

公募シンポジウム

シンポジウム9

DXが支える薬剤部部門システム ～薬物療法の質向上をめざして～

2021年11月20日(土) 16:30 ～ 18:00 E会場 (2号館2階222+223)

[3-E-3-03] 臨床試験（治験）での ITツールの活用状況について

Utilization of IT tools in clinical trials.

*佐久間 直樹¹（1. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 電子化情報部会）

*Naoki Sakuma¹（1. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Drug Evaluation Committee, Electronic Standard for Medical information Expert Committee）

キーワード：clinical trials, IoT, EDC, eTMF, ePRO

日本製薬工業（製薬協）医薬品評価委員会 電子化情報部会では、治験だけでなく医薬品開発における様々な ITツールについて評価、検討、実装サポートなどを行ってきました。本講演では電子化情報部会のタスクフォース 3にて検討を行ってきた内容をベースに医薬品開発における ITツールの活用状況について紹介させていただきます。治験では治験ではスピード促進、データ整備や国際化の観点から ITツールを用いた電子化の取り組みが行われてきましたが、近年、COVID-19の影響もあり、治験を取り巻く環境は ITツールを積極的に活用し、治験をリモートで実施する検討が急速に進められています。いまや、ITツールの活用は治験の実施において不可欠な存在になっています。

治験で用いられている ITツールは、データ収集に用いる EDC（Electronic Data Capture）や ePRO（electronic Patient Reported Outcome）、文書の電子化を行い eTMF（electronic Trial Master File）、治験全体の進捗を管理する CTMS（Clinical Trial Management System）などから、規制当局への安全性の報告の仕組み等、実に様々なものが使われていますが、最近では治験の参加同意を電子的に行うシステム（eConsent）も利用されつつあります。さらに、近年では IoT（Internet of Things）技術を利用した様々な試み/治験も行われています。また、医療機関においても電子カルテ・データと EDCを連携させて、効率的に治験データを取集する検討が進められています。

本講演ではこれらの ITツールについて、一部事例を交えながら特徴と課題などを簡単に紹介します。本講演を通じて、治験環境の IT化の現状と治験の将来像について考察します。

臨床試験(治験)での IT ツールの活用状況について

佐久間 直樹

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 電子化情報部会

Utilization of IT tools in clinical trials.

Naoki Sakuma

Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Drug Evaluation Committee, Electronic Standard for Medical information Expert Committee

Abstract in English comes here.

In the clinical trials, sponsors are focusing on digitization using IT tools for the purposes of "speed," "data standardization," and "internationalization." In recent years, due to the impact of COVID-19, companies are considering using IT tools to conduct clinical trials remotely. Today, IT tools are an essential tool for the conduct of the clinical trials. Because all trial processes have been digitized, the pharmaceutical industry is considering "the virtual trial" in which subjects do not need to visit sites. On the other hand, "collection of study data" and "Digital median" using IoT technology have been paid attention.

Keywords: clinical trials, IoT, EDC, eTMF, ePRO, eConsent

1. はじめに

日本製薬工業(製薬協)医薬品評価委員会 電子化情報部会では、治験だけでなく医薬品開発における様々な IT ツールについて評価、検討、実装サポートなどを行ってきた。臨床データの収集を中心に様々な IT ツールが開発され、利用されており、治験を IT ツールで“バーチャル”で実施できるまでに至っている。

本稿では、治験で用いられる様々な IT ツールの紹介と IT 化の現状、そして治験の将来像について考察する。

2. 治験(臨床試験)のプロセスと IT ツールの関連性

治験の流れは主に、計画～治験実施計画書の作成、治験薬の準備、治験実施施設の選定～契約、被験者への治験説明・参加合意～投薬とデータ収集、データクリーニングと解析を経て、総括報告書が作成されるプロセスとなっている。各製薬企業においては、スピード促進、データ整備や国際化を目指し、これらの治験プロセスに特化した様々な IT ツールが利用されている。

IT ツールによって、治験プロセスが電子化されると、証跡データやプログラムによるデータチェックによる信頼性向上、集計・印刷・保管・署名といった紙資料に係る手間が削減され、結果的に治験期間を短縮することが可能になり、さらにはデータ等の二次利用が容易になる等、様々なメリットがある。しかし、IT ツールの導入には、高額な投資を伴う場合も多く、それらの全ての IT ツールが普及しているわけではない。

