

コルチゾール	○	○	○	○
アルドステロン	○	○	○	↑
血中カテコールアミン 3 分画	×	×	○(アドレナリン、ノルアドレナリンはやや↓)	↓
MHPG	12 時間以内	○	○	×
プロゲステロン	○	○	○	○
テストステロン	○	○	○	○
遊離テストステロン	6 時間以内	○	○	やや↑
HCG	NT	NT	○	○
インスリン	○	○	○	○
C-ペプチド	○	○	○	○
レニン活性	○	○	○	↑
BNP	×	×	○	↓
HGF	6 時間以内	○	○	やや↑
オステオカルシン	×	×	○	↓
尿中 5-HCG β-コアフラグメント	—	—	○(酸性蓄尿)	○(酸性蓄尿)
尿中 HVA・VMA	—	—	○(酸性蓄尿)	○(酸性蓄尿)

免疫学的検査				
IgG, IgA, IgM	○	○	○	○
IgE (RIST)	○	○	○	○
血清補体価	○	×	○	×(↓)
C4	○	○	○	○(1 週以降↑)
C1q	○	○	○	○
C3 プロアクチベート	○	○	○	○
α ₁ -マイクログロブリン	○	○	○	○
α ₁ アシトグリコプロテイン	○	○	○	○
ハプトグロビン	○	○	○	○
トランスフェリン	○	○	○	○
β ₂ -マイクログロブリン	○	○	○	○
フェリチン	○	○	○	○
フィブロネクチン	○	○	○	○
SAA	○	○	○(凍結/融解繰り返し禁)	○
トロポニン-T	NT	NT	○	○
IAP	○	○	○	○

シアルル Tn 抗原	NT	NT	○	○
シフラ(サイトケラチン 19 フラグメント)	NT	NT	○	○
ProGRP	NT	NT	○	↓
5-S-CD	×	○	○	↓
ASO	○	○	○	○
エンドキシン定量	NT	○	NT	○
β-D グルカン	○	NT	NT	○(5 日間)
免疫複合体	○	○	○	やや↑
ループスアンチコアグラント	×	○	○	↑
血小板関連(PA)IgG	—	—	NT	↑
CD3・CD4・CD8	—	—	室温	
HLA-DR	—	—	室温	
IL-6	6 時間以内	6 時間以内	○	○
CEA	NT	NT	○	○
AFP	NT	NT	○	○(1 週以降↓)
CA125	NT	NT	○	○
CA15-3	NT	NT	○	○
CA19-9	NT	NT	○	○
SCC	NT	NT	○	○
PSA ⁹⁾	×	NT	○	↓
PAP ⁹⁾	×	NT	○	↓
TPA	NT	NT	○	○
NSE ¹⁰⁾¹¹⁾	NT	NT	-80℃; ○ -20℃; ↓	↓
PIVKA-II	NT	NT	○	○
項目別保存条件一覧				
	全血安定性	◎○; 1ヶ月以上	◎; 3日間	○; 24時間
		△; 1~2時間以内		
		×; 直ちに分離		
全血の保存			遠心分離後の保存	
血液学的検査	室温	冷蔵	凍結	冷蔵
AT-III	○	○	○	○
凝固因子活性検査(第Ⅱ)	○	○	○	○
凝固因子活性検査(第Ⅴ)	6時間以内	6時間以内	○(2日目以降↓)	↓
凝固因子活性検査(第Ⅷ)	×	×	○	↓
凝固因子活性検査(第Ⅸ)	×	×	○	↓

SFMC	○	○	○	↑
Dダイマー	○	○	○	○
PICテスト	○	○	○	○
TAT	4時間以内	4時間以内	○	↓
プロロンビンフラグメント F1+2	6時間以内	6時間以内	○	↑
プロテイン S(抗原量)	○	○	○	○
プロテイン S 活性	×	○	○	↓
t-PA・PAI 複合体	×	×	○	↑
PAI-1	×	×	○	やや ↓
トロンボモジュリン	○	○	○	○
血小板第 4 因子	×	4時間以内	○	○
β-TG	×	4時間以内	○	○
ヘモグロビン分画	6時間以内	◎○	—	—

生化学的検査				
TP	○	○	○	○
ALB(BCG)	○	○	○	○
A/G ratio	○	○	○	○
蛋白分画	○	○	○	α ₂ ; ↑ β; ↓
CK	○	○	-80°C; ○ -20°C; やや ↓	○(2週以降 ↓)
AST	○	○	○	○
m-GOT	○	○	○	○
ALT	○	○	-80°C; ○ -20°C; ↓	○(1週以降 ↓)
LDH	6時間以内 (以降 ↑)	6時間以内	○	↓
LDH-iso	6時間以内	6時間以内	○	室温
ALP	○	○	○	○
γ-GTP	○	○	○	○
ChE	○	○	○	○
AMY	○	○	○	○
リパーゼ	○	○	○	○
トリプシン	○	○	○	○
エラスターゼ 1	○	○	○	○

α -ハイドロキソ酪酸脱水素酵 素	△	△	○	室温
クレアチニン	○	○	○	○
尿素	○	○	○	○
UN	○	○	○	○
NH3	× (要除蛋白処理)		○	↑
アミノ酸分析	×	×	○	○
GLU	×	△	○	○
HbA1c		○	—	—
GA	○	○	○	○
1,5-AG	○	○	○	○
ヒアルロン酸	○	○	○	○
血中ケトン体分画:アセト酢酸	△	○	-80°C;○ -20°C;1週以降↓	↓
血中ケトン体分画:3-ヒドロキシ 酪酸	○	○	○	○
TG	○	○	○	○
FFA	△	○	○	↑
TC	○	○	○	○
エステル型コレステロール	△	○	○	○
遊離型コレステロール	△	○	○	○
コレステロール/エステル比	△	○	○	○
HDL-C	○	○	○	○
LDL-C	○	○	○	○
LP(a)	○	○	○	○
アポリポ蛋白 A-I	○	○	○	○
アポリポ蛋白 A-II	○	○	○	○
アポリポ蛋白 B	○	○	○	○
アポリポ蛋白 C-II	○	○	○	○
アポリポ蛋白 C-III	△	○	○	○
アポリポ蛋白 E	○	○	○	○
VitB12	○	○	○	○
葉酸	○	○	○	↓
Na	○	×	○	○
K	○	×	○	○
CL	○	○	○	○

