

分担研究報告書

複数の読影者による診断法の比較のための

研究デザインと統計解析に関する研究

分担研究者 丹後俊郎

昭和女子大学大学院生活機構研究科客員教授

医学統計学研究センター長

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のために必要かつ有効で、遠隔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を検討とする。本年度は「複数の読影者による診断法の比較のための研究デザインと対応のあるカテゴリカルデータに基づく新しい統計手法」を検討した。

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。

前年度までは、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の概要を解説してきたが、今年度は、それを省略し、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の一環で今年度行った「複数の読影者による診断法の比較のための研究デザインと対応のあるカテゴリカルデータに基づく新しい統計手法」の研究成果を報告することを目的とする。

## B. 研究方法

画像診断薬の臨床試験において、試験実施施設の読影結果は画像以外の患者情報の混入によるバイアスの発生が考えられることから、試験実施施設とは独立した読影者が、患者情報を盲検下した上で読影する方策が取られている。この際、読影結果の信頼性を担保するために、1名の被験者から得られた画像に対して複数の読影者が評価を行うのが一般的である。しかしながら、これまでは複数の読影者から得られたデータを、「合議」や「多数決」によって単一のデータに集約した上で利用することが多く行われていた。「合議」では発言力の強い読影者の意見が採用される可能性が高いため、得られた結果にバイアスが存在することが否定できない。また、「多数決」では読影者間における読影結果のバラツキが考慮されないため、比較対象となる各診断方法における読影者内一致性が解析に反映されないという問題が生じる。この問題を解決するため、被験者をクラスターとみなすことで、対応のあるクラスターデータに対する検定方法を利用することが提案されている<sup>1)</sup>。一方、従来の侵襲性が高い診断方法に対して、診断能は劣らないが侵襲性が低く患者のQOLを向上させることが期待される新規診断方法を比較するための臨床試験では、Tango<sup>2)</sup>により導出された対応のあるカテゴリカルデータの非劣性検定を利用することができる。Tangoの検定方法はスコア検定で保守的な性質を持つことから、非保守的な性質を持つWald検定に比べて優れて

いることが知られているが、複数の読影者による読影結果を総合的に利用して比較することはできない。このような複数の読影者を考慮した非劣性の比較への対応方法としては、Durkalskiら<sup>3)</sup>により報告されているクラスターを考慮した対応のあるカテゴリカルデータの非劣性検定が利用可能であるが、Durkalskiらの検定方法はWald型の検定であることから、サンプルサイズが小さい場合には非保守的な傾向を示すため、保守的な性質を持つスコア検定の導出が必要であると考えた。そこで本研究では、複数の読影者によって読影された二つの診断方法の比較において、複数の読影結果を総合的に評価することを目的とした、対応のあるカテゴリカルデータの新しい統計手法の導出を検討した。

### B-1. 試験デザイン

同一被験者に対して実施した診断法A及び診断法Bの比較において、 $k$ 名( $1, \dots, K$ )の読影者が読影したそれぞれの結果を用いる状況を、本研究で検討する統計手法を利用する試験デザインとして設定する(図1)。

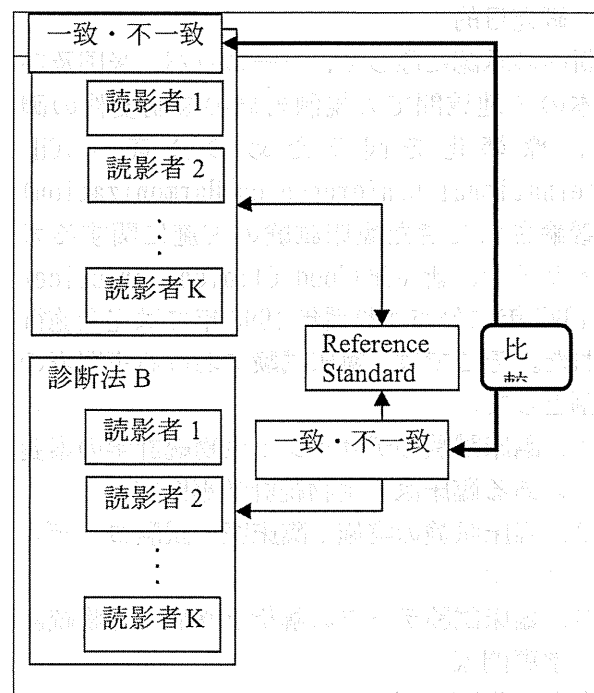


図1. 想定する試験デザイン

ここで、読影者2名において発生する二値のカ

テゴリカルデータは、4×4 分割表として、表 1 のように示される。

表 1. 読影者 2 名におけるデータ形式 (4×4 様式)

	Test		B		total	
	r1	r2	+	-		
Test	+	+	$p_{1111}$	$p_{1110}$	$p_{1100}$	$p_{11..}$
A	+	-	$p_{1011}$	$p_{1010}$	$p_{1001}$	$p_{10..}$
	-	+	$p_{0111}$	$p_{0110}$	$p_{0101}$	$p_{01..}$
	-	-	$p_{0011}$	$p_{0010}$	$p_{0001}$	$p_{00..}$
total			$p_{..11}$	$p_{..10}$	$p_{..01}$	$p_{..00}$
						1

B-2. 統計モデル

診断法 A における読影者 1 の一致率を  $p_{A1}$ 、読影者 2 の一致率を  $p_{A2}$  とすると、読影者を統合した一致率  $p_A$  は、式 (1) のように各確率の算術平均として考えることが可能である。

$$p_A = \frac{p_{A1} + p_{A2}}{2} = p_{11..} + \frac{1}{2}(p_{10..} + p_{01..}) \quad (1)$$

また、診断法 B の一致率  $p_B$  についても、同様の考えに基づき、式 (2) のように示すことができる。

$$p_B = \frac{p_{B1} + p_{B2}}{2} = p_{..11} + \frac{1}{2}(p_{..10} + p_{..01}) \quad (2)$$

ここで、式 (1) 及び (2) の右辺第 2 項は各々共通の割合として考えることが可能であることから、表 1 で示した 4×4 分割表は表 2 のような 3×3 分割表として示すことが可能となる。

表 2. 読影者 2 名におけるデータ形式 (3×3 様式)

	Test		B		total
	r1	r2	+	-	
Test	+	+	$p_{22}$	$p_{21}$	$p_{20}$
A	+	-	$p_{12}$	$p_{11}$	$p_{10}$
	-	-	$p_{02}$	$p_{01}$	$p_{00}$
total			$p_{B2}$	$p_{B1}$	$p_{B0}$
			$(X_{B2})$	$(X_{B1})$	$(X_{B0})$
					1
					(n)

従って、二つの診断法の一致率の差は、非劣性マージン  $\Delta$  ( $\Delta > 0$ ) のもとで、式 (3) として示される。

$$\begin{aligned} \delta &= p_A - p_B + \Delta \\ &= p_{20} + \frac{1}{2}(p_{21} + p_{10}) - p_{02} - \frac{1}{2}(p_{12} + p_{01}) + \Delta \end{aligned} \quad (3)$$

以上より、表 2 及び式 (3) の内容を考慮することで、各一致率に対しては  $p_{20}$ 、 $(p_{21} + p_{10})$ 、 $p_{02}$ 、 $(p_{12} + p_{01})$  及び  $(p_{22} + p_{11} + p_{00})$  の五項分布を仮定することが可能であることから、対数尤度関数を以下のように示すことができる。

$$\begin{aligned} l &= x_{20} \log(\delta + p_{02} + \frac{1}{2}P_Y - \frac{1}{2}P_X - \Delta) \\ &+ x_{02} \log(p_{02}) + n_X \log(P_X) + n_Y \log(P_Y) \\ &+ n_{diag} \log(1 - \delta - 2p_{02} - \frac{1}{2}P_X - \frac{3}{2}P_Y + \Delta) \end{aligned} \quad (4)$$

ただし、 $P_X = (p_{21} + p_{10})$ 、 $P_Y = (p_{12} + p_{01})$ 、 $n_X = (x_{21} + x_{10})$ 、 $n_Y = (x_{12} + x_{01})$  及び  $n_{diag} = (n - x_{20} - x_{02} - n_X - n_Y)$  である。

