

訪問先：フレッドハチンソンがんセンター、シアトル、アメリカ

訪問日：2015年2月3日

面談した相手：Michel LeBlanc, Ted Gooley

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 飯室聡

Michel LeBlanc, Ted Gooley の二人は、フレッドハチンソンがんセンターの統計家であるが、同時にワシントン大学公衆衛生大学院生物統計学科にも所属している。Dr. LeBlanc は Faculty スタッフ (Research Professor) であり、Dr. Gooley は Affiliate Professor を務める。また、Dr. LeBlanc は South West Oncology Group (SWOG) の統計部門のヘッドでもあり、がん第Ⅲ相試験の試験統計家としてエキスパートである。これまでに何度か訪日しており、JCOG や TRI、京都大学、名古屋大学の統計家とも交流がある。一方の Dr. Gooley はフレッドハチンソンがんセンター内で実施している造血幹細胞移植の第 I、I/II 相試験の試験統計家である。早期試験、検証的試験のそれぞれに関与している二人の立場を同時に対比しながらのディスカッションとなった。

- SWOG の試験を除いて、予算に応じてヴァンダービルト大学の REDcap や MS-Excel、MS-Access が使われることもあり、機関として共通システムの導入はなされていない。これはアメリカの他の機関と同様であった。
- SWOG では、他のアメリカの多施設共同研究グループ (ECOG, COG) と足並みを揃えるように約 1 年前から Medidata 社の Rave を全試験で使い始めている。それより以前は、SWOG は独自の CDMS を開発してきたが、Rave に関しては NCI がライセンス料を支払って導入されており、SWOG に他のシステムの選択肢は無かった。Rave 以外のシステムバリデーションは、RAVE と同じように実施されていたとは言えない。
- 多施設共同研究グループの医療機関の統計家と同じく Rave を使う一方で、幹細胞移植の早期試験では MS-Excel を使用している。そのデータを用いた研究結果が学会・論文として報告されている。データ管理については、“paper CRF+MS-Excel+a lot of paper work by Data Manager”であり、修正履歴に関しても書面で記録を残すことで監査証跡に対応していた。大規模な研究費が確保されている試験は高価なシステム、十分なサポートが受けられるという点は日本と同じであり、そのような範疇から外れる施設単独で研究費が十分でない場合は、データマネジメントに関して我々と同じ問題を抱えている、と意見が一致した。ただし、データハンドリングを研究者からしっかりと独立させていることに関しては、日本よりもはるかに厳しく対応しているようである。
- 造血幹細胞移植については、約 30 年に渡って核となるデータベースが構築されており、リサーチクエスション、プロトコル、検査データ、人口動態データなどが蓄積されている。移植患者の長期フォローアップデータも蓄積される。入力はダブルエントリーである。
- 彼らの研究結果はがん標準治療を変えるほどのインパクトがあるにも関わらず、GCP については別段の配慮をしておらず、普通にセキュアなシステム、監査証跡であることを遵守する意識づけの下、試験が遂行されていた。
- 医師主導試験の意義については、企業サイドでタイムラインに厳しさを求めないのであれば廉価に試験が実施できるメリットがあり、アカデミアにとっても研究業績になるメリットがあると考えていた。医師主導試験における研究者と企業の役割も一様ではなく、申請目的に使われる場合はデータ管理を企業試験なみに企業で実施することもであると説明を受けた。

呼称	プロトコル作成・実施	DM・統計解析	財源
企業試験	企業	企業	企業
医師主導試験	アカデミア	企業	企業
医師主導試験	アカデミア	アカデミア	企業
医師主導試験	アカデミア	アカデミア	公的

訪問先：ユタ大学

訪問日：2月4日

面談した相手：Diana I. Brixner, Chad W. Adams、他。

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 飯室聡

ミーティングの場所は薬学部の Pharmacotherapy Outcomes Research Center (PORC) で実施された。ここは Outcome リサーチをメディカルライティング、薬事担当も含めて 34名のスタッフで実施しているデータセンターであり、女子医科大学との関連の深い Prof. Diana I. Brixner がミーティングをセッティングしてくれた。さらに Huntsman がんセンター臨床試験オフィスのシステム担当者ディレクターの Mr. Adams が参加してくれた。我々の調査目的に対しては、この C.W.Adams がほぼ対応してくれた。

