維持できているか否か)を検討する。

Linear mixed effect model の応用により、個人間のばらつきと個人内のばらつきを比較検討し、有効性が個人ごとに相違しているかを考察する。有効性が個人ごとに相違している場合には、有効性があるグループとないグループを、Empirical Bayes 法の応用によりデータマイニングをし、患者背景因子を考察する。

高脂血症診断の基準値は、高脂血症治療ガイドライン(日本動脈硬化学会編、2004年版)に示された以下の値を用い、各評価項目とも、2回連続して高脂血症と診断されない場合を「有効性の維持」の基準値として検討する。

- ・ LDL コレステロール：140mg/dL 以上
- ・ 総コレステロール：220mg/dL 以上
- ・ トリグリセリド：150mg/dL 以上
- ・ HDL コレステロール：40mg/dL 未満

安全性について

重篤な有害事象が起こった場合には、非常に稀な事象と仮定し、個々の症例が薬剤に暴露された期間を考慮に入れる Poisson regression を応用して、時間あたりの有害事象の発生率を推定する。

有害事象を発生した患者、発生しない患者の背景因子の影響を Empirical Bayes 法の応用により考察する。

データ抽出および統合における問題点

各施設における問題点と施設間のデータ統合上の問題点を区別し、記述的に記載し考察する。

⑦倫理規定

本研究は、当該施設で収集した既存資料を匿名化して他の機関に提供するため、疫学研究に関する倫理指針第4の11の規程により、施設の倫理委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けることとした。なお、既存資料を利用するため、疫学研究に関する倫理指針第3の7の規程により、インフォームドコンセントの取得は簡略化する。簡略化の方法は各施設の指針によることとした。

3) IT ツールの開発

3) -1 汎用ツールの検討 (資料4-1)

RM-ODP の5つの視点に則って検討した結果を以下の表にまとめた。

5つの視点	検討項目
Enterprise : 要求仕様モデル	・観察的研究デザインの検討 ・治療ポイントと観察ポイントの検討 ・疾患情報の構造化モデル作成の検討
Information : 情報モデル	・研究デザイン検討による観察要件の選出 ・治療ポイントと観察ポイントの検討

	・解析/収集デザイン (情報解析/収集モデル) の作成
Computational : 論理処理モデル	・収集サイド項目の定義 ・施設サイド項目の定義 ・変換規則の定義
Engineering : 物理処理モデル	・収集デザインに合せたテーブル結合
Technology : ソフトウェア・ハード構成	・収集デザインに合せた項目/コードの変換処理定義 ・コードの変換処理の実装 ・各施設サイドのデータマージ (合併) ・システム上の上記処理の実装

3) -2 パイロット試験に用いる試作ツールの検討 (資料4-2)

実施計画書の作成と並行して試作ツールの机上検討を行った。主な検討結果を以下に示す。

①患者背景・投薬情報・有害事象・副作用・臨床検査項目などのデータフォーマットは、異なっている。そこで、一連の患者データとして取り扱うためには、患者特定IDをキーとしたセグメント群で構成されることになる。

②データ解析を実施するためには、収集した「治療法と観察結果」のデータを一定間隔の時系列にもとづいて相対時間のタイムフレームに基づいてタイムスライスする必要がある。

③メッセージフレームの標準化要件

医療施設サイド標準化要件

HL7 Ver3. x フレームでは、「各セグメン

トフレームの項目要素の指定、データ階層性の保持に対する柔軟性」を主眼とした「階層型メッセージ型」と言える。また、HL7 Ver2. x フレームでは、メッセージフレームをヘッダフレームとボディ構成要素にあたるセグメントフレーム群で構成した「セグメント集約型」と言える。

研究サイド標準化要件

研究サイドの標準化である CDISC の規約内容を参照すると、その中核データモデルとして、「Study Data Tabulation Model」が採用されている。このデータモデルは、先に述べた患者特定 ID とタイムスライスの要件を兼ね備えている。

