

標準の価値を引き出す： 医薬品の研究戦略における CDISC の役割^{*1}

Extracting the value of standards: The role of CDISC in a pharmaceutical research strategy

Frank W. Rockhold^{1)*2} Simon Bishop^{2)*3}

1) Global Clinical Safety and Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline

2) Data Stewardship Operations, GlaxoSmithKline

Abstract

Regardless of your role in drug development (Clinical, Statistics, Data Management, Safety, etc.), the importance of information that is of high quality and open to immediate and reliable access has never been more apparent. The ultimate utility of the information is directly related to how it is collected, stored and able to be located. That is to say, it has little value if not retrievable. The need for clear, useable and available standards to accomplish this is essential. The true value of standards is only seen when they are absent and information cannot be used. Not only is information our most expensive and valuable resource, when patients are asked to sign an informed consent to enroll in one of our clinical trials, they are assured the information gathered will be used to better the health of future patients. If we cannot store, find and retrieve the information in a reliable way, not only are we wasting valuable time and money, we are not meeting our commitment to patients or supporting the research goals. CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) is an organization that was created and is tasked with being in the middle of solving this most critical piece of transforming the data from trials into a true information-based model that will allow subject matter experts to derive practical wisdom on behalf of patients. This paper outlines both at a strategic and tactical level how standards in general and CDISC in particular help us be more efficient in our handling of research data and sustain valuable contributions to science.

Key words

clinical research, clinical trials, data standards, regulatory submissions, data exchange

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2012 ; 40 : 91-6.

^{*1} 本稿は、本誌掲載のため著者により英文で執筆された論文の、公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センターによる日本語訳である。英語版は本誌ホームページ http://homepage3.nifty.com/cont/40_1/p91-6eng.pdf に掲載する。

^{*2} CDISC 元理事会会長 (Past Chairman of the Board, CDISC)

^{*3} CDISC 諮問委員会メンバー (Member CDISC advisory Board)

1. はじめに

医薬品開発（創薬）における各々の役割（臨床、統計、データ管理、安全性等）にかかわらず、情報が高品質で迅速かつ確実に利用できるよう公開されていることの重要性はかつてないほど明らかである。情報の究極の有用性は、それがどのように収集・保管され、検索できるようになるかに直接関連する。つまり、検索が不可能であれば、情報にほとんど価値はない。標準の真価は、それがないと情報が利用できないような場合に発揮される。

GlaxoSmithKline (GSK) をはじめとする多くの製薬企業は、データ収集および保管システムの精査を行ってきた、または行っているところである。これらの精査は全て、臨床開発において無数に存在するシステムを削減し、標準化することを目標としている。システム展開を単純化することによって、データの入手速度が大幅に短縮されることが期待される。多くの製薬企業は、開発にかかる時間と規制遵守に費やす労力を削減するため、“既製の”システムに移行している。効率性と費用という同様の理由から、多くのベンダーが、一般に是認されている標準を採用する顧客と仕事をするのを好むというのも実情である。このことにより、データや文書の品質および一貫性が向上し、結果として臨床チームの労力を省き、低コストで、患者のもとにより早く製品を届けることができる。

企業が価値のある多様な医薬品を供給し、それらを市場で維持するための臨床試験データを確実に入手、理解および利用できるにするとという目標を共有して、システムプロセスの改善および標準の開発が行われてきた。本稿は、標準の適用という概念の重要性と、その標準を開発し維持するために従事するスタッフの必要性について支持することを目的としている。

開発過程において構築されるデータ資源こそが、R&D (research and development) において構

築される主要な資産である。データ資源は、実施する全ての実験および臨床研究の最終成果物であり、社内での意思決定、規制当局への承認申請および保険償還、市場における医薬品の安全性の監視および安全性確保のために必要となる。研究の着手にあたって、治験責任医師および患者に対して、データ使用における適切な管理と完全性を確保することは我々の責任の1つである。また、標準化されたインフォームドコンセントにおいて、将来的に患者にさらなる利益をもたらすために情報を利用することを約束する。

データは、例えば、既存のデータを利用して優れた実験および研究を構築する、そして新たな被験者の募集を計画する絶好の機会をもたまた提供してくれる。データの設計、厳密性および使用における能力はGSKにとって不可欠なものであり、生産性と技術革新の可能性の源でもある。加えて、これを行う能力は我々の業界にとって単純化と信頼性と透明性を高める上で重要となる。組織の内外においても、透明性なしで信頼を維持することは難しい。同様に、情報への確実なアクセスなしでは、透明性を確保することは困難である（すなわち標準）。標準によって、開発合成物のライセンスインおよびライセンスアウト、データ収集および管理の外部委託、患者データの共有、あるいはデータ転送に携わる能力がさらに強化される。

2. 標準の本質的な戦略目標

我々が試みるに値し、チャンスを利用するために重点を置く必要のある3つの主要分野がある：適切なデータの取得、そのデータを確実に、一貫して保管および入手できること、そして最後に、我々が有するデータ源を理解し、革新的な利用ができること（例、再利用）である。

第一に、適切なデータを収集できるようにしなければならない。これは当たり前聞こえるが、ここ数年間の様々な分析では、収集されたデータ項目の20～40%は必要ないものだった可能性があり、その試験について結果を導き出す際に何の

影響もあたえなかったということが示されている。GSKにおけるコスト削減の実行の大部分は、患者の来院回数を3分の1に削減すること、臨床検査のための複数回に及ぶ来院を廃止することによって達成された。我々の情報計画は、一貫性をもった正しい科学に基づく情報源の構築のため、新薬開発戦略および開発計画に従わなければならない。

第二に、自分たちのデータを確実に入手および理解できなければならない。規制当局への回答や安全性情報に関するクエリーへ対応するために、データをみつけだし、取得し、そして整えることに70～80%の労力とコストが費やされてきたという例が多くある。標準は、規制に遵守したり、利害関係者の要求を満たしたり、データの保有一収集、検索および使用一のコストを削減するために、産業界にとって不可欠なのである。上記の目標を達成するためには標準とシステムが必要であるが、個人の責任および能力もまた不可欠である。研究者はみな、この価値ある資源を個人的に取り扱っていることを自覚せねばならない。上記のような改革を軽く考えられてはいけない。上級管理職から最前線の科学者に至るまで、我々の情報の価値および利用は極めて神聖にとらえられなければならない。これには、目標達成のために時間と費用を計上する必要がある上級管理職から、今から5年、10年後に誰かが、情報の検索や再利用のための明瞭な手順を必要とするだろうと想定する最前線の科学者までの誰もが、コミュニケーション（通信）の面でのスキルが必要とされるのである。

最後に、データを最大限に活用する必要がある。データを規制関連の申請や保険償還のために使用しているが、これはほんの一部に過ぎない。我々は既にデータを安全性の一連のサインの検出に使用している。一部の人々は、臨床データを、臨床試験の計画から化合物の早期開発を後押しする情報の再検討、安全性研究における動物使用数削減のための新しい毒性試験のデザインの正当性認証まで、多くの目的に使用（あるいは再利用）

している。新しい探索技術と改良されたデータ資源はさらに多くの機会を提供してくれるだろう。我々は患者を助けるために、自社の医薬品について可能な限り知っていなければならない。

グローバルな非営利組織Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) は、研究者たちが上述の必要性を提供できる環境を整えるために15年前に結成された。

3. CDISC

ウェブサイトに記載されているCDISC (www.cdisc.org) のミッション：

“CDISCは、臨床研究データとメタデータの収集、交換、提出および保管のための標準を確立してきたグローバルな、開かれた、多くの専門分野にわたる、非営利の組織である。CDISCのミッションは、医療研究およびヘルスケア関連分野（の研究）を強化するため、情報システムの相互運用性を有効にする国際的でプラットフォームに依存しないデータ標準を開発および支援することである。CDISC標準はベンダーに対し中立で、プラットフォーム非依存であり、CDISCウェブサイトを通じて自由に利用できる。”

