

臨床試験支援システム Trial BOX の開発

Development of the Trial BOX Clinical Trial Support System

中 森 洋* 長 尾 健 司* 北 澤 成 之*
Hiroshi NAKAMORI Kenji NAGAO Shigeyuki KITAZAWA

要旨

日本の医薬品の研究開発では、従来9～17年を要すると言われていた開発期間が短くなる一方で、臨床試験（治験）の大規模化に伴い開発費が増加傾向にある。また、一部の臨床試験におけるデータ改竄などの問題の発生に伴い、臨床試験データのトレーサビリティと真正性の確保が重要な課題となっている。

コニカミノルタでは、これらの課題を解決する手段として、治験の中でも近年増えている画像解析の分野に特化し、治験実施施設の検査撮影装置確認から、画像送信、画像の品質管理、中央判定結果までの一連の作業をICTを活用したクラウドサービスとして提供する臨床試験支援システム“Trial BOX”を開発した。

本システムでは、ネットワークを介した画像送信時の自動匿名化処理、オンラインでの中央判定、進捗管理・履歴管理などの機能を搭載することにより、画像の臨床試験における作業ミスを減らし、管理工数の大幅低減を達成することが出来た。

本稿では、本システムの構成概要、搭載技術について報告する。

Abstract

Japanese pharmaceutical R&D is becoming increasingly costly, with the scale of clinical trials constantly growing, as do the pressures of ever-shorter development periods. Atop these obstacles, especially with recent events involving illegally altered data, are the necessary costs of guaranteeing the traceability and authenticity of clinical trial data.

In response, we developed “Trial BOX,” a cloud-based clinical trial support system designed specifically for imaging analyses, the fastest-growing aspect of clinical trials today. Trial BOX supports a series of workflows, from inspecting photographic equipment, to transferring images, to executing image quality assurance, to managing results in a central review.

We report here the key technologies of image transmission, image diagnostics, and cloud-based virtualization, as well as the architecture and configuration of Trial BOX.

*ヘルスケア事業本部 開発統括部 IT商品開発部

1 はじめに

医薬品の開発の中でも、臨床試験は薬の安全性・有効性を実証する重要な段階であり、専門的な知識が必要とされている。従来は製薬会社が全てを担っていたが、臨床試験が増加するにつれ、専門的知識を有するCRO (Contract Research Organization: 受託臨床試験実施機関) が、関連法規や実施計画書に則って正しく行われるように、製薬会社をサポートする業務を請け負うようになってきた。その中でもICRO (Imaging Contract Research Organization: 画像受託臨床試験実施機関) は、画像に関する専門知識を有し、画像を用いる臨床試験の効果判定で、画像の品質を担保すると共に、効果判定の結果を提供するまでの進捗管理を行う重要な役割を担っている。

画像における効果判定は、様々な形で行われる。新薬登録が多い抗がん剤の判定の場合、対象となる疾患の病変を測定し、投薬前と病変サイズが増大したか縮小したかを画像判定しており、新薬の投薬開始前から投薬終了までの全期間において、安定した品質の画像を提供することが重要となる。

従来の治験実施施設からICROへの画像の受け渡しは、フィルムやメディアによる手動運搬が主な手段となっており、その画像の品質確認を行う際のタイムラグがある。定められた期間内に正しい画像が撮影出来なかった場合、当該被験者のデータが臨床試験に用いることが出来なくなる(脱落)などの問題が発生している。

また、中央判定は臨床試験に特化した画像診断ワークステーションを必要としており、中央判定医が機器の配置場所に赴いて判定を行うが、判定を速やかに行うため、中央判定医が1カ所に集まる集合判定が一般に行われている。集合判定は判定医のバイアスが入り易いことから、近年は独立判定が求められるようになってきた。

これらの課題を解決するために、コニカミノルタは“infomity 連携BOX”¹⁾で培ったICTを活用した画像送信技術と、医療画像診断ワークステーション“NEOVISTA I-PACS EX”による画像診断技術、およびクラウドによ

る仮想化技術を活用し、ICROが関わる全ての業務をネットワーク上で行うことが出来るシステムを新たに開発した。

2 システム概要

2.1 システム構成

Trial BOXは、Fig. 1に示すように、全体の進捗・データの管理を行う管理システム、治験実施施設から画像データのアップロードを行う送信システム、中央判定作業を行う判定システムの3つのシステムで構成される。

