

重篤な副作用（不具合）

副作用（不具合）名（診断名）・試験薬等に対する予測の可能性*1	発現日 (年/月/日)	重篤と判断した理由 (複数選択可)	副作用（不具合）の転帰 転帰日(年/月/日)	因果関係*2
(<input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知)	/ /	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害のおそれ <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤 <input type="checkbox"/> 先天異常	(/ /) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症あり (症状:) <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 副作用 <input type="checkbox"/> 有害事象
(<input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知)	/ /	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害のおそれ <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤 <input type="checkbox"/> 先天異常	(/ /) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症あり (症状:) <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 副作用 <input type="checkbox"/> 有害事象
(<input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知)	/ /	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害のおそれ <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤 <input type="checkbox"/> 先天異常	(/ /) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症あり (症状:) <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 副作用 <input type="checkbox"/> 有害事象

*1：試験薬等の概要書（添付文書）の記載に基づいて予測の可能性を判断する。

*2：試験薬と関連性を否定できないものは副作用とする。

副作用（不具合）発現時に使用していた薬剤（副作用（不具合）に対する治療薬を除く）

薬剤名：販売名/一般名 (製造番号/製造記号)	用法・用量	投与期間 (年/月/日)	使用理由	副作用（不具合）発現後の 措置/変更後の用法・用量
(試験薬等)	剤型・経路	/ / ~ / /	/	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
()	用法・用量			
()	剤型・経路	/ / ~ / /	/	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
()	用法・用量			
()	剤型・経路	/ / ~ / /	/	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
()	用法・用量			
()	剤型・経路	/ / ~ / /	/	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
()	用法・用量			
()	剤型・経路	/ / ~ / /	/	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
()	用法・用量			

健康危険情報通報

平成 年 月 日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿

健康危険情報について、下記のとおり通報する。

1. 通報者

- (1) 主任研究者氏名
- (2) 研究課題名
- (3) 所属施設名
- (4) 連絡先 TEL
 FAX
 E-mail

2. 報告内容

- (1) 健康危険情報
(国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる内容と理由を簡潔に記入)
- (2) 情報源
(研究者名、学会発表、雑誌等の詳細について記述するとともに、必要なコピー等を添付)
- (3) 情報に関する評価・コメント
(次項のグレード分類において該当するものを記入の上、コメントを記載)
- (4) その他

グレード A 情報：重要情報

- 本邦においてなんらかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠が明確である場合。
- 本邦においてなんらかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠は明確ではないが重大な健康問題となると予測される場合。
- 本邦においてなんらかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、国外の関係機関*が重大な健康問題として警告している場合。

グレード B 情報：情報提供・経過注視

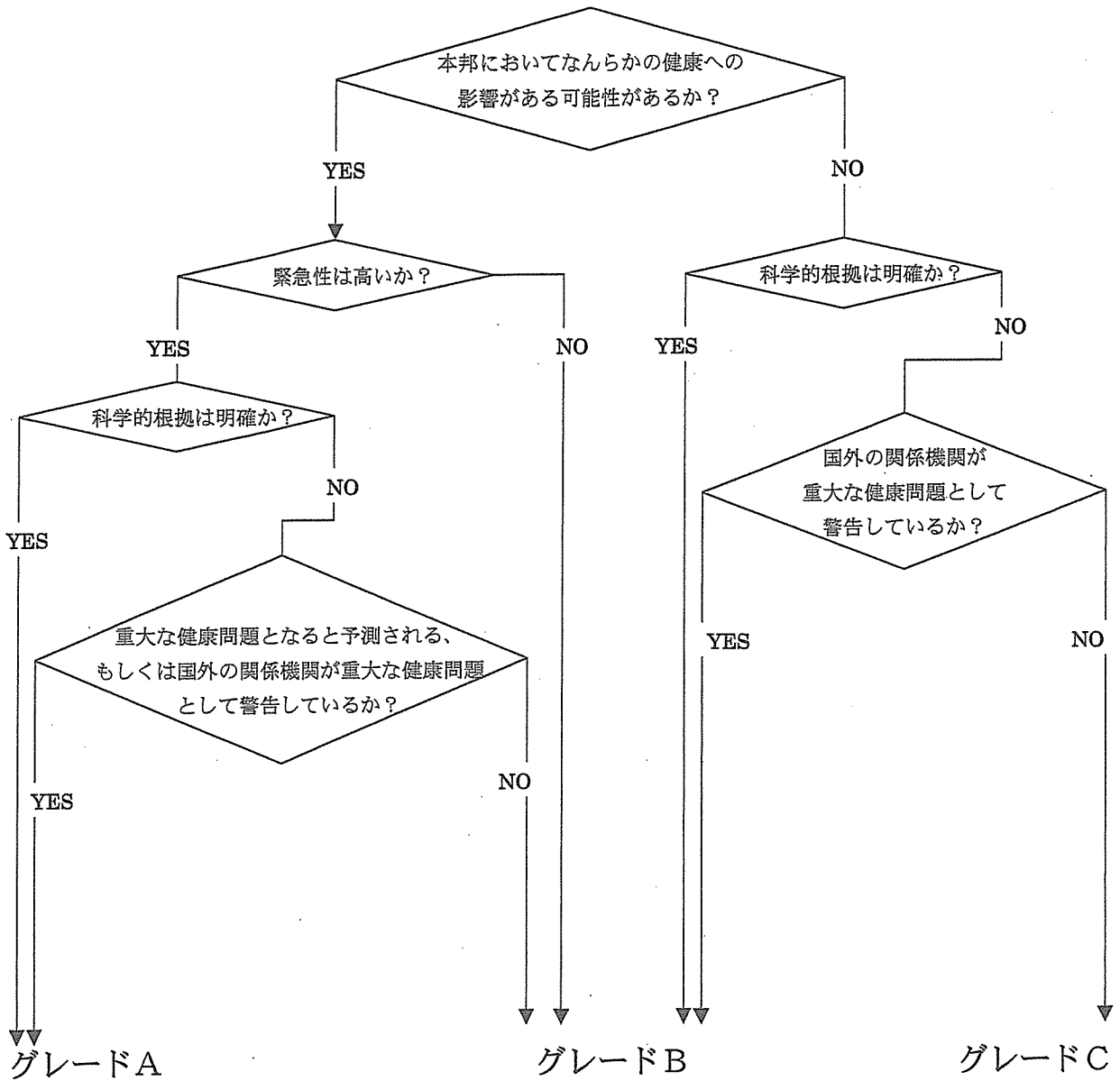
- 本邦においてなんらかの健康への影響がある可能性があるが、緊急性が低い場合。
- 本邦において健康への影響がある可能性は低いが、国外の関係機関*が重大な健康問題として警告している場合。
- 本邦において健康への影響がある可能性は低いが、科学的根拠が明確である場合。

グレード C 情報：参考情報

- 本邦において健康への影響がある可能性は低く、科学的根拠も明確ではない場合。
- 既知の情報である場合。
- 国内対策が既に行われている場合。

* 国外の関係機関とは、世界保健機関、米国食品医薬品庁、米国防疫センター等を指す。

(グレード分類 参考フロー図)



生物統計支援体制の整備に関する研究

分担研究者 大橋 靖雄 東京大学生物統計学教授

研究要旨：

国立成育医療センターを中心とした多施設臨床試験の生物統計支援体制整備の方法を検討し、主任・分担研究者に対して、整備に対する具体的アドバイス、指導を行い、また人材育成対象者に対して生物統計のアドバイスを行うことにより、体制整備実現のための側面支援を行った。人材育成対象者の生物統計家1名は、内部勉強会、外部研修、8件の臨床試験・研究について、プロトコルの立案、CRF作成、データマネジメント打ち合わせ、統計計画書作成等に、大橋のアドバイスの元、委託先の実務支援を受けて参画した。来年度以降は、さらに高度な作業に従事させることにより、平成20年度には、解析計画書の作成と解析実務を行うとともに、セミナーと指導を通じて国立成育医療センターの関わる臨床研究（多施設臨床試験を含む）の生物統計へのコンサルテーションに対応できることを到達目標とし、さらに指導を続ける予定である。1名の生物統計家が、国立成育医療センターの関わるすべての臨床試験・研究の統計支援を行うことは物理的に不可能であり、複数の統計家を常勤として擁する等のより本格的な体制整備を、本研究と同時進行で進めていくことも必須であろう。

A. 研究目的

小児科領域における臨床研究実施・支援・審査体制整備のために、国立成育医療センターを中心とした多施設臨床試験の生物統計支援体制整備の方法を検討し、アドバイス、指導を行い、体制の整備を実現する。

B. 研究方法

成人領域における臨床研究や、小児がん、小児腎臓、新生児領域における生物統計支援の経験に基づき、国立成育医療センターを中心とした多施設臨床試験の生物統計支援体制整備の方法を検討し、主任・分担研究者に対して、整備に対する具体的アドバイス、指導を行い、また人材育成対象者に対して生物統計のアドバイスを行うことにより、体制整備実現の側面支援を行った。

C. 研究結果

生物統計家を紹介し、人材育成対象者として採用されたことにより、国立成育医療センター内での臨床試験への生物統計家の関与が可能となった。人材育成対象者はすでに、統計専門教育を修士レベルで受けており、SASに関する経験も十分である。そこで平成18年度は、実習中心の長期コースである日本科学技術連盟・医薬統計専門コースに参加し臨床試験の流れを体得させた。臨床試験の統計方法論については、DIAワークショップ・計量生物セミナー等に参加し、研修年度を通じ研鑽を積んだ。

また国立成育医療センター内で開催された人材育成対象者を対象とした勉強会（原則週2回）に参加し、特に教科書「医学的研究のデザイン：研究に質を高める疫学的アプローチ」の

抄読会においては、8回にわたって教科書の担当章の内容の説明のみならず、過去に行われた臨床研究の論文などを熟読の上で、事例も提示し、他の人材育成対象者に対して分りやすく説明するスキルも磨いた。臨床研究の実例に接し、その仮説の立て方や方法論を学ぶcritical reading(抄読会)においては、特に統計関係の評価を担当し、自身の研修のみならず他の人材育成対象者の教育にも貢献した。

生物統計の実務については進行中の小児腎臓病領域の臨床試験の解析計画書作成を、大橋のアドバイスのもとに委託先あるいは国立成育医療センターにて行った。立案中の臨床試験・臨床研究5件について、プロトコルの立案、CRF作成とデータマネジメント打ち合わせに参加し、一部試験の症例数設計なども担当した。これら作業については、大橋のアドバイスの元に行い、実務については委託先の支援を受けた(関わった実務作業一覧については添付資料参照)。これら支援を通して、外部の共同研究者に対する生物統計の実例を通じた教育も行うことができた。

D. 考察

経験を積んだ生物統計家による支援を受けた、人材育成対象者である生物統計家の参画により、国立成育医療センターで実施されている臨床研究のみならず、立案中の多施設臨床試験や医師主導治験などについて、より精緻なプロトコル立案・データマネジメントが可能となった。本人も、今年度は臨床研究の基本的なデザインの内容とその根底となる統計学的な根拠について、また解析方法や症例数設計について教科書やOJTによって改めて学習することにより、より理解を深め、また他の人材育成対象者の生物統計の理解度の向上に貢献した。

日本科学技術連盟の臨床試験セミナー統計手法専門コースでは1年間の受講で実際の臨床試験に参加し、プロトコル作成、同意説明、データ回収とマネジメント、解析計画書の作成、解析作業、報告書の作成まで一通りを学習することができ、その経験を、他の臨床試験の計画立案等に活用できている。

今後さらに実務と講習を活用した研修を積み込むことにより、平成19年度の到達目標は、独自に解析計画書が作れることと、いくつかの解析実務の主担当を行うこととする。さらに、平成20年度は解析計画書の作成と解析実務を行うとともに、セミナーと指導を通じて国立成育医療センターの関わる臨床研究(多施設臨床試験を含む)の生物統計へのコンサルテーションに対応できることを到達目標とする。また論文作成のためメディカルライティングについても学習をはじめ、日本科学技術連盟のメディカルライティングコース等にも参加させたい。

コンサルティングを的確に行うためには単に統計の知識のみではなく臨床試験方法論一般そして臨床の知識が必要である。これらを学ぶために、上記のセミナー以外にも、SoCRA、DIA、東京大学医学系研究科・薬学系研究科、東京理科大学、臨床薬理学会、製薬協等で開催されている多くのセミナー・勉強会が利用可能であり、今後とも必要性を考慮し、積極的に受講させていく予定である。

1名の生物統計家が、国立成育医療センターの関わるすべての臨床試験・研究の統計支援を行うことは物理的に不可能であり、複数の統計家を常勤として擁する等のより本格的な体制整備を、本研究と同時進行で進めていくことも必須であろう。

E. 結論

生物統計家の研修はほぼ予定通り順調に進んでいる、今後さらに研修を積み、独自で生物統計コンサルテーションにも対応できる人材育成をめざす。

人材育成担当者である生物統計家の参画により、国立成育医療センターが関わっている臨床試験・臨床研究の一部に、センター内部での生物統計支援が可能になったのみならず、他の人材育成対象者や研究者に対する生物統計教育も行うことができ、国立成育医療センター内部のみならず、外部の共同研究者への貢献も計り知れない。

現状では、研究費での非常勤雇用であるが、複数の統計家を常勤として擁する等のより本格的な体制整備を、本研究と同時進

行で進めていくことが、永続的な体制整備のために必須であろう。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大橋靖雄：統計解析結果の記述方法。
－日本メディカル協会第3回シンポジウム・一般公開講座より 薬理と治療 2005；33(5)：395-401.
- 2) 大橋靖雄：クリニカルトライアルー 2020年への展望Ⅱ。遙か 2005；2：37-43.
- 3) 田中司朗、山口拓洋、大橋靖雄：看護系教育課程を持つ大学における疫学・生物統計学教育の実態調査。日本公衆衛生雑誌 2005；52：66-75.
- 4) 大橋靖雄：個別化医療：統計的視点。Molecular Medicine 2005;42(8):912-917.
- 5) 大橋靖雄：エビデンス生成とその伝達－臨床試験と国民への情報提供。薬理と治療 2005;33(3):193-195.
- 6) Ogihara T. Matsuzaki M. Matsuoka H. Ohashi Y. et al: The Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial: Rationale and Design. Hypertension Research 2005;28:331-338.
- 7) Mizuno S. Yamaguchi T. Fukushima A. Matsuyama Y. Ohashi Y: Overlap Coefficient for Assessing the Similarity of Pharmacokinetic Data Between Ethnically Different Populations. Clinical Trials 2005 ;2:174-181.
- 8) 小俣政男、垣添忠生、金井文彦、大橋靖雄：《座談会》 癌診療－基礎研究と臨床研究の融合を目指して－。内科 2005；96(6)：1103-1114.
- 9) Morita S. Kobayashi K. Eguchi K. Ohashi Y et al: Analysis of Incomplete Quality of Life Data in Advanced Stage Cancer: A Practical Application of Multiple Imputation. Quality of Life Research 2005;14:1533-1544.
- 10) 大橋靖雄：生物統計学と臨床試験デザイン。廣川書店 臨床薬理に基づく－医薬品開発戦略(編集：杉山雄一、津谷喜一郎)2006；283-292.
- 11) 大橋靖雄：5. グローバルスタディ参加に向けての課題 2)生物統計家の立場から。(特集 臨床試験をめぐる話題)。医薬ジャーナル 2006;42(6):1663-1667.
- 12) 寺本民生、佐瀬一洋、佐々木淳、大橋靖雄：《座談会》MEGA Studyの主解析結果とサブ解析結果を読み解く。Therapeutic Research 2006;27(6):903-911.
- 13) 大橋靖雄：完成したMEGA Studyのすべて－11年の苦労とその克服の軌跡－Ⅱ. MEGA Study 推進の基盤と実際 5. 評価委員会の活動。Progress in Medicine 2006;26(Suppl.2) 42-47.
- 14) 大橋靖雄：完成したMEGA Studyのすべて－11年の苦労とその克服の軌跡－Ⅲ. MEGA Studyの成果 2. MEGA Studyの解析と解釈。Progress in Medicine 2006;26(Suppl.2)73-79.
- 15) Nakamura H. Arakawa K. Itakura H. Ohashi Y et al(for the MEGA Study Group): Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan(MEGA Study): a prospective randomized controlled trial.. LANCET 2006;368:1155-1163.
- 16) 大橋靖雄：MEGA Studyが明らかにしたもの。からだの科学 2006;248:28-36.
- 17) Sakamoto K. Matsuyama Y. Ohashi Y: Sensitivity analysis of publication bias in meta-analysis: A

- Bayesian approach. Japanese Journal of Biometrics 2006;27(2):109-119.
- 18) Doi K. Matsuyama Y. Ohashi Y: Analysis of quality of life data with death and drop-out in advanced non-small-cell lung cancer patients. Japanese Journal of Biometrics 2006;27(1):17-33.
- 19) Nakamura S. Nouso K. Sakaguchi K. Ohashi Y et al: Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. American Journal of Gastroenterology 2006;101:2038-2043.
- 20) Matsuba H. Kiuchi T. Tsutani K. Uchida E. Ohashi Y: The Japanese perspective on registries and a review of clinical trial process in Japan. Clinical Trial Registries: A Practical Guide for Sponsors and Researchers of Medicinal Products (edited by MaryAnn Foote). 2006:83-106.
- 21) 大橋靖雄：大規模臨床試験の品質管理－MEGA Study の経験から－。呼吸と循環 2007;55(3):293-300。
- 22) 大橋靖雄：統計・データマネージメントの立場から。《第一回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム：「日本における抗がん剤の臨床開発」欧米からの周回遅れを挽回する為に》。癌と化学療法 2007;34:312-315。
- 2 学会発表
- 1) 2006OCT06 DIA 産官学の共同（プレナリーセッション）
- 2) 2006OCT19 癌治療学会シンポ 財団・NPO の連携による臨床試験の支援
- 3) 2006OCT20 癌治療学会シンポ データマネージメントと運営
- 4) 2006NOV29 臨床薬理学会シンポ 大規模臨床試験の品質管理
- 5) 2006DEC16 臨床研究・生物統計研究会シンポ 医師主導臨床試験推進のための教育プログラム

(資料) 平成18年度に人材育成対象者である生物統計家の関わった実際の臨床研究に係る実務作業一覧

プロジェクト名	概要	具体的作業内容
MELAS (ミトコンドリア脳筋症で脳卒中をきたす病型) を対象とした L-アルギニン製剤の臨床試験(医師主導治験)	小児期に脳卒中様症状を起こす難治性の進行性疾患 MELAS 患者に対して L-アルギニンを投与しその症状改善と発作抑制の効果を評価するプラセボ対象無作為化二重盲検比較試験。ただし同一対象者を含む 2 試験 (発作時の静注の効果と寛解期の内服の効果) 同時に行われる。	データマネジメント打ち合わせ参加 機構相談参加 デザイン検討 CRF 作成
小児腎移植における MMF (ミコフェノール酸モフェチル) の有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究(臨床試験)	慢性腎不全に対する腎移植における MMF の有効性と安全性を確認し用法、用量を確立するための単群多施設共同オープンラベル臨床試験。海外の使用成績 (ヒストリカルデータ) との比較により評価する。	プロトコル立案参加 プロトコル作成 データマネジメント打ち合わせ 症例数設計
小児ネフローゼ症候群に対する食治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備(平成19年度採択課題の臨床試験の準備)	初発小児ネフローゼ症候群を対象にプレドニゾン国際法(2ヶ月投与)の長期投与法(6ヶ月投与)に対する非劣性を検証する。	プロトコル立案参加 プロトコル作成 データマネジメント打ち合わせ 症例数設計
小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の検討(平成19年度採択課題の臨床試験の骨格検討)	小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の有効性と安全性をサルブタモール持続吸入を対照とした多施設共同盲検ランダム化比較試験により検証する。検証試験の前段階として探索的に両薬剤を投与し結果を比較するパイロット研究を行う。	プロトコル立案参加
体重増加不良児 (Failure To Thrive) の療育環境についての調査および介入方法の検討(臨床研究)	成育医療センター総合診療部外来で FTT を認めた乳幼児を対象に食行動の特性/療育環境について追跡調査を行う。	プロトコル立案参加
JSKDC01 (進行中の臨床試験)	巣状メサングウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全	解析計画書作成

	性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験	
JSKDC02(進行中の臨床試験)	ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験	中間解析計画書作成
JSKDC03(進行中の臨床試験)	頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験	解析計画書作成

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）

分担研究報告書

小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究
（主任研究者 中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長）

データマネジメント・セントラルモニタリング体制整備

分担研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長
研究協力者 河本 博 国立がんセンター中央病院小児科

研究要旨

本分担研究の目的は、国立成育医療センター（NCCHD）において、研究所と病院が連携した臨床研究体制を確立し日本の小児臨床研究のリーダーシップを取る環境整備の一環として、データマネジメント・セントラルモニタリング体制を整備することである。(1) データマネジメント部門のインフラストラクチャー構築と(2) 専任データマネージャーの雇用・育成、が具体的課題である。(1) に関して、データクリーニングと統計解析が可能な汎用言語の（SAS®）及び臨床試験データ管理システム（DEMAND®）を導入した。(2) に関して、データマネージャー（DM）人材育成対象者1名を雇用し、当初計画に沿った研修をおこなった。日本科学技術連盟臨床試験セミナーの受講、研究者主導臨床試験を対象にしたデータセンター数力所の見学研修、委託先とも連携した、CRF データ入力支援など初歩的データマネジメント業務に関するオンザジョブトレーニングが1年目研修内容である。研修の補強として、NCCHD内の臨床研究勉強会（週2日）へ出席することで、臨床研究全般にわたる幅広い知識の獲得を目指した。平成19年度にはさらに2名のDM人材育成対象者を雇用・育成予定である。

A. 研究目的

日本の小児領域の臨床研究は、研究方法論、エビデンスに基づく医療（EBM: Evidence-based Medicine）の導入が遅れており、特に臨床試験に求められる要件を満たすことのできる研究組織は、現在でもごくわずかしかない。そのため、国立成育医療センター（NCCHD）に、日本の小児治験・臨床研究のリーダーシップをとるこ

とを期待する声は大きい。これまでもNCCHDは国内の小児を対象とした治験・臨床試験に関与してきたが、ナショナルセンターとして組織的に十分な臨床研究支援を行ってきたとはいえない。

臨床試験支援に求められるのは本研究の分担研究課題すべてである。特に、本分担研究対象のデータマネジメント、モニタリングは試験管理の主業務であることが

ら支援の中核といえる。これまでは設備や人材がないため、業務自体は外部委託せざるを得ず、小児疾患の特殊性に対応するために数人の医師が個人的努力によって、試験管理補助を行うにとどまっていた。

本研究の目的は、国立成育医療センターにおいて、研究所と病院が連携した臨床研究体制を確立し日本の小児臨床研究のリーダーシップを取る環境整備の一環として、NCCHDに小児対象の治験・臨床試験に特化したデータマネジメント・セントラルモニタリング体制を整備することにある。

B. 研究方法

NCCHDのデータマネジメント・セントラルモニタリング体制を整備するために、①将来的な大規模データセンターの骨格となるデータマネジメント部門のインフラストラクチャー構築、②専任データマネージャー（DM）の雇用・育成を実行課題として設定した。これらについて、具体的に以下のような計画をたてた。

①インフラストラクチャー構築

NCCHDに新たに設置される臨床研究センター内にデータマネジメント部門としてのインフラストラクチャーの構築を計画した。本年度は臨床試験データ管理が可能なシステム（CDMS: Clinical Data Management System）の選定と導入、加えて統計解析が可能な環境の構築を目指した。

②専任データマネージャー（DM）の雇用・育成

2名の専任DMを公募し可及的速や

かな雇用を目指した。

修得項目はプロトコルレビュー、データ入力、データクリーニングとクエリの発行、データ抽出と帳票の作成、データ固定、モニタリングレポートの作成、CRF設計、データ入力マニュアル作成、入力手順書の作成、データマネジメント計画書の作成、データベース（DB）メンテナンス、DB仕様書の作成とした。

修得項目後半は過去データベースデザイナーとされた職種の領域もしくはDMとの共同作業でなされるもので、日本で研究者主導臨床試験を早くから確立した日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）のデータセンターではチーフ・データマネージャーとされる職種の職域となる。本分担研究では、初歩的なデータマネジメント業務（ジュニア・データマネージャー業務）、通常のデータマネジメント業務（シニア・データマネージャー業務）、チーフ・データマネジメント業務に分けて研修を行い、それぞれの人材育成対象者の能力に応じたトレーニングを、委託先と連携して行う。本年度は、固定後のプロトコルのレビュー、データ入力、データクリーニングとクエリの発行、データ抽出と帳票の作成、等のジュニア・データマネジメント業務の修得に目標をおいた。さらに、データマネジメントの臨床試験全体の中での位置づけを理解することも初年度到達目標とした。具体的トレーニングプランは、個々の人材育成対象者の背景（CRCの経験があるか等）によって計画する必要があるが、1. 日本科学技術連盟臨床試験セミナー入門コースの受講、2. 国内で研究者主導臨床試験の管理を主業務とする既存のデータセンター数カ所の

視察、3. 委託先との連携による初歩的データマネジメントのオンザジョブトレーニング、4. NCCHD での新規臨床試験及び進行中の臨床試験の検討会への参加、の枠組みの中で具体的な研修内容を設定することとした。

C. 結果

①データセンターとしてのインフラストラクチャー構築

国立成育医療センター病院 12 階に新設された臨床研究センターに、すでに購入済みの 2 台のサーバーに加え、新規に 3 台の高速端末を設置、高速端末にアプリケーションとして統計ソフトを導入することで統計解析が可能な環境を構築した。統計ソフトの選定は、世界的に臨床試験の統計解析に用いられる頻度が高く、信頼性が高いとされることを規準とした。他のデータセンターでの採用状況、生物統計家が使用しやすいものなども加味し、コンピューター言語としても使用可能な SAS 社 SAS® release9.1.3 を採用した。CDMS の選定は、廉価であること、リレーショナルデータベースとして使用可能であるが、できるだけ管理・設計が容易に行えるものであることを優先した。(株)電助システムズの CDMS (DEMAND®) は SAS®をコンピューター言語として使用し、擬似的にリレーショナルデータベースとして使用可能であり、解析に資するデータセット作成にも優れることから採用を決定し、高速端末に導入を行った。

②専任データマネージャー (DM) の雇用・育成

平成 18 年 9 月より DM 人材育成対象者 1 名を採用した。

採用後直ちに NPO 法人日本臨床研究支援ユニットのデータセンターでオンザジョブトレーニングを開始した。具体的には、1)「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキシプラムの安全性・有効性に対する研究」の臨床試験プロトコル作成会議に参加、CRF の PDF 化作成作業・EDC マニュアル作成作業に関与、2) 前立腺癌 2 次検診票の入力作業、3) N-SAS-B S-0 2 (乳癌補助療法研究グループの臨床試験の一つ) の目視チェック・データクリーニング作業補助、4) N-SAS-B S-0 4 の臨床検査データの入力作業、等を行った。

NCCHD での研修として、1) 臨床研究センターの週 2 回の勉強会に参加、2) 低出生体重児の予後に関する研究 (Failure to thrive 研究) のデータ処理作業、3)「小児 2 型糖尿病に対する経口血糖降下剤治療のエビデンスの確立—特にメトフォルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究」の臨床試験監査に参加した (対象施設：横浜市立大学附属市民総合医療センター [2007 年 1 月 22 日] と国立成育医療センター [2007 年 3 月 13 日])。

さらに、外部研修として、表にあげた多数のセミナー、シンポジウム、学会・研究会や班会議に出席するとともに JCOG データセンターや小児血液腫瘍を対象とした医師主導臨床試験の管理も行っている名古屋医療センター・臨床研究センターデータセンターの視察をおこなった。

D. 考察

本年度の達成課題に関しては、人材雇

用が困難を極めたために、遅れが生じた。年度初めの計画では、平成 18 年 7 月までに 2 名の DM を採用し、研修を開始することを予定していたが、9 月に 1 名採用したのみで本年度中にその目標は達成できなかった。しかし、平成 19 年度から新たに研修を開始する DM2 名(実際に関わるべき臨床試験の数、全体的な機能などから総数を当初予定の 2 名から 3 名に変更)が内定しており、また平成 19 年度 4 月からは、国立がんセンター がん予防・検診研究センター(現：がん対策情報センター) 情報研究部がん臨床情報研究室(JCOG データセンター)で臨床試験方法論開発を研究テーマにリサーチレジデントを修了した医師の河本が赴任し、臨床研究センターで臨床試験開発・管理に従事することが決定している。今後データマネジメント体制整備は、河本を核として進める予定であり、今年度の遅れは十分に取り戻せるものと考えている。

安定した人材確保が困難であるという問題は、医師主導臨床試験を管理するデータセンターに共通する問題であり、国内で最も規模が大きく存続期間も長い JCOG データセンターでも 1-2 年前まで同様の問題があったとされる。当データセンターでも今後の安定した人材確保に対して新たな対策を講じる必要性が痛感された。一般に、教育・研修の充実が人材確保の最優先課題とされるが、本分担研究でも DM 教育の改善は実効性の高い対策といえる。平成 19 年度から東京大学に School of Public Health が開設され、データマネジメントのコースが外部に対して開かれる予定であることから、

研修に受講追加を計画している。また臨床研究基盤整備事業の教育型プログラム宇野班でデータマネジメント教育プログラムを構築中で、このプログラムとも連携して教育を進める。

NCCHD は、日本の成育医療における臨床研究の発展のため、「新たな治験活性化 5 ヶ年計画(案)」での小児臨床研究の中核施設となり、長期的な臨床試験支援体制整備を考えていく必要がある。本分担研究では、小児に特化したデータマネジメント・セントラルモニタリング体制を整備することを目標とするが、本年度問題として生じた人材確保の安定化を含め、今後、整備した体制を長期的に維持・発展させていくことが NCCHD の担う責務と本研究班設立の本来の目的を同時に満足するソリューションと考える。

E. 結論

平成 18 年度は、

- 1) 独自のデータマネジメント・統計体制を整備するために、データクリーニングと統計用のソフト SAS®及び SAS®上で稼動するコンパクトな臨床試験データ管理システム(DEMAND®)を導入した。
- 2) DM 人材育成対象者 1 名を採用し、多くの外部研修とオンザジョブトレーニング、NCCHD での研修を行った。

来年度には、新たに DM2 名と試験管理を研究テーマとする医師 1 名の採用が内定しており、本研究の当初の目標にそったデータマネジメント業務及び DM 人材育成を本格的に行い、インフラストラクチャーの構築が進むものと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K. A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2007 Feb 7; [Epub ahead of print]
- 2) Kaito H, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshiya K, Kanda K, Przybyslaw Krol R, Yoshikawa N, Matsuo M. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:1824-1829, 2006. Epub 2006 Oct 13
- 3) Sakaeda T, Iijima K, Nozu K, Nakamura T, Moriya Y, Nishikawa M, Wada A, Okamura N, Matsuo M, Okumura K. Prediction of systemic exposure to cyclosporine in Japanese pediatric patients. *J Hum Gen* 51:969-76, 2006. Epub 2006 Sep 14
- 4) Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T. Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 21:3133-3138, 2006. Epub 2006 Sep 12
- 5) Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, Nakagawa A, Iijima K. Mechanisms of Development and Progression of Cyanotic Nephropathy. *Pediatr Nephrol* 21:1440-1445, 2006. Epub 2006 Aug 11
- 6) Fu XJ, Nozu K, Goji K, Ikeda K, Kamioka I, Fujita T, Kaito H, Nishio H, Iijima K, Matsuo M. Enamel-renal syndrome associated with hypokalaemic metabolic alkalosis and impaired renal concentration: a novel syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 21:2959-2962, 2006. Epub 2006 Jun 24
- 7) Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Segmental membranous glomerulonephritis in children: comparison with global membranous glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1: 723-729, 2006
- 8) Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 511-517, 2006
- 9) Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus nephritis. *Pediatr Int* 48:152-157, 2006
- 10) Okada M, Fujimaru R, Morimoto N, Satomura K, Kaku Y, Tsuzuki K, Nozu K, Okuyama T, Iijima K. EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related conditions. *Pediatr Nephrol* 21:475-481, 2006.
- 11) Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative

glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol* 21:194-200, 2006.

12) 飯島一誠. *EBM 小児疾患の治療* (五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子, 平岩幹男, 水口雅, 横田俊平, 横谷進, 渡辺とよ子編) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療法は何が最も推奨されるのか? p409-412, 中外医学社, 東京, 2007

13) 塚口裕康, 飯島一誠. *Annual Review 腎臓 2006* (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態, p74-80, 中外医学社, 東京, 2006

14) 稲富淳, 飯島一誠. *Annual Review 腎臓 2006* (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, Cyanotic nephropathy, p86-88, 中外医学社, 東京, 2006

15) 野津寛大, 松尾雅文, 飯島一誠. *Annual Review 腎臓 2006* (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), IX. 小児領域, Bartter 症候群の表現型・遺伝子型の相関, p180-189, 中外医学社, 東京, 2006

16) 亀井宏一, 飯島一誠. 【小児に対する移植医療の進歩】 Preemptive 腎移植とはなんですか? *小児内科* 38 : 2111-2114, 2006

