

予定研究期間：2005年7月1日～2006年3月31日

8. 統計学的解析

有効性：主要評価項目である LDL-C 値は繰り返し測定されており、また、臨床試験の場合のように投与開始から2週目、4週目というように定まった検査日が規定されているわけではない。このような経時データの特徴を考慮して LDL-C 値の変化傾向を 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）を検定する。^{33), 34)}

副次的評価項目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。^{28), 29)}

高脂血症診断の基準値は、高脂血症治療ガイド（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：調査する薬剤は、既に市場に出回っており、安全性に余り問題ないと仮定する。すなわち、有害事象が起こった場合には、非常に稀な事象と仮定する。安全性に関しては、全体の母数が未知なため、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、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：6施設における問題点とデータ統合上の問題点に区別して、記述的に記載し考察する。

9. 倫理的配慮および個人情報の保護

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、平成14年6月17日〔平成16年12月28日全部改正〕〔平成17年6月29日一部改正〕）資料1)、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省、医政発1228002号、平成16年12月28日）資料2)及び6施設の倫理指針、さらに「個人情報の保護に関する法律」（平成15年5月30日法律第57号、平成17年4月1日全面施行）資料3)を遵守して実施する。

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する。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6施設の指針によることとする。

匿名化は、データの再確認が必要となった場合を想定し、施設内のみ連結可能な方法で行う。6施設内で収集した情報及び患者を特定するオリジナルコードと匿名化したコードを連結する情報は6施設の分担研究者又は施設により指名された管理者により管理される。6施設内で匿名化され主任研究者に送られた情報及びこれを統合した情報は、主任研究者又は主任研究者の施設により指名された管理者により管理される。

6施設からその施設外へ提出される情報には、氏名や住所、生年月日やカルテ番号等の個人を特定できるような情報は一切含まれない。6施設の分担研究者は、本研究において個人情報が流出する事のないよう、主任研究者にデータを提出する前に十分な確認を行うものとする。本研究により6施設から収集されたデータは、主任研究者が指名した者のみが閲覧できるものとし、本研究の目的以外には使用しない。研究結果は、個人が同定できない統計解析結果の形として公表される。

9-1 北里大学薬学部の倫理委員会

北里大学薬学部の倫理委員会に諮り承認を得る予定である。

10. 研究組織

本研究は、多施設共同臨床研究である。

本研究では、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、および南由紀子、小高康世より構成される臨床研究事務局が臨床研究調整の業務を全て行う。

1) 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

2) 臨床研究実施施設

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

3) 分担研究者

北里大学病院 矢後和夫
国立国際医療センター 吉野信次
国立循環器センター 森下秀樹
国立病院機構東京医療センター 青木 誠
徳島大学病院 水口和生
徳島大学病院 森口博基
広島大学病院 木平健治

4) 研究協力者

北里大学病院 木村利美
国立国際医療センター 斉藤真一郎
国立循環器病センター 高田充隆 小竹 武
国立病院機構東京医療センター 軍司剛宏
徳島大学病院 森川富昭
広島大学病院 新井茂昭
京都薬科大学 柴川雅彦
国立病院機構京都医療センター 北岡有喜
医薬品医療機器総合機構安全部 小島千枝
北里大学 高橋史朗 Mindy Fang
北里研究所 青谷恵利子

5) 研究オブザーバー

日本製薬工業協会
米国研究製薬工業協会
欧州製薬業団体連合会

6) 医学専門家

医薬品医療機器総合機構 顧問 内藤周幸

7) テクニカルアドバイザー

日立製作所 村上憲之 小島淳一

8) 臨床研究事務局

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: kodakay@pharm.kitasato-u.ac.jp; minamiy@pharm.kitasato-u.ac.jp

