

ブロックランダム化

- 一定の人数ごとにブロックを作りその中で割り付ける方法
- 割り付ける群をA群,B群として,1ブロックの数を4とすると,
 - A,Bの並べ方は,6通り(ABAB, ABBA, AABB, BAAB, BABA, BBAA)
 - 4人のブロックに,どの順列が割り付けられるかはランダムに決定される
 - 4人ごとに各群の人数が均等になる
 - エントリー時期による対象者の質の変動に対応

層別ランダム化

- 均等にしたい因子で層を作る
- 一般的に層別ブロックランダム化が多い
- 層別因子は,変動の少ないものを2-3個
- ブロックサイズは,一般的に
 - 治療群の数の倍数
 - 4-6が多い

盲検化

- 試験を実際に行う人が割付結果を知らないこと
- 比較治療同士が見分けがつかないことが前程
- 研究過程でのバイアスの混入を防ぐ
 - 割付の遵守におけるバイアス
 - 重症な患者に新治療を割り付ける
 - プラセボ群の被験者が他の薬に頼る
 - 結果の評価におけるバイアス
 - よくなった気がする
- ランダム化は研究開始時点でのバイアスを防ぐ手順

盲検のレベル

- 非盲検
- 単盲検
 - 被験者のみが知らない
 - 併用治療や評価においてバイアスが入る
- 二重盲検
 - 臨床医も被験者も知らない
- 三重盲検
 - データモニタリング委員会もどっちが実薬か知らない
 - 安全性に問題がある

盲検化のコスト

- 盲検化に必要なもの
 - プラセボの製造
 - コード番号の貼付
 - 記録の保持
 - コード番号のみで配送,配薬
 - 薬剤部との連携
 - 緊急時のためのKey

盲検化の維持

- 検査結果を誰が管理するか
 - 治療者,被験者に検査結果を知らせない
 - ダミーデータを用いる
 - 基準値を超えたときはそれだけを伝える
- 被験者に対する推量テスト
 - バイアス混入の可能性について議論する

盲検化出来ないとき

- わかってしまう薬もある
 - におい,色,味,注射跡,痛み,...
- PROBE試験
 - Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint
 - 結果の評価だけは盲検的に行う
- できるだけ変動の少ない結果指標が良い

医学検査に関する研究をデザインする

2008年8月18日勉強会
内分泌代謝科臨床研究フェロー
磯島 豪

本章の内容

- 診断検査の有用性を評価する
- 測定の再現性に関する研究
- 測定の正確性に関する研究
- 臨床判断における検査結果の有用性に関する研究
- 診断検査の実施可能性、コスト、リスクに関する研究
- 検査実施がアウトカムに及ぼす影響に関する研究
- 診断検査研究のデザインや分析における留意点

表12.1が本日のまとめ

Questions to Determine Usefulness of a Medical Test, Possible Designs to Answer Them, and Statistics for Reporting Results*

Question	Possible Designs	Statistics for Results*
How reproducible is the test?	Studies of intra- and interobserver and laboratory variability	Precision agreement, kappa, coefficient of variation, mean, and distribution of differences (Bland) correlation coefficient
How accurate is the test?	Cross-sectional, case-control, or cohort study designs in which a test result is compared with a gold standard	Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, receiver operating characteristic curve, and likelihood ratios
How often do test results affect clinical decisions?	Diagnostic yield studies, studies of pre- and posttest clinical decision making	Proportion abnormal, proportion with abnormal results, proportion of tests leading to changes in clinical decisions, cost per abnormal result or per decision change
What are the costs, risks, and acceptability of the test?	Prospective or retrospective studies	Mean costs, proportion requiring adverse effects, proportions willing to undergo the test
Does doing the test improve clinical outcome or have adverse effects?	Randomized trials, cohort or case-control studies in which the predictor variable is receiving the test and the outcome includes mortality, morbidity, or costs related either to the disease or to its treatment	Risk ratios, odds ratios, hazard ratios, number needed to treat, rates and risks of desirable and undesirable outcomes

* Most questions in this table should be presented with confidence intervals.

診断検査の有用性を評価する

- How reproducible is the test?
 - 測定の再現性
- How accurate is the test?
 - 測定の正確性
- How often do test results affect clinical decisions?
 - 検査が臨床判断に及ぼす影響
- What are the costs, risks, and acceptability of the test?
 - 検査に伴うコスト、リスク、実施可能性
- Does doing the test improve clinical outcome or have adverse effects?
 - 検査のアウトカムへの影響

医学検査の研究における一般事項

- ゴールドスタンダード
 - 病気の存在を示すもの、定義上のもがある
- 患者のスペクトルと検査結果
 - サンプルの選び方で結果が変わる。
 - スペクトルバイアス: 観察集団と母集団の特性が違う時に起こる(患者の特性や検査結果の特性)
- 変動の原因、一般化可能性、サンプリング法
 - 変動の原因が、患者間の個体差の時もある
 - 多くの検査結果は、実施する人、判定する人、環境にも影響を受ける
 - 技量や判定能力を要する検査には、検査や判定を行う人を適切にサンプリングする
 - 正確性やコストが施設間で異なる場合は、複数の施設で研究を行うことで一般化可能性を高める
- 盲検化の重要性
 - 検査以外の情報により判定に影響される
- 実費と定価
 - 定価は高めに設定してあるので、実費を算出した方が良いが、実際には難しい
 - 平均経費を直接算出したり、定価に各施設の平均の「実費・定価比」を掛ける方法

(1) 測定の再現性に関する研究

- 観察者内変動 intraobserver variability
 - 同じ測定者あるいは施設が測定を行った場合の結果の変動のこと
- 観察者間変動 interobserver variability
 - 複数の測定者間で、検査結果が異なること
- 再現性の研究にはゴールドスタンダードは必要ないが、同じ結果が出て正しいとは限らない
- デザインは横断研究
- 検査の全プロセスを総合した再現性を評価するのが普通
- 検査の開発または改善を評価する際には、一部のステップの再現性を評価することもある

カテゴリー変数の分析

全一致率(concordance rate)

