

安全性データの収集と報告に関する提言

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

統計・DM 部会 (現 データサイエンス部会)

2009年10月 (2024年5月再掲)

目次

はじめに	3
Part I 安全性データの収集に関する提言	7
1.1 不必要あるいは冗長なデータ収集について	7
1.2 有害事象の報告名について（診断名 vs. 症状・徴候）	9
1.3 臨床検査値の異常を有害事象として収集する際の考え方	11
1.4 因果関係の判定分類について（二者択一 vs. 複数選択）	15
1.5 安全性の評価に影響を与える周辺情報の収集に関する考え方	19
1.5.1 病歴	19
1.5.2 併用治療	21
1.6 徴候や症状の背景ノイズを考慮したデータ収集方法	23
Part II 安全性データの集計・報告に関する提言	27
2.1 臨床検査値を客観的に評価する基準	27
2.2 有害事象を集計する際のアルゴリズム	31
2.2.1 有害事象の集計表（例数集計 vs. 件数集計）	31
2.2.2 Treatment Emergent アルゴリズムの適用によるノイズキャンセリング	33
Part III 標準化を進めるために	35
3.1 データ標準とは	35
3.2 日本における標準化の整備状況	35
3.3 全体効率改善のための一貫した基盤に基づく標準化の必要性	36
3.4 欧米における標準化の動向	38
3.5 日本でも CDISC 導入を進める好機	45
3.6 将来の課題；医療情報領域との Interoperability	48
終わりに	51
Appendices.....	54
Appendix 1. 収集データ項目と収集上の取り決めに関する考え方	55
Appendix 2. 症例報告書に収集不要と考えるデータ項目、内容、理由、収集しない ことによる負の影響、負の影響の回避方法	76
Appendix 3. Individual Clinically Significant A abnormality (ICSA)を検出する基準の例	79
Appendix 4. 基準変化値（Reference Change Value）を用いた ICSA 作成手法	85

はじめに

医薬品の安全性に関するデータは、医薬品を安全に使用するために欠くことのできない情報であり、製薬企業には医薬品の安全性情報を科学的に評価し、医師ならびに患者が正しくその情報の中に含まれている意味を理解できるように提供する責務がある。また、安全性情報から特異なシグナルを早期に検出し、医師や患者に正確に伝達することも、より安全に医薬品を使用する上で極めて重要なことである。

昨今の医薬品開発では、世界同時開発、国際共同治験への日本の参加など、他地域と同時に治験を行うケースが多くなってきている。そのため、各国で収集したデータを速やかに、かつ正確に解析し、評価するために、データ項目や評価基準を他地域と統一しておく必要がある。また、レトロスペクティブに同種同効薬を比較する際など、製薬企業間でデータ項目や評価基準が統一できていれば、より正確な比較が可能となる。たとえ、日本国内のみの販売を意図した薬剤に関する情報であっても、類薬の情報としての利用価値は高く、治験から得られた全ての安全性情報は、人類共有の財産である¹。

例えば、WHO は、新薬の副作用のシグナルを検出するために 60 カ国以上から収集した情報を Uppsala Monitoring Center のデータベースに集積し定期的に分析し安全対策を講じている。図 1 は、この WHO のデータベースを用いて ACE 阻害薬と咳との関連をレトロスペクティブに調べた結果を示したものである。ACE 阻害剤と咳との関係は 1985 年に報告され、1986 年に広く世に知られるようになったが、ここに示すように、早い段階から有害事象のデータが共通化された標準に従って収集・集積され、このような解析が行われていたとしたら、1981 年には薬剤と咳との関連が検出できていたのである。

¹公共財としての臨床試験情報—登録公開の三極比較と改革への提言、福島雅典、栗原千絵子、光石忠敬、臨床評価 32(1), 45-64 (2005)

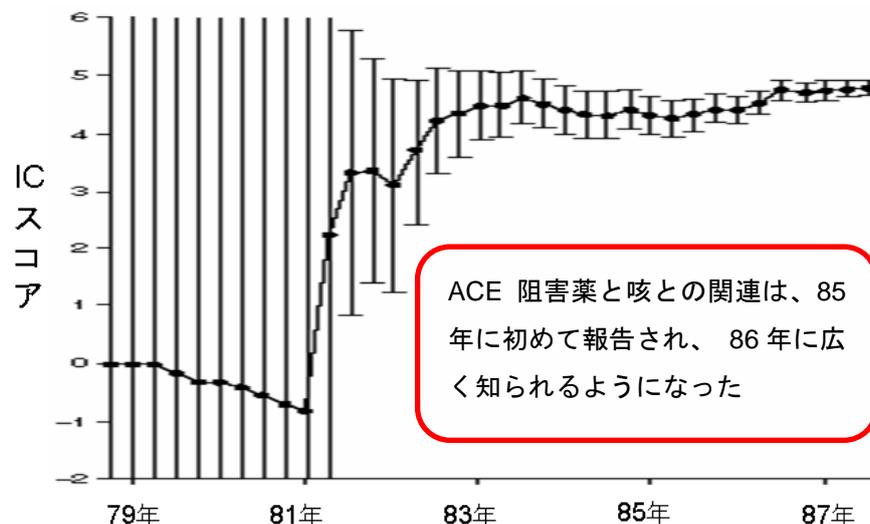


図1 ACE 阻害薬と咳との関連をレトロスペクティブに調べた結果
(シグナル検出指標：ICスコア（情報理論を利用したベイズ推定値）

(Quantitative Methods in Pharmacovigilance Focus on Signal Detection,

Drug Safety 2003; 26 (3): 159-186²を一部改変した。

図中の 1985 年の報告は Sesoko S & Kaneko Y,

Arch. Intern. Med. 1985 Aug; 145(8): 1524 より)

同様に、FDA においても、過去の臨床試験データを蓄積したデータベース (JANUS) を用いてシグナル検出を行っているだけでなく、製薬企業にこれらの情報を公開している³。また、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) においても、審査等業務および安全対策向上に関わる目標を達成するためにシグナル検出手法について 2004 年から検討を進めており⁴、業務への適用も近い。この他、ドイツ研究開発製薬工業協会 (VFA) が推進する欧州における臨床試験登録システム (EudraCT)⁵や、米国国立衛生研究所 (NIH) が運営し、米国医学図書館 (NLM) が支援する臨床試験登録システム (clinicaltrials.gov) など臨床試験情報の公開の流れも進んできている。

統計・DM 部会では、長年にわたり安全性情報の収集とデータベースへの入力ならびに集計・報告に当たっての標準化を目的としたタスクフォースを設けて活動してきたが、業界としては標準化の重要性は理解しながらも、遅々として標準化を進められなかったのが現状である。しかし、統計・DM 部会が 2006 年度に実施した調査等でも明らかのように、日本国内では、有害事象名の報告方法、因果関係の判定方法、臨床検査値異常の評価方法な

² Manfred Hauben and Xiaofeng Zhou, Quantitative Methods in Pharmacovigilance Focus on Signal Detection, Drug Safety 2003; 26 (3): 159-186

³ <http://clinicaltrials.gov/>

⁴ http://clinicaltrials.ifpma.org/fileadmin/files/pdfs/Japanese_5_Joint_Position_Sept_05.pdf

⁵ <http://eudract.emea.europa.eu/index.html>

どが、製薬企業間で異なっており、会社ごとに（試験ごとに）特有の考え方やデータの扱い方、さらには、これらによって生まれる業務プロセスが異なる状況にある。この状況は、複数の製薬企業の治験を受託する医療機関に混乱をもたらし、収集データに誤りをもたらす可能性も否めず、品質管理的な視点からも望ましくない。さらに、規制当局は、各社の安全性データの収集および集計に関する考え方を理解するために余分な時間を費やすこととなる。また、これらの情報を利用する人々（患者、ヘルスケア・プロバイダー、薬剤疫学などの研究者）には、同じ表現でありながら収集および集計方法が異なるために微妙に意味が異なる情報を提供していることになる。

一方、FDA は既に 2004 年 3 月時点で、*Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*⁶の中で、医薬品開発がより困難で、非効率で、高コストになってきているとの懸念を示した上で、臨床試験プロセスの合理化のための具体的な対策としてデータ標準の利用を挙げ、現在に至っては、米国の新薬申請にあたり製薬企業に CDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）標準の利用を推奨し、近い将来義務付ける方向である。これらを踏まえて、統計・DM 部会は 2007 年 9 月に、安全性情報の収集と報告に関するシンポジウムを開催し、安全性情報の取り扱いについて、各社が社内標準を作成あるいは改定を行う場合に議論となりやすい重要な事項について、医学ならびに法規制の観点からその内容を議論した⁷。

本報告書は、これらの検討に基づき、安全性の評価に影響を与える重要なデータの収集と報告について、データを利用する全ての関係者が同じ理解に基づき等しく評価できるよう、標準化の観点から根拠を明確にした上で提言としてまとめたものである。ICH 等の規制を考慮した議論に基づき作成された本報告書の内容は、結果として CDASH^{*1}および CIOMS VI^{*2}の基本的な考え方を支持するものとなっている。ヨーロッパも CDISC 標準の導入を検討しており、CDISC 標準が国際的に普及することは疑いの余地がないところに来ている現状において、本報告書の内容がこれらの国際的標準と整合することは医薬品開発の国際化が進んでいる中で大きな意味を持つと考える。

本報告書の本文は、上市後のファーマコビジュランス活動の「核」となる治験における安全性データ標準に焦点を当て、Part I 「安全性データの収集に関する提言」、Part II 「安全性データの集計・報告に関する提言」、Part III 「標準化を進めるために」の 3 部構成となっている。部会の提言としては本文には盛り込めなかったが、タスクフォースの活動の中で取り上げ読者の参考になると思われた内容を以下の 4 つの Appendix として紹介した。本文に加え、これらの Appendix も参考にして頂ければ幸いである。

Appendix 1：収集データ項目と収集上の取り決めに関する考え方

⁶<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm113411.pdf>

⁷http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/allotment/pdf/20070921/11.20070921_symposium_new.pdf

Appendix 2 : 症例報告書に収集不要と考えるデータ項目、内容、理由、収集しないことによる負の影響、負の影響の回避方法

Appendix 3 : Individual Clinically Significant Abnormality (ICSA)を検出する基準の例

Appendix 4 : 基準変化値 (Reference Change Value) を用いた ICSA 作成手法

- *1 : CDASH (Clinical Data Acquisition Standards Harmonization) とは、FDA の Critical Path Opportunity List #45. “Consensus on Standards for Case Report” (http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_list.pdf) を受け、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)、ACRO (American Clinical Research Organization)、FDA、NCI、PhRMA など構成された Collaborative Group による、症例報告書で収集するデータ項目やメタデータ (変数名、フォーマットなど)、記入上の留意点など、収集データの標準化の推進を目指した活動である。FDA Critical Path Opportunity List #44. “Development of Data Standards” を受けて CDISC が提示し、FDA が申請時の標準フォーマットとして強く推奨している SDTM (Study Data Tabulation Model) との関連付けもなされている。2008 年 5 月のパブリックレビューを経て、2008 年 10 月公開された⁸。
- *2 : CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) ワーキンググループは、多くの主要な規制当局および製薬業界の医薬品安全性の専門家メンバーが構成され、国際的な Pharmacovigilance 手法のハーモナイゼーションや、理論的基盤の構築、重要な問題点に対する実際的な解決手段を模索し、多くの提言を行ってきた。CIOMS VI ワーキンググループは、自発報告に大きく依存した市販後の安全性情報管理から、情報管理の開始時点を最初の臨床試験とし、市販後までを広くカバーする安全性情報管理へと移行すべく、集積情報 (Aggregated Data) の評価を活用した臨床試験の安全性情報管理をテーマに、2001 年 3 月から検討を開始し、2005 年 4 月に「Management of Safety Information from Clinical Trials」とのタイトルで報告書をまとめた⁹。

⁸ http://www.cdisc.org/standards/cdash/downloads/CDASH_STD-1_0_2008-10-01.pdf

⁹ Report of CIOMS Working Group VI, Management of Safety Information from Clinical Trials, 2005

Part I 安全性データの収集に関する提言

Part I では、安全性の評価に利用されるデータ群のうち、有害事象、臨床検査、病歴、併用治療に関するデータの収集において、日本と欧米、企業間、あるいは試験間で考え方が異なることが多いと思われる内容について、我々が強く推奨する考え方を提示する。また、徴候や症状の背景ノイズを考慮したデータの収集方法についても、考え方を整理した。

1.1 不必要あるいは冗長なデータ収集について

欧米では、1990 年代初頭から必要以上のデータを収集すべきでないとの提言がなされている。

Spilker は、臨床試験において収集すべきデータ量を決定する際、二つの極端なアプローチが取られることがあると説き、その一方は実際に解析に必要なデータよりも少な過ぎる情報しか収集しないことであり、他方は試験の目的達成に必要なデータより明らかに多い情報を収集することであると述べている¹⁰。その上で、「収集データ量を決定する基準は、(1)試験計画の目的を満たす上で当該データがどのくらい必要か、(2) 該当するデータと他の臨床試験から得られたデータが一つの申請で統合される可能性がある場合、該当データと他試験データがどの程度うまく適合するか、(3)当該データが報告書の中でどのように取り扱われるか、である。」と説明している。

FDA が Critical Path Opportunity List の 45 番「Consensus on Standards for Case Report Forms」で懸念を示した臨床試験データの収集、解析、申請の非効率性を受け、収集データの標準化を目的として開発された CDASH は「3.4 Recommended Methodologies for Creating data Collection Instruments」の中で、真っ先に「症例報告書は不必要あるいは冗長なデータを収集すべきではなく、治験実施計画書の質問に回答するために必要なデータのみを収集することに焦点をあてるべきである。」と述べている。そしてその根拠として、治験実施計画書で具体的または特異的に求められているものに関わらないデータや、申請に用いられないデータを収集するために要する費用と時間が非常に大きいことを取り上げている。

Salsburg は、「起こりうる全ての安全性の懸念を評価するために必要になり得る全データ項目を一つの症例報告書で網羅するというのはおよそ不可能である。」と説明し、さらにそのようなデータ収集のアプローチの結果生じる『過剰』なデータ収集が抱える問題とデータの質へのネガティブな影響¹¹について述べている。

Salsburg の考えを支持し CIOMS Working Group VI も「症例報告書のデータ項目は、解析されかつ典型的には試験結果の表集約のかたちで提示し得るデータ要素に基づいて選択されるべきである。」と述べるとともに、「全てのデータを集めようとする、治験依頼者は

¹⁰ Bert Spilker Guide to Clinical Trials, Raven Press, 1991

¹¹ David Salsburg, Deming Principles Applied To Processing Data From Case Report Forms, Drug Information Journal, Vol.36, p 135-141, 2002

しばしば解析のために実際に必要以上のデータを収集することになり、これは医師並びに依頼者にとって過度の負担になって、試験の実施およびモニタリング中により重要な事柄から彼らの注意をそらすことになるかもしれない。」と必要以上のデータを集めることに危惧を示している。

一方、本邦においても、2006年7月から8月にかけて臨床評価部会加盟会社77社および日本CRO協会加盟会社20社を対象に実施された原資料との照合(SDV)に関するアンケート調査の結果により、病歴と併用薬および有害事象の照合に多くの時間を要していることが示され¹²、「現在症例報告書で収集されているデータが本当に必要なのか」という問題点を提起するに至った。

不必要あるいは冗長なデータの収集はモニタリングやデータマネジメント業務に無用な負荷を与えることになり、そのような負荷が多ければこれらの業務の効率や生産性も低下する。無駄な業務に割かれる人的資源を本来のモニタリング並びにデータマネジメント業務に再配分することにより、試験計画で必要としているデータのみでの点検および管理に集中させれば、データの品質を確保した上で、業務の効率や生産性を上げることが可能となる。

しかし、これまでに本邦において「症例報告書上に本当に必要なデータ」に関する議論が十分ではなかったか、あるいは議論されてきたとしても、必要なデータ項目の特定に関する検討は十分ではなかったと言えよう。本タスクフォースでは改めて必要なデータ項目、必ずしも必要でないデータ項目について議論し、その結果を Appendix 1「収集データ項目と収集上の取り決めに関する考え方」、Appendix 2「症例報告書に収集不要と考えるデータ項目、内容、理由、収集しないことによる負の影響、負の影響の回避方法」としてまとめた。実際の試験でどのデータ項目を収集するかは試験計画に基づいて各社が試験ごとに判断することになるが、必要なデータ項目を考える上でこれらの Appendix は非常に有用と思われる。なお、この検討結果は有害事象の因果関係の判定の分類等一部を除き、基本的に CDASH の考えと同様なものとなった。

あるデータ項目を症例報告書上で収集するか否かを決めるのは、基本的には、解析を実施する上で必要か否かである。従って、収集データ項目を決定する時点で「そのデータでどのような解析を実施するのか」が明確になっていなければならない。例えば「併用薬の投与量は必要か不要か」という議論をする場合、治験実施計画書の目的を達成するためにどのような解析を行うのが明確になっていなければ、要・不要の結論は出せないはずである。一つの試験の中でも、ある特定の併用薬については詳細な情報が必要だが、それ以外は薬剤名、投薬開始日、終了日だけで十分ということもあろう。そのためには、治験実

¹²日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会，日本CRO協会薬制ワーキンググループ，現行GCP施行10年を経過して-(1)SDVに関するアンケート調査結果ならびに改善に向けての提案 -(2)治験の手続きに関するアンケート調査結果ならびに改善に向けての提案，月間薬事 2007.8(Vol.49No8) 123-140

施計画書を作成する段階で当該治験の目的を達成する上で、どのようなデータを収集すべきか、また、どのように収集したデータを解析すべきかについての検討が十分に行われている必要がある。

さらに、本邦においては冗長で叙述的な情報が症例報告書に記載されることが少なくなかった。特に、

- 特定の合併症に対して治験の組入れに問題ないと判断した理由
- 臨床検査値の異常を有害事象としなかった理由
- 有害事象が治験薬に起因するとする合理的な可能性があると考えなかった理由
- 未回復のまま治験として有害事象の追跡を打ち切った理由

などがコメントとして症例報告書に記載されることが多かった。即ち、本来試験の解析に必要なとは言えない情報が症例報告書上に記載されてきたのであり、適合性書面調査の症例報告書レビュー時において、医薬品医療機器総合機構の調査官からの質問への対応のために利用されてきたと思われる。



提言

- ・ **症例報告書では解析に用いられるデータのみ収集する（不必要あるいは冗長なデータを症例報告書で収集しない。例えば、モニタリングのためのコメントを症例報告書で収集しない）。**

1.2 有害事象の報告名について（診断名 vs. 症状・徴候）

症例報告書への有害事象名の記載は、診断名とすることを採用している企業もあれば、全ての症状・徴候を採用している企業もある（CIOMS VI Working Group によるアンケート調査^{*1}）。

治験においては、限られた症例でその薬剤の安全性を評価しなければならないため、後者のように、非特異的な症状・徴候（臨床検査項目を含む）を収集すると、症状別に集計することで安全性に関する情報のシグナルがノイズ情報のなかにまぎれてしまうことが懸念される。例えば、風邪を引いた場合に、「発熱」、「頭痛」、「鼻水」、「鼻づまり」などの症状で記載した場合、個々の症状だけでは情報が散乱してしまい、何が起こったのか判りにくい。「感冒」と記載すれば、端的に理解できる。また、「めまい感」と自覚症状を記載するよりは、「回転性めまい」、「浮動性めまい」など、診断名で記載する方が、より被験者の状態を理解し易くなる。

一方、有害事象の集計においては、症状・徴候で収集した場合には、個々の症状・徴候がそれぞれ低頻度で報告され（上記「感冒」の場合、認められる症状・徴候はまちまちで

あることから理解できよう)、結果としてこれらの症状・徴候は着目されず、その原因(本質)である「感冒」は見失われることになる。即ち、色々な症状・徴候(臨床検査項目を含む)を診断名でくくる事によって、情報が浮き立つことになる。また、同じ症状名・徴候名であっても原因が異なる場合があり、原因が異なるものをまとめることにより、判断を誤る危険も考えられる。

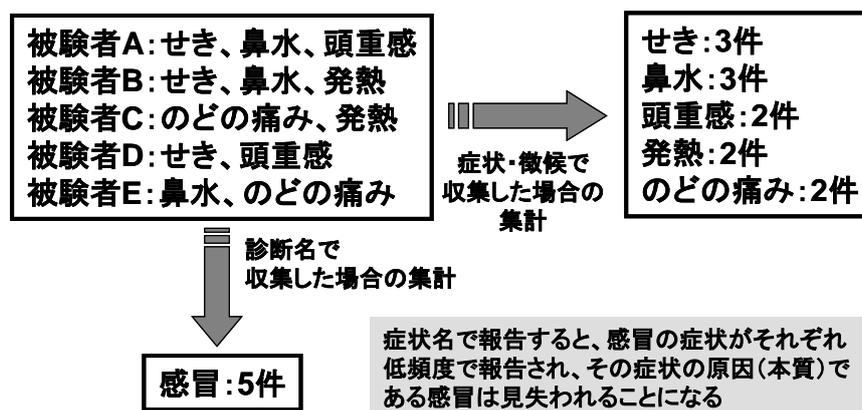


図2 診断名 vs. 症状・徴候による報告の違い

さらに、全ての症状・徴候(臨床検査項目を含む)を記載する場合には、医師やCRCの負担を増加させることにもなる。

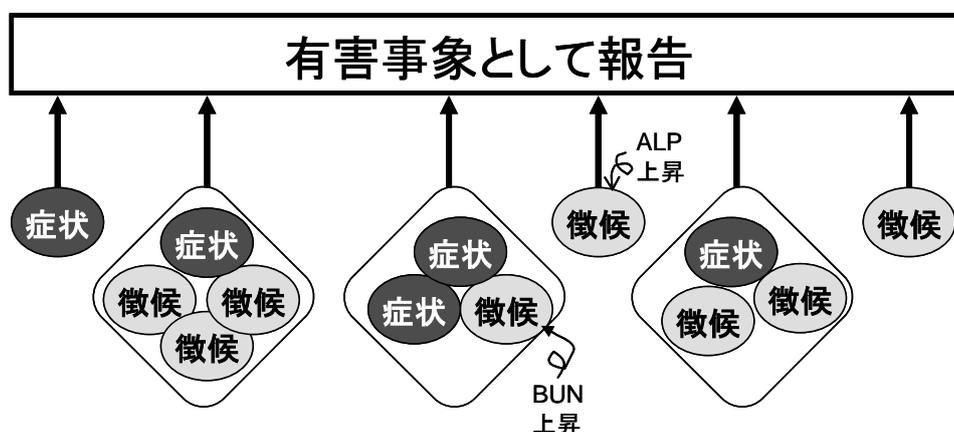


図3 有害事象名の考え方 (2007年9月統計・DM部会シンポジウム資料を改変)

CIOMS VIでは、症例報告書への有害事象名の記載を個々の症状・徴候ではなく、可能な限り診断名とすることが提言されている。また、MedDRAのPoint to Considerにおいても、有害事象の報告方法について、診断名が症状・徴候を包含しているのであれば情報の喪失に

は当たらないと書かれている¹³。ただし、注目すべき特定の症状・徴候が存在するなど、有害事象名としての診断名とは別に、個々の症状名・徴候名を収集し評価することが重要な場合があることに留意すべきである（ICH E3ガイドラインの「重要な有害事象」に該当）。例えば、抗血小板薬など副作用として出血が懸念される薬剤で、かつ作用機序が新規で出血リスクに関する情報が不十分な場合には、例え「上部消化管潰瘍」など診断名が付けられたとしても、出血／下血（症状・徴候）の有無を詳細に収集することが有用であろう。

これらの報告方法は、有害事象の評価を均一にするために治験実施計画書に明確に記載しておく必要がある。

なお、重篤な有害事象の場合は個別症例の情報が重要な意味を持つので、詳細な情報（症状・徴候を含む）を収集する必要がある。ただし、これらの詳細情報は集計・解析を目的とした症例報告書で収集する必要はなく、「重篤な有害事象に関する報告書」で収集すれば十分と考える。



- ・ **有害事象名は、個々の症状・徴候（臨床検査項目を含む）ではなく、可能な限り診断名で症例報告書に記載する。**
- ・ **なお、この報告方法は治験実施計画書に明確に記載する必要がある。**

*1：CIOM Working Group VIが報告した「Management of Safety Information from Clinical Trials」の補遺 3「CIOMS VIワーキンググループによる臨床試験中の安全性情報の取り扱いに関する製薬企業へのアンケート」の結果は以下の通りであった。

6. Does your company require that the investigator record all signs and symptoms for an adverse event on the clinical report form (CRF) even if a diagnosis is made by the investigator?

