

# 名古屋市立大学病院

## 臨床試験管理センターNEWS



編集人：名古屋市立大学病院 臨床試験管理センター センター長 上田 龍三

TEL : 052-858-7215, 7165 FAX:052-853-8321 e-mail:clinical\_research@med.nagoya-cu.ac.jp

<http://igaku.med.nagoya-cu.ac.jp/hosp/cr/index.htm>

No. 39 Mar. 2008

### すべての臨床試験をコクラン共同計画へ

こころの医療センター 古川 壽亮

私たち医療者の臨床行為 {予防、スクリーニング (疾患疑いの者の簡便な同定)、診断、治療、看護、予後予測、リハビリ、副作用判断などなど} はすべて、適切に施行された臨床研究に基づかななくてはならない。目の前の一人一人の患者さんに対する適切な治療を示唆するエビデンス (科学的根拠) は、強い方から、

1. 1症例無作為割り付け比較試験 (n-of-1 randomized controlled trial ; n-of-1 RCT)
2. 系統的レビュー (systematic review: SR) : 同一テーマについてのすべてのRCTを統計学的に統合した研究
3. 無作為割り付け比較試験 (RCT) : 患者さんごとにどの治療を行うかがランダムに割り付けられて比較される試験
4. コホート研究 : 対象集団についての経時的な観察的研究
5. 症例対照研究 : 疾患のある群と疾患のない群とを比較する研究
6. 病態生理学的研究、症例シリーズ、エキスパートオピニオン (専門家による意見) など

となる。

上記の1症例RCTは、治療介入を終えるごとに患者さんの状態がベースライン (研究開始の値) へ戻るという特殊な病態 (たとえば偏頭痛) のような場合に、発作ごとに治療Aと治療Bを無作為に割り付けてその優劣を比較する研究であり、その患者さんに対するベストエビデンスを提供する。しかし、そのような病態は必ずしも多くない。したがって、ほとんどの健康介入において最も強力な治療指針を提供してくれるのが、無作為割り付け比較試験 (RCT)、およびそれを統合した系統的レビュー (SR) である。本院臨床試験管理センターが支援して実施される多くの臨床試験が貢献するのは前者のRCTについてであるが、個々のRCTはランダム誤差 (偶然による誤差) を免れないので、より精密に、より一般性の高い治療効果の推定を行おうとすると、複数のRCTを統合したSRを臨床家は参照することになる。

これまでに人類が行ったすべてのRCTを集積し、すべての人類の健康介入についてSRを行い、かつそれを定期的にアップデート (更新・改訂) しようという国際共同研究がある。これはコクラン共同計画という (<http://www.cochrane.org>)。その主たる成果はコクランライブラリーと呼ばれるが、現在5053件のSRを収載している。容易に想像されるように、特定の結果のRCT (たとえば新薬に有利なRCTばかりが、あるいは、たまたま大きな効果が観察されたRCTばかり) が出版されるとすると、それらの結果を統合したSRの結果はバイアス (偏り、系統的誤差) のかかったものになる[1]。したがって我々は自分たちが行ったRCTを臨床試験の事前登録制などによりもれなく公のものとしなくては、協力していただいた被験者、傾注した我々の努力はもとより、人類そのものにdisservice (非貢献) を行っていることになる[2]。本院臨床試験管理センターの支援の下で行われるRCTも必ずや日の目を見、コクランライブラリーに貢献し、そうして人類の健康に資することができることを期待したい。

[1] Furukawa TA, Watanabe N, Omori IM, Montori VM, Guyatt GH. Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses. *JAMA*. 2007 Feb 7;297(5):468-70.

[2] Furukawa TA. All clinical trials must be reported in detail and made publicly available. *BMJ*. 2004 Sep 11;329(7466):626.

### 【 No.39 の話題 】

- ★ すべての臨床試験をコクラン共同計画へ
- ★ 治験等の依頼等に係る“統一書式”にて運用されています
- ★ 「臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー」に参加して
- ★ 平成19年度ローカルデータマネージャー養成研修に参加して
- ★ がん臨床試験のCRCセミナーに参加して





## 治験等\*の依頼等に係る“統一書式”にて運用されています！

\*）医薬品と医療機器、治験と製造販売後臨床試験を区分し、医薬品と治験の文字を読み替える書式です。

「新たな治験活性化 5 カ年計画」に基づき平成 19 年 12 月 21 日付厚生労働省課長通知が発出されたことに伴い、本院では平成 19 年度第 3 回臨床試験管理センター運営委員会承認事項として、治験関連標準業務手順書を改訂し、平成 20 年 4 月より統一書式による運用が開始されています。院内運用における主な留意点は以下の通りです。

なお、独自書式の「直接閲覧実施連絡票」は電子カルテ閲覧パスワード準備の必要性より FAX 送信を依頼しています。この他、必要な書式は臨床試験管理センターホームページより入手可能とします。

