

3) 利用規格についてお尋ねいたします。

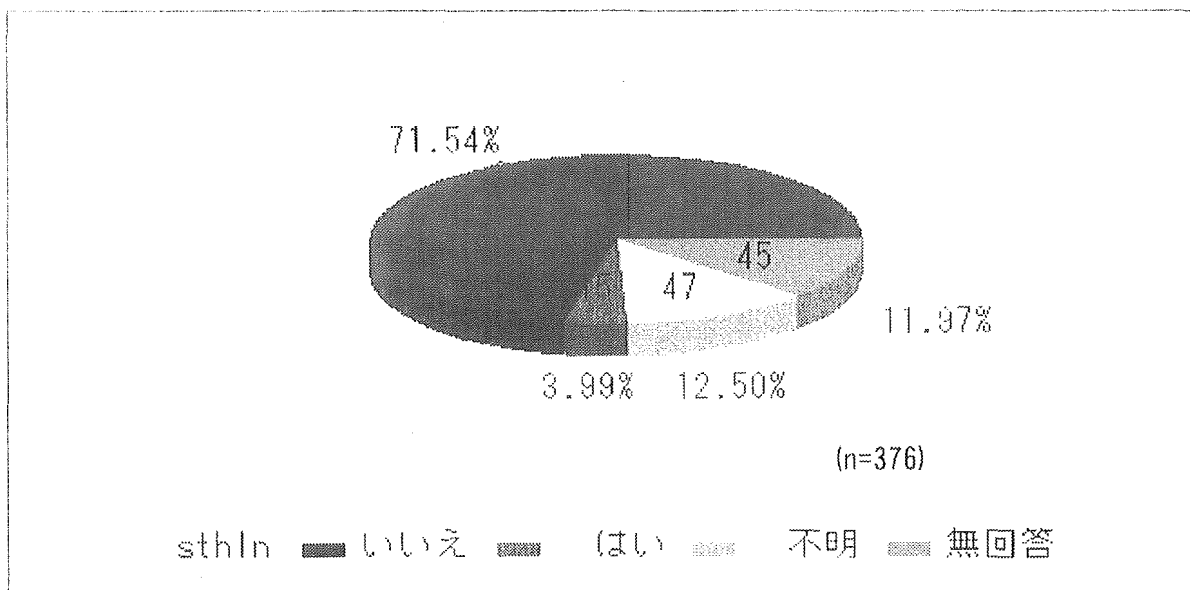
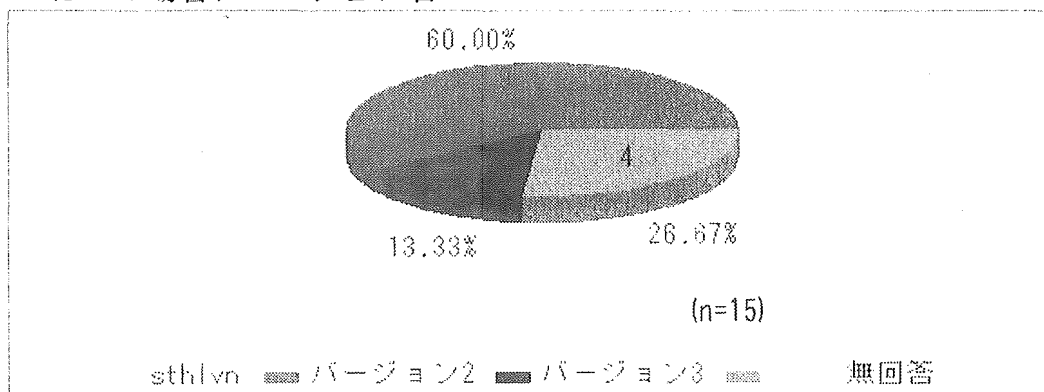


