

200916009A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

革新的医療機器・医療技術創生にかかる
国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山本 晴子

平成22 (2010) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

革新的医療機器・医療技術創生にかかる
国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

目 次

I. 総括研究報告

- 革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための
基盤整備研究：山本 晴子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
(資料)
- ・日本臨床薬理学会年会：シンポジウム
「臨床研究におけるCRCの役割：臨床研究を行う医師の立場から」
「国立循環器病センター臨床研究センターの活動について」
 - ・琉球大学医学部臨床薬理学大学院セミナー
「医師主導の臨床研究を成功させるコツ」
 - ・琉球大学医学部臨床薬理学講義
「医薬品開発における臨床研究の役割」
 - ・治験・臨床研究倫理審査委員研修
「科学的審査の視点 ―プロトコルの見方―

II. 分担研究報告

1. 治験部門：古谷 智洋、四宮 圭恵・・・・・・・・・・・・・・・・ 45
(資料)
- ・CRCと臨床試験のあり方を考える会議：シンポジウム
「院内での治験啓発活動への取り組み～治験をもっと知ってもらうために～」
2. コーディネーター部門：土井 香・・・・・・・・・・・・・・・・ 51
(資料)
- ・国立病院総合医学会：シンポジウム
「トランスレーショナルリサーチにおけるリサーチナースの活動」
 - ・日本臨床薬理学会年会：シンポジウム
「自主臨床研究におけるCRC支援業務の現状と今後のあり方について」
3. 統計/データマネジメント部門：宮本 恵宏、嘉田 晃子・・・・・・・・ 65
(資料)
- ・国立病院総合医学会：ポスター発表
「臨床研究の計画、実施における機能的な活動の試み」
 - ・日本臨床試験研究会：ポスター発表
「多様な臨床研究を円滑に進めるための機能的な活動」
 - ・臨床研究データマネジメントセミナー

4. 臨床部門：北風 政史、朝倉 正紀、嘉田 晃子・・・・・・・・・・・・・・・・	79
(資料)	
・日本臨床試験研究会：ポスター発表 「観察研究を進めるうえでの研究支援の試み」	
・臨床研究開発部主催の活動報告	
・NCVC臨床研究セミナー	
・レジデント対象「研究計画書を作ってみよう」	
・統計ソフト「JMP講習会」	
・医学統計学セミナー「臨床試験デザインの要点」	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・	91
IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・	92

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

主任研究者 山本 晴子 国立循環器病センター 臨床試験室長

研究要旨： 国立循環器病センターにおいて、中核病院としての体制整備、自主臨床研究関連の支援実施に加え、今年度からは国際共同研究実施に関する体制整備、および自主臨床研究の意義等に関する一般市民啓発方法の開発を行った。来年度以降、さらにこれらの活動を展開、強化していく。

分担研究者

北風政史 国立循環器病センター
臨床研究開発部長
宮本恵宏 国立循環器病センター
臨床研究開発部病棟医長
朝倉正紀 国立循環器病センター
臨床研究開発部外来医長
嘉田晃子 国立循環器病センター
研究所病院部室員
古谷智洋 国立循環器病センター
薬剤部治験主任
四宮圭恵 国立循環器病センター
看護部副看護師長
土井 香 国立循環器病センター
看護部副看護師長

調査では、医療機器治験を実施した医療機関は医薬品治験の約8分の1で、1年間に1,2課題の実施に留まる。そのため、企業と医療機関の双方で医療機器臨床開発のノウハウが蓄積できない。以上のような活動を通してわが国における生活習慣病領域の臨床研究の品質向上と効率化を図る。国立循環器病センターは、H19年度より中核病院としての機能の整備につとめ、治験関連の事務手続き等の効率化、自主臨床研究の計画の相談から実施支援体制をほぼ確立できた。また、グローバル治験への参加には支障がない体制となった。本研究では、中核病院機能のさらなる整備に加え、自主臨床研究のグローバル化に取り組む。また、革新的な医療機器など、革新的でリスク予測の困難な新規医療技術等への対応が可能となるよう支援体制を強化する。

A. 研究目的

我が国は医薬品開発が盛んで世界的な医薬品も開発されているが、電子工業は我が国の得意分野であるにも拘わらず、医療機器開発は欧米に比べ遅れをとっている。特に循環器領域の治療機器はほとんどが欧米の製品である。これには、国内医療機器企業が小規模、技術力はあるが臨床開発力が低い企業が多い等の要因が指摘されている。また、医療機関側も治験経験が少なく、H18年の

B. 研究方法

分担研究者はコーディネーター部門、統計・データマネジメント部門、臨床部門の3部門にそれぞれ所属して活動した。

（倫理面への配慮）

本研究は人材育成と臨床研究サポート体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。しかし、臨床研究に関わる人材育成にお

いて、各研修者がヘルシンキ宣言、各種研究の倫理ガイドライン、GCP 等に加え、生命倫理一般に関する基礎的知識を修得するよう配慮した。

C. 研究結果

I. コーディネーター部門

基盤整備推進事業の一環として臨床研究コーディネーター（以下 CRC）を雇用し、臨床研究に関する研修の実施、治験 OJT の実施、自主臨床研究の支援モデル研究の実施にかかわる中で、CRC の育成、支援の実際と支援体制の検討と充実を図り、臨床研究全体に関わる新しい研修プログラムの実施、さらに実際の自主臨床研究の支援を開始している。現在は具体的に臨床試験の実施支援を通し、CRC の育成と支援体制の整備を行っている。今後も多様な研究デザインや課題に対応のできる CRC の育成と体制整備を行っていく必要がある。

治験関連では、治験推進 5 年計画に基づき治験依頼から契約締結までの事務手続きの短縮化を図り、平成 22 年 4 月の独法化に向け研究経費の算定ポイントの改訂を行った。今後、研究者並びに関連部署にインセンティブの向上が見込まれるよう運用について検討を進める。

