

報告日

施設名

yyyymmdd

被験者識別番号

担当医師名

性別: M F

いずれかの療法を選択すると、該当薬剤投与量のみ入力が可能です

治療	<input type="radio"/> AC療法	<input type="radio"/> EC療法	<input type="radio"/> FEC療法	*該当する薬剤の投与量を下記に記入
	アドリアマイシン	エピルピシン	5-FU	
サイクル1				
サイクル2				
サイクル3				
サイクル4				
サイクル5				
サイクル6				

別紙「被験者識別番号のつけ方」をご参照ください

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 AEなしの場合は右記にチェック None

AE発現がない場合は None にチェックで送信してください	grade			各サイクルの最悪 grade						最悪 grade が最初に認められた日	関連性	
	2	3	4	1	2	3	4	5	6	yyyymmdd	0 No 1 Yes	
悪心・嘔吐	なし	悪心のみ	24時間中 1-5 回の嘔吐	軽度の感染	重症の感染	重篤な感染						
発現した事象について、各コースの grade を数値で入力してください			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、中等度異常の腹痛	1日 10 回以上の排便回数の増加、又は血性下痢							
口腔(口内炎)	なし	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							

有害事象が発現しなかった患者のデータも含めて下記アドレスまで電子メールでお送りください。

送信先: naokit@sc.itc.keio.ac.jp (慶應大学 友次宛て)

件名: [竹内班]と[被験者識別番号]をご記入ください

静脈炎	なし	—	表在性静脈炎	深部静脈血栓症	栓症または脳、肝、肺の血栓塞栓症							
該当する事象名がない場合は、CTCAE (有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/ JSCO版) より選択してご記入ください			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%以上の酸素吸入又は補助呼吸を必要とする							
			重度または全脱毛	—	—							
所)	なし	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							
*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)							

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4回)』

安全性情報の電子的収集と課題

=日本版Sentinel Network=
(竹内版)

10, October, 2008
HITACHI, Ltd. Medical Dept.

HITACHI
Inspire the Next

Agenda

1. 医薬品の安全対策に関する状況
2. 安全性情報の電子的収集と課題
3. 今後の取り組み



1. 医薬品の安全対策に関する状況

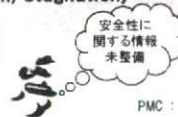
HITACHI
Inspire the Next

1.1 医薬品開発と医薬品の安全性Profiles



【Critical Path Initiative】
目まぐるしい科学技術の進歩に比べて、
優れた医薬品の創生が少ない。
医薬品開発の難度アップ(Innovation/Stagnation)

条件付き承認



PMCの実施

PMC : Post Marketing Commitments



【Drug Lug】
欧米ですでに販売され、有効性が確立しており、
日本においても
必要とされている医薬品が沢山存在する。

条件付き承認



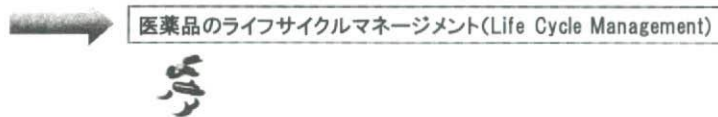
承認条件としての
市販後臨床試験
の実施

1.2 PMC: Post Marketing Commitments

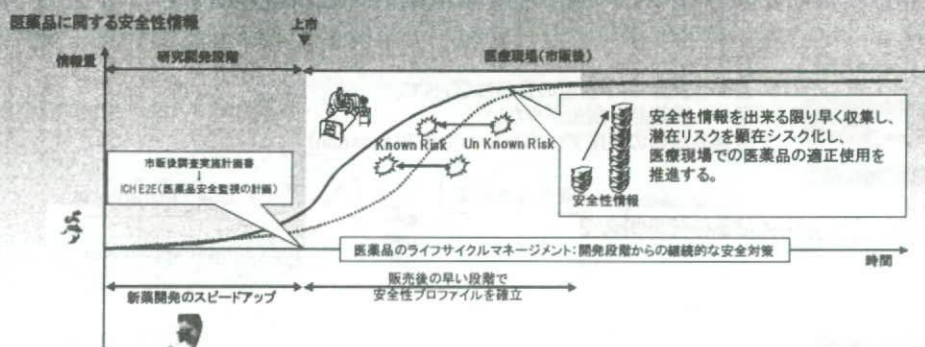
Commitment : 果たすことを公式に宣言した約束事。

- 承認条件としての市販後臨床試験は、FDA Post Marketing Commitmentsと同じ。
- FDAが求めるPMCIは、守らないと承認販売が出来なくなる。(製薬企業は、承認販売を維持するために守らなければならない。)

PMCの目的 : 販売後の早い段階で安全性プロファイルを確立。



1.3 Lifecycleを通じた一貫した安全性管理



- 開発段階から市販後まで一貫性のイメージを創るには、標準化が重要。
 - 開発段階と市販後で一貫している。
 - 相互利用可能(海外⇔国内)
 - 比較が可能(少なくとも同一薬効分類では)
 - (患者・医療関係者・当局)と製薬企業が共通の解釈が可能(伝達可能性)