- 測定者間で完全に測定が一致した割合のこと

カッパ係数(kappa statistics)

- 偶然によって期待される一致を除いて評価するために開発された指標
- 合計の数字から期待される一致からどれほど実際の一致がかけ離れているかを示す
- 1(完全不一致)から+1(完全一致)の範囲をとり,0は一度度が偶然によって期待する程度と全く等しい
- (>0.8: very good, 0.6-0.8: good)

カッパ係数(kappa statistics)

$$= \frac{\text{Observed agreement (\%)} - \text{Expected agreement (\%)}}{100\% - \text{Expected agreement (\%)}}$$

Interobserver Agreement on Presence of an S4 Gallop

	Gallop Heard by Observer 1	No Gallop Heard by Observer 1	Total, Observer 2
Gallop heard by observer 2	10 $20 \times (15/100)=3$	5	15
No gallop heard by observer 2	10	75 $80 \times (85/100)=68$	85
Total, observer 1	20	80	100

Note: The concordance rate is the percentage of the time the two observers agree with one another. In this example, both observers either heard or did not hear the gallop in $(10 + 75)/100 = 85\%$ of cases.

全一致率85%,期待される一致71%,カッパ係数 0.48

High Agreement When Both Observers Know Gallops are Uncommon

	Gallop Heard by Observer 1	No Gallop Heard by Observer 1	Total, Observer 2
Gallop heard by observer 2	0 $5 \times (5/100)=0.25$	5	5
No gallop heard by observer 2	5	95 $95 \times (95/100)=90.25$	95
Total, observer 1	5	95	100

Note: When both observers know that an abnormality is uncommon, they will have a high concordance rate, even if they do not agree on which subjects are abnormal. In this case the observers agree 90% of the time, although they do not agree at all on who hears a gallop.

全一致率90%,期待される一致90.5%,カッパ係数 -0.053

連続変数の分析

- 研究デザインによって異なる
 - 例えば,2種類の温度計の比較では,対になった測定値間の差の平均値と分布
- 連続変数の一致度には相関係数は用いない方が無難である(外れ値に大きな影響を受けるため)
- 多数の測定者,施設,機器の間での変動を評価するには一般には,変動係数(coefficient of variation)を用いる
 - 変動係数(CV)= 測定結果の標準偏差/平均値

(2) 測定の正確性に関する研究

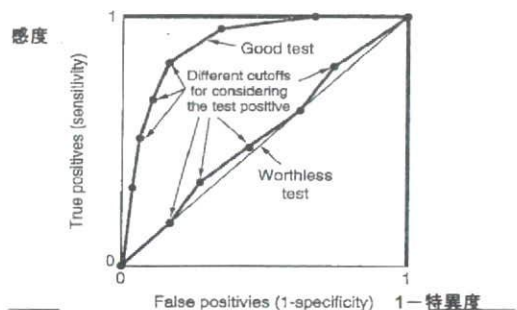
- 検査がどの程度正しい結果を与えるかについての研究
- 診断検査研究: ケースコントロール研究や横断研究に類似した研究デザインが用いられる
- 予後診断研究: コホート研究に似た研究デザインが用いられる
- アウトカムの判定を盲検化することが重要
- 倫理的にゴールドスタンダードが施行出来ない場合の工夫
 - 例えば,乳房撮影での陰性者に対する病理生検

感度/特異度, 陽性的中率/陰性的中率

		Gold Standard		Total	
		Disease	No Disease		
Test	Positive	a True-positive	b False-positive	a + b	Positive predictive value ^a $a/(a + b)$
	Negative	c False-negative	d True-negative	c + d	Negative predictive value ^a $d/(c + d)$
Total		e = a + c	b + d		
		Sensitivity $a/(a + c)$		Specificity $d/(b + d)$	

これらの指標は存在率prevalenceに関係する指標で,発生率incidenceとは関係のない指標なので予後判定の評価指標には用いない

Receiver Operating Characteristic curve



尤度比

$$\text{Likelihood ratio} = \frac{P(\text{Result}|\text{Disease})}{P(\text{Result}|\text{No Disease})}$$

得られた診断結果が、どの程度まで標的疾患の検査前確率を上げるか、または下げるかを示す

尤度比が1より大きいと、検査前確率を増加させ、1より小さいと検査前確率を減少させる

JAMAのUser's guideによると、

尤度比により、検査前確率から検査後確率の変化は

- ・ >10 or <0.1 ⇒ 大きな変化、決定的な変化
- ・ 5-10 or 0.1-0.1 ⇒ 中等度の変化
- ・ 2-5 or 0.2-0.5 ⇒ 小さな変化
- ・ 1.2 or 0.5-1 ⇒ わずかな変化

Example of Calculation of Likelihood Ratios from a Study of Predictors of Bacterial Meningitis or Bacteremia Among Young Febrile Infants

White Blood Cell Count (per mm ³)	Meningitis or Bacteremia		Likelihood Ratio
	Yes	No	
<5,000	5 8%	96 9%	2.0
5,000-9,999	18 29%	854 35%	0.7
10,000-14,999	8 12%	790 36%	0.3
15,000-19,999	17 27%	286 13%	2.1
≥20,000	15 24%	151 7%	3.4
Total	63 100%	2,177 100%	

(3) 臨床判断における検査結果の有用性に関する研究

- 検査が正確でも、疾患が稀な場合は有用性は場合による
- 陽性になることの多い検査でも、理学的所見を超える情報を提供しない場合は意味がない
- 診断実益研究 diagnostic yield studyでは、
 - 検査の指示が出された時に、その検査結果が異常となる割合
 - その検査結果の他の情報による予測可能性
 - 異常所見が出た場合の患者の利益と不利益
- 前後比較研究 before/after studyでは、
 - 検査結果が臨床判断に及ぼす効果を直接評価する
 - 臨床判断の良否を評価するには、疾患の予後や治療効果が明確である必要がある
- 分析は検査結果の割合を、95%信頼区間で提示する