Mg	○	○	○	○
Ca	○	○	○	○
IP	6時間以内	○	○	○
Fe	○	○	○	○
TIBC・UIBC	○	○	○	○
Cu	○	○	○	○
Zn	△	○	○	○
総ビリルビン	○	○	○	○

内分泌的検査⁸⁾				
ソマトジンC	○	○	○	↓
プロラクチン	○	○	○	○
ACTH	6時間以内	6時間以内	○	やや↓
LH・FSH	○	○	○	○
TSH	○	○	○	○
Free T3・Free T4	○	○	○	○
PTH-C 末端	○	○	○	○
PTH	○	○	○	○
PTH-インタ外	×	○	○	↓
PTHrP(副甲状腺ホルモン関連 蛋白)-C 末端	○	○	○	○
PTHrP(副甲状腺ホルモン関連 蛋白)	○	○	○	↓
コルチゾール	○	○	○	○
アルドステロン	○	○	○	↑
血中カテコールアミン 3 分画	×	×	○(アドレナリン、ノルアドレナリンはやや↓)	↓
MHPG	12時間以内	○	○	×
progesterone	○	○	○	○
testosterone	○	○	○	○
遊離テストステロン	6時間以内	○	○	やや↑
HCG	NT	NT	○	○
インスリン	○	○	○	○
C-ペプチド	○	○	○	○
レニン活性	○	○	○	↑
BNP	×	×	○	↓

HGF	6時間以内	○	○	やや↑
オステオカルシン	×	×	○	↓
尿中 5-HCG β -コアフラグメント	—	—	○(酸性蓄尿)	○(酸性蓄尿)
尿中 HVA・VMA	—	—	○(酸性蓄尿)	○(酸性蓄尿)
免疫学的検査				
IgG, IgA, IgM	○	○	○	○
IgE (RIST)	○	○	○	○
血清補体価	○	×	○	×(↓)
C4	○	○	○	○(1週以降↑)
C1q	○	○	○	○
C3 プロアクチヘータ	○	○	○	○
α_1 -マイクログロブリン	○	○	○	○
α_1 アシトグリコプロテイン	○	○	○	○
ハプトグロビン	○	○	○	○
トランスフェリン	○	○	○	○
β_2 -マイクログロブリン	○	○	○	○
フェリチン	○	○	○	○
フィブリン	○	○	○	○
SAA	○	○	○(凍結/融解繰り返し禁)	○
トロポニン-T	NT	NT	○	○
IAP	○	○	○	○
シアルル Tn 抗原	NT	NT	○	○
シフラ(サイトケラチン 19 フラグメント)	NT	NT	○	○
ProGRP	NT	NT	○	↓
5-S-CD	×	○	○	↓
ASO	○	○	○	○
エンドトキシン定量	NT	○	NT	○
β -D グルカン	○	NT	NT	○(5日間)
免疫複合体	○	○	○	やや↑
ループスアンチコアグラント	×	○	○	↑
血小板関連(PA)IgG	—	—	NT	↑
CD3・CD4・CD8	—	—	室温	
HLA-DR	—	—	室温	
IL-6	6時間以内	6時間以内	○	○

CEA	NT	NT	○	○
AFP	NT	NT	○	○(1週以降↓)
CA125	NT	NT	○	○
CA15-3	NT	NT	○	○
CA19-9	NT	NT	○	○
SCC	NT	NT	○	○
PSA ⁹⁾	×	NT	○	↓
PAP ⁹⁾	×	NT	○	↓
TPA	NT	NT	○	○
NSE ¹⁰⁾¹¹⁾	NT	NT	-80℃: ○ -20℃: ↓	↓
PIVKA-II	NT	NT	○	○

【参考文献】

- 1) 健康診査における精度管理の在り方: 標準的な健診・保健指導プログラム(確定版), 厚生労働省健康局, 平成19年4月, 2007.
- 2) 小関満, 塩谷香奈, 古田耕: 品質管理の観点から見た治験業務と臨床検査部の共生/国立がんセンター中央病院臨床検査部における治験業務の経験. 臨床病理, 57(9), 827-833, 2009
- 3) 若山尚彦, 加地弘明, 西村洋一郎, Kuerner Thomas et al: 国内の治験環境: 治験依頼者側から見た治験を円滑に行うための課題. Clin Eval 36(39), 703-716, 2009.
- 4) メタボリックシンドローム健診検査技術マニュアル: 検査と技術(増刊号) 35(11), 1062-1085, 1141-1153, 2007.
- 5) 田中敏章ほか: 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. 日本小児科学会雑誌 112, 1117-1132, 2008.
- 6) 柏木厚典, 門脇孝他(糖尿病関連検査の標準化に関する委員会): HbA1c 国際標準化に関する我が国の対応—糖尿病関連検査の標準化に関する委員会報告—. 糖尿病 52(9), 811-816, 2009.
- 7) Guidance for Quality Assurance on Pre-and Post-examination Phase. JAB RM320-2009, The Japan Accreditation Board for Conformity Assessment, Established on December 1, 2009.
- 8) 石井暢(監修): 検査値の経時的変動, 改訂第3版, エスアールエル, 2004.
- 9) 笠原良彦, 金村茂: ホルモンの病態異常と臨床検査総論. 臨床検査増刊号 52(11), 1119-1125, 2009.
- 10) 石橋みどり, 渡邊清明, 加野象次郎: 前立腺性酸性ホスファターゼ(PAP)および前立腺特異抗原(PSA)の検体保存条件による安定性に関する検討. 泌尿器外科 11(8), 916-920, 1998.
- 11) Laurent R, Henri V et al: Effects of hemolysis and storage condition on neuron specific enolase(NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. Clin Chem Lab Med, 43(11), 1215-1217, 2005.

- 12) 花田浩之, 麦居聡美, 竹岡啓子他: 全自動電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) 「エクルーシス 試薬 NSE」による神経特異性エノラーゼ (NSE) 測定試薬の基礎的および臨床的性能評価. 医学と薬学 60(4),657-663,2008.
- 13) 標準採血法ガイドライン (GP4-A) : 日本臨床検査標準協議会, 2007.

