

新データベースの項目、突合鍵等に関する研究

研究分担者 湯川 慶子, 佐々木 美絵, 藤井 仁, 佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院 政策技術評価研究部

目的： 本稿では、国内の臨床研究の情報の公開状況および JPRN (Japan Primary Registries Network) メンバー機関における体制を把握し、新データベース(Database; DB) に入れるべき項目、備えるべき機能として、試験登録の紐づけ情報 (突合鍵)、DB 構築の合理性、環境整備事項について整理することを目的とした。

方法： 登録機関である UMIN, JAPIC, 医師会の登録項目を一覧とし、この 1 年の連携状況を記した。追加項目や紐づけ情報である突合鍵については独立行政法人医薬品医療機器総合機構 PMDA にヒアリングを行い、特許関連については日本製薬工業協会へのヒアリング、文献等での調査を行った。

結果： JPRN 登録 3 機関の登録の範囲・項目を取り上げた。さらに、JPRN 機関では、メンバー間の連絡会議である JPRN 運営会議を 2016 年 2 月に開催し、データの品質の現状と課題を共有し、今後の品質向上のためのデータフォーマット等の整備に関する意見交換を行った。新 DB の項目としては、PMDA の医薬品安全情報報告書に加え、治験 ID、開発コード、化合物名、一般名、化学構造式、公開 DB の登録番号等を追加し、紐づけ情報としては、IRB 認定番号が望ましい。独立した新 DB 構築の合理性は、学問の自由に対する過度な国家権力の干渉の回避等にあり、また、セキュアなデータ管理システムの構築維持管理は民間の方が整いやすい。他方で、情報漏洩の可能性が欠点であり懸念される。情報漏洩に備えてデータを扱う関係者の秘密保持契約を締結し、情報漏洩した際には無過失責任が問われることになろう。

結論： 国内の臨床研究の情報は原則公開されており、JPRN メンバー機関では相互に状況を確認する体制ができている、新 DB に入れるべき項目としては、医薬品安全情報報告書に加え、治験 ID、開発コード、化合物名、一般名、化学構造式、公開 DB の登録番号等であり、試験登録の突合鍵は IRB 認定番号が候補として挙げられる。合わせて、DB 構築の欠点である情報漏洩対策に備えた環

A. 研究目的

国内の臨床研究の情報の公開状況および JPRN メンバー機関における体制を把握し、新 DB に入れるべき項目、備えるべき機能として、試験登録の紐付けをいかに実現するか、また独立した新 DB 構築の合理性 (必要性、欠点)、同時に必要となる環境整備事項について整理することを目的とした。

B. 研究方法

登録機関である UMIN, JAPIC, 医師会の登録項目を一覧とし、この 1 年の連携状況について記した。新 DB の項目や紐づけ情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 PMDA にヒアリングを行い、特許情報については、日本製薬

工業協会へのヒアリング、文献等での調査を行った。

(倫理面への配慮) 本研究においては個人データ等を扱っておらず倫理面への配慮は必要ない。

C. 研究結果

1. JPRN メンバー機関における現体制の登録 3 機関の登録の範囲・項目等について

登録項目は以下の通りであり、各機関で公開されるとともに、厚生労働省と国立保健医療科学院の 2 機関を含む合計 5 機関からなる JPRN として、臨床研究情報ポータルサイト (<http://rctportal.niph.go.jp>) で公開されている。

1) UMIN

基本情報 (Basic information)
試験名(Official scientific title of the study)
試験簡略名(Title of the study (Brief title))
試験実施地域(Region)

対象疾患(Condition)
対象疾患名(Condition)
疾患区分 1(Classification by specialty)
疾患区分 2(Classification by malignancy)
ゲノム情報の取扱い(Genomic information)

目的(Objectives)
目的 1(Narrative objectives1)
目的 2(Basic objectives2)
目的 2 -その他詳細(Basic objectives -Others)
試験の性質 1(Trial characteristics_1)
試験の性質 2(Trial characteristics_2)
試験のフェーズ(Developmental phase)

