

研究にあった方法で

- ◆ 研究に応じて設定：
 - ・データマネジメントの程度、頻度
 - ・人、労力、資源、期間、費用などのかけ方
- ◆ データの品質基準は異なってよい

37

まとめ

- ◆ 偏りを最小に、精度を最大に
- ◆ 研究にあわせて統計解析も、データマネジメントも計画時に適切な設定を

38

参考

- ◆ Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials . JAMA 2003; 289: 2554-2559.
- ◆ 上坂浩之. 医薬開発のための臨床試験の計画と解析. 東京: 朝倉書店, 2006.
- ◆ 大橋靖雄, 荒川義弘. 臨床試験の進め方. 東京: 南江堂, 2006.
- ◆ 厚生省医薬安全局審査管理課. 臨床試験のための統計的原則. 1998, 医薬審第1047号.
- ◆ 厚生労働省. 臨床研究基盤整備研究事業「臨床研究の実施・成果の高品質化に必要なデータマネジメント教育プログラムの開発および普及」. アカデミック・データセンターのためのデータマネジメント業務入門, 2009.
- ◆ 古川敏仁. 他. クリニカル・データマネジメント. 東京: サイエンス・エディタース社, 1998.

39

データをよく見る

NCVC臨床研究セミナー

2011/1/12
国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 藤田 翠子

内容

- ◆ 解析の前段階
- ◆ 変数の型
- ◆ 様子の把握
 - ◆ 1変量
 - ◆ 2変量
- ◆ 関連から因果関係へ

2

試験終了時

- ◆ 臨床試験では
試験計画時には想定していなかったデータ、状況
になることがある
 - ◆ 分布がとんでも歪んでいる
 - ◆ 欠測データが非常に多い
 - ◆ 測定法が変更された
- ✓ 解析結果に重要な偏りをもたらす可能性あり

3

盲検下レビュー

- ◆ 試験完了(最後の被験者の最終観察)から
割付を明らかにするまでの間に
予定した解析を固定する目的で実施する
データの評価と点検
 - ◆ 比較試験
 - ◆ 治療群をマスクした形で実施
 - ◆ 「臨床試験のための統計的原則」(1998)

4

データレビュー

- ◆ 解析結果に重大な偏りをもたらすおそれのある事項の把握、試験の質の評価
 - ◆ 重大な試験計画違反の実態、内容、発生時点
 - ◆ 脱落症例の特定、発生時点、理由
 - ◆ 違反や脱落の特徴(施設、患者特性)
 - ◆ 来院時点のずれの程度
 - ◆ 欠測
- ◆ 観測値の分布の把握
 - ◆ 解析方法の変更の場合は、記録すること
 - ◆ 解析計画書の改訂

上版(2006)

5

広くデータレビュー

- ◆ 本日は
観察研究も含めて
解析の前段階のデータレビューの内容

6

どのように

- ◆ 観測値の分布の概略：
記述統計量、ヒストグラム、箱ひげ図、散布図
- ◆ 必要に応じ
変数変換、解析方法の決定

7

変数の型

- ◆ 離散データ
 - ◆ 2値の名義尺度 : あり/なし、男性/女性、発生/非発生
 - ◆ 3値以上の名義尺度 : 経口吸入/皮下注/静脈注
部位
 - ◆ 順序尺度: 重症度(軽度/中等度/高度)、NYHA心機能分類、
NIH Stroke Score、modified Rankin Scale
- ◆ 連続データ
 - ◆ 間隔尺度 : EF、血圧、心拍数、体重、HbA1c
 - ◆ 生存期間 : 死亡までの期間
心筋梗塞発生までの期間

8

変数の型と解析方法の対応例

評価変数の型	比較群		2群の要因分析
	1群(対応あり)	2群(対応なし)	
頻度データ	McNemar検定	χ ² 検定 Fisher's exact test	ロジスティック回帰 Mantel-Haenszel検定
順序データ	Wilcoxon1標本検定	Wilcoxon2標本検定	多項ロジスティック回帰等
連続データ	対応のあるt検定	T検定	重回帰分析
生存時間	Kaplan-Meier曲線 による記述	ログランク検定	Cox回帰

- ・要因や時系列が加わると多様化
- ・相関係数や回帰式の推定などあり
- ・並行群以外、デザインに対応する解析
- ・3群以上: 多重性の調整

9

データの要約

- ◆ 観測値: x_i ; $i=1, \dots, n$
- ◆ 平均: $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$
- ◆ 標準偏差 (SD): $\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$
- ◆ 変動係数 (CV): 平均/SD × 100(%)
- ◆ 中央値 (median): 大きさに順に並べた真ん中の値
- ◆ 最頻値 (mode): もっとも頻度が高い値

10

例: せん妄スコア

- ◆ Delirium Rating Scale(DRS-R-98)
- ◆ 言語、思考、記憶など16項目の合計 (0~46点)
- ◆ 術後患者20人のせん妄スコア
- ◆ 平均=10点 SD=5.5点
- ◆ どんな分布?

