

CDMS in Japan

- **General**
 - A Few research cooperative group, ex. JCOG
 - Some CDMS are outsourced in CRO.
 - **International**
 - Rave
 - InForm
 - REDcap
 - VieDoc
 - Others
 - **Domestic**
 - HOPE eACReSS
 - EDMS-online
 - DEMAND
 - eClinical Base
 - Others
- ◆Over specs**
- Is it necessary to conduct FIH or PoC trial at a single institute
- ◆Cost**
- License fee is payable at launching any projects

**We would sincerely like to
learn your experience.**

- Adachi, Takeshi.
 - Visiting Associate Professor
Center of Advancing Clinical Research, University of Yamanashi
- Iimuro, Satoshi. MD, PhD
 - Associate Professor **He had worked in Univ. of Tokyo**
Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University
- Teramukai, Satoshi, PhD
 - Professor and Chair **He had worked in Kyoto Univ.**
Department of Biostatistics, Kyoto Prefectural University of Medicine
- Yamanaka Takeharu, PhD
 - Professor and Chairman **He had worked in National Cancer Center.**
Department of Biostatistics, Yokohama City University
- Yokobori, Makoto
 - Senior Advisor of Data Management
Clinical Research Support Center, University of Tokyo

I, Naoki Ishizuka, have working experience in Data Center of Japan Clinical Oncology Group and National Center for Global Health and Medicine. Four of us moved to the current position last year. Then we got to know we share the same issue for CDMS. So that this survey is not intended for any single institute.

Example of Question

- What sort of the system do you use for a local trial?
- How many platform do you have?
- Do you have any study which paper CRF is used?
- How do you determine which to choose?
- How many data manager and IT specialist do you have?
- How do you use CDMS once a trial starts?
- How do you detect ineligible patients and protocol deviation or violation?
- What is the amount of total budget and an average expense per a trial?
- How is the data format standardized? Ex. CDISC
- How do you import data from original EMR(Electric Medical Record) into database? Ex. CDASH?
- Concerning validation, what is the regulatory requirement to comply with?
- Concerning the above are there any difference between pre and post marketing?
- Do you often submit data to other study. Ex. Meta-analysis or other study?
- Do you used outer database as control, ex. Genome banking?
- What is the minimum requirement of CDMS for investigator initiated trials?

各 ARO での訪問録

訪問先：マサチューセッツ総合病院

訪問日：2014年12月11日

面談者：Dianne M. Finkelstein 統計センターのディレクタ、他 IT 専門家 1 名

訪問者：研究代表者 石塚直樹、研究協力者 芳賀洋子、梶原真知子

統計部門は、30人?50人?のスタッフがいて、2人はIT技術者(SEが必要という印象。ネットワークがわかる人)。5人PMがいる。DMがいて、1人で5-14施設担当している。時間でする仕事異なる。

HIPA Health information protection Act

アメリカ独自のもの。日本については違おうだろう。個人情報取り扱いに制限があり、勝手に書き換えることはできない。ICH-GCPを気にしているわけではない。

データベース

ネットワークを使用した、5から6つのEDCシステムを使用している。その内訳は、TrialDB(エール),REDCap,STudyTrax,InForm。MGHでは、多施設のデータマネジメント業務を行っているため、大容量の保存が可能なStudyTRAX(商業用のEDCで比較的安い)が治験で主に使用している。

REDCap

がん登録を目的にヴァンダービルトが開発したFREEダウンロードのソフトウェアである。高次元のデータ(遺伝子等のたくさんの変数があるもの)はダメ。画像は取り込むことが出来る。容量が限られている点で、小規模の試験に向いており、プログラマの知識がなくても、1日で簡単にデータベースを作成することができる。API(アプリケーションプログラムインターフェース)が充実している。たとえば、Form中の各Fieldに自動クエリを作成する場合、そのデータのタイプ(例：数字、日付(ドロップダウンで選択))を選択、上限下限等を入力することで簡単に作成することが出来る。またソフトのバージョンは、自動アップデートではないので、自分で行う必要がある。データベースが、繰り返し測定を想定してデザインされていないので、事前に列を提示する必要がある。有害事象について、事前に発現件数を想定していないといけない。

StudyTRAX どこが開発しているか⇒ScienceTRAXという会社

REDCapより大規模な試験のデータベースに活用できる利点があるが、プログラマーがいないと難しい。立ち上げまで3か月ぐらいかかる。RAVE等に比べ高額でないが、費用はかかる。癌に特化しているわけではない。

- StudyTRACKS別のSOPはない。
- 電子カルテ(EMR)からのデータ転送は、テンプレートが用意されれば、それで可能だが、フリーテキストについては不可。
- EDC絡みで、1人のIT技術者は必要。それとは別に、EMRからEDCに引き渡すのに、別のIT技術者が必要。
- 小規模な試験でもEDCを行う場合、バリデーションをするために2人は必要。
- システム管理について。1人は、WEBサーバーを含めたハードのセットアップが必要(システムについては、パートタイムスペシャリストでも可能)。もう1人は、ユーザー(PI)へのクエリ発行のためのシステムの専門家以外にプログラミングが出来る人が必要(専任スタッフ)。
- ネットワークDBであれば、小規模試験であれば1人でハンドリングすることが出来る。大きくなれば、スペシャリストが必要。
- CDASH関連は知らない、CDISCに関しては、名前は知っているが知らない
- IT 専門家は、医療従事者のライセンスがある必要はない。リッキーは工学部出身。エンジニア。彼は、PIと直接話すことはない。
- ランダム化をするための長年蓄積してきたノウハウがある別のシステムがある。

