

第11回	2009.11.10(火)	10:30~12:00	研究所中会議室	質問票	溝上	研究に必要な質問票、調査票の作り方を参考資料をもとに説明	生活習慣調査票、調査票作成チェックリスト 新型インフルエンザ予防に関する調査研究調査票
第12回	2009.11.13(金)	14:30~16:30	研究所中会議室	治験と治験管理室について	川崎	治験と治験管理室について、概要と注意すべき点などを説明 (治験の概要・治験管理室の役割・日本の治験の現状)	治験と治験管理室についてパワーポイント資料
第13回	2009.11.17(火)	10:30~12:00	研究所中会議室	インフォームドコンセント	溝上	臨床研究及び疫学研究の倫理指針をもとに、インフォームドコンセントについての基本的なルールや考え方を学ぶ	臨床研究倫理指針抜粋 疫学研究倫理指針抜粋
第14回	2009.11.20(金)	14:30~16:30	研究所中会議室	論文記載の標準的方	新保	STROBEの論文記載方法を一つ一つ確認しながら、どのような点に注意し、論文を記載していけばよいかをレクチャー	STROBE: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies  抗凝固療法施行患者における抜歯に関する臨床的検討
第15回	2009.11.24(火)	10:30~12:00	研究所中会議室	論文記載の標準的方	新保	STARDの論文記載方法を一つ一つ確認しながら、どのような点に注意し、論文を記載していけばよいかをレクチャー	STADE: Towards Complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The STARD Initiative  日本人における閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者と健常者の顔面骨格の差異
第16回	2009.11.27(金)	14:30~16:30	研究所中会議室	疫学研究の実際(1)	堀	Excelを用いてデータクリーニング実習	Excelサンプルデータ
第17回	2009.12. 1(火)	10:30~12:00	研究所中会議室	ROC曲線	松下	ROC曲線を用いた論文の紹介 スクリーニング法について感度と特異度など基礎用語を中心に統計ソフトstataを用いて、解析しROC曲線の作成方法をレクチャーした	検診プログラムの構成 A Proposal for the cutoff Point of Waist Circumference for the Diagnosis of Metabolic Syndrome in the Japanese Population
第18回	2009.12. 4(金)	14:30~16:30	研究所中会議室	遺伝子データを用い	宮木	遺伝子データを用いた疫学研究と論文記述・評価に関する各種声明の紹介	遺伝子データを用いた疫学研究のパワーポイント資料  STrengthening the REporting of Genetic Association studies (STREGA) - an extension of the STROBE statement The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials.
第19回	2009.12. 8(火)	10:30~12:00	研究所中会議室	STATAによるsimulat	新保	抽象的な概念の実体化、STATA操作の効率化を目的とし、母集団の分布と標本の分布・平均への回帰・サンプルサイズの計算などを実習	STATAによるsimulationコマンド資料
第20回	2009.12.11(金)	14:30~16:30	研究所中会議室	症例対照研究 コホート研究	南里	疫学研究における方法を症例対照研究・コホート研究を中心に説明	臨床研究とそのデザインについての具体的な臨床試験例資料
第21回	2009.12.15(火)	10:30~12:00	研究所中会議室	疫学研究の実際(2)	堀	単回帰分析を中心に、実臨床データサンプルを用いて、表を完成させるまでの方法を実習	統計ソフト「STATA」、サンプルデータ 臨床研究のためのSTATAマニュアル (STATAで疫学入門)

第22回	2009.12.18(金)	14:30~16:30	研究所中会議室	メタ分析	新保	メタ分析(系統的レビュー)と臨床現場の意思決定 メタ分析の計算内容の概要を把握する	メタ分析についての配布資料 2部 資料論文:「Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials」
第23回	2009.12.22(火)	10:30~12:00	研究所中会議室	テスト 決断分析・費用効果分析	新保	決断分析の基本的な方法について具体例から説明、 また検査を行うべきかの意思決定に影響する要因 を説明し、その作成方法を練習問題を使用して、決 断樹から演習 医療費経済学入門(費用効果分析)について学ぶ 費用効果分析の演習(骨密度検診)を疫学データ をもとに、決断樹を用いて評価	決断分析レクチャー資料 インフルエンザ診療例についての練習問題 費用効果分析についての資料 費用効果分析演習(骨密度検診)についての 資料
第24回	2009.12.25(金)	14:30~16:30	研究所中会議室	医師主導治験を中 心に保険適応拡大 が成功した事例に ついて	岡崎	「医師主導治験を中心に保険適応拡大が成功した 事例について」実際の研究方法や、論文化するま での過程を説明し、医師主導治験のノウハウを若 手医師に伝えることで、今後の研究活動の実施を 期待する内容	塩酸ベプリジルの持続性心房細動停止効果及 びその用量反応性についてのパワーポイント 資料 資料論文「Dose-Response Effects of Bepridil in Patients With Persistent Atrial Fibrillation Monitored With Transtelephonic Electrocardiograms -A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled,

(資料2) 開催したセミナーの内容

2009年6月23日

SPSS オンサイトトレーニング  
生存分析- 医療統計アドバンス  
講師 SPSS 榎田弘貴

2009年10月24日(土)

臨床研究セミナー「ロジスティック回帰を快適に！」  
講師 大久保 智哉

2010年1月31日(日)

FileMaker 講習会  
講師 茂田 克格

2010年2月20日(土)

FileMaker 講習会  
講師 茂田 克格

# 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

### 臨床研究支援体制の整備に関わる研究

分担研究者 溝上哲也 国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部 部長  
研究協力者 堀 愛 国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部 特任研究員

#### 研究要旨

臨床研究に関する幅広い相談に応ずるために『臨床研究相談ユニット』を開設し、拡充を図った。治験管理室が窓口となり、疫学統計・医療情報を専門とする3名の相談員が対応した。相談実績は平成19年度27件、平成20年度60件、平成21年度61件であった。2回目以降の継続相談が半数にのぼり、77%が窓口を経由せず直接相談員に申し込まれた。相談内容は研究計画に関する事項とデータ解析に関わる相談とに大別される。いくつかの案件は共同研究として、あるいはセンター内の臨床研究支援室その他部署と協働して展開していった。また、臨床研究医コアカリキュラムや臨床研究スキルアップセミナー等との連動をはかり、他の教育研修プログラムとの有機的な関係を築くことができた。

#### A. 研究目的

臨床研究を行う医師は、研究計画の立案から学会発表、論文執筆にいたる多くの段階で様々な問題に直面する。しかしながら臨床研究に携わる医師が、生物統計家に個別に相談を受ける機会は限られている。また、臨床研究の多様化に対応するためには、研究に携わる医師と一緒に課題に則した解決法を見出すことが求められる。

本研究事業は、医師主導型の臨床研究に関わる相談体制を整えることで、研究の質の向上に資することを目的として、当センターで行われるヒトを対象とした研究に関わる包括的な相談機能を備えた『臨床研究相談ユニット』を整備・充実する。

