

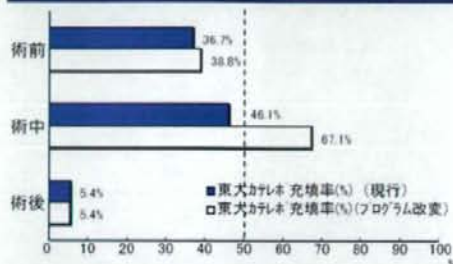
## 9.術前後による項目の分類・検討

### NCDR CathPCI Registry 術中に記載可能な項目は約半数。



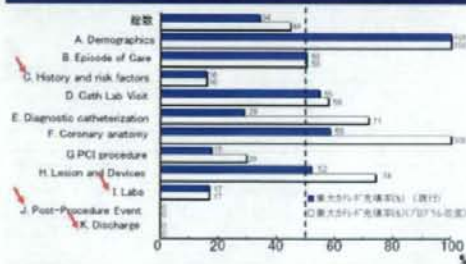
## 10.カテレポシステムにおいて術後項目が少ない

### 時間経過別にみた、NCDR Registryに対する東大カテレポの充填率-術後データが極端に少ない



## 11.NCDR 項目への自動提出率が低い項目

### 項目別にみた、NCDR Registryに対する東大カテレポの充填率-C, I, J, Kが少ない



## 12.カテレポにあり NCDR には存在しない項目

### 東大カテレポにあり、 CathPCI registryにない項目

| Diag Cath  | PCI  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>左室造影(LVG-EF含)</li> <li>側副血行路</li> <li>圧データ(左・右心カテ)</li> <li>Oxymetryデータ</li> <li>使用カテ名称</li> <li>心拍出量/係数</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドワイヤ、ガイドワイヤなど、バルーン、ステント以外のデバイス</li> <li>バルーン加圧時間</li> <li>CTO以外の血管造影所見(angulation, eccentric, など)</li> <li>QCAデータ</li> <li>IVUSデータ</li> </ul> |

## D.考察

NCDR CathPCI registryは、検査・手技前データから、退院後に初めて入力できる項目まで、分野別にも時間経過別にも網羅的なデータ入力を必要とする。

それに対し、東大カテレポは検査・手技のデータを極めて詳細に入力するためのデータベースである。

NCDR CathPCI registryに対応するのであれば、

- ・術前(リスク因子など)、術後(合併症、退院時処方など)データをどのタイミングで、誰が入力するのか、を考慮する必要がある。
- ・現在のデータセットでも、自動入力可能となる項目が約10%ある。プログラム改変、入力プログラム作成の際に考慮すべき点と思われる。

## E.結論

・NCDRと同様の冠動脈カテーテル検査・治療レジストリを構築し、そこに我々のカテレポシステムからデータを自動エクスポートすることを想定した際に、最大限約44%はカバーできる

・NCDRのレジストリ項目と我々のカテレポシステムで収集しているデータの違いは、①術中項目の多寡②術後項目の多寡によっており、どのようなデバイスやテクニックを用いているか、ということに強い比重を置くカテレポシステムと、術後のアウトカムや合併症に比重を置くNCDRの違いを反映している

・レジストリの建て方次第で、カテレポシステムを中心とした冠動脈カテーテル検査・治療レジストリを構築可能であることが示唆された。

## F.健康危険情報

総括研究報告書に一括記載

## G.研究発表

### 1.論文発表

特になし

### 2.学会発表

特になし

## H.知的財産権の出願・登録状況

### 1.特許取得

特になし

### 2.実用新案登録

特になし

### 3.その他

特になし

平成20年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

CDISC 標準を中心とした臨床試験電子化の現状と今後に関する調査研究

分担研究者 東京大学医学部附属病院 UMIN センター教授 木内貴弘

国立成育医療センター薬剤部主任 石川洋一

東京大学医学部附属病院臨床試験データ管理学特任助教 大津 洋

香川大学医学部附属病院医療情報部教授 原 量宏

金沢大学医学部附属病院臨床試験部准教授 古川裕之

**研究要旨**

CDISC 標準を中心とした臨床試験電子化の現状と今後に関する海外調査研究と CDISC 標準の仕様確認のための試験実装を実施した。CDISC 標準は、ますます仕様の完成度が高まり、使用策定の範囲も広がっている。CDISC は、従来の HL7 Version 3 との連携から、EHR との連携に軸足を移しつつある。その際に EHR との密接な連携を RFD を使って推進するという方針を打ち出しているが、これは当面の電子カルテと連携した EDC の実現を困難にしている。

本研究では、有害事象ドメインの試験実装とその妥当性の検証を行い成功したが、これは CDISC ODM と SDTM の仕様を理解する上で非常に有益であり、将来の本格実装にも役立つものと思われた。

台湾、香港における、大規模医療機関での治験を集約的実施は治験の質を高める点で有利であると考えられた。また医学・医療関係者の英語への抵抗の低さは、グローバル治験、臨床試験の参加に非常に有利である。香港の全国共通電子カルテシステムと同様のシステムは、日本でも地域単位での試みとして、検討に値する事例であると考えた。

**A.研究目的**

CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)標準は、米国の製薬会社の臨床開発担当者を中心とする関係者により、治験のためのデータ交換の標準として仕様の策定が進められており、近い将来、臨床研究のためのデータ交換の国際標準となることが確実である。本研究の目的は、海外を中心とした臨床試験の電子化に関する調査研究等を実施することによって、CDISC 標準の策定状況、臨床研究電子化の現状と今後の動向を把握・考察し、日本における臨床研究電子化に役立てることにある。

**B.研究方法**

インターネットの WWW やメーリングリスト等を活用して、CDISC 標準、臨床研究電子化に関する資料を収集し、平成20年度に必要な海外調査先について、調査・検討を実施した。そして、下記海外調査先を訪問・調査し、必要な情報の収集・交換を行った。

平成20年10月26日—31日

CDISC International Interchange(ワシントン D.C.)

