臨床試験のヒストリカルコントロール群として既存のデータベースを利用するためのプロセスとデータ収集効率化の検討 ——日本成人心臓血管外科手術データベースの利用——

友 滝 愛 宮 田 裕 章 大 久 保 豪 本 村 昇*

近年データベースを利用した臨床試験が推進されている。本研究では、日本成人心臓血管外科手術データベース（JACVSD）のデータを治験における臨床試験のヒストリカルコントロール群として用いた事例から、データベースを臨床試験で用いる場合に必要のプロセス、および、それによるデータ収集の効率化について検討し、解析で使用する変数に対して利用可能だった JACVSD の既存データ、データの欠損や不整合に関する問い合わせについて分析した。JACVSD をヒストリカルコントロールとして用いる際には、通常の臨床試験データの収集プロセスに加えて、JACVSD の既存データの利用の程度や治験群とのデータ統合ルールを策定した。対象症例は、JACVSD 登録症例から既存データを利用して、事前に抽出しておいた。解析で使った 76 変数のうち 63.2% は JACVSD の既存データが使用可能であった。追加で収集したのは主に対象疾患の臨床所見に関する情報であった。データの欠損や不整合の割合は低かった。JACVSD 登録症例や JACVSD の既存データをヒストリカルコントロール群として利用することにより、データ収集の効率化を図ることができた。また、JACVSD 登録症例から臨床試験の対象者を抽出することで、症例選択に伴う医療機関の負担軽減や対象症例の選択バイアスを防ぐことが可能となった。日心外会誌 41 巻 1 号：1-7 (2012)

キーワード：日本成人心臓血管外科手術データベース、臨床データベース、ヒストリカルコントロール、臨床試験、データ収集の効率化

The Efficiency of Data Collection Using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database (JACVSD) as a Historical Control in Clinical Trials

Ai Tomotaki, Hiroaki Miyata, Suguru Okubo and Noboru Motomura* (Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Tokyo, Japan, and Department of Cardiothoracic Surgery, Faculty of Medicine, the University of Tokyo*, Tokyo, Japan) Recently, the use of databases for clinical trials is being promoted. we used the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database (JACVSD) data was used as a historical control in a clinical trial, and we analyzed following: the processes of using data and the efficiency of data collection, available variables for statistical analysis, and query functions for missing and invalid data. We chose available variables of JACVSD data and created rules for merging JACVSD data with interventional group data, in addition to analyzing the data collection processes for clinical trials. Subjects were selected from cases registered in the JACVSD. On statistical analysis, 63% of 76 variables were used; variables related to the patients' symptoms had to be collected separately. Missing and invalid data were effectively excluded. We could conduct data collection efficiently by using the JACVSD as a historical control for clinical trials. Selecting subjects from the JACVSD could reduce the burden of selecting subjects from hospitals and prevent selection bias. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 41: 1-7 (2012)

Keywords : Japan Adult Cardiovascular Surgery Database (JACVSD), clinical database, historical control, clinical trial, efficiency of data collection

はじめに

臨床試験では、倫理的・科学的な質の確保¹⁾と同時に、試験期間の短縮^{2,3)}や費用の削減⁴⁾も求められる。近年 IT

の発展によりさまざまなデータベースが構築され、データの 2 次利用による臨床試験の推進や医薬品などの安全対策への活用が提言されている^{5,6)}。既存データの活用例は、臨床試験のヒストリカルコントロール群としての利用⁷⁾、臨床試験結果の一般化可能性の検討、臨床試験に参加可能な医療機関の選定や施設ごとの症例数の見積り⁸⁾、試験計画時の症例数設計や事前情報の検討などがある⁹⁾。

