

200916002B

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

総合医療を主軸とした統合的な臨床研究および
治験推進のための基盤整備に関する研究

(H19-臨研(機関) -若手-002)

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 上村 直実
国立国際医療センター戸山病院

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総合研究報告

『総合医療を主軸とした統合的な臨床研究および治験推進のための基盤整備に関する研究』

上村 直実..... 3

(資料 1) 資料名：本研究初年度に開催した臨床セミナー 9

(資料 2) 資料名：本研究 2 年度に開催した臨床セミナー 10

(資料 3) 資料名：臨床研究医育成のためのカリキュラム 11

(資料 4) 資料名：生物統計専門家育成のための講習会に対するアンケート 12

(資料 5) 資料名：生物統計専門家育成のための講習会に対するアンケート結果 13

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 15

III. 研究成果の刊行物・別刷

1. Fukase K, Uemura N, et al. Lancet 372,2008 19

2. Takeuchi F, Kato N, et al. Circ J.12,2010 25

3. Takeuchi F, Kato N, et al. Diabetologia .53,2010..... 35

4. Nozaki Y, Mizoue T, et al. -J Hepatol. 51,2009..... 41

5. Lien LT, Mizoue T, et al. Plos One 4,2009 50

6. 木村昭夫 日外傷会誌 24,2010 57

7. Goto M, Shimbo T, et al. Internal Medicine 46 63

8. 新保卓郎、石塚直樹 日本臨牀 66:8, 2008 70

別添 3

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）

総合研究報告書

総合医療を主軸とした統合的な臨床研究及び治験推進のための基盤整備に関する研究

研究代表者 上村直実 国立国際医療センター戸山病院 治験管理室長

研究要旨：

国立国際医療センターにおいて、臨床研究を活性化するためのモデル体制を構築することを目的として研究所初年度に設置された『臨床研究・治験センター』を基盤として、臨床研究レジストリ整備のための「病院コホートプロジェクト」の推進、若手臨床研究者の人材育成、臨床研究支援体制の強化、倫理審査システムの確立を4本柱とした組織整備に取り組んだ。それぞれの分野において、データベースの拡充と二次利用、人材育成プログラムの策定、研究支援組織の構築、倫理審査システムの改善方策が進み、基盤整備がほぼ完成した。

研究分担者氏名（所属：国立国際医療センター）

加藤 規弘（遺伝子診断治療開発研究部）

真茅みゆき（医療情報解析研究部）

新保 卓郎（医療情報解析研究部）

溝上 哲也（国際保健医療研究部）

石塚 直樹（地域保健医療研究部）

清水 利夫（副院長）

木村 昭夫（緊急部）

川崎 敏克（治験管理室主任）

1) 臨床研究を活性化するための組織構築と広報活動

a) 組織の構築と活動

研究の企画推進機能（その基礎となる情報システムが臨床研究レジストリ）の整備・若手の人材育成・研究支援体制の強化・倫理審査システムの確立の4課題を推進すべく、本研究の初年度に部局横断的な『臨床研究・治験センター』（以下、研究センター）を立ち上げた。本研究センターには、病院部・研究所・国立国際医療協力局及び運営局の職員から構成される「実務者会議」を設置し、毎月の定例会議において本基盤研究進捗状況と問題点について討議した（計36回開催）。

b) 広報活動について

本研究センターを主体として、IMCJ内外での臨床研究と治験の推進を目的とした広報活動も開始している。初年度にIMCJ外へ情報公開として、代謝性疾患の統合データベースとしてJMDBase(Japan Metabolic Disease Database)を、さらに疾病情報ホームページ（メタボリックシンドローム情報）を作成し、ウェブ上で公開を行っているが、研究2年度から本研究センターのホームページを立ち上げた。

(<http://www.imcj.go.jp/crc/index.htm>)。

その他の広報活動について、臨床医にとっての

A. 研究目的

我が国の医学研究は、基盤技術開発を目的とする基礎的研究に関しては欧米先進諸国と比肩する目覚ましい成果を上げているが、臨床研究については必ずしも世界的に誇示できる成果を産出できていない。そこで欧米先進国に比肩するレベルの臨床研究の成果を産出することを目指して、国立国際医療センター（以下、IMCJ）において臨床研究を活性化するために、インフラ整備・人材育成のモデルシステム構築を主たる研究目的とした。

B と C. 研究方法及び結果

臨床研究の意義や、臨床研修の中での臨床研究の位置づけについても考察できるような公開臨床研究セミナー「臨床力アップのための臨床研究」(平成20年3月15日)、「臨床研究スキルアップ」(講師と題目：徳田安春先生 聖路加国際病院) (資料1,2参照)「CARTによる clinical prediction rule 作成の実際」、大久保智哉先生(大学入試センター)「経時的データの分析 (Mixed model 入門)」(平成20年11月29日)を開催した。

一方、治験の活性化を目的として、製薬企業(治験依頼者)を対象とした治験等に関する説明会として、「総合医療を主軸とした統合的な臨床研究および治験推進のための基盤整備研究に関するセミナー」(初年度)、「改正 GCP に伴う安全性情報の取扱いについて」(講師：古川裕之 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター)

