

添付資料 B:海外調査報告

添付資料 B-1	ファイザー株式会社(Pfizer Inc.)	1
添付資料 B-2	米国 FDA 及び米国立がん研究所(NCI)	4
添付資料 B-3	デューク大学臨床研究所	10
添付資料 B-4	クインタイルズ社(Quintiles Transnational Corp.)	13
添付資料 B-5	SAS 社(SAS Institute Inc.)	18

添付資料 B - 1 海外調査報告: ファイザー株式会社(Pfizer Inc.)

執筆担当者: 大津洋

所 属: 東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット

1. 目的

CDISC を用いた、電子化申請の概要と問題点等を調査・ヒアリングする。

2. 訪問日

平成 18 年 3 月 20 日(月曜日)

3. 訪問場所

Pfizer Global Research & development , Pfizer's Groton site, CT, U.S.A.

4. 訪問先担当者

William Rosen	Executive Director Worldwide Regulatory Affairs & Quality Assurance
Donald J. Fish	Director Clinical Standards Development Informatics
Mary E. Lenzen	Associate Director, Clinical Data Standards Global Clinical Data Services
青山 佳子	デベロップメント・インフォマティクス部 ストラテジック IT プランニング & コントロールグループマネジャー

5. 訪問先概要

Pfizer 社は、世界最大の研究開発型の製薬メーカーである。米国における CDISC フォーマットを用いた電子申請を 2004 年 9 月に実施している(現在、審査中)が、これは、2004 年 6 月に FDA News 「FDA Announces Standard Format That Drug Sponsors Can Use to Submit Human Drug Clinical Trial Data」 ではじめて CDISC SDTM(Study Data Tabulation Model)を電子申請の標準データフォーマットとして推奨していることを考えると、かなり早い対応であることがわかる。2006/2007 年にさらに CDISC SDTM を用いた申請等を計画している。

6. 調査結果概要

6.1 CDSIC を用いる利点

6.1.1 システム開発に対する利点

- CDISC の中身は XML 言語であり、HTML 言語同様、ある程度言語として成熟しているテクノロジーであるため、開発に対するリスクが少なかった。
- CDSIC が業界標準として認知され始めており、ベンダーの協力が得られやすい。

6.1.2 FDA との関係

- CDSIC を用いた申請を FDA と共に作業することによって、Pfizer と FDA は、同じ Quality Check data を利用することができ、データの品質に対して FDA との共通認識を得ることが可能となった。
- FDA reviewer から 2 週間以内に review 開始の案内を受け取ることが可能となり、審査期間が短縮した。

6.2 CDISC SDTM を用いた標準化を行う際の各プロセスでの利点・リスク

以下のようにまとめることができる。

	Benefits	Cost/Risk
データ収集時	<p>標準化されているので、臨床試験の各行程で余計な QC が発生しない。</p> <p>企業パートナーとの協調においては、従来よりもコストがかからない。</p>	<p>(Cost)</p> <ul style="list-style-type: none"> · SOPs の改訂 · 初期段階は、現状よりも費用がかかる教育など (Risk) · SDTM の Version 管理、仕様変更
解析・レポート作成(報告)	<p>データから出力まで一貫したプロセスの中で実行することができ、新たな QC を行う必要性がない。</p> <p>ソフトウェアのサポートが受けられる。</p>	<p>(Cost)</p> <ul style="list-style-type: none"> · CDSIC に対応するように、変換と Mapping(データ間の対応表)を作成する必要がある。 (Risk) · SDTM の Version 管理、仕様変更
申請	<p>Mapping(データ間の対応)が済んでいれば、申請はすぐ可能である。</p>	<p>(Cost)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Mapping Cost / QC step 費用が追加 (Risk) · Critical Path を構築するための時間がかかる。 · 解析に用いた図表 / グラフが申請時にマッチしない場合がある (e.g. variable names, data structure, & the records maybe placed into different domains)。 · 再解析の実施後、再申請での re-mapping にかかる時間が追加で必要となる。

6.3 CDISC での標準化がもたらすもの

従来は、各製薬会社は、臨床試験データ管理に関する独自のデータ仕様・技術・ノウハウ・文化を持っていました。企業間(製薬企業間、CRO 等)、及び治験協力機関等で、1つの標準データ仕様を用いてコラボレーションを行うことができれば、データ変換のための追加費用・時間を短縮することができる。また、企業内での情報システム構築を考える場合にも、「業界標準で」1つのデータ仕様の形が決まっていればリスクを最小限にすることができる。しかしながら、標準データ仕様導入に伴い、データマネージメント、プロセスマネージメント、QC といった既存の業務内容についてもある程度の変更を余儀なくされ、特に大手企業にとっては初期導入の際の大きな負荷になりうる。

7 考察

これまで持っていた資産を CDISC に統一することになると、古いデータの変換作業が発生し、一時期の投資は少くないであろう。しかしながら、Pfizer 社のように巨大企業になると、グローバルに企業間でのコミュニケーションを取らなければならず、また、人材の異動も頻発することから、「業界標準の」規格を用いることで、品質が劣化するリスクを避けたいということを考えるのは当然である。

米国における CDISC 標準による治験データの標準化により、FDA に米国で申請される治験症例が同じデータフォーマットで集まることになり、「治験症例データ」の巨大なデータウェアハウスが出現することになる。データマイニング等によって、これらを調査・活用することにより、いろいろな事実の発見が早期にでき、国家の健康政策上の意思決定のスピードアップを図ることができる。これは、非常に重要な意味を持つと思われる。

添付資料 B - 2 海外調査報告:米国 FDA 及び米国立がん研究所(NCI)

執筆担当者:小出大介

所 属:東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット

1. 目的

行政の見地から CDISC を中心に治験電子化への対応について、インターフェイスの実装方法・経験について調査・ヒアリングを行うこと。

2. 訪問日

- 1) NCI:平成18年3月20日(月曜日)13:20-13:55 (Pfizer 社からの電話会議のみ)
- 2) FDA:平成18年3月21日(火曜日)12:00-14:00

3. 訪問場所

- 1) 米国立がん研究所 (NCI: National Cancer Institute)

住所 National Cancer Institute Center for Bioinformatics,
National Institutes of Health, Rockville, MD 20892, USA
Telephone: 301-451-4384

- 2) 米国食品医薬品局(FDA: U.S. Food and Drug Administration)

住所 U.S. Food and Drug Administration (White Oak)
10903 New Hampshire Avenue
Bldg #22, Room 1311
Silver Spring, MD 20993, USA
Telephone: 301-443-5368.

