

Table 2 Angiographic Findings in De Novo Patients

LMT	RCA	LAD	LCX	T1 (n=8,878)	T2 (n=3,104)	T3 (n=2,764)	T4 (n=2,196)	T5 (n=2,205)	T6 (n=1,996)	p value for trend
A	P	P	P	1,781 (20.1%)	565 (18.2%)	502 (18.2%)	439 (20.0%)	466 (21.1%)	413 (20.7%)	0.268
A	P	P	A	1,103 (12.4%)	374 (12.0%)	369 (13.4%)	245 (11.2%)	273 (12.4%)	264 (13.2%)	0.716
A	P	A	P	557 (6.3%)	215 (6.9%)	160 (5.8%)	138 (6.3%)	131 (5.9%)	116 (5.8%)	0.281
A	A	P	P	1,061 (12.0%)	336 (10.8%)	338 (12.2%)	268 (12.2%)	250 (11.3%)	235 (11.8%)	0.880
A	P	A	A	1,013 (11.4%)	399 (12.9%)	337 (12.2%)	243 (11.1%)	257 (11.7%)	223 (11.2%)	0.690
A	A	P	A	2,427 (27.3%)	861 (27.7%)	767 (27.7%)	625 (28.5%)	598 (27.1%)	532 (26.7%)	0.815
A	A	A	P	620 (7.0%)	236 (7.6%)	196 (7.1%)	150 (6.8%)	159 (7.2%)	146 (7.3%)	0.769
P	P	P	P	110 (1.2%)	43 (1.4%)	36 (1.3%)	28 (1.3%)	29 (1.3%)	21 (1.1%)	0.734
P	P	P	A	39 (0.4%)	14 (0.5%)	7 (0.3%)	10 (0.5%)	9 (0.4%)	8 (0.4%)	0.712
P	P	A	P	17 (0.2%)	8 (0.3%)	4 (0.1%)	4 (0.2%)	1 (0.0%)	3 (0.2%)	0.237
P	A	P	P	50 (0.6%)	15 (0.5%)	13 (0.5%)	11 (0.5%)	11 (0.5%)	8 (0.4%)	0.383
P	P	A	A	10 (0.1%)	8 (0.3%)	7 (0.3%)	8 (0.4%)	3 (0.1%)	1 (0.1%)	0.744
P	A	P	A	37 (0.4%)	11 (0.4%)	12 (0.4%)	10 (0.5%)	5 (0.2%)	12 (0.6%)	0.758
P	A	A	P	13 (0.1%)	5 (0.2%)	7 (0.3%)	8 (0.4%)	1 (0.0%)	5 (0.3%)	0.396
P	A	A	A	40 (0.5%)	14 (0.5%)	9 (0.3%)	9 (0.4%)	12 (0.5%)	9 (0.5%)	0.888

T1 to T6, 6 cohorts in chronological order.

P values for trend were calculated using the Cochran-Armitage test.

LMT, left main trunk; RCA, right coronary artery; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; A, lesion absent in the artery; P, lesion present in the artery.

Choice of Treatment

Trends in the choice of treatment for the affected arteries in the whole cohort are shown in Table 4. Patients who underwent no interventional procedures were considered to be medically controlled. Plain old balloon angioplasty (POBA) denotes that no interventional procedure other than balloon angioplasty was performed. Statistically significant increasing trends were observed for the use of directional coronary atherectomy and stents. Significant decreasing trends were observed in medical control, POBA, intracoronary thrombolysis (ICT), and intravenous coronary throm-

Table 3 Angiographic Findings of Patients With Single-Vessel Disease

RCA	LAD	LCX	Total (n=9,789)
P	A	A	2,472 (25.3%)
A	P	A	5,810 (59.4%)
A	A	P	1,507 (15.4%)

Abbreviations as in Table 2.

Table 4 Choice of Treatment for the Diseased Artery in Each Cohort

Period	T1 (n=15,628)	T2 (n=5,277)	T3 (n=4,554)	T4 (n=3,738)	T5 (n=3,664)	T6 (n=3,437)	p value
Medicine	5,565 (35.6%)	1,781 (33.8%)	1,479 (32.5%)	1,214 (32.5%)	1,100 (30.0%)	1,006 (29.3%)	<0.001
POBA	1,972 (12.6%)	605 (11.5%)	493 (10.8%)	348 (9.3%)	360 (9.8%)	302 (8.8%)	<0.001
DCA	158 (1.0%)	81 (1.5%)	70 (1.5%)	61 (1.6%)	70 (1.9%)	60 (1.7%)	<0.001
Rotablator	389 (2.5%)	128 (2.4%)	93 (2.0%)	90 (2.4%)	79 (2.2%)	79 (2.3%)	0.215
Stents	6,118 (39.1%)	2,255 (42.7%)	2,026 (44.5%)	1,655 (44.3%)	1,718 (46.9%)	1,680 (48.9%)	<0.001
Cutting balloon	737 (4.7%)	279 (5.3%)	264 (5.8%)	217 (5.8%)	162 (4.4%)	169 (4.9%)	0.423
CABG	1,110 (7.1%)	329 (6.2%)	288 (6.3%)	279 (7.5%)	278 (7.6%)	242 (7.0%)	0.431
ICT	114 (0.7%)	39 (0.7%)	30 (0.7%)	16 (0.4%)	14 (0.4%)	9 (0.3%)	<0.001
IVCT	67 (0.4%)	19 (0.4%)	11 (0.2%)	13 (0.3%)	11 (0.3%)	7 (0.2%)	0.027

T1 to T6, 6 cohorts in chronological order.

P values for trend were calculated using the Cochran-Armitage test.

POBA, plain old balloon angioplasty; DCA, directional coronary atherectomy; CABG, coronary artery bypass graft; ICT, intracoronary thrombolysis; IVCT, intravenous coronary thrombolysis.

Table 5 Choice of Treatment for the Diseased Artery in Patients Initially Admitted for AMI in Each Cohort

Period	T1 (n=3,274)	T2 (n=1,092)	T3 (n=1,061)	T4 (n=783)	T5 (n=831)	T6 (n=718)	p value
Medicine	323 (9.9%)	82 (7.5%)	102 (9.6%)	78 (10.0%)	67 (8.1%)	49 (6.8%)	0.032
POBA	694 (18.4%)	163 (14.9%)	136 (12.8%)	91 (11.6%)	84 (10.1%)	66 (9.2%)	<0.001
Stents	2,099 (64.1%)	781 (71.5%)	749 (70.6%)	571 (72.9%)	619 (74.5%)	559 (77.9%)	<0.001
Cutting balloon	66 (2.0%)	24 (2.2%)	43 (4.1%)	26 (3.3%)	13 (1.6%)	16 (2.2%)	0.454
CABG	137 (4.2%)	31 (2.8%)	40 (3.8%)	26 (3.3%)	37 (4.5%)	23 (3.2%)	0.479
ICT	108 (3.3%)	37 (3.4%)	27 (2.5%)	16 (2.0%)	14 (1.7%)	9 (1.3%)	<0.001
IVCT	64 (2.0%)	19 (1.7%)	9 (0.8%)	12 (1.5%)	11 (1.3%)	7 (1.0%)	0.021

T1 to T6, 6 cohorts in chronological order.

P values for trend were calculated using the Cochran-Armitage test.

Abbreviations as in Tables 1, 4.

