

# 精密医療時代のリアルワールド データに基づいた臨床治験

東京医科歯科大学 医療データ科学推進室  
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

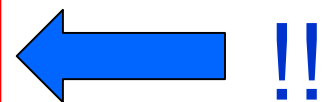
田中 博



# 医療・創薬分野への ビッグデータ時代の到来

- (1) 次世代シーケンサ (Clinical Sequencing)による  
「ゲノム/オミックス医療」における網羅的分子情報収集/蓄積
- (2) Biobank/ゲノムコホート普及による分子・環境情報の蓄積
- (3) モバイルヘルス(mHealth) によるWearable センサの連続  
計測による生理データの蓄積 (unobstructed monitoring)

急激な大量データの出現  
コストレス化かつ高精度化



ゲノム : 13年→1日(1/5000) 3500億→10万円(1/350万)

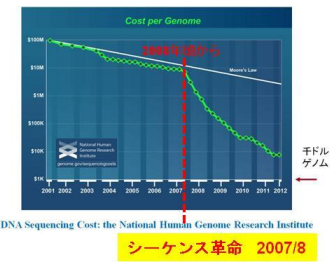
個別化医療・医療の国民レベルの向上  
医療・生命情報の適確性の飛躍的な増大



# 医学/医療へのビッグデータの衝撃

	HiSeq 2500	HiSeq Pro
本体価格	約1億円	約2500万円
モード / チップ	ハイブリッド / フラット	フルシーケンシング / HiSeq Pro 1
解読速度	118	2798
リード長 (bp)	2 x 150	2 x 150
データ量 (G)	8960	8320
設置コスト (ヒト1人ゲノム)	約1万円	約1万円

次世代シーケンサの登場  
**シーケンス革命 (2007)**



コストレスで高精度な網羅的分子情報の出現

## 1. ゲノム・オミックス医学/医療の進展

— Clinical Sequencingによるゲノム・オミックス医療の臨床実装の急速な進展

## 2. Biobank/ゲノムコホートの世界的普及

— 個別化医療/予防の情報基盤として普及

## 3. 大規模な生命情報DB/KBの出現

— ゲノム・オミックスによるDB/KBの膨大化

# 医療の「新しいビッグデータの革命性」

～ゲノム・オミックスデータの基軸的な特徴～

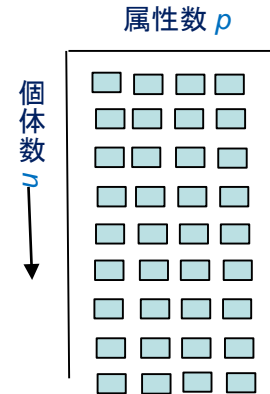
＜目的もデータ特性も従来型と違う＞

## 従来の医療情報の「ビッグデータ」( $n \gg p$ )

医療情報・疫学調査では 属性数：数十項目程度

個体数：近年電子化の流れ⇒個体数：膨大

- 目的：Population（集合的）医学のBig Data  
⇒個別を集めて「集合的法則」を見る



## 網羅的分子情報などのビッグデータ( $p \gg n$ )

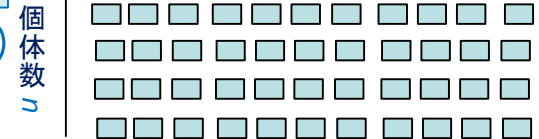
1 個体のデータ属性数が膨大（SNP4000千万）

ただし個体数は大規模biobankでも数十万

属性( $p$ ) $\gg$  個体数( $n$ ):従来の変量統計学が無効

「新  $np$  問題」：GWASは単変量解析の羅列

- 目的：医療の場合 個別化医療 Personalized Medicine  
⇒大量データを集めて「個別化パターン」の多様性を抽出



Real World Big Data を集める意義



TMDU

# 医療の「ビッグデータ」革命は どんな既存のパラダイムに変革しているか

- Population（集会的）医学からパラダイム転換
  - <One size fits for all>の集会的医療はもはや成り立たない
  - 個別化医療“Personalized medicine”の概念
    - 個別化医療実現のために<個別化・層別化パターン>がどれだけ有るか  
網羅的に調べる：どこまでの粒度で個別化・層別化すればよいか
- Clinical research（臨床研究）のパラダイム転換
  - 臨床研究の基礎：従来の範型RCTは、個別化概念を取扱えない
  - <EBM: (statistical) evidence based>の呪縛からの解放
  - 「標本」統計・「推測」統計学に制約されない臨床研究
  - Real World Data・ビッグリアルワールドデータからの知識生成
  - Learning Health System: 学習的医療実践

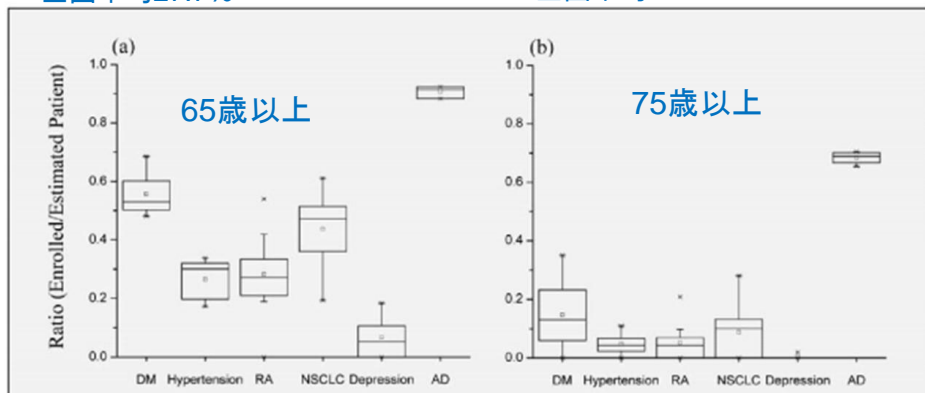
# これまでの治験の限界

## 無作為化比較試験RCT (Random Controlled Trial) の限界

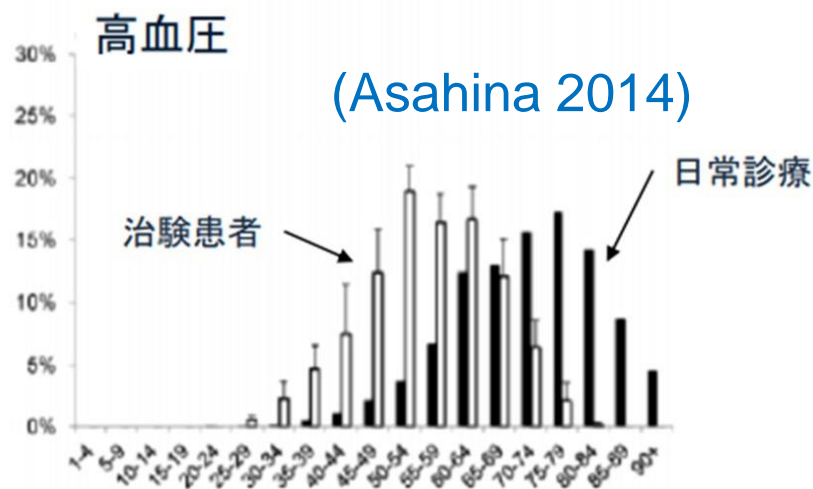
- 薬効検出のために人為的に組織された患者集団：
  - 「医療の外側」での治験 差分を検出する設計
  - 現実のエンリッチメント集団形成
  - 少数・高齢者・人種・妊婦などが少ない
- 米国FDA承認薬治験：白人79.2%、黒人7.4%