#### B.C. 研究方法及び結果

治験管理室(上村室長)を相談窓口とし、社会医学系研究部の医師3名(新保部長、溝上部長、堀特任研究員)が相談に応じる体制とした。当センター、す

なわち病院・国際協力局・研究所・看護大学に所属するすべての職員からの相談を受けつける。相談員は、相談可能な日時を治験管理室の窓口担当者に事前に通知しておく。利用者の利便性を考慮し、申し込みは随時とし、また依頼は相談者自身が治験管理室を訪れて直接申し込む他、電話や e-mail でも受けつけた。窓口を介さず相談員に直接、依頼のあった相談にも応じた。窓口を介する場合には、所定の用紙に相談者の氏名、連絡先、及び相談内容(概要)を記載し、治験管理室に提出することとした。治験管理室担当者は日程表と相談内容を考慮した上で相談員を選定した。当事者同士が直接連絡をとり、面談の日時を確定した。相談を受けた者は相談及び助言の内容を記録し、保管することとした。

相談実績は平成19年度27件、平成20年度60件、平成21年度61件であった。通常の臨床研究相談新規の相談(平成21年度、29件)と、一度相談し

たことのある医師が研究の進捗に伴ってさらに相談に訪れる継続型の相談(同、32件)とがほぼ同数であった。また、窓口を介さず直接、相談員に持ち込まれる案件(同、47件)が、全件数の77%を占めている。相談実績については、隔月ごとにセンター内の管理者会議にて報告した。

受けつけた相談の一部を分析したところ、研究計画に関する事項と統計分析に関する事項に大別された。研究計画については、倫理審査委員会前に研究計画書作成に関しての相談を受けることが多かった。

統計分析については、データベースの作成、統計分析ソフトの使用、解析手法の選択、図表の作成、論文における記載などについて助言した。

データの収集方法や信頼性を踏まえた上で分析を進めるため、相談者との討議を重視した。なお適宜、他事業との連携をはかって相談者が円滑に研究を遂行できるよう支援した。具体的には、臨床研究支援室や、表計算ソフトやデータベース作成のスキルを持つ事務職員との連携を促し、臨床研究遂行に必要な作業手順を補完した。また臨床研究コアカリキュラムや統計ソフトウェアの企画講習会の情報提供を行い、臨床研究実施に有用な知識習得を推奨することにつとめた。

臨床研究相談ユニットは相談窓口であるとともに、臨床医と社会医学系研究者との学術的な接点の場としても機能した。相談を契機として共同研究の実施に至った2事例を紹介する。

#### 1) 成人気管支喘息のコントロール状況に関する臨床疫学研究(戸山病院呼吸器科)

これは診療科主体の事業であるが、研究計画段階から調査実施まで相談ユニット(主に堀臨床研究医)が関与している。患者を対象とした質問票調査に際しては、臨床研究支援室の協力によ

り、調査に係る手順が省力化され、欠損値の少ない良質のデータを取得することができた。また、データベース作成にスキルを持つ事務職員が積極的に研究支援に関わることで、統計解析に適したフォーマットの患者データベースを構築するなど、センター内の複数部門が参加した臨床研究支援体制の整備が進んだ。

#### 2) 医療従事者の白金製剤使用と毛髪中白金濃度分析との関連についての研究(戸山病院血液内科)

もとは他研究の統計分析の相談が、共同研究に発展した案件である。研究所国際保健医療研究部、難治性疾患研究部、血液内科、および医療安全管理室の共同研究体制で、看護部・薬剤部の協力のもと研究を推進している。

#### D. 考察

『臨床研究相談ユニット』を開設し、臨床研究に関する相談対応を整備した。相談件数が年間約60件と安定してきたことから、当制度の活用が定着したことが伺える。

隔月の管理者会議にて相談実績を報告している以外、相談ユニットの案内は行なっていない。にもかかわらず相談件数が増加した背景には、再相談や既相談者の紹介による相談が増加したことや、センター内における臨床研究に対する意識の高まりがある。相談を受けた課題のいくつかは、その後、倫理委員会で研究計画が承認されるか、または学会発表や論文刊行としてまとめられている。

以下、臨床研究相談ユニットの現状における課題をまとめた。

#### 1) 研究計画書作成に関わる相談

倫理審査委員会への申請書提出時期や国際医療研究委託費申請時期に計画書作成に関する相談件

数が集中し、対応が難しいことが多かった。このことを重視し、臨床研究医研修コースにおいて研究計画書の事例を活用した実践的講義を行なった(石塚室長)。この講義では、計画書に臨床研究の科学性と倫理性を明示することの重要性が強調され、そのことを計画書に記載する際の注意点について解説がなされた。

今後の課題としては、現在、倫理委員会事前評価時に担当小委員に配布されるチェックリストを臨床研究医向けに改変した上で配布することや、計画書作成に関する手引書を作成することが挙げられよう。

## 2) 統計分析に関わる相談

適切な統計手法の選択や統計ソフトの操作方法など、基本的な統計分析に関わる相談がもっとも高頻度に寄せられた。このため、臨床研究で頻回に用いられる統計手法をまとめた日本語版解説書を作成した(堀医師)。これは、臨床研究医研修コースで行なった統計解析ソフト Stata を用いた実習型講義の資料をまとめたものである。個別に相談に来た臨床研究医が自ら統計手法を習得することに役立てることができた。また、平成 20 年度には当施設でユーザーの多い統計ソフト SPSS の講習会に多数の参加者を得て、臨床医の統計分析の知識習得をはかるとともに、その関心の高さがうかがわれた。

## 3) 臨床研究の手順に関わる支援の重要性

すぐれた研究計画であっても、臨床医が研究を単独で遂行することは時間的に困難であり、また多くの場合、研究手順書(マニュアル)までは十分に整備されていないのが現状である。ユニット相談員が、他部門との調整を図り研究の実施を直接的に支援することや研究の進捗管理に関わる役割を求められた案件もある。解決策として、すべての研究を対象として、研究遂行に必須な具体的なヒト・モノ・カネ・情報の

流れを洗い出して具体的手順におとしこみ、足りない部分には適切な支援を行う体制が求められる。そのためには、要請に応じて研究員や研究補助員、事務員、臨床研究支援室員などをプロジェクトチームとして配備したり、実務担当者を明確にしたりするなど、柔軟な臨床研究支援体制を敷くことが今後の課題である。

## 4) 臨床研究における臨床医と疫学・生物統計学者との連携のあり方

臨床研究の計画、倫理委員会提出前後、調査、データ分析、論文執筆のすべての段階で、臨床医が相談ユニットを利用することが可能である。しかし、すでにデータ取得後の相談では研究仮説に即した解析が困難で、改良のタイミングを逸している事例も散見された。いっぽうで研究計画段階から相談を受けたケースでは、一貫した支援を円滑に行いやすい。相談ユニット体制は従来、社会医学系の部長 2 名が相談に携わっていたが、より多くの相談に応じるため平成 20 年度から特任研究員が相談員に加わった。また、事務連絡として研究補助員の支援をえた。相談件数の増大に伴い、今後さらに相談体制の強化を図る必要があると考えている。比較的定型的な相談に対しては、頻回質問事項をまとめた補助資料を作成するなどによって、相談の効率性を高めることができよう。

