

Medidata Detect:

eCOA/ePROデータの統計学的中央モニタリングの
ための重要なツール

目次

序文	3
RBM：リスクに基づく品質管理の構成要素	4
eCOA/ePROデータの統計学的中央モニタリングを用いたRQBMの実施	4
eCOA/ePROデータにおいて検出可能な問題	5
結論	9
注釈	9

序文

ライフサイエンス企業は、臨床試験における患者/介護者からもたらされるデータの収集とモニタリングの方法に影響を与える、それぞれ別々ではあるが、関連する下記で述べる3つの力に同時にさらされている。

第一に、アメリカ食品医薬品局（FDA）は、21世紀の治療法（the 21st Century Cures Act）に従って、規制当局の意思決定における患者/介護者データの利用に対応するための一連のガイダンス文書を作成している。¹ そのため、治験依頼者は、規制当局への申請において、患者の声を代弁することに積極的に取り組んでおり、自らが実施する臨床試験において、電子臨床アウトカム評価（eCOA）および/または電子的患者報告アウトカム（ePRO）を収集することが多くなってきている。

第二に、2016年12月に導入されたICH E6 R2では、治験依頼者が、試験デザイン、リスクマネジメントおよび試験のモニタリング、特にリスクベースのモニタリング（以下RBM）に対して、より積極的な取り組みを採用することが奨励されている。治験依頼者によるRBMの実施を促進することを目的としたQ&A文書を最近発行したFDAを含む多くの規制当局が、ガイダンス文書を作成している。このQ&A文書では、「リスクに基づくモニタリングは、治験依頼者が、臨床試験の実施中に問題を特定し、対応することを可能にするための重要なツールである」²という当局の信念がさらに強化されている。

第三に、医薬品規制調和国際会議（ICH）は、多様なデザインおよびデータソースを有する臨床試験のデザインおよび実施に関する課題に対応するために、ICH E8（R1）の改訂案を発表した。この改訂では、患者を保護し、信頼性の高く、意味のあるデータを生成するために必要な臨床試験の質は、優れたデザインおよび適正な実施の両方にかかっていることが強調されている。また、この改訂では、臨床試験に対するQuality by Design（QbD）アプローチの重要性、および、試験全体における問題を迅速に特定し、それに対処することの必要性も強調されている。

業界が患者中心のアプローチを臨床試験に組み込む方向に移行する中で、患者報告データの効率的なモニタリングを目的として、QbD及びRBMという考え方に基づいた最適な手法を導入するきっかけとなるだろう。

本稿においては、先進技術、特にMedidata Detect等のリスクベースで被験者の安全性及びデータの質/完全性を監視する統計学的セントラルモニタリング技術の利用価値について検討する。全ての規制当局は、リアルタイムでの統計学的セントラルモニタリングを含むリスクベースのアプローチを用いることで、治験依頼者が、欠測データや不整合データ、プロトコル違反/逸脱等の理由を特定し、臨床試験の残りの期間中にこれらの問題が発生する可能性を最小限にするための是正措置を講じることが可能であると認めている。このようなモニタリングは、eCOA/ePROデータ等の大規模なデータセットのモニタリングに特に重要である。

製薬業界が、臨床試験プロセス全体を通して品質が担保されたデータを生成するために、科学的な厳密性を遵守してきたにも関わらず、依然としてデータの品質に関する問題は生じ、時に不本意な結果をもたらす。規制当局への申請の約4分の1（24%）が、承認前に1回以上の再申請を要している。最終的に承認されるに至った再申請の半数以上（52%）は、評価項目間、実施医療機関間または試験間のいずれかにおける試験結果の不整合に関連していた。初回申請の失敗により、承認プロセスに435日（中央値）の遅れが生じる。³ 多大な経済的コストがかかることにより、このような申請の失敗および遅延は、全てのステークホルダーにとって、深刻な浪費および算出不能な損失を意味する。

