

201504019A

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

臨床研究の実施状況管理のためのデータベースに関する研究
(H27-特別-指定-019)

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 元

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

臨床研究の実施状況管理のためのデータベースに関する研究
(H27-特別-指定-019)

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 元

平成 28 (2016) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

臨床研究の実施状況管理のためのデータベースに関する研究・・・・・・・・・・1

佐藤 元

II. 仕様書、要件定義書（案）・・・・・・・・・・9

III. 分担研究報告書

1. 海外の臨床試験に関する情報基盤および登録内容の検討・・・・・・・・・・51

佐々木 美絵、湯川 慶子、藤井 仁、佐藤 元

2. 海外における臨床研究データベースの調査・・・・・・・・・・85

水島 洋、佐藤 元

3. 新データベースの項目、突合鍵等に関する研究・・・・・・・・・・90

湯川 慶子、佐々木 美絵、藤井 仁、佐藤 元

4. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースのセキュリティ要件・・・・・・・・97

藤井 仁、佐々木 美絵、湯川 慶子、佐藤 元

5. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースへの提言・・・・・・・・100

伊藤 国夫、宮本 郁夫

IV. 参考資料・・・・・・・・・・104

臨床研究の実施状況管理のためのデータベースに関する研究

研究代表者 佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院 政策技術評価研究部

研究要旨

目的: 臨床研究新法の情報基盤となるデータベースのあり方を考えることを目的とする。具体的には、海外の事例について適宜参照しつつ、臨床研究概要の報告様式とデータフォーマットを提案し、厚生労働省や PMDA から管理できるシステムのあり方について検討を加える。

方法: 主に米国、欧州における先行したレジストリの運用状況につき、Web 上で公開されている情報から我が国の限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報について検討した。また、直接それらの担当者から聞き取り調査をした。国内では PMDA、日本製薬工業協会等から同様の聞き取り調査をした。

結果: 調査結果から、具体的な項目、データの型、連携すべきデータベース、各データベース間の突合をすための鍵となる情報、セキュリティの使用等が明らかになり、それを元にした要件定義書、仕様書が完成した。

結論: 臨床研究新法の情報基盤となるシステムのひな型が設計された。これは今後の新法や制度の変更に対応しうる柔軟なものであり、その政策的な価値は高い。

研究組織

研究代表者

佐藤 元

(国立保健医療科学院政策技術評価研究部長)

分担研究者

水島 洋

(国立保健医療科学院研究情報支援研究センター
一上席主任研究官)

藤井 仁

(国立保健医療科学院政策技術評価研究部主任
研究官)

湯川 慶子

(国立保健医療科学院政策技術評価研究部主任
研究官)

佐々木 美絵

(国立保健医療科学院政策技術評価研究部主任
研究官)

研究協力者

前田 大輔

(医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部審査
企画課長)

御前 智子

(医薬品医療機器総合機構 審査企画課 調整専門員)

伊藤 国夫

(日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部
会)

宮本 郁夫

(日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PMS 部
会)

安東 孝二

(株式会社 mokha)

原 伸一

(スタートコム社)

A.研究目的

平成 25 年度より、高血圧治療薬等の臨床研究における不適正事案の発生を受けて、国が定めた検討会では臨床研究事案の状況把握及び再発防止策等の具体的方策が考案された。その結論として、臨床研究の質の確保、被験者の保護、製薬企業の資金提供等に当たっての透明性確保などの観点から、法制度を含めた臨床研究に係

る制度の在り方について検討を加え、臨床研究の信頼回復を図るべきであると述べた。より具体的には、①認定臨床研究審査委員会の審査、管理体制の構築、②臨床研究の実施状況管理データベースの開発、③有害事象報告の受付・管理システムの開発と運用準備が必要だと結論付けた。

平成 29 年度からこれらの内容を含む新法の施行が見込まれている。本研究ではこの新法の情報基盤となるデータベースのあり方を考えることを目的とする。具体的には、海外の事例について適宜参照しつつ、臨床研究概要の報告様式とデータフォーマットを提案し、厚生労働省や PMDA から管理できるシステムのあり方について検討を加える。

B.研究方法

1. 海外の臨床試験に関する情報基盤および登録内容の検討

主に米国、欧州における先行したレジストリの運用状況につき、Web 上で公開されている情報から我が国の限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報について検討した。

2. 海外における臨床研究データベースの調査

米国では National institutes of Health の National Library of Medicine にある National Center for Biotechnology Information において、Clinicltrials.gov が運用され、米国ばかりでなく、世界最大の臨床研究の登録サイトとして運用されている。その運用状況や課題に関して責任者や担当者を訪問し調査を行った。また、同センターや、インターネット、関係学会等で欧州の EMA で運用されているデータベース EudraCT に関する情報も収集した。

3. 新データベースの項目、突合等に関する研究

登録機関である UMIN,JAPIC,医師会の登録項目を一覧とし、この 1 年の連携状況について記した。入れるべき項目や紐づけ情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 PMDA にヒアリングを行い、特許情報については、製薬協へのヒアリング、文献等での調査を行った。

4. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベ

スのセキュリティ要件

厚生労働省、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、国立保健医療科学院のセキュリティポリシーを比較し、異同がどこにあるかを明らかにする。また、これらの機関のセキュリティポリシーは、「政府機関のセキュリティ対策のための統一基準」を基に作成されているので、必要に応じてそれとも比較をする。

5. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースへの提言

日本製薬工業協会への研究協力依頼（検討事項）について、製薬企業の立場から検討し、回答する。（倫理面への配慮）本研究は臨床研究あるいは動物を使った非臨床研究ではないため該当しない。