また、データの解析が最終的な目的であるので、解析したデータモデルをベースにメッセージモデルを定義するのがベターである。

④重複投与薬剤のデータサプレイス

前回処方薬剤が全て服用（投与）される前に新たな処方実施される場合がある。この場合に新たな処方のみを有効とする必要がある。

この場合、次の2つのケースが考えられる。

- (1) 同一投与薬剤の重複データのサプレイス
- (2) 投与量変更に伴う重複データのサプレイス

⑤メッセージ定義・変換処理の機能要件

メッセージモデルなどの定義は、XML で定義した XML メタ情報で、交換するデータは XML データ形式を利用する。

D. 考察

1) 国内医療機関を対象とした電子化状況調査結果の集計と解析

今回実施したアンケートの結果から、医療情報の電子化の実態が明らかとなった。

集計結果において、患者情報、投薬情報、検査情報は電子化されている一方で、診察所見情報、副作用・有害事象情報は電子化されていない傾向にあった。電子化されていても、医療施設間で情報を共有する上で必要な医療情報の記述方法および交換方法の標準化は普及していない結果であった。グランドデザインにおいても、情報化にむけてのアクションプランとして標準化が掲げられており、標準化は早急に取り組まなければならない課題であるといえる。同時に倫理面に関しては、医療情報の利用にあたり、システムのセキュリティの問題に限らず、インフォームドコンセントの受領も含め、医療施設で対策が講じられなければならないだろう。

モデルを用いた探索的解析では、電子化に寄与していると同定された共変量が総病床数、機能であった。このことは、業務の効率化といった点が電子化に大きく影響していることを示唆していると考えられる。ただし、本解析に用いた共変量は4つと少なく、他にも影響してくる共変量があることは否めない。例えば、他の共変量として、入院患者だけでなく外来患者も含めた来院患者数が挙げられる。近年開設した病院は積極的にシステムを導入している可能性が高いため開設年度も寄与する可能性があるだろう。

2) パイロット試験の実施計画書の作成

共通実施計画書の作成を通じ、各施設の対応の違いが明らかになった。北里大学病院、徳島大学病院、広島大学病院及び国立病院機構東京医療センターでは、医療情報部または医療情報コンサルタントが存在し、データのダウンロードが物理的に可能であるか否かは容易に判断することができた。しかし、ダウンロードを外部業者に委託する場合は判断にコストと時間がかかることがわかった。

個人情報保護法の完全施行が2005年4月であることから、この日を境に倫理委員会の対応が変化する可能性があることから、申請は2005年4月以降に行われる。各施設の倫理委員会の対応については、来年度まとめ報告する。

3) IT ツールの開発

汎用ツールについて、論理スコープと定義される Enterprise (要求仕様モデル)・Information (情報モデル)・Computational (論理処理モデル) に沿って机上検証を行なった。さらに、パイロット試験の実実施計画書の作成と並行して、パイロット試験に用いる試作ツールを机上検証した。パイロット試験では以下の項目について検証する必要がある。

(1) データ統合

医療施設の電子化データを同一患者の一連のデータとして連結できていることを検証する。

(2) メッセージ交換

各医療施設でダウンロードされて提供された電子化データを収集する側のデータ構造に変換することができるかを検証する。

(3) データ変換

提供された電子化データと収集する電子化データに統合するために、属性・桁数の違いの対応、単位変換、コード変換、部分参照、項目結合によって解決できるかどうかを検証する。

(4) タイムスライス

統合された電子化データをプロトコルのタイムウィンドで患者のデータを相対的な時間軸関係に揃えることができるかどうかを検証する。

(5) 重複投与

処方量と実際の服薬量との違いを処方量から自動的にどのように推定できるかを検証する。

(6) 欠測値 (missing data)