11

予想する分布は

12

分布の実際

- ◆ 分布と箱ひげ図

13

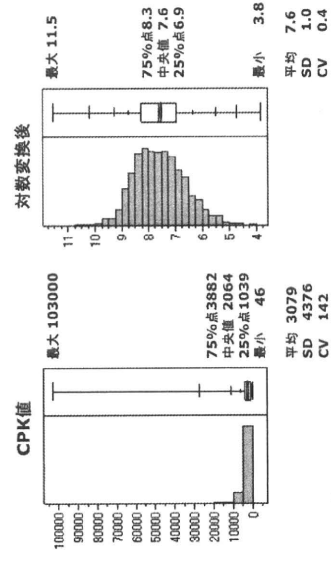
変数変換

- ◆ 問題を変えずに統計量を扱いやすくする手段
 - ◆ 分散安定化
 - ◆ 正規化
 - ◆ 線形化
 - ◆ 頑健性のため
 - ◆ 固有科学的意味から
- ◆ 対数変換、べき変換、z変換、順位変換など

14

例：CPKの対数変換

- ◆ 急性心筋梗塞入院例のCPKの分布



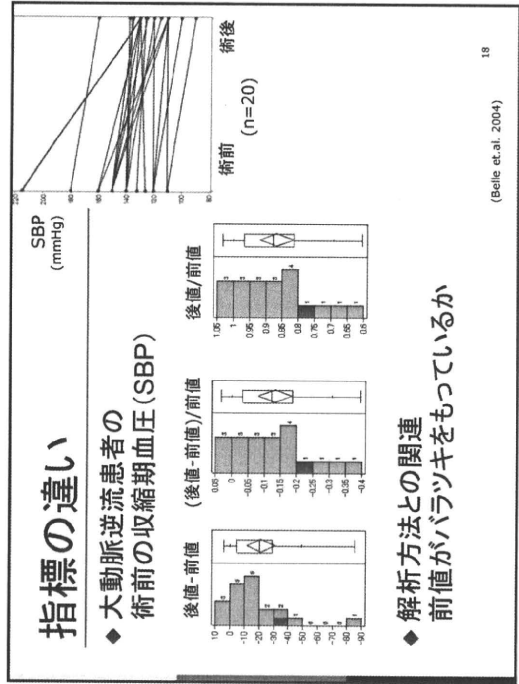
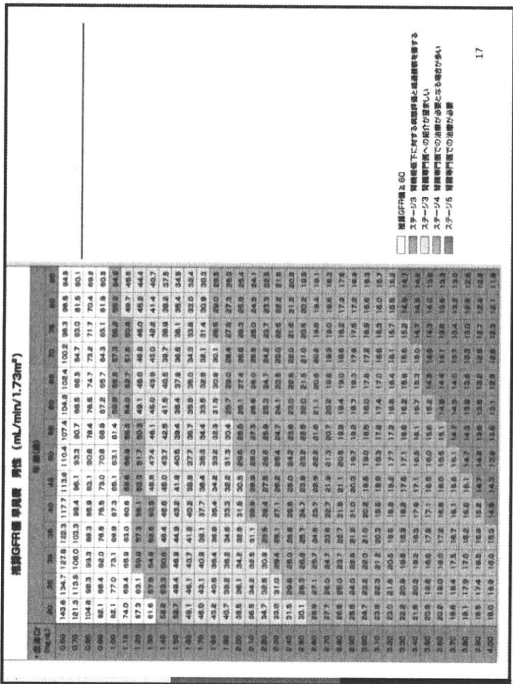
15

例：eGFR

- ◆ 腎機能：推算糸球体濾過量(eGFR)
- ◆ 日本腎臓学会プロジェクト「日本人のGFR推算式」より2008年3月に発表された新しい推算式
- ◆ $eGFR(\text{男}) = 194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$
- ◆ $eGFR(\text{女}) = eGFR(\text{男}) \times 0.739$

age: 年齢
Scr: 血清クレアチニン値
eGFR単位: ml/min/1.73m²

16



変数の関係を調べる

◆ 離散データの場合：分割表、頻度分布表
 ◆ 連続データの場合：散布図

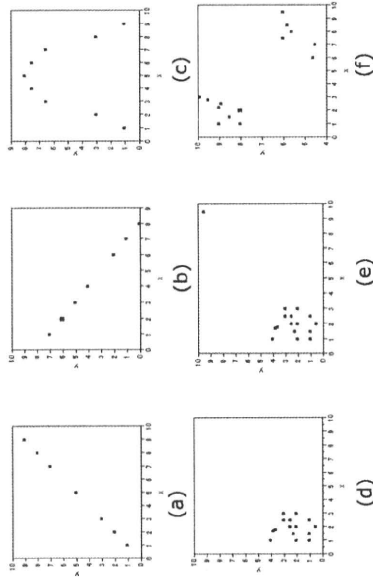
離散データの分割表

	男性	女性	合計
破綻あり	932	78	1010
なし	310	341	651
不明	102	31	133

せん妄スコア	0	1	2	3	不明
DRS項目1					
NYHA					
I	68	6	1	0	0
II	40	10	3	1	0
III	35	14	1	4	5
IV	12	13	2	5	4

	手術	ステント	合計
NYHA			
I	2	8	10
II	2	10	12
III	27	20	47
IV	16	16	32

散布図と相関係数

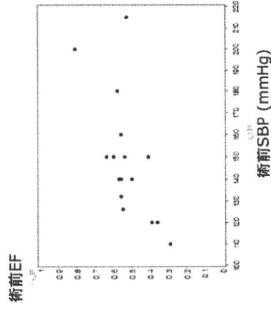


rは-1, -0.8, 0, 0.5, 0.8, 1のいずれか

21

例：血圧と左室駆出率

- ◆ 大動脈逆流患者の術前の収縮期血圧 (SBP) 左室駆出率 (EF) の関係 : 散布図



相関係数 $r=0.63$
($P=0.007$)

