

日本計量生物学会の試験統計家認定制度

手良向 聡、安藤 友紀、大門 貴志、長谷川 貴大、松井 茂之

はじめに

日本計量生物学会は、2017年4月に日本計量生物学会試験統計家認定制度（以下、本制度）を開始し、試験統計家と呼ばれるにふさわしい統計家の認定を行っている。本稿では、本制度発足の経緯を述べた上で、一般的な臨床試験の質管理・質保証システムおよび日本計量生物学会の取り組みと本制度の概要について解説する。

本制度発足の経緯

2012年末から高血圧症治療薬ディオバンを用いた臨床試験（以下、ディオバン臨床試験）に関する論文の撤回、利益相反問題の発覚、データの改ざんを含む研究不正が社会的に大きく取り上げられ、ディオバン臨床試験に関与した5つの大学（京都府立医科大学、東京慈恵会医科大学、滋賀医科大学、千葉大学、名古屋大学）は調査委員会を立ち上げ、本格的な調査を開始した。2013年7月、京都府立医科大学の調査報告が最初に公表されたが、その内容は翌日に厚生労働大臣が談話を発表するなど各方面に大きな衝撃を与え、厚生労働省は「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を設置した。

問題となったディオバン臨床試験に共通するのは、

1. データマネジメントの専門家を配置したデータの質管理体制が構築されていなかったこと

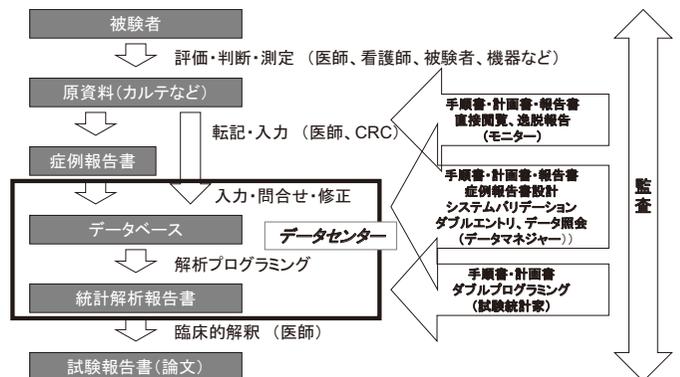
2. 臨床試験の方法論（科学性・倫理性、実施体制などのあらゆる側面を含む）を熟知した試験統計家が参画していなかったこと
3. イベント判定の盲検性や中間解析の独立性を担保する手順書などが存在せず、試験事務局の医師や統計解析担当者などが、試験途中に重要なデータを自由に閲覧・編集できる状況にあったこと

の3点である。さらに、ディオバン臨床試験のうちいくつかの臨床試験では、臨床試験の方法論に関する知識に乏しい医師・研究者の対応が、ディオバンの製造販売を行う企業関係者の特定の意図に影響を受けた可能性も否定できない。

臨床試験データの質管理・質保証システム

臨床試験データの質管理・質保証システムの概念図を図1に示す。臨床試験のデータは、被験者に関する情報が記録された原資料から、症

図1 臨床試験データの質管理・質保証システム



例報告書を介して、または介さないでデータベースに格納され、その最終的に固定されたデータベースのデータを用いて統計解析が行われ、統計解析報告書および臨床試験報告書が作成される。データの信頼性を確保するのに中心的役割を果たすのは、実施医療機関から独立してデータを管理するデータセンターである。データセンターが担う業務の1つであるデータマネジメントとは、研究目的に関して必要かつ十分な質の高いデータを効率よく収集・管理する行為である。試験開始前には、データの最終的な質を決めること、データの収集方法を決めること、収集すべきデータの内容（項目、質）を決めることがデータマネジャーの主な仕事であり、試験終了後にデータ固定を宣言し、試験統計家に固定データベースを提供する。質の高い臨床試験を実施するためには、このようなデータマネジメントを含む臨床試験の質管理・質保証のための体制・システムを準備段階で構築する必要がある。医師主導臨床試験においてはスポンサー側の体制が不備の場合もあるが、医薬品等の臨床試験の実施基準である Good Clinical Practice (GCP) の精神に従えば、データマネジメント、モニタリング、監査の機能が必須である。

