

介入研究におけるコーディネーター

- 多施設、単施設いろいろ
- 施設当たりの対象数は観察研究ほどは多くない
- デザインがさまざま
 - ランダム割り付け、盲検試験、オープン試験など
 - 介入が一時的で観察期間が長い、介入自体が長期継続く...
- 対象者への説明が重要「いったい何をされるのか？」
- 病棟や関連部署への協力依頼、周知徹底が必要
- 誰が、どのように、なにを担当するかの役割分担や「動き」を明確に決める

ここでトランスレーショナルリサーチについて

トランスレーショナルリサーチ (TR) とは

基礎研究で見出された新規発見を
臨床に役立つ応用として翻訳するために必要な
一連の研究を立案・実行する過程



TRの特徴

- 初めて臨床応用する
- これまでに臨床試験は行っているが症例数が少ない
- その物質や治療に関するエビデンスが十分ではない

→
有効性の評価 ≒ 安全性の評価
特徴の把握

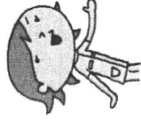
TRの特徴

既存の治療で効果が得られない患者を
対象にすることが多い



研究対象者が研究治療に寄せる期待が
非常に大きい

これまでこんなことをしています



倫理委員会への申請から実施準備まで

- プロトコルの作成補助、理解
- CRF、同意説明文書作成
- 患者管理ツールの作成
- 準備までのスケジュールの把握と作業管理
- 各部署、協力者への依頼
- 使用機器の選択、機器メンテナンスの手配
- 採血管、検体の取り扱い等に関する取り決めと手順
- 各種委員会の組織と依頼、委員会手順
- 運営に関する手順
- 関連部署での勉強会の開催
- 対象者のスクリーニング

倫理委員会
申請前

倫理委員会承認後

実施前（イントリーから実施まで）

- 症例検討会の開催
- 研究説明時、同席
- 症例が決定したら再度当該病棟などでの勉強会の開催
- 関連部署、関係者への連絡
- 手順書をもとに、具体的な動きのシミュレーション
- 物品等の最終確認
- 病棟への指示、検査オーダー
- 患者・家族への説明

実施中

- 実施時の調整
- 病棟のサポート
- 対象者の観察、家族への経過説明
- スジュールの管理
- データ収集
- 検体の処理
- 各部署への連絡報告
- 有害事象発生時の対応
- 安全性評価委員会への報告
- 倫理委員会への報告
- 各部署への報告

終了後

- 独立委員会の開催
- 倫理委員会への報告
- 各委員会への報告
- 各部署・病棟への報告
- 患者、家族へのフォローアップ

中止時

- 各委員会への報告
- 各部署・病棟への報告
- 患者、家族へのフォローアップ

実際やってみるといろいろと
考えるところが……

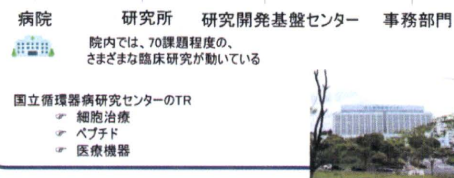
研究者側からも
協力してくださった対象者側からも
研究協力者側からも
利益のある研究であってほしい
そう思いながら支援しています

トランスレーショナルリサーチ (TR)にかかわるリサーチナースの活動の実際

88 国立循環器病センター 臨床研究部 研究開発室
 ○土井香、宮本恵宏、北風政史

国立循環器病研究センター

循環器領域における高度医療と研究を行う



トランスレーショナルリサーチとは

基礎研究で見出された新規発見を臨床に役立つ薬剤や治療に応用するために必要な一連の研究を立案・実行する過程

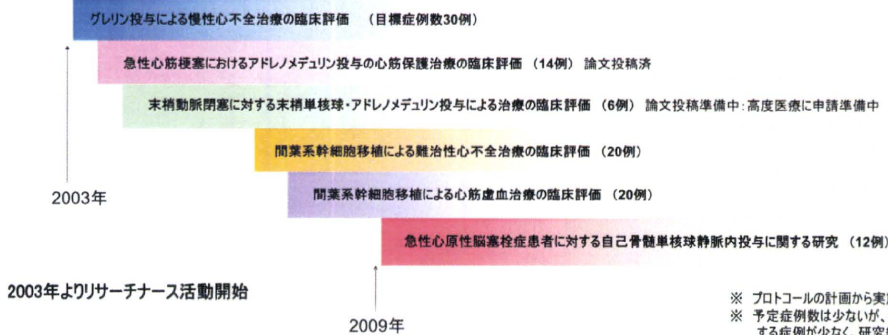
- ・ 初めに臨床応用する
- ・ これまでに臨床試験は行っているが症例数が少ない
- ・ その物質や治療に関するエビデンスが十分ではない



