

公募シンポジウム3

国際的医薬品規制・臨床研究におけるリアルワールドデータ活用のいま

2020年11月19日(木) 16:20 ～ 18:00 F会場 (イベントホール・特設会場1)

[2-F-3-04] 治験、臨床研究のグローバル化と相互運用性の向上を目指したソリューション開発

*青柳 吉博¹（1. 国立がん研究センター 東病院）

*Yoshihiro Aoyagi¹（1. 国立がん研究センター 東病院）

キーワード：Real World Data, Clinical Trial, CDISC, OMOP, Interoperability

治験・臨床研究はグローバル化を余儀なくされている。治験はICHにおける国際的ガイドラインを遵守したうえで実施されるものであるが、E17の通り医薬品開発のグローバル化の進展と共に、国際共同治験で得られたデータが製造販売承認を得る主たる根拠として各地域及び各国の規制当局に受け入れられることが重要となっている。また、E6(R3)の議論ではリアルワールドデータ（RWD）研究を対象にした検討が行われる可能性があることや、RWDをより効果的に活用するための薬剤疫学解析の科学的・技術的要件に係る国際調和の戦略的アプローチに関するリフレクションペーパーの合意が、厚労省/PMDAからの提案により行われている。治験・臨床研究のグローバル化は医療機関における情報システムにも波及している。最近では原資料が病院情報システムで保管されているため、病院情報システムの信頼性担保に対する説明責任はより重要となっているが、確認する際のツールは治験に特有でありかつグローバルのものが多く、また、製薬企業等とコラボレーションを行う際には企業の基準や文化などを理解した上でソリューション開発を行う必要がある。上記のような中、国立がん研究センター東病院は様々な臨床研究を支援するためのシステムを開発・導入しており、最近では病院情報システムのデータを治験に活用するための開発も行っている。本発表では当院におけるグローバル化を見据えた治験・臨床研究関連の体制整備に関して主にシステム開発を中心に報告する。また、RWDを活用するために現在取り組んでいるプロジェクトの紹介を行うとともにグローバル標準となっているCDISC標準やOHDSI-OMOP対応を目的としたシステム開発に関して発表を行う。最後にこれまで開発を行ってきた経験から主に治験・臨床研究における相互運用性の向上を目指す際に考慮すべき事項に関して私見を考察する。

治験、臨床研究のグローバル化と相互運用性の向上を目指したソリューション開発

青柳 吉博^{*1}

^{*1} 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 システム管理室

Developing solutions to globalize and improve the interoperability of clinical trials.

Yoshihiro Aoyagi^{*1}

^{*1} Information Technology Management Section, Research Management Division,
Clinical Research Support Office National Cancer Center Hospital East.

In this presentation, I focus on a system developed for clinical trials at National Cancer Center Hospital East. I introduce our current projects to utilize RWD and our system development for CDISC standards and OHDSI-OMOP, which are the global standards. Also, I will discuss my personal views on the issues of improving interoperability in clinical trials through my experience in the development of these systems. Clinical trials are facing the globalization wave, ICH (International Conference for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) emphasizes the importance of accepting data from global clinical trials to the regulatory authorities in each country. Besides the conference can discuss real world data research, and a reflection paper has been issued to make more effective use of real world data. The globalization of clinical trials has spread to information systems in medical institutions. As source documents are stored in hospital information systems, the accountability for ensuring the reliability of hospital information systems has become more important. Many checking tools are unique for clinical trials and are used in most English speaking countries. When collaborating with pharmaceutical companies, it is necessary to understand their standards and culture before developing solutions.

Keywords: Real World Data, Clinical Trial, Electronic Health Record, CDISC, OMOP, Interoperability

1. 緒言

治験・臨床研究はグローバル化を余儀なくされている。治験は The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)における国際的ガイドラインを遵守したうえで実施されるものであるが、最近では原資料が病院情報システムで保管されているため、病院情報システムの信頼性担保に対する説明責任は国際的にもより重要となっている。一方、信頼性確保のためのツール類は治験に特有であり、グローバル対応のものが多く、また、製薬企業等とコラボレーションを行う際には企業の基準や文化などを理解した上でソリューション開発を行う必要がある。本発表は上記のようなグローバル化を踏まえたうえで当院がこれまで行ってきた治験・臨床研究関連のシステム開発の事例を紹介する。また、標準化を踏まえた CDISC や Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP)を利用したシステム開発の事例を紹介する。さらに、RWD を活用するために当院で取り組んでいるプロジェクトを紹介する。最後に治験・臨床研究に資するデータを構築するために医療機関として必要な考え方について私見を述べる。

2. 治験・臨床研究のグローバル化と相互運用性を考慮したリアルワールドデータの活用

2018年6月にステップ5が通知されたICH E17の通り、近年医薬品開発のグローバル化の進展と共に、国際共同治験で得られたデータが製造販売承認を得る主たる根拠として各地域及び各国の規制当局に受け入れられることが重要となっている¹⁾。また、ICH E6(R3)の議論ではリアルワールドデータ(RWD)研究を対象にした検討が行われる可能性があることや²⁾、RWDをより効果的に活用するための薬剤疫学解析の

