

[Case Report]

アカデミアにおける CDISC 情報共有のための ポータルサイト構築

Web Portal Development to Share Information about CDISC Standards in Academia

山本 松雄^{*1} 千葉 吉輝^{*2} 木内 貴弘^{*2} 齋藤 俊樹^{*1}

ABSTRACT

Sharing clinical research data is essential for the development of medicine, and the introduction of CDISC standards in academia is expected for that purpose. However, few academia have introduced the CDISC standards. The first barrier to the introduction of the CDISC standard is that it is difficult to correctly correspond the variables defined in the CDISC standard to the input items on the case report form. To overcome this obstacle, we have created a portal site on the Internet to collect and put case report forms annotated with the CDISC variables used in existing clinical studies. Anyone can freely view and use the annotated case report forms. So far, annotated case report forms from eight existing clinical studies have been put on the website as of April 2021. By imitating these case report reports, it is expected that the introduction of CDISC in academia will be promoted.

(Jpn Pharmacol Ther 2021 ; 49 suppl 1 : s63-67)

KEY WORDS CDISC standards, portal site, protocol, annotated CRF, define XML

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA)では2016年10月から、新薬の製造販売承認申請時にCDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)標準に準拠した臨床試験電子データの提出受付を開始し、2020年4月よりCDISC標準準拠を義務化し、2020年4月よりCDISC標準準拠を義務化している¹⁾。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)では、2020年6月に臨床研究にお

いても「出口を見据えたAMED委託臨床研究はCDISC標準対応での実施を義務化する必要が出てくるものと予想されます」とAMEDのホームページ上にてデータシェアリングをにらんだ標準化の必要性を表明している²⁾。

ここで発表するアカデミアにおけるCDISC情報共有のためのポータルサイトは、AMEDの医薬品等規制調和・評価研究事業における研究開発課題「アカデミアにおけるCDISC標準利用推進のための施設間連携に関する研究 (研究開発代表者: 国立病院機構名古屋医療セン

^{*1}国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

^{*2}東京大学医学部附属病院 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) センター

Matsuo Yamamoto: Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center; Yoshiteru Chiba, Takahiro Kiuchi: University hospital Medical Information Network (UMIN) Center; Toshiki I. Saito: Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

ター 齋藤俊樹, 研究開発期間: 令和元年度～令和3年度)³⁾における研究班の活動の一環として実施されたものである。

CDISC 標準対応の実務は, 症例報告書の各入力項目に CDISC 標準の SDTM (Study Data Tabulation Model) で定義された変数と既定の選択肢を当てはめていくマッピング作業が中心となる。SDTM でマッピング作業を正しく行うためには, 豊富な知識と実務経験を持つ人材の確保が必要となる。

CDISC 標準に関する豊富な知識と実務経験を持つ人材の確保は, アカデミアにおける CDISC 標準対応において重要な課題であり, 2017 年から継続的に大学病院医療情報ネットワーク (University Hospital Medical Information Network: UMIN) センターと AMED の共催で「CDISC 公開シンポジウム」が開催され, 2018 年から継続的に PMDA と CDISC の共催で「アカデミアにおける CDISC 利活用ワークショップ」が開催されている。2003 年に国内の CDISC の導入経験を共有し利活用方法の改善を実施するボランティアグループとして CJUG (CDISC Japan User Group) が発足し, 現時点で企業, アカデミアを含めて約 300 名が活動している。

しかし, 本研究班で調査したアカデミア 44 施設においては CDISC 標準でのデータ作成受託経験がある施設は 2 割程度であった³⁾。

本研究の目的は, すべてのアカデミアの実務担当者が, CDISC 標準でデータが扱えるようにすることである。そのためには, SDTM で「既にマッピングされた症例報告書」を大量に集積し, その情報を誰もが利用できる仕組みを構築する必要がある。SDTM で正しい変数と選択肢にマッピングされた症例報告書 (case report form: CRF) の実例が十分に利用できれば, SDTM の詳細な知識がなくとも, それを模倣するだけですべてのアカデミアにおいて SDTM の速やかな導入が可能となる。

