

## 長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告

### 非臨床研究中核病院での臨床研究におけるリスクに基づく品質管理システムの構築とその有用性の検討（23-9）

主任研究者 田中 誠也 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター  
(臨床研究支援主任)

#### 研究要旨

臨床研究の対象者の保護および研究データの信頼性の確保を目的とした各研究の特性に応じたアプローチ（リスクベースドアプローチ；RBA）に基づく品質マネジメントシステム（QMS）の重要性が示されている。しかし、どの研究機関においても、QMS構築が進んでいないのが現状である。QMSは医薬品の承認を目的とした臨床試験、いわゆる治験から波及した概念であり、これまで蓄積された知見をもとに体制を構築した場合、担保される品質は治験レベルとなり、治験と比べて投じられるコストの小さい臨床研究に求められるQMSとしてはOver Qualityかつ実現困難なものになってしまう。臨床研究の分野において実現可能なQMSを構築するためには、臨床研究におけるRBAに基づくQMSを基礎から構築していく必要があると考える。本研究では、QMSの軸となる業務のうちデータマネジメント（DM）にフォーカスをあて、国立長寿医療研究センター（当センター）で実施されている臨床研究をモデル（モデル研究A）としてDM体制を構築するとともに、その構築したDM体制の有用性（主に実現可能性）を別の臨床研究（モデル研究B）を用いて確認を行う。2023年度は、モデル研究AをベースにDMに必要な文書（手順書等）を作成した。また、DMに必要なデータ管理システムについて情報収集を行った。それらを踏まえて、費用面・技術面・セキュリティ面において非臨床研究中核病院でも運用可能なDM体制の試案を作成した。

#### 主任研究者

田中 誠也 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター（臨床研究支援主任）

#### 分担研究者

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター（センター長）

## A. 研究目的

近年、臨床研究の被験者の保護および研究データの信頼性の確保を目的とした品質マネジメントシステム（QMS）の重要性が示され、実際に社会的影響力の高い臨床研究に関してはAMEDなどのスポンサーや倫理審査委員会から品質マネジメント体制について指摘を受ける臨床研究が増加している傾向にあるが、どの研究機関においても、QMS構築が進んでいないのが現状である。その原因としてQMSで求められる品質レベルの規定の難しさがあげられる。QMSによって担保される品質レベルは画一的なものではなく、研究の目的やデザイン、研究で想定される被験者の保護やデータの信頼性に影響を及ぼす可能性のあるリスクなどをベースとしたリスクベースドアプローチ（RBA）を基本としている。QMSは医薬品の承認を目的とした臨床試験、いわゆる治験から波及した概念であり、これまで蓄積された知見をもとに体制を構築した場合、担保される品質は治験レベルとなり、治験と比べて投じられるコストの小さい臨床研究に求められるQMSとしてはOver Qualityかつ実現困難なものになってしまう。臨床研究の分野において実現可能なQMSを構築するためには、治験におけるQMSの臨床研究への応用ではなく、臨床研究におけるRBAに基づくQMSを基礎から構築していく必要があると考える。

モニタリング（各種規定や研究計画書に従い適切に研究が進められているかを調査し研究を管理する業務）およびデータマネジメント（適切に研究データの収集・管理を行う業務、以下DM）は、QMSのなかでも中核的な役割を担い、両者は独立して存在するのではなく、相互補完的に連携することで機能する業務である。これまで臨床研究の分野では、倫理指針や臨床研究法においてモニタリングの実施が明文化され、少なからずノウハウの蓄積が進んでいる。実際に当センターにおいても臨床研究に対するモニタリング支援体制を構築し運用している。その一方で、DMに関しては、これまで規制で明文化されることがなく、体制整備は進んでいないのが実情である。

当センターをはじめとする非臨床研究中核病院は、大規模なAcademic Research Organization（ARO）を有し臨床研究に対する資源が十分に豊富な臨床研究中核病院とは異なり、限られたリソースで運用可能なDM体制を構築する必要がある。そこで、本研究では、リソースの乏しい非臨床研究中核病院でも運用可能なRBAに基づくDMに必要な各種文書および研究データを集積管理するインフラを整備し、実際にセンター内の研究をモデルに運用することで、その有用性について検討する。