全てのデータはiDC (Internet Data Center) に保存され、治験実施施設、ICRO、中央判定医および製薬会社(モニタリング担当者)はインターネットを介して接続された環境で作業を行う。被験者のデータは匿名化されているが、コニカミノルタでは医療情報に準じるデータとしてセキュリティを確保するため、厚生労働省から発行されている“医療情報システムの安全管理に関するガイドライン”に従い、クライアント端末とiDCの接続にIPSecによる通信経路の暗号化、IKEによるなりすまし防止技術を組み込んだ環境を提供している。

2.2 仮想環境による臨床試験環境の管理

近年発生した、臨床試験データの改竄問題を受け、研究終了後5年間、臨床試験データの保存義務が決定された。臨床試験期間を含めると、7年以上の長期に渡り、臨床試験に用いられたデータを保管の上、参照環境を維持する必要がある。長期保管を考慮した場合、ハード故障時の代替環境調達などの課題が発生する。また、データの真正性を保証する上で、複数の臨床試験のデータが混在しないための仕組みも必要となっている。

このため、Trial BOXはiDC上に臨床試験毎の仮想環境を構築し、臨床試験終了時には仮想環境毎に保存する仕組みとした。仮想環境は参照可能な状態にしておいても良いが、仮想PCの電源を落とした状態で保管すれば、CPU/メモリ等の資源を消費しないため、効率の良い資源管理が可能となり、ハード故障の心配も不要となる。

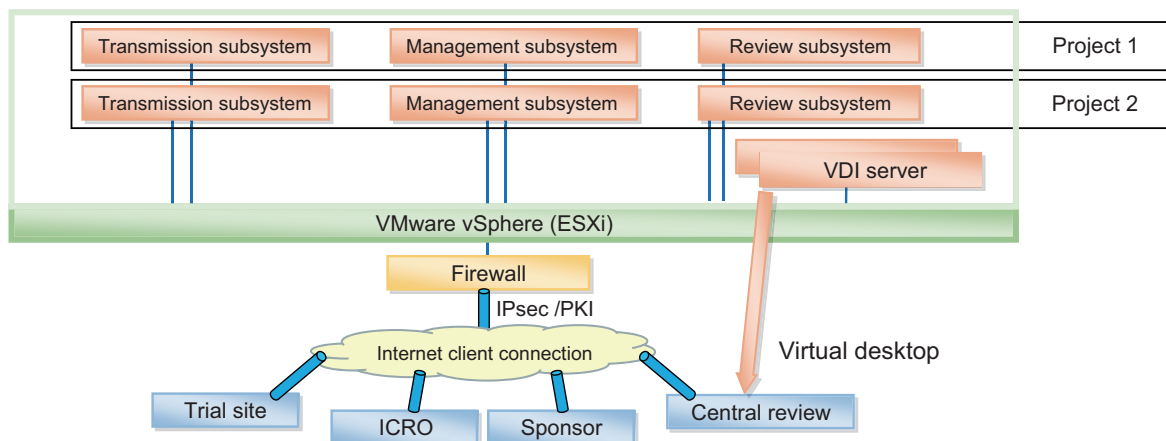


Fig. 1 Trial BOX system configuration with transmission, management, and review subsystems.

3 管理システム

3.1 管理システムの概要

臨床試験の実施に関しては、厚生労働省のGCP (Good Clinical Practice) 省令 (医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)²⁾に従う必要がある。管理システムは、施設管理、臨床試験全体の進捗管理、データ管理など、臨床試験の実施に関わる情報全体を管理し、これらのデータはGCP省令に従う形で臨床試験全ての情報の履歴を保管している。

全てのユーザーは、最初にこの管理システムへログインし、必要に応じて管理システムから送信システム、判定システムの起動を行う形態とした。

また、管理システムは治験実施施設のPCや、出張中のモニタリング担当者が自分のノートPCから進捗確認を行う場合など、様々な環境で接続されることから、汎用WEBブラウザで参照し、入力可能な仕組み (Fig. 2の様なWEB画面による構成) とした。

