

「SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言」について

順天堂大学大学院医学研究科先導的がん医療開発研究センターがん生涯教育センター

大津 洋

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学

大橋 靖雄

はじめに

2012年11月に「SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言」(SS-MIX 提言)が、日本薬剤疫学会、日本臨床薬理学会、日本医療情報学会、日本製薬団体連合会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会、日本臨床試験研究会の7団体の共同提案としてなされた(保健医療福祉情報システム工業会はオブザーバーとして参画)。

本稿では、提言までの状況の報告、および臨床研究に応用するために何が必要かを述べる。

1 提言作成までの経緯

2012年3月12日に、久保田潔(東京大学)、景山茂(東京慈恵会医科大学)、木村道男(浜松医科大学)の先生方から、今回提言に参加した団体に向けて、「SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言を検討する委員会設立に関する提案」に関して呼びかけが提出された(表1)。

筆者らが当研究会として議論に参画し、計5回の会議を進めてきた。検討内容としては、SS-MIX に対する理解、製造販売後調査に対する期待、臨床研

究に拡大した場合の利点・考慮点の3つを大きく観点とし、会議の進め方は、主にメールを使い、会議間の意見の集約は、事前に意見の提出・整理を行ったうえで会議で調整する方法をとった。

2 提言の背景

本提言が、SS-MIX を中心にしていることから、本提言の以前の状況について、若干の解説を行う。厚生労働省が中心となって進めている事業として、医療情報データベース基盤事業および MIHARI Project といった、医薬品の安全対策のために医療情報を活用するための基盤整備を3年ほど続けている。SS-MIX が何かについては、提言中にふれているので、そちらを参考にされたい。

1) 医療情報データベース基盤事業

厚生労働省は、医療情報データベース基盤事業¹⁾を平成23年度より実施している。

この事業は医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策を推進することを目的とし、1000万人規模のデータを収集するための医療情報データベースを拠点病院に構築する事業である。これにより、電子カルテ・レセプト・オーダーリング・検査データがデータベース化され、医薬

Consideration of “Recommendations for Developing Postmarketing Surveys and Clinical Investigations Using SS-MIX Standardized Storage”

Hiroshi Ohtsu : The Center for Lifetime Cancer Education, Leading Center for the Development and Research of Cancer Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University

Yasuo Ohashi : Department of Biostatistics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

表 1 提案書冒頭

SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言を検討する委員会設立に関する提案

2012 年 3 月 12 日

日本薬剤疫学会殿
日本臨床薬理学会殿
日本医療情報学会殿
日本臨床試験研究会殿
保険医療福祉情報システム工業会 (JAHIS) 殿
日本製薬団体連合会殿
米国研究製薬工業協会殿
欧州製薬団体連合会殿

提案者 久保田潔 (東京大学) 景山茂 (慈恵医大) 木村通男 (浜松医科大学)

品などの安全対策のために活用されることが期待されている。このデータベース基盤事業のうち、基本構成として提示されているものとして、施設側に入っているデータを抽出する際に用いられるのが、SS-MIX 標準ストレージであると説明されている。

2) MIHARI Project

MIHARI Project²⁾は医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が中心となって、平成 22 年度より進められている。この事業では、医療情報データベースで作成された集計データを分析し、実際の安全対策に活用できるように整備が進められている。

3) 医薬品リスク管理計画指針

平成 24 年 4 月に出された「医薬品リスク管理計画指針」³⁾について、リスク管理計画を作成するとともに、通常の医薬品安全性監視活動に加え、『医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法も含め、ICH E2E ガイドラインの別添「医薬品安全性監視の方法」を参照するほか……』と記載されている。また、リスク最小化活動を実施することが求められており、より早く、かつ、正確な情報による、意思決定が求められるようになっている。

3 提言のポイントと考察

実際の提言については、資料として章末に掲載する。提言概要にも書かれているが、本提言のポイントは以下のとおりである。

①調査や臨床研究において、SS-MIX 標準ストレージの薬剤や臨床検査の結果に関する情報は電子的調査票に直接取り込むことができ、研究者は高い

精度と粒度の情報を得ることができる。

②SS-MIX 標準ストレージは地震や突然のネットワーク障害などの災害時において診療に必須の最低限の情報を提供することができ、医療情報の喪失を最小限にとどめるためのツールとして機能しうる。

③SS-MIX 標準ストレージは、ストレージ内の情報の効率的取得とともに、ある薬剤を特定期間非使用後に開始した“new users”の特定を可能とし、良質の薬剤疫学研究を実施するために利用することができる。“new users”デザインはバイアスのない結果を得るためにはしばしば必須である。

④製薬企業が規制に従って市販後の調査を実施する際に、SS-MIX 標準ストレージはデータの迅速で効率的な収集を促し、時宜にかなったリスク最小化のための方策を講ずることを可能とする。また、SS-MIX 標準ストレージによって、複数のタイプの研究デザインの利用やデータの質の向上が期待される。