平成21年 1月10日—16日 ISO/CEN 合同会議及び HL7 RCRIM(Regulated Clinical Research Information Management)WG

平成21年 2月 4日— 6日 台湾訪問調査(Center for Drug Evaluation, Astellas 台湾, VCRO(Virginia CRO)、台湾大正)

平成21年 2月23日—27日 香港訪問調査(Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Eli Lilly Hong Kong, Queen Mary Hospital)

また CDISC ODM 及び SDTM の仕様の詳細を把握するために、UMIN 臨床・疫学研究支援システム上で、有害事象情報について、ODM インターフェイスの試験実装を行った。更に抽出された有害事象に関する ODM を統計パッケージ SAS に取り込み、SDTM ファイルの作成実験を行った。

## C. 研究結果

### 3.1 CDISC 標準の現状と今後の動向

#### 3.1.1 全体の動向と電子カルテとの連携

CDISC 標準は、ここ数年で完成度が非常に増し、その実用性が認識されるようになってきており、製薬会社、CRO、IT ベンダー等の治験関係者からの仕様策定への参加者、協力者が増えている。これに伴い、完成度がより向上するとともに、仕様のカバーする範囲も非常に大きく拡大している。また従来、製薬会社の関係者だけに知られているだけであったが、本年度には、New England Journal of Medicine、Journal of American Medical Informatics Association 等の有力医学雑誌にも、総説・研究論文が掲載されることによって、急激に医学界全体での関心が増している。

CDISC 標準は、従来、HL7 Version 3 との共同作業により、病院情報システム・電子カ

ルテとの連携を図ってきた。しかし、現在では、HL7 Version 3 の実装が難しく、普及が望めないことが明らかになってきた。

その一方で、生涯型電子カルテ(EHR = Electronic Health Record)の規格がヨーロッパを中心に策定され、ISO 規格となった。EHR の技術仕様が卓越していること、生涯型電子カルテという考え方が、従来型の医療機関単位の電子カルテより優れているという考えが一般的となってきた。このため、ISO の EHR が、将来的な医療の世界の技術標準仕様として有望であるとみなされるようになっており、世界的に大きな注目を集めている。こうした中で、CDISC は、ANSI(American National Standard Institute) の下の Health Information Technology Standards Panel(HITSP)ともに、生涯型電子カルテ(EHR = Electronic Health Record)との連携を図るようになってきている。今度、EHR との連携を主体に電子カルテからの臨床試験データの収集が行われるようになることが見込まれる。

CDISC は、EHR との連携に際して、RFD(Retrieve Form for Data-Capture)という技術手法を提唱するようになってきている。RFD は、XForms というデータ収集技術を活用して、EHR からのデータ収集を行うもので、技術的にエレガントで、汎用性も高いが、新しい技術であるため、成熟度に欠け、実際の EHR への実装もほとんどなされていない。

#### 3.1.2 CDISC 標準の各仕様の改訂状況

CDISC 標準の中の個別の技術仕様の現状と今後の動向についての調査結果を、SDTM(Study Data Tabulation Model)、ADaM(Analysis Dataset Model)、ODM(Operational Data Model)、CDASH(Clinical Data Acquisition Standards Harmonization)、LAB(Laboratory Data Model)、PR (Protocol Representation)、BRIDG

(Biomedical Research Integrated Domain Group)の順番で報告する。

#### a. SDTM

SDTM v1.1とSDTM IG (Implementation Guide) v 3.1.1 より、SDTM v1.2とSDTM IGv3.1.2 への正式なバージョンアップが行われた。SDTM v1.2とSDTM IGv3.1.2については、1070 程のパブリックコメントが寄せられ、開発担当チームからも 900 のコメント寄せられた。このため、改訂には大きな労力と時間を要した。具体的な改訂内容は、下記である。

