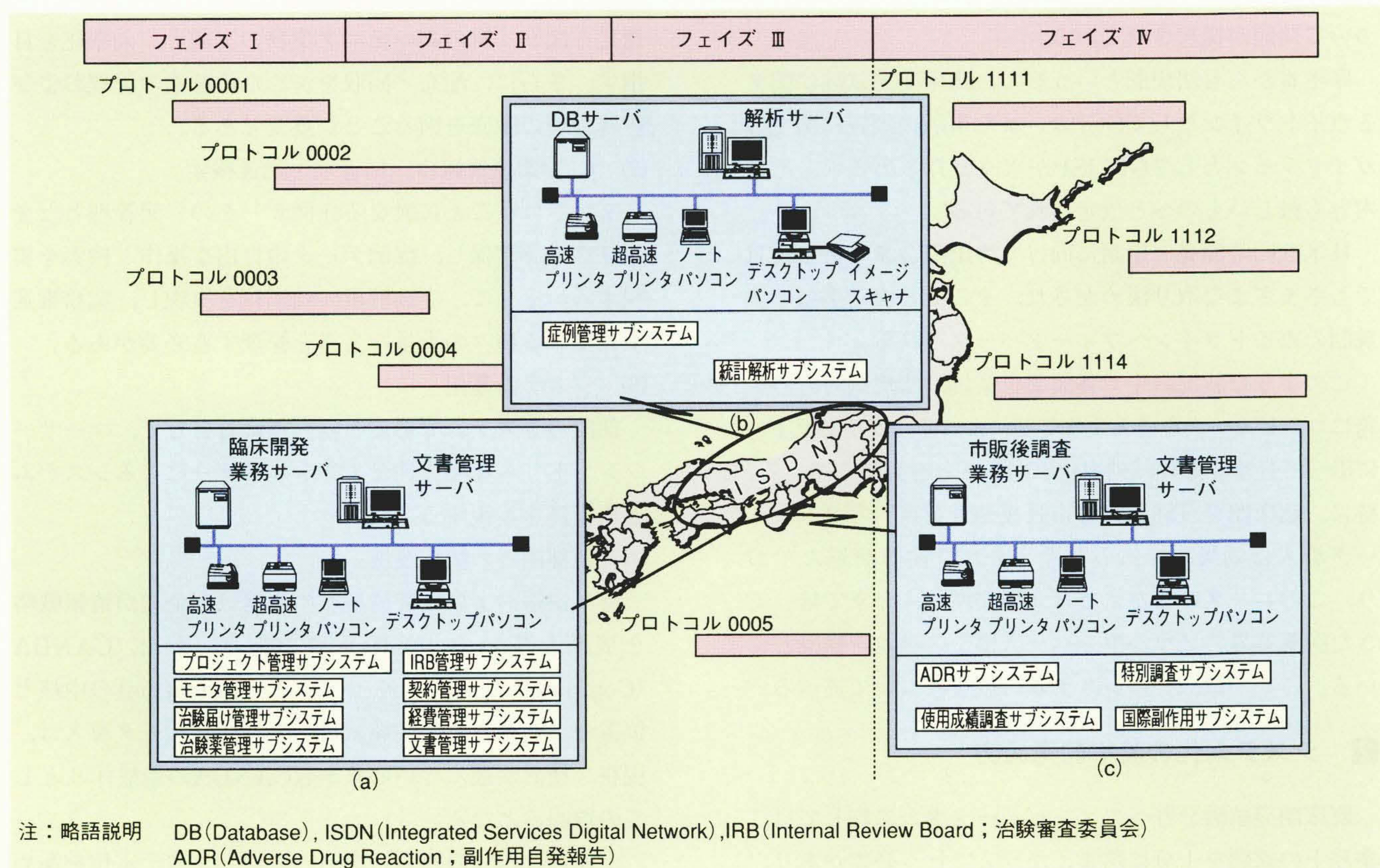


新薬の臨床開発と市販後調査業務を支援する情報システム

Proposal of Information Systems Corresponding to GCP and GPMSP

村上憲之* Noriyuki Murakami 河岸勇次* Yûji Kawagishi
宮本一治* Kazuharu Miyamoto 伊藤順子** Junko Itô



臨床開発情報システム [(a), (b)] と市販後調査システム [(b), (c)]

臨床開発試験業務(フェイズⅠ～Ⅲ)と市販後調査業務(フェイズⅣ)を創薬プロセスの中の重要な一連のプロセスととらえ、システム化に取り組んでいる。また、CRA(Clinical Research Associate)と呼ばれるモニタや安全性管理者の使命を担っているMR(Medical Representative)が全国の医療施設に対して展開しており、システムの規模も大きい。

新薬開発業務および市販後調査業務の推進にあたっては、GCP(Good Clinical Practice: 臨床試験基準), GPMSP(Good Post-Marketing Surveillance Practice: 市販後調査基準)のガイドラインなどに厳格に対応し、かつ期間を短縮するために、適切な対応が求められている。