評価 (Assessment)
主要アウトカム評価項目(Primary outcomes)
副次アウトカム評価項目 (Key secondary outcomes)

基本事項 (Base)
試験の種類(Study type)
試験デザイン(Study design)
基本デザイン(Basic design)
ランダム化(Randomization)
ランダム化の単位(Randomization unit)
ブラインド化(Blinding)
コントロール(Control)
層別化(Stratification)
動的割付(Dynamic allocation)
試験実施施設の考慮 (Institution consideration)
ブロック化(Blocking)
割付コードを知る方法(Concealment)

介入 (Intervention)
介入の種類(Type of intervention)
群数(No. of arms)
介入の目的(Purpose of intervention)
介入 1(Interventions/Control_1)から介入 10
介入 1 ~ 10 には、介入の期間(何日間投与、介

入するか)、介入の量(投与量や線量など)、介入の回数、頻度などの内容を記入する

適格性 (Eligibility)
年齢(下限)(Age-lower limit)
年齢(上限)(Age-upper limit)
性別(Gender)
選択基準(Key inclusion criteria)
除外基準(Key exclusion criteria)
目標参加者数(Target sample size)

責任研究者 (Research contact person)
責任研究者名 (Name of lead principal investigator)、所属組織(Organization) 、所属部署(Division name) 、住所(Address)、電話(TEL)、Email (Email)

試験問い合わせ窓口(Public contact)
担当者名(Name of contact person)、組織名(Organization)、部署名(Division name)、住所(Address)、電話(TEL)、試験のホームページ URL(Homepage URL)、Email (Email)

実施責任組織 (Sponsor)
実施責任組織(Name of primary sponsor)

研究費提供組織(Funding Source)
研究費提供組織(Source of funding)
組織の区分(Category of Org.)
研究費拠出国(Nation of funding)
その他の関連組織 (Other related organizations)、共同実施組織(Co-sponsor)、その他の研究費提供組織(Name of secondary funder(s))

他機関から発行された試験 ID (Secondary study IDs)

他機関から発行された試験 ID (Secondary study IDs)、試験 ID1(Secondary study ID_1)、ID 発行機関 1 (Org. issuing Secondary study ID_1) 、試験 ID2 、ID 発行機関 2、治験届(IND to MHLW)

試験実施施設 (Institutions)
試験実施施設名称(Institutions)

試験進捗状況 (Progress)

試験進捗状況(Recruitment status)
プロトコル確定日(Date of protocol fixation)
登録・組入れ開始(予定)日(Anticipated trial start date)、フォロー終了(予定)日(Last follow-up date)、入力終了(予定)日(Date of closure to data entry)、データ固定(予定)日(Date trial data considered complete)、解析終了(予定)日(Date analysis concluded)

関連情報 (Related information)
プロトコル掲載 URL(URL releasing protocol)
試験結果の公開状況(Publication of results)
結果掲載 URL(URL releasing results)
主な結果(Results)
その他関連情報(Other related information)

管理情報
登録日(Date of registration)
最終情報更新日(Date of last update)

閲覧ページへのリンク
日本語 URL、英語 URL

2) JAPIC

試験の名称
試験の名称、簡易な試験の名称、試験実施者、共同開発者、試験の種類、試験の概要

試験の内容
疾患名、薬剤、試験薬剤名、薬効分類コード、用法・用量、対照薬剤名、対照薬剤薬効分類コード、対照薬用法・用量、試験の目的、試験のフェーズ、試験のデザイン、目標症例数、適格基準、年齢、性別、除外基準、評価項目・方法、主要な評価項目、主要な評価方法、副次的な評価項目、副次的な評価方法、試験実施施設、予定試験期間、試験の現状、被験者募集状況、試験実施地域

関連 ID
関連 ID 名称、関連 ID 番号

関連情報
リンク名称、リンク先 URL、リンク説明

問合せ先

会社名・機関名、問合せ部署名、連絡先、会社名・機関名 (Scientific)、問合せ部署名 (Scientific)、連絡先(Scientific)

