

るため、そのことが本システムに与える影響を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、患者への介入はなく、特に倫理面での配慮は必要なかった。

C. 研究結果

SS-MIX 標準化ストレージのデータを用いて薬剤市販後副作用調査の調査票記入を簡便にするための本システムについては、調査票記載の適切な時期を病院情報システムにより記載者に知らせる機能が、研究統括者の所属する浜松医科大において試作済みである。北里大学病院においては、北里大学の SS-MIX 標準化ストレージの構築を平成 25 年度末に完了した。そして、構築した SS-MIX 標準化ストレージを、平成 21 年度より運用されている北里大学 4 病院間ネットワークに接続し、以下の項目につき検討を実施した。

- (1)各病院に設置されたインターフェイスサーバーと病院情報システムデータベースとの接続試験
- (2)各病院のインターフェイスサーバーから SS-MIX 標準化ストレージへの接続試験
- (3)各病院から個別にデータを送信した場合の障害の有無の検証
- (4)各病院から同時にデータを送信した場合の障害の有無の検証
- (5)ネットワークが不通になった際に行う再接続手続き等に起因するデータ不整合などの調査
- (6)検証用のデータ作成および追加マッピング作業等

検討の結果、病院間ネットワーク、複数施設に接続された SS-MIX 標準化ストレージなど、いずれの項目についても基本的な機能要件は満たされていることが確認できた。

今後は、北里大学病院においても浜松医科大学病院おけると同様に、報告書を書くべきタイミング（処方中止、退院、あるいは定時一斉）を医師に知らせる仕組みを試作運用する。

また、今回の検討のため行った調査により、同一法人内でも個々の診療データ（各種の判定基準や数値）には施設間の質的差異が存在することが認められており、本システムを多施設で運用する際に検討すべき課題である。

D. 考察

このまま順調に進行することで、市販後調査の電子化、簡便化を進めることができる。しかし、多施設で運用を共有する場合には、施設間の診療データに質的差異が見られるため、報告書のテンプレート構成やデータの標準化等に対する配慮と努力が必要であると思われる。

E. 結論

病院情報システムのデータを用いての薬剤市販後調査の電子化、簡便化、全数化、更に、臨床研究の支援を推し進めることが可能である。

F. 健康危険情報

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

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
木村通男	厚生労働省標準的医療情報交換推進事業の成果物SS-MIX標準ストレージの概要と効用	薬剤疫学	18(1)	49-56	2013
中島直樹	日本のセンチネル・プロジェクトにおける臨床検査の貢献	臨床病理	61(6)	501-510	2013
中島直樹	国家規模の医療情報データベース事業“MID-NET”	医学のあゆみ	248(12)	927-928	2014

IV.研究成果の刊行物・別刷

【論文発表】

1. 木村通男：

厚生労働省標準的医療情報交換推進事業の
成果物 SS-MIX 標準ストレージの概要と効用
薬剤疫学 18(1), 49-56, 2013.

6. 厚生労働省標準的医療情報交換推進事業の成果物 SS-MIX 標準ストレージの概要と効用

木村 通男

浜松医科大学医学部附属病院医療情報部

＜抄録＞ SS-MIX とは、平成 18 年度の厚生労働省標準的医療情報交換推進事業のプロジェクト名である。標準化（国際標準である HL7 形式）で、処方、検体検査結果、病名登録、患者基本をはき出すことができる病院情報システムであれば、メーカーに関係なく、これらを蓄積するソフトウェアが無償で提供されている。2012 年 3 月末の段階で、全国で 116 の病院が、この SS-MIX 標準化ストレージを装備しており、その多くが、処方、検査結果、病名をそろえて蓄積している。これは、厚生労働省が診療施設の災害対策に関する補助事業を実施した際、有識者会議がこのストレージが有用であると推奨したことも寄与している。各社の病院情報システムから HL7 で標準化された処方、検査結果、患者基本情報が標準ストレージに蓄積される。これを用いて、報告書作成、紹介状作成、災害時のバックアップ、臨床情報検索システムへのデータ提供など、さまざまな利用が可能である。調査票に手書きで記載する場合、該当薬処方、併用薬、検査結果など、実はすでに病院情報システムが持っている情報のことが多い。画面を見ながら間違えなく入力する作業は、医師であろうがスタッフであろうが、無駄であるだけでなく、情報の精度、粒度を下げている。情報の精度向上については、言を待たない。病院情報システムから、該当薬処方、併用薬、検査結果が SS-MIX 標準ストレージに蓄積されている。各病院が厚生労働省の「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」に準拠していることを前提とすれば、これらの情報を、ヴァリデーションに耐え得る精度で元資料のまま取り込むことを容易に達成できると考えられる。

(薬剤疫学 2013 ; 18(1) : 49-56)

キーワード：市販後調査、病院情報、SS-MIX

1. はじめに：薬剤疫学データ収集の IT ギャップ

現状で、薬剤安全性情報や、薬剤疫学データを収集する方法は、自発報告、ケースカードなど紙ベースによるものか、あるいはそれが EDC という形で電子化されたものとなっている。紙による収集での手間は言うに及ばないが、EDC であってもそれは入力場所が診療施設に変わっただけで、根源的な改善とはいえない。

一方で、日本の病院ではオーダエントリーシステムが広く普及している。厚労省の 2011 年の静態調査では、大病院では 8 割を超す施設でオーダエントリーシステムが稼働している。つまり、処方、注射、検体検査の情報は、病院の情報システムにデータベース化して保持されているのである。