この組織は、臨床研究をテーマにした唯一の標準開発組織である。そのCEO、経営陣および理事会は、標準化事業において最も熟知し聡明な者たちの代表である。彼らは、研究やヘルスケア計画を推進するために規制当局（例：米国食品医薬品局（FDA））、保健機関（例：米国国立がん研究所（NCI））、および専門学会によって選ばれたものである。

CDISCの戦略的テーマは：

- 科学的探究と比較有効性を目的とした研究データの二次利用の支援と科学的なデータ統合を可能とする、CDISC標準利用の重要な進展を達成すること
- 臨床ケア・臨床研究間の相互利用の重要な進展を達成し、基礎研究から臨床へ（橋渡し研究：Translational Research）の展開を探索す

ること；医療情報研究や臨床決定の研究情報の循環を加速すること

- 生物医学研究と医療との連携を強化させるため、申請や試験で再利用が可能な、正確で標準化されたデータ項目定義とより豊富なメタデータを可能にする CDISC の内容／意味のための国際的で便利なライブラリ、CDISC SHARE (Shared Health And Clinical Research Electronic Library)、を開発すること
- 既に存在する／基礎となる標準についての改良、支援および教育を続けつつ、患者の安全性とさらにデータ収集と有効性に関する解析の整合性を確保するために、新しい治療領域または専門分野の標準の開発と公開を早期に進めること
- グローバルで、非営利、ベンダー中立といった独立性を活用して、主要な利害関係者団体と生産的な協力関係を構築し、価値を提供すること

この“より高い水準の”目的を達成するためには、堅固で維持可能な物を作り出すための運用技術、経験および重点的な取り組みが不可欠である。以下は、これを実現するためにかかる時間、知的投資、および規律の例である。これは GSK の取り組みからの引用だが、一般的に必要なプロセスや取り組みの一例として大いに参考になるであろう。

4. GSK における CDISC の取り組み

これは他社の取り組みとは多少異なるかもしれないが、上記の戦略を実行するための当社で進行中の1つの取り組みである。2001年の合併以来、GSKは情報モデルの重要性を高く評価し、それぞれの2つの親会社で進行し始めていた標準モデルの推進を急速に推し進めた。各々が、その当時利用可能だった CDISC Submission Data Standards (SDS) に基づく標準を採用、または SDS 標準に則る方式を採用して開発を行った。GSK 標準は、SDS と同じように、多種多様な試験に

わたって収集されたデータ、主に安全性データに焦点を当てた。追加で、GSK の治療領域の標準を開発したり、また個々の試験固有のデータセットの収集を行ったりした。Study Data Tabulation Model (SDTM) 標準の公開後には、SDTM 標準に則った方式の新しい GSK 標準が開発された。その標準は紙版および電子版症例報告書 (CRF および eCRF)、収集データセット、そして場合によっては解析データセットおよびデータ表示 (主に表とリスト) から成るものだった。GSK には現在、およそ 60 の“コア”標準、250 を超える質問用の標準、そしておよそ 400 の“治療”標準がある。

FDA の SDTM および Analysis Dataset Model (ADaM) データセットの提供要望によって、GSK は SDTM データセットを臨床研究の過程に取り入れる最適の方法を検討した。我々は、他社と同様に、2つのアプローチが可能であると考えた：全てのデータ処理を“SDTM に適応した”データセットに合わせることで、または既存のデータセットを SDTM にマッピングするバックエンドプロセスである。SDTM の計画的な提供の一部として、GSK は自社の標準から SDTM へのマッピング仕様を作成した。これには多大な時間を要し、GSK と SDTM の両標準の限界を露呈した。

