

1 今日のセミナーは有意義でしたか

はい	6
いいえ	0
どちらともいえない	0
回答なし	0
総計	6

2 講義およびグループワークの時間は適切でしたか

長い	0
適切	6
短い	0
回答なし	0
総計	6

3 臨床試験のインフォームドコンセントの違いについて理解できましたか

はい	5
いいえ	0
どちらともいえない	1
回答なし	0
総計	6

4 対象群を設けた臨床試験の注意点を理解できましたか

はい	4
いいえ	1
どちらともいえない	1
回答なし	0
総計	6

5 臨床試験の参加候補者に対する介入方法について理解できましたか

はい	4
いいえ	0
どちらともいえない	2
回答なし	0
総計	6

6 他部署への対応方法について理解できましたか

はい	6
いいえ	0
どちらともいえない	0
回答なし	0
総計	6

7 今回のような場面に対応できるか

はい	0
少しある	4
いいえ	1
どちらともいえない	1
回答なし	0
総計	6

8 本日のセミナーに参加し、今後の業務に役立ちますか

はい	6
いいえ	0
どちらともいえない	0
回答なし	0
総計	6

9 その他、ご意見ご感想があればお書きください

- ・ 初めて参加しましたが、とても役に立ちました
- ・ 治験と身近に感じることができました。CRCの方たちも話しやすく楽しかったです。
- ・ グループワークのテーマが大きすぎて話し合いにくい(何を話し合うのか分からない)
- ・ 治験に対する知識を得ることができたのでよかったです

10 今後、どのような内容のセミナーを希望されますか

実務実習スケジュール 治験薬管理室 1/31~2/4

	1/31 月	2/1 火	2/2 水	2/3 木	2/4 金
8:00 ~ 12:00	オリエンテーション 【講義】 研修について CRC 見学	CRC 見学 【講義・実習】 眼科	CRC 見学 【講義・実習】 血液内科 治験薬搬入	CRC 見学 【実習】 泌尿器科 精神科 眼科	CRC 見学 【実習・演習】 消化器内科 呼吸器内科
13:00 ~ 17:00	治験薬管理業務 【講義・実習】 治験薬管理について (薬剤師)	CRC 見学 【実習】 耳鼻科 眼科	CRC 見学 【実習】 採血室見学 事前審査 眼科	CRC 見学 【実習】 小児科 消化器内科 耳鼻科	CRC 見学 【実習】 アレ内 ロールプレイ
17:00 ~ 18:00	レポート作成 GCP、ヘルシンキ 宣言、倫理指針 本日のまとめ	レポート作成 医薬品の承認申請 について 本日のまとめ	レポート作成 インフォームドコ ンセントについて 全体講義	レポート作成 プロトコールにつ いて 全体講義	レポート作成 研修のまとめ
18:00 ~ 20:00					

臨床試験部主催 平成22年度 臨床研究入門講義

日程：平成22年10月7日～12月22日
(全7回)

時間：18:00～19:30

会場：病院3F第三講堂 (12/22のみ第二講堂)

内容： 生物統計・研究倫理をはじめとして臨床研究に関わる様々なトピックを網羅的に取り上げ、入門にふさわしい実践的な講義を予定しております。

開催日	10月 7日(木)	27日(水)	
	11月 8日(月)	15日(月)	26日(金)
	12月 9日(木)	22日(水)	

本セミナーは臨床研究研修記録制度の対象です

本セミナーは千葉大学大学院系統講義「臨床研究入門」の授業にもなっております

医療技術実用化総合研究事業「臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究」
グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」 共催

お問い合わせ：臨床試験部治験事務局 043-222-7171 内線 6460



授業科目:臨床研究入門(Subject:Introduction of clinical research)		
科目責任者:花岡 英紀(Organizer:Hideki Hanaoka)	単位:1 (Credit:1)	後期(Second)
授業科目の目的(一般教育目標):		
臨床研究は新しい治療方法の確立に不可欠であり、現在多くの臨床試験に支えられてEBM(Evidence based medicine)が成り立っている。このような臨床試験を理解することは医学研究者及び医師にとって重要である。本講義では臨床研究に関する基本的な事項について系統的に学ぶことを目的とし、演習を通して実際の計画書の立案に携わり理解を深めるものとする。	General Instruction Objective(GIO)	
The clinical studies are indispensable for the establishment of a new therapy. Today, EMB(Evidence Based Medicine) is built up and understood by many clinical trials and it is important to understand those for medical researchers and doctors. The aim of this lecture is that participants are able to learn about basics of clinical trials systematically and to understand deeply through practice of actual planning clinical research.		
授業内容および個別目標:		
Contents and Specific Behavioral Objectives(SBO)		
<第1回> 10月7日(木) 18:00~19:30 講師:花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長)	<No.1> October 7th (Thu) 18:00-19:30 Lecture: Hideki Hanaoka	
テーマ:『なぜ臨床試験は必要なのか』臨床試験の重要性について	Subject: "Why clinical trial is necessary?" about the importance of clinical trial	
臨床試験の科学性と倫理性、更にその重要性について具体的な事例を紹介する。	Science and ethics in clinical trial, and the importance of the study, expert demonstrates giving a concrete example.	
<第2回> 10月27日(水) 18:00~18:45 講師:進藤 哲 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 特任助教)	<No.2> October 27th (Wed) 18:00-18:45 Lecture: Satoshi Shindo	
テーマ:自主臨床試験の現状と実施上の留意点	Subject: Notes for present situation and execution of doctor-initiated clinical trials	
医師・研究者が自主的に行う自主臨床試験は臨床エビデンス形成に寄与しているが、実施の状況は治験などとは異なる。その現状と実施上の留意点について多角的に考察する。	Although doctor-initiated clinical trials contribute to build EBM, the situation to accomplish the trials is different of company-funded clinical trials. How to consider the present situation and to note the execution from various angles.	
<第2回> 10月27日(水) 18:45~19:30 講師:藤原 康弘 (国立がん研究センター中央病院 副院長 (経営担当) 乳腺科・腫瘍内科 科長)	<No.2> October 27th (Wed) 18:45-19:30 Lecture: Yasuhiro Fujiwara	
テーマ:臨床試験プロトコル作成 臨床的視点より	Subject: Preparation for protocol of clinical trial from point of view as clinician	
臨床試験におけるプロトコル作成に関し、臨床専門家が解説する。	About preparing protocol in clinical trials, a clinical expert comments.	
<第3回> 11月8日(月) 18:00~19:30 講師:佐藤 恵子 (京都大学大学院 医学研究科 子どもの健康と環境に関する全国調査 京都ユニットセンター 特定准教授)	<No.3> November 8th (Mon) 18:00-19:30 Lecture: Keiko Sato	
テーマ:臨床研究を適正に実施するとは	Subject: The proper execution of clinical research	
臨床研究を実施する際、対象者から同意を得る必要があるが、それさえあればよいというわけではない。とある研究を例に、研究を適正に実施するための条件を考える。	Even it doesn't only have to be though it is necessary to win consent from the participants when a clinical research is executed. How to consider about the condition to execute properly as an example of a certain research, an expert comments.	