## 5) 質的研究への助言

一般的な臨床疫学研究と異なり、看護研究は質的な調査手法に基づいて計画されることが多い。また、質的研究は国際協力のプロジェクト評価にもしばしば用いられる。しかしながら、相談を受ける側での経験が少ない。臨床看護研究に従事した経験のある看護系研究者を相談員として配置するなど、相談体制の整備が求められる。

## E. 結論

臨床研究に関する幅広い事項に対応できる体制として『臨床研究相談ユニット』を整備し、発展させた。センター内の多くの臨床研究案件についての相談が寄せられた。相談を通じ、臨床研究に関わる教育・研究の推進や共同研究への展開を図ることができることが示唆された。

## (倫理面での配慮)

相談を受けた個々の研究については、それぞれの主任研究者が、国立国際医療センター倫理審査委員会で承認を得て行うものである。

## G. 研究発表

## 1) 論文発表

1. Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, Yamashita H, Kunimatsu J, Itoh K, Mimori A. Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(3):293-301.
2. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Mizoue T, Masaki N, Nagashima Y, Terauchi Y, Nakajima A. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2009;51(3):548-56.
3. Lien LT, Hang NT, Kobayashi N, Yanai H, Toyota E, Sakurada S, Thuong PH, Cuong VC, Nanri A, Mizoue T, Matsushita I, Harada N, Higuchi K, Tuan LA, Keicho N. Prevalence and risk factors for tuberculosis infection among hospital workers in Hanoi, Viet Nam. *PLoS One*.

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 別添 4

### 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

#### 倫理審査委員会の審査システムの改善に関する研究

分担研究者 石塚 直樹 国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部予防医学研究室

##### 研究要旨

昨年に引き続き研究者主導の研究計画についての倫理審査を行っている倫理審査委員会の審査において、恒常的な「中央倫理審査委員会」設置に向けて論点の整理を行った。特に倫理審査の要件のうち科学的妥当性の担保について、倫理委員会の審査記録を基に多施設共同研究でどのような問題が生じているかをレビューし、さらに平成21年4月から施行された高度医療評価会議で公表されている評価票から研究者主導臨床研究の倫理審査における科学性の担保の現状について整理した。それらの結果から、より一層中央倫理審査委員会の必要性が認識された。

#### A. 研究目的

臨床研究を行う場合、倫理委員会が研究計画の審査を行う必要がある。多施設共同研究を実施する場合には各医療機関において倫理審査を実施する必要がある。平成20年7月に告示された改正された臨床研究に関する倫理指針においては、第2.研究者等の責務等3. 臨床研究機関の長の責務等において、(5)他の倫理審査委員会への審査依頼として以下のように規定された。

「臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審査を行わせようとする場合には、あらかじめ、文書により、当該倫理審査委員会の設置者に当該審査を依頼しなければならない。」

なお、第1基本的考え方 3.用語の定義において、(16)倫理審査委員会では、

「臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するために、次に掲げる者が設置した合議制の機関(次に掲げる者が合同で設置した場合を含む。)をいう。

- ① 臨床研究機関の長
- ② 一般社団法人又は一般財団法人
- ③ 特定非営利活動促進法(平成10年法律第7号)第2条第2項に規定する特定非営利活動法人
- ④ 医療関係者により構成された学術団体
- ⑤ 私立学校法(昭和24年法律第270号)第3条に規定する学校法人(医療機関を有するものに限る。)
- ⑥ 独立行政法人通則法(平成11年法律第103号)第2条第1項に規定する独立行政法人(医療の提供等を主な業務とするものに限る。)
- ⑦ 国立大学法人法(平成15年法律第112号)第2条第1項に規定する国立大学法人(医療機関を有するものに限る。)
- ⑧ 地方独立行政法人法(平成15年法律第118号)第2条第1項に規定する地方独立行政法人(医療機関を有するものに限る。)」とある。

したがって、医療機関の規模に関わらず、特定の臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会に共同臨床研究機関が依頼をすれば中央倫理審査委員会の機能を果たすことが可能である。

そこで、今年度は中央倫理審査委員会を設置する機関として具体的に必要な列挙し、さらに中央倫理審

査委員会設置に向けた論点を整理した。

## B.C. 研究方法及び結果

現状の国立国際医療センター(IMCJ)の倫理委員会について、下記の事項①～⑦について適正に審査が実施されていると判断するか否かにより、中央倫理審査委員会の一部の規約・変更を追加することで、看板を掲げることで対応が出来ると考えた。

- ・ 委員長、委員に病院長はなれない。
- ・ 参加医療機関の長から中央倫理審査委員会の設置者に倫理審査の委託に関する覚書を交わす。

覚書には、

- ・ 中央倫理審査委員会が行う研究計画の倫理審査においては、以下の内容について審査が行われること。

- ① 社会的・科学的価値があること
- ② 科学的妥当性があること
- ③ 被験者選択が適正であること
- ④ リスク・ベネフィットバランスが適切であること
- ⑤ 中央倫理審査委員会が研究機関の長や研究者と独立した第三者による審査であること
- ⑥ 同意説明文書の内容が適切であること
- ⑦ 候補者および被験者の権利が十分に尊重されていること

- ・ 参加施設による中央倫理審査委員会の経費負担
- ・ 事前に参加医療機関が適切な実施が可能であることを示す文書(研究計画に含まれる検査がすべて実施できること、担当医の対象の疾患についての経験、ならびに指針に関する重大な違反や重篤な有害事象が中央倫理審査委員会に報告される手順を含む)を中央倫理審査委員会に提出すること。また、その内容に変更があった場合には変更箇所を明示するとともに、すみやかに提出すること。
- ・ 参加医療機関は、年 1 回研究の進捗状況を中央

倫理審査委員会に報告すること

- ・ 参加医療機関が提出した施設に関する情報(個人情報を含む)には中央倫理審査委員会は守秘義務があること。
- ・ 参加医療機関が報告する指針に関する重大な違反について、中央倫理審査委員会は参加医療機関を監査することがあること。
- ・ 参加医療機関が報告する重篤な有害事象への対応について、中央倫理審査委員会は勧告ならびに追加の報告を求めることがあること。
- ・ 審査結果は、参加医療機関に伝えられるとともに、指針に関する重大な違反や重篤な有害事象については、他の参加医療機関、厚生労働省に報告されること。

ただし、考慮すべき点が幾つかある。多施設共同研究は以下が想定できる。

- A. IMCJ が研究計画に関与し、IMCJ の他に IRB を持たない小規模な医療機関も参加する
- B. IMCJ が研究計画に関与し、IMCJ の他に IRB を有する医療機関が参加する
- C. IMCJ が研究計画に関与せず、IMCJ の他に IRB を持たない小規模な医療機関も参加する
- D. IMCJ が研究計画に関与せず、IMCJ の他に IRB を有する医療機関が参加する
- E. IMCJ が研究に参加せず、IRB を持たない小規模な医療機関が参加する