II. 統計・データマネジメント部門

1) 具体的な臨床研究での展開

臨床研究センターで支援する下記の各課題において、研究ごとにふさわしいデータマネジメントの方法を検討し、データマネジメントシステムの運用も図りながら、データマネジメントを進めた。現在は、前向き観察研究 6 課題、介入試験 2 課題、計 8 課題のデータマネジメント支援を実施している。

2) プロジェクト管理体制整備

上記の研究課題について、スケジュールや進捗状況の把握を目的とし、Microsoft Office Project Server 2007 を導入することによって“見える化”を推進することとした。

3) サーバー整備

従来、NAS（ネットワーク接続ストレージ）を

利用してシステム運用、ファイル保管を行っていたが、人員の増加、複数の支援業務において症例登録が開始されたことにより、NAS への負荷が高くなり、またバックアップの重要性も増してきたことから Windows Server2008（サーバー）を導入するに至った。導入にあたり既存ファイル類を見直し、フォルダ構成の整理、及びフォルダのアクセス権を設定することでセキュリティ面の向上を図った。

4) データマネジメントセミナーの実施

臨床研究の質の向上をめざし、4 回のセミナーを実施した。

III. 臨床部門

臨床部門では、国際共同研究に対する支援として、米国 NIH がスポンサーとなって開始予定の超急性期脳卒中を対象とした国際共同臨床試験に当センター脳内科を含む国内数施設が参加を希望しているため、米国サウスカロライナ医科大学の生物統計学教授で循環器疾患の臨床研究データセンターを主宰するパレシュ教授と共同研究を開始し、国際臨床試験実施への体制整備を開始した。

一般市民に対する啓発活動として、自主臨床研究に関する啓発パンフレットを作成し、外来部門等に配置するとともに、当施設のホームページにも掲載した。

独立行政法人化に伴い、H22 年度より倫理審査体制が改変されるのを機に、手順、様式等の整備、予備調査体制の確立、審査課題のデータベースの作成等、各種倫理指針をより一層遵守するための整備を行った。

D. 考察

治験関連の整備としては、H22 年度の独立行政法人化に焦点を当てた整備事項が多かったが、検討中の整備をほぼ実施することが出来た。H22 年度以降、整備した結果を検証していく必要がある。自主臨床研究については、支援体制は整ったものの、研究者への支援利用に関する啓発がさらに必要である。また、CRC の新人研修はほぼ内部で実施可能であるが、データマネージャーの系統

的な新人研修について、さらに検討する必要がある。国際共同研究の実施体制整備、一般市民に対する臨床研究の意義に関する啓発活動については、来年度以降、さらに系統立てて行っていく必要がある。

E. 結論

中核病院としての体制整備、自主臨床研究関連の支援実施に加え、今年度からは国際共同研究実施に関する体制整備、および自主臨床研究の意義等に関する一般市民啓発方法の開発を行った。来年度以降、さらにこれらの活動を展開、強化していく。

F. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 山本晴子：臨床研究における CRC の役割：臨床研究を行う医師の立場から。臨床薬理 40:161S-162S, 2009.

2. 学会発表

- 山本晴子、長束一行、嘉田晃子、浦敏郎、太田直孝、宮田茂樹、宮田敏行、峰松一夫、成富博章：ワルファリン至適用量に対する遺伝子多型と食事の影響の検討。第 50 回日本神経学会総会、仙台、5 月 22 日、2009.
- 山本晴子：国立循環器病センター臨床研究センターの活動について。第 30 回日本臨床薬理学会、横浜、12 月 5 日、2009.
- 山本晴子：研究計画を確実に実践するために：多施設共同臨床研究における実施体制の確保。第 37 回日本集中治療医学会学術集会、広島、3 月 5 日、2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

シンポジウム17「臨床研究の実施体制の構築」

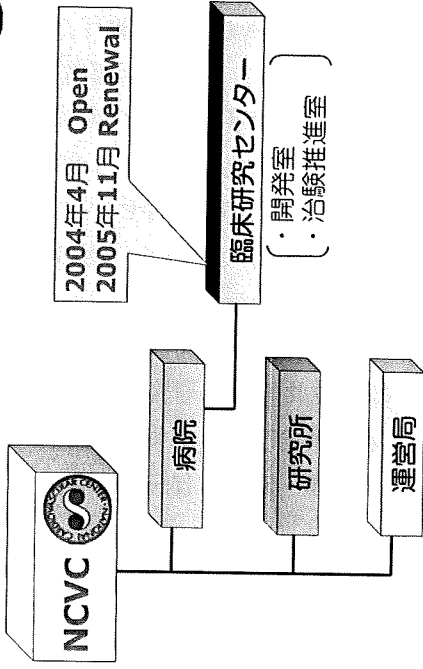
国立循環器病センター 臨床研究センターの 活動について



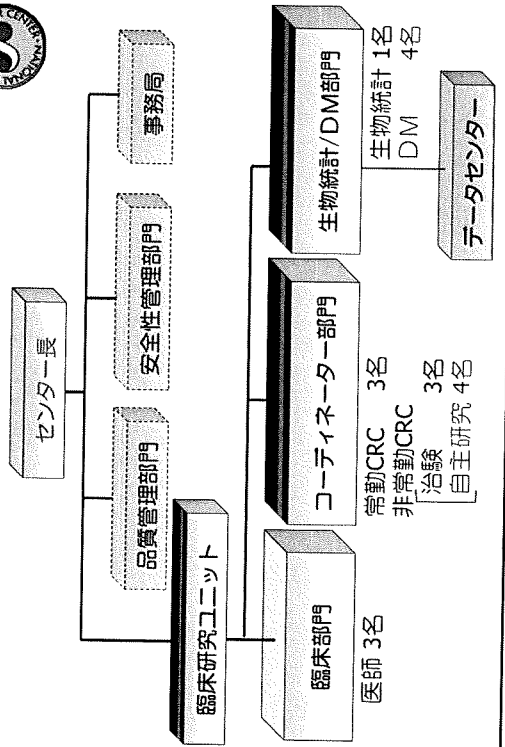
国立循環器病センター
臨床研究開発部
山本 晴子

第30回日本臨床薬理学会年會2009/205

国立循環器病センターの組織



臨床研究センター組織図



中核病院機能：自主研究関連



- ・臨床研究相談と研究支援 (CRC、DM)
- ・研究者研修プログラム
 - 院内臨床研究セミナー
 - ・臨床研究のトピック
 - ・生物統計関連
 - ・研究倫理関連 (今年は特に充実)
 - ・臨床薬理学関連 (今年から開始)
- 院外向けの医療統計セミナー
 - 今年からDMセミナーも開催
- ・データセンターの整備