1 1. 参考文献

1. Kim BS, Choi HY, Ryu DR, Yoo TH, Park HC, Kang SW, Choi KH, Ha SK, Han DS, Lee HY: Clinical characteristics of dialysis related sclerosing encapsulating peritonitis: multi-center experience in Korea. *Yonsei Med J.* 2005 Feb 28; 46(1):104-111.
2. Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, Ozbenli T, Ozmenoglu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlikbas A, Goksan B, Inan L: The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol.* 2004 Jul-Sep; 19(3):197-202.
3. Park SR, Oh DY, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK, Kang WK, Kim HT, Im SA, Suh JH, Kim HK, Kim HK: A multi-center, late phase II clinical trial of Genexol (paclitaxel) and cisplatin for patients with advanced gastric cancer. *Oncol Rep.* 2004 Nov; 12(5):1059-64.
4. Zhang SW, Wang C, Yin CH, Wang H, Wang BE: [Multi-center clinical study on the diagnostic criteria for multiple organ dysfunction syndrome with illness severity score system] *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2004 Jun; 16(6):328-332....Chinese.
5. Sadick NS, Weiss R, Kilmer S, Bitter P: Photorejuvenation with intense pulsed light: results of a multi-center study. *J Drugs Dermatol.* 2004 Jan-Feb; 3(1):41-49.
6. Hening WA, Allen RP, Thanner S, Washburn T, Heckler D, Walters AS, Earley CJ: The Johns Hopkins telephone diagnostic interview for the restless legs syndrome: preliminary investigation for validation in a multi-center patient and control population. *Sleep Med.* 2003 Mar; 4(2):137-141.
7. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Heufelder AE, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Hullo A, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A: Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003 May; 148(5):491-495.
8. Cabaniss DL, Schein JW, Rosen P, Roose SP: Candidate progression in analytic institutes: a multi-center study. *Int J Psychoanal.* 2003 Feb; 84(Pt 1):77-94. Erratum in: *Int J Psychoanal.* 2003 Apr; 84(Pt 2):451.
9. Larson VD, Williams DW, Henderson WG, Luethke LE, Beck LB, Noffsinger D, Bratt GW, Dobie RA, Fausti SA, Haskell GB, Rappaport BZ, Shanks JE, Wilson RH: A multi-center, double blind clinical trial comparing benefit from three commonly used hearing aid circuits. *Ear Hear.* 2002 Aug; 23(4):269-276.
10. Leenhouts GH, Kylstra WA, Everaerd W, Hahn DE, Schultz WC, van de Wiel HB, Heintz AP: Sexual outcomes following treatment for early-stage gynecological cancer: a prospective and cross-sectional multi-center study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2002 Jun; 23(2):123-132.
11. Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfutzer RH, Hepp LA, Gates L, Amann S, Martin S, Ulrich CD 2nd, Whitcomb DC: Hereditary pancreatitis in North America: the Pittsburgh-Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group Study. *Pancreatol.* 2001; 1(5):439-443.

12. Moine P, Timsit JF, De Lassence A, Troche G, Fosse JP, Alberti C, Cohen Y; OUTCOMEREA study group: Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med.* 2002 Feb; 28(2):154-163. Epub 2002 Jan 16.
13. Covitz PA, Hartel F, Schaefer C, De Coronado S, Fragoso G, Sahni H, Gustafson S, Buetow KH: caCORE: a common infrastructure for cancer informatics. *Bioinformatics.* 2003 Dec. 12; 19(18):2404-2412.
14. Poullymenopoulou M, Vassilacopoulos G: An electronic patient record implementation using clinical document architecture. *Stud Health Technol Inform.* 2004; 103:50-57.
15. Boaz D, Shahar Y: A framework for distributed mediation of temporal-abstraction queries to clinical databases. *Artif Intell Med.* 2005 May; 34(1):3-24.
16. Blaser MJ, Saito D: Trends in reported adenocarcinomas of the oesophagus and gastric cardia in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Feb; 14(2):107-113.
17. Forman D: Counting cancers at the junction - a problem of routine statistics. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Feb; 14(2):99-101.
18. Strobl J, Enzer I, Bagust A, Haycox A, Smyth R, Ashby D, Walley T: Using disease registries for pharmacoepidemiological research: a case study of data from a cystic fibrosis registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Sep; 12(6):467-473.
19. Ferretti S, Federico M, Contiero P, Stracci F: Comparability issues of survival data. *Epidemiol Prev.* 2001; 25(3 Suppl):37-41....English...Italian.
20. Brandt CA, Sun K, Charpentier P, Nadkarni PM: Integration of Web-based and PC-based clinical research databases. *Methods Inf Med.* 2004; 43(3):287-295.
21. Tatsumi N, Tsuda I, Kondoh H: [Standardization in hematology and the use of the data in clinical laboratories] *Rinsho Byori.* 1993 May; 41(5):592-595....Japanese.
22. Berman JJ: Nomenclature-based data retrieval without prior annotation: facilitating biomedical data integration with fast doublet matching. *In Silico Biol.* 2005 Apr 3; 5(3):0029 [Epub ahead of print]
23. Removal of Vioxx Shifts Drug Landscape, *New York Times*, 2004 Oct. 1
24. MERCK AND VIOXX: THE COMPANY; A Blow to Efforts To Close In on Rivals, *New York Times*, 2004 Oct. 1
25. Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX, *Vioxx.com*, 2004 Sep. 30
26. First Vioxx trial begins in Texas 'Merck-y ethics' cited in opening statement, *The Boston Globe*, 2005 Jul. 15
27. The COX-2 Story and Cancer, *OncoLink*, 2005 Jan. 2
28. Morris NC: Parametric Empirical Bayes Inference: Theory and Applications. *J American Statistical Association.* 1983 Mar; 78(381):47-55
29. Efron B: Empirical Bayes Methods for Combining Likelihoods. *J American Statistical Association.* 1996 Jun; 91(434):538-550
30. Szarfman A et. al.: Use of Screening Algorithms and Computer Systems to Efficiently Signal Higher-Than Expected Combinations of Drugs and Events in the US FDA's Spontaneous Reports Database. *Drug Safety.* 2002; 25(6):381-392
31. Hauben M et. al.: Quantitative Methods in Pharmacovigilance Focus on Signal Detection. *Drug Safety.* 2003; 26(3):159-186

