

201435010A

厚生労働科学研究委託費
医療技術実用化総合研究事業

臨床研究・治験推進研究事業

(委託業務題目)

データ信頼性を確保した質の高い 研究者主導臨床研究実現のための 臨床データ管理システム(CDMS) 標準仕様の作成

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者

石塚 直樹

平成27(2015)年3月

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

データ信頼性を確保した質の高い研究者主導臨床研究実現のための 臨床データ管理システム (CDMS) 標準仕様の作成	1
石塚直樹	

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 国内臨床研究における CDMS に関する調査	6
石塚直樹、手良向聡、飯室聡、安達健、山中竹春 (資料) なし	
2. 海外事例の訪問調査	8
石塚直樹 (別添資料) DIMS プロジェクトの素訳：臨床試験ユニット情報システム 全体的な提案、システム規格、機能およびモジュール 各 ARO での訪問録	
3. LAN ベースのシステムで CDMS のプロトタイプを作成し、 構築するための費用調査や作り込むべき仕様作成	9
石塚直樹 (別添資料) JARO CDMS 製品概要 JARO CDMS 操作マニュアル	

III. 学会等発表実績

なし

IV. 研究成果の刊行物・別刷

なし

厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）
委託業務成果報告（総括）

データ信頼性を確保した質の高い研究者主導臨床研究実現のための臨床データ管理システム（CDMS）標準仕様の作成

担当責任者 石塚 直樹 がん研有明病院臨床試験部副部長

研究要旨

データ信頼性は臨床研究に必要不可欠である。要件を ICH-GCP に求め、さらに先行するイギリス UKCRC の DIMS プロジェクトから CDMS の標準仕様から最小限の必要不可欠な要素まで絞り込んだ。さらに、国内臨床研究における文献調査、海外事例の訪問調査から専門家との意見交換を行いその妥当性を確認し、かつ低予算での実施可能性をプロトタイプ作成による実証した。

A. 研究目的

日米 EU 医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施基準(ICH-GCP)には「この基準に従えば倫理性とデータの信頼性を確保できる」「治験でなくてもこの基準に従うことが望ましい」と謳っている。一連のディオバンの臨床試験は GCP 準拠ではないものの臨床試験登録も実施し、結果は一流誌に論文掲載となったが、データ管理面で大問題を抱えてしまった。つまり本来重要であるはずの試験過程に traceability が全く確保できなかったのである。

一般の医療機関での臨床研究において、CDMS として手が届くのは MS-Access や FileMaker くらいである。しかしこれらは監査証跡という点で GCP 対応の運用が困難である。ある臨床研究拠点病院では数千万円で製薬企業でも使うシステムを採用したが、早期探索試験の規模に照らして過剰品質であり、予算的にも現実的ではない。

今般改訂される指針ではデータの信頼性確保が重要になる。その対象はすべての医療機関であるが、ICH-GCP を目指すシーズを有していたとしても、GCP 対応のシステムをすぐには採用できないのが現状である。

一方で、レギュレーションの影響により治験数が一時激減したが、抗がん剤は平成 25 年の治験届は 169 件と過去最高となった。国際共同治験のガイドラインも影響もあるが、ゲノムやプロテオームの大量探索により標的が見つかり、さらに抗体作成技術が確立されて基礎から臨床に入るスピードが上がったことが最大の理由と考える。シーズが治験促進の原動力なのはがん領域に限らない。糖尿病領域の sGLT2 薬もいい例である。再生医療も、今秋の『再生医療安全法』『医薬品医療機器等法』の実施により一気に臨床研究・治験に進むと予想される。つまり、シーズを持つ

医療機関での適切な規模・品質の臨床試験実施が喫緊である。

ところで、2001 年の EU clinical directive の施行で EU でもアカデミアの臨床研究が激減したとされるが、英、仏、独の 3 カ国はその後日本より臨床研究の先進国であり創薬品目数も多い。そこで ARO が開発目的に実施する試験を実施している施設への訪問調査を行う。高額なシステムでなくても試験が実施できる体制を、英仏独の知恵と経験を借りて策定し、非中核病院標準の CDMS とその運用を提案する。

B. 研究方法

先ず、必要最小限の要件を ICH-GCP に求めた。次いで、2008 年に研究者主導臨床試験のための CDMS の標準仕様策定された英 Clinical Research Collaboration の Data and Information Management Systems (DIMS) プロジェクトから、最小限の必要不可欠な要素まで絞りこんだ。それに基づいて以下の手順でその妥当性を検討した。

業務項目①

国内の臨床研究における成功事例として平成 24 年から 3 年間に我が国で承認された医薬品、医療機器の審査報告書から、医師主導治験あるいは先進医療が実施しているものをピックアップし、その実施体制を調べた。

業務項目②

海外事例の訪問調査として、先進的に開発型の臨床研究を実施している機関（アメリカ：マサチューセッツ総合病院、ダナ・ファーマーがん研究所、ヴァンダービルト大学、フレッドハチンソンがんセンター、ユタ大学、スタンフォード大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校、イギリス：メディカル・リサーチ・カウンシル(MRC)

