

医薬品等の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等の研究デザイン 及び統計解析方法に関わる研究

徳永 章二

九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター講師

研究要旨： 医薬品等の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等の研究デザイン及び統計解析方法について文献を検索し、それらを要約した。

研究方法： 文献の検索とレビュー。

結果： 薬剤疫学研究の統計解析にあたっては、リサーチ・コンセプトを明確にし、研究デザインと方法を決定し、研究計画書を作成してから研究を実施すべきである。そのためには「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」や国際的なガイドラインを理解しておく必要がある。医薬品等の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等の研究デザイン及び統計解析方法として以下のようなものを取り上げ概説した。コホート研究、患者・対照研究、Nested case-control study, Case-cohort study, Case-crossover study, Case-time-control study, Self-controlled case series study, Sequence symmetry analysis, Propensity score analysis, Instrumental variable method。

まとめ： 薬剤疫学研究等の研究デザイン及び統計解析方法に関して概要を要約し、MID-NET事業のデータマネジャーや薬剤疫学研究者への教材の一部を作成する事ができた。

A. 研究目的

本研究では、データマネジャーや薬剤疫学研究者に対して、MID-NET 事業のデータ解析法の基本的事項やこれまでのガイドラインを記載し、また、データマネジメントの特殊性について概説する教材資料を開発することを目的とした。

B. 研究方法

国内外の薬剤疫学研究の実施に関するガイ

ドラインを調べた。医薬品等の有効性・安全性評価や薬剤疫学研究等の研究デザイン及び統計解析方法について文献を検索し、主なものを要約した。

（倫理的配慮）

本研究において、医療情報は、原則的には個人特定情報は匿名化处理を実施して取り扱う。またそれらに近い情報も、情報の特性に応じて暗号化等、厳重な管理の下において取り扱う。また本研究においては診療等の結果

たるデータのみを取り扱うことから、研究対象者に対する侵襲等は発生しないと考えるが、研究対象者の人権を侵害することがないように十分に配慮して医療情報を取り扱う。

C. 研究結果

1. 薬剤疫学研究デザインと統計解析手法

データベースによる薬剤疫学研究を含めた観察疫学研究では、一般に交絡要因により曝露要因とアウトカムの間の関連にバイアスが生じる。そこで、曝露要因とアウトカムの間の関連を評価するために、交絡要因によるバイアスを調整する統計学的手法や、交絡要因の影響を小さくする研究デザインを採用する必要がある。

ここでは従来から観察疫学で採用されている統計学的手法や研究デザインに加え、それらを発展させた方法として nested case-control study, case cohort study、case-only study デザイン (case-crossover design, case-time-control design, sequence symmetry analysis, self-controlled case series design)、そして近年適用例が増加している propensity score analysis (傾向スコア分析) と instrumental variable method (操作変数法) を取り上げ、概説する。統計解析ソフトを用いた実際の解析方法などは次年度の課題としたい。

2. 研究のステップ

薬剤疫学研究の統計解析にあたっては、他の疫学研究と同じく以下のステップで進むべきである。リサーチ・クエスチョンあるいはリサーチ・コンセプトを明確にし、研究デザインと方法を決定し、研究計画書を作成してか

ら研究を実施すべきである。それらを曖昧にしたまま思いつくままに解析を行って統計学的に有意な結果や医学的に興味を引く結果だけを報告するような姿勢は慎むべきである。

研究の実施にあたり、データセットの構築と統計解析はプログラミングによって行うべきである。統計解析ソフトの多くはメニュー選択の機能をサポートしているが、それに依存すべきではない。プログラミングによる処理は、データセット構築と統計解析の詳細を記録に残し、第三者の検証を可能にし、それらの再現性のために必要である。もしも手作業の工程があるなら手順書と個々の判断の記録を残すべきである。

これらの一覧のステップを実施するためには様々な研究ガイドラインが役に立ち、また、倫理指針を尊重する必要がある。以下にそれらの一部を示す¹⁻⁶⁾。

- 1) von Elm E et al. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. (観察疫学研究の論文を作成する時のチェックリストである。研究計画の段階で考慮しておく必要のある項目が多い)
- 2) The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 3).
- 3) Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiology Safety Studies Using Electronic Healthcare Data.
- 4) International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for

good pharmacoepidemiology practices (GPP).

