

The Sentinel Initiative

May 22 2008

Sentinel System

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

Key to Modernization

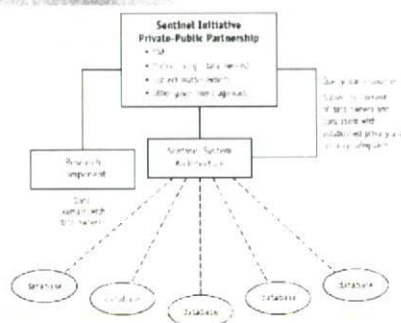
◇ Access
 > 情報へのアクセス

◇ 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



System Structure



Sentinel Initiative : Structure, Function, and Scope

December 16 2008

Public Connections

様々な情報源を統合して
 安全性情報を解析できる仕組み作りの実現

- ✓ Access to data from 25 million patients by July, 2010. (2500万人)
- ✓ Access to data from 100 million patients by July, 2012. (1億人)

Interim Vision for Sentinel

- 国家規模の電子的な医薬品の安全性モニタリングシステムを開発する。
- データの所在は、ファイアーウォールの向こう側の本来の管理の元に置く。
- 新しいシステムは、市販後の医薬品の適正使用をモニタリングする能力を強化し、従来の機能を置き換えるのではなく、さらに強化するためのもの。



ASTER Project (ADR Spontaneous Triggered Electronic Reporting)

November 2008 : ASTER Pilot Begins

Members



Overview



Public / Private Organization
(i.e. CRIX International)



日常診療でデータ収集。
EMRを活用。
E2B標準に準拠した
グローバルソリューション
安全監視と市販後調査の共通課題

Presentation

2008 :
DIA 44th Annual Meeting発表
At Boston



注)
竹内版の取り組みは、1年前(2007)
DIA 43rd Annual Meetingで情報発信
At Atlanta

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』

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

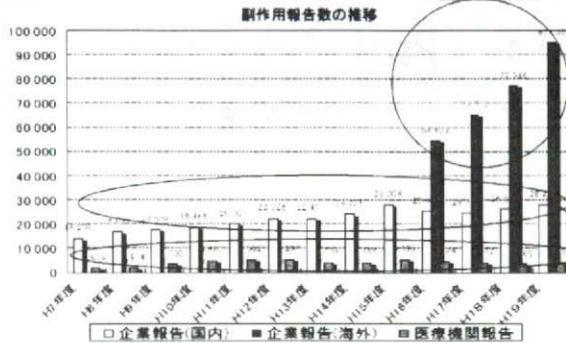


Change to Paradigm of Pharmacovigilance

《今までの姿勢》 事後対応型の安全対策

すでに発生している副作用の軽減

海外症例の報告が急増



Paradigm Change

《これからの姿勢》 予測・予防型の安全対策

新たに発生するであろう副作用の予測・予防

国内症例の報告例数は、長年殆ど変化無し

医療機関からの報告は、少ない。

注1 平成25年10月27日の電子報告の実施によるシステム変更前と、通知書の一部及び添付した報告書数を比較・含まれている。
注2 平成25年度までは、企業報告件数報告分は集計されていない。
注3 平成25年度報告の集計率は、91.1%。
(出展: PMDA運営評議会資料)

New Approaches to Pharmacovigilance

- 薬害肝炎事件の検証
- 再発防止のための医薬品行政のあり方の検討

- 新たなデータマイニング手法の業務への導入(層別・併用薬分析/Ad Hoc解析/重複報告検出)
- データ整備・拡充(未知・既知データ/グルーピング情報など)

- 抗がん剤併用療法実態把握調査
- 維持液投与後の低Na血症発生に関する電子媒体を用いた適時的調査

(注)日本で最も早くSentinel Networkの必要性を認識して研究を開始

- 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
- HMG-CoAリダクターゼ阻害剤の使用成績調査をモデルとして(2003~2005)
- 乳がんに対するAC療法の使用成績調査をモデルとして(2006~2008)

