

れるようになった。

先進医療（第2項先進医療）の申請から実施まで¹⁾

薬事法上承認あるいは認証済みの医薬品・医療機器を承認・認証の内容通りに使用する場合に適用される制度である。したがって新規手技を用いる技術や検体検査の技術が対象となっている。手続きの詳細は文献1を参照して頂きたいが、保険医療機関の開設者が当該保険医療機関の所在地を管轄する地方厚生（支）局に厚生労働大臣宛の新規技術届出書等の書類一式は提出され、そこから厚生労働省保険局医療課に回ることが原則である。新規技術については、厚生労働省保険局医療課の所管する先進医療専門家会議において科学的評価が行われ、「適」、「否」等の結果が実施要件（届出により実施可能とする場合の保険医療機関の施設基準）と共に地方厚生（支）局から申請した医療機関に通知される。その後、原則として先進医療専門家会議の評価が「適」となった月の翌月1日から保険診療との併用が可能となる（図1）。

高度医療（第3項先進医療）の申請から実施まで²⁾

1. 対象と施設要件

高度医療評価制度の対象は上述した薬事法の承認あるいは認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術と、薬事法の承認あるいは認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用（いわゆる適応外使用）を伴う医療技術である。医療技

術となっているが、実際には、未承認医薬品（一定の条件下であればファーストインマン試験も高度医療で実施できることが平成23年5月18日中医協総会での議論で了承されている^{3,4)}）や適応外医薬品の投与をする臨床試験も対象に含まれる。

高度医療を実施する医療機関としては、特定機能病院と①緊急時の対応が可能な体制を有し、②医療安全対策に必要な体制を有する保険医療機関のうち、臨床研究に関する倫理指針に適合した研究実施体制を持ち、使用する医薬品・医療機器の管理体制と入手方法等が適切で、かつ医療機関の開設者が院内で行われている全ての高度医療について実施責任医師と研究内容等を把握できる体制が確保されていることという施設要件が設定されている。

2. 高度医療の内容要件

通知には種々の要件が記載されているが、要は、きっちりとした臨床試験のプロトコールと同意説明文書が作成できており、実施する施設の倫理審査委員会の承認が得られていけば問題ない。

一方、臨床試験データの信頼性確保につとめるよう、①データマネジメント体制が確保されていること、②多施設共同研究の場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていることの2点は要件とされているが、省令GCPに準拠することを求められているものではないことを我々は認識し、高度医療評価制度下での臨床試験の実施に臨むことが肝要である。

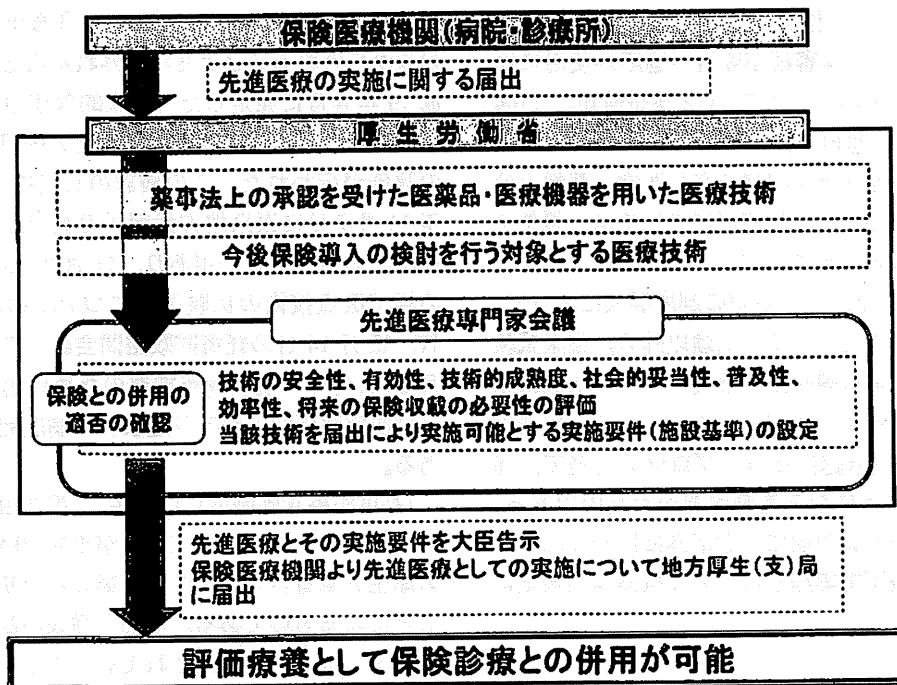


図1 先進医療の実施手続き

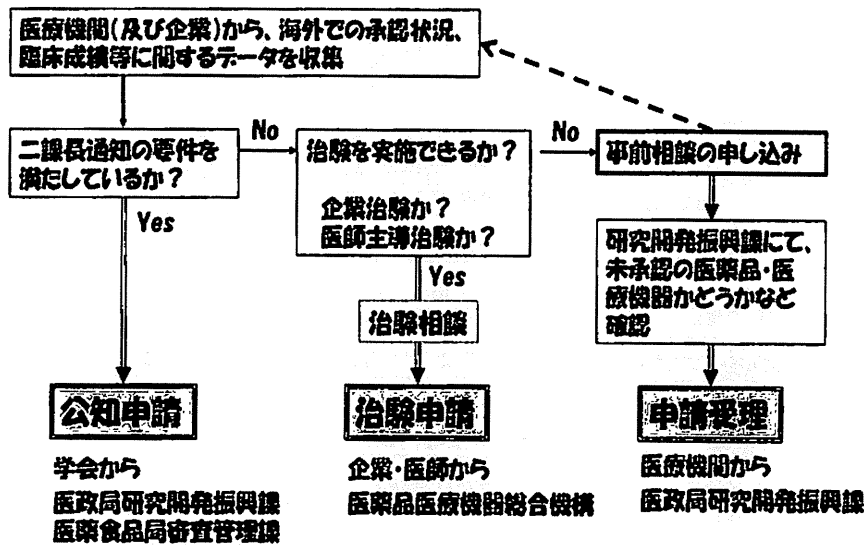


図2 高度医療評価制度を利用可能かを判断するフローチャート

3. 諸手続きの流れ

高度医療評価制度を利用した臨床試験を実施するにあたっては、厚生労働省医政局研究開発振興課に事前相談することが求められていることは特筆すべきである。図2に示すようなフローチャートにより当該相談を実施することができるか否かを判断することが、最初のステップとなる。このフローチャートにより高度医療評価制度での臨床試験の実施が可能であると判断したら、次に「高度医療に係る事前相談申込書」(図3)を記載し、厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛にFAXし、当該課での事前相談を受けることとなる。この相談の後、医療機関の長が厚生労働大臣宛に高度医療実施申請書(記載要領は <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1b.pdf> を参照)を厚生労働省医政局長を通じて提出し、高度医療評価会議での評価、さらには前述の先進医療専門家会議における評価を経て、「適」、「否」等の結果が地方厚生(支)局長から申請した医療機関に通知される。原則として先進医療専門家会議の評価が「適」となった月の翌月1日から保険診療との併用が可能となる(図4)。なお、前述した中医協総会では高度医療評価会議と先進医療専門家会議を合体させて先進医療会議(仮称)とし、審査の効率化・重点化がはかれることが了承されている。

高度医療から薬事承認・保険収載へ

現在の日本では薬事法承認と保険診療に直接つながる臨床試験としては企業治験、医師主導治験、高度医療評価制度下での臨床試験(平成22年2月25日第14回高度医療評価会議で高度医療評価制度下で実施した臨床試験は「治験の計画根拠に使用することは、現在でも可能

FAX : 03-3503-0595
 厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

医療機関名	
担当者の所属及び氏名	
連絡先	TEL : FAX : e-mail :
医療技術名	
使用する医薬品又は医療機器 (一般名、製品名、企業名、使用方法、承認、承認外の内容がわかるように記載)	
相談希望日時 (原則、平日の午後2時~5時)	第1希望 月 日 時 ~ 時 第2希望 月 日 時 ~ 時 第3希望 月 日 時 ~ 時
訪問予定者の氏名 (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行ください。)	

※ 事前相談の申し込みに当たっては、下記の書類を当方分として3部ご準備ください。

- (1) 高度医療実施申請書(案)及び添付書類一式
- (2) 技術の内容を解説した資料(図表など用いた解説書)

図3 高度医療に係る事前相談申込書

である。」と明示された(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0225-8j.pdf>)があり、それに加えてこれまで我々が多く行ってきた通常の臨床試験(臨床研究)がある。これらをどう組み合わせ、新医薬品や新医療技