(薬剤疫学としての一般的な指針であるが、データベースを用いた薬剤疫学研究のためには他の指針も参照する必要がある)

5) 文部科学省・厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. (2014 年 12 月 22 日)

6) PMDA (医薬品医療機器総合機構). 「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」(2014 年 3 月 31 日)

3. 研究デザイン及び統計解析手法

アウトカムが罹患／非罹患、死亡／生存など 2 値の場合を考える。曝露は連続量でも離散変数でもあり得る。以下様々な研究デザインと統計解析手法を要約する (表参照)。

3-1 Cohort study (コホート研究)

曝露状態の異なる集団を追跡し、アウトカム (罹患や死亡などのイベント) の累積量、あるいは、イベントまでの時間を比較する事により曝露とアウトカムの関連を推定する。交絡要因の統計学的方法としては 多重 Cox proportional hazards regression がよく使われる。Hazard ratio (ハザード比) が推定され、これは relative risk (相対危険) と解釈できる (累積罹患割合の比である相対危険とハザード比は厳密には一致しないが、疫学的には同じものと見做せる)。

以下は典型的な Cox proportional hazards regression model の例である。

ハザード比がどの時間 (t) でも一定と仮定す

れば、 x_i (i 番目の x) の 1 増加によるリスク増加はハザード比 $HR_i = \exp(\beta_i)$ で推定される。

$$\log(h(t)) = \log(h_0(t)) + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 \dots$$

ハザード比がどの時間 (t) でも一定と仮定すれば、 x_i (i 番目の x) の 1 増加によるリスク増加はハザード比 $HR_i = \exp(\beta_i)$ で推定される。

3-2 Case control study (患者対照研究)

患者群と対照群の曝露の割合を比較する事により曝露とアウトカムの関連を推定する。患者と対照のサンプリングにあたってマッチングを行う場合もあるが、ここではマッチングを行わない古典的な患者対照研究を考える。いくつかの仮定 (患者と対照のサンプリングに偏りがなく、有病期間や曝露割合の時間変化が無視し得る、など) が満たされれば、曝露のオッズ比と罹患 (アウトカム) の odds ratio (オッズ比) は等しい。そこで、患者群と対照群のサンプリング率が異なっても、曝露状況を比較する事により曝露とアウトカムの関連を推定する事が可能となる。集団中の患者の割合が小さければオッズ比は相対危険の近似値である。

交絡要因の推定は logistic regression モデルが一般的に用いられる。

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots$$

β は x が 1 変化するときの log odds (オッズの対数) の差を示す。対数の引き算は真数の割り算なので、log odds の差は odds 比の対数である。従って、 $\exp(\beta)$ はオッズ比の推

定値である。

3-3 Nested case control study

研究対象のコホートを追跡するが、ある時点の患者 1 例について、交絡要因を対応させた対照を同じ時点でサンプリングする。対応したサンプリング（マッチさせたサンプリング）の際、対照がその後患者としてサンプリングされる事を許容し、対照は複数回サンプリングされる事を許容する。このようなサンプリングはリスクセット・サンプリングと呼ばれる。^{7,8)} その研究デザインによる患者対照研究では相対危険（厳密には *rate ratio*）を推定する事ができる。患者あたりの対照者数を増やすほど推定精度を高められるが、患者：対照の比が 1：10 程度であればコホート全体からの値とほぼ等しい相対危険を推定する事ができる事が知られている⁹⁾。

統計解析にあたっては *nested logit regression* が一般的に採用される。このモデルから計算されるのは形の上ではオッズ比だが、上記のようにリスク比の推定値である。

3-4 Case cohort study

コホート内である時点で患者を見つけるが、対照者はランダムに選択する。対照者の選択にあたってはマッチングを行わない。曝露要因の調査は患者の発見前であれば良く、コホート追跡開始時という制約は無い。交絡要因を調整するための統計解析は *weighted Cox proportional hazards regression* による^{10,11)}。

3-5 Case only studies

患者のみを対象集団とする研究デザインで、

自己対照デザインとも呼ばれる。以下に代表的な 4 デザインを紹介する。これらは調査対象を患者のみに限定できる利点があるが、患者を正確に選択する必要がある、注意深く適用されねばならない。

3-5-1 Case crossover study

同一患者についてイベントが起こった時点（イベント期間）と対照となる時点（対照期間）での曝露の程度を比較する研究デザインである^{12,13)}。対照期間は複数であってもよく、リサーチ・クエスチョンと曝露の発生頻度によってイベント期間あたりの数を選択する。同一患者内で比較するため、年齢や疾病の重症度といった交絡要因の問題を回避できる利点がある。しかしながら、評価できるのは曝露が一過性の場合である。持続的な曝露では対照とすべき期間が存在しない為である。また、急性のアウトカムが評価の対象となる。さらに、曝露がもたらすリスクの期間は一定である必要がある。