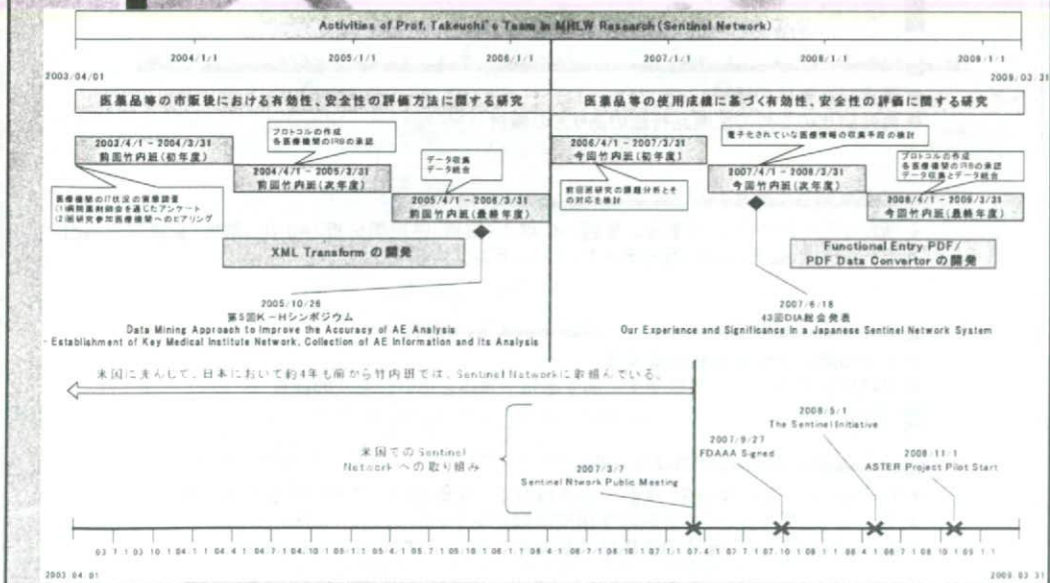
厚生労働省科学研究：『医薬品の使用成績に基づく有効性、安全性の評価に関する研究』

MHLW Research : Prof. Takeuchi's Team

： 竹内班の活動内容(最終年度)



Activities of Prof. Takeuchi's Team



Research Outline of Prof. Takeuchi Team

	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)
Technical Challenge (技術的挑戦)	Easy Data Capturing (簡易なデータ収集)	Hospital Data Interchange(医療情報のデータ交換)
Target Data (対象データ)	Adverse Event (有害事象)	Demography(患者背景)/Dose(投与量)/Lab(臨床検査値)
Development Tool (開発ツール)	PDF Data Converter (PDFからCSVデータへの変換)	XML Transform (CSVからの取り込み)
Number of Sites (研究協力施設数)	8 Sites (8医療機関)	6 Sites (6医療機関)
Number of NG Sites (データ提供NG施設)	2 Sites (2医療機関)	1 Sites (1医療機関)

Technical Challenge of This Activities

【前回の班研究】

- ✓医療機関内で既に電子化されたデータ(医療情報)のデータ交換・統合を実施し、実現の目途が立った。
- ✓有害事象など(医師の判断)の情報は、電子化されていないケースが殆どであることが判明。

【今回の班研究】

- ✓電子化されていない医療情報(有害事象など)を収集する技術的方法を見出すことが、今回の班研究の技術的なテーマとなった。
- ✓当初(初年度)は、技術的方法として、最近注目されているEDCを活用することで、検討を進めた。
- ✓班会議にて、医療機関側での負荷(2重入力/インターネット環境)や大掛かりなシステム(費用/リソース)といった指摘事項が発生し、実現手段の見直しが必要となった。
- ✓電子化されていない医療情報(有害事象など)を収集する簡便な方法を見つけ出す必要に迫られた。
- ✓簡便な方法の幾つかの候補を上げ、EDCを含めて比較検討を行った。

