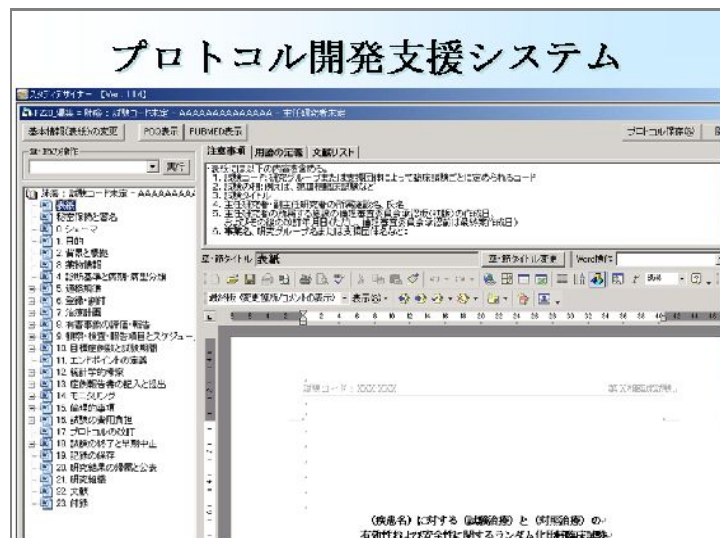


2. 臨床試験と大規模コホート研究の推進・管理・運営

アカデミアとしては事実上わが国唯一の全国的な臨床研究推進・支援拠点として、当センターには、高度に質管理された臨床情報が集積中です。とりわけ、インターネットを利用した症例登録・追跡システムを利用することで効率的に臨床データを収集・管理しています。また、臨床研究の立ち上げと運営を効率化するため、様々な IT システムの開発を進めてきました。そうしたシステムを最大限利用することによって、多くの試験を比較的低コストで管理・運営できるようになり、質の高い臨床情報を短期間に蓄積できる体制が整いました。

(1) プロトコル作成支援システム（スタディデザイナー）の開発と運用

臨床試験を開始するためには、必要事項を網羅した綿密かつ周到なプロトコルが必須であり、それを試験のプロセスに即して綿密かつ整然と記載する必要があります。当センターでは、平成 17 年度までにプロトコルの標準的なフォーマットとその各項目に対するテンプレート文書を完成させ、それらをデータベースシステムとして完成させました（スタディデザイナーと命名）。その結果、それまで何ヶ月も要していたプロトコル開発期間が大幅に短縮されることになりました。平成 18 年度には、プロトコルの各項目に対するテンプレート文書を見直して必要な改訂を加えるとともに、それを上述のデータベースシステムに反映させました。



(2) 症例登録・追跡システムの開発と運用

比較臨床試験を効率的に運営するため、被験者の適格性判定と薬剤のランダム割付けを瞬時に可能とする Web 登録・追跡システムを平成 16 年度に整備し、当センターで管理する多くの臨床試験で運用しています。本システムを利用することで症例登録と追跡データ入力は省力化され、不明瞭な文字や曖昧な記載が一掃されたと言えます。

しかしながら、一般的な Web 症例登録・追跡システムの導入と運用には強固なネットワーク・サーバー環境が必要なだけでなく、個々の研究に特化した入力画面と論理チェックプログラムを準備せねばなりません。その準備には、研究規模の大小に関わらず、同程度のコストがかかります。そのため、多施設共同研究であっても、比較的規模が小さい場合には費用対効果のバランスが取れないことがよくあります。そのため、より簡便かつ廉価なデータ収集・管理システムを求める声が強まっています。こうした中、平成 18 年度、PDF 書式（Adobe 社）

を利用して簡易型の臨床試験データ収集・管理システムを開発し、実際の運用を通じた評価を行いました。具体的には、紙媒体で作成したCRFをAcrobat Professionalで電子化(PDF化)し、その電子CRF(PDF-CRF)にデータの論理チェックプログラムを埋め込んだものです。また、本PDF-CRFを適切に管理するため、収集したPDF-CRF内のデータを一括してXML形式に変換する機能、並びに、