図 4-18 ①HL7の使用

→ はいの場合、バージョン名



→ いいえの場合、検討の有無

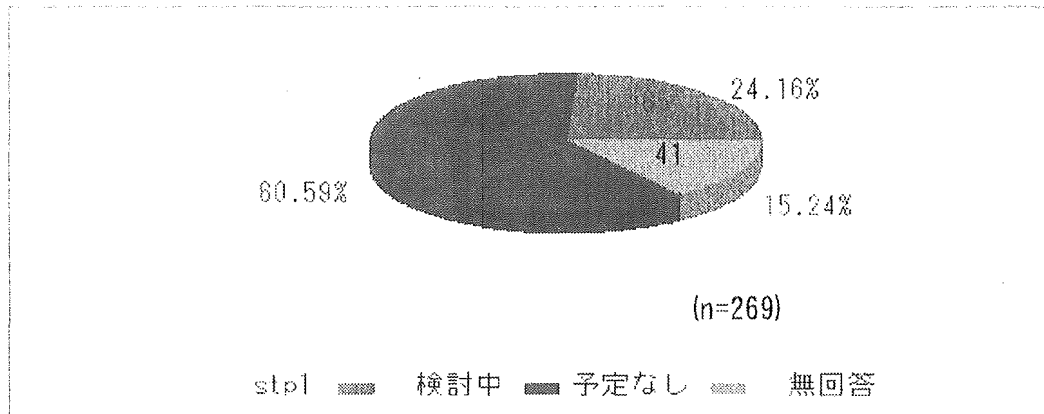


図 4-19 HL7のバージョン、検討の有無

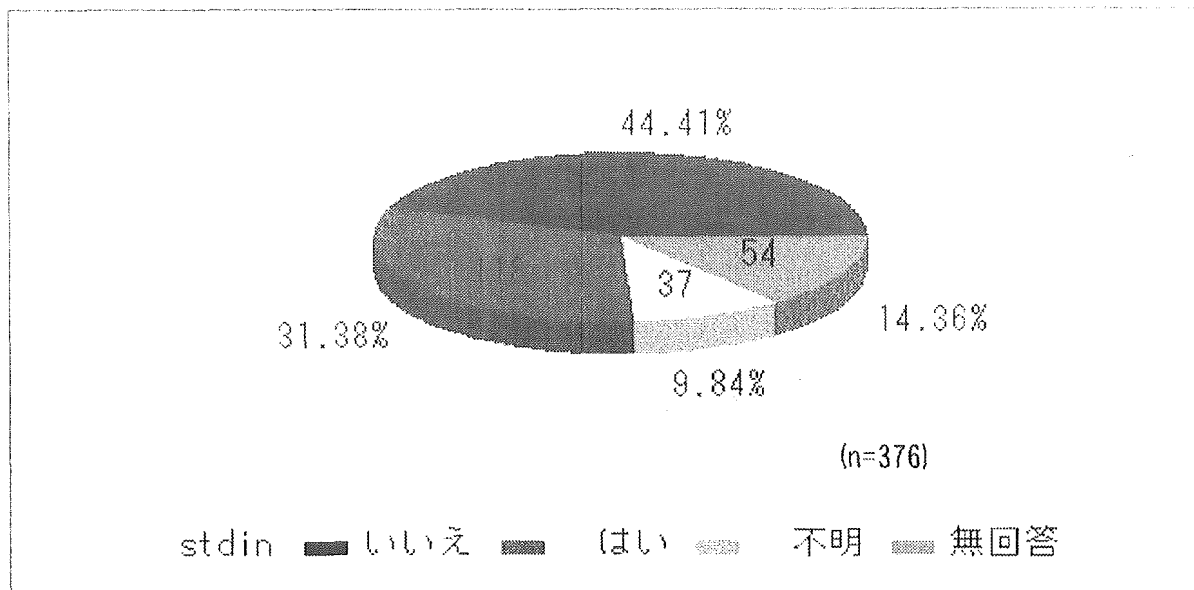


図 4-20 ②DICOM の使用

→ いいえの場合、検討の有無

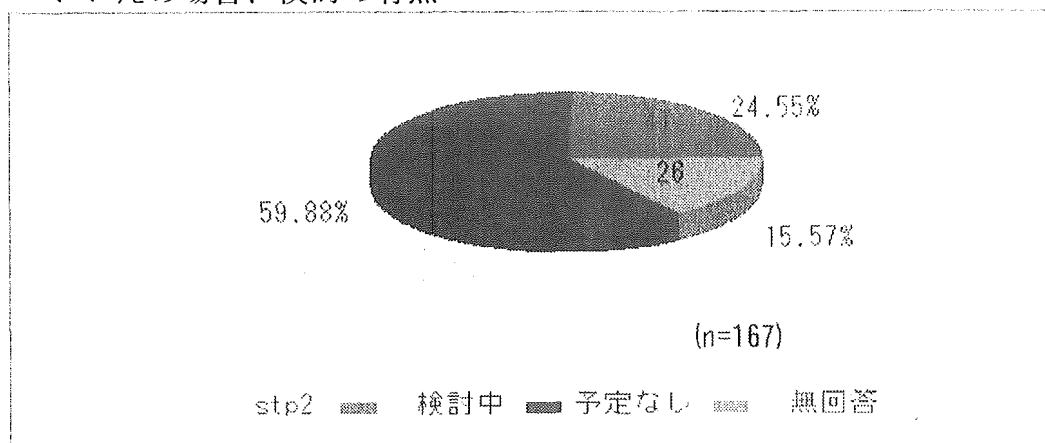


図 4-21 DICOM の検討の有無

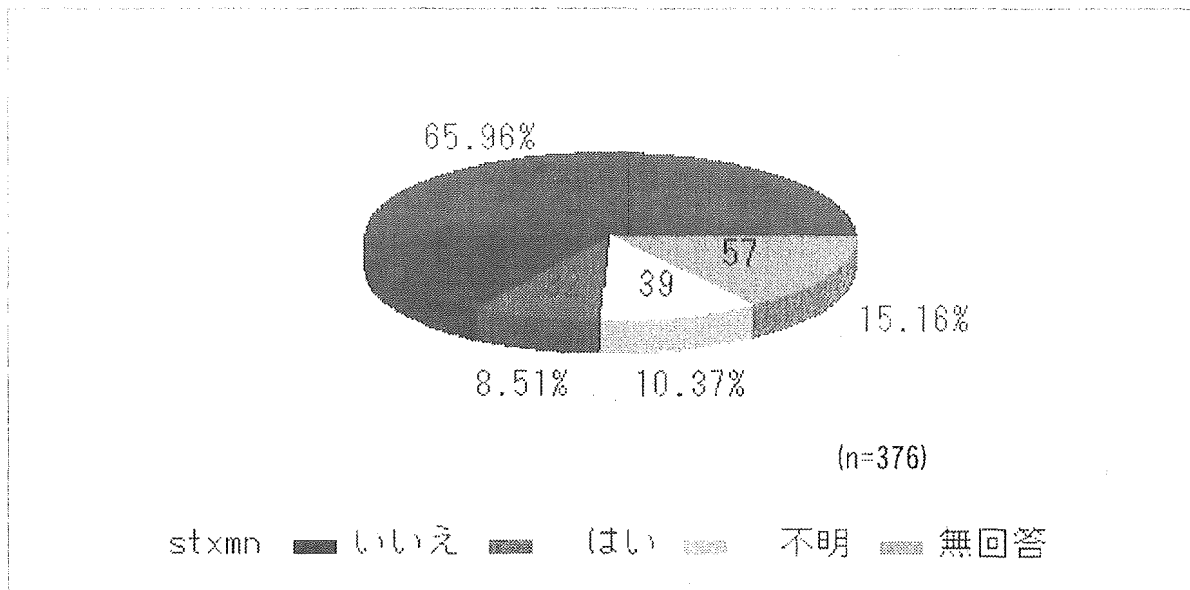


図 4-22 ③XML の使用

→ いいえの場合、検討の有無

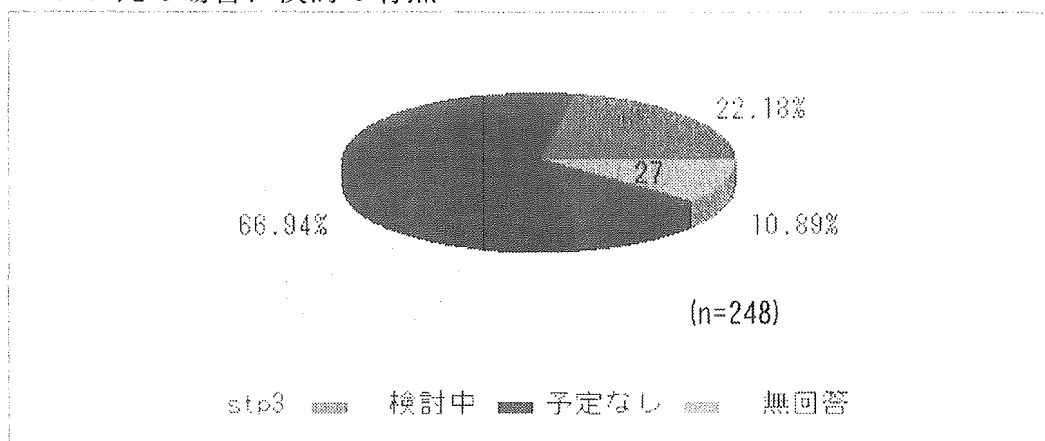


図 4-23 XML の検討の有無