全国平均27.7%

全国平均13.8%



(a) Patients aged 65 years or older, (b) Patients aged 75 years or older. The number of trials was 11 for DM, 6 for hypertension, 10 for RA, 7 for NSCLC, 6 for depression and 4 for AD. Boxes: median values (horizontal rule) with 25th and 75th percentiles (top and bottom of box). Error bars: 10th and 90th percentiles. DM: diabetes mellitus, RA: rheumatoid arthritis, NSCLC: non-small cell lung cancer, AD: Alzheimer's disease



# EBM, RCTの背景

- EBM (Evidence-based Medicine), RCTは臨床研究を科学にするために1990年代に考案されたアプローチ
- 1990年代の背景
  - 「ポピュレーション医療」の時代
    - 「平均的患者像」の概念
  - 2000年よりゲノム・オミックス機序による内因的サブタイプの存在が未発見
  - それゆえ個別化医療の概念が存在しなかった時代
  - 短期間、同一施設内治験
  - データ収集がコストがかかる時代（小数例になる）
  - サンプルから母集団の性質を不偏推定を重視

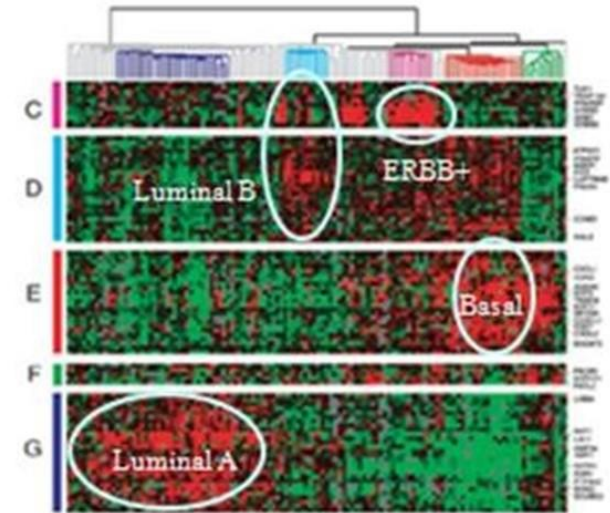
# 最近の状況の変化

- 「個別化医療」の概念の確立

- 同一病名で括られた疾患においても、疾患成立機序においてゲノム・オミックス機構が異なる「内因的サブタイプ」の存在 — 「精密医療」
- 無作為化では消失しない相違

- 「リアルワールドビッグデータ」の出現

- ゲノム・オミックス情報収集のコスト急速低下
- 連続測定の実施可能性（モバイルヘルス）
- 診療情報の電子化の進展
- 母集団に近いビッグデータの収集可能性増大



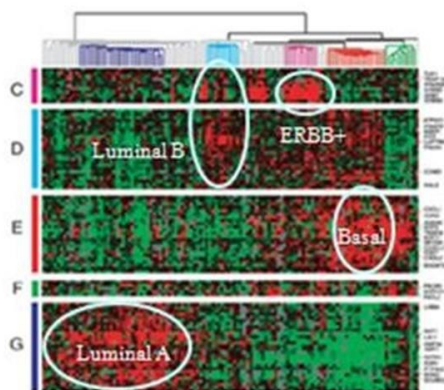
乳がんのサブタイプ(2001)



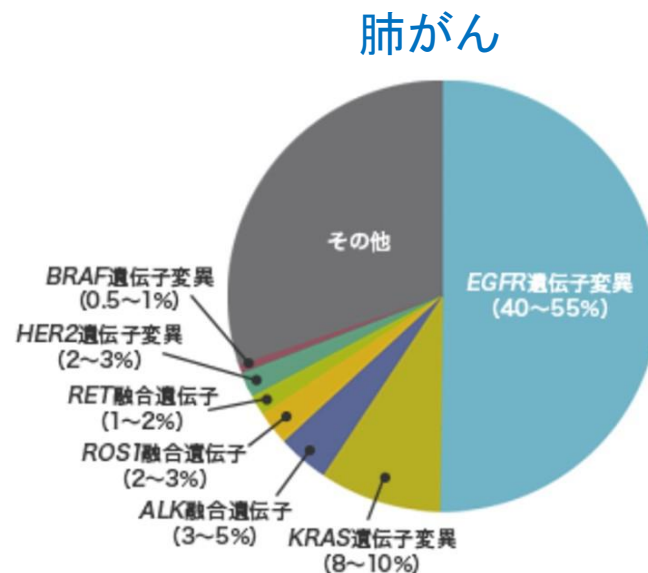
# 個別化医療と臨床研究

# 個別化医療と臨床研究

- 疾患の個別化成立機序の発見
  - 2001年乳がんの遺伝子発現プロファイルから4種類の亜型発見・乳がんの臨床を変革
  - 内在的サブタイプ (intrinsic subtypes)
  - 肺がんでは20種類程度の遺伝子変異
  - 薬剤・予後が異なる

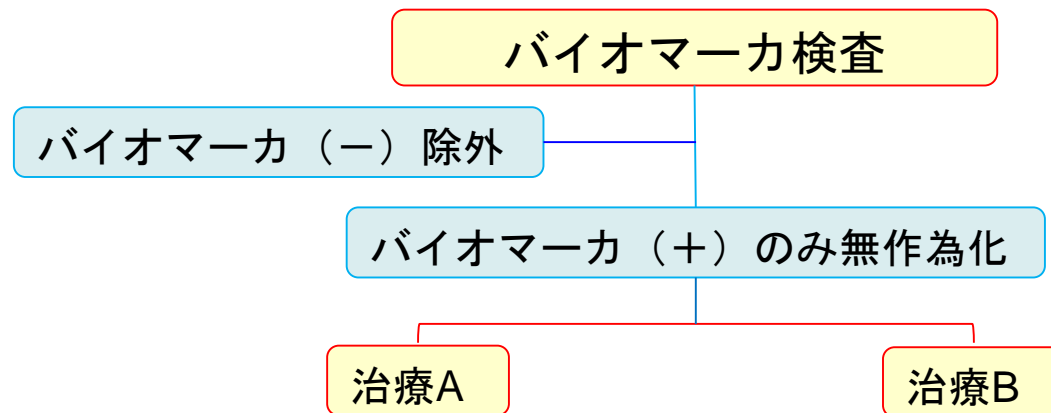


乳がん (2001)



# 個別化医療と臨床研究

- バイオマーカ診断 (CoDX)による層別化治験
  - バイオマーカ陽性群とバイオマーカ陰性群
    - 別々の治験 vs All comer治験
    - enrichment designは最も効率的：高い生物学的妥当性：カットオフポイントの存在や誤分類起こらない
  - 主要な内因的サブタイプに関して可能
- 個別化医療の多様性がどれだけ存在するのか
  - すべての多様性を包含するためには、「バイオバンク」程度の規模の治験が必要
  - RCT方式では費用が膨大化し不可能
  - リアルワールドデータによる検討



Enrichment design

# 疾患発症の予想以上の個別性

- 環境との相互作用（GxE）と疾患発症
  - 大腸がんでの結果 組合せ特異的效果
  - 相対リスクは乗算ではない

		CYP1A2 Phenotype $\leq$ Median		CYP1A2 Phenotype $>$ Median	
		Likes rare/medium meat	Likes well-done meat	Likes rare/medium meat	Likes well done meat
Non-Smoker	NAT2 Slow	1	1.9	0.9	1.2
	NAT2 Rapid	0.9	0.8	0.8	1.3
Ever-Smoker	NAT2 Slow	1	0.9	1.3	0.6
	NAT2 Rapid	1.2	1.3	0.9	<b>8.8</b>



L. Le Marchand, JH. Hankin, LR. Wilkens, et al Combined Effects of Well-done Red Meat, Smoking, and Rapid N-Acetyltransferase 2 and CYP1A2 Phenotypes in Increasing Colorectal Cancer Risk, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2001;10:1259-1266

# 精密医療における環境要因重視

- 疾病の環境要因との相互作用を調査
  - 大規模前向きpopulation-based ゲノムコホートが必要
  - F.Collinsが長年をかけて主張
  - 精密医療計画（PMI）で実現
  - “Behind the corner”
  - 100万人コホート：All of Us
  - バンダービルト大学が主導機関になって2017年開始
  - 環境要因（exposome）とgenomeの相互作用を中心にする
  - GxEで層別化すると膨大な数の個別性
    - ➡ リアルワールドデータによる調査



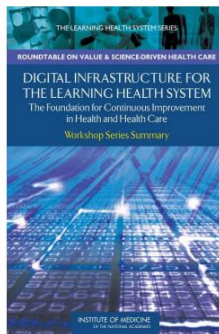
2017 ASHGで講演するCollins

# リアルワールドデータに基づいた 臨床研究

# 「学習する医療システム」 Learning Health System

- 米国の医学アカデミー IOM(Institute of Medicine) のレポート
- 2007年にEBM/RCT（無作為試験）に変わるパラダイムとして提案: Rapid Learning
  - 新しい生物医学知識が臨床実践に給されるまで17年
  - 高速化：臨床データを用いて医療を実施しながら医療を改善

*Digital Infrastructure for the Learning Health System: The Foundation for Continuous Improvement in Health and Health Care*

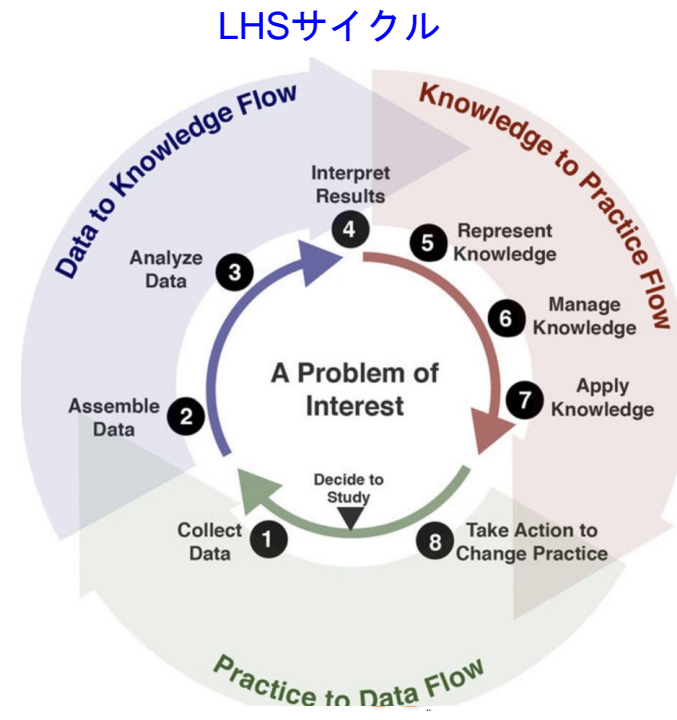


*Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*



# 「学習する医療システム」 Learning Health System

- RCTに対する批判
  - RCTは「黄金基準」であるが、通常の医療システムの外で実施されている。医療が実際対象とする患者集団を代表しているのか。
  - RCTは時間が掛かり費用もかかる
- LHS: 有効な知識の蓄積の速度が加速する
  - IOM “Clinical Data as a Basic Staple of Health Learning”
  - 医療システムのデジタル化 (IT化) が進展している  
「ルーチンの医療活動から集められたデータ (形式的臨床研究と違って) がLHSを支える鍵である」
  - EHRを集めたNation-wideなシステムが期待される



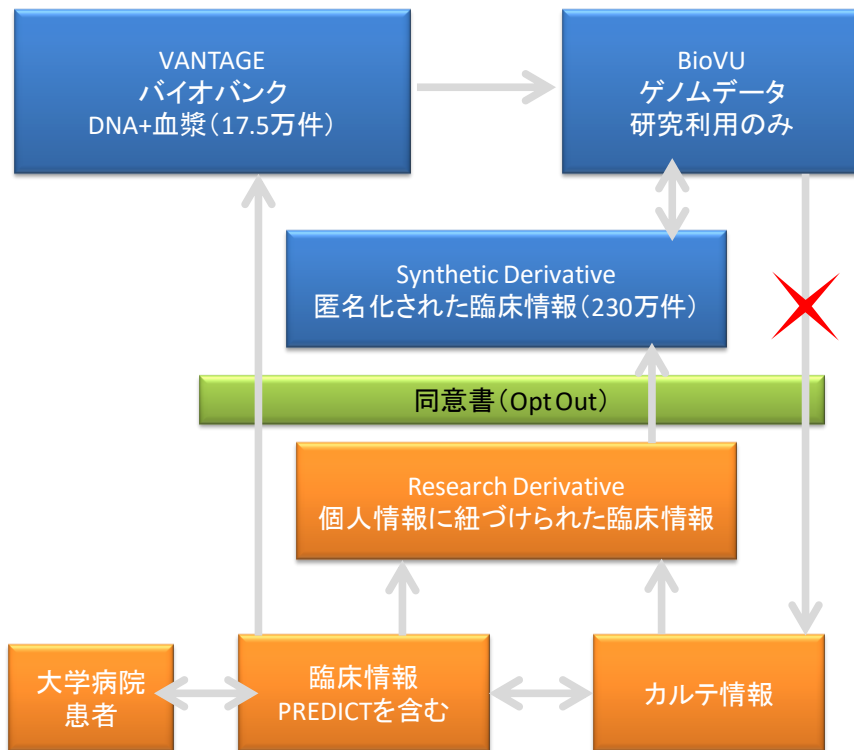


# LHSの実例

- Vioxxの心毒性副作用の検出
  - Rofecosib、メルク社、年間25憶ドル（2750億円）
  - 非ステロイド抗炎症剤、COX-2選択阻害剤
  - 2004年に市場から撤収
- Kaizer-Permanenteのリアルワールド診療DBで検定
  - 1999-2001年、cox-2阻害剤を処方されたすべての患者：  
1,394,764人（18-84歳）、2,295,168年人にわたって観測
  - 8,199件の心臓イベント（急性心筋梗塞6,675件、心臓突然死1,524件）
  - Vioxx高用量群（25mg/day以上）、NSAID中止後60日以上経過群に対して3.15倍の相対リスク。それ以下では有意差なし。

# LHSの代表例 BioVU

## ゲノム情報と電子カルテ情報を用いた Vanderbilt大学病院の医療情報システム



### 電子カルテ

**Synthetic Derivative** : 電子カルテから匿名化臨床表現型のデータベース 230万件。Opt out 形式

### バイオバンクと遺伝子解析

**BioVU** : Synthetic Derivativeと連結可能な Genome DNA情報

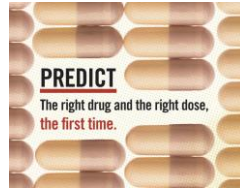
**VANTAGE Core** : 検体17.5万件、血液検からDNA抽出・ゲノム解析、バイオバンク運営

**PREDICT** : 臨床レベルの遺伝子解析情報により、薬物副作用防止などを実現するシステムを自らの医療システムにより知識抽出して実現する

クロビドグレル（抗血栓剤）の遺伝子多型に関してABCB1, CYP2C19、さらにPON1の多型が知られていたが、ヒトを対象とした臨床実験の報告はなかった。SDから循環器疾患で clopidogrelの投与歴の対象者（ケース群）およびコントロール群を選出。BioVUから遺伝型を決定する。この条件に合致するケース群は255件。解析の結果、CYP2C19\*2とABCB1の関与は有意。PON1は非有意が判明した。

# ゲノム医療の第2の流れ

## 薬剤代謝酵素多型性のゲノム医療 バンダービルト大学病院



### ■ PREDICTプロジェクト

34項目の薬剤代謝酵素CYP多型性判定Chip  
医師の処方オーダー時に警告提示（2010から）

Pharmacogenomic Resource for  
Enhanced  
Decisions in Care and Treatment



**Clopidogrel Poor Metabolizer Rules**

**Genetic testing has been performed and indicates this patient may be at risk for inadequate anti-platelet response to clopidogrel (Plavix) therapy**

This patient has been tested for CYP2C19 variants, and the presence of the \*2/\*2 genotype has identified this patient as a **poor metabolizer** of clopidogrel. Poor metabolizers treated with clopidogrel at normal doses exhibit higher rates of stent thrombosis/other cardiovascular events.