有効性の評価 ≤ 安全性の評価
 特徴の把握



NCVCのTR



リサーチナースの役割

- 研究対象者の権利や心情を重視した立場での研究への参画
- 研究に協力していただくスタッフとの連携
- 進捗を含め試験全般における管理

こんなことをしています



| 倫理委員会への申請から実施準備まで | 実施中 | 終了後 |
|---|--|--|
| 申請前委員会 ・ プロトコルの作成、理解 ・ CRF、同意説明文書作成 ・ CRF記入手順書、管理手順書 ・ 患者管理ツールの作成 ・ 準備までのスケジュールの把握と作業管理 ・ 各部署、協力者への依頼 ・ 使用機器の選択、機器メンテナンスの手配 ・ 採血管、検体の取り扱い等に関する取り決めと手順 ・ 各種委員会の組織と依頼、委員会手順 ・ 運営に関する手順 ・ 関連部署での勉強会の開催、対象者のスクリーニング | 実施中 ・ 実施時の調整 ・ 病棟のサポート ・ 対象者の観察、家族への経過説明 ・ スジュールの管理 ・ データ収集 ・ 検体の処理 ・ 各部署への連絡報告 ・ 有害事象発生時の対応 ・ 安全性評価委員会の開催 ・ 倫理委員会への報告 ・ 各部署への報告 | 終了後 ・ 独立委員会の開催 ・ 倫理委員会への報告 ・ CRFの完成、受け渡し ・ 検体提出や検査結果の確認 ・ 中止時 ・ 委員会への報告 ・ 各部署・病棟への報告 ・ 患者、家族へのフォローアップ |

実際の試験より・・・こんなことがあります

検査が多くて実施が難しい!

「スクリーニング検査が多くスクリーニングに長い入院を要したり、ハードスケジュールで体調を崩す人も」
 また、煩雑になりすぎて、欠測なども起こりやすくなる
 ⇒ 確実に実現可能で無理のない実施計画検査スケジュールの調整

有害事象の多くは「未知」

基礎研究やごく少数のヒトに使用経験があってもなにが起こるかはわからない
 ⇒ 病棟や患者、リサーチナースが協力して「好ましくない出来事」を早期発見する

もしも有害事象がおこったら・・・

各部署に報告、事象によっては試験を一時中止し、すぐに外部委員会の開催準備

患者さまと家族への説明1

研究の説明は責任医師から詳細に! (必ず同席)
 その後、本人・家族とリサーチナースだけの時間を作ることで質問続出! この対応だけで1~2時間要することも・・・
 でも緊張していた表情が「変わる」!
 いくらその場でサインするといっても、いったん持ち帰ってよく考えていただくように。
 持ち帰って話し合うことでさらなる質問が出ることも多いので、約束の日とその質疑応答してから
 意思表示 (同意書のサイン) をいただく→「よく考えて疑問も解けたので入ります」

混合診療とのかねあいは?

⇒ 研究の診療、保険診療の切り分けを明確に
 事務関係との打ち合わせを密に行う



対象者の選択

試験治療のまえに守らないといけない倫理上のことが実践できていないのに、エントリーする
 ⇒ 1例ごとに症例検討委員会を開催。
 その中で適格性について検討

患者さまと家族への説明2

「安全性を見る」段階で「効きます。安全です。」
 と言ってしまう。「なにも起こらない」と決めて、
 リスクについての説明が十分ではないことも
 ⇒ 説明の仕方、内容に十分であらかじめ打ち合わせる
 説明に必ず同席する

「なんで手伝わないといけないの?」

研究所発の研究で、主任研究者が研究所の研究者だと、病棟、臨床医は「勝手に研究をやっている」と感じてお願いしたい事もやられている感) ではない。研究者は臨床のことに理解が少なく、自分の研究に夢中。
 ⇒ どの職員も患者さんがよくなる新しい治療につながることは興味いっぱい。やることだけをお願いするのではなく、各部署、各職種に研究についての説明を十分に行い、協力者を巻き込んでいけるように

受ける側の期待がとても大きい

対象の多くは「これまでの既存の治療が有効ではない人」なので、期待が大きい!! → 話を十分に聞かず「やります!!」
 実際にはトドの経験が少なく、エビデンスが十分ではないし、
 効くは限らない
 ⇒ 何度も時間をかけて説明

Therapeutic misconception

研究者や協力者、実施者の中で、「研究」と「治療」とが混同してしまう

「この研究をもっと広げていきたい」

基礎実験から臨床応用、その先までのストラテジーをたてるように
 定期的なミーティングを行い、次の計画立案を図る

目指すものは?

研究者側からも対象側からも、協力する側からも利益のある研究になるように

- 研究者: 新しい治療法の確立
 患者: 治療の選択肢が増える
 治療が困難だったものが治療が可能となる可能性
 協力する人: 多くのTRは非常に新しいもの。
 最新の治療法や検討されている治療についての知識を得る機会になる

これからのTR支援に向けて・・・

- プロトコル作成に必要な知識を持つ
- プロトコルを科学的な視点で理解する知識を持つ
- 倫理面での知識
- 機能的な支援体制を組織する
- 研究全般についての知識を持つ
- そのうえで、研究者や他部署に対して意見を述べられる臨床と研究を結ぶように調整する能力を養う