様々なケースの欠測値 (missing data) を自動的にどのように取り扱えば良いかを検証する。

E. 結論

1) 国内医療機関を対象とした電子化状況調査結果の集計と解析

各施設で医療情報を積極的に電子化していく動きがある現在、電子化されている医療情報を最大限に活用していくべきであろう。その際に問題とされる施設毎のシステムの相違を克服する方法を見いだす必要がある。また、電子カルテの普及を諮る際には、業務の効率化だけでなく、電子化した医療情報をの二次利用、さらに医療機関間のデータの統合を視野に入れて推進していく必要がある。有効性と安全性を把握するには、副作用や自覚症状などの医師の判断情報のコード化も検討すべき課題である。

2) パイロット試験の実施計画書の作成

共通実施計画書の作成を通じて、具体的な各施設の医療情報の電子化状況が明らかになった。次年度は、各施設でパイロット試験を実施し、倫理規定を含めた情報収集上の問題点、解析上の問題点、試作ツールの問題点等について考察し、将来の電子カルテ化を視野に入れた医療情報電子化のありかたについて提言を行う。

3) ITツールの開発

机上検証では、汎用ツールとして、理想的な TO BE モデルを追及したが、AS-IS のアプローチとして、『HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用成績調査をモデルに取り上げ、電子化された患者情報を複数の医療機関から収集・集積して解析する方法に関する研究』として、見極めるべき技術的課題を整理した。最終年度は、パイロット試験で試作ツールを検証し、問題点の把握を行う。

F. 健康危険情報

該当する内容はない。

G. 研究発表

Takeuchi, M.

The Impact of Critical Path Initiative on R&D in Japan, The 6th Kitasato-Harvard Symposium, Tokyo, Japan. (10/25-26/2005)

Issues on Recent Drug Development in Japan, The FDA/Industry Statistics Workshop, Washington DC, U.S.A. (09/16/2005)

Kojima, C.

Data Mining Approach to Improve the Accuracy of AE Analysis-Establishment of Key Medical Institute Network, Collection of AE Information and its Analysis-, The 6th Kitasato-Harvard Symposium, Tokyo, Japan. (10/25-26/2005)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

該当なし

(資料1-1)

厚生労働科学研究「医薬品等の市販後における有効性、安全性の評価方法に関する研究」研究班
班会議 (第四回) 議事録

日時： 平成16年12月2日 12時～15時

会場： 北里大学薬学部1号館 1604会議室

出席者：

主任研究者： 竹内正弘 (北里大学薬学部)

分担研究者： 森下秀樹 (国立循環器病センター)

水口和生 (徳島大学病院)

研究協力者： 佐川賢一 (北里大学病院)

木村利美 (北里大学病院)

濱敏弘 (国立国際医療センター)

高田充隆 (国立循環器病センター)

小竹武 (国立循環器病センター)

梶原博視 (国立病院機構東京医療センター)

森口博基 (徳島大学病院)

森川富昭 (徳島大学病院)

新井茂昭 (広島大学病院)

柴川雅彦 (京都薬科大学)

北岡有喜 (国立病院機構京都医療センター)

青谷恵利子 (北里研究所)

高橋史朗 (北里大学薬学部)

Mindy Fang (北里大学薬学部)

西脇由香里 (北里大学大学院)

村上憲之 (日立製作所)

小島淳一 (日立製作所)

製薬協関係者 澤向慶司 (日本製薬工業協会)

足立武司 (日本製薬工業協会)

小林利彦 (米国研究製薬工業協会)

市川俊治 (米国研究製薬工業協会)

廣野直美 (米国研究製薬工業協会)

厚生労働省： 谷地豊 (医薬食品局審査管理課)

下荒磯誠 (医薬食品局審査管理課)

河野典厚 (医薬食品局安全対策課)

医薬品医療機器総合機構：

横田雅彦 (安全部医薬品安全課)

小島千枝 (安全部安全性情報課)

事務： 小高康世 (北里大学薬学部)

南由紀子 (北里大学薬学部)