本稿では、これら病院の情報システムが持つ情報を、薬剤安全性情報・薬剤疫学データ収集に、

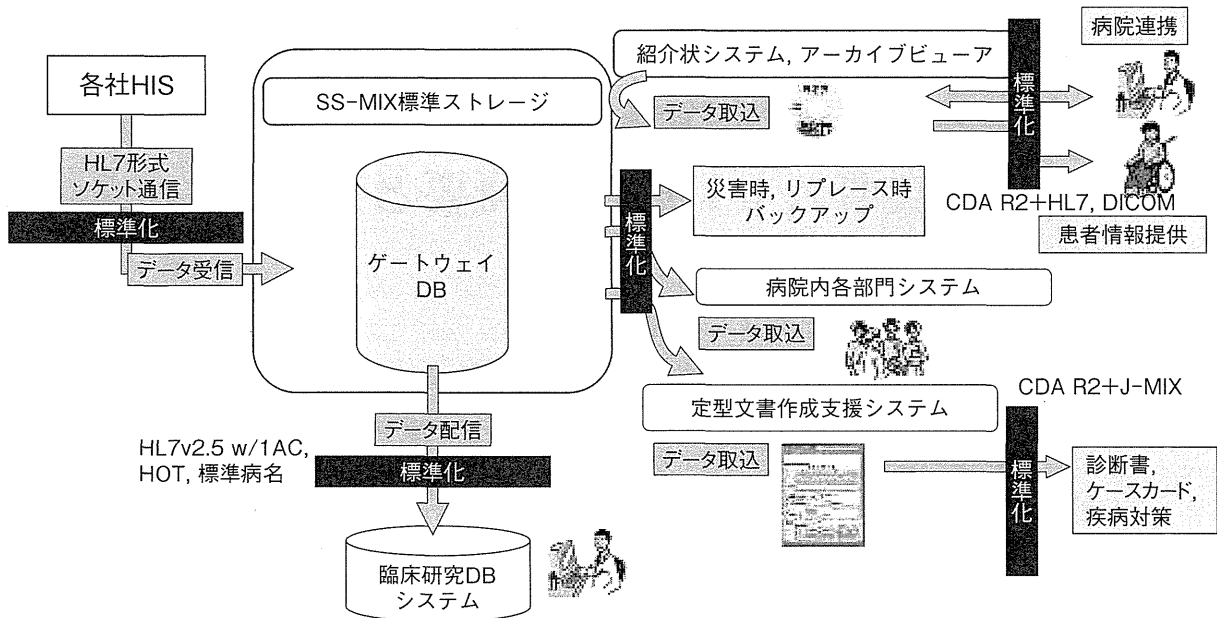


図 1 SS-MIX 標準ストレージを利用したデータの流れ

電子的に連携させるための基盤として、SS-MIX 標準ストレージ¹⁾が日本で広く普及してきたので、それについての概説、歴史、効用、限界について述べる。

2. SS-MIX の概要

SS-MIX とは、平成 18 年度 (2006 年度) の厚生労働省標準的医療情報交換推進事業²⁾のプロジェクト名である。標準化 (国際標準である HL7) 形式で、処方、検体検査結果、病名登録、患者基本をはき出すことができる病院情報システムであれば、メーカーに関係なく、これらを蓄積するソフトウェアが無償で SS-MIX 普及促進コンソーシアムから提供されている (<http://www.hci-bc.com/ss-mix/>)。これまで、病院情報システムから処方などのデータを取り出す際には、富士通、NEC などの情報システムメーカーそれぞれ独自の形式によらなければならないが、その取り出しのためのソフトだけでなく、取り出したデータを分析可能な形にするためにも費用が必要であったが、HL7 (Health Level 7)³⁾が世界的に普及し、日本でも厚生労働省規格として指定されたこと⁴⁾を契機に、病院情報システム各社はこれによってデータをはき出す機能を標準装備しだしている。

元々は、平成 16 年 (2004 年) の静岡県の事業である、「静岡県版電子カルテ推進事業」⁵⁾によって生み出されたものであり、その成果物の一部を全国で利用するに当たり、機能強化されたものである。

図 1 は、SS-MIX 標準ストレージを利用したデータの流れである。各社の病院情報システムから HL7 で標準化された処方、検査結果、患者基本情報が標準ストレージに蓄積される。これを用いて、報告書作成など、さまざまな利用が可能である。

2012 年 6 月末の段階で、全国で 116 の病院が、この SS-MIX 標準ストレージを装備しており、その多くが、処方、検査結果、病名をそろえて蓄積している。図 2 は、ストレージに処方、検査結果を常時蓄積している約 70 施設の全国分布図である。この普及には、厚生労働省が診療施設の災害対策に関する補助事業を実施した際、有識者会議がこのストレージが有用であると推奨したことも寄与している。また、SS-MIX 標準ストレージは、データベースエンジンを必要とせず、ファイルシステムのディレクトリを用いてデータを分類整理しているだけであるので、費用は極めて低廉であり、病院情報システムが HL7 で処方、検査結果を

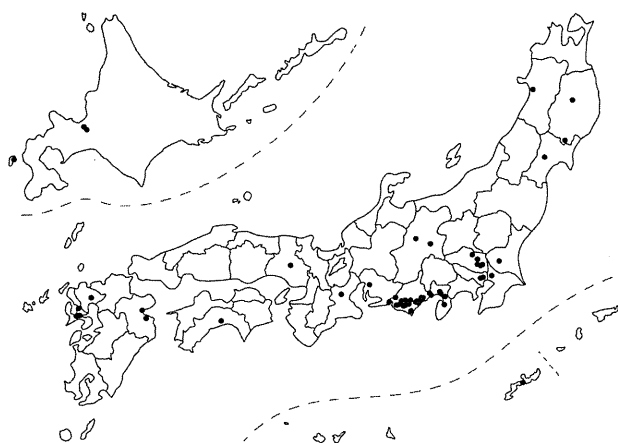


図 2 SS-MIX 標準ストレージ稼動施設の分布

出せるのであれば、ハードウェアと設置調整込みで、200万円程度の費用しかかからないことも、普及要因であったと考えられる。

この SS-MIX 標準ストレージでカバーしている患者数は、全国で 70 の病院が検査結果、処方とともに蓄積しているとし、平均 2 年目であろうと思われ、その場合初年度 15,000 人、1 年の新規患者増数が 7,000 人とすれば、多少の重複を考慮しても、150 万人ほどは、すでにカバーされていると考えられる。

3. SS-MIX 標準ストレージの効用

ケースカードに手書きで記載する場合、該当薬処方、併用薬、検査結果など、実はすでに病院情報システムが持っている情報のことが多い。画面を見ながら間違えなく入力する作業は、医師であろうがスタッフであろうが、無駄であるだけでなく、情報の精度、粒度を下げています。情報の精度向上については、言を待たない。病院情報システムから、該当薬処方、併用薬、検査結果が SS-MIX 標準ストレージに蓄積されているので、それを引っ張って埋めることが簡単にできる。図 3-1、3-2 は、市販後調査票に当該薬、併用薬、検査結果が埋められ、図 3-3 は調査票が最終的に PDF となっている様子である。

