

## 国立保健医療科学院研究倫理審査申請書

平成19年4月4日提出，4月16日再提出

国立保健医療科学院長 殿

所 属 経営科学部  
職 名 経営管理室長  
申 請 者 岡本悦司 印

※ 受付番号 \_\_\_\_\_

1 審査事項	<p style="text-align: center;">(研究計画) 研究経過 研究計画変更 その他</p> <p><u>運営要領によると「資料として連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究」は倫理審査申請を行なわなくても差し支えない」とされるが、本研究テーマの社会的国際的重要性に鑑み、本研究の科学性・倫理性について事前審査を求めるものである。</u></p>
2 課題名 (研究費の種類も記入)	<p>オセルタミビル(商品名タミフル)服用後の外傷発生頻度に関する研究</p> <p>文部科学研究費補助金基盤b)「積極的疾患サーベイランスの構築のための情報基盤整備に関する研究」(申請中)</p>
3 研究組織	<p>主任研究者名 <u>岡本 悦司</u> 所属 <u>国立保健医療科学院</u> 職名 <u>経営管理室長</u></p> <p>共同研究者名 <u>瀬戸口聡子</u> 所属 <u>ハーバード大学医学部</u> 職名 <u>准教授</u></p> <p style="text-align: center;">_____ 所属 _____ 職名 _____</p>
4 研究責任者 (申請者が正規職員でない場合に記入)	<p>氏名 _____ 所属 _____ 職名 _____</p>
5 研究の目的と概要	<p>(他の施設との共同研究として実施する場合には、①本申請が研究全体についての審査か、本院で実施する分担部分のみの審査かを明記するとともに、②本院での分担部分のみについての審査の場合には研究全体の審査状況についても説明すること。)</p> <p><b>【目的】</b> オセルタミビル(タミフル)はインフルエンザ(特に致死的な鳥インフルエンザ)に有効な治療薬であるが、稀に服用後に異常行動の副作用が指摘されており、転落等による負傷や死亡との因果関係に対する不安と関心が高まっている。異常行動は、インフルエンザによる発熱や脳症の症状としても出現することから、発症直後に投与された場合、観察された異常行動が薬剤にのみ起因するのか、疾病による症状かの判断は困難である(タミフルを投与されない患者でも異常行動による転落の報告がある)。</p> <p>それゆえ、薬剤との因果関係は、特定集団におけるインフルエンザと診断された人全員を対象とし、タミフル投与群と非投与群との間で有害事象の発生頻度を比較しなければならない。</p> <p>これまで行なわれた調査や報告は、「因果関係無し」と結論した2005年の報告書は医師と患者家族に対するアンケート調査、「因果関係あり」と主張する事例は全て自発報告や患者家族からの申立事例であり、いずれも服用患者全数の調査ではない。分母を把握できない自発報告では発生率を測定できない。</p> <p><u>レセプトでは異常行動という真のエンドポイントを把握することはできないが、異常行動の結果として負傷し医療機関を受診した場合、その負傷による受診はレセプトで把握できる。そこで「負傷」を代理(サロゲート)エンドポイントとしてその発生率はレセプトで100%把握できる。もっともレセプトで負傷は把握できてもその負傷の原因まではレセプトのみでは特定できない。むしろ負傷は異常行動だけでなく、その他の理由でも起こりうる。幸いレセプトには負傷という傷病名の診療開始日が記載されるので、タミフル調剤日からたとえば3日以内等、短期間に限定することによりそうした交絡因子はかなり補正できる。なぜなら偶然発生する負傷は毎日同じ頻度であって確率は低いが、服薬に起因する有害事象は服用直後に集中して発生するか</u></p>

らである。すなわち服用直後の外傷は異常行動に起因する割合が高く、もし服用群と対照群とで有意差があれば、それは服用に起因する可能性が高いことを示す。

また外傷の場合、処方した内科医や小児科医ではなく、別の外科系の医療機関を受診したり、救急搬送される可能性が高い。保険者に集まるレセプトでは、異なる医療機関の受診でも同一人なら確実に把握でき、この点、小児科医のみに対するアンケート調査より有利である。

むろんタミフルが解熱に有効で、回復が1日早まったため外出の機会が多くなり、その分非服用群より外傷の頻度が高まる可能性も否定できないが、そうした偶然による負傷の頻度は3日間という期間ではきわめて小さく、両群の比較結果を大きく歪めるとは考えにくい。それよりも、稀な薬剤の有害事象の検出には標本調査ではなく多数を対象にした全数調査が有利であり、対象集団(保険組合の被保険者)における服用者全数を対象に「負傷」をサロゲートエンドポイントとして、同じくインフルエンザと診断されいながらタミフルを投与されなかった患者との間で発生頻度を比較する本研究デザインは、回収率が低く、想起バイアス等の影響を受けるアンケート調査よりも、タミフルとの因果関係を検証する上で総じてはるかに有利といえる。