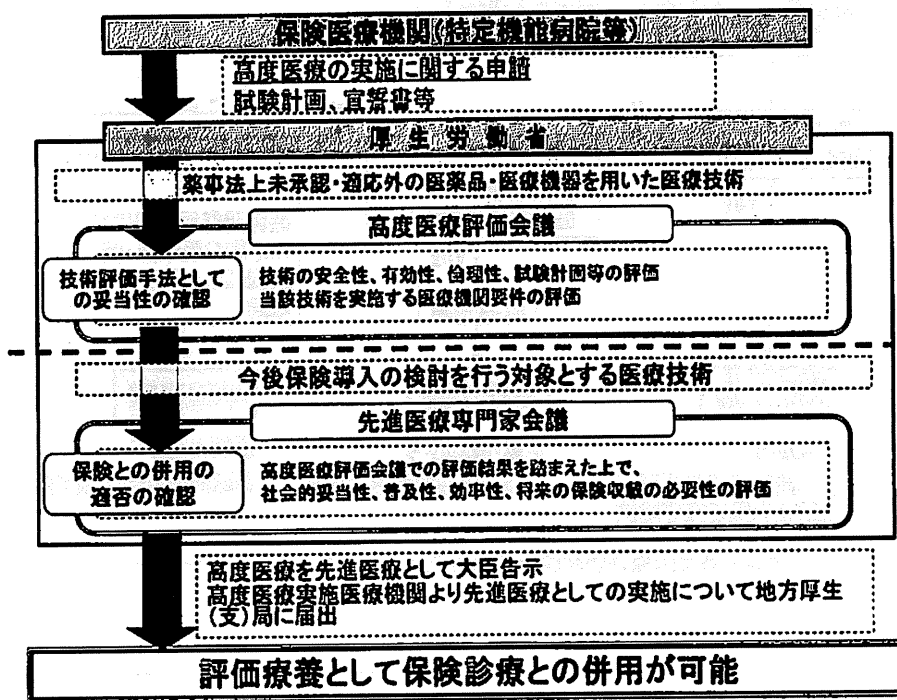


図4 高度医療の実施手続き

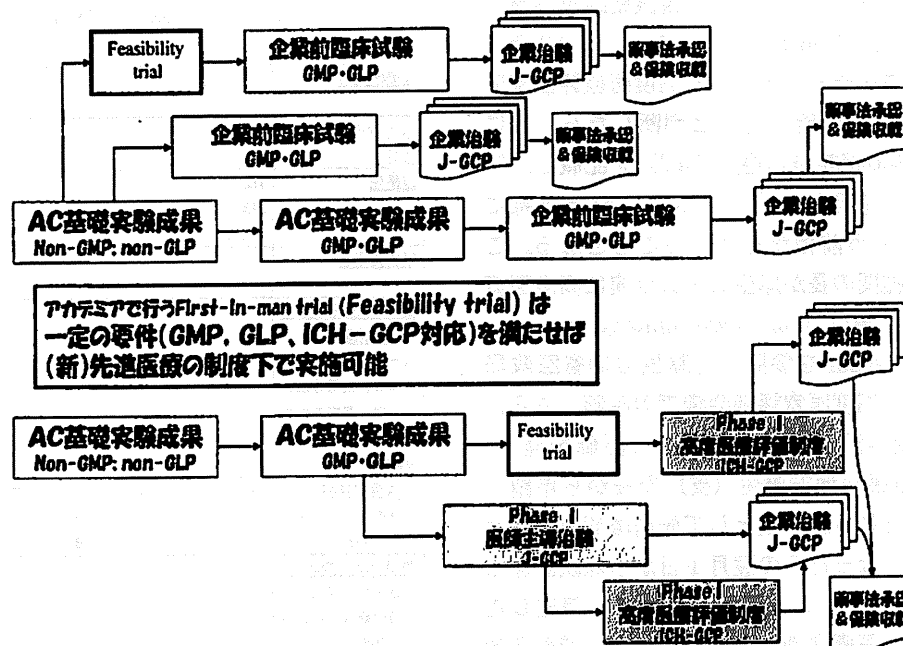


図5 アカデミア (AC) 発の基礎研究成果から承認まで (早期開発に焦点を当てて)

術のシーズを日常診療 (保険診療) に導入していくのかを、我々は常に考えておく必要があり、演者は図5、6に示すような流れを想定している。臨床研究者の方々には、これを参考に、自分たちの臨床研究のロードマップを常に頭の中で描いておいて頂きたいと思う。

医師主導治験の実施

実施した臨床試験結果が、企業による承認申請資料として、そのまま利用されるという観点から非常に魅力的なのが医師主導治験である。しかしながら、薬事法等の法令の規制下で実施する臨床試験であるため、業務手順書の準備、治験計画届、治験薬副作用・感染症症例報告

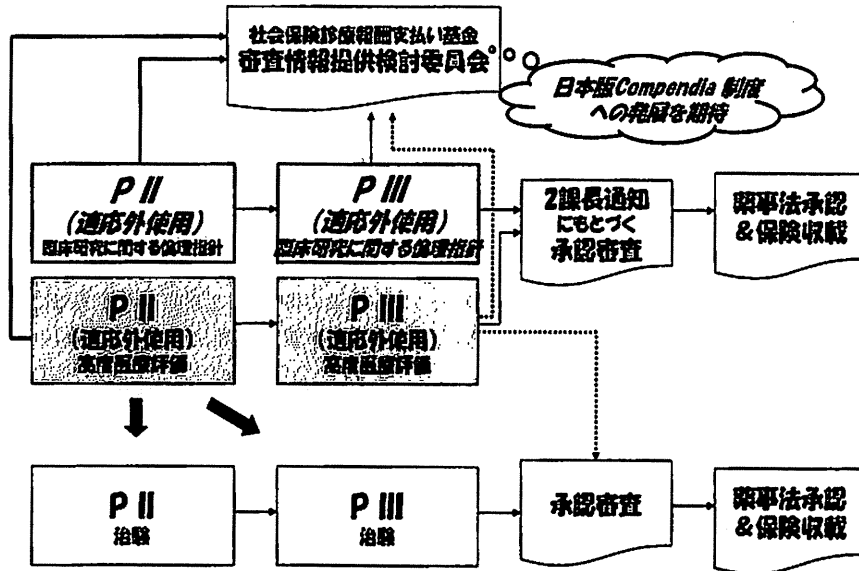


図6 アカデミア (AC) 発の臨床試験成績の承認への利用 (後期開発に焦点を当てて)

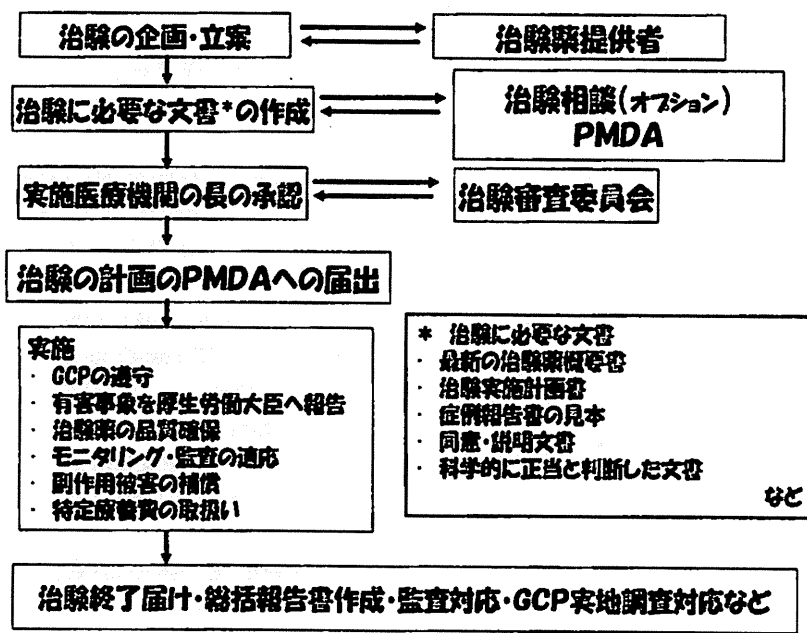


図7 医師主導治験の流れ

書の規制当局への提出、モニタリング・監査といった臨床試験の品質保証と管理など製薬企業が行っている業務と同じ内容の業務を医療機関が実施しなければならず、用意しなければならない予算の額も通常の国の科学研究費のレベルを大きく凌駕するという問題点がある。我々がこれまで実施してきた医師主導治験は第 II 相試験のレベルであるが、年間 1 億円弱の経費を要しており、その大半がモニタリングやデータ管理の経費である。図 7 に医師主導治験の流れの概略を示す。

医師主導治験の実施にあたっては、我々が作成したマニュアル^{5,6)}を利用したり、日本医師会治験促進センター (<http://www.jmacct.med.or.jp/>) の援助を受けつつ (日本医師会治験促進センターの研究費で医師主導治験を実施するにあたっては、事前に日本医学会加盟の学会からの推薦を経て日本医師会が選定した治験候補薬あるいは治験候補機器を使用する治験でなければならないことに注意する必要がある (<http://www.jmacct.med.or.jp/ct/howto.html> ; 最新の候補薬・医療機器のリストについて

は http://www.jmacct.med.or.jp/ct/d_list.html を参照) 実施されたい。また、最近では医師主導治験サポートを主たる業務とする CRO も出現しているので、それらの利用も勧める。

終わりに

診療に係るエビデンスの成熟は、臨床研究から保険診療となるまでシームレスに徐々に移行していくものであり、日本のように薬事承認を境に研究と診療が途切れる社会ではなく、研究費のみで実施する臨床試験にはじまり、健康保険からの支払いと患者自己負担割合徐々に増やしていく AEG (access with evidence generation; AED (access with evidence development) と称される場合もある) という概念で医療の進歩を支えようという考え方¹⁶⁾が、今、世界共通の認識になりつつある。

