

201214001A

厚生労働省科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

総合医療を主軸とした
臨床研究・治験推進モデルの形成と
臨床研究基盤整備に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 新保 卓郎

平成25 (2013) 年5月

目 次

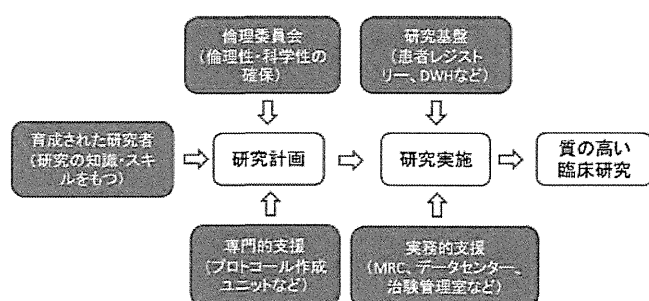
| | |
|---|----|
| I. 総括研究報告 | |
| 総合医療を主軸とした臨床研究・治験推進モデルの形成と臨床研究基盤整備に関する研究 新保 卓郎 | 1 |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. NCGM 国府台病院における臨床研究基盤の構築 上村 直実、加藤 規弘 | 15 |
| 2. 倫理審査機能整備に関する研究 清水 利夫 | 20 |
| 3. 多施設共同研究運営に 野田 光彦 | 37 |
| 4. 臨床研究レジストリーの作成と活用に関する研究 木村 昭夫 | 39 |
| 5. 職域多施設研究に向けた健康管理情報の統合化に関する研究 溝上 哲也 | 41 |
| 6. DWH の運用並びに研究支援体制構築 伊藤 俊之、菊池 嘉 | 45 |
| 7. メンタルヘルス診療支援システムに関する研究 宮木 幸一 | 56 |
| 8. 臨床治験の実績向上に関する研究 川崎 敏克 | 58 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 60 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | 63 |

「総合医療を主軸とした臨床研究・治験推進モデルの形成と臨床研究基盤整備に関する研究」

研究代表者：新保 卓郎 ((独)国立国際医療研究センター 医療情報解析研究部長)

研究要旨

当センターは 200 名の研修医、後期研修医を要する総合教育病院である。本研究では、このような総合教育病院において臨床研究の基盤を整備し、臨床研究推進体制を構築することを目的とした。本研究により臨床研究センターを中心として、図のような活動が実施された。



図の周囲枠内の白抜き字表示が特に本研究において強化された点である。

- 1) 臨床研究に関する知識を持ち、研究を自ら実施できる人材、支援する人材が育成された。このために多様な内容のセミナー・講習会を開催した。本年度は新しい生物統計家の着任に伴い、統計学セミナーを充実させた。教育体制整備の一環としてセンター内で利用可能な e-learning system を構築した。
- 2) 倫理審査の体制が整備され、倫理性・科学性が担保され、臨床研究の質の向上に資することが期待された。このために、研究者に対する研修と支援、倫理委員会審査の質の向上、倫理委員会事務局業務の強化、承認済み研究の点検体制整備をはかった。臨床研究認定対象講習会の実施、研究計画書雛形の作成、小委員会の副委員長の増加、IT化を目指した審査申請システムの構築、他施設とのモニタリングの相互実施を行った。
- 3) PMDA 経験者や生物統計家などの専門家による支援体制が構築された。臨床研究センター内に専門家によるプロトコル作成ユニットを組織横断的に構築した。
- 4) 臨床研究レジストリー、DWH などの研究基盤が構築された。このために戸山病院、国府台病院で DWH を利用する体制が整備され、また国府台病院では患者レジストリーを整備して 25 年 3 月までに 4025 例を登録した。外来や診療現場での患者登録を容易とする端末やシステムが開発された。
- 5) 治験以外の研究に対する支援を行う MRC、データセンター、治験管理室など実務的支援を行う体制が整備された。このために JCRAC データセンターでは SOP を充実させた。治験管理室では出来高払い制度のさらなる見直しを行った。

このような中で 24 年度に、医師主導治験、先進医療のプロトコルが作成された。

研究組織

<研究代表者>

新保卓郎：国立国際医療研究センター

臨床研究センター 医療情報解析研究部長

<研究分担者>

上村直美：国府台病院長

清水利夫：センター病院副院長

野田光彦：糖尿病研究連携部長

木村昭夫：救命救急センター長

加藤規弘：遺伝子診断治療開発研究部長

溝上哲也：臨床研究センター 疫学予防研究部長

菊池嘉：エイズ治療・開発センター臨床研究開発部長

伊藤俊之：臨床研究支援部長

宮木幸一：医療情報解析研究部臨床疫学研究室長

川崎敏克：治験管理室治験主任

(研究分担者の所属はすべて、国立国際医療研究センター)

A. 研究目的

臨床研究や治験の実施には、臨床研究に関心の高い臨床医や医療従事者の存在が必須である。このような臨床医や医療従事者が育つことの波及効果は大きい。当センターは 200 名の研修医、後期研修医を要する総合教育病院である。このような大学以外の病院において、臨床研修の中で臨床研究に関する人材を育てる体制を確立し提示できれば、約 50%が大学病院以外で初期臨床研修を受ける国内の現状において、有用なモデルとなる。本研究では、総合教育病院において臨床研究の基盤を整備し、臨床研究推進体制を構築することを目的とした。

B. 研究方法

重点的な活動目標としたのは、22-23 年度に引き続き、1)患者レジストリー、2)人材育成、3)支援体

制、4)倫理委員会、5)治験環境、6)継続的多施設共同研究ネットワークなどを整備することであった。

1) 患者レジストリーとして、Data Warehouse (DWH)を利用するための運用体制を戸山病院、国府台病院で整備した。また研究分担者の上村らは、国府台病院において初診患者に対して、患者背景を中心としたデータベースの作成を行った。研究分担者の木村は救急診療を行う中で、前向き臨床研究におけるデータ登録をリアルタイムにもれなく行えるシステム作成を行ってきたが、今年度さらに security に配慮した機能を加えた。さらに研究分担者の宮木は、メンタルヘルスの診療を支援しつつデータを蓄積するためのシステムを開発し試用した。昨年度に開発したシステムをもとに、現在普及が進んでいる Windows8 タブレット端末上で、標準化された診断基準と構造化面接によるデータ収集に資するシステムを考慮した。米国精神医学会 DSM-IV の多岐にわたる診断基準から診断項目を絞り込んで診断フローを作成し、専門医と共に検討した独自の口語問診例が PC 上に順次表示され、メンタル診療に不慣れた医師でもガイドに従って必要かつ十分な構造化面接を可能にすることを目指した。京都の大学法人与一般企業に協力を仰ぎ、産業保健スタッフに実際に使ってもらうことで意見を集約した。診断基準の和訳だけではメンタルヘルス診療に不慣れた医師には問診が難しいので、精神科専門医の意見を踏まえて口語調の聞き方例を作成し、システム上で参照可能とした。PC(タブレット端末)を中心とした運用とし試用してもらった。(新保、菊池、上村、加藤、木村、宮木)

