

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 からのデータマネー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 がデータマネー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) メトレプレチン（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 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 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 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 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 相試験、海外第 / 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相試験が医師主導治験であり、本邦ではない。 2) ファイバ(血液凝固第 因子又は第 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治験であり、本邦ではない。 3) シロリムス(リンパ脈管筋腫症) 国際共同治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治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 施設の医師主導治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 相試験が医師主導治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治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治験に GOG Japan が 2 年経過して参加。 8) ニチシノン(高チロシン血症 型) 日本人 1 例を含む海外医師主導治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治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治験はない。 	<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、医師主導治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、医師主導治験の 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治験は高度な 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（EU）
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。

- | | |
|---|--|
| <p>A. 研究目的
総括報告で記した通り。</p> <p>B. 研究方法
総括報告で示した通り。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</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> |
|---|--|