RBM：リスクに基づく品質管理の構成要素

リスクに基づくモニタリング（RBM）は、中央レビューを含む、試験実施中のデータの質を監視するためのリスク管理メカニズムとしての役割を担う。その目的は、患者の安全およびデータの質を確保するため、また100%SDVにより多額の費用・多大な時間を要する実施医療機関への訪問の必要性を最小限に抑えるため、リソースを効率的に活用することである。2013年にFDAが公表した「リスクに基づくモニタリング手法」に関するガイダンスでは、「試験の目的の達成に必要な重要なデータおよびプロセスにおけるリスクに対して焦点を合わせるモニタリング手法は、全ての実施医療機関への定期的な訪問および100%SDVの実施よりも、被験者保護および試験全体の質を確保できる可能性が高い」ことが強調されている。

RBMは、QbDの原則に基づいた臨床試験の計画および実施のプロセスである、リスクに基づく品質管理（RBQM）の構成要素の一つである。規制当局による考察文書および数えきれないほどの業界誌のテーマとなっているRBQMについては、試験の計画および実施におけるリスクを回避・モニタリングし、発生の可能性を低減するための包括的な枠組みであると述べる以外には、本稿の扱う範囲を超えている。RBQMは、治験実施計画書のデザインに始まり、試験完了まで幅広く実施されるものであり、重要な決定を支持し、臨床試験の複雑性に対応するものでなければならない。

eCOA/ePROデータの統計学的中央モニタリングによるRQBMの実施

前述の通り、コンピュータ解析による支援を受けることなくeCOA/ePROデータを十分にモニタリングすることは、そのデータ量を鑑みると、現実的に不可能である。特に、この業務は、傾向および関連性に注目し、データ内の異常を明らかにするための機械学習アルゴリズムおよび高次元解析を使用するツールを必要とする。十分に機能するためには、このツールはデータのクリーニングおよび管理を行う統合プラットフォームの一部である必要があり、重要リスク指標（KRI）を特定、記録および管理するための全てのモニタリング機能に用いられる。しかし、本稿では、本ツールのeCOA/ePROデータへの適用のみについて述べる。

Medidata Detectはどのような働きをするのか？ Medidata Detectは、全てのデータフィールドについて適切な許容範囲を「学習」することができる、統計学的中央モニタリングソフトウェアである。Medidata Detectは、何百万ものデータポイントを徹底的に調べることができ、データセット内の全ての変数を他の全ての変数と比較することで、変数間の統計学的関連を検索し、特定する。Medidata Detectは、データの中から何千ものパターンを特定し、そのパターンに一致しない、または設定された許容範囲から外れた不整合や外れ値を発見する。そして、精査・修正が必要と考えられる、患者または試験実施医療機関に関連した値にフラグを立てる。そのため、ユーザーは、問題があると考えられる箇所に焦点を合わせることができるだけでなく、例えそれらが未知の予測不能なリスクに関連している場合であっても、異常なパターンや値を把握できるようになる。

最高クラスの統計学的中央モニタリングシステムは：

- リアルタイムでデータをリフレッシュする
- データソースに依存せず、治験依頼者がデータソースのモニタリングを行うように定義することを可能にする Allows the
- 治験依頼者が重要リスク指標（KRI）を定義できるようにする
- 治験依頼者がアルゴリズムを設計する必要がない等、セットアップをほとんど必要としない
- データリスト、概要表、患者プロフィール、散布図および箱ひげ図を提供する

eCOA/ePROデータにおいて検出可能な問題

治療レジメンの非遵守

通常、標準的なデータ収集法を用いて、治験実施計画書にて規定された治療レジメンの遵守状況を追跡することは困難である。電子的ツールの活用により、特に統計学的中央モニタリング手法を用いた場合、それは容易になる。患者が指示通りに薬剤を服用しているかどうかを毎日確認することができる。

時間／日付の誤り

電子的ツールを通じて患者から収集した測定値は、患者の経験を反映しているという点において、本来「間違い」であることはない。しかし、患者データは、誤って報告されたり、不完全な形で報告されたりする場合がある。例えば、下の図1の例に示したように、登録されたデータの日時のつじつまが合わないことがある。2例の患者は、死亡日の後に、QOL質問票（EQ5D）に対する回答を記録していた。明らかに、これはさらなる調査が必要である。