日本計量生物学会の取り組み

臨床研究に関する学会声明と行動基準

日本計量生物学会は、国際計量生物学会 (IBS: International Biometric Society) の日本支部として1980年9月に設立された学会で、わが国の大学・研究機関や企業で働く多くの生物統計家が所属している (2021年8月時点の会員数: 約830名)。2013年9月、当時会長の故大橋靖雄氏 (当時、東京大学) および元会長の佐藤俊哉氏 (京都大学) が中心となり、ディオバン臨床試験の問題の核心を捉えた声明「臨床研究に関する日

本計量生物学会声明」¹ を公表した。その要約を以下に示す。

- 薬事法の適用とまらない臨床試験、臨床研究ではいまだに生物統計専門家が関与していない研究が数多く行われている。
- 「適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家」は、単に臨床試験の統計業務に長けているのではなく、臨床試験そのものに関する専門家でもあり、このような専門家が参加していない臨床試験には科学的に問題があるものが多い。
- 2012年5月より「統計家の行動基準」の作成を行ってきた。この基準²では、統計家は、
 - ・社会の利益の増進に貢献する
 - ・必要な専門知識と技能を獲得し、それらの維持・向上に努める
 - ・捏造や改ざんなどの不正行為は行わず、不正行為に荷担することもしない

などをうたっている。また、

1. 臨床試験、臨床研究には適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家の計画段階からの実質的な関与が必須であること
2. そのためには主要な臨床研究機関における生物統計学専門家ポストの設置、および医学部・歯学部・附属病院を有する大学には教育・研究のために生物統計教員の配置を行うことが必要であること

の2点を提言している。

この声明の中で重要なのは、「生物統計家は臨床試験そのものに関する専門家」という箇所である。臨床試験の方法論に関する多くの成書は生物統計家の執筆によるものであり、1983年出版の「Clinical Trials」(by S.J. Pocock) から始まり、約15年の間にほぼ出揃った (表)。すなわち、1948年に英国MRC (Medical Research Council) による最初のランダム化臨床試験が報

表 生物統計家による臨床試験方法論に関する成書

1983	Pocock “Clinical Trials” (1989, 邦訳) ・ Randomization, Interim analyses, Data management
1984	Buyse, Staquet, Sylvester (ed.) “Cancer Clinical Trials” ・ Survival analysis, Sample size calculation
1985	Friedman, Furberg, DeMets “Fundamental of Clinical Trials, 2nd ed.” (1996, 3rd ed., 2010, 4th ed., 2015 5th ed.)
1986	Meinert “Clinical Trials” (2012, 2nd ed.)
1988	Leventhal, Wittes “Research Methods in Clinical Oncology” (1995, 邦訳)
1997	Piantadosi “Clinical Trials” (2005, 2nd ed., 2017 3rd ed.)
1997	Green, Benedetti, Crowley “Clinical Trials in Oncology”(2002, 2nd ed.; 2004, 邦訳; 2012, 3rd ed.)
1999	橋広計, 藤田利治, 佐藤俊哉 (編) “これからの臨床試験”

告されてから約50年間で、生物統計家の多大な貢献により臨床試験の方法論はほぼ確立したと言ってよいであろう。

厚生労働省による「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」においては、臨床研究に係る法規制の必要性などが議論され、2014年に報告書³が公表された。その中には、「人材育成等について」という項が設けられ、生物統計専門家の人材育成の重要性とともに、前出の学会声明の内容が盛り込まれている。日本計量生物学会は、以上の経緯ならびに検討・提言を踏まえて、国内の臨床試験の科学性と倫理性の向上のためには、臨床試験そのものの専門家である生物統計家（以下、試験統計家）が公的に認定されることが必要と判断し、試験統計家の認定制度の設立に向けて検討を開始することとなった。