1.4 医薬品Risk Managementをめぐる ICH,FDA,CIOMSの動向

Guidance Documents / Guidelines

ICH	E2E : Pharmacovigilance Planning 『医薬品安全性監視の計画』
FDA	(1) Premarketing risk assessment (Premarketing Guidance) 『市販前リスク評価』(市販前ガイダンス) (2) Development and use of risk minimization action plans (RiskMAP Guidance) 『リスク最小化行動計画の開発と活用』(リスクMAPガイダンス) (3) Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment (Pharmacovigilance Guidance) 『医薬品安全性監視基準と薬剤疫学的評価』(医薬品安全性監視ガイダンス)
CIOMS	CIOMS VI : Management of Safety Information from Clinical Trials 『臨床試験中の安全性情報の取り扱い』

報告型から予測・予防型への安全対策へ

1.5 最近の米国(FDA)の動向: FDAAA(FDA Amendment ACT of 2007)

背景

- ✓ COX-2阻害剤(抗消炎剤)の薬害問題がきっかけ
- ✓ IOM(FDAが医薬品安全確保の役割を果たす上での改善点を提言)
- ✓ PDUFA IV(5年ごとの改定)

Drug Safety Provisions

- ◎ Active Surveillance
- ◎ Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)
- ◎ Mandatory Phase IVs
- ◎ Transparency (Public Registries)
- ◎ DTC Advertising

Introduction

On September 27, President George W. Bush signed into law H.R. 3580, the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, with (from left to right) HHS Secretary Michael Leavitt, FDA Commissioner Andrew von Eschenbach, and Rep. Joe Barton of Texas in the Oval Office. This new law represents a very significant addition to FDA authority. Among the many components of the law, the Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) and the Medical Device User Fee and Modernization Act (MDUFMA) have been reauthorized and expanded. These programs will ensure that FDA staff have the additional resources needed to conduct the complex and comprehensive reviews necessary to new drugs and devices.



Two other important laws were reauthorized: the Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) and the Pediatric Research Equity Act (PREA). Both of these are designed to encourage more research into, and more development of, treatments for children.

Overall, this new law will provide significant benefits for those who develop medical products, and for those who use them.

1.6 最近の米国(FDA)の動向: PDUFA IV Drug Safety Five-Year Plan

PDUFA IV 5年計画

2008年3月31日までに計画案を公表し、パブリックコメントを募集し、
2008年12月31日までに最終案を公表する。

- 管理運用の強化
- データ収集と安全性情報の解析の改善
- 疫学研究のベストプラクティスの作成
- 市販後調査や疫学研究に活用できる様に
大きなデータベースの拡張
- リスクマネージメントや
リスクコミュニケーションツールの強化
- 市販後ITシステムの改善 など



1.7 最近の米国(FDA)の動向: The Sentinel Initiative

Sentinel System

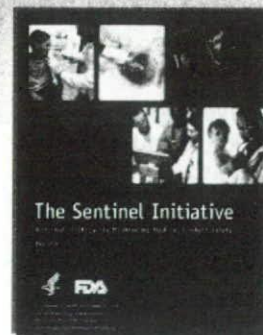
A national, integrated, electronic system for monitoring medical product safety.

IT: Key to Modernization

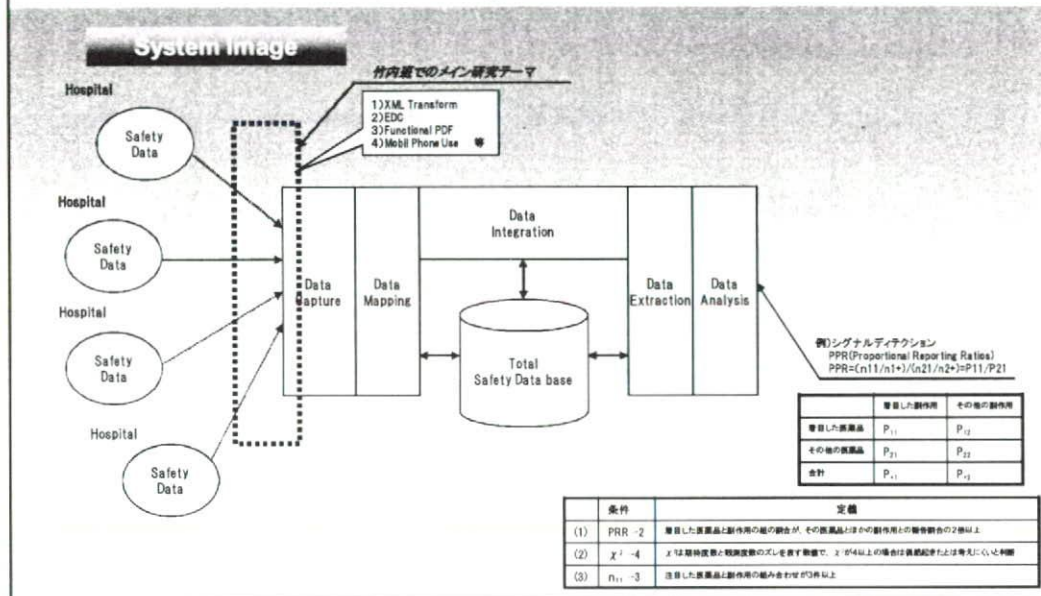
- ◇ Access
➢ 情報へのアクセス
- ◇ Interface
➢ ユーザフレンドリー/ロバスト構造/情報を知識へ
- ◇ Standards
➢ 標準化

