

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 臨床研究・治験推進事業  
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名 : (日本語) 京都大学大学院における臨床統計家育成のための教育カリキュラムの標準化のための研究開発  
(英語) Research and Development for Standardization of Education Curriculum for Clinical Biostatisticians in Kyoto University
- 助成事業担当者  
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学  
教授 佐藤 俊哉  
(英語) Department of Biostatistics, Kyoto University School of Public Health, Professor,  
Tosiya Sato
- 実施期間 : 平成 28 年 10 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究  
開発課題名 : (日本語) 臨床統計家育成のための研修カリキュラムの開発と標準化  
(英語) Development and Standardization of In-Hospital Training Curriculum for Clinical Trial Biostatisticians
- 研究開発分担者  
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人京都大学 医学部附属病院 臨床研究総合センター 教授  
森田智視  
(英語) Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University Hospital, Professor, Satoshi Morita
- 研究開発分担者  
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター データサイエンス部  
部長 濱崎俊光  
(英語) Department of Data Science, National Cerebral and Cardiovascular Center, Director,  
Toshimitsu Hamasaki

- 分担研究 (日本語) 臨床統計家育成のための教育カリキュラムの開発と標準化  
開発課題名: (英語) Development and Standardization of Education Curriculum for Clinical Trial Biostatisticians
- 分担研究 (日本語) 聴講コース等の実施  
開発課題名: (英語) Opening Public Lectures, Seminar Series, and a Symposium
- 研究開発分担者 (日本語) 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 統計数理研究所  
所属 役職 氏名: 所長 樋口知之  
(英語) The Institute of Statistical Mathematics, Research Organization of Information and Systems, Director-General, Tomoyuki Higuchi
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科臨床統計学 教授 田中司朗  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Biostatistics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Professor, Shiro Tanaka

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

健全な臨床統計家育成のため、京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻臨床統計家育成コースで実施する大学院での教育カリキュラム、および代表病院である京都大学医学附属病院、国立循環器病研究センターで実施する実地研修カリキュラムの開発を行った。

大学院でのカリキュラムとしては、社会健康医学修士(専門職)取得に必要なコア5領域、医療系以外の学部出身者に必修の医学関係講義に加え、臨床統計家育成コース必修の統計学基礎・臨床統計学、臨床開発と製販後研究、法規制と倫理、その他の科目について、授業配当計画案と時間割案を作成した。統計基礎科目である「統計的推測の基礎」、「生存時間解析」、「統計モデルとその応用」については統計数理研究所と協力して、シラバス案を作成した。また平成29年度から前倒しして開講する、「臨床試験の統計的方法」、「統計家の行動基準」、「観察研究の統計的方法」については、シラバスを作成し、講義スライド・講義資料の準備を行った。

一般向けの聴講コースとしては、医療関係者を対象とする「臨床研究者のための生物統計学」(全10回)の教育コンテンツを開発し、年度内に2回のレクチャーを行った。大学生向けの「大学生のための統計学入門」はe-learning教材を開発し2回分のビデオ撮りを行った。また平成29年3月3日には臨床統計家育成コースキックオフシンポジウムを開催した。

代表病院の京都大学医学部附属病院では、実務家としての臨床統計家育成を達成することを目標とした実学的指導のための教育カリキュラム開発準備を行った。試験実施計画書作成および統計解析計画書作成のための標準業務手順書(SOP)や作業マニュアルなど、実務教育に必要な書類や資料を整理した。臨床試験の計画および結果報告に関するe-learning教材コンテンツ開発を開始した。実学的指導を行うための研究開発プロジェクトについて、選択時に考慮すべき重要ポイントを整理した。H29年度より採用する専任教員を決定した。研修で用いるコンピュータなどの基盤整備は完了した。

