

めて、薬の安全性をさらに確認するための調査を行うことが製薬企業に対して法律で義務付けられています。しかし、医師がすべての副作用を報告するのは難しく、実際どの位報告するかは医師に任されています。また、AC(EC)療法に代表されるようながんの治療法は、すでに効果や副作用の程度がよくわかっている薬の組み合わせで治療を行うことが多いですが、そのような場合については、十分な調査が行われているとは言い切れないのが実情です。

理由2：我が国では、医療情報の電子化が急速に進められていますが、患者さんの病気のことや、使われた薬や治療法、またはその効き目や副作用についての情報は、各病院がそれぞれの方法で管理し、その病院でしか見ることができないのがほとんどです。

したがって、薬の副作用をより正確に分析するためには、複数の病院で起こったすべての副作用情報を自動的に収集し、異なる病院の情報をひとつの形式に統一して、まとめて解析できるようにする必要があります。

今回の研究では、乳がんの一般的な治療法であるAC(EC)療法を受けていらっしゃる患者さんにご協力いただき、複数の病院から副作用情報をうまく集めて分析することができるかどうかを検討します。

4) 研究方法(研究協力事項)

(1) 治療方法

本研究は、乳がんの一般的な治療法のひとつであるAC(EC)療法を実施している患者さんが対象です。使用する薬剤や投与方法は、通常のAC(EC)療法とまったく同じです。

(2) 研究への参加予定期間

データ収集期間：2008年11月～2009年3月(?)

(3) 目標人数

30名(?)

(4) データ収集・分析方法

- ① 病院よりデータを取得し、匿名化を行う
- ② 複数の病院から取得したデータをひとつの決まった形式にまとめる
- ③ データの中に不整合がないか確認する
- ④ 統計手法をつかって、副作用の発生率に関する分析をおこなう

(5) データ収集項目

- ① 施設名
- ② 診療科
- ③ 性別
- ④ 生年月
- ⑤ 身長
- ⑥ 体重
- ⑦ 入院・外来区分
- ⑧ 診断名
- ⑨ 合併症
- ⑩ 既往歴
- ⑪ 過敏症素因の有無
- ⑫ 血液生化学検査（採血日、測定値）
- ⑬ 副作用（副作用名、重症度）

5) 研究計画書等の開示

ご希望があれば、この研究計画の内容を閲覧することができます。

6) 研究協力者にもたらされる利益と不利益

＜利益＞

- ① 担当医師があなたの体の状況や検査値などを頻繁に確認し、きめ細かい医療を受けることができる。
- ② 待ち時間が短くすることができる。＜←該当しない場合は削除＞
- ③ ご心配なことやご不明なことを研究コーディネータに気軽に相談できる。
- ④ 研究に協力することで、社会に貢献できる。
- ⑤ （交通費、日当など）＜←該当しない場合は削除＞

＜不利益＞

本研究に参加することによる直接的な不利益はありません。

7) 個人情報の保護

個人情報を含む情報は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、慎重に管理します。あなたの診療情報は、個人を特定することができないように匿名化し、新しい番号をつけます。あなたとこの番号を結びつける対応

表は、担当医師（？）によって厳重に保管します（連結可能匿名化）。したがって、分析対象となるデータには、ご氏名やご住所などあなたを直接特定するデータは存在しなくなり、研究者には、分析対象の情報が誰のものか分からなくなります。

8) 結果の開示

採血結果、画像検査結果などの診療上必要なデータは、診察時にご説明いたします。

9) 研究成果の公表

医学関連の学会および雑誌での公表を予定しています。

10) 研究から生じる知的財産権の帰属

研究から生じる知的財産権は学校法人北里研究所に帰属します。

11) 研究終了後の試料取り扱いの方針

本研究では、資料の取り扱いはありません。

12) 費用負担に関する事項

あなたに通常の診療費以上の金銭的負担はかかりません。通常のAC(EC)療法で行われている薬剤費用、画像診断費用、血液検査費用などは保険診療による費用負担（健康保険に応じたご負担）となります。また、研究に関する診療費以外の費用は当方の研究費で負担します。