CDASH (Clinical Data Acquisition Standards Harmonization) は CRF のデータを標準化するために作成された。しかし, CDASH にデータ構造を非正規化するか正規化するかの規定がない点や EDC (electronic data capture) の仕様でデータ構造をコントロールできないという制約があり, 施設間で利用可能な標準としては不適切である。また, 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) および PMDA において, データレビューは CDASH 形式ではなく SDTM 形式のデータで行われる。実際に CDISC 標準対応しているすべての企業治験・医師主導治験においての CRF の annotation (入力項目欄の脇に対応する変数を記すこと) には CDASH 変数ではなく, SDTM 変数が申請に用いられている。SDTM は, 臨

床データの収集形式や構造を規格化しているため, 施設間で利用可能な標準化として適切である。そのため, 公開するデータの対象を SDTM の annotated CRF (annotated case report form: 注釈付き症例報告書), SDTM の Define-XML とした。

方 法

インターネット上に図 1 に示したポータルサイトを構築する。

研究計画書 (protocol), annotated CRF (aCRF), Define-XML については, 閲覧およびダウンロード可能な状態で公開し, データ提供者の要望により, 公開不可な部分については, 部分的な黒塗りによるマスキングを実施し公開する。

ポータルサイトへの資料掲載の申し込みから, 資料掲載までの流れについて, 図 2 に示す。

医師主導治験もしくは企業が資金提供する臨床研究については, データ提供者だけでなく, 企業においてもデータ提供に関する同意確認を実施する。

提供データの内容確認については, 掲載要件として以下を定めた。

- ・aCRF は, CDASH 変数ではなく, SDTM 変数にマッピングされていること
- ・SDTM および SDTM-IG (SDTM Implementation Guide) に準拠していないことがわかった場合は, 注釈をポータルサイト管理者が付けることを了承すること

結 果

インターネット上にアカデミア間情報共有ポータルサイトを構築した⁴⁾。ポータルサイトの名称は aCRF が中心的なコンテンツとなることより “aCRF.jp” とした。

2019 年 9 月からパイロット的にポータルサイトの運用を開始し, 2021 年 4 月時点で医師主導治験で 2 件, 臨床研究で 6 件の CDISC 標準で作成された成果物を公開した。ポータルサイトに資料掲載した試験の一覧を表 1 に示す。

