

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 (サンプル1)

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 —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—

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ビシン (Epirubicin) とシクロフォスファミドとなり、FEC療法の場合には5FU、エピルビシン、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（口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 _____

報告日 : | _____ |

施設名 : | _____ | 担当医師名 : | _____ |

被験者識別番号 : | ____ | - | ____ | 性別 : M F

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 (投与単位: mg/m ²)
	アドリアマイシン	エピルピシン	5-FU	シクロホスファミド
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				

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

毒性	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
	0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	yyyymmdd	0 No 1 Yes
感染	なし	小感染	中等度の感染	重症の感染	重篤な感染								
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	—								
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	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								
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								
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)								
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								
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% 以上の酸素吸入又は補助呼吸を必要とする								
脱毛	なし	軽度または中等度の脱毛	重度または全脱毛	—	—								
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								
* 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)								

報告日 | _____ |

施設名: | _____ | 担当医師名: | _____ |

yyyyymmdd | _____ |

被験者識別番号: | _____ | 性別: M F

治療: AC療法 EC療法 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			

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となります

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	yyyyymmdd	0 No 1 Yes
中等度の感染	重症の感染	重篤な感染									
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								
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)	痛・紅斑 鎮痛剤の投与を必要としない	中等度～重度の潰瘍、浮腫、食餌摂取可能鎮痛剤(非麻薬性)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	—	—						
			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)						

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
「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」
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）

研究協力者 村上憲之 株式会社日立製作所医薬システム部 主任技師/上級コンサルタント

研究要旨：

医薬品に対して、患者/医療機関従事者/医薬品供給業者それぞれが期待し望んでいることは、『安全でかつ有効であること。』である。そのために、医薬品の開発段階から有効であり、患者のベネフィットがリスクを上回るエビデンスを提供するために様々な臨床試験が実施されている。医療現場における医薬品の適正使用においては、処方される医薬品とエビデンスとして提供される情報が非常に重要である。しかし、開発段階で得られたエビデンスには、限界があり、承認された後、実際に医療現場で医薬品が使用されて行く中で、①重要な不足情報、②重要な潜在リスク、③重要な特定されたリスク、といった医薬品の安全性情報（プロファイル）を確立していく活動が重要である。

近年、医療機関では、コンピュータの導入が推進され、電子カルテなどの医療情報システムの導入が進められ、国の方針としても積極的な電子カルテの導入が掲げられている。また、インターネットの普及により、臨床試験の実施には、EDC(Electronic Data Capture)と言う電子的に臨床情報収集する仕組みも実施される様になって来た。

このような背景の下、医療機関のIT化推進の流れに沿って、実際に医療機関において使用されている医薬品の情報（処方箋情報・検査情報・患者情報・診療情報）を基に、有効性及び安全性を評価することで、医療現場における医薬品の適正使用に貢献することを目的に、本研究はスタートした。

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薬学研究センタ臨床統計部門 竹内 正弘』を継承し、今回の研究班である『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（2006年～2008年）主任研究員：北里大学薬学部臨床薬学研究センタ臨床統計部門 竹内 正弘』が実施された。今年度は、最終年度の纏として、両研究班を通しての考察を行った。

医療現場で日々行われている診療行為の中から発生する医薬品に関する情報を収集して、党外医薬品の新たな有効性・安全性の評価に活かす仕組みは、『予測・予防型』の安全対策を実施する上で強力な武器になる。2007年3月には、米国においても着目され、Sentinel Network Systemとして、産・官・学の有識者を巻き込んで大いに議論が実施された。竹内班では、米国で議論される4年も前からその重要性を認識して、取り組んできた。

本報告書では、米国および日本における医薬品の安全性に対する新しい取り組みについて紹介し、新しい取り組みの一つとして、竹内班として取り組んできた2期に渡る研究の内容を説明し、最後に最終年度として、活動内容の結果とその評価及び考察により、将来への提言をする事にした。

本研究が目的とする全国の各医療機関で使用されている医薬品の処方箋情報・検査情報・患者情報・診療情報を特定の薬効群や患者群で大規模に収集可能な基盤（情報収集拠点医療ネットワーク：日本版 Sentinel Network）を構築することが出来れば、医薬品の安全性・有効性情報の詳細な分析・評価が可能になり、医薬品の安全性監視（Pharmacovigilance）にとって非常に有効な手立てとなり、大いに期待できる研究であると考えられる。

A. 研究目的

医薬品は、有効性と安全性のバランスの上に成り立っており、承認前には、十分な各種臨床試験を実施することで、データを収集し、その医薬品の有効性と安全性を証明するエビデンスを示さなければならない。最近では、科学技術の目覚ましい発展に比べて、新しい医薬品が中々開発されない状況が世界的に続いていた。このことは、2004年3月にFDAからも『Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products』を言う White Paper が発表されており、その対策に向けて、Critical Path Initiative として、様々な取り組みが行われている。

膨大な研究開発費用と時間を要する医薬品の開発が、製薬企業の経営を圧迫し、投資した費用の回収と新たな研究開発費用を確保して行くため、どうしても生活習慣病など患者数が多い分野をターゲットとした医薬品開発に偏重していた傾向がある。現在、1つの医薬品で年間数千億円以上の売上を上げるピカ新と呼ばれる医薬品は、1990年代に開発され承認されたものが殆どである。当時、製薬企業は、1つの医薬品で爆大な売上が見込める医薬品の開発を企業戦略に据え、取り組んでいた。この戦略は Blockbuster (ブロックバスター) 戦略と呼ばれている。この戦略の下、激しい競争の末、生活習慣病などの分野においては、十分に優れた医薬品が開発され、患者の要求を十分満たして来た。21世紀に入って、この領域で更に優れた医薬品が中々開発されないことも頷ける。また、世の中全般的に、最近の健康ブームもあいまって、生活習慣病などに罹らない様に、予防に力を入れる様になって来た。

こう言った状況が背景となって、最近では、Unmet Medical Needs (アンメット・メディカル・ニーズ) と言うことが良く言われる様になり、製薬企業も大きく方向転換を迫られており、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の開発に力を入れるようになって来た。

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は、専門性が高く、医療現場での使用においては、非常に高度な技術を有するものが多い。また、患者や医療現場からの優れた薬を「より早く」提供して欲しいとの強い要望もあり、海外で実施された臨床データの活用や、医薬品の世界同時開発 (Simultaneous Global Study) など、早く医薬品の有効性を証明するための方法論の確立がなされて来た。

しかし、優れた医薬品を「より安全に」と言う観点からは、各国の医療制度の違いや法規制の違い、更には人種差・民族差の違いもあり、本来十分な日本人の症例数で検証されていない状況で承認される事が増えてきた。従って、医薬品が医療現場での適正使用を実施するためには、情報が不足しているため、早急に医薬品の安全性情報 (プロファイル) の確立が必要である。そのためには、承認後の使用成績調査や、医療現場の適正使用実態調査や、安全性監視、更にはベースラインデータとしての薬剤疫学研究といったものを実施していくことが出来る素地が必要である。

その1つの方法論として、日常の診療行為の医療情報を複数の医療機関から電子化されたデータを収集して、医薬品の有効性・安全性を評価するインフラの実現が非常に有効な手段であるという認識の高まりが、最近米国を中心に広がっている。その背景には、2004年に発生した Vioxx に代表される COX2 阻害剤 (抗炎症鎮痛剤) による心血管系障害 (心筋梗塞、脳溢血) のリスクが社会問題になったことが大きく起因している。

このことは、医薬品開発を重視した医薬品行政の偏重がもたらした結果という批判が巻き上がった。この反省に基づいて、最近では、『創薬：良い薬を患者により早く届けるために！！』という医薬品開発という部分と『育薬：良い薬がより長く使用されるために！！』という安全性監視の部分の双方が重要であり、医薬品の Life Cycle Management (ライフ・サイクル・マネジメント) の重要性が問われるようになって来ている。特に、遅れている安全性監視の部分の改善に向けて、様々な新しい取り組みが始まっている。Sentinel Network System (拠点医療機関ネットワーク) の構築もその1つである。

日本においても、米国以上に医薬品の安全性に関する意識は高く、2005年4月1日には、改正薬事法の全面施行により、従来のGPMSP (Good Post Marketing Surveillance) が GPSP(Good Post Marketing Study Practice)と GVP(Good Vigilance Practice)に分離し、市販後安全対策が強化された。

従来は、自発報告 (Spontaneous Reports) に代表される受動的調査 (Passive Surveillance) を中心とした Post Active (事後対応型の安全対策) な考え方に根差した取り組みが行われてきたが、これからは、積極的調査 (Active Surveillance) を中心とした Pro Active (予防・予想型の安全対策) な考え方に根差した取り組みに大きく方向転換が行われている。その代表的なものの1つに、EPPV (Early Post-marketing Phase Vigilance : 市販直後調査) がある。

医薬品の適正使用においては、用量・用法など、その使用における注意事項に従って、正しく使用しないと有害事象や副作用の発生におき、人体に悪影響を及ぼす結果に至ることになる。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憂目に会うという事である。医薬品は、情報とセットでその価値を発揮することが出来ることを認識しなければならない。図1に医薬品と情報の関係を示す。

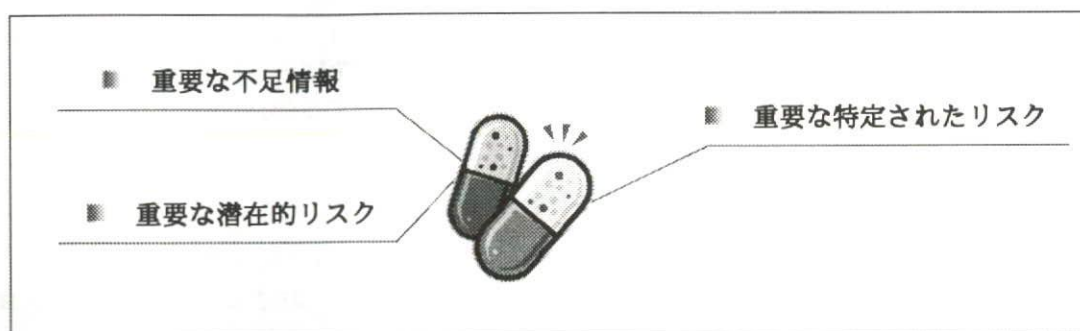


図1：医薬品と情報（医薬品の適正使用に向けて）

治験のデータでは、限界があり、十分に把握出来なかった医薬品の情報（①重要な不足情報、②重要な特定されたリスク、③重要な潜在的リスク）を承認後、早急に実際に医薬品を使用している医療現場からの情報を元に、医薬品の安全性情報（プロファイル: Profile）の確立が求められている。その新しい取り組みとして、Sentinel Network System（拠点医療機関ネットワーク）の構築が上げられる。これは、特定の薬効群や疾患群を対象に複数の拠点医療機関から医療現場のデータを直接収集し、安全性及び有効性の評価・分析を行う仕組みである。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～2004年）主任研究員：北里大学薬学部臨床薬学研究センタ臨床統計部門 竹内 正弘』では、実際に、分担研究者の所属する医療機関からデータの提供を頂き、実現に向けての課題の抽出と対応に取り組んだ。