4. 訪問先担当者

- 1) NCI

Brenda Duggan National Cancer Institute, Center for Bioinformatics (NCICB)

- 2) FDA

Randy Levin, MD	Director for Health and Regulatory Data Standards
Stephen E. Wilson	Director (Acting), Office of Business Process Support
Justina Molzon, M.S. Pharm., J.D.	Associate Director, Office of International Programs
Vikki Kinsey	Consumer Safety Officer, Office of Executive Programs

5. 訪問先の概要

1) NCI

米国の国立保健研究所(NIH: National Institutes of Health)の1施設である。米国メリーランド州のロックビルには、このような政府研究所が集まっている。NCIは1937年に設立され、がんに苦しむ人やがんによって亡くなる人を救うための国家的研究を先導している。基礎医学研究や臨床医学研究そして教育を担うことにより、がんの予防や革新的な治療をもたらしている。現在、NCIの研究所長をトップに3つのセンターと6つの部門と6つのオフィスから構成される(図 1)。NCIは、さらに配下に多数のがん関連施設を有する。日本で相当する機関としては国立がんセンターで挙げられる。

今回話をうかがった Brenda Duggan 氏は NCI の Center for Bioinformatics に所属する。この Center for Bioinformatics は、NCI 内において 2001 年から活動を行っており、がんの研究に必要な医療情報基盤やツール、データを提供している。

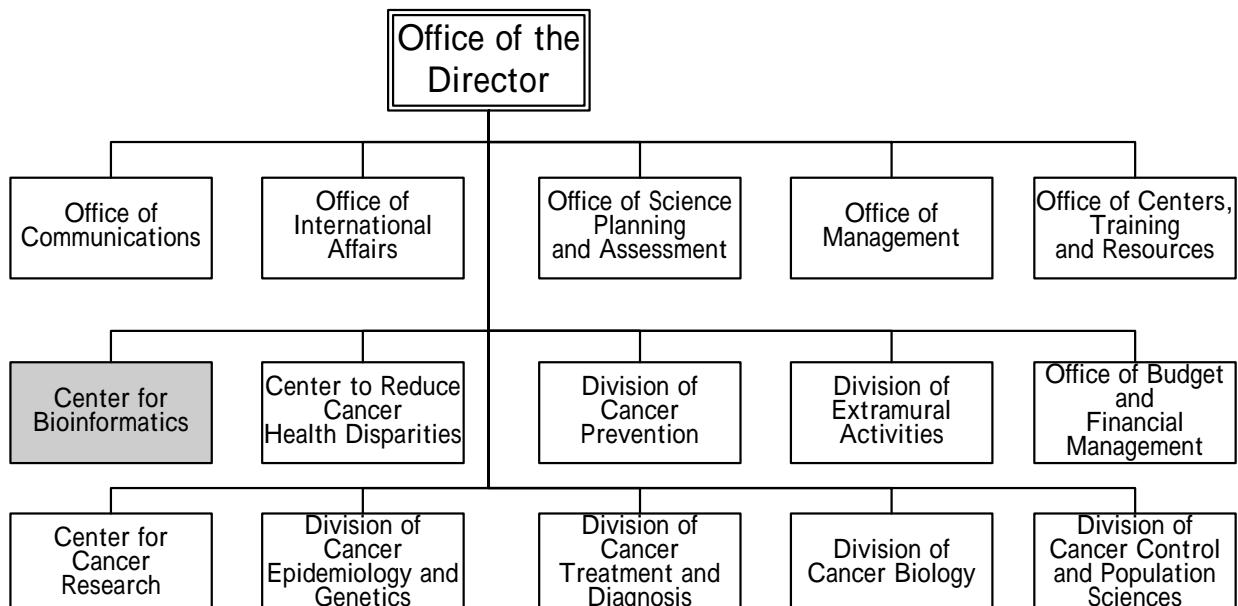


図 1.NCI の組織図(対象部署)

2) FDA

米国の厚生省(HHS: Department of Health and Human Services)の配下にあり、食品、薬品および化粧品に関する法律の施行に携わる規制当局である。日本における厚生労働省の医薬食品局に相当する。業務の始まりは植民地時代の 1848 年に輸入薬を検査したこととされるが、組織としては 1862 年米国農務省内に化学課として始まった。現在は 9000 人以上のスタッフを擁し、食品や医薬品・医療機器の有効性や安全性を監視している。NCI 同様にメリーランド州のロックビルという地域にわかつて複数のオフィスがあるが、2007 年には FDA の組織全てが今回訪問したホワイトオークに移るということである。今回話をうかがっ

たのは FDA の中でも医薬品評価・研究センター (CDER: Center for Drug Evaluation and Research) のスタッフである(図 2)。

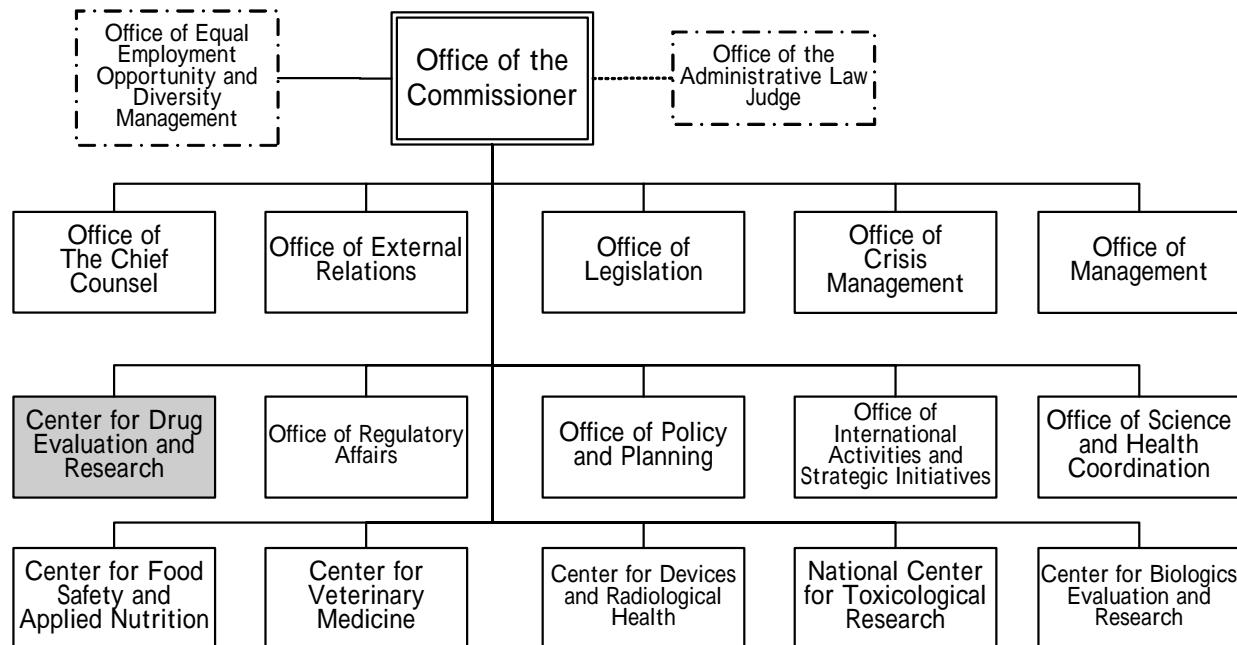


図 2. FDA の組織図(対象部署はグレー表示)

