

基本的には、得られたデータに対し自分の都合のいい結果が出るような統計学的手法を用いると言うのは間違いであり、事前に必要なサンプルサイズ、統計手法などを含んだプロトコルを完成させることが重要であることが徐々に受講生の間に広まってきた印象を受けた。

## 2. 遠隔研修システムを利用した統計解析プログラムの開発

ここでは、平成21年度から23年度までに開発した統計解析プログラムの概要を示す。詳細については、各年度の研究報告書を参照のこと。

### 2.1 平成21年度での開発

#### 2.1.1 二つの診断法を比較する臨床試験のための統計手法の開発

二つの診断法(治療法、検査法など)の比較で非劣性を確認する臨床試験において、試験実施施設とは独立した一人の読影者(治療者、検査者)から得られた読影結果による正診率を解析するための新しい統計手法がTango (1998, *Statistics in Medicine*)によって開発された。本報告では、そのプログラムを簡単に利用できるようにエクセルシートに簡単にデータを入力するだけで計算が可能なプログラムを開発した。

#### 2.1.2 累積メタ・アナリシスのための S-Plus/Rプログラムの開発

メタ・アナリシスとは、過去に独立して行われた研究を系統的に収集し、一緒にできるものできないものを整理し、一緒にできる情報を要約・統合して介入の効果、曝露へのリスクなどを推定する方法である。このプロセス全体をシステムティック・レビュー、その統計解析の部分にメタ・アナリシスとする考え方もある。いずれにしても、研究テーマを明確に定義して、調査対象とする研究を網羅的に収集して実施されたメタ・アナリシスは、過去の研究結果を著者の興味ある研究だけに絞り、記述的に分類したり、単純な割合、平均値を計算するいわゆるレビューよりは、客観的かつ正確に現在までに獲得されたエビデンスを整理・統合できると期待される。中でも、メタ・

アナリシスを適用し解釈する上で画期的な方法が Lau et al. (1992)により提案された。それは、なにも難しいことではなく、「新しい RCT の報告がでる度にメタ・アナリシスを繰り返しその結果を図示していく」簡単な方法であり、累積メタ・アナリシス(cumulative meta-analysis)と命名された。これを利用すれば「初めて有意な効果に達した年代を遡って同定できる」利点がある。Lau et al. (1992)は急性心筋梗塞後の血栓溶解剤としての streptokinase の静脈内投与の有効性に関する 33 件の RCT のメタ・アナリシスにおいて、Mantel-Haenszel 法を用いた累積メタ・アナリシスを適用した。この方法を S-Plus あるいは R で利用できるプログラムの開発を行った。

#### 2.1.3 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開発

現実には、たとえば SARS (Severe Acute Respiratory Syndromes), 新型インフルエンザなどの重大な伝染性疾患の発生、さらには 2001 年に起きた炭疽菌によるバイオテロリズムの発生などは世界的に脅威となっている。それらの発生をいち早く発見するため、サーベイランスに対する需要とその重要性は国際的に高まってきている。特に欧米ではテロリズムを対象として議論が活発であり、実際に米国では、2001年9月11日のテロの発生以降、いくつかのサーベイランスシステムが稼動し、日々監視が行われている。例えば、Washington, DCにおける ESSENCE (the Early Notification of Community-Based Epidemics system) や New York における NYC-DOHMH (the New York City Department of Health and Mental Hygiene) system などがある。近年、国際疾病サーベイランス学会 (the International Society for Disease Surveillance (ISDS)) の主催する会議 (Syndromic Surveillance Conference) などでも、サーベイランスに関する様々な発表・討論が行われている。CDC の定義のように、一般にサーベイランスの議論はそのデータの収集方法、システムから議論され、最終的には予防やそのコントロールまで包括して検討されるものである。しかし解析部分においては統計学が重要な役割を果