議事：

1. 第三回班会議の議事録の確認：

参加者(31名)により前回議事録の内容を確認の上、承認された。

2. 厚生労働科学研究報告書(平成15年度)について

主任研究者の竹内より、研究報告書は現在作成の最終段階であり、近日中に提出予定であることが報告された。

3. 「医療情報の電子化状況に関するアンケート」の結果について

1) 平成15年3月に実施したアンケートの集計および解析結果について、西脇より報告された。

(発表内容の抜粋は以下の通り、詳細内容は配布資料を参照とする。)

- ・ 1495病院にアンケート配布、そのうち533施設より回答が得られた。(回収率35.7%)
- ・ 何らかの医療情報が電子化された施設は70%であった。

- ・ 患者基本情報は 90%、投薬情報は 80%、検査オーダリングは 60%、検査結果は 80%の電子化が認められた一方、診察所見や副作用情報は約 10%という低い電子化状況であった。
- ・ 電子化された診療情報の使用について何らかの倫理規定を設けていると回答した施設は約 10%、診療記録を用いた後方視的観察研究の際に患者からのインフォームド・コンセントを求めていると回答した施設が 20%であった。
- ・ 本アンケートの結果に基づいて、所在地・経営主体・機能・総病床数と医療情報の電子化状況との関係について解析モデルを作成した。モデルの使用により、医療情報の電子化と「総病床数」との関連性が示唆された。

4. 今後のパイロットスタディ計画について

1) 主任研究者の竹内より提示された「竹内班パイロット試験概要(案)」について、出席者からの意見が出された。

2) 出席者からの主な意見は、以下の通りであった。

① スタディデザインについて

(研究の目的)

- ・ 有効性と安全性データを収集するのではなく、検査データから情報が解析しやすい「安全性」のみに限定して情報を収集・解析してはどうか。→科学研究費の課題であるため変更は難しい。
- ・ 単施設で実施するパイロットスタディではなく、次年度に実施予定であった多施設からの情報を収集・解析するスタディを同時に行なう点については、合意に至った。

(研究期間)

- ・ 計画書(案)では 3 月より研究開始となっているが、IRB 申請期間を考慮すれば、試験期間はもう少し後にしたほうが現実的である。

(研究方法)

- ・ 出力システムを何にするかを決定する必要がある。(検査システムは HL7 準拠しているので標準化されている。)
- ・ データフォーマットは何か、「など」の取り扱いをどうするか、欠測データをどうするか、等をあらかじめ決めておく必要がある。
- ・ 有害事象か副作用かの判断は、電子化情報のみでは判断不能である。
- ・ 「何の項目に関するデータを提出すればよいのか」収集項目を明確にして各施設に早急に教えてもらいたい。

(対象患者)

- ・ 「6ヶ月以上連続して処方されている患者」を抽出することはテクニカルに困難である。(手作業となる可能性がある。) また、「6ヶ月以上連続して処方されている患者」という現行の計画書では、2-3 日内服して有害事象が発生して薬を変更したような重大な情報を収集することができない。→以上より、「6ヶ月以上」の記載を削除することで合意に至った。
- ・ 対象期間内に、はじめてスタチン系薬剤を投与された「新規患者」が対象である

旨を追記したほうがよい。

- ・ 症例数は定めず、一定期間に対象薬を内服していた全患者の情報収集を行なう。
- ・ 処方状況は収集できるが、処方とコンプライアンスは一致しないことを理解した上で情報を解釈する必要がある。
- ・ 外来／入院患者の両方を対象とするのか、どちらかに限定するのかを考慮すべきである。→外来／入院患者の両方を対象とするという合意に至った。
- ・ 転院した患者の取り扱いをどうするかを明確にしたほうがよい。

(研究対象とする薬剤)

- ・ 対象薬剤はひとつに限定しないで、複数の指定したスタチン系薬剤を対象とする。販売中止となったセルバスタチンを含むかどうかを検討する必要がある。

(研究対象とする投薬期間)

