

【日本製薬工業協会シンポジウム】
進展するCTDS(Clinical Trial Data Sharing)の現状と、
データ非特定化方法論

2. CTDSの実例



2017年12月19日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2016年 継続タスクフォース4

中外製薬株式会社
大塚 渉

- 本発表は、所属する組織の見解を示すものではありません

- 演題発表内容に関連し、発表者に開示すべき利益相反はありません

- どのようにデータを共有するか
 - CTDSのプラットフォーム
 - データ共有手順
 - 共有されるパッケージ内容

- 共有されたデータでどんな研究が行われているか

- データを共有することによるベネフィットとリスク

- **どのようにデータを共有するか**
 - CTDSのプラットフォーム
 - データ共有手順
 - 共有されるパッケージ内容

- 共有されたデータでどんな研究が行われているか

- データを共有することによるベネフィットとリスク

どのようにデータを共有するか ＜CTDSのプラットフォーム＞

CTDSのプラットフォーム

複数の製薬企業が共同運営

- ClinicalStudyDataRequest.com

単独の製薬企業が提供

- ファイザー (Inspire Portal)
- メルク (ENGAGE ZONE)
- J&J (YODA)
- アストラゼネカ
- 大塚HD

製薬企業以外が提供

- Project Data Sphere
- ImmPort
- FreeBIRD
- Vivli

どのようにデータを共有するか ＜CTDSのプラットフォーム：CSDR.com＞

➤ ClinicalStudyDataRequest.com

参加企業（2017年12月現在）

- アステラス
- バイエル
- ベーリンガーインゲルハイム
- 第一三共
- エーザイ
- グラクソ・スミスクライン
- イーライリリー
- ノバルティス
- ロシュ
- サノフィ
- 武田
- UCB
- ヴィーブ

Metrics

A summary of the number of research proposals and enquiries that have been submitted since **May 2013** is provided here. Metrics for research proposals are updated monthly and metrics for enquiries are updated every three months.

Research proposals requesting access to patient level data (number of proposals)

The table below provides metrics for different parts of the process following submission of a research proposal (Requirements check, Independent Review Panel (IRP) review, Data Sharing Agreement, Data preparation and conduct of the research project). The "In process" rows provide the number of research proposals in this part of the process. The other rows for each part of the process provide the total number of research proposals that have achieved that outcome.

Number of Research Proposals submitted up to 30 September 2017		346
Requirements check	In process	24
	Withdrawn by the requestor	43
	Did not meet requirements (further details)	15
	Potential conflict of interest or an actual or potential competitive risk	0
	Met requirements	264
IRP review	In process	4
	Withdrawn by the requestor	6
	Rejected or advised to re-submit	28
	Approved or approved with conditions	226
Data Sharing Agreement	In process	36
	Withdrawn by the requestor	10
	Not agreed by requestor	1
	Agreed (signed) View details of these research proposals	179

<https://www.clinicalstudydatarequest.com/Default.aspx>

Access Date : 2017.11.24

どのようにデータを共有するか

<CTDSのプラットフォーム: Project Data Sphere>



➤ Project Data Sphere

- 過去に実施された抗がん剤の臨床試験データを共有・統合・解析するためのプラットフォーム
- これまではプラセボや既存の抗がん剤といった対照薬のみ
→2017年3月から被験薬群のデータ共有を開始

117,622

Patients

133

Datasets

9,171

Downloads

1,748

Users

27

Data Providers

7,638

Logins

<https://www.projectdatasphere.org/projectdatasphere/html/home>

Access Date : 2017.11.24

どのようにデータを共有するか

<データ共有手順>

1. 研究課題 (research question) になかった試験の特定
 - ClinicalTrials.govなどの公開情報を利用
2. 研究企画書 (research proposal) の作成
 - 研究結果の公表計画、全研究者の情報、COI、研究の資金源など
3. 研究企画書の審査
 - スポンサー内 or 独立した外部審査機関
4. データ共有の合意形成
 - 法的拘束力を持つ文書(データ利用合意書)への署名
5. データへのアクセス
 - オープンアクセス or 直接共有 or 制御アクセス
6. パッケージの提供
 - プロトコル、CRF、CSR、データ定義書、解析プログラム等
7. 研究者へのサポート

