

200735016A

厚生労働科学研究研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

**医薬品の使用成績に基づく
有効性、安全性の評価方法に関する研究**

平成19年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹内正弘

平成20(2008)年4月

目 次

I. 総括研究報告書

医薬品等の市販後における有効性、安全性の評価方法に関する研究……	1
主任研究者 竹内 正弘	
(資料1) 班会議議事録(第3回議事録) ……………	17
(資料2) 実施計画書(案) ……………	20
(資料3) 研究説明文書・同意書(案) ……………	38
(資料4) 有害事象フォーム ……………	43
(資料5) データ統合に関してー日本語版 Sentinel Network 実現に向けた基盤技術 の検証 ……………	44
村上 憲之(日立製作所)	
(資料6) The Possible Solution for Sentinel Systems in Japan: It Perspectives (43rd DIA Annual Meeting) ……………	54
村上 憲之(日立製作所)	
(資料7) Our Experience and Significance in a Japanese Sentinel Network System (US-FDA) ……………	69
竹内 正弘	

II. 分担研究報告書

1. 電子化された患者情報を、複数の医療機関から収集、集積して解析する方法 に関する研究 ……………	83
矢後 和夫(北里大学病院)	
2. 電子化された患者情報を、複数の医療機関から収集、集積して解析する方法 に関する研究……………	85
吉野 信次(国立国際医療センター)	
3. 医薬品臨床試験データ交換規約の標準化: HL7 と CDISC から CDASH へ ……	87
北岡 有喜(国立病院機構京都医療センター)	
4. 電子化された患者情報を、複数の医療機関から収集、集積して解析する方法 に関する研究 ……………	99
臼井 宏(国立病院機構東京医療センター)	
5. 電子化された情報と電子化されていない情報を広域的に収集する方法について	101
森口博基、水口和生(徳島大学病院)	
6. 電子化された患者情報を、複数の医療機関から収集、集積して解析する方法 に関する研究 ……………	105
木平 健治(広島大学病院)	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

なし

IV. 研究成果の刊行物・別刷

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療技術等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

医薬品の使用成績に基づく有効性、安全性の評価方法に関する研究

主任研究者 竹内正弘
北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授

研究要旨

本研究は、前班研究である「医薬品等の市販後における有効性、安全性の評価方法に関する研究（2003年～2005年）主任研究員：北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）竹内正弘」を実施していく上で幾つかの検討事項が明確となった。最も困難で重要な検討課題は、フリーテキストで入力されている有害事象情報を電子的に収集・統合が不可能であることであった。しかしながら、今後の日本における新医薬品の開発状況（世界同時開発など、承認前には、益々、日本での臨床試験データが減少していく状況）を考えると、承認直後に迅速に副作用情報が収集でき、医療現場に還元していくことが、急務となってきている。米国では、承認後に医薬品の安全情報を速やかに臨床現場に提供できるシステム、Sentinel Network 構築が議論されてきている。

本研究では、日本版 Sentinel Network システム構築を主目的としている。乳がんでのAC療法をモデル薬剤として選定し、前向き臨床研究を実施し速やかに安全性情報を収集・解析し、適正使用情報を迅速の医療現場に還元することを主目的としている。

初年度は、前班研究での成果を基にして、乳がんでのAC療法をモデル薬剤として選定し、医療データ統合ツール(XML Transform)の改良、プロトコル案を練り、ドラフトを作成した。

本年度は、電子化されていない副作用情報を収集するために、最近普及してきた EDC (Electronic Data Capturing) の応用を検討した。この応用する課題としては、副作用情報を施設内のシステムへの登録と本研究で利用する EDC への二重入力が不可欠である事が判明し、多忙である、医療現場の環境にはそぐわないことが判明した。この問題解決として、机上の検討を実施した。医療データの統合ツール (XML Transform) に関しては、製薬企業の副作用自発報告 (Spontaneous reports) で採用されている E2B 対応の電子的 (SGML) 報告への電子変換対応への機能拡張にも取り組んだ。

最終年度は、統一したプロトコルを各医療機関で実施し、医療情報が前向きに各医療施設内で患者毎に副作用情報を含めて統合可能であり、また医療施設間で患者毎の医療情報が統合可能であるかを検証する。

本研究は前向きコホート研究であるため、各患者に対して選択された薬剤に対する暴露時間、投与量情報が収集される。本研究の主要評価項目である選択された薬剤の有害事象の発生率の推定値は、全体の暴露母集団は未知なため、個々の症例が薬剤に暴露された時間を考慮に入れる Poisson regression 解析を応用し、時間あたりの発生率が推定可能になってくる。Poisson regression 解析では、発生率に影響を及ぼす患者背景因子も考察できるため電子的に収集するデータ項目を検討する。

分担研究者	矢後和夫 勝俣範之	北里大学薬学部教授 北里大学病院薬剤部長 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部第二通院治療センター医長
	吉野信次	国立国際医療センター 薬剤部長
	北岡有喜	国立病院機構京都医療センター 医療情報部長
	白井 宏	国立病院機構東京医療センター 副院長
	佐伯俊昭	埼玉医科大学国際医療センター 教授
	藤原恵一	埼玉医科大学国際医療センター 教授
	水口和生	徳島大学病院 教授 薬剤部長
	森口博基	徳島大学病院 教授 医療情報部部長
	木平健治	広島大学病院 教授 薬剤部長