32. Purcell P, Barty S: Statistical Techniques for Signal Generation The Australian Experience. *Drug Safety*. 2002; 25(6):415-421
33. Liang KY, Zeger SL: Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73:13-22. 12
34. Laird, N. and Ware, J: Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 38, 1982; 963 -974

1 2. 資料

資料 1. 「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、平成14年6月17日 [平成16年12月28日全部改正] [平成17年6月29日一部改正])

資料 2. 「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、医政発1228002号、平成16年12月28日)

資料 3. 「個人情報の保護に関する法律」(平成15年5月30日法律第57号、平成17年4月1日全面施行)

以上

	インプット要件			アウトプット要件					
	選択基準・除外基準 対象となる薬剤	対象となる患者	評価項目 (収集項目)	データ収集方法	倫理的事項	評価項目 (解析項目)	アウトカム 有効性	安全性	統計学的解析方法
計画	1. プロトコル計画要件	以下の薬剤をスタチン系高脂血症薬と定義する。 ●アトルバスタチンカルシウム ●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	2003年4月1日から2004年9月30日の間に、新たにスタチン系高脂血症薬による治療を開始した患者とする。原則的に入院患者、外来患者の区別はしない。ただし、入院患者、外来患者の区別をデータセット上で行う。 但し、血圧が標準範囲内にある30歳以下の患者は除外する。	別紙(調査項目案) 日常診療で情報収集ができる薬剤、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤(以下、「スタチン系高脂血症薬」という)を例にとり、有効性と安全性に関する市販後使用成績調査を同一プロトコル(本プロトコル)に基づいて、複数の医療機関で実施する。第一段階として、各参加医療機関で、プロトコルに記載された処方箋情報等の患者情報を電子的に連結可能かを探索し、各施設内での問題点を把握する。第二段階として、各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、集積する。一つに収集された患者情報には、患者背景、投与量、投与期間、併用薬情報、有効性、副作用情報等の医療情報が集約されており、無効例の患者背景、併用薬の影響、長期投与における有効性の変化等の情報が得ることができる。	平成14年6月17日に文部科学省及び厚生労働省より発出された「疫学研究に関する倫理指針」によれば、本研究は指針の対象外である「特定の患者の治療を前提とせず、ある疾病の治療方法を検討するために、研究者が所属する医療機関内に当該疾病を有する患者の診療録等診療情報を収集・集計し、院内又は院外に結果を報告する行為」と解釈される。しかしながら、本研究は患者情報を扱うことから、患者を特定できる情報を交換したファイルの研究に使用し、その変換コードを別途保管し、変換コードにアクセスできる研究者を特定して、個人情報保護する。また、必要に応じて各医療施設のIRBの倫理事項に対応できるように、患者情報の取り扱いに対処する。(平成16年12月24日に公開されたガイドラインを参考情報としてお送りします。)	別紙(調査項目案) 主要評価項目: LDL-Cの経時的な変化 副次的評価項目: 総コレステロール、 TG、HDL-C、 LDL-C/HDL-C比、 HDL-C/non-HDL-C比、 Apo Bの経時的な変化	有害事象のプロフィールを検討するための必要な臨床検査項目及び自他覚症状を含めた有害事象情報	有効性: 主要評価項目であるLDL-C値は繰り返し測定されており、また同時期に測定されているとは限らない。このような経時データの特性を考慮してLDL-C値の変化傾向をlinear mixed effect modelで解析し、有効性が維持できている(LDL-C値の安定)か否かを検討する。副次的評価項目につい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。 安全性: 調査する薬剤は、既に市場に出回っており、比較的安全性には問題ないと仮定する。すなわち、有害事象が起こった場合には、非常に稀な事象と仮定する。安全性に関しては、全体の母数が未知なため、薬剤に暴露された期間を考慮に入れるPoisson regressionを応用し、時間あたりの有害事象の発生率を推定する。有害事象が発生した患者、発生しない患者の背景因子をEmpirical Bayes法の応用により考察する。	
	2. データ収集・データ変換の実現手段								
	① 医療サイト		選択基準のみとする。	検査項目に血圧を含める。					
	② データ集積サイト		但し、患者背景と検査項目から以下の患者を除外する。 血圧が標準範囲内にある30歳以下の患者は除外する。						
	3. 倫理的事項の確保手段								
① 医療サイト				データ引渡し前にカルテNOをマスクする。					
② データ集積サイト									
4. データ解析の実現手段									
5. 課題	④対象薬剤について: 後発品の取り扱いの記載が不明。 データのばらつきなどもあり、考慮が必要	⑤対象となる患者の選択基準があるが、除外基準はないのか?あるいは除外基準は検査データを判定して行うのであれば、それらを明記する必要がある。 例1		③目的の中に施設内の医療情報の統合とあるが、どういった意味あいの統合であるのか?統合とは各セクションに分散していると考えられるデータ(検査データや薬剤データ、カルテデータなど)を意味しているのか?データ抽出のステップが取り除かれているのではないのか? また、同様に評価項目についても第一段階において電子媒体による、データの収集の可否を検討するのであるならば、その目的実施のためのデータシート・アンケート用紙などが必要。前調査で十分なのであればデータ抽出段階の検討は事前検討済みとし、その概要について別途資料を添付したほうがよいと思われる。 ⑦具体的なアウトプットについての形式が記載されていない。テキスト、CSV、バイト数、改行、出力順序など ⑧別紙について: 検査の必須項目・採血時期についてれられておらず、具体的な収集方法が必要。("経時的な"では、データ収集頻度がわからない。おそらく解析手法によって必要なパターンがことなるのでしようが、具体性が必要。)また、具体的な時期の指示をした場合に、すべてが当てはまらないはずなので、それらのデータ収集についてはどのように対応するのかが必要。分かりやすく、表になっていたほうが良い。収集すべき項目について、身長・体重などは投与開始前あるいは投与時と考えられるが、どの時点のデータまでが許容範囲なのか不明。出力形式にも絡んでくるが、合併症などをカンマ区切りで連続出力してしまうと、データ配列が崩れてしまうのでは...そういう意味でもアウトプットの具体的な方法が必要	⑥倫理的事項: "患者を特定できる情報を交換したファイルを研究に使用し"の意味が不明確。データにクランブルをかけることでしょうか?どの項目にどのような方法でマスクされるのか具体的な方法が重要と思われれますが。 例2			⑨"解析ツールの開発、当該ツールのバリデーションを、国内の公的病院を中心とした病院(拠点病院)において実施する"とあるが、本研究プロトコルには解析ツールの開発方法と本データ収集についての研究的位置づけ記載されていない	