Post-Analysis サブグループ 活動報告

Post-Analysis サブグループは、電子化された臨床検査データを、臨床試験のスポンサー企業等に利用しやすい形で提供するための方策を検討し、提言を行うことを目標としている。本報告においては、世界共通のデータ標準について情報を収集した結果、およびこれに関連した提言を報告する。

背景

臨床試験において臨床検査データを利用する場合には、測定機関(医療機関の臨床検査部門、臨床検査企業)から、臨床試験のスポンサー側(スポンサー企業あるいは、データマネジメントや解析を行う Contract Research Organization(CRO))への臨床検査データの受け渡しが発生する。古くは、臨床検査結果の紙の帳票から症例報告書へ転記をしたり、帳票を症例報告書に糊付けしたりしていた。紙の症例報告書で収集した臨床検査データは、スポンサー企業内で人手を介してデータベースシステムに入力され、誤りなくデータが入力されたことを保証するために、入力されたデータと元の帳票上のデータの整合性確認を行っていた。この受け渡し方法は今も残っているが、臨床試験の臨床検査を一括して行うセントラルラボは、電子データをスポンサー企業等に提供する方法を10年以上前から行ってきたし、EDC(Electronic Data Capture)が急速に普及して来ている昨今、臨床検査データを電子的に扱うという需要は確実に高まっている。人手の介入を最小限にすることにより、臨床試験のデータ処理の効率が高められ、データの品質も上がることが期待できるからである。

臨床試験のデータ処理プロセス全体を効率化し、データ品質を高めるには、データを電子化するだけでは全く不十分であり、データ構造やファイル形式の標準を定めたデータ標準(Data Standards)と用語の意味を共通化し誤りなく伝達するためのコード体系(Coding System)が必要である。従来は、標準化が進んだ欧米企業でも、各企業が独自のデータ標準やコード体系を利用してきたので、複数のスポンサー企業と関わる医療機関や CRO にとっては、ほとんど標準化の恩恵を享受できないでいた。規模の大きな臨床検査企業では同時期に 1000 を超えるデータ形式への対応を余儀なくされてきた¹。

しかし、このような状況が変化しつつある。臨床試験データの収集から報告までのプロセスは、後述する世界共通のデータ標準 CDISC(シーディスク)に一本化される方向にある。各社独自のデータ標準を持っていた欧米企業も CDISC 標準に切り替える準備を進めており、標準を持たない企業が多かった日本の製薬企業でも CDISC 標準を導入すべく準備を進める企業が急速に増えてきている。製薬企業、CRO、臨床検査企業、医療機関という臨床試験に関与する全ての利害関係者が共通のデータ標準を利用することの価値は非常に高い。臨床検査データの交換に要するコストは、米国の調査によれば年間1億5千万ドル費やされているが、世界共通のデータ標準の導入により30~60%削減されると予想されている²。

¹ S.Basson, The CDISC LAB Model: Saving Users Time and Money, Applied Clinical Trials, November 1, 2005

² CDISC LAB Model Production Version 1.0.1, 2003 (http://www.cdisc.org/stuff/contentmgr/files/0/0024dedd3bc7e43bf6c92af66d126f7c/misc/lab1_0_1_specification.pdf)

世界共通のデータ標準 CDISC について

CDISC は、ボランティア団体として 1997 年に米国で活動がスタートし、2000 年 2 月に非営利団体として組織された。「医学研究および関連するヘルスケア領域の改善のために、情報システムの相互運用性を可能にするプラットフォームに依存しないデータ世界標準を開発、支援すること」を使命としている。2010 年 1 月現在、245 の企業、団体が参加している。CDISC はこれまでに、表 1 に示すような標準を開発しており、全ての標準や関連する文書類および実装のための指針(Implementation Guide)を CDISC のウェブサイト³にて無料で公開している。本報告では、臨床検査値データの標準である Laboratory Data Model(LAB)について、やや詳細な説明を行う。

表 1 CDISC が開発している標準群

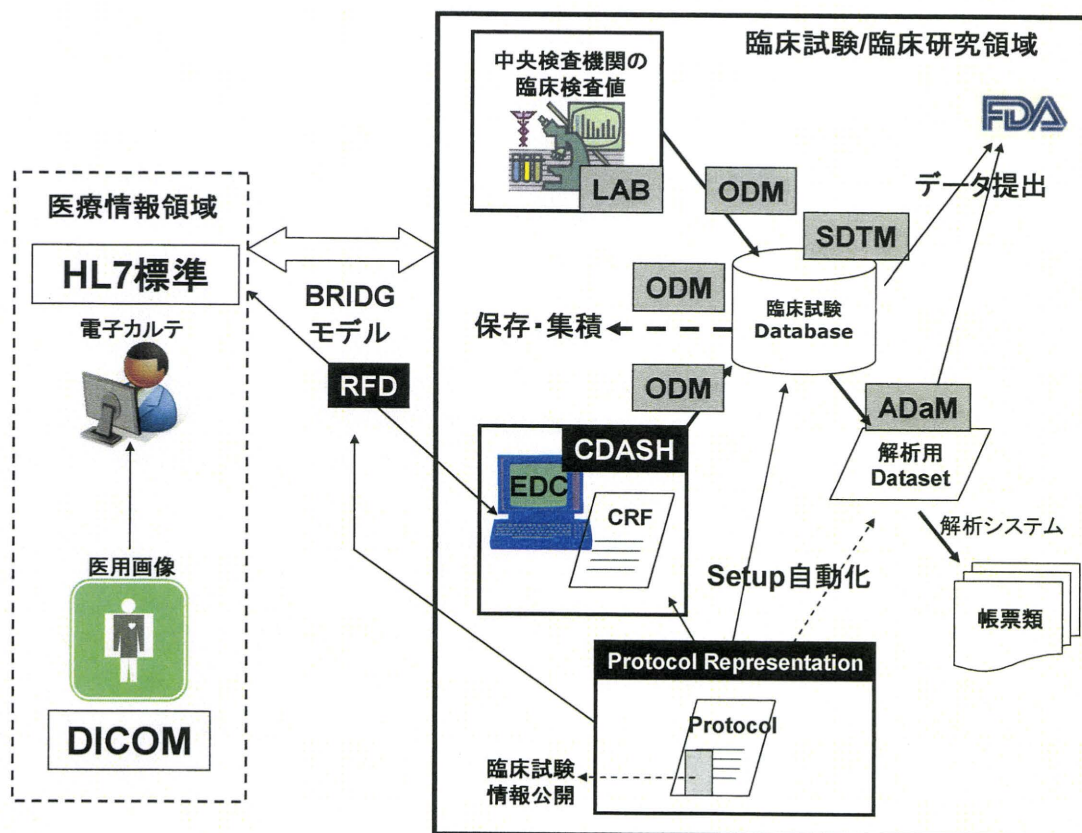
標準	説明	公開時期
Study Data Tabulation Model (SDTM)	FDA ヘデータ提出する際のデータ項目やデータの属性(メタデータ)を定めたコンテンツ標準。臨床データの一覧は SDTM-Implementation Guide に記載されている。非臨床データのコンテンツ標準 SEND (Standard for Exchange of Non-clinical Data) と合わせて構成される。	2004 年
Operational Data Model (ODM)	ベンダー中立的で、プラットフォーム非依存のデータ形式であり、臨床試験データの交換、保存に用いられる。XML ファミリーに属する。このモデルには実データ、メタデータ、管理データ、参照データ、監査証跡が含まれている。異なったシステム間のデータ交換、より具体的には治験依頼者、CRO、ASP (アプリケーション・サービス・プロバイダー) 間のデータ交換の技術的な基盤を与えるもので、CDISC は ODM Certification を ASP 等に付与している。	2001 年
Laboratory Data Model (LAB)	臨床検査値の転送標準かつコンテンツ標準であり、臨床検査機関と治験依頼者間のデータの交換に用いられる。この標準は、XML、ASCII、SAS または HL7 V3 メッセージを含む様々なフォーマットですでに実装されている。今後、ファーマコゲノミクス・データについても追加される予定。	2002 年
Analysis Dataset Model (ADaM)	SDTM と一貫性のある解析用データセットの仕様を定めた General Considerations document を発行。数種の解析手法に特化したデータセットの例示が含まれている。	2004 年
Case Report Tabulation (CRT) Data Definition Specification (Define.xml)	Define.xml は ODM XML transport standard において規制当局への申請のためのデータ説明文書(メタデータ)を作成する方法を記述するために用いられている。	2005 年
Protocol Representation (PR)	臨床試験の実施計画に含まれる情報(試験目的、試験デザイン、変数、組み入れ基準等)をデータ化することにより、システムおよび関係者間での治験実施計画情報の交換を可能にし、人および機械によつ	2010 年 1 月

