

図：欠測値の状況

今回は、既に各医療機関の医療情報システムに登録されている医療情報をレトロスペクティブに調査を行ったことが、この様な状況を生み出したと考えられる。

データを発生時に、目的意識をもって、データを採取していくことを定着させることが重要である。

7) データ解析方法の検討

2867名から採集された主要評価項目（総コレステロール値）の全データを使用し、統計解析が実施された。解析結果より、投薬することにより、総コレステロール値は、100日ごとに1.67mg/DL減少している傾向があることが示唆された。男女差、年齢が総コレステロール値に影響を及ぼす重要な因子であり、女性が平均的に15.54mg/DL高く、10年ごとに5.7mg/DL減少していると推定された。経時データ解析をすることにより、薬剤の有効性が、実際の臨床現場でのデータを解析することにより推定可能となり、患者への薬剤投薬の有効性が検証できるようになる。また、本解析を通して、総コレステロール値に影響を及ぼす患者背景因子が特定可能となり、薬剤投与により恩恵を受ける、または受けにくい患者層も推定可能となってくる。電子的に統合されたデータには、欠測値が存在するが、ignorable missing（無視できる欠測）と判断でき、統合された全データが解析対象となった。本研究の目的の一つである、副作用情報は、電子的には収集できず、副作用頻度と、薬剤の投薬期間、投薬量の関係については、解析できなかった。

今後、新薬の国際同時開発が進み、承認前の日本人データが減少してくるに伴い、日本人特有の副作用（間質性肺炎など）は検出不可能となってくる。日本人独特の重篤な副作用をいち早く検出するためには、新薬承認後に、速やかに本研究のような多施設医療機関からの臨床現場での副作用情報データの統合が必須となってくると考えられる。副作用情報を速やかに電子的に収集するための解決策が急務である。

F. 健康危険情報

該当する内容はない。

G. 研究発表

Takeuchi, M., Uno, H., Takahashi, F., Nagasaki M., The Significance of the Application of Adaptive Design in R&D in Asian Countries: Bio Korea 2006, Seoul, Korea, 2006.9

Takeuchi, M., The Significance of Adaptive Design in R&D in Japan: Current Advanced Statistical Issue in Clinical Trials – Adaptive Design, Taipei, Taiwan ROC, 2006.11

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

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6回) 議事録

日時： 平成17年6月17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： 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： 木村利美 (北里大学病院)

小竹武 (国立循環器病センター)

軍司剛宏 (東京医療センター)

新井茂昭 (広島大学病院)

北岡有喜 (京都医療センター)

高橋史朗 (北里大学大学院)

村上憲之 (日立製作所)

厚生労働省： 谷地豊 (医薬食品局審査管理課)

医薬品医療機器総合機構：

内藤周幸 (顧問)

奥平朋子 (安全部医薬品安全課)

製薬工業協会：

足立武司 (日本製薬工業協会)

庄司龍雲 (米国研究製薬工業協会)

鎌倉孝行 (欧州製薬業団体連合会)

事務： 小高康世 (北里大学薬学部)

青木誠 (東京医療センター)

森口博基 (徳島大学病院)

高田充隆 (国立循環器病センター)

斉藤真一郎 (国際医療センター)

森川富昭 (徳島大学病院)

柴川雅彦 (京都薬科大学)

青谷恵利子 (北里研究所)

Mindy Fang (北里大学大学院)

河野典厚 (医薬食品局安全対策課)

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)

笠原成晃 (日本製薬工業協会)

廣田直美 (米国研究製薬工業協会)

呑海彰彦 (米国研究製薬工業協会)

南由紀子 (北里大学薬学部)

議事：

1. 第五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. 「拠点医療機関ネットワークシステムとデータマイニングについて」： Presenter 横田雅彦
拠点医療機関ネットワークシステム

1) 総合機構では年間80,000件程度の副作用報告(5000件の医療機関報告、25,000件の企業報告、50,000件の外国報告)を収集している。

2) 毎日、前日報告された症例の確認、毎週1回同じ内容(同じ医薬品と副作用の組み合わせ)の集積状況をラインリストから確認することにより、Signal Detectionが手作業で行われ