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)

「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」における
システム化方式の机上検討に関する報告

研究協力者 村上憲之 株式会社日立製作所医薬システム統括部 主任技師/上級コンサルタント
小島淳一 株式会社日立製作所医薬システム統括部 技師

研究要旨：本研究は、初年度実施した日本の各医療機関における電子化情報を調査した結果をもとに、臨床試験や市販後調査のデータマネジメントシステムを構築した経験を活かし、医療機関における医薬品の適正な使用実態を把握するために、簡便かつ迅速にデータを収集するためのITツールを開発するためにプロトコル（実施計画書）と並行して、システム化の方式検討を行った。
全国の各医療機関で使用されている医薬品の処方箋情報・検査情報・患者情報・診療情報を特定の薬効群や患者群で大規模に収集可能な基盤（情報収集拠点医療ネットワーク）を構築することが出来れば、医薬品の安全性・有効性情報の詳細な分析・評価が可能になり、医薬品の安全性監視（Pharmacovigilance）にとって非常に有効な手立てとなる。このことは、患者の安全確保や優れた医薬品のライフサイクルマネジメントにおいて、大いに期待できる研究である。

A. 研究目的

医薬品が承認されて上市されると使用される症例数が急激に拡大し、時間の経過とともに変化する。「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、予期しない副作用や相互作用が発生することがある。実際、医療機関では、患者プロフィール（背景因子）と合併症や併用薬の組み合わせからくる様々な症状を医師が診断を行い薬剤の処方が行われている。

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の対応から起こる前の対応へ行動指針が大きく Pro Active な安全監視体制へ変換しようとしている。

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的確に把握することで、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）”を検出できることが重要である。

今回、初年度実施した各医療機関の電子化情報を調査した結果、患者情報・処方情報・検査情報・診療情報の電子化情報に関しては、医師の判断を必要とする診療情報（有害事象など）以外は、

レセプトコンピュータやオーダーリングシステムの導入により、電子化が進んでいることが判明した。本研究を目的にして電子化された情報ではないが、既に電子化された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（欠測値など）を打ち消して、意味あるシグナル検出ができるかが重要である。そのために、各医療機関からデータを収集するためのITツールを開発するためのシステム化方式を机上にて検討することが次年度の研究目的である。

B. 研究方法

臨床試験や市販後調査のデータマネジメントシステム（HITCANDIS/DM：日立製作所の製品）構築の経験を活かし、医療機関における医薬品の適正な使用実態を把握することを狙いとした特定の薬効群や患者群で大規模にデータを収集可能な基盤（情報収集拠点医療ネットワーク）を構築するためのシステム化の方式検討を行った。

