

200916007A

厚生労働科学研究費補助金事業実績報告書

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 (臨床研究基盤整備推進研究事業))

平成 2 1 年度 総括研究報告書

研 究 課 題 : 国際水準の臨床研究・治験を推進する先進的運営・教育・支援体制の確立
(H21-臨研 (機関) -一般-001)

研究実施期間 : 平成 2 1 年 4 月 1 日から平成 2 2 年 3 月 3 1 日まで
(3 年計画の 1 年目)

慶應義塾大学医学部

研究代表者 末松 誠

平成 2 2 (2 0 1 0) 年 5 月

総括研究報告

目次

1. 国際水準の臨床研究・治験を推進する先進的運営・教育・支援体制の確立

(I) 研究の目的

(A) 研究の目的と必要性について

(B) 研究目的の具体化

1) 国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制の確立

2) 国際共同治験の迅速円滑な遂行を行うための学内外における連携体制の確立

(C) 本研究を慶應義塾大学医学部で担う上での独自性について

(II) 研究の方法

(III) 結果と考察

(A) 研究の結果について

(1) 臨床研究の支援体制の拡充ならびに臨床研究医への教育指導の充実

1) 臨床研究に関する支援体制の拡充

2) 臨床研究医への教育指導の充実

(2) 国際共同治験の迅速円滑な遂行のための運営・連携体制の確立

(B) 考察

(1) 研究遂行から明らかになった問題点と課題

1) 研究支援に関する人材確保

2) 臨床研究に携わる医師への教育・情報提供

3) 産学連携の推進

(2) 平成22年度、23年度に向けた示唆

(IV) 結論

(V) 知的財産権・対外的関連発表業績など

2. 参考資料

研究課題名（課題番号）：国際水準の臨床研究・治験を推進する先進的運営・教育・支援体制の確立（H21－臨研（機関）－一般－001）

研究実施期間：平成21年4月1日から平成22年3月31日まで（3年計画の1年目）

研究代表者

末松 誠 慶應義塾大学医学部 医学部長・医化学教授

研究分担者（平成21年度分）

戸山芳昭 慶應義塾大学医学部 整形外科科学教授

武林 亨 慶應義塾大学医学部 公衆衛生学教授

吉村泰典 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教授

佐藤裕史 慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター教授

日比紀文 慶應義塾大学医学部 内科学教授

北川雄光 慶應義塾大学医学部 外科学教授

岡本真一郎 慶應義塾大学医学部 内科学教授

研究要旨

本研究では、国際水準の臨床研究支援体制と、国際共同治験の迅速円滑な遂行のための運営・連携体制とを研究の二つの主軸として推進し、以て国際水準の治験・臨床研究に寄与することを目標とした。

この目標を達成するため、具体的には（1）臨床研究に関する援助・教育の拡充、臨床研究医の資格化、倫理委員会・治験審査委員会の改善、（2）国際水準の治験費用算定方式導入と、高精度の組入れ予測・症例検討とによって海外諸国に遜色ない治験体制を確立し国際共同治験への対応力を強化する、という二面を、三カ年に亘って逐次遂行する。平成21年度には、①臨床研究講習会の定期的開催と学外受講者の拡大②臨床研究医の資格化の導入③国際共同治験方式の治験価格算定方式の試行準備④臨床研究 e-learning の完成⑤治験パネルシステムの完成の五点について改善を進めた。これにより、臨床研究への支援・指導体制を強化して更に高水準のものとし、また企業主導治験、特に国際共同治験の慶應義塾大学病院における円滑迅速な実施を達成することができた。

1. 国際水準の臨床研究・治験を推進する先進的運営・教育・支援体制の確立

(I) 研究の目的

(A) 研究の目的と必要性について

既に慶應義塾大学医学部では、厚生労働科学研究費による臨床研究実施基盤整備事業の一環として「多施設臨床研究ネットワークの中核機能を担うクリニカルリサーチセンターの整備」を平成18年度より進めてきた。慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター（以下CCR）では、学内における臨床研究の支援・教育および治験依頼者との協力の基礎固めと、治験管理機能の平準化をほぼ終了した。治験中核病院として基礎的機能を確立した以上、「治験の空洞化」に加えて、日本の臨床研究の困難という喫緊の国家的課題にあたり、CCRの機能を援用・拡充し、国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制と、国際共同治験の迅速円滑な遂行のための運営・連携体制との確立段階に歩を進めて、国際水準の治験・臨床研究に寄与するために本研究を企画したものである。

本研究は、①国際水準の臨床研究の推進に向けた支援体制を慶應義塾大学医学部において確立すること、②新薬の国際的同時開発に資すべく、国際共同治験の迅速円滑な遂行に必要な学内外の連携体制を確立すること、の二点を目的とする。先進的医療の基盤としても臨床研究の活性化は不可避であり、本邦における治験の遅れの帰結としての drug lag は、新たな医薬品を保険適応下で広く国民に提供する上で看過できない障害である。つまり、上記①②は学術研究のみならずより良い医療を国民に提供していく上でも大きな社会的意義を有するものであり、医学部・病院を挙げて本研究を進めてきた所以である。

(B) 研究目的の具体化

1) 国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制の確立

学内で計画される個々の臨床研究に際して、国際水準に照らして遜色ない企画立案、試験デザイン、倫理的配慮、電子症例報告書の準備、data 管理と生物統計学的解析、症例組入の調整、臨床試験の coordination、英語論文の medical editing などの全面にわたって、若手研究者に対する指導ならびに中堅研究者に対する援助を、更に広範かつ迅速に提供すべく努める。加えて、将来的な国際認証を目指して、倫理委員会・治験審査委員会の体制整備と、構成委員に対する研修強化を計画する。

