

課題別資料－5

J-PULSE-5

大動脈瘤に関する疫学研究

J-PULSE5：大血管疾患の救急システム構築に関する研究
－神戸地区における大動脈関連死亡に関する疫学調査－

主任研究者

[所属] 神戸大学呼吸循環器外科

[氏名] 大北裕、岡田健次

作成日平成18年1月10日 Ver. *.*

1. 背景

当科での対象疾患である大動脈瘤には動脈硬化症に起因する真性瘤、大動脈解離に起因する解離性大動脈瘤が存在し、その外科的治療成績は近年格段の進歩を遂げている。しかしながらこれらの疾患の院外心肺停止に関する臨床疫学データはほとんど存在しない。

2. 目的

申請者は厚生労働科研の上記研究課題の共同研究者である（資料添付）。院外心肺停止の実態をまず明らかにすることが必要であるが、特に大動脈疾患に対する調査を当院救急部と、兵庫県監察医長崎靖医師と共同研究することにより、効果的かつ効率的な治療法の確立のための臨床研究を行う。

3. 対象

神戸大学に搬送された心肺停止患者と、北区、西区を除く神戸市全域における心肺停止患者を対象とする

4. 研究デザイン

ウツタイン様式^(1,2)を用いた多施設共同レトロスペクティブコホート研究

5. 調査方法

カルテから7. 調査項目に示した項目を抽出し、症例報告書に記載する。

6. 評価項目

心肺停止患者の大動脈関連の死因をICD10コード：I71に基づき分類する。

7. 調査項目

大動脈疾患の存在部位（胸部、胸腹部、腹部）、瘤の形態（真性瘤、解離）、既往歴を調査する。

8. 統計解析

9. 症例数

通常、大動脈関連では人口10万人あたり年間2～4人である。

10. 試験期間

調査実施期間：平成16年～平成18年

11. 研究組織

神戸大学医学部呼吸循環器外科・教授 大北 裕
神戸大学医学部呼吸循環器外科・講師 岡田健次
神戸大学医学部呼吸循環器外科・医員 森本直人
兵庫県監察医室 長崎 靖
神戸大学医学部災害救急医学・助教授 川嶋隆久

12. 倫理的配慮

- ・本研究は患者を対象とした多施設共同臨床研究であり、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。
- ・本研究は、神戸大学倫理審査委員会の審査を受け、平成17年10月28日承認された。
- ・研究実施者は、研究対象者の個人を尊重し、個人情報には厳重に保護し、取り扱いには十分留意する。個人情報管理者は匿名化などの個人識別情報の管理を、他のコンピューターと切り離された専用のコンピューターを用い、個人識別情報はコンピューターの外部記憶装置に保管して厳重に保管される。インフォームド・コンセントに関しては、平成17年6月29日に文部科学省と厚生労働省から一部改正されている、「疫学研究に関する倫理指針、第3 インフォームド・コンセント等、7 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き等」によると、人体から採取された資料を用いない、既存資料等のみを用いる観察研究の場合には必ずしも必要としないと記載されている。対象が心肺停止患者の後ろ向き疫学調査であり基本的に本人の同意を得ることが不可能である。ただし情報の公開は必要であれば行い、問い合わせ、苦情等の連絡は申請者とする。
- ・「本研究（J-PULSE5）では population-based data をもとに大動脈瘤に対する救急医療の実情を考察する。研究項目として個人情報に関与することのない、全心肺停止症例数、大動脈関連死数、動脈瘤形態と存在部位のみを調査する。」

