

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：24402

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2017

課題番号：26560270

研究課題名（和文）ICH-GCP臨床試験のための新しいコンピュータバリデーション手法の開発

研究課題名（英文）Development of new computer system validation method for ICH-GCP clinical trial

研究代表者

山本 景一（YAMAMOTO, Keiichi）

大阪市立大学・大学院医学研究科・特任准教授

研究者番号：70416387

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：琉球大学の医師主導型治験について、新しい手法でのシステムバリデーションプロジェクトを終了させた。また、アカデミアでのバリデーションを実施するグループを構築した。加えて、アカデミアにおける新しいバリデーション手法を提唱し、学会発表や論文執筆を行い、関連学会にてシンポジウムが開催されるまでにその重要性の認知度が高まった。よって本研究の当初の目標を達成したと考えている。臨床研究の効率化にIT技術の活用は必須である。本研究で取り組んだ我が国のAROの現状に則したCSV実施体制の確立が、我が国の医療技術開発の信頼性向上につながることを期待している。

研究成果の概要（英文）：For the investigator-initiated clinical trial, we finished the system validation project with a new validation method. We also built a group to conduct validation in the academia. In addition, he advocated a new validation method in academia, gave academic presentations and writings, raised awareness of its importance until the symposium was held at related academic conferences. Therefore we believe that we achieved our initial goal of this research. Utilization of IT technology is indispensable for increasing efficiency of clinical research. We hope that the establishment of a CSV methods based on the current situation of ARO in our country which will be addressed in this research leads to improvement of reliability of clinical research in Japan.

研究分野：医療情報学

キーワード：医療技術評価 治験 規制適合

1. 研究開始当初の背景

「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針(日本版 ER/ES 指針)」では、「電磁的記録利用システムはコンピュータシステムバリデーションによりシステムの信頼性が確保されている事を前提とする。」と記述されており、ICH-GCP に準拠して行われる臨床試験・治験では、CSV が必須の要件となっている。しかし、バリデーション作業の実施とそれに伴う文書作成は、通常の IT システム開発に比べ多大なコストが必要である。よって製薬企業の実施する治験では、CSV 実施がオーバー・クオリティ(過品質)の一因となりうる事が指摘されている。特に医師主導臨床試験を実施する多くの ARO においては、予算や専門知識を持つ要員が不足し、適切な CSV を実施することが困難である。それゆえ ARO で ICH-GCP に準拠した臨床試験を実施する際、CSV が大きな障壁となりコンピュータ利用そのものを躊躇したりすることが少なくなかった。

臨床研究の効率化に IT 技術の活用は必須である。我が国の ARO の現状に則した CSV 実施体制の確立と、情報漏洩・改竄等の社会的脅威に対応する新しい CSV 手法の開発は、我が国の医療技術開発基盤構築のための緊急の課題である。

2. 研究の目的

ICH-GCP に準拠して行われる臨床試験・治験でコンピュータ・システムを使用するためには、コンピュータ・システム・バリデーション(以下、CSV)によりシステムの信頼性が確保されている事が前提となる。しかし多くのアカデミック・データセンター(以下、ARO)では、予算や専門要員の不足により適切な CSV を実施することが困難である。本研究の目的は、我が国の ARO に適した CSV 実施体制を確立し、効率的かつ信頼性が高く情報漏洩・改竄等の社会的脅威に柔軟に対応できる新しい CSV 手法を開発する事である。

3. 研究の方法

臨床研究中核病院等の EDC システム導入を検討する医療機関を束ねて、我が国の ARO の CSV のあり方と方法論を議論するためのコンソシアムを立ち上げる。そのコン

ソシアム内で CSV 文書とノウハウを共有し CSV 実施の相互支援を行うことで、我が国の ARO における CSV 実施基盤を確立する。

併せて既存の CSV 手法の問題点を検討し、システム設計検証技術やレジリエンス・マネジメント技術等を適用した新しい CSV 手法を開発する。実際の臨床試験支援システムの構築に際し、既存の CSV 手法に加えて新しい CSV 手法を適用し、適用可能性・有用性・問題点等の評価を行う。開発された新しい CSV 手法は、ISO 等の認証取得を行い ICH-GCP 分野の CSV 手法の世界標準とする。