訪問先：ダナファーマーがん研究所 DF/HCC 臨床試験品質保証オフィス

訪問日：2014年12月11日

面談者：Nareg Grigorian データモニタリング・マネージャ, Melinda Flood データマネージメント・マネージャ

訪問者：研究代表者 石塚直樹、研究協力者 芳賀洋子、梶原真知子

データベース

多くの試験で InForm を使っている。5年のライセンス契約をしている。かかる費用については企業との守秘義務があるため明かせない。P1 と P2 の効果安全性評価委員会で安全性情報は毎月レビューしている。そのために、頻繁にデータ確認がされている。(REDCap を使用しているのは、別の部署。)

- REDCap は、プロトコル毎に最初から DB を作成し直さないといけないが、InForm は使いまわしが出来る。(ちょっと変えるだけで済む)
- 各試験のデータベースは、プロトコル毎に管理しているため、治験のリピーターでもその都度入力しており、データのシェアはしていない。
- 電子署名の機能はない。EMR(電子カルテ)に関して、PI が保証しているため、それで担保されているため。電子署名が不要と考えている。最後の CRF 毎に。PI が確認したという署名もない。IND 申請で FDA には報告している。
- 一部では紙の CRF の試験がある。それは、Microsoft の VISIO を使っている。紙の CRF の時代は、労力の 30% はデータの作成。70% が QC。それが EDC に移行してから、データの作成が 70%、QC が 30% になった。EDC の利点がある。InForm より、OnCore のほうが利点があるかもしれない。
- OnCore の機能は、クエリマネージメントの利点が InForm よりある。
- DF/HCC の IIT は、SDV を行っている。多施設共同試験グループ(ECOG や SWOG、CALGB)は、セントラルモニタリング。データセンターのからのクエリに対して、施設の CRC が確認することで対応している。定期的な監査がある。(早期探索、P2 に関して特に) 効安のためにも、SDV が必要だと思っている。⇒モニターが必要

InForm のデモストレーション(TEST)

ホーム画面には、プロトコル、QACT の登録の連絡先、EDC 入力ガイドライン、CRF 見本、EDC ログイン画面がリンクされている。AE については、ECOG code でコーディングしている。監査フォーム等、企業治験と全く同じで、監査証跡が残り、誰がいつデータを入力して、修正したか時系列で残る。デモで見た画面では、規定 visit は、その都度 DOV 追加するタイプで、日付を入力すると、サブメニューに Time point が新しく追加される。次の規定が Visit3 の予定なのに、Visit4 を追加しようとする、自動でクエリが上がる。

- データアナリストがいる。プログラミング。DM と統計の間の仕事。
- CDISC は知ってるけど、CDASH は気にしていない。

実績

昨年の 2013 年実績はプロトコルの数で、100-120 試験。3 週間に 1 つの試験をしている。

全般データベース

CDMS にセキュアなシステム、監査証跡という観点から 20 年前の Paradox 等でも十分。しかし、現在は商業用のデータベースがない。値段が高くなっている。インターネット等の付加価値をつけて売る。そのためさらに技術者が必要。日本とアメリカでも事情は同じ。

訪問先：ヴァンダービルト大学 Center for Quantitative sciences と Cancer Center

訪問日：2014年12月15日

訪問者：研究代表者 石塚直樹、研究協力者 芳賀洋子、梶原真知子

面談者：Yu Shyr, Ph.D.

*CQS (Center for Quantitative sciences)

2011.7- 25department, 50faculties 統計家、数学者、生物薬理学者、システム生物学者などの集団

(1) VANGARD (Vanderbilt Technologies for Advanced Genomics Analysis and Research Design), VANTAGE (Vanderbilt Technologies for Advanced Genomics)を立ち上げ定量的な部門を統合することで確実なパイプラインの確立を目指す。

(2) Genomics data; Duke Scandal を避けるため、研究データを研究者に解析させない。

(3) Help Investigator; Data Science. Big data を扱う。

TCGA data (The Cancer Genome Atlas)

*IOM (Institute of Medicine) Biomarker medicine based clinical trial

マウスで得たデータと臨床のデータをリンクさせ、臨床に活かしている。

*Bio Vu description 残った検体(血液、血漿、組織など)を収集し研究に使用する。低コスト。2014年DNA bankに200,000個。初診時に”研究に同意しない”という項目にチェックした場合を除き、全例参加となる。→当院もこの辺りは真似できるか!?

面談者：Lynne Berry, Ph.D.

*モニタリングとマネジメント

*OnCoreはStudy calendarには向いているが、データ収集は?である。ダブルエントリー対応可。

*REDCapは動的な使用が出来ないため、Ruby on RailというオープンソースのWebアプリケーションフレームワークで開発した新しいシステムを使用している。

*RUBY rails?

*New system; Databaseを簡単に作成できる。複数施設で使用。情報を入力するとログが残る。自動queryが表示される。Validation report, SAE reportなどDSMB提出用書類の作成も容易。必要な情報を取り出せる。Audit trailはExcel出力。Database作成は大枠が3カ月、計6ヶ月位かかる。

*紙CRFも使用している。どの程度あるかは不明。処理方法は同じ。

《追加質問》

・システムが何をベースに動いているか?(例えばSQL-DSなど)

面談者：Barbara J Broome

薬事担当者

*IITを支援。年間12本位立上げ、内2本は単施設の試験。共同で実施する施設は15施設程度ある。

*DMとRegulatory Coordinator(50-70人)がいて、チームで行っている。Bio-specimen groupはPK、PDサンプルなど対応。

*PIは国から研究費を得たり、企業とletter of intentを作成し資金を得ているため、そこから運用費はまかなわれている。

Letter of intent：企業と化合物の使用に関し契約書を作成する。必要な場合はVanderbiltと協力施設が契約する。

*CRCはInvestigatorの支援を行う。プロトコルの作成補助、記載整備、データマネジメントなど。IRB資料作成。契約の確認も行う。

- *CRC ⇨ Project manager; プロジェクトをリードする役割。
- *Oncology team は①OnCore②REDCap③new system の順で使用を検討する。PI が決定する。全てのシステムで、ICH-GCP だけではなく 21CFRpart11 など企業治験と同様の電子署名や監査証跡を取っている。
- *Industry Data Management
- *サテライトには research NS 1 名、site data manager (LDM)1 名ずつ。
- *リモート SDV。年 1 回程度施設訪問。この時は薬局などもあわせて回る。実際は監査の様なもの。
- *ICH-GCP だけでなく 21CFRpart11 も含めて年に 1 回 FDA に報告している。有害事象報告、試験の進捗状況など。

