

新法下における臨床試験登録の管理システムに関する研究

研究分担者 湯川 慶子, 藤井 仁, 佐藤 元¹⁾

1)国立保健医療国立保健医療科学院 政策技術評価研究部

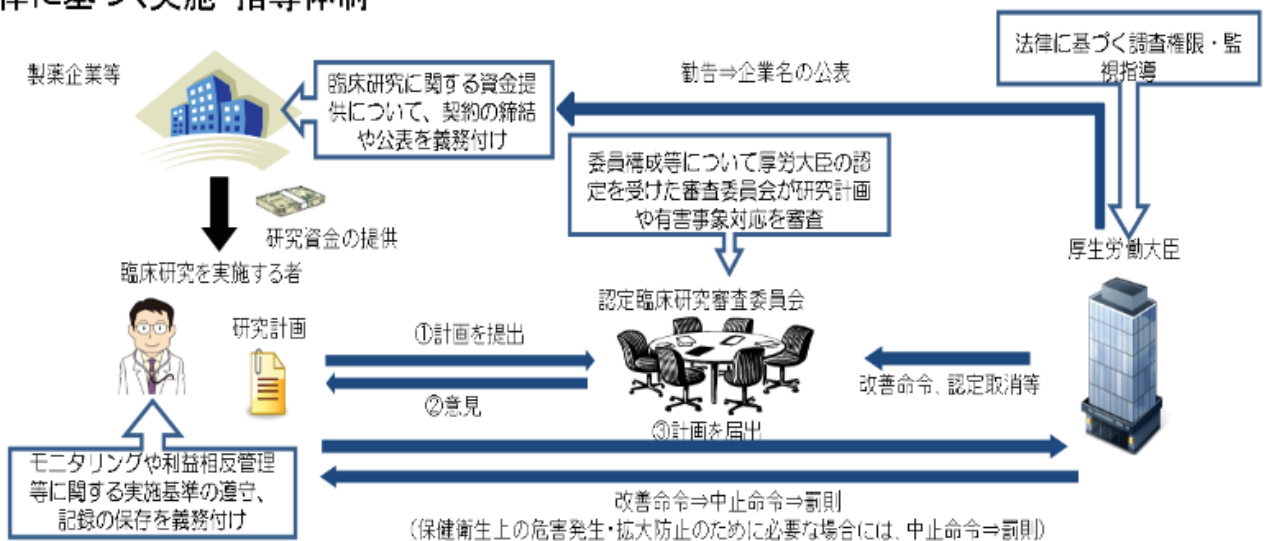
目的： 特定臨床試験においては、1) 試験区分、2) 行政番号、3) IRB 認定番号の 3 項目を国の管理するデータベースへ登録することが法律により義務付けられたが、公的なデータベースは存在せず、新たに設置することが求められている。本稿では、新臨床研究法下で求められる臨床試験登録の管理システムについて整理することを目的とした。

方法： 情報公開用データベースの内容を確定し、その内容を入力できるシステムを設計する。このシステムで入力した内容は既存の臨床研究ポータルサイトで公開できるような仕様とする。また、要求されるセキュリティ水準を確定させ、これらを要件定義書の形にまとめる。単なるシステムの設計にとどまらず、運用面を含めた計画を作成する。具体的には、登録項目の変更やフォーマットの変更に堪えられるシステムを考案する。

結果： 従来の薬事法下で実施される臨床研究は、JPRN の 3 登録機関(UMIN・JAPIC・JMACCT) の Web サイトで独自のシステムを持った臨床研究実施機関により登録され、国立保健医療科学院でデータ変換テーブルを構築し統合しているが、項目とデータフォーマット等の不統一から諸問題が発生している。臨床研究登録システムに必要な機能として、入力者、閲覧者、システム管理者等の要件を、データ項目としては ICTRP の 20 項目と新 3 項目を挙げた。関連データとの紐づけは、認定 IRB 番号、レジストリ登録番号、行政番号で行う。実際のシステムイメージとしては、一括管理型、分離管理型、混在型が想定された。

