

200816005B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

生活習慣領域における臨床研究の

インフラストラクチャー創生とその応用に関する基盤研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

主任研究者 山本 晴子

平成21（2009）年 3月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

生活習慣病領域における臨床研究の
インフラストラクチャー創生とその応用に関する基盤研究

目 次

I. 総括研究報告	
生活習慣病領域における臨床研究のインフラストラクチャー創生とその応用 に関する基盤研究	1
山本 晴子	
(資料)	5
・ 国立循環器病センター臨床研究センター組織図	
II. 分担研究報告	
1. 臨床試験コーディネーターの育成と支援体制の整備に関する研究	6
土井 香、古谷智洋、四宮圭恵	
(資料) なし	
2. 臨床研究の品質管理および臨床研究情報システムに関する研究	9
(資料)	13
・ データマネジメントに関わる標準業務手順書 Ver. 1.1	
3. 心臓疾患研究ネットワークの構築および臨床研究計画作成の支援	20
北風政史、朝倉正紀	
(資料)	23
・ 重篤な有害事象に関する報告書 (案)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	83

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

生活習慣病領域における臨床研究のインフラストラクチャー創生と その応用に関する基盤研究

主任研究者 山本 晴子 国立循環器病センター 臨床試験室長

研究要旨 国立循環器病センターにおいて、治験、臨床研究、さらにトランスレーショナルリサーチなど新規治療開発型研究にも対応可能な臨床研究支援関連システムを構築することを目的として本研究を実施した。3年間の研究期間中に、自主臨床研究の支援のための人材雇用・育成、データマネジメントシステムの構築、研究計画書の作成段階から、研究支援チームが研究者と相談しつつ研究計画書や説明同意文書等の作成、データマネジメントシステムの構築等の一連の支援、また、研究開始後は臨床研究コーディネーターが被験者対応等の支援を行うサイト支援の実施等のプロセスを整備し、7課題について実際に行うことができた。また、臨床研究セミナーや医療統計セミナーの開催、「臨床研究に関する倫理指針」の改正に伴う、研究者等に対する事前研修会の開催等も行った。データマネジメント講習も開発した。他の中核・拠点病院との連携についてもセミナーへの他施設研究者の受け入れ等、着実に実施でき、研究の目的をほぼ達成したと考える。

分担研究者

北風政史	国立循環器病センター 臨床研究開発部長
宮本恵宏	国立循環器病センター 臨床研究開発部病棟医長
朝倉正紀	国立循環器病センター 臨床研究開発部外来医長
嘉田晃子	国立循環器病センター 研究所病院部室員
古谷智洋	国立循環器病センター 薬剤部治験主任
四宮圭恵	国立循環器病センター 看護部副看護師長
土井 香	国立循環器病センター 看護部副看護師長
花井荘太郎	国立循環器病センター 運営局高度情報専門官

高齢化が進むにつれて罹患率・死亡率が確実に上昇する疾患領域である。さらに、高齢者の機能予後を低下させ、長期にわたり要介護状態となる場合もあり、医療経済に大きな影響を与えている。従って、生活習慣病の征圧は、高齢化が進む日本社会全体の喫緊の課題である。

生活習慣病領域における臨床研究は、多数のデータを長期間収集する必要があり、また、生活習慣の影響を強く受けるため、海外データを直ちに導入することの妥当性が不明な場合が多く、国内で臨床研究を行う必要性が高い。しかし、わが国の医療機関では臨床研究の計画段階から実施に至るまで体制整備が不十分であり、生活習慣病領域における大規模研究の実施が困難な状況にある。

国立循環器病センターは生活習慣病を専門とする唯一のナショナルセンターであり、医薬品のみならず、侵襲性の高い医療機器の治験の経験も多い。また、多施設共同で行う臨床研究の実施件数も多い。研究所で開発された先進医療技術を活

A. 研究目的

循環器病を含む生活習慣病領域は、日本人の3大死因のうちの2つ（心疾患、脳血管疾患）およびその危険因子（高血圧、糖尿病など）を含み、

用したトランスレーショナルリサーチや治験推進研究事業による医師主導治験を実施している実績を有する。しかし、治験以外の臨床研究を実施するために必要な人材の手当てやデータマネジメントの方策等は研究者の自助努力にまかされているのが現状である。そこで、本研究では、

- ① 治験を含めた臨床研究全般の実施体制を統合整備し、臨床研究データ管理システムの導入による研究データの品質管理及び安全性管理システムを構築する。
- ② 治験・臨床研究支援関連人材の育成等を行う。
- ③ 本研究で育成された人材を研究ネットワークを通して広く供給し、また院内外の人材育成を継続する。
- ④ 第三者審査機関における審査の品質向上と効率化への援助を実施する。
- ⑤ 医師主導治験や治験以外の臨床研究など、通常の治験よりも複雑な臨床研究にも対応可能な全国的な生活習慣病疾患研究ネットワークを構築し、生活習慣病領域の新規医薬品、医療機器の治験および臨床研究が効率的に実施できる体制を整える。

以上のような活動を通してわが国における生活習慣病領域の臨床研究の品質向上と効率化を図る。

B. 研究方法

上述の5つの軸を基本として臨床研究基盤整備計画を実施することとした。

分担研究者は研究コーディネート部門、統計・データマネジメント部門、臨床部門の3部門にそれぞれ所属して活動することとした。ま

上記の5つの軸のうち、1)をコーディネーター部門、2)および3)を統計・データマネジメント部門、4)および5)を臨床部門がそれぞれ担当することとした。

さらに、H19年度より「新たな治験活性化5カ年計画」において中核病院に選定されたことを受け、中核病院としての施設整備にも注力した。また、中核病院・拠点医療機関の連携活動にも着手し

