

2008JF004A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹 内 正 弘

平成21(2009)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4回議事録) …………… | 15 |
| (資料2) 研究計画書 …………… | 18 |
| (資料3) 研究説明文書・同意書 …………… | 33 |
| (資料4) 有害事象フォーム・同記載方法 …………… | 38 |
| (資料5) 安全性情報の電子的収集と課題 日本版 Sentinel Network …………… | 40 |
| 村上 憲之(日立製作所) | |
| (資料6) Sentinel Initiative in Japan …………… | 54 |
| 村上 憲之(日立製作所) | |

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 …………… | 79 |
| 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…………… | 81 |
| 勝俣 範之(国立がんセンター中央病院) | |
| 3. 医薬品臨床試験データ交換規約の標準化: CDISC 準拠 EDC システムの実装状況 | 84 |
| 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 …………… | 91 |
| 臼井 宏(国立病院機構東京医療センター) | |
| 5. 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 …………… | 94 |
| 佐伯 俊昭(埼玉医科大学) | |
| 6. 徳島大学病院におけるEC療法副作用データ収集とPDF化に関する諸問題 … | 95 |
| 森口博基、水口和生(徳島大学病院) | |
| 7. 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 |
| 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・医療機器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
研究協力者 友次直輝 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター 特別研究助教

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」を実施した結果、幾つかの課題が明確になり、その中でも、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が最も重要な課題であることが判明した。現在の日本の新薬開発状況(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、副作用情報を承認直後から迅速に収集でき、医療現場に還元していくことが急務と考えられる。米国では、Sentinel Network 構築が議論されている。

データ収集の方法として、PDF にデータ入力を行う eCRF を採用した。この方法は、特別な環境構築が必要なく、既存の環境のみで安価に対応できる。二重入力の問題は残るが、既存の設備を利用し、簡便かつ効率的に報告することが可能となった。また、有害事象が発現した場合だけでなく、有害事象が発現しない場合でも、「有害事象なし」として報告することとした。さらに、データの正確性や一貫性を担保するため、PDF フォームの中に簡易的なロジカルチェックをフォーム上に埋め込み、ある程度の品質を確保できるよう配慮した。

臨床研究を実施した結果、5施設から計81例のデータが収集された。CSV データに変換された各施設のデータを SAS に取り込み、各施設のデータを1つのデータセットに統合した。そのデータから各有害事象の頻度集計を行った。サイクルごとに頻度を集計したところ、最も頻度が高かったのは、脱毛(78.4%; Cycle1)であった。次に、悪心・嘔吐(43.1%; Cycle1)、口内炎(13.7%; Cycle1)の順であった。また、いずれの有害事象の頻度もほぼ Cycle1 から4までに集中しており、Cycle5、6においては、発現したとしても比較的頻度であった(約10%以下)。

今後は、更なる医薬品の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、他の領域・疾患にも同様のモデルを構築する必要がある。海外で展開されている大規模な情報収集システムは、莫大な予算が投入されているにもかかわらず、安全性報告そのものが医師からの自発報告であるため、全容把握につながりにくいという意見もある。それに比べて、本研究で提言した手法は、比較的少額の予算で実現できる可能性が高い。今後は、IT技術を最大限に利用し、更に医療現場の負担を減らした効率のよいシステムの構築が期待される。

| | | |
|-------|------|--------------------------------------|
| 分担研究者 | 成川 衛 | 北里大学薬学部 臨床医学（医薬開発学）准教授 |
| | 矢後和夫 | 北里大学薬学部教授 北里大学病院薬剤部長 |
| | 勝俣範之 | 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 |
| | 臼井 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 教授 |
| | 藤原恵一 | 埼玉医科大学 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 |
| 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も報告されている。

本研究の目的は、前班研究で既に実施し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。昨年度は、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。今年度は、有害事象フォーム(PDF Entry Form - eCRF)を利用して、実際に複数の施設から有害事象データを収集し、最終的にデータ解析を行うまでのプロセスを検討した。

1. 医療情報の電子的収集

前竹内班研究報告より有害事象は医療従事者の所見(コメント)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、EC療法ならびにFEC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(PDF Entry Form - eCRF)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の医療情報と統合できる方法を研究する。

2. 各施設データの統合と解析

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電子的に収集・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記載され、電子化されていなかったため、電子的に収集することが不可能であった。本研究では、副作用情報を電子的かつ簡便な方法で収集し、効率的に統合しうる方法を検討した。

3. 米国規制の進捗調査と意見交換

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9月に”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、①FDAの組織、②FDAの医薬品安全監視システム、③FDAの規制制限、④FDAの消費者への情報伝達、⑤FDAの予算と人材など25の改革案の提言を行った。これに対する回答として、FDAは、2007年1月、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、①FDAの医療製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・リスク管理までを含めた製品ライフサイクルのすべての段階が対象）、②医療製品の安全性情報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、③米国における医薬品安全性システムの強化に必要なレビュー、分析、諮問、情報伝達を実現するための運用・管理の改善、の3点に焦点が当てられている。2007年3月には“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。議論のポイントとは、①ネットワークを作るうえでの潜在的障害と