- ① 統一書式により期待される効果：
- ① 治験依頼者の負担軽減
  - ② 統一書式入力支援ソフトの導入による医療機関事務局業務の軽減
  - ③ 日本における治験実施基盤の拡充（治験の活性化）

以下は本院における統一書式作成上の主な留意点です。

### \*\*\* 【全般】全国共通の書式統一（簡略化）

- ・年は西暦の記載です。
- ・治験「申請書」は不要とされ、依頼者と責任医師の合意のもとで「依頼書」1部が病院長に提出されます。
- ・治験等の必須文書に医師の「職名」は不要、「記名捺印」と「署名」のいずれも可とされます。
- ・治験等の必須文書に「診療科部長の確認欄」は不要とされます。
  - 臨床試験管理センターより、当該診療科部長に治験等の依頼・病院長通知書にてお知らせします。
  - 製造販売後調査（介入がない日常診療実態調査）の実施状況をお知らせします。

### \*\*\* 【責任/分担医師の履歴書】実績を記載

- ・主な研究内容、著書・論文等の欄には、治験等に関連するもの 10 編以内を記載します。
- ・治験等の実績は、過去 2 年程度の間における実施計画書の数を記載するので、ない場合は「0」と記載します。
- ・過去 2 年程度以前の治験等の実績として、「備考」欄に「実施計画書の数」を記載します。

### \*\*\* 【治験審査結果通知書】

- ・IRB 委員は 4 つのカテゴリの区分で記載されます {①非専門員、②実施医療機関（③IRB の設置者）と利害関係を有しない委員、④ ①～③以外の委員}。
- ・審査結果は 5 つにて通知されます（□承認、□修正の上で承認、□却下、□既承認事項の取り消し、□保留）。

### \*\*\* 【逸脱に関する報告書】書式 2 種類で逸脱内容の明確化

- ・緊急の危険回避でない場合には「実施計画書からの逸脱に関する報告書」を作成します。
  - 責任医師は、逸脱が生じる毎に、あるいは一定期間の逸脱をまとめて依頼者に報告します。
- ・被験者の安全確保の場合には「緊急の危険を回避するための実施計画書からの逸脱に関する報告書」です。
- ・依頼者合意の有無が「緊急の危険を回避するための実施計画書からの逸脱に関する通知書」で提出されます。

### \*\*\* 【有害事象発生報告】書式 6 種類（医療機器の不具合に関する報告書 2 種類を含む）

- ・医薬品治験は、「重篤な有害事象に関する報告書（詳細記載用）」の 2 種類
- ・製造販売後臨床試験は、「有害事象に関する報告書（詳細記載用）」の 2 種類



### \*\*\* 【安全性情報に関する報告書】

- ・安全性情報に関する報告書は、有害事象の概要・依頼者の見解（継続、改訂など）および添付資料です。
  - 有害事象評価会議にて資料をまとめ（責任医師の見解を含む）IRB 会議に提出されます。

### \*\*\* 【実施状況報告書】および【治験終了（中止・中断）報告書】

- ・責任医師は 1 年を超えて治験・製造販売後臨床試験を実施する時は「書式 11（A4 版 1 頁）」を提出します。
  - 1 年を超えて医師主導臨床研究を実施（終了を含む）する時は「研究 様式 3（A4 版 2 頁）」です。



\*\*\* 問合せ先：治験事務局・IRB 事務局（TEL：858-7215 俵、鈴木、TEL：858-7615 小池）



## 「臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー」に参加して

(主催：J-CLIPNET 開催日時：2008年3月8日)

このセミナーの主催者である J-CLIPNET(Japan Clinical Pharmacology Network for global trials)は、第 I 相段階からの国際共同治験参画をめざす6大学病院(大分大学、浜松医科大学、愛媛大学、昭和大学、聖マリアンナ医科大学、北里大学東病院)ネットワークで、韓国、中国およびオランダの研究機関と提携し、アジアを中心とした地球規模の臨床研究が実施できる体制整備を進めることを目指すネットワークです。大分大学病院臨床薬理センター長が治験拠点病院の企画の一つとして、臨床試験におけるプロジェクトマネージャーの人材育成の役割分担に伴う企画でした。

参加前には「難しい話?」「プロジェクト?前人未到な課題を神業的方法で解決するイメージがあるけど。。。」と雲を掴むような気分で席に着きました。しかし、「プロジェクト」とは壮大な計画である必要は全くなく(米国では小学校の宿題のことを project ということもあると)、臨床試験管理センターで取り扱っている業務のプロジェクトの最小単位は臨床試験実施計画であり、様々な専門家で構成されるのがプロジェクトチームであるならば、スタートアップミーティング(臨床試験の開始前打ち合わせ会議)参加者がそれに該当し、これを取り仕切るプロジェクトマネージャーは、責任医師と理解すればよいことがわかりました。また、プロジェクトマネジメントという概念はすでに知識体系化された学問でもあること、日本プロジェクトマネジメント協会(<http://www.pmaj.or.jp/>)というNPO法人があること、企業では大変熱心なプロジェクトマネジメントの実施が進んでいること、大学病院でこの概念に基づく業務の進め方はまだまだであるものの、今後この概念を取り入れた活動が社会では求められていることを知りました。