³ <http://www.cdisc.org/standards>

標準	説明	公開時期
	て可読なモデルを開発するために作られた。データベースシステムやEDC, 解析システムのセットアップ自動化, 臨床試験情報公開の作業の自動化, 組み入れ基準を満たす被験者のスクリーニングなど用途は広い。	
Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH)	症例報告書で収集するデータ項目やメタデータ, 記入上の留意点など, 収集データのコンテンツ標準であり, SDTM との関連付けもなされている。	2008年

臨床試験のデータや情報の流れの中で、それぞれの標準がどの部分を担うかを模式的に示すと図1のようになる。CDASH や Protocol Representation (図中、黒抜き文字) のように、医療機関側との接点となる標準については、CDISC 単独では開発しておらず、医療情報領域の世界標準である HL7 を始め、規制当局、製薬企業や CRO の団体、Academic Research Organization などとともに共同作業グループを作り、合意形成しながら開発している。

図1 CDISC 標準群の相互の関係



米国 FDA による CDISC サポート

FDA は Critical Path Opportunities List の臨床試験プロセスの合理化の文脈で CDISC (44 番: Development of Data Standards) や CDASH (45 番; Consensus on Standards of Case Report Forms)

について述べている。

44. Development of Data Standards (データ標準の開発)

データフォーマットやデータ変換の形式が標準化されていないことにより、非効率を生むばかりか、エラーを生じる可能性も倍増させる。CDISC は、Study Data Tabulation Model (SDTM) を開発し、臨床試験で得られた情報を共通の形で記述する道を切り開いている。このモデルは、将来的に、他の種類の臨床試験での利用にも広げられていく。HL7 と CDISC は、医療情報の交換、管理、統合に使用できる標準を作るために共同作業を行っている。治験依頼者と FDA はハードウェアとソフトウェアの再編成という重労働に着手しなければならない。この再編成には、データを収集する研究者のトレーニングとこのフォーマットでデータを求める FDA 審査官のトレーニングも含まれる。データ保存の標準化によって、データを共通の保管場所に収めることができるし、メタアナリシス、データ・マイニング、臨床試験デザインと解析を改善するためのモデル化を行いやすい環境が整備される。

45. Consensus on Standards for Case Report Forms (症例報告書標準の合意形成)

臨床試験データの収集や解析、申請業務は、時として非効率であり、不必要なほどお金がかかる。臨床試験の情報を収集するために、さまざまな記入様式やフォーマットが用いられ、大部分のデータが書面で FDA に提出されている。治験依頼者毎に、臨床試験毎に症例報告書が異なると、混乱やエラーの機会が増える。症例報告書の外観や各データ項目の意味を標準化すれば、このような非効率は少なくなり、また、EDC や (FDA への) データ提出が急速に進む。

臨床試験データの提出を義務付けている唯一の規制当局である FDA が CDISC を支持する理由は、審査業務の効率化と、安全対策である。提出されるデータの形式が共通であれば、各社のデータ構造の理解に要していた時間を本来のデータ解析や審査業務に当てることができるし、解析ツールも事前に準備することができる。また、データを JANUS⁴ というデータウェアハウスに格納し、治療領域横断的な解析を行い、安全対策に活かすことができる。FDA は 2004 年に SDTM に準拠したデータの受け入れをアナウンスし⁵、2006 年には連邦公報 Federal Register に電子データ受け入れのルール変更提案、すなわち FDA に提出される電子データのコンテンツを SDTM とすること、申請者が対応できるように一定の猶予期間を設けることが掲載された⁶。2008 年 5 月には PDUFA IV Information Technology Plan⁷において、FDA に提出されるデータのコンテンツ標準を SDTM に、転送標準を HL7 v3 message とすること、2012 年までは現状の SAS transport file も受け入れるが 2013 年以降は CDISC-HL7 形式のデータ(つまり SDTM というコンテンツを HL7 v3 message というファイル形式に乗せたもの)のみ受け入れることが記載されている。また、同プランには、「連邦公報に掲載した提案を最終化したガイドラインを 2008 年 9 月に公表する」との記載があるが、2010 年 2 月現在まだ公表されていない。

このように、FDA が CDISC に対する強力なサポートを将来にわたり続けることが示されていることが、CDISC を欧米の製薬業界に広げる原動力になった。しかし、FDA 申請のために CDISC を導入するのではなく、臨床試験のデータ収集の流れにおいて、CDISC という一貫したデータ標準を製薬企業、CRO、臨床検査企業、医療機関が共通して利用することによって、プロセスの効率が飛躍的に高まり、データ品質が向上することにこそ CDISC 導入の意義があることは忘れてはならない。

