

目次

1. 研究の概要
2. 研究の背景
3. 研究の名称
4. 研究の目的
5. 研究のデザイン
6. 研究の対象
7. 研究の方法
8. 統計学解析
9. 倫理的配慮およびプライバシーの保護
10. 研究組織
11. 有害事象フォーム
12. 参考文献
13. 資料

1. 研究の概要

1-1 研究の名称

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—

1-2 研究デザイン

前向きコホート研究 (Prospective Cohort Study)

1-3 研究の目的

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年度～2005年度) 主任研究者：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） 竹内正弘』の成果を踏襲して実施する。

前班研究から医療情報の電子化状況の経験を踏まえて、複数の医療機関においては、電子化された処方箋情報、検査情報、患者情報、診療情報を使用し、かつ電子化されていない有害事象の情報を別途収集することで、最小限の労力の範囲で迅速かつ効率的に市販医薬品の有効性と安全性に関する情報を収集・統合する方法を開発することが適切であると考えられる。そのためには、現状のシステム上の問題点を明らかにし、予め選択したモデル薬剤（乳がんに対するAC（EC、FEC）療法）に関して複数施設より収集・統合された電子化医療情報により、当該薬剤の有効性と安全性について評価が可能であるか否かを検討する。

2. 研究の背景

2004年9月、米国では、非ステロイド系消炎鎮痛剤の長期投与により非常に希ではあるが生命を脅かす重篤な副作用が起こることが報告され、企業が自発的に製品を回収する事態が起こった。^{1)・2)・3)・4)・5)} また、抗うつ剤の投与により自殺率が高くなることが当該薬剤の小児への適応拡大を目的とした臨床試験において問題となった。このような事例から米国のマスコミや国会では、承認後の市販薬における安全性情報の把握と報告体制の見直しについて議論が高まっている。市販後の薬剤について安全性と有効性に関する情報は当該薬剤のリスク・ベネフィットを判断するための重要な情報であり、その的確な情報収集および迅速な当局報告は、国内外を問わず、医療関係者の重要な責務の一つである。

医薬品が承認されて市販されると、「実際の医療現場」で使用されることで治験の際では想定できなかったような様々なケースが発生し、予測しない副作用や相互作用が発生することがある。従来から実施されている企業による副作用自発報告は、副作用が発生した際に報告する消極的な調査 (Passive Surveillance) が主体であった。しかし、今後は予知できなかった重篤な副作用が発生してから対応するのではなく、発生前に事前に対応していくという Pro Active な安全監視体制に変換しようとしている。

従って、積極的な調査 (Active Surveillance) を実施するために拠点医療機関 (Sentinel Sites) をネットワーク化し、特定薬効群や特定疾患に絞って、医療機関における医薬品の使用実態を適格に把握することで、医薬品の副作用を早期に発見し、その未然防止策を講じるため、“因果関係がありそうな医薬品と副作用の組み合わせ (シグナル)”を検出できることが重要である。^{6)・7)・8)・9)・10)・11)・12)}

近年、医療機関においては、処方箋情報、検査情報、患者情報、診療情報等の電子化が急速に進展している。しかし、これらの情報は独立した情報として取り扱われているため、個別の目的以外の二次利用は不可能であった。また、前班研究実施の中で判明したことであるが、有害事象などの医師の判断を要する医療情報に関しては、電子化がまだ十分進んでいない状況である。これら電子化されていない医療情報を如何に補完し、既存の電子化された処方箋情報、検査情報、診療情報を有機的に連携し解析することにより、これまでよりも迅速かつ効率的に市販薬

の有効性と安全性に関する多量な情報を一元化して収集・集積・分析できるようなシステムの開発が望まれている。

9), 13)

しかしながら、各医療機関における医療情報の電子化状況は様々である。^{9), 13)} 医療機関によって運用されているシステムは異なり、電子化されている情報の項目やデータフォーマットも異なる。したがって、7施設の電子的医療情報の中に分散している患者情報、処方箋情報、一般検査情報等の中から、施設内において、いかに選択的に必要情報を収集できるかは不明である。たとえ各医療機関において収集できたとしても、電子化されていない医療情報を何らかの方式で補完し、複数施設間においてそれらの情報を統合して解析データセットとして整理することが可能か否か不明であり、このような先行研究は存在しない。