た。

(倫理面への配慮)

本研究は人材育成と臨床研究サポート体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。しかし、臨床研究に関わる人材育成において、各研修者がヘルシンキ宣言、各種研究の倫理ガイドライン、GCP等に加え、生命倫理一般に関する基礎的知識を修得するよう配慮した。

C. 研究結果

I. 研究コーディネート部門

研究コーディネート部門では、最終的に計4名の自主臨床研究担当臨床研究コーディネーター(CRC)を雇用・育成した。新規採用時には、リサーチナース、生物統計家、医師等の専門職による講義、主として治験のコーディネートに関するOJT、GCPに関する研修、被験者への説明と同意取得に関するロールプレイング等を行った。また、データマネージャー等の他職種合同での研修プログラムも開発し、実施した。他の大学病院等における臨床研究サポート体制の見学等も適宜行い、自施設の体制整備に役立てた。

さらに2年目からは、自主臨床試験支援について、モデル研究の支援から開始し、最終年度には支援課題数を増やして対応した。各課題の支援をしながら、各部署との連絡調整、必要なツールの作成、プロトコルの理解と患者対応の実際を行い、支援内容の検討を行った。また、これらの活動を通じて、自主臨床研究支援における効率的な方法を検討し、業務手順書を作成した。

II. 統計・データマネジメント部門

統計・データマネジメント部門では、研究期間中に以下の3つの活動を実施、完了した。

1) データ管理システム

臨床研究に必要とされるデータ管理システムの運用、およびシステム機能の検証を行い、医療情報のシステム間の標準化をめざしたCDISCやHealth Level Seven(HL7)の動向を把握しつつ、データベース構造、標準化モジュールの開発を行

うなど、多様な研究へ展開できるように検討を行った。

2) 具体的な臨床研究での展開

多くの研究に対応できるよう標準化を図るため、標準手順書を作成した。また各研究でデータマネジメント計画書を作成し、運用した。また、各研究でデータマネジメントシステムを実装し、運用した。さらに、臨床研究の流れを意識し、研究グループ、コーディネーター、統計解析部門などとの連携を考慮し、データマネジメントを進めた。

3) データマネジメント実習の実施

個別の研究のデータマネジメントを行っておられる臨床研究センターに所属していない方や今後データマネジメントを予定している方を対象にデータマネジメントの実習を年に2回の頻度で行った。

III. 臨床部門

臨床部門は、平成13年度厚生科学研究補助金により実施された虚血性心疾患を対象とした多施設共同研究の際に構築された全国94施設よりなる臨床研究ネットワークを基にした虚血性心疾患研究ネットワークの構築のために、参加施設に対する調査活動を行い、これらの参加施設を基盤とした新たな多施設共同臨床研究の実施に役立てた。また、自主臨床研究における安全性情報の収集と適切な倫理審査のための方法を検討し、手順案や報告書式等を開発した。

さらに、3年間を通じて、施設内研究者を対象に臨床研究における様々なトピック、および生物統計に関するセミナーを月に1回の割合で開催した。年度末には、院内各部署で行われている臨床研究の発表会を行い、研究者同士の情報交換を図った。また、院外の研究者が参加しやすい医学統計セミナーの開催も行うことができた。

さらに、「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」がそれぞれ研究期間中に改正されたことに対応し、それぞれについて院内研修会を行った。特に、「臨床研究に関する倫理指針」改正に対応した研究者向け事前研修会には、院内で約400名の参加を得た。また、一般市民を

対象とした治験啓発活動を行った。

D. 考察

研究期間を通して、臨床研究を支援するための「臨床研究ユニット」を整備し、コーディネート部門、統計/DM部門、臨床部門の3部門について、人材育成を行い、支援業務を確立することができた。また、小規模ではあるがデータセンターを装備することで、自主臨床研究のデータの品質向上を図ることができたと考える。

3年目には院内の自主臨床研究の支援を実際に開始することができ、ある研究では、開始後既に100例以上の症例登録が行えた。また、安全性情報の適切な収集と審査の方法についても、「臨床研究に関する倫理指針」改正に対応できる対応を検討し、案を作成することができた。研究者の教育啓発活動についても、3年間で広範囲を網羅できた。今後は、院外研究者にも対応した研究相談や教育プログラムの開発、安全性情報収集システムの確立等による被験者保護システムの一層の確立等を目指して、更なる充実を図りたい。

E. 結論

本研究を通して、自主臨床研究の支援のあり方と実際の方法、必要とされる部門や人材の整備等に一定の成果を挙げることができた。また、研究者への教育啓発活動や、一般市民への啓発活動の方法を開発できた。今後も引き続き活動を続け、国立循環器病センターにおける臨床研究支援と被験者保護、および研究の質の向上に努めたい。

F. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

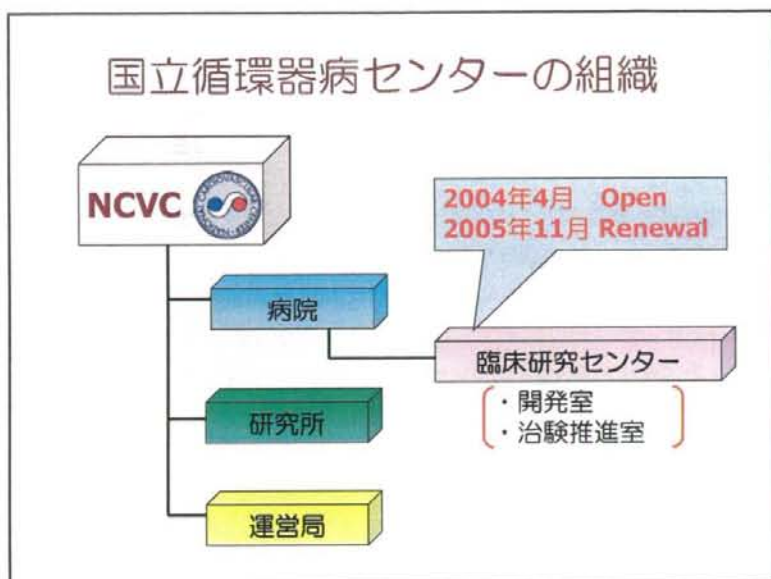
G. 研究発表

1. 論文発表

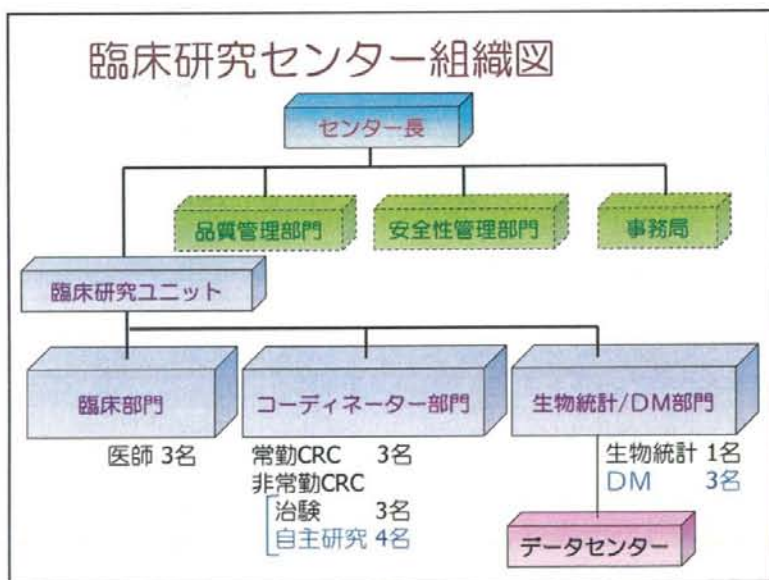
- 1) 山本晴子：医師主導治験・臨床研究への対応。月刊薬事 48(12)：1861-1866、2006。
- 2) 山本晴子：医師主導治験の考え方。呼吸と循環 55(3)：261-268、2007。

- 3) 山本晴子：医師主導臨床研究・治験とはなにか。医学のあゆみ 221(10)：815-818、2007。
- 4) Shigeki Miyata, Haruko Yamamoto, Masataka Kamei, Takeshi Nakatani, Junjiro Kobayashi, Tetsu Tsuji, Kazuo Minematsu, Hitonobu Tomoike: Heparin-induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. Seminars in Thromb Hemost. 34 (Suppl 1); 37-47, 2008.
- 5) 宮田茂樹、宮田敏行、嘉田晃子、山本晴子、長束一行：抗血栓薬の抵抗性と遺伝子。分子脳血管病 7：408-417、2008。
2. 学会発表
- 1) 山本晴子：治験活性化に向けた医療機関の取り組み：臨床研究基盤整備を中心に。治験活性化シンポジウム、東京、3月17日、2007。
- 2) 山本晴子：中核病院のとりくみ：第109回医薬品評価委員会総会、大阪、10月19日、2007。
- 3) 山本晴子：中核病院における治験・臨床研究への取り組み。第28回臨床薬理学会年会、宇都宮、11月28日、2007。
- 4) 山本晴子：HIT治療としてのアルガトロバンの有効性と安全性—医師主導治験より。2008年日本血栓止血学会SSCシンポジウム、東京、2月16日、2008。
- 5) Mayumi Mori, Haruko Yamamoto, Hideki Okatsu, Yuji Shono, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Kenji Fukuda, Koji Iihara, Naoaki Yamada, Kazuo Minematsu: A case of internal carotid artery stenosis repeating occlusion and recanalization in a few minutes. The 4th Korean-Japanese Joint Stroke Conference, Fukuoka, Japan, November 21, 2008.
- 6) Hiroyuki Kawano, Haruko Yamamoto, Shigeki Miyata, Manabu Izumi, Teruyuki Hirano, Naomi Toratani, Isami Kakutani, Jo-Ann I. Sheppard, Theodore E. Warkentin, Akiko Kada, Hiroaki Naritomi, Makoto Uchino, Kazuo Minematsu: A prospective multicenter cohort study on heparin-induced thrombocytopenia in acute ischemic stroke patients. International Stroke Conference 2009, San Diego, USA, February 18, 2009.
- 7) 山本晴子：医療機器臨床試験の現状と課題。第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議、金沢、10月11日、2008。
- 8) 山本晴子：臨床研究におけるCRCの役割：臨床研究を行う医師の立場から。第29回臨床薬理学会年会、東京、12月4日、2008。
- 9) 山本晴子：HIT治療の留意点。第31回日本血栓止血学会学術集会SSCシンポジウムHIT部会、大阪、11月20日、2008。
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

