

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、人為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	安徳恭彰
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(各機器でこ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、最與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？

- データ種、単位
- データ期間（臨床研究期間）
- 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？

- タイムスタンプ（電子カルテ上で？）

- 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うる。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。

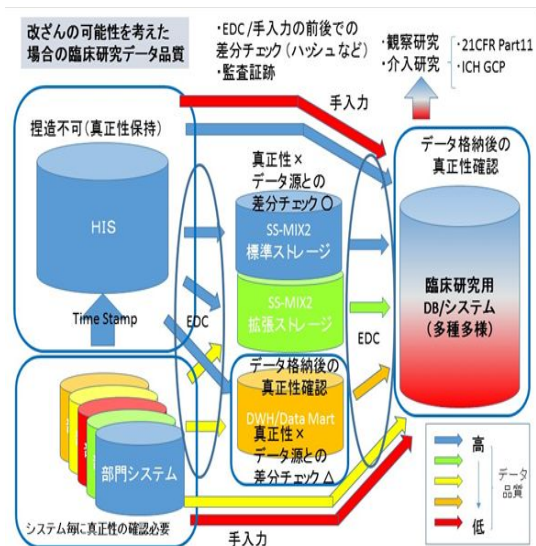


図2
データ回収

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てとみなされるが、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。

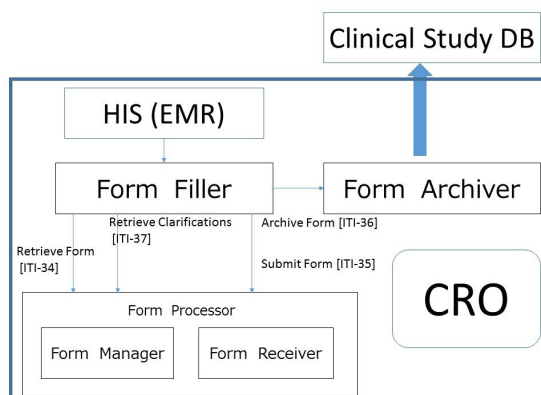


図3

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ヨ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ヨンによって、このデータ品質は改善することも MID-NET のバリデーシヨン事業により判明

した。

本研究では、クリニカル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、の確認をシステムの的におこなうこと

クリニカル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、その時々により可能な範囲でシステムバリデーションとクリニカル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 |