面談者：Shaunita A Michael, CRC

- *彼女は Phase1(FIH), GI 担当チーム。チームメンバーは 3RN, 2LPN(license practical nurse;採血等担当), 2DRC(Delegated record), 3DM。
- *CRC は施設選定から行い、各施設、薬局も含む各部署との調整を行う。研究を指揮する。6-12 週で 1 試験を立ち上げている。FDA 申請等も行う。なるべく単施設でやりたいが、依頼者による。
- *272 人?survey investigator がいる。
- *彼女は、元癌専門看護師、その後 CTSR に入り、翌年(2010)にはマネージャになった。試験に関する必要な知識は独学で勉強したよう。

《追加質問》

- チームメンバーを再確認。

面談者：Holly Rogers, DM

- *主な業務内容の優先準備は①DB ロックに関すること、②audit に対する対応
- *IIT-REDCap、SIT-スポンサーの EDC
- *データ入力を担当。18 人で 350 試験。
- *入力期限を守るのが大変。早期の試験は頻回にモニタリングがある。10 日間以内の入力が SOP で目標。Sponsor によっては 5 日の場合もある。
- *入力データの正確性は 3 人の physician で部分的にランダムチェックしている。
- *ワークシート等ツール作成はしていない。カルテに標準的なテンプレートがあり、そこに医師、看護師が記載するため、DM は転記のみ。SAE 等も同様の対応で済んでいる。
- *彼女は心理学専攻で医療的な経験は無くこの施設で DM を始めた。人を育てる環境はある。

面談者：Amy Griffith

契約担当

- *preSCR、サイクル毎、検査毎、(被験者毎という場合もある)に費用を設定しているため、biomarker による preSCR の試験が増えても関係ない。PK が多いと加算するなど設定している。
- *治験はどちらかというとサイクル毎の費用計算。IST では患者単位で違うこともある。SCR failure が当初の想定より多いと、個別に交渉することがある。
- *個々の人がプロジェクトのどの作業にどれだけ働いているか把握していない。そのため、どの試験で効率が良いか、悪いかは把握できていない。
- *グラントごとに支払の規定が違うため、NCI から来ているものは別に扱っている。企業とはサンシャイン・アクトがあるため透明性が必要。
- *コントラクトのものに関して 29%の間接経費(システム費用など)をとっている。OnCore はアクセスの回数で計算することがあるかも。

*企業のコントラクトは内部の quality をあげるコストに関しては支払いを渋ることがあるが、PM なら OK。

*Sunshine act

小児の分野であるが、企業治験の受託で 1 試験で 1, 2 例の試験実施はまずない。経営的な視点からは 3 例以上にすべきだろう。

Tatsuki Koyama, Ph.D.

*SRB 統計家を含む 4(?)段階の審査がある。申請用紙に希少疾患であるかチェック項目があり、受託費用を調整することで症例数の少ない試験にも対応。

*以前は 19 時頃退室していた。最近は 17 時に退室し家族との時間を大切にしているが、仕事に支障はないことがわかった。

病棟見学など (Tomoya Hirota, M.D.)

*電子カルテ Vanderbilt 独自のシステム。始めに出てくるページにアラート：臨床試験参加者と出る。緊急時の連絡先(臨床試験担当医)も記載あり。試験薬も一般薬と同じシステムから処方出来るが、登録者(PI, SI)のみ。画像の保存は別システムを使用。臨床試験も専用のシステムを使用しているよう。

*臨床試験参加者専用の病棟があるわけではなく、担当スタッフが回っている。

*検査(CT, MRI) 一般患者の予約は数ヶ月先。臨床試験チームは自分たちの資金で運用している。スタッフや機械を自由に使える。

*病棟看護師が病棟から出ることはない。搬送等はアシスタント。病棟の飾り付け等を行っており、余裕がありそう。(患者からの評価 UP 目的!?)

*子供病院は全室個室。家族が泊まれるよう部屋にベッドが用意されている。

*近郊の州からも患者がくる。近くのホテルに泊まりながら治療する人も多い。

*ほぼ毎日のようにヘリコプターの救急搬送がある。

訪問先：MRC Clinical Trials Unit at University College London

訪問日：2015年1月14日

面談者：Mahesh Parmar (Director), Mary Rauchenberger, Laura Farrelly, Lindsay Shure, 統計家1名

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 飯室聡、安達健、山中竹春、手良向聡、研究協力者 横堀真

内容：

- スタッフは230名（臨床20名、DMシステム20名、臨床試験/DM/PM100名、統計家50名、DMのIT20名、IS10名、その他10名）。方法論だけを研究している統計家は5名程度。
 - UKには約50のCTU、UCL内に4のCTU。ここはUKCRCの認定を受けている。
1. Data Management Systems (Mary Rauchenberger)・・・スライド有
 - MACRO (InferMed) をデフォルトで使用。内部開発 CACTUS は過去の試験で使用。
 - 規制要件は、Audit trail、Security、Resiliency（復元力）、Training である。
 - 市販前も市販後も原則は同じだが、運用やリスク評価は異なる。
 - 電子カルテ（EMR）からのデータ転送はほとんど行っていない。
 - UK 規制の下では risk-based monitoring であり、施設の経験、疾患の性質などを勘案してリスクを評価する。
 - EDC の利用は増加している。CDISC 対応は企業の仕事である。
 - 最小化法による割付は popular である。
 2. SOPs (Laura Farrelly)・・・スライド、SOP リスト有
 - SOPリスト内のPOLはPolicy、TTはTools of template、WIはWorking Instruction。
 - SOP 委員会は月1回開催。
 - SOP のトレーニングにはビデオなどを用いている。職種によって内容を細かく分類。
 3. Statistics (?)
 - 主要評価項目はダブルプログラミングをしている。
 - ソフトウェアは STATA が標準。
 4. Information systems (Lindsay Shure)
 - ヘルプデスク 5.5FTE、技術サポート 1.5FTE。
 - 2007 年の HMRC data loss (CD 紛失) 以来、セキュリティの規制が厳しくなった。