Yes: 4 companies No: 17 companies

1.3 臨床検査値の異常を有害事象として収集する際の考え方

2007年9月に行われた統計・DM部会主催の安全性シンポジウムにおいて、臨床検査結果から得られる異常所見を的確に検出し、適切にそれを評価するための留意点として、

- 臨床検査値の異常を有害事象として収集する際の考え方
- 客観的基準を用いた臨床検査値の解析と安全性評価

を取り上げた。ここでは前者の「臨床検査値の異常を有害事象として収集する際の考え方」を示す。

まず、図4に示したように、「有害事象としての臨床検査値異常」は 医師の医学的判断に

¹³http://www.meddrumssso.com/MSSOWeb/document_library/9491-1200_TermSelPTC_R312_mar2009.pdf

基づき報告される有害事象の一部であり、一方の「個々の臨床的に重要な臨床検査値異常」（ICHE3の Individual Clinically Significant Abnormality、以下、ICSA）は、臨床検査値を解析する際に「事前に定めた客観的な基準」で判定するものである。これらは明確に区別して取り扱われるべきものであるが、日本では現状、有害事象の収集の際に「事前に定めた基準」が用いられていることが少なくない。

図5は、2006年統計・DM部会米国DM調査団派遣時に実施したアンケート結果である。被験者にとって好ましくない臨床検査値の変化を有害事象として挙げるか否かを判断する考え方について質問したところ、統計・DM部会参加企業64社中のおよそ4分の1が「重篤な有害事象との関連性がある場合」や「何らかの対処が取られた場合」と回答する一方で、およそ4分の3は「臨床検査値の基準範囲を逸脱したもののうち医師が有害事象と判断したもの」、あるいは単に「医師が異常変動ありと判断したもの」と回答した。

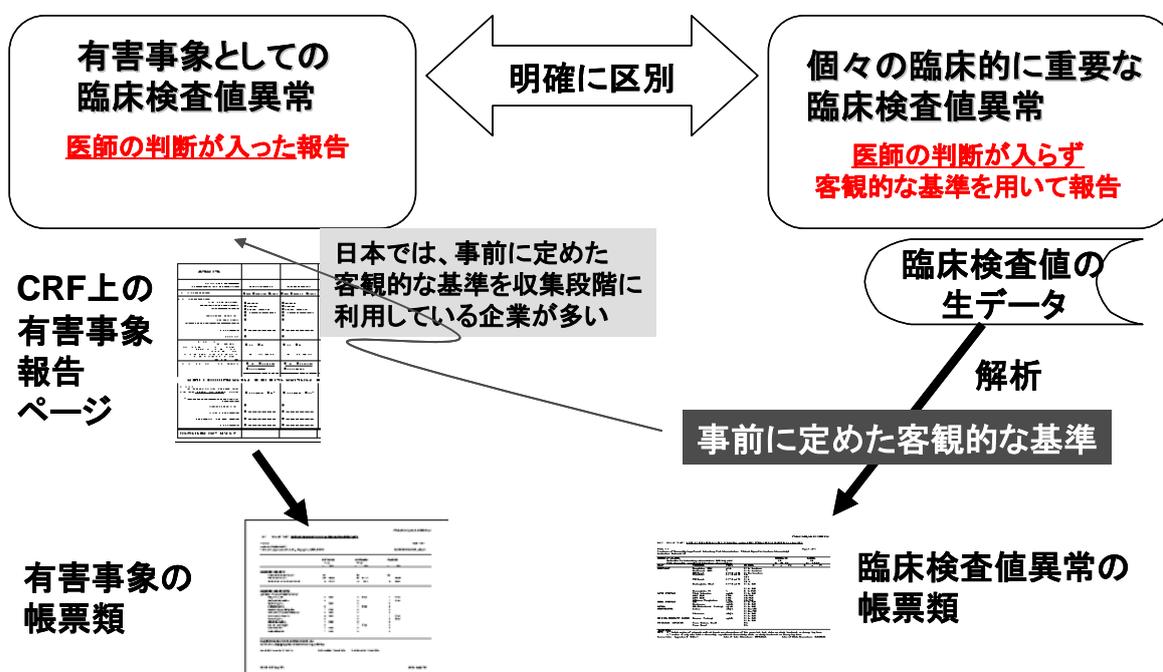


図4 有害事象としての臨床検査値異常と個々に臨床的に重要な臨床検査値異常
(2007年9月統計・DM部会シンポジウム資料を改変)

■ Q:臨床検査値を有害事象とする基準(複数回答可)

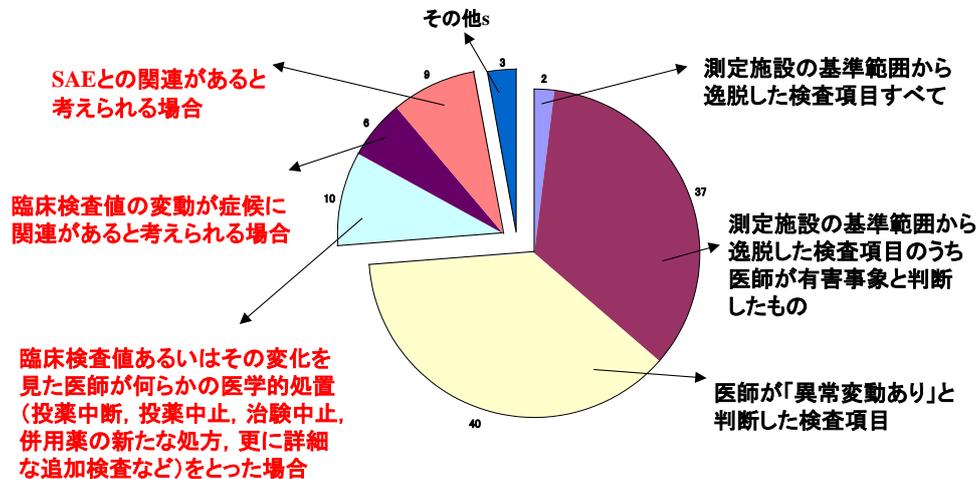


図5 臨床検査値の異常を有害事象とする基準の考え方
(統計・DM 部会 2006 年アンケート結果を改変)

「臨床検査値の基準範囲を逸脱したもののうち医師が有害事象と判断したもの」、あるいは単に「医師が異常変動ありと判断したもの」を有害事象とすると回答した企業においても、実際にはベースライン検査値からの変化量、基準値上限/下限のある定数倍の値、臨床的に意味のある絶対値等を用いた「臨床検査値の異常を有害事象として取り上げる基準」を使っていることが多い。これはまさに「事前に定めた客観的な基準」で有害事象を収集していることに他ならない。

本来、ある臨床検査値の異常を有害事象とするか否かを判断する際には、個々の被験者の性別、年齢、病歴、ベースライン値、値の推移、他の検査項目の値等が考慮されるべきで、一律の基準のみで判断されるべきものではない。「2.1 臨床検査値を客観的に評価する基準」で述べるように「事前に定めた客観的な基準」を用いて薬剤の臨床検査値に与える影響を評価することは非常に重要であるが、それは収集されたデータを解析する際に行われるべきものである。また、臨床検査値の異常を有害事象として取り上げるある種の目安を医療機関に提供することが有用な場合もあると思われるが、モニターは必要以上にこれに固執することなく、医師の臨床的な判断が尊重されるべきである。

欧米では臨床検査値の異常を有害事象とするか否かを判断する際に、当該臨床検査値の異常に対する医師の医学的介入措置の有無を用いていることが多い。医師は被験者の情報に基づき適切に医学的な介入措置を行うのであるから、医師が臨床検査値の異常に対して何らかの介入措置を行ったのであれば、それは医師がその臨床検査結果を医学的に問題と捉えていることを意味するものである。我々もこの考え方を支持し、臨床検査値の異常を有害事象とする際の一般的な指針として、医師の医学的介入措置の有無に基づく以下の基準を提言する。

1. 臨床検査値の変動が重篤な有害事象の定義に該当する場合
2. 臨床検査値の変動により治験薬の処置（減量、休薬、中止）が必要になった場合
3. 臨床検査値の変動により治療のための薬剤の使用、処置が必要になった場合
4. 臨床検査値の変動により外科的介入が行われた場合
5. 上記には該当しないが臨床検査値の変動が医学的に注目すべきものと医師が判断した場合

「上記には該当しないが臨床検査値の変動が医学的に注目すべきものと医師が判断した場合」には、治験終了時に認められ治験薬の処置の機会がなかった明らかな異常値などが含まれる。通常の基準としては、上記 1.~4.の基準を優先させ、5.の基準は 1.~4.の基準では拾いきれない特別な場合を想定している。

このように整理することで、一律の基準をどの被験者にも適用する方法から脱却し、臨床的に意味のある検査値の異常を有害事象として収集することが可能となり、欧米の考え方との整合性も確保できるようになる。なお、検査値の異常変動を個々に有害事象として挙げるより、他の症状や徴候（検査値）を考え合わせて、診断名を有害事象名として挙げるべきということは、1.2 節と同様の考え方である。しかし、疾患または疾病等の診断名がつかないが医学的に意味のある変動は、単独の徴候として、その臨床検査値異常を有害事象として報告することが重要である。

なお、抗菌薬ならびに抗癌剤の開発などで用いられている領域固有に作成された基準は、上記「臨床検査値の異常を有害事象として収集する際の考え方」の最後の項目である、「医学的に注目すべきもの」に該当するか否かを判断する基準として用いるべきものとなるので、その基準自体や運用を否定するものではないことを強く申し添えておく。

臨床検査値の異常を有害事象とする基本的な考え方が業界で統一されていないこと自体が大きな問題であり、臨床検査関連の有害事象が日本では比較的高い頻度で報告される傾向があることを示唆する報告¹⁴もあることを鑑みると、業界として早急な対応が必須である。

¹⁴ 齋藤宏暢, 「国内製薬会社の立場から」日本 CRO 協会主催講演会
「グローバルスタディの現状と問題点ー日本が積極的に参画するためにー」(2/28/2006)



提言

- ・ 臨床検査値の異常を有害事象として収集する際、「事前に定めた数値基準」を一律に適用すべきでない。
- ・ 臨床検査値の異常を有害事象とするか否かの判断は、医師の医学的判断に基づいて行われるべきである。
- ・ 臨床検査値の異常を有害事象とする際の一般的な指針として、医師の医学的介入措置の有無に基づく以下の考え方を提言する。
 1. 臨床検査値の変動が重篤な有害事象の定義に該当する場合
 2. 臨床検査値の変動により治験薬の処置（減量、休薬、中止）が必要になった場合
 3. 臨床検査値の変動により治療のための薬剤の使用、処置が必要になった場合
 4. 臨床検査値の変動により外科的介入が行われた場合
 5. 上記には該当しないが臨床検査値の変動が医学的に注目すべきものと医師が判断した場合
- ・ 検査値の異常変動を個々に有害事象として挙げるより、他の症状や徴候（検査値）を考え合わせて、可能な限り診断名を有害事象名とすべきである。

1.4 因果関係の判定分類について（二者択一 vs. 複数選択）

有害事象と被験薬との因果関係について、医師はそれが既往歴・合併症によるのか、有効性の欠如や原疾患の悪化によるのか、被験薬によるのか、他の併用薬・併用療法によるのか、あるいは被験薬の投与を中止したことによるのか、治験実施計画上の手順によるのかなど、被験薬投与との時間的關係や再投与の情報、投与開始前の被験者の状態、担当医師自身のこれまでの医療経験などを踏まえたうえで、その合理的な蓋然性を総合的に判断していると考えられる。

しかし多くの場合、有害事象と治験薬の因果関係を完全に否定することは困難である。FDA Reviewer Guidance 「II. GENERAL GUIDANCE ON THE CLINICAL SAFETY REVIEW D. Differences in Approach to Safety and Effectiveness Data」¹⁵にも、「治験下の患者集団では一般的ではないため、薬剤起因もしくはその疑いがあると容易に認識される事象」は因果関係判定が容易であるが、「薬剤なしでも起こりうる事象であるため簡単に薬剤起因とできな

¹⁵ <http://www.fda.gov/cder/guidance/3580fnl.pdf>

い事象；例えば、当該疾患から発現することが知られていたり、治験に参加している患者集団に比較的好く見られ、合併症と見做しえる場合（高年齢層における心臓発作、脳卒中発作 etc.）」は因果関係判定が困難であると記載されている。

また、被験薬との因果関係の判定について、CIOMS VI working group は「非重篤の有害事象について、治験担当医師による因果関係の判定は不要とすることを提言する。しかしながら、非重篤であっても、特に注目すべき場合は因果関係評価が重要な場合がある。」と主張している。

個々の有害事象の因果関係の判定は、発現頻度が低く集団としての因果関係の評価が困難である場合に重要である。重篤な有害事象に関しては、重大な安全性問題の早期の検出に役立ち、稀に発現する副作用に関する唯一の情報源となるため、個別症例の因果関係判定が必要であろう。また、どのような副作用が発現するかが判らない開発の初期段階で認められた有害事象など、発現頻度の低い有害事象、あるいは特に注目すべき有害事象がある場合には、それが例え非重篤であっても同様に個別症例の因果関係判定は有用である。

しかし、非重篤で発現頻度の高い有害事象の場合には、個々の被験者の因果関係よりも、当該事象が発現した被験者の集団としての因果関係の判定の方が有用と考えられる。集積されたデータに基づき、発現頻度を対照群と比較することにより因果関係を判定したり、実薬群において発現頻度や重症度に用量反応関係が見られるか否かで因果関係を判定したりできるからである。CIOMS VI working group は、「集積データと個々の症例報告の分析という二元的な方法によって、薬剤の安全性プロファイルの質的および量的解析が可能となる。」と主張している。

ただし、この場合、医師による個々の因果関係の判定結果と、集積データに基づく治験依頼者による因果関係の判定結果は、不整合が起こりうると思えなければならない。

集積データによる安全性評価については、FDA Reviewer Guidanceや CIOMS VI working groupでもその重要性が謳われ、また、Development Safety Update Report (DSUR) が ICH E2F ガイドラインとして検討されている¹⁶ので参照願いたい。

¹⁶ http://www.pmda.go.jp/ich/e/Step3_e2f_08_09_12_e.pdf

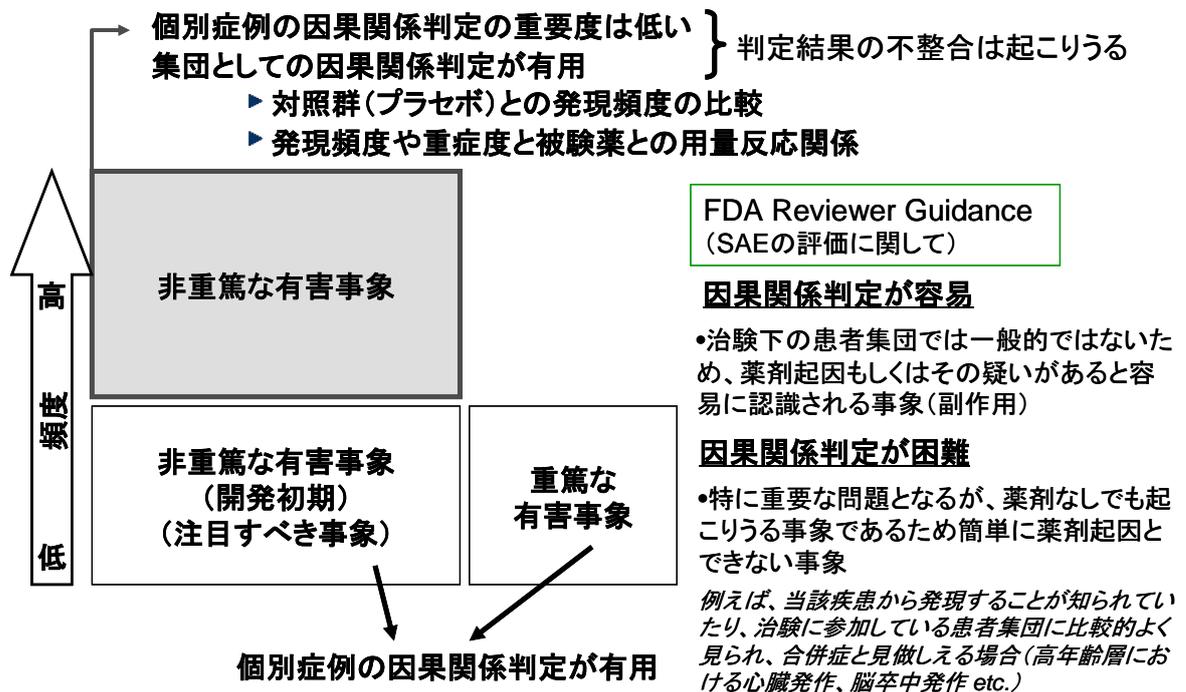


図6 薬との因果関係判定 (2007年9月統計・DM部会シンポジウム)

有害事象の因果関係の判定について、ICH-E2B 型の判定は、有害事象と治験薬との関連性の程度を幾つかのカテゴリーに分けて収集するものである。例えば、以下のようなものである。

- 「関連がある Related」
- 「関連があるかもしれない Possibly related」
- 「おそらく関連なし Unlikely related」
- 「関連なし Not related」

実際に行なわれている臨床試験では、もう少し細かくカテゴリー化している試験もある。

上述したように、ICH-E2B 型の判定は、有害事象と治験薬との関連の強さ・確実性をカテゴリー化するものであるが、データの解析や規制当局への報告においては、因果関係「あり・なし」で分類するため、これらの分類は何にも利用されていない。一方、CIOMS VI working group は「関連性の多段階のカテゴリー分けは、データの解析や規制当局への報告において何ら利点を与えない」と主張しており、「被験薬を原因とみなす合理的な可能性があるか」を問い掛け、医師が臨床判断に基づき「はい/いいえ」の二者択一で回答することを推奨している。

我々は、CIOMS VI working group の考え方と同様、集計・評価において殆ど意味をなさない「有害事象と治験薬との関連の強さ・確実性」のカテゴリー分けは不要と考える。即ち、データの解析や規制当局への報告および製品情報概要に反映する際に意味をもつ「因果関係あり/なし」の2つの区分でカテゴリー分類することを提言する。

ただし、CIOMS VI型の判定に移行するにあたって留意すべき事項がある。

例えば、ICH-E2B型で因果関係を収集し、集計の際に因果関係「あり」「なし」に分類した場合と、最初からCIOMS VI型の2つのカテゴリーで収集した場合で、集計結果は本当に同じかということである。そもそも、「おそらく関連なし Unlikely related」を因果関係「なし」として集計するのか、因果関係「あり」として集計するのかについても、考え方は分かれている。また、もし、因果関係を判定する評価者にとって、完全に否定したり、完全に肯定したりすることはし難いという背景があった場合、これらのカテゴリーはどうしても中心傾向をとるであろう。この場合、「関連があるかもしれない」と「おそらく関連なし」の2つのカテゴリーに評価が集まることになる。もし、この2つの区別に評価者間でブレがあるとすると、「おそらく関連なし」を因果関係「なし」として集計する場合には、集計結果に影響する。

また、有害事象に対する治験薬の合理的可能性を問う場合には、問い掛け方に配慮する必要もある。単純に治験薬との合理的可能性があるか否かと問うと、心情的になかなか「はい」と答えにくいかもしれない。「合理的可能性あり」とする目安などを提示する必要がある。例えば、CIOMS VI reportの「Appendix 7 Causality Criteria and Threshold Considerations for Inclusion of Safety Data in Development Core Safety Information(DCSI)」には以下が挙げられている。

- Positive rechallenge : 投与再開による事象再発
- Definitive (i.e., clearly defined, well documented specific case histories) : 疑いの余地なし
- Time to onset plausible : 発現時期がもっともらしい
- Positive dechallenge : 投与中止による事象消失
- Lack of confounding risk factors : 交絡したリスク因子がない
- Amount and duration of exposure consistent/plausible with cause and effect : 曝露量や曝露期間が因果関係の観点から納得がいく
- Corroboration of the accuracy of the case history : 病歴が正確で裏づけ可能
- Case clear-cut, easily evaluated : 明らかで容易に評価可能
- Co-medication unlikely to play a role : 併用薬が原因となっている可能性が低い
- Investigator's causality assessment : 医師による因果判定
- Lack of alternative explanation : 他に説明できる原因がない

各社が製造販売後に収集する因果関係の判定と、治験で収集する因果関係の判定方法を統一することが望ましいが、製造販売後で取り扱うデータについても、CIOMS VI型で収集することが可能か否かについて、今後、議論を重ねる必要がある。

なお、CIOMS VI型の判定方法の導入に当たっては、申請時のデータ統合等を考えると開発ステージの途中で判定分類を変更するのは適切ではない場合もあり、過去に実施した試験の規模等に応じて導入のタイミングを考えるべきである。



提言

- ・ 有害事象の因果関係の判定をCIOMS VI型へ移行させ、治験薬を原因とみなす合理的可能性の有無を二者択一で問いかける。
- ・ なお、今後、業界全体がCIOMS VI型へ移行する上での課題について注意深く検討を行なう。

1.5 安全性の評価に影響を与える周辺情報の収集に関する考え方

1.5.1 病歴

この節で用いられている病歴（Medical History）という用語は、既往歴・合併症と同義として定義する。この節で病歴という用語を用いるのは、それが CDISC のドメイン（註：有害事象や併用治療、臨床検査などで分類された「データのカテゴリーまたはタイプ」と同義）として定義されているからである。そもそも病歴とは「病人についての既往症、現在の病症、その経過や治療などに関する経歴」（広辞苑第5版）のことであり、医療現場では日常的に用いられる用語である。ただし、既往歴・合併症に対する治療のうち手術歴（例えば胃癌に対する胃噴門部部分切除術、子宮筋腫に対する子宮全摘出術など）は病歴に含めるものの（CDASH V1.0 5.1.3 Medical History の MHTERM の項）、薬物治療に関しては、前治療／併用治療の情報として扱うべきである。従って、治験で収集される病歴情報とは、既往歴・合併症・手術歴に、薬効評価の対象となる疾患の罹病期間、随伴症状といった情報を含めた概念となるだろう。合併症には、糖尿病が対象疾患の場合の高血圧のように単に並存している場合と、糖尿病性網膜症のように原疾患によって引き起こされたものがある。随伴症状というのは対象疾患に伴う症状であり、糖尿病であれば、口渇や頻尿などが挙げられる。