もうひとつの代表病院、国立循環器病研究センターでは、臨床統計家の「核となる能力水準」(コア・コンピテンシー)(臨床統計家としての職務や役割において、よりよい成果を発揮するための行動特性)の案を作成し、研修を通して身につけるべき技術・知識・経験の内容と達成目標を整理した。核となる能力水準のカテゴリーとしては、臨床試験全般、循環器疾患、臨床研究倫理、統計解析、モニタリング・データマネジメント、プロジェクトマネジメント、コミュニケーションの7つとし、これらに対応する能力要素をまとめた。さらに、これら研修要素に対応する必教材(標準業務手順書・薬事法および関連ガイドラインなど)を洗い出し、不足している教材を同定した。この不足している教材のうち、臨床試験データ電子収集システムに関するスライド・ビデオを作成した。臨床試験のデザインや解析、データマネジメントを研修するための実際の研究については、医薬品・医療機器の医師主導臨床試験(先進医療Bを含む)・医師主導治験の候補リストを作成した。

## 英文

In order to educate sound scientific clinical trial biostatisticians, we have developed lecture curriculum in the Clinical Biostatistics Course, Kyoto University School of Public Health, and in-hospital training curricula at the Kyoto University Hospital and the National Cerebral and Cardiovascular Center.

For the lecture curriculum, we have developed a draft course completion scheme to complete the following areas; 5 core areas, and basic medicine and clinical medicine required for Master of Public Health; basic statistics and clinical biostatistics areas, clinical development and post marketing studies, legal regulations and ethics, and other areas required for clinical biostatistics course. We have made draft syllabi of basic statistics, such as “Fundamentals of Statistical Inference,” “Survival Analysis,” and “Statistical Models and their Application,” and “Statistical Methods in Clinical Trials,” “Statisticians Standard of Conducts,” which will be given in 2017.

As for the open to public courses, we have developed contents of “Biostatistics for Clinical Researchers,” and gave two lectures of them. We also have developed e-learning contents of “Introduction to Statistics for Undergraduate Students.” We conducted the kick-off symposium of the Kyoto University Clinical Biostatistics Course on March 3rd, 2017.

At the Kyoto University Hospital, we have prepared for educational curriculum development aiming at training clinical biostatisticians. We have also prepared Standard Operating Procedures and working manuals to create study protocols and statistical analysis plans. We started developing e-learning contents for trial designing and result reporting. We have employed an assistant professor who is dedicated to this program. We have completed the improvement of infrastructure such as personal computers.

At the National Cerebral and Cardiovascular Center, the core competencies for biostatisticians working in clinical trials have been discussed and drafted. The draft core competencies include the capability to apply or use a set of related knowledge, skills, and abilities required to successful work as a biostatistician in clinical trials. The core competencies consist of the seven categories including clinical trial, cardiovascular diseases, ethics in clinical trials, statistical analysis, trial monitoring and data management, project management, and communication which are expected to serve as the basis for skill standards that specify the level of knowledge, skills, and abilities required for success in clinical trial planning, conducting and closing as well as potential measurement criteria for assessing competency attainment. Learning objectives and contents in training program that are related to the draft competencies were discussed. Self e-learning tools for data management (electronic data capture system) has been developed. The list of candidate clinical trials used for the training was drafted.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 4 件）

