

201520048A

厚生労働科学研究研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業

電子カルテ情報を用いた証拠性のある臨床研究手法に関する研究

(H27-医療-指定-016)

平成27年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 木村通男（浜松医科大学）

平成28年（2016年）3月

目次

I. 総括研究報告	
研究代表者 木村 通男	1
電子カルテ情報を用いた証拠性のある臨床研究手法に関する研究	
II. 分担研究報告	
研究分担者 中島 直樹	9
臨床系データヴァリデーション品質管理手順検討	
研究分担者 澤 智博	17
研究用計測機器ユーザー認証等証拠性保全検討	
研究分担者 作佐部 太也	21
測定、画像データ証拠性・安全運用環境検討	
研究分担者 渡辺 浩	25
研究用計測機器ユーザー認証等証拠性保全検討	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	
【論文発表】	
1. 澤 智博	29
周術期医療におけるビッグデータ活用とデータサイエンス, 麻酔, 64 増刊, S104-S112, 2015.	
2. 澤 智博	41
コンピュータはどこまで”医師”に近づいたか?, The Next Technology, 日経BP社, 146-151, 2015. ISBN978-4-8222-7975-2.	
3. 澤 智博	45
HIS-既存システムの考察と今後あるべき姿を考える, 月刊新医療, 42(11)67-70, 2015.	

4. 澤智博51
 人工知能時代を前に医師が考えるべきことは？大阪府保険医雑誌, 2016(2)20-25, 2016.

【学会発表】

1. Reinhold Haux, Antoine Geissbuhler, Michio Kimura, et.al,59
 Are We Doing the Right Research in Biomedical and Health Informatics and Are We Doing it Right?,
 Panel Session, MEDINFO15, Sao Paulo, Brazil, August 20, 2015.
2. Kimura M.63
 The Use of EHRs Support research in Japan, 2015 CDISC International Interchange,
 Chicago, USA, November 11, 2015
3. 木村通男67
 医療情報電子化を基盤とした Retrospective Study から Prospective Study へのトランスレーション,
 第36回日本臨床薬理学会学術総会 日本医療情報学会共催シンポジウム, 12月11日, 2015.
 東京都
4. 澤智博77
 周術期の臨床効果データベースと偶発症例調査事業, 第35回医療情報学連合大会, 医療情報学,
 第35回医療情報学連合大会論文集, 35-Suppl., 88-89, 11月3日, 2015. 宜野湾市
5. 澤智博81
 周術期医療におけるビッグデータ活用とデータサイエンス, 日本麻酔科学会 第62回学術集会,
 5月29日, 2015. 神戸市
6. 渡辺浩83
 モジュール単位開発のメリットを活かした研究者支援基盤システム構築の報告,
 第35回医療情報学連合大会, 医療情報学, 第35回医療情報学連合大会論文集, 35-Suppl.,
 418-419, 11月2日, 2015. 宜野湾市

I. 總括研究報告

電子カルテ情報を用いた証拠性のある臨床研究手法に関する研究
(H27-医療-指定-016)

研究代表者 木村通男
浜松医科大学医学部附属病院医療情報部 教授

研究要旨：目的：医学研究における各種データを情報システムや電子カルテの技術・運用をあてはめることにより、誰により、いつ、どこで作成され、改定されたものかを明確にすることを自ら証せるものとするのが本研究の目的である。**方法：**本年度は、a. 測定データ、画像データの証拠性向上 b. 研究ノートの電子化 c. 臨床系データのヴァリデーション d. 研究用計測機器のユーザ認証など、証拠性保全 について検討を行った。**結果：**a. 測定データの証拠性向上：現場では、シーケンサーと解析ソフトが利用されているが、シーケンサーデータそのもののデータ形式を調べ上げ、代表的なものは、BAM（マップ形式のバイナリファイル）、FASTA（シーケンスデータを記載したテキストファイル）であり、これらそのものに署名を施すなどの証拠性向上の手段を講じることは容易いことが判明した。 b. 研究ノートの電子化：臨床データに自動的に連結可能匿名化を施す研究環境の実装について、その有用性を明らかにした。また、手書きのことが多い研究ノートに簡単な電子カルテシステムを利用するための要件を調べ、複数診療科を設定でき、その属性により患者データの参照権限を設定できること、Web 型のブラウザを利用したものであること、が重要だと判明し、市場を調査した結果、数社は、そのようなシステムを上梓していることがわかった。 c. 臨床系データのヴァリデーション：臨床研究で使われる項目の整理結果、患者プロフィール情報、診療録情報、サマリー情報、連携情報、オーダ情報、医事会計情報、2 次利用目的登録情報に大別された。前者は、厚生労働省のガイドライン準拠で証拠性は保全されているが、後者は、その対象ではないため、証拠性は別途立てる必要がある。 d. 研究用計測機器のユーザ認証など、証拠性保全：次世代シーケンサーを運用している研究現場においてワークフローについての聞き取り調査結果、ワークフローの概要は判明したが、手作業が多く、体系化したものではなく情報システムによる運用支援が必要なことが明らかになった。**結論：**今年度の研究ノート、計測器データ、臨床研究データを対象とした現状調査で、これらの証拠性向上の方向性は見えた。来年度は、現状で実現が妥当の思われる範囲は、どれほどか、及び、今後の方向性について明確にしていく。具体的には、* Web 型電子カルテの研究ノートへの試用、* シーケンサーデータ、画像データへの署名の試行による現実性の検証、* 外部サービスの利用の検討、* セキュアな環境の検討、である。