今回の新しい班研究では、前研究班での取り組みを更に推し進めた。

1. 米国における医薬品の安全性に対する新しい取り組み

1.1 IOM(Institute of Medicine: 米国科学アカデミー)からの提言

2004年に発生したVioxxに代表されるCOX2阻害剤（抗炎症鎮痛剤）による心血管系障害（心筋梗塞、脳溢血）のリスクが社会問題になった際、FDAの組織上、新薬審査部門と安全性評価部門の位置付けや安全性評価部門への予算の割当が十分でないと言った問題点に加え、承認時点でのPMC(Post Marketing Commitment)がFDAに強制させる権限がなく、上手く運用されていない状況であった。

そこで、FDAの依頼の下、IOM(Institute of Medicine : 米国科学アカデミー)が2006年9月27日に『The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public(医薬品の未来：公

衆衛生の促進と保護)』と題した報告に改革案を示した。本報告書は、FDA に現状を図 2 に示す 5 つの項目に分けて分析し問題点/課題を指摘した上で、医薬品の安全確保の役割を果たすための 25 の改革案を示した。

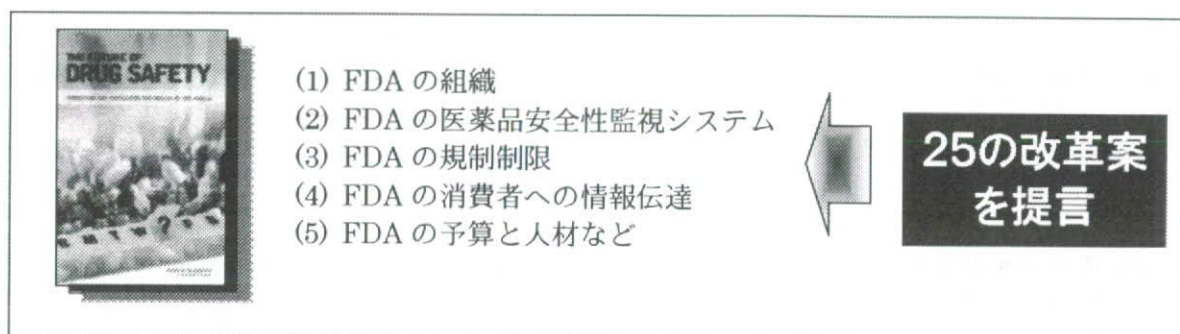


図 2 : 改革の対象とした 5 つの項目

1.2 IOM からの提言に対する FDA からの回答

FDA は、IOM からの改革案の報告書を受けて、翌年の 2007 年 1 月 30 日に『FDA's Response to the Institute of Medicine's 2006 Report』として、FDA の対応方針を纏め、回答書を発表している。その回答書で述べられている医薬品とその他の医療製品の安全性に関する包括的対策の主旨は、次の 3 点に集約される。

- (1) FDA の医療製品に対する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を対象とする。
- (2) 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および情報交換フローを改善する。
- (3) 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・管理を改善する。

また、医薬品の安全性確保のための IOM からの 25 の提言 (IOM Recommendations) に対する FDA の対応 (FDA Actions) もそれぞれ詳細に回答が作成されている。その中の 1 つに “Sentinel Network” についての記載がある。(表 1 参照)

表 1 : IOM Recommendations と FDA Actions (抜粋)

IOM Recommendations	4.1 Conduct a systematic, scientific review of the AERS system, identify and implement changes in key factors that could lead to a more efficient system, and systematically implement statistical-surveillance methods on a regular and routine basis for the automated generation of new safety signals.
FDA Actions	On March 7 and 8, 2007, FDA is sponsoring a public meeting to explore opportunities for linking private sector and public sector post marketing safety monitoring systems to create a virtual integrated, interoperable Nationwide medical product safety network. Such a <i>Sentinel Network</i> could integrate existing and planned private and public sector databases to enable the collection, analysis, and dissemination of safety information about medical products to healthcare professionals and patients at point of care (i.e., in the clinic where this information is needed to make informed decisions about safe and effective treatments). FDA will engage the public and private sectors in a discussion of opportunities for public and private sector collaboration on activities that could develop the data collection and risk identification and analysis components of such a potential network.

