

201504036A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

疾患領域別データ標準の作成に関する国内体制の整備に関する研究

(H27 - 特別 - 指定 - 035)

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 鹿野真弓

平成28年3月

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
疾患領域別データ標準の作成に関する国内体制の整備に関する研究
総括研究報告書

研究代表者 鹿野真弓

目次

総括研究報告書	1
A. 研究目的	1
B. 研究方法	1
C. 研究結果	2
D. 考察	3
E. 結論	3
別表	5
表1 疾患領域別データ標準の検討に関する研究班のメンバー	5
表2 日本製薬工業協会によるアンケート結果(改変が不要と考えられた領域)	6
表3 日本製薬工業協会によるアンケート結果(アルツハイマー病)	8
表4 日本製薬工業協会によるアンケート結果(インフルエンザ)	10
表5 CFAST における疾患領域別データ標準の検討状況(平成 28 年 2 月現在)	11

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書
疾患領域別データ標準の作成に関する国内体制の整備に関する研究

研究代表者 鹿野 真弓 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審議役

研究要旨：医薬品医療機器総合機構では、医薬品の安全性・有効性の予測向上を目的として、平成 28 年 10 月より新医薬品承認申請時に臨床試験の個別症例データの電子的提出を求めることとしているが、電子データの活用には、データが共通の様式に従っている必要があり、国際的に最も広く利用されている臨床試験のデータ様式である CDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）標準に準拠していることが求められている。既存の CDISC 標準は、疾患領域によらず一般的に収集されるデータの格納方法は示されているところであるが、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るわけではない。以上の状況から、米国においては疾患毎に収集されるデータの特徴を踏まえ、CDISC 標準に各疾患の臨床評価プロセスを反映した疾患領域別データ標準の作成も進められている。これらの標準化は基本的には米国での医療実態に基づき作成されているものと想定されることから、本邦においても使用可能かは明らかではなく、今後の国際的な開発戦略の促進等を考慮すると、国内でも疾患領域別のデータ標準が使用可能となることが必要と考えられる。したがって、本研究においては、既存の疾患領域別データ標準が使用可能であるかの検討を行うに際し、検討する領域に優先順位をつけることを目的とした。方策としては、日本製薬工業協会及びアカデミアに協力を依頼し、現在までの医薬品の開発経験や学術的な観点から、米国と日本で医療実態が異なると想定される領域を抽出し、平成 28 年度より検討を開始する領域を特定することとした。

研究分担者・研究協力者：
表1に掲載した。

A. 研究目的：

医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、医薬品の安全性・有効性の予測向上を目的として、平成28年10月より新医薬品承認申請時に臨床試験の個別症例データの電子的提出を求めることとしている。効率的な審査や、集積されるデータの解析を通じて革新的医薬品の創出に貢献する情報を積極的に発信するためには、データが共通の様式に従っている必要がある。国際的に最も広く利用されている臨床試験のデータ様式は、米国NPO団体であるCDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）で作成されるCDISC標準であり、PMDAは、FDAと同様にデータの提出に当たってはCDISC標準に準拠していることを求めている。

既存の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、単位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るわけではない。以上の状況から、米国においては疾患毎の収集されるデータの特徴を踏まえ、CDISC標準

に各疾患の臨床評価プロセスを反映した疾患領域別データ標準の作成が進められている。米国における疾患領域別データ標準の作成は、CDISC及びCritical Path Institute（FDAが、医薬品等の開発・評価の重要な科学的課題を解決する戦略として、2005年に公表したCritical Path Initiative programを後援するために設立されたNPO）を中心とし、FDA等も参加した組織であるCoalition for Accelerating Standards and Therapies（CFAST）において行われている。

これらの疾患領域別データ標準は、米国の医療実態に基づいて作成されていると想定されるため、本邦で利用可能であるかは明らかではなく、日本の医療実態の反映が必要な場合も想定される。今後の企業治験、臨床研究の効率化・質の向上、国際共同研究の推進を考慮すると、国内でも疾患領域別データ標準が使用可能となることが必要と考えられることから、本研究においては、既存の疾患領域別データ標準が使用可能であるか、データ格納方法の追加が必要であるかの検討を行うに際し、検討する領域に優先順位をつけることを目的とした。