その他
出資の出所、研究費の名称、その他

履歴情報
更新履歴

3) 医師会

試験名 Trial Title
基本情報 / Essential information
試験名 / Trial Title
試験概要 / Brief Description of Study
目的 / Purpose
試験デザイン / Trial Design
試験フェーズ / Trial Phase
試験の種類 / Trial Type
対象疾患 / Health Condition(s) or Problem(s) Studied
介入の内容 / Interventions
介入 / Study Intervention(s)
対照介入 / Control Intervention(s)
試験スケジュール / Study Timeline
目標症例数 / Target sample size
主要評価項目 / Primary Outcome(s)
副次評価項目 / Key Secondary Outcome(s)
選択/除外基準 / Key Inclusion and Exclusion Criteria
試験の進捗状況 / Trial Status
参加者募集の実施国 / Countries of Recruitment
試験依頼者 / Sponsor
資金提供組織 / Sources of Funding
試験実施施設 / Trial Institutions
一般問合せ先 / Contact for Public Queries
科学的な内容の問合せ先 / Contact for Scientific Queries
他の登録機関から発行された試験 ID / Secondary IDs and Issuers
治験届 / Clinical Trial Notification (CTN)
倫理審査委員会による承認 / Ethics Review
試験結果の公開 / Publication of Study Results

その他の関連情報 / Other Information
変更履歴 / Change tracking

2. JPRN 機関の課題と今後の対応

JPRN 運営会議を 2016 年 2 月 3 日に国立保健医療科学院にて開催した。その際、現在のデータの品質の現状と課題について共有し、今後の品質向上のためのデータフォーマット等の整備について、意見交換を行った。現在、関連 5 機関 (UMIN、JAPIC、医師会、厚生労働省、国立保健医療科学院) の連携強化、データの品質の向上および、国際的な協調につとめているところである。また、国立保健医療科学院内でも、より適切な情報公開のあり方について、利用者からの評価も含め、検討を進めている段階である。

3. 新 DB に入れる項目、機能、紐付け (突合鍵) について

新 DB に入れる項目については独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA) の医薬品安全情報報告書 (<https://www.pref.saitama.lg.jp/a0707/documents/552585.pdf>, Appendix 参照) を基本とするべきである。

問題が生じて当該研究を特定、精査する必要がある場合、関連する治験、臨床試験も合わせて特定する必要がある場合、に既承認(上市)薬を用いた試験が、(承認前)治験を含む他試験と紐付け可能かについては、現行のシステムでも、PMDA において化学式や課題名などを用いて特定が可能であるとの報告を受けている。そのため、基本的には、上記の医薬品安全情報報告書に記載されている項目に加えて、治験 ID や開発コード、化合物名、一般名、化学構造式(特許取得済みの場合)、公開 DB の登録番号などを追加することにより、特定が可能と考えられる。

試験登録の紐づけは、新法の成立後、認定 IRB の発行する「IRB 固有番号」等を用いて行うべきである。

4. 独立した新 DB 構築の合理性

治験以外に登録対象を拡大した臨床試験の新 DB を設ける必要性は、不正な研究や予期しない重篤な副作用事案等が発生した場合に、同一もしくは類似の化合物、医薬品による臨床試験情報を

検索・閲覧し、被害の拡大を防ぐことにある。市販薬による薬害の予防・救済、また、臨床研究による被害の防止・救済を考える場合、当事者間の私的解決に委ねる方法と、公的な監視・関与による場合があるが、情報不均衡など市場の欠陥が存する状況においては、後者に一定の役割を期待するのが一般的潮流である。

一方で開発・臨床試験段階にある医薬品は、開発主体の特許情報保護・経済的利益保護を重視する立場から、これら情報の保護を強く求める意見が大きい。しかし、このような情報を含む DB を厚生労働省や PMDA などの国家機関で管理した場合、国家権力による学問の自由(日本国憲法第 23 条:「学問の自由は、これを保障する」)の制限となり得る可能性も否定できない。そこで、例えば、認定 IRB のような民間機関が審査することで、国家権力による研究者の研究の自由への過度な干渉・制限となる可能性を減ずることができる点で合理性がある。