←相関係数がゼロかどうかの検定

(Belle et al. 2004, table 9.18 添数)

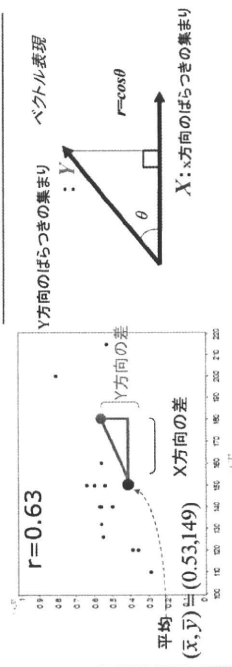
22

関連を測る指標

- ◆ 相関係数 (correlation coefficient) : r
- ◆ Pearsonの積率相関係数
- ◆ 2変数間の直線的な関係の強さを表す
- ◆ 直線からのずれ
- ◆ -1~1の範囲
- ◆ 負の相関(-)、無相関(0)、正の相関(+)

23

相関係数



両方向のばらつき

$$\text{相関係数: } r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

X方向のばらつき Y方向のばらつき

2つの変数に主従の関係がない

24

直線回帰

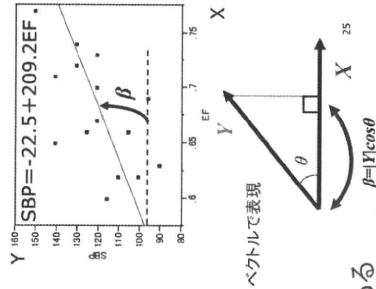
- ◆ ひとつの変数でもう一つの変数を直線的に説明

$$Y = a + \beta X + e$$

a: 切片, β : 傾き, e: ばらつき

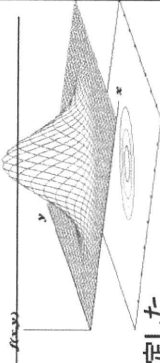
直線の傾きの推定値

$$\hat{\beta} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}}$$



2つの変数間に主従の関係がある

相関係数についての検定



- ◆ (X, Y) は相関係数を特定した
2変数正規分布に従うこと
 - ◆ Z変換 $Z_r = \frac{1+r}{2} \ln \frac{1+r}{1-r}$ r : 相関係数
を用いて
 - ◆ 相関係数の検定が可能
- ✓ 検定で有意になっても、ゼロでないことはいえるが、1に近いことを表していないので注意が必要

26

分布に依らない相関係数

- ◆ 2つの変数の単調な関係をみる尺度
- ◆ 値を順位に変換してから相関を評価

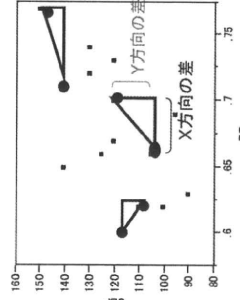
No	X	Xの順位	Y	Yの順位	順位の差
1	0.62	2番目	90	1番目	2-1=1
2	0.67	8番目	120	8番目	8-8=0
3	0.64	4番目	125	9番目	4-9=-5
...
N	Xn	An番目	Yn	Bn番目	An - Bn

$$\text{Spearmanの順位相関係数 } r_s = 1 - \frac{6 \sum (A_i - B_i)^2}{n^3 - n}$$

SBPとEFの例では $r_s = 0.60$

27

分布に依らない相関係数



-1から1の値

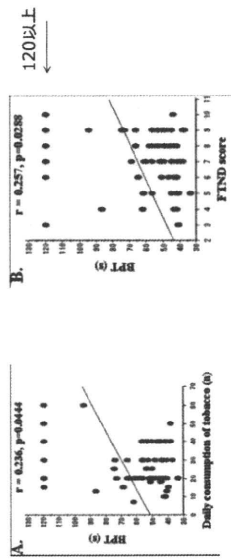
- 1: 一方が大きくなるにつれ他方も大きくなる
- 1: 一方が大きくなるにつれ他方が小さくなる
- 0: 2つの変数がランダム

SBPとEFの例 $\tau = 0.41$

28

例：喫煙者の血液流動性

血液流動性: Blood Passage Time (BPT)



Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

タバコ本数/日

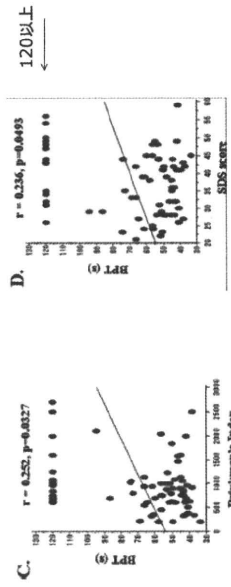
r: Pearsonの積率相関係数

Shimada et.al.(2011)

29

例：喫煙者の血液流動性

血液流動性: Blood Passage Time (BPT)



Self-rating Depression Scal

r: Pearsonの積率相関係数

Shimada et.al.(2011)