2) 人材育成として、24 年度も多様なセミナー・講習会を開催した。今年度、新たな生物統計家の着任に伴い、統計学のセミナーを強化した。その他、「臨床研究の基礎」コース、SPSS 講習会などが含まれた。またレジデントなどを対象とした「3 か月集中コース」や、研修医を対象とした「研修医コ

ース」を開催した。また従来の講義スライドを基に e-learning システムを開発した。(新保、溝上、加藤、川崎)

3) 支援体制の整備のために、伊藤らは臨床研究センター内にプロトコール作成ユニットを設置した。これは、組織横断的に構成され、支援の対象を ICH-GCP レベルでの実施を求められる医師主導治験と先進医療とした。

また臨床研究相談室に Medical Research Coordinator (MRC)を配置し、治験以外の臨床研究の支援活動を実施した。

また多施設共同臨床研究のデータマネージメントを実施する JCRAC データセンターにおいて SOP の整備を進めてきたが、これをさらに充実させた。

診療ガイドラインは臨床研究の計画立案時に研究者を支援するツールとなりうる。臨床研究の出口戦略としても診療ガイドラインの意義を考えることは重要である。今回、臨床医の診療ガイドラインに関する利用度と態度に関してインターネットを用いた横断的調査を実施した(伊藤、新保、溝上)

4) 倫理委員会に関連して、研究者に対する研修と支援、倫理委員会審査の質の向上、倫理委員会事務局業務の強化、承認済み研究の点検体制整備をはかった。このため、臨床研究認定対象講習会の実施、研究計画書雛形の作成、小委員会の副委員長増加、IT 化を目指した審査申請システムの構築、他施設のモニタリングの相互実施を行った。(清水)

5) 治験環境の整備として、治験等依頼者を対象とした意見交換会や説明会を開催した。またコストの適正化のため出来高払い方法のさらなる見直しを行った。(川崎)

6) 継続的な多施設共同研究のネットワーク整備のために、研究分担者の野田は、糖尿病に関する3件の研究を開始した。これは国立国際医療研究センター、東京女子医科大学、東京慈恵会医科大

学による多施設共同研究である。

また研究分担者の溝上は、職域に蓄積されている健診管理情報を活用して多施設共同研究を進めるために、健康診断で得られた情報を9社から収集・データベース化し、その過程での実務的課題を整理した。(野田、溝上)

C. 研究結果

1) 患者レジストリー整備

研究分担者の伊藤、菊池は戸山病院での DWH の運用体制を整備した。平成24年4月から運用体制の変更を行った。主な変更点は、①若手医師も利用できるようにしたこと、②申請書の受付時間及び DWH の利用時間を長くしたことである。利用者に対するアンケート結果では、DWH 利用手続きは比較的簡易であり、DWH は今後の研究に活用できそうだとの評価であったが、操作性に関しては不満感が強かった。戸山病院では security の点からなお ID の持ち出しは許可していない。しかしこれを利用可能とする体制も整備され、今後の利用の広がりが期待された。

研究分担者の上村、加藤は、国府台病院の初診患者に対する患者背景を中心としたデータベースの作成を行った。25年3月までで、4025名の患者登録を達成できた。また臨床研究支援室など12か所に、D☆D によるデータベースシステムを利用可能な端末を設置した。この D☆D は SS-MIX からデータを抽出可能な DWH である。申請の手順を明確化するため、以下の手順を設定した。

①臨床研究支援室に臨床研究リスト作成依頼を提出・申請

②臨床研究支援室長の承認印取得

③主任個人情報保護管理者の承認印取得

④USB を支援室へ提出

⑤USB のウイルスチェック後、臨床研究支援室の端末から出力・報告

また国府台病院では平成 22 年 9 月に『臨床研究・治験センター』を設立したが、この中に「臨床研究支援室」および「臨床研究相談室」を整備し、戸山地区の臨床研究センターとの連携のもとに国府台で臨床研究を実践するためのシステムを整備した。

研究分担者の木村は前向き臨床研究におけるデータ登録を、救急診療を行う中で、リアルタイムに漏れなく行えるスマートフォン端末の開発を行ってきた。スマートフォン端末は簡単に持ち去られてしまう可能性が高いため、今年度は個人情報保護の観点から、端末のセキュリティ強化を目的とした。このためこれまで開発してきた入力システムに以下の機能を追加した。

- ①起動時のパスワード認証
- ②TOP 画面での、患者 ID、患者名の非表示
- ③MDM(Mobile Device Management)サービスを利用した端末管理

このうち①に関しては、起動時スプラッシュ画面にパスワード認証画面を追加し、必ずパスワード認証を行わないと画面を開けないようにした。②に関しては、登録の新規作成/履歴表示画面において、患者名と患者 ID を非表示とした。③に関しては、3G モバイル回線を利用した MDM(Mobile Device Management)サービスを利用し、端末起動時の認証を必須、端末起動時の認証確認に 10 回失敗すると端末内部のデータを完全消去、端末が持つ GPS の位置情報を定期的に管理サーバに通知、などのきのうを設定した。また、紛失に気付いた時点で、3G モバイル回線から該当端末に全データの削除指示を通知可能にした。

このような方法により、情報安全管理の観点からスマートフォン端末を用いる患者登録がより容易に実施できると考えられた。

研究分担者の宮木は、メンタルヘルスの診療を支援しつつデータを蓄積するためのシステムを開

発した。試用したところ、現場の評価は概ね好評であった。医師以外の保健職が予診を取る際にも有効に活用できることが確認された。

2) 人材育成

人材育成のために、24 年度も多様な内容のセミナー・講習会を開催した。開催された主な講習会・セミナーの内容・対象者・開催時期は(表 1)のようである。本年度は新しい生物統計家の着任に伴い、統計学セミナーを充実させた。

表 1: 24 年度に開催されたセミナー・講習会

| 【コース・内容】 | 【対象者及び受講者数】 | 【開催期間】 |
|----------|-----------------|--------------------------|
| 臨床研究の基礎 | 全職員 のべ 137 名 | 2012/9/4～ 2013/1/15 |
| 研修医コース | 研修医 のべ 63 名 | 年間 |
| SPSS 講習会 | 全職員 のべ 173 名 | 2012/6/23～ 2012/9/2 |
| 統計学セミナー | 全職員 のべ 148 名 | 2012/5/17～ 2012/12/26 |
| 3ヶ月集中コース | レジデント 4 名 | 年間 |

また上記の講習会とは別に倫理委員会による臨床研究認定対象講習会が実施された。

センター内の教育体制整備の一環として e-learning system を構築した(資料1)。これは疫学や臨床研究について解説するものであり、センター内でのみ閲覧ができるが、今後さらに内容を充実させ広く公開できるものを目指す。