現状の倫理審査が行われているのは、B と D。しかし、前掲の科学性の審査は、B のほうが厳しく、D は科学性がなくてもお付き合いを優先することが社会的価値において科学性を上回ることの議論もないままに承認されており、完全なダブル・スタンダードになっている。将来、A、C、E を審査すると小規模施設から、IMCJ が臨床研究の計画の質について認証機関として映る。そのため、IMCJ の研究計画への関与に関わらず、同一基準で審査することが必要であると考え。



治験・販売承認後臨床試験は治験審査委員会、それ以外の臨床研究は倫理委員会で研究実施計画は審査される。前者が GCP、後者が臨床研究に関する倫理指針に従うという相違があるが、両者ともヘルシンキ宣言をベースとしており、研究に対する倫理性と科学性について根本的な相違はないはずである。英語ではともに IRB となる。しかし、施設内の審査の体制に留まらず、製薬企業がスポンサーになった治験と、研究費を獲得した研究者自らがスポンサーとなった臨床研究では科学性の担保に大きな違いがある。治験は製薬企業が全責任を負う立場から方法論の専門家を配し、必要に応じて外部の専門家に委託しながら研究実施計画書を作成する。作成段階で医薬品医療機器審査機構 (PMDA) と事前の相談を受けることも可能である。さらに、治験を開始する前に治験届を提出後に PMDA のレビューを受け、問題が指摘されない場合のみ研究実施計画書が各医療機関で審査される。しかし、研究者主導の臨床研究では方法論の専門家、さらに実施のためのデータマネージメントおよびモニタリングの体制がないまま当該疾患の専門家だけで研究実施計画書が作成されることが多い。また、PMDA のような事前にレビューする仕組みもないため科学性の担保がないまま各医療機関の審査に進んでしまう。臨床研究の倫理的問題は研究目的そのものより、その方法論において生じるものであり、採用する研究方法により研究者の意図とは異なる事態が生じた場合に、それから派生する影響が問題となる。したがって、研究の方法論の理解抜きに、また科学的妥当性がないまま倫理審査はあり得ない。

アメリカでは NIH が研究費を支出する臨床研究において社会的価値や科学的妥当性の審査を方法論の専門家が加わって行うため、各施設では審査の内容は実施可能性についての議論に集中できる。このような仕組みがない我が国では、各施設の倫理審査で方法論についての議論がされないまま、研究の社会的価値も議論されずに法律で許容されている以上の個人情報

保護についての議論があつて、研究実施計画が承認されている？

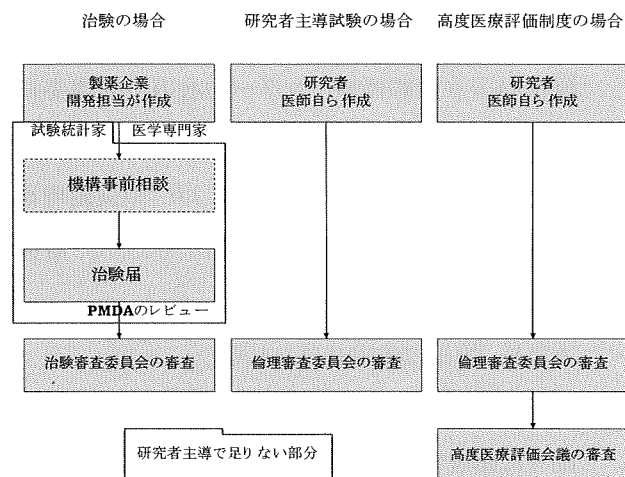


図 研究実施計画の実施までのプロセス

ちなみに、本年度に当センターが倫理審査を行った申請のうち、不承認、申請取り下げ、審査継続になったのは昨年 12 月までに 5 件あり、そのうち 1 件は倫理審査を必要としないという理由による申請取り下げであった。残り 4 件では、1 名の倫理小委員会委員が事前審査を担当しており、方法論の問題を指摘していた。さらに 1 件は同意取得の必要性についての議論により審査継続となっており、科学的妥当性についての問題が理由となり不承認、申請取り下げ審査継続となったのは 3 件のみであった。これらはいずれも多施設共同研究であり、主たる研究機関の倫理審査により承認されていた。1 名の委員に集中していること、さらにその申請について他の委員の事前審査意見は問題なし、あるいは条件付き承認としていたこと、他の施設の倫理審査で承認されていることから、研究の科学的妥当性の審査が十分とは言えないと推察される。

当センター外においても新聞報道にあるように 2009 年 4 月から始まった高度医療評価制度の評価票からも各研究機関の倫理審査で承認された研究実施計画が科学性を理由に高度医療評価としての実施が不適と判定されていることが続出していることから裏付けされている。この問題は、当センターにおいて科学性の担保のない臨床研究が実施されることが生じていることのみ

ならず、科学性の担保のない臨床研究が実施されているという我が国の多施設共同研究の問題である。

科学性が担保されないまま研究が実施されてもいわゆる一流の医学雑誌への掲載は期待できず、研究結果が信頼されないということに繋がる。そのような研究に国の科学研究費が用いられること、さらに患者が組み入れられることは避けねばならない。この問題を解決するためには科学性の担保する仕組み作りが必要で、その一つとして中央倫理委員会の整備を考える。すなわち、治験におけるスポンサーの役割や PMDA のレビューに相当する仕組みをどこかに持たせ、倫理審査にも方法論の専門家あるいは臨床研究に通じた専門家を委員として加えることで審査の内容を充実させる。

ところで、現在の倫理審査は当該疾患の専門家以外の事前審査を行った後に本審査としている。一部で申請前に臨床研究相談ユニットを利用する場合もあるが、治験の PMDA の事前相談と同様に任意である。東京大学では本郷において臨床試験部を経て倫理審査委員会が、医科研では治験審査委員会がいかなる介入研究も審査に関わっている。さらに、東大病院では医療クラスター構想では出口部分として臨床試験部が実施計画書作成のコンサルテーションを必須としており、さらに研究者に研究倫理に関するセミナーへの参加を必修としている。

#### D. 考察

以上のことから、センター内の選択肢として大きく2つ考える。

1. 臨床研究相談を必須とする
  2. 臨床研究相談を任意とし、臨床研究センターの別組織でレビューを強化する
- ともに一定の質を保つことを期待する。しかし、相談を必須とすると、その時点で相談ではなくなってしまう。また、相談を任意として残すとレビュー要員の確保とともにその段階が律速となってしまう。そのため、

- ・ 多施設共同研究あるいは試験に限定すること、
  - ・ 中央倫理審査委員会での審議を前提とすること、
  - ・ 臨床研究・治験センターが関与すること
- に限定が考えられるかもしれない。

また、相談、レビューのいずれの場合も申請しようとする研究者とコンセンサスが得られない場合にどうするのか決めておく必要がある。例えば、レビュー承認なしの経緯とともに事前審査、本審査を行う。逆に、レビュー承認なしの場合に申請を受け付けない。ただし、これらを業務として対応する要員の確保がないと、ルールが形骸化してしまう。そのため、早期に要員の確保が必要である。どのような方向で考えるか議論が必要と考える。これらに加えて、倫理審査にも臨床研究の方法論の専門家、あるいは臨床研究に通じた専門家を委員に加えるため、センター内外からの人選も考えて委員の強化が必要である。

