

原著

日本の製薬企業が実施する臨床試験における Electronic Data Capture 利用状況に関する調査

松葉 尚子* 山本 景一 手良向 聡 福島 雅典
京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部

Survey for utilization of Electronic Data Capture in clinical trials conducted by pharmaceutical companies in Japan

Hisako Matsuba Keiichi Yamamoto Satoshi Teramukai Masanori Fukushima
Dept. of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

Abstract

Structured questionnaire survey was conducted targeting both Data Management (DM) section in clinical development (CD) division and Post Marketing Surveillance (PMS) division of member companies of Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association, to search current usage situation of Electronic Data Capture (EDC) and to identify facilitation factors for that in Japan. Among 108 respondents obtained (56 from CD division and 52 from PMS division), 44 (40.8%) have used EDC; however, the proportion of trials using EDC was not high. Among 44, 39 (88.6%) have used an electronic case report form (eCRF) system, having a positive attitude. To more greatly benefit from use of eCRF system, paper-based processes remaining such as hand-written signature should be streamlined, and standardization of data base structure and CRF appropriate for an eCRF system should be promoted in a company. Among 108 respondents, 99 (91.7%) recognized that use of EDC should be more facilitated in Japan. Two major facilitation factors were identified, one was technical solutions which enable subject data exchange between electronic medical record system and eCRF system employing standard formats, and the other was amendment of Standards for the Conduct of Clinical Trials, the Ministry of Health, Labor and Welfare ordinance or publishing of guidelines which allow clear interpretation of master CRF of which data were captured electronically. Clinical Data Interchange Standard Consortium (CDISC) standards are the best possible candidates as standard formats to be used for data exchange of subject data, but they have not yet been widely applied in pharmaceutical companies in Japan.

Key words

Electronic Data Capture, clinical trial, post-marketing surveillance, Japan, pharmaceutical industry

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2008 ; 35 : 609 - 24.

* 現所属 : EPS インターナショナル(株) グローバルデータサイエンス部
Global Data Science Department, EPS International Co., Ltd.

はじめに

厚生労働省のデータ¹⁾によると,1990年代前半1,200件ほどあった治験届数(総数)は,1990年代後半,急速に落ち込み,2004年までの間,400件前後で推移していた.厚生労働省と文部科学省は,日本における治験数の減少は,最新の医薬品・医療技術へのアクセスの低下や製薬産業の国際競争力の低下を招くとし,その対策としての治験環境の充実と新薬開発を促進する創薬環境の実現のため,2003年に「全国治験活性化3か年計画(以下,治験活性化3か年計画)」を策定した²⁾.この結果,一定の成果が得られ,2005年の治験届出数は500件程度まで回復したが,更なる改善のため,2007年に「新たな治験活性化5か年計画(以下,治験活性化5か年計画)」が策定され³⁾,継続的な取り組みがなされている.同時に,日本政府も,医薬品・医療機器産業を日本の成長の牽引役と位置づけ,「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」を策定し⁴⁾,このための予算を拡充している.

治験における情報技術の導入は,治験の効率的実施においては治験活性化に有効であるが,「治験活性化3か年計画」では具体的に触れられていなかった.「治験活性化5か年計画」策定にあたり立ち上げられた,社団法人日本医師会の治験推進事業の「治験の効率化に向けた治験書式,手続き,IT化に関する現状調査班」は治験における情報技術導入に関する調査,提言を行った⁵⁾.この結果,「治験活性化5か年計画」では,被験者データを電子的に抽出・集積できるような関連システムの標準化の推進が盛り込まれた.医薬品・医療機器産業を日本の成長の牽引役とするには,情報技術を積極的に活用した臨床試験の成功例を増やしていく必要がある.臨床試験に利用する情報技術として,現在,最も有効で,実現性が高いと考えられているもののひとつに,被験者データの電子的収集,いわゆる Electronic Data Capture が挙げられる.これは,臨床試験が行われる現場や臨床検査

機関から,電子的に被験者データを入手するものである.具体的には,医療機関で症例報告書(CRF)データを入力画面から入力して電子的にデータ収集するコンピュータシステム(以下,eCRFシステム)の利用,臨床検査会社からの検査結果の電子的入手,電子カルテからの被験者データの電子的入手などが含まれる.

医療機関から被験者データを電子的に収集するという手法は,Off-lineでデータ入力ソフトウェアを配布,データ収集を行う Remote Data Entryとして1980年代より試みられていた.インターネットの普及とともに,試験依頼者が,On-lineで入力画面や入力されたデータを中央で一括管理することが可能となり,用語も Electronic Data Captureへと変化した経緯がある⁶⁾.欧米における Electronic Data Captureの利用状況については,製薬企業等が組織する非営利組織等が調査した結果が公表されている⁷⁻⁹⁾.2002年に Clinical Data Interchange Standard Consortium(CDISC)と CenterWatch が共同で実施した調査では,主に北米に拠点を置く製薬企業および臨床試験受託機関(CRO)が回答し,Electronic Data Captureは,第Ⅰ相,第Ⅱ相,第Ⅲ相および製造販売後臨床試験の内,2000年で12%,2002年で24%の試験で利用されていたと推測された⁸⁾.同じく2004年の調査では,約40%の試験で利用されていたと推測された⁹⁾.しかしこの内,Electronic Data Captureの中心をなす eCRF システムの利用は,10-15%の試験でしかなく,電子的被験者日誌や Interactive Voice Response System などの利用も含めて40%に達していると推測された⁹⁾.

日本の治験における Electronic Data Captureの利用に関しては,2003年ころより,その実施例や課題についての報告が見られる¹⁰⁻¹²⁾.利用状況については,2003年11月に日本製薬工業協会(製薬協)が医薬品評価委員会臨床評価部会加盟企業を対象として実施した調査で,回答した企業68社中,Electronic Data Captureを利用したことがある企業は33社(48.5%)であり,これらの企業の Electronic Data Captureを適用した63試験の内,

26試験でeCRFシステムを利用していた¹³⁾。また、2006年9月に製薬協が統計・データマネジメント(DM)部会加盟企業を対象として実施した調査で、回答した企業64社中、Electronic Data Captureを利用したことがある企業は21社(32.8%)で、内資系企業で45社中10社(22.2%)、外資系企業で19社中11社(57.9%)であった¹⁴⁾。

北米を中心としたElectronic Data Captureの利用は2004年以降も伸びていると予測され、日本での利用はこれに比して少ないが、eCRFシステムの利用に限定すると、日本は積極的であることが推測された。製薬協が行った上記調査は、その対象から、主に臨床開発担当部署からの回答であったと考えられる。今回は、日本のElectronic Data Captureの利用状況や利用形態をより正確に知るために、また、医薬品・医療機器産業を活性化するには、製造販売後調査においても利用が促進されるべきとの考えから、臨床開発のDM担当部署(以下、開発担当)のみならず、製造販売後調査担当部署(以下、PMS担当)も対象として、質問票による調査を実施した。併せて日本でElectronic Data Capture普及を促進すると思われる要因やElectronic Data Capture普及を促進するために医療機関に求める事柄を調査した。