科学的・技術的要件に係る国際調和の戦略的アプローチに関するリフレクションペーパーの合意が厚労省/PMDAからの提案により行われている³⁾。RWDにはいくつかの種類がある。EUにおける製薬会社、学術団体、研究機関、患者団体(IAPO)、中小企業(SME)、および規制および健康技術評価機関をまとめたコンソーシアムであるIMIによって2013年より開始されたGetReal initiativeによると、患者レジストリ、電子カルテを含むヘルスケアデータベース、薬局・健康保険データベース、ソーシャルメディア、患者主導の研究ネットワークがRWDとして挙げられている⁴⁾。

電子カルテを中心にRWDの活用に関して述べると、電子カルテは原資料の観点からeSourceとして活用することが可能である。主にグローバル製薬企業で構成される非営利組織であるTransCelerateによって立ち上げられたeSource initiativeによるとeSourceの一つとして電子カルテが挙げられている⁵⁾。eSource利用に関しては相互運用性に関連する利点が挙げられており、不要なデータ重複の排除、転記ミスの可能性を低減、電子症例報告書(eCRF)に入力するための転記を排除、データのリアルタイムリモートモニタリングを促進、正確で完全なデータの収集の促進が期待されている。本邦では日本製薬工業協会 医薬品評価委員会データサイエンス部会 タスクフォース1からeSource(DDC及びEHR)の概要及び導入時の留意事項に関する調査結果が2020年3月に公表されており⁶⁾、電子カルテからのデータ取得に期待される効果として以下のものが挙げられている。

- ・ 人為的なミス(データの入力・転記間違いや取得漏れ等)が防止でき、データの品質向上を図ることが可能
- ・ 医療機関の転記の負荷が削減
- ・ 医療機関の負荷が減り、被験者ケアや試験管理にリソ

- ・ スペースを割けるようになることで、データの信頼性が向上
- ・ これまで入手できなかったリアルワールドのデータ(連続データ、粒度の細かいデータ、ナチュラルヒストリー等)が入手可能
- ・ タイムリーなデータ収集が可能になり、治験のスピードアップの可能性
- ・ SDV 削減を初めとしたモニタリング業務の効率化の可能性
- ・ DM のデータレビューの労力が削減

3. 国立がん研究センター東病院における取組み

治験・臨床研究のグローバル化や相互運用性の向上に寄与することを目的とした国立がん研究センター東病院(当院)の取組みを一部紹介する。

当院は 2011 年に早期探索的臨床試験拠点に選定され、開発早期の治験、POC 試験等の臨床研究やエビデンス創出につながる臨床研究の体制整備を開始し、臨床研究を支援するための被験者登録システムや EDC 等の開発を行ってきた⁷⁾。このころより国際標準として注目されていた CDISC を EDC の開発の中心に据えた⁹⁾。2012 年には「臨床研究・治験活性化5か年計画 2012」が策定され、臨床研究・治験に関する IT 技術の更なる活用等を目指した体制整備が行われた。計画内では病院内の原資料を製薬企業社屋内から閲覧可能とするリモート SDV システムの調査・研究が謳われていたため、製薬企業とコミュニケーションをとりながらリモート SDV システムを構築した¹⁰⁾。リモート SDV に関する要件が明確な基準のない中でモニター担当者などと実際の業務に必要な要件に関するディスカッションを重ねながら、セキュリティを担保しつつ業務遂行に必要な機能を実装した。2015 年に臨床研究中核病院に承認された際には改めて部内の規定を見直しシステム開発・保守等に関する SOP を整備するとともに、医師主導治験実施時における安全性情報や必須文書管理を管理するシステムを開発・導入した。RWD 活用に関する取り組みでは、治験に必要な臨床データの一部に関して電子カルテから EDC を介さずに治験依頼者へ提供するシステムを治験依頼者・電子カルテベンダーと共同で構築し、企業治験において利用した¹¹⁾。また、レジストリ研究に関する取り組みでは、研究で収集すべき臨床情報に関する項目定義から EDC へのデータ提供に至るまで CDISC に対応することで、電子カルテのデータを研究計画書に合わせてデータ成形し、CDISC で出力することが可能となった。また、上記システムについてはコンピュータ化システムバリデーションを実施することにより信頼性を確保した¹²⁾。

最近では RWD に関する相互運用性のさらなる向上を目的として米国を中心に利用が進んでいる、大学、医療機関、製薬企業、規制当局などから構成される Observational Health Data Science and Informatics (OHDSI) が管理する OMOP CDM の利用も重要であると考えている。当院においてはまだ調査段階であり、データベースの構造を理解するための検証的なデータベースを構築するにとどまっているが、今後本邦の RWD 利活用に重要なポジションになると考えられるため、ユーザーグループとのコミュニケーションや先行事例の情報収集を積極的に行っている。