患者さんを守り
 研究を守る

臨床研究の情報提供に関するアンケート結果

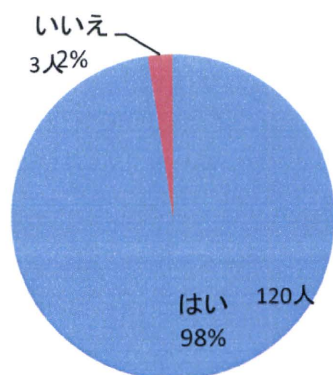
実施期間：2010年10月2日3日

実施方法：第10回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 in 別府にて、臨床研究の啓発活動に用いている治験と臨床研究のパンフレットを置き、活動のPRを行い、来訪者にアンケート回答を依頼。

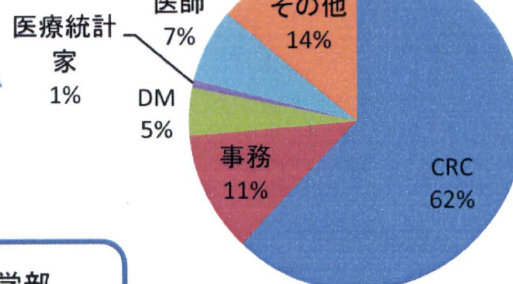
回答者数：123人



Q. 日常業務で治験・臨床研究にかかわることがありますか？

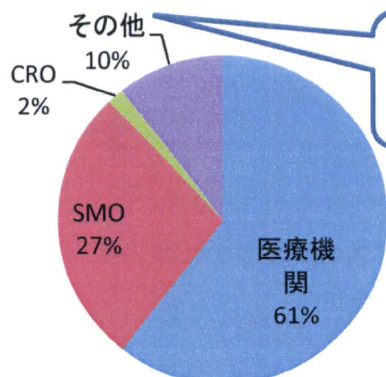


はいと答えた120人の背景



スタディコーディネーター
IRB/REC 研究倫理コンサルタント
モニター、事務局、EDCベンダー、
SMO、CRO

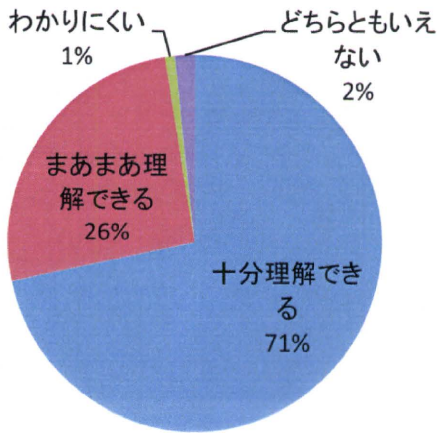
Q. どのような組織で業務にあたっていますか？



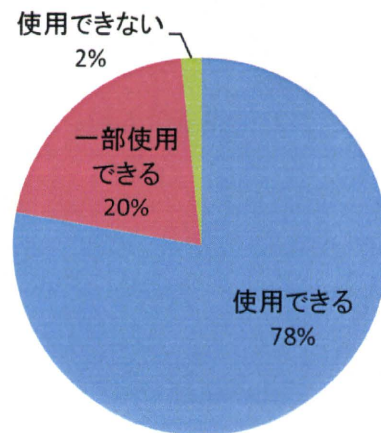
EDCメーカー、大学医学部、
NPO、財団、依頼者、TMO、
メーカー

パンフレットについての感想 新しい「くすり」はどうやってできるの？

Q. 治験について理解できますか？



Q. 患者さんや一般の方を対象に使用できるでしょうか？



がんのPhase1では健常人を対象としない・治験（臨床試験）と書くと「治験」と市販後臨床試験が同じもののように見えるのでは？

一部専門用語で説明が書かれているような・・・

わかりやすく書かれている

高齢者、理解力の低い人には文字の大きさやボリュームの変更が必要

文字が多い

字が小さい

字が多すぎる

アセントなみに文字を少なく

オリジナルなのですべてを使用してはいけなと思ったので

ボリュームが多い

盛り沢山

Q&Aは良いと思う

IRBについて詳しく記載があればと思った

高齢者が多いので、字の大きさがもう少し大きいほうが良いかなと思う

漢字が多い

字が小さい

簡略版とこれがふたつあったらよい

説明が難しい

小児科などの保護者が読むにはいいかもしれないが、糖尿病、高血圧、COPDなど比較的高齢者の被験者や患者には量は多くて読みにくそう

専門用語が多い

字が多くて読みにくい

興味のある人にはいいと思う

プラセボについても書かれてあるとよいと思う

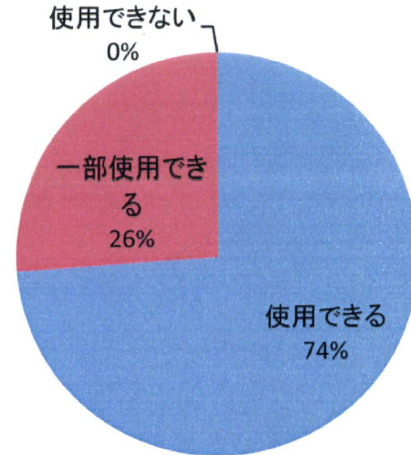
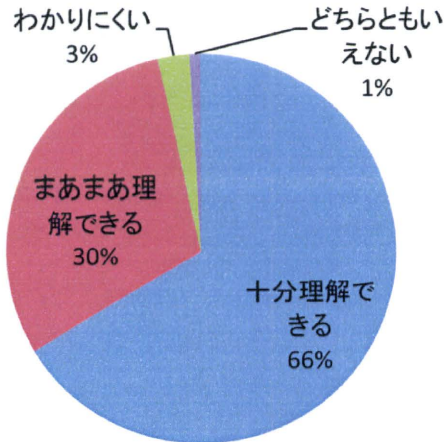
高齢で理解するのに時間がかかる人はこれを読むのみでは理解できないと思う