表 1 は、ケースカードを作成するコストを、人件費、システム導入費、システム改造費などを考慮して、紙ベース、EDC ベース、標準化されてい

ない病院情報システム (HIS) ベース、HL7 で出せる HIS ベース、SS-MIX がすでにある場合、それぞれについて、試算したものである⁶⁾。大規模施設ではすでに HIS ベースのほうが紙ベースより安価となっている。またここで注目されたいことは、1 項目増した場合の増分コストは、紙ベースだと医師の所見 (433 円) も処方など (200 円) も同程度だが、HIS を用いると大きな差で低廉化している、という点である。今後 HIS ベースも考えてケースカードを設計される際にはこの点を考慮されたい。

4. PMDA の MIHARI プロジェクト、医薬食品局の MID-NET プロジェクト

病院が持つ医療情報に注目した PMDA は、電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会 (5 年間) (PMDA 安全第 1 部 調査分析課) を 2010 年に発足させ、MIHARI プロジェクトとして、電子的な診療情報を薬剤安全情報に生かすための検討を行っている。MIHARI プロジェクトで考慮している電子的診療情報とは、診療報酬請求情報、それに付随しての DPC 情報、そしてこの SS-MIX ストレージを利用しての病院情報である。2010 年より「SS-MIX 標準化ストレージデータを利用した医薬品の安全性に関する試行調査」が、SS-MIX ストレージと、臨床情報検索システム D*⁷⁾ が稼働している静岡県内 5 病院 (静岡県総合、静岡済生会、袋井市民、沼津市立、浜松医大) のデータを利用して行われている。表 2 は初年度のテーマ、表 3 はその一つのプロトコルである。表 3 に示された、オランザピンによる悪性症候群については、5 施設合計で、該当症例 323 中 3 ケース (0.97%) であった。このように、医療情報システムも持つデータを用いると、母集団を正確に把握することができる。

PMDA の MIHARI を先行試験として、医薬食品局では、「医薬品等安全対策のための医療情報データベース基盤整備事業」(MID-NET プロジェクト) を 2011 年より開始した。これは、全国 10 病院 (グループ含む) (東大、東北大、千葉大、浜松医大、香川大、九州大、佐賀大、北里大グルー

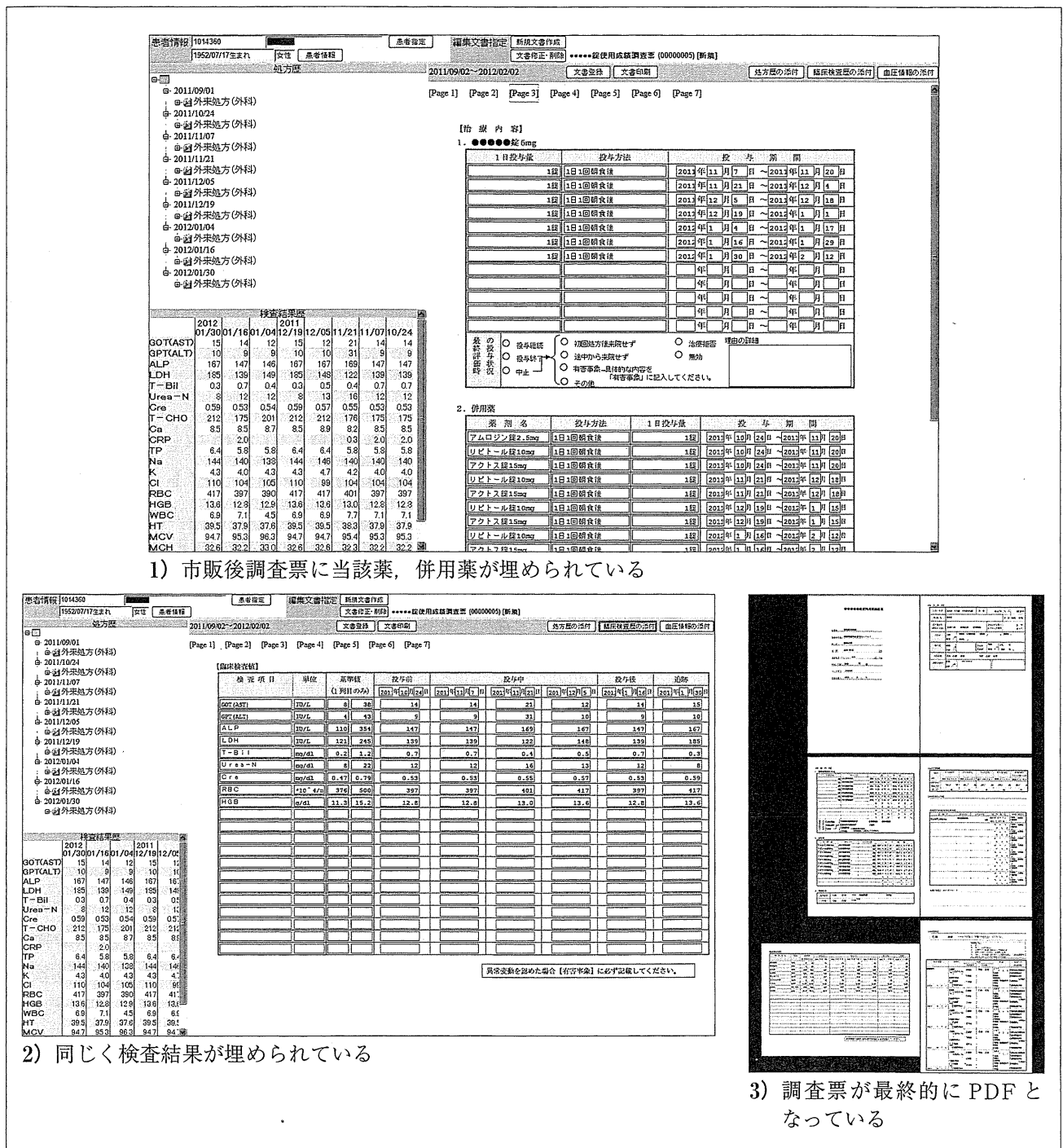


図 3 副作用報告書作成システム AEReport

プ, NTT 病院グループ, 徳洲会病院グループ) に, SS-MIX 標準ストレージと, MIHARI で用いた臨床情報検索システム D*D をベースに, 各種機能を付加した検索エンジンを設置し, 薬剤安全性情報を早期に検知しようとするものである. まだ現状では, 東大に先行設置がなされ, 順次設置

