

200916008A (1/2)

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

国立病院機構における臨床研究データ管理システムの
構築を中心とした基盤整備研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊 藤 澄 信

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告		
国立病院機構における臨床研究データ管理システムの構築を中心とした基盤整備研究		
伊藤 澄信	-----	1
II. 分担研究報告		
1. データセンターの設立・運営と国立病院機構で行う多施設大規模臨床研究の支援実績について		
伊藤 澄信他	-----	11
(資料 1-1) 平成 21 年度 EBM 推進研究等データ・モニタリング報告 (別冊資料)		
(資料 1-2) 平成 21 年度指定研究等に係る研究計画書、説明文書・同意文書 (別冊資料)		
(資料 1-3) 医師主導治験 (H1N1-1) 実施に関する連絡事項 (別冊資料)		
2. 臨床研究を適切に計画・実施できる人材育成を目的とした生物統計学に関する研究		
丹後 俊郎	-----	17
3. 治験・臨床研究の実施体制の強化を目指した治験・臨床研究に係る研修について		
長谷川 彰他	-----	41
(資料 3-1) 平成 21 年度 治験・臨床研究コーディネーター初任者研修 資料		
(資料 3-2) 平成 21 年度 治験・臨床研究コーディネータースキルアップ研修 資料		
(資料 3-3) 平成 21 年度 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 資料		
(資料 3-4) 平成 21 年度 治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修 資料		
III. 研究報告書 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	397

平成 21 年度 医療技術実用化総合研究事業

国立病院機構における臨床研究データ管理システムの
構築を中心とした基盤整備研究班

班員名簿

区分	名前	区分	所属・職名
研究代表者	伊藤 澄信	国立病院機構本部 医療部研究課	研究課長
研究分担者	丹後 俊郎	国立保健医療科学院 技術評価部	技術評価部長
	長谷川 彰	国立病院機構本部 医療部研究課	治験推進室長
	井出 泰男	国立病院機構本部 医療部研究課	治験専門職
	水沼 周市	国立病院機構本部 医療部研究課	治験専門職
	信澤 治子	国立病院機構本部 医療部研究課	治験専門職
	志賀 朋恵	国立病院機構本部 医療部研究課	治験専門職
研究協力者	前淵 エリ子	データセンター	データマネージャー
	加賀美 晶子	データセンター	データマネージャー
	布施 則子	データセンター	データマネージャー
	松尾 志保	データセンター	データマネージャー
	土橋 雅美	データセンター	データマネージャー
	富澤 多英子	データセンター	データマネージャー
	矢吹 礼子	データセンター	データマネージャー
	加藤 友子	データセンター	データマネージャー
	佐々木千香	データセンター	データマネージャー
	畠中 恵	データセンター	データマネージャー
	橋本 政美	データセンター	データマネージャー
	角田 萌	データセンター	データマネージャー

I 総括研究報告書

総括研究報告

国立病院機構における臨床研究データ管理システムの構築を中心とした

基盤整備研究

研究代表者 伊藤澄信 国立病院機構本部医療部研究課長

研究要旨

国立病院機構本部に設置したデータセンター・治験推進室を中心として臨床研究活動支援、データマネージメントならびに研究事務局業務を行った。21年度指定研究2課題(A/H1N1インフルエンザワクチン医師主導成人治験、A/H1N1インフルエンザワクチン安全性の研究)、A/H1N1インフルエンザワクチン小児医師主導治験4課題、厚生労働科学研究(21年度指定研究に付随)2課題、製造販売後調査2課題の研究計画書・同意説明文書ならびに Web-based Data Capture(WBDC)画面作成などを行った。平成18年度以降のEBM推進のための大規模臨床研究9課題ならびに今年度作成した臨床研究に加え20年度指定研究など21年度に新規登録された26,877症例(累積症例数58,004症例)の個票のデータマネージメントを行った。昨年度までの経験に基づき、WBDCにはロジカルチェックを導入したが、精度が十分とは言い難い面もあり、改善に向けてのマニュアル整備が必要と思われた。国立病院機構職員を対象とし、国立病院機構本部主催の臨床研究デザイン研修会(2日間)、治験・臨床研究倫理審査委員研修会(1日)、治験・臨床研究コーディネーター初任者研修(5日間)、治験・臨床研究コーディネータースキルアップ研修(2日間)を行った。厚生労働省の協力依頼を受けて国立病院機構指定研究として実施した「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(4施設、対象被験者数200例)は承認用量の倍量を設定したため医師主導治験として実施したが、本研究のWBDCを用い研究事務局としてモニタリングも担当した。その結果、臨床研究と治験で要求されているデータの整合性に関する要求レベルに差があることが判明した。接種直後の安全性に関する「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性の研究」では67施設、22,112例のワクチン接種者の安全性データを1カ月余りで収集したが、本事業で整備したWBDCならびにモニタリング体制があつて初めて実施可能であつた。

現在担っているデータセンター機能を国立病院機構の他の研究事務局からも利用できるように国立病院機構相模原病院が研究事務局を務めるiRnetのASP(Active Server Pages)化をすすめ、稼働した。これを発展させ多施設からの症例登録の迅速化とデータマネージメント業務の水平展開を目指している。国立保健医療科学院で実施している3つの生物統計学の人材育成プログラムをモデルとして、生物統計学に係わる人材育成プログラムのために必要かつ有効で、遠隔研修システムを用いて簡単に利用できる統計解析プログラムの開発中である。本研究事業で整備したホームページは<http://www.csecc.jp>で公開し治験・臨床試験の推進に努めるとともに症例データベースのWBDC入力画面となっている。

研究分担者

丹後俊郎 保健医療科学院技術評価部長
長谷川彰 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室長
井出泰男 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職
水沼周市 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職
信澤治子 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職
志賀朋恵 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職

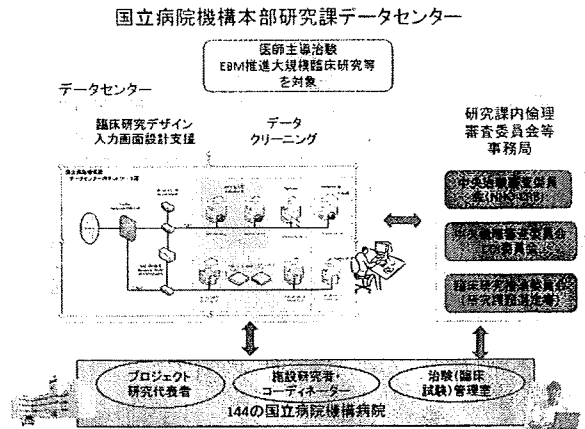
A. 研究目的

我が国の医学研究は、基礎研究分野に比較し、臨床研究分野の遅れが顕著である。それは、我が国における臨床研究を行う上での基盤の脆弱さに基づいていることがしばしば指摘されている。また、治験についても、その基本形態となる臨床研究基盤の脆弱性ゆえに、国内での治験事業推進が困難な状況にある。適切な方法を用いた臨床研究事業を活発に行うためには、十全な臨床研究基盤の元に、多施設が共同したうえで、共通の研究計画書に沿った研究が適用されることが肝要であり、また、基盤整備が1施設の研究事業充実にとどまらず、我が国全体の臨床研究・治験の活性化を実現させる役割を担うべきである。

