

2012/400/B

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22年度～平成24年度 総合研究報告書

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 14
2. 倫理審査機能整備に関する研究
清水 利夫 19
3. 多施設共同研究運営に
野田 光彦 36
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 38
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 47
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 59
8. 臨床治験の実績向上に関する研究
川崎 敏克 61

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 64

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)

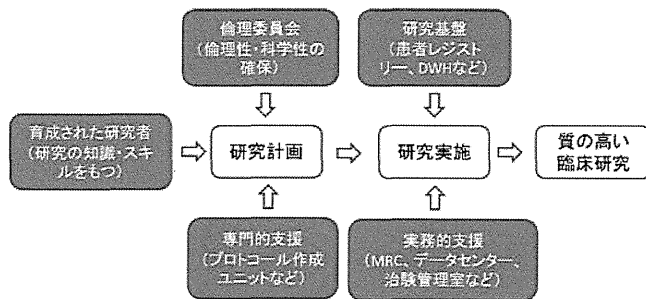
総合研究報告書

「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」

分担研究者：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。臨床研究センター内に臨床研究支援部(臨床研究支援室、臨床研究相談室、臨床研究推進室、治験管理室など)や医療情報解析研究部(医学統計研究室、JCRAC データセンターなど)を設置し、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。
- 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、IT化を目指した審査申請システムの構築、点検・モニタリング体制の整備を行った。
- 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ール作成ユニットを組織横断的に構築した。またより広い臨床研究に対する一般的なコンサルテーションが実施された。
- 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。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。治験管理室では適正な支払方法を実現するため、前払い制から出来高払い制度へ移行させた。

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。

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)

臨床研究支援体制の現状

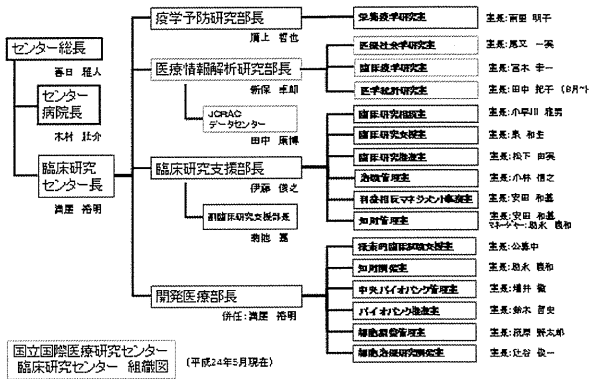


図1: 臨床研究センターの組織

臨床研究センター内に臨床研究支援部(臨床研究支援室、臨床研究相談室、臨床研究推進室、治験管理室など)や医療情報解析研究部(医学統計研究室、JCRAC データセンターなど)を設置し、支援体制の強化を図った。

平成 22～24 年度にかけ、本研究での重点的な活動目標としたのは、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い、さらに security に配慮した機能を加えた。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。京都の大学法人と一般企業に協力を仰ぎ、産業保

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

臨床研究センターの体制が(図1)のような形で整備された。

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な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、22~24 年度に多様なセミナー・講習会を開催した。特に 24 年度は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。(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。また臨床研究相談室では、一般的な臨床研究に対するコンサルテーションを実施した。

また多施設共同臨床研究のデータマネ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。

(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数の増加、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前払い制ではなく、出来高払い制を導入した。(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。

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、24 年度は個人情報保護の観点から、端末のセキュリティー強化を目的とした。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

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、多様な内容のセミナー・講習会を開催してきた。24 年度に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。特に 24 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

このような研修により医学文献の統計的側面に関する理解度が向上することが示された(図 2)。

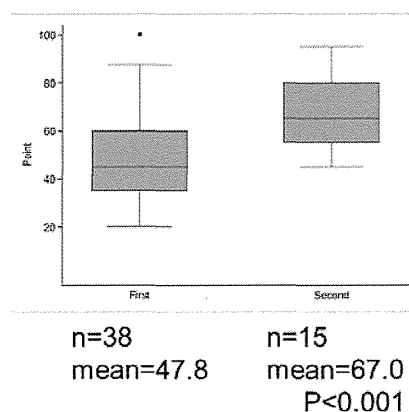


図 2: 3 か月研修前と後の医学部兼の統計的側面に関する知識スコア

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。

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

医師主導 治験	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ンオ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
先進医療	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)

