

Ikeda N, Saito E, Kondo N, Inoue M, Ikeda S, <u>Satoh T</u> , Wada K, Sticklely A, Katanoda K, Mizoue T, Noda M, Iso H, Fujino Y, Sobue T, Tsugane S, Naghavi M, Ezzati M, Shibuya K	What has made the population of Japan healthy?	Lancet	378(9796)	1094-105	2011
Wada K, Kakuma R, Hoshi K, Sato Y, Hasegawa T, <u>Satoh T</u>	Factors associated with preferences for health system goals in Japan: a pilot study of the World Health Survey.	Pac J Public Health	23(5)	721-9	2011
Saito Y, Kudo Y, Shibuya A, <u>Satoh T</u> , Higashihara M, Aizawa Y	Building medical ethics education to improve Japanese medical students' attitudes toward respecting patients' rights.	Tohoku J Exp Med	224(4)	307-15	2011
Kudo Y, Okada M, Tsunoda M, <u>Satoh T</u> , Aizawa Y	A lifestyle to prevent or combat the metabolic syndrome among Japanese workers: analyses using the health belief model and the multidimensional health locus of control	Ind Health	49(3)	365-73	2011
Nakaoka S, Ishizaki T, Urushihara H, <u>Satoh T</u> , Ikeda S, Morikawa K, Nakayama T	Echocardiography for the detection of valvulopathy associated with the use of ergot-derived dopamine agonists in patients with Parkinson's disease.	Intern Med	50(7)	687-94	2011
Nakatani Y, <u>Satoh T</u> , Saito S, Watanabe M, Yohiike N, Kumagai S, Sugita-Konishi Y	Simulation of deoxynivalenol intake from wheat consumption in Japan using the Monte Carlo method	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	28(4)	471-176	2011
Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, <u>Takeuchi M</u> , Sugiyama Y, Azuma A, Kudoh S, Sakurai T, Tatsumi K	Historical Change of Epidemiology in Diffuse Panbronchiolitis.	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	In press		2011
竹内円雅、竹内正弘	臨床試験における統計学	最新医学	66 (9)	124-129	2011

Nakashima K, Narukawa M, Kanazu Y, Takeuchi M	Differences Between Japan and the United States in Dosages of Drugs Recently Approved in Japan	J Clin Pharmacol	51(4)	549-560	2011
Sato R, Watanabe H, Genma R, Takeuchi M, Maekawa M, Nakamura H	ABCC8 polymorphism (Ser1369Ala): influence on severe hypoglycemia due to sulfonylureas.	Pharmacogenomics	11(12)	1743-50	2011
中島聰總、山口俊晴、藤井雅志、島田安博、竹内正弘	臨床試験グループの現状と問題点 - 日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO)	腫瘍内科	6(4)	305-311	2011
Terada M, Narukawa M, Takeuchi M	Key performance indicators of clinical trials in Japan: Implications for reducing the drug lag.	Pharmaceutical Medicine	23	305-308	2011
Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T	Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: A phase III clinical trial in Japan.	Eur Respir J	35	821-829	2011
Maruyama N, Takahashi F, Takeuchi M	Prediction of an outcome using trajectories estimated from a linear mixed model.	J of Biopharmaceutical Statistics	19(5)	779-790	2011
Horie Y, Hayashi N, Dugi K, Takeuchi M	Design, statistical analysis and sample size calculation of a phase I/II study of linagliptin versus voglibose and placebo	Trials		10	2011
Kanazu S, Horie Y, Narukawa M, Nonaka K, Taniguchi T, Arjona Ferreira JC, Takeuchi M	Predicting steady-state HbA1c responses to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus	Diabetes, Obesity and Metabolism	11	813-818	2011

北里大学医学部附属臨床研究センター・ランダム化割付事務局の現況

星 佳芳¹⁾, 王 国琴²⁾, 坂本 泰理²⁾, 逸見 治²⁾, 天野 英樹²⁾
 田畑 健一²⁾, 三宮 範子³⁾, 佐藤 敏彦²⁾, 相澤 好治^{1,2)}

An experience of randomization office in Kitasato Clinical Research Center

Hoshi K¹⁾, Wang G²⁾, Sakamoto Y²⁾, Hemmi O²⁾, Amano H²⁾
 Tabata K²⁾, Sangu N³⁾, Satoh T²⁾, Aizawa Y^{1,2)}