A.研究目的

昨今、内外で、医学研究に対しての社会からの信頼が損ねられ事例が生じている。その多くは紙運用の時代のものであるが、今の研究用計測機器においても使用者が認証され、そのログが残されている施設は少なく、高価な機器でもそういう機能のないものを散見する。

しかしながら、科学研究以外の分野では、内外で、商取引、登記、資料保全などで、電子的な手法を用いる際の規範が定められている[1, 2, 3]。臨床応用に向けて、前のめりになりがちな医学研究では、この点が、ともすれば蔑ろにされてきた感があり現在の状況を惹起したと考えられる。このため、医学研究に携わる者が、その研究の道筋を証拠性をもって自ら証するための技術的ソリューション、運用的規範が、まさに今求められている。

本研究の目的は、医学研究における各種データを情報システム、電子カルテの技術・運用をあてはめることにより、誰により、いつ、どこで作成され、改定されたものかを明確にすることを自ら証せるものとする事である。

関係する研究機器、記録系、外部サービスなどを試作を超え、実際に作成することが目的ではなく、研究指針、研究評価要件などのための技術的・運用的基準を定めることを目的とする。

[1]民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成16年法律第149号)

[2]商業登記法(昭和38年法律第125号)第17条第4項に規定する電磁的記録への

記録の方式等

[3] CFR - Code of Federal Regulations Title 21

B.研究方法

本研究の対象要素は、以下のとおりである:

- a. 測定データ、画像データの証拠性向上
- b. 研究ノートの電子化
- c. 臨床系データのヴァリデーション
- d. 研究用計測機器のユーザ認証など、証拠性保全
- e. ユーザ認証、外部保存などの外部サービスの利用
- f. 安全に運用するためのセキュアな環境

この内、本年度は、以下の4項目についての検討を行った。

a. 測定データ、画像データの証拠性向上
データ履歴の管理、改ざんの検出などの技術適用を検討する。

b. 研究ノートの電子化

電子カルテの実装、普及で涵養されてきた技術、運用を経済面、利用面、共に、いかに負担少なく実現できるかについての検討を医療情報システム各社の協力の下で実施する。

c. 臨床系データのヴァリデーション

病院情報システムから利用する検索システムへ出力されるデータが間違いのないものであることのヴァリデーションの必要性は、大病院のみにとどまるものではない。これを他の中小施設でどのように実施するかについての検討をおこなう。

d. 研究用計測機器のユーザ認証など、 証拠性保全

小規模ラボにも負担が少ない範囲で、どのような機能、運用、外部サービスが望まれるかについて明らかにする。

倫理的配慮

平成 27 年度の研究においては、特に個人情報を取扱うなどの倫理的な課題は発生しなかった。

C. 研究結果

a. 測定データ、画像データの証拠性向上

研究分担者、澤の担当であり、詳細は、その報告書に記載されている。シーケンサーと解析ソフトが利用されているが、シーケンサーデータそのもののデータ形式を調べ上げた。代表的なものは、BAM（マップ形式のバイナリファイル）、FASTA（シーケンスデータを記載したテキストファイル）である。したがって、これらそのものに署名を施すなどの証拠性向上の手段を講じることはたやすい。しかし、そもそも個々の測定結果が、間違いなく研究している試料であることは、解析ソフトウェアに正しく元データをインポートさせたかどうかにより、これは人手による。とすると、まさに臨床検体検査において、それが正しい患者のものかどうかを、最初は人手、ついで採血管のバーコード管理、いまや採血時からのシステム管理により確認しているが、このように発達した臨床検査管理システムと同じプロセスを辿ることが望ましい方向性である。

b. 研究ノート電子化

研究分担者、渡辺は、臨床データに自動

的に連結可能匿名化を施す研究環境の実装について、その有用性を明らかにした。詳細はその報告書に記載されている。

また、筆者は、現時点では手書きのことが多い研究ノートに簡単な電子カルテシステムを利用できないかと考え、電子カルテの実装、普及で涵養されてきた技術、運用を経済面、利用面、共に、いかに負担少なく実現できるかについての検討を医療情報システム各社の協力の下で実施した。現在、運用されている電子カルテシステムは、厚生労働省医療情報システム安全ガイドライン v4.2 に準拠しており、ユーザ認証をおこない、改訂ログ、アクセスログも保持されている。また、スキャンにより手書きされた書類も取り込むことができる。このことは、大病院用システムだけでなく、小病院・診療所用システムでも実現している。