どのようにデータを共有するか ＜データへのアクセス＞

- アクセスの形態によって、どの程度の情報を取り除くか (or 精度を下げるか) も変わってくる
 - CSDR.com: 制御アクセス
 - Project Data Sphere: オープンアクセス

どのようにデータを共有するか ＜共有されるパッケージの内容＞

プラットフォームによって差はあるが、おおむね以下が共有される

項目	補足
非特定化された生データ	いずれも、患者のプライバシー保護のため、非特定化処理が行われたデータ 研究に必要なデータセットのみ提供される場合がある
非特定化された解析用データ	
プロトコル(改訂版を含む)	商業機密にかかわる文章は削除等の編集をする
注釈つき症例報告書	CRFの各情報がどのデータセットのどの変数に格納されているかの注釈がついた症例報告書
解析計画書	
データ定義書	データセットの構造と変数を解説した文書
治験総括報告書	個々の被験者情報の非特定化, 商業機密にかかわる文章は削除等の編集加工をしたうえで共有 全症例を対象とした症例一覧表は通常含まれない
解析プログラム* (または実行ログ)	解析用データが共有できない場合 (元の解析プログラムが実行できない場合)

- どのようにデータを共有するか
 - CTDSのプラットフォーム
 - データ共有手順
 - 共有されるパッケージ内容

- 共有されたデータでどんな研究が行われているか

- データを共有することによるベネフィットとリスク

共有されたデータでどんな研究が行われているか

➤ ClinicalStudyDataRequest.comの事例

2017年9月30日までの件数

Proposals submitted : 346件

Data Sharing Agreed : 179件

北米: 81件*

* 統合された研究2件を含む

欧州: 66件

その他: 30件 → うち日本: 5件

Published or Summary received : 15件

共有されたデータでどんな研究が行われているか

➤ 研究結果の論文化が順調に進んでいるとは言い難い状況も見受けられる。

- CSDR.comでは、データへのアクセスがすでに終わっている研究も増えてきており、CTDSの2次解析としてのニーズが今後どの程度拡大していくかの動向が注目される。

Data preparation	In process	12
	Withdrawn by the requestor	3
	Complete (data available)	164
Data Access	Access provided	104
	Withdrawn by the requestor	3
	Access closed	57
Publication	Publication milestone not yet reached	43
	Published or Summary received View details of these research proposals	15
	Publication or Summary not received after 18 months of Access Closed	0

共有されたデータでどんな研究が行われているか 〈公表文献等が確認可能な11件〉

➤ 公表文献が確認可能な11件の内容

- 治療効果の差のメタアナ 1件
- モデル式の提案 1件
- 疾患の理解、指標の開発 4件
- 探索的解析 1件
- 再解析(既存結果の検証) 2件
- その他 2件
 - 報告される治療効果の不均質性の検討
 - 被験者レベルデータが利用可能な試験の検討

現在確認可能な内容を見る限り、RCTのメタアナリシスや企業が懸念する既存結果を検証するための検討は多くない。

共有されたデータでどんな研究が行われているか 〈日本の研究者から提案された研究5件〉



- 1572. Research to evaluate the relation of toxicity and the relative dose intensity in phase I trials beyond cycle 1 of Molecular Targeted Agents (MTAs)
 - 米盛 勸(国立がん研究センター)
- 1601. Identification of clinical biomarkers for adjuvant chemotherapy for gastric cancer after D2 dissection by analyses of individual patents' data from large randomized controlled trials
 - 円谷 彰(坪井病院)
- 1643. Development of an accurate statistical method for evaluating region-specific treatment effects in multiregional clinical trials
 - 野間 久史(統計数理研究所)
- 1692. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease progression
 - 樋坂 章博(千葉大学)
- 1819. Individual Participant Data Meta-analysis Of Antidepressant Trials For Major Depression In Japan
 - 山脇 成人(広島大学)

共有されたデータでどんな研究が行われているか 〈日本の研究者から提案された研究5件〉



- 1572. Research to evaluate the relation of toxicity and the relative dose intensity in phase I trials beyond cycle 1 of Molecular Targeted Agents (MTAs)
 - 米盛 勸(国立がん研究センター)

研究の主な目的*:

the main purpose of our research is to evaluate the relation of toxicity and the relative dose intensity in phase I trials of MTAs using the data of not only the first cycle but also the second and the later courses in the phase I trial. By doing that, we plan to develop a novel method for dose modification in clinical trials and examine the utility of our proposed method for determining the MTD.

