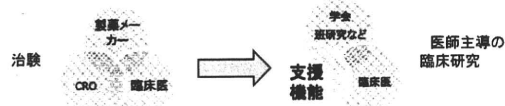


研究実施体制

- 研究グループの規模、専門性は課題に適しているか？
- 内部組織は必要な機能を満たしているか？
- 支援組織は適切か？

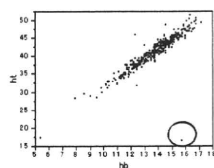
研究開始後のデータセンターの役割



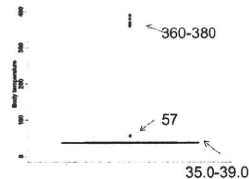
- 1) 進捗管理
登録状況・登録の適切性・割付の適切性・介入状況
- 2) データの品質管理・品質保証 (データマネージメント)
 - 観察スケジュール連絡・データ入力の督促
 - データクレンジング (Queryの発行)
 - 観察中止の確認
 - データの固定 → 解析へ

収集された異常なデータの例

ヘマトクリットとHbの散布図



403人の体温の箱ひげ図



解析の前に十分なデータクレンジングをし、固定する必要がある。
データが大規模の場合、臨床医には容易ではない。

1) 研究の骨格

研究の背景

PICO

2) 解析・統計的事項

3) 研究実施体制

4) その他

症例報告書のチェックリスト

- 1) 研究計画書に定めたすべてのデータが網羅されているか？
 - 1-1. 適格性を検証できるか
 - 1-2. 介入状況が分かるか
 - 1-3. イベント・有害事象・最終生存状況が分かるか
 - 1-4. 調整因子が分かるか？
- 2) 不必要なデータが取られていないか？
- 3) 読みやすく、誤解がなく、記入しやすいか？
 - レイアウトは？ (ページ数・適当な余白・小見出し・フォント・罫線・色刷り)
 - 単位、桁数は明瞭か (入力用の枠は)？
 - カテゴリは網羅的で排他的か？ カテゴリのCodingと入力用枠は？
 - 複数選択か単一選択かが明瞭か？
 - 不明と欠損が区別できるか？
 - イベントやカテゴリの定義が分かるか (必要な注釈があるか)？
- 4) データベースと整合しているか？
- 5) 収集可能か？

発表・報告の標準的方法

ランダム化比較試験: CONSORT

- Ann Intern Med. 2001;134(8):657-62.9
- Ann Intern Med. 2001;134(8):663-94.10.
- JAMA日本語版 2002年6月号 118-24

観察研究: STROBE

- Ann Intern Med. 2007;147(8):573-7.7
- Ann Intern Med. 2007;147(8):W163-94.

診断学 (検査): STARD

- Ann Intern Med. 2003;138(1):W1-12.
(<http://www.annals.org/cgi/content/full/138/1/W1>)

- Ann Intern Med. 2003;138(1):40-4.

メタ分析: PRISMA

- Ann Intern Med. 2009;151:264-269.

臨床試験登録予定

• 割り付けのある前向き介入研究では、最初の患者登録までには必要

- 2004年医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)の要請
- WHO国際的臨床試験登録プラットフォーム (ICTRP)プロジェクト実施中
- 国内ではUMIN-CTR、日本医師会治験促進センターCTR、日本医薬情報センター
- 国立保健医療科学院で上記の横断的検索
- 海外ではClinicalTrials.govなど

チェックリストの作成と利用

倫理審査申請用自己チェックリスト(NGGM)

- ① 研究計画書
 - 研究デザイン（ランダム化）は明記されているか
 - 研究目的、必要性、期待性は明確になっているか
 - 必要となる被験者数（総体数）は記載されているか
 - 倫理委員会への届出済みの被験者数、現在の被験者数などは記載されているか
 - 被験者全員の同意書に同意書（同意）は記載されているか
 - 研究を断り研究参加を中止する権利は記載されているか
 - 研究計画書は公開し、科学的に監査されたか
 - 対象者を無差別に募集する場合は科学的に正当な理由を十分に説明したか
 - 研究計画書で行なう場合にはその科学的に被験者の人身安全を考慮したか
 - 被験者の身体的負担、精神的負担、経済的負担などは記載されているか
 - 研究に必要な費用と必要となる費用の負担を明らかにしているか
 - 研究計画書は倫理委員会に提出されているか
 - は認められる（承認）されているか
 - 本研究が、本学会の紹介過程で倫理と研究参加の公平な取り扱いが認められたか
 - 本研究が、本学会の被験者への負担などを考慮したか
 - 研究計画書は、かつ目的に十分注意を払っている。臨床多量データは、倫理委員会に提出されているか
 - 研究計画書の提出は、倫理委員会に提出されているか
 - 研究目的に十分注意を払っているか
 - 多量データ研究の場合、倫理委員会に提出されているか、倫理委員会の承認を受けているか

ネット上で多種類利用可能



平成22年度（研修コース番号 26）治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修 アンケート集計表

開催日： 12月 10日（金）

アンケート数 59

I. 基礎情報（受講者の属性調査）

職名	性別		経験年数				
	男	女	1年未満	1～3年	4～6年	7～9年	10年以上
医師	40.7%						
看護師	5.1%						
薬剤師	32.2%						
診療放射線技師	0.0%						
臨床検査技師	0.0%						
事務	16.9%						
その他	5.1%						
	72.9%	27.1%	5.1%	10.2%	10.2%	18.6%	54.2%

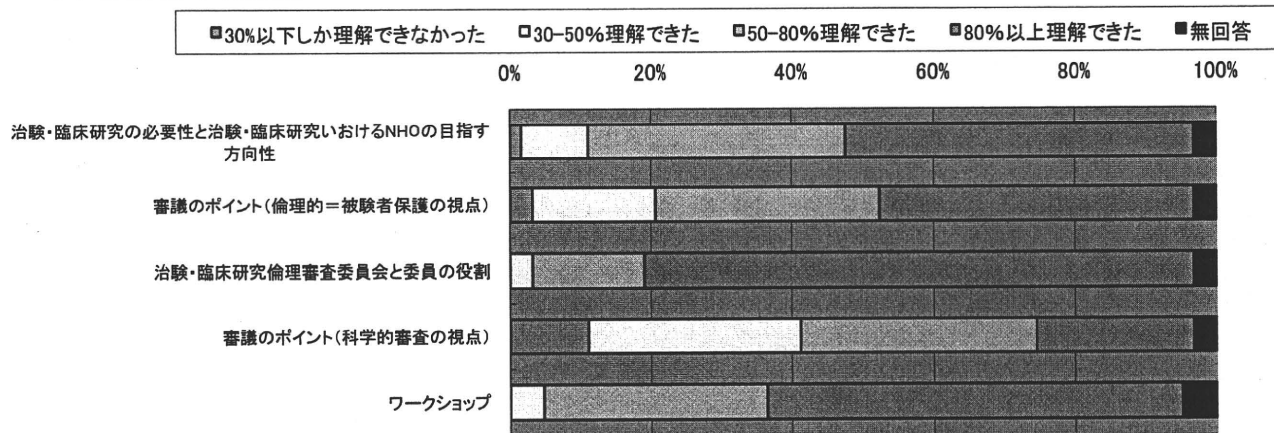
II. 研修内容に関するアンケート

全体評価		講義内容		講義時間		講義難易度		今後も必要か										
評価なし	評価少ない	評価少ない	評価なし	評価少ない	評価多い	時間が多い	時間が少ない	難しすぎる	やや難しい	通当	やや易しい	易しすぎる	全く無駄	い時に必要無	いあても良	必要	必須	
0.0%	0.0%	6.8%	74.6%	1.7%	13.6%	59.3%	11.9%	0.0%	13.6%	67.8%	8.5%	0.0%	0.0%	1.7%	10.2%	67.8%	16.9%	

