

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：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
Research on inter-institutional collaboration for promoting use of CDISC standard in academia

研究開発実施期間：令和元年7月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名：齋藤 俊樹
Toshiki Saito

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター臨床研究事業部・部長
Director, Department of Clinical Research Management, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

II 研究開発の概要

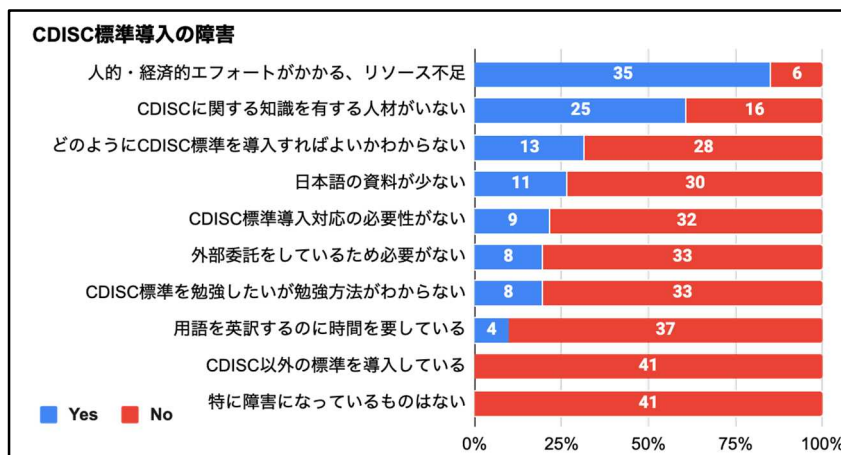
背景および目的

臨床研究データの共有は医学および医療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ける CDISC 普及について現状把握がなされておらず、問題点が明らかになっていなかった。これを解決するために広範な関係者に対するアンケート調査の実施・解析により CDISC 標準導入に関する課題・情報を整理し、提言をまとめることを一つの目的とした。また 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と選択肢を正しく、対応させていくマッピング作業が困難なことである。これを解決するために実際に臨床研究で使用された、CDISC 変数および選択肢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ターネット上のポータルサイトを作成し、パイロット運用を開始することを二つ目の目的とした。

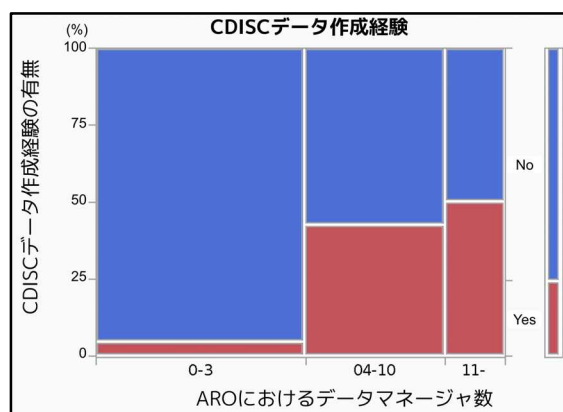
結果

1. アカデミアに対するアンケート調査
ARO 協議会 CDISC 専門家連絡会メンバー、国立大学病院臨床研究推進会議 TG3 (ARO/データセンター) 及び首都圏 AR コンソーシアムを対象にアンケート調査を行った。
国立大学 25 施設、公立大学 1 施設、私立大学 11 施設、その他の ARO (大学を除く ARO) 4 施設の計 41 施設から回答を得た。

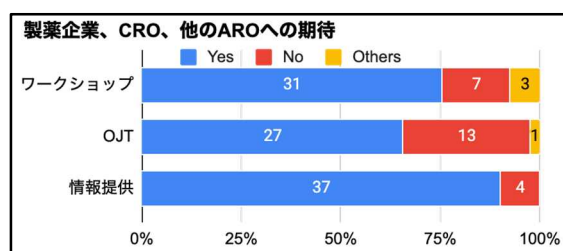
CDISC 標準導入のある施設は 34.1%であったが、アカデミア内部での CDISC データ作成実績がある施設は 19.5%と少数であった。CDISC 標準導入の障害になっているものは「人的・経済的エフォートがかかる、リソース不足」の回答が 85.4%と最多であった(下図)。



一方 ARO における人的リソースは CDISC 標準準拠データの作成経験有無の比率と関連がある傾向が認められた（右図）。データマネージャ数が 3 人以下の ARO のうち CDISC データ作成経験があるのは 10%以下だった。対照的にデータマネージャ数が 11 人以上の ARO では半数以上が CDISC データ作成経験があった。DM の人数が 9 人以上、又は生物統計家が 5 人以上、又は IT 担当が 4 人以上いる施設は CDASH、SDTM、ADaM のいずれかの CDISC 標準が導入されており、CDISC 標準導入の障害という問いに対し、人的リソースという返答が最多であったことも含め、これらの人的リソースと CDISC 標準の導入のしやすさと関連している可能性が考えられた。