試験統計家認定制度

2014年12月の日本計量生物学会理事会において『「試験統計家」の認定制度に関するワーキンググループ設置の提案』が佐藤俊哉氏と手良向聡からなされ、2015年2月に認定制度ワーキンググループ（リーダー：故大橋靖雄、佐藤俊哉、メンバー：安藤友紀、菅波秀規、手良向聡、故浜田知久馬）が発足された。その後、規則の作成、学会の一般社団法人化を経て、2017年4

月から認定制度が開始された。発足時からの試験統計家認定委員会委員を以下に示す（下線は担当理事）。

2017年度：手良向聡、安藤友紀、菅波秀規、小山暢之、柴田大朗、大門貴志、平川晃弘

2018年度：手良向聡、安藤友紀、菅波秀規、小山暢之、柴田大朗、大門貴志、平川晃弘、大庭幸治、河田祐一

2019・2020年度：手良向聡、安藤友紀、山本英晴、菅波秀規、平川晃弘、大庭幸治、河田祐一、嘉田晃子、山本紘司

2021年度：手良向聡、安藤友紀、大門貴志、長谷川貴大、菅波秀規、平川晃弘、大庭幸治、河田祐一、嘉田晃子、山本紘司、山本英晴

本制度の規則を以下に示す。

一般社団法人日本計量生物学会 試験統計家認定制度 規則

第1章 総則

第1条

本制度は、臨床研究の統計的デザインと解析・統計家の行動基準に関し深い知識を有し、実践している者を試験統計家（trial statistician）として認定することにより、臨床研究の科学的かつ倫理的な質を高めることで、人々が有効かつ安全な医療の恩恵を受けることができ、併せて計量生物学の進歩と発展を図る

ことを目的とする。

第2条

前条の目的を達成するため、日本計量生物学会（以下、学会と略す）は日本計量生物学会試験統計家認定制度（以下、試験統計家認定制度と略す）を制定し、試験統計家と呼ばれるにふさわしい者を試験統計家として認定する。

第3条

本制度で認定する試験統計家とは、臨床研究のデザインと解析に関連する実務を行う「実務試験統計家」と臨床研究のデザインと解析の科学的・倫理的側面の責任を負う「責任試験統計家」の2種類とする。

第2章 試験統計家の認定

第4条

試験統計家の認定を申請する者は、下記の要件をすべて満たすものとする。

・実務試験統計家

- 1) 大学院修士クラス以上の統計の専門教育を受けるか、統計検定2級相当以上の能力を有すること
- 2) 数試験程度の臨床試験の実務経験（解析、データマネジメント等）を有すること（臨床研究実施計画書・報告書・論文に名前、臨床研究論文に謝辞があることが望ましい）
- 3) 「臨床試験のための統計的原則（ICH E9ガイドライン）」および「統計家の行動基準」に関する十分な理解があること
- 4) 学会の正会員歴が1年以上あること

・責任試験統計家

- 1) 大学院修士クラス以上の統計の専門教育を受けるか、統計検定2級相当以上の能力を有すること
- 2) 10試験程度以上の臨床試験の実務経験（試

験計画作成、解析、報告書・論文作成、データモニタリング委員会委員等）を有すること（臨床研究実施計画書・報告書・論文に名前、臨床研究論文に謝辞があることが望ましい）

3) 「臨床試験のための統計的原則（ICH E9ガイドライン）」および「統計家の行動基準」に関する十分な理解があること

4) 学会の正会員歴が3年以上あること

5) 統計の方法論、臨床試験に関わる学会・論文発表を有し研究業績があること

6) 日本計量生物学会正会員、および参加した臨床試験の責任者など実務経験をよく知る者からの推薦があること

「臨床試験のための統計的原則（ICH E9ガイドライン）」および「統計家の行動基準」に関する理解、統計教育、臨床試験の業務実績及び研究業績の詳細については別途定める。

第5条

試験統計家の認定を申請する者は、別に定める申請書類と共に申請資格を証明する書類を添えて申請する。所定の手続きを経て、実務試験統計家については、試験統計家認定委員会の書類審査を経て理事会が認定する。責任試験統計家については、試験統計家認定委員会の書類審査と面接による試験を経て理事会が認定する。

