

例題

- 冠動脈アテローム性硬化の抑制を目的としたプラバスタチン多施設共同定量的血管造影試験で、冠動脈径をエンドポイントとしたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
 - エンドポイント: 平均冠動脈血管径
 - プラセボ群: 平均冠動脈径の進展率は0.2mm縮小(SD=0.34mm)と推定
 - プラバスタチン投与では0.1mm(SDは同程度)を期待
 - 有意水準を両側5%、検出力80%としたとき、必要な1群の症例数は、

$$n = 2 \left(\frac{1.96 + 0.84}{(0.2 - 0.1)/0.34} \right)^2 = 181.3$$

となり、各群182例(合計364例)必要となる

サンプルサイズの計算 頻度(母比率)の比較

- 母比率の差の検定(優越性)
- 準備するもの
 - 仮説:
 - 帰無仮説:「A治療群の有効率=B治療群の有効率」v.s.
対立仮説:「A治療群の有効率≠B治療群の有効率」
 - 検定方法
 - 正規近似による検定
 - その他の必要情報
 - 有意水準(両側) α 、検出力 $1 - \beta$
 - A、B群の有効率

サンプルサイズの計算式 — 比率の差

- 1群あたりの症例数

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2}R + Z_{\beta}S}{\delta} \right)^2$$

- ただし、 $\delta = p_A - p_B$ 、 $p = \frac{p_A + p_B}{2}$ とし

$$S = \sqrt{p_A(1 - p_A) + p_B(1 - p_B)}$$

$$R = \sqrt{2p(1 - p)}$$

例題

- ペロ毒素産生大腸菌による胃腸炎が確認された小児を対象とし、溶血性尿毒症症候群(HUS)の発症予防を目的とした経口薬剤Synsorb-Pkの効果を検証するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
 - エンドポイント: HUS発生率
 - プラセボ群のHUS発生率は20%と推定
 - Synsorb-Pk投与で期待される発生率は10%
 - 有意水準を両側5%、検出力80%としたとき、1群の症例数は、 $p=0.15$ 、 $R=0.505$ 、 $S=0.5$ より

$$n = \left(\frac{1.95996 \times 0.505 + 0.841 \times 0.5}{0.2 - 0.1} \right)^2 = 198.88$$

となり、各群199例(合計398例)必要となる

サンプルサイズの計算 イベント発生までの時間の比較

- イベント発生までの時間(生存時間)の差の検定(優越性)
- 準備するもの
 - 仮説;
 - 帰無仮説:「A治療群のX年生存率=B治療群のX年生存率」
(A治療群のハザード=B治療群のハザード)
 - 対立仮説:「A治療群のX年生存率≠B治療群のX年生存率」
(A治療群のハザード≠ B治療群のハザード)
 - 検定方法
 - log-rank検定
 - その他の必要情報
 - 有意水準(両側) α 、検出力 $1 - \beta$
 - A、B群のX年生存率

サンプルサイズの計算式 ーイベント発生までの時間の比較

- ハザード比の推定 (t^* : 最終評価時点)

$$\hat{\theta} = \frac{\log S(t^*)}{\log S_0(t^*)}$$
- 必要なイベント数 $e = \left(\frac{\hat{\theta} + 1}{\hat{\theta} - 1} \right)^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$
- 1群あたりの症例数(中途打ち切りなし)

$$n = \frac{e}{(1 - S(t^*)) - (1 - S_0(t^*))}$$
- 1群あたりの症例数(中途打ち切り100w%)

$$n = \frac{e}{(1 - S(t^*)) - (1 - S_0(t^*))} \times \frac{1}{1 - w}$$

例題

- ある癌の患者に対して被験薬Aの治療効果を対照薬Bと比較する無作為化比較試験
 - エンドポイント:5年生存率
 - 対照薬Bの5年生存率は、50%と推定
 - 被験薬Aの5年生存率は、65%と期待
 - 有意水準を両側5%、検出力80%としたとき、
必要なイベント数は $\theta = \log 0.65 / \log 0.5 = 0.621$ より
 $e = (1.621/0.279)^2 \times 2.801^2 = 143.97$
 - 従って、1群に必要な症例数は
 $n = 144 / ((1 - 0.65) + (1 - 0.5)) = 169.4$
となり、各群170例(合計340例)必要となる

症例数計算において考えるべきこと

- 解析対象集団は?
- エンドポイントは妥当?
- 想定される差 δ は妥当?
(臨床的意義、達成可能性)
- ベースライン(対照群)成績の想定は妥当?
- 集積見込みは?
- 途中での見直しは?
- 中間解析
 - 試験治療の有効性・安全性の観点から試験の早期中止の必要性を判断する際に、その根拠を得るために実施する統計解析。

統計解析計画書

- データの管理
 - データの処理、信頼性の確保
 - 欠測値の取扱い、補填
- 解析対象集団
 - ITT、FAS、PPS
- 統計解析計画
 - 有効性(主要評価項目、副次評価項目)、安全性
 - 解析の目的、解析手法、有意水準など
 - 中間解析の有無
- 目標症例数とその設定根拠

センスの良い試験デザイン

- センスの良いデザインとは

- エンドポイント
- 無作為化
- 交絡因子
- バイアス

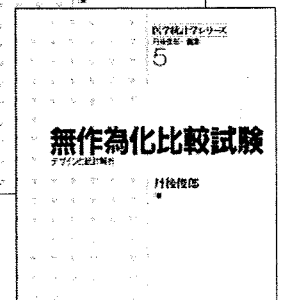
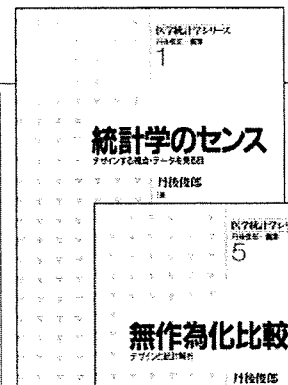
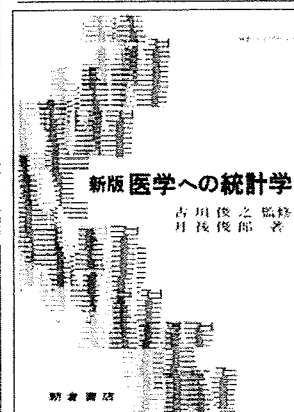
を十分に考慮したセンスある研究デザインが研究成功のための必須条件

- デザイン作成段階から経験のある生物統計家との協力が必要

バイアス回避のための計画上の技法

- ランダム化(無作為化)randomization
 - 選択バイアスの除去⇒比較可能性(公平性)の保証⇒比較の妥当性
 - 未知予後要因についてもバイアスを除去できる
- 盲検化blinding
 - 選択バイアス、評価バイアスならびに処置バイアスを防ぐ

参考図書



宣伝

□ 国立保健医療科学院技術評価部では、生物統計学の教育プログラムとして以下のコースを開講しています。

- 専門課程 生物統計分野(最短1年間)
- インターネットによる遠隔教育「生物統計学」(3ヵ月)
- 短期研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」
(1ヵ月(科学院内での講義6日間+遠隔教育))