- 先ず、我々の調査目的が CDMS なのか、臨床試験管理システム CTMS なのか？を確かめられた。CDMS<CTMS であり、CDMS だけであれば\$50,000~100,000 程度、CTMS なら\$160,000~4,000,000 まで幅広くなるとのことであった。
- 当初は複数の研究機関でコンソーシアムを作って、システムを立ち上げた。
- 検査データや Demographic データ等は自動でデータベースに取り込めるシステムが出来上がっていた。
- また、データベースに入力されたデータと電子カルテの元データは、他施設の電子カルテがインターネットを経由してリモートの SDV が可能になっていた。
- ここでも、がん第Ⅲ相試験は NCI がライセンス料を支払って、Rave が使われていることを説明された。そのため、がん第Ⅲ相試験が実質的に企業も含めたデファクト標準になっているという見かたをしていた。
- 医師主導治験は主に研究者がプロトコルを準備して、データマネージメント、統計解析まで実施するものであるが、企業が実施する申請目的の治験に比べて廉価であり、そもそも目の前に患者がいるところで実施していることがメリットである。アメリカでは大学内で見つけた化合物、さらに大学発バイオ・ベンチャーが特に医師主導治験により開発を進め、ある程度のポジティブな結果が得られた段階で企業にライセンスアウトするというビジネスモデルが出来上がっていると説明があった。
- 申請に用いる上で GCP 対応は必須であるが、電子署名までは気にしていないというのはダナファーマーがん研究所と同じ意見であり、CDISC についても知識としての重要性は認めるが実装は ARO の試験には求めていなかった。申請するメーカーで対応すべきものである、という立場であった。
- アメリカでは臨床研究に関するスキャンダルは沢山あり、Rush 大学の支払請求に関するもの（その後にインターネット上で確認できず）、カリフォルニア大学デービス校の Social Security 番号に関するもの（これも確認できず）があり、規制や体制に影響していると言っていた。後日談であるが、両大学とも言及されていた内容と異なるスキャンダルはあり、デービス校では 2012 年に外科の試験的治療に関して HIPPA (Health Insurance Portability and Accountability Act 医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律) に違反していた。

訪問先：スタンフォード大学 Spectrum - the Stanford Center for Clinical and Translational Research and Education

訪問日：2015年2月5日

面談者：Chris Webb エグゼクティブ・ディレクター

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 飯室聡

スタンフォード大学はがん関連とそれ以外が完全に分かれていて、Dr. Webb はがん以外の領域の Extramural Research の立場の管理者であった。もともとはハーバード大学で生物学の PhD を取得し、スタンフォード大学でも 1999 年から自ら研究を実施していたが、2004 年から管理業務を始め 2008 年から Spectrum に異動しており、NIH からの Clinical Translational Science Award(CTSA)の取得と大学全体の研究のサポートに対して、2013 年には学内で表彰されている。

訪問を打診した当初は、がん領域以外の CDMS については準備段階であり、会って話せるような内容は無いと面会を断られたが、我が国の状況と、欧米の他の組織でも調査していることを話すと、我々と同じ問題を根本的な部分で共有していると認識してくれて面談が実現した。そのため、実務担当者ではないにも関わらず、我々が事前に送った質問に対して回答するだけでなく、その場で具体的に回答してくれたことに大変驚かされた。

- CDMS については共通のシステムはなく、サンフランシスコに本社を置く Medrio というクラウド EDC が使われており、REDCap、さらに同じくサンフランシスコ・ベイエリアにある企業 Velos も使われるとのことであった。
- スタンフォードは大学医学部と病院が独立した運営のため、臨床研究の実施には困難がある。例えば、モニタリングは研究費、スポンサーによりその実施形態が異なり共通のポリシーは無い。大学には統計学科はあるものの、他大学のような生物統計学科がある訳ではないので、専門家としての試験統計家が組織に参画してくれるわけではない。そのバラバラの状態を統合しようとしているのが、Spectrum という組織であり、その長を Dr. Webb が務めている。これは NIH の CTSA プログラムから資金が出ている。
- 現在、2017 年の CTSA に向けて準備をしており、スタンフォードで合成された化合物について GMP、GLP 適合の施設はあるので、医師主導治験を実施したい。
- CDMS はがん領域が先行して Oncore を使っており、それに乗っかることを考えているライセンス料は年間\$1,500,000 として 100 試験を動かせば\$1,500 程度でそれほど高くない。
- ただし、以前に開始したものの動いていない試験を調べたら登録ゼロという試験が何割という単位で多く見つかったことがあり、プロトコルの形式的な審査のみならず実施可能性の検討はガバナンスの大きなテーマと認識している。
- 日本と同じで大規模な研究費が確保されている試験は高価なシステム、十分なサポートが受けられるが、そうでない施設単独で研究費が十分でない場合は同じ問題を抱えていると同意していた。それでも、数年前にもう Excel は使うのを止めようと言うキャンペーンを実施して、システムのサポート受けられるような体制にしてから REDCap の使用が増えたという。紙ベースでもデータ入力ツールとして EDC を使っていた。
- CTSA は全米で 60 機関に与えられ、他の機関では Dr. Webb のような立場に MBA の持ったものを配置しているところが多いとのことだった。