ている。

- 3) 既存の副作用報告の問題点は、①収集される副作用データの質がまちまち、②当該医薬品を使用した患者数（母数）が不明な点である
- 4) 拠点医療機関ネットワークを構築することにより、副作用情報の解析の精度を高めるために、特定の薬効群、品目、疾患ごとに医療機関を組織化して、質の高い副作用情報データを、母数がわかる状態で、短期間に集中的に収集するシステムを構築することを目指している。ネットワーク加入のメリットとしては、関連情報を参加医療機関に還元することが挙げられる。

データマイニング

- 1) 現状は、安全対策業務熟練者による職人的なシグナル検出に頼っており、データマイニングの発展が早急に望まれる。
- 2) 多数の副作用報告の中から詳細に検討すべき症例を抽出し、副作用を早期発見してその未然防止策を講じる研究が現在進んでいる。
- 3) 諸外国におけるデータマイニングの手法を検討し、複数の手法を組み合わせる等の日本式の手法を現在検討中である。
- 4) 竹内班の研究は、これら拠点医療機関ネットワークシステムやデータマイニングの研究成果と併せて、副作用情報の Signal Detection に役立つような成果を挙げることを期待されている。

3. 「多施設共同研究支援ツールとしての WEB 配信型電子カルテシステムについて」:

Presenter 北岡有喜

- 1) 本システムのメリットについて説明があった。
 - ① 利用が容易であるため参加医師が増加し、研究エントリー数が増加する
 - ② データ発生源入力のため診療と研究が同時に可能である
 - ③ テンプレートにより、用語の統一と欠測値対策が可能である
 - ④ 自動取り込みにより、転記ミスがない
 - ⑤ 処方量ではなく、実施記録から実際の投与量が情報収集可能である
 - ⑥ データマイニングが実現可能である。
- 2) 「内分泌・代謝性疾患」ネットワークシステムについて説明があった。
 - ① テンプレート入力画面作成、入力歴参照画面、アイコン、表示日付を選択する方法、表示条件を指定する方法、ブックマークの登録、履歴全般印刷等に関する説明
 - ② テンプレートから入力するので、同じ用語／条件で統一された情報を収集できるため、クリーニング作業を必要としない。
 - ③ テンプレートは、User サイドで作成する事ができる。
 - ④ データ解析システムはマイニングだけではなく、収集するデータの単位や抽出ツール等を考慮して解析モデルを作成している。
- 3) 「電子タグの高度利活用、医療医薬品トレーサビリティシステムの確立」研究成果に関する説明映像ビデオについて紹介された。

4. 技術的評価項目について: Presenter 村上憲之

- 1) データ統合の検証は、医療施設の電子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事を検証する。
- 2) メッセージ交換の検証は、CSVなどのファイルをXMLデータに変換する際、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やサイズなどを設定し、各施設のXMLデータが生成できるかを検証する。また、抽出した各施設のXMLデータ毎にデータ構造変換スクリプトを指定して、施設毎に異なるデータ構造のXMLデータをセンター側の特定のデータ構造のXMLデータに変換できるかどうかを検証する。
- 3) データ変換の検証は、属性・桁数の違いの対応、単位変換、コード変換、部分参照、項目結合などによって解決できるかどうかを検証する。
- 4) タイムスライスは、結合された電子データを相対的な時間軸関係に揃える事ができるかどうかを検証する。
- 5) 重複投与は、処方量と実際の服薬量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) 欠測値は、様々なケースの欠測値を自動的にどのように取り扱えばよいかを検証する。
- 7) 全体として、不確定要素の多いデータから統計的に意味あるシグナルが検出できるかを検討する。

5. プロトコル（案）の検討

1) 試験概要について

- ・ 第1段階（各施設における医療情報のXML形式への変換と統合）、第2段階（各施設で電子的に統合された医療情報を施設間で統合）、第3段階（有効性・安全性に関する統計解析の総合的評価）について、研究の進め方が確認された。
 - ・ 施設において別途システムを作成しなければデータ抽出は不可能であり、それにはコストがかかるので難しいという意見があった。（国立国際医療センター）
 - ・ 医療情報部の協力を得ることが難しいので、CSVで抽出する事は可能であるが、XMLに変換するには日立製作所の技術的な協力が必要であるという意見があった。（広島大学病院）
- ⇒ 基本的には、施設はCSVでデータを出して、可能であればXML形式で出す事とする。
- ・ 今年度は各施設における本研究の第一段階について、各分担研究者が研究報告書をまとめる予定である事が確認された。

