

200838004B

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18～20年度 総合研究報告書

研究代表者 竹内正弘

平成21(2009)年4月

目 次

I. 総合研究報告書

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
研究代表者 竹内 正弘

(資料1) 研究計画書 …………… 6

(資料2) 研究説明文書・同意書 …………… 21

(資料3) 有害事象フォーム・同記載方法 …………… 26

II. 研究協力報告書

複数の医療機関からの電子的医療データの収集と統合に関する報告
(日本版 Sentinel Network 実現に向けた取り組み) …………… 29
村上 憲之 (日立製作所)

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)
総合研究報告書

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

研究代表者 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ックリサーチセンター 特別研究助教

研究要旨

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(平成 15~17 年度)主任研究者: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に迅速に収集でき、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。

本研究では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。

研究分担者	成川 衛 矢後和夫 勝俣範之 吉野信次 北岡有喜 臼井 宏 佐伯俊昭 藤原忠一 水口和生 森口博基 木平健治	北里大学薬学部 臨床医学（医薬開発学）准教授 北里大学薬学部教授 北里大学病院薬剤部長 国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 薬物療法部 国立国際医療センター 薬剤部長[H19年度迄] 国立病院機構京都医療センター 医療情報部長 国立病院機構東京医療センター 副院長 埼玉医科大学 教授 埼玉医科大学 教授 徳島大学病院 HBS 研究部臨床薬剤学講座 教授 徳島大学病院 HBS 研究部医療情報学講座 教授 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

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、安全性の評価方法に関する研究」での平成17年度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報告されている。

本研究の目的は、前班研究で既の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、日本人に特異的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研究を実施することを主要目的とした。すなわち日本版 Sentinel Network システム構築を主目的としている。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を作成し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、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) の更なる改良を検討する。しかしながら、EDCによる副作用情報収集は、臨床現場での二重入力が増加する傾向のため、より簡潔で、一般的に応用可能な収集方法も同時に考察することである。

B. 研究方法

前班研究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、電子的に副作用情報を含む患者医療情報の収集を可能とする基盤構築のための技術開発について検討を行った。

初年度は、前研究班で検証した技術的課題と対策を整理し、本研究のためのプロトコル作成と医療データ統合のためのツール (XML Transform) の一部改良を行った。

第二年度は、前研究版で発生した課題である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のさらなる改良を行い、乳がん患者におけるAC療法、EC療法ならびにFEC療法を対象として、前向きに使用成績調査を実施することとした。電子化されていない有害事象に関する医療情報においては、事前に用意した有害事象

フォームを医療現場に用意し、医療従事者が直接入力することで、有害事象の発生ごとにEDC (Electric Data Capturing) を通じてデータ収集をする環境整備を実施した。すなわち、電子化されていない有害情報は、現場で直接入力し、電子化されている医療情報は従来と同じ方法で統合し、最終的に両医療情報を患者ごとに統合する方法である。

有害事象フォームの電子的モデルを作成していく上で、キー情報、報告事象情報、登録タイミングに関してのポイントを整理し、収集すべきデータ項目をプロトコルに記載することとした。しかしながら、各施設でのインターネット環境、費用などを考慮すると現実的ではないとの結論に達した。

最終年度は、前年度に開発された有害事象フォーマットを、施設ごとの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ようなPDFフォーマットに変換することが提案された。また携帯電話の利用が提案されたが、入力の煩雑さ、アプリケーションの開発、携帯電話機器の必要性から、PDFフォーマットが最終案として採用され、このフォーマットを用いて前向き臨床試験が実施され、有害事象が収集された。

C. 結果と考察

フリーテキストで入力され、電子化されていない有害事象を如何に収集するかを検討するために、乳がんに対するAC療法、EC療法ならびにFEC療法の使用成績調査をモデルとして研究を実施した。前班研究で研究した成果を活かし、電子化されていない医療情報を収集する方法として、医

療現場から直接データを収集するEDCによる集積方法を検討した。技術的には、EDCによる集積方法は問題はないが、医療現場からは、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で医療機関の負担がかかることが指摘された。本研究の目的は、日本版のSentinel Networkを構築し、標準化を目指すものであるので、できるだけ簡便化し、インターネットの環境に左右されない方法が検討された。その結果、PDFファイルに直接有害事象を入力し、eCRFとして利用する方法が最も安価で、医療機関の環境に影響されないため、本研究では、採用することとした。

eCRFの有害事象ファイルデータは、EDCによる有害事象データファイル構築の際に検討された、施設名、症例番号、性別、治療方法、薬剤名、サイクル毎の投与量、有害事象の有無、有害事象のグレード、最悪グレード等が入力されるように設計され、有害事象報告の品質保証が確保できるようにした。eCRFデータをCSVに変換するData Converterを開発し、E2Bフォームへの変換も可能とした。

5施設でプロトコルに準拠した臨床試験が実施され、51症例の患者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。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頻度であった(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。前班研究では、有効性のデータを収集することができたが、電子化されていない有害事象の収集はできなかった。本研究では、一般的には電子化されていない有害事象データを共通の方法で、簡便的に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。