訪問先:カリフォルニア大学サンフランシスコ校 Center to Address Disparities in Oral Health

訪問日：2015年6日

面談者：Stuart A. Gansky ディレクター, Steve Gregorich 生物統計教授, Jin Cheng 統計家、他データマネージャ2名。

訪問者：研究代表者 石塚直樹、分担研究者 飯室聡

カリフォルニア大学サンフランシスコ校は NIH からのグラント額全米1位で、Center to Address Disparities in Oral Health(CANDO)はその名の通り、歯科に関する臨床試験を個人ベースとコミュニティ・ベースでの多施設ランダム化試験を行っている研究グループである。

- CANDO は、4つの大学(Boston University, University of Colorado, UCLA, UCSF)における小児口腔外科領域の臨床試験をサポートする組織として、国主導で設置されたデータセンターである。設置段階から CTMS として大学全体で Oncore を使うように NIH から指示があり、それ以外のシステムの選択肢はなかった。それ以前の第II相試験に相当する研究段階では MS-Excel が使われていた。
- データベースの設計をデータセンター内で実施できるようにプロジェクトの開始前の段階から学内でのトレーニング・プログラムが実施された。したがって現在では独力でシステムを構築し試験を立ち上げることが可能である。
- ちなみに、システム構築にかかる時間については、“many”という返事しかなかった。研究者から詳細なデータ定義書が出てくることはなく、システム担当側でかなりトライアンドエラーを繰り返して研究者に提示していくそうである。これは日本でも同じ状況である。
- 医療器具に相当するものを使った介入研究は実施しているが、厳密に FDA の規制要件を気にして実施している訳ではない。それでもセキュアなシステムで監査証跡は必要最低限の仕様要件だと同意してくれた。
- センターのディレクターの Dr. Gansky は UNC で Gary Koch の下で Dr.PH を取得した統計家で、彼がスタンフォードの Dr. Webb のような Extramural の管理業務をしていた。

JARO CDMS

製品概要

WAN STATION

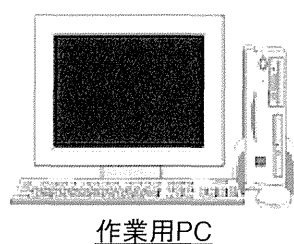
Wide Area Network Station

Intelligent PDF Solution

1. 概要

USB Flash Memory内にシステム搭載

- 本システムは、専用のUSB Flash Memory (以下USBメモリ) に搭載して提供します。弊社が基本技術を保有しているIntelligent PDF Solutionを用いて開発したものです。
- 専用USBメモリの中で動作するので、使用するパソコン (以下PC) へのインストールは不要です。



専用USBメモリ

USBメモリをPCに挿入すると、本システムを利用することができます。

- 作成した症例報告書データは、専用USBメモリ内に保存されます。使用したPCにはデータを残さないで、専用USBメモリの適切な管理により、第三者によるデータ閲覧の制限が可能です。
- また、専用USBメモリ全体にパスワードロックをかけることで、専用USBメモリ紛失時等のデータ流出の危険にも対応することができます。

幅広い規模で利用可能

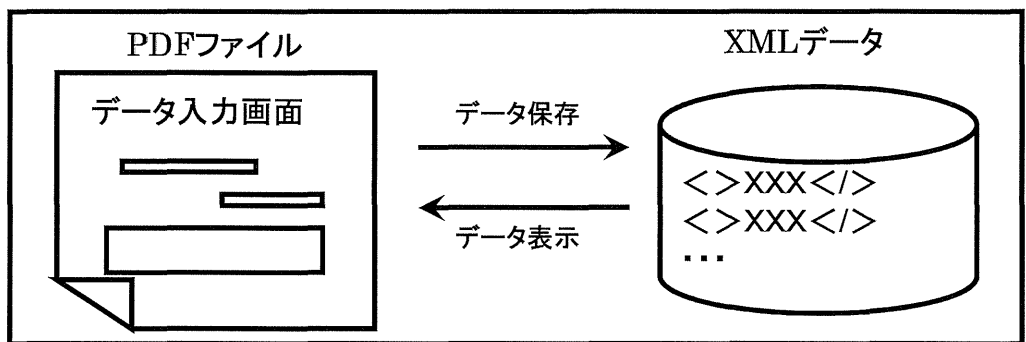
- 本システムは、作業用PC1台と専用USBメモリ1本から利用可能です。(最小構成)
- 小規模システムから大規模システムまで、幅広い分野の治験・臨床試験に活用できます。