ところで、CDISCは、米国を中心に、臨床試験データの収集、交換、申請、保存をサポートする製薬業界の標準を策定する活動を行っている。2004年に米国Food and Drug Administration(FDA)が、CDISC標準のひとつであるStudy Data Tabulation Model(SDTM)形式の被験者データを受け付けることを告示した¹⁵⁾こともあり、目的別に策定されている他のCDISC標準も実用段階に移行しつつある。上述した「治験の効率化に向けた治験書式、手続き、IT化に関する現状調査班」もCDISC標準の利用を提言した。我々も、医療機関として被験者データ提供におけるCDISC標準の利用を研究しており、今後、試験依頼者である製薬企業と医療機関のCDISC標準を用いたデータ交換の推進が、臨床試験の効率化を推進する鍵となっていくと考えている。このためには製薬企

業と医療機関の双方が対応できる必要がある。医療機関においてCDISC標準の認知度自体が低い状況であり¹⁶⁾、製薬企業において認知はされているが、普及状況は不明である。そこで、医療機関から、代表的な2つのCDISC標準を含め、どのような形式のデータが提供された場合に、自社のデータベース(DB)データと統合することができるかも調査した。

1. 方法

製薬協加盟企業を対象とした(2007年5月現在71社)質問票調査を実施した。各社とも、開発担当およびPMS担当に、返信用切手とともに質問票を郵送した。調査票は2007年5月11日に発送し、2007年6月19日までに返送された回答を集計対象とした。

今回の調査では、Electronic Data Captureを「電子的に臨床試験データを収集すること全般」と定義し、eCRFシステムの利用、臨床検査会社からの検査結果の電子的入手、電子カルテからの被験者データの電子的入手などを含むものとして調査を行った。

質問内容は、回答者の背景情報、Electronic Data Capture実施状況、Electronic Data Capture実施の決定、Electronic Data Capture導入前の検討事項、Electronic Data Captureの実施形態、Electronic Data Capture導入に対する評価、DMに関連した各種標準の有無、医療機関の提供する電子データとの統合の可否、Electronic Data Capture普及を促進すると思われる要因など、全19項目であった。

選択肢から選択回答する項目においては、選択肢ごとに頻度および割合を算出した。一部の結果については、外国に親会社がある企業を「外資系」、それ以外を「内資系」に分類し、資本と担当の組み合わせによる4分類(「外資系・開発担当」、「外資系・PMS担当」、「内資系・開発担当」、「内資系・PMS担当」)で層別して頻度および割合を算出した。また、結果の関連性を検討する場合は、ク

ロス集計を行った。

Electronic Data Capture普及を促進すると思われる要因についての質問は、あらかじめ提示した項目から上位5項目を選択し、1から5の順位を付ける回答形式であり、回答された順位に基づき、項目ごとに重みづけしたスコアを算出した。

2. 結果

2.1 回答割合

臨床開発担当から56社(回答割合78.9%),PMS担当から52社(回答割合73.2%),全体として64社(回答割合90.1%),計108部署から回答があった。

2.2 Electronic Data Capture 実施状況

回答した108部署の内、「現在使用している試験がある(以下、実施中)」と回答したのは37部署(34.3%),「過去に経験したが、現在は使用していない(以下、過去に実施)」は7部署(6.5%),「検討中」は28部署(25.9%),「過去での経験もなく、現在も全く予定なし(以下、予定なし)」は36部

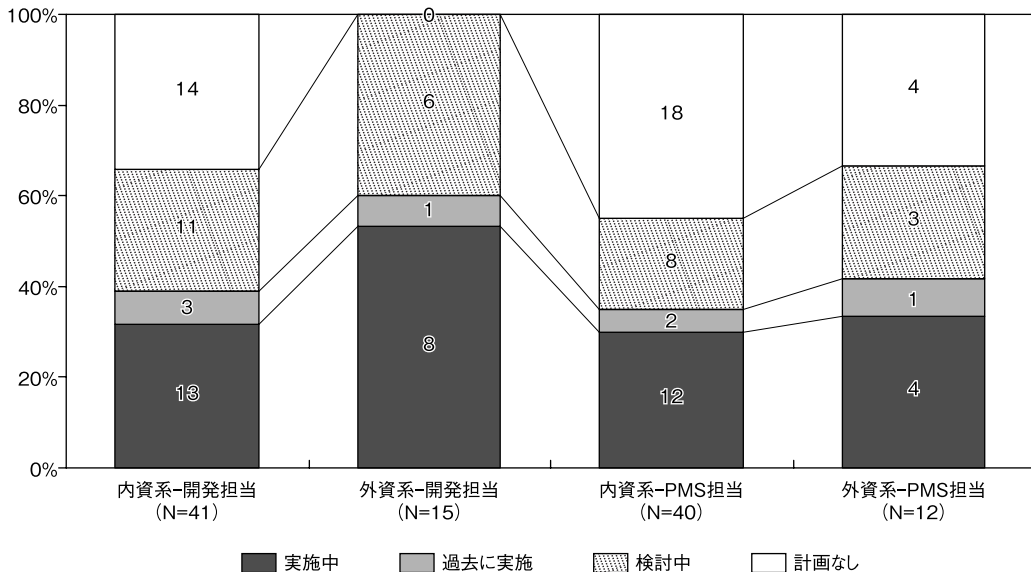
署(33.3%)であった。

Fig. 1に、Electronic Data Capture実施状況を、資本と担当の4分類で層別した結果を示す。「外資系-開発担当」で、「実施中」および「過去に経験」を合わせた割合が、他に比して高かった。また、「外資系-開発担当」のみ、「予定なし」とした企業は0%であった。

2.3 試験種類ごとの Electronic Data Capture 実施率

Fig. 2に、Electronic Data Captureを「実施中」と回答した37部署における、試験種類ごとの、Electronic Data Captureを利用している試験の割合を示す。第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相は開発担当、製造販売後臨床試験は治験・製造販売後臨床試験を担当していると回答した部署、製造販売後調査はPMS担当に限定し、集計したものである。第Ⅱ相、第Ⅲ相試験においてElectronic Data Capture実施率が高くなる傾向が見られたが、いずれの試験種類でも実施率10%未満と無回答が半数以上を占めており、実施率は全体的に低かった。特に、製造販売後臨床試験における実施率が低かった。

Fig. 1 Use of Electronic Data Capture



バー中の数字は、回答数

2.4 医療機関からのデータ収集

Fig. 3に、Electronic Data Captureを「実施中」または「過去に実施」と回答した44部署における、医療機関からのデータ収集の方法に関する結果を示す。一部、医療機関が保持する電子データや中央測定臨床検査データを電子記録媒体に保存して入手する例があったが、開発担当25社中、20社(80.0%)、PMS担当19社中、19社(100%)でeCRFシステムを利用して被験者データを入手していた。この内、開発担当では、必ずしもWeb経由ではなく、何らかの電子記録媒体に記録したデータの入手と併用している例があったのに対し、PMS担当においては100%がWeb接続されたeCRFシステムで入手していた。

2.5 医療機関から収集したデータのクリーニング

以下に、Electronic Data Captureを「実施中」または「過去に実施」と回答した44部署における、被験者データのクリーニング方法に関する結果を記す。全体として約70%の部署において、eCRF

システム上で医療機関自身がデータ修正を行う方式を採用していたが、医療機関から受け取った修正内容に基づき、試験依頼者または臨床試験受託機関(CRO)がデータ修正を行う、あるいは修正を補助する方式を採用している例があった。

