

ートは、すでに大規模前向き二重盲検試験によって、

ステロイド誘発性骨粗鬆症
(Glucocorticoid-induced

osteoporosis: GIOP)における骨密度増加効果および新規骨折予防効果が認められた。しかしながら、内服法の制約からコンプライアンスの悪い症例が多い。近年、アレンドロネートの週1回製剤が開発され、退行期骨粗鬆症では同等性が報告されているが、GIOPは退行期骨粗鬆症と比してビスホスホネート製剤による骨密度増加効果が弱いことなどが知られており、これまでGIOPを対象として、週1回製剤の治療有効性・安全性について連日投与製剤と比較をしたデータはない。

【目的】

GIOPにおいて、ビスホスホネート連日製剤に対する週1回製剤の非劣性を検証する。

【対象】

- (1) 慶應義塾大学病院血液感染リウマチ内科に通院または入院中であること。
- (2) ステロイド剤プレドニゾロン換算5mg/日以上を12週以内に開始され、今後12週以上投与することが見込まれる患者。
- (3) 同意取得時の年齢が20歳以上90歳以上であること。
- (4) 研究の主旨を理解し、参加の同意を得た者。

【研究期間】

症例登録期間 平成20年3月～平

成23年3月

観察期間 1年間

【目標症例数】130例

【割り付け】

アレンドロネート連日投与群(D群)、アレンドロネート週1回投与群(W群)の2群に無作為に割り付ける。割付の際には、ステロイド最大投与量(15mg/日以上・未満)、性別(男性・未閉経女性・閉経女性)で層別化する。

【統計学的解析】

Primary outcome 投与開始1年後の腰椎骨密度の変化率

Secondary Assessments 6ヶ月後の腰椎骨密度の変化率、大腿骨大転子・橈骨遠位端骨密度の変化率、新規骨折発生率、有害事象発生率、服薬コンプライアンス

解析方法 t検定、共分散分析、Cox回帰

【進捗状況】

登録症例 4例

【試験名Ⅳ 研究名】

膠原病に伴う早期または境界型肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬の検討

【背景】

膠原病はに伴う肺動脈性肺高血圧症(PAH)は生命予後に大きく関与する病態で、頻度は高くないが、PAH診断後5年生存率は、無治療で約10%と報告されている。PAHに対して現在使用可能な薬剤はプロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮

抗薬、PDE-5 阻害などがあり、その治療は WHO 機能分類 class III・IV を対象とした大規模臨床試験の結果を基に行われているが、早期の PAH に対する治療ははまだエビデンスがない。

【目的】

膠原病合併早期または境界型 PAH の自然歴を明らかとし、薬剤介入による進展防止効果の可能性を検討する。同時に PAH 治療薬の末梢循環障害に対する効果を検討する。

【対象】

- (1) 慶應義塾大学病院内科に通院または入院中。
- (2) 以下のいずれかに該当する疾患を有する。
全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎（以上アメリカリウマチ学会分類基準による）、混合性結合組織病、抗U1 RNP抗体陽性混合性結合組織病疑い。
- (3) 18歳以上80歳未満。
- (4) 右心カテーテル検査において、平均肺動脈圧20mmHgを超え、かつ肺動脈楔入圧正常。
- (5) WHO 肺高血圧症機能分類 I、II 度。
- (6) 研究の主旨を理解し、参加の同意を得た者。

【研究期間】

症例登録期間：平成20年9月～平成23年8月

観察期間：3年間

【目標症例数】70例

【割り付け】Sildenafil Citrate 60mg/

日(S群)、Beraprost sodium 120～360 μ g/日(B群)の2群に無作為に割り付ける。

【統計学的解析】

Primary outcome PAH増悪率

Secondary Assessments 生存率、6分間歩行距離結果(変化の差・変化率)、末梢血流評価結果、肺機能検査結果、心臓超音波検査結果、右心カテーテル検査結果

解析方法 t検定、共分散分析、Cox回帰

【進捗状況】

登録症例 1例

⑤小児科医

(1)教育歴(受講または講師)

臨床研究デザイン：観察研究、臨床試験コースTA

九州大学病院において児童精神科分野における臨床研究を視察

(2)治験参加実績

なし

(3)臨床研究参加実績

主研究者として参加

- ①「小児救急外来に同伴した母親の心理社会的背景の検討」
- ②「Williams 症候群をモデルとした読字障害の責任遺伝子の特定」
- ③「リスバリドンの代謝と CYP2D6 遺伝子多型の関係」
- ④「子宮内膜症の発生と遺伝子多型の関係」
共同研究者として参加
- ⑤「慢性疾患患児の療育者の医療機関に対する満足度の検討」

- ⑥「同種骨髄移植後の免疫抑制剤の代謝と副作用に対する遺伝子多型の影響」
- ⑦「ダウン症候群患者における、肺高血圧症と TXA2、PGI2 値の関係」
- (4)業績 (原著論文、著書、学会発表、その他)
- 原著論文
- ① Adult Phenotype of Mulvihill-Smith Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 Feb 1;149A(3): 496-500.
- ② Effects of CYP2D6 Genotypes on Risperidone Metabolism in Japanese Patients with Schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* (印刷中)
- ③ 診断検査の特性の評価。小児科診療 72(4)、2009 (印刷中)
- ④ 平均値の差の群間比較。小児科診療 72(4)、2009 (印刷中)
- ⑤ Endometriosis and Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor Polymorphism. (投稿中)
- ⑥ CYP3A5 and MDR1 polymorphisms are associated with calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after allogenic stem cell transplantation in children. (投稿中)
- 講演
- 「心理学・社会学の観点からみた小児救急医療」2009年3月7日さいたま子ども健康フォーラム
- (5)現在実施中の臨床研究のデザイン概

要

【研究名】

小児救急外来に同伴した母親の心理社会的背景の検討

【背景】

小児救急外来に同伴した母親は、不安や抑うつ傾向の頻度が高いという過去の研究がある。

【目的】

小児救急外来に同伴した母親の不安や抑うつ傾向の頻度が高いことを、一般外来受診者と比較することにより明らかにする。

【対象】 (eligibility criteria)