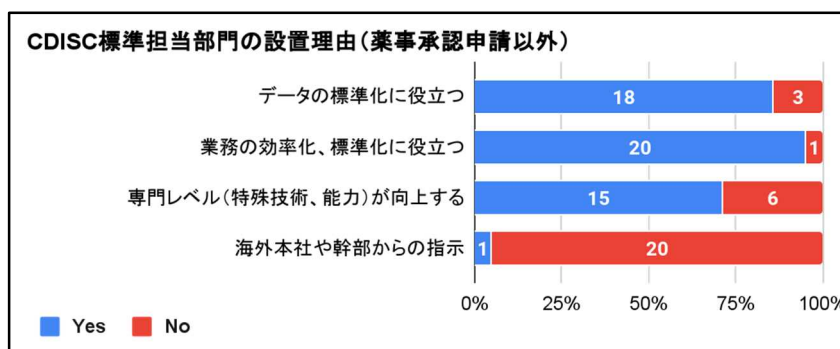
アカデミア全体として CDISC 標準導入はあまり進んでいない現状であったが、今後の方針として全体の約 4 割の 17 施設が、内部のみ又は部分的にでも内部で CDISC 標準データを作成できる体制作りを進めると回答をしていたこと、及び CDISC に関する講演会、OJT、資料・情報の提供を希望する施設が 7 割以上あり（右図）、中でも資料・情報の提供は 9 割の施設から希望があったことから、アカデミア全体として CDISC 標準に対する関心の高さが示唆された。「外部委託で CDISC 標準準拠データを作成できる体制づくりを進める」の回答約 3 割を含めると、アカデミアにおいては約 7 割の施設が CDISC 標準の導入に関与する方針であった。本アンケート調査結果の詳細について論文発表を行った[1]。日本のアカデミアにおける CDISC 導入状況および問題点が整理され、目的が達成された。



2. 製薬メーカー・CRO に対するアンケート調査

日本製薬工業協会及び日本 CRO 協会の会員を対象に、製薬メーカーおよび CRO を対象にアンケート調査を行った。製薬企業 47 社、及び CRO 6 社の計 53 社から回答を得た。

企業では、CDISC 標準対応業務に関して、承認申請目的はもとより業務の標準化や効率化を目的として導入されていた。これは、「アカデミアは承認申請をしないから CDISC 標準対応は不要である」という意見に対して、「CDISC 標準の導入は承認申請だけが目的ではない」と言える根拠の一つになると考えられた。



「ARO への対応は難しい」というような

ARO との協業に対する否定的な意見は 13%と限られていた。一方、ARO との協業により、企業の負担軽減、作成時間や費用の節約など利点が述べられた点は興味深く、CDISC 標準準拠データ作成における企業と ARO との協業について、役割分担、業務範囲などを明確にし、双方で知識や情報を共有することで、両者の協業モデルの策定に繋げられる可能性が示された。

一方、製薬企業の多くは、CDISC 標準準拠データ作成の全部あるいは一部を CRO へ外注している現状が窺えた。医師主導治験においては原資が公的資金によるところも多く、CRO へ外注する研究資金の捻出は難しいことが多いことから、ARO 自体が CRO のように CDISC 標準準拠データ作成できる体制を組む必要があることが浮き彫りになった。本アンケート調査結果の詳細について論文発表を行った[2]。製薬メーカー・CRO に対するアンケート調査により ARO との協業の実態、アカデミア外部からの評価と期待の状況および問題点が整理され、目的が達成された。

3. 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

CDISC に関するノウハウを可能な限り国内のアカデミアに広く情報提供するために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 (<https://aCRF.jp>) の構築を行い、データ掲載手順を整備し公開した。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。2022 年 3 月時点にて実存する 10 の臨床研究および治験で使われた注釈付き症例報告書が define.xml および試験概要リンクまたは研究計画書と共に公開されている。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。

また CDISC 標準の教育資料のリンク集として、11 件のリンクを作成し、米国 CDISC 本体が運用する Knowledge Base と相互リンクした。更に CDISC 標準化を行う利点周知の一貫として CDISC 標準化データを用いたツール公開を試験的に開始した。ツールの公開手順を整備・公開した後に最初の事例として有害事象グレード頻度集計プログラムを公開した。システムの詳細を含むこれらの結果について論文発表を行った[3]。本ポータルサイトの構築およびパイロット運用は実現され、目的は達成された。

考察と提言

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 41 施設においては、現時点で CDISC 標準データを内部リソースで作成しているアカデミアは 2 割程度で少数であり、絶対的なリソース不足があることが分かった。これより「アカデミア」の規模や CDISC 導入経験にあわせて、小規模で導入経験の少ない施設に対しては導入を支援する情報等の提供と、導入することの有用性を実感できる機会を提供できるようなプログラムを考えることが必要であると考えられる。