治験における病歴情報の収集の目的は、「選択・除外基準にかかわる病歴の有無の確認」と、「有効性や安全性の薬効評価に影響を及ぼす病歴の確認」であるはずである。前者は、被験者に対する薬効が期待できない、被験者に対するリスクが許容できない、あるいは設定されたエンドポイントによる有効性・安全性の評価ができなくなることが強く予想される病歴である。例えば、同系の薬剤に対するアレルギー反応、薬剤の代謝に重大な影響を及ぼす肝硬変といった重篤な肝障害、比較的軽症の疾患を対象とした試験における悪性腫瘍の合併などが挙げられる。一方、「有効性や安全性の薬効評価に影響を及ぼす病歴の確認」は、該当する病歴を有する患者が治験に組み込まれることは差し支えないが、病歴が薬効評価に及ぼす影響を探索したいという要請から行われるものである。例えば、糖尿病を対

象にした試験における高脂血症や糖尿病性神経症などが挙げられる。どのような病歴が薬効評価に影響を及ぼすかは、治験計画時にできる限り特定されていることが望ましい。場合によっては、病勢を特定するための重症度や罹病期間といった情報が必要となる場合もあるが、漫然とした情報収集ではなく、収集すべき情報を絞り込んで治験実施計画書に規定すべきである。

早期の相では、非臨床の情報からある程度の推測ができるとしても、試験開始前に病歴の影響の可能性を完全に否定することは難しい。従って、広範囲にわたる病歴情報を収集する必要が生じる。一方、相が進んで、ある程度薬剤の臨床プロファイルがはっきりしてくれば、調査すべき病歴を限定することは可能であろう。調査すべき病歴が明確な場合は治験実施計画書にこれを規定し、症例報告書で「あり／なし」の形式で収集することもできる。

しかし、調査すべき病歴名を限定しても、既往歴については、調査する対象期間を規定しておかないと、調査に多大な労力を要することになりかねない。病歴が都度記録されたものの蓄積であることがはっきりしていれば、それなりの信頼性がある情報と考えられるが、調査時点から過去に遡って調査された病歴は、それが調査時点から過去のものであればあるほど信頼性に欠けることになる。また、一般的に過去の病歴ほど薬効評価に及ぼす影響は小さくなると考えられる。はるか過去まで遡り、全ての病歴名を追いかけることは、意義が低いばかりでなく、逆に収集された情報がノイズ源となることが懸念される。このために事後的に除外される情報が出てくれば、その収集に費やした資源は無駄になってしまう。さらに、治験参加前の情報は、被験者間で同じ綿密さで調査されていることが保証されないことも、治験データとしての病歴情報の限界を示していると言えるだろう。従って、無益な調査を避けるため、病歴として既往歴（既に治験開始時に治癒しているもの）を収集する場合には、いつまで遡って調査するかを治験実施計画書に規定すべきである。

ただし、治験実施計画書に調査すべき病歴名や収集対象期間を具体的に規定したとしても、それ以外の病歴が評価に影響することを完全に否定することはできない。従って、規定外であっても、医師の臨床的判断により薬効評価に影響を及ぼすと考えられる病歴は報告が必要と考える。これは、全ての病歴について、医師が評価に影響を及ぼすと判断するかどうかをモニタリングするというのではなく、「医師の自発的な判断の範囲で」ということである。

また、病歴について、それが除外基準に抵触しないという趣旨のコメント、例えば「重篤な心疾患の合併」という除外基準がある場合の「心房性期外収縮」について、「心電図上でのみ認められるものであり、機能的にはほとんど問題がないと考えられる」といったものは、症例報告書には収集不要である。これは、治験への組み入れの妥当性を担保するためのモニタリング情報であり、集計解析には不要だからである。



提言

- ・ 対象疾患の予後因子、あるいは薬効評価への影響がわかっている病歴は、予め治験実施計画書で規定し、病歴関連情報のうち何をいつまで遡って（1ヶ月前、3ヶ月前、半年前など）収集するかについて治験実施計画書などに規定する。
- ・ それ以外の病歴については、医師の臨床的判断により薬効評価に影響を及ぼすと考えられる場合のみ症例報告書に記載する。
- ・ なお、病歴が薬効評価への重大な影響や被験者の保護の観点などから対象として除外すべきほどではないといった「コメント」については、症例報告書での収集は不要である。

1.5.2 併用治療

併用治療は、CDASHの「5.5 前および併用治療」に述べられているように大きく2つに分類される。一つは、「一般的治療（General Medications）」であり、もう一つは「興味ある治療（Medications of Interest）」である。後者は、併用禁止治療、治験薬投与開始前に washout が必要な治療、レスキュー治療などとして予め治験実施計画書に規定されている治療であり、前者はそれ以外の治療である。「一般的な治療」と「興味ある治療」の間では、基本的に収集するデータは共通である。CDASH においては、「Highly Recommended」のデータ項目として「治療名」、「治療開始日」および「治療終了日」が定義されている。

併用治療に関する情報としては他に、用量、単位、一日投与量、剤形、投与経路などがありうる。これらの情報の中で、症例報告書において「どのデータ項目を全ての併用治療で収集するか」を決定するのは、そのデータ項目が解析や解析対象集団の特定に利用されるかどうかである。一部の併用治療については、用量などの詳細情報が必要な場合もあるかもしれない。また、同種の薬剤でも剤型によっては併用可とする場合（例えば、ステロイドの内服は禁止だが、軟膏や点眼は可とする場合）や、投与量によっては可とする場合（10mg/日までの併用は可）なども考えられる。そのような併用治療が特定でき、集団としての解析に用いられるのであれば、特定の併用治療について詳細な情報を収集できるよう、治験実施計画書の規定や症例報告書の様式を工夫すべきである。一部の併用治療についてのみ必要な情報をあらゆる併用治療について収集するのは、資源の浪費につながる。症例報告書で収集すると決めた瞬間に、それらデータの収集、整合性確認（SDV、クエリー対応などのデータクリーニング）や、データベース、解析データセット、帳票類の品質確認作業などが発生することを忘れてはならない。データ項目選択の基本的な考え方を図7

に示す。

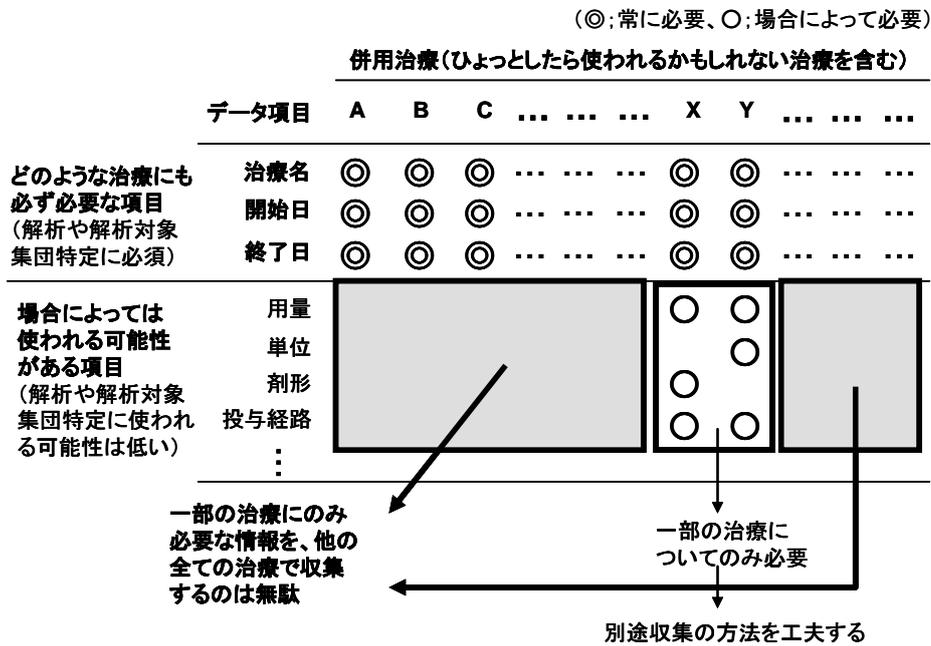


図7 データ収集項目を決める基本的な考え方

併用治療の情報を収集する理由の一つに、「有害事象の原因や経過について考察するための詳細な情報源としての利用」がある。重篤な有害事象についてはもちろん別途収集されるし、非重篤であっても特に重要な、関心のある特定の有害事象については、症例報告書に特別な報告様式を用意することも考えられる。一方、発現するかどうかわからない有害事象のために、使われるかどうかわからない併用治療の詳細情報を収集するのは意味がない。

併用治療の詳細な情報収集が有害事象との整合性の確認のために必要という考えもあるが、これはモニタリングやデータレビューのための情報であり、集計解析には不要である。従って、症例報告書に記載するのではなく、モニタリング報告書など別の形で記録に残せば十分であると我々は考えている。

Salsburgは、「これら(併用治療)の表作成は、一般的な旗立ての情報としてしか利用価値がない。もし、特定の薬剤処置群のみ他とは異なった併用治療のパターンを持っているとすれば、それは群間の比較可能性に問題があることを示唆するサイン、あるいは、被験薬が他の治療を必要とするような反応を引き起こしたサインである。正式な統計解析で併用治療のパターンを『比較』するためにできることはほとんどない。なぜなら、特定の治療はしばしば患者あるいは主治医特異的であり、これらの治療に関する記載はしばしば、さまざまな種類の要素に影響されるからである。」と述べている。我々もこの考え方を支持し、不必要なデータ収集を見つめ直す議論が各社でなされることを促したい。



提言

- ・ 最も重要な情報は、どのような併用療法がいつ開始されたかである。
- ・ 一般に併用薬の用量の情報や服薬・理学療法の日々の記録が有用となる場合は多くない。詳細情報が必要な治療については予め治験実施計画書に規定しておく。
- ・ 有害事象に関連する併用薬の詳細（必要な場合）は、症例報告書の様式を工夫するか、症例報告書とは別に補足情報として収集する。

1.6 徴候や症状の背景ノイズを考慮したデータ収集方法

有害事象データのもっとも大きな「集合」は、収集された全ての有害事象であり、副作用は個別症例報告に対して「医師の判断」というフィルターが掛けられた有害事象の「部分集合」である。この「医師の判断」は絶対に正しいという保証はなく、なるべく取りこぼしが無いようにと、因果関係が不明の場合には副作用として扱われるなどの工夫がなされており、結果としてノイズ（擬陽性）を含むことになる。また、日本ではあまり採用されていないと思われるが、個々の有害事象ではなく集積データ (Aggregated Data) に基づき「集団として評価された副作用」というものも、安全性評価に含まれてよいはずである。

この他にも、膨大な有害事象の中から、重要な安全性シグナルを検出するために、フィルタリングやノイズキャンセリングの手法が用いられている。

「試験治療下での発現 Treatment Emergent」による有害事象の集計については、一般論としての解釈は色々あろうが、欧米では背景ノイズを最低限除去する方法として広く受け入れられている。ここでは、ノイズキャンセリングを目的に Treatment Emergent (TE) の概念を適用する場合のデータ収集方法について述べる。

ICH-E9「臨床試験のための統計的原則」6.3節には、Treatment Emergent の概念について、「徴候や症状に相当の背景ノイズが存在する状況では（例えば精神科での試験）、異なる有害事象に対するリスクの推定に背景ノイズを考慮する方法を考えるべきである。そのような方法の一つは、「試験治療下での発現 Treatment Emergent」（註：試験治療前には存在しておらず試験治療期間に出現した事象、または試験治療前の状態に比べて悪化した事象）という概念を用いる事である。」と記載されており¹⁷、一般に TESS (Treatment Emergent Signs & Symptoms)、TEAE (Treatment Emergent Adverse Events) などの用語も用いられている。

¹⁷ <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf>

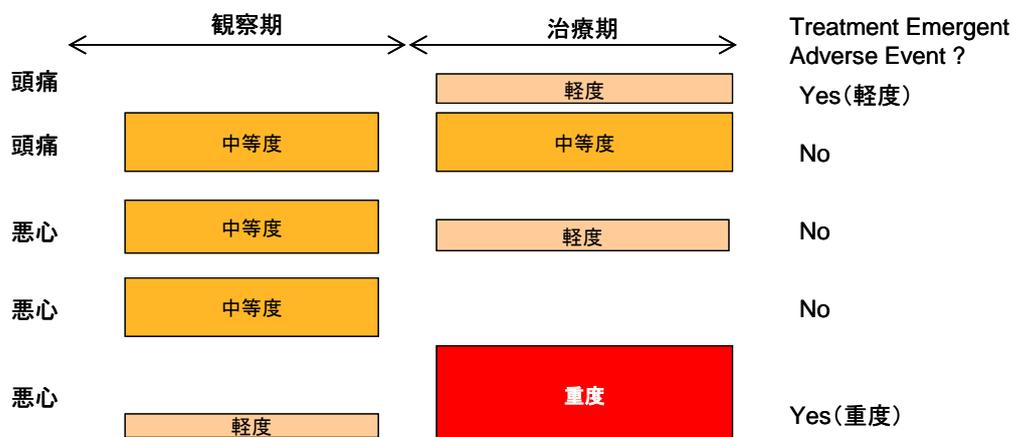


図 8 Treatment Emergent の概念

TE のアルゴリズムについては、「2.2.2 徴候や症状の背景ノイズを考慮する方法 (Treatment Emergent のアルゴリズムの適用を考えるべきケース)」でも論じるが、本項では、TE の概念を適用する場合のデータの収集方法について考える。

さて、TE の概念を適用する場合、

- ・ 試験治療開始前から持続している事象 (医療上好ましくないできごと) が試験治療開始後に悪化した場合
- ・ 試験治療開始前に発現した事象が一旦消失した後、試験治療開始後に再度同じ事象が発現し、かつ試験治療開始後の方が悪化している場合

は、「試験治療前の状態に比べて悪化した事象 (TE)」として定義するが、

- ・ 試験治療開始後に発現した有害事象が、試験治療開始前に発現・消失した事象に比べて悪化していない場合

を、TE としない場合には (ノイズキャンセリングが目的なので TE の定義に含めないことが妥当であろうが)、データ収集時に注意が必要である。

TE の概念を適用するためのアプローチとしては、以下の 2 つが考えられる。

- ①集計時にアルゴリズムを適用することを前提に治療開始前の事象も収集する
- ②TEAE に該当する事象のみを収集する

- ①集計時にアルゴリズムを適用することを前提に治療開始前の事象も収集する

治療開始前の事象 (医療上好ましくないできごと) も収集しておき、集計段階で予め定めた TE のアルゴリズムを機械的に適用する。アルゴリズム適用に際して主観的判断は行わない。

この場合、「治療開始前の事象」は、当該事象が治療開始後に悪化した時にのみ、TE

か否かの判断に利用される。例えば、悪化の指標を重症度とし、治療開始前に軽度の頭痛が一時的に発現したが治療開始前に回復し、治療開始後に再び軽度の頭痛が生じた際には、治療開始後の事象は有害事象（AE）として収集はするが、重症度が悪化していないので集計上は TEAE には含めないと規定する。TEAE かどうかを機械的に処理するため、判定が客観的である。また、TE か否かの判断に必要な治療開始前の状態との比較において、治療開始前の事象が治療開始後の事象と同じレベルの綿密さで調べられていることによって、その比較が容易になる。しかし、「治療開始前の事象」の情報を収集することによりデータクリーニング、品質保証などのリソースに負荷が掛かるのが難点である。

②TEAE に該当する事象のみを収集する

ICH E9「臨床試験のための統計的原則」では、「試験治療下での発現」では試験治療前の基準となる発現状況と比べて、新たに発現または悪化した有害事象のみを記録する。

(One such method is to make use of the 'treatment emergent' (see Glossary) concept in which adverse events are recorded only if they emerge or worsen relative to pretreatment baseline.)”とされており、こちらのアプローチを想定しているものと思われる。この場合、「治療開始前の事象」は記載しないので、症例報告書収集後のデータクリーニングにかかる負担は少なくなるが、治療開始後の有害事象について、TEAE に該当するものと該当しないものとをデータ発生の現場である医療機関側で判断する必要がある。つまり、担当医師や CRC が被験者のベースラインデータを詳細に観察・記録し、モニターがデータの整合性を確認するなど、データの収集に関する全ての人々が TE について共通の理解をしていることが必須となる。診療録等原資料への治療開始前の症状に関する詳細記録の残し方も含め、トレーニングの充実、症例報告書記入の手引きでの解説の充実などが必要になる。

しかし、日本の現状を考えると、症例報告書には治療開始前の事象は記載しないが、診療録には重症度等を含めて治療開始前の事象を詳細に記録し、治療開始後の有害事象と重症度等を比較する手順が取られることは稀と思われ、このアプローチは医療現場やモニターの混乱を来す可能性が考えられる。

また、TE 概念の利用がノイズキャンセリングにあることを考えると、「同一の事象」の定義を医師記載用語レベルでの一致とせず（あるいは医師の判断に基づく一致とはせず）、集計用語レベル（例えば MedDRA の基本語）での一致とするのが妥当と思われるが、その場合には医療機関側で個々に判別することは困難である。

以上のことから、我々は、徴候や症状の背景ノイズを考慮する（TE の概念を適用する）場合には、集計時に TE アルゴリズムを適用することを前提に、治療開始前の事象をデータとして収集することを推奨する。

ただし、TE の概念の適用にあたっては、試験デザインや対象となる疾患領域特性等を考

慮して、TE の概念適用のメリットと実施上の負荷のバランスをよく検討すべきである。

なお、TE の概念の適用に際しては、治療開始前の事象を収集すること、および集計時に TE のアルゴリズムを適用することを予め治験実施計画書に明確に記載しておく必要がある。



提言

- ・ 徴候や症状の背景ノイズを考慮する（TE の概念を適用する）場合には、試験治療開始前（ベースライン）の事象をデータとして収集することを推奨する。
- ・ ただし、TE の概念の適用にあたっては、試験デザインや対象となる疾患領域特性等を考慮して、TE の概念適用のメリットと実施上の負荷のバランスをよく検討すべきである。

【補足】

TE の概念の適用する場合、疾患によってはベースライン期間を長く設定することなどの考慮が必要な場合もある。例えば、一過性脳虚血発作（Transient Ischemic Attacks ; TIA）を合併している患者の場合、TIA 患者は短期間に発作を繰り返す場合が多く、2-3 ヶ月間に生じた発作を一連の発作として集約することが多い。このような患者が数多く組み入れられる可能性がある場合には、単位期間に何回発作が生じたかが悪化の指標となるため、評価が可能な期間をベースライン期間として設定する必要がある。

Part II 安全性データの集計・報告に関する提言

Part II では、収集された臨床検査値データの客観的な評価方法、有害事象を要約する際の発現率の集計方法、並びに有害事象の集計上妥当な場合のノイズ排除の方策に対する考え方を提言する。

2.1 臨床検査値を客観的に評価する基準

本資料の Part I で触れたように、「事前に定めた客観的基準」を用いて臨床検査値の解析を実施し、そのプロフィールを検討することは、薬剤の安全性評価と市販後の注意喚起を行う上で極めて重要である。しかし我が国においては、ICH E3 に記されている「個々の臨床的に重要な異常 (Individual Clinically Significant Abnormality、以下 ICSA)」が、これまで全ての治験依頼者によって正しく利用されてきたとは言い難い。その代わりとして従来から、医師の主観の入った「臨床検査値の異常変動の有無」というデータ項目が「異常の方向」、「因果関係」などの情報とともに収集され、評価に用いられてきた。治験の益々の国際化に向けて、我々は ICSA の正しい運用を推進していく必要性を強く感じている。

本パートでは、ICSA の考え方を概説し、ICSA を適用する際に参考となる基準を紹介するとともに、その利用上の注意点について述べる。

ICSA の考え方は、依頼者が「事前に定めた客観的な基準」を用いて臨床検査値を評価し、何らかの異常な所見が認められていないかを考察するものである¹⁸。有害事象として報告された臨床検査値の異常が医師の主観によるのに対して、ICSA は収集データを用いた客観的な評価である。この評価方法により、個々の被験者の評価においては臨床的に意義なしと判断された臨床検査値の異常も、集団としてみた場合には意義のある変動と判明することもある。ICSA は客観的基準を用いるため、施設間または同一薬剤開発プログラムの複数の試験間でも、一貫した比較が可能となる。

ICSA を検出するためには、臨床検査値の異常を示唆するシグナルを的確に検出することができる基準とその設定根拠が重要である。

ICSA を検出する基準には概ね以下の3種類が考えられる。

1) 絶対値による基準

- 臨床的判断値 (例：パニック値、予防医学的閾値)
例：好中球 1500/mm³、好酸球 10/mm³

2) 値の範囲による基準

- 基準範囲 (健常者集団の95%を含む範囲)
例：AST(GOT) 8~35IU/L
- 基準範囲の上限 (下限) の定数倍

¹⁸ <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA479.pdf>

例： γ -GT >3×基準範囲上限

3) ベースラインからの変化による基準 (Change from Baseline)

- ・ ベースラインとの差

例： Δ limit ベースラインとの差が 28IU/L 以上

- ・ ベースラインの定数倍の変化

例：%change ベースラインとの差が 20%以上

実際に利用されている判定基準として、現在以下のようなものが公表されている。しかし、全ての臨床検査項目が網羅されていない判定基準もあるため、網羅されていない検査項目の判定基準を別途補完しなくてはならず、ICSA の判定基準として容易に利用できる訳ではないのが現状である。また、患者対象集団による検査値分布の違いや患者ごとの検査値のバラツキなどは、どのような判定基準を用いても避けることができないため、実際の試験における基準の適用にあたっては、事前に十分な検討が必要である。

1) Reviewer Guidance: Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review (FDA, 2005)

- ・ 基準範囲と独自の値の範囲を利用した方法

2) Lilly Reference Range/ Delta Limit (2000)^{19,20}

- ・ 自社で集積した約 2 万例の臨床検査値を用いて定められた Reference Range と Δ limit

3) Drug Safety Assessment in Clinical Trials (Gilbert, 1993)²¹

- ・ ベースラインからの変化による %change を利用した方法

4) Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3 (National Cancer Institute, 2003)²²

- ・ 2003 年 3 月に米国 National Cancer Institute (NCI) が公表
- ・ 基準範囲と独自の値の範囲を利用した方法

5) 抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準 (1991)²³

- ・ 基準範囲の利用とベースラインからの %change と Δ limit
- ・ 検査項目の変動の大小、ベースライン値の正異によって判定方法を変えている

¹⁹ Wilson MG, Lilly reference ranges In: Chow SC. Editor. Encyclopedia of biopharmaceutical statistics. New York: Marcel Dekker, 2000, 289-306

²⁰ Thompson WL, Brunelle RL, Enas GG, Simpson PJ. Routine laboratory tests in clinical trials : interpretation of results. J Clin Res Devel, 1987, 95-99

²¹ Gene Sogliero-Gilbert, Drug Safety Assessment in Clinical Trials (Statistics: a Series of Textbooks and Monographs), vol.138.

²² <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

²³ 社団法人日本化学療法学会, 抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準, Chemotherapy Vol. 39, 1991 年 7 月号, p.687~689.