4. グローバル化や相互運用性向上に関する課題

これまでの当院の事例から主に治験・臨床研究に関する医療機関のグローバル化や相互運用性を考慮したシステム開発に関する課題を考察する。

これまで、アカデミアにおけるシステム開発は医療情報部

門と研究支援部門で別々に行ってきた。主に診療目的に開発されるシステムは医療情報部門が主体であり、臨床研究に関するシステム開発は主に研究支援部門が行ってきた。また、治験に関するシステムは製薬企業が開発・導入したものを医療機関で利用している。これらシステムはお互い交わることがなく、それぞれの目的で開発されてきたが、最近の RWD の活用などでそれぞれのシステム間の連携が必要になってきた。一方で、それぞれの組織における文化や基準・手順は異なっておりシステム開発に考え方やプロセスは異なっている。特に製薬企業や研究部門では組織における基準や手順が重要視される。また企業文化も日本企業とグローバル企業では異なっており、アカデミアからすると異質と感じるかもしれない。一方でシステムやデータの相互運用は進めていく必要があるためお互いの文化を理解する機会を作る必要があると思われる。当院の事例であるリモート SDV や RWD 活用事例では主にシステムの信頼性の確保やバリデーション活動において製薬企業とコミュニケーションをとりながら構築した。お互いの文化を尊重しながらオープンにコミュニケーションを行い、その結果をシステム導入に生かしていくことでスムーズに相互運用性の確保が期待できる。RWD の活用に関するコラボレーションの在り方については Duke-Margolis Center for Health Policy の Real-World Evidence Collaborative が参考になる¹³⁾。コラボレーション内では医薬品開発者、支払者、研究グループ、プロバイダー、患者ネットワーク、規制当局を代表するリーダーで構成される利害関係者が製品ライフサイクルとヘルスケアエコシステムを通じて医薬品開発のためのエビデンス生成について議論を行っている。また、これら意思決定者が RWD と RWE をどのように使用しているかを考え始めるために積極的なアクションを起こしている。検討結果については同サイトより取得できる。同様に標準化に関連するコミュニケーションについても CDISC、HL7 FHIR、OHDSI などグローバル規格は詳細な情報を本邦のコミュニティだけで広く得ることは困難であるが、海外のコミュニティでは個人で参加可能であり情報も多い。積極的に参加することで標準規格の動向などを詳細に取得可能である。また、参加しているメンバーについてもアカデミアだけではなく、IT ベンダー、製薬企業など様々であり、それぞれがオープンな議論が行われている。

5. 終わりに

今回は治験・臨床研究におけるグローバル化と相互運用性に対応するためにアカデミアが考慮すべき事項について当院の事例をもとに考察した。特に本邦における研究利用を目的とした電子カルテの標準化はこれから積極的に行われていくと考えられるため、アカデミア、規制当局、企業および標準化団体、患者等が協力してオープンな議論を行い、標準化を進めていく必要があると思われる。

参考文献

- 1) PMDA. ICH-E17 国際共同治験。
[https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0022.html (cited 2020-Sep-07)].
- 2) ICH. Efficacy Guidelines E6 (R3) EWG Good Clinical Practice (GCP). [https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines (cited 2020-Sep-07)].
- 3) ICH. Reflection Papers. Strategic Approach to International Harmonization of Technical Scientific Requirements for Pharmacovigilance Studies Submitted to Regulatory

Agencies to Advance More Effective Utilization of Real-World Data [https://www.ich.org/page/reflection-papers (CITED 2020-SEP-07)].

- 4) RWE Navigator. Overview of RWD sources.
[https://rwe-navigator.eu/use-real-world-evidence/sources-of-real-world-data/ (CITED 2020-SEP-07)].
- 5) Transcelerate biopharma inc. eSource.
[https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/esource/ (CITED 2020-SEP-07)].
- 6) 製薬協. eSource (DDC 及び EHR) の概要及び導入時の留意事項.
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/esource-ddc-and-ehr.html (CITED 2020-SEP-07)].
- 7) 青柳吉博, 長谷川裕美, 鈴木紀子, 福谷美紀, 佐藤暁洋. 早期・探索的臨床開発を実施するために必要な情報共有基盤環境の構築. 医療情報学連合大会論文集 2012 ; 32 : 688-690.
- 8) Aoyagi, Y.; Hasegawa, H.; Sudo, T.; et al. Establishing a clinical trial support system using open source software. European Cancer Congress 2013; 49 : S258-S258
- 9) Aoyagi, Y.; Hasegawa, H.; Tobayama, K.; et al. Development of cdisc-compatible electronic data capture freeware for academia. European Cancer Congress 2015; 51 : S137-S138
- 10) 青柳吉博, 原田裕紀, 佐藤暁洋, 土井俊彦, 大津敦, 西田俊朗. 治験での利用を想定したリモートSDVシステムの構築, 医療情報学連合大会論文集 2015 ; 35 : 286-288.
- 11) 青柳吉博. 治験における病院情報システムから治験依頼者への直接データ送信方法の構築, 第12回 DIA 日本年会 2015.
- 12) PMDA. アカデミアにおける CDISC 利活用ワーク ショップ; 2019.7.10; 東京. プログラム抄録集. 2019. PMDA.
- 13) Duke-Margolis Center for Health Policy. Real-World Evidence Collaborative.
[https://healthpolicy.duke.edu/projects/real-world-evidence-collaborative (CITED 2020-SEP-07)].