【方法】日本医療データセンター(JMDC)社の保有するレセプトデータベースより、インフルエンザと診断された全患者を抽出し、医科および調剤レセプトを個人単位でリンクし、処方内容にタミフルを含む者とそれ以外の者を抽出する。

インフルエンザの診療開始日から一定期間(たとえば3日)以内に外傷の傷病名が新たな診療開始日として診療開始された者を抽出する。

インフルエンザ診療開始日の一定期間内の外傷発生率を両群間で比較する。なお分析は、性・年齢別に階層化して行う。

- 注意事項：1 審査事項欄は、該当部分を○で囲むこと。  
2 審査対象となる研究計画書を3部添付すること。  
3 申請書は、研究倫理審査委員会事務局(総務部庶務課庶務係)に提出すること。  
4 ※印は、記入しないこと。  
5 「研究倫理審査委員会運営要領」及び「研究倫理審査申請の手引」を十分に参照こと。

#### 6 研究の対象及び資料入手などの方法(概略を記載し、詳細は別紙で説明すること。)

日本医療データセンター社データベースは健康保険組合と契約により、被保険者全員のレセプトデータを暗号化してデータベース化している。レセプト情報は、健康保険法に基づき医療機関が保険者に提出する業務データであり、統計法の適用される統計調査ではない。保険者がこうしたデータ処理の委託することは認められており、そのために「健康保険組合等における個人情報の適切な取扱ガイドライン」が厚生労働省により定められている。同社が健康保険組合と締結するレセプト分析委託業務契約書【別添】第5条2には「甲(健康保険組合)は・・・乙(日本医療データセンター社)の作成するレセプト分析システムを検証する等の目的を含め自らまたは第三者のために使用し、かつ統計データとして他に提供することを承諾する」とあり、本研究における研究者への提供もこの契約の条項に基づくものである。

したがって本研究では、個票データの提供を受けず、日本医療データセンター社の保有するデータベースを同社との緊密な連携の下に使用することで行う。

#### 7 研究における科学的合理性と倫理的妥当性について

##### (1) 研究の対象となる個人に理解を求め了承を得る方法

(説明文書あるいは同意文書を用いる場合には添付すること。同意を取得しない場合には、その理由を記載)

日本医療データセンター社データベースは、非可逆的方法により暗号化(連結不可能匿名化)されており、その方法は別紙(特許公報)参照。非可逆的とは「対応表を残さないもの(疫学研究倫理指針の定義)」なので連結不可能匿名化に該当し改めてインフォームドコンセントを得ることは不可能である。

指針によると「インフォームドコンセントを受けることを要しない。この場合において、研究の目的を含む研究実施についての情報を公開しなければならない(7(2)②イ「既存資料等のみを用いる観察研究」)」とある。よ

って本研究の実施ならびに倫理審査で承認された事項をインターネット上で検索できるように公開すること  
で対応する。

科学院研究倫理審査委員会運営要領によると「資料として連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究」は倫  
理審査申請を行わなくても差し支えない」とされるが、本研究テーマの社会的国際的重要性に鑑み、本研究の科学性・  
倫理性について事前審査を求めることを選択した。

(2) 研究の対象となる個人の人権の保護及び安全の確保

(対象者に与える身体的あるいは精神的な侵襲について記載すること。個人情報漏えいなどの危険が最小  
となるよう講じる予防対策を記載すること。)

日本医療データセンター社は同社のプライバシーポリシーにより安全対策を講じており、個票データを社外に  
持ち出さない本研究の方法では、実施により内容データを追加的な危険にさらすおそれはない。

(3) 研究によって生ずるリスクと科学的な成果の総合的判断

レセプトデータのみを用いる本研究は、国が以前に実施し、問題の発生を受けてこれからさらに実施しよう  
としている医療機関や親に対するアンケート調査と異なり、回答者に負担をかける必要がなく、また費用も少な  
くですむ。

アンケート調査はどんなに努力しても回収率を100%にできないが、レセプトを使った分析では保険を使った  
受診は全数把握でき、外傷という異常行動の発生頻度を正確に測定できる(被保険者数が性・年齢別に把握でき  
るので分母が確実に把握できる(この点自発報告に比べて決定的に有利))。