今後、世界で初めて使用するような医薬品や技術は医師主導治験あるいは企業治験のトラックに乗せる一方で、適応外使用の医薬品・医療機器を用いる臨床試験については米国で 2000 年代から導入されている Clinical Trial Policy^{7,8)} や Coverage with Evidence Development^{9~11)} の仕組みを参考に、先進医療制度を充実して臨床研究を合法的に混合診療として実施できる体制の整備を計ることが我が国では必須である。

さらにこれら臨床試験から作られるエビデンスをもとに、新医薬品・新医療機器の迅速に日常の保険診療へ導入する仕組みとして、米国のコンペンディア制度¹²⁾ に倣った制度 (既に、診療報酬支払基金の中に設置している審査情報提供検討委員会及び作業委員会^{13~15)} の充実と情報公開を図れば良い) を早急に整備すべきであると提案して講演を終えたい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 藤原康弘; 研究費・助成金 (中外製薬株式会社)

文 献

- 1) 厚生労働省. 先進医療に係る通知, 届出書等の様式及びその記載要領等について (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/index.html>). 上記の根拠法令 平成 22 年 4 月 9 日 保医発 0409 第 7 号「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/dl/01.pdf>). Accessed July 9.
- 2) 厚生労働省. 高度医療評価制度について (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>). 上記の根拠法令 平成 21 年 3 月 31 日 医政発 0331021 号「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.pdf>). Accessed July 9.
- 3) 厚生労働省. 平成 23 年 5 月 18 日 第 190 回中央社会保険医療協議会総会議事録 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001bz6u.html>). Accessed July 9.
- 4) 厚生労働省. 平成 23 年 5 月 18 日 第 190 回中央社会保険医療協議会総会資料 (総-3) 医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について (案) (先進医療制度の手続, 評価, 運用の見直し) (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001bu83-att/2r9852000001bud4.pdf>). Accessed July 9.
- 5) 藤原康弘 (編集). 医師主導治験業務の実践. 東京, じほう; 2008.
- 6) 小林史郎, 山本晴子, 山下美和 (編著). ゼロから知りたい臨床試験・医師主導治験の Q & A. 東京, じほう; 2009.
- 7) 藤原康弘. 本邦における医師主導の臨床研究. 最新医. 2006; 61: 1577-1583.
- 8) Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare Clinical Trial Policies (<http://www.cms.hhs.gov/ClinicalTrialPolicies/>). Accessed July 9.
- 9) 藤原康弘. 臨床研究を巡る各種基盤整備の必要性. 木村廣道 (監修). 医療経営イニシアティブ. 東京, かんき出版; 2007. 242-251.
- 10) Tunis SR and Pearson SD. Coverage options for promising technologies; Medicare's 'Coverage with Evidence Development'. Health Aff (Millwood). 2006; 25: 1218-1230.
- 11) Centers for Medicare & Medicaid Services. Coverage with Evidence Development (http://www.cms.hhs.gov/Coverage-GenInfo/03_CED.asp#TopOfPage). Accessed July 9.
- 12) Sox HC. Evaluating Off-Label Uses of Anticancer Drugs: time for a Change. Ann Intern Med. 2009; 15: 353-354.
- 13) 社会保険診療報酬支払基金. 審査情報提供薬剤事例 (<http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/yakuzai.html>). Accessed July 9.
- 14) 社会保険診療報酬支払基金. Press Release No.039 第 14 回「審査情報提供検討委員会」及び第 32 回「審査に関する支部間差異解消のための中央検討委員会」を開催 (平成 21 年 1 月 29 日) (http://www.ssk.or.jp/pressrelease/pdf/press-release_039.pdf). Accessed July 9.
- 15) 社会保険診療報酬支払基金について. 首相官邸. 医療評価委員会 (平成 19 年度・第 4 回) 議事次第. 資料 1 (厚生労働省提出資料 p.7) (http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryou/kaisai_h19/dai4/siryou1.pdf). Accessed July 9.
- 16) Carbonneil C, Quentinand F, Lee-Robin SH for the European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). A common policy framework for on evidence generation on promising health technologies. Int J Technol Assess Health Care. 2009; 25 (suppl 2): 56-67.

Stephen B. Soumerai, Sc.D.

Harvard Medical School
Boston, MA
ssoumerai@hms.harvard.edu

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Cebul RD, Love TE, Jain AK, Hebert CJ. Electronic health records and quality of diabetes care. *N Engl J Med* 2011;365:825-33.
2. Black AD, Car J, Pagliari C, et al. The Impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview. *PLoS Med* 2011;8(1):e1000387.
3. Shadish WR, Cook TD, Campbell DT. *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference*. Boston: Houghton Mifflin, 2002.
4. Report to the President: realizing the full potential of health information technology to improve healthcare for Americans: the path forward. Washington, DC: President's Council of Advisors on Science and Technology, December 2010 (<http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/pcast-health-it-report.pdf>).
5. Greenhalgh T, Potts HWW, Wong G, Bark P, Singlehurst D. Tensions and paradoxes in electronic patient record research: a systematic literature review using the meta-narrative method. *Milbank Q* 2009;87:729-88.
6. Institute of Medicine. *Health IT and patient safety: building safer systems for better care*. Washington, DC: National Academies Press (http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13269).

THE AUTHORS REPLY: We welcome the opportunity to respond to Koppel and colleagues. To clarify, there were 46 practices in our cross-sectional comparisons, and we also included a longitudinal analysis of 36 practices. Although we were motivated in part by conflicting evidence from systematic reviews, there are positive summaries¹ as well as the negative summary cited. We did not have “several years” of pre-EHR observa-

tions, but our trend analyses documented both faster improvement among patients at EHR sites and higher achievement cross-sectionally. As a collaborative, we prospectively identified important measures of patient-level selection and included these as covariates in generalized-estimating-equation models that accounted for clustering within organizations. Nonetheless, we acknowledged the likelihood of underadjustment and other limitations in our discussion. We also discussed the concordance of our results with other findings² that highlight the greater challenges associated with improving outcomes as compared with metrics of provider care. Although we would welcome a randomized trial, we do not believe that any site in the current era would agree with random assignment to remain “in the dark” for several years.

Randall D. Cebul, M.D.
Thomas E. Love, Ph.D.
Case Western Reserve University
Cleveland, OH

Anil K. Jain, M.D.
Cleveland Clinic
Cleveland, OH

Since publication of their article, the authors report no further potential conflict of interest.

1. Buntin MB, Burke MF, Hoaglin MC, Blumenthal D. The benefits of health information technology: a review of the recent literature shows predominantly positive results. *Health Aff (Millwood)* 2011;30:464-71.
2. Trivedi AN, Grebla RC, Wright SM, Washington DL. Despite improved quality of care in the Veterans Affairs health system, racial disparities persist for important clinical outcomes. *Health Aff (Millwood)* 2011;30:707-15.

Genomics, Health Care, and Society

TO THE EDITOR: Hudson, in her otherwise comprehensive review article on genomic medicine (Sept. 15 issue),¹ did not mention the issue of reimbursement and the role of payers such as the Centers for Medicare and Medicaid Services. In my outpatient clinic, many patients decline testing for a *BRCA* mutation because of the high cost (approximately \$3,500 to \$4,000). The tests are not approved by the Pharmaceutical and Medical Devices Agency (the Japanese equivalent of the Food and Drug Administration), nor are they covered by our universal health insurance system. Patients must bear the full cost of the mutation analysis. Furthermore, Japanese medical oncologists are struggling with the chilling effect of a

limit on reimbursement (approximately \$260) by the health insurance system for genetic testing for cancer. Companies that manufacture in vitro diagnostic tests are therefore reluctant to apply for regulatory approval and insurance coverage. The bloom of genomic medicine is thus constrained.

Yasuhiro Fujiwara, M.D., Ph.D.
National Cancer Center Hospital
Tokyo, Japan
yfujiwar@ncc.go.jp

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Hudson KL. Genomics, health care, and society. *N Engl J Med* 2011;365:1033-41.

記録 合同シンポジウム

研究者主導未承認薬試験のサポート体制*

佐藤 暁 洋**

Key Words : investigator initiated trial, clinical trial, unapproved anticancer drug, support organization

はじめに

がんの早期臨床開発を担う世界トップクラスの研究施設の要件には、「globalレベルでの治験の実施体制の整備」、「バイオマーカー探索など translational researchの実施体制」、「国際学会などでのkey opinion leaderの存在」などに加えて、「未承認薬を用いた研究者主導臨床試験 (investigator initiated trial ; IIT) を自力で実施する体制」が整っていることが求められる。これは、first in human試験とそれに引き続くfirst indicationのがん種での臨床開発は製薬企業が自ら治験として行うが、second indicationへの展開やproof of concept (POC) studyの一部についてはallianceを組んだ施設が、薬剤と資金の提供を受けて研究者自らのアイデアで試験を計画・実施し、製薬会社と先端施設がお互いにアイデアを出し合いながら共同で早期臨床開発を行っていくという開発戦略をグローバル製薬企業がとっていることによる。実際に米国のComprehensive Cancer CenterではそのようなIITが数多く実施されている(表1)。

国立がんセンターは東病院臨床開発センターを中心としてがん分野としては唯一早期・探索的臨床試験拠点整備事業¹⁾に選定されており、上記のような世界トップクラスの早期臨床開発拠点の形成を目指して体制整備を目指している。本稿では、その取り組みの中の一つとして「未承

認薬を用いた研究者主導臨床試験の支援体制の構築」について現状を報告する。

未承認薬IITを行う枠組み

現在、IITを実施するには、①医師主導治験(混合診療可、承認申請データ可)、②高度医療評価制度(混合診療可、承認申請データ不可)、③臨床研究倫理指針下(混合診療不可、承認申請データ不可)、④自由診療(保険外診療、承認申請データ不可)の枠組みがわが国には存在し、その中で未承認薬を用いることが“制度上”許されているのは①、②、④である。その中で、上記で述べた製薬企業などとの共同早期臨床開発としてのIITの場合は医師主導治験で行うのが望ましいとわれわれは考えている(表2)。これは、承認申請データに使用する可能性があること、高度医療評価では国内での使用経験が求められること、海外企業にとって高度医療評価制度についての理解を得ることが難しいことなどによる。次に、その医師主導治験の枠組みでの未承認薬IITについて簡単に述べる。

医師主導治験での未承認薬IIT

平成15年の薬事法²⁾の改正によりこれまで製薬企業(治験の依頼をしようとするもの)のみが可能であった、医薬品・医療機器などの製造販売承認取得を目的とした臨床試験(治験)を、研究者自ら(自ら治験を実施するものとして)実施す

* Support organization of investigator initiated clinical trials using unapproved anticancer drug.