これまでの内容について、読影者を  $K$  名に一般化した場合には各一致率に対して  $(2K + 1)$  の多項分布を仮定することが可能となり、式 (1) ~ (4) を以下のように示すことができる。

$$p_A = \frac{\sum_{k=1}^K P_{Ak}}{\sum_{k=1}^K P_{Bk}} \quad (5)$$

$$p_B = \frac{\sum_{k=1}^K P_{Bk}}{K} \quad (6)$$

$$\delta = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K k(P_{Xk} - P_{Yk}) + \Delta \quad (7)$$

$$l = n_{XK} \log \left\{ \delta + \frac{1}{K} Q - \Delta \right\} + \sum_{k=1}^{K-1} \{n_{Xk} \log(P_{Xk})\} + \sum_{k=1}^K \{n_{Yk} \log(P_{Yk})\} + n_{diag} \log \left[ 1 - \left\{ \delta + \frac{1}{K} Q + R + S - \Delta \right\} \right] \quad (8)$$

ただし、 $P_{Xk}$ は test B に比べて test A で一致した読影者の人数が  $k$  名多い確率、 $P_{Yk}$ は test A に比べて test B で一致した読影者の人数が  $k$  名多い確率、 $n_{Xk}$ は test B に比べて test A で一致した読影者の人数が  $k$  名多い頻度、 $n_{Yk}$ は test A に比べて test B で一致した読影者の人数が  $k$  名多い頻度、 $n_{diag}$ 、 $Q$ 、 $R$ 、 $S$ は、

$$n_{diag} = n - \sum_{k=1}^K (n_{Xk} + n_{Yk})$$

$$Q = \left( \sum_{k=1}^K k P_{Yk} - \sum_{k=1}^{K-1} k P_{Xk} \right)$$

$$R = \sum_{k=1}^{K-1} P_{Xk}$$

$$S = \sum_{k=1}^K P_{Yk}$$

である。

### B-3. 検定

検定の帰無仮説と対立仮説は各々、

$$H_0 : \delta = p_A - p_B + \Delta \leq 0$$

$$H_1 : \delta = p_A - p_B + \Delta > 0$$

と設定される。ここで、一致率の差の推定値は式(7)から以下のように示される。

$$\hat{\delta} = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K k(\hat{P}_{Xk} - \hat{P}_{Yk}) + \Delta = \frac{1}{nK} \sum_{k=1}^K k(n_{Xk} - n_{Yk}) + \Delta \quad (9)$$

また、帰無仮説のもとにおける一致率の差の分散は、多項分布に基づき以下のように求められ

る。

$$Var(\delta)_{H_0} = \frac{1}{n} \left[ \frac{1}{K^2} \sum_{k=1}^K k^2 (P_{Xk} + P_{Yk}) - \Delta^2 \right] \quad (10)$$

ここで、制約付き準ニュートン法を用いて、式(8)の対数尤度関数に対する帰無仮説のもとでの最尤推定量  $\tilde{P}_{Xk}$  及び  $\tilde{P}_{Yk}$  を求め、式(10)の  $P_{Xk}$  及び  $P_{Yk}$  と置換することで、以下のスコア検定統計量を導くことができる。

$$Z = \frac{\frac{1}{K} \sum_{k=1}^K k(\hat{P}_{Xk} - \hat{P}_{Yk}) + \Delta}{\sqrt{\frac{1}{nK^2} [K\tilde{q} + \tilde{r} + \tilde{s} - K^2\Delta(1+\Delta)]}} \quad (11)$$

ただし  $\tilde{q}$ 、 $\tilde{r}$ 、 $\tilde{s}$  は

$$\tilde{q} = \left( \sum_{k=1}^K k\tilde{P}_{Yk} - \sum_{k=1}^{K-1} k\tilde{P}_{Xk} \right)$$

$$\tilde{r} = \sum_{k=1}^{K-1} k^2 \tilde{P}_{Xk}$$

$$\tilde{s} = \sum_{k=1}^K k^2 \tilde{P}_{Yk}$$

である。なお、制約付き準ニュートン法の制約については各最尤推定量が割合であること、及び対数尤度関数の内容を考慮して設定する。例えば読影者が2名の場合では、各最尤推定量と対数尤度関数である式(4)の第一項及び第五項の内容から、以下のように設定することとなる。

$$\text{制約 1 : } p_{02} + \frac{1}{2} p_Y - \frac{1}{2} p_X - \Delta > 0$$

$$\text{制約 2 : } 1 - 2p_{02} - \frac{1}{2} p_X - \frac{3}{2} p_Y + \Delta > 0$$

$$\text{制約 3 : } p_{02} > 0$$

$$\text{制約 4 : } p_X > 0$$

$$\text{制約 5 : } p_Y > 0$$

### B-4. 信頼区間

スコア検定に対応する  $100(1-\alpha)\%$  信頼区間は、

$$\lambda = p_A - p_B = \frac{1}{nK} \sum_{k=1}^K k(n_{Xk} - n_{Yk})$$

としたとき、

$$\frac{\frac{1}{K} \sum_{k=1}^K k(\hat{P}_{Xk} - \hat{P}_{Yk}) - \lambda}{\sqrt{\frac{1}{nK^2} [K\tilde{q} + \tilde{r} + \tilde{s} + K^2\lambda(1-\lambda)]}} = \pm Z_{\alpha/2} \quad (12)$$

における $\lambda$ の解として求められ、正の符号が下側信頼区間、負の符号が上側信頼区間に対応する。この信頼区間の計算には secant method を利用する。

## 5. シミュレーション

現在までに、複数の読影者による読影結果の比較を目的として誘導された検定方法の報告は無いものの、このような目的に対しては対応のあるクラスターデータのための検定方法を利用することが可能である。Durkalski らは、対応のあるクラスターデータのためにモーメント法により誘導した Wald 型検定統計量を提案している。

$$z_D = \frac{\sum_{h=1}^n (p_{Ah} - p_{Bh} + \Delta)}{\sqrt{\sum_{h=1}^n (p_{Ah} - p_{Bh} + \Delta)^2}} \quad (13)$$

ただし、 $h$  は被験者 $(1, \dots, n)$ 、 $p_{Ah}$  は被験者  $h$  における testA の一致率、 $p_{Bh}$  は被験者  $h$  における testB の一致率とする。

そこで、読影者が2名の状況を想定した場合での、本研究の提案法と Durkalski らの Wald 型検定統計量における第一種の過誤及び検出力の調査を、モンテカルロシミュレーションにより実施した。シミュレーションデータは、表2の様式に対して以下の期待値及び分散を真値とした乱数データを発生させることにより作成した。

$$\begin{aligned} E[p_{A2}] &= \pi_{A2} \\ E[p_{A1}] &= \pi_{A1} \\ E[p_{B2}] &= \pi_{B2} \\ E[p_{B1}] &= \pi_{B1} \\ V[p_{A2}] &= \sigma_{A2}^2 = p_{A2}(1-p_{A2}) \\ V[p_{A1}] &= \sigma_{A1}^2 = p_{A1}(1-p_{A1}) \\ V[p_{B2}] &= \sigma_{B2}^2 = p_{B2}(1-p_{B2}) \\ V[p_{B1}] &= \sigma_{B1}^2 = p_{B1}(1-p_{B1}) \\ E[p_{A2}p_{B2}] &= \pi_{A2}\pi_{B2} + \rho\sigma_{A2}\sigma_{B2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E[p_{A2}p_{B1}] &= \pi_{A2}\pi_{B1} + \rho\sigma_{A2}\sigma_{B1} \\ E[p_{A2}(1-p_{B2}-p_{B1})] &= \pi_{A2}(1-\pi_{B2}-\pi_{B1}) - \rho\sigma_{A2}(\sigma_{B2} + \sigma_{B1}) \\ E[p_{A1}p_{B2}] &= \pi_{A1}\pi_{B2} + \rho\sigma_{A1}\sigma_{B2} \\ E[p_{A1}p_{B1}] &= \pi_{A1}\pi_{B1} + \rho\sigma_{A1}\sigma_{B1} \\ E[p_{A1}(1-p_{B2}-p_{B1})] &= \pi_{A1}(1-\pi_{B2}-\pi_{B1}) - \rho\sigma_{A1}(\sigma_{B2} + \sigma_{B1}) \\ E[(1-p_{A2}-p_{A1})p_{B2}] &= (1-\pi_{A2}-\pi_{A1})\pi_{B2} - \rho(\sigma_{A2} + \sigma_{A1})\sigma_{B2} \\ E[(1-p_{A2}-p_{A1})p_{B1}] &= (1-\pi_{A2}-\pi_{A1})\pi_{B1} - \rho(\sigma_{A2} + \sigma_{A1})\sigma_{B1} \\ E[(1-p_{A2}-p_{A1})(1-p_{B2}-p_{B1})] &= (1-\pi_{A2}-\pi_{A1})(1-\pi_{B2}-\pi_{B1}) \\ &\quad + \rho(\sigma_{A2} + \sigma_{A1})(\sigma_{B2} + \sigma_{B1}) \end{aligned}$$