(4) 診断検査の実施可能性、コスト、リスクに関する研究

- 記述的研究である
- サンプルングが重要
- 分析は、一般に平均、標準偏差、中央値、範囲、度数分布といった単純な形で表現される
- 実施可能性や、有害影響のリスクは明確に区分できないことが多いので、許容範囲の基準を設定する必要がある
- 定価=コストではない。
 - 直接に算出する方法や、定価料金に各施設の平均「実費-定価比 cost-to-charge ratio」を掛けて間接的に算出する方法がある

(5) 検査結果がアウトカムに及ぼす影響に関する研究

- 検査を受けた人のアウトカムが、受けなかった人よりもよいことを示す
- ランダム化比較試験が理想的だが、実際には観察研究のスタイルをとる
- 予測因子となっているのは、検査実施だけではなく、その後それに伴って生じるすべての事象である
- アウトカムは有害事象も含めて把握する

観察研究

- 適応の交絡に注意する
 - 検査を受けた人と受けない人の、背景の違い
- 治療や経過観察に標準的な様式が存在しないことに注意する
 - 検査後のフォローアップに問題がある可能性もある

スクリーニング検査に関する優れた観察研究

大腸癌で死亡した患者とそうでない患者で、S字結腸内視鏡検査の受検頻度を比較して、オッズ比0.41(95% CI 0.25-0.69)を得た。さらに交絡を考慮して、近位結腸癌(S字結腸内視鏡では検査出来ない)とS字結腸内視鏡検査の受検頻度の比較では、オッズ比0.96(95% CI 0.61-1.50)という結果を出した。

臨床研究

- ランダム化比較試験が行えると良いが、現実的には困難なことが多い(有症患者の医療にすでに使われている検査の場合は、特に困難)
- スクリーニング検査の場合には、ランダム化比較試験が行えることが多い
- 分析は研究デザインに依存する

臨床検査研究のデザインや分析における留意点(1)

- Verification bias 1: Selective application of a single gold standard
- 例) 足関節の外傷の人の骨折の予測因子としての関節腫脹の感度/特異度の研究で、レントゲンを撮影した人だけについて調査すると、腫脹の無かった人は、レントゲンを撮影されない傾向があるので、2×2表でc, dの数値が減少するため、実際よりも感度が上昇し、特異度が減少する
- 対処法:
ゴールドスタンダードが適用されないための研究に含まれない人についても、厳格にゴールドスタンダードの適応基準を決める
一般的なゴールドスタンダードが適用されない人については、別のゴールドスタンダードを定める(次に示す問題が生じるが、..)

	Fracture	No Fracture
Swelling	a	b
No swelling	c↓	d↓

臨床検査研究のデザインや分析における留意点(2)

- Verification bias 2: Different gold standard for those testing positive and negative
- 例) 腸重積の診断で、超音波所見陽性の人は、注腸造影(ゴールドスタンダード)を受けるため、2×2表の数値は変化しないが、超音波所見陰性の人は、経過観察にて腸重積が否定される(もう1つのゴールドスタンダード)。しかし、超音波所見陰性で、経過観察中に自然寛解する人が存在するため、感度も特異度も増加させることになる。

	Intussusception	No Intussusception
Ultrasound +	a	b
Ultrasound -	c	d

臨床検査研究のデザインや分析における留意点(3)

- サンプルサイズの不足
疾患やアウトカムが稀であれば、きわめて多くのサンプルが必要
- 除外基準の不適切な適用
除外基準を分子だけに当てはめ、分母に当てはめない
- 結果の施設固有性
- 境界例や解釈不能例の除外
検査に伴うコストや不都合について研究する場合、検査実施失敗は重要な情報。患者自身に原因があるのかそうでないのかをはっきりさせておく。
境界領域については、それをカテゴリーの1つとして、尤度比を計算したり、境界域所見についてROC曲線を作成することが出来る

まとめ(1)

- 診断検査の有用性はさまざまな観点から評価可能。一般的には観察研究が用いられ、記述統計値と信頼区間が計算される
- 診断検査研究の対象者は、実地臨床を反映するものでなければならない
- 盲検化が重要
- 観察者内変動と観察者間変動などの再現性の検討は、検査評価の最初のステップとして行われる

まとめ(2)

- 検査の正確性の検討には、ゴールドスタンダードが必要
- 正確性を評価する指標として、感度、特異度、ROC曲線、尤度比などがある。予後判定の指標には、リスク比やハザード比がある。
- 診断検査の価値を最も厳密に評価するには、臨床試験を実施する必要がある

Chapter 13 : Utilizing Existing Databases

Designing Clinical Research 4th Ed.

25th August, 2008

National Center for Child Health and Development
Clinical Research Center
Takanobu Maekawa

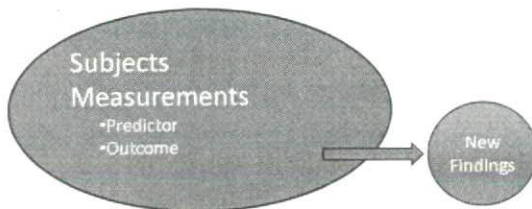
Introduction

What do you do first, to answer your
“Research Question”?

- Background Research
 - What is already known
 - What kind of databases are available

Database What is already known...?

- Databases medical records, cohort, registry...



Summary

- Many Research Questions can be answered quickly and efficiently using data that have already been collected.
- Three general approach to using existing data
 - Secondary Data Analysis
 - Ancillary Studies
 - Systemic Reviews

Secondary Data Analysis

- **Data sets from Existing Databases**

Databases?

- Medical records
- Previous studies
- Other databases

Databases: examples

- **Tumor Registries**
 - Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program
 - Covering about ¼ population
- **National Death Index**
 - National registry
 - All death in US since 1978
 - Name, Birth date, social security number

Databases: examples

- Databases developed by
 - Medicare
 - Department of Veterans Affairs
 - Kaiser Permanente Medical Group
 - Duke Cardiovascular Disease Databank
 - San Francisco Mammography Registry
 - National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI)

Secondary Data Analysis

- Advantage
 - Time saving
 - Cost saving
 - Reflects “real world” than specific trial setting
- Disadvantage
 - Cannot control study design
 - Population
 - measurements

Secondary Data Analysis

- One good source of data for secondary analysis is...
 - Completed research project @ your institution
 - Public databases

Secondary Data Analysis

- Large community-based data sets
- Useful for
 - studying
 - Effectiveness (\Leftrightarrow efficacy) of intervention (Tx)
 - Utilization of intervention
- Discovering
 - Information on rare adverse events

Ancillary Studies

- Advantage
 - Time saving
 - Cost saving
 - To some extent, you can specify a few key additional measurements for well controlled subjects, with little cost and effort
- Disadvantage
 - Cannot control fundamental study design

Ancillary Studies

- Good opportunity for you...
 - Cohort study
 - Clinical trials
- that include either the predictor or outcome variable for your research question

Systematic Reviews

- Opportunity for a new investigator
- Can be familiar with the literature
- Can be “expert” on the research question

- Meta-analysis
- Statistical aspects of a systemic review

Elements of a Good Systematic Review

1. Clear Research Question
2. Comprehensive identification
3. Clear Definition (inclusion and exclusion)
4. Uniform and Unbiased abstract of findings
5. Clear and Uniform presentation of data
6. Summary Effect Estimate and Confidence Interval
7. Assessment of the heterogeneity
8. Assessment of publication bias
9. Subgroup and sensitivity analysis

Designing Clinical Research 4th Ed
Chapter 13, Table 13-1

Systematic Reviews

- Presentation of the Data

- Three types of information
 - Characteristics of each study included
 - Sample size, outcomes, length of follow-up, characteristics of the population, methods...
 - Results of the individual studies
 - Risk estimates, confidence interval, p-values
 - Summary Effect Estimate and Confidence Interval

Systematic Reviews

- Summary Effect Estimates
 - Essentially average effect weighted by (1/variance) of the outcome of each study
 - Small studies result in a large variance, large studies result in a small variance
- Variance of Summary Effect
 - Various formula
 - $(1/\sum \text{weight}_i)$
- Summary Estimates +/- $1.96 \times \text{Variance}^{1/2}$

- Different approach, different result

Systematic Reviews

- Heterogeneity of the studies
- Approach to heterogeneity
 - Review the individual studies
 - Study design, study populations, intervention, or outcome...
 - Test of homogeneity
 - Null hypothesis (studies are homogeneous)
 - Usually use Chi-square test, P-value 0.10
 - Subgroup and Sensitivity Analyses

Systematic Reviews

- Publication Bias
- Two way to deal with Publication bias:
 - Identify unpublished studies
 - Sensitivity analysis : does adding these unpublished results change the summary estimate?
 - Difficult to identify, difficult to abstract the required data
 - Estimate publication bias
 - Kendall's Tau, a coefficient of correlation
 - Biased Funnel Plot: smaller the sample size, higher RR

臨床研究センター参加記録

(主にフェロー中心外部研修詳細(敬称略)及び視察、会議等も含む)

◆外部研修 ★グランドラウンド ●研修外、視察見学等

2006年

4月 ◆ 臨床試験セミナー統計手法専門コース(略称・17Bios)

期間: 2006年4月~2007年3月の1年間(毎月2日間で12ヶ月、計24日間)

参加: 斉藤真梨、(他に佐古まゆみ)

講師: 大橋靖雄(東京大学大学院)ほか

詳細: 9:30~18:15、9:30~16:30、9月では東京近郊にて1泊2日の合宿あり

場所: 日科技連、渋谷区千駄ヶ谷

★ グランドラウンド・斉藤昭彦先生

期間: 2006/4/19

参加: 太田、前川、寺町、磯島、高山、藤本、中村、土田、飯島(他病院スタッフ)

講師: 斉藤昭彦(カリフォルニア大学サンディエゴ校小児感染症科助教授)

詳細: 臨床研究についての講義

場所: 成育

★ グランドラウンド・佐竹典子先生

期間: 2006/4/28

参加: 太田、前川、寺町、磯島、高山、藤本、中村、土田、飯島(他病院スタッフ)

講師: 佐竹典子(カリフォルニア大学ロサンゼルス校小児血液腫瘍科臨床フェロー)

詳細: 臨床研究についての講義

場所: 成育

5月 ● スタットコム会議

期間: 2006/5/17

参加: 中村秀文、土田尚、斉藤真梨

場所: スタットコム(お茶の水)

6月 ◆ 臨床研究方法論

期間: 6/1~7/27の全9日間(毎木曜日)

参加: 前川貴伸、寺町昌史、磯島 豪の3名(他に佐古まゆみ)

講師: 大橋靖雄(東京大学大学院)ほか

詳細: 1限目18:00~19:30、2限目19:30~21:00

場所: 東京大学大学院医学系研究科臨床バイオインフォマティクス研究ユニット

● スタットコム会議

期間: 2006/6/12

参加: 中村秀文、土田尚、斉藤真梨

場所: スタットコム(お茶の水)

7月 ◆ 医学研究のための倫理に関する国際研修コース

期間: 7/24~7/26の2泊3日

参加: 太田秀紀、前川貴伸、寺町昌史、磯島 豪、斉藤真梨の5名
(他に中村秀文、藤本純一郎、掛江直子、佐古まゆみ)

講師: Reidar Lie(ベルゲン大学)ほか

詳細: グループ労働を中心とした相互教育方式、演者として中村秀文は参加

場所: 長崎大学熱帯医学研究所

- 7月 ◆ **臨床試験セミナー入門コース**
 期間: 7/31~8/2の3日間
 参加: 太田秀紀、前川貴伸、寺町昌史、磯島豪の4名(他に藤本純一郎、佐古まゆみ)
 講師: 大橋靖雄(東京大学大学院)ほか
 詳細: 9:30~18:45
 場所: 日科技連、渋谷区千駄ヶ谷
- 8月 ● **東京大学医学部付属病院臨床試験部の見学**
 期間: 2006/8/2
 参加: 田中敏章、中村秀文、櫛田賢次
 講師: 東京大学医学部臨床試験副部長・荒川義弘助教授
 詳細: 臨床研究基盤整備の研究費についての参考とするための施設見学
 場所: 東京大学医学部付属病院臨床試験部
- 8~9) ◆ **メディカルライティング**
 期間: 9/5から9/26の全4回(毎火曜日)
 寺町昌史のみ、8/29補講受講のため全5回
 参加: 太田秀紀、前川貴伸、寺町昌史、磯島豪の4名(他に土田尚)
 講師: 大橋靖雄(東京大学大学院)ほか
 詳細: 1限目18:00-19:30、2限目19:30-21:00
 場所: 東京大学大学院鉄門記念講堂(文京区本郷)
- 9月 ◆ **統計関連学会連合大会**
 期間: 9/6から9/8の2泊3日(大会自体は9/5から9/8)
 参加: 斉藤真梨(9/7本人発表)
 講師: 9/7座長・山口和範(立教大)ほか
 詳細: 応用統計学会、日本計量生物学会、日本統計学会の主催
 場所: 仙台市東北大学川内キャンパス
- 10月 ◆ **APEC医薬品等レギュラトリー・サイエンス・ネットワークシンポジウム**
 期間: 2006/10/12~10/13
 参加: 森井眞伊子(他に中村秀文)
 講師: 日本、米国、英国、韓国と幅広く
 詳細: 12日・11:30-17:15、13日・8:30-12:20
 場所: ロイヤルパークホテル(日本橋蛸殻町)
- **JCOGプロトコル検討会見学・第1陣**
 期間: 10/26(人数の関係で11/10と2回に分割出席)
 参加: 斉藤真梨(他に中村秀文、土田尚、櫛田賢次)
 担当: 国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部
 詳細: JCOG-PC605(リンパ腫グループ)プロトコルコンセプトの検討へオブザーバーとして参加
 場所: 国立がんセンター JCOGア クセンタ
- **小児CRCの会**
 期間: 2006/10/7
 参加: 清水裕子、中村秀文
 担当: 発起として清水裕子
 詳細: 治験コーディネーター対象に現段階の問題点等についての話し合い
 場所: 大宮ソニックシティ

10月 ★ Dr.Newmanと臨床研究センターとの意見交換

期間: 2006/10/20

参加: 中村、藤本、高山、田中、榑田、飯島、清水、土田、太田、前川、寺町、磯島、斉藤、森井、堀川
他に佐古まゆみ、栗山猛

講師: Newman

詳細: 10/21の成育国際シンポジウム(テーマは臨床研究)に先がけ、各フェローが発表

場所: 会議室41+42(成育4F)

11月 ● JCOGデータセンター視察

期間: 2006/11/1

参加: 森井、中村、土田、藤本、飯島

担当: 国立がんセンターJCOGデータセンター柴田大朗(たろう)

詳細: JCOGの研究支援部門やデータマネジメント部門、統計部門等の紹介

場所: JCOGデータセンター(築地)

◆ 小児医薬品エビデンス評価セミナー

期間: 2006/11/3

参加: 磯島豪、森井眞伊子(他に榑田賢次、土田尚、石川洋一、佐古まゆみ)
中村先生は分担研究者として発表

講師: 松田班(北海道医療大学)の各分担研究者の発表ほか

詳細: 主任研究者、北海道医療大学の松田一郎先生の厚労科研「医薬品・医療機器等
レギュラトリーサイエンス総合研究事業の普及啓発事業の一環として

場所: 虎ノ門パストラル

● 米国視察(ワシントン)

期間: 2006/11/5~11/12

参加: 藤本純一郎、中村秀文、榑田賢次、土田尚、清水裕子

詳細: 米国国立小児保健人間発達研究所(NICHD)、小児国立医療センター(Children's National Medical Center)
及びカンザスのマーシー小児病院(Children's Mercy Hospitals and Clinics)を視察。

● JCOGプロトコル検討会見学・第2陣

期間: 2006/11/10

参加: 寺町昌史、磯島豪、前川貴伸、森井眞伊子(他に佐古まゆみ)

担当: 国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部

詳細: JCOG-PC604(放射線治療グループ)プロトコルコンセプトの検討へオブザーバーとして参加

場所: 国立がんセンターJCOGデータセンター

◆ 臨床研究審査を考える会

期間: 2006/11/17

参加: 磯島豪、寺町昌史、森井眞伊子(他に田中敏章、佐古まゆみ)
斉藤真梨は当日キャンセル

担当: 北里研究所臨床薬理研究所 臨床研究審査を考える会実行委員会

詳細: 3年目を迎える研究会で臨床研究(臨床試験)審査に携わる人に継続的に研修を実施

場所: 北里研究所病院(港区白金台)

● 日本小児総合医療施設協議会総会

期間: 2006/11/16

参加: 中村先生が総会で発表

担当: 日本小児総合医療施設

詳「医薬品臨床試験に関する、小児医役施設の取り組み推進について」という題で、小児病院の院長先生方に
細「臨床試験体制整備の従量制について説明した(中村秀文)

場所: 久留米翠香園ホテル(福岡県久留米市)

11月 ★ グラウンドラウンド11/28 ドン・マティソン先生

期間: 2006/11/28

参加: 森井、斉藤、磯島(他に榎田、清水、土田、藤本、中村) 他多数

講師: Donald Mattison(米国国立小児保健人間発達研究所小児医薬品開発関係部門責任者)

詳 「米国における小児医薬品開発の現状とNICHDの役割」をテーマに講演

場所: 成育

◆ 第33回日本小児臨床薬理学会

期間: 2006/11/30~12/1

参加: 森井眞伊子、斉藤真梨、磯島豪

講師: 中村秀文、土田尚、石川洋一、成育からは3名が発表、他に多数

詳 合同開催で11/29から12/1まで第27回日本臨床薬理学会あり

場所: 京王プラザホテル(新宿)

● 名古屋医療センター臨床研究センター視察

期間: 2006/11/29

参加: 森井眞伊子、斉藤真梨 (他に中村、土田、飯島)

担当: 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター小児科堀部敬三氏

詳 国立病院総合医学会(京都)での堀部先生の発表を聞き、データセンターの発展の様子を知るべく視察依頼
細: をする、成育での本格的なデータセンターの立ち上げの参考とするため

場所: 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター

12月 ● 小児医療施設との連携作業と支援を行うべくプロジェクトの説明へ

期間: 2006/12/4

参加: 中村秀文

講師: 中村秀文

詳 久留米大学医学部の小児科における臨床研究基盤整備推進に向け、特に医師主導治験を中心とした質の
細: 高い臨床試験におけるプロジェクトマネジメント・実施・支援体制について説明と討議

場所: 久留米大学臨床研究棟(福岡県久留米市)

◆ 2006年計量生物セミナー

期間: 2006/12/7(木)~12/8(金)

参加: 斉藤真梨

担当: 日本計量生物学会

詳 ①臨床試験における多重性と検証方法②適応デザイン③検証について④QT延長を評価する試験デザイン
細: と統計的評価

場所: 神戸市北区スペースアルファ神戸

★ グラウンドラウンド Dr. R Lee

期間: 2006/12/14

参加: 中村秀文、榎田賢次、田中敏明、磯島豪、清水裕子、他19名

講 Dr. Reidar Lee(米国国立衛生研究所/ウォーレン・グラッドマグヌーソン臨床研究センター臨床生命倫理部国
際研究部門長)

詳細: 臨床研究審査における倫理的配慮について 講義と討論

場所: 成育医療センター 研究所セミナールーム

◆ 第28回臨床研究・生物統計研究会

期間: 2006/12/16(土)

参加: 中村秀文、飯島一誠、森井眞伊子、斉藤真梨

担当: 国立がんセンター中央病院小児科 牧本敦

詳 小児がん・稀少ガンの治療開発を推進するために

場所: 中央大学後楽園キャンパス3号館3F、中央大学高等学校小ホール

2007年

1月

◆ 日本計量生物学会 特別講演会

期間: 2007/1/12(金)

参加: 磯島豪、齊藤真梨、森井眞伊子

講師: Rosenberger教授(Geroge Mason University, USA)

詳 最近のrandomizationに関する動向と新しい研究について

場所: 東京大学大学院薬学研究科・総合研究棟2F講堂

◆ 国際共同治験推進会議 in Beppu

期間: 2007/1/13(土)

参加: 中村秀文、土田尚、清水裕子、飯島一誠、太田秀紀、寺町昌史、齊藤真梨

主催: 大分大学医学部臨床薬理センター

詳 ①国際共同治験の現状と問題点②韓国、中国の実情について③問題点をどう克服すべきか

場所: 別府B-Con Plaza国際会議室

● 臨床試験監査についての情報交換会

期間: 2007/1/22(月)

参加: 森井眞伊子

担当: 中村秀文

詳 メトホルミン監査

場所: 横浜市立大学付属市民総合医療センター2階治験推進室

● 吉川班ネフローゼ症候群試験プロトコル検討会

期間: 2007/1/24(水)

参加: 飯島一誠、寺町昌史、齊藤真梨(他に佐古まゆみ)

担当: 中村秀文

詳 小児腎臓病領域を中心とした臨床試験体制について

場所: スタットコム株5階会議室

◆ 医薬品評価における統計的方法の新展開

期間: 2007/1/25(木)~1/26(金)

参加: 齊藤真梨

主催: 大阪大学大学院医学系研究科医学統計学

詳 セッション①臨床評価における多重エンドポイント②遺伝子データの解析の諸法③生存時間解析の諸法④

細: 臨床試験における確率化⑤動物からヒトへの予測可能性⑥臨床試験における経験・累積情報の活用⑦臨床試験における適応的デザインの実際

場所: 大阪大学中ノ島センター7階講義室2

◆ 臨床研究入門(中級編)

期間: 2007/1/25(木)~4/26(木)の木曜日、全12回

参加: 磯島豪、寺町昌史、太田秀紀

他に佐古、笠原、西野、中山

主催: 国立がんセンター

詳 ①臨床試験のデザイン②観察研究のデザイン③生存時間解析や交絡の調整など④遺伝子多型研究イロハ

細: ⑤遺伝子発現研究イロハ⑥論文の書き方、プロトコルの書き方⑦質問票の作成法

場所: 国立がんセンター管理等1階特別会議室他

1月 ◆ クリニカルデータマネジメント年会

期間: 2007/1/29、30

参加: 斉藤真梨、森井眞伊子

主催: DIA日本事務局

詳 原点を見直そう 第10回記念大会

場所: アルカディア市ヶ谷

● 佐賀大学病院小児科視察・打ち合わせ

期間: 2007/1/31、2/1

参加: 寺町昌史

詳 「日本人小児における尿蛋白/クレアチニン比の正常値の作成」のため

場所: 佐賀大学病院

2月 ● 「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究」班会議

期間: 2007/2/10

参加: 中村秀文

他に佐古まゆみ

担当: 藤田保健衛生大学 小児科 山崎 俊夫

詳 「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与法に関するランダム化比較

細: 試験」の研究計画書案の検討

場所: ホテルアソシア名古屋ターミナル 19F しゃくなげ

◆ 平成18年度小児疾患臨床研究成果発表会

期間: 2007/2/15

参加: 中村秀文、太田秀紀、寺町昌史、磯島豪、斉藤真梨、森井眞伊子

(他に佐古まゆみ)

主催: (社)日本医師会 治験促進センター

詳 厚労科研・小児疾患臨床研究事業の研究班の成果発表会(研究者向け)(飯島先生が発表)

場所: 虎ノ門パストラル新館3Fすずらん

◆ 医療機器等レギュラトリーサイエンス 班会議

期間: 2007/2/16

参加: 寺町昌史、磯島豪、斉藤真梨、森井眞伊子

(他の研究費にて: 中村秀文、田中敏章、櫛田賢次、土田尚、佐古まゆみ)

