



人を対象とする研究の基本知識

～臨床研究の「核」と計画の「キモ」～

東京医科歯科大学

医療イノベーション推進センター

小池 竜司

2018年5月25日 横浜市立みなと赤十字病院



人を対象とする研究（臨床研究）の要件

- 科学性

1. 科学（医学）的意義と必要性
2. 研究の背景、命題、仮説、目標
3. 方法や行為の科学的妥当性
4. 結果や実施過程の信頼性

- 倫理性

1. 人への実施が可能ないし許容されるか
2. 研究の社会的必要性
3. 法令やガイドラインの遵守
 - すべてに共通；ヘルシンキ宣言
 - 治験；GCP（薬機法）
 - 医行為の評価研究；臨床研究法
 - その他；医学系統合指針



臨床研究に必要なこと

～「核」となるもの～

- なぜ研究を行い、何を知りたいか？
 - 良いリサーチクエスチョンであること
 - 他人に(熱く)語れること
 - 他人が理解できるように説明できること
- 正しく結果を出すこと
 - 結果が正確で、それが保証できること
 - ねつ造や改ざんは罪
 - 統計解析は他人に任せてよい(むしろその方が正しい)



臨床研究の実施計画書の構成

～統合倫理指針「記載事項」に基づく～

1. 研究の名称
2. 実施体制(医療機関・研究者)
3. 研究の目的と意義
4. 研究方法と期間
5. 対象者の選定方針
 - 選択基準と除外基準
6. 研究の科学的合理性の根拠
7. 同意取得手順
8. 個人情報の取り扱い(匿名化方法など)
9. 対象者のリスクベネフィット、リスク最小化対策
10. 試料・情報の保管・廃棄
11. 機関の長への報告
12. 利益相反の扱い
13. 情報公開方法
14. 相談窓口や対応
15. 代諾者を想定する場合
16. アセントを取得する場合
17. 緊急危機状況の対応
18. 対象者の経済的負担や謝礼
19. 重篤有害事象の対応(侵襲あり研究)
20. 補償について



臨床研究の実施計画書の構成

～統合倫理指針「記載事項」に基づく～

- | | |
|------------------------------------|------------------|
| 21. 通常の診療を超える(≡介入)
研究での終了後の医療提供 | ✓ 1～14は必須 |
| 22. 健康、遺伝に関わる新情報の
取り扱い | ✓ 24も必須と考えるべき |
| 23. 業務委託に関して | ✓ 侵襲があると19、20も必須 |
| 24. 試料の二次使用について | ✓ 介入があると21、25も必須 |
| 25. モニタリング・監査実施の場合
の手順 | |

ひな形を用いて記載し、不要な項目は削除していく



リサーチクエスチョンの研究計画への反映...？

～研究計画書の査読でわかってきた...～

研究の目的と背景の記載内容

- ✓ そもそもこの研究がなぜ必要か？
- ✓ どんなことを調べて、その結果はどう役に立つのか？
- ✓ 医学全体もしくは当該領域においてどのように重要か？

評価項目の設定

- ✓ その評価項目は、研究目的に合致しているか？
- ✓ 目的の達成を客観的に測ること(≒数値化)できるか？
- ✓ 比較対照は適切か？存在しない場合はどのように目的達成を設定しているのか？
- ✓ バイアスまたは偶然を排除できるのか？



まず研究課題名を付けてみる...

- 研究の概略がわかる課題名とする; 試験薬・対象疾患・研究デザインを盛り込む
 - 情報共有や連携のための工夫; 略称や通称の設定
- うまい課題名がつけられない→研究の意義が理解できていない!

例1: ○○病に対する新規治療法開発に関する研究

✓ あいまいで方法もわかりにくい、研究者の理解度に疑問?

