

データ処理センターを介して解析を行うことが可能とされている。

IV. 具体的な解析例

例1. 医薬品により発生する、低頻度や遅発性の副作用など従来検出が難しかった重篤な副作用の検出

全件数が数百万人に至るデータベースを用いることにより、一定以上の頻度で使われる医薬品であれば、低頻度(例えば1万人に1人以下)の重症副作用の検出が可能となる。また、受動的サーベイランスでは把握が困難な遅発性の副作用に関しても、薬剤投与後の追跡期間を長くとること(直後～数年)により検出が可能となる。

抽出のイメージは以下である。

母集団 条件式: {A and B and C} not {D and E}
not {F and G} not {H and I}

ケース 条件式: 母集団 and (a or b or c)

検索を数十万人～数百万人規模のデータベースで行うが、このような抽出式での大規模データベースの検索は、一般の抽出エンジンでは長時間を要する。本プロジェクトではインターシステムズ社の Caché をベースとした検索用高速データベースを用いることにより、試行錯誤までを含めた自由度の高い検索が可能となる。

例2. 既知の医薬品リスクや新規に検出したリスクの精密な評価

本システムは全処方件数を把握する能動的サーベイランスであることから、副作用の正確な発現率の探索が可能となる。さらに、受動的サーベイランスでは副作用発症者のプロファイリングは十分に得られにくいことが多いが、病院情報システムがベースの能動的サーベイランスであるため、病院情報システムに入力されている患者プロファイリングデータを用いることができることも特徴である。そのことにより、どのような患者で副作用が起こりやすい、という2次的な解析が可能となり、さらに患者を絞り込んだ副作用解析が可能となる。

例えば、過去に添付文書改訂が行われた副作用の正確な検出や、類似医薬品に副作用が見出された場合の副作用頻度の算出や副作用の重症度の比較などが容易に可能となる。

例3. 行政による安全対策「行政施策」の効果検証 医薬品の安全に対する「行政施策」とは、緊急安

全性情報(イエローレター)、安全性速報(ブルーレター)、併用注意などの添付文書改訂などを指すが、それら通知発出の実効性はこれまでは効果的に検証する方法が無かった。

本システムを用いることにより、通知発出前後の副作用頻度を比較することが可能であるのみならず、通知発出の前後による併用注意薬剤の併用頻度、副作用情報発出後の検査施行頻度、一定年代への投与差し控え通知発出後の年代別の処方頻度の変化などが、容易に算出される。

例えば、前述の日本のセンチネル・プロジェクトの方法論を試験的に行っている厚生労働科研、川上班では、タミフルに対する緊急安全性情報(2007年3月)や、クロピドグレルとプロトンポンプ阻害剤の併用に関する添付文書の改訂(2010年4月)の効果検証などを行っている。

これらにより、前述した受動的サーベイランスで想定される欠点A～Hが解決、あるいは大きく改善される。

V. 臨床検査項目分類コード JLAC10 について

2008年から HELICS 協議会の承認規格を厚生労働省の保健医療情報標準化会議が追承認することにより、厚生労働省標準規格とすることとなったが、現在までに、Table 1の12規格が承認されている¹²⁾。この中で JLAC10 は、HS012の JAHIS(保健医療福祉情報システム工業会)臨床検査データ交換規約の検査要求、検査結果の項目として使われている。

その他、JLAC10 は、年間2,260万人(2010年調査)が受診している特定健康診査の検査項目として採用されており、本プロジェクトでも用いられることとなった。

JLAC10 は日本臨床検査医学会の検査項目コード委員会(康東天 委員長[九州大])が運用・管理を行っている臨床検査項目分類コードのことであり、以下のような構造を持っている¹³⁾。

- ・5つの要素区分(コード)よりなる
- ・基本的に「分析物コード」により整理分類され、検査材料あるいは測定法等の別を所定の付加コードとの組み合わせにおいて認識する。

(1) 分析物コード(1～5桁)

検査対象物質を所定の細則に基づき、5桁の文字列により分類する。なお、一部例外として“反応名”を“物質名”に代えて適用する場合がある。

Table 1 List of Standardized code/masters and protocol/guidelines approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare

HS001	医薬品 HOT コードマスター
HS005	ICD10 対応標準病名マスター
HS007	患者診療情報提供書及び電子診療データ提供書(患者への情報提供)
HS008	診療情報提供書(電子紹介状)
HS009	IHE 統合プロファイル「可搬型医用画像」およびその運用指針
HS010	保健医療情報-医療波形フォーマット-第 92001 部：符号化規則
HS011	医療におけるデジタル画像と通信(DICOM)
HS012	JAHIS 臨床検査データ交換規約
HS013	標準歯科病名マスター
HS014	臨床検査マスター
HS016	JAHIS 放射線データ交換規約
HS017	HIS, RIS, PACS, モダリティ間予約, 会計, 照射録情報連携 指針(JJ1017 指針)

[例] 潜血反応, TTT, ZTT

(2) 識別コード(6~9 桁)

(1) のコードを検査内容に沿って細分する必要がある場合に, 4 桁の数値により分類する。

[例] ウイルスの分類, ウイルス抗体価の分類, アレルゲンの分類, リンパ球の CD 分類

(3) 材料コード(10~12 桁)

同一項目における検査材料の別を 3 桁の数値により分類する。

(4) 測定法コード(13~15 桁)

同一の項目における測定法の別を 3 桁の数値により分類する。

(5) 結果識別コード(16~17 桁)

一つの検査項目において結果が単独あるいは複数に関わらず, 結果表現の別を 2 桁の数値により分類する。測定依頼時には用いず, 検査結果報告時に用いる。

例: 5F190-1430-023-151-51 とは, オーダは「項目: 単純ヘルペス 5F190, 識別: ウイルス抗体 1430, 材料: 血清 023, 測定法: ウイルス中和法 151」であり, つまり, 「血清単純ヘルペス中和抗体価」をオーダしたところ, 「結果識別: HSV-1 抗原(固有)51」に対する結果として報告されたことを示す。

このように JIAC10 には材料や測定方法情報が含まれており, 記述する名称を簡略することができ, また複合コード体系であるため新規項目の拡張性に優れるという利点がある。

日本のセンチネル・プロジェクトにおける主たる解析法は, 医薬品の投与前後の臨床検査値などの変化により副作用を検出することであるが, 各施設の

検査試薬, 測定機器の差などによる測定値のばらつきが課題となりうる。各医療施設が全ての検査項目において JIAC10 の正確な附番を一定のルール通りに行うことが出来ていればその問題は回避されるのだが, 予備調査において附番の不備や不明瞭なルールによる附番の困難が多くみられた。そこで, 2011~12 年に医療情報データベース基盤整備事業の枠外協力の形で, 同事業参加病院の一部や関連する学会が臨時の臨床検査値共用化委員会(康東天委員長)を組織し, 6 病院(グループ)の JIAC10 附番の状況調査および整備を行った。

6 病院は, 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, 北里大学・北里研究所附属病院である。その結果, 下記のような結果が示された。