(2年度)「治験事務局業務—事前ヒアリングの重要性—」(講師：井草千鶴先生 町田市民病院治験支援室・事務局長)(最終年度)を開催した。

一方、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年度より治験に関する講義を実施し、さらに、医薬品医療機器総合寄稿(PMDA)との共同セミナーを持続的に開催し、「治験(臨床試験)の推進に関わる IMCJ の取組みと PMDA による医薬品の承認審査」(講師：望月 靖(PMDA・審議役)などの講演をも開催した。

2) 臨床研究レジストリの構築

a) 『病院コホート・プロジェクト』の活用

臨床研究を統合的に推進するための環境整備の主軸として、生活習慣を中心として疫学情報を収集し、検体検査情報と融合して診療科横断的なデータベースの構築を目的とした『病院コホート・プロジェクト』をスタートしているが、初年度から、対象を救急患者へと拡張し、同プロジェクトのデータを臨床研究レジストリとして整備することによって、臨床研究と治験の実施に効率的に寄与できる体制へと展開している。本研究事業の

最終年度には、心血管病、慢性腎臓病、膠原病、胃潰瘍の被験者のエントリーを推進し、そのデータを「臨床研究レジストリ」として整備することによって、効率的かつ多面的に臨床研究及び治験の実施に寄与できる体制へと展開することが可能となった。

本レジストリ活用の成果として、病院コホートのデータベースを活用した迅速な臨床研究・治験への被験者エントリーと、個別臨床研究への被験者抽出および情報の活用が実施されている。すなわち、前者の具体的な例として、初年度から、消化器・循環器・脳神経内科及び心臓血管外科の複数診療科が共同参加する全国的な多施設共同臨床研究「アスピリンによる上部消化粘膜障害の実態調査 (MAGIC 研究)」において、本データベースからアスピリン内服者を検出することにより、全国の参加70施設全体の約30%をIMCJによるエントリーで占め、大規模臨床研究における迅速なエントリーが可能な体制が整備された証左といえる(学会発表参照)。

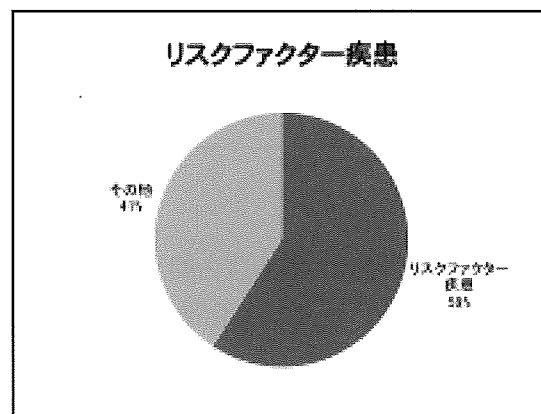


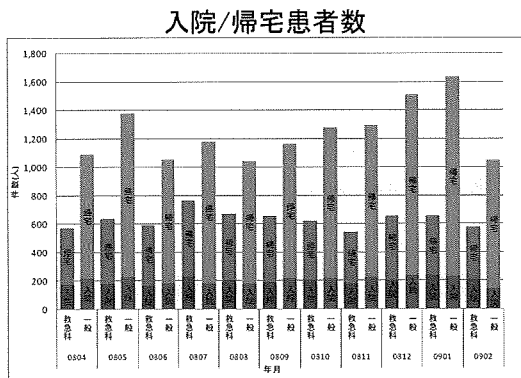
図1. 動脈硬化リスクファクター疾患の割合

さらに、生活習慣病のなかでも、特に動脈硬化のリスクファクター疾患(糖尿病、高血圧、高脂血症)を有するものが全体の59%を占めていた(図1)。そこで、追跡調査のための臨床研究レジストリとして、先ず心血管病に着目し、本レジストリを利用して、1072名の「心血管代謝パネル(虚血性心疾患患者416名を含む)」を整備し、多施設共同研究として同パネルより被験者を選

出して臨床ゲノム疫学研究を行い、一部疾患については国際的学術誌に報告している（参考論文参照）。

b) その他のレジストリ整備と活用

遺伝子情報を含む『病院コホート・プロジェクト』にエントリーする症例数の伸び悩みもあり、遺伝子情報を含まないデータベースの作成も開始している。すなわち、対象を救急外来受診者へと拡張し、臨床研究レジストリとして整備することによって、臨床研究と治験の実施に効果的に寄与できる体制へと拡充している。具体的には、平成 20 年 4 月 1 日から救急外来受診患者レジストリを開始し平成 22 年 3 月 31 日までに 47,017 症例が登録されている（救急部データベース）。



科別入院患者数(救急科・一般当直経由)

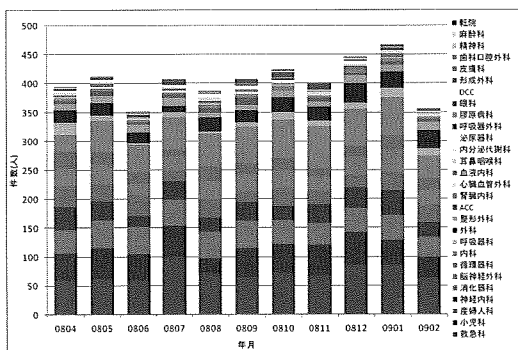


図 2. データベースを用いた救急部の活動報告
本データベースの臨床情報（図 2）を利用して、急性医薬品中毒、めまい等に関する若手医師の後ろ向き臨床研究の実践に有用であった（学会発表参照）。