図1：論理的に矛盾したデータ入力日時の例

FS1369									
日時	来院	不安・抑うつ	移動	疼痛／不快感	セルフケア	日常生活	VASスコア	質問票への記入	完了状況
2017/12/13 12:12	Day 1 無作為割り付け	不安または抑うつはない	重度の歩行障害がある	中等度の疼痛または不快感がある	身体を洗うことまたは更衣に中程度の問題がある	日常活動を行うことに中程度の問題がある	70	自己記入	完了
2018/4/4 12:33	第2回来院							インタビューによる記入	試験実施施設のスタッフのミスにより未完了
2018/8/8 14:06	第3回来院	不安または抑うつはない	軽度の歩行障害がある	疼痛または不快感はない	身体を洗うことまたは更衣に問題はない	日常活動を行うことにやや問題がある	91	自己記入	完了
2018/10/12 12:45	第4回来院	不安または抑うつはない	軽度の歩行障害がある	軽度の疼痛または不快感がある	身体を洗うことまたは更衣に中程度の問題がある	日常活動を行うことができない	60	自己記入	完了
2019/2/2 11:32	第5回来院							インタビューによる記入	その他
2019/5/6 14:23	第6回来院							インタビューによる記入	被験者死亡
2019/8/15 10:05	第6回来院							インタビューによる記入	被験者死亡
2019/10/21 13:11	第6回来院							インタビューによる記入	被験者死亡