社団法人化学療法学会, 抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準の一部変更, 日本化学療法学会雑誌, Vol. 43, 1995 年 11 月号, 巻頭

6) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（厚生省薬務局安全課長通知、平成4年6月29日薬安第80号）²⁴

- ・ 基準範囲と独自の値の範囲を利用した方法

この他にも、各疾患領域に対応する治療ガイドラインが存在し、ICH E14 3.2.2 で述べられている QTc のカテゴリカル解析²⁵も同様の方法である。また、年間数百試験を実施している大手製薬企業や CRO では、これまでに収集したデータを活用して各社独自で作成した基準を有していることもある。これから客観的基準を作成しようと考えている企業は、上記に記載した基準を参考にしたり、また、自社の過去データを利用するなどして、適切な客観的基準を作成することが肝要である。安全性シグナルを適切に検出できる数値基準を社内を設定することが重要であり、その基準がどのような（統計的あるいは臨床的）根拠に基づいて設計されたかを明確にしておくべきである。当然のことながら、基準の作成が最終目標ではない。基準作成後は、臨床的判断と大きな相違がないことを確認しつつ、実績を積む必要がある。厳しすぎる基準はノイズを多く拾ってしまうし、緩すぎる基準では安全性のシグナルを適切に拾うことができない。基準を利用した実績を積む中で、基準値そのものを改定する必要も出てくるだろう。個々の臨床検査項目が持つ問題点も蓄積していく必要がある。

本書の参考資料として、Appendix 3：「Individual Clinically Significant Abnormality (ICSA)を検出する基準の例」を添付した。また、統計的な手法を利用した ICSA 作成方法として報告されている「基準変化値（Reference Change Value）を用いた ICSA 作成手法」を Appendix 4 として紹介した。

次いで、ICSA の設定並びに利用上の注意点について述べる。

(1) 患者集団の特性を考慮するか

患者集団によらず同一の基準を適用し、状態の悪い患者集団では ICSA で検出される例数が増えることを良しとする考え方もある。しかし、患者集団の特性を考慮した方が、ICSA の考察を適切に行なえる場合がある。例えば、健常者の BUN の基準値は 8 から 20mg/dl であるが、腎不全患者では通常 70 から 90mg/dl であり、健常者の基準値がこの患者集団における腎機能障害の検出に不適切なことは明らかである。

(2) 基準範囲内の変動

基準範囲内の変動であり ICSA としては検出されないが、注目すべき重要な変化が存在する可能性がある。特に基準範囲の上限（下限）の定数倍を判定基準としている場合は、重

²⁴ http://poppy.ac/j-CHF/doc/revised002_099-110.pdf

²⁵ <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1476.pdf> ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTc INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS E14 Current Step 4 version dated 12 May 2005

要な安全性シグナルを見逃す危険性がある。このような問題は個体内変動が比較的小さく、かつ個体間変動が大きな検査項目を扱う際に注意する必要がある。設定した基準の性質をよく理解しておくことが必要であり、重要な変動であれば、医師の判断による有害事象として報告するなど対処方法を考えておく必要がある。

(3) 「ベースラインからの変化による基準」の注意点

「ベースラインからの変化による基準」では、個体内変動に基づいているので、施設や試験を超えて普遍的に使用でき、基準範囲内の異常な変動を検出できる。ただし、変化が同じ程度ならば、基準範囲内から基準範囲外の変化も、基準範囲外から基準範囲外の変化も同じ評価（変化率）となってしまうので、注意が必要である。また、この基準を使用する場合には「ベースライン」の定義が重要になるので、その定義を治験実施計画書に明確に規定しておく必要がある。

(4) 多施設共同試験におけるローカル・ラボの利用

多施設共同試験においては、中央測定機関（セントラルラボ）を利用するか、または、各施設の測定機関で統一的にキャリブレーションを実施するなどの処理を行わなければ、多施設から収集されたデータを統一的に評価することは難しい。ローカル・ラボを利用する場合の次善の策としては、この節の末尾に【補足】として記載した Normalization の手法が考えられる。



提言

- ・ 「個々の臨床的に重要な異常（ICSA）」の考え方を、我が国において早急に実装する。
- ・ 安全性シグナルを適切に検出するために、臨床的または統計的に妥当な数値基準を設定する。

【補足】

Laboratory data normalization

複数の測定機関で臨床検査を実施した場合の対応策として、Laboratory data normalization を以下に紹介する。

この方法は、Chuang-Stein が考案し、1992年の Drug Information Journal²⁶にその論文が掲載されており、以下の式にて算出される。

²⁶ Chuang-Stein C. Summarizing laboratory data with different reference ranges in multicenter clinical trials. Drug Inf J. 1992;26:77-84.

$$s = Ls + (x - Lx) \frac{Us - Ls}{Ux - Lx}$$

- s : 変換後の値
 Ls : 標準の基準範囲の下限
 Us : 標準の基準範囲の上限
 x : 変換前の値
 Lx : 変換前の値を与えた測定機関の基準範囲の下限
 Ux : 変換前の値を与えた測定機関の基準範囲の上限

Normalization とは、異なる測定機関で測定されたデータを、ある標準基準に対して変換し、比較可能にすることである。このような処理を行うことで、複数の測定機関から得られた臨床検査データの比較が可能になる。

しかし、この手法にも問題があり、Chuang-Stein 自ら以下の課題²⁷を挙げている。

1. 変換後の値がマイナスになるケース
2. 変換前の値を与えた測定機関の基準範囲が不明のケース
3. 白血球分画の Normalization

また、J. Karvanen²⁸は、Chuang-Stein が考案したこの方法に対して統計的視点から考察を加え、The location-scale model と Scale model を紹介している。The location-scale model は、基準範囲の上限、下限を用いて Normalization を行う手法で、上記に示した式と同様である。Scale model は、基準範囲の片側のみ用いて Normalization を行う手法で、以下の式にて算出される。J. Karvanen は、臨床的な関連性から上限を用いている。

$$s = x \frac{Us}{Ux}$$

The location-scale model は、ほとんどの検査値に対して適用可能であるが、ビリルビンの場合には、The location-scale model を用いて Normalization を行うと変換後の値がマイナスになるが、Scale model を用いるとこれを回避できるので、J. Karvanen は「血液生化学のデータの場合は Scale model の方が適切である」と述べている。

このように Laboratory data normalization も客観的に臨床検査結果を比較する方法として利用可能だが、課題もあるので利用するには注意が必要である。

2.2 有害事象を集計する際のアルゴリズム

2.2.1 有害事象の集計表（例数集計 vs. 件数集計）

²⁷ Chuang-Stein C. Some issue concerning the normalization of laboratory data based on reference ranges. Drug Inf J. 2001;35:153-156.

²⁸ J. Karvanen The statistic basis of laboratory data normalization. Drug Inf J. 2003;37:101-107.

有害事象の集計は、バラツキを有する被験者集団に薬を投与した時に、全体として何が起きるかという観点に根ざしている。その意味で、まずは例数集計、すなわち、それぞれの有害事象をどれだけの被験者が経験したかを優先させるべきである。異なる背景をもつ被験者にも同じ有害事象が発現したという事実をまず捕まえて、必要に応じて個々の被験者で発現の仕方が異なるかを詳細に調べる（重症度による集計がそうであるように）という評価の流れが自然である。同じ被験者で複数回発現した同じ有害事象は、その被験者特有のさまざまな要因を共通に包含しており、これを無視した件数集計を全ての有害事象について行なっても、有益な情報を与えるとは考えにくい。件数（回数）の情報と有無の情報の精度は常に同じレベルとは考え難く、有害事象によっては、回数の情報の精度は全ての被験者で常に同じレベルとは限らない。例えば、来院間隔が長い試験では、有害事象の有無は被験者への問診に基づくことが多くなろうが、一過性脳虚血発作（TIA：Transient Ischemic Attack）などでは1日に100回以上散発することもあり、問診（被験者の記憶）に基づく回数の情報は必ずしも正確であるとは限らない。

ただし、繰り返し発現することが問題になる「特定の有害事象」が想定される場合には、その性質が明らかになるような図表や解析方法を工夫する必要がある。長期投与試験などで時間の経過（暴露量の増加）により繰り返しの頻度が上昇するような場合には、特に注意を払う必要がある。この場合、有害事象によっては症例報告書へ収集する段階で、収集のルールを定めておく必要がある。例えば、上述のTIAの場合、10回未満、10回以上100回未満、100回以上というようにカテゴライズするなどである。また、インスリンを使用する場合の低血糖症状の発現や、降圧剤の合剤を使用する場合の「めまい」等の低血圧症状の発現など、その治験薬の安全性に関する情報が、用量を選択するための情報としても意味を持つことがある。

以上のことから、我々は、「例数による集計を重視し、これを基本的な提示方法とし、件数による集計・提示は必須としない。ただし、繰り返し発現する事が問題となる特定の有害事象がある場合や、安全性に関する情報が用量選択情報になりえる場合などでは、その性質が明らかとなるように図表や解析方法を工夫する。」ことを提言する。



提言

- ・ **例数による集計を基本的な提示方法とする（件数による集計・提示は必須としない）。**
- ・ **ただし、繰り返し発現することが問題となる特定の有害事象がある場合や、安全性に関する情報が用量選択情報になりえる場合などでは、その性質が明らかとなるように図表や解析方法を工夫する。**

2.2.2 Treatment Emergent アルゴリズムの適用によるノイズキャンセリング

ICH M4E「CTD-臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン 2.7.4.2.1. 有害事象の解析」には、「治療開始後に発現したまたは悪化した全ての有害事象（治療により発現した徴候および症状、治療前には見られなかった事象、治療前からあったが治療中に悪化した事象）について作表し…」との記載がある²⁹。また、ICH E3「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン 12.2.2 有害事象の表示」には、「試験治療の開始後に発現した全ての有害事象（審査当局との間で、予め特定の事象は疾患に関連するものとして取り扱うとの合意に達していないならば、基礎疾患に関連していそうな、または合併症を表していそうな事象を含む）を要約表（14.3.1 項）に表示すること。…ほとんどの場合、このような表に「治療により発現した兆候および症状」（TESS；治療前には見られなかった事象および治療前からあったが治療中に悪化した事象）を記述することが役立つ。」との記載がある³⁰。

「1.5 徴候や症状の背景ノイズを考慮したデータ収集方法」でも触れたが、集計の対象となる事象として TE の概念のアルゴリズムを適用する事は、薬剤（または処置）に関係しない情報を除いた上で有害事象を集計できることから、薬剤（または処置）の特性を明確にするためにも有用であると考えられる。特に、Placebo Run-in 試験や Cross-over 試験などでは、TE の概念を取り入れて有害事象を評価することが極めて有用である。少なくとも、うつ病の様にベースラインの変動が大きい精神科領域の疾患などでは TE の概念を取り入れることが必要であろう。また、他の領域においても、試験治療開始前の有害事象でキャンセルしておかないとある種の有害事象の発現率が 100% に近づき、比較不能となることが予想される場合や、発現率が「下駄」を履くことによって、リスク比の検討ができなくなることが懸念される場合には、TE の概念を導入することを検討するべきである。

ただし、「試験治療下での発現」に該当するか否かを判断する場合、「試験治療開始前は存在しておらず試験治療期間に出現した事象」は判りやすいが、「試験治療開始前の状態に比べて悪化した事象」については各社で考え方が統一されていないようである。

従って、TE のアルゴリズムを適用する場合は、「試験治療開始前からの悪化」の定義や、その判断に用いるデータ（重症度や持続期間、頻度など）の扱い方などを明確にしておくことが必要となる。例えば、重症度が悪化したものを集計の対象とし、悪化した時点／悪化と判断した時点を発現日とする。試験治療開始前および治療開始後において「同じ有害事象が 2 件以上発生した場合」かつ「重症度が欠測」の場合は、程度が異なる最も重い重症度を採用する（即ち、治療開始前の有害事象であれば「軽度」、治療開始後の有害事象であれば「重度」を採用する）、「同じ有害事象」か否かは基本語レベルで判断するなどである。

²⁹ <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA561.pdf>

³⁰ <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA479.pdf>



提言

- ・ ベースラインの変動が大きい精神科領域の疾患などで Placebo Run-in や Cross-over などの試験デザインを採用する場合には、徴候や症状の背景ノイズを考慮する（TE の概念を取り入れる）ことが必要であり、他の領域においても、TE の概念を導入することで発現頻度の群間差の検出力が高くなる可能性がないか検討することを推奨する。
- ・ ただし、TE のアルゴリズムを適用する場合には、「試験治療下での発現」を明確にルール化しておくことが必要である。

Part III 標準化を進めるために

Part I、Part II では、安全性データの収集や報告について提言を行なった。これらは、製薬企業はもとより、CRO、中央測定機関、医療機関等を含めた臨床試験に関わる企業、機関において標準化を進めていく時に、多くの臨床試験に共通して議論の論点になりやすいと考えられる問題を選択し、道筋を示したものである。これらの提言に盛り込まれた論点に関する議論は、その先にある「標準化の推進」の準備段階において避けては通れないものである。標準化を進めることの総論としての利点は、効率の改善、品質の向上などイメージすることができ、その必要性は広く認識されているところであるが、導入前の検討で滞っている企業も少なくない。海外の本社が持っている標準を日本に導入した外資系企業においても、医療機関やCROなどに各社独自の標準の利用を強いている。視点を各社内部のプロセスではなく、社会全体のプロセスに移せば、各社バラバラに標準を作り上げていくこと、標準をサポートする様々なツール類を別々に準備することの非効率さは明らかであろう。臨床試験に関わる全てのパートナー企業や機関が共通の標準を利用できれば理想的であると誰もが考えている。しかし、現実はそのような理想から程遠いものになっている。どうすれば、現在の状況から脱却して、社会全体の効率改善や品質向上が実現できるであろうか。

標準化を進めようとする時、その基礎となるのが、データ標準である。今、確かな世界共通のデータ標準（後述する CDISC）の全貌が見えてきている。我々は、その流れに日本が乗り遅れることがないように導入することを強く促したいと考えている。Part III では、その背景やデータ標準の内容、データ標準の価値、今後の課題について説明する。

3.1 データ標準とは

製薬企業が治験依頼者となる治験、医師主導で行う臨床研究において、標準化を推進しようとする時に、ほとんど全ての業務で扱われる「データ」の標準化はその土台となるものである。ここでいうデータは、狭義では試験に参加した被験者ごとに収集された治験データであるが、広義には、臨床試験の管理データ、現在ではコンピュータが扱える環境にない情報をデータ化したもの（例えば治験実施計画書の各種規定、試験デザインなどを Machine-readable にしたもの）なども含む。

データ標準とは、データの収集、保存、管理、転送・交換、解析の全てを考慮に入れて構築されたデータ項目、データ形式、データの転送・変換の方法、データの取り扱い方などを規定した標準群である。

3.2 日本における標準化の整備状況

統計・DM 部会は、2005 年 3 月に「新医薬品の承認前に求められる安全性情報を考える—安全性の社内標準と統合解析—」と題した資料を公表し、臨床試験の安全性データの概念

的な整理を行うとともに社内標準の整備の重要性を説いた。しかし、数年経過した今となっても、わが国の臨床試験データの収集から報告にいたるプロセスにおいて標準化が進み、飛躍的に効率や品質が改善した状況にはなっておらず、現状のままではそのような状況が非常に近い将来に実現するという見通しも立たない。その根本的な原因は、データ標準を各社が独自に構築することが非常に困難であることだと考えられる。

2006年に統計・DM部会が行なったアンケート（加盟会社の64社が回答）において、標準の整備状況の問いに対する回答は図9のような結果であった。内資系企業において標準が整備されている企業の割合が低く、検討中の企業が多いこと、外資系企業においては海外の本社がすでに標準を整備している場合がほとんどで、それを日本に実装した企業の割合が多いという状況が浮き彫りになった。また、図には示していないが、治験実施計画から解析帳票類まで全てが標準化されている企業の割合は、内資系企業で著しく低く（わずか2社）、一部が標準化されても他が未整備である場合が非常に多いことも明らかになった³¹。

● Q: データ標準の整備状況

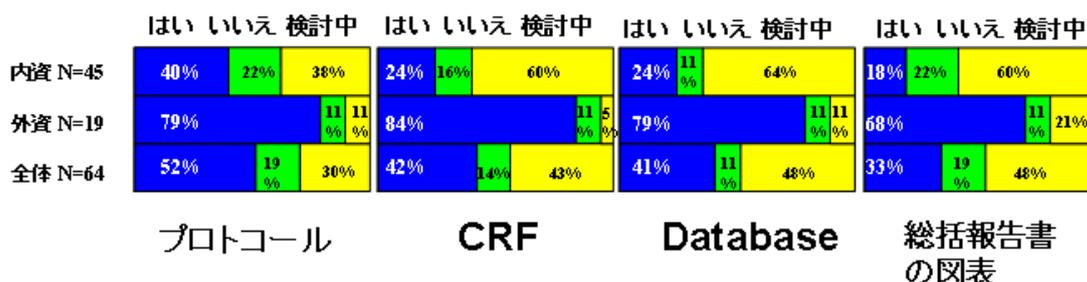


図9 データ標準の整備状況（統計・DM部会2006年アンケート結果を改変）

3.3 全体効率改善のための一貫した基盤に基づく標準化の必要性

臨床試験データは、治験依頼者、医療機関、中央測定機関、登録センター（システム）、EDCベンダー、ePRO（electronic patient reported outcomes；電子日誌など）やIVRS（interactive voice response system）を提供する企業、さらに場合によっては、CRO、データモニタリング委員会、評価業務や解析業務を行う第三者機関、FDAへデータ提出する場合にはFDAなどさまざまな機関、企業が関与する複雑なプロセスをたどる。それぞれの機関、企業はデータを収集し管理するためのデータ形式を持っている。同一の製薬企業内においてさえ、症例報告書、データベース、解析データセットのデータ形式が一般には異なる（一部のEDCシステムは、電子症例報告書（eCRF）に入力されたデータとデータマネジメントシステム

³¹ 米国DM調査団報告書、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会、医薬出版センター（平成19年7月）

のデータが一体化している)。7～10年かかると言われる臨床開発の初期に行なわれた試験と後期に行なわれた試験では、ソフトウェアやシステムが変更あるいはバージョンアップされ、データ形式が異なるという状況も珍しいことではない。データの形式を明らかにするためのデータ定義書、データベース仕様書などのドキュメント類もたびたび必要になる。形式が異なるデータ同士をつなげるためには、必ずデータ変換 (Conversion) が必要になる。データ形式の違い以外に、企業間 (治験依頼者、CRO、中央測定機関など) のデータ交換のために見過ごすことができないほどの人手やコスト、時間がかかっている。データ交換は次のようなステップを経る³² (全てのステップが必要でない場合もある)。

- 1) データ構造や論理チェックに関して、異なったシステムの中でそれぞれの治験実施計画について別のセットアップが行なわれる
- 2) あるシステムから別のシステムへのデータ転送に際し、データ構造を変換するためのプログラミングが行なわれる
- 3) 空間的に別の場所にある企業同士で実際にデータの転送が行なわれる
- 4) 転送が正しく行なわれたことを検証し、受け取った側はデータを再確認する

データの変換や転送には多くの人が関与し、1つの臨床試験のために複数回行なわれることもある。データ変換は、人手もコストも時間も要するばかりか、新たな人為的エラーを持ち込む可能性もあり品質的にも望ましいことではない。

データ標準の文脈で頻出する概念に“Interoperability”がある。Interoperabilityは「相互接続性」あるいは「相互運用性」などと訳されている用語である。これは、臨床試験／臨床研究で初めて用いられた用語ではなく、古くからコンピュータ業界で用いられている用語であり、IEEE Standard Computer Dictionary³³による定義は、「2つ以上のシステムが情報を交換し、交換された情報を利用する **能力**」である。複数の異なるものを接続したり、組み合わせて使用したりした時に、きちんと全体として正しく動作することを意味する。データのやり取りや統合がうまくできるか、ネットワークを接続した時に相互に通信が可能かどうか、異なるメーカーのソフトウェアを組み合わせる時にきちんと動作するかどうかなどは、特に **Functional Interoperability** と呼ばれることがある³⁴。Interoperabilityに注意を払うということは、まさに、上で述べたようなデータ交換を容易にすることを意図している。

近年、臨床試験プロセスの効率化の議論において話題となっているトヨタ式生産哲学

³² The Cost of Clinical Data Interchange in Clinical Trials -A CDISC White Paper-, Rebecca D. Kush (2001); http://www.cdisc.org/pdf/Cost_of_CDI_in_CT.pdf (2008年9月アクセス)

³³ IEEE Standard Computer Dictionary: A Compilation of IEEE Standard Computer Glossaries. Washington, DC, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., 1991

³⁴ B. McCourt, R.A. Harrington, Data Standards: At the Intersection of Sites, Clinical Research Networks, and Standards Development Initiatives, Drug Information Journal 41, 393–404, 2007

「リーン (Lean) ³⁵」では、プロセス全体を「価値の小川 value stream」として、流れをスムーズにするためのさまざまな改善活動が行なわれる。プロセスは、1つの臨床試験のデータの流れと捉えることもできるし、ある候補品の開発全体のデータの流れ、疾患領域全体のデータの流れ、もっと広くは、企業を跨いだ社会全体の臨床試験データの流れとも捉えることができる。どのようなプロセスを考えたとしても、一部の標準化だけでは、価値の小川はスムーズな流れとはならない。言い換えれば、プロセスの一部が標準化されたとしても、あるいは特定の企業で標準化されたとしても全体の効率への寄与は大きくはならない。プロセス全体をスムーズな流れとするためには、データの上流から下流まで、つまりデータの収集 (獲得)、交換、規制当局への申請、保管の全てが一貫した考え方、一貫した技術的な基盤に基づいて標準化がなされていることが必要である。つまり、データ標準は、データの流れの最上流から最下流までのあらゆる利用可能性を包含したものであるべきで、データ発生からデータの利用、さらにはデータの再利用について、どこまで大きな全体像を描き、それを実現するために作成されているかがデータ標準の利用価値を決める。また、データ標準が実装された後に大掛かりな改訂作業を繰り返すことは、混乱をきたすばかりか、生産性にとっても大きなマイナス要因となる。従って、将来の技術的な進歩や規制要件を含め、データに求められる要件を可能な限り先取りする先見性もデータ標準が備えるべき力である。そのようなデータ標準を1つの企業の中で最初から作り、メンテナンスしていくことは非常に困難な作業であるし、製薬企業各社がバラバラに作ったとしても、医療機関、CRO、検査機関など全ての利害関係者を含めた社会全体の生産性への寄与は小さい。

3.4 欧米における標準化の動向

3.4.1 CDISC の動向

一方、欧米では1990年代初期から、多数の臨床試験を行う製薬企業やCROを中心に、各社ごとにデータ標準の整備やデータ収集から報告までのプロセスの標準化が進んだ。現在では、医薬品業界において標準化や (後述する) eClinical ツールに多大な投資をしていない企業を見つけることは難しいとまで言われている³⁶。欧米では、標準化は各社バラバラに進められたが、それらを近い将来、共通の世界標準に集約させようとしている。その共通の世界標準の開発を世界中の利害関係者と協力して行なっているのがCDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)³⁷である。

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

³⁵ リーン・シンキング 改訂増補版、ジェームズ・P・ウォーマック、ダニエル・T・ジョーンズ著、稲垣 公夫訳、日経BP社 (2008)

³⁶ Carol Rozwell, CDISC Standards Enable Reuse without Rework, Gartner Report (2007) (GartnerのフルレポートはCDISCのウェブサイトにて、CDISCメンバーのみ閲覧可能)

³⁷ <http://www.cdisc.org/index.html>

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。2009年7月現在、253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のウェブサイトの“Standards”にて無料で公開している。

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すで実装されている。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

標準	説明	公開時期
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、人および機械によっ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。	2009 年
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

最近リリースされたばかりの CDASH および Protocol Representation について補足する。CDASH は、症例報告書における有効性以外のデータの収集項目を以下の 16 のドメインに分けて規定している。

- Adverse Event
- Comments
- Prior and Concomitant Medications
- Demographics
- Disposition
- Drug Accountability
- ECG Test Results
- Exposure
- Inclusion and Exclusion Criteria
- Laboratory Test Results
- Medical History
- Physical Examination
- Protocol Deviations
- Subject Characteristics
- Substance Use
- Vital Signs

それぞれのデータ項目について、変数名、データ項目の定義、記入の際の注意点、追加説明とともに、症例報告書上で収集すべきかについて Highly Recommended、Recommended/Conditional、Optional の 3 段階に分けて示されている。