3) 支援体制の整備

研究分担者の伊藤はプロトコール作成ユニットを設置した。これは、PMDA 経験者、臨床医、生物統計家、データセンター長やメディカルライター

等をメンバーとして組織横断的に構成されるものである。支援の対象を ICH-GCP レベルでの実施を求められる医師主導治験と先進医療に限定し、研究者と協議しつつ、プロトコール作成を全面的に支援した。

今年度、臨床試験プロトコールの作成支援に着手したのは表2の6件となった。

表2: 作成支援中のプロトコール

| | |
|--------------------|--|
| <p>医師主導 治験</p> | <p>①高度催吐性化学療法に伴う悪心・嘔吐を生じた患者に対してオランザピンを追加予防投与に用いたプラセボ対照比較試験 ②静脈瘤に対するモノエタノールアミノレイン酸を使用したバルーン閉塞下逆行性静脈閉塞術(B-RTO)に関する医師主導治験</p> |
| <p>先進医療</p> | <p>①FDG-PET/CTの不明熱診断への応用ーガリウム SPECT との比較研究(先進医療 B) ②腹膜偽粘液腫に対する減量切除術と周術期腹腔内化学療法に関する前向き研究(先進医療 B) ③全自動遺伝子解析装置を用いた、グラム陰性桿菌血症例における迅速菌名同定・耐性遺伝子同定(先進医療 A) ④膵切除および自家膵島移植に関する臨床研究(先進医療 B)</p> |

(注) 作成中のプロトコールを含む

また MRC による臨床研究支援として、今年度は

平成 25 年 3 月までに計 10 件の臨床研究支援を行った。主な支援業務の内容は、登録患者スクリーニング、同意取得補助、患者誘導、診療録からのデータ抽出、データ入力、採血補助、検査補助など多様であった。MRC の支援によって症例登録数が概ね増加し、臨床研究実施が促進された。

また新保らは多施設共同臨床研究のデータマネージメントを実施する JCRAC データセンターで、24 年度中にさらに SOP の整備を行った(資料2)。25 年 3 月の時点でデータマネージメントを実施中の課題は 10 件である。

またデータセンター内で文書共有管理ソフトを導入し、業務の円滑化を図った。これは閲覧・編集権限を職務に応じて賦与しつつ文書を共有化し管理するものである。

診療ガイドラインは現状の臨床研究の到達点を示し、今後なされるべき臨床研究の方向性を示すための役割も担う。臨床医の診療ガイドラインに関する利用度と態度に関して横断的調査を実施した。2013 年 1 月に臨床医 1342 人(男性 1222 人、女性 120 人)に対して調査を実施した。年齢は平均(標準偏差)46.5(9.6)歳。一般・総合内科、消化器内科、循環器内科、糖尿病内科、外科がそれぞれ約 20%を構成した。診療に関して疑問があるときガイドラインを検索したり、患者に説明する時にガイドラインの内容を意識するかという問いに、「いつもする・しばしばする」と利用度の高いことを示す回答者は 40%程度と高率であり、診療ガイドラインが日常診療に定着していることが伺われた。また医師年齢、専門科、勤務施設形態はガイドラインの利用度と関連があった。さらにガイドラインに対する信頼感の利用度に影響した。このため、質の高い臨床研究が実施され、ガイドラインに反映させることが重要と考えられた。

4) 倫理委員会

研究分担者の清水らは、臨床研究センター内に

設置された臨床研究支援室、臨床研究推進室を中心、24年度も引き続き倫理審査機能の整備を行った。研究者に対する研修として、臨床研究認定対象講習会が多数実施された。Aコースは戸山で4回、国府台で4回、Bコースは戸山で一回実施した。講義ビデオの上映会を合計47回に及んだ。この結果2012年度での認定者数は593名となった。

研究者が研究計画書に必要な内容を適確に記載できるように、後向き観察研究の研究計画書作成手引きや情報公開を行う場合の掲示文例を作成した。倫理委員会審査の質の向上のために、委員研修も実施した。また倫理委員会小委員会審査の質の向上のために、副委員長を新規に8名任命した。さらに迅速審査の運用を開始した。また倫理委員会への申請から承認までの一連の業務において、審査申請システムを構築し、各種文書を電子化し、倫理審査申請システムを導入した。

また承認済み臨床研究の点検のために、定期調査が行われた。2012年度で、終了153件、継続292件、中断31件であった。また現場でのモニタリングとして、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針に基づく実地調査41件を実施し、臨床研究倫理指針に基づく実地調査を国立成育医療研究センターとの相互実施として行った。

5) 治験環境の整備

治験環境の整備として研究分担者の川崎らは、治験に関する意見交換会を24年10月30日に開催した。センター病院各診療科から各科の特徴や治験実施可能な疾患等を紹介した後、治験依頼者側と医師とが直接意見交換を行った。参加者は、治験依頼者側が約60名、センター病院医師が約50名であり、活発な意見交換が行われた。

また治験等依頼者を対象とした説明会を25年1月31日に開催した。特別講演に続き、今後の契約形態見直しについても説明した。約120名の参加

があり、情報交換の機会になった。

コストの適正化のための契約形態の更なる見直しを進めた。治験及び製造販売後臨床試験については、実施症例の出来高費用を更に分割し、進捗度により請求する方法とした。センター病院の標準業務手順書及び契約書等を一部改正し、平成25年4月1日から運用する。

6) 継続的多施設共同研究ネットワーク

継続的な多施設共同研究のネットワーク構築のために、研究分担者の野田は、3件の糖尿病に関する研究計画を作成し患者登録を開始した。国立国際医療研究センター、東京女子医科大学、東京慈恵会医科大学との多施設共同研究である。これらの課題は、(1)糖尿病治療薬の種類と発癌の関連の検討、(2)東京都在住の後期高齢糖尿病患者における実態調査、(3)糖尿病と食事内容、特に炭水化物の含有割合に関する研究、であった。これらの3課題について研究インフラを整備し倫理委員会の承認が得られた。(2)は登録を開始し、38名を登録している。

研究分担者の溝上は、職域に蓄積されている健診管理情報を活用して、多施設研究を進めるための検討を行った。健康診断で得られた情報を9社から収集・データベース化し、その過程での実務的課題を整理した。2012年6月から開始し、2013年3月までに約8万名分を収集した。

検査成績は施設間での共通性が高く、容易に統合できた。ただし、血圧や腹囲等の測定法の違いによる系統的な差には注意を要した。生活習慣については喫煙を除いて統合化が困難であった。病歴については高血圧・糖尿病・脂質異常症は共通して情報が得られたが、その他は問診法が異なっているため、統合化は困難であった。職域健康診断情報の統合により、わが国においても大規模な臨床疫学研究データベースを構築しうるものの、生活習慣に関連づけた要因分析を行うには情

報の共通化や疾病登録の整備が必要である。

D. 考察

患者レジストリーとして、戸山病院や国府台病院での DWH の利用体制を構築した。戸山病院では security の問題を検討しつつ、徐々に利用対象を広げた。国府台病院では利用可能端末を院内に設置し、利用手順も定め、臨床医が利用可能となる運用を開始した。なお国府台病院では患者データベースを作成し、既に 4025 人を登録し、臨床研究における患者スクリーニングに貢献することが期待された。