また、医薬品開発でもグローバル化が進み、医薬品の世界同時開発、同時申請という大きな目標に向けて、ICH(International Conference on Harmonization)で国際的な立場から効率的、かつ質の高い医薬

品開発の実現について検討された。

このような状況の下では、今後、コンピュータを利用することによって業務を大幅に改善する必要があると考える。そこで日立製作所は、従来取り組み培ってきたノウハウをベースに業務の効率と法規制対応をねらった臨床開発・市販後調査のための情報システムを構築した。この情報システムにより、臨床開発では業務の効率化、質の向上、査察への対応を図ることができ、市販後調査では副作用案件の管理を一元化することができる。

* 日立製作所 情報システム事業部 ** 日立製作所 システム事業部

1 はじめに

最近、副作用問題および研究会費用や症例データの管理問題などが社会問題として取り上げられており、わが国の製薬企業と医療機関を取り巻く医薬品の取り扱いについて問題が提起されている。

厚生省からも法規制という形で、臨床開発試験に関するガイドラインとしてGCPが、また市販後調査に関するガイドラインとしてGPMSPが次々と打ち出され、その内容も厳しいものへと改定されている。

日米欧同時開発・申請に向けての国際会議であるICHでもさまざまな取り決めがされ、そこでの決定事項が法規制のガイドラインへフィードバックされる。

このような状況の中で各製薬企業は、法規制対応の業務にコンピュータを導入することによって、ガイドラインに沿って仕事を進め、効率化を図ることを目指している。特に、臨床開発試験業務と市販後調査業務へのコンピュータ導入は効果的であると考えられて検討が進んでおり、このニーズにこたえて日立製作所は、今まで培ってきた医薬業界のノウハウをベースにシステムを構築している。ここでは、このシステムの概要について述べる。

2 システム化の基本的考え方

臨床開発試験分野へのコンピュータ導入に際しては、業務上の課題を十分に踏まえたうえで行う必要があり、

そのねらいは大別して次に述べる四項目が考えられる。

(1) GCPに対応した業務管理の徹底と効率化

SOP(Standard Operation Procedure: 標準業務手順書)を順守し、プロジェクト、プロトコルの進捗(ちよく)管理を徹底して行う。そして、適正な計画立案とその迅速化を図り、質の高いモニタ業務の実践と、効率化を目指す。さらに、配布・回収を含めた治験薬の管理および経費管理の徹底を図ることが重要である。

(2) GCP関連情報の一括管理・迅速検索

プロトコルごとに異なる症例データの一元管理とセキュリティを確保し、症例データの自由な操作と検索を実現する。そして、症例解析の効率化を実現し、業務推進上発生する種々の大量な文書を管理する必要がある。

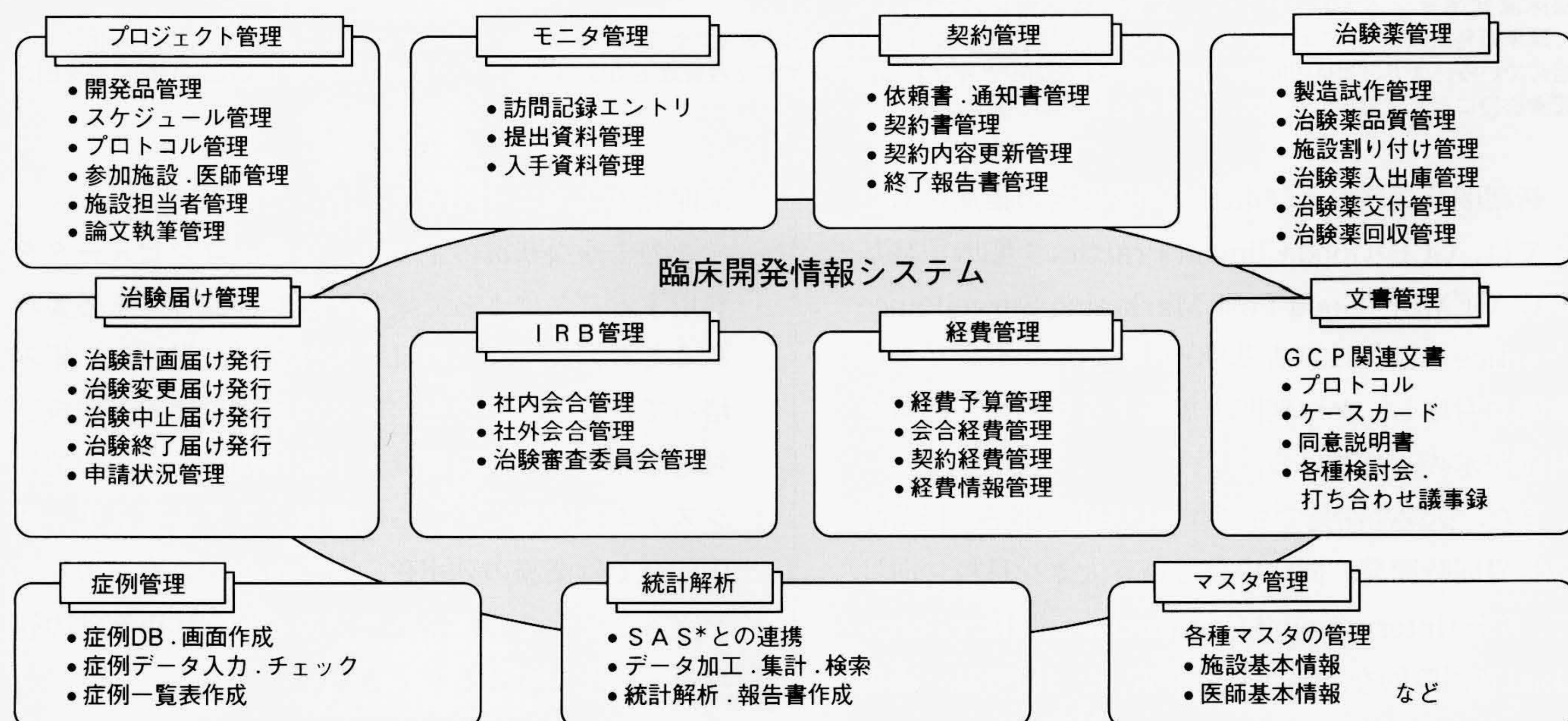
(3) システム運用

部門のシステムであるという点に着目して、ユーザーフレンドリーな操作性とエンドユーザーによるシステム運用管理を実現する。

(4) 他部門との情報連携

営業情報および研究情報との連携は、企業が情報戦略を展開していくうえで重要であり、また、CANDA(Computer-Assisted New Drug Application)の中核と位置づけられる臨床開発試験へのコンピュータ導入は、現在、検討が進んでいる日本版CANDAの基盤作りとしての取組みとなる。

上述した四つのねらいをベースに、システム化を進め



注：*SASは、米国SAS Institute Inc. の登録商標である。

図1 サブシステムの構成

臨床開発情報システムは11個のサブシステムで構成する。

ていくうえでの基本的な考え方を列記する。

- (1) 治験の計画から終了までを一貫して管理できる仕組み(データリレーション手法の採用)
- (2) ストレスなく効果的に検索できる仕掛け作り
- (3) 構造化文書を意識した文書処理(部署別, 社内統一, グローバル対応)
- (4) 情報の機密保護と履歴管理機能の提供
- (5) 社会環境の変化を柔軟に取り込める仕掛け作り(パッケージの利用)
- (6) コンピュータの専門知識なしに快適に使える手法の採用
- (7) ドキュメントがさまざまな視点から見られる仕掛け作り(多重分類管理の採用)

3 臨床開発情報システムの特徴

3.1 臨床開発情報システムの概要

臨床開発情報システムは、大きく11個のサブシステムで構成される(図1参照)。

(1) プロジェクト管理サブシステム

他の各サブシステムと連携し、プロジェクト単位、プロトコル単位、施設単位に治験の状況を把握することができる。また、治験実施の計画段階に発生するさまざまな情報を管理することにより、治験を速やかに遂行するための情報活用に適用することができる。

(2) モニタ管理サブシステム

ICHに対応して、治験実施に関しての医師とのやり取

りを細かく取り込んで訪問記録報告書を作成する。その情報を基にCRAのリーダーは治験の進捗状況を把握し問題点を抽出することができるので、速やかな対応が可能となる。

(3) 契約管理サブシステム

医療施設と取り交わす業務であるために外的影響を受けやすく、管理帳票を充実させることによって問題点の早期発見につながり、CRAが速やかに契約業務を遂行することができる。

(4) 治験薬管理サブシステム

治験薬の製造・保管・出庫の一元的な流れが一括して管理できる。また、DBT(Double Blind Test)の管理単位である組・番もロット番号と同じレベルで管理し、GCPのフェイズI～IIIまですべて一括して治験薬の管理を行うことができる。

(5) 治験届け管理サブシステム

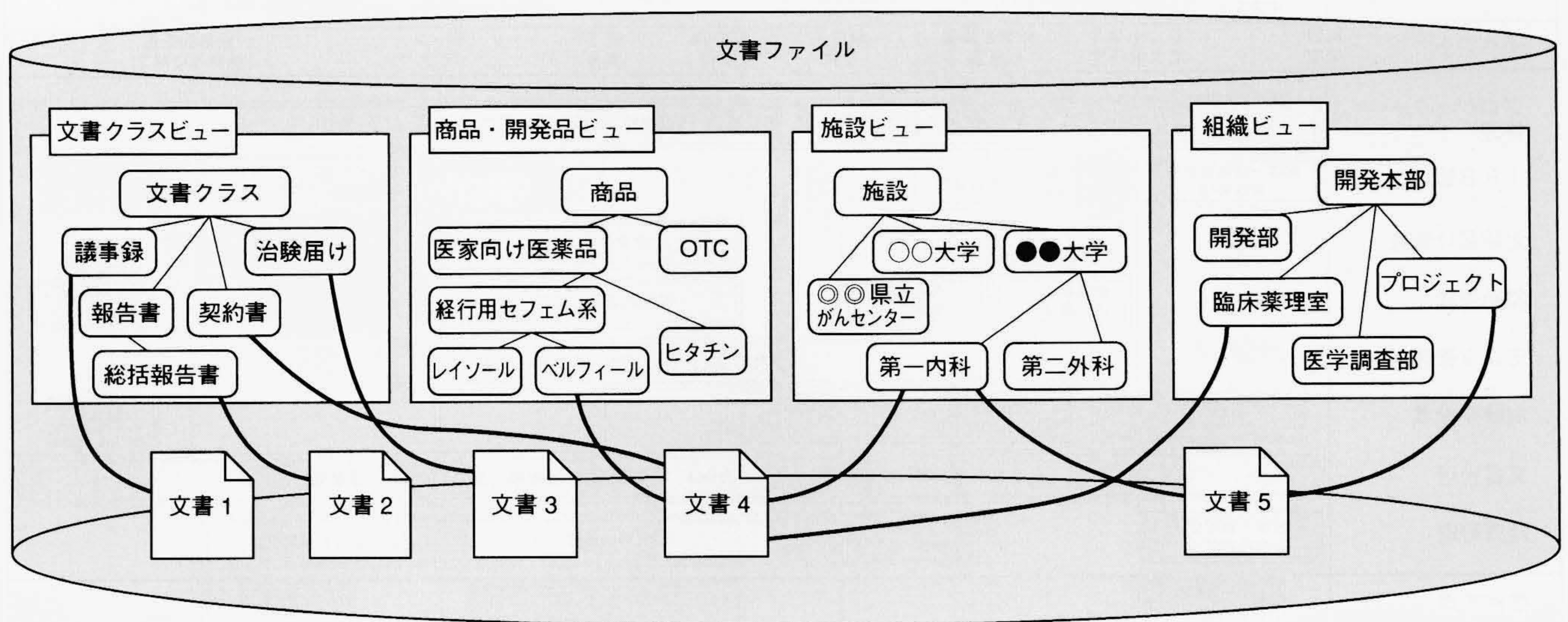
治験届けの内容を一元管理し、登録した情報によって計画・変更・中止・終了の各種治験届けを発行することができる。

(6) IRB管理サブシステム

治験実施委員会に代表されるGCP関連の会合をすべて一元管理することにより、会合の準備や結果の整理が速やかに漏れなく遂行することができる。

(7) 経費管理サブシステム

治験の実施中に発生する費用を管理することにより、治験に掛かる費用の妥当性を検証することができる。



注：略語説明 OTC (Over the Counter；一般用医薬品)

図2 InfoShareを臨床開発試験業務に適用した文書管理

InfoShareのマルチビューインデックスを業務の体系で整理し、発生する大量の文章を整然と管理する。これによって視点の共有が実現し、臨床開発試験業務の中で文書共有の観点が確立する。

(8) 文書管理サブシステム

臨床開発試験の業務を遂行していく中で発生する文書量は膨大なものである。また、ICHへの対応を考慮するとその管理対象はさらに多くなる。

このため、日立製作所のオブジェクト指向データベース“InfoShare”(インフォシェア)という製品をベースにビュー体系を整理し適用することにより、査察に対して指示された文書を瞬時に提示することができる(図2参照)。

(9) 症例管理サブシステム

症例データの項目定義とCRF(Clinical Report File: 症例カード)によく似た入力画面の作成から症例データの入力・更新までを容易に実現し、その更新履歴を管理することができる。また、症例データの項目を選択し、症例一覧表を容易に作成することができる。

(10) 統計解析サブシステム

データベース化された症例を加工し、解析手法“SAS”を適用し、必要に応じた各種の分析チェックを行うことができる。このサブシステムで統計解析ソフトウェアに国際的な標準であるSASを適用することは、バリデーション(立証)への対応でもある。また、ICHへの対応としては重要な要素と考える。

(11) マスタ管理サブシステム

マスタを一元管理することにより、複数治験にわたっ

ての標準化を図ることができる。

3.2 業務への適用

実際業務の中でシステムがどのような場面でどのサブシステムが活用されるかを展開した(図3参照)。

このように、システムを業務に適用していくことにより、PM(Project Manager)にとってはスケジュール工数の管理の徹底や正確な問題の把握ができる。CRAにとっては、治験進捗状況およびモニタリング状況のタイムリーな把握ができる。DM(Data Manager)にとっては、データ固定の迅速化および解析報告書の効率よい作成ができる。したがって、臨床開発部門としては業務の効率化と質の向上につながり、査察に対応することができる。

4 市販後調査情報システムの特徴

臨床開発試験は、健常人に対して安全性(副作用、血中濃度、薬物動態)をみるフェイズI、アーリー(early)とレイト(late)があり、至適用法・用量の検討(dose finding)を行うフェイズII、ダブルブラインドで実施するフェイズIIIがある。概して、上市前の試験(Trial)であり、安全性を確保しながら、有効性を見いだすことに主眼が置かれている。

市販後調査はフェイズIVとして位置づけられ、上市後に特に安全性についてさらに精度を高めて行う調査

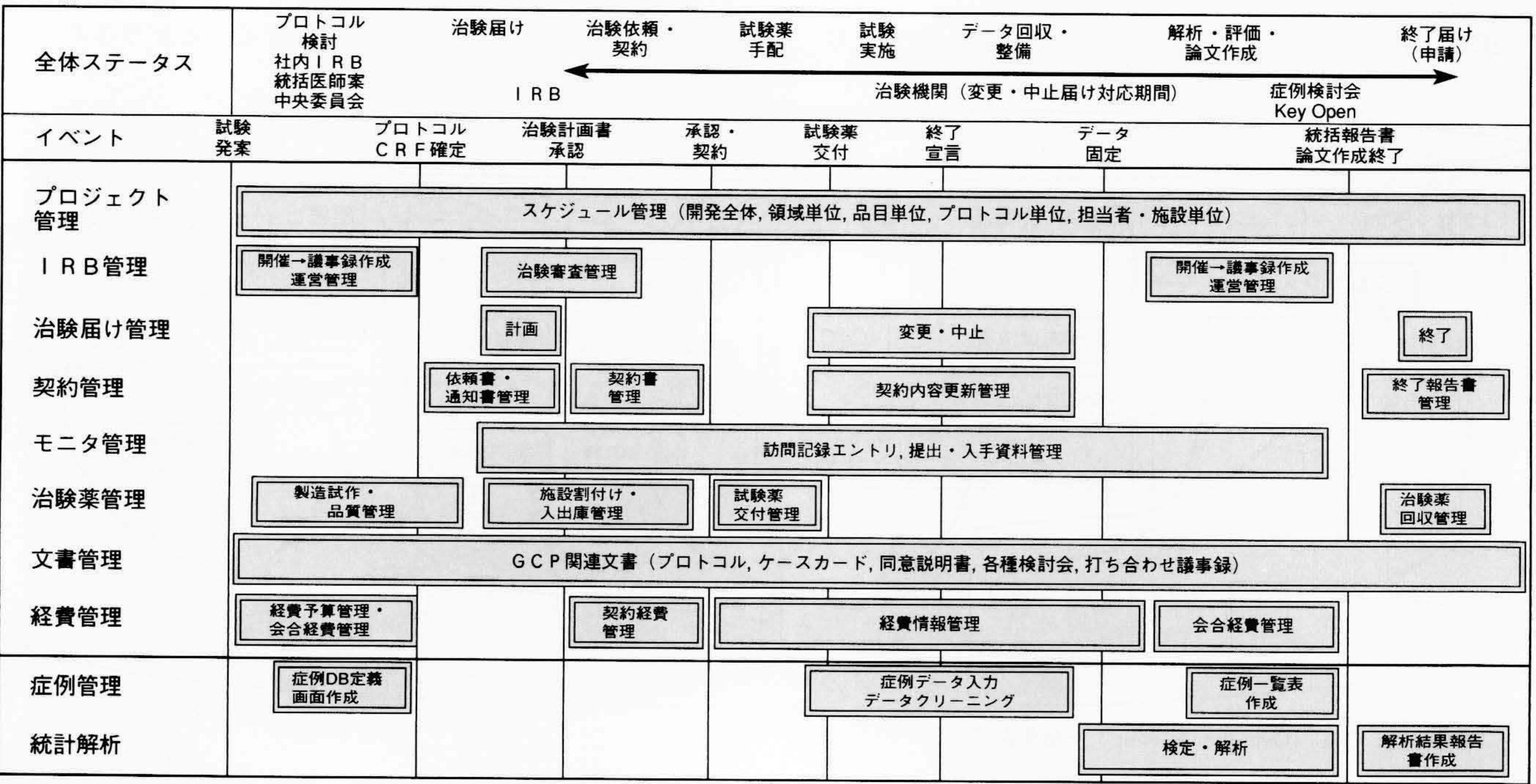


図3 臨床開発情報システムの業務への適用
各サブシステムが業務の流れの中で適用されている範囲を示す。

(Surveillance)である。

試験と調査は業務的に違うところはあるが、重複する部分も非常に多いと考える。システム的には臨床開発試験の延長線上でとらえたほうが、創薬プロセスというフレームワークの中での連携および展開が図りやすい。

ここでは、市販後調査特有の業務であるADR(副作用自発報告)のワークフローを利用したシステム化について述べる。

ADRの業務フローの例を図4に示す。

フロー定義をすることにより、副作用が発生してから厚生省に報告するまでの一連の業務が、連絡票という書類が流れていく過程で処理されていく。安全管理責任者など、それぞれの役割を明確にして業務を進めなければならないADRのような業務には最適であると考えられる。日立製品では、ワークフローシステム“Flowmate”(フローメイト)が適用できる。

5 システム化の導入方法と進め方

臨床開発試験と市販後調査の部門は独立した組織になっている製薬企業がほとんどである。しかし、システムの構築という観点から眺めてみると共通項が非常に多

く、特にデータマネジメントというくくりでとらえた症例管理系のシステムは、扱う症例数に違いがあるにせよ、機能的にはほとんど同じである。製薬企業の中には、症例管理や統計解析を共通の部署で行っているところもある。したがって、まず臨床開発試験のシステム化を図り、症例管理系のシステムをエンハンスすることにより、市販後調査業務のデータマネジメントを対象範囲に含め、その後、市販後調査業務の業務系のシステムを構築するという展開を推奨する(図5参照)。

臨床開発試験、市販後調査の両業務とも基幹システムの色彩が強い部門システムである。ここでは性能と信頼性を重視する必要があるため、処理集中型のクライアントサーバシステムという方針を考え方の底辺に置き、そのうえで、エンドユーザーのニーズを反映させるためにクライアント側の機能を展開していくことが重要である。

具体的なシステムの開発の方針を三つ列挙する。

(1) 開発技法

開発技法は、“HI-CIRCLE”¹⁾(図6参照)に準拠して行う。プロトタイプによって要件定義の確認を行う。

(2) 開発ツール

オープン化に沿った基本ソフトウェアを利用する。利

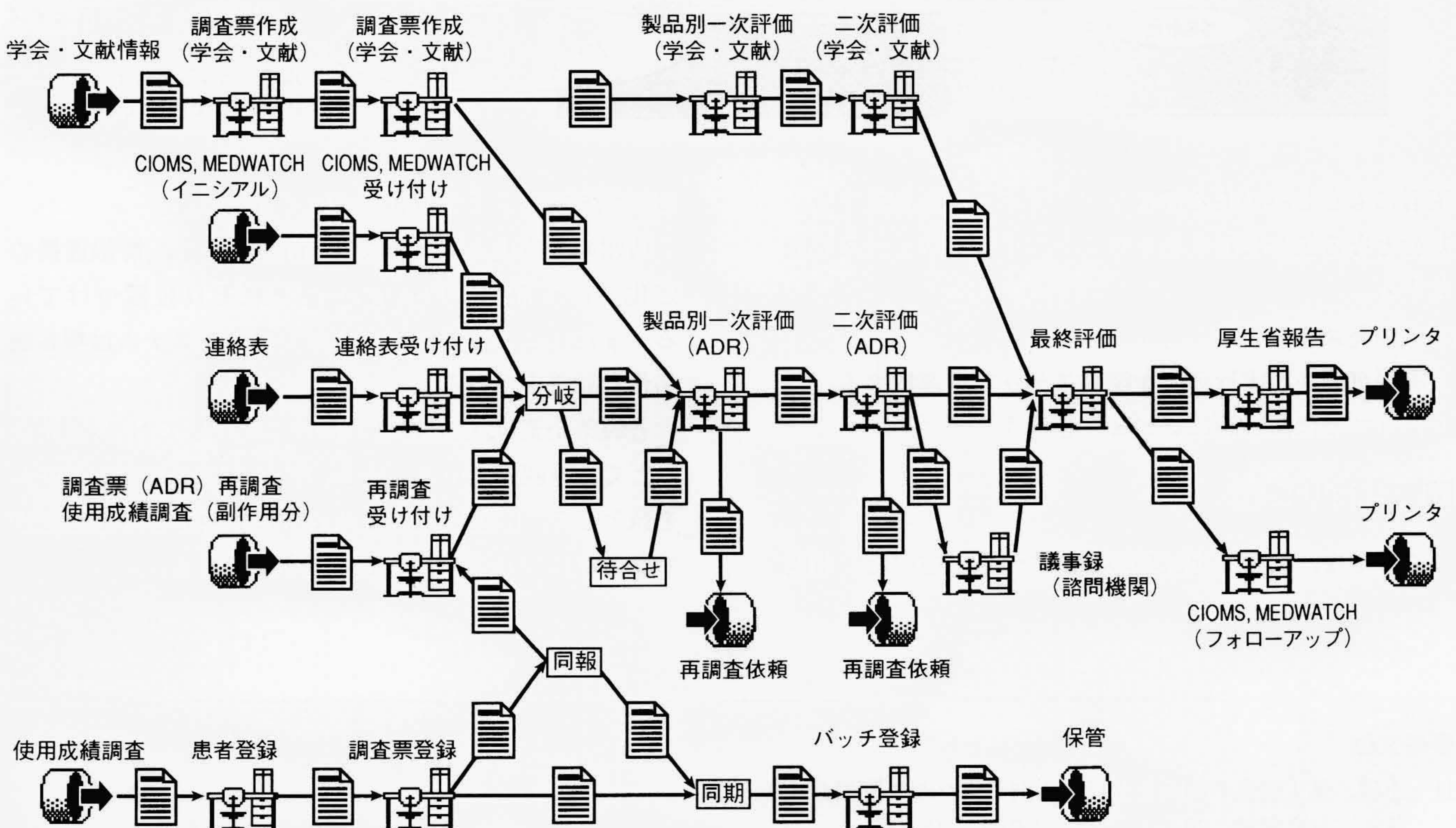


図4 ADRの業務フロー例

日立のFlowmateを使ってADRの業務フローをビジュアルに定義することができる。定義内容に従って業務を行うことが可能であり、副作用案件の管理が一元化できる。

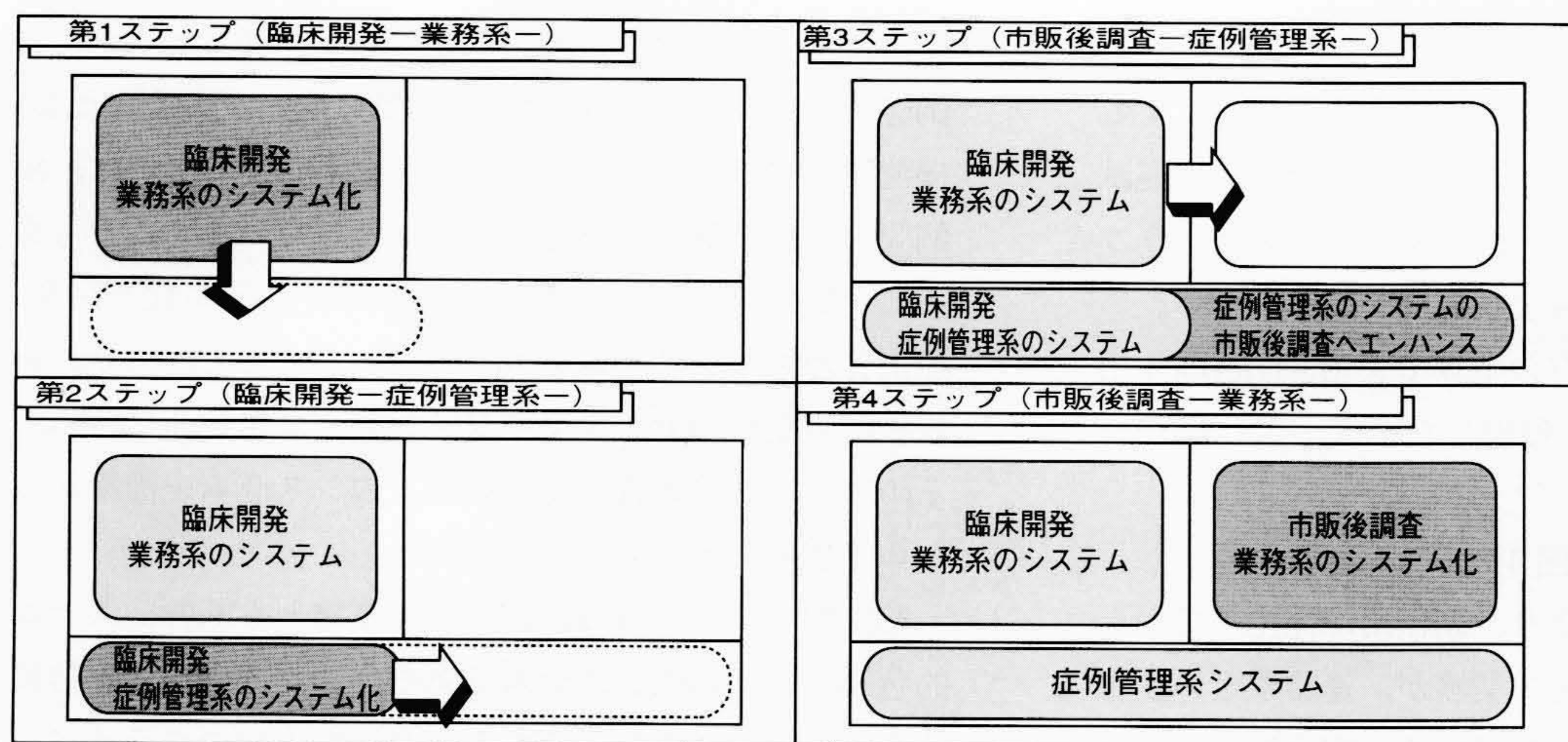


図5 システム化の導入推奨例

第1ステップから第4ステップまで段階的にシステム化を推進する。まず、創薬プロセスの上流である臨床開発試験からシステム化を推進していくことがポイントである。

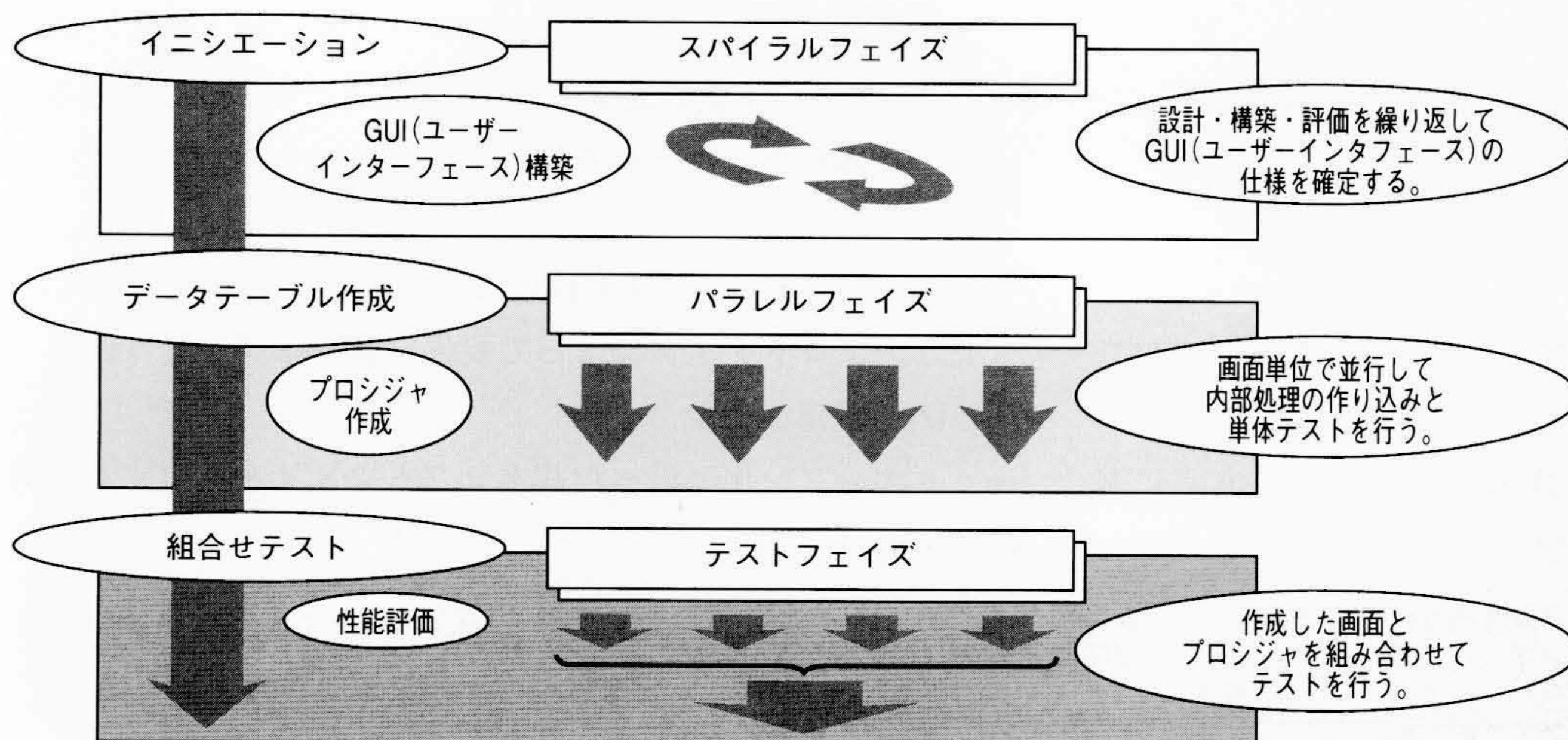


図6 開発技法“HI-CIRCLE”の概要

開発全体を三つのフェーズ（スパイラルフェーズ、パラレルフェーズ、テストフェーズ）に大別して進めていく。

用者にもなじみのある著名なソフトウェアを選択する。基幹となる部分は新技術を導入してインタフェースを確立する。

(3) 開発ステップ

実現可能かつ実行可能な開発ステップを選択する。各ステップでは徹底的にレビューを行う。

6 おわりに

ここでは、臨床開発試験の業務について述べた。市販

後調査業務のシステム化についても触れた。

情報の共有化という面ではInfoShareを、情報連携の強化という面ではFlowmateをそれぞれ位置づけている。また、ここで述べた臨床開発情報システムは現在製品化を計画中である。

各製薬企業は、CANDAの動向に注視しており、研究会などで取り組んでいる。今後は、臨床開発情報システムを核として、CANDAへどのように展開していくことができるかについて検討していく考えである。

参考文献

- 1) 上田, 外: 新薬の開発を支援する創薬プロセス情報システム, 日立評論, 78, 4, 337~342(平8-4)