<p>B. 研究方法（つづき） 臨床試験ユニット、がん研究所(ICR)、ケンブリッジ大学、ストラスブール大学、マインツ大学、スウェーデン：ウプサラバイオ（Uppsala BIO）、ウプサラ・シーアール（Uppsala CR）、CTC Clinical Trial Consultants AB、カロリンスカトライアルアライアンス（KTA）を訪問して、現状を調べて、かつ上記の最小限の必要不可欠な要素についての妥当性について意見交換した。 業務項目③ 低予算200万円程度で実現可能なプロトタイプ作成により実証した。 （倫理面への配慮） 特になし</p> <p>C. 研究結果 ICH-GCPにおけるCDMSに関わる規定は以下の通りである。 5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should: (a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation). (b) Maintains SOPs for using these systems. (c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail). (d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data. (e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes (see 4.1.5 and 4.9.3). (f) Maintain adequate backup of the data. (g) Safeguard the blinding, if any (e.g. maintain the blinding during data entry and processing). 現在は、EDCの利用が一般的であるが、ICH-GCPは1996年6月に公表されており、当時は紙CRFを用いてLANベースのCDMSが製薬企業、CROも含めて用いられていた。当時のクラシックなシステムを想定し、CDMSシステムとしての必須要件、(c),(d),(e)からセキュアであることと監査証跡の2点に</p>	<p>絞りこんだ。 業務項目① 国内文献調査からは平成24年から26年の3年間に医師主導治験が実施され、承認に結び付いた医薬品、医療機器が427件中17件あった。しかし、民間CROやNPOといった外部委託でデータマネージメント業務は行われており、日本発のイノベーションに繋がる特定機能病院におけるデータマネージメントにおける成功事例と言えるものは唯一京都大学のみであった。特に、高度なCDMSではなくMS-ExcelをGCP準拠として実施して承認を得ていた。 業務項目② 訪問調査したことで判明したことを箇条書きにする。</p> <ul style="list-style-type: none"> • いずれの施設、AROにおいて、データの入力、取り込み、モニタリング、CDMSおよび臨床試験管理システム(CTMS)、その費用は財源、体制に関わらず国境を越えた関心事であった。 • AROにおける臨床試験と企業治験とのデータマネージメント上の違いが、無いとする立場とあるとする立場の両方があった。医師主導治験（承認申請を目的）を実施していない場合にはGCPの原則であり、イギリス政府から出状されている具体的な文書からそのように読み取れるということ UKCRCの複数の施設の臨床試験ユニットの管理者が証言していた。イギリス以外でも、完全にICH-GCP準拠という機関（フランス、スウェーデン）と、GCPの原則という機関（ドイツ）に分かれた。 • 電子署名はアメリカの21CFR part11がイギリスでも知られているが、UK MRC CTU以外には気にしていなかった。アメリカ国内でも企業と契約して医師主導治験を実施しているヴァンダービルト大学は電子署名を含めて製薬企業とデータマネージメントで実施している業務に差異は無いと言われたが、ハーバード大学発の研究成果を開発するために医師主導治験を実施しているダナ・ファーマーがん研究所では、電子カルテとの一致性が担保されているので電子署名は行っており、FDAも承知していると言っていた。 • 調査対象の研究機関は、フランスを除いて100試験以上の研究者主導臨床試験
--	---

<p>C. 研究結果（つづき）</p> <p>を実施しており、いずれも国から研究費を受けて CDMS を含む EDC の臨床試験データ管理システムを導入していた。また、EDC 導入前の紙 CRF を使った臨床研究を継続している場合もこれら EDC のシステムを用いていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> • アメリカでは研究費に応じてヴァンダービルト大学が開発した EDC である REDcap を用いているケースもあり、プロジェクトによって使い分けをしていた。スタンフォード大学では MS-Excel の使用を止めようというキャンペーンが数年前に行われ、REDcap の利用が進んでいた。一方で研究費が十分に確保できない試験では、同一機関で Rave を使いながら MS-Excel によるデータ管理が行われ、SOP と多量のペーパーワークが必要と認識していた。 • イギリスが公的研究の DIMS プロジェクトの成果として InferMed という私企業にシステム開発を依頼し、MACRO という商品名で市販され、かつ老舗の MRC CTU も含めて UKCRC が MACRO を採用していた。さらに、ドイツのマインツ大学も MACRO を採用しており、国境を越えたビジネスになっていた。また、イギリス政府から Queen's Awards for Enterprise: Innovation 2012 を受賞していた。同様にアメリカは 2011 年 4 月から National Cancer Institute (NCI) 主導で、ライセンス料を支払って ECOG, SWOG のような第Ⅲ相試験を実施するがん多施設共同研究グループで独占的に Medidata Rave ® が使われていた。 • 試験のデータ標準化は UKCRC の DIMS プロジェクトでも議論されていたが、議論が拡がり過ぎ、霧散してしまっていた。アメリカでは、CDISC そのものを知らない臨床試験関係者がいるほどで、基本的に申請者である製薬企業が対応すべきことという認識であった。MRC でも FDA の申請の際に申請者とマッピングなどの対応をしたと言っていた。 • イギリス、アメリカともがん臨床試験の CDMS が政府からのグラントにより他疾患領域より先行していた。イギリスはがんでの経験を他疾患と共有することも DIMS プロジェクトの目的とされていた。ただし、がんとそれ以外の疾患領域では研究者だけでなく生物統計家も分かれているため、データマネジメント以上に IT の専門家が経験値を共有する力ギになっていた。一方で、アメリカで 	<p>はがんは NCI のグラント、がん以外分野では NIH の Clinical and Translational Science Awards という異なるファンドでシステムの充実を個別に考えていて、がん以外の疾患領域の Extramural の専門家ががんを追いつこうとしていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> • がん多施設共同研究グループが用いている Rave は製薬企業でも広く用いられている CDISC 対応のシステムであるが、アメリカ以外でもがん第Ⅲ相試験はメタアナリシスにデータを提供することは通常行われており、CDISC を意識しなくても標準的なデータフォーマットはがんに限って言えば実質的に存在していた。 • 電子カルテからのデータの取り込みは一部の ARO で試みられていたが、マニュアル入力が主体であった。 • アメリカでは電子カルテのインターネットへの接続を認めている施設が多いため、入力されたデータの原資料の一致性についてリモート SDV が用いられていた。それとは別に薬剤の管理も含めて施設訪問は必要と考えられていた。 • <u>いずれも施設においてもセキュアであること、監査証跡は CDMS の最小限の必須要件であることに異論はなかった。現在の商業 CDMS は明らかにオーバースペックで、システムにかかる費用はインフレしていることはほとんどの機関で同意が得られた。</u> <p>業務項目③</p> <p>プロトタイプ・システムは特定の商用ソフトを使わずに、指定されたものだけが ID、パスワードを入力すれば、データ入力が可能、かつ修正でき、かつ修正履歴が残るといった機能を持ち、税込 200 万円以下で実現することが出来た。</p> <p>D. 考察</p> <p>研究開始から、ICH-GCP が登場した当時のシステムの基本要件に絞った CDMS の仕様の妥当性を探った。その結果、高価なシステムを採用している施設であっても、基本的に求められる仕様に違いのなく、</p> <ul style="list-style-type: none"> • セキュアであること • 監査証跡が残せること （入力前のデータと入力後のデータの差分を残せること） • データマネジメントの SOP を保持すること • バリデーションの記録を残すこと
--	--