訪問先：Cambridge University Oncology Center

訪問日：2015年1月15日

面談者：Tim Eisen ディレクター教授、メールで Qian, Wendi 統計家

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 飯室聡、安達健、山中竹春、手良向聡、研究協力者 横堀真

30 施設ほどの多施設共同試験で 600 人の患者の試験を動かしている。

コアのスタッフ

2~2.5 人の常勤スタッフがコーディネートとデータマネジメント。

全体の 30%が統計とデータベースセットアップのプログラミング。

5%が治験薬関連の薬剤師の業務

10%~30%がモニターや薬事の業務だがモニタリング計画に依存

予算は年間£120,000

従来、ケンブリッジ大学は基礎研究が中心で臨床研究にはあまり重視してこなかった。ICR とは異なり、アカデミアの関心事に集中してきた。それでも、ケンブリッジ大学で合成された薬剤ではなく、企業で合成された化合物を基に医師主導治験を実施している。最近になって、アストラゼネカと包括的な協定を結んでいるが、オンコロジーが先行しているがオンコロジー以外では内容に違いは詳しく判らない。テーマはオンコロジー、循環器、肥満、炎症。

基本的に医師主導治験は安く実施できるが遅い。また、企業治験のほうが SDV も 100%であって、信頼できる。アカデミアは一般に化合物の価値を過大評価している。また、医師主導治験の成功率も低い。

遵守すべき規制要件

- EU Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC)
- MHRA GCP
- ICH GCP
- Cambridge Unit Standard Operational Procedures (SOPs)

試験実施体制

- TMG (trial management group)
- IDMC (Independent Data Monitor Committee)
- TSC (Trial Steering Committee)

特に問題になっていること

- CRF

紙 CRF を主に利用。ランダム化のみ web ベース。eCRF のセットアップに必要なコストと時間は大して問題ではない。

- 適格基準とプロトコル逸脱

すべての適格基準に関する情報は CRF で集められ、医師はサインする適格性のチェックにサインする必要がある。統計は治療の詳細と安全性のリンクをチェックするがこれは有用である。モニターはランダムに CRF を選んでチェックし、原資料を確認する。

- データセット

外部データとしばしば統計家が解析時にマージしている。

- CDMS

紙 CRF で集めたデータの入力とクエリ発行、CRF の管理に MACRO を使っている。

訪問先：Institute of Cancer Research Clinical Trials and Statistics Unit

訪問日：2015年1月16日

面談者：ICR: Claire Snowdon, C. MacNamara, University of Leeds: Will Crocombe

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 安達健、山中竹春、手良向聡、研究協力者 横堀真

ICRとは：

ICR (The Institute of Cancer Research) は、ロンドン大学に所属する臨床研究の支援ユニットである。統計学の Judith Bliss 教授を筆頭に、臨床研究の設計、実施、解析について、臨床医およびスペシャリストで構成されている。ICR では、乳がん、泌尿器がん、頭頸部癌、メラノーマおよび稀な腫瘍タイプを中心とした新技術、治療法または予測バイオマーカーを評価する第 II 相および第 III 相ランダム化比較試験を中心に実施している。前立腺がんのアピラテロンは ICR で合成され、第 I 相試験は医師主導治験として別のユニットで実施された。

ICR CTSU は以下の 4 部門から構成されている。

- Statistics and Analysis: 11 名
- Research administration: 4 名
- Trial / Data management & Quality assurance: 49 名
- Information technology: 7 名

ICR CTSU の位置付け

Stat, DM, Operation 等、研修者をフルサポートする。その為に、各ファンクションの経験豊富なスペシャリストを配置している。

• データ収集ツールについて

→ EDC, Paper があるが、基本的には EDC を優先する。EDC システムは、原則として MACRO を利用することに統一している。MACRO では対応できないような、特殊な要求事項がある場合にはオリジナルシステムの使用も可能であるが、現在は殆ど無い。また、Paper CRF を使用する研究においても、回収された CRF の入力ツールとして MACRO を利用している。

MACRO を選定した理由は、いくつかの EDC 製品を比較検討した結果、機能と価格のバランスが最も良かったため。ただし、価格が高い製品に劣るという意味ではなく、自分達が EDC に求める機能を十分に満たしていて、かつ価格がリーズナブルであったという意味である。

• 研究者から、MS Excel, Access 等をベースとしたオリジナルシステムで実施したいという要望は出ないか？

→ その方法で (GCP 等) の要求事項を満たすことは難しいと考える。また、データのセキュリティ、ユーザビリティ、共有性など、どれを考えてもオリジナルシステムを使用する合理的なメリットは無いと思う。少なくとも、現在 ICR がサポートするプロジェクトにおいて、そのようなケースは無い。

• ICR が研究者をフルサポート (Stat, DM, Writing, Operation 等) する場合、各ファンクションを串刺しにするようなコミュニケーションが必要になるが、その役割は誰が担うのか？

→ 確かに重要な役割であり、それは Senior Trial Manager のミッションである。Senior Trial Manager は Data Management 部門に所属している。研究の全体像を俯瞰できるこ