## B. 研究方法

DMを実施するために必要な各種文書およびデータ集積管理に必要なインフラを整備する。R6年度以降の科研費でデータマネジメントプラン（DMP）を求められる可能性があることを考慮して、主任研究者が現在科研費（若手）で実施している多施設共同横断研究の研究体制をモデル（モデル研究A）として整備を進める（必要に応じて、主任研究者が

現在実施しているその他の研究もモデル研究に加える)。その後、構築した DM 体制をセンター内で実施している臨床研究 (モデル研究 B) をモデルに実装し、整備した DM 体制の実現可能性について検討する。さらに、モデル研究 B への実装経験を踏まえ、構築した DM 体制をブラッシュアップするとともに、これまでに当センターで運用しているモニタリング支援体制の連携を想定した作成文書およびデータ集積管理システム、モニタリング関連文書の調整を実施する。

2023 年度は DM に必要な手順書の作成およびデータ集積・管理のインフラ整備、その結果を踏まえた DM 体制の実現可能性を確認するための臨床研究の立案までを実施した。

### **1. DM に必要な手順書の作成**

既に主任研究者が獲得し実施している科研費 (若手) をモデル (モデル研究 A) として、DM に必要な各種文書 (DM 手順書、DM 計画書、チェックリスト、報告書等) の雛形を作成する。RBA に基づく DM 体制を構築するため、DM 手順書や DM 計画書には、研究毎に想定されるリスクの抽出や対応策などを検討する手順を含める。なお、これらの文書の作成業務の一部は臨床研究の経験豊富な開発業務受託機関 (Contract Research Organization (CRO) への委託を想定している。

### **2. データ集積・管理のインフラ整備**

臨床研究においては外部業者が構築する Electronic Data Capture (EDC) システムの利用が一般的であるが、いずれも高額であり、リソースの乏しい非臨床研究中核病院での運用は困難である可能性が高い。そこで、今回は比較的安価でかつ全世界的に使用実績のある Research Electronic Data Capture (REDCap) を用いてデータ集積・管理のためのインフラを整備する。また、現在、ビジネスや製品開発の分野で取り入れられているクラウド型のデータ集積・管理システムについても調査し、臨床研究の分野での利用の可能性についても検討する。臨床研究における研究データの集積・管理に用いる場合には、最新の関連ガイドライン・規制の遵守にも留意する。

### **3. DM の実装予定の臨床研究の立案**

センター内の臨床研究 (モデル研究 B) を対象に DM 体制を調整し、実際に運用することで実現可能性について確認する。上記 1 (DM に必要な手順書の作成) および 2 (データ集積・管理のインフラ整備) の結果を踏まえてモデル研究 B および DM 体制を立案する。モデル研究は単施設の介入研究もしくは多施設共同観察研究を想定している。

(倫理面への配慮)

本研究は、非臨床研究中核病院でも実現可能な DM 体制を構築することを目的としているため、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (倫理指針)」の対象外ではあるが、DM 体制構築のためにモデルとした臨床研究 (モデル研究 A・B) は人を対象とする生命科学・医学系研究に該当するため、倫理指針に従い実施する。

## C. 研究結果

### 1. DMに必要な手順書の作成

既に主任研究者が科研費（若手）を財源として実施している多機関共同研究（モデル研究 A）をモデルとして、DMに必要な書類（DM計画書、DM業務手順書、データベース構造定義書、チェック仕様書、EDC画面仕様書）を作成した。RBAに基づくDM体制とするため、DM計画書には本研究のデータの品質に影響を与える要因およびその対応策について協議し、その記録を作成する行程を含めた。本研究開始時点で、先端医療開発推進センターだけでなく国立長寿医療研究センター全体でDM体制構築に関する経験が乏しく、研究者のみでの必要書類の作成は困難であることが想定された。そのため、研究者が作成したDM必要書類のレビューおよび文書作成に関する教育・指導を臨床研究におけるDM業務の経験が豊富な外部業者に委託している。