4) ネットワーク接続についてお尋ねいたします。

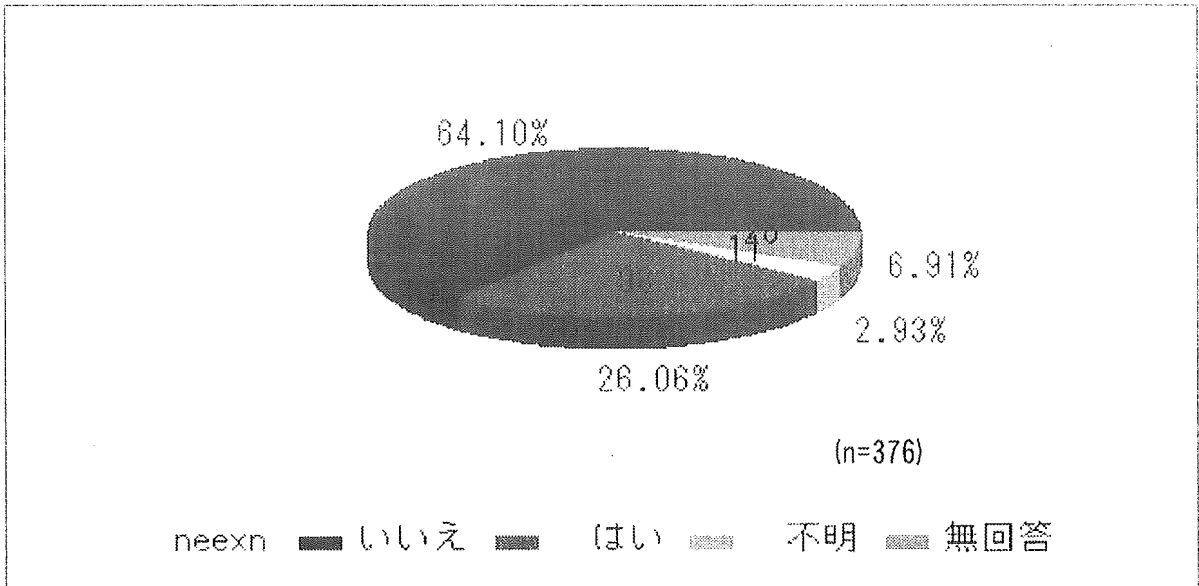


図 4-24 ①院外との専用線接続の使用

→ いいえの場合、検討の有無

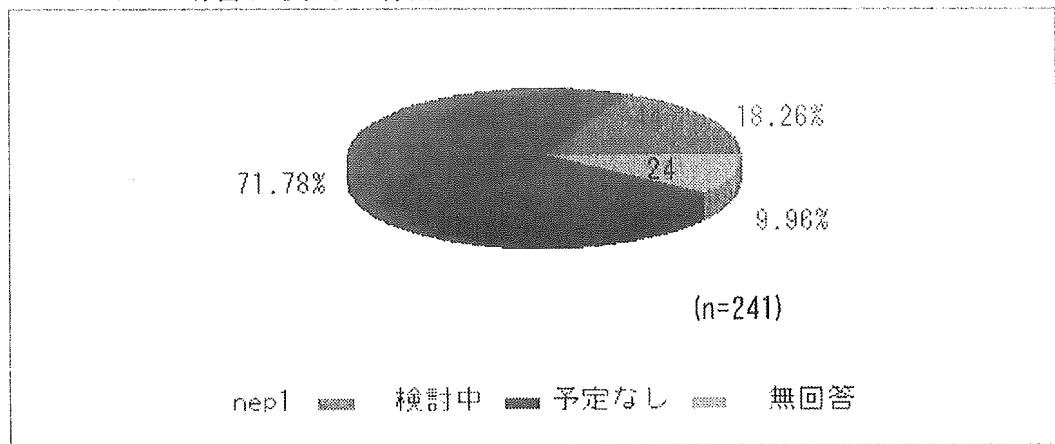


図 4-25 院外との専用線接続の検討の有無

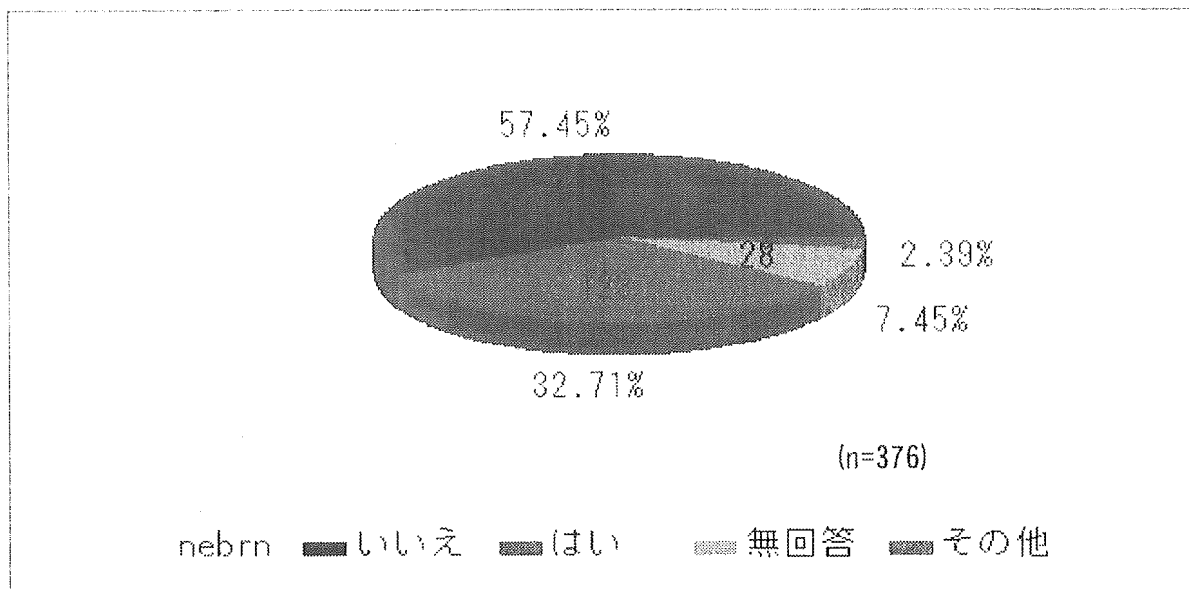


図 4-26 ②ブロードバンドの使用

→ いいえの場合、検討の有無

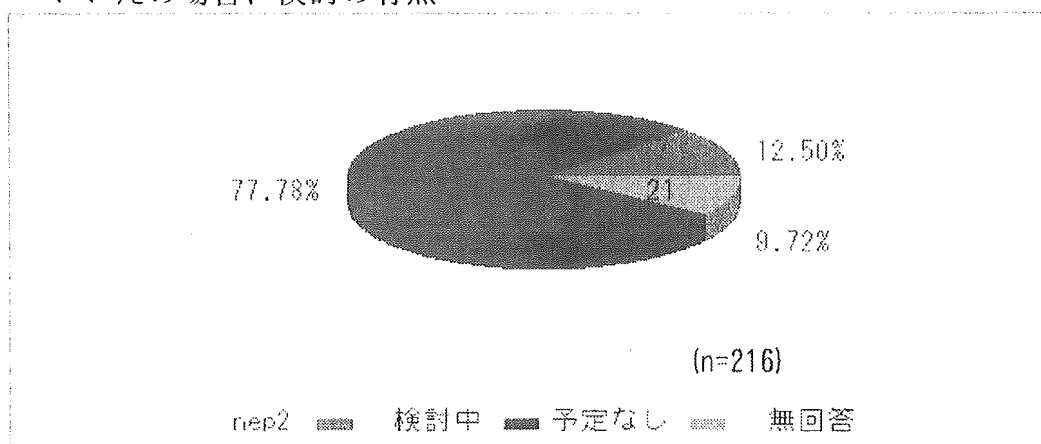


図 4-27 ブロードバンドの検討の有無

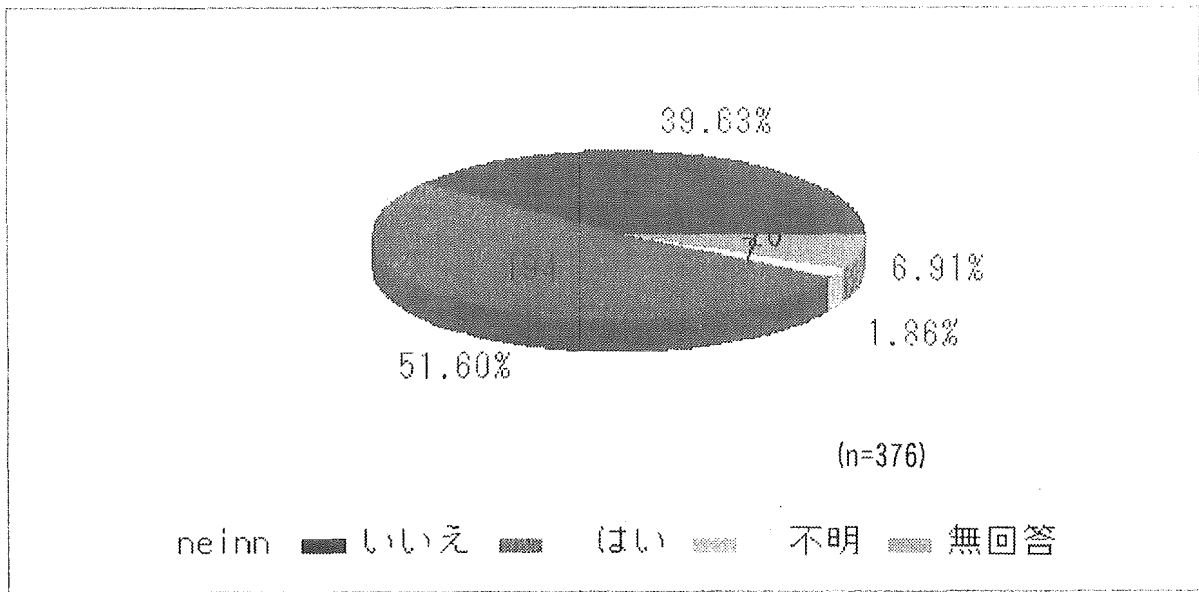


図 4-28 ③インターネットの使用

→ いいえの場合、検討の有無