を拡大している段階であるが, 構想では, 週単位に発生する疑義に対し, 検索プロトコルが参加病院に発せられ, そのプロトコルで検索した結果が各施設から報告され, 集計されることとなっている. MIHARI プロジェクトで示された「母集団の把握」というメリットに加え, 病院情報システム

表 1 IT 基盤でデータを収集した際の、紙ベースとのコスト比較

	10 処方・検査+10 所見		10 処方・検査 +50 所見	50 処方・検査 +10 所見	1 項目あたり増分	
	5 年 2,400 枚	5 年 12,000 枚	5 年 2,400 枚	5 年 2,400 枚	所見	処方・検査
紙ベース	6,334	6,334	23,667	14,334	433	200
EDC による	11,234	5,733	24,567	15,234	333	100
非標準 HIS	11,125	4,892	24,458	11,875	333	19
HL7 で出せる HIS	8,833	4,433	22,167	9,583	333	19
SS-MIX で出している HIS	5,833	3,833	19,167	6,583	333	19

単位：円

表 2 PMDA の MIHARI プロジェクトで病院情報システムを用いて行われたテーマ

【医薬品曝露群に関する調査】
候補テーマ①：オランザピンによる悪性症候群
候補テーマ②：スタチン系薬剤による横紋筋融解症
候補テーマ③：オランザピンによる高血糖
候補テーマ④：ファモチジンによる血小板減少または汎血球減少・無顆粒球症
候補テーマ⑤：フロセミドによる血小板減少または汎血球減少・無顆粒球症
候補テーマ⑥：アムロジピンベシル酸による血小板減少
候補テーマ⑦：スタチン系薬剤による末梢神経障害
【医薬品曝露群と非曝露群の比較】
候補テーマ⑧：フロセミドによる血小板減少または汎血球減少・無顆粒球症

はリアルタイムで処方情報、検査結果を蓄積しているため、それぞれ「先週のデータ」を対処とすることができるため、その即時性というメリットも持つ。

5. SS-MIX 標準ストレージの他の効用

医療情報システムの分野でこの標準ストレージが普及する理由は、臨床研究・薬剤安全性情報だけではない。

先述のように、まず SS-MIX ストレージは処方情報と検体検査結果を持つので、災害時に病院情報システムが障害を受けても、このストレージがあれば、最低限目の前の患者の処方歴は参照することができる。これを院内別場所、あるいはクラウド化して別の場所に置いておけば、より安全性

表 3 MIHARI プロジェクトでの検索プロトコルの例

候補テーマ①：オランザピンによる悪性症候群
対象者検索条件（新規処方症例）
主条件
A) 対象期間：2007 年 7 月 1 日～2010 年 1 月 31 日
B) 対象薬：オランザピンの処方あり
C) 投与時年齢：20 歳以上
除外条件
D) 対象期間：2007 年 4 月 1 日～2007 年 6 月 30 日
E) 対象薬：オランザピンの処方あり
投与時年齢設定なし
対象者 条件式：{A) and B) and C)} not {D) and E)}
ケース検索条件（副作用発現症例）
a) 病名：オランザピンの全処方から 2 カ月以内に悪性症候群（ICD10：G210）確定診断あり
主条件
b) 臨床検査値：オランザピンの全処方から 2 カ月以内に CPK 1000 IU/L 以上
除外条件
c) 臨床検査値：オランザピンの初回投与 3 週間前に CPK 1000 IU/L 以上
d) 処方：オランザピンの全処方から 2 カ月以内にダントロレンナトリウム（注射薬）の処方あり
ケース 条件式：{a) or {b) not c)} or d)} and 対象者



図 4 病院情報を暗号化した PC で災害に対して保全する TB5 システム

災害時には盗難防止のチェーンをかけて、外来・病棟・トリアージ場所などに設置

は増す。震災地域への救助に入った DMAT（災害地域派遣チーム）への聴き取り調査によると、災害地域で最も必要とされる情報は、処方歴であることが示されている⁸⁾。医師が見れば、処方歴だけで、大体の患者の現状は把握できる、という点と、災害地域でも「いつもの薬が欲しい」という慢性疾患患者のニーズは大きいという点がその理由であろう。なお、災害は自然災害だけではない。病院情報システム入れ替え（とくにメーカーが替わる場合）といった、電子カルテ運用の空白時間が生じる場合や、電源喪失、ネットワーク障害などでも、この簡便な情報アーカイブは有用である。浜松医大では 30 台の PC に、この SS-MIX ストレージを組み込み、画像化された電子カルテ記述や直近 3 カ月の検査画像とともに、常時記録している。玄関の患者受付、各病棟、各外来にこれらを送り込み、電源が喪失しても、ネットワークが障害を起こしても、診療の継続を行う対策を採っている（図 4）。

処方、検査結果、病名の情報を自動で取り込み、文書を作成する、という点では、ケースカードだけでなく、病院の他の業務でも利用することが可能である。紹介状、各種診断書、症例報告（特に専門医申請時）などがそれにあたる。

病院の情報システムは、電子カルテ・オーダエントリだけでできているわけではない。検査部の

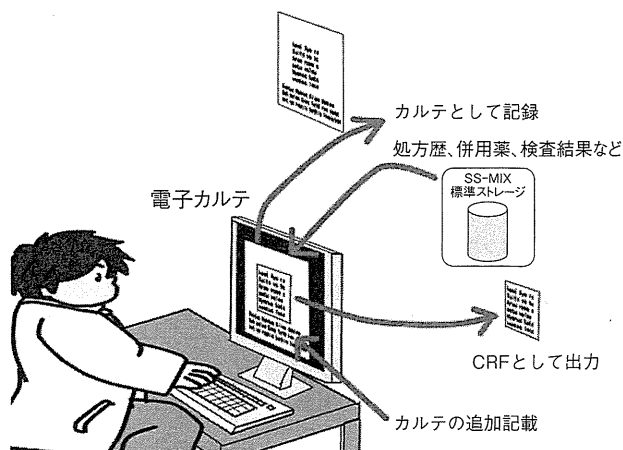


図 5 収集したいデータは、電子カルテ上のスタンプとして押され、記入内容はケースカードへ、一方、追加して記載した所見などとともに、診療録として保存される

システム、放射線部のシステム、薬剤部のシステム、手術部のシステム、などである。例えば手術部のシステムは、手術患者の感染症情報（検体検査結果）が欲しい、というように、処方歴、検査結果、病名などを必要としている。電子カルテ・オーダエントリがそれぞれに個別に改造を行い、それぞれに情報を提供するのとは効率的でなく、また相手のシステムが変わるたびに、電子カルテ・オーダエントリ側にも改造費用が発生する。業務で稼働しているシステムでなく、HL7 という標準形式で収められた別ストレージに見に行ってもらえれば、業務システムへの負担（電子カルテのレスポンス時間）も改善する。