D. 考察（つづき）

・バックアップを定期的に残すことであることに異論はまったくなかった。事実、アメリカ国内でも MS-Excel を用いた臨床試験は実施されていたし、国内でも MS-Excel を用いた医師主導治験が申請データとして用いられ、承認されていた。ただし、これらにはランダム化やクエリを発行する支援機能はない。また、上記の例では研究者がデータマネージメントを直接実施しておらず、データマネージメントの専任者がいたことに注意が必要である。

以上の CDMS の標準仕様について、2 点重要な視点が必要である。先ず、欧米でもディオバン問題のようなスキャンダルが契機になって臨床研究の制度や体制が変わっていたことである。捏造、偽造という問題は Fraud あるいは Misconduct として欧米の生物統計の学会では 2000 年前に議論されていた (Buyse, et al. of ISCB: 1999)。さらに、がん領域では 1999 年にアメリカがん治療学会で華々しく発表された南アフリカの乳がん大量化学療法臨床試験結果が捏造に基づくものであった。さらに、2004 年に製薬企業がネガティブな治験結果を公表しなかったことを訴えられたことが臨床試験登録にも繋がった。新しくは 2010 年にデューク大学でマイクロアレイのデータで捏造があり、その研究結果に基づいて個別化医療の臨床試験が始まっていた。その結果、研究者の入力データへのアクセスを認めない体制を導入した機関もあった。イギリスをはじめヨーロッパでは個人情報情報の流失というスキャンダルが原因で電子カルテのインターネットへの接続そのものを多くの施設で認めていない。データマネージメントの仕様を定めてシステムを導入しても、主旨の理解なしにデータマネージメントを実施してはスキャンダルから学ぶことができない。ディオバン問題からデータマネージメントの視点で学ぶべき点は、「監査証跡の機能」が欠如しては拙いということである。この点は残念ながら新しい倫理指針には盛り込まれなかった。UKCRC で用いられている MCARO はデータマネージメントの計画を立て、それを実現していくシステムのように見えた。MS-Excel でも大丈夫というのではなく、システムに何を求め、どう使うかという視点でシステムを使うことが肝要である。

言い換えれば、MS-Excel は複数の試験を同時に動かすデータセンターでは不向きであ

り、実施に適切なサイズがあるというものである。市販のシステムは高額であることは間違いないが、自ら開発する場合にはメンテナンスの問題や、基本ソフト、応用ソフトのバージョンが変わることの影響をどう回避するのかが問題となる。また、必要な機能を DIMS プロジェクトのようにモジュールとして追加可能にするのが現実的かもしれない。それなら、MS-Access や FileMaker といった一般の臨床医に馴染みのあるソフトを用いて実現可能である。ただし、システムを自分で作成するのであれば ICH-GCP のシステムに関する記述の(a)に該当するバリデーションが重要になる。一方で、市販システムを導入（購入）する場合でも、そのシステムに何を求めるのか、その求めている機能は満たされていることが確認できているか、そしてその機能はバリデートされていることを確認したのか、明確に記録することが必要である。導入するだけでも多言語対応にマインツ大学は MACRO のバリデーションに 1 年かけていた。これらの導入の際には、運営する試験数が増えれば 1 試験あたりのシステムに関する費用は下がるのは自明である。年間 2000 万円のシステムに対するライセンス料も 100 試験以上動かせば 1 試験当たり 20 万円を切る。データセンターのスケールによって、システムのプラットフォームは異なることを承知すべきである。

E. 結論

施設単独で実施する、あるいは小数施設で実施する 100 例以下の規模の臨床研究なら、

- ・ セキュアであること
- ・ 監査証跡が残せること
(入力前のデータと入力後のデータの差分を残せること)
- ・ データマネージメントの **SOP** を保持すること
- ・ バリデーションの記録を残すこと
- ・ バックアップを定期的に残すことが実現できる環境であれば、これが CDMS について必要最低限な仕様と断言する。

前提として研究者とは独立したデータマネージメント専任者がいれば、MS-Excel でも実現可能である。多数の臨床試験を同時に動かすデータセンターであれば、より規模の大きなシステムを導入するメリットがあるかもしれない。

最後に、データマネージメント業務はどのようなシステムであっても実際に自ら動かせることが肝要である。今回の訪問調査で痛感したのは、どこに行っても何をしているのか判らない話は一切無かった。しかし、自分たちが独力で作り上げることが出来たかと言うと否と感じた。あたかも中高生の数学の問題で、解答を見れば判るという感覚と同じである。具体的なシステムというソリューションを安易に求めるのではなく、要件から自ら考えて体制を作り出す、必要に応じて予算の請求をする、さらに他の医療機関とスクラムを組んで実現に向けて考える力が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

以上

厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

国内臨床研究における CDMS に関する調査

担当責任者 石塚 直樹 がん研有明病院臨床試験部副部長
手良向 聡 京都府立医科大学教授
飯室 聡 東京女子医科大学准教授
安達 健 山梨大学客員准教授
山中 竹春 横浜市立大学教授