Table 6 Prescription Trend in the 6 Cohorts

Drugs	T1 (n=13,812)	T2 (n=4,714)	T3 (n=4,113)	T4 (n=3,284)	T5 (n=3,361)	T6 (n=3,188)	p value
ACEI	4,366 (31.6%)	1,570 (33.3%)	1,366 (33.2%)	1,073 (32.7%)	997 (29.7%)	879 (27.6%)	<0.001
ARB	1,868 (13.5%)	836 (17.7%)	869 (21.1%)	779 (23.7%)	917 (27.3%)	930 (29.2%)	<0.001
CCB	6,928 (50.2%)	2,291 (48.6%)	1,936 (47.1%)	1,518 (46.2%)	1,518 (45.2%)	1,382 (43.4%)	<0.001
Statins	5,071 (36.7%)	1,950 (41.4%)	1,723 (41.9%)	1,513 (46.1%)	1,534 (48.5%)	1,600 (50.2%)	<0.001
α -1 blockers	318 (2.3%)	109 (2.3%)	103 (2.5%)	69 (2.1%)	77 (2.3%)	84 (2.6%)	0.547
α - β -blockers	1,479 (10.7%)	661 (14.0%)	666 (16.2%)	536 (16.3%)	634 (18.9%)	581 (18.2%)	<0.001
β -blockers	2,693 (19.5%)	943 (20.0%)	787 (19.1%)	644 (19.6%)	595 (17.7%)	552 (17.3%)	0.001
Fibrates	448 (3.2%)	129 (2.7%)	105 (2.6%)	76 (2.3%)	81 (2.4%)	83 (2.6%)	<0.001
Antithrombotics	12,048 (87.2%)	4,393 (93.2%)	3,824 (93.0%)	3,021 (92.0%)	3,143 (93.5%)	2,975 (93.3%)	<0.001
Nitrates	8,319 (60.2%)	2,778 (58.9%)	2,222 (54.0%)	1,659 (50.5%)	1,528 (45.5%)	1,325 (41.6%)	<0.001
Diuretics	2,155 (15.6%)	765 (16.2%)	686 (16.7%)	550 (16.7%)	614 (18.3%)	586 (18.4%)	<0.001

T1 to T6, 6 cohorts in chronological order. P values were calculated by Cochran-Armitage test for trend.

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; CCB, calcium-channel blocker.

Table 7 Incidence of Events in the Trend-Follow Cohorts

Events	Per 1,000 patients each year				
	T2	T3	T4	T5	T6
All events including death	114.8	127.6	143.0	128.3	110.2
Cardiac events					
AMI	16.2	21.0	16.3	20.5	15.0
Unstable AP	59.1	56.9	80.8	58.8	51.1
Resuscitated cardiac arrest	2.1	0.0	1.2	2.4	3.8
Congestive heart failure	14.5	24.9	18.8	27.7	23.9
Bypass graft surgery	8.7	6.8	12.1	4.8	3.1
CPAOA	3.7	1.0	3.6	5.4	3.1
Cerebral events					
Cerebral infarction or hemorrhage	5.4	13.6	6.0	7.2	5.6
Transient ischemic attack	0.8	0.5	1.2	0.6	0.6
Vascular events					
Aortic dissection	0.8	1.9	0.0	0.0	1.3
Aortic aneurysm rupture	1.2	0.0	0.0	0.6	0.0
Nonvascular deaths	5.8	6.3	6.6	6.6	6.9
All deaths	20.3	18.0	22.3	25.2	24.4
Mean follow up (days)	187.3	183.2	184.3	181.3	183.4

T2 to T6, 5 trend-follow only cohorts in chronological order.

CPAOA, cardiopulmonary arrest on arrival. Other abbreviations as in Table 1.

bolysis (IVCT). Trends in the choice of treatment for the affected arteries in the acute MI (AMI) cohort are shown in Table 5. Statistically significant increasing trends were observed for the use of stents. Significant decreasing trends were observed in medical control, POBA, ICT, and IVCT.

Prescription Trends

The prescription trends at the time of discharge in each group are shown in Table 6. Statistically significant increasing trends were observed for angiotensin-receptor blockers (ARBs), statins, α - β -blockers, antithrombotics, and diuretics. Significant decreasing trends were observed for angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), calcium-channel blockers (CCB), β -blockers, fibrates, and nitrates.

Incidence Rate of Events

The incidence rates of events from trend periods 2–5 are shown in Table 7. Mean follow-up of the patients in the trend-only cohort was 184.1 days. The incidence rate of cerebrocardiovascular events, including all-cause deaths, ranged from 110.2 to 143.0 events per 1,000 patients each year. No trend of decrease or increase in events was observed.

Discussion

In this study, we show for the first time the demographics and changes in medical and interventional treatment of JCAD patients in a large cohort over a 3.5-year period.

It is not known, particularly in Japan, which medicines or interventional procedures are used in actual practice and how they are changing according to the evidence provided by clinical studies. Further, the angiographic findings in the JCAD patients have not been reported for a large cohort, which prompted us to conduct a study in which trends in the JCAD patients were followed for approximately 3.5 years. We followed a total of 36,298 patients in 6 periods. For the first cohort of 15,682 patients, 13,812 of them were followed for a mean of 2.7 years. The remaining 5 cohorts were followed for shorter terms, primarily for the purpose of investigating trends in the modes of treatment and angiographic findings. The results will be discussed below.

Although the absolute changes were not very large, statistically significant increasing trends were observed for hyperlipidemia, IGT, hypertension and obesity (Table 1). These changes suggest that either people affected with these conditions are increasing in the general population or that people are better controlled medically before they present with symptoms requiring cardiac catheterization. Direct

evidence that might have contributed to these results was not available from our data. However, it is plausible that each factor played a role in these trends. Obesity is reported to have increased, particularly in Japanese men,¹² and a significant increase in the prevalence of hypercholesterolemia over a 10-year period has been reported.¹³ The prevalence of diabetes mellitus is also increasing in the general Japanese population,¹⁴ whereas hypertension is reported to be declining³ because of the decreased sodium chloride intake.³ However, an increasing trend of hypertension was observed among the patients enrolled in this study, despite the decline in the general population and the awareness regarding the Japanese hypertension guidelines among physicians and their improved adherence to them.¹⁵ Statistically decreasing trends were observed for OMI, family history of CAD, and smoking; the decline in smoking is in agreement with reports concerning the general population.¹³

The angiographic findings in patients without prior interventional procedures showed that, when examining for single-vessel disease, LAD involvement was the most frequent (Table 3), possibly because the LAD is most often the dominant artery and so stenosis will typically cause clinical symptoms. Only 7.6% of the patients had LMT involvement. These findings showed similar traits with previous reports.^{16,17} There were no statistically increasing or decreasing trends in any of the angiographic patterns, which suggests that the angiographic findings observed in this study may represent those of CAD patients in general.

The trend data for the choice of treatment of the diseased arteries (Tables 4,5) show that there was a significant increasing trend in stent use in both the whole cohort and in the AMI subgroup, which may be considered to reflect the evolution of interventional procedures in general.⁷

Regarding prescription trends, the most notable trends were the substantial increase in the use of ARBs and the decline in the use of nitrates. The increase in the use of ARBs might be a reflection of the positive results reported during the period of this study.¹⁸⁻²⁰ The gradual decrease in the use of CCBs and ACEIs might be because they are being substituted with ARBs. The decrease in the use of nitrates is thought to be the result of a guideline published in 2000 that contraindicated the long-term use of nitrates in stable patients after MI;²¹ however, the evidence used to compile that guideline is not the results of randomized control studies. The most commonly prescribed α - β -blocker was carvedilol (data not shown), the increase in the use of which might be related to the publication of several clinical trials of this drug prior to or during the period of this study.^{22,23} Taken together, it might be concluded that doctors participating in the JCAD study modified their practice fairly rapidly to comply with the published evidence.

Event rates for the trend-follow cohort were higher than we had previously reported for the follow-up cohort (Table 7). Events were also clustered in the first 6 months in the follow-up cohort (data not shown), which suggests that secondary events after acute coronary syndromes tend to concentrate in the early period after interventional procedures. No trend of increase or decrease was observed in the event rates despite significant changes in both medical treatment and interventional procedures. The pattern of the incidence rate of AMI and CHF may have reflected seasonal changes,²⁴ although the data were insufficient to estimate the reasons for the trends in other events.

In conclusion, changes in the background characteristics of patients who underwent cardiac catheterization reflected

the trend observed in the general population, except in the case of hypertension. Angiographic findings did not differ greatly from those reported previously in Western populations, and no increasing or decreasing trends were observed. Stent use increased in both the whole cohort and the AMI subgroup. The fairly rapid change in prescription patterns appeared to reflect the results of published evidence and may imply good compliance of the physicians who participated in this study in this regard. However, these changes were not related to the trend in incidence rates of events observed within 6 months after angiography. Although this study used data from a fairly short period, it may be considered to represent cardiovascular practices of Japanese cardiologists fairly well.

Although careful attention should be paid in interpreting the results, because the background of each cohort might have been heterogeneous, the rapid alteration in actual practices observed in this study suggests the need for continuous investigations in the future.