1. Ikeda M, Shimizu S, Sato T, Morimoto M, Kojima Y, Inaba Y, Hagihara A, Kudo M, Nakamori S, Kaneno S, Sugimoto R, Tahara T, Ohmura T, Yasui K, Sato K, Ishii H, Furuse J, Okusaka T. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib alone for advanced hepatocellular carcinoma: A randomized phase II trial. *Annals of Oncology*. 2016, 27, 2090-2096.
2. Imai T, Tanaka S, Kawakami K, Miyazaki T, Hagino H, Shiraki M for the A-TOP research group. Health state utility values and patient-reported outcomes before and after vertebral and non-vertebral fractures in an osteoporosis clinical trial. *Osteoporosis International* (First published online: 6 Mar 2017 as DOI: 10.1007/s00198-017-3966-7).
3. Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, Miyakawa N, Gorai I, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Ohta H, Mori S, Hagino H, Hosoi T, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M. Comparison of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared to risedronate alone in patients with osteoporosis: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03 (JOINT-03). *Journal of Bone Mineral Metabolism* (First published online: 2 Aug 2016 as DOI: 10.1007/s00774-016-0768-5).
4. Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K, Takahashi T, Kobayashi M, Takada H, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, Yonemoto N, Fujimura H, Sakoda S. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscular Disorders*. 2017, 27, 107-114.
5. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 1 回ランダム化臨床試験と p 値. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2016, 2, 11-15.
6. 上村夕香理, 田中司朗. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 2 回 3 群以上の比較. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2016, 2, 27-30.
7. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 3 回ネットワークメタアナリシス. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2016, 2, 17-22.
8. 上村夕香理, 田中司朗. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 4 回コホート研究とロジスティック回帰. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2016, 2, 21-26.
9. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 5 回骨折リスク評価と ROC 曲線. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2017, 3, 19-24.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Estimating the effects of exposure in a case-cohort design of Hokkaido Cohort Study when some binary outcomes of interests are known to be missing, ポスター, Izumi S, Sato T, Ito Y, The XXVIIIth International Biometric Conference, Victoria, Canada, 2016/7/14, 国外.
2. A Bayesian meta-analytic approach for safety signal detection in randomized clinical trials, ポスター, Odani M, Fukinbara S, Sato T, The XXVIIIth International Biometric Conference, Victoria, Canada, 2016/7/14, 国外.
3. Developing a program to foster professionalism for biostatisticians, ポスター, Sato K, Suzuki M, Izumi S, Sato T, The XXVIIIth International Biometric Conference, Victoria, Canada, 2016/7/14, 国外.

4. Phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer, ポスター, Ueno M, Ozaka M, Ishii H, Sato T, Ikeda M, Uesugi K, Sata N, Miyashita K, Mizuno N, Tsuji K, Okusaka T, Furuse J, 2016 ASCO Annual Meeting, Chicago, U.S.A., 2016/6/3, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. パネルディスカッションー新薬開発、市販後安全対策に対して疾患レジストリー、MID-NET 等のデータ活用に期待されること, 宇山佳明, 鹿野真弓, 林邦彦, 石黒昭博, 奈良岡準, 佐藤俊哉, 国忠聡, 青木事成, 第2回 日本医療研究開発機構 レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム 「Big Data」のレギュラトリーサイエンスー新薬開発、市販後安全対策への活用ー, 2017/2/3, 国内.
2. 仮説検定と P 値の誤解, 佐藤俊哉, 2016 年度聴講コース「臨床研究者のための生物統計学」第1回, 2017/2/13, 国内.
3. リスクの指標と治療効果の指標, 田中司朗, 2016 年度聴講コース「臨床研究者のための生物統計学」第2回, 2017/3/2, 国内.
4. 京都大学臨床統計家育成コースキックオフシンポジウム, 樋口知之, 佐藤俊哉, 福田治彦, 安藤友紀, 手良向聡, 濱崎俊光, 2017/3/3, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進事業  
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 京都大学大学院における臨床統計家育成のための教育カリキュラムの標準化のための研究開発  
(英語) Research and Development for Standardization of Education Curriculum for Clinical Biostatisticians in Kyoto University
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学  
教授 佐藤 俊哉
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Biostatistics, Kyoto University School of Public Health,  
Professor, Tosiya Sato
- 実施期間： 平成28年10月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 臨床統計家育成のための研修プログラムの開発と標準化
- 開発課題名： (英語) Development and Standardization of In-Hospital Training Curriculum for Clinical Trial Biostatisticians
- 研究開発分担者 (日本語) 森田智視 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 教授
- 所属 役職 氏名： (英語) Satoshi Morita, Institute for Advancement of Clinical and Translational  
Science, Kyoto University Hospital, Professor

