

201113002B

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 21～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 伊 藤 澄 信

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書	
1. 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	----- 3
2. 科学的根拠を報告できる臨床研究デザインと統計手法に関する研究 丹後 俊郎	----- 13
3. 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～平成 23 年度 総括研究報告書) 伊藤 澄信	----- 23
II. 研究成果の刊行に関する一覧	----- 45

平成 21 年度～23 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 総合研究センター	臨床研究統括部長
研究分担者	丹後 俊郎	昭和女子大学大学院生活機構研究科	客員教授
	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
	井出 泰男	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 (H21、22 年度)	治験専門職
	信澤 治子	国立病院機構本部 医療部研究課 (H21 年度)	治験専門職
	志賀 朋恵	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 (H21、22 年度)	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	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	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	治験推進室係員

区分	名前	区分	所属・職名
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
	北原 沙衣子	データセンター	データマネージャー
	山口 若菜	データセンター	データマネージャー
	川畑 詠子	データセンター	データマネージャー
	菅野 綾香	データセンター	データマネージャー
	田中 亜由美	データセンター	データマネージャー
	木村 早希	データセンター	データマネージャー
	上柿 涼子	データセンター	データマネージャー
	美齊津あゆみ	データセンター	データマネージャー

I 総合研究報告書

総合研究報告

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 国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長

研究要旨

独立行政法人国立病院機構(NHO)はわが国最大の一法人病院ネットワークであり、12臨床研究センター、72臨床研究部、45院内標榜臨床研究部という研究組織を持つ。それらの臨床研究組織を統括するNHO本部において、治験および臨床研究に関する事業運営基盤整備をさらにおし進め、23年度までに構築された臨床研究データ管理システムを利用したEBM推進のための大規模臨床研究(以下、EBM推進研究)やNHO独自の医師主導治験を新規・継続して実施し、臨床研究デザイン研修会などを通じて人材育成を継続していくことはわが国の臨床研究推進体制のモデルとなり得る。また実施医療機関のCRCが治験だけでなく、臨床研究に参画することは迅速な治験症例登録につながることを期待される。

平成18年度から、遠隔操作できるWEBデータセンター(www.nhocrc.jp)を外部に設置した。分担研究者である昭和女子大学丹後客員教授による生物統計学等の指導を得てNHO本部が主体となつて行う多施設共同前向き臨床研究等の研究計画書作成からデータ解析業務を行う傍らOJTとして人材を育成してきた。EDCを用いたデータマネジメントとして18年度6課題、19年度3課題、21年度3課題、22年度2課題のEBM推進研究を初め、21年度に勃発した新型インフルエンザA/H1N1(当時)インフルエンザワクチン関連の医師主導治験を含む指定研究、厚生労働科研等5本、国立病院機構職員を対象としたワクチン接種の有効性を検討したMMRV研究、H5N1型インフルエンザワクチンに係る研究(厚生労働科研)2臨床試験、DPP-4阻害薬による膵β細胞保護効果に係る臨床試験を実施している。医師主導治験「パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験」は142例の症例登録が終了し、データマネジメント、オンサイトモニタリングを実施した。医師主導治験を独自に実施できる体制整備としてInteractive Web Response System(IWRS)、盲検性を維持したままの治験薬配送システム、医師主導治験安全性情報共有システムなどを完成させ、平成24年3月に医師主導治験である糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬(シロスタゾール)の有効性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検用量比較試験についても治験届を提出した。NHO職員を対象に分担研究者の丹後の協力のもとに実施計画書の生物統計学的質向上のための研修を実施した。本システムを利用するNHO共同研究事務局としてiRnetに加えNHO三重病院を事務局とする「インフルエンザ入院患者の実態と重症化予測因子の検討」班データベースが加わった。本WBDCシステムを利用した治験の進捗管理システム(CRC-Log Book)も平成22年11月から稼働させ、平成22年度、23年度のNHOで実施された治験の進捗管理を行っている。

本研究事業で整備したホームページは<http://www.nhocrc.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	昭和女子大学客員教授(21年度まで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(22、23年度)
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(23年度)
井出康男	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(21、22年度)
志賀朋恵	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(21、22年度)
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(21年度)
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(23年度)
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(23年度)
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(23年度)

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
-------	---------------------------------