17) 飯島一誠. 【腎・泌尿器疾患領域における遺伝子解析】 BOR 症候群. *腎と透析* 61 : 867-870, 2006

18) 飯島一誠. 【小児の治療指針】 腎・尿路 ステロイド感受性ネフローゼ症候群. *小児科診療* 69 増刊 : 705-710, 2006

19) 飯島一誠. 【内科疾患最新の治療 専門家からのアドバイス】 腎臓 Alport 症候群. *内科* 97 : 1098-1099, 2006

20) 飯島一誠. 【腎をまもる私の処方 腎保護薬】 学校検尿で蛋白尿を指摘された7歳男児 腎をまもる私の処方(その2). *腎と透析* 61 : 164, 2006

21) 飯島一誠. 【小児の薬物療法と TDM】 免疫抑制薬 小児ネフローゼ症候群における免疫抑制薬の使い方について教えてください. *薬局* 57 : 211-215, 2006

22) 田中潔, 本名敏郎, 飯島一誠. 【短腸症候群の治療をめぐる】 在宅静脈栄養管理中のカテーテル感染と腎炎. *小児外科* 38 : 1080-1085, 2006

23) 長嶋正實, 丹羽公一郎, 赤木禎治, 佐々木彰人, 篠原徳子, 越後茂之, 塚野慎也, 石澤瞭, 寺井勝, 長田道夫, 服部元史, 和田尚弘, 郭義胤, 飯島一誠, 上村治, 牛島克実. チアノーゼ型先天性心疾患にみられる腎疾患の頻度, 成因解析と診断, 治療法の策定. *日本小児循環器学会雑誌* 22 : 130-133, 2006

24) 亀井宏一, 飯島一誠. 【内科疾患最新の治療 専門家からのアドバイス】 腎臓 Fabry 病. *内科* 97 : 1100-1101, 2006

25) 飯島一誠. 【ネフローゼの治療最前線】 頻回再発型/ステロイド依存症ネフローゼ症候群の薬物療法. *小児科* 48 : 153-159, 2007

2. 学会発表

1) Nakayama M, Otsuka Y, Kamei K, Suzuki T, Kitamura A, Tsukaguchi H, Nozu K, Matsuoka K, Okuyama T, Iijima K. Novel PKHD1 gene mutations identified with

- haplotype analysis and direct sequence. Korea-Japan The 4th Pediatric Nephrology Seminar 2006, Seoul, Korea, 2006
- 2) Kamei K, Iijima K, Nakayama M, Matsuoka K, Nakagawa A. Chronic Glomerulonephritis Associated with IgG Subclass Deficiency. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006
- 3) Kaito H, Nozu K, Kanda K, Przybyslaw KR, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. The Effect of Aldosterone Blockade in Patients with Alport Syndrome. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006
- 4) Nozu K, Fu XJ, Kaito H, Kanda K, Kamitsuji H, Yoshiya K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006
- 5) Obana M, Nakanishi K, Togawa H, Sako M, Shima Y, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. C-509T and T869C Polymorphisms in TGF- β 1 Gene and Proteinuria in Childhood IgA Nephropathy. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006
- 6) 亀井宏一、飯島一誠、池田昌弘、本田雅敬. 日本人乳児におけるスポット尿の尿蛋白/クレアチニン比についての検討. 第109回日本小児科学会学術集会、金沢、2006
- 7) 貝藤裕史、野津寛大、藤田晃生、神岡一郎、松尾雅文、田中亮二郎、飯島一誠、中西浩一、吉川徳茂. Alport 症候群に対する抗アルドステロン薬の効果についての検討. 第109回日本小児科学会学術集会、金沢、2006
- 8) 亀井宏一、中山真紀子、大塚泰史、鈴木輝明、飯島一誠、田中敏章. 日本人小児における血清シスタチンCの正常基準値と、腎機能マーカーとしての有用性について. 第49回日本腎臓学会学術総会、東京、2006
- 9) 神岡一郎、野津寛大、貝藤裕史、藤田晃生、吉矢邦彦、里村憲一、田中亮二郎、飯島一誠、中西浩一、吉川徳茂、松尾雅文. 全国調査における典型的 HUS の重症化因子の検討. 第49回日本腎臓学会学術総会、東京、2006
- 10) 尾鼻美奈、中西浩一、佐古まゆみ、吉川徳茂、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠. 小児 IgA 腎症における transforming growth factor (TGF)- β 1 遺伝子多型(C-509T, T869C) の関与. 第49回日本腎臓学会学術総会、東京、2006
- 11) 亀井宏一、鈴木輝明、大塚泰史、小林信一、松岡健太郎、中山真紀子、中川温子、飯島一誠. 慢性糸球体腎炎を合併した IgG サブクラス欠損症の2例. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006
- 12) 野津寛大、吉矢邦彦、神岡一郎、藤田輝生、貝藤裕史、付学軍、松尾雅文、飯島一誠. 尿中落下細胞の解析により Exon skipping を証明できた Gitelman 症候群の1例. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006
- 13) 貝藤裕史、田中亮二郎、藤田晃生、吉矢邦彦、飯島一誠、吉川徳茂、野津寛大、松尾雅文、神岡一郎、中西浩一. Alport 症候群に対する抗アルドステロン薬の効果についての検討. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006