30

原因と結果

- ◆ 関連から因果関係へ
- ◆ 原因が結果をおこりやすくしているか
- ◆ 原因が結果を変化させているか

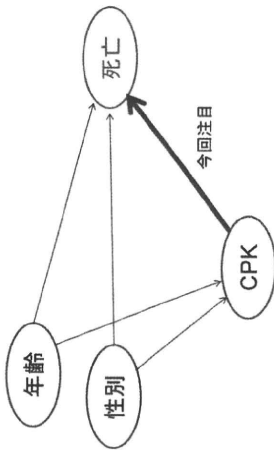
31

Directed acyclic graph (DAG)

- ◆ 因果関係の表現
- ◆ データからではなく、背景情報(事前の医学知識、常識)から変数間の直接的な因果関係をグラフで表現
- ◆ 交絡のない因果効果を得るために測定すべき変数、調整すべき変数の同定
- ◆ 変数間の関係を考える上で有用

32
(Pearl 2000)

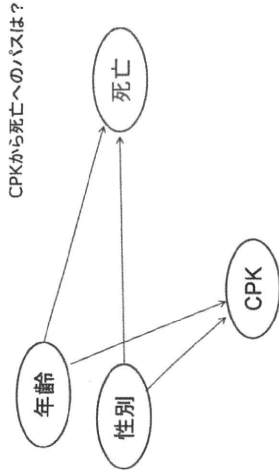
DAG: 急性心筋梗塞の予後



矢線は変数間の因果関係を表す
 Directed : 変数間が矢線で結ばれる
 Acyclic : directed pathが閉じたループをつくらない

33

グラフによる検討



CPKから死亡へのパスは？

- ・原因から出ている全ての矢線を取り除く
- ・ブロックされていないパスはあるか？
- ブロックされていないパスを通る変数で調整が必要 (解析モデル等で工夫)

34

急性心筋梗塞の予後

- ◆ 多施設共同大規模コホート研究
- ◆ 2004年～2006年：全国26施設で蓄積した急性心筋梗塞1858例のデータ
- ◆ 院内死亡の要因を調べ、リスクモデルを作成
- ◆ 要因：性別、年齢、高血圧、糖尿病、糖尿病、高脂血症、喫煙、Killip分類、CPK、LVEF値など

循環器病疫学研究会16号-1 主任研究者 岡山明
 循環器病疫学研究会19号-2 主任研究者 横山広行

35

急性心筋梗塞の短期予後

◆ 原因から結果

死亡の起こりやすさを評価

	β	SE	オッズ比	95%CI
年齢	0.607	0.363	1.84	1.44-2.34
性別	0.512	0.018	1.67	1.02-2.73
喫煙	-0.370	-0.881	0.69	0.42-1.11
高脂血症	-0.696	-1.179	0.50	0.31-0.81
Peak CPK	0.579	0.349	1.78	1.42-2.25
Killip 分類	1.120	0.939	3.06	2.56-3.7
発症～入院の時間	0.030	0.014	1.03	1.01-1.05
前壁梗塞	0.491	0.039	1.63	1.04-2.57

原因と結果

- ◆ 結果から原因？

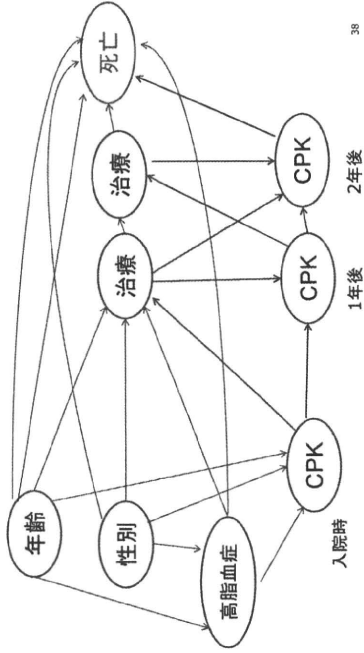
	生存(n=1659)	死亡(n=135)	P値
log CPK	7.5±0.9	8.1±1.4	0.0△△
年齢	67.7±12.9	76.0±11.2	0.□△○
発症～入院時間	10.4±13.2	7.8±10.8	0.▽△○

↑
分布の違いを調べる検定

37

繰返しがある場合

因果関係の特定と解析モデル等での工夫



38

まとめ

- ◆ 解析する前にデータの様子をよく見る
- ◆ 変数間の関係を把握する

39

文献

- ◆ 上坂浩之. 医薬開発のための臨床試験の計画と解析. 東京. 朝倉書店, 2006.
- ◆ 厚生省医薬安全局審査管理課. 臨床試験のための統計的原則. 1998, 医薬審第1047号.
- ◆ Shimada, S, et.al. High blood viscosity is closely associated with cigarette smoking and markedly reduced by smoking cessation. *Circ J* 2011; 75: 185-189.
- ◆ Belle G, Fisher LD, Heagerty RJ, Lumley T. Biostatistics: a methodology for the health sciences 2nd, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- ◆ Pearl J. Causality. Cambridge university press. UK. 2000.