⑤SS-MIX 標準ストレージは、リスク最小化計画実施前後の処方パターンや問題となる有害事象の発生を比較することにより、リスク最小化計画の評価にも利用可能である。

⑥臨床試験の計画にあたり、SS-MIX 標準ストレージは適格患者数の推定に用いることができる。疾患や薬物治療の特徴を知るための断面研究に用いることもできる。さらに、冠動脈造影を実施した患者、薬の新規使用者や稀少疾患患者のコホート特定が可能である。そのようなコホートを用いて、コホート内の症例対照研究、ファーマコゲノミックス研究、治療法の有効性/有用性を比較する研究が可能になる。

⑦SS-MIX 標準ストレージは、将来いくつかの条件が満たされれば臨床研究における正規のデータソースとして利用することができる。たとえば、標準化したデータ構造規格（例 Clinical Data Interchange Standards Consortium：CDISC）の利活用、およびコンピュータ化システムバリデーション（Computerized System Validation：CSV）に関する取り扱いについて、産官学での合意形成ができること、である。

以下では、提言のポイント⑦を中心にして、将来の前向きな臨床研究・治験に応用される場合の、利点と考慮すべき点について述べる。治験を含めたすべての臨床試験の用語を「臨床試験」としたうえで進めていくこととする。

1) 利点

臨床試験が完遂するかどうかは、参加施設内に組み入れ基準に合致した対象患者が十分に存在しているのかも大きな要件になる。対象患者が参加施設内に“そもそも”存在しない場合には、試験計画書に問題があるのか、もしくは参加施設が取得したい集団からずれていた可能性などが考えられる。試験計画書に合致した患者層を見つけることは、これまで各医療機関の対応に任されてきたため、返答内容にズレが生じ、正確な情報が得られずに、組み入れが促進されない、などの問題を引き起こしてきた。特に、疾患として患者がいるにもかかわらず、サンプル集団として患者が存在しない参加施設がエントリーされているのは、運営側にも参加施設側にも問題が残る。臨床試験の数は考慮に入れなければ（同時期に同施設で実施される臨床試験でのダブリを検討に入れなければ）、ある程度の精度でわが国の患者数から参加集団のサンプルを特定することができ、試験の実施までの期間が短期になる可能性が期待されている。

次に、この提案が実現された場合、Visit ごと（医療機関への来院ごと）にデータを集約し、試験実施機関に送信することも可能になるだろう。疫学研究においても、後ろ向きデータだけではなく前向き研究も存在することから、これらのデータ収集を予定どおりに実施できるようになる。そのことにより、試験実施組織は、悩みの種だったモニタリングについて on site monitoring から central monitoring を中

心に据えることができ、臨床試験を動かすことができるようになるため、リスク評価がより早期に判断でき、さらにリソース配分が容易になる可能性が高いと想定する。

2) 考慮すべき点

①行政の対応

承認申請を伴う場合には、PMDA 自身がどのようにこのデータを評価するのか、という点を考慮に入れなければならない。「できた」「使えた」だが「データ取得のプロセスに信頼性がない」ということでは、結果的に研究のやり直しとなってしまう、好ましくない状態に陥る。市販後調査に対しては、データベース事業や MIHARI Project の進展など今後の動向をみなければならないが、臨床試験とダブルスタンダードな対応はとらないことを期待している。

また、情報量の観点からみると、診療情報から取得するデータは、多くの診療情報の一部であり、さらに、研究終了までに多くの時間がかかる。したがって、原資料に戻るのが、かなり後になってしまうため、各医療機関がどのようなシステムポリシーをもって運用しているのかを明確にしておかなければならない。いざ原データを確認したいときに、カルテの運用に対して劣るようなことがあれば、電子化の価値が低下してしまうことを頭に入れておくべきだろう。

また、CSV が問題になると想定されるが、CSV は一般的にシステム導入テストを指すのではなく、「データが正確であることを証明し、明らかにし続けること」を求めているので、長期にわたる教育とシステム保守が必要になる。医療機関がどのように考えて取り組むべき問題なのかを、臨床試験への活用前に明確にしなければ、医療機関としても対応が取りづらいところであろうと推察する。

②国際的な動き

今後の臨床研究は、必ずしも「日本だけ」の臨床試験とは限らない。欧米のみならず、アジア・中国に対しても目を配らなくてはならない。

表2で示したとおり、臨床試験を実施する多くの研究組織・企業で、CDISC 標準規格群への理解と検討が始まっている。わが国においても、製薬企業のみならず、アカデミアも CDISC 標準規格群を活用しようという動きが広まっており、実装は不十分な

表 2 臨床試験・治験の電子化の現状

・ CDISC 標準規格群に対する認知度拡大 — 情報の交換：ODM (XML 形式) — 帳票・解析の基礎となるデータ構造：SDTM (DB) — 統計解析：ADaM (Flow, DB) ・ 情報交換規格である、ODM と <u>HL7 Version 3 (XML 形式)</u> は、互換性をもたせるべく活動中 ・ ICH E2B における ICSR 報告に <u>HL7 Version 3</u> — PMDA：ICH E2B (R3)/M5 電子仕様開発に関わる支援業務仕様書 (平成 24 年 4 月)