Idea 1 : EDC (Electronic Data Capture) : 確立された技術であるが大掛かりなシステム。

Idea 2 : Functional Entry PDF : 誰でも使っているPDFで紙CRFのイメージ。

Idea 3 : Mobile Phone USE : 普及率の高い携帯電話を活用することモビリティ・アップ。

Comparison of Ideas for Data Capturing

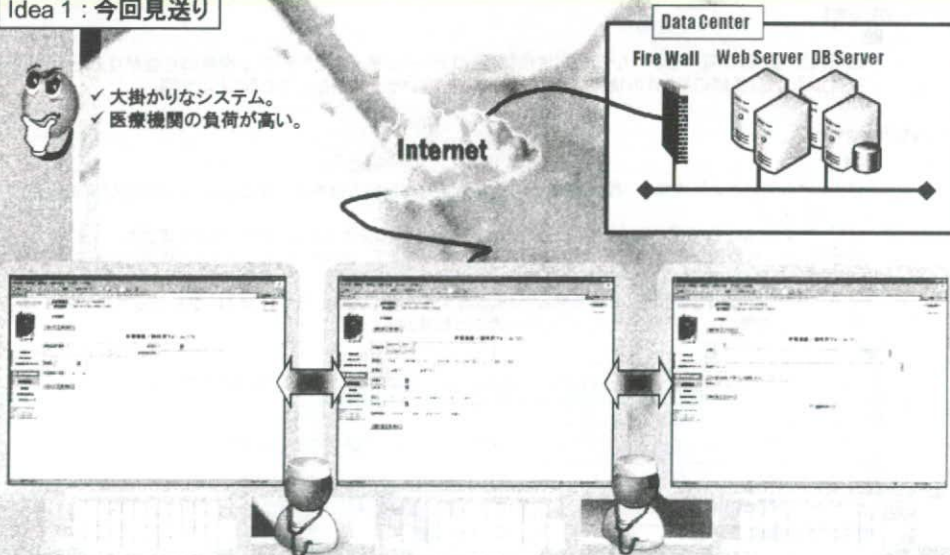
	EDC (Idea 1)	Functional Entry PDF (Idea 2)	Mobile Phone USE (Idea 3)
Data Capturing(データ収集)	OK(多い項目数向き)	OK(多い項目数向き)	OK(少ない項目数向き)
Portability(移動可能)	×Low	◎High	○Middle
Timing(報告タイミング)	○At the Time of Accessing Internet	△At the Time of Using Mail	◎Real Time
Set Up(設定)	△Difficult	◎Easy	◎Easy
Necessary Equipment(必要な設備)	×Major System	◎Acrobat Reader (PDF) Only	○Mobile Phone
Times of Entry(入力回数)	×EDC&HER(二重入力)	◎One Entry (PDF→CSV & Import HER)	×Mobile Phone&EHR(二重入力)
User Interface(操作性)	△	◎User Friendly	◎User Friendly
Network(通信)	×(Access Point)	◎(Stand Alone)	○(Wireless)
Entry Screen(入力画面)	○Full Screen	◎Like Paper CRF	△Small Screen
Result of Total Evaluation(総合判定)	△	◎(今回採用)	○