1.3 FDAAA(FDA Amendment Act: FDA 再生法)の制定

IOM からの提言に対する FDA の回答を実施して行く上で、法改正が必要である。具体的な実現に向けて、実行可能な環境にするために、2007 年 9 月 27 日に FDAAA(Food and Drug Administration Amendment Act)に対して、当時の大統領であった Georg W. Bush がサインした。このことは、米国に於いて近年稀に見る医療制度の大改革と位置付けられている。

FDAAA で定められた主要項目は、下記の 5 つである。

(1) Active Surveillance(能動的調査)

有害事象や副作用の発生率や潜在的な安全性シグナルの同定など積極的に医療機関のデータにアクセスしてモニタリング出来る基盤を整備する。そのために、法的・倫理的・統計的・技術的課題を解決して、2010 年までに 2,500 万人、2012 年までに 1 億人の患者の電子データを統合するデータベースを構築する。毎年、\$25,000,000(25 億円)の予算化が実施され、産・官・学の有識者の協力を得て、Sentinel Initiative として推進されている。

(2) REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategies: リスク緩和戦略)

新たな安全性情報が得られ、薬の有用性がリスクを上回ることを確認する必要があると判断された場合、REMS の作成が指示される。通知を受けてから 120 日以内に計画書を作成して提出しなければならない。REMS の内容は、①日程表、②安全性情報の伝達、③医薬品の安全使用のための対策で構成されている。

(3) Mandatory Phase IVs (市販後臨床試験の義務化)

①既知の重大なリスクの評価、②重大なリスクのシグナルの評価、③未知の重大なリスクの可能性を示すデータが得られた場合の同定を目的として、製薬企業に対して、市販後臨床試験の実施を指示する事が出来る権限が与えられた。

また、指示した市販後臨床試験の未実施に対しては、罰金などの制裁を課すことが出来るようになった。

(4) Transparency(Public Registries: 試験結果の公開)

医薬品情報の透明性を改善し、臨床試験の結果も公開する。臨床試験の結果に関しては、全て登録を義務付け、国民に広く公開し閲覧できるようにする。目標としては、3 年以内に国民が登録された臨床試験の結果を自由に閲覧できるデータベースを構築する予定である。試験を開始する 21 日以内に登録し、終了後結果も登録することになる。

利益相反(Conflict of Interest)に関しても、厳しくルールが策定され、委員に対して適用される。

(5) DTC(Direct to Consumer) Advertising

新薬のテレビなどを通じての処方せん薬の患者・市民への直接広告を行う、DTC(Direct to Consumer) Advertising に関して、その内容を FDA が事前にチェックする権限を与えた。

1.4 PDUFA IV(Prescription Drug User Fee Act IV:処方箋医薬品ユーザーフィー法IV)の制定

FDAAA の制定に伴って、PDUFA III を始め 7 つの関連法案の改定が承認された。この PDUFA (Prescription Drug User Fee Act: 処方箋医薬品ユーザーフィー法) は、製薬企業から医薬品の審査料を徴収して運営するという法律であり、5 年の時限立法である。今回 4 回目の更新が行われ、医薬品の安全対策に向けて大きく内容が改定され、製薬企業から徴収した費用を医薬品の安全対策にも利用できるようになった。

2008 年 12 月に PDUFA IV Drug Safety Five-Year Plan が承認され、安全性システムの強化と近代化に向けての 5 年計画を実施する事になった。

(1) 業務遂行と管理の強化(Strengthening Management and Operations)

業務遂行と管理強化のために、人員を増やし、安全性部門に重点的に配置する。このことで、①シグナル検出とリスク評価のための市販後有害事象データのモニタリングの実施、②薬剤疫学研究のプロトコル開発と試験結果のレビューと分析方法の開発、③リスクマネージメントの専門家の配置、を実現する。

- (2) 有害事象データの収集と分析(Improving Collection and Analysis of Adverse Event Data)
自発報告ベースの有害事象の収集と分析に関して、改善を実施する。自発報告のデータがリスクの検出や安全性の特性把握にどのように役立つかを評価し、患者の安全性のための判断支援に活用できるようにする。
- (3) 疫学のベストプラクティスの実施(Implementing Epidemiology Best Practices)
標準化を念頭に置いて、データベースの拡張を実施して行く。関係各位に意見を求め、薬剤疫学研究のデザインと評価のベストプラクティスを構築する。
- (4) 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)
外部の利用データベースとの契約によりアクセス可能なデータベースを拡張し、市販後の標的サーベイランスや疫学へ活用できるようにする。
- (5) 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)
RiskMAP, REMS の構成要素であるリスクコミュニケーションツールの開発を計画し、その有効性の評価・検証を行う。
- (6) 市販後 IT システムの改善(Improving Post-Market Information Technology Systems)
インターネットのポータルサイトを開設して、有害事象の報告が行えるようにするプロジェクト「MedWatch plus Portal」を立ち上げ、当局への電子報告を可能にする。Sentinel System の構築に関しても触れられている。

1.5 Sentinel Network Public Meeting の開催

2007年3月7～8日には、“Sentinel Networking To Promote Medical Product Safety”と題して、専門家・有識者が集まって議論が行われた。

議論のポイントは、次の4つの点に関して、大いに議論が実施され、今後 Sentinel Network を構築して行く上で大いに参考にされることになった。

- (1) ネットワークを作る上での潜在的障害と動機。(Potential obstacles and incentives for developing the network.)
- (2) 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 post market device safety data collection can be effectively incorporated into clinical practice workflow at the point of care.)
- (3) 臨床医と患者への煩わしさを最も少なくして、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 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.)
- (4) 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。(How the network can guarantee the privacy of patient information.)

