

イマチニブはCYP3A4/5の基質であるため、この酵素を誘導する薬剤の影響を強く受ける。脳腫瘍術後患者の多くは、抗てんかん薬を服用しており、その内、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドンなどがこの酵素誘導薬剤に属する。従って、これらを服用しているか否かで、イマチニブ投与量の設定を変える必要がある。そこで、抗てんかん薬を服用していないか、酵素非誘導型の抗てんかん薬を服用している患者にはイマチニブ600mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与し、酵素誘導型の抗てんかん薬の投与を受けている患者にはイマチニブ800～1000mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与する治療計画を立てた。抗てんかん薬未服用または酵素非誘導型の抗てんかん薬服用患者においては15例に対し治療を行い、1例でも奏効例あれば、さらに24例の追加登録を行う。奏効率及び、6ヵ月の無増悪生存率を主要評価項目として第Ⅱ相臨床試験を行う。また、酵素誘導型の抗てんかん薬服用患者に対しては、これとは別個に6例に対しイマチニブ800mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日の連続投与を行い、有害事象が2例以下の場合、イマチニブを1000mgに増量し、安全性を確認する。

イマチニブはCYP3A4/5の基質であり、CYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9の競合的阻害剤である。イマチニブと同様にCYP450アイソザイム(CYP2D6及びCYP3A4)と相互作用を生じることが知られている薬剤は、イマチニブ曝露量に対する影響が明らかに認められる。酵素誘導型抗てんかん薬(EIACD)はCYP3A4の酵素誘導を起こし、EIACD使用患者ではイマチニブの $t_{1/2}$ が有意に短縮、AUCは有意に低下することが明らかとなっている。これらのことからEIACDの使用患者と非使用患者との間でイマチニブ用量を変える必要があり、EIACDの使用状況により2つの群に層別することとした。

海外において、膠芽腫を対象として実施されたイマチニブ(600mg/日)およびヒドロキシカルバミド(1000mg/日)の併用療法での臨床試験で良好な結果を得ていること、本邦での他癌腫での承認用量の上限は800mg/日であるため、イマチニブの用量600mg/日は承認用量の範囲内であることなどから、今回、抗てんかん薬を服用していないか、酵素非誘導型の抗てんかん薬を服用している患者にはイマチニブ600mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与し、酵素誘導型の抗てんかん薬の投与を受けている患者にはイマチニブ800～1000mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与する治療計画を立てた。

酵素誘導型抗てんかん薬服用患者群ではDavidらによりイマチニブ1000mg(500mgを1日2回)およびヒドロキシウレア1000mgの投与量で海外にて第Ⅱ相臨床試験が実施されており、この試験で15名の患者に投与され安全性及び有効性とも良好な成績であった。しかしながら、本邦でのイマチニブの承認用量の上限は800mgであることから、本試験でのイマチニブの開始用量は800mgとし、その安全性を確認した上で、イマチニブを1000mgに

増量し、新たに登録を行うこととした。また、他癌腫ではあるが、国内の臨床試験の結果では血中薬物濃度や安全性および有効性における人種間差は認められていないことから、治験薬の投与量は海外と同じ投与量の導入が可能と考えた。

ヒドロキシカルバミドについては承認用量の上限が 2000mg であることから、本治験で用いる投与量 1000mg は十分に安全を確保できる投与量と考える。

本試験では本邦における併用療法の導入の可否を確認することを主眼とし用量設定は行わず、海外と同一の投与量にて本治験を実施することとした。

2) 選択基準

- 患者本人からの文書による同意がある。但し、説明内容の理解及び同意が可能であるが、神経症状により患者本人からの署名が困難である場合には、患者本人の同意の確認の署名に代わり、患者名を代筆者が署名してもよい。その場合には代筆者からも署名を得るものとする

代筆者：以下のものから患者本人が指名する

配偶者、成人の子または孫、父母、成人の兄弟姉妹、祖父母または法定代理人等それらの近親者に準ずると考えられるもの

- 最新の組織スライド標本で膠芽腫であると確定診断されている
- 手術歴、放射線治療歴がならびに少なくとも 1 レジメン以上の抗癌剤治療歴を有する
- 放射線治療の影響を受けていない測定可能病変（Gd-MRI で最長径がスライス幅の 2 倍以上）を有する
- PS (ECOG) が 0-2。但し、脳腫瘍による神経症状のみに起因した PS3 は登録可能
- 20 歳以上である
- 適切な臓器機能を有する。(以下のすべての条件を満たす)

ヘモグロビン：10 g / dL 以上

ANC：1500 / μ L を超える

Plt：100,000 / μ L を超える

血清クレアチニン：1.5 mg / dL 未満

BUN：25 mg / dL 未満

血清 GOT：施設正常値の上限の 2.5 倍未満

血清 GPT：施設正常値の上限の 2.5 倍未満

ビリルビン：施設正常値の上限の 1.5 倍未満

- ステロイド剤を服用している患者は治療開始前 7 日間以上継続して定量を服用していなければならない

- 妊娠能を有する女性は治験開始前に実施した妊娠検査にて陰性である
- 生殖能を有する患者は治験参加中及び終了後 3 ヶ月以上は、医学的に有効な避妊方法を用いることに同意している患者
- 登録時に余命が 8 週以上あると考えられる患者