Study Limitations

It must be noted that this was an observational study and is descriptive in nature. Therefore, most of the reasoning as regards the cause of the results is speculative. For example, regarding the reasons for the change in medication and interventions, we did not perform a questionnaire asking physicians for the reason why they opted for the modes of treatment they had chosen.

It should also be noted that the background of the patients in each cohort might have differed significantly, resulting in different treatment strategy among the cohorts.

The results and conclusions must be interpreted carefully with these backgrounds in mind.

Acknowledgments

We thank Mr Hiroki Sato for his cooperation during this study. This work was supported by a grant from the Japan Heart Foundation.

References

- Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* 2006; **66**: 1539-1544.
- Ma E, Takahashi H, Mizuno A, Okada M, Yamagishi K, Iso H. Stratified age-period-cohort analysis of stroke mortality in Japan, 1960 to 2000. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; **16**: 91-102.
- Tominaga S, Kuroishi T. An ecological study on diet/nutrition and cancer in Japan. *Int J Cancer* 1997; **Suppl 10**: 2-6.
- Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res* 2006; **29**(Suppl): S1-S105.
- Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama study. *Stroke* 2003; **34**: 2349-2354.
- Dawkins KD, Gershlick T, de Belder M, Chauhan A, Venn G, Schofield P, et al. Joint Working Group on Percutaneous Coronary Intervention of the British Cardiovascular Intervention Society and the British Cardiac Society. Percutaneous coronary intervention: Recommendations for good practice and training. *Heart* 2005; **91**(Suppl 6): vi1-vi27.
- Kleiman NS, Patel NC, Allen KB, Simons M, Yla-Herttuala S, Griffin E, et al. Evolving revascularization approaches for myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003; **92**: 9N-17N.
- Hayashi D, Yamazaki T. Design and rationale of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study: A large-scale, multicentered prospective cohort study. *Jpn Heart J* 2004; **45**: 895-911.
- Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J* 2006; **70**: 1256-1262.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery

- disease: Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; **51**: 5-40.
11. Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R. Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J* 2007; **71**: 1835-1840.
 12. Yoshiike N, Seino F, Tajima S, Arai Y, Kawano M, Furuhashi T, et al. Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: The National Nutrition Survey 1976-95. *Obes Rev* 2002; **3**: 183-190.
 13. Okayama A, Ueshima H, Marmot MG, Nakamura M, Kita Y, Yamakawa M. Changes in total serum cholesterol and other risk factors for cardiovascular disease in Japan 1980-1989. *Int J Epidemiol* 1993; **22**: 1038-1047.
 14. Kawamori R. Diabetes trends in Japan. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18**(Suppl 3): S9-S13.
 15. Ikeda N, Hasegawa T, Hasegawa T, Saito I, Saruta T. Awareness of the Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2000) and compliance to its recommendations: Surveys in 2000 and 2004. *J Hum Hypertens* 2006; **20**: 263-266.
 16. Fuster V, Frye RL, Connolly DC, Danielson MA, Elveback LR, Kurland LT. Arteriographic patterns early in the onset of the coronary syndromes. *Br Heart J* 1975; **37**: 1250-1255.
 17. Hamby RI, Katz S, Hoffman I. Arteriography of coronary disease at clinical onset. *Chest* 1980; **78**: 686-693.
 18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; **345**: 861-869.
 19. Wong M, Staszewsky L, Volpi A, Latini R, Barlera S, Hoglund C. Quality assessment and quality control of echocardiographic performance in a large multicenter international study: Valsartan in heart failure trial (Val-HeFT). *J Am Soc Echocardiogr* 2002; **15**: 293-301.
 20. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**: 995-1003.
 21. Japanese Circulation Society Guidelines for Secondary Prevention of Myocardial Infarction. *Jpn Circ J* 2000; **64**(Suppl): S1081-S1127.
 22. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1349-1355.
 23. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1651-1658.
 24. Fischer T, Lundbye-Christensen S, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT. Secular trends and seasonality in first-time hospitalization for acute myocardial infarction: A Danish population-based study. *Int J Cardiol* 2004; **97**: 425-431.

CDISC 標準の現状と今後及び 臨床研究データ管理・統計解析への影響

東京大学医学部附属病院大学院医薬情報ネットワーク研究センター教授
東京大学大学院医薬学系研究科臨床研究データ管理学講座
木内 貴弘¹⁾、大津 洋²⁾

1. はじめに

CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium) は、治療の個別症例データ交換のための標準策定を目指す非営利団体であり、主として製薬会社担当者、CRO 担当者、関連 IT ベンダー等によって運営されている¹⁾。CDISC の前身は第一連の治療データ交換のための標準規格を CDISC 標準 (CDISC Standards) と呼んでいる。近年、急速に完成度が高まり、実装段階に達してきている。CDISC は高品質な臨床試験にも使われている²⁾。治療分野の標準化では、ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) が知られているが、ICH の規定の対象は、日本 EU に共通する治療申請等の内容、仕様にしかかわるもので

ある³⁾。これに対して、米国 FDA のみが、電子化された治療の個別症例データの提出を要求しており、CDISC 標準はこの個別症例データの電子申請を想定して開発された。本稿では、CDISC 標準の実現と今後及び臨床研究データ管理・統計解析への影響について概説する。

2. CDISC 標準の現状

2.1 CDISC 標準の概要

CDISC 標準は、プロトコルの作成から、データ収集、データマネージメント、統計解析、申請、規定当局によるレビューまでをカバーした電子化治療データのデータ及びメタデータの仕様を規定しようとしている⁴⁾。CDISC 標準は、仕様の規定しよとして、(1) 電子申請に使用する個別症例データの仕様、(2) データ送受信に使われる通信規約、(3) その他(電子プロトコル等)となっている。3 種類に類別できる(図 1a、図 1b、図 2)。

医療機関⇔製薬会社⇔規制当局

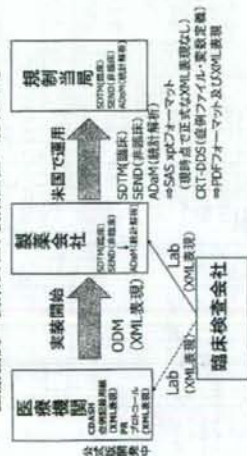


図 1a CDISC の標準の概要 (現在)

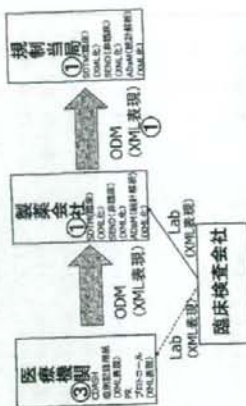


図 1b CDISC の標準の概要 (開発中)

本格的な実装が可能な段階

	2005	2005-2006	2006	2007-2010
医療機関で実用できる仕様	臨床データ交換	臨床データ交換	CDISC標準制約の構築システム、EDC	臨床データ交換
製薬会社で実用できる仕様	臨床データ交換	臨床データ交換	CDISC標準制約の構築システム、EDC	臨床データ交換
CDISC standards	2005	2005-2006	2006	2007-2010
SOTM (臨床データ交換標準)	SOTM (臨床データ交換標準)	SOTM (臨床データ交換標準)	SOTM (臨床データ交換標準)	SOTM (臨床データ交換標準)
CDISC (臨床データ交換標準)	CDISC (臨床データ交換標準)	CDISC (臨床データ交換標準)	CDISC (臨床データ交換標準)	CDISC (臨床データ交換標準)
ADaM (統計解析データ形式標準)	ADaM (統計解析データ形式標準)	ADaM (統計解析データ形式標準)	ADaM (統計解析データ形式標準)	ADaM (統計解析データ形式標準)
PDCD (臨床データ交換標準)	PDCD (臨床データ交換標準)	PDCD (臨床データ交換標準)	PDCD (臨床データ交換標準)	PDCD (臨床データ交換標準)
CDISC (臨床データ交換標準)	CDISC (臨床データ交換標準)	CDISC (臨床データ交換標準)	CDISC (臨床データ交換標準)	CDISC (臨床データ交換標準)