Private Sector Activate

- ◇ Risk Identification
- ◇ Risk Assessment
- ◇ Risk Mitigation

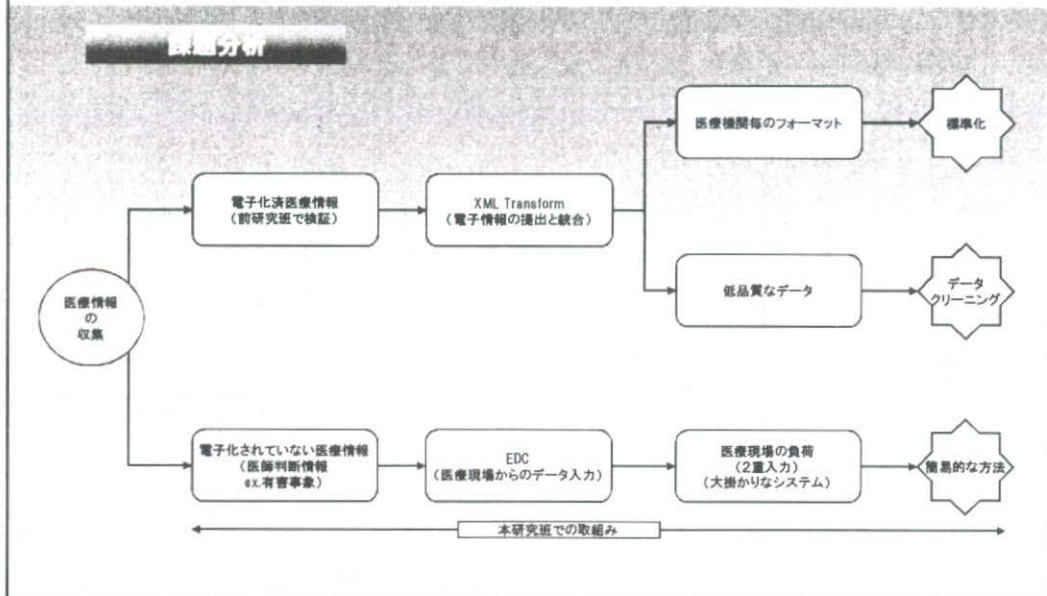


1.8 Sentinel Network System

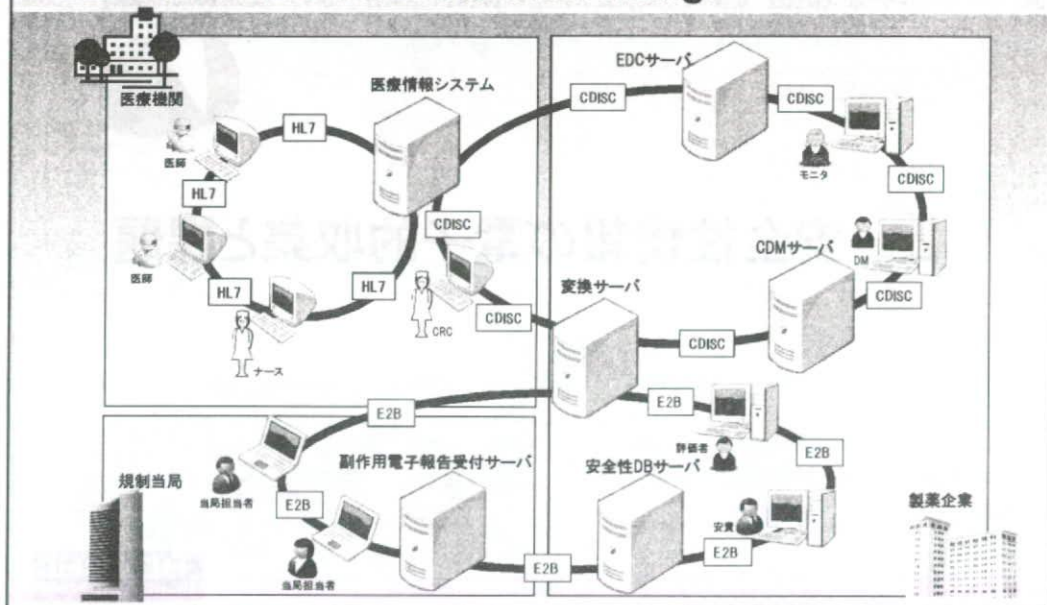


2. 安全性情報の電子的収集と課題

2.1 電子的情報収集と課題



2.2 Standards for Data Interchange



2.3 電子化されていない医療情報の収集案の比較

- ✓ 簡易な電子的なデータ収集方式が求められている。
- ✓ EDCは、確立された方法であるが、大掛かりな設備投資や医療システムとの2重入力など医療現場の負担などの課題がある。