EDC : Electronic Data Capture

Idea 1 : 今回見送り

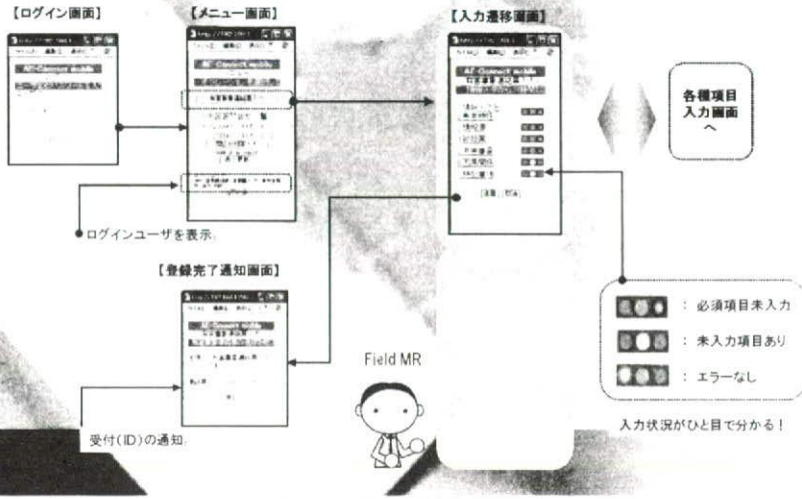


- ✓ 大掛かりなシステム。
- ✓ 医療機関の負荷が高い。

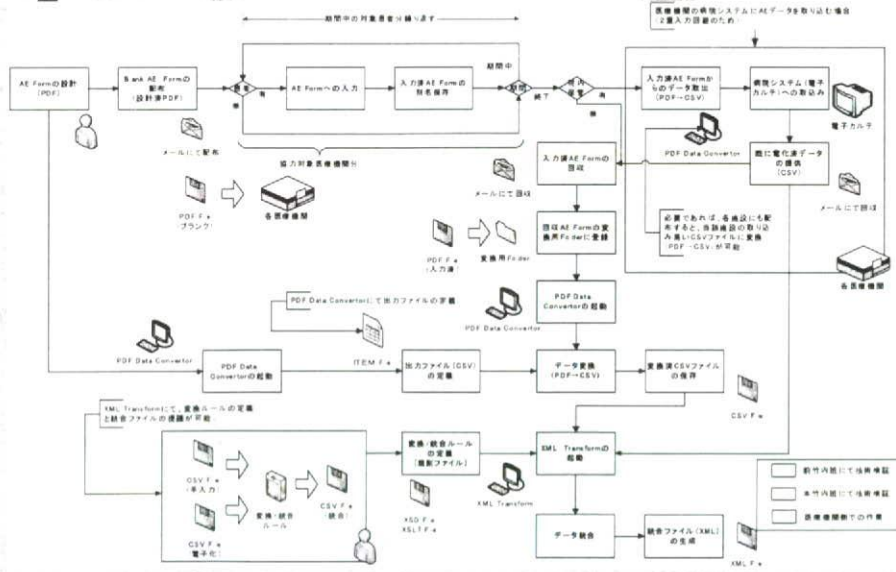


Use Mobile Phone : AE Connect

Idea 3 : 今回見送り



Work Flow for AE Data Integration



Functional Entry PDF Form (eCRF)

入力データの属性フォーマットのチェックが可。

入力と入力の新規追加
 治療 AC療法を選択の場合
 アドリアマイシンとシクロホスファミドの入力可
 治療 EC療法を選択の場合
 エビルピシンとシクロホスファミドの入力可
 治療 FEC療法を選択の場合
 エビルピシンと5-FUとシクロホスファミドの入力可

デフォルト値以外の毒性データの入力可

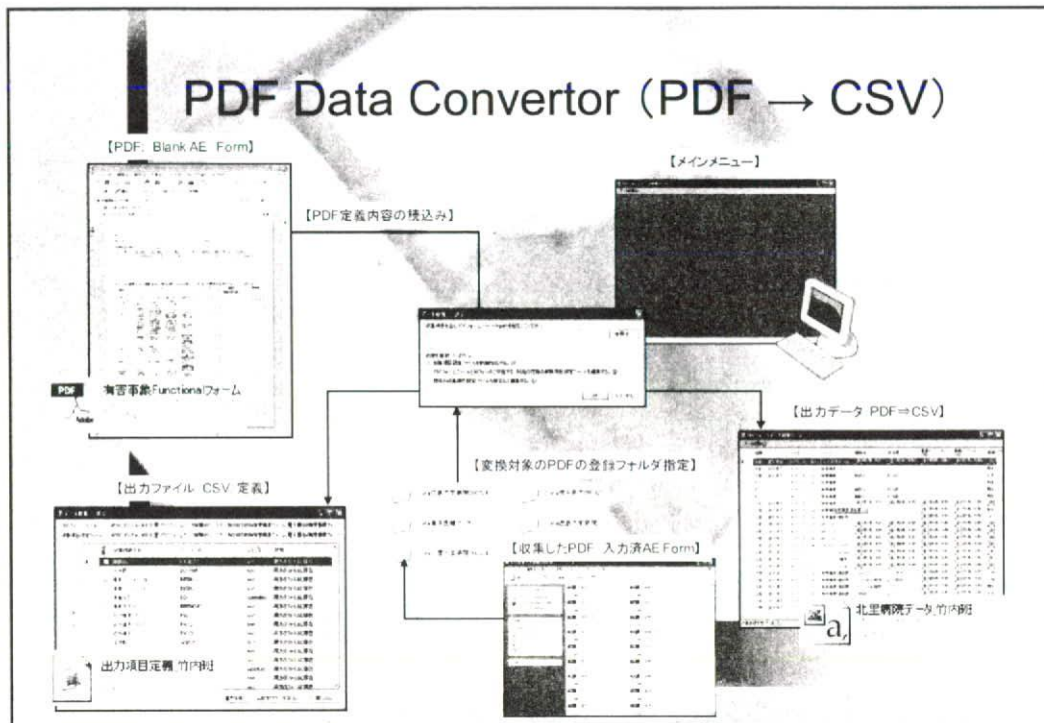
お知らせ
 カーソル移動時、IME自動切替
 ラジオボタンによる選択可能
 チェック 済 とすると下記表が入力不可になる。
 定義されているグレート値のみ入力可