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、医療現場でのデータ入力が必要なもの、実際に複数の施設からデータを収集・解析を行うことが実証できた。

近年、日本においては、国際共同臨床試験が増加する半面、日本国内での症例数が減少してきている。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ため、医薬品の適正な安全性評価が危ぶまれ、特に、日本人特有な有害事象を承認前に検出することは不可能になってきている。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ってきた。

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し、実施の可能性を検証すべきである。現在、米国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ったり、医療環境の違いで、医療機関間での医療データ共有が不可能であったりと、副作用の発生率を推測し、迅速に医療現場に還元するのは困難である場合が多い。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く、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

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)

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(E C、F E C)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

6-2 実施施設とその役割

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。収集する項目は次項に示した。

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）

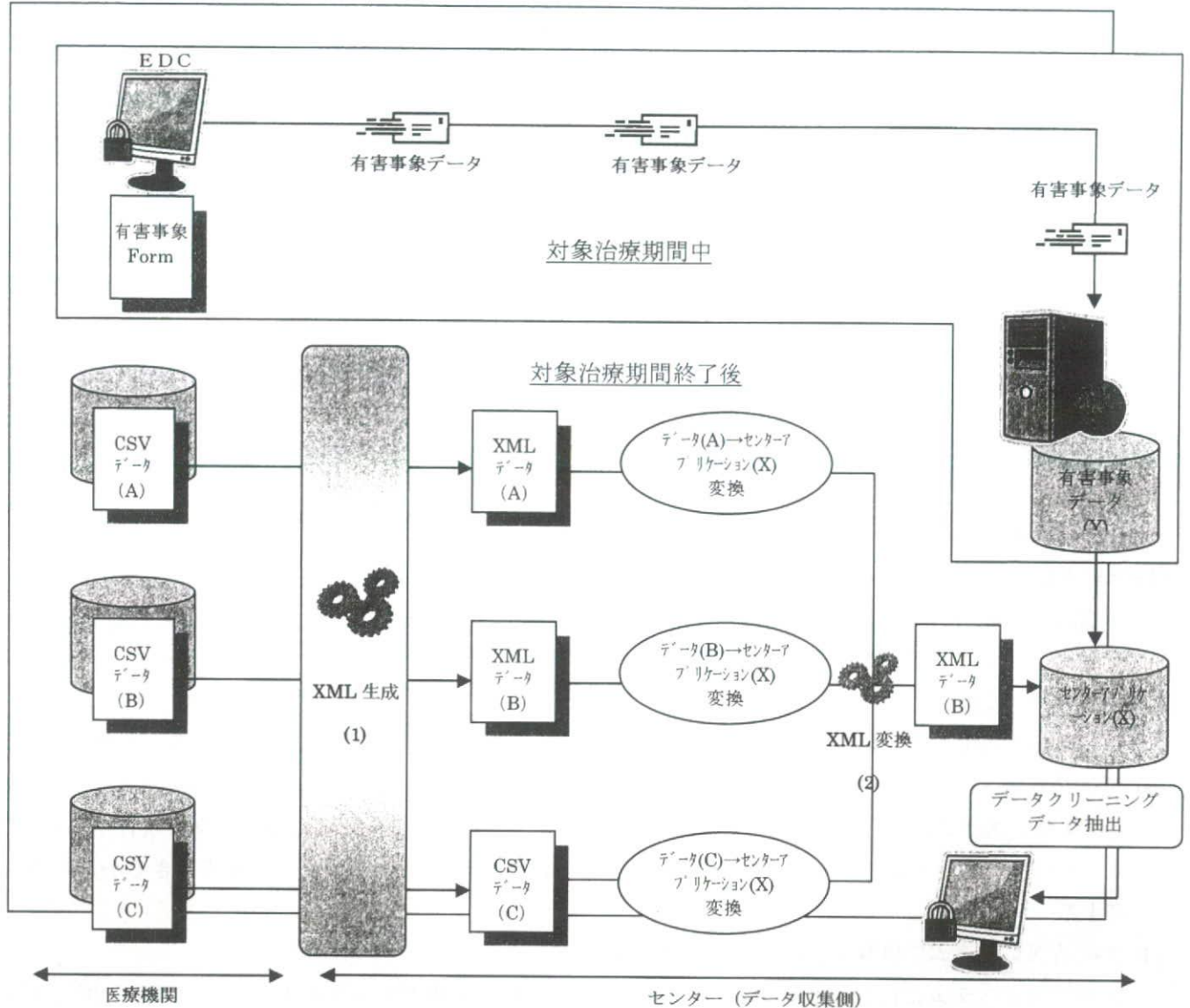
統合した大量のデータを解析に目的に合ったデータ群を、簡単に抽出して作成することが出来るか検証する。

(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

・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

ドキシルピシン投与量	
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 西暦4桁で記入	関連性							
						1	2	3	4	5	6		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