

このように biomarker として PGx は期待されていますが、民族差や aging も見逃せない問題です[スライド 29].

Biomarker は pre-clinical study, early phase clinical study, late phase clinical study, いずれの段階でも重要なツールとなります[スライド 30]. 製薬企業の方々, テクノロジーのプロバイダの方, 我々アカデミアにいる者, 共になって biomarker の探索を進めなければいけません[スライド 31]. それは医薬品開発以上に資源を必要とする場合もあります. 得られた biomarker はいろいろな状況で共有できるものが多いです. ですから日本でもコンソーシアムを作って, biomarker の探索, 開発に乗り出していくべきだと思います. Regulatory agency の下支えも欠かせません. 産官学が連携する必要があると考えます.

早期探求的臨床試験 (E-IND 試験) をどう動かしているのか

Exploratory Clinical Trials in Early Drug Development

上村 尚人

Naoto Uemura

大分大学医学部創薬育薬医学

Department of Pharmaceutical Medicine, Oita University Faculty of Medicine

1. 「早期探求的臨床試験」の定義

日本で E-IND 試験というと早期探求的臨床試験を広くまとめて言う傾向があります。[スライド 1] 早期、探索的と一般的にいうと first in man study から proof of concept (POC) study までを指すことが多いです[スライド 2]。POC が出た後に Phase II が始まりますが、後期第 II 相試験から Phase III 試験までを後期試験と呼ぶ企業が多いです。探索的という言葉に対し、検証的という言葉があり、狭い意味での検証的試験は Phase IV も含め、Phase III 以降を言います。これに対して早期、探索という場合もありますが、今日の私の話では、普通の Phase I 試験よりも先に前倒しで行われる早期探求的臨床試験にフォーカスをあてます[スライド 3]。

開発の相が進み、時間がたつと情報量は増えます[スライド 4]。企業はなるべく早く多くの情報を得たい。キーになる情報が出てくることで go/no-go という決定を含み、早期の意思決定ができます。これにより臨床開発の効率化を図ります。アメリカでは Exploratory-IND (E-IND) という枠組みがあります。IND は日本で言う治験届に相当します。ヨーロッパでは Exploratory CTA (Clinical Trial Application) といいます。欧米では既に前例となるケースがあつて現在に至っています[スライド 5]。

2. 早期探求的臨床試験と通常の Phase I 試験の違い

通常の Phase I は安全性や忍容性を見て、できれば MTD (Maximum Tolerated Dose,

最大耐容率) を決定していくことが第一の目的にあります。早期探索的臨床試験は、それを第一の目的としない代わりに薬物動態、薬力学を中心に検証するというパラダイムになります[スライド 6]。このため早期探索的臨床試験の要件となる前臨床、非臨床試験の数、量が減らされています[スライド 7]。これは ICH で通常の臨床試験に必要な非臨床毒性試験です[スライド 8]。基本的にはげっ歯類、非げっ歯類の試験の 2 つが必要で、最低でも 2 週間の試験が必要です。げっ歯類、非げっ歯類で試験の長さは変わってきます。

3. Microdose 試験と AMS 測定

こちらは、日本でも通知化された ICHM3R2¹ で規定される早期探索的臨床試験の種類とそれに必要な前臨床試験です[スライド 9]。単回の microdose 試験に対しては拡張型の単回毒性試験、ネズミ 1 本でよい。Microdose を 5 回まで同じ被験者に投与する試験ですと 7 日間の 1 本の試験です。少し投与量を上げて長い時間見る場合など様々なパラダイムがあります。

個人的な感想ですが、このルールができたから臨床試験のやり方が変わっていくというわけではありません。これらの方法はおそらくこの 5 年ぐらいの間に、欧米で事例があって蓄積された結果、現状に合わせてルールが出てきたと理解しています。ですから今後 5 年ぐらいの間にまた変わってくる可能性もあります。

Microdose は投与量としては 100 μ g 以下で毒性も薬理学的な活性も出る可能性がまずないという量です。Toxin と言われるようなもの以外は、100 μ g 以下であれば毒性ははずないとレビューされています。ここ大分県別府はフグが有名ですが、フグの tetrodotoxin なら microdose というわけにはいきませんが、そういう極端な例でない限りまず大丈夫です。Microdose が可能になった背景として sensitive な PK の Assay が出てきたことがあります[スライド 10]。AMS は基本的には ¹⁴C という半減期の長い同位元素を使います[スライド 11]。この半減期は 5700 年と言われますが、もともと考古学の世界で応用されてきた手法です。加速器で加速し、磁石で方向を曲げてやると重たい ¹⁴C だけは曲がれないものが出てきます。これを detect するという手法です。ピコグラム単位での薬物濃度が測れ

¹厚生労働省医薬食品局審査管理課長。「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について。平成 22 (2010) 年 2 月 19 日。薬食審査発 0219 第 4 号。

ます。

また sensitive な LC/MS (Liquid Chromatography / Mass Spectrometry) も現在 cold での PK の Assay として期待されます。

