

厚生科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
分担研究報告書

病院における薬剤部門の観点からの検討

- 医療機関と製薬企業間の安全性情報の電子的伝達における標準化 -

分担研究者 古川 裕之 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター副薬剤部長

研究要旨 製薬企業から提供される安全性情報の報告症例数は、年々、増加傾向にある。金沢大学医学部附属病院では、1997年4月より製薬企業から医療機関への安全性情報伝達の効率化のための取り組みを行ってきた。2001年10月からは、日本製薬工業協会の臨床評価部会とPMS部会と共同で、製薬企業からの報告項目の統一化とMS-Excelを利用した報告方法を提案し、安全性情報のデータベース化に取り組んできた。さらに新たに必要とされる項目の見直しと電子的伝達のための入力ルールを作成し、2003年9月から運用を行っている。しかし、製薬企業には、2003年10月27日以降は総合機構へのSGML形式による報告が義務付けられた。そこで、まず製薬企業を対象に安全性情報の医療機関への電子的伝達に関する調査を行った。調査項目は①医療機関への電子的伝達に対する意欲、②SGML形式での医療機関への伝達の可否、③開発業務受託機関（CRO）に委託して治験を行う際の医療機関への伝達方法、④海外の安全性情報報告様式の医療機関への伝達の必要性等である。またMS-Excel形式の安全性情報データベース中の①報告医師の評価、②製薬企業の評価、③本院の治験責任医師の評価を用い、3者間の因果関係評価について比較・分析を行い、問題点を考察した。さらに日本製薬工業協会ESMI研究会と共同で、E2B/M2様式のSGML形式ICSRデータから、医療機関で情報の管理・選択・抽出が可能なMS-Access形式データへの変換について検討を試みた。

A 研究目的

製薬企業から提供される安全性情報（ICSRs: Individual Case Safety Reports, 個別症例安全性報告）の報告症例数は、年々、増加傾向にある。この状況を予測して、1997年4月より、金沢大学医学部附属病院（以下、本院）では、製薬企業から医療機関への安全性情報伝達の効率化のための取り組みを行ってきた。そして、2001年10月から、日本製薬工業協会の臨床評価部会とPMS部会と共同で、製薬企業からの報告項目の統一化とMS-Excelを利用した報告方法を提案し、安全性情報のデータベース化に取り組んできた。その後、新たに必要とされる項目の見直しと電子的伝達のための入力ルールを作成し、2003年9月から運用を行っている。製薬企業からExcel形式データによる情報を受けるとにより、医療機関では膨大な安全性情報のうち、必要な情報の選択と抽出が容易になり、IRB審議が効率的に行われるようになった。しかし、製薬企業にとっては、2003年10月27日以降は総合機構へのSGML形式に

よる報告が義務付けられたため、MS-Excel形式へのデータ入力との二度手間が新たな問題となっている。製薬企業にとっては、負担軽減のため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告する情報の手作業での変更を行わず、機械的変換のみで医療機関に電子的に伝達することができるシステムが必要とされている。

そこで、まず製薬企業を対象に安全性情報の医療機関への電子的伝達に関する調査を行った。調査項目は①医療機関への電子的伝達に対する意欲、②SGML形式での医療機関への伝達の可否、③開発業務受託機関（CRO）に委託して治験を行う際の医療機関への伝達方法、④海外の安全性情報報告様式の医療機関への伝達の必要性等である。また、MS-Excel形式の安全性情報データベース中の①報告医師の評価、②製薬企業の評価、③本院の治験責任医師の評価を用い、3者間の因果関係評価について比較・分析を行い、問題点を考察した。さらに、日本製薬工業協会ESMI研究会（Electronic Standard for Medical Information：医薬電子

## 別添 5

標準研究会。以下、製薬協 ESMI 研) と共同で、総合機構に報告する E2B/M2 様式の SGML 形式 ICSR データから、医療機関で簡単に情報の管理・選択・抽出が可能な MS-Access 形式データへの変換について検討を試みた。なお、本研究においては、情報収集・伝達体制が最も整っている治験における ICSR のケースについて検討した。

## B. 研究方法

### 1. 電子的伝達に関する製薬企業に対する調査

製薬企業を対象に、安全性情報の医療機関への電子的伝達に関する調査を行った。調査項目は、①医療機関への電子的伝達に対する意欲、②SGML 形式での医療機関への伝達の可否、③開発業務受託機関 (Contract Research Organization: CRO) に委託して治験を行う際の医療機関への伝達方法、④海外の安全性情報報告様式の医療機関への伝達の必要性等とした。調査対象は、外資・内資系企業の 2002 年度売り上げ上位各 12 社と、本院で臨床試験 (治験・市販後臨床試験) を実施中 (2004 年 8 月現在) の製薬企業計 46 社とした。調査方法は、本院担当者にメールにて送付した調査票の返信により回答を得た。

### 2. 因果関係評価についての比較・分析

MS-Excel 形式の安全性情報データベース中の①報告医師の評価、②製薬企業の評価、③本院の治験責任医師の評価を用い、3 者間の因果関係評価について比較・分析を行い、問題点を考察した。対象は、必要伝達項目の見直しと入力ルール作成後の 2003 年 9 月～2004 年 8 月の 1 年間に製薬企業から本院に提供された安全性情報 8804 症例 (取り下げ症例は除く) とした。

### 3. 項目の整合性の検討

総合機構に報告する E2B に基づく SGML 形式 ICSR データ項目と、本院への安全性情報に関する必要伝達項目について一対一対応を行い、両者の整合性を検討した。

### 4. 因果関係評価に関する他の医療機関に対する調査

製薬企業から提供された安全性情報との因果関係の評価に必要と思われる項目について他の医療機関の意見を収集した。調査項目は、①治験審査委員会 (IRB) 審議を行うための安全性情報の分類化に必要と思われる情報項目、②報告医師と依頼者の因果関係分類が異なる場合に優先する評価とした。調査方法は、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) の「治験会議室」4) に調査票を提示し、メール又は FAX にて回答を得た。

## 5. 技術的問題点の検討

SGML 形式 ICSR データの MS-Access 形式データへの変換における技術的な問題点を抽出し、その解決策を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 電子的伝達に関する製薬企業に対する調査

全ての製薬企業から回答を得た (46 社、回収率 100%)。

#### ① 医療機関への電子的伝達に対する意欲

この方法に肯定的な「大変良い」、「どちらか」というと電子的伝達の方が良い」と答えた企業は 65%であった。「どちらか」というと紙媒体での伝達の方が良い」、「これまでの紙媒体での伝達の方が良い」と紙媒体を希望する製薬企業は 28%であった。

#### ② SGML 形式での医療機関への伝達の可否

「可能である」、「検討の余地あり」と答えた製薬企業が 90%を超え、「不可能」又は「回答不能」と答えた企業は 3 社のみだった。

#### ③ CRO に委託して治験を行う際の医療機関への伝達方法

80%以上の製薬企業が「CRO を通じて伝達しても構わない」と答えたが、8 社 (17%) は「必ず、企業が直接医療機関に伝達しなければならない」と答えた。

#### ④ 海外の安全性情報報告様式の医療機関への伝達の必要性

MedWatch 報告様式や CIOMS 報告様式等の海外の安全性情報報告様式を原資料として医療機関に提供することに対して、34 社 (74%) は、「必要ない」と答えた。この理由として、「これらの原資料に記載されている内容は、全て SGML 形式 ICSR データに含まれているため、これ以上の情報は原資料に記載されているとは思わないため」等があげられた。