6. 調査結果概要

1) NCI

今回は主に NCI が推し進める The Clinical Regulatory Information Exchange initiative (CRIX)について話をうかがった。この CRIX は 2003 年初期に NCI and FDA が IOTF (Inter-Agency Operational Task Force) を取り決め、新しい研究開発を促進することから始まった。その目的は、規制データや文書の申請、審査、解析のための共同で標準的な電子的基盤を作るためである。そしてこの基盤は caBIG™ (NCI cancer BioInformatics Grid) Guidelinesに基づいて構築することになった。この CRIX には大きく 4 つのプロジェクトがある。まず 1 つは Firebird (Federal Investigator Registry for Biomedical Informatics Research Data) である。これは世界的な調査研究の登録を推し進めて共通利用されるデータや参照データも含めて掲載するというものである。2 つめは、SAFE (“Secure Access For Everyone”) というプロジェクトであり、これはタイトル 21 という規制に適合した法的にも強化された電子署名を利用可能とするものである。3 つめのプロジェクトは CRIX CDR (Clinical Data Repository) で、普遍的に安全な標準に基づいた方法で、治験薬申請のための電子的なデータや文書を保存することを実現し、さらには審査や報告そして解析に必要なツールも用意するというものである。最後の 4 つめのプロジェクトは電子的な治験薬申請である。この電子的なデータや文書の申請も、やはり普遍的に安全な標準に基づいたインフラを構築することを目指している。特に 3 つめの CRIX CDR は治験管理の電子化と関連し、CRIX の

CDR 内には Janus というデータウェアハウスを構築し、CDISC 及び HL7 のインターフェイスにより FDA など審査機関側で様々なツールを利用し、審査及び解析さらには報告書を作成することになる。なお Janus は現在構築中で、2006 年 9 月に NCI と FDA 共同で テストをする予定であるとのことである。

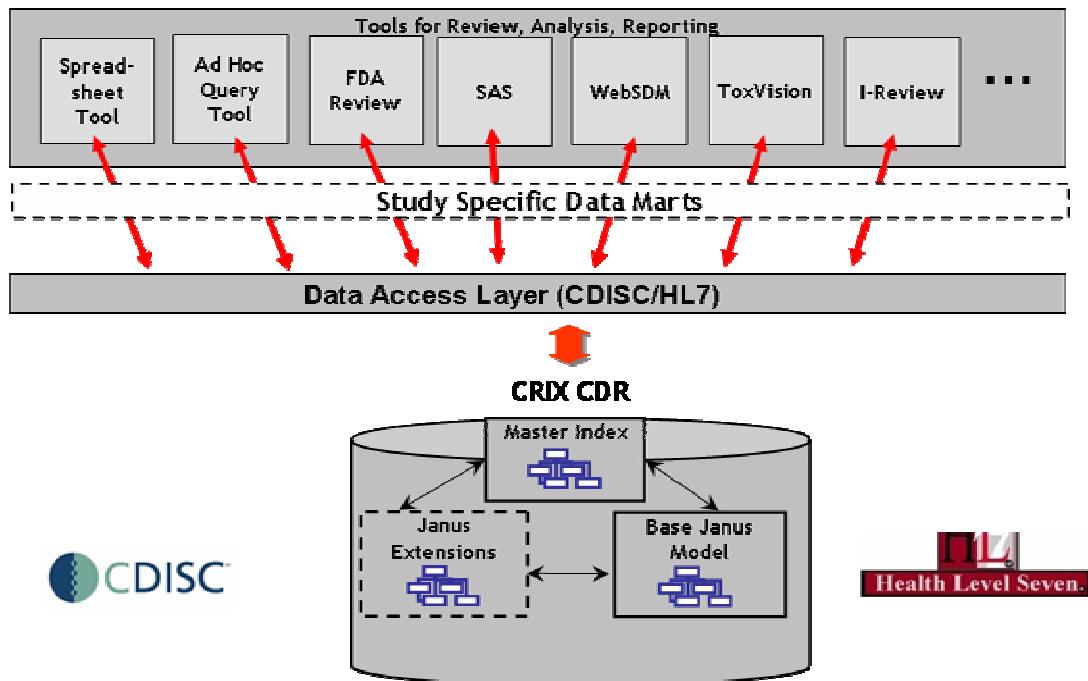


図 3. CRIX CDR の説明図

2) FDA

FDA は日米 EU 医薬規制調和国際会議 ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)の一員として医薬品規制情報の標準化に参画するとともに、米国保健省の1機関として、NIH や CDC 等と協力して米国内の医療分野の規制情報の標準化も進めている。そこで医療分野の電子的情報交換の標準化を進める団体 HL7(Health Level Seven)の規格が ANSI 認定であることからその活動にも参加し、さらに治験分野では CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)の活動にも Observer として参加している。この取り組みは RCRIM (Regulated Clinical Research Information Management) Thechnical Committee として HL7 及び CDISC 両組織を跨ぐものである。

さらに FDA では ICH の成果物である eCTD (Electronic Common Technical Document)という「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料」の電子版の適用に際して、CDISC の SDTM (Study Data Tabulation Model)をガイドンスに示した。これにより Pfizer が第一号として CDISC による新薬申請が実現した。

FDA U.S. Food and Drug Administration 

[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#)

FDA News

FOR IMMEDIATE RELEASE
P04-73
July 21, 2004

Media Inquiries: 301-827-6242
Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA Announces Standard Format That Drug Sponsors Can Use to Submit Human Drug Clinical Trial Data

The Food and Drug Administration (FDA) today announced a standard format, called the Study Data Tabulation Model (SDTM) developed by the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), that sponsors of human drug clinical trials can use to submit data to the agency. It is expected that this step will lead to greater efficiencies in clinical research and FDA reviews of New Drug Applications (NDAs).