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、大きく4つの課題があることが判明した。

その課題に関しても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。図1に整理した課題を示す。

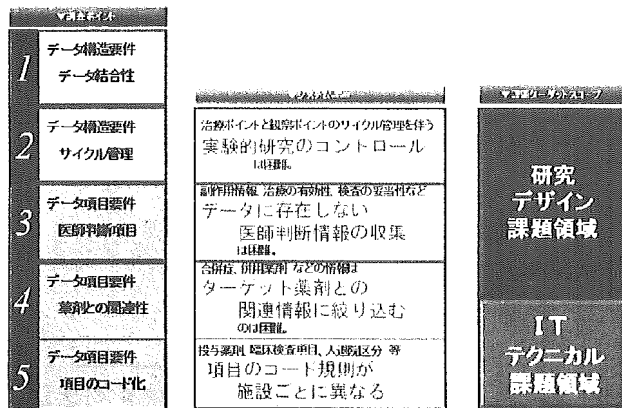


図 1：システム課題の分析

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である RM-ODP(Reference Model for Open Distributed Processing)を利用して検討を進めた。RM-ODP の特徴は、5つの視点 (Viewpoint) を持っている。

RM-ODP に則って、検討した要件の結果を表 1 にまとめる。

表 1：要件の検討結果

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	・収集デザインに合わせたテーブル結合 ・収集デザインに合わせた項目/コードの変換処理定義
Technology : ソフトウェア・ハード構成	・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

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) は、本班会議にて議論を重ねプロトコル (実施計画書) として纏められた。

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) 作成と並行して机上検討を行った。

C. 研究結果

データ収集において、特定薬効群や特定疾患ごとの研究テーマごとに「各医療施設(Sender)」から「研究施設(Receiver)」にデータを転送することが望まれる。従って、研究テーマごとに発生する収集データを転送する「転送データメッセージ」をその都度定義して、「各医療施設(Sender)」・「研究施設(Receiver)」各々のデータベース要件に合わせてトランスフォームする必要がある。その中核となるのがメッセージフォームである。

従って、「研究テーマ」に左右されない「汎用メッセージフレームモデル」を定義することが最重要課題である。

1. メッセージフレームのデータ収集要件

まず始めに、患者単位に各種データを収集することが必要である。その場合、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、当然、フレーム構成として、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。



図 2：メッセージフレーム構成モデル

2. メッセージフレームのデータ解析要件

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。

そのモデルは、下記のように表現できる。

【治療サイクル】・・・「治療前、治療中、治療後」で形成される一回の治療。再発した場合は、この治療サイクルが反復される。

【治療フェーズ】・・・「治療前、治療中、治療後」の各フェーズ

【投与・観察サイクル】・・・各フェーズ内の投与・観察期間

3. メッセージフレームの医療サイド標準化要件
「グローバルな標準規格」に関しても念頭に置く必要がある。医療サイドの標準化である HL7 の定義内容から目的とする本質をとらえると、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。

4. メッセージフレームの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。

5. メッセージフレームモデル構成
「Study Data Tabulation Model」に加え、HL7 のデータ階層・項目の自由度、それに「医療特データからの取得」で発生するタイムスライス要件を兼ね備えたモデルとして考えられるのが、図3で示すメッセージモデルである。

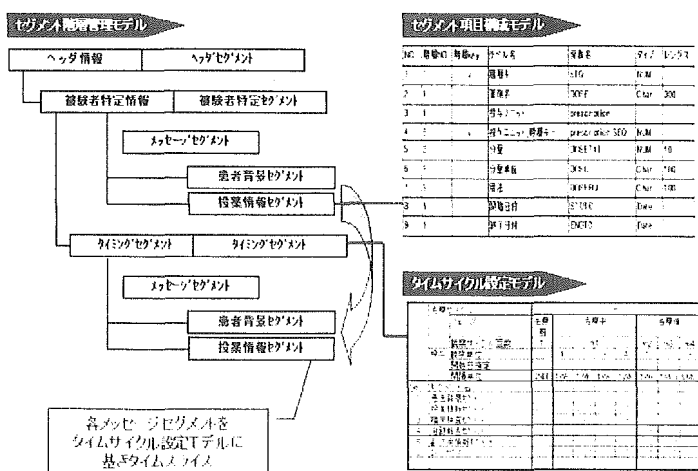


図3：メッセージフレームモデル

【セグメント階層管理モデル】

患者特定 ID の下位階層として各種セグメントを一階層定義できる形式である。タイムスライス情報は、タイミングセグメントとして設定できる。タイミングセグメントの下位階層には各種セグメントを設定されたタイムサイクルで分割した情報を格納する。

