

TRIでのCDISC標準適用の経緯と今後

CDISC activities in TRI

城野 隆子

Takako Jyono

財団法人 先端医療振興財団* 臨床研究情報センター 情報システム部 総括

Director, Dept. of Information Technology, Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation

1. CDISCの一般的な印象は

CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) に対して, 1. FDAに申請しないならばCDISCは必要ない, 2. 申請時にSDTM (Study Data Tabulation Model) に変換すればいい, 3. CDISCはデータベース定義書に過ぎない, 等といった印象を持っておられる方が多いと思います. 私も以前はそのように思っていました (Table 1). 最近では日本でもCDISCが浸透し, こうした考え方は減ってきたかもしれません. まず, 「1. FDAに申請しないならばCDISCは必要ない」ですが, 現在, EORTC (European Organization for Research on the Treatment of Cancer: 欧州がん研究治療機関) に属する300病院, 米国の国立がん研究所等も既にCDISCでデータ収集しています. それは, 国を超えて他機関とのデータ交換や解析が可能になるからです. CDISCという共

通言語で会話することで, 詳細なデータの説明が不要となります. アルツハイマーのデータをC-Path (Critical Path Institute) とともに解析することも可能になります. CDISCは国, 機関, 人に依存しません. 私どもも実際C-Pathとアルツハイマーのデータを共有しようという話が進んでいます.

CDISCは現在, 臨床データの国際標準とされるISO (International Organization for Standardization), HL7 (Health Level 7) とharmonizeされています. 2011年秋のCDISC Interchangeで, まもなくISOをとると発表されています. そうなるとCDISCは臨床データの国際標準となります.

次に, 「2. 申請時にSDTMに変換すればいい」ですが, 「CRF (case report form: 症例報告書) で本当に必要な項目が収集されているでしょうか?」CDASH (Clinical Data Acquisition Standards Harmonization) で定義されるHigh Recommendや, SDTMで収集されるべきであるとされているRequiredという項目は, それらの項目が収集されなければ申請データとして正しく成り立っていると言えず, SDTMに変換する段階でその項目が収集されていないと判明すれば, CDISCに適合しているとは言えません. 次に, 「不要な項目を収集していないか」ですが, 膨大なデータ収集は, コストと誤りと欠損値を生みます. CDISC標準に則らない変数は独自変数とし

Table 1 What's your impression of CDISC

- CDISC is not necessary if we don't submit to FDA.
- We can exchange CRF data for SDTM format at the moment of submitting.
- CDISC is only the structure of database.

* 現 公益財団法人 先端医療振興財団

て定義することになり、SDTMにマッピングする時に非常に手間がかかります。そのため本当に必要な項目か否かを、CRFの作成段階から精査することになります。

次に、「3. CDISCはデータベース定義書に過ぎない」ですが、CDISCはアメリカの優秀なプロが集まり知恵を絞ってつくられた標準ツールです。しかも無償です。試験の立ち上げ期間を70%から90%まで削減した例も報告されています。CDISCは、ただのデータベースコード定義書ではありません。CDASH Best Practiceには、どのようなデータをいかに収集すべきかが詳細に記載されています。

例えば、「必要なデータのみ収集しましょう」・「該当するものを全てチェックするという収集の仕方よりもYes, Noでとりましょう（未記載や記載漏れが明確になる）」・「日付のフォーマットはISOの型に則る」・「CRFの作成フローに則ってCRFを確認・承認すべき」等、非常に具体的な例が示されています。

次にSDTM IG (Implementation Guide) です。TRI (財団法人 先端医療振興財団* 臨床研究情報センター) ではCDASHをはじめSDTM IGも翻訳しました。CDISCのメンバーサイトからTRIの日本語翻訳のサイトにリンクが貼られていますので、CDISCのメンバーの方はすぐ見ていただけますし、メンバーでない方はCDISCをサポートする意味でも是非メンバーになって見ていただければと思います。SDTM IGは第三者がデータを見て (reviewerを意識したところもありますが)、試験の内容を理解できる工夫が随所にされています。曖昧にデータ収集するとSDTMにマッピングする時に非常に手間がかかることが、SDTM IGを読むとよくわかります。第三者が理解できるということは、ルールがあるということです。

次にBRIDG (Biomedical Research Integrated Domain Group) です。臨床試験自体の、例えば人、病院、組織、検査結果等のデータモデルをUMLというシステムの手法で表現しています。また、

