

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅰ）

目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィトニクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造 …… 247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光 …… 262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘 …… 286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗 …… 300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝 …… 310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一 …… 318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功 刀 浩 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 358
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 417
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 466
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 謙 …… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井 洋士 …… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇 祥子 …… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名 和 行文 …… 576

IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験 実施基盤の構築

所 属 先端医療振興財団
臨床研究情報センター研究事業
研究者 永井 洋士

研究要旨

複数の医師主導臨床試験を運用モデルとして、Webを中核とするランダム化比較試験（e-トライアル）に適したプロトコルと電子的データ収集を利用した症例登録・追跡システムを開発し、合理的かつ効率的なデータマネジメント体制を構築する。

分担研究者

- (1) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 検証部 福島雅典
- (2) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター研究事業 石戸是亘
- (3) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター研究事業 松山琴音
- (4) 東北大学医学部 高次機能障害学 森 悦朗

A. 研究目的

本研究は、複数の医師主導臨床試験を運用モデルとして、(1) IT技術を用いた低コストかつ高品質な比較臨床試験の実施体制を構築し、(2) 医師主導大規模臨床試験の汎用的基盤を整備することを目的とする。

B. 研究方法

本研究でモデルとする医師主導臨床試験について、倫理性・科学性・安全性が担保された研究計画を策定し、Webを中核とする比較臨床試験（e-トライアル）に適した標準的なプロトコル、症例報告書、説明・同意文書、有害事象対応マニュアルを完成させる。また、高品質なWeb症例登録・追跡システムを整備するとともに、合理的なデータマネジメント体制を整備する。加えて、臨床試験データの問合せを効率的に行うためのシステムを開発する。実際の臨床試験においてこれらの妥当性を評価し、e-トライアルの実務的な基盤を確立する。同時に、臨床試験の開始に必要な各種文書の作成要領を整備することにより、医師主導臨床試験の基盤構築に

資する。これらの作業を通じて得られたノウハウを集約し、IT技術を利用した大規模臨床試験の実施基盤を構築する。

（倫理面への配慮）

本研究を含め、臨床研究に携わるものにはデータ取扱者としての守秘義務があり、個人情報保護のために最大限の努力を払うことが必須である。被験者の個人情報を臨床研究情報センターが受け取る際には、当該施設の担当医師以外が識別できないよう、予め施設において患者氏名を削除し、カルテ番号に代わる番号として新たに被験者識別番号を付与する。すなわち、当センターで受け取る被験者情報は匿名化され、施設から氏名やカルテ番号等の個人情報が知られることはない。

C. 研究結果

1. Webを中核とするランダム化比較試験実施体制の構築

① e-トライアルに適したプロトコル等の開発
本研究項目については、事実上、平成17年度をもって完了した。平成19年3月現在、症例登録の遅延はあるものの、最初のモデルとした臨床試験は概ねプロトコルどおりに進んでおり、e-トライアルとして定めた運用手順の妥当性が確認されたと言える。なお、当該プロトコルでは、担当医師が自ら入力したCRFを印刷し、施設内の他の医師がそれを確認するという手順を定めた（施設内モニタリング）。しかしながら、一部の施設ではこの手順が形骸化している可能性が否めず、運用法の改善が必要な状況である。

② Web 症例登録・追跡システムの開発と運用

比較臨床試験を効率的に運営するため、被験者の適格性判定と薬剤のランダム割付けを瞬時に可能とする Web 登録・追跡システムを平成 16 年度より運用している。本システムを利用することで症例登録と追跡データ入力は省力化され、不明瞭な文字や曖昧な記載が一掃されたと言ってよい。

最初のモデルとした臨床試験については、本システムの運用と施設・ユーザー管理業務を継続して実施中であり、平成 19 年 3 月 16 日現在で 1,111 例の症例が登録された（平成 18 年度の新規登録分として約 300 例）。また、追跡データも続々と集積しており、データマネジメント作業が進行中である。ただし、本システムの運用を通じて新たな問題点も浮上し、より合理的なシステムに進化させるべくシステムの修正が必要であった。具体的には、本年度、イベントデータの収集形式をより合理的なものにするための修正を行った。