- ・ 平成 15 年 4 月より 30 日処方が撤廃され 2 倍処方ができなくなった背景があるため、これ以降を本研究の対象期間としてはどうか。→合意に至った。

② 実施上の問題点について

- ・ データ抽出のテクニカルな問題が予測される。(ダウンロードは簡単であるが、relational な形式に統一することが難しい。) また、データ収集用のツールを提供してもらえるのか、実際にその作業を誰がするのか、作業コストはどのように支払うか、等の問題点が予測される。→ データ抽出に関するテクニカルな問題は、日立製作所の支援およびツールの提供等により、対応可能と考えられる。現存のシステムにおいて、データ収集上の問題点を明らかにすることも、本研究の目的のひとつと考える。
- ・ 各病院の医療情報部またはシステム担当者の協力が必須であるため、協力要請をしてもらいたい。
- ・ 倫理委員会の承認を得るのが難しいのではないかと懸念がある。→後方視的観察研究であるため、患者情報の匿名化が担保されれば倫理上の問題はないと考えられる。(この連結匿名化の作業をいつ誰がするのかを、あらかじめ計画する必要がある。)

③ 今後の研究計画について

- ・ 具体的な研究計画書を主任研究者である竹内が早急に作成して、あらためて各班員の意見を求めるという手順について合意が得られた。
- ・ その際、各施設のデータ管理者を明確にし、分担研究者としたほうがよい。
- ・ 研究計画書に「対象患者」を明確に記載し、収集する「データ項目」を明確に記載する。(例えば横紋筋融解症という副作用の指標として検査値 CPK を収集項目に挙げるなど。)
- ・ 解析に必要なデータ項目とフォーマットを明確にしてもらえれば、施設においてデモデータベースを作成して実施上の問題点を具体的に指摘できるとの意見があった。
- ・ 今後の予定として、12 月中に研究計画書を作成、1 月中に計画書を配信して各班員の意見を集約、2 月中に第 5 回班会議を開催して計画書を完成し、各施設における IRB 申請準備、4 月中に IRB 承認、5 月より研究開始というスケジュールで進

行したい。

5. 次回の班会議の日程について

第5回班会議は2月上旬に予定する。日程については各班員の予定を考慮して、最大数の参加者が見込める日程を調整し、メールで連絡する。

以上

(資料1-2)

厚生労働科学研究「医薬品等の市販後における有効性、安全性の評価方法に関する研究」研究班
班会議 (第五回) 議事録

日時： 平成17年2月7日 12時～15時

会場： 北里大学薬学部1号館 1604会議室

出席者：

主任研究者： 竹内正弘 (北里大学薬学部)

分担研究者： 森下秀樹 (国立循環器病センター) 吉野信次 (国立国際医療センター)

水口和生 (徳島大学病院) 木平健治 (広島大学病院)

研究協力者： 佐川賢一 (北里大学病院) 木村利美 (北里大学病院)

高田充隆 (国立循環器病センター) 小竹武 (国立循環器病センター)

梶原博視 (国立病院機構東京医療センター)

軍司剛宏 (国立病院機構東京医療センター)

森口博基 (徳島大学病院) 芳地一 (徳島大学病院)

森川富昭 (徳島大学病院) 新井茂昭 (広島大学病院)

柴川雅彦 (京都薬科大学) 北岡有喜 (国立病院機構京都医療センター)

青谷恵利子 (北里研究所) 高橋史朗 (北里大学薬学部)

Mindy Fang (北里大学大学院) 西脇由香里 (北里大学大学院)

村上憲之 (日立製作所) 小島淳一 (日立製作所)

厚生労働省： 下荒磯誠 (医薬食品局審査管理課) 河野典厚 (医薬食品局安全対策課)

医薬品医療機器総合機構：

内藤周幸 (顧問) 横田雅彦 (安全部医薬品安全課)

小島千枝 (安全部安全性情報課)