“Sentinel Network” という拠点医療機関を IT でネットワーク化する仕組みに必要な主な機能は、次の3点である。

- 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)。

この会議を受けて、米国においては、拠点医療機関を IT でネットワーク化した “Sentinel Network” の実現に向けた動きが大いに加速する事になる。

1.6 The Sentinel Initiative

FDA は、“Sentinel System : A national, integrated, electronic system for monitoring medical product safety” の構築を最終目標に Sentinel Initiative というプロジェクトを立ち上げた。このプロジェクトは、産・官・学の連携を密に取り、長期レンジでの取り組み、2010年7月1日までに 25million patients(2500万人)、2012年7月1日までに 100million patients(1億人)の患者のデータにアクセス出来る様にする。

Sentinel System を構築する上で医療情報の IT 環境を近代化させる必要がある。その鍵になるポイントが、①情報へのアクセス、②ユーザフレンドリーでロバスト構造を支え、情報を知識に変えるインターフェース、③標準化、の大きく3つ存在する。

Sentinel Initiative/System の組織的構造に関して、図3に示す。

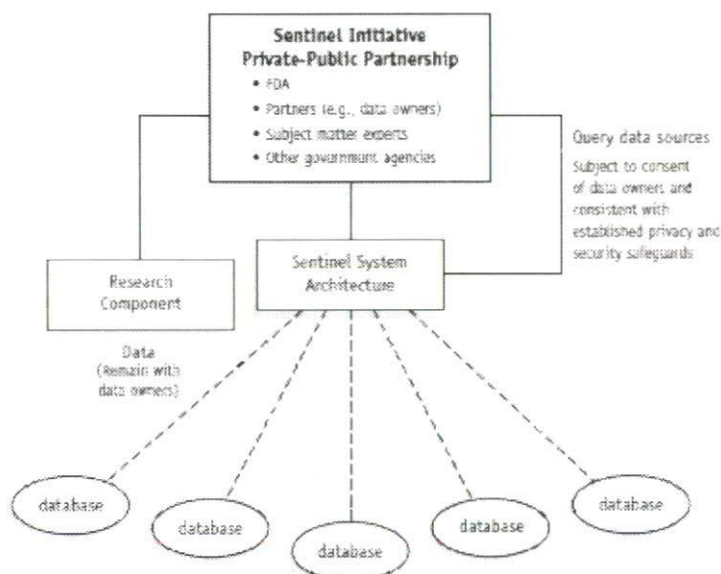


図3 : Apotential Organizational Structure for the Sentinel Initiative/System

2008年5月に Sentinel Initiative というプロジェクトのスタートを宣言するとともに、その内容を『The Sentinel Initiative』と題した計画書が公開された。

1.7 Sentinel Initiative : Structure, Function, and Scope

2008年12月16日に Sentinel Initiative のプロジェクトの進捗状況をステークホルダー（学識経験者・政府・患者・消費者・製薬業界・医療関係者など）で共有するために Workshop が開催された。この Workshop は、Brookings 研究所の Health Care Reform が主催し、FDA と eHealth Initiative Foundation の共同後援で実施された。

様々な情報源を統合して安全性情報を解析する仕組み作りである Sentinel System の最初の目標は、次の3つである。

- ① 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として開発すること。
- ② データの所在は、ファイヤーウォールの外側の本来の管理もとに帰属すること。
- ③ 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、更に強化するためのものと位置付けること。

1.8 ASTER Project

ASTER (ADR Spontaneous Triggered Electronic Reporting) Project は、副作用報告の新しいアプ

ローチとして、2008年11月にパイロットがスタートした。プロジェクトのメンバは、Pfizer, FDA, CDISC, IHE, Partner Healthcare/Brigham & Women's Hospital, CRIXである。従来の副作用報告は、副作用の発生を知った製薬企業が、情報を収集・評価し、当局に決められた期限内に報告するというものである。現在、企業からの報告に関しては、E2B/M2の仕様に準拠して、電子報告が実施されている。しかし、ASTER Projectでは、医療機関が電子的に副作用情報を電子カルテ(EMR)に登録し、電子カルテ(EMR)に登録された副作用情報をE2B/M2形式でCRIXという基盤を通して、製薬企業や規制当局が情報を入手できる仕組みの実現を目指すものである。