ここで、 $\rho$  は被験者を通じての相関係数（読影者内相関）である。さらに、testA の一致率 $\pi_A$ 又は testB の一致率 $\pi_B$ に対して $\pi_{A2}$ 又は $\pi_{B2}$ が占める割合を $r$ とすると、式(1)及び(2)の関係から

$$\begin{aligned} \pi_{A2} &= r\pi_A \\ \pi_{A1} &= 2(\pi_{A2} - r\pi_A) \\ \pi_{B2} &= r\pi_B \\ \pi_{B1} &= 2(\pi_{B2} - r\pi_B) \end{aligned}$$

が成り立つ。従って、シミュレーションを行なうためには、 $\pi_A$ 、 $\pi_B$ 、 $\rho$ 及び $r$ の計4つのパラメータを設定することとなる。

シミュレーションにおいて、第一種の過誤の検討では $\pi_A - \pi_B + \Delta = 0$ 、 $\Delta = 0.1$ 、有意水準上側2.5%の条件で繰り返し数10,000回とし、任意の $\pi$ 、 $\pi_A$ 、 $\pi_B$ 、 $r$ 及び $\rho$ を設定した。検出力の検討については $\pi_A - \pi_B + \Delta = 0.1$ 、 $\Delta = 0.1$ 、有意水準上側2.5%の条件で繰り返し数10,000回とし、任意の $\pi$ 、 $\pi_A$ 、 $\pi_B$ 、 $r$ 及び $\rho$ を設定した。

## C 研究結果

### 1. 統計手法

#### 1.1 第一種の過誤の検討

読影者が2名の状況を想定した場合での、本研究の提案法であるスコア型検定統計量と Durkalski らの Wald 型検定統計量における第一種の過誤を検討するため、 $\pi_A - \pi_B + \Delta = 0$ 、 $\Delta = 0.1$ 、有意水準上側2.5%の条件で繰り返し数10,000回とし、任意の $\pi$ 、 $\pi_A$ 、 $\pi_B$ 、 $r$ 及び $\rho$ を設定したモンテカルロシミュレーションの

結果を表 3、4 及び 5 に示した。有意水準上側 2.5%のもと、本研究の提案法は概ね名目の水準を保っていたが、Durkalski らの検定は名目の水準を保てない事例が多く認められた。特にサンプルサイズが少ないときや、 $\pi_A=0.8$ 、 $\pi_B=0.9$ や $\pi_A=0.1$ 、 $\pi_B=0.2$ のように一致率が分布の端に存在するような場合には、Durkalski らの検定は非保守的な傾向を示したものの、本研究の提案法ではそのような傾向は認められなかった。一方、 $\pi_A=0.4$ 、 $\pi_B=0.5$ で $n=25$ 、 $r=0.5$ のとき、本研究の提案法は非保守的な傾向 (2.8 - 3.1%) を示したものの、Durkalski らの検定は名目の水準をほぼ保っていた (2.3 - 2.7%)。

表 3  $\pi_A=0.8$ 、 $\pi_B=0.9$ でのシミュレーションによる第一種の過誤の評価

n	r	$\rho$	size (%)	
			提案法	Durkalski
100	0.9	0	2.4	3.1
		0.001	2.4	3.0
		0.005	2.4	3.2
50	0.9	0	2.4	3.6
		0.001	2.4	3.6
		0.005	2.4	3.7
25	0.9	0	2.7	3.8
		0.001	2.6	3.9
		0.005	2.6	3.9

表 4  $\pi_A=0.4$ 、 $\pi_B=0.5$ でのシミュレーションによる第一種の過誤の評価

n	r	$\rho$	size (%)	
			提案法	Durkalski
100	0.1	0	2.6	3.0
		0.005	2.5	3.0
		0.01	2.6	3.0
	0.5	0	2.6	2.4
		0.05	2.5	2.5
		0.1	2.6	2.7
	0.9	0	2.4	2.3
		0.05	2.4	2.2
		0.1	2.4	2.3
50	0.1	0	2.5	2.9
		0.005	2.5	2.9
		0.01	2.5	2.9
	0.5	0	2.6	2.3
		0.05	2.6	2.5
		0.1	2.6	2.8
	0.9	0	2.5	2.4
		0.05	2.6	2.3
		0.1	2.4	2.3

表 4  $\pi_A=0.4$ 、 $\pi_B=0.5$ でのシミュレーションによる第一種の過誤の評価 (続き)

n	r	$\rho$	size (%)	
			提案法	Durkalski
25	0.1	0	1.1	3.3
		0.005	1.0	3.4
		0.01	1.1	3.3
	0.5	0	2.8	2.3
		0.05	2.9	2.4
		0.1	3.1	2.7
	0.9	0	2.5	2.2
		0.05	2.4	2.2
		0.1	2.3	2.2

表 5  $\pi_A=0.1$ 、 $\pi_B=0.2$ でのシミュレーションによる第一種の過誤の評価

n	r	$\rho$	size (%)	
			提案法	Durkalski
100	0.1	0	2.9	2.7
		0.05	2.5	2.5
		0.1	2.7	2.7
	0.5	0	2.5	2.7
		0.1	2.4	2.8
		0.2	2.2	3.6
	0.9	0	2.4	2.6
		0.05	2.5	2.8
		0.1	2.3	2.8
50	0.1	0	2.5	2.6
		0.05	2.5	2.8
		0.1	2.6	2.9
	0.5	0	2.3	2.7
		0.1	2.4	3.1
		0.2	2.5	4.3
	0.9	0	2.2	2.7
		0.05	2.3	2.9
		0.1	2.2	3.2

表 5  $\pi_A=0.1$ 、 $\pi_B=0.2$ でのシミュレーションによる第一種の過誤の評価 (続き)

n	r	$\rho$	size (%)	
			提案法	Durkalski
25	0.1	0	2.3	2.4
		0.05	2.0	2.5
		0.1	2.1	2.7
	0.5	0	2.8	2.7
		0.1	2.1	3.5
		0.2	1.3	5.6
	0.9	0	1.9	3.1
		0.05	2.1	3.3
		0.1	2.0	3.5

## 1.2 検出力の検討

読影者が2名の状況を想定した場合での、本研究の提案法であるスコア型検定統計量とDurkalskiらのWald型検定統計量における検出力を検討するため、 $\pi_A - \pi_B + \Delta = 0.1$ 、 $\Delta = 0.1$ 、

有意水準上側 2.5%の条件で繰り返し数 10,000 回とし、任意の  $n$ 、 $\pi_A$ 、 $\pi_B$ 、 $r$  及び  $\rho$  を設定したモンテカルロシミュレーションの結果を表 6、7 及び 8 に示した。本研究の提案法と Durkalski らの検定は概ね同程度の検出力を示したが、 $\pi_A = 0.9$ 、 $\pi_B = 0.9$  で  $n = 25$  のとき、及び  $\pi_A = 0.5$ 、 $\pi_B = 0.5$  で  $n = 25$ 、 $r = 0.1$  のとき、本研究の提案法は Durkalski らの検定に比べて保守的な傾向が認められた。