3) 除外基準

- イマチニブもしくはヒドロキシカルバミドの前治療歴がある患者
- 膠芽腫以外の活動性の悪性腫瘍を有している患者。(同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性の重複がん。但し、局所治療により治癒と判断される上皮内癌病変または皮膚の扁平上皮がんは含めない)
- 肺繊維症または間質性肺炎の合併または既往を有する患者
- Grade 2 以上の末梢浮腫、肺滲出液または、心嚢液の貯留、及び Grade を問わない腹水を有する患者
- 投与前の画像診断により腫瘍内出血の所見が認められた患者。但し、術後安定期における Grade 1 の出血は除く
- 管理不能な重篤な合併症 (コントロール不良の糖尿病または高血圧、不安定狭心症等) を有する患者
- 管理不能な活動性の全身感染症を有する患者
- 頭蓋内事象の発現リスクが過度に高い患者 (治療開始前 6 ヶ月以内に卒中発作を発現)
- 登録前 4 週間以内に手術を受けた患者。または登録までに手術の影響が残っている患者
- 進行した膠芽腫に対する 2 回目の手術日から 3 ヶ月経過していない患者。但し、手術直後のスキャンにて増大している測定可能病変が認められた場合はこの限りではない
- 治療開始前 4 週間以内 (ニトロソウレアの場合は 6 週以内) に化学療法を受けた患者または登録までに治療の影響が残っている患者
- 治療開始前 4 週間以内に治験薬の投与を受けた患者。または登録までに治療の影響が残っている患者
- HIV の血清反応が陽性であるまたは陽性であった患者
- 妊娠、妊娠中の可能性がある、授乳中の女性
- 精神病または精神症状を合併しており治験への参加が困難と判断される患者
- 本治験実施計画書を遵守して、治験薬を服用し、適切な評価に必要な来院日をま

もることができないと治験責任医師が判断した患者

4. 考察

ヒドロキシカルバミドは膠芽腫、髄芽腫、及び転移性脳腫瘍などの悪性脳腫瘍に対する多剤併用療法の 1 剤として使用されてきた。膠芽腫に対する単独療法時の有効性を示すデータはないが、再発性及び切除不能の髄膜腫患者に単独療法剤として 1000~1500 mg/day を使用し、持続的な効果が得られたことが報告されている。

また、イマチニブは、症例報告ではあるが、中枢神経に転移した GIST 患者、及び治療抵抗性を示す転移性毛様細胞性星細胞腫患者においてそれぞれ優れた効果を示したことが記録されている。再発性膠芽腫患者にイマチニブを単独投与した試験 (EORTC: NDDG/Brain Tumor Group Intergroup Study 及び NABTC 99-08) では、奏効率 3~6% (臨床的有效率 16~24% (CR+PR+SD と定義))、6 ヶ月時における無増悪生存率は 16%であることが示された。

EORTC-BTG Intergroup Study (試験 16011-26013) では、膠芽腫増悪患者 51 例を対象に、標準的治療実施後 (事前の化学療法は 1 回以下) におけるイマチニブの抗腫瘍作用及び安全性を検討した。イマチニブの 1 日投与量は 600 mg (A 群) 及び 800 mg (B 群) であった。事前に化学療法を受けていた患者は 33 例 (65%)、放射線療法を受けていた患者は 50 例 (98%)、切除術を受けていた患者は 45 例 (88%) であった。Grade 3/4 の好中球減少は 5 例で報告され、3 例 (6%) は発熱を伴った。Grade 3/4 の非血液毒性としては、浮腫 (1 例)、皮疹 (2 例) 及び可逆的な SGPT の上昇 (4 例) がみられた。1 例では明らかな腫瘍増悪に伴い腫瘍内出血が生じた (投与との関連なしと考えられた)。PR が 3 例 (6% (A 群 2 例、B 群 1 例)) に認められ、それぞれ 10 ヶ月、10 ヶ月及び 12 ヶ月以上継続した。効果は薬剤投与からそれぞれ 3 ヶ月、6 ヶ月及び 7 ヶ月後に認められた。疾患の安定化 (SD の 6 ヶ月以上の継続) は 5 例で報告された (10%) (A 群 1 例、B 群 4 例)。臨床的有效率は 16%、6 ヶ月時における無増悪生存率は 16%であった。

The North American Brain Tumor Coalition (NABTC) は悪性神経膠腫再発患者を対象にイマチニブの第 I/II 相試験を実施した (NABTC 99-08)。試験の第 I 相部分では悪性度の高い神経膠腫及び髄膜腫の再発例 47 例 (膠芽腫 32 例、退形成性星細胞腫 14 例) を登録した。これらの患者はすでに治療を受けており、過去の再発回数は 3 回以下であった。EIACD 未使用患者及び EIACD 使用中患者とも、イマチニブの用量を 400 mg/day から最高で 1200 mg/day に増量した。用量制限毒性 (DLT) は好中球減少、皮疹及び SGPT の上昇であった。最も高頻度に見られた毒性は好中球減少及び血小板減少であった。3 例に出血が認められた。評価可能例 46 例中 20 例は 8 週後に SD と判定され、8 例は安定期間が 16 週間以上継続し、

最も長い症例では 52 週間継続した。それ以外の症例は疾患が進行した。試験の第 II 相部分では酵素誘導作用のない抗癌薬 (non-EIACD) を使用している悪性神経膠腫再発例 48 例 (膠芽腫 29 例、退形成性星細胞腫 19 例) を登録し、これらの患者は過去の再発回数が 2 回以下で、すでに治療を受けていた。当初イマチニブの用量は 800 mg/day であったが、腫瘍内出血が認められた後、退形成性星細胞腫患者 15 例の投与量を 600 mg/day とした。患者 5 例 (膠芽腫 4 例、退形成性星細胞腫 1 例) は疾患進行を背景とした腫瘍内出血を生じた。それ以外の症例においては、イマチニブの忍容性は概ね良好であった。膠芽腫患者 29 例中 1 例が PR (3%)、6 例が SD (21%) であった。6 ヶ月無増悪再発の症例は 3% で、臨床的有效率は 24% であった。