(分担研究者の所属は平成 20 年 3 月末のものである。)

研究協力者	村上憲之	株式会社日立製作所医薬システム統括部 主任技師/上級コンサルタント
-------	------	--------------------------------------

A. 研究目的

最近では、臨床研究、特に承認申請のための臨床試験（治験）の動向に変化が起こってきている。1998 年に発令された所謂、E5 ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日医薬審第 672 号）「外国で実施された医薬品の臨床データの取扱

いについて」（平成 10 年 8 月 11 日医薬発第 739 号）により、すでに海外で実施され、有効性・安全性が示唆された臨床試験データが、国内で小規模の臨床試験（ブリッジング試験）を実施することにより、日本での新薬承認審査で重要な臨床データとして取り扱われるようになってきた。この海外臨床試験データを国内ブリッジング試験

により国内への外挿可能性の考えを基に、最近では、欧・米・アジアの各地域で同時に臨床試験を実施し、各地域の臨床データを外挿する世界同時開発臨床試験が実施されるようになってきた。この背景には、画期的な新薬のドラッグラグ問題解消への動きも働いている。このような流れの中では、新薬承認前に申請された新薬に暴露される被験者数は、益々減少してくる。このような現状では、重篤な副作用情報、非小細胞肺癌の新薬、イレッサでの間質性肺炎に代表されるように、特に、日本人に特異な副作用情報が承認前に把握することは不可能になってきた。

近年、医療機関における情報の電子化が急速に進展し、各医療機関で患者毎に、処方箋情報、検査情報、診療情報を連結し、かつ医療機関間で患者毎に連結された医療情報が統合可能なことが、前竹内班研究である「医薬品等の市販後における有効性、安全性に評価に関する研究」での平成 17 年竹内班の総括報告書では報告されている。しかしながら、副作用情報に関しては、医療現場では、手書きされている状態で電子化されておらず、電子媒体を用いて迅速に収集することはできなかつたと報告されている。

本研究の目的は、前班研究で既に行なった後向き臨床研究により、医薬品等の市販後における有効性、安全性情報を電子的に収集する研究での課題を精査し、安全性情報収集に焦点を当て、積極的に前向き臨床試験を実施す

ることである。前向き臨床試験を実施することにより、各医療機関で服用された医薬品の医療情報がタイムリーかつ迅速に収集でき、随時データ解析を実施することが可能となる。このように科学的に安全性を含めた医療情報を随時モニタリングすることにより、承認前には予測できなかった、特に、日本人に特有な、重篤な副作用情報が、承認後に医療現場に即座に還元できるような体制作りが可能となる。このような迅速なモニタリング体制基盤が充実してこそ、新医薬品の世界同時開発に日本が積極的に参加していくことが可能となり、よりよい薬をより安全に医療現場に提供できるものと考えられる。

前班研究での医療データの統合・構築の経験を生かし、薬剤群・患者層を特定して、医療機関における医薬品の適正な使用実態を把握することを目的として、大規模にデータを収集可能な基盤を構築するための検討を行った。

初年度は、前班研究で検討した技術的課題と対策を整理し、今回の新しい研究のためのプロトコルの作成準備と医療データ統合のためのツール(XML Transform)の一部改良を実施した。今年度は、前研究班での課題であった電子化されていない医療情報のデータ収集方法の検討とツール(XML Transform)の更なる改良を実施した。

1. 前竹内班研究報告より有害事象は医療従事者の所見としてフリーテキストで記載されており、電子的に収

集することは不可能であった。本研究では、選定された薬剤、乳がんに対するAC療法、に対してフリーテキストで有害情報を収集するのではなく、事前に作成された有害事象フォームを用いて電子的に副作用情報を収集し、それらの情報を患者毎に統合された医療情報と統合できる方法を研究する。

2. 前竹内班研究では、後向き臨床研究を実施した。各医療機関の倫理委員会への諮問の際には、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、医政発1228002号、平成16年12月28日)、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、平成14年6月17日[平成16年12月28日全部改正][平成17年6月29日一部改正])及び「個人情報の保護に関する法律」が参考とされた。しかしながら、各倫理委員会の対応は相違していた。本研究では、積極的な前向き臨床研究を実施するため、その際に問題となる課題について検討し、本研究を遂行するための解決策を研究する。

3. 本研究の主要目的は、服用した各患者の医療情報と有害事象情報をElectric Data Capture (EDC)により収集・統合し、薬剤に関する安全性・有効性を迅速かつ客観的に判断できるシステムを構築することである。前竹内班研究では、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤を使用成績調査のモデル薬剤として選択したが、副作用情報がフリーテキストで収集され、電子化されておらず、電子的に収集不可能であ