13) お問い合わせ先

何かご心配なことやご不明なことがありましたら、担当医師または研究コーディネータにご相談ください。

電話：

FAX：

研究協力の同意書

殿

私は「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 ―乳がんに対するAC (EC) 療法の使用成績調査をモデルとして―」について、説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力に同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でしを付けて下さい。）

- ☐ 1 研究題目（研究責任者・研究体制）
- ☐ 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- ☐ 3 研究目的
- ☐ 4 研究方法（研究協力事項）
- ☐ 5 研究計画書等の開示
- ☐ 6 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- ☐ 7 個人情報の保護
- ☐ 8 結果の開示
- ☐ 9 研究成果の公表
- ☐ 10 研究から生じる知的財産権の帰属
- ☐ 11 研究終了後の試料取扱の方針
- ☐ 12 費用負担に関する事項
- ☐ 13 問い合わせ先

年 月 日

患者署名（氏名） _____

ご本人が署名できない場合には、ご親族などの代理人が署名して下さい。

代理人署名（氏名） _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者 _____

説明者 _____

(資料4)

有害事象フォーム

施設名	**	担当医	*
患者イニシャル 姓	*	性別	*
名	*	生年月日	*
**	症例番号	* * * *	治療群
群			

ドキシソビシン投与量	
サイクル1	mg, ml
サイクル2	mg, ml
サイクル3	mg, ml
サイクル4	mg, ml
サイクル5	mg, ml
サイクル6	mg, ml

各サイクルの最悪gradeと最悪gradeが最初に認められた日を記入

毒性	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4	サイクル						観察日		関連性					
						1	2	3	4	5	6	西暦4桁で記入		1	2	3	4	5	6
感染	なし	小感染	中等度の感染	重症の感染	重篤な感染							年	月	日					
悪心・嘔吐	なし	悪心のみ	24時間中1-5回の嘔吐	24時間中6回以上の嘔吐	—							年	月	日					
下痢	なし	治療前に比し1日2-3回の排便回数の増加	1日4-6回の排便回数の増加または夜間便、軽度の腹痛	1日7-9回の排便回数の増加、中等度以上の腹痛	1日10回以上の排便回数の増加、または血性下痢							年	月	日					
口腔(口内炎)	なし	軽度の疼痛・紅斑、鎮痛剤の投与を必要としない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍、浮腫、食餌摂取可能鎮痛剤(非麻薬性)の投与を要する	中等度～重度の潰瘍、浮腫、食餌摂取不能麻薬の投与を必要とする	気管内挿管を必要とする口内炎							年	月	日					
血尿	なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、凝血塊なし	肉眼的血尿、凝血塊あり	輸血を必要とする大量の肉眼的血尿							年	月	日					
不整脈	なし	無症状、一過性	周期性もしくは持続性治療不要	要治療	緊急に治療を必要とする低血圧を伴う不整脈(心室性頻脈、心室細動)							年	月	日					
静脈炎	なし	—	表在性静脈炎	深部静脈血栓症	重篤な血栓塞栓症または脳、肝、肺の血栓塞栓症							年	月	日					
呼吸困難(除感染、心不全)	なし	無症状、肺機能検査での異常	運動時の呼吸困難	安静時での軽度の呼吸困難	安静時での重篤な呼吸困難または40%以上の酸素吸入または補助呼吸を必要とする							年	月	日					
脱毛	なし	軽度または中等度の脱毛	重度または全脱毛	—	—							年	月	日					
皮膚(局所)	なし	軽度の疼痛、発赤、浮腫	炎症もしくは静脈炎を伴う疼痛と浮腫	潰瘍	外科治療を要する							年	月	日					
*発熱性好中球減少	なし	—	—	あり	生命を脅かす(敗血症性ショックなど)							年	月	日					
												年	月	日					
												年	月	日					
												年	月	日					

関連性 1 definite 2 probable 3 possible
 4 unlikely 5 not related 6 unassessable

厚生労働省科学研究班
『医薬品の使用成績に基づく有効性、安全性の評価に関する研究(第3回)』

データ統合に関して

= 日本版Sentinel Network実現に向けた基盤技術の検証 =

19, October, 2007
HITACHI, Ltd.
Medical System Dept.