患者カルテを個別の研究課題、研究者を記載医師、研究グループを診療科、と読み替えると、求められるシステム要件は；

**複数診療科を設定でき、その属性により患者データの参照権限を設定できること。（他研究グループが、課題データ（研究ノートデータ）を見ることができないように）

**病院の業務システムのように使用する端末を配布できないので、Web 型のブラウザを利用したものであること。（研究者はそのブラウザが（プラグイン含めて）利用できるものであれば、どのような PC でも利用できる）

である。会計機能、オーダ機能は必要ない。したがって、各種項目（医事項目、検査項目など）のマスター管理は必要ない。これ

らは、電子カルテ運用で一番手間のかかる部分である。もっとも、オーダー機能は、「測定機器利用予約」として便利に利用することも可能であろう。

この観点から、各社の電子カルテの機能を調査した結果が、表1である。少なくとも、複数の製品が、今回の要件を満たしていることが判明した。

表1: Web型アプリケーションの電子カルテ調査

表 Web型アプリケーションの電子カルテ調査

NEC(Megaoak)、富士通(EGMAIN-GX)、IBM(CIS)、SSI(カルテ)、CSI(MIRAI's)はクライアントサーバ型。

上記以外の比較的中小病院向けや診療所向けの電子カルテについて確認した。
黄色のベンダ製品が、Web型の電子カルテとホームページ等に示されている。
「▲」は、Web型との明記がないもの。クラゲバ型の仮想化によるサービスの可能性がある。

ベンダー名	製品名	Web型	備考
HBA	Mei-Reps II	—	Mei-Reps IIIへ移行
	Mei-Reps III	▲	
NEC	e-kanja記録/MegaOakHR	×	
	MegaOakSR for SaaS	▲	SaaS型、一般病床20~100床未満向け
SBS情報システム	DoctorX PrimeKarte	×	
アイシーエス	iMedic/K	▲	データ送信XML形式、HTTP通信
コア・クリエイティブシステム	WATATUMI	×	
シーメンス亀田	Soarian Kai	—	製品名を「Kai V3」へ変更
ソフトマックス	電子カルテ V2	—	V3へ移行
	電子カルテ V3	○	
テクノプロジェクト	CIMA LinkCare	▲	療養型電子カルテ
ナイス	Medical Leader-Record	▲	精神科病院向け電子カルテ ML-R『Nozomi』
	電子カルテシステム	▲	精神科病院向け電子カルテ ML-R『Nozomi』
パナソニックヘルスケア	Live	○	ライブワークス製、精神科病院向け
ファルコバイオシステムズ	HAYATE	×	
マックスシステム	HyMarks	▲	
ワイズマン	電子カルテシステム-ER	▲	中規模病院、有床クリニック向け
亀田医療情報	KaiV3	×	
	MedicalVision電子カルテECRU	—	アピウスエクリュに同じ
	電子カルテ/アピウスエクリュ	○	
	電子カルテ/アピウスブシュケ	○	精神科病院向け
大新技研	Aolani	○	亀田グループにて2015年度稼働予定
	DS KARTE	▲	
東芝ソリューション販売	ACTIS	▲	「HAPPY ACTIS」、大・中規模病院向け
	HAPPY CLIOS-ER	▲	中・小規模病院向け
	Alpha	○	ベータソフト製、精神科病院向け
東芝メディカルシステムズ	HAPPY ACCEL-ER	—	HPページに製品記載なし
	HAPPY ACTIS	▲	大・中規模病院向け
	HAPPY ACTIS-ERD	▲	歯科電子カルテシステム
	HAPPY CLIOS-ER	▲	中・小規模病院向け
東芝情報システム	i-MDEIC	×	レゾナ製
日本ユニシス	UniCare	▲	
日本事務器	Live	○	ライブワークス製、精神科病院向け
	Live	—	同上
日立メディコ	Open-Karte	○	中規模病院向け
	Open-Karte AD	○	地域に密着した有床診療所・小規模病院向け
	Hi-SEED W3	▲	診療所向け
富士通	MOMACE	×	精神科病院向け
	HOPE LifeMark-HX	○	300床以上
両備システムズ	OCS-Cube	○	インハウス型(C/S)、Web型カルテ「RSカルテWEB」有
	OCS-CUBE	—	OCS-Cubeに同じ
	OCS-CUBE CL	▲	ASP/SaaS型
アイネット・システムズ	AI-HOSPITAL	×	病院向け
	AI-CLINIC Revo	▲	クリニック向け
メディカルアイ	医歩ippo	▲	クラウド型、クリニック向け
グローバルソフトウェア	イージーカルテWeb2.0	▲	診療所向け
セコム医療システム	セコム・レピキタス電子カルテ	○	中小規模病院、診療所
	セコムOWEL	○	無床診療所向け
NTTデータ	MINs-PRO 地域連携電子カルテ	○	地域医療向け
アイティエーコーディネート	MEDICAL DOC	○	診療所、病院(無床~500床)
NECソリューションイノベータ	MegaOak-SyntheScop	○	地域医療向け
メディアラボ	Web Heart	○	
USK	ウェブカルテ	○	
情報技術開発	OpenNetKarte	○	ASPサービスも有
オーキッド	WEBカルテシステム	○	

c. 臨床系データのヴァリデーシオン

研究分担者、中島の担当であり、詳細は、その報告書に記載されている。

臨床研究で使われる項目を整理したところ、患者プロフィール情報、診療録情報：

サマリー情報、連携情報、オーダ情報、医事会計情報、2次利用目的登録情報に大別された。これらを調査したところ、人的な操作が入る可能性があるのは、1)HISあるいは、SS-MIX2標準化ストレージを含めて、全ての医療情報システムから出力された後の2次利用用のデータ加工時、2)HISへの入力を行わないデータを部門システムから直接EDC、あるいは、中間データストレージ(SS-MIX2拡張ストレージ、DWH含む)からEDCする際に、部門システム側に真正性が担保されていない場合に部門システム側、あるいは、DWH上で操作(SS-MIX2拡張ストレージ上での操作は困難)、3)HISへの入力を行わないデータを手入力で臨床研究データベースへ入力する場合、であった。