データベースは、がん登録を含む疾患登録、臨床データ

2011 年 9 月 12 日受付, 2011 年 10 月 4 日採用

東京大学大学院医療品質評価学講座

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

* 東京大学附属病院心臓外科

ベース、医療機器や薬剤疫学のデータベースの他、レセプトや処方情報などがある¹⁰⁾。データベースは、目的によって、想定される母集団、症例数、データの定義、データの精度、品質保証の基準が異なる。そのため、臨床試験でデータベースを活用する場合は、質の高いデータを効率的に収集することが可能か事前に検討する必要がある。しかし、データベースを臨床試験で利用する場合のプロセスや、利用することによる効率化の程度・効率化に影響を及ぼす要因について十分に議論されていない¹¹⁾。

このようなデータの品質管理の分析では、データ管理を通じて測定されるデータ（メトリクスデータ）を用いて、質・量・時間・費用を分析する方法や、データ管理のプロセスを分析する方法がある¹²⁾。この方法は、とくに医薬品や医療機器の治験などで使われているが、研究デザインによらず用いることができる。

そこで本研究では、日本成人心臓血管外科手術データベース（Japan Adult Cardiovascular Surgery Database (JACVSD)）¹³⁾のデータを、臨床試験のヒストリカルコントロール群として利用した事例から、臨床データベースを臨床試験に導入するプロセスの進め方、および、データを管理する過程において、定量可能な情報を用いたデータ収集の効率化に対する検討を行うことを目的とした。

対象および方法

1. 日本成人心臓血管外科手術データベース（Japan Adult Cardiovascular Surgery Database (JACVSD)）

JACVSD は日本心臓血管外科手術機構が主体となって運営している心臓血管外科手術の大規模データベースで、臨床が主体となって運営する quality improvement を目的としたデータベースである。登録対象は、成人の心臓大血管外科手術が行われた症例である。2001 年 8 月から登録が開始され、全国 347 施設、約 13 万 6 千件のデータが登録されている（2011 年 2 月現在）。収集するデータの内容は、米国胸部外科学会データベース¹⁴⁾とほぼ同等の記入項目を採用しており、患者背景情報、術前情報（術前危険因子、心臓手術の既往歴、術前心血管症状、術前投薬、術前心カテ情報）、手術情報、術後経過・退院時情報など 320 項目である。データは、JACVSD 専用の Website から施設データマネージャー（医師）が直接データを入力する。また、一部の医療機関・症例を対象に、施設訪問による入力データと原資料との照合（Source Data Verification ; SDV）を行っている¹⁵⁾。なお JACVSD の活動は、各施設の倫理委員会の承認を得て行われている。また、JACVSD のデータ利用は、JACVSD 参加施設を通してのみ行うことができ、データ利用委員会に申請書を提出し、審査で承認され

た場合に利用が可能である。

2. 今回の臨床試験の概略

ヒストリカルデータを対照とした治験で、胸部大動脈瘤を有する患者を対象とした胸部大動脈用ステントグラフトシステムの、臨床における有効性および安全性の検証を目的とした臨床試験である。試験期間は 2007 年 12 月～2010 年 12 月、観察期間は 1 年間である。主要評価項目はステントグラフトに関連する 12 カ月後の生死、副次評価項目は 12 カ月後の生死、退院時の主要合併症の発症の有無、手術時間、集中治療室滞在日数、経口摂取開始までの日数である。

症例数は、治験群 120 症例、ヒストリカルコントロール群 300～350 症例である。参加医療機関は 11 施設で、両群でそれぞれ同じ医療施設が選定された。

治験群の対象は、胸部大動脈瘤に対して治療が必要な患者で、治験への参加に同意が得られた患者である。適格基準は、直径 50 mm 以上の大動脈瘤など、胸部大動脈瘤に関する 3 項目のうち 1 つ以上の項目を満たす症例で、除外基準は、20 歳未満、胸部大動脈瘤の治療日より過去 3 カ月以内の心筋梗塞の既往など 25 項目である。

治験群では、被験者情報、併用薬、有害事象、検査データなど 414 項目が収集された。このうち、ヒストリカルコントロール群との比較解析で使用したのは、被験者情報、有害事象の 76 項目である。

治験群とヒストリカルコントロール群の比較のための解析計画書は、両群のデータを統合する前に決定された。両群のデータはそれぞれ独立した組織で管理し、解析計画書確定後に、両群のデータを統合した。