B. 研究方法：

PMDA の次世代審査等推進室に事務局を設置して研究班の運営を行った。

班会議では、検討方針の立案、規制関連事項の議論及び指針案の最終確認を行い、研究代表者、研究分担者及び研究協力者である PMDA、国立大学病院長会議 臨床研究推進会議、ARO 協議会、日本製薬工業協会が参加し、各ナショナルセンター（国立がん研究センター、国立循環器病研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療センター、国立国際医療研究センター、国立長寿医療研究センター）、国立病院機構、先端医療振興財団 臨床研究情報センター、欧州製薬団体連合会、米国研究製薬工業協会、日本 CRO 協会、日本医療研究開発機構がオブザーバーとして出席した（表 1）。

1) 日本製薬工業協会による検討

以下に示す、既に米国での疾患領域別データ標準が公表されている領域領域を中心に、日本製薬工業協会における現在までの国際共同治験やブリッジング戦略に基づく開発の経験から、日米での医療環境や臨床試験での評価方法が異なった事例を調査した。

- ・ アルツハイマー病
- ・ 疼痛
- ・ 結核
- ・ ウィルス学的評価
- ・ 多発性嚢胞腎疾患
- ・ 喘息
- ・ 多発性硬化症
- ・ 糖尿病
- ・ 心血管系
- ・ QT 試験
- ・ インフルエンザ
- ・ C 型肝炎
- ・ 統合失調症
- ・ 脂質異常症
- ・ 外傷性脳障害
- ・ パーキンソン病
- ・ 慢性閉塞性肺疾患（COPD）

2) アカデミアによる検討

日本製薬工業協会での検討結果を踏まえ、日米の差異が大きいと考えられた領域に関して、アカデミア（国立大学病院長会議 臨床研究推進会議、ARO 協議会、関連する学会等）から、日米における診療ガイドラインや診療実態に関する文献、臨床評価ガイドライン等も踏まえて、実際の医療環境（診断方法や基準、治療体系等）の違いに関する情報を収集することとした。

3) 優先順位の決定

アカデミア、日本製薬工業協会、Japan CDISC Coordinating Committee、PMDA にて、疾患領域別データ標準に日本の医療環境を反映する価値が高い領域を選定し、優先順位を決定することとした。選定にあたっては、上記のとおり医療環境の差異の他、既存の疾患領域別データ標準による対応の可否や国内外での開発品目の多寡等も考慮することとした。

（倫理面での配慮）

本研究は、各国の文献及び関連ガイダンス等を基礎に検討した研究であり、個人情報、ヒト臨床試料、動物等は対象でないため、該当しない。

C. 研究結果：

班会議は 1 回開催され、下記の検討を行った。なお、2016 年 3 月以降に再度班会議を行う予定である。

1) 日本製薬工業協会による検討

2015 年 12 月 1 日から 2016 年 1 月 15 日まで、日本製薬工業協会に所属している企業に対し、既に公開されている疾患領域別データ標準のうち、各社で経験のある疾患領域について日本の医療環境で運用上問題があるかを尋ねた。その結果、6 社より回答が得られた。回答が得られた疾患領域別データ標準は、以下のとおりである。

- ・ アルツハイマー病
- ・ 疼痛
- ・ 結核
- ・ 喘息
- ・ 多発性硬化症
- ・ 糖尿病
- ・ 心血管系
- ・ QT 試験
- ・ インフルエンザ
- ・ 統合失調症
- ・ 脂質異常症
- ・ パーキンソン病

以上の疾患領域のうち、アルツハイマー病及びインフルエンザ以外の疾患領域については、国内外で診断基準や評価項目等が異なることはなく、既に国際共同治験に国内も参加しているとの意見であり、既存の疾患領域別データ標準について改変が必要との意見はなかった（表 2）。