¹⁾ 北里大学医学部衛生学, ²⁾ 北里大学医学部附属臨床研究センター, ³⁾ 東京女子医科大学歯科口腔外科学教室

キーワード：ランダム化、割振りの隠蔽、ブラインディング、臨床研究、臨床研究（試験）登録

背景と目的

治験・臨床研究において、出版・公表のバイアスを避けること、および研究情報の公開により臨床試験（研究）に対する Public trust を得ることを主目的として、World Health Organization (WHO) を中心とした臨床試験の登録制 ICTRP (International Clinical Trial Registry Platform) の議論が2004年頃から本格的に開始された。その基本的なシステムは、それぞれの登録センターがネットワークで結ばれ、最低限必要な登録項目が標準化され、世界中で登録されている臨床試験の検索が容易にできるという情報の国際的な共有化を目指している¹⁾。

また、International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE：医学雑誌編集者国際委員会) は2004年9月に「生医学雑誌への投稿のための統一規定 (Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals : Writing and Editing for Biomedical Publication)」を提唱し、医学雑誌に投稿される臨床試験について事前に研究計画（プロトコル）の登録・公開を義務付けるように学術各誌に呼びかけた。その後、北米・欧州・日本に複数の臨床試験登録機関が発足し、日本国内では、2005年より大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) や (財) 日本医薬情報センター (JAPIC) による運用が始まり、翌2006年には日本医師会も同様の取り組みを開始した¹⁾。

WHOでは、2006年4月の2rd Scientific Advisory Group Meeting 会合において20項目からなる minimum data set について基本合意し、5月の国際臨床試験デーに関するワークショップで当該国際基準を公表し、ICTRPの本格的稼働に向けた活動を始めることとなった。2006年11月には、3rd Scientific Advisory Group Meeting と 1st Register Working Group Meeting が日本（神戸 WHO センター）にて開催された¹⁾。

現在、国内の登録情報を提供している国立保健医療科学院「臨床研究（試験）情報ポータルサイト (<http://rctportal.niph.go.jp:20101214> Accessed)」内の英語試験情報は WHO の ICTRP Search Portal (<http://www.who.int/ictrp/search/en/:20101214>

【著者連絡先】

〒252-0373 神奈川県相模原市南区北里1-15-1
 北里大学医学部衛生学
 星 佳芳
 TEL：042-778-9547 FAX：042-777-6309

Accessed) へ情報提供されている。

UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) (<http://www.umin.ac.jp/ctr:20101214> Accessed) を例に取ると、

WHOおよびICMJEにより“Minimum data set”とされたデータ項目を含め、日本語及び英語での登録が可能である。

また、「CONSORT 2010 声明・ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン (CONSORT 2010 Statement : updated guidelines for reporting parallel group randomized trials)』の中では、ランダム化 (Randomization) の順番の作成 (Sequence generation)、割振りの隠蔽機構 (Allocation concealment mechanism)、実施 (Implementation)、ブラインディング (Blinding) の項に関して、その適格な情報の記述が求められている²⁾。上記の項目については、研究グループとは独立した組織を置いてランダム化実務を行うことにより、より高い質を保つ研究の遂行が可能となる。

国内では、厚生労働省「新たな治験活性化5年計画」(平成19年3月30日 文部科学省・厚生労働省)に基づき、効率的かつ迅速に治験・臨床研究を実施できる体制を構築することを目的に、全国10ヶ所の中核施設を選定し、北里大学はその一つとして選定された。それを背景に北里大学医学部附属臨床研究センター (KCRC : Kitasato Clinical Research Center) は国内、国外のCTC (Clinical Trial Center) とネットワークを構築し、日本の治験・臨床研究の基盤向上と国際的な競争力の強化を目的とし、2007年に発足し、2008年の4月に正式に設立された³⁾。北里大学において、医療の質向上に不可欠なエビデンスの創出、治験及び臨床研究を推進するための一つの手段として、「臨床研究相談室」を開設し、研究の開発から公表までの支援を行っている。臨床研究相談は北里大学・病院に所属する職員および学生が参画している研究を対象としており、ランダム化比較試験の実施に際しては、介入治療等を担当する研究者組織とは、独立した割付事務局 (中央登録システ

m) の設置についての相談を受けることが多くなっている。

一方、KCRCにて、今後も割付事務局機能を維持するには、人的リソースの確保と継続性についての検討が必要である。

そこで、この研究では、KCRCが担当して来たランダム化割付支援業務量について調査し、今後の支援業務に必要な要件や改善を要する事項等について担当者からの意見聴取を行い、検討することを目的とした。