研究対象試験:

20試験(Lay Summaryにあるとおり, Phase 1試験を対象)

複数企業の試験を利用(GSK, ベーリンガー, リリー, エーザイ)

* 公開されている研究のLay Summaryから抜粋

共有されたデータでどんな研究が行われているか 〈日本の研究者から提案された研究5件〉



- 1601. Identification of clinical biomarkers for adjuvant chemotherapy for gastric cancer after D2 dissection by analyses of individual patients' data from large randomized controlled trials

□ 円谷 彰 (坪井病院)

研究の主な目的*:

We aim to analyze clinical markers to choose the most effective additional treatment for patients who underwent curative surgery for stomach cancer.

研究対象試験:

1試験 (Phase 3, 胃癌)

共有されたデータでどんな研究が行われているか 〈日本の研究者から提案された研究5件〉

- 1643. Development of an accurate statistical method for evaluating region-specific treatment effects in multiregional clinical trials

- 野間 久史 (統計数理研究所)

研究の主な目的*:

We have developed a statistical method to correctly estimate the heterogeneous average treatment effects as functions of institutional or regional variables, without correct specification of regression models of pretreatment variables.

This model and estimation method will shed light on the mechanism why treatment effects vary according to regions or institutions, and enable decision makers to decide which medical intervention is optimal in their region or institution. We will apply the proposed novel method to data sets from the selected studies for which we request access, to illustrate the usefulness of our approach.

* 公開されている研究のLay Summaryから抜粋

共有されたデータでどんな研究が行われているか 〈日本の研究者から提案された研究5件〉



- 1643. Development of an accurate statistical method for evaluating region-specific treatment effects in multiregional clinical trials
 - 野間 久史(統計数理研究所)

研究対象試験:

5試験(Phase 3, 胃癌+肺癌+頭頸部癌)

複数企業の試験を利用(ロシュ, イーライリリー, アステラス, ノバルティス)

共有されたデータでどんな研究が行われているか 〈日本の研究者から提案された研究5件〉



■ 1692. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease progression

□ 樋坂 章博(千葉大学)

研究の主な目的*:

This study would allow the prediction of lifelong FEV1 change in COPD patients based on their background. It would provide useful information in predicting prognosis and choosing the best treatment option for each patient with COPD.

研究対象試験:

4試験(Phase 3, 慢性閉塞性肺疾患(COPD))

複数企業の試験を利用(ベーリンガー, GSK)

* 公開されている研究のLay Summaryから抜粋

共有されたデータでどんな研究が行われているか 〈日本の研究者から提案された研究5件〉

■ 1819. Individual Participant Data Meta-analysis Of Antidepressant Trials For Major Depression In Japan

□山脇 成人(広島大学)

研究の主な目的*:

The main purposes of the present study are two:

A) Identify subgroups of patients that show greater differentiation between antidepressants and placebo, in order to contribute to the planning of more efficient trials in the future

B) Identify subgroups of patients that show smaller differentiation between antidepressants and placebo, in order to identify unmet medical needs and we will conduct the independent participant data meta-analyses to address these questions. The findings will be communicated to the public via scientific publications.

研究対象試験: 2試験 (Phase 3, うつ病)