4. PET 試験の可能性と限界

PET 試験は、 β 崩壊するときに出てくる γ 線を PET カメラで detect する方法です[スライド 12,13]。AMS との違いで放射性同位元素自体は半減期の短いものを使っています。臨床開発で使われる PET 試験は大きく分け 3 つあります[スライド 14]。1 つは開発中の化合物そのものを直接的にラベルして detect する方法です。やりようによっては microdose でも可能です。もう 1 つは現在の主流ですが、PET の ligand を作ってそれを間接的に開発中の化合物と競合させることで target engagement, 標的を捕捉しているかどうかを判定する方法です。それから PD としての β amyloid とか, cancer evaluation のための FDG などがあります。これは直接法の 1 つの例です[スライド 15]。Micro ではないですが、zolmitriptan という薬で日本でやった試験です。経鼻で鼻からスプレーでいくと血中濃度に出てきます。PET で測ると鼻から吸収された薬が PET で定量的に脳内の濃度を測ることができます。

開発化合物を直接的に標識し、PET で見ることができれば魅力的ですが、ほとんどなされていないのが現状です。理由はたとえば ^{14}C にしても、ほかの Isotope にしても PET で使うものは半減期が短いのです[スライド 16]。直接標識になりますとその場で作らなくてはなりません。製薬企業等で作っても PET の施設に持っていく間になくなってしまいますから、feasibility は低く技術的に難しいのです。

それで今主流になっているのが PET tracer, もしくは PET ligand です[スライド 17]。なり損ないのような薬をラベルし、開発中の化合物がない状態で使うとある receptor にくっつくことがあります。そこで investigational drug を存在下に PET ligand が入ってくると、今まで 4 つ Tracer が入っていたところに 3 つ investigational drug が入って、全体としては例えば 75% ぐらいの receptor 占有率ということになります。PET tracer は microdose で測定が可能ですが 2 回投与しないといけない。Validate するためには何回も投与しないといけないので、5 回投与という方法は PET tracer の validation 試験などに使う方法なのです。

5. ヨーロッパ, アメリカ, 日本の比較

早期探索的臨床試験は欧米で行われてきました。ヨーロッパでは当局との相談が協力的に行えます[スライド 18]。試験開始前の相談も値段的に安いです。相談がきちんとできれば異議が出てくる可能性が少なくなります。ベルギーでは当局と一緒に倫理委員会のメンバーも含め、協議できる体制があるので効率的です。ベルギー、オランダでは、審査期間は 14 日間、英語の Protocol, 治験薬概要書等が使えます。

アメリカは IND を申請して 30 日レビューです[スライド 19]。FDA と IRB (Institutional Review Board) の審査は並行でできます。Pre-IND とって IND の前の相談は基本的に無料です。現実的には face to face の相談ができることはほとんどないですが、無料でできます。IND が受理されるとそのスコープの範囲内の 2 つ目の試験を開始するときには基本的にレビューの時間はないと言ってよいです。若干物言いがつくこともありますが、基本的に待ち時間はほとんどなしです。

日本では外資の企業から見たときには protocol, 治験薬概要書の translation で時間がかかります[スライド 20]。IRB と PMDA の審査を同時にやることは難しいです。E-CTN に特化した相談枠は今のところありません。Phase I のコンサルテーションは今の料金が 423 万円と高額です。

三極を比較すると[スライド 21]、今後、科学的にもビジネスとしても早期臨床試験の活発化が期待されますが、外資にとって日本での first in man study はまだハードルが高いかもしれません[スライド 22]。

国立大学病院での早期臨床試験を実施するために

Experience of Early Clinical Trials in Oita University Hospital

須崎 友紀

Yuki Suzaki

大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

General Clinical Research Center, Oita University Hospital

1. 大分大学 Clinical Trial Unit の概要

大分大学医学部附属病院の総合臨床研究センターの Clinical Trial Unit は今から約 3 年前に開設されました[スライド 1,2]. 我々がこの 3 年間という限られた期間でどのように早期臨床試験を実施する組織を作ってきたか、どのように運営をしてきたかをお話しします.

大分大学の Clinical Trial Unit は 1 階西病棟の中にあります[スライド 3]. 病棟内の組織とは別にモニター室と事務室を別棟に設けています. スタッフは医師が 5 名, 薬剤師が 1 名, 看護師が 8 名, 臨床検査技師が 2 名, 事務員が 1 名です. 救命救急センターまで 2 分以内で搬送できます.

これ[スライド 4]は Clinical Trial Unit の設備です. Trial bed が 18 床, ラウンジ, CTU ステーション, ナースステーション, 検体処理室という一般的な設備はもちろん, 臨床研究専用の Freezer, 心電図, 血圧計, 遠心機, 一般的なものはすべてそろえています.

実際の臨床試験の写真では[スライド 5], 入院, 投薬, 採血, 検体処理, 心電図等々の検査をし, 退院という一般的な流れで行います. 早期の場合は被験者が一度にたくさん入院してきて, スタッフも大勢関わります. 同時に多くのデータを収集するかたちになります.

早期臨床試験を行っていくうえで何が必要なかを考えていきます[スライド 6]. 最初に施設, それからスタッフ, 次に患者も含め健康被験者を含め被験者のリクルートが必要です. 必要なものがきちんと調達できなければいけません. 予算の管理, 適切にスケジュールを組むこと, そしてリスクの予測とリスク回避の対策が必要になります.