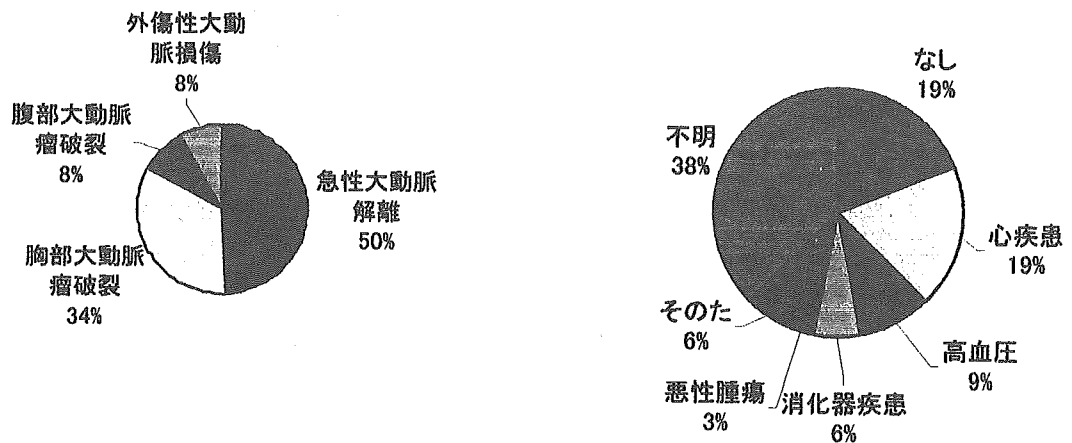
13. 結果の公表

神戸大学附属病院、兵庫県監察医務室の協力により得られた、神戸市全域（北区、西区を除く：人口 104 万人）の院外心肺停止患者に占める大動脈関連の死亡者の割合を以下の表に示す。

観察時期	全心肺停止症例数	大動脈関連 (%)
1999. 4~12	613	28 (4.6)
2000. 1~12	874	44 (5.0)
2001. 1~12	899	35 (3.9)
2002. 1~12	857	14 (1.6)
合計	3243	121 (3.7)

大動脈関連死詳細

既往歴



14. 本年度の計画

市民公開講座予定

タイトル：突然やってくる大動脈瘤破裂と大動脈解離—正しい知識と対策—

日時：平成 18 年 2 月 4 日（土） 13：30～16：30

会場：神戸市灘区民センター うはらホール

〒658-0052 神戸市東灘区住吉東町5丁目1番16号

JR 住吉駅南隣 Tel：078-822-8333

入場無料 定員：650名、先着順

15. 参考文献

Reference List

1. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991;84:960-975.
2. Idris AH, Becker LB, Ornato JP et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group. *Circulation*. 1996;94:2324-2336.

VII. J-PULSE 海外発信

1. 日本人研究者派遣
2. 外国人研究者招へい
3. 救急医療に関する海外調査
4. AHA2005 演題抄録・発表資料

J-PULSE 海外発信

1. 日本人研究者派遣

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名 : 国立循環器病センター研究所病因部臨床病理研究室・室員
氏名 : 嘉田 晃子

2. 派遣先および研究指導者

国名 : アメリカ合衆国
所在地 : 2400 Pratt Street, Durham, NC 27705 USA
米国ノースカロライナ州 ダーラム プラット通り 2400
名称 : Duke Clinical Research Institute
デューク大学
職名 : Assistant Professor of Medicine
助教授
氏名 : John H Alexander, MD, MS, FACC
ジョン・アレクサンダー

3. 主任研究者

所属・職名 : 国立循環器病センター病院心臓血管内科/緊急部長
氏名 : 野々木 宏

4. 派遣期間

平成 17 年 7 月 1 日～平成 17 年 9 月 1 日 (63 日間)

5. 研究課題

院外心停止の臨床疫学と心肺蘇生法や除細動の効果に関する統計解析法および循環器領域における臨床研究支援体制の構築に関する研究

6. 研究活動の概要

6.1. Duke Clinical Research Institute (DCRI)

Academic Research Organization (ARO) の機能、統計部門の役割、生物統計家の実際などについて、調査、研究をおこなった。統計部門の中に入り、具体的なプロジェクトを通じ、統計部門や他部門の方々とのミーティングや資料などから情報収集を行った。

6.1.1 DCRI について

DCRI は 1969 年に設立された ARO であり、循環器疾患を始めとする数多くの臨床研究を実施してきている。現在は Faculty とスタッフをあわせて 900 人近くが DCRI に所属しており、小規模な第 1 相臨床試験から大規模な第 4 相臨床試験まで、また医療機器の臨床試験やアウトカムリサーチなど多様な臨床研究を行っている。それらの結果は、年間 300 以上の論文として公表され、現在までには 4000 以上の論文を出している。また、患者の総登録数は 505,000 人を超え、63 カ国 3592 以上の施設で試験を実施おり、完了

した試験は 270 を超える。試験の実施のために世界中の 5000 人以上の **Principal Investigator** が協力している。疾患分野は、循環器から中枢神経系、内分泌、消化器、がん等 20 以上の領域に広がっている。