図 4. FDA による CDISC のガイダンス

(<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01095.html> より引用)

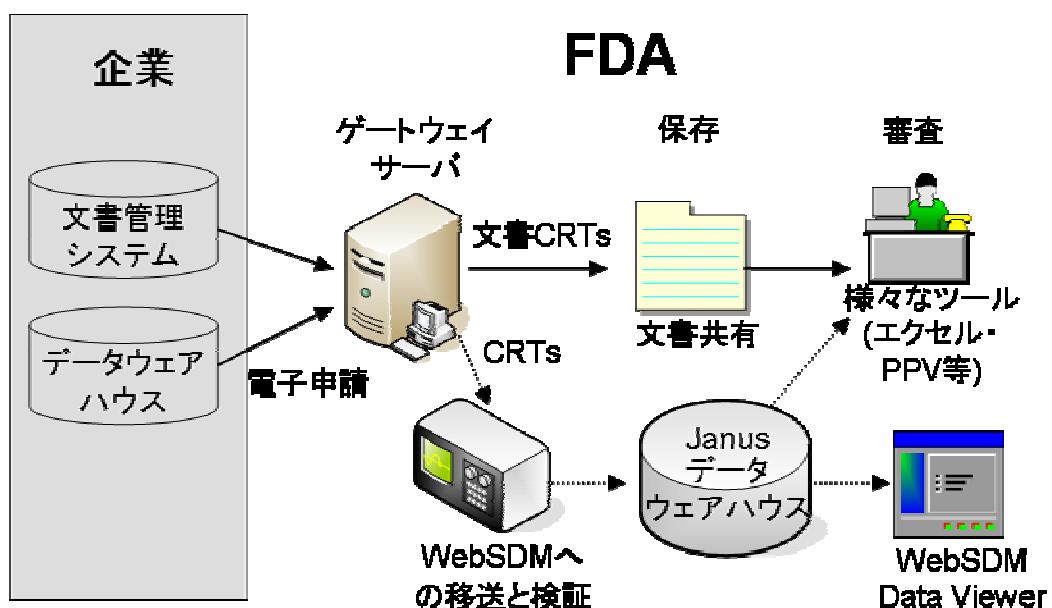


図 5. 将来的な FDA の審査プロセス

さらに FDA では図 5 のように将来的には Gateway を設け、文書による CRT では Document Share に、電子的に申請された他の CRT では WebSDM の Data & Load 機能で移送後に検証し、そして NCI にある Janus Data Warehouse に保存される。さらに審査段階では、直接または WebSDM の Data Viewer 機能を用いて、デスクトップのツール(例えばエクセルや PPV (Patient Profile Viewer)や簡易統計ソフトの JMP 等)によって業務を行うとのことである。

7. 考察等

米国では 2004 年 1 月のブッシュ大統領の一般教書演説で「医療情報をコンピュータで処理することにより危険な医療過誤を回避しコストを削減し、ケアを改善できる」と医療における IT の重要性が強調されたことから、医療分野の情報化が急ピッチで進められ、さらに 2005 年ハリケーンのカトリーナの大被害を教訓に、そのような災害時に患者の治療記録を失わないためにも電子化が推奨されることになった。そこで HL7 が米国全体の SDO(Standards-developing Organization) として標準化作業を付託され、その HL7 を利用する圧力が NCI にも FDA にも及んでいることがうかがわれる。HL7 は非営利団体であり、積極的にメンテナンスも含めた活動をしている。さらに HL7 の規格の一部は米国の業界標準である ANCI のみならず、国際的な標準機構である ISO にも承認されていることから妥当なことと思われる。

FDA が CDISC を推し進める上で、ガイダンスを示すなどそのイニシアティブの発揮は、この治験のデータ交換の標準化において大きな役割を果たしているといえる。このイニシアティブは規制ではないことから強制力はなく、準備できた企業から参加すれば良いわけであるから、無理なく実施可能である。しかし FDA としては、審査業務を円滑に進めるためにも CDISC 標準による電子申請を望んでいるのは明らかであり、多くの企業が FDA のガイダンスから将来の方向性をいち早く読み取って、CDISC の採用に動いている。また企業としても標準的なプロセスに則った方が、当初の標準化対応の労力やイニシャルコストを考慮しても、後のランニングコストやその後の労力の軽減を考えれば利があると判断しているように思われる。治験において、臨床データが発生する現場から標準的な仕様で電子化され、それが最終的な申請段階までそのまま保持されることは、大量の紙文書を用意し運搬する手間も不要で、またデータの信頼性も増すことになる。さらに様々なツールが用意され、データ管理業務が効率的になり、FDA の審査業務が迅速化して、新薬の発売までの期間が短縮するのであれば、大きな企業のメリットにつながる。

FDA と NCI が共同で、治験の申請データ受付、審査、更には複数の治験の申請データの解析にもとづく健康政策上重要な事実の検索まで一貫したシステムを構築しようとしていることは、重要な意味を持つと考える。NCI が NIH の下部組織として多くのスタッフと予算を持っており、FDA としてはそれにうまく協同しているという様子もうかがえる。NCI および FDA のような国の機関が共同で標準的な電子的基盤を作ることは、研究開発の振興や業務の効率化の上でも、将来へ向けた良い投資であり、我が国としても大いに学ぶべきところであると思われる。

添付資料 B 3 海外調査報告: デューク大学臨床研究所

執筆担当者:木内貴弘

所 属: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研究センター

1. 目的

臨床試験データ管理システムにおける CDISC インターフェイスの実装方法・経験について調査・ヒアリングを行うこと。

2. 訪問日

平成18年3月22日(水曜日)

3. 訪問場所

デューク大学臨床研究所(Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center)

住所 Duke Clinical Research Institute

Room 0311 Terrace Level

2400 Pratt Street

Durham, NC 27705

919-668-8700

4. 訪問先担当者

John H. Alexander, MD, MS Assistant Professor of Medicine, Medicine and Cardiology

Ralph Corey, MD Director of Infectious Disease

Professor of Medicine and Infectious Disease

Gail B. Fowler Director of Site Management and Clinical Monitoring

Professor, Medicine and Cardiology

David J. Gressner Head Therapeutic Development

Allison Handler, RN, MS, CCRC Project Leader, Clinical Operations

Marion W Jervay, JD Director, Strategic Development and Contract Management

Mitchell W Krucoff, MD, FACC, FCCP Director, Cardiovascular Devices Unit

Justina A. Molzon, MS, Pharm, JD Associate Director for International Programs

Deborah A Roth Clinical Operating Officer

Jack Shostak, BS, MBA Statistical Programming Manager

5. 訪問先の概要

デューク大学臨床医学研究所 (DCRI=Duke Clinical Research Institute) は、大規模な ARO(Academic Research Organization)として著名である。ARO とは、大学と密接な関係を持つ臨床試験の支援組織であり、製薬企業、研究グループ等から、治験、臨床試験のデータ管理、研究計画立案、統計解析等を受託して実施するとともに、その経験をもとに臨床試験に関する実際的な教育、研究を行って大学にその活動成果を還元している(教員・医師は、ARO と大学・大学病院を兼任している)。また医師が大学病院と ARO を兼任することにより、その診療の経験を生かし、ARO における研究計画の改善・臨床試験運用方法の改善に貢献するしくみになっている。DCRI の場合には、大学とは独立採算の中間責任法人となっており、大学・大学病院と兼任している教員・医師は、両方からのその勤務内容に合わせて給与を得ているとのことであった。