#### ⑤ 製薬企業が懸念する内容

回答コメントによると、製薬企業にとって電子的伝達の際に最も懸念されることは、「セキュリティ確保」についてであり、28 社 (61%) がコメントとしてあげていた。セキュリティには、①インターネットを経由しての伝達時の送受信確認とその記録の作成・保管、暗号化等のセキュリティ確立のための技術・費用と②電子媒体による提供のため、情報のコピーや改竄が可能であることの 2 点が含まれる。また、SGML 形式 ICSR データにさらに項目を追加して伝達することとなる場合の対応 (21 社 (46%)) 等があげられた。さらに、今後も紙媒体での伝達を希望する医療機関があり、医療機関によってこのシステムの受け入れ可否が出てくることに対する懸念 (10 社 (22%)) 等が多かった。

## 2. 因果関係評価についての比較・分析

## ① 安全性情報の内訳

2003年9月～2004年8月の1年間における、製薬企業から本院への安全性情報（取り下げ症例を除く）8804症例のうち、治験（市販後臨床試験を含む）は1374症例（16%）、市販後は6776症例（77%）、その他文献報告等は654症例（7%）であり、海外からの報告が6273症例（71%）を占めていた。予測性に関しては、未知事象を含む症例は3870症例（44%）、既知事象を含む症例は4927症例（56%）であった。

また、試験薬別に安全性情報を分析したところ、55試験薬のうち報告症例数が多い上位5試験薬に関する情報だけで全症例の56%を占めていた。その5試験薬すべてが海外で既に市販されており、そのうちの2つは現在本院において市販後臨床試験中である。

## ② 報告医師と製薬企業の因果関係評価の比較

報告医師と製薬企業の両者とも因果関係を「あり」又は「なし」と明確に評価した症例は全体の約13%で、「疑いあり」等という不確実な評価、又は「評価不能」が86%以上を占めていた。しかし、製薬企業が「評価不能」とする症例は全症例の24%と、報告医師の34%と比べ少なかった。

また、両者の評価が異なる症例は全体の41%であった。特に報告医師が「あり」と評価した464症例に対して製薬企業の87%は異なる評価を行い、そのうち68%は「否定できない」と評価を行った。逆に、製薬企業が「あり」と評価した100症例に対し、報告医師は38%の割合で異なる評価を行い、そのうち63%は「否定できない」と評価を行った。さらに、報告医師・製薬企業の評価を予測性別で分類すると、製薬企業は既知事象と比べ未知事象に対し、「因果関係なし」と判断する傾向が強くみられた。

## ③ 治験責任医師の評価の分析

調査期間中、32人の治験責任医師から合計432枚の評価報告書が提出された。評価報告書は本院に提供された安全性情報のうち、「未知」・「重篤」・「因果関係あり」又は「否定できない」情報に対する治験責任医師の評価を記載した本院独自の用紙である。報告された安全性情報に対し、「被験者の同意に影響を与える新たな重要な情報」との判断は、全評価報告書の31%であった。そのうち「追加文書での説明が必要」と答えた割合は13%、「同意説明文書の改訂が必要」は25%、「口頭同意が必要」は59%、「説明不要」と答えた割合は3%であった。

また、評価報告書による治験責任医師の評価には、「情報不足のため现阶段では評価不能であり、今回は被験者に再同意の必要はない。」といった

コメントが多く見られた。

## 3. 項目の整合性の検討

製薬企業が総合機構に対して報告を必要とするE2Bに基づくSGML形式ICSRデータ項目と、本院が必要とする情報項目にはほとんど違いはなかったが、以下の点が検討課題としてあげられた。

## ① 予測性 (Tab.1 項目 10)

E2Bに準拠した情報項目には、事象に対する「未知」・「既知」といった予測性を示す項目が存在しない。

## ② 因果関係評価 (Tab.1 項目 17, C,D,E)

「製薬企業の因果関係」についてはSGML形式データに項目が存在しない。また、「因果関係」は、SGML形式データに項目として情報が存在するが、文字入力のため、ソートを行うための数字変換テーブルが必要となる。

## ③ その他

SGML形式データに項目が存在しないため変換不可能な情報項目として、i) 推定投与症例数 (Tab.1 項目 18)、ii) 備考 (メモ欄) (Tab.1 項目 20)、iii) 治験実施診療科 (Tab.1 項目 B)、iv) 前回報告日 (Tab.1 項目 F)、v) 追加報告 (予測性) (Tab.1 項目 G) があげられる。このうち、iii)～v) は医療機関固有の情報である。

## 4. 因果関係評価に関する他医療機関に対する調査

UMINの「治験会議室」に参加している90医療機関のうち31医療機関から回答を得た。

## ① IRB 審議を行うための安全性情報の分類化に必要なと思われる情報項目

本院が行っている「予測性（未知または既知）」(100%)、「重篤性」(100%)、「報告医師による有害事象と試験薬との因果関係評価」(90%)の3点に加えて、「製薬企業による有害事象と試験薬との因果関係評価」は94%の医療機関が必要と答えた。また、その他として「発生国」(19%)、「発生国」(16%)等があげられた。

## ② 報告医師と製薬企業の因果関係評価が異なる場合に優先する評価

製薬企業の評価を優先すると答えた医療機関が51%、報告医師の評価を優先する医療機関は26%、さらに、両者の評価を参考にすると答えた医療機関が23%であった。

## 5. 技術的問題点の検討

SGML形式ICSRデータからMS-Access形式データへの変換は正確に行われたが、以下の2点において技術的検討の必要が出てきた。

## 別添 5

### ① 安全性情報の報告単位

報告が「症例」単位か「事象」単位かの点で医療機関と製薬企業に違いが認められた。SGML形式データは、構造化されている情報として格納しており、「事象」は1つの症例に対し複数の事象がぶら下がる形で表現されている。データベース化には「事象」単位が便利であるが、症例を全体的に評価できない。この問題は、「事象」単位でデータベース化し、管理番号を共通化することにより「症例」単位に置き換えるという技術的解決可能となった。

### ② 副作用(ADR: Adverse Drug Reaction)用語、医薬品用語

ADR用語、医薬品用語はSGML形式データにて「コード」化されているため、MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities: 国際医薬品規制用語集)用語での出力が行えないことがわかった。問題解決のため、コードとMedDRA/J(日本語版MedDRA)との変換テーブルを作成した。

## D. 考察

### 1. 電子的伝達に関する製薬企業の見解

2002年の調査<sup>5)</sup>では、安全性情報を電子化する社内計画をもっていない企業は90%であった。現在は、総合機構への電子的伝達が義務づけられたこともあり、安全性情報の医療機関への電子的伝達に関して肯定的な意見をもった製薬企業が多かった。しかし、製薬企業にとっては、ICSRデータ項目以外の追加項目の入力には余分な労力がかかるため、今回のシステム構築の目的である製薬企業の業務負担の軽減にならない。

また、情報のセキュリティ確立のためのバリデーションをとったシステムの構築、全医療機関において報告方法・様式の統一が行われなければ、電子的伝達の意義が達成できない。当面は、セキュリティ確保のため、FDやCD-Rを用いた情報提供を考えているが、将来的には、インターネット回線を介した伝達が望ましいと思われる。