**Treatment modification is recommended if not contraindicated:**

- Prescribe prasugrel (EFFIENT) 10mg daily and stop clopidogrel (PLAVIX) startdate, 10 AM

**Due to increased risk of bleeding compared to clopidogrel, prasugrel should not be given to patients:**

- that have a history of stroke or transient ischemic attack \*\*\* Not known; please check StarPanel
- that are greater than 75 years of age
- whose body weight is less than 60 kg

Click here for [more information](#)

**If prasugrel (EFFIENT) not selected, please choose desired action:**

- Increase maintenance dose of clopidogrel (PLAVIX) 150 mg daily, startdate, 10AM
- Maintain requested daily dose of clopidogrel (PLAVIX) 75 mg daily, startdate, 10AM

**If not using prasugrel, please select a reason:**

- Contraindicated for prasugrel
- Potential side effects
- Patient opts for clopidogrel
- Other (Specify)

Click here for [more information](#)

Cancel Order

**NOTE:** The Vanderbilt P&T Committee has recommended that prasugrel (if not contraindicated) should replace clopidogrel for poor metabolizers; if this is not possible consider doubling the standard dose of clopidogrel (or, use standard dose clopidogrel). However, there is not a national consensus on drug/dose guidance in this population.

Back Home Close

クロピドグレル処方  
電子カルテの警告画面  
商品名プラビックス：抗血栓剤  
ステント留置手術の後に処方

CYP2C19の多型性で\*2/\*2の場合は  
代謝機能が低いので(poor metabolizer)  
血栓が凝固する  
薬剤投与の応答は不十分である

この患者の場合(\*2/\*2)プラスゲレル  
(商品名エフィエント)に替えるか

分量を2倍にしろと警告している

# 臨床表現型 eMERGEプロジェクト

electronic Medical Record + Genome (NIH grand)

電子カルテからphenotyping

- **phase I (2007-2011) 臨床表現型情報のタイピング**
  - 電子カルテを通して臨床phenotypingするときの形式
  - EMR : 臨床phenotypingとbiorepositoryに基づくGWASが可能か (EMR-based GWAS)。ELSI側面も検討
  - eMERGE-I: Mayo Clinic, Vanderbilt大学, Northwestern大学など5施設

- **phase II (2011-2015) 臨床実装**
  - 電子カルテと遺伝情報の統合(実装)
    - 電子カルテへのゲノム情報の統合
    - PGxの臨床応用に関する試行プロジェクト
    - 結果回付 Return of Result (RoR)
  - 4施設がeMERGE-IIより加わる
    - いくつかの小児病院とMount Sinai/Gesinger

- **CSER consortiumとliason**

- “Clinical Sequencing Exploratory Research” コンソーシアム  
NHGRIにより予算化



# 個別化（層別化）医療の概念の普及とRCTの限界

- 個別化・層別化の認識の浸透
- RCTの治験集団とReal World Dataの乖離
  - 全ての個別化パターンを包摂した治験集団は現実には不可能
  - 現在の治験集団
    - 大半のRCTは医療現実の外の「人工的な環境」
    - 患者の構成が実臨床とかけ離れている
      - 高齢者・妊婦はいない、欧米では黒人とくに青年は含まれない
- 将来へ向けたプラットフォームの確立
  - 母集団に近いReal World 医療データが収集可能
    - ⇒データの大規模化によるパラダイム変換
  - Real World Data時代のプラットフォームを形成。
    - ⇒第3相試験でReal World Dataを使うか
    - 安全性・毒性確認後、有効性はRWDで（抗がん剤の例）
  - 我が国の戦略 段階的移行 疾患レジストリ・BioBankの利用



# 新しい臨床研究法

- レジストリ準拠RCT (RRCT)
  - Registry-based randomized trials
  - 疾患レジストリを利用したRCT
- 従来 of RCT の限界
  - 狭い収集基準, 多数の除外基準によってリアルワールドの患者への一般化能力を限定
  - 薬剤の使用が承認された適応 (indication) 外に実臨床では使用になる。
  - 大規模治験は費用が大きく小規模になり、多くの治験はリスク—便益解析を行うには小さすぎる
  - 多剤など複雑な条件は治験できない

# 新しい臨床研究法

- 観察研究
  - 観察研究は従来のRCTを補完する
  - 最新の統計的調整にも関わらず交絡因子は完全には除去できない
  - 観察研究の解釈は注意が必要
  - 結果は非決定的で仮説形成のためと考えるべき
  - 低いリスクの患者集合や低い頻度の事象の評価に有効な結果を得ることができる



# 新しい臨床研究法

## レジストリ準拠RCT (RRCT)の提案

- RCTの作業

- 患者の選別、同意の獲得、無作為割り付け、ベースライン変量収集、臨床エンドポイントの検出と調整など

- 疾患レジストリを用いることの長所

- ベースライン変量の収集、治験対象患者の選定、能動的な患者登録、自動的追跡をレジストリに任せる
- レジストリに無作為化を導入することによって、大規模臨床レジストリのリアルワールド性と自動性・連続的登録などの利点を結合することができる



# 新しい臨床研究法

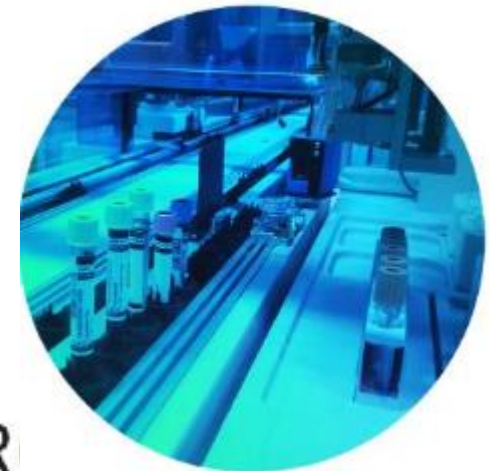
治験方式	長所	短所
レジストリ研究 観察研究	標準の記述には理想 選別していな患者集団 (一般化コホート) 大規模事象が稀な事象の同定を可能にする 費用が掛からない	データの質が広範囲、疑問あり アウトカム比較の研究には使用できない 最先端の統計手法にも関わらず、交絡因子は調整できない
無作為化比較法 RCT	十分な検出力をもった 周到に準備された治験方式 (黄金基準) 交絡因子を除去	特別な包含・除去基準によって高度に選出された集団 特別の研究センターで実施 代理的エンドポイントをしばしば使用 計画の準備完成に長期間かかる 費用が掛かる 産業界がスポンサー(経済的な関心の研究しか実施されない)
レジストリ準拠 無作為化比較法 RRCT	無作為化が交絡因子を消滅 選択性の少ない患者集団 大多数の事象が稀な事象の同定を可能にする 単純な方式 費用が掛からない	データの質が広範囲、疑問あり 変数がよく定義されていない 詳細な安全性報告の収集、生体資料の収集、 薬物動態・薬力学の調査には限度がある