図 2 CDISC 標準の現在状況

(1) 電子申請に使用する個別症例データの仕様
4 種類の仕様があり、CRT-DDS (Case Report Tabulation and Data Definition Specification) を除いて、統計パッケージソフト SAS の独自データセットを前提としており、特定企業の技術に依存したものとなっている。SAS データセットの中でも、少し古い機種に依存しない SAS Version 6 のトランスポートフォーマット (XPT) と呼ばれるものを利用している。現在、全面的な XML 化を進めており、近い将来はこれに移行することによって、特定企業の技術への依存を回避することになっている(図 1b の①)

1) SDTM (Submission Data Tabulation Model) 主として、個別症例の臨床データを格納するための SAS のデータセット名、変数名等を規定している(図 3)。データセットは、一般ドメインクラス、特定ドメインクラスに大別されている。通常の治療臨床データは一般ドメインクラスのドメインに格納される。一般ドメインクラスには、介入、イベント、所見の 3 つのドメインがあり、同じドメインクラスに属するドメインは、ほぼ同等の変数を持つようになっている。表 1 は、介入ドメインクラスの標準変数の例である。



図 3 CDISC SDTM データセット名

表 1 CDISC SDTM 介入ドメインクラスの標準変数名

変数名	変数ラベル	型	説明
TRT	介入名	Char	介入の治癒、薬剤等の条件をそのまま記述。 -MODIFY で名前変更、-DECOD でコード化可能
TRT	変数ラベル	型	説明
MODIFY	変数ラベル	Char	介入名が変更になった場合に変更前介入名を記述
DECOD	標準化介入名	Char*	介入名、変更前介入名より、変換された標準用語・コード
CAT	サブグループ	Char*	レコードのカテゴリ（1人1行）に使用
SCAT	サブグループ	Char*	レコードのカテゴリ（1人1行）に使用
OCUR	介入発生	Char*	別治療の介入が必要になった場合に使用 (Y または N)
STAY	休養	Char*	中断された介入は実施されなかった (null) もしくは NOT DONE
REASND	不実施理由	Char	-STAY が NOT DONE の理由を記述
INDC	通病	Char*	介入の適用について説明
CLAS	クラス	Char*	クラスコードを格納
CLAS	クラス	Char*	クラスコードを格納
DOSE	用量	Num	介入の量
DOSYXT	用量の記述	Char	介入の量
DOSYXT	用量の記述	Char*	介入の量
DOSFRM	用量の単位	Char*	用量の単位 (mg, g, 点滴等)
DOSFRQ	用量の頻度	Char*	特定期間の間の回数を記述するかを指定する。RID, TID, QID
DOSTRT	開始日時	Num	DOSU を用いた 1 日数 (開始)
DOSTRT	開始日時	Num	DOSU を用いた 1 日数 (開始)
ROUTE	投与経路	Char*	投与経路を記述する (ORAL, INTRAVENOUS 等)
ROUTE	投与経路	Char*	介入の経路
LOC	投与箇所	Char*	介入の行われた身体の部位
TRTV	投与剤	Char*	介入の行われた薬剤
TRTV	投与剤	Char*	用量が格納された場合に使用
ADU	用量調整理由	Char*	用量が格納された場合に使用

* 変数名の「-」の部分が介入ドメインクラスの標準変数名ドメイン名の2文字綴りが入る。
* 変数型は、「Char」が文字型、「Char*」が文字型、「Num」が数値型(格納型)を意味する。

シンポジウム：医師主導臨床試験の支援体制と人材教育—データ管理と生物統計を中心として—

2) SEND (Standard Exchange for Non-clinical Data)
SDTM が、人間を対象とした臨床データを格納するのに対して、SEND は非臨床のデータを格納するための SAS データセットや変数の標準仕様である。標準策定の考え方や構成は、SDTM に準拠している。

3) ADaM (Analysis Data Set Model)
SDTM、SEND が、原則として、臨床・非臨床において収集されたデータをそのまま格納しているのに対して、ADaM は統計解析用 SAS データセット(統計解析に必要な生データ及び生データを加工したデータ)を格納する。ADaM のデータセットは、少なくとも解析計画書で記載された統計解析が直ちにできるように抽出・加工されたデータと解析結果が可能された SAS データセットである(英語で analysis-ready と表現されている)。

4) CRT-DDS (Case Report Tabulation and Data Definition Specification)
CRT-DDS は、電子申請する治験データのファイルのパス・ファイル名、各治験で独自症候しているデータセットや変数についての情報を規定している。PDF 版と XML 版があるが、格納する情報はほぼ同等である。XML 版は define.xml と呼ばれることが多い。

(2) 治験データの送受信に使われる通信規約
CDISC 標準におけるデータの送受信に使われる通信規約は2種類ある。

1) ODM (Operational Data Model)
ODM は、製薬会社が医療機関から治験データを収集する目的(EDC)で用いることができ、また、将来、SDTM、SEND、ADaM が XML 化された場合には、製薬会社から FDA への電子申請も SDTM、SEND、ADaM、define.xml を各々ファイルとして提出するのでなく、ODM によって、オンラインで電子申請

できるようにする予定である(図 2b の②)。既に ODM によるオンライン電子申請の試験運用が、CDISC と FDA により始められている。

2) LAB (Laboratory Standards)
LAB は、検査会社から製薬会社や医療機関に治験の検査データを送付するための標準仕様である。仕様の整理形態として、テキスト版、XML 版、XML 版の 3 通りがあるが、格納する情報の内容は同等である。CDISC 標準の中で最も完成度が高く安定している。治験の検査データの送受信のための必要な変数(当該臨床試験における患者 ID 等)を多く規定している。

(3) その他
前記の他に以下の 2 つが現在開発中である。実験版はまだ出していない(図 2b の③)。

1) PR (Protocol Representation)
研究計画書(プロトコル)の電子化版である。

2) CDASH (Clinical Data Acquisition Standard Harmonization)
治験において医療機関で入力するデータ項目、仕様が異なるものもあり、症例報告書に相当する標準の標準化作業を 2007 年末より開始している。SDTM が電子申請データを表現するのに対して、医療機関等で入力されるデータを表現する点が異なるが、各データ項目には当

然対応が存在する。

2.2. FDA による推奨と世界の製薬会社への影響
CDISC 標準は、米国 FDA によって、新薬の電子化申請のための症例データの標準仕様として、現時点で推奨の段階にあり、将来的な義務化が予測されている。米国医薬品市場は、世界の医薬品市場の約半分を占めるため、大手の製薬会社の多くが、社内の臨床データ管理システムを CDISC 標準と整合性が取れるようにするための作業を開始している。米国 FDA が申請用の制約症例データの仕様を決めることによつ



図4 CDISC標準の広がり

て、世界製薬会社の社内の臨床データ管理システムが CDISC 互換のものになっていき、結果的に EDC も CDISC 互換になっていくという状況である(図 4b)。完成度の向上や各種アプリケーションの発表によって、大きな関心を集めた。CDISC 標準の策定の作業は、ほとんど前倒しになっている。CDISC 標準は、薬薬促進のために意図的に改訂を避けている。このため、薬薬名の長さの制限(8 バイト以内)、薬薬名の大きな制限がある。これは、SAS Version 5 の制約の名残である。このため、薬薬名とそこに格納するデータの内容が直感的にわかりにくく、不便である等の問題がある。しかし、CDISC の方針として、このままの状態のままでも当面の普及を図る予定である。

2.3. CDISC 標準と HL7

CDISC は、HL7 協会と協力的な提携を結んでいる。お互いに矛盾・重複する仕様を策定しないようにするとともに、CDISC は、ANSI、ISO 等の公的標準化団体への申請窓口として、HL7 協会を利用することになった。CDISC の歴史がまだ新しく、実績が乏しいため、SDO(Standard Development Organization)として直接 ANSI 等に標準案を出す資格がないからである。CDISC は、将来実績を作って単独の SDO となることを目指している。また HL7 協会との提携により、数年前までは、将来の普

表2 CDISC 標準、EHR Communication、HL7 の相違点

対象	CDISC 標準	EHR Communication (ISO13606)	HL7
目的	治療申請データ標準化 EDC 製薬企業職員 ベンダー-製薬部門	診療 生体型電子カルテ データ交換 病院情報部門 ベンダー-製薬部門	診療 院内情報システム データ交換 病院情報部門 ベンダー-製薬部門
コミュニケーション			