本管理システムは、作業手順に応じた順序で画面左側にメニューを配置し、ログインユーザーの権限により表示メニューを変更することで、利用者に応じた使い易さを考慮した画面構成としている。

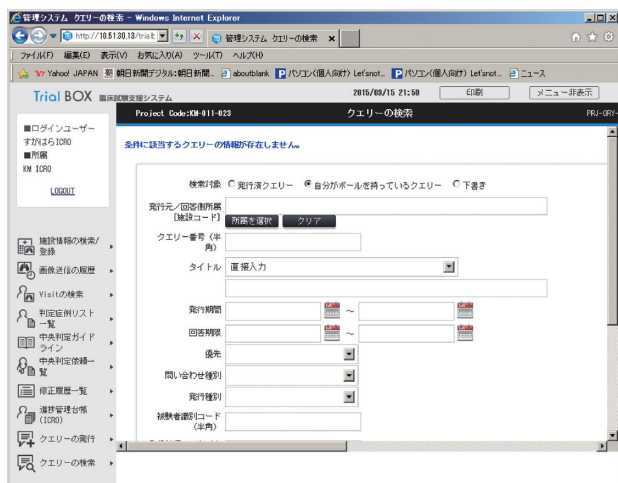


Fig. 2 User-friendly Trial BOX management subsystem screen.

3.2 システム間連携

先に述べた様に、管理システムはWEB画面から送信システムや判定システムの起動を行う。この際、個別のログイン管理を行ってはユーザーの操作性を著しく損なうため、シングルサインオンによるログインを採用した。

本方式を実現するに際し、管理システム・送信システムは様々なユーザー環境で動作することから、WEBブラウザの履歴やログイン状態での放置など、セキュリティ上の危険性がある。このため、送信システムの起動は、Fig. 3に示すように、管理システムがワンタイムパスワードを発行し、送信システムが管理システムにSOAP通信で確認を行う方式を採用した。ワンタイムパスワードは有効期限を設け、放置対策を行っている。

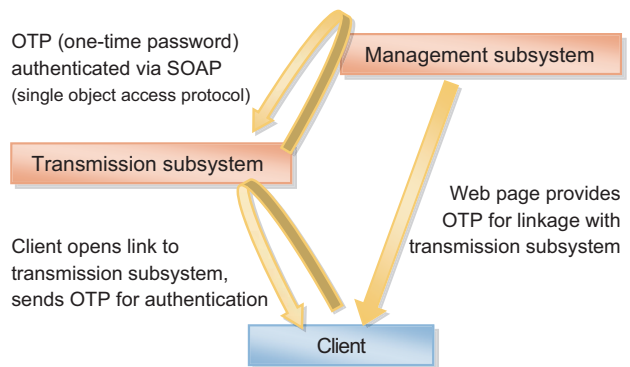


Fig. 3 Single sign-on authentication procedure.

また、起動時以外のシステム間の情報も同様にSOAP通信を用いている。施設情報や被験者情報などを管理システムから取得し送信システムに反映させると共に、送信した画像の情報や、入力情報、送信日時などの情報を通知し、管理システムで管理を行っている。

3.3 履歴管理

臨床試験では、新薬の承認に関わる重要なデータを取得することから、データの真正性を担保することが重要となる。特にデータを良くするための改竄の防止が求められることから、Trial BOXでは、判定に関連する全てのデータの履歴管理を行っている。

データは各々の情報に対して、管理テーブルと履歴情報テーブルを持ち、管理テーブルには一つの情報に対しユニークな管理番号と最新履歴番号を持ち、履歴情報テーブルには紐づく管理番号と履歴番号を持つことで履歴を保持しながら、最新情報管理を行っている。

これらの履歴データは、履歴番号を指定することで、容易に表示を可能とした。

また、履歴情報テーブルとは別にTrial BOXは重要な情報に関しては、変更前の値と変更後の値を誰が、何時変更したかを変更理由と共に自動で保存する仕組みを設け、これらを参照出来るようにしている。