A. 研究目的

わが国の医学研究は、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、臨床研究を行う上での基盤の脆弱さが原因と考えられている。また、治験についても、その基本形態となる臨床研究基盤が脆弱のため国内での治験事業推進が困難な状況にある。臨床研究の活性化のためには、十全な臨床研究基盤を元に、多施設が共同し、共通の研究計画書に沿った研究を実施することが必要である。そのためには多くの施設参加を前提にした基盤整備が肝要であり、NHOのような研究体制のある事業体でのモデルの拡充がわが国全体の臨床研究・治験の活性化モデルとなり得る。

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(以下 NHO)本部において、EBM 推進研究などの共同臨床研究および医師主導治験を行う上で、研究計画作成の支援と患者データのマネジメントを行いNHO各施設と連携できるデータセンターを構築すること、臨床研究に関する知識・技術を体得したデータマネージャーを養成すること、NHO 病院の研究者への臨床研究デザイン、研究倫理研修などを通じて、NHO 病院の研究者のレベルを向上させることにある。臨床研究中央倫理審査委員会に加え、中央治験審査委員会が平成21年11月から発足したことで「H1N1 インフルエンザワクチン(新型インフルエンザ)の有効性の検討について」や「パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性：多施設共同プラセボ対照二重盲検試験」の医師主導治験のようにNHOの多施設を対象とした治験も迅速に実施可能となった。匿名化を実施し、患者の個人情報保護を遵守した上で、eCRFによるペーパーレスを指向した環境負荷の少ないWeb-based Data Capture (WBDC)システムを構築してきたが、数多くの臨床研究を運用することで明らかとなった問題点を改善しながら、ソフトウェアの改良を重ね、医師主導治験を円滑に実施できる質の高い研究基盤を構築することを目的とする。医師主導二重盲検比較治験を開始するにあたって、調整割付が可能な Web を用いた IWRS (Interactive Web Response System)、盲検性を維持したままの治験薬配送システム、医師主導治験安全性情報共有システムなどを開発しエビデンスレベルの高い臨床試験を実施できる体制を整備する。また、同じ Oracle サーバー上に開発した治験薬管理システム (CRC-Log Book) を運用することで、治験を実施している施設間で、互いの施設の進捗状況を確認し、ノウハウの共有を可能にし、同時に中央で進捗管理が可能となった。また、機構本部事務局と同様の研究事務局機能をNHO 病院に均等化する

ることを目的に WBDC の VM (バーチャルマシン) 化も図った。

この研究の特色・独創的な点：

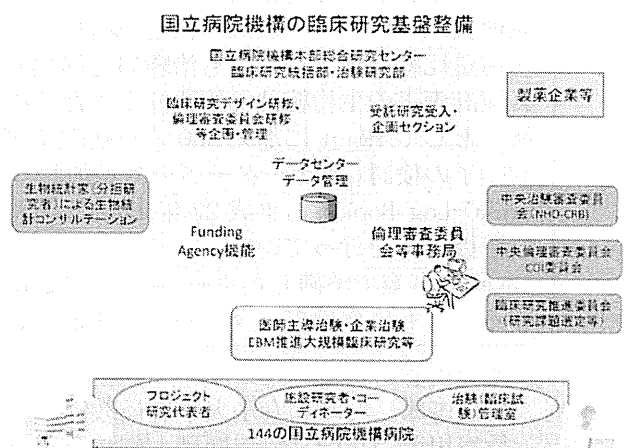
本研究事業の特色は、研究ネットワークを中心に、大規模で、質の高い臨床エビデンスとなりうる多施設共同研究を前提とした研究基盤があること、多施設から同時にデータ入力が可能で、治験にも対応した WBDC (平成22年医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の実施調査で適合) を用いたデータクリーニング基盤構築に重点を置いていることである。また、一法人として、多施設をとりまとめる組織が研究機関となっているために、中央で倫理審査(臨床研究、治験とも)を行い、セキュリティを強固な状態に保ち、かつ円滑な情報交換を行うことが出来る理想的な基盤が活用できる。21年度から23年度にかけて計6本の治験届を PMDA 提出し、医師主導治験を含めた精度の高い臨床研究基盤モデルの構築していることである。