CDISCの個々のデータモデル、SDTM, CDASH等とBRIDGとの関連がビジュアルに表現されているので、例えばSDTMのAという項目が臨床試験でどのような位置付けにあるのかがBRIDGを見ると理解できます。今後の臨床試験はBRIDGのクラスとの関連を意識する必要があると思われます。要するに、SDTMでデータを持っていると、臨床試験という切り口からデータを検索したり収集できるようになります。

次に電子カルテと臨床試験データとの連動です。電子カルテの導入は、実はアメリカは日本よりかなり遅れているため、いろいろな意見が出ているようです。日本の電子カルテはクローズシステムなので外部とのネットワークをつなげられない形になっており、なかなかRFD (Retrieve Form for Data Capture) のようにEDC (Electronic Data Capture) と連動は難しいかもしれません。

次にTherapeutic area standardです。疾患別のデータ収集方法の標準です。例えばアルツハイマーの試験に特化して、SDTMのどのドメインにどのようにデータを収集するかというガイダンスが出されています。私どももそれに則りアルツハイマーの試験を中国で開始しています。

CDISCを利用して、どのドメインにどのデータをいかに格納するか、その点が標準化されていなければ標準化されたとは言えません。これは疾患により標準化する必要があります。例えばアルツハイマーなら、QSドメインに検査単位にカテゴリライズして格納して初めて標準化したことになります。その例が具体的に示されているのが疾患別のSDTM IGである、Therapeutic area standardです。他にcontrol terminologyやシェア等が、現在CDISCで最も活動が活発な領域です。つまり構造からデータの標準化に進んでいるということです。

CDISCは特別なものではありません。非常に身近なマニュアルです。使わないと損をします。

2. TRIにおけるCDISC導入の取組み

TRIのCDISCの取組みについて話します (Table 2)。IT主導で2年前から変数に関してはCDISCに則り命名していましたが、全センターということで2011年夏から本腰を入れ取組みを開始しました。まず、マニュアル類を整備するためCDASH入門を作成しました。これはCDASH Best Practiceについて詳細に説明を書いたものです。次にSDTM入門を作成しました。これはSDTMの概要説明書です。

次に、これが最も重要なのですが、TRI CDISC Implementation Guideです。例えば、CDISC標準に存在しない検査項目があった場合は独自変数を作成しますが、そのルールの提示や、その他の項目として自由記載のテキストの変数名を作成する時のルールが必要です。そのルールをCRFの具体例を挙げて記載したりしています。他にシステムに依存する内容についてどのように変数名を設定するか等、実務に関することを約90ページにわたり記載しています。

TRI CDISC変数名管理表は、TRIで利用するCDASH変数、SDTM変数、TRI独自の変数やcontrol terminologyを管理しています。またterminologyも独自に設定しないといけない場合があるので、それらをExcelシートで管理しています。

次にCRF作成手順書です。CDASH Best Practiceに記載されるように、CRFを作成、確認、承認する手順です。プロトコル担当者やDM (data manager) や登録や解析やITと、多くの部門にわたりコンセンサスを得るのに最も苦労しました。

Table 2 TRI CDISC activities

- CDASH approach
- SDTM approach
- TRI CDISC Implementation Guide
- TRI CDISC Variables Administration table
- CRF Development Guide

それぞれの段階での役割分担と承認のフローを規定しています。

3. TRIにおけるEDC開発

さらに、これらの標準化を具体的に実装するためにTRIでEDCを開発しました (Table 3)。一見無謀とも思われるアカデミアでのEDC開発ですが、今までに43試験のEDCを設定し現在3試験準備中なので計46本のEDCを開発しており、EDCのノウハウやDMやユーザーの意見も蓄積しています。

他社のEDCを使うことはストレスです。製品は問題なくても、問い合わせても要望を聞いてもらえない、バージョンアップが頻発する等、IT部門は利用者とベンダーとの板挟みになります。もう1つはコストカットです。TRIは低コストで研究ができる手伝いをしたいためEDCを開発した、これが一番の思いです。CDISC対応で標準化に適したEDCをつくりたいとの思いもありました (Table 4)。

eClinical Base (ECB) の画面では、ユーザー登

Table 3 The background of eClinical Base (ECB) development

- We have accumulated experience of EDC (We have set up 43 EDC studies)
- We felt much stress at setting other EDCs
- Cost-cut
- We need EDC which is suitable for standardization