(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、24年度では平成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。

また一般的な臨床研究に関するコンサルテーションが実施された。23年度までのコンサルテーションの内容は表3の通りであり、幅広い内容でコンサルテーションに対する需要があることが判明した。

表3: 臨床研究相談の相談内容(2006-2011年)

項目	件数
研究目的・研究仮説	14
デザイン概要	48
研究計画書作成	10
倫理的事項・倫理審査	26
研究費申請	6
データ収集	8
サンプルサイズ	38
割り付け	1
解析の進め方	39
解析方法	88
統計ソフトの使用	23
結果の解釈	16
学会発表	13
論文作成	49
研究目的・研究仮説	14

* 医療情報解析研究部の取り扱いのみ

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、SOPの整備を行った(資料1)。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。

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に、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、24年度には副委員長を新規に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。また治験等依頼者を対象とした説明会を開催した。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。

コストの適正化のための契約形態の見直しを進めた。出来高払い制を導入したところ、平成23年度の治験及び製造販売後臨床試験の新規受託件数

は22件まで増加した。24年度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は、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、コンサルテーションの実施、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 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。

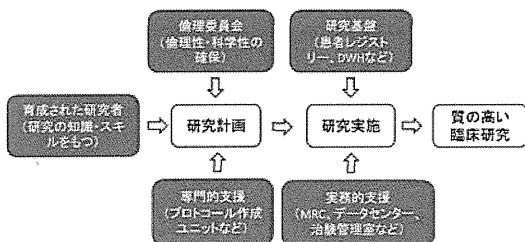
倫理審査の効率化は重要である。倫理審査に用いられる施設内のリソースは限定されており、有限のリソースをより重要な案件に注がなければならない。このため迅速審査の運用を開始した。また倫理委員会の IT 化を進めるため、審査申請システムを構築し、各種文書を電子化することを目指した。導入によりデータの一元化・人的作業のシステム化による、事務局業務の省力化・スピード化、利便性と研究計画書に係る security を両立したペーパーレス化、研究者の倫理申請・継続審査・実施状況報告等の正確性・確実性・利便性向上、などが期待された。

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

臨床研究センター内に臨床研究支援部や医療情報解析研究部を設置し、支援体制の強化を図った。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。