B. 研究方法

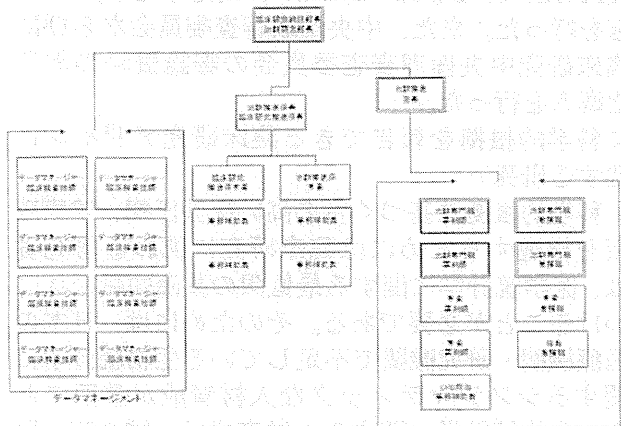
NHO における臨床研究の基盤整備をするために以下の項目を実施する。

〈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。



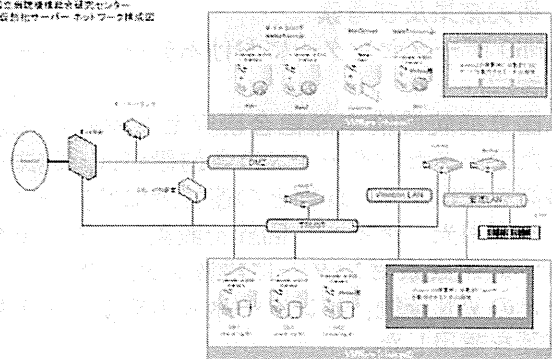
研究組織図(平成 24 年 3 月)



<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データセンター(日立情報システムズ東京センタ)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 画面を完成させた。

国立病院機構国立研究開発センター
仮想化サーバー ネットワーク構成図



<NHO が行う医師主導治験に関する研究計画作成支援ならびに実施>

国立病院機構共同研究として採択された課題のうち、医師主導治験として実施することが妥当と判断された「パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験」を 22 年度国立病院機構指定研究として開始した。この試験は二重盲検比較試験のため、治験薬割付として Web を用いた IWRS (Interactive Web Response System) を WBDC に付与し、盲検性を維持したままの治験薬配送システムなどを開発した。医師主

導治験として平成 23 年 2 月に治験届を医薬品医療機器総合機構に提出し、平成 24 年 4 月までに目標 142 症例を登録した。また、20 年度の EBM 推進のための大規模臨床研究として選定されていた「糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬(シロスタゾール)の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検用量比較試験」が PMDA の治験相談、プラセボを含む治験薬の提供を経て、2012 年 3 月に治験届を提出した。

平成 21 年度に開始した「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) 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)について引き続きデータクリーニング、データの取りまとめなどを 22 年度中に実施し、終了した。特に、「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)は平成 22 年 4 月に承認申請を行ったが、追加試験を要求されたため、それぞれの企業(4 所社)が追加治験を実施したが、23 年 8 月に小児用量変更について厚生労働省から承認された。なお、「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)は得られた結果として新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチンの既承認用量 1 回投与で十分な免疫原性が認められ、倍量接種あるいは 2 回接種の必要がないことが明らかになったため、治験終了届を提出したが、承認申請を行っていない。

<多施設共同研究ならびに指定研究等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 16 課題(医師主導治験を除く)、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等のデータマネジメントを行ってきた。22 年度はプレパデミックインフルエンザワクチン H5N1 新規株に係る試験(厚生労働科研)、NHO 本部主導臨床試験「DPP-4 阻害薬による膵β細胞保護効果の検討」、23 年度は「沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いたパンデミック対応(異種株連続接種によるパンデ

ミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果)の研究」(厚生労働科研)を開始した。

<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(2日間)、治験・臨床研究倫理審査委員研修(1日あるいは2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)、治験・臨床研究医師対象研修(訪問施設毎に各1日)を毎年行った。

<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21年度の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、治験終了届を提出し、総括報告書まで作成した。

パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験については治験調整事務局(NHO宇多野病院)と協力して、IWRSシステム、治験薬配送システムに加え、医師主導治験安全性情報共有システムを構築した。また、平成23年4月以降は調整事務局業務をNHO宇多野病院に移管することとし、調整事務局業務のNHO病院内への水平展開をはかった。モニタリング業務並びにデータマネージメントは本研究で実施している。この経験を踏まえて、20年度のEBM推進のための大規模臨床研究として選定されていた「糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬(シロスタゾール)の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検用量比較試験」がPMDAの治験相談、プラセボを含む治験薬の提供を経て、2012年3月に治験届を提出したが、オンサイトモニタリング業務並びにデータマネージメント業務を機構本部で実施することにしている。

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

NHOでは平成21年11月からNHO中央治験審査委員会を実施している。NHO病院群の治験ネットワーク機能をより充実するために、治験医療機関の互いの実施状況を把握したり、担当者間で情報交換を密に行える環境が必要である。本研究のWBDCシステムを利用し、治験の進捗(IC実施、被験者登録等)を入力・管理するシステムを構築した。治験効率化に関する報告書(医政局研究開発振興課長通知(医政研発0630第1号、平成23

年6月30日)に応じて24年度から開始するPerformance Based Paymentに対応するための改修を行った。また、中央治験審査委員会ならびに臨床研究中央倫理審査委員会の審議資料の電子化導入を行った。

<科学的根拠を報告できる臨床研究デザインに関する研究>

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する。科学的根拠を報告できるための統計的な研究デザインに必須であるサンプルサイズ設計のためのプログラム、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などを検討した。

C. 研究結果及び考察

(NHOデータセンターにおけるデータマネージャーの育成)

国立病院機構本部総合研究センター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、日立情報システムズ東京センターに設置された外部サーバーとのVPN接続、インターネット環境、専用外線電話を運用した。

21年度からの3年間で21年度、22年度および23年度EBM推進研究、および、20年度EBM研究ではあるが医師主導治験である糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬(シロスタゾール)の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検用量比較試験、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、DPP-4阻害薬による膵β細胞保護効果に係る臨床試験、厚生労働科研による「沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」、「沈降インフルエンザワクチンH5N1を用いたパンデミック対応(異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む

幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果)の研究」を中心にWBDC画面設計、ロジカルチェック作成などを、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8名(平成24年3月現在)で作成した。

<データセンターにおけるデータマネージメント業務>

21年度からの3か年は前研究から引き続き、NHOで実施しているEBM推進のための大規模臨床研究のうち初期登録の終了した18年度分6課題(延べ355施設、10,947症例、19年度分3課題(延べ123施設、5,300症例)に加え、現在も登録中の20年度分1課題(51施設、239症例、医師主導治験除く)、21年度分3課題(延べ105施設、4,929症例)、22年度分2課題(延べ96施設、1,008例、いずれも24年3月31日現在)のうち20年分を除くすべての研究のデータ登録作業、クリーニング作業を本事業でOJTとして雇用している8名の常勤的臨床検査技師が実施した(表1)。23年度のEBM研究課題として2課題の多施設研究を行うことが決定しており、本WBDCシステムを適用するようにeCRFをデザインし、1課題についてはロジカルチェックを含めてほぼ完成した。21年度に実施した小児対象医師主導治験4試験(計8施設、360名)は22年度にPMDAの实地調査を受けたが、各申請者による追加治験結果とあわせて、平成23年8月に製造販売承認された。「沈降インフルエンザワクチンH5N1を用いたパンデミック対応(異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果)の研究」は平成23年度中に、異種株連続接種試験として100名、初回接種単回投与試験として200名、安全性確認試験として931名の計1,231名の初回接種が終了し(平成24年3月31日現在)、現在も継続中である。「DPP-4阻害薬による膵β細胞保護効果の検討」は平成22年11月に開始し、557名が登録され、現在実施中(平成25年3月投与期間終了予定)である。「パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験」も平成23年2月に治験届をPMDAに提出し、平成24年4月までに予定症例数の142例を登録した。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)がかけられており、WEB入力=単純ミスが排除されているという認識が入力者に多いこともあり、22年度からはWBDC上に可能な限りロジカルチェックをかけることにした。

外

(臨床研究デザイン研修等の開催、表2)

21年度は平成22年2月28日～3月1日に医師20名、看護師18名、薬剤師2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16名、看護師17名が受講した。

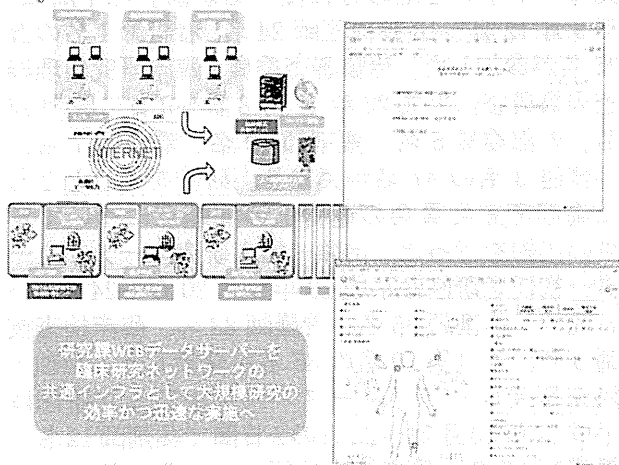
22年度は国立病院機構本部が主催する「臨床研究のデザインと進め方に関する研修」は平成22年9月3日～4日に医師23名、看護師6名、薬剤師2名の計31名が参加した。治験審査委員・臨床研究倫理審査委員研修は平成22年12月10日に医師24名、外部委員5名、薬剤師19名、看護師3名、事務他12名の63名が集まり、研修をするとともに倫理審査委員会の運営上の問題点について意見の集約を行った。治験・臨床研究コーディネーター初任者研修は平成22年6月14日～18日の5日間で、薬剤師33名、看護師27名、臨床検査技師6名、他1名の67名が受講した。治験・臨床研究コーディネータースキルアップ研修は平成22年10月15～16日の2日間で薬剤師14名、看護師17名、臨床検査技師他2名の33名が受講した。治験・臨床研究医師対象研修は平成22年11月～平成23年2月の間に各1日、6回で医師147名、薬剤師48名、看護師78名、臨床検査技師78名が受講した。

23年度は国立病院機構本部が主催する「臨床研究のデザインと進め方に関する研修」は平成23年9月12日～13日に医師24名、看護師1名の計25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23年12月8日～9日に医師13名、外部委員5名、薬剤師19名、看護師7名、事務他3名の47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23年6月20日～24日の5日間で、薬剤師36名、看護師33名、臨床検査技師6名、その他10名の85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10月21～22日の2日間で薬剤師12名、看護師15名、臨床検査技師1名、その他3名の31名が受講した。治験・臨床研究医師対象研修は平成23年7月～平成24年2月の間に各1日、5回で医師162名、薬剤師35名、看護師107名、臨床検査技師24名、その他59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を 23 年度から仮想化し、独立した複数のサーバーとすることによって、国立病院機構の研究者の本研究と同様のデータセンター環境を提供できるようにした。研究者は本データセンターのディスクのパーティションを独立したオペレーティングシステム (OS) と独立したデータベースソフトウェアも導入することが可能な環境も提供できる。そのため、既存のデータベースが障害される恐れが少ない。OS、データベースソフトを別に用意しない場合でもインターネット上で研究専用サイトとデータベース (Oracle 10g) による WEB 入力システムを用意可能で、汎用システムのため、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ジメント業務をできるようにすること) が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、NH032 病院が参加している 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平成 21 年度から運用してきたが、それに加え、NH0 三重病院を事務局とする「インフルエンザ入院患者の実態と重症化予測因子の検討」班データベースも構築した。



＜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統計解析に関する研究＞

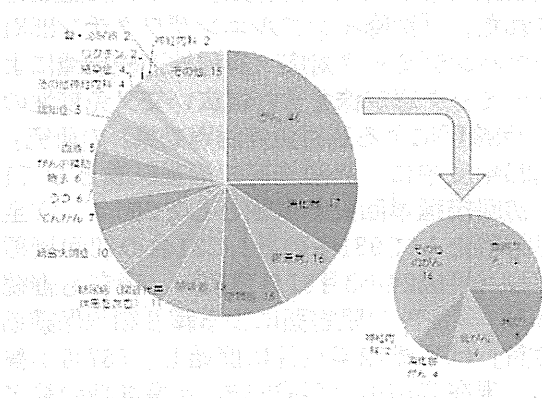
臨床研究に携わる研究者は、医学統計学に関する最低限の基礎知識を身につけることが必要である。国立保健医療科学院で実施している 3 つの生物統計学の人材育成プログラムをモデルとし

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する。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、21 年度は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。22 年度はサンプルサイズである目標症例数の設計プログラム、23 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。

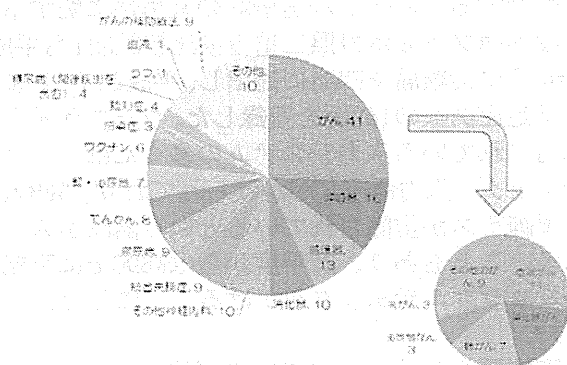
＜WBDC システムを用いた治験の進捗管理システム (「CRC-Log Book」) の構築＞

平成 22 年 11 月 25 日より本システムを稼働し、国立病院機構のいずれかの施設で実施された課題は平成 22 年度は 161 課題、平成 23 年度は 186 課題であった。この登録課題について各医療機関で被験者対応状況の入力を進めている。特に中央治験審査委員会の審査対象となった課題についてはシステムにより進捗を確認し、被験者登録期限を注意喚起するなどの対応を実施している。

平成23年度 疾患別新規契約プロトコル (186課題)



平成22年度 疾患別新規契約プロトコル (161課題)



D. 結論

独立行政法人国立病院機構（NH0）はわが国最大の一法人病院ネットワークであり、12臨床研究センター、72臨床研究部、45院内標榜臨床研究部という研究組織を持つ。それらの臨床研究組織を統括するNH0本部において、治験および臨床研究に関する事業運営基盤整備をさらにおし進め、23年度までに構築された臨床研究データ管理システムを利用したEBM推進のための大規模臨床研究（以下、EBM推進研究）やNH0独自の医師主導治験を新規・継続して実施し、臨床研究デザイン研修会などを通じて人材育成を継続していくことはわが国の臨床研究推進体制のモデルとなり得る。また実施医療機関のCRCが治験だけでなく、臨床研究に参画することは迅速な治験症例登録につながることを期待される。

平成18年度から、遠隔操作できるWEBデータセンター（www.nhocrc.jp）を外部に設置した。分担研究者である昭和女子大学丹後客員教授による生物統計学等の指導を得てNH0本部が主体となって行う多施設共同前向き臨床研究等の研究計画書作成からデータ解析業務を行う傍らOJTとして人材を育成してきた。EDCを用いたデータマネージメントとして18年度6課題、19年度3課題、21年度3課題、22年度2課題のEBM推進研究を初め、21年度に勃発した新型インフルエンザA/H1N1（当時）インフルエンザワクチン関連の医師主導治験を含む指定研究、厚生労働科研等5本、国立病院機構職員を対象としたワクチン接種の有効性を検討したMMRV研究、H5N1型インフルエンザワクチンに係る研究（厚生労働科研）2臨床試験、DPP-4阻害薬による膵β細胞保護効果に係る臨床試験を実施している。医師主導治験「パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験」は142例の症例登録が終了し、データマネージメント、オンサイトモニタリングを実施した。医師主導治験を独自に実施できる体制整備としてInteractive Web Response System（IWRS）、盲検性を維持したままの治験薬配送システム、医師主導治験安全性情報共有システムなどを完成させ、平成24年3月に医師主導治験である糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬（シロスタゾール）の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検用量比較試験についても治験届を提出した。NH0職員を対象に分担研究者の丹後の協力のもとに実施計画書の生物統計学的質向上のための研修を実施した。本システムを利用するNH0共同研究事務局としてiRnetに加えNH0三重病院を事務局とする「インフルエンザ入院患者の実態と重症化予測因子の検討」班データベースが加わった。本WBDCシステムを利

用した治験の進捗管理システム（CRC-Log Book）も平成22年11月から稼働させ、平成22年度、23年度のNH0で実施された治験の進捗管理を行っている。

本研究事業で整備したホームページは<http://www.nhocrc.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

別添資料

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

表1 平成21-23年度にデータマネ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のうち本研究事業で実施中（継続中）の課題

	研究課題名	参加施設数 3/31 現在 (症例登録数)	研究デザイン
18 年度	1 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>	42 施設 2,798(症例)	前向きコホート
	2 糖尿病性腎症発症進展阻止のための家庭血圧管理指針の確立<HBP-DN>	50 施設 310(症例)	前向きコホート
	3 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>	61 施設 5,216(症例)	クラスター比較試験
	4 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>	66 施設 390(症例)	前向きコホート
	5 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>	97 施設 1,999(症例)	クラスター比較試験
	6 胃静脈瘤に対する治療方針の確立に関する研究<RIFTGV-J>	40 施設 11+224(症例)	前向きコホート +後ろ向き研究
19 年度	1 無症候性微小脳出血 microbleeds に関する大規模前向き調査-発生率や発生因子の把握および症候性脳卒中に対するリスク評価<MARS>	43 施設 1,218(症例)	前向きコホート
	2 心房細動による心原性脳塞栓予防における抗血栓療法-標準的医療の確立に向けて<NHOAF-EXT>	41 施設 1,180+645+46(症例)	前向きコホート
	3 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>	39 施設 2,211(症例)	前向きコホート
20 年度	2 糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬の効果の検討<ATP-DN>	16 施設 (治験届提出、 症例登録準備中)	無作為化比較試験
21 年度	1 眼手術周術期の抗凝固薬、抗血小板薬休薬による眼合併症、全身合併症に関する研究<MAC-OS>	14 施設 1,904(症例)	前向きコホート
	2 医療・介護を要する在宅患者の転倒に関する多施設共同前向き研究<J-FALLS>	44 施設 1,415(症例)	前向きコホート
	3 国立病院機構における Clostridium difficile 関連下痢症の発生予防に関する実態調査および施設管理・教育的介入研究<CD-NHO>	47 施設 1,610(症例)	前向きコホート
22 年度	1 観血的医療処置時の抗血栓薬の適切な管理に関する研究<MARK>	59施設 957(症例)	前向きコホート
	4 糖尿病治療薬 塩酸メトホルミンによる心機能改善効果<ABLE-MET>	37施設 51(症例)	無作為化比較試験

国立病院機構指定研究

	研究課題名	参加施設数 (症例登録数)	研究デザイン
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>	76 施設 18,865 例	非盲検臨床試験
21 年度	H1N1 インフルエンザワクチン(新型インフルエンザ)の有効性の検討について	4 施設 200 (症例)	医師主導治験 (比較試験)
	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	67 施設 22,112 (症例)	非盲検臨床試験
22 年度	パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験	8 施設 142 (症例)	医師主導治験 (二重盲検)

厚生労働省新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

	研究課題名	参加施設数 (症例登録数)	研究デザイン
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の持続ならびに発症予防に関する検討	5 施設 395 (症例)	非盲検臨床試験
	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	59 施設 調査対象者数 27,997 名 (報告数 172 例)	後ろ向き研究
22 年度	沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究	8 施設 320+241 (症例)	非盲検臨床試験
23 年度	沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いたパンデミック対応 (異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1 回接種による基礎免疫誘導効果) の研究	9 施設 100+200+931 (症例)	非盲検臨床試験

製造販売後調査

	研究課題名	参加施設数 (症例登録数)	研究デザイン
21 年度	輸入ワクチンの有効性に関する製造販売後調査	GSK10施設、246 (症例) Novartis8施設、294 (症例)	全数調査

医師主導臨床研究 (国立病院機構本部主導)

	研究課題名	参加施設数 (症例登録数)	研究デザイン
22 年度	DPP-4阻害薬による膵β細胞保護効果の検討	52施設 557 (症例)	非盲検臨床試験

表2 国立病院機構で実施した研修

	H21 年度	H22 年度	H23 年度
初級者臨床研究コーディネーター養成研修（講義）	80	55	84
治験・臨床研究コーディネーター スキルアップ研修	33	32	30
医師対象治験研修	56	147	162
	1回	6回	5回
倫理委員対象研修	57	61	44
臨床研究のデザインと進め方に関する研修	47	31	25