また、このような DB 構築には一定の人材や高度なノウハウ、セキュリティシステム等を整備することが要求されるが、国側にそれらを設置・維持・管理する体制を整えることが困難である点も独立 DB の合理性の根拠のひとつとして挙げられよう。

5. 新 DB の欠点

欠点としては企業情報やパテントの情報漏洩のリスクがあげられる。情報漏洩に備えて、セキュアな試験情報を取り扱う者の管理守秘義務契約を国との間で契約し、漏洩時の対応について法的な整備をする必要がある。

6. 付随事項

同時に (環境) 整備が必要となる事項として、試験実施者、倫理審査委員会による試験薬詳細情報の管理・守秘義務契約が挙げられる。

万一、システム事故が発生した場合には、情報が漏洩した場合の研究者・製薬企業などの特許申請 / 保有者に対する補償・賠償として十分に考慮されるべきである。特に特許取得前の薬剤については慎重に扱われるべきである。

運営主体の法的責任として内部の事故には無過失責任を課し、利用者や外部の場合には故意責任を問うべきである。漏洩者の責任に加え、

国家賠償請求も成立しうる。

特許権侵害訴訟 (patent infringement litigation) においては、一般的には、差止め請求では、(1) 特許権の有効性、(2) 特許権が及ぶ範囲、(3) 被告の物件又は方法が特許権の及ぶ範囲に属するか、(4) 先使用又は実施許諾の有無が主たる争点となり、損害賠償請求では (5) 損害額も争点となる。今回の DB の特許情報の漏洩時の損害賠償請求での「損害額」は、漏洩がなかったら当該製薬企業や研究者が得られたであろう利益分の金額となる。

D. 考察

現在の3登録機関の項目は大きく異なっており、公開データの品質向上のために連携を強化している段階である。他方で、新 DB に組み込む項目は、基本的に PMDA の医薬品安全情報報告書の項目に加えて、治験 ID、開発コード、化合物名、一般名、化学構造式、公開 DB の登録番号等であることから、DB の構築自体は困難なものではないと考えられる。

しかし、その周辺の環境整備として、情報漏洩や特許権問題を発生させないような仕組みづくりが重要で、非公開の項目を設けている外国の例等を参考に、慎重に構築されるべきであると考えられる。

E. 結論

国内の臨床研究の情報は原則公開されており、JPRN メンバー機関では相互に状況を確認する体制ができている、新 DB に入れるべき項目としては、医薬品安全情報報告書の項目に加え、治験 ID、開発コード、化合物名、一般名、化学構造式、公開 DB の登録番号等であり、試験登録の突合鍵は IRB 認定番号が候補のひとつとして挙げられる。あわせて、DB 構築の欠点である情報漏洩対策に備えた環境整備が必要不可欠である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