# 新しい臨床研究法

- スウェーデンでの経験
  - 疾患レジストリが発展している(1950年代から1990 EHR)
  - 国家認定の疾患レジストリが96種類存在、6つのセンター
  - 国家疾患レジストリに所属するのは義務的
  - 国民が情報共有を恐れない利点
- TASTEでの経験
  - TASTE:多施設、前向き、無作為化比較、ST上昇の心筋梗塞罹患でPCIを施術した患者
- RRCTの初めての実装：心疾患SWEDEHEART
  - 血栓吸引法 (thrombus aspiration); 急性心筋酵素のPCI (経皮的冠動脈形成術) 治療法の補助的方法としての価値評価：死亡率をエンドポイント
  - 2010年6月から2013年3月：2.5年SWEDEHEARTレジストリはTASTE治験であらゆる側面において利用された

# ウプサラ大学臨床研究センター

スウェーデンで最大・最古のコンピテンスセンター(120人スタッフ)  
23の高品質疾患レジストリを管理運営している



AURICULA*	- Atrial fibrillation and anti coagulation registry
GallRiks*	- Registry for gall diseases
ICMART**	- International registry for In vitro fertilization
Kardiogenetik	- Hereditary heart diseases
KABL*	- Catheter ablation treatment registry
MHV*	- Pregnancy registry
NRS*	- National registry of pain rehabilitation
Q-IVF*	- In vitro fertilization
RiksSvikt*	- Heart failure registry
RiksSår	- Registry of ulser treatment
Senior Alert*	- Care for the elderly
SOReg**	- Scandinavian Obesity Surgery Registry
SPAHR*	- Registry for pulmonary hypertension
SPOR*	- Surgery registry
SVAR*	- Intensive care registry
SveDem*	- Dementia registry
SWEDCON*	- Children heart registry (including GUCH)
<u>SWEDEHEART**</u>	- Acute and chronic coronary artery diseases including coronary angiography, catheter based intervention, heart surgery, and secondary prevention
SWEDEVOX*	- Oxygen and respiratory treatment in the home of the patient
SWEDVASC*	- Vascular surgery registry
TBI	- Traumatic Brain Injury
ThoR	- Thorax surgery
Webrehab Sweden*	- Rehabilitation registry

\* Swedish national quality registry with support from Swedish Association of Local Authorities and Regions (a.k.a. SKL).

\*\* International registry.

UCR

# 新しい臨床研究法

- SWEDHEARTレジストリの活用
  - 国が運営するレジストリ
  - 瞬時の医療行為・結果が直接オンラインでフィードバック
  - オンラインレジストリはTASTEへの登録患者の同定に使用された（瞬時：心電図，狭窄、同意）
  - 患者は無作為に割り付け
  - エンドポイントはレジストリで自動的に収集

# 新しい臨床研究法

- 結果

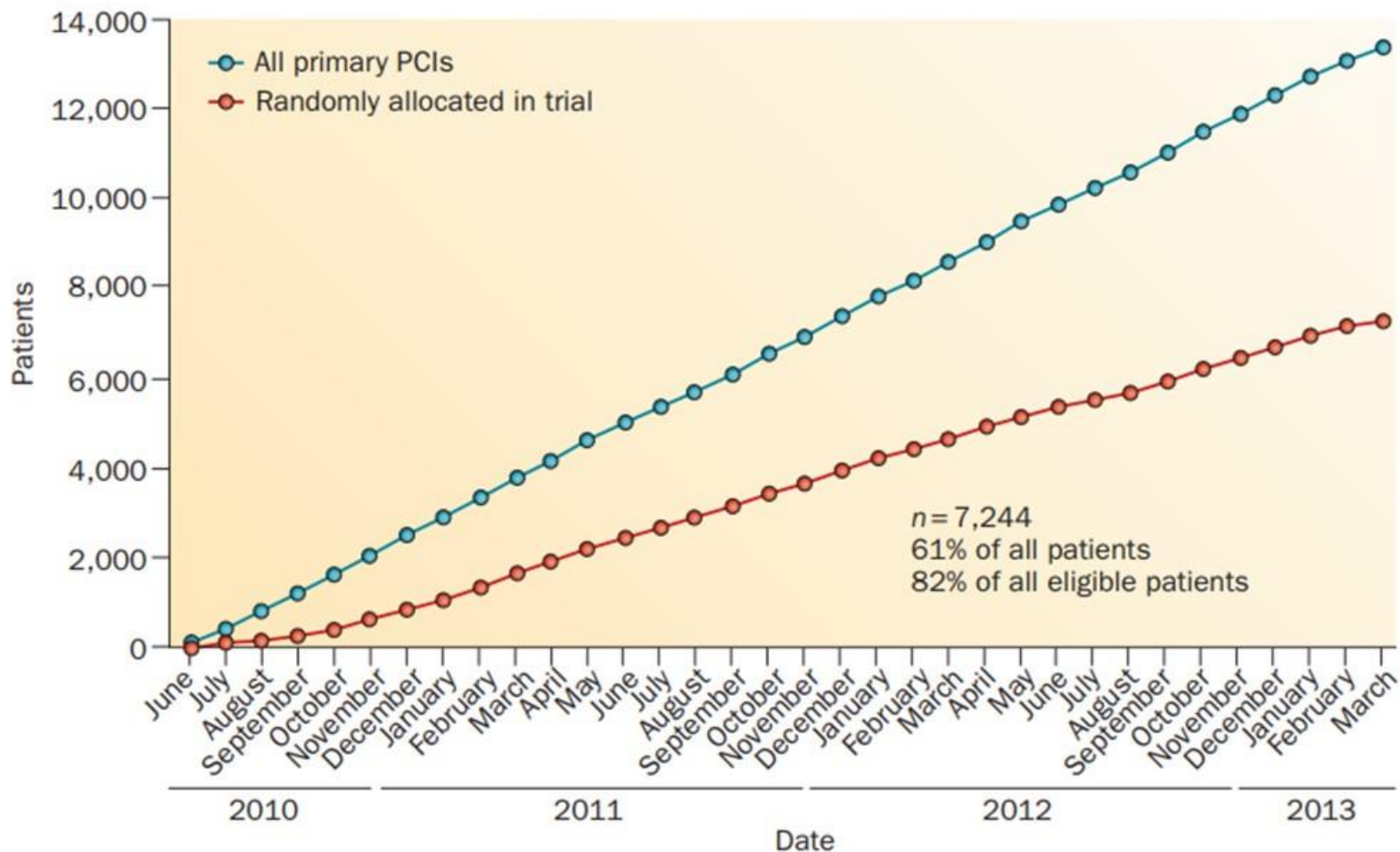
- 総計患者数：7244人
- 全登録患者の61%がPCIを受けて（TASTEに登録）、その82%が、PCI単独あるいは「閉栓吸引+PCI」に割り付けられた
- 少数例治験：2通りの結果
- 有意な差は検出されず
  - 術後30日および1年
  - 全費用は\$400,000,
  - 一人当たり50ドル  
(5000円)



RRCTの創始者James博士  
と講演者（2017,2.8 Upsala大）



# RRCT SWEDHEATの結果



# 新しい臨床研究法

- 他RRCT

- デンマーク心疾患研究ネットワーク :