### 2. 評価者による因果関係評価の相違

今回の調査結果より、製薬企業と報告医師の評価は全症例の41%が異なっていることが明らかとなった。製薬企業は、評価に対し重大な責任が生じるため、多くの症例で「否定できない」という慎重な評価を行っていることがわかった。また、「評価不能」とする症例は報告医師に比べると少ないが、未知の有害事象に対しては「因果関係なし」と評価する割合が多いという結果も得られた。この要因として、製薬企業は前臨床データから臨床データまで、有害事象全体の最も充実したデータベースに基づく評価が可能であるが、そのデータには必ずしも評価に必要な情報が全て含まれ

ているとは限らないことがあげられる。

「因果関係あり」と評価した症例は、製薬企業が100症例に対し、報告医師は464症例であった。これは、報告医師は患者(被験者)の詳細なデータをもっており、必然的に相関関係を持つ要因も多くあることから、「あり」と評価してしまう症例数の増加につながると考えられる。しかし、試験薬に関する安全性情報の症例数、内容に関する情報は製薬企業と比べると少ない。また、患者(被験者)の詳細なデータと診療経験に基づいた専門的評価が可能である一方、医師により診療経験や判断基準が異なることから、「評価不能」とする症例が多いという傾向が認められた。

両者の評価が異なることにより、重大な有害事象の審議が慎重に行えない等の可能性がある。また、治験責任医師は、評価すべき安全性情報を大量に得るものの情報不足のため評価不能であり、被験者に対する対応に明確な指示が出せないことが示唆された。このように、現在、製薬企業から提供される安全性情報は、1症例の評価を行うために必要な情報が十分でない。このため、報告医師・製薬企業・治験責任医師3者とも、試験薬との因果関係に対し正確な評価が困難であることがわかった。この原因の一つとして、症例毎の情報内容が非常に乏しい海外からの市販薬に関する報告が多いことがあげられる。そこで、治験薬に関する情報伝達の標準化と共に、市販薬に関しても情報収集時の制度の構築を図る必要があると考えられる。

### 3. 項目の整合性の検討

E2Bに準拠したSGML形式ICSRデータ項目と、本院が必要とする情報項目にはほとんど違いはなかった。しかし、本院は必要と考えるが、ICSRデータには項目として存在しない項目が認められた。「予測性」に関しては、調査回答を得た全ての医療機関で必要項目と示された。この理由として、答申GCP4-5-19に「全ての重篤で予測できないADRに関しては治験責任医師又は治験製薬企業は医療機関の長を経由して治験審査委員会に速やかに文書で報告しなければならない」との記載があることがあげられる。

また、ICSRデータには「製薬企業の因果関係評価」に関する項目も存在しない。しかし、他の医療機関に行った調査結果からもわかるように、報告医師よりも製薬企業の評価を優先する、または報告医師・製薬企業両者の意見を参考にするという医療機関が73%であった。このように、「予測性」と「製薬企業の因果関係評価」に関しては、情報評価の上で非常に重要な因子であり、必須項目と考える。

因果関係評価の表現は多様であり、分類が容易でない。本院が作成した入力ルールでは、検索効

## 別添 5

率を上げるため、因果関係評価の「関連あり」等の文字入力だけでなく、1.関連あり、2.関連の疑い、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、possible, probable, 可能性あり、否定できない、3.関連なし、おそらく関連なし、unlikely, 4.評価不能、記載なしといった分類評価に基づいた数字での入力を希望している。これは、この項目に関しては、数字変換テーブルを作成することにより、解決できる。

さらに、その他、医療機関側が必要とするが ICSR データには存在しない情報項目がある。これらに関しては項目のみを作成し、企業側に入力を求めずに、各医療機関が独自に利用できる情報項目として拡張性を持たせることが必要である。

現在、本院において Access 形式データによるデータ管理・検索・解析の簡便化、IRB 審査資料作成の迅速化、保管場所の確保の軽減化等が可能となるよう構築した「有害事象評価・管理システム」の改良を行い、検討を行っている。

## 4. 今後の課題

製薬企業から医療機関への安全性情報の伝達の効率化が実現しても、医療機関から製薬企業へ伝達される安全性情報の内容が不十分なため、情報の試験薬との因果関係評価が行えないという問題点が残る。製薬企業にとっては、有害事象は重篤なもの1つで貴重な新薬を失い、企業の存続にまで係わるほど重要なことである。この問題については、治験(trial)だけではなく、市販後における一般診療(daily practice)で得られた ADR も含め、報告者の違い(医療従事者・患者・その他)等も考慮し、SGML 形式 ICSR データでの製薬企業への情報収集・提供が可能となるような安全性情報報告システムが望まれる。そのためには、発生相や報告者の違いにより、情報項目の検討が必要であり、現在検討を進めている。

医薬品開発・承認申請の非効率を減らすため様々なルールやフォーマットを国際的に統一することを目的としている ICH は、日・USA・EU の各規制当局と製薬企業のみから成り、医療機関はメンバーに含まれていない。このため、医療機関の要望が取り組みに考慮されていないのが現状である。このことが、今回明らかになった伝達情報項目のズレの原因となり、整合性を図ることに困難を極めた。医薬品開発を効率的に行うには、規制当局と製薬企業間の取り組みだけでなく、安全性情報の発生源である医療機関との調和も必要であり、今後、医療機関の意見を ICH の取り組みに反映していくべきであると考えられる。

世界的には HL7 プロトコル(Health Level 7: FDA が積極的に推進している電子的データ交換のための通信プロトコル)を用いた安全性情報通信についての検討が進められている。今後、

E2B/M2, MedWatch (FDA) や CIOMS

(WHO&UNESCO) といった関連領域の検討作業の動向を追跡しながら、国際的標準の通信プロトコルを用いた電子的伝達方法の構築に向けて取り組む必要もある。

## E. 結論

(1) 被験者の治験参加意思を大きく左右すると思われる安全性情報の医療機関への伝達は、被験者の安全性を確保するために評価を行い、それに応じた情報提供を行うことが目的である。

(2) 2003 年 10 月 27 日より、安全性情報の総合機構への電子的伝達が行われるようになったことを期に、製薬協 ESMI 研と共同で SGML 形式 ICSR データ変換システムを構築した。現段階では、「予測性」と「製薬企業の因果関係評価」の 2 項目に関しては ICSR 項目に存在しないため伝達不能だが、SGML 形式 ICSR データから MS-Access 形式データへの変換は正確に行われた。このシステムが日本病院薬剤師会臨床試験対策特別委員会標準版となれば、全国の医療機関に無料で配布することが可能となる。その後、全国で導入されることにより、製薬企業にとっては、安全性情報の医療機関への伝達時の資料作成の負担減、人為的ミス削減等による伝達の迅速化、公平化等が見込まれる。

(3) 今回のシステム構築を行う上で浮き彫りになった問題点として、現在、医療機関の希望が ICH に反映されていないことがあげられる。ICH においては規制当局と製薬企業だけでなく、医療機関を加えた 3 者の調和が必要な時期にきていると考える。

(4) ICH では様々なガイドラインが合意、実施されてきた。今後、安全性情報の電子的伝達に関する国際的標準化の実現に向け、取り組む必要があると思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 横井祐子, 古川裕之, 永平廣則, 林修嗣, 長田幸恵, 松嶋由紀子, 石崎純子, 神谷晃, 宮本謙一. 有害事象情報の有効利用を目指した情報評価・管理システムの構築. 臨床薬理 2004; 35: 78S.
- 2) 古川裕之, 神谷晃監修. CRC のための治験 110 番 Q&A 2004. じほう, 2004: 115.