	EDC(案1)	Functional PDF(案2)	Mobile Phone Use(案3)
収集可能性	○	○	△
ポータビリティ	△	◎	○
即時性	○(アクセスポイント)	△(メール)	◎
セットアップ	×(難)	○	○
必要な設備	×(大掛かり)	◎	○
2重入力	×	◎	×
操作性	△	○	○
プロトコル準拠	○	○	×
通信	×(LAN接続)	◎(スタンドアロン)	○(無線)
データの発生と収集タイミング	サイクル毎	1回(最終サイクル)	サイクル毎
データの発生と最終収集形態	×(処理複雑)	○(単純:最終系を収集)	×(処理複雑)

2.4 実施計画書規定の有害事象フォーム

患者特性(イニシャル、性別、生年月日)
情報源(施設名、担当医)
(初回サイクルで明確になる)

有害事象名: プレプリント(NCICTCAE V3)

重症度(Severity)=CTCAEによるグレード判定

最終サイクルに発生するデータ

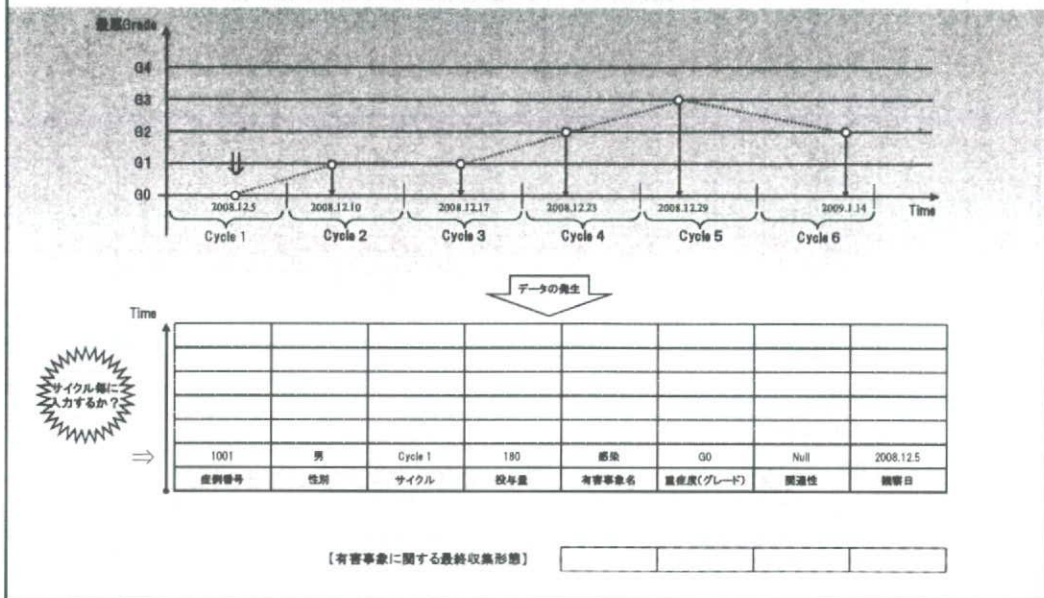
サイクル毎に発生するデータ

最終サイクルに発生するデータ

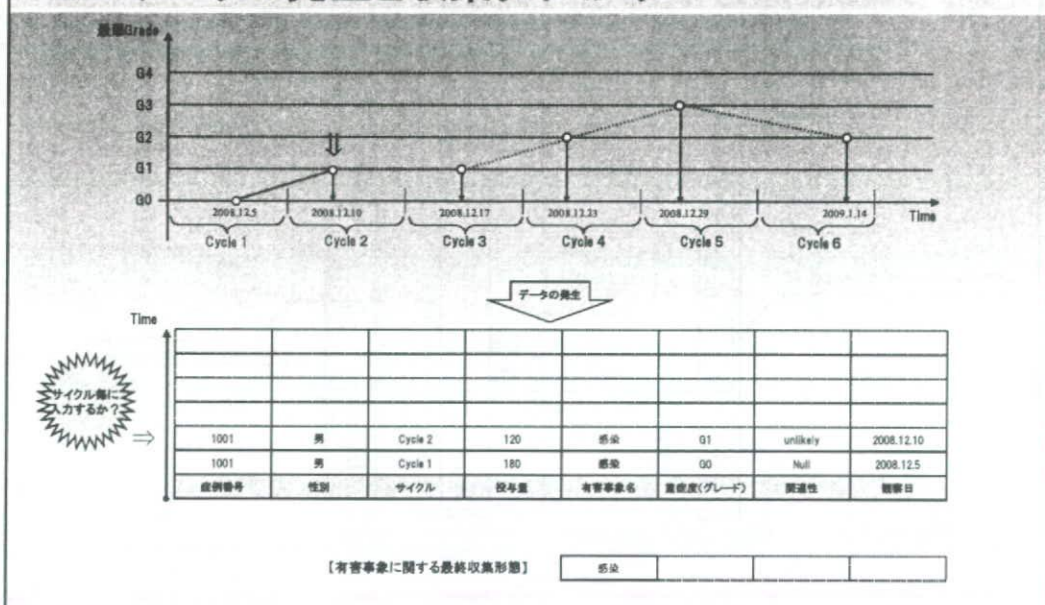
因果関係
(1=definite, 2=probable, 3=possible,
4=unlikely, 5=not related, 6=unassessable)