③ PDF 症例登録・追跡システムの開発と運用

Web 症例登録・追跡システムの導入と運用には強固なネットワーク・サーバー環境が必要であるだけでなく、個々の研究に特化した入力画面と論理チェックプログラムを準備せねばならない。その準備には、研究規模の大小に関わらず、同程度のコストがかかると言ってよい。そのため、多施設共同研究であっても比較的規模が小さい場合には、費用対効果のバランスがとれないことが多い。こうした中、より簡便かつ廉価なデータ収集・管理システムの需要が強い。そのため、平成 18 年度、PDF 書式 (Adobe 社) を利用して簡易型の臨床試験データ収集・管理システムを開発し、実際の運用を通じた評価を行った。

具体的には、紙媒体で作成した CRF を Acrobat Professional で電子化 (PDF 化) し、その電子 CRF (PDF-CRF) にデータの論理チェックプログラムを埋め込んだものである (図 1)。また、本 PDF-CRF を適切に管理するため、収集した PDF-CRF 内のデータを一括して XML 形式に変換する機能、並びに、統計解析に適した形でデータを出力する機能を用意した。更に、PDF-CRF の配布と回収に際しては、自動版数管理が行える Web ベースの文書管理システムを利用するとともに、通信路上の安全確保のために SSL を使用することになった。



このように、本システムについては、従来の Web システムで必要だった中央サーバー上での複雑なデータベースシステムの構築が不要であり、PDF-CRF を利用する医師は Acrobat Reader (広く普及している無料ソフト) のみを用いてデータを入力・保存することが可能である。また、本 PDF-CRF では紙で作成した CRF が同一のレイアウトで画面上に再現されるため、医師はプロトコルとの違和感なく、CRF へのデータ入力ができる。更に、本システムはリアルタイムで中央サーバーと通信する必要がないため、カルテ庫等のインターネット接続が利用できない環境下でのデータ入力が可能である。すなわち、入力済みの PDF-CRF を一旦ローカルコンピュータに保存し、後にこれを中央サーバーにアップロードするわけである。

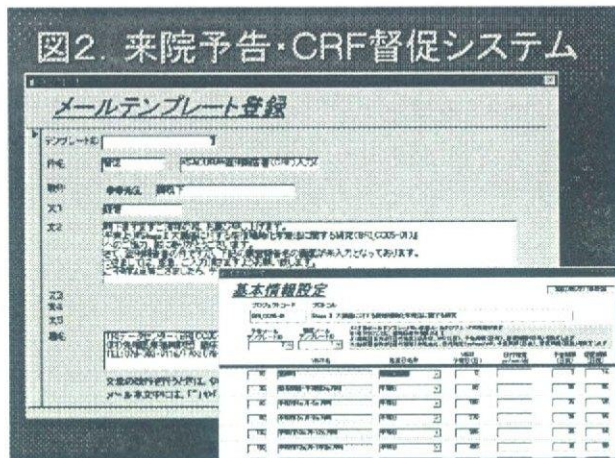
なお、当センターで運営を支援する某臨床研究 (データ項目数: 約 40 項目) のデータ収集・管理システムとして本 PDF-CRF を作成したところ、その作成に要した労力は約 0.3 人月であり、それは当センターの従来のシステムを用いた場合の約 1/8 であった。すなわち、本 PDF-CRF を利用することでシステム導入期間の大幅な短縮化が実現されたことになった。

ただし、本システムについては、実際の運用を通じて複数の問題点も発生しており、更なる検討が必要な状態にある。とりわけ、PDF-CRF 内に格納されたデータの出力機能にエラーが発見され、その解決策を検討しているところである。また、今のところ、本システムは中央サーバー上の割付システムとの連携が図れておらず、ランダム比較試験への対応は今後の課題である。なお、本システムは GCP が規定する要件に対応していない部分があり、現時点においてはこれを薬事法下の治験で使用することはできない。こうした状況の下、当面は治験外