これらの履歴情報を残すことで、改竄防止を行うと共に、新薬の審査や市販後調査において、求めに応じて容易に変更履歴や変更理由を提示することを可能とした。

3.4 帳票の自動作成機能

従来は、病変の測定を行うシステム上で測定した結果を帳票に書き写し、判定結果を記載して印刷・押印を行っていた。また、書き写す代わりに、判定システムからCSV形式で出力し、専用の帳票の管理システムに取り込み、印刷を行う場合もある。いずれにせよ、人手を介し、判定医が押印する必要があるため手間がかかり、リモート判定を行うための障害にもなっている。

このため、Trial BOXの管理システムは、ネットワークで接続された判定システムで測定した結果を取り込み、判定結果を入力した上で、自動で帳票を作成する機能を設けた。

当該帳票は、Fig. 4 に示すように、中央判定医が最終確認を行った後に署名付与を行うボタン（署名付与）を押すことで、電子署名付きのPDFを作成する。これにより、押印を行わずに電子データの真正性を担保した。

これらの機能追加により、帳票作成にかかっていた時間の大幅削減を達成した。

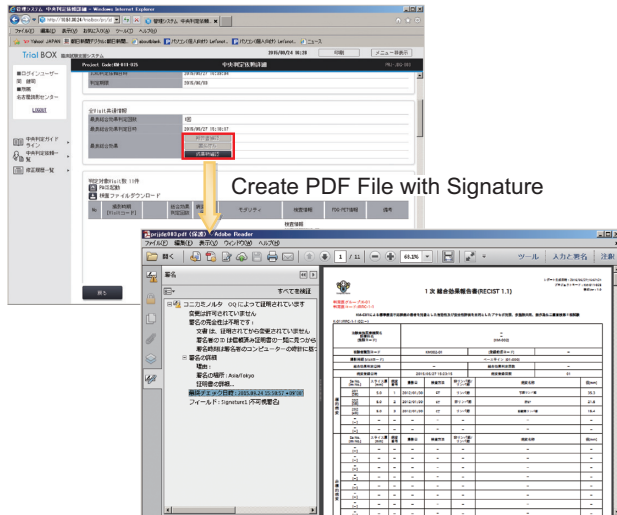


Fig. 4 PDF ledger sheet with electronic signature capability.

4 送信システム

4.1 送信システムの概要

送信システムは、治験実施施設から画像の送信を行う機能を提供する。従来の手動運搬から新たに汎用FTPサーバーを活用する例も出てきたが、専用のアプリケーションのインストールを必要としたり、FTP送信前の画像の事前確認ができないなどの課題が残る。

このため、本システムでは、Microsoft Silverlight上で動作する画像送信機能を開発し、特別なソフトのインストールを行うことなく、DICOM画像の取り込み・参照・検査情報の取得を可能とした。また、匿名化を行う機能を持たせることで、ミスの一因となっていた事前の匿名化作業を自動化した。

4.2 匿名化

GCPで求められる被験者のプライバシーと秘密の保護および中央判定医へのバイアスを避けることから、ICROが受け取る画像データは匿名化されていることが必須となっている。従来は、治験実施施設で匿名化ソフト等を用い予め匿名化したデータを作成しているが、匿名化の忘れや、誤った被験者のデータを匿名化すると、後で気付かないまま送付するといったミスが発生していた。

このため、Trial BOXの送信システムでは、予め施設の患者IDと被験者IDの対照表を登録し、画像データを送信する際にIDチェックと匿名化を行うと共に、送信前の確認画面では、匿名化前の情報で表示することでミスの低減を図った。

また、管理システムに新しい被験者が登録された際には、Fig. 5 の様に、送信システムを起動する際に対照表に登録されていない被験者が存在することを示し、新しい被験者IDを追加した対照表を出力することで、登録漏れを防いでいる。

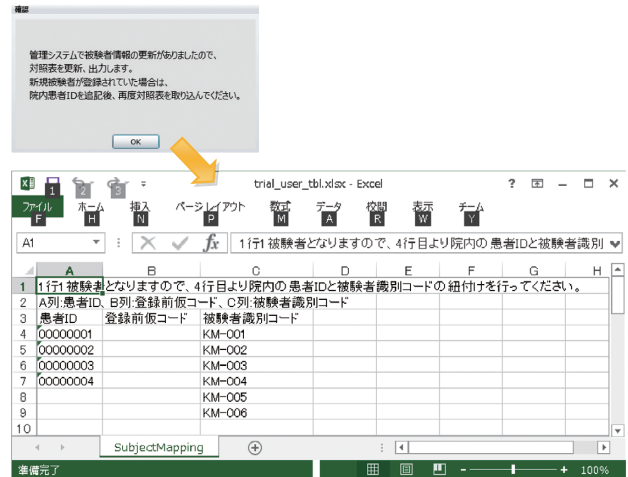


Fig. 5 Trial subject ID matching table.