ヒストリカルコントロール群で収集するデータの内容は、治験群の試験を計画した担当者と JACVSD の責任者が決定した。なお、臨床試験のヒストリカルコントロールとして JACVSD のデータを利用することについては、日本心臓血管外科データベース機構に設置されたデータ利用検討委員会において、今回の臨床試験における症例データの研究利用と追加のデータ収集について審査され、承認を受けて実施した。

3. ヒストリカルコントロールとしてデータベースを利用するプロセスの分析

JACVSD を利用してデータを収集し統計解析を行うまでのプロセスは、一般的な臨床試験で行われるプロセス¹⁶⁾を参考に、「研究実施計画書の作成」、「データ収集」、「データチェック」、「データセットの作成」に分類し、治験群とヒストリカルコントロール群の相違点を分析した。

4. データ収集の効率化の分析

本研究では、測定可能だった以下を分析した。

1) 対象症例数

対象症例の絞り込みのフローと症例数を記述した。

2) 解析で使用する変数に対して利用可能だった JACVSD の既存データ

治験群とヒストリカルコントロール群のデータの定義・入力値を比較し、「一致」、「JACVSD の既存変数を組み合わせで導出することで一致」、「部分的に一致」、「不一致」に分類した。なお「部分的に一致」は、JACVSD の既存データの定義では解析で使用できなかったため、必要な情報を追加で収集した。各変数は、Clinical Data Interchange Standards Consortium の Standard Data Tabulation Model¹⁷⁾を参考に、「Demographics」、「Event」、「Findings」、「Intervention」、「Study Design」に分類した。

3) データの欠損や不整合に関する問合せ

データの欠損や不整合について問合せを行った件数（割合）を算出した。算出方法は、Society for Clinical Data Management の Good Clinical Data Management Practice を参考に、以下の式を用いた。

問合せ割合＝問合せの総件数/（問合せの対象症例数×チェック項目）

結 果

1. ヒストリカルコントロールとして利用するためのプロセス

JACVSD を利用してデータを収集し、統計解析を行うまでのプロセスを表 1 に示す。既存データの活用に伴うプロセス以外は、通常行われる臨床試験と同様のプロセスでデータの品質管理・品質保証を行った。

まず、研究対象の基準や解析に必要なデータが、過去の診療記録や JACVSD データから収集可能か、データを追加収集する必要があるか検討した。そのうえで、データベースの入力項目を一部追加し、参加施設の担当医師が直接データを入力した。また、医療機関によって JACVSD への登録開始時期が異なったため、登録開始時期が遅かった医療機関にはさかのぼって症例の追加登録を依頼し、調査票を配布した。回収した調査票は、ヒストリカルコントロール群のデータマネジメントの担当部門が入力した。回収時にはデータの欠損や不整合の確認を行わなかった。

データ収集後、解析計画書に基づいてデータのチェック内容を検討し、データの欠損・不整合を確認した。欠損や不整合があった場合には、医療機関の担当医師に問合せて回答を依頼した。