製薬工業協会：

足立武司 (日本製薬工業協会) 澤向慶司 (日本製薬工業協会)

庄司龍雲 (米国研究製薬工業協会) 廣田直美 (米国研究製薬工業協会)

事務： 小高康世 (北里大学薬学部)

議事：

1. 第四回班会議の議事録の確認：

参加者により前回議事録の内容を確認の上、承認された。

2. 本研究の目的：

- 1) 竹内主任研究者より、企業や医療機関からの自発報告以外の方法で薬剤の有効性/安全性情報を把握する方法論の研究として、FDAからも期待されている旨の報告がされた。
- 2) 西脇研究協力者より、前回の会議にて発表されたデータの追加報告として、医療機関における医療情報の電子化状況は「総病床数」および「機能分類」と関連していることが報告された。

3. 厚生労働科学研究報告書 (平成16年度) について

竹内主任研究者より、現時点で 180 ページ余りの報告書(案)が作成されたとの報告があった。配布された内容を確認の上、変更が必要な事項がある場合には 2 月 10 日までに連絡してほしい旨、また、2 月中には製本作業が終了し各施設に配布予定である旨が伝達された。

4. パイロットスタディの実施について

1) 徳島大学病院、国立循環器病センター、広島大学病院における試験的データ抽出の結果について発表された。他の施設の現状についても意見交換がされた。

①徳島大学病院

- ・ 2002～2004 年度分として、病棟/外来治療を合わせておよそ 1800 件の該当データ(同一患者の重複データ含む)あり
- ・ 電子化データからは、副作用かどうかの判断はできない
- ・ 診断名が主病名か副病名か判断できない、保険病名は信頼性が低い
- ・ 検査値は指定された検査のみではなく、一般検査値全てを抽出することは可能である
- ・ 医師の判断が伴うような検査値の正常/異常の判断はできない
- ・ 抽出できない項目：処方理由、嗜好品と量、自覚症状、併用療法の有無、臨床経過、有害事象発現の有無・時期・種類・頻度、被疑薬、症状に対する処置

②国立循環器病センター

- ・ データの抽出は技術的には可能である(検査結果、病名、薬剤の用法用量など)
- ・ 欠測値をどのように扱うかを決定する必要がある
- ・ Summary 等の記述データが抽出できない可能性がある

③広島大学病院

- ・ 抽出可能なデータ項目については徳島大学に同じである
- ・ 医療情報部の協力が必須である
- ・ 診療データの二次利用について、病院内で検討中である
→同様である(国際医療センター)
- ・ 現状では 2004 年 6 月までの情報しか電子データ化されていない
- ・ 患者基本情報、病歴、検査歴、処方歴、入退院歴などが別テーブルとなっている
- ・ 薬品名、検査項目名などは独自コード化されている

2) プロトコルの構築について

プロトコルの概要について、竹内主任研究者より発表されたその後の主なディスカッションの要点は以下のとおりである

①対象症例について

- ・ 昨年(2003)の 7 月以降のデータが障害発生のためダウンロードできない施設があるが、抽出できる範囲で実施する
- ・ 欠測値はそのまま null data として処理せざるを得ない
- ・ 効果判定/有害事象の観察期間として 6 ヶ月の観察期間を設けるため、対象症例は 2003 年 4 月 1 日～2004 年 9 月 30 日の間にスタチン系高脂血症薬の処方を開始した患者とする
- ・ 期間中の処方歴を抽出することは可能だが、「初回投与」か否かを検索するのは困難で