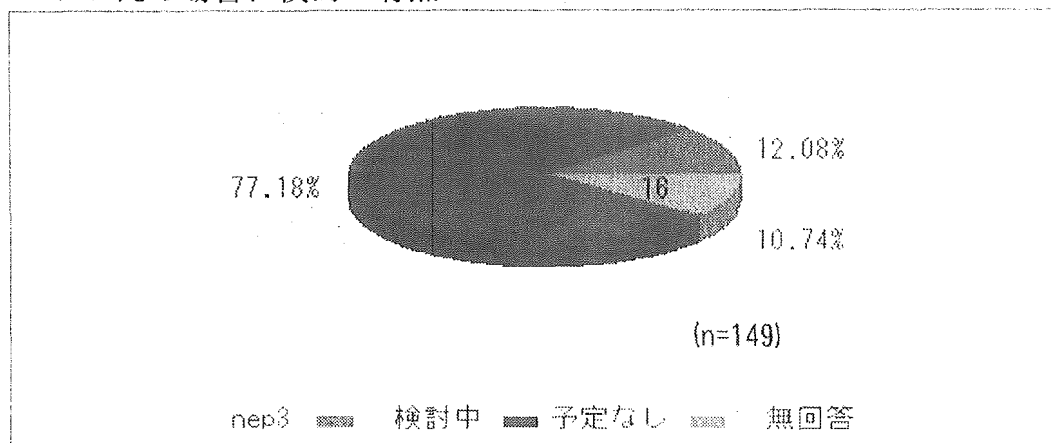


図 4-29 インターネットの検討の有無

5) 情報の結合方法についてお尋ねいたします。

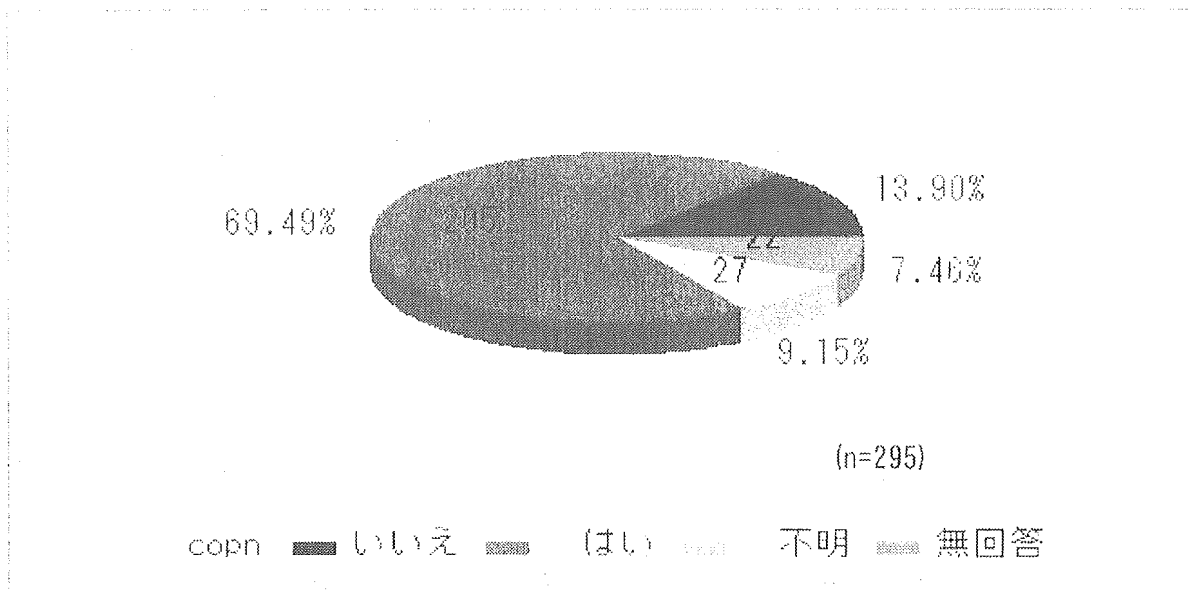


図 4-30 ①患者基本情報と投薬情報の結合の可否

→ はいの場合、

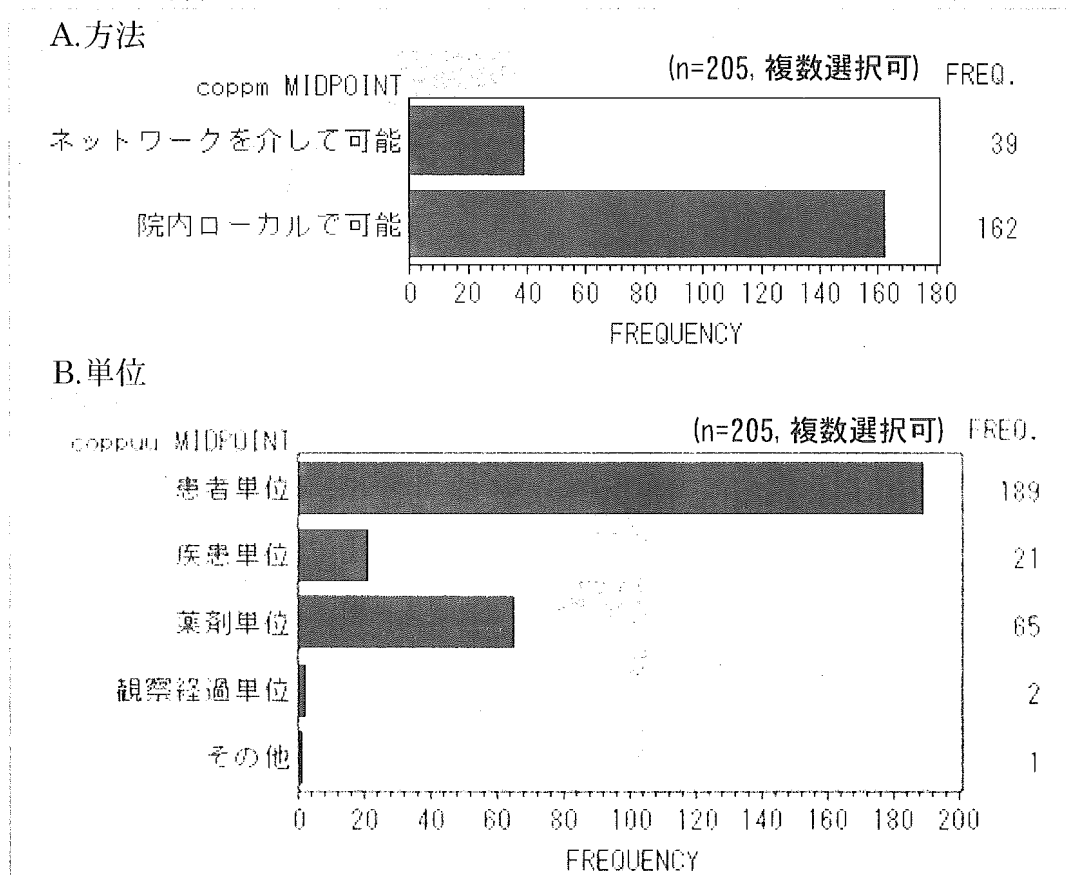


図 4-31 ① - AB 患者基本情報と投薬情報結合の詳細

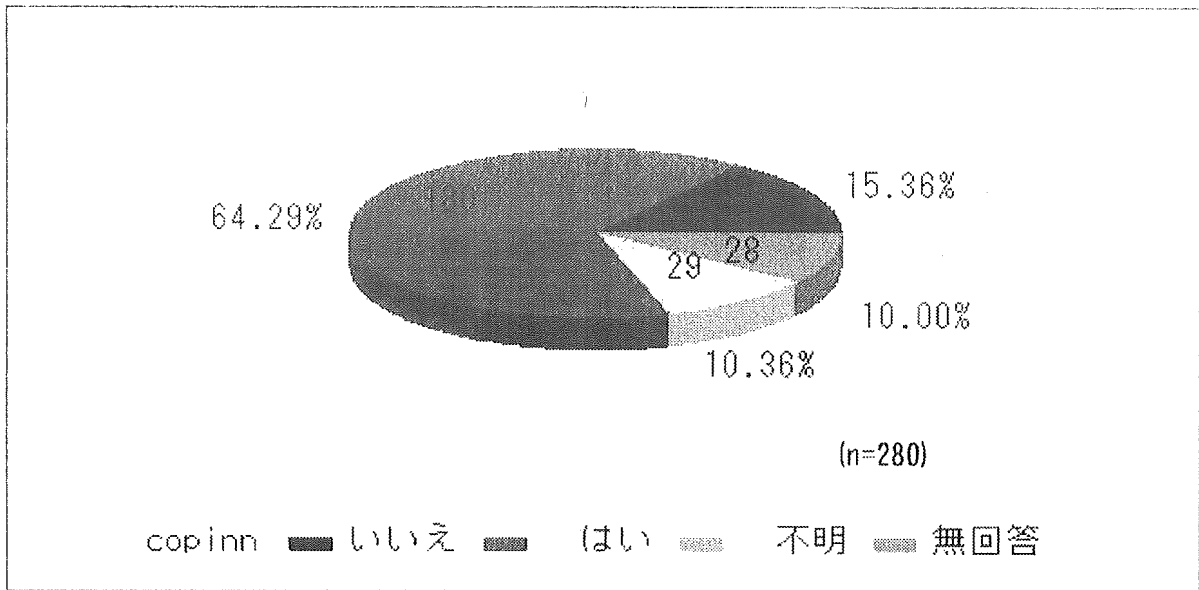


図 4-32 ②患者基本情報と検査情報の結合の可否

→ はいの場合、

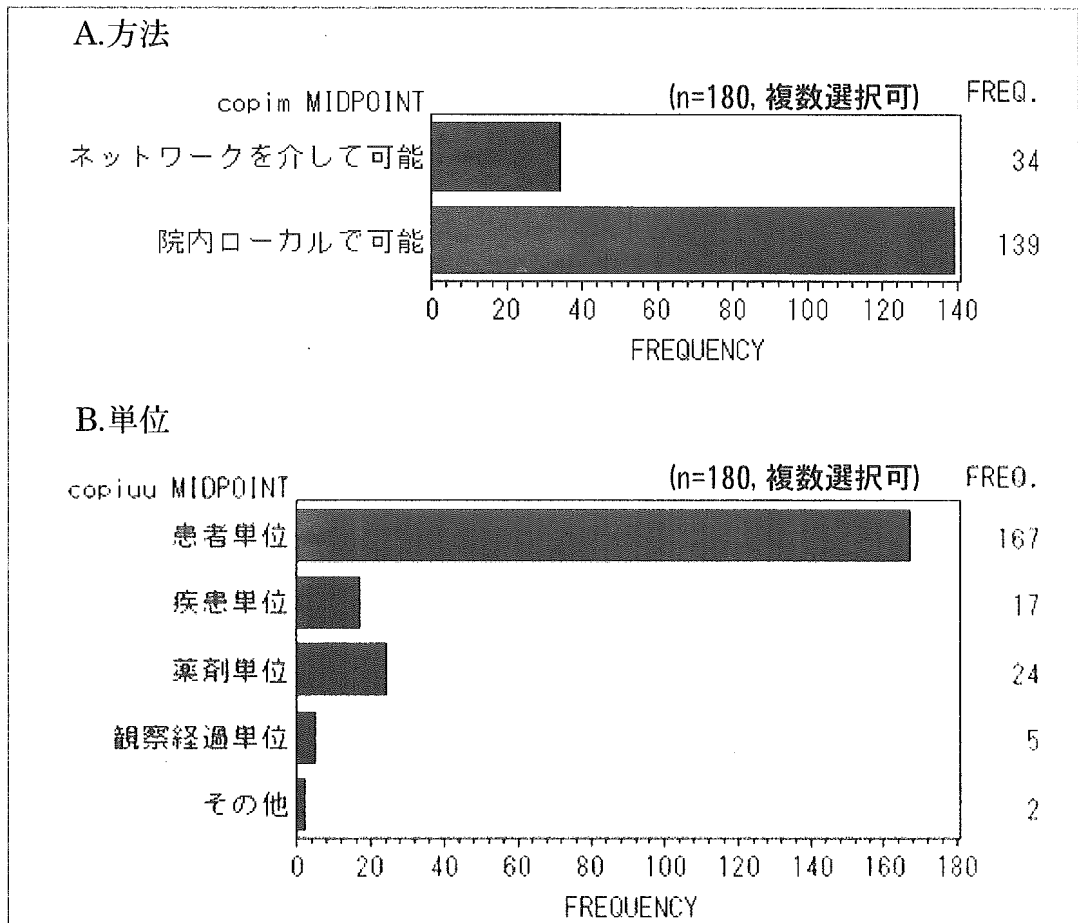


図 4-33 ② - AB 患者基本情報と検査情報の結合の詳細