GSK の 700 強のデータセットと 25,000 強の変数をレビューすることによって、重複および曖昧さの問題が明らかになった。そして我々の SDTM へのマッピングは、様々な試験が我々の変数を意図と反した／一貫性の無い方法で使用している場合があることが明らかになった。また、GSK のデータセットに基づく標準は利点をもたらすけれども、自動化できるケースは非常に限られており、臨床試験と化合物間にわたってのデータ統合は難しいことが多い、ということがわかった。

標準としての SDTM の限界には、治療領域 (domain) の欠如、300 ページにおよぶ実装ガイドの必要性や、運用標準としては一般的に不適當であることである。

この時点で、我々は SDTM、ADaM およびそれらのメタデータ (CDISC define.xml format) の実

装を成功させることだけでは物足りないことを実感した。我々が必要とするのは、

- 迅速な試験の立ち上げと報告
- 全データの容易な集約と再利用
- パートナーとの容易なデータ共有 (例, 開発パートナー, CROおよびFDA)
- 既存の標準の全面改訂なしに, 新しいシステムを実装する能力
- 自動化のより大きな能力

ほとんど同じ時期に, イーライリリー, ノバルティスおよびGSKの数名がSDTMの限界を認識し, CDISC SHAREの開発に取り掛かった。SHAREはBiomedical Research Integrated Domain Group (BRIDG) モデルとISO21090データ標準という2つの業界標準に基づいており, やがてSDTMとClinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH) を補強するものになるだろうし, 将来のSDTM domainの作成の速度の向上に役立つだろう。GSKはCDISC SHAREの開発に引き続き取り組み, 専念していく。臨床コンピュータシステム全体を最善の組み合わせのシステムと置き換えるというGSKの決定に続き, SHAREがシステムの稼働開始には間に合わないと認識したため, 我々はCDISC SHAREと同様の手法に基づいて, GSKの新たな標準の開発を始めた。

GSKのやり方は, 臨床データの定義を操作対象 (例, eCRF, データセット) から分離するというものだった。これには4つの階層がある:

1. 臨床概念の定義 (例, (心臓) 収縮期の血圧観察; 最高値の結果) は全構成要素の識別 (例, 日付, 体位) と一緒に存在する。これは製薬業界全般にわたって使用するはずである。
2. 構成要素に使用される専門用語 (例, (心臓) 収縮期の血圧観察時の体位についての構成要素に有効な値)。これらは業界標準であることが望ましい。
3. 個々の臨床的概念の分類 (例, バイタルサインの構成の考え方)。業界全般にわたってこの分類の合意は難しいかもしれない。

4. 操作対象の標準定義 (例, eCRF, SDTM データセット, 企業独自のデータセット)。この中で, CDASHモジュールとSDTMデータセットだけが業界全般にわたる標準化が可能である。

CDISC SHAREによって業界標準の内容が定義され, 運用されることを期待している。

このアプローチを補強する2つの業界標準から我々が得られる価値は大きい:

- それらの標準は, 特別な臨床的な考えのデータ項目から, 重複と曖昧さを除いて選択する事ができるテンプレートのための土台となる。
- 多くのデータ項目間の関係は自動的である (例, 値とその単位, あるいは観察中の心拍数観察と被験者の体位)。
- 他の関係は, 臨床的な考えの定義の一部として記録が可能であり (例, 検査サンプルに臨床検査を実施しながら, 被験者に心拍数観察を実施する), 研究段階にて臨床的な考えの関係性を記録する設備がある (例, 運動試験の間に心拍数が測定される)。
- SDTM, BRIDG間のマッピングを利用して, 現行プロセス中の矛盾を除去し, SDTMデータセットの自動生成が可能になる。SDTMの将来版へのマッピングは, SDTM-BRIDG間のマッピングの更新を通じて達成されるだろう。