ある

②収集する医療情報について

- ・ 収集する項目は、徳島大学において抽出可能な項目を参考にして、各施設の状況を再度鑑みて最終決定とする
- ・ 前投薬の情報や服薬情報も必要ではないかという意見があった。真に有効性を判断しようとするならば必須となる情報であるが、今回の研究では抽出困難であり、項目には含めない
- ・ 横紋筋融解症のシグナル・ディテクションとして、CPK だけでは不十分ではないか、ミオグロビン等その他の検査項目も考慮すべきではないか
- ・ これまでに未知の有害事象を知る手段として、異常値を抽出できれば意味があるが、あらかじめ設定した項目以外の異常値を拾うことは、不可能ではないが膨大な量となり、意味のある情報となるかどうかは不明である
- ・ 正常/異常の判断は、施設基準値を用いることとする
- ・ 病名等はどのデータベースから抽出するか (Ex. レセプト、診療データ) によって異なる可能性があるが、本研究ではとりあえず全ての該当項目を実際に抽出して、抽出上の問題点を整理することが必要であろう

③対象となる薬剤について

- ・ 一般名と商品名の両方を対照とし、後発品も含める

④選択基準について

- ・ 除外基準の記載がない
- ・ ベースラインデータとして、検査値を 3 ヶ月前に遡って抽出してはどうか

⑤方法について

- ・ 倫理的配慮の記載をもっと詳細に記載されなければ、施設倫理委員会の承認を得ることが困難であろう
- ・ 患者 ID の匿名化について、連結キーを抽出作業者がもつ事はできないので、施設の誰がこれを管理するかという課題がある
- ・ 統計解析方法については、現在検討中である
- ・ 今後の研究計画としては、4 月中に IRB 審議を終了して、研究実施期間を 2005 年 5 月～2005 年 10 月としたい
- ・ HL-7、C-DISK をふまえて、フォーマットを指定してしまう方が実施しやすいのではないか
- ・ 各症例の visit 回数は異なるが、時系列に抽出すればよいこととする

3) 情報システムの構築について

小島研究協力者 (日立製作所) より、IT を利用した物理スコープ「Engineering (物理処理モデル)」の実現方式案について説明された

①システム機能モデルについて

- ・ データ収集での最重要課題はメッセージフレームのモデル定義である
- ・ メッセージフレームのデータ収集要件： 患者特定 ID と各データ収集セグメント (患者背景、投薬情報、有害事象、臨床検査項目) を結合する

- ・メッセージフレームのデータ解析要件： 治療サイクル、治療フェーズ（治療前、治療中、治療後）、投与・観察単位に各データ収集セグメントをタイムスライス分割する
- ・メッセージフレーム医療サイド標準化要件：各セグメントフレームの項目要素の指定、データ階層性の保持を柔軟に対応する。
- ・メッセージフレーム研究サイド標準化要件： 患者特定 ID 単位に各データセグメントを管理し、全データ収集セグメントを共通の時間軸によりタイムスライス分割する
- ・メッセージフレームモデルとして、セグメント階層管理モデル、セグメント項目構成モデル、タイムサイクル設定モデルが紹介された

②システム処理モデルについて

- ・メッセージフレームの定義：メッセージフレームはプロトコル単位に定義し、各種セグメントはメッセージセグメントの直下に追加・定義される
- ・メッセージセグメントの定義： メイン定義を参照してセグメントの変数名を決定。階層 NO を指定してセグメント階層を定義する
- ・KML 定義生成：セグメント定義から XML メタ情報（セグメント定義）、XML スキーマ情報（データベース定義）、XML データを生成する
- ・タイミングセグメント定義：薬剤の投与・観察サイクル・タイムスライス情報を定義する
- ・メッセージ作成モデル、フラットテーブル変換モデル、ビュー構成モデル、データ項目変換モデルデータ変換 GUI
- ・タイムスライス変換モデルと結果表示の方法について

③実現化に向けて

- ・メッセージ定義・メッセージ作成・タイムスライス実行のすべての過程において、システムモデリングの検証が重要である

4) 今後の予定

- ・1週間以内に、各施設へ「取得可能なデータ」に関する調査票を郵送する予定である
- ・本日の議論をもとにプロトコルの修正を行い、メールにて意見を求めることとする
- ・次回班会議は調整の上、5月中旬に開催する

以上