C.研究結果

1. 海外の臨床試験に関する情報基盤および登録内容の検討

【米国】

ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT)の資料において、(FDAAA)で示された項目が登録時任意項目に該当しており、非公開項目かと思われたが、水島分担研究者の米国訪問調査によると、非公開項目ではなく、任意であろうと提供されたデータはすべて公開しているということであった。新法においても第 I 相試験の登録は免除されており、2007 年時点から変化がないものと思われる。ディオバン案件を契機に第 I 相試験からの登録を推進することを含む場合においては我が国が先陣を切る点かもしれない。(1-2 参照)

<引用>

ClinicalTrials.gov,

<https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>

資料が(Draft)となっているが、

ClinicalTrials.gov の登録は Web-based data entry system で行われるようで、登録者は実際の登録に先立って Web-based data entry system にエントリーが必要となっており、エントリーを済ませた人が実際に登録に進む際に(DRAFT)ではないもので登録するものと思われる。

米国では FDA(食品医薬品局)に関する新法

「FDA 再生法 2007」が 2007 年 9 月に成立した。この背景は、続発する大規模な薬害で、抗炎症剤(COX-2 阻害剤)1 種であるバイオックス(ロフェコキシブ)による心臓発作、脳卒中など心血管リスクの増大、パキシル(パロキセチン)などの抗うつ剤による自殺リスクの増大、経口糖尿病治療剤アバンディア(ロシグリタゾン)による心筋梗塞など心血管リスクの増大など、未曾有の規模で被害者が生み出されたことで、「FDA は国民の安全を守るという役割を果たしているか」が問われていたことと、他方、「FDA がその活動を進める費用を誰が出すか」が問題となっていたことによる。

NEJM2007 年 10 月 25 日号の論説では、この新法に関し、特に臨床試験について改正の意義を述べるとともに、今後のありかたについて意見を述べている。論説は、新立法に大きな期待をよせるとともに、臨床試験登録制度を実りある形にするためにはこれから文章化される規則や登録用の書式が重要であることを指摘している。

しかし新法では、第 I 相試験の登録は免除されている。第 I 相試験はヒトでの薬物動態や未知の毒性を検討する重要な試験であり、第 I 相試験の登録は大きな課題であった。しかし、2007 年の FDA 再生法で臨床試験結果のサマリーを 12 ヶ月以内に公表することを義務化した米国では、2009 年の 1 年間に登録された臨床試験の報告のコンプライアンスは 22%にすぎないと報告されている。

<http://www.bmj.com/content/344/bmj.d7373>

また、BMJ 誌電子版 2013 年 12 月 5 日号においてトーマス・マルチニアク氏(メイヨー・クリニック医師、FDA で審査医官)が、「臨床試験システムは壊れている。そしてますます悪くなっている」と述べている。マルチニアク氏は、「企業がすべての臨床試験データをコントロールしている現状では、データが正確で完全であるかどうかを確認するのは非常に難しい」と述べている。解決の方向に向かわせるには、コクラン共同計画や BMJ 誌が求めている臨床試験登録の徹底、全臨床試験データの公開(※1、※2)が不可欠である。

また例えば新薬承認の根拠となる第 III 相比較臨床試験は 2 つ以上が必要で、それらのうち 1 つ

は当該製薬企業とは独立の組織が実施したものとする(※3)などの取り組みが期待されている。

【EU】

EU に関しては、EudraCT の Supporting Documentation の Detailed guidance on the European clinical trials database の 5 ページ、8 Data to be entered into the database に、The information entered should be complete for each trial and therefore a response to each element is mandatory. とあり、基本的にはすべての項目を埋めなければならないようでしたが、14 ページからの Appendix において、repeat as necessary がある点は必要時、また以下の項目については加盟国に応じて任意、といったことが適宜記載されていた。

- I.2.1 Other principal investigators (for multicentre trials, repeat as necessary)
- I.2.1.1 Person, department, institution, town/city, post code, country.

臨床試験登録と結果の全面公開は、試験参加者への研究者の義務であり、臨床試験の透明化をはかり、無効な試験結果が報告されない等の出版バイアスを防止し、より質の高いシステムティックレビューの実施に寄与するために重要である。臨床試験登録システムの構築のみでは問題の解決には繋がらず、臨床試験の資金提供者、臨床試験に参加する患者、臨床試験を審査する倫理委員会、政府の規制機関、医学関連職能団体、患者団体、医療機関などあらゆる関係者が臨床試験結果の全面公開に向けて行動する必要があるとし、コクラン共同計画とともにタミフルの全臨床試験データの公開を求めている英国医師会雑誌 BMJ 誌は 2012 年 10 月 29 日に臨床試験結果全面公開キャンペーンを開始した。

2. 海外における臨床研究データベースの調査

Clinicaltrial.gov (CTG) の概要などに関して情報収集を行った。CTG は臨床研究データベースであり、現在 205,000 以上の登録が、米国内 50 州と 190 以上の国からある。2000 年 2 月に設立され、データは毎夜更新されている。ウェブ際との閲覧数は 207,000,000 PV/month であり、訪問

者数は 65,000 unique visitor/day である。

2016 年 1 月現在、207,145 Registration, 19778 result がある。

2005 年からは、ICMJE の勧告に基づき、論文投稿に際して CTG へのデータ登録が必要となっている。また、連邦法 FDAAA801 において、2007 年から臨床治験結果の登録も義務付けられている。NIH が資金提供している研究についても登録が強く推奨されているが、義務ではない。