これらのレジストリは、治験において適切な被

験者を選択しての迅速なエントリーにも寄与している。

3) 若手の人材育成：「臨床研究医」と MRC（臨床研究コーディネーター）の育成

a) 初期臨床研究研修コース

臨床研究の基盤整備において、人材育成が急務であるが、本研究では臨床研究に関する教育指導体制の確立、若手臨床医が臨床研究の基本的なスキルを身につけられる研修体制の構築を企図している。具体的には IMCJ が擁している 240 名を超える卒後臨床研修医及び後期臨床研修医（レジデント）を対象とした「臨床研究研修コース」（6 週間 1 クール）を実践し、教科書「初期臨床で身につけたい臨床研究のエッセンス」（モス企画、2008）を初年度に出版したが、その後、改訂した「初期臨床で身につけたい臨床研究のエッセンス vol 2」（モス企画、2009）を出版した。

b) 臨床研究医と医療者の育成について

当センター内で臨床研究医 6 名を採用し、この臨床研究医を対象とする臨床研究の教育カリキュラム（資料 3 参照）を構築した。すなわち、各年度 30 回以上の講義・演習を施行した後さらに、フレチャー著「臨床疫学」に関して臨床研究医の中で 10 回以上に渡り相互に教育セッションを実施した。臨床研究医の目標達成を評価するため、JAMA に掲載されたレジデントなどの Statistical knowledge and interpretation of results 能力を評価するツール（Windish DM, et al. Medicine Residents' Understanding of the Biostatistics and Results in the Medical Literature. JAMA 2007;298:1010）を用いて臨床研究医の評価を実施した（資料 4、5 参照）。さらに、生物統計に関する知識の向上を目的として SPSS 基礎講習会を 3 回実施した。各自の研究課題を設定し、指導のもとでそれぞれの研究を進められるようにした。

さらに、治験・臨床研究コーディネーター（CRC・MRC：Medical Research Coordinator）の

育成を司る研修プログラム (e-learning system) の作成に着手し、本研究補助金により MRC7 名を雇用して、コメディカル若手人材の育成も開始している。種々の研修会に参加することによるモチベーションの維持を図ることが可能であった。

人材育成部門における研究成果として、育成中の臨床研究医が 6 件の臨床研究 IMCJ 倫理審査委員会へ申請して承認を受け、実際の研究を開始している。MRC は後述するように、実際の臨床研究の支援活動を通じた研究 on the job training (OJT) を実践して成果を上げており、この支援体制の概要は第 72 回日本循環器病学会においても報告している。

4) 研究支援体制の強化

IMCJ における計画ないし進行中の臨床研究を集約し、適切に助言を行うために臨床研究支援システムとして「臨床研究相談ユニット」ところして企画された研究内容の詳細な説明、エントリー促進、被験者の誘導、症例登録など全般的業務への支援を行う「臨床研究支援室」を初年度から整備している。

a) 臨床研究相談室の設置と活動について

支援体制の成果として「臨床研究相談ユニット」は、生物統計専門家と臨床疫学専門家が、臨床医や看護師の作成した臨床研究計画書について専門家的立場から助言する体制を企図したものであり、最終年度中に寄せられた研究相談は 61 件であり、初年度の 27 件および 2 年度 60 件を上回った。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ようになっていた。研究計画書の作成においては、倫理審査委員会前に相談を受けることが多かったが、初心者が作成した計画書では、盛り込むべき重要項目についての記載がないことや、記載があっても十分でないといった不備の指摘により改善された。統計分析については、解析に適したデータベースの作成、統計分析ソフトの使用、適切な解析手法の選択、図表の作成、

論文における解析手順の記載などについて助言した。単なるデータ解析にとどまらず、対象とするデータの収集方法や、データベース上に蓄積されているデータ自体の信頼度を踏まえた上で、解析の適切さ及び結果の解釈について相談者と討議する過程を重視した。倫理委員会提出前の研究計画書作成に関わる相談が増加しており、臨床医による臨床研究の数と質の向上のみでなく倫理審査委員会の迅速かつ適切な運営にも貢献している。

b) 臨床研究支援室の設置と活動について

「臨床研究支援室」では本基盤研究において雇用された 7 名の MRC が『病院コホート・プロジェクト』における被験者に対する詳細な説明、エントリーと誘導、症例登録など全般的業務に従事し、研究支援の一翼を担っている。さらに、前述した MAGIC 研究における迅速なエントリーに対してのみでなく、救急部データベース、慢性腎疾患データベース、膠原病データベースの作成にも MRC が多大な役割を果たしている。

5) 倫理的配慮・審査システムの確立

本研究では、IMCJ における倫理審査システムの見直しとくに中央 IRB/中央倫理審査委員会の整備に着手した。

b) 倫理審査委員会の質向上について

研究者主導の研究計画についての倫理審査委員会の審査において、科学性、倫理性の観点から審査を効率的、効果的に実施するための改善を企画してプロトコールのレビューの仕方・プロトコールのチェックリスト・プロトコールのテンプレートを作成し、倫理システムの精度の向上を図っている。さらに、種々のデザインによる臨床研究が存在することから、臨床研究倫理指針を基本として、種々の臨床研究計画書のチェックリストおよび雛形を作成し、査読委員及び申請者に対する利便性がもたらされている。最終年度は、臨床研究医をめざす若手研究者がプロトコールのチェックリストに従って、提出された研究申請をチ