研究要旨

データ信頼性を確保した質の高い国内臨床研究の事例と、そこで用いられた CDMS について調査した。平成 24 年から 3 年間の PMDA の審査報告書を基に、医師主導治験の結果から承認に至った医薬品、医療機器を調べ、さらに研究の実施体制を調べた。その結果、医師主導治験は実施されていても、民間 CRO や NPO に業務委託していることが多く、アカデミア発のイノベーションに繋がる ARO からのデータマネジメントの事例はわずかに 1 件のみで、MS-Excel を用いていた。

A. 研究目的

臨床試験登録は論文公表のため必須である。ただしその必要性は出版バイアスの防止、倫理的義務、臨床試験参加者募集の促進にあり、試験経過については必ずしも更新されず、成果へのリンクもない。各施設の倫理審査を経て研究が始まっているが、その経過や終了の報告には即時性はない。一方で、医薬品・医療機器の開発については、むしろ PMDA の審査報告書から医師主導治験や先進医療を探すほうが確実である。少なくとも承認された医薬品、医療機器に関しては PMDA による GCP 適合性も含めた信頼性調査が実施されており、質は担保されている。したがって、データの信頼性確保や臨床研究推進の取り組む事例を把握するには、臨床試験登録のみならず多方面のソースが必要となる。

B. 研究方法

平成 24 年から 3 年間の PMDA 審査報告書（部会審議、部会報告）を基に、ARO 発の医薬品、医療機器の成功事例を調べ、どのような体制で実施したものであるのか纏めた。具体的には審査報告書において「医師主導」、「先進」で検索した。さらに、該当する医薬品、医療機器について UMIN や医師会の臨床試験登録を基に、研究者、研究支援組織を調べ、必要に応じて直接コンタクトすることでどのように DM を実施したのか情報を収集した。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

(1) 医薬品

平成 24 年 121 件のうち、ヒットしたものはゼロ。平成 25 年 123 件のうち、ヒットしたものは 7 件。そのうち、国内で ARO がデータマネジメントに関わった試験は 1 件のみ。以下は、報告書の日付順。

- 1) メトレレプチン（脂肪委縮症）
登録 4 例の非盲検非対照試験が医師主導治験として実施。京都大学でデータは MS-Excel で管理されていた。
- 2) エルロチニブ（EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌）
海外第Ⅲ相試験が医師主導治験で本邦ではない。
- 3) レゴラフェニブ（消化管間質腫瘍）
海外第Ⅱ相試験が医師主導治験で本邦ではない。
- 4) タルク（悪性胸水）
国内第Ⅱ相試験として症例数 30 例、6 施設で実施。
NHO 名古屋医療センターが中心になった医師主導治験だが、DM は CRO が担当。
- 5) レザフィリン（原発性悪性脳腫瘍）
国内第Ⅱ相試験として登録症例数 27 例、2 施設で実施。東京医大と東京女子医大。DM・統計解析は治験薬提供者。
- 6) ダットスキャン（パーキンソン、レビー小体型認知症）
海外で感度、特異度を検討する非盲検非対照試験が実施され、本邦ではない。
- 7) オキサリプラチン、イリノテカン、フロオロウラシル、レボホリナート

<p>C. 研究結果（つづき） (FOLFIRINOX) 海外第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験が医師主導試験で本邦ではない。 平成 26 年は 140 件のうち、ヒットしたものは 9 件。そのうち、国内で ARO がデータマネージメントに関わった試験は NPO 臨床研究支援ユニットを含めて 1 件であった。以下は、報告書の日付順。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) エベロリムス（再発乳癌） データパッケージに含まれていない海外第Ⅱ相試験が医師主導試験であり、本邦ではない。 2) ファイバ（血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを有する患者に出血傾向抑制） データパッケージに含まれない海外試験が医師主導試験であり、本邦ではない。 3) シロリムス（リンパ脈管筋腫症） 国際共同試験ならびに本邦での登録 71 例、9 施設での非盲検非対照試験が医師主導試験として実施されていた。DM は CRO に委託。 4) タクロリムス（間質性肺炎） 登録 26 例の非盲検非対照試験が 11 施設の医師主導試験として実施された。DM は CRO。 5) リツキシマブ（小児ネフローゼ症候群） 31 例が登録された第Ⅲ相試験が医師主導試験として実施された。DM は NPO 日本臨床研究支援ユニット。 6) ストレプトゾシン（膵・消化管神経内分泌腫瘍） 海外試験が医師主導試験として実施されており、本邦ではない。 7) ベバシズマブ（卵巣癌） GOG の医師主導国際共同試験に GOG Japan が 2 年経過して参加。 8) ニチシノン（高チロシン血症Ⅰ型） 日本人 1 例を含む海外医師主導試験が実施されており、本邦ではない。 <p>(2) 医療機器 平成 24 年から 26 年の 43 件のうち、1 件がヒットしたが、国内で ARO が DM に関わった試験はゼロであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 脳動脈ステント 2 施設 20 例の 1 群の介入試験が医師主導試験として実際された。DM は CRO。 2) PDT 半導体レーザー（悪性脳腫瘍） レザファリンとの同時併用で承認。医療機器としての医師主導試験はない。 	<p>注）PDF で「医師主導」と書いてあるものの、検索機能ではヒットしなかったものが上記のうち 1 件（メトレプチン）があった。そのため、過小評価になっている可能性がある。ただし、日本医師会治験促進センターで公表されている承認取得実績はすべてヒットした。</p> <p>D. 考察 3 年間で承認された医薬品、医療機器（こちらは年度）報告書 427 件中、医師主導試験自体は僅かでありいずれも 100 例を越えず、小規模の試験であった。さらに、CRO や NPO の外部委託しているものばかりであり、これなら財政的裏付けさえあれば、医師主導試験の DM は可能ともいえる。しかし、唯一 ARO として京都大学で実施された医師主導試験は高度な CDMS ではなく MS-Excel を GCP 適応として実施していたことは特筆すべきことであった。</p> <p>E. 結論 日本発のイノベーションに繋がる特定機能病院における DM における成功事例と言えるものは唯一京都大学のみであり、かつ 3 例の試験で実質的に整備されていなかった。また、試験の規模に応じて、MS-Excel でも実現可能である。</p> <p>F. 健康危険情報 なし</p> <p>G. 研究発表 1. 論文発表 なし 2. 学会発表 なし</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況 1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録 なし 3. その他 なし</p>
---	--

厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）
海外事例の訪問調査

担当責任者 石塚 直樹 がん研有明病院臨床試験部副部長

研究要旨

アメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、スウェーデンの開発型の臨床研究を実施している施設訪問し、どのような CDMS が用いられているか調べ、CDMS の必要最小限の仕様について意見交換に基づいて妥当性を確認した。

- | | |
|--|--|
| <p>A. 研究目的
総括報告で記した通り。</p> <p>B. 研究方法
ICH-GCPならびに英 UKCRC の DIMS プロジェクトを参考に、CDMS の必要最小限の仕様を検討した。
引き続き、DIMS プロジェクトの中心的な役割を担った ICR や Leeds 大学の研究者を含む、開発型の臨床研究を実施している研究機関を選んで訪問し、CDMS の現状と必要最小限の CDMS の妥当性について意見交換した。</p> <p>C. 研究結果
総括報告で示した通り。
参考資料：
1. DIMS プロジェクトの報告の素訳（全体的な提案、システム規格、機能およびモジュール）
2. 訪問時のプレゼン
3. 各 ARO の聞き取りメモを参照。
なお、各 ARO で同じ役割の担当者との面談が出来なかったこともあり、一部の調査項目について情報が収集できなかった。また、費用はプロジェクト毎の計算をしていない場合、人件費などの前提があるため質問のニュアンスは伝わったが明確には回答を得られないことが多かった。また、ライセンス料に関して、ディスカウントについて企業との守秘義務があることを理由に教えてもらえないこともあった。</p> <p>3. 考察
総括報告で記した通り。</p> <p>4. 結論
総括報告で記した通り。</p> | <p>F. 健康危険情報
なし</p> <p>G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし</p> |
|--|--|

厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

LAN ベースのシステムでの CDMS のプロトタイプを作成し、構築するための費用調査や作り込むべき仕様作成

担当責任者 石塚 直樹 がん研有明病院臨床試験部副部長

研究要旨

想定した仕様に基づいて、200 万円以内でプロトタイプを作成し、動作確認を行う実証研究を行った。プロトタイプ・システムは特定の商用ソフトを使わずに、指定されたものだけが ID、パスワードを入力すれば、データ入力が可能、かつ修正でき、かつ修正履歴が残るといった機能を持ち、税込 200 万円以下で実現することが出来た。

A. 研究目的

総括報告で記した通り。

B. 研究方法

総括報告で示した通り。

C. 研究結果

総括報告で示した通り。

参考資料：

1. JARO CDMS 製品概要
2. JARO CDMS 操作マニュアルを参照。

D. 考察

Windows、Internet Explorer、PDF のバージョンに依存するところはあるが、USB メモリをにデータを取り込み、最終的にデータをマージすれば LAN ベースとしてのみならず、多施設共同研究でも使用可能である。同様なデザインの研究であれば複数の研究を同時に動かすこと発展性が期待できる。

E. 結論

- ・セキュアであること
 - ・監査証跡が残せること
(入力前のデータと入力後のデータの差分を残せること)
 - ・データマネージメントの SOP を保持すること
 - ・バリデーションの記録を残すこと
 - ・バックアップを定期的に残すこと
- を仕様とした CDMS を限られた予算で作成できることを示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

臨床試験ユニット情報システム - 全般的な提案

データ・情報システムプロジェクト
DIMSプロジェクトチーム

DIMSプロジェクトチーム

Steve Canham データベース/システムマネージャー、がん研究所臨床試験および統計ユニット

Jim Charvill 技術設計技師、NIHR

Will Crocombe 情報システムディレクター、臨床試験研究ユニット、リーズ大学

Richard Farr プロジェクトマネージャー、NIHR

謝辞

Steve Canhamはがん研究所臨床試験および統計ユニットの同僚、とりわけ、ユニットディレクターであるJudith Bliss教授ならびに……に謝意を表します。

Will Crocombeはリーズ大学臨床試験研究ユニットの同僚、とりわけ、ユニットディレクターであるJulia Brown教授ならびに……に謝意を表します。

DIMSプロジェクトチームの一員としての彼らの業務に伴うここ数カ月の不在中における、彼らの支援ならびに寛容さに対して。

UKCRC Data and Information Management Systems (DIMS) Project

<http://www.ukcrc.org/research-infrastructure/clinical-trials-units/data-and-information-management-systems/>

からの翻訳

臨床試験ユニット情報システム - 全般的な提案

目次

はじめに	1
現在の課題	3
現在の特長	5
過去の取り組みとそこから得られた教訓	6
将来に向けた戦略	9
規格に基づいた取り組み	9
システム規格の導入	11
データ規格の導入	13
モジュール方式の導入	15
サポート体制の導入	16
ガバナンス	18
費用および効果	18
結論	22

はじめに

1 2008年、国立健康研究所ならびにUKCRCは、臨床試験ユニット（CTU）におけるデータ管理システムを調査し、同システムの将来の発展に資する戦略を提案すべく、データおよび情報管理システム（DIMS）プロジェクトを立ち上げました。

2 このプロジェクトは、「最高の健康のための最高の研究」戦略の実施計画1.2（情報システムプログラム）の一環として、「最高の健康のための最高の研究」¹において政府が定めたビジョンを実現すべく、NIHRが英国臨床研究ネットワークと共同で行っている取り組みの1つです。