その仕組みの概要を図4に示す。

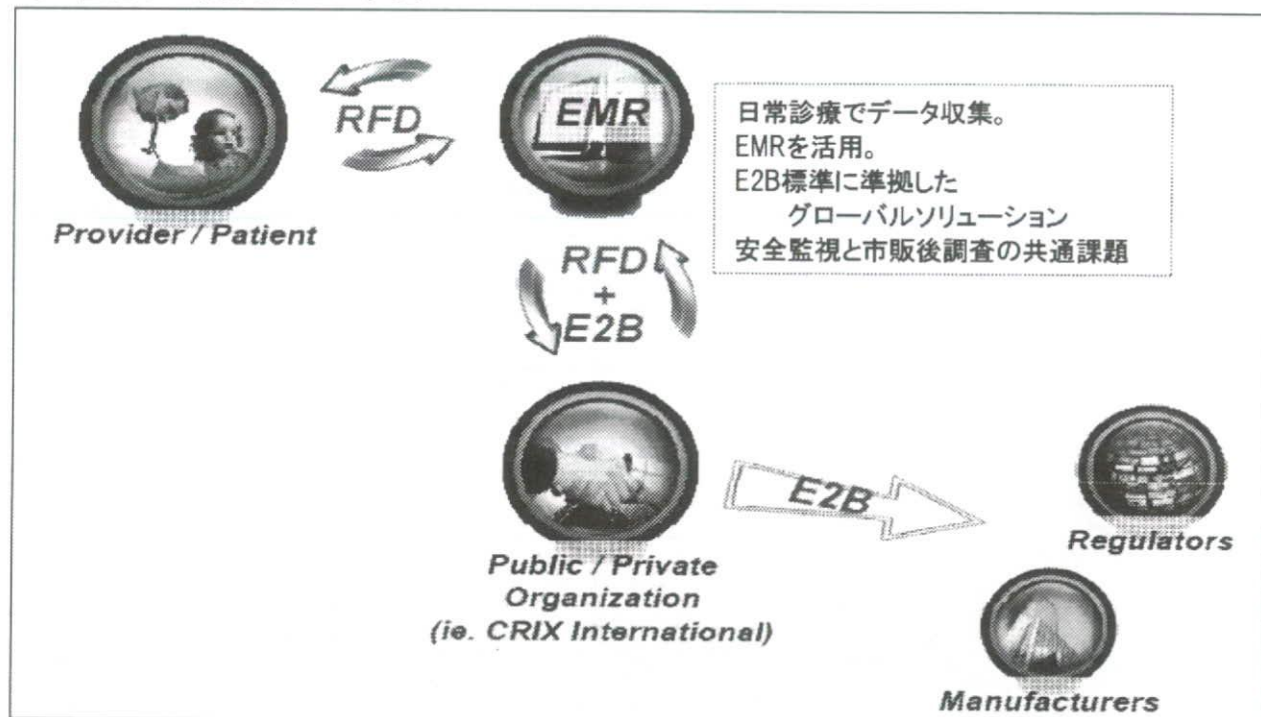


図4: ASTER Project が目指す仕組みの概要

RFD(Retrieve Form for Data Capture)は、データ入力をするための電子的フォームであり、XFormと言うXMLの新しい技術が採用されている。

このプロジェクトの Concept は、2008年6月に Boston で開催された DIA 44th Annual Meeting にて発表された。

医療機関から直接電子データを収集するという意味では、その1年前の2007年6月に Atlanta で開催された 43rd DIA Annual Meeting にて、本研究班が2003年から取り組んでいる複数医療機関から電子的にデータを収集して、医療現場における医薬品の適正使用に向けた有効性・安全性の評価を行う研究について、日本での経験を倫理的・技術的・統計的な課題にどう向き合ってきたかを発表した。

“Our Experience and Significance in a Japanese Sentinel Network System” と題して、下記の3つの発表を行った。

- ① The Impact of Sentinel Systems on New Drug Development in Japan
(Masahiro Takeuchi, DrSc, MPH Professor of Biostatistics and Pharmaceutical Medicine, School of Pharm Sciences Kitasato University / Japan)
- ② Sentinel Systems: FDA Perspectives
(Stephen E. Wilson, DrPH Director, Division of Biometrics III, CDER FDA / United States)

③ The Possible Solution for Sentinel Systems in Japan : IT Perspective

(Noriyuki Murakami Senior Engineer & Chief Consultant, Hitachi, Ltd. Pharmaceutical Systems Dept.)

2. 日本における医薬品の安全性に対する新しい取り組み

2.1 日本における安全性監視に対するパラダイム変化

日本においても、早くから医薬品の安全性に対する取り組みは、実施されて来た。しかし、その対応策は、副作用が発生した場合、その拡大を如何に最小限に押し留めるかと言った『事後対応型の安全対策』が主流であった。