インセンティブ、②通常の診療行為の中で、いかに安全性データ収集の手順を効果的に組み入れるか、③臨床医と患者の負担を最小化するため、いかに電子医療情報をデータ収集の手段として活用できるか、④いかに患者のプライバシーを守るか、などであった。2008年5月、FDAは、The Sentinel Initiativeというレポートを発表した。そのレポートの中で、Sentinelシステム全体の構想、すなわち、データ収集の方法、データ構造、標準化、ネットワーク構造、データモニタリングの方法などについて説明されている。

2008年11月、ASTER (ADR Spontaneous Triggered Electronic Report) ProjectのPilot試験がスタートした。本プロジェクトでは、日常診療のデータを電子的に収集し、EMR (Electronic Medical Records)に蓄積する。そのデータをE2B形式に変換し、規制当局、製薬企業へ発信するというものである。

B. 研究方法

前記研究である「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、特定の患者層・薬剤に焦点を当て、電子的副作用情報を含む医療情報を収集可能とする基盤構築のための基盤技術の検討を行った。

本研究では、必要な項目が電子化されていなかった経験を踏まえて、データをいか

に電子的かつ効率手家機に収集するかという課題に取り組むため、データ収集法、データ統合法、倫理的側面を検討し、実際に前向きコホート研究を実施した。さらに、米国の動向、課題の分析と今後の課題について検討を行った。

1. 医療情報の電子的収集

本研究の主要な目的の一つは、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。当初は技術的方法として、最近注目されている EDC を活用する方針で検討を行ったが、医療機関側での負担（電子カルテとの二重入力、インターネット環境の整備など）や、システムの費用、運用体制について様々な角度から検討を重ねた。「簡便性」を重視すると共にいかに効率的かつ正確にデータを収集するかというポイントに力点をおいて、いくつかの手法候補を挙げ、比較検討を行った。

一方、研究計画については、AC 療法、EC 療法ならびに FEC 療法を行う乳がん患者に限定し、データを収集する項目（キー項目、報告対象項目）、報告頻度、収集方法、解析方法を検討した。

2. 各施設データの統合と解析

各施設から収集されたデータを解析するためには、データの構造を一致させ、1つのデータ構造に統合する必要がある。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、副作用情報と患者の背景情報の収集を行った。副作用情報は電子化されておらず、効率的に統合することは不可能であったが、患者背景情報については、電子カルテのデータ

から抽出することができたため、医療データの統合ツール(XML Transform)を用いて、電子的に統合することができた。

本研究では、簡便な方法を開発し、副作用情報と必要な患者背景情報（キー項目、薬剤投与情報）を可能な限りまとめた状態でのデータ収集方法を検討し、それに応じた医療データの統合ツール(XML Transform)の改良を行った。

C. 研究結果と考察

1. 医療情報の電子的収集と課題

当初は技術的方法として、最近注目されている EDC を活用する方針で検討を進めたが、班会議にて、医療機関側での負担（二重入力、インターネット環境）や大掛かりなシステムの費用、運用体制に対する指摘があり、手法見直しの必要に迫られた。簡便な方法として、いくつかの候補をあげ、どの方法がもっとも効率的か比較検討を行った。

1-1: 医療情報の電子化に関する検討

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電子化されているか否かで二つに大別される。

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いため、データのクリーン

ングによる品質向上が必要である
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負担がかかる
- (2) 院内の電子カルテ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負荷がかかる
- (3) 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、PC の設置場所および入力場所の制限がある
- (4) 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、施設ごとに事前の設定が必要である

1-2 : データ収集フォーマットの決定

前研究班の経験から、有害事象データは電子化されていないことが判明したため、医療現場に可能な限り負担をかけずに、かつ効率的にデータ収集を行う手法として、次の3案の検討を行った(図1-1)。案1として、前研究班でも検討した EDC が考えられたが、各施設での設定、インターネット環境、費用などを考慮すると今回の研究の目的には不向きであると考えられた。案2として、PDF フォーマットを利用し、データ入力を可能となるよう改良を施した eCRF が考えられた。この方法は、特別な環境構築が必要なく、既存の環境のみで安価に対応できるため、最も有望な案と考えられた。第3案として、携帯電話の利用が考えられたが、入力の煩雑さや、アプリケーション開発の必要性、携帯電話機器の必

要性から今回の採用は困難であると考えられた。最終的に、電子カルテへの入力と PDF フォーマットへの入力での二重入力の問題は残るが、既存の設備を利用し、比較的簡便かつ効率的に報告することが可能となるため、我々は、PDF フォーマットの利用を採択した。