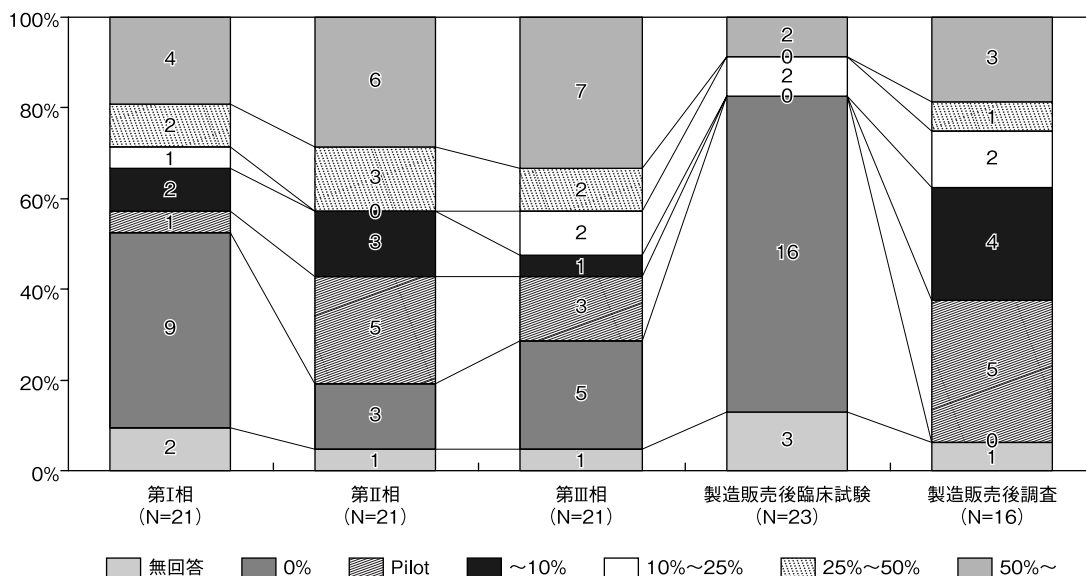
2.6 紙CRFとの併用

以下に、Electronic Data Captureを「実施中」または「過去に実施」と回答した44部署における、eCRFシステムを利用した試験での紙CRFとの併用に関する結果を記す。全体として約60%の部署において、紙CRFとの併用を許容していなかったが、全体として約30%の部署において、紙CRFとの併用を許容していた。

2.7 中央測定臨床検査データ

以下に、Electronic Data Captureを「実施中」または「過去に実施」と回答した44部署における、中央測定臨床検査結果の電子データの入手に関する結果を記す。開発担当25社中、22社(88.0%)、

Fig. 2 Use of Electronic Data Capture by trial phase



第I相、第II相、第III相は開発担当、製造販売後臨床試験は治験・製造販売後臨床試験を担当していると回答した部署、製造販売後調査はPMS担当に限定し、集計した。

バー中の数字は、回答数

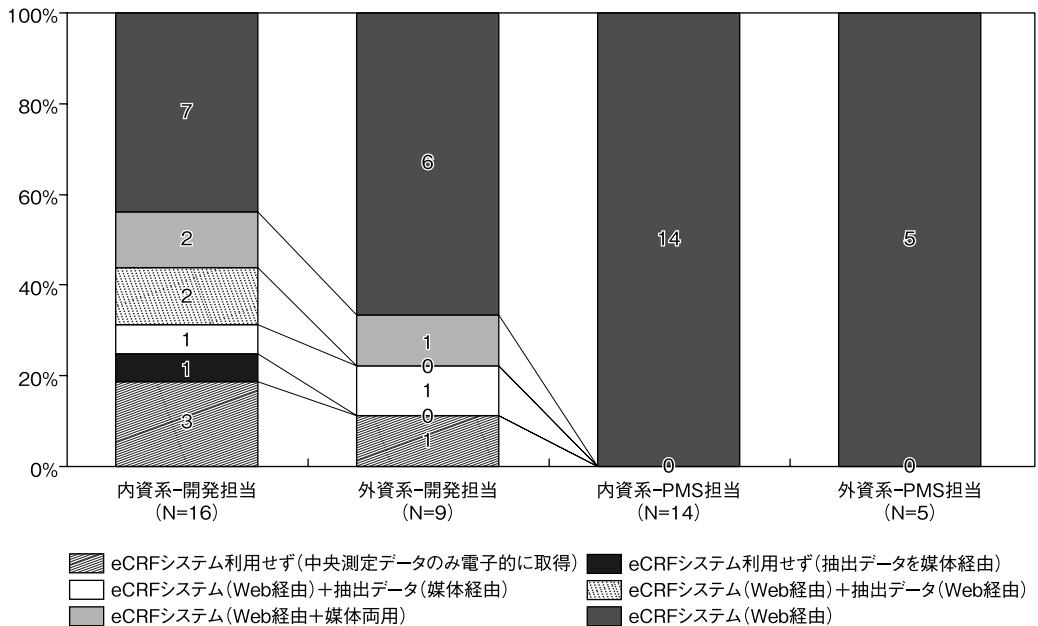
PMS 担当 19 社中, 3 社 (15.8%) が中央測定機関から電子データを入手していると回答した。入手の方法は Web 経由, 電子記録媒体経由, その両方が混在していた。また, 2 部署で, 中央測定機関から電子データを入手しつつ, 医療機関で検査値を再入力するとしていた。

2.8 CRF の作成と署名

Fig. 4 に, Electronic Data Capture を「実施中」または「過去に実施」と回答した 44 部署における, Electronic Data Capture を利用した試験での CRF の作成と署名に関する結果を示す。全体として, 4 社で, eCRF システムで入力データを確認し, 電子署名のみで被験者電子データを保証し, CRF と

していた。また, eCRF システムで入力データを確認し電子署名した被験者電子データを CRF としつつ, 出力した CRF や陳述書など何らかの紙媒体への手書き署名により保証を補完している場合も見られた。「内資系・開発担当」16 社中, 9 社 (56.3%), 「外資系・開発担当」の 9 社中, 0 社 (0%), 「内資系・PMS 担当」15 社中, 14 社 (93.3%), 「外資系・PMS 担当」4 社中, 4 社 (100%) において, eCRF システムで収集したデータを紙出力し, 手書き署名で保証したものを CRF としていた。「外資系・開発担当」では, eCRF システムで収集したデータを紙 CRF と電子記録媒体に出力し, 紙 CRF と電子記録媒体のラベルへ署名し保証していた部署が 1 部署, 無回答が 2 部署あったが, 他は紙出

Fig. 3 Method of capture of data from institutions



バー中の数字は, 回答数

凡例の説明

- eCRF システム利用せず (中央測定データのみ電子的に取得): eCRF システムは利用せず, 中央測定臨床検査結果のみ電子的に取得する
- eCRF システム利用せず (抽出データを媒体経由): eCRF システムは利用せず, 医療機関が保持する電子データを抽出し電子記録媒体に保存して取得する
- eCRF システム (Web 経由) + 抽出データ (媒体経由): Web 接続された eCRF システムと, 医療機関が保持する電子データを抽出し電子記録媒体に保存して取得することを併用している
- eCRF システム (Web 経由) + 抽出データ (Web 経由): Web 接続された eCRF システムと, 医療機関が保持する電子データを抽出し Web 経由で取得することを併用している
- eCRF システム (Web 経由 + 媒体両用): Web 接続された eCRF システムと, Web 接続されていない eCRF システムで作成されたデータを電子記録媒体に保存して取得することを併用している
- eCRF システム (Web 経由): Web 接続された eCRF システムのみ利用している