文科省が科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会で6年前に出した報告書(座長:当時の笹月所長)  
<http://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/life/haihu22/siryou5.pdf>

では、当時から専門を持ちつつ他の分野についても理解をしている人材が不足していること、外部の委員として適当な委員がみつからないことが指摘されていた。科学的妥当性の担保は複数の施設において審査することは必要はないはずであり、人材が不足していることと合せて考えても中央倫理審査委員会が必要であるた。

#### E. 結論

中央倫理審査委員会設置について論点を整理できた。

(倫理面での配慮)

なし

#### G. 研究発表、特許など:なし

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

臨床研究レジストリの作成と活用に関する研究

分担研究者 国立国際医療センター 木村 昭夫 緊急部長

研究要旨

臨床研究基盤整備を目指した救急外来受診患者レジストリが、平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日までに 24903 件の登録が行われた。軽症頭部外傷のデータは 770 件、腹痛のデータは 275 件、頭痛のデータは 269 件、めまいのデータは 264 件、出血性ショックのデータは 26 件の登録がなされた。各々のデータについて解析が進められ、頭痛のデータからは、くも膜下出血を予測するスコアリングが導かれた。

A. 研究目的

救急領域での臨床研究において、精度の高い後ろ向き研究を行うためのレジストリシステムを作成すること。また、データベース管理のために救急外来でのコンピューターネットワーク環境を整備し、また、集積したデータの活用方法を提示すること。

B. 研究方法

昨年度に作成した FileMaker Pro 9 上の全救急外来患者のレジストリシステムに、データを入力し、患者登録は、まず看護師がカードリーダーにて ID とカタカナ名を入力する。救急車で搬送された患者については、診療後救急科で働いている医師が、詳細な入力を行った。各科医師による一般当直が担当する独歩来院患者については、看護師の台帳をもとに、レジストラが後日基本項目のみを入力した。一部集積したデータは、匿名非連結化して解析を行い、レジストリの重要性を示した。

C. 研究結果

平成 20 年 4 月 1 日から 3 月 31 日までの 1 年間に 24903 例の登録がなされた。軽症頭部外傷のデータは 770 件、腹痛のデータは 275

件、頭痛のデータは 269 件、めまいのデータは 264 件、出血性ショックのデータは 26 件の登録がなされた。各々のデータについて解析が進められた。中でも頭痛のデータからは、くも膜下出血の見逃しを回避するための、くも膜下出血予測スコア subarachnoid hemorrhage prediction score (SPS) を作成した。すなわち、収縮期血圧 > 140 (mmHg)、白血球数 > 8000 (μl)、血糖値 > 130 (mg/dl)、血清 K 値 < 3.5 (mEq/l) が有意な因子として選出され、各項目を満たした個数によって各々の症例に点数をつけ (1 項目 1 点: 0~4 点)、SPS を計算した。点数が高いほどくも膜下出血のリスクが高いことが判明し、SPS=0 点の場合、くも膜下出血の存在確率は 0 であった。また、SPS4 点においては、くも膜下出血である確率が 50% を超えた。

D. 考察

レジストラを置くことにより、データ集積の抜けが減り、解析に耐えうるデータベースとなった。

SPS0 点を低リスク群、SPS 1 点以上 3 点以下を中リスク群、SPS 4 点を高リスク群と分類し、くも膜下出血の診断となりうる頭部 CT

の適応、更には腰椎穿刺による精査の適応等についての判断材料となると考えられた。

#### E. 結論

レジストラーを置くことにより、レジストリシステムが機能的になり、解析も円滑に行われるようになった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

木村昭夫. 我が国における鈍的外傷患者の生存予測ロジスティック回帰式の検討- 日本外傷

データバンクの解析から-. 日外傷会誌  
2010年 第24巻1号 15-20.

##### 2. 学会発表

Kobayashi K, Kimura A, Sato M. Clinical prediction Score for avoiding to miss subarachnoid hemorrhage. *The 5<sup>th</sup> Asian Conference on Emergency Medicine*. Busan, South Korea, May, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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

臨床治験の実績向上に関する研究

分担研究者 川崎 敏克 治験管理室主任

研究要旨 当センターにおける治験の実績向上のための方策を検討・実施した。具体的には、前年度と同様に大規模治験ネットワークより紹介された治験への積極的な参加及び治験等依頼者を対象とした説明会を開催し、また、臨床研究医を対象としたコアカリキュラムにおいて治験に関する講義を実施するなどした。さらに、平成 22 年度から独立行政法人に移行するにあたり、契約形態の見直し等を行った。

A. 研究目的

当センターにおける治験の実績向上のための方策を検討・実施する。

B. 研究方法

1. 大規模治験ネットワークより紹介された治験への積極的な参加

大規模治験ネットワーク（社団法人日本医師会治験促進センター）より紹介された治験を担当診療科へ案内するとともに積極的な参加希望提出を促す。

2. 治験等依頼者を対象とした説明会の開催

治験等依頼者を対象に、当センターにおける治験等受託研究取扱いに関する説明会を開催する。当治験管理室の現況報告も行い、依頼者へのアピールとする

3. 臨床研究医を対象とした治験に関する講義

若手医師に治験に関する講義を行い、治験を理解し興味を持ってもらう。

4. 独立行政法人移行にあわせた体制整備

平成 22 年度から独立行政法人に移行するにあたり、治験等依頼者が依頼しやすくなるよう体制整備する。

C. 研究結果

1. 大規模治験ネットワークより紹介された

治験への積極的な参加

今年度で大規模治験ネットワークより紹介された治験について、当院で実施困難と想定されたものを除き、約半数へ参加希望を提出した。その結果、約 3/4 に参加希望を提出した。その結果、4 件の施設調査を受け、実際に症例が見込まれる 2 件が実施に向けて調整中である（平成 22 年 3 月 31 日現在）。

2. 治験等依頼者を対象とした説明会の開催  
・平成 22 年 1 月 29 日（金）

製薬企業（治験等依頼者）を対象とした治験等受託研究取扱いに関する説明会を開催した。

特別講演：「治験事務局業務―事前ヒアリングの重要性―」

講師：井草千鶴（町田市民病院治験支援室・事務局長）

参加者：115 名

3. 臨床研究医を対象とした治験に関する講義

臨床研究医を対象としたコアカリキュラムにおいて、平成 21 年 8 月 21 日（金）と同 11 月 13 日（金）の 2 回、治験に関する講義を実施した。多数の質問があり、治験に対する若手医師の関心が非常に高いことがうかがえた。

4. 独立行政法人移行にあわせた体制整備  
平成 22 年度から独立行政法人に移行するにあたり、契約形態を、単年度契約・全額前納であったものから複数年度契約・契約時初期費用及び出来高払いとする