最悪Gradeが最初に認められた日

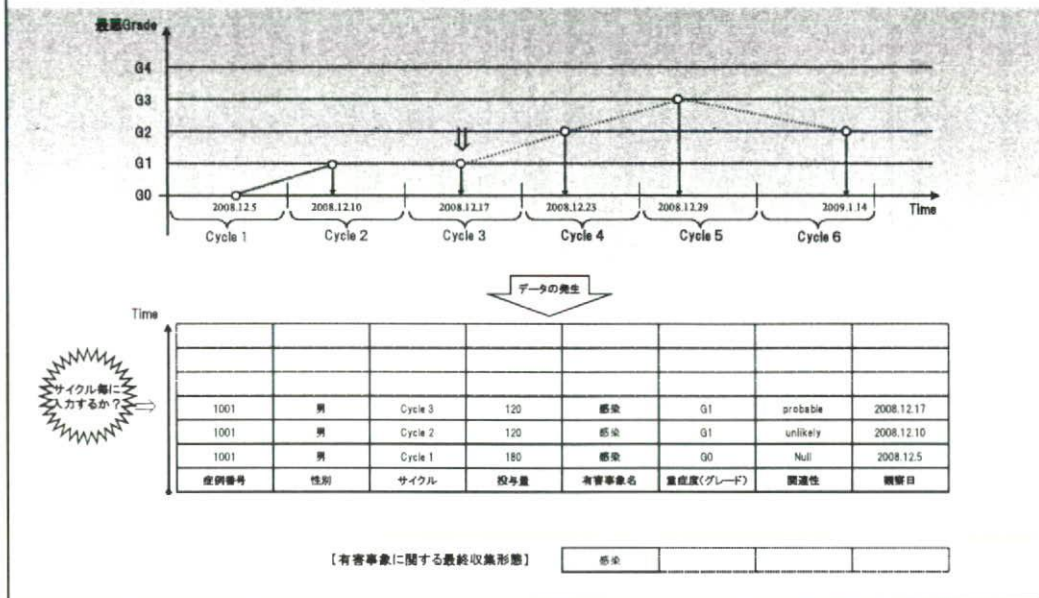
2.5 データの発生と収集タイミング



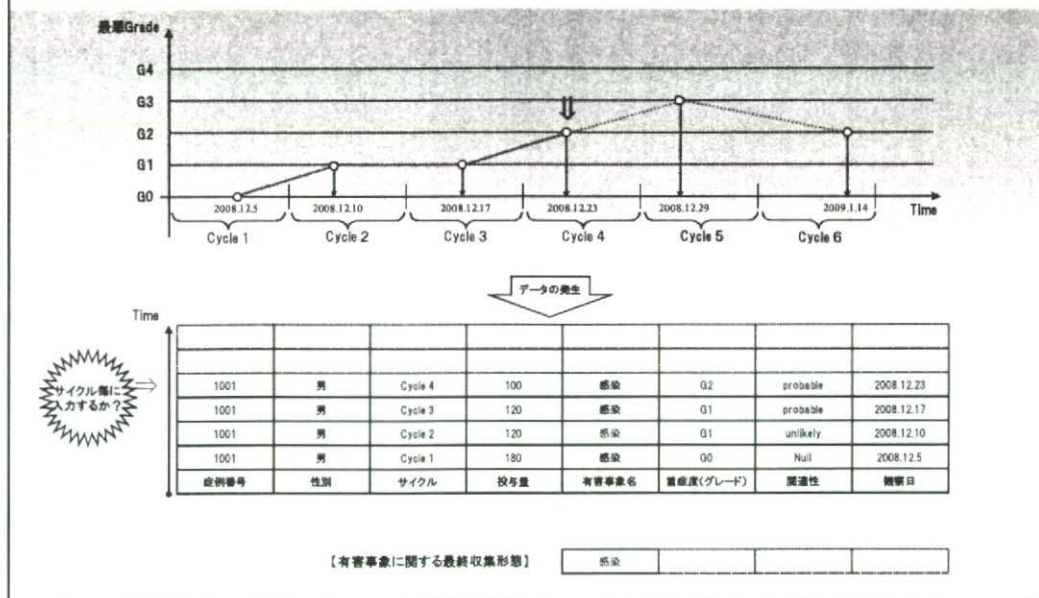
2.5 データの発生と収集タイミング



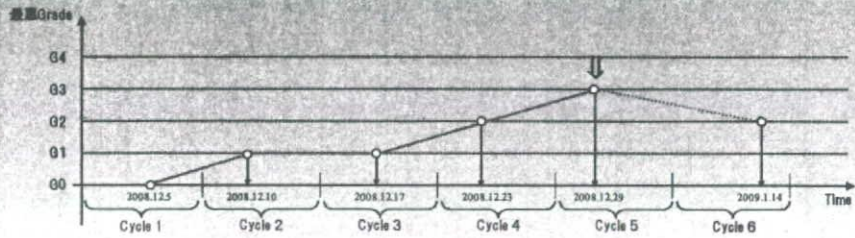
2.5 データの発生と収集タイミング



2.5 データの発生と収集タイミング



2.5 データの発生と収集タイミング



データの発生

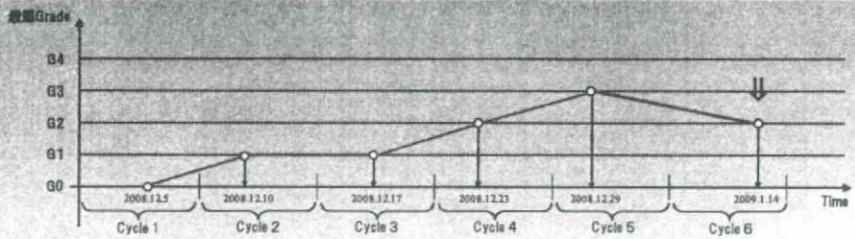
⇒ サイクル毎に
入力するか?

症例番号	性別	サイクル	投与量	有害事象名	重症度(グレード)	関連性	観察日
1001	男	Cycle 5	80	感染	G3	define	2008.12.29
1001	男	Cycle 4	100	感染	G2	probable	2008.12.23
1001	男	Cycle 3	120	感染	G1	probable	2008.12.17
1001	男	Cycle 2	120	感染	G1	unlikely	2008.12.10