小児救急外来に同伴した母親 100名
一般小児科外来に同伴した母親 100名

【研究期間】

症例登録期間 平成 20 年 10 月～平成 21 年 4 月
横断研究のため、観察期間はなし

【目標症例数】

各群 100 名

【割り付け】

なし

【統計学的解析】

Primary outcome 抑うつを評価するための設問の高得点の割合
Secondary Assessments 不安を評価するための設問の高得点の割合など

解析方法 Primary outcome についてはカイ二乗検定、加えて探索的な検討を行う

【進捗状況】

平成 21 年 3 月現在、小児科外来群

75名、一般小児科外来群30名の調査が終了している。

⑥内科（呼吸器内科）

(1)教育歴（受講または講師）

医療統計基礎コースにTAとして参加。

(2)治験参加実績

①ACCESS 試験（国際共同治験）：A controlled Comparison of Eritoran Tetrasodium and Placebo in Patients with Severe Sepsis に症例適確性判断者として参加。

(3)臨床研究参加実績

①化学療法治療歴を有する非小細胞肺癌（最発例あるいは前治療無効例：3rd line）に対する塩酸アムルピシンの検討 臨床第I相/II相試験 に共同研究者として参加

②高齢者に対する進行・再発非小細胞肺癌に対するパクリタキセルとカルボプラチン併用化学療法の臨床試験 臨床第II相試験 に共同研究者として参加

(4)業績（原著論文、著書、学会発表、その他）

上記2試験を2009年3月の日本臨床腫瘍学会で報告予定。

(5)現在実施中の臨床研究のデザイン概要

【試験I 研究名】

化学療法治療歴を有する非小細胞肺癌（最発例あるいは前治療無効例：3rd line）に対する塩酸アムルピシンの検討 臨床第I相/II相試験

【背景】

非小細胞肺癌に対する化学療法は、

2nd line まではEBMに基づいた治療が行われているが、3rd line 以降の化学療法のEBMはほとんど無い。3rd line 以降で塩酸アムルピシンは、肺癌患者の予後を改善する可能性が考えられる。

【目的】

化学療法治療歴を有する非小細胞肺癌を対象に第I相試験では塩酸アムルピシンの安全性を評価し、MTD (Maximum Tolerated Dose) 及び RD (Recommended Dose) を決定する。第II相ではRDにおける塩酸アムルピシンの有効性を評価する。

【対象】

(eligibility criteria) 化学療法治療歴を有する非小細胞肺癌患者（最発例あるいは前治療無効例：3rd line）

【研究期間】

症例登録期間；2007年1月より目標症例到達まで。

観察期間；症例登録終了後3年。

【目標症例数】30例。

【割り付け】本試験では行わない。

【統計学的解析】Primary outcome；奏効率、非PD率。

Secondary Assessments；生存期間 (Overall Survival)、無増悪生存期間(PFS)、安全性、解析方法

【進捗状況】

目標症例30例中13例の登録が終了している。

【試験II 研究名】

高齢者に対する進行・再発非小細胞肺

癌に対するパクリタキセルとカルボプラチン併用化学療法の臨床試験
臨床第 II 相試験

【背景】

現在高齢者の肺癌患者は増加傾向にある。現在高齢者にとって安全でよいとされている化学療法はいくつかの抗癌剤の単剤治療であり、非高齢者に対する併用化学療法とは一線を画している。しかし、治療効果の面では単剤での効果は併用療法に比べ劣ることがしめされている。高齢者にとっても安全でかつ効果的な治療法の開発が求められている。

【目的】

高齢者の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル併用療法の安全性と有効性を評価する。

【対象】

(eligibility criteria) 化学療法治療歴を有さない 70 歳以上の非小細胞肺癌患者

【研究期間】

症例登録期間；2007 年 1 月より目標症例到達まで。

観察期間；症例登録終了後 3 年。

【目標症例数】 65 例。

【割り付け】 本試験では行わない。

【統計学的解析】 Primary outcome；奏効率。

Secondary Assessments；生存期間 (Overall Survival)、無増悪生存期間(PFS)、安全性

【進捗状況】

目標症例 65 例中 24 例の登録が終了している。

⑦内科 (腎臓・内分泌・代謝内科)

(1)教育歴 (受講または講師)

臨床研究入門コースを受講

臨床研究者専門コースを受講

臨床研究デザイン「観察研究コース」参加

(2)治験参加実績

ACCESS STUDY

(3)臨床研究参加実績

STAR CAST 試験

奈良医大との共同臨床試験

(4)業績 (原著論文、著書、学会発表、その他)

特になし

(5)現在実施中の臨床研究のデザイン概要

【研究名】

STAR CAST 試験

【背景】

高血圧症は本邦で最も有病率の高い疾患であり、人口の 4 人に 1 人以上が高血圧症を有することが知られています。高血圧の治療にはまず生活習慣の改善 (食事療法や運動療法) が必要ですが、それでも十分な降圧が得られない場合は降圧薬による薬物療法を開始することになります。一度開始した薬物療法は通常は一生続けなければならないということが常とされてきました。

ところが外国の研究では、最近の降圧薬を用いた場合、薬を 2 年間服用した後に薬物を中止しても、その高血圧発症抑制効果が持続することが報告され、世界的に注目されています。この米国の臨床検討 TROPHY 試験では、

高血圧になる前のいわゆる高血圧予備軍（高血圧前症）の患者さんを対象にしていますが、我々は同様なことが既に高血圧になっている患者さんでも可能なのではないかとこのことを期待しています。

しかしながら、現時点ではそのようなことが可能なかどうかは正確にはわかっておらず、また、降圧薬の中でどの薬剤が特に中止するのに有効となるのかは明らかではありません。

従って今回の研究では、未治療の軽症高血圧症の患者さんを対象に、現在最も使用されている2種類の降圧薬（アンジオテンシン受容体拮抗薬・カルシウム拮抗薬）のいずれかを1年間服用して頂き、その後仮に一時的にでも服用を中止することが可能かどうか、またその可能性を決定する医学的因子、を調べることを目的としています。また、この試験をより安全に行えるために自動血圧計を患者さんに提供し、家庭の血圧をインターネットを用いてチェックする、「血圧i手帳」という新しい方法で血圧管理を行います。