1)同じイベントで複数日付をどのように表現するかについての推奨の開発。

2)参照期間前に一貫して最後の値として定義されるベースラインフラグ変数を作る (・LVBRFL)。スポンサー定義の・BLFL は使わないようにしていく。

3)・STNRHI と・STNRLO を数値型より”<(小なり)”と”>(大なり)”を許す文字型に変更する。

4)Suppdm より人口フラグ (population flag)の削除。

5)濃度と濃度単位、カプセル数、錠剤数、その他の、処方量のための変数の追加。

6)・SSCAT (サブカテゴリーされたサブカテゴリー変数)の追加。

7)SDTM ドメインより TI (適格/除外)ドメインの削除。

8)オリジナルの結果の範囲を表現する文字列を格納するために・ORNRC 変数の追加。

9)被験者以外の人たちの把握されたイベント (被験者以外の家族の病歴などのイベント)のモデル化

10)ドメイン変数へのデフォルト長の割り当て。

尚、以下の事項については、継続して作業が行われている。

1)ADaMとのハーモナイゼーション。

2)BRIDGとのハーモナイゼーション。

3)統制用語の改訂

4)医療機器ドメインの開発

5)腫瘍ドメインの開発

6)薬理ゲノミクスドメインの開発

#### b. ADaM

ADaM2.1 及び ADaM IG(Implementation Guide)1.0をパブリックコメントにポストし、各々328、858 のコメントがあり、それらに対するレビューが実施された。これらをもとに、ADaM 2.1、ADaM IG 1.0の正式版を近い将来公開予定である。これらと並行して、下記のようにADaMとADaM IGの機能拡張を実施中である。

1)メタデータモデリングと実装の範囲の拡大。

2)IGにTime-to-event analysis (survival analysis)を含める。

3)IGでの、他の一般的な統計解析手法での完全に実用的なサンプルの作成。

4)AE用の統計解析データモデル。

5)BRIDG DAM(Domain analysis model) / PR(Protocol Representation) / SAP(Statistical Analysis Plan)との連携。

6)SDTMの中の導出データについての相互作業を実施。

7)統合安全性パイロットプロジェクトとの連携作業

#### c. ODM

ODM v1.3.0から、ODM Vv1.3.1への改訂が行われた。現在、下記の作業を行っている。また ODM v1.4の開発・公開へ向けて要望収集を実施している。

1)ODMのIGの開発

- 2)TDM モデルの拡張
- 3)ODM での CDASH のサポート
- 4)XML でのターミノロジー
- 5)ODM 内の SAFE XAdES(XML 高度電子署名)
- 6)ePRO (electronic Patient Reported Outcomes: 電子被験者日誌)

尚、ODM での電子申請は、FDA の要請によって、中止となったが、CDISC コンテンツの ODM に転送のサポートは継続することになった。

#### d. CDASH

16 (adverse events, concomitant medications, demographics, subject characteristics, inclusion/exclusion criteria, medical history, substance use, physical exam, vital signs, drug accountability, exposure, comments, protocol deviation, disposition/end of study, lab and ECG) のデータドメインを開発し、2008 年 5 月に CDASH 仕様書のパブリックレビューを開始した。46 の団体等より 1800 以上のコメントがあり、これをもとに 2008 年 10 月に CDASH v1.0 公開した。

今後は、CDASH トレーニングプログラムの開発、カンファレンス、Webinars、ユーザーグループミーティングでの広報を継続して、CDASH v1.0 の普及広報に努めるとともに、初期実装者を特定し、フィードバックを得る予定である。また下記の活動を予定している。

- 1)CDASH-ODM プロジェクトの継続。
- 2)CDASH IG の開発開始。
- 3)SDTM の新設ドメインの要求に対する CDASH の対応

#### e. LAB

薬理ゲノム学拡張の IG を改訂した他、遺伝

的変異に関する初期モデルと LAB TEST の省略名のリリース3が完成した。現在、下記を実施中である。

- 1)ベースモデルのバージョン 1.1 の正式版リリース。
- 2)最後のパブリックレビューへの微生物学検査モデルのハーモナイズ作業。
- 3)微生物学検査の正式版リリースのためのドキュメントの改訂。
- 4)遺伝子表現データへの初期モデルの定義の開始。
- 5)LAB 検査名(Test Names)への LOINC の追加。
- 6)標本管理取扱のモデルを開発。

#### f. PR

TDM(Trial Design Model)、適格基準、統計解析計画を含む臨床試験計画全体を、機械処理可能で、臨床試験システムが下記の目的で再利用できるようなフォーマットを提供することを目的としている。現在、PR Version 1.0 のパブリックコメントの収集を実施している。

今後、各種ドキュメントの作成、試験実装、PR version 2 のモデリング(統計解析、構造化適格基準等)、臨床試験登録と報告用のメッセージの作業を予定している。

#### g. BRIDG

BRIDG リリース2.0と2.1の公開を行った。AE DAM(Domain Analysis Model)及び CTR DAM の完成と BRIDG のハーモナイズが終了した。また統計 DAM の開発を開始した。

BRIDG THC(Technological Harmonization Committee)とともに、CDISC に新しい2層 BRIDG モデルの実装(SDTM と TDM(Trial Design Model)の DAM の開発とアップデート)を予定している。また PR 1.0 の DAM を完成させる予定であ

る。

#### h. Healthcare Link の状況。

RFD(Retrieval Form for Data capture) について、仕様の策定が進み、製品化が可能になった。また RFD の枠組みについて、EHR Association の承認が得られた。これらに伴い、PR の病院情報システム、電子カルテへの組み込みができる準備が整った。

#### 3.2 有害事象データドメインの試験実装

UMIN 臨床・疫学研究支援システム上で、ODM インターフェイスで有害事象データ抽出を実施するための試験実装を行った。同システムは、ODM を出力するために、必須の情報を全て持つてはいないため、ODM 出力に必要な情報を格納したテーブルを別途作成して、使用した。出力された ODM ファイルについて、CDISC Checker、SAS 等で、XML ファイルのチェックを適宜実施し、粘り強く、試行錯誤を続けながら、データ抽出プログラムを修正して、妥当で適切な ODM XML ファイルの抽出に成功した。更に抽出された有害事象に関する ODM を統計パッケージ SAS に取り込み、SDTM ファイルの作成実験を行い、SDTM 有害事象ドメインの SAS ファイルの作成も成功した。

