

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業(臨床研究等ICT基盤構築研究事業))
総括研究報告書

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究
研究代表者 森本 剛 兵庫医科大学 医学部 教授

研究要旨

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療を組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様に、プロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。平成 28 年度は 1) 薬物療法支援ガイドの開発及び 2) 診療プロセスガイドの作成を行い、3) 臨床決断支援システムの概要を設計した。1) 薬物療法支援ガイドは、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能と添付文書に基づく検査の推奨機能を元に開発し、2) 診療プロセスガイドは、多くの診療科が関わり、推奨が浸透しにくいと考えられるステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査を元に作成した。

これらのガイドに基づき島根県立中央病院の電子カルテシステムに導入するための基本構造を設計した。患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されているが日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方の頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。また、骨粗鬆症のように多くの診療科が関わるような疾患について、臨床決断支援システムを用いて、適切にタイムリーにガイドラインに基づいた医療を提供することで、同様に診療プロセスを改善することが期待される。そして、これらの診療プロセスを改善することで、最終的には薬剤性有害事象などの患者アウトカムが改善されることが期待できる。

研究分担者
作間 未織
(兵庫医科大学 医学部 講師)
太田 好紀
(兵庫医科大学 医学部 講師)
岡本 里香
(兵庫医科大学 医学部 助教)
中村 嗣
(島根県立中央病院 部長)
園山 智宏
(島根県立中央病院 副科長)

を明らかにした (Morimoto T. J Gen Intern Med 2011)。更に、患者背景による薬剤性有害事象の発生頻度の予測 (Sakuma M. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012) や薬剤性有害事象のハイリスク薬剤の同定 (Sakuma M. J Patient Saf 2015) にも成功しており、これらの臨床疫学データを日常診療に活かす政策的臨床研究が喫緊の課題である。

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療とを組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様にプロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。また、プロセスとしてのオーダーされた薬剤の種類や用量を評価するだけではなく、これまで研究代表者が実施してきた薬剤性有害事象研究の方法論に基づき、薬剤性有害事象や入院期間、死亡率などのアウトカム

A. 研究目的

薬剤性有害事象は、医療行為による有害事象のうち最も頻度が高いことが報告されている (Leape LL. N Engl J Med 1991)。我々は薬剤性有害事象の多施設前向きコホート研究 Japan Adverse Drug Event Study (JADE Study) シリーズを実施し、例えば成人では、薬剤性有害事象は 100 入院患者あたり 29 件、1000 患者日あたり 17 件発生しており、多くの入院患者が何らかの薬剤性有害事象を経験していること

についても評価しようとする実証的な研究である。
さらに、臨床決断支援システムの導入前後のデータを用いて、臨床決断支援システムの費用効果性を評価することも目標とする。

B. 研究方法

3年間の研究期間に

- 1) 薬物療法支援ガイドの開発
- 2) 診療プロセスガイドの作成
- 3) 臨床決断支援システムの開発
- 4) コホート研究での検証
- 5) システムの受け入れ度や費用効果性の分析を行う。

平成28年度は1) 薬物療法支援ガイドの開発及び2) 診療プロセスガイドの作成を行い、3) 臨床決断支援システムの概要を設計した。

1) 薬物療法支援ガイドの開発

JADE Study及び島根県立中央病院の病院情報システムのデータを基に、薬剤使用パターンやハイリスクと考えられる薬剤の使用状況、リスクファクターなどの患者背景を抽出した。

加えて、添付文書の注意喚起については、全て遵守すべき内容であるものの、まず薬剤の投与前、投与以降に検査を要する注意喚起に注目した。添付文書上に投与前、投与中に検査に関する注意喚起の記載のある薬剤のうち、専門の診療科で通常実施しない検査項目は見落とす可能性があるのではないかという観点で対象薬剤を選択した。

2) 診療プロセスガイドの作成

国内・海外における診療ガイドラインの分析や文献レビューを行い、オーダーリングシステムに導入することで有効だと考えられる薬物治療について診療プロセスガイドを作成した。

3) 臨床決断支援システムの開発

作成された薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを元に、島根県立中央病院の電子カルテシステムに導入することで効果が期待される推奨機能やガイドを設計した。