治験プロセスの中でも、データ収集に関しては最も IT ツールの利用が進んでいるプロセスである。Electronic Data Capture (EDC、電子症例報告書)や electronic Patient Reported Outcome (ePRO、電子患者日誌)をはじめ、様々な IT ツールが利用されている。治験の中でもデータ収集に IT ツールの利用が進んでいるのは、治験におけるもっとも重要で、大きなウェイト(作業工数)を占めていて、IT ツールの導入が最も効果的なプロセスであるからである(つまり、データ収集プロセスでは、IT ツールによる効果が投資を上回りやすい)。

この様に、治験における IT ツールの利用は、導入効果の高いプロセスから始まり、治験全体のスピードアップや省力化

を目指して、他のプロセスでも IT ツールの利用が広がってきた。また、最近では COVID-19 の影響で、一部の治験プロセス(モニタリング等)を IT ツールで効率化すると共に、“リモート化”する動きが出ている。

2.1 治験のデータ収集に利用される IT ツール

先にも述べたように、データ収集プロセスでは IT ツールの利用効果が高く、10 年以上前から EDC が使われている。EDC は、症例データを収集する目的で利用され、従来の紙の症例報告書を電子化した IT ツールである。症例データは、EDCに入力され、システム上でデータクリーニングが行われ、解析用のデータセットを出力する。

しかし、EDC へのデータ入力、つまりカルテからの転記は実施医療機関側からすると紙の症例報告書同様に手間のかかる作業であり、企業側からしても転記が正しく行われていることを直接閲覧(Source Document Verification, SDV)で確認する必要があり、その点の手間は変わらない。そこで、近年では EDC と電子カルテを連携させようとする取り組みも行われている。Standardized Structured Medical Information eXchange (SS-MIX)を用いた方法や、電子カルテベンダーが独自に提供するツールなどが開発されている。また、第1相試験などでは、電子カルテと EDC を融合させた IT ツールとして、eSource と呼ばれる IT ツールも利用されている。これは、システム自体が電子カルテの機能を持った EDC システムである。健康人で実施する第1相試験では、既往歴や前治療等の電子カルテデータや治療歴が不要なため、電子カルテと EDC を兼用できるシステムが利用されるケースも少なくない。

一方、ePRO は従来の紙の患者日誌を電子化した IT ツールである。貸与するか、もしくは被験者が所有するスマホやタブレットから、被験者が直接データをシステムに入力する。従来は患者日誌のデータ入力には多大な労力が必要であったが、ePRO であればその必要はない。また、入力されたデータがすぐに確認できるため、被験者の服薬状況や状態をタイムリーに把握することができるため、被験者への迅速な指導が可能になった。

また、最近では、被験者の治験参加同意プロセスを電子化する IT ツール(eConsent、電子的同意取得)も利用されている。eConsent では、治験の説明や、参加への同意時の署名プロセスを電子システム上で行うもので、被験者が医療機

関に来院せず、リモートで治験の参加同意を取得することが可能である。治験参加の同意説明文書に加えて、被験者の治験への理解を高めるために説明ビデオも提供されることが多い。

2.2 治験の管理に使われる IT ツール

治験のデータ収集以外でも、治験の管理のために IT ツールが利用されている。比較的よく使われているのが Clinical Trial Management System (CTMS、臨床試験管理システム) と electronic Trial Master File (eTMF、電子治験文書管理) である。

CTMS は治験に係る様々なデータを一元管理し、複雑な治験の業務の運営やプロセス管理を支援するツールであり、従来プロジェクト・マネージャーといった方々が手作業でデータや情報を集めて分析していた業務を自動化し、治験の進捗やリスク評価を助ける。CTMS は“様々なデータを一元管理”するという設計上、他の多くの IT ツールと連携することが前提となっている。例えば、前述の EDC からは被験者の登録状況やデータ収集状況を、後述の eTMF では重要文書の作成状況などを連携することで、治験全体の進捗状況を管理できるようになっている。また、このシステム連携により、二重管理や二重入力の手間やミスを減らすことができる。また、CTMS には治験の進捗管理を行うという主機能の他に、モニタリング機能、日本の治験届出制度に対応した届書の電子ファイル (xml ファイル) を出力できる機能、予算管理の機能、治験薬の管理機能など、ベンダーによって機能に大きな違いがある。

eTMF は電子化された文書を管理するシステムである。治験では計画から総括報告書の作成まで実に多くの文書が作成されており、Ph III のような大きな試験にもなれば段ボール 10 箱では足りない文書が発生する。これら大量の文書を電子化するだけでも印刷や輸送、保管場所の確保や管理の効率化とコスト削減が見込まれる。eTMF では単に電子化された文書を保存するだけでなく、体系立てて、効率的に管理する。治験で作成・入手する文書の多くは特定の治験プロセスに紐づいているため、文書の作成・入手状況を確認することで治験の進捗をある程度把握することができる。さらに、文書作成や電子署名機能の実装、文書の QC 記録や授受記録により、文書の作成プロセスを管理する。これにより、文書作成の効率化と共に、プロセスの信頼性向上も役に立っている。最近では COVID-19 の影響により、テレワークが推進されたことや、医療機関の訪問機会が減ったことで、紙の文書を直接的に取り扱うことが難しくなってきたことから、文書の電子化と共に eTMF を導入する企業も増えている。