たすことになる。

バイオテロリズムのように突発的な症候の発生を発見するためには、日頃から関連の症状の発生状況を監視しておき、患者数が通常の状態に比べ突発的に集中した場合、それが重要なシグナルになっていると考えることができる。もちろん疾病によっては通常ではなかなか起きないもので、1件でも患者が発見されれば直ちに対応が必要なものもあるが、一般的には、日常的に似たような症状・疾患が少数ながらも起きてもおかしくないものも多い。このようなデータからシグナルを統計的に検出するため、いくつかの手法が用いられる (Lawson and Kleinman, 2005; Wilson et al, 2006)。ある地点における発生状況を追いつき、変化を検出するための Process Control Charts などは代表的なものである (Rogerson, 2006)。また、地域的な変化も観察するための方法としては、3章で述べた疾病地図を推定する手法が適用されている。特に MCMC (Markov Chain Monte Carlo) を利用した Bayes 推測にもとづく cluster model なども提案されている (Yan and Clayton, 2006)。また前章で挙げられている集積性の検定は、そのままサーベイランスの問題に適用可能であり、これらの解析の重要な手法のひとつとなっている。なかでも時間・空間集積性の検出は最近注目されてきている。実際、バイオテロリズムなどの突発的な症候が発生した場合、「いつから」発生したのか、「どこで」発生したか、空間的・時間的の両面の検出が重要となる。この目的のために、集積性の検定を利用した方法がいくつか提案されているが (Forsberg et al. 2006)、現時点で実際の解析に即利用できる形で提供されている手法は多くない。そこで本章では、サーベイランスを目的とした、空間・時間スキャン統計量 (space-time scan statistic) による検定に焦点をあてて、サーベイランスのための解析方法のプログラムを開発する。

- 日々の監視の中で、突発的な事象 (症候の発生) が「いつ」「どこで」発生したかを、いち早く発見することが重要  
→ 時間変化も含めた space-time 解析
- 突発的な症候の発生を早期発見するため、  
“cylindrical space-time scan statistic” Kulldorff (2001)

を組み込んだソフトウェア SaTScan が利用されている。

- しかし、この統計量も circular spatial scan statistic 同様、同定できる地域に制限がある。
- そこで我々は、平面における flexible spatial scan statistic を空間・時間解析に利用できるよう改良した flexible space-time scan statistic (Takahashi, Kulldorff, Tango & Yie, 2007) を提案。

## 2.2 平成22年度での開発

### 2.2.1 サンプルサイズ的设计プログラムの試作

臨床研究者と統計学者が臨床研究デザインについて議論するとき、試験デザイン、なかでも、目標症例数の設定の議論が第一優先重要事項である。したがって、平成22年度の研究では、この問題について効率的に議論し、お互いに理解を深め、その中で最終的に実用的に十分なる質を有した研究実施計画書を作成するため、研究デザインに必要な不可欠な目標症例数の設計をシステム化し、その中に統計ソフト nQuery Adviser を組み込み、試作プログラムの開発を行う。

科学的かつ倫理的理由により臨床研究のデザイン、中でも、目標症例数の設定は臨床的かつ統計学的な考慮により注意深く設定する必要があるからである。その設計なしに検定を実施してしまうと、統計的検定で有意とならなかった場合

○真の効果が期待されたほどではないのか？

○真の効果は期待された程度にはあるものの、例数が少ないため有意とならなかったのか？

の区別がつかない。言い換えれば、行われた臨床試験が「無駄」になる瀬戸際に追い込まれるのである。これは重大な倫理的な問題である。症例数の少ない臨床試験の論文ではしばしば「治療群間に差はなかった」という誤った結論が報告されているのを見るが、これは単に臨床的に意味のある差を検出できるほどの症例数

がなかっただけである。

したがって、このような統計ソフトを利用して、試行錯誤を繰り返すことにより自分の研究にどの程度の症例数が必要なのか、計算にはどのような情報が事前に必要なのか、などについて研究デザインに関する理解が確実に深まり、適切な臨床試験のデザインが可能となることが期待される。

本調査研究では、研究デザインを考案し、検定結果の合理的な解釈を行うための統計試作プログラム・システムとして、少なくとも、次の要素（プロセス）からなるシステム構成を目指した：

- 1) 当該 RCT に最も相応しい主要評価項目をひとつ決定するプロセス
- 2) この主要評価項目に期待される「臨床的に有効であると考えられる最小の効果の大きさ(effect size) を慎重に見積もるプロセス
- 3) 平均値の差の場合は測定値の標準偏差も見積もるプロセス
- 4) 主要評価項目の評価に適切な検定法を選択し、有意水準、検出力を設定するプロセス
- 5) effect size が有意水準 $\alpha$ 、検出力(1- $\beta$ )で「検出できる(有意となる)」最小の症例数を計算するプロセス