#### D. 考察

大規模治験ネットワークより紹介された治験については、実際に受託契約締結まで至った件数は少ないながら、施設調査を受けるケースが増えてきている。また、施設調査を一度受けた依頼者から別の治験を直接依頼されるケースが出てきている。今後も積極的に参加希望を提出することにより、治験依頼者にアピールして行きたい。

臨床研究医に対する治験講義では、これまで直接治験に携わっていなかった若手医師が、治験の概略を理解し興味をいだくきっかけとなったようである。このような教育の場を、臨床研究医以外にどのように広げていくかが検討課題である。

平成 22 年度から契約形態を変更することにより、受託件数の増加を期待している。今後

は、手続きの簡素化等も進めて行きたい。

#### E. 結論

当院における治験の実績向上のため、各種の方策を検討・実施した。平成 22 年度に独立行政法人に移行することから、柔軟な対応も可能になり、新たな視点を持って、今後とも実績向上のための方策を検討・実施する必要がある。

#### F. 研究発表

特記すべきものなし。

#### 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

1.特許取得 なし 2.実用新案登録 なし  
3.その他 なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
上村直実、	臨床研究におけるEBM,臨床研究の意義と実践.Vol 2	桐野高明	初期臨床で身につけたい臨床研究のエッセンス	国立国際医療センター	東京	2009	3-12
上村直実	アスピリン潰瘍、出血潰瘍予防のエビデンス	坂本長逸	薬剤性消化管傷害	南江堂	東京	2009	92-96
上村直実	内科疾患ガイドライン活用法	寺島裕夫	臨床手技の完全解説	医学通信社	東京	2008	195-199
加藤規弘	高血圧研究における遺伝子解析の現状と展望		高血圧(上)第4版—基礎編—日本臨床2009年増刊	日本臨床社	東京	2009	22-28
新保卓郎	「原因不明の腎不全?」「異文化コミュニケーション」	松村理司 酒見英太	診断力強化トレーニング	医学書院	東京	2008	53-55
木村昭夫	外傷初期診療ガイドライン	日本外傷学会初期診療ガイドライン編集委員会	外傷初期診療ガイドライン改訂第3版	へるす出版	東京	2008	5-12

## 【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asaka M, Kato M, Takahashi.S, Fukuda.Y, Sugiyama T, Ota H, <b>UemuraN</b> ,	Japanese Society for Helicobacter Research. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition.	<b>Helicobacter.</b>	15	1-20	2010
<b>Uemura N</b> , Inokuchi H, Serizawa H. et al.	Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease.	<b>J Gastroenterol</b>	43	670-678	2008
Fukase K, <b>Uemura N</b> , et al.	Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after EMR.	<b>Lancet</b>	372	392-397.	2008

Akiyama J, <b>Uemura N.</b>	Intestinal metaplasia subtype and gastric cancer risk.	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i>	24	4-7	2009
上村直実	日本ヘリコバクター学 会ガイドライン 2009,除 菌治療の適応疾患	Helicobacter Research	12	392-398	2009
Takeuchi F, <b>Kato N</b> et al.	Evaluation of pharmacogenetic algorithm for warfarin dose requirements in Japanese patients.	<i>Circ J</i>	74		2010 Mar 26. [Epub ahead of print]
Takeuchi F, <b>Kato N</b> et al.	Common variants at the <i>GCK, GCKR,</i> <i>G6PC2-ABCB11,</i> and <i>MTNR1B</i> loci are associated with fasting glucose in two Asian populations.	<i>Diabetologia</i>	53	299-308	2010
Takeuchi F, <b>Kato N</b> et al.	Evaluation of genetic loci influencing adult height in the Japanese population.	<i>J Hum Genet.</i>	54(12)	749-52	2009
<b>Tsuchihashi-Maka ya M</b> et al.	JCARE-CARD Investigators. Characteristics and	<i>Circ J</i>	73	1893-900	2009
萩原佑亮、木村昭 夫、佐藤守仁、杉 本徳子、伊中愛 貴、阪本太吾、新 保卓郎	気管挿管を必要としない 急性医薬品中毒の患者 に対する活性炭投与の意 義	日本救急医学 会雑誌	20(2)	77-83	2009
横井千寿、新保卓 郎、他	未分化型胃粘膜内癌に 対するESD/EMRの成績 と長期予後	胃と腸	44	71-80	2009
Goto A, Takaichi M, Kishimoto M, Takahashi Y, Kajio H, <b>Shimbo T</b> , Noda M	Body mass index, fasting plasma glucose levels, and C-peptide levels as predictors of the future insulin use in Japanese type 2 diabetic patients	Endocr J	(in press)		
Takahashi Y, <b>Mizo ue T</b> , Suzuki A, Yamashita H, Kuni matsu J, Itoh K, Mimori A.	Time of initial appearanc e of renal symptoms in l the course of systemic l upus erythematosus as a prognostic factor for lu pus nephritis.	Mod Rheumatol	19(3)	293-301	2009
Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Waha da K, Shinohara Y, Takahashi H, K irikoshi H, Inamori M, Kubota K, Sa ito S, <b>Mizoue T</b> ,	Long-term combination t herapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholi c fatty liver disease.	<i>J Hepatol.</i>	51(3)	548-556	2009



Lien LT, Hang N T, <u>Mizoue T</u> , et al.	Prevalence and risk factors for tuberculosis infection among hospital workers in Hanoi, Viet Nam.	PLoS One.	4(8)	e6798	2009
木村昭夫	我が国における鈍的外傷患者の生存予測ロジスティック回帰式の検討 - 日本外傷データベースの解析から -	日外傷会誌	24	15-20	2010

# Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial

Kazutoshi Fukase, Mototsugu Kato, Shogo Kikuchi, Kazuhiko Inoue, Naomi Uemura, Shiro Okamoto, Shuichi Terao, Kenji Amagai, Shunji Hayashi, Masahiro Asaka, for the Japan Gast Study Group\*

## Summary

**Background** The relation between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer has been proven in epidemiological studies and animal experiments. Our aim was to investigate the prophylactic effect of *H pylori* eradication on the development of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection for early gastric cancer.

**Methods** In this multi-centre, open-label, randomised controlled trial, 544 patients with early gastric cancer, either newly diagnosed and planning to have endoscopic treatment or in post-resection follow-up after endoscopic treatment, were randomly assigned to receive an *H pylori* eradication regimen (n=272) or control (n=272). Randomisation was done by a computer-generated randomisation list and was stratified by whether the patient was newly diagnosed or post-resection. Patients in the eradication group received lansoprazole 30 mg twice daily, amoxicillin 750 mg twice daily, and clarithromycin 200 mg twice daily for a week; those in the control group received standard care, but no treatment for *H pylori*. Patients were examined endoscopically at 6, 12, 24, and 36 months after allocation. The primary endpoint was diagnosis of new carcinoma at another site in the stomach. Analyses were by intention to treat. This trial is registered with the UMIN Clinical Trials Registry, number UMIN000001169.

