

第2部 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【資料】

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 (2012年11月8日)

Recommendations for developing postmarketing surveys and clinical investigations using SS-MIX standardized storage.

November 8th, 2012

日本薬剤疫学会 (久保田 潔, 小出大介, 古閑 晃)

日本臨床薬理学会 (景山 茂, 植田真一郎)

日本医療情報学会 (木村通男, 豊田 建)

日本臨床試験研究会 (大橋靖雄, 大津 洋)

日本製薬団体連合会 (青木事成, 小宮山 靖)

米国研究製薬工業協会 (PhRMA) (庄本幸司)

欧州製薬団体連合会 (EFPIA) (平河 威)

オブザーバー: 保健医療福祉情報システム工業会 (JAHIS) (篠田英範)

事務局: 特定非営利活動法人 日本医薬品安全性研究ユニット (佐藤嗣道)

Japanese Society for Pharmacoepidemiology (Kiyoshi Kubota, Daisuke Koide, Akira Kokan)

The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (Shigeru Kageyama, Shinichiro Ueda)

Japan Association for Medical Informatics (Michio Kimura, Ken Toyoda)

Japan Society of Clinical Trials and Research (Yasuo Ohashi, Hiroshi Ohtsu)

The Federation of Pharmaceutical Manufacturer's Associations of Japan (Kotonari Aoki, Osamu Komiyama)

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) (Koji Shomoto)

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) Japan (Takeshi Hirakawa)

Observer: Japan Association of Healthcare Information Systems Industry (JAHIS) (Hidenori Shinoda)

Secretariat: Drug Safety Research Unit Japan (Tsugumichi Sato)

要 約

Standardized Structured Medical record Information eXchange (SS-MIX) は 2006 年に厚生労働省標準的医療情報交換推進事業として開始されたプロジェクトである。病院情報システムから HL7 形式で出力される処方、臨床検査の結果、診断、患者情報のデータを受信・蓄積するためのソフトウェアは無償で提供されている。我々は SS-MIX 標準ストレージの市販後調査や臨床研究への利用を推奨する。提言は以下の 7 つから構成される。

[1] 調査や臨床研究において、SS-MIX 標準ストレージの薬や臨床検査の結果に関する情報は電子的調査票に直接取り込むことができ、研究者は高い精度と粒度の情報を得ることができる。

[2] SS-MIX 標準ストレージは地震や突然のネットワーク障害などの災害時において診療に必須の最低限の

情報を提供することができ、医療情報の喪失を最小限にとどめるためのツールとして機能しうる。

[3] SS-MIX 標準ストレージは、ストレージ内の情報の効率的取得とともに、ある薬を特定期間非使用後に開始した“new users”の特定を可能とし、良質の薬剤疫学研究を実施するために利用することができる。“new users”デザインはバイアスのない結果を得るためにはしばしば必須である。

[4] 製薬企業が規制にしたがって市販後の調査を実施する際に、SS-MIX 標準ストレージはデータの迅速で効率的な収集を促し、時宜にかなったリスク最小化のための方策を講ずることを可能とする。また、SS-MIX 標準ストレージによって、複数のタイプの研究デザインの利用やデータの質の向上が期待される。

[5] SS-MIX 標準ストレージは、リスク最小化計画実施前後の処方パターンや問題となる有害事象の発生を比較することによるリスク最小化計画の評価にも利用可能である。

[6] 臨床試験の計画にあたって、SS-MIX 標準ストレージは適格患者数の推定に用いることができる。疾患や薬物治療の特徴を知るための断面研究に用いることもできる。さらに、冠動脈造影を実施した患者、薬の新規使用者や稀少疾患患者のコホート特定が可能である。そのようなコホートを用いて、コホート内の症例対照研究、ファーマコゲノミックス研究、治療法の有効性／有用性を比較する研究が可能になる。

[7] SS-MIX 標準ストレージは、将来いくつかの条件が満たされれば臨床研究における正規のデータソースとして利用することができる。たとえば、標準化したデータ構造規格（例：Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)）の利活用、およびコンピュータ化システムバリデーション（Computerized System Validation, CSV）に関する取扱いについて、産官学での合意形成ができること、である。

Summary

The Standardized Structured Medical record Information eXchange (SS-MIX) was started in 2006 as the project supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) for promoting the exchange of the standardized medical information. Free soft wares 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). We encourage the use of the SS-MIX standardized storage for postmarketing surveys and clinical studies. The recommendations consist of the following 7 parts.