平成22年度 治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修(修了報告書結果)

受講者61名による理解度集計

I. 各講義の理解度



平成 22 年度 臨床研究のデザインと進め方に関する研修 日程表

<第 1 日目>

- 9:30 ~ 9:50 受付
- 9:50 ~ 10:00 開会挨拶
本部総合研究センター臨床研究統括部長 伊藤 澄信
- 10:00 ~ 12:30 実習：「研究計画のプレゼンテーション、ブラッシュアップ」（アイスブレイキングを兼ねて）
九州医療センター臨床研究センター長 岡田 靖
大阪南医療センター臨床研究部長 佐伯 行彦
京都医療センター臨床研究センター長 島津 章
仙台医療センター臨床研究部長 武田 和憲
呉医療センター臨床研究部長 谷山 清己
名古屋医療センター臨床研究センター長 堀部 敬三
- 12:30 ~ 13:30 昼食
- 13:30 ~ 14:40 講義：「統計手法の選び方と症例数の設計」
国立保健医療科学院技術評価部主任研究官 飛田 英祐
- 14:50 ~ 15:40 講義：「研究仮説と主要評価項目の選び方」
九州医療センター臨床研究センター長 岡田 靖
- 15:40 ~ 16:40 講義：「研究計画書の書き方と症例報告書の作り方」
京都医療センター臨床研究センター長 島津 章
- 16:50 ~ 17:40 講義：「同意説明文書の書き方」
本部総合研究センター治験推進室治験専門職 齋藤 美穂子

<第 2 日目>

- 9:10 ~ 9:40 講義：「研究テーマの選び方」
呉医療センター臨床研究部長 谷山 清己
- 9:40 ~ 10:40 講義：「実施可能な研究デザインの設計法」
熊本医療センター臨床研究部長 芳賀 克夫

- 10:40 ~ 11:30 講義：「臨床研究に関する倫理指針」
厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進指導官 後澤 乃扶子
- 11:30 ~ 12:30 昼食
- 12:30 ~ 15:30 実習：「模擬プレゼンテーション」
九州医療センター臨床研究センター長 岡田 靖
大阪医療センター臨床研究センター長 是恒 之宏
呉医療センター臨床研究部長 谷山 清己
熊本医療センター臨床研究部長 芳賀 克夫
相模原病院臨床研究センター副臨床研究センター長 長谷川 眞紀
- 15:30 終了

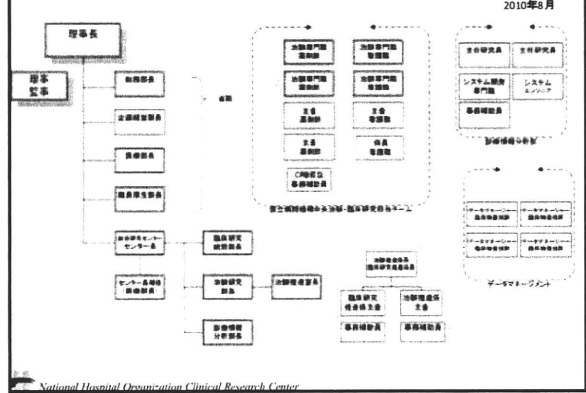
臨床研究デザイン研修会 文科研・厚労科研をとるために

国立病院機構本部 総合研究センター
臨床研究統括部・治験研究部
伊藤 澄信



National Hospital Organization Clinical Research Center
www.nhocrc.jp

NHO総合研究センター 組織図



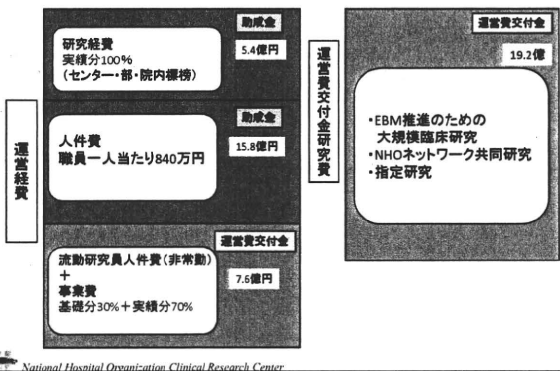
平成21年度独立行政法人評価委員会 国立病院部会 8月23日 個別項目に関する評価結果 集計表

評価項目	平成21年度評価結果					評価結果	取組状況
	優	良	可	劣	不		
1. 経営理念・使命の明確化と経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
2. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
3. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
4. 経営理念・使命・経営戦略の策定	5	5	5	5	5	S	S
5. 経営理念・使命・経営戦略の策定	5	5	5	5	5	S	S
6. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
7. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
8. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
9. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
10. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
11. 経営理念・使命・経営戦略の策定	5	5	5	5	5	S	S
12. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A
13. 経営理念・使命・経営戦略の策定	5	5	5	5	5	S	S
14. 経営理念・使命・経営戦略の策定	4	4	4	4	4	A	A

研究費の所在

- NHO内部 運営費交付金
- 厚生労働科研費
- 文科研費 (JSTも含む)
- 寄付金 (企業など)
- 治験

平成22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)



国立病院機構のEBM推進のための大規模臨床研究

研究課題名	主任研究種	目標症例数	登録数
気管支鏡検査の感染症合併と抗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 坂 英樹	3,000例	61施設 5,218 (症例)
重症褥瘡に対する局所治療・ケアの適切性に関する研究<ASPU 初田 正文>	初山医療センター 初田 正文	400例	60施設 390 (症例)
人工呼吸器管理患者の体位交換技術とチューブ交換事故に関する研究<Ventilator Study>	熊本医療センター 島田 豊	8,400例	87施設 1,999 (症例)
冠動脈疾患治療におけるインターベンション療法の実用性についての検討<AVIT-J>	九州医療センター 冷泉田 浩二	3,000例	42施設 2,798 (症例)
胃静脈瘤に対する治療方針の確立に関する研究<PFTGV-J>	岩崎医療センター 牧野 泰裕	300+180例	40施設 224+11 (症例)
難治性腎臓病発症防止のための家庭血圧管理用計の確立<HBP-DH>	千歳東病院 西村元伸	800例	48施設 310 (症例)
心臓機能による心臓性脳血管性予防における抗血栓療法 - 標準的治療の確立にむけて (NHOAF-EXT)	大阪医療センター 櫻田之宏	1,500例	40施設 1180+565 +46 (症例)
人工呼吸器管理後の肺動脈血酸素飽和度の実態と予防に関する臨床研究 (J-PSVT)	長崎医療センター 本川 昌	2,000例	39施設 2,210 (症例)
無産産性腸出血<microbleeds>に関する大規模前向き調査 - 発生率や発症因子の把握および産後性腸出血に対するリスク評価-	熊本医療センター 大塚忠広	2,000例	43施設 825 (症例)
難治性腎臓病発症防止のための抗血小板薬の効果の検討	千歳東病院 関 直人	200例 (各100例)	43施設 プロトコル修正中
難治性進行小細胞肺癌に対するエリロニチブとドセタキセルの無作為比較第II相試験	近畿中央胸部医療センター 川口知敬	300例 (各150例)	51施設 79 (症例)