【目的】

無治療の軽症高血圧患者に対してアンジオテンシン受容体拮抗薬またはカルシウム拮抗薬による短期薬物療法を1年間実施し、各々の高血圧退行効果を比較検討する

【対象】（eligibility criteria）

軽症高血圧外来患者

【研究期間】

症例登録期間 2008年4月～2011年3月

観察期間 2008年4月～2012年3月

【目標症例数】

登録症例数 220例

【割り付け】（もしある場合）

無作為割り付け

【統計学的解析】

Primary outcome 減量開始からの降圧薬中止持続期間

Secondary Assessments 降圧薬中止後の外来随時血圧・家庭血圧の推移

臓器障害：BNP、高感度CRP、過酸化脂質、尿中微量アルブミン/クレアチニン、尿中8-水酸化デオキシグアノシン/クレアチニン、

血液・尿メタボロームプロファイル
糖代謝：血糖、IRI、HbA1c、HOMA-IR、アディポネクチン、レプチン、アンジオポイエチン

血管代謝：PIIIP、ストロメライシン-1、PAI-1

解析方法

投薬完了例を対象として、減量開始からの降圧薬中止持続期間（減量開始時点をもとに、上記の中止成功状態を満足しなくなった時点をもとにイベント発生時点とする）に対する生存時間解析を行う。イベントが発生していない症例については、家庭血圧の最終測定時点を打ち切りとして扱う。

両群について、生存関数（各時点の中止成功率）を推定するとともに、

ログランク検定により群間比較を行う。また、可能な場合には、減量開始からの降圧薬中止持続期間について各群の中央値を算出する。

副次的解析として、割り付けられた全症例を対象とした解析も行う。この際、減量期に移行できなかった症例は中止成功率算出の際の分母のみ含める。

【進捗状況】

現在 50 名登録済み

5. 国際共同治験プロジェクトの今年度の実績報告

(ア) AZ 社

① 治験費用算定方式の検討

三年間の総括報告に述べた PPPV (per patient per visit) 方式 (実績比例、積算方式の治験費用算定法) を、AZ 社の国際共同治験で試用すべく検討を重ねた。診察、臨床検査など治験毎に異なる手順全てを網羅して事前に金額を検討するのは現実的でないため、おおまかな算出手順の基本的な進め方を 2008 年後半から 2009 年前半にかけて固めた。これにもとづいて、下記の固形腫瘍の治験を PPPV 方式の試用第一号とすべく鋭意協議を続けている。治験計画の概略が固まった時点で実際の金額を概算し、治験責任医師や治験事務担当者との具体的な検討に移る予定である。

② 固形腫瘍における国際共同治験準備

上述のごとく PPPV 方式を利用し、surgical oncology 領域での固形腫瘍

の第一相試験 (国際共同治験) の準備を 2009 年から進めつつあり、2009 年半ばの開始を目標として責任医師、依頼者それぞれとクリニカルリサーチセンターが連携し鋭意準備中である。

③ 非臨床での安全性早期把握に関する translational collaboration

AZ 社英国本社との非臨床、安全性の担当者と慶應側とで 2008 年 12 月 26 日に電話会議を行い、ヒトにおける安全性上の問題点を実験動物モデルで高い精度で予測できる新たな方法について向後協力することで合意し、具体的な今後の担当者を任命したうえ、鋭意検討を進めている。

④ Manchester Cancer Centre との協力

包括合意を AZ 社と締結している Manchester Cancer Centre を 2008 年 9 月に訪問し、同 Centre 臨床部門 Christie 病院に Malcom Ranson 教授 (Medical oncology and pharmacology) から、国際水準の治験運営について情報を得た。同病院は英国南部～中部 (catchment area 総人口: 約 300 万人) で一般総合病院の診療水準を超えた専門治療を要する全癌患者を一括して担当する。患者の集約性は極めて高く、患者は、臨床試験に参加する機会を特典・利益として認識している。このため治験や臨床研究への協力に患者は熱心で、抵抗感はほとんどないという (全来院患者一年に 4000 人の 1 割が臨床研究に参加する)。一年間に 800 人が Ranson 教授の Derek Crowther Trial unit における臨床試験に参加し (Ph-I 20 本、Ph-II 35～40 本、Ph-III 30 本)、

同 unit はヨーロッパ全土で最大規模の early phase oncology trial unit として令名高い。同院の上級医師 (consultant) は他院における NHS の仕事を 50%、同 unit における臨床研究を 50%とし、多忙な臨床診療と、高水準の臨床研究とを両立させている由であった。臨床研究の推進には、①適切な患者層の選別と協力、②治療領域の専門性と特化、③医師の時間・身分の確保、④支援体制の確立の四点が必須であることが改めて明瞭になった。

(イ) E 社

1. 治験概略

E 社の開発した重症セブシスに対する新薬の第 III 相治験

2. 今年度の進捗状況

本邦では北米、欧州よりも実質的に1年近く後から症例組み入れが開始され、当初、組み入れ症例数は少なかったが、徐々に増加し今年度後半からは 5-8月の症例組み入れが安定して続いている。症例組み入れ率(実際に組み入れた症例数/症例組み入れ要請の総症例数)は日本が最も高く、本邦の治験参加施設のプロトコルの理解度の高さが伺われる。2008年5月には第2回 Investigator's meeting(参加施設の医師を対象にした説明会)を開催したが、その際にプロトコル理解度のテストを施行したところ、日本の医師のほうが適格性基準の理解度は優れていた。本邦における治験実施施設の人的資源が不足しがちであることを考慮すると、海外に

比して症例の組み入れ数は健闘しているといえる。

3. 施設による組み入れ症例数の違い

図1(参加施設別組み入れ症例数)は施設別の組み入れ症例の積算をグラフ化したものであるが、参加施設によってかなり組み入れ症例数は異なる。今後治験や臨床研究を推進していく上で、組み入れ症例数の多い施設に学ぶ点は多いと思われる【図1】。