現在導入が進んでいないアカデミアの現状とは対照的に、製薬メーカー等からアカデミアへの期待が大きいことは医学的バックグラウンドの強みを持つ ARO と、企業側が持つ専門的な CDISC 標準対応業務に関する知識を融合させ、協働モデルを策定し協業を進めていくことが関連業界を含め望ましい方向性であると考えられる。また、ARO による CDISC の普及・推進を後押しするものとして、企業において CDISC は承認申請のためだけではなく業務の標準化や効率化に貢献することや、企業と研究者の双方から ARO に対して CDISC 標準準拠データ作成を期待されていることについて、広くアナウンスしていくことが必要であると考えられる。

絶対的なリソース不足がアカデミアにおける導入・普及における最大障壁であることが分かった。一方、PMDA への薬事承認申請においては申請データの CDISC 要件化により国内製薬メーカー・CRO にて急速な CDISC 対応が進んだ。同様にアカデミアの自助努力だけではリソース不足解消には限界があるため、AMED の臨床研究の採択における一部の課題において CDISC 対応に関する費用支給を伴う CDISC 要件化によりアカデミアにて急速な CDISC 普及が見込まれると考えられる。

本研究で構築したポータルサイトに公開された CDISC 標準で作成された成果物は領域も狭く、事例も十分でないため、それらを模倣するだけで全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及び疾患領域を拡大していく必要がある。CDISC 本体より提供されている標準の TAS (Therapeutic Area Standard) は 50 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。例えば、ポータルサイトに公開している白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍領域は TAS が存在しないため、役に立つ可能性が高い。

公開する試験数の拡大及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中で、コミュニティを形成することが大切と考えられる。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られる。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及び疾患領域の拡大が加速し、結果として全てのアカデミアにおいて CDISC 標準の速やかな導入が実施される可能性は十分あると考えられる。

[1] 永井かおり, 池田裕弥, 大野道夫, 齋藤俊樹, 樋之津史郎. 本邦アカデミアにおける CDISC 標準導入の現状と課題. 薬理と治療. 2022 in press.

[2] 山口拓洋, 高原志津子, 齋藤明子, 齋藤俊樹. 企業との連携円滑化のための CDISC 標準情報共有体制提案のためのアンケート調査. 薬理と治療. 2021 Sep;49(1):47-56.

[3] 山本松雄, 千葉吉輝, 木内貴弘, 齋藤俊樹. 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. 薬理と治療. 2021 Sep;49(1):63-67.

Research on inter-institutional collaboration for promoting use of CDISC standard in academia

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, the current situation regarding the spread of CDISC in academia in Japan has not been surveyed, and the issues have not been clarified. To solve this, the Aim #1 of this project is to organize the issues and information regarding the introduction of the CDISC standard by a questionnaire survey to a wide range of stakeholders. The first barrier to the introduction of the CDISC standard is that it is difficult to map the input items on the case report to the variables and options specified in the CDISC standard correctly. To overcome this obstacle, the Aim #2 of this project is to create a portal site on the Internet to collect and put case report forms annotated with the CDISC variables used in existing clinical studies.

A questionnaire survey was conducted targeting members of the CDISC expert liaison committee of the Academic Research Organization (ARO) council, TG3 (Topic Group 3) of National University Hospital Clinical Research Promotion Initiative (NUH-CRPI), and Metropolitan Academic Research Consortium (MARC). We received valid responses from 41 facilities. Nineteen-point five percent of the facilities had CDISC data generation experience, and 34.1% had CDISC standard implementation. On the other hand, more than 70% of the facilities requested to hold a seminar on CDISC standards, OJT, and provide materials and information. Eighty-five point four percent of facilities answered that "shortage of human resource and economic resource" as an obstacle to the implementation of the CDISC standard. It was shown that the implementation of the CDISC standard has not progressed throughout the academia in Japan, with some facilities being experienced and some not. It is necessary to establish a support system that can support facilities that wish to implement the CDISC standard.

A questionnaire survey was also conducted targeting pharmaceutical companies and CROs. We received valid responses from 53 companies. In companies, CDISC standard compliant work was introduced not only for the purpose of application for approval but also for the purpose of standardization and efficiency of work. This could be one of the grounds for saying that "the introduction of the CDISC standard is not just for the purpose of applying for approval" in response to the opinion that "Academia does not apply for approval, so it is not necessary to introduce CDISC standards". Negative opinions about collaboration with ARO were limited to 13%. On the other hand, most pharmaceutical companies think that the collaboration with ARO has the advantages of reducing the burden on the company and saving the creation time and cost.

We have created a portal site (<http://aCRF.jp>) 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 ten existing clinical studies have been put on the website as of March 2022, along with define.xml and the link to the clinical trial registries or study protocols. If examples of annotated case reports that have been already mapped to the correct variables and terminology are fully available, data can be handled with the CDISC standard in all academia simply by mimicking them. In addition, we created a URL link collection of CDISC standard educational materials and the collection was linked to the Knowledge Base operated by CDISC. Furthermore, as one of the advantages of DISC standardization, we started to publish tools using CDISC-standardized data. The adverse event grade frequency tabulation program was released on the portal site as the first case.