6.1.2. Academic Research Organization

ARO とは、a)世界の規制条件に対応したあらゆる臨床研究サポートを提供すること、b)臨床研究実施にあたり、科学的リーダーシップを提供すること、c)臨床研究の方法論を構築し、前進させること、d)医療社会に新しい知識を広めること、e)臨床研究者に教育を行うことを目的に、幅広く活動する研究機関である。

ARO の特徴は、科学、医療のため、患者のために活動している点であり、CRO : **contract research organization** (開発業務受託機関) がビジネスを基に活動していることと大きく異なる。

ARO の機能として以下のものがある。

1) 臨床研究管理

科学的リーダーシップ、情報伝達、統計、データマネジメント、サイトマネジメント、臨床モニタリング、安全性、規制当局対応

2) インフラストラクチャー支援

ビジネス開発、契約、予算管理、人事、インフォメーションテクノロジー、品質保証

6.1.3.統計部門

統計部門は、Faculty 11 名、統計家 29 名、プログラマー 10 名を含む 62 名の豊富な人材で構成されている。統計グループの業務は、a) 試験の計画時：試験デザイン、評価項目、解析方法、サンプルサイズ、割付方法の設定、データ安全性評価委員会 (**Data Safety Monitoring Board : DSMB**) の準備、DSMB 手順書作成、解析計画書作成など、b) 試験実施中：進捗管理、集積データの多角的な確認、中間解析、DSMB 開催、c) 試験終了時：解析の実施、解析バリデーション、報告書作成、論文作成などである。各業務は標準業務手順書 (SOP) で規定されており、責任と業務分担が明確である。

6.1.4.データマネジメント部門

データマネジメント部門は、管理者、データマネジメントスペシャリスト、アシスタント、プログラマー、コーディングスタッフなど約 40 名から成り、臨床試験の各段階において品質管理を行う。具体的な業務は、症例報告書作成、データベース作成、データベースプログラミング (レポート作成や品質管理のためにデータベースにプログラムを組み込むこと)、データ入力、外部データの取込み・調整・統合、メディカルコーディング、進捗状況のレポート、データのクリーニング、データ固定、データの品質管理などである。

データの品質管理のために、症例レベルと試験レベルの対応をしている。前者はチェックプログラムによるエラーの把握と確認を症例ごとに行う。後者は定期的に数%のデータを抽出し、症例報告書と入力データを読み合わせ、エラー率をモニターする。エラー率が基準を満たさない場合、システムの問題として対応する。

また、1999年から24時間Web-baseのデータ入力システム：EDC（electric data capture）を取り入れている。多国、多施設、対象者が多い場合にデータ管理の点で効率がよく、現在までに約30試験で実施されている。

症例報告書については、変数名を書き入れたannotated CRFの他に、各項目が何のために収集されるデータであるかを明確にするために、エンドポイントの項目、安全性の評価に用いるための項目などの意味を書き入れた症例報告書を用いる工夫が見られた。

6.1.5. その他の部門と機能

安全性部門は、臨床試験で生じる有害事象に対して、規制当局へ報告、サイトの教育、重篤な有害事象の収集・レビュー・フォロー、メディカルモニター（医師）による評価とコンサルテーション、安全性データベースの作成と管理、有害事象のコーディング、警告文書作成と配布等を行う。

プロジェクトマネジメント部門は、試験全体、組織、機能間の調整を行う。進捗状況をレポート等より把握し、問題点の把握、解決を図る。

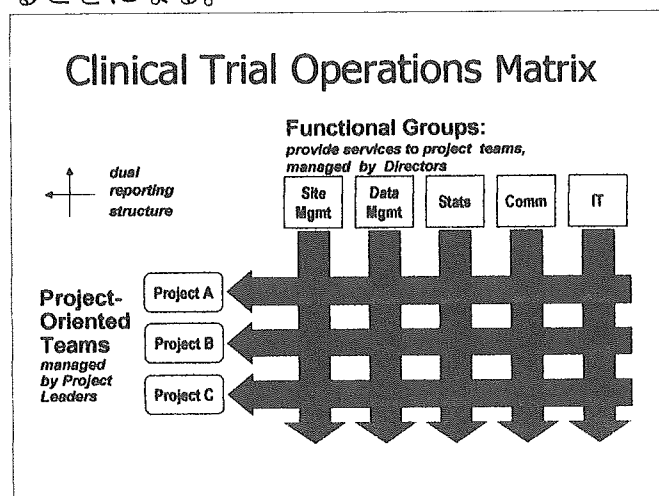
データ安全性評価委員会：DSMC（data Safety Monitoring Committee）は、第三者の立場から安全性、有効性を評価する。進捗状況、有害事象、有効性データを検討し、試験実施の妥当性を判断し、試験の中止の勧告こともある。