った。本研究では、副作用情報が収集可能な薬剤を選択し、予期できる副作用情報を事前に検討し、電子的に収集可能な方法を検討する。

4. 2004年9月米国では、Merck社の大型医薬品市販薬である、非ステロイド系消炎鎮痛剤、Vioxx、の長期投与により非常に稀ではあるが生命を脅かす重篤な副作用が発生することが報告され、企業が自発的に製品を回収する事態が起こった。これを契機として、医薬品の安全性監視に関して、IOM (Institute of Medicine)は、2006年に”The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public”と題して、FDAの安全性プログラムに対して一連の勧告が行われた。2007年1月にFDAは、その回答として、医薬品・医薬製品の安全性に関する包括的対策の概略を発表した。対策としては、①市販前の臨床試験から市販後調査までを含めた医療製品安全性システムの科学技術の強化、②医療製品の安全性に関しての情報交換システムの改善、③米国における医薬品安全性システム(情報収集、分析、伝達過程)の運用・管理の改善、の3点に焦点があてられている。2007年3月7,8日には“Sentinel Networking To Promote Medical Product Safety”と題して、専門家・有識者が集まり議論が行われ、①Data Collection, ②Risk identification and analysis, ③Risk communicationの機能を有する”Sentinel Network”の構築が必要であると結論された。本

研究は、同じような医療安全性情報の迅速な収集・解析・伝達のシステム構築の研究を行うものである。

5. 本研究では、特定の疾患・薬剤に焦点をあて、医療機関での医薬品の使用実態を的確に把握し、医療機関でのネットワーク (Sentinel Network) を構築することにより、医薬品の副作用を早期に発見し、情報を迅速に医療機関に伝達することにより未然防止策の体制を構築することである。欧米と比較して、日本では保険制度の相違により、安全性情報に関するデータベース構築は可能な環境にあり、前班研究では、後向き臨床試験を実施することにより、6病院の医療情報の統合に取り組んだ。その結果として、①倫理面の課題 (患者の同意取得、個人情報)、②技術面での課題 (データ収集、統合、クリーニング)、③統計解析の課題 (シグナル検出) の存在が判明した。米国で 2007 年 3 月 7, 8 日に開催された Sentinel Network Public Meeting では、①ネットワーク構築の際の潜在的障害と動機、②医療現場から効率よく安全性データの収集方法、③電子的に安全性情報の収集方法、④患者情報の保護について、が議論され、前班研究で取り組んだ内容と多くが共通していることが判明した。このことは、本研究の方向性の妥当性を判断する上で非常に有用な情報であった。

B. 研究方法

前班研究である「医薬品等の市販後における有効性、安全性の評価方法に

関する研究 (2003 年～2005 年) 主任研究者：北里大学薬学部臨床薬学研究センター臨床統計部門 竹内正弘」で実施した医療データの統合に関する後ろ向き臨床試験でのデータマネージメントシステム構築での経験をもとにして、特定な患者層・薬剤に焦点を当て、電子的に副作用情報を含む患者医療情報の収集可能な基盤構築のための基盤技術の検討を行った。

初年度は、前研究班で検証した技術的課題と対策を整理し、本研究のためのプロトコル作成と医療データ統合のためのツール (XML Transform) の一部改良を行った。

本年度は、前研究版で発生した課題である電子化されていない医療情報のデータ収集方法の検討とツールのさらなる改良を行った。

1. 医療情報の収集 (資料 2～4)

本研究の主要な目的の一つとして、電子化されていない副作用情報を電子的に収集する方法を検討することである。

本研究では、患者層、薬剤を、乳がん患者における AC 療法と特定し、該当する被験者に対して前向きに使用成績調査を実施することとした。電子化されていない有害事象に関する医療情報においては、事前に用意した有害事象フォーム (図 1) を医療現場に用意し、医療従事者が直接入力することで、有害事象の発生ごとに EDC (Electric Data Capturing) を通じてデータ収集を行う環境を整備する。

(4) 抽出した電子化情報には、症例番号を付与して、データ提供を行う。

2-2：報告対象情報に関して

データ収集後の統計解析の観点から、収集すべきデータ項目をプロトコルに記載する。図4に示すデータ項目を、報告対象情報の電子化されていない有害事象に関する収集すべきデータ項目として検討した。

The screenshot shows a data entry interface with several input fields and a table at the bottom. The table has columns for 'Grade' (Grade 1 to Grade 5) and 'Date' (Date 1 to Date 6). The 'Grade' column contains values 1, 2, 3, 4, 5. The 'Date' column contains values 1, 2, 3, 4, 5, 6.

図4；報告対象情報のデータ項目

電子化されていない有害情報についてのデータ項目として、③ドキシソルビン投与量が必要である。

(1) 治療サイクルがサイクル1からサイクル6まで実施

(2) プロトコルで規定した治療期間中に治療サイクルの一回日がスタートできる被験者が対象

2-3：登録タイミングに関して

本研究では、前向き臨床試験を実施するため、収集する有害事象データの登録タイミングをどのように設定するかについて検討する必要がある。登録タイミングに関係して検討した

データ項目を図5に示す。

The screenshot shows a data entry interface with several input fields and a table at the bottom. The table has columns for 'Grade' (Grade 1 to Grade 5) and 'Date' (Date 1 to Date 6). The 'Grade' column contains values 1, 2, 3, 4, 5. The 'Date' column contains values 1, 2, 3, 4, 5, 6.