木村や宮木らは日常診療で利用可能な登録システムを開発してきたが、このようなシステムが実用化され普及すれば、診療現場での臨床研究や治験を効率的できる。

人材育成のために多様なセミナー・講習会を実施した。このような教育的機会に対する需要が高いことが伺われた。このような人材育成活動の効果を評価することは容易ではない。しかしながらセミナー参加者が受講し学んだ臨床研究や統計ソフトに関する知識に基づき、臨床研究センターの支援を受けつつ、多くの研究を自ら実施して論文を作成することができた。

支援体制として、プロトコール作成ユニットの設置、MRC の配置、JCRAC データセンターの整備を行った。

プロトコール作成ユニットは、医師主導治験や先進医療のプロトコールの作成を研究者と共に行う。PMDA 経験者や生物統計家が参加するのみでなく Medical writer も配置して、研究者の負担を大幅に緩和することができた。これにより、複数の研究を開始することが可能となった。

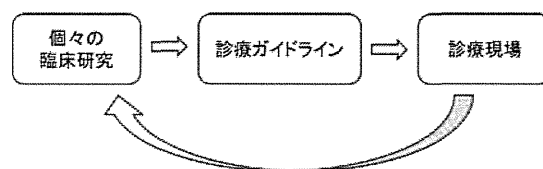
MRC は治験以外の臨床研究における支援を行う。CRC が主に治験を対象とするのとは異なっている。このような治験以外の臨床研究の支援の体制

作りが今後の臨床研究推進に重要と考えられた。

JCRAC データセンターで、24 年度中にさらに SOP の整備を行った。最近、臨床研究の質、データの品質が問われる事案が国内で報告されている。臨床研究のデータの品質管理は喫緊の課題である。JCRAC データセンターの活動を通じ NCGM 内 (academic site) で、臨床研究に伴うデータマネジメントや臨床研究の実務的な課題に対する問題解決能力を蓄積できると考えられた。

またデータセンター内で文書共有管理ソフトを導入し、業務の円滑化を図ったが、このようなシステムにより今後のデータセンター業務がより効率化されることが期待された。

診療ガイドラインは現状の到達点を示し、今後なされるべき臨床研究の方向性を示すための役割も担う。臨床研究の計画立案時に研究者を支援するツールとなりうる。また臨床研究を経てエビデンスが生み出された後のエビデンスの普及を左右する可能性がある。臨床研究の出口戦略の一環としても診療ガイドラインの意義を検討することとした。調査結果により、診療ガイドラインが日常診療の中に広く定着していることが伺われた。そしてガイドラインに対する信頼感は利用度に影響した。このため、質の高い臨床研究が実施され、ガイドラインに反映させることで、日常診療に大きな影響を与えることが示された。診療ガイドラインは臨床研究の成果と診療現場をつなぐものであり、新たな臨床研究の結果的に促進することが考えられた。



倫理審査の効率化は重要である。倫理審査に用いられる施設内のリソースは限定されており、有限のリソースをより重要な案件に注がなければならない。このため迅速審査の運用を開始した。また

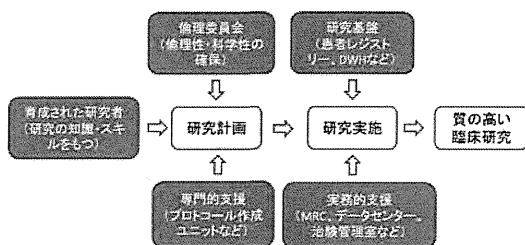
倫理委員会のIT化を進めるため、審査申請システムを構築し、各種文書を電子化することを目指した。導入によりデータの一元化・人的作業のシステム化による、事務局業務の省力化・スピード化、利便性と研究計画書に係る security を両立したペーパーレス化、研究者の倫理申請・継続審査・実施状況報告等の正確性・確実性・利便性向上、などが期待された。

治験環境の整備も進み、治験等依頼者が依頼しやすい体制をつくるべく、治験依頼者との意見交換会、説明会を開催した。またコストの適正化のための、実施症例の出来高費用を更に分割し、進捗度により請求する方法とすることとした。コスト設定の適正化は受託件数の増加や治験の適正な実施に寄与するものと思われた。

継続的多施設共同研究ネットワーク整備として、糖尿病の新規研究計画作成や健診管理情報の統合に関する検討を行った。ネットワークの体制は、多施設共同の臨床研究や治験の基盤となる。本研究での活動が、このようなネットワークの端緒となることが期待される。健診情報はビッグデータであり貴重な情報源となる。多人数が定期的、縦断的に観察されている。多施設で統合したデータベースが作成されれば、研究の強力な基盤となりうる。しかしながら既存資料の二次利用であり、標準化して統合するのは容易ではないことが伺われた。

E. 結論

本研究により、臨床研究センターを中心として、図のような活動が実施された。



周囲枠内の白抜き字表示が活動であり、これによる良質の臨床研究への道程を示した。ここでは、

- 1) 臨床研究に関する知識を持ち、研究を自ら実施できる人材、支援する人材が育成された。
- 2) 倫理審査の体制が整備され、倫理性・科学性が担保され、臨床研究の質の向上に資することが期待された。
- 3) PMDA 経験者や生物統計家などの専門家による支援体制が構築された。
- 4) 臨床研究レジストリー、DWH などの研究基盤が構築された。
- 5) MRC、データセンター、治験管理室など実務的支援を行う体制が整備された。

このような中で 24 年度に、医師主導治験、先進医療のプロトコールが作成された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.

Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. PLoS One. 2012;7(1):e29977.

2) Niikura R, Nagata N, Akiyama J, Shimbo T, Uemura N. Hypertension and concomitant arteriosclerotic diseases are risk factors for colonic diverticular bleeding: a case-control study. Int J Colorectal Dis. 2012 Sep;27(9):1137-43.

3) Nagata N, Shimbo T, Akiyama J, Nakashima R, Nishimura S, Yada T, Watanabe K, Oka S, Uemura N. Risk factors for intestinal invasive amebiasis in Japan, 2003-2009. Emerg Infect Dis. 2012 May;18(5):717-24.

4)Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Hang NT, Sakurada S, Kobayashi N, Hijikata M, Thuong PH, Lien LT. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation.

PLoS One. 2012;7(6):e38703.

5)Aoki A, Nagate M, Utsumi K, Tanaka A, Inoue Y, Otaki J, Shimbo T, Ashizawa T.

Can we determine depressive conditions on the basis of somatic symptoms? A cross-sectional study of depressive conditions among Japanese patients at a university hospital general medicine clinic. Intern Med. 2012;51(11): 1335- 40.

6)Kato M, Terao S, Adachi K, Nakajima S, Ando T, Yoshida N, Uedo N, Murakami K, Ohara S, Ito M, Uemura N, Shimbo T, Watanabe H, Kato T, Ida K; Study Group for Establishing Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of H. pylori infection: Multicenter prospective trial. Dig Endosc. 2013 May;25(3):264-73.