また、利用者認証や、真正性の確保は、HISの仕組みを使うことによってほぼ解決できることがわかった。その一方で、外部出力の仕組みの実装には、ベンダーの経験不足などにより、齟齬が生じやすく、ヴァリデーシオンが必要であることが明らかになった。

d. 研究用計測機器のユーザ認証など、 証拠性保全

研究分担者、作佐部の担当であり、詳細は、その報告書に記載されている。

次世代シーケンサーを運用している研

究現場においてワークフローについて聞き取り調査を行った結果、ワークフローの概要は判明したが、手作業が多く、体系化したものではなく、情報システムによる運用支援が必要なことが明らかになった。

D. 考察

研究ノート、計測器データ、臨床研究ケースカードデータ、それぞれについては、証拠性を増すことが可能であることが判明した。研究ノートは、電子カルテ記述システムの利用により、計測器データはバイナリあるいはテキストデータであることから、そして臨床研究データはヴァリデーシオンによってである。したがって、事後の故意の改ざんについては、これらが有効である。そしてこのような方法が普及し、そのことが周知されれば、改ざんの抑止力になるであろうし、本邦の臨床研究の信頼性を取り戻す一助となるであろう。

一方、研究ワークフローには、多くの人手による部分が残っており、その部分で取り違いなどの可能性があることを、研究分担者は、皆、指摘している。これは、まさに、病院における臨床検体検査において、それが正しい患者のものかどうかを最初は、人手、ついで採血管のバーコード管理、いまや採血時からのシステム管理へとたどった臨床検査管理システムと同じプロセスを辿ることが期待される点である。もちろん先端的研究は、既存のシステム化に乗らないこともあるであろうが、それは、先端的臨床検査が特例として人手で行われる一方、ルーチン化した検査はどんどんシステム化されて管理されるようになっていく臨床現場からみれば、決してシステ

ム化を拒む理由にはならない。

今年度の研究ノート、計測器データ、臨床研究データを対象とした現状調査で、これらの証拠性向上の方向性は見えたが、来年度は、現状で実現が妥当の思われる範囲はどれほどか、とともに、今後の方向性について、明確にしていく。

具体的には；

- * Web 型電子カルテの研究ノートへの試用
- * シーケンサーデータ、画像データへの署名の試行による現実性の検証
- * 外部サービスの利用の検討
- * セキュアな環境の検討

である。

E. 結論

a. 測定データ、画像データの証拠性向上

現場では、シーケンサーと解析ソフトが利用されているが、シーケンサーデータそのもののデータ形式を調べ上げ、代表的なものは、BAM（マップ形式のバイナリファイル）、FASTA（シーケンスデータを記載したテキストファイル）であり、したがって、これらそのものに署名を施すなどの証拠性向上の手段を講じることはたやすことが判明した。

b. 研究ノートの電子化

臨床データに自動的に連結可能匿名化を施す研究環境の実装について、その有用性を明らかにした。また、いまは手書きのことが多い研究ノートに、簡単な電子カルテシステムを利用するための要件を調べ、・複数診療科を設定でき、その属性により患者データの参照権限を設定できること、・病院の業務システムのように、使

用する端末を配布できないので、Web 型のブラウザを利用したものであること、が重要であることがわかり、市場を調査し、少なくとも数社はそのようなシステムを上梓していることがわかった。

c. 臨床系データのヴァリデーション

臨床研究で使われる項目を整理したところ、患者プロフィール情報、診療録情報、サマリー情報、連携情報、オーダ情報、医事会計情報、2次利用目的登録情報に大別された。前者は厚労省のガイドライン準拠で証拠性は保全されているが、後者はその対象ではないため、証拠性は別途立てる必要がある。

d. 研究用計測機器のユーザ認証など、証拠性保全

次世代シーケンサーを運用している研究現場においてワークフローについて聞き取り調査を行った結果、ワークフローの概要は判明したが、手作業が多く、体系化したものではなく、情報システムによる運用支援が必要なことが明らかになった。

今年度の、研究ノート、計測器データ、臨床研究データを対象とした現状調査で、これらの証拠性向上の方向性は見えたが、来年度は、現状で実現が妥当の思われる範囲はどれほどか、とともに、今後の方向性について、明確にしていく。

具体的には；

- * Web 型電子カルテの研究ノートへの試用
- * シーケンサーデータ、画像データへの署名の試行による現実性の検証
- * 外部サービスの利用の検討

***セキュアな環境の検討**

である。

F. 健康危険情報

平成 27 年度の本研究においては、生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる新たな問題、情報は取り扱わなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Reinhold Haux, Antoine Geissbuhler, Michio Kimura, Casimir Kulikowski, Anne Moen, Lincoln A Mora Jr, Hyeoun-Ae Park: Are We Doing the Right Research in Biomedical and Health Informatics and Are We Doing it Right?, Panel Session, MEDINF015, Sao Paulo, Brazil, August 20, 2015.