臨床イベント評価：Clinical Event Classification(CEC)は、イベントを特定して分類するために一定した定義を適応するプロセスである。システムティック、バイアスの排除、独立性、ブラインドの役割を果たす。具体的には、イベントの疑いがあるものについて関連資料を請求し、ブラインド下で複数の委員がレビューし、結果が合致すれば判定確定、合致しない場合協議して判定を決める。

科学的リーダーシップは、プロトコルへの科学的、医学的アイデアの提供、Principal Investigatorとして試験へ参加、専門的見地からの発表、論文の著者、臨床ヘルプラインの実施、臨床開発計画やFDAや海外規制当局のためのサポートなどを行う。

6.1.6. 機能とプロジェクトの関係

各機能が、複数のプロジェクトに対する支援を行っている。すなわち図のように、機能ごとの報告の流れと、プロジェクトごとの報告の流れがある。プロジェクトの内容によって機能のかかわり方が変わる。各個人はいずれかひとつの機能に所属し、2～3のプロジェクトを担当することになる。



6.1.7. 胸部外科学会データベース：The Society of Thoracic Surgeons (STS) National Database

胸部外科学会は、成人心臓外科、一般胸部外科、先天性疾患別のデータを集積している。2004年度は218,907件の手術データ、568施設の参加が報告されている。データは定期的に医療機関ごと、地域ごとにまとめられ、心臓血管外科手術における医療の質向上に大きく貢献している。DCRIはデータの管理と解析・集計結果の提供、研究者から発案される研究課題に対する解析の実施、論文化を主に行っている。

6.1.8. 管理と効率化

部門内における対応として、1)標準業務手順書を作成し運用していること、2)進捗管理、業務量把握、業務の明確化と等級化、3)研修の実施、4)業務量と人材のバランスを図ること、人材確保が行われている。

多数の試験を効率よく実施するためには試験の管理が重要であり、新しい課題の選択が重要である。Cross Therapeutic Area Committee (CTAC)で各部門、分野のfacultyが協議し、課題を決める。医師は常に新しい研究プロジェクトを探索している。

DCRIのスポンサーには、企業（製薬会社、バイオテクノロジー会社、医療機器会社）と行政（National Institutes of Health：NIH、Agency for Healthcare Research and Quality：AHRQ、学会、その他団体）があり、両者のバランスを経費面で考慮して運営している。

また、試験ごとに予算にあった機能、人数、業務内容の配分を行っている。たとえばデータマネジメントにおいては、症例報告書の項目数、論理チェック項目数、QCチェックの方法などが試験ごとに異なる。

多国間において大規模な試験を実施していくために、ARO同士の協力、ネットワークが重要になってくる。循環器領域のネットワーク：Virtual Coordinating Center for Global Collaborative Cardiovascular Researchがつくられている。ネットワークの利点は施設が拡大することである。

6.2. 統計解析

6.2.1. JSM：the Joint Statistical Meetings

8月8日から8月10日まで、ミネソタ州ミネアポリスで開催されたthe Joint Statistical Meetings 2005 (JSM)に参加した。JSMはThe American Statistical Association、Institute of Mathematical Statistics、International Biometrics Society、Statistical Society of Canadaが合同で開催する北アメリカで最も大きな統計学会であり、参加者は4000人を超える。今回のテーマは、“Using Our Discipline to Enhance Human Welfare”であり、ビジネス・経済、生物統計、製薬、人口調査、女性統計、環境・エコロジカル統計、統計教育、疫学、統計理論、健康政策統計、数理統計、マーケティング、ノンパラメトリックス、品質と生産性、リスク解析、応用統計、ベイズ統計、物理・エンジニアリング、調査研究法など、多様な内容であった。医学関係では、ゲノムに関する話題、医療機器の臨床試験、adaptive designが目立った。