3. IoT

近年、医薬医療機器開発において、活用されてきている技術が IoT (internet of Things、モノのインターネット) である。一言でいえば、「インターネットにつながった機器が自動的にデータを送る仕組みのこと」である。この技術は年々進化を遂げ、医薬医療機器開発においても様々な活用が始まっている。代表的な活用例の一つは、医療機器の測定データを直接収集するもので、もう一つは IoT を医薬品に組み込むか、IoT 機器を医薬品に組み込んだデジタルメディスンや IoT 機器そのものを医療機器として開発する取り組みである。

3.1 IoT による治験データ収集

治験データの収集は前述の EDC や ePRO などによって行われることが多いが、ウェアラブルデバイス、モバイルデバイス、モバイルアプリと言って IoT 機器からデータを直接収集

する手法が注目されている。ウェアラブルデバイスや測定機器のセンサーの測定値を直接収集するものから、センサー付き小型デバイスとアプリを組み合わせたデータ収集する方法等さまざまな方法があるが、いずれも ePRO に比べると、被験者が入力を行う必要もないことから、よりリアルタイムに、より確実なデータ収集が可能となる。また、一部のウェアラブルデバイスやセンサー付き小型デバイスは 24 時間装着も可能なことから、連続した測定データを収集することが可能である。これにより、医療機関で測定できなかった、1 日の中でのデータの変化量や活動量といったデータの収集も可能となった。また、このようなウェアラブルデバイスやセンサー付き小型デバイスを用いることで、通常の治験では得ることができなかった代用エンドポイントを用いた治験も考えられる。例えば、従来、痛みは VAS スケールを用いた主観的な評価しかできなかったが、睡眠の質や長さと言った客観的な評価で代替できるかもしれない。

3.2 医薬品・医療機器としての IoT

測定やデータ収集を目的とするだけでなく、IoT は医薬品と組み合わせるか、それ自体を医療機器として開発もされている。デジタルメディスンと呼ばれる分野である。体内で溶解すると微弱な電波を発するチップを薬剤に埋め込み、その電波を体表面に添付したセンサーで検知することで、服薬を管理する製剤が実用化されている。デジタルメディスンではない、簡便な例では、薬の容器にセンサーを内蔵し、薬を取り出すとその履歴が残るシステムなども実用化されている。薬が適切に効果を発揮するためには適切な服薬が欠かせない。これらの技術は、薬の飲み忘れを防止し、服薬アドヒアランスを向上させている。

また、近年、従来の医療機器とは明らかに異なるものも開発されている。それが、スマートフォン用の治療アプリであり、禁煙治療アプリが実用化されている。これは病院でアプリが処方され、アプリの指示に従って、生活習慣などを改善することで、禁煙を達成させるものである。すでに、医療機器として承認され、保険適用となっている。禁煙だけでなく、不眠治療においても同様なアプローチで開発が進められている。さらに、ウェアラブルデバイスやセンサー付き小型デバイスとアプリを組み合わせれば、様々な領域でもアプリによる治療/改善が見込めると思われる。

4. その他の IT 技術

これまで述べてきた IT ツール以外でも、治験では被験者の登録と割付を行う Interactive Web Response System (IWRS)、治験薬の在庫と入出庫管理を行うシステム (IWAS が機能を有している場合もある)、治験の情報を申請パッケージとして管理するための Regulatory Information Management System (RIM または RIMS、申請薬事情報管理システム) などが利用されている。the International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) では、治験実施計画書の電子化 (電子プロトコル) の検討が進められており、構造化されたプロトコルデータを様々な形で二次利用できるようになることが期待されている。

また、IT 技術としては、Artificial Intelligence (AI、人工知能) が注目され、各企業で利用の検討が進められている。AI の利用目的は様々であるが、総じて従来の主観的判断 (= 担当者の経験に頼った判断軸) からの脱却と効率化である。近年、機械学習やディープ・ラーニングにより、より高度で正確な判定を行えるようになってきている。過去の治験の実施計

画書と結果などの情報を学習させることで、新しい試験におけるリスク分析や成功率を算出させる、EDC と電子カルテのマッチング(SDV の自動化)、収集されたデータのクリーニングや解析の試行等、様々な活用が研究されている。