既存のシステムにおいては、複数施設の電子的医療情報の中から必要な情報を選択的に収集・集積して、特定の市販薬剤に関する有効性と安全性の評価に役立てられるような「医療情報統合解析ツール：XML Transform」（仮称）はこれまで存在しない。さらに、電子化されていない医療情報は補完的なデータ収集手段として、EDC（Electronic Data Capturing）を組み合わせることで活用することにより、効果的で意義あるデータ統合が実現する。このように客観的かつシステムティックに多施設の多量なデータからタイムリーに収集・分析して“signal detection”として活用できるシステムの開発が期待されている。^{14), 10), 11), 12)}

上記を推進するためには、研究目的に添った患者情報を効率よく抽出する方法、抽出した情報をクリーニングして解析する方法が必要であり、また、複数の医療機関の情報を統合するためには、施設毎に異なる基準で測定された検査情報を統合する方法、異なるコードで収納されている情報を統一コードに移行する方法などについて、解決策を見いだす必要がある。^{15), 16)}

さらに電子化されていない有害事象などの医療情報を収集するために補完的に EDC（Electronic Data Capturing）を活用することで、医療機関側の医師の安全性情報の重要性に対する意識改革を促し、製薬企業の判断を伴わない医療機関による有害事象報告が増加することに繋がり、より確かな安全性対策を行う一助になることが期待される。

このように統合されたデータを電子化医療データの二次的利用を可能とするシステムの開発とその応用へ結実させる期待は大きい。^{17), 18), 19), 20)} もしこれが実現すれば、将来、施設内における医薬品の有害事象に関する情報収集を自動的に行い、企業から依頼される使用成績調査の自動化も可能となるかもしれない。また、複数の医療機関の情報を統合することが可能となれば、未知の副作用の早期発見や、特別調査（例えば小児、高齢者、肝疾患又は腎疾患患者などを対象とした調査）の迅速な収集に貢献できるかもしれない。将来、電子カルテの普及により、患者の自覚症状や医師の所見などが全て電子情報として収集されるようになれば、複数の医療機関における電子化医療情報を用いて疫学研究を効率的に実施できるような研究環境整備への応用も期待されている。¹⁹⁾

3. 研究の名称

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－

4. 目的

複数の医療機関において、既存の電子化された処方箋情報、検査情報、患者情報、診療情報を使用して、迅速かつ効率的に市販医薬品の有効性と安全性に関する情報を収集・統合する方法を開発するために、現状のシステム上の問題点を明らかにすることを本研究の主たる目的とする。本試験は、厚生労働科学研究補助金の交付を受けた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）竹内正弘を研究代表者とした研究班（以下、「竹内班」という）によって開発中の、電子化された医療情報（処方箋情報、検査情報、診療情報）を統合・解析するツール（以下、「統合・解析ツール」と呼ぶ）の検証を、国内の7施設で実施することを目的とする。開発される統合・解析ツールは、この試験に参加する北里大学病院、国立病院機構東京医療センター、埼玉医科大学国際医療センター、国立病院機構京都医療センター、徳島大学病院、広島大学病院、国立がんセンターの7施設（以下、「7施設