** Akihiro SATO, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床試験支援室(☎277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1); Clinical Trial Section, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba 277-8577, JAPAN

表1 世界トップ施設と国内臨床研究施設の違い

	未承認薬での 早期開発(治験) First in man試験	未承認薬での 後期開発(治験) Global PII~III	既承認薬での 早期開発(治験) 国内PI~III	既承認薬での 後期開発(臨床研究) 多施設共同試験グループ
施設	世界TOP施設	Global治験施設	国内治験施設	臨床研究施設
施設に求められる実績・能力	Global PI治験実績 ・Global GCPに従った治験の実施 ・英文CRF・EDC対応 ・Globalと直接クエリ対応 ・CRC完全英語対応 ・PK/PD実施体制(MT配置, 夜間対応など) ・症例集積速度 ・FDA監査受け入れ ・休日・夜間診療体制確保 ・検体採取・保管体制整備 ・治験審査の迅速化 ・IITの早期試験実施体制 Investigatorの能力 ・Global開発戦略への関与 ・国際学会などでのkey opinion leaderの実績	Global PII~III 治験実績 ・Global GCPに従った治験の実施 ・英文CRF・EDC対応 ・(日本支社を通じて)Globalとのクエリ対応 ・CRC英語対応(一部) ・症例集積速度 ・FDA監査受け入れ Investigatorの能力 ・Globalミーティングへの参加 ・国際学会での知名度	国内治験実績 ・J-GCPに従った治験の実施 ・治験管理室整備・CRCの確保 ・治験審査委員会設置 Investigatorの能力 ・国内治験会議などへの参加 ・国内学会での知名度	臨床試験実績 ・倫理指針に従った臨床研究の実施 ・レジデント・研究補助員などの確保 ・倫理審査委員会設置 Investigatorの能力 ・多施設共同臨床試験グループへの参加 ・臨床研究への熱意

ることを可能としたのが医師主導治験である。医師主導治験は、多数の標準業務手順書(standard operation procedure ; SOP)を準備し、複雑なプロジェクト管理を行い、省令GCP⁹⁾など規制要件に従って実施するなど、多くの専門職と多大な労力が必要であることは通常の企業治験とほぼ変わりがないが、またその結果は申請データとして使用可能であり、未承認薬を保険診療との混合診療下で用いて試験を実施することが可能であるのも企業治験と同様である。

研究者が医師主導治験を実施する目的は大きく分けて、①国内外未承認薬のfirst in human試験、②国内外未承認薬のfirst in human試験終了後のPOCなどを目的とした試験、③国内未承認/適応外薬の国際共同治験(IND trial)に参加するための試験、国内未承認薬の適応拡大/承認取得を目的とした試験があると考えられる。国立がん研究センター東病院臨床開発センターでは、基本的に①、②を実施することを目的に、少数施設、早期段階(Phase I~IIa)での医師主導治験を実施することを目的に体制整備を進めている。また、数十施設・数百症例で実施されるPhase IIIなどは、資金的・人的リソースや制度的にも医師主導治験に向いていないと筆者は考えている。

以下では基本的に「未承認薬を用いたIIT」を医師主導治験で実施する場合の支援体制の構築について必要となるインフラ(組織・システム)について述べる。

未承認薬を用いたIITに必要なインフラ

医師主導治験を行う場合の組織は企業治験を実施するのとはほぼ同様な、「a.登録センター」「b.データセンター」「c.モニタリング部門」「d.治験調整事務局」「e.生物統計」「f.監査」「g.総括報告書作成」「h.治験薬製造・管理」(図1)などとなる。この中で医師主導治験に特有と思われるのは「d.治験調整事務局」であり、製薬企業の中で安全性部門や薬事部門、文書管理部門などが行っている業務に加え企業治験でモニターが行っている施設管理の機能も一部担う場合が多い。わが国で行われている医師主導治験では、多くの機能を外注で実施している試験も多いが東病院が実施する医師主導治験では、「a.登録センター」から「e.生物統計」までを東病院の臨床試験支援室内で体制整備を行い、「f.監査」から「h.治験薬製造・管理」までを治験薬提供者もしくは外注で行う体制をとっている。

次に「a.登録センター」~「e.生物統計」の支

表2 未承認薬・医療機器の研究者主導臨床試験の枠組み

	混合診療 可	混合診療 不可	保健外診療
承認申請 データ可	治験/医師主導治験 規制：薬事法・GCP 難易度：高(企業治験準拠) スピード：中(IRB+30日調査) 費用：中～高(簡略化可能) コンプライアンス：問題なし 適応：全世界未承認の新薬を用いた臨床試験		承認申請にダイレクトにつなげる には現時点では医師主導治験？
承認申請 データ不可	高度医療評価制度 規制：臨床研究の倫理指針 +高度医療評価制度 難易度：中(モニタリング, SAE 報告必要) スピード：遅(IRB+高度医療) 費用：低 コンプライアンス：問題なし その他：first in manは原則不可 適応：国内使用実績がある(Phase I 終了)未承認薬試作機の性能評価	臨床研究 規制：臨床研究倫理指針 難易度：低(企業の要求に依存) スピード：早(IRBのみ) 費用：低 コンプライアンス：混合診療に 該当 その他：施設方針が異なり多施設は難しい 適応：診断機器のfirst in man, POC試験	自由診療 規制：なし 難易度：低(左記に同じ) スピード：早(IRBのみ) 費用：高(すべて自由診療) コンプライアンス：問題なし 適応：全世界未承認薬 治療機器FIM試験

援体制を構築するために必要となったモノ(システムなど)、ヒト(各種専門職)をカネ(費用)の観点も含めて述べる。

未承認薬を用いたITで必要なシステム

医師主導治験を行う上で必要となるシステムは大きく分けて、electronic data capturing system(EDC), clinical data management system(CDMS), statistical analysis system(SAS)などがある。

EDCは従来行われてきた紙の症例報告書(case report form; CRF)で収集していた症例情報を電子的に行うe-CRFである。また、電話・FAXなどによる適格性の確認→患者登録を電子的に(多くの場合はWebブラウザベースで行う患者登録・割付システムを併せ持つ場合もある。これらを電子的に行うメリットとしては、紙からの転記に基づく入力ミスが防げることに加えて、データ入力時にタイムリーにエラーチェックを行うことが可能だったり、症例報告書の回収状況などの進捗管理、疑義事項の問い合わせ、それらの履歴管理などが一つのシステム上で可能となったりすることであり、企業治験ではほぼ標準的に用いられているシステムである。これらのシ

ステム導入にかかる費用は、広く用いられており信頼性・利便性が高いシステムでは1試験あたり一千～数千万円に及ぶ場合が多い。最近では1試験あたり数百万円から可能なシステムも出てきているが、機能ではまだ前者には及ばないところも多い。

CDMSは、EDCなどで得られたデータを格納するデータベースを元に、それらに対するロジカルチェック、集計・帳票の作成ツール、データセンター側から出る問い合わせの管理などの機能が含まれる。これらのシステムも製薬会社が用いる信頼性・利便性が高いシステムとなると導入するのに年間一千～数千万円以上するシステムが多い。ただし、これについても、機能は制限されるが一部では数百万円(前者に比べれば)安価なシステムも存在する。

SASは、生物統計家などが臨床試験のデータの統計解析・集計などを行うためのソフトウェアである。無料のソフトウェアから年間1ライセンス30～100万円程度のソフトウェアまで存在するが、やはり医師主導治験で使用する場合には後者が使用される場合が多い。