## II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 京都大学 大学院医学研究科・佐藤俊哉  
総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 4 件）

1. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, Kanai M, Mori Y, Matsumoto S, Chikuma S, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Ueda A, Hosoe Y, Morita S, Yokode M, Shimizu A, Honjo T, Konishi I. Safety and Anti-tumor Activity of Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab: ONO-4538/BMS-936558) in Patients with Platinum-resistant Ovarian Cancer. J Clin Oncol. [Epub ahead of print]
2. Yano T, Kasai H, Horimatsu T, Yoshimura K, Teramukai S, Morita S, Tada H, Yamamoto Y, Kataoka H, Kakushima N, Ishihara R, Isomoto H, Muto M. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. Oncotarget (in press).
3. Kou T, Kanai M, Yamamoto M, Xue P, Mori Y, Kudo Y, Kurita A, Uza N, Kodama Y, Asada M, Kawaguchi M, Masui T, Mizumoto M, Yazumi S, Matsumoto S, Takaori K, Morita S, Muto M, Uemoto S, Chiba T. Prognostic Model for Survival Based on Readily Available Pretreatment Factors in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Receiving Palliative Chemotherapy. Int J Clin Oncol 21: 118-125,2016.
4. Kuroda, Y., Asada, R., So, K., Yonezawa, A., Nankaku, M., Mukai, K., Ito-Ihara, T., Tada, H., Yamamoto, M., Murayama, T., Morita, S., Tabata, Y., Yokode, M., Shimizu, A., Matsuda, S., Akiyama, H. “A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head”. International Orthopaedics. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Sensitive Subpopulation Finding with Biomarkers in a Randomized Clinical Trial についての招待講演，口頭，森田智視、Satoshi Morita, The 10<sup>th</sup> ICSA 2016 International Conference in Shanghai: Dec. 18-22, 2016, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床研究・治験治験推進事業  
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 京都大学大学院における臨床統計家育成のための教育カリキュラムの標準化のための研究開発  
(英語) Research and Development for Standardization of Education Curriculum for Clinical Biostatistics in Kyoto University

研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院・教授 佐藤俊哉  
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University School of Public Health・Professor・Toshiya Sato

実施期間： 平成28年10月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 臨床統計家育成のための研修カリキュラムの開発と標準化  
開発課題名： (英語) Development and standardization of In-Hospital Training Curriculum for Clinical Trials Biostatistics

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター・部長・濱崎俊光  
所属 役職 氏名： (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center・Director・Toshimitsu Hamasaki

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：京都大学大学院・医療統計学・佐藤俊哉 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2件、国際誌 4件)

1. 濱崎俊光. 統計家からの一言:仮説検定における p 値の解釈. Coronary Intervention. 2017, 13(2), 59-62.



2. SUGIMOTO T, HAMASAKI T, EVANS SR, SOZU T. Sizing clinical trials when comparing bivariate time-to-event outcomes. *Statistics in Medicine* 2017 (First published online: 24 January 2017 as DOI: 10.1002/sim.7225).
3. OCHIAI T, HAMASAKI T, EVANS SR, ASAKURA K, OHNO Y. Group-sequential three arm noninferiority clinical trials designs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2017, 27, 1–24.
4. ASAKURA K, HAMASAKI T, EVANS SR. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential trials with multiple co-primary endpoints. *Biometrical Journal* 2016. (First published online: 19 October 2016 as doi: 10.1002/bimj.200800143).
5. SOZU T, SUGIMOTO T, HAMASAKI T. Reducing unnecessary measurements in clinical trials with multiple primary endpoints. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2016, 26, 631-643, 2016.
6. 朝倉こう子・濱崎俊光. 回帰解析: ロジスティック解析を中心として. *Drug Delivery System* 31, 72-81, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Statistical monitoring of clinical trials with semi-competing risks outcomes. ポスター発表, Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Asakura K, ENAR 2017 Spring Meeting, March 12-15, 2017, 外国.
2. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints, 口頭発表 (招待), Hamasaki T, The 10th International Chinese Statistical Association International Conference, December 19-22, 2016, 外国.
3. Improving the Quality of Clinical Trials in Network for Clinical Stroke Trials, 口頭発表 (招待), Hamasaki T, New Trends in Clinical Trials, November 23, 2016, 外国.
4. Statistical monitoring of clinical trials with two event-time outcomes, 口頭発表 (招待), Hamasaki T, National Central University Graduate Institute of Statistics Seminar, November 22, 2016, 外国.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願