NHO研究ネットワークグループ

www.nhocrc.jp

【がん】 大阪医療センター59病院	【感染症】 三重病院39病院	【皮膚科】 東京医療センター14病院	【血液疾患】 名古屋医療センター25病院	【消化器疾患】 九州医療センター32病院
【循環器】 京都市医療センター49病院	【産科産婦人科】 名古屋医療センター36病院	【心・運動器疾患】 行山医療センター39病院	【呼吸器疾患】 近畿中央病院72病院	【外科・麻酔科】 大阪医療センター38病院
【泌尿器】 九州医療センター32病院	【糖尿病】 京都市医療センター40病院	【免疫異常】 福岡厚生35病院	【肝疾患】 長崎医療センター38病院	【経営管理】 四国がんセンター24病院

他の設置主体では必ずしも実施されないがそれぞれのある研究(セーフティネット)

【重症心身障害児(者)】 宮九州病院57病院	【神経・筋疾患】 静岡てんかん、東海玉 穂54病院	【精神疾患】 久米川病院28病院	【エイズ】 大阪医療センター59病院
---------------------------	---------------------------------	---------------------	-----------------------

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhocrc.jp

平成21年度NHOネットワーク共同研究課題

研究分野別課題数

がん(呼吸器)	2	感覚器	2
がん(消化器)	0	骨・運動器疾患	1
がん(一般)	5	免疫異常	4
循環器	6	血液疾患	3
脳卒中	2	呼吸器疾患	4
精神疾患	1	肝疾患	3
神経・筋疾患	11	消化器疾患	2
感染症	1	外科・麻酔科	1
成育医療	7	重症心身障害児(者)	4
エイズ	2	経営管理	1
糖尿病	5	多施設共同研究	19
		合計	86

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhocrc.jp

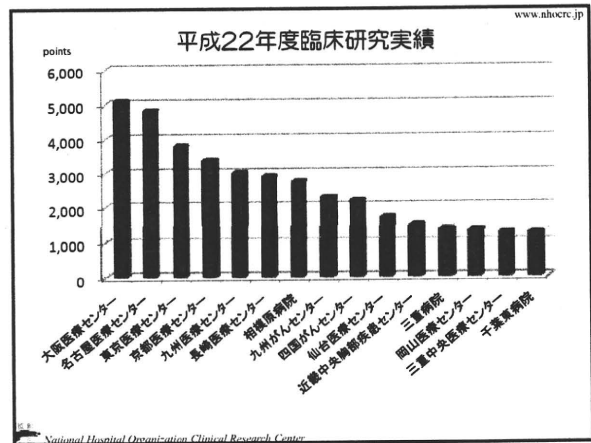
臨床研究活動実績の評価項目

① 国立病院機構が推進している治療、EBM臨床研究など	単位	ポイント	② 特許・知財財産収入	単位	ポイント
治療 実施症例数	症例	2.5	収入として	万円	0.2
GCP承認後治験実施症例数	症例	1.25	特許等出願件数	件数	10
委託臨床研究(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	特許等取得件数	件数	50
製造販売調査(文書同意なし)	症例	0.25	④ 業績発表、論文研究		
EBM推進研究実施症例数(文書同意あり)	症例	0.25	インパクトファクター	—	2
EBM推進研究実施症例数(文書同意なし)	症例	0.1	英文原著論文掲載数	本	3
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	(うち筆頭著者が当該施設のもの)	本	5
臨床研究などプロコール作成	件	3	和文原著論文数	本	1
③ 競争的資金獲得			(うち筆頭著者が当該施設のもの)	本	0.5
文部科学省科学研究費	万円	0.1	和文訳・著書数	本	1
厚生労働省科学研究費	万円	0.05	(うち筆頭著者が当該施設のもの)	本	0.5
その他の財団などからの研究費	万円	0.1	国際学会発表(講演のみ)	回	2
民間セクターからの寄附金等	万円	0.1	国内学会発表(総会、地方会含む、シンポジウム、一般演説も含む、講演のみ)	回	1

医療費110902号
平成17年11月9日

(注)項目毎の実績(単位)にポイント数を乗じたものとす。

National Hospital Organization Clinical Research Center



www.nhocrc.jp

平成22年度助成金配布額 (円)

施設	ポイント	基本額 3.0%	実績額 7.0%	合計	施設	ポイント	基本額 3.0%	実績額 7.0%	合計
大阪医療	5104.71	1,488,000	25,940,000	28,776,000	GW	28.25	874,000	190,000	864,000
名古屋医療	4837.768	1,348,000	23,990,000	25,338,000	CX	37.75	874,000	190,000	864,000
東京医療	3798.91	1,048,000	18,830,000	20,778,000	GY	33.75	874,000	170,000	844,000
京都医療	3381.852	938,000	16,770,000	18,118,000	CZ	25	874,000	120,000	794,000
九州医療	3008.9	838,000	14,820,000	16,288,000	DA	23.75	874,000	120,000	794,000
長崎医療	2896.352	808,000	14,380,000	15,708,000	DB	22.5	874,000	110,000	784,000
福岡厚生	2748.912	768,000	13,630,000	14,978,000	DC	21	874,000	100,000	774,000
九州がん	2288.484	638,000	11,400,000	12,748,000	DD	17.25	874,000	90,000	764,000
四国がん	2192.152	608,000	10,870,000	12,218,000	DE	13	874,000	90,000	734,000
仙台医療	1890.58	528,000	9,380,000	9,728,000	DF	4.75	874,000	20,000	894,000

配布額=134万8千円+4,958xポイント 総額5億4千万円

50ポイント以下の施設の基本額は半額

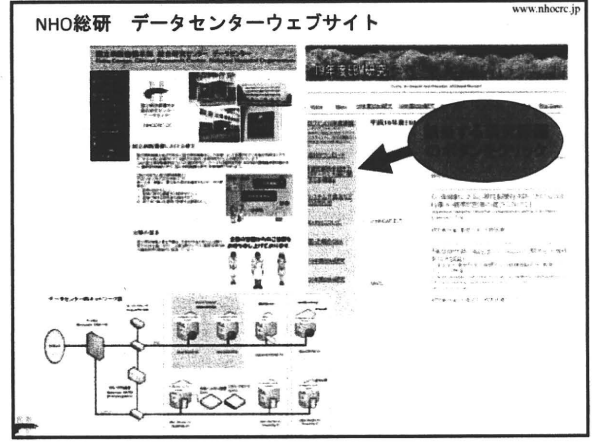
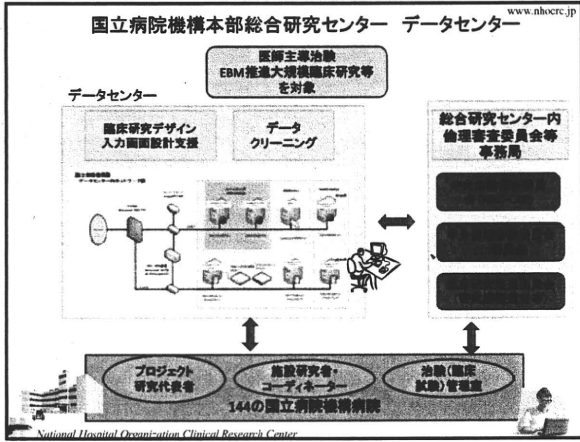
National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhocrc.jp

