

6) 診療情報の匿名化についてお尋ねいたします。

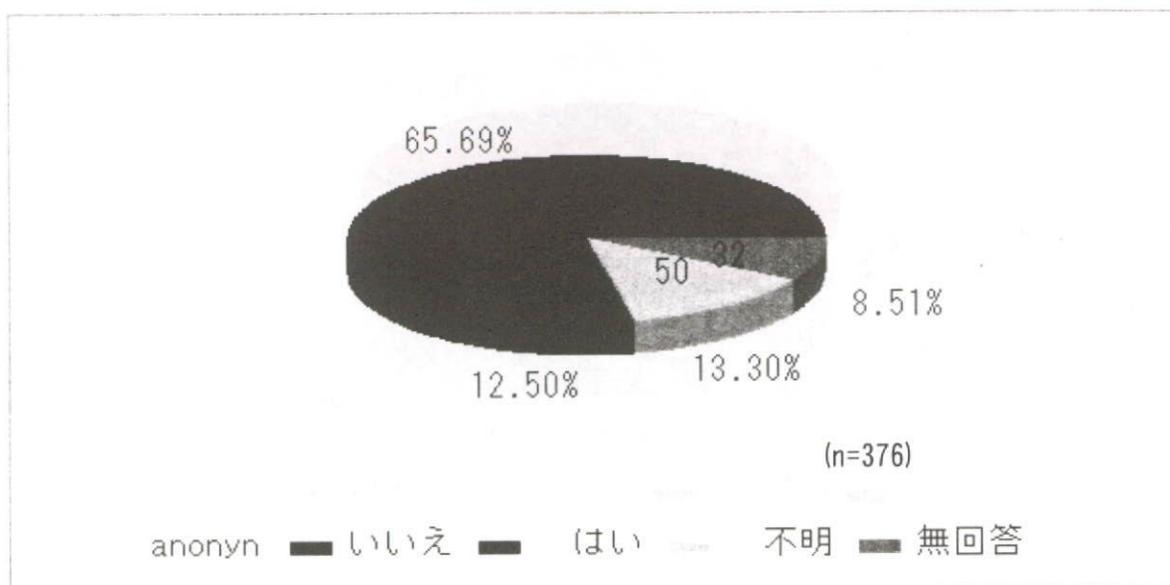


図 4-36 ①個人の特定が困難な符号、番号等への置換の可否

→ いいえの場合、検討の有無

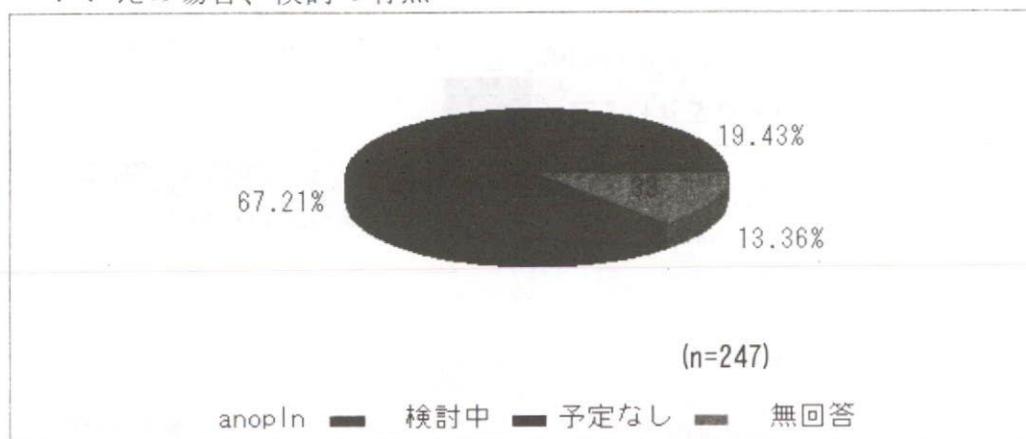


図 4-37 個人の特定が困難な符号、番号等への置換、検討の有無

7) 倫理面についてお尋ねいたします。

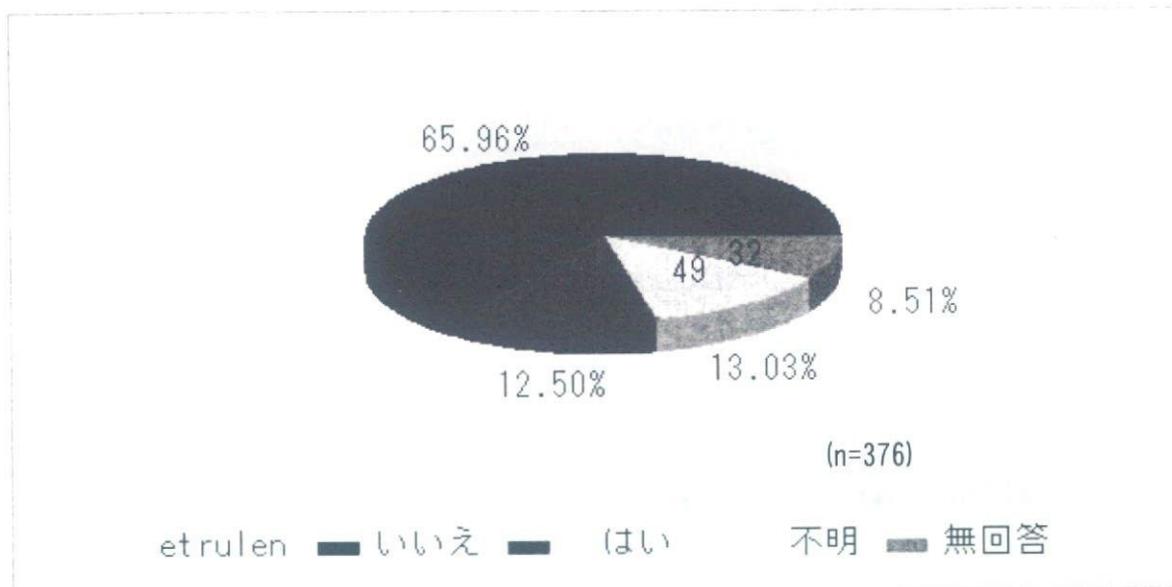


図 4-38 ①病院内倫理委員会での電子化情報についての規定の有無

→ いいえの場合、検討の有無