8 研究期間

平成19年4月 から 平成20年3月

# 研究計画書

科学院研究倫理審査委員会運営要領によると「資料として連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究」は倫理審査申請を行わなくても差し支えない(2.(1)③)」とされるが、本研究テーマの社会的国際的重要性に鑑み、本研究の科学性・倫理性について事前審査を求めるものである。

① 研究課題名

オセルタミビル(商品名タミフル)服用後の外傷発生頻度に関する研究

② 研究組織

岡本悦司(国立保健医療科学院経営科学部経営管理室長)

瀬戸口聡子(ハーバード大医学部薬剤疫学准教授)

③ 研究計画の要約

被保険者数約 33 万人の健康保険組合に提出されたレセプトデータを用いて、インフルエンザと診断された患者のうちオセルタミビル(商品名タミフル)を投与された患者とそれ以外の患者との間で、服用後 3 日間程度の外傷による受診の頻度を比較し、関係が疑われているタミフルと異常行動の間に因果関係があるか、あるいはインフルエンザ脳症を含むインフルエンザそのものに起因する症状であるのか明らかにする。

④ 研究予定期間

平成 19 年 4 月 から 平成 20 年 3 月

⑤ 研究の目的

オセルタミビル(商品名タミフル)服用後の外傷の頻度と原因をレセプト情報を用いて明らかにする。これにより、指摘されているタミフルと異常行動との間に有意な因果関係があるか、あるいはインフルエンザ(インフルエンザ脳症含む)に起因する症状なのか、について回答を与える。

⑥ 研究の背景・経緯

オセルタミビル(タミフル)はインフルエンザ(特に致死的な鳥インフルエンザ)に有効な治療薬であるが、稀に服用後に異常行動の副作用が指摘されており、転落等による負傷や死亡との因果関係に対する不安と関心が高まっている。異常行動は、インフルエンザによる発熱や脳症の症状としても出現することから、発症直後に投与された場合、観察された異常行動が薬剤にのみ起因するのか、疾病による症状かの判断は困難である(タミフルを投与されない患者でも異常行動による転落の報告がある)。

それゆえ、薬剤との因果関係は、特定集団におけるインフルエンザと診断された人全数を対象とし、タミフル投与群と非投与群との間で有害事象の発生頻度を比較しなければならない。

これまで行なわれた調査や報告は、「因果関係無し」と結論した 2005 年の報告書は医師と患者家族に対するアンケート調査、「因果関係あり」と主張する事例は全て自発報告や患者家族からの申立事例であり、いずれも服用患者全数の調査ではない。分母を把握できない自発報告では発生率を測定できない。また異常行動の結果として問題になる負傷は、処方した内科医や小児科医ではなく、別の外科系の医療機関を受診したり、救急搬送される可能性が高く、小児科医に対する調査では投与後の負傷の把握はできない。

本研究の目的は、アンケートや自発報告ではなく、対象集団(保険組合の被保険者)における服用者全数を対象に「負傷」を代理(サロゲート)エンドポイントとして、同じくインフルエンザと診断されていながらタミフルを投与されなかった患者との間で発生頻度を比較することにより、タミフルとの因果関係を明らかにする。