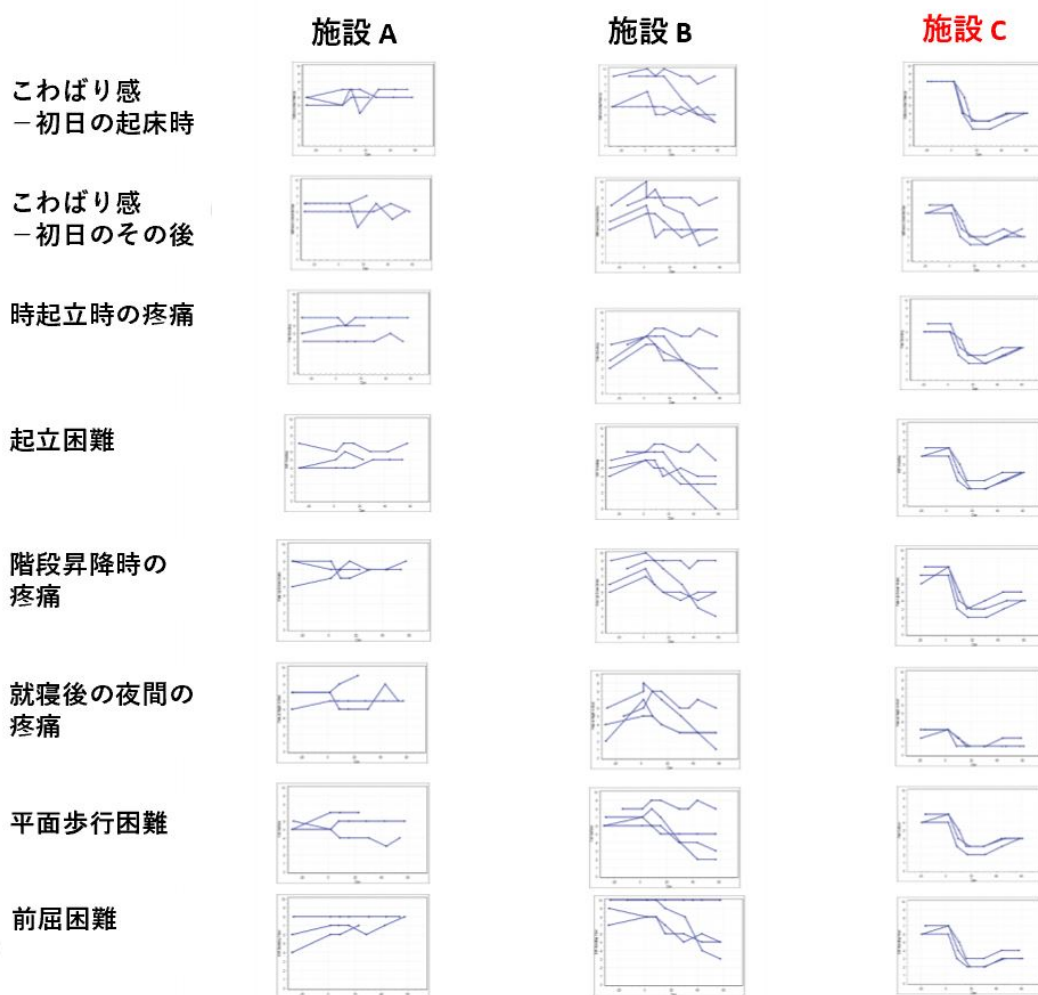
欠測データ

言うまでもなく、患者が日誌への入力を行わないことがある — これは、パターンの一部になった場合、Medidata Detectによって特定し、対応することができる状況である。

報告指示に関する問題

医療機関の担当者が患者の日記の使い方に関して誤って解釈し、患者に指示を出す際に、患者に間違っただ指導を行う場合がある。このような場合、当該施設の患者の回答は、他の施設の患者の回答と異なるものになる。図2において、施設Aおよび施設Bの患者の回答には正常なばらつきが認められる。しかし、施設Cの患者の回答は疑わしいほど均一であり、そのため、患者がどのように情報を報告しているのかということに関して懸念が生じる。