チェックし、臨床研究に関する倫理指針との整合性を事前に確認する形で運用されつつある。

b) 中央 IRB の整備について

中央 IRB/倫理審査委員会に関して、研究者主導の研究計画について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。すなわち、平成 20 年 7 月に臨床研究に関する倫理指針の改正が告示され、平成 21 年 4 月から施行されることとなったため、指針との整合を持つため、旧指針との変更点を整理した。さらに、旧指針との変更点については改正ポイントとして関係者に説明する機会を持ち、共通の理解が得られるように努めた。それらを踏まえて、論点を整理した。IMCJ の審査委員会について精査を行った段階であり、今後、実際の整備と運用が開始される予定となった。

D. 考察

臨床研究及び治験の活性化のための基盤整備を目的とした『臨床研究・治験センター』を研究の初年度に設立して、2 年度および 3 年度には臨床研究レジストリの整備・若手の人材育成・研究支援体制の強化・倫理審システムの確立に着手し、目標とする成果を上げている。

臨床研究レジストリの中核である『病院コホート・プロジェクト』へのエントリーが現在 2000 名以上となっているが、遺伝子情報を含む患者情報にエントリーを躊躇する患者が多く、症例数が伸び悩んでいる。このため、遺伝子情報を含まない形で救急部データベースの作成を開始した（年間 20000 例以上）。今後、独立行政法人化した後は、病院長を中心としたメンバーで 29 診療科を受診するすべての患者のエントリーを目指した体制を確立する予定である。一方、レジストリを活用した成果が順調に上がっており、「病院コホート・プロジェクト」のエントリーをも進める予定である。

人材育成について、本基盤研究で雇用した「臨床研究医」6 名に対する育成プログラムを作成して、実地業務との併任体制で開始したところ、臨床業務の多忙さから育成プログラムの完全な遂行が困難である可能性が指摘され、昨年度から臨床業務から離れた期間を設定してコアカリキュラムを組んだところ、設定した目標に到達することが可能となった。2 年度から、育成された若手研究者の成果を評価するシステムとして内外に公開した形での年次報告会を行っている。一方、臨床研究に従事した MRC に対する CRC 業務の、また CRC に対する MRC 業務の教育体制を昨年度から模索しているが、MRC と CRC の作業内容が大幅に異なることが判明したため、MRC に各種セミナーや研修会に参加を促し、CRC 業務の訓練を開始した。

研究支援体制については、臨床研究の企画や立案を支援する体制として「臨床研究相談ユニット」が順調に機能して、実際の研究申請者が初心者である場合は、指導や指摘に対する修正の繰り返しに多く時間を要するなどの問題点があるものの、相談者が著明に増加しており、今後のさらなる発展が期待できた。さらに、IMCJ における「臨床研究相談ユニット」の認知度がセンター内外にも拡大され、センター外からの研究相談にも対応している。しかし、相談室の人的不足が表面化しており、今後は相談室員の教育と育成が必要となってきている。研究の実施をサポートする「臨床研究支援室」の体制はほぼ整備されつつあるものの、今後、臨床研究のみでなく治験の迅速化をサポートするための CRC 業務と連携しての人材育成システムが必要と思われる。

倫理審査システムについては、IMCJ の倫理委員会及び IRB には厳格であることで有名であり、多施設において作成され多施設共同研究の研究計画書に不備な点が指摘されることも多く、今後、多施設に適用できるチェックリストや雛形の作成と研究計画者に対する教育体制を構築する必

要がある。さらに、整備が遅れている中央 IRB の構築は今後の課題として必須項目と思われた。

E. 結論

本研究の初年度、国立国際医療センターにおいて、臨床研究を活性化するためのモデル体制の構築を目的として「臨床研究・治験センター」を設置し、臨床研究レジストリ整備のための「病院コホート・プロジェクト」の推進、若手の人材育成、研究支援体制の強化、倫理審査システムの確立を 4 本柱とした組織整備に着手した。それぞれの分野において順調にデータベースの拡充と利用、人材育成プログラムの策定、研究支援組織の確立、倫理審査システムの改善方策が進行し、ほぼ基盤が整備されたのであるが、今後はこれまでに見出されてきた問題点を解決して、臨床研究と治験の基盤整備を確立する予定である。

F. 健康危険情報について

本研究においては特記事項なし

G 本研究に関連した研究発表

1) 論文発表

1. Takeuchi F, et al. Search of type 2 diabetes susceptibility gene on chromosome 20q. *Biochem Biophys Res Commun.* 15;357:1100-6,2007.
2. Kato N, et al. High-Density Association Study and Nomination of Susceptibility Genes for Hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet.* 17:617-27,2008.
3. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, **Uemura N**, Japan Gast Study Group. 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. *Lancet.* 2008; 372:392-397.

4. 上村直実ほか、テキストブック「初期臨床で身につけたい臨床研究のエッセンス」桐野高明編集、モス企画、東京、2009.