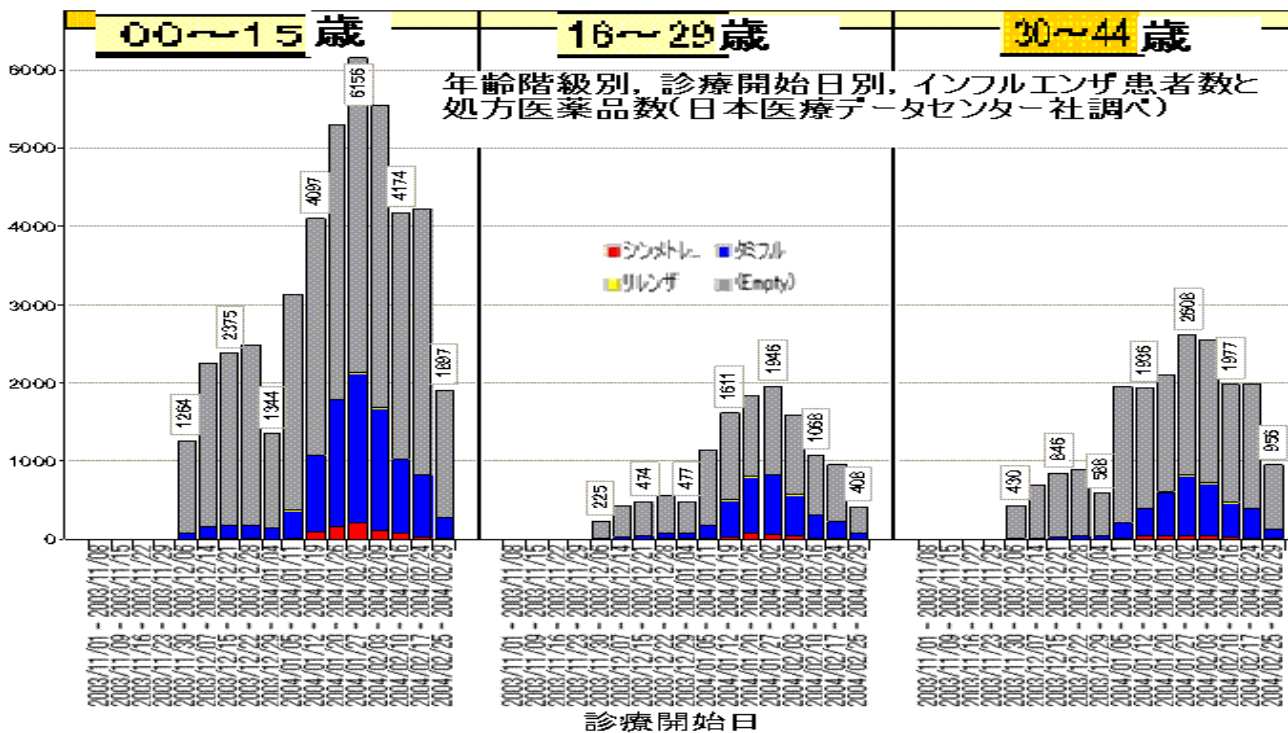
⑦ 研究方法 (研究デザイン、対象集団と標本の定義、暴露及びアウトカムの定義、標本サイズ及びその設定根拠、研究データの収集方法、データ管理の方法、データ解析の方法、データの品質管理・品質保証の手順等)

【研究デザイン】 既存資料等を用いた観察研究

【対象集団と標本サイズ】 日本医療データセンター(JMDC)社の保有するレセプトデータベース

申請時における参加健康保険組合の被保険者総数は本人(15 万 2500 人)、被扶養者(18 万 4500 人)の計 33 万 7000 人。

下記は 2003～2004 年シーズン時の年齢階級別インフルエンザの発生数ならびに処方内容であるが、当時の被保険者数は本人 5 万 2000 人、被扶養者を合わせて 10 万人強であったことより、現在の規模では同規模の流行ならこの 3 倍の患者数を確保できると見込まれる。



【曝露とアウトカムの定義】本研究における曝露は、インフルエンザ罹患と特定薬剤の投与、アウトカムは負傷(負傷に起因する死亡含む)である。

【データの解析方法】JMDCDBにおいてデータが入手可能な2004年シーズンから、2006年シーズンまでの3シーズン分のインフルエンザ(インフルエンザ 4871001,A型 8842080,B型 8842082)と診断された全患者を抽出し(ICD10コード J101~J118)、医科および調剤レセプトを個人単位でリンクし、処方内容にタミフルを含む者とそれ以外の者を抽出する。

**インフルエンザの傷病名を有する初診者でインフルエンザの診療開始日とタミフル調剤日から3日以内に外傷(ICD10コード S00~S99)の傷病名(ICD10コードではなくさらに細かい傷病名も)が新たな診療開始日として診療開始された者を抽出する(当然ながら外傷は内科小児科以外の医療機関の可能性が高く、異なる医療機関も個人単位でリンクして把握する)。この時、併記されている外傷の原因コード(Vコード)により原因分析も行なう。**

インフルエンザ診療開始日の一定期間内の外傷発生率を両群間で比較する。なお分析は、性・年齢別に階層化して行う。よって

この種のコホート分析ではCox Model(生存率)解析が通常であるが、追跡期間が極めて短く、その間に保険制度の異動等により追跡不能になる割合はきわめて小さいので稀な事象に用いられるポワソン回帰分析を用いる。

【研究データの収集・管理の方法】

JMDC社は、健康保険組合とのレセプト分析業務契約に基づき紙レセプトをデータ入力し、**個人情報部分を非可逆的暗号化技術【別紙】でコード化(連結不可能匿名化)し、独自のセキュリティポリシー【別紙】により管理している。同社が健康保険組合と締結するレセプト分析委託業務契約書【別添】第5条2には「甲(健康保険組合)は・・・乙(日本医療データセンター社)の作成するレセプト分析システムを検証する等の目的を含め自らまたは第三者のために使用し、かつ統計データとして他に提供することを承諾する」とあり、本研究における研究者への提供もこの契約の条項に基づくものである。**