[1] In surveys and clinical studies, the information of drugs and laboratory test results in the SS-MIX standardized storage can be directly transferred to the electronic questionnaire and the investigators may obtain the information with high accuracy and granularity.

[2] The SS-MIX standardized storage works as the backup system for the HIS because it can provide the minimum information essential in patient care even under the disastrous condition like earthquake or unexpected network failure.

[3] The SS-MIX standardized storage may be useful to conduct a good pharmacoepidemiology study not only because it provides the information in the storage efficiently but also it can be used to identify “new users” who started the drug after some period of non-use. The “new user” design is often essential to have the unbiased results.

[4] When the drug company conducts postmarketing surveys according to the current regulation, the use of the SS-MIX standardized storage will facilitate the fast and efficient collection of data to develop the timely measure to minimize the drug-related risk. With the SS-MIX standardized storage, it is also expected that many types of study design can be employed and the quality of data is improved in the survey.

[5] The SS-MIX standardized storage may be also useful to evaluate the risk minimization action plan by comparing the prescription pattern or incidence of the targeted adverse event between two periods before and after the

implementation of the action plan.

[6] In planning clinical trials, the SS-MIX standardized storage may be used to estimate the size of eligible patients. The storage may also allow conducting cross-sectional studies to know characteristics of diseases or drug treatment. In addition, cohorts of those who had coronary artery angiography, new users of a drug and those with a rare disease may be readily identified. Using such cohorts, investigators can initiate a case-control study nested within the cohort, pharmacogenomic studies and comparative effectiveness researches.

[7] The SS-MIX standardized storage may be used as the formal data source in clinical trials in the future when some conditions are satisfied. For instance, the formal agreement should be reached between industry, government and academia on the use of standards of data structure in Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) and on the operation of computerized system validation (CSV) in the clinical trials.

はじめに：SS-MIX とは

SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information eXchange) 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として開始されたプロジェクト名である。医療情報交換のための国際標準の HL7 形式で、処方、検体検査結果、病名、患者基本情報のデータを出力可能な病院情報システムであれば、病院情報システムのメーカーに関係なく、これらのデータを SS-MIX 標準ストレージに蓄積することが可能である^{1,2)}。病院情報システムのデータを受信・蓄積するためのソフトウェアは SS-MIX 普及推進コンソーシアム(平成 19 年 3 月設立)から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 標準ストレージを装備している。

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。メーカー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、病名、患者基本情報が標準ストレージに蓄積される。蓄積されたデータは、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。

1 調査票への記載内容の精度、粒度の向上

現在、市販後などに実施される各種の調査では、医師などが調査票を手書きで作成することが多い。これらの調査で調査票に手書きで記載されるのは該当薬や併用薬の処方、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であることが多

い。モニター画面を見ながら内容を間違いなく記載する作業は、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(原情報との一致性)、粒度(情報のきめ細かさ)を下げることにつながっている。

SS-MIX 標準ストレージの活用が情報の精度向上につながる点については、言を待たない。SS-MIX 標準ストレージには病院情報システムの該当薬や併用薬の処方、検査結果のデータが蓄積されており、これらの情報を元資料のまま取り込むことができる。各病院が医療情報の取扱いを厚生労働省の「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」に準拠して実施していることと医師が最終的に調査票の内容を確認することを前提とすれば、現行の市販後の調査で求められる情報内容の質は十分に保たれる。治験など、データの妥当性の保証に関するより厳密な基準が適用される臨床試験における利用については解決されるべき問題も少なくないが、SS-MIX 標準ストレージが臨床試験における情報の精度を保証する基本的な仕組みとして機能しうることには確実である(詳細は「治験・臨床研究に SS-MIX を活用するための前提条件など」参照)。

情報の粒度向上と標準化については、フリー記載をされた所見項目などで期待することができる。ただし、これらを計算機処理可能なものにするには、もう一度人間の手を経ることが必要である。例えば、ある施設では判定を(－, 土, ＋, 2＋, 3＋)とする項目について、別の施設では(－, 土, ＋)が使われているかもしれない。こういった項目に関して