国立循環器病研究センターは、「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」の一環で、多施設臨床研究用 EDC システムである REDCap(Research Electronic Data Capture)を導入した。REDCap は米国 Vanderbilt 大学が開発・運営する EDC システムであり、67 개국 831 施設/団体で使用され、85,000 以上のプロジェクトが稼働中(2013 年 10 月 25 日現在)である。既に REDCap コンソシアムが確立され、メンバーにソースコードが無償で提供される。当センターは、本年、総長名義で正式に契約を行い、コンソシアムに加入した。当センターに REDCap を導入するにあたり、バリデーションモデルに準拠して仕様書を作成し、REDCap システムの設定およびテストを実施した。バリデーション計画書で定めた全ての文書が適切に作成・レビュー・承認されていること、およびバリデーション活動が適切に実施されたことの判断の結果と根拠が各報告書で確認できることから、バリデーション完了条件を満たしたと判断した。この経験をもとに、以下の手順で研究を実施する。

研究手順

(1) 臨床研究中核病院等の EDC システム導入を検討する医療機関を束ね、CSV を議論するためのコンソシアムを立ち上げる。

(平成 26 年度)

(2) コンソシアム内で CSV 文書とノウハウを共有し CSV 実施の相互支援を行うことで、我が国の ARO における CSV 実施

基盤を確立する。

(平成26年度～平成27年度)

- (3) コンソシアムで得られたノウハウを元に、既存のCSV手法の問題点を検討する。

(平成27年度～平成28年度)

- (4) 並行して、システム設計検証技術やレジリエンス・マネジメント技術等を適用した新しいCSV手法を開発し、適用可能性・有用性・問題点等の評価を行う。

(平成26年度～平成28年度)

- (5) 新しいCSV手法について、ISO等の認証取得を行いICH-GCP分野のCSV手法の世界標準とする。

(平成28年度以降)

本研究で、新しいCSV手法を開発する際に適用する技術は以下のとおり。

システム設計検証技術

従来のソフトウェア・テストは、ソフトウェアの品質(安全性、信頼性、セキュリティ等)を高めるため、不具合(バグ)を発見する目的で利用されるが、不具合が存在しないことを通常示すことができないという問題があった。従来のテスト手法では、複雑なシステムの場合、いくらテスト件数を増やしても全てのケースを網羅することは保証できない。また、実行すべき処理をテストケースとして与えて動作確認をすることには適しているが、テストケースだけで安全性やセキュリティなどに関する障害が起きないことを示すことは困難であった。

このような問題を解決するために、「形式手法」の概念が提案されている。形式手法は、数学的に厳密に意味付けられた言語(「形式仕様記述言語」と呼ぶ)を用いて情報システムの要求や設計等を記述し、情報

システムがユーザーの要求等を満たしているかなど論理的に推論するための仕組みを提供する手法である。形式手法では、ソフトウェアがある性質を満たしていることを論理的に検証するため、一定の不具合が存在しないことを保証できる。そのような点で、完全な網羅性を持たない従来のテストの問題点を解決することができる。鉄道分野、航空分野、金融・セキュリティ分野などにおいて、欧米を中心に実システムに対する適用事例が増えている。

臨床試験に参加する被験者の安全を保護し効率的な試験の遂行を実現するために、形式手法の概念に基づいた研究計画・ユーザー要求仕様の作成、およびコンピュータ・システムの導入が必要と考えている。

レジリエンス・マネジメント

「レジリエンス」とは、たとえ想定外の脅威や災害に遭遇したとしても必須のサービス提供を継続し、脅威や災害が去った後は速やかに回復できる能力をいう。我が国では東日本大震災以降、社会インフラに対する「強じん化」や「堅ろう化」の必要性が叫ばれている。このようなレジリエンス・マネジメントの要求は、諸外国では、米国の2001年の9.11テロ攻撃や英国の2007年夏の大洪水後の国家的な取り組みへと結びついている。

臨床研究で想定される最大の脅威は、被験者の個人情報漏洩と研究データの改竄である。臨床研究で使用されるコンピュータ・システムにおいても、レジリエンス・マネジメントの概念が取り入れられるべきと考えている。