### 2. 口頭発表

#### 別添 5

本報告書の内容は、金沢大学大学院自然科学研究科の武田美紀氏と日本製薬工業協会ESMI研究会の井上学氏の協力を得て行ったものであり、以下に発表し、現在、日本臨床薬理学会誌「臨床薬理」に投稿中である。

- 1) 第25回日本臨床薬理学会年会，静岡，2004年9月
- 2) 第4回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 in 宇部，宇部，2004年10月

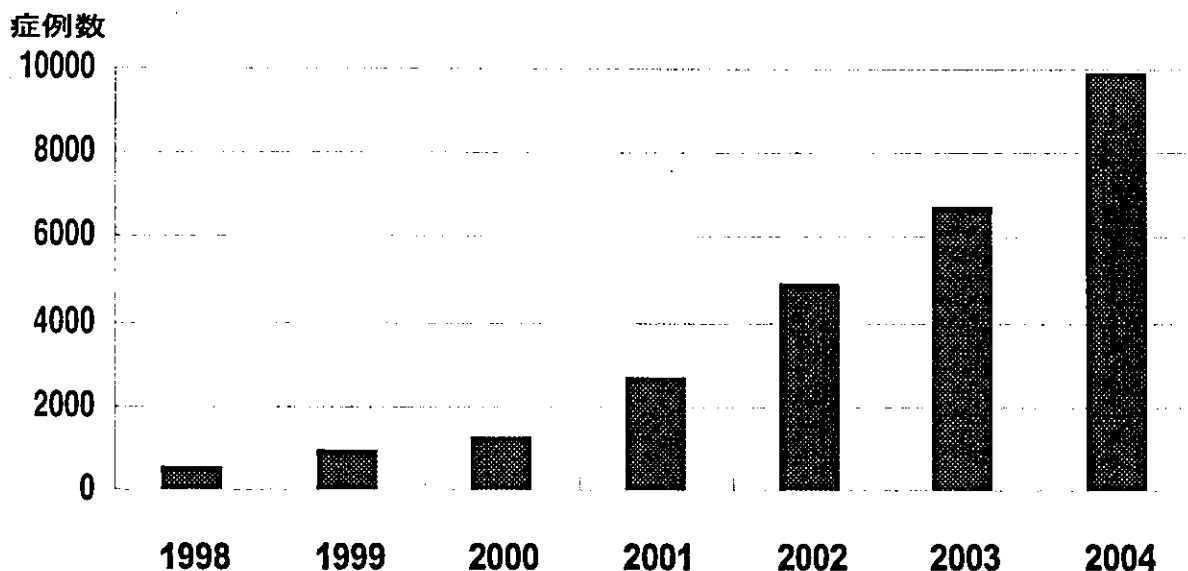


Fig.1 IRB審査対象となる安全性情報の報告症例数の推移

MS-Excel形式での報告とデータベース化を始めた2001年から急激に報告症例数が増加している。

2004年は9939症例の報告があった。

Tab.1. E2Bに基づくSGML形式ICSRデータ項目と、本院が必要とする項目の整合性の検討結果

医療機関が必要とする「10. 予測性」と「D.製薬企業の因果関係評価」はICSRデータ項目に存在しない。

- ①ICSRデータがそのまま使用できる項目
- ②プログラムを介して出力することが可能
- ③プログラムを介し、一部出力ルールを変更することで出力可能
- ④出力不可能

入力項目	検討結果
2.企業管理番号	②
3.治験薬名・販売名	③
4.一般名	③
5.製薬企業名	①
6.発生場所	①
7-1.発生相	③
7-2.発生相	③
8.有害事象名	③
9.重篤性	③
10.予測性	④
11.年齢	②
12.性別	②
13.原疾患、合併症	③

14.治験薬投与	③
15.併用被薬	③
16.転帰	③
17.因果関係(報告医師)	③
18.推定投与症例数	④
19.開錠の有無	③
20.備考(メモ欄)	④
A.依頼者情報入手日	②
B.治験実施診療科	④
C.因果関係分類(報告医師)	④
D.因果関係(製薬企業)	④
E.因果関係分類(製薬企業)	④
F.前回報告日	④
G.追加報告(予測性)	④

## 分担研究報告書

## 病院情報システムの稼動する診療施設における安全性報告のあり方

分担研究者 熊本一朗 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科医療システム情報学 教授

研究要旨 近年の IT 技術の進歩と普及にあわせて医療においても情報システムの構築と導入が進んできている。そこで病院情報システムがすでに稼動している診療施設において、日常診療を通して大量に電子化され蓄積してきている患者基本情報、診療情報などを、安全性報告が必要になった際に有効に活用し迅速かつ正確な安全性報告を遂行するためのシステム化における問題点を検討し、効率的に診療現場から行うための方法論の検討を行った。その結果、病院情報システムにおける多くの蓄積情報が、安全性報告に再利用できる情報であり実際に臨床現場からのデータ入力が行えるシステムの構築が期待される。

また、あわせて蓄積されている安全性報告の情報の診療現場へのフィードバックの方法や活用を検討し、臨床の処方医への個別的な情報のフィードバックの方法論について検討した。とくに病院情報システムの患者基本情報や診療情報を、薬剤データウェアハウスなどの情報分析専用のシステムとして準備しておくこと、最新の医薬品情報に基づいた迅速な対応が可能であることが実証された。

## A 研究目的

病院情報システムがすでに稼動している診療施設では、患者基本情報、診療情報などが日常診療を通して大量に電子化され蓄積してきている。本研究では、蓄積されている患者基本情報や診療情報を、安全性報告が必要になった時に有効に活用し、迅速かつ正確な安全性報告を遂行するための問題点を検討し、安全性報告を効率的に診療現場から行うための方法論を検討することを目的とする。また、あわせて蓄積されている安全性報告の診療現場へのフィードバックの方法や活用を検討し、病院情報システムの稼動する診療施設における安全性報告のあり方とシステム化について検討を加える。

## B 研究方法

本研究では、病院情報システムにおける患者基本情報と診療情報のうち安全性報告に活用できる情報の蓄積状況を調査する。また、安全性報告の情報を活用する方法論について具体的な検討を行う。

## 1 病院情報システム

すでに多くの病院で稼動している病院情報システムでは、処方オーダーリングシステム、注射オーダーリングシステム、薬歴システム、薬剤部システム、検査システム、手術システム、病名登録システム、看護システム、DPC オーダシステム、医事システムなどに患者基本情報、診療情報が蓄積してきている（図 1、図 2）。1984 年からオーダーリングシステムを稼動し円滑に運用するとともに、さらに薬剤専用のデータウェアハウスを構築してきている鹿児島大学病院の病院情報システムを例に、蓄積している患者基本情報、診療情報を列挙してみる。