治験参加のメリットは詳しい検査や診察をうけられることだが、結果について被験者が希望すればデータがもらえるのか、閲覧のみか。

パンフレットについての感想

進め、臨床研究！ 医療の明日のために！

Q. 臨床研究について理解できますか？ Q. 患者さんや一般の方を対象に使用できるでしょうか？



一般の方には「臨床研究」「臨床試験」という表現の違いに戸惑う人がいるこの2種類のパンフレットは治験を臨床試験、治験でないものを臨床研究と区別されているのでしょうか？

わかりやすくかかれています

高齢者、理解力の低い人には文字の大きさやボリュームの変更が必要

字が小さい

絵が楽しくてよいが字が小さい

キャラが強すぎる

ゆるキャラのほうがなごむ

字が小さい

アセント並に文字を少なく

リスクを伴うことについての説明が欠けていませんか？

オリジナルなのですべてを使用してはいけないと思ったので

全体的に難しいと思う

3段階位のレベルごとに作成も必要かも ex.小中学生用とか・・・

キャラクターが前面に出ていて内容よりもキャラクターの印象が残ってしまう

臨床試験が何かわかりにくい

字がやや小さい

例がありわかりやすい

字数が多く、文字が小さく、読みにくいと感じる人もいるかも

メリット・デメリットがあればよい

説明が難しい

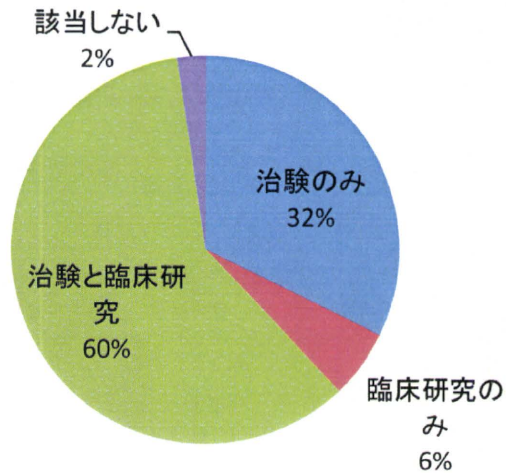
専門用語が多い

字が多くて読みにくい

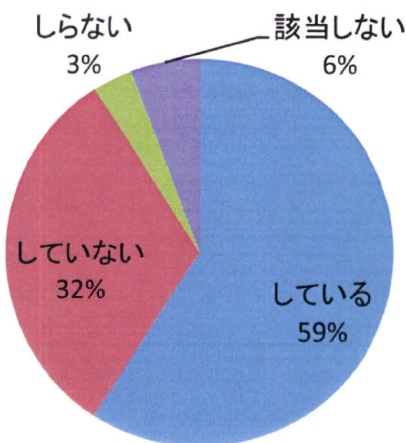
興味のある人にはいいと思う

すごくよい

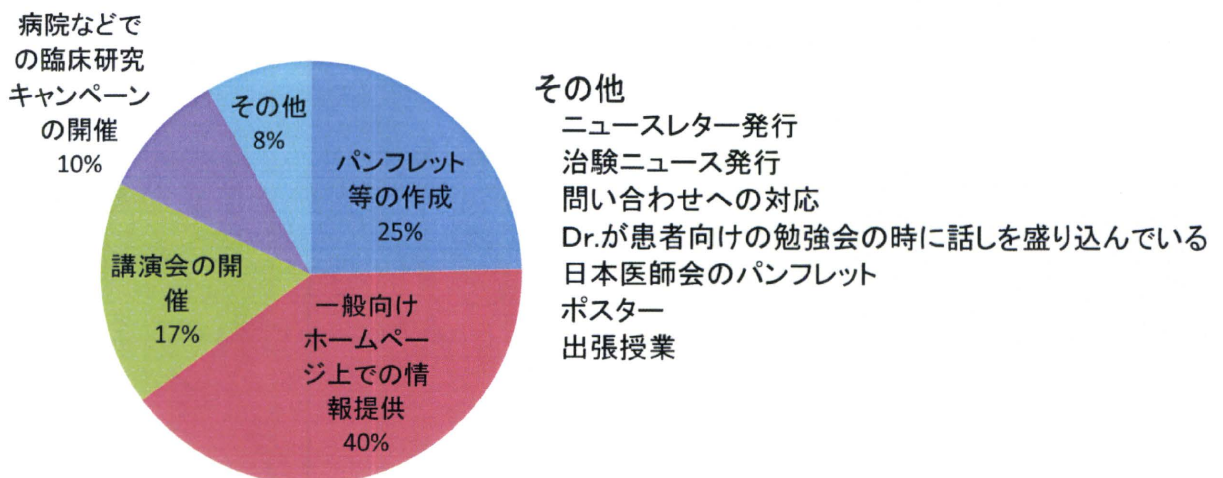
Q. あなたの所属する組織では治験や臨床研究の支援を行っていますか？



Q. あなたの施設では治験や臨床研究の情報提供に関する活動をしていますか？



Q. 情報提供している、と答えた方に、実際にどのような活動をしていますか？



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
臨床研究の品質管理および情報管理に関する研究

分担研究者 国立循環器病研究センター 予防検診部 宮本 恵宏
先進医療・治験推進部室員 嘉田 晃子

研究要旨

革新的な新規医療技術等の開発研究が可能となるように、研究を推進する各機能が有機的に働くしくみが大切である。その中で、データマネジメントは臨床研究の品質管理を担っている。そこで、より効率的な臨床研究の品質管理を行うために、臨床データ管理システムや手順書、情報管理において標準化を進めた。これらを具体的な臨床研究において展開し、研究開始から終了までの一貫性や複数研究の進捗を考慮し、プロジェクト管理を活用した。多様な研究に対するシステムの適応性や運用を検討した。

A. 研究目的

循環器疾患にかかわる多様な臨床研究において、治療法等の有効性と安全性に関する情報を正しく把握し、エビデンスを確立していくために、臨床研究の品質管理が重要である。今年度は研究開始から終了までの一貫性や複数研究における効率的な運用、研究の多様性への対応に重点をおく。

B. 研究方法

1) 具体的な研究での展開

- ・各研究でデータマネジメント計画書を作成し、運用する。
- ・各研究に応じたデータマネジメントシステムを実装し、運用する。
- ・臨床研究の流れを意識し、研究グループ、コーディネーターなどとの連携を考慮して進める。

2) プロジェクト管理体制の整備

3) サーバー整備

4) 登録割付システムの構築

5) 標準化の推進

6) 統計解析

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針またはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針にのっとり計画された研究で、倫理委員会の承認を受けた上で行われる臨床研究を扱う。

C. 研究結果

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。以下、各研究での進捗を記載する。