#### 3.3 アジアにおける臨床試験電子化の調査結果(詳細は、添付資料に記述)

台湾と香港に共通するのは、英語版の EDC システムがそのまま医療機関で使われている点であった。両方とも小さな国で、医学関係の教科書を独自に販売するだけの市場がないため、伝統的に英語の教科書が使われており、カルテも英語で書くことが一般的である。このため、医療従事者の英語に対する抵抗は、日本と比較すると非常に少なかった。また病床数が二千を超える巨大な医療機関が多く存在することも共通の特徴であり、これらの巨大な医療機関において、集中的に治験が実施されて

いた。これは、治験の品質を高いものとするために非常に大きな役割をはたしていると考えられた。

台湾では、CDISC 標準はほとんどの治験関係者に認知はされてはいたが、詳細は知られておらず、実装も行われていなかった。また EDC についても、原則として、欧米系 EDC システムがそのまま導入されて使われていることが一般的であった。

香港でも、台湾と上記の状況は同様であったが、香港内部に限定した臨床試験については、香港の持つユニークな電子カルテシステムが非常に強力な役割を果たしていることがわかった。香港の電子カルテシステムは、香港中で共通のものであり、個別医療機関でのカスタマイズは行われていない。これらの電子カルテシステムは、すべてネットワークで相互接続されており、他の医療機関にある患者の診療データを参照できる(香港のすべての人に一意の ID が振られている)。相互接続には、多くの部分が香港独自のデータ交換仕様で策定されていること、紙ベースで書かれた診療記録をスキャナーで取り込む方法によって、入力負担を軽減したり、過去の診療記録の電子化もなされている等の特徴があった。これらの電子カルテシステムの一部の機能として、臨床研究も実施できるようになっていた。このため、臨床研究の際に診療記録を参照することも可能であり、非常に利便性が高い。

## D. 考察

### 4.1 CDISC 標準の現状と今後について

CDISC 標準のカバーする範囲が予想以上に大きく広がり、機能的にも充実してきていることは望ましいことである反面、全機能の実装を難しくしている。実装面を考える場合には、どこまで実現するかについての線引きをする必要がある。

CDISC が推進している、1) 技術的にエレガントで高機能な標準を策定するために EHR との

ハーモナイゼーションと2) RFD の導入によるデータ収集の活用を前提に考えた場合には、CDISC 標準による電子カルテと連携した EDC の近い将来における実現は、むしろ困難になっている。日本においては EHR が現時点でほとんど使われていないため、現時点での実用は困難である。CDISC が想定している現行の枠組みでは、EHR の普及を待たないと、CDISC 標準による EDC への展望が開けないという問題がある。海外でも、現在行われている作業は、EHR との接続に必要な仕様相互間のハーモナイゼーションの作業が主として実施されており、EHR から臨床研究データ抽出のための本格的な実装の取り組みはまだなされていない。EHR、RFD を使った有害事象データの収集等の小規模なパイロットプロジェクトが少数行われているのみである。また RFD の導入によって、データ収集は技術的には非常にエレガントなものとなる。その一方で、日本国内はおろか、海外においても、現状の病院情報システム、電子カルテで本格的に RFD に対応したものはないため、この意味でも当面の EHR 連携 EDC の普及はむしろ困難なものとなってきている。

#### 4.2 有害事象ドメインの試験実装について

技術仕様を理解する上では、仕様書を読むことや、仕様策定の会議に参加することは必須であるが、それだけでは十分とはいえない。ごく一部の機能でも、実装を行うことによって、技術仕様の細部や実用性を理解することが始めて可能になる。本研究での試験実装によって、CDISC ODM、SDTM の実用性を実感することができたのは大きな収穫である。

#### 4.3 アジアの臨床試験電子化の現状と今後について

医学・医療の分野の電子では、従来、日本は、欧米の動きを常に注目して、これに追随していくことが一般であった。しかしながら、医療の IT 化において、韓国が世界に先行する等、アジア

諸国が世界に先行する事例が出てきている。このため、アジア諸国の臨床試験電子化について調査することの意義は高い。

台湾と香港では、大規模な少数の医療機関で集中して治験が実施されているため、治験の質も高いものとなっている。日本では、医療期間の規模が小さく、1施設あたりの治験の症例数も少ない。このことは、治験の質と効率を下げるとなっていると考えられる。ただし、医療機関の集約化は、医療機関へのアクセスを悪くする側面もあることや、組織統合の難しさ等の問題もあり、日本で実現することには困難が予想される。

医療関係者の英語の能力の高さは、台湾、香港とも日本に比べて非常に高く、英語画面、英語入力によるグローバル治験・臨床試験への抵抗はほとんどみられなかった。この点も大きく日本と違う点である。英語能力の向上には、英語を教育や診療で使う習慣が重要であり、日本人医療関係者が台湾や香港に追いつくことは難しいと思われるが、グローバル治験・臨床試験の対応のために日本の医学・医療関係者の英語能力の向上が必須であると思われる。