7)Kato T, Yagi N, Kamada T, Shimbo T, Watanabe H, Ida K; the Study Group for Establishing Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in gastric mucosa by endoscopic features: A multicenter prospective study. Dig Endosc. 2013 Jan 29. doi: 10.1111/den.12031.

8)Fukuta N, Ida K, Kato T, Uedo N, Ando T, Watanabe H, Shimbo T; Study Group for Investigating Endoscopic Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia.

Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: A prospective multicenter study. Dig Endosc. 2013 Jan 29. doi: 10.1111/den.12032.

9)Nomura S, Terao S, Adachi K, Kato T, Ida K, Watanabe H, Shimbo T; Research Group for Establishment of Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal activity and inflammation. Dig Endosc. 2013 Mar;25(2):136-46. doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01357.x.

10)Nakamae T, Fujimoto Y, Yamada K, Takata H, Shimbo T, Tsuchida Y. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture with intravertebral cleft associated with delayed neurologic deficit. Eur Spine J. 2013 Feb 18. [Epub ahead of print]

11)Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Takano M, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study.

J Infect Chemother. 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]

2.学会発表

1)第110回日本内科学会総会・講演会、シンポジウム「ガイドライン作成の社会的意義と評価、法的側面」平成25年4月14日、東京

2)第4回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、Meet the Expert、「臨床研究に関する倫理指針」と介入研究の倫理、2013年5月19日、仙台

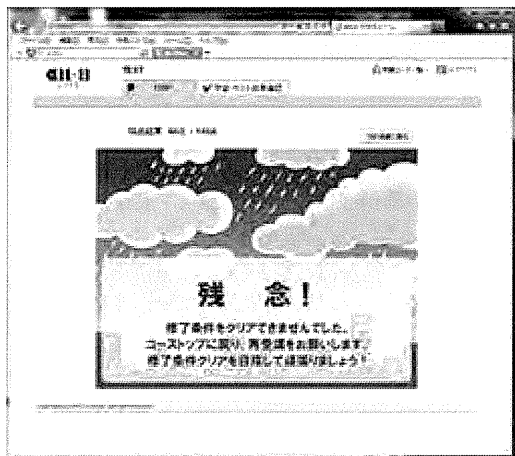
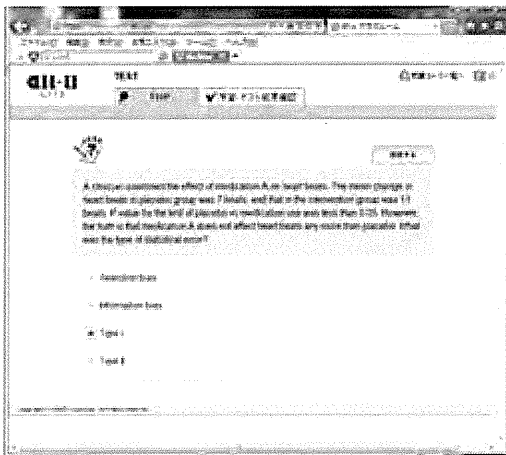
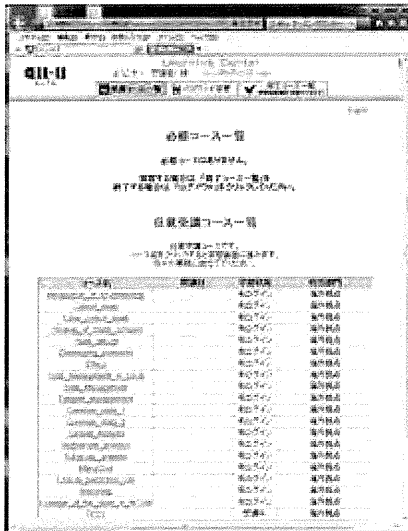
3)第86回日本整形外科学会学術総会