研究方法

a) KCRC業務記録より、ランダム化割付支援業務について調査し、抽出可能であった割付作業量を観察した。割付作業には、割付当日の作業や、その後の開封確認作業なども含めて調査した。尚、臨床研究相談の中で「割付業務依頼相談」があった場合は、一般の研究相談と明確に区分できないため、業務量として含めないこととした。また、割付業務手順書を作成した時間や、割振り (allocation) 順番を作成 (generate) した時間については、明確な区分けが出来ないために、今回の作業時間には含めないこととした。

さらに、調査項目として、シングルブラインドかダブルブラインドであるかも確認した。

調査期間は、2008年の4月から2010年12月とした。

b) 各研究の割付業務手順書、及び割付作業業務記録より、介入担当者等からの依頼時連絡方法と割付担当事務局からの割付結果報告方法を確認した。

c) ランダム化割付支援業務を行う実務担当者4名にアンケート (半構造化) 調査およびインタビューを行い、ランダム化割付支援業務に必要な要件や改善を要する事項等について聴取した。

結果

a) 2008年4月1日から2009年3月31日までに割

付業務（割付作業及び、その後の開封確認作業なども含む）は、2件であったのに対して、2009年4月1日から2010年3月31日までは19件、2010年4月1日から2010年12月31日までは141件と増加していた。その他の全てのKCRCの業務（図1）の量と比較して、2010年度は大きなウエートを占めていた（表1）。

また、2008年4月1日から2010年12月31日までに9つの研究のランダム割付を担当していた。尚、7つのシングルブラインド研究（1つの他施設共同研究を含む）と、2つのダブルブラインド研究が含まれていた。

b) 介入担当者等からの依頼時連絡方法と割付担当事務局からの割付結果報告方法を調査したところ、以下の通りであった。

- ・「依頼：FAX」→「報告：FAX」5件
- ・「依頼：電話」→「報告：電話、後に院内便での文書報告」1件
- ・「依頼：FAX」→「報告：電話、後にFAX送付」1件
- ・その他「ダブルブラインドの為に、一度に実薬と対照薬の割り振りをを行い終了した」2件

c) ランダム化割付支援業務を行う実務担当者へのアンケート（半構造化）調査およびインタビュー調査の結果は、表2に示した。

考 察

今回、調査された割付事務局作業量は、KCRC開設初年度に比較し、今年度は飛躍的に増加していた。表1の2010年4月1日から2010年12月31日のKCRC実稼働日は、計165日（セミナー等で休日に出勤した4日を含む。）であったが、577つの業務を行い、1日に、平均577つ/165日=3.5つ/日/4人は、大学・病院職員と相対する業務を行っていた。臨床研究相談は、通常1時間～2.5時間の面接時間を要する場合はほとんどであり、1つのセミナーは、1.5時間～8時間と、それぞれに費やす時間は様々であるが、割付作業についても、1つが5～30分と担当者の負担感にもばらつきがあった。

1つの割付作業に平均30分かかるとしても、30 * 141/165=25.6分/日/4人（2010年12月14日時点で、7研究が進行中）となる。実際には、割付作業は、4～5日に1度、当番の日にとりて対応す