<p><第4回> 11月15日(月) 18:00～19:30 講師:小野 俊介 (東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学 准教授) テーマ:臨床試験とGCP</p> <p>国際共同試験をはじめとする承認申請データ・臨床研究データ作成のグローバル化の歴史的背景という視点から日本の臨床試験関連規制を解説する。</p>	<p><No.4> November 15th (Mon) 18:00-19:30 Lecture: Shunsuke Ono</p> <p>Subject: Clinical trial and GCP: Good Clinical Practice</p> <p>About the restriction related to the clinical trial of Japan from the aspect of historical background of the globalization of the approval application data and the clinical research data creation including an international cooperative trial, an expert explains.</p>
<p><第5回> 11月26日(金) 18:00～18:20 講師:片山 加奈子 (千葉大医学部附属病院臨床試験部 ARO推進室)</p> <p>テーマ:Happy Accel Win ER上での臨床試験登録とセカンドIDについて</p> <p>当院における臨床試験実施のための手続き等について概説する。</p>	<p><No.5> November 26th (Fri) 18:00-18:20 Lecture: Kanako Katayama</p> <p>Subject: About clinical trial registration and the second ID on our electronic medical recording system, Happy Accel Win ER</p> <p>About applying for execution of clinical trial in our hospital, an expert explains.</p>
<p><第5回> 11月26日(金) 18:20～19:30 講師:山本 精一郎 (国立がん研究センター がん対策情報センター がん情報・統計部 がん統計解析室 室長)</p> <p>テーマ:臨床試験プロトコル作成 統計学的視点より</p> <p>臨床試験におけるプロトコル作成に関し、統計学専門家が解説する。</p>	<p><No.5> November 26th (Fri) 18:20-19:30 Lecture: Sei-ichiro Yamamoto</p> <p>Subject: Preparation for protocol of clinical trial from point of view as statistician</p> <p>About preparing protocol in clinical trials, a statistics expert comments.</p>
<p><第6回> 12月9日(木) 18:00～19:30 講師:柴田 大朗 (国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理室 室長)</p> <p>テーマ:臨床研究演習</p> <p>参加者の方々には臨床試験部で用意したプロトコールをお読み頂き、どのような点に注意して、試験を組み立てればよいかについての検討会に参加して頂きます。</p>	<p><No.6> December 9th (Tur) 18:00-19:30 Lecture: Taro Shibata</p> <p>Subject: Training class on clinical trial</p> <p>Participant would read a protocol as educational material prepared by Clinical Research Center and would simulate protocol review meeting in order to understand where to note in a process of protocol planning.</p>
<p><第7回> 12月22日(水) 18:00～19:30 講師:花岡 英紀、青柳 玲子、丸 祐一 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部)</p> <p>テーマ:千葉大学臨床試験の諸手続きについて 千葉大学医学部附属病院IRBテキストを用いて</p>	<p><No.7> December 22nd (Wed) 18:00-19:30 Lecture: Hideki Hanaoka, Reiko Aoyagi, Yuichi Maru</p> <p>Subject: About the clinical research application in Chiba University Hospital according to the IRB textbook</p>

臨床試験部主催 平成22年度 臨床研究応用講義

日程：平成23年1月13日～3月22日
(全7回)

時間：18:00～19:30

会場：病院3F第三講堂

内容： 臨床研究についての基本的な事から臨床研究の現状についてまで、様々なトピックを網羅的に取り上げた講義を予定しております。

開催日 1月 13日(木) 26日(水)
 2月 3日(木) 8日(火) 22日(火)
 3月 8日(火) 22日(火)

本セミナーは臨床研究研修記録制度の対象です

本セミナーは千葉大学大学院系統講義「臨床研究入門」
の授業にもなっております

医療技術実用化総合研究事業「臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究」
グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」 共催

お問い合わせ：臨床試験部治験事務局 043-222-7171 内線 6460



授業科目: 臨床研究応用 (Subject: Application of clinical research)	
科目責任者: 花岡 英紀 (Organizer: Hideki Hanaoka)	単位: 1 (Credit: 1) 後期 (Second)
授業科目の目的 (一般教育目標):	General Instruction Objective(GIO)
臨床研究は新しい治療方法の確立に不可欠であり、現在多くの臨床試験に支えられてEBM(Evidence based medicine)が成り立っている。このような臨床試験を理解することは医学研究者及び医師にとって重要である。本講義では臨床研究に関する応用的な事項について学ぶ。	The clinical studies are indispensable for the establishment of a new therapy. Today, EMB(Evidence Based Medicine) is built up and understood by many critical trials and it is important to understand clinical trials for medical researchers and doctors. The aim of this lecture is to learn application about clinical trials.
授業内容および個別目標:	Contents and Specific Behavioral Objectives(SBO)
<第1回> 1月13日(木) 18:00~18:45 講師: 北田 光一 (千葉大学医学部附属病院 教授 薬剤部部長)	<No.1> January 13th (Thu) 18:00-18:45 Lecture: Mitsukazu Kitada
テーマ: 創薬と育薬	Subject: Drug development and advance
医薬品が開発される治験(創薬)までの過程を概説し、医薬品が安全かつ有効に使用されるために市販後に得られる医薬品情報集積(育薬)の重要性を解説する。	The process of drug discovery and development will be presented. The importance of collection of post-market safety information will be illustrated.
<第1回> 1月13日(木) 18:45~19:30 講師: 五十嵐 一衛 (千葉大学名誉教授 株式会社 アミンファーマ研究所 代表取締役社長)	<No.1> January 13th (Thu) 18:45-19:30 Lecture: Kazuei Igarashi
テーマ: アクロレインによる脳梗塞評価とその除去剤の脳梗塞改善薬としての開発	Subject: Evaluation of cerebral infarction by acrolein and development of its eliminator as improving cerebral infarction
細胞増殖因子ポリアミンからの代謝毒性物質アクロレインが脳梗塞のバイオマーカーとして有効であること、その除去剤が梗塞巣を縮小することについて口述する。	Acrolein, which is toxic metabolized substance from polyamin known as cell growth factor, is useful as cerebral infarction biomarker and the eliminator of acrolein is effective to reduce the infarction, will be presented.
<第2回> 1月26日(水) 18:00~19:30 講師: 斉藤 和幸 (医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部長)	<No.2> January 26th (Wed) 18:00-19:30 Lecture: Kazuyuki Saito
テーマ: 薬事行政、新薬審査について	Subject: About pharmaceutical administration and examination of new medicine
臨床試験に関する薬事法の説明を行うと共に、特に新薬承認申請にあたり臨床試験の実施等において注意しなければならない事項を実際の承認審査での経験を踏まえて解説する。	Especially, matters to require attention against execution of clinical trial for applying examination of new medicine, will be illustrated with the explanation of pharmaceutical affairs law related to clinical trial, based on the experience by an actual approval examination.
<第3回> 2月3日(木) 18:00~19:30 講師: 武藤 香織 (東京大学医学研究所 公共政策研究分野 准教授)	<No.3> February 3rd (Thu) 18:00-19:30 Lecture: Kaori Muto
テーマ: 倫理	Subject: Morals of life and study
医学研究所での「人を対象とした研究の倫理審査と同意取得に関する内部調査」作成を振り返り、明らかになった問題点を提示し解説することで同様の事例が起こらないよう、臨床試験のあるべき配慮について述べたい。	Using the case study on the drafting process of "Research report regarding ethical review and informed consent in research involving human subjects" in The Institute of Medical Science, issues will be presented and explained. Consideration points in performing clinical research will be shown.

<p><第4回> 2月8日(火) 18:00~19:30 講師: 柴田 大朗 (国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理 室 室長)</p> <p>テーマ: 臨床統計</p> <p>臨床試験における臨床統計学に関して、臨床統計学専門家が解説する。</p>	<p><No.4> February 8th (Tue) 18:00-19:30 Lecture: Taro Shibata</p> <p>Subject: Clinical statistics</p> <p>About clinical statistics in the clinical trial, a clinical statistics expert comments.</p>
<p><第5回> 2月22日(火) 18:00~19:30 講師: 青山 朋樹 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系 専攻 准教授)</p> <p>テーマ: 難治性骨壊死疾患に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた臨床試験</p> <p>再生医療において間葉系幹細胞は臨床応用が最も進んだ細胞であるが、その性質は繊細で、TRにおいて最大のパフォーマンスを発揮するには多くの部署の総合力が必要である。</p>	<p><No.5> February 22nd (Tue) 18:00-19:30 Lecture: Tomoki Aoyama</p> <p>Subject: Clinical study of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for diseases of refractory osteonecrosis</p> <p>Mesenchymal stem cell is the most advanced by clinical application cell among regenerative medicines, however its character is a delicate, and the collective strength of a lot of posts is necessary for maximum performance in TR.</p>
<p><第6回> 3月8日(火) 18:00~19:30 講師: 長村 文孝 (東京大学医学研究所附属病院 医療安全管理部・臨床試験管理推進室)</p> <p>テーマ: トランスレーショナルリサーチの現状</p> <p>トランスレーショナルリサーチの現状について解説する。</p>	<p><No.6> March 8th (Tue) 18:00-19:30 Lecture: Fumitaka Nagamura</p> <p>Subject: The present situation of translational research</p> <p>The present situation of translational research will be illustrated.</p>
<p><第7回> 3月22日(火) 18:00~18:45 講師: 花輪 正明 (塩野義製薬株式会社 開発事業部 部長)</p> <p>テーマ: アカデミアと製薬企業協力による日本の医薬品開発の進むべき道</p> <p>世界第3位の新薬創出国としての日本が、今後共新薬を創製しつつドラッグラグを解消するためにはアカデミアと製薬企業の連携は不可欠となる。今後の日本の医薬品開発の進むべき方向とは。</p>	<p><No.7> March 22nd (Tue) 18:00-18:45 Lecture: Masaaki Hanawa</p> <p>Subject: The way to go of medicine development by cooperation between academia and pharmaceutical company in Japan</p> <p>Cooperation between academia and pharmaceutical company is indispensable to delete the drug rag while producing a new drug in Japan, which is the third in the world as a new medicine creation country. Which direction should Japanese medicine development go to the future.</p>
<p><第7回> 3月22日(火) 18:45~19:30 講師: 藤居 靖久 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 特任講師)</p> <p>テーマ: 国際共同治験の現状と課題</p> <p>国際共同研究の現状について解説する。</p>	<p><No.7> March 22nd (Tue) 18:45-19:30 Lecture: Yasuhisa Fujii</p> <p>Subject: Present situation and problem, of international cooperative clinical study</p> <p>The present situation of international joint trial will be presented.</p>
<p>教科書 (Text book): John Gallin (2005) NIH臨床研究の基本と実際 Lawrence Friedman, (1998) Fundamentals of Clinical Trials 花岡英紀 (2009) 千葉大学医学部附属病院IRBテキスト 成績評価基準 (Evaluation): 出席状況、レポート等で総合的に判断する。 留意事項 (Remarks): 講義は基本的に医学部附属病院3F第三講堂にて行う。</p>	