CDISC 標準の教育資料のリンク集として, 9 件のリンクを作成し, CDISC が運用する Knowledge Base⁵⁾と相互リンクした⁶⁾。

ポータルサイトに公開した aCRF のスクリーンショットを図 3 に示す。

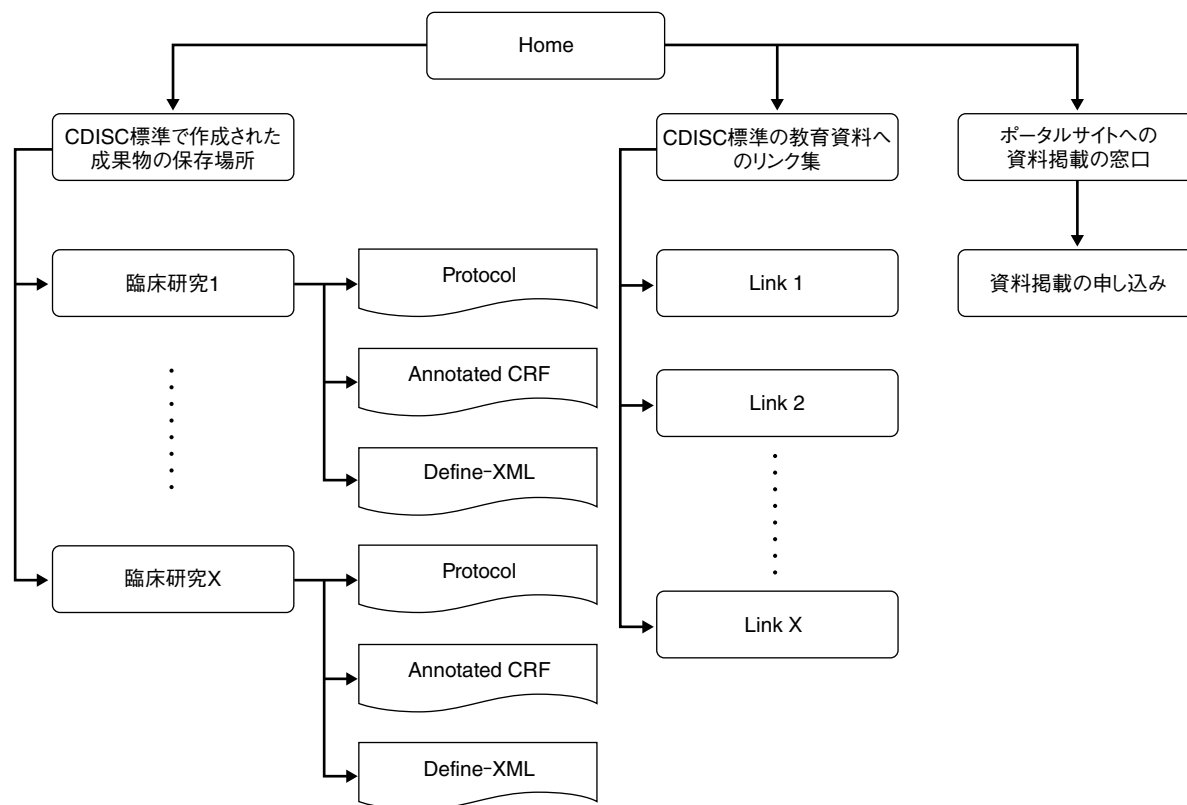


図 1 ポータルサイト概要

考察および結論

医師主導治験は、新薬の製造販売承認申請時に CDISC 標準に準拠した臨床試験電子データの提出が義務化されているが、本研究班で調査したアカデミア44施設においては、現時点で CDISC 標準の SDTM を導入しているアカデミアは2割程度で、将来的な対応方針として、原則外部委託せずに内部で CDISC 標準準拠データを作成できる体制づくりを進める、もしくは内部で部分的にでも CDISC 標準準拠データを作成できる体制づくりを進めると回答した施設は、4割程度と少数派であった³⁾。パイロット的ではあるが、公開された試験の数が8件にとどまり、疾患領域の内訳として造血器腫瘍領域のみとなった。

現段階では、公開された CDISC 標準で作成された成果物を十分に利用したとしても、それを模倣するだけですべてのアカデミアにおいて CDISC 標準の速やかな導入が可能となるところまでは達していない。そのため、継続して公開する試験数の拡大および疾患領域を拡大していく必要がある。

CDISC 標準の TAS (Therapeutic Area Standard) は47の疾患領域を公開しているが、全領域をカバーしていな

い。たとえば、ポータルサイトに公開している造血器腫瘍領域は TAS が存在しないため、役に立つ可能性がある。

公開する試験数の拡大および疾患領域の拡大の戦略として、CDISC 標準で作成された成果物の提供者と利用者のなかで、コミュニティを形成することを考えている。コミュニティの形成をサポートする仕組みができれば、データ利用者が将来のデータ提供者となり、CDISC 標準で作成された成果物を公開する循環ができると考えている。より多くのアカデミアがこのコミュニティに参加することで試験数の拡大および疾患領域の拡大が加速し、結果としてすべてのアカデミアにおいて CDISC 標準の速やかな導入の可能性は十分あると考える。

