

病院情報システムのデータを利用した薬剤市販後調査の効率化に関する研究
(H25-医療-指定-010)

研究代表者	木村 通男	浜松医科大学附属病院	教授
研究分担者	中島 直樹	九州大学附属病院	教授
	村田 晃一郎	北里大学メディカルセンター	部長

研究要旨: 初年度（平成 25 年度）には、SS-MIX 標準化ストレージから処方、検査結果を取り込んで市販後有害事象報告の部分的に簡便化するソフトウェアを試作・運用した。更に、次年度（平成 26 年度）において、ソフトウェア、AEReport の移植性、省力性を示し、病院情報システムでの処方中止のタイミング、初回処方後一定期間後の評価、といった報告のオーガナイズ機能の試作をおこなった。代表者、木村の浜松医科大学病院では、初年度、特定薬剤の処方中止時に簡単な質問ウインドウを病院情報システムに提示し、診療に影響ない範囲の少ない項目の質問により中止理由を訊くというプログラムを試作し、次年度には実運用させることができた。分担者、村田の北里大学グループ 4 病院（北里大学病院、北里大学東病院、北里研究所病院、北里大学メディカルセンター）では、AEReport の移植、SS-MIX 標準化ストレージとともに稼働した。ただし、SS-MIX 標準化ストレージは、グループ 4 病院の統合ストレージであるため、同一施設でない施設からの利用は、セキュリティポリシー上の問題により、このような機能や臨床研究関係は、単一個々の施設内での運用が基本であることが分かった。分担者、中島の九州大学病院では、サンプル患者について、SS-MIX 標準化ストレージから処方、検査結果を取り込む AEReport による場合、及び、すべて手入力による場合を実施し、AEReport による場合では平均 10 分程度、すべて手入力する場合は平均 15 分程度の所要時間であり、2 群の間には、サンプルが少ないものの有意な差があった。SS-MIX 標準化ストレージ稼働病院は、初年度報告時の 200 施設から、平成 26 年 6 月時点では 358 施設となっている。この基盤上で稼働する AEReport の移植性、省力性は、本研究において確認された。今後は、これらでできた報告書をいかに企業側、規制当局側がスムーズに（人手を介さず）受け取ることができるようになるか、病院側では、いかに報告・評価に適切なタイミングを医師に病院情報システムが示せるか、という 2 つの点が重要となると考える。

研究協力者

竹之内 喜代輝	一般社団法人保健医療情報活用支援機構
安徳 恭彰	九州大学大学院医学研究院医療情報学講座
山下 貴範	九州大学病院メディカルインフォメーションセンター
吉崎 真司	九州大学病院メディカルインフォメーションセンター
伊豆倉 理江子	九州大学病院メディカルインフォメーションセンター
野尻 千夏	九州大学病院メディカルインフォメーションセンター
荒井 康夫	北里大学病院医療支援部診療情報管理室
岡田 武倫	北里大学メディカルセンター放射線科

A. 研究目的

薬剤市販後調査は、治験段階で検知できなかった副作用等を早期に発見するために必要であるが、現状において、主として、下記の問題を抱えている。

- 1) 紙ベースの記入、EDC を用いる場合でも診療録からの転記事項が多く記載者の負担や間違いも多い。
- 2) 紙ベースの運用は、全体のプロセスの迅速性に欠ける。
- 3) 記載者、対象患者選択バイアスが生じる。
- 4) 全件の調査が求められている場合でも、それが実施できていないことが多い。
- 5) 同期間の該当薬処方全体の母集団を定義できていない。

これらの問題点の解決をめざし、本研究は以下を目的とする。

- * 病院情報システムのデータを用いて 薬剤市販後副作用調査の調査票記入を簡便にするシステムの構築。

- * 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の開発、全件調査の可能化。

- * 個々の報告書と報告書作成ソフトの分離化、各施設における IT 機器操作の極小化、副作用報告、更に研究者主導臨床研究の簡便な実施。

B. 研究方法

まず、平成 25 年度は、研究代表者、木村が提唱、開発に関わった厚生労働省標準的診療情報交換推進事業（以下、SS-MIX）の成果物である SS-MIX 標準化ストレージに蓄積された処方・検査結果・患者基本情報を用いて副作用報告書を簡便に作成するソフトウェアを試作し運用した。