表 6  $\pi_A=0.9$ 、 $\pi_B=0.9$ でのシミュレーションによる検出力の評価

n	r	$\rho$	power (%)	
			提案法	Durkalski
100	0.9	0	89.3	90.5
		0.001	89.7	90.8
		0.005	90.8	91.7
50	0.9	0	60.6	64.2
		0.001	62.2	64.4
		0.005	62.5	65.7

n	r	$\rho$	power (%)	
			提案法	Durkalski
25	0.9	0	28.5	36.6
		0.001	28.6	36.8
		0.005	27.3	37.5

表7  $\pi_A=0.5$ 、 $\pi_B=0.5$ でのシミュレーションによる検出力の評価

$n$	$r$	$\rho$	power (%)	
			提案法	Durkalski
100	0.1	0	98.2	99.0
		0.005	98.5	99.2
		0.01	98.9	99.3
	0.5	0	51.9	51.1
		0.05	59.9	59.3
		0.1	70.9	70.7
	0.9	0	32.1	31.1
		0.05	34.6	33.8
		0.1	37.8	37.1
50	0.1	0	79.5	86.1
		0.005	80.8	87.0
		0.01	82.1	87.9
	0.5	0	28.9	27.5
		0.05	34.2	33.4
		0.1	42.0	42.4
	0.9	0	18.2	17.0
		0.05	19.3	18.6
		0.1	21.3	20.5

表8  $\pi_A=0.2$ 、 $\pi_B=0.2$ でのシミュレーションによる検出力の評価

$n$	$r$	$\rho$	power (%)	
			提案法	Durkalski
100	0.1	0	75.2	74.7
		0.05	80.1	79.3
		0.1	84.6	83.9
	0.5	0	56.2	56.7
		0.1	65.8	67.0
		0.2	78.8	81.1
	0.9	0	43.9	44.0
		0.05	46.8	47.2
		0.1	49.7	50.7
50	0.1	0	46.2	46.4
		0.05	50.1	50.4
		0.1	55.2	55.3
	0.5	0	30.5	31.1
		0.1	37.3	39.7
		0.2	48.5	53.8
	0.9	0	24.2	24.4
		0.05	25.4	26.0
		0.1	27.1	28.4

表7  $\pi_A=0.5$ 、 $\pi_B=0.5$ でのシミュレーションによる検出力の評価 (続き)

$n$	$r$	$\rho$	power (%)	
			提案法	Durkalski
25	0.1	0	24.4	60.5
		0.005	24.3	61.5
		0.01	24.1	62.6
	0.5	0	16.9	15.5
		0.05	20.0	17.9
		0.1	24.8	22.0
	0.9	0	11.0	10.0
		0.05	11.4	10.6
		0.1	12.5	12.0

表8  $\pi_A=0.2$ 、 $\pi_B=0.2$ でのシミュレーションによる検出力の評価 (続き)

$n$	$r$	$\rho$	power (%)	
			提案法	Durkalski
25	0.1	0	27.4	24.1
		0.05	28.9	26.0
		0.1	29.9	28.9
	0.5	0	17.9	17.6
		0.1	21.3	22.0
		0.2	24.7	30.1
	0.9	0	13.3	14.2
		0.05	14.2	15.8
		0.1	14.4	16.8



### 1.3. 実データへの応用例

840名の眼疾患の患者の両目における地図状萎縮の有無について、同一の2名の読影者が評価を行なったデータ<sup>4)</sup>(表9)に対して、本研究の提案法を応用した。

読影者Aにおける地図状萎縮有りの割合は式(1)及び(2)に基づき $p_A=0.0143$ 、読影者Bは $p_B=0.0226$ 、割合の差は $p_A-p_B=-0.0083$ であった。本データに対して、帰無仮説 $p_A-p_B+\Delta\leq 0$ 、 $\Delta=0.01$ としたときの、本研究の提案法による結果は $P=0.328$ ( $Z=0.446$ )、Durkalskiらの検定は $P=0.324$ ( $Z_D=0.456$ )であった。また、割合の差の95%信頼区間については、本研究の提案法であるスコア信頼区間(lower, upper)は(-0.0166,-0.0011)、Wald信頼区間は(-0.0153,-0.0014)であった。

### 2. 開発した統計プログラム

本研究では、

- 1) 正診率の差の検定
- 2) 正診率の差の信頼区間
- 3) 正診率の差の検定に必要なサンプルサイズ

の計算プログラムを統計ソフトRを利用して開発した。その実例を資料1に示した。

### C. 考察

二つの診断薬の非劣性を検証する臨床試験において、試験実施施設とは独立した複数名の読影者から得られた読影結果を総合的に利用する検定方法は、データから得られる情報を損なわないことから非常に有用な手段となる。この問題に対処できる方法の一つとして、Durkalskiらにより報告されたクラスターを考慮した対応のあるカテゴリカルデータの非劣性検定がある。Durkalskiらの検定方法はクラスター内のユニット数がクラスター間で異なる状況でも対応が可能であるが、Wald型の検定であるためサンプルサイズが小さい場合には非保守的な傾向を示すことが知られている。しかしながら、本研究で想定している状況では、被験者をクラスターと考えた場合、クラスター内のユニット数である読影者の数はクラスター

一間で全て同一であるため、Reference Standardとの一致率には多項分布を仮定できることから、この特徴に着目することによりWald検定に比べて保守的な性質を持つスコア型の検定である式(11)と、スコア信頼区間であ

表9. 眼疾患の患者840名の右目(R)と左目(L)において同一の2名の読影者により評価された地図状萎縮の有無

	Rater B						total
	Righth	Left	+	-	+	-	
Rater	+	+	4	0	0	1	5
A	+	-	0	5	0	3	8
	-	+	0	0	2	4	6
	-	-	2	9	10	800	821
total			6	14	12	808	840

る式(12)を誘導した。

本研究の提案法の性能を検討するため、第一種の過誤と検出力についてDurkalskiらの検定と比較した結果、第一種の過誤については本研究の提案法がDurkalskiらの検定方法に比べて名目の有意水準上側2.5%を概ね保つことが確認された。特に、サンプルサイズが小さい場合や一致率が分布の端に偏っている場合には、Durkalskiらの検定は非保守的な傾向を示すのに対して、本研究の提案法は保守的な傾向を示していた。検出力については、本研究の提案法とDurkalski検定は概ね同程度の検出力を示したが、サンプルサイズが小さく一致率が分布の端に偏っている場合には、本研究の提案法はDurkalskiらの検定に比べて保守的な傾向を示していた。しかしながらこの現象は、むしろDurkalskiらの検定が非保守的であることに起因していると考えられる。

まとめとして、本研究では、二つの診断薬の比較で非劣性を検証する臨床試験において、試験実施施設とは独立した複数名の読影者から得られた読影結果を総合的に利用できる検定方法及び信頼区間を誘導した。本検定はスコア型の検定であるため第一種の過誤が名目の有意水準に近く、Wald型の検定に比べて優れた性質を示すことがシミュレーションにより確認された。これらの成果は雑誌 Statistics in

Medicine に掲載された (Saeki and Tango, 2011).

#### D. 健康危険情報

該当せず

#### E. 研究発表

1) Saeki H. and Tango T. Non-inferiority test and confidence interval for the difference in correlated proportions in diagnostic procedures based on multiple raters. *Statistics in Medicine* 2011; 30: 3313-3327

2) Hida E and Tango T. Author's Reply: Response to Joachim Rohmel and Iris Pigeot. *Statistics in Medicine* 2011; 30: 3165

3) Nishiyama T, Takahashi K, Tango T, Pinto D, Scherer SW, Takami S, Kishino H. A scan statistic to extract causal gene clusters from case-control genome-wide rare CNV data. *BMC Bioinformatics* 2011; 12:205

4) Hida, E. and Tango T. On the three-arm non-inferiority trial including a placebo with a prespecified margin. *Statistics in Medicine* 2011; 30: 224-231

5) Tango T, Takahashi K, Kohriyama K. A space-time scan statistic for detecting emerging outbreaks. *Biometrics* 2011; 67: 106-115.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

#### 参考文献

1) Lehr RG, Kashanian FK. Three persistent issues in analysis of clinical trials involving diagnostic contrast agents. *Drug Inf J.* 2009;43:525-32.

2) Tango T. Equivalence test and confidence interval for the difference in proportions for the paired-sample design. *Statistics in Medicine.* 1998;17:891-908.

3) Durkalski VL, Palesch YY, Lipsitz SR, Rust PF. Analysis of clustered matched-pair data for a non-inferiority study design. *Statistics in Medicine.* 2003; 22:279-90.

4) Oden NL. Estimating kappa from binocular data. *Statistics in Medicine.* 1991; 10:1303-11.

5) 平成 22 年度特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」試験実施計画書(演習)、国立保健医療科学院、技術評価部、2012、1月。

<資料1>開発したプログラムとその使用例

ここでは、下の事例を使用して、その使用結果を示す。

<事例> 21名 (n = 21) の気管気管支樹への浸潤が認められた食道癌患者における狭窄の診断について、同一の三名 (K=3) の読影者が axial CT と minimal intensity projection (MIP) の評価を行なったデータを用いて、MIP の感度の axial CT に対する非劣性を検討した。その結果は下に示す 3x3 分割表に示したとおりである。ここで、非劣性マージンは  $\Delta=0.1$ 、片側有意水準を  $\alpha=0.025$  としよう (Rapp-Bernhardt et al. (1998). *British Journal of Radiology* 71, 1271-1278)

TP and FN by three radiologists		Axial CT slices				Total
		I	II	III	IV	
MIP	I	14	2	1	0	17
	II	0	0	0	0	0
	III	0	0	2	0	2
	IV	0	0	2	0	2
Total		14	2	5	0	21

a) 正診率の差の検定

以下では、プログラム名 (R関数名) を Ninf.test (freq, K, alpha, delta) とする。必要な入力パラメータと出力パラメータを以下に説明する:

```
# ARUGUMENTS
#   freq  : a vector of elements in the (K+1) times (K+1) contingency table
#   K     : a value of the number of raters
#   alpha : a value of the level of significance at one-sided
#   delta : a value of non-inferiority margin
#
# OUTPUT
#   Score.Z.value : test statistic of the score test
#   Score.p.value : p-value of the score test
#   Wald.Z.value  : test statistic of the Wald test
#   Wald.p.value  : p-value of the Wald test
#
```

実行例:

```
#
#   ldata <- c(14, 2, 1, 0,
#             0, 0, 0, 0,
#             0, 0, 2, 0,
#             0, 0, 2, 0)
#   out <- Ninf.test(ldata, 3, 0.025, 0.1)
#
```

```

#> out
#[[1]]
#[[1]]$Score.Z.value
#      [1]
#[1,] 1.753303
#
#[[1]]$Score.p.value
#      [1]
#[1,] 0.03977503 → 検定で有意でない (p > 0.025) 結果が得られる。つまり非劣性が検証
されない。
#

```

#### b) 正診率の差の信頼区間

以下では、プログラム名(R関数名)を CI.func (freq, K, alpha, if\_n, if\_p)とする。必要な入力パラメータと出力パラメータを以下に説明する:

```

# ARUGUMENTS
#   freq : a vector of elements in the (K+1) times (K+1) contingency table
#   K    : a value of the number of raters
#   alpha : a value of the level of two-sided confidence interval
#   if_n  : a value to adjust the initial value for calculation of the score-based
#           confidence limit in negative area
#           (Basically, We recommend to set a value of 1. If a calculation is not
#           complete, you should increase a value little by little.)
#   if_p  : a value to adjust the initial value for calculation of the score-based
#           confidence limit in positive area
#           (Basically, We recommend to set a value of 0. If a calculation is not
#           complete, you should increase a value little by little.)
#
# OUTPUT
#   Score.lower.CI : the score-based 1-alpha lower confidence limit
#   Score.upper.CI : the score-based 1-alpha upper confidence limit
#   Wald.null.lower.CI : the Wald-type 1-alpha lower confidence limit
#                       (under the null hypothesis)
#   Wald.null.upper.CI : the Wald-type 1-alpha upper confidence limit
#                       (under the null hypothesis)
#   Wald.alternative.lower.CI : the Wald-type 1-alpha lower confidence limit
#                               (under the alternative hypothesis)
#   Wald.alternative.upper.CI : the Wald-type 1-alpha upper confidence limit
#                               (under the alternative hypothesis)
#

```

実行例:

```

#   ldata <- c(14, 2, 1, 0,
#             0, 0, 0, 0,
#             0, 0, 2, 0,
#             0, 0, 2, 0)
#   out <- CI.func(ldata, 3, 0.05, 1, 0.1)
#
#> out
#[[1]]
#[[1]]$Score.lower.CI

```

```

#           [1]
#[1,] -0.1412687
#
#[[1]]$Score.upper.CI
#           [1]
#[1,] 0.1814759 → 正診率の差の信頼区間が -0.14 ~ 0.18 となる。
#

```

### c) 正診率の差の検定に必要なサンプルサイズ

以下では、プログラム名(R関数名)を Ninf.ssize (freq, K, alpha, beta, delta) とする。必要な入力パラメータと出力パラメータを以下に説明する:

```

# ARUGUMENTS
#   freq  : a vector of expected proportions (qNk and qSk)
#   K     : a value of the number of raters
#   alpha : a value of the level of significance at one-sided
#   beta  : a value of the 1-power
#   delta : a value of non-inferiority margin
#
# OUTPUT
#   Sample.size : estimated sample size

```

#### 実行例

検出力を 80%としたサンプルサイズを求める。

```

# Examples of execution
#
#   ldata <- c(0.05, 0.02, 0.05, : (qN3, qN2, qN1,
#   0.05, 0.02, 0.05) : qS3, qS2, qS1)
#   out <- Ninf.ssize(ldata, 3, 0.025, 0.2, 0.1)
#
#> out
#[[1]]
#[[1]]$Sample.size
#[1] 119.2904 ← 推定されたサンプルサイズ

```

分担研究報告書

WBDC システムを用いた治験の進捗管理システム（「CRC-Log Book」）の

さらなる利用について

研究分担者	長谷川彰	国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室長
	水沼周市	国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職
	齋藤美穂子	国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職
	吉岡恭子	国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職
	石川光信	国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室主査
	米島 正	国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室主査
	萩田麻代	国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室
研究協力者	山岸美奈子	国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職

研究要旨

治験実施における「症例の集積性」等の問題に対応するため、国立病院機構（以下、NHO）では治験ネットワークの機能強化を進めている。今回、この NHO 治験ネットワークの機能強化の一環として NHO 医療機関の治験の進捗を管理する Web-based Data Capture (WBDC) システムによる「CRC-Log Book」を構築し、1年4ヵ月が経過した。各医療機関において、普及、定着してきたことから、入力作業等に関して、画面表記や出力フォーム等に関する追加・修正等の要望が増えてきたことから、利用者がより使用しやすいよう定期的にシステムの修正を行ってきた。課題登録・管理にあたっては NHO 本部が行うこととし、各 NHO 医療機関ではそれぞれ“インフォームドコンセント (IC)”、“治験薬投与開始”、“治験終了”等といった被験者対応の入力を進めているところである。

本システムの機能は、NHO 本部で各課題の進捗状況がオンタイムで閲覧可能であり、それぞれの課題の属性（Phase、薬効分類、投与期間等）に応じた集計が可能となっている。また NHO 医療機関では同じ課題を実施する医療機関で相互に進捗を閲覧することが可能で、さらに「掲示版」による情報交換を行える機能を有している。

現在までの運用では、NHO 本部から登録期限等の情報発信や課題の進捗について NHO 本部、実施医療機関、治験依頼者の三者で検討する際のツールとしても利用できることから、実際に進捗が進んだ課題があり、依頼者が期待する目標症例に大きく寄与することができた。

この進捗管理システム「CRC-Log Book」では NHO 本部と各 NHO 医療機関における情報共有に主眼を置いており、症例の集積性向上に寄与することを第一の目標として考えている。その点でも医療機関での迅速な進捗入力がかぎであり、NHO 本部における進捗管理の重要性は大きい。今後、NHO の治験ネットワークの機能をより強化していく上で、この「CRC-Log Book」のさらなる機能向上及び活用をしていきたい。

A. 研究目的

今般の日本国内における治験の実施については症例の集積性を如何に向上するかということが大きな課題の一つとなっている。この問題は「新たな治験活性化5カ年計画における中間見直しに関する検討会」の報告書の中でもその必要性が述べられており、医薬品の早期開発・承認のためにも喫緊の体制整備が求められている。この問

題に取り組むにあたり、NHO 本部では傘下の医療機関間の治験ネットワーク機能の充実を進めている。治験ネットワークをより機能的なものにするには、治験に参画する医療機関が互いに実施状況を把握しながら、担当者間で情報交換を密に行える環境作りが必要である。特に、難易度の高い治験の受託が増えてきている中、様々発生する問題に対する処理能力等が求められることから、NHO ネットワークとしては、さらなる CRC-Log

Bookの機能向上を図っていく必要がある。NHO本部がNHO医療機関で行う全治験の進捗状況をオンラインで把握することで、NHO医療機関、治験依頼者と三者間で情報の共有を密に行う環境が整ったことから、さらなるCRC-Log Bookの有用性等を検討することを目的とした。

## B. 研究方法

国立病院機構の全144医療機関(平成24年3月現在)、全治験課題を対象として、インターネット回線を利用した治験の進捗(インフォームドコンセント(IC)実施、被験者対応等)を入力・管理するシステムを構築した。Webデータサーバーには「Oracle10g<sup>®</sup>」を用いた。

-主な機能と運用方法-

(各NHO医療機関)

- ①ID、パスワードの管理：各NHO医療機関の全担当臨床研究コーディネーター(CRC)に対しそれぞれID、パスワードを付与。部外者によるアクセスを制限。
- ②被験者対応の入力・実施状況の管理：各治験課題における被験者対応(IC実施・取得、治験薬投与開始、後観察移行、治験終了・中止)についてCRCがオンラインで入力。
- ③治験手続き等のログ管理：IRB実施日、契約日、First patient in (FPI)、Last patient in (LPI)の記録・表記により、他院との手続きスピード差を可視化(④参照)。
- ④同じ課題を実施するNHO医療機関間では相互に進捗を閲覧することが可能。
- ⑤「掲示板」機能によるNHO医療機関間の情報共有：掲示板ではテキスト入力及び資料のファイル添付が課題単位で可能であり“FPI事例”といった被験者対応の事例紹介等の情報提供・相談が可能。
- ⑥各医療機関窓口の設定：NHO医療機関がそれぞれ各課題に「課題担当者」を登録することで、実施医療機関の担当者が表記。情報交換等の際の連絡窓口の明確化。
- ⑦入力データの出力：進捗一覧等の各画面がEXCEL<sup>®</sup>ファイルによる出力が可能。院内会議、スタッフミーティング等で用いる資料作成へも対応。

(NHO本部)

- ⑧ NHO本部の課題管理：NHO本部が各実施医療機

関より治験課題の基本情報を入手し、システム登録を実施。本部が本システムの運営・管理を行う。

- ⑨課題の進捗管理：NHO医療機関で実施する全治験の実施状況が閲覧可能。進捗状況をオンラインで確認し、必要に応じて当該医療機関への支援、治験依頼者との調整を早期に実施。
- ⑩入力データの集計機能：各NHO医療機関における入力データをログ管理することにより、指定する期間毎に被験者対応内容の集計が可能。また、各課題の属性(企業主導/医師主導、Phase、グローバル/国内、薬効分類、投与期間等)から課題検索・集計が可能。国内の開発トレンドにあわせた実施医療機関の選定・支援を実施。
- ⑪「お知らせ」機能による情報の発信：各対象課題に参加するNHO医療機関に対し、本部で対応・入手する等した情報を「お知らせ」として提供。全国・全世界の進捗や逸脱事例発現等に対する速やかな注意喚起を実施

## C. 研究結果

### (1) CRC-Log Bookの機能強化

NHO本部が各施設の治験の進捗管理等を行い、各施設への指導等を通じて、治験期間の短縮や症例集積性の向上、実施施設間での情報共有等、治験実施症例数の増加を図ることが可能となった。特に掲示板等の機能を強化したことにより、治験依頼者からの案内や各施設の事例紹介等を、本部から随時、情報発信することが出来るようになった。「お知らせ」機能の機能を強化したことによりNHO-CRBの“審査結果速報”や“海外逸脱事例に関する注意喚起”、“登録期間終了・延長”等、計79件の情報を発信し、さらに「掲示板」では「NHO-FPI」(NHO医療機関の中で最初の被験者登録)といった進捗への取組み、治験関連の情報提供、治験依頼者からの“レター案内”等がNHO本部・各医療機関を合わせて計67件の掲載があり、各医療機関の情報共有のツールとして使用がなされた。

### (2) 症例集積性の向上

症例エントリーが好ましくない課題においては、NHO本部、実施医療機関、治験依頼者の三者で問題点の抽出等を行い、進捗の促進対策を検討する等の対応を行うことが可能となり、依頼者が求める目標症例数を完遂することができた。これら実績については、第65回国立病院総合医学会にて発表を行った。

### (3) 個別CRCの評価

治験説明、同意取得、投与開始の実績より、ベストCRCの把握が可能となった。CRC-Log Bookはオンタイムに治験の進捗状況を把握するシステムであり、各医療機関のCRCにはタイムリーな入力をお願いしている。第65回国立病院総合医学会時(岡山)に開催する「CRC意見交歓会」にて、実績を示したCRCに対して表彰式を行った。

### (4) NHO本部の治験推進体制の構築

新たな治験活性化5カ年計画における中核病院に期待される機能として、治験ネットワークにおいて治験手続等が円滑に実施されるよう、拠点医療機関とともに治験事務等においても効率化を図っていることが求められており、CRC-Log Bookの進捗管理により試験開始前～試験終了までのフルサポート体制が整ったことにより、国立病院機構本部の治験支援体制が構築された。第8回中核病院拠点病院等協議会にて発表

### D. 考察

日本医師会の治験等適正化作業班(座長=伊藤澄信・NHO本部総合研究センター臨床研究統括部長)より、「治験等の効率化に関する報告書」が提示された。治験の国際化の流れの中、日本の症例集積性が諸外国と比較して必ずしも高くないこと、各医療機関における被験者候補となる対象疾患患者数等の把握が困難なことなどから、国内において複数の医療機関が連携し、「あたかも一つの医療機関のように機能すること」により、アジア諸国のメガホスピタルと同等の症例集積が可能となるような体制を構築する必要があると示されている。国際共同治験が増加している中、重篤な疾患などを対象とした治験などが増加してきており、治験の難易度にもよるが、症例集積や実施医療機関の選定が厳しい状況になってきている。このような現況の中、NHO-CRBをさらに円滑に実施していく必要があり、そのためには、治験の進捗状況を随時把握するシステムを活用するなど、本部と各医療機関が連携し合いながら、治験実施期間の短縮及び症例集積性の向上を図り、治験実施症例数の増加を目指すことはもちろんのこと、医療機関間の情報共有、依頼者への情報発信が求められてくる。また、平成24年4月からNHOでは、実績に基づいて支払うPerformance Based Paymentを導入する予定であることから、各課題の進捗状況等が把握できるCRC-Log Bookの機能向上等をさらに図って行きたい。

### E. 健康危険情報

該当せず

### F. 研究発表

- 1) 石川光信、米島 正、水沼周市  
井出泰男、齋藤美穂子、吉岡恭子  
後澤乃扶子、萩田麻代、長谷川 彰  
伊藤澄信

「中央治験審査委員会(NHO-CRB)の現状とCRC-Log Bookの機能と有用性について」

～NHO-CRB対象課題を中心に～

第65回国立病院総合医学会(岡山)

