

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790566

研究課題名(和文)電子カルテ二次利用による臨床試験・治験シミュレーションシステムの開発とその評価

研究課題名(英文)Development and evaluation of a clinical trial simulation system by the second use of EMRs

研究代表者

角 栄里子 (Sumi, Eriko)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30452337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：電子カルテを利用して被験者数を予測するためのデータウェアハウスと検索システムの標準的な構成方法、取り込み対象項目を確立した。また、検索システムから、臨床試験の選択除外基準に合致する患者を検索する方法(試験実施計画書で定められた選択除外基準をシステムの項目にどのように当てはめるか)を確立した。検索システムで得られた推定患者数と、実際に試験に登録された患者数を比較し、そのマッピング方法の妥当性を評価した。さらに、電子カルテデータの二次利用として、薬剤疫学研究や電子カルテのテンプレートを症例報告書として収集する方法について実施した。

研究成果の概要(英文)：I established the standard model of a data warehouse with a search system and data elements to retrieve from EMRs, which aims to predict the number of patients in a clinical trial. Then I established a method, i.e., how to translate the inclusion/exclusion criteria of a clinical trial into items in the items of the system, to search a patient in line with the inclusion/exclusion criteria of a clinical trial using EMRs search system. I evaluated the correlation between the estimated number of patients provided by the search system and the accrual achievement, and evaluated the completeness of mapping clinical manifestation in trial eligibility criteria into structured data elements in the EMRs. Moreover, As the second use of EMRs, I carried out a pharmacoepidemiology study and pilot-study of a use of EMR templates as case report forms to collect the data.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：医療情報学 臨床試験 データ収集 二次利用 電子カルテ

1. 研究開始当初の背景

(1)アカデミアが主体となって実施する臨床試験に関する問題点を調査した結果によると、臨床試験を実施したことのある医師のうち、試験を完遂できなかった割合は27%と非常に高く、その最大の理由は被験者数の不足であった(「臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査」角栄里子ほか、臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 42(1) 27-31:2011)。試験を完遂するためには、実施可能性を評価するために開始前に登録可能な対象数を予測することが重要である。

(2)研究代表者は、2009年度に、「橋渡し研究推進プログラム予算」にて、「臨床試験・治験被験者検索システム」を開発した。このシステムは、京大病院の電子カルテから病名・処方・検査値・画像・病理・手術記録など、患者の診療情報の主要項目を抽出し、データウェアハウスを構築したもので、その内容を多次元分析ツールを用いて組み合わせて検索できる。しかしながら、検索する項目が多数になると検索不可能であったり、臨床試験の複雑な選択除外基準に合致する患者を、検索システムを用いて検索する方法については確立されていなかった。

2. 研究の目的

下記の4つの項目を目的とする。

(1)電子カルテのうち、検索対象とする項目の選択、データウェアハウスの標準的な構成方法を確立すること

(2)検索システムから、臨床試験の選択除外基準に合致する患者を検索する方法(試験実施計画書で定められた選択除外基準をシステムの項目にどのように当てはめるか)を確立すること。

(3)検索システムで得られた推定患者数と、実際に試験に登録された患者数を比較し、そのマッピング方法の妥当性を評価すること

(4)電子カルテデータの二次利用として、被験者検索以外に、薬剤疫学研究や電子カルテのテンプレートを症例報告書として収集する方法についても実施すること

3. 研究の方法

(1)2009年に構築した電子カルテ検索システムでは、複雑な検索式を処理することが困難であった。また、データ件数が膨大であるため、20程度の検査項目に限定してデータウェアハウスに取り込んでいたが、対象外の項目については情報が得られないという欠点があった。2011年度には、電子カルテ検索システムの改変作業として、新規にデータモデルを考案し、全検査項目の取り込みを行った。

(2)(3)