Comparison of Ideas for Data Capturing

| | EDC (Idea 1) | Functional Entry PDF (Idea 2) | Mobile Phone USE (Idea 3) |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Date Capturing(データ収集) | OK(項目数:大向き) | OK(項目数:大向き) | OK(項目数:小向き) |
| Portability(携帯可能) | X Low | High | OMate |
| Timing(報告タイミング) | ○ At the Time of Accessing Internet | △ At the Time of Using Mail | ○ Real Time |
| Set Up(設定) | △ Difficult | ○ Easy | ○ Easy |
| Necessary Equipment(必要な設備) | X Major System | ○ Acrobat Reader (PDF) Only | ○ Mobile Phone |
| Times of Entry(入力回数) | X EDC & ECRF (二重入力) | ○ One Entry (PDF-GDV) | X Mobile Phone & ECRF (二重入力) |
| User Interface(操作性) | △ | ○ User Friendly | ○ User Friendly |
| Network(通信) | X (Access Point) | ○ (Stand Alone) | ○ (Wireless) |
| Entry Screen(入力画面) | ○ | ○ Like Paper DRF | △ Small |
| Result of Total Evaluation(総合判定) | △ | ○ (今回採用) | ○ |

図1-1 データ収集法の検討

1-3 : 有害事象フォーム (PDF Entry Form - eCRF)

本研究では、乳がん患者を対象とし、AC療法、EC療法ならびに FEC療法を行っている患者に限定し、前向きに使用成績調査 AC療法、EC療法ならびに FEC療法を実施したが、電子化されていない有害事象を含

The image shows a screenshot of a PDF form titled "有害事象報告書" (Adverse Event Report Form). The form includes a header section for patient information (Name, Age, Sex, etc.) and a main table for recording adverse events. The table has columns for "発症日時" (Onset Date/Time), "部位" (Site), "症状" (Symptoms), "経過" (Course), and "処置" (Treatment). The form is designed for data entry into a PDF file.

図1-2 : 有害事象フォーム
 む医療情報の収集法として、有害事象フォーム (PDF Entry Form - eCRF) (図1-2) を採択し、この入力フォームの開発を行った。

キー項目は、収集したデータを統合する上で重要なデータ項目である。今回の有害事象フォームでは、図1-3に示すとおり、施設名、症例番号をキー項目として取り扱った。

- (1) 症例番号は、試験内でユニークとなるように付ける
- (2) 番号の管理は、当該施設の分担研究者が管理する (匿名化かつ、緊急事態発生時の患者特定のため)
- (3) 治療期間終了後、管理している症例番号に対応する被験者の医療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

The image shows a portion of a PDF form with fields for '施設名' (Facility Name) and '症例番号' (Case Number). Below these are several rows of data entry fields, some with dropdown menus and checkboxes.

図1-3 : キー項目

報告対象項目については、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した (図1-4)。

- ① 性別
- ② 治療法名
- ③ 投与薬剤名

- ④ サイクル毎の投与量
- ⑤ AE (有害事象) なしチェックボックス
- ⑥ 各有害事象の最悪グレード
- ⑦ 最悪グレードが認められた年月日
- ⑧ 関連性

The image shows a table with columns for '報告対象項目' (Reportable Items) and 'AEありの場合にのみ入力' (Input only if AE is present). The table lists various items like '性別' (Sex), '治療法名' (Treatment Name), '投与薬剤名' (Drug Name), 'サイクル毎の投与量' (Dose per Cycle), '最悪グレード' (Worst Grade), and '最悪グレードが認められた年月日' (Date of Worst Grade). There are checkboxes and input fields for each item.

図1-4 : 報告対象項目

薬剤の投与量もまた重要なデータ収集項目である。治療サイクルは、サイクル1から6まで実施されるため、サイクル毎の最悪グレードを記録した。また、全期間を通じて、最悪のグレードが認められた年月日、および有害事象と薬剤との因果関係を記録することとした。

- ① 各サイクルの最悪 Grade
- ② 最悪 Grade の観察日
- ③ 関連性
- ④ 治療サイクル6回分終了後、送信

有害事象が発現した場合だけでなく、有

害事象が発現しない場合でも、AC 療法、EC 療法ならびに FEC 療法を 6 サイクル行った該当患者の情報は、「有害事象なし」として報告することとした。

また、データの正確性や一貫性を担保するため、PDF フォームの中に次のような簡単なロジカルチェックを組み入れた（図 1-5）。

- ① 症例番号の属性チェック
- ② AC 療法を選択すると、アドリアマイシンとシクロスファミドの投与量のみ入力可能となり、5-FU やエピルピシンの入力はできない
- ③ 「有害事象なし」にチェックすると、以下の入力フォームはすべて入力不可となる
- ④ 有害事象名の自由記載欄は、上記のプレプリントの有害事象名と同一である場合にはエラーを返す
- ⑤ グレードは、定義されている数値のみ入力可能

The image displays a 'Functional Entry PDF Form (eCRF)' with several callouts indicating logical checks. One callout points to a section where selecting 'AC therapy' restricts input to Adria Mycin and Cyclophosphamide dosages. Another callout points to a 'No adverse events' checkbox, which when checked, disables other input fields. A third callout points to a free-text field for adverse events, which triggers an error if the text does not match the predefined list. A fourth callout points to a grade field, which only allows numerical values defined in the system.