1. データ共有化が可能な項目

(ア) 一次標準物質が存在し, 測定方法・基準範囲・単位がほぼ統一している項目については, JIAC10 コードが共通であり, そのまま測定値の比較が出来る。

(イ) 一部の医療施設では, 正確な附番が出来ていないが, 標準化コードの確認作業により, 附番の修正をすることにより測定値の比較が可能となる(単なる附番の間違い)。

2. 測定法が異なり JIAC10 コードが異なる項目

(ア) 腫瘍マーカーなど免疫項目は測定法が測定機器によって異なり, JIAC10 コードも異なる(13~15 桁目)。

(イ) 基準範囲が同じである場合も測定法が異なれ

ば反応性が異なるため、測定値の単純な比較はできない。例えば、CA19-9の基準範囲ほどの測定法も37 U/mL以下だが、測定法より測定値が異なる。

(ウ)ア、イの課題は、測定機器(メーカー)ごとに、識別コード(6~9桁目)を設定することで、JLAC10による測定値の比較が可能である。

3. 測定法が同じでもデータ共有化が難しい項目

(ア)例えば凝固検査では、測定法が同じ「凝固時間法」であっても、測定機器と試薬の組み合わせで反応性が異なるため、JLAC10コード・基準範囲が同じでも、測定値の比較はできない。

(イ)アの課題は、測定機器と試薬の組み合わせに対して新たな識別コード(6~9桁目)を設定することでJLAC10コードごとに測定値の比較が出来る。

4. 結果識別コード(16~17桁目)の標準化が望まれる項目

(ア)尿沈渣などの形態検査は結果識別コードで分類するが、医療施設よっては16~17桁目を定義していない。

- ①67 分析物固有結果コード 硝子円柱
- ②68 分析物固有結果コード 上皮円柱
- ③69 分析物固有結果コード 顆粒円柱 など

5. 材料コード(10~12桁目)の標準化が望まれる項目

(ア)例えば、尿の材料コードは以下に分類されるが、医療施設によっては001~003を区別していない。例えば「一つの項目に蓄尿と随時尿が混在する可能性がある場合は、材料を001尿(含むその他)とし報告単位はmg/dl」とする、などのルール化が必要。

- ①001 尿(含むその他) urine (including others)
- ②002 自然排尿 natural urination
- ③003 新鮮尿 freshly voided urine
- ④004 蓄尿 pooled urine

6. 測定法コードについて

(ア)測定法は全て蛍光酵素免疫測定法であるが、免疫学的測定法の分類が不明確なために、測定法コードが施設によって異なって記載されている場合がある。

(イ)例えば、特異的IgEに関しては6病院全てが同じメーカーを使用していたため、メーカーに確認し測定コード(13~15桁目)を023と統一した。そのようにアの課題は、測定法を正確に附番することでデータを共有できる。

以上のような検討の結果、6病院の検査項目1,083

項目の共有化(施設を越えたデータ比較ができること)の可能な項目を抽出したところ、

- ①そのままデータ共有化が可能な項目 107項目(10%)
- ②現在のルールでコードを修正することでデータ共有が可能な項目 71項目(7%)
- ③コードを再設定するなど標準化が必要な項目 905項目(83%)

であることが判明した。つまり、各医療施設のコード附番の不正確性や、多くのローカルルールに加えて、JLAC10自体のルールの不明確性が見出され、データを共用化するためには、JLAC10の整備が必要なことが明らかとなった。また、現状では試薬や測定機器の違いがあるために、臨床検査の正常範囲や標準検体の臨床検査値などにも各施設で大きな違いがあることが判明した。

なおこの調査は、日本のセンチネル・プロジェクトへの枠外協力として、日本臨床検査医学会項目コード委員会とは独立してコーディングを行ったものである。プロジェクト参加以外の大数の施設のJLAC10の整合性や今後の共用化の問題、および毎年出てくる新しい検査法にどう対応するか、などは日本のセンチネル・プロジェクトの範囲に限らず、地域医療連携や治験などに関する日本全体での課題であり、JLAC10を恒常的に維持管理できる組織が必要であることが考えられた。

そこで、2013年度から「臨床検査項目標準マスター運用協議会」を発足することとなった。日本臨床検査医学会と日本医療情報学会が主体となり、MEDIS-DC、日本臨床検査標準協議会、JAHIS、日本臨床検査薬協会、日本衛生検査所協会などが参加し、以下の事項(Table 2)を検討することとなっている。

VI. SS-MIXを軸に、進む医療情報の標準化

本プロジェクトではSS-MIX標準ストレージを各医療施設HISからの情報取り込みに採用した。2012年度にSS-MIX2へバージョンアップしたこの規格は、種々の標準的規約、マスターが集約されている。つまり、MEDIS-DC標準病名マスター、JLAC10、医薬品HOTコードマスター、標準画像検査マスターJJ1017などをマスターとして用い、HL7v2.5でデータを交換することにより、今後の地域医療連携システムや臨床研究(治験含む)などの標準的データベースとなることが期待されている。既に117の医療

Table 2 Tasks of the Council on Standardized Master Operation of Clinical Laboratory Examination

- 課題の整理, 優先順位の設定
 - ✓ JLAB10 を的確に定義するためには, 臨床検査に関する専門知識が必要。
 - ✓ JLAB10 により定義できない臨床検査項目が存在。特に, 生理学的検査, 病理学的検査, 微生物学的検査分野で定義が困難な項目がある。
 - ✓ マッピング作業が正しいかどうかを確認する方法がない。
 - ✓ 診療行為コード: JLAB10=1:n となっているため, 診療報酬請求情報との関連付けの難易度が高い。
 - ✓ LOINC (HL7 対応国際規格) との対応テーブルが未策定 など。
- コーディング原理の再構築 (JLAB11 への発展?)
- 臨床検査項目標準マスターの設定・メンテナンス等の運用体制の整備, 各団体の連携

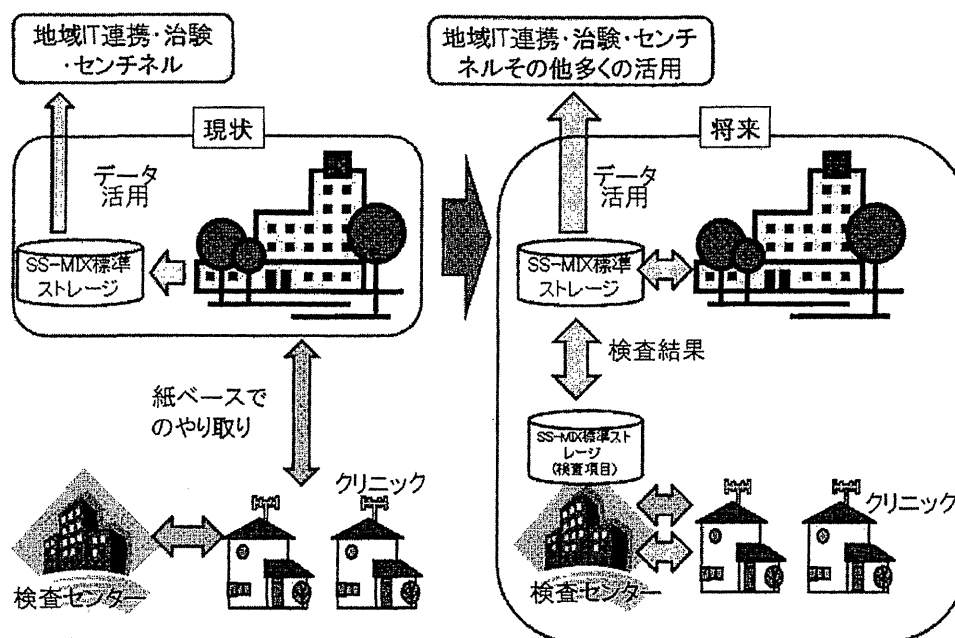


Figure 4 Role of clinical laboratory centers in information sharing of clinical data among hospitals/clinics.