結論： 新法下における臨床試験登録の管理システムを、別紙仕様書・要件定義書案の通り提案する。

法律に基づく実施・指導体制



A.研究目的

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、国の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。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、臨床研究に係る制度について検討を加え、臨床研究の信頼回復を図ることが望まれている。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臨床研究の実施基準の策定(ICH-GCPに準拠)と遵守、③有害事象発生時の報告等が必要と結論付けられている。

平成29年度にはこれらに関する臨床研究法の施行予定であり、薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対しては、厚生労働省へ研究計画等の報告義務、実施基準の遵守義務が生じる。

厚生労働省では、平成30年4月からの臨床研究新法で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に管理されていなかった為、今回新たに管理する為に「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース」の構築が必須である。

特に、特定臨床試験においては、試験区分、行政番号、IRB認定番号の3項目が新たに国の管理するデータベースへの登録が法律により義務付けられたが、国が管理する公的なデータベースは存在せず、新たに設置することが求められている。

そこで、本研究では、海外の臨床試験・治験等への法規制と情報公開の運用状況等を考慮した上で、情報公開用データベースの内容や構造の要件を整理し、データベースの仕様、要件定義を考案することを目的とする。同時に、既存の登録機関

との情報のリンク方法についても検討する。

さらに、新法で要求される新項目を実際に管理するためのシステムやデータベースのあり方について検討することを目的とする。新臨床研究法案下で臨床試験登録の管理システムについて整理することを目的とした。

今回の対象は、薬事法における生産販売の承認を受けていない、適用外使用、未承認の臨床試験と、製薬企業から資金提供を受けている試験を、「特定臨床試験」としてこれら管理するためのデータベースの構築が必須で、最適なデータベースのあり方を検討する。

B.研究方法

1) 既存の臨床試験ポータルサイトとの情報連携に関する検討

既存の臨床試験ポータルサイトの登録内容との連携について検討する。今回、検討する情報公開用データベースは、管理者のみに公開される情報をもつ可能性があるため、全ての情報が公開されている臨床研究ポータルとの情報連携は双方向的なものにはならないと考えられる。一方向的にデータをリンクさせる場合、どの項目をどのような形でリンクさせるのが望ましいか等の検討も含め、必要性、重要性、技術的な課題等から検討を加える。

2) 具体的管理システム—電子的仕様の検討

ここまでの議論を集約し具体化する。情報公開用データベースの内容を確定し、その内容を入力できるシステムを設計する。このシステムで入力した内容は既存の臨床研究ポータルサイトで公開できるように仕様とする。また、要求されるセキュリティ水準を確定させこれらを要件定義書の形にまとめる。この作業は単なるシステムの設計にとどまらず、運用面を含めた計画を作成する。具体的には、登録項目の変更やフォーマットの変更に堪えられるシステムを考案する。

欧米を中心とした臨床試験に関連する法規・ガイドライン、また情報基盤の最新動向を精査しながら、データベースの必要項目・機能を検討する。また、データベースの構築と連携、要求されるセキュリティについて技術的検討を加える。
(倫理面への配慮) 本研究においては個人データを扱っておらず倫理面への配慮は必要ない。

C.研究結果

1. 臨床研究登録の現状

現制度(薬事法)下で実施される臨床研究は、JPRNの3登録機関(UMIN・JAPIC・JMACCT)のWebサイトで臨床研究実施機関により登録され、登録データは国立保健医療科学院の臨床研究情報データベース(Webサイト)で一元的に管理・公開されている。

また、登録されるデータ(日本語と英語)のうち、英語で登録された臨床研究情報は、WHOのICTRPに転送され登録が行われ、WHOのICTRP(Webサイト)で管理・公開がなされている。

1	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。
2	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。
3	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。
--	--