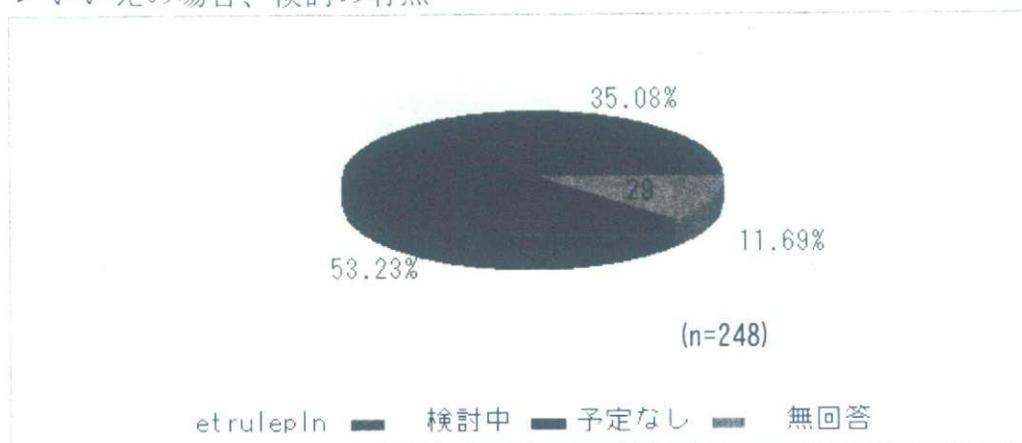


図 4-39 病院内倫理委員会での電子化情報についての規定、検討の有無

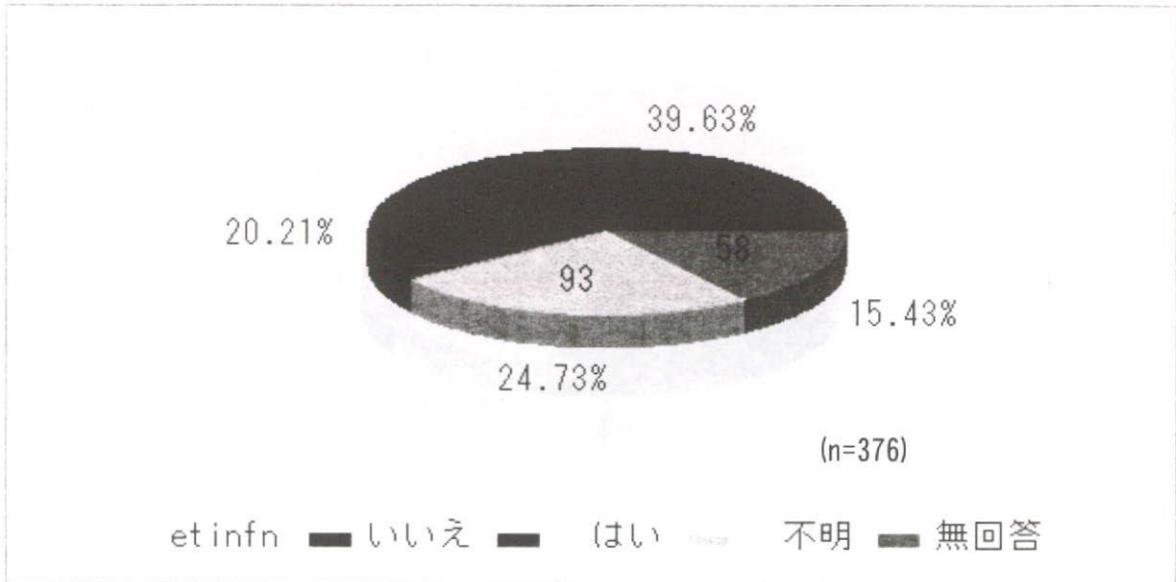


図 4-40 ②患者からのインフォームドコンセントの要求の有無

→ いいえの場合、検討の有無

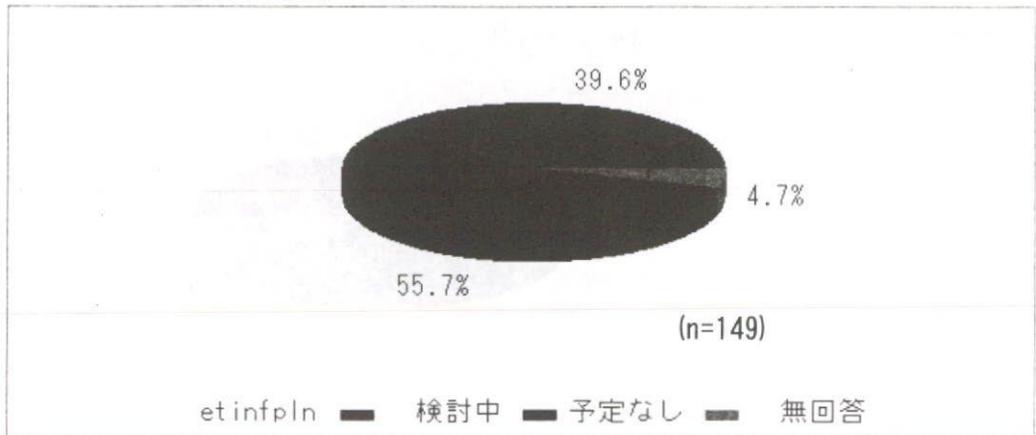


図 4-41 患者からのインフォームドコンセントの要求、検討の有無

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—

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