一方、アルツハイマー病及びインフルエンザについては、各 1 社より、疾患領域別データ標準の改変が必要との意見も上がった（表 3、4）。しか

しながら、日本製薬工業協会としての意見としては、各社より提示された意見は、各領域における臨床試験において普遍的に取得される情報とまでは言いがたいことから、改変の要否又は CDISC 及び CFAST への改変要望が必須というほどの問題ではないと思われるとのことであった。

D. 考察：

1) 公表済みの疾患領域別データ標準について

本研究においては、平成28年度より国内での使用の可否及び改変の要否の検討を開始する疾患領域別データ標準を選択するにあたり、第一段階として日本製薬工業協会より意見を聴取した。当該調査の結果、現在公表されている疾患領域別データ標準について、緊急性をもって改変が必要な問題は示唆されなかった。当該調査については、製薬企業のみを対象とした調査であること、及び調査範囲が広範に及ぶにも関わらず、調査期間が限られていたことから、更なる検討が必要と考えるが、上記の検討結果を踏まえ、まずは公表予定の疾患領域別データ標準（後述）の検討から開始することとしたい。

公表済みの疾患領域別データ標準については、今後は、日本製薬工業協会に所属する企業より改変が必要との意見が出されたアルツハイマー病及びインフルエンザの疾患領域別データ標準を中心に、アカデミア（国立大学病院長会議 臨床研究推進会議、ARO協議会、及び各疾患に関連する学会）及びPMDAにおける担当審査チームに、日本製薬工業協会より得られた意見等に追加の意見がないか等を確認し、そこで得られた意見も基に、平成27年3月以降に開催する会議において、平成28年度より詳細な検討を開始する疾患領域を決定する予定である。

2) 公表予定の疾患領域別データ標準について

CFASTによる新たな疾患領域別データ標準の開発における最終段階では、データ標準案が公表されpublic reviewが実施される（表5でのposted for public review）。2016年2月現在では、表5に示す領域について、CFASTにおいて新たな疾患領域別データ標準の作成が進められており、平成27年3月より、Diabetic Kidney Disease（糖尿病性腎症）、Rheumatoid Arthritis（リウマチ）、CV Imaging（心血管造影）の3領域について、public reviewが実施される予定とされている。これらの領域については、疾患領域別データ標準の公表と国内からの意見の提示に極力タイムラグが生じないように、今回協力を依頼した各ステークホルダーにより協力してpublic reviewを実施することとする。public reviewの期間は通常30日であることから、最初の3週間は各ステークホルダーによる検討を並行して行い、最後の1週間については、アカデミアより得

られた臨床的な視点からの意見について、日本製薬工業協会に、データ標準への反映の要否についてデータマネージメントの観点から検討を依頼する予定である。また、PMDAにおいても、審査の観点から得られた意見の要否・優先度等について検討する予定である。なお、上記のタイムスケジュールでは、検討に限界があると想定されることから、今後CFASTに対し、国内でより検討の時間が設けられるような方策を採ることができないか調整する予定である。

E. 結論：

本研究は、米国で検討が開始されている疾患領域別データ標準に関する国内での初の検討となる。本研究においては、まずは国内での検討にあたり必要となる各組織が協力することで合意したこと、及び検討に際して必要な基礎的な情報の共有がなされたことに大きな意義があると考えられる。また、公表済みの疾患領域別データ標準について、緊急性をもって修正する必要がある問題点はないことが示唆された点については、今後の国内における疾患領域別データ標準の普及を考慮すると、本研究の意義の一つであると考えられる。また、当初の想定とは異なるものの、上記の示唆に伴い、公表済みの疾患領域別データ標準の検討ではなく、まずは公表予定の疾患領域別データ標準の検討を取り扱い、国内外で時間差なく使用可能な疾患領域別データ標準の作成に注力することが適切との判断することができ、平成28年度からの具体的な検討対象を特定することができた。