設」と呼ぶ)に限定されず、将来広く国内の医療機関で使われることを目指している。

1. 各7施設の電子的医療情報の中で分散している患者情報、処方箋情報、一般検査情報等の医療情報より、施設内において、必要な医療情報を選択的に収集する上での問題点を把握し、解決策を整理する。
2. 各7施設において収集された電子的医療情報を複数施設間において統合する上での問題点を把握し、解決策を整理する。
3. 電子化されていない有害事象などの医師の判断を有する医療情報は、補完的に EDC (Electronic Data Capturing) を活用することで収集し、既電子化情報として複数医療機関から提供・統合されたデータ群へ、さらに統合していく上での問題点を把握し、解決策を整理する。
4. 前班研究で開発した「医療情報統合解析ツール:XML Transform」(仮称)と EDC (Electronic Data Capturing) の組み合わせを日立製作所の協力により本研究グループが試験的に用いることにより、特定の市販薬剤に関する有効性と安全性を評価することができるかどうかを検討する。
5. 「医療情報統合解析ツール:XML Transform」(仮称)と EDC (Electronic Data Capturing) の最適な組み合わせ利用により、製薬企業が実施する使用成績調査や医療機関が行う副作用の自発報告等には頼らないで、客観的且つシステムティックに多施設の多量なデータから市販薬の効果と安全性に関する情報をタイムリーに収集・分析できる“signal detection”としての可能性について考察する。
6. 前班研究で指摘された副作用自発報告の大きな問題点である投薬された症例数がわからないことにより有害事象発現率の正確な把握が出来ない状況にある。これらを改善する可能性について考察する。

5. 研究のデザイン

前向きコホート研究 Prospective Cohort Study

本試験は、一定の調査期間を設定し、モデル薬剤(乳がんAC (EC、FEC)療法)に該当する被験者を連続調査方式で前向きに使用成績調査を実施する。電子化されていない有害事象に関する医療情報に関しては、添付の有害事象フォームを元に、電子的な入力フォームを準備することで、有害事象の発生毎に入力可能な EDC (Electronic Data Capturing) 環境を整備する。また、既に電子化されている医療情報に関しては、竹内班によって開発中の統合・解析ツールを用いて、7施設において、電子化された医療情報の中から、調査期間分のあらかじめ選定した調査対象の被験者に関する項目データを抽出する。その後、複数の施設から抽出されたデータと別途補完的に収集した有害事象データを統合し、解析データセットを作成・解析する。これらの一連の過程において、前班研究で明らかになった課題をどこまで解決出来たかを評価し、新たに本研究で発生した新たな問題点を整理し、解決策を提言する。本研究を通して、医薬品開発の段階では、実際に十分な日本人における臨床データが少ないことを補うために市販後に医療機関における医薬品の使用実態を把握して、早期に医薬品の安全性情報の Profile を確立するために基盤としてのシステムとしての将来的運用を考察する。

6. 研究の対象

6-1 モデル実施施設(7施設)

北里大学病院 / 国立病院機構東京医療センター / 埼玉医科大学国際医療センター / 国立病院機構京都医療センター / 徳島大学病院 / 広島大学病院 / 国立がんセンター

7施設内の情報収集、統合及び解析は7施設の研究分担者が本研究のテクニカルアドバイザー（日立製作所）の協力を得て実施する。研究分担者は電子的に収集・統合された情報に匿名化を行い、研究代表者に提出する。施設間の情報統合及び解析は研究代表者が行う。

7. 研究の方法

7-1 プライマリーエンドポイント

AC（EC、FEC）療法の有害事象の頻度およびグレード

7-2 モデル薬剤

乳がんAC（EC、FEC）療法の薬剤を本試験のモデル薬剤として選択する。以下の薬剤を「乳がんAC（EC、FEC）療法」のモデル薬剤として定義する。

- AC療法： Adriamycin, Cyclophosphamide
- EC療法： Epirubicin, Cyclophosphamide
- FEC療法： 5-FU, Epirubicin, Cyclophosphamide

7-3 対象となる患者選択基準

2009年1月1日から2009年3月31日の間に、当該施設で外来、入院患者の区別を問わず、乳がんAC（EC、FEC）療法を行っている患者

7-4 方法

選択基準に合った患者を対象として、対象治療期間である2009年1月1日から、2009年3月31日に投与した患者の情報を3ヶ月間収集する。各施設の症例数は30、全体で210を目標とする。収集する項目は次に示した。

第一段階：当該調査対象の被験者に関して、調査期間中発生した有害事象に関する医療情報は、有害事象の発生毎に、予め用意されている電子的な入力フォームを活用し、実施医療機関にてデータ入力を行う。ただし、実施施設外で患者の特定が行えないように匿名化（被験者識別番号）を行う。これらを行う上での問題点と解決を整理する。

第二段階：事前に施設内で患者特定が行えないよう匿名化（被験者識別番号）を行った後、有害事象が記録された入力フォームを研究代表者へ電子メールもしくはメディアにより研究代表者へ送付する。匿名化等された多施設の集積情報は、研究代表者により管理される。