【セグメント項目構成モデル】

各セグメントも構成要素を自由に定義できる形式とする。セグメント内に階層関係が必要な場合は、階層 No で階層を管理する。

【タイムサイクル設定モデル】

タイムスライスに関する情報を設定する。

6. サイクル分割に対する考え方

タイムサイクル設定で示した治療サイクルに従って、収集したデータを時分割する基本的な考え方は、次のようになる。

- ① 先ず、治療対象薬剤の投与期間にある一定以上の空きが生じた場合に再発があったと仮定して、治療サイクルを分割する。
- ② 次に、治療中フェーズの以前を治療前フェーズ、以後を治療後フェーズとする。
- ③ 最後に、各フェーズに含まれるタイムサイクル設定に従ってタイムスライスする。

7. 同一疾患に関する複数薬剤サイクル分割に対する考え方

特定疾患の薬剤安全性研究に関して、薬剤別の治療・観察サイクルモデルが異なる場合に薬剤別に収集したデータを分割する。つまり、収集セグメントに対して、複数のタイムサイクル設定に対するタイムスライスの格納が実装可能な形式を採用することである。

8. 重複投与薬剤のデータサプレース

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ース
- ② 投与量変更に伴う重複データのサプレース

9. メッセージ定義・変換処理の機能要件

5.で説明した「メッセージフレーム」は、図4で示した流れで定義し、その定義した内容を利用してデータの収集を行う必要がある。

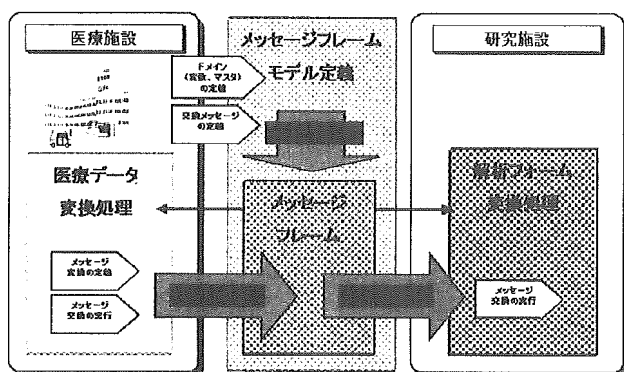


図4：メッセージ定義・変換処理

- ① メッセージフレームモデル定義の機能としては、「ドメイン定義」・「交換メッセージ定義」が考えられる。
- ② 医療データ交換処理としては、「メッセージ交換の定義」・「メッセージ交換の実行」が考えられる。
- ③ 解析フォーム変換処理としては、「メッセージ交換の定義」は不要で、「メッセージ交換の実行」のみと考えられる。

そして、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。

10. システム概要

システム概要を考える場合、ここまでで述べてきたシステム機能モデルに関する基本的な要件を考慮に入れる必要がある。

D. 考察

今回、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) の検討として、プロトコル (実施計画書) の完成を受けて、物理スコープである Engineering (物理処理モデル) の実現方式に関する机上検討を行わず、並行して進めたため、今後設計した内容の妥当性を検証する必要がある。

例えば、サイクル分割する考え方は、抗がん剤の研究には、フィットするかもしれないが、今回のモデル薬剤である高脂血漿の分野では、しっくり来ないのではないかなどのご意見を頂いた。

1. システムモデリングの検証

従って、机上検討したシステムモデリングを実際に検討して纏め上げたプロトコル (実施計画書) 中の「論理スコープ」で求められる①研究

デザイン、②データ収集の実施、③データ解析の実施を通して検証する必要がある。検証した結果、「物理スコープ」で求められるシステムモデリングで考えた方式としての①メッセージ定義、②メッセージ定義、③タイムスライス実行の妥当性が判明する。

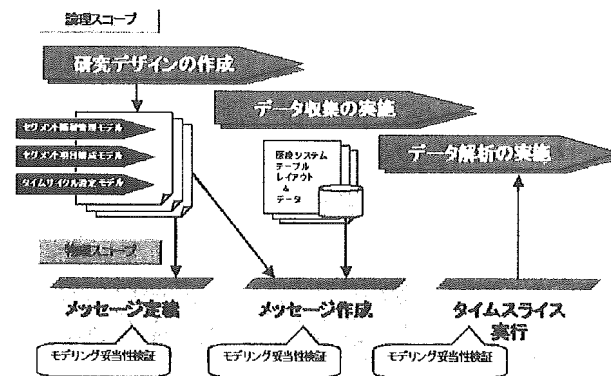


図5：システムモデリングの検証

E. 結論

今回、机上検証においては理想的な TO BE モデルを追及したが、AS-IS のアプローチとして、本研究においては、『HMG-CoA リダクターゼ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として表2に整理した。最終年度は、IT ツールとしてプロトタイプを作成して、検証する。

表2：技術的検証項目

No	技術的検証項目	内容
1	データ統合	医療機関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	各医療機関でダウンロード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	データ交換	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ウ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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