6. SS-MIX 標準ストレージのデータの限界

6.1 所見を含まない

SS-MIX 標準ストレージで蓄積しているデータは、あくまでも処方（注射含む）、検体検査、病名登録、患者基本情報である。医師の記載する所見は含まない。もちろん検体検査や処方パターンだけで検知できる副作用は、全体のうち一部に過ぎないが、せめてその分野だけで検出できるものは、即時的に、また母集団とともに検出できると考えている。そしてケースカードのその部分の記載は、いままでの紙ベースより大幅に簡単に行うことができる。

所見を取り込む際には、単にフリーテキストとして記載がされると、それを分析するにはまた一手間かかる。数値は数値、選択肢は定められたものの中から選んでもらうことにより、これは簡略化され得る。これはデータ形式の管理と Controlled Vocabulary による。図5は浜松医大で試作している試みである。記述されたい項目はスタンプのように電子カルテに押され、そこは形式を守って記載され、追加で記載があるときは引き続き記述し、スタンプ内容はケースカードに取り込まれ、追加された内容を含めて全体は電子カルテとして保存される、というもので、これにより、電子カルテとケースカードの二重記載の手間を避けることができる。

また、最新の SS-MIX2 仕様⁹⁾では、内容が HL7 など標準的でないコンテンツも、拡張ストレージを用いて、標準部分と同じようなディレクトリ構造で保存する方法が定められている。出す側受け側双方に内容についての合意があれば、紹介状でも退院時サマリでもケースカードでも、施設間の情報交換に用いることができるように配慮がされている。

6.2 HIS データはヴァリデーション可能か？

21 CFR Part 11 (Title 21 Code of Federal Regulations) (米国連邦規則 21 条第 11 章電子記録・電子署名に関する規制条例) は、米国食品医薬品局 (FDA) が、製薬会社に対して、米国で医薬品の販売許可を申請する際に提出することを義務づけている電子記録・文書について遵守すべき要件を定めたものであるが、HIS データをソースとして利用するには、これに適合することが求められる。日本の病院情報システムにも、厚生労働省が定めた、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」というものがあり、これに準拠していることを前提として、診療録の電子的保存が許されている。このガイドライン準拠であれば、Part 11 対応の半ばができており、今後、機能の追加によって適合する HIS が出現することは、大いに期待できる。とすれば、これらの情報を、ヴァリデーションに耐えうる精度で元資料のまま

取り込むことができる。

言うまでもなく、このガイドラインも、Part 11 も、システムだけで対応できるものではなく、施設の運用も大事である

7. おわりに

「日本には臨床データベースがない」と、諸外国から評価され続けてきたが、ようやくその基盤として、日本におけるオーダエントリ普及率の高さを利用した SS-MIX 標準ストレージが広まり出している。その特性、問題点をよくご理解いただき、市販後調査、臨床研究などに活用され、国民の期待に応えることを祈念している。

文 献

- 1) 久保田潔, 木村通男, 青木事成, 多田詠子, 大津洋. シンポジウム 1 薬の安心・安全のための調査・研究と SS-MIX. 日本薬剤疫学会第 18 回学術総会抄録集. 2012: 17-22
- 2) Kimura M, Nakayasu K, Ohshima Y, et al. SS-MIX : a ministry project to promote standardized health-care information exchange. *Methods Inf Med.* 2011; 50(2): 131-9.
- 3) Heitman KU, Blobel B, Dudeck J. 木村通男 (訳). *HL7 医療情報標準化規格 —その概略—*. 医療科学社, 2002.
- 4) 厚生労働省医政局長通知. 保健医療情報分野の標準規格として認めるべき規格について. 医政発 0331 第 1 号, 平成 22 年 3 月 31 日.
- 5) 木村通男. 全国へ広がる「静岡県版電子カルテ」医療の透明性向上と標準化基盤の整備. *月刊新医療.* 2006; 33(7): 68-73.
- 6) 木村通男. IT を利用したデータ収集コスト試算 —医療情報の厚生労働省標準規格によるデータ収集基盤整備. 製薬協ニューズレター No. 146 (2011/11), p. 28-9.
- 7) Kimura M, Tani S, Watanabe H, et al. High speed clinical data retrieval system with event time sequence feature : with 10 years of clinical data of Hamamatsu University Hospital CPOE. *Methods Inf Med.* 2008; 47(6): 560-8.
- 8) 財団法人全国地域情報化推進協会アプリケーション委員会. 医療・健康・福祉アプリケーション基本提案書, 表 3-6 情報種類と必要度. 2007, p. 28.
- 9) SS-MIX2 仕様書 [<http://www.jami.jp/jamistd/index.html> (accessed 2013-7-2)].

SS-MIX: A Product of Standardized Healthcare Information Exchange Promotion Project by Ministry, Its Profile and Effectiveness

Michio KIMURA

Department of Medical Informatics, Hamamatsu University School of Medicine, Japan

〈Abstract〉

SS-MIX is a product of Ministry of Health's healthcare information exchange promotion project. Its standardized storage stores prescription orders, laboratory test results, diagnosed disease classifications in HL7 v2.5 format. This can be connected to any vendor's hospital information system, provided that the system can export these information in HL7 format. The storage software can be downloaded from site of SS-MIX consortium. The stored standardized information can be used in many effective ways. Providing the information of the patient in a referral document form is easy. The server can be set in another place for the purpose of providing backup in case of disaster, natural or man-made, like system down, or network failure. Filling case card, like adverse event report, is also easy, by picking up the prescription, lab results, etc. and filling them into appropriate space, which are formerly filled by human hand, on paper, or through EDC. In Japan, SS-MIX standardized storage is in service at more than 116 hospitals (by March 2012). The coverage of patients by these hospitals are estimated around 1,500,000 people. Hospital information system in Japan must comply safety guideline by the Ministry, so that the electronic medical records can be used instead of paper records. Audit trails are mandated, and many human factors are recommended. As most hospital information systems in Japan are complying this Ministry guideline, gap between complying 21 CFR Part 11 is not a hard task for them. (*Jpn J Pharmacoepidemiol* 2013; 18(1): 49-56)

Key words: post marketing surveillance, hospital information, SS-MIX

2. 中島直樹:

日本のセンチネル・プロジェクトにおける
臨床検査の貢献, 臨床病理,
61(6), 501-510, 2013.