1001	男	Cycle 1	180	感染	G0	Null	2008.12.5

【有害事象に関する最終収集形態】

感染			
----	--	--	--

2.5 データの発生と収集タイミング



データの発生

⇒ サイクル毎に
入力するか?

症例番号	性別	サイクル	投与量	有害事象名	重症度(グレード)	関連性	観察日
1001	男	Cycle 6	100	感染	G2	define	2009.1.14
1001	男	Cycle 5	80	感染	G3	define	2008.12.29
1001	男	Cycle 4	100	感染	G2	probable	2008.12.23
1001	男	Cycle 3	120	感染	G1	probable	2008.12.17
1001	男	Cycle 2	120	感染	G1	unlikely	2008.12.10
1001	男	Cycle 1	180	感染	G0	Null	2008.12.5

⇒ 最終に
入力するか? 【有害事象に関する最終収集形態】

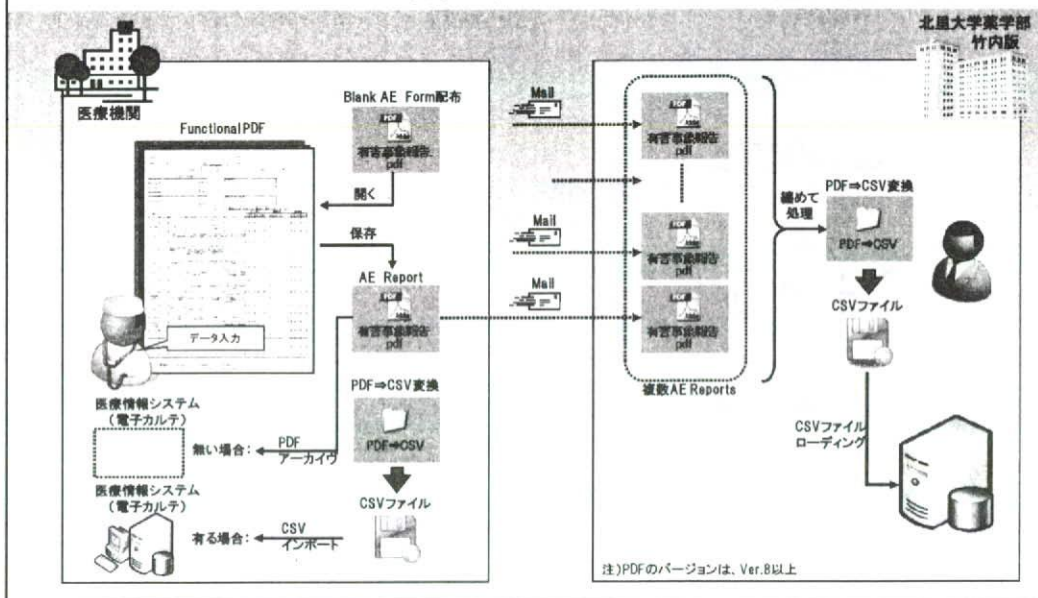
感染	G3	define	2008.12.29
----	----	--------	------------