更に、病院の処方オーダシステムを改変し、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し運用した。

平成 26 年度は、前年度試作、運用した、SS-MIX 標準化ストレージから処方、検査結果データをインポートし他の情報を入力して副作用報告書を作成するソフトウェア AEReport の他施設での稼働確認として、研

研究分担者、村田が、北里大学グループ 4 病院 ((株) NEC 社製病院情報システム稼働) で動作を確認した。その際、他施設での運用における問題点を洗い出した。一方、研究分担者、中島が、九州大学病院 ((株) 富士通社製病院情報システム稼働) で、SS-MIX 標準化ストレージから処方、検査結果を取り込む AEReport による副作用報告書作成と、すべて手入力の副作用作成との所要時間比較調査をおこなった。代表者、木村は、浜松医科大学病院において、昨年度試作した、処方を中止した際にその理由を病院情報システム画面で医師に尋ねるソフトウェアを実際の薬剤で実運用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、介入研究ではなく、実際の患者データは扱わなかったため、倫理的な配慮を特に必要としなかった。

C. 研究結果

【平成 25 年度】

まず、SS-MIX 標準化ストレージのデータを用いた薬剤市販後副作用調査の調査票記入を簡便にするシステム構築については、試作を行った。

いままでは、処方(当該薬、併用薬、検体検査結果)は、医師あるいは製薬会社派遣の CRC により手作業で入力されていたので、このシステムによる記載の効率化は明らかであった。ただし、有害事象は、さまざまな記述形式を求められ、また、病院情報システム側でも文字情報として以上の構想化がなされてないため、この部分はいままでと変わらない。

一方、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の開発については、浜松医大病院の病院情報システムで試作運用を実施した。

投与の母集団を損なわないようにするには、記載のタイミングは、2 通り考えられる。『ある時点で処方継続中の患者すべてとするか』または、『ある一定の期間内に処方が中止された患者すべてとするか』である。今回は、後者の機能を作成した。

【平成 26 年度】

まず、前年度、開発したソフトウェア AEReport の移植性、省力性を示した。

北里大学グループ 4 病院は、統合データベースを運用し、SS-MIX 標準化ストレージも一つに統合化している。その結果、SS-MIX 標準化ストレージが存在する北里大学病院内では、AEReport は、問題なくインプリメントされ、稼働したが、グループ内別施設からの利用には、どのような業務プログラムのサーバークライアント間通信を許すか、といったセキュリティポリシーのため運用が制限されることが判明した。

九州大学病院において実施した、サンプル患者について、SS-MIX 標準化ストレージから処方、検査結果を取り込む AEReport による副作用報告書作成では平均 10 分程度、すべて手入力による副作用報告書作成では平均 15 分程度の所要時間であり、この 2 群の間には、サンプルが少ないものの有意な差があった。この差は、主として当該薬処方歴、併用薬処方歴、検体検査結果の入力時間であった。

浜松医大病院では、昨年度試作した、特定の薬剤の処方を止めた際に、すぐその場で簡単な質問ウインドウを病院情報システ

ムに提示し、診療に影響ない範囲の少ない項目の質問で、中止理由を聞く、というプログラムを実運用させることができた。約4か月間運用することができ、表1はその結果である。

表1:結果表

	初回投与患者数	処方中止該当	記載してもらえたもの	有害事象発現など	予定の休薬など	有効で投与終了
A薬	14	59	19	3	14	2
B薬	64	25	18	1	10	7

D. 考察

【IT 技術と基盤整備】

SS-MIX 標準化ストレージ稼働病院は、初年度報告時の200施設から、平成26年6月時点で358施設となっている。この基盤の上で動くAEReportの移植性、省力性は、本研究によって確認された。

中島の実測によって、SS-MIX 標準化ストレージを用いての報告書の作成簡便が、記載所要時間の5分の差として実証された。

一方、近年、病院の情報システムのさまざまな機能が個別専用でない、あるいは、施設内にないサービスによって実現されるケースが増えている。サーバの仮想化、シンクライアントからのWebでの操作、あるいはデスクトップの仮想化である。