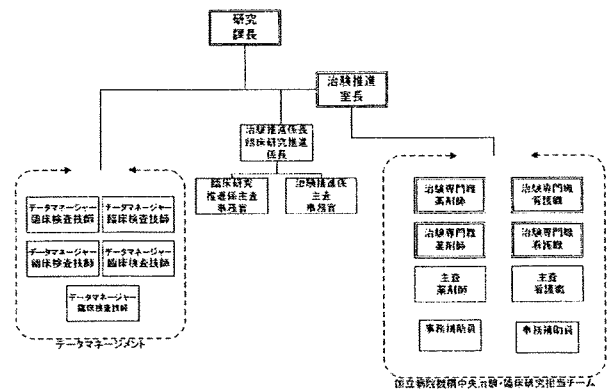
本研究の目的は、144の病院ネットワークを持つ国立病院機構(NHO)本部において、厚生労働省が推進する政策医療ネットワーク研究などの共同臨床研究および治験を行う上で、研究計画作成の支援と患者データのマネジメントを中心に行う部署であるデータセンターを設置し、NHO各施設との連携の中で臨床研究・治験活性化のための推進事業を担当するとともに、臨床研究、治験に携わる職員への教育研修、データマネジメント実務を通じて若手医療スタッフの臨床研究に関する知識・技術の育成を行うことである。また被験者の個人情報保護および必要な匿名化を組み込んだインターネット上のASP(Active Server Pages)を用いたWeb-based Data Capture(WBDC)を用いることでNHOにおける効率的な臨床研究を行う。また、国立病院機構の研究成果等をホームページで発信するサイトとして活用することを目的としている。

B. 研究方法

NHOにおける臨床研究の基盤整備をするために以下の項目を実施する。
 〈NHO データセンターにおけるデータマネージャーの育成〉
 NHO各施設が行う臨床研究事業を支援するために、NHO本部内にデータセンターを設置し、専任のデータマネージャーを雇用する。



研究組織図



〈NHO が行う多施設共同研究に関する研究計画作成支援〉

国立病院機構では平成16年度からEBM推進のための大規模臨床研究を国立病院機構の多施設で実施している。18年度以降の研究課題については@Tokyo データセンター（東京電力新豊洲変電所の地上部分）に設置したWebベースデータサーバー(Oracle 10g)を用いて研究者のアカウント・パスワードの発行・管理をするとともに各課題の入力画面を作成した。入力画面はひな形を提示し、研究者にデータセンターサーバーのWBDC画面作成権限を付与し原案を作成していただいた後にデータセンターならびにSE(データサーバー管理委託業者)と協議しながらWBDC画面完成させた。

〈NHO が行う医師主導治験に関する研究計画作成支援〉

厚生労働省の協力依頼を受けて国立病院機構指定研究として実施した「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(医師主導治験)、接種直後の安全性に関する「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性の研究」、新型インフルエンザA(H1N1)なら

びに季節性インフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する小児臨床試験(医師主導 4 治験)、新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討(厚生労働科研)、輸入ワクチンの有効性に関する製造販売後調査の研究計画書・同意説明文書作成及び、WBDC 画面設計を行った。さらにこれらの課題はNHO 中央治験審査委員会あるいは NHO 臨床研究中央倫理審査委員会で審議を受けた。

＜多施設共同研究ならびに指定研究などのデータマネージメント＞

国立病院機構内各研究施設から WEB ブラウザを用いて研究データを入力し、多施設共同研究の匿名化臨床データを集積、解析することを前提に、臨床データ入力の為の WEB ベースデータベースサーバー(Oracle 10g)を構築し、18 年度以降のEBM 推進のための大規模臨床研究 9 課題、20 年度指定研究「国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討(MMRV 研究)」、21 年度指定研究「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(医師主導治験)、「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性の研究」、「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討」(厚生労働科研)、「輸入ワクチンの有効性に関する製造販売後調査」のデータマネージメントを行った。なお、新型インフルエンザA(H1N1)ならびに季節性インフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する小児臨床試験(医師主導 4 治験)は本研究のWBDCを用いたが、データ管理は外部のCROに委託した。

＜国立病院機構職員への臨床研究・治験に関する教育・研修＞

国立病院機構職員を対象とし、国立病院機構本部主催の臨床研究デザイン研修会(2 日間)、治験・臨床研究倫理審査委員研修会(1 日)、治験・臨床研究コーディネーター初任者研修(5 日間)、治験・臨床研究コーディネータースキルアップ研修(2 日間)を行った。

＜医師主導治験事務局業務＞

厚生労働省の協力依頼を受けて国立病院機構指定研究として実施した「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(4 施設、対象被験者数 200 例)は承認用量の倍量を設定したため医師主導治験として実施したが、本研究のWBDCを用

い研究事務局としてモニタリングも担当した。その結果、臨床研究と治験で要求されているデータの整合性に関する要求レベルに差があることが判明した。

＜臨床研究を適切に計画・実施できる人材育成を目的とした生物統計学に関する研究＞

科学的根拠に基づく質の高い保健医療、健康政策を推進するためには臨床研究に携わる研究者は、医学統計学に関する最低限の基礎知識を身につけることが必要である。そのためには、日本の医療機関・研究機関で不足している生物統計学に関するシステムティックな人材育成が重要である。生物統計学に関する人材育成は、質の高い研究成果・医療行為を海外に発信するために、日本の医療機関・研究機関等のインフラ整備の一環として国が責任を持って実施しなければならない重要政策課題である。

本研究では、国立保健医療科学院で実施している3つの生物統計学の人材育成プログラムをモデルとして、生物統計学に係わる人材育成プログラムのために必要かつ有効で、遠隔研修システムを用いて簡単に利用できる統計解析プログラムの開発を目的とする。

C.研究結果及び考察

臨床研究人材の育成:

〈NHO データセンターにおけるデータマネージャーの育成〉

国立病院機構本部 3 階フロア医療部内に設置したデータセンターでNHO各施設が行う臨床研究事業を支援した。外部との連絡用にはデータセンター専用光ファイバー回線を設置し、@Tokyoに設置された外部サーバーとのVPN接続、インターネット閲覧できるシステム、専用外線電話を安定運用した。

本年度は21年度EBM推進研究、A/H1N1インフルエンザワクチンに係る医師主導治験ならびに臨床研究を中心にWBDC画面設計、ロジカルチェック作成などをとともに、治験推進室の分担研究者(治験専門職など)と週32時間勤務する臨床検査技師出身のデータマネージャー5名(平成22年3月現在)で作成した。

本年度、臨床研究事務局として作成した研究計画書ならびに同意説明文書は別紙として添付した。

○新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験(医師主導治験)