①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（多施設）

研究デザインは、多施設・コホート研究であり、328 症例の登録を終了した。Electronic data capturing (EDC) システムでデータ管理およびデータクリーニングを行った。

②脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立

研究デザインは、多施設・コホート研究であり、2583 例の登録を終了した。USB 媒体を用いた case report form (CRF) システムでの運用を行った。

③動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究

研究デザインは、多施設・コホート研究であり、目標症例数は 2000 例である。EDC システムで登録時のデータ管理を行っており、現在 801 例登録されている。アンケート調査、および検査結果は独立した管理をするとともに、イベント情報の管理システムを構築し、データを管理している。

④Off-pump 冠動脈バイパス手術後の脳障害に関する研究—MRI と冠動脈エコーによる評価—

研究デザインは、単施設・コホート研究であり、症例数は 370 例である。USB 媒体を用いた CRF システムを設定し、データ管理を行っている。

⑤胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与についての臨床試験

研究デザインは、多施設・単一群・介入試験であり、目標症例数は 50 例である。症例報告書、およびデータベース定義書を作成した。データ管理システムを構築中である。

⑥心疾患患者へのレボノルゲストレル放出子宮内避妊システムの有効性

研究デザインは、単施設・コホート研究であり、目標症例数は 100 例である。USB 媒体を用いた CRF システムを設定し、運用している。

⑦急性期心原性脳塞栓患者に対する自己単核球静脈内投与に関する臨床研究

研究デザインは、単施設・用量漸増・介入試験であり、目標症例数は 12 例である。紙媒体の CRF による運用を行っている。

⑧クロピドグレル抵抗性における遺伝子多型の臨床的意義に関する研究

研究デザインは、多施設・コホート研究であり、目標症例数は 550 例である。登録時データを EDC システムによる運用を行っている。観察データについては紙媒体の CRF を用いてデータを収集する。

・その他に 4 研究において、データベース定義書、データベース構築、または症例報告書作成を行った。

・その他に 5 研究において、確率的最小化法、または層別無作為化法により登録割付システムの設計を行い、2 研究において登録が開始された。

2) プロジェクト管理体制整備

上記の研究課題について、Microsoft Office Project Server 2007 を利用して、スケジュールや進捗状況の把握を行っている。

対象は現在進行している研究課題のすべてのデータマネジメントおよび統計解析業務の管理とし、対象範囲の研究についての可視化、プロセスを明確化することによる業務の標準化を図り、研究課題を登録する事によるスケジュールの可視化の実現と、実績報告入力の明確化と進捗の可視化を実現した。

3) サーバー整備

Windows Server2008 (サーバー) により、データ管理、ファイル管理、プロジェクト管理を行っている。

4) 登録割付システムの構築

確率的最小化法による割付を 4 研究、層別無作為化法による割付を 1 研究において設定した。情報の送受信は FAX、電子メールなどを用いる。2 研究において登録が開始された。

5) 標準化の推進

CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 形式を考慮し、標準的なデータベース定義書を作成し、各研究のデータベースシステムにて参照、展開している。