DCRI の教職員数は、985 で、年間約 300 件の臨床試験を受託している。海外における臨床試験の実施にも力をいれており、60 ヶ国以上での臨床試験実施経験があるとのことであった。当初は、循環器分野を対象にサービスを開始したが、現在では対応可能な臨床医学の専門分野は 20 を超え、臨床医学の大半の分野をカバーしていることということであった。

5. 調査結果概要

DCRI では、独自の臨床試験情報管理システム(CDMS=Clinical Data Management System)を開発・運用している。このシステムに CDISC のインターフェイスを実装するために DCRI が採用した方針について示す。

CDISC のインターフェイス実装方法は、大まかに分けると図に示すように、「CDMS 側ですべて対応」、「CDMS 外部ですべて対応」、「両者の混合」の3つの方法が考えられる。「CDMS 側ですべて対応」するやり方の利点は、1) データ管理の一貫性・統一性、2) 外部データ変換不要という点にあるが、欠点として、1) 現行システムの仕様・運用体制の変更が必要であること、2) CDMS 改造のための高いコストが挙げられる。一方、「CDMS 外部ですべて対応」するやり方の利点は、1) 現行システムの仕様・運用体制の変更が必要ないこと、2) CDMS 改造の必要ない点であるが、欠点として、1) データ管理の一貫性・統一性が損なわれること、2) 常時データの変換が必要となるがデータ項目やデータの仕様によっては自動変換が不可能となる点が挙げられる。

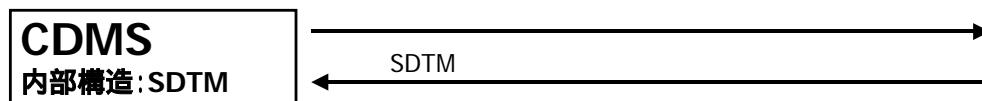
DCRI が採用した方式は、「両者の混合」ということであった。「CDMS 外部ですべて対応」するやり方では、必ずしも正確な自動変換ができないため、CDMS 内部構造を CDISC にあわせていく努力は必要と考えられる。その一方で、現行システムの内部データ構造の急激な変更は運用上の困難を招く可能性がある。DCRI では、両者のバランスを考慮して、CDMS の内部構造を SDTM 類似のものに変更するとともに、SAS を用いて CDMS から出力された SDTM 類似のデータを SDTM に変換しているということであった。CDMS の内部データ構造を SDTM 類似に変えることによって、全体の 60-70% 程度は SDTM にあわせることが可能である一方、現行システムの運用方法には大きな変更を加えなくて済んでいるということであった。

6. 考察等

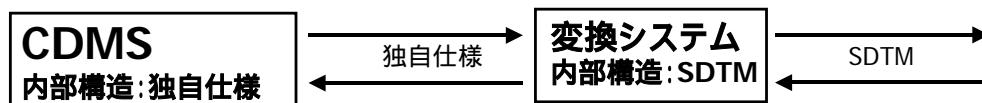
DCRI におけるアプローチは妥当なものであり、実際の経験にもとづいているために非常に説得力があつた。既存の CDMS へ CDISC インターフェイスを実装する上で最大の問題は、既存のデータ項目の仕様（特にカテゴリーデータ）が CDISC と異なっている場合に自動変換ができないことにある。このため、CDMS 内部構造の変換は絶対に必要であると考えられる。しかしながら、現行の CDMS の内部構造を一気に CDISC と完全に互換性のあるものに変えてしまうのは、現 CDMS の運用上困難であり、コストも高くなると考えられる。無理のない範囲で、CDMS の内部データ構造を CDSIC 類似のものに、少しづつ時間をかけて変えていき、最終的に CDISC 互換にものとする方針が妥当と思われた。

統計パッケージの SAS を、CDISC SDTM へのデータ構造の変換に使うというアイディアは意外な感じもしたが、非常に妥当なやり方だと思われた。SDTM へのデータの変換が可能なツールはいくつか商用化されているが、SAS は医薬業界ではデファクト・スタンダードとして数多く使われている。主要な製薬企業、CRO は、ほとんど使っているといってよいと思われる。SDTM のやり取りでは、仕様の解釈や互換性の問題が発生する可能性があるが、SAS のようによく普及しているソフトで検証を行うことは容易である。事実上の互換性検証の標準となる可能性がある。また SAS 社自体が、CDISC 標準の策定の中心メンバーとして積極的に関与し、CDISC 対応に尽力していることも重要なことである。更に SAS が持つ強力なデータ加工機能が活用できることもデータ変換のツールとして利用する際に有利な要素となる。CDMS のデータの内部構造が、CDISC と完全に互換性のあるものになるためには、しばらく時間がかかり、その間外部の変換ツールを利用することは必須となるが、そのためのツールの候補として、SAS は有力であると考えられた。

- CDMS側ですべて対応



- CDMS外部ですべて対応



- 両者の混合



図. CDMS の CDISC インターフェイスの実装方法

添付資料 B 4 海外調査報告: クインタイルズ社(Quintiles Transnational Corp.)

執筆担当者:石川洋一

所 属:国立成育医療センター病院薬剤部・治験管理室

担当者:吉川裕之

所 属:金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター

1. 目的

CRO 大手の QUINTILES 社の CDISC への取り組み状況と今後の展望を調査する。

2. 訪問日

平成 18 年 3 月 23 日(木曜日)

3. 訪問場所

C R O クインタイルズ米国本社 QUINTILESDurham, North Carolina

4. 訪問先担当代表者

Gary G Walker	Associate Regulatory Director, Regulatory Operations Regulatory and Technological Services
Elizabeth C. Gilmour	Senior Director, Account Management
Sherry Green	Director, Statistical Programming
Lee M. Hubbell	Senior Analyst
マーフィー長澤昌子	Director, Client Development
Monica C. Mattson	Director, Data Management PK/PD
Michelle Pleshe	Sr. Technical Advisor, Global Data Standards, Global Data Management
Cindy Woloszyn	Executive Director, Global Data Management

5. 訪問先概要

臨床試験業務(フェーズ I からフェーズ IV)、データマネジメントおよび統計解析、医薬品関連文書の作成(治験薬概要、臨床試験計画書、総括報告書、NDA(製造/輸入承認申請書)、各種調査書類等)、

モニター(CRA)向けトレーニング、海外での臨床試験および関連業務、各種非臨床試験業務等を行うC R O大手の企業である。日米欧の三極で事業を展開している。日本のC R Oと比較して、事業の範囲が広く、独自に臨床検査部門を有する。事業の拡大に伴い、治験の電子化、そのためのシステムの標準化に関心を持ち、特に CDISC に熱心に取り組んでいる。同じく大手 C R O の Covance 社 (<http://www.covance.com/>)と同様、団体結成時より法人会員としてCDISCで活動している。CDISCにおける Quintiles 社の具体的な関わり領域を図1に示す。