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

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」における

システム化方式案の報告

Feb. 7, 2005

株式会社 日立製作所
産業システム事業部 医薬システム統括部

はじめに

今回の報告では、・・・

前回、2004年2月20日の報告を受けて

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ご説明させていただきます。

従いまして、

論理スコープと定義させていただいた研究モデル

「Enterprise(要求仕様モデル)」

「Information(情報モデル)」

「Computational(論理処理モデル)」

に関しては、本案で提示する実現方式モデルで上での
利用を想定してご拝聴されることを望みます。

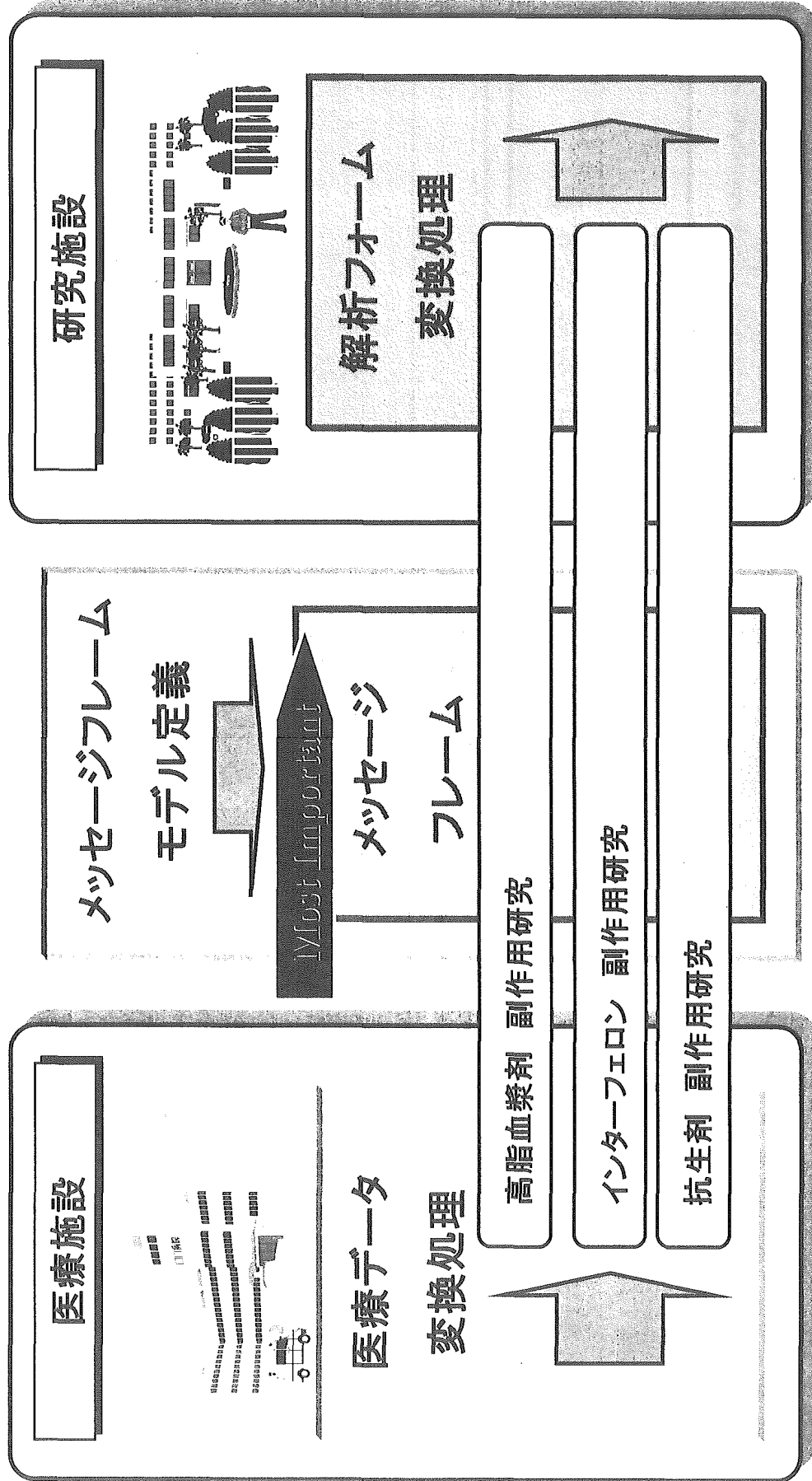
Contents

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

データ収集での最重要課題とは？



I -1. 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