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)

(総合) 分担研究報告書

科学的根拠を報告できる臨床研究デザインと統計手法に関する研究

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生物統計学の人材育成プログラムをモデルとして、人材育成のための有効な方法論を検討するとともに、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。

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、人材育成のための有効な方法論を検

討するとともに、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. 研究方法と結果

1. 人材育成プログラムの検討

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。ここでは、平成21年度、平成22年度で本研究で検討された成果を基に実施された教育プログラムの内容とその結果を解説する。

1.1 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、平均値の比較、頻度の比較、交絡要因の調整
数理統計学特論 I（2）	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

臨床試験特論 II (2)	内・群間変動にかかわる RCT デザイン 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
数理統計学特論 III (2)	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
生物統計学特別講義 III (2)	同上

1.2. 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。

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ときめ細かい指導に欠け、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時までに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週目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)。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21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年度からは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。この授業では、

これまでも学生からサンプルサイズの設定方法に関する質問が多く、それが次年度の研究テーマにつながっている。

1.3 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。この遠隔教育の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。

i) 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。

ii) 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。

iii) 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

的な統計的方法を適用できるようになる。

各チャプターにおける獲得目標・日程は次の通り：

スクーリング※

オリエンテーション

遠隔での授業の進め方と講義

【1－2週】

第1章 統計学的推測の意味－無作為化の重要性：母集団と標本、分布、推定の考え方、仮説検定の考え方など基礎知識の習得する。ここでは特に「考え方」について習得することを目的とする

【3－4週】

第2章 研究デザイン－無作為割り付けの重要性：無作為割り付けの重要性を理解するとともに、自分で無作為割り付けができるようにする。

【5－6週】

第3章 統計解析以前のデータを見る目：調査研究で使用する統計量（指標）の区別を理解する。

【7－9週】

第4章 平均値の比較：

平均値の検定や回帰分析など、基本的な統計手法や検定について学習し、具体的な標本サイズの計算法や検定の意味と多重比較の意味について理解する。量反応関係の検出法、交絡因子の調整法を学習する。

【10－12週】

第5章 頻度の比較：

分割表について学習し、比率と分割表に関する検定ができるようにする。量反応関係の検出法、交絡因子の調整法を学習する。

【13－14週】

第6章 イベント発生までの時間の比較：

生存時間に関する推測の考え方について理解し、簡単な生存時間に関する検定の計算を行う。

1.4. 遠隔システム

科学院の遠隔システムのトップページ（図は省略）そこからログインすると、現れる最初のページの科目メニューは次の構成から成り立っている。

- ・課題

研修の内容の解説

- ・クラスルーム・おしゃべり

主に学生からの質問、講師から質問への回答

- ・講師からのお知らせ

課題提出

プロトコルの提出を行う。期間中に最低でも2回（中間、最終）は提出を行う。

教材ダウンロード

実施計画書の見本など教材をダウンロードする

1.5 研修の評価

その内容は

- 1) 研修の情報源
- 2) 研修の一般目標と到達目標に関する知識・技術レベルや期待度について
- 3) 一般目標－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身につける。
- 4) 到達目標1⇒ 臨床試験を適切に計画する基礎能力の獲得
- 5) 到達目標2⇒ 臨床試験の結果を評価できる基礎能力の獲得
- 6) 到達目標3⇒ 臨床試験の論文を評価できる基礎能力の獲得
- 7) 研修内容の個別意見

2－6)の項目について、知識・技術レベルの変化を評価するために研修の事前と事後にアンケートを行った。

コース・研修の全体的評価は「とても役に立つ、よかった」が両年とも90%を超えており、研修開始時の期待に応えられたと考える。

個別意見では受講生から「統計手法が少ない」、「演習にはもうすこし時間を」という要望があったが、生物統計学的手法について短い時間で多くを講義しても吸収できない可能性が非常に高いので、狭義の生物統計学的手法の勉強には別途開講の遠隔研修「生物統計学」を受講していただくことにしたい。ほかの目標よりも生物統計学的手法の達成感が低かったのは、狭義の生物統計学的手法についての勉強が主たる受講目的であった受講者が多かったせいであろう。