主催: 北海道医療大学、広報・教育事業部 教育研究振興課

詳 「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管

細: 理手法に関する研究」

場所: 東京ガーデンパレス(文京区)

◆ 臨床データマネジメントセミナー(CDMセミナー)

期間: 2007/2/28~3/2

参加: 森井眞伊子

主催: 口科技達、講師、六橋 靖雄他

詳 データマネジメント業務の効率化・標準化そして質向上を目指して、本質的に何をしなければならないのかを

細: 講義と演習を通じて考え、身に付ける。

場所: 軽井沢プリンスホテル(長野県軽井沢町)

3月 ● スタットコム会議

期間: 2007/3/1

参加: 中村秀文

場所: スタットコム(お茶の水)

◆ データマネジメント研修会

期間：2007/3/2

参加：磯島豪、斉藤真梨
(他、佐古まゆみ)

主催：国立病院機構

詳 臨床研究に携わる医師・スタッフ等に対し、臨床研究におけるデータマネジメントの意義・重要性および実行
細：上必要とされる知識と技術の習得を図る。

場所：国立病院機構本部(目黒区)

◆ 第14回がん臨床試験のCRCセミナー

期間：2007/3/3～3/4

参加：寺町昌史、磯島豪、森井眞伊子

主催：財団法人パブリックヘルスリサーチセンター がん臨床研究支援事業(運営委員長 大橋靖雄)

詳「乳癌患者のQuality Adjusted Life Year 向上のための心理社会的介入を含む治療法開発」支援事業の一
環として。

場所：早稲田大学西早稲田キャンパス 国際会議場

◆ 子ども家庭総合研究事業公開シンポジウム

期間：2007/3/9

参加：太田秀紀、森井眞伊子(他に佐古まゆみ)

主催：社会福祉法人恩賜財団母子愛育会

詳 安全な出産、健全な子育て～次世代をになう子どもたちの健やかな発育のために～

場所：日本子ども家庭総合研究所(東京都港区)

◆ 再生医療の実現化プロジェクト公開シンポジウム

期間：2007/3/10

参加：斉藤真梨、森井眞伊子

主催：再生医療実現化プロジェクト成果発表会実行委員会

詳 見えてきた再生医療の近未来図 一緒に考える課題と最前線の取り組み

場所：砂防会館(東京都千代田区)

● 米国視察(ロサンゼルス)

期間：2007/3/21～3/27

参加：中村秀文

詳細：米国臨床薬理学会年会、国際薬理学会連合小児薬理学小委員会、米国国立小児保健人間発達研究所 訪

◆ 第7回東大病院臨床試験セミナー

期間：2007/3/23

参加：土田尚、斉藤真梨、森井眞伊子(他に佐古まゆみ)

主催：東京大学医学部附属病院臨床試験部

詳 トランスレーショナルリサーチから治験へ ー今何が求められるかー

場所：東京大学医学部鉄門記念講堂

臨床研究センター参加記録

(主にフェロー中心外部研修詳細(敬称略)及び視察、会議等も含む)

◆外部研修 ★グランドラウンド ●研修外、視察見学等

2007年

4月

◆ 臨床研究入門(中級編)

期間: 昨年度より引き続き; 2007/4/5(木)、4/19(木)

参加: 磯島豪

主催: 国立がんセンター

詳細: ①臨床試験のデザイン②観察研究のデザイン③生存時間解析や交絡の調整など④遺伝子多型研究イロハ⑤遺伝子発現研究イロハ⑥論文の書き方、プロトコルの書き方⑦質問票の作成法

場所: 国立がんセンター管理等1階特別会議室他

◆ JCRSU CDM研修

期間: 2007/4月~2007/12月

参加: 森井眞伊子、上丸澄子、長谷川裕美(隔週金曜のみ)

主催: 日本臨床研究支援ユニット

詳細: DM研修

場所: 文京区湯島: 西山興業御茶ノ水ビル、千代田区神田: 御茶ノ水セントラルビル、中央区八重洲: 井門八重洲ビル

● スタットコム会議

期間: 2007/4/12

参加: 中村秀文、河村博、斉藤真梨、森井眞伊子

場所: スタットコム(お茶の水)

5月

◆ DIAアジア新薬開発 第1回コンファレンス

期間: 2007/5/17~2007/5/18

参加: 中村秀文

主催: DIA(ドラッグ・インフォメーション・アソシエーション)

場所: あいおい損保新宿ホール

★ 斎藤昭彦Dr.グランドラウンド

期間: 2007/5/21

講師: 斎藤昭彦Dr.(カリフォルニア大学サンディエゴ校小児感染症助教授)