イマチニブとヒドロキシカルバミドの併用療法では、Dresemann が初めて膠芽腫進行患者 30 例を対象とした臨床試験を行った。標準療法 (手術療法、放射線照射及び化学療法を含む) 実施後に増悪した膠芽腫患者にイマチニブ 400mg/day とヒドロキシカルバミド 1000mg/day を併用して治療した結果、腫瘍の縮小及び増大の抑制が認められた。臨床的有效性 (57%) が認められたのみでなく忍容性もきわめて良好であり、一部の患者では 2 年以上効果が継続した。Grade 3/4 の血液毒性及び非血液毒性は認められず、Grade 2 の浮腫が 4 例 (13%)、Grade 2 の腹痛が 6 例 (20%) 及び Grade 2 の好中球減少が 1 例に認められた。2 例は肺塞栓症のため死亡したが、血栓塞栓等の合併症は神経膠腫進行患者では発現頻度が高いことから、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの投与との関連性はないと考えられた。

また、NABTC の治験及び Dresemann が実施した試験の結果に基づき、Reardon らは悪性神経膠腫患者を対象としたイマチニブ及びヒドロキシカルバミド併用療法の非盲検・非無作為化第 II 相試験を実施中である (治験コード (BUS218))。ヒドロキシカルバミドは 500mg/日 (1 日 2 回) を投与し、EIACD 使用患者にはイマチニブを 1000 mg/日 (500 mg を 1 日 2 回)、EIACD 非使用患者には 400mg/day を 1 日 1 回投与した。64 例の患者が登録され (膠芽腫 32 例、退形成性星細胞腫または退形成性乏突起膠腫 32 例)、全例とも放射線療法及び化学療法に抵抗性を示し、過去の増悪回数の中央値は 2 回 (範囲 1~5 回) であった。EIACD 併用時は、イマチニブの血中濃度に対する影響が明らかに認められ、EIACD 使用患者では t1/2 が有意に短縮、AUC は有意に低下した。毒性としては、Grade 3 の血液毒性が 20%、Grade 4 の血液毒性が 5%、Grade 3 の浮腫が 8%、Grade 3 の肝機能異常が 3% の症例に認められた。膠芽腫患者に対する有効性は、PR 3 例 (9%)、SD 13 例 (39%) であった。臨床的有效率は 50% を示し、無増悪生存期間の中央値は 14.4 週間、6 ヶ月時における無増悪生存率は 26% であった。

以上のようにドイツ及び米国の研究グループは、膠芽腫再発患者に 1 日当たりイマチニ

ブ 400 mg または 600 mg とヒドロキシカルバミド 1000 mg を併用投与した際の奏効率が 9 ~20% であり、6 ヶ月時の無増悪生存率が 26~32% であると報告している。さらにこれらの研究グループは、主として膠芽腫進行患者 (>90 例) を対象とした探索的試験実施している。今回、これらの結果を踏まえ、国内においてはじめてイマチニブおよびヒドロキシカルバミド併用療法を実施することは、有効な治療法がないとされている膠芽腫再発例に対する治療の開拓という意味で、きわめて有意義であると考ええる。

5. 結論

イマチニブ・ヒドロキシカルバミドの併用療法は、膠芽腫に対し海外では優れた治療効果が報告されている。極めて予後不良なこの疾患に対する治療法として期待でき、早期にフルプロトコールを完成させ、治験を開始する必要があると考えられる。

6. 研究発表

なし

7. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金

治験推進研究事業

治験のIT化の現状と課題

平成17年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成18（2006）年4月

治験 IT 化の現状と課題

所属 東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター

主任研究者 木内貴弘

研究期間 平成18年2月～平成18年3月

分担研究者

- (1) 石川洋一 国立成育医療センター治験管理室主任
- (2) 大津 洋 東京大学大学院医学系研究科 CBI ユニット特任助手
- (3) 小出大介 東京大学大学院医学系研究科 CBI ユニット特任助教授
- (4) 澤向慶司 日本製薬工業会
- (5) 高坂 定 保健医療福祉情報システム工業会
- (6) 古川裕之 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター助教授

研究協力者

- (1) 足立武司 アベンティスファーマ株式会社薬事統括センターファーマコビジランス部
- (2) 小林章弘 グラクソ・スミスクライン(株)開発本部バイオメディカル・データサイエンス部
- (3) 塚田良雄 CDISC 日本グループ代表
- (4) 下邨雅一 保健医療福祉情報システム工業会
- (5) 長田徹人 ファイザー株式会社シニアマネージャー
- (6) 中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長

1. 研究目的

最近、日本国内において実施される治験が減少（治験の空洞化）しているが、その最も大きな原因は、日本における治験実施の非効率性とその結果としての高コストにある。人件費の高い日本国内において、治験実施を推進していくためには、治験の IT 化による治験実施の効率化が必須である。本研究の目的は、今後の治験 IT 化に向けた国の施策の検討に必要と考えられる情報の収集及び検討すべき課題の整理にある。

2. 研究成果

2.1 研究成果の概要

治験 IT 化の文献・資料等の収集、内外の先進事例等の訪問調査、委託調査を実施し、これらを

もとに議論を行い、下記のように4件の分担研究報告書、添付資料(6件の国内調査報告書、5件の海外調査報告書、4件の委託調査報告書)として取りまとめた。添付資料は、各々が独立の資料として読めるものとなっている。

(1) 分担研究報告書

- 1) 治験に関するデータ交換様式に関する検討
- 2) 医療機関内における治験 IT 化の現状と課題
- 3) 電子カルテ導入病院における治験実施の現状と課題
- 4) 治験 IT 化のための情報システムの機能・接続形態の類型化とその特徴

(2) 添付資料

○訪問調査(国内)

- 1) 国内調査報告: 治験関連システム文献調査結果一覧
- 2) 国内調査報告: 訪問先治験関連情報システム機能一覧
- 3) 国内調査報告: 亀田メディカルセンター
- 4) 国内調査報告: 静岡県立静岡がんセンター
- 5) 国内調査報告: 東京大学医学部附属病院
- 6) 国内調査報告: 国立成育医療センター病院

○訪問調査(海外)

- 1) 海外調査報告: ファイザー株式会社 (Pfizer Inc.)
- 2) 海外調査報告: 米国 FDA 及び米国立がん研究所 (NCI)
- 3) 海外調査報告: デューク大学臨床研究所
- 4) 海外調査報告: クインタイルズ社 (Quintiles Transnational Corp.)
- 5) 海外調査報告: SAS 社 (SAS Institute Inc.)