力を排除した方法を採用していた。

2.9 Electronic Data Capture 実施の決定

Fig. 5 に, Electronic Data Capture を「実施中」または「過去に実施」と回答した44部署における, Electronic Data Capture 実施の決定に関する結果を示す。Electronic Data Capture 実施を決定する組織のレベルに対応して, 回答の選択肢を準備していたが, ここでは, 「一定の条件の試験で, 原則的に eCRF システムを利用するという会社/部署の方針がある」かつ/または「臨床検査を中央測定する試験で, 原則的に検査結果を電子データで入手するという会社/部署の方針がある」と回答した場合のみを, 「会社/部署としての Electronic

Data Capture 実施条件あり」とし, それ以外の場合を「実施条件なし」として示した。

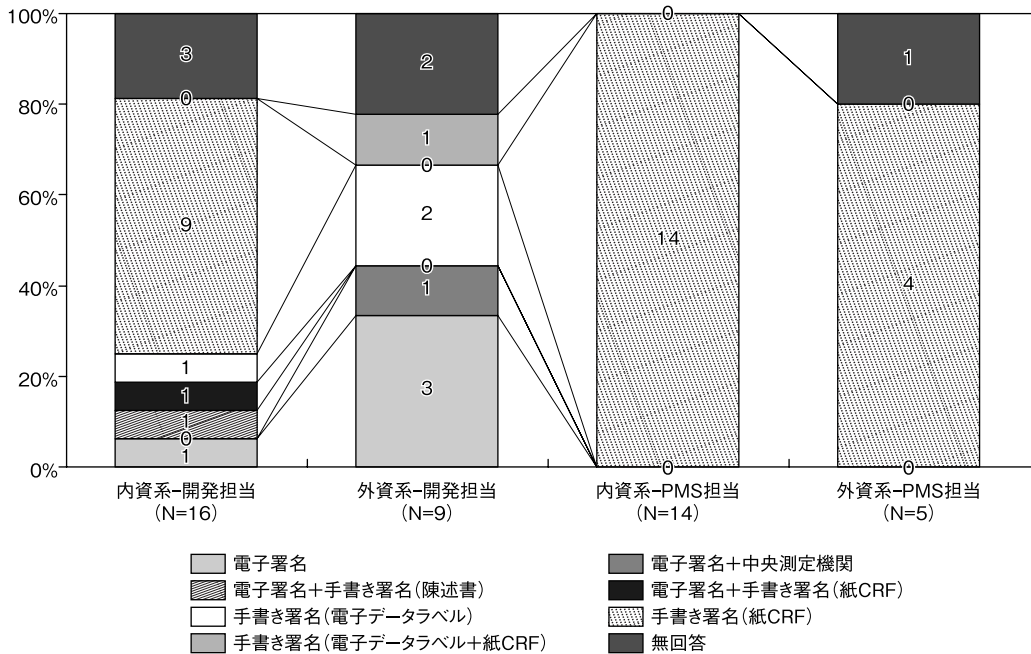
「実施条件あり」は, 「内資系-開発担当」16 社中, 4 社 (25.0%), 「外資系-開発担当」9 社中, 6 社 (66.7%), 「内資系-PMS 担当」14 社中, 4 社 (28.6%), 「外資系-PMS 担当」5 社中, 2 社 (40.0%) であった。

「実施条件なし」に該当する回答の内, 「臨床試験ごとにチームとして決定する」と回答した部署が最も多く, 特に「内資系-開発担当」で60.0%を占めた。

2.10 DM に関連した各種標準の整備状況

以下に, Electronic Data Capture を「実施中」ま

Fig. 4 Creation of CRF and methods of authorization



バー中の数字は, 回答数

凡例の説明

- 電子署名: 電子署名のみで被験者電子データを保証し, CRF としている
- 電子署名+中央測定機関: 電子署名で被験者データを保証して CRF とし, 中央測定臨床検査機関の保証書も取得している
- 電子署名+手書き署名(陳述書): 電子署名で被験者データを保証して CRF とし, 手書き署名した医師の陳述書を併せて取得している
- 電子署名+手書き署名(紙 CRF): 電子署名で被験者データを保証し, 出力した紙 CRF にも手書き署名している
- 手書き署名(電子データラベル): 被験者データを出力した電子記録媒体のラベルに手書き署名して CRF としている
- 手書き署名(紙 CRF): 収集した被験者データを紙出力し手書き署名し CRF としている
- 無回答: 回答なし

たは「過去に実施」と回答した44部署における、標準手順(以下、SOP)、DB構造標準およびCRF標準の整備状況の結果を記す。SOPは、全体として5部署(「なし」4部署、「無回答」1部署)を除き、「ある」との回答であり、高い割合で整備されていた。また、「内資系-開発担当」16社中、9社(56.3%)でDB構造標準、CRF標準とも整備されているが、7社(43.7%)で両者とも整備されていないとの回答であった。一方、「外資系-開発担当」9社中、8社(88.9%)で両者とも整備されており、両者とも整備されていなかった部署はなかった。「内資系-PMS担当」14社中、4社(28.6%)で両者とも整備されていたが、6社(42.9%)で両者とも整備されていないとの回答であった。「外資系-PMS担当」5社中、3社(60.0%)で両者とも整備されており、両者とも整備されていなかった部署はなかった。

2.11 Electronic Data Capture導入前の検討事項

以下に、Electronic Data Captureを「実施中」または「過去に実施」と回答した44部署における、

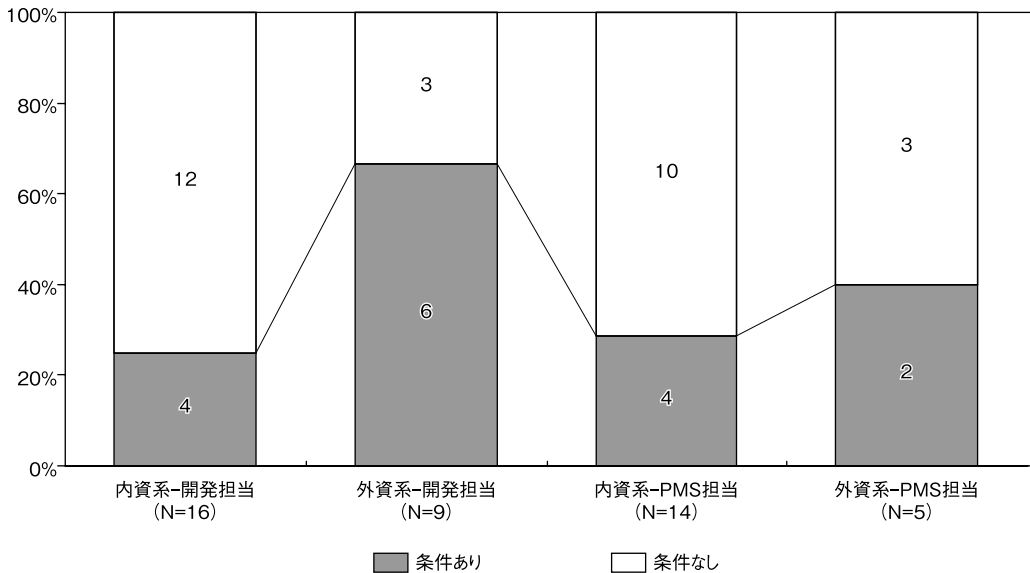
Electronic Data Capture導入前の手順、DB構造、業務分担、組織、システム構成の検討状況の結果を記す。手順および業務分担の検討は、全体としてそれぞれ75.0%、65.9%と比較的高率で実施されていたが、DB構造およびシステム構成の検討は、全体としてそれぞれ25.0%、22.7%と低率であった。ただし、「外資系-開発担当」に限定するとそれぞれ66.7%、77.8%であった。