6. 治験実績・臨床研究実績のまとめ

平成19年4月1日時点(平成18年度実績)から平成20年度9月30日時点までのデータをもとに、平成20年度の治験実績・臨床研究実績について述べる。

(1) 治験実績

当院の治験契約例数は延べ181件から197件と16件、実施例数は延べ120件から128件と8件増加した。種類としては企業治験が10件増加し、医師主導治験は2件から1件へ減少した。国際共同治験は5件増加した。国際共同治験の増加に伴い、英語の実施計画書の受入及び英語でのモニタリング・監査対応もこれまでの‘なし’から‘あり’へと改善・変化した。国内治験は8件増加した。

EDCシステムによるe-CRF入力は12%増加し、ハード面への対応状況も、新たな負担なく既に院内にある設備を用いての対応可能へと改善した。

しかし、実施率は約66%から約65%と1%ではあるが減少しており、65~66%で推移している実施率を向上させることが次年度の課題と言える。ただ、実施例数

を重要視する傾向もあることから、実施例数については次年度も更なる増加を目指していきたい。

契約例数を治験の相で見ると、Phase I が3例、Phase III が12例と増加した一方で、Phase II と Phase IV は若干ではあるが減少した。オーファン指定は‘あり’が2例減少し、‘なし’が11例と増加した。

疾患重篤度別にみると、ICU・CCU等入室、救急外来受診患者対象、その他重篤の3群は全て減少し、これら3群に該当しない治験が0から34例へ増加した。この理由としては、外来治験がわずかに増え、入院治験は横ばいであったこと、Open 試験は僅かながら減少した一方で、DBT (Double Blind Test) が10件と増加したこと、高齢者や合併症を持つ成人を研究対象者とした治験が増加した背景などから、疾患重篤度の上記3群には分類されないが、大学病院の特性に由来する、外来で煩雑かつ高度な内容を行う治験、希少疾患に関する治験やがん治験の増加が一因と考えられる。

なお、分担医師数は48名増加したが、1治験当たりの分担医師数は約6名で前年度と変わりがなかったことは、実施例数の増加を裏付けるものと考ええる。

(2) 臨床研究実績

臨床研究数は平成20年度9月30日時点で191件が承認されていた。前年度1年分と比較した結果、半年で既に約10件増加しており、当院の医師及びコメディカルの臨床研究への意欲の高さが伺えた。191試験の当院での症例登録数をみてみ

ると、数例から500例くらいまでが約96%を占めていたが、残り4%は当施設の症例登録数800~1000の試験(3試験)と1000症例以上(5試験)であった。これは多施設共同大規模試験が活発に行われていることを意味すると考える。同時に、倫理委員会が活発に稼働しており、臨床研究実績及び質の向上に大きな役割を果たしていると言える。

臨床研究におけるデータ管理状況をみると、恒常的組織で行っている試験が約54%、グループ内管理が約38%で個人管理は8%であった。個人情報の漏洩が問題となっている昨今では、連結可能匿名化した個人情報の保管・管理の徹底など、更に確実なデータ管理システムを構築する必要がある。

平成20年度の臨床研究実績において特筆すべき点は、CRC (Clinical Research Coordinator; 臨床研究コーディネーター) の臨床研究への関与状況の改善であった。今年度からCRCは所属に関わらず、説明同意文書作成支援、インフォームド・コンセント補助、症例報告書作成支援、症例登録業務などに携わり、臨床研究実施を支援するようになった。CRCの呼称が従来の治験コーディネーターから臨床研究コーディネーターとなり、治験のみならず臨床研究支援が望まれるようになった今日、CRCの更なる活躍が望まれる。

次年度以降、改善が望まれる点として、臨床研究の倫理委員会事務局を担う専門部署の設置が挙げられる。現在、当施設では病院庶務課が兼務で対応している実情がある。4月1日からの臨床研究に関する倫理指針改訂の全面施行に向け、倫理

委員会の充実及び専門部署の設置など、倫理委員会関連に関する早急な対応が課題と言える。治験・臨床研究に関する設備や体制、得意疾患領域等アピールできる点については、いかにあげることができる。

①依頼者にアピールできる点

・大学病院として、各疾患領域毎に高度な専門性をもつ臨床医が数多く在籍。同時に、患者（外來、入院）数が多いヒアリングを含む治験事務プロセスの簡素化・迅速化、治験費用算定・精算プロセスの見直しを図り、治験・臨床研究の推進・発展に向け努力している。

・CRC による十分な業務支援の提供と、組み入れ促進への努力。

・クリニカルリサーチセンターによる治験・臨床研究の一元的実施支援体制が可能で、グローバルレベルの研究支援体制がほぼ整備された（自主臨床研究の質の向上に加え、国際共同治験のコーディネーティング・センターを担当するなど、英語での対応が可能）。

・関連する地域基幹施設や他の中核・拠点病院との人的交流を含む連携が密である。

・治験・臨床研究教育の機会が多く提供され、人材の育成・確保に努めている。

・臨床研究の計画、運営、protocol や CRF 作成、試験薬割付、症例登録などの全面的支援ができる。

②患者・被験者にアピールできる点

・大学病院として、各疾患領域に、高度な専門性をもつ医師が数多く在籍してお

り、幅広い疾患の治験・臨床研究が多数実施されている。同時に、国際共同治験、医師主導治験、高度医療への取り組みを積極的に行っており、最新の薬剤、現在の日本では未承認の適応外薬剤、医療等へのアクセスが可能である。

・倫理委員会の活発な活動に加え、治験管理センターとクリニカルリサーチセンターの協力による治験・臨床試験実施支援体制が整備されており、患者・被験者の安全性を最大限に確保することができる。

・診療科の医療提供レベルが高く、有害事象及び重篤な有害事象発生などの緊急対応・処置等が必要な場合でも、直ちに対応することが可能である。

・被験者のインセンティブ向上への取り組みとして、診察や医事会計を優先するなどへの対応を取っている。

・治験管理センターとクリニカルリサーチセンターの協力により、被験者等からの問い合わせ等に対応するための体制整備ができています。

C-2) 平成 18～20 年度活動の総合報告

1. 治験事務管理の改善

依頼～FPI 期間の短縮、所要プロセスの可視化・所要期間の数値化、“事前対応型”から“事後対応型”へ（オーバークオリティからの脱却）、事前ヒアリングの簡素化、安全性情報に関する独自のラインリストの廃止などを、プロジェクトチームを組織して、計画・実施した。