教育講演「トップジャーナルを目指す臨床研究の進め方」、2013年5月24日、広島

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

(資料1)e-learning システム

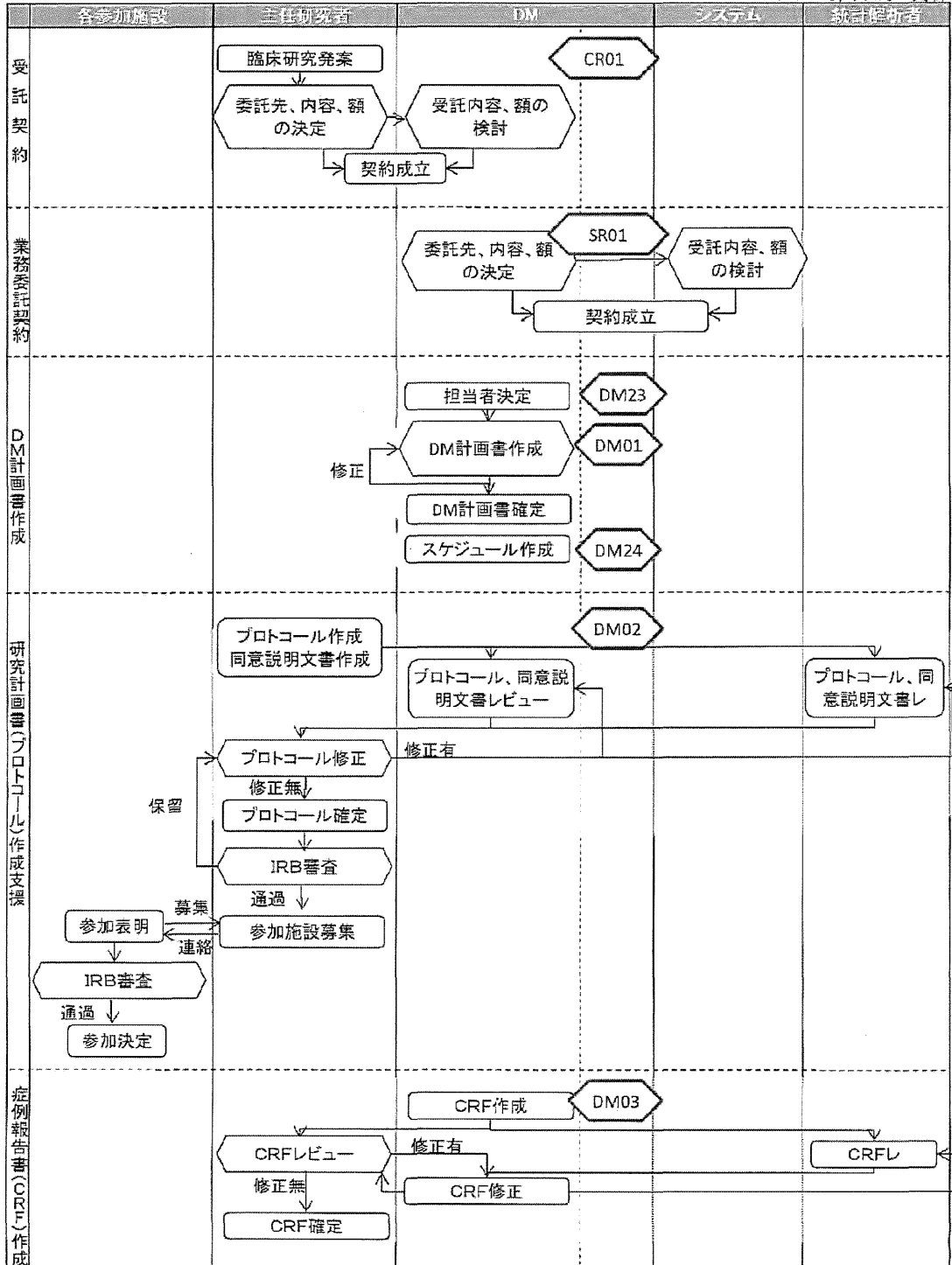


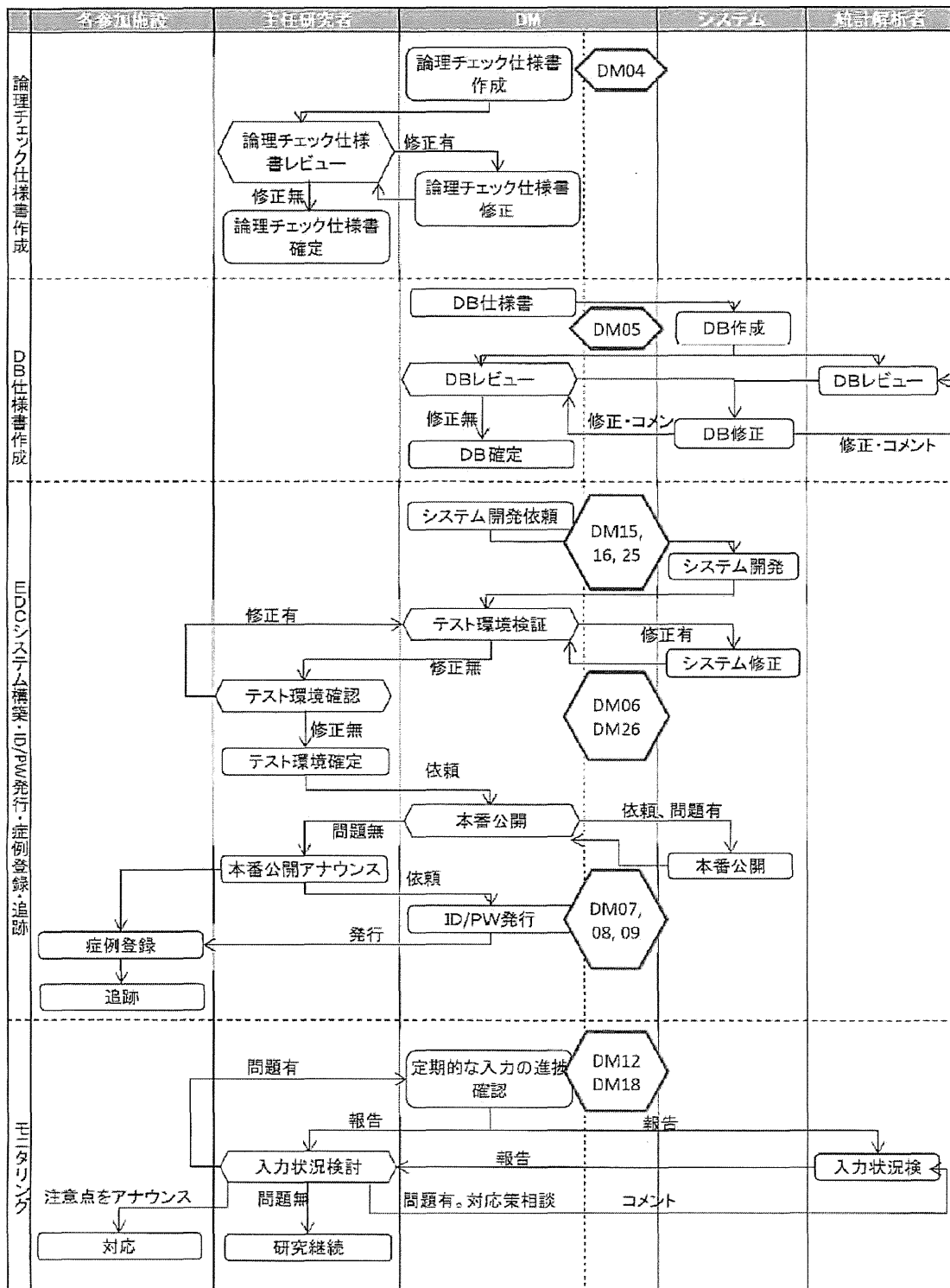
(資料2)JCRAC データセンターの SOP と作業工程

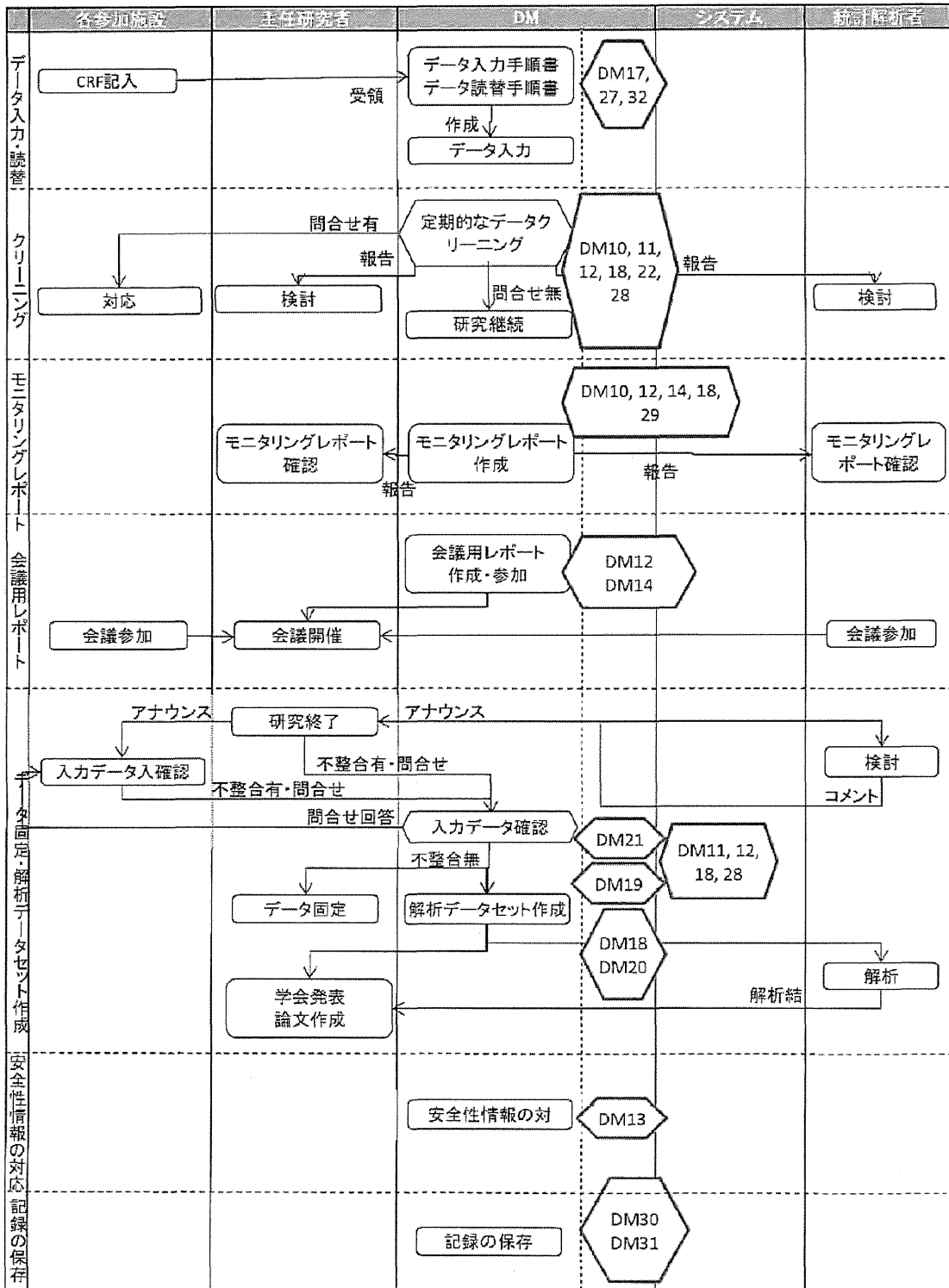
JCRAC-DM 01「データマネージメント業務に関する標準作業手順書」
JCRAC-DM 02「研究計画書作成支援手順書」
JCRAC-DM 03「CRF 作成手順書」
JCRAC-DM 04「論理チェック仕様書作成手順書」
JCRAC-DM 05「データベース設計書確認手順書」
JCRAC-DM 06「EDC システム検証手順書」
JCRAC-DM 07「研究参加者名簿管理手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 08「ID パスワード標準作業発行手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 09「症例登録割付の DM 手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 10「セントラルモニタリング手順書」
JCRAC-DM 11「データ取扱手順書(修正手順を含む)(様式を含む)」
JCRAC-DM 12「データおよび資料等の保管・廃棄手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 13「安全性情報の対応手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 14「提出資料等の作成手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 15「EDC システム障害時手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 16「EDC システム変更手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 17「データ入力手順書」
JCRAC-DM 18「データ移送手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 19「データ固定手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 20「解析データセット作成手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 21「問い合わせ対応手順書」
JCRAC-DM 22「データクリーニング手順書」
JCRAC-DM 23「XX 研究 DM 担当者等指名書」
JCRAC-DM 24「XX 研究に関する研究開始時までのスケジュール」
JCRAC-DM 25「XX 研究システム依頼管理台帳」
JCRAC-DM 26「XX 研究 EDC システム検証結果」
JCRAC-DM 27「XX 研究データ読替え手順書」
JCRAC-DM 28「XX 研究データハンドリングレポート」
JCRAC-DM 29「XX 研究モニタリングレポート」