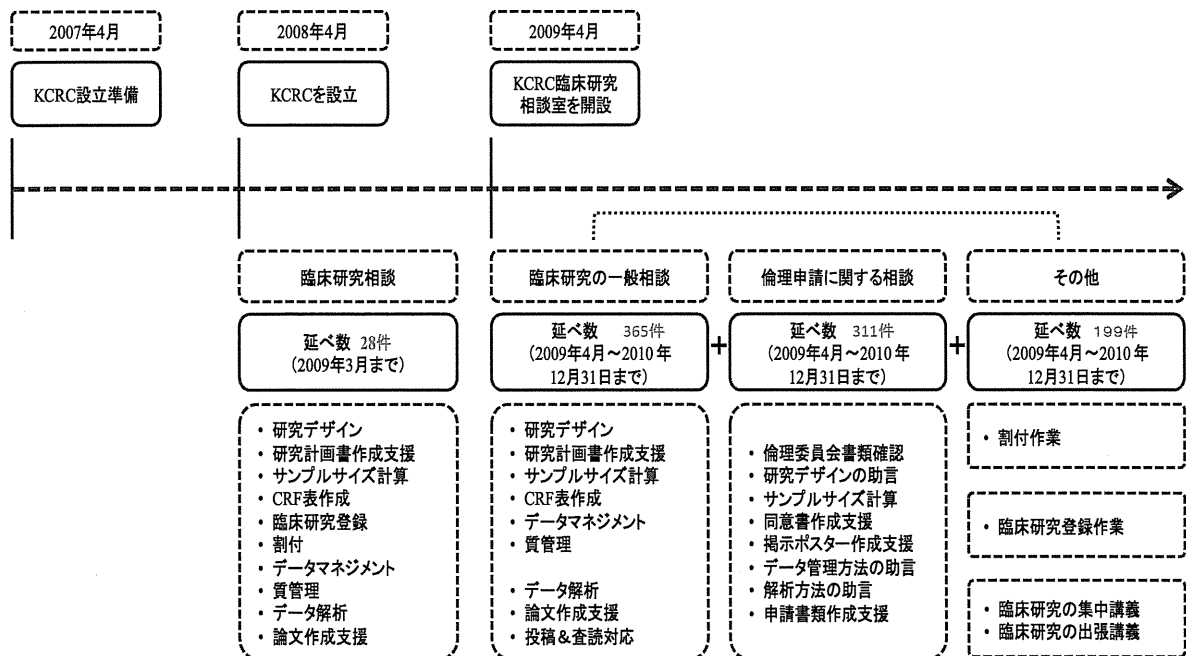


図1 北里大学医学部附属臨床研究センター「臨床研究相談室」の臨床研究支援業務

表1 北里大学医学部附属臨床研究センター「臨床研究相談室」年間支援延べ件数

	2008.4.1-2009.3.31	2009.4.1-2010.3.31	2010.4.1-2010.12.31
研究相談(研究デザイン・実施・解析・論文作成支援)	26	121	244
倫理委員会審査申請書類事前確認支援作業	0	101	90
研究倫理に関する相談	0	47	73
割付支援業務(割付作業、開封確認作業)	2	19	141
臨床研究登録作業支援業務	0	2	0
セミナー・特別講義	0	8	29
合計	28	298	577

表2 ランダム化割付支援業務を行う実務担当者へのアンケートおよびインタビュー調査結果

<p>(1) 現在の雇用条件は？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・北里大学の常勤技術職員（期限なし） 1名 ・北里大学の別部署との兼任常勤教員（期限付）1名 ・厚生労働科学研究事業の特任職員（期限付）2名 <p>(2) ランダム割付事務局での作業実務担当者を経験して、自分のスキルアップ等につながり良かったと思うか？その理由は？（複数回答有り）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・理論上でランダム割付のことを知っているだけではなく、実際に担当してみたら、一層深く理解出来て良かった。 ・臨床医師とのやりとりから学ぶ、様々な臨床現場の状況とその中で実施する割付作業の実態把握ができて勉強になった。 ・自分自身の研究の向上のためにも、良い勉強になった。 ・研究プロジェクトとして全面的な知識を生かしながら 行う必要性に気が付き、研究内容を十分に理解することから始め、割付を実施出来る臨床環境を十分に把握し、具体的な割付方法を設定し、ソフトを利用した割付リストの作成を行い、想定外のことに備えた対応、及び臨床医師とのやり取りの手順の決定や割付の質管理など、様々な面を深く考える重要性を認識出来て良かった。 ・ランダム割付業務自体は自分のスキルアップにつながっているとは思わない。任期が切れた後の仕事にしたいとは思わない。 <p>(3) 今後の研究者としてのキャリアにどのように生かしていきたいか？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自分がRCTを行う際の参考にしたい。 ・さらに動的割付について経験を積み、実施方法を理解し、自分の研究に役立てたい。 ・割付事務局と臨床現場との関わり方と状況の違いの中でのお互いのやり取りを、これから関わるであろう臨床研究関連作業に活かしたい。 <p>(4) 割付事務局の仕事は自分の仕事量全体で何%を占めているか？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5%未満。2名 ・5%～10%（同日にまとまって割付作業依頼が来ると、他の業務が非常に忙しい時には負担に感じる。）1名 ・10% 1名 <p>(5) ひとつの割付（割付依頼から結果報告まで）に平均何分かかっているか？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5分-10分 1名 ・平均10分 1名 ・15分 1名 ・20-30分。作業量が多いタイプのものはもっと時間がかかる。1名 <p>(6) 今後、より多くの研究組織の割付事務局を担当するには、どのような要件や改善が必要か？（複数回答有り）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・作業時間や負担を軽減させるための作業効率化の検討が必要。 ・ミスを軽減させるための電子化（割付結果自動報告システム開発）。 ・24時間対応出来る（国際共同治験にも対応できる。国内の多施設共同治験でも、夜間や早朝に同意が取れた場合にも対応できる。）電子化された割付結果自動報告システム開発。Webで確認する方法がメールやFAXの自動送信との連動等の検討。 ・ブロック割付だけではなく、研究内容に適した割付方法の導入。 ・これまでの割付業務手順書とは別に、研究のことを全く知らない人でも利用できるマニュアルを作成して、割付の業務はその作業のための人を非常勤スタッフ（アルバイト）として雇い任せて、最終確認だけは、常勤スタッフが行えば、負担が軽くなり、より多くの依頼を受けられる可能性がある。専門的な知識が無い人でも、割付作業を進められるようなマニュアルが必要。 <p>(7) 研究者からの要望でこれまでに実現、あるいは、改善して来たこと。（複数回答有り）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・メール、電話、Fax、封筒の何れも対応可能。 ・多施設研究の割り付け事務局として対応可能。 ・外来患者の短時間対応可能（5分内電話通知）。 ・単純ランダム化・ブロックランダム化・層別ランダム化・違うブロックサイズに調整、何れも可能。 ・業務時間外の割付作業の対応（研究者の恣意が入らない封筒法の確立）。 ・まだ割付の仕事始めて間がないので、どの点が改善されたのかは分からない。 <p>(8) 研究者からの要望でまだ実現出来ていないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・24時間完全対応は未だ不可能。 ・動的割付は未対応。
--