さらに、統一書式導入・SOP 改訂と院内手続き見直し、治験薬搬入プロセスの迅速

化、担当医師との連携強化による症例把握・組み入れの効率化を図った。

その結果、平成 19 年度終了時点で、表 1 のとおり改善を見た【表 1】。

さらに、平成 18 年度と 19 年度の比較では、表 2 のような改善をみた【表 2】。

2. データセンター機能の確立

1. データマネジメント業務

1) CRF 設計

H18 年 11 月以降、次の 9 試験の CRF 設計業務を行った。CRF 設計については、データ管理業務を行う上において、効率的な作業を可能とするよう、有害事象や、バイタルサインなど、データの種類ごとに標準化(モジュール化)を行っている。データベースの設計は、標準化されたモジュールごとに行い、可能なものについては、データセンター内の試験の CRF モジュールを共通化することによって、データベース・セットアップ、ロジカルチェック・プログラミング、導出変数の設定、解析データセットの作成、症例一覧表の作成、目視チェック仕様、統計解析に至るまで、関連するプロセスを含めて標準化させることが可能となる。これにより、作業ミスを防ぎ、効率のよい業務プロセスで実施することが可能となる。

- H18 年 11 月 STARCAST 試験 (Short Treatment with the ARB Candesartan Surveyed by Telemedicine) (220 例)
- H18 年 11 月 SAKURA 試験 (関節リウマチ患者の生命予後に関する調査) (600 例)

- H19 年 1 月 化学療法を有する非小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンの検討 (30 例)
- H19 年 1 月 高齢者切除不能未治療非小細胞肺癌に対する Bi-weekly Paclitaxel+CBDC 併用量法 (65 例)
- H20 年 4 月 CAESAR 試験 (機能性ディスペプシアに対する Rabeprazole と placebo の多施設共同二重盲検比較試験) (120 例)
- H20 年 9 月 E-CAM 試験 (うつ病における通常治療と併用療法 (通常治療 + 認知行動療法) の有効性および費用対効果に関する単盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験) (80 例)
- H20 年 10 月 LEEBOC 試験 (C 型慢性肝疾患患者に対する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 顆粒製剤長期投与の臨床効果についての研究) (200 例)
- H21 年 3 月 厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害」に関する調査研究 クローン病の外科治療と Infliximab 併用療法の効果 (100 例)
- H21 年 3 月 再発卵巣がんに対するリボソーム化ドキソルピシンとカルボプラチン併用療法に関する第 I / II 相臨床試験

2) データ入力業務

現在システムを構築中であるため、ACCESS、Excel および FileMaker を利用したデータ入力を行っている。上記ソフトウェアにおいては、データ変更履歴を取ることができないため、限定的な利用

にとどめている。入力されたデータから一定の割合を抽出し、CRF データと比較することで、最低限の信頼性を確保している。言うまでもなく、適切に設計されたデータ管理システムが必要となり、早期開発が急務である。

2. データ管理システムの開発と確立

1) 大型データ管理システム

(1) データベース運用の実際

H18年3月までに、大型データ管理システムである HITCANDIS（以下、大型システム）のシステムバリデーションを完了した。H19年4月以降、STARCAST 試験、および非小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンの試験について、具体的な試験のセットアップに入った。当初順調にセットアップは実施されたが、システムの拡張計画や、運用上の問題等が明らかになり、大型システムを全面的に使用したデータ管理システムの運用は非常に難しいものとなった。大型システムは、その維持に必要なサポート、バージョンアップ、メンテナンスそしてそれらを実行する人員が必要となり、それに応じて費用もかかる。医師主導研究を主に扱う大学のデータセンターとしては、経費効率は非常に重大な要因であり、安定した運営のためには、何をするにも莫大な経費がかかる大型システムのみによる運営は極めて困難と考えられた。

(2) 大型システムの再評価

H19年6月から EDC 導入の是非が議論された。大型システムにおいては、EDC を導入するため、その基盤となるデータ

管理システムをバージョンアップする必要があることが判明した。また、EDC 導入や運用にかかる経費は莫大であり、その費用に見合うメリットがあるかを慎重に検討した。結果、バージョンアップそのものにも費用がかかることもあり、大型システムへの EDC 機能追加と本体のバージョンアップを延期することを決定した。

(3) 大学のデータセンターに求められる品質基準

医師主導研究の主に扱う大学のデータセンターは、個々の研究の要求を見極め、適切なデータ品質基準を設定する必要がある。したがって、限られたリソースの中で、最も効率のよいプロセスを計画し、データマネジメント業務を行う必要がある。データ管理システムは、その中核を担う重要な機能であるため、個々の品質基準に応じた方針に対して、柔軟に対応できるシステムが求められる。既に導入した大型システムは、大規模な治験または臨床試験に適しており、その用途を十分検討した上で、システムを使い分ける必要があると考えられた。

2) メビックス社との共同開発プロジェクト

(1) メビックスとの共同開発

次に、中・小規模の医師主導臨床研究に対しても、柔軟な運用を可能とするようなデータ管理システムの開発・導入を行った。医師主導研究においては、特にコスト面での制約が大きいいため、システム上の小規模な変更を容易

に行うことができ、バージョンアップ等のメンテナンス費用が極力少なくて済むようなシステムを必要としていた。いくつか提案を受けたシステムベンダーの中から、医師主導研究のサポート実績が豊富なメビックス社と共にデータ管理システムを共同開発することを決定した。

(2) データ管理システムのコンセプト

今回のシステム開発において、最も重視した点は、システム運用の柔軟性である。医師主導研究の場合、システム開発のすべてをベンダーに依頼するケースが多く、どんな些細な修正を行う際にも、すべてベンダーに依頼しなければならなかった。そのため、時間もかかり、費用がかさむのが問題となっていた。しかし、今回開発したデータ管理システムは、システムの基幹部分はメビックス社が作成するが、試験ごとに行うデータベースのセットアップは、慶應 CCR にて自ら行うことができるよう設計した。また、セットアップを行う際には、複雑なプログラムは不要であり、個々の研究のニーズに応じて、追加・修正を自由に行うことができる。また、少ない人数で、効率よく多くの試験を運用できるように、データの標準化を可能とする設計も含めることとした。近年、データ交換の国際的な標準規約となりつつある CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) のコンセプトおよび仕様を採用し、他の研究機関、