⁴ http://www.fda.gov/oc/datacouncil/janus_operational_pilot.html

⁵ <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01095.html>

⁶ http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=2006_unified_agenda_&docid=f:ua061002.pdf#page=60, "Electronic submission of data from studies evaluating human drugs and biologics", Federal Register / Vol. 71, No. 237 / Monday, December 11, 2006 / The Regulatory Plan / Page 72784

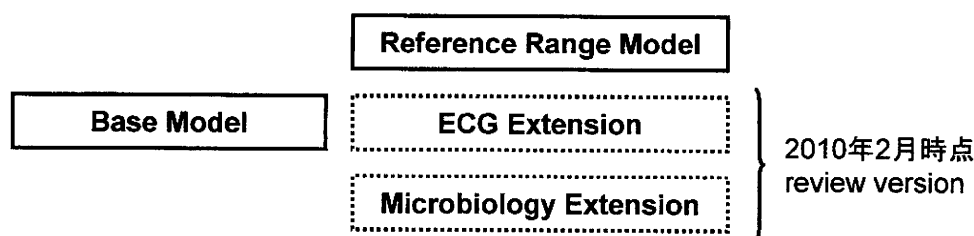
⁷ <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2008-N-0352-bkg.pdf> (CDISC に関連した箇所のみ抜粋したものが http://www.cdisc.org/downloads/FDA_5yrplan.pdf にある)

CDISC の LAB モデルについて

LAB モデル⁸は CDISC の標準群の中でも早期に開発が進んだモデルである。臨床検査データに関する「Base Model」が基本的な仕様を決定しており、測定施設の基準範囲データを運ぶ「Reference Range Model」、心電図データに関する「ECG Extension」、微生物学的データに関する「Microbiology Extension」が付随する標準という構成になっている。「ECG Extension」と「Microbiology Extension」はレビュー版が公開されており、パブリック・コメントを求めている段階である。「Base Model」Production version の最初のリリースは 2002 年である。約 4 ヶ月後に、若干の改訂が行われ、version 1.0.1 が現在でも最新の基礎資料となっている。

LAB モデルが定めているのは、データ項目(変数名と変数に格納されるデータの属性)および、推奨するコードリストである。また、データ転送のためのデータ形式としては、普及を促すために ASCII 形式(‘|’区切り)、SAS Transport File 形式(統計解析システム SAS のファイル形式)、XML 形式、HL7 Version 3 Reference Information Model Message 形式をサポートしている。

図 2 LAB モデルの構成



LAB モデルは、臨床試験における臨床検査データの収集、転送、保存を意図したモデルであるため、臨床試験に特有なデータ項目が含まれている。また、医療機関、臨床検査企業、CRO、スポンサー企業の間で様々なデータ転送経路が想定されるため、データの転送元や、データが蓄積型か差分かなどの情報も付加される。医療機関の日常診療の中で行われる臨床検査データには、例えば次のような項目が含まれている。

【例】患者 ID、患者名、採取日、採取時間、生年月日、性別、診療科、ドクター名、検体材料名、検査項目名、検査結果

これらのデータ項目は、LAB モデル準拠のデータにも含まれるもので、マッピングが可能である。しかし、測定機関 ID、臨床試験識別番号、臨床試験の被験者 ID、ピジット(来院)に関する情報など臨床試験に特有な情報はデータに追記する必要が生じる。

LAB モデルの Base Model には 92 のデータ項目が規定されている。それらのうち 16 が必須項目、76 が場合によって追加できる項目である。全データ項目のリストは本報告書の Appendix 1 として添付する。ここでは、16 の必須項目のみを示す。この必須項目のリストには検査結果(測定された値)が含まれていない。検査結果については、

- 測定機関ごとに決められた単位系で報告する場合
- SI 単位系で報告する場合
- US Conventional の単位系で報告する場合

⁸ <http://www.cdisc.org/lab>

のいずれかで報告することを許容しており、それぞれの場合に結果を格納する変数(数値あるいはテキスト)、単位などの項目が用意されている。

表 2 LAB Base Model の必須項目

FIELD NAME 項目名	REQD 必須	SAS VARIABLE NAME SAS 変数名	DEFAULT REPRESENTATION デフォルトの表示方法	MAX LEN 最大の長さ	DATA TYPE 型	EXPLANATION 説明
Model Version	Yes	VERSION	##-##-##	7	Text	LAB モデルのバージョン
File Creation Date and Time	Yes	FILCRDTM	YYYY-MM-DDT hh:mm:ss±hh:mm (24 hour clock with Coordinated Universal Time (UTC))	25	Text	データファイルが送信元で作成された日時。世界標準時からのズレも記載。
Transmission Source ID	Yes	TRMSRNUM	(none)	20	Text	データの送信元の組織・機関を示す認識番号
Study ID or Number	Yes	STUDYID	(none)	20	Text	臨床試験識別番号
Transmission Type	Yes	TRMTYP	(none)	1	Code	データ転送のタイプ。蓄積型の場合は「C」、差分の場合は「I」で示す。 C - Cumulative I - Incremental
Site ID or Number	Yes	SITEID	(none)	20	Text	医療機関識別番号
Visit ID or Number	Yes	VISITNUM	(none)	20	Text	Visit 識別番号
Visit Type	Yes	VISITYP	(none)	1	Code	Visit が臨床試験で計画されていたタイミングなら「S」、計画されなかったタイミングなら「U」で示す。 S - Scheduled U - Unscheduled
Central Laboratory ID	Yes	LBNUM	(none)	20	Text	セントラルラボの識別番号
Record Extension Type	Yes	RECEXTYP	(none)	10	Text	データが Base Model のデータか、他の Extension のデータかを示す。Base Model の場合「BASE」、Microbiology Extension の場合「MACROBIO」で示す。
Actual Collection Date and Time	Yes	LBDTM	YYYY-MM-DDT hh:mm:ss±hh:mm (24 hour clock with Coordinated Universal Time (UTC))	25	Text	検体の集荷時刻