国立循環器病センターの組織



臨床研究センター組織図



臨床試験コーディネーターの育成と支援体制の整備に関する研究

分担研究者 土井 香 看護部 副看護師長

分担研究者 古谷 智洋 薬剤部 治験主任

分担研究者 四宮 圭恵 看護部 副看護師長

研究要旨 基盤整備推進事業の一環として臨床研究コーディネーター(以下CRC)を雇用し、臨床研究に関する研修の実施、治験OJTの実施、自主臨床研究の支援モデル研究の実施にかかわる中で、CRCの育成、支援の実際と支援体制の検討と充実を図ってきた。最終年度は、DM/統計部門の育成対象者とともに、臨床研究全体に関わる新しい研修プログラムの実施、さらに実際の自主臨床研究の支援を開始した。さまざまな試行錯誤を繰り返しながら、自主臨床研究の支援に関わるCRCの研修システムや支援体制もほぼ整備できたと考えるが、今後も質の向上を図るために検討を重ねる必要がある。

A.研究目的

臨床試験が円滑に推進し、質の高い臨床試験の計画と実施を支援するために、臨床試験を支援するコーディネーター(以下CRC)の育成と支援体制の整備を行う。

B.研究方法

CRC育成と支援体制のために以下のような研修等を実施した。

1年目:当センター治験推進室で実施している薬剤師研修センター認定のCRC養成研修の研修カリキュラムを基とし、研修期間3週間で、人材育成対象者に省令GCP習得並びにCRC業務のための17事項の講義、被験者対応(スクリーニング、インフォームドコンセントなど)時の同行またインフォームドコンセントのロールプレイングを行った。

2年目:院内での研修を実施したのち、実際に支援モデル研究の募集を行い、これらを通して自主臨床試験における標準業務手順書の作成などの整備を行う。

3年目:新たな研修を実施したのち、支援を希望する研究の募集を行い、実際の臨床試験を通して自主臨床試験におけるCRCのより具体的で質の高い支援について検討する。

(倫理的配慮)

本研究は人材育成と臨床研究サポート体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。しかし、臨床研究に関わる人材育成において、各研修者がヘルシンキ宣言、各種研究の倫理ガイドライン、GCP等に加え、生命倫理一般に関する基礎的知識を修得するよう配慮した。

人材育成については、育成対象CRCのレディネス、希望や意思、受け止め方を確認しながら、各個人に合わせて研修内容や支援の実際について検討する。さらに実施支援においては、当該研究の中でのCRC業務などに関して確認しながら、臨床試験やCRCに対して適切な対応がされていない場合には支援を中止するなどの基準を設けた。

C.結果

人材育成研修システムを用いて、人材育成対象者の研修を行った。医薬品治験と医療機器治験における被験者対応の相違点や企業型治験と医師主導型治験において、治験事務局業務の相違点、

また、治験や製造販売後臨床試験における保険外併用療養費、特定療養費など被験者負担等の医療保険制度も講義に取り入れた。育成対象CRCは治験に関する講義を受け、被験者への治験説明と同意取得に関するロールプレイングを実施した。ロール

プレイングでは医療者やCRCではないデータマネージメント部門に所属するデータマネージャーが被験者役を担当し、コーディネーター部門だけではなくデータマネージメント部門とも連携を取って実施した。また、臨床試験や治験に関する各セミナーなどにも積極的に参加した。

これらの研修後には、臨床研究センターのミーティング時に報告会を開催し、研修内容や今後の展望について発表を行った。人材育成において、各々の研修報告では、育成対象者それぞれが学んだことや今後の自らの活動目標なども確認でき、研修の成果はあったものと思われる。

さらに今年度、育成対象CRCは自主臨床試験支援モデル研究の支援を行った。各部署との連絡調整、必要なツールの作成、プロトコルの理解と患者対応の実際を行い、実施するなかで支援内容の検討を行った。実際に研究を支援する工夫や調整を自らで考えて行動することができたことは育成対象CRCの大きな学びとなったと考える。

育成対象CRCは同じく育成対象のDM/統計家とともに新しい初期研修プログラムにそって1ヵ月間の研修を受けた。研修は国立循環器病センターのミッションや組織についてから始まり、臨床研究全体に関する講義内容となるようにした。また、研究の説明と同意取得に関するロールプレイングはCRCが説明する側、DMと統計家が被験者となり実習をした。これらの各講義の終了後に理解度などを問うアンケートを行い、評価のひとつとした。

さらに今年度、育成対象CRCは自主臨床試験7課題について実際の支援を行った。プロトコルの検討、同意説明文書の作成、各部署との連絡調整、必要なツールの作成、被験者対応を実践するなかで支援内容の検討を行った。実際に研究を支援する工夫や調整を自らで考えて行動することができたことは育成対象CRCの非常に大きな学びとなったと考える。この支援を経て、支援の質の向上を図り、今後さらに支援する研究課題を増やしていけるように準備中である。

分担研究者は、臨床研究のなかでそれぞれの役

割や立場、全体の中での自らの位置づけの明確化と理解のためには臨床研究全体を知ることが必要だと考え、CRC、データマネージャー、統計家、全員が、各部門が研究の中でどのように機能しているのかを知るために職種や部門に関係なく同じように研修をおこなう新しい研修プログラムの考案、実施を行った。また、CRC支援を行う研究の選択等にも関わった。臨床研究センターで支援する7課題を採択し、コーディネーター部門としてはそのうちの3課題は同意説明文書の作成支援、CRF作成支援などのセントラル支援を行い、そのほか4課題はセントラル支援とともに被験者対応やIC補助も含めたサイト業務の支援も行うことを選択した。また、育成対象CRCの支援に際して研究責任医師との調整を行い、双方にとってよりよい支援の在り方を検討した。支援課題に採択された研究は対象数も多かったが、研究の運営が効率的にシンプルに進むような支援の方法をアドバイスした。