6.2.2. ICPE

8月21日から8月24日まで、テネシー州ナッシュビルで開催された21st International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Managementに参加した。ISPE : International Society of Pharmacoepidemiology が主催する学会である。疫学者、統計学者、アカデミック、製薬会社などから約600人の参加であった。薬剤疫学の入門セッションがあり、ケース・コントロールスタディ、コホートスタディについてわかりやすく解説された。有害事象の報告とシグナル検出、Rofecoxibの使用中止、ゲノム疫学、疾患分野別の薬剤疫学などの内容であった。ヨーロッパでは、イギリスの General Practice Research Database (GPRD)やオランダのロッテルダム研究のように大規模データベースがあり、長年にわたり大規模なデータが蓄積されている。これらを用いた疫学研究は興味深いエビデンスをつくりだしてきており、最近ではゲノム情報も加味した結果も示されている。データベースの重要性を改めて感じた。GPRDは、イギリスのプライマリーケアから長期間観察を続けている世界的に最も大きいデータベースである。現在の患者300万人、過去の患者もあわせて890万人分のデータを蓄積している。研究のためにデータベースの提供も行っている。

6.3. The Collaborative Studies Coordinating Center (CSCC)

AROの機能を調査するため、8月18日、ノースキャロライナ大学(UNC)のThe Collaborative Studies Coordinating Center (CSCC)を訪問した。CSCCはDepartment of Biostatistics of the School of Public Health at the University of North Carolina at Chapel Hillに属している。複数の多施設共同の社会健康医学系研究においてコーディネーティングセンターの役割を果たしており、統計、データマネジメント、品質保証、プロジェクトマネジメントなどの業務を行っている。全て行政がスポンサーの研究であり、長期間フォローする疫学研究が多い。組織は約70人の統計家で構成されており、UNCの大学院生も参加している。

7. 派遣事業の成果

日本において臨床研究を効率よく進めるためには、必要な機能を整え、それらが円滑に動くように組織的に取り組むことが重要と考える。

機能としては、a) 科学的リーダーシップ、b) データマネジメント、c) 統計、d) サイトマネジメント、e) インフラストラクチャー、f) コーディネートがあげられる。

これらを運営するために、資源、予算の把握と適切な分配が必要である。

循環器分野の臨床研究の特徴として、施設数が多いこと、患者数が多いことがあげられる。したがって管理方法、特にデータマネジメントについて、EDCの導入や方法と手順の簡略化を進めるなど、工夫が必要であろう。

また、全機能を必ずしも1つの組織体に整備する必要はなく、複数の組織体で共有することも日本の現状を鑑みれば選択肢のひとつであろう。

統計については、循環器、がん、精神神経系などの疾患別に特徴を考慮したデザインや解析方法の検討、経時観察データ、欠測データ、交絡への対応、ゲノム、トランスレーショナル、医療機器分野など多様である一方、日本ではまだまだ統計家が少ない。教育機関を充実させ生物統計家を育てることと、実践の場として主要な研究機関、大学に生物統計家をおくことの両方からの取り組みが必要であろう。

臨床研究はチームで実施するものであるため、関係者は臨床研究に対する認識を高め、人のネットワークを大切にすることが、今後の研究の発展につながると考える。さらに、DCRI など海外の ARO と協力し、グローバル研究を展開するなど、世界レベルでネットワークへの発展を期待したい。

8.成果の評価

今回の研究者派遣事業により、生物統計の専門家として嘉田晃子氏が、全米あるいは世界との多施設大規模試験を実施している Duke 大学の Research Institute (DCRI) での研修が実施し得たことは、今後の我が国での臨床試験を実施していく上で大きな成果をあげたと考えられる。臨床研究を推進する上で、生物統計家あるいは統計部門は研究立案段階から重要な役割を果たすが、我が国ではなおその存在意義が過小評価され、十分な育成や人数が確保されていないのが現状である。その意味で、嘉田氏が DCRI での現状を実際に情報収集し、研修を実施でき更に今後の交流や意見交換を継続して行えるネットワーク構築をなしえたことは、この派遣事業の大きな成果であると考えられる。