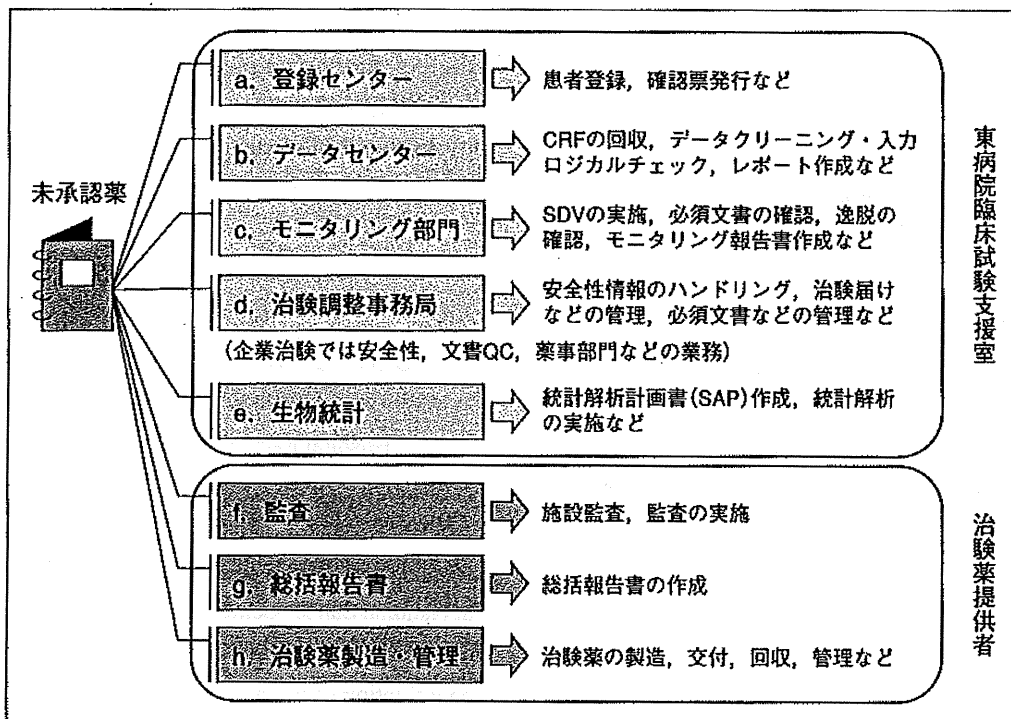


図1 医師主導治験(セントラル)に必要な機能と東病院の体制

未承認薬を用いたIITに必要なヒト

「a. 登録センター」「b. データセンター」には専任のデータマネージャーが、「c. モニタリング部門」「d. 治験調整事務局」にはモニタリング担当者(モニター, CRA)および治験調整事務局担当者(モニター or CRC経験者)が、「e. 生物統計」部門には生物統計家がそれぞれ必要となり、治験薬提供者(製薬企業)が負担しない場合は「f. 監査」「g. 総括報告書の作成」にも人員(もしくは外注)が必要となる。また、それとは別に試験全体の進捗を管理するプロジェクトマネージャーや、プロトコール・説明同意文書作成を支援するメディカルライターがいることも望ましい。

これらはすべて、法規制・方法論に関する高度な知識と、数年以上の実務経験が要求される高度な専門職であり、アカデミアの施設内で養成をすることはかなり困難である。そのため、実際にそれらの専門職を集める場合は、製薬会社、CROが競争相手となる。しかし、製薬会社などと比べると給与格差が大きく、特にデータマネージャー、モニター、生物統計家などは元々の数も少ないことから、候補者を見つけることも困難である場合が多い。

おわりに

上記で述べたように、未承認薬を用いたIITを医師主導治験で実施する場合は、多くの資金と高度な専門職を揃える必要があり、それを1試験だけのために構築するのは現実的ではない。国内で行われている医師主導治験の多くがCROなどに外注して実施しているのは、このようなことが理由の一つではないかと考えられる。また、研究者が組織を構築しようと考えたとしても、3年単位の研究費で実施されることが多い医師主導治験で、多様な専門職を病院などの雇用形態の中で継続して雇用していくことはかなり困難である。

しかし、はじめに述べたように、世界トップクラスの施設の仲間入りをしていくためには未承認薬を用いたIITを実施するための体制整備は必須であると考えられ、そのような施設の育成には、今回の早期・探索的臨床試験整備事業のような、長期間にわたり人的な部分も含めたインフラ整備が可能な公的資金が大変重要である。また一方、施設側としても、公的研究費のみに頼るのではなく、製薬企業など産業界との共同研究などにより、自らもインフラ整備のための

研究資金を獲得する努力をしていくことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 早期・探索的臨床試験拠点の選定結果について。
Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001jym4.html>.
- 2) 薬事法。昭和35年8月10日(最終改訂平成23年8月30日法律第105号)法律第145号。
- 3) 厚生省令第28号。医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年3月27日。
- 4) 薬食審査第0326001号, 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について。平成23年10月24日。

<Abstract>

Support organization of investigator initiated clinical trials using unapproved anticancer drug.

by

Akihiro SATO, M.D., Ph.D.

from

Clinical Trial Section, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, JAPAN

The Clinical Trial Section was established to supports research IND trials using an unapproved anticancer drug at National Cancer Center Hospital East (NCCHE). The section consists of clinical data center, monitoring team, coordinating center and biostatistician.

* * *

治験・臨床試験分野における
臨床検査標準化についての検討
—日本臨床検査医学会標準化委員会報告—

石橋 みどり*1 小宮山 靖*2 古田 耕*3

An Attempt to standardize Clinical Tests for the Purpose of Quality Management
in the Field of Clinical Studies and Clinical Trials

Midori ISHIBASHI*1, Yasushi KOMIYAMA*2 and Koh FURUTA, MD, PhD*3

The purpose of this study was to contribute to the quality management in the fields of clinical studies and clinical trials. To accomplish this purpose we tried to make guidelines for nationwide standardization of clinical tests. This study was performed by multidisciplinary personnel such as medical doctors, medical technologist, CRC, and representatives of pharmaceutical companies and/or clinical laboratory testing companies. The study was also focused on two fields of clinical tests such as pre-analytical and post-analytical phase. Each member shared various incidents and tried to make solutions. In post-analytical area in particular, further discussion concerning CDISC and SS-MIX was done. Based on these efforts, a tentative guideline was made.

[Rinsho Byori 59 : 978~987, 2011]

Corresponding author: Koh FURUTA, MD, PhD, Division of Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. E-mail: kfuruta@ncc.go.jp

【Key Words】 quality management, pre-analytical, post-analytical, clinical test, clinical trial, clinical study

緒 言

A. プレアナリティカル

治験薬の臨床試験において、臨床検査はその有効性、安全性を確認する上で必須である。

治験における臨床検査は、検体検査、生理機能検査が実施されるが、検体検査では現在、治験実施施設

の院内検査部で測定される場合のほか、中央検査機関と呼ばれる検査センターに検体を収集して測定されるケースも多い。また、検査センターは国内にとどまらず、海外のコマーシャルラボ(治験会社)が指定される国際(グローバル)共同治験も多くなっている。これは同一測定法(機器・試薬)を用いて一施設で測定することにより、データのバラツキを回避

*1 慶應義塾大学病院中央臨床検査部(〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35)

*2 ファイザー株式会社臨床統計部(〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7 新宿文化クイントビル)/

日本製薬工業協会医薬品評価委員会(〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル)

*3 国立がん研究センター中央病院臨床検査部(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

し、測定値の評価を一定基準で判断できることを求めている対応である。

臨床検査値の精度保証は測定そのもののデータ精度管理に留まらず、検体採取から結果報告に至るまでの全過程における総合的な管理(TQC: Total quality control)が求められる¹⁾。

この認識は臨床検査を専門とする領域では周知のものである。しかし、従来、治験薬の臨床試験業務への臨床検査分野のスタッフの関与は十分ではなかったため²⁾、プレアナリティカル部分への配慮は希薄であった。

また、文部科学省・厚生労働省が提示した「新たな治験活性化5ヵ年計画」や、厚生労働省医薬食品局より発令された「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」においても臨床検査、特にプレアナリティカル部分についての記載はない。

一方、治験依頼側である製薬会社側からの治験を円滑に行うための課題も報告されている³⁾。ここでは「有効で安全な医薬品を迅速に提供する」ことが目的となっているが、「安全な」を支える臨床検査のあり方については触れられていない。

本報告では検査結果に影響を及ぼすあらゆる要因を最小限に抑え、質の高い検査データを提供するため、プレアナリティカル相における手順、すなわち検体採取時の注意、適切な採取容器の選択、前処理(遠心分離)条件、保存条件、検体搬送条件等を指針として纏めた。

B. ポストアナリティカル

電子症例報告書であるEDC(Electronic Data Capture)が急速に普及して来ている昨今、臨床検査データを電子的に扱うという需要は確実に高まっている。データの受け渡しに人手の介入を最小限にすることにより、臨床試験のデータ処理の効率が高められ、データの品質も上がることが期待できるからである。臨床試験のデータ処理プロセス全体を効率化し、データ品質を高めるには、データを電子化するだけでは全く不十分であり、データ構造やファイル形式の標準を定めたデータ標準(Data Standards)と用語の意味を共通化し誤りなく伝達するためのコード体系(Coding System)が必要である。従来は、標準化が進んだ欧米企業でも、各企業が独自のデータ標準やコード体系を利用してきたので、複数のスポンサー企業と関わる医療機関やCROにとっては、ほとん