の臨床試験／研究に本システムを利用して多くのが妥当であり、適切な臨床研究のタイプを選定しているところである。

④ 来院予告・CRF 督促メール配信システムの開発と運用

臨床試験を円滑に進める上で、効率的かつ最適なタイミングで追跡データを収集することは大きな課題である。そのため、本研究では、臨床試験の進捗に即して来院予告を行う電子メール配信システムのプロトタイプを平成 17 年度に開発し、試験的な運用を開始した。平成 18 年度には、このシステムに必要な修正を加えるとともに、期限を過ぎても提出されない CRF の督促を行う機能を付加した (図 2)。その上で、実際の運用を通じた評価が進行中である。



なお、本システムにおいては、個別症例の登録日または治療開始日を起点として次回来院日や CRF 提出期限が自動計算され、その情報がデータマネジャーに伝えられる。また、個々の CRF 回収状況を一覧として表示する機能が付与されている。担当のデータマネジャーは、それらの情報をもとに、予めシステム内に用意されたテンプレート文書を利用してメッセージを作成することになる。作成されたメッセージは、本システムを通じて電子メールで担当医師に配信されるわけである。

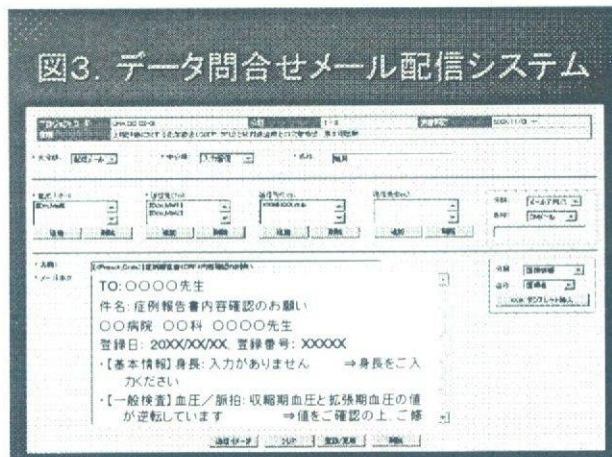
このように、本システムを利用することで多くの手間をかけずして最適なタイミングで CRF の回収が可能になることが期待されている。実際、本システムを運用中の臨床試験では、その進捗管理にかかる作業負荷が大幅に低減した。また、医師による CRF 提出忘れは減少したことが推察される。

⑤ データ問合せメール配信システムの開発

と運用

高品質な Web 登録・追跡システムを利用することで臨床試験データの品質が向上することは改めて言うまでもない。更には、データ入力条件を厳格に制御することで bad data の混入を完全に排除することもシステム的には可能である。しかしながら、臨床試験の現場はあくまで医療であり、必要なデータを集められない場合も多くある。こうした状況の下、Web システムへのデータ入力の段階においては bad data の混入をある程度許容し、後で効率的にそれら进行处理するという方法があり得る。

そうした事後処理を効率的に実施するため、平成 18 年度、bad data の抽出とそれに関する問合せ作業を自動的に行うシステムを開発した。具体的には、Web 登録・追跡システムを介して中央サーバーに蓄積したデータについて、不整合データや未入力データを検索・抽出し、問い合わせメッセージを添えた電子メールを自動的に送信するシステムである (ポストマンと命名) (図 3)。



平成 18 年 9 月 6 日、本システムを利用して最初のモデル試験に症例を登録した医師のうち、提出されたデータに問題があった約 50 人の医師へ一斉に問合せメールを送信した。それに呼応して 1 週間で 229 回データベースへのアクセスがあり、多くのデータ修正があった。現在、当該試験に症例を登録した個々の医師に対し、月に 1 度の問い合わせメールを自動配信しており、随時データ修正がなされているところである。また、一定の期限を過ぎても提出されない追跡データについて、2 週間に 1 度の督促メールを自動配信中である。なお、本システムの初回稼動時、マッキントッシュコンピュータで問合せメッセージが読めないというトラブルが発生し、その修正に約 3 ヶ月を費やすこと