臨床研究データの共有は医学の発展に必須であり、そのためにはアカデミアにおける CDISC 標準の導入が期待されている。しかし、アカデミアにおいて CDISC 標準を導入しているところは少ない。CDISC 標準の導入の最初の障壁は症例報告書上の入力項目に CDISC 標準に定められた変数を正しく、対応させていくことが困難なことである。この障害を乗り越えるために、われわれは実際に臨床研究で使用された、CDISC 変数の対応が注釈として付記された症例報告書を集め、公開するためのイン

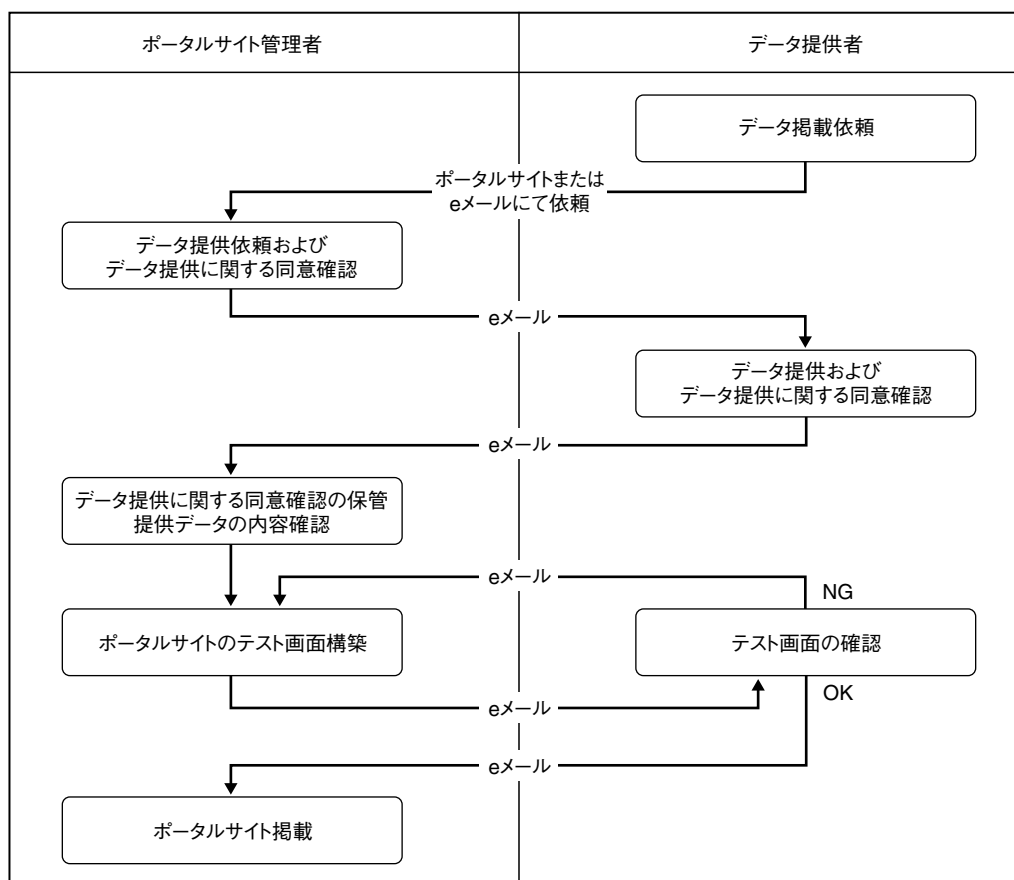


図 2 ポータルサイトへの資料掲載フロー

表 1 資料掲載した臨床試験一覧

No.	Clinical trials category	Study ID	Study name
1	医師主導治験	BV-HLALCL	再発または難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫または全身性未分化大細胞リンパ腫の小児患者を対象としたブレンツキシマブ ベドチン (SGN-35) の第 I 相試験 (医師主導治験)
2	医師主導治験	INO-Ped-ALL-1	日本における再発または難治性の CD22 陽性小児急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ オゾガマイシンの第 I 相試験 (医師主導治験)
3	臨床研究	JALSG-APL219R	再発急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する Tamibarotene (Am80) と亜ヒ酸 (ATO) の併用, 寛解後療法として gemtuzumab ozogamicin (GO) を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験
4	臨床研究	JALSG-CBF-AML220	t (8; 21) および inv (16) 陽性 AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第 II 相試験
5	臨床研究	JALSG-CML-RE-STOP219	慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するボナチニブ維持療法後のチロシンキナーゼ阻害薬再中断試験
6	臨床研究	JALSG-CS-17	JALSG 参加施設において新規に発症した全 AML, 全 MDS, 全 CMML 症例に対して施行された治療方法と患者側因子が 5 年生存率に及ぼす影響を検討する観察研究 (前向き臨床観察研究)
7	臨床研究	JALSG-GML219	高齢者急性骨髄性白血病 (AML) の層別化により化学療法が可能な症例に対して若年成人標準化学療法の近似用量を用いる第 II 相臨床試験
8	臨床研究	JALSG-PhALL219	初発 BCR-ABL1 陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ, ボナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第 II 相試験

患者背景(ベースライン)

FA=Findings About Events or Interventions

LB=Laboratory Test Results

MH=Medical History

QS=Questionnaires

VS=Vital Signs

身体所見

検査日		VSDTC
身長 (cm)		VSORRES when VSTESTCD = HEIGHT
体重 (kg)		VSORRES when VSTESTCD = WEIGHT