## 1) 患者基本情報

患者の氏名、性別、生年月日、住所、住所グループ等、アレルギー情報、薬剤禁忌情報などを



## 別添 5

を格納している。

- 4) 薬剤情報 (内服・外用・注射)  
処方日、薬剤コード、薬剤名、薬剤種、薬効分類、薬剤管理コード、院外区分、払い出し量、返品量、投与量を格納している。
- 5) 検査結果情報  
検査日、検体番号、材料、検査項目、検査結果、異常区分 (H,L) を格納している。
- 6) 手術情報  
手術開始日時、手術時間、診断術式、手術科等の情報を格納している。
- 7) コスト情報  
診療報酬額の区分単位で、1日ごとの請求額を格納している。
- 8) 看護情報  
看護度情報、生活歴情報、ADL 情報などを格納している。
- 9) DPC 情報  
DPC コード、重症度、合併症、手術術式、処置情報、喫煙歴などを格納している。

上記に列挙したシステムの情報が、医薬品安全性情報報告書の記載項目と一致して有効に活用できるかを調査し検討する。

## 2 薬剤データウェアハウス

近年、医療機関においても、病院データウェアハウスと呼ばれる情報系システムの構築が盛んに行われるようになった。病院データウェアハウスとは、具体的には膨大な診療データを明細レベルで統合・整理され蓄積している情報検索専用のデータベースシステムのことであり、データベースやプログラミングなどの専門的な技術や知識を持たない医療従事者が、個々の経験や知識を生かして、診療内容の推移や患者個々の問題点あるいは病院経営上の問題点を過去の事例から追求し解決するために、繰り返し高速にデータの検索や加工を行えるので、意思決定支援システムとも呼ばれる。

鹿児島大学病院において構築し運用を開始している薬剤データウェアハウスは、オーダリングシステムを核とする総合病院情報システムに蓄積された処方・注射・検査結果・手術・看護度・重症度・コスト情報を統合後、全件を収容しかつ研究者が項目を自由に組み合わせて高速に検索を行えるような薬剤データウェアハウスである。

本薬剤データウェアハウスシステムでは、業務系システムからデータを転送し、整理統合するためのデータ・クレンジングシステムと、統合後のデータを蓄積するデータウェアハウスサーバと、ユーザが操作し、データを引き出すための

OLAP(On-Line Analytical Processing)端末からなる。図3に本研究で利用したハードウェアとパッケージソフトウェアを示す。

この薬剤データウェアハウスを活用し、安全性に問題があることが指摘された薬剤が実際に病院の診療現場でどのように使用されているかを、リアルタイムに把握し警告が発せられるかを検討した。

## C 研究結果

### 1 病院情報システム

現在使用されている医薬品安全性情報報告書の記入項目のうち、患者イニシャル、性別、副作用発現時年齢、身長、体重、妊娠の有無、原疾患・合併症、既往歴、過去の副作用歴、その他突起すべき事項 (飲酒、喫煙、アレルギー)、被疑薬、その他使用医薬品、検査値の項目は、病院情報システムに蓄積されている情報である。具体的には、患者イニシャル、性別、副作用発現時年齢は患者基本情報のシステムに、身長、体重、妊娠の有無、その他突起すべき事項 (飲酒、喫煙、アレルギー) は看護システムならびに DPC オーダシステムに、原疾患・合併症、既往歴は病名登録システムならびに DPC オーダシステムに、過去の副作用歴は薬剤部システムに、被疑薬、その他使用医薬品は処方オーダシステム、注射オーダシステム、薬歴システムに、検査値は検査オーダシステムに蓄積されている。

ただし、これらの病院情報システム間の各システムの情報を有機的に連携して有効に活用するには、患者 ID によるリンケージした情報の収集と表示機能が必要である。実際の安全性報告書のデータ入力に当たっては、病院情報システムの関連データを検索し表示された情報から、必要な情報を適切に選択し、オンラインで安全性報告書の入力システムに容易にコピー入力できる機能が必要である。

### 2 薬剤データウェアハウスの利用

実際に薬剤データウェアハウスを活用した例を示す。筋弛緩薬チザニジン (テルネリン) と SSRI フルボキサミン (デプロメール) の併用で高度の血圧低下をきたす可能性があるという報告 (Clinical Pharmacology & Therapeutics 2004 Apr; 75(4): 331-341) を 2004 年 6 月 16 日に受け、本薬剤データウェアハウスシステムで抽出を行った。抽出対象は 2001 年 1 月から報告を受けた日 (2004 年 6 月 16 日) までの全患者とした。抽出結果は、チザニジン処方患者数 500 名 (抽出レコード数 20,851)、フルボキサミン処

## 別添 5

方患者数 1033 名（レコード数 52,280）であり、対象期間の併用患者数 10 名であった。このうち、2004 年に来院歴があり処方継続されていると思われた患者は 1 名であり、ある診療科でテルネリン錠(1mg) 3T の処方を受け、別の診療科でデプロメール錠(50mg) 3T の処方を受けており、複数の処方医が関与していた。この薬剤データウェアハウスシステムでの抽出処理に要した時間は、27 分であった。この抽出結果については薬剤部に連絡し、各処方医にチザニジンとフルボキサミンの併用に関する副作用情報を提供した。

その後、この両薬剤の併用による副作用発生の件は 2004 年 8 月 6 日に添付文書に禁忌情報として掲載された（表 1）。

## D 考察

病院情報システムの稼動する診療施設における安全性報告のあり方を検討する上で、実際に臨床医が安全性報告を要する症例に遭遇し、安全性報告を行うに当たっては、労力をかけずに効率的にしかも正確に行うことが重要である。そのためには、すでに蓄積された患者基本情報や、患者ごとの薬剤情報、検査結果情報などが一元的に把握でき、また安全性報告の入力システムに容易に再利用できるシステム化が必要である。

今回の本研究では、すでに病院情報システムにおいて日常の臨床診療により蓄積されてきた患者基本情報や診療情報が、安全性報告に必要な患者情報として利用できるかを、実際の項目を対比することで検討した。その結果、安全性報告に必要な項目の多くが、病院情報システムにおいても電子化され蓄積されてきており、安全性報告のフォーマットでのデータ入力の際に、病院情報システムの情報から患者 ID により検索され一元的に表示されれば、これらの情報から選択し再利用が容易に行えると考えられた。

実際に臨床医が、診療現場のシステムを利用し、安全性報告を行うには、臨床医側の安全性報告の必要性に対する理解が重要である。また、臨床医が安全性報告へ積極的にかかわるためには、安全性報告を行った臨床医に対するその後の情報のフィードバックが重要である。たとえば、臨床医の行った安全性報告事例が、全体における量的（件数など）ならびに質的（類似症例の有無、緊急性など）な位置づけを示すような二次的集計情報が容易に臨床医のもとへフィードバックされることが重要である。

また安全性報告の事例情報に多くの臨床医がかかわり関心を持つためには、最新情報をもとに個別的な情報を処方医に即時に伝達するシステム化

が必要である。そのためには実際の病院情報システムの情報をもとに再利用を目的としたたとえば薬剤データウェアハウスシステムなどが必要であり、これを活用した個別的な副作用などを警告できるシステム化が必要である。そこで、薬剤併用による副作用報告がすみやかに医薬品添付文書で禁忌情報となった事例をもとに、薬剤データウェアハウスシステムを活用し新しく禁忌となった薬剤の併用状況を即時に調査し、処方医への個別的な警告を行うシステム化の妥当性を検討した。その結果、薬剤データウェアハウスシステムによるデータ抽出では、平日の業務時間内に、業務系システムに支障なく実施できた。そこで本薬剤データウェアハウスシステムの情報活用により、薬物併用に関する副作用情報を得てから即時に該当する患者と処方医に関する情報を分析抽出し、個別に警告することができた。