HITACHI
Inspire the Next



-
- ・ 竹内班の成果に対する期待と背景
 - ・ 本研究班でのデータ統合に向けて
 - ・ 統合ツールの改良

19, October, 2007
HITACHI, Ltd. / Medical System Dept.

2

竹内班の成果に対する期待と背景

竹内班の取り組み(今回&前回)

- 米国での医薬品の安全管理の状況
- FDA : Sentinel Network System
- 43rd DIA Annual Meeting
- Issues of Sentinel Network

本研究班でのデータ統合に向けて

- データ収集の概要
- 有害事象フォーム
- EDC活用によるAEデータ収集イメージ

統合ツールの改良

- New XML Transform:新機能
- テンプレートの登録
- E2B報告
- 計画中の機能(データクリーニング)

19, October, 2007

HITACHI Ltd./Medical System Dept.

3

	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(今回の研究)	医薬品等の市販後における有効性、安全性への評価方法に関する研究(前回の研究)
Study Type (試験の種類)	Prospective Study (前向き調査)	Retrospective Study (後ろ向き調査)
Therapy Area (治療領域)	Oncology (腫瘍領域)	Cardiovascular (循環器系領域)
Adverse Event (有害事象)	Target Data (対象)	NO DATA (無)
Data Capture (データ収集)	EDC+Data Extraction (EDCと電子データからの取り込み)	Data Extraction (CSVからの取り込み)
Time of Extraction (取り込み回数)	Several Times (数回)	Once (1回)
Number of Sites (参加施設数)	8 Sites (8医療機関)	6 Sites (6医療機関)

19, October, 2007

HITACHI Ltd./Medical System Dept.



4

2006 IOM (Institute of Medicine) Report

*The Future of Drug Safety –
Promoting and Protecting
the Health of the Public*

FDA's Response
to the Institute of Medicine's
2006 Report



19, October, 2007

HITACHI Ltd./Medical System Dept.



The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public (医薬品安全性の未来：公衆衛生の促進と保護)

Strengthening the science that supports the FDA's medical product safety system at every stage of the product life cycle from pre-market testing and development through post-market surveillance and risk management;

FDA の医薬品安全性システムを支える科学技術の強化。市販前の試験・開発から市販後調査・リスク管理を通じた、製品ライフサイクルのあらゆる段階が対象となる。

Improving communication and information flow among all stakeholders engaged in promoting the safe use of medical products;

医療製品の安全な使用促進に関わるすべての利害関係者間におけるコミュニケーションおよび情報交換フローの改善。

Improving operations and management to ensure implementation of the review, analysis, consultation, and communication processes needed to strengthen the U.S. drug safety system.

米国における医薬品安全性システム強化に必要なレビュー、分析、諮問、情報伝達過程を実現するための運用・管理の改善

5

• Sentinel Network Public Meeting



– The Public Meeting was held on March 7-8, 2007

IOM Recommendations	FDA Actions	For more detail see Response section and page
4.1 Conduct a systematic, scientific review of the AERS system, identify and implement changes in key factors that could lead to a more efficient system, and systematically implement statistical-surveillance methods on a regular and routine basis for the automated generation of new safety signals.	On March 7 and 8, 2007, FDA is sponsoring a public meeting to explore opportunities for linking private sector and public sector postmarketing safety monitoring systems to create a virtual, integrated, interoperable, nationwide medical product safety network. Such a Sentinel Network could integrate existing and planned private and public sector databases to enable the collection, analysis, and dissemination of safety information about medical products to healthcare professionals and patients at point of care (i.e., in the clinic where this information is needed to make informed decisions about safe and effective treatments). FDA will engage the public and private sectors in a discussion of opportunities for public and private sector collaboration in activities that could develop the data collection and risk identification and analysis components of such a potential network.	A2 p. 9

19, October, 2007

HITACHI Ltd./Medical System Dept.