今後の厚生労働科学研究を推進する上で、この成果は十分に反映されると期待される。

主任研究者 野々木 宏

◆嘉田 晃子

所属・職名

国立循環器病センター研究所病因部臨床病理研究室・室員

派遣先および研究指導者

国 名 : アメリカ合衆国
所在地 : 2400 Pratt Street, Durham, NC 27705 USA
米国ノースカロライナ州 ダーラム プラット通り 2400
名称 : Duke Clinical Research Institute
デューク大学
職 名 : Assistant Professor of Medicine
助教授
氏 名 : John H Alexander, MD, MS, FACC
ジョン・アレクサンダー

派遣期間

平成 17 年 7 月 1 日～平成 17 年 9 月 1 日

◆角地 祐幸

所属・職名

国立循環器病センター 心臓内科・緊急部

派遣先および研究指導者

国 名 : アメリカ合衆国
所在地 : アリゾナ州ツーソン市
名称 : アリゾナ大学サバー心臓センター
University of Arizona, Sarver Heart Center
職 名 : Sarver Heart Center 教授
氏 名 : ゴードンエビー教授
Gordon A. Ewy

派遣期間

平成 17 年 9 月 17 日 ～ 平成 17 年 11 月 18 日

Duke Clinical Research Institute

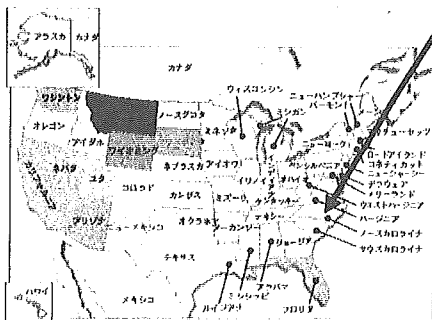
国立循環器病センター
臨床研究センター臨床試験開発室
嘉田 晃子
2005年9月9日

派遣概略

- 循環器疾患等総合研究推進事業
外国への日本人研究者派遣事業
 - 急性心不全とその関連疾患に対する効果的かつ効率的な治療等の確立に関する臨床研究 (J-PULSE)
- 2005年7月1日～8月31日
- Duke Clinical Research Institute
Durham, North Carolina, USA
- 目的:
 - ・臨床研究の支援体制
 - ・循環器領域の臨床研究・統計解析

2

North Carolina



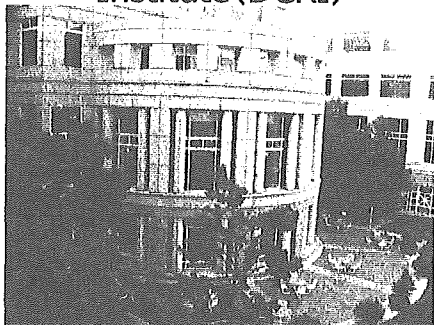
3

内容

1. DCRIとは
2. ひとつの大規模臨床試験を動かす
3. 複数の臨床試験を動かす
4. 効率よく動かす
5. まとめ

4

1. Duke Clinical Research Institute (DCRI)



5

DCRI : Academic Research Organization (ARO)

- 世界の規制条件に対応したあらゆる臨床研究サポートの提供
- 臨床研究実施にあたり、科学的リーダーシップを提供
- 臨床研究の方法論を構築、前進
- 医療社会に新しい知識を広める
- 臨床研究者の教育

6

DCRI Mission

To develop and share knowledge that improves the care of patients around the world through innovative clinical research

7

AROとCRO

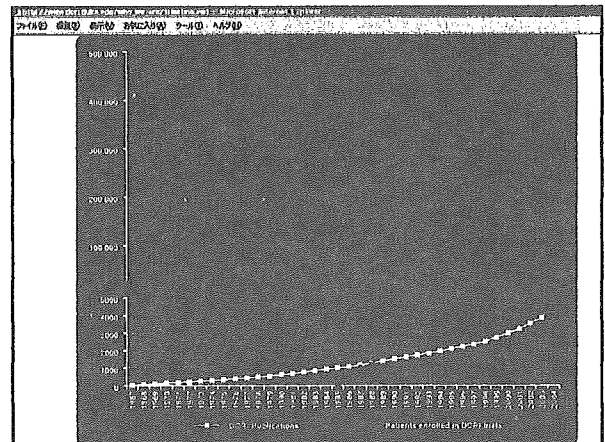
- ARO
科学、医療、医療のため
患者のため
- CRO: contract research organization
(開発業務受託機関)
ビジネスのため

8

history

- 1969 循環器疾患のDukeデータバンクとして設立
- 1970s 観察研究の時代
- 1980s 多施設臨床研究の調整
アウトカムリサーチのパイオニア
- 1990s 多施設臨床研究の経験蓄積
アウトカムリサーチのランドマーク
新しい治療領域へ拡大
学会と協力

9



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Volume 329:673-682 September 2, 1993 Number 10

An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction

The GUSTO Investigators

ABSTRACT

Results The mortality rates in the four treatment groups were as follows: streptokinase and subcutaneous heparin, 7.2 percent; streptokinase and intravenous heparin, 7.4 percent; accelerated t-PA and intravenous heparin, 6.3 percent; and the combination of both thrombolytic agents with intravenous heparin, 7.0 percent. This represented a 14 percent reduction (95 percent confidence interval, 5.9 to 21.3 percent) in mortality for accelerated t-PA as compared with the two streptokinase-only strategies ($P = 0.001$). The rates of hemorrhagic stroke were 0.49 percent, 0.54 percent, 0.72 percent, and 0.94 percent in the four groups, respectively, which represented a significant excess of hemorrhagic strokes for accelerated t-PA ($P = 0.03$) and for the combination strategy ($P < 0.001$), as compared with streptokinase only. A combined end point of death or disabling stroke was significantly lower in the accelerated-t-PA group than in the streptokinase-only groups (6.9 percent vs. 7.8 percent, $P = 0.006$).

Conclusions The findings of this large-scale trial indicate that accelerated t-PA given with intravenous heparin provides a survival benefit over previous standard thrombolytic regimens.

11

DCRIの現状

- 900人近いFaculty、Staff
- 多様な研究: 小規模Ph1、Ph2、Ph3、大規模Ph4、デバイス、アウトカムリサーチ
- 年間300以上のpublication(peer-reviewed)
- 今までに4000以上のpublication
- 505000人以上を登録
- 63カ国3592を超える施設で試験実施
- 世界に5000人以上のPI
- 270以上の試験を完了

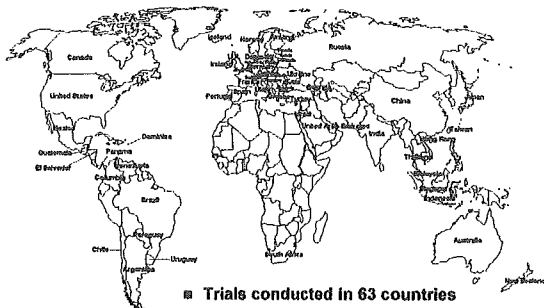
13

疾患領域

- Cardiovascular: Cardiology | Cardiovascular Devices Unit
- Central nervous system Endocrinology
- Gastroenterology/Hepatology Geriatrics
- Hematology Infectious disease
- Nephrology Neurology
- Oncology Ophthalmology
- Otolaryngology Pediatrics
- Perioperative medicine Pulmonary medicine
- Primary care Psychiatry
- Rheumatology/Immunology Transplant medicine
- Women's health

14

DCRI Global Reach

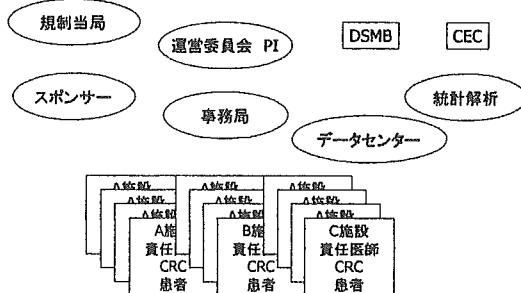


15

2. ひとつの 大規模臨床研究を 動かす

16

代表的なプロジェクトチーム



17

施設責任医師

- 施設内の試験実施に責任
 - 患者
 - 担当医師、CRC、薬剤部などすべての関連者
- GCPの理解
- モニタリング、監査に対応

18

Clinical Events Classification (CEC)

臨床評価委員会

- イベントを特定して分類するために一定した定義を適応するプロセス
- システマティック、バイアスの排除、独立、ブラインド
- イベントの疑い→関連資料の請求
- ブラインド下で委員の医師複数名がレビュー
- 結果が合致すれば判定確定
- 合致しない場合協議