になった。

このように、本システムを利用することでデータの品質管理作業が大幅に効率化する可能性がある。しかしながら、このシステムを適切に運用するためには、各々の臨床試験に特化してデータの論理チェックプログラムを作成せねばならず、その作成には高度のノウハウと相応の作業時間が必要である。同時に、どのデータについてどのような問合せを行うか（問合せスペックの決定）については、深い臨床的洞察力と周到な統計解析計画が必要であり、熟練したデータマネジャーの協力が欠かせない。当然ながら、データベースを熟知したシステムエンジニアの作業が不可欠となる。

このように、bad data の抽出から問合せメールの発信までの一連の過程を自動化するためには各種専門家の英知を結集する必要がある、医師だけの研究グループでできるものではない。その上で、個々の臨床試験について、システム導入にかかる労力と期待される効果とのバランスを考慮して、本システムの適用考えることになろう。現時点において、参加医師数と症例数が多い臨床試験ほど、本システムの導入メリットが大きいものと考えている。

⑥ 「重篤な有害事象報告」の効率的な収集・管理体制の構築

本研究項目については、PDF 書式を利用した重篤な有害事象報告システム（PDF・SAE 報告システム）を平成 17 年度に完成させた。平成 18 年度は、当センターで新たに運営を支援する全ての臨床試験で本システムを採用しており、円滑な運用がなされているところである。実際、本システムを利用して多くの SAE 報告がなされており、その実効性が確認されつつあると言っている。

⑦ e-トライアル実施体制の評価・検証

最初のモデルとした大規模臨床試験の運用にあたってはいくつかの問題点が浮上し、それらを解決するために運営体制の見直しが必要であった。とりわけ、刻々と集積する膨大なデータの管理方法について様々な議論を重ねた結果、定期的な一斉問合せを中核とするデータマネジメント方針を採用したものである。

平成 18 年度、その方針に沿ってデータマネジメント作業を行いつつ、実運用の中でそれを評価した。とりわけ、前述のデータ問合せメール配信システムを利用して、bad data の抽出と

その問合せを行うことになった。実際、本システムから発信された問合せメールに返答して多くのデータ修正がなされ、当該システムの実効性が確認されたと言える。しかしながら、この問合せメールへ対応するか否かは担当医師の熱意と主任研究者の指導力に強く依存していると言わざるを得ない。すなわち、本研究においてデータ品質を高めるための強力なツールが整備されたとは言え、結局は個々の医師にボールは投げ返されるわけである。なお、当然ながら、こうしたデータマネジメント方針とその支援システムは他の研究にも適用可能であり、臨床的エビデンスの構築を目的とする臨床試験における革新的な運用モデルになる可能性がある。

また、本研究で当初に予定していた臨床試験のみならず、下記の 2 つの臨床試験についても平成 17 年度よりモデルとして支援し、e-トライアル実施体制の評価に資することになった。いずれの臨床試験においても、症例登録から追跡に至る全てのデータを Web システムにて収集しており、それらの現状は以下のとおりである。

1) 特発性水頭症における症状改善のための臨床研究

平成 17 年度末に報告した当該臨床試験の CRF 回収状況は以下のとおりであった：ベースラインデータ：83%、1 ヶ月後データ：70%、3 ヶ月後データ：60%、6 ヶ月後データ：47%、12 ヶ月後データ：11%。平成 18 年度には、CRF の予告・督促作業に並行して、不整合データや欠損データの問合せ作業を実施した。平成 18 年 12 月をもって登録症例（115 症例）全ての追跡期間が終了し、平成 19 年 3 月時点においてほぼ全ての CRF 回収が完了したところである：ベースラインデータ：100%、1 ヶ月後データ：99%、3 ヶ月後データ：99%、6 ヶ月後データ：98%、12 ヶ月後データ：98%。また、平成 19 年 3 月 11 日には主任研究者グループと協力してデータレビュー会議を開催し、大半の bad data を解消した。現在、最終的な問合せ作業とデータ固定作業を実施しており、固定完了後、生物統計家による最終解析が予定されている。