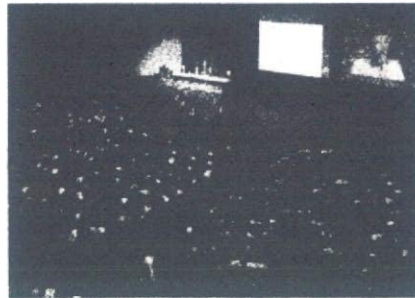
6

Plenary Session

Drug Safety Reform : Actions and Implications

Overview

This panel presentation brought regulatory leadership together with industry and academic leadership to review and discuss the IOM recommendations and their myriad implications.



More than 750 attended Tuesday morning's Multitrack Plenary Session

- CDER(FDA)から状況報告(インパクト)
- 強力なツール開発の原動力
- PhRMAからDrug Safety Reform Timelineを紹介
- IOMからFDAへの対応を奨励

19, October, 2007
HITACHI, Ltd. / Medical System Dept.

7

Session Title

Our Experience and Significance in a Japanese Sentinel Network System

Speaker (s)

The Impact of Sentinel Systems on New Drug Development in Japan

Masahiro Takeuchi, DrSc, MPH

Professor of Biostatistics and Pharmaceutical Medicine, School of Pharm Sciences
Kitasato University / Japan

Sentinel Systems: FDA Perspectives

Stephen E. Wilson, DrPH

Director, Division of Biometrics III, CDER
FDA / United States

DIA 13th Annual Meeting
Drug Information Association

**The Possible Solution
for Sentinel Systems
in Japan
: IT Perspectives**

Noriyuki Murakami
Senior Engineer & Chief Consultant
Hitachi, Ltd.
Pharmaceutical Systems Dept.

HITACHI
Inspire the Next

19, October, 2007
HITACHI, Ltd. / Medical System Dept.

Ethical Issues

- Informed Consent
- Privacy

Technical Issues

- Data Collection
- Data Integration
- Data Cleaning

Statistical Issues

- Signal Detection
- Denominator based Analysis

19, October, 2007
HITACHI Ltd./Medical System Dept.

9

・ 竹内班の成果に対する期待と背景

- 竹内班の取り組み(今回&前回)
- 米国での医薬品の安全管理の状況
- FDA : Sentinel Network System
- 43rd DIA Annual Meeting
- Issues of Sentinel Network

・ 本研究班でのデータ統合に向けて

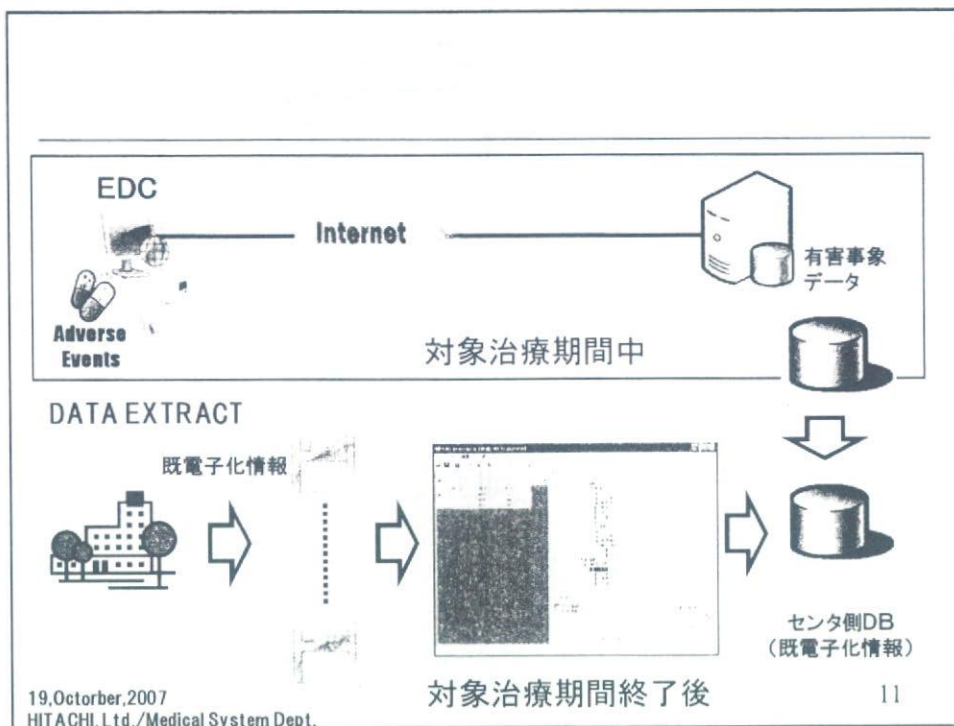
- データ収集の概要
- 有害事象フォーム
- EDC活用によるAEデータ収集イメージ