Table 4 Good point of eClinical Base (ECB)

- TRI have completed CSV
- Setting up is very simple and easy
- All managed by TRI
- TRI plan to extend functions furthermore
- EDC made by the Japanese user (TRI)
- Tool for standardization

録, 施設登録, 試験の設定情報を取り込む管理ツールとEDC本体に分かれています。Excelベースの設定仕様書ですが, ビジット, 画面の設定内容を記載します。この設定仕様書のみで試験に関わる全ての設定ができるようになっています。Excelを採用したのは, 誰でもどこでも利用可能, 要はEDCとオンラインでつながっていなくてもシステム設計が可能ということです。ワープロとしての利用だけなので, Excelの検証は不要です。ER/ES, ICH-GCP, GCP適合性チェックも行っています。

EDC本体の画面で, CDASH標準に則ったCRFを約1日で設定しました。画面も単純で縦展開だけでなく横レイアウトもできますし, 複数のレコード画面の対応もできます。全てExcelベースの設定仕様書に記載するのみです。監査証跡, 問い合わせ, コメント, 電子症例報告書, データエクスポート, 帳票と, 試験に必要な機能が実装しています。これまで様々なEDCを見ていますが, 負けていないと自負しています。

このEDCが標準化ツールである理由を説明します。Excelベースの設定仕様書で試験を全て設定できます。Excelなので役割分担ができます。黄色の列は, DMや登録がCRFの案を作成する段階から設定仕様書に記載します。画面を生成する上での最低限のビジットや検査項目等を記載し,

EDCにインポートし, 案を作成する為, 画面の項目内容の確定が非常に早く確実なものになります。担当医師にも画面で確認いただけます。つまり, CRFの案の段階からEDCを利用できます。

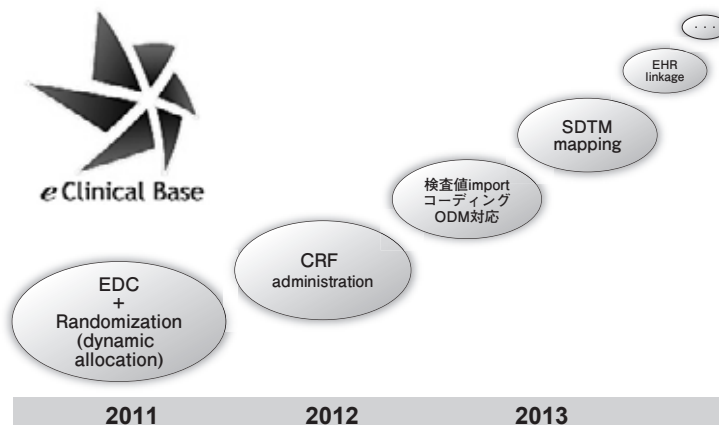
その後, システム担当がロジカルチェックや複雑な設定仕様を仕様書に記載して, インポートすることで試験が完了です。TRI CDISC IGに則って設定すれば, 作成された設定仕様書はCDISCの標準テンプレートになります。

4. 臨床試験の効率化モデル

臨床試験の効率化モデルです。作成された設定仕様書, CDISCの標準テンプレートは疾患別にホルダーに格納します。次の新しいプロトコルが来ると, プロトコル担当者は過去の設定仕様書を参考に検査項目を確定します。次に, DMは過去の設定仕様書を改訂します。その時にTRI CDISC IGに則り改定し案を作成します。システム担当は, 設定仕様書にロジカルチェックや複雑な設定をしてEDCに取り込む。それでEDCが完成です。でき上がった設定仕様書はさらにテンプレートとして保存され, 再び, 設定仕様書を再利用し循環することで効率化モデルとなります。

プロトコルが確定してからEDCの開発完了まで, 最大1カ月にターゲットを絞っています。UAT

Fig. 1 TRI development plan



(user acceptance test) は別にしています。テストも設定仕様書に則り、導入時にバリデーションを実施しているので、試験に固有の設定箇所のみを深く検証すればよい仕組みになっています。

既にCRF管理システムの開発も開始しており、

2012年度中にODM (Operational Data Model) のエクスポート、インポートも実装する予定です。今後もデータセンターとして戦略的にチャレンジ精神を持ってアカデミアを支援していきたいと考えています (Fig. 1)。

* * *