Committee for Standardization)に作成された国際標準となった EHR Communication (ISO13606)である。EHR の方が将来の患者情報の管理・利用のあり方として好ましいという考えと、HL7 Version 3 よりも、EHR Communication の方が実装が容易で使いやすいということから、優先に立っている。一方、HL7 も EHR-S という仕様を開発して、EHR 型のシステムに対応した。HL7 と CEN の間で、次世代の医療分野における患者データ交換の標準について実質的に融合が相生しつつある。このため、ISO、CEN、HL7 協会で調整が始まっている。最終的に国際的に技術標準を決めるのは、ISO であるため、仕様の決定の場は実質的に ISO になっていくと思われ。将来の医療世界のデータ交換標準の先行きが明らかになるまでにはまだしばらく時間がかかると思われる。そして、それまで、当面の間、世界の医療機関の多くで、HL7 Version 2 が使われていると予想され、HL7 Version 3 が現状に近い形で広く普及する可能性はまずな

くならない。
HL7 Version 3 のメッセージ開発方法論に基づいて、治療の領域をモデル化した BRIDG (Biomedical Research Integrated Domain Model) モデルの正式版 (Version 1.0) が 2007 年 6 月に完成した⁵⁾。現在、既存の CDISC 標準とのハーモナイゼーションが行われているものの、CDISC が当面の普及を目指している現代の CDISC 標準は、BRIDG モデルから導出されたものでない。CDISC 標準は、もともと新薬申請用の個別応用データ表現する SAS データセットに起源がある。CDISC 標準は、もともと新薬

申請プロセスを電子化する GANDA (Computer-assisted New Drug Administration) の流れを受けている。GANDA 同様、CDISC 標準は研究者ではなく、製薬会社、CRO (Contract Research Organization) の業務担当者によって策定されてきたため、きわめて実務的、かつ実務的な内容の仕様となっている。BRIDG モデルは、CDISC 標準と HL7 Version 3 と同一構に使うことを前提に設計されており、HL7 Version 3 の普及が見込まないとすると、これを前座とした BRIDG モデルの利用にも疑問が生じる。現代の CDISC 標準では、病院情報システム・治療情報システムからデータを自動抽出するための情報の程度として、HL7 Version 2 の程度を前提に考える必要がある。この場合、とりだせる情報は、患者基本情報、検査データ、処方データ等になる。HL7 Version 2 のインターフェース等の手動処理が必要になるため、あくまでも定型情報とされている。今後、CDISC ODM のネイティブのインターフェースを病院情報システム・治療情報システムに実装することが望ましいと考えている。

(2) HL7 Version CDA の利用

HL7 Version 3 CDA (Clinical Document Architecture) は、病院情報システム・電子カルテ等から外部に出される XML 電子文書、もしくは外部からシステム内部に取り込まれる XML 電子文書についての規定である。情報システム間のメッセージを規定するものではなく、情報システム内に蓄積されるデータ形式に

独自仕様の EDC ソフトもしくは Web ベースの EDC システムが使われている。CDISC 標準を採用した EDC によって、クライアントソフトウエア、サーバソフトウエアが別のベンダーのものでも互換性が取れるようになり、製薬会社毎に別の端末が必要で、異なったユーザーインターフェイスの EDC システムが混在する現状が大きく改善される。更に病院情報システムとの電子カルテへの EDC クライアントの接続や、CDISC 標準による EDC クラウド構築の取り組みによって、将来は、使基データ、処方等の既に病院情報システム内に存在しているデータの再入力が必要がなくなり、大きな省力化が実現できると予想される。今後は、CDISC 標準を活用した EDC が国際的に標準になっていくと思われる(図 6)。CDISC 標準の採用によって、治験データ入力用の端末が標準化され、1 台端末でどの会社の治験を取り扱うことも可能となる。また更に治験データ端末と病院情報システム・電子カルテが直結され、既に病院情報システムに入力済みのデータの自動転送が可能となる(図 6)。CDISC 標準によるメタデータが組み込まれ(①)、これに基づいて、病院情報システム・電子カルテに存在する治験データの抽出と、存在しない治験データの入手が行われる。更に治験データが CDISC 標準により、自動抽出

3. CDISC 標準の今後と臨床研究データ管理・統計解析への影響
- 3.1. CDISC 標準による EDC 治験データ収集の IT 化 (EDC = Electronic Data Capture) では、現在、ベンダー

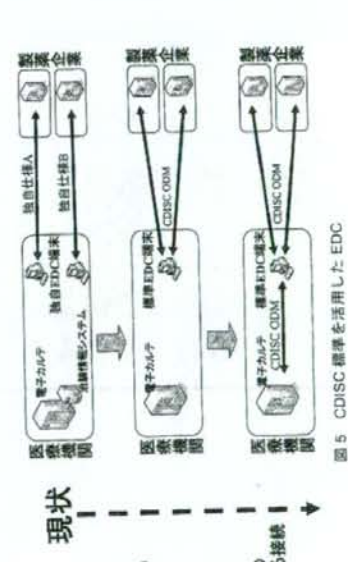


図 5 CDISC 標準を活用した EDC

され(②)。製薬会社に送られる。元の治験データは附資料として、病院情報システム・電子カルテ内に保存される。CDISC 標準による EDC と病院情報システム・電子カルテの結合によって、大きなメリットが生まれる。

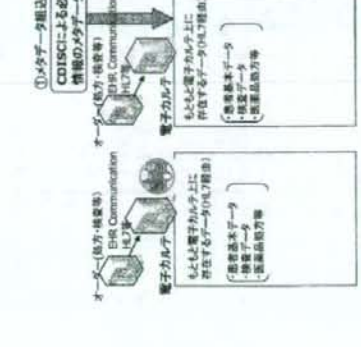


図 6 CDISC 標準による EDC の運用イメージ

EDC の評価自体も標準化、省力化される(図 8)。研究計画書の作成から、EDC フォーム設定、EDC データ取得、SDTM へのデータマッピング、設計解析、申請、レビューまで一貫して、効率よく評価ができる。Fast Track, Xclinical 等は、該当部分の工程に載せるツール製の製品名

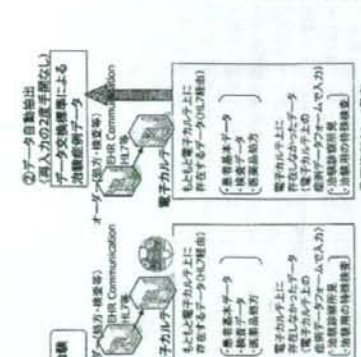


図 7 治験と医療の世界のデータ交換標準の過去、現在、今後

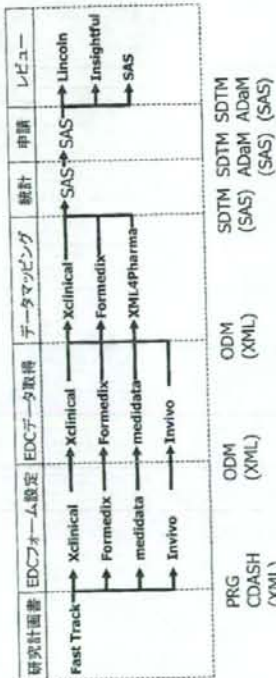


図8 CDISC標準を活用したエンド・ツー・エンドの治験セットアップ

を示す。ここで注意したいのは、同一の医薬品開発の各工程で別の会社のツールを使えることである。そして、異なるベンダーのツール間の橋渡しは、CDISC標準が行っている。CDISC標準により、更にEDCの普及が促み、入力時の自動チェックによってデータ品質の向上も期待できるとともに、臨床データ管理や統計解析において、単純な繰り返し作業の負荷を減らすことができる。

3.2. CDISC標準による臨床データ管理・統計解析

CDISC標準の導入は、臨床試験のデータマネージャー・統計家にとっては、臨床試験データ管理やデータ解析に利用されるデータセットの仕様や変数等の標準化がなされる点が大きなメリットとなる。これによって、プロシエックに属していた変数名、データセット名が統一されるため、データ管理、統計解析がやりやすくなる。また、ある臨床試験に使用する統計解析プログラムを、他の臨床試験に活用することが容易になる等、既にある資産を有効活用できるようになることが期待される。例えば、FDAでは、SDTMに準拠したデータセットのレビュー・管理ツールである WebSDM (Web Submission Data Manager) というソフトウェアを利用して、CDISC標準に準拠して申請された試験個別症例データの治験横断的に調査し