・ 統合ツールの改良

- New XML Transform:新機能
- テンプレートの登録
- E2B報告
- 計画中の機能(データクリーニング)

19, October, 2007
HITACHI Ltd./Medical System Dept.

10



【Key情報に関して】

①施設名
②症例番号

↓

(1) 症例番号は、施設内でユニークに付ける。
(2) 番号の管理は、当該施設の分担研究者が管理する。
(3) 対象治療期間終了後、管理している症例番号に対応する患者さんの電子化情報を医療情報システムから抽出する。
(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。

項目	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
1	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
2	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
3	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
4	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
5	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
6	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
7	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
8	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
9	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他
10	施設名	症例番号	患者氏名	性別	年齢	病歴	投薬	検査	手術	転院	死亡	その他

19, October, 2007
HITACHI Ltd./Medical System Dept.

12

【報告対象】

③ドキシソビン投与量



- (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調査期間に治療サイクルの一回目がスタートできる患者さんが対象。

19, October, 2007
HITACHI, Ltd./Medical System Dept.

13

【登録タイミング】

④グレード判定結果

④観察日

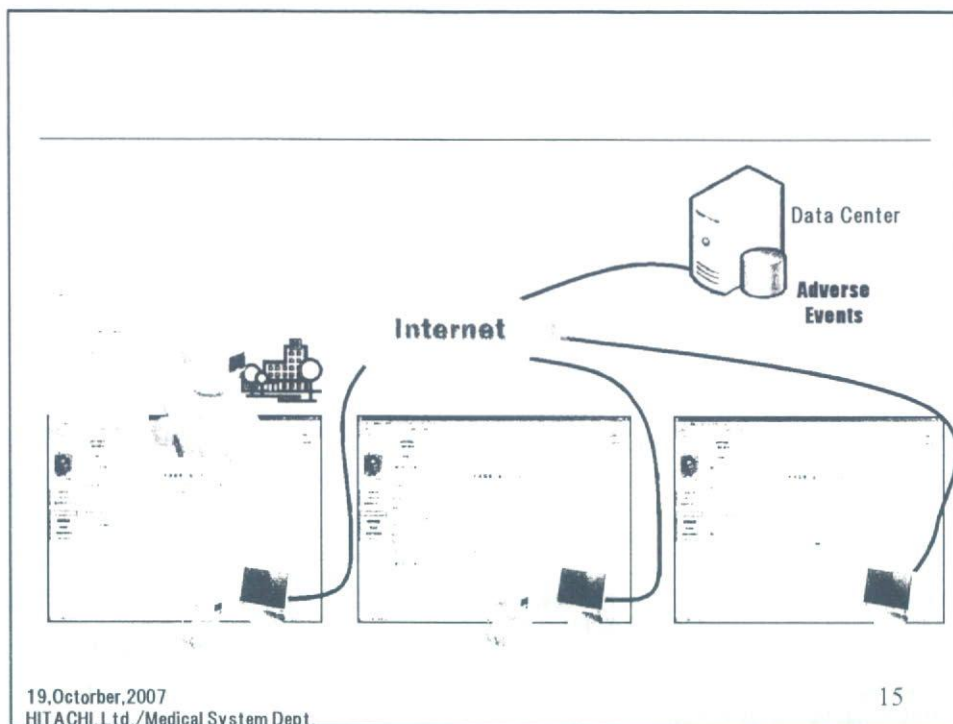
④関連性



- (1)各サイクルの最悪Gradeを入力。
- (2)最悪Gradeを観察した日を入力。
- (3)関連性を入力。
- (4)治療サイクルの6回分終了後、登録。
(その都度、追加入力することも可能)

19, October, 2007
HITACHI, Ltd./Medical System Dept.

14



15

・ 竹内班の成果に対する期待と背景

- 竹内班の取り組み(今回&前回)
- 米国での医薬品の安全管理の状況
- FDA : Sentinel Network System
- 43rd DIA Annual Meeting
- Issues of Sentinel Network

・ 本研究班でのデータ統合に向けて

- データ収集の概要
- 有害事象フォーム
- EDC活用によるAEデータ収集イメージ

・ 統合ツールの改良

- New XML Transform:新機能
- テンプレートの登録
- E2B報告
- 計画中の機能(データクリーニング)

19, October, 2007
HITACHI Ltd./Medical System Dept.

16

【Old XML Transform】

【New XML Transform】

テンプレートの登録
(スキーマ/DTD/スタイルシート)

E2B報告
(ICSR項目,J項目)

19, October, 2007
HITACHI Ltd./Medical System Dept.

17

登録テンプレート一覧

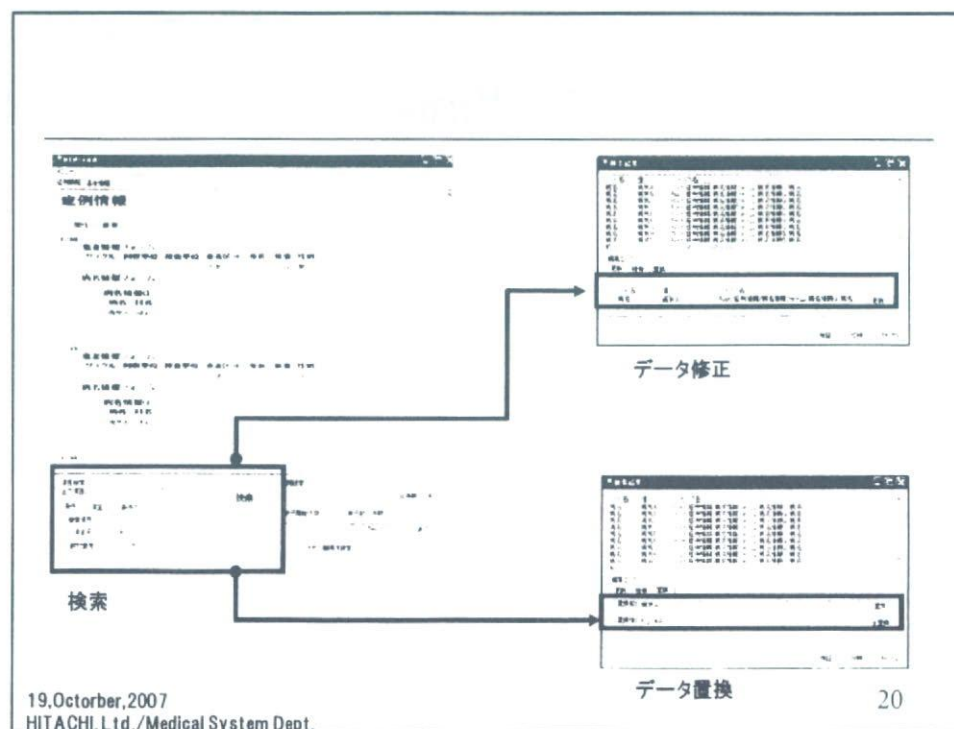
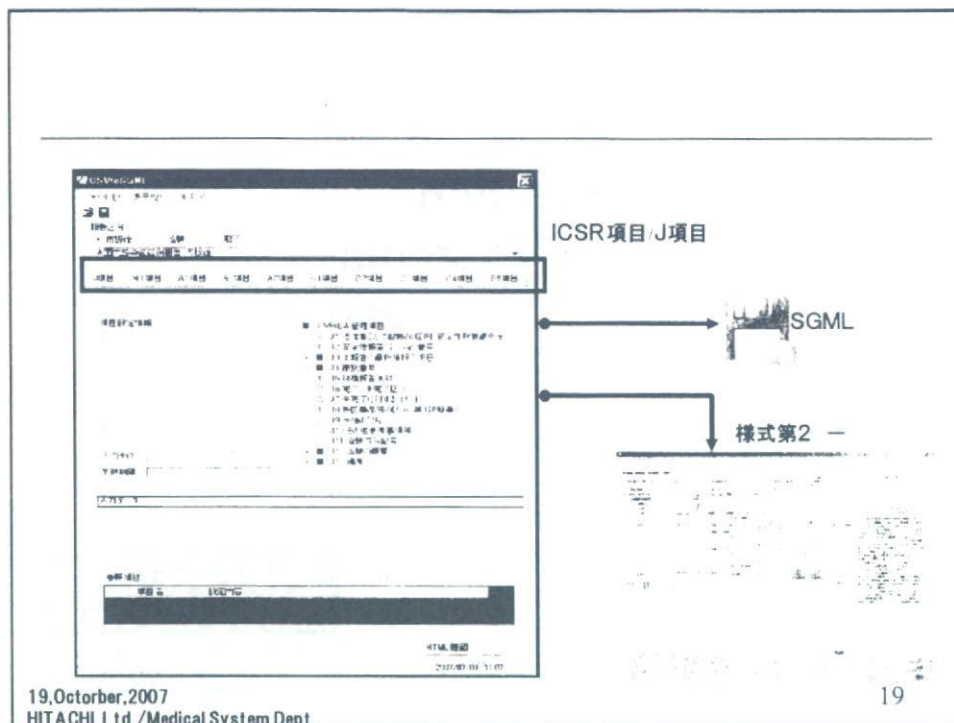
登録画面