6) 統計解析

1)の研究等において、研究計画書作成協力、解析計画書作成、ロジカルチェック、データ状況の確認、解析等を行った。

D. 考察

複数の臨床研究において、データマネジメントの効率化を目指した。多様な研究のデザインや規模に対応するため、標準化をはかりながら、データマネジメントの程度を変化させた。

複数の臨床研究管理システムを利用しているが、今後の国際共同研究への展開を考慮し、CDISC 標準や最終データ形式を意識した構築を心掛けた。臨床研究管理システムについては、次の特徴がある。EDC や USB を用いた CRF は、高額でセットアップに労力が必要だが、進捗確認やデータクリーニングが随時行え、研究終了後の DM 作業が少ない。一方紙媒体を用いた CRF は、安価でセットアップは容易だが、進捗確認やデータクリーニングが随時行えず、研究終了後の DM 作業も多い。したがって、被験者数や施設数などの研究の規模、データ収集タイミングに応じて、システムを検討する必要がある。

プロジェクト管理については、新たな研究支援への高度化の実現、リソース負荷の可視化により、リソース配分についても調整できる。チーム内全体のプロジェクト進捗状況の可視化、共有化によって品質の向上と意識向上を目指していきたい。

E. 結論

効率的な臨床研究の品質管理を進めるために、臨床データ管理システムや手順書、情報管理を進めるとともに、プロジェクト管理に取り組み、具

体的な臨床研究においてデータマネジメントを進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

太田 恵子、嘉田 晃子、榊原 恵、荒玉 江里、甲斐 陽子、高橋 佳苗、山本 晴子、北風 政史、宮本 恵宏。

臨床研究でのデータ管理システムの適用性；第 30 回医療情報学連合大会；浜松，2010 年 11 月 20 日。

太田 恵子、嘉田 晃子、榊原 恵、荒玉 江里、甲斐 陽子、高橋 佳苗、山本 晴子。臨床研究デザインとデータマネジメントシステムの適応について。日本臨床試験研究会第 2 回学術集会；大阪，2011 年 2 月 5 日。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

研究協力者：

先進医療・治験推進部 臨床研究基盤研究員
太田 恵子、榊原 恵、荒玉 江里、甲斐 陽子、
高橋 佳苗

計画段階における 統計解析とデータマネジメント

88

国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター 臨床研究部

轟田晃子

2010.7.21

内容

- ◆ 計画段階における統計解析
 - ◆ 研究計画書に設定
 - ◆ 評価項目、解析方法、症例数
- ◆ 計画段階におけるデータマネジメント
 - ◆ データマネジメント全体像
 - ◆ データマネジメント計画
 - ◆ 症例報告書(CRF)作成

2

研究計画書

- | | |
|---------------|--------------|
| ◆ 背景 | ◆ 評価項目 |
| ◆ 目的 | ◆ 研究期間 |
| ◆ 研究デザイン | ◆ 統計解析 |
| ◆ 対象者 | ◆ 症例数 |
| (選択除外基準、登録) | ◆ データの収集と記録 |
| ◆ 治療方法、処置 | ◆ 研究組織(実施体制) |
| ◆ 観測規定、スケジュール | ◆ 倫理的事項、同意取得 |
| ◆ 中止 | ◆ その他 |

3

計画において留意すべき統計的事項

- ◆ 結果に偏りが含まれないこと
- ◆ 高い精度を確保すること

臨床試験のための統計的原則

「...本ガイドラインは...

臨床試験から得られる結果の偏りを最小にし、
精度を最大にすることを目標としている。」

4

評価項目

- ◆ 主要評価項目 (主要変数)
 - ・ 主要な目的に直結し臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数
 - 明確に定義すること
- ◆ 副次評価項目 (副次変数)
 - ・ 主要な目的に関連した補足的な測定値
 - ・ 副次目的に関連した効果の測定値

5

主要変数 : 効果の指標

- ◆ 何で効果をはかるか
 - ・ メタボリックシンドロームに対する運動療法の効果をみたい場合
- ◆ 腹囲径が1年間で減少した人数割合
- ◆ 腹囲径の1年間での変化
- ◆ HDLコレステロールの1年間の変化
- ◆ 心血管系イベントの発生率(ハザード)
- ◆ 心血管系イベントの発生頻度(人年あたり)

...

6

メタボリックシンドロームと運動

■ 減少割合

| 人数 (%) | 腹囲径 | | 合計 |
|--------|----------|----------|-----|
| | 減少 | 非減少 | |
| 運動療法 | 32 (40%) | 48 (60%) | 80 |
| コントロール | 16 (20%) | 64 (80%) | 80 |
| 合計 | 48 | 112 | 160 |

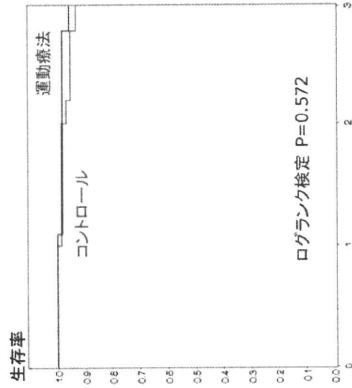
減少割合の比 2.0 (1.2~3.3)
 χ^2 検定 p=0.006

7

別の効果の指標

心血管系イベントの発生

160人を3年間追跡



- ✓ 指標により異なる結果
- ✓ 最初に目的にあわせて設定すること

(年)