JCRAC-DM 30「XX 研究 DM 資料管理記録」
JCRAC-DM 31「バックアップ手順書」
JCRAC-DM 32「紙 CRF 受領手順書」
JCRAC-GR 03「標準業務手順書(SOP)修正手順書」

・新規に作成した SOP:11, 13, 15, 16, 17, 19、23-30

・作成中:22, 31, 32







「総合医療を主軸とした臨床研究・治験推進モデルの形成と臨床研究基盤整備に関する研究」

NCGM 国府台病院における臨床研究基盤の構築

(国府台病院における臨床研究レジストリーの構築/臨床研究レジストリーの構築と病院コホートプロジェクト)

分担研究者：上村 直実 ((独)国立国際医療研究センター 国府台病院院長)

分担研究者：加藤 規弘 ((独)国立国際医療研究センター 遺伝子診断治療開発研究部)

研究要旨

国立国際医療研究センター国府台病院における臨床研究の活性化を目的として『臨床研究・治験センター』を構築した。外来患者データベース作成体制を確立し、また SS-MIX を検索する D☆D を用いたシステムを運用し、臨床研究レジストリとして活用可能な体制の構築に取り組んだ。「臨床研究支援室」および「臨床研究相談室」を整備し、臨床研究を支援する体制を強化した。若手の臨床医を対象として、総合的な臨床技能と臨床研究の遂行能力をもつ医師育成システムの確立をめざした。データベース作成が順調に進捗し、臨床研究・治験センターの機能を徐々に充実することが可能と思われた。

A. 研究目的

国立国際医療研究センター(NCGM)国府台病院においても、臨床研究の基盤を整備し、臨床研究を推進できる環境と整える。そして研究スキルを持った若手医師を育成する。

B. 研究方法

国府台病院における臨床研究の活性化を目的として『臨床研究・治験センター』を構築し、その中で次の活動を行う。

- 1) 外来患者全体および個別診療科におけるデータベース作成体制を確立し、臨床研究レジストリとして活用可能な体制を構築する。
- 2) 臨床研究を支援する体制を確立する
- 3) 若手臨床医を対象として、総合的な臨床技能と臨床研究の遂行能力を有する臨床研究医育成システム

を確立する。

C. 研究結果

国府台病院の初診患者に対する患者背景を中心としたデータベースの作成を平成 22 年 11 月から開始した。全科の初診患者を対象とする予定であったが、精神科や外科を除き、内科および消化器内科の初診患者を対象として開始している(平成 24 年 3 月末時点でのデータベース数:4025 症例)。今後は、研究レジストリへの活用として、将来の個別医療とくに肝疾患の予後因子などに関する研究での患者からの同意取得システムを構築する。センター病院では包括的同意を取得しており、この方法を参考にしつつ国府台病院でも同様の愛誠を構築する。

DWH を利用してデータベースシステムを利用可能な端末を臨床研究支援室・治験管理室・肝炎セン

ター・薬剤部・医局(精神科・一般科)・看護部(看護副部長室)・検査部・放射線科・内視鏡室・栄養科・リハビリ科、計 12 か所に設置した。この DWH は SS-MIX からデータを抽出可能な D☆D である。

申請の手順を明確化するため、以下の手順を設定した。

- 1) 臨床研究支援室に臨床研究リスト作成依頼を提出・申請
- 2) 臨床研究支援室長の承認印取得
- 3) 主任個人情報保護管理者(現:塚田副院長)の承認印取得
- 4) USB を支援室へ提出
- 5) USB のウイルスチェック後、臨床研究支援室の端末から出力・報告