対象とした試験：2004年から2011年に京都大学で実施された19の医師主導臨床試験を対象とし、各試験の選択除外基準、目標症

例数、実際の登録症例数、試験期間を調査した。

選択除外基準の論理式への変換：当該臨床試験の選択除外基準をコードなどで検索可能な最小のデータ項目に分解し、電子カルテの項目に対応させた。この際に、該当すれば選択する"Select"と、該当すれば除外する"Omit"、検索が不可能という"Not applicable"に分けた。変換の精度を標準化するため、「悪性腫瘍」「ステロイド」「重篤な心疾患」「重度のアレルギー」等の項目は、ICD-10コードを使い「変換リスト」を作成し、どの試験においても適用した。病態を表現する項目については、電子カルテの項目に置き換えた(例：中心静脈栄養を必要とするIVH対象薬の処方または、中心静脈カテーテル留置術がオーダーされている)。時間経過とともに変化する項目(重篤な感染症、登録前2週間以内の処方等)や電子カルテに情報が無い項目(測定可能病変の有無、同意取得等)等については"Not applicable"とした。

また、選択除外基準の項目のすべてが電子カルテで検索可能ではないため、電子カルテの項目への対応度を調査した。対応度を調査するに当たり、先行研究において報告されている選択除外基準の分解方法(Luo Z, et al. J Biomed Inform 2011, 44:927-935.)を利用し、選択除外基準を、意味をもつ最小のデータ項目に分解した。また、本研究で実施した検索方法が妥当であるかどうかを評価するため、先行研究の結果(Kopcke F, et al. BMC Med Inform Decis Mak 2013, 13:37.)と比較した。

電子カルテから検索システムにより抽出された推定患者数/目標症例数と、実際に試験に登録された登録患者数/目標症例数(達成率)との相関を評価した。

(4)

ビスフォスフォネート(BP)関連顎骨壊死の発生割合を、検索システムを利用して調査した。骨粗鬆症と判断され経口BPを投与された患者(以下BP群)およびBP以外の骨粗鬆症治療薬を投与された患者(以下非BP群)を抽出し、電子カルテに記載された臨床症状と画像所見、病理診断を利用して各群の顎骨壊死発生数を調査した。さらに、このコホートでの骨粗鬆症治療薬の処方数と、顎骨壊死の電子カルテへの登録病名数と顎骨壊死発生数を電子カルテから抽出し、経時的に評価した。これらのデータと、同時期に発出された安全性情報を調査し、安全性情報の提供が疾患発生数や処方にもどのように影響したのかを検討した。

臨床試験における症例報告書を、電子カルテテンプレートをを用いて作成し、試験実施時にはそのテンプレートにデータを記載し、検索システムを用いてそれらのデータを収集した。

4. 研究成果

(1)システムのデータモデルは、患者 ID、性別、生年月日のみを中心（必須項目）とし、それ以外の8つの汎用的なカテゴリーをサテライト（自由に選択可能）として情報を持たせる方式をとった。8つのカテゴリーとは、病名、身体所見、検体検査結果、画像所見等レポート、処方・注射情報、それ以外の治療歴、手術所見、カルテテンプレートとした。改変した検索システムでは、全ての検査項目が含まれ、また10段階程度の検索式についても、正確に結果を得ることが可能となった。この結果については、論文として公表した。

(2)(3)

対象とした19試験の内訳としては、I/II相試験が7つ、II相が6つ、IV相が1つ、特定できないものが5つであった。試験の対象領域としては、癌が6つ、内科領域が6つ、整形外科領域が5つ、それ以外が2つであった。1年あたりの目標症例数は0~9人が6つ、10~19人が6つ、20~29人が2つ、30~39人が1つ、40人以上が4つであった。1年あたり実際に登録された被験者数は、0~9人が10つ、10~19人が3つ、20~29人が1つ、30~39人が4つ、40人以上が1つであった。19試験のうち、13試験は当初の目標症例数を達成していなかった。

作成された論理式の例を提示する。

選択除外基準

< 選択除外基準 >

1)Patients with histologically or clinically confirmed HCC
 2)Patients with multiple HCCs that are diagnosed as stage2-4a and cannot be selected for surgical resection or local ablation
 3)Patients without severe tumor thrombosis in the portal vein, hepatic vein or bile duct
 4)Patients under Child-Pugh A or B
 5)Patients under PS 0 or 1
 6)Patients who fulfill all selected criteria : WBC \geq 3000/mm³, Plt \geq 5x10⁴/mm³, ...
 7)Patients who are 20 years and older
 Key exclusion criteria