2. 臨床研究登録の現状の課題

前記JPRNの3登録機関は、臨床研究情報登録のために、各団体で独自のシステムを構築しており、その登録項目について項目とデータフォーマットが統一されておらず、国立保健医療科学院でデータ変換テーブルを構築し運用しているが、現状以下の問題が発生している。

- ・入力項目が統一されていない為に、公開すべき情報の欠如(例：都道府県情報)
- ・検索機能が有効に働かない(例：病名の入力の違いにより、検索結果が異なる)
- ・システムのメンテナンス性が悪い(例：今回の新法対応時のシステム改編を一元的に実施できない。登録項目の追加や変更をする場合に一元的に実施できない)

上記現状の課題を解決する為には、臨床研究に係わる登録・管理システムを一元化し、項目、データフォーマットの統一を図ることが重要であり、将来的には、その運営機関をひとつにまとめるべきという課題も残されている。

3. 新法下の特定試験登録システムに必要な機能 機能に関する事項

ア【入力者】(特定臨床研究実施者)機能

(ア) 特定臨床研究の登録・修正機能

特定臨床研究について、登録項目の登録・修正が出来ること。登録されたデータの削除機能は不要である。登録項目の詳細は、「(4) 情報・データに関する事項」を参照すること。

(イ) 特定臨床研究の検索・閲覧機能

自機関で登録したデータの一覧が表示されること。
登録した項目について検索ができること。

検索方式は全文検索を含め利用者にとって効率的な方法を実装すること。

なお、他機関で登録されたデータは一覧に表示されないこと。

イ【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA 他一般国民）機能

- (ア) 特定臨床研究の検索・閲覧機能
全登録データの一覧が表示されること。
全登録データの項目について検索ができること。検索方式は全文検索を含め利用者にとって効率的な方法を実装すること。

ウ【システム管理者】機能

- (ア) 利用者管理機能
本システムの利用者の登録、修正、削除がおこなえること。
利用者からの申請方法は Web、紙いずれの方法でも行えること。
- (イ) データ出力機能
本システムに登録されているデータ（特定臨床研究情報と利用者情報）の csv 形式での出力が可能。なお、本機能は当院の指定するユーザのみが利用可能とすること。
- (ウ) ログ分析機能
本システムの利用者の操作ログを記録すること。
なお、上記（イ）のデータ出力機能を利用した場合には、当院が指定するメールアドレスへリアルタイムで通知すること。
- (エ) バックアップ機能
本システムに登録されているデータ（特定臨床研究情報と利用者情報）の定期的なバックアップ、リストアができること。

エ その他の機能

オンラインヘルプ機能

【入力者】（特定臨床研究実施者）機能と【関

覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA）機能には、操作をガイドする為のオンラインヘルプ機能を実装すること。

画面に関する事項

上記「(1)機能に関する事項」を実現しつつ、画面構成やデザインは、特定臨床研究の登録システムであることが容易に視認でき、使いやすいデザインとすること。詳細は設計段階で当院と調整を行うものとする。

帳票に関する事項

上記「(1) 機能に関する事項」に定めた情報の入出力要件を満たす限り、特に帳票要件は設けない。

外部インターフェースに関する事項

本システムは、他システムとは独立して動作するものとし、特に外部インターフェース要件は設けない。

（※別紙要件定義書【3. 機能要件の定義】）

4. データ項目、データフォーマット

情報・データに関する事項

ア 登録言語：

特定臨床研究情報は、日本語と英語による登録を行う。国として管理するときに、データの統合、WHO の ICTRP へのデータ転送も含まれるためである。

なお、WHO の ICTRP では、次の 20 項目の必要登録事項が定められている。

- 1) Primary Registry and Trial Identifying Number (試験のユニークな識別番号)
- 2) Date of Registration in Primary Registry (試験登録日)
- 3) Secondary Identifying Numbers (試験に対するその他の識別番号)
- 4) Source of Monetary or Material Support (研究費提供元)
- 5) Primary Sponsor (主要な実施責任

組織) 6) Secondary Sponsor (共同実施組織) 7) Contact for Public Queries (試験の問い合わせ先) 8) Contact for Scientific Queries (試験責任者の連絡先) 9) Public Title (試験の簡略名) 10) Scientific Title (試験の正式名) 11) Countries of Recruitment (試験実施国) 12) Health Condition or Problem Studied (対象疾患) 13) Intervention (介入と対照の内容) 14) Key Inclusion and Exclusion Criteria (選択/除外基準) 15) Study Type (試験のタイプ) 16) Date of First Enrollment (試験開始予定日) 17) Target Sample Size (目標症例数) 18) Recruitment Status (進捗状況) 19) Primary Outcome (主要アウトカム評価項目) 20) Key Secondary Outcomes (副次アウトカム評価項目)

イ 日本語登録項目：以下に登録項目を示す。

No	項目	データ種別	入力方法
1	認定 IRB 番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	行政番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
3	研究区分	文字列	選択式
4	ICTRP20 項目		

ウ 英語登録項目

No	項目	データ種別	入力方法
1	Certified IRB number	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	Administrative number	文字列	入力フォーム (テキスト)
3	Research category	文字列	選択式
4	ICTRP20 項目		

エ 利用者情報

No	項目	データ種別	入力方法
1	所属団体名	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	部門名	文字列	入力フォーム

			(テキスト)
3	役職名	文字列	入力フォーム (テキスト)
4	氏名	文字列	入力フォーム (テキスト)
5	住所	文字列	入力フォーム (テキスト)
6	電話番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
7	メールアドレス	文字列	入力フォーム (テキスト)
8	MAC アドレス	文字列	入力フォーム (テキスト)

オ 暗号化

データベース内の全てのデータは暗号化され、閲覧時にもみ複合化される等のセキュリティ対策を講じ、万が一情報の漏えいが発生した場合でも、複合化されることがないように構成すること。

EU では、臨床試験登録情報の要約または全情報をテキスト形式でのみダウンロードできる。一方、米国の ClinicalTrials.gov では、リスト画面で表示される 18 項目を、テキスト、CSV、XML の形式でダウンロードする方法と、FULL TEXT Viewer などの詳細画面で表示される全項目を XML 形式でダウンロードする方法が用意されている(中村(2009)参照)。また、ファイルを ZIP で圧縮した形式でもダウンロードが可能である。

新システムでも、これらをふまえ、これらの形式、項目をダウンロードできる機能を備えることが望ましいと考えられる。

(※別紙要件定義書【3. 機能要件の定義(4)情報・データに関する事項】)

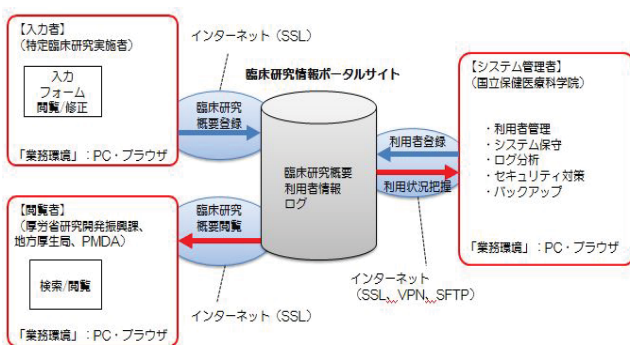
5. セキュリティ対策

特定臨床研究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。)は、

セキュアなインターネット通信を用いて、

- ア 本システムの利用者（【入力者】と【閲覧者】と【システム管理者】）は、本システムの利用に際し事前に利用端末の登録を行い、本システムを利用する為の ID とパスワードが付与される。
- イ 利用者は、本システムの URL へアクセスをし、ID とパスワードを入力する。なおこの際、ワンタイムパスワード等を組合せた二要素認証を行うこと。（現状は、MAC アドレスと ID、PW で良いが、医薬品名、構造式、構造図等の非公開データを登録管理するシステムとする場合は、ワンタイムパスワード等を組み合わせてセキュリティ対策を強化する必要がある。
- ウ 【入力者】（特定臨床研究実施者）が特定臨床研究の登録項目を新規登録・修正され、データベースに登録される。
- エ 【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA、他一般国民）は、登録された特定臨床研究情報の検索・閲覧できる。

システム概要を以下に示す。



- また、有害事象報告書に記載のある 1) 認定 IRB 番号、2) 行政番号、3) レジストリ登録番号を用いて、
- オ 本システムから該当する臨床研究を検索する。
- カ 本システムから得られる情報を元に外部の

関係データベースを検索し

キ 関連する研究機関等に、有害事象の共有や注意喚起を行うことが可能となる。

(※別紙要件定義書【2. 業務要件の定義】【3. 機能要件の定義(4)情報・データに関する事項】)

6. 関連データとの紐づけ

関連データとの紐づけは、1) 認定 IRB 番号、2) レジストリ登録番号、3) 行政番号で行う。有害事象管理上も、この 3 項目の追加が必須となる。

なお、新法施行当初は、非公開データも本省管理の為、同様にこの 3 項目の追加が必須となる。

行政によって発番される予定である「行政番号」については、情報の流れに直接影響するため、どの段階で、どのような形で発番するかを確定しておく必要がある。現時点では 2 通りの発番方法が考えられる。

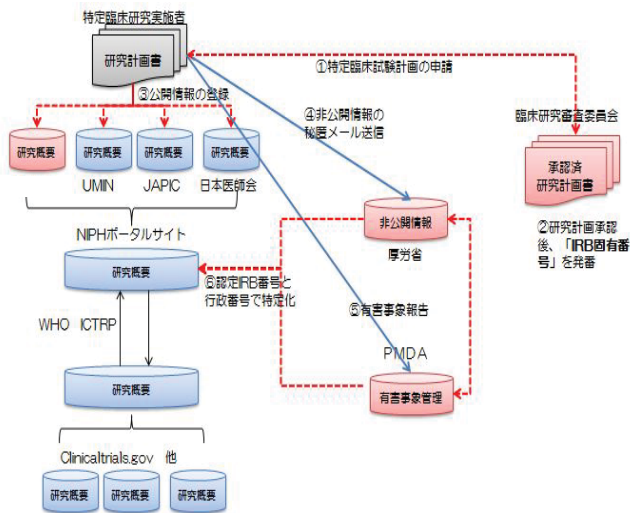
①行政が発番する

臨床試験の責任者が特定臨床研究を実施する際に、国が定めた項目の情報をメール、郵便等で報告する。その報告を受けて、行政が発番し、責任者へ返信する。責任者は番号を受け取り、臨床試験情報登録サイトで登録する。

②臨床試験情報登録サイトで発番する

臨床試験の責任者が特定臨床研究を実施する際に、国が定めた項目の一部を臨床試験情報登録サイトで登録する。そのサイトにユニークな番号を発番させる機能を付加しておく (UMIN 等のレジストリ登録番号発番と同様の機能)。責任者は発番された番号を含め、国が定めた項目の情報をメール、郵便等で報告する。

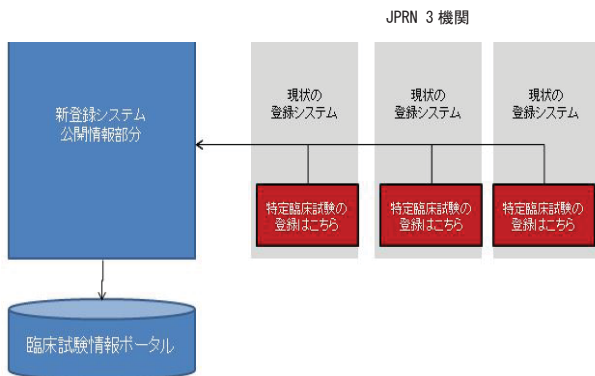
①は発番機能をシステムに組み込む必要がなく、安価ではあるが、番号の管理等の手間が生じる。これに対して、②は逆であり、開発費用はかかるが、管理の手間は生じない。



7. 想定されるシステムイメージ

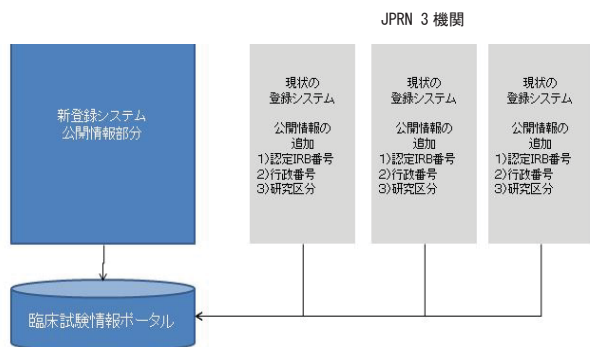
1) 包括管理型

政府直轄の機関であらたに新登録システムを構築し、JPRN 三機関については、政府直轄の機関の新登録システムへのリンクを貼るのみとする。



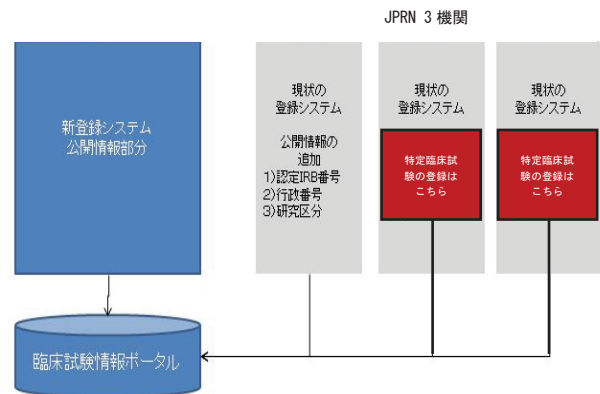
2) 分離管理型

政府直轄の機関であらたに新登録システムを構築し、JPRN 三機関については、現状の登録項目との差異について 3 項目を追加し登録できるようにする。



3) 混在型

法廷による公的機関であらたに新登録システムを構築し、JPRN 三機関については、政府直轄の機関の新登録システムへのリンクを貼る（包括管理型）か、現状の登録項目との差異について 3 項目を追加し登録できるようにする（分離管理型）かを選択する。



D. 考察

公開されるデータベースの設計・運用にあたっては、機能要件（入力者・閲覧者・システム管理者など）、データ項目が必須事項で、さらに、セキュリティ対策、関連データとの紐づけ、想定される管理システムを考慮する必要がある。

1. 機能要件、データ項目に関して

現時点では、ICTRP で基本 20 項目が要求されていることから、日本語・英語での 20 項目の入力フォーマットを備えることが最低条件となる。加えて、米国の ClinicalTrials.gov では研究結果の公開も進んでいることから、結果の入力フォーマットの準備も将来的には必要と考えられる。

検索機能についても、他国のレジストリが有する機能と比較し、検討する必要がある。表 1 は日本、WHO、米国、EU のそれぞれのレジストリが有する検索項目を比較したものである。すでに日本語では、ICTRP の検索項目がカバーされている。今後、改修が予定されている英語版でも同等の機能を実装することが望ましい。また、米国の検索機能

は項目だけを比較しても群を抜いて優れており、今後の開発にあたって、目指すべき方向性を示唆するものである。

2. 管理システムの長所・短所

包括管理型は、開発工数の削減と、システムおよびデータの一元管理が可能となる。ただし、平成30年4月の新法施行時は、非公開データは、秘匿メールによる運用を行う為、管理対象外とする。非公開データのデータベース化等については運用後検討をおこなうことになる。

分離管理型においては、3機関に特定臨床研究の登録情報が存在する形になり、現状の臨床研究情報ポータルサイトのデータ転送の仕組みがそのまま利用できるメリットはある。しかし、各機関におけるシステム改修工数や改修費用が発生する上、非公開データの取扱いを各機関に負担させる事を考慮した場合、現実的なシステムではない。