2. リスクの考え方

リスクの考え方ですが、我々臨床施設にいるスタッフにとってリスクは一般的に被験者の有害事象だけを考えがちです。早期の場合のリスクの予測は施設の問題、スタッフの問題、被験者の問題、物品の供給の問題、予算の問題、スケジュールの問題、あらゆるところにリスクが存在します。リスクがきちんと回避された状態でスタートしなければ、確実にスケジュールに影響が出てくる、被験者の安全性に影響が出てくる可能性があります。

早期臨床試験を行うスタッフのスキルで何が必要なかを考えていきます[スライド 7]。早期なので臨床薬理の知識は必ず必要です。臨床的なスキル、臨床的な知識、製剤的な知識、GCP (Good Clinical Practice) の知識、データマネジメント、コミュニケーション、mature sense、科学的、倫理的なものの考え方のバランスが取れていることが早期を実施するうえで大切です。

3. チーム作りのポイント

個々のスタッフがこういうスキルを持つだけでなく、チームとして機能するとが重要です[スライド 8]。チームを形成する、効果的なチームを運営するために何が必要なのか。目的を共有していることが大事です。また、情報をきちんと共有し、ルールを作って、適切な役割分担ができています。そこで我々はプロジェクトマネジメントのスキル、知識を導入しています。

このスライド[スライド 9]は日本プロジェクトマネジメント協会が提唱しているPMBOK (Project Management Body of Knowledge) という知識領域を示しています。PMBOKは9つのエリアから構成されています。プロジェクトの統合マネジメント、scopeのマネジメント、スケジュール管理、コスト管理、品質管理、人的資源のマネジメント、コミュニケーションのマネジメント、リスクマネジメント、調達のマネジメントという9つの領域です。

早期の場合は医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師、事務員、その他さまざまな職種の方が関わってきます[スライド 10]。他職種で構成される場合にそれぞれの職種間でさまざまな業務が発生してきます。それをプロジェクトマネージャーが全体を統合するかたちになります。

4. データ管理

実際のオペレーションについては[スライド 11], quality management というところで quality に焦点を当てお話しします。早期臨床試験を行う施設は少し前までは日本で 1 施設だけで実施する場合には日本の当局を意識していればよかったです。近年では単施設の試験でも、その後にグローバルの Phase II, Phase III が控えていることがあって、海外の当局の査察の対象になるというグローバルの視点を、日本の 1 施設だけという Protocol であっても導入する必要が出てきています。

これ[スライド 12]は data quality の構成要素で、ALCOA (Attributable, Legible/readable, Contemporaneous, Original, Accurate) + CCEA (Complete, Consistent, Enduring, Available when needed) が現在よく言われています。これ[スライド 13]は具体的なデータを示しています。データが出てきますと、必ず confirmed day and signature というスタンプを押します。そこに医師のサイン、日付、時間を入れまして、基準値以外のものが出てきた場合は医師が必ずコメントを残すやり方をしています。心電図のデータも同様に医師がサインをし、日付、時間を書き、コメントを残すします[スライド 14]。心電図の場合は感熱紙でできていますので必ずコピーを取りますが、コピーを誰がいつ取ったのか、certified copy というデータ保存の仕方をしています。

カルテも同様にコピーを取った場合は certified copy というデータの残し方です[スライド 15]。ダブルチェック体制なので、実施者、確認者という 2 名のサインが必ず入ります。ダイレクトに測定時間をカルテの中に記入していきます。どこかにメモを取って転記するやり方は転記ミスの原因にもなりますので、すべてのデータが 1 つしかないという転記はしないというルールを決め、実施しています。

5. さまざまなトレーニング

スタッフのトレーニングは[スライド 16], グローバルは GCP のトレーニング, protocol のトレーニングがよく言われます。ほかに何が必要なものがあれば実施することになっています。誰がいつどこで誰に対しトレーニングをしたか、参加者リストを作って保管します。アジェンダや配布資料も保管します。これ[スライド 17]は実際の GCP のトレーニングのデータ、配布資料で、参加者がサインをしていますが、講師のサインまで入れることが必

要です。これ[スライド 18]は protocol のトレーニングです。必ず最初にスクリーニング？入院試験のタイムスケジュール， protocol 全体の実施するためのマニュアル，そういうまとめたものを作ります。配布したものをすべて保存し，参加したスタッフは必ずサインをします。

Emergency care のトレーニング，救急対応は必須のトレーニングの 1 つです[スライド 19]。年に一度は必ずトレーニングをするようにしています。青色，紫色の服を着ている方は救命救急センターのスタッフです。救命救急センターのスタッフを講師に呼んで救命のトレーニングをします。人形を使って行っているのですが，患者がベッド上で急変した場合とか，廊下で急に倒れた場合とか，いろいろなシチュエーションを想定しトレーニングを行っています。AED (Automated External Defibrillator)，救急カートも出していますが，さまざまな機器，物品が緊急時にすぐ取り出せる実施体制も確認しています。

まとめますと，早期臨床試験では，多職種で構成するチームが必要です。チームを効果的，効率的に運営するためにプロジェクトマネジメントという手法を導入していますが，チームマネジメントが重要です。スタッフは GCP， protocol のトレーニングはもちろん，救急事態に対応するようなトレーニングも重要です。

患者対象の早期臨床試験をどうしたら効率よく実施できるか

Experience in a multi-center Phase I study in Japanese patients

内田 英二

Eiji Uchida

昭和大学病院臨床試験支援センター

Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

1. バックグラウンド

日本の題名と英語の題名は少し違いますが、どちらかというとも英語の題名のほうが内容を表しています[スライド 1]。ある製薬企業が Phase I を行う施設を探していました[スライド 2]。なかなか見つからず、アメリカでも実施できないというところから始まっています。通常 Phase I は健康成人で行うことが多いですし、通常は 1 つの施設でできます。抗癌剤等で患者さん対象の場合もそれほど施設的には多くありません。その薬は、すぐに想像できることかと思いますが、健康人には投与できない、できないということでもないので、生物製剤になります。患者さん対象で Phase I を行う場合、1 つの施設では必要な患者数をリクルートできないという現実にあったわけです。これはアメリカでも同様です。アメリカと日本で Phase I を行っています。製薬企業は多施設の Phase I study を行うことに決めまして、6 大学のネットワークである J-CLIPNET に依頼してきたという話です。

これ[スライド 3]はすべての臨床試験に共通します。Planning (発案, 企画), Execution (遂行, 実施), Analysis (解析, 分析), Report (報告), とステップを取るわけです。今日の話は Planning (発案, 企画) と Execution (遂行, 実施) になります。

2. Phase I のタイムライン

これ[スライド 4]は会社が考えてきたタイムラインです。日本では 4dose を実施します

が、アメリカは若干早めに計画されています。話が来たのは3月で、日本でまず CTN を9月ぐらいに出せればと考えています。もう少し早くできればそれに越したことはありません。30日間待って、IRBで承認を得てから始めます。これは dose-escalating の study です。次のステップに移るのはここの結果、biomarkerを見てということになりますが、次のステップに移るのに1週間から3週間です。Biomarkerの変化に応じたかたちで、それほど強くない変化なら1週間、中等度の変化なら2週間、かなり抑えることになると3週間の安全性を見たうえで次ステップに移行という計画です。

3月6日に話があり、J-CLIPNETで会議を開き、やるという結論を出しました[スライド5]。厚生労働省の科研費で大分大学が中核となり6大学でやっているものです。まずは基盤整備から始まって、実施の話が来たので、6大学でやるという結論を出しました。まず window person を決めることになりまして、私になりました。会社の方と約1か月会いまして、9月までいろいろなメールのやりとり等々を行い、9月3日に protocol が固まりました。そして protocol に応じて説明文書を作成しました。9月16日に notification を行いました。PMDAからは10月16日まで待つのですけれども、その間に責任者を集めPIのミーティングを行いました。PMDAからコメントがあり、それに対応して amendment を作りました。それで IRB に審査を依頼しました。実際に FPI (First Patient In) が最初の施設で12月6日というのがだいたいタイムラインです。この間のやりとりと、計画と実際について、ご説明します。

IRB 審査は施設ごとに行いました[スライド6]。共同 IRB にできればそれに越したことはないのですが、まだそこまで至っていない状況だにご理解ください。各施設の状況もあり承認日には若干幅があります。申請から承認まではどの施設も2週間でした。PMDAへの届出は下旬を考えたのですが、16日と、若干早めにできました。6施設のIRBすべての承認を得るのにこの期間をみていたわけですが、これだけかかったことになります。第1段階のFPIは予定よりも早く入れました[スライド7]。第2段階の最初の patient はこれだけタイムラグが出ました。第3段階、第4段階とほぼ尾を引いています。この長さは全施設のIRBの承認が得られた余分のところにマッチしているようなかたちです。

3. 日本とアメリカの違い

当然ながら会社は日本の試験はアメリカの mirror study であると考えています。比較す

るので当然なのですが、protocol も同一です[スライド 8]. Protocol の概要から、私から施設に回しコメントをもらいました. するとコメントがかなり出てきました. たとえば exclusion criteria には HIV (Human Immunodeficiency Virus) antibody positive があります. でも protocol には HIV のスクリーニングの段階で検査をするという記載がないのです. こんなことがありまして、どうしてアメリカの protocol に入れていないのか理由を聞いたのですが、アメリカのドクターたちは HIV テストをスクリーニングに入れると同意を取りづらいということです. HIV の患者さんたちは主治医に治療を長い間受けているので検査をしなくてもすぐにわかるということで protocol に入っていないということです. これは日本では無理な話です. Phase I で健康人を対象にした場合は HIV も入れていますし、病院で侵襲的な検査をやる場合には必ず HIV の同意書を取りますので、そういうことを説明して入れてもらいました.

PMDA からの指摘で Amendment をした理由です[スライド 9]. アメリカの protocol では WOCBP (Women Of Childbearing Potential), 妊娠可能な女性を入れています. with special concern とありますが、いろいろな避妊法があります. 日本では reproduction toxicity study の結果が出ていなかったの、妊娠可能女性は除いてくださいという PMDA から指摘がありました. 我々もそのとおりだと思います.

前処置をするときに steroid, acetaminophen, 抗ヒ剤を最初に使うのですが、通常使っている acetaminophen の量がアメリカは 1000mg, 日本は 500mg です. J-CLIPNET の 6 大学の中でも用量が病院によって違います. Steroid の量も違います. そのへんのところを一緒にできるかという話も出てきました.

特定生物製剤の記録保管の問題です. 会社と医療機関の間で違います. 生物製剤は会社が 10 年で、医療機関が 30 年と言っています. そのように protocol に書いてあるので、こちらは 20 年というかたちで、いろいろ細かいことは出てきましたが最終的にはすべてクリアになりました. 感心したのはコメントを出すと 3 日、4 日の間には必ず結論が来ることです. これはもちろん本社とやりとりをし、本社がオーケーを出してから結論として来るのです. これがとても速く、メール自体は 200 件ぐらいでしたがスムーズな展開でした.

4. 苦勞した入院調整

Good pharm-institution communication ということですが[スライド 10]. 我々 6 大学の

各施設に窓口があつて、コミュニケーションを進めていきます。私のほうで決められることは決めて流します。Protocolが確定し、実施に至ってのいちばんの問題は患者さんに説明し、同意を取って、投与も入院しなくてはいけないので、入院の調整がとても難しかったです。特に最後のPhase Iは1グループが何名と決められていますから、最後の患者さんが登録されてからスクリーニング検査をやって、exclusion criteriaを全部チェックし、投与できるかというところまでほかの施設は待たなくてははいけません[スライド 11]。登録事務局を作り、どこの施設に最後が入ったとなるのですが、その前に患者さんには説明をしているわけです。病院に来る患者さんはほとんどが1か月に1回ですから、1か月前に説明をし、同意をいただいたにも関わらずほかが入ったという次に患者さんにいろいろ説明し、入院日を調整してもらわなくてははいけません。こういうことが何回か起こりました。

当然のことながら患者さんはいつでも入院できるものではありません。3回ほど会って駄目という話も出てきました。Phase Iで健康人だったら何名と決めてもよいのですが、患者さんだったら幅をもたせてほしいです。そうしませんと患者さん自身は治療をしにきているのに、急にPhase Iというほとんど治療目的ではない、研究目的なものに参加してくれるという気持ちがあるわけなので、それを無駄にしてしまうことがないようなかたちのもので作れたらよかったですと思います。

重要なことは正確な情報に基づいて、お互いの情報共有と情報の理解が必要です。もう1つは正確に速い決断です。それがこのようなネットワークで試験をするうえでは重要です。J-CLIPNETは韓国、中国、オランダとネットワークを組んでいます[スライド 12]。今回のようなかたちを、今後も発展させていけたらと思っています。

II. 分担研究報告

分担研究報告書

データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備

分担研究者：内田 英二	昭和大学病院臨床試験支援センター長 昭和大学医学部第二薬理学教室 教授
研究協力者：F.L. Arnold*	昭和大学病院臨床試験支援センター
研究協力者：川村 芳江	昭和大学病院臨床試験支援センター

*人材育成対象者

研究要旨：

データマネジメントシステムPromasysの使用方法を解説した「プロトコル作成チュートリアル」及び「データエントリーチュートリアル」を、Promasys導入施設のユーザーの意見も参考に大幅に見直した。また、2大学にてPromasysを最新版（v6.1）にアップグレードするとともに、インターネットブラウザを介してのデータ入力が可能になるPromasys WebCRFを導入し使用準備を完了した。データベースの運用に関して、今年度は前年に引き続きPromasysを用いて昭和大学病院で実施中の医学研究4件について、患者登録、データ入力、データベース管理、データ出力等の業務を遂行した。さらに、来年度開始予定の多施設共同観察研究のデータベース作成、データ入力簡易マニュアル作成等を行った。また、前年同様治験のプロトコルを用いて、Promasysでデータベースを作成し、ワークシートの出力を行った。医学研究5件については、CRFおよび解析用データの出力も行った。

A. 研究目的

本ネットワークのデータマネジメントシステムであるPromasysは下記の特徴を持つ：①米国FDAの電子記録の規制である CFR21 Part 11に適合している。②「Study Life Cycle」の概念に基づいて、臨床試験がどの段階（作成段階、実行段階、解析段階、等）にあるかによって実行処理が規定される。③データベース構築にプログラミングの予備知識が不要である。④ワークシートや症例報告書（CRF）の出力が容易である。⑤アクセス権限の細かい設定ができる。⑥クエリ処理が容易である。⑦データの品質保証が確保できる。⑧多種多様のレポートが出力できる。

本年度（平成22年度）はPromasysを用いた前

年度の作業を拡大すると共に、実際の使用経験に基づきチュートリアルを改善すること、また、多施設共同研究でのデータ収集および処理に関してPromasysとPromasys WebCRF（WebCRF）の活用を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. チュートリアルの見直し

ユーザーがPromasysをさらに利用しやすいようにするために、平成20年度の報告書に添付した「プロトコル作成チュートリアル」および「データエントリーチュートリアル」を学外のボランティアに評価・チェックしてもらい、入手したコメントを基に更なる校正を行

った。また、必要に応じてPromasysバージョン6.1に対応するよう加筆修正を行った。

2. 臨床試験の進捗管理およびローカルデータマネジメントを実施した。

3. PromasysのバージョンアップとWebCRFのマニュアルを整備した。

4. 多施設共同研究の実施準備を行った。

5. 米国の大学でのデータマネジメントの現状とデータマネジメントに対する日本の医療機関と企業の考え方の差異を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床試験データマネジメントシステムであるPromasysへは被験者の個人データを入力することができる。Promasysのサーバーを持つ医療機関が独自に臨床試験を実施する場合にはPromasysに個人情報を入れることは可能である。しかしながら、本データマネジメントシステムをネットワークで使用する場合は、識別コードを入力することで個人情報の匿名化を図る。被験者のイニシャル、住所等、被験者個人を識別できる情報は取り扱わない。ネットワーク医療機関では識別コードと被験者情報との対応表を作成し、各医療機関の責任の下で個人情報を管理する。被験者のデータは匿名化された形でデータベースに入力され解析されることを、試験参加の説明同意文書に記載し被験者の同意を得る。

C. 研究結果

1. チュートリアルの見直し

外部ボランティアの意見を参考として、またPromasysバージョン6.1に対応するために、「プロトコル作成チュートリアル」および「データエントリーチュートリアル」の内容と構成を大幅に修正した(別添1, 2)。また、今年度新規に、「アクセスコントロール」と題して、アクセス権限の設定のマニュアルを

作成した。チュートリアルとは異なり、データベース管理者向けに作成しているマニュアルである。未完成ではあるがPromasys アクセスコントロールマニュアルをドラフト版として本報告書に添付する(別添3)。

2. 臨床試験の進捗管理およびローカルデータマネジメント

前年に引き続き昭和大学病院で実施中の医学研究及び治験のローカルデータマネジメント業務を以下の通り行った。

- 医学研究における被験者の適格性の確認および確実な症例登録
- Promasysおよび依頼者提供のEDCシステムへのタイムリーなデータ入力の補助
- 医学研究におけるデータ入力及びデータクリーニング
- 医学研究におけるデータ解析用のデータセットの出力

昭和大学病院臨床試験支援センターにおいてデータマネジメントを行った臨床研究について、下記の通り学会発表が行われている:

- ・小林玲音. 股関節手術におけるアミノ酸輸液製剤の低体温防止効果の検討、第56回昭和医学会総会、2009年
- ・小林玲音. アミノ酸輸液製剤投与による術中体温低下予防効果の検討、日本臨床麻酔学会第29回大会、2009年
- ・K. Sanada et al. Comparison of effect of paroxetine and milnacipran for outpatients with pain disorder. 23rd European College of Neuropsychopharmacology, 2010, Amsterdam, the Netherlands

3. PromasysのバージョンアップとWebCRFの導入

昭和大学病院臨床試験支援センター(CTSC)の

Promasysをバージョン6.1 (WebCRF付き) へアップデートした。また、来年度実施される予定の多施設共同観察研究においてCTSCが事務局兼データセンターを担当するため、CTSCのPromasys同時ログインユーザー数を5から20にアップグレードした。アップデートにより、下記の機能が追加された(バージョン6.0比) :

- 1) WebCRFが正式サポートされた。データベースサーバー、或いは別のウェブサーバーにWebCRFのコンポーネントを設定することで、任意の端末からインターネットブラウザを介しての被験者エントリー、データ入力、クエリ処理、監査証跡閲覧等が可能になった。データ入力にクライアントコンポーネントのインストールが不要なため、多施設共同研究におけるデータ収集の準備が大幅に簡略化されることが期待できる。また、インターフェースを日本語のみで表示することも可能である。
- 2) 電子署名 (ReviewとApprovalの二段階) が可能になった。電子署名された項目は凍結され、管理者権限でのみ更新が可能な状態になる。また、項目別に電子署名の可否 (Reviewのみ、Approvalのみ、或いは両方) を設定できる。

上記以外に、様々な不具合が修正されており、使いやすさの向上が図られている。

オランダPromasys社の協力を得て、開発途中からWebCRFのインターフェース及びマニュアルの和訳 (別添4) を行った。インターフェースの日本語版は、WebCRFに標準で実装されており、カスタマイズも必要に応じて可能であるとのこと。尚、WebCRFのマニュアルは、英語版インターフェースを基本としているため、WebCRFの日本語インターフェースで用いられている用語とは差異があることに注意が必要である。

大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター (GCRC) のデータベースをPromasys v6.0へアップデートした。アップデートにより、下記の機能が追加された(バージョン5.1比) :

1. eCRFが正式サポートされた。デスクトップにeCRFへのショートカットアイコンを設けることが可能になり、Promasysのインターフェースを介さずに直接データ入力を開始できるようになった。

2. 匿名患者のエンロールが可能になった。これにより、PromasysのSubjectsデータベースに被験者を事前に登録しなくても、患者の登録、データ入力が可能となった。尚、登録段階で生年月日、性別は指定可能である。

3. エンロール時に、オケージョンをまとめてオープンできるようになった。これにより、エンロール関連の作業は全てData Entry >> Enlistmentsタブから行えるようになり、5.1まで健在だったエンロールの煩雑さが大幅に解消された。

4. パラメーターを他のプロトコルからコピーするとき、グループやコードリストの定義も併せてコピーできるようになった。

GCRCにおけるPromasys v6.1へのアップデート及びWebCRFの導入は、来年度上半旬に行う予定である。

北里大学医学部附属臨床研究センター

(KCRC) より依頼を受けて、KCRCにおけるデータセンター設立・データマネジメントの基盤整備にあたり、次の事項について助言・サポートを行った。

サーバーマシンの購入

KCRCでは外部業者のレンタルサーバーにPromasysをインストールしていたが、今回サーバーマシンの導入が検討された。Promasysの運用に適し、かつ比較的安価なサーバー及びファイアウォールの購入について、ベンダーとの調整を行った。参考までに機種及び仕様を

下記に示す。

- 機種：Hewlett-Packard ProLiant DL320
- 物理メモリ：8GB
- ストレージ：500GB SATA x2 を RAID1 構成
- 基本ソフト：Windows Server 2003 R2
- その他：無停電電源装置（UPS）及びファイアウォール

尚、基本ソフトは今回Windows Server 2003 R2としたが、Promasys自体は、Windows Server 2008以降でも動作する。今回、Windows Server 2003 R2において豊富な使用経験があること、またWindows Server 2008以降を使用することによるパフォーマンス増加についての報告がないことから、Windows Server 2003 R2を使用することとした。

SSL設定及びファイアウォールの設定

データサーバーに、SSL証明書をインストールした（ドメイン認証及びスマートシール、企業認証無し）。これにより、データサーバーとのインターネット通信が全て2048ビット暗号化（いわゆるHTTPS接続）のもと行われ、セキュリティの向上が実現した。また、これに並行してファイアウォールの設定を行い、HTTP接続を無効にした。今後、必要に応じてIPフィルタリング等を施すことで、更なるセキュリティの向上が可能である。

トレーニングの実施及びデータベース定義の補助

導入に際し、KCRCスタッフ対象にトレーニングを実施した。トレーニングの際には、別添の「プロトコル作成チュートリアル」及び「データエントリーチュートリアル」を用いた。トレーニングと並行して、2プロトコル（医学研究）のデータベース定義について補助を行った。両プロトコル共に、次年度上旬に被験者エントリー・データ入力が行われる予定である。また、このうちの一つは多施設共同

で実施される予定の研究であり、今回導入したWebCRFの有効利用が期待される。

4. 多施設共同研究の実施準備

昭和大学病院臨床試験支援センターを試験事務局兼データセンターに行われる予定の多施設共同観察研究「Syncope Observation Study in Japan (SOS-J)」の実施準備を行った。当研究は、目標症例数1000例、最大60施設の参加を予定している観察研究である。各参加施設におけるデータエントリーは、原則としてWebCRFを介して行う。

1) 施設の基本的な情報を事前にデータベースに入力し、施設のIDと同じIDを持ったユーザーアカウントを施設分作成し、各施設に被験者登録及び一次入力の書き込み権限を付与する。各施設のアカウントは、施設から利用申請があるまで無効に設定されており、申請手続きを終えて初めて利用可能となる。試験終了時に、アカウントはデータセンターによって手動で無効化される。また、手動で無効化されなかった場合においても、2014年1月1日を以て、アカウントはシステムにより無効化される。

2) 各施設のデータ入力担当者は、自施設における被験者登録・データ入力のみが許可される。また、他の参加施設のデータを閲覧・修正することは不可能である。

3) データセンターでは、全施設の全被験者のデータが閲覧可能である。

4) 各施設のデータ入力担当者は、簡易マニュアル（別添5）に沿って、パスワードの初期設定を行う（アカウント発行時のパスワードを任意のものに変更する）。

5) 各施設のデータ入力担当者は、簡易マニュアルに沿って被験者エントリー・データ入力を行う。6) PromasysのJob Scheduler機能を用いて、定期的にデータ入力の進捗状況を各施設

にメールにて自動配信する。

7) データセンターは、Promasys バージョン 6.1 より実装された「電子署名」機能を用い、定期的に入力データの凍結を行う。凍結の対象となるデータについては、凍結前一ヶ月に各参加施設に通知される。

5. データマネジメントの現状の検討

1) 米国の大学の現状

平成23年1月29日～31日に、北里大学医学部附属臨床研究センター主催のInternational Program for Clinical Research のData

Management for Clinical Research (講師: Paul A. Harris、米国Vanderbilt大学) に参加した。

Vanderbilt大学では、REDCapという学内で開発したMySQLベースの臨床試験データマネジメントシステムを使用している。基本的にはインターネットブラウザを介して、データアイテムの定義からデータの出入力まで行える。機能面では、Promasysほど豊富ではないという印象はあるが、データアイテムの分岐(例: 被験者のBMIが一定値を越す場合、メタボリックシンドロームの診断の有無の入力が求められる等)が可能な点、サーベイが容易に作成可能な点等、利用価値の高い機能も多い。基本的にはVanderbilt大学より無償提供されるが、利用するにはREDCapのコンソーシアムに参加する必要がある(<http://project-redcap.org/>を参照)。以下に、REDCapの主な特徴を紹介する。

多言語対応

REDCapは、日本語での出入力に対応している。入力データのみならず、項目名や説明書き等も全て日本語で準備できるため、EDCとして国内で使用するのも適している。インターフェースに関しても、現在国内の大学と連携して日本語化を進めている。平成21年度報告書でOpenClinicaとPromasysの機能比較を行っ

たが、その際OpenClinicaの短所の一つとして、日本語対応が限定的だと説明した。同じ無償提供であるREDCapにおいては、データ入出力が全て日本語で行える。

監査証跡

データの追加・更新・削除のみならず、ページの閲覧までもが監査証跡に記録される。監査証跡は、インターフェース上から随時閲覧可能である。

項目分岐と入力制限

項目の表示・非表示を、他項目のデータ又は複数項目のデータに依存させることが可能。正しく定義すれば、該当しない項目は入力欄が一切表示されないように制御することが可能で、誤入力の防止が図れる。他に、項目のデータ値自体を他の項目から計算することや(BMIやBazett's QTc等)、一項目内で入力範囲を制限する等が可能である。

カレンダー機能

データベースで定義したビジットやイベントから、各被験者のスケジュールを生成してカレンダーに表示する事が可能である。また、各被験者のスケジュール以外に、任意のメモを追加することが可能である。ユーザーが管理している複数のプロトコルを一つのカレンダーに表示することが可能である。

アクセスコントロール

ユーザーの各機能へのアクセス権限を設定できる。設定できる項目は10数個で、詳細なアクセスコントロールは行えないが、データのインポートの可否、閲覧・編集可能データを施設別に設定する等の基本的な設定は行える。特筆すべきは、フォーム別にアクセス権限の設定が可能であることである。ユーザーの役割や職種に応じて、入力可能なフォームやビジットを設定できる。

オンラインサーベイ機能

通常のEDC機能に加え、REDCapでは被験者・

患者によるデータ入力を前提としたサーベイ機能が付いている。入力項目の定義等はメインのEDC機能と同等な流れで行われ、比較的短時間でオンラインサーベイが作成できる。オンラインサーベイにアクセスするためのURLが自動で生成される他、どの参加者が既にサーベイを終えたかが一目で確認できるメーリングリストの作成・管理も可能である。

多くの臨床研究を管理するというのが第一の目的で設計されているPromasysに反して、全体的にデータ収集機能に特化しているのがREDCapであると言える。レポート及びデータ出力機能やアクセス権限の設定等が非常に限定的であること、クエリ機能や特記事項の機能が備わっていないこと、そしてデータの凍結周りの機能に乏しい等の不安要素もあるが、「とりあえずデータを収集したい」という要望には十分に答えられるシステムだと感じた。また、ほとんどの操作はインターネットブラウザを介して行えるため、初学者にも敷居が低く、研究におけるデータマネジメントを学習するための強力なツールにもなり得る。

特筆すべきは、オンラインサーベイ作成機能である。昨今、様々なオンラインサーベイを作成するツールが提供されてきたが、機能が豊富なものは有償であるか、サーベイ完了後に宣伝が入る等の制限がある。これらのサービスの多くの場合は、データは全て院外のサーバーに置かれることになり、患者から得られた貴重なサーベイ情報が院外に保管されていることが望ましくない場合も十分に考えられる。REDCapは、任意のサーバーにインストールされるため、セキュリティ方針を施設自身がコントロールすることが可能になる。

2) 日本におけるデータマネジメントの考え方

データマネジメントシステムとその運用について、複数の企業及び他の医療機関と意見交

換を行った。医療機関と企業とでは重要とするポイントが異なるのが全体的な印象であった。

まず、医療機関においては、研究者の間でデータマネジメントの必要性の認識が全体的に（依然として）低いと思われた。スプレッドシートを用いたデータ管理がまだ一般的で、データベースマネジメントソフト自体も研究者の間では利用率が低いという印象であった。また、科研費に依存している場合が多く、専門ソフトの導入に伴いライセンス費を安定的に支払えるかについての不安があるとのことであった。一部の医療機関では、将来的にデータセンターをビジネス化することで「自給自足」を図りたいという展望を持つところもあった。国内外のガイドラインにどの程度準拠しているかよりは、機能面でのわかりやすさ、使いやすさ等に注目するという印象を受けた。

企業においては、医療機関に比較してシステムが各種ガイドラインに準拠しているか、或いはガイドラインに沿った運用がどの様にサポートされるかが焦点である様に思われた。企業の場合、医療機関と比較して一般的にデータマネジメントシステムの必要性の認識が高いため、システムに求めるものについてある程度コンセンサスが出来上がっていると考えられる。また、医療機関と比較して多種多様のシステムを扱う経験があるためか、わかりやすさ、使いやすさはそこまで重要視していなかったという印象であった。

D. 考察

早期臨床試験をネットワークで対応するためには、統一したデータマネジメントシステムが不可欠である。Promasysはオランダライデン大学CHDR (Centre for Human Drug Research) で過去20年前から開発されているもので