図 1-5：フォーム上のロジカルチェック

この手法の最も優れているのは、1 枚の PDF フォームに入力し、メールで送信する

だけという極めてシンプルな方法である点である。1 枚の PDF フォームに必要な項目が網羅された eCRF をデザインし、メールを利用することで、医療現場の手間を最小化し、非常に効率的なデータ収集を実現することが可能となった。この方法を用いた場合、初めから共通フォーマットに入力しているため、各医療機関からのデータを共通構造に変換する必要がなく、また医療機関に新たな設備投資を依頼する必要もない。

2. 各施設データの統合と解析

複数の医療機関から電子カルテのデータを抽出して統合する場合、医療機関ごとに異なるデータ構造を共通のデータ構造へ変換するという作業が発生する。逆に、各医療機関のデータが標準化されているならば、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る。これらのデータの標準化は、「Sentinel Network」を普及・定着させる重要な要素となる。

2-1：標準化への取り組み

現在、医療機関側の電子カルテや検査データ等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ため、調査を行った。

2-2：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、主に医療機関側の電子カルテや検査データ等を中心とした医療情報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。

ODM (Operational Data Model) は XML フォーマットを用いて、臨床試験データや医療情報の交換・申請・提出・申請するための標準化モデルとして開発された。LAB (Laboratory Data Model) は ODM の具体的な例であり、臨床検査データの効率的なデータ転送のため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、当初、規制当局へ申請する際の標準データ構造として開発されたが、現在はデータ交換のための標準データ構造として考えられている。なお、FDA は、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、FDA に対する最終的な申請データパッケージとして開発され、プロトコル、解析用データセット、解析結果などを含む標準化モデルである。

2-3 : CDISC SDTM

CDISC の SDTM の中では、データ収集項目ごとにドメインというグループが規定され (例えば、バイタルサイン、有害事象など)、その中に変数名、変数ラベル名、変

数タイプ、フォーマットまたは既定データ、変数の役割、必須項目など詳細な規定がなされている。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 Term or Format | Origin | Role | CDISC Note | Core | Relevant |
|---------------|-----------------------------|------|---------------------------|----------|-----------|--|------|--------------|
| AE001 | Disruption In Adverse Event | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Number continuation of adverse event. Example: NEUROLOGIC | Yes | SDTM 4.1.1.1 |
| AE002 | Adverse Event Occurrence | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Use only for occurrence of specific adverse events as defined in tables whether or whether event occurred or not. Values can still be spontaneously reported events. Note: Use the variable in order to identify the SPT date. | Yes | |
| AE003 | Adverse Event Origin | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Both primary and secondary Primary SPTs are identified as an event in assessment from the source (usually e.g. MedVIA) | Yes | SDTM 4.1.1.1 |
| AE004 | Location Of Adverse Event | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Describe location. Location observed for the event. eg. LEFT ARM for stroke. | Yes | |
| AE005 | Event Severity | Char | Y/N | Observed | Qualifier | For severity or outcome of the event. Example: MEDICALLY SIGNIFICANT | Yes | |
| AE006 | Event Term | Char | Y/N | Observed | Qualifier | What is a related event? | Yes | |
| AE007 | Adverse Event High Severity | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Describe changes in the study treatment as a result of the event. Example: includes C15 EB values: DECREASED, UNCHANGED, INCREASED, INCREASED DOSE, INCREASED DOSE NOT CHANGED, INCREASED or NOT APPLICABLE | Yes | |
| AE008 | Other Adverse Event | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Describe other serious adverse events of the event. Usually reported as free text. Example: Treatment withheld. Patient was discharged. | Yes | |
| AE009 | Event | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Identify the investigator's opinion as to the severity of the event to the treatment. Example: NOT RELATED, UNRELATED, RELATED, POSSIBLY RELATED, RELATED | Yes | |
| AE010 | Investigator's Seriousness | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Describe the investigator's opinion as to whether the event may have been due to treatment other than study drug. Reported as free text. Example: "Not due to treatment or exposure" | Yes | |
| AE011 | Event of Interest | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Used to indicate the priority of the event over time. Example: INTERESTING, CRITICAL, SERIOUS EVENT | Yes | |