手順および業務分担の検討が比較的高率で実施され、DB構造およびシステム構成の検討が低率でしか実施されていない傾向は、Electronic Data Capture導入を検討中の部署においても見られた。

2.12 Electronic Data Capture導入の評価

Table 1に、Electronic Data Captureを「実施中」または「過去に実施」と回答した44部署における、従来の紙CRFだけの運用に比した、Electronic Data Captureを利用した評価に関する結果を示す。データ品質、被験者データ回収の時間、最終被験者の最終VISITからデータ固定までの時間、DMコスト、DMにかかる労力、システム開発にかかる時間、情報やデータ共有の観点から評

Fig. 5 Existence of policy for use of Electronic Data Capture



バー中の数字は、回答数

価結果を得た。データ品質、被験者データ回収の時間、最終被験者の最終 VISIT からデータ固定までの時間、情報やデータ共有に関しては、概して良くなったとの評価であった。一方、DM コスト、DM にかかる労力、システム開発にかかる時間に関しては、概して良くなったと評価されていない。

Electronic Data Capture 利用の評価と各種標準の整備状況、また、Electronic Data Capture 利用の評価と Electronic Data Capture 利用前の検討状況の関連性をみるためにクロス集計を行ったが、関連性は見られなかった。

2.13 医療機関から提供される電子データとの統合

Table 2 に、Electronic Data Capture を「実施中」または「検討中」と回答した 65 部署において、医療機関からどのような形式のデータが提供された場合に、自社の DB データと統合することがで

きるかについての結果を示す。Comma-separated Values (csv) 形式に対しては、開発担当において 71.7% が、PMS 担当において 37.0% が対応可能または条件付きで対応可能と回答した。CDISC 標準のひとつで被験者データの中核をなす SDTM 形式に対しては、開発担当において 29.0% が、PMS 担当において 7.4% 対応可能または条件付きで対応可能と回答した。別の CDISC 標準で組織間のデータ交換およびデータ保存の様式を規定した Operational Data Model (ODM) 形式、ヘルスケア業界におけるデータ交換標準であり、一部の電子カルテに採用されている Health Level 7 (HL7) 形式に対応可能または条件付きで対応可能とした部署の割合は、これらに比して低かった。

2.14 Electronic Data Capture 利用促進

日本において Electronic Data Capture の利用促進が必要かどうかの問いに対して、回答した 108 部署中、99 部署 (91.7%) が必要と回答した。不

Table 1 Evaluation of use of Electronic Data Capture

評価項目	良くなった	不変	悪くなった	評価不能	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
データの品質	26 (59.1)	14 (31.8)	1 (2.3)	3 (6.8)	44 (100.0)
データ固定までの時間	25 (56.8)	16 (36.4)	0 (0.0)	3 (6.8)	44 (100.0)
データ回収までの時間	24 (54.5)	16 (36.4)	0 (0.0)	3 (6.8)	44 (100.0)
データ / 情報の共有	30 (68.2)	11 (25.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	44 (100.0)
DM にかかる労力	19 (43.2)	10 (22.7)	12 (27.3)	3 (6.8)	44 (100.0)
DM コスト	5 (11.4)	21 (47.7)	15 (34.1)	3 (6.8)	44 (100.0)
システム開発時間	1 (2.3)	9 (20.5)	32 (72.7)	2 (4.5)	44 (100.0)

Table 2 Capability of integration of data submitted from institutions with data of sponsors

形式	担当	可	条件付き可	検討中	不可	無回答	計
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ODM	開発	6 (15.8)	3 (8.0)	1 (2.9)	13 (34.2)	5 (13.2)	38 (100.0)
	PMS	0 (0.0)	1 (3.7)	5 (18.5)	12 (44.4)	9 (33.3)	27 (100.0)
SDTM	開発	9 (23.7)	2 (5.3)	13 (34.2)	10 (26.3)	4 (10.5)	38 (100.0)
	PMS	0 (0.0)	2 (7.4)	4 (14.8)	12 (44.4)	9 (33.3)	27 (100.0)
csv	開発	18 (47.4)	9 (23.7)	4 (10.5)	5 (13.2)	2 (5.3)	38 (100.0)
	PMS	9 (33.3)	1 (3.7)	3 (11.1)	8 (29.6)	6 (22.2)	27 (100.0)
HL7	開発	5 (13.2)	1 (2.6)	7 (18.4)	19 (50.0)	6 (15.8)	38 (100.0)
	PMS	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (11.1)	14 (51.9)	9 (33.3)	27 (100.0)

要との回答は、9部署（8.3%）であった。

不要とする理由として、日本の環境で本当に有効か判断できない、小規模企業ではコスト面から紙CRFでの運用を選ぶ、ケースバイケースで考えればよい、などが挙げられた。

2.15 Electronic Data Capture 促進要因

Electronic Data Captureの利用促進が必要と回答した部署に対して、どのような要因が利用を促進するか、あらかじめ提示した24項目から上位1位から5位の順位で回答してもらい、重みづけスコアを計算したところ、Table 3に示す項目が、7位以下を大きく引き離し、上位6位を占めた。「何

らかの標準的形式を介した、被験者データの電子カルテからの抽出とeCRFシステムシステムへの取り込み」、「被験者データをElectronic Data Captureで入手する場合について明確に解釈できるような省令GCP改正や運用規則の通知」が同スコアで1位であった。

自由記載にて収集した、製薬企業がElectronic Data Capture普及を促進するために医療機関に求める事項を、Table 4に示した。「Electronic Data Captureへの理解を深める」、「IT環境及び体制整備」、「医療機関の主導性発揮」などの意見にまとめられた。

Table 3 Facilitation factors for use of Electronic Data Capture

順位	区分	要因
1	技術/システムの要因	何らかの標準的形式を介した、症例データの電子カルテからの抽出とeCRFシステムへの取り込み
1	規制的要因	症例データをElectronic Data Captureで入手する場合について明確に解釈できるような省令GCP改正や運用規則の通知
2	医療機関の要因	情報セキュリティ体制が整備され、電子カルテが設置されている院内ネットワークから、直接インターネット経由でeCRFシステムにアクセスすることができる
3	医療機関の要因	コンピュータに対する拒否反応が解消され、すべての医療機関、臨床試験従事者がeCRFシステムを利用するようになる
3	技術/システムの要因	入力画面や操作性の標準化が進み、ベンダーが異なっても同じ感覚で操作ができるeCRFシステムができる
4	技術/システムの要因	電子カルテから直接eCRFシステムに症例データの転送が可能になる
5	技術/システムの要因	安価なeCRFシステム
6	規制的要因	「日本版ER/ES」に関するより具体的な運用規則などの通知