6. 調査結果概要

6.1 CDISC 標準への取り組みの理由

現在、USA で実施される治験の約 60%は、C R O によって支援を受けている。図2に示すように、C R O は様々な規模の多数の治験実施医療機関(Clinical Site. 以下、医療機関)および多数の製薬企業(Sponsor. 以下、スポンサー)の間に位置し、多くの臨床試験データの伝達に関与している。しかし、スポンサー毎、あるいは同一スポンサー内でも領域毎で試験実施計画書(Protocol. 以下、プロトコル)の記載方法が異なることから、医療機関でデータの記述が求められる症例報告書(Case Report Form. 以下、CRF)の構成や臨床試験データの記述様式(定義、医学用語など)に大きな違いが認められる。最近、規制当局(USA の場合は FDA)への臨床試験データ提出において電子的伝達が進められており、医療機関において異なる形式で記述される臨床試験データの取り扱いはスポンサーだけでなく C R O にとっても非常に大きな負担となっている。臨床試験データの相互交換を標準化することによってもたらされるスポンサーと C R O 共通のメリットは、図4に示すものがあげられる。この調査時点では実際に CDISC モデルの使用経験が少なく、実感というより期待という面も少なくない。

標準化の重要性は、治験実施の効率化のために導入が進められている。臨床試験データを医療機関において電子的に記述するシステム(Electronic Data Capture. 以下、EDC)においても同様である。C R O には、各医療機関内の情報システム、スポンサー毎に異なる EDC システム(Oracle Clinical, Inform, MediData など)、あるいはプロトコル毎に異なる電子的 CRF(以下、eCRF)のデータ管理への対応が求められる。そこで、C R O にとっては、臨床試験データ管理の効率化のために、異なる形式で伝達される臨床試験データ交換の標準化を進めることが重要となる。臨床施設と臨床検査機関・研究所間のデータの授受を標準化させ、データの解析を正確且つ迅速に行えるようにするこの流れは、今後の我が国でのトランスレーショナルリサーチの推進に向け参考になると考えられる。今後の治験のグローバル化で、C R O の需要は増加しており治験の電子化は多くのメリットを持つ。そのメリットを十分生かすには標準化が必要である。

CDISC 標準のメリットは多大であるが、製薬企業が同じ臨床試験に複数 C R O を競争的に利用することも可能になるため、C R O 同士の競争の激化も考えられる点は少し心配しているようである。

6.2. 第 相試験における CDISC 利用の概要

第 相試験は、症例数が少なく(ほとんどが 100 症例以下)、期間も短期間であり、臨床検査結果が殆どであると、内容が単純で定式化しやすいため、CDISC 標準の導入に向いている。中でも小規模ベンチャー企業の実施する第 相試験では、ほとんど CDISC が使われている(特に製薬企業側が指定しないかぎり、

Quintiles では CDISC で実施するということであった)。小規模ベンチャーは、既存のシステムやデータがないために、CDISC を採用することは非常に容易である。QUINTILES では現在 61 治験で CDISC を使用している。どの企業の治験でもその独自のフォーマットを CDISC に一度トランスレートすれば(プログラム等の準備に 6 週間ほどで可能とのことであった)、その後 CRO との情報処理が迅速化される。

6.3. CDISC LAB 利用の概要

Quintiles では CRO 自体が臨床検査部門を保有している。検査のデータは治験データの 60~80% を占めるものであり、重要な部分であると同時に標準化がしやすい分野である。Quintiles の臨床検査部門では既に CDISC LAB を用いて、検査データの提供をおこなっており、他の検査会社が作成した CDISC LAB による検査データとの互換性も問題がないという。CDISC LAB は、安定しており、3 年間バージョンの変更が無く経過している。

現行の米国での検査情報のスタンダードは、他にも ASTM・HL7・ACDM・X12 などであり、大規模検査会社では 1200 あまりの異なるフォーマットが使用されていると予想され、標準化が重要な課題となっている。CDISC LAB は、臨床試験用として有力である。

6.4. 第相・相試験の概要

検査データの交換が主体で、全体を通して全て CDISC での実施はまだない。2004 年 7 月 FDA が SDTM を申請業務に推奨したこと、申請データの CDISC 化の流れが進んでいる。

7. 考察

7.1 Quintiles 訪問の理由

規制当局への申請目的で実施される臨床試験(国内では、「治験」という用語が使用されている。以下、治験)に関連する製薬企業側の業務を支援する企業は、開発受託機関(Contract Research Organization。以下、CRO)と呼ばれている。日本国内でも、今回の訪問先の Quintiles 社をはじめ約 30 の企業が治験の円滑な実施を支援している。これら CRO のうち、日本国内で業務をおこなっていること、世界的規模で業務を展開していること、CDISC 標準への取り組みに積極的であることから、数ある CRO のうちから訪問先を Quintiles 社(1982 年設立)とした。

7.2 Quintiles における CDISC の導入・運用状況

治験情報の中でも、CDISC を用いているのは検査値等の流れに限定はされるものの、Quintiles における CDISC の浸透状態はかなり進展しており予想を越えるものであった。現状の CDISC と互換性のないデータや規定のないデータをどのように扱うかについては、CDISC データに他のデータも載せて送信するハイブリット型の送受信を検討しているとのことであった。我が国の治験においては数値・カテゴリーに変えられない内容が諸外国の治験に比べ多く、CDISC の適用に際しては海外のやりかたと我が国のやりかたのすり合わせも必要と思われた。