データベース研究への適用に当たっては、患者を正確に選択でき、かつ、正確な曝露情報が得られる必要がある。例えば、薬剤処方データベースでは処方された薬剤が必ずしも実際に服用されているとは限らない。曝露情報が量、時間ともに正確でない可能性に注意して適用すべきである。

統計解析では、*conditional logistic regression* が使われ、オッズ比が推定される。

3-5-2 Case-time-control study

これは *case-crossover study* の拡張で、曝露状況の時間変化、例えば研究対象の薬剤の処

方頻度の時間変化、を調整するための研究デザインである^{14,15)}。曝露状況が時間とともに変化する場合に **case-crossover study** を行うと、得られたオッズ比は曝露状況の時間変化によるバイアスを含んだものになる。すなわち、そのオッズ比は、アウトカムと曝露の関連からのオッズ比と曝露状況の時間変化によるオッズ比の積である。一方、(患者を含まない) 対照群で元の集団と同じデザインで **case-crossover study** を行うと曝露状況の時間変化のオッズ比が得られる。従って、元の集団で得られたオッズ比を後者(対照群から得られたオッズ比)で除すると、アウトカムと曝露の関連を曝露状況の時間変化によるバイアスを除いて推定する事ができる。

3-5-3 Self controlled case series study

この研究方法はワクチンの副作用の解析のために開発された手法であるが、医薬品の副作用の調査に適用される例が増えている^{16,17,18)}。観察期間内を、曝露からの一定期間(リスク期間, **risk window**)とそれ以外の期間(対照期間, **control period**)に分け、その2つの期間でのアウトカムの発生を比較する。

曝露とアウトカムの関連の推定にバイアスを避けるためにはリスク期間を正しく設定する必要がある。従来の多くの研究ではリスク期間をあらかじめ固定して解析する事も多いが、**data-based approach** (データに基づくアプローチ)により、データから適切なリスク期間を推定する方法も提案されている¹⁹⁾。理論的には最適なリスク期間においてリスク比(**incidence rate ratio**)の推定値が最も高くなる

という性質を利用する。

統計解析には **Conditional Poisson regression** が使われる。モデルからはオッズ比が算出されるが、これは相対危険(リスク比)の推定値である。

3-5-4 Sequence symmetry analysis

Prescription sequence symmetry analysis, **Symmetry analysis** とも呼ばれる。複数の薬剤が投与された患者について、投与順の組み合わせ間で患者数を比較して調査したい薬剤のリスクを推定する^{20,21)}。例えば、A剤の有害事象に関心があり、B剤がその有害事象の治療薬として使われている場合、A剤の後にB剤を服用した患者とB剤の後にA剤を服用した患者の比は、有害事象の発生率比(**incidence ratio**)の推定値となる。ただし、バイアスを調整するため処方頻度の時間的変化を補正して発生率比、すなわち、相対危険を推定する。²¹⁾

Wahab et al. 2013 は19の薬剤についてランダム化比較試験での有害事象報告と薬剤処方データでの **sequence symmetry analysis** の結果とを比較し、**sequence symmetry analysis** は感度はやや低いものの特異度が高く、薬剤の処方データを使った有害事象を発見する方法として有用であると結論づけている²²⁾。

3-6 Propensity score analysis (傾向スコア解析)

Rosenbaum & Rubin(1983)により提案され、医学分野で近年適用例が急激に増加している解析方法である²³⁾。Biondi-Zoccai et al. (2011)によれば、2005年から2009年の5年間で2000

近い論文が発表されている。これは 1995 年から 1999 年までの発表論文数の約 10 倍である²⁴⁾。

Propensity Score とは、「観察された共変量における曝露の確率」である。観察研究では一般に、曝露群と非曝露群の間で共変量、すなわち、交絡要因はバランスしていない。もし全ての交絡要因が観察されていれば、理論的には同じ propensity score を持つ対象者間の共変量はバランスしている。そこで、理論的には propensity Score によって擬似的なランダム化の状態を作ることができる²³⁾。Propensity score analysis と logistic regression analysis を比較したシミュレーション研究によると、共変量あたりのイベント数が 8 未満であれば propensity score analysis の方が logistic 回帰モデルより真に近い推定が行える可能性が指摘されている²⁵⁾。