Table 4 Facilitation factors for use of Electronic Data Capture : Requests to institutions

<p>Electronic Data Capture に対する理解</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 同一施設で（IRB，治験事務局など，対象ごとに）度重なる説明を求められないようにしてほしい ➢ セキュリティー/個人情報保護に対する過大な不安の解消 ➢ 教育体制の整備（EDC操作や情報セキュリティ教育含む） ➢ 時代の流れの理解 <p>IT 環境および体制整備</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ セキュリティーを確保した上での外部インターネットとの接続 ➢ インターネット高速化 ➢ IT 担当者/セキュリティ担当者 の設置・明確化 ➢ EDC 利用試験実施の際の窓口の設置・明確化 ➢ IT 整備状況の調査への協力 ➢ 治験作業環境の整備（作業スペース確保など） <p>医療機関の主導性</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 代表的医療機関による積極的な Electronic Data Capture 導入姿勢 ➢ Electronic Data Capture の採用が、医師個人の裁量に依らない体制作り ➢ （開業医への対応として）地域連携医療の一環として、製造販売後調査で Electronic Data Capture を採用する枠組みの構築
--

3. 考察

3.1 Electronic Data Capture の実施率

対象が異なるものの、製薬協が行った2003年と2006年の調査では、Electronic Data Captureを利用したことがある企業は、それぞれ48.5%および32.8%であった。今回の調査でElectronic Data Captureを利用したことがある部署(「実施中」と「過去に経験」の合計)は、全体として40.8%であり、国内で利用が伸びていると言えなかった。

2002年にCDISCとCenterWatchが実施した調査によると、Electronic Data Captureは、北米を中心とした企業で、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相および製造販売後臨床試験の内、2000年で12%、2002年で24%の試験で利用されていたと推測された⁸⁾。同じく2004年にCDISCが実施した調査では、約40%の試験で利用されていたと推測された⁹⁾。今回の試験種類ごとのElectronic Data Capture実施率の結果を見ると、いずれの試験種類でも利用率10%未満(無回答を含む)が半数以上を占めていたこと、利用の決定が会社や部署の方針として行われていない例が大半を占めていたこと、また、北米を中心としたElectronic Data Captureの利用は2004年以降も伸びていると予測されることから、日本では全体として、Electronic Data Capture利用を試験的に始めた段階にとどまり、浸透の度合いは北米に比して低いと言えた。

しかし、資本別で見ると、内資系企業と外資系企業とで浸透の度合いに違いが見られた。2006年の製薬協の調査における資本別での利用率は、内資系企業で22.2%、外資系企業57.9%と、外資系企業で実施率が高い傾向にあった。今回の調査では、「外資系・開発担当」で60.0%、これ以外では33.3%から39.0%であり、「外資系・開発担当」で利用率が高い傾向であった。結果には示していないが、試験種類ごとのElectronic Data Captureの利用状況を資本別で層別すると、外資系で、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験における利用率が25%以上との回答した部署がいずれも60%を超えてお

り、「外資系・開発担当」でElectronic Data Capture利用が進んでいた。

一方、eCRFシステムは、2004年にCDISCが実施した調査で10-15%程度の試験でしか利用されていないと推測されている⁹⁾のに対し、今回の調査でElectronic Data Captureを利用したことがある部署の内、88.6%(39部署)がeCRFシステムを利用しており、日本ではeCRFシステムを利用することが基本になっていると推測された。

3.2 典型的な日本の Electronic Data Capture の実施形態

医療機関からのデータ収集、医療機関から収集したデータのクリーニング、紙CRFとの併用、中央測定臨床検査データ、CRF原本の取り扱いに関する回答を総合すると、日本での典型的なElectronic Data Captureの実施形態を浮かび上がらせることができた。つまり、Web接続されたeCRFシステムを利用し、1つの試験においてeCRFシステムと紙CRFの併用を許容する場合があります。中央測定を行う際には中央臨床検査機関から電子データを入手し、医療機関がeCRFシステム上でデータ修正し、eCRFシステムから出力した紙CRFに手書き署名するというものである。このことから、日本でのElectronic Data Captureの利用においては、紙媒体を排除しきれておらず、非効率性を残していると言えた。

3.3 各種標準の整備状況、事前検討事項と Electronic Data Capture 導入の評価

DB構造標準、CRF標準、SOPの整備状況および、Electronic Data Capture導入前の検討事項の結果を見ると、SOPの整備状況は高く、また導入前の検討も行われていたが、DB構造標準、CRF標準やシステム構成の検討率が低かった。このことから、Electronic Data Capture、特にeCRFシステムの利用に適したDB構造、CRFやシステム構成の検討が十分行われずに導入が進められていることが予想された。日本では全体として、Electronic Data Capture利用を試験的に始めた段階に

とどまっていることを考えると、試験を超えたDB構造標準、CRF標準、システム構成を設定するのは、未だ難しい段階であると考えられた。

Electronic Data Capture導入の評価では、データ品質、被験者データ回収の時間、最終被験者の最終VISITからデータ固定までの時間、情報やデータ共有に関しては、概して良くなったとの評価であったが、DMコスト、DMにかかる労力、システム開発にかかる時間に関しては、概して良くなったと評価されていなかった。2000年に行われた米国での調査でも、データの品質向上や1試験の時間短縮が実現された一方、コスト削減や試験実施数の増加などが実現されていないと報告されており⁷⁾、現在の日本におけるElectronic Data Capture導入に対する評価と同様であったことがわかる。

Electronic Data Capture導入の評価と各種標準の整備状況、また、Electronic Data Capture導入の評価とElectronic Data Capture導入前の検討事項に関連性が見られることが期待されたが、関連性は見られなかった。しかし、特にeCRFシステムの利用においては、試験を超えてeCRFシステムの利用に適したDB構造標準、CRF標準、システム構成を設定しなければ、試験ごとに異なったeCRFシステムを開発し続けなければならず、DMコスト軽減、DMにかかる労力軽減、システム開発にかかる時間短縮に寄与しないことは明白である。上述したように、日本ではeCRFシステムの利用に積極的であるが、各種標準も整備していないと、費用対効果は低く評価され、今後の利用が伸び悩む可能性も考えられる。eCRFシステムの利用と並行して、各種標準の設定への取り組みが望まれる。

なお、上述の関連性が見られなかった理由として、評価を主観的指標で質問したこと、および、評価対象がElectronic Data Captureの経験がある44部署で、母数として少数であったことが挙げられる。しかし、評価を客観的指標で設定したとしても、指標を導き出す基準が企業間で異なることが予想され、関連性を検討するには、部署ごとに

Electronic Data Capture利用試験についての個別のインタビュー調査が必要と考えられた。

3.4 Electronic Data Capture 普及促進

日本においてElectronic Data Captureの普及促進が必要かどうかについて、91.7%の部署が必要と回答し、必要性が強く認識されていた。

Electronic Data Captureの普及を促進させる事柄として、「何らかの標準的形式を介した、被験者データの電子カルテからの抽出とeCRFシステムへの取り込み」および「被験者データをElectronic Data Captureで入手する場合について明確に解釈できるような省令GCP改正や運用規則の通知」が最も必要と認識されていた。