8

レビューの結果

| 区分 | 複合エンドポイント / 死亡率 | 数 (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|
| 複合:有意差なし、死亡率:有意差なし | | 63 (38) |
| 複合:有意差なし、死亡率:有意差あり | | 6 (4) |
| 複合:有意差あり、死亡率:有意差なし | | 60 (36) |
| 複合:有意差あり、死亡率:有意差あり | | 19 (11) |
| 複数のプライマリーエンドポイント | | 9 (5) |
| 不明確 | | 10 (6) |
| 合計 | | 167 (100) |

13

複合エンドポイント

利点

- ◆ 事前に適切に定めた場合、統計的な精度が増す
- ◆ 複数の成分がいずれも重要

欠点:成分での効果がそろっていないと評価困難

- ✓ 重要な成分が効果なく、全体的に効果がない
- ✓ 全体的には効果があるが、重要な成分が効果ない
- ✓ 医師の判断が入りやすい成分
再灌流療法、入院、移植、シヨック療法、
新たな抗生物質の使用、....

→ 成分について記述し、考察すること

14

解析方法

- ◆ 解析対象集団
最大の解析対象集団
研究計画を遵守した対象の集団
- ◆ 主要評価項目の解析方法
- ◆ 副次的評価項目の解析方法
- ◆ 予想されるケースのデータの取り扱い
- ◆ 中間解析(実施する場合)
- 詳細は別途作成する解析計画書へ
- 盲検下レビューで固定

15

解析対象集団

- ◆ 最大の解析対象集団(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
- ◆ 研究計画を遵守した対象の集団
- Intention-to-treatの原則
- 脱落例、違反例の除外は重大な偏りをもたらす
- 複数設定する場合は役割を明記

16

解析方法

- 評価項目、明らかにしたい仮説と対応
- 仮説と研究の位置づけ
 - 検証的
 - ・通常仮説はひとつ
 - ・複数ある場合は、全体の第1種の過誤 α が大きくなるのをおさえる工夫必要
 - 探索的
 - ・複数の仮説、罹患率などの推定
 - ・P値は参考程度

主要な部分は事前明記を

17

メタリリックシンドローム例では

- 評価項目と対応
- 腹囲径が1年間で減少した割合の比較
 - ・割合の比と95%信頼区間の推定
 - ・ χ^2 検定(両側検定、有意水準5%)
- 心血管系イベントの発生率の比較
 - ・ Kaplan-Meier法による生存時間の分布の表示
 - ・ ログランク検定(両側検定、有意水準5%)

18

変数の型と解析方法の対応例

単純な2群比較の場合

| 評価変数の型 | 解析方法 |
|--------|---------------------------------|
| 頻度データ | χ^2 検定、Fisher's exact test |
| 順序データ | Wilcoxon検定 |
| 連続データ | t検定 |
| 生存時間 | ログランク検定 |

・比較群以外に、要因や時系列が加わると多様化

19

症例数

- ◆ 全体の症例数
- ◆ 群ごとの症例数
- ◆ 設定根拠
 - ・ 設定に用いる値がどこからきているのかも記載
 - ・ 1つ前の臨床試験の結果
 - ・ 過去のエビデンス(文献)

20

症例数設定で考慮

- ◆ 科学的な正当性
 - ◆ 倫理的な正当性
 - ◆ 経済的な正当性
- 研究の目的を最も合理的に達成し得る
試験デザインと被験者数設定を

21

計算の手順 : 検証的

- ◆ 仮説を検証するために
- ◆ 効果の大きさを図る指標を決める
- ◆ 統計的モデルを定める
- ◆ 統計的仮説を定め数式で表現する
- ◆ 有意水準と検出力、信頼係数と信頼幅など統計的基準を設定
- ◆ 効果の大きさと変動の大きさを決める
- ◆ 被験者数を算出

22

症例数設定: 例1

- 仮説: 腹囲径減少割合が異なる
 - 指標: 腹囲径減少割合
 - χ^2 検定
 - $$n = \frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{(p_1 - p_2)^2}$$
 - $\alpha=0.05, \beta=0.80 \rightarrow Z$ (標準正規分布の%点)
 - ○ 研究より運動療法 $p_1=0.4$, コントロール $p_2=0.2$
- 82例/群

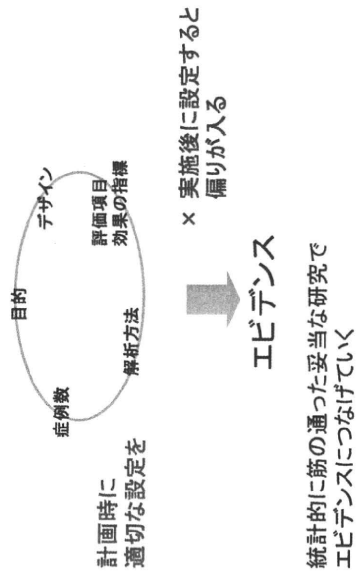
23

症例数設定: 例2

- 仮説: イベント発生率が異なる
 - 指標: 3年後のイベント発生率
 - ログランク検定
 - $$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (\phi + 1)^2}{(\phi - 1)^2 (2 - p_1 - p_2)}$$
$$\phi = \frac{\log(p_1)}{\log(p_2)}$$
 - $\alpha=0.05, \beta=0.80$
 - 文献○より運動療法 $p_1=0.025$, コントロール $p_2=0.05$
- 910例/群