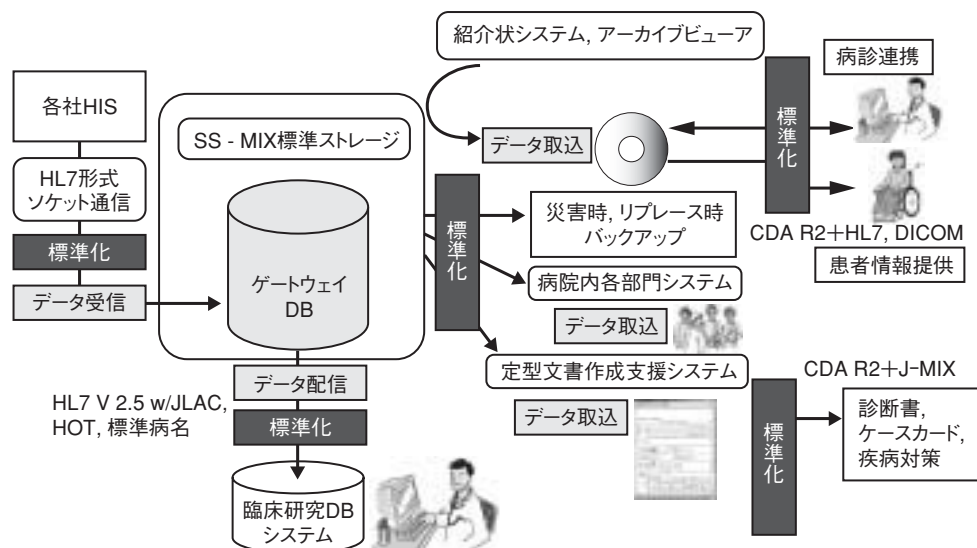


図1 SS-MIX標準ストレージを利用したデータの流れ

HIS=Hospital Information System (病院情報システム)；CDA R2=Clinical Document Architecture Release 2 (診療文書国際標準)；DICOM=Digital Imaging and Communications in Medicine (医用画像規格)；JLAC=日本臨床検査医学会 (Japanese Society of Laboratory Medicine) が定める臨床検査項目分類コード；HOT=医療情報システム開発センター (MEDIS-DC) が定める医薬品コード；J-MIX=MEDIS-DC の定める電子保存された診療録情報の交換のためのデータ項目セット

は、統一的尺度に基づく選択肢の使用を求める必要がある。治験の際に紙カルテに貼付し、治験の症例報告書 (Case Report Form, CRF) に転記すべき内容の記載を求める「カルテシール」はその例である。これを電子カルテ画面で実現するには、電子的シールを標準形式 (Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) の Protocol Representation (PR), CDISC-PR) で調査元が作成、配布し、病院情報システムはこれを受け取って、電子カルテ記述部にシールを表示し、担当医師が統一的尺度に基づく複数選択肢からの選択、または Yes-No の単一選択を出来るようにすれば、調査項目は定められた形式で記述され、その内容は症例報告書に取り込まれ、一方で電子カルテには症例報告書のための追加記述項目込みで内容が記録されることになり、医師にとって二度手間を避けることができる (図2)。

2 災害時の利用

SS-MIX 標準ストレージのもう一つの活用が、災害時の医療情報の喪失を最小限にとどめるためのツールとしての利用である³⁾。病院を襲う災害には、

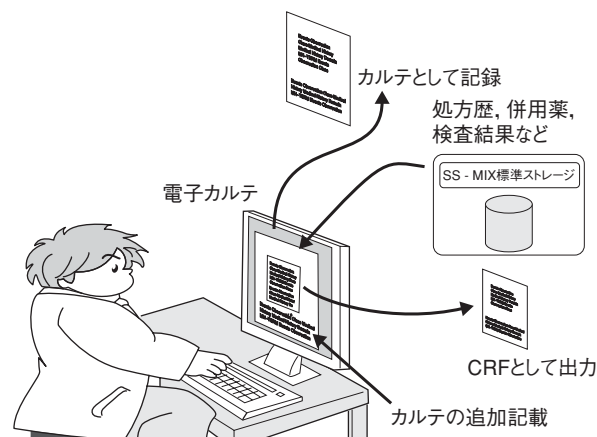


図2 電子的な「カルテシール」

CRF=Case Report Form

自然災害、停電などライフライン途絶、システム障害などがあるが、どのような災害時においても、病院が診療の継続という責務を負うことには変わりはない。全面電子カルテ化されたために、災害時に目の前の患者の過去の診療内容がわからないという事態は、何があっても避けなければならない。病院情報システムは、電気、水、電子カルテシステムサー