- (9) 症例数が増えない (対象者リクルートが進まない) 研究に対して事務局としてどのような支援が可能か? (複数回答有り)
- ・研究計画自体を見直す必要性を研究実施責任者に提案。
 - ・参加施設とさらに信頼関係を作り、協力をもらう努力。
 - ・多施設共同研究で年末年始の休暇等のお知らせをメール一斉送信した後に、一時的にリクルート数が増えることがあるので、リマインド効果がある可能性がある。メール等での、ニュースレター配信にて、全体 (他の施設の) リクルート状況を定期的にお知らせしてみるのはいかがでしょうか。
 - ・症例数がなぜ増えないのか確認する必要がある。その原因によっては、割付事務局で対応出来ないものかもしれない。
 - ・事務局の仕事負担と現実許容出来る範囲で研究者のモチベーションを高め、患者リクルート数を増やす工夫を検討する。
 - ・計画書が出来上がり、リクルート方法が確立されてからは難しいと思われる。
- (10) もし実務担当者を増やすとしたらどのような人を採用すべきか? (どのようなライセンスが必要か? どのようなスキルや性格が必要か?) (複数回答有り)
- ・臨床研究に対する基本的な知識がある者。
 - ・臨床研究に興味のある人。
 - ・時間的に拘束される状況が可能な人。
 - ・決められた基準に従って割付作業が出来る人。
 - ・研究知識と多少のパソコン (データ管理関連ソフトの扱い等) スキルがある者。
 - ・業務のみならず、自主的に割付の肝心な部分 (業務の標準化や質管理等) も考えてくれれば、より望ましい。
- ・依頼書がFAXで届いてからその結果を返すまでの割付業務自体には、特別な資格は必要無い。何も知識が無い人でも作業が出来るマニュアル整備をすれば良い。マニュアルが整備されていない場合は、増員しても教育に時間を取られ、現在のスタッフの負担は軽くならない。
- (11) その他 (意見等)
- ・ランダム割付の新規の依頼があれば断らず、北里大学がより質の高い研究をしてゆけるように貢献したい。
 - ・倫理委員会のホームページで承認されている研究タイトルが確認出来るのと同様に、ランダム割付の開始日・終了日・症例数などもインターネット上に公開出来るようにして、出版バイアスを防ぎたい。
 - ・割付作業者のモチベーションを保つ工夫が必要。
 - ・モニタリング機能を持ち (割付の通りの介入がされているか定期的にモニターする等) 質の向上を図りたい。
 - ・研究者に感謝されるとエビデンスの創出に係われている実感が湧いて大変嬉しい。
 - ・他の施設で完全に独立した割付事務局を運営しているところと情報交換したい。
 - ・ランダム割付の実務に関する清書もあまり無く、情報が少ない。
 - ・実薬とプラセボ薬の割振り作業を実際に行い、ダブルブラインドの研究に携わることが出来て勉強になった。
 - ・外来や病棟に外部のインターネット環境に繋がるPCを備えていない施設も多くメールやWeb上での割付確認が困難。
 - ・ランダム割付事務局のみならず、学校法人としてランダム割付事務局の必要性を認識し、インフラ整備などのための資金確保などを行う必要あり。
 - ・現在は、人件費を厚生労働省からの補助金に頼っている状況であり、継続性に不安あり。
 - ・割付業務の件数を最大でいくつまで受けるのか、他の業務の量を考慮した上で、上限を設定した方が良いと思う。
 - ・現在はスタッフ数が少なく、割付結果を知っているスタッフが解析に係ることも多いので、完全に独立すれば、より質が高く出来る。ただし、担当者を明確に分けると、多くのスタッフが必要となり人件費がかさむ。将来は、割付担当者と解析担当者の完全分離が出来ることが望ましい。実際には、倫理的にキョーブする前に解析することがなされるが、情報の物理的な隔絶が完全ではない。
 - ・PCへのアクセス制限や、割付表のおかれたサーバーのセキュリティソフト対策、パスワード等が書かれた文書の施錠管理等がなされ、一定のセキュリティは保たれているが、入室管理をIDカードや指紋認証などのシステムを使用し、将来は完璧にしたい。その場合、居室の改装費用などが高額になる。