3 DIMSプロジェクトはタイムリーな取り組みです。なぜなら、臨床試験ユニットは、現在、情報システムに関して、たとえば、遠隔データ取得システムの導入やデータ規格の適用に関して、多大な不確実性を抱えているからです。運用上の要件や規格は明確に定義されておらず、また、システムの購入に関して協調的なアプローチがなされたこともありません。それゆえ、臨床試験ユニットは、情報システムに対して、それぞれに独自の技術的・組織的アプローチを試みるしかなく、結果的に、実にさまざまなシステム、データ構造、ならびに技術が混在することになり、そのことが、データについても専門技術についても、効率的な共有の妨げとなっています。また一方で、システムコスト（ライセンス料、メンテナンス費用等）が高騰し、需要が（規制強化等の影響により）急激な高まりを見せているにもかかわらず、ユニット間で取り組みが重複するケースも見受けられます。

4 それゆえ、情報管理システムに関する規格や要件、ならびにシステム内に保持されるデータを明確に定義し、システムの将来の発展に向けたロードマップを描くことは、臨床試験ユニットとその資金提供者にとって最優先の課題と言えます。その必要性は、UKCRC CTU登録委員会からのフィードバックによっても裏付けられています。同委員会は、組織的開発の程度が大きく異なるユニット間においては、試験実施者に利用可能な情報システムの品質もまた少なからず異なると明言しています。

5 この分野での近年のプロジェクトにおいては、その適用範囲があまりにも限られていたせいか、課題を明確にすることはできませんでした。その点、DIMSプロジェクトは、臨床試験における情報システムの全体像を見極める機会を提供しています。本プロジェクトが問題にしているのは、どうすれば最高のシステムを設計し、購入し、組み立て、投資することができるかだけではありません。DIMSは、より根本的な視点から、どうすれば情報システムによってユニットの研究活動を最大限にサポートすることができるかを考える機会を提供します。

6 データおよび情報管理システム（DIMS）プロジェクトの具体的な目的は次のとおりです。

- a) 臨床試験ユニットについて、現在のデータシステムならびに情報規格を見直し、
- b) データならびにシステム規格の国家標準を確立する旨告知し、
- c) 臨床試験ユニットにおけるIT要件を吟味・詳述し、

d) データならびに情報管理のための戦略および規格方針のオプションを確立すること。

1.1 最高の健康のための最高の研究：新国民健康研究戦略、保険省（研究開発総局）、2006年1月

2.

7 最初の3つの目的については、以下の4つの白書に取り上げられています。

a) 臨床試験ユニット情報システム - アンケート結果…2008年後半、すべてのUKCRN登録ユニットを対象に行われた、それぞれの現在のシステムの詳細と将来に関する懸念についてのアンケートへの回答を比較検討したものです。

b) 臨床試験ユニット情報システム - データ規格…データ規格の適用について論理的根拠を示し、併せて、いずれの規格が適用可能か、また、適用すべきか、さらに、どのように導入したら良いかについて、詳細な案を提示しています。

c) 臨床試験ユニット情報システム - システム規格…規制要件の遵守を評価するための目安として、試験ユニットにおけるITシステムの機能ならびにインフラストラクチャ要素について、優れた取り組みならびに手順の基準を示したものです。

d) 臨床試験ユニット情報システム - 機能およびモジュール…臨床試験ユニットにおけるITについて、その明確な機能を特定・説明し、それぞれの機能について入力および出力を明らかにし、さらに、将来の臨床試験ユニットのITシステムに対するモジュール方式によるアプローチを例示したものです。

8 本書は、臨床試験ユニットのITについて、その効率、品質、ならびに一貫性を向上させる最良の方法を示し、同時に、国家機関、臨床試験ユニットのいずれにも支持され得る一般戦略を提示することを最終目標に作成されたものです。本書は、前述の4つの白書に記載されたより詳細な事実ならびに考察に基づき、また、そこから多くを引用しています。本書が提唱する基本戦略は次のとおりです。

a) 臨床試験ユニットの情報システムに対して一連の機能要件ならびに運用規格を策定し、それらを維持することにより、ユニットが自身のシステムを評価し、必要に応じてそれらを開発できるようにすると同時に、資金提供者ならびに調整機関が、データが適切に管理されていることを確認できるようにすること。

b) さまざまなデータ規格を採用または共同開発することにより、ユニット内およびユニット間におけるデータの共有ならびに相互運用性を強化し、システムのより迅速な設定を可能にし、さまざまなソースから（最終的には電子健康記録から）のデータ取得を容易にし、システムのより柔軟な購

入を可能にすること。

c) 規格を適用することにより、試験情報システムを相互運用可能なモジュールの集合体として定義し、臨床試験ユニットのコミュニティにおいてシステムの納入業者ならびに開発者と共に作業することを通じて、将来のシステムを、モジュラー方式によって、ローカルの要件、資金、ならびに必要なに応じて、構築または購入（あるいはその両方）できるようにすること。

d) ユニットへの運用規格ならびにデータ規格の導入をサポートするうえで必要になるツールならびに組織構造を開発し、維持すること。また、必要なに応じて、これに、ソフトウェア開発プロジェクトの詳述、調整、ならびに普及、さらに民間の納入業者からの購入を含めること。

e) 影響および効果を最大化すると同時にコストを削減し、上記のすべてにおいて、製薬業界、自国の人々、ならびにNHSの取り組みと歩調を合わせ、また、進行中の作業におけるガバナンスならびに資金調達の仕事にその協力関係を反映させること。

現在の課題

9 情報システムに関して臨床試験ユニットが直面している重要な課題が、全体的な生産性を損なう不均一性、規格の欠如、過去における中心的リーダーシップの欠如、需要の増大、ならびにコストの高騰であることは、先に述べたとおりです。ですが、DIMS役員会は、現在の状況をさらに明確にすべく、現在UKCRCに登録されている40の臨床試験ユニットすべてにアンケートを依頼しました。