臨床試験部主催 平成22年度
臨床研究入門講義

テーマ： なぜ臨床試験は必要なのか

講師： 臨床試験部 花岡英紀

開催日： 2010年10月7日（木）

時間： 18:00 ～ 19:30

場所： 病院3F 第3講堂

テーマ： 臨床試験の諸手続きについて

講師： 臨床試験部 花岡英紀、青柳玲子、丸祐一

開催日： 2010年12月22日（水）

時間： 18:00 ～ 19:30

場所： 病院3F 第2講堂

本セミナーは臨床研究研修記録制度
（臨床研究マイスター制度）
基本講義です

医療技術実用化総合研究事業「臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究」
グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」 共催

千葉大学大学院医学研究院系統講義 「臨床研究入門」

問合わせ先：臨床試験部 043-222-7171 内線 6467



臨床試験部主催
平成22年度 臨床研究入門講義
2010年10月27日(水) 前半

自主臨床試験の現状と 実施上の留意点

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部ARO推進室 進藤 哲

治験と臨床研究の統一...

治験と臨床研究の統一は可能か 共同シンポジウム
～臨床試験の科学性と倫理性の向上。新たな制度と環境を求めて～

Joint Symposium: Towards the Introduction of Investigational New Drug Application System to Clinical Trials in Japan for the Enhanced Scientific Quality and Ethical Standards.

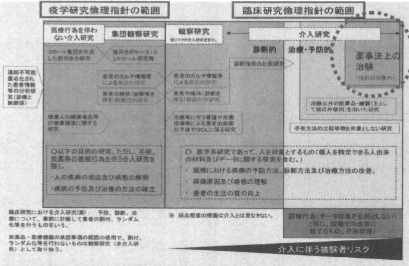
日時 平成22年9月7日(水) 13時～19時
会場 慶應義塾大学 三田キャンパス 西校舎ホール
西席主催者 千葉大学、京都大学、医学部附属病院医薬部センター(医学研究科附属度学)及び 慶應義塾大学

臨床研究周辺の用語

	新薬(未承認薬)	承認薬
介入研究	治験	自主臨床試験
観察研究	市販後調査、副作用情報	(観察的)臨床研究

	治験	自主臨床試験
根拠法令など	薬事法、省令(GCP)	「臨床研究に関する倫理指針」
実施主体	製薬企業、(医師)	医師、研究者
対象薬	新薬(未承認薬)	承認薬
エンドポイント	安全性、有効性、用量設定	安全性、有効性、用量設定、相互作用、他の治療法に対する非劣性
最終目標	承認申請	新しい治療法、エビデンス構築

薬事法および2つの「倫理指針」の適用範囲

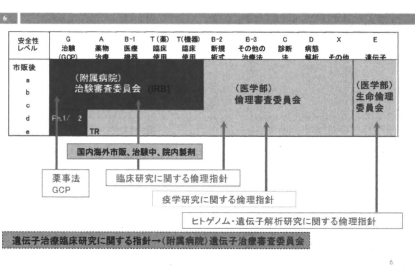


千葉大学医学部・医学部附属病院に設置されている4つの審査委員会の審査対象範囲

安全性レベル	G (GCP)	A (治験)	B-1 (新薬)	T (医師)	B-2 (観察)	B-3 (観察)	G (診断)	D (診断)	X (診断)	E (他の)
市販後										
a	[附属病院] 治験審査委員会			[医学部] 倫理審査委員会			[医学部] 生命倫理委員会			
b	[附属病院] 治験審査委員会			[医学部] 倫理審査委員会			[医学部] 生命倫理委員会			
c	[附属病院] 治験審査委員会			[医学部] 倫理審査委員会			[医学部] 生命倫理委員会			
d	[附属病院] 治験審査委員会			[医学部] 倫理審査委員会			[医学部] 生命倫理委員会			
e	[附属病院] 治験審査委員会			[医学部] 倫理審査委員会			[医学部] 生命倫理委員会			

- a 海外で市販されているもの、安全性データあり
- b 国内・海外で治験中のもの、安全性データあり
- c 過去より、院内製剤等として使用されてきたもの
- d 文献等で臨床使用の報告のあるもの
- e ヒトへの適応のデータのないもの

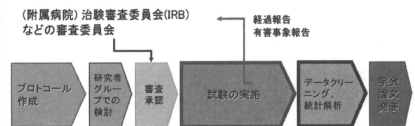
審査対象と法的規制・指針の関係



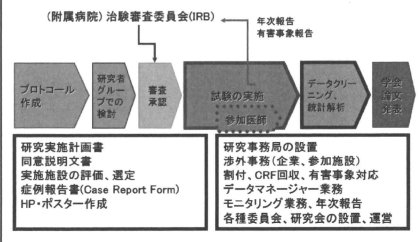
薬事法 省令

- 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令 (GQP省令)
- 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令 (GVP省令)
- 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (医薬品・医薬部外品GMP省令)
- 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (医療機器・体外診断用医薬品QMS省令)
- 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (医薬品GLP)
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (医薬品GCP)
- 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (医療機器GLP)
- 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (医療機器GCP)