Battery ID	Yes	BATTRID	(none)	20	Text	The ID of the battery or panel to which the test belongs. If a Battery ID does not exist, use the Test ID from the next level.
Performing Laboratory ID	Yes	PLBNUM	(none)	20	Text	測定を行った施設の識別番号
Lab Test ID	Yes	LBTESTCD	(none)	20	Text	検査項目の識別番号
Test Status	Yes	TSTSTAT	(none)	1	Code	測定が行われたかどうかを示す。 D - Done N - Not Performed X - Cancelled
Transaction Type	Yes	TRNSTYP	(none)	1	Code	臨床試験のデータベースに格納する際の指示 M - Remove (existing record) I - Insert (new record) R - Retransmit (existing record without changes) U - Update (or revise existing record at result record)

LAB モデルが推奨するコードリスト

LAB モデルでは、一部の変数に格納するコードのリストとして、既に普及が進んでいる既存のコードリストを用いることを推奨している。共通のコードリストを用いることは、別の施設で測定された臨床検査データを1つのデータベースに格納する場合(これは通常の臨床試験で当然行われる)、複数の臨床試験データを比較したり併合したりする場合に極めて重要である。

これらのコードを格納する変数は、LAB モデル導入の障壁にならないように、上で述べた必須項目にはなっていない。しかし、将来的には、LAB モデルが推奨するコードリストが利用されることを強く望んでいる。

1) LOINC⁹

最も膨大なコードリストは、検査項目を示すコードである。LAB モデルでは、LOINC (ローインク; Logical Observation Identifier Names and Codes)を利用することを推奨している。米国では Department of Health and Human Services が、ヘルスケア関連データを扱う全ての連邦政府関連機関において LOINC を利用するよう 2003 年にアナウンスしている。すでに導入済みの製薬企業もある。LOINC は、Regenstrief Institute が開発したもので、57475 の検査項目の一般名とコードからなる。LOINC コードの検索ツール RELMA (Regenstrief LOINC Mapping Assistant)も無料で提供されており、LOINC のウェブサイト¹⁰からダウンロード可能である。CDISC は Regenstrief Institute と共同作業を行い、臨床試験でよく利用される 700 検査項目を Most Commonly Ordered in Clinical Trials として LOINC の部分集合を特定し、この絞り込みが RELMA で行えるよう機能が組み込まれている。

例えば、RELMA で「AST」と入力し検索をかけると、図 3 のような結果が得られる。

⁹ <http://loinc.org/>

¹⁰ <http://loinc.org/downloads>

図 3 RELMA での「AST」検索結果

Row	LOINC #	Component	Property	Time Aspect	System	Scale	Method	Ex. Units	%99.+...	Class
1	14409-7	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Plr fld	Qn				CHEM
2	14410-5	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Periton fld	Qn				CHEM
3	14411-3	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Synv fld	Qn				CHEM
4	14412-1	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Gast fld	Qn				CHEM
5	14413-9	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Urine	Qn				CHEM
6	14414-7	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Dial fld	Qn				CHEM
7	16325-3	Alanine aminotransferase/Aspartate...	CCrto	Pt	Ser/Plas	Qn				CHEM
8	16412-9	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	RBC	Qn				CHEM
9	1916-6	Aspartate aminotransferase/Alanine...	CCrto	Pt	Ser/Plas	Qn				CHEM
10	1917-4	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Amnio fld	Qn				CHEM
11	1918-2	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	CSF	Qn				CHEM
12	1919-0	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Body fld	Qn		U/L		CHEM
13	1920-8	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Ser/Plas	Qn		U/L;un...	0.8705%	CHEM
14	2325-9	Gamma glutamyl...	CCrto	Pt	Ser/Plas	Qn				CHEM
15	27344-1	Aspartate aminotransferase	ACnc	Pt	Ser/Plas	Ord				CHEM
16	30239-8	Aspartate aminotransferase	CCnc	Pt	Ser/Plas	Qn	With P-5'-P			CHEM
17	43822-6	Aspartate aminotransferase	ACnc	Pt	Body fld	Ord				CHEM
18	44786-2	Aspartate aminotransferase	CCnc	Stdy^max	Ser/Plas	Qn				CHEM
19	48136-6	Aspartate...	CCnc	Pt	Ser/Plas	Qn				CHEM
20	54500-4	Aspartate...	CFr	Pt	Ser/Plas	Qn				CHEM

検索画面で「Commonly Tests Only」にチェックを入れ、同じ検索をかけると、LOINC#1920-8の1項目のみがヒットする。

2) LAB モデルで推奨されている他のコードリスト

検体材料名、単位、毒性のグレードでは、以下のコードリストを用いることが推奨されている。これらについても、LOINCと同様に、これらのコードを格納する変数は、必須のデータ項目にはなっていない。しかし、全ての利害関係者が共通のコードリストを使わなければ、異なるコードリストのマッピング作業が無くなることはない。障害がなく容易であるならば、すぐにでも適用を開始するべきである。

項目名	推奨されるコードリスト
Specimen Material ID and Name 検体材料名	HL7 V 2.4 Specimen Source Code Table 0070 ¹¹
Units (Reported, Conventional, SI) 単位	HL7 V 2.4 Figure 7-9 HL7 Common ISO derived units and ISO+ extentions ¹²
Toxicity Grade 毒性のグレード	NCI Common Toxicity Criteria ¹³

Appendix 2 として、HL7 V 2.4 Figure 7-9 HL7 Common ISO derived units and ISO+ extentions 及び HL7 V 2.4 Specimen Source Code Table 0070 を添付する。

¹¹ <http://ihe.univ-rennes1.fr/HL7/table.php>

¹² [http://www.nzhis.govt.nz/moh.nsf/pagescm/7467/\\$File/Referrals,+Status+and+Discharges+\(RSD\)+Messaging+Standard+v2.1.pdf](http://www.nzhis.govt.nz/moh.nsf/pagescm/7467/$File/Referrals,+Status+and+Discharges+(RSD)+Messaging+Standard+v2.1.pdf)

¹³ <http://ctep.info.nih.gov/CTC3/CTC-Manual.htm>

提言

図1の右側に示した「臨床試験／臨床研究領域」は、世界共通のデータ標準 CDISC が使われるようになる。問題は、図1の左側に示した「医療情報領域」と「臨床試験／臨床研究領域」の電子的なデータ交換である。臨床試験において従来から利用されている臨床検査値(血算, 生化学, 尿検査)のデータ交換が円滑に行われることだけでも、効率、データ品質の面で大きな恩恵があるはずである。将来、バイオマーカーや遺伝子情報など被験者あたりの情報量(測定値)が飛躍的に増える可能性を視野に入れると、「医療情報領域」と「臨床試験／臨床研究領域」の電子的なデータ交換の円滑化は、不可欠のインフラとなることが予想される。