1)Patients with another active cancer
 2)Patients with extrahepatic metastases
 3)Patients with prior surgical reconstruction of the biliary tract or prior endoscopic treatment of ampulla of vater
 4)Patients with clinically significant refractory ascites or pleural effusion
 5)Patients with a medical history of severe hypersensitivity

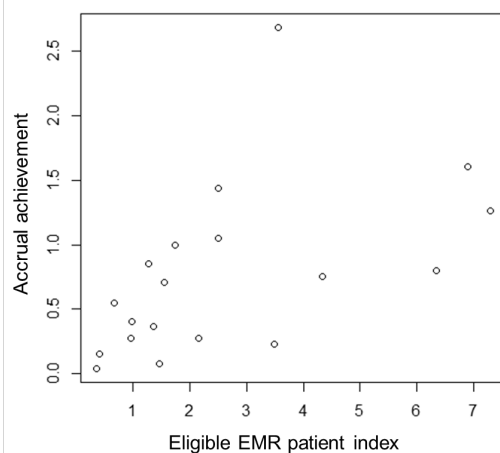
< EMR 中のデータ項目 >

Select

1)Diagnosis:ICD10 Code= ' C220 '
 2)3)Radiologic study:Order name= ' TAI ' or ' TAE '
 6)Laboratory tests:WBC \geq 3000/mm³
 6)Laboratory tests:Plt \geq 5x10⁴/mm³
 7)Demographics:age \geq 20
 Omit
 1)2)Diagnosis:ICD10 Code= ' C001 ', ' C003 ', ...according to the list, except for ' C220 '
 3)Operative note:ICDCM or surgical procedure= ' 509078 ', ' 509079 ', ... or surgical procedure= ' partial biliary tract resection ' ...
 4)Diagnosis:ICD-10 code or diagnosis= ' pleural effusion (refractory) ' or ' refractory pleuraleffusion ' and so on
 5)Diagnosis:ICD-10 code= ' T781 ', ' T887 '

次に、選択除外基準を検索可能な最小のデータ項目に分解した結果を示す。選択除外基準のデータ425項目のうち235項目（55%）が電子カルテの項目に対応した。この結果を先行研究の結果とともに次ページの<表1>に示す。

最後に、抽出された推定患者数/目標症例数（下表横軸）と、実際に試験に登録された登録患者数/目標症例数（達成率、下表縦軸）は、有意な正相関（ $r=0.67$ 、95%信頼区間：0.42-0.92）を示した。



(4)

本コホートにおける骨粗鬆症治療薬の処方については、BPは2000年以降一定して投与数が増加し、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤とエストロゲン製剤の投与数は全期間を通じて低く、活性型ビタミンD製剤は処方数が多いまま大きな変化は認められなかった。顎骨壊死発生数は、BP群において2009~2010年に大幅に増加していた。非BP群においては発生数に変化はなかった。本コホートにおける顎骨壊死発生数は安全性情報提供から3年後に増加していたが、こ

<表>

	臨床 症状	電子 カル テの 項目	適合 度	先行研 究
<健康状態>				
病気、症状および徴候	120	80	0.68	0.81
妊娠関連	12	0	0	0.16
悪性腫瘍の状態	24	16	0.67	0.75
病期	10	1	0.10	0.25
アレルギー	12	4	0.33	0.17
臓器または組織の状態	54	40	0.75	0.74
生命予後	4	0	0	0
<治療>				
医薬品等	26	10	0.40	0.35
療法・手術	19	14	0.74	0.74
医療機器	0	0	NA	0
<診断・検体検査結果>				
診断・検体検査結果	84	47	0.56	0.54
受容体の状態	0	0	NA	0
<背景>				
年齢	20	20	1.00	0.95
特定の患者特性	0	0	NA	0.33
識字能力	0	0	NA	0
性別	1	1	1.00	1.00
住所	0	0	NA	0
人種	0	0	NA	0
<倫理的配慮>				
同意	8	0	0	0.06
他の試験への参加	1	0	0	0
キャパシティ	2	0	0	0.16
患者の好み	1	0	0	0
計画書の遵守	0	0	NA	0
<ライフスタイル>				
嗜好品	5	0	0	0.90
就眠時間	0	0	NA	0
運動	0	0	NA	0
食事	5	2	0.40	0
<その他>	17	0	0	-
<合計>	425	235	0.55	0.55