4. 研究成果

琉球大学における医師主導型治験について、新しい手法でのシステムバリデーションプロジェクトを終了させた。また、九州

大学と協力し、アカデミアでの REDCap のグループバリデーションを実施する REDComet というグループを構築し、実際に REDCap のバリデーション活動を行っている。REDComet は、全国の 14 大学から 35 名のデータマネージャやシステム担当者が参加している。これらの活動について、バリデーション手法の論文を執筆・投稿を行った。また、日本臨床試験学会第 9 回学術集会総会 in 仙台において、公募シンポジウム「EDC システムの信頼性保証とその運用～ICH GCP(R2)を考慮して」の実施と、アカデミア向け EDC REDCap についての効率的なシステムバリデーション体制の構築という演題でポスター発表を行った。全研究期間をとおして、アカデミアにおける新しいバリデーション手法を提唱し、その手法に基づくバリデーショングループを構築した。また、関連学会にてシンポジウムが開催されるまでにその重要性の認知度が高まった。よって本研究の当初の目標を達成したと考えている。現在はグループバリデーションに 14 大学の参加であるが、REDCap の普及にとともに、参加大学の増加も見込まれる。また同様の取り組みが REDCap 以外の他の EDC システムにも広がることを期待している。臨床研究の効率化に IT 技術の活用は必須である。本研究で取り組んだ我が国の ARO の現状に則した CSV 実施体制の確立が、我が国の医療技術開発の信頼性向上につながることを期待している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

1. Yamamoto K, Ota K, Akiya I, Shintani A. A pragmatic method for transforming clinical research data from the research electronic data capture system “REDCap” to CDISC SDTM: development and evaluation of REDCap2SDTM. Journal of Biomedical Informatics. 査読あり. 70(3) 65-76 2017
2. 山本景一. REDCap と REDCap2SDTM: 多施設臨床研究データ収集システムと研究データ共有のための変換ツール. 査読なし. BRAIN and NERVE 69(7) 848-855 2017
3. Wakabayashi Y, Matsui H, Ikai K, Hayashi M, Wakabayashi H, Yamamoto K. Developing a practical method for validation of computerized systems integrated with smart and/or wearable devices for regulatory compliance of

clinical trials. Therapeutic Innovation and Regulatory Science. 査読あり. 51(1) 118-124 2016

4. 太田恵子, 山本景一, 榊原恵, 甲斐陽子, 高橋佳苗, 原口亮, 桑田成規, 山本晴子. 研究者主導臨床研究向け無償 Electronic Data Capture システム「REDCap」を用いた Computer System Validation プロジェクトの事例報告. 査読あり. 薬理と治療 43(suppl 1) s72-84 2015

[学会発表](計 8 件)

1. 山本景一, 若林由美, 松井一, 西基秀. 公募シンポジウム「EDC システムの信頼性保証とその運用～ICH GCP(R2)を考慮して」臨床研究における EDC 活用. 日本臨床試験学会第 9 回学術集会総会 in 仙台. 2018 年
2. 坂梨健二, 吉田尚生, 高柳直美, 木島真一, 賀川美詠子, 山本景一, 若林由美, 太田恵子, 宮本潤哉, 藤本匡志, 西村千穂, 佐藤菊枝, 松丸真美, 古市浩史, 石守伸崇, 小野山あづさ, 岩本浩司, 船越公太, 戸高浩司, 中西洋一. アカデミア向け EDC REDCap についての効率的なシステムバリデーション体制の構築. 日本臨床試験学会第 9 回学術集会総会 in 仙台 2018 年
3. 山本景一, 朴勤植, 新谷歩. SINET に直結したクラウドデータセンターでの多施設臨床研究データ収集システム REDCap サーバ構築の事例報告. 第 37 回日本医療情報学会連合大会(第 18 回日本医療情報学会学術大会). 2017 年
4. 山本景一, 太田恵子, 新谷歩. 臨床研究データ収集システム”REDCap”の研究データ共有のための CDISC SDTM 変換ツール (REDCap2SDTM) の開発. 日本臨床疫学会第 1 回年次学術大会 2017 年
5. 太田恵子, 関季子, 尾花辰幸, 浅井亮一, 山本景一, 新谷歩. ARO における基盤整備: 臨床研究・疫学研究の為に世界標準 EDC「REDCap」の運用事例. ARO 協議会第 4 回学術集会. 2016 年
6. 山本景一, 玉城方丈, 浅井亮一, 若林由美, 新谷歩. 米国 REDCap コンソーシアム “Regulatory and Software Validation Committee” における REDCap ソフトウェア・バリデーション活動参加報告. 日本臨床試験学会第 7 回学術集会総会. 2016 年

7. 太田恵子, 山本景一, 関季子, 新谷歩.
アカデミア向け EDC システム " REDCap " の CDISC 対応に関する調査報告. 日本臨床試験学会 第7回学術集会総会. 2016年
8. 若林由美, 松井一, 井海光二, 林正博, 山本景一, 若林寛之. Smart/Wearable Device の治験への応用とその CSV ~特色と留意点~. ISPE 日本本部 GAMP COP GAMP 実践セミナー 2015年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本景一 (YAMAMOTO, Keiichi)
大阪市立大学・大学院医学研究科・特任准教授
研究者番号：70416387

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()