なお、本研究で構築しているQMS体制の国立長寿医療研究センター以外の施設への一般化も検討すべき課題であると考え。そのため、QMS体制構築の経過について、各種学会での発表に加えて、C-CAM多施設共同ワーキング主催のモニタリング講習会（2024年1月27日）にて発表し、他施設のQMSに関わる支援スタッフより、現在構築中のQMS体制が非臨床研究中核病院において実現可能性が高いものであるとの意見を得た。

### 2. データ集積・管理のインフラ整備

REDCapを含めたデータ収集・管理システムについての情報収集を行った。大手CROの提供するEDCに関してはモデル研究B（モデル研究Bの詳細は後述する）で構築費用（運用費は除く）の概算見積もりも行ったが高額でリソースの乏しい非臨床研究中核病院での導入は現実的ではないことが明らかとなった。費用面の問題に加えて、臨床研究の分野で一般的に使用されているEDCは「政府情報システムのためのセキュリティ評価制度（ISMAP）」の認証を取得しておらず、情報セキュリティの面からも導入が困難であると考え。また、REDCapは上記EDCと比較すると安価で導入可能であるが、ISMAPの認証を取得しておらず、情報セキュリティの面から導入が困難であることが確認された。その他、ビジネスシーンで使用されているクラウド型のデータ管理システムのうち、安価であり、かつISMAPの認証を得ているサービス（クラウドサービス）を選定するとともに、実際に別の臨床研究において導入し技術面・費用面・セキュリティ面いずれも実現可能性が高いことが確認された。そのため、モデル研究Bは主に当該サービスを用いてDM体制を構築することとした。

### 3. DMの実装予定の臨床研究の立案

DMに必要な手順書の作成を踏まえて、DM体制整備には想定よりも時間を要する可能性が考えられたため、各種手順書の作成と並行してモデル研究Bの立案・体制整備を開始した。モデル研究Bは、本研究の目的（試作体制の有用性の検討）を踏まえて、多機関共同

研究とした。また、情報の新規取得や介入を必要とする研究の場合、リクルート等研究の進捗が芳しくない状況に陥ると試作 DM 体制の有用性の検討が出来なくなるリスクが考えられたため、データの集積・管理にフォーカスできるように既存情報のみを利用した観察研究とすることとした。なお、データ収集期間は当該事業の期間に合わせて 2024 年度後半から 2025 年度を想定している。

現在、準備を進めているモデル研究 B の概要は以下の通りである。

- ・ 概要：在宅系リハビリテーション（訪問リハビリテーションおよび通所リハビリテーション）利用者の経時的変化について医療・介護情報を二次利用し調査する。
- ・ 目的：
  - ① 構築した試案 DM 体制の実施可能性を検討すること。
  - ② 科学的介護情報システム（LIFE）を導入していない施設も含めた市中の医療機関・介護施設における在宅系リハビリテーション利用者の自然歴について、DM による品質管理を行った上で収集された情報を用いて検討すること。
- ・ 収集する情報：利用者背景情報、機能障害、日常生活動作（ADL）、手段的 ADL、リハビリテーション利用状況。
- ・ 参加予定施設：国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター（ICTR）、医療機関 2 施設、介護施設 2 施設の計 5 施設。なお、ICTR ではデータ収集は行わず DM 業務専従とする。
- ・ 進捗状況：既に共同研究機関からは内諾が得られており、2023 年 7 月に第 1 回目の全体会を開催。その後、不定期で打ち合わせを実施した。関係者間での打ち合わせの結果を踏まえて、研究計画を作成し、現在倫理審査委員会にて審議中である。
- ・ データ収集方法：上記 2（データ集積・管理のインフラ整備）での検討をもとに DM 体制を整備している。共同研究機関との打ち合わせの際に、クラウドサービスは使用の際にインターネットに接続する必要があり、施設によってはデータ収集の際にインターネットに接続できない場合などのリスクがあるため、クラウドサービスによる方法だけでなく、紙による情報提供の方法も選択肢として検討する旨の要望が出された。紙による情報提供の場合、提供後データをデータベースに改めて入力する必要があり、その労力や入力ミスなどが課題となる。この課題を解決するため、紙で収集した情報を機械的にテキストデータに変換する光学文字認識（OCR）を導入し、紙データからテキストデータへの変換の効率化を図ることとした。クラウドサービス同様、試験的に OCR を臨床研究に導入し使用感や予算を含めた有用性について確認している。