○委託調査

- 1) 委託調査報告書: 米国他における CDISC に関連する現状と将来展望
- 2) 委託調査報告書: 内外の既存 CDISC 関連製品の情報についての市場調査
- 3) 委託調査報告書: 病院情報システムへの CDISC インターフェイス実装費用の概算試算
- 4) 委託調査報告書: データセンター側(製薬企業など)の臨床試験管理システムへの CDISC インターフェイス実装費用の概算試算

2.2 分担研究報告書の概要

下記に分担研究報告書の概要を要約して示す。

- 1) 治験に関するデータ交換様式に関する検討(分担研究者 小出大介)

世界には、様々なデータ交換仕様が存在するが、これらを「治験」というキーワードのもとに整理し、検討したのが、本分担研究書である。従来、個別の標準仕様について解説したものは、たくさん存在していたが、「治験」に関係のあるデータ交換仕様という観点から、整理し、検討したものはなかった。治験に関するデータ交換様式を中心となるのが、CDISCである。しかしながら、CDISCだけですべての標準仕様を規定しているわけではないし、すべてを規定すべきでもない。CDISCも、既存の他の標準を利用したり、一部にそのままとりこんだりしている。また他の標準との互換性の維持や協調を図ったりしている。その概要を本分担研究書によって知ることができる。

2) 医療機関内における治験 IT 化の現状と問題点の把握(分担研究者 大津洋)

医療機関における治験 IT 化の現状と問題点を明らかにするために、治験 IT 化に関する先進的な取り組みをしている医療機関の文献調査を行い、主要な医療機関には訪問調査・ヒアリングを実施した。

日本国内の大手ベンダーで、治験関連情報システムを提供しているのは、主として1社だけであり、国内の先進事例はこの会社の病院情報システムを導入している場合がほとんどであった。現時点では、日本の医療機関の治験関連情報システムは、治験実施管理を支援する情報を取り扱うものがほとんどであり、治験症例データ自体の取り扱いや電子カルテとの連携を行っているものはごく少数であることがわかった。また連携を行っているごく少数の施設の中でも、電子的な症例データの提供を製薬会社に行っているのは国立成育医療センターだけであったが、データ交換仕様は独自のものであった。製薬会社毎に導入が始まっている EDC(Electronic Data Capture)は、院内の治験関係情報システムとの連携はまったくなく、迅速なデータ収集等の点で製薬会社側の利点が多いものの、医療機関側の利点がほとんどないと考えられた。

今後は、医療機関の治験関連情報システムは、従来の治験管理情報に加えて、治験症例データ自体の取り扱いもできるようにすること、及び現在まったく別個に稼働している EDC との連携を可能とすることによって、飛躍的な治験の効率化が実現すると思われた。そして、これらの実現のためには、電子カルテ、院内の治験関連情報システム、EDC を連携させる、標準的なデータ交換仕様が絶対に必要と考えられた。

3) 電子カルテ導入病院における治験実施に係る問題点の把握(分担研究者 石川洋一、古川裕之)

電子カルテ導入によって、治験実施は容易になったのか。少なくとも、モニターや監査担当者の SDV(Source Data Verification)については、必要な原資料(カルテ・検査画像等)の参照が迅速かつ容易にできるようにした点で、相当に電子カルテは役立っていることがわかった。しかしながら、原資料が電子化されているのに転記が必要となっている点、及び技術的には遠隔地からも原資料の確認ができるのに実際にはなされていない点が今後の課題である。前者は、データ交換の標準仕様の策定と実装によって解決可能であり、後者は一定のセキュリティ保護のための手段を講じることによって解決可能と思われる。

その他に顕在化していないが、大きな問題として、原資料としての電子カルテの適格性

の問題がある。一般的に診療目的の観点からの電子カルテの真正性・信頼性を確保するための方策についての検討は行われているが、治験の原資料としての電子カルテの要件等については視野に入れられていない。従来、治験実施施設の適格性に認定は個々の製薬企業が独自の基準に基づいて行ってきた。電子カルテは新しい技術であり、治験の原資料として利用するためには、その運用管理体制についての一定のガイドラインがあった方が望ましいと思われる。今後の検討が望まれる。

4) 治験 IT 化のための情報システムの機能・接続形態の類型化とその特徴(主任研究者 木内貴弘)

今後の治験 IT 化のために必要となる、治験関連情報システム(医療機関側)、臨床試験データ管理システム・EDC(製薬会社側)等について、現状と CDISC 標準の完成度の向上を踏まえて、どのような形態で相互接続し、運用していくかについて検討を行った。治験 IT 化の最終的な形態として、医療機関において発生した治験データを発生源入力によって、電子カルテに原資料として蓄積し、医療機関内の治験関連情報システムでデータ管理(治験実施の進捗管理だけでなく、データの品質管理も含む)した上で、EDC を介して、製薬企業側のデータセンターにオンライン送付する形態を想定した。電子カルテ側には、治験関連情報システムとの接続のために、CDISC インターフェイスを実装するか、もしくは電子カルテに治験関連情報システムを組み込んで、治験症例データを含めたデータのやりとりや両者の連携を図る方式が望まれる。EDC については、治験関連情報システムと連携可能か、もしくはこれに組み込まれた CDISC 対応の単一のクライアントソフトで、異なった会社の治験データを取り扱うことができ、治験症例データを製薬会社オンライン送付できるような運用形態が想定された。