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。

F. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

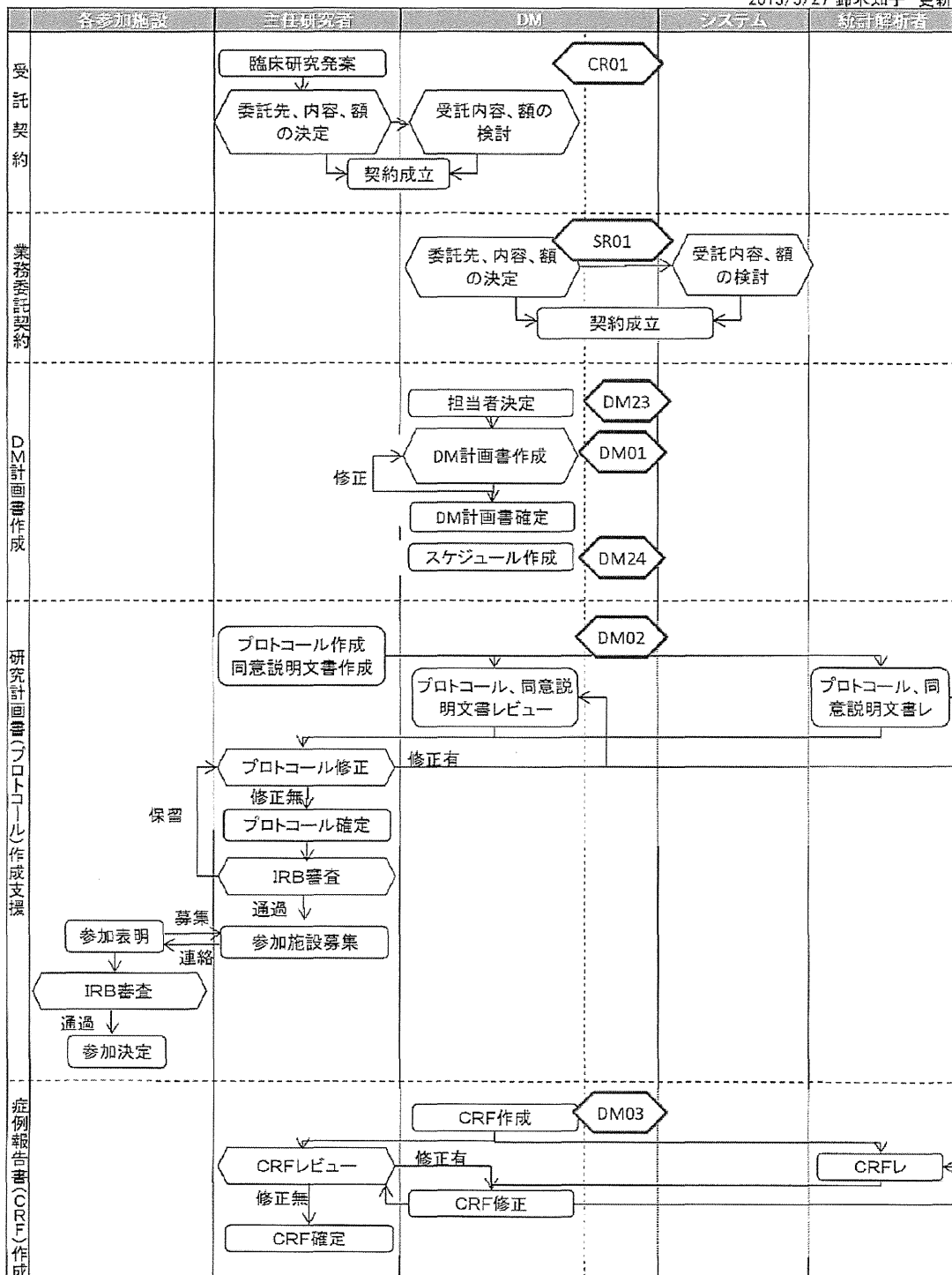
- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