19

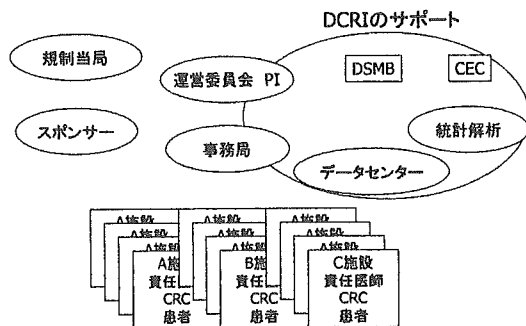
Data Safety Monitoring Board (DSMB)

データ安全性評価委員会

- 第三者の立場から安全性、有効性の評価
- 進捗状況、有害事象、有効性データを検討し、試験実施の妥当性を判断
- 試験の中止の勧告

20

代表的なプロジェクトチーム



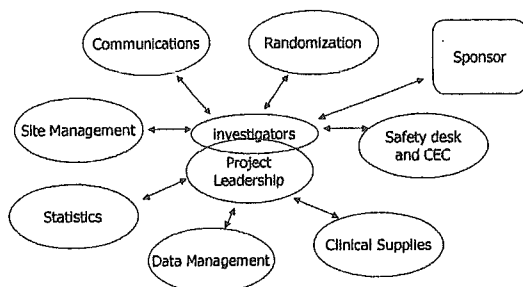
21

DCRIの機能グループ

- Clinical Trial Operations
 - Project leadership
 - Communications
 - Statistics
 - Data management
 - Site management and clinical monitoring
 - Safety surveillance
 - Regulatory services
- Infrastructure support
 - Business development
 - Contracts
 - Finance
 - Human resources
 - Information technology
 - Quality assurance

22

機能グループの関係



23

Statistics : 統計

- 試験の計画
 - 試験デザイン
 - 評価項目
 - 解析方法
 - サンプルサイズ
 - 割付方法
 - DSMBの準備: 手順書作成
 - 解析計画書作成

24

Statistics : 統計

- 試験実施中
 - 進捗管理
集積データを多角的に確認
 - 中間解析
 - DSMB開催
ブラインド統計家 : 薬剤群がわからない
アンブラインド統計家 : 薬剤群がわかる
- 試験終了
 - 解析
 - 解析バリデーション
第三の統計家が別に解析して結果を確認
 - 報告書作成
 - 論文作成

25

データマネジメント

- CRF作成
- データベース作成
- データベースプログラミング
- データ入力
- 外部データの取込み、調整、統合
- メディカルコーディング
- 進捗状況のレポート
- データのクリーニング
- データ固定
- データの品質管理

26

データベースプログラミング

レポート作成や品質管理のために
データベースにプログラムを組み込む

- レポート作成
 - 進捗管理
 - CEC
- 品質管理 : 数百個のチェックプログラム
 - 年齢は15歳から80歳の間か
 - 服薬開始日は同意日より後か
 - 開始時のCK値が入力されているか
 - CABG有無、時期、PCI有無、時期、服薬時期、CK値、MI発生時点の関係から...

27

進捗の管理

例: 2週ごとに進捗状況レポート

	アメリカ	その他	合計
患者数	450	300	750
施設数	80	53	133
CRF回収率	98.1%	93.0%	96.2%
発生24時間以内のランダム化	97%	99%	98%
検体受領数	89%	81%	85%
PCI	350	250	600
CABG	100	50	150
年齢	53.1	56.4	55.0
性別	60%	56%	58%

28

データの品質管理

- 症例ごと
 - 入力済みデータに対しチェックプログラム動かす
 - エラーを施設へ問い合わせ
- 試験全体
 - たとえば半年ごとに数%のデータを抽出し、症例報告書と入力データの読み合わせ
 - エラー率をだす
 - エラー率をモニターする
 - 高い場合、システムの問題として対応

29

参考: Electric Data Capture (EDC)

- 1999年から24時間Web-baseのdata 入力システムを実施
 - 200-patient, 2-site studies
 - 10,000-patient 60-site registries
 - 6000-patient, 400-site international trials
- 現在までに約30試験実施

30