2) 頭蓋内動脈狭窄を有する脳梗塞患者を対象とした抗血小板療法の再発抑制効果に関する研究

本臨床試験については、我々が主導して開発したプロトコルに沿って平成 18 年 4 月より Web 登録・追跡システムの運用を開始し、症例登録が始まった。各参加施設の倫理審査委員会の承認手続きにやや時間がかかったものの、平成 19 年 3 月 19 日時点において既に 24 症例の登録が完了し、臨床試験が進行中である。

なお、これらの臨床試験の立ち上げにあたっては、最初のモデル試験で培われたノウハウが大きく生かされることになった。同時に、最初のモデルで浮上した問題点を事前に回避することで、より迅速な体制の整備が可能であった。とりわけ、上述の水頭症臨床試験は極めて順調に進行し、最初の臨床試験モデルで整備した e-トライアル実施体制の基本的な妥当性が確認されたと考えられる。

このように、複数の臨床試験を立ち上げて運営することにより、e-トライアル実施上のノウハウの集積が加速し、その実施体制がより確実なものになったと言ってよい。

2. 医師主導大規模臨床試験の知的基盤の整備

① 標準的なプロトコルフォーマットの確立

臨床試験を開始するためには、必要事項を網羅した綿密かつ周到なプロトコルが不可欠であり、それを試験のプロセスに即して整然と記載する必要がある。我々は、平成 17 年度までに、プロトコルの標準的なフォーマットとその各項目に対するテンプレート文書を完成させ、それらをデータベースシステムとして完成させた。その結果、それまで何ヶ月も要していたプロトコル開発期間が大幅に短縮されることになった。平成 18 年度には、プロトコルの各項目に対するテンプレート文書を見直して必要な改訂を加えるとともに、それを上述のデータベースシステムに反映させた。本テンプレート文書の波及方法について、引き続き検討を進めているところである。

② 臨床試験関連文書作成要領の策定

医師主導臨床試験の実施体制を整備し、倫理性・科学性・安全性が担保された試験を実施するため、「臨床研究実施計画書作成要領」、「説明・同意文書作成要領」、「試験薬概要書作成要領」、「有害事象発生時の報告・対応手順書」、「主任研究者の業務手順書」を平成 17 年度までに整備した。また、データ管理から統計解析まで

の作業手順を均質化するため、「データマネジメントに関する標準手順書」、「施設・症例登録業務に関する標準手順書」、「統計解析業務に関する標準手順書」を同年度に整備した。

更に、平成 18 年度には、臨床研究としての「プロジェクトマネジメントに関する標準手順書」を作成し、平成 19 年 2 月より運用を開始した。これによって、医師主導臨床試験を合理的かつ効率的に進める上での基本的な作業手順が定まったことになる。また、それまで個々の臨床試験ごとに別々の運用がされていた独立データモニタリング委員会（効果安全性評価委員会）について、「独立データモニタリング委員会に関する標準手順書」の雛形を作成した。これによって、我々のグループで支援する臨床試験における本委員会の運用手順が標準化され、その審査水準が均一化されることになる。