<http://www.niph.go.jp/entrance/h22/index.html>

平成21年度 臨床研究のデザインと進め方に関する研修（アンケート結果）

今回の研修で良かった点(具体的に)	今回の研修で悪かった(芳しくなかった)点	その他意見等(自由記載)
忙しい中専門家に集まっていたいただいて講義をしていただいたこと。	発表とその後の評価は、時間的にむずかしいとは思いますが、全員にして欲しかったと思います。	フォローアップ研修が開催されることを期待します。
今、計画している研究についてファシリテーターの先生からのアドバイスが頂けたこと。	医師とパラメディカルを分けて行ったほうが効率よく問題点が解決しやすいと思います。	ある程度の知識があり、研究している人はいいが、まだまだの人にはわかりにくい講義も多かった。
井本先生、肥田先生の講義充実していてよく理解できました。	研究計画のブラッシュアップで、説明だけでかなり時間がかかってしまった。	各分野での研修にしていただけるとさらに興味のわく研修になったのではと思います。
大まかに研究のイメージができ今後の学習のきっかけになる。	ブラッシュアップする時間が少ない。座学中心である。	他職種の方が研修会に参加しているので普段とは違った視点で指摘され参考になった。
看護研究の面では高い研修でしたが、いろいろな話を聞くことができました。	ほとんどの内容はTEXTやガイドラインを読めば理解できることであったこと。	せっかく専門家に来ていただいているので濃い講義をしてほしい。
研究計画書について詳しく学べた。(今まで自分が作っていたものではまだまだ駄目だと思う)	グループ分けがDr.ばかりで実習計画発表が有効に使えなかった。職種でグループを分けてあったほうがよかったです。	いろいろな職員と一緒に参加できる場所がよかったです。
研究計画の具体例を多数見ることができたこと。	グループ分けがDr.ばかりで実習計画発表が有効に使えなかった。職種でグループを分けてあったほうがよかったです。	受講者のレベルをそろえたほうが効率的な研修が可能と思いました。
研究デザインに必要なこと、自分たちができていないことが分かった。	医師の研究が中心の話であったため他の職種ならどんなことがテーマになっているかなどの資料も含めてもらえると今後の参考になると思った。	評価者の専門領域や基礎知識のよって採点が影響されないようなプレゼンテーションが重要と再認識した。
研究の方法の基本からブラッシュアップまで組み込んであり分かり易かった。	医師の研究が中心の話であったため他の職種ならどんなことがテーマになっているかなどの資料も含めてもらえると今後の参考になると思った。	評価者の専門領域や基礎知識のよって採点が影響されないようなプレゼンテーションが重要と再認識した。
全体をカバーしている点。	どうしても医師の研究を対象にしているように感じられた。看護研究の現在のレベルをどのように今回の研修でのレベルまで引き上げればよいのか？具体的な方策が見えない。	研究費の維持のためには分かりやすい研究計画書作成というのは以前から聞いていましたがより具体的に分かり易かったです。
他施設での研究計画やデザインの仕方などがわかってよかった。	どうしても医師の研究を対象にしているように感じられた。看護研究の現在のレベルをどのように今回の研修でのレベルまで引き上げればよいのか？具体的な方策が見えない。	研究費の維持のためには分かりやすい研究計画書作成というは以前から聞いていましたがより具体的に分かり易かったです。
必要な情報をコンパクトに教えていただきまた実践的で大変役に立ちました。	「とにかく英語で論文を書くのだ」という講義が必要です。それは、日本語の持つ問題の提起を英文化で研究として成立しているかどうかを明確にできるからです。	コメンテーターの3名の先生方のしつもんを聞かせていただいて、とても勉強になりました。また、スタッフの方々ありがとうございました。とても役に立ちました。
普段研究についてじっくり学ぶ機会がないので役立つ内容だった。	「とにかく英語で論文を書くのだ」という講義が必要です。それは、日本語の持つ問題の提起を英文化で研究として成立しているかどうかを明確にできるからです。	コメンテーターの3名の先生方のしつもんを聞かせていただいて、とても勉強になりました。また、スタッフの方々ありがとうございました。とても役に立ちました。
短い時間ながら密に学習できた。研究の設定がある程度理解できた。	功労科研を想定した研修とは思わなかった。テーマも事前にきちんと考えていなかった。もっと早めにかかっていたらもっと充実できたと思う。	今の自分にはレベルの高い講義でしたが大変興味深く今後の自分のレベルアップと自身の勉強不足を痛感した研修でした。
模擬プレゼンテーションは非常によかったです。準備ができずに、他の人との押し付け合いになった。	功労科研を想定した研修とは思わなかった。テーマも事前にきちんと考えていなかった。もっと早めにかかっていたらもっと充実できたと思う。	今の自分にはレベルの高い講義でしたが大変興味深く今後の自分のレベルアップと自身の勉強不足を痛感した研修でした。
臨床研究のテーマから具体的にプランを構築していくための道筋がよくわかった。	「臨床研究に関する倫理指針」ではとても大切で自分でもしっかりと指針を知った上で研究に取り掛からなければいけないことは分かっているが、講師の方が非常に早口で聞き取りにくく頭になかなか入ってこなかった。また、Dr.の分野になってしまうと理解できなかったり、未知の言葉が多く、模擬プレゼン時の時間に自分のシエマ、プロトコルを見直すといったことをしてしまった。	たくさんの講義、実習で幅広く学ばせていただきまして本当にありがとうございました。もし、可能でしたら、今回の講義資料を本部ホームページの掲示板に張り付けていただくと大変うれしく思います。病院に持ち帰ってもほかの人たちに示すことができ活用できるので、よろしくお願いします。
研究の基礎から研究計画書まで一連から盛りだくさんでよかったです。講義があまりにも早くももっとゆっくり話してもらったほうが分かり易かったと思います。	「臨床研究に関する倫理指針」ではとても大切で自分でもしっかりと指針を知った上で研究に取り掛からなければいけないことは分かっているが、講師の方が非常に早口で聞き取りにくく頭になかなか入ってこなかった。また、Dr.の分野になってしまうと理解できなかったり、未知の言葉が多く、模擬プレゼン時の時間に自分のシエマ、プロトコルを見直すといったことをしてしまった。	たくさんの講義、実習で幅広く学ばせていただきまして本当にありがとうございました。もし、可能でしたら、今回の講義資料を本部ホームページの掲示板に張り付けていただくと大変うれしく思います。病院に持ち帰ってもほかの人たちに示すことができ活用できるので、よろしくお願いします。

今回の研修で良かった点(具体的に)	今回の研修で悪かった(芳しくなかった)点	その他意見等(自由記載)
<p>「研究とは何ぞや」から具体的にどのようにまとめるかについて詳細な講義やディスカッションがあり、雑多な研究に対する知識が整理されつつあると感じられた。</p>	<p>今の自分にとってはまだ先の問題が多かった。本当に臨床試験を計画している人に絞るか(事前にプロトコルを評価する等)まだ先だけ勉強しておきたい人にとっても、受けやすい環境にするか、対象を考えて法がよい気がした。</p>	<p>研修対応をもっと細かく書いていただいたほうがよかった(分野やレベルをさらに絞っていただきたい)。分析についてももっと時間を取ってほしい。</p>
<p>研究テーマの選び方をどのように設定すればよいのかそれをどのように進めていけば効果的にできるのか自身のなかでわからなかったことが、白坂先生の講義で明確となりました。</p>	<p>当院の問題であると思うが、前もって準備した研究計画を持参しなければならぬと知ったのが2日前だった。今年は昨年と違う方法をとることを強調して告知していただけるとありがたいと思いました。ちゃんと準備してくれればもっと有意義にこの研修を利用できたと思うので少し残念です。</p>	<p>国立病院機構の存在意義を客観的に確かめられた。質の高い研究をすることは重要だと思う。ただ、研究以前に国立病院機構の重要性を示していく必要がある。</p>
<p>講義はとても充実していて大変勉強になりました。実習の方もグループでブラッシュアップや模擬プレゼンテーションも大変よかったです。他の方の取り組み、まとめも参考になりました。</p>	<p>統計の講義は難しく早すぎたため理解までできなかった。あらかじめ研究計画を持ってくるように言われていたが、どの程度前作っていくべきかわからず自分自身不十分な計画だった。完成度の高い人に最後の発表に行ってもらうことになってしまった。もう少し、どの程度まで作ってきたらよいかを伝えてもらえたほうがよかった。さらに研修参加決定が1週間前で、業務との兼ね合いでもう少し早く決定報告がもらえたらよかったと思います</p>	<p>事前の勉強をもう少し実施しておけばよかったです。倫理指針に関する内容、統計に関してなど理解できない内容、ついていけない内容がありました。</p>
<p>参加者のモチベーションが高い。講義だけでなく実習を入れてあり、また、ファシリテーターの書き方のアドバイスを頂くことができより具体的に学ぶことができた。</p>	<p>「同意説明文書の書き方」について、「〇〇する必要があります」「△△して下さい。」を列挙されると「なるほど」とは思うものの何が大事なか印象に残りませんでした。「全て大事だからちゃんと網羅するように」と言われればそれまでですが、50分間くのはしんどかったです。たとえば、「近年のどうい説明文書はこういうところを手厚く記載することが求められるので、例えばこういう研究では何ページくらいになります」という風に説明してもらえればイメージがつかみやすいと思います。一般にページ数が増える傾向になると思いますが、被験者の方がおよそどれくらいまで付き合ってくれるかが難しい部分かと思えます。そこをどう配慮するのかも大事ではないでしょうか。(最後のまとめの部分をどう表現するか。ひな形と伊藤先生のサンプルで助かります。)</p>	<p>米国のようにCITIプログラム等を使用し、オンラインで教育し、その認定がないと、臨床研究に関われないというシステムを作れば、このような研修は必要なくなるのではないかと思います。費用、効果に優れ、全員に教育できるというのが最大の特徴です。</p>
<p>持参した研究計画についてはいろいろな人にディスカッションしてもらえた点(実習があったのがよかった)</p>	<p>「同意説明文書の書き方」について、「〇〇する必要があります」「△△して下さい。」を列挙されると「なるほど」とは思うものの何が大事なか印象に残りませんでした。「全て大事だからちゃんと網羅するように」と言われればそれまでですが、50分間くのはしんどかったです。たとえば、「近年のどうい説明文書はこういうところを手厚く記載することが求められるので、例えばこういう研究では何ページくらいになります」という風に説明してもらえればイメージがつかみやすいと思います。一般にページ数が増える傾向になると思いますが、被験者の方がおよそどれくらいまで付き合ってくれるかが難しい部分かと思えます。そこをどう配慮するのかも大事ではないでしょうか。(最後のまとめの部分をどう表現するか。ひな形と伊藤先生のサンプルで助かります。)</p>	<p>研究を進めている人にとっては、大変参考となる研修であったし、確認ができたと思う。しかし、研修を自ら希望せず、上司より参加を言われたものに対しては、また研究が不十分な状態での参加は難しすぎたと感じる。でも勉強できてよかった。ありがとうございました。他職種の方々とを交えた研修で良い部分もあると思いますが、レベルが高く、医師が主導してあったように思えました。研修生は対象をしぼったほうが理解しやすいのではないかと思います。</p>
<p>実臨床で臨床試験にいくつかかかわっており、将来的になにかアイデアを持ってデザインしたいと考えており、そのための準備になった。</p>	<p>「同意説明文書の書き方」について、「〇〇する必要があります」「△△して下さい。」を列挙されると「なるほど」とは思うものの何が大事なか印象に残りませんでした。「全て大事だからちゃんと網羅するように」と言われればそれまでですが、50分間くのはしんどかったです。たとえば、「近年のどうい説明文書はこういうところを手厚く記載することが求められるので、例えばこういう研究では何ページくらいになります」という風に説明してもらえればイメージがつかみやすいと思います。一般にページ数が増える傾向になると思いますが、被験者の方がおよそどれくらいまで付き合ってくれるかが難しい部分かと思えます。そこをどう配慮するのかも大事ではないでしょうか。(最後のまとめの部分をどう表現するか。ひな形と伊藤先生のサンプルで助かります。)</p>	<p>今回は治験に対する理解を深めることができ、大変勉強になりました。研修に参加するに当たり、治験に限らず研究を進める上で、大切なことについて学習できると考えていたため、講義内容に戸惑う点もありました。グループワーク内での他の方も持ち寄った内容が治験とは関係しない内容がほとんどでした。できれば、対象者に治験について関わる予定のあるものなどの記述があればありがたかったです。講義を聞きながら少しでも治験に関わった事があったらどの講義もさらに興味深い内容だったんだろうなと思いました。今後、治験に関わる機会があれば参考にしたいです。ありがとうございました。</p>
<p>本来ならば研究の際に自分が学習するのもかもしれませんが、今までの研究計画の不備な点、これからの研究計画の立案に非常に役に立ちました。</p>	<p>「同意説明文書の書き方」について、「〇〇する必要があります」「△△して下さい。」を列挙されると「なるほど」とは思うものの何が大事なか印象に残りませんでした。「全て大事だからちゃんと網羅するように」と言われればそれまでですが、50分間くのはしんどかったです。たとえば、「近年のどうい説明文書はこういうところを手厚く記載することが求められるので、例えばこういう研究では何ページくらいになります」という風に説明してもらえればイメージがつかみやすいと思います。一般にページ数が増える傾向になると思いますが、被験者の方がおよそどれくらいまで付き合ってくれるかが難しい部分かと思えます。そこをどう配慮するのかも大事ではないでしょうか。(最後のまとめの部分をどう表現するか。ひな形と伊藤先生のサンプルで助かります。)</p>	<p>今回は治験に対する理解を深めることができ、大変勉強になりました。研修に参加するに当たり、治験に限らず研究を進める上で、大切なことについて学習できると考えていたため、講義内容に戸惑う点もありました。グループワーク内での他の方も持ち寄った内容が治験とは関係しない内容がほとんどでした。できれば、対象者に治験について関わる予定のあるものなどの記述があればありがたかったです。講義を聞きながら少しでも治験に関わった事があったらどの講義もさらに興味深い内容だったんだろうなと思いました。今後、治験に関わる機会があれば参考にしたいです。ありがとうございました。</p>
<p>臨床試験から観察研究まで数多くの研究実験をきちんと整理し、手法について学ぶことができた。自分のtheme1に対し忌憚のない意見を頂いてbrush upの上で良い刺激になりました。</p>	<p>講義が全体的に時間が少ないように思いました。30分とか50分くらいの設定でしたので、講師の方も少し早口で進んでいたようで、時間をもう少しとってあれば(30分→45分、50分→60~70分)なら、余裕をもってゆっくり理解できたのではないかと感じました。配布資料が白黒でカラ版のパワーポイントは講義のとき分かりやすいのですが、手元の間黒くなっていて(カラー→白黒)のため読みにくいところがあり、書き込もうとするのですが、時間不足で書ききれず、ということがありました。できましたら使用はカラーだと読みやすいと思いました。</p>	<p>今回は治験に対する理解を深めることができ、大変勉強になりました。研修に参加するに当たり、治験に限らず研究を進める上で、大切なことについて学習できると考えていたため、講義内容に戸惑う点もありました。グループワーク内での他の方も持ち寄った内容が治験とは関係しない内容がほとんどでした。できれば、対象者に治験について関わる予定のあるものなどの記述があればありがたかったです。講義を聞きながら少しでも治験に関わった事があったらどの講義もさらに興味深い内容だったんだろうなと思いました。今後、治験に関わる機会があれば参考にしたいです。ありがとうございました。</p>
<p>ワークショップでは様々なアイデアや取り組みについて話を聞くことができた。テキストの中で「観察研究実施計画書作成要領」が直接進行中の研究の見直しに役立つと思いました。</p>	<p>講義が全体的に時間が少ないように思いました。30分とか50分くらいの設定でしたので、講師の方も少し早口で進んでいたようで、時間をもう少しとってあれば(30分→45分、50分→60~70分)なら、余裕をもってゆっくり理解できたのではないかと感じました。配布資料が白黒でカラ版のパワーポイントは講義のとき分かりやすいのですが、手元の間黒くなっていて(カラー→白黒)のため読みにくいところがあり、書き込もうとするのですが、時間不足で書ききれず、ということがありました。できましたら使用はカラーだと読みやすいと思いました。</p>	<p>今回は治験に対する理解を深めることができ、大変勉強になりました。研修に参加するに当たり、治験に限らず研究を進める上で、大切なことについて学習できると考えていたため、講義内容に戸惑う点もありました。グループワーク内での他の方も持ち寄った内容が治験とは関係しない内容がほとんどでした。できれば、対象者に治験について関わる予定のあるものなどの記述があればありがたかったです。講義を聞きながら少しでも治験に関わった事があったらどの講義もさらに興味深い内容だったんだろうなと思いました。今後、治験に関わる機会があれば参考にしたいです。ありがとうございました。</p>