ている。著者の予測では、一般の臨床試験や疫学研究のデータセットも CDISC標準に準じた形で作成されるようになると思われる。更に標準化に伴って、データ管理や統計の教育が体系的に実施できるようになると思われる。例えば、データ管理、統計の教育では、早い段階で、CDISCによる標準化された個別症例データセットの仕方を学習し、以後の教育はこれを前提として実施することが考えられる。

3.3. 今後の CDISC標準の展開

従来、CDISC標準を用いて、更に診療記録の内容から、有罪事象等を抽出できるようにすることが望まれるが、このためには、現行の HL7 Version 2 より粒度の細かいデータを抽出できる医療の世帯の次世代の標準が決まらなければならない。次世代の CDISC標準の策定のためには、ISO による医療の世界の次世代データ交換標準の策定をしばらく待つ必要がある。時局がかりそうである。当面の現世代の CDISC標準の活用と HL7 Version 2 レベルの精度の情報自動収集を念頭に努力して努力していければよいと思われる。

- 1) CDISC ホームページ <http://www.cdisc.org>
- 2) 平成 17 年度日本医師会治験促進センター治験推進研究事業、治験の IT 化の現状と課題

シンポジウム：医師主導臨床試験の支援体制と人材教育—データ管理と生物統計を中心として—

標準化規格の理解に向けて、インターネット上で、2007

- 7) 平成 16 年度—16 年度厚生労働科学研究費「標準的電子カルテシステムのアーキテクチャーに関する研究」総合研究報告書 資料 1 <http://www.jahis.jp/project/StandardEPRS/H16/Report01.pdf>

8) BRIDG プロジェクトホームページ

(主任研究者：木内典弘) 研究報告書

<http://www.umin.ac.jp/cdisc/report-h17/>

- 3) ICH ホームページ(日本語) http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

- 4) CDISC 標準ホームページ <http://www.cdisc.org/standards/index.html>

- 5) HL7 協会ホームページ

- 6) Andrew Hinchley (翻訳：坂本憲広)、HL7

Version 3 入門 電子カルテのための医療情報

Current Status and Future of CDISC Standards and Possible Influences on Data Management and Statistical Analysis of Clinical Research

Takahiro Kiuchi¹⁾, Hiroshi Ohtsu²⁾

¹⁾ University Hospital Medical Information Network Center, the University of Tbkyo Hospital

²⁾ Department of Clinical Data Management, Graduate School of Medicine, the University of Tbkyo

Key words : clinical research, data exchange standard, electronic data capture

The CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium) is a non-profit organization for standardization of data exchange formats for regulated clinical trials. CDISC is mostly made up of practitioners of regulated clinical trial data management in the U.S.A. The methodology of its standard development procedures is practical and conservative. CDISC standards are now recommended by the FDA, U.S.A., for new drug applications and will be considered as mandatory in the near future. As the prescription drug market of U.S.A. accounts for about half of the world total, large international pharmaceutical companies now trying to make their internal clinical data management systems compatible with CDISC standards. EDC (electronic data capture) software adopt either vendor-specific communication protocols or web-based systems. For adopting CDISC standards, a general-use, CDISC-compatible single EDC terminal will be able be used for every clinical trial. Furthermore, it will be possible to automatically extract clinical trial data such as laboratory and prescription data, from hospital information systems. For data management and statistical analysis, it will be convenient for both practice and education to use standardized datasets and variable names for clinical trials that are based on the CDISC standards.

フォーラム

臨床試験において収集される有害事象情報の実態調査

吉 富 克 則^{*1} 古 川 裕 之^{*2} 宮 本 謙 一^{*2}

1. はじめに

臨床試験において必要とされる情報は試験ごとに異なるため、症例報告書の内容もそれぞれ異なっている。しかし、有害事象はどの試験においても発生するものであり、画一的に評価できることが求められる。しかしながら、因果関係のように各試験共通の情報を収集するはずの項目においても、症例報告書上の選択肢は異なっている¹⁾。そこで本研究では、症例報告書上の有害事象に関する選択肢やその判定基準の現状と、その問題点を明らかにすることを目的に調査を行った。

2. 調査方法

金沢大学附属病院において、2004年度と2005年度に製薬企業(32社)と契約した計59試験の症例報告書と実施計画書を対象に、有害事象に関する選択肢や判定基準を調査した。

具体的には以下の4点について調査を行った。

- 治験薬と有害事象の因果関係の選択肢
- 副作用として扱う因果関係の範囲
- 有害事象の程度、重症度の判定基準
- 有害事象の転帰の選択肢、判定基準

いずれも解析を単純化するために類似の表現を統一して集計した(たとえば、「関連あり」と「あり」を統合して「関連あり」、「多分関連あり」と「おそらく関連あり」を統合して「多分関連あり」として集計した)。また、判定基準の「又は」や「かつ」などの条件範囲を示す接続詞は無視し、分割して集計した(たとえば、「処置あるいは投与の中止が必要となった」という判定基準は「処置や治療が必要」および「治験薬の中止が必要」の2項目として集計した)。

3. 集計結果

1) 調査対象

調査した32社それぞれの契約試験数をFig.に示し

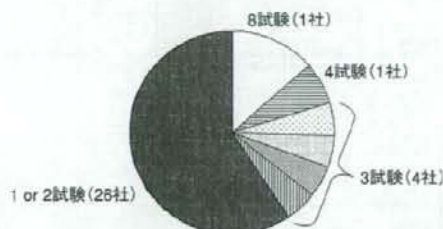


Fig. 各社が占める試験の構成

た、試験依頼者が同一の試験では、症例報告書や実施計画書が類似したものが多かった。

2) 治験薬と有害事象の因果関係の選択肢

調査した全症例報告書において、有害事象と治験薬との因果関係を記入・入力する項目が認められた。また、その回答方法はいずれも2つ以上の選択肢からなる選択式であった。

選択肢を構成別および選択肢別にまとめたものをTable 1に示した。調査方法に示したように類似の表現をまとめて集計したが、それでもなお選択肢の種類は多岐にわたった。選択肢をその構成別にみると、各構成が用いられた頻度に大きな差は認められなかったが、選択肢別にみると「関連なし」、「関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「明らかに関連あり」の選択肢を採用した試験が多かった。

また、英語もしくは英語併記の症例報告書が8試験に認められたが、因果関係の選択肢の英語表現とそれに与えられている日本語訳との対応をTable 2に示した。1つの英語表現に対して複数の日本語訳があり、とくに「Probable」、「Unlikely」はそれぞれ「あり」、「なし」という断定的な表現と、「おそらく関連あり」、「ありそうにない」という曖昧な表現が認められた。

3) 副作用として扱う因果関係の範囲

ICH (International Conference on Harmonisation of

Key words : case report forum, clinical trial, adverse event, severity, outcome

*1 金沢大学大学院自然科学研究科 *2 金沢大学附属病院臨床試験管理センター

別刷請求先: 古川裕之 金沢大学附属病院臨床試験管理センター 〒920-8641 金沢市宝町 13-1

(投稿受付2008年1月15日, 第2稿受付2008年2月25日, 掲載決定2008年3月26日)

Table 1 両国間の選択肢

後述例	試験数	割合(%)
1. 選択肢	7	11.9
「明らかと認められる」「関連なし」	5	8.3
「関連あり」「関連なし」	3	5.1
「可能性あり」「可能性なし」	1	1.7
「関連が認められる」「関連が認められない」	3	4.6
2. 選択肢	6	10.2
「関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」	3	5.1
「関連あり」「多分関連あり」「関連なし」	2	3.4
「関連あり」「多分関連なし」「関連なし」	2	3.4
3. 選択肢	7	11.9
「明らかに関連あり」「多分関連あり」	4	6.8
「関連あるかもしれない」「関連なし」	3	5.1
4. 選択肢	3	5.1
「関連あり」「多分関連あり」	1	1.7
「関連なし」とはいえない」「関連なし」	1	1.7
「関連あり」「多分関連あり」「多分関連なし」「関連なし」	1	1.7
5. 選択肢	3	5.1
「明らかに関連あり」「多分関連あり」	2	3.4
「関連あるかもしれない」「関連なし」	1	1.7
6. 選択肢	1	1.7
「明らかに関連あり」「多分関連あり」	1	1.7

Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) によれば、副作用とは「有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できない」とされているが、実際に副作用報告書に使用されている選択肢をみると、肯定的なニュアンスを含むもの、完全に否定しきっていない選択肢(「可能性

Table 2 出願国選択肢の英語表記と日本語訳

English	日本語
Definite	明らかに関連あり 明確に
Probable	おそらく関連あり たぶん、中程度は 関連あるかもしれない
Possible	可能性あり ありそう
Suspected	関連が疑われる ありそうにない
Unlikely	なし
Not related	関連なし
Not suspected	なし
None	関連が認められない 関連なし

Table 3 肯定的なニュアンスを含む選択肢が副作用として扱われる割合

副作用として扱う (試験数)	副作用として扱われない (試験数)
可能性小 2	0
多分関連なし 2	1
ほとんど関連なし 0	1
ありそうにない 0	1
関連ないらしい 0	2

の要因が考えられる。
4) 有害事象の程度・重症度の判定基準
調査した全症例報告書において、有害事象の強さを記入する項目が認められた。
その表現として、3段階の選択肢からなる選択式が50試験(84.7%)、NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) または CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) のグレードを記入するものが8試験(13.6%)、その両方を記入させるものが1試験(1.7%)認められた。NCI CTCまたはCTCAEのグレードを記入するものはいずれも副作用試験であった。
3段階評価における重症度評価書上の重症度・重症度の判定基準をTable 4に示した。

Table 4 程度・重症度の判定基準

判定基準	試験数	%
日常生活が乱れない	20	30.9
日常生活に影響をきたさない	15	20.4
治療の中止が必要	11	16.6
処置や治療が必要	6	10.2
入院治療が必要	5	8.3
重症状態に重篤な影響が認められる	4	6.8
受け入れ難い	2	3.4
重篤な言語	1	1.7
強い症状	1	1.7
関連が強い	1	1.7
関連があるかもしれない/生命を脅かす可能性が大きい	1	1.7
悪化なし	3	5.1

判定基準	試験数	%
(一)部、中程度) 日常生活に支障をきたす	31	52.5
処置や治療が必要	17	28.6
治療の継続が不可避	4	6.8
高度ではないが、軽度ではない	4	6.8
十分に不満足	4	6.8
臨床状態に影響が認められるもの	4	6.8
治療の中止が必要	3	5.1
治療の用法変更や体質などが必要	2	3.4
重しい、重篤な症状	2	3.4
臨床的に不安な状態	1	1.7
かなり危険な副作用が伴う	1	1.7
悪化なし	3	5.1

判定基準	試験数	%
日常生活に支障をきたさない	23	39.0
治療の継続が必要	16	27.1
(重症)に支障がある	12	20.3
一時的	10	16.9
治療の継続が不可避	8	13.6
症状が強い	6	10.2
重症は自家でも	6	10.2
症状に治療する	4	6.8
軽微	3	5.1
一般状態又は身体機能に影響を及ぼさない	1	1.7
症状がわずかに	1	1.7
症状が軽微	1	1.7
悪化しない	1	1.7
悪化なし	3	5.1

文 献

- 1) 原田和博, 統一的な因果関係判定基準の提案—治験実施計画書の調査および担当医へのアンケート調査の結果より—, 臨床薬理 2006; 37(3): 139-44.
- 2) 薬審 227 号, 厚生省薬務局審査課長, 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて, 1995 年 3 月 20 日.
- 3) 医薬安発第 39 号, 医薬審発第 334 号, 厚生労働省医薬局安全対策課長, 厚生労働省医薬局審査管理課長, 個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について, 2001 年 3 月 30 日.
- 4) 薬食審査発第 0426001 号, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について, 2006 年 4 月 26 日.

FORUM

Survey of the Information of Adverse Events in Clinical Trials

Katsunori YOSHITOMI*¹ Hiroyuki HURUKAWA*² and Kenichi MIYAMOTO*¹*¹ Kanazawa University Graduate School, Natural Science Research Course*² Kanazawa University Hospital, Center for Clinical Trial Management
13-1, Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan

Protocols and case report forms are different among clinical trials, however adverse events (AEs) occur in every trial and need to be assessed in the same way. Therefore, we conducted a survey to examine the actual condition of the information of AEs. We surveyed choices and criterions of items for AEs of 59 trials which were performed in Kanazawa University Hospital.

As a result of the survey, it became clear that choices currently used for each item were varied and different in each trial. Criteria of severity and outcome were also varied: there were even contradicting criteria among trials. There were also contradictory judgments of adverse drug reactions (ADRs), and the definition of "Probably not" expressed as an ADR differed. Moreover, in these trials, the criteria for "Probably not" was not markedly different.

From these results, it was suggested that current the collection and assessment of the information of AEs were different in each trial and thereby assessments could also be different. Pharmaceutical companies, regulatory agencies, and medical institutions should be in discussion to determine standardization of the expression of choices and criterions of AEs.

Key words: case report form, clinical trial, adverse event, severity, outcome

治験データ電子化のポイント

東京大学大学院医学系研究科臨床疫学システム講座

小出大介
Koide Daisuke

1. はじめに

90年代にインターネットが世界中で急激に利用されるようになり、またコンピュータも一般に広く普及するようになった。その結果、居ながらにして必要な情報を探し集め、解析などの処理を加え、そして離れた場所を送ったり、これらを大量かつ瞬時にすることもできるようになった。この電子化の利点は医療の世界でも活用され、オーダリングシステムや電子カルテの普及につながり、治験の分野も例外ではなく、電子カルテを見ながらデータ入力や監査業務、さらにはEDCの普及や当局などへの電子申請の広がりなどがみられる。あたかも電子化すれば、これまでできなかったことが何でもできるかのような錯覚をもたれる人も多く、「高いお金を払っているのに、そんなこともできないの?」ということもよく聞いたりするが、できないものはできない。逆にコンピュータに不慣れだったり、過信しすぎたりしてミスを誘発している例もある。本稿では次のように治験データの電子化に向けた成功のポイントを5つ紹介する。

- ポイント1：電子化に期待しすぎない
- ポイント2：あまりカスタマイズしない
- ポイント3：標準の規格を使おう
- ポイント4：標準の用語を使おう
- ポイント5：英語力をつけよう

2. ポイント1：電子化に期待しすぎない

いきなり「電子化に期待しすぎない」と書かれると、がっかりしてこの先読む気をなくされる読者もいるのではないかと気がかりではあるが、今しばらくお付き合い願いたい。先にも「できないものはできない」と書いたように、電

子化にも限界があると認識されたほうがよい。ある程度お金と時間をかければできると思われるかもしれないが、お金も時間も無尽蔵ではない。一般には単純で繰り返しの多い作業はコンピュータ向き、複雑で変更が多く柔軟に対応する必要のある作業は人向きといわれる。しかし往々にして、後者においても電子化を求めてしまいがちである。

図19-1にあるように、治験において「データの転記をしないで、直接電子カルテから必要なデータを取り出せるようにしてほしい」というような要望もよく聞く。電子カルテもEDCシステムもそれぞれ1種類で、どこにどのデータがあるか明確であれば、そのようなことも場合によっては可能であるかもしれない。しかし多種多様な電子カルテとEDCシステムがある現状では困難といわざるを得ない。ゆえに後で述べる標準化が必要なのである。例えば肝機能検査で代表的なGOT (glutamic oxaloacetic transaminase) にしても、別システムではAST (aspartate amino transferase) と記されているかもしれない。人であれば同じことと理解できても、コンピュータは何も定義なしに同じとは認識しない。また全角・半角の違い、単位の違いなども何の設定もなしに自動的に同じとは扱われないし、外字も変換困難である。さらに「情報の粒度 (granularity)」といわれるように、同じ情報でもその情報量の細かさによって