村田の北里グループ4病院での運用において、通常の病院業務とは別サービスである、副作用報告プログラムの利用、という場合の問題点が明確になった。この問題は、当然、臨床研究（それも割り付けなどに外部サービスを必須とする）への発展を考え

た時、避けて通れない。現在、副作用報告は、電子カルテ画面を見ながらのCRCによるEDC入力で、手間をかけて実施されているが、今後、病院情報システムと副作用報告・登録システムがネットワークで接続される場合の切り分けの問題点が今回明確になった。

木村の浜松医科大学病院での処方中止時コメント機能は、幸か不幸か、報告すべき有害事象に至るケースはなかった。有害事象の発現などを選ばれた場合でも1行求めた記述では、薬剤の影響ではなく患者側の状態悪化によるものと思われていた。薬剤による有害事象発現の場合はもちろん、九州大学病院で実証されたAEReportが用意されていた。中止時のウインドウには、副作用の有無とともに、有用性についての医師の感想を同時に聞く仕組みになっている。今回の実運用で、ある程度の医師たちの考えを得ることができたのは有意義な副産物であった。有用と思われないので、中止、というケースがなかったのは意外である。

全例を目指したエンドポイントとして、外来処方中止時、退院時レポート記載時を押さえることとしていたが、同時に、初回処方後一定期間後の患者の再来（入院含む）の際に、全投与ケースを対象に同じような簡単なウインドウを広げて入力を求める、という仕組みも開発した。製薬企業の安全性担当者の意見を聞くと、こちらの方がより母集団が全数に近づくので好ましい、という意見もあった。もちろん、質問ウインドウ発現のタイミングは、短期症状をめざす数週間後と、中長期の数か月後、両方セットすることができる。

今回の浜松医科大病院での処方中止時コ

メントシステムの試行では、1行で良いと説明したのだが、しっかりと状況を記載していただけたケースが多かった。医師は、報告が面倒なのではなく、転記が面倒なのであり、また、いつ報告を書くべきかを注意しておくことが面倒なのである。いかに報告・評価に適切なタイミングを医師に病院情報システムが示せるかが重要である。

今後、必要な医療情報項目について、一つ重要なものは、検体検査コードの標準化である。厚生労働省医薬食品局・PMDAの事業である医療情報データベース基盤整備事業(MID-NET)でも浮き彫りになったが、各病院での検体検査項目コードが必ずしもJLAC10で標準化されていない現状がある。現在は、人間により、目で見ると解釈で各製薬企業のCDMSにデータは取り込まれているが、この部分を標準化し、人間が介入しないようにならないと、またここでヴァリデーションが必要となり、いつまでたっても簡単に正確な副作用報告が実現しない。この問題は、集学的臨床研究のモチベーションか、あるいは診療における他施設間連携のインセンティブか、どちらかにより近い将来解決されるべきである。菌名コードに関しては、平成27年度より「感染防止対策加算1」の診療報酬点数を算定するためにはJANISの検査部門への参加を果たすことが必要不可欠となったことにより、一気に標準化が進んだ。臨床検査コードに関しても、診療報酬の中で標準コード(JLAC10)の義務化を行うことが普及のためには必須である。

もう一つは、患者プロフィール部分と副作用記述部分の、少なくとも用語の標準化である。今回この部分は、我々が開発した

システムでも短縮、簡単化していない。もちろん個別の薬剤でのヴァリエーションはあっていいが、身長、体重、喫煙歴、などを定めた「患者プロフィールミニマムセット」が産学官共同で制定されることが望ましい。

【全数報告の実現】

今回の研究において、全数調査が安価に、しかも医師の業務負担に大きな影響を与え、しかも可能になったことが示された。しかし、あくまで1急性期病院で得られるデータをもとにした解析ができるということであり、処方直後に現れる副作用の検出が限界である。その点では、抗がん剤など急性期病院での投与がその患者にとって初回投与となる種類の薬剤は、今回の手法にもっとも向いている。一方で、「バイオックス」の時に問題となった「心筋梗塞などの重篤な心疾患のリスク」等は長期処方によって生ずるので、コホート調査のような患者IDによって紐付された医療情報データの連携を可能にする手法が求められている。