5 判定システム

5.1 判定システムの構成

判定作業は、BaseLine（投薬前）の画像と、測定を行う対象Visit（4週毎など、臨床試験開始前に決めた投薬後の定期的な撮影時期）の両方の画像を表示しながら、BaseLineで指定した病変の増減を測定していく。このため、以下の条件を満たす必要がある。

①BaseLineとVisitの両方の検査を比較表示し測定を行うことが可能、②中央判定医がストレスを感じずに操作可能、③測定可能な画像品質で表示が可能。

特にリモート判定で大量の画像を扱う際には、iDC上の画像をローカルにダウンロードする際に時間がかかるため、操作者がストレスを感じる。また、個人情報保護の観点からも、画像を中央判定医のローカルに保存することは避けるべきである。

Trial BOXの判定システムは、

- ・病院市場で実績のある画像診断ワークステーション、“NEOVISTA I-PACS EX”に上記①の計測機能を搭載。
- ・iDC上に“NEOVISTA I-PACS EX”をインストールした仮想PCを配置し、その画像表示画面をVDI (Virtual Desktop Infrastructure) で表示させることでストレスフリーの操作性を提供する。
- ・判定医のローカル端末は、用途に応じてDICOM Part 14に準拠する医療用の4Mピクセルモニターにも対応する。

ことにより、上述の条件を満たす仕組みとなっている。

5.2 独立判定

既に述べたように、ネットワークを活用し、中央判定医が個々に判定を行う独立判定を採用している。

本システムの独立判定は、Fig. 6 に示す様に、1次判定医2名、2次判定医1名を一つの中央判定医グループとして登録し、1次判定医2名の結果の比較を行い、同じ結果であればそのまま1次判定医の結果とし、異なっていれば2次判定医に判定依頼を行うシステムとした。

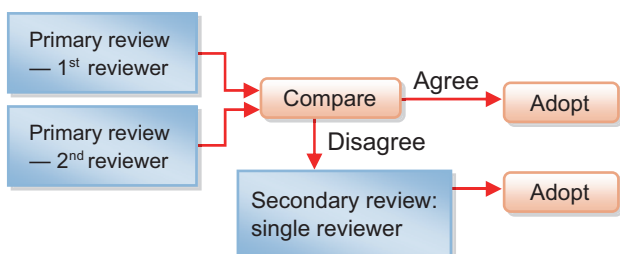


Fig. 6 Central review procedure.

6 まとめ

コニカミノルタのこれまで培ってきたICTおよび画像診断の技術を活かし、治験実施施設選択から画像送信、画像確認、中央判定結果までを統合したネットワークサービスとしてTrial BOXを開発した。

本稿に示したように、Trial BOXは現在の画像を用いた臨床試験の問題を解決し、新薬の開発効率を向上すると共に、質の高い臨床データを収集することが可能となるシステムである。

本システムを用いることにより、画像の匿名化漏れがなくなり、ネットワークを介して速やかに画像取得出来るようになったことで、画像取得期限内に品質確認を完了出来るようになった。また、履歴データが全て残り、従来手間のかかっていた中央判定医の日程調整が不要になり、管理コストの大幅な削減が可能となった。

現在、Trial BOXは固形がんを対象としたガイドライン (RECIST 1.1)³⁾に準拠する様に開発を行ったが、今後は対応疾患の拡大や海外の治験実施施設に向けた他言語対応などを行うことで本システムの適用範囲を拡大し、より早く安全な薬が患者の元に届くように貢献していきたい。

●参考文献

- 1) 桑山直一, 飯塚宏之, 上田豊: Web医療画像ビューア “infomity連携BOXビューア” の開発, KONICA MINOLTA Tech.Rep., Vol.8, 91-95 (2011)
- 2) 厚生労働省: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成九年三月二十七日厚生省令第二十八号)
- 3) E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)