平成23年10月7日

### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

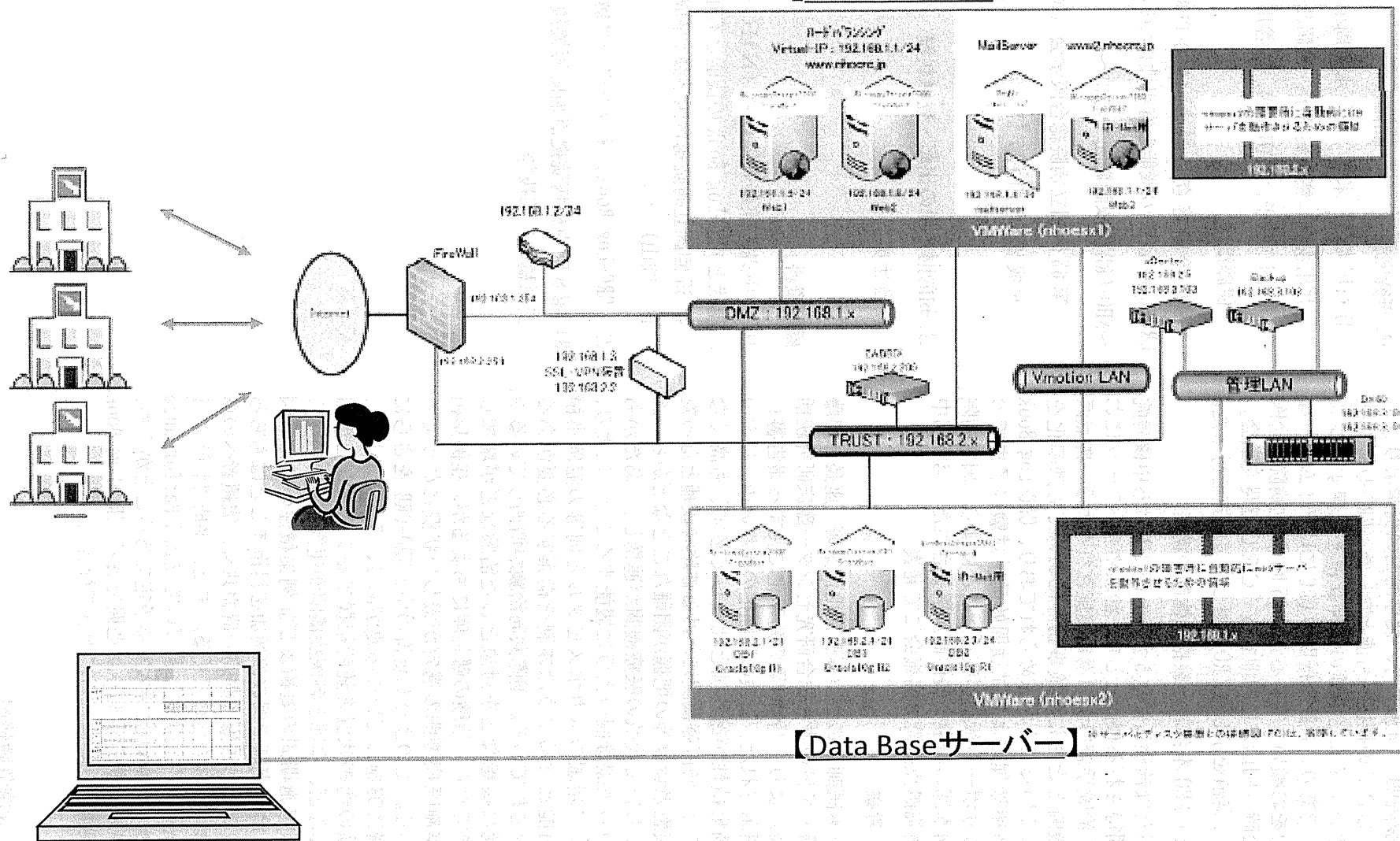
### 添付資料

- 1) 「中央治験審査委員会(NHO-CRB)の現状とCRC-Log Bookの機能と有用性について」  
第65回国立病院総合医学会:平成23年10月7日(岡山)
- 2) 「CRC-Log Book」ネットワーク構成図
- 3) 第8回中核病院拠点病院等協議会ポスター発表原稿の一部抜粋



# 「CRC-Log Book」ネットワーク構成図

## 【Webサーバー】



## 中央治験審査委員会（NHO-CRB）の現状と CRC-Log Bookの機能と有用性について ～NHO-CRB対象課題を中心に～



国立病院機構本部 治験推進室  
石川 光信

National Hospital Organization Clinical Research Center

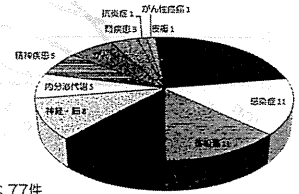
## 国立病院機構本部 中央治験審査委員会 NHO-CRBの運営状況（平成23年9月現在）

- ・新規課題（平成23年4月～9月）：計18件
- ・実施中の課題：計46件（治験44件、製造販売後臨床試験2件）
- ・参加中の医療機関：延べ257施設（平均 約5.6施設/課題、最大 21施設/課題）

### ●審査依頼課題件数

内 訳	件 数
国際共同治験	35
国内治験	36
医師主導治験	6

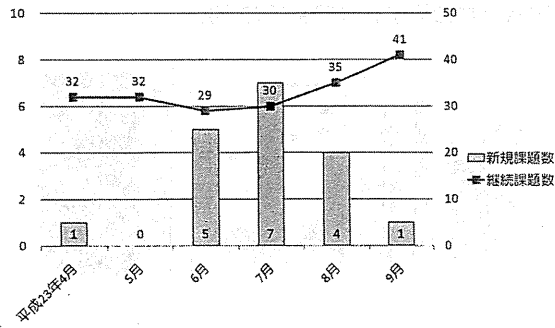
### ●薬効分野別件数



計：77件  
（終了課題31件を含む）

National Hospital Organization Clinical Research Center

## 平成23年度 新規課題数と継続課題数 (NHO-CRB)



National Hospital Organization Clinical Research Center

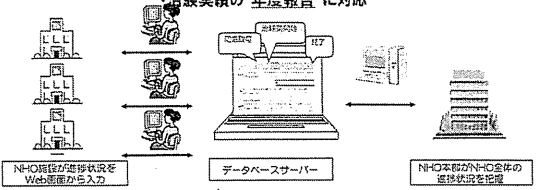


## CRC-Log Bookを利用した治験の進捗管理

目的：本部が医療機関の治験の実施状況を把握する  
 ・治験獲得に向けた治験依頼者への情報発信  
 ・進捗促進対策の早期実施等

方法：インターネット回線を利用  
 CRCによる治験等の進捗の入力

対象：NHO医療機関で実施する治験及び製造販売後臨床試験  
 （医療機関IRB課題、NHO-CRB 課題）



National Hospital Organization Clinical Research Center

WBDC: Web-based Data Capture

課題毎に治験実施上のノウハウ等の入力が可能  
 （本部 ⇄ 医療機関、医療機関 ⇄ 医療機関）

課題一覧 本部からの依頼状況  
 お知らせ(全般) 最新5件

IRB番号	担当医療機関	依頼者	依頼内容
IRB11111	医療機関A	医師	治験実施
IRB22222	医療機関B	製薬会社	治験実施
IRB33333	医療機関C	医師	治験実施