3.5 Electronic Data Capture 普及促進のためのデータ交換標準

医療機関と試験依頼者間のデータ交換標準として、現時点でCDISC標準が最も有望と考えられ、医療機関からCDISCのODM形式およびSDTM形式、HL7形式、csv形式で提供されたデータを、自社のDBデータと統合することができるかを調査した。2つのCDISC標準に対応できる部署の割合は、csv形式に対応できる部署の割合より低く、CDISC標準は、日本の製薬企業ではまだ普及していないと考えられた。しかし、全体として、対応を検討中という部署も約1/4あり、今後普及が見込まれる。

CDISC標準は、近年検討が進み、被験者データのデータ項目の定義も明確化され、特に米国では実用段階に移行しつつある。元来、CDISC標準は、医薬品の米国FDAへの承認申請における臨床試験データの収集、交換、申請、保存をサポートする米国の業界標準として出発しているが、承認申請の臨床試験データの取り扱いにおいて国が異なっても多くの部分が利用可能なこと、被験者データが医療機関で発生すること、また、医師が主体となって行う臨床研究にも応用可能なことを考えると、日本の治験および製造販売後調査、さらには日本の医療機関においてもCDISC標準を

利用することはメリットが大きいと考えられる。

SDTM形式は元来FDAへの被験者データ提出のための標準であるが、医療機関から製薬企業に被験者データを提出する様式としても比較的わかりやすく、利用しやすいので、SDTM形式の利用だけでも有用と考える。例えば、インターフェースが必要となるが、電子カルテ上のデータついて、SDTM形式との対応付けを一度行えば、試験が異なっても、一貫してSDTM形式で被験者データを抽出、提供することが可能となる。しかし、csv形式での提供では、試験依頼者により要求が異なるので、医療機関は、試験ごとに個別にデータの対応付けを行い、抽出しなければならない。また、試験依頼者が、SDTM形式で提供されたデータをeCRFシステムに取り込むことが可能な仕組みを構築しておけば、医療機関は、改めてeCRFシステムに被験者データを入力しなおす必要がなくなる。試験依頼者は、いずれの医療機関からでもSDTM形式の被験者データを入手することができれば、自社のDBデータとの統合の効率化を図ることができる。

現在、医療機関においてCDISC標準の認知度は低いが、我々も、医療機関として被験者データ提供におけるCDISC標準の活用を研究しており、医療機関での使用の成功例を増やすことで、医療機関における認知度を上げていきたいと考える。

3.6 Electronic Data Capture 普及促進のための法令・ガイドライン整備

2005年の「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信技術の利用に関する省令(以下、平成17年厚生労働省令44号)」により、記名押印に代えて「電子署名及び認証業務に関する法律(平成12年法律第102号)」の要件を満たした電子署名を用いることにより、CRFを電子データとして作成、保存することが可能となった。深澤らは、2002年までのeCRFシステムを利用した臨床試験で、規制当局からの指導に基づき、紙出力した入力データに記名押印または手書き署名し、CRFとしてい

たことを報告している¹¹⁾。今回の調査では、4部署が電子署名のみで被験者データを保証し、CRFとしていた。その一方、依然として多くの試験で、紙出力した入力データに記名押印または手書き署名し、CRFとしていることも判明した。

この原因として、「医薬品の臨床試験の実施の基準(以下、省令GCP)」におけるCRF作成の定義の問題と、被験者データを電子データのみで保存することの不安感を拭い切れない現状があると思われる。

省令GCPでは、CRFは「原資料のデータ及びそれに対する治験責任医師若しくは治験分担医師又は製造販売後臨床試験責任医師若しくは製造販売後臨床試験分担医師の評価を被験者ごとに記載した文書をいう」、また、CRF等の作成に関して「治験責任医師等は、治験実施計画書に従って正確にCRFを作成し、これに記名なつ押し、又は署名しなければならない」としている。これを忠実に解釈すると、紙CRFを残さなければならないと受け取れる。平成17年厚生労働省令44号の発令により、紙CRFによるデータ収集を想定した省令GCPの記述を、Electronic Data Captureを想定した記述に読み替えることも可能と思われる。実際、電子署名を採用しCRFとして取り扱っている4部署は、このように解釈していると思われる。しかし、省令発令の時期と試験開始時期との兼ね合いや、使用しているeCRFシステムの電子署名機能の有無の問題もあるであろうが、多くの企業はそのように解釈していないのではないだろうか。

今回「被験者データをElectronic Data Captureで入手する場合について明確に解釈できるような省令GCP改正や運用規則の通知」が重要と認識されていることから、各企業が、省令GCPを忠実に解釈して安全策をとっている姿勢がうかがえる。「治験活性化5か年計画」では、必須文書の合理化を中心として省令GCPの見直しが課題として挙げられているが、紙CRFによるデータ収集を想定した記述の見直しも行われることを期待したい。

被験者データを電子データのみで保存すること

の不安感に関しては、「『医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について』（いわゆる日本版ER-ES）が大きく関与する問題である。山本らは、日本の臨床研究における情報技術利用に関する規制・ガイドラインの不在を指摘していた¹⁷⁾が、製薬協医薬品評価委員会は、Electronic Data Captureを採用した臨床試験に求められる各種要件を自主的に検討し、2007年11月に「臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス」¹⁸⁾を発表した。このガイダンス作成にあたっては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のEDC検討チームの助言があったとのことである。要件の明確化はElectronic Data Captureの利用促進に重要なステップであるが、議論のみでは不安は拭い去ることはできず、次のステップに進むことができない。申請者および規制当局双方が、Electronic Data Captureを利用した試験成績の承認申請と受け入れの実施に踏み切る勇気を持つことも必要であろう。

3.7 真のElectronic Data Capture普及促進とは？

日本におけるElectronic Data Captureの普及促進について、9部署(8.3%)が不要と回答した。不要とする理由として、日本の環境で本当に有効か判断できない、小規模企業ではコスト面から紙CRFでの運用を選ぶ、ケースバイケースで考えればよい、などが挙げられた。挙げられた理由は、eCRFシステムを利用することを想定したものと考えられるが、Electronic Data Captureの利用は、eCRFシステムの利用のみを指すものではなく、また、Electronic Data Captureは臨床試験の効率的実施の手段のひとつであることも考慮する必要があるのではないかと考える。言うまでもなく、中央測定機関からの電子データ入手もElectronic Data Captureの利用であり、これはeCRFシステムの導入より取り組みやすいと思われる。また、小規模企業で、現状ではElectronic Data Captureを利用しなくても、社内のDB構造標準やCRF標準の策定を進めるだけでも、臨床試験の効率化に

寄与し、将来的にElectronic Data Captureを効率的に導入することも期待できる。

3.8 Electronic Data Capture普及促進のための医療機関に求める対応

あらかじめ提示したElectronic Data Captureの利用促進要因に対する認識や、自由記載にて収集した意見をまとめると、製薬企業がElectronic Data Capture普及を促進するために医療機関に求める対応は、主に「Electronic Data Captureへの理解を深める」、「IT環境及び体制整備」、「医療機関の主導性発揮」にまとめられた。「治験活性化5か年計画」に基づき中核病院・拠点医療機関が指定された¹⁹⁾ことは、「Electronic Data Captureへの理解を深める」、「医療機関の主導性発揮」に対して、改善の端緒となり得る。