この1年間で CDISC 標準の仕様策定・ソフト実装の動きは急激に加速しており、既に実用時期に達しつつある。今後は、日本においても治験 IT 化のための情報システムの構築・運用を積極的に行い、その経験をもとに国際社会で標準仕様を提案していけるようになることが望まれる。

3.2 訪問調査(国内)の概要

3.2.1 目的

国内の医療機関における治験 IT 化の先進事例について調査・ヒアリングを行い、日本の医療機関における治験 IT 化の現状と課題を取りまとめるための資料とすることを目的として作成した。総括・分担研究報告書を作成するための基礎資料とする他、治験 IT 化の先進事例の報告資料として、各々単独の資料としても活用できるように配慮した。

3.4.2 調査方法等

文献的資料の収集、関係者へのヒアリング等にもとづき、調査対象の医療機関を選定した。選定にあたっては、医療機関の設置形態・ベンダー等が偏らないように配慮した。

3.4.3 調査結果の概要

調査対象の医療機関として、亀田メディカルセンター(医療法人鉄蕉会)、静岡県立静岡がんセンター、東京大学医学部附属病院、国立成育医療センター病院を選定した。設定形態は、各々民間病院、公立病院、大学病院、国立病院である。ベンダーについては、亀田メディカルセンター(関係会社の亀田医療情報研究所が開発)を除いては、富士通株式会社であった。その理由は、大手の国内ベンダーで、治験関連情報システムをパッケージとして持っているのは富士通のみであり、国内の先進事例は、富士通のパッケージをもとにして、必要な改造等を行って運用しているものがほとんどであることがわかったからである(添付資料 A-1:治験関連情報システム機能一覧)。調査結果の検討と考察については、分担研究報告書「医療機関内における治験 IT 化の現状と問題点の把握」にまとめられている。また個々の調査内容の概要については、下記のように本報告書に添付されている。

- 1) 治験関連システム文献調査結果一覧(添付資料 A-1)
- 2) 訪問先治験関連情報システム機能一覧(添付資料 A-2)
- 3) 亀田メディカルセンター(医療法人鉄芭会)(添付資料 A-3:担当者 小出大介)
- 4) 静岡県立静岡がんセンター(添付資料 A-4:担当者 大津洋)
- 5) 東京大学医学部附属病院(添付資料 A-5: 小出大介)
- 6) 国立成育医療センター病院(添付資料 A-6: 石川洋一)

3.5 訪問調査(海外)の概要

3.5.1 目的

治験 IT 化、特に治験 IT 化のための標準技術である CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)への先進的な取り組みで知られている米国の関係機関について CDISC の現状と今後について、調査・ヒアリングを行い、日本における治験 IT 化の方針を検討する上での参考資料を作成することが目的である。

3.5.2 調査方法等

調査対象機関について、直接訪問して、調査・関係者へのヒアリングを行った。総括・分担研究報告書を作成するための基礎資料とする他、海外の治験 IT 化の状況を知るための報告資料として、各々単独の資料としても活用できるように配慮した。

製薬会社の事例として、FDA に対する電子的新薬申請用症例データの提出を最初に行った製薬会社として知られるファイザー社を調査対象に選定した。そして、ファイザー社からの申請を受け立場にある米国 FDA も調査対象とした。製薬会社・規制当局の他に、治験の受託を行う組織として、米国 Quintiles 社とデューク大学臨床研究所(Duke Clinical Research Institute)の調査を行った。Quintiles 社は、米国、欧州、日本の三極で国際的にビジネスを展開する大手の CRO であり、CDISC への先進的な取り組みで知られている。デューク大学臨床研究所は、大規模な非営利の ARO(Academic Research Organization)であり、自らの臨床試験データ管理システムへの CDISC の早期の実装で知られている。

3.5.3 調査結果

平成16年度の厚生労働科学研究費補助金特別研究事業の研究費により、製薬会社 4 社と 2 大学病院を訪問した。平成17年度は、本研究費によって、世界最大製薬企業ファイザー社、米国 FDA、Duke 大学臨床研究センター、CRO の Quintiles Transnational 社、そして、統計ソフトウェア会社 SAS 社を訪問した。今回の訪問で、わずか一年の間に CDISC の仕様策定と関係者の取り組みが急速に進んでいるという強い印象を受けた。この背景には、FDA が 2004 年 7 月 21 日に行った「臨床試験データの申請には CDISC によって開発された SDTM (Study Data Tabulation Model) を使用」とするガイドラインの公表があった。現時点では、ガイドラインであるが、将来的には CDISC SDTM による提出が義務付けられるものと、訪問した施設の関係者は想定していた。

下記に今回の調査内容についての簡単なコメント等を記す。調査結果は、主として、分担研究報告書「治験に関するデータ交換様式に関する検討」および「電子情報システムの運用形態の類型化と各々の特徴の分析」で活用されている。

1) ファイザー社(添付資料 B-1:担当者 大津洋)

ファイザー社では、CDISC SDTM を用いた規制当局への申請の概況を知ることができたのが大きな収穫であった。既存の独自のデータ定義を持つデータが存在している中で、CDISC 標準に対応するためには、機械的なデータ変換だけでなく、人間による介入が必要となる。このコストは決して安いものではないが、ファイザー社がこれに世界に先駆けて取り組んだのは、標準への早期の対応が会社の利益にかなうと考えたからに他ならない。勿論、リスクに対する評価も冷静に行っている。最終的な CDISC 標準への対応には、既存の自社システムの内部のデータ構造をみなおすことが必要であるが、その努力は既に始められている。ファイザー社の方との面会を通して、標準対応への地道な意欲と確信を感じることであった。

2) 米国 FDA・NCI(添付資料 B-2:担当者 小出大介)