#### D. 考察と結論

2023年度はすでに実施中の臨床研究をモデルとして必須文書の作成およびデータ管理システムに関する情報を収集し、リソースの限られた非臨床研究中核病院でも運用可能なDM体制の試案構築につながった。

また、作成したDM計画書には、本研究のデータの品質に影響を与える要因およびその対応策について協議し、その記録を作成する行程を含めることで、RBAに基づくDM体制の構築につながると考える。

データ管理システムについては、費用面だけでなく当センターの規定を遵守する必要があり、セキュリティ面に関してはISMARPの認証を得ている必要があった。これまでに臨床研究で一般的に使用されているEDCは臨床研究における使用実績は豊富にあるもののISMARPの認証を得ていないため、本研究におけるDM体制には使用困難であった。ISMARP認証にフォーカスし情報収集した結果、ビジネスシーンで使用されているクラウドサービスを使用する形でDM体制試案を作成することとなった。また、各施設のインターネット接続状況を鑑み、クラウドサービスをベースとした情報収集方法と紙をベースとした情報収集方法を併用する形で体制を構築した。これらの情報収集方法には、既に他の臨床研究に導入し費用面・技術面・セキュリティ面のいずれも実現可能性が高いことが確認されている。

上記結果を踏まえて、DM体制試案を作成し、2024年度より臨床研究（モデル研究B）に導入し、試案の有用性（実現可能性）について検討を進める予定である。本試案の有用性が示されれば、リソースの限られた非臨床研究中核病院でも実現可能なDM体制の構築につながると考える。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 田中誠也, 横井孝, 窪浩治, 玉腰大悟, 佐竹勇紀, 平賀経太, 勝野雅央, 辻本昌史, 鈴木啓介. 紙データから電子データへの変換の効率化を目的とした光学文字認識(OCR)の導入. 第23回CRCと臨床試験のあり方を考える会議, 岡山, 2023年9月16-17日. ポスター発表
- 2) 田中誠也, 松下健. 通所リハビリテーション利用者におけるFIMからBarthel Indexへの換算表作成の試み. 第82回日本公衆衛生学会学術集会, 茨城, 2023年

10月30日-11月2日．ポスター発表．

- 3) 田中誠也．地域の医療・介護施設との連携における QMS/RBA 実装の試み（シンポジウム：臨床研究中核病院以外の医療機関における QMS/RBA 実装に向けた取り組み～PI が PMS/RBA を実装できる日は来るのか？～）．第 44 回日本臨床薬理学会，神戸，2023 年 12 月 13-15 日．シンポジウム．
- 4) 田中誠也，横井孝，窪浩治，馬田美和，柏田舞波，玉腰大悟，佐竹勇紀，平賀経太，勝野雅央，辻本昌史，鈴木啓介．医学系研究における光学文字認識（OCR）を用いた紙データから電子データへの変換効率向上に向けた取り組み．日本臨床試験学会第 15 回学術集会総会，大阪，2024 年 3 月 7 日-9 日，ポスター発表．
- 5) 田中誠也，服部沙織，木ノ下智康，戸田彩乃，佐藤弥生，木村泰之，鈴木啓介．非臨床研究中核病院におけるモニタリング経験の乏しい研究者／研究補助員でも実施可能なモニタリング支援体制の構築．日本臨床試験学会第 15 回学術集会総会，大阪，2024 年 3 月 7 日-9 日，ポスター発表．

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし