



eSource（DDC 及び EHR）の概要及び導入時の留意事項

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
データサイエンス部会 タスクフォース 1

Ver 1.0
2020年3月

はじめに

近年、EDC (Electronic Data Capture) の普及に伴い、製薬会社側では、治験に関するデータを迅速に管理することが可能となってきた。一方、医療機関側では、被験者の診療情報をカルテへ記録するだけでなく、治験に関するデータを EDC へ入力する手順になっており、さらなる品質の確保と作業効率化のため、電子化されたカルテ情報から治験データを人の手を介さずに、直接 EDC へ入手する手法について検討されるようになってきた。

米国では、2013 年に FDA より「Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations¹」が発出され、さらに 2018 年には「Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations²」が発出され、Electronic Source (以下「eSource」という。) の臨床試験への活用に向けた規制の整備が進んでいる。また欧州では、EMA から Direct Data Capture (以下「DDC」という。) による臨床試験データの入手への提言がなされた「eSource Direct Data Capture (DDC) qualification opinion³」が発出されている。

規制当局だけでなく TransCelerate⁴からもいくつかの whitepaper が作成されており、DDC 導入に際する提言をおこなっている。

TransCelerate whitepaper List

- Optimizing the Use of Electronic Data Sources in Clinical Trials: The Landscape, Part 1 (2016)
- Optimizing the Use of Electronic Data Sources in Clinical Trials: The Technology Landscape (2017)
- Accelerating Adoption of Patient-Facing Technologies in Clinical Trials: A Pharmaceutical Industry Perspective on Opportunities and Challenges (2019)

日本国内でも DDC を利用した試験を経験した企業が出てきた。日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会のタスクフォース 1 では、eSource の中でも DDC と Electronic Healthcare Record (以下「EHR」という) に焦点を当て、加盟会社に対して DDC 及び EHR からデータ取得するプロセスの導入状況や導入環境に関するアンケート調査を行った。本報告書では、アンケート結果を紹介するとともに、DDC の概要及び導入時の留意点を紹介する。これから DDC の導入や EHR からのデータ取得を検討予定又は、現在検討中の実務担当者にとって参考にしていただけると考える。

なお、本報告の範囲は企業主導の臨床試験 (Phase 1 から Phase 4) とし、それ以外の臨床研究については対象外とした。

本報告書が製薬業界の eSource の活用の一助となれば幸いである。

¹ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations, procedural 2013

² U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations, procedural 2018

³ EUROPEAN MEDICINES AGENCY, eSource Direct Data Capture (DDC) qualification opinion, 2019

⁴ <https://transceleratebiopharmainc.com/>

略語の定義

略語	定義
ECG (Electrocardiogram)	心電図検査。
eCOA (Electronic Clinical Outcome Assessment)	電子臨床評価書。ePRO, 臨床研究者報告アウトカム, 評価者評価アウトカムを含む。
eCRF (Electronic Case Report Form)	電子症例報告書。
EDC (Electronic Data Capture)	治験依頼者が臨床試験データを電子的に取得する仕組み。
EHR (Electronic Health Record)	電子健康記録。個人のデジタル健康情報。組織の敷地外にも移動できる。
EMR (Electronic Medical Record)	電子医療記録。組織またはプロバイダーによって管理される患者のカルテのデジタル形式。
DDC (Direct Data Capture)	医療者が電子的に記録、評価したデータを臨床試験データベースに取り込む仕組み。様々な方法があるが、本文書では、DDC システムを介して eCRF へのデータの直接入力の方法を DDC と呼ぶ。
PK (Pharmacokinetics)	薬物動態。
PRO (Patient-Reported Outcome)	患者報告アウトカム。
SDTM (Study Data Tabulation Model)	臨床試験における症例一覧データを当局申請するためのコンテンツ標準

目次

はじめに.....	1
略語・用語の定義.....	2
第1章 eSource とは.....	4
第2章 アンケート結果.....	6
2.1 DDC 導入の状況.....	6
2.2 DDC 導入に要した期間と医療機関数.....	7
2.3 DDC 導入に期待している効果と課題.....	8
2.4 治験実施計画書への記載.....	10
2.5 EHR からのデータ取得についての導入状況.....	10
2.6 EHR からのデータ取得の導入に期待している効果と課題.....	11
第3章 DDC 導入と運用.....	14
3.1 DDC の導入.....	14
3.2 DDC の運用.....	15
第4章 DDC 導入の利点と考慮すべき点.....	18
4.1 DDC の利点.....	18
4.2 DDC 導入にあたり考慮すべき事項.....	18
第5章 臨床試験における EHR からのデータ取得に向けた現状.....	22
5.1 米国の状況.....	22
5.2 日本の状況.....	23
5.3 EHR からのデータ取得の利点.....	23
5.4 今後の課題と期待.....	23
おわりに.....	25

第1章 eSource とは

eSource とは何か。2013 年 9 月に発出された FDA ガイダンス「Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations」によると、“Electronic Source Data (eSource data)とは元々電子的フォーマットで記録された原データ”である。本報告書では、eSource data 及び eSource data を記録するシステムを含めて『eSource』と呼ぶこととする。

また、当 FDA ガイダンスでは、eSource に関連した、以下のトピックを扱っている。

- 原データの作成者 (Originators) の特定と要件
- スポンサー, FDA, 及びその他の当局によって監査証跡の検査を促進するためのデータ要素を特定するもの (data element identifiers) の生成
- 手入力, 又は電子的な方法で原データを eCRF に入力する方法
- 電子的データをレビュー又は保持することに関する治験責任医師の責務
- 臨床研究のためのコンピューターシステムの利用と説明

本報告書では、これらのうち、当 FDA ガイダンスの記載のみでは網羅し切れない実運用上の検討課題が多い「手入力, 又は電子的な方法で原データを eCRF に入力する方法」に着目する。他のトピックについては、当 FDA ガイダンスの記載を参照されたい。当 FDA ガイダンスは、原データを eCRF に入力する方法として以下の 5 つを挙げ、それぞれについて何が原データとなるかを叙述している。

- a. eCRF へのデータの直接入力
- b. デバイス機器から eCRF へのデータの自動転送
- c. 紙又は eSource から eCRF への転記
- d. EHR から eCRF への直接転送
- e. Patient-Reported Outcome (PRO)機器から eCRF への転送

eCRF の導入前、紙の CRF に原データを記入するには、転記する以外に方法はなかった。次いで EDC が登場し、eCRF が導入された当初は c. の方法が用いられていた。その後、デバイス機器や PRO 機器の発展に伴い、被験者又は介助者から直接電子化されたデータが収集されるようになり、これらを eSource とした b.や e. の方法を用いることが可能となった。これら b. e. の方法は、TransCelerate の 4 つの eSource Asset のうちの一つ、Devices and Apps に対応する。更に、臨床研究を実施する医療機関側の EHR 化が進むことで d. の方法も検討され始めている。なお、TransCelerate の 4 つの eSource Asset にも、同名の EHR がある。翻って、本文書では a. eCRF へのデータの直接入力の方法を DDC と呼ぶが、DDC では eCRF のデータそのものが Source となる。これらの関係図を以下に示す (図 1)。

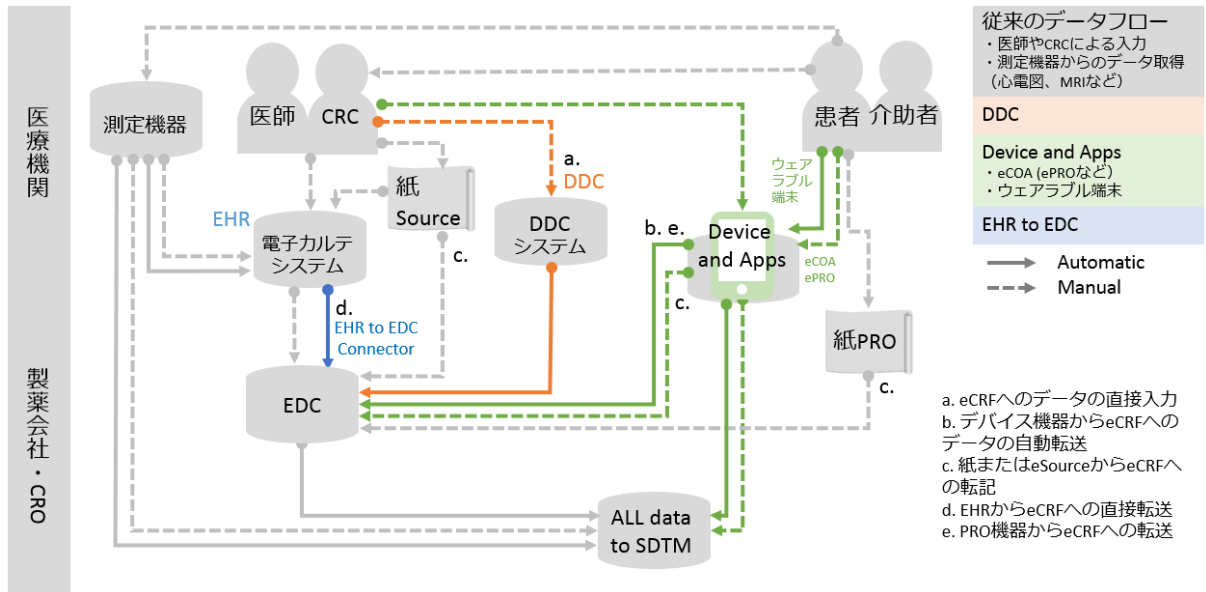


図 1. eSource データフローマップ

第2章 アンケート結果

製薬協会の製薬会社を対象に DDC 及び EHR の導入状況に関するアンケートを実施した（回答期間：2020年1月16日～2020年2月7日）。会員会社73社中42社から回答を得た。一部未回答の項目もあったが、回答があった箇所について、以下にまとめた。回答があった42社のうち6社が外資系企業で36社が内資系企業であった（図2）。本アンケートは、すべて国内試験を対象として実施した。

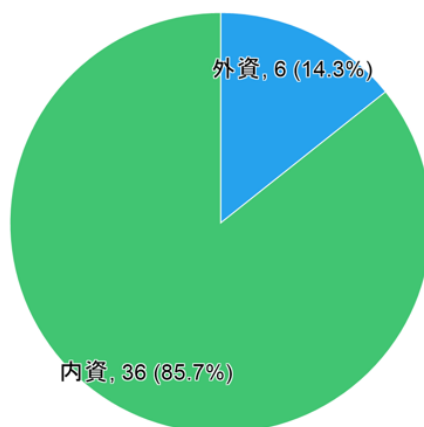


図2. 回答企業の企業区分（回答数：42）

2.1 DDC 導入の状況

既に DDC を導入した試験を実施している企業が3割程度（14社；33.3%）存在する一方で、導入の予定がない企業が過半数を占めた（22社；52.4%）。残りの企業は導入を予定しており、そのうち33社が1年以内の導入を計画していた（図3）。

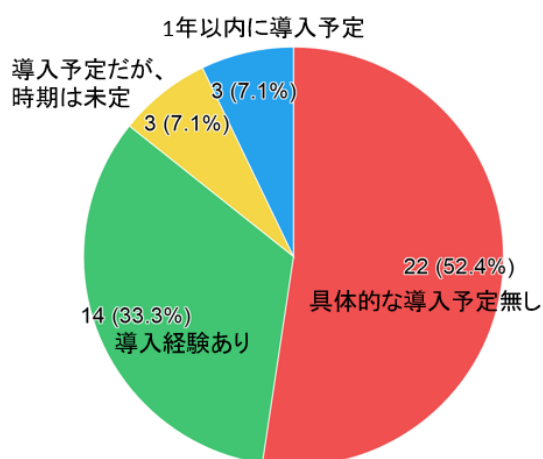


図3. DDC の導入状況（回答数：42）

DDCを導入した経験がある企業及び1年以内に導入を予定している企業に、導入を主導している部門を聞いたところDM部門が最も多く9社、次いでモニタリング部門が6社との結果であった(図4)。また、導入した試験の規模については、Phase1のみの企業が5社、Phase2/3を含む回答をした企業が7社であった(図5)。1年以内に導入を予定している企業3社においては、Phase1で導入予定が2社、Phase2/3で導入予定が1社となった。

DDC導入した試験の各社における最多の医療機関数は4社が1施設と回答した。残りの4社は多施設共同の試験で導入を経験しており、17施設で同時に実施したとの回答もあった(図6)。

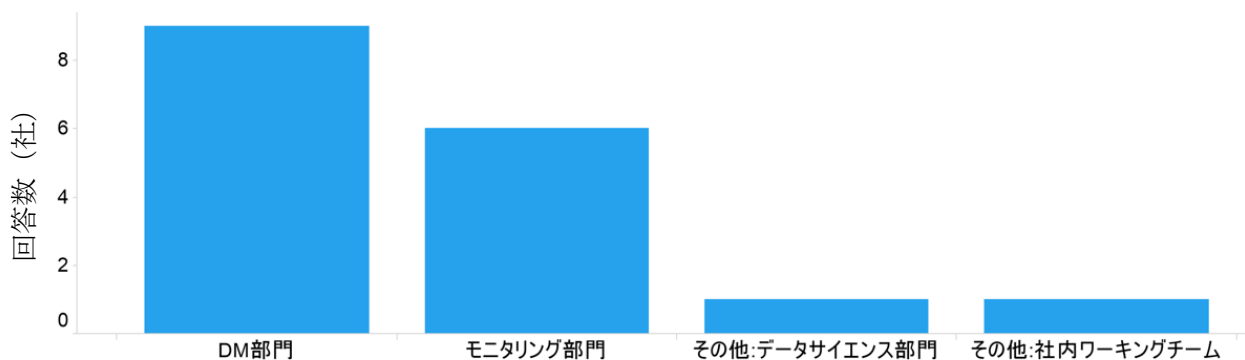


図4. DDC導入を主導した部門 (回答数: 17)

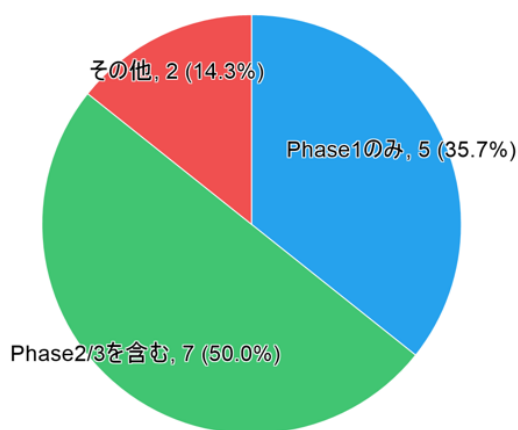


図5. DDC導入試験の規模 (回答数: 14)

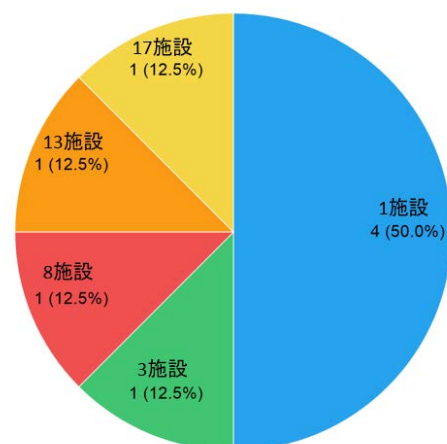


図6. DDC導入を行った1試験当たりの最多の医療機関数 (回答数: 8)

2.2 DDC導入に要した期間と医療機関数

DDC Vendorの検討開始から、Vendor決定までに要した期間は0~9か月と企業ごとに大きく異なっていた(図7)。セットアップ期間の目安として、最初の医療機関契約からDDCリリースまでの期間についても調査した。こちらも1~7か月とばらつきのある結果となった(図8)。一方で、2試験目以降のセットアップ期間について回答した2社は、2試験目以降は短縮しており、どちらも約2か月だったとの回答であった。今後経験を重ねていくことで、セットアップ期間は短

縮していくものと考えられる。

1年以内に導入を検討している企業のうち、最初の医療機関との契約から DDC リリースまでの見込みの期間を回答した 2 社は、その期間を 3 か月（1 社）と 6 か月（1 社）と回答しており、実績と大きく異なっていない。

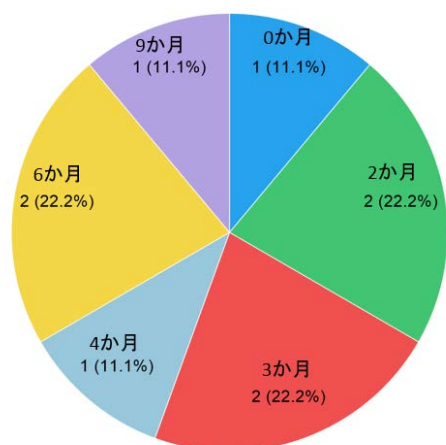


図 7. Vendor 検討から決定までの期間
(回答数：9)

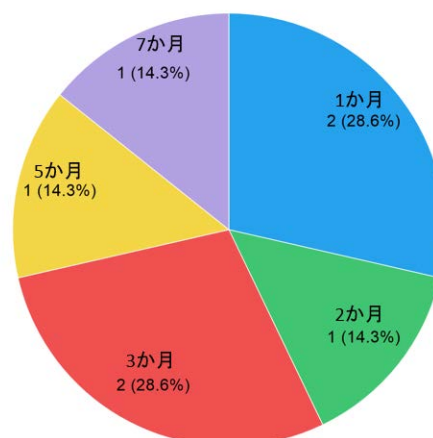


図 8. 最初の医療機関契約から DDC リリース
までの期間 (回答数：7)

2.3 DDC 導入に期待している効果と課題

DDC に期待している効果については、データの品質の向上や医療機関及び依頼者の負担軽減、タイムリーなデータ入手、データレビューが多く上がった（表 1）。一方で、課題については費用面やトレーニング、医療機関との協力が挙げられた（表 2）。

表 1. DDC に期待される効果（複数回答可）

効果	回答数
転記ミスがなくなることによる、データの品質向上	35
ワークシートからの転記がなくなり、医療機関の負荷軽減につながる	34
SDV 項目が削減できることにより、モニターの負荷軽減につながる	33
タイムリーにデータが入手できる	28
タイムリーにリモートデータレビューが実施できる	17
モニタリング費用の削減	14
治験データベースロック時の期間の短縮	8
DM 関連費用の削減	4
治験開始時の準備期間の短縮	1
その他	1

表 2. DDC 導入によるデメリット・課題（複数回答可）

デメリット・課題	回答数
DDC に関わる費用（DDC システム利用料、構築費用、デバイス使用料等）が高い	24
医療機関及び社内の利用者に関するトレーニング	23
医療機関の協力、連携	21
DDC のシステムバリデーション	18
医療機関のインフラ整備状況	18
コスト削減が期待するほど得られない	15
関連法規制が不十分	11
新規の SOP を制定する必要がある	10
被験者のプライバシー確保	10
品質管理実行計画の変更	8
DDC が直感的に入力できない	5
データベースロック期間の増加	2
その他	9

「DDC 導入を成功させるために重要なことは何か？」との質問には、フリーコメントで多くの回答が得られた。「連携」に関する回答が一番多く、医療機関との連携、社内の部門間での連携、Vendor との連携がそれぞれ重要と捉えられていることが分かった。各関係者のトレーニングに関する回答も多く、DDC について深い理解を持ったうえで試験を開始することが大切と考えられていた。また、少数ではあるが指針やガイダンスの不足を指摘する声もあった。（表 3）

表 3 DDC 導入・運用を成功させるために重要なこと（自由記載）

施設環境に依存しないプロセスの構築
より分かりやすい入力デバイスの開発
社内関係部門の連携
当局及び製薬協からの利用に関する指針・ガイダンス
医療機関の理解と協力
CRO, Vendor との連携
十分なトレーニング
DDC に対する意識改革
施設の動線の理解
事前の準備・調査
SDTM 作成を見越したデータ収集
イレギュラー対応の事前検討

なりすまし入力の防止方法を十分に検討すること
運用実績・DDC 導入試験の承認実績
日本だけが特殊な体制にならないように配慮すること
導入費用の軽減
導入スケジュールの短縮
業界全体での標準化

2.4 治験実施計画書への記載

DDC システムを使用することを治験実施計画書に記載すべきかどうか。また、記載する場合には何を記載すべきか。DDC 導入を検討する中で多くの担当者が悩むポイントの一つである。アンケートの結果、14 社中 8 社が何かしらの記載をしていることが分かった。内容としては以下の事項が挙げられ、EDC 利用時と共通する内容が多いことが分かった。

- DDC システムを利用すること
- DDC システムを利用して収集するデータ項目
- DDC システムに入力されたデータは原データとなり、一部が CRF データとなること
- 医療機関がワークシートとして利用する部分も DDC の一部として CRO が構築すること
- トレーニングを受けた医療機関担当者が入力すること
- 治験責任医師はデータの入力更新とその完全性、正確性を保証する責務があること

2.5 EHR からのデータ取得についての導入状況

既に EHR からのデータ取得を導入した企業は約 1 割（3 社；7.1%）存在していたが、残りの約 9 割の企業は導入前であった。導入を検討している企業も 7 社で、残りの 32 社については具体的な検討が進んでいない状況であった（図 9）。導入済の 3 社について、試験規模はすべて Phase2/3 試験での導入であり、導入を主導した部門はモニタリング部門との回答が 2 社、DM 部門との回答が 1 社であった。

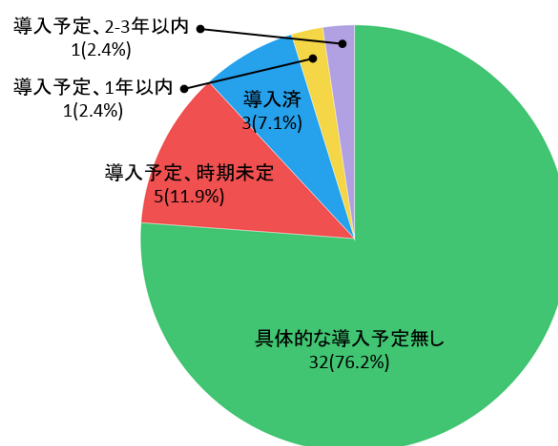


図 9. EHR からのデータ取得の導入状況（回答数：42）

2.6 EHR からのデータ取得の導入に期待している効果と課題

EHR からのデータ取得の導入によって期待する効果については、フリーテキストで様々な回答が得られたが、やはりデータの質の改善と医療機関・モニタリングの負担軽減、またそれによる治験のスピードアップを挙げる声が多かった。また、タイムリーにこれまでとは異なるデータを取得できるようになることで、新たな知見が得られる可能性や、結果的にリアルワールドデータのデータが取得しやすくなることへ期待も挙げられた。（表 4）

表 4. EHR からのデータ取得に期待される効果（自由記載）

人為的なミス（データの入力・転記間違いや取得漏れ等）が防止でき、データの品質向上を図ることができる
医療機関の転記の負荷が削減できる
医療機関の負荷が減ることにより、被験者ケアや試験管理にリソースを割けるようになることで、データの信頼性が向上する
これまで入手できなかったリアルワールドのデータ（連続データ、粒度の細かいデータ、ナチュラルヒストリー等）が入手できるようになる
タイムリーなデータ収集が可能になり、治験のスピードアップを図ることができる
SDV 削減を初めとしたモニタリング業務の効率化を図ることができる
DM のデータレビューの労力が削減される

一方で、デメリットとして多く挙げられたのはセットアップ時の負担であった。各医療機関の EHR システムに合わせて、必要なデータの特定やデータマッピングの仕組み等のカスタマイズが必要となり、負担やコストが増加することを懸念する声が多かった。また、不要なデータを収集してしまうことにつながってしまう懸念やシステムトラブルの影響が大きくなってしまいう旨の心配も挙げられた（表 5）。

また、導入の課題として、費用削減の必要性、データの質の確保、バリデーション方法の確立、データ転送のためのデータの標準化の必要性等が挙げられた。また、EHR システムの（データ構造の）標準化や非構造化データに対する対処、指針・ガイダンスの必要性に関する意見もあった（表 6）。

EHR からのデータ取得の導入を成功させるために重要なことという質問に対しても上記のデメリットや課題をどのように乗り越えるかが大切であるといった声が多く、各企業が導入に踏み切れない理由が推察された。

表 5. EHR からのデータ取得によるデメリット（自由記載）

EHR システム上のさまざまな制限があるデータ取得の障壁となる
EHR からデータ取得するための環境整備のための費用
導入時、高額な初期投資と人的リソースが必要

医療機関へ各社ごとに要求を行うことにより、医療機関の負担が増加し、治験コストが増える可能性がある
医療機関ごとにカスタマイズが必要となり、費用、工数が増える
EHR のデータ構造を理解し、CRF データとして必要項目のマッピングが必要なので、セットアップ時の負担が増える
医療機関における事前準備の負担が増える
データ構造が標準化されていないため、医療機関ごとに設定が必要で手間がかかるが、構造化された一部データしか持ってこられない
医療機関ごとに、EHR への入力ルールが異なる
電子データの管理が複雑になる
CRF データ以外の不必要なデータが転送されてしまう可能性がある
医療機関への説明不足、勘違いにより、適切なデータが取得できず、データ利用ができない可能性がある
交絡が発生する可能性がある
システム故障時のデータ損失の懸念
本人性確認を含めた、データ信頼性確保が困難
個人情報漏洩のリスクが高まる
データの修正ができない

表 6. EHR からのデータ取得の課題（自由記載）

インフラ、ハード、ソフトの費用
環境整備コストの削減
導入コストの削減と準備期間の短縮
各社要件や手法、システムの違いがもたらす医療機関側への負担増加と Scalability がないこと
EHR Vendor の技術的なサポートリソース
EHR からデータ出力のための標準規格
EHR の標準化、統一、クラウド化
医療機関から依頼者への Data Transfer の信頼性保証の責任は医療機関と依頼者のどちらがとるのか
End-to-end の標準化（EHR、EDC の業界標準、できれば国際標準）の普及
Common Data model の標準化あるいは共存できる仕組み
病院間の EHR の連携
医療機関側のデータへのアクセス開放
日本語のデータの取り扱い（英語の CRF であるため）
非構造化データのデータ取得方法の確立

医療情報システム管理の専門家不足
個人情報の保護
EHR のシステムごとにデータ連携に関するシステムバリデーションが必要
信頼性のあるデータ取得のためのバリデーション実施方法
データの品質確保
イレギュラーデータが発生した時の対応
EHR データ品質（適切な品質管理レベル，要件とその実現）
当局及び製薬協からの指針・ガイダンス
規制当局の方針が不透明
具体的に何に利用できるか，評価項目として受け入れ可能かの基準が示されること
規制当局，業界団体，医療機関等の合意形成
社内の合意形成

第3章 DDC 導入と運用

3.1 DDC の導入

以下に、一般的な DDC 導入の業務フローの例を示した。各社で DDC を導入する場合は、本例示を参考に、各社の状況に合わせて DDC 導入の業務フローを検討頂きたい。

このフローは、初めて DDC を導入する際のものであり、2 試験目以降については、状況に応じてタスクの省略及び簡略化が可能である。初めて DDC を導入する場合は、DDC 導入可能な医療機関の選定、DDC システムを提供する会社 (DDC Vendor) と DDC システムの評価、データフローの検討や手順の作成、治験実施計画書に従い収集する症例報告書のデータ (CRF データ) と CRF データ以外の原資料データ (CRF 以外の原データ) の切り分け、DDC の構築及び DDC のトレーニング等があり、通常の EDC のセットアップと比較して、時間がかかることが予想される。そのため、初めて DDC を導入する場合は、ある程度余裕をもって、スケジュールを作成する必要がある。また、多施設で DDC を導入する場合は、医療機関ごとに、導入プロセス及び手順の検討を行う必要があり、さらに時間がかかることが予想される。



図 10. DDC 導入業務フロー

図 10. DDC 導入業務フローに示す①から⑬の各ステップについて、下記に詳細を示す。

- ① DDC システム導入では、様々な観点からの検討が必要となるため、必要に応じて、DM, 臨床開発部門 (モニタリング含む), IT, 薬事, SOP 管理, 法務部門などを含むタスクフォースチーム (TFT) を結成するとよい。アンケートでは、DDC システム導入を DM 又はモニタリング部門が主導している製薬会社が多かった。
- ② DDC データフローを検討する。それぞれのデータが、試験の時期及び種類によって、医療機関、製薬会社のどちらに帰属するかを明確にしておく。必要に応じて、治験実施計画書中に、DDC を使用すること及び収集するデータ項目等について記載する (詳細につ

いては、「3.2 DDC の運用」を参照。）

- ③ 治験実施医療機関を選定する。医療機関選定の際に、当該医療機関で導入済み若しくは導入予定の DDC が利用可能か、調査する。
- ④ 医療機関と協働して、DDC Vendor の選定と評価を実施する。既に医療機関で DDC を導入している場合は、そのシステムが利用可能か、評価を行う。
- ⑤ DDC Vendor 及び医療機関との契約を行う。医療機関が契約する CRO が DDC を構築する場合は、どのような契約形態にすべきか、法務部門を含め検討する。
- ⑥ 製薬会社側の手順書を作成する。DDC に入力されたデータについて、モニターや DM 等が、いつどのデータにアクセスすることができるのかを明確に示した文書を作成する。
- ⑦ 製薬会社のモニターや DM 等 DDC にアクセスする担当者のトレーニングを実施し、記録を残す。
- ⑧ 医療機関側の手順書を作成する。治験責任医師や治験分担医師、CRC、その他の治験実施に関わる担当者が、いつ、どのデータにアクセス、入力、修正、署名できるか、明確に示した文書を作成する。
- ⑨ 医療機関側の治験責任医師や治験分担医師、CRC 等 DDC にアクセスする担当者のトレーニングを実施し、記録を残す。
- ⑩ 医療機関は、治験実施計画書に従い収集するデータ（CRF データ）と CRF データ以外の原資料データ（CRF 以外の原データ）を特定し、DDC システム要求仕様書を作成する。製薬会社は、CRF データのみを取得し、医療機関は、すべてのデータ（CRF データ+CRF 以外の原データ）を原資料として取得できるようにシステムを構築する。
- ⑪ 医療機関又は CRO（DDC 構築）は、DDC システムの定義書を作成し、DDC システムを構築する。
- ⑫ 医療機関又は CRO（DDC 構築）が、DDC バリデーション計画書を作成し、DDC システムのバリデーションを実施する。EDC と同様、電子データ処理システムのシステムバリデーションを実施し、DDC システムバリデーション報告書を作成する。すべてのバリデーション実施に関する記録を保管する。
但し、DDC から製薬会社への CRF データの転送については、製薬会社がバリデーションを実施する。
- ⑬ DDC をリリースする。

3.2 DDC の運用

以下に、一般的な DDC 運用時のデータフローの事例を示した。各社で DDC の運用をする場合は、本例示を参考に、各社の状況に合わせて DDC 導入の業務フローを検討頂きたい。

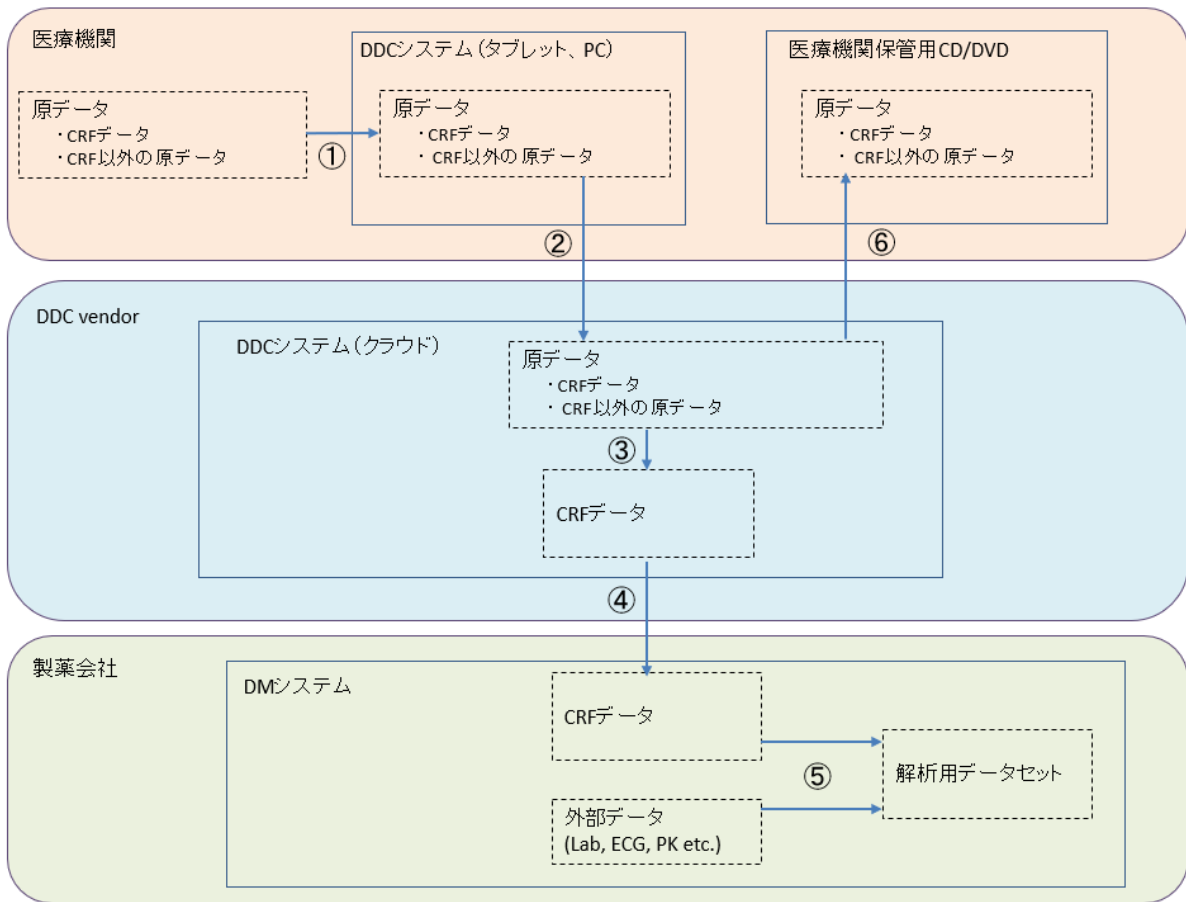


図 11. DDC 運用時のデータフロー

- ① 医療機関は、タブレット又は PC を用いて CRF データと CRF データ以外の原データを DDC に直接入力する。身長や体重など、測定機器から紙の伝票が出力される場合、その伝票の取り扱いについて、事前に手順を定めておく。
- ② 医療機関の入力完了後、DDC システムが自動的、又は医療機関ユーザーが手動的に、タブレット及び PC に存在する CRF データ及び CRF 以外の原データを DDC Vendor が保有するデータベースに転送する。
- ③ DDC Vendor の事前の設定に応じて、自動的に CRF データのみが表示される。
- ④ 製薬会社側の要求に応じて、DDC Vendor は、製薬会社に CRF データのみを提供する。なお、最終的な CRF データとしては、治験責任医師が各症例の全 CRF データに対して電子署名をしたものを入手する。
- ⑤ 製薬会社は、CRF データと臨床検査、ECG、PK データなどの外部データ（外部データを DDC に取り込む場合は除く）を用いて解析用データセットを作成する。
- ⑥ データベースロック後に DDC システムをクローズする場合は、DDC Vendor は、医療機関に CRF データと CRF 以外の原データを格納した CD/DVD 等を提供する。医療機関は、原資料として本データを必要な期間保管する。なお、CD/DVD 等の医療機関への提供が DDC system のクロー징より後になり、医療機関が CRF データにアクセスできない空白時期ができないようにすること。それを証明するため、CD/DVD 等の医

療機関への提供の際に，医療機関から受領日を記載した受領記録を入手したほうが良い。

第4章 DDC 導入の利点と考慮すべき点

4.1 DDC の利点

臨床試験の多くのデータ要素（例：血圧，体重，体温，錠剤数，症状又は徴候）は，症例の来院時に取得されている。第1章で述べたように DDC を導入した試験では，原資料から eCRF への転記が不要となるため，入力の手間や入力時のエラーを排除することが可能⁵となり，リソースの削減及びデータの品質向上が期待されている。

製薬会社側にとってもタイムリーにデータを入手及びチェックが可能となることのほか，1 症例あたりかかる時間が 1～3 時間⁶と言われている SDV の時間が不要となり，リソースの削減及びデータの品質向上につながると考えられる。

2章で示したアンケートにおいても，多くの企業が SDV の削減によるモニターの負荷軽減やワークシートからの転記不要による医療機関の負荷軽減を効果として挙げている。さらにタイムリーなデータ入手及びチェックにより，データの品質の向上やデータベースロックまでの期間短縮も期待できるという意見もあった。

多くの利点があげられており，今後も DDC の活用がますます加速すると考えられる。

4.2 DDC 導入にあたり考慮すべき事項

DDC システムは原資料の一部となり，入力される情報は原データとなるため，ALCOA-CCEA^{*}の要素を満たすことができるシステムでなくてはならない。また，DDC システムは eCRF を含むため，EDC と同様に 21 CFR Part 11 や ER/ES 指針を満たす必要があると考えられる。一方で，医療機関のカルテの一部としての要件を満たすことも重要となる。

これらの要件を満たすために考慮すべき事項について，特に DDC システム特有の点を中心に表7にまとめた。

※ALCOA-CCEA⁷

FDA や EMA では，原資料（紙，電子等，媒体に係わらず）に求める基本要素を挙げており，それぞれ，それらの頭文字をとった「ALCOA」，「ALCOA - CCEA」が提唱されている。

- **Attributable**（帰属性）：帰属/責任の所在が明確である。データの記録者が明確である。データを観測，記録，訂正した個人を特定し，辿ることができる。
- **Legible**（判読性）：判読/理解できる。誰もが間違いなく簡単に読み取ることができる。
- **Contemporaneous**（同時性）：同時である。データが発生してからできるだけ速やかに記録する。日付を遡って記録してはならない。
- **Original**（原本性）：原本である。最初に記録したもの。複製物や転記したものではない。すべての原本を保存する。データは適切な書類に記録する。

⁵ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations, procedural 2013

⁶ 日本製薬工業協会，SDV の効率化検討，2009 年

⁷ 日本製薬工業協会，治験の効率的実施に向けた品質管理プロセスに関する提言〔医療機関における治験データの記録から症例報告書作成まで〕，2012 年

- **Accurate**（正確性）：正確である。誤りがなく、完全である。治験実施計画書などの手順に従っている。
- **Complete**（完全性）：完結している。
- **Consistent**（一貫性）：矛盾がない。原資料内の記録に矛盾がない。他の原資料との矛盾がない。
- **Enduring**（耐久性, 普遍性）：永続的である。消去できない筆記具で記録する。紛失を避け、損傷や劣化が最小限である適切な環境で、定められた期間、保存する。原本の印字が時間の経過とともに薄くなる書類は、**Certified Copy**（原本と同一であることが保証されている複写物）を作成し、原本と共に保存する。
- **Available when needed**（要時利用可能）：必要時に取り出せる。保存期間中を通して、必要ときに速やかに取り出せる。

表7：DDC 導入にあたり考慮すべき点

原資料として取り扱うための留意点	通常のカルテと DDC システムを併用する場合、すべてのデータについて、どちらのシステムに最初に記録されるかを明確化し、原データの所在を明らかにしておく必要がある。また、データが転送されていく中でどのデータを原資料として取り扱うかといった、治験中・治験後の原資料の所在も明確にする必要がある。
	カルテや紙ワークシートに記録されたデータの DDC への入力「転記」となり、モニターによる SDV が必要となる場合がある。例えば紙の同意説明文書で同意を取得した場合、同意取得日については、SDV の必要がある。
	例えば有害事象の事象名について DDC システムを利用して英語で収集したい場合、最初の記録（DDC システムへの入力）を英語で行う必要がある。医療機関における記録のプロセスを十分に検討し、合意しておくことが重要である。

カルテシステムの役割を担うことによる留意点	<p>カルテシステムに対する各国の規制や基準に従う必要がある。 DDC システムを導入したことにより、本来カルテに必要な情報が不足することがあってはならない。</p>
	<p>DDC システムには治験実施計画書で要求していない情報や匿名化されていない個人情報も入力される可能性がある。しかし、このようなデータが製薬会社に送られてはならない。そのため、製薬会社に転送されるデータと医療機関のみで使用されるデータの区別をしておく必要がある。</p>
	<p>DDC システムを医療機関のカルテシステムに近いものと捉えるか、製薬会社の EDC に近いシステムと捉えるかは、システムの提供 Vendor によっても異なっている。そのシステムの位置づけを明確化し、その上でリスクの洗い出しを行うことが肝要である。</p>
	<p>例えば健康成人の Phase 1 試験で予備被験者がいる場合、CRF データのみを扱う EDC システムで、予備被験者情報を CRF データとして入手しない場合は、システム設計の際に予備被験者について考慮する必要はない。しかし、DDC システムは医療機関の記録としての側面を持つため、CRF データとして入手しなくても、システム設計の際に予備被験者についての考慮が必要になる。</p>
	<p>製薬企業、CRO、医療機関、システム Vendor と関係者が多く、業務実態に即した契約形態を検討する必要がある。</p>
	<p>医療機関が原データを収集する際の動線を考えて設計する必要がある。DDC の入力フォームの作成に、医療機関の実際の担当者も巻き込むことが大切である。例えば、Phase1 施設では複数の被験者に連続して採血することがあるため、その場で入力できるよう、一つの画面で複数被験者の採血時刻データを入力できるデザインにする等が考えられる。</p>
	<p>タブレットの故障等、システムに不具合があった場合、原資料が作成できない事態が起こり得る。あらかじめ対応策を考えておく必要がある。</p>
システムバリデーションに関する事項	<p>システムバリデーションについては、EDC と大きく異なる要件はなく、EDC 管理シートの内容を満たせる必要があると考える。</p>
	<p>バリデーションの責任の所在については、事前の協議の上で明確化する必要がある。 医療機関の原データを記録するシステムであるため、DDC の入力・修正・署名機能のバリデーションは、医療機関の責任とすることを推奨する。製薬会社側は、DDC からのデータ転送部分のバリデーションについて責任があると考える。</p>

	製薬会社は DDC システムが GCP 等の規制の観点から、問題なく使用できるシステムであることを確認する必要がある。確認項目については、後述の文献を参照することを推奨する。
その他	DDC システムを使用したことにより、医療機関の負担が増加しないよう考慮すべきである。 例えば、DDC システムに入力した情報はカルテに転記すべきではなく、電子カルテに自動的に電送されるようなシステムが理想的である。自動伝送化まで構築できない場合は、DDC システムから Certified copy を出力し、医療機関でカルテの一部として保管することで対応可能である。

上記を満たすためには、Vendor・システムの選定も重要となる。選定の際にチェックすべき項目については、FDA や EMA のガイダンス^{1,2,3}、EDC 管理シート⁸、製薬協の EDC ガイダンス⁹を参照することが推奨される。

⁸ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, EDC 管理シート

⁹ 製薬協, 臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス, 2007 年

第5章 臨床試験における EHR からのデータ取得に向けた現状

本章では日本の臨床試験において EHR からデータ取得する際の現状と今後の課題を、世界的に先行している米国の状況と比較しながら記載する。

5.1 米国の状況

米国では医薬品・医療機器等の前向き臨床試験に EHR データを用いるためのガイダンス「Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations¹⁰」が 2018 年 7 月に発出されている。当ガイダンスでは様々な点について言及されており、本書では日本での EHR からのデータ取得の際に多くの方が疑問に思うであろう非構造化／構造化データと EHR／EDC 間の相互運用の観点で概要をまとめた。

- 非構造化／構造化データについて

EHR には臨床所見等の自由記載のデータが格納されており、これらは非構造化データと呼ばれている。また、年齢や性別といった被験者背景データやバイタルサイン、臨床検査データなど一定の形式で記載されたデータも格納されており、これらは構造化データと呼ばれている。

EHR の非構造化データを EDC へ伝送する際には、非構造化データから必要なデータを抽出する必要がある。例えば有害事象の場合は、自由記載されている臨床所見から有害事象名や転帰の情報等を読み取って抽出することになる。人の目であれば臨床所見の文意を読み取って抽出することが可能だが、プログラムを用いて文意を読み取ったデータを自動的に抽出することは困難と考えられる。一方で、EHR の構造化データから EDC へ伝送する際には、構造化データの形式そのままでの伝送が可能な場合は抽出が不要であり、又は抽出する場合でも文意を読み取る必要がないためプログラムを用いて自動的に抽出することが容易であることが多い。

このようにデータが構造化されているか否かによって EHR から EDC への伝送方法や難易度が変わるため、データによって信頼性及び品質をどう担保するか、また試験のエンドポイントのような重要なデータに用いる適切性などを考慮する必要がある。

- EHR／EDC 間の相互運用について

EHR と EDC が相互運用可能又は統合されたシステムであることが推奨されている。

データ標準がヘルスケア分野及び臨床試験分野それぞれで多様性がある場合、システム間でデータ交換する際の障壁となる可能性がある。米国福祉省国家医療 IT 調整室 (ONC)¹¹は EHR に対する ONC Health IT 認証プログラムを実施しており、認証プログラム取得にデータ標準を含めることによって、ヘルスケア分野のデータ標準化を図っており、臨床試験分野への EHR データ利用を念頭に置いた整備が進められている。

¹⁰ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations, procedural 2018

¹¹ 2015 Edition Health Information Technology (Health IT) Certification Criteria, 2015 Edition Base Electronic Health Record (EHR) Definition, and ONC Health IT Certification Program Modifications Final Rule, October 16, 2015

システムバリデーションの観点では、EHR/EDC間で相互運用性が保たれることと、データが正確に、一貫して、完全に伝送されていることが必要となる。ここで相互運用性が保たれた状態とは、例えば稼働中のEHRにおいて何らかの仕様変更、マスター更新などがあっても、EHRからEDCへのデータ伝送に影響を与えないこと等、EHR/EDC間でデータ交換の仕組みが確立していることを指す。また、EHRは21 CFR part11の対象外であるが、一方でEDCは対象となることに注意しなければならない。

ONC認証されていないEHR（米国外のEHR含む）を利用する場合には、以下の要件を満たしたEHRを用いるべきとされている。

- EHRを用いるためのポリシー・プロセスが整い、適切なセキュリティ対策がなされている
- アクセス制限がされている
- 記録の作成者が特定できる
- データ変更の監査証跡が利用できる
- FDAの査察で利用可能な状態で保持されている

5.2 日本の状況

日本のみならず米国以外ではEHRデータの臨床試験への利用に関するガイダンス等は発出されていない。また、日本にはONC認証のようなEHRに関する国の認証制度は存在しない。

電子カルテデータのデータ交換という観点では、厚生労働省電子的診療情報交換推進事業のSS-MIX2 (Standardized Structured Medical Information Exchange)¹²が普及している。これは標準化ストレージという概念に着目し、電子カルテの構造は別々でも出力されるデータの出力先を合わせることで、医療情報データ交換を行うものである。SS-MIX2は後ろ向き観察研究には多く利用されているものの、臨床試験への利用は経験が少ないため、利用しようとした場合には多くの課題があるものと考えられる。

5.3 EHRからのデータ取得の利点

臨床試験においてEHRからデータ取得する利点としては、DDCと同様にEDCとの二重入力を回避できることで医療機関担当者の負担を減らしながら品質向上を期待できることが挙げられる。データ収集の仕組みは、DDCのように特定の臨床試験用のデータ入力フォームをEHRシステムに組み込んだり、汎用的な実臨床データが収集できる仕組みを構築したりすることで効果を発揮すると考えられる。特に実臨床のデータ（リアルワールドデータ）は、希少疾患における適応拡大のための承認申請データとしての利用や、日本で法制化が進む条件付早期承認制度における承認後データとしての活用などが想定される。

5.4 今後の課題と期待

EHRデータの臨床試験への利用はまだ実用例が少なく、課題が多いものと考えられる。課題と

¹² <http://www.ss-mix.org/>

としては例えば以下の様なものが挙げられる。

- データ標準（データ構造，用語，データ統合，非構造化データ取得方法など）
- 個人情報保護法を初めとする法整備
- システムの相互運用（EHR／EDC）
- 多言語対応
- システムオーナーの違いによる障壁（EHR：医療機関，EDC：製薬会社）
- 治験／実臨床の違い

これらの課題を解決するには，医療業界やIT業界，標準開発団体（SDOs），規制当局など業界を超えた様々な困難が待ち受けているものと考えられるため，まずは製薬業界全体が一致団結して立ち向かうことが望まれる。

おわりに

本報告書では、eSourceの中でもDDCとEHRに焦点を当てた。第一章では、eSourceのトピックの一つとして原データをeCRFに取り込む方法があり、その中でDDC及びEHRからのデータ取得という課題があるという位置づけを説明し、DDC及びEHRからのデータ取得がデータフロー全体のどの部分にあたるかを示した。DDCは国内の臨床試験でも導入例が増えてきている。第二章では、DDC及びEHRの導入状況などのアンケート結果を示した。導入状況としては、既にDDCを導入した試験を実施している企業が約3割、既にEHRからのデータ取得を導入した企業は約1割存在した。DDCやEHRに期待することや課題について生の声を集計した。特にDDCを導入した経験のある製薬企業に対しては、DDC導入に要した期間と医療機関数、治験実施計画書の記載といった、実務者が気になる細かな点を聞くことができた。第三章では、初めてDDCを導入する際の参考となるよう、本報告書の執筆担当者の経験を踏まえ、一般的なDDC導入の業務フロー及びDDC運用時のデータフローを例示した。DDC導入にあたっては、新たな業務が発生することとなるため、特にDDCをこれから導入する実務担当者にとって本章が参考になれば幸いである。第四章では、DDCの利点とDDC導入にあたり考慮すべき事項を考察した。DDCの利点として、タイムリーなデータ取得、また、原資料からeCRFへの転記が不要となることによるリソースの削減及びデータの品質向上が期待される。これは、医療機関と製薬企業の両者から歓迎されることであろう。DDC導入にあたり考慮すべき事項については、表形式で要約した。第五章では、EHRからのデータ取得について、ガイダンスを踏まえ米国の状況、日本の状況を概説した。EHRとEDCの連携に際してはデータ標準の多様性が問題となる。米国ではONCによりその対応が進んでいる一方、日本ではONCにあたる機関が存在しないのが現状である。DDC導入が増えてきているのに比べ、EHRデータの臨床試験への利活用はまだ実用例が少なく、課題が多いため、今後の展望が待たれる。翻訳に際しては日本の取り組みが他国で活用されることを期待したい。

臨床試験が高度化し、新薬開発のコストが年々増加している現在、我々製薬企業は臨床試験の効率化という課題に直面している。かつての紙CRFからEDCへの移行が効率化をもたらしたように、紙の原データからeSourceへの移行は解決策の一つとなるだろう。DDC及びEHRからのデータ取得が実装されることにより、デバイス機器やPRO機器などによる一部の原データがeSourceになるだけでなく、すべての原データがeSourceになる。アンケート結果によると、いまだDDCを導入した試験を実施していない製薬企業が約7割、EHRからデータを取得した試験を実施していない製薬企業は約9割存在していたが、これらの製薬企業も今後の導入が考えられよう。eSourceによりリソースを削減させることは医療機関から、データの品質を向上させることは当局、ひいては世の中からの要望が今後増えてくると考えられる。その際に、本報告書をお役立て頂けたら幸いである。

執筆者

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース1

- ◆ 大多和 修平 中外製薬株式会社
- ◆ 瓦谷 大 ヤンセンファーマ株式会社
- ◆ 橘田 由香里 EA ファーマ株式会社
- ◆ 田中 久貴 鳥居薬品株式会社
- ◆ 松島 純之介 中外製薬株式会社

タスクフォース推進委員

- ◆ 月田 あづさ サノフィ株式会社
- ◆ 富金原 悟 小野薬品工業株式会社