③ 症例報告書 (CRF) 様式の標準化・モジュール化

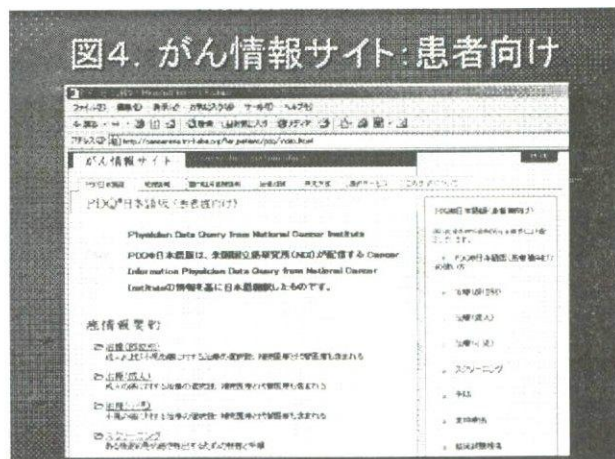
確固たる臨床的エビデンスを創出するためには、臨床科学として必要なデータを統計学的評価に適した形式で収集する必要がある。そのためには、プロトコルに規定されたデータ収集項目を網羅する精密な CRF 様式が不可欠である。しかし、必要なデータ項目と CRF 様式は個々の臨床試験によって大きく異なっている。そうした中、CRF 様式の開発に多大な労力を要している状況を改善するため、平成 17 年度より CRF の標準化・モジュール化に着手した。最初のステップとして、京都大学と臨床研究情報センターで支援している多くの臨床試験について、疾患別に共通項目を抽出し、CRF 様式の標準化に向けた作業を開始した。この作業が終了後、データ種別に CRF 様式を分割してモジュール化していく予定であった。しかしながら、同作業が予想以上に難航したため、平成 18 年度には事実上の進展がなかった。

④ 情報発信

難治性疾病の治療成績の向上には標準治療の普及と state-of-the-art の達成が不可欠である。がんに関する最新かつ信頼できる情報を医師と国民に提供することを目的に、我々は「がん情報サイト」(<http://cancerinfo.tri-kobe.org>) を運営し、これを通じた情報発信を行っている。本 Web サイトには、米国国立がん研究所 (NCI) が提供する世界最大かつ最高品質のがんデー

データベースである PDQ (Physician Data Query : 医師向けがん専門最新情報) 日本語版や、がん標準治療薬と支持薬に関する情報が含まれており、一部の研究グループから提供された治療成績情報をも平成 17 年度に追加した。また、同年度から継続して、臨床研究情報センターで支援中のがん臨床試験の概略を英語化して NCI データベースへの登録を進めている。

ただし、これらの情報発信はもっぱら医療の専門家を対象としたものであり、一般市民や患者団体からは「難解すぎる」との意見が複数寄せられていた。そうした状況の下、平成 18 年 4 月には、「がん情報サイト」内に患者向けコンテンツをオープンすることになった (図 4)。本コンテンツは、NCI が提供する患者向け情報を、わかりやすいイラストとともに平易な日本語に翻訳したものである。これを Web 上に掲載したことで、がんに関する知識がより広く一般国民に普及することを期待している。



3. 医師主導治験実施体制の整備

H15年の薬事法改正によって医師主導治験のトラックが開口したのは周知の事実である。しかしながら、医師自らが治験を行うことは、資金的・マンパワー的に困難な状況に変わりはない。とりわけ、多施設が共同して行う医師主導治験については、その運用体制のあり方すら確立しているとは言い難い。

こうした状況の下、東北大学を中心に計画されている脳卒中後の失語症に関する第II相臨床試験(目標症例数: 84例、予定参加施設: 数施設)をモデルとして、多施設共同医師主導治験の合理的な運用体制のあり方を検討した。その際、共同研究としての各参加施設の位置付けとGCP上の役割分担をまず区別する必要があった。

多施設共同研究として各施設で発生するデー

タを適切にまとめるためには、それを物理的に1ヶ所へ集中する必要があることは言うまでもない。更に、研究を治験として実施後、保険医療への還元を目指す場合、その成果を製薬企業等に引き継がねばならない。引継ぎを円滑に行うためには、治験データに関する権利について事前に取り決めておくことが不可欠となる。実際、その権利が多く施設に分散した場合、治験成果を企業が引き継ぐことが事実上困難となる。換言すると、多大な労力をかけて治験を実施したとしても、保険医療化にはつながらないわけである。

しかしながら、現行のGCPにおいては、個々の施設それぞれが「自ら治験を行うもの」と位置付けられるため、各施設で発生した臨床データはその施設に帰属すると考えるのが一般的である。そうした中、多施設が協力して医師主導治験を行う際の権利関係は未だ十分に整理されていないことが判明した。実際、こうした権利関係の取り決めはGCP規制の範囲外であり、法律に則ってこれを整理することはできない。