第三段階：各施設から送信された有害事象を電子的に統合する。統合された情報をXML形式を経て、SASデータセットへの変換を行う。施設間の医療情報の統合は研究代表者が行い、多施設の情報統合に際した問題点を把握する。最終的に多施設の統合情報は、研究代表者により管理される。安全性の解析は研究代表者により実施される。

7-5 データ収集項目（11. 有害事象フォーム参照）

本研究においては、有害事象のデータを前向きに収集することに特化して、乳がんAC（EC、FEC）療法の使用薬剤の使用成績調査として必要な項目を収集する。

1. 施設名
2. 診療科

3. 担当医師名
4. 被験者識別番号
5. 性別
6. 生年月
7. 薬剤名
8. 投与量
9. 有害事象（グレード、因果関係などの関連情報を含む）

7-6 有害事象

7-6-1 有害事象の定義

「医薬品（治験薬を含む、以下同義）が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。また、有害事象には、医薬品の使用によるものと疑われる感染症を含む」（薬事法施行規則第 66 条及び平成 9 年 3 月 27 日 薬発第 421 号薬務局長通知）

有害事象を認めた場合は、その詳細（症状、CTC グレード、発現サイクル、発現日、モデル薬剤との因果関係）を添付の有害事象フォームに記載する。（今回は、添付の有害事象フォームを元に予め準備された電子的な入力フォームを活用して、詳細情報の報告を行う。）

7-6-2 副作用の定義

「病気の予防、診断もしくは治療、又は生理機能を変える目的で投与された（投与量に関わらない）医薬品に対する反応のうち、意図しないもの。医薬品に対する反応とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものを言う。」（平成 7 年 3 月 20 日通知薬審第 227 号「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」）すなわち、上記（7-6-1）の有害事象のうち、モデル薬剤との因果関係が否定できないものを副作用とする。

7-6-3 重症度評価

添付の有害事象フォームを活用して、（今回は、添付の有害事象フォームを元に予め準備された電子的な入力フォームを活用する。）有害事象の報告をする場合、各実施施設の研究分担者は、Cancer Therapy Evaluation Program の Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 3.0、発行日：2004 年 10 月 27 日)に従って以下の重症度の定義を用いて有害事象の最高重症度を決定する。

グレード	重症度の臨床的記述
0	正常 有害事象が観察されない、または検査値が正常範囲
1	軽度の有害事象 軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常；検査値異常
2	中等度の有害事象 最低限の治療；局所的治療；非浸襲的治療を要する。
3	高度の有害事象

	入院や非侵襲的治療；IVR；輸血；治療的内視鏡；手術などを要する顕著な症状を有する。
4	生命を脅かす、または活動不能；動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性；心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急IVR；治療的内視鏡；手術など）を要する。
5	有害事象による死亡（因果関係あり）

7-7 データ抽出および統合における検証作業の流れ

前班研究での検証事項から本試験における有害事象情報の収集、検討までを含めた技術的な検討課題および検証の流れは次に示すとおりである。

7-7-1 技術的検証課題

(1) データ統合

多施設の医療情報システム由来のデータおよび別経由で送信された有害事象データを同一患者の一連のデータとして連結できていることを検証する。

(2) メッセージ交換

医療施設から提供された電子データを収集する側のデータ構造に変換することができるかを検証する。

(3) データ変換

医療情報システムから提供されたデータと有害事象フォームにて収集した電子データを統合するために、属性・桁数の違いの対応、単位変換、コード変換、部分参照、項目結合によって解決できるかどうかを検証する。