2) 国際共同治験の迅速円滑な遂行を行うための学内外における連携体制の確立

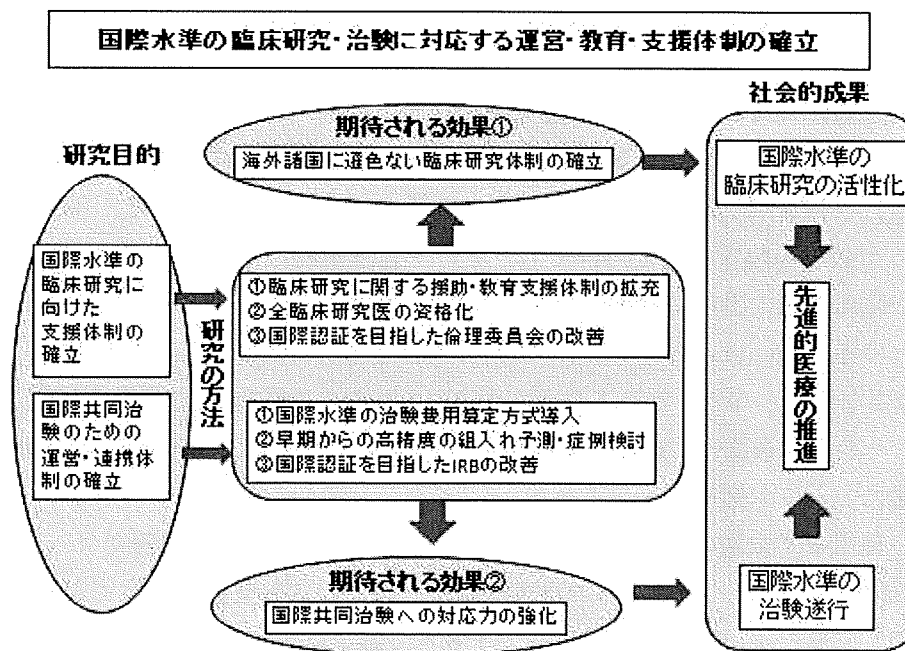
国際共同治験への成功裡の参加には、治験計画の早期から依頼企業と守秘契約を締結して密な情報交換を行い、当該疾患領域における日本の医療事情の具申、治験計画策定への関与、国内における症例組入の高精度の予想、治験可能施設の選定と症例集積性・組入れ効率の改善策の案出などが不可欠である。加えて、世界で最も高価であるとしてかねて問題視されてきた治験症例単価に関して、治験参加施設側からの改善の一策として、国際水準に則った治験費用算定法（per patient, per visit, 出来高積算方式）の導入準備

などを行う。

(C) 本研究を慶應義塾大学医学部で担う上での独自性について

かねて慶應義塾大学医学部では、米国 Minnesota 大学医学部 Academic Health Center を始め、臨床研究支援体制を確立し旺盛な臨床研究を推進している先進的海外諸医学研究機関（いわゆる Academic Research Organisation）との連携を進めてきた。こうした連携と人脈に立脚すれば、国際水準の臨床研究支援体制の運営についての既存の経験や工夫を共有でき、本邦で不明な点に関して示唆を仰ぎつつ事業を進めることができる。第二に、慶應義塾大学医学部では、海外での臨床研究・診療の経験を有する医師を多数擁している。国際共同治験の計画立案の段階から、日本の医療事情や診療の実情について日本を代表して海外での企画会議に参加してきた医師もみられ、自主臨床研究に関しても、大規模な多施設共同臨床試験を行ってその成果を国際誌に発表している者も少なくない。このように国際水準の臨床研究に積極的に関与してきた諸診療部門の医師を、慶應の臨床研究施設としての最大の特長として活用すれば、国際共同治験や臨床研究に早期から参加してその円滑な進行と活性化に資することが大いに期待できる。第三に、CCR では、産業界での臨床開発実務に通じた経験者を7名配し、豊富な実務経験をもとに、国内外の治験依頼者との円滑で対等な連携を進めてきており、今後の産学連携の拡大にとって有利な条件を有する。

以上に述べた研究の目的、進め方、期待される意義について下に図示する。



(II) 研究の方法

(I) に述べた目的を達成するための方法としては、本研究が平成21年度～平成23年度の三カ年に亘ることに鑑み、年次別に下記のように全体的計画を進める予定である。

まず、平成21年度には、臨床研究支援体制の拡充（データマネジメント、生物統計各部門の充実と、相談／支援業務の手順・流れの確立）、臨床研究医の資格化に向けた準備（臨床研究講習会の受講促進と、受講者情報の保持管理）、国際共同治験対応型価格算定の開始の三点を中心に進める。

これを受けて、平成22年度には倫理委員会・IRB委員の継続研修案や治験組入れ改善策の策定を、次いで平成23年度には倫理委員会・IRBの国際認証の準備を主な新たな内容として開始する予定である。但し、研究内容の性質上、平成21年度に達成した事項はその後も引き続き継続して、刻々変化発展する臨床研究・治験の実情に即応して適切に改善しつつ進めていく必要がある。

(III) 結果と考察

(A) 研究の結果について

(1) 臨床研究の支援体制の拡充ならびに臨床研究医への教育指導の充実

1) 臨床研究に関する支援体制の拡充

まず、臨床研究に対する支援体制の拡充のひとつの核として、data managerを増員した（1名→3名）。これにより、自主臨床研究におけるデータ管理（websiteを利用した症例の割付、症例報告書（電子媒体、紙媒体）の準備・提供・回収、データ固定）のサービスについて、各臨床研究者の需要に応じられる幅の拡大が可能となった。また、企業委託にもとづく市販後の臨床試験についても、データ管理業務はその主軸となっており、約20本の委託臨床試験の受注に及んでいる。今後は、医師の自主研究に対する支援に加え、こうしたいわゆる industry-sponsored, investigator-initiated study に対する支援が、CCR機能の重要な中核となりつつあるようである。これらの委託臨床研究に対する支援業務に関しては、その量や複雑性に応じて相応の代価が発生することになるので、CCR機能の今後の財政基盤にとっても極めて重要である。