薬剤データウェアハウスシステムの活用は、安全性報告などの医薬品副作用情報をもとに即時に臨床現場へ情報を個別的に提供するシステムとして有用であった。すなわち、安全性報告情報などを活用し、診療現場の処方医に個別に警告するなど、効果的な安全対策が実施可能となった。

## E 結論

病院情報システムがすでに稼動している診療施設において、日常診療を通して大量に電子化され蓄積してきている患者基本情報、診療情報などを、安全性報告が必要になった際に有効に活用し、迅速かつ正確な安全性報告を遂行するためのシステム的な問題点を検討し効率的に診療現場から行えるための方法論の検討を行った。その結果、病院情報システムにおける多くの蓄積情報が、安全性報告に再利用できる情報であり実際に臨床現場からのデータ入力が行えるシステム化が期待される。

また、あわせて蓄積されている安全性報告の診療現場へのフィードバックの方法や活用を検討し、臨床の処方医への個別的な情報のフィードバックの方法論について検討した。とくに病院情報システムの患者基本情報や診療情報を、薬剤データウェアハウスとして情報分析専用のシステムとして準備しておく、最新の医薬品情報への迅速な対応が可能であることが実証された。

## F 研究発表

- 1) 村永文学、熊本一郎、宇都由美子、宇宿功市郎、下堂蘭権洋：薬剤疫学データウェアハウスの医薬品副作用監視への応用、薬剤疫学、9：S38, 2004

患者基本情報システム

登録 キャンセル

患者情報 氏名 ( ) 性別男 生年月日 最新履歴

住所 自宅 TEL 〒89921

保険 特疾 国一

総合情報 更新者 / 更新日

看護度	看護用台	告	2005/03/01
自由度	問題なし	告	2005/03/01
輸送区分	徒歩	告	2005/03/01
血液型(ABO)	B		
血液型(RH)	不明		
不規則抗体	不明		
身長(cm)	175.20	告	2005/03/01
体重(kg)	49.40	告	2005/03/20

障害情報

感染情報

薬剤禁忌情報  
キシロカイ ヨード ペニシリン ビリン ショック歴あり

食物禁忌

職種フリーコメント

フリーコメント

来院歴/入院歴(P)

