

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 研究開発課題名 : (日本語) 医薬品開発に利用できる疾患領域別データ標準の作成に関する研究
(英語) Regulatory science research on therapeutic area standards for the development of drugs in Japan
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 東京大学医学部附属病院 臨床研究ガバナンス部 特任教授 森豊隆志
(英語) Takashi Moritoyo, Director & Project Professor, Department of Clinical Research Governance, The University of Tokyo Hospital
- 実施期間 : 平成 28年 6月 15日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) 疾患領域別データ標準の国内での利用可能性についての研究
(英語) Research of Therapeutic Area Standards Applicability for Clinical Trials in Japan
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審議役 (次世代審査等推進・科学委員会等担当) 鹿野真弓
(英語) Mayumi Shikano, Associate Director, Center for Product Evaluation, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授 横井英人
(英語) Hideto Yokoi, Professor, Department of Medical Informatics, Kagawa University Hospital
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) 疾患領域別データ標準を用いた治験・臨床研究の質の向上に向けた研究
(英語) Improving the quality of clinical trial and research with standardized data by Therapeutic Area standards.
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 東京大学大学院医学部附属病院・特任准教授・小出大介
(英語) Daisuke Koide, Project Associate Professor, The University of Tokyo Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学 ARO 次世代医療センター 副センター長・臨床研究推進部門准教授 戸高浩司

所属 役職 氏名 : (英語) Koji Todaka, Associate Professor, Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital

研究開発分担者 (日本語) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター CDISC コントローラー 竹之内 喜代輝

所属 役職 氏名 : (英語) Kiyoteru Takenouchi, CDISC Program Coordinator, Translational Research Informatics Center

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

CDISC 標準は、対象疾患や薬剤の特徴によらず、データを格納する項目や順序、用語等について一定のルールを定めたものである。一方で、各疾患領域において特有に取得されるデータの格納方法は必ずしも標準化されていない。米国では、CDISC 等を中心とした組織である CFAST において、疾患毎の収集されるデータの特徴を踏まえたデータ標準（疾患領域別データ標準（Therapeutic Area Standards : TAS））の作成が進められている。本研究においては、学術的な観点から、各疾患の TAS についてより詳細な検討を行い、TAS へ国内医療実態を反映することを目的に、森豊を研究開発代表者として、「1. 疾患領域別データ標準の国内での利用可能性についての研究」と「2. 疾患領域別データ標準を用いた治験・臨床研究の質の向上に向けた研究」の2つのテーマを柱として研究を実施した。

「疾患領域別データ標準の国内での利用可能性についての研究」は横井と鹿野が分担して実施した。CDISC により Public Review が実施された5つの疾患領域別データ標準（関節リウマチ、糖尿病性腎症、大うつ病性障害、心血管イメージング、前立腺癌）について、国内において PMDA、日本製薬工業協会及び各領域の関連学会によるレビューを実施し、3者のコメントを統合し、CDISC に送付した。CDISC による Public Review 対応が完了した3つの疾患領域別データ標準（関節リウマチ、糖尿病性腎症、大うつ病性障害）に関しては、合計 84 コメントを CDISC に送付した結果、52 コメントが採用され、国内での医療実態を反映させた TAUG の作成に貢献した。なお、今後 TAS の整備、レビュー依頼をする際にはそもそも CDISC、TAS を初めて見る臨床家、学会関係者に何を確認してもらうべきか、チェックリストのような具体的なツールも一考の余地がある。その上で本邦に導入するにあたって問題となる部分がないか、付け加える必要のある概念がないかなどの意見を求めることにより、効率的なレビューとなる可能性がある。