Instructional PDF Form (案1): 今回採用

【入力者への配慮】

- ✓ 入力時のインストラクション・マニュアル(手引書)を準備。
- ✓ (案2)のようにTIP形式でカーソルをアイコンに重ねるとポップアップで説明が表示される様にする事も可能。
- ✓ (案2)のように注釈の一覧を下部ウィンドウにリスト表示させる事も可能。

(案2)



Captured AE Data form 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 Kitasato University Hospital	OK	30例	17例	11例	2例	Dummy Data
2	国立国際医療センター 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

MHLW Research : Prof. Takeuchi's Team

: 活動結果の評価と考察



Opinions of Group Meeting

No.	意見/アドバイス	対応	備考
1	医療情報システム(電子カルテ等)への入力を考えれば、今回の用紙への入力が2重入力となり、手間である。	PDFで収集したデータをCSVに変換できるToolを作成した。(PDF Data Converter) 本Toolを、各医療機関ごとに配布して利用頂くことで各医療機関のシステムに合わせて変換したSCVファイルを生成できる。 これを医療機関のシステムにインポートすることで2重入力を回避することが可能である。	今回は、実際には配布しなかった。
2	配布する用紙に再入力するので、モニタリングしないとデータの信憑性などが課題である。	配布するAE情報を収集するFunctional Entry PDF Formに入力時にチェックするロジックを組み込んで不正な入力の回避に努めた。	
3	CSVに出力する部分をHL7 CDAの形式に変換して出力できれば、一歩進んだ研究になる。	入力したデータをHL7 CDAの形式に変換して出力しているシステムを調査し、技術的見通しを考察した。	"ポケットカルテ"

Response 1 for Opinion/Advise

医療情報システム(電子カルテ等)への入力を考えれば、今回の用紙への入力が2重入力となり、手間である。

出力ファイル(CSV)の項目の名称やsy津力の有無を指定する。

出力ファイル(CSV)の項目の順番を指定する。
取り込み先である医療情報システムのインターフェースに合わせる。

各医療機関にToolを配布して、利用。

出力CSVファイル

Response 2 for Opinion/Advise

配布する用紙に再入力するので、モニタリングしないとデータの信憑性などが課題である。

配布したPDF Formにチェックのロジックを組み込み対応。SDVなどは、実施不可。

【PDFを印刷して手書き: ケース1】

皮膚(病状)	なし	経過の経過、発疹、発赤、浮腫	発疹もしくは発赤を伴った痒みと浮腫	痒み	痒み治療を要する				
呼吸性好中球減少	なし	-	-	あり	呼吸器病(好中球減少症)		20190319	1	

痒み感 ← 痒み感に関する記述が1つ上の行に記入。

【PDFを印刷して手書き: ケース2】

不整脈	なし	無症状、一過性	継続性もしくは持続した持続性不整脈	要治療	病的な原因を必要とする低血圧を伴う不整脈(心室性頻拍、心室性期外収縮)				
肝臓病	なし	-	慢性肝臓病	肝臓病	肝臓病(肝臓病、肝臓病)		09/22/25	1	

定義されていないグレード値が記入。

Response 3 for Opinion/Advise

CSVに出力する部分をHL7 CDAの形式に変換して出力できれば、一歩進んだ研究になる。

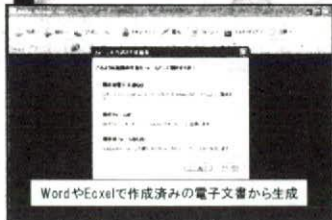


Evaluations of the Developed Tools

No.	評価項目	評価内容	備考
1	PDF Formの設計	Adobe社のAcrobat9を利用することで、既存の電子文書(Word/Excel)から簡単に入力可能なPDF Formを作成することが出来る。 また、Acrobat9 Proに同梱されているLive Cycle Designerを活用することで、Formの設計作業は、さらに容易になる。 ⇒複雑なロジックを組み込む場合は、JAVAの開発が発生する。	
2	出力(CSV)ファイル	1つのPDF Formから生成できるCSVファイルは、1ファイルである。(1患者1行)項目群毎の複数CSVファイルに出力することが望ましいが、今回は、そこまでの開発はできなかった。 ⇒技術的には可能である見通しは、立っている。	
3	入力可の他のPDF Formへの対応	CIOMS Form やMedWatchの3500A Form 入力フォームが提供されているこれらも、今回のToolで対応できるか検証する。	
4	前回研究班の成果(XML Transform)との連携	前回の研究班での成果であるXML Transformとの連携をさせることで、 ①PDF→CSV→XMLと変換できる/②別のCSVファイルとの統合が可能になる/③標準化されたスキーマが利用できる様になり、医療情報のデータ変換・統合に可能性が広がる。	
5	標準化(CDISC)	入力フォーム(PDF)の標準化として、CDISC CDASHに準拠して実施すべきであったが、プロトコルの作成に合わせて、有害事象収集フォームのデザイン(紙)が先行したため、机上での考察となった。 実運用ベースの際には、CDISC CDASHに準拠して作成することが望ましい。	