Protocol Representation (PR)は、ICH E6 (ICH-GCP) に基づき治験実施計画を構成する標準的な要素を検討し、試験デザイン、選択/除外基準、登録情報など約 360 項目について定義した。これにより、CDISC の転送標準である ODM を利用して、治験実施計画の情報を機械的に抽出することが可能になる。つまり、PR で定義されたデータ項目とその意味が、ODM を利用することで最終保管データや申請データまで維持され、データの流れの中で変更履歴や電子署名等の情報が随時付加され、監査証跡の取れた完全なデータセットが手入力を必要とせず機械的に生成できることを意味する。早ければ 2009 年中に統計解析計画書のデータ化を記述した補遺（あるいは改訂版）が公開される予定であり、これによりあらゆる臨床試験で作成される有害事象、患者背景などの帳票類の標準化および帳票類の作成プログラムの標準化（事前の作りこみ）が可能になる。

CDISC の標準群は、当初は製薬企業が行なっている臨床試験関連業務の効率や品質の改善を狙って作成が開始されたが、EDC や電子カルテなどにより臨床データの電子化が急速に進んでいる時代背景があり、臨床試験の原資料としての医療機関内の情報もスコープに入れるように CDISC のミッションが変化してきた。このことは、CDISC のミッション・ステートメントの変化を見れば明らかである。

2001 年時点の CDISC のミッション：

The CDISC mission is to lead the development of global, vendor-neutral, platform-independent standards to improve data quality and accelerate product development **in our industry.**

2009 年現在の CDISC のミッション：

The CDISC mission is to develop and support global, platform-independent data standards that **enable information system interoperability to improve medical research and related areas of healthcare.**

医療情報の分野では、患者基本情報や入院退院、各種オーダ、検査結果などの情報交換を扱う HL7 標準 (Health Level Seven ; 医療情報システム間の ISO-OSI 第 7 層アプリケーション層に由来)、医用画像を扱う規格である DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) が世界標準として確固たる地位を築いている。CDISC と HL7 の Associate Charter Agreement は 2001 年に調印され、2008 年に更新されている。両者は BRIDG (Biomedical Research Integrated Domain Group ; NCI、FDA も参画) モデル構築など、医療情報領域の HL7 標準と臨床試験/臨床研究領域の CDISC 標準をつなぐ技術基盤構築のために協力している。BRIDG モデルとは、CDISC によって始まった臨床研究領域の解析モデルであり、「組織 (CDISC、HL7、FDA、NCI など)」や「標準 (CDISC 標準、HL7 標準)」、「研究と医療」を橋渡しするモデルと位置づけられる。なお、HL7 とは、米国を起源とする医療情報システム間における情報交換のための標準規約の名称であり、かつ、その策定団体 (国際的標準規約の作成、普及推進への寄与を目的とする非営利の任意団体で、1987 年に米国で設立、

現在 19 ヶ国が国際支部として活動) の名称でもある³⁸。CDISC は BRIDG モデル³⁹を世界標準(ISO)とすることを視野に入れている。現在、CDISC は ISO の Liaison A status にあり⁴⁰、ISO を通じて CEN (European Committee for the Standardization) や HL7 と JIC (Joint Initiative Council) を形成し⁴¹、Joint Initiative Process による BRIDG モデルの ISO 化を目指しているが、このプロセスは HL7 を通じて ANSI (American National Standards Institute) との合意形成を得るものであり、欧州および米国の標準化団体と協調しながら ISO 化を進めている。

CDISC は、HL7 のような医療情報領域の世界標準規格に改変を求めようとしているのではない。当初は、CDISC 標準と HL7 標準の融合 (融合のためにそれぞれ改変の可能性はある) を考えていたが、その試みは失敗に終わり、HL7 標準の中で臨床研究データを表現することに注力するようになったと CDISC の President である Rebecca Kush は回想している⁴²。図 10 に、CDISC 標準群を中心にした模式図を示す。

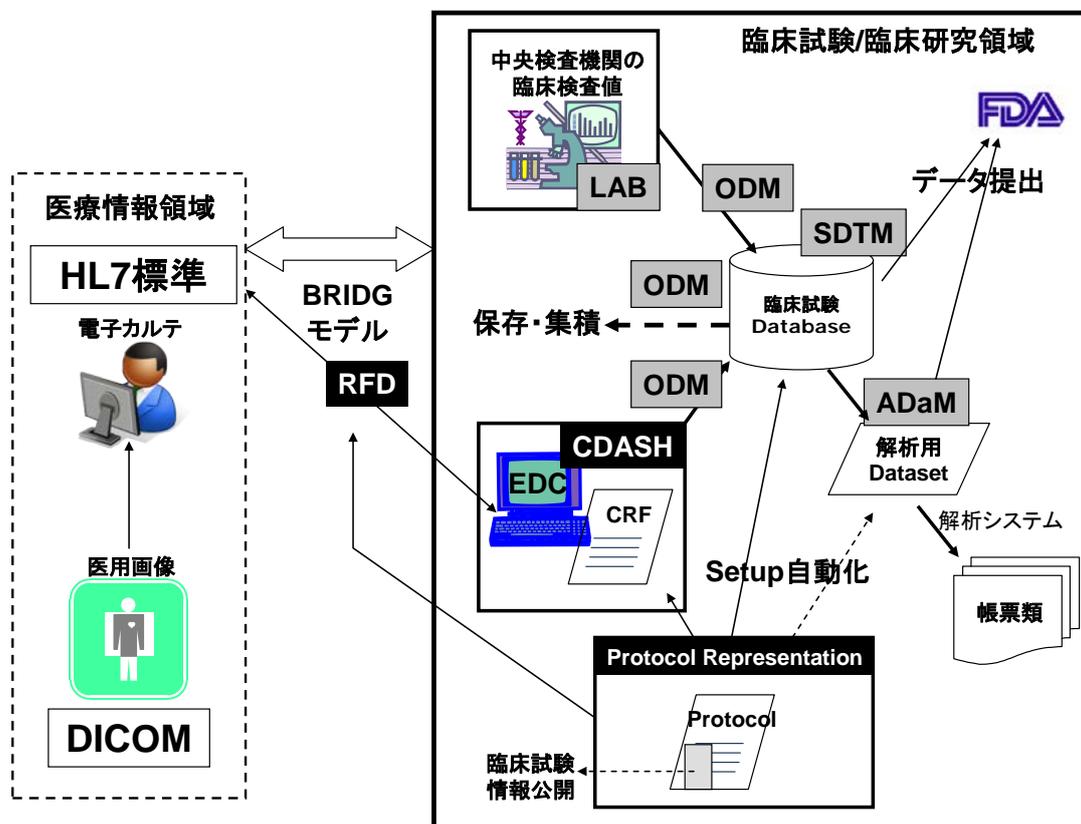


図 10 CDISC 標準群の相互の関係

³⁸ <http://www.hl7.jp/whatis/index.html>

³⁹ <http://www.bridgmodel.org/>

⁴⁰ http://www.cdisc.org/downloads/PR_ISO_LiaisonJan10final.pdf

⁴¹ <http://www.global-e-health-standards.org/>

⁴² K.Nelen, CDISC and HL7: aBRIDGed, Applied Clinical Trials, May 1, 2008.

<http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/News/CDISC-and-HL7-aBRIDGed/ArticleStandard/Article/detail/513698>

図 10 の右側太い実線で囲んだ部分は臨床試験／臨床研究領域のデータの流れを示している。グレーの四角に黒文字で示した標準は CDISC が単独で作成したもの、黒の四角に白抜き文字で示した標準は CDISC が他の標準に関連する団体と共同で作成したものである。医療情報など臨床試験／臨床研究領域の外部との接点に関する標準は CDISC 単独では作成しておらず、他の利害関係者と合意形成を経て作成されている。例えば、CDASH は表 2 に示す団体の Collaborative Group が作成した。

表 2 CDASH Collaborative Group

Association of Clinical Research Organizations (ACRO)	National Clinical Research Resources (NCRR)
Association of Clinical Research Professionals (ACRP)	National Library of Medicine (NLM)
American Medical Informatics Association (AMIA)	National Institute of Child Health & Human Development (NICHD)
Baylor College of Medicine	Critical Path Institute
Clinical Research Forum	PhRMA
FDA	Biotech Industry Organization (BIO)
NIH	Society for Clinical Data Management (SCDM)
NCI-caBIG and NCI-EVS	Duke Clinical Research Institute

Protocol Representation は、CDISC と NIH (the National Institute of Health)、NCI (the National Cancer Institute)、FDA の共同作業であり、HL7 の Regulated Clinical Research and Information Management (RCRIM) Technical Committee のプロジェクトとしても位置づけられている。

RFD (Retrieve Form for Data Capture Profile) は元々、既存の規格や技術を利用して、効率的な医療情報システムを構築することを目指した情報統合化プロジェクトである IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) が策定した枠組みで、CDISC が IHE と HIMSS (Healthcare Information and Management Systems Society 病院情報管理システム学会) と協力し、電子カルテと CDISC 標準群の連携を行う技術的枠組みとして提案されているものである。

3.4.2 FDA の 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 JANUS⁴³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 (現在運用試験中)。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⁴⁴、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⁴⁵。2008 年 5 月には PDUFA IV Information

⁴³ http://www.fda.gov/oc/datacouncil/janus_operational_pilot.html

⁴⁴ <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01095.html>

⁴⁵

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

Technology Plan⁴⁶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、本稿執筆時点ではまだ、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。

3.4.3 欧州における CDISC

欧州の規制当局の視点は FDA とは若干異なる。元々西欧での電子カルテの普及率が高い⁴⁷ こともあり、電子的な原資料の利用という観点から興味を示している。2007 年 10 月に EMEA の GCP Inspector Working Group は、ドラフトの Reflection paper on expectations for electronic source documents used in clinical trials⁴⁸を公表し、その中で、電子的な原資料への要求事項として CDISC の eSource Data Interchange Initiative⁴⁹がまとめた要求事項をそのまま参照している。2008 年 4 月にコメント募集が終了したが、本稿執筆時点ではまだ最終版は公表されていない。

EMEA と CDISC は、欧州の臨床試験情報登録簿(レポジトリ)である EudraCT のテクニカル・ワーキング・グループで協力している。また、EMEA の Reference Data Model を BRIDG モデルとどのようにすり合わせるかについて、検討中である。

FDA の Critical Path の欧州版である Innovative Medicine Initiative (IMI)は EMEA と EFPIA がスポンサーであり、Knowledge Management の分野で CDISC が Partner & Contributor として参画している。

欧州各国の臨床試験センターをネットワーク化した ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network)が IMI の一環で構築されつつあり、ここに参加する多くの施設で、CDISC が de facto worldwide standard であると認識されている⁵⁰。

3.5 日本でも CDISC 導入を進める好機

FDA が CDISC を強力にサポートしていることは、欧米の製薬企業や CRO にとって CDISC

⁴⁶ <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)

⁴⁷ 三ノ宮浩三、医療における IT 化の取組み～電子カルテ、レセプトオンライン化の現状と課題～、政策研ニュース 22 号、2007 年 3 月

⁴⁸ <http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/50562007en.pdf>

⁴⁹ <http://www.cdisc.org/eSDI/eSDI.pdf>

⁵⁰ Pierre-Yves Lastic, eHealth in Europe: Integration of Clinical Research and Healthcare Systems, presented in CDISC International Interchange 2007

標準導入の大きなモチベーションになったことは疑いのない事実である。日本の国内企業でも、海外の売り上げが企業業績に大きく貢献している企業が増えている⁵¹。米国市場を獲得すべく FDA への承認申請を考える企業は今後も増えていくだろう。FDA への承認申請を考える企業にとっては、CDISC 準拠がビジネス・クリティカルな課題となる。CDISC 標準のリリース配分の順序が、FDA へのデータ提出に必要な SDTM や ADaM などで先行し、これら標準の実装実験（パイロット）なども行なわれていたことから、日本では「CDISC は FDA 申請向けの標準」という印象が広まった。CDISC は、CDISC のようなデータ標準を導入したときの Business Case^{52,53}を作成している。それによれば、データの下流（FDA 申請用の SDTM や ADaM）のみという導入も可能であるが、データの上流から導入すればするほど、より大きな投資対効果が得られると説明している。最近になって、CDASH、Protocol Representation がリリースされ、CDISC の全貌がようやく見えてきた。これによって、データの最上流から最下流までが有機的に結びついた「データ標準の導入（End-to-end の導入）」が可能な環境が整い、Business Case が提唱している最高の形での導入を各社に薦めることができる時期になったと言える。

我々は、FDA 申請ではなく、臨床試験のデータ収集以降のプロセス（図 10 の太線で囲った臨床試験／臨床研究領域のプロセス）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 導入の意義があると考えている。

CDISC の Business Case は米国研究製薬工業協会（PhRMA）の協力の下に、ICT⁵⁴アドバイザリー企業である Gartner 社が作成したもので、作成過程において製薬企業や CRO など 22 社に対してインタビューを行なっている。すでに各社独自のデータ標準を導入している企業は、臨床試験プロセスが大きく改善した経験を共有している。インタビューに答えた企業は、特に、次に挙げるような業務に要する時間が短縮したと指摘している。

- 症例報告書やデータベースを作成する時間
- 論理チェックのプログラムを作成する時間
- 逐次的にデータをクリーニングする時間
- 最終被験者の来院からデータベース固定までの時間
- 帳票類作成のプログラムを作成する時間

⁵¹ 平成 21 年 3 月期中間決算の概況と通期見込み

<http://www.jpma.or.jp/media/release/news2008/081121.html>

⁵² Business Case ; 投資対効果検討書。公共団体や企業でさまざまな投資を行う際に、その投資が適正かどうか幹部や関係者が判断するため、提案者が投資対効果（いわゆる ROI = return on investment）を示した資料を作成して提示する必要がある。その資料を一般に business case と呼ぶ。

⁵³ CDISC Standards: Enabling Reuse Without Rework, Carol Rozwell, Rebecca Kush, Edward Helton, Applied Clinical Trials, Jun 1, 2006

⁵⁴ ICT ; Information and Communication Technology

- 新期採用あるいは中途採用の社員の教育に要する時間
- 規制当局の審査に要する時間

また、データ標準を導入することによって、定量化が難しい恩恵も享受できるとしている。

- データの変換や仕事のやり直しをできるだけ少なくする
- 不必要な仕事を排除し、試験デザインを改善する
- プロセスの中のあるステップから別のステップへの一致性を確保する
- 余分なデータセットやデータの流れを最小化する
- エラーや不整合が入り込む機会を減らし、データの品質向上に役立つ
- 開発プログラムに含まれる全ての試験データを含む、社内のデータウェアハウスの構築を可能にする（いつでも利用可能な状態でデータが蓄積されることの意義は大きい。安全対策のために日常的にデータ・マイニングを行うことや、Clinical Trial Simulation などにより定量的な意思決定を支援するツールを利用することができるようになる）
- データそのものを扱う時間よりも、試験の科学的な部分にもっと時間を割けるようになる
- プロセスの中で働く人々が、自分の仕事や他の人の仕事について理解を深める
- 臨床試験プロセスで働く様々なチーム間（データ・マネージャ、統計解析担当者、モニター、メディカル・ライター、監査担当者など）のコミュニケーションが容易になる
- もっと頑健な治験実施計画をもっと早く作成する能力を高める
- 複数の試験を通じて、有害事象のリコンサイルや報告の業務を改善する
- 試験横断的な解析を行う能力を高める

また、Business Case は、1 試験あたりの時間やコストの節約についても報告している。それによると、データ標準は 1 つの臨床試験のプロセスにおいても、試験のセットアップ、試験の実施、解析と報告（被験者が参加している期間を含まない）において平均 8 ヶ月の短縮を可能にする。Tufts Center for Drug Development は、臨床試験 1 日あたりに投じられる開発コストを\$37,000（約 400 万円）と見積もっている。この数字を用いるならば、この 8 ヶ月という時間短縮は、\$9 million（10 億円弱）に相当する。

CRO や中央測定機関は、それぞれ特有のデータ構造、業務プロセスを持っている複数の治験依頼者を顧客としており、各社バラバラのデータ形式、用語、データの扱い方、業務プロセスに起因してデータ交換や様々な問題を抱えている。予期しない業務が発生することも多々あり、業務の詳細な計画やリソース・マネジメントも困難である。業界で共通のデータ標準が導入されればこのような問題は軽減されるはずであり、準備期間も短縮されることが期待できる。CRO を利用する治験依頼者にとっても、CRO をもっと利用しやすい

環境が生まれる。

臨床試験に参加する医療機関も、各社バラバラのデータ形式、用語、データの扱い方、業務プロセスに直面している。各社バラバラの状況は治験関連業務を煩雑にし、ヒューマン・エラーの原因となる。業界で共通のデータ標準が導入されることは、医療機関の臨床試験関連業務の効率化、品質改善にも繋がる。製薬企業が依頼者でない臨床研究も行ないやすい環境が生まれる。

先に述べたように、日本では、社内標準の作成や導入を検討している企業が多い。臨床試験の標準化を日本よりも 10 年ないし 15 年も先行して経験してきた欧米では、現在、日本よりもずっと先の議論をしていることには注意を向けるべきである。日本の企業がバラバラに標準化を押し進めても日本の「周回遅れ」は挽回できない。日本独自の業界標準を作りたいという思いはあるかもしれない。しかし、今から日本独自の業界標準を作り CDISC と対峙することは、知恵と時間と労力の無駄である。ここは、世界共通のデータ標準の世界に積極的に仲間入りを果たし、世界中の利害関係者に恩恵をもたらすような「改変を求めるべき事項」が見つかった時に、それを提案する「賢明なる実践者」の道を選ぶのが、日本の全ての利害関係者にとって得策であろう。

3.6 将来の課題；医療情報領域との Interoperability

日本においても EDC (Electronic Data Capture) の普及が進みつつある。しかし、日本の EDC の状況は平均的には、従来の紙媒体主体のプロセスをどのように変えていくべきか模索している時期だと言っていいだろう。EDC の利用経験が少ない企業では、ROI (Return On Investment) もまだはつきりと実感できず出口の見えないトンネルに入ってしまったような経験をしている。現在では全臨床試験の半数以上が EDC を利用するに至った欧米でさえ、導入初期は ROI に懐疑的な議論が多かった⁵⁵。しかし、EDC を早くから導入し、利用経験を積み、仕事のやり方を変えるという試練をかいくぐってきた企業は、大きな ROI が約束されていることに気づき始めている⁵⁶。それどころか、欧米では、臨床試験／臨床研究に関わる全ての利害関係者が EDC で獲得した効率の改善にも満足していない。医療機関にある原資料と治験依頼者の症例報告書は、電子データの交換という意味において、ほぼ遮断された状態にあり、治験依頼者側が EDC を利用しその後のプロセスを標準化したとしても、原資料からの「転記や入力」という橋渡しの作業を医療機関側に強いている。そのような現状の問題の解決策として、医療機関側の電子カルテなどの電子的な原資料 (eSource) から人手を介さずにデータを EDC システムに取り込む eClinical Trial の実現に向けた取組みが始まっている。米国 PhRMA の EDC/eSource Taskforce と環大西洋の臨床研究関連企業団体で

⁵⁵ What Monitors Think of EDC, Rod M. Saponjic, Ali Sadighian, Scott Freedman, Applied Clinical Trials, May 1, 2003

⁵⁶ Anthony J. Costello, A Renaissance in Clinical Trial Data Exchange Standards, BioExecutive International, 54-57, April 2007

ある eClinical Forum は共同で白書「The Future Vision of Electronic Health Records as eSource for Clinical Research (September 14, 2006)」⁵⁷をまとめ、eClinical Trials を近い将来実現するために、製薬企業、ベンダー、医療機関、規制当局がそれぞれどのようなアクションを「今」起こすべきかの提言を行なっている。CDISC はこの白書と互いに留意しあう関係にあり、CDISC のビジョンは eClinical Trials を見据えたものになっている。CDISC は eClinical Trials を以下のように定義している。

"A clinical trial in which primarily electronic processes are used to plan, collect (acquire), access, exchange and archive data required for conduct, management, analysis and reporting of the trial. Note: EDC does not equal eClinical; it is a 'component' of an eClinical Trial."

【和訳】試験の実施、管理、解析および報告に必要なデータを計画し、収集し、アクセスし、交換し、保存するために、電子的なプロセスが最優先で用いられる臨床試験。

(注) EDC は eClinical と同じではない。EDC は eClinical Trials の一つの要素である。

eClinical Trials は、電子カルテ、EDC、ePRO (electronic patient reported outcomes)、データマネジメントシステム、解析システム、文書管理システム、業務管理システムなど、複数のコンピュータ・システムやソフトウェア、あるいはこれらを統合した次世代システムによって実現する。これら一つ一つの構成要素は eClinical ツール、eClinical テクノロジーなどと呼ばれている。EDC も eClinical ツールの一つであると解釈されている。

データ収集プロセスの大きな改善である eClinical Trials を実現しようとした時に、EDC と EHR (Electronic Health Record ; 電子医療記録) との間の Interoperability が次のハードルになる。EHR と EDC を結びつけるために、CDISC が提唱している技術は、3.4.1 項の最後でふれた RFD (Retrieve Form for Data Capture Profile) である。RFD とは、医療情報システムデータを、外部システムで要求される様式 (Form) で収集する仕組みである。例えば、電子カルテから RFD を利用して EDC システムに eCRF (入力 Form) を要求、様式リストから適切なものを選択し、データを入力する様なものである。入力 Form に入力されたデータはカットアンドペーストや自動編集機能等により電子カルテへ入力 (転記) されることになる。入力 Form が提出 (送信) されると、治験依頼者は入力データを受け取ることが可能となる。この場合、入力された Form は医療機関において保存され、SDV の対象となる (医療情報システム上へ転記されたデータではない)。具体的には、①Form Manager (Form の作成・管理)、②Form Filler (Form Manager から Form を呼び出す)、③Form Receiver (データが入力された Form を受け取る)、④Form Archiver (データ入力後の Form を保管する) の 4 つの機能から構成され、①と③が治験依頼者側、②と④が医療機関側の機能となる。

現在、以下の 5 つの Use Case がパイロット試験中であり、多くの欧米企業が出資・技術供与で協力している。

⁵⁷ <http://www.cdisc.org/pdf/Future%20EHR-CR%20Environment%20Version%201.pdf>

- 1) Drug Safety (医薬品安全性情報への利用)
- 2) Clinical Trial / Lab & Image Data (新薬臨床試験への利用/ラボデータ・画像データ)
- 3) Clinical Trial / Visit Workflow (新薬臨床試験への利用/ビジット・ワークフロー)
- 4) Bio-Surveillance (炭疽/鳥インフルエンザ等の感染症の公衆衛生報告への利用)
- 5) Disease Registry (心臓病研究や放射線領域への疾患登録情報としての利用)

RFD の詳細 (Trial Implementation Version) については、IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) から公開されており⁵⁸、テストシステムは HIMSS (Healthcare Information and Management Systems Society) が主催する Interoperability Showcase においてデモ環境が提供されている。

一方、EU においては US とは違ったアプローチが検討されており、Third Party のサポートを受けて医療情報システム上のデータを二次利用するもので、2015 年の実現を目指してロードマップが描かれている⁵⁹。