参加: 中村秀文、榎田賢次、飯島 一誠、寺町昌史、土田尚、前川貴伸、斉藤真梨
他院内多数

詳細: 1)臨床研究関連の講義、2)臨床研究の観点からみた臨床指導、3)将来的な臨床研究実施のための意見交換

場所: 成育医療センター内

◆ 日本メディカルライター協会 第6回総会

期間: 2007/5/22

参加: 前川貴伸、森井眞伊子、上丸澄子

主催: 日本メディカルライター協会

詳細: 総会、講演会「健康・医療情報をめぐる混乱とコミュニケーションの方向」

場所: 東京大学 山上会館

- 6月 ◆ **第7回 ライフサイエンス・サミット**
 期間: 2007/6/4
 参加: 中村秀文、河本博
 主催: ライフサイエンス・サミット実行委員会
 詳細: ー臨床研究システムの改革とイノベーションの担い手であるベンチャー企業の育成を通して新たな産業創出と成長を目指してー
 場所: 東京プリンスホテル
- ◆ **治験研修 I (新任者対象)-CRC研修-**
 期間: 2007/6/19~22
 参加: 福原陽子、渡部静
 主催: 国立病院機構
 詳細: 質の高い治験を迅速かつ効率的に推進することができる治験コーディネーターの育成を図る
 場所: 国立病院機構本部大講堂(目黒区東が丘)
- 7月 ◆ **第6回医学研究のための倫理に関する国際研修コース**
 期間: 2007/7/9~11
 参加: 中村秀文
 主催: 長崎大学医学研究倫理研究会
 詳細: 臨床研究に関する倫理についてその根本的な考え方を学ぶと同時に最近の倫理審査に関する国内外の状況を把握する。
 場所: 長崎大学
- ◆ **臨床試験セミナー-医薬品開発基礎コース**
 期間: 2007/7/25~27
 参加: 森井眞伊子、上丸澄子
 主催: 財団法人 日本科学技術連盟
 詳細: 新薬の開発開始から承認までの各プロセスでの留意点、臨床試験方法論、データマネジメント、薬物動態と統計学の基礎、承認審査業務、臨床研究の倫理指針
 場所: 日科技連 千駄ヶ谷ビル
- ◆ **SASユーザー会学術総会2007**
 期間: 2007/7/27
 参加: 斉藤真梨
 主催: 日本SASユーザー会事務局
 場所: 東京コンファレンスセンター品川
- 8月 ● **臨床研究センター・プロジェクトマネジメント及びデータマネジメントに関連する施設見学及び意見交換**
 期間: 2007/8/1
 参加: 土田尚、長谷川裕美(他に佐古まゆみ)
 場所: (社)北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門
- **stattコム会議**
 期間: 2007/8/8
 参加: 米子真記
 場所: stattコム(お茶の水)

◆ 第2回Biostatistics Networkプログラム

期間: 2007/8/7~8/8

参加: 齊藤真梨

主催: 北里大学大学院薬学研究科薬学専攻臨床統計学コース

詳細: 「医療統計ネットワーク」改め「Biostatistics Network」として、国内のBiostatisticsを専攻する大学院生の交流を目的とした研究会の、研究発表と研究集会を行う。

場所: キャンパスプラザ京都

◆ 臨床試験セミナー統計:実習基礎コース

期間: 2007/8/9~8/10

参加: 森井真伊子、上丸澄子

主催: 財団法人 日本科学技術連盟

詳細: 臨床試験に関与する方々を対象として、講義だけでなく、実習を交えることによって生物統計の基礎を習得する。

場所: 日本科学技術連盟 千駄ヶ谷ビル

◆ 第5回明治薬科大学オープンカレッジ

期間: 2007/8/23~8/24

参加: 米子真記

主催: 明治薬科大学薬剤学教室

詳細: 医薬品開発ツールとしてのPopulation PK/DK初心者コース

場所: 明治薬科大学 講義棟大講義室(東京都清瀬市)

◆ 平成19年度治験研修1(実習)

期間: 2007/8/27~8/31

参加: 福原陽子

主催: 国立病院機構

詳細: 質の高い治験を迅速かつ効率的に推進することができる治験コーディネーターの育成を図る

場所: 大阪医療センター

9月

◆ 創薬育薬医学サマーコース -次世代のための臨床試験実践ワークショップ-

期間: 2007/9/1~9/2

参加: 磯島豪

主催: 大分大学医学部創薬育薬医学講座

詳細: 医療機関、行政、企業の第一線の実務専門家をメンターとして迎え、グループによるワークショップを通じて以下の目標を達成する。

・創薬育薬医療スタッフの役割を理解し、臨床開発の基本的な流れを知る。

・実例にもとづいた臨床開発の実践的プランニング法を学ぶ。(ワークショップ)

場所: 公立学校共済組合別府保養所「豊泉荘」

◆ 治験コーディネーター養成研修(初級者向け)

期間: 2007/9/3 - 9/6(講義)

参加: 富田文恵

主催: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

詳細: 「新たな治験活性化5ヶ年計画」に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において、治験実施医療機関で確保が必要とされている治験コーディネーターを養成し、治験実施医療機関における適正な治験の実施と研修生派遣元医療機関における治験実施体制の整備促進に寄与する。

場所: 北里大学薬学部(港区)

● 電助システムズ登録システム打ち合わせ

期間: 2007/9/12

参加: 長谷川裕美

場所: 電助システムズ(中央区)

◆ 臨床研究方法論セミナー

期間: 2007/9/14、9/15、10/12

参加: 中村秀文、櫛田賢次、清水裕子、斉藤真梨、長谷川裕美、土田尚

主催: 東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座

詳細: 臨床試験を計画・実施・解析・報告するうえで最低限必要な知識や考え方が身につくような内容とする。特に、臨床試験を支援する立場からの、インフラストラクチャ整備の重要性を認識できる構成。

場所: 東京大学医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

◆ 第7回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2007

期間: 2007/9/15～9/16

参加: 渡部静、福原陽子、富田文恵

主催: (社)日本看護協会、日本臨床薬理学会、(社)日本病院薬剤師会、(社)日本臨床衛生検査技師会、(財)日本薬剤師研修センター、日本製薬興業協会、日本SMO協会

詳細: 「臨床試験におけるコンフリクト・マネジメント」

場所: パシフィコ横浜

10月 ◆ 治験コーディネーター養成研修(初級者向け)

期間: 2007/10/1～10/19(実習)

参加: 富田文恵

主催: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

詳細: 「新たな治験活性化5ヶ年計画」に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において、治験実施医療機関で確保が必要とされている治験コーディネーターを養成し、治験実施医療機関における適正な治験の実施と研修生派遣元医療機関における治験実施体制の整備促進に寄与する。

場所: 東京医療センター

◆ 平成19年度治験研修1(実習)

期間: 2007/10/1～10/5

参加: 渡部静

主催: 国立病院機構

詳細: 質の高い治験を迅速かつ効率的に推進することができる治験コーディネーターの育成を図る

場所: 東京医療センター

◆ 医療統計基礎コース第1回(全10回、毎水曜)

期間: 2007/10/3～12/5

参加: 矢作尚久

主催: クリニカルリサーチセンター

場所: 慶應義塾大学病院総合医科学研究棟8階会議室

◆ 第2回MedDRA/Jオープンセミナー

期間: 2007/10/15

参加: 長谷川裕美

主催: (財)日本公定書協会JMO事業部

詳細: MedDRA/JIに関心を持つ方への情報提供

場所: 日本薬学甲斐 長井記念ホール