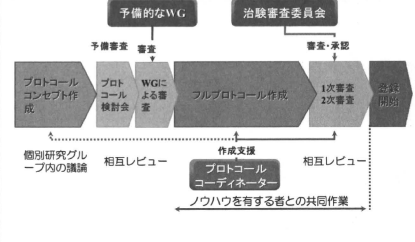
自主臨床試験 実施の流れ



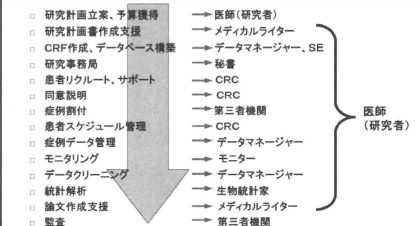
自主臨床試験 実施の流れ



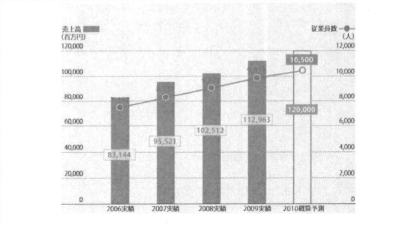
プロトコール作成手順の例



自主臨床試験での業務分担



日本CRO協会 法人会員の総売上高と従業員数の推移



13 自主臨床試験の実施のtips

- 症例割付について
- CRFの作成とデータベースの構築について

14 症例割付の手法

- ランダム割付 → 封筒法、乱数発生
- クロスオーバー法
- 層別割付
- 動的割付 > 最小化法
→ 手計算、システム作成

15 最小化法 (minimization)

Taves DR. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups.
Clin Pharmacol Ther 1974;15:443-453.

Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial.
Biometrics 1975;31:103-115.

16 最小化法の適用例

以下の8人の患者さんが既にこの順番で来院しており、最小化法によりA群とB群とに割付済みとする...

性別	年齢	他剤 (C薬) 内服の有無	割付結果
男性	70歳未満	(C薬を) 飲んでいる	... A
女性	70歳以上	(C薬を) 飲んでいない	... B
男性	70歳未満	(C薬を) 飲んでいない	... B
女性	70歳未満	(C薬を) 飲んでいる	... A
女性	70歳未満	(C薬を) 飲んでいない	... A
女性	70歳以上	(C薬を) 飲んでいる	... B
男性	70歳未満	(C薬を) 飲んでいる	... B
男性	70歳以上	(C薬を) 飲んでいない	... A

17 8人目までの割付状況

		A薬を飲む群	B薬を飲む群
性別	男である	2	2
	女である	2	2
年齢	70歳未満である	3	2
	70歳以上である	1	2
他剤	C薬を飲んでいる	1	1
	C薬を飲んでいない	3	3

ここで次の患者さんが来院した！

- 女性、70歳未満、(C薬を) 飲んでいない
- ...この患者さんはA,Bどちらの群に割り付けるべきか？

18 9人目の症例割付

9人目の患者さん、女性、70歳未満、(C薬を) 飲んでいない

		A薬を飲む群	B薬を飲む群
性別	男である	2	2
	女である	2	2
年齢	70歳未満である	3	2
	70歳以上である	1	2
他剤	C薬を飲んでいる	1	1
	C薬を飲んでいない	3	3

9人目の患者さんの条件における

A群のスコア = 2 + 3 + 3 = 8、B群のスコア = 2 + 2 + 3 = 7

A群のスコア > B群のスコア となっている。

よって9人目の患者さんはB群に割り付けるべきである。

古典的な最小化法の適用例

Example of how minimization works using hypothetical trial data

Prognostic factor/Intervention Control

Sex			
Male	3	5	
Female	5	3	
Age band			
21-30	4	4	
31-40	2	3	
41-50	2	1	
Risk factor			
High	4	5	
Low	4	3	

If the 17th patient has factors Male, 31-40, High:

Controlled Clinical Trial 23 (2002) 662-474

古典的な最小化法の適用例

If the 17th patient has factors Male, 31-40, High:

Example of how minimization works using hypothetical trial data

Prognostic factor/Intervention/Control			
Sex			
Male	3	5	
Female	5	3	
Age band			
21-30	4	4	
31-40	2	3	
41-50	2	1	
Risk factor			
High	4	5	
Low	4	3	

Taves' minimization:

Total in intervention group, 3+2+4=9.
Total in control group, 5+3+5=13.
Patient allocated to the group with the lower marginal total. Therefore 17th patient allocated to intervention group because 9<13.

Pocock and Simon's range method:

1) If allocated to intervention group, total imbalance is
 $(3+1) \cdot 5 + (2+1) \cdot 3 + (4+1) \cdot 5 = 1$.
If allocated to control group, total imbalance is
 $(5+5+1) + (2+3+1) + (4+5+1) = 7$.
Patient allocated to the group that would lead to less overall imbalance.
Therefore 17th patient allocated to intervention group because 1<7.

Controlled Clinical Trial 23 (2002) 662-474

最小化法の適用例 (PEARL study)

PEARL study HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン) の 慢性心不全改善効果 — 多施設共同無作為割付試験 —

研究代表者: 小室 一成(千葉大学大学院医学研究院 循環病態医学)

東日本代表: 小室 一成(千葉大学大学院医学研究院 循環病態医学)

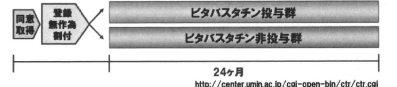
西日本代表: 野出 孝(佐賀大学医学部 循環器・腎臓内科)

事務局代表: 島藤 洋(千葉大学大学院医学研究院 循環病態医学)

循環器内科での例 PEARL study の概要

対象	症状を有し不安定した慢性心不全患者
1次エンドポイント	心不全悪化による入院または心死亡
試験薬	① ビタバスチン投与群(初期量2mg) ② ビタバスチン非投与群
目標症例数	500例
試験実施期間	2006年6月～2010年6月(登録締切 2008年6月30日)
研究代表者	小室 一成(千葉大学)