## 2.3 平成23年度での開発

### 2.3.1 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

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。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 (1998)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、複数名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。このような複数名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 et al. (2003)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 et al.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、複数名の読影者によって読影された二つの診断法の比較において、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。

## C. 考察

国立保健医療科学院で実施されている三つの生物統計学に関する教育プログラムは他の大学等にはない特色あるプログラムで、これまで多くの修了生を輩出している。

専門課程の生物統計分野以外、特に「臨床医向け」のコースの受講生からは今年度も統計手法についてもっと教えてほしかったという意見は今年も多かった。それに対する我々の回答は、いつも、本研修の主要な目的が臨床研究の適切なプロトコルを作成するのに必要な統計的な考え方、統計手法の利用方法を身に付けることであり、統計

手法の詳細を学ぶことではないので統計手法については統計手法の講義と演習に重点を置いた科目をとるようにというものであった。科学院では、インターネットによる遠隔教育を実施しており、その科目の一つとして「生物統計学」があるので、この科目をとるように薦めてきた。

平成22年度に試作したサンプルサイズ設計プログラムは多くの応用例に適用することよりその汎用性・妥当性が確認できた。これらのプログラムは、臨床研究者が研究を適切に計画、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獲得するための遠隔学習を含めた生物統計学研修のあり方の中で開発されたものであり、その実用性は高い。今後は質と量の両面から、さらなるプログラムの充実を図っていきたい。

平成23年度の研究では、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.

6) Yamaoka K, Watanabe M, Hida E and Tango T. Impact of group based dietary education on dietary habit for female adolescents: A cluster randomized trial. *Public Health Nutrition* 2010; 14: 702-708.

7) Takahashi K. and Tango T. Assignment of grouped exposure levels for trend estimation in a regression analysis of summarized data. *Statistics in Medicine* 2010; 29: 2605–2616.

8) Watanabe, M, Yamaoka K, Adachi M, Yokotsuka M, Tango T. Validity and Reproducibility of the Food Frequency Questionnaire (FFQW82) for Dietary Assessment in Female Adolescents. *Public Health Nutrition* P 2010; 14: 297-305.

9) Sumi M and Tango T. Inference on the rate ratio of recurrent events for the matched pairs design. *Statistics in Medicine* 2010; 29: 3186-3193

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

参考文献

- 1) Lau, J., Antman, E.M., Silva, J.J., et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-254.
- 2) Lawson, A.B. and Kleinman, K. (eds.) Spatial and Syndromic Surveillance for Public Health, John Wiley & Sons, 2005.
- 3) Takahashi K, Kulldorff M, Tango T and Yih K. A flexibly shaped space-time scan statistic for disease outbreak detection and monitoring. *International Journal of Health Geographics* 2008; 7:14.
- 4) Lehr RG, Kashanian FK. Three persistent issues in analysis of clinical trials involving diagnostic contrast agents. *Drug Inf J.* 2009;43:525-32.
- 5) Tango T. Equivalence test and confidence interval for the difference in proportions for the paired-sample design. *Statistics in Medicine.* 1998;17:891-908.
- 6) 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.
- 7) Oden NL. Estimating kappa from binocular data. *Statistics in Medicine.* 1991; 10:1303-11.
- 8) 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、2011、1月。
- 9) 平成21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、2010、1月。
- 10) 平成20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、2009、1月。

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)化をすすめる、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.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。

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



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。

### 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

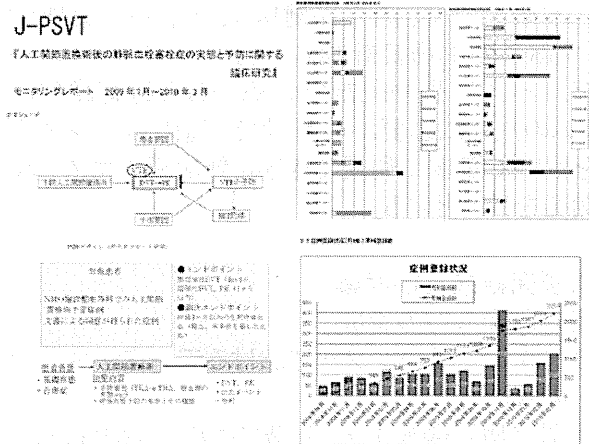
○医療機関従事者の新型インフルエンザ(H1N1)予防接種後副反応該当疾患(異常行動、入院率を含む)頻度調査