ど標準化の恩恵を享受できないでいた。規模の大きな中央検査機関では同時期に1,000を超えるデータ形式への対応を余儀なくされてきた⁴⁾。

しかし、このような状況が変化しつつある。臨床試験データの収集から報告までのプロセスは、後述する世界共通のデータ標準CDISC(シーディスク)に一本化される方向にある。各社独自のデータ標準を持っていた欧米企業もCDISC標準に切り替える準備を進めており、標準を持たない企業が多かった日本の製薬企業でもCDISC標準を導入すべく準備を進める企業が急速に増えてきている。製薬企業、CRO、中央検査機関、医療機関という臨床試験に関与する全ての関係者が共通のデータ標準を利用することの価値は非常に高い。臨床検査データの交換に要するコストは、米国の調査によれば年間1億5千万ドル費やされているが、世界共通のデータ標準の導入により30~60%削減されると予想されている⁵⁾。

方 法

方法としては、臨床検査に従事する者と治験・臨床試験に従事する者とが直接議論を行い、協力して指針を作成することとした。より効果的に検討を行うため、具体的には、本研究への参加者を「プレアナリティカル」と「ポストアナリティカル」の2つのサブグループに分け、それぞれのグループごとに問題点の共有化・解決法に関する検討を行った。

A. プレアナリティカル

プレアナリティカルな面では、それぞれの参加者から提出を仰いだ治験と臨床検査の標準化に関する不具合と考えられる事例をまとめ、それをもとにエビデンスに基づく指針を作成した。

プレアナリティカルサブグループは、治験で実施される臨床検査(検体検査)データの精度向上のため、検体採取、採取後搬送、前処理、保存、前処理保存後試料の搬送(集中測定施設へ)等、プレアナリティカル相における手順の指針を策定し、標準化された手順により供された検体を測定することにより、治験の安全性、有効性確認の検査データが正しく評価されることを目的とする。指針の策定に当たっては治験実施施設、治験依頼企業、集中測定実施検査センター等、治験に関与するあらゆる立場から問題点を洗い出し、これを纏めて指針とした。

B. ポストアナリティカル

ポストアナリティカルな面では、九州大学および

国立がんセンター中央病院より提供された meta-data を利用して国際標準となりつつある CDISC との整合性を検討した。さらに医療機関から外部にデータを出力する仕組みとして SS-MIX の活用を盛り込む形で指針を作成した。

ポストアナリティカルサブグループは、電子化された臨床検査データを、臨床試験のスポンサー企業等に利用しやすい形で提供するための方策を検討し、提言を行うことを目標としている。本報告においては、世界共通のデータ標準について情報を収集した結果、およびこれに関連した提言を報告する。

結 果

A. プレアナリティカル

I. 検体検査測定値に影響を与える要因⁹⁾

検体検査において測定値に影響を与える要因を挙げる。

1. 個体間変動

- 1) 遺伝的因子(性差, 人種, 遺伝子多型・変異)
- 2) 環境因子(食習慣, 飲酒習慣, 喫煙習慣, 運動習慣)

3) 時間的要因(年齢⁷⁾など)

2. 個体内変動

生理的変動(飲食, 運動, 体位, 日内変動, 性周期, 妊娠, 季節間変動, 年齢など)

生体からのサンプリング⁹⁾

1) 採血部位

2) 採血管の選択(抗凝固剤の種類, 血清分離剤, 採血管の素材 etc.)

検体採取から前処理

3) 保存時間

4) 保存温度

前処理(遠心分離)

5) 遠心回転数

6) 遠心時間

7) 遠心温度

前処理から測定

8) 保存時間

9) 保存温度

これらの要因のうち, 1. 生理的変動については治験被験者の個別要因として認識されることが望ましく, 検査結果解釈にあたっては考慮する必要がある。

今回の報告では特に 2. 以下の生体からのサンプリングから測定に供するまでの検体の取り扱いにつ

いての基準の策定を行った。

II. 治験における臨床検査の問題点事例

プレアナリティカル相における問題点の事例を治験依頼者, 実施施設, 検査センターの各立場から洗い出し, プレアナリティカル相のステップカテゴリー別に分類した。

【検体採取時】⁹⁾

1. 血液塗末標本の作製時, ETDA 加血液, トロンビン添加高速凝固タイプ採血管使用不可の指示がない(ETDA 加採血管では血球像が変化, 高速凝固管では血小板の凝集出現)。

2. 重炭酸測定用検体に流パラ重層指示がない。

3. 保存容器の不適切(凍結検体についてガラス管が準備された)。

4. 匿名化により採血時の患者確認が難しい。

5. 採血量, 提出血清量が多い。

6. 治験実施施設ごとに採血管, 試験管立てをカスタマイズ注文となる。

【検体搬送】

1. 集中測定の場合, 山間地施設では搬送に時間がかかる。

2. 検体搬送中の紛失, 誤送(集中測定)。

紛失された先は特定できないことが多い。また, 返却試料を誤って他施設へ送付。

3. 集中測定は国内外を問わず, 費用がかさむ。

4. 特に集中測定では TAT(turn around time) が長く, データベースロックのタイムラインに影響を及ぼす。

5. 治験実施施設から海外への検体搬送の対応が困難。→手間, コストがかかる。

6. 遠心分離ができない施設では全血のまま搬送。

7. 菌株送付時の培地の指定がなかった。

【前処理操作】

1. QFT(クオンティフェロン)検体の採取後攪拌方法の指示がなく, 精度に影響を及ぼす可能性がうかがわれた(試薬メーカーの添付文書には転倒混和法についての注意書きあり)。

2. FK506 測定を集中測定で行う場合, 溶血・除蛋白操作を測定機関で実施するのであれば, 採血後の試料は凍結保存する必要がある指示がない。

3. 検体の遠心分離条件と保存条件が治験ごとに異なる。

4. 外注検査の検体処理がスムーズでない(検査部で依頼をしていない外注会社の対応が困難)。

5. 採血, 検体前処理の条件が遵守されていないケースがある。

【検体保存】

1. 検体保存温度の指示が不十分(凍結は-40°C以下が望ましい)と判断される。

2. 同じ検査なのに検体保存の条件が治験ごとに異なる(例: ①LD アイソザイムが-80°C, -20°C, 室温②リポ蛋白が-80°C, -20°C, 4°C, 室温などの指示があった)。

3. 血球計数, 一般検尿(pH, 糖を含む), 尿沈渣, 重炭酸, 炭酸ガスを集中測定で行う(検体採取後24時間以上経過後測定)。通常, 測定精度が保証できない放置時間である。

【測定法・単位・基準範囲】

1. A/G 比の算出がアルブミン, TP 濃度からの算出か, 蛋白分画から求めるのか, 指示がない。

2. 測定法明確でない(HDL, LDL, VLDL)。

3. 検査項目の単位が不明確であった(mg/dl か? mmol/l か?)。

4. 基準範囲と測定法が明確でない(連動すべき)。

5. 検査項目の基準範囲(施設測定で基準範囲変更)が更新されていなかった。施設間で設定が大きく乖離→登録できない症例

6. HbA1c は国内測定機関(JDS%)と海外集中測定機関(NGSP%)で測定値に差がある。

($NGSP\% = 1.015 \times JDS\% + 0.45 \approx JDS\% + 0.4$)⁹⁾

7. 基準範囲の相違により医師のデータの解釈に差が生じる(有害事象, 休薬・減量の判断)。

8. 集中測定であっても即時対応が必要な休薬, 減量基準に臨床検査値が設定されている場合は集中測定のほかに休薬, 減量の判断のために院内検査も実施する。→採血量が多くなり, 被験者の負担が増える。

9. 基準範囲(小児の基準範囲も必要), 異常変動判定基準が統一化されていない。

10. 同一治験の途中で検査法が変更される。

【その他】

1. 施設により検査センターでの結果の閲覧に制約がある。

2. 治験施設の臨床検査部との協力体制が不十分である(検査部の治験関与の認知が必要)。

3. 検体ラベル記載事項の不備がある。

4. 検体採取資材に不備が多い。

5. 検査結果の電子データの方式が製薬会社毎に

異なる。

6. 検査項目により国内では実施可能な施設が限定され, 代替項目を設定した。

7. 個々の検査項目で, 変動有無の評価を受け, 記録に残すことの意味が不統一。

III. プレアナリティカル期における品質保証について¹⁰⁾

問題点への対応策・要件

前項の問題点を踏まえ, 院内測定, 国内集中測定, 海外集中測定に共通する問題解決の要件を以下に示す。

1. 院内測定の場合

1) 施設間のプレアナリティカル相における検体取扱いの標準化

①検体採取後, 処理までの時間の指定¹¹⁾

②搬送方法の指定

③遠心分離条件の指定

④保存温度の指定¹¹⁾

⑤基準範囲の提示指示

⑥測定法の提示指示

⑦測定法変更時の旧法との相関回帰式の提示指示

⑧単位の明記

2) 被験者のIDの扱い

3) 採血量の規定

2. 国内集中測定の場合

1) 施設間のプレアナリティカル相における検体取扱いの標準化(院内測定に準ずる)

2) 被験者のIDの扱い(院内測定に順ずる)