Kimura M.: The Use of EHRs Support research in Japan, 2015 CDISC International Interchange, Chicago, USA, November 11, 2015

木村通男: 医療情報電子化を基盤とした Retrospective Study から Prospective Study へのトランスレーション, 第 36 回 日本臨床薬理学会学術総会 日本医療情報学会共催シンポジウム, 12 月 11 日, 2015. 東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

- | | |
|----------|----|
| 1.特許取得 | なし |
| 2.実用新案登録 | なし |
| 3.その他 | なし |

Ⅱ.研究分担報告

電子カルテ情報を用いた証拠性のある臨床研究手法に関する研究

(H27-医療-指定-016)

－臨床系データバリデーション品質管理手順検討－

臨床データのバリデーションに関する検討

研究分担者 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

研究要旨: **目的:** 「クリニカルバリデーション」ではなく「システムバリデーション」を対象として、病院情報システム (HIS) から 2 次利用として派生する臨床研究データの品質管理、データを受け渡す際の人為的な操作の入る可能性やタイミング、それらに対するバリデーション (人為的な操作の防止) を調査すること。**方法:** 臨床研究登録サイトの実登録例から、臨床研究で使われる項目の調査を行った。次に HIS を臨床研究データソースとして用いた場合の適合性と特異性を調査した。さらに、バリデーションの仕組み・タイミングと臨床介入研究や臨床観察研究としての正当性の保証を検討した。

結果: 臨床研究で使われる項目を整理したところ、患者プロフィール情報、診療録情報: サマリー情報、連携情報、オーダ情報、医事会計情報、2 次利用目的登録情報に大別された。これらを示唆したところ、人的な操作が入る可能性があるのは、1) HIS あるいは SS-MIX2 標準化ストレージを含めて、全ての医療情報システムから出力された後の 2 次利用用のデータ加工時。2) HIS への入力を行わないデータを部門システムから直接 EDC、あるいは中間データストレージ (SS-MIX2 拡張ストレージ、DWH 含む) から EDC する際に、部門システム側に真正性が担保されていない場合に、部門システム側あるいは DWH 上で操作 (SS-MIX2 拡張ストレージ上での操作は困難)。3) HIS への入力を行わないデータを手入力で臨床研究データベースへ入力する場合、であった。また、利用者認証や、真正性の確保は、HIS の仕組みを使うことによってほぼ解決できることがわかった。その一方で、外部出力の仕組みの実装には、ベンダーの経験不足などにより、齟齬が生じやすく、バリデーションが必要である。**結論:** HIS に入力されているデータの発生源などを把握することにより、データの品質は HIS の仕組みで大部分が確保される。

研究協力者

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	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	助教	安德恭彰
九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター	助教	若田好史
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	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	教室系技術職員	原田慶一

A.研究目的

近年、STAP 細胞問題をはじめとして、ディオバン医師主導臨床研究問題、J-ADNI (アルツハイマー研究プロジェクト) 問題などのスキャンダルが立て続けに発生し、医学の基礎研究から臨床研究までの科学的信頼性が問題視されている。特に、研究の過程での「捏造」に関しては、研究ガイドラインが存在するものの、現実的には従来科学者の良心に委ねられる以外は、「実験ノート」という基本的には紙の記述物が存在するのみで、記載内容の真正性の保証や改竄の証拠性を担保するには不十分である。

そこで本研究では、医学研究者自身が実施する研究の正当性を証明するため、情報システムに求める要件(各機器でどういった形でデータを持っておくべきか等)を明らかにするものである。

ただし、本研究のフォーカスとしては、研究倫理や教育に大きく依存する臨床手法や研究手法に関する内容は対象外とする。

本研究班における分担研究者としての中島の役割は、臨床研究データ(特に処方・検査など)の品質管理、データを受け渡す際のプロトコル、およびそれらに対するバリデーション(人為的な操作の防止)とした。

また、本分担研究では、「クリニカルバリデーション」ではなく「システムバリデーション」を対象とした。

B.研究方法

1. 臨床研究で使われる項目の調査

・ある臨床介入試験で使用された項目につ

いてリストアップする。

複数の臨床研究登録サイト¹⁻²⁾において、登録中の医師主導臨床研究で、かつ病院の症例を用いて実施されているものを複数ピックアップし、最興されている項目について精査した。

2. 病院情報システム(HIS)を臨床研究データソースとして用いた場合の適合性と特異性の調査

1で抽出された項目がどのようにHISに格納されているか、について、以下を一般的なHIS(医事会計情報を含む)を想定した上で、九州大学病院のHISである富士通社製HOPE EGMAIN-GX、HOPE X-Wにて精査した(図1)。