ファイル指定

内容表示

19, October, 2007
HITACHI Ltd./Medical System Dept.

18



The Possible Solution for Sentinel Systems in Japan : IT Perspectives

Noriyuki Murakami

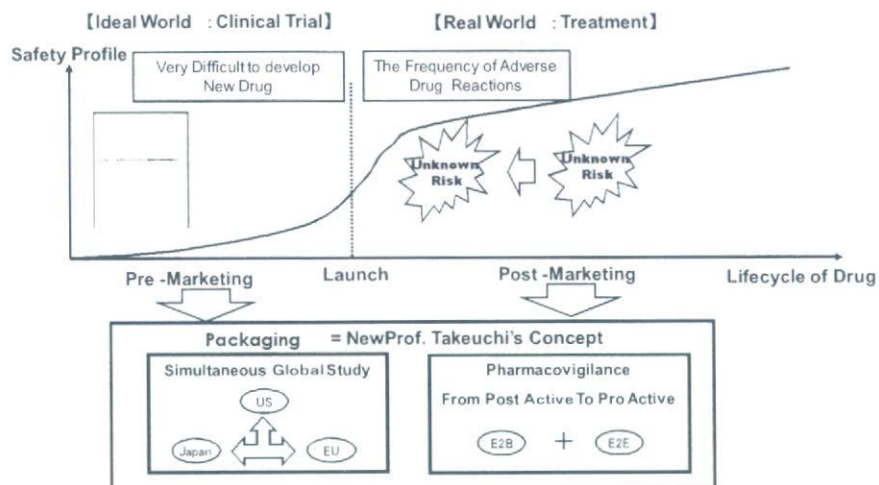
Senior Engineer & Chief Consultant
Hitachi, Ltd.
Pharmaceutical Systems Dept.