例2: ○○病に対する××薬のオープン、単群、前向き、有効性検証試験

例3: ○○病に対する××薬の有効性を調べる後ろ向き多施設共同コホート研究



研究目的と背景・必要性

- PI(研究責任者)こそが最も力を入れて記述する部分
 - 他の部分は別の専門家も関与できる
- 非専門家を意識して、わかりやすく解説する。
 - 専門領域における重要性は、非専門家や一般国民にはわかりにくい
 - 協力者や被験者への説明になるとともに、研究者自身が命題を見直すことにつながる
- 必要性をアピール
 - 背景や目的を踏まえて、必要性も説明する



研究の意義、位置付けを考える

- 探索的研究
 - 研究テーマや仮説の意義について、「アタリ」を付ける研究
 - 本結果を以て仮説は証明されたと判断しない
 - ※POC (proof of concept)
 - 仮説の信憑性を評価する研究
 - 原則として探索的だが、結果が明らかで品質が担保されるならエビデンスとして利用できる場合もある
- 検証的研究
 - 仮説検証の強固な根拠となりうる研究
 - 原則として主要評価項目の達成によってのみ評価される
 - バイアスの最小化と高品質のデータが必須



評価項目 (endpoint)

- 主要評価項目 (primary endpoint) と副次的評価項目 (secondary endpoint)
 - 介入試験では必須; 何をもって有効とするか?
 - 検証的介入試験では、主要評価項目の達成で成否が決定
 - 検証的試験では、評価項目の妥当性についても根拠が必要
 - 探索的試験では、評価項目の妥当性を調べることも研究対象となりうる
 - 観察研究でも意識が必要
 - 取得するデータのメリハリがつく; 「集めればよいというものではない」
 - 信頼できるデータ元であるべき; ばらつき、誤差、測定者の技術なども影響



評価項目

- 主要評価項目

- 絶対的で被験者が申告できる項目(直接的); 全死亡、自覚症状、患者評価など
- 代替(間接的); 医師の評価、血中マーカー、画像所見など

- 副次評価項目

- 目的を支持するものや、付随的な調査項目
- 新医薬品や医療機器の安全性プロフィールなど
- 多少、研究の主目的から離れても可



評価項目設定の注意

- その評価項目が妥当である根拠が必要
 - ✓ 直接エンドポイント; 真の目的に合致していればだいたい不要: 全生存率など
 - ✓ 代理エンドポイントや複合エンドポイント; 前例や根拠資料を示す
 - ✓ 自分で考案したエンドポイント; 根拠を作ること自体も研究?
- 数値化しづらい項目の利用
 - ✓ 患者・医師の主観的評価; スケールやスコアで数値化する
 - ✓ 画像所見; 盲検化した第三者評価や複数評価でバイアス最小化する



研究方法の策定

研究の種類・デザインを決定する

- 評価項目が確定すると検討しやすくなる
- 研究の意義や位置付け(探索か検証か?)も関連

研究のフローチャート作成

- 研究の流れや全体が理解しやすいので、できるだけ作成
- 研究期間や追跡期間も明確にする

- ✓ この時点から生物統計家との相談が必要
- ✓ 評価項目の妥当性に戻る場合もあり



評価項目と研究デザイン

- 評価項目が明確になると、研究デザインがイメージしやすい
 - 考慮すべきこと
 - ✓ 母集団や対照群の設定
 - ✓ 研究診療と現実診療とのギャップ
 - ✓ 研究で収集する情報とその重要性; 主要評価項目と無関係な情報をやたらに集めすぎない...
 - ✓ 適切な統計解析方法; 統計専門家と相談



研究デザイン

～よくある問題点～

介入試験の場合

- ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験でなければならない？
 - 研究におけるバイアスを最小化できる方法と理解する
 - 既存治療がある場合はむしろそれを対照としなければならない
- 単群試験はだめなのか？
 - 適切な評価方法と比較対照を考慮する
 - ✓ 既存のデータと同じ土俵で比較できれば可能
 - ✓ 評価項目からバイアスを排除できれば可能かも; 評価者を盲検化するなど

観察研究の場合

- 定型的なパターンがあり、適合可否を考えてみる
 - ✓ 症例集積・ケースコントロール・横断研究
 - 比較対照は常に必要と考える
 - バイアスの存在とその最小化方法を考える



研究方法の記載

- 研究に必要なことは研究計画書 (protocol) にすべて書き込む; 「研究計画書を見ればすべてわかる」
 - 各論として細かいことを別途記載した文書; 手順書 (standard operation procedure; SOP)
 - 細かい作業や注意を別立てしたい場合; マニュアル
 - ✓ SOP; 臨床研究に共通だが、研究ごとにやり方は異なる (モニタリング、監査、統計解析、薬剤管理など)
 - ✓ マニュアル; 当該研究に特有の作業や実施プロセス (特殊な検査、機器の取り扱いなど)
- 重要な情報は文書化し、版管理するのが国際的常識