2) 対象となる薬剤について

- ・ 対象薬剤が多すぎるとサーバーに負荷がかかり、病院からデータ抽出の許可を得る事が困難となるため、対象薬剤を可能な限り限定してもらいたいという意見があった。
- ⇒フィブラート系薬剤は研究対象外として、スタチン系薬剤に限定する事が決定した。
- ・ 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ことが、決定した。これらの2薬剤を合わせると市場の60-70%を占めることから、これらの薬剤を優先する事とした。
 - ・ 優先調査する2薬剤の名称は公表せず、研究発表の際にも薬剤名は発表しない事を決定した。

- 3) 対象症例について
 - ・ 期間中の初回処方時の年齢情報を収集した方がよいという意見があった。
 - ・ 「当該施設で新たにスタチン系薬剤による治療を開始した患者」を継続投与中あるいは他院からの転院治療などと識別することはできないので、「期間中にスタチン系薬剤の処方を受けた患者」という記載に変更した方がよいという意見があった。
 - 3) 研究方法について
 - ・ 匿名化情報の連結キーを誰が管理するのかを明確に記載する必要があるという意見があった。
 - ・ HML 形式でデータ抽出する必要があるのであれば、データフォーマットの定義を明確にしてもらいたいという意見があった。
 - ・ 施設ごとにシークエンシャルな識別番号を振り、「連結可能な匿名化」に関する記載を付記する必要があるという意見があった。
 - 4) 医療情報について
 - ・ 診断名は「診断病名」としてのデータベース構造を持っていないと、収集する事は難しい。
⇒「病名」をデータ形式に関わらず期間中の全てを抽出する。
 - ・ データの受け渡しをどのように行うのかについて、例えば、“日立の担当者が指定した日に施設を訪問し、CDR にダウンロードされたデータを当該施設の分担研究者より直接受領する”などの具体的な表記が好ましいという意見があった。
 - 5) 統計学的解析方法について
 - ・ 特に意見はなかった。
 - 6) 倫理的事項について
 - ・ 「プライバシーの保護」は「個人情報の保護」という表現に変更した方がよいという意見があった。
 - ・ 7-2 記載内容において、「倫理委員会」→「倫理委員会等」に変更した方がよいという意見があった。
6. その他：連絡事項
- 1) プロトコルに関するディスカッションを円滑に行うために、研究班のメーリングリストを作成する。
 - 2) メーリングリストへ意見が出されたプロトコル修正／加筆等の意見は、メーリングリスト上で意見交換を行い、研究事務局が意見を反映したプロトコル修正を行い、再度メーリングリストへアップする手順で、以後のプロトコル改定作業を進める事が決定した。
 - 3) 次回の班会議は、プロトコルをフィックスして各施設の IRB 審議が修了し、データ収集が可能となった頃に開催する予定である。

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、安全性への評価方法に関する研究」研究班
班会議（第7回）議事録

日時：平成18年3月24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：吉野信次（国立国際医療センター） 森下秀樹（国立循環器病センター）

水口和生（徳島大学病院） 森口博基（徳島大学病院）

研究協力者：木村利美（北里大学病院） 松原 肇（北里大学病院）

斉藤真一郎（国立国際医療センター）

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） 北岡有基（国立病院機構京都医療センター）

高橋史朗（北里大学薬学部） Mindy Fang（北里大学薬学部）

村上憲之（日立製作所）

厚生労働省：谷地 豊

医薬品医療機器総合機構：内藤周幸（顧問） 小島千枝（安全部安全性情報課）

製薬工業協会：呑海彰彦（日本製薬工業協会）

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6回班会議の議事録の確認：

参加者により前回の議事録の内容を確認の上、承認された。

2. 分担研究者報告

1)各医療機関におけるプロトコル審査状況、データ抽出状況および抽出時の問題点に関する発表が行われた。詳細については付表1を参照のこと。

①院外へのデータ提供

適切な審査委員会の承認を得た上で、個人情報保護法に抵触しないように適切な匿名化等を行うことにより外部へのデータ提供が可能であった。ただし、国立循環器病センターでは、本研究に対して患者の同意が得られていない等の理由から、データ提供は不