図5は、副作用の報告数の推移を示したグラフである。

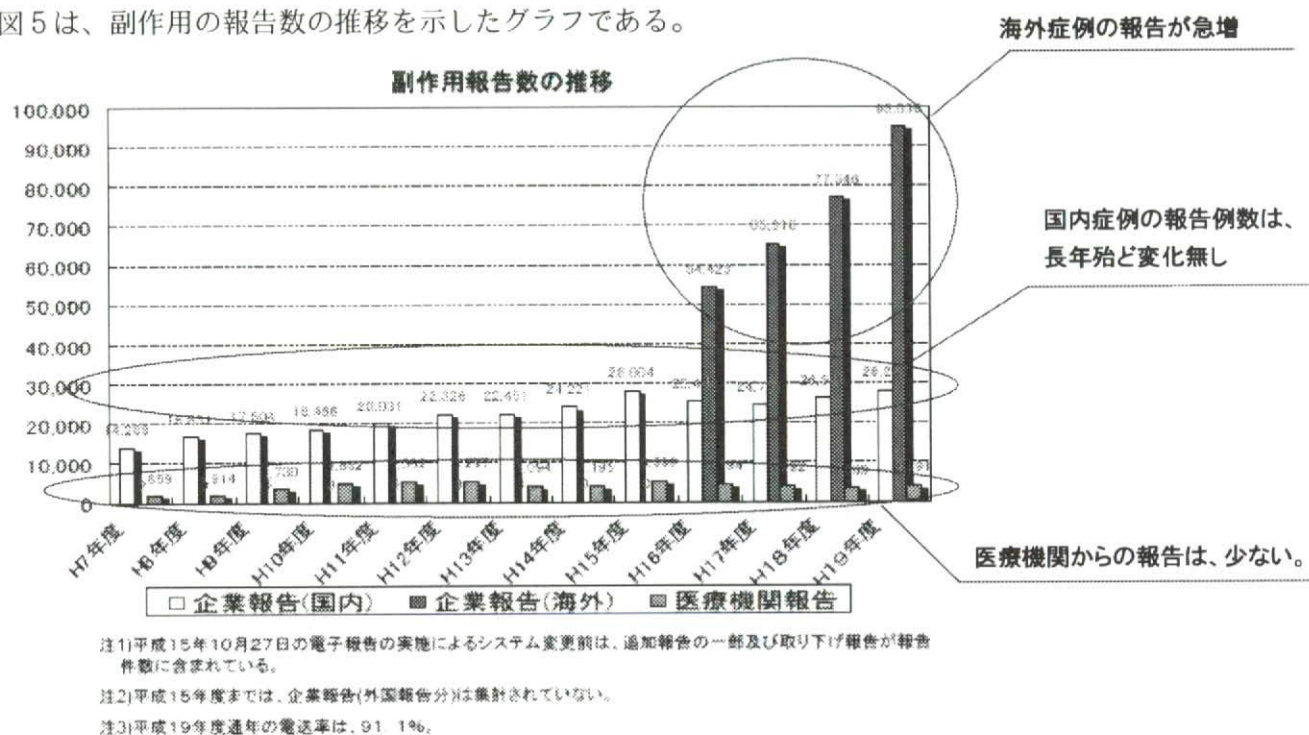


図5：日本での副作用報告件数の推移（出典：PMDA 運営評議会資料）

グラフを見てみると国内症例の報告数は、過去から現在まで殆ど変化なく推移している。しかし、海外症例の報告数がここ最近急増している。また、医療機関からの報告が非常に少ない。

このことは、専門性が高く使用法方法に細心の注意を要する医薬品が増えて来ているにも関わらず、医薬品の国内症例数の報告数に変化が無いのは、今までの『事後報告型の安全対策』には限界があることを意味している。また、Bridging Study や Simultaneous Global Study が早期上市を狙った新薬開発を実施する戦略的な手法として採用されることが多くなった今日、日本人での医薬品の十分な安全性評価が実施されないまま、条件付き承認という形で承認される事が多くなったため、副作用が発生してからの事後対応ではなく、副作用の発生を回避するために如何すれば良いかを考える事が重要である。この考え方は、『予測・予防型の安全性対策』であり、医薬品の安全性対策に対する大きなパラダイム変換である。

日本は、欧米に先駆けていち早く、特に安全性情報に関するプロファイルが確立していない新薬に対して、重点的に医薬品の医療現場における使用状況を監視する市販直後調査(EPPM: Early Post-marketing Phase Vigilance)という制度を実施している。しかし、これだけでは、『予測・予防型の安全対策』としては、不十分であり、現在、様々な新しい取り組みが研究されている。

2.2 日本における医薬品の安全性に対する幾つかの新しい取り組み

『予測・予防型の安全対策』をより強固なものにするため、様々新しい取り組みが行われている。その代表的なものを以下に列挙する。

- (1) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政の在り方検討会
 - 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
- (2) データマイニング手法の安全対策業務への導入
 - 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）
- (3) 拠点医療機関ネットワーク構築のための試行調査
 - 抗がん剤併用療法実態調査
 - 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遡及的調査
- (4) **厚生労働科学研究班：竹内班**
 - 電子化させた患者情報を、複数の医療機関から収集して解析する方法に関する研究
 - HMG-Co 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）

＜Sentinel Network：拠点医療機関ネットワーク＞

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的確に把握することが重要である。このようなネットワーク化された拠点医療機関（Sentinel Sites）を構築することが出来ると、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。欧米に比べると日本は、保険制度の関係上、安全性情報に関する戦略的な DB 構築が可能な環境にあり、竹内班の前班研究では、その先駆けとして、6 病院の医療情報の統合に取り組んだ。

前研究班では、拠点医療機関を IT でネットワーク化した“Sentinel Network”を実現する上では、①倫理面の課題、②技術面の課題、③統計解析の課題の、大きく 3 つのカテゴリに課題を分類することが出来る。

【倫理面の課題】

- ① 患者の同意取得（Informed Consent）
- ② 個人情報（Privacy）

【技術面の課題】

- ① データ収集（Data Collection）
- ② データ統合（Data Integration）
- ③ データクリーニング（Data Cleaning）

【統計解析の課題】

- ① シグナル検出（Signal Detection）
- ② 母数ベースの解析（Denominator based Analysis）

そして、今回の班研究では、その課題に対して、更に一步研究を推し進めた。

B. 研究方法

2003 年度より、前研究班である『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～2004 年）主任研究員：北里大学薬学部臨床薬学研究センタ臨床統計部門 竹内 正弘』がスタートし、前研究班の活動が評価され、今回の研究班が、その内容を継承して、2006 年度より、『医薬品等の使用成績に基づく有効性、安全性の評価に関する研究（2006 年～2008 年）主任研究員：北里大学薬学部臨床薬学研究センタ臨床統計部門 竹内 正弘』が始まった。