40

臨床研究での データ管理システムの適用性

2010.11.20

国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター

本田 寛子、轟田 晃子、榊原 恵、荒玉江里、甲斐陽子、
高橋 佳苗、山本 靖子、北風 政史、宮本 恵宏

1

医療情報

- 診療情報
- 検査に関するデータ
- レセプト情報 など
- 臨床研究データ
 - 研究用に独自で収集するデータ
 - 他の医療情報(診療、検査など)を利用

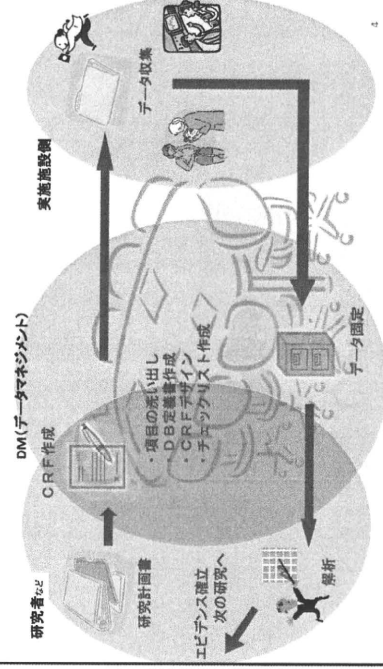
2

臨床研究とは

- 臨床研究 Clinical Research
 - ヒトを対象とした研究
 - 観察研究
- 臨床試験 Clinical Trial
 - 新たな治療法の根拠(エビデンス)を確立するための研究
 - 介入研究
- 治験 Trials for approval
 - 新しい医薬品・医療機器の製造販売の申請を行うための臨床試験

3

臨床研究のデータの流れ



4

臨床研究で使用するシステム(1)

- データマネジメントシステム
DMS : Data Management System

《機能例》

- 臨床研究で 사용되는データの収集
(≒症例報告書(CRF)に記載される内容)
- 症例毎の進捗管理
- 研究毎の進捗管理 など

5

臨床研究で使用するシステム(2)

- 何故、DMSシステムを利用するのか？
- 何故、Excel、File Maker Proなど簡単に利用できるソフトウェアを使用しないのか？
 - 透明性のあるデータ、信頼性のあるデータが求められる
 - 監査証跡(データ入力、変更、削除の履歴)を取ることによって保証される
 - Excel等を利用する場合、通常では監査証跡の記録を取ることができない。(工夫が必要)

6

DMSの種類

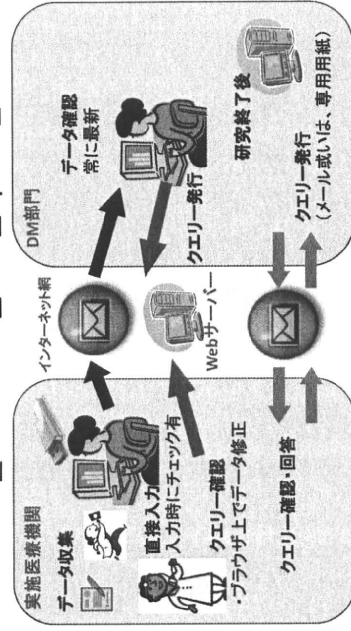
pCRF : paper Case Report Form



7

DMSの種類

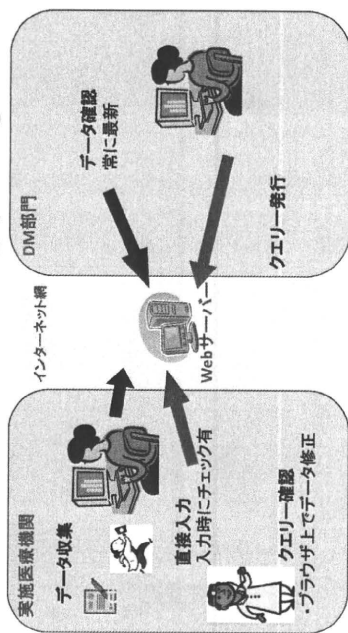
eCRF : electronic Case Report Form



8

DMSの種類

EDC: Electronic Data Capturing



9

目的

- DMSの選定とその運用、実施を通じて、それぞれの特徴を明確にする

10

方法

- 期間: 2008年4月~2010年6月
- 対象: DM/統計室のDMが支援をしている、8課題の異なる臨床研究
- 運用: DM/統計室 4名

デザイン	症例数	施設	観察期間	研究期間	DMS
1 観察研究	400	多施設	1年	2年	EDC
2 観察研究	2,000	多施設	2時点	2年	eCRF
3 観察研究	1,200	多施設	3年	10年4か月	EDC
4 観察研究	370	単施設	1時点	3年7か月	eCRF
5 介入研究*	50	多施設	3年	4年	pCRF
6 観察研究	100	単施設	1年	5年1か月	eCRF
7 介入研究 * Translational Research	12	単施設	6か月	3年8か月	pCRF
8 観察研究	550	多施設	2年	3年8か月	EDC

11

研究開始前①

研究計画書に記載されている項目	pCRF	eCRF	EDC
研究期間	期間に比例し	期間に比例し	(同左)
実施施設 (多施設)	影響されない	維持費up	
DM業務	不適	適	適
セットアップ時間	短い	長い	長い
	用紙作成	システム設定	システム設定

※症例数にかかわらず時間が必要

12

研究開始前②

	PCRf	eCRF	EDC
インフラ(システム&人材)が整備されているば、下記項目は影響しない			
初期費用	安い	<	高い
維持費	なし	必要(研究毎) 必要	必要(研究毎) 必要
IT人材	不要	※Webサーバー 必要	※研究期間、 症例数に比例 必要