図2：疑わしい施設データの例



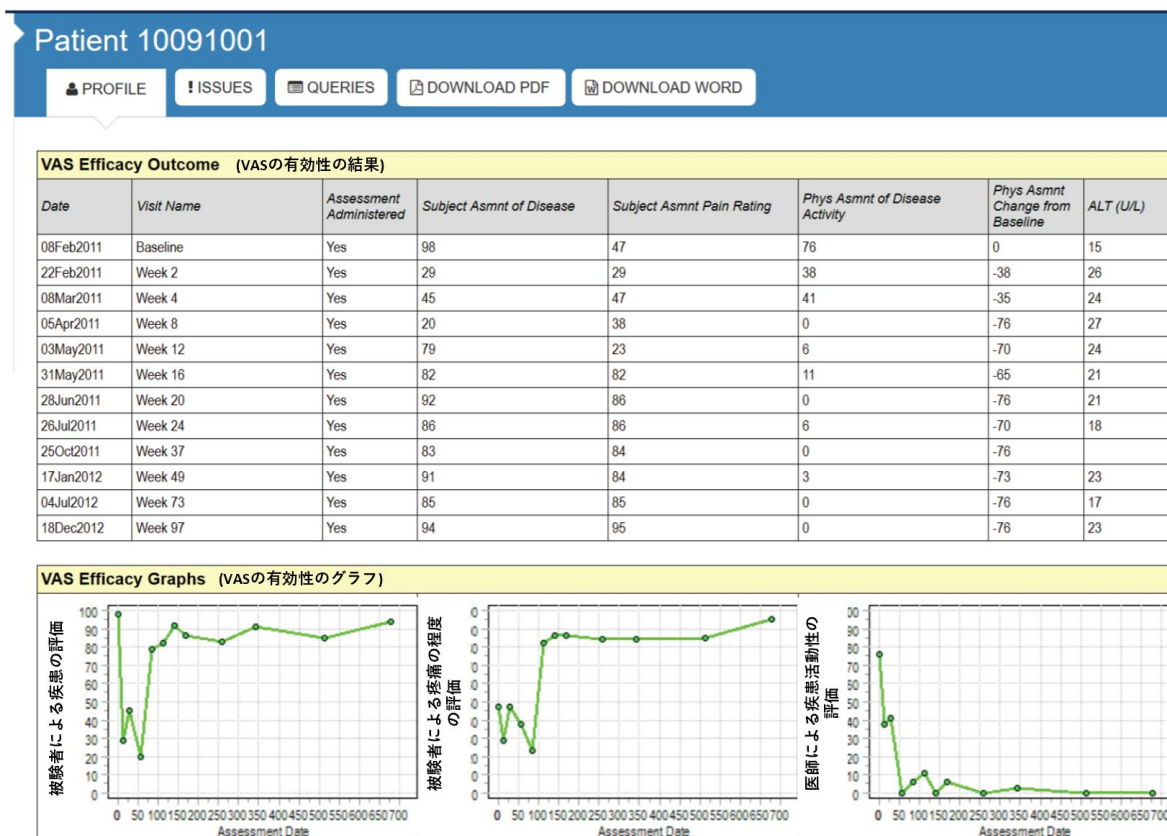
データの捏造

ごく稀なことではあるが、施設が患者の代わりに、患者による評価を記入した可能性がある不正行為の事例が認められる。統計学的中央モニタリングは、「外れている」ように見えるデータのパターンを特定することにより、このような不正行為を把握することが可能である。

臨床医の報告と患者の報告との不一致

患者の経過に関する医師の評価が、患者の評価と顕著に異なっている場合、これを検出することが可能である。図3に示す例では、臨床医の評価と被験者の評価が、700日以上にわたる報告において大幅に異なる軌跡を描いている。右側の医師の評価は、疾患活動性が急激に低下し、その後、低いレベルで維持されたことを示しているが、疾患および疼痛に関する患者の評価は高いレベルを維持しており、同期間中に上昇さえ認められた。これは、患者の回答に用いられた尺度が一貫して誤って解釈されていたことを示唆している可能性がある。

図3：患者の評価と医師の評価との不一致の例



リアルタイムの解析、タイムリーな介入およびリスクの低減

eCOA/ePROを通じて試験における患者の声を把握することに関心を持つ治験依頼者および医薬品開発業務受託機関（CRO）は、今や、中央統計分析（centralized statistical analysis）により、受信データを適切に監視する能力に自信を持って、それを行うことが可能である。Medidata Detectは、精緻な電子化による、このような革新的な手法がなければ、おそらく検出されないままとなるであろうデータ異常やプロセスの欠陥を特定する。

本ツールは、リアルタイムでデータが入手できるため、問題のタイムリーな特定および解決を支援する。品質チェックは、データの受信時に自動的に行われ、直ちに潜在的な問題にフラグが立てられる。これにより、モニタリング担当者は、問題が繰り返される前に、調査し、是正措置を講じる機会を得る。患者からの電子データは、一度提出されると、変更や修正を行うことができない。唯一取りうる手段は、エラーが全体に波及するのを防ぐことである。

Medidata Detectを実装することにより、所定の患者または施設から得られたデータが無効とみなされ、規制当局に提出することができなくなる可能性は、遙かに低くなる。実際、FDAはこのような早期の介入を奨励している：

「試験の実施または試験計画の遵守が不適切であることが、不完全なデータ収集の原因または一因になる場合がある。したがって、治験依頼者は、実施医療機関において、リアルタイムで重要な試験業務のレビューを行うことにより、欠測データ、プロトコル違反／逸脱等の理由を特定し、臨床試験の残りの期間中にこれらの問題が発生する可能性を最小限にするための是正措置を講じることが可能である。」⁴

本ソフトウェアがモニタリング機能を遂行する際の系統的効率性により、事前にプログラムされた必要な編集チェックおよびカスタムレポートの数、ならびにそれに伴う費用が削減される。そのため、本ソフトウェアは、データ品質の責任者が、より重要な作業 — 注意を要する重要な項目 — に注力しながら、規制を完全に受け入れる手助けをする。

また、早期に異常データを特定することにより、CROおよび治験依頼者は、問題の発生時にそれを解決することができるという非常に大きな利点を得る。これにより、最終患者の最終来院（LPLV）からデータベースロックまでのサイクル期間が短縮され、最終的に、新薬承認申請（NDA）を提出する時期が早められる。

総合すると、Medidata Detectを用いたeCOA/ePROのデータ品質のモニタリングは、被験者データの除外が必要となるリスク、または規制当局の追加審査が必要となるリスクを低減させることにより、試験の成功の可能性を高める。図4は、統計学的中央モニタリングが、リスク、サイクル期間および費用を削減することにより、どのようにデータ管理を変革するのかを示している。