Outline

- **Background in Japan**
- **Our Experience**
- **The Possible Solutions**
- **Validation of Technical Issues**
- **Next Challenge**

Lifecycle of Drug and Safety Information



3

Background in Japan

- To use medical products safely at hospital is very important thing in Japan too.



- Computerization in Hospital : Very Low.
- Standardization : Each Format.



- Health Insurance : Public type.



- Research of Sentinel Network funded MHLW



4

Outline

- **Background in Japan**
- **Our Experience**
- **The Possible Solutions**
- **Validation of Technical Issues**
- **Next Challenge**

Overview of MHLW Research Project

【Study Design】

- Retrospective Cohort Study

【Model Drug】

- HMG-CoA reductase inhibitor drug

【Technical End Point】

- To integrate the data captured from 6 hospitals.

【Hospital】

- ①Kitasato University Hospital ②International Medical Center of Japan ③Tokyo Medical Center ④Tokushima University Hospital ⑤Hiroshima University Hospital ⑥National Cardiovascular Center

【Period of Data】

- From 1.April,2003 To 30.September.2004

Issues of Sentinel Network

- Ethical Issues

- Informed Consent
- Privacy

- Technological Issues

- Data Collection
- Data Integration
- Data Cleaning

◀ My Presentation

- Statistical Issues

- Signal Detection
- Denominator based Analysis

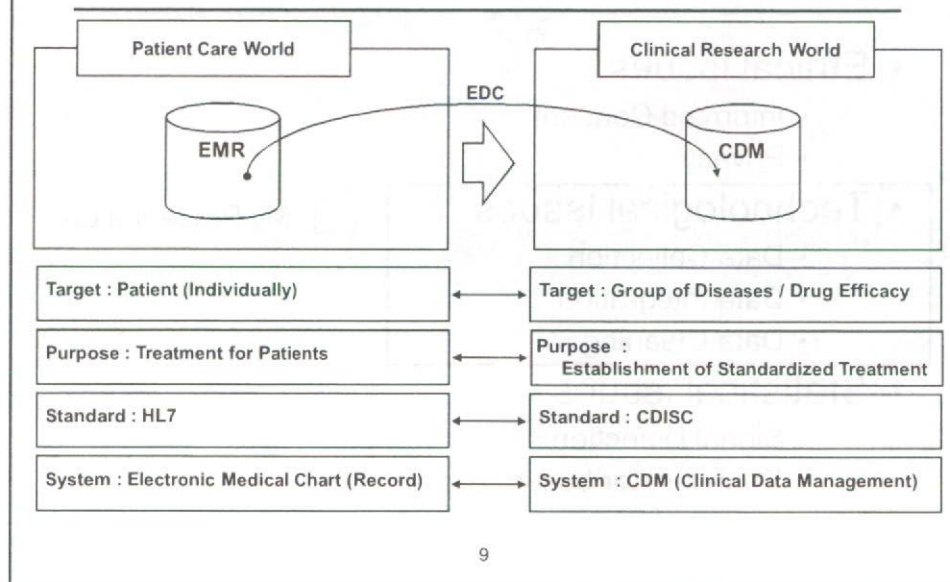
7

Type of Network

	Sentinel Network (Pharmacovigilance Network)	Large Scale Trial Network
Study Type	Observational Study	Interventional Study
Study Purpose	Signal Detect	Proof of Concept
Study Object	All patients	Conditional Sampling on Patients
Data Capture	Periodical extraction	Write down CRFs
Data Size	Huge	Small

8

Treatment & Clinical Research



Present State of Hospitals in Japan

- The penetration of Electronic Medical Chart is low.
- About computerization in medical Facilities, receipt computer & ordering system are main concerns.
- Digitized data lacks related information among data.
(example; relation between medication & disease)
- The data that requires doctor's diagnosis is not digitized yet.
- The awareness of data-sharing among medical facilities is lacked.
- The rate of missing data/observation is high.