実際の自主臨床研究の支援を担当するにいたるまでに、分担研究者は自主臨床研究の標準業務手順書を作成し、CRCは各々が担当する研究課題別に手順書を作成した。現在は被験者のスケジュール管理等を行うシステムの構築などを行っており、目標としていた支援体制は整いつつある。

今後コーディネーター部門では、自主臨床研究を担当CRCによる実施支援のひとつとして、実施と運営に関する研修等の開催や支援方法の見直しを行い、さらに質の高い支援を提供することが可能となるように部門の整備をおこなう。

D. 考察

臨床研究において、信頼性の向上、倫理的且つ科学的な研究を遂行していく上で更なる臨床研究を行っていく上で、サポートできる人材育成が出来た。

それぞれの研究者の自主臨床試験を支援することで方法や調整についてOJTとして学ぶことができ、人材育成の面でも有効であった。しかしそれぞれの研究の中でのCRCの位置づけ、業務内容が(各研究者に)理解されない側面があった。

新しい研修プログラムは新採用者には難しい内容もあったが、臨床試験全体を捉えるには、有効であり、ひとつひとつの知識を得ることができた。しかしさまざまな知識を関連付けることが困難であるので、今後はひとつひとつの知識を臨床研究の実際の支援のなかで関連付けることが必要である。CRCの仕事に対する責任の重さなどを研修を通して理解できたことは有意義であった。実際の支援に関しては、CRC自身が考え、提案し、行動することができたことは、大きな学びになったと考えられる。しかし、単に経験のみがその行動等を裏付けていることも多いため、今後はひとつひとつの行動や提案が、研修で学んだことを活かし考えたものとなり、さまざまなデザインの研究に対応できるように更なる研鑽を積む必要がある。

今後、各々の研究の中でのCRCの業務や、国立循環器病センターの施設の中でのCRCの位置づけを明確化にし、そのうえで様々な側面での支援のニーズに応えられるように組織的、人的、質的な充実を図りたい。

E. 結論

- ・ 基盤整備研究事業費で雇用した臨床研究コーディネーターに対し、CRCの育成、支援の実際と支援体制の検討と充実を図った。
- ・ モデル研究の支援を経て、実際の臨床研究の支援を開始しており、そのなかで標準業務手順書や各研究の手順書など作成した。
- ・ 臨床研究の実施をより円滑にするための支援ツールも作成中であり、支援体制も整いつつある。
- ・ 以上より3年間の目的は達成した。
- ・ 今後も実際の支援や研修での学びを活かし、より倫理的で質の高い支援内容や支援システムの構築に向けて、さらに検討を続ける必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文投稿

なし

2) 研究発表

土井香: 臨床研究支援における新たな人材育成の試み: 第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 金沢; 10月12日、2008

古谷智洋: 安全性情報に対する同意説明文書改訂並びに再同意の必要性に関する事例の検討: 第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 金沢; 10月12日、2008

大原博美: 治験不参加例から考察する同意説明時のCRCの役割: 第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 金沢; 10月12日、2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者:

臨床研究基盤研究員	魚谷	美保子
臨床研究基盤研究員	大原	博美
臨床研究基盤研究員	平瀬	佳苗
臨床研究基盤研究員	古川	あけみ

平成 18-20 年度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）研究
分担研究報告書

生活習慣病領域における臨床研究のインフラストラクチャー創生と
その応用に関する基盤研究

臨床研究の品質管理および臨床研究情報システムに関する研究

分担研究者 国立循環器病センター 臨床研究開発部病棟医長 宮本 恵宏
研究所病因部室員 嘉田 晃子
運営局高度情報専門官 花井 荘太郎

研究要旨

臨床研究において、治療法等の有効性と安全性に関する情報を正しく把握し、エビデンスを確立していくために、臨床研究の品質管理が重要である。そこで、臨床研究の品質管理を効率的に進めるために、症例報告書とデータベースを一体化し、研究の計画から終了までをサポートする臨床データ管理システムの開発および検証を進めるとともに、具体的に 9 つの臨床研究においてデータマネジメントを進め、今後多数の研究に展開ができるような方策を検討した。

A. 研究目的

臨床研究において、治療法等の有効性と安全性に関する情報を正しく把握し、エビデンスを確立していくために、臨床研究の品質管理が重要である。臨床研究を含んだ様々な医療情報が電子化されていく中、システムでの情報共有が提案されている。情報共有する為にはデータの交換が必要であり、交換を行う為にはデータの標準化が必要となってくる。データの標準化を行う上で各分野の代表が集まり作成したのが CDISC 標準 (Clinical Data Interchange Standards Consortium Standards) である。元々は、治験において製薬会社が米国 FDA に申請を行う際に使用しているデータ交換標準仕様であるが、臨床研究と重なる部分も多く、データベース構造、症例報告書など様々な資料が提供されていることから、我々も標

準仕様に準拠した形の標準化が有用と考える。

これらの展開において、プログラミング技術、データベース技術、ネットワーク技術の高度化が著しいため、システム全体の理解には特別な知識を必要とし、研究デザインやプロトコールをどのようにシステムに適合させるか、どのようにセキュリティを維持しつつデータ活用を推進するかなど運用技術面での負担が大きくなっている。