この数年の急速な CDISC 標準の普及・発展の動きは、明らかに米国 FDA のイニシアチブによるものである。しかしながら、CDISC 標準の策定に FDA は直接関わっていない。FDA の担当者は、製薬会社の担当者に自分たちが何を望んでいるかを伝えている。まずは単純な申請情報の電子化によるデータ保管・管理の便宜であり、次には統計解析可能な形(製薬会社毎に仕様は異なる)での電子化症例データ提出による FDA 自身の手による統計解析の実現であり、最終的には製薬企業に依存しない標準化された仕様での症例データ提出による FDA 側の労力の削減である。FDA の要望は、まずガイドラインという形で示され、製薬会社側の対応状況をみて義務化される。これに各製薬会社の担当者が対応することによって、CDISC 標準の策定が進んできたのである。

現行において、CDISC SDTM による症例データ提出が実現して直ちに直接のメリットがあるのは、FDA だけである。しかしながら、各社は規制当局の要求に対応しなければならないという点からだけでなく、標準が確立した後の自社の治験業務の効率化も計算に入れている。そして、この点

を理解しているからこそ、FDA も CDISC によるデータ提出を将来義務化することが可能であると考えているのである。更にこの FDA の方針を踏まえて、製薬会社側は、将来は CDISC による症例データ提出が義務化されることを想定して、CDISC 対応を進めている。日本でよくありそうな、行政と民間企業間の暗黙の了解にもとづいて CDISC の導入が進んでいるという印象を受けた。

3) Duke 大学臨床研究センター(添付資料 B-3:担当者 木内貴弘)

Duke 大学では、CDISC 標準へ対応するための実際的な方法について、よく理解することができた。CDISC 側だけで CDISC 対応するのではなく、また外部だけで CDISC への対応を図るのではなく、両方を組みあわせて実施するという Duke 大学が提唱したアプローチは、実際的で妥当と思われた。このやり方は、ファイザー、Quintiles でも支持されていた。SAS を CDISC 対応ツールとして使うというアイデアは、SAS が統計パッケージであるという先入観があったため意外な感じがしたが、当面の方針としては妥当と思われた。

4) Quintiles 社(添付資料 B-4:担当者 石川洋一、古川裕之)

大規模な製薬会社ではなく、既存のシステムを持っていないベンチャー企業が CDISC 導入の主体となっているという話は有益であった。日本では、ベンチャー企業の割合が相対的に少ないことが CDISC 導入にマイナスに作用するかもしれないと思われた。Quintiles 社では、顧客が既存のシステムを持っていない場合や特に指定しない場合には、CDISC 標準をデフォルトとして勧めているとのことであった。また CDISC 導入には、デザインが単純で規模が小さいため、第1相試験が有利という情報は、実際の CDISC 導入を検討する上での重要な情報である。以上の状況のため、ベンチャー系製薬企業の第1相試験では、CDISC の運用実績が増えているということであった。

既存システムの CDISC 仕様へのデータ変換について実際的な話も有用であった。完全な自動変換は不可能であるが、半自動変換のための SAS ツール作成は6人週程度が目安ということであり、意外に CDISC 標準への対応のためのソフト開発投資は高くないのではないかと感じられた。

CDISC LAB は、既に3年間仕様が変わらず安定して使われており、他の CRO が LAB データを作った場合には、Quintiles のものと区別ができないということで、LAB の技術的な成熟を感じることができた。

5) SAS 社(添付資料 B-5:担当者 大津洋)

SAS は、医薬業界では、統計パッケージとしてデファクトスタンダードになっている。事実、FDA が当初電子的なデータ提出のガイドラインとして指定したのは、SAS のデータフォーマット(SAS XPT)であった。自社のデファクトスタンダードを葬り去る可能性のある CDISC 標準に、SAS 社が積極的に関わってきていることは、意外に感じている向きもあるかもしれない。しかし、CDISC 標準の導入が不可避であると判断したのであれば、戦略としては標準に積極的に対応していく以外にはありえない。面会では、SAS の CDISC 実装の意欲が積極的に感じられた。Duke 大学でも SAS を、CDISC 標準にツールとして活用する考えが示されていた。複数の CDISC 対応のツールは出

ているが、SAS はどの製薬会社も持っており、各社の担当者は使い方になれている。SAS が対応した CDISC に関する機能はすぐに各社で使うことができる。SAS は、データのハンドリング機能も強力である。CDISC 標準への対応のためのソフトウェアとして、当面の間中心的な役割を果たすのは案外 SAS かもしれないと感じられた。

3.6 委託調査の概要

3.6.1 目的

日本における治験 IT 化のための指針策定に必要な CDISC に関する資料の収集・作成を目的とする。研究者自身が直接実施しにくい調査内容(ソフトウェア開発費用見積もり、市場調査等)について主に委託した。

3.6.2 調査方法

具体的な委託調査内容と委託先は下記のとおりである。

- 1) 米国他における CDISC に関連する現況と将来的展望(添付資料 C-1:委託先 クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社)
- 2) 内外の既存 CDISC 関連製品の情報についての市場調査(添付資料 C-2:委託先 住商情報システム株式会社)
- 3) 病院情報システムへの CDISC インターフェース実装費用の概算見積もり(添付資料 C-3:委託先 住商情報システム株式会社)
- 4) データセンター側(製薬企業・CRO 等)の臨床試験データ管理システムへの CDISC インターフェース実装費用の概算見積もり(添付資料 C-4:委託先 住商情報システム株式会社)

3.6.3 委託調査結果の概要

- 1) 米国他における CDISC に関連する現況と将来的展望(添付資料 C-1)

CDISC 標準が整備されてきた経緯、現況及び将来的展望が、米国を中心に記述されており、最近の急激な CDISC 標準の普及の理由を知ることができる。CDISC 標準は、規制当局である FDA が主体となって策定したものではなく、主として製薬企業・CRO・ソフトベンダーの担当者等によって策定されてきたものである。しかしながら、CDISC 標準整備の進展に対して、FDA が過去に非常に大きな影響を与えてきた事情が明確に解説されている。

従来、製薬企業の臨床試験データ管理システムは、各社毎に異なっており、長年をかけて開発・運用を行ってきたシステムを変更して、標準化することの積極的な意義は当初十分認識されていなかった。1990 年代より、FDA の主導によって、申請データ提出の電子化が推進されてきた。初期段階では、紙ベースのデータをそのまま PDF したものからはじまり、順次、統計解析も可能なようなデータ構造、メタデータを含む、より高度な電子化データ(SAS XPT 等)、製薬会社に依存しない CDISC 標準にまで段階的に FDA のガイドラインが引き上げられてきている。FDA の審査の利便性から考えれば、各社から提出されるデータが各会社に依存しない形で標準化され、直ちに

統計解析可能な形の方が便利なのは当然である。また症例データの標準化が行われれば、異なる製薬会社の異なる治験の症例データをすべてマージして統計解析することも可能となる。このようなFDAの意向にあわせて、CDISC標準が製薬企業担当者・CRO・ソフトベンダー担当者によって策定されてきた。この結果は、FDAの承認するところとなり、FDAのガイドラインに反映され、逆にFDAへの電子化申請の高度化に貢献してきている。

CDISC標準に基づく症例データの電子申請が、FDAによって表明されたために、関係者のCDISC標準の完成度向上への取り組みと、その自社システムへの導入に向けての動きが近年急激に加速している。一方、CDISC標準に完成度が高まるにつれて、製薬会社、CRO等は、標準を採用して業務を実施することの重要性・効率性に気づくようになってきており、CDISC標準の策定・採用を促進する要因となっている。

2)内外の既存CDISC関連製品の情報についての市場調査

平成18年3月の時点で委託先の住商情報システムが把握しえた8社の16製品の製品概略が調査・報告されている。バリデータ(validator、データの妥当性の検証ツール)、変換ツール(SAS、Oracle Clinical等のデータをCDISC標準に変換するツール)、ビューワー(CDISC ODM、SDTMのデータに対して、図表化・データ構造の表示等の処理を行い、データ参照の利便性を図るツール)、作成ツール(CDISC ODM、SDTMによるデータを作成するツール)等が製品化されていることがわかる。国内のベンダーによるものがまだ存在しない。

3)病院情報システムへのCDISCインターフェース実装費用の概算見積もり

今回は、既存病院情報システムへのCDISCインターフェースの実装費用の概算見積もりを短期間で効率的に進めるために、システムの前提条件を下記のように限定して、単純化した。

- (1)既存の病院情報システムのデータ項目をCDISCに整合させることは行わず、必要なデータ項目の追加のみを行う(従って、自動的に変換できないデータ項目が一定の割合で発生することが予想される)。
- (2)CDISCインターフェースの実装は、既存病院情報システム内部に実装する。従って、病院情報システム外部にデータ変換システムの設置は前提としない。
- (3)CDISC標準へのデータ変換のための商用化ツールは使用せず、すべて病院情報システムベンダーが自ら実装する。
- (4)コード変換、用語統一の問題については現時点では配慮しない。

試算経費の総額は、2億4千万円であり、その内訳は下記となっている。

表. 病院情報システムへのCDISCインターフェース実装費用の概算見積もり

試算経費内訳	概算費用
○要件定義	3000万円(15-20人月)

○病院情報システムデータベースへの治験関連情報の格納	3000 万円 (15-20 人月)
○病院情報システムの治験関連機能の追加	8000 万円 (40-50 人月)
○CDISC フォーマット出力機能の作成	3000 万円 (15-20 人月)
○システムテスト	3000 万円 (15-20 人月)
○システムバリデーション	2000 万円 (15-20 人月)
○システム導入作業	2000 万円 (15-20 人月)

今回見積もりは、具体的な要件仕様を厳密かつ詳細に明示して行ったものではなく、また特定の実在するシステムを対象としたものではない。また今回はわずか、2ヶ月という期間で行われたものである。このため、今回の見積もりに高い精度を期待するのは困難であると考えている。今後、更に正確な見積もりを得るためには、実装内容・必要要件の明確化・類型化を行い、各ベンダーのパッケージ毎にきめ細かく試算していくことが必要と考える。しかしながら、非常に大まかであったとしても、今回、具体的な目安となる金額を算定したことには意味があると考えている。

4) データセンター側 (製薬企業・CRO 等) の CDMS への CDISC インターフェース実装費用の概算見積もり

大手製薬企業は、Clinitrial、Oracle Clinical を採用しているところが大半 (しかしながら、通常広範なカスタマイズがなされている) であり、大規模複雑な治験を含めて、数多くの治験を実施している。一方中小の製薬企業は、独自のシステムを持っているところが多く、治験は小規模で単純な臨床試験がほとんどであり、その実施数も少ない。このため、大手では、Clinitrial、Oracle Clinical を CDISC 対応することが現実的であり、中小の製薬企業では、MS-Office 等を活用して対応することが現実的となる (もし自社システムを使わないのであれば、CRO の活用が現実的となる)。

既存 CDMS への CDISC インターフェースの実装費用の概算見積もりを短期間で効率的に進めるために、システム的前提条件を下記のように限定して、単純化した。

1) 既存の CDMS のデータ項目を CDISC に整合させることは行わず、必要なデータ項目の追加のみを行う (従って、自動的に変換できないデータ項目が一定の割合で発生することが予想される)。

2) コード変換、用語統一の問題については現時点では配慮しない。

試算経費の額は、各々下記となっている。

○大手製薬企業向け試算

Clinitrial 採用の場合 1億8千万円

Oracle Clinical 採用の場合 2億4千万円

○中小製薬企業向け試算

MS-Office 等の活用 1億2千2百万年

今回見積もりは、具体的な要件仕様を厳密かつ詳細に明示して行ったものではなく、また特定の実在するシステムを対象としたものではない。また今回はわずか、2ヶ月という期間で行われたものである。このため、見積もりに高い精度を期待するのは困難であると考えている。今後、更に正確な見積もりを得るためには、実装内容・必要要件の明確化・類型化を行い、きめ細かく試算していくことが必要と考える。