PDF Form Design

Adobe Acrobat 9 Pro



Adobe Live Cycle Designer ES



OR

安価なToolで、PDF Formが簡単に設計できる。

【今回のForm】



【CIOMS Form】



【MedWatch 3500A Form】

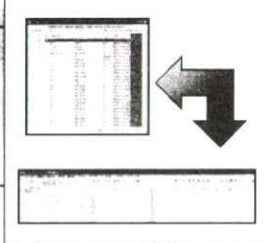


Convert to CSV File

Entry PDF Form



PDF Data Converter



現在は、1つのCSV File
が出力できる。

【患者背景のCSV】

【薬剤情報のCSV】

【有害事象のCSV】

複数のCSV File が出力
できると便利である。

Available Other PDF Forms : CIOMS Form

CIOMS Formも同じようにPDFからCSVへデータ変換ができる。

CIOMS Form

PDF → CSV 変換可

注)
ボタンなどのコントロールもTool側がピックアップする。
⇒収集項目対象の除外設定で対応。
PDFの設計でフィールド名中に"/"が含まれるとTool側が認識しない。
(設計時の注意点)
Ex. "ul/importer",
"additional and/or corrected"

Available Other PDF Forms : MEDWATCH 3500A Form

MEDWATCH 3500A Formも同じようにPDFからCSVへデータ変換ができる。

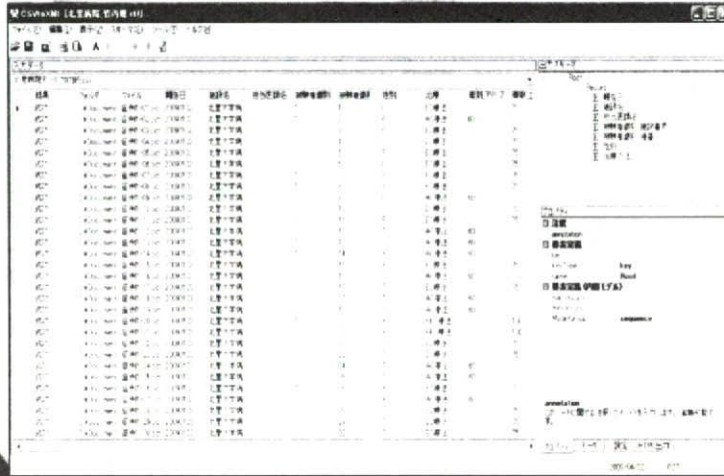
3500A Form

PDF → CSV 変換可

注)
ボタンなどのコントロールもTool側がピックアップする。
⇒収集項目対象の除外設定で対応。
PDFの設計でフィールド名中に"/"が含まれるとTool側が認識しない。
(設計時の注意点)
Ex. "ul/importer",
"additional and/or corrected"

Connect to XML Transform : Data Import from PDF Converter

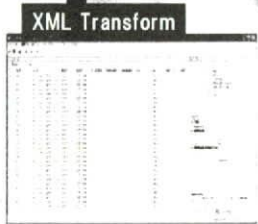
PDF Converterで変換したCSVをXML Transformに取り込める。



【注】
PDF Converterで作成したCSV Fileの列名にXMLの要素名及び属性名に設定できない文字が含まれるとエラーチェックに引っかかる。
【先頭文字-設定不可】
・半角カナ・半角数字・「-」以外の半角記号
・全角英数・全角記号
【先頭以外の文字-設定不可】
・半角カナ・「-」以外の半角記号
・全角英数・全角記号

Connect to XML Transform : Create XML Data File

XML Transformに取り込めると、XMLデータとして出力することができる。



Connect to XML Transform : Integrated Many CSV Files

PDF Data Converter

既に電子化されたデータ(施設提供有)と前研究の成果と連携して統合が可能。

The image shows a software interface for 'XML Transform'. On the left, there are icons for 'PDF Data Converter' and several document icons. The main window displays a table of data with columns for various identifiers and dates. On the right, there is a detailed view of a data record, showing fields like 'Protocol ID', 'Investigator', and 'Site'. An arrow points from the main data table to the detailed view, indicating the flow of data processing.