香港の電子カルテシステムは、有力な臨床研究のインフラともなっている。技術標準の役割は重要であるが、標準で規定されている部分だけではデータ交換には機能的に不十分であることが通常である。香港は、小さな国であるため、国の電子カルテシステムを共通化することが容易であったが、日本のように多くの電子カルテベンダーが存在する国では、このような仕組みの導入は不可能である。しかしながら、地域単位で、同一のベンダーの電子カルテを導入して、まだ標準では規定されていない内容をベンダー独自に定義して、地域の診療・臨床研究のインフラとして活用することが十分可能である。この場合、別ベンダーのシステムとの通信は、標準技術を用いて行うことになるので、同一ベンダー間を比較して、機能的には落ちることになるがそれはやむをえない。香港の電子カルテの



ようなモデルは、日本の自治体等でも採用が検討に値するモデルを提供していると考えられる。

## E. 結論

1) CDISCは、HL7 Version 3との連携から、EHRとの連携に軸足を移しつつある。

2) CDISC 標準の策定は、強力に進められており、仕様のカバーする範囲が増えているが、一方、内容が複雑化しており、実装のためには一定の線引きが必要となっている。3) CDISCにおけるEHRとの密接な連携をRFDを使って推進するという方針は、当面の電子カルテと連携したEDCの実現を困難にしている。

4) 本研究における有害事象ドメインの試験実装とその妥当性の検証は、CDISC ODMとSDTMの仕様を理解する上で非常に有益であり、将来の本格実装にも役立つものと思われる。

5) 台湾、香港において、大規模医療機関で集約して治験を実施していることは治験の質を高める点で有利である。また医学・医療関係者の英語への抵抗の低さは、グローバル治験、臨床試験の参加のために非常に有利である。

6) 香港の電子カルテシステムと同様のシステムは、日本でも地域単位での試みとして、検討に値する貴重な事例であると考えられる。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に一括記載

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 木内貴弘、大津洋、CDISC 標準の現状と今後及び臨床研究データ管理・統計解析への影響、臨床研究・生物統計研究会誌 28(1):39, 2009
- 2) 西内啓、青木則明、木内貴弘、わが国における臨床試験登録の現状と今後、循環器科 64(3):271-277, 2008
- 3) 木内貴弘、第9章 今後の治験 IT化に向けた

動きと EDC. EDC を使用した臨床試験の進め方 165-182、情報儀技術協会, 2008

4) 木内貴弘、平成17年度日本医師会治験推進研究「治験 IT化の現状と課題」成果、CRCとCRAのためのEDCガイドブック 184-190、メディカ出版, 200

### 2. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし



## (資料)台湾、香港における臨床研究電子化の現状



**疾患別患者背景及び処方・診療実態データベースの構築に関する研究**

**—CDISC 標準を中心とした臨床試験電子化の現状と今後に関する調査研究**

**添付資料 台湾、香港における臨床研究電子化の現状**

### **A. 海外調査先の選定理由**

執筆担当：分担研究者 古川裕之（金沢大学医学部附属病院臨床試験部准教授）

### **B. 台湾における臨床研究電子化の現状**

執筆担当：分担研究者 古川裕之（金沢大学医学部附属病院臨床試験部准教授）

### **C. 香港における臨床研究電子化の現状**

執筆担当：大津 洋（東京大学大学院医学系研究科・臨床試験データ管理学）

## A. 海外調査先の選定理由

執筆担当：分担研究者 古川裕之（金沢大学医学部附属病院臨床試験部准教授）

今回、視察先を、台湾と香港（中国）とした背景は次の通りである。工業先進国である日本は、自動車や電機など様々な分野で世界をリードしてきた実績がある。医薬品産業においても世界をリードする立場にあったが、近年、それが疑問視されつつある。それらは、「ドラッグ・ラグ (drug lag)」や「治験（新薬申請のための臨床試験）の空洞化」という言葉で表現されている。ドラッグ・ラグとは、欧米で承認されている医薬品が日本では未承認であって国民に提供されない状態のことを指す。日本での新薬承認は、平均して世界初上市から約4年遅れて上市されており、最も遅れの少ない米国と比較すると約2.5年の開きがある。また、世界での売上上位100医薬品のうち、日本ではその約4割が未承認となっている。そして、人件費が安い韓国、台湾、中国やシンガポールなどのアジア諸国での治験実施件数が増えている。これが「治験の空洞化」である。これにより、患者は最新の優れた医療を受けることができないなど倫理的問題、製薬企業は多額の投資をした新医薬品を市場に出せない、医師は最新の臨床研究に参加できないためリーダーシップを取れないなどの問題が生じている。そのため、ドラッグ・ラグ解消は日本の医療において重要な課題の一つである。

日本における新薬開発の転機は、1997年4月に施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準（以下GCP'97）」（厚生省令第28号（1997））により訪れた。GCP'97により、規制当局への治験届出件数はGCP'97公布前の3分の1にまで激減した。この原因として、①文書によるインフォームドコンセントの義務化、②モニタリング・監査の実施、③事務手続き書類の増加、④治験の契約から実施に至るまでの手続きが増加したこと、そして、⑤海外臨床試験データの受け入れが可能となったことなどが挙げられる。この状況を打破するために、厚生労働省と文部科学省は共同で2003年、全国治験活性化3ヵ年計画（以下、3ヵ年計画）を公開し、その後1年の延長を含め治験促進に取り組んだ。この取り組みにより、治験届出数は2007年には530件となり、GCP'97省令以前の水準まで回復した。そして、3ヵ年計画に続き、新たな治験5ヵ年計画が2007年に公開され、政府機関や医療機関、製薬会社では様々な取り組みを実施している。3ヵ年計画の成果と課題を含め、5ヵ年計画では5つの柱を設定された。また、ドラッグ・ラグ解消に向けて2011年度までに、開発期間と承認期間をそれぞれ、1.5年、1.0年短縮することで、合計2.5年短縮を実現させ、先行市場に対する上市の遅れを米国並みの500日まで削減を目指すとしている。

ドラッグ・ラグ解消の有効な対策のひとつとして、試験データを医療機関から製薬会社に電子的に伝達するという方法（Electronic Data Capture：EDC）が注目を浴び、欧米の大企業が実施する世界同時進行の試験（Global Study）でEDCシステムの利用が進められている。EDCシステムによる試験データの収集は、ロジック・チェックによるデータ精度向上と、データ伝達の迅速化を実現している。また、一方で、試験データの標準化を目的としたCDISCの活動も活発である（CDISCについては別報告書参照）。

## B. 台湾における臨床研究電子化の現状

執筆担当：分担研究者 古川裕之（金沢大学医学部附属病院臨床試験部准教授）

### 1. 視察の目的

今回の視察では、台湾における、①試験データの電子的伝達の状況と②試験実施体制の日本との違いを見聞することを目的とした。本報告は、台湾視察について行う。

### 2. 視察日程と訪問先

視察日程（移動日を含む）は、2009年2月4日から7日であった。同行者は、木内貴弘教授（東京大学）である。視察先には、以下の4カ所とした。

- ① Center For Drug Evaluation (CDE)
- ② Astellas Pharma Taiwan
- ③ Virginia Contract Research Organization (VCRO)
- ④ Taisho Pharmaceutical Taiwan

以下に、各視察先について報告する。

#### 2-1. Center For Drug Evaluation (CDE)

Center For Drug Evaluation (CDE)は、台湾衛生省の関連財団である。同じような目的を持つ組織として、日本には、独立行政法人「医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA)」があるが、CDEは台湾衛生省から資金援助を受けている財団であり、その規模と業務範囲はPMDAに比べるとかなり小さい。CDEの主な業務は、試験計画の審査およびそのための相談である。台湾では、国内の製薬会社が新薬開発のための臨床試験を行うケースがまれ（後述の日系企業が実施）なので、主な審査対象は、Global Studyとなっている。ただ

し、今後の目標として、長い使用経験を持つChinese Medicineの臨床試験プロジェクト（有効性の科学的評価）がある。

CDEに審査依頼される試験計画書（プロトコル；Protocol）は、英語表記のものも受け付け可能である。

#### Major tasks of CDE



CDE is commissioned by the DOH to conduct the tasks as depicted in the following figure :

- [1. Review of Clinical Trial Protocols for New Drug](#)
- [2. Review of New Drug Application](#)
- [3. Bridging Study Evaluation](#)
- [4. Traditional Chinese Medicine Project](#)
- [5. Premarket Approval](#)
- [6. Investigational Device Exemption Consultation](#)
- [7. Taiwan's Critical Path Program](#)

## Organization of CDE



CDE has gathered a group of highly qualified professionals to achieve the vision of the Center and expanded its regulatory role. These individuals possess advanced degrees in medicine, pharmacy, chemistry, biology, statistics, law and related life sciences. At present, there are totally 114 employees working at CDE. (132 in 2008). The organization of CDE includes, Office of Executive Director, Div. of Medical Devices, Div. of Project Management, Div. of Clinical Sciences, Div. of Preclinical Sciences, and Div. of Resource Development.

2008年では、全130件の試験のうち、第1相が7%、第2相が19%、第3相が72%、第4相が2%という割合である。2004年から2008年の平均試験数は134件である。

CDE職員数は2008年時点で132人と少ないが、1998年の設立時の10人から急増している。また、医師の割合が17% (23人) と多いのが特徴である。CDEは、試験計画の審査期間の短縮に積極的に取り組み、審査期間を120日から30日に短縮したとの説明を受けた。この取り組みについては、下記雑誌に掲載されている。

★Jon-Jih Liao, et al. Update on IND Process and Clinical Trials Status in Taiwan, Drug Information Journal, 43(1) : 63-68, 2009

### 2-2. Astellas Pharma Taiwan

Astellas Pharma Taiwan社は、藤沢薬品時代から台湾で最も業務経験が長い日系企業である。Astellas Pharma Taiwan社では台湾では第1相～第3相臨床試験を実施しておらず、市販後の安全性を監視する部門の視察となった。

市販後調査では、会社独自のEDCシステムを使用しており、そのシステムの説明を受けた。システム自体は、日本の市販後調査で使用されているものと大きく変わらないと感じた。説明を受けたプロトコルは抗アレルギー剤のもので、アレルゲンの一覧は北京語表記であったが、使用言語が英語中心のシステムであった。

台湾では、診療録と処方せんは英語記載とのことで、これを反映していると推測している。



Chris presents e-data system of Astellas Pharma Taiwan

### 2-3. Virginia Contract Research Organization (VCRO)

Virginia Contract Research Organization (VCRO)社は、臨床試験を支援する台湾企業で、①医学、②統計学、③化学(分析)、④情報技術の4つの柱で業務を展開している。

pharmacokinetic studyにも対応できることを特徴としている。また、臨床試験を実施する医療機関にCRC (Clinical Research Coordinator) の派遣も行っている。日本とは規制が

VCRO has more than a decade experience in employing ICH GCP compliant clinical study services for IND-phase and post-marketing phase IV human research programs. IND project level from multinational, regional to local programs, VCRO all has abundant experience to contribute to the client's clinical development.

With the unique credit of being 100% inspection approval in GCP conduct for all VCRO clinical projects among Taiwan-based CROs, we are rated as Number 1 CRO by the National Science and Technology Program (NSTP) in year 2004, subsequently responsible for all NSTP clinical program in GCP monitoring tasks.

Recognized in a national level has promoted VCRO into a FDA-auditable standard. With strong backups from experienced international collaborator, VCRO is more than ready to service more multinational scale studies

110

<http://www.vcro.com.tw>



異なる台湾では、CROがSMOを兼ねることができるようである。

2006年に、日本でいう通産省から資金援助と自己資金(1:2)でClinical Trial Information System (CTIS)という自己EDCシステムを開発している。CTISについての説明はスライドのみ(配布資料なし)であったが、スライドを見る限り、医療機関の使用者にとってフレンドリーなシステムのような印象を受けた。その理由は、同じ会社に医療機関をサポートするCRCがいるため、システムを扱うCRCの声を直接聞くことができる点にあると推測している。

しかしながら、Global Studyでは、InformやRAVEというUSA系EDCシステムを利用する企業が多く、台湾でも、この2つのシステムを利用した試験が多いとのことであった。CTISは、台湾で独自に企画される臨床試験で、その有用性を検証する必要がある。現時点では必要性がないためか、CTISに関してCDISC準拠との説明はなかった。



Virginia Contract Research Organization (VCRO)

## 2-4. Taisho Pharmaceutical Taiwan

台湾では、国内企業は第1相～第3相臨床試験を実施しておらず、Global Studyが中心である。今回、視察先に加えたTaisho Pharmaceutical Taiwanは、整形外科領域で第3相臨床試験を開始したばかりの日系企業である。

当初は北京語訳の試験実施計画書を予定していたが、翻訳に要する時間と費用確保が必要であったため、英語訳の試験実施計画書に予定変更したことで、約1/5の経費節減になったとのことである。本試験は前述のVXROの支援を受けて実施しているが、EDCシステムではなく、紙の症例報告書(Case Report Form: CRF)を使用している。まだ、試験が開始されたばかりなので、今後も情報収集を続ける予定である。

## 3. 今回の視察を終えて

### 3-1. 試験データの電子的伝達の状況

台湾においては、電子診療録内の電子データをe-CRF(電子的症例報告書)に転送するという計画は今のところないようである。つまり、試験実施医師(あるいはCRC)が、EDCシステムを使用してe-CRFにデータ入力するということが大きな問題になっていないように感じた。ただし、今回の視察では、試験実施医師とCRCから直接の説明を受ける機会がなかったので、実際の使用者である試験実施医師とCRCにEDCシステム(e-CRF作成)についての意見を聞く機会を作りたいと考えている。

### 3-2. 試験実施体制の日本との違い

台湾においては、試験を実施できる医療機関を衛生省が指定し、そのリストを公開している。指定されているのは、電子カルテを導入している110医療機関である。第1相や第2相前期試験やNID(New Investigational Drug)の試験は設備の整ったmedical center、それ以外は教育研修病院で実施されており、クリニックでの試験実施はないとのことであった。このような施設限定は、香港と韓国

も同様である。

### 3-3. 日本が抱える問題

小川智美らがCRC約800名を対象に実施した調査（2008年）では、日本において、459名（69.5%）が英語入力のEDCを実施しており、その平均実施数は1.6件、最大実施数は6件という結果を得ている。また、251名（38%）が「英語が負担」と回答している。つまり、日本のCRCの約70%が英語表記のEDCシステムを使用しており、それを負担と感じている。

今回の台湾（と香港）と2006年の韓国（国立北京大学病院、ヨンセイ大学病院、アサン・メディカルセンター）の視察経験から、日本が抱える重要な問題として、「英語力不足」があげられる。Global Studyを実施している日本以外のアジア諸国では、英語表記の試験実施計画書をそのまま使用しているが、日本には、試験実施計画書の日本語訳が用意されている（CRFは英語表記のものを使用）。これまでのアジア3国の視察から、Global Studyの日本での実施数が少ない理由が、この「英語力不足」にあると考える。Global Studyへの参加数を増加させるためには、日本においても、試験実施施設を限定し、英語での試験実施に対応できるよう早急に整備を進める必要がある。

最後に、今回の視察を快く受けて入れてくださいました、Center For Drug Evaluation (CDE), Astellas Pharma Taiwan, Virginia Contract Research Organization (VCRO), Taisho Pharmaceutical Taiwanの皆様へ感謝します。