図 2 - 1 : SDTM (AE domain)

| Variable Name | Variable Label | Type | Controlled Term or Format | Origin | Role | CDISC Note | Core | Relevant |
|---------------|-------------------------------------|------|---------------------------|----------|-----------|---|------|----------------------------|
| AE012 | Disorder of Adverse Event | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Disruption of the nature of an event. Example: includes C15 EB values: RESOLVED, UNRESOLVED, RESOLVED REQUIRING RESOLUTION, NOT RESOLVED, NOT RESOLVED RESOLUTION, RESOLVED WITH RESOLUTION, NOT RESOLVED WITH RESOLUTION, UNRESOLVED | Yes | |
| AE013 | Event Cause | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Was the event associated with the development of cause? | Yes | |
| AE014 | Consistent Assesses of Event Detail | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Was the event associated with consistent severity or both detail? | Yes | |
| AE015 | Event's Initial Classification | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Did the event occur as reported in original classification? | Yes | |
| AE016 | Event's Status | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Did the event occur in detail? | Yes | |
| AE017 | Event's Primary Hospitalization | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Did the event require or require hospitalization? | Yes | |
| AE018 | Event's Life-Threatening | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Was the event life-threatening? | Yes | |
| AE019 | Event's Death | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Did the event occur with a death? | Yes | |
| AE020 | Event's Seriousness | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Was the event serious? | Yes | |
| AE021 | Event's Severity | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Did the event occur with a severity? | Yes | |
| AE022 | Event's Impact | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Do additional criteria for seriousness apply? | Yes | |
| AE023 | Event's Attribution | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Was quality confirmed given because of the occurrence of the event? | Yes | |
| AE024 | Event's Cause | Char | Y/N | Observed | Qualifier | Identify grade according to a standard source such as Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Severity. Should specify order and version used in the Common Terminology Criteria for Adverse Events document. Values should contain: valid number only. Attributes will be changed to numeric in future versions of SDTM | Yes | |
| AE025 | Event's Cause of Adverse Event | Char | Y/N | Observed | Qualifier | | Yes | SDTM 4.1.1.1, SDTM 4.1.1.2 |
| AE026 | Event's Cause of Adverse Event | Char | Y/N | Observed | Qualifier | | Yes | SDTM 4.1.1.1, SDTM 4.1.1.2 |

図 2 - 2 : SDTM (AE domain)

2-4 : CDISC ODM

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電子カルテのシステムが導入されているため、そのデータ構

造は、各医療機関に特化しているのが実情である。医療情報の世界的標準フォーマットである HL7 は、各医療機関のデータの互換性を確保するため、CDISC と共同して標準化データ構造の開発と利用を進めている。

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、データ収集後の統合処理・統計解析を考慮すると、標準化フォーマットに準拠することが望ましいと考えられた。ODM モデルは、XML (Extensible Markup Language) というオープンソースを採用して、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 2-3 は、ODM のデータ構造を示している。

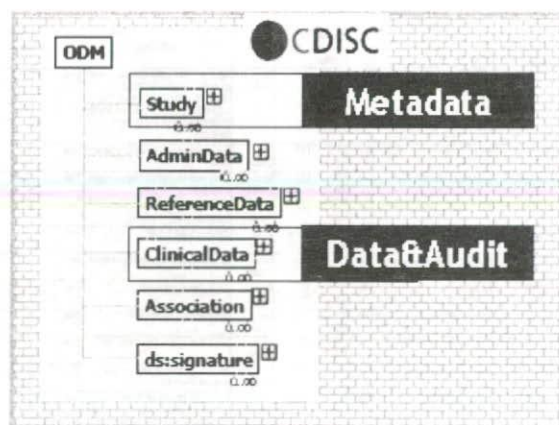


図 2-3 : ODM Structure

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 2-4 に Metadata の詳細な構造、図 2-5 には、Data & Audit の詳細な構造を示す。

図 2-4 : Metadata の詳細な構造

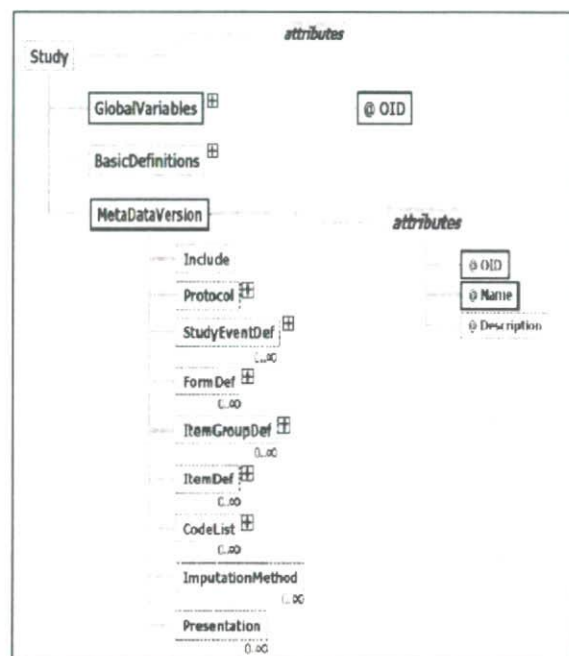
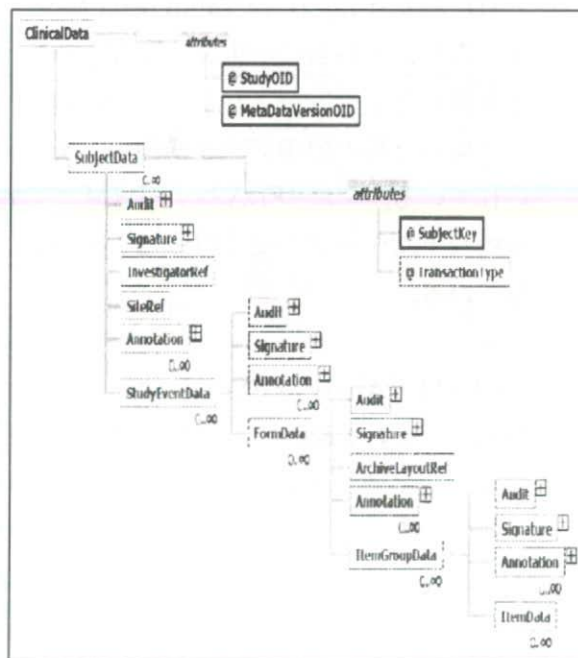