混在型は、三機関ごとに包括管理型（国の登録システムにリンクをはり、管理をゆだねる）か、分離管理型（機関内で特定臨床研究の登録システムをもつ）かを選べるように特定臨床研究の登録情報が存在する形になり、現状の臨床研究情報ポータルサイトのデータ転送の仕組みがそのまま利用できるメリットはある。また、各機関におけるシステム改修工数が発生についても負担が大きい場合は包括管理型を選択できるため、柔軟なシステムと言える。

なお、メインに移行するための暫定期間の対応として、JPRN3 機関としては3種類の対応を取りうることになる。ただし、今回は特定臨床試験、新法での範囲内での対応であることから、従来の薬事法下における臨床試験という従来方式が残ってしまう部分について整理を進める必要はあるだろう。

法的には、公的な登録機関へ特定臨床研究のデータを送るまでに、運用上、既存の登録機関が利用可能なシステムのオプションとして、3機関が位置づけられることになる。

さらに、現状は独自のシステムを持つ3機関で登録されており、データフォーマットや項目が違うなどのシステムの要件に関する課題がある。国立保健医療科学院でデータの変換テーブルを作成し一元管理、WHOへの送信を行っているが、これを機に必須の20項目についてはデータフォーマットを共通のものに揃える必要もあるだろう。

表1 絞り込み検索の項目

	臨床研究ポータル	WHO ICTRP	Clinical Trial.gov	EU Clinical Trial Register
試験 ID	○		○	
試験登録日	○	○	○	○
スポンサー			○	
試験タイトル	○	○	○	
募集の状況	○	○	○	○
試験のタイプ	○		○	
適格基準			○	
介入			○	
タイトル			○	
募集国・地域	○	○	○	○
対象年齢	○		○	○
対象性別	○		○	○
対象疾患	○	○	○	
介入内容		○	○	
主要・副次的評価項目	○		○	
セカンダリ ID		○		

3. 新法前の登録の捕捉率に関する問題

PMDA には新薬申請のための臨床試験として届出ても、法的な義務でないため、JPRN には登録していない試験が存在し得る。PMDA への届出は、新薬申請に薬事法で義務化されているが、JPRN への登録が推奨はされているが義務ではない。現在、国立保健医療科学院から ICTRP に送信されている臨床試験データにおいても、PMDA からは ICTRP にデータを送っていないため、新薬申請のための臨

床試験は ICTRP からは漏れている可能性があり、潜在的な問題である。

ICTRP へデータを統合する必要があることから、正式な入力システムとデータの統合が必要となる。今までは必須化されておらず、一部が登録、一部は未登録であった。しかし、新法によって、登録が義務化される対象が拡充されたため、ICTRP に送るデータも、従来より捕捉率が高まることが期待できる。

4. 意義

本研究で検討した、新法下における臨床試験登録の管理システムは、被験者の個人情報や、製薬企業の保持する企業秘密など、保護されるべき情報を除き、臨床研究に関する情報を国際的動向、最新の技術水準を視野に入れて公開するという点で貢献することが期待される。

現在、国立保健医療科学院の臨床試験ポータルサイトで提供している情報では、現在対応していない補償に関する事項等や、臨床研究法案で新たに位置付けられる認定臨床研究審査委員会の認定番号等についても、臨床研究の情報として公開することは、臨床研究の透明性の確保、臨床研究への参加を検討している患者等に有用な情報源となるほか、厚生労働省における臨床研究の実施状況

の管理にも貢献することとなる。

以上より、臨床試験・治験推進計画に資するものであると考えられる。

E. 結論

以上から、政府直轄の機関の新登録システムを、別紙仕様書・要件定義書案の通り提案する。

参考文献)

中村文胤. ClinicalTrials.gov に登録された臨床試験の分析. 情報管理 2009; 52(8): 475-486.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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