図6に竹内班における活動を経年的に表現した。

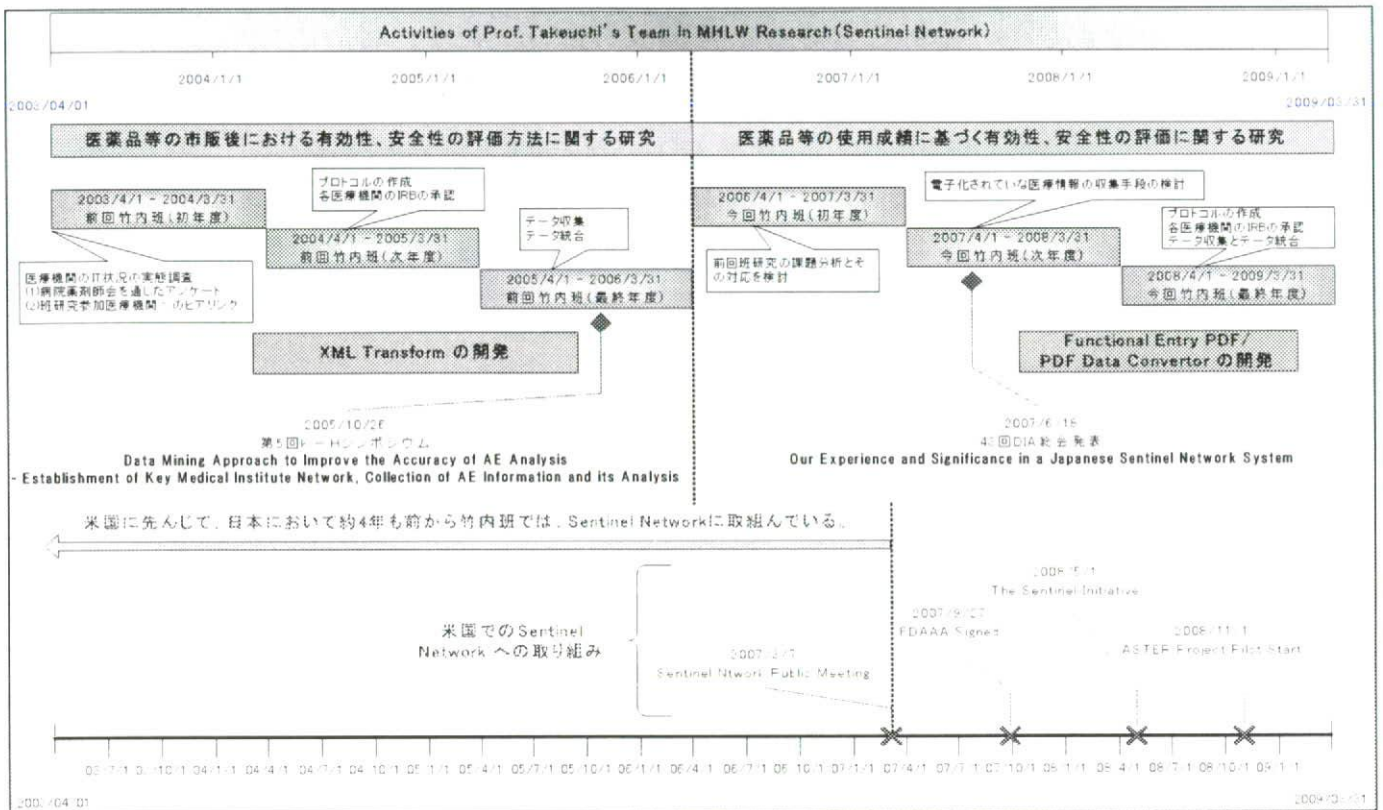


図6：竹内班の全体活動状況

前研究班の初年度は、日本の医療機関の IT 状況の実態調査を行った。調査の方法は、①病院薬剤師会を通じたアンケートの実施、②班研究参加医療機関へのヒアリングの実施の2種類を採用した。2年目は、実際に医療機関から電子データを収集するためにモデル薬剤の決定とプロトコルの作成を行った。モデル薬剤としては、HMG-Co リダクターゼ阻害剤と決定し、作成したプロトコルは、各医療機関において IRB の審査を受けた。最終年度は、承認されたプロトコルに従って各医療機関から収集したデータを統合し、解析を行った。データの統合に関しては、『XML Transform』という簡単な Tool を作成して、大量のデータを効率良く、統合するのに役立てた。前研究班の研究内容の対外的な発表としては、2005年10月26日に第5回 Kitasato-Harvard Symposium にて、『Data Mining Approach to Improve the Accuracy of AE Analysis - Establishment of Key Medical Institute Network, Collection of AE Information and its Analysis -』と題して研究内容を紹介した。

今回の研究班の初年度は、前研究班の課題分析とその対応を実施した。さらに、前回と違うモデル薬剤の選定を行った。モデル薬剤には、乳がんに対する AC 療法と決定した。2年目は、前研究班の大きな課題であった電子化されていない医療情報の収集手段の検討に費やした。最終年度は、プロトコルの作成及び各医療機関での IRB の承認を経て、データの収集と統合を行った。データ収集に関しては、PDF を用いた機能的な入力フォームである『Functional Entry PDF Form』の作成を実施し、データ統合には、PDF から CSV のデータを変換する『PDF Data Converter』という簡単な Tool を作成した。今回の研究班の対外的な発表としては、2007年6月18日 43rd DIA Annual Meeting にて、『Our Experience and Significance in a Japanese Sentinel Network System』と題して研究内容を紹介した。

図6を見ると米国での Sentinel Network への取り組みが始まったのは、2007年3月7日である。最近、米国において Sentinel Network の実現に向けて非常な盛り上がりを見せているが、日本においては、その約4年も前から竹内班でその取り組みが始まっている。