図 2-5 : Data & Audit の詳細な構造



将来的にデータの標準化が推進・整備され、HL7 もしくは CDISC を使ったデータ交換が実施できるとすると、大まかな手順

は次のとおりである。

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。

2-5：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。

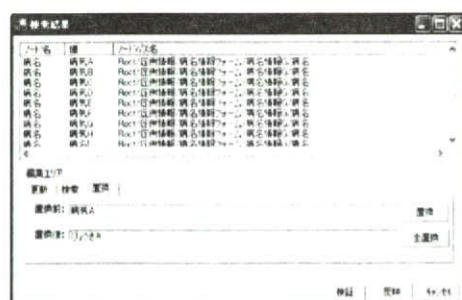
データクリーニング機能



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

①登録テンプレート一覧

| テンプレート名 | バージョン情報 | 登録日 | 操作 |
|-------------|---------|------------|------|
| CSRS-CCMF-1 | 1.1 | 2007-04-20 | 削除登録 |
| HTL-ANGEL-1 | 1.0 | 2007-04-19 | 削除登録 |

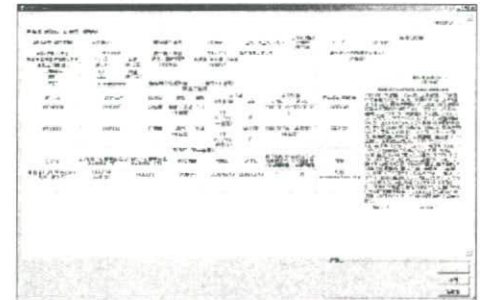
②内容表示



さらに、製薬企業の副作用自発報告 (ICSR/J 項目)も電子的なデータ交換が実施され、SGML形式で当局への報告が義務付けられている。本ツールでも副作用報告で採用されているE2Bに準拠して、電子データが作成できるように設計を行った。

①E2B 当局報告

②様式 2(確認)



2-6: PDF フォーマットを使用した場合のデータ統合

本研究では PDF をベースに開発した有害事象フォーム (PDF Entry Form - eCRF) に入力されたデータを CSV に変換する Data Converter を開発した (図 2-6)。

PDF 定義内容の読み込みを行い、変換対象のデータが保存されているフォルダを指定する。一方、CSV の出力定義を作成・指定しておき、その出力定義にしたがって、CSV 出力が行われる。なお、CSV ファイルは、施設ごとに作成される。

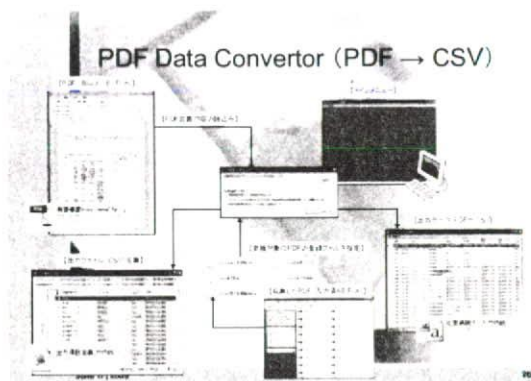


図 2-6 : PDF から CSV への変換

2-7: 統合データの解析

最終的に、5 施設から計 81 例のデータが収集された。1 施設は、ダミーデータによるデータ供与であったため、実在する患者のデータは 51 例であった (図 2-7)。