「医療情報領域」において、電子データを扱う仕組みは病院情報システム(HIS; Hospital Information System)であるが、我が国におけるHISは100通り近い仕様が存在し、医療機関外とのデータ交換は不可能に近い。これは欧米においても少なからず共通した問題である。しかし、我が国には“秘密兵器”と呼ぶべき仕組みがある。地域の医療機関間の情報交換を円滑に行えることを目指して、厚労省の電子的診療情報交換推進事業において作成されたSS-MIX(Standardized Structured Medical Information Exchange)¹⁴である。我が国では現在約1200のHISが稼働しているが、それらのうち過去数年の間に新規導入あるいはUpdateされた約700のHISにSS-MIXのインターフェイスが既に装備されている。各医療機関においてSS-MIXが稼働できる状態になることは、共通のデータ形式(HL7 version 2.5)でデータを吐き出す“データの蛇口”が設置されることを意味する。この蛇口の利用可能性は、SS-MIXの本来の目的であった、病々・病診連携、患者に対するわかりやすい診療情報の提供に留まらない。実際、1000万人の医療情報データベースを目指すセンチネル・プロジェクト¹⁵では、SS-MIXの利用を前提として準備が進められている。他にも、伝染病や特定疾患の登録データベース、医薬品等の副作用報告など公益性の高い用途も考えられる。また、臨床試験においては、図1の中央に示したRFD(Retrieve Form for Data Capture)という仕組みを仲介させることによって、CDISC標準の臨床試験／臨床研究領域と電子的なデータ交換が可能になる。RFDは、CDISC、HL7の協力のもと国際的な医療情報団体であるIHE(Integrating the Healthcare Enterprise)が策定したものである。これにより、医療情報領域にあるHL7形式のデータは、臨床試験が要求するデータをCDISC形式のデータとして吐き出すことができるようになる。IHEに一度入力された情報は、臨床試験のための電子的な症例報告書に再度人手を介して入力する必要はなくなる。もちろん、臨床試験に必要なデータがすべてHISにあるわけではない。臨床試験特有に必要なデータ項目は、従来どおり入力する必要がある。臨床試験が要求するデータ項目は臨床試験の目的に応じて異なるため、RFDは臨床試験ごとに設える必要があるが、それはスポンサーが負担するのが筋であり、各医療機関が準備するものではないと考える。

このようにSS-MIXを我が国において水平展開を推進することは、さまざまな恩恵が期待できる。水平展開において臨床試験への恩恵を前面に出す必要は必ずしもない。より公益性の高い用途を御旗に、水平展開が進めば、自ずと臨床試験にも恩恵が得られるはずである。

一方、病々・病診連携、患者に対する診療情報の提供以外の用途でIHEのデータを外部に出し、2次利用をするためには、個人情報の取扱に十分な配慮がなされなければならない。個人情報保護法など現行の法規だけで混乱は起こらないか、米国のHIPAA法(個人を特定可能な医療情報のプライバシーを保護する最初の包括的な連邦法として、1996年にHIPAA(Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996;個人を特定可能な医療情報のプライバシーを保護する最初の包括的な連邦法)のような法律の制定が必要であるか、慎重な議論も必要である。

¹⁴ <http://www.sbs-infosys.co.jp/news/2006/1130-01.html>

¹⁵ <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub.html>

平成 22 年 10 月現在

治験と臨床検査標準化 検討会メンバー

氏名	所属	代表組織
石橋 みどり	慶應大学医学部 中央臨床検査部	技師
池田 勝義	熊本大学医学部附属病院 中央検査部	技師
寺門 浩之	国立がん研究センター中央病院 臨床試験管理室	CRC
吉国 百香	日本イーライ・リリー 臨床開発部臨床検査データ管理	米国製薬協
井之上 隆太	ヤンセン ファーマ	米国製薬協
辛 栄成	アストラゼネカ	欧州製薬協
小宮山 靖	Pfizer	日本製薬工業協会 統計・DM部会 副部会長
戸塚 史浩	三菱化学メディエンス	検査会社
常磐 政敏	エスアールエル・メディサーチ	検査会社
前川 真人	浜松医科大学医学部 臨床検査医学	日本臨床化学会/臨床検査標準化協議会
康 東天	九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学	日本臨床検査医学会標準化委員会
古田 耕	国立がん研究センター中央病院	医師

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究)

平成 22 年度 分担研究報告書

「がん領域におけるアジア随一の臨床研究拠点を目指した統合的臨床研究基盤の確立」

臨床研究に関する倫理指針に対応した
倫理審査委員会を中心とした体制整備

分担研究者：

山下 紀子 国立がん研究センター 学際的研究支援室室長
安藤 正志 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍科病棟医長

主任研究者：

藤原 康弘 国立研究がんセンター中央病院乳腺科・腫瘍内科科長/副院長（経営担当）

研究要旨：

研究実施に関するガバナンスの明確化ならびにセンター全体の研究支援体制の強化のため、研究関連組織を再編した。また、ゲノム研究の急速な発展やゲノム研究を伴う臨床試験の増加、研究の多様化といった研究環境の変化、ならびに増加する倫理審査件数に伴う倫理審査事務局業務量の増加に対応し、迅速かつ適切に研究倫理審査を行うために、研究倫理審査を行う各種委員会体制の見直し・再編を行った。具体例としては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」適用研究のための「遺伝子解析研究倫理審査委員会」を、「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「疫学研究に関する倫理指針」適用研究のための「倫理審査委員会」と統合し、委員と委員会事務局のリソースならびに経験の有効活用が可能な体制とした。委員会事務局業務に関しては、多様な研究について、それぞれに求められる被験者保護レベルに対応した審査が可能となるよう事務局手順を整理し、「申請前相談機能」と「審査方法振分機能」を新たに追加した。また、これまで別々に存在していた「承認研究課題管理データベース」と、「研究倫理審査進捗管理データベース」を統合した「研究課題審査管理システム」を開発した。研究者向け臨床研究教育としては、「研究倫理セミナー」を3回開催し、さらには、イントラネットに開設した研究者支援ページ「研究者のためのお役立ちページ」に新規コンテンツ（説明同意文書作成の手引き、臨床試験登録の方法）を追加し、研究者の臨床研究に関する教育の履修機会を提供した。また、同ページに、研究倫理審査申請手続きに関するガイダンスページを設けた。臨床研究に関する品質管理・品質保証体制の構築に関しては、継続して準備中であるものの整備が完了していないが、来年度中に完成させる予定である。