統計解析に適した形でデータを出力する機能を用意しました。更に、PDF-CRFの配布と回収に際しては、自動版数管理が行えるWebベースの文書管理システム(Visual Finder)を利用するとともに、通信路上の安全確保のためにSSLを使用することになりました。

このように、本システムにおいては、従来のWebシステムで必要だった中央サーバー上でのデータベースシステムの構築が不要であり、PDF-CRFを利用する医師はAcrobat Reader(広く普及している無料ソフト)のみを用いてデータを入力・保存することが可能です。また、本PDF-CRFでは紙で作成したCRFが同一のレイアウトで画面上に再現されるため、医師はプロトコルとの違和感なく、CRFへのデータ入力ができます。なお、本システムはリアルタイムで中央サーバーと通信する必要がないため、カルテ庫等のインターネット接続が利用できない環境下でのデータ入力が可能となります。すなわち、入力済みのPDF-CRFを一旦ローカルコンピュータに保存し、後にこれを中央サーバーにアップロードするわけです。

ただし、本システムについては、実際の運用を通じて複数の問題点も発生しており、更なる検討が必要な状態にあります。とりわけ、PDF-CRF内に格納されたデータの出力機能にエラーが発見され、その解決策を検討しています。また、今のところ、本システムは中央サーバー上の割付システムとの連携が図れておらず、ランダム化比較試験への対応は今後の課題です。なお、本システムはGCPが規定する要件に対応していない部分があり、当面は治験外の臨床試験/研究に本システムを利用していくのが妥当と考えています。

Web症例登録・追跡システム

PDF症例登録・追跡システム

(3) CRF 管理システムの開発と運用

臨床研究を円滑に進める上で、効率的かつ最適なタイミングで追跡データを収集することは大きな課題です。そのため、臨床研究の進捗に即して来院予告を行う電子メール配信システムのプロトタイプを平成 17 年度に開発し、試験的な運用を開始しました。平成 18 年度には、このシステムに必要な修正を加えるとともに、期限を過ぎても提出されない CRF の督促を行う機能を付加しました。具体的には、個別症例の登録日または治療開始日を起点として次回来院日や CRF 提出期限を自動計算し、その情報をデータマネジャーに伝えるシステムです。また、本システムには、個々の CRF 回収状況を一覧として表示する機能が付与されています。担当のデータマネジャーは、画面上に表示された情報をもとに、予めシステム内に用意されたテンプレート文書を利用してメッセージを作成することになります。作成されたメッセージは、本システムを通じて電子メールで担当医師に配信されます。

このように、本システムを利用することで多くの手間をかけずして最適なタイミングで CRF の回収が可能になることが期待されています。実際、本システムを運用中の臨床試験では、その進捗管理にかかる作業負荷が大幅に低減しました。また、医師による CRF 提出忘れが減少したことが推察されます。

ID	名称	提出期限	来院日	提出日	回収状況
10	登録料	来院日			0
33	医師登録-事前提出用	来院日	180		25
41	手帳登録-12月-15日	来院日	180		25
42	手帳登録-12月-15日	来院日	210		25
123	手帳登録-12月-15日	来院日	365		25
163	手帳登録-12月-15日	来院日	400		25

(4) データ問合せメール配信システムの開発と運用

高品質な Web 登録・追跡システムを利用することで臨床研究データの品質が向上することは言うまでもありません。更には、データ入力条件を厳格に制御することで bad data の混入を完全に排除することも系統的には可能です。しかしながら、臨床研究の現場はあくまで医療であり、必要なデータを集められない場合も多くあります。こうした状況の下、Web システムへのデータ入力の段階においては bad data の混入をある程度許容し、後で効率的にそれら进行处理するという方法があり得ます。

そうした事後処理を効率的に実施するため、平成 18 年度、bad data の抽出とそれに関する問合せ作業を自動的に行うシステムを開発しました。具体的には、Web 登録・追跡システムを介して中央サーバーに蓄積したデータについて、不整合データや未入力データを検索・抽出し、問い合わせメッセージを添えた電子メールを自動的に送信するシステムです（ポストマンと命名）。

平成 18 年 9 月 6 日、本システムを利用して、脳卒中大規模臨床試験（目標：3,000 例、参加施設：約 130 施設）に症例を登録した医師のうち、提出データに問題があった約 50 人の医師