●CRC定員化施設 (67施設・166名)

施設名	定員数	施設名	定員数	施設名	定員数
北海道がんセンター	4	帯広東病院	4	近畿中央	4
北海道医療センター	1	西新潟中央病院	2	胸部疾患センター	4
道北病院	2	まつもと医療センター	1	刀根山病院	2
弘前病院	2	長野病院	2	大原南医療センター	4
仙台医療センター	3	水戸医療センター	2	神戸医療センター	1
水戸医療センター	2	静岡てんかん・神経医療センター	2	大分医療センター	9
新潟病院	1	天竜病院	1	岩田医療センター	1
高崎病院	1	神岡医療センター	2	岡山医療センター	4
埼玉病院	2	名古屋医療センター	7	福岡厚生	2
千葉医療センター	2	豊橋医療センター	1	福岡東医療センター	2
千葉東病院	3	三重病院	1	肥前精神医療センター	2
下志津病院	1	三重中央医療センター	2	福岡医療センター	2
東京医療センター	5	京都医療センター	4	福岡池田医療センター	1
災害医療センター	1	宇多野病院	3	熊本再春荘病院	2
東京病院	2	舞鶴医療センター	1	大分医療センター	2
村山医療センター	2	南宮都病院	1	別府医療センター	1
横浜医療センター	2	大坂医療センター	6	鹿児島医療センター	2

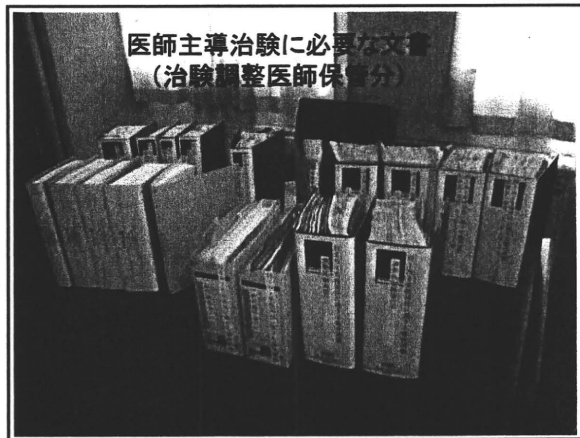
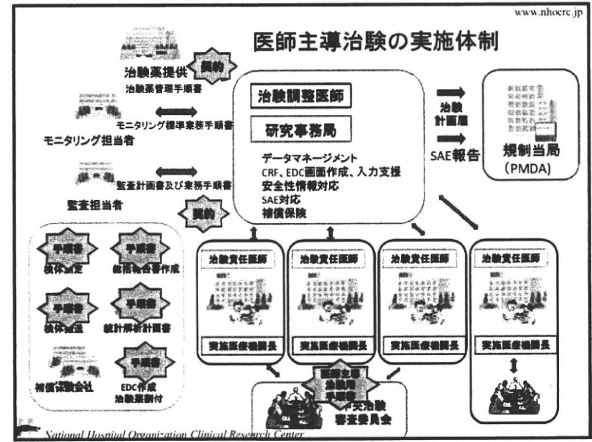
National Hospital Organization Clinical Research Center



臨床研究保険の照会先 www.nhocrc.jp

事項	会社名	東京海上日動火災 保険株式会社	三井住友海上火災 保険株式会社	株式会社 損害保険ジャパン
照会先の名称		アクティブ・ 保険センター	三井住友海上火災 保険株式会社 公務 第二部営業第一課	株式会社損害保険 ジャパン 営業開発第二部 第二課
電話番号		03-3841-1201	03-3259-3017	03-3349-4034
FAX番号		03-3841-1202	03-3293-8609	03-3348-4623

National Hospital Organization Clinical Research Center



www.nhocrc.jp

H1N1 新型インフルエンザワクチン 医師主導治験

NHO指定研究

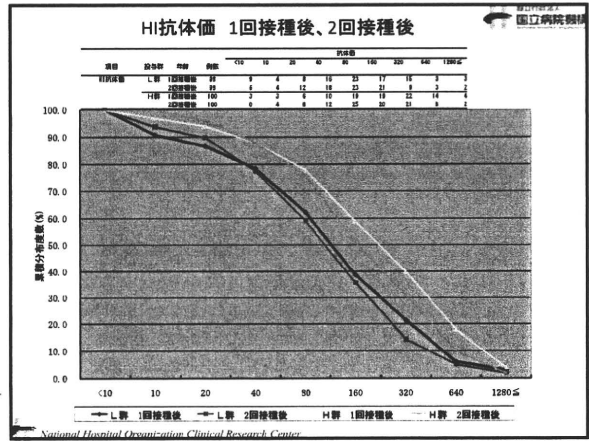
【H1N1-1】
新型インフルエンザ（H1N1）に対するインフルエンザワクチン効果試験に関する臨床試験

多施設共同
非盲検無作為化
平行群間用量比較試験

15、30μg、2回接種
各群100例 4施設

製薬企業との契約 2009年8月6日
中央治験審査委員会
治験届（PMDA） 2009年8月11日
接種開始 2009年9月17日
2回目接種の中間発表 2009年11月11日

National Hospital Organization Clinical Research Center



www.nhocrc.jp

ワクチン原則1回

新薬インフル
ワクチン原則1回
接種計画

新薬インフル
ワクチン 成人1回

小中学生接種開始へ

National Hospital Organization Clinical Research Center

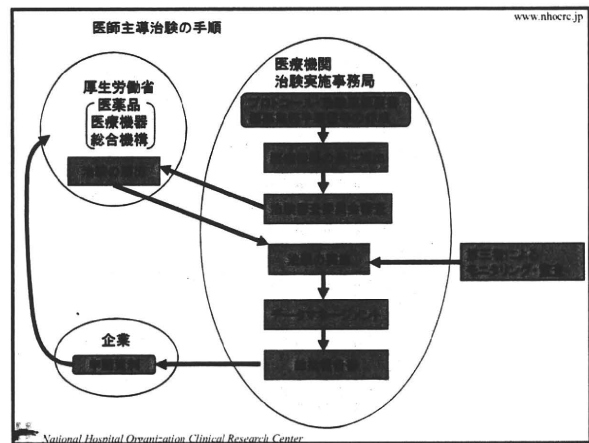
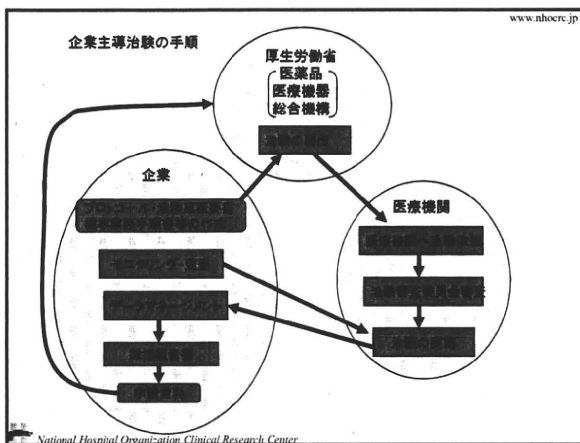
H1N1と季節性HAワクチンの免疫原性に関する小児臨床試験^{JP}