とから Data Management 部門が最適と考えた。

・新規化合物の承認取得を目的とした臨床研究（いわゆる治験）と、既存の医薬品等を使用した臨床研究（いわゆる医師主導研究）とでは、サポート体制等、違いはあるか？

→ 作成するドキュメントの数等、多少の違いがある。しかし、Principle は同じである。

・EU では臨床研究は全て等しく ICH-GCP 完全対応を求められると聞いているが？

→ それは誤解である。もちろん ICH-GCP が求めている Principle は、あらゆる臨床研究が遵守している。しかし ICH-GCP は、あくまでも Principle であり、詳細な個々の手順や方法等について規制されるものではない。

臨床研究を支援する組織として、Stat, DM, Operation を中心にプロフェッショナルが揃えられており、研究者は安心して相談できる体制があると感じた。

特に印象深かったことが3点あった。

1つ目は、EDC システムを「MACRO」に絞っているということ。CSV やメンテナンスを考えれば、自分達の目的に合致した、製品化された EDC を選択することが合理的であるという考え方は非常に理にかなったものであると感じた。また、自分達が扱うシステム（ツール）を統一することで、そのシステムに慣れ親しみ、効率性や品質が向上することが期待できるとのことであった。

2つ目は、各ファンクションがそれぞれの特性を活かし、臨床研究の信頼性保証と推進に繋がっているが、より効率よく進めるためのコーディネートが重要であること。そしてその役割を Data Manager が担っているということが、多くのプロジェクトを推進し結果を出してきた、経験豊かな彼らが出した結論であった。

3つ目は、ICH-GCP (EU Directive) は Principle である、すなわち scientific guidelines であって、詳細な手続き方法等を規制したものではないという認識であった。すなわち、該当する研究の科学的な信頼性を保つために何をすべきか考えることが重要であり、画一化された手順によってのみ信頼性が保証されるという考え方であった。

以上の考え方は、日本で臨床研究を推進し、かつ信頼性を向上させていく上で、いずれも参考になると思われた。

訪問先：ストラスブール大学ポールストラウスがんセンター

訪問日：2015年1月19日

面談者：Michel Velten 疫学生物統計教授

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 安達健

当初はパリにあるグスタブルーシーがんセンター、キュリー研究所を訪問する予定であったが、先方の都合が悪いうえ、かつ20のがんセンターが18日リストラされることでタイミングとして都合がつかず、急遽ストラスブール大学に変更した。ベッド数は200でがんセンターの統計家は1人だが大学には3人いるとのこと。データマネージャはがん専任が1名で5人は他疾患担当であった。

- 2000年からデータセンターの運用が始まったが、疾患のレジストリが中心でそのデータに基づいた観察研究がほとんどであった。およそ人口1,000,000の周辺地域の病院から紙のCRFを収集して6人の常勤者で入力およびメンテをしており、場合によって病院を訪問してデータを確認することもある。
- 試験はEORTCの試験に乗っかるくらいで実績はない。フランスでは治験以外に臨床試験を実施していない病院は多い。
- 今度、新規にCleanWebというパリ郊外のTELEMEDICINE TECHNOLOGIES社製のEDCを使って放射線治療の試験を開始することだった。
- フランス国内では研究費は競争的で産業からの受託もある。国の研究予算は私立、国立の区別はなく疾患レジストリによる患者人口と研究実績の両面から金額が決まっている。
- 現在20あるがんセンターには、3人から5人統計家がいるところもある。年2回の定例会議が開催され、研究の運用を含めた様々な話題が議論されている。しかし、こういった活動はがん以外では稀である。

訪問先：マインツ大学メディカルセンター-Interdisciplinary Center for Clinical Trials (IZKS)

訪問日：2015年1月20日

面談者 Annegret Kuhn ディレクター教授、Christian Ruckes 統計家、Anja Powaska データマネージャ

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 安達健

- 1999年を起源とするが、現在のデータセンターのスタイルになったのはドイツ政府からの4年間で€4,387,329の教育研究費がついた2007年から。同時期に一桁少ない別の研究費もあった。現在は2期目€4,000,000。50%が臨床試験スタッフの人件費とIT。
- 体制は48人のスタッフ、うち統計家2人、統計プログラマ3人、データマネージャ3人、CDMS対応のIT専門家1人、他に3人のIT専門家。
- 訪問時に実施していたのは36試験+追跡。併用の試験が多く承認申請のための医師主導試験は現時点でない。オンコロジー、精神科領域の薬剤の試験が中心で、1試験のみ医療機器。
- 使用しているCDMSはMACRO3のみで、紙CRFもMACROを用いておりイギリスと同じだった。MACRO3の前はMACRO2、その前はMS-Excelを使っていた。データのチェックはダウンロードしたデータをSASで行っていた。
- 全てがICH-GCPではない。ただし、ドイツ語対応も含めて導入時のバリデーションはIT部門と論争があり、1年近くかかった。また、電子署名は注意していない。
- 変数名はCDISCにラフに似た感じになっているが、CDISC準拠ではない。
- リスクベースのモニタリングの観点から施設を訪問してSDVを実施している。電子カルテはインターネットと接続されておらず、リモートSDVは出来ないため施設を訪問するCRAがいる。