研究方法に含まれること

- 症例登録や割付の方法
 - 具体的に方法を記載する
 - 使用するシステム、管理者の氏名と所在地、中断や中止の際の対応なども規定が必要
- 登録担当者・割付担当者
 - 研究自体に参加しない、独立した担当者が望ましい
 - 研究事務局や担当者の配置
 - 担当者の氏名や割付を行う場所、割付表や登録票の保存場所などを明記する
 - 匿名性維持や連結の可能・不可能を明確にする
 - 封筒法による割付は、ランダム化が崩れやすい



研究方法に含まれること

- 使用する薬剤や医療機器について
 - それぞれの説明や概略; 治験の場合は「治験薬概要書」として要準備
 - 添付文書; 最小限確認するが全情報ではない
 - インタビューフォーム; 治験薬概要書に相当する内容
 - 入手方法
 - 施設内での管理方法と管理責任者
 - 患者(被験者)への提供方法やその手順
 - 患者(被験者)による管理や調整の必要性とその内容
- 以下によって必要な内容は大きく異なる
 - 保険適用できる薬剤・機器を承認範囲内で使用する場合
 - 国内で承認されているが承認適応外である場合
 - 国内未承認である場合



データ管理（データマネジメント）

- 研究のためのデータ収集に関する業務全般を指す
- データ管理業務の例
 - 調査項目の設定と症例報告書（CRF）の作成
 - 被験者登録や割付とその記録保管
 - データクリーニングとクエリーの発出
 - データの信頼性担保とモニタリングの補助
 - 解析用データの固定と提供



データ管理に必要なこと

- 正確性
 - 原資料(診療の場合はカルテ)と一致していること、間違いや欠落がないこと
- 信頼性
 - 研究が計画どおりに実施されること、意図的なデータの改ざんやねつ造が行われないこと
- 保存性
 - 研究結果が完全な形で必要期間保管されていること
 - 再解析や追加解析を行うことが可能なこと



データ管理の意義

- 臨床研究の結果の正確性を保ち、エビデンスが正しいことを担保する
 - 記録を確実に保管し、再解析や検証作業を可能にする
 - 研究不正を未然に防止する
-
- 第三者のデータ管理者 (DM) が責任者となる
 - データ管理システムを利用する

HOPE eACReSS

URL: <https://www1.tmd.ac.jp/kenkyuu/innv/eACReSS/index.html>



HOPE eACReSSは富士通のパッケージ製品です。



臨床研究データ管理システム「eACReSS」は、大学病院臨床試験アライアンス事業*から生まれた、臨床研究データを管理する専用システムです。単施設の臨床研究から、多施設共同の臨床研究まで、幅広く活用できます。

本システムは東京医科歯科大学が主体の臨床研究であれば、**無料**で利用することができます。
(共同研究施設でも無料で利用できます)

システム概要

①臨床研究の試験計画、症例報告書の内容をシステムに登録

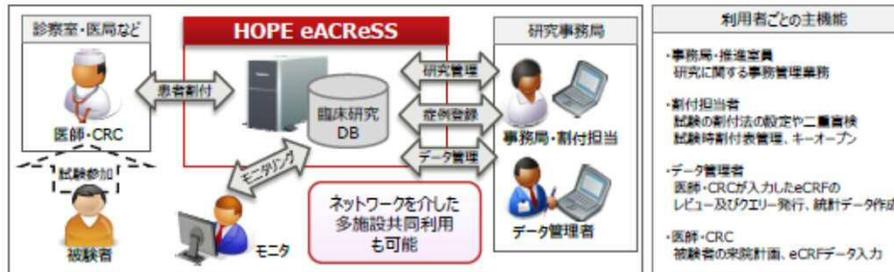
- ✓ 電子試験計画(eProtocol)*2、電子症例報告書(eCRF)*3の作成およびシステム登録、割付方法設定。
- ✓ 該当研究に関わるユーザ登録（ユーザ権限設定含む）。

②被験者に関する情報をシステムに登録

- ✓ 被験者情報（匿名化名称、性別、生年月日、同意取得日など）をシステムへ登録。システムが割付群を決定。
- ✓ 試験計画のVisit計画を被験者毎の来院スケジュールに展開。

③eCRFを用いたデータ入力およびデータ抽出、データ保管

- ✓ 各被験者のVisit毎に、eCRFを用いてデータを入力。
- ✓ ボタン1つで全被験者、全データを抽出。データ解析(システム外で統計解析など)。長期データ保管が可能。



*1 大学病院臨床試験アライアンスは、関東甲信越地区の8つの国立大学からなる治験・臨床研究のアライアンスです。

(東京大学、千葉大学、東京医科歯科大学、筑波大学、群馬大学、新潟大学、信州大学、山梨大学)

*2 eProtocol: 研究計画書(Protocol)をシステムで取り扱うために電子化したものです。

*3 eCRF: 症例報告書をシステムで取り扱うために電子化したものです。

治験レベルではデータ管理は電子化が通常

1. 世界標準のデータ管理システム(CDISC)が導入
2. クラウド利用などで多重保管可能
3. アクセスログを残すことができる
4. 多様なセキュリティシステムも利用できる



モニタリングとは？

- データの信頼性はデータ管理だけでは不十分
例

- ✓ 入力作業などにおける人為的ミス
- ✓ 研究プロセスが計画通り行われていない可能性
- ✓ 同意取得の内容や時期
- ✓ 組み入れや除外基準の遵守
- ✓ 研究スケジュールからのズレや変更
- ✓ 副作用や安全性情報の入手や対応状況
- ✓ 他施設との連絡や情報交換状況

専任された担当者がこれらを確認し指摘する作業

モニタリング; データ不正や改ざんを防止する

GCP省令第三章 第一節 治験依頼者による治験の管理に関する基準
(モニタリングの実施)

第21条 治験依頼者は、モニタリングに関する手順書を作成し、当該手順書に従ってモニタリングを実施しなければならない。

2 前項の規定によりモニタリングを実施する場合には、実施医療機関において実地に行わなければならない。ただし、他の方法により十分にモニタリングを実施することができる場合には、この限りではない。

省令GCP本文

- 1 治験依頼者は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られていること、治験が最新の治験実施計画書及び本基準を遵守して実施されていること、治験責任医師又は治験分担医師から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て検証できることを確認するため、モニタリングを実施すること。
- 2 治験依頼者は、適切な訓練を受け、治験を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有するモニターを指名すること。また、モニターの要件を、モニタリングに関する手順書に記載しておくこと。

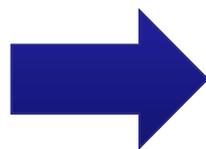
(以下略)

GCP省令の中にモニタリングは「必須」「実地に赴いて行う」などが明確に規定→治験では必須

臨床研究に関する倫理指針(旧指針)

- 第2 2 研究責任者の責務等
 - (7)研究責任者は、臨床研究の適正性及び信頼性を確保するために必要な情報を収集し、検討するとともに、臨床研究機関の長に対してこれを報告しなければならない。(後略)
- 第2 3 臨床研究機関の長の責務等
 - (10)自己点検
 - 臨床研究機関の長は、必要に応じ、当該臨床研究機関における臨床研究がこの指針に適合しているか否かについて、自ら点検及び評価を行わなければならない。
- 第3 倫理審査委員会
 - (10)倫理審査委員会は、実施されている、又は終了した臨床研究について、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うことができる。

モニタリング言及
はあるが、努力義
務に過ぎず



- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2015)」の改正で侵襲介入研究でモニタリングが義務化
- 「臨床研究法」では適用研究はモニタリングが必須



有害事象の取り扱い

- 医療行為を評価する研究(研究目的の侵襲・介入)では有害事象の取り扱いが重要
 - 有害事象と副作用は異なる;有害事象は行為との因果関係は問わない
 - 法令ごとに異なる表現:GCP;「健康被害」、臨床研究法;「疾病等」、統合指針;「有害事象」
- 重篤有害事象(SAE)はさらに重要;定義に注意
 - 死亡・生命の危険・入院または入院期間の延長・後遺障害・子孫に引き継がれる障害
 - 予測できない、未知のものはさらに重大
 - 因果関係がありそうなら大臣報告

研究期間中の入院はすべて重篤有害事象!