Intelligent PDF Solution

臨床試験 データの作成・ 印刷

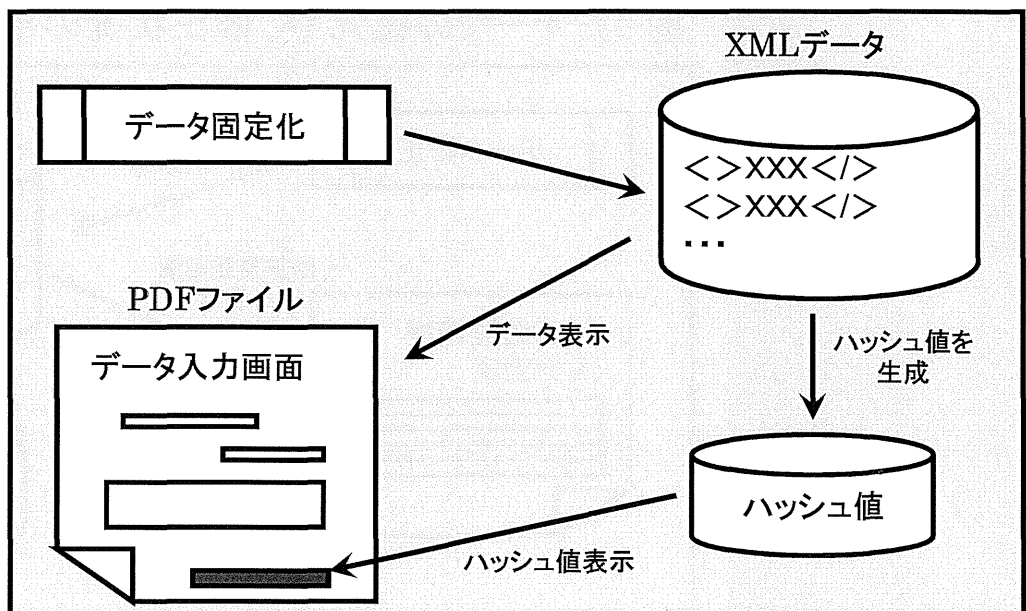
実際の臨床試験で使用する症例報告書(CRF)をPDFファイルに変換し、そのPDFファイルを入力画面として表示します。直感的なイメージで臨床試験データの入力や印刷を行うことができます。

入力した臨床試験データはXML形式で専用USBメモリ内に保存されます。



臨床試験 データの固定化

入力した臨床試験データの固定化(これ以降は修正が出来なくなる状態)を行うことができます。固定化を実行すると、臨床試験データ毎にハッシュ値(SHA1関数)を作成します。このハッシュ値を利用することで、該当データの信頼性、整合性を保つことができます。