ECOG PS (0-3)	☐ 0:全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。 ☐ 1:肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業 ☐ 2:歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。 ☐ 3:限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。	
	選択解除	QSORRES when QSTESTCD = ECOG101
評価日		QSDTC

併存症あるいは合併症に対する治療

高血圧症の治療	☐ あり ☐ なし	選択解除	FAORRES when FATESTCD = OCCUR
糖尿病の治療	☐ あり ☐ なし	選択解除	FAORRES when FATESTCD = OCCUR

図 3 aCRF のスクリーンショット

ターネット上のポータルサイトを作成した。公開された注釈付き症例報告書は誰でも自由に閲覧、使用することができる。2021 年 4 月時点にて実存する 8 つの臨床研究で使われた注釈付き症例報告書が公開されている。これらの症例報告書を模倣することにより、アカデミアにおける CDISC 導入が促進されることが期待される。

【謝 辞】

この研究は、AMED の医薬品等規制調和・評価研究事業における研究開発課題「アカデミアにおける CDISC 標準利用推進のための施設間連携に関する研究」（課題番号：JP19mk0101153）の一環として遂行されたものです。この場を借りて深く御礼申し上げます。

文 献

- 承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 [Internet]. 2014 Jun 20 [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000159962.pdf> Japanese
- CDISC (国際的臨床試験データ標準を作成するコンソーシア

ム)への加盟, 活動状況. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.amed.go.jp/aboutus/collaboration/cdisc.html> Japanese

- 平成 31 年 (令和元年) 度「医薬品等規制調和・評価研究事業 (2 次公募)」の採択課題について、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 [Internet]. 2019 [updated 2019 Jun 7; cited 2021 Apr 28]. Available from: https://www.amed.go.jp/koubo/06/02/0602C_00007.html
- アカデミア間情報共有ポータルサイト aCRF.jp. 国立病院機構名古屋医療センター [Internet]. 2019 [updated 2020 Nov 30; cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.acrf.jp/Japanese>
- Knowledge Base. Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) [Internet]. 2020 [updated 2020 Nov 4; cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.cdisc.org/kb>
- CDISC-Annotated CRF Repository in Japanese. Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) [Internet]. 2020 Aug 17 [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.cdisc.org/kb/articles/cdisc-annotated-crf-repository-japanese>