こうした事情の下、治験終了後の混乱を回避するため、共同研究上の責任医師(主任研究者)の所属施設に治験データの専用実施権を集約するというスキームを考案した。すなわち、研究参加施設を募る際、GCP上の役割分担とは別に、各施設と主任研究者施設との間で治験データの専用実施権に関する契約を締結することになる。

一方で、企業からの支援を受けて医師が自ら治験を行う場合、多かれ少なかれ、潜在的な利益相反状態が発生することになる。できる限りこの状態を回避することが望ましいものの、それを完全になくすことは困難である。そのため、利害関係を適正に調整し、利益相反状態を適切に開示することが必要になろう。とりわけ、治験成果が経済的利益に結びつく可能性がある場合には、慎重な対応が求められる。しかし、治験成果を保険医療へと還元するためには、最終的に製薬企業等の協力が必要なことは事実である。こうした中、治験計画のできるだけ早い段階から企業とのパートナーシップを構築し、その支援を得つつ医師主導治験を行うことは妥当な選択肢と言える。ただし、企業からの経済的支援を受けつつ、治験成果の全てを無条件に当該企業に渡すとなれば医師主導治験の意義自体が危うくなろう。とは言え、支援企業にとっても何らかの潜在的メリットがない限り、真のパートナーシップは成立し得ないことは明らかである。企業としては、将来的に見込まれる市場

規模の大きさに応じ、有償または無償でデータの利用権の譲渡を受け、それを申請資料として利用することになる。

以上、多施設共同医師主導治験を実施し、円滑にその成果を医療へ還元するためには、予めデータに関する権利を整理しておくこと、及び、関係者の利害を十分に調整した上で、利益相反関係を適正に開示することが必要と考えられた。GCPに抵触しないことは言うまでもないが、研究の倫理性と透明性を確保し、社会的説明責任を果たし得る体制を構築する必要がある。

D. 考察

1. Web を中核とするランダム化比較試験実施体制の構築

本研究では、複数の医師主導臨床試験を運用モデルとして、IT技術を用いた低コストかつ高品質な臨床試験実施基盤の整備を進めてきた。とりわけ、平成18年度には、それまでのノウハウを集約してPDF症例登録・追跡システムとデータ問合せメール配信システムを完成させ、実運用を通じた評価を実施した。以下、それぞれについて若干の考察を加える。

i) PDF 症例登録・追跡システム

臨床研究のCRFは、FAX等の紙媒体やインターネットを介するオンラインシステムによって収集されているのが一般的である。前者については、データの入力とクリーニング作業に莫大な人件費がかかり、後者についてはシステム導入費用が非常に高額である。こうした状況を受け、PDF書式を利用した簡易型データ収集・管理システムを開発することになった。既述のとおり、本PDF-CRFは市販の開発ツールのみを利用して作成することができ、市販されている高価なデータ管理システムにおいて必要となる複雑な管理技術の習得が不要である。そのため、大学等からソフトウェアハウスに開発を委託することも可能と考えられる。更に、比較的小規模な研究の場合には専用の文書管理システムを用意することなく、通常の電子メールを利用してPDF-CRFをやり取りすることもできる。すなわち、限られた研究費で行われる臨床研究でも本PDF-CRFを利用することができ、データの品質確保に一定の効果が期待できよう。

なお、当センターとしては、本システムの実

運用を通じて発生した問題点の1つ1つを解決して完成度を高めつつ、その運用手順を定めていくことになる。今後、本PDF-CRFシステムが広く利用されることで臨床研究の低コスト化と高品質化が進み、わが国全体の研究水準の向上に寄与することを期待している。

ii) データ問合せメール配信システム

わが国でこれまでに行われた医師主導臨床研究の品質は概して低く、データの品質に関する意識そのものが希薄だったと言ってよい。その結果、医療を革新する臨床的エビデンスの創出は極めて限られてきたと言えよう。