**Findings** At 3-year follow-up, metachronous gastric carcinoma had developed in nine patients in the eradication group and 24 in the control group. In the full intention-to-treat population, including all patients irrespective of length of follow-up (272 patients in each group), the odds ratio for metachronous gastric carcinoma was 0.353 (95% CI 0.161–0.775; p=0.009); in the modified intention-to-treat population, including patients with at least one post-randomisation assessment of tumour status and adjusting for loss to follow-up (255 patients in the eradication group, 250 in the control group), the hazard ratio for metachronous gastric carcinoma was 0.339 (95% CI 0.157–0.729; p=0.003). In the eradication group, 19 (7%) patients had diarrhoea and 32 (12%) had soft stools.

**Interpretation** Prophylactic eradication of *H pylori* after endoscopic resection of early gastric cancer should be used to prevent the development of metachronous gastric carcinoma.

**Funding** Hiroshima Cancer Seminar Foundation.

## Introduction

*Helicobacter pylori* has an important role in gastric carcinogenesis, since almost all non-cardiac gastric cancers develop from a background of *H pylori*-infected mucosa.<sup>1</sup> WHO has categorised the bacterium as a group 1 carcinogen for gastric cancer on the basis of results from epidemiological studies.<sup>2–10</sup> Animal models clearly show the causal link between *H pylori* and gastric cancers.<sup>11–14</sup> In experimental studies, *H pylori* eradication has been shown to have a prophylactic effect on gastric cancer.<sup>15–17</sup> However, the prophylactic effect of such eradication in human beings remains controversial. Non-randomised intervention studies, in which eradicated and non-eradicated patients underwent endoscopic follow-up to assess the development of gastric cancer, have suggested that eradication of *H pylori* has an inhibitory effect on gastric cancer incidence.<sup>18</sup> However, a large-scale, double-blind randomised study in China showed that gastric cancer still occurred after

successful eradication of *H pylori* and that eradication did not lead to a significant decrease in the incidence of gastric cancer.<sup>19</sup> Meta-analysis of four randomised intervention studies with gastric cancer incidence as a secondary outcome showed a non-statistically significant overall odds ratio of 0.67 (95% CI 0.42–1.07).<sup>20</sup>

In Japan, mucosal gastric cancer without concomitant lymph node metastasis is usually treated with endoscopic resection. Guidelines for the treatment of gastric cancer state that intestinal type mucosal cancer less than 20 mm in diameter with no evidence of ulcer or ulcer scar is an indication for endoscopic resection.<sup>21</sup> Endoscopic resection removes the tumour and surrounding mucosa such that metachronous gastric cancer could develop at sites other than that of the endoscopic resection.<sup>22,23</sup> A non-randomised Japanese study involving 132 patients with early gastric cancer and a multi-centre historical cohort study reported that eradication of *H pylori* after

Lancet 2008; 372: 392–97

See Comment page 350

\*Members listed at end of paper

Department of Gastroenterology, Yamagata Prefectural Central Hospital, Yamagata, Japan (K Fukase MD); Division of Endoscopy, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan (M Kato MD); Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan (S Kikuchi MD); Department of Gastroenterology, Matsue Red Cross Hospital, Matsue, Japan (K Inoue MD); Department of Endoscopy, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan (N Uemura MD); Department of Gastroenterology, Kure Kyosai Hospital, Kure, Japan (S Okamoto MD); Department of Gastroenterology, Kyoto Min-I-Ren Chuoh Hospital, Kyoto, Japan (S Terao MD); Department of Gastroenterology, Ibaraki Prefectural Central Hospital, Ibaraki, Japan (K Amagai MD); Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan (S Hayashi MD); and Department of Gastroenterology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan (M Asaka MD)

Correspondence to: Dr M Asaka, Department of Gastroenterology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 14, West 7, Kita-Ku, Sapporo, Hokkaido, Japan  
maasaka@med.hokudai.ac.jp

endoscopic resection reduced the development of metachronous gastric cancer.<sup>24,25</sup>

We did this multi-centre, open-label, randomised controlled trial to determine the effect of eradication of *H pylori* on the subsequent development of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection for early stage gastric cancer—ie, in patients at high risk for developing such cancers.

## Methods

### Patients

The details of the study design have been published elsewhere.<sup>26</sup> Briefly, 51 hospitals affiliated with the Japan Gast Study Group participated. Patients were eligible for enrolment if they were aged 20–79 years and had been diagnosed with early gastric cancer, either newly diagnosed and planning to have endoscopic treatment (newly diagnosed), or in a follow-up phase after endoscopic resection (post-resection). Exclusion criteria were the absence of active *H pylori* infection, the development of another gastric cancer after endoscopic treatment before entry, and a history of gastric surgery.

All participants gave written informed consent. The study was approved by the ethics committee in each hospital.

### Procedures

Absence of gastric carcinoma at baseline was determined through endoscopic examination. Newly diagnosed patients underwent examination 1–3 months after endoscopic resection. Post-resection patients underwent endoscopy before randomisation. The presence of *H pylori* infection was confirmed with biopsy samples taken before randomisation. Biopsy samples were taken from two sites in the greater curvature of the antrum, two sites in the greater curvature of the upper corpus, and a site in the lesser curvature of the lower corpus. Both a rapid urease test and histopathological examination were done: a positive result on at least one test was deemed to be evidence of *H pylori* infection. Biopsy samples were fixed in formalin, and slides were prepared with Giemsa stains for *H pylori* diagnosis. Information regarding the status of the background gastric mucosa, the presence and severity of atrophy, and the existence of intestinal metaplasia were recorded for both corpus and antrum. Atrophy was endoscopically assessed according to the Sydney system and intestinal metaplasia was evaluated histologically.<sup>27</sup>

Patients who satisfied the entry criteria were registered through the study website. Information was encoded so that initials and age were used instead of full name or date of birth. Using a computer-generated list, patients were randomly assigned to receive either eradication treatment for *H pylori* or to a control group, stratified by whether they were newly diagnosed or post-resection. Patients in the eradication group received lansoprazole 30 mg twice daily, amoxicillin 750 mg twice daily, and clarithromycin 200 mg twice daily for a week; patients in the control group received standard care but no antibiotics to eradicate *H pylori*.

Clinic visits were held at 6 months, 1 year, 2 years, and 3 years after randomisation. Patients were examined endoscopically for metachronous gastric cancer (new carcinoma occurring at a previously uninvolved site in the stomach) or recurrent tumours (carcinoma at the resection site). *H pylori* status was checked with the same procedures as used to confirm infection at baseline.