10 2008年後半、広範な問題を扱った50を超える質問から成るアンケートが正式に送付されました。そして、その年の年末までに28のユニットから回答が寄せられました（回答率70%）。アンケートの結果については、その結果が表している内容のいくつかと合わせて、白書「臨床試験ユニット情報システム—アンケート結果」で詳しく説明しています。本書では、そこから浮かんできたさらに重要な問題を以下に示します。

a) 解答を寄せてくださったユニットの70%以上が、自身の試験の一部または全部に自主開発の臨床データベースシステムを使用しており、一方で、市販製品については、そのすべてではありませんが、大部分が1つの製品（InferMed製Macro）で占められていました。また、自主開発のシステムと市販のシステムを併用しているユニットや、比較的古いタイプの試験にレガシーシステムを使用しているユニットもいくつか見受けられました。

b) 管理システムには断片的なものが多く、また、自主開発されたものがほとんどです。また、管理システムは、医薬品安全性監視のサポート、また、より「日常的」には、試験ならびにデータ管理、連絡先管理等、比較的重要な機能を担っています。ですが、ユニット内、ユニット間、ユニット—センター間、ユニット—信託機関間のいずれにおいても、それらすべてで同じデータを使用することが可能であるにもかかわらず、管理システム同士がリンクされていることは稀です。

c) ランダム化システム、ならびに報告・データ抽出システムについては、それぞれのユニットの求めるものが明らかにほとんど同じであるにもかかわらず、大抵、それぞれのユニットが独自にそれらを開発しています。

d) 臨床試験ユニットにおいてITスタッフがスタッフ全体に占める割合は、平均約10%です。臨床試験ユニットで働くプログラマーの数は全国で約80人、また、データベースの構築、スクリプト作成、試験、さらに、ネットワークならびにユーザーのサポートに携わるスタッフの数は約120人と推定されます。また、英国の臨床試験ユニットにおけるITコストの総額は、正確に推定することは困難ですが、おそらく人件費だけで年間840万ポンドに及び、そのうち40%はシステム開発業務ならびにプログラミングに費やされていると推測されます（詳細ならびに解説については、アンケート結果の白書をご覧ください）。

e) 理論的には国内全体で労働力が余っているにもかかわらず、それぞれが独自に開発を進めるという古い体質により、近年、ITスタッフには（検証や監査等の面で）ますます多くが求められるようになり、時として、スタッフの募集や維持が難しくなっていることとも相まって、多くのユニットでITスタッフに重圧がかかっている状況が見受けられます。

f) IT入力のコスト計算ならびに資金調達方法はさまざまですが、その多くは、本来不正確な「プロジェクトごとの」モデルに基づいています。IT入力のコスト見積もりに関して、一般的に受け入れられているモデルは存在しません。

g) 電子遠隔データ収集にはかなりの関心が寄せられていますが、その導入は大部分のユニットにとって、（ほぼ）一か八かの選択と言えます。電子遠隔データ収集の導入によって大成功を収めたと報告しているユニットもあれば、その結果に不満を訴えているユニットもあります。いくつかの事例においては、多くの異なるシステムが存在することによるユーザーサポートコストの高騰が問題の一因でした。また、高額なライセンス料やこの分野において明確な国家戦略が存在しないことも原因に挙げられます。

h) 品質保証対策やシステム規格を取り巻く状況は複雑です。充実したシステムを持つユニットもあれば、まだ開発を進めている段階のユニットもあります。試験、検証、あるいは大規模な変更の管理にどれだけの資金が必要かは、未だ明確に示されておらず、一方で、それぞれのユニットの実際の資金レベルには大きなばらつきがあります。

i) センターにより多くの情報提供や指導が、言い換えれば、目標とすべき明確な基準を示すことが、とりわけコンプライアンスや規格について、求められていることは明らかです。また、ITシステム全般についても、電子遠隔データ収集、データ規格、あるいは購入方法等の具体的な問題についても、より強いリーダーシップ、すなわち、国家レベルの明確な戦略や方針が求められている印象が

あります。

現在の特長

11 いくつもの問題や課題の影に隠れて見過ごされがちですが、学術的臨床試験ユニットのITスタッフや彼らの仕事の仕方には、評価すべき点も認められます。そこで、ここでは肯定的な視点に立って、そうした特長を挙げておきます。

a) ITスタッフの間には強固で活動的なコミュニティが存在します。2003年以降、徐々に発展してきた、現在のUKCRN情報システムワーキンググループ (ISWG) がそれです。情報システムワーキンググループは、経験やアイデアを共有するための効果的な仕組みを作り、また、将来に向けたあらゆる戦略を実践するうえで確実に重要な役割を果たす存在です。なお、現在すべてのユニットがこのグループに参加しているわけではありませんが、今後、さらに焦点を絞ったサブグループを設けることにより、そうした状況が改善されるものと考えられます。

b) 最近の市販ならびに自主開発の臨床試験用データベース管理システム、また、GCPならびに一般規制の枠組みに準拠するためのその運用方法に関する豊富な経験。一貫性のある国家規格としてまとめられてはいないものの、多くの方法論やさまざまな疾病について、相当の知識がたくわえられています。

c) 学術的臨床試験ユニットはかなりの量の技術的な専門知識を有し、また、そこには相当の技術革新が見られます。たとえば、多彩な技術を応用した電子遠隔データ収集に関するさまざまなソリューションが自主開発され、実践に投入されており、同様に、多くのランダム化システムが整備されています。将来、いかなる戦略を推し進めるにせよ、こうした専門知識を必要に応じて整理・保存し、最大限に活用していくことが重要です。

d) 保健医療の中心的調整機関としての役割を担うNIHRの創設。NIHRの誕生は組織の全体像に大きな変化をもたらしました。それにより、試験情報システムの運用に関して、資金調達や中心的リーダーシップを伴う指導の仕組みがはじめて確立されました。これまでの取り組みは比較的孤立したものが多く、その範囲も特定の話題に関するネットワークや特定の地域に限られていましたが、一転、NIHRの登場により組織全体を見渡す機会が与えられ、それに伴い、試験情報システムに関する包括的な戦略を立て、関連する他の開発計画との整合性を確認し、さらに、国が主体となって調達した資金によってその戦略を支えることが可能になりました。