図5：登録タイミング時に検討すべきデータ項目

- (1) 各サイクルの最悪Gradeを入力
- (2) 最悪Gradeの観察日を入力
- (3) 関連性を入力
- (4) 治療サイクル6回分終了後、登録

C. 研究結果

フリーテキストで入力され、電子化されていない有害事象を如何に収集するかを検討するために、乳がんに対するAC療法の使用成績調査をモデルとして研究を実施した。電子化された患者情報を複数の医療機関から収集、集積して解析する方法に関して研究するために、前班研究で研究した成果を活かし、研究を行った。特に、電子化されていない医療情報を収集する方法として、医療現場から直接データを収集するEDCによる集積方法を検討し、そのメリット&デメリットを検討した。本研究のプロトコル中に記載し、ドラフトを班会議で議論した。また、初年度と同様に医療データの統合ツール(XML Transform)の改良も行った。

1. 医療情報の電子的収集と課題

医療情報を電子的に収集する方法は、ターゲットとしている医療情報が医療施設で電子化されているか否かで二つに大別される。資料4の図6は、医療情報を電子的に収集する際の課題を整理している。

1-1: 医療情報が電子化されている場合

医療情報が電子化されている場合の課題は以下の通りである。

- (1) 医療機関ごとに違う医療情報システムが導入されており、電子データを収集して統合する場合、データ構造・属性・コード体系の違いを変換する手間が発生し、標準化の推進が望まれる。
- (2) 現在導入されている医療情報システムの大半は、保険請求などを目的として導入されており、電子化されている医療情報の精度が低いため、データのクリーニングによる品質向上が必要である。

1-2: 医療情報が電子化されていない場合

医療情報が電子化されていない場合の課題は以下の通りである。

- (1) EDC で医療情報を収集する場合、医療現場のスタッフに入力の手間がかかる。院内の医療情報にも入力しなければいけない場合には、同一データの複数入力という動力がかかる。

(2) EDC で医療情報を収集する場合、インターネットを通してデータセンターと接続する必要があるため、入力場所の制限が発生する。

(3) EDC で医療情報を収集する場合、セキュリティは強固であるが、調査ごとの事前の設定が発生する。

2. 標準化への取り組み

複数の医療機関から電子データを収集して統合する場合、医療機関ごとの違いを変換するという作業が発生する。標準化されていると、究極的には、医療機関側とセンター側の変換パターンは1パターンに集約され、“Sentinel Network”を普及・定着させる重要な要素となる。

現在、医療機関側の電子カルテを中心とした医療情報の標準化は、HL7 (Health Level 7) で整備されており、日本でも普及が始まってきている。臨床研究の電子データの標準化は、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) で整備され、日本での今後普及されると考えられる。

2-1. CDISC について

CDISC は、1997年にボランティアによって活動が開始され、臨床試験の開始から規制当局への申請、データ保管にいたるまでの臨床試験データの業務フローをサポートする標準化団体である。最近では、主にヘルスケアと患者に関するデータの標準化組織として公認されているHL7と正式な協力

関係にある。

CDISC 標準モデルの概要は、大きくオペレーショナル・データモデリングとサブミッション・モデルとに大別される。

ODM (Operational Data Model) は様々なデータソースからのオペレーションデータの収集・交換・保存をサポートするデータ交換モデルである。XML フォーマットとして、提供されている。

LAB (Laboratory Data Model) は、ODM の具体的な例であり、効果的で効率的なデータ転送のための臨床ラボデータのフォーマットの形式を詳細に定義している。

SDTM (Study Data Tabulation Model) は、規制当局へのサブミッションデータをサポートする表形式の標準モデルである。FDA も SDTM での電子的な申請データを受け付けることを表明している。

ADAM (Analysis Dataset Models) は、サブミッションデータモデルの一つで、臨床データの解析用データセットの標準モデルである。

3. CDISC SDTM モデル

本研究では、医療情報が電子化されていない医療情報として収集対象としたデータ項目は、有害事象である。CDISC の SDTM の中では、有害事象とい

うドメインに関して、変数名、ラベル名、フォーマット情報に関して、記載がされている。データ収集後の統計解析を考慮すると、このルールに準拠することが望ましい。

詳細は、Study Data Tabulation Model Implementation Guide (CDISC) に記載されている。

Variable Name	Variable Label	Type	Controlled Terminology	Origin	Role	CDISC Notes	Care	References
AE01	Adverse Event Description	Text	Y	Event	Text	A further description of adverse event. Example: NEUROLOGIC.	Yes	SDTM 4.1.1.1
AE02	Adverse Event Outcome	Text	Y	Event	Text	Used when the occurrence of specific adverse events is related to adverse reaction or adverse event occurred or not. Values are null for spontaneously reported events. Note: Use of this variable is under evaluation by the CDISC team.	Yes	
AE03	Adverse Event Severity	Text	Y	Event	Text	High versus or degree class (Primary SOC that is involved as an event or assessment from the standard hierarchy (e.g., MedDRA).	Yes	SDTM 4.1.1.1
AE04	Location of the Event	Text	Y	Event	Text	Describes anatomical location relevant for the event (e.g., LEFT ARM for skin rash).	Yes	
AE05	Event Severity	Text	Y	Event	Text	The severity or intensity of the event. Examples: MILD, MODERATE, SEVERE.	Yes	
AE06	Event Status	Text	Y	Event	Text	Is this a serious event?	Yes	
AE07	Adverse Event Outcome	Text	Y	Event	Text	Describes changes to the study treatment as a result of the event. Examples include: DRUG WITHDRAWN, DOSE REDUCED, DOSE INCREASED, DOSE NOT CHANGED, UNKNOWN, or NOT APPLICABLE.	Yes	
AE08	Event Cause	Text	Y	Event	Text	Describes other actions taken as a result of the event. Usually reported as free text. Example: "Treatment withheld. Primary care physician notified."	Yes	
AE09	Event	Text	Y	Event	Text	Records the investigator's opinion as to the causality of the event to the treatment. Examples: NOT RELATED, UNLIKELY RELATED, POSSIBLY RELATED, RELATED.	Yes	
AE10	Event Cause	Text	Y	Event	Text	Records the investigator's opinion as to whether the event may have been due to a treatment other than study drug. Reported as free text. Example: "Other likely related to aspirin use."	Yes	
AE11	Event Cause	Text	Y	Event	Text	Used to indicate the pattern of the event over time. Examples: INTERMITTENT, CONTINUOUS, SINGLE EVENT.	Yes	