CTG の運用体制は、図 1 のようになっている。

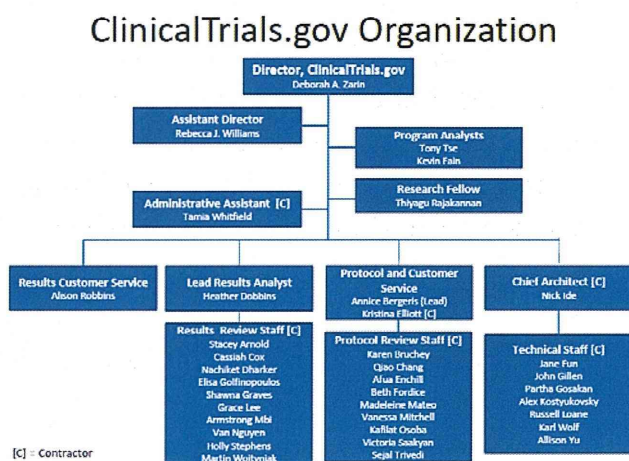


図 1 CTG の体制図

CTG におけるデータの流は比較的単純で、図 2 のとおりである。

ClinicalTrials.gov Data Flow

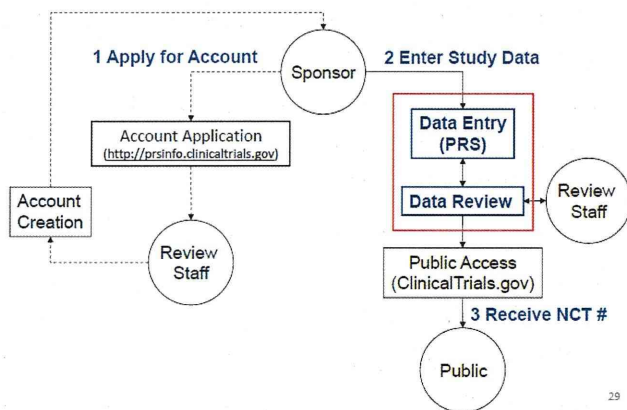


図 2 CTG におけるデータの流

ユーザーアカウントを申請し、承認されたのち、データを登録して承認を待って公開される流れになっている。

現在の運用実績としては、毎週約 500 件の登録があり、3100 件の更新情報がある。月間 2000 件の問い合わせがメール電話等である。結果データベースについては、毎週 284 の登録をレビューしており、約 171 が週次で登録される。約 450 の問い合わせが毎月あり、22 回の電話会議を毎月行っている。レビューについては論文の査読とは異なり、書式や網目の妥当性など形式に関する点を中心である。

課題としては、化合物名問題がある。臨床研究において構造式は登録されず、特許取得前が多くて社内コードなどとなる。その後は製品名であったり、化合物名になったりするが、それらの対応関係が明記されないため、治験事故のあった化合物がどの臨床研究で使われているのかを把握することはできない。

また同じ化合物がプロジェクトごとに違う名前で登録されることもあり、サイトごとに同じ研究が重複登録されることも問題となっている。実際、47%の臨床研究が複数機関の研究であり、10%以上は 25 サイト以上となっている。

CTG では受け入れたデータをほぼすべて公開するため、非公開データはない。唯一の例外は臨床研究がしゅうりょうしているものについての、問い合わせ先に関する情報位だそうだ。

FDA では守秘義務に基づいて非公開データを扱っているが、CTG は FDA との情報交換は行っていない。

3. 新データベースの項目、突合等に関する研究

1. 非公開 DB に入れる項目や、機能について

現在でも、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA) において、化学式や課題名などを用いて特定が可能であるとの報告を受けている。そのため、基本的には、同機構の用いている医薬品安全情報報告書 (<https://www.pref.saitama.lg.jp/a0707/documents/552585.pdf>) に記載されている項目に加えて、治験 ID や開発コード、化合物名、一般名、化学構造式 (特許取得済みの場合)、公開 DB の登録番号などを追加で入れることにより、特定することが可能と考えられる。

試験登録の紐づけは、新法の成立後、認定 IRB の発行する「IRB 固有番号」等を用いて行うこと

が可能と考えられる。

2. 独立したDBの合理性

治験以外に登録対象を拡大した臨床試験DBを設ける必要性は、不正な研究や予期しない重篤な副作用事案等が発生した場合に、同一もしくは類似の化合物、医薬品による臨床試験情報を検索・閲覧し、被害の拡大を防ぐことにある。市販薬による薬害の予防・救済、また、臨床研究による被害の防止・救済を考える場合、当事者間の私的解決に委ねる方法と、公的な監視・関与による場合があるが、情報不均衡など市場の欠陥が存する状況においては、後者に一定の役割を期待するのが一般的潮流である。

一方で開発・臨床試験段階にある医薬品は、開発主体の特許情報保護・経済的利益保護を重視する立場から、これら情報の保護を強く求める意見が大きい。情報管理のあり方の重要性は謂うを待たないが、これは届出、登録が公的（制度下で）運営されることとは相反するものではない。

現在、臨床試験（臨床研究）登録にかかる情報は、一般公開部分がJPRNに登録されていると共に、非公開を前提としたより詳細な情報を含むもの（治験に関するもの）がPMDAによって管理されている。今回、臨床試験の実施および副作用などについての登録・報告対象を（従来の治験から）拡大するに際して、（開発中の医薬品の構造式など）一般的に非公開が求められている部分については、従来通り非公開として情報保護が重要となる。