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。

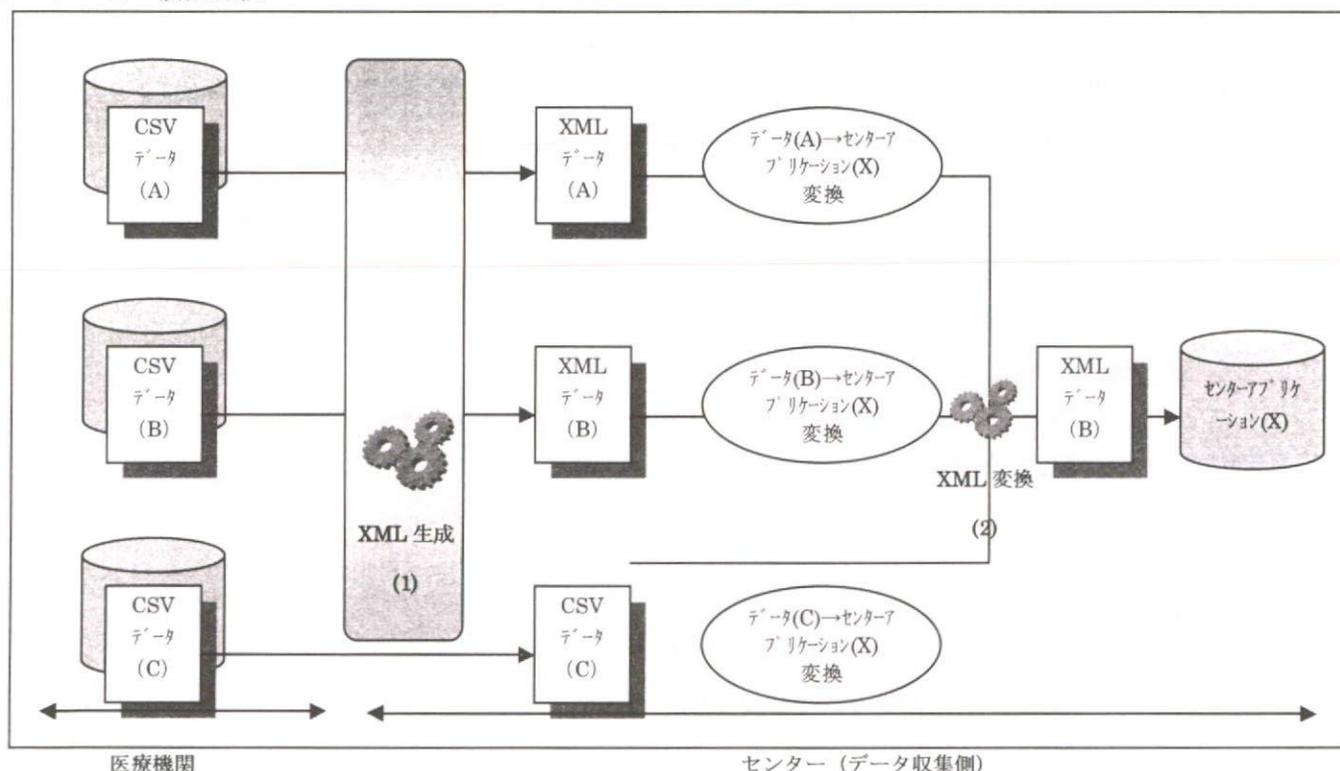
(5) 重複投与

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。

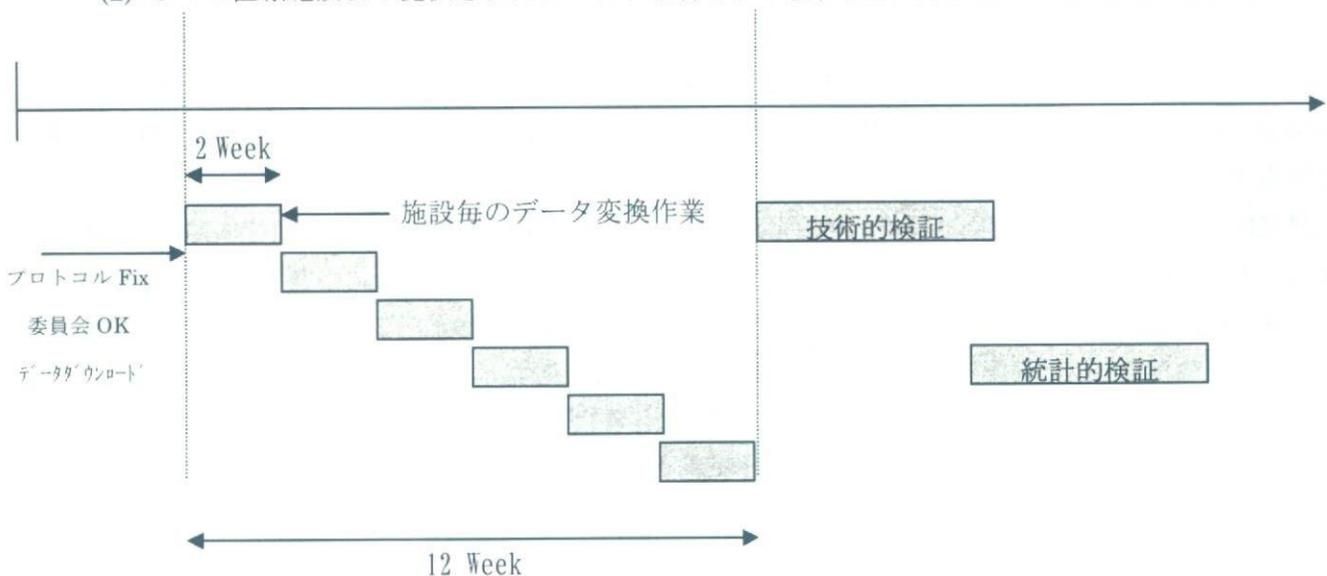
(0) 各医療機関にて、本プロトコルの対象となる医療情報をダウンロードする。その際、匿名化対象の情報に関しては、データの提供前に各医療機関にて匿名化等を行う。データを特定できるようにデ

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

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 (Novalgine) 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. *Pancreatology.* 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. Poulymenopoulou 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.