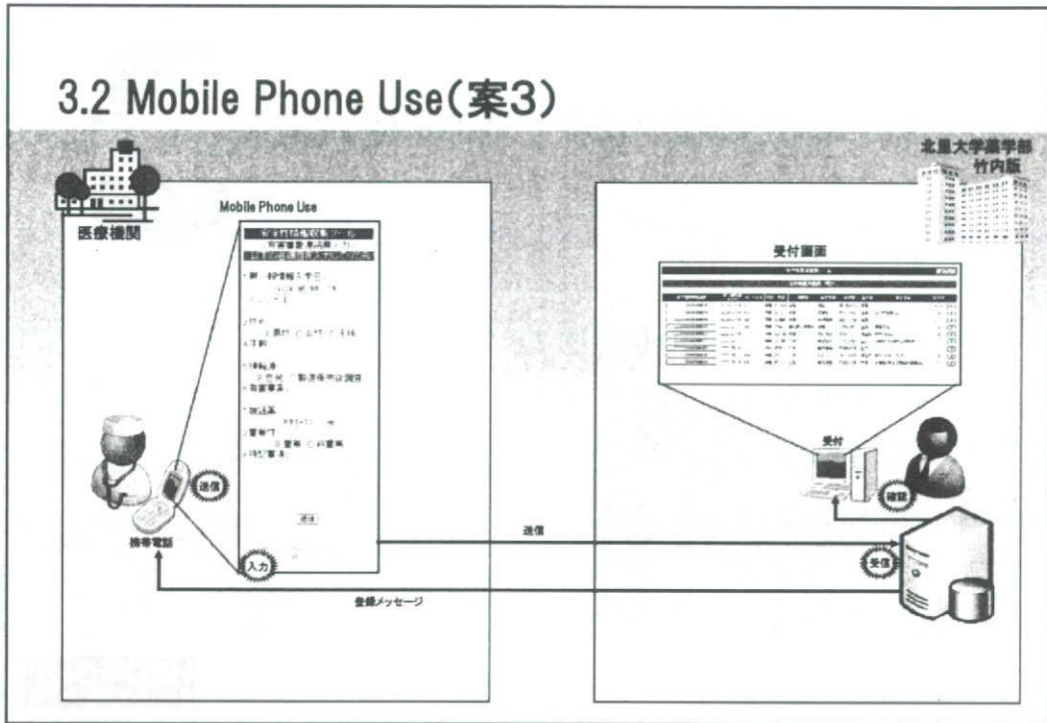
3. 今後の取り組み

HITACHI
Inspire the Next

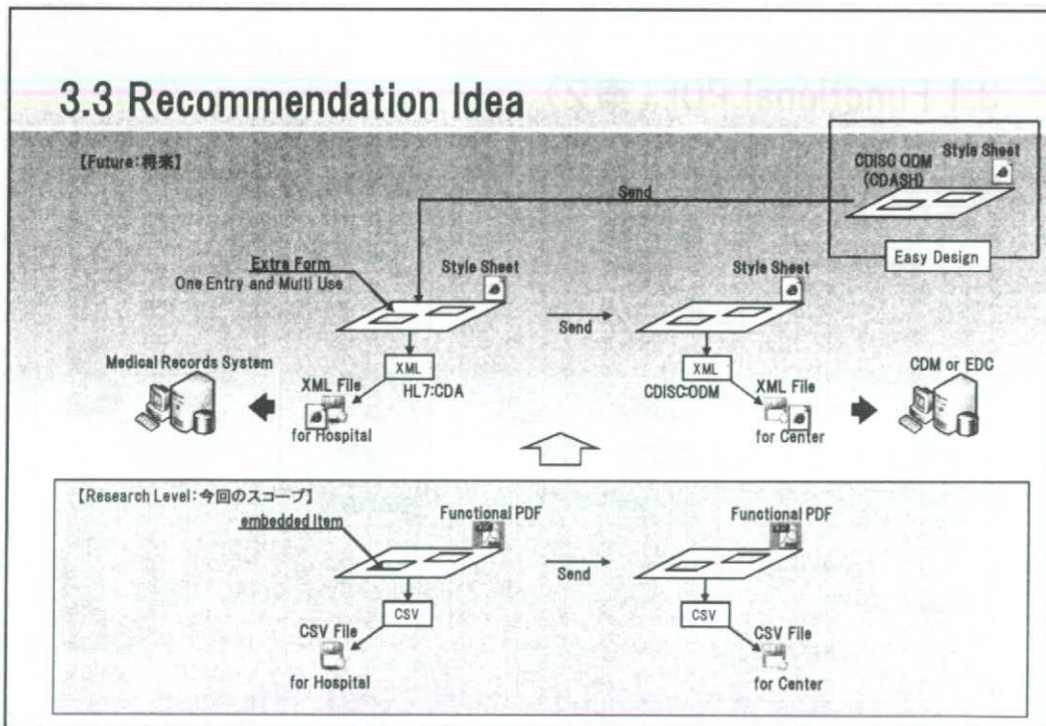
3.1 Functional PDF(案2)



3.2 Mobile Phone Use(案3)



3.3 Recommendation Idea





ご清聴ありがとうございました。

HITACHI
Inspire the Next

厚生労働省科学研究：『医薬品の使用実績に基づく有効性、安全性の評価に関する研究』

Sentinel Initiative in Japan


MHLW Research : Technical Evaluation about AE Data Capturing from Many Hospitals and Data Integration

31.March.2008
Hitachi, Ltd. Medical System Dept.