4. 研究内容の倫理面の配慮

本研究では、医療機関・製薬企業等の調査・報告書作成の際に、訪問先から要求された守秘義務等を遵守した。本研究は、直接患者等の情報等を使うものではないが、本研究によって検討の対象となった、情報システム等がセキュリティ保護・臨床試験の倫理的な側面に対応できるようになればならないのは当然である。

5. 考察

治験実施の全面電子化のもたらすメリットは非常に大きいと考えられるが、データ交換標準がない状況で、医療機関が独自仕様のシステムへ投資することはリスクが高く、製薬企業の協力も得られない。製薬企業側が治験 IT 化への投資を行う場合に、医療機関の協力を求める場合も同様である。CDISC は、治験 IT 化のために中心となる標準であり、約10年の歴史、仕様策定・管理のための組織を持ち、他に対抗となる標準が存在しない。米国 FDA のイニシアチブによって、CDISC 標準の仕様策定と普及が近年急速に進んでおり、CDISC は、既に実験期から実用期に達しつつある。新薬の開発を行う大手製薬企業が、世界最大規模の米国の医薬品市場で新薬を販売しないことは想定しにくく、近い将来にすべて大手製薬企業が CDISC への対応を迫られることになると予想される。外資系製薬企業・CRO は、既に CDISC に互換性を持つように、社内のシステムの対応を始めている。

製薬企業を中心に CDISC 標準の仕様策定と実利用が進んだことによって、CDISC 標準を医療機関内における治験 IT 化のために活用できる段階になっている。しかしながら、米国でも CDISC の活用は規制当局への申請への利用が主体であり、まだ製薬会社・CRO 内での使用に限られている。治験効率化の必要な部分は、むしろ医療機関内における治験実施の部分の方が大きい。医療機関における治験 IT 化については、日本がイニシアチブをとれるように、日本の医療機関において、CDISC 対応の治験関連情報システムを早急に開発・運用することが望まれる。治験 IT 化のためには、情報システムの開発及び相互接続の他にも、電子化された治験データの品質管理、セキュリティ保護対策、人材育成等の問題が存在している。また治験 IT 化によって、医療

機関の臨床試験部、臨床開発担当者、モニター、CRC等の業務にも大きな変化が発生することが予想される。これらの課題のほとんどは、理論的に考えているだけでは解決が不可能であり、実際に治験関連情報システムを開発・運用する中で、解決方法を考えていかなければならない問題であると考え。製薬企業は、治験効率化に役立つのであれば、必要な投資を実施するだけの資金があるが、医療機関側が治験 IT 化を実施するためには、少なくとも初期段階では研究費配分・モデル事業の実施等の国による支援が必要である。我が国における治験 IT 化のために、今後どのタイミングでどのような支援を実施するかについて、国は直ちに検討を行う必要があると考える。

国の支援を検討する際に十分留意しておくべきなのは、CDISC 標準による治験 IT 化のメリットは単に治験の領域だけに留まらないことである。治験 IT 化によって、各医療機関には、治験関連情報システムが整備され、EDC と連携して、治験症例データの電子的な収集が容易に可能となるが、このインフラはそのまま一般の臨床・疫学研究、症例登録(がん登録、手術登録等)に用いることが可能である。また CDISC 標準の普及によって、複数の異なった研究の症例データをマージして、統計解析することも非常に容易となる。治験 IT 化は、結果として、医学研究(臨床・疫学研究、症例登録)を強力に推進することになる。このため、標準データ交換仕様にもとづく治験 IT 化の推進が、日本国民の健康・医療レベルの向上に与える効果は計り知れないほど大きい。

治験 IT 化のための情報システムの機能・接続形態の類型化とその特徴

所属 東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター

研究者 木内貴弘

研究期間 平成18年2月～平成18年3月

研究要旨

今後の治験電子化のために必要となる、電子カルテ/病院情報システム・治験関連情報システム (医療機関側)、臨床試験データ管理システム・EDC (製薬会社側) 等について、現状と CDISC 標準の完成度の向上を踏まえて、将来どのような形態でシステムが接続され、どのような機能が実現するかについて検討を行った。

電子カルテ/病院情報システムと治験関連情報システムとを連携させるためには、過渡的に HL7 の活用に考えられるが、最終的に両者に CDISC のインターフェイスを実装させるか、前者に後者を直接組み込む必要がある。電子カルテ/病院情報システムと治験関連情報システムの連携によって、医療機関内で治験関連情報が電子的に収集・管理されるようになるが、これを EDC と組み合わせて、製薬企業へのオンラインデータ収集につなげるためには、EDC と医療機関内の情報システムの連携が必要となる。このためには、製薬会社に依存しないで運用可能な医療機関用の CDISC 対応 EDC ソフトが導入され、各製薬企業との通信及び院内の電子カルテ/病院情報システムと治験関連情報システムとの通信を行う必要がある。

製薬会社側の臨床試験データ管理システムを CDISC 対応にするためには、1) システム側での対応、2) システム外部での対応、3) 両者の混合の3つの方式があるが、両者の混合方式が現状で最も現実的である。将来は、臨床試験データ管理システムの内部構造が CDISC に近づいていき、最終的にすべてシステム側で CDISC 対応がなされるようになる予想される。

2005 年の1年間で CDISC 標準の仕様策定・ソフト実装の動きは急激に加速しており、既に実用時期に達しつつある。また HL7 version 3.0 の仕様も固まりつつある。今後は、日本においても治験電子化のための情報システムの構築を積極的に行い、その経験をもとに国際社会で標準仕様を積極的に提案していけるようになることが望まれる。

1. はじめに

米国 FDA のガイドラインにおける CDISC 標準の採用によって、米国において、各製薬