次に、従来企業依頼の治験に対する支援を中心に行っていた臨床研究コーディネーターや research nurse が、治験以外の自主臨床研究に対しても支援が提供できるよう体制の整備を進めており、平成21年度末現在で18本の臨床試験を支援中である。

また、大規模臨床試験の計画や解析に通曉した生物統計家を非常勤講師としてCCRに迎えて、慶應における臨床研究計画ならびに試験結果解析への援助を定期的（隔週）に提供できる体制を整えた。研究の企画段階におけるデザインや検出力・必要症例数の算出の補助、研究結果の解析への支援にとどまらず、研究成果を論文化して国際誌に投稿した

のちに、当該雑誌の生物統計担当の reviewer からの、先端的な生物統計技法を求める指示が寄せられ、これに応じるべく著者を援助するなど、幅広い、高度の専門性を有する業務が求められている。生物統計学的な相談や支援依頼件数の増加は著しく、非常勤統計家の隔週の支援では応じきれない勢いである。臨床研究のデザインの複雑化、用いられる統計手法の多様化と進歩を考えると、臨床研究に対する支援・指導に専心できる、経験豊富な生物統計家の常駐が、先端的臨床研究にとって必須であることがあらためて明らかとなった。

臨床研究の科学的・倫理的妥当性を審査する慶應義塾大学医学部倫理委員会では、急増する申請件数（平成21年度でおよそ320件）に対応するため、審査体制の整備を進めてきた。まず、研究案件の申請後、本審査に先行して、design review, ethical review を予備審査委員会で書面で行う流れを確立した。予備委員からの指摘事項、改善指示などを受けて、申請者により訂正された研究計画は、次に、簡易審査・本審査の two-track review に進むことになる。予備審査を通過した段階で、委員長・副委員長二名による査読にもとづいて、被験者への有意の負担・侵襲を伴わない臨床研究（後ろ向き研究など）と判断されたものについては、同二名による簡易審査で仮承認を与え、その旨を倫理委員会に報告し、異議のない場合は倫理委員会における本審査（口頭説明と討議）なしに承認する手順とした。簡易審査の導入によって、本審査で審議対象となる案件の件数を絞りこむことが可能となり、侵襲度の大きな介入試験、先端的な研究などについては、研究計画や同意説明文書の内容などの詳細に亘って十分に本委員会で討議できるだけの余裕が確保できるようになった。同時に、治験・臨床研究の事務業務への円滑な対応のため、2名の事務員をあらたに雇用し、このうち一名は、山積する倫理審査関連の膨大な文書管理、事務作業に専従することとした。

海外の先進的臨床研究機関（米国 Minnesota 大学 Academic Health Center, 英国 Cambridge 大学医学部 Clinical Research Centre, London 大学 King' s college 精神医学研究所）と交流し、倫理審査、研究支援、data 管理、臨床研究教育についての体制や制度の情報を得るとともに、今後の継続的な人事交流、合同教育体制の可能性について議論を進めた。King' s college 精神医学研究所では、主として精神医学領域における臨床研究・疫学研究に関する海外の若手医師向けの公開講座を例年行っているため、慶應から有為の若手臨床研究者を同講座に定期的に参加させるよう強く懇願された。

2) 臨床研究医への教育指導の充実

臨床研究に関する教育機会の提供のために、年に二回臨床研究講習会（旧称「臨床研究入門」）を二日ずつ定期的に開催し、臨床研究総論、臨床研究に関連する規制要件、研究のデザイン、統計的配慮、治験・臨床試験の現状と問題点、運営上の注意、倫理的配慮と利益相反について講義を行った。平成21年度中、計219名の学内外の医師が受講し、小試験合格者に対して修了証を発行した。講習会における配布資料（PowerPoint slide）は別添のごとくである。こうした定期的開催の講習とは別に、医学部教授会においても年

一回臨床研究の規制や倫理的問題についての update を行う機会を設け、教授会出席の教授、准教授約 100 名に対して講習を行っている（平成 21 年 2 月）。

また、国際水準の学術誌への研究成果の発表が円滑に行えるように、日本人医学研究者の英語論文執筆指導に通曉した英国人、米国人を講師として招聘し、医学研究の英語発表（口頭、論文）指導のための講習会を開催し、81 名が参加した（参加者は、学内の医師、大学院生、基礎研究者に加えて、関連病院の医師、他学の医師・研究者、製薬企業の研究開発担当者など多岐にわたった）。

提携中の米国 Minnesota 大学医学部からは 4 名の教授陣（Prof. Mark Paller（腎臓内科学）、Prof. John Connett（生物統計学）、Prof. Jeff Kahn（生命倫理学）、Prof. Russell Luepker（循環器病学、疫学））を招聘し、2010 年 2 月 18 日、19 日、20 日の三日間に亘って臨床研究関連の講義を開催した。このうち、20 日午後には一般公開講座として「臨床研究・治験活性化のための国際セミナー－研究上の留意点と倫理的配慮を中心に－」を開催し、学内外から 84 名の参加を得た。当日の参加者との質疑応答で、Minnesota 大における生物統計 service に際して相当数の専門要員の確保が必要であること、そのための財政基盤の規模も日本の想像以上に大きいことが明らかとなり、あらためて彼我の大きな格差が認識されたのは特筆に値することであった。公開講座の当日配布資料を別添する。