機関で SS-MIX 標準ストレージが実装されている (2012 年 3 月調査)。

また, 近年の行政による公的事業では, SS-MIX 標準ストレージの実装を義務付けていることが多い。本プロジェクト以外でも, 例えば, 「医療情報連携・保全基盤推進事業 (2012 年 4 月 5 日, 厚生労働省医政局長通知)」¹⁴⁾などで, そのような方向性が打ち出されている。

また, 2012 年 11 月 8 日には, 日本薬剤疫学会, 日本臨床薬理学会, 日本医療情報学会, 日本臨床試験研究会, 日本製薬団体連合会, 米国研究製薬工業協会, 欧州製薬団体連合会の 7 団体が連名で「SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言」を行い, 治験分野での SS-MIX 標準ストレージの活用を促している¹⁵⁾。

以上述べてきたように, 各大規模・中規模病院の医療情報は SS-MIX 標準ストレージを核に集約化される道筋が出来つつある。しかしその一方で, クリニックの情報の SS-MIX 標準ストレージへの集約はクリニック毎の対応は困難である。そこでクリニックの検査結果を集約している各地の検査センターが注目されている。今後はこれらの検査センターが患者基本情報と検査項目のみによる SS-MIX 標準ストレージを構築することによって, 医療施設間で異なるシステムに実装されているデータを連携したり, 合わせて蓄積したり, 比較・解析することが現実的なものになることが期待される (Fig. 4)。その場合には無論, JLAB10 の日本全体での恒常的な整備と, 各医療機関や検査センターでのルールに基づいた正確な附番が基本になることは言うまでもない。

VII. Big Data の活用

2012年3月にオバマ大統領がBig Data Initiativeを発表したが、日本を含めて世界中でBig Dataへの期待が沸騰している感がある。Big Dataとは、数百万～数億あるいはそれ以上の大規模なデータセットを用いて、これまでの方法論では見出せなかった客観的な洞察や新規の知見を得る、という概念の源であり、機械学習などデータマイニング手法とデータの高速度処理が基本にある。

本稿で示した日本のセンチネル・プロジェクトもそのデータ量からは十分にBig Dataの「資格」があり、その視点に立った場合に、医療安全の確保の目的で構築した本プロジェクトのシステムに新たな副次的成果が期待されてくる。例えば、「医薬品の副作用」は、一般的には有害事象を指すことが多いが、本システムを用いれば、思いもかけない良い効果を見出す可能性もある。さらには、医薬品の関連性に限定せずに、疾病間の新たな関連や、疾病のリスクに関連する新たな患者背景などが発見されるかもしれない。ようやく医療の情報化は、「導入」という第一幕目から「活用」という第二幕目に移ろうとしている。

本稿を執筆するにあたり、厚生労働省関係者、PMDA関係者など、医療情報データベース基盤整備事業関係者にご助言をいただいたこと、および康東天部長をはじめとする九州大学病院検査部の皆様に資料の提供とご助言につき心より感謝する。

文 献

- 1) 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言). 厚生労働省.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf>
- 2) 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(日本のセンチネル・プロジェクト). 厚生労働省.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub-att/2r9852000000mlwj.pdf>
- 3) JAPIC 医療用・一般用医薬品集インストール版. 財団法人日本医薬情報センター; 2007年.
- 4) 藤田利治. 副作用評価におけるシグナル検出. 薬剤疫学 2009; 14: 27-36.
- 5) Clarke A, Deeks JJ, Shakir SA. An assessment of the publicly disseminated evidence of safety used in decisions to withdraw medicinal products from the UK and US markets. Drug Saf 2006; 29: 175-81.
- 6) Olivier P, Montastruc JL. The nature of scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006; 15: 808-12.
- 7) Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: The importance of reporting suspected adverse reactions. Arch Int Med 2005; 165: 1363-9.
- 8) FDA's sentinel initiative. U.S. Food and Drug Administration.
<http://www.fda.gov/safety/FDAsSentinelInitiative/ucm2007250.htm>
- 9) MIHARI Project-Medical Information for Risk Assessment Initiative について. 医薬品医療機器総合機構.
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iryaku/mihari.html
- 10) 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の設置について. 厚生労働省.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001eq0n.html>
- 11) 医療情報データベース基盤整備事業推進検討会資料. 厚生労働省.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002za66.html>
- 12) 「医療情報標準化指針」一覧. HELICS 協議会.
<http://helics.umin.ac.jp/helicsStdList.html>
- 13) 臨床検査項目分類コード. 日本臨床検査医学会.
<http://www.jslm.org/books/code/>
- 14) 医療情報連携・保全基盤推進事業実施要綱. 厚生労働省.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/johoka/dl/03.pdf>
- 15) SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言. 日本薬剤疫学会他.
<http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/SSMIX20121116up.pdf>

3. 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.

国家規模の医療情報データベース事業 “MID-NET”

中島直樹／なかしまなおき
九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター

従来の医薬品の副作用調査の限界と全件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の副作用の検知は、製造販売についての厚生労働大臣の承認に至った後は薬事法の定める副作用等報告制度に基づく自発的副作用報告のみによるが、副作用頻度がある程度高くなければ気が付かない、遅発性の副作用を見逃しやすい、気が付いても報告に至らない、など課題が多い¹⁾。一方、安全性問題で撤退した薬剤に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が少なくないとの報告もあり²⁾、医学・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、全件サーベイランスの確立が望まれるようになった¹⁾。つまり経時的に蓄積された処方方の全件情報をもとに、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、あら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網羅的に抽出・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。

アメリカでは同様の危惧により、2012年までに全件サーベイランスが可能な1億人のデータベースを構築するという目標が設定された。日本でも厚生労働省で2010年に医薬品関連の学術専門家の議論による“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などの安全・安心に関する提言(日本のセンチネル・プロジェクト)”がなされ、1,000万人データベースを目標とする“医療情報データベース基盤整備事業(MID-NET)”が動きはじめた。

本事業を主導する厚生労働省や医薬品医療機器総合機構(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こと。たとえば、副作用が疑われたA薬と類似のB薬の副作用の発生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。これにより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が判別可能となり、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。