図 6A: AE のドメインを示す

Variable Name	Variable Label	Type	Controlled Terminology	Origin	Role	CDISC Notes	Care	References
AE01	Outcome of Adverse Event	Text	Y	Event	Text	Description of the outcome of an event. Examples include: RESOLVED, RECOVERING, RESOLVING, NOT RECOVERED, NOT RESOLVED, RECOVERED, RESOLVED WITH SEQUELAE, FATAL, or UNKNOWN.	Yes	
AE02	Event Cause	Text	Y	Event	Text	Was the event associated with the development of cancer?	Yes	
AE03	Concurrent occurrence of Event	Text	Y	Event	Text	Was the event associated with concurrent medical or health defect?	Yes	
AE04	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text	Did the event result in permanent or significant disability/incapacity?	Yes	
AE05	Event in Death	Text	Y	Event	Text	Did the event result in death?	Yes	
AE06	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text	Did the event require a pending hospitalization?	Yes	
AE07	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text	Was the event life-threatening?	Yes	
AE08	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text	Did the event occur with an overdose?	Yes	
AE09	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text	Do additional categories for outcomes apply?	Yes	
AE10	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text	Was another treatment given because of the occurrence of the event?	Yes	
AE11	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text	Terminology guide according to a standard terminology such as Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Sponsors should specify scale and version used in the Common column of the Define data definition document. Value should contain valid numbers only; otherwise will be changed to numeric in future version of SDTM.	Yes	
AE12	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text		Yes	SDTM 4.1.1.1, SDTM 4.1.1.2
AE13	Event in Hospital	Text	Y	Event	Text		Yes	SDTM 4.1.1.1, SDTM 4.1.1.2

図 6B: AE のドメイン (SDTM) を示す

4. CDISC ODM モデル

各医療機関の医療情報システムは、医療機関ごとでそれぞれ違うシステムが導入されているため、各医療機関に特化した仕様のものが稼動している。したがって、各医療機関でのデータ構造は、基本的に全く違う構造になっている。HL7 では、それら医療機関のシステムでデータの互換性を保持するため、標準化の活動が進められている。

本研究では、各医療機関から医療情報を収集・統合するため、臨床研究の電子データの標準化である CDISC 中の ODM モデルに準拠することが、データ収集後の統計解析を考慮すると、このルールに準拠することが適切であるとの結論に至った。ODM モデルは、データ収集のため、XML (Extensible Markup Language) を採用して、データ交換を実現するためのデータ構造を規定している。図 7 は、ODM のデータ構造を示している。

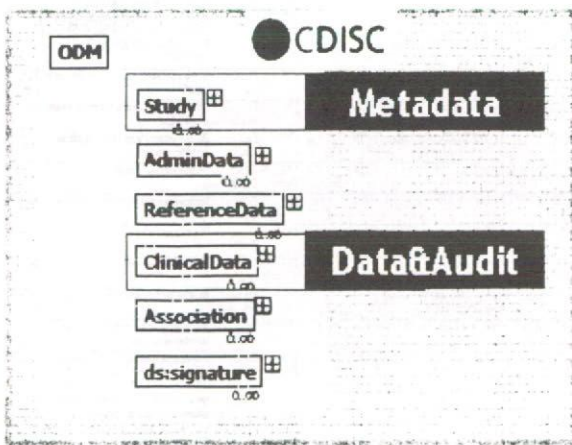


図 7 : ODM のデータ構造

ODM モデルの重要な要素は、定義情

報を表現している Metadata の部分と実際の臨床データを表現している Data & Audit の部分である。図 8 に Metadata の詳細な構造、図 9 には、Data & Audit の詳細な構造を示す。