医療機関の担当者がその治験に関する相談等の  
 情報交換ができるよう一覧化（課題毎）

課題一覧 > 15件以上の取扱依頼者を対象と  
 して、追加情報 担当表

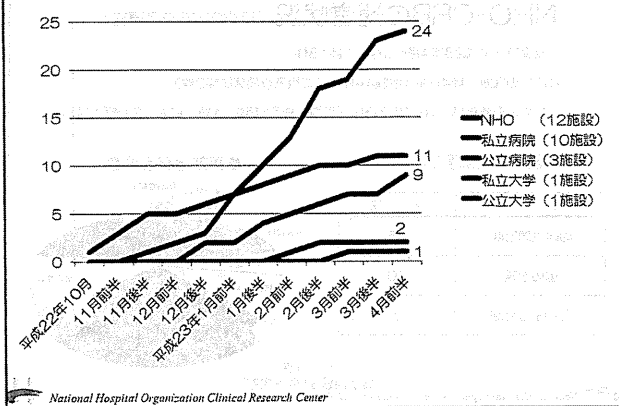
担当表	担当	担当	担当	担当	担当
担当表	担当	担当	担当	担当	担当

全国の進捗、逸脱事例集等の  
 情報提供（本部 ⇄ 医療機関）

お名前	氏名
タイトル	プロジェクト名
本文	

National Hospital Organization Clinical Research Center

### ある治験の症例登録状況①



National Hospital Organization Clinical Research Center

### ある治験の症例登録状況② ~CRC-Log Bookからのデータ~

施設名	初回IRB	最終IRB	FP1	LP1	終了日	契約症例数 初回	総契約症 例数	総登録症 例数	IRB取得 例数	終了 例数	実症 例数
医療センター	2010/9/14	2010/5/16	2010/11/28	2011/3/28	2011/7/4	2	4	4	4	4	4
医療センター	2010/9/14	2010/5/16	2010/10/15	2011/2/15	2011/6/17	3	5	5	5	5	5
医療センター	2010/9/14	2010/5/16	2011/1/27	2011/3/30	2011/6/30	3	3	2	2	2	2
病院	2010/9/14	2010/5/16	2010/11/2	2011/3/1	2011/5/24	2	3	2	2	2	2
医療センター	2010/9/14	2010/5/27	2011/2/28		2011/6/28	2	2	2	1	1	1
医療センター	2010/5/14	2010/5/17	2011/2/25	2011/3/21		2	2	2	2	2	2
病院	2010/5/14	2010/5/17			2011/3/16	2	2	0	0	0	0
病院	2010/9/14	2010/5/16	2011/2/7	2011/4/1	2011/6/22	3	3	3	3	3	3
医療センター	2010/9/14	2010/5/17	2010/11/2	2011/2/16		2	3	3	2	2	2
医療センター	2010/5/14	2010/5/24			2011/2/1	2	2	0	0	0	0
医療センター	2010/9/14	2010/5/21	2010/11/15			3	3	1	1	1	1
病院	2010/9/14	2010/5/16	2010/11/19	2011/2/28		2	2	2	2	2	2
合計	2010/9/14	2010/5/16	2010/10/16		2011/3/1	28	34	26	24	24	24

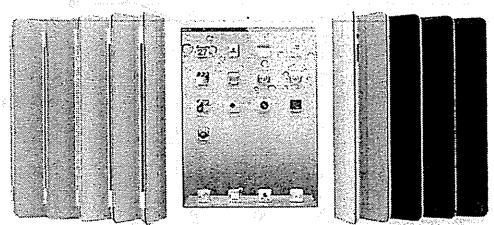
### ある第Ⅲ相試験 ~CRC-Log Bookからのデータ~

施設名	FP1	LP1	契約症例数 初期	総契約症 例数	総登録症 例数	IRB取得 例数	IRB中止 例数	投与開始 例数	投与終了 例数	終了 例数	実症 例数
病院	2011/2/23	2011/3/23	4	8	5	5	0	0	0	5	5
医療センター	2011/2/4		4	4	3	3	0	0	0	3	3
医療センター	2011/5/28		4	4	2	2	0	0	0	2	2
病院	2011/1/27		4	4	3	3	0	0	0	3	3
病院	2011/4/15	2011/6/6	4	5	3	4	0	0	0	4	4
医療センター	2011/2/16	2011/7/29	4	4	8	5	1	0	0	4	4
病院	2011/4/15	2011/8/26	4	4	3	0	0	0	0	0	0
医療センター	2011/4/15	2011/8/26	4	4	6	5	1	1	1	2	4
医療センター	2011/1/21	2011/2/11	4	7	7	7	0	0	0	7	7
医療センター	2011/2/15		4	4	4	4	1	0	0	3	3
医療センター	2011/2/25		4	4	1	1	0	1	0	0	1
医療センター	2011/2/17		4	4	2	1	0	0	0	1	1
医療センター	2011/4/15		4	4	5	3	0	1	0	2	3
医療センター	2011/5/11		4	4	3	3	0	0	0	2	2
医療センター	2011/5/20	2011/7/28	4	5	9	5	0	0	0	5	5
医療センター	2011/2/25	2011/3/11	4	8	6	5	0	0	0	6	6
医療センター	2011/5/28	2011/8/20	4	4	5	5	1	0	0	4	4
医療センター			4	4	3	0	0	0	0	0	0
医療センター	2011/3/8		4	4	1	1	0	0	0	1	1
病院	2011/1/5		4	4	3	3	0	0	0	3	3
医療センター	2011/2/11	2011/8/5	4	5	4	4	0	1	0	3	4
医療センター	2011/1/21	2011/1/21	4	4	4	4	0	0	1	3	4
合計	2011/1/5		88	100	92	74	4	4	2	63	63

National Hospital Organization Clinical Research Center

### 展望

審議資料の電子化 (iPad2の利用)



National Hospital Organization Clinical Research Center

### まとめ

- ▶ 掲示板等の機能の有効活用
  - ✓ 依頼者からの情報提供
  - ✓ 施設間の情報共有
- ▶ 進捗状況の把握 → 迅速な入力
  - ✓ みなさんの協力が必要です!
- ▶ 依頼者へのアピール
  - ✓ CRB課題の実績が上がる ⇔ NHO施設全体の治験の獲得
- ▶ CRCの業務実績
  - ✓ 行った業務はCRC-Log Bookへ入力!

National Hospital Organization Clinical Research Center

分担研究報告書

国立病院機構本部中央治験審査委員会の審議資料の電子化について

分担研究者 石川 光信 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室  
米島 正 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室  
水沼 周市 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職  
長谷川 彰 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室長  
伊藤 澄信 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部長

研究要旨

今般の治験実施における「症例の集積性」等の問題に対応するために国立病院機構（National Hospital Organization:NHO）では治験ネットワークの機能強化を進めている。NHO の治験ネットワークを活用するため、国立病院機構本部中央治験審査委員会（NHO-CRB）を運営し、複数の NHO 施設で行っている同一の治験について、NHO-CRB で審議を行っている。また、NHO 医療機関の治験の進捗を管理する Web-based Data Capture（WBDC）システムによる「CRC-Log Book」を導入し、治験の進捗の管理も行っている。

平成 20 年 11 月から始まった NHO-CRB だが、本年度は昨年度に比べて新規に受託する治験の課題数が増え、平成 24 年 3 月現在、65 課題の審議を行っている。現在は、紙の資料で審議を行っているため、毎月の審議資料が膨大になり、審議資料の準備、NHO-CRB 終了後の審議資料の廃棄や郵送コストの削減等を目的に審議資料の電子化を進めていく必要がある。

A. 研究目的

今般の日本国内における治験の実施については症例の集積性を如何に向上するかということが一つの課題である。このことは「新たな治験活性化 5 力年計画」（厚生労働省・文部科学省、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0119-10.html>）における中間見直しに関する検討会報告の中でもその必要性が述べられており、医薬品の早期開発・承認のためにも喫緊の体制整備が求められているところである。

国立病院機構では傘下の医療機関（以下、NHO 医療機関）間の“治験ネットワーク機能”の充実を進めている。その取り組みの一つとして、国立病院機構本部中央治験審査委員会（NHO-CRB）を運営し、複数の NHO 医療機関で行っている同一の治験について、NHO-CRB で審議を行っている。現在、NHO-CRB では、65 課題の審議を行っており、紙の審議資料が膨大なものとなっている。審議資料の電子化を行うことで、NHO-CRB に係る準備と終了後の審議資料の廃棄等に係る業務の効率化を行う。

また、NHO-CRB の際に事務局で作成している議事次第、議事概要、及び結果通知書等の作成について、審議資料を電子化するシステムの中に組み

込むことで業務の効率化を図る。

B. 研究方法

審議資料の電子化を行うにあたり、まず閲覧用の端末の選定を行った。閲覧用の端末は、セキュリティと普及度、操作感から iPad2<sup>®</sup>を選択した。

また、NHO-CRB 委員への電子化された審議資料の提供方法については、ファーマメディカルソリューションの IRB システム、「CT-Portal」を導入した。

次に、審議資料の電子化に際し幾つかの手順書等を整備した。

- ① 審議資料の電子化に関する手順書
- ② iPad2<sup>®</sup>利用規程
- ③ 誓約書（説明書）
- ④ 電子資料の作成について
- ⑤ iPad2<sup>®</sup>の設定について

iPad2<sup>®</sup>のセキュリティ等の管理は、「iPhone 構成ユーティリティ」を使用し、11 名の NHO-CRB 委員と事務局員が使用する 20 台の iPad2<sup>®</sup>を管理している。

C. 研究結果

現在 NHO-CRB で審議している 65 課題について全ての審議資料が電子化されると、印刷費と審議