並行して、治験群とヒストリカルコントロール群のデータ統合ルールを決定した。具体的には、共通する変数、

表 1 データベースの利用検討から解析までのフロー

Process	Task	
	治験群	ヒストリカルコントロール群
研究実施計画書の作成 (JACVSD データ利用の検討)	<ul style="list-style-type: none"> 試験デザインの決定 症例数の設計 データ収集方法の検討 症例報告書 (CRF) の決定 	<ul style="list-style-type: none"> 必要なデータ (変数) の確認 対象となる症例の基準の確認 施設数、症例数の確認 データ収集方法の検討 (データの入力方法、調査票の配布・回収方法の決定) データベースの改訂 調査票の決定 (JACVSD 登録症例用、非登録症例用)
データ収集/安全性のモニタリング	<ul style="list-style-type: none"> 依頼する医療機関の決定 Kick off meeting の開催 CRF の回収、データ入力 安全性のモニタリング 	<ul style="list-style-type: none"> 依頼する医療機関の決定 Kick off meeting の開催 データベースへ追加情報の入力、調査票への記載 データ入力完了の確認、調査票の回収
データチェック	<ul style="list-style-type: none"> データのチェック内容の検討 データの欠損・不整合に関する問合せの実施 	<ul style="list-style-type: none"> データのチェック内容の検討 データチェックの対象となる症例の検討 データの欠損・不整合に関する問合せの実施
データセットの作成	<ul style="list-style-type: none"> データ固定 ヒストリカルコントロール群との比較のための解析データセット作成 	<ul style="list-style-type: none"> データ固定 JACVSD 登録症例・非登録症例のデータ統合ルールの決定、データ統合のためのプログラムの作成、データセット作成 ヒストリカルコントロール群と介入群のデータ統合ルールの決定、データ統合のためのプログラムの作成、データセットの作成

JACVSD の既存変数を組合せて導出する変数、入力値と読み替えルール、定義の確認を行い、キーオープン前に最終的なデータの取扱いを決定した。解析プログラムは、治験群・ヒストリカルコントロール群のデータ収集に関与しない独立した組織で作成した。

なお、治験群のみで行われたプロセスは安全性のモニタリング、試験計画書の作成で、ヒストリカルコントロール群のみで行ったプロセスは、JACVSD の既存データと追加収集したデータの統合に関する検討であった。

2. 対象症例の絞り込み

対象症例の特定は、まず JACVSD 登録症例に対してスクリーニングを行い、JACVSD の入力画面上で一覧表示する方法を採用した。スクリーニングは、事前に検討されたヒストリカルコントロール群の対象者の適格性の条件をもとに、JACVSD の既存データを利用して行った。最終的には、臨床試験に重要な基準で、かつ、JACVSD の既存データと過去の診療記録から収集可能と判断された適格基準 2 項目、除外基準 17 項目を採用した。

症例の絞り込みについて図 1 に示す。JACVSD 登録症例のうち、ヒストリカルコントロール群として事前に設定された条件を満たした症例は 289 症例、新たに登録した症例 (JACVSD 非登録症例) は 111 症例で、ヒストリカルコントロール群は 400 症例となった (JACVSD 登録症例 72%, 非登録症例 28%)。さらに、解析計画書に従い対象者の適格性を確認した。条件を満たしていなかった症例は 144 症例 (36%) で、ヒストリカルコントロール群の解析対象症例は 256 症例 (64%) となった (JACVSD 登録症例 181 症

例 (71%), JACVSD 非登録症例 75 症例 (29%))。

3. 利用可能なデータの検討

解析で使った 76 項目に対して、JACVSD の既存データをどの程度活用できたかを表 2 に示す。「JACVSD の変数と一致」は 33 項目 (43%), 「JACVSD の変数を組合せて導出することで一致」は 9 項目 (12%), 「部分的に一致 (ただし、追加で情報を収集)」は 6 項目 (8%), 「新しく情報を収集」は 28 項目 (37%) で、解析で使った項目の 63% は JACVSD の既存データであった。

既存データを利用できた項目は Demographics, Event に関するものが多く、性別・生年月日、既往歴、評価項目などであった (Demographics 48 項目 (63%), Event 20 項目 (74%))。新しく情報を収集した項目は Findings に関するものが最も多く、胸部大動脈瘤に特有の所見に関するものであった。

4. データの欠損および不整合

データの欠損および不整合に関する問合せの内容、問合せを行った症例数・件数を表 3 に示す。試験実施計画書で規定された対象者の適格性に関する条件のうち、データ収集後、データから確認可能だった項目 (JACVSD 登録症例 11 項目、非登録症例 15 項目) について、さらに精査した。その結果、適格性を満たした 293 症例をデータクリーニングの対象とした。チェック項目は JACVSD 登録症例 106 項目、非登録症例 23 項目で、適格基準・除外基準、解析で使用する変数、評価項目の欠損や評価項目の不備について確認した (JACVSD 登録症例と非登録症例のチェック項目数の差は、調査項目は同一であるが、設問の設け方