また、電子カルテにおける疾患領域別データ標準の実装可能性について検討を行った。現在、電子カルテのデータは、HL7 のセグメント等を付加され、SS-MIX に格納される。この際、電子カルテでは持っていなかったコードが追加されることがあり、標準コードを付加する場合には対応表（マッピングテーブル）が不可欠であると考えられた。臨床研究を行う際にも、電子カルテとの連携にはマッピングという手法が不可欠であり、臨床研究で使用する項目セットと CDISC の項目セット（主として変数）へのマッピングを行うこととなるが、電子カルテで年余にわたり、CDISC に基づいてデータ収集を行う場合には、CDISC が提供する標準が数ヶ月単位で改定される影響について十分な検討が必要であると考えられた。また、CDSIC のメタデータに関する実装アイデアとしては、CDISC からメタデータコンテンツを受領し、内容の吟味上、「メタデータ管理システム」へ展開することが考えられるが、対象となるコンテンツは TAUG の他、SDTMIG V3.2、SDTM Terminology と幅広く、かつそれらの整合性チェック、バージョン管理、またこれらの間を埋める論理的な補完作業は専門性が高いことから、今後、TAS の実装に際しては、このような情報システムの観点からのコンテンツ整備の必要性を検討する必要があると考えられた。

「疾患領域別データ標準を用いた治験・臨床研究の質の向上に向けた研究」は戸高、小出、竹之内が分担して実施した。アカデミアが使用する EDC を調査した結果、安価・無料で利用できるものを中心に種々のシステムが使われていることが明らかとなり、この状況を踏まえると少数の代表的 EDC を選び CDISC 対応させることを仮定した上で、疾患領域別データ標準を整備・導入することが必要と考えられた。

また、治験・臨床研究における疾患領域別データ標準を用いた情報収集の実施可能性を明らかにするために、疾患領域別データ標準の内容の整合性や正確さについて、特に医療情報学の観点から検証した。既に公表された疾患領域別データ標準に関して、TAS の内容や Public Review で得られたコメントに対する CDISC の対応から検討した。その結果、主に CDISC 標準の CDASH、SDTM、ADaM に基づいて作成されていることが多く、各 TAS 内で見ると整合性など正確に作られていることがわかったが、TAS の開発される時期によって、CDASH、SDTM、ADaM などの標準のバージョンが変更されていることもあり、TAS 間の正確性にはやや懸念がある。また各 TAS において独自のドメインを作成して用いていることも多いことが判明した。

英文

The Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) has created standards for the storage of data from clinical trials, including variables, order, and terminology; these standards are independent of the characteristics of specific disease areas or drugs. On the other hand, the means of storing data obtained for specific diseases is not always standardized. In the U.S., the Coalition for Accelerating Standards and Therapies (CFAST), which is an initiative of a partnership between the CDISC and the Critical Path Institute (C-Path), has developed the Therapeutic Area Standards (TAS) as a set of data standards based on the data characteristics of specific disease areas. As part of this research and to examine the TAS precisely from an academic viewpoint and how it reflects on the Japanese medical environment, Moritoyo, as the R&D Principal Investigator, has conducted research under the theme of “Research of Therapeutic Area Standards Availability for Clinical Trials in Japan” and “Improving the quality of clinical trial and research with standardized data by Therapeutic Area Standards.” Shikano and Yokoi are responsible for “Research of Therapeutic Area Standards Availability for Clinical Trials in Japan.”

The CDISC performed a public review of 5 Therapeutic Area User Guides (TAUG; products of the TAS) in fiscal 2016; these user guides were for rheumatoid arthritis, diabetic kidney disease, major depressive disorder, cardiovascular Imaging, and prostate cancer. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA), and associated medical societies participated in the public review and send their integrated comments to the CDISC. Regarding the 3 TAUGs that have been published by the CDISC (for rheumatoid arthritis, diabetic kidney disease, and major depressive disorder), we sent 84 comments to the CDISC, and 52 of these comments were accepted and have since impacted TAS in the Japanese medical environment. We may need to develop tools, such as checklists, to help clinicians and other people involved in medical societies who are unfamiliar with the CDISC to review TAUGs. By using these tools and asking respondents whether there are any problems or additional concepts that should be considered when introducing TAUGs to Japan smoothly, effective TAUG reviews might be possible.

We also considered the possibility of implementing TAS for electronic health records (EHR). Nowadays, data in EHR are stored in SS-MIX with HL7 segments. In this process, code that is not stored in EHR is sometimes added, and when standardized code is added, a mapping table becomes essential. This mapping method is also necessary for clinical research. Item sets that are used in clinical research need to be mapped to CDISC item sets (mainly variables). When data are collected over a period of years for specific clinical research, it is necessary to consider the influence of CDISC standards versioning, which is usually performed every several months. One implementation idea regarding CDISC metadata is to receive metadata contents from the CDISC, review the contents, and then deploy the contents to a “metadata management system.” However, the contents can vary (e.g.,

SDTMIG, SDTM terminology, guidelines other than TAUGs), and expertise is needed to check for consistency between these contents, to manage versions of the contents, and to fill the gaps between these contents logically. Thus, the need for content maintenance must be considered from the perspective of information systems for the implementation of TAUGs.