訪問先

ウプサラ

- **Uppsala BIO**
- **Uppsala CR**
- **CTC Clinical Trial Consultants AB**

カロリンスカ

- **KTA**

訪問日：2015年1月19日、20日

訪問者：分担研究者 飯室聡、研究協力者 横堀真

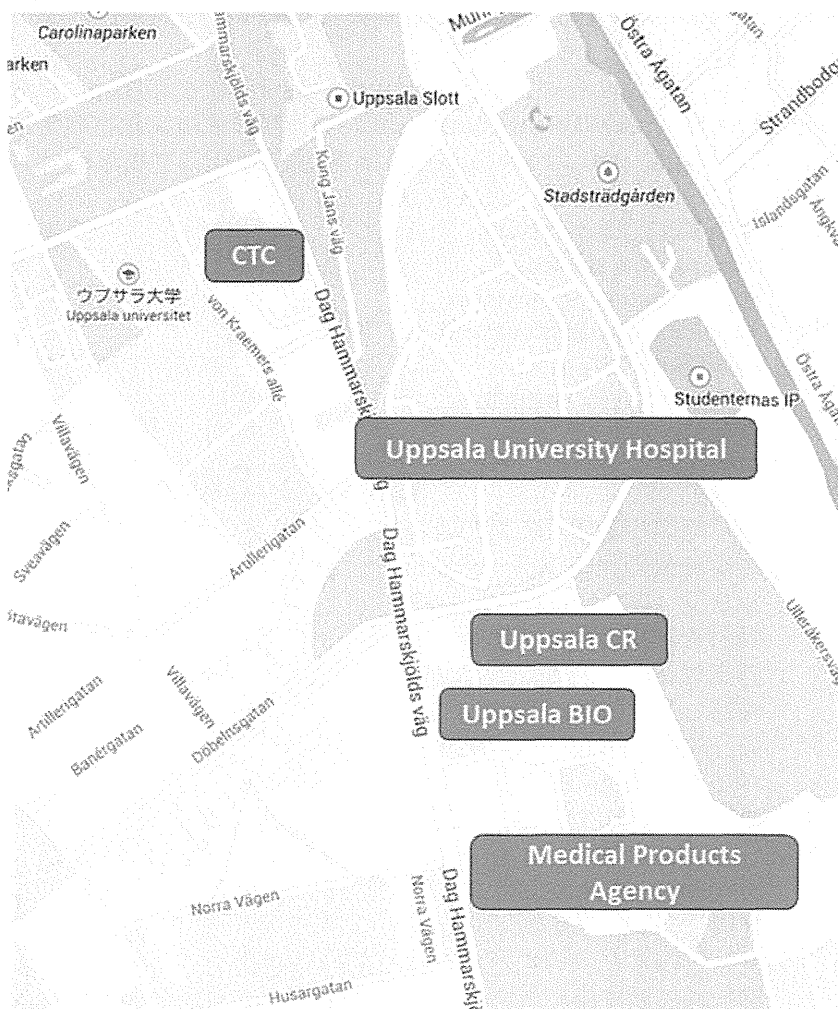
(1) ウプサラ

ウプサラ地域は、数 km 四方に規制当局、大学、臨床試験支援組織、病院等の臨床試験に関するリソースがコンパクトに集中しており、随時フェイス トゥー フェイスのコミュニケーションが取れるということを強みにしている。

1-1)

Uppsala BIO は、アカデミア、ベンチャー、企業を問わず、相談を受けたシーズ等に対して臨床試験～上市までの道筋を戦略的にサポートする組織である。相談内容によって、その研究者に何が必要なのか（規制当局との交渉、法律家との相談、研究資金の調達、臨床試験のコーディネート、実際の試験実施のためのサポート等）を検討し、関係各所との連携を構築するネットワーク形成のスペシャリスト集団といった存在である。例えば、あるシーズを持った研究者がベンチャー企業を立ち上げる場合、初期のオフィスとして Uppsala BIO の中に小さな部屋を間借りし、軌道にのるまで活動することが可能であり、我々訪問時にも複数のベンチャー企業、およびアカデミアの研究者がそこで活動していた。

今回の我々のウプサラ訪問についても、Uppsala BIO のカミラさんというコーディネーターが、訪問目的等を考慮した上で、どの組織の誰に会うかということをして段取りしてくれており、我々が個々の組織と交渉する必要は一切なかった。



1-2)

Uppsala CR は 2001 年設立の組織で、ウプサラ大学とウプサラ大学病院が共同で管理している ARO であり、資金的には大学から独立している。職員は 120 人でそのうち DM は 40 人とのことであった。スウェーデンの臨床試験における一つの特徴は Quality Registries (QRs) という疾患領域ごとのデータベースが国策として構築されており、そのデータベースを利用したいくつかの臨床試験が実際に動いていることである。QRs は現在 23 領域(table 1) あり、国内にセンターが分散して存在する。Uppsala CR では循環器疾患の QR (SWEDEHEART) を管理している。SWEDEHEART には年間約 80,000 例が登録され、抗血栓療法 of 2 つのトライアルに関しては 100%登録。経皮的弁置換術、心臓手術を実施しているそれぞれ 7 病院について 100%の登録。心疾患 2 次予防に関しては 65 病院が参加し 85%の登録を確保している。ベースライン、治療内容、アウトカムに関して 200 変数以上が収集され、カルテと QR とのモニタリングは 96%が実施されているとのことである。

例えば、ある患者が循環器疾患で入院したときには、その情報は自動的に QRs に登録される。しかし本人が希望すれば、その情報は消去される。ただし、QRs データベースの構築および管理に携わっているエンジニアに話を聞いたところ、それぞれの QRs で年に 20 ~50 人程度しか消去を希望せず、選択バイアスの少ない、ほぼ全例登録のレジストリーとなっている。

Registries を利用した大規模なランダム化比較試験 (R-RCT : Registry based Randomized Controlled Trial) で、すでに論文化されている試験 (TASTE study) が Uppsala CR の Stefan James 先生より紹介された。

TASTE : Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. A multicenter, prospective, registry based randomized clinical trial

これは心筋梗塞における経皮的冠動脈インターベンション (PCI) の際に、血栓吸引をすることが予後を改善させるのか否かについて検討した、大規模 RCT である。血栓吸引はエビデンスレベル B, class IIa に分類されている。単施設で実施された TAPAS 試験 (N Engl J Med 2008; 358:557-567) では、血栓吸引は良好な転帰

をもたらすということが示されているものの、スウェーデンのレジストリー研究では、PCI 施行前に血栓吸引を行った場合は死亡率が増加するという逆の結果が得られている。そこで、QR を利用して RCT を計画、実施したのが TASTE study である。