※DM/統計室での人件費は検討の対象外

13

研究実施中

項目	PCRf	eCRF	EDC
データ入力時制限	不可	可能	可能
クリーニング	回収後、実施可能 ※単純な確認(欠測など)も必要	送信後、実施可能	随時、実施可能
問い合わせ(クエリ)	手動	自動	自動
データモニタリング	※運用ルール必要 〒、mail、FAXなど タイムラグあり	※Web画面上で自動/手動クエリの発行可能	タイムリー

14

研究終了後

	PCRf	eCRF	EDC
対象症例数による終了後DM作業	多い	<	少ない
解析までの時間	症例数が多いと長い	短い	短い
監査証跡	不可	※症例数の影響少 自動	※症例数の影響少 自動

※手順書など制定し、記録を残す運用方法が必要

15

補足:pCRFの場合

- データ回収後、電子化するシステムが必要
 - Microsoft Excel
 - 表計算ソフト。データベースではないので注意が必要。
 - File Maker Pro
 - 汎用データベースソフト
- 監査証跡が自動で取れない
 - 運用手順を決める
 - シングル/ダブルエントリー
 - 履歴の保管方法 など

16

CDMの利点

PCRIF	<ul style="list-style-type: none"> 研究期間に関係なく運用可能 セットアップ時間が早い 初期費用が安い 維持費は不要 ITスキルを持った人材の確保も不要
EDC	<ul style="list-style-type: none"> 実施施設が多施設の研究に適している データ入力時に制限をかけることでデータの質を確保できる 収集データに対する問い合わせを自動でシステム上で実施可能 解析までの時間が早い データの監査証跡が自動で記録できる
	<ul style="list-style-type: none"> 対象症例数による終了後DM作業が少ない クリーニングは随時実施することが可能 タイムリーなデータモニタリングが可能

17

臨床研究のデータ管理

- 各臨床研究のデータ管理レベル
 - 収集データに対し、どの程度確認するか？
 - 具体的な決まりとして示されたものはない
- 研究によつて適切な管理レベルが異なる
 - 医師主導型臨床研究か？ 高度医療(申請必要)か？
 - 観察研究か？ 介入研究か？
- 透明性のあるデータ
信頼性のあるデータが求められている
- スピードも必要

18

結語

- 実施する研究の特性を考慮することが必要
 - データの精度
 - 収集の速さ
 - 質の確保

本研究は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(臨床研究基盤整備推進研究事業))の支援を受けている

19

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

国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部

○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

概要

・国立循環器病研究センターでは、循環器疾患の予防や治療に関わる様々な臨床研究が行われている
・薬剤、治療法、手術法、トランスレーショナルリサーチなど、対象者の少ない開発段階の研究から大規模な多施設共同研究まで研究の内容や研究デザインは多様

↓
・DM/統計室では研究データの品質保証、症例報告書の作成、データ管理システムの運営を実施中

・臨床研究には様々なタイプが存在する。それら臨床研究のデータを収集し電子化する為に使用するデータマネジメントシステム(DataManagement System: DMS)。私たちのチームでは、以下3種類のDMS方式を使用。

Electronic Data Capturing (EDC)

LAN、或いはインターネット経由でデータを電子的に収集インターフェースとして、インターネットのブラウザを使用されることが多い。機能として、データ収集以外に問合せ、グラフ表示、表の表示などを持つ。

electronic Case Report Form (eCRF)

従来の紙の症例報告書を電子化した方法

paper Case Report Form (pCRF)

従来の紙の症例報告書

・各システムは、準備や運用が異なっており、適さない方法を選択した場合には多大な時間と費用を費やすことになる
・DMSの選定とその運用、実施を通じて、それぞれの利点と欠点を明確にする。

1. 研究開始前

	pCRF	eCRF	EDC
期間と施設			
研究期間	期間に影響されない	期間に比例し維持費up	(同左)
実施施設(多施設)	不適	適	適
DM業務			
セットアップ時間	短い 用紙作成	長い システム設定	長い システム設定
インフラ(システム&人材)が整備されていれば、下記項目は影響しない			※症例数にかかわらず時間が必要
初期費用	安い	＜	高い
維持費	なし	必要(研究毎) 必要	必要(研究毎) 必要
IT人材	不要	必要	必要

【実際の研究での結果】

セットアップに要した時間 ※記載する項目が決定してから開始までの時間
[EDC]、[eCRF] バリデーションも含め3ヵ月程度
[pCRF] 1週間程度

※但し、pCRFはCRF制定後のバージョンアップが多く見られた
EDC、eCRFでは変更の要望があったが、費用がかかるので、実際に対応したものは少なかった。また、バージョンアップ時、インターネットを通じて最新のCRFを迅速に反映することが出来たので、施設での混乱はなかった。

目的

DMSの選定と
その運用、実施を通じて、それぞれの特徴を明確にする

- 期間: 2008年4月～2010年12月
- 対象: DM/統計室のDMが支援をしている、8課題の異なる臨床研究
- 運用: DM/統計室 4名

デザイン	症例数	施設	観察期間	研究期間	DMS	研究費
1 観察研究	400	多施設	1年	2年	EDC	あり
2 観察研究	2,000	多施設	2時点	2年	eCRF	あり
3 観察研究	1,200	多施設	3年	10年4ヵ月	EDC	あり
4 観察研究	370	単施設	1時点	3年7ヵ月	eCRF	無
5 介入研究 *高度医療	50	多施設	3年	4年	pCRF	あり
6 観察研究	100	単施設	1年	5年1ヵ月	eCRF	あり
7 介入研究 *Translational Research	12	単施設	6ヵ月	3年8ヵ月	pCRF	無
8 観察研究	550	多施設	2年	3年8ヵ月	EDC	あり