この問題を解決するため、本研究では紙媒体によるデータ運用との類似性を最大限考慮したシステムであること、特別な IT 知識を必要とせず運用可能なシステムであること、現在求められる水準のセキュリティ保護が可能なシステムであることを目標に、その実現技術を調査し、ネットワーク活用を前提とした電子的データ収集、データ管理システムを設計、構築、検証することで、

臨床研究情報基盤としてのモデルを確立することを目的とする。

さらに、システム面からの取り組みにあわせ、具体的な研究において、研究の開始時から終了までにわたる幅広いデータマネジメントの方法を実践、かつ整備し、今後多数の研究に展開ができるような方策を検討する。

B. 研究方法

1) データ管理システム

・データ管理システムの運用、およびシステム機能の検証を行う。

・医療情報のシステム間の標準化をめざした CDISC や Health Level Seven (HL7) の動向を把握しつつ、データベース構造、標準化モジュールの開発を行うなど、多様な研究へ展開できるように検討する。

2) 具体的な臨床研究での展開

- ・多くの研究に対応できるよう標準化を図る。(標準手順書の作成)
- ・各研究でデータマネジメント計画書を作成し、運用する。
- ・各研究でデータマネジメントシステムを実装し、運用する。
- ・臨床研究の流れを意識し、研究グループ、コーディネーター、統計解析部門などとの連携を考慮し、データマネジメントを進める。

3) データマネージメント実習の実施

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針またはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針にのっとり計画された研究で、倫理委員会の承認を受けた上で行われる臨床研究を扱う。

C. 研究結果

1) データ管理システム

当施設においては、観察研究（地域コホート、疾患コホートなど）、介入研究（単一群、ランダム化比較試験、クロスオーバーなど）、単施設の小規模な研究から多施設共同の大規模な研究まで、多様な研究が行われている。そこでは、研究データの品質管理において、1) データ収集・管理における信頼性かつ汎用性の高さ、2) データの統合・抽出の容易性、3) 安全性情報の収集・管理・発信の機能、4) EDC (electronic data capture) などのアクセス機能等が求められる。これらに対応するために、次のデータ管理システムにおいて、論理チェック、履歴管理、アクセス権の管理など機能の検証を行い、具体的な研究への準備と実装を進めた。

我々が検討したデータ管理システムは以下の3種類である。

① Internet 上に公開されている ASP (Application Service Provider) を利用した EDC システム

② USB を介したシステムを利用した eCRF システム

③ サーバをデータセンター内に設置した症例データ管理システム：紙媒体の症例報告書に対応
いずれも、データ収集・管理における信頼性を有し、論理チェック、履歴管理、アクセス権の管理など機能を有している。

①②は各実施施設にてデータ入力するため、速やかなデータ収集および確認、修正が可能である。

研究毎の特徴（症例数、施設数、実施期間、データ収集タイミング、データ確認の基準）や、コスト、マンパワーを考慮し、各研究にふさわしいシステムを検討すべきである。

標準化については、CDISC を念頭においたデータ定義書および項目辞書の作成、症例報告書のモジュールの検討を行った。

2) 具体的な臨床研究での展開

臨床研究センターで支援する下記の各課題に

において、研究ごとにふさわしいデータマネジメントの方法を検討し、データマネジメントシステムの運用も図りながら、データマネジメントを進めた。

まず、データマネジメントに関わる標準業務手順書 ver1.1 を作成した。(添付資料) 当該手順書は国立循環器病センター臨床研究開発部におけるデータマネジメント業務に関わる手順を定めたものである。

さらに、各支援研究での進捗を記載する。

①脳梗塞患者におけるヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の実態に関する研究

研究デザインは多施設共同プロスペクティブコホート研究である。データ固定、データ抽出、解析用データセットの作成など実施した。

②ワルファリン至適用量に対する遺伝子多型と食事の影響の検討

研究デザインは、単施設・コホート研究であり、症例数は 200 例である。症例データ管理システムを設計し、データを管理し、固定した。

③ワルファリン至適用量に対する遺伝子多型と食事の影響の検討 (多施設)

研究デザインは、多施設・コホート研究であり、目標症例数は 400 例である。症例報告書の作成、データベース定義書の作成、登録手順を確立し、EDC システムでの運用を開始した。

④脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立

研究デザインは、多施設・コホート研究であり、目標症例数は 2000 例である。症例報告書の作成、データベース定義書の作成、データマネジメント計画書を作成し、eCRF システムでの運用を開始した。

⑤動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究

研究デザインは、多施設・コホート研究であり、目標症例数は 2000 例である。症例報告書の作成、データベース定義書の作成、データマネジメント

計画書を作成し、登録手順を確立するとともに、EDC システムでの運用を開始した。

⑥Off-pump 冠動脈バイパス手術後の脳障害に関する研究—MRI と冠動脈エコーによる評価—

研究デザインは、単施設・コホート研究であり、症例数は 370 例である。症例報告書の作成、データベース定義書の作成、データマネジメント計画書を作成した。データベースシステムは検討中。

⑦シャント

胎児性閉塞性尿路疾患に対する胎児尿路—羊水腔シャント術—

研究デザインは、多施設・コホート研究であり、目標症例数は***例である。症例報告書の作成、データベース定義書を作成し、システム検討中である

⑧不整脈

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与についての臨床試験

研究デザインは、多施設・コホート研究である。症例報告書の作成、データベース定義書を作成し、データベースシステムの検討を行っている。

⑨心疾患患者へのレボノルゲストレル放出子宮内避妊システムの有効性

研究デザインは、単施設・コホート研究である。症例報告書の作成、データベース定義書の作成、登録手順を確立し、システム検討中である。

3) データマネージメント実習

個別の研究のデータマネジメントを行っておられる臨床研究センターに所属していない方や今後データマネージメントを予定している方を対象にデータマネージメントの実習を年に 2 回の頻度で行った。