医療情報領域と臨床試験／臨床研究領域との間の電子的なデータ交換は、日本全体としては、すぐには追従できないかもしれない部分である。電子カルテの普及率があまり高くないこと、各医療機関が本来の目的である医療業務、会計業務などの円滑化を目指して作りこみを進めた結果、現在では多数の仕様の電子カルテが存在していることなどが理由である。日本全体で統一した仕組みを導入するには、多額の費用が必要になるし、多くの利害関係者の調整も困難であることが予想される。しかし、現段階では、日本がすぐに RFD に追従する必要性は高くないと思われる。欧米においても RFD は実験段階であるし、国際共同開発において治験の場として台頭してきている中南米や東欧の国々がすぐに追従できるとも考えにくいからである。日本の実情にあった短期的、中期的な方策が必要であろう。製薬企業側の臨床試験のニーズだけで、このような大掛かりな変革を医療機関側に求めるわけにもいかない。しかし、医療情報領域と臨床試験／臨床研究領域との間の Interoperability は、同じ仕組みが大規模医療情報データベースの構築や副作用報告の自動化などにも利用可能な技術となりうるものである。今は、じっくり腰をすえて将来の戦略を描く時期である。厚生労働省が 2007 年 3 月に公表した「医療・健康・介護・福祉分野の情報化グランドデザイン」⁶⁰の中で述べられているような医療情報の様々な用途を考え、臨床試験／臨床研究領域への用途も忘れずに国が検討し、医療情報の電子化を推進することを我々は期待している。

⁵⁸ http://www.ihe.net/Technical_Framework/upload/IHE_ITI_TF_Suppl_RFD_TI_2006_09_25.pdf

⁵⁹ http://www.cdisc.org/publications/euinterchange2008/day1/session8/Pierre_YvesLasticS8.pdf

⁶⁰ <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/03/h0327-3.html>

終わりに

日本の医薬品業界において、データ標準が各社の生産性に及ぼすプラスの影響はわかりにくいものだったのかもしれない。データ標準の価値を比較的短期間にわかりやすく実感できるのは、扱う試験の数が多い場合、大規模な試験を行う場合、プロセスのスピードが速い場合（時間の圧力が強い場合）である。国際的な大手製薬企業のように年間数百から数千試験を行う日本企業はないこと、日本では数千～数万例の治験はほとんど行なわれていないこと、EDC 導入前でデータ収集のプロセスは紙を基本的な媒体とした遅いプロセスだったことなどが、データ標準の価値をわかりにくくしていたのかもしれない。しかし、臨床試験のデータ・プロセッシングの効率改善、品質向上は全ての企業が共有できる課題であるし、世界同時開発の流れから海外の企業や医療機関、規制当局とやり取りする機会が増えたこと、EDC によってプロセスのスピードが高まったことなどにより、データ標準の価値を再認識すべき時代に入ったと言ってよいだろう。

欧米企業や FDA への承認申請を考える企業は当然のように CDISC 標準の導入・運用に力を注いでいこうし、解析システムや EDC システム、CDM システムなどのツール類も CDISC 標準への対応が進んでいこう。国際共同開発では、CDISC 準拠のデータ・プロセッシングが世界のスタンダードになる。3.5 節で述べたように、我々の視点は、臨床試験のデータ収集以降のプロセスにおいて、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である。

各社が形式的にデータ標準を導入するだけでは不十分である。バラバラの運用方法が広がり、世界共通のデータ標準を利用することの大きな恩恵を損ないかねない。収集されるデータの選択や、収集されたデータの扱い方、集計の仕方について、共通の認識をした上で共通の考え方に基づいてデータ標準が運用されることが理想的である。そのために、Part I および Part II で行なった提言は、重要な意味を持つ。世界共通のデータ標準を導入し、各社固有のプロセスや運用方法を整備するために避けては通れない議論のはずである。また、これらの提言は、CDISC 標準と矛盾するものではなく、CDISC 標準が与えていない基本的な考え方を補うものになったと考えている。各社で標準化を検討する方々は、是非、我々の提言を共有していただき、標準化の導入、運用、メンテナンスという非常に困難な仕事に立ち向かっていただきたい。

CDISC の創設者であり President である Rebecca Kush は、いつも彼女の講演の最後のスライドで、文豪ゲーテの言葉を引用している。

"Knowing is not enough; we must apply. Willing is not enough; we must do. - Goethe -"

「知っているだけでは不十分だ、実践しなければならない（応用のための知恵が必要である）。そうしようと思うだけでは不十分だ、行動に移さなければならない。」

聴衆にデータ標準の実装を促すともとれるこの引用は、大きなビジョンを持ち、多くの利害関係者と協力してデータ標準を作り続けてきた彼女の大いなる自信を代弁している。

安全性データの収集と報告に関する提言

資料作成者

東 浩	田辺三菱製薬株式会社	タスクフォースサブリーダー
野村 和外	ワイス株式会社	タスクフォースサブリーダー
村岡 了一	味の素株式会社	
山内 勇二	あすか製薬株式会社	
前北 峰成	アストラゼネカ株式会社	
垣岡 雅子	大塚製薬株式会社	(～平成 20 年 9 月)
山重 裕子	大塚製薬株式会社	(平成 20 年 9 月～)
福田 斉	財団法人化学及血清療法研究所	
矢嶋 晴良	科研製薬株式会社	
増井 俊成	協和発酵キリン株式会社	
大谷 雅美	協和発酵キリン株式会社	
藤澤 健司	興和株式会社	
山下 智広	参天製薬株式会社	
中澤 徹	株式会社三和化学研究所	
阿達 則昭	シェリング・プラウ株式会社	(平成 20 年 5 月～)
町田 光陽	塩野義製薬株式会社	
松下 勲	大正製薬株式会社	
中空 繁信	田辺三菱製薬株式会社	(～平成 19 年 8 月)
山田 桃子	テルモ株式会社	
鎌倉 慎吾	トーアエイヨー株式会社	
田中 薫	日本オルガノン株式会社	(～平成 20 年 5 月)
長島 好伸	日本化薬株式会社	
岡本 泰子	日本新薬株式会社	
増田 敦	日本臓器製薬株式会社	
里見 透	万有製薬株式会社	(～平成 19 年 7 月)
小宮山 靖	ファイザー株式会社	統計・DM 部会副部会長
樋口 貴之	扶桑薬品工業株式会社	
平岡 毅彦	丸石製薬株式会社	
伊東 仁	持田製薬株式会社	
岡田 清伸	東レ株式会社	
伊藤 義雄	日清キョーリン製薬株式会社	(～平成 20 年 9 月)
渡邊 純子	日医工株式会社	(～平成 20 年 7 月)

大久保 こずえ 武田薬品工業株式会社
三沢 秀敏 ファイザー株式会社

推進委員兼タスクフォースリーダー
推進委員兼タスクフォースリーダー

監修

統計・DM 部会 部会長
同 副部会長
同 副部会長

東宮 秀夫 大日本住友製薬株式会社
酒井 弘憲 田辺三菱製薬株式会社
渡橋 靖 第一三共株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 川口委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた査読担当の諸氏に感謝致します。

Appendices

Part I から PartIII では統計・DM 部会が業界に対して強く推奨する考え方を提言した。部会の提言としては本文には盛り込めなかったものの、タスクフォース活動で取り上げ本資料読者の参考になると思われた内容を以下の Appendix 1 から 4 で紹介する。

Appendix 1：収集データ項目と収集上の取り決めに関する考え方

収集データ項目と収集上の取り決めを各企業が検討する際の基本的な考え方について、当タスクフォースの考えを紹介する。

Appendix 2：症例報告書に収集不要と考えるデータ項目、内容、理由、収集しないことによる負の影響、負の影響の回避方法

これまで症例報告書で収集することが多かったが本来症例報告書で収集不要と考えるデータ項目について、収集不要と考える理由と負の影響、その回避方法についてタスクフォースで検討した結果を紹介する。

Appendix 3：Individual Clinically Significant Abnormality (ICSA)を検出する基準の例

ICSA (Individual Clinically Significant Abnormality) を検出する基準の例として、(1)Reviewer Guidance: Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review (FDA, 2005)、(2)Drug Safety Assessment in Clinical Trials (Gilbert, 1993)、(3)Lilly Reference Range/Delta Limit (2000)で公表されている基準を事例として紹介する。

Appendix 4：基準変化値 (Reference Change Value) を用いた ICSA 作成手法

タスクフォースが有用と考える「ベースラインからの変化」を利用した基準変化値を用いる ICSA 作成方法を紹介する。

Appendix 1. 収集データ項目と収集上の取り決めに関する考え方

Appendix 1 では、臨床試験で収集する安全性評価に必要と考えられるデータ項目について、データのまとまり単位ごとに考え方（データを収集する上での取り決め等）を提示する。

また、収集データ項目については CDASH に準拠し、その必要度を以下の 3 つに分類して提示する。

1) 必須項目

試験を通じて共通で収集すべきデータ項目

2) 推奨/条件下選択項目

試験デザインによっては収集すべきデータ項目（特別な場合に必要とされるデータ項目、あるいはある治療領域では必要とされるデータ項目。症例報告書以外の様式で収集されることもある）

3) オプション項目

必要に応じて収集されるデータ項目（治療領域特性や治験実施計画書の特殊性などに基づき治験依頼者が収集を考慮する場合はあると考えられるデータ項目）

なお、以下の収集データ項目は、CDASH をベースにタスクフォースで考察した結果を加味し、収集が必要となるケースを補足した（分類コードについては NCI EVS (National Cancer Institute's Enterprise Vocabulary Service) を通じて公開されており、次のリンクで参照可能；<http://www.cancer.gov/cancertopics/terminologyresources/CDISC>）。また、基本的に CDASH の考え方はタスクフォースで考察した結果と大きな相違は無く、十分合意しうる内容である。

1.1. 有害事象

1.1.1. 収集項目

1.1.1.1. 必須項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	有害事象名(テキスト)		可能な限り、診断名を記入する。診断名が付けられない場合に限り、症状、徴候を記入する。ただし、この場合でも治験中に診断が下された場合には、診断名に変更する。 診断名が付けられず、複数の異なる症状・徴候を記入する場合には、一つの事象として報告しない。例えば、「吐き気」と「嘔吐」が認められ、診断名が付けられない場合には、

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
			2つの事象として記入する。 事象名は省略しない。 なお、「死亡」は有害事象の転帰であり、事象名としては適切でない。
2	発現日 (日付)		有害事象が発現した日付を記入する * ¹ 。
3	消失日 (日付)		有害事象が消失 (=回復) した日付を記入する * ¹ 。 事象が継続している場合には、何も記入しない。
4	重症度 (順序分類)	「軽度」、「中等度」、「重度」	治験実施計画書で規定された分類に従い、有害事象の重症度を評価する。 本評価は主観的であり、過去の臨床経験に基づき、類似の事象との比較により医学的に判断する。 なお、重症度は重篤性とは一致しない。
5	重篤性 (分類)	「はい」、「いいえ」	重篤性の基準に合致するか否かを二者択一で回答する。
6	治験薬との因果関係 (分類)	「はい」、「いいえ」	有害事象の発現が治験薬に起因すると考える合理的な可能性があるかとの設問に対し、二者択一で回答する。
7	治験薬の処置 (分類)	「増量」、「不変」、「減量」、「中断 (一時休薬)」、「中止 (再投与なし)」。 「該当しない (治験薬投与終了後の発現など)」、「不明」の選択肢を設定してもよい。	有害事象に対する対応としての試験薬投与の変更内容を選択する。
8	転帰 (分類)	「回復」、「軽快」、「未回復」、「回復したが後遺症あり」、「死亡」、「不明」	被験者の状態に基づき適切な転帰を選択する。

1.1.1.2. 推奨/条件下選択項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	発現時刻 (時刻)		有害事象が発現した時刻を記入する * ² 。
2	消失時刻 (時刻)		有害事象が消失した時刻を記入する * ² 。
3	重篤性分類 (分類)	「はい」、「いいえ」	以下の重篤性分類基準のうち、該当するものを全て選択する * ³ 。 「死亡」、「生命を脅かすもの」、「治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの」、「永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「後世代における先天性の疾病または異常を来すもの」、「被験者を危険に曝すか、または上記のような結果に至らぬように医学的処置を必要とするような重大な医学的事象」

1.1.1.3. オプション項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	有害事象の有無 (分類)	「はい」、「いいえ」	被験者に有害事象が発現したか否かを選択する。「はい」を選択した場合には詳細を記入する。
3	有害事象の持続の有無 (分類)	「はい」、「いいえ」	治験実施計画書で規定された最終観察時点で有害事象が消失 (回復) しているか否かを選択する。「いいえ」を選択した場合には「消失日」には何も記入しない。
4	治験薬以外の処置 (分類)	「はい」、「いいえ」	治験薬以外に当該有害事象に対して必要となった処置があったか否かを選択する * ⁴ 。
5	治験薬以外の処置 (テキスト)		治験薬以外に当該有害事象に対して必要となった処置が施行された場合に処置内容を自由記入する * ⁴ 。
6	治験の中止の有無 (分類)	「はい」、「いいえ」	当該有害事象の発現により治験を中止したか否かを選択する。

*1 : CDASH では月日の混同を避けるべく、YYYY/MMM (各地域で使用する言語に基づ

く月を識別する省略文字；FEB（英語）、FEV（仏語）など）/DD のフォーマットで収集するよう定義されている。

- *2：治験薬投与期間中、治験担当医師あるいはCRC が常に被験者の状態を把握し得る環境下で実施される試験（第 I 相試験など）の場合に取得可能となる。24 時間状態の把握が困難な試験（一般入院病棟での試験や外来患者を対象とした試験）では、正確な時刻は収集困難であり、データの精度は低い事を認識しておく必要がある（Society of Clinical Data Management（SCDM）の Good Clinical Data Management Practice（GCDMP）ver4.0 参照）。開発初期段階の治験で時刻の収集が可能であり、かつ通常認められる有害事象との程度の差を、持続時間を指標に評価したい場合などでは設定すべきと考える。
- *3：注目すべき重篤な有害事象（例えば、脳出血、脳梗塞、心筋梗塞などの血管性イベント）の発現が予測される疾患領域の治験において、死亡や障害等の分類評価が意味を持つと考えられる場合などでは設定すべきと考える。
- *4：対照薬との比較において、ある種の有害事象（出血性事象など）に対する処置の有無（および内容）の比較が意味を持つと考えられる場合などでは設定すべきと考える。なお、「治験薬以外の処置（分類）」については CDASH では規定されていない。

1.1.2. データ収集上の取り決め

1.1.2.1. データ収集終了時期

CIOMS VI の考え方にに基づき、一般に試験薬の最終投与時から少なくとも半減期の 5 倍に相当する期間、新規に発現した有害事象の収集を継続する事を推奨する。生物学的半減期が極端に長い化合物の場合、半減期の 5 倍に相当する期間の収集が現実的でないかもしれない。また、肝機能や腎機能が低下した患者を対象とする場合には、健常人を対象とした試験の結果算出された半減期より長期間薬剤が体内に留まるかもしれない。いずれにせよ、試験ごとに収集終了時点を明確に治験実施計画書に記入しておくべきである。

1.1.2.2. 有効性の評価項目に関連した事象の収集ルール

原疾患の悪化等の有効性評価項目に関連した事象は ICH-E3 において、「試験治療の開始後に発現した全ての有害事象（審査当局との間で、予め特定の事象は疾患に関連するものとして取り扱うとの合意に達していないのであれば、基礎疾患に関連していると考えられる、または合併症を表していると考えられる事象を含む）」と記載されているように、それらを有効性の評価の中で取り扱い、有害事象としない場合には、事前に審査当局と合意が必要であり、かつ予め治験実施計画書に記入する必要がある。

ただし、この場合であっても、重篤性の基準に合致する場合には、一般には有害事象として収集すべきであろうし、有害事象としない場合であっても、CIOMS VI が提言しているように、重篤性の基準に合致する場合には、安全性情報として別途評価する必要があると

考える。

なお、喘息を対象とした試験における「喘息発作」や「咳」、「痰」、「胸苦しさ」など有効性評価の指標となる情報を有害事象として収集しない（有効性評価項目として情報収集する）場合であっても、必要に応じて安全性情報としての評価も行えるよう、「1.1.1.収集項目」で記述した必須項目については網羅して収集しておくことを推奨する。

1.2. 臨床検査値

1.2.1. 収集項目

臨床検査データに関しては、検査を中央測定機関または医療機関で実施したとしても、検体採取日、検査項目、測定法、測定値、単位、基準値逸脱情報などの収集項目は一般的な内容であるため、本項で特筆すべき内容はない。

ただし、臨床検査データを世界で有効的に活用しようと考えた場合、収集項目ならびにデータ構造を標準化しておくことは非常に重要である。どの治験でも収集する必要最小限の検査項目を定めたり、既に業界標準となりつつある CDISC の SDTM や CDASH を意識してデータ構造を決定したりすることで、効率的に標準化を進めることが可能であろう。

なお、臨床検査測定を中央測定機関で実施する場合、中央測定機関から医療機関に報告される検査結果と同じデータを入手すれば、症例報告書にて臨床検査測定結果を収集する必要はない。

1.2.2. データ収集上の取り決め

治験中に実施された臨床検査について、治験実施計画書にて収集対象として規定されていない以下のような臨床検査値の取り扱いが問題となることがしばしばある。

- ①治験実施計画書に評価対象として規定されていない検査項目
- ②治験実施計画書規定時点以外の検査値
- ③治験実施計画書で中央測定を規定した際に中央測定機関と異なる施設で収集された検査値

これらのデータについては、治験の計画段階においてその取り扱いについて取り決めておき、治験実施計画書に明記しておくことが望ましいことは言うまでもないが、ここでは、それらの検査値に関し、データの収集方法および集計上、どのように取り扱うべきかについて提案する。

まずは、その検査値が集計上必要であるかどうかを明確にする必要がある。

前述①、②の治験実施計画書にて評価対象として規定されていない場合は、集計に用いる必要はないので、収集する必要はないと思われる。仮にその検査結果が有害事象であった場合には、臨床検査値が集計対象に含まれなくても有害事象として症例報告書には記録されるため、発生したイベントを見逃すわけではない。また、安全性の観点（Safety review の観点）から、安全性を担保する情報として検査値が必要なケースでは、値(安全性に問題な

いこと)が確認できれば良いので、仮に症例報告書にて収集する場合でも検査項目ごとにひとつの検査値を収集するのではなく、医師コメントのような形での収集で問題ないであろう。

③の場合であるが、医療機関付属の臨床検査機関（院内検査）などで実施している場合に、当該臨床検査値をデータとして収集することに意味がある場合とない場合がある。たとえば、有害事象と判断された臨床検査値異常について、追跡調査を目的に院内検査を実施したとしても、基準範囲が中央測定のと異なっているために中央測定機関の検査値と比較解釈が困難な上、イベントに基づいて収集されたデータであるので、集計目的のためにはあまり有用とは言えない。しかし、ある患者のある評価時期の臨床検査項目の全てが、何らかの理由（例えば、検査依頼の誤り等）により治験実施計画書規定の中央測定機関以外で実施された場合、その検査機関から得られた検査データを収集することはデータの欠測を補うという意味において有用と言えるであろう。この場合でも本文 Part II の「補足」Laboratory data normalization で述べたように検査値、基準範囲を変換するなど比較可能性を確保することが重要である。

以上のように集計上必要なデータを事前に検討したうえで、治験実施計画書に集計に必要なデータを明記することは適切にデータを取り扱うために重要である。また、集計上必要なデータは、集計可能な形式でデータ収集することが基本であり、不要なデータは逆に集計に用いるデータに含まれるのを避けるため、その旨を踏まえた症例報告書の設計を行う必要がある。必要に応じて、症例報告書の記入の手引きに詳細を記載する。なお、規定時点以外のデータである場合には、症例報告書上でそのことがわかるようにすると良い。

1.3. 人口統計学的データおよび被験者特性データ

1.3.1. 収集項目

【人口統計学的データ】

1.3.1.1. 必須項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	生年月日 (日付)		生年月日を記入する * ¹ 。
2	性別 (分類)	「男」、「女」。 「不明」、「分類不能」などを設定してもよい。	性別を選択する。

1.3.1.2. 推奨/条件下選択項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	収集日 (日付)		人口統計学的データを収集した日付を記入する。
2	民族 (分類) * ²	「ヒスパニック/ラテン」、 「非ヒスパニック/ラテン」、 「記録なし」、「不明」 * ³	被験者の自己申告に基づき治験実施計画書に規定されている分類に従い選択する * ⁴ 。
3	人種 (分類)	「アジア人種」、「黒人種」、 「白人種」 * ⁵	被験者の自己申告に基づき治験実施計画書に規定されている分類に従い選択する * ⁶ 。

1.3.1.3. オプション項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	生まれ時刻 (日付)		生まれた時刻を可能な限り詳細に記入する * ⁷ 。
2	年齢 (数値)		治験実施計画書で規定された時点における被験者の年齢を記入する * ⁸ 。
3	年齢の単位 (分類)	「時間」、「日」、「週」、「月」、 「年」	適切な年齢の単位を選択する * ⁹ 。

*1：規制要件で日付あるいは月日の収集が適切でない場合には、少なくとも年を収集する（年のみの情報は個人情報には該当しないと考えられる）。なお、HIPPA（Health Insurance Portability and Accountability Act：医療保険の相互運用と説明責任に関する法律）⁶¹では、第2編で電子データ交換、セキュリティ、医療関連データの機密保持のための標準メカニズムの確立を目指し、個人を特定する情報の機密保持とデータの整合性を保証するセキュリティメカニズムの策定を義務付けている。この中で個人を特定する識別子として、生年月日や89歳以上の老人の年齢を挙げているが、年や90歳以上というようなカテゴリー化データは該当しないとされている。そもそも、個人情報を収集することができないのではなく、収集したデータを漏洩させないようきちんと管理することが規制されているのであり、治験依頼者側の個人情報管理ポリシーに準じて収集範囲を定めて問題ないとする。

*2：「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（ICH-E5）⁶²に

⁶¹ <http://www.hhs.gov/ocr/hipaa/>

⁶² 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因（医薬審第672号 平成10年8

は、他地域におけるデータの外挿可能性を論じるために、内因性民族的要因と外因性民族的要因の各地域における特徴付けとそれらの地域間類似性を考察すること、ならびに、薬剤の生体への作用の現れ方がこれらの要因によりどのような影響を受けるかを明らかにする必要がある、と述べられている。

*3：FDA の Guidance⁶³における分類を例示する。

*4：民族の定義に関し、NCI（National Cancer Institution）と CDISC は次のように定義している。なお、和訳はあくまで参考であり、詳細は CDASH の原文を参照されたい。“世代を超えて継承されている社会的、文化的伝統、共通の歴史観、祖先、自己をグループの一員として位置づける感性によって特徴付けられる社会的グループ；グループのメンバーは生活スタイル、共有される経験、共通の遺伝学的表現型において明らかな特徴を有する；これらの特徴は健康や疾患の経験を反映する（A social group characterized by a distinctive social and cultural tradition maintained from generation to generation, a common history and origin and a sense of identification with the group; members of the group have distinctive features in their way of life, shared experiences and often a common genetic heritage; these features may be reflected in their experience of health and disease (NCI-CDISC Definition)。”

*5：上記分類は、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因」（ICH-E5）の補遺 C に記載されている ICH 地域の主要人種群である。FDA の Guidance における分類は、「American Indian/Alaska Native」、「Asian」、「Black/African American」、「Native Hawaiian/Other Pacific Islander」、「White」である。実施地域に応じて、さらに細かく分類する等適宜検討する必要がある。

*6：例えば両親の人種が異なる（Mixed race）場合、該当するものを全て選択するという考え方もあるが、データ統合時の取扱いの煩雑さを鑑み、もっとも該当すると考えられるものを被験者の自己申告に基づき収集するのが望ましいと考える。人種の定義に関し、U.S.CDC（Center for Disease Control）は以下のように定義している。なお、和訳はあくまで参考であり、詳細は CDASH の原文を参照されたい。“身体的特徴に基づく分類；共通の出身（家系、世襲）あるいは遺伝により関連付けられる個人のグループ（An arbitrary classification based on physical characteristics; a group of persons related by common descent or heredity (U.S. Center for Disease Control) ”

*7：小児や出産、新生児を対象とした試験で必要な場合は収集する。

*8：生年月日が収集できない場合に収集する。この場合、「収集日」を収集すべきである。

月 11 日)

⁶³ Guidance for Industry: Collection on Race and Ethnicity in Clinical Trials, Food and Drug Administration, September 2005.