今回の研修で良かった点(具体的に)		その他意見等(自由記載)
<p>「臨床研究に関する倫理指針」この研究を受講希望した動機が有害事象に対する補償の考え方を学ぶということでした。指針でもクリアにされていない(できない)部分があるということを確認に示されて、良かったです。</p>	<p>初めて臨床研究に関する研修を受講させていただきました。今回の研修で一番よかったことは研究計画書を作成するための必要最小限のことを再確認・理解することができました。倫理事項、統計に関することが非常に大切でありながら、苦手で私自身理解できていないことが多数あります、この研修をきっかけに興味を持って勉強してみたいと思います。</p>	<p>日事診療のなかで気づいた疑問を解決する、あるいは着想を形にする過程で、科学的にbrush upする際の障害はやはり①統計的思考、②グループ作り、だと思えます。これに対してのsupportが必要だと思います、①研究デザインを気軽に相談でき、②統計上のテクニックをお聞きすることができ、③同じようなmindをもつ人々を見つける。このような現場をsupport頂ければきっと更に研究は活性化すると存じます。</p>
<p>大阪医療センターの白坂先生の「激務の中でどのように研究を進めるのか」という質問の答えとして、「まず集まることである」という言葉は説得力がありました。実習、プレゼンテーションの練習は良かったと思います。</p>	<p>国立病院機構で働く者として、機構が担っている役割、今後取り組むべきテーマについて考えるきっかけとなりました。計画のブラッシュアップで、エンドポイントの決定について、少し理解が深まりました。また、2回目のプレゼンで、自己の理解度の再確認や自己の研究をどう展開・発展させていくかのヒントを得ることができました。</p>	
<p>研究費をもらうような研究をするためにはそれに必要な研究デザインがきちんと書けないといけないことが分かった。フォーマットを示してもらえたのでわかり易かった。グループワークでは一人ひとりの研究計画について意見を頂けて方向性がはっきりしてよかった。</p>	<p>シェーマ、プロトコールを作成するうえで、何を必須とされているのか、また、何を明確にしなければいけないのかなどを講義とファシリテーターの入ったグループワークで透明になってきた。また、統計手法の選び方やサンプルサイズの設計方法なども今まで避けてきたり適当に見積もっていたのが、方法がはっきりしたことで根拠を持って手法の選択ができるのではないかとと思った。</p>	<p>グループワークですが、私以外医長クラスの方々でした。研究計画書の発表においても、私ひとり看護研究でしたのでとても苦痛に感じました。そういった中での研修もいい経験になりましたが、せっかく研修に参加したのであるので、ほかの施設との情報交換もかね考慮してほしかったと感じました。私が不能だったと思いますが、看護師にとって難しい内容であったと思いました。</p>
<p>他施設の人と自分の研究に対して意見交換して、ブラッシュアップできたことはとても参考になった。他職種の人のやる気に刺激を受けた。何か病院全体でも研究できる可能性を考えることができた。</p>	<p>他職種、多施設での研究計画を知ることができ、自己の今後の研究の参考になった。NHQネットワークの活用、国民のための研究を目的とすることを再確認できた。模擬プレゼンテーションは研究デザイン設計からプレゼンまで研修の振り返りに役立った</p>	<p>講師が全て、関東以西、京都以西であり、現在のNHQの状況を示しています。東日本の研究できない劣悪な労働条件、研究(非)支援体制を示している。研究もNHQ病院の使命だということを関東ブロックの理事にもレクチャーしてください。東京医療センターから本セミナー参加者ゼロという事実、研究状況を重く受け止めてほしいと思います。この時代機構本部に喫煙室があるのはいかがでしょうか。一番の違和感「お金の取れる研究」が「つまらない」ということです。</p>
<p>他職種と一堂に集まって指導を受けてよかった。ただ、Dr.レベルが違ったのではないかと少し思いました。でも私は研究の視点として勉強させてもらって大変良かったです。</p>	<p>研修に参加するに当たり、治験というよりは研究(主に看護研究)の進め方を学べると思い参加しました。治験に関しては、まったくの知識はありませんでしたが、治験がどういうものは知ることができました。グループワーキングで関係性のある科で働いているメンバーが集められていたため情報収集の場や意見交換ができ勉強になったりしました。参考書について伝えていただいていた先生方が見えて、今後の学習に使ってみようと思いました。研究デザインの講義について、詳しく知ることができました。デザインを意識することでまとめやすく伝わり易いものになると感じたので参考にします。</p>	<p>臨床研究といってもその研究内容は幅広く、医学から、看護学、リハビリテーション学と様々です。今回、各自のテーマと簡易の研究計画書を持参しましたが、簡易といってもその内容は様々でした。臨床研究のデザインと進め方という研修名で、内容は医師向けの知見や臨床研究に関するものが主でした。研修の趣旨、対象から考えるとそのようなならざるを得ない部分も感じます。従って、事前の準備として、医師と何か協同で取り組むテーマを考えてきたほうがよかったのではないかと思います。しかし、今回研修を受けて、国立病院機構でなければいけないこと、機構だからできることを考えて、臨床研究に取り組んでいきたいと思えます。お忙しい中2日間ありがとうございました。</p>
<p>他の人の考え方や研究の目の付けどころがわかってよかった。倫理指針を学べた。統計が分かりやすく今後勉強してみようと思えた。「研究仮説と主要評価項目の選び方」と「実施可能な研究デザインの設計法」がとてもわかり易かった。</p>		

平成21年度 治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修

期日:平成21年 7月 22日(水)
会場:国立病院機構本部1階 講堂

時間 (質疑応答含む)	内容	講師(敬称略)
9:30~	受付	
10:15~10:20	開催挨拶	国立病院機構本部 医療部長 山本 光昭
10:20~10:30	オリエンテーション	
10:30~11:15	治験・臨床研究の必要性	国立病院機構本部 医療部 研究課長 伊藤澄信
11:15~12:00	科学的審査の視点 (プロトコルの見方、統計学的知識)	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 統括診療部長 河原 正明
12:00~13:00	昼食	
13:00~13:45	倫理的審査の視点 (外部委員の立場から)	国立病院機構福山医療センター 倫理委員会外部委員 森 敏
13:45~14:45	治験審査・倫理委員会と委員の役割	国立病院機構 大阪医療センター 院長 楠岡 英雄
14:55~16:35	ワークショップ 「同意説明文書を審議してみよう」	(45分)グループごとにディスカッション (40分)発表 & 全体ディスカッション (15分)まとめ
16:35~16:45	閉会	



治験・臨床試験をしないとどうなるか

H5N1 インフルエンザワクチンの例

- 平成13-14年度の田代班の研究報告でH5ワクチンの臨床治験の際に全く抗体価があがらなかった。
- 平成17年に全粒子にアルミアジュバントを入れて第一相試験を開始 ⇒ 免疫原性はありそうとの結論
- 平成18年からNHOを中心として医師主導治験を開始
- 平成19年10月に承認
- 平成20年 安全性の研究、S試験・B試験を実施 ⇒ クレードの異なるワクチン株への交叉免疫性を示唆+6,000名で安全性を確認



新型インフルエンザワクチン治験

**医師主導型治験として
国立病院機構13病院で
2006年9月実施**

2005年11月理事長通知済み

NHO病院が主体となって
H5N1新型インフルエンザワクチン医師主導型第Ⅱ・Ⅲ相治験実施

治験調整医師: 神谷 齋 (NHO三重病院名譽院長)

第Ⅱ・Ⅲ相治験開始	2006年6月
キックオフ	2006年7月
治験届け	2006年8月
治験開始	2006年9月
治験終了	2006年11月
承認申請	2007年1月
承認	2007年10月

国病NW
 仙台医療、東京医療、相模原、京都医療、大阪医療、大阪南医療、九州医療、長崎医療、熊本医療の9施設
三重・愛知NW
 三重、三重中央、名古屋医療と6施設
 全体で600例 国病機構病院で 400例

小児適応治験も進行中

NHOネットワークを生かした臨床研究の推進

2ヶ月で集積

感染症指定医療機関 + NHO64施設
5,561症例のうち
NHO 25施設で
3,062症例

結核から感染症へ
研究成果を診療へ

安徴株1,780症例		インドネシア株1,282症例	
NHO東横野病院	315	NHO熊本病院	123
NHO山形医療センター	27	NHO東京病院	31
NHO京都中央病院	134	NHO大阪病院	115
NHO奈良中央センター	123	NHO東京言語病院	31
NHO広島西野病院	112	NHO高野病院	41
NHO北野中央センター	11	NHO近畿中央病院	100
NHO徳島中央センター	150	NHO五国医療センター	227
NHO津島病院	150	NHO山口学野医療センター	63
NHO九州病院	151	NHO青森病院	27
NHO大野中央センター	174	NHO岩手病院	214
NHO高野病院	39	NHO岩手中央センター	31
NHO長崎中央病院	155	NHO東横野病院	151

安徴株
インドネシア株

試験の概要

研究名: 沈降型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験

研究の目的:
沈降型インフルエンザワクチン(ベトナム株)接種者を対象として、沈降型インフルエンザワクチン(安徴株又はインドネシア株)の筋肉内1回接種による免疫原性及び安全性を検討する。

試験薬: 沈降型インフルエンザワクチンH5N1「北朝」(安徴株)、同「ビケン」(インドネシア株)

用法・用量: 試験薬0.5 mLを上腕三角筋に1回筋肉内接種する。

評価項目:
1. 免疫原性評価項目
1) H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価
2) H5抗体に対するHI抗体価
2. 安全性評価項目
試験薬接種 (Day 0) 後からVisit③(事後観察)までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。

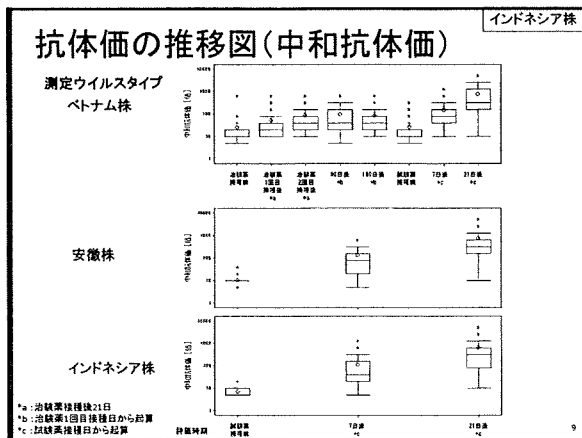
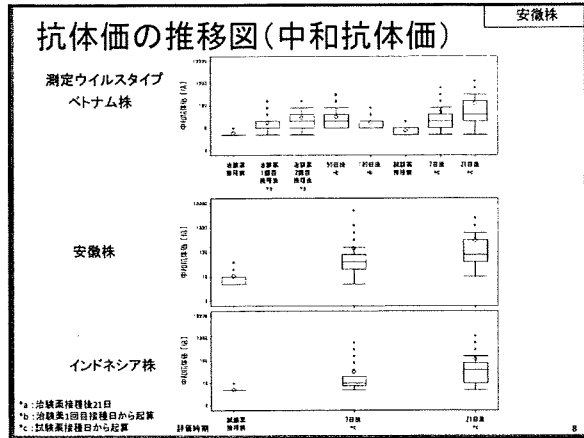
目標被験者数: 200名(試験薬毎に100名)、10医療機関で実施
実施期間: 2008年6月～2009年3月

試験の概要

研究デザイン: 非盲検試験
スケジュール:

経過日 (Day)	文書同意書取得	Visit① 納薬接種			Visit② 事後観察	Visit③ 事後観察
		Day 0			7	21
		前	接種	後	1~7	
診察	○	○	○		○	○
体温測定	○	○	○		○	○
採血 (抗体価測定)	○	○	○		○	○
試験薬接種		○				
自宅 有吉事象の観察 (健康観察日誌)			○	○	△	△

○:必須, △:有吉事象が生じた場合 網掛け:接種者来院日



EMA評価基準 (中和抗体価)

項目	EMA基準	測定ウイルスタイプ			
		ベトナム株	中和抗体価		
抗体持続率	変換率4倍以上の割合	40% <	7日後	21日後	
			ベトナム株	45.4	74.1
			安徴株	70.4	81.5
抗体変化率	最前平均抗体価の増加倍率	2.5 <	ベトナム株	3.4	7.8
			安徴株	5.3	12.0
			インドネシア株	2.9	6.7
抗体保有率	抗体価40倍以上の割合	70% <	ベトナム株	32.4	59.3
			安徴株	63.9	79.6
			インドネシア株	23.1	51.9

下線: EMAの基準を満たす値

EMA評価基準 (4抗体価)
1) 抗体持続率: 14抗体価が接種前に110倍かつ接種後40倍以上または14抗体価の変換率が4倍以上の割合
18-40歳 > 40% 60歳以上 > 20%
2) 抗体変化率: 最前平均抗体価(GM17)の接種前後の増加倍率
18-40歳 > 2.5倍 60歳以上 > 2倍
3) 抗体保有率: 14抗体価40倍以上の割合
18-40歳 > 70% 60歳以上 > 60%

EMA評価基準 (中和抗体価)

項目	EMA基準	測定ウイルスタイプ			
		ベトナム株	中和抗体価		
抗体持続率	変換率4倍以上の割合	40% <	7日後	21日後	
			ベトナム株	59.8	94.1
			安徴株	76.5	96.1
抗体変化率	最前平均抗体価の増加倍率	2.5 <	ベトナム株	4.7	23.1
			安徴株	7.1	35.8
			インドネシア株	7.4	36.7
抗体保有率	抗体価40倍以上の割合	70% <	ベトナム株	78.4	97.1
			安徴株	71.6	95.1
			インドネシア株	65.7	92.2