そのような利点が議論されているものの、propensity score analysis はこれまでの回帰モデルと同じく未測定のコ変量（交絡要因）を調整できない。そこで、対象集団の一部をより正確に、より多くの情報について調査することで、未測定のコ変量の影響を評価する propensity score calibration が行われる事もある。

Propensity score による解析方法は多数考案されている。Stratification、matching（nearest neighbor matching がよく採用されているが、radius matching, caliper matching, kernel-based matching, Mahalanobis metric matching といった方法もある）、inverse probability weighting, standardized mortality ratio weighting, covariate regression (propensity score を共変量として回

帰モデルで解析する)などがある。解析方法や適用方法の得失を理解して採用する解析方法を選択する必要がある。また、複数の方法で解析して結果を比較する事も行われている。

3-7 Instrumental variable method（操作変数法）

Instrumental variable method は、交絡要因にもアウトカムにも関連しないが、曝露に関連する要因（操作変数）により、曝露とアウトカムの関連を推定する方法である²⁶⁾。図 1 に概念図を記す²⁷⁾。

Davies and Smith (2013) によると、特定の治療方法とアウトカムの関連を instrumental variable を用いて分析した論文の中で操作変数としてよく使われてきた変数は、施設あたりの対象とする治療方法の施行率、施設までの距離、日付、地域あたりの対象とする治療方法の施行率、医師の選択傾向であった²⁸⁾。

Instrumental variable の選択においては、曝露を介してのみアウトカムに関連し、かつ、交絡要因と関連しない変数を選ぶ必要がある。

また、曝露との関連が弱い instrumental variable を選ぶと、曝露とアウトカムの関連の推定値にバイアスが生じる、あるいは、推定値の標準誤差が大きくなる、といった問題が起こる。Instrumental variable の選択はこれらの点を考慮して慎重に行うべきである。

Sensitivity analysis として他の方法による解析も行い、結果を比較し評価する事も行われている²⁹⁾。

統計学的推定にあたっては、two-stage least squares、limited-information maximum likelihood、

表. 薬剤疫学研究で利用可能な研究デザイン

	研究デザイン	要約	推定方法、モデル など	推定結 果	コメント
一般的 な観察 研究デ ザイン とその 改良型	Cohort study	コホートを追跡し、曝露と イベントの起こる時間を比 較	Cox regression	Hazard ratio	
	Case control study	患者と対照者について曝 露のオッズ比によりリスク のオッズ比を推定する	Logistic regression	Odds ratio	
	Nested case control study	患者・対照のリスクセット サンプリングによる患者対 照研究	Nested logit regression	Odds ratio	推定結果はオッズ比であ るが、相対危険の推定値 である。
	Case cohort study	非曝露群はコホートからサ ンプリングしたサブコホー ト	Weighted Cox proportional hazards regression	Hazard ratio	
自己対 照デザ イン	Case-crossover design	イベント期間と対照期間で の曝露を比較する	Conditional logistic regression	Odds ratio	
	Case-time-control design	Case-crossover study を 改良し、曝露の程度の時 間変化を調整する方法。	Conditional logistic regression	Odds ratio	
	Sequence symmetry analysis	複数の薬剤の投与順間で アウトカムの頻度を比較す る。	Sequence ratio	Rate ratio	
	Self-controlled case series design	リスク期間と対照期間のア ウトカムの率を比較する	Conditional Poisson regression	Odds ratio	推定結果は odds ratio であるが、relative risk の推定値である。
交絡要 因の新 規な調 整方法	Propensity score analysis（傾向ス コア法）	関心のある曝露（薬剤の 処方など）の確率 （Propensity score）を推定 し、擬似的なランダム化を 実現する	層化、マッチング （複数の手法有 り）、IPW*、共変量 としてモデルに組 み込む、等により 交絡要因を調整す る		交絡要因あたりのイベン ト数が 8 未満である場合 に特に有効。 未測定 of 交絡要因は調 整できない。
	Instrumental variable method （操作変数法）	曝露（薬剤の処方など）と 関連するが、交絡要因とも アウトカムとも関連しない 要因（instrumental variable）による解析方法	Two-stage least squares, limited-information maximum likelihood, generalized method of moments など		交絡要因を直接測定しな いで、操作変数によって 間接的な調整を行う方 法。