現状の情報管理体制の変更を小さくするという立場からは別個の（新たに登録が義務化される臨床試験、副作用、またこれらとJPRN公開情報との紐付け）DBの設置・運営が考えられる。しかし、情報の電子化、入力・閲覧を含む管理運営の一元化・効率化という（長期的）観点からは、これら情報を統合するDBを構築して運営することが望まれると考えられる。

4. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースのセキュリティ要件

全体的に見て、厚生労働省とPMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）のセキュリティポリシーに大きな相違はなかった。国立保健医療科学院のセキュリティポリシーは厚生労働省のものと同一で、その附則として「国立保健医療科学

院研究情報ネットワークシステム情報セキュリティ対策実施手順」を定めている状態であった。ゆえに、3機関間でのセキュリティポリシーの相違はほとんど見られなかった。

5. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースへの提言

検討するに当たり、カテゴリーに分けた方がよいと判断したものは以下の3つに分類した。

- 製薬企業が自ら関与する製造販売されている薬剤を用いた臨床研究（Company Initiated Trial：以下、CIT）
- 研究者（医師等）が研究資金等をfunderとして企業から提供を受け、製造販売されている薬剤を用いて行う研究（Investigator Sponsored Research：以下、ISR なお他にInvestigator Initiated Trial（以下、IIT）、Investigator Initiated Study（以下、IIS）等とも表現される）
- 研究者（医師等）が自ら資金等を準備して行う自主的な研究（自主研究）

1) 非公開DBに登録すべき臨床試験

- (1) 企業保有情報と取り扱い（登録範囲、項目、公開・非公開、利用など）
- (2) 製薬協ガイドラインと実態（治験、機器）
- ・未承認・適用外、広告等に用いる（ことが想定される）場合

CITおよびISR：公開DBの記載範囲内であれば登録・開示可能である。なお、製造販売されていれば（すなわち、物質特許が成立済）、構造式も開示が可能である。

自主研究：研究に用いる化合物の特許を研究者が保有している場合には、開示困難な場合が想定される。

特許が取得（公開）される前の薬剤を用いた臨床研究を本DBに登録する場合、万が一漏洩した場合の補償はどのように扱うのかなどの情報漏洩のリスク（セキュリティの問題）を解決しておく必要がある。

- (2) IFPMA、海外（機関、企業）における現況情報を改めて収集していないものの、ICH地域内の全ての臨床研究はICH-GCP下で実施されて

いるのが現状であり、米国ではresearch IND下等でも実施されている。また主要な医学雑誌は、研究開始前に適切な臨床研究の登録サイトに情報公開しないと掲載しないとしているため、既に多くの臨床研究はClinicalTrial.govなどの登録サイトで公開されているものと思われる。

2) 非公開DBに入れるべき項目、備えるべき機能

(1) 試験登録の紐付け情報

問題が生じて当該研究を特定、精査する必要がある場合、関連する治験、臨床試験も合わせて特定する必要がある場合、に既承認（上市）薬を用いた試験が、（承認前）治験を含む他試験と紐付け可能か（同一の非公開DB内、公開DB内の臨床試験・治験情報との関連付け）

- ・試験薬の具体的記載、臨床試験・治験IDなど

CIT：試験薬等の対応は可能（開発コード、化合物名、一般名、構造式、公開DBの登録番号など）であるが、企業が実施する場合でも対応には負担が掛る。また、製薬企業が本非公開DB（以下、本DB）への登録に協力するのであれば、法的な裏付けがないと困難ではないかと思われる。

ISR：資金提供等のための契約書に契約相手に対する義務付けを課すことは可能であるが、企業の関与は間接的（資金提供と研究成果の利用のみ）であることから、製薬企業が本DBに登録することは保証できない（確認する手段を有さないため）。

自主研究：今後制定予定の「法律」によりどのように規定されるかで対応が異なると考える。法的に規制されないと登録されることが予測される。

3) 既存DBとの関係の検討

(1) 独立したDB構築の合理性（必要性、欠点）

- ・企業情報の秘匿、パテントに関して

当初は研究者が保有している知的財産権であったとしても、将来製薬企業が特許申請／保有者となる可能性があり、クローズドなシステムで運営されることが望ましいと考える。

もし情報が漏洩した場合の研究者・企業などの特許申請／保有者に対する補償・賠償はどのようになるかなど、情報漏洩について十分に考慮しておく必要がある。

また、クラウド化やフリーアクセス化で一部情報をアクセス制限する方法を取るのであれば、例えば、特許が公開されるまで、科学構造式情報などの登録を猶予する方法も一考に値するのではないかと考える。

・試験結果の公開範囲に関して

公開DBで登録されている結果の範囲内であれば問題ないとする。

上記の範囲を超えて、論文（抄録）へのリンクとして公開することも可能と考える。

一部の海外の治験のように、生データまで公開されているのであれば、公開申請サイトへのリンクを貼るなどの対応も考えられる。

(2) 公開・非公開DBの連携、統合の合理性（利点・欠点）

・公開範囲（DB利用可能者の範囲・制限）

製薬企業に登録・管理への協力が求められるのであれば、製薬企業にも本DBへのアクセス権が提供されることが望ましい。

4) 付随事項

(1) 同時に（環境）整備が必要となる事項

- ・研究実施者、審査委員会による試験薬詳細情報の管理・守秘義務契約

薬剤の特許申請／保有者との間の関係性の整理（契約締結など）は必要と思われる。

- ・システム事故、情報漏えい発生時の法的責任情報が漏洩した場合の研究者・製薬企業などの特許申請／保有者に対する補償・賠償はどのようになされるかなど、「セキュリティの問題」は十分考慮される必要があり、知的財産に関連する情報を収集するのであれば、何らかの形で規定する必要があると考える。