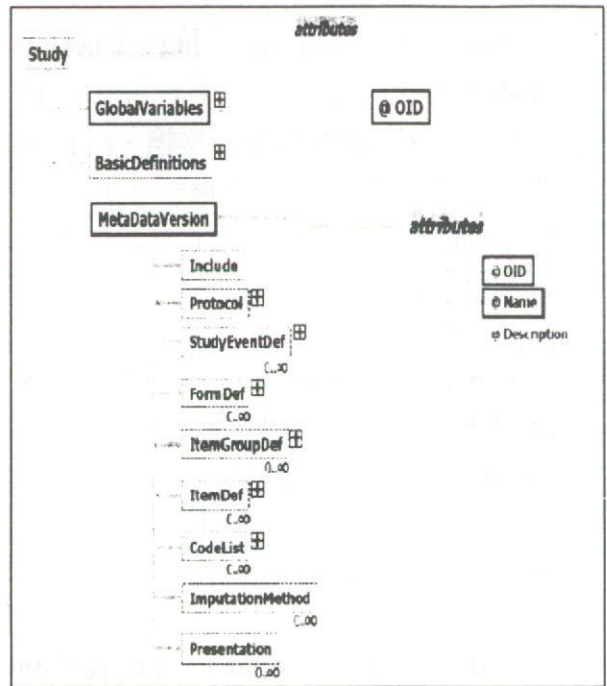


図 8 : Metadata の詳細な構造

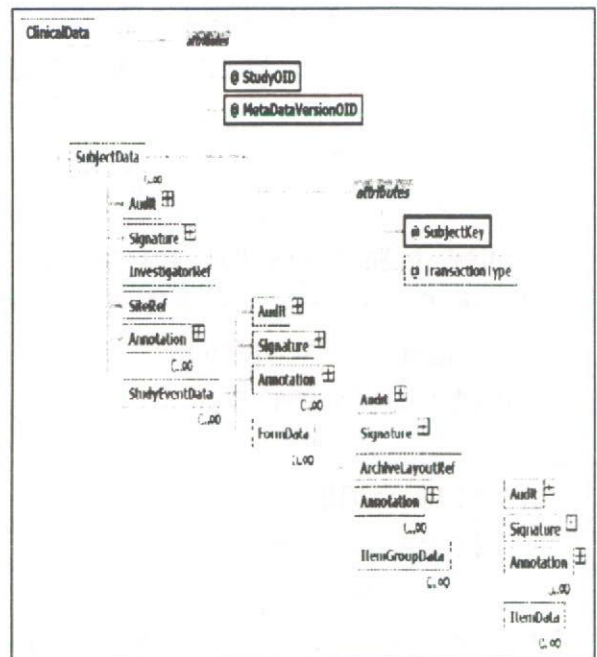


図 9: Data & Audit の詳細な構造

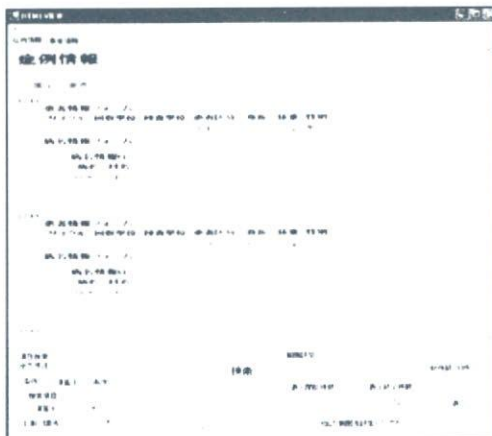
データ交換を実施する場合、最初にデータセンター側のデータ構造の定義情報 (Metadata) を各医療機関へ配布し、各医療機関で入力フォームをセットアップする。セットアップ後、被験者のデータの発生タイミングで、臨床データをデータセンター側に配布された電子フォームに入力して送付するという手順が確立され、標準化が推進されれば、医療情報の電子データの収集がスムーズに実施されると判断する。

5. 新しい医療情報統合ツール (XML Transform)

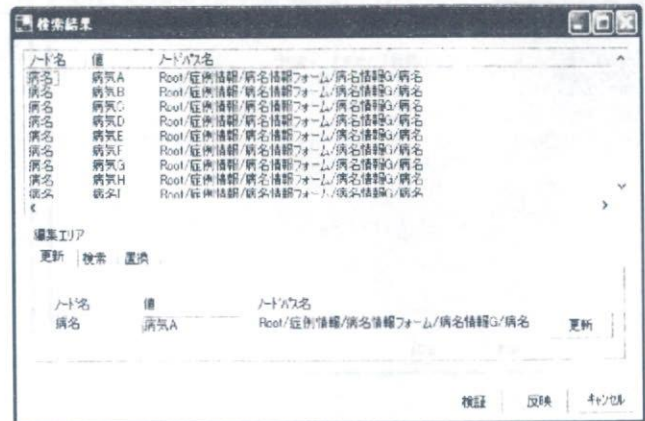
医療機関ですでに電子化されたデータを収集した場合、データの品質向上のための機能が必要であることが、前班研究で懸案事項として挙げられていた。そのため、本研究では、収集したデータのクリーニングを実施するための機能の設計を検討した。これらは、医療情報統合ツールの新機能として実装していく予定である。