緊急安全性情報(イエローレター)や安全性速報(ブルーレター)などの行政施策の発出後の医療現場における反映・効果の検証につなげる。

さらに二次的期待としては以下が考えられる³⁾。

- ・医療におけるデータベースの活用促進(病院レベル・地域レベルのデータベースの活用、データ解析手法の開発、解析しやすいデータベース開発、人材育成など)
- ・データ二次利用のルール化、個人情報の取扱いや匿名化技術の発展
- ・医療情報の標準化(SS-MIX “厚生労働省電子的診療情報交換推進事業”の展開、JLAC10・HOT・標準病名などの厚生労働省標準規格の普及など)
- ・臨床検査の標準化[施設間のデータ共用化(コードの精緻化、基準範囲の標準化)など]

MID-NET の実際

2011年度に、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。選定時の試算では5年間で300万人程度の患者データの集積が見込まれた。

病院

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

病院グループ

北里大学・北里研究所附属病院、NTT病院、徳洲

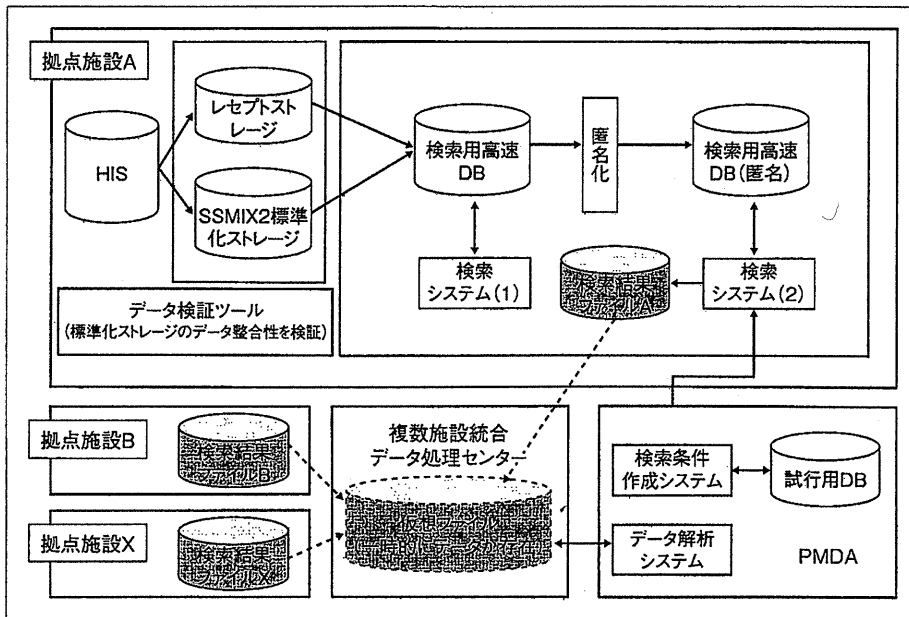


図 1 MID-NETシステムの概要³⁾
 HIS：病院情報システム，DB：データベース。

会病院

これら 10 病院(グループ)の代表者と有識者などからなる“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”が組織され、システム導入や運用の具体化について検討が進んでいる。また、協力医療機関代表、職能団体代表、有識者などからなる“医療情報データベース基盤整備事業推進検討会”にて試行期間における利活用の大枠が定められた。

MID-NET で導入されるシステムの概要

本事業で、各協力医療機関は病院情報システムから SS-MIX2 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(図 1)。2012 年度中に東京大学にシステム導入され、2013 年度までに残る 9 病院(グループ)にシステム導入を行う。2013 年 12 月現在、一部の病院では検証事業が今後約 2 年間の予定ですでに開始されている。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検証を開始している。

事業全体ではシステムによる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。また、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データ処理センターを介して解析を行うことが可能とされている。

記録・保存が主眼であった医療情報は、解析・活用の時代へと大きく舵を切りつつある。

文献

- 1) 藤田利治：副作用評価におけるシグナル検出。薬剤疫学, 14(1): 27-36, 2009.
- 2) Clarke, A. et al.: An assessment of the publicly disseminated evidence of safety used in decisions to withdraw medicinal products from the UK and US markets. *Drug Saf.*, 29(2): 175-181, 2006.
- 3) 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.

IV.研究成果の刊行物・別刷

【学会発表】

1. M. Kimura:

Medical Institutions Implementing SS-MIX:

What can be done?,

10th Annual Meeting DIA Japan 2013,

Tokyo, Japan, November 7, 2013.

10TH ANNUAL MEETING DIA JAPAN 2013

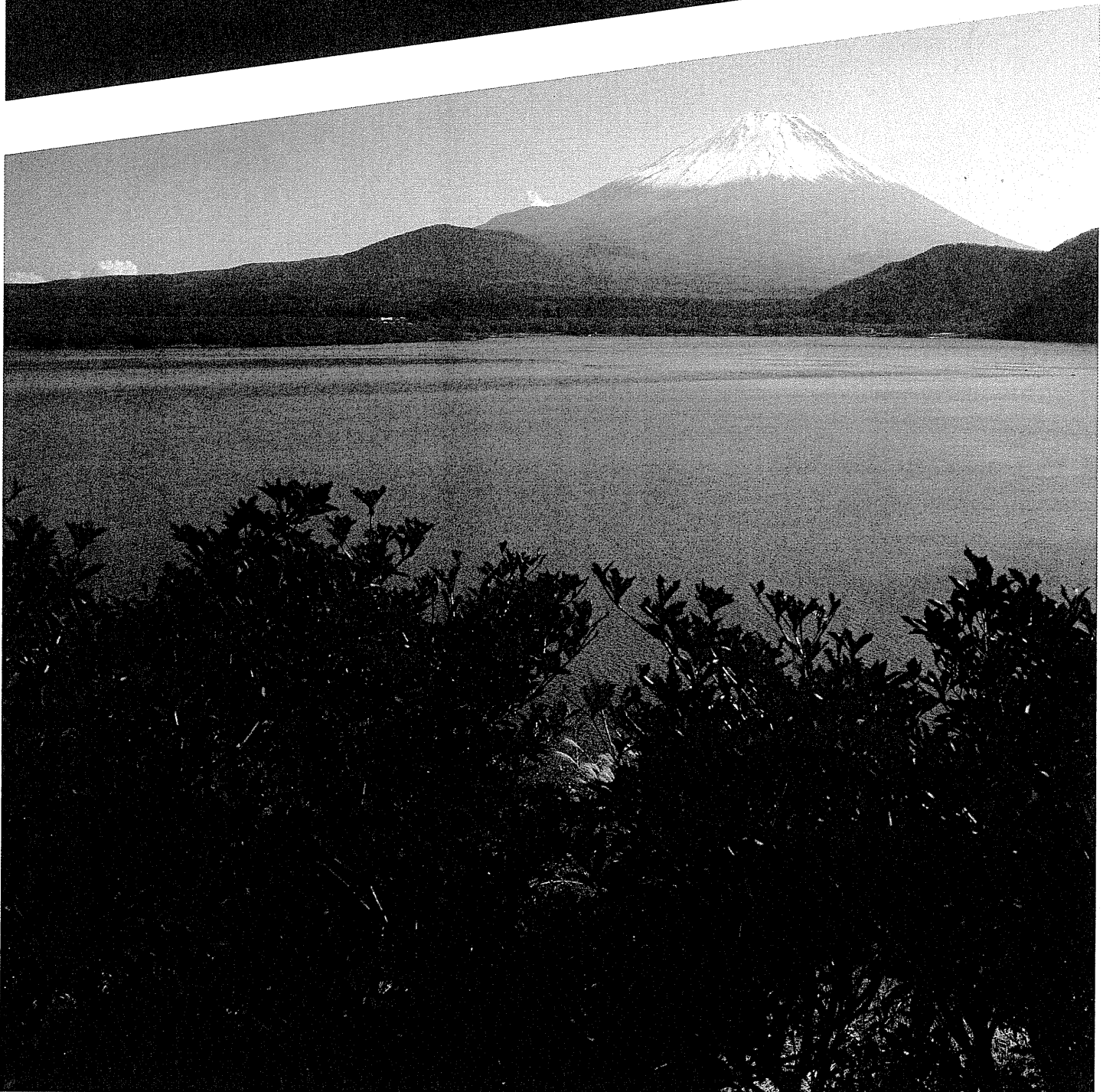
*Revolutionary Drug Development from Japan: the role academia, regulators,
and industry should play in the discovery and fostering of innovative drugs*