(倫理面への配慮)

本年度に実施した、過去のデータの分析やガイドラインの評価については、倫理上問題になることはない。平成29年度以降に実施するコホート研究は、通常の診療を行いながら、患者のデータを経時的に収集する観察研究であり、患者に対して直接的な介入は行わない。この研究を行うことで患者の診断や治療にマイナスの影響を及ぼすことは少なく、患者に健康上の不利益を与える可能性はない。逆に、本研究を実施することで患者の安全性がより高くなる可能性がある。

また横断研究は匿名で実施し、さらに研究施設の管理者が情報に触れる可能性があることで、対象者の回答にバイアスがかからないようにするため、研究施設の担当者は調査票の配布は担当するが、回収には関与しない。

患者の診療データを扱うので、プライバシーの保護は厳重に行い、データの収集を行う施設（島根県立中央病院）とデータの解析を行う施設（兵庫医科大学）を分離し、データ収集施設から解析施設へのデータの送付時は患者個人の同定及び連結が不可能な形で行われる。

本研究の実施については、兵庫医科大学及び島根県立中央病院における倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に厳正に則り施行する。

C. 研究結果

1) 薬物療法支援ガイドの開発

過去の「安全な薬物治療を促進する多職種間

情報共有システムの開発に関する研究」で実施した入院患者における腎機能に基づく薬剤投与量の推奨の効果が明らかであったため、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨を外来患者に拡大して実施することとした。

添付文書の注意喚起記載に基づいた薬物療法支援ガイドでは、ビルダグリプチン、マルチキナーゼ阻害薬のパゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩及び免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ、ペムブロリズマブ、そしてアミオダロン塩酸塩について臨床決断支援を行うこととした。

ビルダグリプチンは肝機能検査、マルチキナーゼ阻害薬及び免疫チェックポイント阻害薬は甲状腺機能検査、アミオダロンは眼科受診をしているかどうかを判断し、必要な検査を実施していない場合は、臨床決断支援システムから検査を推奨することとした。

2) 診療プロセスガイドの作成

長期ステロイド治療患者の30～50%に骨折が起こるとの報告があり、ステロイド性骨粗鬆症は患者数が多く、また小児から高齢者まで、閉経前女性や男性にも幅広く起き、それが社会生活へ影響する。また、原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医ではない場合が多く、医師、患者ともにステロイド性骨粗鬆症に関する認識が高くないと考えられた。

そこで、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインを元に、電子カルテシステム上で推奨可能なアルゴリズムを作成し、それを診療プロセスガイドとして作成した。

対象患者は経口ステロイドを6ヶ月以上使用中及びビスホスホネート製剤の処方または注射を受けた患者とし、電子カルテシステムから得られた患者の背景を元に、「ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法(ビスホスホネート製剤)開始の推奨」や「骨折歴の確認」、「血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度(BMD)

検査の実施」を推奨する診療プロセスガイドを作成した。

3) 臨床決断支援システムの開発

薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを元に、以下の臨床決断支援を島根県立中央病院の電子カルテシステムに導入するための基本構造を作成した。

- ・腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能
- ・添付文書に基づく検査の推奨機能
- ・ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能

D. 考察

厚生労働行政の観点においては、明確な指標が変化するなど、国民の目に見える形で医療の質が向上することが必要である。

本研究によって、JADE Study シリーズから得られたナレッジベースを元にした薬物療法支援ガイドや、内外の診療ガイドライン、文献レビューに基づく診療プロセスガイドが、薬剤性有害事象の発生率の減少や入院期間の短縮、院内死亡率の減少といった患者アウトカムに関連することが定量的に明らかになれば、診療ガイドラインの活用がさらに拡大する可能性がある。

本年度は、当初の計画通り、薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを作成し、臨床決断支援システムに導入する前段階まで実施できた。患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されていないながら日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方の頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。