10月30日から実施
WHO推奨用量2群：3社（6NHO病院）計240人（白カラムx3）
WHO+国内既承認用量3群 1社（2NHO病院）120人（白+グレーカラム）

年齢	用法・用量	WHOの推奨用量				国内既承認の用量	
		単独接種群		同時接種群		単独接種群	
		皮下接種				皮下接種	
		0.25ml	0.5ml	0.25ml	0.5ml	0.2ml	0.3ml
6ヶ月以上3歳未満	20人	20人	20人	20人	20人	20人	20人
3歳以上6歳未満		10人	10人	10人	10人	20人	20人
6歳以上13歳未満		10人	10人	10人	10人		20人

WHOの推奨用量：4価H1N1ワクチン（BK-FLU（H1N1））、季節性HAワクチン（BK-FLU（TIV））
既承認の用量：H1N1ワクチン（BK-FLU（H1N1））

National Hospital Organization Clinical Research Center



www.nhocrc.jp

治験開始まで

- 治験薬提供会社との契約、治験薬概要書、治験薬管理手順書作成
- 治験実施計画書、同意説明文書の作成、CRF作成、日誌等のツールや体温計などのGoodsの調達
- EDC (Web-based Data Capture) 入力画面設計と教育マニュアル作成
- 無作為割付ソフト作成
- 治験実施施設の選定、実施施設のSOP入手、確認、分担医師リスト
- モニタリング標準業務手順書、監査計画書及び各種業務手順書作成
- 監査、検体測定、検体搬送、総括報告書作成、統計解析計画書、EDC作成業者、補償保険などの購入(入札)、契約
- SAEおよび安全性情報などの手順作成
- 治験計画届提出
- Kick-off ミーティング開催
- 臨床試験登録
- GCP第15条の7の14) 「その他試験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書」

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhocrc.jp

重要な有害事象報告の流れ(書類のながれ)

★書類は、FAXにて授受し、保管する

1) 発生
2) 発生につながらないか検討する
3) 発生が重大なものであるか
4) 発生が重大なものであるか
5) 発生が重大なものであるか
6) 発生が重大なものであるか
7) 発生が重大なものであるか

厚生労働大臣
PMDA
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhocrc.jp

治験開始後

- 治験薬の搬入
- 安全性情報・SAE ⇒ FAXで授受(時間記録のため)
- Web-based Data Capture (WBDC)によるデータ入力と進捗管理
- セントラルデータマネージメントと直接モニタリング(SDV)
- 安全性情報のIRB審議(中央治験審査委員会)
- 施設における監査への対応
- 治験薬の回収

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhocrc.jp

治験中に入手した外国情報等 (外国症例情報・措置報告・研究報告の流れ)

厚生労働大臣
PMDA
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

★書類は、FAXにて授受し、保管する

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhocrc.jp

治験終了届提出後

- 治験終了届提出
- 安全性情報のMedDRAコーディング
- 症例検討とデータ固定
- 統計解析
- 総括報告書作成

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhocrc.jp

治験責任医師の立場で 企業治験とどこが違うか

- 医師主導治験に対応したIRB選択など施設内手順が対応しているか
- 治験実施計画書、同意説明文書など資料は電子媒体で配信するため、印刷し、goodsの取り揃えなどはすべてCRCが対応
- 割付記録、スクリーニング名簿などの管理はすべてCRCが対応、モニターはチェックのみ
- SAEが発生した時の対応
- 総括報告書への署名

National Hospital Organization Clinical Research Center

医師主導治験のメリット

Publication rightは
医師が持つ

+ cost , speed?

「統計手法の選び方と症例数の設計」

国立保健医療科学院 技術評価部
飛田英祐

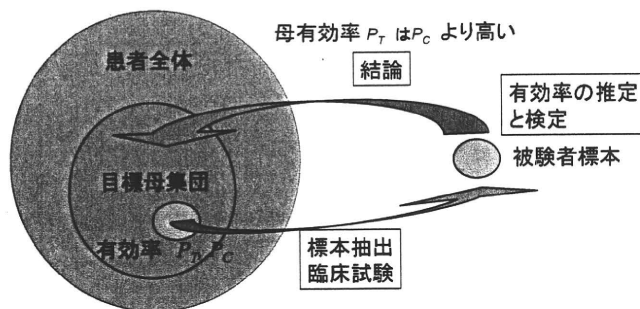
Department of Technology Assessment
and Biostatistics, NIPH

医学データの種類

- 連続変数: 量的に測定できる連続的な測定値
 - (例)身長、体重、血圧、臨床検査値、測定値
 - 表記の仕方: 平均値、標準偏差、中央値、四分位点など
- 離散変数:
 - 順序尺度: とびとびの値をとり、順序関係はあるが絶対量としての意味はない測定値。
 - (例)全般改善度(著明改善・改善・不変・悪化・著明悪化)、腫瘍縮小効果(完全奏効・部分奏効・不変・安定・進行)
 - 名義尺度: 順序関係がない分類のための変数。
 - (例)性別の“男”と“女”、職業の“管理職”、“事務職”、“技術職”喫煙習慣の“あり”、“なし”、“やめた”。
 - 表記の仕方: 人数、割合(%)など

統計的な推論の考え方

目標母集団と標本との関係



プロトコルにおける主要な規定事項

- 試験目的の明示とその設定根拠
 - 統計的仮説(優越性、非劣性、同等性、用量反応関係の有無など)
- 対象集団の規定(選択/除外基準)
- 試験薬(被験薬、対照薬)
 - 対照の選択(単群、実薬対照、プラセボ対照など)
- 試験デザイン
 - 並行群間比較、クロスオーバー、要因試験など
 - ランダム化(層別、最小化法、クラスターなど)
 - 盲検化
- 評価項目(主要評価項目、副次評価項目)
- 統計解析
 - 解析対象集団(中止・脱落等の症例の取扱い)
 - 中間解析の実施
- 目標症例数とその設定根拠

最少の被験者と資源で、最大の精度を確保し、偏りのない、明確な結論を得ること

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の定義
- 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

バイアスを回避するために

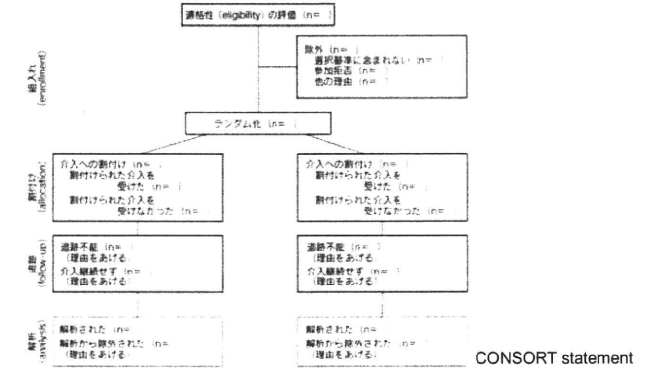
- ランダム化(無作為化) randomisation
 - 被験者をいずれかの治療群にランダムに割り付ける
 - 選択バイアスの除去 ⇔ 比較可能性(公平性)の保証
 - ⇔ 比較の妥当性
 - 未知予後要因についてもバイアスを除去できる
 - 事後的な調整(重回帰や共分散分析など)では、未知要因のバイアスの除去はできない
- 盲検化 blinding
 - 患者および医師のいずれにもどの治療が施されているかを知らせない(二重盲検法; double blind)
 - 選択バイアス、評価バイアスならびに処置バイアスを防ぐ