A. 研究目的

平成 22 年 4 月に旧国立がんセンターは、厚生労働省が直轄する組織から、「高度専門医療に関する研究等を行う独立行政法人に関する法律」のもと、独立行政法人国立がん研究センターに移管された。しかしながら、独立行政法人化以降も、国あるいは国民から求められる責務は“ナショナルセンター”のまま変わらない。そのため、本研究班では、当センターが独立行政法人化以前と変わらず国民の期待に応えられるよう、一施設としての研究実施体制整備にとどまらず、広く国全体の研究実施環境の改善につながるよう、研究活動を行う。

本研究班の後期 2 年目（前期を含めて 5 年目）である平成 22 年度において、本分担研究では、平成 21 年 4 月 1 日に施行された「臨床研究に関

する倫理指針」（以下、臨床指針）の趣旨・理念に沿った研究実施環境ならびに体制の整備にさらに取り組む。加えて、企業が治験として着手しなないあるいは優先順位を低く位置づけている開発リスクの高い研究分野での小規模臨床試験を適切に実施する体制や研究環境の変化により急激に発展しているトランスレーショナルリサーチに関する体制整備を行う。

具体的には、これまで整備が不十分であった、臨床研究の品質保証体制の構築、臨床研究審査課題に関するデータベースの整備、研究者の臨床研究教育の履修管理を今年度の研究活動の目標とした。さらには、研究班の最終年である平成 23 年度を迎えるにあたり、臨床指針に対応した体制整備の積み残しの確認のため、整備状況の総点検を行うこととした。

B. 研究方法

平成 22 年 4 月の独立行政法人化を機会に、センター全体の研究実施体制を見直すとともに、臨床指針をはじめとした各種ガイドラインへのさらなる適応・適正化を図った。

これらの業務を実施するにあたり、必要な人員を算出し、倫理審査委員会事務局スタッフとして、臨床研究専門職 1 名の増員を図った。(事務職 3 名+臨床研究専門職 1 名→事務職 3 名+臨床研究専門職 2 名)

1. 研究実施体制の再編

1) 研究実施体制のガバナンスの明確化

病院における研究実施に関するガバナンスの明確化のために、中央病院、東病院にそれぞれ、「副院長(研究担当)」を配置した。

2) 臨床研究支援部門の再編

中央病院においては、主に企業治験の CRC 業務を行う「臨床試験管理室」と、研究者主導臨床試験を支援する「臨床試験支援室」を統合して「臨床試験支援室」として再編し(平成 22 年 8 月)、スポンサーの違いにより担当者を区分する体制を改め、企業以外の臨床試験も積極的に支援する体制を構築した。センター全体に関しては、トランスレーショナル・リサーチ(TR)の増大といった研究環境の変革に対応し、臨床研究と基礎研究を融合し、研究の推進を支援する部署として、「学際的研究支援室」(以下、MDR 支援室)が理事長直下の組織として平成 22 年 8 月に設置された。(MDR: Multidisciplinary Research)

2. 各種研究審査委員会の再編

当センターは、ヘルシンキ宣言が適用となる研究の審査を行う委員会が以下の 5 つ存在している。

- ① 受託研究審査委員会
- ② 共同研究審査委員会
- ③ 遺伝子解析研究倫理審査委員会
- ④ 倫理審査委員会
- ⑤ 遺伝子治療臨床研究審査委員会

これら委員会は、それぞれに委員会規程があり、別々に委員会事務局が設置され、事務局の担当者は一部重複していた。また、委員に関しても、同一人物が複数委員会の委員を担うなど、リソースが重複する状況であった。これに加えて、複数の指針が適用となる要素を有する研究の審査が、指針の適用範囲の規定より、一方の指針への適合性のみしか審査がなされない状況が発生しうる体制となっていた。具体的には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(以下、ゲノム指針)が適用となる試料解析研究を伴う臨床試験やコホート研究などの審査は遺伝子解析研究審査委員会において、ゲノム指針への適合性のみを審査規準とし

て審査を行う体制となっていた。また、共同研究契約を伴うために、倫理審査委員会と共同研究委員会の 2 つの委員会において審査が必要となるといった状況も発生していた。これらの不都合を改善し、適切かつ合理的で迅速な審査を行うことが可能となるよう、研究審査を行う委員会を再編した。

3. 倫理審査委員会審査体制ならびに事務局業務の見直し

1) 倫理審査委員会審査体制

平成 21 年度における倫理審査上の問題点や、これまでに行った体制整備の積み残し事項について、倫理審査委員会の審査体制を見直した。見直しは、委員会手順書の位置づけである倫理審査取扱規程を年度中に 4 回改訂し、対応した。

この他、新たな細則・要綱としては、以下を作成した。

- ・ 他の研究機関からの依頼審査に関する細則
- ・ 独立行政法人国立がん研究センターにおける休職者等の研究実施に関する要綱

前者については、当センターの一般向けホームページで公開した。

2) 倫理審査委員会事務局業務の見直し

当センターでは、基礎研究、患者を対象とした観察研究、介入研究、また、一般市民に対する介入研究、コホート研究、調査研究と、多様な研究を行っている。これら多様な研究に求められる被験者保護レベルは様々である。このような多様な研究に適用となる倫理指針ならびに求められる審査方法を的確に判断するために、「審査方法振り分け機能」を設けた。また、申請方法自体がわからない研究者や、行う研究に適用となる倫理指針がわからない研究者に対して、「研究許可申請前相談機能」を提供した。両機能は、倫理指針に精通した臨床研究専門職が担当した。

4. 研究課題審査管理システムの開発

これまで、研究許可申請された研究課題に関する情報は、研究の属性や研究のステータスに関しては「承認研究課題管理データベース」で、審査案件としての進捗状況については「研究倫理審査進捗管理データベース」にて管理がなされていた。平成 22 年度は、これらデータベースを統合し、重複項目の 2 度打ちをなくし、かつ、最新の審査結果の情報を研究ステータスに反映させることが可能な「研究課題審査管理システム」の開発に取り組んだ。平成 23 年 3 月現在、プロトタイプが完成した。

5. 臨床研究教育

職員に対する臨床研究教育履修の機会提供と