図4：Medidata Detectの価値

Medidata Detectはデータ管理を変革し、リスク、サイクル期間および費用を削減する

 編集チェックの削減	 データレビューの自動化	 カスタムレポートの削減	 迅速なデータベースロック	 試験リスクの低減
事前にプログラムされた編集チェックの回数を削減するためのパターン認識および外れ値の検出	機械学習および高度な統計解析を用いてデータ異常にフラグを立てることによる、データレビューの自動化	作成および管理を行うカスタムレポートの数を削減	異常データの早期の特定および解決	リスクを低減させ、試験の成功の可能性を高める
関連する要件の収集、ロジック開発、プログラミング、バリデーション、プロジェクト管理を削減	データ管理者は、注意を要する重要項目に労力を集中させることが可能	Detectは、データリスト、概要表、患者プロフィール、散布図および箱ひげ図を追加設定なしで提供	より早期のNDAの提出に繋がる、LPLVからDBLまでのサイクル期間の短縮	試験結果の信頼性の向上
			データベースの初回ロック後のロック解除回数の削減	被験者データが試験から除外されるリスクを低減させる
				規制当局の追加審査のリスクを低減させる

結論

Medidata Detectにより、治験依頼者およびCROは患者中心のアプローチを取り、医薬品開発計画に患者の意見を取り入れることが可能となる。統計学的中央モニタリングを信頼することは、eCOA/ePROのデータ品質、およびリスクに基づくモニタリングの利用に関するICHおよびFDAの規制の遵守を実現する一助となる。高度な解析の助けを借りずにデータのパターンを特定することは、人の手では絶対に不可能であるため、eCOA/ePROの収集を行う試験では、Medidata Detectの利用は強く推奨される。高度な解析の力により、CRAは、機械学習コンピュータにできる作業よりも、むしろ根本的原因の調査並びに是正措置を講じることにより注力できるようになる。

CROおよび治験依頼者は、Medidata Detectを用いたリアルタイムなeCOA/ePROデータのモニタリングにより、先を見越して品質問題を特定できるため、このような問題が繰り返されたり、全体に波及したりして、試験の完全性を損ねる前に、早期に問題に対処することが可能である。

統計学的中央モニタリングは、RBQMの手法を採用するまでの行程において基礎となる一歩である。Medidata Detectの能力は、試験がバーチャル化される方向が強まる中で、より一層重要になる。治験実施計画書が、患者の症状および医療機関以外での患者の回答に関するデータの収集にますます依拠するようになるにつれ、潜在的な問題に介入できるよう、迅速に問題を特定することがさらに重要となる。

注釈

1. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical>
2. “A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers Guidance for Industry,” FDA, March 2019
3. Sacks LV, Shamsuddin HH, Yasinskaya YI, Bouri K, Lanthier ML, Sherman RE, “Scientific and Regulatory Reasons for Delay and Denial of FDA Approval of Initial Applications for New Drugs, 2000-2012.” JAMA.2014;311(4):378-384. doi:10.1001/jama.2013.282542
4. “A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers Guidance for Industry,” FDA, March 2019

メディータについて

メディータは、ライフサイエンスのデジタルトランスフォーメーションを推進し、多くの患者の希望をかたちにします。製薬企業、バイオテクノロジー企業、医療診断・機器メーカー、学術機関の研究者がエビデンスやインサイトを生み出すことを支援し、新しい治療の価値拡大、リスク最小化、アウトカム最適化の実現に貢献しています。1500社以上のライフサイエンス企業や団体に採用され、100万人以上の認定ユーザーが日々利用する、臨床開発、コマーシャルさらにはリアルワールドデータの活用において世界で最も使われているプラットフォームを提供しています。ダッソー・システムズ（ユーロネクスト・パリ：#13065、DSY.PA）の傘下であり、米国ニューヨークに本社を置くメディータは世界各国に拠点を置き、お客様のニーズにお応えしています。より詳細な情報は www.medidata.com/jp、LinkedIn / Facebookの日本語公式アカウントページなどをご覧ください。

Medidata, Medidata Rave and Acorn AI はDassault Systèmes 子会社であるMedidata Solutions, Inc.の登録商標です。お問い合わせは japanmarketing@medidata.comまで。