24

臨床研究



25

研究開発全体

- ◆ 医療、科学は日々進化していく
- ◆ 多数のリサーチや臨床試験が湧き出て実験や研究や経験により解決され新しいリサーチや臨床試験につながり
- … ↓
- ◆ 各相に見合った目的－デザイン－効果の指標－解析－症例数

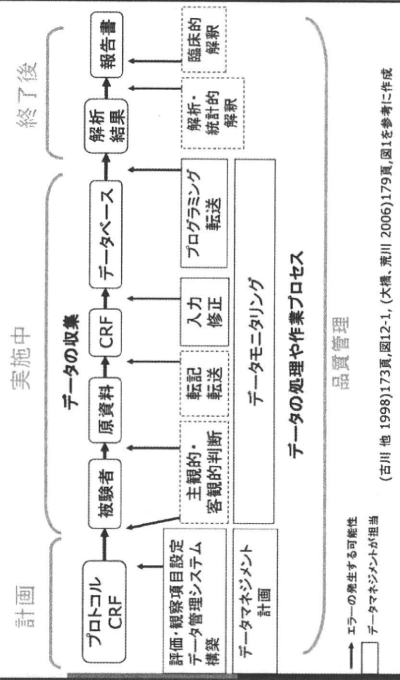
26

データマネジメント

- ◆ 臨床研究のデータマネジメント：研究の最初から最後まで研究データの質を確保するための活動
- ◆ 一連のプロセス
たぐさんの要素が関わる
人々、症例報告書、データ、システム、組織など

27

データマネジメントの流れ



計画時に考えておきたいデータマネジメント

- ◆ 結果に偏りが生じないように
- ◆ データの信頼性の確保のために



プロセス管理が大事

29

データマネジメント計画

- ◆ データマネジメント計画書
 - ・臨床研究固有のデータマネジメント・プロセスを詳細に記述した計画書
 - ・臨床研究の品質基準を定義
- ◆ あらかじめ方法を設定し、それに従い、品質管理・品質保証を行う
- ◆ 方向性を統一、コミュニケーション

30

データマネジメント計画書の例

- ◆ データフロー
- ◆ データベース構造定義書 ⇄ 症例報告書 (CRF)
- ◆ データ管理システム、電子的に収集するデータ
- ◆ データ入力手順、データレビュー手順
- ◆ コーディング手順、データ修正手順
- ◆ 記録と報告
- ◆ フライントデータの扱い
- ◆ データへのアクセス権限

31

CRFと研究計画書

- ◆ 研究計画書から収集データ項目を抽出
 - ◆ 評価項目、検査項目、観察項目
 - 集計、解析に用いるデータ
 - 補助的な役割をする項目
 - ◆ 観察スケジュール表と対応
- ◆ 必要最小限のデータを収集
- ◆ 観察や記録すべき事項が多いと誤りが生じやすい
- ◆ 重複した内容は避ける

32

CRFのデザインと設計

- ◆ 書きやすい、わかりやすい
- ◆ 文字記載(入力)を少なく、数値や選択式に
- ◆ 回収時期で頁をわけける
- ◆ 記入者が異なる場合は頁をわけける
- ◆ 詰め込みすぎない
- ◆ 用語辞書の利用

<エラーが入らないように>

33

CRFとデータ管理システム

- ◆ 紙のCRF
- ◆ E-CRF(electric case report form)
Web経由で電子的にデータを収集
- ◆ EDC(electric data capture)
タイムリーにデータ収集、チェック
- ◆ EDCのメリット: 論理チェック、データ信頼性の向上、
データ固定までの時間が短縮
- ◆ EDCのデメリット:
準備に工数かかる、コスト高、受け入れ環境

34

データベース構造定義書

- ◆ データの設計図
- ◆ いずれのシステムを用いても必要
- ◆ データベース構造定義書のとおり、または変換して
解析用データとなる
- ◆ 解析までスムーズにつながるように
- ◆ 標準化が有用

35

例

【バイタルサイン】

| 変数名 | USUBJID | VSSEQ | VSTESTCD | VSORRESU | VISITNUM | VSDTC |
|-----|---------------------------|-----------------|------------------|--------------------------|--------------|-------------------|
| 説明 | Unique subject identifier | Sequence number | Vital signs name | Result in original units | visit number | measurements date |
| | D-001 | 1 | WEIGHT | 56.9 Kg | 2 | 2007-11-15 |
| | D-001 | 2 | SYS | 153 mmHg | 2 | 2007-11-15 |
| | D-001 | 3 | DIA | 87 mmHg | 2 | 2007-11-15 |
| | D-001 | 1 | WEIGHT | 57.2 Kg | 3 | 2007-12-20 |
| | D-001 | 2 | SYS | 155 mmHg | 3 | 2007-12-20 |
| | D-001 | 3 | DIA | 89 mmHg | 3 | 2007-12-20 |

35