現在の運営上の問題点(1)

ヒト：人材確保と育成

- ・ DM、CRC等、専門職の確保と養成
 - 常勤CRCは3年程度で異動←認定がとれない
 - DMは非医療職→まず「病院」への慣れから
 - DM、CRCともゼロからの養成
- ・ 変動する需要(研究の数)への対応
 - 研究の数や研究費は年々変動
 - 過剰な人材を抱えるリスク
- ・ 専門的職務(薬事、知財等)の必要性



現在の運営上の問題点(2)

モノ：インフラ整備

- ・ データセンター
 - 当施設は、あきらめて外注に転換
 - 自前で整備すると相当な資金と人材が必要
- ・ 被験者データベース
 - 当施設は部内LANで対応を開始
- ・ 安全性情報のデータベース(←医療安全)
 - 部内にデータベース構築を検討中
- ・ 情報セキュリティへの対応



現在の運営上の問題点(3)

カネ：運営資金

- ・ 現在は公的研究費で運営
 - ものすごく使いにくい
 - ・ 毎年夏にならないと入らない→その間、立替払い
 - ・ 費目の制限、支払い方法の制限あり、備品購入や海外企業への発注、ネット取引等、超困難
 - ・ 半年度使い切りのため、無駄が発生
- ・ ユーザーフィーの取り方
 - 研究者の研究費が少ないため、支援体制を100%ユーザーフィーで運営するのは不可能
 - ある程度の公的資金は「研究費」の一環として投入すべきではないか



研究支援の機能・場所・資金

- ・ 全てを施設内に置く必要はない、しかし、全部共同使用ではやりにくい
- ・ 研究計画～実施段階で必要な機能は、施設にできるだけ近いことが望ましい
 - 例えば、施設内CRC+地域内CRC登録バンク
 - 例えば、施設内DMとセントラルDMの棲み分け
 - 複数施設の倫理審査委員会を単一の事務局が担当し、課題毎に適宜割り振れば、各委員会の審議数は軽減できるかも(英・仏等のシステムに類似)
 - 委員の負担軽減をはかり、その分教育研修を充実



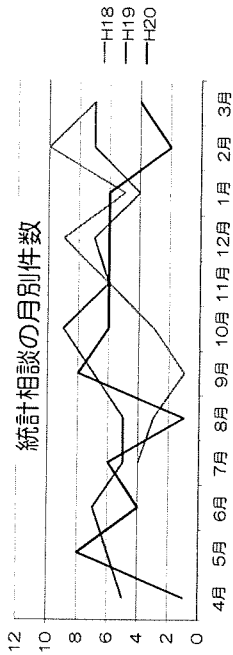
今までの組織形態、慣習を一度捨てて、研究支援に必要な機能・場所・資金を考え直してみても?

臨床研究・統計相談・支援



研究相談(件)	9	6	3
研究支援(件)	0	2	7
統計相談(件)	48	75	58

統計相談の月別件数



自主臨床研究支援 第1期(2007年3月～)



No.	研究課題分野	デザイン等	部門	現在支援状況
7-0a	代謝内科	介入、単施設	C	中止
7-0b	脳内科 トランスレ ーションナル	介入、単施設	C	実施中
7-1	脳内科	観察、単施設	D・統	終了

- ・ 試行的に開始
- ・ 院内に募集
- ・ 5件応募→3件選定 (臨床研究開発部で決定)

自主臨床研究支援 第2期(2007年10月～)



No.	研究課題分野	デザイン等	部門	現在支援状況
7-3	心臓内科	介入、単施設	臨・C・D・統	研究中止
7-4	麻酔科	介入、単施設	臨・C・D・統	研究中止
7-5	脳内科	観察、単施設	臨・D・統	終了

- ・ 支援申込書の利用
- ・ 7件応募→ヒアリングの後、臨床研究開発部内で3課題選定
- ・ 選択時の考慮点 (研究内容と支援項目、研究スケジュールの妥当性、主任研究者が当センター、観察研究より介入研究、研究費等)
- ・ 中核病院整備検討委員会承認

自主臨床研究支援 第3期(2008年4月～)



No.	研究課題分野	デザイン等	部門	現在支援状況
8-1	脳内科	観察、多施設	臨・C・D・統	実施中
8-2	心臓血管外科	観察、多施設	臨・C・D・統	実施中
8-3	心臓内科	観察、多施設	臨・C・D・統	実施中
8-4	麻酔科	観察、単施設	臨・C・D・統	実施中
8-5	周産期	介入、多施設	臨・C・D・統	実施中
8-6	周産期	介入、多施設	臨・C・D・統	実施中
8-7	周産期	観察、多施設	臨・C・D・統	実施中
8-8	脳内科 (7-0b)	観察、単施設	C・D	実施中

- ・ 8件応募あり
- ・ ヒアリング→臨床研究開発部内で7課題選定
- ・ 中核病院整備検討委員会承認

自主臨床研究支援 第4期(2008年12月～)



No.	研究課題分野	デザイン等	部門	現在支援状況
9-1	周産期	介入・多施設	C	実施中
9-2	脳内科	観察・多施設	臨・D・統	実施中
9-3	心臓内科	観察・単施設	統	実施中
9件	-	-	研究相談	実施中