新しい医療情報統合ツール (XML Transform) での改良点を報告する。

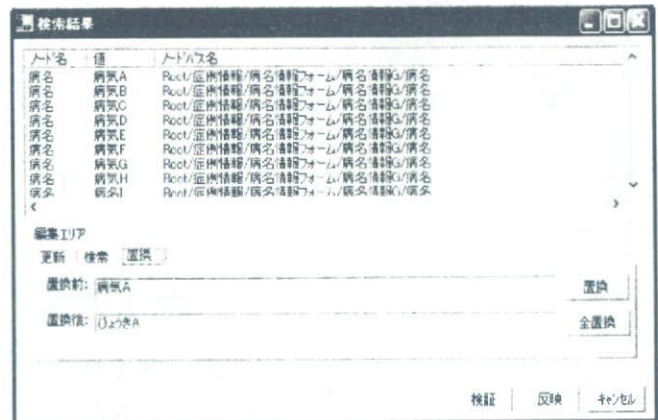
データクリーニング機能



①データ修正

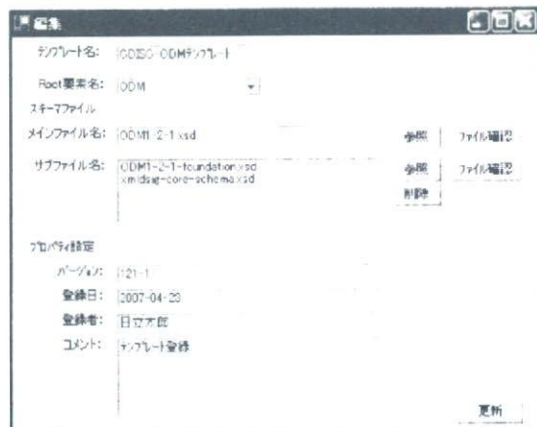


②データ置換



また、テンプレートの登録機能を用意し、標準的なデータ構造を登録して、変換が必要な時に利用できるように設計した。

テンプレート登録機能



竹内班では、2003年より Sentinel Network に関して取り組んでいたこともあり、日本の状況、倫理的・技術的・統計解析の側面から懸案事項を整理し発表した。

2007年6月18日に “Our Experience and Significance in a Japanese Sentinel Network System” と題した 43rd DIA Meeting のセッションにて、日本における Sentinel Network への取り組みについて発表した。発表の題目は以下の通りである。

(1) The Impact of Sentinel Systems on New Drug Development in Japan (Masahiro Takeuchi Sc.D, M.P.H. Professor of Biostatistics and Pharmaceutical Medicine, Kitasato Univ.)

(2) Sentinel Systems:

FDA Perspectives (Stephen E. Wilson, Dr.P.H., Director, Division of Biometrics III, CDER, FDA)

(3) The Possible Solution for Sentinel Systems in Japan: IT Perspective (Noriyuki Murakami, Senior Engineer & Chief Consultant, Hitachi Ltd.)

6. FDA訪問での意見交換 (資料7)

2007年11月13, 14日にFDAを訪問し、米国における副作用報告に関しての意見交換を行った。FDAでの訪問先としては、Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Center for Drug Evaluation and Research

(CDER), Office of the Commissioner (OC), Office of Critical Path Program (OCP), and Office of Surveillance and Epidemiology (OSE) であった。

CDRHにおいては、MEDSUNにおける有害事象情報のデータベース構築に関する技術的課題と将来への方向性、CDERでは “Experience and Significance of a Drug Safety Sentinel Network System in Japan” と題して講演を行い、Sentinel Network 構築の問題に関して意見交換を行った。また、データベース構築後の統計解析に関する手法についても検討した。

OCにおいては、Dr. Seligman, Associate Director for Safety Policy and Communication、と面会し、米国における副作用情報のデータベース構築とその分析手段、とポリシーについて意見交換を行った。OCPでは、FDAがCritical Pathを推進した理由、現在実施しているプログラムについて情報交換を行った。OSEでは、Sentinel Network 構築に関して臨床現場で抱えている課題について議論を行った。

今回のFDA訪問により、米国がSentinel Network 構築に関して抱えている懸案事項は、本研究で直面している課題として、

1. 有害事象情報のフリーテキストフォーマットにより、電子的に収集する困難さ
2. 各医療機関での医療情報システム

の相違

3. 個人情報保護についての倫理的対応

が挙げられた。

D. 考察

本研究では、フリーテキストで入力されている有害事象を EDC の応用により電子的に収集する方法を検討した。データを収集するという観点からは、技術的には問題がないと判断できた。しかしながら、班会議での議論を通して、簡易に入力できる方法が必要であることが判明した。図 11 に新しい方法を示し、今後技術的に可能か否かの検討を進めていく事にした。

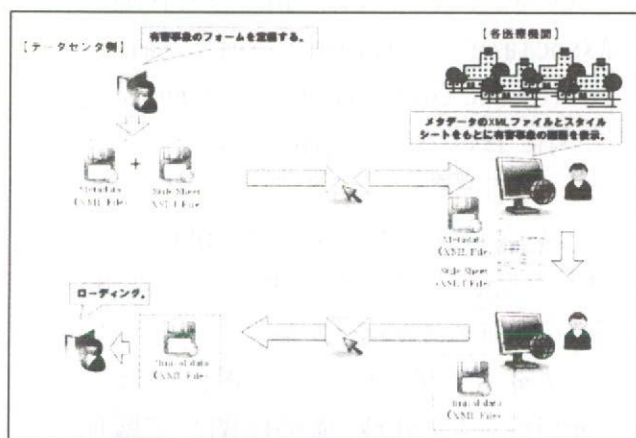


図 11: 簡便な新しい方式

Step1:

データセンター側で、有害事象のフォームに基づいてデータベースのセットアップを行う。セットアップの情報を元に CDISC ODM 形式のメタデータを出力。ODM 形式のデータは、XML データなので、電子フォームとして表示するためには、スタイルシートが必要

になる。そこで、スタイルシートと合わせて、各医療機関へ配布する。

Step2:

各医療機関に配布された XML データファイル (ODM) とスタイルシートをブラウザで開くと有害事象の電子フォームが表示される。

Step3:

有害事象の電子フォームを入力インターフェースとして、被験者の有害事象データを入力する。入力されたデータは、CDISC ODM 形式の臨床データとして、XML データファイルとしてデータセンターへメールを使って送付する。