また、同大で作成された、臨床研究に関する e-learning system の日本語訳も年度内に完成をみており、平成 22 年度には公開予定となった。

（2）国際共同治験の迅速円滑な遂行のための運営・連携体制の確立

平成 21 年度では、国際水準の治験実務対応型の費用算定方式の確立に向けて外資系製薬企業の協力を得て準備を進め、治験関連諸費用全般を勘案して、算出法の一般的な雛型を完成した。これを利用して、平成 22 年中盤に実施予定の同社の国際共同治験を実際の適用第一例とすべく、実際の費用計算、支払い時期の調節、院内分配の工夫などの実務的な細部の準備に移っている。

次に、病院の診療データベースから連結可能匿名化を行った上で必要な情報を抽出し、被験者条件に合致する候補患者概数を予測できる、被験者候補絞り込みのデータシステム（「治験パネルシステム」）がほぼ完成した。服薬中の薬剤、臨床検査値などさまざまな側面からも迅速に対応患者数を割り出せるよう、システムの改善を続けて、実際の諸臨床試験に対する組入れ予測に汎用できるよう更に改良を重ねる予定である。

平成 21 年度に慶應義塾大学病院で受注・施行した国際共同治験の実数は約 20 本（うち平成 21 年度内に終了したものは 3 本）であり、総数としては増加傾向を認め、病院としての国際共同治験への経験も蓄積し、対応も円滑になりつつあるところである。しかし、FDA の監査などは未経験であり、英語文書への対応、英語での症例報告書入力などに関しては職員により習熟度のばらつきが依然みられており、向後一層の改善を要するものと思われる。

(B) 考察

(1) 研究遂行の過程から明らかになった問題点と課題

1) 研究支援に関する人材確保

臨床研究では、対象となる疾患、研究法の種類、研究の円滑な進行に必要とされる支援機能など、何れも多種多様に亘る上、医学や関連科学技術の進歩を反映して刻々変化を遂げており、これに適切に対応する支援体制の樹立はもとより決して容易でない。しかし、組織や部署の新設、業務手順の取り決めといった外的な組織・枠組み如何よりも、関連業務に通暁し、異なる臨床試験の条件にも臨機応変に対応できる、高度の実務能力と専門性を有する人材の確保ならびに育成のほうに、臨床研究の支援の成否を決するといつて過言でないように思われる。慶應では、各機能別に中核となる人材を主として産業界から確保し、それぞれを足がかりとして更に人材を広く求めて現在に至っている。これと並行して、websiteでの公募により採用に至った例も少なくない。当座の用を弁じるに足だけの陣容は3年余りではほぼ固めることができたものの、雇用形態の点から5年以上の継続雇用が困難であるため、確立された機能を今後維持・発展させるためには、絶え間なく人材の募集・交流・育成を図っていく必要がある。

臨床研究の成果の中核をなす患者データの管理は、従来は各研究者が各自まちまちに、研究の遂行、日常診療と同時進行に工面していたところであったから、data managerを中心としたCCRにおける臨床試験データ中央管理体制を確立し、data management業務の専門家がデータ管理業務に専念することでデータの高品質が担保できるようになった。これは臨床研究の質を飛躍的に高めるものであり、大きな達成であったといえよう。

2) 臨床研究に携わる医師への教育・情報提供

臨床研究を企画・立案・遂行する医師の育成に関しては、当初、臨床研究の初心者向けの入門的講座と、入門講座を受講済みの者を対象にした研究立案の演習とを組み合わせ試行していた。しかし、こうした教育に関心を有する比較的若年の臨床医の多忙からすると、数週間に亘る一連の講義や演習に継続的に参加することは実質的に不可能に近いことが明らかとなった。このため、土曜日午後から夕刻にかけての集中講義の形式をとることにしたところ、出席の困難は相当軽減したものの、慶應病院が休診日でない土曜日にあたると午後も到底出席できないので困るという苦情もあった。現在では、年に二回、一回あたり4時間×2日（休診日の土曜日午後）に開講する時間配分で進めている（それでも、休診日の当直業務の中心を担う世代がまさに受講対象の若手医師であるから、講義の途中で外来、病棟に呼び戻される医師は少なくない）。平成22年度中に完成するe-learningの使用によって、不足分の補填や、受講時間を工面できない医師への情報提供を行うこととし、更に高度の援助・指導に関しては、個別の臨床研究計画毎に逐次on the job training的に相談に応需して進めていくこととしている。以上は彌縫策であるが、臨床研究に新たに取り組もうとする、向学心のある若手医師ほど昼夜兼行の診療業務に忙殺されており、その程度は医師数の不足や診療の煩雑化に伴って急速に悪化している現実がある。

中長期的にみると、こうした医療状況は、臨床研究・治験に係る時間・労力の捻出の困難や、臨床研究に通曉した中堅医師の疲弊の末の退職にまでつながり得るものであり、大いに危惧されるところである。

3) 産学連携の推進

承認後・市販後の薬剤に関する臨床試験が企業の委託下で行われる場合、従来は資金管理、研究デザイン、統計学的配慮、データ管理、症例報告書の準備、コーディネーターの補助など、研究の運営実務面で困難が大きかった。他方、実際の薬物療法の経験から生じる research question を臨床研究によって解明し、よりよい薬物療法を確立したいという医師側の熱意は大きく、こうした医師の意図とこれに対する企業側の支援とを連携して、臨床研究の企画から遂行に至る一連の実務に対する支援を行うことが強く求められていた。CCR では、企業との契約、費用算定から試験遂行まで一貫して業務支援を行ってきた結果、支援中の企業委託臨床試験は20本を超えるまでに至った。こうした支援活動の提供が軌道に乗ったことは、自主臨床試験の促進の点から大きな意義があったものと思われる。