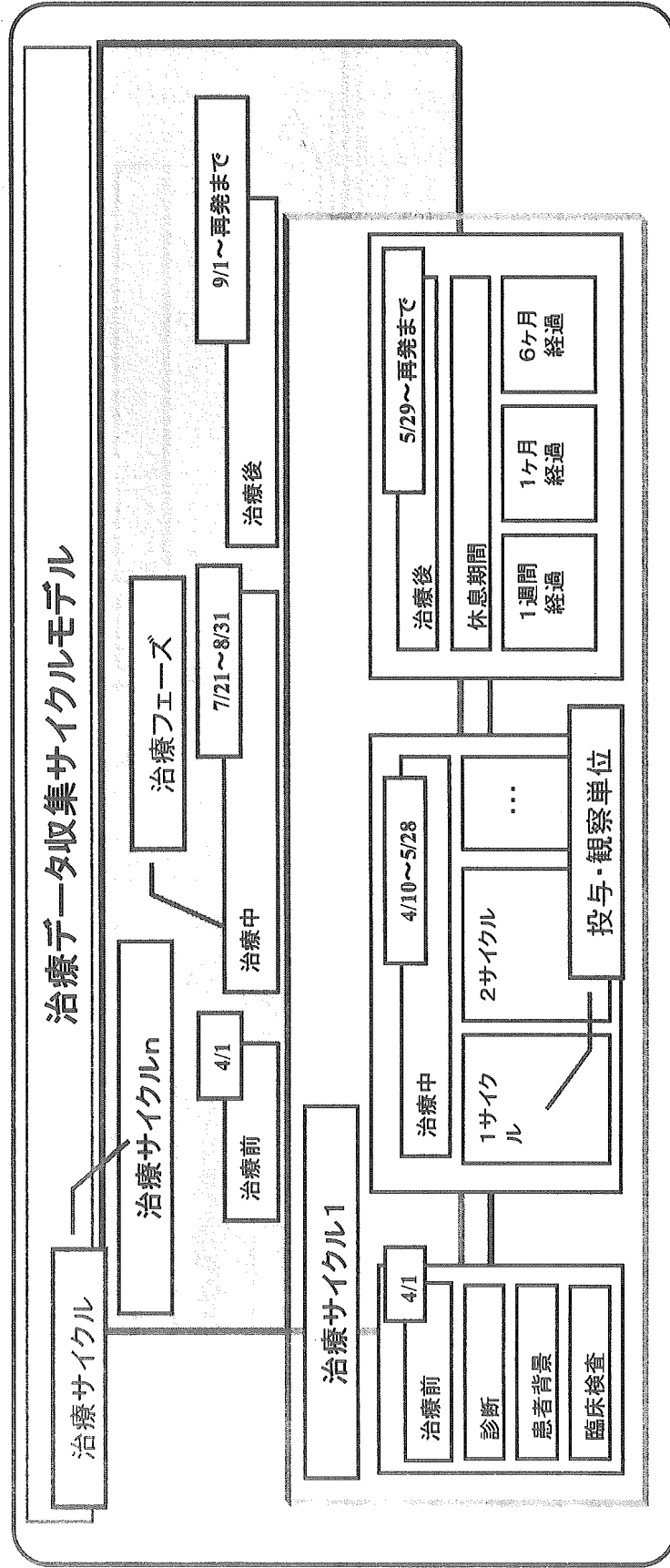
(患者背景、投薬情報、有害事象・副作用、臨床検査項目)を結合する。

メッセージフレーム構成モデル



1-2. 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。



1-3. 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する。

HL7 HMD (階層型メッセージ)

Ver3.x フレーム

薬剤投与 (R-MIM)

Prescription

Component

Prescription
Item

Component

Prescribed
Dosage

Etc...

HL7 セグメント集約型

Ver2.x フレーム

ヘッダ フレーム

MSH(メッセージヘッダ)

PID(患者識別)

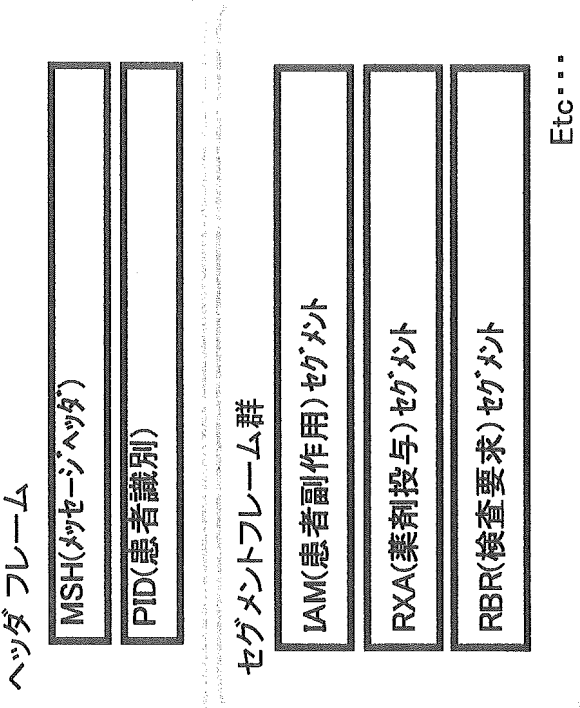
セグメントフレーム群

IAM(患者副作用)セグメント

RXA(薬剤投与)セグメント

RBR(検査要求)セグメント

Etc...



患者特定ID 単位に各データ収集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。

