

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

生物統計

分担研究者 熱田 由子 名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨

臨床試験計画においては臨床医学のみではなく臨床試験方法論やデータ管理学などの知識が必要である。これは、臨床試験計画チームに専門家が必要であるのみならず、臨床試験を計画する臨床家が臨床試験方法論などに関して必要十分の知識をもつことが必要である。試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、計画される臨床試験の質の向上のみならず、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことができると考えられる。臨床試験のデータの質管理が厳しく問われるようになってきており、その質管理の効率性を踏まえて検討した。

A. 研究目的

臨床試験の立案から、プロトコルを固定し、実際の登録が始まるまでには、年単位での時間がかかることが多い。臨床試験の計画チーム内で十分な議論の時間を要すること、定義や治療内容の詳細にわたるプロトコルを作り上げるまでの膨大な作業量に要する時間なども理由に挙げられる。しかし、より重要な要素として、試験デザインを含むプロトコル骨子（プロトコルコンセプト）が固定するまでに時間がかかることが多く、対象・介入内容・評価内容・および試験デザインの臨床試験骨子自体が二転三転することによって、より時間がかかることがしばしば見られる。

臨床試験計画においては臨床医学のみではなく臨床試験方法論やデータ管理学などの知識が必要である。臨床試験計画チームに専門家が必要なだけでなく、臨床試験を計画する臨床家が臨床試験方法論などに関して必要十分の知識をもつことが必要である。臨床家とのスムーズな議論により、より適切なデザインおよび最終解析の計画を担当すること、および臨床家が特に理解しておくべき事柄に関して整理し、臨床家の観点から説明を行う方法を研究することを本研究の目的とした。今年度は、いくつかの試験計画に統計担当者として参加すると同時に、中央モニタリングにおける質と効率性に関

する解説を行った。

B. 研究方法

臨床試験の品質管理していくために、モニタリングは重要な役割を担う。監査が研究/データ管理部門とは独立した第3者が行う品質保証的役割を担うのに対して、モニタリングはデータセンター/研究グループが中心になり実施する品質管理である。この、特に中央モニタリング（データセンター内で実施するモニタリング）に関してその質と効率性に関する検討を行った。

C. 研究結果

1. 患者・調査票集積状況の管理

患者登録および調査票提出状況の管理およびレビューを実施する。患者登録に関しては、患者登録ペースと予測ペースを比較し、予測ペースに比べて集積スピードが遅い場合には、その理由の調査・検討を実施する。施設別登録件数の集計などが効果ある場合がある。これらの状況をふまえ、研究者が登録キャンペーンを積極的に実施する必要がある。調査票が予定通り集積されているかの注意深い確認も重要である。施設別調査票提出状況、あるいは調査票督促回数の集計なども管理に効果的である。

2. 対象の確認

臨床試験においては、適格基準・除外基準で厳格に規定された対象において、介入の安全性・効果を検証する。そのため、対象の確認は重要な質管理のひとつである。中央モニタリング時には、誤登録、重複登録のチェック、登録時の背景因子集計、治療前調査票データを用いて適格性の再確認を実施する。プロトコル・調査票からチェックリストを作成し、リストに従った登録全症例の確認を行う。チェック項目数と登録症例数によるが、通常の方法管理を行いつつ行う場合には約 2 週間の作業時間を見積もることが多い。5%未満であることが多いが、登録後不適格判明症例がここで確認される。

3. 安全性情報（毒性情報）の確認

調査票で収集した治療関連毒性情報の集計を実施する。調査票毒性情報の入力、問い合わせとクリーニングが順調に出来ていればスムーズに実施できる。このほかに、有害事象報告例のまとめ、すなわち有害事象報告と研究代表者・効果安全性評価委員とのやりとり記録の整理を実施する。有害事象は 1 例 1 例事象が起こった際に審議、判断がなされるが、まとめて確認を行うというステップも重要である。他に、プロトコル中止例のまとめを実施する。

4. プロトコル逸脱の確認

治療介入、あるいは検査（評価、効果判定における）でのプロトコルで規定された治療方法や検査方法、日程と調査票報告情報を比べた上で、逸脱の確認を実施する。治療介入の確認では、体表面積計算、薬剤投与量、薬剤投与スケジュールの確認を実施する。この確認には多大な労力が必要となる。これまでの経験では、極端なデータは問い合わせにより誤記載であったものが多く、臨床的妥当な逸脱、あるいは逸脱ではなく、違反とレビューされたものは極めてまれであった。検査（評価、効果判定）の確認では、評価項目の確認とチェックリストの作成時には医師が関与することが多くの場合必要となる。評価方法が複雑なものは、調査票の主治医による効果判定とレビュー結果が異なることも認められ、最終解析前には必須である。

D. 考察

多くの場合、臨床試験参加医師にとって、データ

センターはうるさい存在となる。しかし、臨床試験のデータの質管理が厳しく問われるようになってきており、その質管理の重要性を具体的な方法と効率性を踏まえて解説することにより、サイト側での質の向上を図っていくことも可能である。

E. 結論

試験デザインやその背景となる統計学的事項、あるいは質の高いデータ管理の方法や重要性に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化し、研究の質を上げていくことが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. [Atsuta Y](#), Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H. and Kodera Y.: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 2014 (in press)
2. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, [Atsuta Y](#), Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013 ;121(16):3095-102.
3. [Atsuta Y](#), Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and

adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013 ;98(5):814-22.

4. Mizuno H, Sawa M, Yanada M, Shirahata M, Watanabe M, Kato T, Nagai H, Ozawa Y, Morishita T, Tsuzuki M, Goto E, Tsujimura A, Suzuki R, Atsuta Y, Emi N, Naoe T. Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: multicenter phase 2 study. *Int J Hematol*. 2013 ;98(2):231-6
5. Kai S, Wake A, Okada M, Kurata M, Atsuta Y, Ishikawa J, Nakamae H, Aotsuka N, Kasai M, Misawa M, Taniguchi S, Kato S. Double-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning for Patients with Hematologic Malignancies: A Multicenter Phase II Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(5):812-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし