

2008/6009A

2008/6009B

臨床研究基盤整備研究事業

(H18-臨研(教育)-若手-004)

臨床研究の実施・成果の高品質化に必須な
データマネジメント教育プログラムの開発および普及

平成18～20年度 総合研究報告書

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 成 川 衛

平成21(2009)年3月

目 次

I. 平成 18 年度～20 年度 総合研究報告書

臨床研究の実施・成果の高品質化に必要なデータマネジメント教育プログラムの 開発および普及に関する研究	1
---	---

II. 平成 20 年度 総括研究報告書 兼 分担研究報告書

臨床研究の実施・成果の高品質化に必要なデータマネジメント教育プログラムの 開発および普及に関する研究	11
---	----

(資料 1)	講義教育プログラム一覧	20
(資料 2)	講義教育資料	22
(資料 2-1)	臨床試験概論	22
(資料 2-2)	臨床試験関連法規	28
(資料 2-3)	臨床研究におけるデータの流れ	35
(資料 2-4)	プロトコル	41
(資料 2-5)	症例報告書 (CRF)	49
(資料 2-6)	データマネジメント業務とその役割	55
(資料 2-7)	データマネジメント計画書	61
(資料 2-8)	データ入力、データクリーニングとデータ修正	69
(資料 2-9)	安全性情報の取扱い	75
(資料 2-10)	品質保証・品質管理	83
(資料 2-11)	基礎統計学	91
(資料 2-12)	データの集計・解析と報告	98
(資料 2-13)	データベースとは	104
(資料 2-14)	EDC システム	107
(資料 2-15)	臨床検査の基礎知識	112
(資料 2-16)	セントラル DM に必要な小児科学入門	120
(資料 2-17)	セントラル DM に必要な臨床腫瘍学入門	128
(資料 2-18)	セントラル DM に必要な婦人科学入門 (卵巣がん)	144
(資料 2-19)	セントラル DM に必要な婦人科学入門 (子宮体がん)	149
(資料 3)	CDMEP (研究班ウェブサイト)	153
(資料 4)	アカデミック・データセンターのための データマネジメント業務入門	156
(資料 5)	セントラル DM 実習 実施要領	225
(資料 6)	DM 実習参加者の所属一覧	226
(資料 7)	DM 実習教育プログラム	227

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）

総括研究報告書 兼 分担研究報告書

臨床研究の実施・成果の高品質化に必須なデータマネジメント教育プログラムの
開発および普及に関する研究

研究代表者	成川 衛	北里大学薬学部医薬開発学准教授
研究分担者	青木大輔	慶應義塾大学医学部教授（産婦人科）
	青谷恵利子	北里大学臨床薬理研究所CTCC室長
	北岡有喜	京都医療センター医療情報部長
	佐々木康綱	埼玉医科大学腫瘍内科教授
	武林亨	慶應義塾大学医学部教授（衛生学公衆衛生学）
	中村秀文	国立成育医療センター治験管理室長
	藤原恵一	埼玉医科大学婦人科腫瘍科教授

（分担箇所は付表1参照）

研究要旨： 質の高い臨床研究を行うために必要なデータマネジメント（DM）教育プログラムを開発し、それを普及させることにより、我が国の臨床研究データの品質水準を向上させることを目的として本研究を実施した。本年度の研究では、過去2年間の研究結果を踏まえ、DM業務の中でも特にセントラルDM業務を中心に、講義及び実習からなる入門的な教育プログラムを完成させ、これを実施した。また、本研究班のウェブサイト「CDMEP」を通じてインターネットを利用したストリーミング配信による講義映像の視聴や講義資料のダウンロードができるようにし、遠方施設での受講や夜間・休日などを利用した学習を可能とした。さらに、アカデミック・データセンターにおけるDM業務に関する教育テキストを作成し、関係機関に提供した。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名（50音順）：

- 青木大輔 慶應義塾大学医学部教授（婦人科学）
- 青谷恵利子 北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門室長

- 北岡有喜 京都医療センター医療情報部長
- 佐々木康綱 埼玉医科大学腫瘍内科教授
- 武林亨 慶應義塾大学医学部教授（衛生学公衆衛生学）
- 中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長

- 藤原忠一 埼玉医科大学婦人科腫瘍科教授

(研究協力者は付表2参照)

A. 研究目的

臨床研究の結果は、研究を通じて得られたデータを基に導かれる。その結果又は結論の信頼性、頑健性はデータの品質に大きく依存することから、臨床研究におけるデータマネジメント（以下「DM」）業務は、研究の品質を左右する重要な役割を担う。

本研究は、質の高い臨床研究を行うために必要なDM教育プログラムの開発及びその普及方法について検討し、我が国の臨床研究データの品質水準を向上させることを目的とする。

B. 研究方法

研究初年度に実施した国内外の医療機関、製薬企業等におけるDM業務の実態及び教育に関する調査結果等に基づき、本研究では、DM業務の中でも特にセントラルDM業務を中心に、臨床研究に関する知識・経験を有しない初級者が受講可能な入門的な教育プログラムを開発することとした。また、受講者の利便性を考慮し、講義による教育についてはインターネットを利用した遠隔同時講義やストリーミング配信による講義システムも検討することとした。

そして、研究2年目の昨年度は、DM業務の入門的な講義教育プログラムの作成及び試行を行い、併せてインターネットを利用した遠隔同時講義及びストリーミング配信による講義システムの構築について検討した。さらに、入門的な実習教育プログラムの作成及び試行、データベースの標準化に関する検討を行った。

これらを踏まえ、研究3年目の本年度は、DM業務の入門的な講義及び実習教育プログラムを完成させ、これを実施することとし、さらに、講義映像をインターネットを利用したストリーミング配信により提供することとした。また、データベース標準化に関する検討、アカデミック・データセンターにおけるDM業務に関する教育テキストの作成を行うこととした。

1. 入門的な講義教育プログラムの作成及び実施

昨年度は、研究代表者、研究分担者及び研究協力者の施設から募った受講者を対象として試行的に講義教育を実施した。この際、受講者から講義内容に関するアンケートをとり、これを研究代表者が集計・分析し、個々の講師との間で講義内容の改善に向けた検討を行った。

これを踏まえて今年度は、昨年度の講義内容を一部見直し、セントラルDM業務を中心に、臨床研究に関する知識・経験を有しない初級者が受講可能な入門的な講義教育プログラムを完成させ、これを実施した。

2. 講義教育プログラムのインターネットを利用したストリーミング配信

講義教育については、遠方施設での受講や夜間・休日などを利用した学習を可能とするべく、インターネットを利用したストリーミング配信による講義システムを採用することとし、昨年度の研究にて立ち上げた本研究班のウェブサイト「CDMEP」

(Clinical Data Management Education Program: <http://www.cdmejp.jp/>)を通じて、平成20年2月より、研究分担者及び研究協

力者の施設の関係者に対して講義映像等を閲覧に供した。

本年度は、この研究班ウェブサイトを一
般に公開するべく検討・改良を重ね、本年
度の講義映像及び講義資料を掲載した上で、
平成 20 年 10 月より一般公開を開始した。

DM 業務に関心のある人であれば、簡単な
会員登録の後、誰でも講義映像の視聴や講
義資料のダウンロードができるようにする
こととした。

3. データベースの標準化に関する検討、 アカデミック・データセンターのため の教育テキストの作成

本研究による DM 教育プログラムの開発
及びその普及を通じて、臨床研究に関する
ネットワークが形成されることが期待され
る。個々の臨床研究から得られたデータを
研究横断的に活用できれば、個々の研究か
らは発見されなかった有用な知見が得られ
る可能性も広がることとなる。このため、
初年度から本研究班内にデータ標準化のた
めのワーキンググループ (WG) を設置し、
データベースの標準化に関する検討を進め
てきた。

臨床研究データの仕様については、米国
FDA では CDISC (Clinical Data
Interchange Standards Consortium) 標準
仕様が採用されており、治験データの電子
的交換標準仕様は今後 CDISC になってい
く可能性が高い。既に、多くの製薬企業で
CDISC に沿ったデータベースの標準化が
進められている。本研究は治験のみを対象
とした DM 教育プログラムの開発ではなく、
一般の臨床研究を対象としているが、いわ
ゆる医師主導治験の実施や国際的共同試験

への参加などを考えると、CDISC 標準仕様
を念頭に置いた教育が必要と考えられる。
このため、本年度は、CDISC 等に関する勉
強会の開催やその他のツールを使った情報
収集を行い、WG メンバーの理解を深める
こととした。

また、本研究班がメインターゲットとし
て捉えているアカデミック・データセンタ
ーにおける DM 業務については、系統だ
ったテキストが存在しないことから、実習教
育においても参照できるようなテキストを
作成するための作業を行うこととした。

4. 入門的な実習教育プログラムの作成 及び実施

初年度の調査において、DM 教育につい
ては、講義による教育とともに、実習・演
習をできるだけ取り込むことが有効である
ことが示された。このため昨年度の研究に
おいて、研究分担者及び研究協力者の協力
を得ながら入門的な実習教育プログラムの
検討を行い、研究代表者、研究分担者及び
研究協力者の施設から募った受講者を対象
に、平成 20 年 3 月 17 日～18 日の 2 日間に
わたり実習教育を試行した。

この際、受講者及び講師から実習内容に
関するアンケートをとり、これを踏まえて
今年度は、実習内容の改善に向けた検討を
行うこととした。その結果作成された実習
教育プログラムについて、治験中核・拠点
病院等から広く受講者を募集し、平成 21 年
2 月 26 日～27 日の 2 日間、実習教育を行
った。

C. 研究結果

1. 入門的な講義教育プログラムの作成及び実施

セントラル DM 業務を中心に、臨床研究に関する知識・経験を有しない初級者が受講可能な入門的な講義教育プログラムとして、以下の 19 講義から構成される講義教育プログラムを完成させ、これを実施した。

【臨床試験の基礎知識】

- 臨床試験概論
- 臨床試験関連法規
- 臨床研究におけるデータの流れ
- プロトコル
- 症例報告書 (CRF)

【データマネジメント業務の実際】

- データマネジメント業務とその役割
- データマネジメント計画書
- データ入力、データクリーニングとデータ修正
- 安全性情報の取扱い
- 品質保証・品質管理

【データマネジメント業務に関する周辺知識】

- 基礎統計学
- データの集計・解析と報告
- データベースとは
- EDC システム
- 臨床検査学

【データマネジメント業務に必要な臨床の基礎知識】

- セントラル DM に必要な小児科学入門
- セントラル DM に必要な臨床腫瘍学入

門

- セントラル DM に必要な婦人科学入門
(卵巣がん、子宮体がん)

(資料 1 : 講義教育プログラム一覧、
資料 2-1~19 : 講義教育資料)

2. 講義教育プログラムのインターネットを利用したストリーミング配信

研究班ウェブサイト (CDMEP) を平成 20 年 10 月より一般公開し、会員登録を開始した。現在 (平成 21 年 3 月 15 日) までに、全国の医療機関の臨床研究関係者を中心に約 100 名の会員登録がなされている。

本サイトを通じたストリーミング配信により、本年度の講義映像 (C.1) が閲覧可能となっており、講義資料のダウンロードも可能である。これにより、これまでの講義 (遠隔同時講義を含む) に参加できなかった人々や、業務の都合等で一部の講義を受講できなかった人々に対する教育の機会を確保することが可能となった。

(資料 3 : CDMEP (研究班ウェブサイト))

3. データベースの標準化に関する検討、アカデミック・データセンターのための教育テキストの作成

データベースの標準化に関する WG では、HL-7 と CDISC に関する勉強会を開催するなどして WG メンバーの理解を深めるとともに、本研究班がメインターゲットとして捉えているアカデミック・データセンターにおける DM 業務に関する教育テキストの作成作業を行い、これを完成させた。

大学や医療機関に設置されたアカデミック・データセンターでは、依然として人材に乏しく、研修の機会も非常に限られてい

るのが現状である。そこで、本研究班において、セントラル DM 業務に携わる比較的経験年数の浅い担当者を対象にした教育テキストの開発を行った。本テキストの特徴は、次の5点である。

- リソースが限られたアカデミック・データセンターの状況に特化した内容であること
- 初心者に配慮した分かりやすい内容であり、かつ実践的な内容であること
- データセンターに新人が入ってきたときに実際に使用できる内容であること
- アカデミック・データセンターで業務を担当している担当者らが、実際に直面している問題点や、具体例を豊富に取り入れていること
- 実習を行う際に、参考書として使用できるように、実習との併用使用が可能であること

本テキストの目次を以下に示す。

1. 臨床研究における DM の役割
2. DM 計画書
3. CRF デザインと CRF 記入の手引き
4. データベースシステム
5. データクリーニングの方法と要点
6. 安全性情報の収集と管理
7. 試験終了時の処理・終了後の管理
8. 用語集

(資料4：アカデミック・データセンターのためのデータマネジメント業務入門)

この教育テキストは、平成21年2月26日～27日に実施した実習教育において受講者に配布し、使用した。また、その後、若

干の見直しを行ったうえで製本し、実習参加者を含めた関係機関に送付し、機関内での研修等に利用していただいている。

4. 入門的な実習教育プログラムの作成及び実施

セントラル DM 業務を中心に、臨床研究に関する知識・経験を有しない初級者が受講可能な入門的な実習教育プログラムとして、以下の事項からなる実習教育プログラムを完成させた。

- CRF デザイン
- データベース定義
- データ入力
- データクリーニング

実習参加者については、研修代表者、研究分担者及び研究協力者の所属施設並びに治験中核・拠点病院等から広く参加者を募集し、全国15の機関から18名の参加者を得、平成21年2月26日～27日の2日間にわたり実習教育を行った。実習参加者には、講義教育プログラムの視聴による事前学習を義務付けた。また、実習は4～5名1グループによるグループ実習の形態をとった。

(資料5：DM 実習・実施要領、

資料6：DM 実習参加者の所属一覧、

資料7：DM 実習教育プログラム)

実習終了後、受講者からアンケートをとったが、本年度の実習は、昨年度の実習の反省を踏まえて内容の検討を十分に行ったことを反映して、実習内容のレベルや実習の意義に対する受講者の満足度は高く、また、グループ実習による情報の共有や本実習を通じたネットワーク作りに対する評価・

期待も高いとの結果であった。このため、実習終了後、インターネットを利用して実習参加者の横のつながりを促進するシステムを構築することとした。

D. 考察

研究最終年度となる本年度の研究では、過去2年間の研究結果を踏まえ、DM業務の中でも特にセントラルDM業務を中心に、講義及び実習からなる入門的な教育プログラムを完成させ、これを実施した。また、本研究班のウェブサイト「CDMEP」を通じてインターネットを利用したストーリーミング配信による講義映像の視聴や講義資料のダウンロードができるようにし、遠方施設での受講や夜間・休日などを利用した学習を可能とした。さらに、アカデミック・データセンターにおけるDM業務に関する教育テキストを作成し、関係機関に提供した。

これまで、我が国では、特に医療機関におけるDM業務の認識が十分ではなかったが、「新たな治験活性化5カ年計画」(平成19年3月、文部科学省・厚生労働省)において「データマネジメント」及び「データマネージャー」の定義がなされ、データマネージャー育成に当たっての課題が示されたこと等を契機に、その認識が高まりつつある。しかしながら、臨床研究におけるデータマネージャーの役割や業務範囲については様々な考え方があり、また、その人材育成のあり方を含めて検討は緒についたばかりである。

本研究班が作成・提供した講義及び実習の教育プログラムを通じて、受講者においては、DM業務の役割や重要性に対する理

解とともに、DM業務の実施に必要とされる一通りの基本的知識を身につけることができたものとする。同時に、講師及び実習インストラクターにとっても、臨床研究におけるDM業務あるいはDMという概念を再認識する機会になった。しかしながら、実際のDM業務は、臨床研究の規模・性格や、研究施設の状態等により異なってくるものであり、一通りの基礎的な教育に加えて、実習やOJTのプログラムを含めた継続的な教育の充実を今後検討していく必要がある。

また、DM業務の中でも、特に本研究がメインターゲットとしているセントラルDM業務を行う機能・組織は、臨床研究を行う全ての医療機関で必要となるものではなく、研究者主体の臨床研究においてデータセンターの役割を果たす医療機関や大学で充実されていくべきものである。このような人材を効率よく育成していくためには、異なる施設でセントラルDM業務に取り組んでいる人々の情報交換が重要であり、本研究班のウェブサイトを紹介した情報交換や、実習参加者同士の横のつながりを促進するシステムは、その一つのモデルになると考える。

E. 結論

研究最終年度となる本年度は、セントラルDM業務を中心に、講義及び実習からなるDM業務の入門的な教育プログラムを完成させ、これを実施するとともに、本研究班のウェブサイトを通じて講義映像の提供等を行った。また、アカデミック・データセンターにおけるDM業務に関する教育テキストを作成し、関係機関に提供した。こ

これらの教育プログラムや資料を通じて、受講者においては、DM 業務に関する一通りの基本的知識を身につけることができたものとする。今後も、実習やOJTのプログラムを含めた継続的な教育の充実が検討され、それらが普及していくことにより実際にデータマネージャーが育成され、我が国の臨床研究データの品質向上に寄与していくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

神田菜緒、宇野一、青谷恵利子、高橋史朗。
我が国の医療機関における臨床データマネジメント教育に関する調査結果。臨床評価 2008; 35(3): 593-607.

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

付表 1. H20 年度「臨床研究の実施・成果の高品質化に必須なデータマネジメント教育プログラムの開発および普及」
研究代表者及び研究分担者の担当箇所の詳細

氏名	所属施設	所属部署	職名	担当箇所
研究代表者 成川 衛	北里大学薬学部	医薬開発学	准教授	総括、講義教育、実習教育、データの標準化、システム関連事項
研究分担者 青木大輔	慶應義塾大学医学部	産婦人科	教授	講義教育（プログラム作成、講義実施）
研究分担者 青谷恵利子	北里研究所臨床薬理研究所	臨床試験 コーディネーティング部門	室長	実習教育、講義教育（プログラム作成、講義実施）
研究分担者 北岡有喜	京都医療センター	医療情報部	部長	データの標準化、講義教育（プログラム作成、講義実施）
研究分担者 佐々木康綱	埼玉医科大学	腫瘍内科	教授	講義教育（プログラム作成、講義実施）
研究分担者 武林亨	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学	教授	実習教育、講義教育（プログラム作成、講義実施）
研究分担者 中村秀文	国立成育医療センター	治験管理室	室長	実習教育、講義教育（プログラム作成、講義実施）
研究分担者 藤原恵一	埼玉医科大学	婦人科腫瘍科	教授	講義教育（プログラム作成、講義実施）

付表2.

H20年度「臨床研究の実施・成果の高品質化に必須なデータマネジメント教育プログラムの開発および普及」

研究協力者一覧

研究協力者	太田 恵子	国立循環器病センター臨床研究センター
	嘉田 晃子	国立循環器病センター臨床研究センター
	高橋 史朗	北里大学薬学部臨床統計学
	友次 直輝	慶應義塾大学医学部CCR
	長谷川 裕美	国立がんセンター東病院臨床開発センター
	波多 昌子	北里大学臨床薬理研究所CTCC
	福谷 美紀	北里大学臨床薬理研究所CTCC
	村上 憲之	日立製作所医薬システム統括部
	柳沢 沙江	北里大学臨床薬理研究所CTCC
	渡利 純子	北里大学薬学部臨床統計学

(50音順)

講義教育プログラム一覧

臨床試験の基礎知識

タイトル	概要	講師
臨床試験概論	臨床研究・試験に関する一般的知識を身につける。	武林 亨 慶應義塾大学医学部教授(衛生学公衆衛生学)
臨床試験関連法規	臨床研究・試験に関する法規及び倫理原則を理解する。	成川 衛 北里大学薬学部准教授(医薬開発学)
臨床研究におけるデータの流れ	「臨床研究におけるデータの流れ」を知ること、DM 業務が臨床試験全体の中でどのような位置づけにあるのかを理解する。	大山佳な 慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター
プロトコル	DM の観点からのプロトコルの読み方等を理解する。	青谷恵利子 北里大学臨床薬理研究所 CTCC 室長
症例報告書(CRF)	DM の観点からの CRF の意義や取扱い時の留意点等を理解する。	野中美和 北里大学臨床薬理研究所 CTCC

データマネジメント業務の実際

タイトル	概要	講師
データマネジメント業務とその役割	臨床研究・試験における DM 業務の全体像とその役割の重要性を理解する。	友次直輝 慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター
データマネジメント計画書	DM 計画書の意義や作成法等を理解する。	友次直輝 慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター
データ入力、データクリーニングとデータ修正	データの取扱いの一連の流れを理解し、データ入力、CRF チェック、データクリーニング・クエリ等における重要なポイントを理解する。	波多昌子 北里大学臨床薬理研究所 CTCC
安全性情報の取扱い	安全性情報の収集・入力・集計等に際しての留意点を理解する。	友次直輝 慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター
品質保証・品質管理	DM 業務における品質保証・品質管理の概念及びその重要性を理解する。	嘉田晃子 国立循環器病センター 臨床研究センター

講義教育プログラム一覧

データマネジメント業務に関する周辺知識

タイトル	概要	講師
基礎統計学	データの集計・解析などに携わる上で必要となる基礎的な生物統計学の知識を身につける。	高橋史朗 北里大学薬学部講師 (臨床統計学)
データの集計・解析と報告	データの集計・解析、その際の留意点等を理解する。	高橋史朗 北里大学薬学部講師 (臨床統計学)
データベースとは	データベースデザインの基礎的留意点を理解する。	北岡有喜 京都医療センター医療情報部長
EDC システム	臨床試験における利用が拡大していくと考えられる EDC システムの意義や留意点等を理解する。	村上憲之 日立製作所医薬システム統括部
臨床検査の基礎知識	臨床検査及び検査値に関する基礎的留意点を理解する。	田中敏章 たなか成長クリニック院長

データマネジメント業務に必要な臨床の基礎知識

タイトル	概要	講師
セントラル DM に必要な小児科学入門	DM 業務を行う上で参考となる小児科学の概要を理解する。	中村秀之 国立成育医療センター 治験管理室長
セントラル DM に必要な臨床腫瘍学入門	DM 業務を行う上で参考となる臨床腫瘍学の概要を理解する。	佐々木康綱 埼玉医科大学腫瘍内科教授
セントラル DM に必要な婦人科学入門(卵巣がん)	DM 業務を行う上で参考となる婦人科学、特に卵巣がんの病態・治療の概要を理解する。	藤原恵一 埼玉医科大学婦人科腫瘍科教授
セントラル DM に必要な婦人科学入門(子宮体がん)	DM 業務を行う上で参考となる婦人科学、特に子宮体がんの病態・治療の概要を理解する。	青木大輔 慶應義塾大学医学部教授(産婦人科)

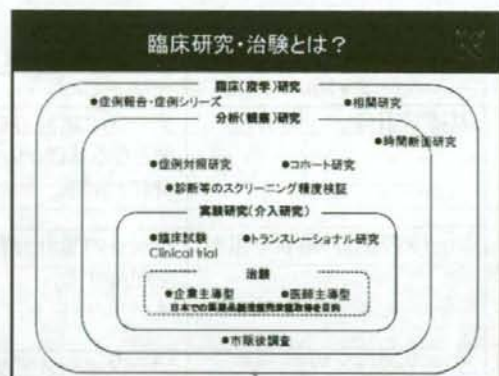
DM教育プログラム

臨床試験概論

臨床研究の種類と疫学的視点からみた試験デザインのポイント
(1)記述疫学・観察疫学

慶應義塾大学医学部

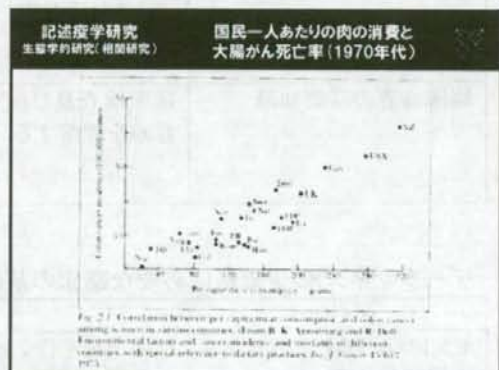
武林 亨



記述疫学研究

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)
症例シリーズ

- 米国 Center for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 1981年6月5日号
- 1980年10月～81年3月に、カリフォルニア州LAの3つの病院で、5人の若い男性がPneumocystis carinii肺炎で治療を受けた。5人はすべて活動的な男性同性愛者であった。診断は主として確認されている。5人の患者はサイトメガロウイルス感染およびカンジダの結核感染の既往があるかまたは現在の病気に罹っている。
- 症例報告 case report / case series
- 【症例1】以前は健康であった33歳の男性、2ヶ月の間、肝臓酵素活性値の上昇、白血球減少症および尿中へのサイトメガロウイルスの排泄を伴う発熱が繰り返された。カリニ肺炎と口腔粘膜のカンジダ症が出現。その後、治療(詳細略)にもかかわらず悪化。5月3日死亡。剖検では、腫瘍形成を認めない。
- ウイルスの分離は、1983年5月 仏・パスツール研究所のモンタニエ、84年5月 米・NIH キーロ



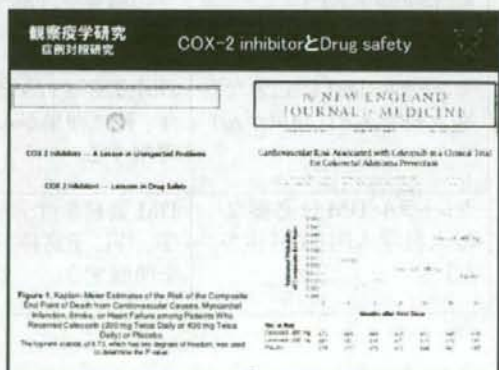
記述疫学 Descriptive study

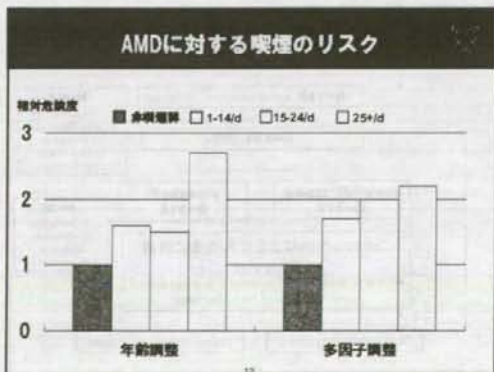
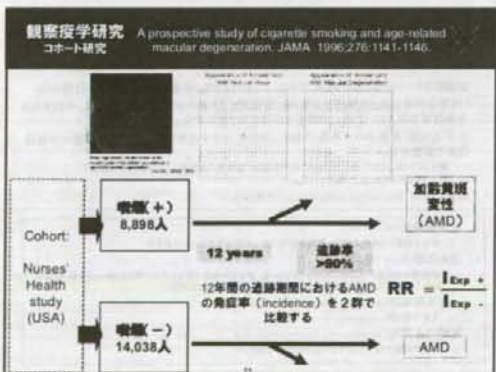
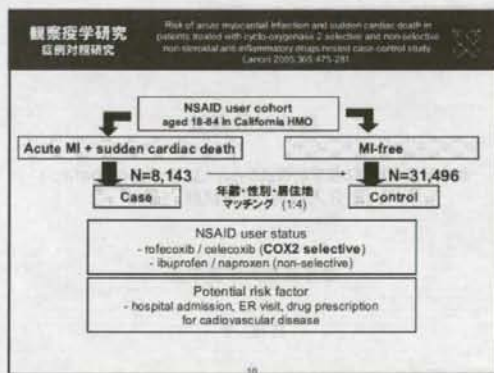
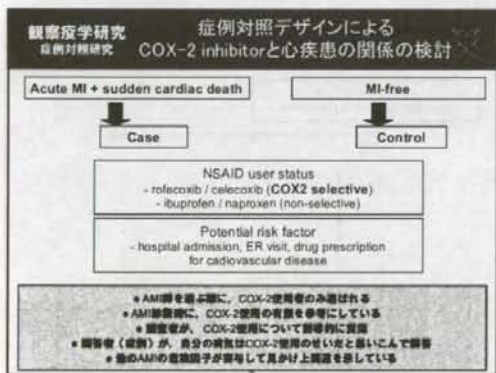
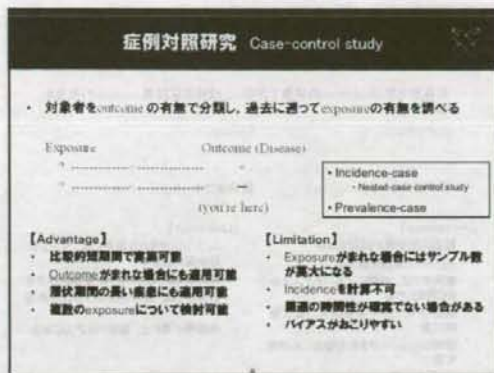
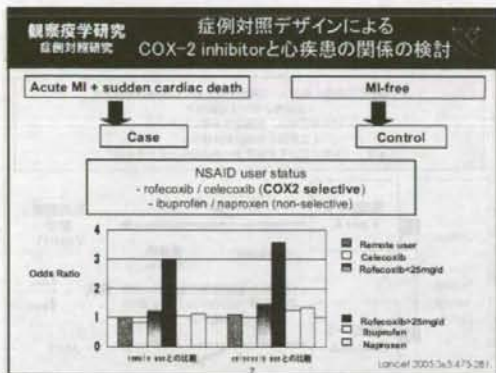
Advantage

- 仮説の設定に有用(研究の第一歩)
- 時間、費用、手間はそれほど掛からない

Limitation

- 集団の平均曝露を代表し、個人の曝露と疾病の関係は不明
- 交絡因子のコントロールは不可(除く、時間断面)
- 関連の時間性(cause-effect)が確実ではない





コホート研究 Cohort study

- 対象者を原因(exposure)の有無で分類し、経時的に結果(outcome)の発生を観察する

Exposure → Disease

+ → ?
- → ?

前向きコホート prospective 後向きコホート retrospective

【Advantage】

- 因果の時間性が担保される
- Incidence 発生率を算出できる
- 前向きでは、選択によるバイアスは小さく抑えられる
- 複数の outcome (疾病) について検討可能
- 特定の exposure がまれな場合には適用可能

【Limitation】

- Outcome が多様な場合には、サンプル数が莫大になる
- 前向きでは、時間・費用・手続がかかる
- 後向きでは、過去の情報の正確性が保証されない
- 選択バイアスになる
- 追跡率が低いと、選択バイアスになる

観察疫学研究 A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration (AMD)

コホート研究

- 2群間で追跡率が異なり、喫煙群でより多くAMD患者が認められる
- 追跡率が低い (<80%)
- AMD患者に、喫煙歴を参考にしてはいる
- 2群間で年齢構成が異なる
- サンプルサイズが不十分でデータのばらつきが大きい

Cohort: 喫煙 (+) 8,898人 12 years 追跡率 >80% 加齢関連変性 (AMD)

Nurses' Health study (USA) 12年間の追跡期間におけるAMDの発生率 (incidence) を2群で比較する RR = $\frac{I_{Exp+}}{I_{Exp-}}$

喫煙 (-) 14,038人 AMD

DM教育プログラム

臨床試験概論

臨床研究の種類と疫学的視点からみた試験デザインのポイント
(2) 介入研究・臨床試験、EBM

慶應義塾大学医学部

武林 亨

介入研究 Aspirinのcolon adenoma 予防効果

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Figure 1. Kaplan-Meier Estimate of the Time to a First Adenoma.

No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30
Aspirin	206	195	187	179	174	165	154
Placebo	206	194	177	161	142	122	99

The Colorectal Adenoma Prevention Study

N=719 colon cancer+; 30-80y/o

N=635 (88%)

12 not compliant
22 unwillingness
25 ineligible
18 side effect
7 unknown

aspirin群 (325mg) N=317 placebo群 N=318

N=20
10 ineligible
8 withdrew consent
2 never started

Colonoscopyによる介入効果の評価
Endpoint
Primary: detection of adenoma in large bowel
Secondary: % of >=1 adenoma

Data monitoring board Safety monitoring board

介入研究

- 前向きコホート研究と同じ種類: たゞし, exposure status は研究者により割り付けられる
- 「対象者の状態のある側面を意図的に変容させるための研究である。例えば、予防または治療計画を導入し、仮説上の関連を検証するための研究。(疫学辞典)
- 介入の内容: 疾病予防や予後の改善に有利に作用する方向に目的とする要因への曝露状態を変更する。
 - 例1: 食やアルコールを下げるといった食事指導で癌発生の発生率を下げる事が可能か?
 - 例2: 新薬が従来の薬より優れているか?
- 実験疫学(Experimental epidemiology)ともいう。

- 臨床試験(clinical trial)
 - 患者を対象とした介入研究。薬物の治療効果、手術の効果なども評価する。
- 野外試験(field trial)
 - 対象者が目的とする曝露に曝露していない。すなわち患者ではないことが臨床試験と異なる。疫学的手法のため通常観察の試験、検診、予防接種などの効果検証を行う。
- 一次予防試験(primary prevention trial)
 - 化学予防試験(Chemoprevention trial)
- 地域介入研究(communitiy intervention trial)
 - 介入の対象が個人単位でない地域単位の場合をいう。

Phase III 試験 デザイン上のポイント

- なぜ脱落・退群不能例を避けるのか？
- なぜコンプライアンスの維持は重要なのか？
- 無作為化割付の意味
- コンプライアンス(Compliance)の意味
- ブラインド化(マスク化)の意味
- ITT解析の意味

群間の比較可能性 (comparability)
(内的妥当性)

- ・ 割り当
- ・ 交差 (crossing)

一般化可能性 (generalizability)
・ 外的妥当性 (External validity)

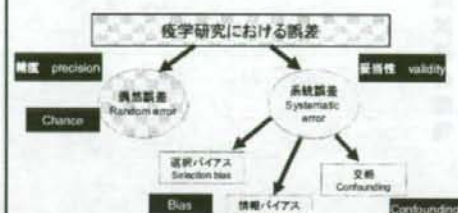
脱落・退群不能の最小化
コンプライアンスの維持
試験基準の標準化
ブラインド化
割り付けの工夫

適格基準の精度

25

信頼性の高い疫学研究とは？

- ・ Rofman, K. "Every epidemiologic study should be viewed as a measurement exercise"
- ・ 「脱落の少ない・小さい研究」であることが重要



「因果関係あり」とは？

1. 内的妥当性・精度の評価

- ・ 偶発の少ない (= 内的妥当性の高い) 研究
- ・ 偶然の要因の少ない (= 精度の高い) 研究

2. 因果関係を示唆するガイドライン

- ・ 関連の時間性: 原因は結果に対し必ず時間的に先行する
- ・ 量反応関係: 曝露量の増加に伴い結果の頻度も増加
- ・ 関連の強固性: 関係の強さが強いほど原因と結果間の関係は強固
- ・ 関連の一致性: 同じ関係が異なる状況・集団で繰り返し観察
- ・ 生物学的妥当性: 因果関係の仮説はメカニズム研究により説明
- ・ 整合性: 因果関係の仮説は疫学や自然史や生物学的知見と矛盾しない

3. 外的妥当性の評価

- ・ 一般化しうる研究

27

Causality criteria

(Bradford-Hill criteria, 1965)

1. Temporality 時間性
2. Strength 強固性
3. Consistency 一致性
4. Biological gradient 生物学的勾配
5. Specificity 特異性
6. Plausibility 生物学的妥当性
7. Coherence 整合性
8. Experiment 実験
9. Analogy 類似性

28

臨床試験デザインの基本原則

1. 目的を明確に設定

2. 適格条件、治療内容、エンドポイントを特定

- ・ どの疾患の患者を対象とするかを特定
 - 二次・三次標準 治療効果のばらつき (wide-spread)
 - 狭い標準 均一化 (narrow-spread)

3. 検出すべき差の大きさもしくは精度の精度を決定

- ・ 臨床的に意味のある差を検出できるデザインを決定
- ・ 結果の精度が高くて信頼区間が狭いこと、サンプル数が「大きければいい」わけではない
- ・ 偶然発生する影響が小さければ、サンプル数も小さい

4. サンプルサイズの計算に用いる分布の仮定やエラーの確率を決定

5. 治療法の割付方法を特定(ランダム化比較試験の場合)

- ・ 比較性 (comparability) の維持
- ・ 治療のコンプライアンスの維持
- ・ 解析における「脱群」の回避

6. 脱落率・治療のコンプライアンスを維持

29

対象者選定の戦略(適格条件の設定)

研究の目的に応じた選定が必要

- ・ 内的妥当性(脱落、コンプライアンス)
- ・ 外的妥当性(一般化しやすさ)
- ・ 偶然発生

Inclusion criteria (取込基準)

- ・ 研究テーマにふさわしく研究効率の高い集団とする明確な定義が必要
- ・ 一般化 (generalizability) と研究効率の天秤

目標母集団に対する代表性(性・年齢分布など)

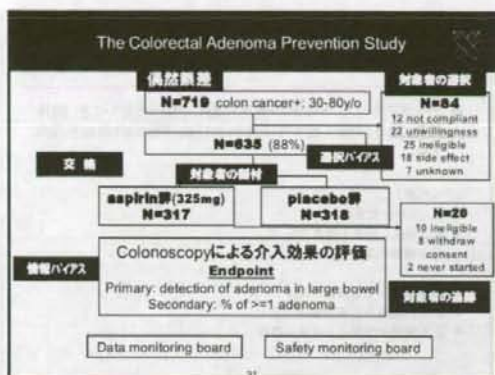
研究の実行可能性

- ・ 必要な特徴が入手し難い場合がある
- ・ 十分な対象者数を確保できる
- ・ 参加拒否、中途脱落が少ない
- ・ 薬物投与の場合、確実に服用すると期待できる
- ・ 予防プログラム場合、対象疾患の罹患率が十分に高い

Exclusion criteria (除外基準)

- ・ データの質を低下させたり、結果の解釈を複雑にする者を除く
- ・ 追跡できなくなる可能性がある
- ・ 質の高いデータが得られそうにない
- ・ 倫理上の問題が生じる

30

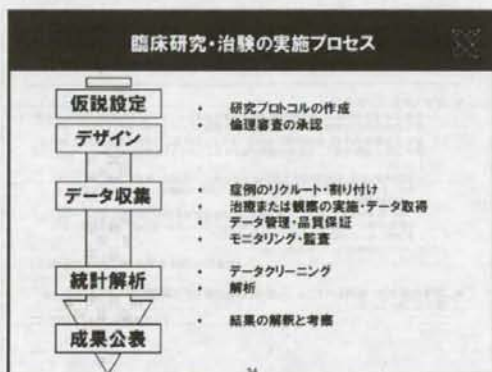
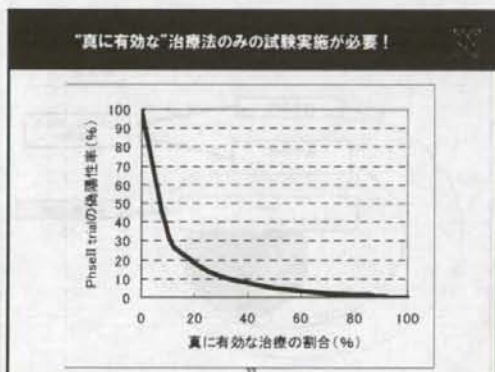


Phase II 試験の結果は、真の有効性をどこまで反映しているか？

- 真に有効な治療法が10%と仮定すると、第2相試験で有効(P<0.05, 検出力0.9の検定)と結論される治療法のうち33%は偽陽性

	真に有効な治療法	真に無効な治療法
Phase II で 有効	9	4.5
Phase II で 無効	1	85.5

50%が真に有効な治療法であれば、偽陽性率は5%



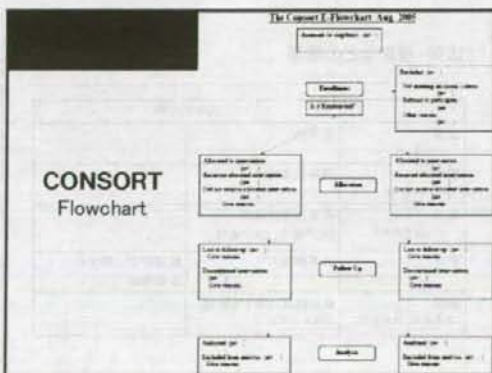
CONSORT
Reporting Guidelines for Clinical Trials

Tom Chalmers (1917-1985) conducted the first 40 years of his life in charting the course of a science-based medicine, synthesizing clinical evidence and promoting its use in health-care decision-making. <http://www.consort-statement.org/>

The CONSORT statement is an important research tool that takes an evidence-based approach to improve the quality of reports of randomized trials.

CONSORT statement
The CONSORT statement, revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials

Guidelines for Reporting of Clinical Trials, 2007



臨床試験関連法規

成川 衛

北里大学大学院薬学研究所
臨床医学（医薬開発学）

2008年度
DM教育講座

講義の目的

- データマネジメント業務の実施に際して知っておくべき、臨床研究・臨床試験に関する法規制及び倫理原則の概要を理解する。

[主な内容]

- ヘルシンキ宣言
- 臨床研究に関する倫理指針 他
- 個人情報保護
- 薬事法及び関連規則とGCP
- 新薬の開発及び承認審査の流れ
- 新薬開発の国際化と今後の課題

2

なぜ、臨床研究が必要か？

■ なぜ人間研究が必要か

- 患者は本来治療、介護、ケアの対象であるべきであるから、多少少なからずリスクを伴う可能性のある研究の対象として利用することは本来好ましいことではない。
- 研究は基礎学内実証、動物実験に止めて、それによって思いがたい成果、確立された法則を人間一次体対象として表出に導くべきであることがもともと望ましい。
- ところが、
 - 1) 試験管内実証、動物実験は人間の医学のために不可欠な、重要な研究手段ではあるが、それからの情報だけでは常に必ずしも臨床の指針としては十分ではないこと（科学的理由）
 - 2) 人間（患者）のかけがえなきを考えると、常に必要と人れなくてはならないこと（つまり動物実験からの情報は、どれほどとってもむしろ、もう一度人間で確認してから臨床に用いなくてはならないこと（倫理的理由）
 という二つの理由により、そうはいかない。

【参考文献】 臨床医学研究法 方法論と倫理

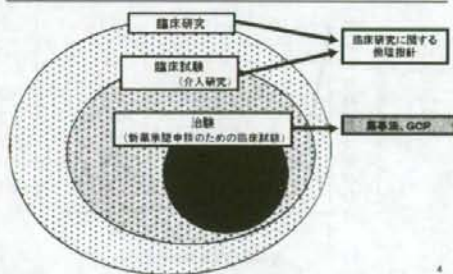
■ 医学の進歩は、結局のところ、一部は、人を対象とする実験に拠らざるを得ない研究に基づいている。

【世界医師会、ヘルシンキ宣言】

3

臨床研究・臨床試験と規制

(概念図)



4

法律・規則などの階層

	具体的な例	
法律 (…法)	薬事法	
政令 (…施行令)	薬事法施行令	
省令 (…施行規則)	薬事法施行規則 GCP省令、GLP省令	
告示	日本薬局方	臨床研究に関する倫理指針
通知 (局長通知、課長通知)	臨床試験に関する各種ガイドライン	

5

ヘルシンキ宣言

- 第18回世界医師会(WMA)総会で採択(1964年6月、ヘルシンキ)
- 人を対象とする医学研究に關する医師、その他関係者に対する研究倫理の拠り所
- 一見相反する2つの原則に基づくもの
 - ・ 医師は、自らの患者の健康の保護を何よりも優先すべき
 - ・ 人を対象とした研究は、科学の進歩及び病に苦しむ人々を救うために不可欠なもの

6