第 59 回学術集会

期 日：平成 24 年 11 月 29 日～12 月 2 日
場 所：国立京都国際会館
会 長：一山 智(京都大学医学部臨床病態検査学)

教育講演

▷第 59 回学術集会 教育講演◁

日本のセンチネル・プロジェクトにおける
臨床検査の貢献

中 島 直 樹*

Japanese Sentinel Project and Contribution of Laboratory Medicine

*Naoki NAKASHIMA, MD, PhD**

Ordinary passive surveillance (generally spontaneous reporting) of adverse effects of medical products is not enough to manage medical risks/safety. The Japanese government, following the “sentinel initiative” by the US government, started the “Japanese sentinel project” as an active surveillance of medical products with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Using entire prescription data in the hospital information system, data on laboratory examinations, diagnosis, and therapy specific to an adverse effect are checked by detecting differences between before and after prescription of a specific medical product to extract adverse effects and calculate their correct frequency in the surveillance. The project uses standard masters and protocols to analyze data among medical institutes by installation of the SS-MIX standard storage system. Ten hospitals were selected in 2011 to join the project, and the entire system and network will be implemented in those hospitals and PMDA until 2013 fiscal year. JLAC10 is used in the project as the laboratory examination code of the Japanese Society of Laboratory Medicine. Many incorrect coding and ambiguous coding rules were found by voluntary surveillance of 6 of the 10 hospitals in the project. Thus, the Council on Standardized Master Operation of Clinical Laboratory Examinations will launch in 2013 to improve and maintain JLAC10, which is essential not only for the Japanese sentinel project but also for data utilization by many other projects. 【Review】

[Rinsho Byori 61 : 501~510, 2013]

Corresponding author: *Naoki NAKASHIMA, MD, PhD*, Medical Information Center, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812-8582, Japan. E-mail: nnaoki@info.med.kyushu-u.ac.jp

*九州大学病院メディカルインフォメーションセンター(〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

【Key Words】 Japanese Sentinel Project(日本のセンチネル・プロジェクト), adverse effect(副作用), active surveillance(能動的サーベイランス), JLAC10, SS-MIX

2010年4月、フィブリノゲン製剤および血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎ウイルス感染、いわゆる薬害肝炎事件を受け、薬害肝炎事件の検証および再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会から「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて」が提言された¹⁾。この提言には肝炎以外にも「サリドマイド、スモン、HIV感染のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないように」という目的も明記された。さらに2010年8月には、医薬品に関連する学術分野の専門家から成る「医薬品の安全対策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」の議論により「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言」がなされ²⁾、「医療情報データベース基盤整備事業」が動き始めた。このプロジェクトは先行する米国の「センチネル・イニシヤチブ」になぞらえて「日本のセンチネル・プロジェクト」と呼ばれている。日本のセンチネル・プロジェクトは、2012年度から試験的活用が始まった「ナショナルレセプト・データベース」と並ぶ公的な国家的規模の医療データベースであり、標準病名マスターや標準薬剤データコード(HOTコード)と並んで、臨床検査項目分類コード(JLAC10)を採用することとなった。

本稿ではこのプロジェクトが、

- 1) どのような経緯で、どういう目的ではじまったのか？
 - 2) どのような体制で、どのような手法で行われるのか？
 - 3) その効果はどのようなものが期待されるのか？さらにどのような発展が望まれているのか？
 - 4) プロジェクトにおけるJLAC10の位置づけと期待、問題点などは何か？
- などについて紹介したい。

I. 医薬品の副作用に対する受動的サーベイランスの限界と能動的サーベイランスへの期待

医師の処方箋が必要な「医療用医薬品」は、有効成分の数が2,056成分(漢方処方などの配合剤も一処方をも一つとしてカウント)、含有量などが異なるも

のまで含めた商品の規格数が17,948規格存在する³⁾。厚生労働省による承認がなされるまでには、動物実験や数百人～数千人の規模で行われる治験を経ることにより、その副作用がリストアップされる。しかしながら、承認前の動物実験や治験では検出されず、承認後に判明した副作用の種類や発生率の把握、あるいは副作用の検知自体が思いのほか難しい。

現在の承認後の医薬品の副作用を見出す主たる方法は、薬事法第77条の4の2に基づいた医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に依った自発的副作用報告である。このような方法を「受動的サーベイランス」という。

受動的サーベイランスでは、

- A. 副作用頻度がある程度高くなければ気が付かない
- B. 遅発性の有害作用の検出を見逃しやすい
- C. 副作用の可能性に気が付いても報告に至らない
- D. 気が付いても科学的な評価に十分な症例数が集まらない
- E. 解析に必要な詳細な臨床情報が不足する
- F. 発生頻度の分母となる情報の欠如のため、発生頻度の算出が困難
- G. 類似医薬品の副作用の検出が困難
- H. 背景での発生率が低いとはいえない疾患が副作用の場合にそれを見逃す可能性(例：高齢者での虚血性心疾患、悪性新生物など)

などの課題が多い⁴⁾。しかしながら現時点では、この受動的サーベイランス以外に副作用が発生した情報を得る方法がないのである。したがって、厚生労働省の承認前には把握ができないほどに頻度は低いものの、死に至ることや重篤な後遺症が残る副作用が発生することが避けられていない。一方で、安全性問題で撤退した薬剤の36～50%は、自発的副作用報告のみが根拠で科学的妥当性に欠ける場合もある、との報告もなされており^{5)~7)}、医学上あるいは医療経済上の損失を生んでいる可能性もある。

そこで、病院情報システムの導入が進んできた背景もあり、能動的サーベイランス(積極的監視、全件サーベイランス)の確立が望まれるようになった(Fig. 1)⁴⁾。病院情報システムを用いた能動的サーベ