*9：年齢を収集する場合には単位も併せて収集する。

【被験者特性データ^{*10}】

1.3.1.4. 必須項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	質問事項(テキスト)		
2	回答/結果		質問事項に対する回答を記入する。

*10：CDASHでは、被験者特性データの質問事項として、「出生における妊娠期間」、「妊娠可能性」、「教育レベル」、「他試験参加状況」が例示されている。また、SDTM Implementation Guideでは、「被験者のイニシャル」、「目の色」、「妊娠・出産ができるか否か」などが例示されている。CDASHでは、「既婚/未婚」、「経済状況」、「教育レベル」といった情報は、リスク-ベネフィットやQOL（Quality of life）の分析に有用であるとされている。また、CDISC Controlled Terminologyでは、「Marital Status」、「Employee Job」、「Employee Job Class」、「Employee Salary Type」、「Education Level」、「Skin Classification」、「Skin Type」のコードが設定されている。被験者イニシャルは被験者のプライバシー保護の観点から収集すべきでないとの考え方もあるが、被験者取り違えの防止のためには必要という考え方や、将来、被験者の追跡調査が必要になった場合に有用な情報になるとの考え方もある。

また、上記の項目以外に、「予後因子」に関する情報を収集するケースがある。例えば、喘息では、喫煙（能動喫煙）が肺機能の低下を進行させ、治療に対する反応を低下させることによって、症状を重症化させる要因となっている⁶⁴。また、飲酒が日本人の喘息患者の約半数に症状の増悪を来すことも知られている⁶⁵。

1.3.2. データ収集上の取り決め

1.3.2.1. データの収集時期

性別等、基本的に変化しない項目では、どの時点の情報を収集しても問題はない。しかし、時点によって変動する可能性がある項目では、どの時点の情報を収集すべきかが問題になる。時点としては、同意取得時、ランダム化の時点、ランダム化と治験薬投与開始までに時差があれば、治験薬投与開始時ということも考えられる。どの時点を基点

⁶⁴ Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J. 2000, 15. p.470-477.

⁶⁵ 渡辺なお. アルコール（飲酒）誘発喘息の発症機序に関する研究—特にアセトアルデヒドとの関係について. アレルギー. 1991, 40. p.1210-1217.

にするかは、予め治験実施計画書に明記し、開発プロセスを通して統一しておく必要がある。

1.3.2.2. データ収集上の留意点

1) 生年月日または年齢について

CDASH では、年齢はオプション項目であり、生年月日は被験者のプライバシー保護の観点から「年」が必須項目となっている。日本においても本理由から生年月日を症例報告書に記入することを拒否する医療機関があるが、生年月日を取得すれば、ある時点における年齢を再計算することが可能となるし、被験者取り違えの防止にも役立つ。

2) 人種について

日本国内のみの承認・販売を目標とする場合であっても、将来の導出や海外データとの統合解析等を考慮し、少なくともデータベースに入れておくことが望ましい。なお、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(ICH-E3) では、「12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表」に人種を含めることとされている。これまで、日本国内で実施された治験では人種の情報は不要との考え方が主流であったと思われるが、国際共同治験では、人種は必須項目である。黒人でβ遮断薬やACE阻害薬の効果が白人に比して悪いこと⁶⁶やある種の抗リウマチ薬で日本人における間質性肺炎の発症率が高いとの調査結果⁶⁷もあり、日本国内および海外データを用いて承認申請を行う場合は、人種差について考察する必要があることは「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(ICH-E5)でも述べられている通りである。

なお、国内の医療機関では、原資料に記載されていないことが想定されるが、その場合は、治験実施計画書で症例報告書に記載されたデータを原データとする旨を宣言するか、原資料に被験者への問診結果を記入する。

1.4. 病歴

病歴情報を収集する目的として、ひとつは治験の対象被験者としての適格性の判定、もうひとつは薬剤の評価に影響する予後因子、あるいは被験薬の作用との交絡因子としての情報の収集が挙げられる。前者については、集計解析には不要の情報のため、必ずしも症例報告書で収集する必要はない。

病歴は、それが薬剤の評価に影響するかどうかということが本質的な問題であり、それが治験開始時までに治癒しているのか、継続しているのかということが重要なのではない。しかし、CDASH で、直接的に適応症に関連しない病歴であっても、治験開始後も持続して

⁶⁶ Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med*, 2004, 141, 8. p.614-627.

⁶⁷ 厚生労働省, 医薬品・医療用具等安全性情報 210 号, 平成 17 年 2 月 14 日

いる病歴については、全てを網羅する必要はないが、関心のある特定の疾患や状態には焦点をあてるべきと述べられているように、合併症については、それらが薬効評価に与える潜在的な影響への考慮が必要な場合もある。病歴の持続の有無がオプションとして設定されているのはそのためである。

1.4.1. 収集項目

1.4.1.1. 必須項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	病歴名 (テキスト)		治験実施計画書で規定された全ての関連する過去かつ/または現在の疾患および過去の手術歴を記入する。疾患と疾患に関連した手術歴を記入する場合には、記入欄を分ける。

1.4.1.2. 推奨/条件下選択項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	病歴のタイプ (分類) * ¹		
2	病歴のサブタイプ (分類) * ²		

1.4.1.3. オプション項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	病歴の有無 (分類)	「はい」、「いいえ」	被験者が過去かつ/または現在に病歴あるいは手術歴を有するか否かを選択する。「はい」を選択した場合には詳細を記入する。
2	病歴の持続の有無 (分類)		治験実施計画書で規定された基準時点における最も適当な病歴の状況を選択する * ³ 。
3	疾患のコントロール (分類)		上記基準時点において病歴が持続している場合、当該疾患のコントロールの状況について最も適切なものを選択する。
4	注目すべき疾患の有無 (分類)	「はい」、「いいえ」	症例報告書にプレプリントされた疾患の有無を選択する。

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
5	病歴の発症時期 (日付または順序分類)		病歴の発症時期を記入する *4。
6	病歴の消失(回復)時期(日付)		病歴の消失(回復)時期を記入する *5。
7	情報確定日(日付)		病歴情報が確定(原資料への記載が完了)した日付を記入する。

*1: 「心疾患」、「肝疾患」、「その他(一般)」など、治験依頼者が定義し症例報告書にプレプリントしておく。

*2: 「心血管系」、「胆道系」など、治験依頼者が定義し症例報告書にプレプリントしておく。

*3: 基準時点は、本文で述べた「Treatment Emergent の概念」を適用しない場合には、治験薬の投与開始日とし、「Treatment Emergent の概念」を適用する場合には、同意取得日あるいはスクリーニングのための最初の検査・観察日やウォッシュアウト開始日など被験者に関して最初に治験に関連する行為を行った日とすることを推奨する。基準時点以降、病歴名として挙げたものが継続しているかどうかを選択する。従来の既往歴、合併症という区分に従うと、既往歴は基準時点以降継続していないもの、合併症は基準時点以降も継続しているものということになる。

*4: どのレベル(発症年月、発症年)まで詳細情報を求めるかは治験依頼者が定義する。基準日から6ヶ月以上前に罹患/6ヶ月以内に罹患といった分類項目として収集することも考えられる。

*5: どのレベル(消失年月、消失年)まで詳細情報を求めるかは治験依頼者が定義する。

1.4.2. データ収集上の取り決め

1.4.2.1. データ収集時期

病歴情報を収集するためには収集期間の開始と終了を明確に定義する必要がある。収集期間の始点(病歴について何処まで遡って調査するか)については、医学的重要性と調査のための労力のバランスから判断すべきである。何年も前に治癒した病歴の薬剤評価への影響を完全に否定することはできないが、一般的に、過去に治癒したもののほど評価に及ぼす影響は少ないと考えられ、生体反応は常にバラツキを伴うものであることを考えると、バラツキに埋もれてしまう程度のわずかな影響を精査することは意味が無いと考える。全ての疾患に対して、医学的に妥当な線引きを行うのは困難であるが、同意取得日から1ヶ月前、3ヶ月前、6ヶ月前といった収集期間を治験実施計画書に規定し、医学的重要性から原則以上に過去に遡り収集すべき病歴と収集期間も治験実施計画書で規定しておくことを

推奨する。例えば、原則1ヶ月とした場合、モニタリング時に、1ヶ月前までの診療録は精査するが、それ以前の病歴については、症例報告書に記載されているものが原資料に記載されているかどうかだけを確認することになる。

また、収集期間の終点については、「Treatment Emergent の概念」を適用しない場合には治験薬の投与開始時とし、ノイズキャンセリングを目的として「Treatment Emergent の概念」を適用する場合には、投与開始前の事象をベースラインデータとして収集する必要があるため、病歴情報の終点は同意取得日（同意文書手交日）からランダム化（被験者登録）の時点のあいだの一時点（例えば、同意取得日、適格性判定のための最終来院日など）とすることを推奨する。

1.4.2.2. データ収集上の留意点

1) 病歴の重要性による取捨選択について

病歴情報を収集する目的は、治験の対象疾患に併発している疾患、あるいは被験者が有する身体的特性が有効性および安全性の評価に及ぼす影響を検討することである。評価への影響には、予後因子として薬剤の作用とは独立しているものと、薬剤の作用との間に交互作用を生じるものとが考えられる。前者には、被験薬の治療対象となる疾患の重症度を示すための情報、例えば、糖尿病であれば「網膜症」「腎症」などが挙げられる。場合によってはその罹病期間も重要な情報となりうる。後者は、例えば糖尿病の罹患によって高血圧の治療に用いられるサイアザイド系利尿剤による血糖上昇が起りやすくなるなど、薬剤の効果に差が生じる、あるいは特定の有害事象の発現率に差が生じるといった場合に、糖尿病の罹患が薬剤の作用との間に交互作用を生じる因子ということになる。いずれにしても、予め評価に影響を与える病歴が分かっている、それらの「あり／なし」の情報を得るだけでよいのが理想的ではあるが、特に臨床開発の初期段階ではそれらを特定できない場合が多いので、影響を与えることが既知の病歴だけでなく、医学的に重要と判断される病歴についても情報を収集する必要があると考えられる。

上述の観点から、被験者が生まれてから治験が開始されるまでのあらゆる病歴を記入する必要はなく（そもそも不可能である）、医学的に重要なもの、または予めわかっている場合には評価に影響するものだけを記載すれば十分と考える。これは、医学的にあらゆる好ましくない事象を拾い上げる有害事象の概念とは異なるものである。重要ではないが、治験薬投与開始後に観察された症状、徴候、疾患が治験薬投与開始前から存在していたことを示すために、これらを病歴として記入することがしばしば見受けられるが、これはそもそも病歴の定義に該当しないため、避けるべきである。

2) 病歴情報を遡って修正することについて

基本的に、病歴情報として収集されるものは、設定された収集期間中に原資料に「記載されたもの」であるべきである。病歴情報の収集時（例えば同意取得日）には症状・徴候

だけで診断名がつけられなかったものが治験薬投与開始後の検査等で確定診断されるケースがある。あるいは、確定診断された疾患の性質からみて、病歴情報の収集時に罹患していたことがほぼ確実と考えられるケースもある。このような場合であっても、病歴情報を遡って変更することは避けるべきである。ランダム化され治験薬の投与が開始されてから得られた情報は、いかなる場合であっても、バイアスを混入させることのないよう「結果」とみなすべきである。事後に判明したことを合併症ではなく、有害事象とすると、発現率が增大する方向にバイアスが生じるのではないかとの懸念はあるが、有害事象となるべきものが誤ってマスクされ、発現率が過小評価される方が問題と考える。ただし、病歴が診療情報提供書などで事後的に知りえたものであっても、記録時期が病歴情報の収集期間中であれば、病歴として問題ないと考える。また、特殊なケースとして、対象疾患によっては、病歴情報収集期間中には被験者の意識不明等で情報収集が不可能な場合がある。このような場合は、予め収集ルールを治験実施計画書に明記しておく必要がある。

1.5. 治験薬投与記録

1.5.1. 収集項目

治験薬投与記録に関しては、治験実施計画書に依存して収集項目の組み合わせが多岐にわたるため、標準的な提案は困難である。そこで、本項では CDISC SDTM IG (Implementation Guide) の Exposure ドメインで用いられているデータ構造を用いたデータ収集方法を示す。

なお、治験実施計画書で規定された方法で治験薬がほぼ確実に投与されるため、症例報告書で収集しないことが多い項目についても、データ構造の理解のために、補足的に記入した。

1.5.1.1. 必須項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	治験薬投与開始日 (日付)		治験薬の投与を開始した日付を記入する * ¹ 。

1.5.1.2. 推奨/条件下選択項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	治験薬投与開始時刻 (時間)		治験薬の投与を開始した時刻を記入する * ² 。
2	治験薬投与終了日 (日付)		治験薬の投与を終了した日付を記入する * ³ 。

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
3	治験薬投与終了時刻 (時間)		治験薬の投与を終了した時刻を記入する * ⁴ 。
4	治験薬投与量		投与量が一定の期間における治験薬の 1 回あたりの投与量を記入する * ⁵ 。
5	治験薬投与量単位 (分類)		1 回あたりの投与量単位を選択する * ⁵ 。
6	治験薬の名称(テキスト)		治験薬の名称を記入する * ⁶ 。
7	投与経路(テキストあるいは分類)		治験薬の投与経路を記入 (あるいは選択) する。
8	剤形(テキストあるいは分類)		治験薬の剤形を記入 (あるいは選択) する。

1.5.1.3. オプション項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	治験薬特定番号 (テキスト)		治験薬の容器/箱に記載された参照番号を記入する。
2	用量変更の有無 (分類)	「はい」、「いいえ」	治験薬の投与量を変更したか否かを選択する。
3	用量変更の理由 (テキストあるいは分類)		治験薬の投与量を変更した理由を記入 (あるいは選択) する。
4	投与頻度(テキストあるいは分類)		規定された期間における治験薬の投与頻度を記入 (あるいは選択) する。
5	投与中断期間		投与を中断した期間を記入する。
6	投与中断期間の単位(テキストあるいは分類)		投与を中断した期間の単位を記入 (あるいは選択) する。
7	投与部位(テキストあるいは分類)		治験薬を投与した部位を記入 (あるいは選択) する。
8	投与総量		被験者へ投与した治験薬の総量を記入する * ⁷ 。

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
9	投与総量の単位 (テキストある いは分類)		被験者へ投与した治験薬の総量の単位を記入(あるいは選択)する。
10	注入速度		治験薬の注入速度を記入する。
11	注入速度の単位 (テキストある いは分類)		治験薬の注入速度の単位を記入(あるいは選択)する。
12	計画された投与 時点		治験実施計画書で規定された投与時点を記入する。
13	投与完了の有無 (分類)	「はい」、「いいえ」	全ての治験薬の投与が完了したか否かを選択する。
14	計画された投与 量		治験実施計画書で規定された投与量を記入する。
15	計画された投与 量の単位(記入あ るいは分類)		治験実施計画書で規定された投与量の単位を記入(あるいは選択)する。

- *1: 継続した治験薬投与期間の開始日を記入する。途中で治験薬投与量に変更された場合や休薬が生じた場合、治験薬投与量ごと、投与期間ごとに行を分けて記入する。
- *2: 継続した治験薬投与期間の開始時刻を記入する。途中で治験薬投与量に変更された場合や休薬が生じた場合、治験薬投与量ごと、投与期間ごとに行を分けて記入する。抗がん剤、化学療法剤の点滴剤等、強い副作用が予測される場合に必要とされる。
- *3: 継続した治験薬投与期間の終了日を記入する。単回投与であれば終了日は不要である。途中で治験薬投与量に変更された場合や休薬が生じた場合、治験薬投与量ごと、投与期間ごとに行を分けて記入された、該当する開始日から継続した治験薬投与期間の終了日を記入する。
- *4: 継続した治験薬投与期間の終了時刻を記入する。途中で治験薬投与量に変更された場合や休薬が生じた場合、治験薬投与量ごと、投与期間ごとに行を分けて記入された、該当する開始時刻から継続した治験薬投与期間の終了時刻を記入する。注射剤で、点滴速度による血中濃度の急激な上昇が有害事象を誘発する可能性のある場合に用いる。
- *5: 治験薬投与量に変更された場合、治験薬投与量ごと、投与期間ごとに行を分けて記入する。治験薬投与量および治験薬投与量単位は、症例報告書に事前に印刷するか、記入欄を設ける必要がある。また、治験実施計画書で規定されている投与量に変更され

ない場合には、収集対象とする必要はない。

*6：非盲検試験のときは、治験実施計画書で規定した治療の種類（実薬、プラセボ、対照薬等）を記入する。

*7：被験者からの回収漏れや紛失などが予想されるので、治験薬投与量データを処方量と回収量で収集し計算で求めると、正確なデータは期待できない。よって、「投与総量」で収集することが望ましいと考える。

1.5.2. データ収集上の取り決め

1.5.2.1. データ構造およびデータ収集方法

1) データ収集ルール

治験薬投与量に変更された場合や休薬が生じた場合には、治験薬投与量ごと、投与期間ごとに行を分けてデータを収集することを推奨する。その際、投与量、投与量単位別の投与開始日、投与終了日を記入する。

1.5.2.2. 評価に必要な導出変数

初回投与量、最大投与量、平均投与量、曝露量（累積投与量）および曝露期間などが必要な場合には、データとして収集するのではなく上記の治験薬投与記録から導出する。

治験薬投与量については、体重あたりの投与量（例 mg/kg）、体表面積あたりの投与量（例 mg/m²）など、薬剤の特性に適した表示を行うことも考えられるため、当該導出に必要なとなる身長、体重などのバイタルサインデータは適切な時期に入手する。

1.6. 前治療・併用治療

1.6.1. 収集項目

1.6.1.1. 必須項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	治療名 (テキスト)		薬剤名または療法名を1行に1件記入する* 1。
2	治療開始日（日付）		治療が開始された日付を記入する。開始日が試験開始の相当期間前であれば、不完全な日付であっても差し支えない。試験開始後に治療が開始された場合には、完全な日付を記入する。
3	治療終了日（日付）		治療を終了した日付を記入する。データ収集終了時点で治療を終了していない場合は、何

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
			も記入しない。

1.6.1.2. 推奨/条件下選択項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	治療目的 (テキスト)		担当医師の評価に基づき治療の目的を記入する。診断が下されていれば診断名を記入し、診断が下されていなければ症状、徴候を記入する。予防目的であれば、「...の予防」と記入することを推奨する。
2	投与経路(テキスト あるいは分類)		薬剤の場合に、その投与経路を記入(あるいは選択)する* ² 。
3	治療開始時期(分類)	「試験開始前」、「試験期間中」、「試験終了後」、「試験期間中あるいは試験終了後」、「不明」	治療開始時期が試験開始前か試験期間中かを選択する。
4	治療開始時刻(時刻)		治療を開始した時刻を記入する* ³ 。
5	治療終了時刻(時刻)		治療を終了した時刻を記入する* ³ 。

1.6.1.3. オプション項目

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
1	治療の有無(分類)	「はい」、「いいえ」	被験者が治療を受けていたか否かを選択する。「はい」を選択した場合には詳細を記入する。
2	有効成分 (テキスト)		被験者の来院前に、現在使用している全ての治療薬を次回来院時に持参するよう伝える。ボトルやパックに記載されている有効成分名をカンマ区切りで全て記入する* ⁴ 。
3	有害事象番号		当該治療がなされた有害事象の識別番号を記入する。有害事象番号は有害事象の症例報

No.	収集データ項目 (データ属性)	データ分類	症例報告書記入要領
			<p>告書を参照する。</p> <p>複数の治療目的に対して使用される場合(複数の有害事象かつ/または病歴の治療に使用される場合)には、治療目的ごとに記入欄を分ける</p>
4	病歴番号		<p>当該治療がなされた病歴の識別番号を記入する。病歴番号は病歴の症例報告書を参照する。</p> <p>複数の治療目的に対して使用される場合(複数の有害事象かつ/または病歴の治療に使用される場合)には、治療目的ごとに記入欄を分ける</p>
5	用量		<p>1回投与あたりの投与量を記入する。</p> <p>幅記載(例 200-400)はしない*⁵。</p>
6	1日投与量		<p>1日当たりの総投与量を記入する*⁵。</p>
7	1日投与量の単位(分類あるいは分類)		<p>1日当たりの総投与量の単位を記入(あるいは選択)する。</p>
8	剤型(テキストあるいは分類)		<p>薬剤の場合に、その剤型を記入(あるいは選択)する*²。</p>
9	治療頻度(テキストあるいは分類)		<p>治療の頻度を記入(あるいは選択)する*⁵。</p>
10	治療継続の有無(分類)	「はい」、「いいえ」	<p>データ収集終了時点において治療が継続されているか否かを選択する。治療が継続されている場合には、「治療終了日」には何も記入しない。</p>

*1: CDASH では WHO-DRUG の ATC code を利用することを想定し、複数の治療目的に対して使用される場合(複数の有害事象かつ/または病歴の治療に使用される場合)には、治療目的ごとに記入欄を分ける旨が記載されている。

*2: 投与経路により薬剤を区別して集計する場合等に収集する。

*3: 被験者の状態を把握し得る環境下で実施されるような場合以外は推奨できない。

*4: CDASH では、Dolmen という薬剤が製造国によって有効成分が異なる事例が紹介されている。

Spain ; Acetylsalicylic Acid, Ascorbic acid, codeine phosphate

Italy and Czech Republic ; Tenoxicam を含む

Estonia and Latvia ; Dexketoprofen trometamol を含む

*5 : 用量の情報を収集する場合、投与量の変更（1日3回が2回になった日がある場合も含む）を別々に記入するのか、また、治療頻度の情報を収集する場合、頓用の場合どのように記入するのか等について予めルール化しておく必要がある。一方、これらのデータを収集しない場合には、上記の問題はなくなる。

1.6.2. データ収集上の取り決め

1.6.2.1. データ収集の範囲

前治療および併用治療の収集目的は、当該治療が治験薬の有効性および安全性に影響を及ぼしているかどうかを検討するためである。Salsburg は、『正式な統計解析が併用治療のパターンを比較するためにできることはほとんどない。なぜなら、個々の併用治療はしばしば患者や医師固有の事情で行われるものであり、併用治療にかかわる情報も多くの不揃いな次元の情報を含んでいるからである。』と述べており、全ての併用治療について詳細な情報を収集する必要はないと考えられる。併用治療の情報収集の第一義の目的は、併用治療と治験薬との相互作用の検討である。有害事象の発現のシグナルとして収集されるものではない。後者の目的のための併用治療情報は「モニタリング情報」であり、このための調査は網羅的である必要があるかもしれないが、症例報告書には必ずしも記載する必要はないのである。なお、有害事象に関連する併用治療情報の詳細（併用治療の中止や投与量の変更等）が必要な場合には、有害事象のオプション項目「治験薬以外の処置（テキスト）」欄、もしくは重篤な有害事象に関する報告書やモニタリング報告書等で収集することで対応可能と考えられる。

併用薬物治療の場合、有効性評価に影響を及ぼす薬剤は後期の相の試験では事前に定義可能なことが多く、有効性評価との関係を検討するだけであれば、それらの薬剤のみ収集すればよい。例えば、喘息を対象とした試験では、ステロイド製剤やテオフィリン製剤等の使用状況は有効性評価の指標（治療点数）となり、患者日誌等を利用して詳細な情報を収集することがある。