(4) 医療情報システムには含まれないデータの収集

医療情報システムには含まれない電子化されていない有害事象のデータを入力フォームを活用して医療機関で入力を実施する場合の問題点を検証する。

(5) データクリーニング

既に医療機関で電子化されている医療情報を収集した場合に含まれるノイズ（不正なデータ：入力ミスなど）にどこまで除去することが可能であるかを検証する。

(6) データ抽出（新規検証）

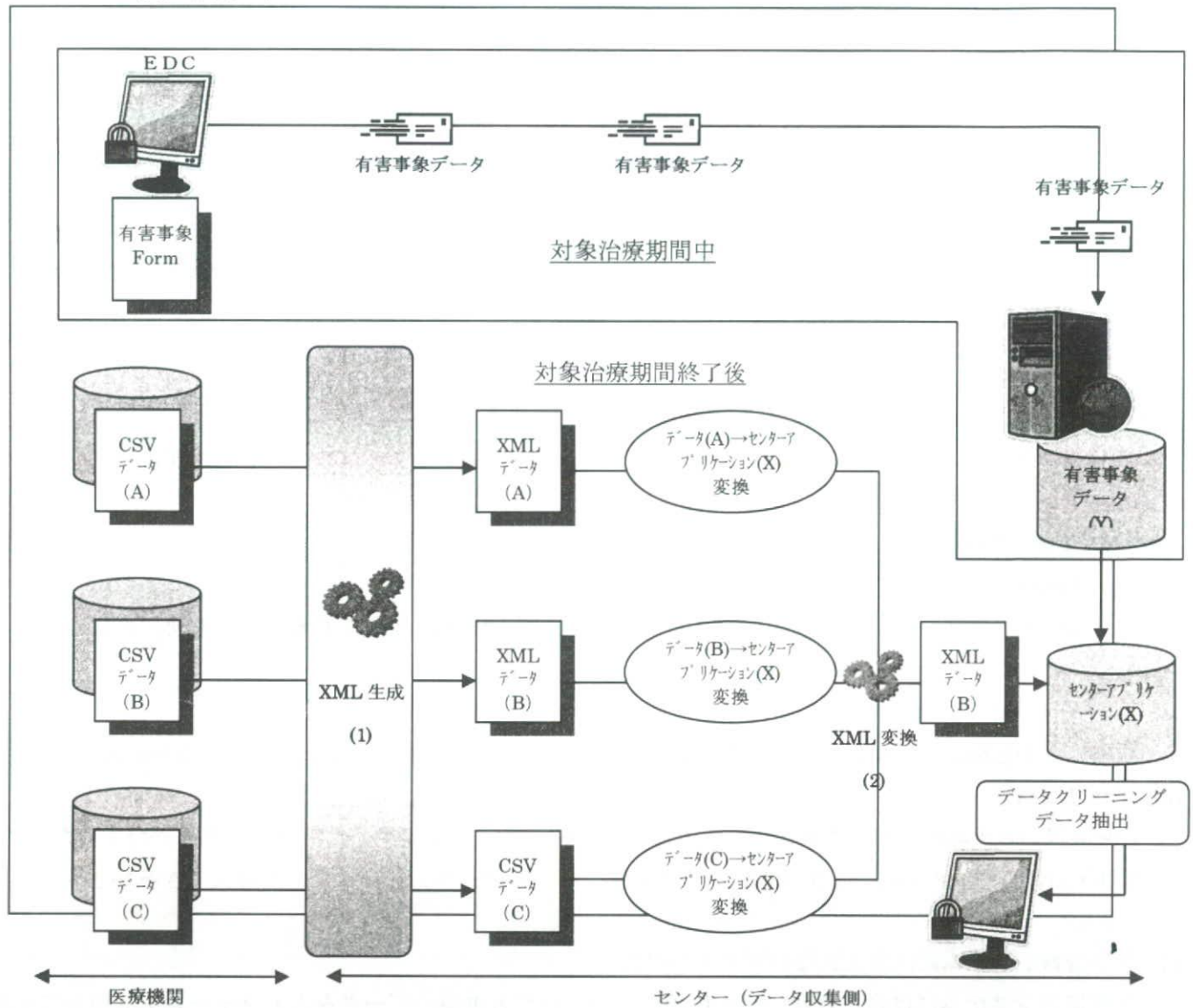
統合した大量のデータを解析に目的に合ったデータ群を、簡単に抽出して作成することが出来るか検証する。

(7) 欠測値 (missing data)