実習の内容はデータマネージメントの必要性、研究プロトコルの説明、データベース定義書、症例報告書の作成、データクリーニングである。

D. 考察

臨床的・データマネージメントは、研究デー

データを統一して評価できる情報にまとめることであり、研究の計画段階から最終の報告書が完成するまでの各段階でおこなわれる。それらは、複数の実施医療機関、事務局、データセンター（セントラルデータマネジメント）が協力して進めていくものである。今回、セントラルデータマネジメントの機能を充実させるために、システムを導入するとともに、データベース定義や症例報告書モジュールの標準化などを開始した。

同時に、複数の具体的な臨床研究において、データ管理システムのみならず、症例報告書や研究実施者側に近い部分での品質管理を含めて検討した。特に、研究の計画段階では、評価項目、スケジュールなどの確立と同時にデータベース定義を考慮すると効率的であることがわかった。また、この過程でより標準化を進めることが解析との連携を向上させ、さらに複数の研究を取り扱うデータセンター機能の効率化につながるものが考えられる。

このように標準化と具体的な臨床研究での展開の双方向から取り組むことで、互いに改善していくことが臨床研究のより適切な品質管理につながることを考える。また、多岐にわたるデータマネジメントについて、考え方や方法などを広く普及させ認識を高めることも必要と考える。

今回、研究の計画時におけるデータマネジメントを中心に検討し、システムの運用を開始した。これらを通じ、多様な研究に対応できるよう、データマネジメントの手順や標準化を進めているところである。今後、研究実施中や終了段階におけるデータマネジメントの効率化も進めていきたい。

E. 結論

臨床研究の品質管理を効率的に進めるために、症例報告書とデータベースを一体化し、研究の計画から終了までをサポートする臨床データ管理システムの開発および検証を進めるとともに、具体的な研究においてデータマネジメントを展開

し、今後多数の研究に展開ができるような方策を検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

研究協力者：

臨床研究基盤研究員 太田恵子

臨床研究基盤研究員 田中淳子

臨床研究基盤研究員 村上亜弥

データマネジメントに関わる標準業務手順書

Ver.1.1

国立循環器病センター臨床研究開発部

作成改訂の履歴		
2008.7.7	Ver.1.0作成	臨床研究開発部 宮本 恵宏
2008.9.11	Ver.1.0承認	臨床研究センター長 八木原 俊克
2009.1.13	Ver.1.1作成 改訂内容 ・データマネジメントの計画で品質基準を決めておくことを記載する ・データチェック、コーディングの標準的手順を記載する ・データ修正の履歴はCRF の確認後から残すことを記載する ・データの仮固定、症例の取り扱いに関する記載を削除する 合わせて様式3を改訂する	臨床研究開発部 田中 淳子
2009.1.16	Ver.1.1承認	臨床研究開発部 宮本 恵宏

1. 目的

本手順書は国立循環器病センター臨床研究開発部におけるデータマネジメント業務に関わる手順を定めたものである。

臨床研究センター長は、データマネジメント責任者（DM責任者）を指名し、DM責任者はDM担当者を指名する。DM責任者および担当者は本手順書に従い業務を行う。

その際、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を適宜参照する。また、個人情報の取り扱いについては、国立循環器病センター保有個人情報管理規定に従い、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン（第2版）を参照する。

2. 適用範囲

臨床研究開発部でデータマネジメントを実施する研究について適用する。

臨床研究開発部でデータマネジメント業務をベンダー、Contract Research Organization(CRO)に委託する場合、DM責任者は準拠していることを確認する。

本手順書作成時、DM責任者が臨床研究センター長の承認を得る。改訂する場合、DM責任者または臨床研究センター長の承認を得る。

3. 実施手順

(1) 研究課題の募集と決定

① 研究課題の募集

DM責任者は、臨床研究開発部においてデータマネジメントを実施している研究の状況を把握し、適宜、データマネジメントを実施する研究の課題を募集する。

募集には、「臨床研究支援申込書」（DM-SOP様式1）を用いる。

② 研究課題の決定

臨床研究開発部は、必要に応じ、応募者からのヒアリングを実施し、課題を選定する。その後中核病院整備検討委員会の承認により決定する。

(2) 研究実施前

① 研究者とのうちあわせ

データマネジメントの実施内容、全体スケジュール、組織編成（研究の責任者、実務者、DM責任者および担当者）、役割分担を明確にする。

DM責任者または担当者は、研究者に対し、研究中のデータマネジメント運用方法について了解を得る。

② データマネジメントの計画

DM担当者は、データマネジメント計画書を「臨床研究開発部データマネジメント計画書作成の手引き」を参考に作成する。合わせてデータマネジメントスケジュール表（DM-SOP様式2）を作成する。

データの品質基準について研究者と合意の上記載しておく。合理的で実施可能なものとする。

DM責任者は、データマネジメント計画書を承認する。

③ 研究計画書のレビュー

原則として、倫理委員会申請前に、DM担当者は研究計画書をデータマネジメントの観点からレビューし、レビュー結果を研究者へ報告する。

④ 症例報告書 (CRF) の作成

DM担当者は、研究計画書の内容を理解し、データベースの構造を考慮し、適切にCRFを作成する。データベース構築のためにAnnotated CRFも作成する。

⑤ CRF記入の手引きの作成

記入方法が統一されず、後に訂正が必要になる可能性が高くなることを防ぐため、必要に応じてCRF記入の手引きを作成する。

⑥ データのチェックマニュアルの作成

データが、研究の目的に合わせて正確に、かつ適切に収集されていることを確認するためのチェックの方針・方法（ロジカルチェック、マニュアルチェック等）を定める。欠測値のチェック、範囲のチェック（数値、日付関係）など一定の法則性があるチェックはロジカルチェックを用いる。