非盲検無作為化並行群間比較試験



ID	姓	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢
2006/6/9	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	205	3	11.6	1	2	P	1	0	0	0	0	1		
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	195	5	14.0	0	1	P	1	0	0	1	0			
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	197	2	22.0	0	1	P	1	0	0	0	0			
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	200	2	26.0	0	1	P	1	0	0	1	0			
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	F	193	2	26.7	0	1	P	0	1	0	0	0			
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	184	0	47.7	0	1	P	1	0	0	1	0			
2006/7/16	山梨大学大学院医学部	岡田 隆	M	208	2	28.0	0	0	P	1	0	0	1	0			
2006/7/16	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	200	2	29.0	0	0	P	0	0	0	1	0			

ID	姓	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢
2006/6/9	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	205	3	11.6	1	2	P	1	0	0	0	0	1		
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	195	5	14.0	0	1	P	1	0	0	1	0			
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	197	2	22.0	0	1	P	1	0	0	0	0			
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	200	2	26.0	0	1	P	1	0	0	1	0			
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	F	193	2	26.7	0	1	P	0	1	0	0	0			
2006/6/10	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	184	0	47.7	0	1	P	1	0	0	1	0			
2006/7/16	山梨大学大学院医学部	岡田 隆	M	208	2	28.0	0	0	P	1	0	0	1	0			
2006/7/16	千葉大学大学院医学研究院	島藤 洋	M	200	2	29.0	0	0	P	0	0	0	1	0			

循環器内科 PEARL studyの症例割付

循環器内科 PEARL studyの症例割付

Date	科名	Dr	Fax	ID	Age	Sex	Toku	MYH4	LVEF	MR	LA	EF	Gray	AG	SV	TO	EF	TO
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一		514853.79	M	209	2	18.6	1	2	A	1	0	0	0	1	0	0
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一		490787.72	M	155	2	44	1	1	A	1	0	0	0	1	0	0
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一		505847.90	M	197	2	22.0	2	2	A	1	0	0	0	1	0	0
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一		495459.98	M	220	2	29.6	1	1	A	1	0	0	0	1	0	0
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一		512484.94	F	143	2	22.0	2	2	A	1	0	0	0	1	0	0
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一		512484.94	F	143	2	22.0	2	2	A	1	0	0	0	1	0	0
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一	1055-273-3078	584100.00	M	230	2	20	0	0	A	1	0	0	0	1	0	0
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一		512484.94	M	212	2	42	0	0	A	1	0	0	0	1	0	0
2006/10/18	循環器内科	藤野 隆一		4749.92	M	212	2	42	0	0	A	1	0	0	0	1	0	0

循環器内科 PEARL studyの症例割付

年齢	性別	入院日	小計	心不全人数	50%以上	50%未満	50%以上	小計
心不全患者	1	3	4	0	0	0	0	0
心不全患者	1	3	4	1	1	2	4	4
合計	2	6	9	1	1	2	4	4

性別	男性	女性	小計
心不全患者	4	0	4
心不全患者	4	0	4
合計	8	0	8

最小化スコア	50%未満	50%以上	小計
心不全患者	0	0	0
心不全患者	0	1	1
合計	0	1	1

LVEF	50%未満	50%以上	小計
心不全患者	2	2	4
心不全患者	2	2	4
合計	4	4	8

最終心臓病	心不全	心不全以外	合計	小計
心不全患者	0	0	0	0
心不全患者	0	1	1	1
合計	0	1	1	1

循環器内科 PEARL studyの症例割付

```

If @<Def>.Value = True Then
    Def = Sheets("小計画面").Range("J5").Value
    Def = Sheets("小計画面").Range("J6").Value
End If

'最小化条件と割付ロロロロロ
Score = Age + Sex + Toku + LVEF + MR + LA + EF
Score = Age + Sex + Toku + LVEF + MR + LA + EF

If Score < Score0 Then
    '割付結果 = "コントロール群"
Else
    '割付結果 = "ベスタタ群"
End If

If @<Def> = False Then
    If @<Def> = True Then
        '割付因子以外の変動の数値
        If @<Def>.Value = True Then
            @<Def> = ""
        End If
    End If

```

最小化法に関する議論

- システムの構築が必要
- 予見可能性を否定できない
- 解析時に全ての割付因子を共変量として考慮するべき
- 割付因子を解析時に考慮したとしても、解析がランダム化を適切に反映しているか議論の余地がある(感度分析の必要性)

封筒法の実際

封筒法の方法

- 正規分布する乱数を4つずつ発生させる。 =NORMINV(RAND(),0,1)
- 正やA、負をBとし、A:Bが2:1になった組み合わせを採用する。
- 0:1割合を1セットとして新行裏を封筒に封入し、1封筒に配布する。

0.521455	A	OP1001	A
-0.931312	B	OP1002	B
1.000921	A	OP1003	A
-0.349118	B	OP1004	B
-0.07392	B	OP1005	A
-0.06671	B	OP1006	B
0.538952	A	OP1007	A
-0.13747	B	OP1008	B
-0.85026	B	OP1009	A
0.542411	A	OP1010	A
-1.183	B	OP1011	B
-1.49135	B	OP1012	B
1.66449	A	OP1013	A
0.41128	A	OP1014	A
-1.28847	B	OP1015	B
-0.60771	B	OP1016	B

OP1 OPAL study
治験種別: 施設番号
右2桁: 施設別の登録番号

データベースの構築とCRF作成

- CRF: Case Report Form, 症例報告書
Visit type, Book type
- 臨床研究に使われるデータベース
Oracle Clinical, Clintrial, HITCANDIS
(Microsoft Access, Excelではだめ?)
- EDC: Electric Data Capture
- ePDF

CRFと入力画面の対応

CRFと入力画面の対応

論理的なCRFとは

- データベースを先に構築してからCRFを作成するのが望ましい
- 質問の仕方、項目選択はデータをどう利用したいかによって異なる
- 曖昧さを残さない

論理的なCRFとは

論理的なCRFとは

5. 今回で十分な結果が得られますか? はい いいえ

6. 次の検査項目は、なまじりか、または重複の程度ですか?
 十分に はい いいえ | 1日に 未 複数に
 適 はい いいえ | 毎日 週に 月に (※、日本語環境)
 適切 はい いいえ | 1日に 日 複数に