Standard of Electronic Case Report Form

本表、CDISC CDASHに準拠して、電子的なCRF(AE Form)を作成することが望ましい。

The diagram illustrates the process of redesigning an electronic Case Report Form (CRF) to comply with CDISC CDASH standards. On the left, a screenshot of the '今回の電子CRF' (Current Electronic CRF) is shown, which is a complex, multi-column table. An arrow labeled 'Re-Design' points to the right, where a new, simplified form is presented. This new form is organized into sections: 'Header 情報' (Header Information), 'Visit 情報' (Visit Information), 'AE Adverse Event 有害事象情報' (Adverse Event Information), and 'E-Exposure 暴露情報' (Exposure Information). Each section contains specific data fields with dropdown menus and checkboxes. Annotations include '6サイクル分' (6 cycles) and 'サイクル情報' (cycle information) pointing to the visit information section, and 'データ処理時に最悪グレードをピックアップ' (pick up the worst grade during data processing) pointing to the adverse event section. The CDASH Initiative logo is visible at the bottom right.

The Proposal from Prof. Takeuchi's Team

： 竹内班からの提言



Looking Back upon this and previous Research

電子化された医療情報を複数の医療機関から収集・集積して、
医療現場における医薬品の適正使用に向けた評価・分析を行う方法を確立すること。
(可能であれば、安全性に留まらず、有効性まで)

電子化状況	医療情報	収集対象	課題	備考
電子化されている データ	患者背景 薬剤情報 臨床検査値	前回の研究	✓医師の判断情報がない。 ✓データにノイズが多い。	
電子化されていない データ	診断情報 有害事象	今回の研究	✓データ量が少ない。 ✓医療現場の負荷が大きい。 ✓バイアスが入り易い。 (モニタリングが必要。)	

Looking Back upon this and previous Research

(続き)

No	参加医療機関	今回:患者数	今回:患者数			
			男	女	男	女
1	北里大学病院 Kitasato University Hospital	30人	5577人	2668人	2909人	
2	国立国際医療センター International Medical Center of Japan	0人	3087人	1362人	1725人	
3	国立病院機構東京医療センター Tokyo Medical Center	25人	2407人	1040人	1367人	
4	埼玉医科大学病院 Saitama Medical University Hospital	9人	0人	0人	0人	
5	徳島大学病院 Tokushima University Hospital	12人	1310人	506人	804人	
6	広島大学病院 Hiroshima University Hospital	5人	2437人	1008人	1429人	
	全体 Total	81人	14818人	6584人	8234人	

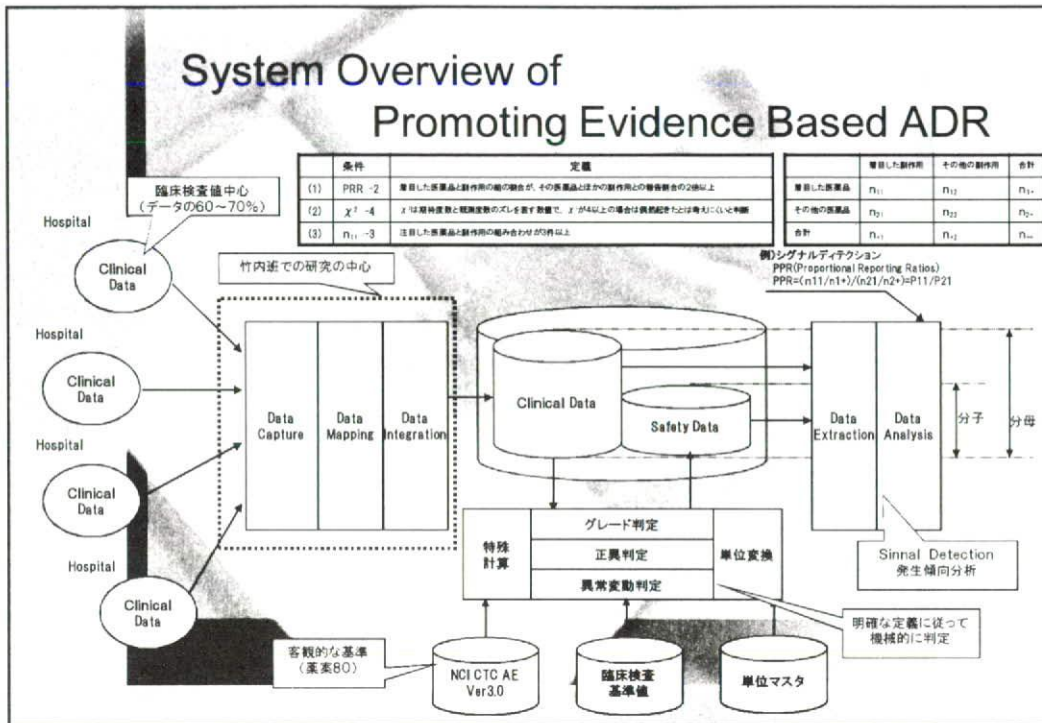
Looking Back upon this and previous Research