他方、臨床医学の領域では、理工学系など他領域に比べて円滑で対等な産学連携が必ずしも多くなかったため、企業側も連携に対して不慣れで躊躇される場合も散見された。市販後の自主研究の交渉の企業側窓口が、研究開発本部、営業本部の間で定まらず、交渉の開始や疑問点の解決に著しく時間を要するような場合が一例である。医師が一方では研究者で、同時に他方では新薬の処方をする顧客としての側面をも持つことから、潜在的な利益相反状態が常態化しており、これに対する企業側も、医師への対応には専ら営業担当者を当たらせてきた、という産学双方の問題があるように思われる。この点からすると、診療部門や薬剤部門から独立した組織である CCR は、従来のような利益相反上の懸案を生じることなく、中立的に産学連携の好例としての市販後臨床試験の運営支援に当たるに相応しい機能と立場を有するものであり、向後、こうした機能を更に拡充していくことが求められるだろう。

(2) 平成22年度・23年度に向けた示唆

本研究では、平成22年度には倫理委員会・IRB 委員の継続研修や治験組入れ改善策の策定、次いで平成23年度には倫理委員会・IRB の国際認証の準備を主軸として計画していた。これに加えて、平成21年度に明らかになってきた上記の課題を勘案して、

- ①引き続き臨床研究支援業務に携わる要員の継続確保と育成に努める
- ②臨床研究に携わる医師に対して、基本的事項の講習、e-learning 受講、個別研究に対する補助・指導を効率よく進める体制を更に整備する。
- ③産学連携をより円滑に活性化するため、利益相反管理、体制の公知を進める

以上三点に特に留意して研究を進めることが肝要と思われる。

(IV) 結論

既存の CCR の機能を元に、国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制の確立と、国際共同治験の迅速円滑な遂行を行うための学内外における連携体制の確立とを目指したのが平成 21 年度の本研究の趣旨であった。支援体制の拡充はほぼ順調に進んできているが、その安定した継続的運営を確実に進めることが次の課題として明らかとなった。学内外の連携による国際共同治験の推進に関しては、受注数の点では未だ十分とはいえず、価格や運営体制の改善により受注実績が向上するよう工夫すべきと考えられる。他方、国際共同の自主臨床試験、国際水準（国際誌掲載水準）の臨床研究に関しては活発な進行がみられており、これらに対する臨床研究実務の補助・支援を進めて更なる活性化を図ることは、日本発の臨床研究の質を高め活性化するという国家的目標に合致するところである。

(V) 知的財産権・対外的関連発表業績など

研究分担者個々の参加した個別臨床研究に関しては大部に上るので、ここでは CCR の臨床研究支援業務に特に関連したもののみを挙げる。

Sato Y: Clinical research in Japan: From academic research organization. The 9th Kitasato-Harvard symposium, 12th October 2009, Tokyo.

Sato Y: Practical issues in global development - From a research service organization. The 6th DIA Annual Meeting, 22nd October 2009, Tokyo.

Sato Y: Global clinical research: Operational challenges & academic/clinical expectations. The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology. 12th November 2009, Kyoto

Nakaya H, Sato Y: CRO outsourcing in Japan: Investigators' perspective. Managing R&D Outsourcing & Partnerships, 16th November 2009, Singapore.

Sato Y: Clinical research in Japan: present status and issues. Eisai European Knowledge Centre, 11th Jan 2010, London, UK.

Sato Y: Clinical Research in Japan: Present status, issues and future directions. Medical Research Council Clinical Trial Unit seminar, 22th March 2010, London.

佐藤裕史：自主臨床試験の現状と課題について。Japanese Center of Pharmaceutical Medicine 第2回シンポジウム。2009年11月14日，京都。

神山 圭介，友次 直輝，大山 佳な，佐藤 裕史，武林 亨：慶應義塾大学における臨床研究・治験の基盤整備と改善の現況。第30回日本臨床薬理学会年会，2009年12月3日，東京。

佐藤裕史：「臨床研究・治験の国際化—日本の現状と課題。EFPIA-J 技術委員会 2010年度1月 全体会議，2010年1月21日，東京。

佐藤裕史：アカデミアの立場から—グローバル拠点病院の構築へ向けて。第75回薬事エキスパート研修会：「国際化時代における治験の品質・コスト・スピードの最適化を探る」。2010年3月16日，東京。

佐藤裕史：日本の臨床研究—今昔と将来。臨床整形外科 2009; 44(3):239-240.

佐藤裕史：治験中核病院における国際共同治験に向けた整備：現状と問題点。臨床医薬 2009;25(5): 455-464.

佐藤裕史：Global Development: 実践上の課題—臨床上のオペレーション上の問題点【1】ケーススタディ・施設の取り組み 医師の立場から。臨床医薬 2010;26(2): 89-98.

2. 参考資料

- (1) 臨床研究講習会（2009年12月5日，19日）における配布資料
- (2) 米国 Minnesota 大学医学部との合同セミナー「臨床研究・治験活性化のための国際セミナー－研究上の留意点と倫理的配慮を中心に－」（2010年2月20日）の当日配布資料
- (3) 第30回日本臨床薬理学会年会（2009年12月3日）における発表「慶應義塾大学における臨床研究・治験の基盤整備と改善の現況」の内容

参考資料 (1)