2) 学会発表

1. 加賀朋子、他. 医師主導型臨床研究を支援する臨床研究コーディネーターの役割: 国立国際医療センターでの取り組み. 第 72 回日本循環器学会学術集会コメディカルセッション(福岡) プログラム抄録集 p.61, 2008
2. 杉本典子、木村昭夫、他. 急性医薬品中毒における当院クリニカルパス適応判断についての検証. 第 59 回日本救急医学会関東地方会, 東京, 2 月, 2009.
3. 石川浩雅、木村昭夫、他. めまい患者における正能拘束判断のための各因子の検討. 第 59 回日本救急医学会関東地方会, 東京, 2 月, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(資料1) 本研究初年度に開催した臨床セミナー

国立国際医療センター／臨床研究セミナー

臨床力アップのための 臨床研究

.....会場.....
国立国際医療センター研究所大会議室A・B
〒162-8655東京都新宿区戸山1-21-1

御堂地下鉄入江戸線池袋駅西口/徒歩5分
JR大久保駅又は新大久保駅/都営バス「新大久保行」(約10分)→国立国際医療センター下車
JR新大久保(西口)/都営バス「国際センター-聖路加女子医大行」(約20分)→国立国際医療センター下車

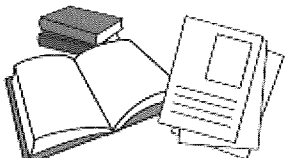
.....日時.....
2008年3月15日(土) 13:30~16:30 受付・開場 12:30

.....参加人数.....
100人 入場無料 (申込順)

.....参加対象者.....
**研修病院のレジデントや若手スタッフ
各施設の教育・研修担当者**

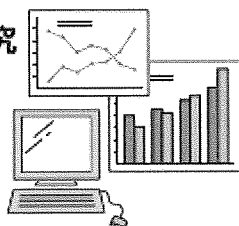
第1部・研修中での臨床研究経験 **13:30~14:15**

- 国際医療センターレジデント **佐藤 琢紀** 先生
重症敗血症に対する輸液療法
- 聖路加国際病院専門研修医 **後藤 慎平** 先生
市中肺炎における副腎機能



第2部・臨床医と臨床研究 **14:15~15:45**

- 国立病院機構本部臨床研究推進室 **尾藤 誠司** 先生
問題志向型、アウトカム志向型医療者の育成と臨床研究
- 京都大学大学院社会健康医学系医療疫学 **福原 俊一** 先生
持続可能性のある臨床研究推進の方略とは?
- 聖路加国際病院 **福井 次矢** 先生
聖路加国際病院における臨床研究活性化



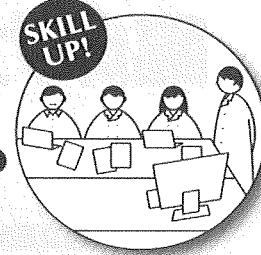
第3部・総合討論 **16:00~16:30**

講演内容に関するお問い合わせは、国立国際医療センター研究所 医療情報解析研究部 担当:新保 TEL 03-3202-7181 (内線2854)
主催: 国立国際医療センター
※お申し込みは、本紙裏面の申込書にてお申込みください。 ※ご参加はお申込順とさせていただきますので、ご参加頂けない場合がございます。ご了承ください。

FAX 03-3537-1461

国立国際医療センター／臨床研究セミナー

臨床研究 スキルアップ



■ 会場
国立国際医療センター研究所
会議室A・B
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

- 都営地下鉄大江戸線若松河田駅 / 徒歩5分
- JR大久保駅又は新大久保駅
- 都営バス「新橋駅行き」(約10分) → 国立国際医療センター下車
- JR新宿駅(西口)
- 都営バス「医療センター経由女子医大行き」(約20分) → 国立国際医療センター下車

■ 日時
20年11月29日(土)
13:00~18:30 受付・開場 12:30

■ 参加人数
30人 入場無料(申込順)

■ 参加対象者
臨床データの解析経験が多少あり、
統計ソフトの基本操作は可能な
医療従事者

■ セミナーの目標
臨床研究でしばしば用いられる
解析手法につき、
今後の手掛かりをもってもらおう。

主催: 国立国際医療センター臨床研究・治験センター

■ 講演内容に関する問い合わせ
国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部 新保卓郎
TEL 03-3202-7181(内線2854)

※お申し込みは、下記メールまたはFAXにてお申込みください。
※ご参加はお申込みとさせていただきますので、ご参加頂けない場合がございます。
ご了承ください。

第1部 / 13:00~15:30

徳田安春

聖ルカライフサイエンス研究所臨床疫学センター 副センター長

CART(Recursive Partitioning)による
Clinical prediction rule作成の実際

- Clinical prediction ruleの臨床における
意義と作成方法の概観
- CARTによるClinical prediction ruleの実例
- SPSSとJMPによるCART解析の演習

第2部 / 15:30~18:00

大久保智哉

大学入試センター研究開発部 助教

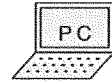
経時的データの分析(Mixedモデル入門)

- 経時的データの分析における問題点
- 反復測定ANOVA・MANOVAなどの従来の方法
- Mixedモデル(線形混合モデル)の概要
(SPSSとJMPによる解析の実例を交えて)

第3部 / 懇話会 18:00~18:30

セミナー方法は、講義と演習です。

ハンズオンの演習のため、グループで1台のPC
を用意しますが、SPSS/JMPなどの統計ソフトの
インストールされた個人PCをご持参頂くと便利。
申し込み時に御案内致します。



お申し込みは、お名前・所属・連絡先を明記のうえメールまたはFAXにて

E-MAIL imcj@gate-in.net FAX 03-3537-1456

お申し込みに関するお問い合わせは臨床研究セミナー事務局(有)ゲートイン内:担当 青木由貴 TEL 050-5620-5078

(資料3) 臨床研究医育成のためのカリキュラム

目的(GEO)

臨床研究の基本的な考え方とスキルを身につける。

目標(SEO)