D. 考察

1. 海外の臨床試験に関する情報基盤および登録内容の検討

米国で臨床試験登録の法整備がなされ義務化された経緯(1-2 参照)などからも、現状の日本のディオバン問題に近いところがあり、今回の日本での試験登録の法整備および項目立てに検討すべき項目であるかと思われる。ただし、新法においても第I相試験の登録は免除されており、2007年時点から変化がない点においては、第I相試験からの登録に一定の義務化を検討するこ

とは、前例のない試みとなる可能性がある。

2. 海外における臨床研究データベースの調査

米国においては FDA と独立した情報提供機関として NIH の NCBI がデータ収集と公開を行っており、そのため、得られた情報はすべて公開する原則になっている。

FDA では非公開情報を扱っていることから、今後 FDA における臨床研究登録に関する考え方を調査する必要がある。

一方、欧州 EMA においては、EMA 自身で臨床研究登録をおこなっていることもあり、いろいろな検討がなされているようであるが、こちらについても詳細な調査をおこなうひつようがある。

臨床研究登録については世界中で多くの登録が行われており、WHO へのデータ集中についても効果的に行われていない現状がある。

米国、欧州、日本が DNA のデータベースをお管理している NCBI/EMBL/DDBJ 3 局会合のようなしくみで、世界的なデータベースを構築する必要があるとの話はどこでも聞かれる。

3. 新データベースの項目、突合等に関する研究

登録の範囲、項目、公開・非公開についてのまとめとして、JPRN の登録 3 機関の登録の範囲・項目を取り上げた。さらに、JPRN 機関の課題と今後の対応として、近年開催されていなかった JPRN メンバー機関の連絡会議 (JPRN 運営会議) を 2016 年 2 月に開催し、データの品質の現状と課題について共有し、今後の品質向上のためのデータフォーマット等の整備に関する意見交換を行った。紐づけ情報としては、現在用いられている PMDA の医薬品安全情報報告書を示し、これに追加すべき項目を付記した。

4. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースのセキュリティ要件

3 機関のいずれのセキュリティポリシーも「政府機関のセキュリティ対策のための統一基準」が基底にあり、表現の違いや記載の濃淡に多少の差異はあるが、統合できない程度の差異ではないと考えられる。よって、臨床研究のための統一セキュリティポリシーの作成は比較的容易であると考えられる。

本システムのセキュリティポリシーの統合に

問題があるとすれば、大学や病院など臨床試験の実施、登録機関側のポリシーではないかと考えられる。「大学 セキュリティポリシー」でネット検索した結果の上から 5 機関のポリシーを確認したところ、「政府機関のセキュリティ対策のための統一基準」よりもはるかに分量は少なく、不十分な内容のものしかなかった。セキュリティ維持のためにポリシーを公開しないと宣言している機関もあり、セキュリティの仕様とポリシーを混同している例も散見できた。

5. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースへの (製薬企業団体による) 提言

製薬企業が資金提供等のみの場合を含め、何らかの形で臨床研究に関与する場合には、DB への登録に協力が可能である。一方、自主研究について、当該研究に関する情報を製薬企業が知り得る立場にないことから DB への登録に協力することは困難である。

製薬企業が利用できない DB についてその内容について検討することは困難であったが、製造販売されている薬剤を用いた臨床研究について、その情報を公開することは、知的財産の問題をクリアしていれば可能ではないかと考える。

E. 結論

1. 海外の臨床試験に関する情報基盤および登録内容の検討

ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT) においては FDA 新法の改定によって登録の義務化が進められており、これらの先行的試みは今回開発する限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報として検討の余地を与えるものである。

2. 海外における臨床研究データベースの調査

もっとも臨床研究情報を集積している

Clinicaltrials.gov の調査を行ったところ、受け入れた情報はすべて公開する方針で運用されており、非公開情報はほぼなかった。

日本で検討されている臨床情報管理のデータベースに関しては、FDA や EMA が検討している可能性があり、追加調査の必要がある。

また、「Chaos」と表現されているように、乱立する臨床研究データベース間での調整や整合性

はなく、DNA データベースが日欧米で協調的に運用されているように、臨床研究のデータベースも国際的に強調する仕組みが必要である。

今後、科学院と NIH/NCBI、さらには EMA が協調することで、国際的な情報連携が進むことを期待したい。

3. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースへの提言

現在の公開を前提とした JPRN による臨床試験 DB から独立した新 DB 構築の合理性については、主として開発中薬剤の特許情報保護の観点から論じられることが多い。また、情報の漏えいの危険が大きな欠点であり懸念されている。しかし、独立した別 DB を構築・維持管理すること、さらには、現在のように多様な臨床試験に関する情報が一元的な形式・方法で管理されていない状況は、情報の入力、管理、利用に際しての非効率を生じていることも問題である。

これらの問題を解決するためには、暫定的に公開 DB とは別個に非公開型 DB（あるいは非公開情報への紐付けを可能にする DB に加えて、非公開情報 DB）を設置）することが簡便な対応となろうが、将来的には、情報管理に責任を有する（公的）機関が、非公開・公開情報の両者を一括管理し、公開情報部分については（現在の JPRN によるもののように）一般公開に供し、非公開情報部分については限られた行政目的に供する、といった統合型の DB の設置・運営が検討に値するであろう。