平成 21 年度 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教育研修プログラム

『臨床研究講習会』カリキュラム

日 程	時 間	内 容	講 師
＜第一日＞ 2009 年 12 月 5 日(土)	14:00－15:30	【臨床疫学Ⅰ】 臨床疫学研究の解釈に必要な知識: Tips & Pitfalls	西脇 祐司 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学講師)
	15:40－16:40	【臨床疫学Ⅱ】 研究デザインの種類とその長所・短所	西脇 祐司 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学講師)
	16:50－17:50	【臨床統計】 臨床研究に必要な統計知識	阿部 貴行 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター客員講師)
	17:50－	【確認テスト】 第一日分	
＜第二日＞ 2009 年 12 月 19 日(土)	14:00－15:30	【治験・臨床研究の実際】 臨床試験・臨床研究の国際化と医師の役割	佐藤 裕史 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教授)
	15:40－16:25	【治験・臨床研究の倫理】 研究に不可欠な倫理的配慮と利益相反マネジメントの実際	神山 圭介 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター講師)
	16:35－17:35	【臨床研究における運営の実際】 臨床一般並びに臨床研究における管理, 運営, leadership 論	山本 雄士 (科学技術振興機構フェロー, 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター客員准教授)
	17:35－	【確認テスト】 第二日分	

※本カリキュラムは予定ですので、変更の可能性があります

【臨床疫学Ⅰ】 臨床疫学研究の解釈に必要な知識

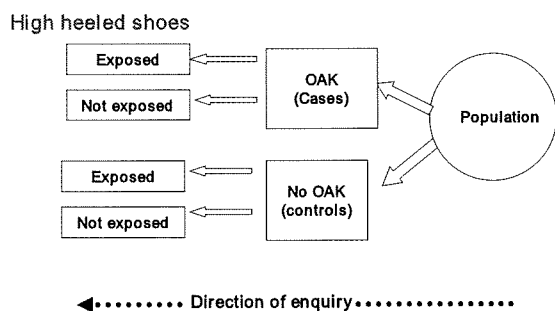
衛生学公衆衛生学
西脇祐司

1

たしかにp値は大切ですが、、、
その前に……

2

Case-control study



3

2×2 table

	Cases	Controls	Total
Exposed	15	60	
Unexposed	14	22	
Total	29	82	111

$$\chi^2_{(1)} = 4.5 \quad p = 0.03$$

4

デザイン >>> p値

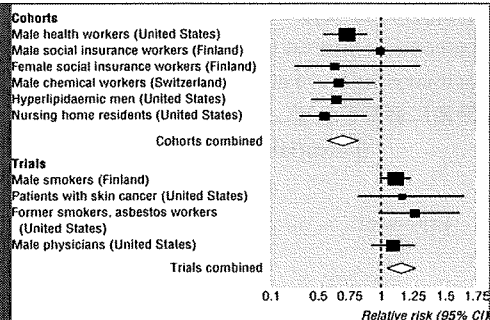
いくら p値 が正しくても、もともとの
研究デザインがおかしければ意味がない！

研究が終了し、解析する段階であわてても手遅れ

研究を始める前が肝心

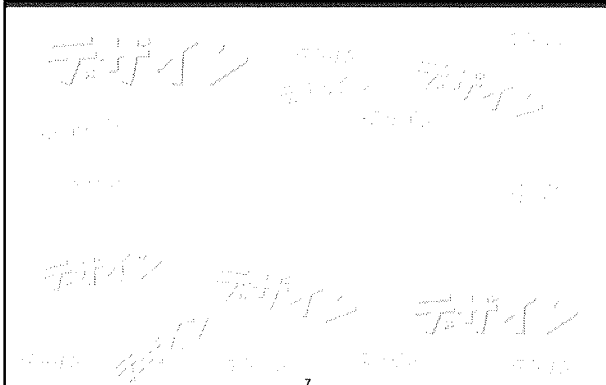
5

β-caroteneによる心疾患発症予防



6

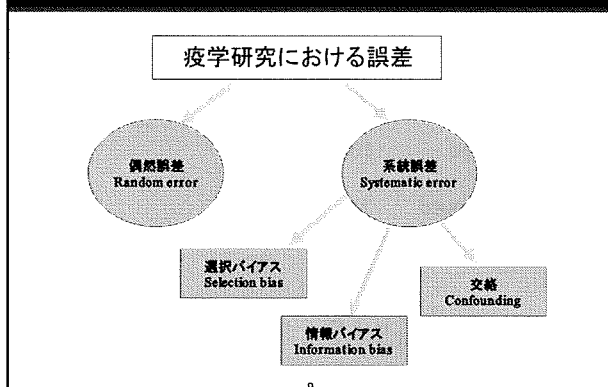
臨床疫学研究を成功させるには



どのようにデザインを立てたらよいかわからない

疫学研究につきものの
 〇の制御に尽きる

誤差



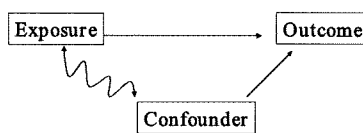
【臨床疫学 I】の目標

研究計画立案・研究計画書作成に
 不可欠な以下の三つの概念を理解する

- ◆ Chance (偶然)
- ◆ Bias (バイアス)
 情報バイアス・選択バイアス
- ◆ Confounding (交絡)

曝露とアウトカム

- ・ 疫学研究においては
 - (a) outcome of interest (アウトカム、帰結)
 - (b) primary exposure of interest (曝露)
 - (c) 帰結に影響を及ぼしうる他の因子
 (potential confounders)



曝露とアウトカム

- | | |
|---------|-----------------|
| ・ 疾病 | ・ 感染 |
| ・ 障害 | ・ 死亡 |
| ・ 回復 | ・ 血圧値 |
| ・ 抗体の有無 | ・ 健康サービスの利用 etc |