医療用医薬品		<h3 style="text-align: center;">医薬品安全性情報報告書</h3> <p>☆ 記入前に裏面の「報告に際してのご注意」をお読みください。</p>			健康食品等の使用によると疑われる健康被害の報告については、この様式を使わず、最寄りの保健所へご連絡ください。	
一般用医薬品						
化粧品・医薬部外品						
患者イニシャル	性別 男・女	副作用等発現年齢 歳	身長 cm	体重 kg	妊娠 無・有(妊娠週)・不明	
原疾患・合併症	既往歴	過去の副作用歴(無・有・不明)			その他特記すべき事項	
1.	1.	医薬品名:			<input type="checkbox"/> 飲酒 ()	
2.	2.	副作用名:			<input type="checkbox"/> 喫煙 ()	
					<input type="checkbox"/> アルミ ()	
					<input type="checkbox"/> その他 ()	
副作用等の名称又は症状、異常所見(※)						
1. (発現日: 年 月 日、転帰: () 転帰日: 年 月 日 重篤性: <input type="checkbox"/> 重篤 () <input type="checkbox"/> 重篤以外 ())						
2. (発現日: 年 月 日、転帰: () 転帰日: 年 月 日 重篤性: <input type="checkbox"/> 重篤 () <input type="checkbox"/> 重篤以外 ())						
※ 副作用等の転帰、重篤性については、それぞれの番号を記載して下さい。						
<副作用等の転帰>				<副作用等の重篤性について>		
①回復 ②軽快 ③未回復 ④後遺症有り(症状) ⑤死亡 ⑥不明				重篤 — ① 死亡 ② 障害 ③ 死亡につながるおそれ ④ 障害につながるおそれ ⑤ 治療のために入院または入院期間の延長 ⑥ 上記に準じて重篤である ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常		
胎児に関しては下記にチェック下さい 胎児について <input type="checkbox"/> 胎児に影響有り <input type="checkbox"/> 胎児死亡						
被疑薬(可能な限り販売名で) 最も関係が疑われる被疑薬○	製造販売業者の名称	投与経路	一日投与量 (1回量×回数)	投与期間 (開始日～終了日)	使用理由	
				～ ～ ～ ～		
その他使用医薬品(可能な限り販売名で)						
副作用等の発生および処置等の経過						
年 月 日						
※ 一般用医薬品による副作用については、可能な限り購入経路(対面販売又は通信販売等)に関する情報も提供願います。						
影響を及ぼすと考えられる上記以外の処置・診断: 無・有 有りの場合 → (<input type="checkbox"/> 放射線療法 <input type="checkbox"/> 輸血 <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 麻酔 <input type="checkbox"/> その他 ())						
再投与: 無・有 有りの場合 → 再発: 無・有						
報告日: 平成 年 月 日		(安全性情報受領確認書を送付しますので住所をご記入ください)				
報告者 氏名:		施設名:				
(職種: 医師、歯科医師、薬剤師、看護師、その他 ())		住所: 〒				
		電話:		FAX:		
○ 報告者が処方医以外の場合 → 処方医との情報共有 : 有・無						
○ 最も関連の疑われる被疑薬の製造販売業者への情報提供 : 有・無 (「有」の場合、情報提供した製造販売業者名:)						

➤ ファクス又は電子メールでのご報告は、下記までお願いします。両面ともお送りください。
 (FAX : 03-3508-4364 電子メール : anzensei-hokoku@estrigw.mhlw.go.jp 厚生労働省医薬食品局安全対策課宛)

報告者意見

検査値 (副作用と関係のある検査値等)

検査日 検査項目	/ (投与前値)	/	/	/	/	/

「報告に際してのご注意」

- この報告制度は、薬事法に基づいて、医薬品による副作用および感染症によると疑われる症例について、医薬品関係者が保健衛生上の危害発生の防止等のために必要があると認めた場合に、ご報告いただくものです。医薬品との因果関係が必ずしも明確でない場合もご報告ください。
- 各項目については、可能な限り埋めていただくことで構いません。
- 報告された情報については、原則として、厚生労働省から独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構（PMDA）」という。）を通じてその医薬品を供給する製造販売業者等へ情報提供します。また、機構（PMDA）または製造販売業者等は、報告を行った医療機関等に対し詳細調査を行う場合があります。
- 報告された情報について、安全対策の一環として広く情報を公表することがありますが、その場合には、施設名および患者のプライバシー等に関する部分は除きます。
- 医薬部外品、化粧品による疑いのある健康被害についてもこの報告用紙でご報告ください。
- 健康食品・無承認無許可医薬品による疑いのある健康被害については最寄りの保健所へご連絡ください。
- 記入欄が不足する場合は、別紙に記載し、報告書に添付いただくか、各欄を適宜拡張して記載願います。（検査値は裏面（2ページ目）にご記入ください）
- ファクス、郵送又は電子メールにより報告いただく場合には、所定の報告用紙のコピーを使用されるか、インターネットで用紙を入手してください。
<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>
- 「e-Gov 電子申請システム」を利用して、インターネットで報告していただくこともできます。
<http://shinsei.e-gov.go.jp/menu/>
なお、ご利用に際しては、事前に電子証明書が必要です。
- 医薬品の副作用等による健康被害については、副作用または感染等被害救済制度があります。詳しくは機構（PMDA）のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>）をご覧ください。また、報告される副作用等がこれらの制度の対象となると思われるときには、その患者にこれらの制度を紹介願います。