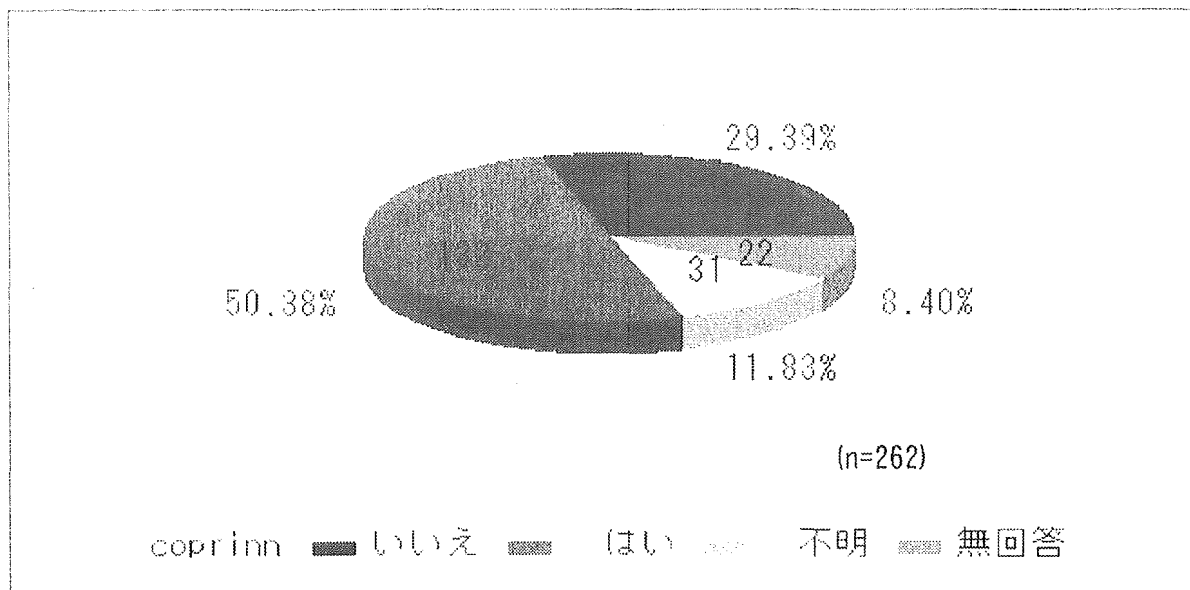


図 4-34 ③投薬情報と検査情報の結合の可否

→ はいの場合、

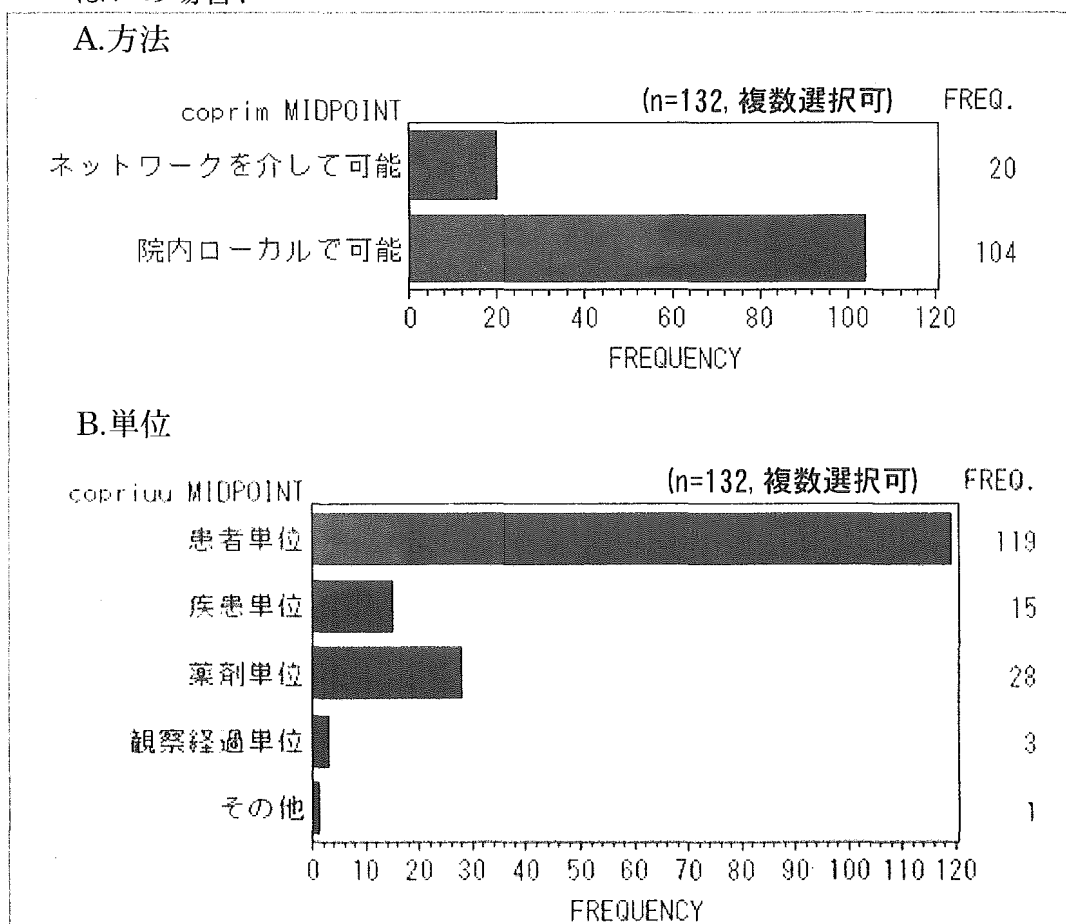


図 4-35 ③ - AB 投薬情報と検査情報の結合の詳細

6) 診療情報の匿名化についてお尋ねいたします。

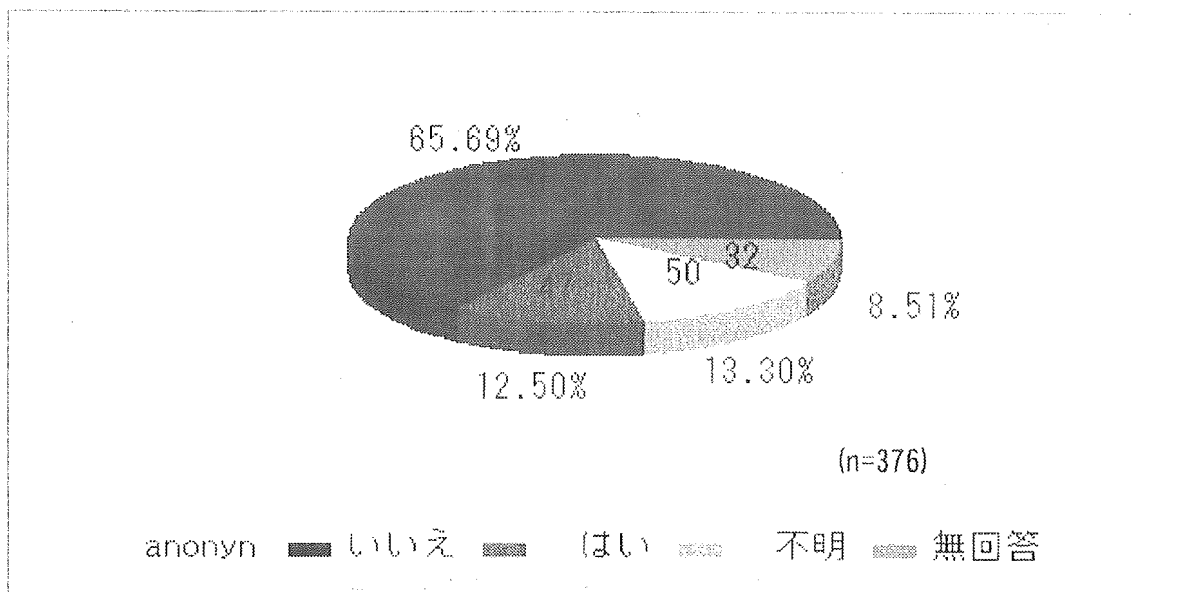


図 4-36 ①個人の特定が困難な符号、番号等への置換の可否

→ いいえの場合、検討の有無

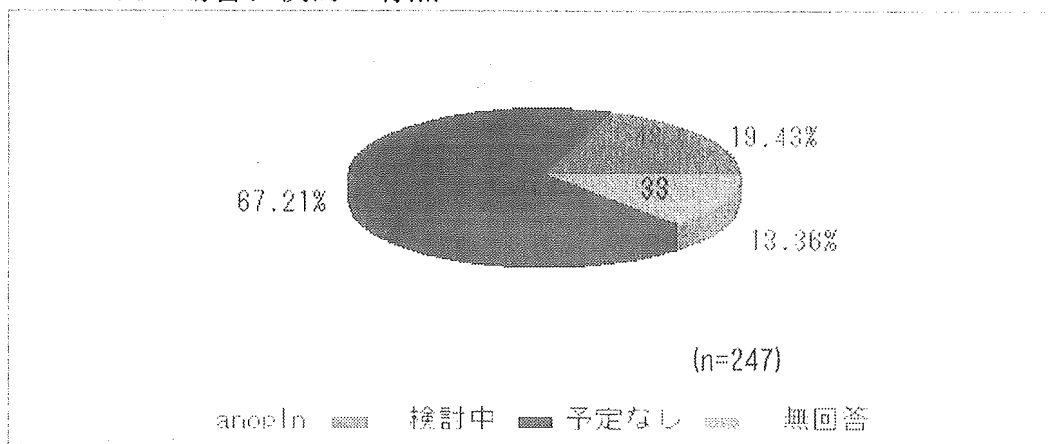


図 4-37 個人の特定が困難な符号、番号等への置換、検討の有無

7) 倫理面についてお尋ねいたします。

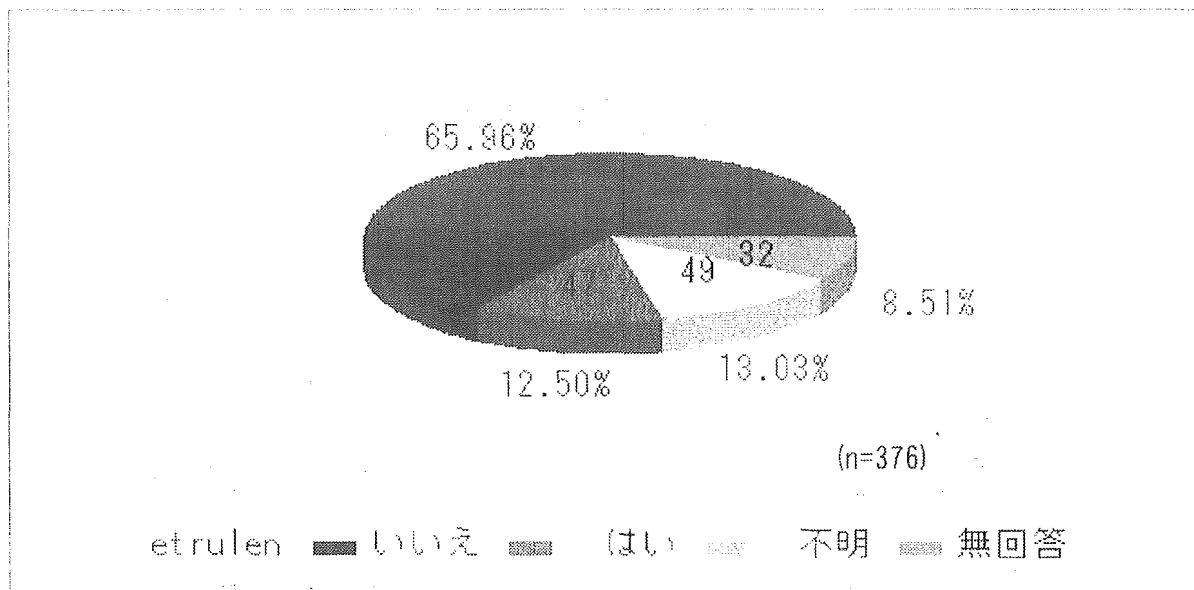