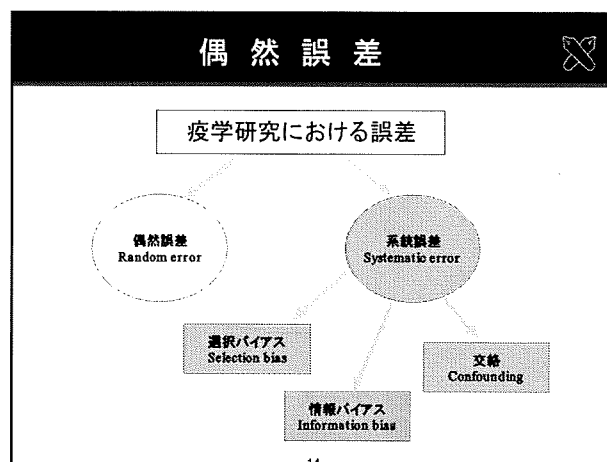
- ◆ エンドポイント
 - 1次: 死亡
 - 2次: 要介護状態の発生
 ADLの低下
 QOLの低下

アウトカムとその指標

- ・疾病(肺がん)
 - 肺がんによる死亡(死亡率)
 - 肺がんの発生(罹患率)
- ・血圧
 - 血圧値
 - 高血圧者発生率

・SBP>140
 ・医師に診断を受けた
 ・内服を開始した

13



偶然誤差 Random error

真値との差に方向性のない誤差

x x x
 —————
 x x x
 x x

例1: サンプルングによる誤差
 例2: 実測値の偶然のゆれ

◆偶然誤差が少ない研究を精度の高い研究と呼ぶ
 ◆何らかの「サンプルング」「測定」をすれば、必ずそこには偶然誤差が発生する。
 → 十分なサンプル数を準備する
 → データのばらつきを小さくする工夫

15

偶然誤差と系統誤差

偶然誤差 (Random error)

x x x
 —————
 x x x
 x x

系統誤差 (Systematic error)

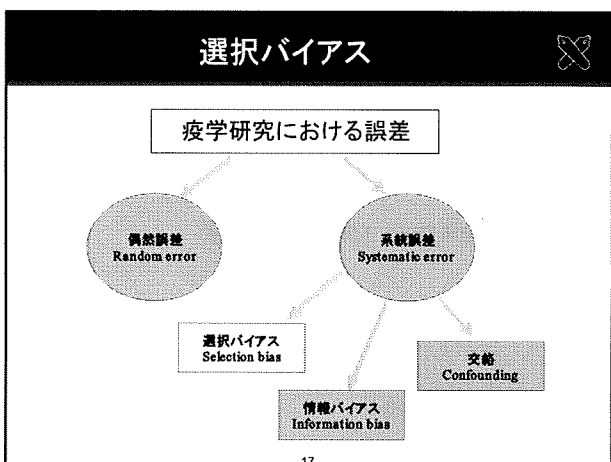
x x x
 —————
 x x x
 x x

精度
Precision

真値

妥当性
Validity

真値



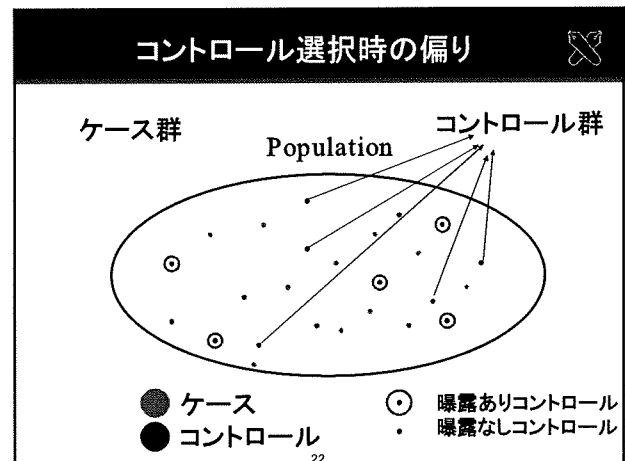
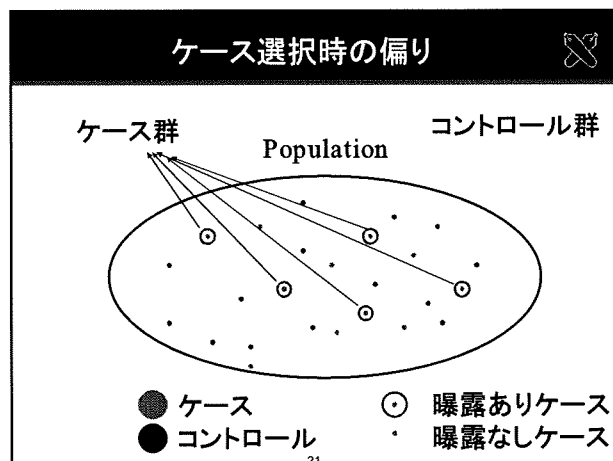
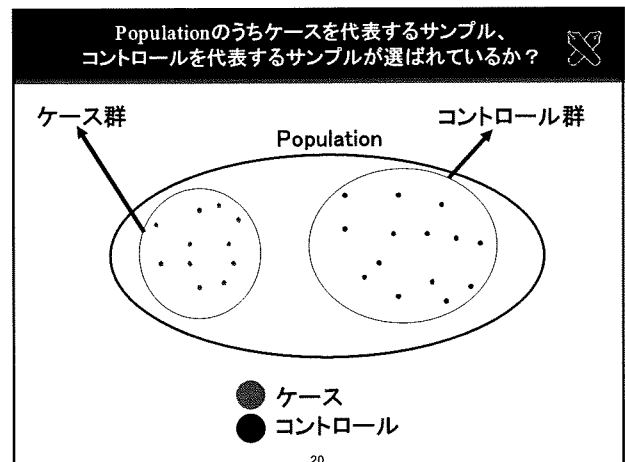
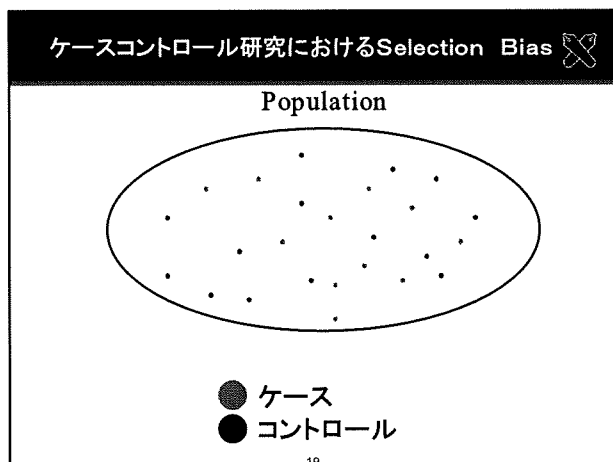
選択バイアス Selection Bias