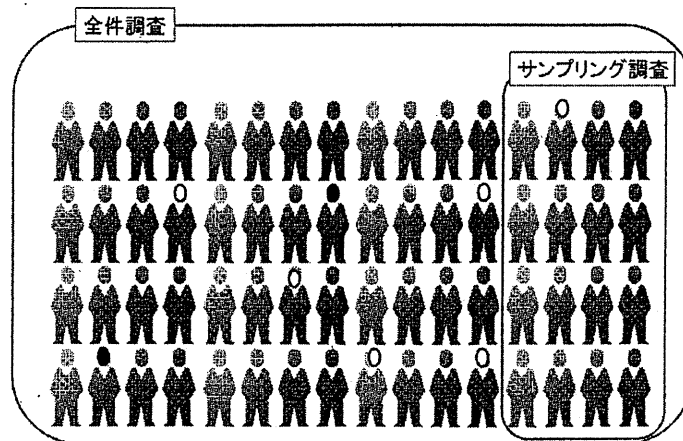


Figure 1 Precise detection of adverse effects of medicine after approval by the Ministry of Health, Labour and Welfare is difficult by passive surveillance or sampling surveillance. Active surveillance using the entire data is sensitive and precise.
 ●=spontaneous reports ●+○=actual adverse events

イランスの方法論を簡潔に述べると、経時的に蓄積された処方全件情報を基に、その個々の症例における処方前後の各種データを比較して、特異的な検査項目値の異常の出現、新たな臨床病名の出現、病名が特定される特徴のある処置や治療の実施、などをデータベースから抽出・把握することにより、その医薬品に特異的な副作用を検知するものである。

米国では、受動的サーベイランスの限界の危惧の喚起により 2007 年のアメリカ食品医薬品局 (以下 FDA) 改革法によって議会から FDA に対して積極的な市販後安全性監視、すなわち全処方に対する異常発生を検知するシステム構築 (能動的サーベイランス) の要求がなされた。複数の情報源から得られた医療データのリンク・解析を可能にするために、異なる情報源へのアクセスの確保、そして市販後リスクを同定し、解析するためのシステムの構築が求められ、2012 年 7 月までに 1 億人のデータへのアクセスを確立するという目標が設定された。これが米国の「センチネル・イニシヤチブ」である⁸⁾。

日本では、PMDA が、MIHARI-Medical Information for Risk Assessment Initiative (2009~2013 年度) と命名された病院情報システムによる副作用等の安全性情報抽出・解析、つまり能動的サーベイランスの検討を開始した⁹⁾。そして 2010 年 8 月の「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言」を受けた厚生労働省と PMDA が、医療情報データベース基盤整備事業、いわゆる「日本のセンチネル・プロジェクト」を始動

したのである (Fig. 2A)。さらにはその方法論の確立を促すために、厚生労働科研「医薬品の市販後安全対策のための医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法の確立及び実証に関する研究 (川上純一班)」(2011~2013 年度) が先導的に開始された。

本プロジェクトによって、頻度が低い、あるいは遅発性などのため、従来は検出が難しかった重篤な副作用の検出や、既知の医薬品の副作用リスク、新規に検出した副作用リスクなどの精密な評価が可能となり、厚生労働省や PMDA は、以下の 3 つの安全対策の改善目的を設定した。

1. ある副作用の発生頻度の比較が適切な時間内で可能となる。例えば副作用が疑われた A 薬と類似の B 薬の副作用頻度の差を調査する、など。客観的かつ迅速な安全対策の検討や実施につなげる。

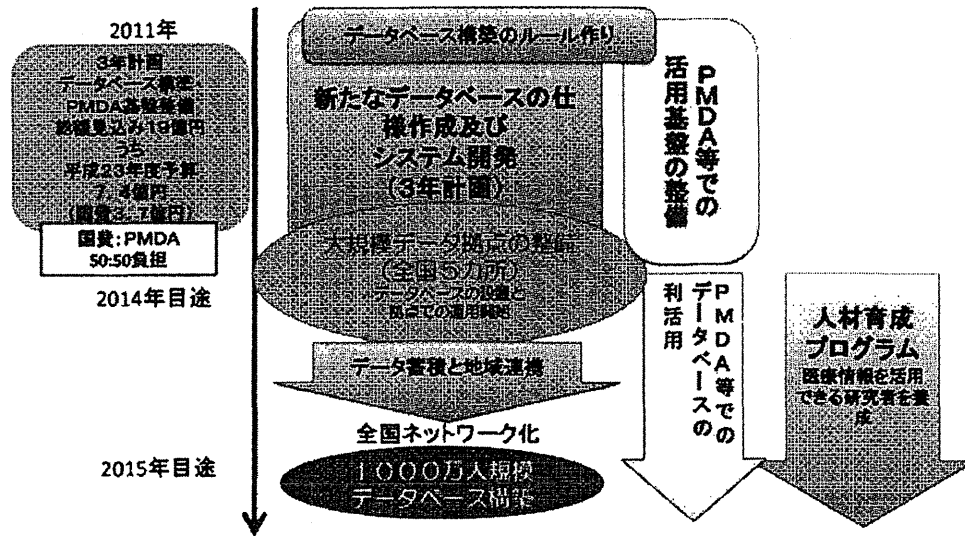
2. 医薬品使用者における副作用 (有害事象) の発生頻度と、医薬品なしで起こる有害事象の発生頻度の比較。有害事象が病気自体の症状によるものなのか、医薬品によるものなのかを判別可能。正確な情報に基づく安全対策につなげる。

3. 行政による安全対策の効果検証

さらに 2 次的期待としては、以下が考えられている。

4. 医療情報データベースの活用刺激
5. 病院レベル、地域レベルのデータベースの活用
6. 蓄積したデータの活用手法の発展・人材育成
7. 解析しやすいデータベースの発展
8. 個人情報の取り扱いや匿名化技術の発展

A. 2015年に1000万人規模のデータベースを目指す



B.