図1

九州大学病院情報システム全体構成図。部門システムは橙色で示す。

- ・一次利用(診療目的)と二次利用(研究のみの目的)の項目はどうか?特に、電子カルテ情報と一致する必要がある点、一致しなくても良い点、一致するべきでない点
- ・同意の存在(被験者=患者、主治医情報、施設情報、契約の存在など)
- ・同意撤回、エンドポイント、除外規定、

研究そのものの中止などについてはどうか？

・データ回収リクエストはどうするか？それらがどのように出力されるか？

ーデータ種、単位

ーデータ期間（臨床研究期間）

ーデータ回収頻度（リアルタイム/一括/分割）

・認証はどのタイミングで行われるか？

ータイムスタンプ（電子カルテ上で？）

ー研究者の認証はどうするか？

・部門システム⇒HIS⇒外部出力および医事会計システム出力がどのように行われるか？

・どのタイミングで人為的な操作が加えられる可能性があるか？

・適正なデータ削除、修正、再回収

・匿名化のしくみはどうか？

3. バリデーションの仕組み・タイミングと臨床介入研究や臨床観察研究としての正当性の保証

1、2を前提としたうえで、以下について検討した。

・21CFR Part11 や ICH GCP への対応は可能か？

倫理的配慮

平成 27 年度の分担研究においては、特に個人情報を取扱うなどの倫理的な課題は発生しなかった。

C. 研究結果

1. 臨床研究で使われる項目の調査

HIS は、診療録等の電子媒体による保存条件としての、真正性、見読性、保存性を

満たしている。つまり、真正性の担保により、HIS 上で一旦確定すると改竄をすることが困難といえよう。

HIS 上で発生する情報については、以下が挙げられた。

患者プロフィール情報：

・ID、氏名、居住地（以上は、通常はマスク）、生年月日、性別、感染症情報、常備薬情報、薬剤・食物アレルギー情報、身長・体重、血液型情報、治験歴情報、生活習慣情報（飲酒、喫煙、睡眠、排せつ）、家族情報、出生時情報、ワクチン情報、妊娠・出産情報

診療録情報：

・主訴、初診時記録、初診時現症
・日々の記録（SOAP）
・プロブレムリスト

サマリー情報

・入院サマリー
・手術サマリー
・外来サマリー

連携情報

・診療情報提供書
・その他、照会、返書、など
・他医療施設からの紹介状など

オーダ情報：各部門システムや各職種に対する医師などの指示情報

・担当情報（医師、看護師など）
・保険傷病名
・初診、入院、転棟・転科、退院・転院、給食、外出、外来受診情報など

- ・処置情報
- ・インフォームドコンセント情報

医事会計情報：

- ・加算情報、DPC 情報、EF ファイル
- ・がん登録
- ・National Clinical Database (NCD) 登録
- ・学会主導の疾患コホート研究（日本循環器学会、日本糖尿病学会など）
- ・その他、テンプレートを用いて入力する情報

次に、部門システムについて述べる。部門システムは、**図1**に示すように、HIS と異なり部門別に真正性の担保の可否に差がある。真正性がない部門システムでは、部門システム側で人為的な操作、いわゆる改竄の可能性が生じる。そのようなデータが HIS へ連携により移行した場合にはいくら HIS 上で真正性が担保されたとしても、元のデータの信頼性が失われていることに注意が必要である。なお、**図1**では SS-MIX2 ストレージは信頼性が高い、としているが、これは、薬剤部門システム、検体検査部門システムの真正性が担保されていることが条件である。

以下に、部門システムで発生し HIS へ連携する情報について記載した。

- ・検体検査情報
- ・生理検査情報
- ・放射線及び画像情報
- ・薬剤情報（内服・注射・外用）
- ・治験薬情報
- ・輸血情報
- ・手術情報

2. 病院情報システム(HIS)を臨床研究データソースとして用いた場合の適合性と特異性の調査

二次利用（研究のみの目的）の項目には、

- ・がん登録
 - ・NCD 登録
 - ・学会主導の疾患コホート研究（日本循環器学会、日本糖尿病学会など）があり、当初から一次利用と二次利用の両方に用いる情報としては、
 - ・DPC 情報、EF ファイル
 - ・治験薬情報
 - ・テンプレート入力する情報の一部
- などが挙げられた。

これらのうち、「電子カルテ情報と一致する必要がある点、一致しなくても良い点、一致するべきでない点」であるが、二次利用目的のみの3項目（がん登録、NCD 登録、疾患コホート研究）はその入力内容が必ずしも電子カルテ側にある必要はないが、もし電子カルテ側にある（真正性が担保されている）情報であれば、やはり一致する必要がある。なお、一致するべきでない点、は想定できない。

同意については、インフォームドコンセント情報に含まれる。これは例えば opt in の臨床研究の同意に関しても同様である。同意の存在（被験者＝患者、主治医情報、施設情報、契約の存在など）、同意撤回、エンドポイント、除外規定、研究そのもの中止などについても、その説明書に含む。