## C. 香港における臨床研究電子化の現状

執筆担当：大津 洋(東京大学大学院医学系研究科・臨床試験データ管理学)

### 1. 目的

臨床試験の国際化に対応するために、国際共同試験(治験)も有効な方法であるのだが、実態としては、言語の違いや医療環境の違いなどから、欧米と対等に渡り合える状況に至っていないのが実態である。

我々は、CDISC を中心とした臨床試験におけるデータ構造の標準化を通じて米国を中心にして治験を中心とした臨床試験環境について調査を行ってきたが、アジア地域、特に中国とその近隣諸国の台頭が著しいと感じてきている。しかし、アジア地域でどのような臨床研究環境が整っているのか十分なリソースがないことから、現地調査を行うこととした。

### 2. 方法

ひとえにアジア地域といえども、各国で対応が異なることが予想されるため、香港を候補地として選定した。その理由は、現在は中国の統治下でありながら、かつて存在していた英国の影響力がつよい1国2制度を用いている点、また、香港内で臨床試験登録のサイト(HKClinicalTrial.com)を立ち上げ、活発に臨床試験を行っている点からである。現地のコーディネーターと調整し、被験者数が多く、臨床試験を活発に行っている施設、および製薬企業への聞き取り調査の候補を依頼し、以下の3つの施設を訪問先として選定した。

訪問日時:2009年2月23日～27日

訪問者:木内貴弘(東京大学)、古川裕之(金沢大学)、大津洋(東京大学)

訪問箇所:

- ・The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital
- ・The University of Hong Kong, Clinical Trial Centre
- ・Eli Lilly Asia, Inc

訪問に関しては、香港における臨床試験実施の状況および医療現場での対応について聞き取りおよび施設設備を調査することとした。

### 3. 結果

#### 3.1 香港の医療行政について

香港特別行政区における医療領域についての行政の関わりは図1のような関係で表わされる。【図1】

しかしながら、調査時点においては、香港においては SFDA(中国食品薬品监督管理局)の管理下には入っていないため、申請要件として中国の影響を受けていない。従って、香港行政区では、申請要件が存在しておらず、欧米(日米欧)のどこかで医薬品申請が認められれば、その翌日から香港では利用できるということが特徴的である(ただし、用法容量は承認国の条件に依存)。

このことから、香港が主体的に Ph3 を行うというより Ph1-2 試験が数多く実施されている。

### 3.2 医療情報システムについて

香港においては、1991年より病院間のネットワークを組織している[図2]。42の大小の医療機関が参加しており、CMS(Clinical Management System)を開発・運用している。各病院でCMSをカスタマイズせず、同じシステムを利用しているということであった。残念ながら、システム運用担当への調査ができなかったため、どのような規格を用いているのか不明であったが、システム開発時より臨床試験への活用を要件として開発されているシステムであることが分かる[図3]。CMSは患者保護の観点から、高いセキュリティを保持しながら、端末があれば、院外からでもアクセスできるというアクセスの良さを実現している。

診療データについては、すべてペーパーレスの運用ではなく、紙と電子データをうまく組み合わせており、医師本人が処方データなどの必要部分について入力していた。視察した施設のひとつである Prince of Wales Hospital では、検査データについては基本的に電子的にデータが入力されるが、検査部に CMS 担当のデータ管理担当者が存在しており、CMS 上にデータを送るゲートウェイ的な役割を担っていた。

### 3.3 CMS の活用

2つの事例について、具体的に聴取できた。

#### 3.3.1 臨床試験登録

CMSを利用した臨床試験登録までの流れについては、以下の通りである。

##### 1) CMS から対象となる患者を Pick Up

2) 1で候補となった患者に対して電話をかけ、試験概要の説明を行い、参加への興味を調査する。参加の意思がある場合は詳細説明(IC)日を決める。

3) 実際にICを行い、参加の意思を確認する(同意取得)。

2→3へ進むのは、候補者の約30%であるが、3のICにおいては、70-80%が同意取得できているということであった。

#### 3.3.2 有害事象の管理

香港を含むアジア諸国では、各個人にIDカードが発行されている。香港では、このID番号を利用しCMSにて、他院の受診歴や他院で発見された有害事象情報を共有できるように構成されていた。今回の調査では、Prince of Wales Hospital で実際に臨床試験に参加されている被験者の方の同意を得て、CMS上の画面を見せていただけたことができたが、紙で運用されていた時期のスキャンデータも含めて、医師が画面上で確認することが可能であった。

### 3.4 臨床試験との関わりについて

医師が臨床試験に活用できる点においては、CMSは有効であると言える。一方で、製薬会社がスポンサーとなる臨床試験(治験)についての対応は以下の通りである。

#### 3.4.1 EDC (eCRF)の利用

CRFは英語のみを利用したEDC(調査施設ではInform)を利用していた。EDCに関しては欧米で用いられている機能がそのまま香港で用いられており、画面が中国語に変換されているということは調査の範囲では存在していなかった。また、製薬企業などにも調査したところ、CMSとEDCを直接リンクするなどといった連携については、現在のところ香港で議論になっておらず(CDISCに関しては企業の対応のみ)、特に問題になっていないということであった。

#### 3.4.2 SDV(Source Document Validation)について