NOVEMBER 6-8, 2013 | TFT (TOKYO FASHION TOWN) BUILDING | ARIAKE, TOKYO



ENDORSEMENT BY MHLW, PMDA, JPMA, PHRMA AND EFPIA.

後援：厚生労働省/独立行政法人医薬品医療機器総合機構/日本製薬工業協会/
米国研究製薬工業協会/欧州製薬団体連合会



9:00-10:30 SESSION 1 (CONT.)

VENUE 4 EAST ROOM 9-E
[V4-S1] Multiregional Drug Development

RELATED INTEREST AREA(S): CO, RA, PM

LEVEL: INTERMEDIATE

LANGUAGE: ENGLISH ONLY

SESSION CHAIR

Norie Yasuda, PhD

Director, North East Asia Hub, Clinical Operations & Biostatistics/Data Management Merck Serono R&D Japan

In a current clinical drug development strategy, efforts of simultaneous regulatory submission have been making to obtain registration and approval in Europe, the United States, and Japan. Multinational/regional clinical trials have been the key practice in order to obtain simultaneous approvals in different regions. These trials include several geographic regions where ethnic factors may differ and, as a result, the response to a drug may vary according to the different interethnic differences, racial background, and environmental and cultural factors, including the regional medical practice.

Under such an environment, pharmaceutical companies have been trying and struggling with different courses of drug development strategy and operational model strategy to find a better, faster, and easier strategy with a specific drug and a specific indication in different regional and environmental settings.

In this session, different development strategy approach and a new operational excellent initiative that global pharmaceutical companies have been pursuing will be discussed. The audience will be shared with the newest global/multiregional approach to a simultaneous regional drug development strategy including Japan and Asian countries.

Simultaneous Development of New Treatments in Oncology; What special challenges and opportunities exist for Japan and Asia?**Stephen Uden**

Department Head, Oncology Development, Novartis Pharma K.K.

New Development Opportunity at North East Asia Hub**Morihiro Watanabe, MD, PhD**

Senior Medical Leader, North East Asia Hub, Early Development & Clinical Development, Merck Serono R&D Japan

TransCelerate – How Collaboration is it going to change the Research & Development landscape in Japan?**Toshiaki Sato, MD, PhD**

Head of Japan Clinical Sciences and Operations, R&D, Sanofi K.K.

VENUE 5 EAST ROOM 901
[V5-S1] Application of Coaching and Development for Project Team Building

RELATED INTEREST AREA(S): PM

LEVEL: BEGINNER

SESSION CHAIR

Koichi Konno, PMPChief Executive
PM Consulting Positive Intention

In pharmaceutical R&D project team, how to interact for project managers toward team members would give great impact on a team performance. Coaching is one of the most important leadership which project managers to utilize, as the most recent PMBOK (version 5) employed the coaching skill as the required skill for project managers. The process of coaching is quite similar to project management process, and the concept can be applied to all processes from mission/goal setting to problem solving and lessons and learned. In this session, the speakers will provide knowledge, process, and thought process on coaching through collaborative efforts and transition coaching which would lead to breakthrough, and discuss to apply those to effective team management.

Coaching as a Project Management Skill**Takashi Sato, PMP**

Senior Manager, Clinical Science Department, Kyowa Hakko Kirin

System Coaching – To Reveal and Leverage the Potential of the Team**Nao Inoue**

Director, Faculty of CRR Japan, WAKE UP Co., Ltd

Getting the Ways of Coaching with a Team to Improve its Performance**Koichi Konno, PMP**Chief Executive,
PM Consulting Positive Intention**VENUE 6 EAST ROOM 9-F**
[V6-S1] Recommendations for Developing Postmarketing Surveys and Clinical Investigations Using SS-MIX Standardized Storage

RELATED INTEREST AREA(S): CO, RA, CDM, CP

LEVEL: BEGINNER

SESSION CHAIR

Kiyoshi Kubota, MD, PhD, FISPE

Professor, Department of Pharmacoepidemiology, The University of Tokyo

The Standardized Structured Medical record Information exchange (SS-MIX) was started in 2006 as the project supported by MHLW for promoting the exchange of the standardized medical information. Free software developed in the project allow the storage of medical information to receive HL7 messages for prescription, laboratory test results, diagnoses and patient demographics in the hospital information system (HIS). Four academic societies and three pharma industry parties collaboratively worked to prepare the recommendations for developing postmarketing surveys and clinical investigations, and made available to the public in November 2012. The recommendations consisted of 7 parts; (1) information with high accuracy and granularity, (2) as the backup system, (3) the "new user" design, (4) fast and efficient data collection in surveys (5) evaluation of risk minimization action plan, (6) possible use cases in clinical trials, (7) as source data. In this session, working group members will provide presentations from many angles and audience would understand the possible use cases of SS-MIX standardized storage.

Medical Institutions Implementing SS-MIX: What can be done?**Michio Kimura, MS, DM, PhD**

Professor and Director, Medical informatics Department, Hamamatsu University Hospital

SS-MIX Could Make a Difference in Postmarketing Surveys and Pharmacoepidemiological Studies**Kotonari Aoki**

The Federation of Pharmaceutical Manufacturer's Associations of Japan / Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

SS-MIX Could Make a Difference in Drug Developments and Clinical Trials**Osamu Komiyama**


The Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations of Japan / Pfizer Japan Inc.