しかし、安全性評価に影響を及ぼす薬剤について、CYP 等の代謝酵素における拮抗は、ある程度 *in vitro* でも特定可能だが、腸内細菌による代謝など臨床段階に入らないと特定が困難な薬物相互作用は、開発初期の少数例の試験では見つけることは難しく、後期の試験においてもその検討は事後的であり、数多く見られた有害事象もしくは異常を示した検査結果を基に行う事が大半である。従って、有効性評価への影響評価には薬効評価に影響を及ぼす治療のみでよいはずだが、安全性評価のためには、収集する併用治療の特定は困難と考えられる。

前治療や併用非薬物治療の場合は、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる治療を事前に定

義することが可能な場合もあろう。一方、併用薬物治療においても、薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる薬剤（点滴溶媒目的の生理食塩水や一般用医薬品（第三類医薬品）等）を事前に定義し、定義された薬剤を除いて収集することは可能と考えられる。

いずれにせよ、試験ごとにデータ収集の範囲を明確に治験実施計画書に記入しておくべきである。

1.6.2.2. データ収集時期

1) データ収集開始時期

併用治療は、ある特定の日時以後に行われている治療と定義される。収集開始時期となる特定の日時としては、同意取得日、ウォッシュアウト開始日、治験薬投与開始日などが考えられる。

また、前治療を収集する場合は、上記の特定の日時より前から収集することになるが、どの程度の期間まで遡って収集する必要があるかは、試験ごとに定義を明確に治験実施計画書に記載しておくべきである。

2) データ収集終了時期

併用治療欄でデータを収集する目的が、記載されている併用治療が安全性に影響しているかどうかを検討するためであるなら、有害事象発現までに行われた治療の情報のみを用いることになり、データ収集終了時期はその目的に合わせて設定すればよい。通常、安全性情報の収集終了時期は有効性より後になることから、併用治療のデータ収集終了時期は安全性情報（有害事象）のデータ収集終了時期となる。ただし、有害事象に対する治療については解析以外の目的で別途必要な場合もあり、有害事象収集終了時期の後に行われたそれらの治療の情報を収集する場合は、有害事象のオプション項目「治験薬以外の処置（テキスト）」欄等で収集できるよう工夫するか、重篤な有害事象の報告書で収集することを推奨する。

なお、有害事象に対する治療の記録を症例報告書（併用治療欄）で収集する場合は、発現した有害事象の観察（転帰）が完了するまで追跡することになる。

Appendix 2. 症例報告書に収集不要と考えるデータ項目、内容、理由、収集しないことによる負の影響、負の影響の回避方法

	データ項目	内容	症例報告書に収集不要と考える理由	収集しないことによる負の影響	負の影響を回避する方法
1	コメント (テキスト)	治験薬との関連性を否定する理由の詳細	個別症例ベースの因果関係判定は困難なケースが多く、発現頻度の高い有害事象については統合データに基づく評価の方が有用と考える。	治験薬との関連性を担当医が否定した根拠を第三者が症例報告書上で確認できない。	重篤な有害事象に関しては、担当医が作成する重篤な有害事象に関する報告書に記載する。
2	治験薬との関連性判定理由 (分類およびテキスト)	「既往歴・合併症」、「有効性欠如／原疾患の悪化」、「試験治療」、「他の治療」、「併用または前治療薬」、「試験治療の中止」、「試験薬の誤投与」、「治験実施計画書手順」、「その他 (原因を特定する)」の情報 (選択肢) および合併症名などの詳細情報	個別因果関係評価は重篤な有害事象や重要な有害事象などに限定すべきと考える。 また、重篤な有害事象においても、症例報告書で収集する必要はなく、重篤な有害事象に関する報告書などで収集すれば十分と考える。 重篤な有害事象以外の有害事象に関してこれらの情報が必要な場合であっても、本情報は集計・解析に使用されることはなく、総括報告書等で論じられる内容である。従って、モニタリング記録に残せば十分であり、症例報告書上に記載する必要はないと考える。		非重篤の有害事象に関しては、個々の因果関係ではなく、統合データに基づく評価により、治験依頼者が因果関係を評価する。担当医の評価が必要な場合には、モニタリング記録にて収集する。 また、モニタリング計画書、モニタリング時のチェックリスト等を整備し、適切にモニタリングが実施されるよう運用体制を確立する。
3	コメント (テキスト)	追跡調査を打ち切った理由	モニタリング情報であり、症例報告書上に記載する必要はないと考える。	モニタリング時の確認漏れが予想される。	非重篤で未回復の有害事象が調査打ち切り後に重篤化した場合には、別途治験依頼者へ報告する様、医療機関へ周知しておく。 また、モニタリング計画書、モニタリング時のチェックリスト等を整備し、適切にモニタリングが

	データ項目	内容	症例報告書に収集不要と考える理由	収集しないことによる負の影響	負の影響を回避する方法
					実施されるよう運用体制を確立する。
4	コメント (テキスト)	規定外検査・追加検査を実施した理由	モニタリング情報であり、症例報告書上に記載する必要はないと考える。	モニタリング時の確認漏れが予想される。	有害事象に関連する場合には、有害事象として評価する。 「念のため」、「被験者希望に応じて」等、有害事象に関連しない検査の場合には、理由を収集しなくても評価に影響を及ぼさない。 また、モニタリング計画書、モニタリング時のチェックリスト等を整備し、適切にモニタリングが実施されるよう運用体制を確立する。
5	コメント (テキスト)	適格性に問題無いと判断した理由	モニタリング情報であり、症例報告書上に記載する必要はないと考える。	モニタリング時の確認漏れが予想される。	担当医の裁量に委ねることがないよう、適格性基準は極力客観的なものとする。 なお、どうしても担当医の判断に委ねざるを得ない場合があるが、治験担当医師として適切であることは治験依頼者および治験審査委員会等で確認されており、医師の裁量が許容されないのであれば治験は成立しない。被験者の適格性に関する判断の最終責任は担当医である。 また、モニタリング計画書、モニタリング時のチェックリスト等を整備し、適切にモニタリングが実施されるよう運用体制を確立する。

	データ項目	内容	症例報告書に収集不要と考える理由	収集しないことによる負の影響	負の影響を回避する方法
6	臨床検査値異常変動の有無（分類）	医師が臨床検査値に臨床上意味のある異常変動があったと判断するか否かを選択する	医師が臨床検査値を確認し、有害事象に挙げる途中経過を示すものであり、医師が適切に臨床検査値を評価したことがモニタリングで確認できれば、症例報告書上にその記録を残す必要はないと考える。	有害事象とは別に、個々の検査値そのものの評価が収集されない。	治験依頼者が自ら設定する客観的な数値基準に基づき、個々の検査値の臨床的重要性（ICSA に該当するか否か）を評価する。 また、モニタリング計画書、モニタリング時のチェックリスト等を整備し、適切にモニタリングが実施されるよう運用体制を確立する。
7	適格性を満たすことを確認するための情報	選択基準を満たすか、除外基準に抵触しないかの問いかけに対して回答し、選択基準を満たす、あるいは除外基準に抵触しないと判断した根拠や、適格性を満たさない場合にはその内容を記述する	モニタリング情報であり、症例報告書上に記載する必要はないと考える。	モニタリング時の確認漏れが予想される。	モニタリング計画書、モニタリング時のチェックリスト等を整備し、適切にモニタリングが実施されるよう運用体制を確立する。

Appendix 3. Individual Clinically Significant A abnormality (ICSA)を検出する基準の例

(1) Reviewer Guidance: Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review (FDA,2005)

Laboratory test	Serum Chemistry Parameters and PCS Criteria (PCS=Potential clinical significance)	
	Low	High (ULN=Upper Limits of Normal)
Albumin	< 2.5g/dl	
Alkaline P'tase		> 400U/L
Bilirubin, total		> 2mg/dl
BUN		> 30mg/dl
CK		> 3XULN
Calcium	< 7mg/dl	> 12 mg/dl
Cholesterol		> 300mg/dl
Creatinine		> 2mg/dl
GGT		> 3XULN
Glucose	< 50mg/dl	>250mg/dl
LDH		> 3XULN
Phosphorus	< 2.0mg/dl	> 5.0mg/dl
Potassium	< 3.0mmol/L	> 5.5mg/dl
SGOT/AST		> 3XULN
SGPT/ALT		> 3XULN
Sodium	< 130mmol/L	> 150mmol/L
Triglycerides		> 300mg/dl
Uric acid		F: >8.0mg/dl, M: >10.0mg/dl

(2) Drug Safety Assessment in Clinical Trials (Gilbert, 1993)

Laboratory test	Clinically relevant direction*	Baseline Value			
		Normal or Missing		Abnormal	
		Abnormality (%)	Marked abnormality (%)	Abnormality (%)	Marked abnormality (%)
HGB	Decrease	10	25	5	10
HCT	Decrease	10	25	5	10
RBC	Either	10	25	5	10
Platelets	Decrease	10	25	10	25
WBC	Either	10	25	20	50
Neutros (ABS)	Either	10	25	10	25
Eos (ABS)	Increase	25	50	25	50
Basos (ABS)	Increase	25	50	25	50
Lymphs (ABS)	Either	10	25	10	25
Monos (ABS)	Increase	25	50	25	50
Bands (ABS)	Increase	10	25	10	25
Total bilirubin	Increase	10	50	10	50
Direct bilirubin	Increase	10	50	10	50
Indirect bilirubin	Increase	10	50	10	50
Total protein	Either	5	25	5	25
Serum Albumin	Either	5	25	5	25
Serum globulin	Either	10	50	10	50
SGOT	Increase	10	50	20	50
CPK	Increase	10	50	20	50

Laboratory test	Clinically relevant direction*	Baseline Value			
		Normal or Missing		Abnormal	
		Abnormality (%)	Marked abnormality (%)	Abnormality (%)	Marked abnormality (%)
SGPT	Increase	10	50	20	50
GGT	Increase	10	50	20	50
LDH	Increase	10	50	20	50
Alkaline phosphatase	Increase	10	50	20	50
Blood urea	Either	10	50	10	50
BUN	Increase	10	50	10	50
Creatinine	Increase	10	50	10	50
Uric acid	Increase	10	50	10	50
Sodium	Either	5	25	5	25
Potassium	Either	5	25	5	25
Chloride	Either	5	25	5	25
CO ₂	Either	5	25	5	25
Calcium	Either	5	25	5	25
Inorganic phosphorus	Either	5	25	5	25
Glucose, fasting	Either	10	50	20	50
Glucose, random	Either	10	50	20	50

* Normal or Missing (Baseline Value): Only clinically relevant direction of abnormality considered and percent limits applied to the limit on normal range closest to the abnormality.

Abnormal (Baseline Value): Only clinically relevant direction of abnormality considered and percent limits applied to the change from abnormal baseline.

(3) Lilly Reference Range/ Delta Limit (2000)

Eli Lilly and co. Adult Reference Ranges in Clinical Trials for Routine Laboratory Test Results (n=20,102)*

		Male				Female				Delta limits	
		Caucasian		Non- caucasian		Caucasian		Non- caucasian			
		Age		Age		Age		Age			
Analyte	Units	<50	≥50	<50	≥50	<50	≥50	<50	≥50	Low	High
Liver											
ALT	U/L	7-125	5-95	5-121	4-84	5-80	5-80	4-82	4-82	-27	28
AST	U/L	11-79	10-78	11-122	8-84	9-62	9-67	9-66	9-65	-25	22
GGT	U/L	6-194	6-193	7-320	5-274	5-127	5-201	5-161	5-190	-30	29
Alk. phosphatase	U/L	30-153	28-163	32-151	27-174	28-131	31-168	31-138	33-174	-44	28
Bilirubin	μmol/L	3-31	3-29	3-29	3-22	3-22	3-19	2-21	2-19	-10	10
Muscle											
Creatine kinase	U/L	17-640	11-426	27-1105	15-940	19-265	0-267	20-453	10-463	-277	236
Kidney											
Creatinine	μmol/L	62-141	71-168	71-168	71-186	53-124	53-150	53-124	53-150	-35	35
Urea	mmol/L	2.5-8.9	2.9-11.1	2.1-8.9	2.1-12.5	1.8-7.9	2.5-11.4	1.8-7.5	2.5-10.7	-3.2	3.2
Uric acid	μmol/L	167-547	161-583	184-595	208-625	89-470	113-535	107-482	143-619	-125	119
Phosphate(i)	mmol/L	0.72-1.61	0.68-1.49	0.77-1.65	0.68-1.58	0.74-1.65	0.74-1.58	0.74-1.52	0.74-1.61	-0.45	0.42
Calcium	mmol/L	2.07-2.64	2.02-2.62	2.05-2.64	2.05-2.64	2.02-2.62	2.05-2.64	2.02-2.64	2.02-2.69	-0.30	0.30
Electrolytes											
Sodium	mmol/L	135-147	133-148	135-150	134-149	135-147	134-150	135-150	134-152	-8	8
Potassium	mmol/L	3.5-5.5	3.3-5.4	3.0-5.5	3.0-5.4	3.4-5.3	3.3-5.5	3.1-5.3	3.0-5.3	-1.1	1.0
Chloride	mmol/L	96-113	95-112	96-110	95-112	96-114	94-113	98-112	93-111	-9	8

		Male				Female				Delta limits	
		Caucasian		Non- caucasian		Caucasian		Non- caucasian			
		Age		Age		Age		Age			
Analyte	Units	<50	≥50	<50	≥50	<50	≥50	<50	≥50	Low	High
Bicarbonate	mmol/L	21-35	21-35	21-36	21-36	20-33	21-36	20-35	21-36	-7	8
Nutritional											
Glucose, fasting	mmol/L	3.7-10.8	3.9-14.2	3.8-9.5	3.9-16.8	3.7-9.2	3.7-15.0	3.8-15.3	3.9-20.3	-3.1	3.2
Glucose, non-fasting	mmol/L	3.4-9.8	3.8-14.4	3.4-10.8	4.2-20.3	3.6-11.2	4.3-15.2	3.8-14.7	4.2-18.4	-4.8	4.2
Albumin	g/dL	36-52	32-50	34-53	32-49	34-50	32-49	33-49	32-50	-7	6
Protein	g/L	62-83	60-82	63-89	61-87	61-82	60-82	63-86	63-86	-11	10
Cholesterol	mmol/L	2.84-8.56	3.41-8.51	2.77-8.46	2.84-8.95	3.10-7.73	3.65-9.10	3.10-7.73	3.78-9.36	-1.78	1.73
HDL cholesterol	mmol/L	0.44-2.02	0.47-2.17	0.47-2.48	0.41-2.48	0.59-2.64	0.57-2.56	0.52-2.51	0.52-2.64	-0.85	0.72
LDL cholesterol	mmol/L	1.50-6.13	1.68-6.08	1.22-6.26	1.42-6.43	1.37-5.46	1.78-6.23	1.16-5.82	1.81-6.813	-1.97	1.78
Triglycerides	mmol/L	0.50-9.53	0.53-8.69	0.45-8.99	0.51-5.05	0.38-6.93	0.58-6.21	0.44-5.59	0.52-4.41	-3.01	2.88
Erythrocytes											
Hemoglobin (Fe)	mmol/L	7.90-11.29	7.10-11.36	6.83-11.23	6.60-11.00	6.80-10.18	6.60-10.36	6.14-10.10	6.21-10.10	-1.20	1.20
Erythrocytes	Tl/L	4.2-6.2	3.9-6.2	3.9-6.4	3.7-6.4	3.7-5.5	3.6-5.7	3.6-5.7	3.5-5.9	-0.7	0.7
Hematocrit	l	0.38-0.55	0.35-0.55	0.35-0.55	0.33-0.54	0.33-0.49	0.33-0.51	0.31-0.49	0.33-0.49	-0.070	0.06
MCV	fL	78-105	77-107	71-104	74-104	76-103	77-105	67-102	73-102	-9	8
MCH (Fe)	fmol	1.60-2.17	1.60-2.20	1.40-2.17	1.40-2.11	1.50-2.10	1.60-2.11	1.30-2.05	1.40-2.05	-0.19	0.20
MCHC (Fe)	mmol/L	19-23	19-23	18-23	18-22	19-23	19-23	18-22	18-22	-2	2
Leukocytes											

		Male				Female				Delta limits	
		Caucasian		Non- caucasian		Caucasian		Non- caucasian			
		Age		Age		Age		Age			
Analyte	Units	<50	≥50	<50	≥50	<50	≥50	<50	≥50	Low	High
Leukocytes	GI/L	3.6-13.8	3.4-12.8	3.0-13.0	2.9-11.6	3.5-13.4	3.6-12.4	3.2-13.6	3.1-11.4	-4.0	3.7
Bands	GI/L	0-0.62	0-0.54	0-0.27	0-0.32	0-0.75	0-0.55	0-0.37	0-0.20	-0.29	0.26
Neutrophils	GI/L	1.83-9.29	1.82-8.74	1.17-9.24	1.29-7.81	1.70-8.99	1.79-8.52	1.19-8.66	1.31-7.87	-3.38	3.18
Lymphocytes	GI/L	0.88-4.49	0.81-4.32	0.93-4.95	0.82-4.28	0.97-4.20	0.90-4.30	0.94-4.51	0.95-4.47	-1.57	1.54
Monocytes	GI/L	0-0.89	0-0.96	0-0.81	0-0.85	0-0.82	0-0.85	0-0.83	0-0.75	-0.44	0.46
Eosinopils	GI/L	0-0.65	0-0.66	0-0.74	0-0.59	0-0.66	0-0.58	0-0.62	0-0.55	-0.38	0.37
Basophils	GI/L	0-0.18	0-0.18	0-0.15	0-0.14	0-0.17	0-0.17	0-0.16	0-0.17	-0.13	0.13
Platelets	GI/L	136-425	130-483	131-486	123-518	151-501	141-513	144-541	114-559	-93	107
Urine											
Specific gravity		1.006-1.037	1.006-1.035	1.007-1.036	1.006-1.036	1.004-1.036	1.005-1.036	1.005-1.038	1.006-1.037	-0.018	0.017
pH		5.0-8.0	5.0-8.0	5.0-8.0	5.0-8.0	5.0-8.0	5.0-8.0	5.0-8.0	5.0-8.0	-2.0	2.0

*The number of adult patients with at least one analyte result is 20,102

Appendix 4. 基準変化値 (Reference Change Value) を用いた ICSA 作成手法

ICSA の基準を作成するための 1 つの方法として、「ベースラインからの変化」を統計学的に利用した基準変化値 (RCV: reference change value) を用いた方法が Fraser により提案されている⁶⁸。我々が新たに客観的な臨床検査異常の基準を作成する場合、RCV (Reference Change Value) は、有用な手法と考えるため以下に紹介する。

基準変化値 (RCV) の定義は以下である。

$$RCV = \sqrt{2} \times Z(\alpha/2) \times \sqrt{CV_I^2 + CV_A^2}$$

CV_I : 個体内生理的変動 (変動係数 %) として

CV_A : 分析時変動 (変動係数 %) として

$Z(\alpha/2)$: 標準正規分布の上側(100×α/2)%点 $Z(0.025) = 1.96$ or $Z(0.005) = 2.58$

RCV の算出のためには、個体内生理的変動 (CV_I) と分析時変動 (CV_A) を推定する必要がある。条件によっては、試料の採取、保存、輸送などの技術要因による分析前変動 (CV_p) も変動として考えられるが、検体管理が適切であるとし無視する。ただし分析前変動 (CV_p) が無視できず、かつその情報が入手できる場合は次式によって計算する。

$$RCV = \sqrt{2} \times Z(\alpha/2) \times \sqrt{CV_I^2 + CV_p^2 + CV_A^2}$$

これらの値を推定する方法として、既存の公開されている情報を元にする方法と、過去の試験データより推定する方法の 2 通りの方法がある。

個体内生理的変動 (CV_I) は、人種、性別、年齢、病態に関係なく不変であるとの仮説があり、個体内生理的変動 (CV_I) は共有できる。この情報はインターネット上に公開されている (<http://westgard.com/guest17.htm>)。分析時変動 (CV_A)、は測定施設より入手する必要がある。

Appendix 表 1 公開されている個体内変動

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
S-	Albumin	3.1	4.2	1.6	1.3	3.9
U-	Albumin, concentration, first morning	36.0	55.0	18.0	16.4	46.1
S-	Aldosterone	29.4	40.1	14.7	12.4	36.7

CVw:個体内変動, CVg:個体間変動, I:analytical imprecision, B:bias,TE:total error

過去の試験データより求める場合は、個体間変動 (CV_G) と残差変動を適切な方法で算

⁶⁸ Callum G. Fraser, Biological Variation: From Principle to Practice, 2001

出し、残差変動＝個体内生理的変動（ CV_I ）＋分析時変動（ CV_A ）と考える。この場合、試験における介入の効果、施設の効果（その他固定効果）を適切に処理する必要がある。可能ならばプラセボ投与例に限定する方が良いかもしれない。また、変動を推定するために十分なサンプルサイズを確保する必要がある。

以上の個体内生理的変動（ CV_I ）と分析時変動（ CV_A ）より信頼水準 95%の RCV を算出する場合 $Z(0.025)=1.96$ として計算する。信頼水準 99%の RCV を算出する場合 $Z(0.005)=2.58$ として計算する。

Appendix 表 2 RCVの計算例

項目	平均	個体間変動		個体内変動＋分析時変動		RCV	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	95%	99%
TP	6.6843	0.35	5.3	0.286	4.3	11.9	15.6
ALB	3.9269	0.38	9.7	0.221	5.6	15.6	20.5
AST	16.0653	8.87	55.2	7.725	48.1	133.3	175.2
ALT	14.825	9.04	61.0	6.464	43.6	120.9	158.8
LDH	305.98	70.91	23.2	35.519	11.6	32.2	42.3
ALP	172.94	73.94	42.8	48.117	27.8	77.1	101.4

RCV を利用した異常変動の判定方法は、各時点での値（観察値）と試験開始時のベースライン値（投与前値）より変動率を算出の上 RCV と比較し、超えていれば異常な変化（ICSA）と判定する。この場合、ノイズから安全性シグナルを分離するために信頼水準の設定が重要になってくる。しかし、信頼水準があまりに高ければ、シグナルの取りこぼしが生じる。信頼水準は安全性シグナル検出を重要視し、95%とすることを勧める。

$$\frac{(\text{観察値} - \text{ベースライン値})}{\text{ベースライン値}} \times 100 \geq \text{RCV}$$

RCV の利用にあたり、臨床検査項目ごとに考慮しなければならない事項も存在するだろう。例えば、減少が問題とならない場合も存在する。また、ベースライン値（投与前値）がゼロ（定量限界下を含む）となる場合はこのまま RCV を使用できない。（例えば試験開始時に「CRP 0.05 以下が 0.3 へ上昇した場合など」）これらは、個々の検査項目ごとに検討しなければならない。

RCV を用いた場合、以下の利点がある。

1. 基本的に測定方法や対象の集団に依存しないことである。試験や薬物間で比較可能である。
2. 公開されている情報を使えば低コストで作成できる。
3. 従来の基準値あるいは基準値の定数倍の様な基準で埋もれていたシグナルを検出できる。逆に今まで検出されていた生理的変動内の異常を除去できる。

ただし、幾つかの懸念事項も存在する。

1. 健常者と患者(あるいは人種)が同じ個体内生理的変動としているが、本当にこの仮定は正しいと言えるか。
2. それぞれの変動は正規分布を仮定しているが正しいか。また経時的測定データ間に関連がなく独立であるとの仮定は正しいか。
3. 分析前変動 (CV_p) を無視することは妥当か。

以上のように紹介してきた RCV も検討の余地が残る基準ではあるが、個々の臨床的に重要な異常 (ICSA) の判定に用いる基準として、有望なものの一つである。