○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 を使い、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が、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。

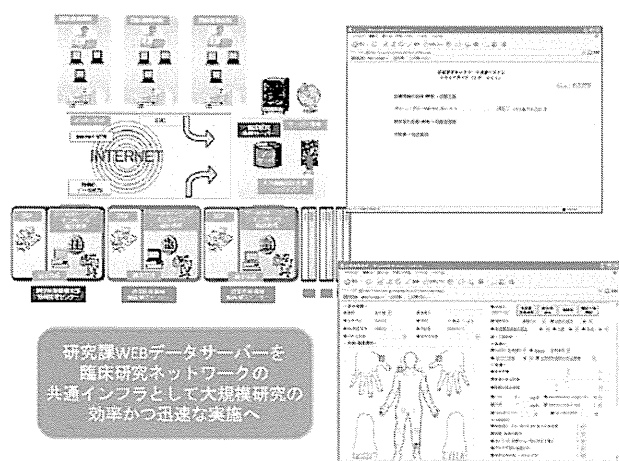
治験・臨床研究コーディネーター初任者研修は平成 21 年 6 月 15 日～19 日の 5 日間で、薬剤師 51 名、看護師 27 名、臨床検査技師 6 名、他 4 名の計 88 名が受講した。治験・臨床研究コーディネータースキルアップ研修は平成 22 年 2 月 12～13 日の 2 日間で薬剤師 17 名、看護師 19 名、他 1 名の計 37 名が受講した。

<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「適切なプロトコール」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)の個票のデータ管理を行った。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管理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.cseccr.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

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 国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長

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。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、10臨床研究センター、62臨床研究部、57院内標榜臨床研究部などの研究組織を持つ。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、22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事が期待される。

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](http://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ージメントとして 18 年度 6 課題、19 年度 3 課題の EBM 推進研究に加え、21 年度は新型インフルエンザ A (H1N1) 成人対象医師主導治験 4 施設 200 名、安全性の研究 67 施設 22, 112 名、小児対象医師主導治験 4 試験 (計 8 施設、360 名) を実施し、22 年度中に終了報告書を完成させた。22 年度は 21 年度までのシステム構築過程で明確になった問題点を改善しシステムを洗練させ、21 年度 3 課題の EBM 推進研究に加え、プレパンデミックインフルエンザワクチン H5N1 新規株に係る試験、DPP-4 阻害薬による膵β細胞保護効果に係る臨床試験、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」のデータマネージメントなど医師主導治験を独自に実施できる体制整備 (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) を行っている。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がこれを増加させ、臨床研究基盤を国立病院機構全体に拡充する。

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
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
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治験専門職
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
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
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

## 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、国立病院機構(以下 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 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。中央治験審査委員会を利用することで H1N1 インフルエンザワクチンの医師主導治験のように NHO の多施設を対象とした治験が迅速に実施可能となる。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。22 年度は医師主導二重盲検比較治験を開始するにあたって、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し、さらに同様の研究事務局機能を HNO 病院に均霑化することを目指す。

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、

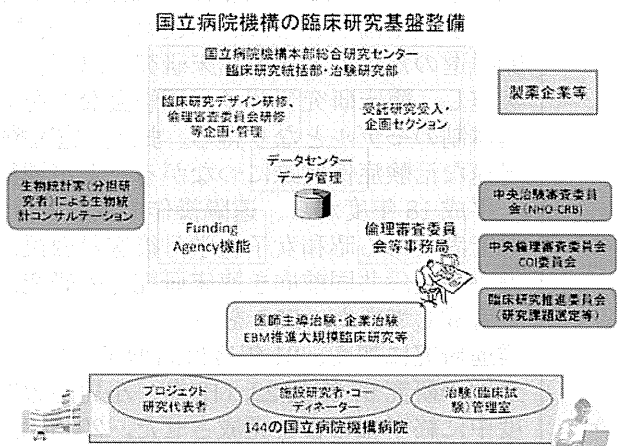
中央で倫理審査を行い、セキュリティを強固な状態に保ち、かつ円滑な情報交換を行うことが出来る理想的な基盤が活用できる。21 年度及び 22 年度には PMDA に治験届を提出した医師主導治験を実施しており、より精度の高い臨床研究基盤モデルの構築が期待されることである。