EDC (Electronic Data Capturing) ※国、外部委託でApplication Service Provider (ASP)方式のものを利用
eCRF (electronic Case Report Form) ※USBに収集項目を設定する方法のものを利用。(1、内課は外部にてカスタマイズ、2課題は内部で作成)
pCRF (paper Case Report Form)

2. 研究実施中

	pCRF	eCRF	EDC
データ入力制限	不可	可能	可能
施設での入力方法	紙に記載	USB内のシステムに入力 ※入力時、Internet不要。カルテ閲覧が可能な場所では有効	Web上で入力 ※入力時、Internetが必要
進捗確認(データ回収)	回収後	随時	随時
	※データの質を確保するために途中での回収を考慮する必要あり → 回収のみで進捗確認は難しい	※送信後	※入力後
クリーニング	回収後、実施可能	送信後、実施可能	随時、実施可能
	※単純な確認(欠測など)も必要		
問い合わせ(クエリ)	手動	自動	自動
	※運用ルール必要 〒、mail、FAXなど	※Web画面上で自動/手動クエリの発行可能	※同画面で確認可能
データモニタリング	タイムラグあり	＜	タイムリー

【実際の研究での結果】

症例数の大きさに比例して、回収後の作業の負担も増加する。また、クリーニング、問合せが増えることで施設への負担も増加するので、今回は症例数が多い課題はEDC、eCRFを利用し、症例数が少ない課題にはpCRFを利用した。

クリーニングの頻度

- ✓ 月に1度、症例毎に目視でのマニュアルチェック
- ✓ 年に2-3度、全てのデータに対してSASプログラムのチェック
- ✓ クエリが必要なものは随時問合せを実施
- ✓ チェックやクエリの詳細は管理表に記録

[eCRF] [症例数(多)]

✓ 月に1度SASプログラムでのチェック

[症例数(少)] ✓ 登録症例数を目安にSASプログラムでのチェック

クエリ数、及び発行方法

[EDC] 定期的なクリーニングの為、都度発行するクエリの数は少なかった

クエリ発行機能を利用して、発行及び回答を管理

[eCRF] [症例数(多)]

施設での入力に時間がかかった為、研究終盤に、クエリ数が一気に増加した。

件数が多かった為、画面での問合せ機能は使用せずPDFの問合せとなった

3. 研究終了後

	pCRF	eCRF	EDC
対象症例数による終了後DM作業	多い	＜	少ない
解析までの時間	症例数が多いと長い	短い	短い
		※症例数の影響少	※症例数の影響少
監査証跡	不可	自動	自動
	※手順書など制定し、記録を残す運用方法が必要		

考察

[eCRF]/[EDC]

・費用が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作業も少ない。

・データセンターと施設で同画面を閲覧できるため、コミュニケーションツールとして利用できる。

→ 大規模な研究、データ収集タイミングが多い研究に向いている

・研究費やDMの労力を考慮して、eCRFとEDCを使い分ける必要あり

[pCRF]

費用が安価でセットアップも容易だが、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

→ 少人数の研究に向いている

結語

研究の流れを通じて、各データマネジメントシステムの特徴を明確にした。データマネジメントシステムの特徴を考慮した上で、多様な臨床研究に対応することが大切である。

臨床研究計画作成における教育および支援

分担研究者 朝倉 正紀 国立循環器病研究センター 臨床研究部
嘉田 晃子 国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部
友池 仁暢 国立循環器病研究センター 名誉院長
北風 政史 国立循環器病研究センター 臨床研究部

研究要旨

臨床研究の推進および質の向上を目標に、臨床研究の計画時における教育および支援を行ってきた。共同研究先で行われる臨床研究への推進および質向上に有用であると考え、新たな試みとして、当施設だけでなく、施設外に対して、教育を広げた。その結果、近隣からの参加が多く得られ、このような教育のニーズがあるとともに、今後の教育の工夫および必要性が認識された。

A. 研究目的

我が国の循環器領域における臨床エビデンスを構築することは、我が国の診療レベルを向上させるのみならず、医療経済などの医療行政に還元される重要な課題である。

循環器領域における臨床エビデンスを構築する目的で臨床研究は数多く進められているが、臨床研究の進め方について具体的な知識を把握したうえで進められている研究はまだ少ないのが現状である。これらの知識に基づいて臨床研究が計画されずに実行されると、臨床研究の結果に対する信頼性が得られないことが懸念される。その結果として、得られた試験結果があいまいなものとなり、次の段階への展開ができなくなり、倫理的にも大きな問題を生じることが多い。

本研究では、臨床研究の計画・立案段階の重要性を多くの研究者に認識してもらい、その段階での具体的研究支援を進めていくことを目的とする。

また、循環器領域における臨床研究を進める基盤維持が重要であり、循環器臨床研究ネットワークの維持を進める。

B. 研究方法

臨床研究部の臨床部門として、臨床研究を円滑に推進し、臨床研究の質を担保するべく、下記の方法で研究を行った。

- ① 臨床研究計画および実施における教育
臨床研究を適切に計画し、臨床研究の質を担保し、実施していくことは非常に重要である。しかしながら、これらに対して十分な教育が大学教育を鑑みるとなされていないのが現状である。そこで、臨床研究における教育の方法に関して、いかなる手法が望ましいかを検討した。
- ② 臨床研究計画書作成の支援
①で記載したように、臨床研究計画書の作成は臨床研究を進める上で重要である。複数の研究において、臨床研究計画書の作成を共同で行った。
- ③ 循環器疾患ネットワーク構築の維持
循環器疾患のネットワークを構築し、いかに継続的にネットワークを維持し、運営するかについて検討を試みた。