* IPW, inverse-probability weighting

参考文献

- 1) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*.
- 2) The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 3). EMA/95098/2010 . Available at http://www.encepp.eu/standards_and_guidances
- 3) Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiology Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM243537.pdf>
- 4) International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for good pharmacoepidemiology practices. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008;17:200-208. Available at http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm
- 5) 文部科学省・厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. (2014 年 12 月 22 日) Available at http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/12/_icsFiles/afieldfile/2014/12/22/1354186_1.pdf
- 6) PMDA (医薬品医療機器総合機構). 「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン」(2014 年 3 月 31 日) <http://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>
- 7) Liddell FDK, McDonald JC, Thomas DC. Methods of cohort analysis appraisal by application to asbestos mining. *J R Stata Soc (Series A)* 1977;140:469-91.
- 8) Etminan M. Pharmacoepidemiology II: The nested case-control study - a novel approach in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacotherapy* 2004;24:1150-1109.
- 9) Steenland K, Deddens JA. Increased precision using countermatching in nested case-control studies. *Epidemiology* 1997;8:238-242.
- 10) Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika* 1986;73:1-11.
- 11) Sharp SJ, Poulaliou M, Thompson SG, White IR, Wood AM. A review of published analyses of case-cohort studies and recommendations for future reporting. *PLoS ONE* 2014;9(6): e101176. doi:10.1371/journal.pone.0101176.
- 12) Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J*

- Epidemiol. 1991;133:144-53.
- 13) Etminan M, Samii A.
Pharmacoepidemiology I: a review of
pharmacoepidemiologic study designs.
Pharmacotherapy 2004; 24:964-969.
 - 14) Schneeweiss S, Sturme T, Maclure M.
Case-crossover and case-time-control
designs as alternatives in
pharmacoepidemiologic research.
Pharmacoepidemiol Drug Saf
1997;6:S51-59.
 - 15) Donnan PT, Wang J. The
case-crossover and case-time-control
designs in pharmacoepidemiology.
Pharmacoepidemiol Drug Saf
2001;10:259-262.
 - 16) Farrington CP. Relative incidence
estimation from case series for vaccine
safety evaluation. Biometrics
1995;51:228-35.
 - 17) Whitaker HJ, Farrington CP,
Spiessens B, Musonda P. Tutorial in
biostatistics: The self-controlled case
series method. Statist Med
2006;25:1768-1797.
 - 18) Maclure M, Fireman B, Nelson JC,
Hua W, Shoaibi A, Paredes A, Madigan
D. When should case-only designs be
used for safety monitoring of medical
products? Pharmacoepidemiol Drug
Saf. 2012;21:S50-61.
 - 19) Xu S1, Zhang L, Nelson JC, Zeng C,
Mullooly J, McClure D, Glanz J.
Identifying optimal risk windows for
self-controlled case series studies of
vaccine safety. Stat Med.
2011;30:742-52.
 - 20) Hallas J. Evidence of depression
provoked by cardiovascular
medication: a prescription sequence
symmetry analysis. Epidemiology
1996;7:478-484.
 - 21) Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J.
Adverse events with use of
antiepileptic drugs: a prescription and
event symmetry analysis.
Pharmacoepidemiol Drug Saf
2009;18:483-491.
 - 22) Wahab IA1, Pratt NL, Wiese MD,
Kalisch LM, Roughead EE. The
validity of sequence symmetry analysis
(SSA) for adverse drug reaction signal
detection. Pharmacoepidemiol Drug
Saf. 2013;22:496-502.
 - 23) Rosenbaum PR, Rubin DB. The central
role of the propensity score in
observational studies for causal effects.
Biometrika 1983;70:41-55.
 - 24) Biondi-Zoccai G, Romagnoli E,
Agostoni P, Capodanno D, Castagno D,
D'Ascenzo F, Sangiorgi G, Modena MG.
Are propensity scores really superior
to standard multivariable analysis?
Contemp Clin Trials. 2011
Sep;32(5):731-40.
 - 25) Cepeda MS1, Boston R, Farrar JT,
Strom BL. Comparison of logistic
regression versus propensity score
when the number of events is low and
there are multiple confounders. Am J
Epidemiol. 2003 ;158:280-7.
 - 26) Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB.
Identification of causal effects using
instrumental variables. JAm Stat

- Assoc. 1996;91:444-455.
- 27) Iwashyna TJ¹, Kennedy EH.
Instrumental variable analyses.
Exploiting natural randomness to
understand causal mechanisms. *Ann
Am Thorac Soc.* 2013 Jun;10(3):255-60.
doi:
10.1513/AnnalsATS.201303-054FR.
- 28) Davies NM¹, Smith GD, Windmeijer F,
Martin RM. Issues in the reporting
and conduct of instrumental variable
studies: a systematic review.
Epidemiology. 2013 May;24(3):363-9.
doi: 10.1097/EDE.0b013e31828abafb.
- 29) Stukel TA¹, Fisher ES, Wennberg DE,
Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ.
Analysis of observational studies in
the presence of treatment selection
bias: effects of invasive cardiac
management on AMI survival using
propensity score and instrumental
variable methods. *JAMA.* 2007 Jan
17;297(3):278-85.

MID-NET事業の倫理的課題に関わる研究

中島 直樹

九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター教授・センター長

研究要旨：MID-NET 事業における倫理的な課題を整理して教材とした。特にそれらは、

1. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）
2. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）
3. 利活用申出の承認審査等を行う仕組み
4. 医療情報データベース基盤整備事業の試行期間における利益相反管理の考え方に集約される。

研究方法：MID-NET 事業の協力医療機関の一つである九州大学病院医療情報部門の教員により、同事業における倫理的な課題を整理し、教材とした。

結果：倫理的な課題は、

平成25年4月から開催された医療情報データベース基盤整備事業推進検討会が、整備した、

1. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）
 2. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）
- および、医療情報データベースの利活用に関する有識者会議が整備した
3. 利活用申出の承認審査等を行う仕組み
 4. 医療情報データベース基盤整備事業の試行期間における利益相反管理の考え方に集約される。

まとめ：

MID-NET 事業における倫理的な課題を整理し、教材とした。機微性の高い医療情報を基にデータを抽出する同事業においては、利用者にとって倫理的課題は大きな命題であり、研修プログラムでも重視すべき事項である。

担当協力者

山下 貴範 九州大学病院

メディカル・インフォメーションセンター、

技術専門職員・大学院生（博士課程）

A. 研究目的

機微性の高い医療情報を基に抽出したデータを活用する MID-NET 事業における倫理的な課題を整理し、教材とすることを目的とする。本研究事業の中でも倫理的な課題の習得は重要な事項の一つである。

B. 研究方法

MID-NET 事業の協力医療機関の一つである九州大学病院医療情報部門の教員により、同事業における倫理的な課題を整理し、教材とした。

（倫理的配慮）

本研究自体が、MID-NET 事業の倫理的な課題を整理することを目的とし、本研究には倫理的な問題は発生し得ない。

C. 研究結果

同事業の経緯を追った検討の結果、倫理的な課題は、

平成 25 年 4 月から開催された医療情報データベース基盤整備事業推進検討会が、整備した、

1. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）

2. 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）

および、医療情報データベースの利活用に関する有識者会議が整備した

3. 利活用申出の承認審査等を行う仕組み

4. 医療情報データベース基盤整備事業の試行期間における利益相反管理の考え方に集約されることがわかった。

D. 考察

本研究では、MID-NET 事業の試行期間における倫理的な課題について整理し、大きく 4 つの規程や仕組みについて明示した。

本格的運用が開始される際には、これらが修正され、さらにデータの利活用が適正に行われることが推進されるであろう。

本研究成果は研修プログラムでも対象者全般にわたり重要な部分を占めると考えられた。

E. まとめ

MID-NET 事業における倫理的な課題を整理し、教材とした。機微性の高い医療情報を基にデータを抽出する同事業においては、利用者にとって倫理的課題は大きな命題であり、研修プログラムでも重視すべき事項である。

F. 結論

MID-NET 事業の試行期間における倫理的な課題について整理した。

G. 健康危険情報

なし。

H. 研究発表

なし。

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
なし。

次ページより倫理的課題についてのまとめを掲載した

倫理的課題の取扱い

今後 MID-NET 事業は、試行期間における 10 の協力医療機関（グループ）での試行利活用と平成 30 年度以降の第三者利用を含めた運用開始と段階的に進む予定であるが、まずは試行期間における利活用体制について、平成 25 年 4 月から開催された医療情報データベース基盤整備事業推進検討会が開催され、「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）」¹⁾と「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）」²⁾とが策定された。また、医療情報データベースに保存された医療情報の適切な利活用の推進を図るとともに適切な取扱いについて PMDA が意見を求めるために平成 24 年 12 月に設置された「医療情報データベースの利活用に関する有識者会議」が試行期間における利活用申出の承認審査等を行う仕組みが整備され（図 1）、「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱」³⁾が策定された。

試行期間における利活用申出者は、拠点医療機関（グループ）・PMDA・厚生労働省に限定されており、利活用に際しては、「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）」に従い運用される。

MID-NET®の医療情報の利活用の流れ
(利活用審査部分の抜粋)

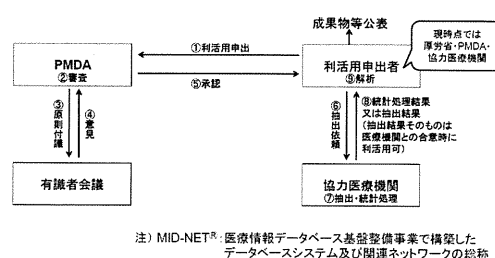


図 1 MID-NET 事業の試行期間における
医療情報の利活用の流れ

なお、本格運用後の利活用体制については、平成26年6月の医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会報告で、「試行期間における利活用の実績等も踏まえて、機微性の高い医療情報の取扱いに十分留意し、本格運用後における利用申出者・利用目的の範囲、条件等を含めた利活用のルールを検討・整備する必要がある。」と、結論付けている。

医療情報データベース基盤整備事業における
医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い

・「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）」では、以下のように記載された（全文掲載）¹⁾。

第1 本取扱いの目的

医療情報データベース基盤整備事業（以下「本事業」という。）は、医薬品等のリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策の向上を目的として、この目的を果たすために必要な医療情報を利活用するための基盤を整備するものである。医療情報は、氏名、生年月日等

の特定の個人（提供された情報が由来する個人及び当該個人の治療等に関与した医療関係者等を含む。以下本取扱いにおいて同じ。）を識別することができる情報を削除しても、その特性上特定の個人が識別される可能性を完全には排除できないことが懸念されることから、個人の尊厳と人権を守るため、本事業の実施にあたり、医療情報の取扱いを整理する。なお、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）は、将来的に、試行期間における実績を勘案した上で、本取扱いを見直すこととする。

本取扱いにおいて使用する用語の定義は、「医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）」第2に準ずるものとする。

第2 本事業における医療情報の取扱い

協力医療機関及び連携医療機関は、各医療機関内で以下のとおり医療情報を取り扱う。

（1） 協力医療機関又は連携医療機関は、各医療機関内に既に存在する電子的な医療情報を、本事業で各医療機関内に構築された標準化したストレージに保存する。

（2） 協力医療機関又は連携医療機関は、（1）の標準化したストレージに保存した情報を、本事業で各医療機関内に構築された医療情報データベースに、PMDAの本事業に係るウェブサイトに掲載されている「医療情報データベース（統合データソース）に保存されるデータ項目」の範囲の情報を保存する。当該情報には郵便番号は含まれるが、患者の氏名、住所及び患者番号は含まれない。

（3） 協力医療機関又は連携医療機関は、利活用申出者又は利活用者の依頼に基づき、

（2）の医療情報データベースから、利活用の対象となる医療情報を抽出する。抽出後に、利活用申出者又は利活用者に提供される情報には、患者の年齢及び性別に関する情報は含まれるが、氏名、住所、郵便番号、生年月日、患者番号並びに患者の治療等に関与した医療関係者の氏名及び番号は含まれない。また、医療情報データベースから抽出され、複数施設統合データ処理センターに格納される医療情報に含まれる全ての日付情報は、その前後関係及びその間隔を維持した状態で、抽出条件ごと及び患者ごとに乱数処理で前後された日付情報に置換されている。さらに、抽出の対象となった患者に新たに付された符号との対応表は作成しない。

（4） 協力医療機関又は連携医療機関は、（3）で抽出された情報を、利活用申出者又は利活用者の依頼に基づき目視により確認できるようにする。

（5） 協力医療機関又は連携医療機関は、（3）で抽出された情報を、利活用申出者又は利活用者の依頼に基づき、必要に応じて統計処理をした上で利活用申出者又は利活用者が利活用できるようにする。

第3 協力医療機関及び連携医療機関における倫理上の取扱い

（1） 協力医療機関及び連携医療機関は、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成16年12月24日 厚生労働省）に基づき、