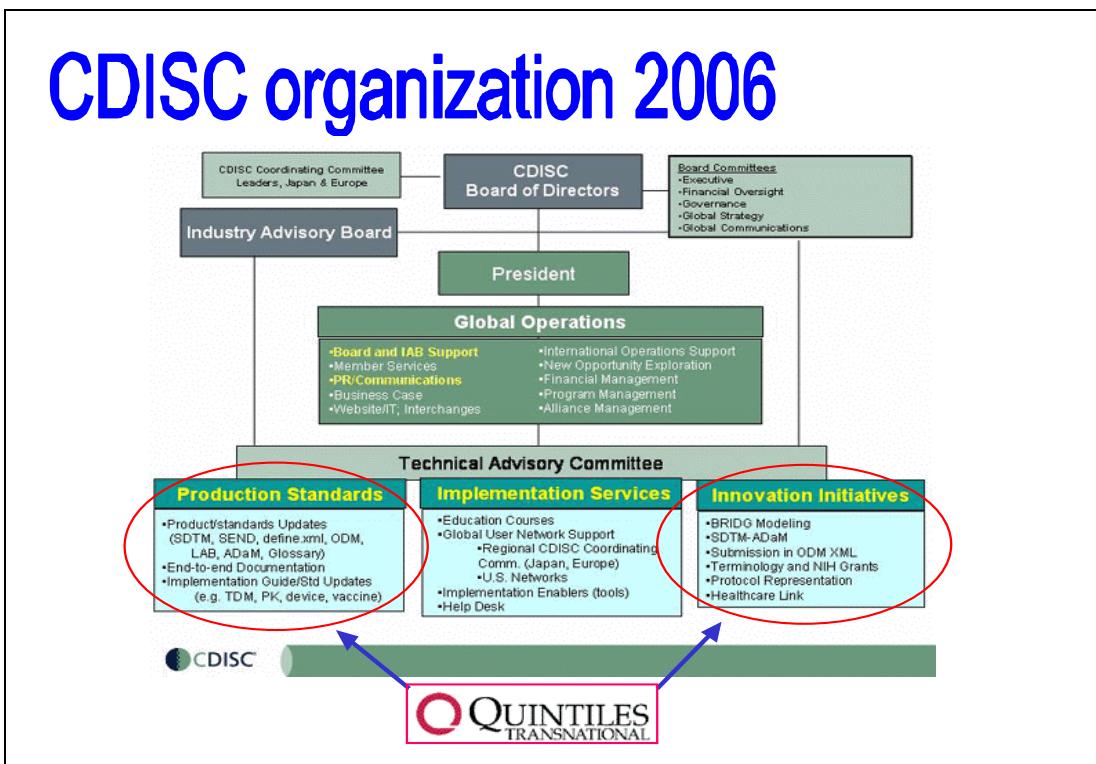


図1.CDISC における Quintiles 社の具体的な関わり領域

Quintiles CDISC experience As of February 2006	
· Three clients with regular (monthly) LAB data transfers	
· More than 141 studies where the data was managed to the CDISC SDTM standard at some phase in data management and/or submission processing (CDM and/or biostatistics)	
Version 2	24 studies
Version 3.0	19 studies
Version 3.1	98 studies
Phase I	61 studies
Phase I/II	4 studies
Phase II	- 20 studies
Phase III	- 11 studies
One NDA	- 2 studies
real experience working with CDISC data since 2001	
These numbers represent Data Management contracts, Biostatistics contracts or contracts which combined both Data Management and Biostatistics.	

図2 . Quintiles 社での CDISC を活用した臨床試験の状況(QUINTILES 社資料)

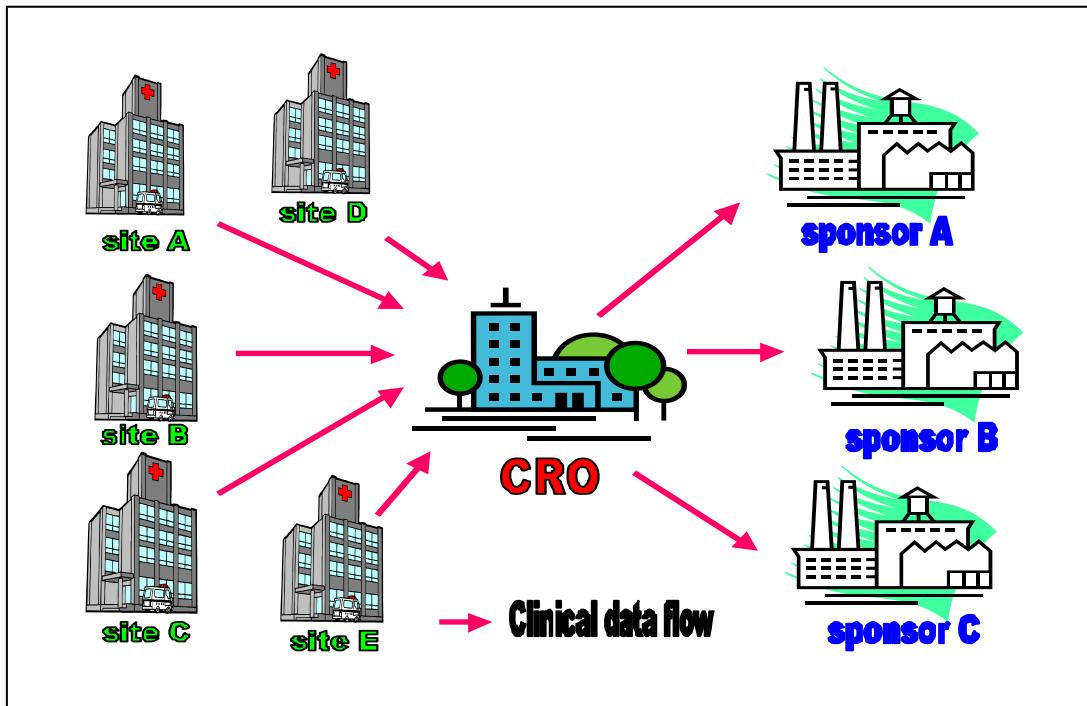


図3. CRO を介する臨床試験データ伝達

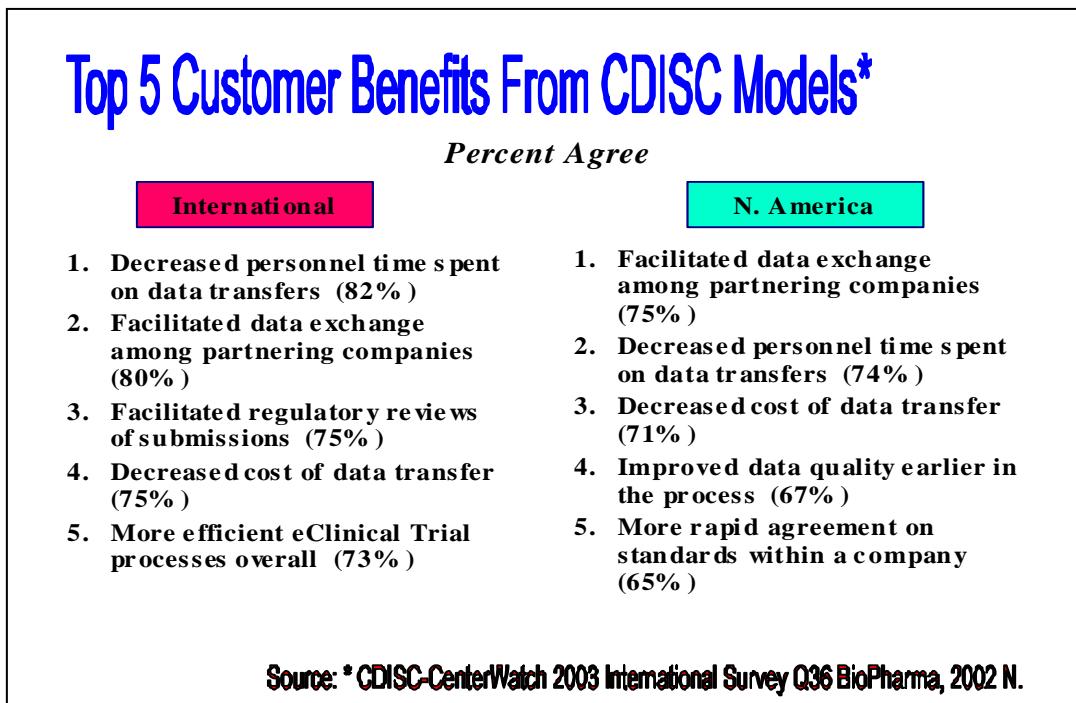


図4. CDISC モデルから得られる顧客の利益(国際, 北アメリカ)

添付資料 B - 5 海外調査報告:SAS 社(SAS Institute Inc.)