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

訂正履歴 (2005年7月13日以降)

訂正箇所	訂正日	訂正前	訂正後	理由	提案者
表紙 および 4 7-7-3 10	2005/8/26		北里大学薬学部臨床統計部門 北里大学薬学部臨床薬学研究センター臨床統計部門	正式名称採用	北里大学
全体	2005/8/26	各施設	6施設	4における定義採用	北里大学
目次	2005/8/10	6. 研究対象 7. 研究方法 8. 統計解析 9. 倫理的配慮およびプライバシーの保護	6. 研究の対象 7. 研究の方法 8. 統計学的解析 9. 倫理的配慮および個人情報の保護		北里研究所
1-2 および 5	2005/8/10	非比較、記述的、後ろ向きコホート研究 (Non-comparative, Discriptive, Retrospective Cohort Study)	後ろ向きコホート研究 (Retrospective Cohort Study)	後ろ向きデータ収集と分析を伴うため、「後ろ向きコホート研究」に変更。	徳島大学病院
2	2005/8/21	Pro Active な安全監視体制へ変換しようとしている。	Pro Active な安全監視体制への変換が望まれている。		医薬品医療機器総合機構
2	2005/8/21	“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。	“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。		医薬品医療機器総合機構
4	2005/8/10		(追記) 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。	疫学的研究についての記載を追記	徳島大学病院
7-2	2005/7/13	施設毎に、その施設の委員会の承認を得て	施設毎に、該当する委員会 (倫理委員会等) の承認を得て		国立循環器病センター
7-3-2	2005/8/10	電子化情報から薬剤の有効性と安全性の評価を比較的考察可能という理由から HMG-CoA リダクターゼ阻害剤を選択する。	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。		徳島大学病院
7-4	2005/8/10	スタチン系薬剤の患者	スタチン系薬剤の処方を受けた患者	記述の具体化	北里研究所
7-5	2005/8/10	2004年9月30日に投与した患者の情報を6ヶ月間収集する。	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。	記述の具体化	北里研究所

7-5	2005/8/10	第一段階として、各施設で電子化情報を、可能な形式で収集し、患者をキーとして連結する。	第一段階として、各施設内に分散した本研究に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。	表記を具体的にする必要から	徳島大学病院
7-5	2005/7/13	処方内容は、投与日と投与量を推定して投与情報とする	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		国立循環器病センター
7-5	2005/7/26	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(患者番号の暗号化等)、あるいは患者へ連結不可能な処理を行い、主任研究者へ渡す。匿名化等された多施設の集積情報は、主任研究者により管理される。	第二段階として、施設内の患者情報を、患者特定が行えないよう事前に匿名化(患者番号の暗号化等)、あるいは患者へ連結不可能な処理を施設内で行い、主任研究者へ渡す。匿名化等された多施設の集積情報及び統合された情報は、主任研究者により管理される。また、患者を特定できないように匿名化等したコードとオリジナルのコード情報は、各施設の分担研究者により管理される。		国立国際医療センター
7-5	2005/8/10	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(患者番号の暗号化等)、あるいは患者へ連結不可能な処理を行い、主任研究者へ渡す。匿名化等された多施設の集積情報は、主任研究者により管理される。	「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、各施設の分担研究者が施設内で厳重に管理する。」・・・「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。」	患者の匿名化には暗号化は必ずしも必要ではない。また、データ保管に関しては詳細な記述が必要。	徳島大学病院
7-5	2005/8/10	施設間での統合にはXLM形式を利用する。	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。	統合したデータ解析のため、新規に主任研究者側で定義。	徳島大学病院、北里研究所
7-5	2005/8/21	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、各施設の分担研究者が施設内で厳重に管理する。	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、各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。		医薬品医療機器総合機構
7-6	2005/8/10	4. 生年月	4. 年齢(生年月)	各施設で年齢計算の対応が可能な場合は年齢を、対応できない場合は生年月まで収集。	徳島大学病院、北里研究所

7-7-2	2005/8/10	(1) 提供される CSV 形式などのファイルを変換する際に、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設定する。	(1) 提供される CSV 形式などのファイルを変換する際に、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。	各施設からは、各カラムの属性情報を提供してもらい、XML 形式化は主任研究者側で行う。	徳島大学病院、北里研究所
9	2005/8/10		各機関の意見を調整して全面改訂 (医薬品医療機器総合機構)		徳島大学病院、北里研究所、国立国際医療センター、医薬品医療機器総合機構
9	2005/8/21	本研究は、既存資料のみを用いる観察研究であることから、本研究の目的を含む研究の実施についての情報を各実施施設において公開することとする。また、本研究は、他の機関に匿名化された既存資料を提供するため、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。	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。簡略化の方法は各施設の指針によることとする。		医薬品医療機器総合機構
9	2005/8/26		(9-1として追加) 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。		北里大学