## B. 研究方法

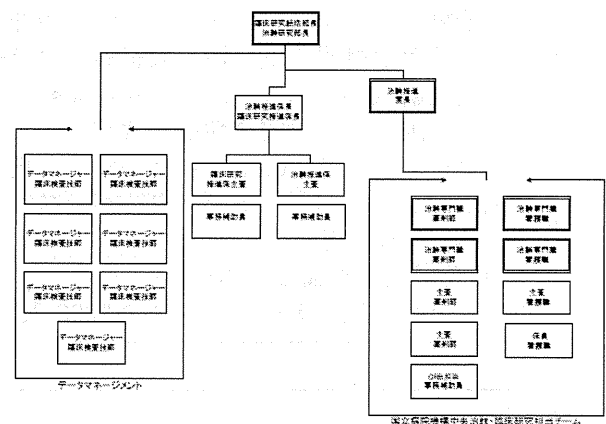
NHO における臨床研究の基盤整備をするために以下の項目を実施する。

〈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。



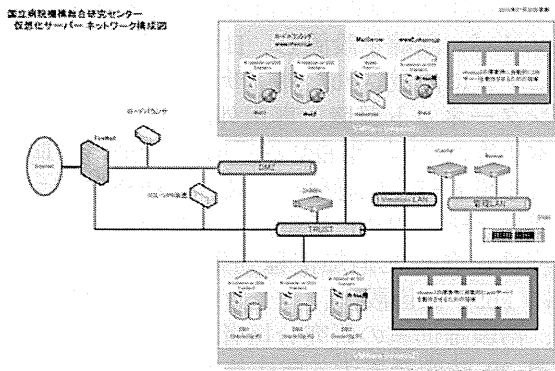
研究組織図(平成 23 年 3 月)



〈NHO が行う多施設共同研究に関する研究計画作成支援〉

NHO では平成 16 年度から EBM 推進研究を NHO 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。



<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>

NHO 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 NHO 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。「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。

平成 22 年 11 月からは 21 年から計画していた NHO 本部主導臨床試験として DPP-4 阻害薬による膵β細胞保護効果に係る臨床試験を開始した。

<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>

NHO 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 推進研究 12 課題、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 年度はプレパン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」を開始した。

<NHO 職員への臨床研究・治験に関する教育・研修>

NHO 職員を対象とし、NHO 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)、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 (計 6 日間) を行った。

<医師主導治験等事務局業務>

厚生労働省の協力依頼を受けて 21 年度の NHO 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ジメントは本研究で実施している。

<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。本年度は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を検討した。

### C. 研究結果及び考察

22年度はEBM推進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）、現在登録中の19年度分（3課題、延べ123施設、5,300症例）、20年度分（2課題、延べ94施設、178症例）、21年度分（3課題、延べ104施設、1,816症例、23年3月31日現在）をNH0として実施しているがデータ登録作業、クリーニング作業を本事業でOJTとして雇用している7名（平成23年3月現在）の常勤的臨床検査技師が行っている。22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、ロジカルチェックを構築する。22年度中に新型インフルエンザA（H1N1）成人対象医師主導治験4施設200名、安全性の研究67施設22,112名、小児対象医師主導治験4試験（計8施設、360名）のデータクリーニングを終了した。

「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」（Part I 320名、Part II 241名）は22年9月に、「DPP - 4阻害薬による膵β細胞保護効果の検討」は22年11月に開始し、現在実施中であり、「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23年2月に治験届をPMDAに提出した。6月及び10月に治験・臨床研究コーディネーター、9月に臨床研究実施計画書を作成する研究者、11月から2月にかけて治験・臨床研究にかかわる医師、12月に倫理審査委員を対象とした研修会を実施した。