- SORT OUT

- 米国SAFE-PCI PCIの橈骨動脈か大腿動脈のアクセスを比較

- CathPCIレジストリを使用

- DETO<sub>2</sub>X-AMI 酸素の追加が死亡率を減少するか、6,600人の患者

- VALIDATE-SWEDHEART

- ビバリルジン(抗トロンビン剤) とheparin単独との比較 3000人STEMI

# センチネル(sentinel)計画

2008年5月報告書  
「センチネル・イニシアティブ」  
医薬製品安全性モニタリングの国家戦略



## The Sentinel Initiative

National Strategy for Monitoring Medical Product Safety

May 2008



Department of Health and Human Services  
U.S. Food and Drug Administration  
Office of Critical Path Programs  
[www.fda.gov/oc/rti/initiatives/criticalpath/](http://www.fda.gov/oc/rti/initiatives/criticalpath/)

## 2007年 FDA改革法 (FDAAA)

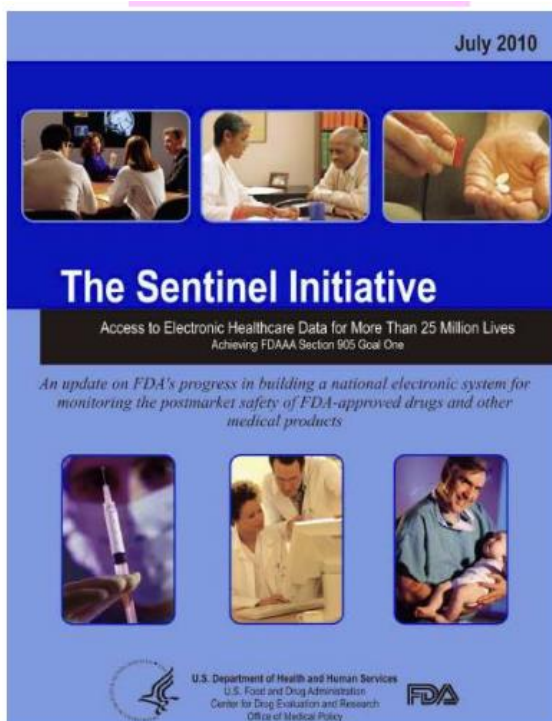
- Food and Drug Administration Amendments Act
- 米国においては医薬品の安全性が社会問題化
- 2007年9月FDAの機能強化等を規定する法が制定
- 連邦および民間のデータソースを活用した医薬品等の市販後安全性モニタリング・分析システムの確立を要請
- 2010年7月までに2,500万人、
- 2012年7月までに1億人のデータへのアクセス確立

## センチネル・イニシアティブ

- 2008年5月にHHS (the U.S. Department of Health and Human Services) とFDA がセンチネル・イニシアティブSentinel Initiative着手発表
- FDA承認 医薬品および医療製品の安全性モニタリングのための統合された電子システム構築・導入を目的とした長期プログラム
- Mini-sentinelの集合であった計画は、2014年9月から統合されて、2016年にはfull sentinel計画として稼働



# 米国センチネル計画



- FDAが安全性課題を即時に同定し調査するための機能を強化 既存FDAのPassive Surveillanceシステムを置き換えるのではなく、補強するもの。
- SentinelはActive Surveillanceをめざす（電子データに基づくFDA自身による安全性評価）
- あらかじめ計画された継続的なプロセスを介して有害事象の発現数を完全に把握しようとする手法
- 中央集中型データベースではなく、分散化されたデータネットワーク

(花谷2017)

# センチネル・イニシアティブの主要プロジェクト

## ■ ミニ・センチネル (Mini-Sentinel) パイロット

- データパートナー: 民間
- 共通データモデル

電子カルテが発達している  
病院グループ



## ■ 連邦パートナー・コラボレーション

(FPC: Federal Partners ' Collaboration)

- データパートナー: 連邦の公的機関 (CMS, VA, DoD)

# ミニ・センチネル(Mini-Sentinel)

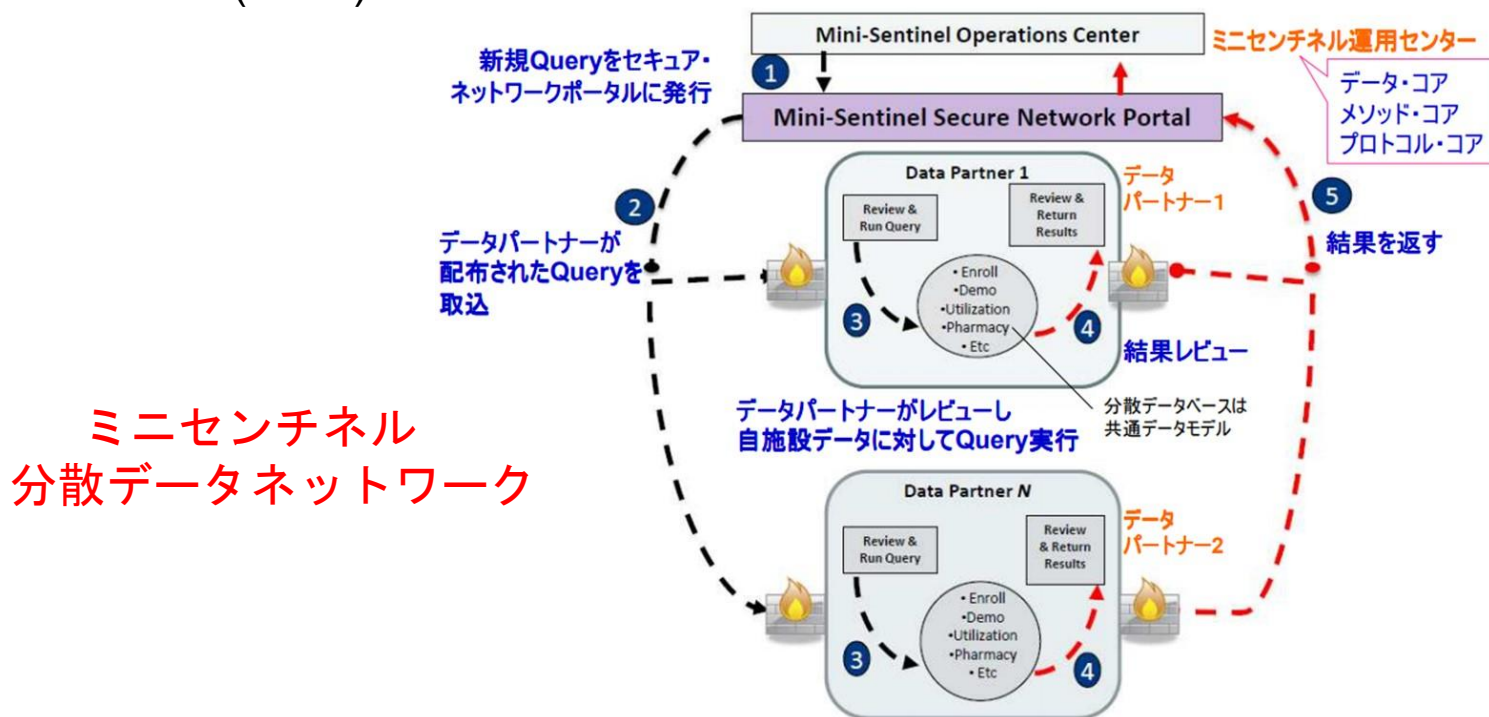
- センチネルシステム構築のための分散データシステム（2009年から）
- データパートナーはボランティア参加
- 共通データモデルMSCDM (mini-sentinel common data model)を使用
  - 登録情報、基本情報（Population情報）
  - 外来調剤, 受診歴, 診断, 治療, 死亡, 死因
- 分散Query
  - サマリテーブル、SASプログラムモジュール、SASカスタムプログラム

薬剤  
MSCDM

MSCDM: Dispensing Table Structure			
Description: The MSCDM Dispensing table contains one record per person per NDC per day (i.e., per PatID per NDC per RxDate).			
Variable Name	Variable Format (Bytes)	Values	Definition / Comments / Guideline
PatID	Char (Site Specific length)	Unique member identifier	Arbitrary person-level identifier. Used to link across files.
RxDate	Numeric (4)	SAS Date	Dispensing Date. Include the date that is as close as possible to Pick Up Date as possible in your data source.
NDC	Char (11)	National Drug Code	Please expunge any place holders (ex. "-" or extra digit) so there are exactly 11 digits.
RxSup	Num (4)	Days supply	Number of days that the medication supports based on the number of doses as reported by the pharmacist on the dispensing. This amount is typically found on the dispensing record. It should not be necessary to calculate this variable for use in the MSCDM. Net amount per NDC per dispensing.
RxAmt	Num (4)	Amount dispensed	Number of units (pills, tablets, vials) dispensed. Net amount per NDC per dispensing. This amount is typically found on the dispensing record. It should not be necessary to calculate this variable for use in the MSCDM.