平成 28 年度 生物統計家育成支援事業助成金  
(臨床研究・治験推進研究事業／生物統計家育成支援事業)  
成果報告書

I. 基本情報

- 事業名：(日本語) 臨床研究・治験推進研究事業／生物統計家育成支援事業  
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs / Support Program for Biostatisticians
- 助成事業課題名：(日本語) 京都大学大学院における臨床統計家育成のための教育カリキュラムの標準化のための研究開発  
(英語) Research and Development for Standardization of Education Curriculum for Clinical Biostatisticians in Kyoto University
- 助成事業担当者 所属 役職 氏名：(日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学 教授 佐藤 俊哉  
(英語) Department of Biostatistics, Kyoto University School of Public Health, Professor, Tosiya Sato
- 実施期間：平成 28 年 10 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 分担課題名：(日本語) 講座・育成コースの設置・運営  
(英語) Establishment of Department of Clinical Biostatistics and Clinical Biostatistics Course, and Their Management
- 分担研究 分担課題名：(日本語) 医療健康データベース統計解析に関する研究開発  
(英語) Research and Development of Statistical Methods in Healthcare Database
- 分担研究 分担課題名：(日本語) 臨床試験における欠測値に対処する統計的方法  
(英語) Statistical Methods for Missing Data in Clinical Trials
- 助成事業代表者 所属 役職 氏名：(日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 研究科長 上本伸二  
(英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University, Dean, Shinji Uemoto

- 助成事業分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学  
所属 役職 氏名 : 教授 佐藤俊哉  
(英 語) Department of Biostatistics, Kyoto University School of Public Health, Professor,  
Tosiya Sato
- 助成事業分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科臨床統計学  
所属 役職 氏名 : 特定教授 田中司朗  
(英 語) Department of Clinical Biostatistics, Graduate School of Medicine,  
Kyoto University, Professor, Shiro Tanaka
- 助成事業分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学  
所属 役職 氏名 : 助教 米本直裕  
(英 語) Department of Biostatistics, Kyoto University School of Public Health,  
Assistant Professor, Naohiro Yonemoto

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

講座の設置と運営に関して、新たに内規「京都大学大学院医学研究科において実施する『生物統計学育成支援事業』の実施に係る臨床統計学講座内規」を制定し、京都大学大学院医学研究科に臨床統計学講座の設置を行った。臨床統計学講座の支援講座として医療統計学分野教授 佐藤俊哉 (運営委員会委員長兼)、運営委員会委員として健康情報学分野教授 中山健夫 (社会健康医学系専攻専攻長)、医療経済学分野教授 今中雄一 (同副専攻長)、薬剤疫学分野教授 川上浩司 (同副専攻長)、京大病院臨床研究総合センター教授 森田智視が選任された。臨床統計学講座の特定教授の選考を行い、平成 29 年 2 月 1 日に田中司朗氏が臨床統計学講座特定教授として着任した。

平成 29 年 2 月 1 日に臨床統計学分野・臨床統計学育成コースのホームページを開設し、学生募集を開始した。学生募集用のポスター・パンフレットを作成し、関西を中心とした全国の約 50 の主要大学の医歯薬系や理工系、経済、情報などの学部、学科とキャリアパスセンターへ送付した。また、就活生向けの冊子に専門職学位課程に関する記事を掲載し、就活セミナー・就活サイトを通じた就活生への広告を行った。主要大学 50 校の最寄り駅へのポスターの掲示を実施し、リスティング広告や SNS など web を使った臨床統計学育成コースの広報活動の実施を開始した。