Captured AE Data from Hospitals

| No. | 参加医療機関 | データ提供 | 例数 | AC療法 | EC療法 | FEC療法 | Real/Dummy |
|-----|--|-------|-----|------|------|-------|------------|
| 1 | 北里大学病院 Kitanri University Hospital | OK | 30例 | 17例 | 11例 | 2例 | Dummy Data |
| 2 | 国立国際医療センター National International Medical Center of Japan | NG | NA | NA | NA | NA | NA |
| 3 | 国立病院機構東京医療センター Tokyo Medical Center | OK | 25例 | 0例 | 0例 | 25例 | Real Data |
| 4 | 埼玉医科大学病院 Saitama Medical University Hospital | OK | 9例 | 0例 | 8例 | 1例 | Real Data |
| 5 | 国立病院機構京都医療センター Kyoto Medical Center | NG | NA | NA | NA | NA | NA |
| 6 | 徳島大学病院 Tokushima University Hospital | OK | 12例 | 0例 | 12例 | 0例 | Real Data |
| 7 | 広島大学病院 Hiroshima University Hospital | OK | 5例 | 0例 | 0例 | 5例 | Real Data |
| 8 | 国立がんセンター National Cancer Center | NG | NA | NA | NA | NA | NA |

June 07, 2009

図 2-7 : データ収集結果

CSVデータに変換された各施設のデータを SAS に取り込み、各施設の CSV データを 1 つのデータセットに統合した。そのデータを使用して、発現した各有害事象の頻度集計を行った (付表参照)。

1~6 のサイクルごとに頻度を集計したところ、最も頻度が高かったのは、脱毛 (78.4%; Cycle1) であった。次に、悪心・嘔吐 (43.1%; Cycle1)、口内炎 (13.7%; Cycle1) の順であった。また、いずれの有

害事象の頻度もほぼ Cycle1 から 4 までに集中しており、Cycle5、6 においては、発現したとしても比較的低い頻度であることが観察された (約 10%以下)。

D. 結論

本研究では、日本版 Sentinel Network システム構築を主目的とし、乳がんでの AC 療法、EC 療法ならびに FEC 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た。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」では、有効性のデータを収集することができたが、本研究では安全性のデータを収集することができ、日本版 Sentinel Network システム構築が有効性と安全性の両面から可能であることを実証することができた。

特に、前研究班で懸案となった電子化されていなかった有害事象データについては、本研究において、簡便かつ効率的にデータ収集が可能な PDF を利用した eCRF 技術を開発し、実際に複数の施設からデータを収集・解析を行うことに成功した。

近年、国際共同治験が増加してくる中で、日本国内での症例数減少が問題となっている。医薬品が国内で承認される前に投与される人数が少なくなる傾向があり、医薬品の適正な安全性評価が危ぶまれている。このような事態を打開するためにも、本研究が提言する日本版 Sentinel Network システムの構築がますます重要となる。

今後は、更なる医薬品の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、他の領域・疾患にも同様のモデルを構築する必要がある。海外で展開されている大規模な情報収集システムは、莫大な予算が投入されているにもかかわらず、安全性報告そのものが医師からの自発報告であるため、全容把握につながりにくいという意見もある。それに比べて、本研究で提言した手法は、比較的少額の予算で実現できる可能性が高い。今後は、IT技術を最大限に利用し、更に医療現場の負担を減らした効率のよいシステムの構築が期待される。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

該当なし

G. 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

なし

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4回 班会議 議事録

日時：平成20年10月10日 12:00～14:00

会場：北里大学薬学部1号館 1604会議室

出席者：

研究代表者：竹内正弘（北里大学）

研究分担者：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）

水口和生（徳島大学病院）

研究協力者：新井茂昭（広島大学病院） 金津佳子（北里大学）

川添和義（徳島大学病院） 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） 友次直輝（慶応義塾大学）

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）

医薬品医療機器総合機構：森末政利（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

竹内研究代表者より開催のあいさつ並びに、今年は3年目の最終であることなどを踏まえた議論を行いたい意向の旨を伝える。また、前回の議事録案について出席者に承認を求める。特に質問・意見等はなく承認を得る。また、再度、質問等があった場合は、連絡を希望する旨を伝えた。

2. これまでの状況と今後の方針：竹内 正弘 研究代表者

米国の状況、本研究状況、今後の方針について説明。米国の状況については、FDA 改善法において、バイオックス、パキセル、アバンディアなどの背景により、有効性よりも安全性を重視する傾向にあることを説明。米国の取り組みとして市販後リスク確認システムの確立など行っていることなどを説明。

ここで、勝俣研究分担者より、情報はFDAに集められるのかと質問。これに対し、竹内研究代表者より、電子カルテのデータは第三者機関に集まることが考えられており、具体的に『リスク・コミュニケーション』『主席科学者の新たなオフィスの設置』など、積極的に安全