7. ご意見の中で、次の2点質問に回答いただけますか?
 はい いいえ | 理由

追加項目 追加項目 追加項目 追加項目 追加項目 追加項目 追加項目 追加項目

データベースに求められること

- ロジカルチェック
- データバックアップ
- ログの記録
- ダブルエントリー、コンペアチェック
- 原本へのアクセス
- 現場主義

**Happy Accel ER上での
臨床試験登録と
セカンドIDについて**

臨床試験部 片山加奈子 2010/11/26

セカンドIDとは

匿名化のこと
 <定義>
 個人情報から個人を識別できる情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を伏すこと

匿名化番号
 被験者識別コード とも言う

匿名化の根拠

臨床研究に関する倫理指針	GCP
(1)研究者等の責務 個人情報の保護に関する責務 研究結果公表の際、被験者を特定できないようにする	症例報告書 被験者の識別に被験者識別コードを用いる
(2)インフォームド Consent 上記について説明・同意	

匿名化の種類

連結可能匿名化	連結不可能匿名化
必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化	個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化

治験の場合（紙ベース）

被験者スクリーニング名簿・被験者識別コードリスト・登録名簿

以下表等の内容に「匿名化済」とある。 年 月 日 試験実施機関

被験者ID	氏名	性別	年齢	病歴	検査結果	備考	登録日	登録区分	登録機関
CUH-01, CUH-02...									

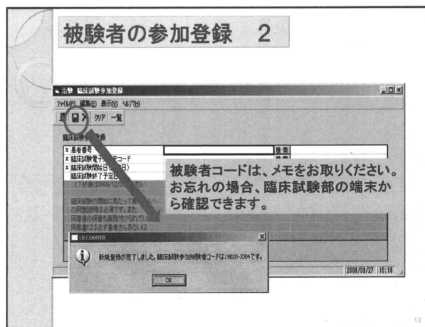
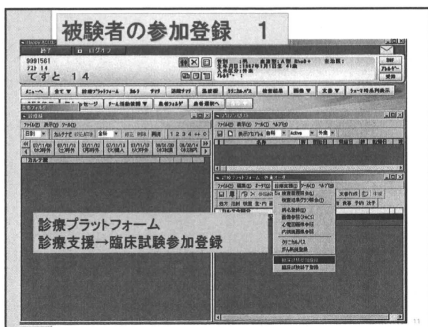
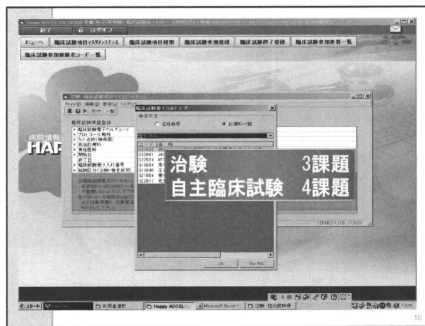
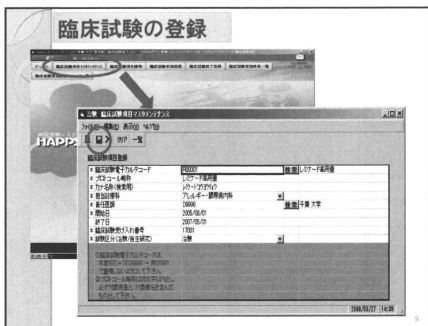
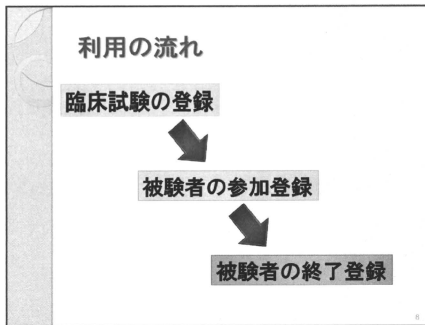
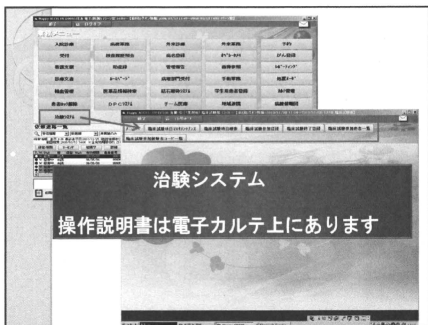
被験者ID	氏名	性別	年齢	病歴	検査結果	備考
1	田中太郎	男	55	糖尿病	血糖値 180	
2	山田花子	女	42	高血圧	血圧 140/90	
3	佐藤一郎	男	68	心臓病	心電図異常	
4	鈴木美穂	女	30	アレルギー	アレルギー検査陽性	
5	高橋健太	男	25	がん	がん検診異常	
6	渡辺真由	女	38	腎臓病	腎臓機能低下	
7	松本大輔	男	50	認知症	認知症テスト異常	
8	長谷川裕子	女	60	脳卒中	脳MRI異常	
9	伊藤隆夫	男	70	認知症	認知症テスト異常	
10	山崎千恵	女	45	がん	がん検診異常	
11	田村大志	男	35	心臓病	心電図異常	
12	鈴木千尋	女	28	アレルギー	アレルギー検査陽性	
13	渡辺真人	男	52	腎臓病	腎臓機能低下	