様々なケースの欠測値 (missing data) を自動的にどのように取り扱えば良いかを検証する。

(8) 母集団の把握

有害事象発現率の正確な把握のための分母の把握が収集し、統合されたデータ群からどこまで捕捉できているか検証する。



- (0) 対象治療期間の開始前に予め添付の有害事象フォームに従って、電子的な入力フォームを準備する。
- (1) 有害事象を報告する際、報告する前に各医療機関にて匿名化等を行う。匿名化された被験者を識別する番号を被験者識別番号とし、各実施施設の研究分担者が管理する。
- (2) 対象治療期間終了後、既に電子化されている医療情報は、8実施医療施設よりダウンロードされた CSV 形式のデータから XML データへの変換を行う。
- (3) 各医療機関にて、本プロトコルの対象となる医療情報をダウンロードする。その際も、匿名化対象の情報に関しては、データの提供前に各医療機関にて匿名化等を行う。データを特定できるようにデータの提供前に施設を識別できる番号（被験者識別番号）として、各実施施設の研究分担者が管理する。
- (4) 提供される CSV 形式などのファイルを XML データに変換する際に、CSV などデータ型が存在しないファイル形式では変換時にデータ型やサイズなどを設定する。設定した内容をスキーマとして登録することで、同様のデータフォーマットを取り込む際に再利用できる。
- (5) 提供された医療機関からの XML データ毎にデータ構造変換スクリプトを指定することで異なるデータ構造の XML データから特定のデータ構造の XML データに変換する。
- (6) 変換後のデータに対して、データの品質管理を目的として、データクリーニングを実施する。
- (7) データクリーニングが終了後、治療期間中に収集した有害事象データを、被験者識別番号を手がかりに同

一被験者の医療情報データとして統合する。

(8) 最後に解析対象データ群を指定して、統合されたデータから抽出を行い解析する。

8. 統計学的解析

本研究は前向きコホート研究であるため、個々の症例に対して薬剤に対する暴露時間、投与量情報が収集される。そのため、本研究の主要評価項目である乳がんAC（EC、FEC）療法の有害事象の頻度およびグレードは、全体の母数が未知なため、個々の症例が薬剤に暴露された期間を考慮に入れる Poisson regression 解析を適応し、時間あたりの有害事象の発生率を推定することが可能となる。また、個々の患者背景情報も同時に収集されるため、有害事象を発生した患者の背景因子を、発生しなかった患者と比較、考察することにより、将来的に有害事象を発生する可能性のある患者を推察することができるようになる。本研究の主要目的は、他施設間での医療情報が患者毎に収集可能か、特に、電子化されていない副作用情報を電子的に収集可能か否か、を検証するため、通常、前向きコホート研究で検証される、仮説検定は実施しない。

データ抽出および統合における問題点については、7施設における問題点とデータ統合上の問題点に区別して、記述的に記載し考察する。

9. 倫理的配慮およびプライバシーの保護：検討課題

本研究は、「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〕〔平成19年8月16日全部改正〕資料1）、「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）資料2）及び6施設の倫理指針、さらに「個人情報の保護に関する法律」（平成15年5月30日法律第57号、最終改正平成15年7月16日法律第119号、平成17年4月1日全面施行）資料3）を遵守して実施する。

本研究は、当該施設で収集した既存資料を匿名化して他の機関に提供するため、疫学研究に関する倫理指針第4の11の規定により、施設の倫理委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けることとする。なお、既存資料を利用するため、疫学研究に関する倫理指針第3の7の規定により、インフォームドコンセントの取得は簡略化する。簡略化の方法は7施設の指針によることとする。

匿名化はデータの再確認が必要となった場合を想定し、施設内のみ連結可能な方法で行う。7施設内で収集した情報及び患者を特定するオリジナルコードと匿名化したコードを連結する情報は7施設の研究分担者又は施設により指名された管理者により管理される。7施設内で匿名化された研究代表者へ送られた情報及びこれを統合した情報は、研究代表者又は研究代表者の施設により指名された管理者により管理される。

7施設からその施設外へ提出される情報には、氏名や住所、生年月日やカルテ番号等の個人を特定できるような情報は一切含まれない。7施設の研究分担者は、本研究において個人情報が流出する事のないよう、研究代表者にデータを提出する前に十分な確認を行うものとする。本研究により7施設から収集されたデータは、研究代表者が指名した者のみが閲覧できるものとし、本研究の目的以外には使用しない。研究結果は、個人が同定できない統計解析結果の形として公表される。

9-1 北里大学薬学部の倫理委員会

北里大学薬学部の倫理委員会に諮り承認を得る予定である。

10. 研究組織

本研究は、多施設共同臨床研究である。

本研究では、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）竹内正弘教授、および南由紀子、小高康世より構成される臨床研究事務局が臨床研究調整の業務を全て行う。

1) 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

2) 臨床研究実施施設

北里大学病院

国立病院機構東京医療センター

国立病院機構京都医療センター

埼玉医科大学国際医療センター

徳島大学病院

広島大学病院

国立がんセンター

3) 研究分担者

北里大学病院 矢後和夫

北里大学薬学部 成川衛

国立病院機構東京医療センター 臼井 宏

国立病院機構京都医療センター 北岡有喜

徳島大学病院 水口和生

徳島大学病院 森口博基

広島大学病院 木平健治

埼玉医科大学国際医療センター 佐伯俊昭

埼玉医科大学国際医療センター 藤原恵一

国立がんセンター 勝俣範之

4) 研究協力者

北里大学病院 松原 肇

国立病院機構東京医療センター 斎藤真一郎、山口正和

国立病院機構京都医療センター 隅岡敦史

徳島大学病院 川添和義、森川富昭

広島大学病院 新井茂昭、酒井雅彦

埼玉医科大学国際医療センター 佐々木康綱

医薬品医療機器総合機構安全部 小島千枝

北里大学薬学部 金津佳子、友次直輝、渡利純子

5) 研究オブザーバー

日本製薬工業協会
米国研究製薬工業協会
欧州製薬業団体連合会

6) 医学専門家

医薬品医療機器総合機構 顧問 内藤周幸

7) テクニカルアドバイザー

日立製作所 村上憲之

8) 臨床研究事務局

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

11. 有害事象フォーム

施設名 ** _____ 担当医 * _____

患者イニシャル 姓: * _____ 名: * _____ 性別 * _____ 生年月日 * _____

** _____ 症例番号 * * * * _____ 治療群 _____ 群

ドキシロピシン投与量	
サイクル1	mg/m ²
サイクル2	mg/m ²
サイクル3	mg/m ²
サイクル4	mg/m ²
サイクル5	mg/m ²
サイクル6	mg/m ²

記録責任者 _____

記録CRC/RN(空白可) _____

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	重篤な血栓症または脳、肝、肺の血栓症							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						

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

1 2. 参考文献

1. Removal of Vioxx Shifts Drug Landscape, New York Times, 2004 Oct. 1
2. MERCK AND VIOXX: THE COMPANY; A Blow to Efforts To Close In on Rivals, New York Times, 2004 Oct. 1
3. Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX, Vioxx.com, 2004 Sep. 30
4. First Vioxx trial begins in Texas 'Merck-y ethics' cited in opening statement, The Boston Globe, 2005 Jul.15
5. The COX-2 Story and Cancer, Oncolink, 2005 Jan.2
6. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dicknson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Heufelder AE, Kahaly GJ, Pits S, Orgiazzi J, Hullo A, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A: Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003 May; 148(5):491-495
7. Leenhouts GH, Kylstra WA, Everaerd W, Hahn DE, Schultz WC, van de Wiel HB, Heints AP: Sexual outcomes following treatment for early-stage gynecological cancer: a prospective and cross-sectional multi-center study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2002 Jun; 23(2):123-132.
8. Covitz PA, Hartel F, Schaefer C, De Coronado S, Fragoso G, Sahni H, Gustafson S, Buetow KH: caCORE: a common infrastructure for cancer informatics *Bioinformatics.* 2003 Dec. 12; 19(18):2404-2412.
9. Poulymenopoulou M, Vassilacopoulos G: Anelectronic patient record implementation using clinical document architecture. *Stud Health Technol Inform.* 2004; 103:50-57.
10. Szarfman A et. al.: Use of Screening Algorithms and Computer Systems Efficiently Signal Higher-Than Expected Combinations of Drugs and Events in the US FDA's Spontaneous Reports Database. *Drug Safety.* 2002; 25(6):381-392
11. Hauben M et. al.: Quantitative Methods in Pharmacovigilance Focus on Signal Detection. *Drug Safety.* 2003; 26(3):159-186
12. Purcell P, Barty S: Statistical Techniques for Signal Generation The Australian Experience. *Drug Safety.* 2002; 25(6):415-421
13. Boaz D, Shahar Y: A framework for distributed mediation of temporal-abstraction queries to clinical databases. *Artif Intell Med.* 2005 May; 34(1):3-24
14. Brandt CA, Sun K, Charpentier P, Nadlkarni PM: Integration of Web-based and PC-based clinical research database. *Methods Inf Med.* 2004;43(3):287-295
15. Tatum N, Tsuda I, Kondoh H; [Standardization in hematology and the use of the data in clinical laboratories] *Rinsho Byori.* 1993 May; 41(5):592-595.....Japanese
16. Berman JJ: Nomenclature-based data retrieval without prior annotation: facilitating biomedical data integration with fast doublet matching. *In Silico Biol.* 2005 Apr 3; 5(3):0029 [Epub ahead of print]
17. Blaster MJ, Saito D: Trends in reported adenocarcinomas of the oesophagus and gastric cardia in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Feb; 14(2):107-113.
18. Forman D: Counting cancers at the junction - a problem of routine statistics. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Feb; 14(2):99-101
19. Strobl J, Enzer I, Bagust A, Haycox A, Smyth R, Ashby D, Walley T: Using disease registries for pharmacoepidemiological research: a case study of data from cystic fibrosis registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Sep; 12(6):467-473.

20. Ferretti S, Federico M, Contiero P, Stracci F: Comparability issues of survival data. Epidemiol Prev. 2001; 25(3 Suppl):37-41....English...Italian.

13. 資料

- 資料 1. 「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] [平成19年8月16日一部改正])
- 資料 2. 「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)
- 資料 3. 「個人情報の保護に関する法律」(平成15年5月30日法律第57号、最終改正平成15年7月16日法律第119号、平成17年4月1日全面施行)

以上

研究の説明文書 (テンプレート)

1) 研究題目

研究テーマ： 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 ー乳がんに対するAC (EC、FEC) 療法の使用成績調査をモデルとしてー

主任研究者： 北里大学薬学部臨床薬学教育・研究センター 竹内正弘
臨床医学 (臨床統計学)

実施責任者：

本研究は北里大学を中心とした多施設共同研究です。

AC (EC、FEC) 療法とは：

アドリアマイシン(Adriamycin)とシクロフォスファミド(Cyclophosphamide)という2種類の異なる作用機序の抗がん剤を組み合わせた治療であり、その頭文字をとってAC療法と呼んでいます。EC療法の場合には薬剤がエピルピシン (Epirubicin) とシクロフォスファミドとなり、FEC療法の場合には5FU、エピルピシン、シクロフォスファミドの併用となります。

2) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思によるものです。参加されない場合でも不利益を受けることは一切ありません。また、一旦同意した場合でも、いつでも同意を取り消すことができます。そのような場合でも、あなたが不利益を受けることは一切ありません。

研究が始まった後でも、ご心配なことやご不明なことがありましたら、ご遠慮なく担当医師または研究コーディネータにお尋ねください。

3) 研究目的

現在発売されている薬は、発売された後も数年間にわたって副作用情報を集め、薬の安全性をよく検討する必要があります。より正確に把握するためには、多くの病院が協力し、多くの副作用情報を集める必要があります。しかし、我が国では、次のような理由から、副作用情報の集計がうまくいっていないのが実情です。

理由1：新しい薬が発売された後、多くの病院に協力をお願いして副作用情報を集めて、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、FEC)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、FEC)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、FEC)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、FEC)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：2009年1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 薬剤名、投与量
- ⑥ 副作用（副作用名、重症度、因果関係など）

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><←該当しない場合は削除してください>

- 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。
- 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。

<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、FEC)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、FEC) 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 _____