解析対象集団

- ITT (Intention-to-treat) の原則
 - 予定された試験治療のコースを遵守したかどうかにかかわらず、割り付けられたグループのまま追跡され、評価され、解析されるべきである
 - 試験計画違反や中止の有無にかかわらず、全ての無作為化された被験者を解析対象とする
- FAS (Full analysis set)
 - 無作為化された全被験者から除くべき理由のある最低限の被験者を除外した集団
 - 主要な登録基準を満たしていない、試験治療を一回も受けていない、無作為化後のデータが無い被験者
- PPS (Per protocol set)
 - プロトコルに適合した被験者の集団

解析対象集団

図 ランダム化比較試験の各段階の被験者 (subject) の数を示すフローチャート

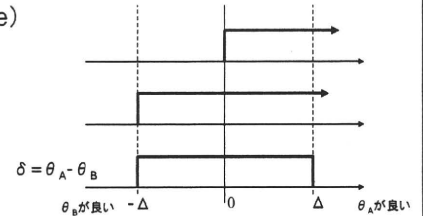


主要・副次評価項目

- 主要評価項目 (primary endpoint)
 - 試験の主要な目的に直結した医学的にも裏付けられた客観的評価が可能な説得力のある証拠を与え得る項目
 - 試験の実施可能性
 - 試験期間
 - 必要症例数
 などの試験の重要な特性に関連
 - 評価時点も含めて検討することが必要
- 副次評価項目 (secondary endpoint)
 - 主要評価項目以外の評価項目

比較方法

- 優越性 (superiority)
 - 試験薬が対照薬よりも優れることを示す
- 非劣性 (non-inferiority)
 - 試験薬が対照薬より、ある一定の値 Δ 以上に劣らないことを示す
- 同等性 (Equivalence)
 - 試験薬と対照薬の効果が異なるない (同等) ことを示す



統計的仮説

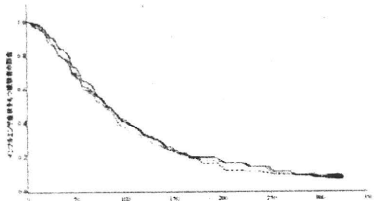
- 仮説 (優越性);
 - 帰無仮説: 「A治療群の効果 = B治療群の効果」
 - 対立仮説: 「A治療群の効果 \neq B治療群の効果」
- 仮説 (非劣性);
 - 帰無仮説: 「A治療群の効果 \leq B治療群の効果 $-\Delta$ 」
 - 対立仮説: 「A治療群の効果 $>$ B治療群の効果 $-\Delta$ 」

高い値ほど効果が高い場合
 Δ : 非劣性マージン

「効果」: 平均値 (母平均)、有効率 (母比率)、〇年生存率 (ハザード) など

統計手法の基本的な一例

目的	連続変数	2値データ	生存時間
分布の記述	ヒストグラム、箱ヒゲ図、散布図	ヒストグラム、分割表	生存曲線 (Kaplan-Meier法)
要約統計量	平均値、中央値、分散、SD、SE、パーセント点、相関係数	頻度、一致度、相関係数	x年生存割合、中央生存期間
検定	t検定、分散分析、Wilcoxon検定	χ^2 検定、Fisher正確検定	logrank検定
検定 (調整)	共分散分析	Mantel-Haenszel検定、logistic回帰分析	層別logrank検定、Cox比例ハザードモデル



	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
中央値 (時間)	78.0	81.0	81.8
95%信頼区間	68.4, 88.6	72.7, 91.5	73.2, 91.1
OP 群との差 (時間)	-3.8	-0.8	---
Cox 比例ハザードモデル			
傾斜係数	-0.0512	-0.0501	---
標準誤差	0.0788	0.0786	---
z 統計量	0.646	0.670	---
95%信頼区間	0.703, 1.129	0.814, 1.157	---
p 値 (両側)	0.4836	0.7015	---

ハザード = $h_0(t) \exp(\text{薬剤群} + \text{喫煙の有無} + \text{ベースライン症状} + \text{国} + \text{ウイルス型} + \dots)$

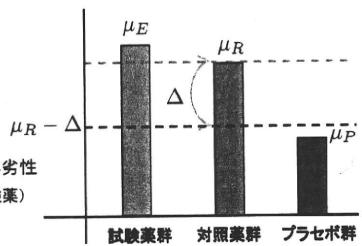
用量反応性試験

- 用量反応性試験における統計解析
 - 傾向性検定 (用量反応性の確認)
 - 線形回帰 (連続反応)
 - Williams の検定 (連続反応)
 - Jonckheere の検定 (順序カテゴリ反応)
 - Cochran-Armitage 検定 (2値反応)
 - 一元配置分散分析による対比検定 (用量反応性、用量反応曲線の形状、有効用量の同定)
 - Emax モデル (用量反応曲線の形状: 連続反応)
 - ロジスティックモデル (用量反応曲線の形状: 2値反応)
 - プラセボないし対照用量との比較 (有効用量の同定)

3群比較試験

□ 試験薬群、実薬対照群、プラセボ群の3群を設定した下での比較試験

- 例
 - ・ 試験薬 vs プラセボ
試験薬 vs 対照薬
 - ・ 対照薬 vs プラセボ
試験薬 vs 対照薬

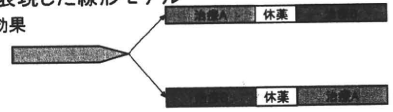


分析感度を保証した下での非劣性 (プラセボ < 対照薬 - Δ < 試験薬)

その他の試験デザイン

□ クロスオーバー試験

- 持ち越し効果
- クロスオーバー試験を表現した線形モデル
 - 時期の効果、持ち越し効果

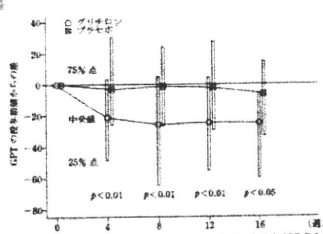


□ 要因試験

- 治療A, Bの両方の効果
- 併用効果

	A	B
併用	P(=P+A)	B(=P+B)
併用	A(=A+P)	A+B

評価項目と評価時点



4.6 エコノミクスと行動経済学の組みあわせによる検定結果 (両側 p 値) の過半数ポイントと検定手法

	4 週	8 週	12 週	16 週
(1) 時点毎の GPT 値				
t 検定	0.3928	0.2953	0.0411	0.1185
F 検定 (対数変換)	0.2099	0.1024	0.0128	0.0573
Wilcoxon 順位和検定	0.1882	0.1721	0.0186	0.0599
ANCOVA* (対数変換)	0.0276	0.0325	0.0023	0.0167
(2) ベースライン値からの差				
t 検定	0.0695	0.1033	0.0164	0.0593
F 検定 (対数変換)	0.0292	0.0477	0.0061	0.0285
Wilcoxon 順位和検定	0.0475	0.0255	0.0009	0.0256
Wilcoxon 順位和検定 (対数変換)	0.0262	0.0143	0.0014	0.0070
(3) ベースライン値からの変化率				
t 検定	0.0431	0.0245	0.0029	0.0060
Wilcoxon 順位和検定	0.0262	0.0142	0.0014	0.0070

□ 評価する時点についても事前に決めておく必要がある (評価時点を含めた主要・副次評価項目を設定すべき)

経時的繰り返し測定データ

□ 評価項目の時間的変動を追跡し、観察されたデータ

□ 解析方法

- 曲線下面積 (AUC)
- 繰り返し測定の分散分析
 - 欠測値がほとんど無い
 - 各治療群での被験者の個人個人の反応プロファイルは均質典型的なモデル

$$Y = \mu + \text{薬剤群} + \text{時点} + \text{薬剤群} \times \text{時点} + \epsilon$$

- 線形混合効果モデル
 - 被験者内の観測データ間の相関を考慮
- 一般化線形モデル
- 個体ごとの反応プロファイルを考慮する

臨床試験におけるデータの特徴

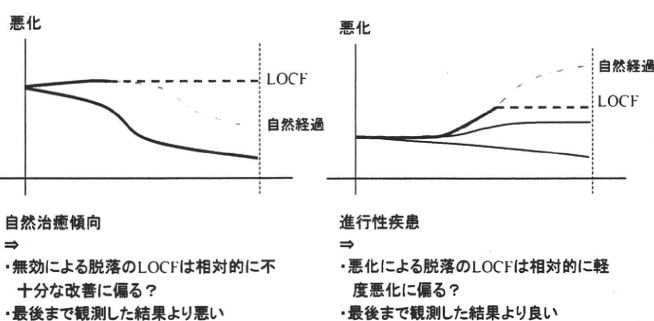
- 計画していた通りに全ての観測時点で、全ての症例に対してデータが測定、つまり、欠測・脱落データが生じる
- 欠測値を含む解析上の問題点
 - 症例数の減少に伴う「推定精度の低下」
 - 検出力の低下、信頼区間幅の広がり
 - 症例の状態、特性に応じた選択的な欠測に伴う「バイアス」
 - 選択バイアスが生じ、解析結果の乖離
- 欠測値の補完方法または解析方法を試験計画書で定める

欠測データに対する解析方法

- Observed case analysis
 - complete-case: 欠測のない症例だけを対象として解析
 - Available-case: 得られたデータを利用して解析
- 欠測値の補完
 - LOCF (Last Observation Carried Forward)
 - 最悪値、最良値の代入
 - 統計モデルによる推定値の代入
 - 回帰モデルに基づく方法
欠測値を予測する回帰モデルを作成し、補完データを作成
 - 傾向スコアに基づく方法
欠測確率が同じくらいの症例のデータで補完する
- 欠測メカニズムの考慮
- 経時的推移のモデル解析

複数の解析対象集団、
欠測値の補完方法での一貫性

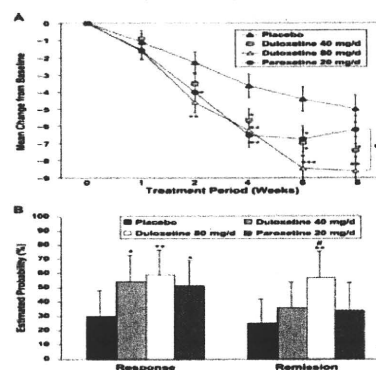
LOCFの偏り



統計モデルによる補完

Goldstein, D.J., et al. Journal of Clinical psychopharmacology 2004;24: 389-399.

- 混合モデルにより最終来院時の反応を推定
- ベースラインと8週の平均値の差を推定
- 推定された8週の反応より有効・無効を判定
- 推定した有効性判定結果に基づき治療間比較する



中間解析

- 中間解析:
計画されていた途中のある時点までに集積されたデータに対して、集計、解析を行うこと
- 中間解析の目的
 - 有効性が疑いなく立証された場合(有効中止)
 - 十分な治療効果を示す見込みがないことが判明した場合(無効中止)
 - 許容できない有害事象(副作用)が発現した場合に試験を早期に中止する。
 - 患者を不要なリスクに晒させない
 - 時間・費用・人的資源の節約
 - 有効な治療を早期に患者に施せる

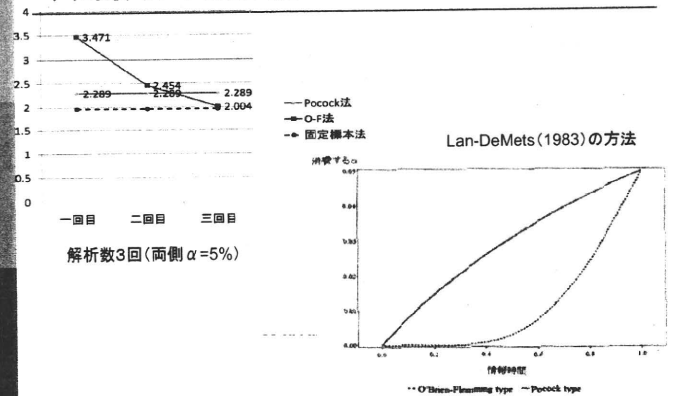
中間解析の注意点

- プロトコルの事前明記
- 独立モニタリング委員会の設置と組織体制
- 中間解析と多重性
 - 検定を繰り返すことによるType I errorの増大を防ぐ
 - 最大必要症例数は増えるが、期待必要症例数は減らせる
- 試験途中における開鍵の影響
- 継続、症例数の再設定を伴う継続など
 - 症例のリクルート、処置、評価に対するバイアス

中間解析における多重性の調整

- Pocock(1977)の方法:
 - 各中間解析で同じ有意水準を用いて検定
- O'Brien-Fleming(1979)の方法:
 - 各中間解析で有意水準を逐次緩めて検定
- Lan-DeMets (1983)の方法 (α 消費関数):
 - 回数、サンプルサイズに応じた情報時間により、有意水準を決める方法で、上記の方法の拡張であり、一般的に利用されている

中間解析の限界値



独立データモニタリング委員会 (IDMC)

Independent Data Monitoring Committee

- 臨床試験の継続の適否、プロトコルの変更について審議
- 主要な有効性データ及び安全性データを適当な間隔で評価し、治験依頼者に「継続」、「変更」、「中止」のみを勧告する
- 公平性、機密性、確実性を保持するため
 - 標準業務手順書(SOP)の作成と管理
 - プロトコルへの明記
 - IDMCメンバーの選択
 - 少なくとも3名(対象疾患分野の専門臨床家、生物統計家)
 - IDMCの独立性の確保

Adaptive Design 適応型デザイン

- 中間解析で観察された有効性・安全性データに基づき、試験デザインそのものを見直し、必要に応じて変更
 - 介入群数の変更(追加/削除、用量選択)
 - 症例数の変更(サンプルサイズ、イベント数、期間など)
 - 評価項目
 - 仮説
- 問題
 - 中間解析及びアダプテーションの内容を事前計画
 - 第I種の過誤(Type I error)の増大
 - 統計的方法論の発展によりかなりの問題解決
 - 効果の推定
 - バイアス: 中間結果を知ることによる症例のリクルート、処置、評価

目標症例数の設計

- なぜ症例数を見積もる?
 - 統計学的有意差検定で治療効果が有意とならなかった場合の解釈として
 - 治療の真の効果は期待されたほどではないのか?
 - 治療の真の効果は期待された程度にあるが、例数が少なかったため有意にならなかったのか?
 - の区別がつかない。
 - 倫理的には、多すぎても少なすぎても問題であり、必要な最小限の症例数をリクルートすべき
 - 計画した臨床試験デザインでの実施可能性の検討

サンプルサイズの計算式-平均値の差

- 1群あたりの症例数
 - 優越性

$$n = 2 \left(\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{\delta/\sigma} \right)^2$$
 - 非劣性

$$n = 2 \left(\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{(\delta + \Delta)/\sigma} \right)^2$$
- δ/σ : 母平均の差/母標準偏差
- Δ : 非劣性マージン
- $t_{\alpha}(\nu)$: 自由度 ν の t 分布の上側 $100 \times \alpha$ %点
- Z_{α} : 標準正規分布の上側 $100 \times \alpha$ %点

サンプルサイズの計算式-比率の差

□ 1群あたりの症例数

■ 優越性

■ 非劣性

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

$$\delta = p_A - p_B$$

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

$$p = \frac{p_A + p_B}{2} \quad \bar{p}_B = p_B + \frac{1}{2}(\delta + \Delta)$$

$$R = \sqrt{2p(1-p)} \quad R_{NI} = \sqrt{(\bar{p}_B - \Delta)(1 - \bar{p}_B + \Delta) + \bar{p}_B(1 - \bar{p}_B)}$$

サンプルサイズの計算式-生存時間の差

□ ハザード比の推定 (t^* : 最終評価時点)

$$\hat{\theta} = \frac{\log S(t^*)}{\log S_0(t^*)}$$

$S_0(t^*)$: 時点 t^* での対照薬の期待生存率

$S(t^*)$: 時点 t^* での試験薬の期待生存率

□ 必要なイベント数

■ 優越性

■ 非劣性

$$e = \left(\frac{\hat{\theta} + 1}{\hat{\theta} - 1} \right)^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \quad e = \left(\frac{2 + \Delta_H}{\Delta_H} \right)^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

□ 1群あたりの症例数 (中途打ち切りなし)

$$n = \frac{e}{(1 - S(t^*)) - (1 - S_0(t^*))} \quad n = \frac{e}{2 - 2S_0(t^*)}$$

他の解析方法における症例数設計について

□ 調整解析

- 共分散分析、ロジスティック回帰分析、Mantel-Haenszel 検定、Cox比例ハザードモデル

□ ノンパラメトリックな解析

□ 中間解析 など

□ 統計モデルを用いたシミュレーションによる方法

- モデルの妥当性、乱数、繰返し数

□ 一般的な症例数設計の利用

- 簡単な計算ではあるが、Over Powerの傾向

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

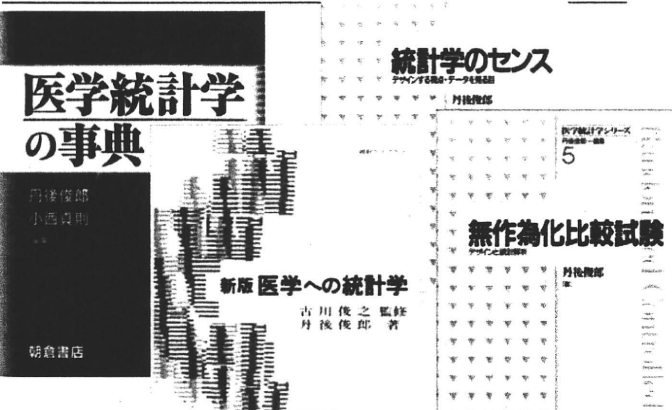
を十分に考慮したセンスある研究デザインが研究成功のための必須条件

□ 計画段階から経験のある生物統計家との協力・議論が必要

- 統計家の臨床的知識

- 医師の統計学的知識

参考図書



科学院における研修の案内(生物統計学)

□ 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(1~3年間)
- インターネットによる遠隔教育「生物統計学」(3カ月)
- 短期研修
「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」
プロトコルが作成できる即戦力となる臨床医の育成
期間:1カ月(科学院での講義6日間+遠隔教育)

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

平成22年度 臨床研究のデザインと作り方に関する研修
(平成22年9月3日、国立病院機構本部、東京)

第1日目 講義

仮説と主要評価項目の選び方

国立病院機構 九州医療センター
臨床研究センター長 岡田 靖

臨床研究の進め方講義日程

- 1 リサーチテーマ
- 2 仮説
- 3 主要評価項目
- 4 実施可能な研究デザインの設計
- 5 説明同意文書の作り方
- 6 臨床研究に関する倫理指針
- 7 統計手法の選び方と症例数の設計
- 8 ディスカッション

引用文献

文献1. Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady, Thomas B. Newman; Designing Clinical Research 3rd Edition, 医学的研究のデザイン 第3版 研究の質を高める疫学的アプローチ, 木原雅子/木原正博訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009.2.25, 392頁, ¥4,700

文献2. Daniel W. Byrne; Publishing Your Medical Research Paper, What They Don't Teach in Medical School, 国際誌にアクセプトされる医学論文 研究の質を高めるPOWERの原則, 木原正博/木原雅子訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009.3.25, 233頁, ¥4,500

文献3. 大出伸子, 小島富美雄, 小松慶史, 高橋理, 藤田安幸, 福井次夫, 櫻井精夫; 臨床研究マスターブック, 福井次夫編集, 医学書院, 東京, 2009.4.15, 306頁, ¥3,800

文献4. 八橋 弘; 研究仮説と主要評価項目の選び方, 厚生労働科学研究費補助金臨床研究推進事業 国立病院における臨床研究データ管理システムの構築を中心とした基礎研究平成21年度報告書 (伊藤澄博編), 328-337, 2010年3月

研究を構成する要素：研究プロトコルのアウトライン

構成要素	目的
研究テーマ	どういうテーマを研究しようとしているか？
研究の意義(背景)	なぜその研究テーマが重要か？
研究デザイン	どのように研究を実施するか？
研究期間	
研究のタイプ	
対象者	どのような研究対象者をどのように獲得するか？
選択基準	
サンプリング方法	
観察因子(変数)	どのような因子(変数)を測定するか？
予測因子	
交絡因子	
アウトカム	
統計学的事項	研究の規模はどれくらいで、データをどのように解析するか？
仮説	
サンプルサイズの推定	
解析方法	

(文献1-4から引用)

仮説hypothesis

仮説とは、研究テーマを統計学的検定になじむような形に表現し直したもの。
仮説を立てることで、サンプルサイズの推定が可能となる

仮説とは、研究テーマを、サンプル、研究デザイン、予測因子、アウトカム(結果)を用いて、簡潔に表現したもの

仮説を立てる目的は、研究テーマの答えを(有意差検定という)統計学的手法に置き換える基礎を作ることにある

記述研究には仮説は必要ない

分析的研究と実験的研究では、統計学的検定を行う前提として、主たる予測因子-predictorとアウトカムの間に予想される関係について仮説hypothesisをあらかじめ立てておく必要がある

(文献1-4から引用)

よい仮説の条件

1.簡潔であること

簡潔な仮説は、1つの予測因子(predictor)と1つのアウトカムからなる。

2.的確であること

的確な仮説とは、対象者、観察因子(変数)、統計学的検定の適用の仕方が明確に表現されている。

3.研究を始める前に立てること

(文献1-4から引用)