- 1) 疫学、臨床疫学の諸トピックスに関して、その基本的概念を理解し研修医に指導できる。
- 2) 生物統計学の諸トピックスに関して、その基本的概念を理解している。
- 3) 研究計画書、CRFの問題点を指摘でき、自ら作成できる。
- 4) 臨床研究の結果を学会報告し論文作成できる。
- 5) 多施設共同研究の実施上の問題点を指摘できる。
- 6) 臨床研究に必要なソフトウェアに習熟している（統計計算ソフトなど）。

方法

- 1) 1年間に渡り、自らの研究課題をスタッフや他のメンバーと討論しつつ進める。自分の research question に従って、研究計画書、CRF を作成する。スタッフを含めたカンファレンス（面談）により進捗を確認する（1/2 週程度）。
- 2) 関心のある領域の問題についての文献で、批判的吟味を行う。論文をピックアップし、チェックリストに従って吟味する。吟味内容について、他のメンバーが参加する抄読会で発表を行う。他のメンバーには抄読会の1週前に文献を渡しておく。数回の抄読会を行う。
- 3) 自らの研究課題の背景情報と関連した research question について、系統的レビュー（系統的な検索と吟味、要約）を行う。適当な場合はメタ分析を行う。
- 4) 課題教科書を読む（これらはコアカリキュラムと関連している）。

Fletcher

Rothman(An Introduction)

Hulley(Designing clinical research)

Rosner

- 5) JMP、SAS、SPSS、STATA などの統計ソフトの講習会に出席する。
- 6) 倫理委員会に提出された研究計画書の模擬審査を行う。また、研究計画書作成時に参照できるチェックリストを作成する。
- 7) 3- 6ヶ月の専修期間を設定できる。
- 8) コアカリキュラムの講義に出席する。各トピックスは2- 3回のセッションで構成される。
 1. 医学文献の批判的吟味
 2. 研究デザインに応じた標準的報告方法
 3. 臨床予測式
 4. Randomized Control Trial
 5. 生存時間分析
 6. 誤差・偏りの考え方
 7. 統計ソフト、データベースソフト
 8. ロジステイック回帰・ROC分析
 9. メタ分析
 10. 決断分析と費用効果分析
 11. 地域・職域での疫学研究実践
 12. データセンター・臨床研究推進室の役割
 13. 科学研究費の取扱い

プログラムの評価

- 1) 臨床研究医の学会報告、論文発表
- 2) 臨床研究医が作成した研究計画書の、倫理委員会での承認
- 3) 臨床研究医に対して実施する理解度調査尺度の向上

注意

個人情報の取り扱いに注意する。個人情報に該当するデータはコピーしないこと。使用する PC のウイルスチェックは確実に行うこと。ファイル交換ソフト（Winny など）は使用しないこと

(資料4) 生物統計専門家育成のための講習会に対するアンケート

国立国際医療センター/SPSS基礎講習会 アンケート集計結果

日時：2月13日(金)・20日(金)・23日(月) 13:00~17:00
場所：研究所中会議室

- 1 今回のセミナーの内容はあなたの事業や研究と関係の深いものでしょうか？

1	2	3	4	5
0人	0人	0人	2人	8人

※ 1 2 3 4 5
全く違う どちらでもない 非常にそう思う

- 2 今回のセミナーは有用でしたか？

1	2	3	4	5
0人	0人	0人	2人	8人

- 3 データ解析の手法に関して、今後さらに学びたいと思われますか？

1	2	3	4	5
0人	0人	0人	1人	9人

- 4 今後、このようなセミナーで取り上げれば参加したいテーマなどありますか？

- ・ ロジスティック回帰分析、生存曲線、ROC曲線
- ・ CoX回帰、重回帰分析、共分散構造分析
- ・ SPSSのグラフの編集についてトレーニングしてほしい
- ・ 臨床試験によるデータベースの作り方
- ・ 統計解析の基礎
- ・ 今回扱っていない他の分析方法
- ・ サンプルの扱い(どういう場合にどの尺度を使うのが妥当なのかなど)
- ・ やはり繰り返し、基礎でしょうか・・・。
- ・ 定期的に開催していただければ、また疑問を持ってセミナーに臨めると思います。
- ・ JMPによる統計方法
- ・ 医学論文によく使う手法についての講義など
- ・ 統計・疫学など一般的な事項
- ・ SPSS、カプランマイヤー、COXなど
- ・ 多変量解析などについても教えていただきたいと思います。
- ・ 診断能のやり方、感度・特異度、オッズ比
- ・ 多変量解析

- 5 その他、全般的なご意見などあればお教え下さい。

- ・ 今回の続きで継続してセミナーを受けたいです。
- ・ 次回は医療系で分析の講義をお願いします。
- ・ ライセンスがないために使えない機能があって当惑した。
- ・ すごくわかりやすかったので、同じ先生で次回もまたぜひやってほしい。
- ・ 内容はわかりやすく、SPSSの使い方というよりは、統計解析の基礎を教えていただいた感じで勉強になりました。
- ・ もっとたくさんの人が受講できるとよいと思いました。
- ・ 非常に分かりやすかった。「流れ」のスライドでだいぶ整理ができました。
- ・ 3日目はちょっと難しかったように思いますが、解説がお上手なので、セミナー自体は面白かったです。
- ・ 自分で操作して、もう少し馴染んでみたいと思えます。どうもありがとうございました。
- ・ 非常に分かりやすく、楽しい講義でした。無理言って参加させて頂き本当にありがとうございました。
- ・ 大変勉強になりました。
- ・ わかりやすかったです。