第6条

学会は、試験統計家として認定された者に対して試験統計家認定の証書を授与する。

第3章 試験統計家認定の過渡的措置

第7条

責任試験統計家については過渡的措置による認定を別途設ける。この措置は2017年に開始し、2018年に終了する。

第4章 試験統計家認定の更新

第8条

試験統計家認定は、5年ごとにその更新を受けなければ、その期間の経過により効力を失う。

更新要件は別途定める。

第5章 試験統計家認定委員会

第9条

この制度の運営は、学会の中に設けられた試験統計家認定委員会が担当する。

第10条

試験統計家認定委員会委員の任期は2年とする。再任は妨げないが、再任の限度は3期とする。

第6章 試験統計家認定の取り消し

第11条

認定された後、試験統計家認定としてふさわしくない行為がみられた場合には、試験統計家認定委員会の審議を経て、理事会において試験統計家認定を取り消すことができる。また、学会を退会した場合には、試験統計家認定を取り消すものとする。

第7章 付則

第12条

この規則の変更は、試験統計家認定委員会において検討し、理事会の承認を得て行う。本規則は、2017年4月1日より施行する。

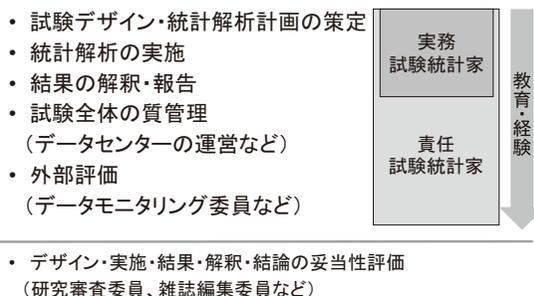
本制度では、試験統計家を「臨床研究の統計的デザインと解析、統計家の行動基準に関し深い知識を有し、実践している者」と規定し、実務試験統計家 (trial statistician) と責任試験統計家 (senior trial statistician) の2種類を認定

することとした。細則などの詳細は学会のホームページ (<http://www.biometrics.gr.jp/recognition/index.html>) を参照いただきたい。

学会が考える試験統計家の役割を図2に示す。実務試験統計家は、「試験デザイン・統計解析計画書の策定」、「統計解析の実施」、「結果の解釈・報告」の3つの業務をすべて経験していることが要件である。責任試験統計家は、それに加えてデータセンターの運営など試験全体の質管理やデータモニタリング委員などの外部評価が行える水準が要求されることから、統計解析責任者として十分な実務経験が必要となる。なお、観察研究や健常者を対象とした臨床試験は対象とせず、アドバイザーとしての試験への関与、および研究審査などの経験は責任の所在が明確でないため、実務経験には含めないこととした。

また、認定申請のためには学会が主催する講習会を受ける必要がある。講習会では、本制度の概要に加え、「臨床試験の質管理・保証と関連する法規制」、「統計家の行動基準」、「ICH-E9 (臨床試験のための統計的原則)」の解説とグループ実習が行われる。グループ実習としてはケーススタディを採用し、座学で十分な理解が得られた内容について、実際の業務で遭遇する可能性のある状況で、どのように判断および行動すべきかについて議論し、さらなる理解を深め

図2 試験統計家の役割



ることを狙いとしている。これに加えて、他の領域の専門家と協働する機会の多い試験統計家として重要なコミュニケーション能力を習得するという点も狙っている。

責任試験統計家および実務試験統計家の審査基準（2018年4月策定）を以下に示す。

責任試験統計家の審査基準

試験統計家認定制度規則第4条の責任試験統計家の要件に従って、審査基準を以下のように定める。

申請要件：

1. 本学会の正会員歴が3年以上あること
2. 本学会が定める講習会に参加していること（申請時点から過去3年以内）

審査基準：

1. 一次審査

臨床試験（人を対象とし、医薬品、医療機器、再生医療、手術手技、またはその他医行為の評価を行うことを目的とした侵襲を伴う介入研究。ただし、健常人を対象とした臨床薬理試験は除く。）の実務経験について、以下の1）～3）のいずれかを満たした場合、一次審査通過とする。

終了（申請受付を開始した年の1月1日から過去に遡って10年間^{注1}）に主解析の報告書作成または主解析の論文公表）した臨床試験のうち、

1) 統計解析責任者として、「試験計画書かつ解析計画書作成」かつ「報告書または論文作成」を行った試験数が10以上ある。

2) 統計解析責任者として、「試験計画書かつ解析計画書作成」かつ「報告書または論文作成」を行った試験数が7以上あり、以下の①と②のいずれかを満たす試験数を含めて10

以上ある。

① 統計解析責任者として、「試験計画書かつ解析計画書作成」または「報告書または論文作成」を行った試験

② 統計解析担当者として、「試験計画書かつ解析計画書作成」、「解析」かつ「報告書または論文作成」を行った試験

3) 統計解析責任者として、「試験計画書かつ解析計画書作成」かつ「報告書または論文作成」を行った試験数が8以上あり、データモニタリング委員会委員として関与した試験数が2以上ある。ただし、データモニタリング委員会委員については、試験計画書、論文著者、共著者、または論文謝辞に氏名が記載されている試験のみをカウントする。

2. 二次審査

研究業績について、以下の1）～4）のいずれかを満たした場合、二次審査通過とする。

1) 申請受付を開始した年の1月1日から過去に遡って10年間^{注1}に、日本計量生物学会主催の年会・シンポジウム・セミナー・講演会において、筆頭演者として発表実績がある。

2) 申請受付を開始した年の1月1日から過去に遡って10年間^{注1}に、国内外の生物統計学・臨床試験方法論に関する学会・シンポジウム^{注2}（ユーザー会、研究会、勉強会などは含まない）において、筆頭演者として発表実績がある。

3) 筆頭著者として、生物統計学または臨床試験方法論に関する論文（査読付き、原著論文）がある。

4) 筆頭著者以外として、生物統計学または臨床試験方法論に関する論文（査読付き、原著論文）が3件以上ある。

3. 三次審査

教育歴について、以下の1）～4）のいずれ

かを満たした場合、三次審査通過とする。

- 1) 統計検定2級、準1級、1級のいずれかに合格している。
- 2) 統計学関連の大学院（修士課程、専門職学位課程、または博士課程）を修了した。ただし、所属講座・教室が統計学関連かどうか不明の場合は、修士論文・課題研究論文・博士論文などの題目名からその関連性を判断する。
- 3) 論文博士の場合、当該博士論文が統計学に関連した内容である。
- 4) 統計学関連の講座・教室に研究生・研究員・教員として3年以上在籍した。

4. 四次審査

推薦書について、以下を満たした場合、四次審査通過とする。

- 1) 推薦者は日本計量生物学会正会員（1名以上）、および申請者の実務経験をよく知る者（1名以上）であり、推薦書に少なくとも臨床試験実務について言及がある。

5. 最終審査

面接による試験において、GCPなどの臨床研究に関する規制要件、臨床試験のための統計的原則（ICH E9ガイドライン）、および「統計家の行動基準」に関する理解、申請書の記載内容の確認により、責任試験統計家として適切な資質を有すると認められた場合、最終審査通過とし、責任試験統計家として認定する。

注1：年単位で換算し、例えば、申請受付開始日が2018年1月1日～12月31日の場合は2008年1月1日以降となる。

注2：学会については、統計関連学会連合大会、International Biometric Conference (IBC)、IBC傘下のRegional Meeting、International Society for Clinical Biostatistics年会、日本臨床試験学会学術集会、Society for Clinical Trials年会を該当する学会とする。それ以外の学会・シンポジウムについては、発表題目名から関連性を判断する。