Todaka, Koide, and Takenouchi are responsible for “Improving the quality of clinical trial and research with standardized data by Therapeutic Area Standards.” We surveyed the models of Electronic Data Capture (EDC) that academia has adopted, and we found that academia has adopted several kinds of EDC models that can be obtained for free or inexpensively. Based on this situation, the selection of several typical EDCs is needed when we consider how EDCs to be harmonized with TAUGs for the maintenance and introduction of the TAUGs.

To clarify the feasibility of collecting data using TAUGs in clinical trials and clinical research, we examined the consistency and accuracy of TAUGs from the perspective of medical informatics. For the TAUGs that have been published by the CDISC, we examined the contents of the TAUGs and the CDISC’s disposition to the comments that were collected thorough public review. We found that the TAUGs were developed based mainly on the CDASH, SDTM, and ADaM, which are CDISC standards, and consistency within each TAUG was achieved. However, there might be several inconsistencies between each TAUG, since versions of the CDISC standards, such as CDASH, SDTM, and ADaM, change depend on the timing of each TAUG’s development. We also found that several TAUGs have proposed new domains to store data that is specific to a particular disease area.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

1. 該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 医療機器不具合用語集のハンドリングツール構築に向けた同義語候補の同定に関する検討，ポスター，谷川原綾子，辻真太郎，福田晋久，西本尚樹，小笠原克彦，横井英人，第 20 回日本医療情報学会春季学術大会，2016/6/4，国内.
2. 電子カルテデータと CDISC SDTM のマッピングを指向したアルゴリズム検証用の症例数設計，ポスター，西本尚樹，横井英人，國方淳，上村幸司，赤堀澄子，十河智昭，谷祐馬，第 20 回日本医療情報学会春季学術大会，2016/6/4，国内.
3. 電子カルテと EDC 連携-標準規格と標準コードの扱い-，口頭，横井英人，第 37 回中国四国医療情報学研究会，2016/9/9，国内.
4. 電子カルテデータを治験・臨床研究に用いるためのグランドデザインとは，口頭，横井英人，第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016 IN 大宮，2016/9/19，国内.
5. 臨床検査データと CDISC SDTM のマッピング可能性の調査，口頭，西本尚樹，國方淳，上村幸司，赤堀澄子，十河智昭，谷祐馬，横井英人，第 36 回医療情報学連合大会，2016/11/22，国内.
6. 医療機器不具合用語集における同義語抽出に向けた異義語除外法の検討，ポスター，谷川原綾子，西本尚樹，辻真太郎，福田晋久，谷川琢海，上杉正人，小笠原克彦，横井英人，第 36 回医療情報学連合大会，2016/11/23，国内.
7. 医療機器等における不具合等報告の「健康被害・不具合状況」から「回収（改修）」につながる事象推定の試み，口頭，小野大樹，横井英人，中園美香，第 36 回医療情報学連合大会，2016/11/24，

国内.

8. 電子カルテが創薬・薬事分野に対して提供できる情報の質【医療データの2次利用が切り開く未来～医療機関の、製薬産業の、そして日本の未来～】，口頭，横井英人，第36回医療情報学連合大会，2016/11/24，国内.
9. CDISCに関する最近の動向，口頭，横井英人，国立大学附属病院臨床研究推進会議 分科会 TG3，2016/12/22，国内.
10. 地域医療連携システムを用いた RSDV (Remote Source Data Verification) について，口頭，横井英人，第19回医療情報学会中国四国支部セミナー，2017/2/18，国内.
11. CDISCに関わる標準化の動向，口頭，横井英人，第38回中国四国医療情報学研究会，2017/3/10，国内.
12. 医薬品開発に利用できる疾患領域別データ標準の作成に関する研究，口頭，森豊隆志，CDISC 公開シンポジウム，2017/3/24，国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

(4) 特許出願

該当なし