なお、同意書に関しては、紙に印刷し、被験者のサインを受けたあとスキャンし、電子署名をすることにより真正性を担保

する。

データ回収リクエストは、2次利用目的であれば、倫理委員会などに承認された定まった項目に関して、定期的あるいはリアルタイムに出力されることが多い。現時点で HIS や部門システムからの Electronic Data Capture (EDC) に関しては、日本循環器学会（平成 26 年度～）、日本糖尿病学会（平成 27 年度～）、あるいは日本腎臓学会（平成 27 年度～）が構築している疾患コホート研究がその代表である。これらのデータベースは図 2 でいうと、SS-MIX2 標準ストレージと拡張ストレージ、および部門システムの 3 つ全て、あるいは一部の EDC による出力から構成される。

さらに、平成 23 年度から開始された医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET 事業）においては、SS-MIX2 標準ストレージと医事会計システムからの EDC を用いて、医薬品の安全を確認する必要が生じた場合にその目的に応じた項目の出力を実施する。

これらの研究事業におけるデータ種については、保険傷病名は ICD10 準拠標準病名マスター、検体検査結果は JLAC10、薬剤は HOT によるが、これらは SS-MIX2 標準ストレージ格納データ項目であるためであり、それ以外の項目はまだ標準化が進んでいないこともあり、その都度研究事業で定められている。

単位については、JLAC10 は単位情報を含まないため前述の研究事業においても事業内で採用単位を決定する必要がある。なお JLAC11 では単位まで含まれる予定である。また薬剤においても標準用法マスターはまだ十分に整備されておらず、現在は

事業内で表現を決定する必要がある。つまり、図 2 において最も信頼性が高い群としている HIS（医事会計システム含む）および SS-MIX2 標準化ストレージにおいて、その出力データの品質（信頼性）は高いものの、検体検査の単位や薬剤の用法などに関しては、出力後に加工する必要があり、その際には研究者あるいは解析者の作為が入る可能性がある。

データ期間（臨床研究期間）は、臨床研究事業別に様々であり、また、後ろ向き研究と前向き研究の両方が存在する。前向き研究の場合、データ回収頻度（リアルタイム/一括/分割）も様々に設定しうる。一括回収の場合は、ハッシュなどを用いた真正性の確認も容易であるが、分割やリアルタイムのデータ回収は、自動化などの対応が必要となる。

データ回収については、**図 2** に示した。HIS あるいは SS-MIX2 標準ストレージから EDC で回収する（データ品質高い）、から、SS-MIX2 拡張ストレージあるいは DWH などから EDC で回収する（データ源によってデータ品質は様々）、部門システムから EDC で回収する（部門システム自体の真正性の担保のレベルによりデータの品質は様々）、手入力（作為的なデータ改竄や捏造の危険性から無作為のご入力まで想定されデータの品質は低い）が有りうる。

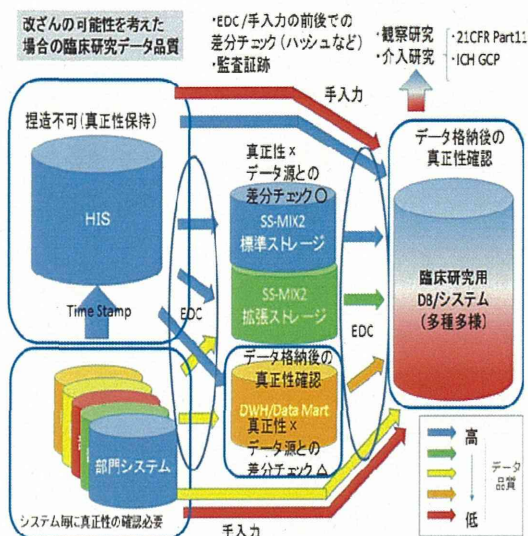


図2
データ回収

部門システムと HIS 間の連携あるいは医事会計システムへの出力は、各医療施設の運用によりローカルルールが大きくなる場合が多い。そのために、例えば、医師が中止を指示した注射は、実現場、HIS 上のカルテ記載上、あるいは医事会計上では中止とされていても、HIS の注射オーダ上では中止されていない形で出力される、などの齟齬は非常に多く、データ品質に問題が生じる。SS-MIX2 標準ストレージを用いる場合は、システム自体のバリデーションを実施し、その連携を管理することによりデータ品質を向上させることが可能である。一方、それ以外に関しては HIS から直接データを出力するなどによっても、必ずしもデータ品質が高いとは限らず、出力後にデータ加工を必要とする場合が多く、その場合に人為的な作為が入る可能性が生じる。

以上述べたように、人為的な操作が加えられ、1 次利用目的の HIS 記録と 2 次利用

目的のデータに齟齬が生じる可能性があるのは、現実的には以下の経路である。

1. HIS あるいは SS-MIX2 標準化ストレージを含めて、全ての医療情報システムから出力された後の 2 次利用用のデータ加工時。
2. HIS への入力を行わないデータを部門システムから直接 EDC、あるいは中間データストレージ (SS-MIX2 拡張ストレージ、DWH 含む) から EDC する際に、部門システム側に真正性が担保されていない場合に、部門システム側あるいは DWH 上で操作 (SS-MIX2 拡張ストレージ上での操作は困難)。
3. HIS への入力を行わないデータを手入力で臨床研究データベースへ入力する場合