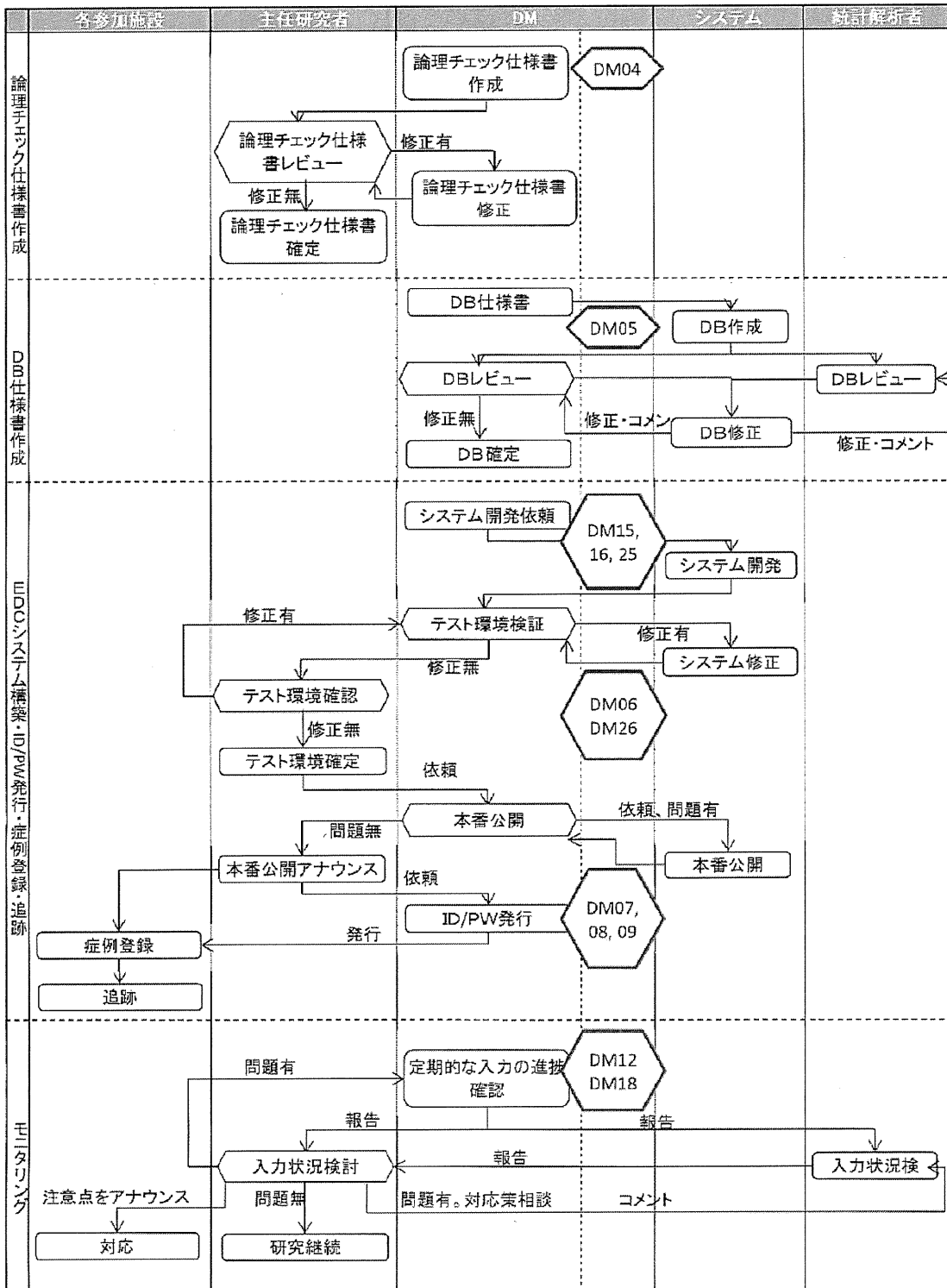
(資料1)JCRAC データセンターの SOP と作業工程

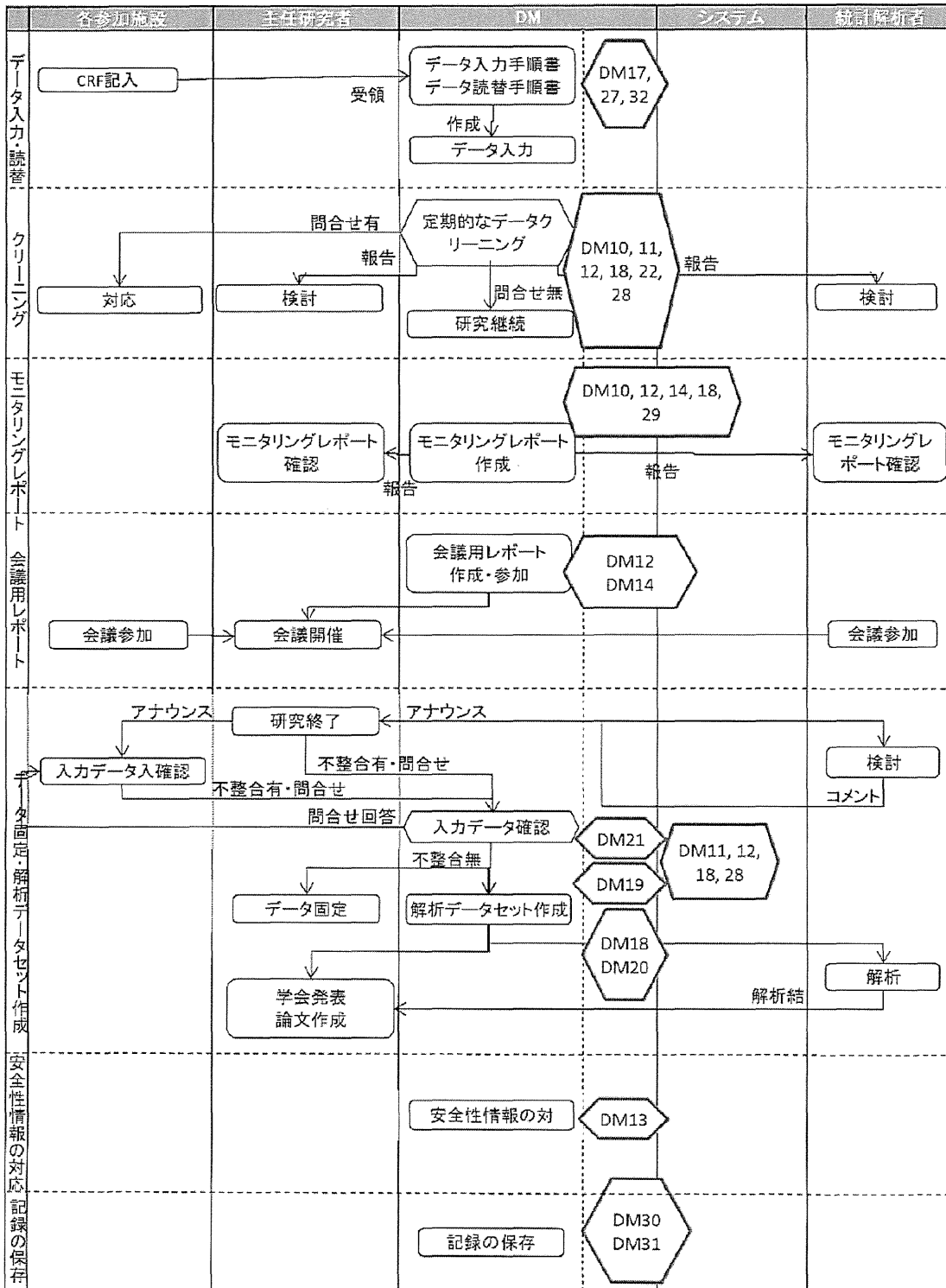
JCRAC-DM 01「データマネージメント業務に関する標準作業手順書」
JCRAC-DM 02「研究計画書作成支援手順書」
JCRAC-DM 03「CRF 作成手順書」
JCRAC-DM 04「論理チェック仕様書作成手順書」
JCRAC-DM 05「データベース設計書確認手順書」
JCRAC-DM 06「EDC システム検証手順書」
JCRAC-DM 07「研究参加者名簿管理手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 08「ID パスワード標準作業発行手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 09「症例登録割付の DM 手順書(様式を含む)」
JCRAC-DM 10「セントラルモニタリング手順書」
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 25 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ール(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

国府台病院に従来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。

F. 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

G. 知的財産権の取得状況