対象は 24 時間以内に発症し、心電図と冠動脈造影検査で STEMI と診断された 18 歳以上の患者 7244 名。緊急の冠動脈バイパス術 (CABG) が必要と診断された

Lessons from the *TASTE* trial

Prospective Registry based
Randomized Clinical Trials (R-RCT) –
a new concept for clinical research

Stefan James, Uppsala University

Sweden

SWEDEHEART

UCR
UPPSALA CLINICAL
RESEARCH CENTER

長所:

- 1) RCT として適切に設計できる
- 2) 交絡を排除できる
- 3) 患者選択に恣意性がないので一般化可能性がある
- 4) 大規模試験が計画できるので稀なイベントの試験も設計可能
- 5) 費用が安い

患者は除外。PCI 単独群と、PCI 施行前に血栓吸引 (thrombus-aspiration: TA) を実施する PCI+TA 群に割り付けられた。一次エンドポイントは 30 日後の全死亡率、二次エンドポイントは再梗塞による再入院およびステント血栓症の発症。結果は、一次エンドポイント、二次エンドポイントに有意差なしであった。この結果は、臨床医とくにインターベンションリストにとっては衝撃的だったのではないと思われる。

ただし、ここで議論すべきは結果ではなく、R-RCT という試験デザインの特徴である。R-RCT について、彼らは以下のように定義している。"**R-RCT is a prospective randomized trial but it uses a clinical registry for one or several major functions for trial conduct.**" そして R-RCT の長所

と短所として一般的に表のような点を挙げている。観察研究と通常の RCT の長所を持ち、観察研究の弱点を最小限に抑えていることがよく分かる。なお、短所として挙げられている「データの品質」に関してであるが、QR にもともと入力されているデータが、実際に臨床試験で必要とされている情報としっかり一致しているかどうか、という問題であり、データそのものの質が低い、という意味ではないということに注意しなくてはならない。

短所:

- 1) データの品質が低い
- 2) 変数定義が難しい

さらに実際の登録画面を見ると、きわめてシンプルに設計しており (fig 1)、オンラインでデータが入力されるとレジストリーデータに自動的にリンクし、ランダム化が実施されるようになっており、臨床試験においてコストのかかる部分が大幅に効率化されていることが見て取れる。

R-RCT の「低コスト」という長所を利用して、「医学的に当たり前と思われているが実はエビデンスのない治療」についての検証も始めているとのことであった。その一つとして、心筋梗塞で緊急入院した患者に対する経鼻的な酸素投与についても RCT を実施しているとのことであり、早ければ 2 年後を目途に結果を発表するとしている。

QRs の管理は基本的には国が (資金面も含めて) 責任を持っている。QRs のデータの品質を維持するコツは何かと質問したところ、「一番は使いやすさ (入力しやすさ)、すなわち簡潔な画面」との答えであった。それからもちろん SDV、そしてバリデーションルールを定めることである、と続いた。

「簡潔さ」。これは極めて重要なキーワードであると感じた。なぜならば、QRs への入力は多様なユーザー (医師、患者など) による手入力である。電子カルテ等の EMR と QRs との間に直接的な連携はない。スウェーデンにおいて、一般的に電子カルテへの入力は、医師が IC レコーダー等に吹き込んだ録音の内容を元に、いわゆるメディカルクラークが入力しているが、QRs への情報入力は医師が行っていることが多いとのことであった。このことから、QRs の入力段階において、入力項目を必要最低限の情報に絞り、かつ見やすく理解しやすい入力画面にするということが、データの質を上げるための一番の方法であるという説明を受けた。実際に QRs の登録画面を見たが、ほぼ 1 画面に収まる内容で、基本的には選択式のラジオボタンで構成されていた。「どうせデータを収集するのであれば、あれもこれも取っておこう」と考えがちな日本のシステムとは隔世の感があった。

1-3)

CTC Clinical Trial Consultants AB はいわゆる CRO であり、とくに Phase I に特化している。2011 年に設立された新しい会社で、22 人の従業員がいる。ウプサラ大学病院内に 12 ベッド持っていて、大学病院との緊密な連携下で Phase I を実施しているのが特徴である。

Phase I に特化している中で、臨床データの収集ツールに対する考えを質問した。CTC では、paper CRF も EDC も両方使用する。とくに Simple PK study の場合は、迷わずに paper CRF を使用するとのこと、非常に合理的にツールを選択している印象を受けた。

また、EDC に求める機能等を聞いたところ、監査証跡（入力・修正等の履歴、とタイムスタンプ）が最重要とのことであった。

ウプサラ全体の感想として：

もし機会があれば、MPA（Medical Products Agency、スウェーデン医療製品庁）や大学病院にも行ってみたい。とくに大学病院では、Phase Iとして位置づけられる前の、hospital exemption という制度の臨床試験がたくさん動いているようで、これらの試験におけるデータマネジメント等をどのように実施しているのか興味がある。なお、このhospital exemption も MPA の管理下で実施されている。

（2）カロリンスカ

KTA はカロリンスカ大学病院に属する組織で、臨床試験実施機関である。ストックホルム市議会とカロリンスカインスティテュートがサポートしている、産官学共同体のような組織になっている。Uppsala CR と同様に、ARO として臨床試験全般を支援しているが、KTA は臨床試験を実施する施設（病院）も運営している。KTA support、KTA Phase I、KTA Prim という3つの組織から構成されている。

2-1) KTA support、KTA Phase I、KTA Prim

KTA support はその名の通り臨床試験を支援する部署であり、プロトコル作成、CRF 作成、EDC 構築、簡単なデータベースの作成の他、臨床試験を実施する実行委員会、モニタリングなど、あらゆる種類の支援をする。数多くの経験に裏打ちされた自信もあり、「研究者は臨床試験のアイデアだけを持ってきてくれれば良い。あとは自分たちが実現化をサポートできる。」と自らの支援内容を説明されていた。現在は約 50 試験が動いており、その中にはアカデミアの臨床試験、企業の臨床試験そして EU project の臨床試験等が含まれている。また、臨床試験に従事する外部の医師、および看護師等スタッフに対する教育にも力を入れており、2days、1week などのさまざまなプログラムが組まれている。