希望があれば逐次研究相談を行い、支援の有無を決めていく形式に変更

自主臨床研究へのCRC支援



・ 本日のポスター発表をご参照ください！

3P-41「自主臨床研究におけるCRCの支援業務の現状と今後のあり方について」

データマネジメント部門の構築



- ・ 院内臨床研究者のためのDM支援目的
- ・ データマネージャーの育成
- ・ データマネジメントシステム導入・整備



- しかし・・・
- ・ 当初導入したシステムの整備に挫折
 - ・ 研究プロトコル規模の多様さ、資金難に難渋
 - ・ データマネージャー雇用の困難に直面
 - ・ SEの雇用は状況的にほぼ不可能

研究の特徴に合わせたDMを



- ・ 当初、某大企業開発の治験向けDMシステム導入を試みるも失敗
 - ・ これに懲りて、でかい単一システムの導入に懐疑的となった
 - ・ 試しに2, 3のDMシステムを外注で試用
 - ネット上のサーバーを利用するApplication Service Provider
 - USBを介したeCRF運用支援システム
- 研究の種類、規模、資金に合わせて運用

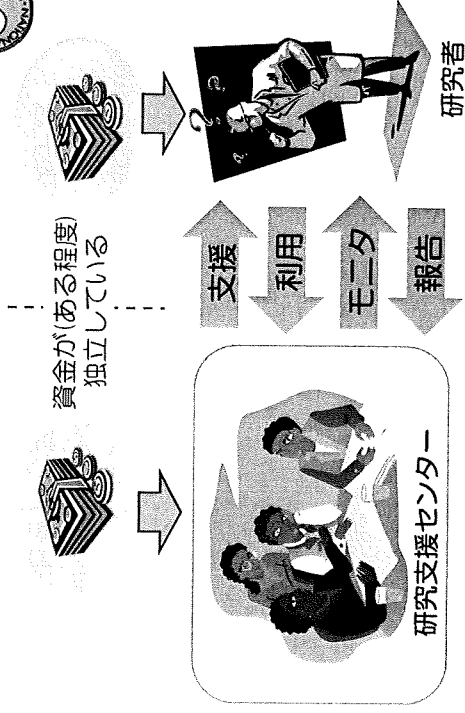


自主研究のモニタリング

- ・ 支援課題については、CRC、DMが入ること、最低限度のモニタリングが同時に実施でき、被験者保護に役立ち、研究者の不正防止も可能
 - ・ GCP並のモニタリングはまだ実施困難
 - ・ CRCがモニタリングを担当すると、マンパワー不足になる・・・
- 近隣の他施設との相互モニタリング体制も検討していく



不正の起こりにくい枠組み案



今年度のセミナー

- ・ 研究倫理セミナー：
 - 3回シリーズ・倫理指針の「事前研修」
 - 「利益相反」「研究者の責務」「研究のIC」
- ・ 少数グループセミナー：
 - 「研究計画書を作ろう！」
 - レジデントを中心に約10名で5回連続
- ・ DMセミナー：
 - 今年から開始、現在第4回まで企画済み
 - 院外参加も受付中
- ・ 臨床薬理学セミナー：来週から開始 計2回



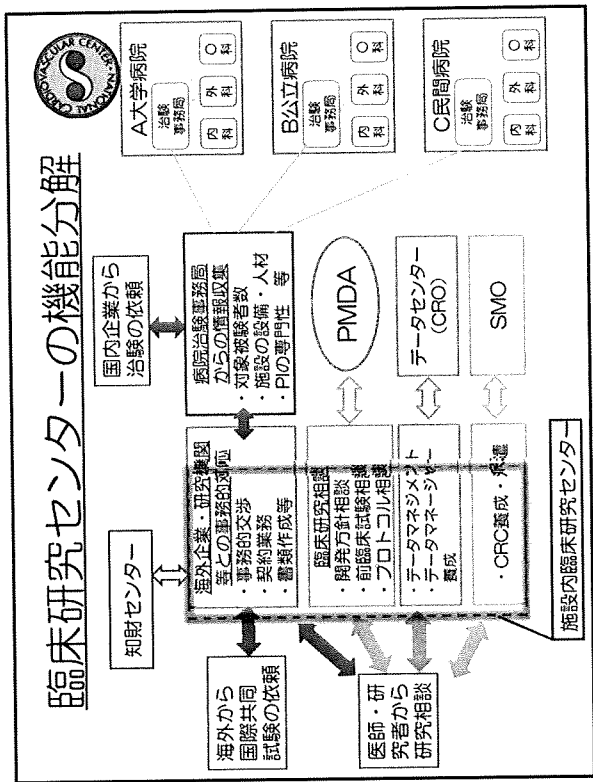
医学統計学セミナー

医学統計学セミナー
「臨床試験の計画における統計的な考え方」 開催要領

1. 目的
臨床試験の計画と実施に欠かせないのが、医学統計学の知識です。国立臨床薬理センター臨床試験開発室は、このたび、臨床試験は次のせな、医学統計学の基礎知識を身につけ、学べる講座として「三時間一本勝負！」コースを開催します。
2. 日時
2008年11月15日(土) 13:30~16:30
3. 場 所
千原ダイアモンドセンタービル：6階会議室 603・604
(豊中市新千原東町1-4-2)：地下鉄千原線・千原中央駅
4. 主催
国立臨床薬理センター 臨床試験開発室

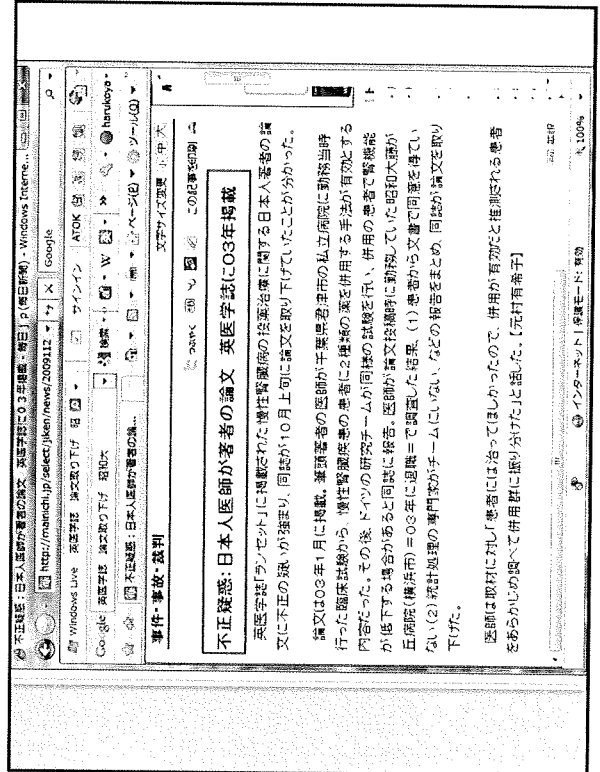
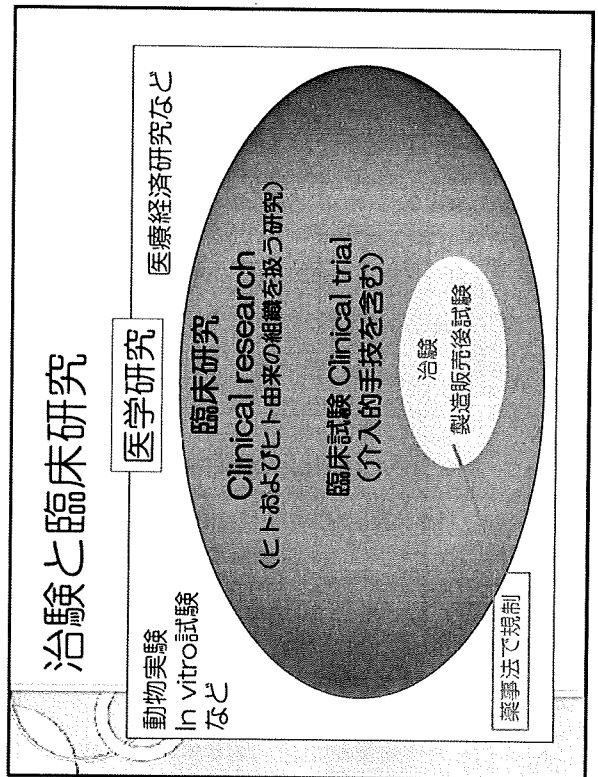
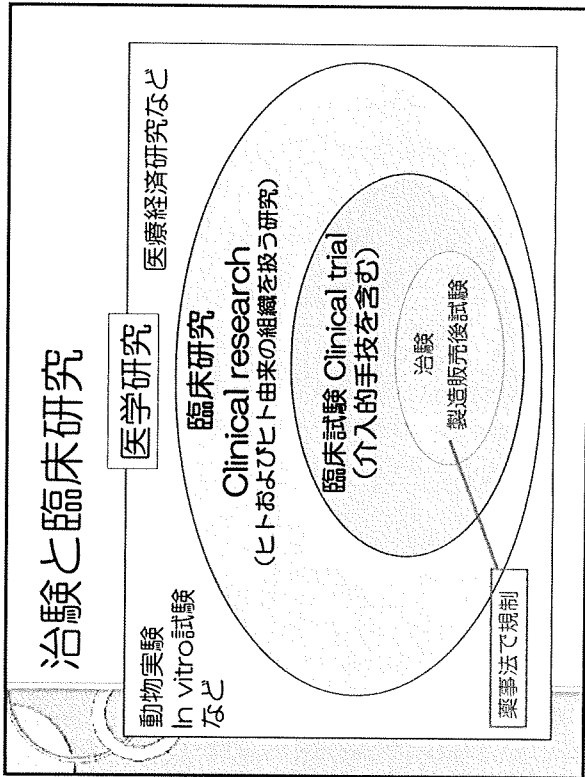
参加者50名：最遠方は沖繩から

今年度は、2010年2月6日(土) 参加者・質問募集集中!



医師主導の臨床研究を 成功させるコツ

国立循環器病センター
臨床研究開発部
山本 晴子



Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial

Lancet 2003; 361: 117-24

Naoyuki Nakao, Akiyo Yoshimura, Hirotsugu Morita, Masayuki Takada, Tsuyohiko Kawada, Teruhiko Iizawa

Summary

Background Present angiotensin-converting-enzyme inhibitor treatment of non-diabetic renal disease is suboptimal. We aimed to assess the efficacy and safety of combined treatment of angiotensin-converting-enzyme inhibitor and angiotensin-II receptor blocker, and non-diabetic renal disease.

Methods 336 patients with non-diabetic renal disease were enrolled from one renal outpatient department in Japan. After entering an 18-week run-in period, 253 patients were randomly assigned angiotensin-II receptor blocker (losartan, 100 mg daily), angiotensin-converting-enzyme inhibitor (lisinopril, 10 mg daily), or a combination of both drugs at equivalent doses. Survival analysis was done to compare the effects of each regimen on the combined primary endpoint of time to doubling of serum creatinine concentration, or end-stage renal disease. Analysis was by intention to treat.

Findings Seven patients discontinued or were omitted to follow-up. Ten (11%) of 85 patients on combination treatment reached the combined primary endpoint of time to doubling of serum creatinine concentration, or end-stage renal disease, compared with 20 (23%) of 85 on losartan alone (p=0.02), 20 (23%) of 85 on lisinopril alone (p=0.02), or 20 (23%) of 85 on combination treatment (p=0.02).

Introduction According to the 2000 national data, more than 1000 patients with non-diabetic renal disease are on renal replacement therapy. The number of patients newly treated in end-stage renal disease was 320 in 2000, whereas 1830 were treated in 1999. The incidence of cardiovascular morbidity and mortality in patients with non-diabetic renal disease is at a constant rate of 7% per year.¹ The aim of our analysis and other treatments, such as UNK10, is to reduce the rate of the natural history of non-diabetic renal disease.

Although losartan, an angiotensin-II receptor blocker, became a leading cause of non-diabetic renal disease in the United States, the combination of losartan and lisinopril, an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, has been shown to be superior to either drug alone in patients with non-diabetic renal disease. Thus, halting of progression of non-diabetic renal disease is an essential goal for patients with non-diabetic renal disease. To identify the most effective treatment, randomised controlled trials are necessary.

Most experimental and clinical evidence has been based on the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. The RAAS system (RAAS) has an important role in progression of non-diabetic renal disease.² Results of meta-analyses suggest that angiotensin-converting-enzyme inhibitors are effective in delaying the progression of non-diabetic renal disease.

それは一通の手紙から

Correspondence

Lancet 2008; 371: 1575-6

The COOPERATE trial: a letter of concern

In the context of a meta-analysis, we had reason to take an in-depth look at a study by Naoyuki Nakao and colleagues published in The Lancet in 2003. We detected implausibilities in their conclusions that the results of the trial were not as good as reported.

Further concerns arise from the fact that the authors did not report the effect of doubling of serum creatinine concentration or end-stage renal disease (combined primary endpoint) in 203 patients with chronic non-diabetic renal disease. To assure similarity between the groups, the

fact correct and a non-standard method was used to calculate these values. Or the stratification rule would expect this information to be provided in the article. Further concerns arise from the fact that the authors did not report the effect of doubling of serum creatinine concentration or end-stage renal disease (combined primary endpoint) in 203 patients with chronic non-diabetic renal disease. To assure similarity between the groups, the

randomised trial. The number and seriousness of the concerns raised in the paper led us to wonder whether it is possible that this is only a case of extremely sloppy reporting or a combination therapy, but that

the distribution of renal disease (p=0.97) and sex (p=0.507). Throughout the paper, an 95% CI for the hazard ratio are implausibly narrow. However, this is not possible given the way that the trial was described. All 203 patients would have to complete the run-in phase before randomisation was launched (which would be more than 2 years after the first patient had been recruited). Or the stratification rule would expect this information to be provided in the article.

The number and seriousness of the concerns raised in the paper led us to wonder whether it is possible that this is only a case of extremely sloppy reporting or a combination therapy, but that

“Concern”の内容

- 当該論文はCKDに対する単施設・薬剤介入試験
- ACEB vs. ARB vs. Combinationの3群で、Combination群が他の単独治療群に比べて成績が有意に良好
- Concernを感じた研究者は、メタ解析実施の目的で当該論文を詳細に検討
- 3群間の背景因子のバランスが取れすぎている(性、原疾患、遺伝子背景)
- 統計的手法が不適切
- 記載されている割付方法が、他の記載と矛盾する等

→メタ解析から除外し、その理由を論文中に記載
→さらにLancetに対してletterを送った

REVIEW

Annals of Internal Medicine

Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease

Rajesh Mehta, MD, MSc, PhD, Gita Faulkner, MD, MSc, and Johannes F.J. Mann, MD

In 2008, we published a meta-analysis of 14 studies involving 10,000 patients with renal disease. We found that treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS) reduced proteinuria and slowed the progression of renal disease. The combination of ACE and ARB inhibitors had a greater effect on proteinuria than either agent alone.

The meta-analysis included 14 studies involving 10,000 patients with renal disease. We found that treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS) reduced proteinuria and slowed the progression of renal disease. The combination of ACE and ARB inhibitors had a greater effect on proteinuria than either agent alone.

Further concerns arise from the fact that the authors did not report the effect of doubling of serum creatinine concentration or end-stage renal disease (combined primary endpoint) in 203 patients with chronic non-diabetic renal disease. To assure similarity between the groups, the

fact correct and a non-standard method was used to calculate these values. Or the stratification rule would expect this information to be provided in the article. Further concerns arise from the fact that the authors did not report the effect of doubling of serum creatinine concentration or end-stage renal disease (combined primary endpoint) in 203 patients with chronic non-diabetic renal disease. To assure similarity between the groups, the

Ann Intern Med 2008; 148: 30-48

“We excluded 1 eligible trial because of serious implausibilities that contact with the publishing journal could not resolve (19). These included a highly unusual balance in the distribution of 3 key baseline variables across 3 treatment groups, discrepancies between the reported statistical method and the results in the paper, and problems with patient stratification.”

Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial

After a letter of concern, which arose when Regina Kozu and colleagues attempted to include the data from COOPERATE into a meta-analysis, we have now received the results of an institutional investigation into the COOPERATE trial. The investigation committee led by Yutaka Sanada, the President of Showa University Fujigaoka Hospital, met seven times, questioned the local staff, Mayumi Nakao directly, and examined the original medical records of his patients at Gen Gen-Do Kofu Hospital, where the trial was conducted. They concluded that contrary to statements in the paper, the trial had not been approved by the ethics committee of Gen Gen-Do Kofu Hospital. Also, contrary to the statement on patients' consent, Dr Nakao reported that he had received verbal consent from patients shortly after the start of the study and written consent only during the study. The involvement of a statistician could not be verified. The committee concluded that the trial was not a double-blind study, because Dr Nakao knew the treatment allocation. In the attempt to assess the validity of the data, a sample of medical records was compared with the data provided by Dr Nakao. The committee concluded that it was unable to prove the authenticity of the data.

The conclusions of this thorough investigation mean that the paper must be retracted from the published record.

Lancet 2009; 374: 1226

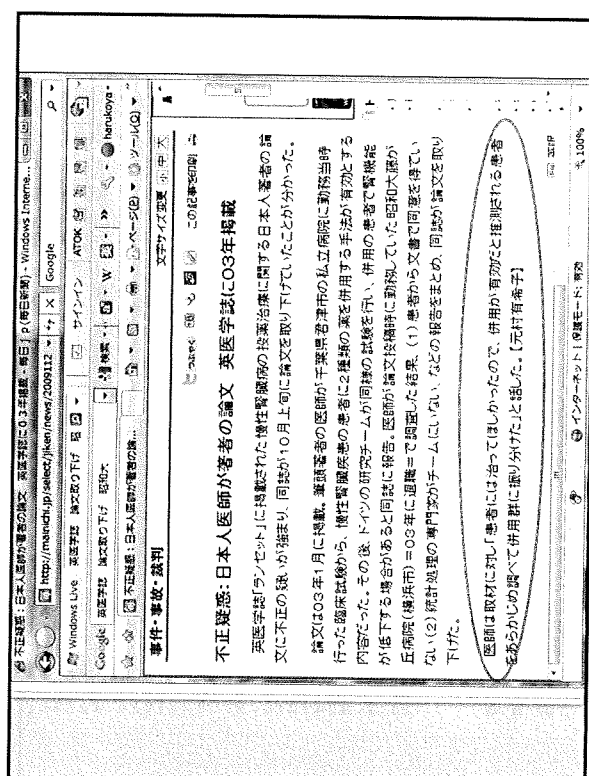
Retractionの経緯

当該論文の研究者の所属施設が検討委員会を7回にわたりの開催し、結果をLancetに報告

- 論文には「倫理委員会が承認」と記載されていたが、実際には承認されていなかった
 - 患者からの同意は事前ではなく研究組み入れ後に取得
 - 統計家の関与は証明できず
 - 原資料確認をしたが、データの整合性不明
- 二重盲検ではなく、研究者は被験者がどの群に入っていたか知っていたと委員会は結論

臨床研究を巡る世界の状況

- メタ解析を「生業」とする研究者が多数存在
→論文発表後に、専門の研究者が方法論的・統計的な観点から厳しく評価
- 研究倫理の遵守は最低限の常識
- 事前に立てた研究計画の遵守は基本のキ
- 不正確な記述は「ウソ」であり欧米では最も卑劣な「犯罪」
- クリントンの不倫問題も、米国では虚偽証言の方が問題視された
- データ開示の際の解析の再現性が求められる



国内：研究活動の不正行為

- いわゆるデータねつ造その他の行為
- 競争的資金(公的研究費)の配分との絡みで、総合科学技術会議より各省庁に「不正が明らかになった場合の研究費の取り扱いを事前に明確にすること」
- 文科省、厚労省、経産省等、ほぼ全ての府省が「対応指針」を作成・公表

文科省：http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu12/houkoku/06082316.htm

厚労省：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/k-fusei/fusei-taiou.html>

経産省：http://www.meti.go.jp/press/20071226002/02_husei_honbun.pdf

農水省：http://www.s.affrc.go.jp/docs/misbehavior/pdf/guide1ine_01.pdf

研究活動の不正行為

- 厚労省の「対応指針」における例示
 - ねつ造
 - 存在しないデータ、研究結果等を作成すること
 - 改ざん
 - 研究資料・機器・過程を変更する操作を行い、データ、研究活動によって得られた結果等を真正でないものに加えること
 - 盗用
 - 他の研究者のアイディア等を当該研究者の了解もしくは適切な表示なく流用すること
- 臨床研究で起こりえる不正行為
 - 都合の悪いデータの削除
 - 被験者数の水増し
 - 倫理委員会の承認についての虚偽記載 等

私自身の体験



DIVISION OF CLINICAL NEUROSCIENCES

Seiji Kazui, MD
Cerebrovascular Division
Department of Medicine
National Cardiovascular Center
5-7-1 Fujishirodai, Suita
Osaka 565
JAPAN

University of Edinburgh
Weston General Hospital
Crewe Rd
Edinburgh EH4 2XU
UK
Tel: +44 131 557 2944
Fax: +44 131 557 2942
E-mail: s.kazui@ncc.ac.uk, s.kazui@ed.ac.uk

16 October 2009

Dear Professor Kazui

Invitation to join a collaborative individual patient data meta-analysis of the growth of spontaneous intracerebral haemorrhage.

I am writing in the hope that you will contribute to an individual patient data meta-analysis of the risk of haematoma growth after the onset of spontaneous intracerebral haemorrhage. I intend to submit this meta-analysis to *The Lancet Neurology* by the end of the year. In brief, the paper will include 1 or 2 authors from each group that contributes data, but I am very happy to discuss the details of collaboration. Other members of the contributing research groups would be listed as collaborators on PubMed (further details are available at www.nhu.mh.gov.au/techball/ma08/ma08_collaboration.html).

メタ解析の対象となった論文

Predisposing Factors to Enlargement of Spontaneous Intracerebral Hematoma

S. Kazui, MD; K. Minematsu, MD; H. Yamamoto, MD; T. Sawada, MD; T. Yamaguchi, MD

Background and Purpose: Enlargement of intracerebral haematomas after the onset of cerebral infarction, identified as factors that predispose to haematoma enlargement is important in managing patients.

Methods: We selected 186 patients (71 women and 115 men; mean age, 64.8±12.5 years) with spontaneous intracerebral haemorrhage who had undergone an initial CT within 24 hours and a second scan within 120 hours of symptom onset. We compared patients with (n=41) and without (n=145) haematoma enlargement according to clinical characteristics and laboratory data.

Results: By multiple logistic regression analysis (n=139), interaction of long interval (>6 hours) from onset to first CT and small haematoma (<25 cm³) strongly reduced risk of enlargement. The analysis also demonstrated that the following factors independently predisposed to enlargement: history of

brain infarction; liver disease; interaction of fasting plasma glucose ≥141 mg/dL and systolic blood pressure on admission ≥200 mm Hg; and interaction of glycosylated hemoglobin A_{1c} ≥5.1% and systolic blood pressure on admission ≥200 mm Hg.

Conclusions: A patient examined >6 hours after ictus who has a haematoma volume <25 cm³ is unlikely to experience further haematoma growth. Prevention of brain infarction and prompt management of liver disease may reduce the risk of enlargement. Although the results do not establish whether antihypertensive drugs should be used in the acute phase of intracerebral hemorrhage, poorly controlled diabetes with high systolic blood pressure (≥200 mm Hg) on admission also were at high risk of haematoma enlargement. (Stroke. 1997;28:2370-2374.)

Key Words: • haematoma • hypertension • intracerebral hemorrhage • diabetes mellitus

- 出版は1997年
- 単施設・186名の後ろ向き観察研究

一応、返答したものの・・・

Collaborative Individual patient data meta-analysis of the risk of ICH growth

Kazuo S. Minematsu K. Yamamoto M. Sawada T. Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 1997;28:2370-2375.

Please ✓ one answer to each question:

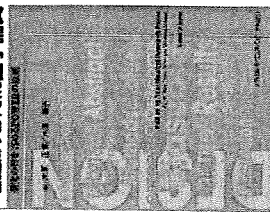
1. Would you like to co-author and share data with this meta-analysis? Yes No
2. Do you still have the original data from your publication on ICH growth? Yes No
3. Which of the following items of data can you provide for each patient?
 - a. Time of first CT scan after ICH onset. Yes No
 - b. Location of ICH (lobar / deep / brainstem / cerebellum). Yes No
 - c. Morphology of ICH (smooth/irregular). Yes No
 - d. Patient's Glasgow Coma Scale score at presentation. Yes No
 - e. Patient's age at presentation. Yes No

現在進行中・・・

- メタ解析希望の研究者からは、生のデータベースの提供も依頼
- 昔のFDの中からデータベースを発見!
- しかし、不適合症例除外後の解析データベースは保存されていなかった・・・
- 論文中の記載に沿って、再度解析データベースを作ってみだが、詳細が合致せず
- 上記の状況を正直に連絡して、現在返答待ちの状態
- 患者データの施設外提供になるため、病院の倫理審査委員会にも申請中

論文を書くのに大切なこと

医学論文



P : planning 計画

O : observation 観察

W : writing 執筆

E : editing 編集

R : revising 修正

Planning : 計画

- 研究テーマを選ぶ→文献検索する
- 適切なメンバーで構成された研究チームに参加する、あるいは組織する
- 仮説を立てる
- 厳密な研究デザインを追求する
- 研究に最適な研究デザインを選択する
- バイアスを減らすための計画を立てる

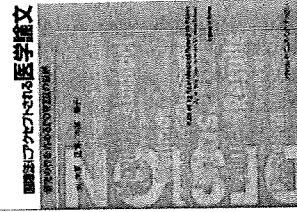
Planning : 計画

- データ収集用紙は、短くかつ包括的なものにする
- 回収率を高める
- なるべく均一な患者グループを研究対象にする
- 対象者の選択基準は再現性の高いものとする
- バイアスを最小限にとどめるために、ランダム化と盲検化を実施する

Planning : 計画

- データ収集を開始する前に、分析に適したユニットを選択する
- 複数の事象をアウトカムとして測定しておく
- データはとにかく定量化する
- 必要なサンプルサイズを検討する
- 注目されるようなフォローアップ期間を設定する

論文を書くのに大切なこと



P : planning 計画

O : observation 観察

W : writing 執筆

E : editing 編集

R : revising 修正

Observation : 観察

- 研究上の取り決めをきちんと記録しておく
- 適格基準を厳格に遵守する
- 用いた介入方法や対象者のコンプライアンスを詳細に記録する
- データ欠損と”No”回答を区別する
- サンプルサイズをこまめにモニターし、必要に応じて見直す

Observation : 観察

- 統計解析を念頭に置いてデータベースを構築する
- データ分析に入る前に、データを十分クレンジングし、そして凍結する
- 各種統計の手法をマスターする
- 結論を導くときには、臨床的な常識を十分動かせる

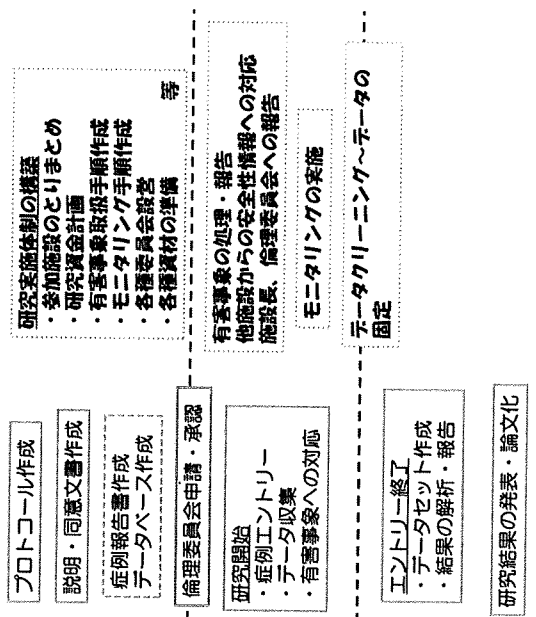
治験と自主臨床研究

治験

- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| 薬事法とGCPを遵守 | 各種倫理指針を遵守 |
| 多くの場合企業が依頼 | 医師が自分で計画することが多い |
| 必ず医薬品か機器による治療介入を行う | 様々なデザインがあり、介入のない観察研究も多い |
| 依頼があった時点で研究計画が完成している | 研究計画が未完成のことが多い |
| 依頼者が様々な書類や資材を準備してくれることが多い | 研究のために何が必要かを考えるところから始まることが多い |
| 実施のための資金は十分ある | 資金が乏しいことが多い |
| わからないことは依頼者に聞ける | 研究者自身がわからないことが多い |

自主臨床研究

計画 → 実施 → 終了



準備段階：研究計画書作成

- 医師（研究者）は、自分の知りたいこととを実現させる計画にしたい→理想を追求しすぎる傾向
 - 研究の目的とデザインが合っているか
 - 研究の目的と評価項目が合っているか
 - 研究の目的を達成する症例数はどの程度か
 - 実現可能な計画か
 - 被験者が無用なリスクを負っていないか
 - 個々のデータ収集に無理がないか
 - 研究を完遂させる資金があるか etc...