へ一斉に問い合わせメールを送信しました。それに呼応して1週間で229回データベースへのアクセスがあり、多くのデータ修正がありました。現在、当該試験に症例を登録した個々の医師に対し、月に1度の問い合わせメールを自動配信しており、随時データ修正がなされているところです。また、一定の期限を過ぎても提出されない追跡データについて、2週間に1度の督促メールを自動配信中です。

データ問い合わせメール配信システム

このように、本システムを利用することでデータの品質管理作業が大幅に効率化する可能性があります。しかしながら、このシステムを適切に運用するためには、各々の臨床研究に特化してデータの論理チェックプログラムを作成せねばならず、その作成には高度のノウハウと相応の作業時間が必要です。同時に、どのデータについてどのような問合せを行うか（問合せスペック）の決定については、深い臨床的洞察力と周到な統計解析計画が必要であり、熟練したデータマネジャーの協力が欠かせません。また、データベースを熟知したシステムエンジニアの作業が不可欠となります。すなわち、bad data の抽出から問い合わせメールの発信までの一連の過程を自動化するためには各種専門家の英知を結集する必要があります。当然ながら、医師だけの研究グループでできるものではありません。その上で、個々の臨床研究について、システム導入にかかる労力と期待される効果とのバランスを考慮して、本システムの適用を考えることとなります。現時点において、参加医師数と症例数が多い臨床試験ほど、本システムの導入メリットが大きいものと考えています。

ただし、この問い合わせメールへ対応するか否かは、担当医師の熱意と主任研究者の指導力に依存していると言わざるを得ません。すなわち、データの品質を高めるための強力なツールが整備されたとは言え、結局は個々の医師にボールは投げ返されるわけです。なお、こうしたデータマネジメント方針とその支援システムは他の研究にも適用可能であり、臨床的なエビデンス構築を目的とする臨床試験における革新的な運用モデルになる可能性があります。更に、本システムにおいては、問い合わせ内容が電子メールの履歴として残るため、これをGCPに対応したモニタリングシステムとして整備できる可能性があります。その場合、治験におけるモニタリング作業が格段に効率化されることになるでしょう。すなわち、本システムは効率的な中央モニタリングシステムのプロトタイプとして位置付けられるかもしれません。