平成28年度からは、現在 public review が予定されている3領域（Diabetic Kidney Disease（糖尿病性腎症）、Rheumatoid Arthritis（リウマチ）、CV Imaging（心血管造影））の疾患領域別データ標準について検討を行い、経験を蓄積し、公表済みの疾患領域別データ標準についても順次検討を開始したい。また、現在まで CDISC 標準を用いる機会が限られていたと想定されるアカデミアに対し、疾患領域別データ標準に対する理解を深めた上で、各疾患領域別データ標準についてアカデミア及び製薬企業より有意義な意見を聴取できる枠組みを構築していきたい。

F. 健康危険情報：

特になし

G. 研究発表：

なし

H. ガイドライン等：

なし

I. 単行本：

なし

J. 知的財産権の出願・登録状況：

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 疾患領域別データ標準の検討に関する研究班のメンバー

名前	所属機関	備考
鹿野真弓	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）	研究代表者
横井英人	香川大学医学部附属病院 医療情報部/UMIN 協議会長	分担研究者
花岡英紀	千葉大学教授 医学部附属病院臨床試験部長	研究協力者
福島雅典	先端医療振興財団 臨床研究情報センター	研究協力者
稲垣治	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会委員長／アステラス製薬株式会社	研究協力者
桑原雅明	日本製薬工業協会 薬事委員会／武田薬品工業株式会社	研究協力者
小宮山靖	日本製薬工業協会 データサイエンス部会／ファイザー株式会社	研究協力者
三沢秀敏	Japan CDISC Coordinating Committee Chair／ファイザー株式会社	研究協力者
安藤友紀	医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト	研究協力者
坂口宏志	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者

表2 日本製薬工業協会によるアンケート結果（改変が不要と考えられた領域）

疾患領域	改訂要望の有無	改変内容（削除、追加等を含む）
Asthma v1	改変要望なし	
Cardiovascular v1	改変要望なし	
Cardiovascular v1	改変要望なし	CV 領域、Dyslipidemia につきましては、世界的にかなり多くの臨床研究が実施されてきたこともあり、特に問題となりそうな違いを見つけることはできませんでした。かなり充実した標準化が検討されている領域であることを改めて感じました。
Diabetes v1	改変要望なし	
Diabetes v1	改変要望なし	特に指摘すべきコメントはありませんでした。空腹時血糖の目標値 130 mg/dL や HbA1c : 7%未満、低血糖の基準 70 mg/dL 未満など、外国との違いはないようです。対象患者として treatment-naïve が基準になっており、最初に使用するお薬がメトフォルミンでなければならない基準もありませんでした。糖尿病と診断された時期は、大変重要なデータですが、中々どの時点を取るのかが難しいところであり、その辺のジレンマも盛り込まれているようです。
Dyslipidemia v1	改変要望なし	CV 領域、Dyslipidemia につきましては、世界的にかなり多くの臨床研究が実施されてきたこともあり、特に問題となりそうな違いを見つけることはできませんでした。かなり充実した標準化が検討されている領域であることを改めて感じました。
Multiple Sclerosis v1	改変要望なし	日本では外国と診断基準が異なるとか、評価尺度が異なるといったことはなく、日本からすでに国際共同試験に参加していたり、自分の経験からも異なる診断基準や評価尺度を使用していませんので、私から疾患領域のデータ標準に関してコメントはないです。
Pain v1	改変要望なし	日本と外国において、診断基準が異なるとか、エンドポイント、評価尺度が異なるといった類のことであれば、現在では日本も Global study に参加しているので、同じであり問題ないと思われます。
Pain v1	疑問点	以下内容に疑問点がありますのでコメントいたします。 <ul style="list-style-type: none"> ・ Pain の assessment と 35 種類を CDISC SDTM に implementation していますが、copyright などの問題で 19 が可能となっている。（他はどうするのか？） ・ OA 試験における、世界的な Primary endpoint である WOMAC OA Index が記載されていない（上記理由で許可がとれていないのかもしれない？）。 ・ QOL である EQ5D-5L に関して、一昔前の EQ5D-3L が用いられている。 ・ いくつかの適応症が挙げられているが、各国によって異なる。日本であれば、当局と相談のうえ PHN と DPN があれば P-Nep が取得できるとか？US であれば、PHN、DPN、HIV、外傷後のモデルのうち3つが Positive であれば P-Nep がとれる。EU では別のガイダンスがあり、規定が異なる。
Parkinson's Disease v1	改変要望なし	日本では外国と診断基準が異なるとか、評価尺度が異なるといったことはなく、日本からすでに国際共同試験に参加していたり、自分の経験からも異なる診断基準や評価尺度