下線: EMAの基準を満たす値

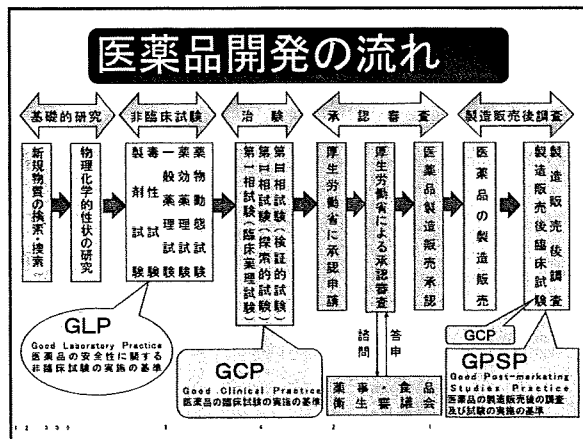
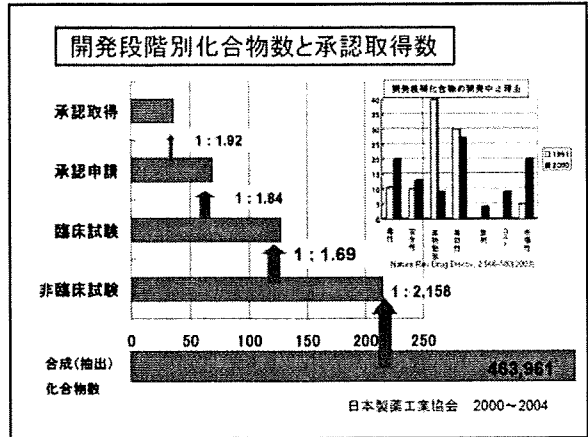
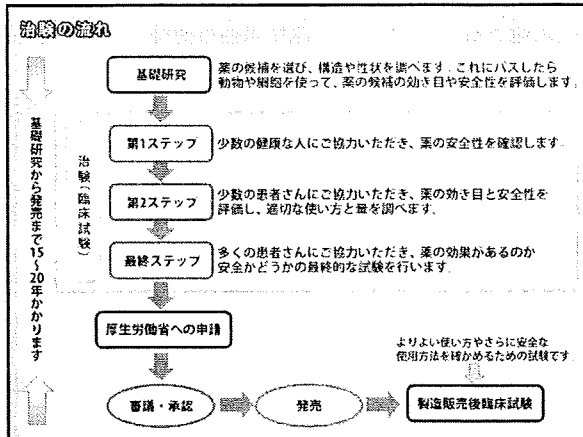
EMA評価基準 (4抗体価)
1) 抗体持続率: 14抗体価が接種前に110倍かつ接種後40倍以上または14抗体価の変換率が4倍以上の割合
18-40歳 > 40% 60歳以上 > 20%
2) 抗体変化率: 最前平均抗体価(GM17)の接種前後の増加倍率
18-40歳 > 2.5倍 60歳以上 > 2倍
3) 抗体保有率: 14抗体価40倍以上の割合
18-40歳 > 70% 60歳以上 > 60%

新型インフルエンザウイルスに対するプレパデミックワクチンの安全性の研究 結果の概要

項目	1回目			2回目		
	接種者	脱落者	脱落率	接種者	脱落者	脱落率
1回目 接種者	2126	2835	5561	2697	2679	5266
1回目発熱 (>37.5°C)	56	64	120	139	156	295
	2.1%	2.3%	2.2%	5.1%	5.5%	5.3%
			[-0.97%, 0.56%]			[-1.55%, 0.77%]
1回目 局所反応	1751	1925	3676	13	25	38
	84.2%	87.5%	86.1%	0.5%	0.9%	0.7%
			[1.18%, 6.16%]			[-0.69%, 0.02%]
1回目 全身反応	799	744	1543	1211	1328	2539
	29.3%	26.2%	27.7%	48.8%	49.6%	48.2%
			[0.71%, 5.42%]			[-0.08%, 5.48%]
1回目特記 すべき有害 事象	79	69	148	460	432	892
	2.9%	2.4%	2.7%	17.8%	18.1%	16.9%
			[-0.38%, 1.31%]			[-0.38%, 3.68%]
1回目入院 (SAE)	3	2	5	31	37	68
	0.11%	0.07%	0.10%	1.2%	1.4%	1.3%
			[-0.12%, 0.20%]			[-0.79%, 0.43%]
2回目 接種者	2697	2679	5266	1	2	3
	0.04%	0.07%	0.06%	0.04%	0.07%	0.06%
			[-0.16%, 0.09%]			

注: 2回目接種者のうち標準接種外の脱落者 (安徴株) の日誌が
本疫収化の発症などの計算対象から除外
重要な有害事象が実現していないことは確認済み

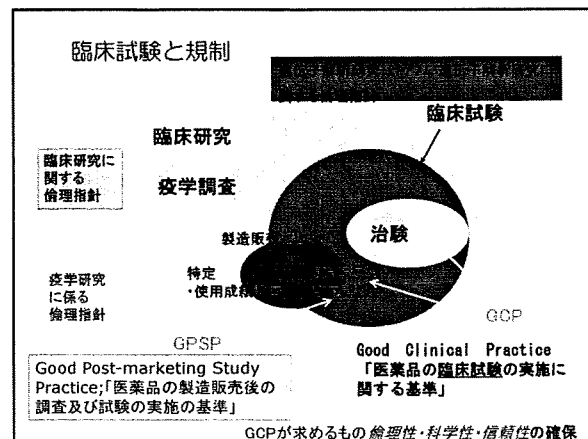
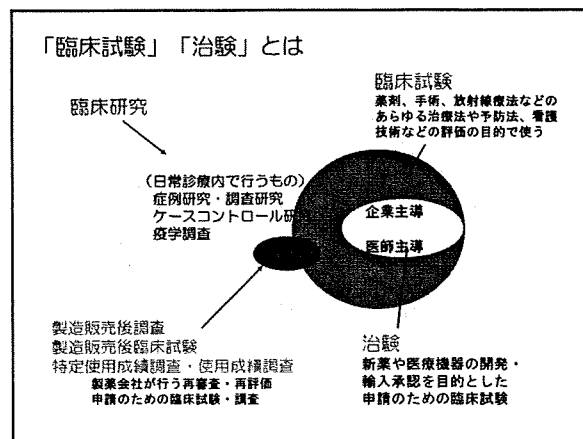
【最終結果】



GCPはなぜ改定されたのか

- いつ
 - 1997年4月改定、1998年4月全面施行
- なぜ
 - 理由1; 薬害、治験にまつわる不祥事の根絶
 - ・ ソリブジン副作用、愛知がんセンター・奈良県立医大の各プロトコル違反事件、香川医科大学・習志野病院・熊本大学・茅ヶ崎病院の各汚職事件...
 - 理由2; 統一の世界標準ルールをつくりたい
 - ・ そうすれば日米欧臨床データを相互に利用できる
 - ・ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

+脳循環改善剤の悪夢 1998年
アバン、カラン、ホバテなど 8500億円?



「臨床研究に関する倫理指針」

I. 指針策定の背景

臨床研究については、近年の科学技術の進展に伴い、その重要性が一段と増しており、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重しつつ、臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき規範の策定が求められてきた

II. 指針において定めた内容

ヘルシンキ宣言や我が国において個人情報保護に係る議論等を踏まえ、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を策定

- ・ 被験者に対するインフォームド・コンセントの義務付け、説明事項の規定
- ・ 実施研究機関における被験者の人権保護(情報保護、等)
- ・ 倫理審査委員会の機能[臨床研究実施の適否・継続の審査、等]
- ・ 実施研究者、臨床研究機関の長等の遵守事項の規定

(厚労省研究開発振興課スライド)

臨床研究に関する倫理指針の見直しについて

平成19年8月より厚生科学審議会科学技術部会(の下の専門委員会)にて「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに向けた検討を開始。

見直しに向けた主要な論点

- 臨床研究の形態と倫理指針の範囲
- 倫理審査委員会の充実
- 被験者の健康被害の防止及び救済
- 公的研究費や他制度との関連

平成20年7月31日改正告示

(厚労省研究開発振興課スライド)

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等①

1. 倫理審査委員会

- ① 倫理審査委員会の設置者に、特定非営利法人、国立大学法人等を追加(第1の3(16))。
- ② 当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審議を依頼することが出来る(第2の3(5))。
- ③ 軽微な事項の審査については迅速審査を付すことが出来る(第3の9)。
- ④ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の手順書を作成し、当該手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公開しなければならない(第3の2)及び(3))。
- ⑤ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の名簿、開催状況その他の事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならない(第3の4))。

(厚労省研究開発振興課スライド)

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等②

2. 健康被害に対する補償、教育、臨床研究計画の事前登録

<健康被害に対する補償>

- ①医薬品・医療機器を用いた介入研究では、健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を講じなければならない(第2の1(4)、第4の1(3))。

<教育>

- ①研究者等は、臨床研究に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならない(第2の1(6))。
- ②臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない(第2の3(12))。
- ③倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない(第3の(8))。

<臨床研究計画の事前登録>

- ①研究責任者は、優越性を有する介入研究では、予め公開データベースに臨床研究計画を登録しなければならない(第2の2(5))。

(厚労省研究開発振興課スライド)

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等③

3. 適切な実施体制の確保

- ① 臨床研究機関の長は、重篤な有害事象等に対して、研究者等が実施すべき事項の手順書を作成しなければならない(第2の3(3))。
- ② 重篤な有害事象等が発生した場合、研究責任者及び臨床研究機関の長がとるべき対応を明記(第2の2(8)、第2の3(8)(9))。
- ③ 優越性を有する介入研究に関連して、予期しない重篤な有害事象等が発生した場合の臨床研究機関の長がすべき行為を明記(第2の3(9))。
- ④ 臨床研究機関の長は、本指針に対する重大な不適合があると知った場合の措置を明記(第2の3(9))。
- ⑤ 研究責任者は、臨床研究の進捗状況及び終了時の結果等を文書により臨床研究機関の長に報告しなければならない(第2の2(9))
- ⑥ 臨床研究機関の長は、必要に応じて自己点検をしなければならない(第2の3(10))。
- ⑦ 臨床研究機関の長及び倫理審査委員会の設置者は、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない(第2の3(11)、第3の(7))。

(厚労省研究開発振興課スライド)

GAO(米政府説明責任局)のおとり捜査に嵌った治験審査委員会

2009年3月



Human Subjects Research Oversight Tests Show the Institutional Review Board System is Vulnerable to Unethical Manipulation
GAO Report #09-219
www.gao.gov/assets/09/219/09-219.pdf

Summary

The GAO report highlighted the potential for manipulation of the IRB process. It noted that IRBs are often composed of individuals who are not trained in research ethics and may be influenced by the researchers they are reviewing. The report also noted that IRBs often lack the resources and independence needed to effectively oversee research. The report recommended that the Department of Health and Human Services (HHS) take steps to improve the IRB system, including providing more training and resources to IRB members and ensuring that IRBs are independent of the researchers they are reviewing.

- 1) 架空の治験審査委員会を作り実際存在する会社から治験審査を請け負い、治験審査委員会をHHSに登録することに成功
- 2) 架空の医療機器会社の名前で上記の治験審査委員会が承認した治験に關して、HHSの保証(国の補助金を申請するのに必要)を受けようとする。インターネットとファックスによるやり取りだけで、HHSの保証を得ることに成功
- 3) 上記の医療機器会社の名前で承認不可能なプロトコルを3つの独立系治験審査委員会に審査依頼。2つは却下、ところがcoast IRBは承認。承認を得るまでのやり取りはインターネットとファックスだけで、面談どころか電話すらなかった。

結果: Coast IRBは廃業

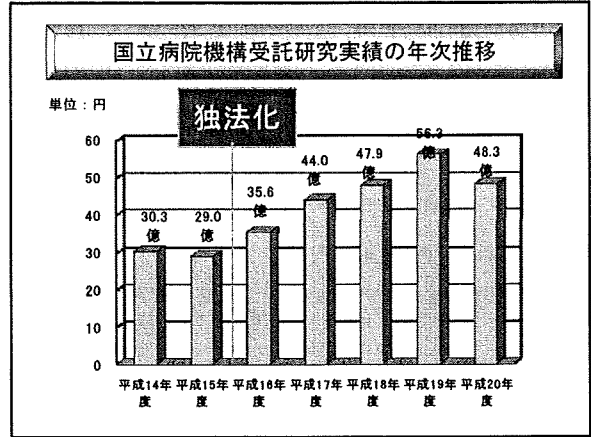
独立行政法人国立病院機構法

第十三条 機構は、第三条の目的を達成するため、次の業務を行う

- 一 医療を提供すること。
- 二 医療に関する調査及び研究を行うこと。
- 三 医療に関する技術者の研修を行うこと。
- 四 前三号に掲げる業務に附帯する業務を行うこと。

研究・教育 大学病院

診療 一般病院 145病院
10臨床研究センター
61臨床研究部
50院内種臨床研究部



業務実績の評価結果

厚生労働省 独立行政法人評価委員会

21年度運営費交付金

	20年度	21年度
運営費交付金	478.5	459.72
臨床研究	35.3	42.37
臨床研究センター	4.63	4.63
臨床研究部	6.04	5.89
研究経費	19.96	26.84
エイズ試験研究費	4.63	5.01

(億円)

平成21年度 国立病院機構 運営費交付金・助成金予算 (臨床研究セグメント)

運営費交付金 25億

研究経費 基礎分30%+実積分70% (センター・部・院内構内)

助成金 5.4億円

人件費 職員一人当たり840万円

助成金 15.7億円

流動研究員人件費(非常勤) + 事業費 基礎分30%+実積分70%

運営費交付金 10.5億円

助成金 0.8億円

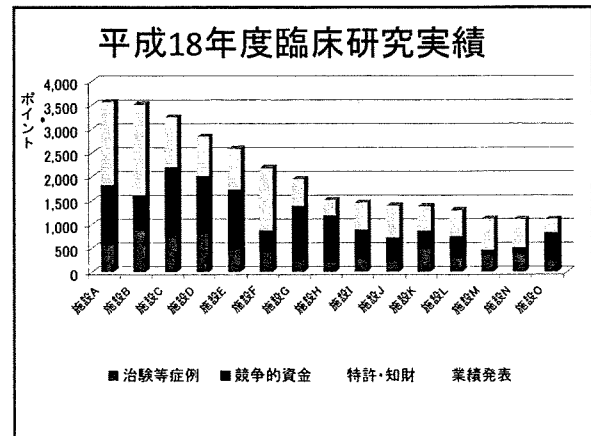
EBM推進のための大規模臨床研究・NHOネットワーク共同研究・指定研究

がんネットワーク・癌ネットワーク・呼吸器ネットワーク・エイズネットワーク

臨床研究活動実績の評価項目

項目	単位	ポイント	別添
① 国立病院機構が推進している治験、EBM臨床研究など	治験 実施症例数	2.5	
GCP準拠製造販売後臨床試験実施症例数	症例	1.25	
登録臨床研究(REACH Registryなど) 文書同意のあるもの、公費臨床試験(JCOGなど)	症例	0.5	
製造販売後調査(文書同意なし)	症例	0.25	
EBM推進研究実施症例数(文書同意あり)	症例	0.25	
EBM推進研究実施症例数(文書同意なし)	症例	0.1	
政策医療ネットワーク関連臨床研究実施症例数(文書同意あるもの)	症例	0.2	
臨床研究などプロトコル作成	件	3	
② 競争的資金獲得額	文部科学省科学研究費	万円	0.1
厚生労働科学研究費	万円	0.05	
その他の財団などからの研究費	万円	0.1	
民間セクターからの寄附金等	万円	0.1	
③ 特許・知財収入	収入として	万円	0.2
特許特出願件数	件数	10	
特許等取得件数	件数	50	
④ 業績発表、独自研究	インパクトファクター	—	2
英文原著論文掲載数 (うち筆頭著者が当該施設のもの)	本	3	
和文原著論文数 (うち筆頭著者が当該施設のもの)	本	1	
和文総説・著書数	本	1	
(うち筆頭著者が当該施設のもの)	本	0.5	
国際学会発表(演者のみ)	回	2	
国内学会発表(総会、地方会含む、シンポジウム、一般演壇も含む、演者のみ)	回	1	

注) 項目毎の実績(単位)にポイント数を乗じたものとする。



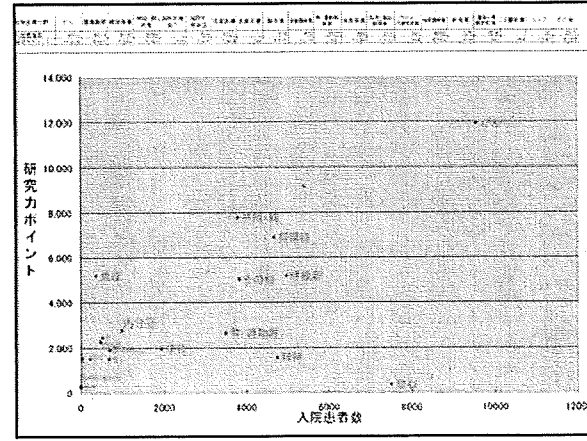
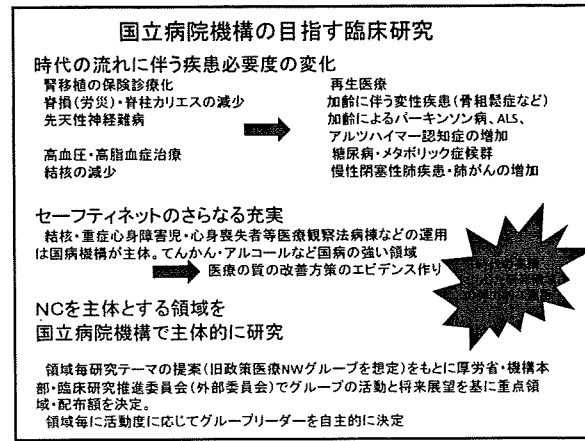
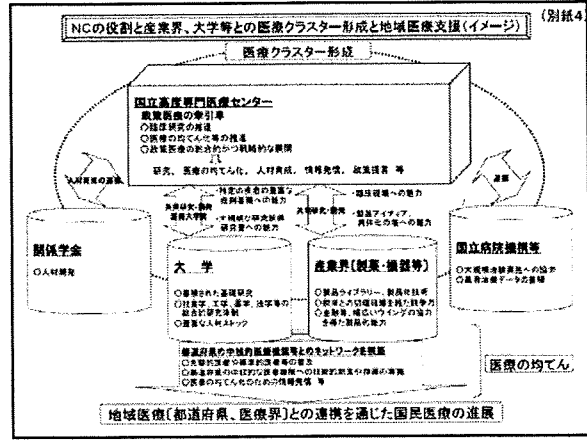
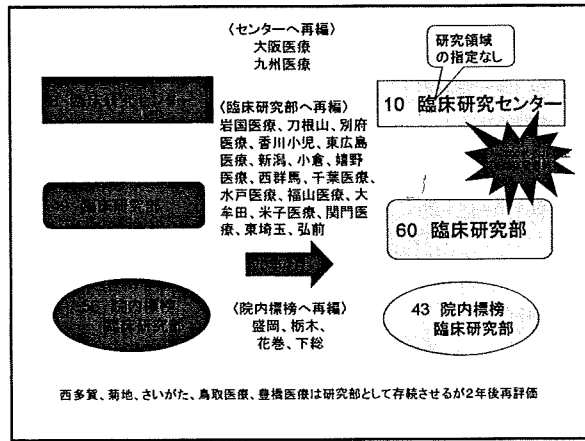
平成19年度助成金配布額

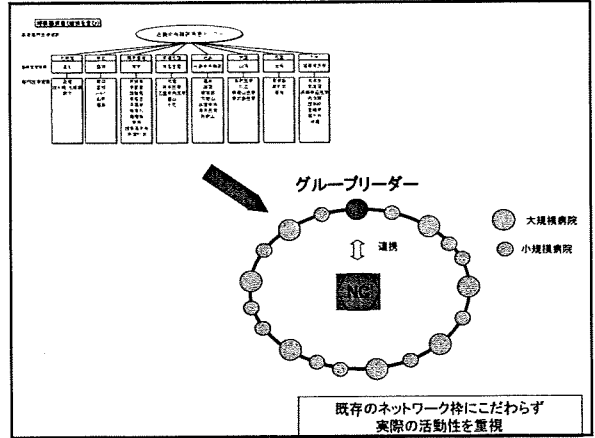
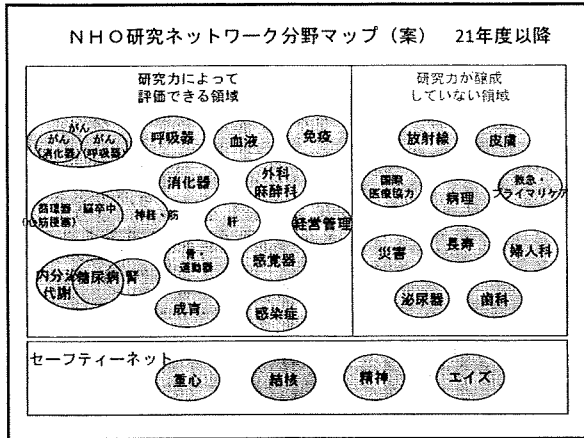
施設	助成金	施設	助成金	施設	助成金	施設	助成金
施設A	3,602,182	施設CW	83,504	施設CX	50,750	施設CY	48,880
施設B	3,446,860	施設CX	50,750	施設CZ	44,482	施設DA	44,350
施設C	2,697,900	施設CY	48,880	施設DB	35,400	施設DC	30,424
施設D	3,248,402	施設CZ	44,482	施設DD	30,060	施設DE	27,600
施設E	2,781,872	施設DA	44,350	施設DF	8,750		
施設F	2,342,120	施設DB	35,400				
施設G	1,892,884	施設DC	30,424				
施設H	1,510,200	施設DD	30,060				
施設I	1,481,818	施設DE	27,600				
施設J	1,433,348	施設DF	8,750				
総合計5億9千万円							

臨床研究センター・臨床研究部・院内標榜臨床研究部再構築案

17・18年度(11)合計

施設名	区分	旧別荘・再整備	平成17年度合計	平成18年度合計	平成19年度(11)合計
1 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	3,312.3	1	3,446.7
2 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	2,833.3	2	2,622.2
3 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	2,711.9	2	3,455.2
4 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	2,455.8	4	2,823.1
5 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	2,151.5	4	2,381.1
6 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	2,151.5	5	2,523.7
7 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	2,151.5	7	2,433.3
8 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	3	2,241.3
9 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	2,024.4	7	1,833.0
10 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,831.1	2	1,821.7
11 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	12	1,651.3
12 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	10	1,435.3
13 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
14 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
15 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
16 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
17 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
18 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
19 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
20 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
21 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
22 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
23 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
24 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
25 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
26 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
27 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
28 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
29 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
30 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
31 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
32 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
33 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
34 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3
35 大阪府立総合医療センター	産科	再整備	1,824.3	11	1,435.3





国立病院機構のEBM推進のための大規模臨床研究 NHO独自研究

研究課題名	主任研究者	目標症例数	登録数
気管支炎様肺炎の感染経路と抗感染薬投与に関する多施設臨床研究<J-BRONCHO>	名古屋医療センター 渡辺 隆雄	3,000例	61施設 5,221(症例)
重症感染症に対する局所治療-ケアの適切性に関する研究<ASPU>	岡山医療センター 野田 立文	400例	86施設 392(症例)
人工呼吸器装着者の体位交換技術とチューブ逸脱事故に関する研究<Ventilator Study>	熊本医療センター 百間 良	8,400例	87施設 1,999(症例)
行動系癌治療におけるインターベンション療法の妥当性についての検討<AVIT-J>	九州医療センター 冷泉田 浩二	3,000例	42施設 2,799(症例)
腎臓病に対する治療方針の確立に関する研究<RF1GV-J>	岩田医療センター 後野 豊治	300+180例	40施設 223+112(症例)
糖尿病性腎症発症防止のための家庭血圧管理プログラムの確立<HBP-DI>	千葉東医療院 野田 元博	600例	40施設 311(症例)
心臓補助による心臓性脳虚血予防における抗血栓療法 一機能的効果の確立にむけて<INHOAF-EXT>	大阪医療センター 奥田 正彦	1,500例	1180+245+28 (症例)
人工肺臓移植後の肺動脈血栓症発症の実態と予防に関する臨床研究<J-PSVT>	長崎医療センター 木川 豊	2,000例	59施設 838(症例)
無症候性菌血症(microbials)に関する大規模前向き調査 一発生率や発生源の把握および症候性菌血症に対するリスク評価<IMARS>	熊本医療センター 大塚 忠広	2,000例	43施設 448(症例)
糖尿病性腎症発症予防のための抗血小板薬の効果の検討	千葉東医療院 野田 元博	200例 (各群100例)	高野 隆彦 申請中
抗血栓薬併用併用療法に対するエルロニチドとセタキセルの薬物相互作用比較試験	近畿中央病院 藤田 幸司	300例 (各群150例)	6月13日 キックオフ

18年度は2007年8月より登録開始、登録数は2009年6月11日現在

国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討

キックオフミーティング: 2008年10月27日

抗体価測定 18,908人

ワクチン接種: 2009年2-5月

延4,993人 (MR2,843人、おたふくかぜ1,957人、水痘183人)

【中間結果】

有効率 1069/1363=78.43%

有効率 1285/1341=95.82%

有効率 145/160=90.6%

国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討

ワクチン接種対象者の割合

施設	麻疹		風疹		流行性耳下腺炎		水痘	
	男	女	男	女	男	女	男	女
20歳台	122	694	98	340	214	1,035	30	139
	14.4%	13.6%	11.6%	6.6%	25.3%	20.2%	3.6%	2.7%
30歳台	157	407	243	245	253	604	16	55
	13.3%	11.7%	20.6%	7.0%	21.4%	17.4%	1.4%	1.6%
40歳台	95	344	207	339	202	391	5	34
	8.5%	11.8%	18.5%	11.7%	18.1%	13.5%	4%	1.2%
50歳台	138	330	148	372	219	372	11	28
	13.3%	14.0%	14.3%	15.8%	21.1%	15.8%	1.1%	1.2%
60歳以上	19	38	13	30	19	29	0	3
	16.1%	19.3%	11.0%	15.2%	16.1%	14.7%	0%	1.5%
合計	531	1813	709	1,326	907	2,431	62	258
	12.3%	12.9%	16.5%	9.4%	21.1%	17.3%	1.4%	1.8%

【中間結果】

有効な免疫を持たない医療関係者に対するワクチンの有効性

麻疹PA	麻疹		風疹		流行性耳下腺炎		水痘	
	男	女	男	女	男	女	男	女
16未満	11	3	11	9	29	28	18	10
16	0	2	3	4	12	7	5	8
32	0	1	11	12	22	22	18	23
64	0	1	4	22	48	69	60	52
128	0	0	0	5	84	173	186	154
256	0	0	0	0	0	0	2	0
合計	11	7	29	52	105	287	249	172

有効率 1069/1363=78.43%

風疹H	麻疹		風疹		流行性耳下腺炎		水痘	
	男	女	男	女	男	女	男	女
8未満	5	25	80	199	262	206	90	27
8	0	26	58	101	81	53	12	1
16	0	0	5	19	35	32	11	3
32	0	0	2	1	5	0	0	1
64	0	0	0	1	0	0	0	1
合計	5	51	143	322	379	296	113	32

有効率 1285/1341=95.82%

おたふくEIA	麻疹		風疹		流行性耳下腺炎		水痘	
	男	女	男	女	男	女	男	女
H	10	89	317	416	4	3	12	18
H+	0	103	1132	1235	0	0	127	127
合計	10	192	1449	1651	4	3	145	160

有効率 145/160=90.6%

研究グループの構築

研究プロジェクトoriented

- ✓研究基盤整備は運営経費で
- ✓臨床研究センター・部の活動の50%は
NHOの全体研究のために
- ✓第二期中期計画は医師主導治験、国際共同治験
高度医療、先進医療技術

NHO-COG

NHO-CRGをめざして

Cooprative reseach group

臨床研究・高度医療による
新しい医療水準
の創造へ

科学的審査の視点 プロトコルの見方、統計学的知識

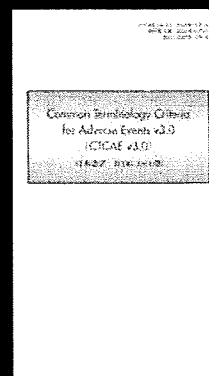
近畿中央胸部疾患センター
統括診療部長
河原 正明

概略

- 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法
 - 有害事象の評価規準
 - 効果判定規準
- 第 I、II、III 相試験
- プロトコルの見方

有害事象の評価規準

CTCAE: Common terminology
criteria for adverse events



CTCAEの構成

CTCAEv3.0は「カテゴリー」、「有害事象」、
「Grade」の3つの階層から構成されている。
また、これらの3つの階層とは別に「因果関係」
が判断される。

有害事象・副作用の定義

有害事象 (AE)

- 本剤または必須併用薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状又は病気のこと
- 本剤または必須併用薬との因果関係の有無は問わない

副作用 (SE)

- 有害事象のうち本剤または必須併用薬との因果関係が否定できないもの



重篤な有害事象

有害事象のうち以下のものをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 3) 生命を驚かすもの
- 4) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 5) その他の医学的に重要な状態
- 6) 先天異常を来すもの

NCI-CTCAE v3.0の構成 グレード: Grade

- Grade 0: 正常
- Grade 1: 軽度のAE(有害事象)
治療を要さない;
症状がない画像所見異常/検査値異常
- Grade 2: 中程度のAE
最低限の治療/局所治療/非侵襲的治療
- Grade 3: 高度のAE
入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/
手術などを要する顕著な症状を有する
- Grade 4: 生命を脅かす、または活動不能/動作不能となる
AE集中治療や緊急処置を要する
- Grade 5: AEによる死亡

効果判定規準

- RECIST(response evaluation criteria in solid tumor)による効果判定規準等を標準とする。

RECISTガイドライン

- ベースライン(治療前)における腫瘍病変の定義
 - 測定可能病変
 - 少なくとも一次元で測定できる(最長径が記録されること)
 - 従来の検査法で $\geq 20\text{mm}$ あるいはヘリカルCTで $\geq 10\text{mm}$ の病変
 - 測定不能病変
 - 小病変(最長径が従来の検査法で $< 20\text{mm}$ またはヘリカルCTで $< 10\text{mm}$)
 - 真の測定不能病変*
 - * 骨病変、軟膜病変、腫水、胸水/心臓液、炎症性乳がん、皮膚リンパ管炎/肺リンパ管炎、画像検査で認識されない腹部腫瘍、囊胞性病変

RECISTガイドライン

- 効果判定規準
 - 標的病変の評価
 - CR(complete response): すべての標的病変の消失
 - PR(partial response): ベースライン最長径とと比較して標的病変の最長径の和が30%以上減少
 - SD(stable disease): PRとするには腫瘍の縮小が不十分で、かつPDとするには治療開始以降の最小の最長径の和に比して腫瘍の増大が不十分
 - PD(progressive disease): 治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して標的病変の最長径の和が20%以上増加
 - 非標的病変の評価
 - CR(complete response): すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値の正常化
 - IR/SD(incomplete response/stable disease): 1つ以上の非標的病変の残存かつまたは腫瘍マーカーが正常上限値を超える
 - PD(progressive disease): 既存の非標的病変の明らかな増悪

New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)

E.A. Eisenhauer^a, P. Therasse^b, J. Bogaerts^c, L.H. Schwartz^d, D. Sargent^e, R. Ford^f, J. Dancey^g, S. Arbuck^h, S. Guytherⁱ, M. Mooney^j, L. Rubinstein^k, L. Shankar^l, L. Dodd^m, R. Kaplanⁿ, D. Lacombe^o, J. Verweij^p

^aNational Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group, 33 Street Street, Queen's University, Kingston, ON, Canada

^bGlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium

^cFundacion Oncologica de Beiras and Division of Cancer, Tata Centre, Brussels, Belgium

^dMemorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

^eMayo Clinic, Rochester, MN, USA

^fEastPharm, Princeton, NJ, USA

^gDivision of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA

^hSebring Plough, Kensington, RI, USA

ⁱEast Surrey Hospital, Redhill, Surrey, UK

^jHarvard Cancer Research Network, Leeds, UK

^kOsaka University Medical Center, Suita, Osaka, The Netherlands

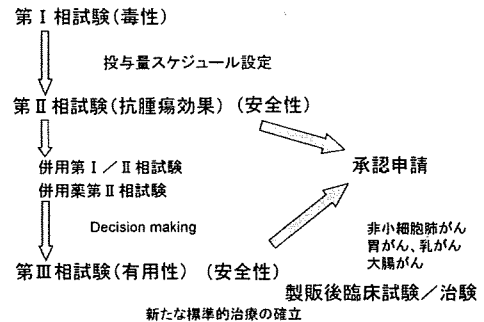
EJC 2009 Jan;45(2):228-47

Performance Status(PS) -ECOG-

Grade

- 0 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
- 1 軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。例えば軽い家事、事務など。
- 2 歩行や身のまわりのことはできるが、ときに少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
- 3 身のまわりのある程度はできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
- 4 身のまわりのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

新薬・新治療法の臨床試験の流れ



主要評価項目と副次的評価項目

- True endpoint=death
- Surrogate endpoint=
 - 抗がん剤: 腫瘍の縮小、生命予後の延長

癌領域で用いられるendpointとその特徴

I 抗腫瘍効果とその期間

- 1) 腫瘍縮小効果
- (1) CR例, CR率
 - (2) PR例, PR率
 - (3) 奏効例, 奏効率 (response rate)
 - (4) 不変 (NC: no change) と増悪 (PD, progressive disease)
- 2) 抗腫瘍効果の期間
- (1) 全奏効期間
 - (2) CR期間
 - (3) 寛解期間
 - (4) TTF & TTP

II 生存効果

- 1) 適格例全例を対象とする場合
- (1) 全生存率 (overall survival)
 - (2) 5年生存率 (または〇年生存率)
 - (3) 治療成功生存率 (failure-free-survival: FFS), 非増悪生存率 (progression-free-survival: PFS), 無イベント (治癒) 生存率 (event-free survival: EFS)
 - (4) 寛存率 (disease-free survival: DFS)
 - (5) 50%生存期間 (MST)
- 2) CR例を対象にした場合
- (1) 無再発生存率 (Relapse-free survival: RFS)
 - (2) 50%無再発生存期間 (median DFS time)

第 I、II、III相試験

	Phase I	Phase II	Phase III
目的	Phase IIに進むかどうかを決める Phase IIでのレジメン (用量/用法)を決める	Phase IIIに進むかどうかを決める 有効性のスクリーニング毒性プロファイルの充実	標準治療を決める 総合的なBenefit/Risk評価
Primary endpoint	毒性 (MTD, DLT)	奏効率	全生存期間
Secondary endpoint	奏効率	無再発生存期間 毒性 etc.	無再発生存期間 毒性 etc.
症例数	20例程度	40~100例	200~3000例
参加施設	単施設 (~少数施設)	中規模 (専門病院主体)	大規模 (一般病院主体)

第 I 相臨床試験 (Phase I)

- 目的
 - 安全に投与できるかどうかを確かめる
 - 推奨用量 (recommended dose: RD) の決定
 - 最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) の探索
 - エンドポイント: 用量制限毒性 (dose limiting toxicity: DLT) が発現するか? しないか?
 - Cytotoxic drug: より高用量で、効果↑毒性↑という仮定
 - 毒性の種類と質の評価
 - 薬物体内動態の解析
- 対象
 - 一般的には有効な標準治療が既に行われた進行期の患者

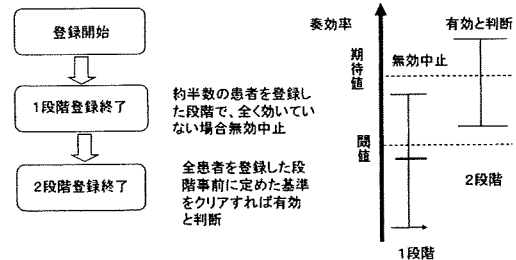
第Ⅱ相臨床試験(PhaseⅡ)

- 目的
 - 第Ⅲ相試験に進むかどうかを決める
 - 有効性のサロゲートエンドポイントによるスクリーニング
 - 安全性プロファイルの充実
 - 第Ⅰ相試験で決定されたRDが、実施可能かどうかの評価
- サンプルサイズ設定
 - 閾値: ホントにそれくらいしか効かなければダメと考える値
 - 期待値: ホントにそれくらい効けば素晴らしいと考える値
 - α エラー: ホントは効かないのに誤って「効く」と結論してしまう確立
 - ・通常0.05
 - β エラー: ホントは効くのに誤って「効かない」と結論してしまう確立
 - ・通常0.1-0.2

第Ⅱ相試験の典型的デザイン

・2段階デザイン two stage design

試験途中で候補薬が無効である可能性が高くなった場合に、途中で試験を中止(無効中止)するための stopping rule を設けて2段階の登録を行う方法



Simon の Two stage design

Simon法 (Minimax法/Optimal法、早期無効中止)

A=0.1 β =0.1 (minimax法)

閾値	期待値	n1	N	無効と判定	PET	ANP	
5%	20%	18	32	0/18 \leq	3/32	0.4	28.4
10%	25%	27	40	\leq 2/20 \leq	6/40	0.48	33.7

(PET 閾値の薬の早期中止確立、ANP、閾値の薬の平均症例数)

ランダム化第Ⅱ相試験

- 選択デザイン
 - 試験治療どうしをランダム化
 - 複数の新治療の候補から、第Ⅲ相へ進むものを選び出す
- スクリーニングデザイン
 - 標準治療と試験治療と少ない症例数でランダム化して比較
 - 試験治療を第Ⅲ相へ進めてよいかどうかのあたりをつける
- PhaseⅡ/Ⅲデザイン
 - 第Ⅱ相から標準治療と試験治療をランダム化し、第Ⅱ相でランダム化した患者も第Ⅲ相の解析対象に含める
 - 第Ⅱ相では第Ⅲ相と異なるエンドポイントで第Ⅲ相へ進めてよいかどうかのdecisionを行う。

あくまで第Ⅲ相試験へ進むための前段階
検証的な結果は得られない

第Ⅲ相臨床試験(PhaseⅢ)

- 目的
 - 現在最も有効な治療法(標準治療)とランダム化による同時比較を行うことで、比較可能性を最大に高め、「新しい治療法が標準的治療法となりうるか」を検証する
- 種類
 - Standard vs. Toxic New: 優越性試験 superiority trial
 - ・新治療は毒性が強いため、それに見合う以上に有効性において標準治療を上回る必要がある。
 - Standard vs. Less Toxic New: 非劣性試験 non-inferiority trial
 - ・新治療は毒性が弱いと見込まれるため、有効性は必ずしも標準治療を上回らなくてもよく、劣っていないことを証明。

PhaseⅢ trial とは

- 新しい治療法(薬剤)を標準治療(標準薬)と比較する
 - ・新しい治療法どうしを比べるものではない
- 治療法をランダム割付する
 - ・治療法以外の因子は群間で同じ・・・結果の違いは治療の違い
 - ・割り付けられたとおりに解析する: intent(ion)-to-treat
- 検証的試験: 結論を出す
 - ・新治療が取って代わる or 標準治療が残る
 - ・新治療は勝たなければならない: 優越性試験
 - ・新治療は負けなければよい: 非劣性試験
- 群間のバランスを取るために変則的な割付を行なうことがある
 - ・十分な症例数があれば自然とバランスが取れるので必須ではない
 - ・層別ランダム割付(静的)、動的調整割付
- 途中で試験を止めることもある
 - ・中間解析