(5) 重篤な有害事象 (SAE) 報告システムの開発と運用

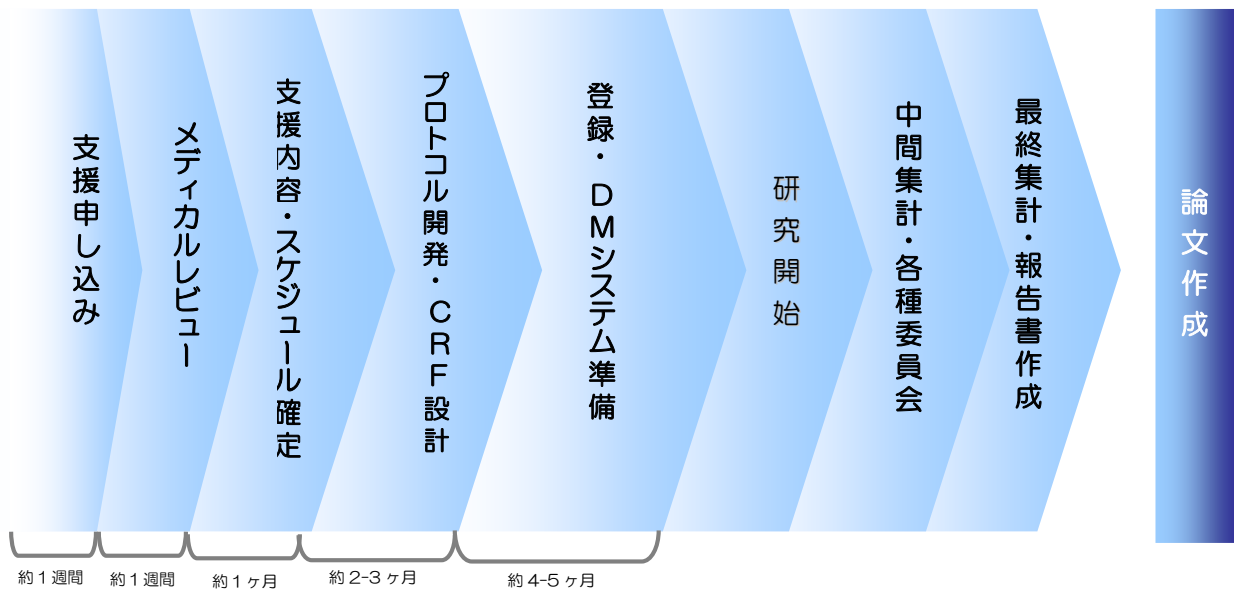
臨床試験を安全に行うためには、関連して発生する SAE 報告を迅速かつ効率的に収集し、それを適切に管理する必要があります。現在、SAE 報告は FAX を含む紙媒体で収集されているのが一般的であり、大変煩雑な作業を医師に強いています。こうした状況においては、SAE 報告は集まりにくく、実際には収集された以上の有害事象が発生している可能性も否定できません。一方で、その受け手側においても判読不能文字が多発し、確認と集計作業にも多大な作業を余儀なくされている現状があります。こうした状況を改善すべく、書き込み可能な PDF 書式を利用して SAE 報告の電子化を試みました。とりわけ、当センターで開発した PDF-SAE 報告システムには、報告書を電子メールで関連部署に送信する機能が組み込まれており、書式内のボタンをクリックすることで、担当医師は複数の部署へ同時に SAE 報告を提出できるようになりました。すなわち、本システムを適切に運用することにより、SAE 報告にかかる医師の手間は大幅に軽減され、判読不能文字は一掃されると言ってもよいでしょう。更に、本 PDF-SAE 報告システムに格納されたデータは半自動的にエクセル形式への抽出が可能であり、集計作業の大幅な省力化を期待しています。当センターでは、新たに支援する全ての臨床試験で本 PDF-SAE 報告システムを利用して、円滑な運用がなされているところです。

(6) GCP に対応したデータマネジメント・統計解析実施体制の整備

平成 15 年の薬事法改正によって医師主導治験のトラックが開口したのは周知のとおりです。既に述べたように、本財団として血管再生療法に使用する医療機器の治験届けを平成 20 年 6 月に提出しました。この医師主導治験を実施する上で、当センターはデータマネジメントと統計解析業務について GCP 上の責任を担っています。これらの業務を適切に実施するため、平成 19 年度より GCP に対応した手順書の整備を始め、本年 6 月にその体系的整備を完了しました。これにより、臨床科学的なエビデンスを創出するための臨床試験のみならず、医薬品・医療機器等の承認を目的とする臨床試験についても当センターで対応できる体制が整いました。今後、上述の治験の進行に沿って粛々と業務を進め、GCP 上の責任を果たしていきます。また、次のステップとして、治験を通じて発生する種々の文書を電子的に授受・保存するため、ER/ES 指針への対応準備を開始しました。

(7) プロトコル審査・受け入れ体制の整備

全国から次々に寄せられる研究支援の要請に対応するため、当センターとしてのプロトコル審査・受け入れ体制を整備しました。その一連の流れは、研究代表者からプロトコルドラフトを受領することに始まります。プロトコルドラフトの受領後、臨床試験指導医と生物統計家を含む3～4名のレビューアが指名され、研究の倫理性・科学性・安全性・実現可能性の点から包括的なレビューが実施されます。引き続いてプロトコルドラフト検討会が設定され、各レビューアが意見交換を行ないつつ受入れの可否を検討することになります。並行して、当センターでの支援内容とそのスケジュールについて、研究実施グループとの合意形成のための調整が進められます。受入れが正式に決定した時点で、プロジェクトマネジメント担当者、データマネジメント担当者、生物統計担当者、システム開発担当者等が当センター内で指名され、プロトコル開発支援、CRF開発、症例登録・データマネジメントシステム開発等の業務を行っていくこととなります。こうした中、増加する支援要請に対応すべく、プロジェクト受入れマニュアル、プロジェクトマネジメントマニュアル等の整備を完了し、研究の立ち上げと運営にかかる作業の更なる効率化を進めています。

臨床研究支援の流れ

※各段階に要する時間は研究によって異なります。