図 4-38 ①病院内倫理委員会での電子化情報についての規定の有無

→ いいえの場合、検討の有無

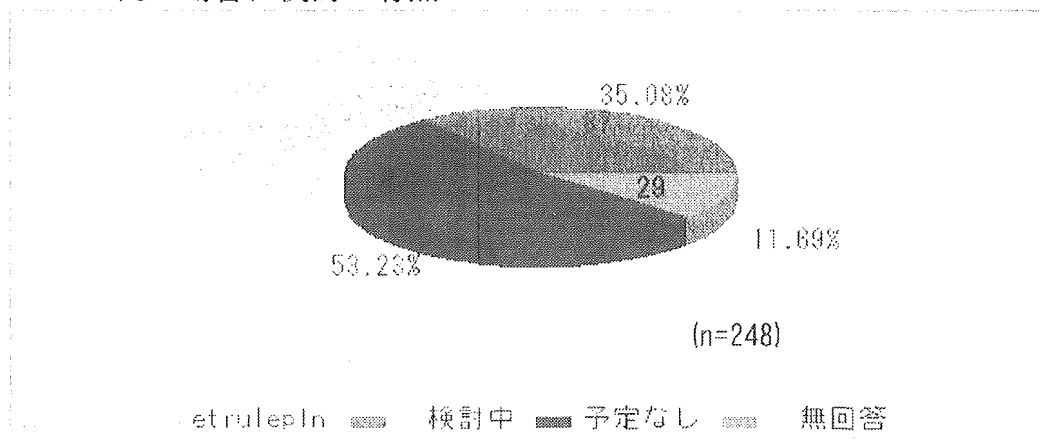


図 4-39 病院内倫理委員会での電子化情報についての規定、検討の有無

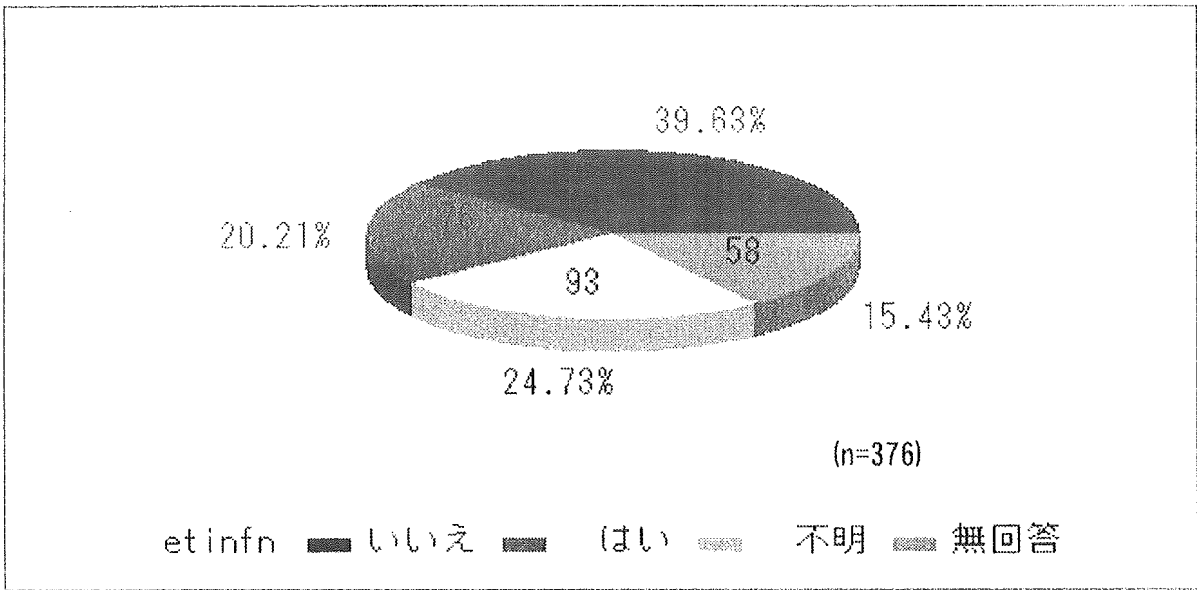


図 4-40 ②患者からのインフォームドコンセントの要求の有無

→ いいえの場合、検討の有無

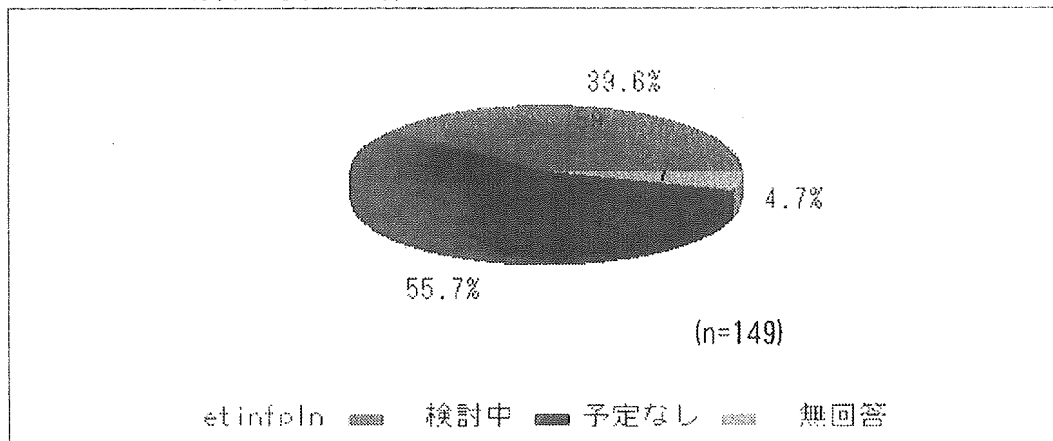


図 4-41 患者からのインフォームドコンセントの要求、検討の有無

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

— HMG-CoA リダクターゼ阻害剤の使用成績調査をモデルとして—

パイロット試験実施計画書 (案)