(続き)

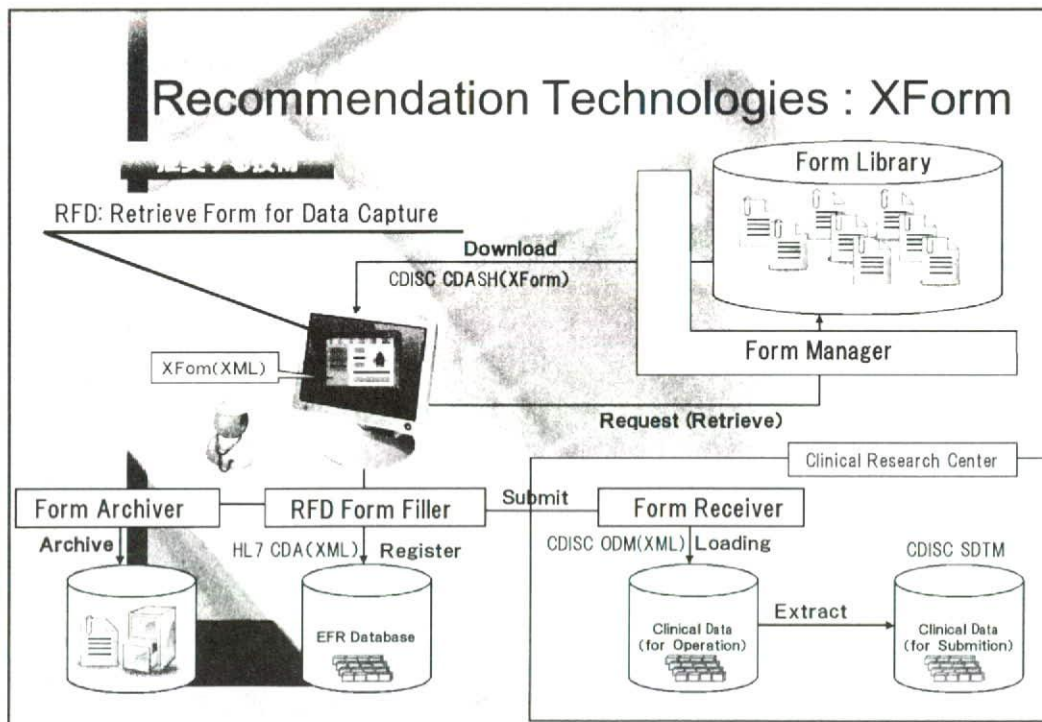
実現する世帯の方向性

- 医療現場に負荷をかけないためには、
既に電化されているデータ(Data)を基本にデザインするべき。
- 科学的な評価のため、
バイアスを極力少なくしてSafetyに関する情報をPick Upするべき。
- 機械化処理(コンピュータ処理)の特長を活かすには、
やるべき事が明確で大量の業務に適用するべき。
- 母数を把握した分析(Denominator based Analysis)が
可能なデータ収集(抽出方法)を検討するべき。
- データのある程度のノイズは、
データ量でカバーできる検出力(Signal Detection)でデザインするべき。

System Overview of Promoting Evidence Based ADR



Recommendation Technologies : XForm



The MHLW Research of Prof. Takeuchi is

Sentinel Initiative

In Japan.

HITACHI
Inspire the Next