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プ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 ・シタグリプチン(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る 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る B型肝炎もしくは B型肝炎キャリアもしくは B型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 ベットの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

表2 認定対象講習会の開催状況

2013年2月7日	センター病院臨床研究支援室作成のビデオを上映	(Bコース) 臨床研究実施計画書の作成、 倫理指針とNCGMの規程、 倫理審査の申請方法 定期・報告・その他随時報告 個人情報保護、利益相反について
2013年1月17日	センター病院臨床研究支援室作成のビデオを上映	(Bコース) 臨床研究実施計画書の作成、 倫理指針とNCGMの規程、 倫理審査の申請方法 定期・報告・その他随時報告 個人情報保護、利益相反について
2012年11月21日	山崎 力先生 (東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター)	(Aコース) 臨床試験の正しいみかた 積極的脂質低下療法の最新の知見
2012年11月15日	新保 卓郎先生 (国立国際医療研究センター 臨床研究センター)	(Aコース) 回帰分析とロジステック解析
2012年9月27日	小林章弘 先生 (GlaxoSmithKline 開発本部 Biomedical Data Sciences 部)	疫学における統計手法
2012年9月13日	溝上哲也 先生 (国立国際医療研究センター 臨床研究センター)	アクセプトされる論文とは
2012年6月7日	講師 センター病院臨床研究支援室スタッフの方々	「臨床研究実施計画書の作成、倫理指針・審査、有害事象、個人情報保護・利益相反について」
2012年5月29日	講師 森田光治良 先生	「患者に良いことをしたい」