

俊成、中谷知弘. 変革期を迎えたクリニカルデータマネジメント. 臨床薬理 2008; 39(2): 55-59.

2.学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

大津洋, 山口拓洋, 山下昌洋, 増井俊成, 中谷知弘. 変革期を迎えたクリニカルデータマネジメント、*臨床薬理* 39(2), 55-59, 2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

●特集／治験の新しい潮流

4. 変革期を迎えたクリニカルデータマネジメント

東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学*

大津 洋 山口 拓洋

協和発酵工業株式会社医薬研究開発本部臨床解析部

山下 昌洋 増井 俊成 中谷 知弘

1. はじめに

日本の臨床試験に対して「データマネジメント」という概念が紹介されたのは、今から約20年前のことである。この20年の間に、治験を行う製薬企業の中にはデータマネジメント部門が設立され、一定の業務が実施されているようになった。さらに近年では、研究者主導研究の広がりや「新たな治験活性化5カ年計画」などで、医学研究を実施する研究者間においてもデータマネジメントが脚光を浴びることになった。

しかし残念なことに、治験を含む臨床試験におけるデータマネジメント（以後、クリニカルデータマネジメント）については、データ獲得時における入力・修正・報告といった作業に注目したテクニカルな面ばかり強調され、本質的な教育の実施がなされておらず、臨床試験においてまだまだ認識が一定でない分野だといえる。

本稿では、とくに変革の大きい臨床試験の電子化について、さらにクリニカルデータマネジメントが目指すべき方向性を述べる。

2. 臨床試験における高度情報化

1) 医療情報の電子化

米国では2004年1月の一般教書演説で「医療情報をコンピュータで処理することにより危険な医療過誤を回避しコスト削減し、ケアを改善できる」と演説し、医療分野の情報化の流れができた。さらに2005年に発生したハリケーン・カトリーナによる被害以後、国民の医療情報の損失を防ぐために電子化の流れが急ピッチで進められている。

本邦では、平成13年度から始まった相次ぐe-JAPAN重点政策もあり医療現場でも電子化へと動き出し、電子カルテの普及や電子的な診療ネットワークによる診療情報の相互参照の事例が増えてきている。とくに電子カルテでは、世界中で用いられているHealth Level seven (HL7)、Digital Imaging and COmmunications in Medicine (DICOM) などといった規格がすでに利用されている。

2) 臨床試験の電子化

臨床試験では、とくに承認前の治療法を伴う治験であれば、安全性に関わる意思決定はより早期に行うべきであることは言うまでもなく、匿名化されたデータを適切に管理し、科学的な評価を受けなければならないことから、比較的早くから情報化に対応するべくコンピュータ技術の利用が進んでいた。

近年の医療機関における情報インフラ整備の進展により、患者と臨床試験実施機関との距離を近づけることが可能となったことから、electronic data capture (EDC) の導入が進みつつある。米国では、新規の臨床試験の約30%がなんらかのEDCを採用しており、完全に普及期に入ったとされている。

EDCとしては、clinical data management (support) systemの1つのオプション、もしくは専用のシステムを利用し、おもにweb browser上に現れる画面を通じて入力する方法がよく知られているが、それ以外にも以下のようなものが挙げられる。

- 中央検査機関で検査を行い、そこから電子的にデータのコピーを受け取る。
- Personal Digital Assistant (PDA) など簡易入力端末や専用の測定機器を用いて簡易検査・入力を行い

Key words : clinical data management, standardization, CDISC, electronic data capture, clinical data manager

*〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Table 1 CDISC 標準規格の概略

Team/Group/Project	Model name	Version (2008.1)
SDTM	Study Data Tabulation Model	3.1.1
SEND	Standard for Exchange of Nonclinical Data	2.3
ODM	Operational Data Model	1.3
LAB	Laboratory Data Model	1.0
ADaM	Analysis Dataset Model	2.0
PR	Protocol Representation	—
CDASH	Clinical Data Acquisition Standards (CRF) Harmonization	—
CRT-DDS (Define.xml)	Case Report Tabulation Data Definition Specification	1.0
Terminology	Code lists and controlled terms	—

電話回線でデータの受け渡しを行う。入力、医師が行うケースと患者が行うケースの両方が存在する。

- 入力は紙で行い、FAX 回線にてデータを伝送。専用のソフトで文字を読み取り、データベースに格納する。日本では、日本語の読み取り能力の問題もあり、実装されていない。

そのほか、医療機器から直接データを読み取り、それを電子的に伝送することも一種の EDC であり、本邦においても、研究者主導の臨床研究で EDC の利用が増えてきている。

3) 臨床試験におけるデータ構造の標準化

近年、医療機関でのカルテの電子化および electronic health record (EHR) 化が進み、医療現場と臨床試験機関の両方が電子化された情報を得ることができるようになった。しかし、医療現場のデータと臨床試験で得られるデータ構造および情報には大きく差があるため、これらをどのようにリンクさせるかということに視点が移ってきている。

データ規格の面で言えば、すでに医療現場で利用されている HL7、DICOM などの規格と整合性を取りながら、必要な情報をいかにして抽出するかということが議論されている最中である。そのためには、臨床試験のデータ規格を世界的に標準化していくことが必須である。その一例として、米国での Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) での動きを紹介する。

CDISC は産官学で協調して治験における申請までのデータフォーマット (Table 1) の統一化とその実装を進めており、標準化の作業として 2010 年の完成を目指して議論を進めている。

U. S. Food and Drug Administration (FDA) はその結果を受け 2004 年 6 月に FDA News にて、CDISC

規格の 1 つである SDTM にてデータを提出することを推奨したことから、FDA、製薬企業、Contract Research Organization (CRO) および臨床試験を積極的に実施している Academic CRO、Bioベンチャー、ITベンダーなどの参入を促しており、すでに CDISC 準拠の各種ソフトウェア類も登場している。

現在は CDISC と HL7 共同で相互利用を目的とした The Biomedical Research Integrated Domain Group (BRIDG) モデルの策定が進んでおり、さらに症例報告書 (CRF; case report form) の標準化を狙った Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH) が 2007 年より活動を開始するなどといった動きを見せている (Fig. 1)。

4) 電子化の利点と問題点

標準化されたデータ規格の 1 つとして CDISC の例を挙げたが、本邦では、医薬品医療機器総合機構が申請データを求めていることから、CDISC という議論は対 FDA という意味合いが大きい。しかし一方でレセプトのオンライン化から EHR の議論が行われており、EHR から個人情報などが保護された状態で必要な情報を臨床試験用のデータ構造へ電子的に移すことが一番効率的な方法であると考えられるように、米国では、さらなる統合データベースの構築も検討・準備が始まっている。臨床試験用のデータ構造が標準化されたデータ構造の利用によって、臨床試験に対してより多くの研究者がアクセスできることになり、これまでよりも容易にメタアナリシスや疫学研究で用いることができるようになる可能性も秘めている。

現在の EDC は、臨床試験において迅速に情報を得ることができ、簡単な問い合わせはその場でできるということから電子化は有効な手段の 1 つだといえるが、とくに web base CRF を用いた EDC は紙のものをコンピュータの画面に入力することに変えただけの

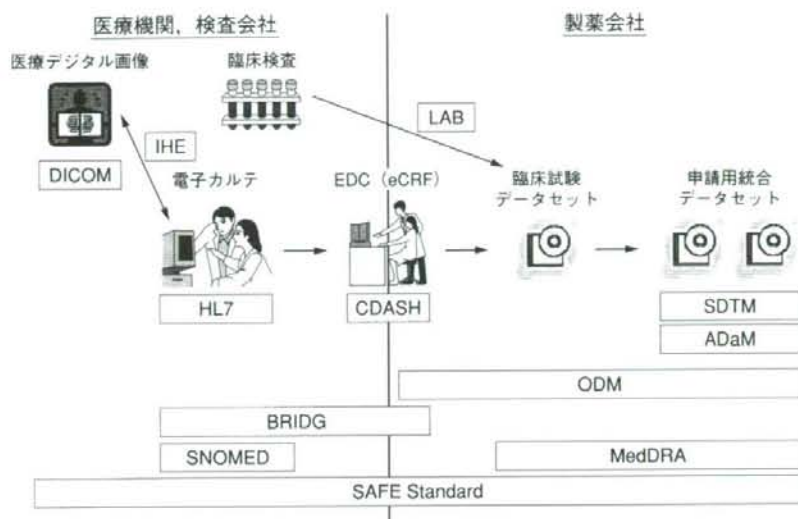


Fig. 1 システムおよびデータの標準規格/プロジェクト

IHE : Integrating the Healthcare Enterprise, MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
SAFE : Signatures and Authentication For Everyone, SNOMED : Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms

ものが多く入力が大変であることから、もともと研究実施機関が行ってきた入力作業を医療現場に置き換えただけであり、入力する側（医療機関側）にメリットはほとんどないという批判もあるのが事実である^{1,2)}。これらは諸外国と比較して、臨床試験を行う機関などの整備が十分でないことや、製薬企業の過大な品質管理の裏返しにあたるものであり、技術的な面はこういった相互連携によって解決していくであろうと考えられる。

しかし、現状ではEHRや電子カルテからすぐにデータを移行できるわけではない。

臨床試験と連携するためには、

- ① CRFではカルテ情報をまとめた形で報告するのだが、そのタイミングと運用について検討中であること
- ② システム間の連携によって source data verification (SDV) が完全になくなるわけではなく、たとえば、EDCとEHRシステムのような場合、完全に運用形態の異なるシステム間での保証をいかにとるのか

など解決すべき問題は多い。技術的な問題については欧米ではいくつか提案されているようであるが、とくに②については、システム監査と同様、quality assurance (QA) とも関連すると思われるため、より広範囲な議論が必要だと思われる。これらの事柄は、分

析・評価を行うために何を適切に行うべきであるかに直結するので、クリニカルデータマネジメントが最も力を発揮すべき分野であろう。

3. クリニカルデータマネジメントの人材像の変化

1) クリニカルデータマネジメントの要件

米国の調査によると、クリニカルデータマネジメントの代表的な業務要件に以下のようなものがある (Table 2)³⁾。

企業の担当者にとっては新しい話ではないのだが、クリニカルデータマネジメントの担当者には、臨床試験の実施計画段階から、終了の統計解析に移る直前までのすべての範囲を受け持つ。したがって、担当者の求められる知識としては、以下のようなものとまとめることができる⁴⁾。

- 医学知識、少なくとも疾患領域についての基本的な医学知識、薬剤知識
- 統計の基本原則
- 品質管理 (QC : quality control)
- Database, information technology, computer science
- 法規制/倫理

2) クリニカルデータマネジメントの人材像

約20年前に、日本の臨床試験に「データマネジメント」という概念が紹介された後、臨床試験においてデー

Table 2 米国のデータマネジメント募集広告に記載された業務内容

Sample of Key Clinical Data Manager Responsibilities in Recent Classified Ads

1. Perform medical records abstraction and/or data abstraction
2. Perform data entry and data reporting per institutional procedures
3. Development and design case report forms
4. Development of the Data Management Plan
5. Execute data validation routines and initiate queries on potential discrepant data
6. Assist in reconciling clinical database adverse events with serious adverse event reporting systems according to project-specific guidelines
7. Perform databases and transfer file quality control procedures
8. Format and organize data to support clinical review and statistical analysis

タ管理を実施するという事は、それ以前にも実施されていたことではあるが、製薬企業で組織化されていくなど、一定の職種として認められるようになった。その一方で、本邦におけるクリニカルデータマネジメントは「なぜ、データマネジメントが必要なのか？」や「どういう人材が必要なのか？」といった本質が論じられることはなく、臨床試験において臨床データが集まった後のテクニカルな入力ミスや変換ミスをなくすことに主眼が置かれ続けてきた感は否めない。

クリニカルデータマネジメントといえは、「臨床データのチェック、問い合わせ(クエリ)、修正」のみを担当するといった理解は過去のものとなっている。前述の内容は、品質管理を遂行するうえでは必須の事柄であることには間違いはない。しかし、治験・臨床試験の複雑化と電子化による迅速化に伴い、進行中の試験の状況を冷静に分析し、プロトコルの変更やCRFの変更・新規クエリの発行などを的確に実施し、患者(被験者)の安全性に対するリスクを低くしながら、試験をコントロールしていくという高度な判断能力が必要になってきている。なぜならば、臨床試験の実施状況やデータの状況を眺められるのは、クリニカルデータマネジメント担当者であるからである。

今後は、「この修正が分析・解析・報告上どのように関わってくるのか？」を冷静に判断することが求められるようになってきている。したがって、これからのクリニカルデータマネジメント担当者は、自分の専門領域を軸としながらも、コンピュータ・統計学・疫学・医学研究者ともコミュニケーションが取れ、臨床試験実施中のデータプロジェクトマネージングができる人材が必要になってきている。そのためにも、医学、薬学、疫学、統計、検査技師、コンピュータサイエンスなどといった幅広い人材がクリニカルデータマネジメント領域で活動すべきであろう。

4. まとめ

現在は、とくに医学研究者から、クリニカルデータマネジメントの重要性が認識されつつある。平成19年3月に発表された「新たな治験活性化5カ年計画」では、データマネジメントの重要性が触れられており、施設内でクリニカルデータマネージャを育成しようという動きもみられる。また最近の状況としては、「JAMA」に投稿される企業主導のランダム化比較試験については、第三者(アカデミックの)統計家のレビューを投稿前に済ませておくことを求めている⁵⁾。この流れに他の雑誌も追随するような事態になれば、適切に品質管理されたデータを用いていることが分析結果の信頼性を示す1つの手段となることが予想される。

その一方で、とくに本邦において「クリニカルデータマネジメント(データマネジメント)」に対する認識の差が大きく、企業・実施機関ごとにやり方が異なることが多く、人材を活用できていない。現存している臨床試験支援組織の中から企業に転職しようとしてもアカデミックでの臨床試験の経験が評価されていない、また企業やそれまでの研究機関から移った場合でも経験が活かせる領域がなく、さらに自分の経験を活かせる組織を捜すことを余儀なくされるなどといった事態も生じようとしている。

そのためにも、最低限の標準的な教育とOJT(on the job training)を同時に行える機関の育成が急務となっている。たとえば、米国においても、Society for Clinical Data Managementが“Good Clinical Data Management Practices”にてクリニカルデータマネージャの最低限の要件を定義している。また、University of MarylandやBoston Universityなどで臨床試験を教育する講座がすでに存在している。

本邦においても、東京大学(臨床試験データ管理学)、横浜市立大学、新たな治験活性化5カ年計画にて策定

された中核医療機関、橋渡し医療機関などでデータマネジメントを含めた臨床試験で活躍できる人材を育成する機関が誕生したばかりであり、新たなクリニカルデータマネジメントの潮流が生まれてくると信じている。

今後の臨床試験・治験の流れから、研究施設・企業が臨床試験実施のすべての機能を持ち、人材を雇用し続けることは金銭的にも人材の規模からしても（とくに医療機関においては）厳しいことが予想される。医師主導治験では始まっているが、CROも含めて複数の機関がそれぞれの業務の立場から連携をし、ヴァーチャルな研究組織を形成し、ネットワーク化が進むと考えられる。電子化の広がりが患者（被験者）と研究組織・医療機関との距離を近づけたこともあり、今後情報量が格段に増えることが予想される中、データ管理を適切・かつ迅速に実行していくためには、これまでの品質管理のみならず、国内外の他の専門家とのコ

ミュニケーション、つまりマネジメントも含めた臨床試験全体の品質管理が求められるようになるであろう。

謝辞

本執筆にあたり米国の臨床試験事情に関する情報収集に多大な協力をいただいた Kyowa Pharmaceutical Inc. の Robert Holstine および Lieselotte Bloss 両氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 平成 17 年度日本医師会治験推進研究事業「治験の IT 化の現状と課題」研究報告書（主任研究者：木内貴弘）。
- 2) 治験の効率化に向けた治験書式、手続き、IT 化に関する現状調査班（班長 伊藤澄信 国立病院機構本部医療部研究課長）報告書。
- 3) Trocky NM. Publication of the SCDM Winter, 2005: 9.
- 4) 永井良三（監）、山崎力、小山博史、小野木雄三（編）。臨床生命情報学入門。杏林図書。2006: 158-68.
- 5) Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Publication of Clinical Trials in JAMA: information for authors. *JAMA* 2008; 299(1): 95-6.