○新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性の研究

○新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討

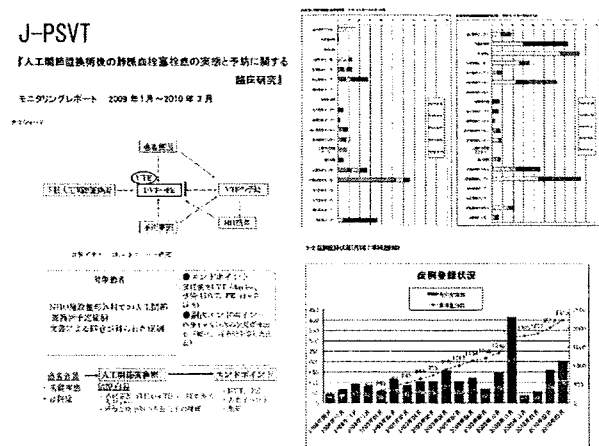
○医療機関従事者の新型インフルエンザ(H1N1)予防接種後副反応該当疾患(異常行動、入院率を含む)頻度調査

○輸入ワクチンの有効性に関する製造販売後調査

<データセンターにおけるデータマネージメント業務>

国立病院機構内各研究施設から WEB ブラウザを用いて多施設共同研究の匿名化臨床データを入力していただいたが、入力内容を確認し、データの整合性などをチェックした。入力状況はデータセンターのウェブページで毎月提示した。各研究のモニタリングレポートは別紙として添付した。

モニタリングレポート例



サーバー群は地震などでも損傷しない外部データセンターに設置し、インターネット VPN で接続した。データベースには Oracle 10g を用い、汎用性のあるシステム構築をした。

現在、ウェブサイトで汎用されている入力システムの多くにはロジカルチェック(入力制限)がかけられていることが多いため、多くの入力者は WBDC 入力時にロジカルチェックがかかっていると思い込んでおり、単純ミスの修正依頼をすると入力して固定できたのにミスがあるのは変であるとの指摘が昨年度までにありロジカルチェック(入力制限)の重要性については痛感させられたので、本年は WBDC 上にできるだけロジカルチェックを導入した。しかしながら、追加画面などとの整合性チェックが困難な部分があり、全画面を結合した際に不整合が発見されるなどの問題点も見つかってきている。今後は効率のよいロジカルチェック導入にむけてのマニュアル整備が必要かと思われた。「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(4 施設、対象被験者数 200 例)は承認用量の

倍量を設定したため医師主導治験として実施したが、本研究の WBDC を用い研究事務局としてモニタリングも担当した。その結果、臨床研究と治験で要求されているデータの整合性に関する要求レベルに差があることが判明した。具体的には、有害事象発現時に処方された薬と実際の服用状況、使用目的などの正確性・整合性、有害事象改善時までの時間の正確性(特に症状消失した時点の把握、複数記載時の整合性など)医療機関のあいまいさを容認しないデータ精度が要求している点に大きな違いがみられた。

<臨床研究デザインに関する研修会等の開催>

国立病院機構本部が主催する「臨床研究デザインと進め方に関する研修会」は平成 22 年 2 月 28 日～3 月 1 日に医師 20 名、看護師 18 名、薬剤師 3 名、その他(理学療法士等)6 名の計 47 名が参加した。

治験審査委員・臨床研究倫理審査委員研修は平成 21 年 7 月 22 日に医師 17 名、外部委員 10 名、薬剤師 24 名、看護師 2 名、事務他 4 名の計 57 名が集まり、研修をするとともに倫理審査委員会の運営上の問題点について意見の集約を行った。

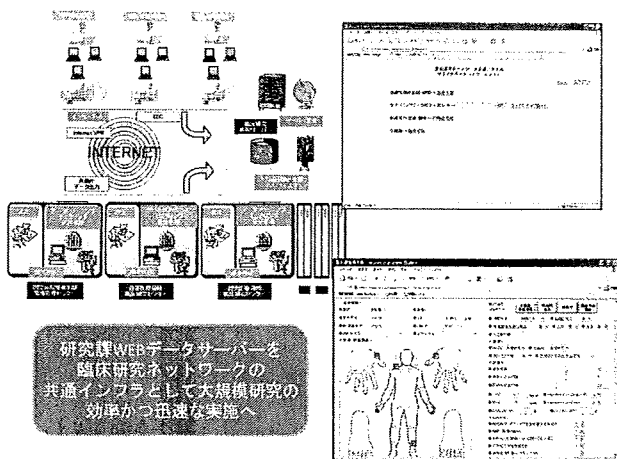
治験・臨床研究コーディネーター初任者研修は平成 21 年 6 月 15 日～19 日の 5 日間で、薬剤師 51 名、看護師 27 名、臨床検査技師 6 名、他 4 名の計 88 名が受講した。治験・臨床研究コーディネータースキルアップ研修は平成 22 年 2 月 12～13 日の 2 日間で薬剤師 17 名、看護師 19 名、他 1 名の計 37 名が受講した。

<データサーバーの他の研究への共用化の可能性の検討>

本研究で設置したデータサーバーは@Tokyo に設置された外部サーバーとの VPN 接続、インターネット閲覧できるシステムでデータベースは汎用の Oracle 10g を用いているため、どの業者でも入力画面を設計することができる。現在までに構築したアカウント・パスワード発行システムや自動登録通知システムを利用することにより他の研究でも本研究で作成した研究手順書などを準用でき、現在まで蓄積したデータマネージメント技術を水平展開(本研究のノウハウを伝えることで他の研究者がデータマネージメント業務をできるようにすること)できることが期待される。

国立病院機構相模原病院で運営していた iRnet (National Database of Rheumatic Diseases by iRnet in Japan)を本データベースサーバーを用いて ASP(Active Server Pages)化し、本データセン

ター機能と同様の機能を持つ研究事務局を構築できた。今後は、研究者同士が干渉しあわずにデータベースなどの構築ができるようなシステムを構築していく予定である。



<臨床研究を適切に計画・実施できる人材育成を目的とした生物統計学に関する研究>

保健医療科学院では専門課程「生物統計分野」、特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」、インターネットによる遠隔教育「生物統計学」が実施されている。保健医療分野において調査研究を行うには、その目的に応じた「適切なプロトコル」をたて、「必要最小限のデータを収集し」、「最適な統計解析」を行い、結果を「簡潔にまとめる」ことが重要である。生物統計学の授業では、この一連のプロセスに必要な「統計学のセンス」と「基礎知識」を獲得することを目的として、遠隔システムを利用した学習がされている。この人材育成プログラムに必要な統計プログラムとして、①二つの診断法を比較する臨床試験のための統計プログラムの開発、②累積メタ・アナリシスのためのS-Plus/Rプログラムの開発、③健康危機管理のための症候サーベイランスのための時間空間スキャン統計量のプログラム開発がされた。

D. 結論

国立病院機構本部に設置したデータセンター・治験推進室を中心として臨床研究活動支援、データ・マネジメントならびに研究事務局業務を行った。21年度指定研究2課題(A/H1N1 インフルエンザワクチン医師主導成人治験、A/H1N1 インフルエンザワクチン安全性の研究)、A/H1N1 インフルエンザワクチン小児医師主導治験4課題、厚生労働科学研究(21年度指定研究に付随)2課題、製造販売後調査2課題の研究計画書・同意説明文書ならびに Web-based Data Capture(WBDC)画面