図 1 患者基本情報システムでの禁忌情報の登録画面

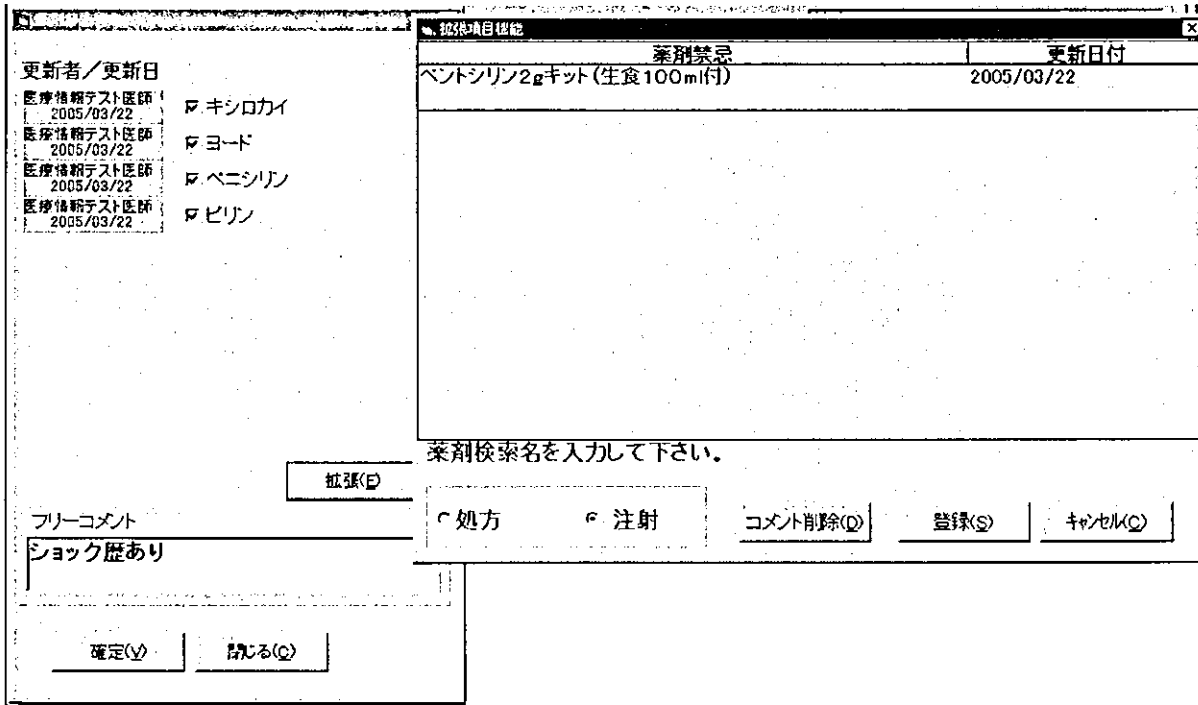


図2 薬剤システムでの詳細な禁忌情報の画面

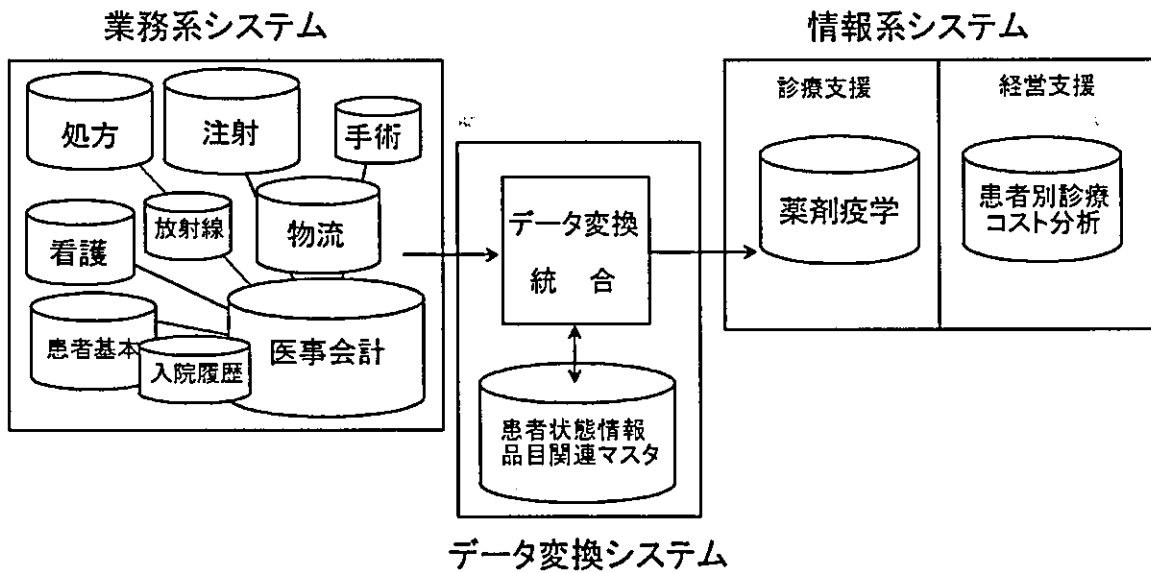


図3 薬剤データウェアハウスへのデータ移行

表 1 使用上の注意改訂情報（平成16年7月21日指示分）抜粋

15.【医薬品名】塩酸チザニジン

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

【禁忌】の項に「マレイン酸フルボキサミンを投与中の患者」を追記し、【相互作用】の項に新たに「併用禁忌」として「マレイン酸フルボキサミン」を追記する。

〈参考〉企業報告

16.【医薬品名】マレイン酸フルボキサミン

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

【禁忌】の項の「チオリダジン、テルフェナジン、アステミゾールを投与中の患者」を「チオリダジン、塩酸チザニジンを投与中の患者」と改め、【相互作用】の「併用禁忌」の項に「塩酸チザニジン」を追記する。

〈参考〉企業報告

## 分担研究報告書

## 医療情報の電子化に伴う電子記録の基準に関する国際的動向に関する調査研究

分担研究者 岡田美保子 川崎医療福祉大学・同大学院 教授  
研究協力者 河本晃宏 川崎医療福祉大学大学院

研究要旨 医薬品の副作用報告(安全性報告)については、国際的標準としてICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)により、データ項目とSGMLに基づいた電子書式が策定されている。我が国では、製薬企業については平成15年10月よりICHガイドラインに準拠した電子副作用報告が制度化された。今後は医療機関についても電子副作用報告の導入が必要になると考えられる。安全性報告の作成に、ソフトウェアによる入力支援は必須であり、また安全性報告は蓄積して検索等に利用し得ることが必要である。近年、ICH準拠のソフトウェア製品が市販されているが、一般にはサーバ・クライアント形式であり、製薬企業における医薬品情報の管理を目的とするもので、機能、価格のいずれの面においても医療施設には必ずしも適していない。そこで本分担研究では、医療施設における医薬品安全性報告の蓄積、管理、利用を支援することを目的として、SGML電子副作用報告ファイルのデータベース化と、利用支援システムを開発した。本システムは、医療施設における情報通信技術のインフラストラクチャをとわずに利用できるよう、標準的なパソコンがあれば稼動することを条件として設計した。

## A 研究目的

医薬品の安全性報告(副作用報告)については、電子的手段により、迅速に伝達し、これを蓄積して、検索、分析、評価等に利用できることが望まれる。国際的には、医薬品安全性報告の標準として、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)により、データ項目と電子書式が策定されている。電子書式としては、SGMLが採用され、DTDがウェブ上で公開されている。我が国では、製薬企業については平成15年10月よりICHガイドラインに準拠した電子副作用報告が制度化された。一方、診療施設についてはICHの様式は導入されていない。製薬企業、診療施設、行政機関等の医療関連組織の間で、医薬品安全性情報が、有効に利用されるためには、安全性報告の様式の共通化が望ましいと考えられる。

医薬品安全性報告の作成には、コード化された情報は極力コード選択で入力できるようにする、入力ルールを適用してミスを防ぐ、毎回内容が同じ項目は入力しなくともすむようにする等、様々な工夫が考えられ、ソフトウェアによる入力支援は必須と考えられる。さらに、安全性報告は、蓄積して検索などに利用できること

が必要であり、このためにはデータベースが不可欠である。近年、ICH標準に準拠したソフトウェアが製品化されているが、市販のシステムは一般に製薬企業向けに設計されており、サーバ・クライアント形式である、各種医薬品情報の管理機能を備えている、高額である等、医療施設には必ずしも適しているとは言えない。

そこで、本分担研究では、医療施設における医薬品安全性報告の蓄積、管理、利用を支援することを目的として、SGML電子安全性報告ファイルをデータベース化し、利用の支援をはかるシステムを開発することとした。本システムは、医療施設における情報通信技術のインフラストラクチャをとわず、小規模医療施設等でも設備投資をすることなく、標準的なパソコンがあれば、容易に利用できることを条件として設計する。

## B 研究方法

厚生労働省では、SGML形式のファイルを作成する無償のツールを配布している。同ツールは、キーボードからデータを入力すると、SGML形式のファイルを作成するものであるが、1件

## 別添5

の報告が、一つの SGML ファイルとして作成されるだけであり、作成されたファイルを蓄積・管理する機能はない。このため、SGML ファイルの個数が増えていくと、管理が困難となる。

本分担研究で開発するツールは、ICH 準拠の SGML 形式のファイルを入力源として、データベースに変換して取り込む。変換に際しては、ICH による医薬品安全性報告 SGML DTD を利用する。データベースシステムとしては、Microsoft Access を想定することとした。また、画面表示にはブラウザを用いる。

本システムは、ネットワークに接続された標準的ブラウザを有するパソコンがあれば、容易に導入することができることを条件として開発する。

## C 研究結果

### 1. システムの概要

システムは、医療施設の情報通信技術基盤によらず、稼動できることを条件として開発した。図 1 に本システムにおける基本的な情報の流れを示す。基本的な機能は以下のとおりである。

#### ① SGML ファイルのデータベース変換

ICH に準拠した、SGML 形式の医薬品安全性報告を読み込んで、データベースに格納する。組織内で発生した安全性情報を入力する場合は、入力支援ツールを用いて、SGML ファイルを生成し、これをデータベースに格納する。また外部から得られている SGML ファイルを格納する場合も想定している(図 2)。

#### ② データベースに格納されたデータの SGML 形式への変換

データベースに格納された安全性報告のデータから SGML 形式のファイルを作成する。本機能は、煩雑さを避けるため、元になった SGML ファイルは保存しないこと、次のステップでは入力機能も実装することを想定して用意している。

#### ③ 安全性報告の表示

画面表示には、Web ブラウザを用いる。ブラウザ上に、一件の安全性報告を表示する(図 3)。

なお、ICH の公式な電子書式は SGML であるが、処理上では XML と同様である。このため、実際の処理は、XML として取り扱っており、ブラウザでの表示には XSL を用いている。

#### ④ 安全性報告の表示

データベースに格納された安全性報告を検索して、登録件数などの基本情報と共に、要約された形で一覧を表示する。また、選択された安全性

報告を、③の形式で画面に表示する。

## 2. 検索機能

現時点では、検索は日付型の項目か、文字型の項目を用いて行い、文字型の場合は、単純なキーワードによるマッチングにより行っている。次年度は検索機能を拡張して、副作用用語による柔軟な検索を可能とする予定である。

## D. 考察

本システムにより医薬品安全性報告の蓄積、利用が可能となり、医療施設内の端末から、容易に安全性情報を閲覧し、各部署で共有することが可能となる。本システムは ICH のガイドラインに沿って開発されており、製薬企業や、他の医療機関等から電子的に伝達される安全性報告についても共通的にデータベース化し、利用することも技術的には可能である。ただし、安全性情報の内容自体については、他の分担研究で報告されている通り、様々な観点からの研究が必要である。