Panel Discussion

All speakers for the session

Medical institutions implementing SS-MIX standardized storage;
What is this, and what can be done


Michio Kimura, MD, PhD
FACMI
Hamamatsu University,
School of Medicine
HL7 Japan Chair



Japan's Cabinet's New IT Project "Pharmacovigilance by HIS data"

- PMDA(FDA of Japan) already launched 5 year project in 2009
- Because of court order of slow disqualification of hepatitis C virus contaminated drug case, and drug rag problem
- "Not only pre market clinical trials, post market surveillance, spontaneous report, also HIS data should be utilized"
 - HL7 standardized SS-MIX infrastructure makes reporting easier


10th Annual Meeting DIA Japan 2013



CPOE(Computerized Physician's Order Entry) in Japan

- 90%+ in large hospitals (400+ beds)
- Top 2 vendors became able to export patient demographics, prescriptions, lab results, diagnoses, in HL7 v2.5 messages
 - Ministry of Health standard designation ...March 2010
 - HL7 v2.5, HL7 CDA R2, DICOM and IHE PDI, Codes (ICD10, drug code, lab exam code)

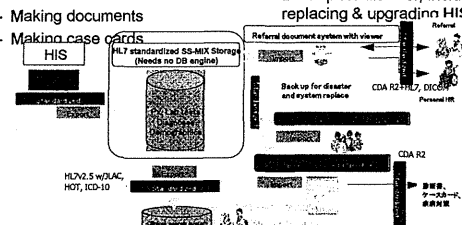
10th Annual Meeting DIA Japan 2013



Ministry of Health Project: SS-MIX: HL7 standardized clinical information storage

Wide variety of applications

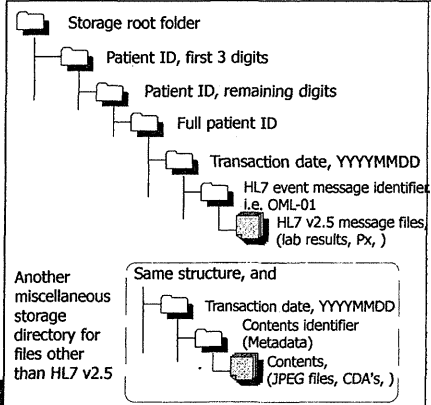
- We have patient demographics, prescriptions & injections, lab results, diagnosis classifications in HL7 v2.5
 - PHR
 - Making documents
 - Making case cards
- Clinical database
 - Interoperability with peripheral systems
 - Backup for disaster, including replacing & upgrading HIS.



HL7 v2.5 w/ IAC, HOT, ICD-10

SS-MIX Storage

- Patient ID
 - birth date
 - contents
- Filesystem directory service only
- No DB engine needed
 - but, quick retrieval




HL7 exportable HIS, and SS-MIX standardized storage counts(2013/6)

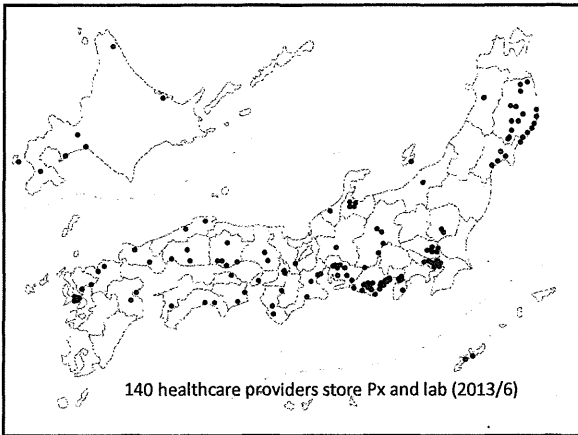
- Hospitals with HL7 message exportable HIS

- Fujitsu (FX, GX)	461
- NEC (ADV4+, HR)	172
- SBS	22
- Software Service Inc.	342
- others	65 (total 1,059)
- SS-MIX standardized storage, counts by installer

- Fujitsu	50
- NEC	19
- SBS	84
- Software Service Inc.	36
- others	27 (total 216)

10th Annual Meeting DIA Japan 2013





How many people covered by SS-MIX storage?

- 140: storing prescription and lab results
- Average hospital (250 beds) stores 2 years of data, first year 20,000 plus second year increase 7,000
- $27,000 \times 140 = 3,780,000$
- Possible duplication deducted: 3,000,000.

10th Annual Meeting DIA Japan 2013
DIA

Ministry projects on SS-MIX storage

- MoH and PMDA's MIHARI and MID-NET (Japan Sentinel) for drug safety
- MoH's regional healthcare information sharing (Noto, Urasoe, Miyako, 100+)
- METI (Economics, Trade, Industry)'s "My Hospital, Everywhere" project (Noto)
- MoE's 42 national university hospital EMR backup for disaster.

10th Annual Meeting DIA Japan 2013
DIA

20 SS-MIX storage in PC can provide Px, lab, Dx without power, network

At Hamamatsu Univ. Hosp.
10th Annual Meeting DIA Japan 2013
November 6-8 Tokyo

Case cards

- Made by hand
- But, most of the data are in CPOE
 - Prescription history of the drug
 - Concurrent drugs
 - Lab results

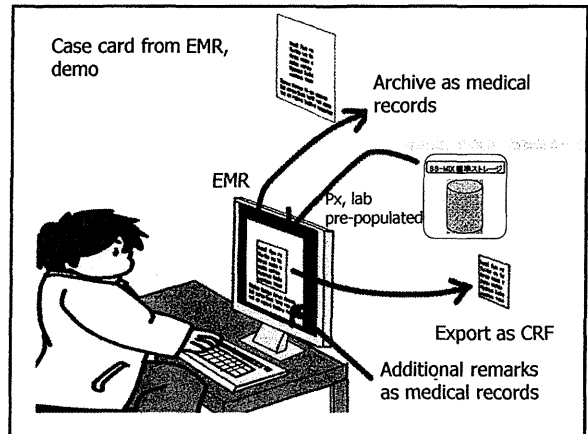
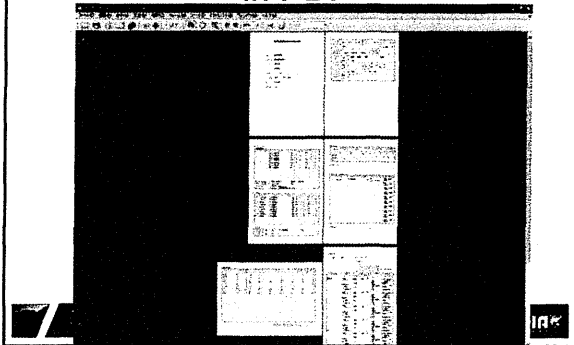
10th Annual Meeting DIA Japan 2013
DIA

Prescription history of the case card pre-populated

Drug	Time	Quantity	Unit	Route	Frequency	Indication	Prescriber
Aspirin	08:00	100	mg	PO	q.d.	Cardiovascular	Dr. Smith
Paracetamol	08:00	500	mg	PO	q.4h	Pain relief	Dr. Smith
Amoxicillin	08:00	500	mg	PO	b.i.d.	Infection	Dr. Jones
Insulin	08:00	10	U	SC	q.d.	Diabetes	Dr. Brown
Warfarin	08:00	5	mg	PO	q.d.	Anticoagulation	Dr. White