製薬企業または規制当局とのデータ交換や申請もスムーズに行うことができるよう配慮した。さらに、遠隔地からのデータ入力やセントラルデータクリーニングを行う必要があるため、EDC (Electronic Data Capture) 技術を採用した。臨床研究の協力施設は、全国にまたがることが多いが、これにより、国内だけでなく、海外施設との共同研究も可能となる。データクリーニングの即時対応や、問題の早期解決にもつながり、より品質の高いデータを収集することが可能となる。

(3) システム開発の経緯

まず、システムに必要な機能とそれを使うユーザーの役割を決定し、今年度のスケジュールを次のように作成した。

- 第1期： データベース・セットアップ機能（データ入力を可能とする）
- 第2期： データ検索機能、コーディング機能
- 第3期： ロジカルチェック機能、導出変数設定機能、クエリー発行機能
- 第4期： データエクスポート、インポート機能など

本システムは、次の4つの基本構成要素からなる。システムの全般を管理する Trial Center、個々の研究のデータベースをセットアップする Trial Maker、協力施設の医師、CRCが入力する画面となる Trial Spot、データセン

ターにてセントラルデータクリーニングを行い、クエリーの発行、データの修正、データベースロックなどを行う Data Manager である【図2, 3】。H20年5月には、基本的構成を確立し、評価版をリリースした。

システムの具体的な検証・修正作業を進めるため、パイロットスタディとして、STARCAST 試験を選択した。この試験は、高血圧を対象とした中規模（目標症例数：220例）の試験であるため、臨床研究のデータベースをセットアップする上で基本的な要素がほぼすべて含まれている標準的な試験であったため、パイロットとして好都合であった。具体的なセットアップ作業を進めながら、システム上の問題点を発見し、検討・修正を繰り返しながら開発を進めた。

H20年夏季には、メビックス社の開発要員確保が困難となったうえ、データの整合性の問題が発生し、スケジュールが大幅に遅れた。そこで、目標設定を再度確認するとともに、優先順位を大きく見直し、効率の良い開発を極力維持するよう努めた。

H20年秋季には、メビックス社の要員問題は解消され、未解決の新しい課題に取り組んだ。ロジカルチェック、導出変数を設定するモジュールを開発し、マウスを使った簡単なプログラミングで、実現することができた。また、入力に関する拡張機能として、Manual Discrepancy 機能と Pending 機能を追

加した。前者は、データ入力者がデータに疑問を感じたときや、データマネージャーが目視チェックを行ったときに、入力画面右端に配置されたボタンをおし、チェックコメントを残すことができる。そのコメントデータは、データクリーニング専用のデータベース（Discrepancy データベース）へ自動的に移行する。この Discrepancy データベースには、ロジカルチェックで検出されたエラーも自動的に移行するため、データマネージャーは、目視チェックとロジカルチェックで検出されたエラーを一元管理することが可能となり、効率的にデータクリーニング作業を実施することができる。後者の Pending 機能については、CRC 等の医師以外の担当者が入力する際に、医師に確認しなければ最終的な入力値が確定しない場合に、入力画面右端に設置されたボタンをおし、コメントを残すことができる。後日、医師が入力画面を開けた際に、Pending ボタンが押された項目を素早く検索することができ、入力値を確定するという時間差入力を可能とした。セットアップ作業を具体的に進めてく中では、膨大な作業が問題となり、繰り返し作業を半自動化する Wizard 機能を開発した。これにより、設定ミスの可能性が大幅に軽減され、確認するための時間が大幅に短縮された。

H20年10月には、北里大学臨床薬理研究所のデータマネージャーにご協力いただき、外部レビューを受け、第3者

の立場から、様々な貴重な意見を得ることができた。全般的には、CDISCの技術を積極的に取り入れ、実践を試みている点が高く評価された。詳細な点については、ログインIDとパスワードを忘れたときの対処方法や、そもそも忘れさせないための工夫についての提言はとて参考となった。また、クエリー回答を催促するメールや、項目を選択する際のブロックコピー等の機能追加の提言も参考となった。

H20年11月ごろスケジュールの遅れが目立つようになり、その原因についてメビックス社と協議したところ、当初の開発手法に関する認識が両者で異なることが明らかとなった。メビックス社では、すべての設計を最初に行い、ひとつひとつの機能を実装・納品していく住来の手法（ウォータフォール方式）を使い製造した場合には、4000万円以上かかってしまう試算結果があったため、スパイラル（設計・実装を同時にすすめるが、中間の段階では、完全には機能しない）の手法を採用することで採算ベースに乗せ、完全ではないが動作・デモが可能な状況を作ること、メビックス社内の理解を得てプロジェクトを進めてきたという経緯があった。その反面、11月の時点で確実に機能しておくべきと慶應CCRが考えていた機能が完全には機能しない、あるいは、納期提示が難しい状況があったため、期間限定的にウォータフォール方式に切り替え、慶應CCRが12月末までに必ず機能しておくべきという考

える事項を再整理し、目標を改めて再設定した。その後、新たな目標に向かって順調に推移した。

H21年1月には、Version1.0をリリースし、研究者らへ開発状況を公開した【図4.5】。現在は、個々の臨床研究のセットアップ作業を進めつつ、メビックス社と毎週月曜日に会合を開き、更なる修正点をリストアップした上で、作業方針を確認し、その週の金曜日に完成部分をリリースするという作業を繰り返し行っている。

- (4) 進行中の臨床研究（本データ管理システムを使用することが決定している試験）
 - STARCAST 試験（Short Treatment with the ARB Candesartan Surveyed by Telemedicine）（220例）
高血圧を対象とした中規模（目標症例数：220例）の試験であるため、臨床研究のデータベースをセットアップする上で基本的な要素がほぼすべて含まれており、パイロット試験として最適であった。現在、セットアップ作業の最終化を行っている。
 - SAKURA 試験（関節リウマチ患者の生命予後に関する調査）（600例）
関節リウマチ患者の診療データを基に、研究用データベースを作成するプロジェクトであり、本システムの基礎技術を応用してセット

アップを行う。データ検索機能については、慶應 CCR にてあらかじめ主だった検索式をいくつか準備し、それを研究者がそのまま利用できるような設計しているが、研究者自身が既存の検索式の一部を変更して利用することも可能である。また、本プロジェクトの追跡期間は10年間以上を予定しているため、柔軟な検索機能だけでなく、堅牢性、安定性を重視した設計としている。

- LEEBOC (C型慢性肝疾患患者に対する分岐鎖アミノ酸(BCAA)顆粒製剤長期投与試験) (200例)
メビックス社の割付システムを使って、割付サービスを提供している。将来的には、この機能をデータ管理システム本体に組み込む予定であり、慶應 CCR 単独で、より簡便にサービスを提供することができる。本試験に対するデータベースのセットアップは、順次実施する予定である。
- E-CAM(うつ病における通常治療と併用療法(通常治療+認知行動療法)の有効性および費用対効果に関する単盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験) (80例)
上記 LEEBOC 試験と同様であるが、割付サービスを提供している。本試験に対するデータベースのセットアップは、順次実施する予定である。

(5) システム開発の現状

H21年1月までにシステムの基礎部分が完成し、現在はデータクリーニングや、データ交換の機能など、次のステップに向けて開発を進めている。H21年3月までには、STARCAST、SAKURAの2試験は、本セットアップとテスト期間を終了し、H21年4月からは本格的な運用開始となる見込みである。

(6) システム開発の展望

来年度以降は、基礎部分をさらに充実させ、症例リクルート、データ入力、クエリー等の進捗管理機能を追加し、CDISCのODM(Operational Data Model)認証や、外部機関によるComputerized System Validationも実施したいと考えている。また、個人情報情報を匿名化するプロセスを十分に検討し、慶應大学病院の臨床検査部、協力施設、臨床検査会社からの臨床検査値データを電子的に受け入れる体制を確立する予定である【図6】。

現在のところ、24時間365日のサービスを提供する予定であるが、長期間の運用中には、何度かバージョンアップや、メンテナンスによりシステム運用を休止することも発生する。その際の対応方法も検討課題である。

また、医師やCRC等の入力者らに対して、トレーニングも必要と考えている。ヘルプデスクは体制維持に費用がかかるため、オンラインマニユ

アルや、動画による資料作成を検討している。

中・長期の計画として、携帯電話などのモバイルデバイスからの入力や、ヘルスケアシステムとの連携にも挑戦したい。また、患者の来院予定や、試験スケジュール等のCRCサポート機能や、研究者との倫理審査や契約管理、有害事象の報告管理体制などの事務局サポート機能も盛り込みたいと考えている。

今後もメビックス社と共同し、本データ管理システムをよりよく育て、研究者の要望にきめ細かく、かつ効率的に応えられるよう、システム開発ならびに基盤整備を行っていく予定である。

3. 登録・割付業務

1) FAX利用のケース

FAXを利用した割付手順を確立し、H20年4月以降、次の5試験の登録割付業務を受託した。試験ごとに割付マニュアル、登録割付票、登録割付結果連絡票、割付表および割付結果記録を1冊のバインダーに整備し、鍵のかかるキャビネットに保管している。その保管場所にアクセスできるものは、研究に直接関わることのない者に限定している。

- H20年4月よりCAESAR試験（機能的性ディスペプシアに対するRabeprazoleとplaceboの多施設共同二重盲検比較試験）（2群、120例、置換ブロック法）

- H20年9月 ステロイド誘発性骨粗鬆症に対するアレンドロネート試験（2群、130例、置換ブロック法）
- H20年9月 膠原病に伴う早期または境界型肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬の検討（2群、70例、置換ブロック法）
- H20年10月 厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害」に関する調査研究 癌サーベイランスプロジェクト 潰瘍性大腸炎長期経過例へのサーベイランスシステムの確立（2群、200例、置換ブロック法）
- H21年3月 厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害」に関する調査研究 クロウン病の外科治療とInfliximab併用療法の効果（2群、100例、置換ブロック法）

2) システム利用のケース

メビックス社の開発した割付システム（既製品）を利用した手順を確立し、次の2試験の登録割付業務を受託した【図7】。本システムでは、研究者らがインターネットを通じて、直接必要事項を入力し、登録割付ボタンをおすと、どちらの治療群に割りつけられたかが即時表示される。また、下書き保存ボタンを追加することによって、スクリーニング中の入力保留も可能とした。スクリーニングの結果、不適となった症例についても、その結果を登録できるよう

仕様を変更し、スクリーニング作業の全履歴が一覧できるよう工夫した。来年度には、本機能を現在開発中のデータ管理システムに取り込み、慶應 CCR 単独で、より簡便に登録割付業務を行えるようにする計画である。

- H20 年 9 月 E-CAM 試験(うつ病における通常治療と併用療法(通常治療+認知行動療法)の有効性および費用対効果に関する単盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験) (2 群、80 例、最小化法)
- H20 年 10 月 LEEBOC 試験(C 型慢性肝疾患患者に対する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 顆粒製剤長期投与の臨床効果についての研究 (2 群、200 例、最小化法))

4. 統計解析業務

1) 例数設計業務

H21 年 2 月には、他大学で実施される非劣性試験について、例数設計の根拠を独立した立場から確認する業務を受託した。例数設計は、もともと製薬企業にて行われていたが、その根拠が本当に適切か、外部の確認を受けたいとのことであった。製薬企業からプロトコル、疾患、薬剤の背景について説明を受けた上で、nQuery v6.01 および SAS v9.1.3 Power Procedure を用いて検討した。確認した経緯をまとめ、製薬企業へ提出した。

2) 解析業務

H21 年 1 月には、CAESAR 試験(機能性ディスペプシアに対する Rabeprazole と placebo の多施設共同二重盲検比較試験)の解析業務を担当した。4 週間の研究期間における GSRS スコアについて、Rabeprazole と placebo 群を比較するデザインであった。データベースは ACCESS で設計し、入力値を確認したのち、SASv9.1.3 にてデータセットを整形し、JMP 7 で解析を行った。