また、骨粗鬆症のように多くの診療科が関わるような疾患について、臨床決断支援システムを用いて、

適切にタイムリーにガイドラインに基づいた医療を提供することで、同様に診療プロセスを改善することが期待される。

これらの診療プロセスを改善することで、最終的には薬剤性有害事象などの患者アウトカムが改善されることが期待できる。

E. 結論

現在、国を挙げて、医療安全の推進及び医療における ICT の効果的な利用に取り組んでいるところであるが、本研究を継続することで、広く国民の医療安全に資することができるだけでなく、厚生労働省が進めている医療における ICT の直接的な果実となる。本研究は臨床疫学研究と ICT の効果を、医療安全や費用効果の観点から直接繋げるものであり、同様の実証的研究を臨床現場に効果的に導くブレイクスルーとなり、医療における ICT 利用の裾野拡大にも繋がることを期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H; Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial investigators. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1321-1328.

- 2) Saito Y, Ogawa H, Morimoto T. Response to letter regarding article ‘Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial’ . *Circulation* 2017 (in press).
- 3) Noguchi C, Sakuma M, Ohta Y, Bates DW, Morimoto T. Prevention of medication errors in hospitalized patients: The Japan Adverse Drug Events study. *Drug Saf* 2016;39:1129-1137.
- 4) Sakuma M, Kanemoto Y, Furuse A, Bates DW, Morimoto T. Frequency and severity of adverse drug events by medication classes: The JADE study. *J Patient Saf* 2016 (in press).
- 5) Ayani N, Sakuma M, Morimoto T, Kikuchi T, Watanabe K, Narumoto J, Fukui K. The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: The JADE study. *BMC Psychiatry* 2016 (in press).
- 6) Ohta Y, Miki I, Kimura T, Abe M, Sakuma M, Koike K, Morimoto T. Epidemiology of adverse events and medical errors in the care of cardiology patients. *J Patient Saf* 2016 (in press).
- 7) Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Nagao K, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K,

- Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS registry investigators. High-gradient versus low-gradient severe aortic stenosis: Demographics, clinical outcomes, and effects of the initial aortic valve replacement strategy on long-term prognosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2017 (in press).
- 8) Toyota T, Shiomi H, Morimoto T, Natsuaki M, Kimura T. Short versus prolonged dual antiplatelet therapy (DAPT) duration after coronary stent implantation: a comparison between the DAPT study and 9 other trials evaluating DAPT duration. *PLoS One* 2017 (in press).
- 9) Taniguchi T, Morimoto T, Sakata R, Kimura T. Reply: Is it time for a new paradigm in asymptomatic severe aortic stenosis?: Asymptomatic severe aortic stenosis: Oxymoron? A randomized trial in patients with asymptomatic severe aortic stenosis: A future has begun! Might outcome of patients with asymptomatic severe AS be improved by an initial surgical strategy? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1972-3.
- 10) Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD trial investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2016 (in press).
2. 学会発表
1. Takahashi Y, Sakuma M, Morimoto T. Impact of age and renal function on incidence of adverse drug event: The JADE Study. *33rd International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, Tokyo, Japan. October 16-19, 2016.
2. Murayama H, Sakuma M, Morimoto T. Assessing adverse drug events using modified Naranjo algorithm: The JADE Study. *33rd International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, Tokyo, Japan. October 16-19, 2016.
3. Miyamoto K, Kawazoe Y, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Ito M, Ohta Y, Yamamura H. Dexmedetomidine for ventilated septic patients in ICU: a multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2016*, Milan, Italy. October 1-5, 2016.
4. Ohta Y, Sakuma M, Bates D, Morimoto T. In-hospital adverse events among surgical patients in Japan: the JET study. *European Society of Intensive Care Medicine 2016*, Milan, Italy. October 1-5, 2016.
5. 野口千洋, 森本剛. 入院患者における薬剤に関するエラーの疫学と介入可能性に関する分析. *第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会*. 2016年6月11-12日. 浅草ビューホテル, 東京
6. 森本剛. 医療の安全性を科学的に評価する. *海*

辺の杜ホスピタル 研究報告会. 2016年12月

24日. 海辺の杜ホスピタル, 高知

7. **森本剛**. 日本における医療安全のエビデンス.

南宇和郡医師会 医療安全講演会. 2016年9

月26日. 老人保健施設なんぐん館, 愛媛

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。