研究テーマとしては「医療健康データベース統計解析に関する研究開発」と「臨床試験における欠測値に対処する統計的方法」について実施を行った。医療健康データベース統計解析に関する研究開発では、研究の基盤となる、米ヴァンダービルト大学が開発したデータ集積管理システム「REDCap」の導入を行った。REDCap の利用に先立って、個人情報保護法や倫理指針に従った学内運用ルールを策定し、平成 29 年 2 月に利用規約として公開した。平成 28 年 12 月から平成 29 年 2 月にかけて、REDCap の利用にかかる専門技術を習得するため、大阪市立大学 REDCap チームより講師を招きセミナーを 3 回実施することができた。また医療健康データベース研究での方法論的な課題である交絡・競合リスクの問題を解決するために、新規統計手法の開発を行った。この新規統計手法の統

計学的性質を調べるために、数学的な検討およびシミュレーションを実施した。さらに、2型糖尿病患者を対象としたコホート研究である JDCS へ適用を行い、具体的な研究事例における有用性を評価した。欠測に対処する統計的方法については、これまでも複数の手法が提案されているが、最近二重ロバスト推定法という欠測に対処する新しい方法が複数提案されている。本研究ではこれまでに提案されている線形回帰モデルによる方法と新しい二重ロバスト推定法について、シミュレーションにより先行研究の結果の再現性について確認を行った。引き続き、結果が二値データや生存時間の場合について、線形回帰モデルと同様の結果が得られるか、検討を続ける。

## 英文

The Graduate School of Medicine, Kyoto University, set a new bylaw for “Department of Clinical Biostatistics, Support Program for Biostatisticians Conducted in Graduate School of Medicine, Kyoto University,” and established Department of Clinical Biostatistics. Departments of Biostatistics, Health Informatics, Healthcare Economics and Quality Management, Pharmacoepidemiology, and Biomedical Statistics and Bioinformatics were chosen as its Steering Committee. Dr. Shiro Tanaka was selected as the professor of Clinical Biostatistics.

The homepage of Department of Clinical Biostatistics was opened on Feb. 1st, 2017, and we started recruiting future students. We made a poster and a brochure for recruitment, and distributed them to about 50 university faculties of medicine, dentistry, pharmacy, science, agriculture, informatics, and economics located in Kansai area. We published an article on our Master of Public Health program and clinical biostatistics course in a booklet for job hunting. We posted a poster at 50 train stations near each university faculty. We also conducted public relations of clinical biostatistics course through social networking service, such as twitter, facebook and so on.

We conducted two research projects of Research and Development of Statistical Methods in Healthcare Database and Statistical Methods for Missing Data in Clinical Trials. For Research and Development of Statistical Methods in Healthcare Database, we introduced the REDCap, which is developed by Vanderbilt University as the basis for clinical research. We set an internal rule for its use based on the Personal Information Protection Law and Ethics Guideline for Biomedical Research for Human on February, 2017. Between December, 2016, and February, 2017, we conducted three seminars on the advanced skills for the use REDCap.

In the research for healthcare database, confounding and competing risk are two important problems. To resolve these problems, we developed a new statistical method. We conducted theoretical and simulation studies to find statistical performance of the proposed method. We applied the proposed method to the JDCS study, which was a cohort study of type 2 diabetes patients. For statistical methods for missing data in clinical trials, we conducted a series of simulation studies to confirm reproducibility of the previous results of linear regressions and newly developed doubly robust methods.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 4 件）