# 連邦パートナー・コラボレーション

- 連邦機関が各データを活用して実施
  - 退役軍人健康庁 the Veterans Health Administration at the Department of Veterans Affairs (VA)  
最大の統合医療システム：1243施設（172病院1062診療所）  
電子カルテシステム VistA（最高評価）
  - 国防総省 the Department of Defense (DoD)
  - メディケア&メディケイド the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)



# オバマ大統領 Healthcare IT政策

- The American Recovery and Reinvestment Act (ARRA) 2009.2.17, (\$789.5B)
- HITECH 法 (Health Information Technology for Economy and Clinical Health Act)
  - ヘルスケアITに192億ドル支援
  - ONCHIT (医療IT調整官室) 20億ドル
    - 電子カルテの標準化
    - 診療情報の地域共有のためのインフラ整備、
    - EHR推進のために州への予算配分、
    - 遠隔医療の促進、地域医療ITセンターの創設
- EHR採用医療従事者に172億ドル
  - Medicareからボーナス支給
  - EHRインセンティブプログラム (EHR incentive program)
  - 医師 2015年以降 EHR非使用 99% 2015, 98% 2016, 97% 2017
  - ホスピタル 減益33.3% (ブッシュ大統領 2014年 EHR 全国民)



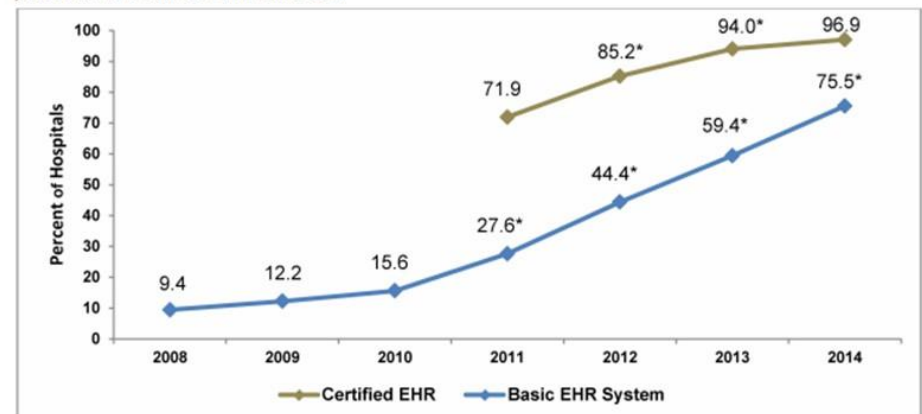
Year they first file	Amount They'll Receive Each Year						TOTAL
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
2011	\$18,000	\$12,000	\$8,000	\$4,000	\$2,000	\$0	\$44,000
2012	\$0	\$18,000	\$12,000	\$8,000	\$4,000	\$2,000	\$44,000
2013	\$0	\$0	\$15,000	\$12,000	\$8,000	\$4,000	\$39,000
2014	\$0	\$0	\$0	\$12,000	\$8,000	\$4,000	\$24,000
2015 or Later	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0



# オバマ大統領 Healthcare IT新政策

- EHRの有意な利用(meaningful use)とは
  - 電子処方箋 e-Prescribing
  - (地域) 医療情報連携 (Health information Exchange)
  - 医療連携 care coordination による地域医療質の向上
  - 医療の質の評価を受ける
    - submission for quality measurement
- 認定されたEHRシステム
  - NCの標準に合致
  - 患者基本情報,病歴,問題リスト,質指標
  - 臨床意思支援,オーダリング
  - 臨床情報の施設間交換
- 想定される雇用増大
  - 約240万人
- 電子カルテ
  - 急速な普及率

Percent of non-Federal acute care hospitals with adoption of at least a Basic EHR with notes system and possession of a certified EHR: 2008-2014



NOTES: Basic EHR adoption requires the EHR system to have a set of EHR functions defined in Table A1. A certified EHR is EHR technology that meets the technological capability, functionality, and security requirements adopted by the Department of Health and Human Services. Possession means that the hospital has a legal agreement with the EHR vendor, but is not equivalent to adoption.

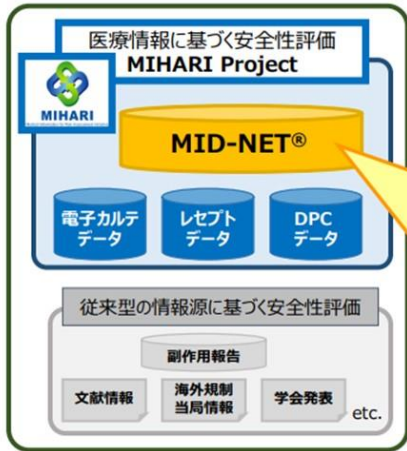
\*Significantly different from previous year ( $p < 0.05$ ).

SOURCE: ONC/American Hospital Association (AHA), AHA Annual Survey Information Technology Supplement

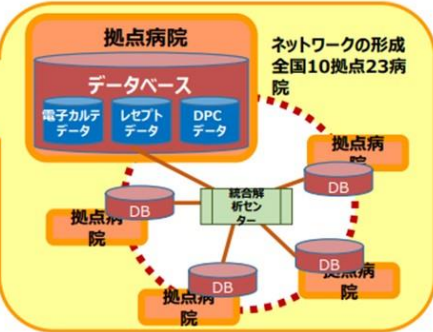
# 我が国における取組

- 日本のセンチネル・プロジェクト
  - MID-NET
  - 平成22年「医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」提言
  - 医薬品等の安全対策に関わる薬剤疫学研究などを実施するために利活用できるデータベースの構築
    - 5年間で1000万人規模（現在400万人）
    - 医薬品等による副作用・安全上のリスク抽出
    - リスクの定量的評価
    - ベネフィット/リスク バランスの改善・実施評価
    - 疫学研究の支援する情報基盤・研究者の育成