教育に関して、「医学部での臨床試験に関する教育はどうなっているのか」と質問をしたが、医学部での教育は本格的には行っていないようであった。とにかく「アイデアだけ持って」KTA に来てくれれば、後は我々が何とかする、という姿勢が強く感じられた。一方で、臨床試験スタッフに対する教育は積極的に展開している。

KTA Prim は Phase I 以外の臨床試験を実施する部署である。臨床試験への参加者は、その試験に必要な検査・処置等を KTA に来所して受けることになる。実施している臨床試験に対応して医師が配備され、必要な処置のための設備を完備している。もちろん、臨床試験参加者のためのアメニティーも完備しており、極めて清潔な「北欧デザイン」の内装が印象的であった。

KTA Phase I は Phase I を実施する部署であり、2010 年に新規に発足した。950m² の広さがあり、カロリンスカ大学病院内にベッドを持ち、救急部のすぐ隣に位置している。ベッドサイドで使える eCRF system を使用しており、また入力ツールとして iPad などのタブレットも積極的に利用している。

2-2) Intelligence

KTA における臨床試験データは Intelligence というシステムが支えている。ストックホルムエリアの住民は約 200 万人であり、そこには 300 以上の Primary Care Unit が存在しているが、約 70%が同じ電子カルテシステム (EMR) を使用している。この EMR から、個人情報を含まないデータが Intelligence に吸い上げられるようになっており、KTA で一括管理されている。臨床試験を実施するに当たっては、選択基準・除外基準から対象とな

る患者像を決定し、Intelligence で検索、該当する患者の存在している Primary Care Unit の医師に連絡が行き、候補者をリクルートする。医師から患者に説明が行われ、患者が希望すれば KTA に赴いて臨床試験に参加する、という仕組みである。これは KTA のシステムであるが、基本的には政府の管轄下にある。また、臨床試験自体は 2 つの IT システム、すなわち、進捗管理データベースと患者管理データベースとで管理されている。

このように、非常に効率の良い臨床試験環境が構築されているが、もちろん一朝一夕に出来上がったものではない。1995 年より作り上げてきたシステムと臨床試験環境であるとのことであった。

(3) スウェーデン全体の感想

CTC Clinical Trial Consultants AB、Uppsala CR、および KTA において、個々の臨床試験に使用する Data Capture ツール（いわゆる EDC システム）は、対象となる臨床試験の条件に応じて柔軟に使い分けていた。もちろん自分達が「使い慣れている」EDC システムは存在するが、そのシステムに固執はしていないと感じた。「どの EDC システムを導入したら治験に対応できるのか？」という質問を日本の ARO でよく耳にするが、同じ質問はスウェーデンのスタッフにおいては違和感を覚えたようであった。なぜなら彼らにとって治験と非治験の違いは、データの管理に関してどこに責任があるかの違いでしかないのである。つまり治験なら申請企業がデータを保管し、非治験なら主任研究者が第 3 者的なデータセンターに依頼してデータを保存するといった違いであり、データ収集から固定までのプロセスは基本的に同じである。そのプロセスを保証することで臨床試験データの品質を保証しており、どのツール（EDC システム）を使用するかは本質ではないのである。

もう一つ日本の ARO で頻繁に耳にする、「EU では、EU directive の導入によって臨床試験の実施数が大幅に減少しており、やはり“足かせ”になっているようだ。だから日本のアカデミアにおける臨床試験にも、安易に ICH-GCP を導入すること望ましくない。」という議論に関しても、おそらく彼らにとっては違和感のある議論だと思われる。なぜなら、彼らにとって、ICH-GCP や EU directive は principle であって、詳細な手順までを規制する“がんじがらめ”のルールというような存在ではないからである。彼らは、「自分達が考えた手順に則って臨床試験を実施することにより、principle を実現しているのだ。」と主張するのである。

しかし、このことをコトバのまま“表面的な形式論”と受け取っては危険だと感じた。ややもすると、日本人は「厳密に考えず、自分達のやりやすいように実施すれば良いのだ。」と曲解してしまう恐れがあるからである。

“好き勝手にやっている”のではなく、“ポリシー”に則り、自分達で考え、構築してきた手順、インフラ等を利用して品質をしっかりと保障しているのである。そして、その“ポリシー”の根本精神は GCP にあるということであった。ただし、同じ根本精神の上にも立っていたとしてもアップサラとカロリンスカでは少し意味合いが異なるように感じたことも確かである。誤解をおそれずに表現すれば、「アップサラは根本精神の上に自由」、「カロリンスカは根本精神を厳守」というイメージである。しかしどちらも「自分たちが実施すべき臨床試験を知り尽くした上で品質保証をする」ということには違いはない。余談であるが、CTC において、「臨床試験データの管理に MS-Access を使いたい」と日本の研究者が言うことがあるのだという話をした際、「なぜ自らの責任と負担を増やすようなことをしたがるのか？製品化されている EDC システム以外を利用する場合、研究結果の信頼性を保証するために、品質管理・品質保証の仕組み、それに伴う組織・プロセスの構築・管理、各

種ドキュメンテーション（計画書、作業記録など）の整備等、膨大な説明責任が発生する。更に、システムの電子的な品質保証（バリデーション、バージョン管理、バグフィックス等）の責任も負うことになる。」とコメントされ、「研究者は、臨床試験の本来の目的（仮説の検証）に集中したいのではないのか？」と質問されたことは、今回のスウェーデン訪問で感じたことを象徴する出来事であった。すなわち、臨床研究の質を向上させるためには、研究者がより研究に集中できるための組織体制（Organization）が重要であり、そのネットワークを運用するためのツールの1つとしてEDCを捉えていると感じた。