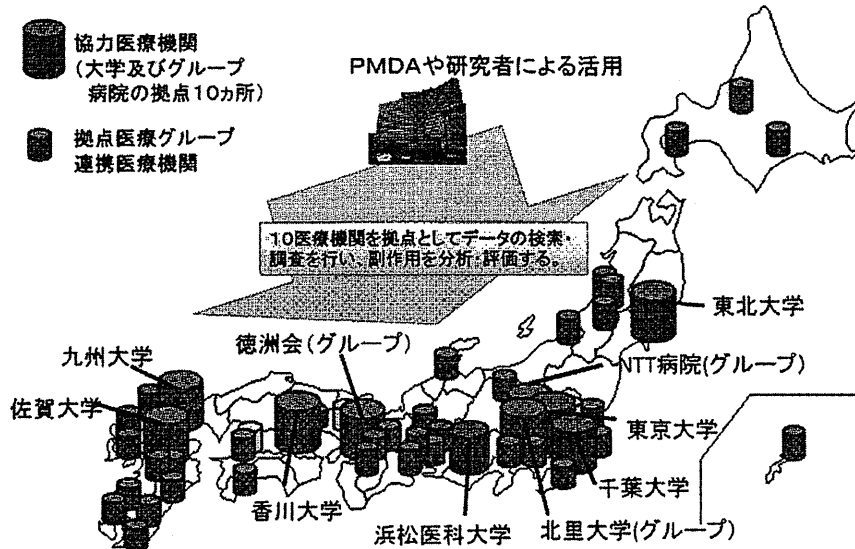


Figure 2 The project schedule of medical information database infrastructure implementation (A, from ref. 2 in 2010), and a map of participating 10 hospitals (B, from PMDA in 2011).

9. 医療情報の標準化

10. SS-MIX「厚生労働省電子的診療情報交換推進事業」の普及

11. 厚生労働省標準規格の普及

例：JLAC10, HOT, 標準病名 他

12. 施設間のデータ共有化(コードの精緻化, 基準範囲の標準化)

II. 日本のセンチネル・プロジェクトの実際

2011年5月に、事業への協力医療機関が公募され、以下の10病院(グループ含む)が審査により選定さ

れた(Fig. 2B)。

- ・東北大学病院
- ・千葉大学医学部附属病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・浜松医科大学医学部附属病院
- ・香川大学医学部附属病院
- ・九州大学病院
- ・佐賀大学医学部附属病院

(以下グループ)

- ・北里大学・北里研究所附属病院
- ・NTT病院

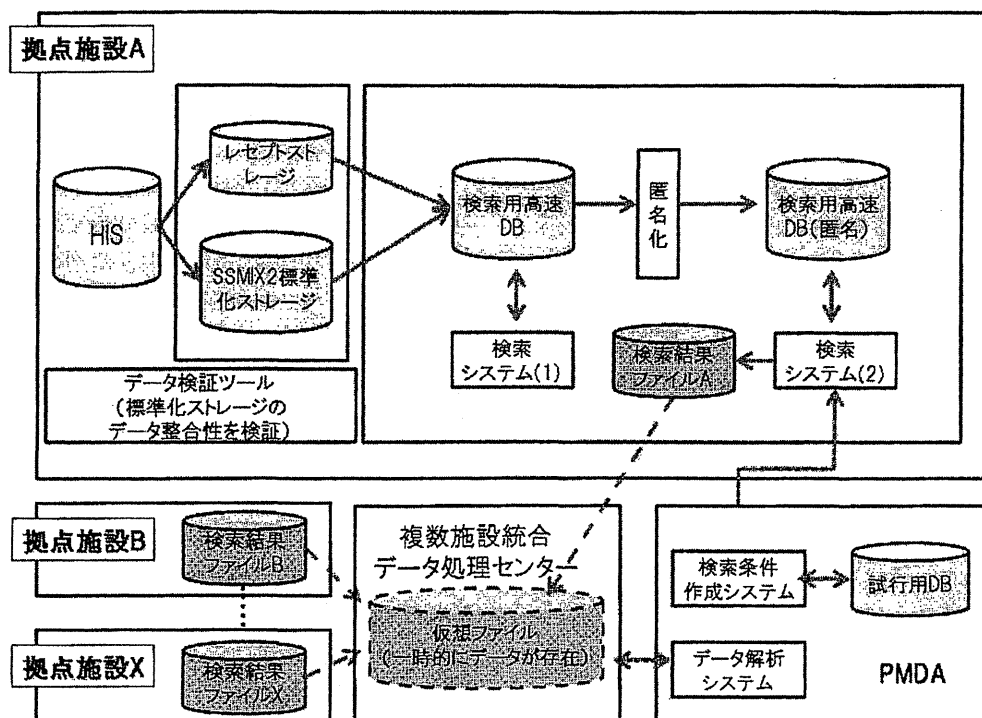


Figure 3 Basic System and Network Configuration of Medical Information Database Infrastructure Implementation Project (Japanese Sentinel Project).

・徳洲会病院

これら 10 病院(グループ)の代表者と有識者等から成る医療情報データベース基盤整備事業協力医療機関ワーキンググループが構成され、2013 年 1 月までに 10 回の会合を重ねてシステム導入について議論した¹⁰⁾。また、2013 年 4 月からは医療情報データベース基盤整備事業推進検討会が組織され、その運用の具体化について検討が進んでいる¹¹⁾。

III. 日本のセンチネル・プロジェクトで導入されるシステムの概要

本プロジェクトで各協力医療機関は、病院情報システムから SS-MIX 標準データベースを起点とするデータ抽出・匿名化システムを病院敷地内に設置する。同時に PMDA が複数施設統合データ処理センターを設置し、申請承認に応じて複数施設の匿名データをリモートで解析するシステムを構築している (Fig. 3)。

本プロジェクトの協力医療機関側でのシステム構築は、病院敷地内に「場所貸し」の形で PMDA 資産として本システムを設置することとなり、いくつかのステップに分けられて調達が進んでいる。まず

2012 年度中に東京大学にシステムを導入し、2012 年度から 2013 年度前半にかけて 6 病院(グループ)、2013 年度末までに残る 3 病院(グループ)にシステム導入を行う予定である。同時に、PMDA 側では、複数施設統合データ処理センターを構築し、各医療機関から収集したデータの集積解析を開始する。

各協力医療機関においては、個人識別情報の除去のみならず、症例毎に日時を無作為にずらす、という高度な匿名化を行うことにより個人の同定を困難とした形でのデータ抽出を行う。つまり、患者個人情報保護に関する取扱いは各協力医療機関に委ねる一方で、事業全体ではこの高度な匿名化により倫理的課題を最低限に抑える努力を行っている。各協力医療機関は、当該医療機関のデータに関しては任意に各医療機関におけるデータ取扱いのルールに沿って匿名化前の検索用データベースを用いて検索することが可能であり (Fig. 3 の「検索システム(1)」を用いる)、さらに SS-MIX 標準ストレージもその協力医療機関の地域連携や治験などの他事業用にも活用することを許されている。また、複数の医療機関のデータを用いた解析を行いたい場合には、PMDA に申請し審査の結果を受けて、複数施設統合