図 1 ヒストリカルコントロール群における症例の内訳

表2 解析で使用した変数における JACVSD の既存データ

Domain		一致, または導出により一致した項目		部分的に一致し, かつ, 追加で情報を収集した項目			新規で情報を収集した項目			総計	
		項目名	項目数	割合 (%)	項目名	項目数	割合 (%)	項目名	項目数		割合 (%)
全体			42	55		6	8		28	37	76
Demographics		医療機関名, 性別, 生年月日	4	100		0	—		0	0	4
Event	Total		24	63		4	11		10	26	38
	評価項目	術後合併症, 経口摂取開始日, 手術時間, 死亡退院の場合の死亡日	16	55	1年後の生存状況, 1年後の死亡日, 1年後の生存確認日	4	14	術後合併症	9	31	29
	家族歴		0	—		0	—	大動脈瘤	1	100	1
	既往歴	糖尿病, 精神疾患, 高脂血症, 腎疾患, 高血圧, 脳血管疾患, 喫煙歴	8	89	心筋梗塞既往歴, 脳梗塞既往歴	1	11		0	0	9
Findings	Total		9	32		2	7		17	61	28
	適格基準		6	38		2	13	大動脈瘤に関する所見	8	50	16
	画像所見		0	—		0	—	大動脈瘤に関する所見	9	100	9
	身体所見	身長, 体重, NYHA 分類	3	100		0	—		0	—	3
Intervention	Total		3	75		0	—		1	25	4
	手術	手術の種類	1	100		0	—		0	—	1
	手術歴	手術歴	2	67		0	—	大動脈瘤に関する治療歴	1	33	3
Study Design	Total		2	100		0	—		0	—	2
	Subject Visits	退院日	1	100		0	—		0	—	1
	Trial Arm	介入方法	1	100		0	—		0	—	1

表3 データに関する問合せの内容

内容	JACVSD 登録症例 (n=216)			JACVSD 非登録症例 (n=77)		
	チェック項目数	件数	(%) *	チェック項目数	件数	(%) **
全体	103	88	0.40	23	27	1.52
適格基準・除外基準	22	4	0.08	9	0	0.00
解析モデルの調整変数	13	0	0.00	2	1	0.65
主要評価項目	19	63	1.54	11	25	2.95
副次評価項目	49	21	0.20	1	1	1.30
その他	3	0	0.00	0	—	—

*分母は, データチェックの対象となった 216 症例にチェック項目の数をかけた値とした。

**分母は, データチェックの対象となった 77 症例にチェック項目の数をかけた値とした。

が異なったためである)。最終的に問合せを行ったのは 90 症例 115 件で, JACVSD 登録症例は 67 症例 (31%), 88 件 (0.4%), 非登録症例は 23 症例 (30%), 27 件 (2%) であった。問合せを行った 115 件のうち, 最も多かったのは主要評価項目に関する 88 件 (77%) で, この理由は, 「12 カ月後の生死」に対して, 最終の生存確認日が治験実施計画書で規定された「術後 350 日以上」を満たしていなかったためであった。

考 察

JACVSD のデータを臨床試験のヒストリカルコントロール群として利用する場合のプロセスは, 通常の臨床試験

データの収集プロセスに加えて, JACVSD の既存データの利用の程度や治験群とのデータ統合ルールを策定した。既存データを活用し, JACVSD 登録症例から臨床試験の対象者を抽出することで, 症例選択に伴う医療機関の担当者の負担の軽減や, 対象症例を意図的に選択することによって生じる選択バイアスの制御が可能となった。解析では JACVSD の既存データの多くを利用することができ, データの欠損や不整合に関する問合せも少なかった。臨床データベースである JACVSD の利用は, ヒストリカルコントロール群のデータ収集の効率化が期待できると考えられた。

検証的な評価を目的とする臨床試験では, 偏りを最小にし, 精度を最大にすることが求められる¹⁸⁾。データの定義

や対象集団の選定方法は、偏りや精度に影響する重要な要因である。これらの要因を検討するためには、データベースで収集されているデータの定義が明確で、対象者の選定に必要な基準に関する情報がデータベースに含まれている必要がある。JACVSD は日本全国の多施設大規模データベースで、一定の定義・基準に則ってデータを収集しており、JACVSD の既存データが臨床試験で求められるデータの定義とどの程度一致しているのか、一致しない場合には許容できる範囲か、といった検討が可能となった。

JACVSD は、quality improvement を目的としたデータベースで、臨床現場で有用とされる評価項目の収集に重きを置くこと、アウトカム分析を行うことから、臨床試験での評価項目と共通性があったと考えられた。また JACVSD では、登録症例の追跡可能性を保証しており、施設内での連結可能匿名化を行っていることから、追加でデータを収集しやすいという利点もあった。

本研究では、ヒストリカルコントロール群のデータも、データの欠損や整合性を確認した。これらに関する問合せは、JACVSD 既存データを利用した症例は 0.4%、調査票でデータを収集した症例は 2% で、既存データを利用した症例のほうがデータの不備が少なかった。データ収集時にどの程度データの不備を確認しているかは、データベースによって異なる。不備のあるデータに対しては、データを補完しなければ解析の除外症例となることも多い。欠損データの取扱いは対象者の選択バイアスに影響しやすく、慎重な対応が求められる¹⁹⁾。また、ヒストリカルコントロールによる比較は、交絡やバイアスの影響を考慮した解析が必要となる。試験結果に対する科学的な妥当性を確保するためには、ヒストリカルコントロール群のデータにおいても、データの精査が必要であると考えられた。なお JACVSD は、データ入力時に欠損を許容しない仕様であること、チェック項目は解析で使用する変数のみに限定したことから、問合せの件数自体も少なかったと考えられた。

施設選定・症例数の確保は、全登録症例のうち 72% が JACVSD 登録症例で、最初から対象者を選定する場合と比べて効率的であった。しかし、ヒストリカルコントロール群の適格性に関する条件の見直しにより、解析対象症例として登録された症例のうち 36% が解析対象外となった。必要な症例やデータを適切に収集するためには、ヒストリカルデータを使用する場合にも、通常の臨床試験と同様に、早期における解析計画書の作成やヒストリカルコントロール群のデータ収集に関する計画書の作成が重要であると考えられた。また、選択バイアスの点から、想定する母集団に対してデータベース登録症例の悉皆性は担保されているか、解析対象となった症例の抽出が適切であったか、といった検討も重要である。

本研究では、臨床データベースを利用するプロセスを明らかにしたが、プロセスの評価は行わなかった。データ収集の効率化については、効率化を図る指標として費用や期間は使用せず、何と比べてどの程度効率的になったのかを示すための情報が不十分であった。プロセスの評価は、各プロセスとデータ収集の効率化を図る指標との関連の分析もある。たとえば、本研究で研究期間に影響した要因として、「解析対象者の適格性の基準の見直し」や「データに関する問合せ」がある。試験の早い段階から、これらの要因について事前に検討することで、症例数やデータの質への影響の最小化、研究期間の短縮化につながると考えられた。

JACVSD のデータの限界として、データの SDV や監査は一部しか実施していないことがあげられる。臨床データベースは臨床試験と比べて大規模で、全症例 SDV を行うことは難しいため、今後もデータの品質管理・品質保証の検討が必要である。また、データベースを活用する場合、恣意的な結果の解釈やデータの改ざんを防ぐためにも、治験群とヒストリカルコントロール群のデータ管理は別々の組織で行い、データマネジメント部門の独立性を担保することも重要である。

治験・臨床研究の推進や基盤整備が提言され²⁰⁾、「コスト、スピード、質の米国等諸外国並の改善」が期待されており、臨床データベースを活用できるよう、体制を整備することは今後も有用であると考えられた。

結 論

臨床データベースを臨床試験のヒストリカルコントロールとして用いる際には、通常行われる臨床試験のデータ収集プロセスに既存データの活用に伴うプロセスを加えて、データの品質管理・品質保証を行った。データベースの登録症例から臨床試験の対象者を抽出することにより、症例選択に関する医療機関の負担軽減や、対象症例の意図的な選択による選択バイアスを防ぐことが可能となった。また、JACVSD 登録症例の利用、既存データの利用により、データ収集の効率化を図ることができた。

文 献

- 1) World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2008. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf> (2011/8/15 アクセス)。
- 2) 石橋慶太：日本におけるドラッグ・ラグに関する調査—製薬企業アンケートに基づく現状と課題—。医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 40, 2008 年 6 月。 <http://www.jpma.or.jp/opir/research/paper-40.pdf> (2011/8/15 アクセス)。
- 3) 児玉順子：医療機器の開発及び審査を巡る諸問題。医療と社会 19 : 51-71, 2009。

- 4) 藤原尚也, 櫛 貴仁, 山本光昭ほか：国際比較にみる日本の製薬企業—財務データを中心に—。医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 23, 2004 年 10 月。
<http://www.jpma.or.jp/opir/research/paper-23.pdf> (2011/8/15 アクセス)。
- 5) 厚生労働省：第 7 回医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会。平成 22 年 6 月 16 日。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/06/s0616-4.html> (2011/6/20 アクセス)。
- 6) 厚生労働省：電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）について。平成 22 年 8 月 25 日。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000000mlub-att/2r985200000000mlwj.pdf> (2011/8/15 アクセス)。
- 7) Lia, H. and Yuea, L.Q. : Statistical and regulatory issues in nonrandomized medical device clinical studies. *J. Biopharma. Stat.*, **18** : 20-30, 2008.
- 8) 鳥谷部真一：治験担当者のニーズに細かに対応できる多施設共同治験管理システムの開発（研究課題番号 17390149）平成 17 年度～平成 18 年度 科学研究費：補助金 研究成果報告書（基盤研究（B）），平成 19 年 5 月。
- 9) Neuenschwander, B., Capkun-Niggli, G., Branson, M. et al. : Summarizing historical information on controls in clinical trials. *Clin. Trials* **7** : 5-18, 2010.
- 10) 日本薬剤疫学会：日本における臨床疫学・薬剤疫学に应用可能なデータベース調査結果について（お知らせ）。
http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf (2011/8/15 アクセス)。
- 11) Arts, D.G., De Keizer, N.F. and Scheffer, G.J. : Defining and improving data quality in medical registries: A literature review, case study, and generic framework. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **9** : 600-611, 2000.
- 12) Society for Clinical Data Management : Good Clinical Data Management Practices. April 2011 Edition.
- 13) 日本成人心臓血管外科手術データベース <http://www.jacvds.umin.jp/top.html> (2011/8/15 アクセス)。
- 14) The Society of Thoracic Surgeons (STS). STS National Database. <http://www.sts.org/national-database> (Accessed at Apr 30, 2011)。
- 15) 高本真一：厚生省科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）。心臓外科手術成績の質の向上を目的とする客観的評価法確立のための日本成人心臓血管外科手術データベースプロジェクト（JACVSD）に関する研究。課題番号：H18-医療一般-006。平成 19 年度 総括・分担研究報告書。
- 16) 大橋靖雄：臨床試験の進め方。南江堂，東京，2006。
- 17) CDISC Submission Data Standards Team : Study Data Tabulation Model Implementation Guide : Human Clinical Trials, v3.1.1, CDISC, 2005.
- 18) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH Harmonised Tripartite Guideline—Statistical Principles for Clinical Trials. 1998. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (2011/8/15 アクセス)。
- 19) Little, R.A. and Rubin, D.B. : Statistical analysis with missing data. Wiley, New York, 1987.
- 20) 厚生労働省：「新たな治験活性化五カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告書。平成 22 年 1 月 19 日。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0119-10.html> (2011/8/15 アクセス)。