これらより、部門システムも可能な限り、真正性を担保し、また、手入力を省く仕組みを構築すること、が重要ということがわかる。

適正なデータ削除、修正、再回収については、以下のように考える。

1 次利用目的にも当該データに削除、修正する必要が生じる場合には、HIS あるいは部門システム上での修正が必要であり、その上での 2 次利用の用いるためのデータ再回収が求められる。1 次利用での削除、修正が必要ない場合には、臨床研究用データベース上、あるいはその入力前に実施する必要があるが、このタイミングは人為的なデータ操作とみなされる可能性が高く、適切な処理が必要である。また、バリデーションなどに HIS からの出力データとのハッシュなどを用いる場合には、それがで

きなくなるため、加工前の回収データの保存などが必要となる。

利用者の認証については、データ入力・出力のどちらの場合にも必要であるが、電子カルテ上のタイムスタンプを利用し得る。これは現時点では、医療情報システムの安全管理ガイドライン 4.2 版を順守していれば、外部認証機関を用いずとも、施設内の仕組みのみで一定の強度の認証は確保されるとみなされるが、将来的には少なくとも医師は HPKI 活用されるであろう。一方で、医師以外の研究者の認証については、従来通りの施設内の認証が当面の主流となるであろうが、これは今後の課題と考えられる。

多くの 2 次利用目的でのデータ回収の際には、匿名化を実施する必要がある。この際には、その後の解析において被験者に遡り同定可能とするかどうか、を研究事業毎に確定するが、必要な場合には、倫理審査委員会などの承認の下、患者 ID - 匿名 ID の対応表などを別に管理する必要がある。

3. バリデーシヨンの仕組み・タイミングと臨床介入研究や臨床観察研究としての正当性の保証

図3は、EDC を活用したデータ回収のしくみである。

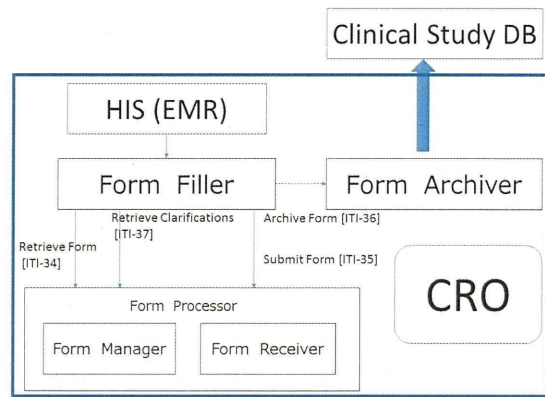


図3

Retrieve Form for Data (RFD) Capture の Actors と Transactions

図3の太枠の中を病院情報システムネットワークの中に入れ、利用者認証、真正性担保を行うことにより、データの質を確保することが可能となり、21CFR Part11 や ICH GCP への対応レベルとすることが可能となる。

D. 考察

MID-NET 事業において、平成 25 年度から現在まで、システムバリデーションが続けられている。

その中で判明したことは、「HIS を正とした場合に、SS-MIX2 標準化ストレージを介して回収したデータの品質は決して高くない」ということである。

例えば、HL7 にリトライ禁止処理があるものの、例えばそのことに不慣れな HIS ベンダーが実装を担当した場合、HIS と SS-MIX2 標準化ストレージに齟齬が出る、というようなことである。

その一方で、徹底したバリデーションによって、このデータ品質は改善することも MID-NET のバリデーション事業により判明

した。

本研究では、臨床バリデーションはフォーカスとせず、システムバリデーションについてフォーカスした。

システムバリデーションの例：処方データの入力（処方箋発行、中止、修正、処方実施含む）をいかに正確に臨床研究データベース側へ取り込んでいるか、の確認を系統的におこなうこと

臨床バリデーションの例：

例1. 処方箋を患者が調剤薬局へ持っていかなかった、調剤薬局で処方Aは必要だが処方Bは不要と言った、4週間分を2回に分割調剤をしてもらった、後発品に変えた、など。これらは教育や、コミュニケーションの改善により管理することが重要。

例2. 患者が調剤された薬剤の内服を忘れた、捨てた、多く内服してしまった。

このように明確に分けることができる。

しかしながら、今後、調剤情報が電子的に取得できるようになれば、例1もシステムバリデーションの範囲内となる。さらに将来、家庭や職場に薬剤内服管理システムが実装されたら、例2もシステムバリデーションが可能となるかもしれない。

このように時代とともにシステムバリデーション可能な範囲は拡大するが、その時々可能な範囲でシステムバリデーションと臨床バリデーションを組み合わせることが肝要である。

参考文献

1) UMIN 臨床試験登録システム

http://www.umin.ac.jp/ctr/CTR_Background.htm

2) 日本医師会治験促進センター

<http://www.jmacct.med.or.jp/information/publication.html>

E. 結論

HISに入力されているデータの発生源などを把握することにより、2次利用に用いるデータの品質はHISの仕組みで大部分が確保される。システムバリデーションの実施、および人為的な操作の入り込むタイミングでの真正性の確保が重要である。

F. 健康危険情報

平成27年度の本研究においては、生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる新たな問題、情報は取り扱わなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |