

データの種類

質的データ

名義尺度: 数字でグループを定義している変数。

例) 1=男性、2=女性など。

順序尺度: 重症度や疾患のステージなど、順序のある変数。

例) 1=重症、2=中程度、3=軽症

量的データ

間隔尺度: 連続的に続いている変数。値の間隔に意味がある。
基本的に足し算と引き算のみ可能

例) 体温など。

比例尺度: 連続的に続いている変数。原点(0)と比率に意味がある。
四則計算が可能。

例) 身長、体重、年齢など。

2015/10/27

11

必要な変数: 変化し測定できる事象

- 患者プロフィール
 - 臨床プロフィール
 - 症状・兆候
 - 病歴
 - 身体所見: バイタル
 - 検査所見: 血液検査、画像検査、その他の検査結果
 - 内服
 - 非臨床プロフィール
 - 患者特性: 年齢・性別・人種など
 - 社会経済状況: 学歴・収入・仕事など
 - 社会歴: 喫煙・アルコール
 - 家族歴: 心血管性疾患、悪性腫瘍など

2015/11/21

12

転帰：アウトカム

- 生物学的アウトカム
- 臨床的アウトカム：5D
 - Die
 - Disease
 - Discomfort
 - Disability
 - Dissatisfaction

生物学的アウトカム < 臨床的アウトカム

2015/11/21

13

統計学的検定

単変量解析：対応なし

変数	比較	正規性：パラ メトリック or ノンパラ	検定手法
連続	2群	パラメトリック	t検定
		ノンパラ	Wilcoxonの順位 和検定 (Mann- WhitneyU)
連続	3群以上	パラメトリック	ANOVA
		ノンパラ	Kruskal- Wallis検定
20 名義/順序	2群	ノンパラ	X ² 乗

統計学的検定

多変量解析: RCT以外では交絡因子の調節が必要

従属変数	分析方法
連続	重回帰分析
名義(ある・なし)	ロジスティック回帰分析
名義+時間(打ち切り例あり)	Cox比例ハザードモデル

2015/11/21

まとめ

- 臨床研究計画書の目的
 - エラーを取り除き科学的厳密性を確保
 - 倫理的問題に対応する
 - 臨床現場で応用可能な答えを導くための“地図”
- 研究デザインの3要素
 - 理論的デザイン
 - データ収集デザイン
 - 解析デザイン
- 医療・臨床疫学・統計の知識が必要

2015/11/21

16



研究計画書作成開始

グループワーク 16:00 ~ 18:15



2015/11/21

臨床研究計画書作成ワークショップ
平成27年11月22日
熊本大学医学部附属病院総合臨床
研修センター

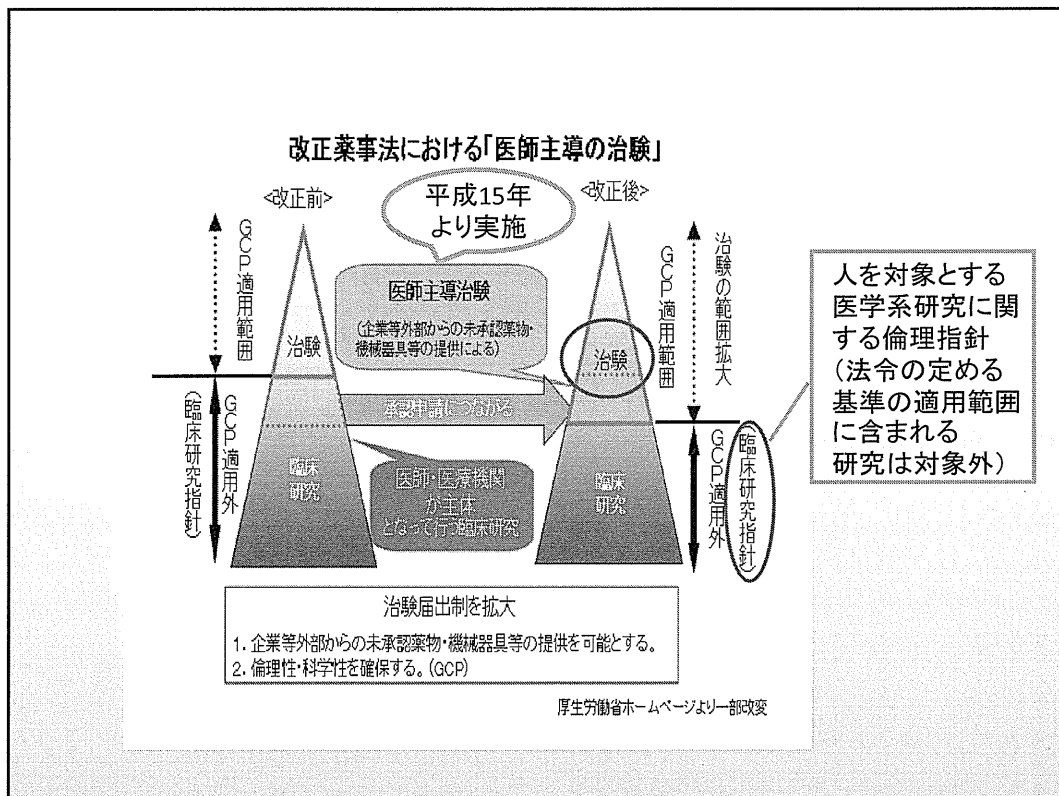
熊本大学医学部附属病院 総合臨床研究部における 臨床研究推進の取り組み

熊本大学医学部附属病院
総合臨床研究部研究展開センター

石原園子

本日の内容

- (1) 治験・臨床研究の規則
- (2) 研究者主導臨床研究における信頼性確保
 - 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(指針)に基づく規定
 - 熊本大学医学部附属病院の臨床研究支援



治験

治験: 医薬品、医療機器、再生医療等製品の承認申請に添付する資料として、薬物、機械器具等、加工細胞等を実際に使うとどのような効果や副作用があるかを臨床試験で確かめ、そのデータを集めること

治験を行う製薬会社、病院、医師は、薬機法と医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(Good Clinical Practice: GCP)を守らなければならない。

厚生省HP:<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/01.html>

* 製造販売後の調査及び試験に係るものの実施に関する基準は、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(Good Post-marketing Study Practice: GPSP)にて規定。

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (薬機法・旧薬事法)

目的: 保健衛生上の向上を図る

- 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行う
- 指定薬物の規制に関する措置を講ずる
- 医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずる

(薬機法第1条)

医薬品等の製造販売の承認

- 医薬品、医薬部外品又は厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。
- 承認を受けようとする者は(承認申請者)、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品又は医療機器が厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

(薬機法第14条 より抜粋)

GCPで定められているルール①

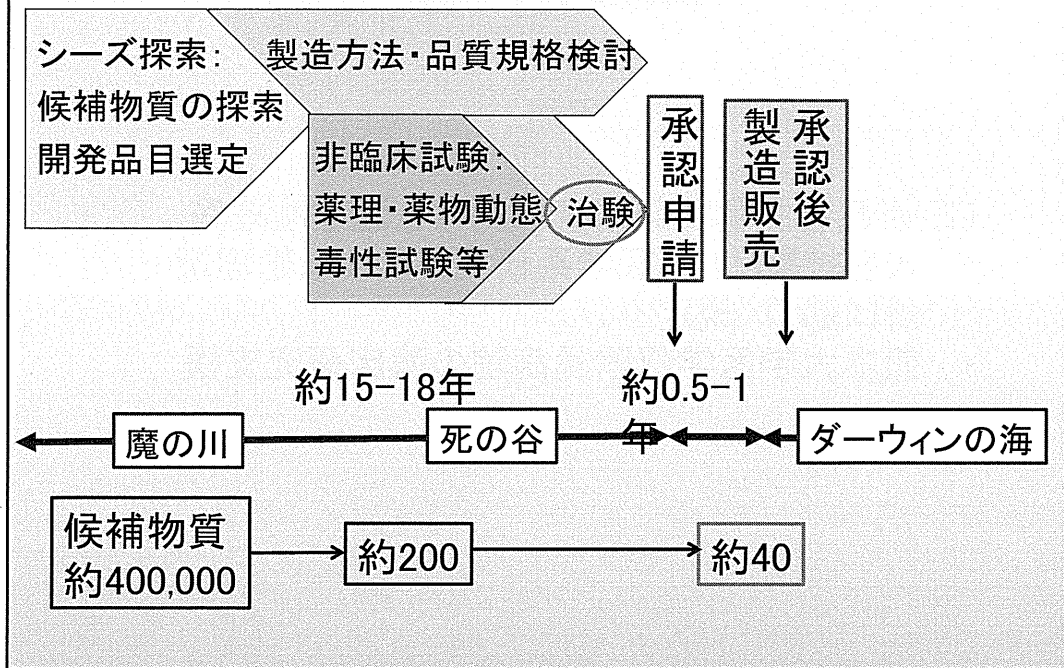
- 治験の内容を国に届け出ること：
治験実施計画書を厚生労働省に届け出る。厚生労働省は内容を調査し、問題があれば変更等の指示を出す。
- 治験審査委員会(IRB)で治験の内容をあらかじめ審査すること：
治験実施計画書が、治験に参加される患者さんの人権と福祉を守ってくすりの候補のもつ効果を科学的に調べられる経過になっているか、治験を行う医師は適切か、参加される患者さんに治験の内容を正しく説明するようになっているかなどを審査する。医療を専門としない者と病院の利害関係がない者が必ず参加する。

厚労省HP:<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/2.html>

GCPで定められているルール②

- 同意が得られた患者さんのみを治験に参加させること：
治験の目的、方法、期待される効果、予測される副作用などの不利益、治験に参加されない場合の治療法などを文書で説明し、文書による患者さんの同意を得なければならない。
- 重大な副作用は国に報告すること：
治験中に発生したこれまでに知られていない重大な副作用は治験を依頼した製薬会社から国に報告され、参加されている患者さんの安全を確保するため必要に応じて治験計画の見直しなどが行われる。
- 製薬会社は治験が適正に行われていることの確認：
モニター担当者は治験の進行を調査し、治験実施計画書やGCPを遵守して適正に行われていることを確認

医薬品等の開発プロセス



研究者主導臨床研究の実施

- 治験は承認申請を行うことを前提に、関連する法規制を理解し研究を計画する必要がある。
- 治験以外の臨床研究は倫理指針に準拠した実施が必要である。

本日の内容

(1) 治験・臨床研究の規則

- (2) 研究者主導臨床研究における信頼性確保
 - 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づく規定
 - 熊本大学医学部附属病院の臨床研究支援

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針交付の経緯

- 研究の多様化に伴い、「臨床研究に関する倫理指針」と「疫学研究に関する倫理指針」(以下両指針)の適用関係が不明確になってきた
- 研究をめぐる不適正事案が発生した



両指針を見直し統合

(両指針は平成27年3月31日で廃止)

平成26年12月22日文部科学省・厚生労働省より

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(以下倫理指針)として交付

平成27年2月9日、各規定の解釈や具体的な手続きの留意点について、ガイダンスが公開

倫理指針P1

追加された研究責任者責務①

《試料及び情報等の保管》

- ✓ 研究計画書に方法を記載
- ✓ 研究者等が情報及び係る資料を正確なものにするよう
指導・管理
- ✓ 研究機関長の作成した手順書に従って、管理状況を研究機関長へ報告

追加された研究責任者責務②

《モニタリング、必要に応じて監査》(平成27年10月1日より施行):

- ✓ 侵襲(除軽微)を伴い介入を行う研究を実施する場合、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めることにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施
- ✓ モニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して、必要な指導・管理を行わなければならない
- ✓ 監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない

モニタリング

定義:

研究が適正に行われていることを確保するために、研究がどの程度進捗しているか並びに倫理指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行われる調査

- ❖ 手法については、画一的なものではなく個々の研究の目的や性質等によって、適切かつ効率的に行われることが求められる。
- ❖ 一義的には研究責任者が作成する研究計画書にその実施体制及び実施手順が記載され、その妥当性を含めて倫理審査委員会の審査を受ける必要がある。

倫理指針P5、ガイダンス P121-122 15

モニタリングの目的(治験)

- 被験者の人権、安全の保持及び福祉の向上が図られていることの確認
→臨床研究でも同様
- 治験が最新の治験実施計画書(研究計画書)、GCP(倫理指針)を遵守して実施されていることの確認
- 治験責任医師又は治験分担医師からの報告された治験データ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らし検証できることの確認
→倫理指針の情報等の保管

(GCP第21条ガイダンス)

16

研究者(研究責任者)の責務

- 臨床試験実施のプロセスがわかる記録(原資料)の整備
 - 通常診療のための診療録の記載に加えて、臨床試験のために特別に記載すべき事項があることを理解し、双方を適切に記録するためのルールと体制を確立する必要がある
 - 第三者(モニター等)が見ても経緯がわかるように記録することが求められる
- 研究責任者は、研究者をはじめとした当該臨床試験の関係者が、臨床試験の品質確保の重要性を十分に認識し、原資料と矛盾のない正確な症例報告書(以下CRF)の作成等の責務が自らにあることを自覚して行動することを指導

臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン P147 17

原資料の定義

被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す。

具体的には、CRF*の元となる文書、データ及び記録例：病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記または評価用チェックリスト、投与記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、X線写真、被験者ファイル及び治験に関与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録等

*CRF：原資料のデータ及びそれに対する治験責任医師若しくは治験分担医師の評価を被験者ごとに記載した文書

(GCP第2条ガイダンス)

原資料に求められる基本要素 (ALCOA)

Attributable: 帰属/責任の所在が明確である
データの記録者が明解である。データを観測、記録、訂正した個人を特定し、辿ることができる。

Legible: 判読/理解できる
誰もが間違いなく簡単に読み取ることができる。

Contemporaneous: 同時である
データが発生したら遅滞なく記載、日付を遡って記録してはならない。

Original: 原本である
最初に記録したもの。複写物や転記したものではない。すべての原本を保存する。データは適切な書類に記録する。

Accurate: 正確である
誤りがなく、完全である。治験実施計画書などの手順に従っている。

19

原資料に求められる基本要素

‘Sign and Date’

(記録する者がその場で)、日付と共に署名を残すこと。
尚、検査・観察・評価を行った者自身が「記録する者」である。

‘No record, No action’

記録されていないことは、行っていないものと第三者(FDA査察官や監査担当者) はみなす。

口頭説明だけでは、実施したことの証明にはならない。

20

試験の位置付けによる品質管理・ 品質保証の実施基準モデル

	ガイドライン	モニタリング	監査
医師主導治験	GCP	On-siteを中心に 広範に実施	実施
先進医療B	ICH-GCP/ 倫理指針	広範に実施	原則実施 (必要に応じて)
ガイドライン策定 研究	倫理指針	広範に実施	(必要に応じて)
多施設共同試験	倫理指針	重要な項目を中心 に実施	(必要に応じて)
単施設の試験	倫理指針	重要な項目を中心 に実施	(必要に応じて)

21

モニタリング項目例 1 (探索的、非盲検、単施設、承認範囲)

モニタリング項目	モニタリング内容
試験開始手続きの妥当性	<ul style="list-style-type: none"> SOPの内容、手続き書類の作成、保管状況、倫理審査委員会での審議内容などを確認
被験者登録状況	<ul style="list-style-type: none"> 省略することも可能
被験者の適格性	<ul style="list-style-type: none"> 第一症例から数症例について確認 問題がない場合については、その後の症例は確認を省略可能
同意説明の実施方法及び同意書の保管状況	<ul style="list-style-type: none"> 第一症例登録時に関して説明方法を同意説明者に確認すると共に同意書の内容についても閲覧を行い確認 全症例について同意書が保管されていることを確認

22

モニタリング項目例 2

モニタリング項目		モニタリング内容
症例報告書と原資料の照合	重要なデータ (試験前に特定する)	• 登録初期の被験者データについて抜き取りで照合を行う
	重要以外	• 省略することも可能
試験実施中～終了時の手続き実施状況		• 重篤な有害事象の報告、試験計画の変更、年次報告 (GCP 準拠か倫理指針準拠かによって異なる)等が適切に行われているかについて、治験審査等委員会や倫理審査委員会等の医療機関担当者が担うこととする
試験薬の管理状況 (医薬品の試験の場合)		• 市販医薬品を用いる場合、確認不要

臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン II モニタリング編 ²³

指針運用に関する研究機関長の責務

- 研究機関においては、指針に基づき研究が適正に行われるよう、必要な組織体制や内規の整備。
- 研究機関における研究が、指針に適合しているか否か、必要に応じ自ら点検及び評価を行い、その結果に基づき適切な対応をとらねばならない。
- 研究者等が教育・研修を受けることを確保するための措置を講じなければならない。

臨床研究の法規制

臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会(平成26年12月11日)にて、倫理指針の遵守を求めるだけでなく、欧米の規制を参考に一定の範囲の臨床研究について法規制が必要との判断に至る

- 運用面において研究者に過度な負担を課すことがないよう配慮が必要
- 研究現場への影響を十分に考慮し適切なタイミングで導入

法規制の対象:

- 未承認または、適応外の医薬品医療機器を用いた臨床研究
- 広告に用いられることが想定される臨床研究

臨床研究の法的規制

		日本	米国	欧州
治験	医薬品	○	○	○
	機器	○	○	○
臨床研究	医薬品	未承認・適応外	X	○
		承認あり・適応内	X	X
	機器	未承認・適応外	X	○
		承認あり・適応内	X	X
	手術・手技	X	X	X