主任研究者：竹内正弘

北里大学薬学部臨床薬学研究センター臨床統計部門教授

連絡先：〒108-8641 東京都港区白金5丁目9番1号

TEL: 03-5791-6322

FAX: 03-3444-2546

E-mail: takeuchim@pharm.kitasato-u.ac.jp

研究事務局：南由紀子、小高康世

北里大学薬学部臨床薬学研究センター臨床統計部門

連絡先：〒108-8641 東京都港区白金5丁目9番1号

TEL: 03-5791-6322

FAX: 03-3444-2546

E-mail: minamiy@pharm.kitasato-u.ac.jp

kodakay@pharm.kitasato-u.ac.jp

目 次

1. 研究の概要
2. 研究の背景
3. 研究の名称
4. 研究の目的
5. 研究のデザイン
6. 研究の対象
7. 研究の方法
8. 統計学的解析
9. 倫理的配慮およびプライバシーの保護
10. 研究組織
11. 参考文献
12. 資料

1. 研究の概要

1-1 研究の名称

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
－ HMG-CoA リダクターゼ阻害剤の使用成績調査をモデルとして－

1-2 研究デザイン

後ろ向きコホート研究 (Retrospective Cohort Study)

1-3 研究の目的

複数の医療機関において、既存の電子化された処方箋情報、検査情報、患者情報、診療情報を使用して、迅速かつ効率的に市販医薬品の有効性と安全性に関する情報を収集・統合する方法を開発するために、現状のシステム上の問題点を明らかにすることを本研究の主たる目的とする。また、予め選択したモデル薬剤 (HMG-CoA リダクターゼ) に関して複数施設より収集・統合された電子化医療情報より、当該薬剤の有効性と安全性について評価が可能であるか否かを検討する。

2. 研究の背景

2004年9月、米国では、非ステロイド系消炎鎮痛剤の長期投与により非常に希ではあるが生命を脅かす重篤な副作用が起こることが報告され、企業が自発的に製品を回収する事態が起こった。^{23), 24), 25), 26), 27)} また、抗うつ剤の投与により自殺率が高くなることが当該薬剤の小児への適応拡大を目的とした臨床試験において問題となった。このような事例から米国のマスコミや国会では、承認後の市販薬における安全性情報の把握と報告体制の見直しについて議論が高まっている。市販後の薬剤に関する安全性と有効性に関する情報は当該薬剤のリスク・ベネフィットを判断するための重要な情報であり、その的確な情報収集および迅速な当局報告

は、国内外を問わず、医療関係者の重要な責務の一つである。

医薬品が承認されて市販されると、「実際の医療現場」で使用されることで治験の際では想定できなかったような様々なケースが発生し、予測しない副作用や相互作用が発生することがある。従来から実施されている企業による副作用自発報告は、副作用が発生した際に報告する消極的な調査（Passive Surveillance）が主体であった。しかし、今後は何かが起こってから対応するのではなく、起こる前の対応へと Pro Active な安全監視体制への変換が望まれている。

従って、積極的な調査（Active Surveillance）を実施するために拠点医療機関（Sentinel Sites）をネットワーク化し、特定薬効群や特定疾患に絞って、医療機関における医薬品の使用実態を適格に把握することで、医薬品の副作用を早期に発見し、その未然防止策を講じるため、“因果関係がありそうな医薬品と副作用の組み合わせ（シグナル）”を検出できれば安全対策上有用である。7), 10), 13), 14), 30), 31), 32)

近年、医療機関においては、処方箋情報、検査情報、患者情報、診療情報等の電子化が急速に進展している。しかし、これらの情報は関連した情報として取り扱われていないため、個別の目的以外の二次利用は不可能であった。これら既存の電子化された処方箋情報、検査情報、診療情報を有機的に連携し解析することにより、これまでよりも迅速かつ効率的に市販薬の有効性と安全性に関する多量な情報を一元化して収集・集積・分析できるようなシステムの開発が望まれている。14), 15)

しかしながら、各医療機関における医療情報の電子化状況は様々である。14), 15) 医療機関によって運用されているシステムは異なり、電子化されている情報の項目やデータフォーマットも異なる。したがって、6 施設の電子的医療情報の中に分散している患者情報、処方箋情報、一般検査情報等の中から、施設内において、いかに選択的に必要情報を収集できるかは不明である。たとえ各医療機関において収集できたとしても、複数施設間においてそれらの情報を統合して解析データセットとして整理することが可能か否か不明であり、このような先行研究は存在しない。

また、既存のシステムにおいては、複数施設の電子的医療情報の中から必要な情報を選択的に収集・集積して、特定の市販薬剤に関する有効性と安全性の評価に役立てられるような「医療情報統合解析ツール」（仮称）はこれまで存在しない。客観的且つシステムティックに多施設の多量なデータからタイムリーに収集・分析して“signal detection”として活用できるシステムの開発が期待されている。20), 30), 31), 32)

上記を推進するためには、研究目的に添った患者情報を効率よく抽出する方法、抽出した情報をクリーニングして解析する方法が必要であり、また、複数の医療機関の情報を統合するためには、施設毎に異なる基準で測定された検査情報を統合する方法、異なるコードで収納されている情報を統一コードに移行する方法などについて、解決策を見いだす必要がある。21), 22)

このような電子化医療データを二次的に利用できるシステム開発とその応用への期待は大きい。16), 17), 18), 19) もしこれが実現すれば、将来、施設内における医薬品の有害事象に関する情報収集を自動的に行い、企業から依頼される使用成績調査の自動化も可能となるかもしれない。また、複数の医療機関の情報を統合することが可能となれば、未知の副作用の早期発見や、特別調査（例えば小児、高齢者、肝疾患又は腎疾患患者などを対象とした調査）の迅速な収集に貢献できるかもしれない。また、将来、電子カルテの普及により、患者の自覚症状や医師の所見などが全て電子情報として収集されるようになれば、複数の医療機関における電子化医療情報を用いて疫学研究を効率的に実施できるような研究環境整備への応用も期待されている。18)

3. 研究の名称

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

－ HMG-CoA リダクターゼ阻害剤の使用成績調査をモデルとして－

4. 研究の目的

複数の医療機関において、既存の電子化された処方箋情報、検査情報、患者情報、診療情報を使用して、迅速かつ効率的に市販医薬品の有効性と安全性に関する情報を収集・統合する方法を開発するために、現状のシステム上の問題点を明らかにすることを本研究の主たる目的とする。本試験は、厚生労働科学研究補助金の交付を受けた北里大学薬学部臨床薬学研究センター臨床統計部門 竹内正弘教授を主任研究者とした研究班（以下、「竹内班」という）によって開発中の、電子化された医療情報（処方箋情報、検査情報、診療情報）を統合・解析するツール（以下、「統合・解析ツール」と呼ぶ）の検証を、国内の6施設で実施する。開発される統合・解析ツールは、この試験に参加する北里大学病院、国立国際医療センター、国立循環器病センター、国立病院機構東京医療センター、徳島大学病院、広島大学病院の6施設（以下、「6施設」と呼ぶ）に限定されず、将来広く国内の医療機関で使われることを目指している。

1. 6施設の電子的医療情報の中で分散している患者情報、処方箋情報、一般検査情報等の医療情報より、施設内において、必要な医療情報を選択的に収集する上での問題点を把握し、解決策を整理する。
2. 6施設において収集された電子的医療情報を複数施設間において統合する上での問題点を把握し、解決策を整理する。
3. 複数施設の統合された電子化医療情報から、日立製作所の協力により本研究グループが開発する「医療情報統合解析ツール」（仮称）を試験的に用いることにより、特定の市販薬剤に関する有効性と安全性を評価することができるかどうかを検討する。
4. 「医療情報統合解析ツール」（仮称）を用いることにより、製薬企業が実施する使用成績調査や医療機関が行う副作用の自発報告等には頼らないで、客観的且つシステマティックに多施設の多量なデータから市販薬の効果と安全性に関する情報をタイムリーに収集・分析できる“signal detection”としての可能性について考察する。

5. 研究のデザイン

後ろ向きコホート研究 (Retrospective Cohort Study)

本試験は、竹内班によって開発中の、統合・解析ツールを用いて、6施設において、電子化された医療情報の中から、一定期間分のあらかじめ選定した項目データを抽出する。その後、複数の施設から抽出されたデータを統合し、解析データセットを作成・解析する。これらの一連の過程において、このツールの問題点を整理し、本研究のために電子化された情報ではないが、既に電子化されている診療情報を大量に収集することで、収集した情報に含まれる不確定要素を打ち消して意味あるシグナルの検出ができるかどうか評価し、当該薬剤に関する安全性と有効性を判断するシステムとしての将来的運用を考察する。

6. 研究の対象

6-1 モデル実施施設（6施設）

北里大学病院 / 国立国際医療センター / 国立循環器病センター
国立病院機構東京医療センター / 徳島大学病院 / 広島大学病院

6-2 実施施設とその役割

6施設内の情報収集、統合及び解析は6施設の分担研究者が本研究のテクニカルアドバイザー（日立製作所）の協力を得て実施する。分担研究者は電子的に収集・統合された情報に匿名化を行い、主任研究者に提出する。施設間の情報統合及び解析は主任研究者が行う。

7. 研究の方法

7-1 プライマリーエンドポイント

6施設から抽出された医療情報を1つに統合し、薬剤に関する安全性と有効性を判断するシステムとしての将来的運用を考察する。

7-2 医療情報収集の概要

試験薬剤は、HMG-CoA リダクターゼ阻害剤（以下、「スタチン系薬剤」という）とし、同一プロトコルに基づいた使用成績調査について、施設毎に、該当する委員会（倫理委員会等）の承認を得て、6施設で実施する。