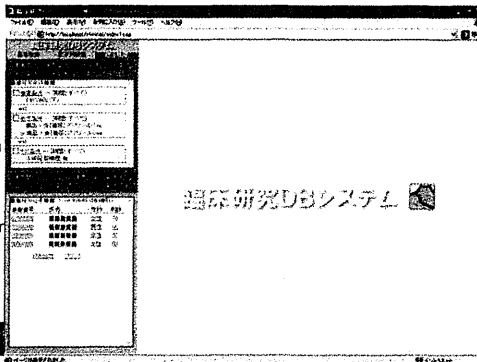
10th Annual Meeting DIA Japan 2013
DIA

Adverse event reports are ready in PDF

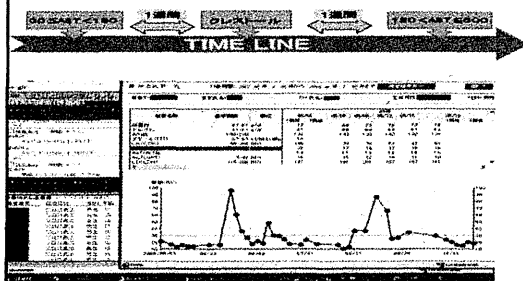


Clinical Information Retrieval System: D*D

10 years, 73,709,298 records of prescription, lab results, diagnosis classifications at Hamamatsu Univ. Hosp. Searchable in time sequence in a few minutes



Search example

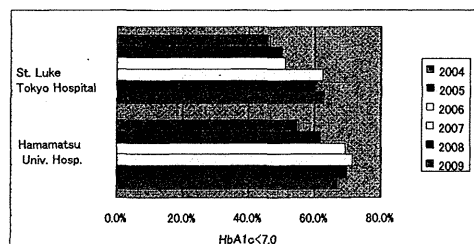


Other examples at Hamamatsu Univ. Hosp.

- In 2007, patients recorded HbA1c=6.6-8.0, and re-examined within 3 weeks
 - 5.8: 55 cases, 5.9-6.5: 289 cases, 6.6-8.0: 657 cases, 8.1+: 192 cases
- Gemzar (Gemcitavin for cancer) first prescription: 181 cases in 2007
 - Then, diagnosed as interstitial pneumonia (ICD-10 J84.x) : 7 cases
- Stroke onset, and recurrence within 3 years?
 - "Stroke" is a disease used for the reason to examine CT or MRI, which includes full of noises.

Hospital performance indicators

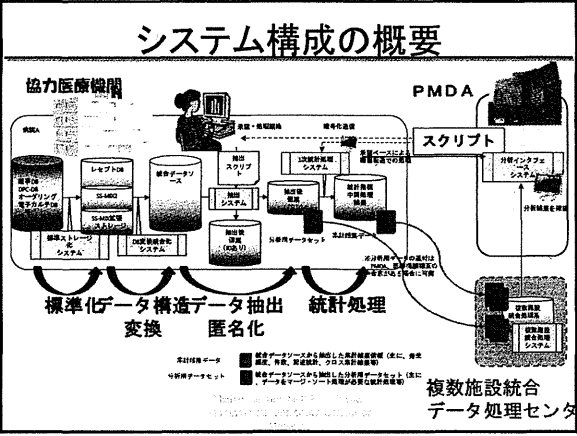
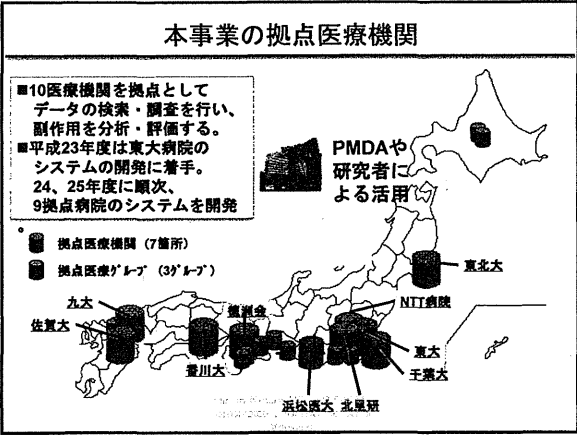
- HbA1c control of diabetes patients by the year





A New HIS Network Project by MHLW/PMDA (MID-NET project)

- Drug safety assessment and validation from 10,000,000 patients (hopefully)
- Budget 110M yen(\$1.1M) for 2011
 - 3 year total 260M yen
 - Planned to install the clinical search system D*D, which was based on MIHARI in Shizuoka to 10 core hospitals including Hamamatsu University hospital
 - 2012 Tokyo Univ., 2013 6, 2014 3
 - Trial use starts April 2014
- "CPOE based" means AE can be detected real time without delay.



Setting script: Creatinine< 1.17, then Pravastatin (Mevalotin^R)(any titer) prescribed. Creatinine< 2.0 within 1 week

Control (Pravastatin prescribed): 253 cases
 Case (Creatinine<1.17 then CRE>2.0): 1 case

患者ID	年齢	性別	処方日	処方内容
001	70	男	2011/08/10	Pravastatin 20mg
002	65	女	2011/08/11	Pravastatin 10mg
003	75	男	2011/08/12	Pravastatin 40mg
004	68	女	2011/08/13	Pravastatin 20mg
005	72	男	2011/08/14	Pravastatin 10mg

**Demographics of Case and Control
(mean, SD, min, max, age, sex,,)**

AGE	SEX	STAT	STAT	STAT	STAT	STAT	STAT	STAT	STAT	STAT	STAT
MEAN	SD	MIN	MAX	AGE	SEX	STAT	STAT	STAT	STAT	STAT	STAT
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**21 CFR Part11
(21 Code of Federal Regulations)**

- Can SS-MIX w/ EMR in Japan conform?
- Most hospital's EMR conforms
 - MOH guideline for secure HIS
 - EMR printouts are submitted to lawsuits as evidences
- With some more, EMR in Japan can conform easily
 - log and certificate for testing, updating.

10 Annual Meeting USA - Jan 2013
Copyright © 2013



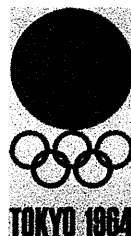
**“Pharmacovigilance by HIS data“
pros & cons**

- “Early detection of side effects” will be welcomed by citizens
- We have cases out of “population”, which we could not get by spontaneous reports
- Japan’s high percentage of CPOE makes advantage
- Easy importable information is Px history, lab results. Disease classifications are doubtful. (They are in HL7 format in 117 hospitals)
- But sign and symptom descriptions are difficult.

10 Annual Meeting USA - Jan 2013
Copyright © 2013



**Thank you for your attention
and helping hands**



10 Annual Meeting USA - Jan 2013
Copyright © 2013



1. 木村通男:

大規模医療データベースのバリデーション
(日本医療情報学会、日本薬剤疫学会、
日本臨床薬理学会、日本臨床試験研究会の
共同ワークショップ),

第 33 回医療情報学連合大会, 医療情報学,
第 33 回医療情報学連合大会論文集

33-Suppl, 12-13, 2013.

大規模医療データベースのバリデーション
(日本医療情報学会、日本薬剤疫学会、日本臨床薬理学会、日本臨床試験研究会の共同ワークショップ)

小出 大介¹ 木村 通男²

¹東京大学大学院医学系研究科臨床疫学システム ²浜松医科大学医療情報部

Validation of Large Medical Database
(Joint workshop with Japan Association for Medical Informatics (JAMI), Japanese Society for Pharmacoepidemiology (JSPE), Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT), and Japan Society of Clinical Trials and Research (JSCTR))

Koide Daisuke¹ Kimura Michio²

¹Dept. of Clinical Epidemiology and Systems, Grad. School of Med., Univ. of Tokyo

²Dept. of Medical Informatics, Hamamatsu Medical University

The national project "development of the infrastructure for medical database" has been going on for 3-year term since 2011 by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Then the large database which is based on SS-MIX have been implemented in 10 medical institutions as nationwide.