Electronic Data Captureの利用が促進されるためには、試験依頼者の企業のみならず、医療機関もそのメリットを感じる事が重要である。しかし、一般的に医療機関がElectronic Data Capture利用のメリットを感じにくい現状がある。これには、eCRFシステムを利用する臨床試験では、医療機関が被験者データを入力することから、従来の紙CRFでの臨床試験に比して負担感がある、また、電子カルテを導入していても、一般的にセキュリティの問題から、電子カルテが稼働する院内ネットワークは院外とつながれておらず、院外のWebに接続されたeCRFシステムに電子カルテデータを直接移行できないため被験者データ入力に手間がかかるなどの原因が挙げられる。

これらは、Clinical Research Coordinator (CRC) やデータマネジャーなどの医療機関の臨床試験従事者の育成・増員が進み、Electronic Data Captureへの理解が深まることにより、ある程度解消される可能性がある。しかし、望ましくは、医療機関のIT管理者を巻き込み、医療機関のIT環境及び体制整備を通じてElectronic Data Captureを利用しやすくする支援も併行して考えるべきであると思われる。Electronic Data Captureの利用が促進されるためには、試験依頼者の

企業（CROも含む）、医療機関、行政の連携が必要との意見も見られた。「治験活性が5か年計画」が動き出し、「治験中核病院・拠点医療機関等協議会」が設置されたことで、これら三者の連携の機会は以前より増すことが期待されるが、より各論に踏み込んだ意見交換がなされることを期待したい。

4. 結論

製薬協加盟71社の開発担当およびPMS担当を対象としてElectronic Data Captureの実施状況、Electronic Data Capture普及を促進すると思われる要因などに関する質問票調査を行った。回答した108部署の内、44部署（40.8%）がElectronic Data Captureを利用したことがあると回答したが、日本では全体として、Electronic Data Capture利用を試験的に始めた段階にとどまっていると言えた。しかし、この内39部署（88.6%）がeCRFシステムを利用しており、eCRFシステムを利用することが基本になっていると推測された。ただし、eCRFシステム利用のメリットが十分に発揮されるには、紙媒体の排除や試験を超えたDB構造標準、CRF標準などの各種標準の設定などが課題であると思われた。

日本におけるElectronic Data Captureの普及促進は大半の部署で必要と認識されていた。Electronic Data Captureの普及を促進させる事柄として、「何らかの標準的形式を介した、被験者データの電子カルテからの抽出とeCRFシステムシステムへの取り込み」および「被験者データをElectronic Data Captureで入手する場合について明確に解釈できるように省令GCP改正や運用規則の通知」が最も必要と認識されていた。前者で使用する標準形式としてCDISC標準が現在最も有望であるが、製薬企業においてもCDISC標準はあまり普及していないと言え、医療機関も含め普及が望まれた。

Electronic Data Captureの利用が促進されるためには、試験依頼者の企業（CROを含む）のみな

らず、医療機関もそのメリットを感じる事が重要である。望ましくは、医療機関のIT管理者を巻き込み、医療機関のIT環境及び体制整備を通じてElectronic Data Captureを利用しやすくする支援も併行して考えるべきであると思われた。また、行政も含めた三者が連携し、各論に踏み込んだ意見交換が行われることが望まれる。

謝辞

質問票を作成するにあたり、レビューにご協力くださった京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部の松山晶子氏、土居恵美子氏、また論文のレビューに協力くださった同部の新美三由紀氏に深謝いたします。

文献

- 1)厚生労働省・業務広報・業務広報社。
- 2)文部科学省・厚生労働省・全国治験活性化3カ年計画。[cited 2008 Feb 11]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/kasseika.html>
- 3)文部科学省・厚生労働省・新たな治験活性化5カ年計画。[cited 2008 Feb 11]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>
- 4)厚生労働省「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」について。[cited 2008 Feb 11]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>
- 5)厚生労働省・次期治験活性化計画策定に係る検討会調査班報告書。[cited 2008 Feb 11]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/s1023-10.html>
- 6)Paul Bleicher . Clinical Trial Technology : at the inflection point . *Biosilico* . 2003 ; 1 : 163-8 .
- 7)eClinical Forum . Electronic Data Capture (EDC) industry survey . [cited 2008 Feb 11] . Available from : <http://www.eclinicalforum.com/content/knowledge/knowledge.htm>
- 8)Deborah Borfits . Conspiring Forces Behind EDC Adoption . *CenterWatch* . 2003 Feb [cited 2008 Feb 11] . Available from : http://www.centerwatch.com/careers/CW1002_EDC.pdf
- 9)The rough guide to electronic data capture . 2006

- Jan 11 [cited 2008 Feb 11]. Available from : http://www.pharmiweb.com/Features/feature.asp?ROW_ID=714
- 10)河合昭悦, 桑野友彰, 中島久夫, 水野清史, 西本博之, 久保田信子. 日本の臨床試験における EDC (Electronic Data Capture) の適用. 臨床薬理. 2003; 34 : 193-8 .
- 11)深澤一郎, 畑中雄介, 田中洋介, 他. 日本における Electronic Data Capture system の現状, 開発・導入の留意点及びあるべき姿について. 臨床医薬. 2003; 19 : 125-63 .
- 12)清水健次, 山本昭一, 小西昌樹, 堀江友介, 西原健自, 丸山 隆. 多施設共同臨床試験における Electronic Data Capture(EDC) の活用. 臨床医薬. 2005; 21 : 119-35 .
- 13)榎本敏夫, 齊藤英樹, 中村雅之, 他. Electronic Data Capture (EDC) における電子データの信頼性確保の方策. 医薬品研究. 2005 ; 36 : 327-46 .
- 14)福岡益実. 製薬協統計・DM 部会アンケートの結果. In : 日本製薬工業協会 統計・DM 部会. グローバル開発に向けた臨床試験の品質と効率化を考える 新たな臨床試験システムと標準化 ; 2007 May 15; 東京 .
- 15)FDA . FDA News . [cited 2008 Feb 11]. Available from : <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01095.html>
- 16)Hiroyuki Furukawa . Standards and Current Status of EDC for Clinical Trials in Japan . In : CDISC Japan .The 3rd CDISC Japan Interchange; 2007 May 14-16 ; Tokyo , Japan .
- 17)山本景一, 福島雅典. FDA ガイダンス・産業界のためのガイダンス. 臨床研究で使用されるコンピュータ・システム(解説). 臨床評価. 2007 ; 35(1): 104-6 .
- 18)日本製薬工業協会 医薬品評価委員会. 臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス. 2007 Nov 1 [cited 2008 Feb 11]. Available from : http://www.jpma.or.jp/about_info/policy/pdf/20071101_guidance.pdf
- 19)厚生労働省. 治験中核病院・拠点医療機関の採択結果について. [cited 2008 Feb 11]. Available from : http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/chukaku_kyoten.pdf
- (投稿日 : 2008 年 2 月 21 日)
(受理日 : 2008 年 4 月 14 日)

* * *