バ、ネットワークサーバ、ネットワーク端末、端末 PC などがすべて揃わないと正常に動作しないが、SS-MIX 標準ストレージからは、そこに電気さえあれば、処方歴、検査結果など最低限の情報が得られる。さらにネットワークが生きていれば、ブラウザだけで各端末からこれらの情報を参照できる。また、サーバをクラウド化して、物理的に離れた場所に置けば、患者情報の全面喪失を避けることが出来る。このような利点があるため、平成 23 年度補正予算、24 年度本予算による厚生労働省被災地病院再建事業において、SS-MIX 標準化ストレージの採用が推奨されている。

3 SS-MIX 標準ストレージによる質の高い製造販売後調査・薬剤疫学研究

SS-MIX 標準ストレージは、適切にデザインされた質の高い製造販売後調査・薬剤疫学研究の実現に役立つことが期待される。

現在、厚生労働省によって進められているナショナルデータベース (NDB) と電子化された医療情報データベースの利活用に大きな期待が寄せられている。しかし、今後相当期間、複数の医療機関を超えて一括して抽出・集積されるこれらの情報を利用する者が得ることができるのは、原則として他の情報源との連結ができない個人の情報を連結不可能匿名化したデータのみであり、質の高い調査・研究に不可欠な診断の根拠の確認、転院した患者の重要なアウトカムに関する追跡調査などは困難な状況が続くと予想される。一方、医療機関の医師などが直接参加・協力する調査・研究で旧来用いられてきた手書きの調査票や、全項目を手入力する Electronic Data Capture (EDC) による調査は非効率的であった。調査に参加する医療機関の医師などが調査票作成において SS-MIX 標準ストレージを利用して医療機関内の電子的医療情報を直接調査票に取り込むことを可能とすることにより、質の高い調査・研究の効率的実施が期待される。

SS-MIX 標準ストレージの利用はさらに、適切な比較群の設定にも力を発揮することが期待される。近年、複数の薬を新規に開始した“new user”同士の比較が薬剤疫学研究の標準デザインとなりつつある⁴⁾。ヒトの手作業によって 2 種類あるいはそれ以

上の薬の“new user”を抽出する作業には多大な時間と労力を要するが、SS-MIX 標準ストレージの利用により、電子的処方情報から正確・迅速に“new user”を特定することが可能である。

4 企業からの SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究への期待

製薬業界の立場から企業が規制当局の指示に基づいておこなう製造販売後調査に関して SS-MIX 標準ストレージの利用に期待するのは、特に以下の 3 点である。

(1) 調査実施期間の短縮

SS-MIX 標準ストレージの利用により、既存のカルテ情報に一部の事項を追加するだけで調査票を完成させることができるので、相当数の症例を対象とする後ろ向き研究を迅速に実施することが可能となる。調査の迅速な実施は安全性の懸案事項に対する意思決定をより適切化し、薬害防止の一助とも成り得る。

(2) 多様な調査研究・安全対策をサポート

SS-MIX 標準ストレージを活用することにより、多様な調査が可能となる。例えば、カルテ情報から観察対象群を規定し適切なサンプリングをすることで、限定した症例数でも全例調査が本来目的とする情報取得が可能かもしれない。このことにより、施設側の負担が軽減されるだけでなく、現状の調査で一般的に行われている中央登録、連続症例登録において排除することが困難な症例選択の恣意性を取り除くことが可能となる。このように、SS-MIX 標準ストレージの活用は、より目的に則した効率的かつ適切な調査研究・安全対策の評価の選択幅を広げる。

(3) より正確な病態・治療情報取得

電子カルテ上の臨床検査値や投薬などの項目については全て直接取得することが技術的に可能であり、より正確な病態や治療情報を得られるものと期待する。

5 SS-MIX 標準ストレージのリスク最小化策評価への応用

医薬品リスク管理計画指針が 2012 年 4 月に発出された。当該指針のリスク最小化活動に関する部分

では、追加のリスク最小化活動が必要な場合、「当該リスク最小化活動の実施状況及び得られた結果の評価」が求められている。すなわち、実施状況に関するプロセスの評価と最小化策により真にリスクが軽減したかの二種類の評価を実施しなければならない。これまで、商業データベースを利用して臨床検査の実施率を調べることは稀に行われていたが、最小化策により果たしてリスクが軽減されたかを同時に調べる方策はなかった。