作成などを行った。平成18年度以降のEBM推進のための大規模臨床研究9課題ならびに今年度作成した臨床研究に加え20年度指定研究など21年度に新規登録された26,877症例(累積症例数58,004症例)の個票のデータマネジメントを行った。昨年度までの経験に基づき、WBDCにはロジカルチェックを導入したが、精度が十分とはいえない面もあり、改善に向けてのマニュアル整備が必要と思われた。国立病院機構職員を対象とし、国立病院機構本部主催の臨床研究デザイン研修会(2日間)、治験・臨床研究倫理審査委員研修会(1日)、治験・臨床研究コーディネーター初任者研修(5日間)、治験・臨床研究コーディネータースキルアップ研修(2日間)を行った。厚生労働省の協力を受けて国立病院機構指定研究として実施した「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(4施設、対象被験者数200例)は承認用量の倍量を設定したため医師主導治験として実施したが、本研究のWBDCを用い研究事務局としてモニタリングも担当した。その結果、臨床研究と治験で要求されているデータの整合性に関する要求レベルに差があることが判明した。接種直後の安全性に関する「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性の研究」では67施設、22,112例のワクチン接種者の安全性データを1カ月余りで収集したが、本事業で整備したWBDCならびにモニタリング体制があつて初めて実施可能であった。

現在担っているデータセンター機能を国立病院機構の他の研究事務局からも利用できるように国立病院機構相模原病院が研究事務局を務めるiRnetのASP(Active Server Pages)化をすすめ、稼働した。これを発展させ多施設からの症例登録の迅速化とデータマネジメント業務の水平展開を目指している。国立保健医療科学院で実施している3つの生物統計学の人材育成プログラムをモデルとして、生物統計学に係わる人材育成プログラムのために必要かつ有効で、遠隔研修システムを用いて簡単に利用できる統計解析プログラムの開発中である。本研究事業で整備したホームページは<http://www.csecr.jp>で公開し治験・臨床試験の推進に努めるとともに症例データベースのWBDC入力画面となっている。

E. 健康危険情報

該当せず(個別研究において認められた副反応などは規制当局に報告済み)

F. 研究発表

- 1) 伊藤澄信、信澤治子、坂田尚子
H5N1プレパンデミックワクチンの安全性の研究
2009年プライマリ・ケア関連学会連合学術会議
京都 8月22日、2009
- 2) 伊藤澄信
国立病院機構における臨床研究の取り組み
第9回北里・ハーバードシンポジウム 国際共同
治験におけるアジア臨床試験の意義
東京 9月12日、2009
- 3) 伊藤澄信
国立病院機構の臨床研究の現状と将来像
第63回国立病院総合医学会
仙台 10月24日、2009
- 4) 伊藤澄信
自主臨床試験の現状と課題
JCPM 第2回シンポジウム
京都 11月14日、2009

G. 参考文献

- 1) 伊藤澄信 Editorial 変わりゆく糖尿病診療に乗り遅れないために JIM 19(7):493、2009
- 2) 伊藤澄信 Editorial がんと新型インフルエンザ HA ワクチンと JIM 19(12):845、2009
- 3) 伊藤澄信 国立病院機構における臨床研究の取り組み Significance of Asian Studies in Simultaneous Global Clinical Trials P257-268
竹内正弘、S. W. ラガコス編 臨床評価刊行会 2010 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

Ⅱ 分担研究報告書

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)
分担研究報告

データセンターの設立・運営と国立病院機構で行う
多施設大規模臨床研究の支援実績について

研究分担者 伊藤澄信 国立病院機構本部医療部研究課長
長谷川彰 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室長
井出泰男 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職
水沼周市 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職
信澤治子 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職
志賀朋恵 国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職

研究要旨

国立病院機構本部に設置したデータセンター・治験推進室を中心として臨床研究活動支援、データマネージメントならびに研究事務局業務を行った。21年度指定研究2課題(A/H1N1インフルエンザワクチン医師主導成人治験、A/H1N1インフルエンザワクチン安全性の研究)、A/H1N1インフルエンザワクチン小児医師主導治験4課題、厚生労働科学研究(21年度指定研究に付随)2課題、製造販売後調査2課題の研究計画書・同意説明文書ならびにWeb-based Data Capture(WBDC)画面作成などを行った。平成18年度以降のEBM推進のための大規模臨床研究9課題ならびに今年度作成した臨床研究に加え平成18年度以降のEBM推進のための大規模臨床研究9課題ならびに20年度指定研究など21年度に新規登録された26,877症例(累積症例数58,004症例)の個票のデータマネージメントを行った。昨年度までの経験に基づき、WBDCにはロジカルチェックを導入したが、精度が十分とは言い難い面もあり、改善に向けてのマニュアル整備が必要と思われた。

厚生労働省の協力依頼を受けて国立病院機構指定研究として実施した「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(4施設、対象被験者数200例)は承認用量の倍量を設定したため医師主導治験として実施したが、本研究のWBDCを用い研究事務局としてモニタリングも担当した。その結果、臨床研究と治験で要求されているデータの整合性に関する要求レベルに差があることが判明した。接種直後の安全性に関する「新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性の研究」では67施設、22,112例のワクチン接種者の安全性データを1カ月余りで収集したが、本事業で整備したWBDCならびにモニタリング体制があつて初めて実施可能であつた。

A. 研究目的

我が国の医学研究は、基礎研究分野に比較し、臨床研究分野の遅れが顕著である。それは、我が国における臨床研究を行う上での基盤の脆弱さに基づいていることがしばしば指摘されている。また、治験についても、その基本形態となる臨床研究基盤の脆弱性ゆえに、国内での治験事業推進が困難な状況にある。適切な方法を用いた臨床研究事業を活発に行うためには、十全な臨床研究基盤の元に、多施設が共同したうえ、共通の研究計画書に沿った研究が適用されることが肝要であり、また、基盤整備が1施設の研究事業充実にとどまらず、我が国全体の臨床研究・治験の活性化を実現させる役割を担うべきである。

国立病院機構は独立行政法人国立病院機構法という法律によって設置されている独立行政法人であるが、その13条に記載されている設立の目的には研究を行うことが規定されている。

【独立行政法人国立病院機構法】

平成14年12月20日法律第191号

第十三条 機構は、第三条の目的を達成するため、次の業務を行う

- 一 医療を提供すること。
- 二 医療に関する調査及び研究を行うこと。
- 三 医療に関する技術者の研修を行うこと。
- 四 前三号に掲げる業務に附帯する業務を行うこと。