有害事象発生時の対応

まず...

- 速やかに適切な処置を行い...
 - カルテと症例報告書に齟齬なく記載し...
 - が優先される
-
- 手続や考察はその後でよい
 - 手順書の事前策定が重要



その他重要なこと

- 公開データベースへの登録(UMINなど)
 - 介入研究では「研究に先立って」登録
 - ヘルシンキ宣言では「最初の被験者募集の前」
- 研究結果の公開
 - ネガティブな結果も公開
 - Publication biasの回避
 - 同じ研究反復の回避



ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

(1964年フィンランド、ヘルシンキの世界医学会で採択)
(1975年、1983年、1989年、1996年、2000年、2002年、2004年、2008年、2013年に修正)

第36項

すべての研究者、著者、スポンサー、編集者および発行者は、研究結果の刊行と普及に倫理的責務を負っている。研究者は、人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し、報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。すべての当事者は、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。否定的結果および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表されなければならない。資金源、組織との関りおよび利益相反が、刊行物の中には明示されなければならない。この宣言の原則に反する研究報告は、刊行のために受理されるべきではない。



統計解析

- 前向き介入研究では、計画の中で統計解析手法、仮説を宣言しておく必要
 - 計画策定の時点で専門家と協議
 - 研究担当者(医師)と統計解析担当者は独立していることが必要
- 観察研究や小規模研究で、研究担当者自ら解析したい場合
 - データ管理を独立させる
 - データ固定時期を明確にして、以後は変更できない扱いとする



本日のまとめ

- 臨床研究の「核」

- リサーチクエスチョン; 構造化
- データ管理; 独立したDMやシステム

そして研究課題名
を決める!

- 臨床研究計画の「キモ」

- 研究目的・背景(リサーチクエスチョンより)
- (主要)評価項目

➤ 重要な研究ほど研究担当者(医師)だけで行うべきではない!



東京医科歯科大学医学部附属病院

TMDU 臨床研究 ネットワーク

TMDU Clinical Research Network

TMDU臨床研究
ネットワークとは？

参加方法

活動内容

活動実績

参加施設一覧

必要書類ダウンロード

▶ 臨床試験管理センター ▶ 医療イノベーション推進センター ✉ お問い合わせ

- ▶ 当院臨床研究審査委員会と本学医学部倫理審査委員会が厚生労働省より倫理指針に基づいた質の高い審査体制を整備する委員会として認定を受けました。
- ▶ 難治性小児悪性固形腫瘍患者を対象にPARP阻害剤オラパリブ錠の安全性を確認する医師主導治験（第1相試験）を開始します。
- ▶ 自家増殖幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験 - 国内で初めての半月板損傷患者を対象とした再生医療等製品の治験 - を開始します。
- ▶ 東京医科歯科大学歯学部附属病院実施 ～歯科治療と健康教育でメタボ対策プロジェクト～を実施しています。
- ▶ がん患者さんの血液サンプルによる73のがん網羅的遺伝子検査「Guardant360」を含んだ医師主導臨床試験「PROFILE試験」を国内で初めて実施しました。(痛みのない迅速ながん医療に一助) (かかりつけのみ)

会員専用サイト

ログイン

参加施設一覧

【2018年5月1日現在】

施設名をクリックするとWebサイトがご覧いただけます。

- 国立大学法人 東京医科歯科大学歯学部附属病院
- 国家公務員共済組合連合会 横浜質共済病院
- 武蔵野赤十字病院
- 公益財団法人日産厚生会 玉川病院
- 国家公務員共済組合連合会 平塚共済病院
- 草加市立病院
- 医療法人社団湖歩会 ゆしまクリニック
- 医療法人社団湖歩会 おおつか内科クリニック
- 医療法人社団湖歩会 すかも腎クリニック
- 青梅市立総合病院
- 医療法人社団豊智会 AIC八重洲クリニック
- 公益財団法人 日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院
- 横浜市立みなと赤十字病院
- 公益財団法人 東京都保健医療公社豊島病院



現在、契約締結手続き中の施設につきましては、後日、掲載させていただきます。毎月、月初めに更新予定です。