SGML ファイルを作成する場合には、厚生労働省により無償で提供されている安全性報告の入力ツールの利用を想定しているが、次のステップとして、入力機能自体も、実装することを計画している。その際には、入力されるデータのチェック機能、MedDRA の用語のコード化支援機能の開発を予定している。

次年度は、実際の病院の現場における実験的使用を通じて、実用性の高いシステムへと発展させる予定である。

## E. 結論

本分担研究においては、製薬企業、医療機関、行政機関を通じて、医薬品安全性報告の共有化をはかる上で、特に診療施設の支援を目的として、ICH 準拠の電子安全性報告のデータベース化と、蓄積された情報の検索、利用支援を可能にするシステムを開発した。開発にあたっては、特別な設備をしなくとも、標準的なブラウザを備えたパソコンがあれば、利用できることを情報として開発した。

様々な医療関係機関にわたり、安全性情報を共有化していくためには、解決すべき問題は、まだ多いが、本分担研究は、その一端を担うものであり、安全性情報の、より効果的な利用の促進に貢献するものと考えられる。次年度は、診療施設における実験的利用を通じて、さらに機能の充実をはかり、実用レベルまで高めることを

別添 5

目指す。開発したシステムの導入により容易に院内の端末等から電子安全性報告の登録ができ、登録された情報の閲覧や検索も可能となる。また、SGML ファイルをデータベース化することにより、様々な二次利用としての活用が期待される。本システムは医療施設における医薬品安全性報告の作成、二次利用の促進に貢献するものとする。

F. 研究発表

学会発表

1. 河本晃宏, 松岡真希子, 小池大介, 岡田美保子, 小出大介, 開原成允: 小規模医療施設向けの電子副作用報告処理システムの開発. 医療情報学 24 (Suppl.): p778-779. 2004.

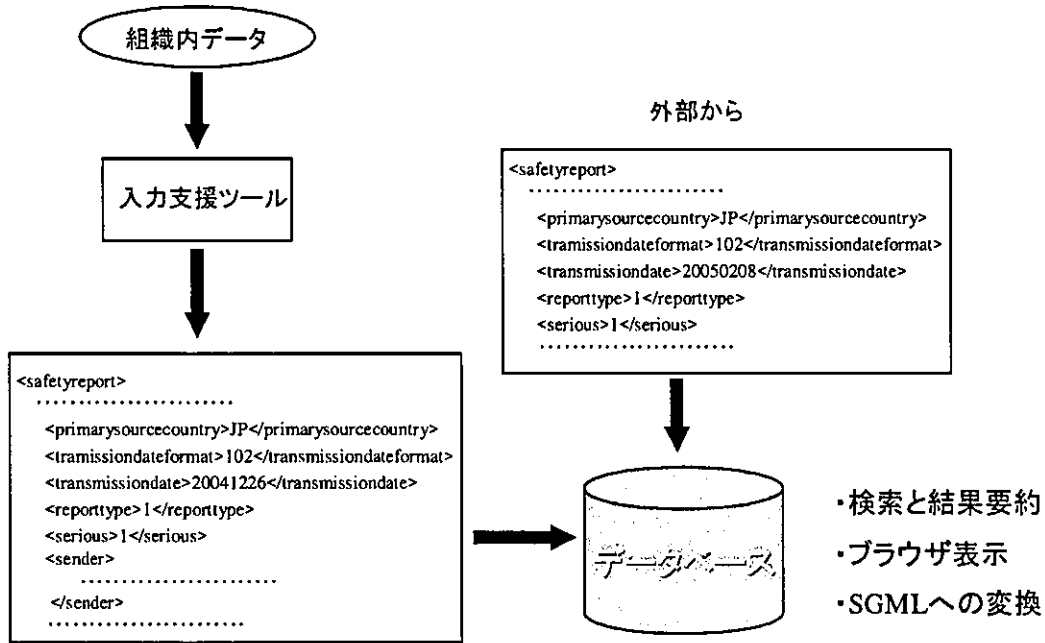


図 1 開発したシステムの概要



個別症例安全性報告サンプルXSL version 0.1 - Microsoft Internet Explorer

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(I) ツール(T) ヘルプ(H)

戻る(B) 進む(F) 検索(S) お気に入り(O) 印刷(P) ヘルプ(H) 戻る(B)

アドレス(A) | 移動(M) ヘルプ(H)

A.1.1 標準を満たすか?

A.1.10 世界的に固有の症例識別番号

A.1.10.1 規制当局の症例報告番号

A.1.10.2 その他の送信者の症例報告番号 JP-pharmaceutical company-Report1

A.1.11 過去の伝送で記載されたその他の症例識別子はあるか?

A.1.11.1 過去の伝送で記載されたその他の症例識別子はあるか? 1

A.1.12 本報告と関連する報告の識別番号

A.1.13 報告結果 1

A.1.13.1 結果理由

A.1.14 最初の報告が医療専門家からのものではない場合、その症例は医学的に確認されたか? 1

A.2 第一次情報源

A.2.1 第一次情報源

A.3 症例安全性報告の送信者及び受信者に関する情報

A.3.1 送信者

A.3.1.1 種類 1

A.3.1.2 送信者の識別子-組織 国際アイシーエスアール製薬

A.3.1.3 報告送信の責任者

a 部署 研究開発部研究開発課

b 職名 研究開発員

ページが表示されません マイコンピュータ

図 2 報告ごとの表示例

医薬品 副作用報告-SGML 管理ツール - Microsoft Internet Explorer

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(I) ツール(T) ヘルプ(H)

戻る(B) 進む(F) 検索(S) お気に入り(O) 印刷(P) ヘルプ(H) 戻る(B)

アドレス(A) | 移動(M) ヘルプ(H)

医薬品 副作用報告-SGML 管理ツール

SGML → データベース

医薬品 副作用報告-SGML 管理ツール > データベース

File Path: C:\Program Files\Sample\SampleXSL\SGML

SGML データベース

```

<?xml version="1.0" ?
<!-- =====header -->
<messageType="ICSR"/>
<messageForm="ICSR"/>
<messageFormVersion="1.0"/>
<messageFormVersion="1.0"/>
<messageFormVersion="1.0"/>
<messageFormVersion="1.0"/>
<messageFormVersion="1.0"/>
<messageFormVersion="1.0"/>

```

同名の識別子があった項目の処理  
の上書き確認  
 XIDで確認

ページが表示されません マイコンピュータ

図 3 開発したシステムの画面の例

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
河本晃宏, 松岡真希子, 小池大介, 岡田美保子, 小出大介, 開原成允	小規模医療施設向けの電子 副作用報告処理システムの 開発	医療情報学	24 (Suppl.)	778-779	2004
横井祐子, 古川裕之, 永 平廣則, 林修嗣, 長田幸 恵, 松嶋由紀子, 石崎純 子, 神谷晃, 宮本謙一	有害事象情報の有効利用を 目指した情報評価・管理シ ステムの構築	臨床薬理	78S	35	2004
古川裕之, 神谷晃監修	CRCのための治験110番Q &A 2004	じほう	2004	115	2004
村永文学, 熊本一朗, 宇 都由美子, 宇宿功市郎, 下堂茵権洋	薬剤疫学データウェアハウ スの医薬品副作用監視への 応用	薬剤疫学	S38	9	2004