(添付資料5) 生物統計専門家育成のための講習会に対するアンケート結果

国立国際医療センター/SPSS基礎講習会 アンケート集計結果

日時：3月13日(金)・16日(月) 10:00~17:00
場所：研究所中会議室/大会議室

- 1 今回のセミナーの内容はあなたの事業や研究と関係の深いものでしょうか？

1	2	3	4	5
0人	0人	0人	4人	9人

※ 1 2 3 4 5
全く違う どちらでもない 非常にそう思う

- 2 今回のセミナーは有用でしたか？

1	2	3	4	5
0人	0人	0人	3人	10人

- 3 データ解析の手法に関して、今後さらに学びたいと思われますか？

1	2	3	4	5
0人	0人	0人	3人	10人

- 4 今後、このようなセミナーで取り上げれば参加したいテーマなどありますか？

- ・ さらにAdvancedな内容でお願いしたいです。
- ・ カップ値、一致率の計算、多変量解析、カプランマイヤー法 等々。
- ・ ロジスティック分析のSPSS上のやり方。
- ・ SPSSと関係ないテーマ→研究デザイン、CRF作成についての講習。
- ・ 多変量解析、mixed model 入門編。
- ・ 実際のどなたかのデータ(臨床データ等ならば個人情報が出ないもの)を使って分析の道程を追体験するイベントがあればより理解が深まると思います。最後はデータ破棄でももちろん結構です。
- ・ 今回の複数を兼ねた、さらに複雑な解析法。実際のデータから、解析法の選択の実践など。
- ・ SPSSの応用。たとえば、ツールバー上の各個項目の詳細的な応用、論文に適当的図表の作り方等。
- ・ SPSSと関係ないテーマ→研究デザイン、CRF作成についての講習。
- ・ 生存曲線、カプランマイヤー、log-lankなど、多変量解析。

- 5 その他、全般的なご意見などあればお教え下さい。

- ・ 非常に分かりやすく、有意義な時間を過ごすことができました。ありがとうございました。
 - ・ 科として、今後セミナーをお願いしたく存じます。
 - ・ ほとんど初心者だったので、とても有用でした。ありがとうございました。
 - ・ SPSSの使い方はもちろんですが、統計についても一から復習・勉強できたので大変ためになりました。
 - ・ センターでのライセンス契約を考えていただけると嬉しいです。
 - ・ ありがとうございました。
 - ・ とても分かりやすかったです。便利な機能のtipsを最後にまとめて下さったのも役に立ちそうでした。「流れ」のスライドでだいぶ整理ができました。
 - ・ 何度か同じテーマで繰り返して開催していただけるとありがたいです。
- ・ 今回受講して統計学の基本の部分が理解できていなければ、正しい解析ができないことがよくわかりました。

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	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	モス企画	東京	2008	3-12
上村直実	胃良性上皮性腫瘍	菅野健太郎 上西紀夫 井廻道夫	消化器疾患：最新の治療	南江堂	東京	2009	159-161
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	モス企画	東京	2009	3-18
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	遺伝子とアンチエイジング(抗加齢)医学:動脈硬化関連遺伝子	日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会	アンチエイジング医学の基礎と臨床	Medical View	東京	2008	26-28
加藤規弘	メタボリックシンドロームの概念	加藤規弘	メタボリックシンドローム概論	メジカルフレンド社	東京	2008	2-13
加藤規弘	疾病の遺伝機構と遺伝性疾患への対策	矢崎義雄、小俣政男、水野美邦	内科学第9版	朝倉書店	東京	2007	11-17
眞茅みゆき 加藤規弘	メタボリックシンドロームの疫学	加藤規弘	メタボリックシンドローム概論	メジカルフレンド社	東京	2008	14-28
眞茅みゆき 筒井裕之	食事指導、服薬指導などの疾病管理プログラムはQOLと予後を改善するか	三田村秀雄、山科章、川名正敏、桑島巖	EBM 循環器疾患の治療 2008-2009	中外医学社	東京	2007	336-340
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

新保卓郎	既存のデータを報告としてまとめる方法	尾藤誠司	医師アタマ	医学書院	東京	2007	
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
Fock KM, Chiba T, Uemura N, et al.	Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention.	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i>	23	351-365	2008
Uemura N, Inokuchi H, Serizawa H. et al.	Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease.	<i>J Gastroenterol</i>	43	670-678	2008
Fukase K, Uemura N, et al.	Effect of eradication of <i>Helicobacter pylori</i> on incidence of metachronous gastric carcinoma after EMR.	<i>Lancet</i>	372	392-397.	2008
Akiyama J, Uemura N.	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	<i>Helicobacter Research</i>	12	392-398	2009
Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, Uemura N,	Japanese Society for <i>Helicobacter</i> Research. Guidelines for the management of <i>Helicobacter pylori</i> infection in Japan: 2009 revised edition.	<i>Helicobacter.</i>	15	1-20	2010
Serizawa M, Kato N, et al.	Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction.	<i>Atherosclerosis</i>	199	340-345	2008
Kato N, et al.	Systemic evaluation of gene expression changes in major target organs induced by atorvastatin.	<i>Eur J Pharmacol.</i>	584	376-389	2008