全数報告が可能となるなら、現行の企業報告制度における調査(副作用症例の情報収集(市販直後調査による情報収集を含む)、使用成績調査、特定使用成績調査)の意味は薄れ、今これらにかかっている費用を「全数報告を前提とした、副作用に係わる病院のシステム化投資」に振り向ける政策的な方策の実施が必要である。

病院情報システムが持つオーダ情報(処方、検体検査結果、病名(DPCコード含む))は、即時に検索が可能である。MID-NETプロジェクトもその点が世界最先端と言える。日本は、オーダリングシステム普及率が高

く、世界で最初に副作用のシグナルを検出できる国である。

【副作用報告の内容、形式】

浜松医科大学病院での処方中止コメントシステム実運用に参加した医師が、「患者の状態が悪化したための有害事象は、これで記述すべきかどうか迷った」とのコメントを寄せてくれた。この点は、今まで、頻度と程度の両方のヴェールにさえぎられてきて、定性的な議論が必ずしも行われてこず、医師の裁量に任せられていたと考える。しかし、今回、母集団（処方総数）が明確となる手法が実現可能となった。したがって今後は、全数を目指すからこそ、報告すべき事象のレベル（閾値）を事前にすり合わせておく必要があると考える。

医療機関から製薬企業、規制当局への副作用報告の流れの中で、現状でボトルネックになっている部分は、圧倒的に数が多い、医療機関から出る部分である。患者情報を、病診連携の垣根を越えて見るためにも、今後は診療所、つまり小規模施設への浸透が必要であることから、このことは明らかである。であれば、そのデータ形式はどのようなものが望ましいであろうか？必要な要件としては以下が考えられる。

1. 病院情報システムが持つ、副作用報告に関係したオーダ情報からのデータ収集を考慮したデータ形式となっていること
2. 構造化されたデータ形式となっていること
3. 標準化された用語・コードを使用していること

4. データ交換を円滑にするために XML 等マシンリーダブルな形での提供が可能なこと
5. グローバルに規制当局により認知されていること

これらを満たす最良のデータ形式は CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium.) の CDASH (Clinical Data Acquisition Standards Harmonization)である。SDTM(Study Data Tabulation Model) より CDASH が優れている点は、その構造化されたデータ形式にある。

なお、受け取り側の、標準化されたデータの受け入れ体制の整備が必須であることは、今回意見を聴取した数多くの専門家の指摘するところであった。また、医療機関からの提出先は製薬企業でありえるので、原データ（診療録情報）との真正性を担保する方策が必要である。今回のシステムを使えば電子カルテの中に監査証跡がきちんと残るので、簡単に検証が可能である。

【提言】

1. 急性期病院では全数調査が可能となっているので、主として急性期病院で初回処方される薬剤については、言い訳なしの全数調査を、発売当初は義務付けるべきである。全数調査が可能な施設のみ処方が可能とするべきである。
2. 臨床検査コードに関して、副作用対策もしくは・および病診連携を目的として、診療報酬の中で厚生労働省標準コード(JLAC10)の義務化を行う。
3. 患者背景情報について、「患者デモグラフィックスミニマムセット」を産官学

共同で制定する

4. 医療機関からの報告のデータ形式は、CDISC CDASH とする。
5. 保険診療でもフリーアクセスが認められている日本では診療情報の集中 DB 化が困難な中、中～長期的患者データの報告施設においての把握のため、医療 ID(マイ・ナンバーそのものでない)の施行を推進し、診療報酬の中で紹介時の電子的標準的情報提供にインセンティブを与える。
6. 医療機関からの電子データを受け取る側の体制を整備する。
7. 電子カルテの技術・運用を利用した、報告データの真正性を検証する仕組みを義務付ける。

E. 結論

SS-MIX 標準化ストレージから処方、検査結果を取り込んで副作用報告書を作成するソフトウェア AEReport の移植性、省力性を示し、病院情報システムでの処方中止のタイミングや、初回処方後一定期間後の評価、といった、報告のオーガナイズ機能の試作をおこなった。