本研究では個票データの提供はうけず、研究者が同社と緊密な連携をとりあって、データ解析と評価を専ら行う。

⑧ 研究対象者の保護(研究対象者に予想されるリスクの有無とその内容、インフォームド・コンセントの必要性の有無とその取得方法、情報の機密保護に関する規定、結果公表における研究対象者個人の特定可能性の有無等)

レセプト情報は健康保険法に基づいて医療機関が提出する業務データであって統計法の適用される統計調査票ではない。そのため健康保険法も、医療機関にレセプト提出にあたって患者からのインフォームドコンセントは要求していない。

**個人情報保護法は「公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のため特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき(16条3)」は個人情報を同意無しに目的外使用することを許容しており、厚生労働**

大臣が定める「健康保険組合等個人情報保護ガイドライン(2004年12月27日)」はその具体例として「疫学上の調査・研究のために、健康診査やがん検診等から得られた情報を個人名を伏せて研究者に提供する場合」をあげている。本研究ではそもそも個票の提供さえ研究者が受けないのであるから、個人情報保護法上の問題は生じない。

⑨ 研究結果の公表

結果は2007年10月20日開催の日本薬剤疫学会総会(東京)で発表する他、厳格な査読のある国際誌に投稿する。

⑩ 研究への援助(研究費等)

文部科学研究費補助金基盤(b)「積極的疾患サーベイランスの構築のための情報基盤整備に関する研究」

⑪ 研究計画書の履歴

2007年4月4日提出, 4月16日修正後再提出(太字下線で示す部分)

### 参考資料

- 日本医療データセンター社プライバシーポリシー
- 日本医療データセンター社非可逆的暗号化手法の公開特許資料【別紙】
- 日本医療データセンター社レセプト分析業務委託契約書【別紙】

### 日本医療データセンター社個人情報保護方針

- 1: JMDC は、その業務に必要な範囲を超えて個人情報を社内に持ち込まないことを原則とします。
- 2: JMDC は、マーケットリサーチなどの目的において個人情報を取得する場合がありますが、この場合には、当該目的を達成するために適切と考えられる必要最小限の範囲において当該個人情報を収集いたします。
- 3: JMDC は、自社が提供するサービスについてのお客様によるご利用実績などの情報を取得させていただきますが、これらの情報について、法令及び契約に従い適切に保有、管理いたします。
- 4: JMDC は、自社の取得した個人情報について、個人情報保護法その他の法令及び契約に従い、その利用目的の範囲内において、適切に利用いたします。
- 5: JMDC は、マーケットリサーチ登録情報その他の自社が取得した個人情報を、その利用目的の達成のため必要な範囲内において、できるだけ正確かつ最新の内容で管理します。また、JMDC は、自社が保有する個人情報のうち、自社が開示、内容の訂正、追加、削除、利用停止、消去などの権限を有する情報につき、当社の実施する調査にご登録いただいた皆様その他ご本人様からお申し出があった場合には、個人情報保護法その他の法令に従い、情報の開示その他適切な対応を行います。当社が保有する個人情報に関するお問い合わせは、当社のホームページにて別途定める個人情報お問い合わせ窓口にて受付いたします。
- 6: JMDC は、お客様からの委託に基づき受領した個人情報につき、当該委託の趣旨に従って利用し、提供及び開示を行い、受託の趣旨に反した利用、又は第三者への提供及び開示は致しません。また、個人情報を取り扱う責任者を定め、JMDC が受託した個人情報の保管方法その他の取り扱いにつき委託者からお問い合わせがある場合、これに適切に対応いたします。
- 7: JMDC は、個人情報の保護に関する法令その他の法令に従いその提供及び開示が認められる場合を除き、本人の同意なく、第三者に対して個人情報を開示、提供いたしません。
- 8: JMDC は、個人情報に関する法令、社内規定及びその他の規範を遵守します。
- 9: JMDC は、自社が取り扱う個人情報を、厳正な管理の下で蓄積、保管し、当該個人情報への不正アクセス、紛失、破壊、改ざん、及び漏洩などに対して、適切な予防ならびに是正処置を実施します。
- 10: JMDC は、個人情報に関するコンプライアンス・プログラムを定め、全社員に徹底するほか、これを定期的に見直し改善を実施します。

平成 14 年 9 月制定

平成 18 年 7 月改訂