次のように、医療情報の利用目的を公表（院内掲示・ホームページへの掲載等）する。

医薬品等の安全対策等に資するため、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が実施する医療情報データベース基盤整備事業に、医療情報を匿名化して提供すること。また、厚生労働省又は PMDA が、提供した情報の利活用により得られた成果物等を医薬品等の安全対策の向上のため公表する必要があると考える場合は、医療情報データベースの利活用に関する有識者会議の意見を聴取した上で公表することを認めることがある。

（２） 協力医療機関及び連携医療機関は、本事業に参加するにあたって、各医療機関における倫理審査委員会の承認を得る必要はない。

（３） 協力医療機関又は連携医療機関が、各医療機関に構築された標準化したストレージ及び医療情報データベースに、他の医療機関が保有する医療情報を保存し、利活用申出者又は利活用者の依頼に基づき、統合データソースに保存された医療情報を抽出し、連結不可能匿名化した情報を提供する場合の倫理上の取扱いについては、試行期間において検討する。

（４） 協力医療機関及び連携医療機関は、医療情報データベースに保存された医療情報を協力医療機関及び連携医療機関間で相互に提供しようとする場合は、協力医療機関及び連携医療機関間で相互に医療情報を提供することがある旨を掲示等により公表する。

第４ 利活用申出者及び利活用者における倫

理上の取扱い

（１） 利活用申出者は、利活用に先立ち、PMDA に対し、利活用の目的及び利活用の対象となる情報の範囲を明示して医療情報の利活用の申出を行う。当該申出を受け、PMDA は当該範囲が利活用の目的に照らして最小限であるか審査し、利活用申出者に対して利活用の承認を行う。

（２） 第２（４）又は（５）により利活用申出者又は利活用者に提供された情報には、患者の年齢及び性別に関する情報は含まれるが、氏名、住所、郵便番号、生年月日、患者番号並びに患者の治療等に関与した医療関係者の氏名及び番号は含まれず、利活用をする上で必要最小限の医療情報以外の情報は含まれない。また、医療情報データベースから抽出され、複数施設統合データ処理センターに格納される医療情報に含まれる全ての日付情報は、その前後関係及びその間隔を維持した状態で、抽出条件ごと及び患者ごとに乱数処理で前後された日付情報に置換されている。さらに、協力医療機関又は連携医療機関内の医療情報（患者の氏名、住所、郵便番号、生年月日及び患者番号を含む。）と、利活用申出者及び利活用者が利活用する医療情報の対応表は作成しない。これは、一般に、特定の個人を識別することができないものであるので、「疫学研究に関する倫理指針」における連結不可能匿名化された情報にあたり、その利活用は同指針の対象ではないと考えられる。したがって、本人からインフォームド・コンセントを受けること及び倫理審査委員会の承認を得て利活用申出者又は利活用者の所属機関の長の

許可を受ける必要はない。ただし、利活用申出者及び利活用者は、医療情報の特性に鑑み、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第4. 2版」（平成25年10月、厚生労働省）を遵守する等、医療情報を安全に取り扱うために必要かつ適切な措置を講じることとする。また、利活用申出者及び利活用者は、個人を特定する試みをしてはならない。なお、利活用申出者及び利活用者は、医療情報の利活用により個人の権利利益を害するおそれがあることを知ったときは、遅滞なく PMDA に通報すること。

（3）利活用申出者及び利活用者は、医療情報の利活用により得られた成果物を、他の情報と照合すること等により個人が特定されるおそれがある状態で公表してはならない。ただし、このような場合であっても、その成果物等を厚生労働省又は PMDA が医薬品等の安全対策の向上のために公表する必要があると考える場合は、医療情報データベースの利活用に関する有識者会議の意見を聴取した上で公表する場合がある。

第5 その他

本事業の円滑な実施にあたって、医療情報及び疫学研究の特性を考慮した付加的な指針については、必要に応じ、今後、医療情報データベース基盤整備事業協力医療機関ワーキンググループで検討を進めていくこととする。

第6 本取扱いの施行時期

本指針は、平成25年11月8日より施行する。

参考文献：

- 1) 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の取扱いに関する倫理上の取扱い（試行期間用）PMDA:
<http://www.pmda.go.jp/files/000148147.pdf#page=2&r=s&r=s>
- 2) 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱（試行期間用）PMDA:
<http://www.pmda.go.jp/files/000147909.pdf#page=2&r=s&r=s>
- 3) 医療情報データベース基盤整備事業における医療情報の利活用要綱 PMDA:
<http://www.pmda.go.jp/files/000147909.pdf>