144の国立病院機構病院には10の臨床研究センター・61の臨床研究部・55の院内標榜臨床研究部があり

(平成 22 年 3 月現在)、臨床研修機能と併せ、国立病院機構は研究・教育機関として機能している。

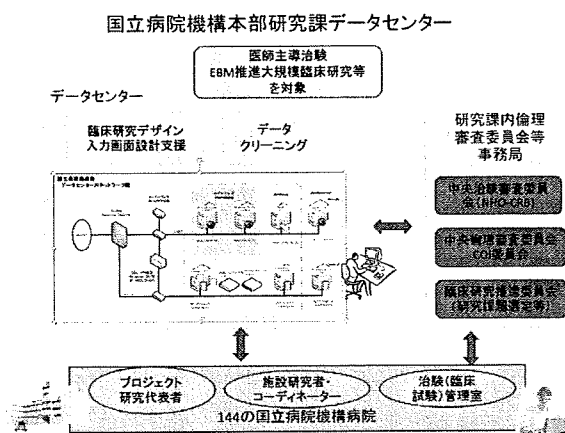
厚生労働省が推進する政策医療ネットワーク研究などの共同臨床研究、治験を行っていく上で、研究計画書作成支援と被験者データのマネジメントを行う部署として平成 18 年度より臨床研究支援・教育センターを設置し、NHO 各施設との連携の中で臨床研究・治験活性化のための推進事業を担当してきた。平成 21 年度からは研究課治験推進室の分担研究者と共に国立病院機構病院で実施している指定研究事業、医師主導治験を主任研究者と共に研究計画書の作成、被験者の個人情報保護および必要な匿名化組み込んだインターネット上の ASP(Active Server Pages)を用いた Web-based Data Capture(WBDC)画面設計、研究実施施設募集、研究資材調達、検体搬送などの研究調整事務局業務を実施する体制に変更し、業務が拡大したため、臨床研究デザイン・入力画面設計支援およびデータクリーニングを主体とするデータセンターに改組し、研究規模の拡大を図る。また、国立病院機構の研究成果等をホームページで発信する

B. 研究方法

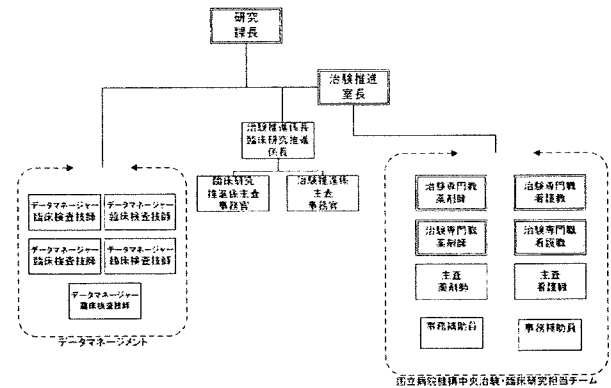
NHO における臨床研究の基盤整備をするために以下の項目を実施する。

〈NHO データセンターにおけるデータマネージャーの育成〉

NHO 各施設が行う臨床研究事業を支援するために、NHO 本部内にデータセンターを設置し、専任のデータマネージャーを雇用する。



研究組織図



〈NHO が行う多施設共同研究に関する研究計画作成支援〉

国立病院機構では平成 16 年度から EBM 推進のための大規模臨床研究を国立病院機構の多施設で実施している。18 年度以降の研究課題については @Tokyo データセンター(東京電力新豊洲変電所の地上部分)に設置した Web ベースデータサーバー(Oracle 10g)を用いて研究者のアカウント・パスワードの発行・管理をするとともに各課題の入力画面を作成した。入力画面はひな形を提示し、研究者にデータセンターサーバーの WBDC 画面作成権限を付与し原案を作成していただいた後にデータセンターならびに SE(データサーバー管理委託業者)と協議しながら WBDC 画面完成させた。

〈NHO が行う医師主導治験に関する研究計画作成支援〉

厚生労働省の協力依頼を受けて国立病院機構指定研究として実施した「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(医師主導治験)、接種直後の安全性に関する「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの安全性の研究」、新型インフルエンザ A(H1N1)ならびに季節性インフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する小児臨床試験(医師主導 4 治験)、新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討(厚生労働科研)、輸入ワクチンの有効性に関する製造販売後調査の研究計画書・同意説明文書作成及び、WBDC 画面設計を行った。さらにこれらの課題は NHO 中央治験審査委員会あるいは NHO 臨床研究中央倫理審査委員会にて審議を受けた。

〈多施設共同研究ならびに指定研究などのデータマネジメント〉

国立病院機構内各研究施設から WEB ブラウザを用いて研究データを入力し、多施設共同研究の

匿名化臨床データを集積、解析することを前提に、臨床データ入力の為のWEBベースデータベースサーバー(Oracle 10g)を構築し、18年度以降のEBM推進のための大規模臨床研究9課題、20年度指定研究「国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討(MMRV 研究)」、21年度指定研究「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(医師主導治験)、「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの安全性の研究」、「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討」(厚生労働科研)、「輸入ワクチンの有効性に関する製造販売後調査」のデータマネージメントを行った。なお、新型インフルエンザ A(H1N1)ならびに季節性インフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する小児臨床試験(医師主導4治験)は本研究のWBDCを用いたが、データ管理は外部のCROに委託した。

C.研究結果及び考察

臨床研究人材の育成:

〈NHO データセンターにおけるデータマネージャーの育成〉

国立病院機構本部 3階フロア医療部内に設置したデータセンターでNHO各施設が行う臨床研究事業を支援した。外部との連絡用にはデータセンター専用光ファイバー回線を設置し、@Tokyoに設置された外部サーバーとのVPN接続、インターネット閲覧できるシステム、専用外線電話を安定運用した。

本年度は21年度EBM推進研究、A/H1N1インフルエンザワクチンに係る医師主導治験ならびに臨床研究を中心にWBDC画面設計、ロジカルチェック作成などとともに、治験推進室の分担研究者(治験専門職など)と週32時間勤務する臨床検査技師出身のデータマネージャー5名(平成22年3月現在)で作成した。

本年度、臨床研究事務局として作成した研究計画書ならびに同意説明文書は別紙として添付した。

○新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験(医師主導治験)

○新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの安全性の研究

○新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性の持続ならびに

発症予防に関する検討

○医療機関従事者の新型インフルエンザ(H1N1)予防接種後副反応該当疾患(異常行動、入院率を含む)頻度調査

○輸入ワクチンの有効性に関する製造販売後調査

〈データセンターにおけるデータマネージメント業務〉

国立病院機構内各研究施設からWEBブラウザを用いて多施設共同研究の匿名化臨床データを入力していただいたが、入力内容を確認し、データの整合性などをチェックした。入力状況はデータセンターのウェブページで毎月提示した。各研究のモニタリングレポートは別紙として添付した。

サーバー群は地震などでも損傷しない外部データセンターに設置し、インターネットVPNで接続した。データベースにはOracle 10gを用い、汎用性のあるシステム構築をした。

現在、ウェブサイトで汎用されている入力システムの多くにはロジカルチェック(入力制限)がかけられていることが多いため、多くの入力者は

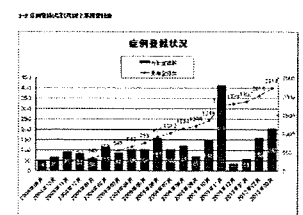
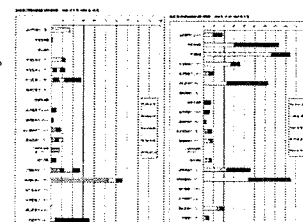
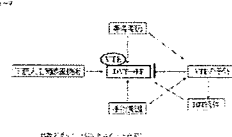
モニタリングレポート例

J-PSVT

【人工衛星画像後の肺動脈圧測定の実態と予測に関する臨床研究】

モニタリングレポート 2009年1月～2010年3月

2009年



WBDC入力時にロジカルチェックがかかっていると思い込んでおり、単純ミスの修正依頼をすると入力して固定できたのにミスがあるのは変であるとの指摘が昨年度までにありロジカルチェック(入力制限)の重要性については痛感させられたので、本年はWBDC上にできるだけロジカルチェックを導入した。しかしながら、追加画面などとの整合性チェックが困難な部分があり、全画面を結合した際に不整合が発見されるなどの問題点も見つってきている。今後は効率のよいロジカルチェック導入にむけてのマニュアル整備が必要かと思われた。

平成 21 年度にデータマネージメントを行った臨床研究一覧

EBM 推進のための大規模臨床研究

	研究課題名	主任研究者	目標症例数	登録数	施設数
平成 18 年度	気管支鏡検査の感染症合併と抗菌薬投与に関する多施設調査研究 (J-BRONCHO)	名古屋医療センター 坂 英雄	3,000 例	5,216 例	61
	重度褥瘡に対する局所治療・ケアの適切性に関する研究<ASPU>	村山医療センター 町田 正文	400 例	390 例	66
	人工呼吸器装着患者の体位変換技術とチューブ逸脱事故に関する研究 (Ventilator Study)	熊本医療センター 吉岡 薫	8,400 例	1,999 例	97
	冠動脈疾患治療におけるインターベンション療法の妥当性についての検討 (AVIT-J)	九州医療センター 冷牟田 浩二	3,000 例	2,798 例	42
	胃静脈瘤に対する治療方針の確立に関する研究<RIFTGV-J>	岩国医療センター 庄司 凡	160+300 例	11+224 例	40
	糖尿病性腎症発症阻止のための家庭血圧管理指針の確立<HBP-DN>	千葉東病院 西村 元伸	600 例	310 例	50
平成 19 年度	心房細動による心原性脳塞栓症予防における抗血栓療法 一標準的医療の確立にむけて (NHOAF-EXT)	大阪医療センター 是恒 之宏	1,500 例	1,180 例 +595+46 例	41
	人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究 (J-PSVT)	長崎医療センター 本川 哲	2,000 例	2,219 例	39
	無症候性微脳出血 microbleeds に関する大規模前向き調査 一発生率や発生因子の把握および症候性脳出血に対するリスク評価一 (MARS)	熊本医療センター 大塚 忠広	2,000 例	825 例	43
平成 20 年度	糖尿病性腎症発症進展予防のための抗血小板薬の効果の検討	千葉東病院 関 直人	200 例 (各群 100 例)	プロトコール 修正中	
	既治療進行小細胞肺癌に対するエルロニチブとドセタキセルの無作為化比較第Ⅲ相試験	近畿中央胸部疾患センター 川口 知哉	300 例 (各群 150 例)	79 例	51

データセンターでデータマネージメントを行った指定研究など

		研究課題名	主任研究者	登録数	施設数
指定研究	20 年度	国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討 (MMRV 研究)	東京医療センター 岩田 敏	18,865 例	76
	21 年度	新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験 (医師主導治験)	三重病院 庵原俊昭	200 例	4
		新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの安全性の研究	東京医療センター 岩田 敏	22,112 例	67
厚生労働科研		新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討	国立病院機構本部 伊藤澄信	395 例	5
		医療機関従事者の新型インフルエンザ (H1N1) 予防接種後副反応該当疾患 (異常行動、入院率を含む) 頻度調査	国立病院機構本部 伊藤澄信	調査対象者数 27,997 名 (報告 数 172 例)	59
製造販売後調査		輸入ワクチンの有効性に関する製造販売後調査	製薬企業 (グラクソ スミスクライン社、ノ バルティス社)	GSK 246 例 Novartis 294 例	10 8

平成 22 年 3 月 31 日現在

「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(4施設、対象被験者数 200 例)は承認用量の倍量を設定したため医師主導治験として実施したが、本研究のWBDCを用い研究事務局としてモニタリングも担当した。その結果、臨床研究と治験で要求されているデータの整合性に関する要求レベルに差があることが判明した。具体的には、有害事象発現時に処方された薬と実際の服用状況、使用目的などの正確性・整合性、有害事象改善時までの時間の正確性(特に症状消失した時点の把握、複数記載時の整合性など)医療機関のあいまいさを容認しないデータ精度が要求している点に大きな違いがみられた。

D. 結論

国立病院機構本部に設置したデータセンター・治験推進室を中心として臨床研究活動支援、データマネジメントならびに研究事務局業務を行った。21年度指定研究 2 課題(A/H1N1 インフルエンザ ワクチン医師主導成人治験、A/H1N1 インフルエンザ ワクチン安全性の研究)、A/H1N1 インフルエンザ ワクチン小児医師主導治験 4 課題、厚生労働科学研究(21年度指定研究に付随) 2 課題、製造販売後調査 2 課題の研究計画書・同意説明文書ならびに Web-based Data Capture(WBDC)画面作成などを行った。平成 18 年度以降の EBM 推進のための大規模臨床研究 9 課題ならびに今年度作成した臨床研究に加え平成 18 年度以降の EBM 推進のための大規模臨床研究 9 課題ならびに 20 年度指定研究など 21 年度に新規登録された 26,877 症例(累積症例数 58,004 症例)の個票のデータマネジメントを行った。昨年度までの経験に基づき、WBDC にはロジカルチェックを導入したが、精度が十分とはいえない面もあり、改善に向けてのマニュアル整備が必要と思われた。

厚生労働省の協力依頼を受けて国立病院機構指定研究として実施した「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験」(4 施設、対象被験者数 200 例)は承認用量の倍量を設定したため医師主導治験として実施したが、本研究の WBDC を用い研究事務局としてモニタリングも担当した。その結果、臨床研究と治験で要求されているデータの整合性に関する要求レベルに差があることが判明した。接種直後の安全性に関する「新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの安全性の研究」では 67 施設、22,112 例のワ

クチン接種者の安全性データを 1 カ月余りで収集したが、本事業で整備した WBDC ならびにモニタリング体制があつて初めて実施可能であった。

E. 健康危険情報

該当せず(個別研究において認められた副反応などは規制当局に報告済み)