加藤規弘	高血圧研究における遺伝子解析の意義	臨床高血圧	12	14-28	2007
加藤規弘	臨床研究と個人情報保護：ゲノム・遺伝子解析研究を中心に	学術の動向	12	42-47	2007
Takeuchi F, Kato N 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, Kato N et al.	Common variants at the <i>GCK</i> , <i>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, Kato N et al.	Evaluation of genetic loci influencing adult height in the Japanese population.	<i>J Hum Genet.</i>	54(12)	749-52	2009
Tsuchihashi-Makaya M et al.	JCARE-CARD Investigators. Characteristics and	<i>Circ J</i>	73	1893-900	2009
新保卓郎	臨床現場の EBM/EBN：医学教育や情報リテラシーへの影響	<i>Nursing Today</i>	11	68-69	2007
新保卓郎、石塚直樹	臨床研究支援センターの機能と役割	日本臨床	66 (増刊号8)	32-37	2008
新保卓郎、他	既存のデータを報告としてまとめる方法	EBM ジャーナル	9	112-117	2008
Goto M, Shimbo T, et al.	Influence of loxoprofen use on recovery from naturally acquired upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial	<i>Intern Med.</i>	46	1179-1186	2007
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, Shimbo T, 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	<i>Endocr J</i>	(in press)		2010

Nanri A, Mizoue T	Dietary patterns and AIC in Japanese men and women	<i>Diabetes Care</i>	31(8)	1568-1573	2008
Mizoue T, et al.	Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies	<i>Am J Epidemiol</i>	167(12)	1397-1406	2008
Mizoue T, et al.	Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study	<i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i>	17(10)	2800-2807	2008
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.	<i>Mod Rheumatol</i>	19(3)	293-301	2009
Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Mizoue T.	Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease.	<i>J Hepatol.</i>	51(3)	548-556	2009
Lien LT, Hang NT, Mizoue T, et al.	Prevalence and risk factors for tuberculosis infection among hospital workers in Hanoi, Viet Nam.	<i>PLoS One.</i>	4(8)	e6798	2009
Kato H, Kimura A, Sasaki R, et al.	Cervical Spinal Cord Injury without Bony Injury: A multicenter retrospective study of emergency and critical care centers in Japan.	<i>J Trauma</i>	65	373-379	2008
木村昭夫	日本外傷学会による臨床的研究活動支援の提言- 過去 21 年間における研究報告の分析から	日外傷会誌	23	20-22	2009
萩原佑亮, 木村昭夫, 他	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	日救急医学会誌	20	67-76	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.¹ WHO has categorised the bacterium as a group 1 carcinogen for gastric cancer on the basis of results from epidemiological studies.^{2–10} Animal models clearly show the causal link between *H pylori* and gastric cancers.^{11–14} In experimental studies, *H pylori* eradication has been shown to have a prophylactic effect on gastric cancer.^{15–17} 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.¹⁸ 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.¹⁹ 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).²⁰

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.²¹ Endoscopic resection removes the tumour and surrounding mucosa such that metachronous gastric cancer could develop at sites other than that of the endoscopic resection.^{22,23} 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.^{24,25}

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.²⁶ 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.²⁷

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.²⁸

Statistical analysis

On the basis of a historical cohort study²⁵ showing an incidence rate of 8.5 cases per 1000 person-years among those who underwent eradication and 29 cases per

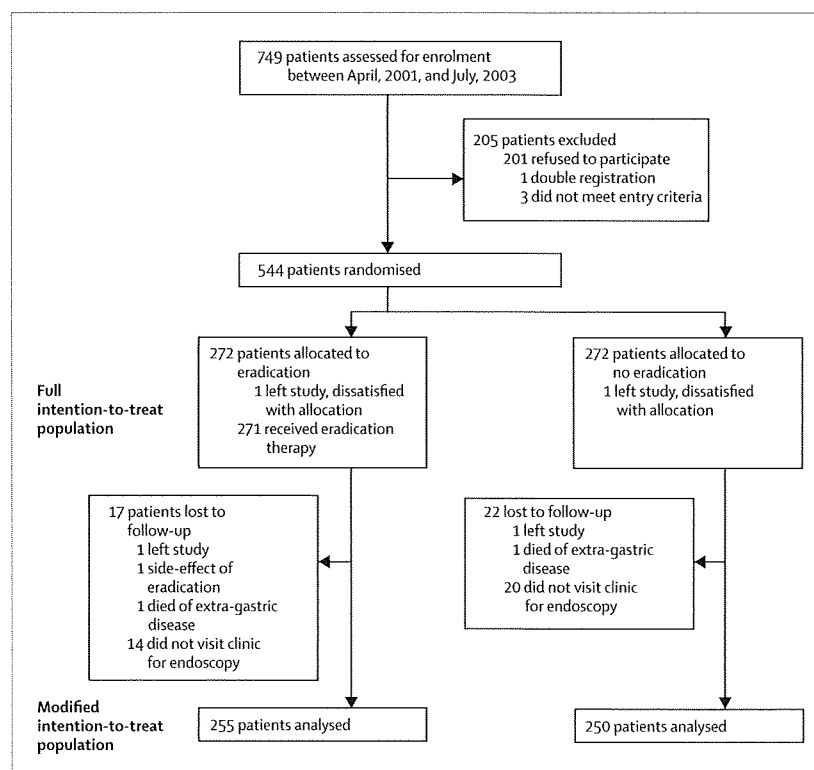


Figure 1: Trial profile

	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%.²⁶ 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 χ^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