公衆衛生上、スピード感をもって規制措置の評価と修正を行うことは極めて重要であるが、SS-MIX 標準ストレージを用いることにより、当該薬剤を使用されている患者コホートを特定し、重要な規制措置が施された前後を比較し、注意喚起が順守されているか（特定の臨床検査の実施の有無、併用禁忌薬の投与や使用禁忌が新たに追加された合併症を持つ患者への投与の有無）を迅速かつ網羅的に検索することが可能となる。更にリスク最小化策により減少することが期待される事象発生に関するデータが同時に得られるので、リスク軽減の有無・程度を検証可能であり、必要に応じてリスク最小化策の修正につなげることができる。

SS-MIX 標準ストレージだけで全てのリスク最小化策の評価が可能になるわけではない。例えば、医療関係者や患者への種々の教育（薬剤、疾患、リスクなどの知識習得）や、リスク最小化策の順守に関する最新情報を電話で報告した患者にのみ医薬品の使用を許可するアクセス制限を含む複合的なリスク最小化策の評価では、サーベイなどの他の方法にも頼らざるを得ない。しかし、そのような複合的なリスク最小化策が必要となる事例は比較的稀であり、重要なリスク最小化策が施された際の順守状況と実際のリスク軽減の測定において SS-MIX 標準ストレージの利用は重要な位置づけとなろう。

6 SS-MIX 標準ストレージの治験・臨床研究への応用

臨床研究を円滑に進める際に求められている課題の一つは対象疾患を有する患者状況の的確な把握である。治験では SS-MIX 標準ストレージからのデータ収集については、その真正性の保証等については議論があるかもしれないが、治験および製造販売後

の臨床試験における適格症例のスクリーニングに関しては、SS-MIX 標準ストレージを直ちに利用することが可能である。従来、医療施設がもつ疾患を有する患者やその臨床的背景を把握する機能があまりに未完成であるために、事前調査における適格症例の把握は時に不正確であった。SS-MIX 標準ストレージの導入により、選択基準及び除外基準に照らして正確かつ迅速に適格症例を把握することができる。

SS-MIX 標準ストレージを応用した、適切な研究計画に沿った疾患レジストリーが構築できれば、それ自体ひとつの臨床研究となる。例として、疾患の特性、薬物療法の実態に関する断面調査、冠動脈造影患者、新規薬剤開始患者及び希少疾患患者等の連続登録を行うことで疾患コホートを特定し、コホートの中での有害事象に焦点をあてた症例対照研究、ファーマコゲノミクス (Pharmacogenomics, PGx) 研究、治療法の有効性/有用性を比較する研究 (Comparative Effectiveness Research)⁵⁾などが容易かつ精確に実施が可能となる。

課題としてはアウトカムに関する情報の正確かつ効率的な取得であろう。発生までに長期間を要するアウトカムに関しては、現在、医療機関等における個人情報保護のあり方に関する検討会などで議論されている医療等 ID の導入とその臨床や研究における活用の発展に期待したい。

7 治験・臨床試験に SS-MIX 標準ストレージを活用するための前提条件

研究者が治験実施者となる医師主導治験の増加に伴い、臨床試験の基盤整備は、製薬企業のみならず、産官学が足並みをそろえて検討していかななくてはならない課題になりつつある。

データ構造の標準化の推進は、治験・臨床試験の発展に大きく貢献する。海外の動向を鑑みるに、病院情報システム (HIS) や電子カルテ (EHR) の情報を Retrieve Form for Data Capture (RFD) によって CDISC 標準群を中心としたデータに変換し、HIS/EHR の情報を、人の手による転記を介することなく電子症例報告書 (eCRF) の情報の一部として認める方向に進んでいる。SS-MIX 標準ストレージの利用は、HIS/EHR の情報を共通の形式のデータ