（倫理面への配慮）

基盤整備事業のため、現時点において、倫理

的問題は発生しなかった。

C. 研究結果

① 臨床研究計画および実施における教育

本年度の臨床研究セミナーは、計画、実践、統計解析の3つの部分に分け、合計12回のシリーズとした。計画編では、規制や指針を含めて臨床研究を概観し、臨床試験、観察研究のデザイン等を考え、実際の研究計画書へと展開した。実践編では、実施上の工夫や、特に研究データの質や信頼性に注目した内容とした。また医療機器開発の話題も含めた。統計解析編では、データの見方や解析での考え方を中心に、臨床研究でよく用いられる方法を、具体例を交えて展開した。参加者は、臨床試験にかかわる医師、研究者、コーディネーター、データマネージャー、研究事務局担当者等で、他施設からも多数の参加があった。

② 臨床研究計画書作成の支援

センター内における臨床研究計画段階における臨床研究計画書作成の支援を行った。臨床的疑問を研究者とともに明確化し、明確化された疑問に対して適した臨床研究デザインを選定し、研究計画書を作成することを、臨床部門と統計部門と共同で支援を行った。検討した研究は、探索的段階における介入試験が多く、安全性の評価、用量反応関係の明確化、比較対照の設定等において工夫した。

③ 循環器疾患ネットワーク構築の維持

心筋梗塞患者を対象にした臨床研究ネットワークの維持を行ってきた。中央事務局における機能を強化し、研究者支援を強力に進めてきた。また、症例登録の円滑化を進めるため、さまざまな工夫を試みた。特に、代表的施設における主任研究者を加えた研究プロジェクト推進のミーティングを少数精鋭で行うことは、症例登録の円滑化に反映されることがわかってきた。

D. 考察

臨床研究の質向上に向け、臨床研究の計画・

立案の段階で十分検討することが必要である。その点を、当施設だけでなく、当施設外の研究者等に対して、普及することができた。研究計画書作成という手法に関しても、研究者だけでなく、各施設のCRCや治験推進室などのスタッフも知識を共有し、各々の業務に反映できる内容を提供することができた。次年度は、さらにこれらの試みを強化することが必要であると思われた。

E. 結論

臨床研究の円滑な推進および質の向上を目指し、臨床研究計画における教育および支援を当施設外へ初めて提供を行った。また、臨床研究のネットワークの維持も継続的に行った。

F. 健康危険情報

基盤整備事業の研究であり、健康危険に該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

朝倉正紀. アカデミアにおける臨床試験サポート体制の現状. 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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

研究協力者:

臨床研究部 客員研究員 上坂浩之

2010年度 NCVC臨床研究セミナー開催要項

平成22年4月、国立循環器病研究センターは独立行政法人に移行し、研究開発基盤センターが新たに創設されました。

厚生労働省の「臨床研究基盤整備推進研究事業」の治験・臨床研究中核病院に当センターは選定されており、治験・臨床研究における基盤整備を進めて参りました。我が国における臨床研究の質を向上させることは重要ですが、臨床研究に関する教育プログラムが少ないのが現状です。これまで当センターでは、施設内向けに臨床研究セミナーを4年間にわたり開催して参りましたが、本年度より外部の方も参加可能な教育プログラムとしてご提供することといたしました。

本年度のプログラムは、臨床研究を進める過程に沿った形でセミナーを3セッション(計画編、実践編、統計解析編)に分けて行う予定にしております。

すべてにご参加いただくと、臨床研究を進める上での大きな流れがわかる構成にしております。実践を中心に臨床研究に携わっておられる方は実践編だけの参加など、ひとつのセッションのみ参加することも可能です。

臨床研究にご興味のある方はぜひご参加いただければと考えております。

- 主 催： 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、先進医療・治験推進部
- 対 象： 臨床研究に携わっている方、今後携わる予定の方
- 日 時： 別表参照
- 場 所： 国立循環器病研究センター 研究所棟新館(2階) 講堂
(大阪府吹田市藤白台 5-7-1)
- 定 員： 60名(先着順)
- 費 用： 無料

申込要領：メールもしくはFAXにて下記事項をご記載のうえ、受付事務局へお申し込みください。追ってこちらからご連絡をさしあげます。各開催日の5日前までにお申し込みください。

- 1) 参加希望区分・開催日
- 2) 施設名/会社名/学校名・所属部署
- 3) 参加者氏名(フルネーム) ※すべての参加者名
- 4) 連絡先住所・電話番号・メールアドレス
※同一施設の場合は代表者分だけで可

セミナー申し込み受付事務局：
波多野 恵 Mail； hatano@hsp.ncvc.go.jp
Fax； 06-6872-6253

内容に関するお問合せ：
朝倉 正紀 Mail； masakura@hsp.ncvc.go.jp
嘉田 晃子 Mail； kada@hsp.ncvc.go.jp
Tel； 06-6833-5012(代)