		を使用していませんので、私から疾患領域のデータ標準に関してコメントはないです。
QT studies v1	改変要望なし	かなり詳細に記載があります。個人的には、百万人以上に投与されるプライマリーケア製品では、TQT 試験の結果で何のリスク管理になるのかという気がいたしますが、基本的に TQT 試験はある意味舶来品でありますし、方法論について人種差がどうかを考えるものではありませんので (ある意味、評価者間誤差を最小化する方法論が検討されてきました)、全体的に問題となりそうな記載はなさそうです。
Schizophrenia v1	改変要望なし	日本では外国と診断基準が異なるとか、評価尺度が異なるといったことはなく、日本からすでに国際共同試験に参加していたり、自分の経験からも異なる診断基準や評価尺度を使用していませんので、私から疾患領域のデータ標準に関してコメントはないです。
Tuberculosis v1	改変要望なし	

表3 日本製薬工業協会によるアンケート結果（アルツハイマー病）

疾患領域	改訂要望の有無	改変内容（削除、追加等を含む）
Alzheimer's Disease v2	改変要望	<p>< 2 Subject and disease Characteristics > 有効性評価のための情報を提供頂く介護者に関する情報（被験者との続柄，年齢，同居・別居の区分，被験者とともに過ごす平均時間 [時間・日数/週] 等）を入力する format の追加を要望します。 試験期間中に介護者が変更した場合にその情報も dataset に含まれる形式が望ましいと考えます。</p>
		<p>< 2 Subject and disease Characteristics > 被験者の教育歴の dataset への追加を要望します。</p>
		<p>< 2 Subject and disease Characteristics > AD、MCI に対する治療薬（AChEI, Memantin 等）の服用経験の dataset への追加を要望します。</p>
		<p>< 2.1 Genetics of Alzheimer' s Disease > ApoE のアイソフォームには，稀ではありますが，2, 3, 4 以外も存在します。2, 3, 4 の組合せにのみ言及されていますが，それ以外でも入力可能な形式でしょうか。入力不可であれば，改変を要望します。</p>
		<p>< 3.1 Cerebrospinal Fluid Sampling > Abeta1-42, Total Tau, pTau についてのみ言及されていますが，Abeta1-40, Abeta1-x などその他の biomarker を測定する場合も入力可能との理解で宜しいでしょうか？上記 3 biomarker 以外も評価することが多いため，不可の場合は改変を要望します。</p>
		<p>< 3.2.1 Magnetic Resonance Imaging > AD 対象試験での MRI では，現状言及されている海馬容積，大脳皮質厚，全脳容積に加え，血管性認知症を除外するために限局性脳病変，多発性梗塞，白質病変を評価することが一般的かと思えます。限局性脳病変及び多発性梗塞の場所，サイズ，個数，また白質病変の程度を入力する format の追加を要望します。</p>
		<p>< 3.2.1 Magnetic Resonance Imaging > アミロイド仮説に基づく治療薬の開発では，ARIA の発現リスクを評価することが求められます。ARIA の Hemorrhage or Edema の区分，発現領域，サイズ，数を入力できる format の追加を要望します。</p>
		<p>< 3.2.2 Positron Emission Tomography Imaging > PET にのみ言及されていますが，脳血流 SPECT 検査が行われることも多いため，SPECT 検査に関する data を入力する format の追加を要望します。</p>