3) 集中測定ではデータの精度保証が困難な検査(即時処理を要する検査)の規定

(採取後測定までの許容時間)¹¹⁾

Table 1 に示す項目は集中測定で行うべきではない。

3. 海外測定の場合

1)~3)は国内集中測定に順ずる。

4) 検体搬送時の条件(梱包方法, 保存温度等)確立(標準化)。

さらに院内測定, 国内集中測定, 海外集中測定各々の特徴をまとめた(Table 2)。

B. ポストアナリティカル

IV. 世界共通のデータ標準 CDISC について

1. CDISC は, ボランティア団体として1997年に米国で活動がスタートし, 2000年2月に非営利団体として組織された。「医学研究および関連するヘルスケア領域の改善のために, 情報システムの相互運

Table 1 集中測定を行うべきでない検査項目

血球係数	: 8時間以内
尿検査(一般検査, 沈渣)	: 1~4時間以内
血液ガス	: 可及的速やかに(10分以内)
アンモニア	: 採取後氷冷 可及的速やかに(1時間以内)
重炭酸	: 30分以内

Table 2 院内測定, 国内集中測定, 海外集中測定各々の特徴

検査の諸段階	治験施設内で実施	国内集中測定	海外測定
検体採取法	標準化が必要	-	-
検体採取から前処理まで	施設間差是正, 標準化が必要	項目によっては不可 搬送条件の至適化・標準化が必須	
前処理	標準化が必要	項目によっては不可	-
前処理から測定まで	施設間差是正, 標準化が必要	項目によっては不可 搬送条件の至適化・標準化が必須	
測定 即時測定項目 Table 1 (保存可能な項目) 基準範囲	施設間差の危険性 対応可能 対応可能 施設により異なる	施設間差はなし 測定不可 対応可能(保存条件に依存) 共用できる	国間差もなし 測定不可 対応可能(保存条件に依存) 共用できるが人種差は?

用性を可能にするプラットフォームに依存しないデータ世界標準を開発, 支援すること」を使命としている。2011年5月時点で, 298の企業, 団体が参加している。臨床試験データの提出を義務付けている唯一の規制当局である米国FDAがCDISCを支持していること, 前述のように治験に関わるすべての関係者においてデータ交換を容易にするべきであるとの機運の高まりがあり, CDISCは臨床試験の世界共通のデータ標準として確固たる地位を築きつつある。治験のデータは一般に, 症例報告書→データベース(監査証跡付き)→データ解析システムの順序で媒体やデータ形式を換えながら流れていく。CDISCはこの流れの中のステップごとにデータ標準を開発しており(Fig. 1), 全ての標準や関連する文書類および実装のための指針(Implementation Guide)をCDISCのウェブサイト¹²⁾にて無料で公開している。本報告では, 臨床検査値データの標準であるLaboratory Data Model(LAB)について, やや詳細な説明を行う(Fig. 1)。

V. CDISCのLABモデルについて

1. LABモデル¹³⁾はCDISCの標準群の中でも早期に開発が進んだモデルである。臨床検査データに関する「Base Model」が基本的な仕様を決定しており, 測定施設の基準範囲データを運ぶ「Reference Range

Model」, 心電図データに関する「ECG Extension」, 微生物学的データに関する「Microbiology Extension」が付随する標準という構成になっている。「ECG Extension」と「Microbiology Extension」はレビュー版が公開されており, パブリック・コメントを求めている段階である。「Base Model」Production versionの最初のリリースは2002年である。約4ヵ月後に, 若干の改訂が行われ, version 1.0.1が現在でも最新の基礎資料となっている。

2. LABモデルが定めているのは, データ項目(変数名と変数に格納されるデータの属性)および, 推奨するコードリストである。また, データ転送のためのデータ形式としては, 普及を促すためにASCII形式(' '|区切り), SAS Transport File形式(統計解析システムSASのファイル形式), XML形式, HL7 Version 3 Reference Information Model Message形式をサポートしている(Fig. 2)。

3. LABモデルは, 臨床試験における臨床検査データの収集, 転送, 保存を意図したモデルであるため, 臨床試験に特有なデータ項目が含まれている。また, 医療機関, 中央検査機関, CRO, スポンサー企業の間で様々なデータ転送経路が想定されるため, データの転送元や, データが蓄積型か差分かなどの情報も付加される。医療機関の日常診療の中で行わ

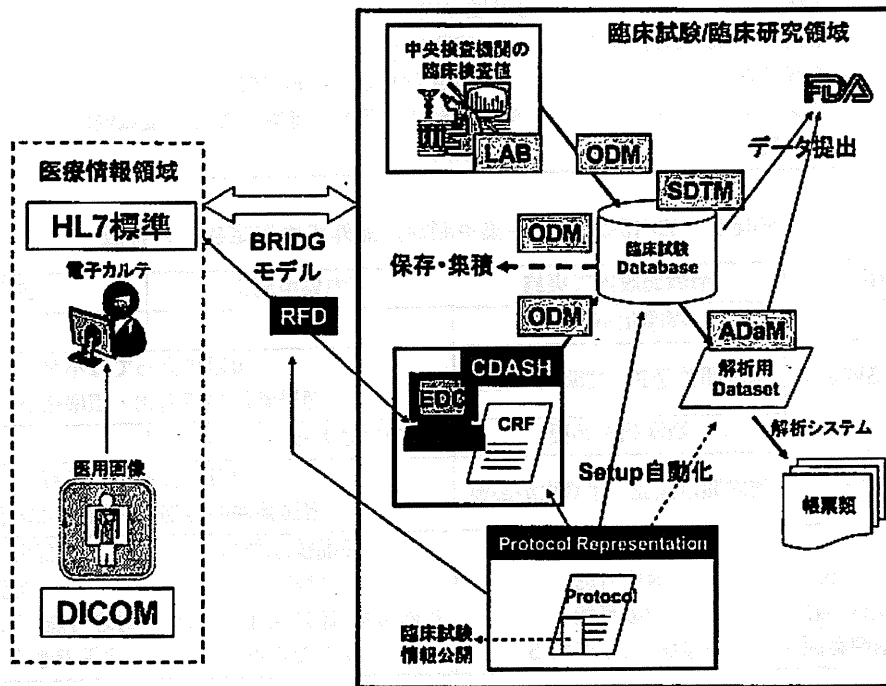


Figure 1 CDISC 標準群の相互の関係.

HL7=Health Level Seven (HIS における世界標準), RFD=Retrieve Form for Data capture profile (HL7 標準と CDISC 標準のデータ交換を可能にする仕組み), BRIDG=Biomedical Research Integrated Domain Group (用語, 変数の対応付け), CDASH=Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (症例報告書の項目), LAB=LAboratory data model (検査データの項目), ODM=Operational Data Model (監査証跡や複雑なデータ構造をそのまま交換可能なデータ形式), SDTM=Study Data Tabulation Model (データベースの仕様), ADaM=Analysis Dataset Model (解析データセットの仕様)

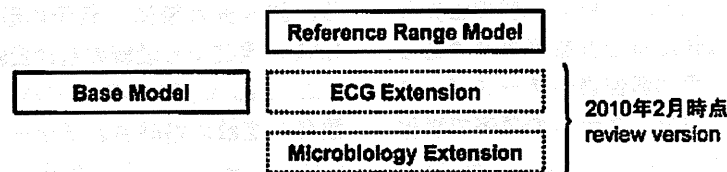


Figure 2 LAB モデルの構成.

れる臨床検査データには、例えば次のような項目が含まれている。

【例】患者 ID, 患者名, 採取日, 採取時間, 生年月日, 性別, 診療科, ドクター名, 検体材料名, 検査項目名, 検査結果

4. これらのデータ項目は、LAB モデル準拠のデータにも含まれるもので、マッピングが可能である。しかし、測定機関 ID, 臨床試験識別番号, 臨床試験の被験者 ID, ビジット(来院)に関する情報など臨床試験に特有な情報はデータに追記する必要が生じる。

5. LAB モデルの Base Model には 92 のデータ項

目が規定されている。それらのうち 16 が必須項目, 76 が場合によって追加できる項目である。ここでは、16 の必須項目のみを示す。この必須項目のリストには検査結果(測定された値)が含まれていない。検査結果については、

- 1) 測定機関ごとに決められた単位系で報告する場合
 - 2) SI 単位系で報告する場合
 - 3) US Conventional の単位系で報告する場合
- のいずれかで報告することを許容しており、それぞれの場合に結果を格納する変数(数値あるいはテキスト), 単位などの項目が用意されている (Table 3)。