性情報の収集に取り組んでいる現状を説明。また、これらの構築には莫大な財源が投入されている背景も合わせて説明した。

最後に、イレッサの事例を挙げ、特に日本人特有の有害事象について市販後にいかにくみ上げるネットワーク構築の重要性を強調。

今後の具体的な予定としては、10月にプロトコルの固定、年内IRB承認、来年1月、2月で30～40名の情報を収集したいとする希望を目標としたい旨説明を行った。

3. 安全性情報の電子的収集と課題：株式会社日立製作所 村上 憲之 研究協力者

村上研究協力者より、「日本版 Sentinel Network 安全性情報の電子的収集と課題」について発表が行われた。この中で取り組むべき方法として、3つの案が提案された。(案1：EDC、案2：Functional PDF、案3：Mobile Phone Use) 案3が一番簡便な方法であるが、キャリアが docomo やソフトバンクなど多様であること、データの容量が携帯では対応が困難などを考慮の上、村上研究協力者は案2を推奨した。

4. 質疑応答：ディスカッションされた主な内容

➤ 竹内研究代表者

案2について、煩雑で作業が多くなることが予想されるため、医師が行うのか薬剤師が行うのか院内で調整が必要と思われるが、現実的に案2で良いかと意見を聞く。

➤ 勝俣研究分担者

案2はカルテ等からPDFへデータを書き写す時、間違えたりしてデータの信頼性が疑われる可能性はないか。よって、生データを取って中央機関に集め、そこで判断し有害事象を蓄積していくほうがいいのではないかと提案。

➤ 竹内研究代表者

望ましい姿であるが、中央機関の人材の確保や教育など様々な問題が浮かび上がる。例えば、イレッサの事例のように重篤な有害事象をいち早くキャッチするシステムを構築することがまずは必要だと考える。データの質も重要だが、まずはリスクマネジメントの観点から考え、患者を守ることを優先したシステム構築を考えることが重要。安全性情報の管理システムとしては中央機関の管理が望ましいと回答。

➤ 勝俣研究分担者

網羅的に情報をくみ上げるには、カルテをコピー（個人情報情報は消して）中央機関へ送って判断する方法はどうか。煩雑なシステムだと報告しない場合も出てくる可能性もあるため、一般化できることを考えた方が良いのではないかとコメント。

➤ 竹内研究代表者

カルテのコピーを院外へ出すことは難しいと考えられるとコメント。

➤ 北岡研究分担者

勝俣先生のご意見は正論と考える。しかし、カルテを院外へ持ち出すことは、現状として患者の署名または記名・捺印が必要。この件で行政との交渉等を考えると、現段階では案2が良いのではないかと。ただし、今後の研究班での課題として、安全性情報の構

築システムを提言してはどうかと提案。

- 勝俣研究分担者
カルテ全面ではなく、その副作用部分だけをコピーすることも不可能か質問。
- 北岡研究分担者
それに対しても、医療機関として無理だと考えられると回答。
- 竹内研究代表者
案2の懸念材料を上げて、次の研究班へ繋げて提案してはどうかと提案。
- 勝俣研究分担者
案2に関し、モニタリングを実施してはどうかと提案
- 北岡研究分担者
データ収集に関し、簡便な方法で行うことができる法律体制にするよう行政に提案した方がよい。新薬開発全体においても良い影響を与えると考えられると提案。
- 竹内研究代表者
将来的に北岡先生の考えになるよう提言したいと考える。案2のデータの質に関してはどうかと質問。
- 北岡研究分担者
ある程度はモニタリングを行い、品質保証を行った方が良いかもしれないとコメント。
- 斎藤研究協力者・松原研究協力者
今後の予定に関し、プロトコル固定が10月、IRB承認年内というスケジュールでは当院は困難であるが。
- 佐伯研究分担者
プロトコルの内容について改定依頼。
 - ・埼玉医大→埼玉国際医療センター
 - ・AC療法→ACまたはEC療法
- 北岡研究分担者
案2の場合、インターフェイスをどうするか考える必要がある等コメント。

5. その他

竹内研究代表者より、プロトコル固定10月、年内IRB承認と今後のスケジュールを再度説明。このスケジュールが困難な医療機関においては来年1月、2月にIRB承認を依頼。また、IRBにて審査できない場合、IRBにて否認された場合などに関しては、その理由についても情報を収集するよう依頼。さらに、来年3月頃に結果報告の研究班会議を設定する予定の旨を伝えた。

以上

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、FEC) 療法の使用成績調査をモデルとして－ 研究計画書

研究代表者：竹内正弘

北里大学薬学部臨床薬学・教育研究センター臨床医学（臨床統計学）教授

連絡先：〒108-8641 東京都港区白金5丁目9番1号

TEL: 03-5791-6322

FAX: 03-3444-2546

E-mail: takeuchim@pharm.kitasato-u.ac.jp

研究事務局：小高康世、南 由紀子

北里大学薬学部臨床薬学・教育研究センター臨床医学（臨床統計学）

連絡先：〒108-8641 東京都港区白金5丁目9番1号

TEL: 03-5791-6322

FAX: 03-3444-2546

E-mail: kodakay@pharm.kitasato-u.ac.jp, minamiy@pharm.kitasato-u.ac.jp

(2008年11月10日作成)