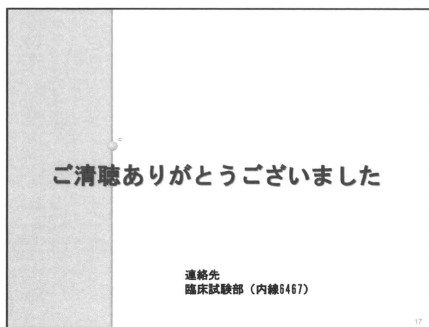
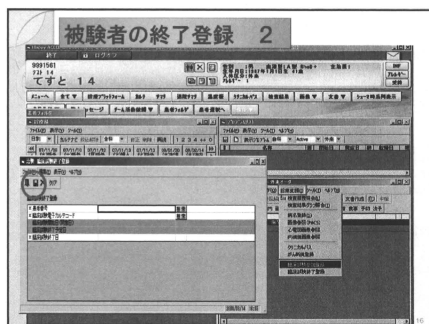
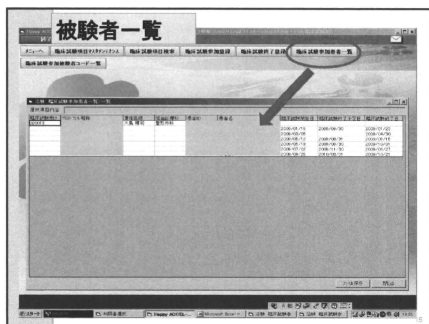
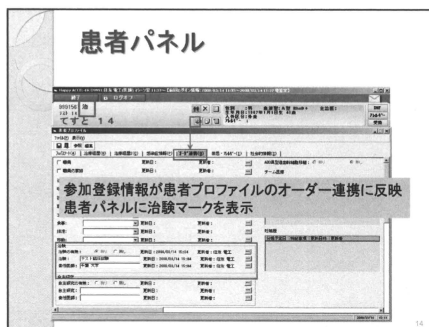
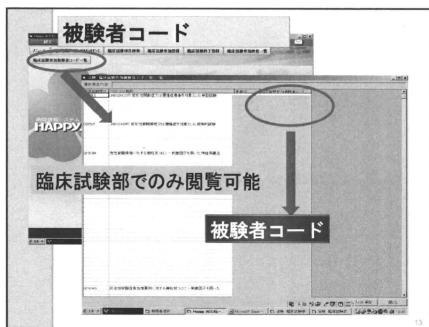
病院臨床試験被験者番号の 管理・発行に関する手順（紙ベース）

H18.10 臨床試験部作成

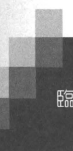
```

    graph TD
    A[臨床試験部] -- 発行 --> B[責任医師]
    B -- 申込み --> A
    B -- 受取り --> A
    A -- 閲覧許可 --> C[問い合わせ]
    C -- 閲覧 --> A
    A -- 保管 --> D[臨床試験部へ連絡する手順]
    
```





「臨床研究入門概論」



臨床研究演習

柴田大朗

独立行政法人 国立がん研究センター がん対策情報センター
多施設臨床試験・診療支援部 課長・安全管理室長

2010/12/9 千葉大学医学部附属病院

1

本日の演習：

一 模擬 Protocol Review Committee 一

- プロトコルの批判的吟味を行う
- 受講されている皆さんがreviewer役
 - プロトコル提案者とは独立な研究者として
 - ただし、質の高い臨床試験を実施することでより良い治療の開発を目指す等の動機は、提案者と共有している研究者として
 - 提案者の案を質の高いものにするために徹底的に批判し、ブラッシュアップするための提案を提案する
 - もちろん、もし科学的・倫理的に問題がある・社会的価値がない研究と考えられる場合等、必要なら研究にブレーキをかける
 - ただし人格攻撃はしない。提案者も人格攻撃されたと思わない。

2

Outline

- ①臨床試験のコンセプトレビュー/プロトコルレビューのあらまし
 - どのようなことをするのか
 - なぜ必要か
- ②演習の課題となるプロトコルの紹介
- ③グループディスカッション
- ④全体討議
- ⑤まとめ

3

コンセプトのレビュー、プロトコルのレビュー

- 国内外の臨床研究グループでは、臨床試験を実施する際、試験の意義・試験計画の妥当性などを評価し、より良いものにするためのreviewを行うことが一般的
- 研究計画のどの段階で、どの程度の情報に基づき行うかはまちまち
 - プロトコル（臨床試験実施計画書）がほぼ出来上がった段階でreviewを行うケース
 - プロトコルを作成する前に、数ページからなる骨子（コンセプト）を作成し、その段階でreviewを行うケース

→ 研究グループ内や医局内での多くの関係者のディスカッションを経て臨床試験を実施すること、研究費を得るための手続き等を考えると、後者が現実的

4

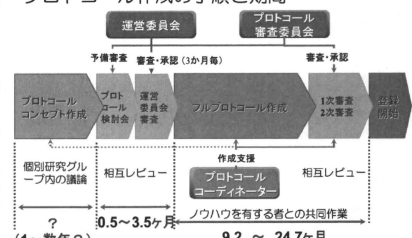
ある多施設共同臨床試験グループでの実際

- 研究者（＝研究を提案・実施する者）が臨床試験の骨子を8～10ページほどのコンセプトにまとめる
- コンセプトをreviewerが書面審査コメント、評価をまとめる
 - Reviewerは、他の専門領域の若手研究者（医師）、専門が近い領域の若手研究者（医師）、データセンターのメンバー、生物統計家、CFCなど、10名程度で構成
- 書面審査結果を踏まえ会議（Protocol review comit.）で討議
 - コンセプト内容をブラッシュアップすることも目的のひとつ
 - 臨床試験を実施する意義があるかどうかを評価
- 臨床試験グループとしてその試験を実施するか否かを判断
- フルプロトコル作成
- フルプロトコルの審査・承認
- 臨床試験開始

理想は、学会発表・論文査読時の外部専門家からの質問・批判が「痛い」と感じない位の厳しい議論を事前にしておくこと

5

ある研究グループでの プロトコル作成の手順と期間



The flowchart shows the process from 'Concept Review' to 'Protocol Review Committee' and 'Protocol Review Committee' (審査委員会). It includes steps like 'Pre-review', 'Review/Approval (3 months)', 'Protocol Review Committee', 'Protocol Review Committee', '1st Review', '2nd Review', and 'Start'. A callout box indicates '0.5~3.5 months' for the review process and '9.2 ~ 24.7 months (average 15.4 months, median 14.6 months)' for the overall timeline.

6