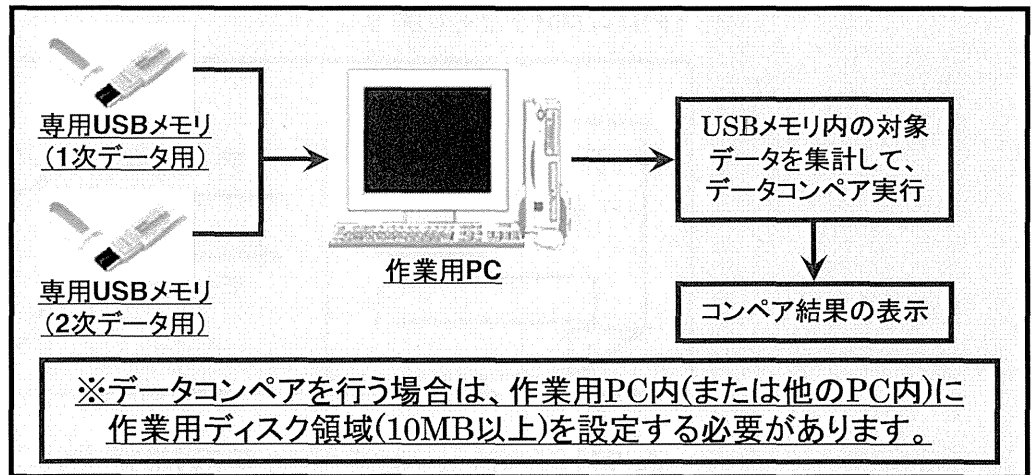


Intelligent PDF Solution

データコンペア

専用USBメモリを2本使用することで、ダブルエントリーによるデータコンペアが実現できます。

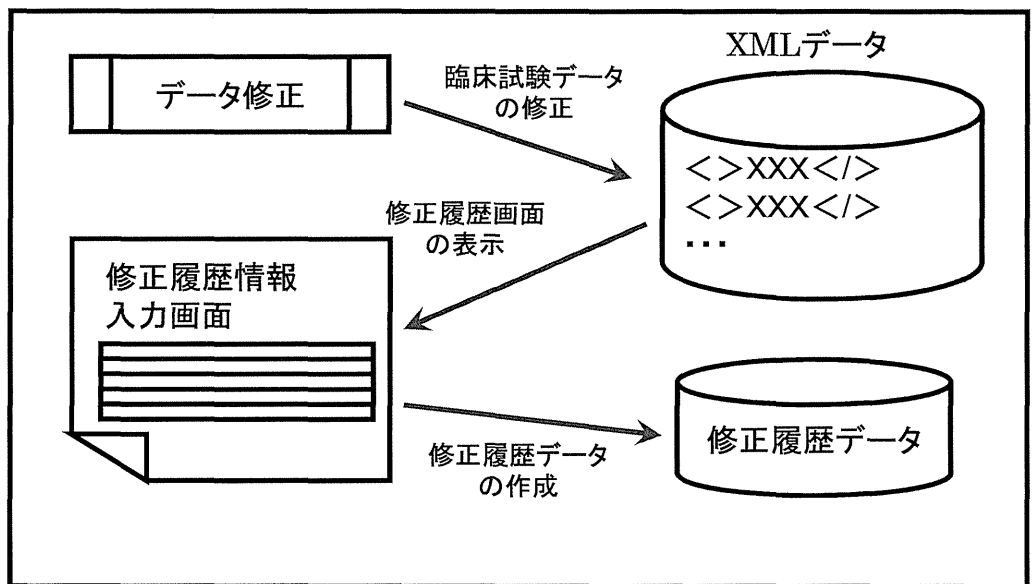
コンペアを実行すると、コンペア結果が画面に表示されます。また、コンペア対象データの一覧表示画面から、実施状況の確認ができます。



修正履歴管理

入力した臨床試験データの修正を行うと、修正年月日、修正内容、理由等の修正履歴データが作成されます。

この修正履歴データを活用することで、特定の時期まで遡ったデータの復元や、修正状況の確認が可能です。



Intelligent PDF Solution

SASデータセット への変換

本システムでは、専用USBメモリで作成した臨床試験データを、SASデータセットに変換することができます。直接SASデータセットへ変換できることで、臨床試験データの収集から解析までのスムーズな流れを提供します。

SASデータセットへの変換を行うためには、作業用PCにSASシステムがインストールされている必要があります。

また、データセット作成用の作業領域として、作業用PCのハードディスクに500MB以上の空き容量が必要です。

データベースに 依存しない システム

本システムは、臨床試験データをXML形式で専用USBメモリ内に保存するため、市販のデータベース製品(Oracle,SQLserver等)を導入する必要がありません。

市販のデータベース製品を利用したシステムは、導入時、また定期的な保守運用等に多大なコストがかかります。

また、システム導入後に、データベースを変更する必要がでた場合には、さらなるコストを必要とします。

データベースを使用しない本システムでは、導入後に入力データ項目の変更が発生した場合にも、柔軟な対応ができます。

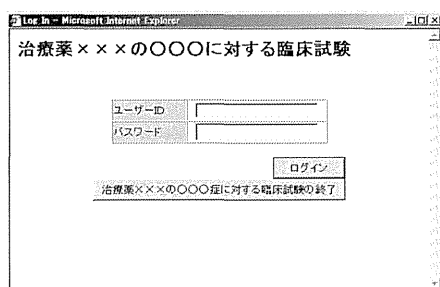
Intelligent PDF Solution

画面イメージ

システム起動画面



ログイン画面



処理選択メニュー画面