4. 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースのセキュリティ要件

新 DB の利用者・管理者側のセキュリティポリシーはいずれも「政府機関のセキュリティ対策のための統一基準」を基底としており、内容が相似しているため統合は比較的容易であると考えられる。しかし、情報の送信者側となる大学等のセキュリティポリシーにはひな形となるものがなく、各機関が独自に策定しているため、将来的なポリシー統合の障壁となりうる可能性がある。これについては、産学官が準拠すべきセキュリティ基準の検討を進めるべきと考えられる。

5. 特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース「仕様書（案）」

本研究の結果を踏まえ、特定臨床試験（用語の定義は本仕様書冒頭に記載）の登録・管理をするための DB の設計、調達仕様書（案）を作成した。臨床試験の登録範囲、登録項目の範囲、情報システムの運営主体、利用者範囲の変更に柔軟に対応可能な仕様とした。また、情報セキュリティ、入出力インターフェイスの利便性などにも配慮した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) MIZUSHIMA Hiroshi, Sato Y, Tanabe M, Kanatani Y, Ogata H. Development of Remote Data Entry System for National registry in Japan, and application to undiagnosed disease. RE(ACT) Congress for Rare Disease Research 2016/03/10 Barcelona

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

H. 参考資料

1. 特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務調達仕様書（案）

特定臨床試験の実施状況管理のための
データベース構築業務
調達仕様書（案）

目次

| | |
|----------------------------|----|
| 1. 調達案件の概要に関する事項 | 3 |
| (1) 調達件名 | 3 |
| (2) 調達の背景 | 3 |
| (3) 目的及び期待する効果 | 3 |
| (4) 用語の定義 | 3 |
| (5) 業務・情報システムの概要 | 5 |
| (6) 契約期間 | 5 |
| (7) 作業スケジュール | 5 |
| (8) 調達担当職員・連絡先 | 6 |
| 2. 調達案件及び調達単位、調達の方式等に関する事項 | 6 |
| (1) 調達案件及び調達単位、調達の方式、実施時期 | 6 |
| 3. 作業の実施内容に関する事項 | 6 |
| (1) 作業の内容 | 6 |
| (2) 成果物の範囲、納品期日等 | 14 |
| 4. 満たすべき要件に関する事項 | 18 |
| 5. 作業の実施体制・方法に関する事項 | 18 |
| (1) 作業実施体制 | 18 |
| (2) 作業要員に求める資格等の要件 | 18 |
| (3) 作業場所 | 18 |
| (4) 作業の管理に関する要領 | 19 |
| 6. 作業の実施に当たっての遵守事項 | 19 |
| (1) 機密保持、資料の取扱い | 19 |
| (2) 遵守する法令等 | 19 |
| 7. 成果物の取扱いに関する事項 | 20 |
| (1) 知的財産権の帰属 | 20 |
| (2) 瑕疵担保責任 | 20 |
| (3) 検収 | 21 |
| 8. 入札参加資格に関する事項 | 21 |
| (1) 入札参加要件 | 21 |
| (2) 入札制限 | 22 |
| 9. 再委託に関する事項 | 22 |
| (1) 再委託の制限及び再委託を認める場合の条件 | 22 |
| (2) 承認手続 | 22 |

| | |
|---------------------|----|
| (3) 再委託先の契約違反等..... | 23 |
| 10. その他特記事項..... | 23 |
| (1) 前提条件及び制約条件..... | 23 |
| (2) 環境への配慮..... | 23 |
| (3) その他..... | 23 |
| 11. 附属文書..... | 24 |
| (1) 要件定義書..... | 24 |
| (2) 閲覧資料..... | 24 |
| (3) 参考資料..... | 24 |

1. 調達案件の概要に関する事項

(1) 調達件名

特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務

(2) 調達の背景

厚生労働省（以下、「本省」という。）では、平成 29 年度から臨床研究新法の施行を予定している。臨床研究新法では、対象となる臨床研究を 1）薬機法における製造販売の承認を受けていない（適応外使用を含む）医薬品等の臨床試験と 2）製薬企業等から資金提供を受けて実施される医薬品等の臨床試験とし特定臨床試験と定義している。この特定臨床試験は、従来の薬事法等の制度下では厳格な管理がなされていなかった為、今回あらたにこれらを管理する為に「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース」（以下、「本システム」という。）の構築をおこなう。

また本システムで取扱う項目には登録前の特許情報も含まれる為、本システムのセキュリティ対策は非常に重要であり、本システムの構築業務は、法制度の理解と共に最新のセキュリティ対策を講じ、あわせて新法施行までに構築する必要があるため、迅速かつ正確な対応が求められる。