Agenda

1. Introduction : はじめに
2. New Activities for Drug Safety In USA
: 米国における医薬品の安全性に対する新しい取り組み
3. New Activities for Drug Safety In Japan
: 日本における医薬品の安全性に対する新しい取り組み
4. MHLW Research : Prof. Takeuchi's Team
: 竹内班の活動内容(最終年度)
5. MHLW Research : Prof. Takeuchi's Team
: 活動結果の評価と考察
6. The Proposals from Prof. Takeuchi's Team : 竹内班からの提言



Introduction : はじめに

北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）
Department of Clinical Medicine (Biostatistics & Pharmaceutical Medicine),
School of Pharmacy, Kitasato University

医薬品の適正使用に向けて

◆ Blockbuster(ブロックバスター)からUnmet Medical Needs(アンメットメディカルニーズ)対応へ

- 90年代に開発された1医薬品で年間数千億円以上売り上げる様なピカ新の開発は、これからは非常に困難。
- 未だ満たされていない医療ニーズに応えるための画期的な新薬が必要。
- Orphan Drug(オーファンドラッグ)を含むUnmet Medical Needsの分野に特化した医薬品の開発が急務。
- 医薬品の使用方法が難しく成ってきており、高い専門性を要求。

◆ 医薬品のLife Cycle Management(ライフサイクルマネジメント)の重要性

- 新薬の上市時点では、医薬品の安全性情報(プロファイル)の確立が不十分。(治験のデータでは、限界。)
- 医療現場における医薬品の適正使用に関して、高い専門知識が必要。
- 予測・予防型安全対策として、Risk Management(リスクマネジメント)が重要視。
- 優れた医薬品も使い方を間違えば市場からの撤退という最悪の事態になる。医薬品のライフサイクルマネジメントが重要。

医薬品の適正使用に向けて： 医薬品と情報

- 重要な不足情報
 - 重要な特定されたリスク
 - 重要な潜在的リスク
- 

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

New Activities for Drug Safety In USA

： 米国における医薬品の安全性に対する新しい取り組み

FDA

IOM (Institute of Medicine)'s 2006 Report

September 27 2006

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)



《5つのポイント》

- ①FDAの組織
- ②FDAの医薬品安全監視システム
- ③FDAの規制権限
- ④FDAの消費者への情報伝達
- ⑤FDAの予算と人材など



分析し、問題点を指摘



25の改革案を提言

FDA Response to IOM's Report

January 30 2007

FDAからの回答

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

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



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及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

FDAAA(FDA Amendment Act)

September 27 2007

背景

- ✓ COX-2阻害剤(抗消炎剤)の薬害問題がきっかけ
- ✓ IOM(FDAが医薬品安全確保の役割を果たす上での改善点を提言)
- ✓ IOMの提言に対するFDAの回答

Drug Safety Provisions

- ◎ Active Surveillance
- ◎ Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)
- ◎ Mandatory Phase IVs
- ◎ Transparency (Public Registries)
- ◎ DTC Advertising

Introduction

On September 27, President George W. Bush signed into law H.R. 3580, the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, with (from left to right) HHS Secretary Michael Leavitt, FDA Commissioner Andrew von Eschenbach, and Rep. Joe Barton of Texas in the Oval Office. This new law represents a very significant addition to FDA authority. Among the many components of the law, the Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) and the Medical Device User Fee and Modernization Act (MDUFMA) have been reauthorized and expanded. These programs will ensure that FDA staff have the additional resources needed to conduct the complex and comprehensive reviews necessary to new drugs and devices.



Two other important laws were reauthorized: the Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) and the Pediatric Research Equity Act (PREA). Both of these are designed to encourage more research into, and more development of, treatments for children.

Overall, this new law will provide significant benefits for those who develop medical products, and for those who use them.

PDUFA IV

(Prescription Drug User Fee Act IV)

September 27 2007



- 業務遂行と管理の強化
Strengthening Management and Operations
- 有害事象データの収集と分析の改善
Improving Collection and Analysis of Adverse Event Data
- 疫学のベストプラクティスの実施
Implementing Epidemiology Best Practices
- 利用データベースの拡張と
市販後の標的サーベイランスや疫学への適用
Expanding Database Acquisition and
Use for Targeted Post-Marketing Surveillance and Epidemiology
- リスクマネジメントと
コミュニケーションツールの強化
Strengthening Risk Management and Communication Tools
- 市販後ITシステムの改善など
Improving Post-Market IT Systems

ここで、Sentinel Systemについて触れられている。

Sentinel Network Public Meeting

March 7-8 2007

Sentinel Networking To Promote Medical Product Safety

必要な機能

- ① Data collection (データ収集)
- ② Risk identification and analysis (リスクの特定と解析)
- ③ Risk communication (リスク・コミュニケーション)

議論のポイント

- Potential obstacles and incentives for developing the network.
(ネットワークを作る上での潜在的障害と動機。)
- How post market device safety data collection can be effectively incorporated into clinical practice workflow at the point of care.
(治療の視点での臨床行為の手順の中に安全性データの収集を効果的に如何に組入れるか。)
- How electronic health records can be used as a means for data collection related to device safety in the least burdensome manner for clinician and patients.
(臨床医と患者への煩わしさ最も少なくして、如何に電子的な医療情報をデータ収集の手段として活用できるか。)
- How the network can guarantee the privacy of patient information.
(ネットワーク内で、患者情報のプライバシーを如何に保障するか。)