として RFD に橋渡しするために役立つ可能性が高く、結果的に、治験・臨床試験のデータの標準化を促すことにもつながる。また、治験中に発現した重篤な有害事象の緊急報告においても治験担当医師の負担を軽減し、正確で迅速な報告を可能にする、など様々な効果が期待される。

これらの動きは、病院情報システムから得られる情報の一部を、許容できる範囲で臨床研究へ応用しようとする考え方（いわゆる“eSource”）と連動しているが、その利点を享受する上で避けて通れないのが、コンピュータ化システムバリデーション（Computerized System Validation, CSV）である^{6~8)}。CSV は臨床試験の「電子化された」データが、適切な教育・管理・運用が行われているシステムで得られていることを担保するものである。これまで、CSV は Electronic Data Capture（EDC）に対して、つまり治験依頼者（製薬企業）及びそのシステムに対して実施されていた。SS-MIX 標準ストレージなど、医療機関側が用意するシステムを通じてデータを直接提供した場合、医療機関側に対して CSV が新たに要求される事態も想定される。医療機関にどのような CSV が要求されるのか、さらにその要求に応えるために必要な医療機関側の人員の確保や体制の整備・負担については、これまでほとんど議論が進んでいない。現状の我が国の治験環境では、治験・研究ごとのカスタマイズがおこなわれており、かつ一施設当たりの症例数が少ないため効率が悪い。これらの問題が SS-MIX 標準ストレージの治験や臨床試験への利用に及ぼす影響については、今後、治験環境の基盤整備の問題の一つとしてさらに調査・研究する必要がある。

欧米では、治験・臨床研究に用いられるデータ構造の共通の規格として、CDISC 標準が広く用いられるようになっており、これらの規格を基本とした疾患領域別の標準化の議論も進められている^{9~11)}。これに対し、本邦においては、日本製薬工業協会や CDISC 傘下の団体・アカデミアの一部において、CDISC の利用を推進しているところではあるが、未だ十分に広がってはいない。データ構造規格の標準化についてコンセンサスが得られていないのが現状であり、早急に議論を進める必要がある。

以上のことから、SS-MIX 標準ストレージを治験・臨床試験への活用を実現するためには、その前提条件を明確にする必要がある。SS-MIX 標準ストレージを活用する疫学研究や観察的な臨床研究などで経験を積み、その知見を踏まえ、行政と連携しながら CSV に関して医療機関に課せられる事柄の明確化やデータ構造規格の標準化を慎重に進めていく必要があるだろう。

文 献

- 1) Kimura M, Nakayasu K, Ohshima Y, et al. SS-MIX : A Ministry Project to Promote Standardized Healthcare Information Exchange. *Methods Inf Med* 2011 ; 50 (2) : 131-9.
- 2) Kimura M, Tani S, Watanabe H, et al. High Speed Clinical Data Retrieval System with Event Time Sequence Feature. *Methods Inf Med* 2008 ; 47 (6) : 560-8.
- 3) Kimura M, Oku S, Yamamoto R. Interim Report of Healthcare Delivery after East Japan Earthquake-Tsunami Disaster Does EHR Help?. *Methods Inf Med* 2011 ; 50 (6) : 393-6.
- 4) Ray WA. Evaluating Medication Effects Outside of Clinical Trials : New-User Designs. *Amer J Epidemiol* 2003 ; 158 (9) : 915-20.
- 5) Lauer MS, Collins FS. Using science to improve the nation's health system : NIH's commitment to comparative effectiveness research. *JAMA* 2010 ; 303 : 2182-3.
- 6) US Food and Drug Administration. General Principles of Software Validation ; Final Guidance for Industry and FDA Staff. Rockville, MD : US Department of Health and Human Services ; 2002.
- 7) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry : Computerized Systems Used in Clinical Investigations. Rockville, MD : US Department of Health and Human Services ; 2007.
- 8) GAMP 5 : A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. International Society for Pharmaceutical Engineering (Retrieved 2012-2-28).
- 9) CDISC. <http://www.cdisc.org/healthcare-link> (accessed 2012-11-12)
- 10) de Montjoie AJ. Introducing the CDISC Standards : New Efficiencies for Medical Research. CDISC, 2009 (<http://www.cdisc.org/primer#> で購入可能).
- 11) de Montjoie AJ. CDISC 標準の紹介 : 医学研究の効率化のために. CDISC, 2009 (<http://www.cdisc.org/primer#> で購入可能).