執筆担当者:大津洋

所 属:東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット

1. 目的

SAS 社は医学分野で標準的な統計ソフトのベンダーであり、電子的な情報交換を視野に入れて、CDISCへの統計ソフトの対応を進めている。その現況及び今後の展望について調査を行う。

2. 訪問日

平成 18 年 3 月 24 日(金曜日)

3. 訪問場所

SAS Campus

住所

SAS Campus Drive

Cary, NC 27513

4. 訪問先担当者

Edward D. Helton , Ph.D.	Chief Pharmaceutical and Regulatory Scientist Industry Marketing Worldwide Marketing Strategy
Jason Burke	Sr. National Life Sciences Industry Strategist U.S. Commercial Health & Life Sciences Strategy, Alliance, and solutions
David Handelsman	Lead Strategist / Solution Manager , Clinical R&D Health and Life Sciences Strategy Worldwide Marketing
T. Friebel	SXLE Architect , XMLMAP Inventor BASE SAS R&D

5. 訪問先概要

SAS 社の主力製品の SAS は、統計解析として非常に著名であり、優れたデータ加工機能などを統合し

たデータウェアハウスを構築できるソフトウェアとして知られている。。

FDA は、申請の審査のために従来から個別の症例データの提供を求めており、このために SAS のデータ形式(xpt ファイル)を採用してきた。また、FDA 審査担当者は、統計パッケージとして SAS や JMP(どちらも SAS 社製品)を利用して統計解析を使っていることもあり、医薬分野でのデファクトスタンダードでもある。

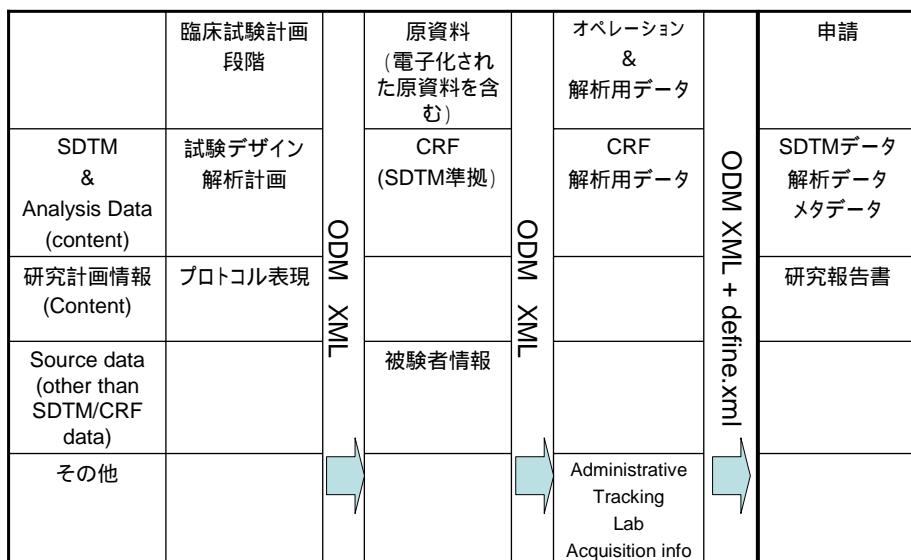
6. 調査結果概要

SAS 社は CDISC のみならず HL7 などの標準化基準の策定に関与しており、CDISC に対して主要なメンバーとしての地位を確立しており、CDISC の各モデルの規格統一に関しては、中心的な役割を果たしている。

今回、米国 SAS ユーザー会直前に会談を行ったため、発表する内容の一部を知りえることができたが、2006 年に CDSIC ODM および define.xml (define.pdf)の役割を大きく変え、STDM が持っていたデータに対する標準化についても ODM に統合する予定であることが判明した。

近い将来、CDISC を用いる場合図に示すようなイメージになる。

図:臨床試験の各段階とCDISC SDTM/ODMの関係図(将来像)



これまで、CDISC が策定してきた各 Model は、個々の役割では重要な標準化モデルであったが、SDTM や ADaM 間でデータの再定義が必要など各モデル間で不一致が見られるなどの問題も抱えていた。上記のような流れで進むのであれば、re-Mapping などといったことが基本的には不要、もしくは単純化できる可能性があり、すべてのデータフローにおいて、コスト・時間削減に大きな寄与が生まれると考えられる。

HL7 Version3 は、 XML で構造化しており、CDISC との親和性はよいと考えられる。Electronic Health Records(EHR)や Hospital Information system に対して、CDISC によるデータ交換を行うために Biomedical Research Information Domain Group などとの協議を進めているという説明があり、HL7 との相互運用性の確保に十分な配慮が図られているという印象を受けた。

製品である SAS としては、現在最新の SAS 9.1.3 の BASE SAS の中で、ODM XML を読み込み・書き出しができる機能を持っており、非常にシンプルな構文で XML のデータベース化できるようになっている(実際の機能は、XML LIBNAME Engine の機能の一部であり、SAS 教育の初步の知識で対応可能となっている¹)。また本年に define.xml の新たな版が策定されることから、ODM 定義のバージョンコントロールが必要となるため、XML Engine の中でバージョンコントロールができるように対応を準備している。

7. 考察

欧米では、SAS Programmer が職種として数多くの人材が確保されているため、このような対応で問題なく対応できるであろう。日本では、諸外国と比較すると SAS Programmer が限定されてしまうため、ハンドリングに手間取ることが考えられる。SAS SDD(医薬品メーカー向けの製品群)のように CDISC 関連商品の開発の意思について確認をしたが、米国内での動向を見極めた上で判断するということであった。しかしながら、既存の SAS は、データ加工、履歴保存、バージョン管理など統計解析のみならずデータ管理機能を備えていることもあり、既存の機能を組み合わせれば、十分利用可能であろうとの印象を受けた。

8. 参考文献

- 1.SAS 9.1.3 XML LIBNAME Engine User's Guide