5. 事務局業務

1) 進捗報告

H20 年 5 月から H21 年 12 月において、CAESAR 試験(機能性ディスペプシアに対する Rabeprazole と placebo の多施設共同二重盲検比較試験)の症例進捗および CRF の回収進捗を集計し、グラフ化したものを 2 週間に 1 度の頻度で各施設の研究者へ送信した。8 か月で 120 例以上という医師主導の臨床研究としては異例の早さで症例を登録することに成功した。特に最後の 2 か月は、CRF そのものがデータセンターに送られてこない、入力さえできないため、矢のような催促を行った。Key Open の際、研究者らに話を聞くと、2 週間に 1 度事務局から送られてくる進捗グラフが相当な圧力となっていたということだった。実際に研究者から実感の伴った話を聞き、その有効性を改めて認識した。今後とも、この手法を有効に活かして、進捗推進に役立てていきたい。

2) 症例バックの準備と送付

H20年4月、CAESAR試験（機能的
ディスペプシアに対する

Rabeprazoleとplaceboの多施設共
同二重盲検比較試験）において、試
験実施に必要な物資の準備と送付を
CROと協力して行った。1症例ごとに
CRF、問診票、登録票、薬剤、検査発
注用紙などの必要資材を症例バック
として透明なA4サイズの袋に分け
て、各施設に送付した。送付日がゴ
ールデンウィークの前後であったこ
ともあり、資材の到着確認を電話で
行い、内容の説明を行った。

3) UMIN登録

CAESAR試験および潰瘍性大腸炎
長期経過例へのサーベイランス試
験については、研究者にアドバイ
スを行いながら、UMIN登録作業を
実施した。特に、試験デザインにつ
いては、どの選択肢が適切かなどに
ついて研究者が判断に迷うことが
あり、大半の入力を慶應CCRで担
当した。

(ア) 独立データ監視委員会

独立データ監視委員会は、研究の
中間解析等の結果に基づき、試験の
進行状況、安全性データ及び重要な
有効性評価項目について、独立した
立場から評価を行い、試験の継続、
計画の修正、または中止を勧告する
役割がある。

STARCAST試験については、当初から
割付因子の適切性について、50例が
登録された時点で委員会を開催し、

背景因子の偏りがないか確認する
こととなっていた。独立データ監視
委員会の手順書を作成し、委員とし
て研究とは直接関連のない医師2名
と生物統計家1名を選出した。H21
年3月現在、登録症例が47例に達
しているが、まもなく検討資料を作
成し、委員会の意見を求める予定で
ある。

(イ) 安全性管理業務

① 安全モニタリング委員会

安全モニタリング委員会は、研究
で使用する薬剤の安全性に関する
情報を定期的または臨時的に収集
し、被験者の安全性が脅かされるこ
とがないよう監視し、第三者の立場
から研究責任者に助言を行う責任
がある。STARCAST試験については、
安全モニタリング委員会を設置し、
手順書を作成した。委員として、研
究とは直接関連のない医師3名を選
出した。H21年4月には、研究開始
より1年が経過するため、1回目の
定期評価を行う予定である。

② 医師主導治験における安全性 情報管理

慶應義塾大学は、未治療進行上皮性
卵巣がん、腹膜がんを対象とする
GOG-0218という医師主導治験に協
力施設として参加しているが、北里
大学臨床薬理研究所内に設置され
た治験事務局から毎月報告される
重篤な有害事象の報告に関する治
験調整医師の意見に対して、治験責

任医師は1件1件賛否を表明する必要がある。データマネジメント部門は、安全性情報担当者として、安全性情報の窓口となり、それぞれの情報のやりとりが確実に実施されているか監視を行い、情報の記録を行っている。

3. 被験者リクルートの改善

臨床試験における被験者リクルート改善の取り組み(2)

診療報酬請求情報を活用した臨床試験被験者候補検索システムの構築

(1) 目的

慶應義塾大学病院(東京都新宿区)は、年間外来受診者数延べ111万人、入院患者数延べ34万病床・日(いずれも平成19年度実績)の大規模特定機能病院であり、厚生労働省「臨床研究基盤整備推進研究事業」における治験中核病院に指定されている。その診療活動に伴う膨大な医療情報は、本来、臨床試験の計画や実施に活用されるべき重要な研究資源である。しかしながら、そうした医療情報の二次利用に必須な院内体制の整備、特に情報活用の鍵となる電子カルテシステム導入や医療情報の体系的電子化は計画段階に留まっており、臨床研究実施拠点としての大きな可能性を具現化する上での課題となっている。

そこで我々は、病院の診療活動を反映する別系統の情報源として、診療報酬請求情報(以下、レセプト情報)に着目した。

レセプト情報は当院で実施された診療活動の全貌を網羅的に反映する情報であり、月次で更新される鮮度の高い情報であること、また医師やコメディカルあるいは診療科に情報抽出のための新たな作業負担が発生しないことなどの特徴を有する。情報の内容や質に関係する種々の理由により、レセプト情報のみでは臨床試験への活用の余地は限られるが、我々はこの情報を臨床検査情報と結合してデータベース化し、さらに効率的に検索可能なソフトウェアを整備することによって、被験者候補の検索、試験実施可能性の調査、被験者組み入れ予測など、臨床試験の効率化と活性化に寄与し得るシステムが構築可能と予測した。

本研究は、レセプト情報の臨床研究向け情報源としての有用性について、特に被験者候補検索の効率化など、臨床試験・観察研究の計画および実施への活用を焦点をおいて検証したものである。

(2) 方法

2007年4月より2008年3月までの12ヶ月間における、慶應義塾大学病院の全ての入院診療および外来診療について、これに対応する約2000万レコードのレセプト情報を集積し、DPCデータE/Fファイル形式に整形してCSV形式にて出力した。また該当期間に中央検査施設において実施された臨床検査データについて、検査結果をHL7形式にて出力し、レセプト情報と統合してOracle 10gR2リレーショナル型データベースに格納した。

一方、このデータベースを効率的に検索するためのフロントエンドソフトウェア