# 協力医療機関





大規模リアルタイム  
医療情報データベース

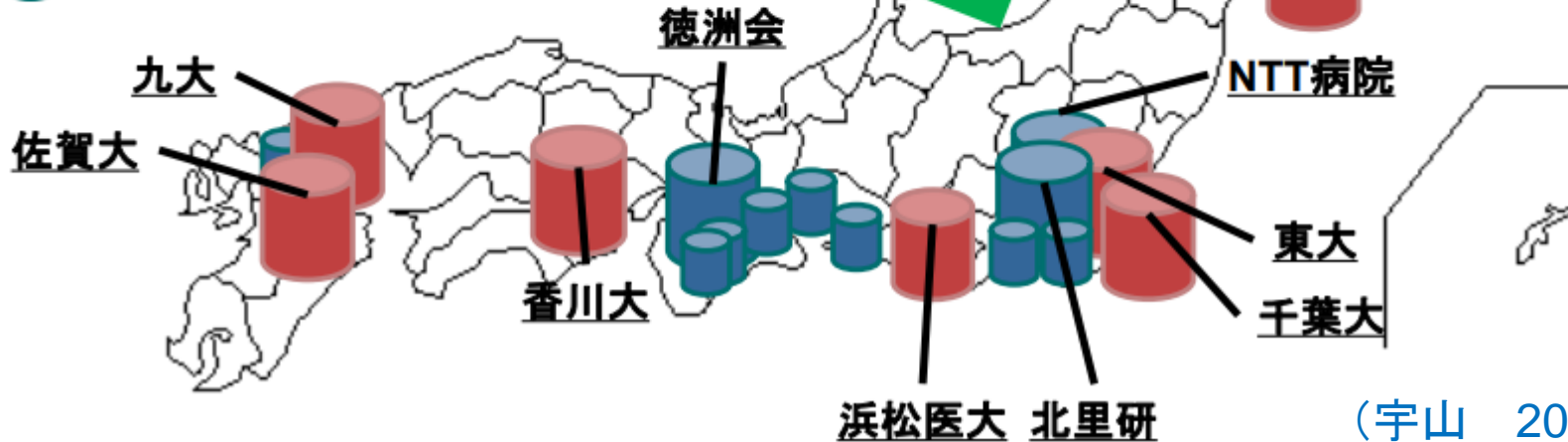


10拠点23病院において  
データの検索・調査を行い、  
副作用を分析・評価する。



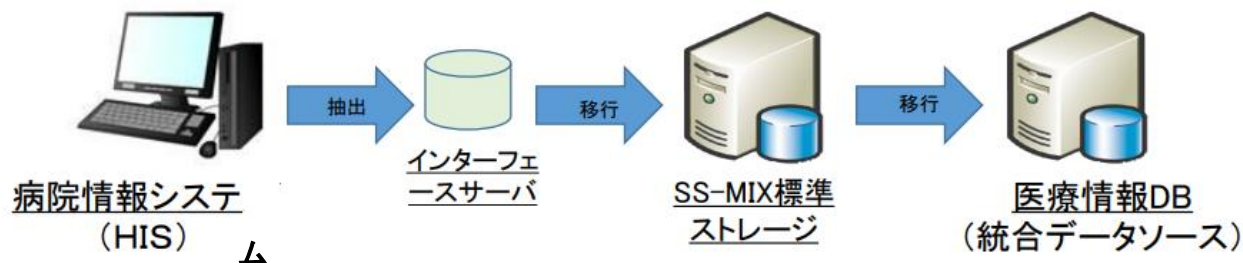
PMDAや  
製薬企業・  
研究者に  
よる利活用

-  協力医療機関 (7箇所)
-  協力医療グループ (3グループ)





# MID-NET 収録項目



## 統合データソース

### 電子カルテ・オーダーリング・検査データ

- ・ 来院等情報(外来、入院、退院)
- ・ 傷病情報(退院サマリ、病名オーダ)
- ・ 処方情報(オーダ・実施)
- ・ 注射情報(オーダ・実施)
- ・ 検体検査情報(実施)
- ・ 薬物血中濃度検査(実施)
- ・ 放射線検査情報(実施)
- ・ 生理検査情報(実施)
- ・ 細菌検査情報(実施)

レセプトデータ

DPCデータ

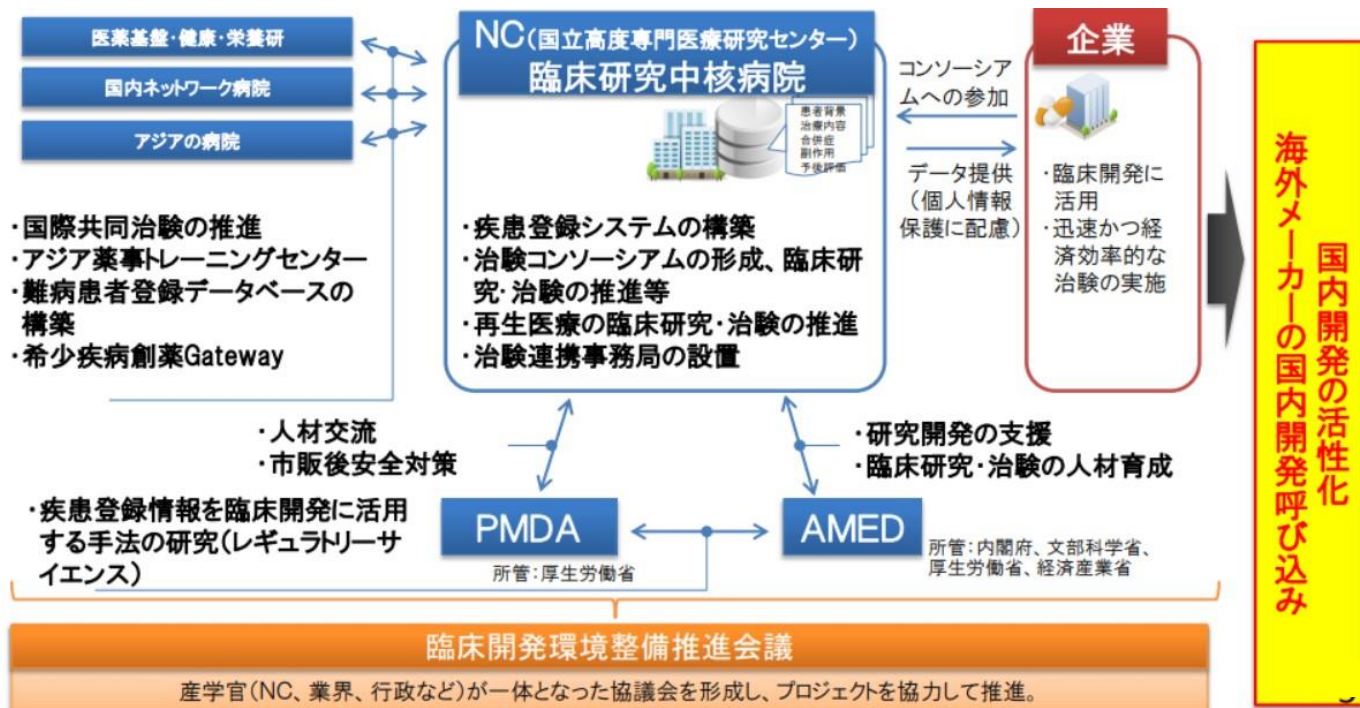
※ 患者氏名、住所等は、含まれていない。

※ 病院情報システムで利用されている患者IDは、独自IDに変換した上で送信される。

宇山 2017

# クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN)

- 各NCの疾患登録システムを治験・臨床研究に対して最大限活用するため、関係機関のネットワークを構築し、産学連携による治験コンソーシアムを形成するとともに、疾患登録情報を活用した臨床評価の手法に関するレギュラトリーサイエンス研究を行う。
- これらの取組により、国内開発の活性化を促すとともに海外メーカーを国内開発へ呼び込む。



日本版RRCTを目指している

# リアルワールドデータによる 臨床研究

- RCTとRWDは対立的ではなくて、相補的な役割
  - RCT：差分を検出する小規模データデザイン
  - RWD：実臨床（大規模データ）における多様な因子の検出
- 最大の課題
  - 診療情報の電子化：電子カルテの普及性
  - 「非構造化障壁」
    - 「診療ビッグデータ」は我が国に存在するのか
  - 疾患レジストリ、バイオバンクの利用
    - 観察研究からの転換 RRCT

ご清聴有難うございます