可能と判断された。

②抽出可能な項目

患者背景情報、処方薬剤および臨床検査値に関しては抽出可能。しかしながら、有害事象に関する抽出は不可能。

③抽出する際の技術的問題点等

- ・一括してダウンロードする機能がない。新たな機能を付加する必要がある。
- ・膨大なデータを抽出することによるサーバへの負荷を軽減するために、夜間に抽出作業を実施しなければならない。新たな人件費が発生する可能性。

④Internet を用いたデータ収集の可能性

個人情報保護の観点から、現行の院内ネットワークは外部ネットワークと独立して存在している。当面、システムの安全性の観点から、院内ネットワークをインターネット上へ曝すことは難しい。

2)村上研究協力者（日立製作所）は、XML を用いて各医療機関から提供された CSV もしくは Excel ファイルを実際に統合した結果を踏まえ、データ統合作業の問題点について発表した。

問題点 1) 医療機関ごとに変数名、属性および全角が異なる。今後、規模を大きくするに連れて、医療機関ごとに XML を作成していくことは難しい。医療機関が HL7 および CDISC 等に準拠したシステムを導入することも難しい状況にある。

問題点 2) 有害事象およびその関連性に関するデータがデータベース化されていない。今後、有害事象のデータを収集していったとしても、その有害事象名を統一するために MedDRA のようなマスターテーブルが必要。既往歴、合併症、薬剤名等についても同様の統一コード化が必要。

問題点 3) 重複処方および欠測値の処理

3. 質疑応答および意見交換の総括？

現在、製薬企業から重篤もしくは未知の有害事象として厚生労働省へ報告されるものは、年間約 28000 件である。それに対して、医療機関からのものは高々 5000 件程度である。企業の判断を伴わない医療機関による有害事象報告が増加することは、より確かな安全対策を行う一助になることが期待された。

過去数年にわたり、電子カルテを基盤とする地域医療のネットワーク構築、標準的な医療用語やコードの統一化等を推進されてきた。その一環として国立病院機構のネットワークでは、医師の自発報告による有害事象発現状況を共有化するシステムが確立した。まず、このネットワークを全国の医療機関へ拡張していくことを考える必要がある。このネットワークであっても、自発報告報告がなければ十分に機能しない。そのため、医療機関側の医師の有害事象報告に対する認識も改善していく必要もあると考えられ

た。また、これらの集約した情報を適時かつ適切に医療機関へ開示する適切な方策についても考えていく必要がある。

これら自発報告による安全対策の大きな問題点は、投薬された症例数が分からないこと。すなわち、有害事象発現率を正確に捉えられないことである。本研究で考える電子カルテ情報等からリアルタイムに投薬人数および有害事象発現件数を捉え、さらに有害事象発現患者の背景情報を知ることが現実のものとなれば、より迅速かつ適切な安全対策が可能になることが期待された。しかしながら、倫理的問題および医療機関のシステムの問題から、インターネットなどを用いてデータを収集・集計し、早期に有害事象を捉えることは非常に難しいのが現状であることが明らかになった。この現状を正確に厚生労働省へ報告し、さらなる安全対策を講じるための基盤整備を国として進めていくように働きかける必要があると考えられた。

4. 今後の予定

1)統合されたデータに関する統計解析の実施

2)4月中旬までにIRB承認状況およびデータ統合に関する問題点をまとめた分担研究報告書を作成する予定。4月中にそれらをまとめた研究報告書を作成する予定。 以上

付表 1：各施設のデータ抽出にかかる状況

	北里大学	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
外部への情報提供の可能性	○	○	○	×	○
データの匿名化	1)学内の4つの規定(個人情報保護法、病院倫理委員会など)を満たし、倫理委員会等で承認され、病院長決済によって外部提供可能。 2)プロトコル内に匿名化を含む個人情報保護法などへの対応が明確に規定されていれば提供可能。	1)倫理委員会の了承が必要。	1)本研究では、患者に対して同意を取得していないため、現時点では外部提供はできない。 理由 2:個人情報保護法等を十分に配慮し、かつデータの利用方法などをより詳細に記述した試験実施計画書が必要.) 審査委員会および倫理委員会の承認が必要。	倫理委員会の承認	倫理委員会の承認
データの匿名化	必須(研究に携わらない薬剤部の第3者が実施)	必須(システム構築業者へ依頼(秘密保持契約))	必須	必須(協力研究者以外の第3者)	必須
抽出可能項目	診療科、性別、生年月日、入院・外来区分、各種薬剤の投与状況、血液性化学検査	患者背景情報、入院履歴、外来履歴、処方、注射、病名、検査、血圧(ただし、すべての薬剤がデータ化されていない)	—	2剤、生年月日、性別、身長、体重、臨床検査値	—
有害事象の抽出	不可能	不可能(有害事象に関する記録なし)	—	—	—
技術的問題点	1)サーバーへの負荷、2)一括ダウンロードが不可能、3)匿名化する機能が必要	1)より大規模なデータになった場合のサーバーへの負荷、2)一括ダウンロードおよび匿名化が不可能。	1)サーバーへの負荷、2)匿名化が不可能。	1)サーバーへの負荷	1)匿名化
Internetを用いた情報収集の可能性	院内システムは完全に独立しているため現状では不可能	—	—	現状のデータの受け渡し方法は手渡し。	—

(資料2)

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－

研究計画書

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

Ver. 1. 61 (2005年8月26日作成)

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、客観的且つシステム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 転帰 { (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。

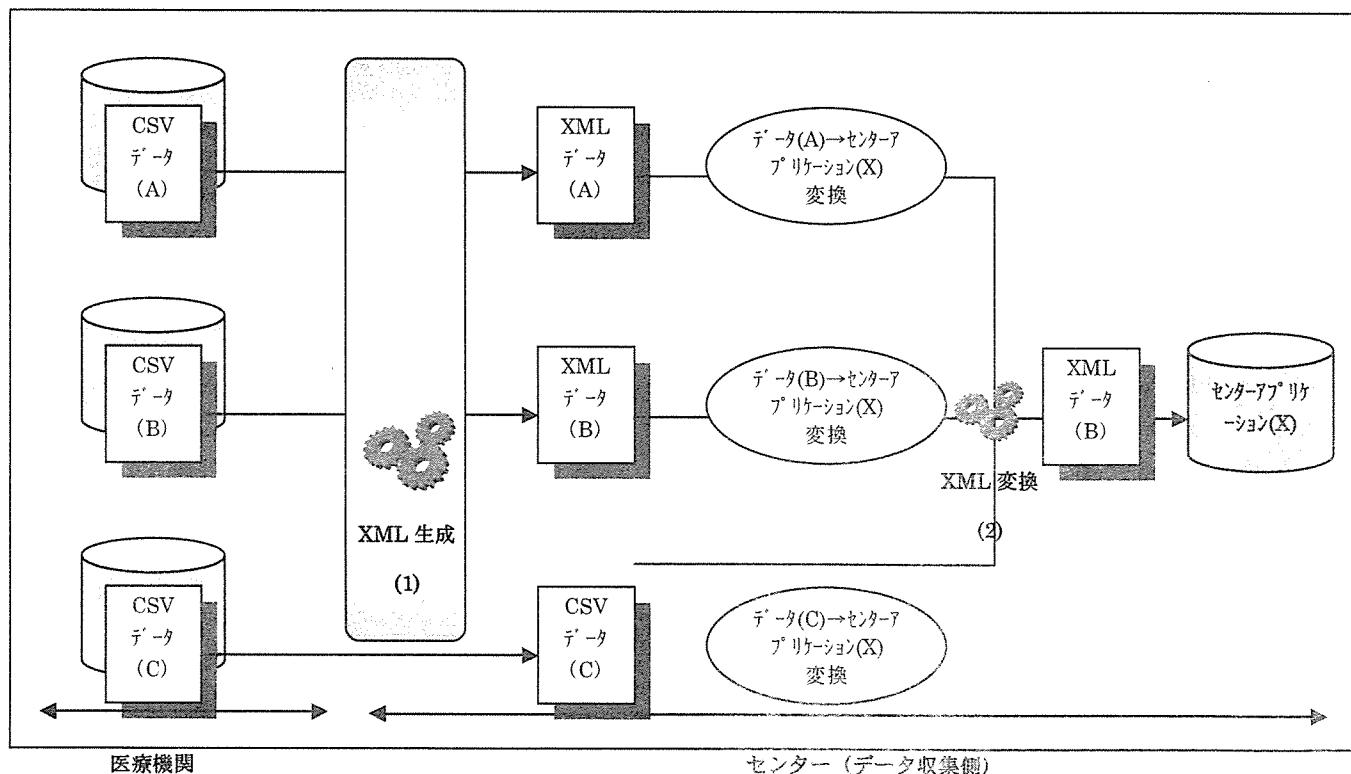
(5) 重複投与

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。

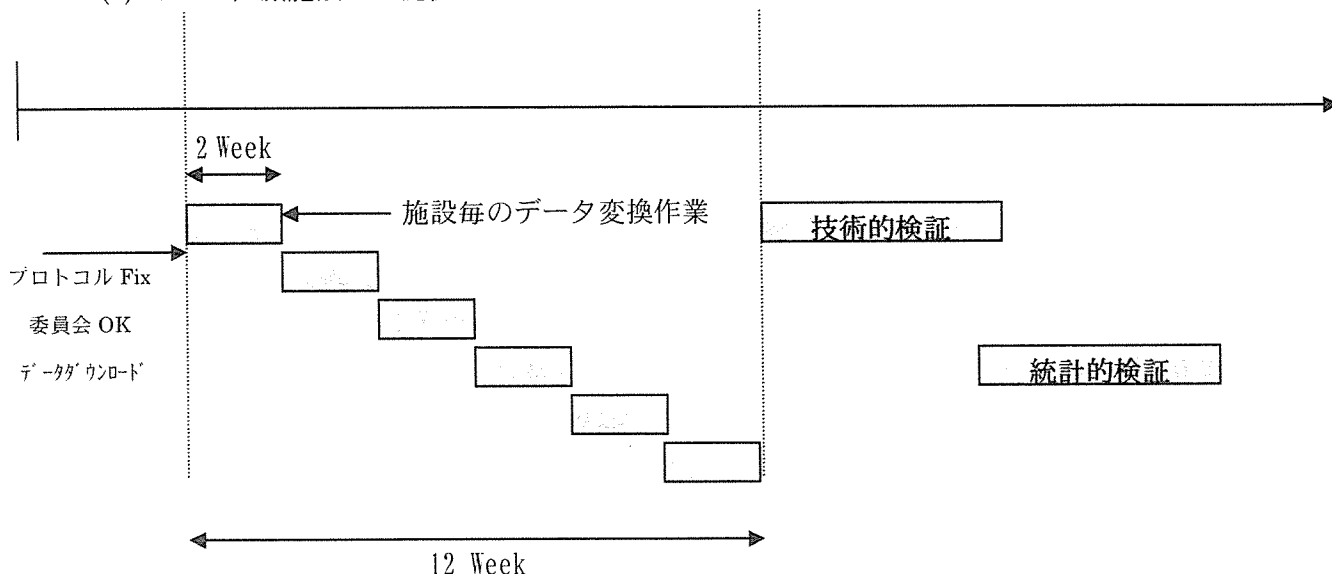
- (1) 提供される CSV 形式などのファイルを XML 形式に変換する際に、CSV などデータ型が存在しないファイル形式では変換時にデータ型やサイズなどを設定する必要がある。そこで、CSV 形式のファイルに関する添付資料として提出された各カラムの属性情報を参照して設定を行う。設定した内容をスキーマとして登録することで、同様のデータフォーマットを取り込む際に再利用できる。
- (2) 提供された医療機関からの XML データ毎にデータ構造変換スクリプトを指定することで異なるデータ構造の XML データから特定のデータ構造の XML データに変換する。

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。



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性を考慮して 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。