の主な原因は、情報提供による認識の向上と、BP 処方期間の長期化であったと考えられた。また、本コホートをを用いて電子カルテ上への「顎骨壊死」の登録病名数も調査したが、顎骨壊死発生数と同様の傾向を示さなかった。

本研究の成果としては、このような薬剤疫学研究が、検索システムを利用することにより容易に行えることである。

については、結果を〔雑誌論文〕の論文にて公表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

Sumi E, Yamazaki T, Tanaka S, Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, Yokode M
The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study
Pharmacoepidemiology and drug safety (査読あり) 2014 Apr;23(4):398-405.
DOI: 10.1002/pds.3562.

Sumi E, Teramukai S, Yamamoto K, Satoh M, Yamanaka K, Yokode M.
The correlation between the number of eligible patients in routine clinical practice and the low recruitment level in clinical trials: a retrospective study using electronic medical records.
Trials. (査読あり) 2013 Dec 11;14:426.
DOI: 10.1186/1745-6215-14-426.

Yamazaki T, Yamori M, Tanaka S, Yamamoto K, Sumi E, Nishimoto-Sano M, Asai K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K.
Risk factors and indices of osteomyelitis of the jaw in osteoporosis patients: results from a hospital-based cohort study in Japan.
PLoS One. (査読あり) 2013 Nov 1;8(11):e79376.
DOI:10.1371/journal.pone.0079376.

Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, Saito K, Asai K, Sumi E, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K.
Risk of osteomyelitis of the jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan.
Bone. (査読あり) 2012 Nov;51(5):882-887.
DOI: 10.1016/j.bone.2012.08.115.

Yamamoto K, Sumi E, Yamazaki T, Asai K, Yamori M, Teramukai S, Bessho K, Yokode M, Fukushima M.
A pragmatic method for electronic medical record-based observational studies: developing an electronic medical records retrieval system for clinical research.
BMJ Open. (査読あり) 2012 Oct 31;2(6).
DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001622.

Keiichi Yamamoto, Kenya Yamanaka, Etsuro Hatano, Eriko Sumi, Takamichi

Ishii, Kojiro Taura, Kohta Iguchi, Satoshi Teramukai, Masayuki Yokode, Shinji Uemoto, Masanori Fukushima.
An eClinical Trial System for Cancer that Integrates with Clinical Pathways and Electronic Medical Records.
Clin Trials. (査読あり) 2012 Aug;9(4):408-417.
DOI:10.1177/1740774512445912.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角 栄里子 (SUMI, Eriko)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：30452337

〔学会発表〕(計5件)

角 栄里子

「臨床研究・治験における ICT 活用の現状と今後」

大学病院情報マネジメント部門連絡会議
(招待講演) 2014年2月13日

角 栄里子, 山本 景一, 山崎 亨, 田中 司朗, 中山 健夫, 別所 和久, 横出 正之.

「ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発生の経時的変化と、安全性情報提供の影響に関する調査」

日本薬剤疫学会学術総会 18回 2012.11

山本 景一, 角 栄里子, 山崎 亨, 家森 正志, 手良向 聡, 別所 和久, 横出 正之, 福島 雅典

「電子カルテ検索システムを利用した病院ベースの薬剤疫学研究の事例」

日本薬剤疫学会学術総会 18回 2012.11

山本 景一, 角 栄里子, 手良向 聡, 横出 正之.

「電子カルテを利用した臨床試験被験者リクルートメント予測指標の開発」

第16回医療情報学会春季学術大会
2012.6.1.

山本 景一, 角 栄里子, 手良向 聡, 横出 正之.

Development of an Electronic Medical Record Retrieval System and transformation of eligibility criteria from free text to computable structure
第32回日本臨床薬理学会年会 2011.12.2.

〔図書〕(計1件)

山本 景一, 角 栄里子, 手良向 聡, 横出 正之.

電子カルテを利用した臨床試験被験者リクルートメント予測指標の開発

医療情報学 32巻6号 Page295-300

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

該当なし

取得状況(計 0件)

該当なし

〔その他〕

ホームページ等