がらも、現段階において規格の標準化の有力な候補であることには間違いはないだろう。

一方で、医療情報の世界では、HL7 (Health Level 7) が業界標準であり、それらを中心とした情報システムの構築が多くの医療機関でなされている。それと同時に、近年、ICH E2B (R3) において ICSR 報告の次期規格として HL7 Version 3 が採用されている (2012 年 Step 4)⁴⁾。この規格を用いた ICSR 報告のための作業が始まっていることから、HL7 Version 3 を用いた情報交換も活発化するだろう。

このように、2 つの標準がおおのこの領域で広がっているところで、CDISC と HL7 は、戦略的にこれらの情報がやり取りできるように活動していることから、互換性のあるやり取りが可能になると想定されている。また、IHE において、Clinical Research Document (CRD) のドキュメントが発行されていること、Retrieve Form for Data Capture (RFD) の概念が発表されて実運用に向けて、センチネルプロジェクトでテストが行われていることなど、諸外国の動きも活発化してきている。このように、すでに多くの地域で、同様な動きが始まっており、当然臨床試験での運用に影響が出てくると想定されている。

これらをふまえて、臨床試験の電子化を考える場合には、電子化のプロセスが日本のみならず海外に対しても、互換性が高いものであることが望ましいと言える。

③費用・ヒューマンパワーの欠如

①, ②のような状況下で、どの程度の施設が対応できるのかという疑問には今回答えられていない。厚生労働省の構想では、いくつかの拠点をつくることになっているが、それ以上の施設で臨床試験が実

施されている現状から推察するに、なんらかの金銭・人的サポートがないと、医療機関側のコストベネフィットが著しく低下するだろう。わが国の病院情報システムは、「医事会計」を中心にしており、かなり多くのシステムが病院情報システムの中に入っていると聞いている。病院情報システム全体にかかる影響が甚大であれば、医療機関としても、臨床試験対応のためのために業務を変革することはなかなか踏み込めないと考える。研究実施母体 (製薬企業、試験組織) がそれらにサポートを行うとしても、最終的には国民の医療費に跳ね返ってくる可能性が高いため、医療費削減ということに逆行している。統一的な枠組みが必要であると言えよう。

おわりに

これまでの市販後調査などでは、紙の調査票時代での収集の遅さ、EDC においても医療機関側が十分なリソースを割けてこなかった面があることは否めなかった。そのため、市販後調査などの研究の規模を大きくすることができず、また、研究開始までのタイムラグが過大となるため、安全性評価という面では、判断する材料不足であった点は否めない。

これまで各医療機関から間接的にしか入手できなかった情報を、直接的にかつ誤りが少ない状態で入手でき、活用できる可能性が広がった点については、臨床疫学という分野がより脚光を浴びるのではないかと、さらに育薬という面において、複数の薬剤を公平に評価する一助になる可能性がある、という期待をもっている。

したがって、さまざまな動きはあるが、市販後臨床研究に対するデータベースの利用促進のために産学が一体になって提言をまとめた意義は大きいと考える。

今後、この提言を受けて、諸団体が活動を行っていくにつれて、臨床試験も活用したいというニーズが出てくるだろう。残念ながら、本提言に行政が含まれていないことから、申請を伴う場合にその基準を満たしているか、という情報までは獲得できなかった。また、行政としても、実際に承認申請が出されてから判断するために、(まだ本稼働していない状況で) 判断を求めるということはできないであろう。同時に、このような医療情報と研究情報を統合

しようという動きは、日本だけでなく米国なども活動を行っているために、単に国内申請向けに、ということではなく、海外動向もふまえて検討しなければならない。

この提言を足掛かりにして、産官学によるモデルケースを用いた臨床試験での Gap 分析を実施することによって、問題点の改善に努め、情報公開をすることが必要であるだろう。まだ、十分に市販後調査での利活用が始まっていないため、早急に組織する、ということとはできないだろうが、臨床試験に対しては本研究会がリーダーシップを発揮し、多くの参加者とともに議論を進めていければよいと考えている。

【謝辞】 本検討のメンバーの先生方に対し、検討期間中に有

意義なコメントをいただきました。お礼を申し上げます。

文 献

- 1) 医療情報データベース基盤事業について. 厚生労働省医薬食品局安全対策課 (平成 23 年 2 月 9 日). http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryajyouhou/dai7/siryau2_2.pdf (2013 年 3 月 1 日閲覧)
- 2) MIHARI Project, 医薬品医療機器総合機構ホームページ. http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/mihari.html (2013 年 3 月 1 日閲覧)
- 3) 医薬品リスク管理計画指針について. 薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号 (平成 24 年 4 月 11 日).
- 4) ICH 日米 EU 医薬品規制調和国際会議, 報道発表資料より. http://www.pmda.go.jp/ich/w/ich_san-diego_2012_11.pdf (2013 年 3 月 1 日閲覧)