5. 考察

様々な IT ツールや技術を簡単ではあるが紹介してきたが、これらの IT ツールや技術を使うことで、治験のほとんどのプロセスが電子化できることになる。遠隔での同意取得、IoT を使った遠隔でのデータ収集、電子署名による文書や契約書の作成等である。こうなると、そもそも被験者が医療機関に来院する必要がほとんどなくなる。被験薬等は郵送で被験者に直接郵送し、医師による診療や治験の説明は既にオンラインもしくは訪問診療で可能となっている。一方で、医薬品開発において Patient Centricity の概念が浸透してきており、被験者/患者の負担軽減や物理的制約の排除を検討する動きも出てきている。ニーズとそれを実現できる IT ツールがそろってきたことで、従来の「医療機関中心の臨床試験」から、患者が医療機関に来院しなくても実施可能な「患者中心の臨床試験」の検討が進んでいる。その最たるものが“バーチャル臨床試験”である。バーチャル臨床試験では、被験者は一度も医療機関に来院する必要はなく、医療機関すら必要ない(文字通りバーチャルな医療機関として実施される)。

バーチャル臨床試験は海外では実施例がすでに存在しているが、国内で実施しようとした場合は、難しい部分が多く、その要因は規制が追い付いていないことにあると思われる。例えば、同意取得における本人確認について、対面での同意以外については想定していないし、治験実施施設の契約形態等、バーチャル臨床試験を想定したものにはなっていない。国内で、(完全な)バーチャル臨床試験を実施するには、規制対応が必要であろう。被験者のエントリーを実施医療機関で行う方法もあるが、その場合、結果的に全国の医療機関と契約を締結する必要もあり、企業側にとって手間とコストがかかるため、バーチャル臨床試験のメリットが出にくいだろう。

さらに、バーチャル臨床試験は、当然ではあるが入院治療が必要な疾患、レントゲンやCTなど医療機関での測定・計測を必要とする治験などは実施できないため、対象疾患はかなり絞られるが、先に述べたアプリなどの開発には非常に効果的な新しい治験の形態と考えられる。

将来的には、これらの規制上の課題は解決できると期待している。ICH では、次世代の GCP を検討する、GCP Renovation の作業部会が立ち上がり、検討を開始している。次世代の GCP を検討する中で、バーチャル臨床試験についての議論も、ICH だけにとどまらず業界全体でなされてゆくものと考えられる。付け加えて、COVID-19 の影響により、被験者の来院も難しくなっており、この議論が加速することを期待する。

一方、IoT 機器の利用についても、実際に治験で活用するためには課題がある。多くのウェアラブルデバイスが市販されているが、その多くは医療機器認定を得ていない。そのため、治験のデータとして利用するには信頼性の確保が難しい。デバイスからインターネットを介したデータの送受信についても、コンピュータ化システムバリデーションを行い、正しくデータが送受信されていることを保証することが求められる。また、海外の医療機器認定の IoT 機器であっても、Bluetooth や Wi-Fi などを発する機器を日本国内で利用する場合は、特定無線設備の技術基準適合証明等のマーク(技適マーク)を取得する必要もある。そのため、実際に治験で利用できる IoT デ

バイスは限られてしまう。それでも、IoT 機器とセンサー技術は日々進化しており、今まで測定が難しかった項目・データ、24時間の連続データ等がビッグデータとして蓄積され、そこから疾患における新たな知見の発見にもつながることが期待される。そうなると、治験での活用も増えてくると考えられる。

6. おわりに

臨床試験(治験)での IT ツールは、治験プロセスのほぼ全体で活用されている。各 IT ツールが CTMS 等を中心にシームレスに連携することができれば、さらなる治験のスピードアップと省力化が期待できる。これは、単に企業側だけのメリットではなく、医療機関での効率化、さらには被験者の負担軽減にもつながっている。また、IoT 技術を用いた新しいセンサーやウェアラブルデバイスの開発も進み、様々なデータが収集されるだろう。これらの IT ツールや IoT デバイスからの治験の情報やデータが集約され、AI による解析や治験全体の効率化・最適化が行われるようになるのは、それほど遠くない将来かもしれない。

近い将来、バーチャル臨床試験が国内でも実施されると思われるが、それには IT ツールや技術による電子化があつてのことである。技術の発展とともに、治験の環境や考え方も変化してきている。このような新しい取り組みに対応するためには、規制、倫理、安全性、情報セキュリティといった多方面での議論と対応が必要となるだろう。日本の治験が世界から遅れないようにするには、産・官・学の連携が一層重要になるだろう。