1. Ikeda M, Shimizu S, Sato T, Morimoto M, Kojima Y, Inaba Y, Hagihara A, Kudo M, Nakamori S, Kaneno S, Sugimoto R, Tahara T, Ohmura T, Yasui K, Sato K, Ishii H, Furuse J, Okusaka T. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib alone for advanced hepatocellular carcinoma: A randomized phase II trial. *Annals of Oncology*. 2016, 27, 2090-2096.
2. Imai T, Tanaka S, Kawakami K, Miyazaki T, Hagino H, Shiraki M for the A-TOP research group. Health state utility values and patient-reported outcomes before and after vertebral and non-vertebral fractures in an osteoporosis clinical trial. *Osteoporosis International* (First published online: 6 Mar 2017 as DOI: 10.1007/s00198-017-3966-7).
3. Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, Miyakawa N, Gorai I, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Ohta H, Mori S, Hagino H, Hosoi T, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M. Comparison of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared to risedronate alone in patients with osteoporosis: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03 (JOINT-03). *Journal of Bone Mineral Metabolism* (First published online: 2 Aug 2016 as DOI: 10.1007/s00774-016-0768-5).
4. Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K, Takahashi T, Kobayashi M, Takada H, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, Yonemoto N, Fujimura H, Sakoda S. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscular Disorders*. 2017, 27, 107-114.
5. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 1 回ランダム化臨床試験と p 値. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2016, 2, 11-15.
6. 上村夕香理, 田中司朗. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 2 回 3 群以上の比較. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2016, 2, 27-30.
7. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 3 回ネットワークメタアナリシス. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2016, 2, 17-22.
8. 上村夕香理, 田中司朗. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 4 回コホート研究とロジスティック回帰. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2016, 2, 21-26.
9. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学—代表的な手法とその結果の解釈—第 5 回骨折リスク評価と ROC 曲線. *Journal of Japan Osteoporosis Society*. 2017, 3, 19-24.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Estimating the effects of exposure in a case-cohort design of Hokkaido Cohort Study when some binary outcomes of interests are known to be missing, ポスター, Izumi S, Sato T, Ito Y, The XXVIIIth International Biometric Conference, Victoria, Canada, 2016/7/14, 国外.
2. A Bayesian meta-analytic approach for safety signal detection in randomized clinical trials, ポスター, Odani M, Fukinbara S, Sato T, The XXVIIIth International Biometric Conference, Victoria, Canada, 2016/7/14, 国外.
3. Developing a program to foster professionalism for biostatisticians, ポスター, Sato K, Suzuki M, Izumi S, Sato T, The XXVIIIth International Biometric Conference, Victoria, Canada, 2016/7/14, 国外.

4. Phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer, ポスター, Ueno M, Ozaka M, Ishii H, Sato T, Ikeda M, Uesugi K, Sata N, Miyashita K, Mizuno N, Tsuji K, Okusaka T, Furuse J, 2016 ASCO Annual Meeting, Chicago, U.S.A., 2016/6/3, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. パネルディスカッションー新薬開発、市販後安全対策に対して疾患レジストリー、MID-NET 等のデータ活用に期待されること, 宇山佳明, 鹿野真弓, 林邦彦, 石黒昭博, 奈良岡準, 佐藤俊哉, 国忠聡, 青木事成, 第2回 日本医療研究開発機構 レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム 「Big Data」のレギュラトリーサイエンスー新薬開発、市販後安全対策への活用ー, 2017/2/3, 国内.
2. 仮説検定と P 値の誤解, 佐藤俊哉, 2016 年度聴講コース「臨床研究者のための生物統計学」第1回, 2017/2/13, 国内.
3. リスクの指標と治療効果の指標, 田中司朗, 2016 年度聴講コース「臨床研究者のための生物統計学」第2回, 2017/3/2, 国内.
4. 京都大学臨床統計家育成コースキックオフシンポジウム, 樋口知之, 佐藤俊哉, 福田治彦, 安藤友紀, 手良向聡, 濱崎俊光, 2017/3/3, 国内.

(4) 特許出願

なし。