こうした状況の中、本研究では、データの品質向上を目的として、コンピュータ内に蓄積したデータに関する効率的な問合せ支援システムを開発することになった。実際、本システムから発せられた問合せメールに応じて多くのデータ修正がなされ、一定の効果があがったと言える。ただし、現時点で、本システムの利用は1つの臨床試験に限られており、これを他の臨床試験へ展開するのは今後の課題である。また、今のところ、本システムはGCPが規定する要件には対応しておらず、これを薬事法下の治験に利用することはできない。今後は、治験においても利用できるような、システムに必要な修正を加えるとともに、バリデーション作業を行うことになる。

科学技術立国を目指すわが国にとって、治験の効率化は国家的課題としてあげられている。こうした中、本システムでは、問い合わせ内容が電子メールの履歴として残るため、これをGCPに対応したモニタリングシステムとして整備できる可能性がある。その場合、治験におけるモニタリング作業が格段に効率化されることになろう。すなわち、効率的な中央モニタリングシステムのプロトタイプとして本システムが位置付けられる可能性がある。

2. 医師主導大規模臨床試験の知的基盤の整備

本研究によって医師が主導して臨床試験を行う上での環境が着実に整備されてきたが、解決すべき問題も未だに多く残されている。とりわけ、治験外の臨床試験については、被験者の費用負担の問題、被験者保護法や医療の質確保法などの法整備の問題、試験物の品質確保と製造物責任の問題などが未解決のままである。

3. 医師主導治験実施体制の整備

平成15年の薬事法改正によって、医師が自ら治験を行えるようになったものの、GCP管理下に医師が自らこれを行うことはコスト的・マンパワー的に極めて困難な状況に変わりはない。こうした中、平成15年に策定された全国治験活性化3ヵ年計画の下、大規模治験ネットワークを中心として何本かの医師主導治験が進行中であるが、とりわけ労力とコストのかかるデータマネジメントとモニタリングは外部企業に委託していることが多い。実際、これまでの企業治験においてはデータの収集・管理とモニタリングが治験費用全体の5割近く(症例登録とデータマネジメント:8%、モニター:40%)を占めるという試算もあり(薬剤疫学 2005;10:70)、この部分の効率化が大きな課題になっている。更に、平成18年10月の保険制度改革により、現在の高度先進医療に含まれる未承認または適応外使用の技術については、平成20年3月までに承認申請、治験、使用確認臨床試験のいずれかを実施せねばならなくなった。こうした状況の下、医師主導治験の実施体制を強化することは喫緊の課題と言ってよい。その大胆な効率化と大幅なコストダウンを実現するためには、データマネジメントとセントラルモニタリングの仕組みを革新し、医療機関の実情に即した体制を構築する必要がある。

E. 結論

複数の臨床試験を運用モデルとして、大規模臨床試験を効率的に運営する上での強力な支援体制が整い、実質的に機能している。このように、e-トライアル実施上のノウハウが急速に集積し、IT技術を用いた低コストかつ高品質な比較臨床試験の実施体制がほぼ確立したと言ってよい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 永井洋土, 松山琴音, 高原志津子, 橋田寿美, 郡山達男, 松本昌泰. 脳卒中大規模臨床試験(J-STARS)をモデルとした電子的臨床データ収集基盤の構築. 脳卒中 (in press)
 - ・ 福島雅典, 永井洋土, 手良向聡, 他. 臨床試験の支援のしくみとあり方. がんの臨床 (in press)
- ### 2. 学会発表
- ・ 黒木慎也, 永井洋土, 福島雅典, 他. 低コストかつ効率的な臨床研究データ遠隔収集システムの構築. 2006年11月 第26回医療情報学連合大会 札幌
 - ・ 松山琴音, 永井洋土, 稲岡正子, 他. 臨床研究情報センター(TRI)の役割と活動. 2006年10月 第44回日本がん治療学会総会 東京
 - ・ Uchiyama S, Sakai N, Kimura Y, Ezura M, Okada Y, Takagi M, Nagai Y, Minematsu K. Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS), International Stroke conference 2007 Feb 09 San Francisco, California, USA

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル(小伝馬町駅前)4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社