なお倫理委員会で承認済みの研究目的ではない際には、院内IDと氏名を除いてリストを渡すこととした。

平成 22 年 9 月に『臨床研究・治験センター』を設立したが、この中に「臨床研究支援室」および「臨床研究相談室」を整備し、戸山地区の国際臨床研究センターとの連携のもとに国府台で臨床研究を実践するためのシステムを整備した。

臨床研究支援室は、室長の柳内部門長(総合内科医長)を中心に、酒匂室長補佐(総合内科医師)、主任(臨床検査技師)、医師 3 名(第一消化器科医長、内科医、児童精神科医)、看護師 2 名、薬剤師、事務助手 2 名で構成した。そして臨床研究支援室では医師の研究活動を支援するため、症例数の確保のため研究候補者のリストアップ、臨床データの収集・電子化の補助業務として受診患者への問診、欠損のない正確なデータを収集、データ入力による電子化を行った。また研究を進める上で各部署との連携・調整を行った。23 年度分の支援実績は表 1 の通りである。

臨床研究相談室は研究経験の少ない医師を対象として、研究デザイン選択時やプロトコル(研究計

画書)作成、倫理委員会への申請書作成などについてのアドバイスをを行った。また臨床研究認定対象講習会など様々なセミナーを計画・実施した(表 2)。

NCGM は、卒後 5 年間の一貫した臨床研修プログラムにより研修を受けている若手医師 250 名を有している。若手医師の育成システムの整備として、総合診療を志望する医師を国府台病院へローテートするシステムを構築した。総合的な臨床診療能力を備えかつ臨床研究と治験に精通した人材を育成するプログラムの作成を考慮した。しかし国府台病院での研修希望がなお少ないという問題点が生じた結果、国府台の若手医師を対象とした『総合内科』のレジデントを対象として『総合的臨床研究医』の育成プログラムを作成し実践しつつある。

D. 考察

国府台病院に從來なかった臨床研究の基盤を創設するために、データベース作成システム、支援体制、若手研究者の育成システムを確立することを目指した。D☆D によるデータベース利用システムは、利便性も高く研究推進に貢献することが期待できた。データベースの作成に関しては、エントリーは順調に推移した。今後さらに肝炎・免疫センターとの協力体制の構築も必要であろう。

E. 結論

国府台病院における臨床研究の活性化を目的として『臨床研究・治験センター』を構築した。その中で外来患者のデータベース作成体制を確立して臨床研究レジストリとして活用可能な体制の構築を開始した。臨床研究を支援する体制をつくり、若手の臨床医を対象として、総合的な臨床技能と臨床研究の遂行能力をもつ医師育成システムの確立をめざした。なお障壁はあるが、今後臨床研究・治験センターの機能を徐々に充実させていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Niikura R, Nagata N, Akiyama J, Shimbo T, Uemura N. Hypertension and concomitant arteriosclerotic diseases are risk factors for colonic diverticular bleeding: a case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(9): 1137-43.

2)Nagata N, Shimbo T, Akiyama J, Nakashima R, Nishimura S, Yada T, Watanabe K, Oka S, Uemura N. Risk factors for intestinal invasive amebiasis in Japan, 2003-2009. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):717-24.

3)Nagata N, Shimbo T, Yazaki H, Asayama N, Akiyama J, Teruya K, Igari T, Ohmagari N, Oka S, Uemura N. Predictive clinical factors in the diagnosis of gastrointestinal Kaposi's sarcoma and its endoscopic severity. *PLoS One.* 2012;7(11):e46967.

4)Nagata N, Sekine K, Igari T, Hamada Y, Yazaki H, Ohmagari N, Akiyama J, Shimbo T, Teruya K, Oka S, Uemura N. False-Negative Results of Endoscopic Biopsy in the Diagnosis of Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma in HIV-Infected Patients. *Patholog Res Int.* 2012;2012:854146.

5)Nishimura S, Nagata N, Shimbo T, Asayama N, Akiyama J, Ohmagari N, Yazaki H, Oka S, Uemura N. Factors associated with esophageal candidiasis and its endoscopic severity in the era of antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8(3):e58217.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得 なし 2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

表1 臨床研究支援室の支援実績

| | 対象患者 | 支援内容 | 症例数 |
|---|--|--|-----------------------|
| 糖尿病患者におけるNEAT(non-exercise activity thermogenesis)が糖脂質代謝および動脈硬化に与える影響について | 糖尿病、60歳以上の高齢者 ADL 正常 | ・対象患者のリストアップ ・臨床研究支援室での NEAT に関する質問票の聞き取り作業 ・データベース化 | 50 件 |
| 国府台病院における臨床研究および治験の活性化に関する基盤整備研究 | 当院初診患者 | ・問診時に患者背景の聞き取り調査による情報収集 | 5000 ~ 10000 件 |
| 統合失調症を中心とした精神疾患を合併した気管支喘息の臨床経過についての研究 | ・精神科受診中患者 ・気管支喘息罹患患者(内服薬の確認含む) | 対象患者のリストアップ | 797 件 |
| 糖尿病患者におけるシタグリブチンの動脈硬化危険因子および腎機能に及ぼす影響の検討 | ・糖尿病外来受診中(担当医:柳内・足立・濱崎のみ)の患者 ・シタグリブチン(商品名:ジャヌビア、グラクティブ)が処方 | ・対象患者の抽出・半年後、1年後の血糖コントロール ・血圧、脂質異常症、腎機能、肝機能などのデータ入力 | 600 件 |
| B型肝炎アンケート | ・B型肝炎新規受診者 ・B型肝炎既治療者 | ・B型肝炎新規受診者数の抽出 ・その中で治療経験者数の確認・初診時の状態 | 759 件 |
| | 関節リウマチもしくは悪性関節リウマチの診断をされていて ①60歳以上の人数 ②70歳以上の人数 ③75歳以上の人数 関節リウマチもしくは悪性関節リウマチと診断されていてB型肝炎もしくはB型肝炎キャリアもしくはB型慢性肝炎の診断された患者 | 対象患者数の抽出 対象患者数の抽出 慢性肝炎の診断された患者 | 611 件 21 件 |
| 発達障害児と鉄代謝についての研究 | ・児童精神科外来受診患者 ・対象期間:2010/11からの1年 ・フェリチン,Fe,UIBCの検査実施患者 潰瘍性大腸炎とクローン病 | 対象患者の抽出 対象患者数の抽出 | 201 件 73 件 19 件 |
| NST介入患者の身体計測による栄養管理 | 1週間に5名程度を対象 ベットサイドにてインサーテープ、アディポメーターを使用し、AC、TSFを計測報告 | NST介入患者で身長・体重が未計測患者に対してAC、TSFの計測 | |
| 「Peg-IFN/RBV療法後のIFN-lambda3産生回復」 | ・ペグインターフェロン治療中患者(ペガシス・ペグイントロン投与)(リバビリン、テラプレンビルなどの使用の有無は問わない) | 対象患者の抽出 | 24 件 |