(3) 目的及び期待する効果

そこで本調達では、本システムの構築業務を迅速かつ正確に対応できる事業者を求め、そのことを目的として行うものである。

(4) 用語の定義

用語の定義は以下のとおりである。

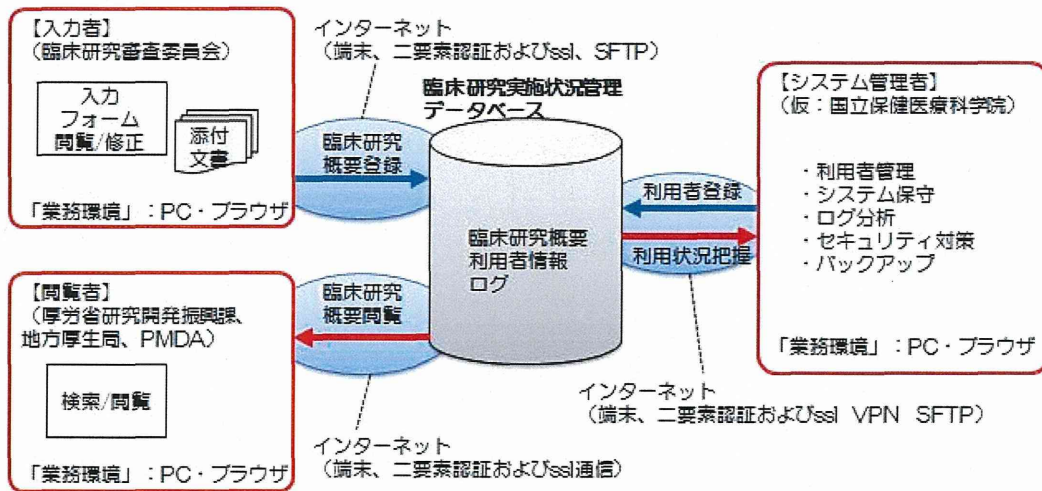
| No. | 用語 | 説明 |
|-----|------|---|
| 1 | 臨床研究 | 病気の予防方法、診断方法、治療方法の改善、病気の原因や病気への理解並びに患者の生活の質の向上を目的として、人を対象に実施される医学系研究のことである。臨床試験（治験を含む）だけでなく、症例研究、調査研究も含まれる。 |
| 2 | 臨床試験 | 臨床試験（臨床研究とも呼ばれる）とは、新薬開発だけでなく、薬の効果の追跡調査を行ったり、既存の薬の別の効能を調査・確認したりするなど、人を対象に行う試験で、薬物や器具の効果・安全性・動態を確認する。 |
| 3 | 治験 | 臨床試験のうち薬事法に基づく医薬品・医療機器の承認を得るために実施される臨床試験のことである。3つの相（フェーズ）に分かれ、健康な人を対象として行われる第I相、少数の患者を対象に行われる第II相、多くの患者を対象に行われる第III相がある |

| No. | 用語 | 説明 |
|-----|------------|--|
| | | (病気によっては、このようなステップと異なる場合がある)。なお、医薬品や医療機器が承認された後に実施する製造販売後臨床試験は、第IV相といわれる。治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」や「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して行われる。 |
| 4 | 特定臨床試験 | 臨床研究(試験)のうち、1)薬機法における製造販売の承認を受けていない(適応外使用を含む)医薬品等の臨床試験と2)製薬企業等から資金提供を受けて実施される医薬品等の臨床試験 |
| 5 | 臨床試験新法(仮称) | 一連の研究不正事案の発生を踏まえ、被験者の保護と臨床研究の適正な実施の確保を目的として、特定臨床試験に関する法律 |
| 6 | WHO | 世界保健機関(World Health Organization)の略称。国際連合の専門機関(国連機関)である。WHOは治験・臨床研究について、原則として事前に当該情報を適切に公開することで、その透明性を確保し、もって被験者の保護と治験・臨床研究の質が担保されるよう、主導して取り組んでいる。 |
| 7 | UMIN | 大学病院医療情報ネットワーク(University Hospital Medical Information Network)の略称。全国42の国立大学病院のネットワーク組織である。UMINは大学病院等で行われている臨床研究情報について、UMIN臨床試験登録システムの運営を行っている。 |
| 8 | JAPIC | 財団法人日本医薬情報センター(Japan Pharmaceutical Information Center)の略称。国内外の医薬品に関する臨床的に有用な情報を収集・処理・提供することを目的に設立された公益法人である。JAPICは、製薬企業が実施する治験を含む臨床研究の情報について、Japic CTIの運営を行っている。 |
| 9 | JMACCT | 社団法人日本医師会 治験促進センター(Japan Medical Association Center for Clinical Trial)の略称。医師主導の治験実施基盤の整備を進めている。JMACCTは、採択された医師主導治験の情報について臨床試験登録システムの運営を行っている。 |
| 10 | 三登録機関 | 日本における治験・臨床研究に係る情報を登録し公開を行うUMIN、JAPIC、JMACCTの3つの登録機関。 |
| 11 | JPRN | WHOによる日本の治験・臨床研究登録機関の略称。日本において、治験・臨床研究に係る情報を登録し公開を行う三登録機関において治験・臨床研究登録に係る協力体制を構築し、当該体制をJPRN(Japan Primary Registries Network)と名付けた。JPRNは、WHO Primary Registryとして認定されている。 |

(5) 業務・情報システムの概要

ア 本システムの概要

本システムは、臨床研究審査委員会（図左上）が確認した特定臨床研究について、研究概要等の登録を求め（Web 経由）、有害事象報告の受付時及び不正に関する情報入手時に、厚生労働省および PMDA（図左下）が特定臨床試験の実施状況を把握する為のシステムである。



イ 業務の概要

上記アに示す本システムに係る要件定義、システム設計、開発、テスト、移行、運用準備を行う。

業務の詳細については、別紙「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」に記載する。

(6) 契約期間

平成 28 年 4 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日までとする。

(7) 作業スケジュール

作業スケジュールは下記のとおりである。

| 工程 | 平成28年度 | | | | | | | | | | | | 平成29年度 | | |
|--------|--------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|--------|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 | 4月 | 5月 | 6月 |
| 要件定義 | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | |
| システム設計 | | | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| 開発 | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | |
| テスト | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | |
| 移行 | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 運用開始 | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ |

(8) 調達担当職員・連絡先

本調達仕様書に関する問合せ先は以下のとおりである。

〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6

国立保健医療科学院 政策技術評価研究部

電話 048-458-6172

2. 調達案件及び調達単位、調達の方式等に関する事項

(1) 調達案件及び調達単位、調達の方式、実施時期

| No. | 調達案件名 | 調達の方式 | 実施時期 |
|-----|-----------------------------|----------------------|---|
| 1 | 特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務 | 一般競争入札 (最低価格落札方式) | ・入札公告 ：平成28年4月 ・落札者決定 ：平成28年4月 |

3. 作業の実施内容に関する事項

(1) 作業の内容

ア 設計・開発に係る作業の内容

(ア) 設計・開発実施計画書等の作成

受注者は、プロジェクト計画書及びプロジェクト管理要領と整合をとりつつ、当院の指示に基づき、プロジェクト管理支援事業者と調整の上、設計・開発実施計画及び設計・開発実施要領の案を作成し、当院の承認を受けること。作業内容は下記のとおりである。

(イ) 設計

- ① 受注者は「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」の機能案件及び非機能要件を満たすための基本設計及び詳細設計を行い、成果物について当院の承認を受けること。
- ② 受注者は、情報システムの移行方法、環境、ツール、段取り等を記載した移行計画書を作成し、当院の承認を受けること。
- ③ 受注者は、運営設計及び保守設計を行い、情報システムの時期更改までの間に計画的に発生する作業内容、その想定される時期等を取りまとめた中長期運用・保守作業案を作成し、当院の承認を受けること。
- ④ 受注者は、運用設計及び保守設計を行い、定常時における月次の作業内容、その想定スケジュール、障害発生時における作業内容等を取りまとめた運用計画及び保守作業計画の案を作成し、当院の承認を受けること。

(ウ) 開発テスト

- ① 受注者は、開発にあたり、アプリケーションプログラムの開発又は保守を効率的に実施するため、プログラミング等のルールを定めた標準（標準コーディング規約、セキュアコーディング規約等）を定め、当院の承認を受けること。
- ② 受注者は、開発に当たり、情報セキュリティ確保のためのルール遵守や成果物の確認方法（例えば、標準コーディング規約遵守の確認、ソースコードの検査、現場での抜き打ち調査等について実施主体、手順、方法等）を定め、当院の承認を受けること。
- ③ 受注者は、単体テスト、結合テスト及び総合テストについて、テスト体制、テスト環境、作業内容、作業スケジュール、テストシナリオ、合否判定基準等を記載したテスト計画書を作成し、当院の承認を受けること。
- ④ 受注者は、設計工程の成果物及びテストの計画書に基づき、アプリケーションプログラムの開発、テストを行うこと。
- ⑤ 受注者はテスト計画書に基づき、各テストの実施状況を当院に報告すること。

(エ) 受入テスト支援

- ① 受注者は、当院が受入テストのテスト計画書を作成するに当たり、情報提供等の支援を行うこと。
- ② 受注者は当院が受入テストを実施するに当たり、環境整備、運用等の支援を行うこと。
- ③ 受注者は、当院の指示に基づき、PJMO 以外の情報システムの利用者のテスト実施も含めて、テスト計画書作成の支援を行うこと。

(オ) 情報システムの移行

- ① 受注者は、当院の移行判定を受けて、移行計画書に基づく移行作業を行うこと。
- ② 受注者は、データ移行に当たり、本システムのデータ構造を明示し、所有・管理するデータの変換、移行要領の策定、例外データ等の処理方法等に関する手順書を作成し、当院の承認を受けること。
- ③ 受注者は、上記手順書に従い、データと交換・移行した後は、移行後のデータだけでなく、例外データ等についても確認を行い、データの信頼性の確保を図ること。

(カ) 引継ぎ

- ① 受注者は、設計・開発の設計書、作業経緯、残存課題等を文書化し、運用運用事業者及び保守業務者に対して確実な引継ぎを行うこと。

(キ) ODB 登録シートの提出

受注者は、次に掲げる事項について記載した ODB 登録用シートを、設計・開発実施要領において定める時期に提出すること。

- ① 開発規模の管理
情報システムの開発規模（工数、ファンクションポイント等）の計画値及び実績値
- ② ハードウェアの管理
情報システムを構成するハードウェアの製品名、型番、ハードウェア分類、契約形態、保守期限等
- ③ ソフトウェアの管理
情報システムを構成するソフトウェア製品の名称（エディションを含む。）、バージョン、ソフトウェア分類、契約形態、ライセンス形態、サポート期限等
- ④ 回線の管理
情報システムを構成する回線の回線種別、回線サービス名、事業名、使用期間、ネットワーク帯域等
- ⑤ 外部サービスの管理
情報システムを構成するクラウドコンピューティングサービス等の外部サービスの外部サービス利用形態、使用期間等
- ⑥ 施設の管理
情報システムを構成するハードウェア等が設置され、または情報システムの運用業務等に用いる区域を有する施設の施設形態、所在地、耐久性、ラック数、各区域に関する情報等
- ⑦ 公開ドメインの管理
情報システムが利用する公開ドメインの名称、DNS 名、有効期限等
- ⑧ 取扱情報の管理
情報システムが取り扱う情報について、データ・マスタ名、個人情報の有無、格付等
- ⑨ 情報セキュリティ要件の管理
情報システムの情報セキュリティ要件
- ⑩ 指標の管理
情報システムの運用及び保守の間、把握すべき KPI 名、PKI の分類、計画値等の案