外部に設置したWEBデータセンターの一部を用いて21年度にはNH032病院が構築する関節リウマチ患者データベースを移行しWEB化し、22年度は「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」班データベースが運用を開始した。

臨床研究人材の育成：

（NH0 データセンターにおけるデータマネージャーの育成）

NHO 本部総合研究センター内に設置したデータセンターでNH0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。

本年度は21年度EBM推進研究、DPP - 4阻害薬による膵β細胞保護効果の検討、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、治験推進室の研究分担者（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7名（平成23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冊として添付した。

○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

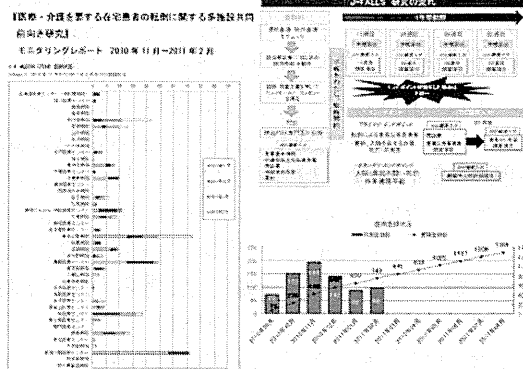
○DPP - 4阻害薬による膵β細胞保護効果の検討

＜データセンターにおけるデータマネジメント業務＞

NHO 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した上で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提示した。各研究のモニタリングレポートは別冊として添付した。

モニタリングレポート例

#### J-FALLS



サーバー群は東日本大震災でも損傷しなかった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ついでおり、単純ミス修正依頼をしない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、昨年からはWBDC 上にできるだけロジカルチェックを導入した。

#### 〈臨床研究デザイン研修等の開催〉

NHO 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。

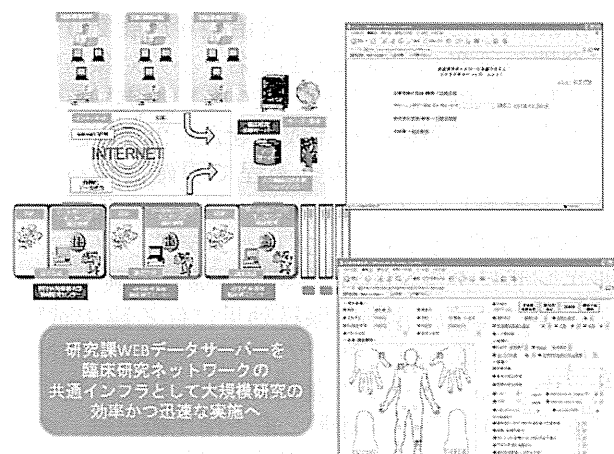
治験・臨床研究コーディネーター初任者研修は平成22年6月14日～18日の5日間で、薬剤師33名、看護師27名、臨床検査技師6名、他1名の67名が受講した。治験・臨床研究コーディネータースキルアップ研修は平成22年10月15～16日の2日間で薬剤師14名、看護師17名、臨床検査技師他2名の33名が受講した。治験・臨床研究医師対象研修は平成22年11月～平成23年2月の間に各1日、6回で医師147名、薬剤師48名、看護師78名、臨床検査技師78名が受講した。

#### 〈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本年度から仮想化し、独立した複数のサーバーとすることによって、NHO の研究者に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。

NHO 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平成21年度から運用してきたが、それに加え、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」班データベースも構築した。



#### 〈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〉

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。臨床研究者と統計学者が臨床研究デザインについて議論するとき、試験デザイン、なかでも、目標症例数の設定の議論が第一優先重要事項である。人材育成プログラムに必要な統計プログラムとして、今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の試作をおこなった。

#### D. 結論

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、10臨床研究センター、62臨床研究部、57院内標榜臨床研究部などの研究組織を持つ。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、22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事が期待される。