るため、当番日には、平均25.6分だけ割付作業に従事すれば良い計算となる。従って、割付作業しか行わない職員を雇うのは、非効率である可能性が高い。この点は、今後も更に検討したい。

また、今後の割付業務の継続性に対してもKCRC内外からの意見を取り入れ、更にランダム化割付支援業務の質の向上を目指したい。

文 献

- 1) 丹後俊郎, 西川正子, 山岡和枝, 横山徹爾. 臨床研究登録情報の検索ポータルサイトの開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究 (主任研究者: 丹後俊郎) 平成

18年度総括・分担研究報告書. 2007. p.1-5.

- 2) Schulz KF, Altman DG, Moher D. for the CONSORT Group. 訳 津谷喜一郎. CONSORT 2010声明-ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 38: 939-947, 2010.
- 3) 相澤好治, 馬嶋正隆, 和泉徹, 益田典幸, 渡邊昌彦, 佐藤敏彦, 熊谷雄治, 竹内正弘, 坂井文彦, 西元寺克禮. 多施設共同臨床研究を推進するための戦略的国内外ネットワーク整備とそれを担う人材育成. 厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究 (臨床研究基盤整備推進研究) (研究代表者: 相澤好治) 平成 19-21 年度総合研究報告書. 2010. p.1-4.

An experience of randomization office in Kitasato Clinical Research Center

Hoshi K¹⁾, Wang G²⁾, Sakamoto Y²⁾, Hemmi O²⁾, Amano H²⁾
Tabata K²⁾, Sangu N³⁾, Satoh T²⁾, and Aizawa Y^{1, 2)}

¹⁾ Kitasato University, School of Medicine, Department of Preventive Medicine

²⁾ Kitasato University, School of Medicine, Kitasato Clinical Research Center

³⁾ Tokyo Women's Medical University, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Key Words : randomization, allocation concealment, blinding, clinical research, clinical trials registry

Abstract : The Kitasato Clinical Research Center (KCRC) is the central organization for consulting service and management of clinical research. Our mission is to support the clinicians and academic researchers inside the Kitasato University, Hospitals and Institutes in creating high level evidence for clinical practice. We provide consulting service, project management, educational programs and work in close collaboration with domestic/international partners to ensure worldwide dissemination of research evidence. Randomization office in KCRC started to support researchers from 2008. Totally nine studies were assisted to randomize. Sequence generation and allocation concealment were taken in two randomized double-blind clinical trials and seven single-blind trials. We have expanded randomization service in three years. To improve its quality control and new service including dynamic allocation would be needed.

Health Science and Health Care 10 (2) : 100 – 105, 2010