F. 研究発表

- 1) 伊藤澄信、信澤治子、坂田尚子
H5N1 プレパネミック ワクチンの安全性の研究
2009 年プライマリ・ケア関連学会連合学術会議
京都 8 月 22 日、2009
- 2) 伊藤澄信
国立病院機構における臨床研究の取り組み
第 9 回北里・ハーバードシンポジウム 国際共同
治験におけるアジア臨床試験の意義
東京 9 月 12 日、2009
- 3) 伊藤澄信
国立病院機構の臨床研究の現状と将来像
第 63 回国立病院総合医学会
仙台 10 月 24 日、2009
- 4) 伊藤澄信
自主臨床試験の現状と課題
JCPM 第 2 回シンポジウム
京都 11 月 14 日、2009

G. 参考文献

- 1) 伊藤澄信 Editorial 変わりゆく糖尿病診療に乗り遅れないために JIM 19(7):493、2009
- 2) 伊藤澄信 Editorial がんと新型インフルエンザ HA ワクチンと JIM 19(12):845、2009
- 3) 伊藤澄信 国立病院機構における臨床研究の取り組み Significance of Asian Studies in Simultaneous Global Clinical Trials P257-268 竹内正弘、S. W. ラゴコス編 臨床評価刊行会 2010 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

研究要旨

科学的根拠に基づく質の高い保健医療、健康政策を推進するためには臨床研究に携わる研究者は、医学統計学に関する最低限の基礎知識を身につけることが必要である。そのためには、日本の医療機関・研究機関で不足している生物統計学に関するシステマティックな人材育成が重要である。生物統計学に関する人材育成は、質の高い研究成果・医療行為を海外に発信するために、日本の医療機関・研究機関等のインフラ整備の一環として国が責任を持って実施しなければならない重要政策課題である。

本研究では、国立保健医療科学院で実施している3つの生物統計学の人材育成プログラムをモデルとして、生物統計学に係わる人材育成プログラムのために必要かつ有効で、遠隔研修システムを用いて簡単に利用できる統計解析プログラムの開発を目的とする。

A. 研究目的

新薬の承認に際して、ヨーロッパ、米国及び日本の3地域間での規制当局の規制要件の調整、標準化を図るための会議（ICH, International Conference on Harmonization）で議論されてきた臨床試験の実施に関するガイドライン、新GCP(Good Clinical Practice)が1997年に公布され翌年1998年には完全施行された。そこでは、臨床試験における専門家の役割として、

1. 臨床試験のデザイン：生物統計学の素養のある臨床医＋生物統計学専門家
2. 臨床試験の実施：臨床医＋試験コーディネータ
3. 臨床試験データの解析と評価：生物統計学専門家

の存在の重要性が述べられている。しかし、日本の現状は「生物統計学の素養のある臨床医」も「生物統計学専門家」も極めて少ない。このガイドラインが施行される前に日本で行われてきた臨床試験の多くはこの新しい規制要件を満たせない質の悪い内容で、新薬の承認申請数が激減した。一方で、欧米の製薬メーカは欧米で開発し承認された新薬を日本でも承認を受けたいという圧力

は変わらない。そのためには日本でも新ガイドラインに沿った臨床試験を実施しなければならないが、その環境整備は整っていない。これが試験の空洞化と呼ばれる現象であり、国際競争力の観点からして日本の現状はゆゆしき問題である。生物統計学に関する人材育成は、質の高い研究成果・医療行為を海外に発信するために、日本の医療機関・研究機関等のインフラ整備の一環として国が責任を持って実施しなければならない重要政策課題である。その改善には、

- 1) 新GCPに沿って策定された試験計画書を遵守して臨床試験を実施できる程度の生物統計学の素養を要した臨床医の養成
 - 2) 試験の結果を統計学的にきちんと評価できる生物統計学専門家の養成
- が急務である。

本研究では、国立保健医療科学院で実施している3つの生物統計学の人材育成プログラムをモデルとして、生物統計学に係わる人材育成プログラムのために必要かつ有効で、遠隔研修システムを用いて簡単に利用できる統計解析プログラムの開発を目的とする。

B. 研究方法

国立保健医療科学院では生物統計学専門家を養成する「専門課程 II 生物統計分野」、臨床医が臨床試験を適切に計画、実施、評価する上で最小限必要な生物統計学の基礎知識と技術を授けることをねらいとする「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学特定研修」、さらに、生物統計学一般の「センス」と「基礎知識」を獲得することを目的とした「遠隔教育：生物統計学」を開講している。本研究では、これまでに実施された教育プログラムの内容とその評価を振り返り、その中で必要な統計解析手法について検討する。

B.1 専門課程「生物統計分野」

専門課程・生物統計分野では、「臨床試験に係わる生物統計学の専門家」を養成することを目的とし、臨床試験に係わる生物統計学の業務において、指導的立場で実践活動を推進するために必要な能力を養う。そのため、各人に固有の才能を引き出し、自立した個人として、生物統計学に関する未解決な問題を主体的に設定し、それに具体的に取り組む能力を開花させることに主眼を置いた教育を行う。

この研修を修了することによって、(1) 研究目的に応じた適切な研究デザインを選択できる、(2) 適切な統計手法を選択して、解析することができる、(3) 統計解析の結果をただしく解釈し、文献に表れる統計手法の利用について批判的に評価できる、(4) 統計学研究者、医学系研究者と効果的なコミュニケーションができる。

【期間】

通年（4月から翌年3月）で実施するが、通常は大学修士課程と同様に2年が必要。

【教科内容】

生物統計分野のカリキュラムは、「生物統計学の基礎」、「臨床試験（疫学調査を含む）」、「特別講義」、「特別研究」の4つのカテゴリーに区分される。専門課程共通のコア科目（2単位）および以下の科目を履修する。

必修科目

科目名（単位数）	主な内容
数学基礎（2）	線形代数、微分積分、確率、確率分布、確率における収束
生物統計学特論（2）	医学データの整理、平

数理統計学特論 I（2）	均値の比較、頻度の比較、交絡要因の調整 統計的推測、統計量の漸近的性質、尤度解析法、統計学における情報量
数理統計学特論 II（2）	ノンパラメトリック解析、計算機による統計解析法
分散分析特論（2）	分散分析の基礎、臨床試験計画と統計解析、多重比較
カテゴリカルデータ解析特論（2）	ロジスティック回帰、ポアソン回帰、一般化線形モデル
生存時間解析特論（2）	Kaplan-Meier 法、Cox 比例ハザード回帰、競合危険
データ解析演習（2）	統計ソフト SAS、SPSS、S-PLUS を利用したデータ解析演習
疫学調査特論（2）	疫学調査の基礎、ドラッグ・モニタリング、PMS データ、個々の安全性情報（副作用情報）の評価
臨床試験特論 I（2）	RCT の原理、無作為割り付けの方法、目標症例数の計算、経時的繰り返し測定の評価、群内・群間変動にかかわる RCT デザイン
臨床試験特論 II（2）	非劣性試験、ブリッジング試験、グループ逐次試験、複数のエンドポイントの評価の方法
薬物動態学特論（2）	薬物の吸収・分布・代謝・排泄、薬物血中濃度モデル、バイオアベイラビリティとクリアランス、生物学的同等性、生物学的同等性試験と動物実験