・研究対象者がどのように選ばれたか？

比較可能か？

コホート研究: 曝露群 vs 非曝露群
 ケースコントロール研究: ケース群 vs コントロール群
 介入研究: 介入群 vs 非介入群

18



PRACTICE

ケースコントロール研究
コントロールを選択する際のバイアス

喫煙と肺がんの関連を調べるためのケースコントロール研究である。
ケースは、2003年から2004年までの間に慶應病院で肺がんと確定診断を下された患者である。
一方コントロールは、同時期に慶應病院の呼吸器内科で慢性気管支炎と診断された患者である。

23

Hospital based case-control study

- ケースが抽出された母集団が不明確なことが多く、Selection biasがおきやすい

例) ケース: 慶應病院に入院した肺がん患者

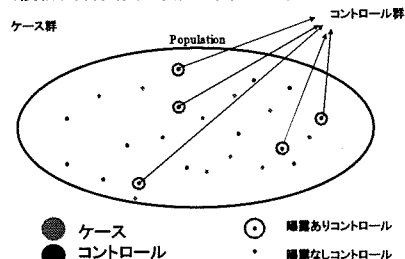
コントロール:
もし肺がんになったら慶應病院に入院するであろう
(慶應病院に入院する確率がケースと等しい) 母集団から選ぶべき...

24

Hospital based case-control studies におけるコントロール群

・他の疾患で入院している人
しかし、当該曝露と関連のある疾患では……

(慢性気管支炎も喫煙と関連がある)



25

情報バイアス Information bias

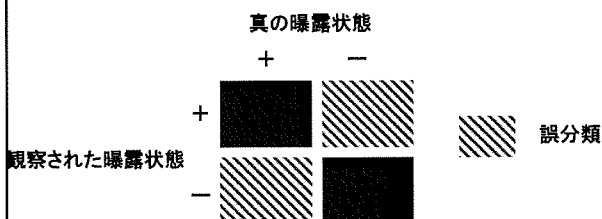
- ・得た情報が正しくないために起こる偏り
- ・曝露の情報、アウトカムの情報に基づいて、観察対象者を分類し解析するので、これらの情報の誤りは分類の誤りmisclassificationを引き起こす。



26

誤分類 (Misclassification) とは？

例 ケースコントロール研究



27

誤分類の種類

Non-differential misclassification

曝露(アウトカム)に依存しない
アウトカム(曝露)の誤分類

曝露(+)群と曝露(-)群で同様に起こるアウトカムの誤分類
アウトカム(+)群とアウトカム(-)群で同様に起こる曝露の誤分類

Differential misclassification

曝露(アウトカム)に依存した
アウトカム(曝露)の誤分類

曝露(+)群と曝露(-)群で異なって起こるアウトカムの誤分類
アウトカム(+)群とアウトカム(-)群で異なって起こる曝露の誤分類

28

Non-differential misclassification

例: 緑茶の飲用と胃がんの関連に関する
ケースコントロール研究

曝露の測定: 「1日2杯以上飲む」
「1日2杯未満」

誤分類:

- ・あいまいな記憶
- ・自己判断のばらつき(例: 器のサイズ、ペットボトルのお茶は含めるか)
- ・記入間違い(質問票)

29

Non-differential misclassification

Case(胃がん)

Control



Case群とControl群で同様に起こる曝露の誤分類

30

Non-differential misclassification がおよぼす影響

- 効果の指標 (measures of effect) は、nullに近づく (bias toward the null)

Odds ratio / Risk ratio / Rate ratio

2.4 $\longrightarrow$ 1.0

0.1 $\longrightarrow$ 1.0

31

Differential misclassification

比較する群間で異なって
起きる誤分類

Recall Bias

Observer bias

32

Recall bias

例: 人工流産の回数と乳がんリスクに関するケースコントロール研究

曝露の測定: 人工流産の回数をインタビューにより尋ねる

群間で異なっておきる誤分類:
乳がん患者ではしっかりと思い出す
コントロールの女性は回数の申告に消極的

Case	真の曝露		Control	真の曝露	
	+	-		+	-
インタビューに基づく曝露	+	-	+	+	-
	-	-	-	-	-

33

他の例

例: 膝OAとハイヒール着用に関するケースコントロール研究

曝露の測定: ハイヒール着用の有無をインタビューにより尋ねる

膝OA患者では申告に消極的
コントロールの女性はきちんと申告

Case	真の曝露		Control	真の曝露	
	+	-		+	-
インタビューに基づく曝露	+	-	+	+	-
	-	-	-	-	-

34

Differential misclassification がおよぼす影響

- 効果の指標 (measures of effect) は、真値から遠ざかる
- しかし、その方向(上がるか、下がるか)はケースバイケース

Odds ratio / Risk ratio / Rate ratio

3.6 $\longleftarrow$ 2.4 $\longrightarrow$ 1.4

35

交絡 Confounding

- アウトカム: 死亡率
- 曝露: 膝の痛み

疫学研究における誤差

偶然誤差 Random error

系統誤差 Systematic error

選択バイアス Selection bias

情報バイアス Information bias

交絡 Confounding

36