日本では臨床研究について倫理指針で対応

米国は、公的研究費の対象となる研究については別途法規制が存在

欧州は、機器を用いた臨床研究について、医薬品よりも規制事項が少ないなどの差がある。

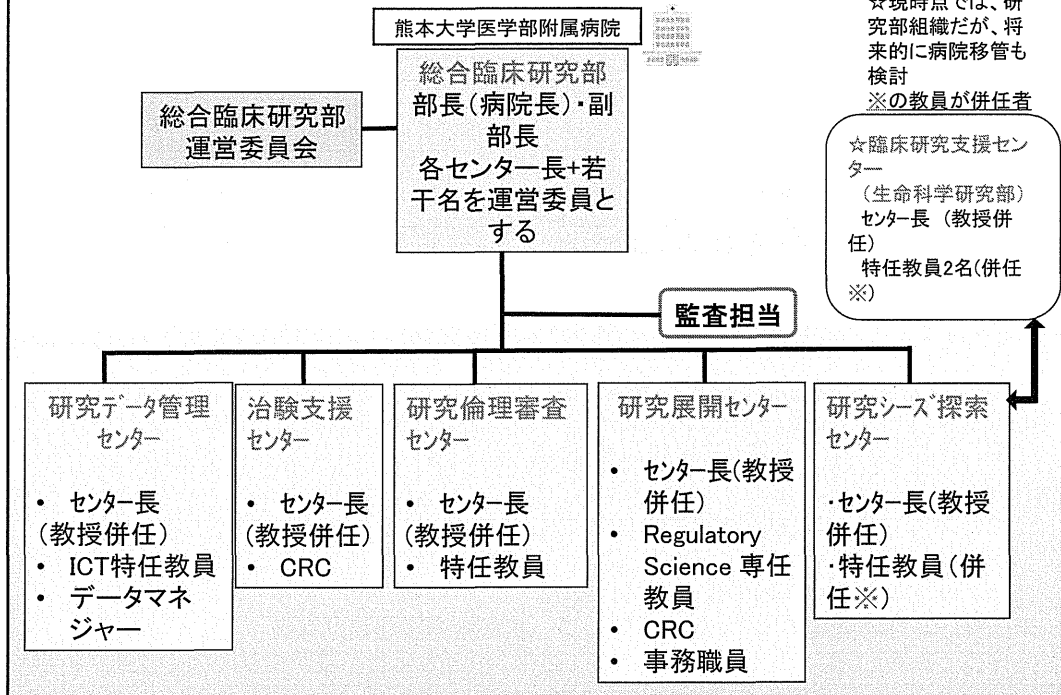
総合臨床研究部設立(2014年10月)

目的: 熊本大学医学部附属病院における臨床研究の推進

業務:

1. 臨床試験等に関する研究及び開発に関すること
2. 医薬品等の治験及び臨床試験に関すること
3. 臨床研究モニタリングに関すること
4. 臨床研究データの収集及び解析に関すること
5. その他臨床研究部の目的を達成するために必要な事項

総合臨床研究部の体制



研究展開センターの業務

目的: 臨床研究の実施全般において、円滑な研究実施の推進、信頼性確保を保つための品質向上

以下業務の実施体制を整備

- 指針に準拠した体制・内規の整備
- 臨床研究開始前: プロトコル作成支援 (モニタリング計画を含む)
- 臨床研究実施中: コーディネート支援、モニタリング業務

研究データ管理センターの業務

目的: 登録、進捗管理、データ管理、報告書作成などを通じて、支援する研究の結果の信頼性を確保するためのデータ管理

必要なシステムの開発・運用・保守・情報管理を担い、臨床研究支援システムの構築を整備



臨床研究支援システムを利用することで、保存されているデータに関するすべての変更履歴やアクセス履歴が記録されるので、症例データの真正性や保存性を担保することが可能

信頼性確保のためのシステム構築

研究がどの程度進捗しているか並びに倫理指針及び研究計画書に従って行われているか、第三者がみても確認できること(モニタリング)を意識したシステム

《目的》

- ✓ 倫理指針、研究計画書に沿った研究が実施されること
- ✓ ALCOA原則に従った記録がなされていること
- ✓ 原資料に基づいてCRFが作成されること
- ✓ 進捗管理

研究者(研究責任者)の責務

- 臨床試験実施のプロセスがわかる記録(原資料)の整備
 - 通常診療のための診療録の記載に加えて、臨床試験のために特別に記載すべき事項があることを理解し、双方を適切に記録するためのルールと体制を確立する必要がある
 - 第三者(モニター等)が見ても経緯がわかるように記録することが求められる
- 研究責任者は、研究者をはじめとした当該臨床試験の関係者が、臨床試験の品質確保の重要性を十分に認識し、原資料と矛盾のない正確な症例報告書(以下CRF)の作成等の責務が自らにあることを自覚して行動することを指導

臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン P147 32