		<p>< 3.3 Scales of Cognitive Function > AD 治験で頻用される下記評価指標の data を入力する format の追加を要望します。</p> <ul style="list-style-type: none"> • the Severe Impairment Battery (SIB), • the Clinician Interview-Based Impression Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus), • Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL), • Functional Assessment Staging (FAST), • Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease (Behave-AD), • CogState, • the Everyday Cognition (ECog) scale, • Wechsler Memory Scale (WMS)-IV Logical Memory Recall
	<p>改変要望なし</p>	<p>日本では外国と診断基準が異なるとか、評価尺度が異なるといったことはなく、日本からすでに国際共同試験に参加していたり、自分の経験からも異なる診断基準や評価尺度を使用していませんので、私から疾患領域のデータ標準に関してコメントはないです。</p>

表 4 日本製薬工業協会によるアンケート結果（インフルエンザ）

疾患領域	改訂要望の有無	改変内容（削除、追加等を含む）
Influenza v1	改変要望	P12 亜型を判別できる Rapid test が市販されているが、このキットを用いた場合のデータの持ち方が示されていない。
		P21 症状データと転帰データは別の項目として取り扱いたい。
		P21 症状と2次感染の記載が同じ列に存在することに違和感がある。可能であれば、別項目として取り扱う方がよいと考える。
		P21 二次感染には「ウイルス感染、細菌感染、混合感染」を区別するデータを追加したい。
		P25 力価の行には使用した細胞（例：MDCK、SIAT-MDCK）がほしい。
		P29 HI テストのデータには抗原に用いるウイルス株の情報を追加したい。
		P33 標準的なアセスメントツールとして記載したものは、FDA 等の当局からさらなるバリデーションを求められる等ないように、エンドポイントとしての合意をしてほしい。
		取らなくてはならないデータがよくわかると思いました。インフルエンザの症状として、体温を取ることが多いと思いますが、どのように格納したらよいかの指針があればありがたいと思いました。体温のデータの格納先は、単純に考えると VS ドメインですが、インフルエンザの試験では、患者日誌で取られることが多いです。患者日誌への記載のタイミングと、Visit（来院）のタイミングは異なるので、例えば、QS ドメインと一緒に格納してもよいのかなど、例示があればよいと思います。検査項目名 (--TEST, --CODE) について、 Controlled Terminology に従うことが望ましいと思いますので、起こりうる可能性を Controlled Terminology へ掲載していただくと助かります。掲載タイミングが遅く、結局各企業で独自の Terminology を準備すると効率も悪く、標準化も進まないのではと思います。

表 5 CFAST における疾患領域別データ標準の検討状況（平成 28 年 2 月現在）



Program Overview – February 2016



Therapeutic Area	Charter Approved	Check of Concepts Completed	Posted for Internal Review	Posted for Public Review	Projected Publication
<u>Breast Cancer v1</u>	Oct 14	Oct 14	Mar 15	Nov 15	Q116
<u>Diabetic Kidney Disease v1</u>	May 15	Aug 15	Jan	Mar	Q216
<u>Tuberculosis v2</u>	Apr 15	Apr 15	Sep 15	Oct 15	Q116
<u>Rheumatoid Arthritis v1</u>	Jun 15	Oct 15	Jan	Mar	Q216
<u>CV Imaging v1</u>	May 15	Jul 15	Dec 15	Mar	Q316
<u>Prostate Cancer v1</u>	Nov 15	Mar			Q316
<u>Major Depressive Disorder v1**</u>	Dec 15	Feb			Q316
<u>Kidney Transplant v1</u>	Jan	Feb			Q316
<u>Colorectal Cancer v1</u>	Q116				Q416
<u>Vaccines v1*</u>	Q414	Oct 15	Feb	Q116	Q216
<u>Ebola v1*</u>	Sep 15	Q116	Q216		Q316
<u>Malaria v1*</u>	Oct 15	Q116	Q216		Q316
<u>Nutritional Standards v1*</u>	Mar 15	Q116	Q216	Q316	Q416
<u>Cardiovascular Concepts in Traditional Chinese Medicine v1*</u>	Q116	Q216			Q416

Key | ■ Stage completed | □ Stage ongoing | All months reflect when stage is, or is projected to be, completed

*Project duration dependent on volunteer resourcing

**General Anxiety Disorder and Bipolar Disorder pending resource availability

<http://www.cdisc.org/therapeutic> より