第一段階では、分散されている患者情報、処方箋情報、一般検査情報等の医療情報を、施設内で電子的に連結する方法について検証し、施設内の情報統合にかかる問題点と解決策を整理する。

第二段階では、6施設内で有機的に統合された電子的医療情報を施設間で統合・解析する方法について検証し、施設間の情報統合にかかる問題点を把握する。

最終段階では、多施設で統合した医療情報を用いて、試験薬剤毎に有効性と安全性の情報を評価し、統合解析ツールを用いた臨床研究に関する総合的な評価を行う。

7-3 モデル薬剤

7-3-1 HMG-CoA リダクターゼ阻害剤

以下の薬剤をこの試験で「スタチン系薬剤」と定義する。成分名で規定し、製造販売会社は限定しない。

- 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

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。

7-3-2 モデル薬剤選択の理由

検査値などの既存の電子化情報を用いると薬剤の有効性と安全性を評価しやすいという理由から HMG-CoA リダクターゼ阻害剤を選択した。

7-4 対象となる患者選択基準

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、スタチン系薬剤の処方を受けた患者とする。

7-5 方法

選択基準に合った患者を対象として、対象治療期間である2003年4月1日から遡って1ヶ月前のプレ情報を収集し、2004年9月30日までにスタチン系薬剤の処方を受けた患者の情報を6ヶ月間収集する。従って、2003年3月1日から2005年3月31日までに得られた情報が対象となる。収集する項目は次項7-6に示した。検査値、処方内容は、採血日、検査日、処方日などの情報とともに収集する。

第一段階として、6施設内に分散した本研究で必要な電子化情報を同一患者のデータであることが識別できる患者情報（患者名あるいは患者コード等）で連結する。電子カルテは、投与日と投与量を投与情報とし、オ

ーダーリングの場合、処方日、処方量から投与日と投与量を推定して投与情報とする。施設内の連結は、6施設内で行い、抽出された情報の管理は6施設の分担研究者が行う。収集項目のうち、現在、電子化されていない情報は収集しない。

第二段階として、施設内の患者情報を、事前に施設内で患者特定が行えないよう匿名化する。但し、施設内においては患者への連結は可能な処理を行い、連結のための対応情報は、6施設の分担研究者又は施設により指名された管理者が施設内で厳重に管理する。

6施設内で電子的に統合された患者情報を、施設間で電子的に統合する。統合する項目は、6施設で統合できた医療情報のうち、3施設以上において取得された項目とする。施設間での統合には、新規に主任研究者側で定義したXML形式を利用する。施設間の医療情報の統合は主任研究者が行い、多施設の情報統合に際した問題点を把握する。また、有効性及び安全性の解析は主任研究者により実施される。検査値異常の判定には、施設毎の異常値を採用する。最終的に主任研究者に渡された匿名化等された多施設の集積情報は、主任研究者が任命した管理者により厳重に保管される。その保管期間は、本研究が終了するまでとする。

7-6 データ収集項目

高脂血症薬の使用成績調査として必要な項目を、本研究において収集する項目とした。電子化されていない情報は収集しない。

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）

- ① 有害事象名
- ② 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 () }
- ③ 転記 { (a) 回復、(b) 未回復、(c) 軽快、(d) 後遺症有り、(e) 死亡、(f) 不明 }
- ④ 被疑薬と考えられる薬剤
- ⑤ 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）

有効性について検討する項目

主要評価項目

- ・ LDL-コレステロールの経時的な変化

副次的評価項目：

- ・ 総コレステロールの経時的な変化
- ・ トリグリセリドの経時的な変化
- ・ HDL-コレステロールの経時的な変化
- ・ HDL-C/non-HDL-C 比の経時的な変化

HDL コレステロールは高脂血症の診断基準には該当しないが、動脈硬化症に関連した血清脂質異常として重要であり、副次的評価項目に採用した。HDL-C/non-HDL-C 比は総コレステロールと HDL-C の値から算出する。

7-7 データ抽出および統合における検証

7-7-1 検証項目

(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。

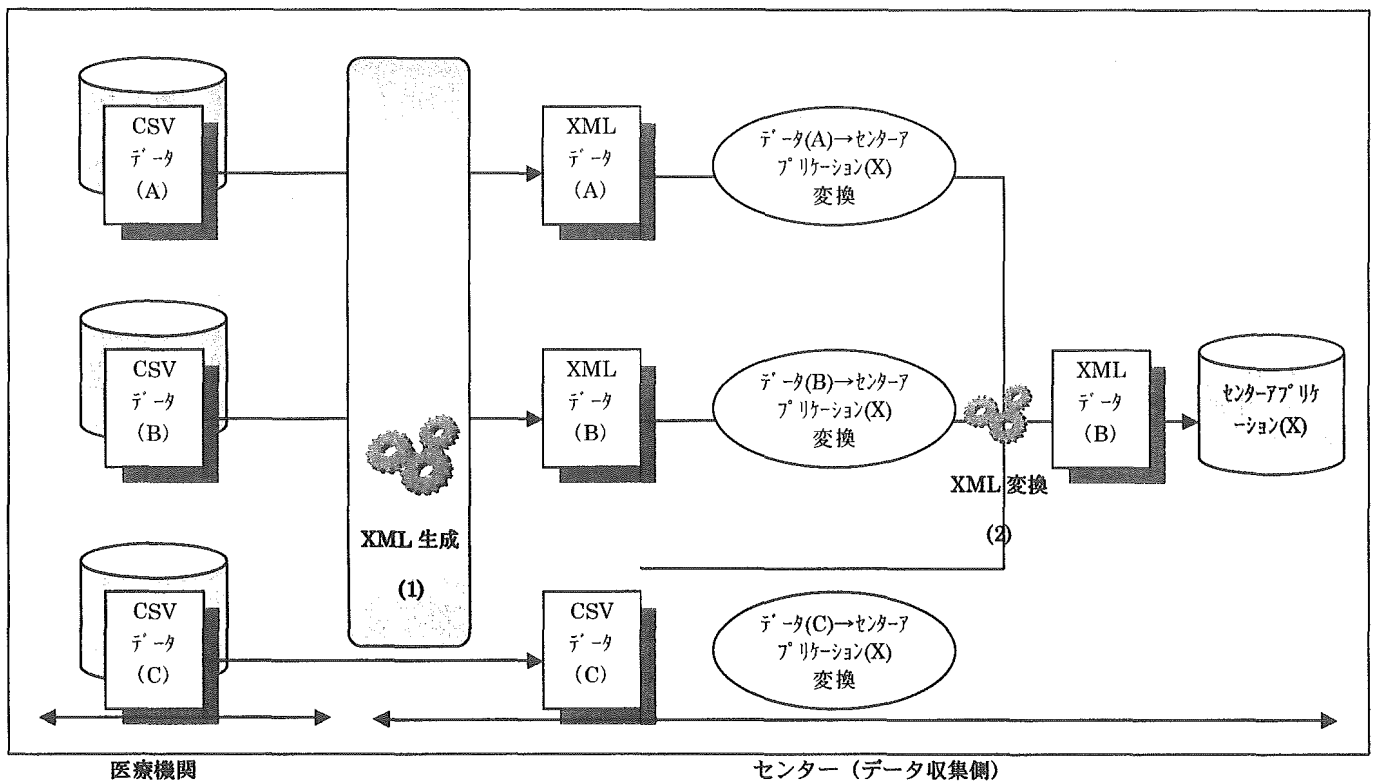
(5) 重複投与

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。

7-7-2 検証方法



図に示すように6つの実施医療施設よりダウンロードされたCSV形式のデータからXMLデータへの変換を行う。

- (0) 各医療機関にて、本プロトコルの対象となる医療情報をダウンロードする。その際、匿名化対象の情報に関しては、データの提供前に各医療機関にて匿名化等を行う。データを特定できるようにデータの提供前に施設を識別できるコードと患者のシーケンシャル No. で構成されるキー情報を付加する。
- (1) 提供されるCSV形式などのファイルをXML形式に変換する際に、CSVなどデータ型が存在しないファイル形式では変換時にデータ型やサイズなどを設定する必要がある。そこで、CSV形式のファイルに関する添付資料として提出された各カラムの属性情報を参照して設定を行う。設定した内容をスキーマとして登録することで、同様のデータフォーマットを取り込む際に再利用できる。
- (2) 提供された医療機関からのXMLデータ毎にデータ構造変換スクリプトを指定することで異なるデータ構造のXMLデータから特定のデータ構造のXMLデータに変換する。

7-7-3 検証スケジュール

- (0) は、各医療機関にて実施。
- (1) ~ (2) 主任研究員である北里大学薬学部臨床薬学研究センター臨床統計部門 竹内正弘教授の管理のもと、提供された医療情報の統合において、テクニカルアドバイザーの(株)日立製作所が支援する。統合作業は、1施設当たり2週間と予測される。
- (2) 6つの医療施設より提供されたデータが統合された後、技術的検証と統計的な検証を実施する。