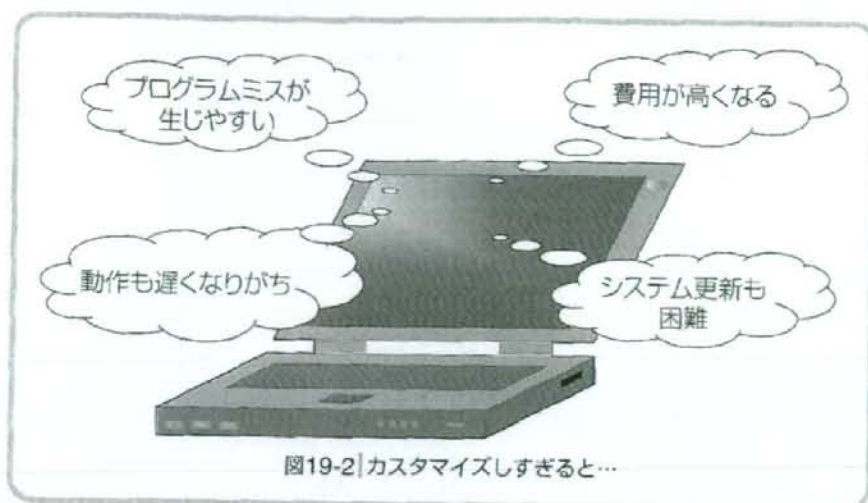
対応できる場合とできない場合とある。例えば時の単位にしても、2008年1月1日と2008年1月1日23時59分59秒では、もっている情報の粒度は違う。通常「2008年1月1日まで」と言われれば、2008年1月1日23時59分59秒まで含むと思われるであろう。しかし時間・分・秒まで情報を入れないと、2008年1月1日0時0分0秒となる。一方、「予算は5,000円まで」と言われたら、5,999円使ってもよいだろうか？ この場合は5,000円きっかりで、1円たりとも超過できないであろう。同じ「まで」という言葉でも状況により含める情報量は変わってくる難しさがある。

また電子カルテは計画や指示（オーダ）を中心としたシステムである。薬についても処方としてオーダ情報は残るが、実際に患者が指示通り服薬したかまで正確に記録を残しているシステムは少なく、服薬状況を知りたいと思っても記録されていないと出てこない。それから治験で「併用禁忌の薬剤はオーダ時に警告が出るようにして欲しい」ということもよく聞く。治験によって併用禁忌薬のリストは変わるので、さまざまな治験が実施される環境ではこれも厄介な話である。しかも禁忌薬の設定は人間が行うので、ミスもありえると思っておいたほうがよい。セキュリティに関しても万全ということはない。システムのみならず人為的なミスで個人情報が漏洩^{ろうそく}している例がみられる。したがってEDCでは個人が特定できるデータを入れることは許されない。

電子化に限界があるならば、それではどうしたらよいか？ EDCの導入に関していえば、その導入目的を明確にし、その目的に応じて、優先順位（priority）を付けることである。例えば再入力を極力減らしたいのであれば、せめて患者基本情報は再入力しないで済むようにするとか、検査データは自動で入るようにするなどが考えられ、データの正確性を上げることを最優先にするなら、データのチェック機能を充実させるなどである。

3. ポイント2：あまりカスタマイズしない

電子化に際してまたよく聞く話は、「これまでの紙の様式と同じ画面構成にして欲しい」というようなことである。また画面展開についても要求されることも多く、さらに色々機能の追加も要求されることも多いと思う。しかし概していえることは、図19-2のようにカスタマイズ（customize：既製品に対して特別の注文に応じて新たな作り込みをすること）をすると、それだけ費用は高く



なり、システムとしてもプログラムミスが生じやすく、動作も遅くなりがちで、さらに今後のシステム更新も困難になりやすいということである。特にオペレーティングシステム（OS）など特定のシステムに依存したカスタマイズは後に大きな禍根を残すことになりかねない。またEDCに関連して電子カルテなど診療システム側をカスタマイズすることは、診療を阻害して医療安全にも関わることになりかねないということ、診療システムを管理する側から抵抗を受けることも多い。システムをカスタマイズするより、むしろシステムに運用を合わせたほうが、楽で合理的な運用に変わることもある。人は合理的でないにもかかわらず、親しみ慣れた運用に固執しがちで、利用者側からの抵抗を受けることも多いとは思われるが、運用マニュアルの整備と周知、訓練やサポートの充実などで乗り切る工夫が必要である。しかし使いにくいと思われることがあれば我慢する必要はない。ユーザの意見は、将来のシステム改良の重要なヒントになることも多いからである。

4. ポイント3：標準の規格を使おう

電子化の成功のためには標準化は欠かせない。したがって、このポイントが最も重要ともいえる。標準の規格を使えば、データの互換性は高まり、システムも長く利用できる可能性が高くなる。現在国内外で標準化のためにさまざまな活動が進められている。それらの動向についても注目していきたい。

4-1. 国内では

厚生労働省と文部科学省が一緒に2007年3月「新たな治験活性化5カ年計画」¹⁾を発表し、その計画に基づき2007年12月に厚生労働省医政局から「統一書式」についての通知が出されている。これは「治験の依頼等に係る統一書式」²⁾が正式名称であるが、その中には「治験実施状況報告書」や「有害事象に関する報告書」なども含まれている。

また電子カルテについては厚生労働省医政局の標準的電子カルテ推進委員会が2005年5月に報告書³⁾を出しており、それに基づいて電子カルテが開発されるならば、治験に関わるシステム等との接続性は高まるものと思われる。

4-2. 国際的には

国際的には日米EUのそれぞれ規制当局と製薬団体を含むICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日米EU医薬品規制調和国際会議)⁴⁾において、さまざまなガイドラインが作成されており、ICH-GCPとしても有名などころである。このICHにおいてはM2というグループが「医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準 (ESTRI: Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information)」を担当しており、これまで個別症例安全性報告 (ICSR: Individual Case Safety Report) の電子化仕様や電子的コモンテクニカルドキュメント (eCTD: electronic Common Technical Document. 新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領) が発表されている。eCTDは企業から国への申請する段階の電子的標準で、国内では原資料までは求めていないが、米国では原資料まで求めており、そこで米国が通知として示したのが、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)⁵⁾ のSDTM (Study Data Tabulation Model) である。CDISCの詳細は次節に譲るが、これは医薬品等の開発における臨床試験データおよびメタデータの電子的な取得、交換、申請、アーカイブを支援する世界的な業界標準の開発に取り組むオープンな学際的非営利団体である。CDISCの標準としては、申請段階のSDTMのみならず、eCRFにも適用可能な臨床試験のデータ交換全体にわたるODM (Operational Data Model) や、臨床検査データ交換に特化したLAB (Laboratory Data Model)、解析用のADaM (Analysis Dataset Model) などもある。

米国ではHL7 (Health Level Seven, Inc.)⁶⁾ という医療情報の標準化団体

(SDO: Standards Development Organization) が、米国全体の医療情報の標準化作業を付託され、それ以降HL7以外において新規の医療情報分野の電子化標準の開発を認めないこととなり、先のCDISCもHL7内のRCRIM (Regulated Clinical Research Information Management) というTC (Technical Committee) と共同で作業を行うことになった。そしてHL7のバージョン3で開発する場合には、RIM (Reference Information Model) に基づくことになっている。またICHのM2もSDOの活用を検討することになり、HL7の上位団体であるISO (International Organization for Standardization)⁷⁾ の医療情報分野の委員会 Technical Committee (TC) 215のWorking Group (WG) 6であるPharmacy and Medication Businessとリエゾンを結び、活動している。これはCEN (the European Committee for Standardization)⁸⁾ の医療情報分野の委員会TC251とHL7とISOのTC215がジョイントイニシアティブを結び、標準開発の促進と標準の重複を避けることを相互の協力のもとに進めることとなっている背景も影響している。

5. ポイント4: 標準の用語を使おう

様式などの標準化に加えて重要なのが標準的な用語を使うことである。

5-1. 国内では

財団法人医療情報システム開発センター(MEDIS-DC)⁹⁾が、病名マスター、手術・処置マスター、臨床検査マスター、医薬品マスターなどを無償で提供している。

病名マスターはICD-10に対応した標準病名ともいわれる。

手術・処置マスターはICD9CMやKコードにも対応している。

臨床検査マスターは日本臨床検査医学会で制定された臨床検査項目分類コード(通称、JLAC10コード)を基本としており、そして生理機能検査も含むものとなっている。

医薬品マスターは通称HOT番号ともいわれ、薬価基準収載医薬品コード、個別医薬品(YJ)コード、レセプト電算処理用コード、JANコードという4つのコードに対応している。

5-2. 国際的には

国際的な用語としては、病名に関連したものとしてWHOがICD-10