選択科目

科目名（単位数）	主な内容
統計モデル特論（2）	問題に応じた統計モ

数理統計学特論 III (2)	デルの構築、モデルの比較、ノンパラメトリック回帰モデル、ベイズ推測、MCMC 法 不完全データとは、不完全データのまとめ方、不完全データの解析法	
毒性統計学特論 (2)	一般毒性試験：単回投与・反復投与毒性試験、LD50 の推定、生殖・発生毒性試験、変異原性試験、がん原生試験	
生物統計学特別講義 I (2)	海外からの招聘教授による特別講義	
生物統計学特別講義 II (2)	同上	同
生物統計学特別講義 III (2)	同上	同

B. 2. 特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」

特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」は定員 20 名のコースで、これから臨床試験を計画する、あるいは参加する予定のある医師・歯科医師を対象としている。その基本的な目標は研修受講者がこれから参加が予想される臨床試験の実施計画書（以下、プロトコル）を研修者自身で作成することで、そのために必要な統計学的方法を身に付け、研修の終わりには、ある程度の高いレベルでのプロトコルの完成を目標にしている。その内容は、試験デザイン、サンプルサイズの計算から統計学的評価まで、必要なすべての項目を含んだ実践的な内容である。

表 1 には平成 21 年度の研修日程を示した。本研修の日程の基本的考え方は次の通りである。

1) 多忙な医師が長期間にわたり研修場所に集合する方法は実現性に乏しい、しかし 2) すべてを遠隔研修としてしまうと細かい指導に欠け、本来の研修の目的が達成できない恐れがある。ということで、最初の 1 週間だけは科学院で講義を受け、1 週目の金曜日午前 10 時までプロトコルの概要を提出する。その日の午後、プロトコルの第 1 回目の発表会を行う。2 週間からは各自の職場に戻り、講義で配布あるいは指定された講義資料と統計学テキストの学習とプロトコルを作成する。その間、質問などは遠隔システムを利用し

た遠隔研修として行い、本コースの 3 週目の金曜日までにプロトコルを遠隔システムを利用して提出する。4-5 週目は、担当教官からのコメントをもとにプロトコルを修正する。本コースの 5 週目の水曜日までにプロトコルを遠隔システムで提出する。本コースの最終日（5 週目の金曜日、場合によっては木曜の午後と金曜日）には科学院でプロトコルの発表会を開催する。必要な場合、担当教官からのコメントをもとに 6 週目にプロトコルを修正し、7-8 週目に最終的に提出する。

最初の 1 週間の科学院での研修内容（科目、時間）はプロトコルを作成する上で最小限必要な知識と技術を学べるような科目が極めてコンパクトに配置されている。

臨床試験概論

RCT の意義と統計学の役割

Phase I, II, III, 市販後臨床試験

医師主導の試験、倫理

試験コーディネータ (CRC) の役割

無作為化比較試験の実施計画

試験デザインの種類

主要評価項目 (Endpoint)

目標症例数の設計

症例の取り扱い基準

試験進行管理

統計解析演習

治療効果の評価法と密接に関連した方法の演習

データの整理

平均値の比較

割合の比較

イベント発生までの時間の比較

臨床試験の最近の話題

中間解析

同等性試験

ブリッジング試験

メタ・アナリシス

これらの内容は 1 週間の講義という短期間という制限内での教科内容であるが、これらの講義を受ける中で、本研修の最終目的であるプロトコルの作成とそれに最小限必要な生物統計学の知識と技術の獲得に必要な内容を含んだ構成を工夫

している。まず、研修期間を通しての、必携図書として

- ・「無作為化比較試験」(丹後俊郎著)、朝倉書店
- ・「統計学のセンス」(丹後俊郎著)、朝倉書店

の2冊を繰り返し読むこと、理解できない部分は質問をすることとしている。さらに、講義の開始前に、あとで紹介する遠隔システムから「実施計画書(プロトコル)の見本」をダウンロードし、各参加者がこの見本を自分の臨床試験用に修正することにより、容易にプロトコルが作成できるようにしている。プロトコルの見本に含まれる項目は自主臨床試験の実施計画書用に推奨されている項目を網羅したものである(その概要は省略)。平成18年度までは、見本として提供したプロトコルの内容は初心者用にと平易で簡潔な内容にとどめていたが、平成20年度では、平成19年度版を少々改善し、より実践向けのプロトコルに近い形の内容とした。

平成15-17年度では、臨床試験の実施の基準(GCP)や倫理面に関する内容が、講義依頼を予定していた外部講師の都合がなかったために割愛される部分が多かった。そのため、試験コーディネーターの役割があまり認識できない受講者がいたことの反省に立って、平成18からは試験コーディネーターの役割に関する科目は必須とした。受講生の関心も年々増加しているような印象を受けた。

一方、統計についての授業をもう少し多く、という要望が多かったが、1こま2時間という時間配分の中では、ただの統計手法の羅列になる恐れが大きい。平成18年度では、統計の原理、概念に関する内容は、それに関連する授業(症例の無作為割り付けの方法、目標症例数の設計)でも、統計の“原理、概念”という点をもっと強調することで対応した。平成21年度では平成20年度と同様に過去の受講生の作成したプロトコルを例にしてより実践的な統計解析の講義を展開したが、臨床試験概論Iとして英文で作成した資料を配布した。この狙いは、英文での統計表現に慣れていただくことと、英文での論文作成の一助となることである。

なお、平成20年度は演習時間がもう少しほし

い、という意見も多かったが全体の時間制約もあるので演習時間は1日間とせざるを得なかったが、内容を工夫した。

B.3 インターネットによる遠隔教育「生物統計学」

保健医療分野において調査研究を行うには、その目的に応じた「適切なプロトコル」をたて、「必要最小限のデータを収集」し、「最適な統計解析」を行い、結果を「簡潔にまとめる」ことが重要である。生物統計学の授業では、この一連のプロセスに必要な「統計学のセンス」と「基礎知識」を獲得することを目的として、遠隔システムを利用した学習(受講生同士による議論が中心)を進める。また期間中6回の試験を行うことにより主熟度の評価を行う。

基本的な学習方針：

まず「統計学のセンス」の各章を学習する。つぎに、それぞれの章で解説されている基礎事項の理解を深めるために「新版医学への統計学」(丹後俊郎著、朝倉書店)を用いた演習を行うという形式をとる。学習範囲内の疑問点等については、遠隔システムを利用して主に受講生同士で議論を行い学習を進める。試験は章ごとに計6回、遠隔システムを利用して試験問題を配信し、提出する形式で実施する。

一般目標：

保健医療分野における調査研究の目的に応じた「適切なプロトコル」をたて、「必要最小限のデータを収集」し、「最適な統計解析」を行い、結果を「簡潔にまとめる」という一連のプロセスに必要な「統計学の考え方」と「基礎知識」を獲得する。

到達目標：

保健医療分野における調査研究を行するための目的に応じた「適切なプロトコル」をたてることに必要な統計的基礎知識を獲得し、「必要最小限のデータを収集」し、「最適な統計解析」を行い、結果を「簡潔にまとめる」という一連のプロセスに必要な統計的基礎知識について述べられ、基本