北里大学グループ病院では、AEReport は無事移植され、SS-MIX 標準化ストレージとともに稼働した。ただし、SS-MIX 標準化ストレージは、グループ 4 病院の統合ストレージであるため、同一施設でない施設からの利用は、セキュリティポリシー上の問題が生じた。結果として、このような機能や臨床研究関係は、単一個々の施設内での運用が基本であることが分かった。

九州大学病院では、サンプル患者について、SS-MIX 標準化ストレージから処方、検

査結果を取り込む AEReport による場合、及び、すべて手入力による場合を実施した。AEReport では平均 10 分程度、すべて手入力する場合には平均 15 分程度の所要時間であり、2 群の間には、サンプルが少ないものの有意な差があった。

浜松医科大学病院では、昨年度試作した、特定薬剤の処方中止の際に、すぐその場で簡単な質問ウインドウを病院情報システムに提示し、診療に影響ない範囲の少ない項目の質問で、中止理由を聞く、というプログラムを、実運用させることができた。

SS-MIX 標準化ストレージ稼働病院は、初年度報告時の 200 施設から、平成 26 年 6 月時点で 358 施設となっている。この基盤の上で動く AEReport の移植性、省力性は、本研究により確認された。今後は、これらでできた報告書をいかに企業側、規制当局側がスムーズに（人手を介さず）受け取ることができるようになるか、という点と、病院側では、いかに報告・評価に適切なタイミングを医師に病院情報システムが示せるか、の 2 点が重要となると考える。

F. 健康危険情報

本研究推進において、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及び情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

【平成 25 年度】

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, 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, 2014.03.

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, 2013.06.

【平成 26 年度】

Kimura M., Nakaya J., Watanabe H., Shimizu T., Nakayasu K.: A Survey Aimed at General Citizens of the US and Japan about Their Attitudes toward Electronic Medical Data Handling, INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH, 11(5): 4572-4588, MAY 2014. DOI: 10.3390/ijerph110504572

T. Hanatani, K. Sai, M. Tohkin, K. Segawa, Y. Antoku, N. Nakashima, H. Yokoi, K. Ohe, M. Kimura, K. Hori, J. Kawakami, Y. Saito: Evaluation of two Japanese regulatory actions using medical information databases: a ‘Dear Doctor’ letter to restrict oseltamivir use in teenagers, and label change caution against co-administration of omeprazole with clopidogrel., J Clin Pharm Ther., 39(4):361-7. 2014 Aug, Doi: 10.1111/jcpt.12153.

Hanatani T., Sai K., Tohkin M., Segawa K., Kimura M., Hori K., Kawakami J., Saito Y.: A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel

Uclaf Causality Assessment Method scale, PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY, 23(9):984-988, SEP 2014.

DOI: 10.1002/pds.3603

2. 学会発表

【平成 25 年度】

Kimura M.: Medical Institutions Implementing SS-MIX: What can be done?, 10th Annual Meeting DIA Japan 2013, Tokyo, Japan, November 7, 2013.

小出大介, 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

【平成 26 年度】

木村通男: 電子カルテは何をもたらし、今後どう使うか, 第 36 回 POS 医療学会大会, 熱海市, 6 月 28 日, 2014.

木村通男: 標準化 : 次にやること 文書形式とその扱い, 第 9 回日本医療情報学会中部支部会学術集会, 名古屋市, 10 月 4 日, 2014.

伊豆倉理恵子, 山下貴範, 野尻千夏, 野原康伸, 安德恭彰, 中島直樹:医療情報データベース基盤事業の本格稼働に向けたデータ検証, 第 34 回医療情報学連合大会, 医療情報学, 第 34 回医療情報学連合大会論文集, 34-Suppl., 710-713, 2014.

高田敦史, 村上裕子, 吉田実, 金谷朗子, 江頭伸昭, 山下貴範, 中島直樹, 増田智先: 統合マスタ上の薬剤システムの構策, 第34回医療情報学連合大会, 医療情報学, 第34回医療情報学連合大会論文集, 34-Suppl., 798-799, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- | | |
|----------|----|
| 1.特許取得 | なし |
| 2.実用新案登録 | なし |
| 3.その他 | なし |

I. 利益相反

本研究において、利益相反は生じなかった。