In order to evaluate drug safety with the database developed by this project, it is necessary to confirm whether the subjects are detected appropriately without too much or little, and obtain enough information regarding drug safety evaluation. In other word, we need "validation". There are several ways to validate; the several methods for each institution, or the same method for all. In the US, some validation studies were carried out as mini-sentinel, and published in the journal of "Pharmacoepidemiology and Drug Safety". Referring to these foreign studies, we will discuss what kind of validation studies we need for this project. Speakers will be invited from the regulatory authority, JAMI, JSPE, JSCPT and Japan pharmaceutical manufacturers association (JPMA).

Keywords: pharmacoepidemiology, Validation, Database, diagnosis, outcome

1. はじめに

厚生労働省およびPMDAが、医薬品等の安全対策の強化等を目的として、「医療情報データベース基盤整備事業」を平成23年度からの3年間の予定で実施しており、SS-MIXに基づく大規模データベースの構築が全国の10施設を対象に進行している¹⁾。

この事業において構築されるデータによって医薬品等の安全性評価を行うためには、対象となる患者群が過不足なく抽出でき、当該抽出情報の解析により対象患者群における医薬品等の安全性評価に係る情報が得られるかを検証する、すなわちバリデーションが求められる。特に観察研究実施のためには、このバリデーションが重要である。このバリデーションの方法としては、多くの手法を様々な医療機関で確認する方法と、同じ手法を複数の医療機関で確認する方法と考えられる。既に米国FDAにおけるMini-Sentinelでは、数々のバリデーション研究が実施され、学会誌Pharmacoepidemiology and Drug Safetyの2012年21巻の特集号(S1)で報告されている²⁾。これら海外の事例も参考に、日本の医療情報データベース基盤整備事業による大規模データベースで実施すべきバリデーション研究について、本ワークショップで議論を行う。

2. 講演内容の概略

2.1 「医療情報データベース基盤整備事業」に対するバリデーションの狙い

演者: 広瀬 誠 (厚生労働省医薬食品局安全対策課)

厚生労働省とPMDAが平成23年度から3年間で全国の10拠点の医療施設で構築している医療情報データベースに関して、医薬品等の安全性の評価の根拠資料とするためには、評価対象となる患者群が正確に抽出できること等を検証する必要がある。しかし厚生労働省およびPMDAが扱うデータには患者IDなどが削除されているため、診療録等に遡って検証することができない。そのため各協力医療機関において「医療情報データベース分析手法高度化のためのデータ検証(バリデーション)事業」を実施することが計画されており、この事業の狙い等について説明いただく。

2.2 国内外の医療情報データベースのバリデーション事例について

演者: 久保田 潔 (日本薬剤疫学会、東京大学)

米国mini-sentinelにおいてもバリデーション研究が実施され、Pharmacoepidemiology and Drug Safety²⁾の雑誌でも紹介されたように、薬剤疫学の領域において、その根拠となるデータベースの曝露やアウトカムについて、バリデーションを行うことはこれまでも実施されてきた。そこで日本薬剤疫学会を代表して国内で実施されたレセプト転帰「死亡」のバリデーション研究

や、海外の薬剤疫学に関連した医療情報データベースのバリデーション事例について紹介いただく。

2.3 国内の医療情報データベースのバリデーションの進め方

演者: 木村 通男 (日本医療情報学会、浜松医科大学)

これまでPMDAのMIHARIプロジェクトおよび医療情報データベース基盤整備事業に協力する中でみえてきた医療情報データベースの有用性と課題を踏まえ、SS-MIXなど標準化を進める意義と今後国内で進めていくバリデーションの方法などを講演していただく。

2.4 臨床研究・治験に必要なバリデーション

演者: 植田 真一郎、景山 茂 (日本臨床薬理学会・日本臨床試験研究会、琉球大学・東京慈恵会医科大学)

医療情報データベースを薬剤疫学研究等で使う際には、アウトカム定義や曝露定義など、これらの妥当性の検証がバリデーションとなるが、さらに臨床研究・治験になるとElectronic Data Capture (EDC)におけるComputer System Validation (CSV)も含まれたりする。そこで臨床研究・治験に必要なバリデーションについて概説していただきながら、臨床研究・治験の観点から求められる大規模データベースのバリデーションについても説明していただく。

2.5 バリデーションに対する製薬企業の見解

演者: 小宮山 靖 (日本製薬団体連合会、ファイザー株式会社)

大規模データベースにおけるアウトカムや曝露のバリデーションにおいて求められるレベルは、疾患領域や、調査の主体によっても異なってくると思われる。特に大規模医療情報データベースは市販後の調査に用いることも期待されているが、その主体となる企業にとって、どの程度のバリデーションを求めているか、また企業としてこれまでもバリデーションを高めるためにどのような活動をされてきたか御紹介いただく。

3. 議論の方向性

議論として必ずしも限定されることではないが、大きく分けると3つあるように思われる。1つは「はじめに」でも述べたように、多くの手法を様々な医療機関で確

認する方法と、同じ手法を複数の医療機関で確認するのがよいか、2点目はバリデーションとしてどこまでのレベルを求めるか、3点目は院内や社会の理解をどう得るようにするかということである。

まず多くの手法を様々な医療機関で確認する方法と、同じ手法を複数の医療機関で確認するのがよいかについては、同じ手法を様々な医療施設で確認でき、同じような結果が得られれば、確証の高い結果となる。しかしそれぞれの医療機関で違ったりすると解釈に困ることも考えられる。一方、国としては多くの手法について検討してほしいという意向もあるだろう。この場合、限られたリソース(人的、費用的)を考えると、1施設で実施できるバリデーション研究の数も限られてくることから、一部共通方法について様々な医療機関で確認しつつ、さらに違った方法についても医療機関ごとに実施していくことが現実的であるように思われる。

またどこまでのバリデーションのレベルを求めるかについては、学術的には80%以上のpositive predictive value (PPV)といわれることもある。ただしこの点は様々な見解があると思われ、また対象となる曝露やアウトカムによっても違ってくる考えられる。さらにPPVのみならず、感度も必要とするかどうかという議論も考えられる。

最後に院内や社会の理解をどのように得るかという点であるが、バリデーション研究は比較的地味な研究と考えられ、何か画期的な知見が得られるということは少ないが、大規模データベースを用いた研究を進める上では欠かせない。また症例などの確認のためにはその分野の専門医の協力も必要であり、この作業も特定の科に偏ったりするよりは、より広く症例を得ながら、少数かつ複数の専門医による確認が望ましい。しかしそのような協力を得ることは必ずしも容易でないことも考えられ、それらの対応についても議論を考えている。

参考文献

- [1] 小出大介、木村通男. 医療情報データベースを活用した医薬品等の安全対策の向上と課題. 医療情報学 2011; 32 (Suppl.):21-2.
- [2] The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.v21.S1/issuetoc>. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21 (S1)1-303.