Step4:

データセンターでは、各医療機関からメールで送付されてきた有害事象に関する XML データファイル (ODM) をサーバーにローディングする。

現在、Step1 から Step4 の手順で電子化されていない医療情報の収集・統合ができるかどうかを机上で技術的検証を実施している。このことが実現できれば、EDC より簡便なデータ収集が可能になる。さらに Step3 で入力したデータを CSV ファイル (将来は、HL7 形式) に出力できる機能を有した電子フォームを実現することができれば、2重入力などの医療現場の負担を軽減することができる。

E. 結論

初年度は、前研究班で課題となった、フリーテキストで入力されている有害事象報告を、如何に電子的に収集するかについて考察した。その結果、乳

F. 健康危険情報

該当する内容はない。

G. 研究発表

“The Impact of Sentinel Systems on New Drug Development in Japan” at 43rd DIA Annual Meeting in Atlanta in US, June, 18, 2007

“Experiences and Significance of a Drug Safety Sentinel Network System in Japan” at Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Nov., 13, 2007

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

該当なし

(資料1)

厚生労働科学研究
「医薬品の使用成績に基づく有効性、安全性の評価方法に関する研究」
第3回 班会議 議事録

日時：平成19年10月19日 12:00～14:00

会場：北里大学薬学部1号館 1604会議室

出席者：

主任研究者：竹内正弘（北里大学）

分担研究者：臼井 宏（東京医療センター） 勝俣範之（国立がんセンター）

北岡有喜（京都医療センター） 佐伯俊昭（埼玉医科大学）

成川 衛（北里大学） 藤原恵一（埼玉医科大学）

吉野信次（国立国際医療センター）

研究協力者：新井茂昭（広島大学病院） 川添和義（徳島大学病院）

小島千枝（医薬品医療機器総合機構）

斎藤真一郎（国立国際医療センター）

酒井正彦（広島大学病院） 佐々木康綱（埼玉医科大学）

松原 肇（北里大学病院） 村上憲之（日立製作所）

山口正和（東京医療センター） 渡利純子（北里大学）

ご講演者： 祖父江友孝（国立がんセンター）

製薬協関係者：西 利道（日本製薬工業協会）

医薬品医療機器総合機構：松井和浩、木村宇一郎、石黒智恵子（安全部調査分析課）

事務：小高康世、南由紀子（北里大学）

議事：

1. はじめに

竹内主任研究者より、本研究の背景とこれまでの活動、米国での取組み状況、検討課題（有害事象の電子的統合化、倫理的配慮等）について説明が行われた。

2. 医療データ統合化に関して

村上研究協力者より、「日本版 Sentinel Network 実現に向けた基盤技術の検証」について発表が行われた。

3. 講演

祖父江友孝先生より、「疫学研究に関する倫理指針の見直し」について講演が行われた。

4. 質疑応答

主な発言、質疑は以下のとおり、

- 竹内主任研究者より、本研究班で行われる乳がん AC 療法に関する有害事象情報の収集については、通常の診療行為の中で収集される情報と解すれば「疫学研究に関する倫理指針」にいう「既存資料等」に該当するのではないかとの質問があり、祖父江先生より、一概にそのような判断はできないことから、各機関において倫理審査委員会が指名する者により判断されるべきとの回答があった。
- 齊藤研究協力者より、データ収集・統合に関する技術的な問題はダミーデータを使って検討可能ではないかとの指摘があった。
- 勝俣分担研究者より、倫理指針の件については、先ずプロトコルを作成し目的を明確にした上で、最終的には各機関で判断されるべき旨、大規模のサンプルを用いるのであればダミーデータでは不十分である旨の指摘があった。
- 松原研究協力者より、実際の診療の場に常時薬剤師がいることは困難であり、また、多忙な医師自身が有害事象フォームに入力することは困難である旨の指摘があった。
- 北岡分担研究者より、日常診療で作成される情報をそのまま研究データとできるようなシステムの必要性について指摘があり、また、京都医療センターでは、医療情報委員会を設けて2次利用データの個人情報への該当性を判断している旨の紹介があった。
- 佐伯分担研究者より、実際に有害事象データを登録する際の入力者、手順等について検討することが重要との発言があり、竹内主任研究者より、先ず研究プロトコルの作成を行った上で検討したい旨の回答があった。
- 藤原分担研究者より、実際にデータを入力する際に web 入力を行うのか否か、診療現場の外につながる LAN 設備があるかなど、検討が必要との発言があり、竹内主任研究者より、データについては各機関で入力後に手渡しによる提出を想定している旨の回答があった。
- 臼井分担研究者より、既存データから有害事象情報を抜き出すのであれば倫理委員会は問題にならないが、入力フォームに入力するとなると研究になるのではないかとの発言があり、全ての患者に使えるようなテンプレート作成の必要性について指摘があった。
- 北岡分担研究者より、国立病院機構で平成9年から共通の副作用報告システムを作成し運用しているが、メンテナンスや運用が大変で、最近ほとんど報告があがってこない旨の紹介があった。
- 勝俣分担研究者より、一般に、臨床試験に CRC が関与すると有害事象報告が増える傾向にあり、安全性情報の適切な収集・報告のためには、そのような院内監視体制の必要性について指摘があった。