e) NHSその他における研究支援システム（研究能力プログラム (RCP) 、SNOMED CTの臨床コーディングへの応用、NHSシステムの共通ユーザーインターフェース等）は、いずれも臨床試験システムの可能性を広げ、同時に、今後これらのシステムをどう活用していくべきかを検討する必要性を強調しています。

f) 英国の学術試験のユニット以外にも、同様の課題を抱えている国や組織が存在します。したがって、欧州（ECRIN等）、米国（CaBIG等）、ならびに世界各国の製薬会社等によるもの（CDISC、HL7、BRIDG等）等、システム、規格、ならびに共同開発に資する可能性のある取り組みが数多く存在します。

g) DIMSプロジェクト自体は、臨床試験情報システムに関する国家戦略の策定に向けたはじめての本格的な取り組みとして、また、将来のさまざまな利害関係者による協力関係の雛型として、強力かつ積極的に推進されている開発プロジェクトです。DIMS役員会は、将来、臨床試験情報システムの常任監督委員会に発展する見込みです。

12 以上、まとめると、直面している課題や問題は決して過小評価すべきではありませんが、一方で、臨床試験コミュニティにはかなりの能力と経験があり、それゆえ、相当のサポートを提供し、また、外部と目的を共有できる可能性もあります。

過去の取り組みとそこから得られた教訓

13 これまでに3つの取り組みが行われてきました。そのうち、現時点である程度の成功を収めているのは1つだけですが、それらの取り組みにより、試験情報システムの改善への取り組み全般に影響し、さらにはその妨げともなり得るいくつかの課題が浮き彫りにされました。ですが、同時に、それらの取り組みから得られた教訓が、背景として、また、今後の道筋を示すものとして、現在の提案に活かされています。

14 *NCRNの取り組み*：2002年から2006年にかけて、国立がん研究ネットワークは、同ネットワークの（当初6つ、のちに9つの）公認ユニットにおいて、すべてのユニットで同じ臨床データベース管理システムを使用する試みについて、その実現可能性を検討していました。広範囲に渡って要件を明確化し、試験を行ったのち、同ネットワークは、製薬業界においては広く使用されていながら、当時、いずれの学術的臨床試験ユニットも使用していなかったWebベースの電子遠隔データ収集ソリューション、MediData製Raveを採用しました。

15 実際になされた提案は、データストレージに同じシステムを使用することだけでなく、BTが運営する「バンカー」内のサーバーファームの一方をN3バックボーンに接続し、もう一方を共同学術ネットワークJANETを経由して学術的臨床試験ユニットに接続することにより、ストレージを一元化することでした。

16 それに続くステップはボランティアにパイロットの実行を依頼することでしたが、それは困難であることが判明しました。まったく新しいシステムに完全に試験を委ねることを望む者が1人もいなかったため、少なくとも当初に予定されていた重複設定やデータ入力プロセスを支える資金を補充できる見込みがなくなったのです。多くのユニットが、電子遠隔データ収集の導入と、大勢のスタッフを支えるうえでそのことが意味するものに対して慎重で、また、多くの人が、「中央バンカー」

という考え方と、「自分たちの」データへのアクセスやその管理に関してそれが意味するものに対して、きわめて懐疑的でした。

17 最も致命的だったのは、臨床試験ユニットの上級スタッフから、実際にほとんど協力が得られなかったことでした。上に述べたような理由から、彼らは、この取り組みを、自分たちが聞いたこともない人々から提案された主に技術的な取り組みとして、また、自分たちから要求したものでなく、管理することもできない、極言すれば、感興の湧かない取り組みとして捉えていました。

18 自ら進んでパイロットならびに設定プロセスに参加して下さったユニットはごくわずかで、加えて、納入業者やBTから追加支援が得られるまでには、さらに数カ月を要しました。結局、プロジェクトの時間的制約により、ほんの一握りの参加者によって2、3のシステムが試されただけで、取り組みを評価するのに十分なデータを集めることはできませんでした。なお、その時点ですでに多額の経費が費やされていました。

19 スコットランドにおける潜行中のプロジェクト：このプロジェクトについては未だ検討が進められており、最終的な結論はまだ出ていません。この潜行中の取り組み（スコットランド向け電子保健研究インフラストラクチャ確立のためのプロジェクト：第1段階）より）は、2006年4月にスコットランド主席科学官室においてなされた提案によって始まりました。

20 その提案とは、臨床試験ユニット、臨床研究施設ならびにスコットランドのNHS研究開発室の代表者を含む作業部会によってなされたものでした。このプロジェクトは、特に「臨床試験ならびに疫学研究を支援するための臨床研究用ツールキットを開発する」ことを提案したものでした。スコットランド政府は、そのツールキットの開発を一般入札によって発注することを決めました。ですが、現在に至るまでこれと言った進展は見られず、購入プロセスは決着を見ずに終了しました。

21 がんグリッド：がんグリッドプロジェクトは、2005年に、MRCからの資金提供によってスタートしました。オックスフォード大学の主導により、ケンブリッジ、オックスフォード、UCL、ベルファスト、バーミンガムの5つの大学がソフトウェアの開発に携わりました。CRUKならびにMicrosoft Researchからのさらなる資金提供により、ケンブリッジ大学（CR英国がん研究所）ならびにオックスフォード大学（ソフトウェア工学プログラム）によって開発が続けられました。

22 プロジェクトの目的は、がん情報化学のオープンスタンダードを策定することでした。元々「グリッド」技術を使用してこれらを推進する予定でしたが、そうした技術は完成度が低く、実用的でないことが判明しました。ツールキットは比較的簡素なもので、そのため、すでにターゲットユーザーに利用可能なアプリケーションの機能を踏襲するには、プログラミングに関してかなりの努力が求められました。

23 そのため、広く使用され、NHS内で（さらに、事実上、政府や業界全体を通じて）利用可能なアプ