Table 4 LAB Base Model の必須項目

FIELD NAME :項目名	REQD :必須	SAS VARIABLE NAME:SAS変数名	DEFAULT REPRESENTATION :デフォルトの表示方法	MAX LEN :最大の長さ	DATA TYPE:型	EXPLANATION :説明
Model Version	Yes	VERSION	##-##-##	7	Text	LABモデルのバージョン
File Creation Date and Time	Yes	FILCRDTM	YYYY-MM-DDT hh:mm:ss±hh:mm (24 hour clock with Coordinated Universal Time (UTC))	25	Text	データファイルが送信元で作成された日時。 世界標準時からのズレも記載。
Transmission Source ID	Yes	TRMSRNUM	(none)	20	Text	データの送信元の組織・機関を示す認識番号
Study ID or Number	Yes	STUDYID	(none)	20	Text	臨床試験識別番号
Transmission Type	Yes	TRMTYP	(none)	1	Code	データ転送のタイプ。蓄積型の場合は「C」、差分の 場合は「I」で示す。C-Cumulative I-Incremental
Site ID or Number	Yes	SITEID	(none)	20	Text	医療機関識別番号
Visit ID or Number	Yes	VISITNUM	(none)	20	Text	Visit識別番号
Visit Type	Yes	VISITTYP	(none)	1	Code	Visitが臨床試験で計画されていたタイミングなら 「S」、計画されていなかったタイミングなら「U」で 示す。S-Scheduled U-Unscheduled
Central Laboratory ID	Yes	LBNUM	(none)	20	Text	セントラルラボの識別番号
Record Extension Type	Yes	RECEXTYP	(none)	10	Text	データがBase Modelのデータか、他のExtensionの データかを示す。Base Modelの場合「BASE」、 Microbiology Extensionの場合「MACROBIO」で示す。
Actual Collection Date and Time	Yes	LBDTM	YYYY-MM-DDT hh:mm:ss±hh:mm (24 hour clock with Coordinated Universal Time (UTC))	25	Text	検体の集荷時刻
Battery ID	Yes	BATTRID	(none)	20	Text	The ID of the battery or panel to which the test belongs. If a Battery ID does not exist, use the Test ID from the next level.
Performing Laboratory ID	Yes	PLBNUM	(none)	20	Text	測定を行った施設の識別番号
Lab Test ID	Yes	LBTESTCD	(none)	20	Text	検査項目の識別番号
Test Status	Yes	TSTSTAT	(none)	1	Code	測定が行われたかどうかを示す。 D-Done N-Not Performed X-Cancelled
Transaction Type	Yes	TRNSTYP	(none)	1	Code	臨床試験のデータベースに格納する際の指示 M-Remove existing record) I-Insert (new record) R-Retransmit (existing record without changes) U-Update (or revise existing record at result record)

Table 4 LABモデルで推奨されている他のコードリスト

項目名	推奨されるコードリスト
Specimen Material ID and Name 検体材料名	HL7 V 2.4 Specimen Source Code Table 0070 ¹⁶⁾
Units (Reported, Conventional, SI) 単位	HL7 V 2.4 Figure 7-9 HL7 Common ISO derived units and ISO + extensions ¹⁷⁾
Toxicity Grade 毒性のグレード	NCI Common Toxicity Criteria ¹⁸⁾

VI. LABモデルが推奨するコードリスト

LABモデルでは、一部の変数に格納するコードのリストとして、既に普及が進んでいる既存のコードリストを用いることを推奨している。共通のコードリストを用いることは、別の施設で測定された臨床検査データを1つのデータベースに格納する場合（これは通常の臨床試験で当然行われる）、複数の臨床試験データを比較したり併合したりする場合に極めて重要である。

これらのコードを格納する変数は、LABモデル導入の障壁にならないように、上で述べた必須項目にはなっていない。しかし、将来的には、LABモデルが推奨するコードリストが利用されることを強く望んでいる。

1. LOINC¹⁴⁾

最も膨大なコードリストは、検査項目を示すコードである。LABモデルでは、LOINC(ローインク; Logical Observation Identifier Names and Codes)を利用することを推奨している。米国では Department of Health and Human Services が、ヘルスケア関連データを扱う全ての連邦政府関連機関において LOINC を利用するよう 2003 年にアナウンスしている。すでに導入済みの製薬企業もある。LOINC は、Regenstrief Institute が開発したもので、57,475 の検査項目の一般名とコードからなる。LOINC コードの検索ツール RELMA(Regenstrief LOINC Mapping Assistant) も無料で提供されており、LOINC のウェブサイト¹⁵⁾ からダウンロード可能である。CDISC は Regenstrief Institute と共同作業を行い、臨床試験でよく利用される 700 検査項目を Most Commonly Ordered in Clinical Trials として LOINC の部分集合を特定し、この絞り込みが RELMA で行えるよう機能が組み込まれている。

2. LABモデルで推奨されている他のコードリスト

検体材料名、単位、毒性のグレードでは、以下のコードリストを用いることが推奨されている。これらについても、LOINC と同様に、これらのコードを格納する変数は、必須のデータ項目にはなっていない。しかし、全ての利害関係者が共通のコードリストを使わなければ、異なるコードリストのマッピング作業が無くなることはない。障害がなく容易であるならば、すぐにでも適用を開始するべきである (Table 4)。

考察と結語

A. プレアナリティカル：今後の課題

1. まず、測定によるバラツキよりも検体の採取や保存・搬送に因るバラツキの方がはるかに大きいことを念頭におくべきである。

2. Global trial, multinational trial であっても、一般的な臨床検査はデータの精度保証上、治験実施施設で行うことが望まれる。

3. 採取後数時間で試料の安定性に問題を生じる検査(尿沈渣、重炭酸、血球計数等)は、治験実施施設で行うべきである。

4. 「測定法・単位・基準範囲」に関する標準化・共有化は治験における臨床検査の評価上極めて重要であり、治験依頼者が現状の問題点として最も強く望む点である。これが達成されれば集中測定を行う必要はなくなり、これに付随する問題はクリアされる。

今後、臨床検査の国際標準化、国内における基準範囲の共有化等の標準化活動の結果を受け、治験における臨床検査の対応に盛り込む検討が必要である。

B. ポストアナリティカル：提言

Fig. 1 の右側に示した「臨床試験/臨床研究領域」は、世界共通のデータ標準 CDISC が使われるよう

になる。問題は、Fig. 1の左側に示した「医療情報領域」と「臨床試験/臨床研究領域」の電子的なデータ交換である。臨床試験において従来から利用されている臨床検査値(血算、生化学、尿検査)のデータ交換が円滑に行われることだけでも、効率、データ品質の面で大きな恩恵があるはずである。将来、バイオマーカーや遺伝子情報など被験者あたりの情報量(測定値)が飛躍的に増える可能性を視野に入れると、「医療情報領域」と「臨床試験/臨床研究領域」の電子的なデータ交換の円滑化は、不可欠のインフラとなることが予想される。

「医療情報領域」において、電子データを扱う仕組みは病院情報システム(HIS: Hospital Information System)であるが、我が国におけるHISは100通り近い仕様が存在し、医療機関外とのデータ交換は不可能に近い。これは欧米においても少なからず共通した問題である。しかし、我が国には“秘密兵器”と呼ぶべき仕組みがある。地域の医療機関間の情報交換を円滑に行えることを目指して、厚労省の電子的診療情報交換推進事業において作成されたSS-MIX(Standardized Structured Medical Information Exchange)¹⁹⁾である。我が国では現在約1,200のHISが稼働しているが、それらのうち過去数年の間に新規導入あるいはUpdateされた約700のHISにSS-MIXのインターフェイスが既に装備されている。各医療機関においてSS-MIXが稼働できる状態になることは、共通のデータ形式(HL7 version 2.5)でデータを吐き出す“データの蛇口”が設置されることを意味する。この蛇口の利用可能性は、SS-MIXの本来の目的であった、病々・病診連携、患者に対するわかりやすい診療情報の提供に留まらない。実際、1,000万人の医療情報データベースを目指すセンチネル・プロジェクト²⁰⁾では、SS-MIXの利用を前提として準備が進められている。他にも、伝染病や特定疾患の登録データベース、医薬品等の副作用報告など公益性の高い用途も考えられる。また、臨床試験においては、Fig. 1の中央に示したRFD(Retrieve Form for Data Capture)という仕組みを仲介させることによって、CDISC標準の臨床試験/臨床研究領域と電子的なデータ交換が可能になる。RFDは、CDISC、HL7の協力のもと国際的な医療情報団体であるIHE(Integrating the Healthcare Enterprise)が策定したものである。これにより、医療情報領域にあるHL7形式のデータは、臨床試験が要求するデ-

ータをCDISC形式のデータとして吐き出すことができるようになる。HISに一度入力された情報は、臨床試験のための電子的な症例報告書に再度人手を介して入力する必要はなくなる。HIS上になく臨床試験特有に必要なデータ項目は、従来どおり入力する必要がある。臨床試験が要求するデータ項目は臨床試験の目的に応じて異なるため、RFDは臨床試験ごとに設える必要があるが、それはスポンサーが負担するのが筋であり、各医療機関が準備するものではないと考える。

このようにSS-MIXを我が国において水平展開を推進することは、様々な恩恵が期待できる。水平展開において臨床試験への恩恵を前面に出す必要は必ずしもない。より公益性の高い用途を御旗に、水平展開が進めば、自ずと臨床試験にも恩恵が得られるはずである。

一方、病々・病診連携、患者に対する診療情報の提供以外の用途でIHEのデータを外部に出し、2次利用をするためには、個人情報の取扱に十分な配慮がなされなければならない。個人情報保護法など現行の法規だけで混乱は起こらないか、米国のHIPAA法(Health Insurance Portability and Accountability Act; 個人を特定可能な医療情報のプライバシーを保護する最初の包括的な連邦法)のような法律の制定が必要であるか、慎重な議論も必要である。

付記: 本報告は日本臨床検査医学会標準化委員会治験・臨床試験分野における臨床検査標準化ワーキンググループと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)H21-臨研(機関)-一般-005「がん領域におけるアジア随一の臨床研究拠点を目指した統合的臨床研究基盤の確立」研究班との共同作業の成果である。報告主体は上記のワーキンググループかつ研究班であるが、論文の作成執筆はサブグループの代表者によって行われ、ワーキンググループ代表者によってまとめられた後、全参加者の承認を得た。作業に参加した全メンバーをTable 5に提示する。