GSKでの我々の目標は, 試験の時期と事象を導き出す新しいeProtocolツールで, 上述の臨床的な考え方を用いることである。この情報は, GSKで過去に稼働していたどのシステムにも依存しない詳細な試験の仕様にて, 抽出され, 改良され, 専門用語が加えられて, eCRFの仕様や(データクリーニング用) データマネジメントデータセットの仕様やSDTM仕様を次に生成するようになる。ADaMデータセットは, その開始点としてSDTMデータセットを使用するだろう。再利用の目的で, 試験データは詳細な試験仕様を用いて自動生成される“整理された臨床概念 (clinical concept aligned)”形式で保持されるだろう。

このプロセスによって、試験を最適に実施していくことができ、さらにFDAに高品質なデータセット（SDTMとADaM）を提出することができるようになる。長期間のクロスコンパウンドデータの集約および再利用が迅速かつシンプルになる。主としてメタデータ先行型のアプローチを使用することで、後から補足するような費用のかかるやり方ではなく、我々のプロセスが追跡可能になる。操作対象が常に、臨床概念に遡って確実にマッピングできるようにすることが、新しいGSK標準成功への鍵となるだろう。そのことが可能になったとき、GSK SHAREのようなコンテンツから、CDISC SHAREコンテンツに移行するだろう。

5. 標準の管理および維持

標準がその価値を何十年にわたって維持するために、その標準を構成する物は、時を経るとともに変化することのない明白な定義を持っていなければならない。いかなる特定の技術的な情報システムにも縛られてはならない。新しい適応症や新しい科学的情報が標準に盛り込まれるときは、新しい物が追加されるべきである。そして科学的知識が進歩するとき、時代遅れの物は“退く”べきであるかもしれない。本質的に同様の定義を持つ重複物の作成を防ぐには、コントロールが必要である。上述の詳細な要件が満たされ、我々の試験の被験者から収集する情報の長期的な価値を守るため、強力な管理が必要である。

標準特有の能力もまた重要である。臨床研究は複雑であり、標準はその複雑さを有効な形で表すことが出来る必要がある。独立した臨床データ項目の作成では十分ではない。例えば、情報の適切な利用を行うには、分散した情報の関係を理解することが重要である。

臨床研究全般より収集されたデータ全体から最大限の科学的知識を得るためには、“競合する”標準を除去する必要がある。完全な相互運用性および透明性についての最終目標は、他の人たちが

すばやくアクセスし、利用できる方法でデータを収集および保存する場合にのみ達成される。研究者たちの負担を増やし、最終的に我々が患者に提供できる支援を妨げることは、時間および貴重な資源が複数の標準の対応に割かれることを、我々は防がなければならない。

FDAの“55 in 5”構想、つまり、5年で55の適応症のための標準を開発する、これはCDISCとCritical Path Instituteとの連携で行われているのだが、これにはすばらしい目的がある。CDISC SHAREは、アルツハイマー病やパーキンソン病のための標準のような、他の近年に開発された治療学の標準の場合より速く、少ない資源を利用し、より高価値の標準を提供する可能性を秘めている。

6. まとめ

情報は、最も高価で貴重な資源である。患者が我々の実施する一試験へ参加するためのインフォームドコンセントへの署名を求められるとき、彼らは収集された情報が未来の患者たちの健康の向上に使用されるのだということを確信している。もしその情報が信頼できる方法で保存され、検出され、そして検索可能でなければ、我々は患者との約束を守らないことになるし、R&DとGSKの事業をサポートしていることにならない。

CDISCは、被験者を扱う専門家（subject matter expert : SME）たちにとって、患者の利益になるような実用的な知恵を引き出すことを可能にする、データを試験から真の情報に基づく様式に変換するという、この最も重大なテーマの解決への取り組みの真っ只中で役割を課され、結成された組織である。

謝辞

本稿の準備にあたり、Robbin Safron氏、Suzanne Markel-Fox医師およびDiane Wold医師から、編集上の貴重なご提案およびご指導を賜り、本稿を完成することができたことを感謝申し上げます。