実務試験統計家の審査基準

試験統計家認定制度規則第4条の実務試験統計家の要件に従って、審査基準を以下のように定める。

申請要件：

1. 本学会の正会員歴が1年以上あること
2. 本学会が定める講習会に参加していること（申請時点から過去3年以内）

審査基準：

1. 一次審査

臨床試験（人を対象とし、医薬品、医療機器、再生医療、手術手技、またはその他医行為の評価を行うことを目的とした侵襲を伴う介入研究。ただし、健常人を対象とした臨床薬理試験は除く。）の実務経験について、以下の1) または2) を満たした場合、一次審査通過とする。

申請受付を開始した年の1月1日から過去に遡って10年間^{注1)}に開始または終了（主解析の報告書作成または主解析の論文公表）した臨床試験のうち、

- 1) 統計解析責任者または統計解析担当者として、「試験計画書かつ解析計画書作成」、「解析」、「報告書または論文作成」の一連の業務すべてを行った試験数が3以上ある。
- 2) 統計解析責任者または統計解析担当者として、「試験計画書かつ解析計画書作成」、「解析」、「報告書または論文作成」の少なくとも1つ以上の業務を担った試験数が5以上あり、かつ、「試験計画書かつ解析計画書作成」、「解析」、「報告書または論文作成」のすべての業務の経験を有している。

2. 二次審査

教育歴について、以下の1)～4)のいずれかを満たした場合、二次審査通過とし、実務

試験統計家として認定する。

- 1) 統計検定2級、準1級、1級のいずれかに合格している。
- 2) 統計学関連の大学院（修士課程、専門職学位課程、または博士課程）を修了した。ただし、所属講座・教室が統計学関連かどうか不明の場合は、修士論文・課題研究論文・博士論文などの題目名からその関連性を判断する。
- 3) 論文博士の場合、当該博士論文が統計学に関連した内容である。
- 4) 統計学関連の講座・教室に研究生・研究員・教員として3年以上在籍した。

注：年単位で換算し、例えば、申請受付開始日が2018年1月1日～12月31日の場合は2008年1月1日以降となる。

おわりに

2021年4月現在、責任試験統計家31名、実務試験統計家51名が認定されている。図2に示したように試験統計家の役割については明確である。医薬品医療機器等法に基づいて治験等を実施している企業においては、標準業務手順書が整備され、試験実施体制が確立され、責任につ

いても規定されている。しかしながら、大学・研究機関などがスポンサーの（医師主導治験以外の）臨床試験では、標準業務手順書が整備されておらず、試験実施体制も責任の所在も明確でないものが多くあった。2018年4月に臨床研究法が施行され、それは改善傾向にはあるが未だ不十分である。ディオバン事件を教訓として、学会および大学・研究機関は、社会的な責任を自覚した信頼できる試験統計家を育成し、その社会的地位を確立するという使命を担うべきと考える。その上で、質が確保された臨床試験データに基づくエビデンスを社会に提供していく必要がある。

<参考文献>

- 1 日本計量生物学会. 臨床研究に関する日本計量生物学会声明 (2013年9月10日). [http://www.biometrics.gr.jp/news/all/seimei_20131126.pdf (accessed 2021-10-16)]
- 2 日本計量生物学会. 統計家の行動基準 (2013年11月5日改訂) [http://www.biometrics.gr.jp/news/all/standard_20150310.pdf (accessed 2021-10-16)]
- 3 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会. 臨床に係る制度の在り方に関する報告書 (2014年12月11日). [<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000068409.pdf> (accessed 2021-10-16)]

(てらむかい さとし・日本計量生物学会理事 (試験統計家認定担当)、京都府立医科大学)
 (あんどう ゆき・日本計量生物学会理事 (試験統計家認定担当)、医薬品医療機器総合機構)
 (だいもん たかし・日本計量生物学会理事 (試験統計家認定担当)、兵庫医科大学)
 (はせがわ たかひろ・日本計量生物学会理事 (試験統計家認定担当)、塩野義製薬株式会社)
 (まつい しげゆき・日本計量生物学会代表理事・会長、名古屋大学、統計数理研究所)