* 公開されている研究のLay Summaryから抜粋

- どのようにデータを共有するか
 - CTDSのプラットフォーム
 - データ共有手順
 - 共有されるパッケージ内容

- 共有されたデータでどんな研究が行われているか

- データを共有することによるベネフィットとリスク

データを共有することによるベネフィットとリスク

ベネフィット

公衆衛生の向上
臨床試験の不要な繰返し回避
被験者に対する不要な暴露の繰返し回避

プライバシーの侵害
医学的・統計学的に妥当でない二次解析の実施
臨床試験に多大な時間とリソースを費やす
インセンティブの低下

リスク

References

- 製薬協データサイエンス部会, 臨床試験の個別被験者データの共有 CTDS (Clinical Trial Data Sharing), 2017年6月, available at <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/ctds.html>
- ClinicalStudyDataRequest.com, available at <https://www.clinicalstudydatarequest.com/Default.aspx>
- Project Data Sphere, available at <https://www.projectdatasphere.org/projectdatasphere/html/home>
- Kent DM, Nelson J, Dahabreh IJ, et al. Risk and treatment effect heterogeneity: re-analysis of individual participant data from 32 large clinical trials. *Int J Epidemiol* 2016; 45(6):2075–88, available at <http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2016/07/02/ije.dyw118.long>
- Baay M, Bollaerts K, Struchiner C, Verstraeten T. Background rates of disease in Latin American children from a rotavirus vaccine study. *Hum Vaccine Immunother.* 2017 Apr 25:1–5, available at <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1320007>
- Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence *BMJ* 2015; 35:h4320, available at <http://www.bmj.com/content/bmj/351/bmj.h4320.full.pdf>

References

- Nevitt SJ, Marson AG, Davie B, et al. Exploring changes over time and characteristics associated with data retrieval across individual participant data meta-analyses : systematic review BMJ 2017; 357:j1390, available at <http://www.bmj.com/content/357/bmj.j1390>
- Forbess LJ, Bresee C, Wallace DJ, Weisman MH. Failure of a systemic lupus erythematosus response index developed from clinical trial data: lessons examined and learned. Lupus 2017; 26:909–916, available at http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0961203317692433?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
- Muff S, Puhan MA, Held L. Bias away from the null due to miscounted outcomes? A case study on the TORCH trial, SMMR 2017, available at <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280217694403>
- Borges AH, Lundh A, Tendal B, et al. Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. Clin Infect Dis 2016; 63(2): 268–80, available at <http://cid.oxfordjournals.org/content/63/2/268.short>

References

- Schwartz LM, Halloran ME, Rahbar AR, et al. Rotavirus vaccine effectiveness in low-income settings: An evaluation of the test-negative design. *Vaccine* 2017; 35:184–190, available at <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16310283>
- Hadjichrysanthou C, Cauët E, Lawrence E, et al. Understanding the within-host dynamics of influenza A virus: from theory to clinical implications. *J. R. Soc. Interface* 2016; 13: 30260332, available at <http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/13/119/20160289>
- Radua J, Grunze H, Amann BL, et al. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2017; 86(2): 90–98, available at <https://www.karger.com/Article/FullText/449417>
- Voysey M, Pollard AJ, Sadarangani M, Fanshawe TR. Prevalence and decay of maternal pneumococcal and meningococcal antibodies: A meta-analysis of type-specific decay rates. *Vaccine* 2017; 35:5850–5857, available at <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17312021>
- Strom BL, Buyse ME, Hughes J, et al. Data sharing – Is the juice worth the squeeze? *N Engl J Med* 2016; 375:1608–09, available at <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1610336#t=article>

References

- CSDR proposal No.1572 (Research to evaluate the relation of toxicity and the relative dose intensity in phase I trials beyond cycle 1 of Molecular Targeted Agents (MTAs)), available at <https://www.clinicalstudydatarequest.com/Approved-requests-list-1572-BI-Eisai-GSK-Lilly.aspx>
- CSDR proposal No.1601 (Identification of clinical biomarkers for adjuvant chemotherapy for gastric cancer after D2 dissection by analyses of individual patents' data from large randomized controlled trials), available at <https://www.clinicalstudydatarequest.com/Approved-requests-list-1601-Sanofi-Roche.aspx>
- CSDR proposal No. 1643. (Development of an accurate statistical method for evaluating region-specific treatment effects in multiregional clinical trials), available at <https://www.clinicalstudydatarequest.com/Approved-requests-list-1643-Astellas-Lilly-Novartis-Roche.aspx>
- CSDR proposal No.1692 (Predictors of chronic obstructive pulmonary disease progression), available at <https://www.clinicalstudydatarequest.com/Approved-requests-list-1692-BI-GSK.aspx>
- CSDR proposal No.1819 (Individual Participant Data Meta-analysis Of Antidepressant Trials For Major Depression In Japan), available at <https://www.clinicalstudydatarequest.com/Approved-requests-list-1819-GSK.aspx>