具体的なチェックの内容を表にまとめたチェックリストの形式をとる場合もある。

⑦ データマネジメントシステムの構築

発生するデータの性質を予測し、その利用目的を明確にして最適なデータマネジメントシステムを準備する作業を十分に行う。

そのシステムを用いてデータベースや入力画面の作成し、それらが実際に用いられる前にテスト（意図したとおりに正確に記録される等）を実施し、記録する。

⑧ CRFやData Clarification Form (DCF) の保管管理方法の決定

研究ごとに、保管の担当者、方法、期間を定める。

DCFを作成する場合はその運用の方法を決めておく。DCFには、CRFのVisit No、ページ、項目や疑義内容、およびデータの修正内容と署名などが記載される。

⑨ 入力マニュアルの作成

コーディングの規則、読み替えの規則等を定めた入力マニュアルを作成する。作成にあたっては、研究者や統計担当者とうちあわせを行い、合意を得ておく。想定していなかったデータが入手された場合等は、直ちに入力マニュアルの改訂を行い、研究者、統計担当者の了解を得る必要がある。

⑩ データ入力及び修正の手順の確認

エントリー方法（ダブルエントリーまたはシングルエントリー、Electronic Data Capture(EDC)による入力等）を決定する。

また、データ修正のための手順を決めておき、修正作業の確認方法にも十分な配慮をする。
入力データの修正履歴をどの時点から残すかを定める。

⑪ データチェックの手順の確認

ロジカルチェックにおいては基本的にバリデートされたプログラムを使用する。データが実際に入力される前にプログラムを作成し、チェックしておく。

⑫ コーディング実施時期の決定

コーディングを実施する場合、時期、辞書名、コーディングルールを決めておく。

必要であれば、コーディングしたデータを総合的にレビューし、コーディングルールに則ってコード化されているか確認し、ルールの追加の是非を検討する。医学的観点からもレビューできるようにする。標準化が必要な場合MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities)等を使用する。その際Version管理についてもデータマネジメント計画書に記載する。

⑬ Loading等の手順の確認

臨床検査値等のデータをローディングする場合、正確なデータの受け入れ・取り込み・確認方法についての手順を事前に確定し記録する。

⑭ データトラッキング方法の確認

症例ごとに、CRFの受領、データ入力、データ修正の実施日など管理する方法を定める。データ修正の履歴は、予め決められた各研究実施施設の確認者により署名されたCRFが回収された時点から残す。またデータマネジメント部門から研究者への進捗状況の報告について、時期と内容を定める。

⑮ 研究実施中のデータ抽出に関する手順の確認

効果安全性評価委員会、臨床評価委員会、中間解析など実施する場合、それらのためにデータを抽出する時期、内容、データの加工などをあらかじめ決定しておく。

⑯ データベース固定及び解除の手順の確認

(3) 研究実施中

① DM担当者は、研究開始時と終了時に、研究者から連絡を受ける。

② 研究計画書、CRFに変更が発生した場合、DM担当者は研究者から速やかに連絡を受け、必要書類を受領する。

データマネジメント業務に反映するかどうかは、変更内容によって検討する。

③ 初回データ入力

DM担当者は、研究者よりCRFを受領する。以降トラッキングを行い、CRF受領日、入力日、DCF発行日、回収日等を継続的に記録する。

DM担当者は、受領したCRFから作業を適切に実施するための単位(バッチ)を決定する。

DM担当者は入力前に、予め定められたマニュアルチェック（目視によるチェック）を実施し、結果を記録する。

データ入力と修正の手順に従い、データ入力を実施する。判読困難等の理由により入力できない場合は、研究者に随時間い合わせ、必要に応じ修正する。

ダブルエントリーを実施する場合は、初回データと異なる担当者がデータを入力する。

④ コンペアチェックおよびデータの修正

ダブルエントリーを実施した場合、DM担当者は、入力が終了した2つのパッチデータファイルについて、コンペアチェックを実施する。2つのパッチデータファイルのデータに相違が生じた場合、DM担当者はCRF記載内容を確認し、データを修正する。

⑤ コーディング

実施すると決められていたコーディングがあれば、実施する。

⑥ ロジカルチェック

DM担当者はパッチ単位でロジカルチェックを実施し、結果リストを出力し、確認する。

⑦ クエリーの作成

マニュアルチェックとロジカルチェックの結果から、疑義事項の洗い出しを行い、研究者への問い合わせ事項の確認用紙であるクエリーの作成を行う。

⑧ クエリーの報告

DM担当者は、クエリーを研究者へ報告する。

⑨ CRFのフィードバックおよび修正のCRFへの対応

CRFに修正がある場合、DM担当者は研究者より修正箇所を明示したCRF、対応結果が記載されたクエリーを受領する。

⑩ CRFのフィードバック後の確認およびデータ修正

修正後のデータに対し、マニュアルチェックおよびロジカルチェックを実施する。

⑪ データ修正後の報告

DM担当者は、データのチェックの結果を研究者へ報告する。
疑義事項がなくなるまで⑦～⑪を実施する。

⑫ 上記以外の進捗状況の報告

⑬ データの抽出