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](http://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ージメントとして18年度6課題、19年度3課題のEBM推進研究に加え、21年度は新型インフルエンザA(H1N1)成人対象医師主導治験4施設200名、安全性の研究67施設22,112名、小児対象医師主導治験4試験(計8施設、360名)を実施し、22年度中に終了報告書を完成させた。22年度は21年度までのシステム構築過程で明確になった問題点を改善しシステムを洗練させ、21年度3課題のEBM推進研究に加え、プレパンデミックインフルエンザワクチンH5N1新規株に係る試験、DPP-4阻害薬による膵β細胞保護効果に係る臨床試験、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」のデータマネージメントなど医師主導治験を独自に実施できる体制整備(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)を行っている。NHO職員を対象に分担研究者の丹後の協力のもとに共同研究の生物統計学的質を向上させ実施計画書をブラッシュアップする。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がこれを増加させ、臨床研究基盤をNHO全体に拡充する。

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

### 1) 伊藤澄信

2009年H1N1型および季節性インフルエンザワクチンの安全性・有効性、持続性と抗体価からみた流行状況。シンポジウム：新型インフルエンザ

第1回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会  
東京 6月26日、2010

### 2) 伊藤澄信

臨床研究・医師主導治験をいかに進めるか 実施体制の構築について

「難病治療における臨床研究・医師主導治験の推進に向けて」シンポジウム

東京 8月28日、2010

### 3) 伊藤澄信

国立病院機構における臨床研究・医師主導治験体制の構築について

先端医療振興財団講演会

神戸 9月29日、2010

### 4) 伊藤澄信

未承認薬・適応外薬について

財団法人日本医薬情報センター第135回薬事研究会

東京 11月24日、2010

### 5) 伊藤澄信

総合研究センターの設立とNHO臨床研究の今後  
第64回国立病院総合医学会

福岡 11月26日、2010

### 6) 伊藤澄信

国立病院機構における臨床試験の現状と将来像  
シンポジウム「我国における臨床試験の活性化をめざして」

第31回日本臨床薬理学会年会

京都 12月2日、2010

### 7) 伊藤澄信

治験等適正化作業班の報告

平成22年度治験推進地域連絡会議

大阪 2月19日、福岡 3月5日、2011

## G. 参考文献

- 1) 伊藤澄信 【診療を変える新しい薬2010】最近1年間に登場した新しい薬たち JIM: Journal of Integrated Medicine 20(4)、228-234、2010
- 2) 伊藤澄信 Editorial疲労とだるさと生活と JIM 20(11): 805、2010
- 3) 伊藤澄信 国際同時試験におけるアジア臨床試験の意義 臨床研究基盤 国立病院機構における臨床研究の取り組み 臨床評価 37 Suppl. XXVIII 257-268、2010
- 4) 中村和美, 信澤治子, 井出泰男, 星紀幸, 三森泉, 長谷川彰, 伊藤澄信 NHO ネットワークを活用した医師主導治験への取り組み 国立

- 病院総合医学会講演抄録集 64 回 637(2010. 11)
- 5) 吉安美和子, 伊藤澄信, 長谷川彰, 井出泰男, 水沼周市, 齋藤美穂子, 志賀朋恵, 石川光信, 中村和美, 萩田麻代 治験の進捗管理及びCRC 業務評価システムの構築について 国立病院総合医学会講演抄録集64回 Page637(2010. 11)
- 6) 下川亨明, 近藤直樹, 齊藤真一郎, 鈴木義彦, 伊藤澄信 医師主導治験の調整事務局を経験して 国立病院総合医学会講演抄録集 64 回 Page379(2010. 11)
- 7) 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), 水沼周市, 志賀朋恵, 齋藤美穂子, 星紀幸, 吉安美和子, 中村和美, 三森泉, 石川光信, 萩田麻代, 長谷川彰, 伊藤澄信 NHO治験の今後の展望、さらなる治験の活性化を目指して 国立病院機構本部における治験・臨床研究への取り組み、今後の展望について 国立病院総合医学会講演抄録集64回 Page221(2010. 11)
- 8) 伊藤澄信 NHO共同臨床研究と臨床評価指標(QI) 総合研究センターの設立とNHO臨床研究の今後 国立病院総合医学会講演抄録集64回 Page207(2010. 11)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

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わが国の臨床研究の基盤向上に資することが期待される。

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](http://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本部が主体となっていく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推進研究に加え、23年度は厚生労働科研による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)の研究プレパンデミックインフルエンザワクチンH5N1新規株に係る試験、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。また、平成23年3月から開始した医師主導治験「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。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
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
-------	---------------------------------

