

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

まず、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

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

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。</p> <p>業務項目 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。</p> <p>業務項目 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。</p> <p>業務項目 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を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21CFRpart11がイギリスでも知られているが、UK MRC CTU以外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 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カギになっていた。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 の専門家ががんに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 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。 ・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。 <p>業務項目</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。まず、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 M-CARO 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