The primary endpoint was the diagnosis of new tumours. Patients with recurrent tumours—ie, those with progression of residual tumour—were censored at the time of diagnosis of such a tumour. If a participant dropped out during the follow-up period, associated data was also censored at the time of their last endoscopic examination. The exact follow-up period of each patient and whether they had reached the primary endpoint was decided by two non-clinical investigators who remained blinded to the patient's allocation and stratum. Clinic visits and procedures that occurred less than 3.5 years after randomisation were deemed to be valid. Metachronous and residual cancers were confirmed through histological examination of samples obtained through biopsy or additional endoscopic resection. The histological criteria of gastric cancer were defined as categories 4 and 5 with the Vienna classification.<sup>28</sup>

### Statistical analysis

On the basis of a historical cohort study<sup>25</sup> showing an incidence rate of 8.5 cases per 1000 person-years among those who underwent eradication and 29 cases per

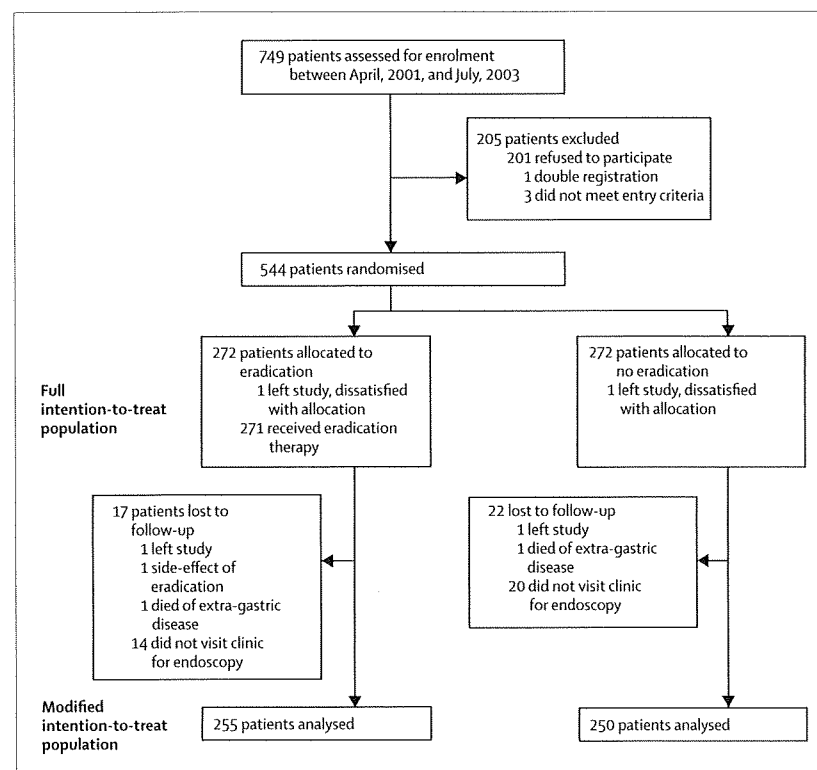


Figure 1: Trial profile

	Eradication group (N=255)	Control group (N=250)
Newly diagnosed	114 (45%)	110 (44%)
Post-resection	141 (55%)	140 (56%)
Time between endoscopic resection and randomisation among post-resection patients (years)	1.2 (0.9–2.9)	1.6 (1.0–3.7)
Sex		
Male	195 (76.5%)	191 (76.4%)
Female	60 (23.5%)	59 (23.6%)
Age (years)	68 (62–73)	69 (64–73)
Location of resected lesion		
Upper	29 (11.4%)	33 (13.2%)
Middle	96 (37.6%)	103 (41.2%)
Lower	130 (51.0%)	114 (45.6%)
Histology of resected lesion		
Intestinal type	253 (99.2%)	247 (98.8%)
Diffuse type	2 (0.8%)	3 (1.2%)
Depth of invasion		
Mucosa	245 (96.1%)	241 (96.4%)
Submucosa	10 (3.9%)	9 (3.6%)
Diameter of lesion (mm)	10 (8–15)	11 (8–15)
Degree of atrophy in corpus		
None	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Mild	45 (17.6%)	35 (14.0%)
Moderate	101 (39.6%)	109 (43.6%)
Severe	86 (33.7%)	84 (33.6%)
Unknown	22 (8.6%)	21 (8.4%)
Intestinal metaplasia		
Antrum—negative	48 (18.8%)	49 (19.6%)
Antrum—positive	175 (68.7%)	172 (68.8%)
Antrum—unknown	32 (12.5%)	29 (11.6%)
Corpus—negative	91 (35.7%)	96 (38.4%)
Corpus—positive	129 (50.6%)	118 (47.2%)
Corpus—unknown	35 (13.7%)	36 (14.4%)

Data are n (%) or median (IQR).

Table 1: Baseline characteristics of patients in the modified intention-to-treat population

1000 person-years among those who did not receive eradication treatment after endoscopic resection, we calculated that we would need to follow-up patients for 700 person-years for each group to provide this trial with a power of 80% to detect a difference between groups at a significance level of 5%.<sup>26</sup> Thus, for a mean observation period of 3 years, a minimum of 234 patients per group would be required. We set a target of 500 patients, to be followed up for 3 years (1500 patient-years). The study was to be continued until the last patient to be enrolled had achieved 3 years of follow-up.

An interim analysis was planned after 750 person-years of follow-up. For the interim analysis the significance level was defined as  $p=0.01$ . There was no significant difference between the groups in terms of the primary endpoint ( $p=0.07$ ), so the study was continued until 1500 patient-years of follow-up had been accrued.

We first analysed the entire intention-to-treat population, including those individuals who were lost to follow-up, irrespective of whether or not eradication of *H pylori* had been successful, with no adjustment for length of follow-up. This analysis was done with unconditional logistic regression adjusted for stratification factor (ie, newly diagnosed or post-resection).

Analyses were also done in a modified intention-to-treat population, which included all randomised patients with at least one post-randomisation assessment of tumour status, irrespective of the results of eradication therapy. This analysis was done with a proportional hazards model, adjusted for stratification at randomisation. To exclude the effect of possible confounders, distributions of sex, age, site and size of initial lesions, and the interval between endoscopic resection and randomisation (for post-resection patients only) were compared between the eradication and control groups with the  $\chi^2$  test for sex and site, and Wilcoxon's rank sum test for age, size, and interval, depending on distribution of variables. If  $p$  values for factors were less than 0.10, the model adjusted for the factors was also calculated. The final analyses were significant at  $p=0.045$ .

To assess the robustness of our results, we estimated the number of patients with metachronous cancers that would be expected if all 544 participants had been followed up for the full 3 years without considering groups or strata. As a worst-case scenario, we supposed half of the extra cases were in the eradication group and the other half in the control group. In this scenario, the difference in incidence between the two groups was tested with Fisher's exact probability without stratification.

HALBAU version 7 was used for statistical analyses. This trial is registered with the UMIN Clinical Trials Registry, number UMIN000001169.

#### Role of the funding source

The steering committee was responsible for the study design, data collection, data analysis, data interpretation, and content of the manuscript. All authors had full access to all the data. The steering committee had final responsibility for the decision to submit for publication.

#### Results

The trial profile is shown in figure 1. The intention-to-treat population consisted of 544 patients, while the modified intention-to-treat population consisted of 505 patients. The baseline characteristics of the patients in the modified intention-to-treat population are shown in table 1; there were no significant differences between groups in terms of sex, age, characteristics of the endoscopically resected lesions, or the background gastric mucosa. Length of time between endoscopic resection and random allocation in the post-resection patients ranged from 0.0 to 15.3 years. 485 (96%) patients overall had intestinal type mucosal cancer, with a mean size of about 10 mm, 380 (75%) patients had