現在、臨床試験管理センターが行う臨床試験支援係わる日常業務の中では、感覚的に実施されており、科学的分析に基づくリスクの可能性とそれに対する判断による目標達成などを体系化するまでには至っていません。プロジェクトマネジメントは、もともとエンジニアや建設業界の企業において確立されてきた手法ではありますが、できることからこれに取り組み、より戦略的な臨床試験管理センターとしての機能を果たしたいと感じました。(CRC 鈴木 美世子)



## ～平成 19 年度ローカルデータマネージャー(LDM)養成研修に参加して～

2008年2月21日～23日に北里大学にて実施されたローカルデータマネージャー(LDM)養成研修(主催：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 実施：日本薬剤師研修センター)に参加させて頂き、CRCの業務の中にLDMのスキルが不可欠であることを再度認識しました。

特に印象的だったのは、有害事象の報告の方法です。例えば、『治験薬投与後に5人の被験者が風邪をひいたとして、Aさん：せき・鼻水・頭重感、Bさん：せき・鼻水・発熱、Cさん：のどの痛み・発熱、Dさん：せき・頭重感、Eさん：鼻水・のどの痛み』であった場合、症状名でカウントすると『せき：3件、鼻水：3件、頭重感：3件、発熱：2件、のどの痛み：2件』となりますが、診断名ならば『感冒：5件』とカウントされます。つまり、有害事象の報告を症状名表記とした場合、感冒の症状がそれぞれ低頻度で報告され、その症状の原因(本質)である感冒は見失われることとなります。日常診療であれば気にならない些細な表記の違い(データの扱い方次第)で指し示す意味が変質してしまう事を認識し、真の情報を収集できるようCRCとしてLDMのスキル向上に努めたいと思います。(CRC 嶋野 佳代)

## ❁ トピックス

月刊ファームステージ PHARMS TAGE(株)技術情報協会発行)の2008年2月号<特集2>EDCを有効に活用するには?において、「EDCの導入・運用事例 その2 名古屋市立大学病院」の記事が掲載されています。ぜひご一読ください。



## 第 16 回がん臨床試験の CRC セミナー/CSPOR・CRC セミナーに参加して

乳がん臨床研究支援事業 (CSPOR-BC) の一環として定期的に開催されているセミナーに出席しました (主催: 財団法人パブリックヘルスリサーチセンター、2008 年 3 月 8 日 (土) 9 日 (日) 北里大学病院白金キャンパス)。

### CRC の業務支援の拡大 ～治験から臨床研究へ～

上記セミナーではグループディスカッションにて 3 つのテーマ {①CRC 育成プログラム、②実施計画書からの逸脱防止、③CRC の業務支援について (治験から臨床研究へ)} があり、私は③に出席しました。

昨今、CRC の名称も治験コーディネーターから臨床研究コーディネーターに変わり、治験に限らず、研究者主導の臨床試験においても CRC の支援が必要だという声が聞かれます。

今回のグループディスカッションでも参加者の全員が、臨床試験の品質 (科学性・倫理性・信頼性) を向上させるためには、CRC の支援が必要であるという事から話し合いがなされました。では、何からどのように臨床研究の実施を支援するかが問題になりますが、施設によっては、治験を多く受託している診療科からとか、各診療科 1 件ずつとか、QOL 調査が必要な場合に支援しているといった現状が多く聞かれました。

本院臨床試験管理センターでは現在、治験等受託数が多い診療科の限定される実施計画のインフォームド・コンセントの支援、医療経済調査や QOL 調査の支援、被験者募集ポスター掲示の窓口となって候補者の方を診療科へご連絡するといった支援などから実施しています。今後も臨床研究にどのように参画して支援できるかを院内の要望と合わせて検討して、CRC の業務支援の幅を広げていくように努めたいと思いました。

(CRC 清水 尚美)

### ITT 解析の重要性

臨床試験では試験の進行に伴い、治療群に割り付けられたとしても治療が実施不能になったり、対照治療に割り付けられてもその治療が続行不能になったりします。このような割り付けられた治療から逸脱した被験者も全て含めて解析するのが、**Intention To Treat analysis (ITT 解析)** です。

解析の段階で脱落者を除くと最初の割り付けのグループとは別の集団になってしまいます。したがって、割り付け時にいくら適切にランダム割り付けがなされたとしても、その努力が無駄になってしまいます。あくまでも割り付け時のランダム化を重く見て、解析のときにもランダム化による背景因子の一致を維持し、背景因子の違いによるバイアス (偏り) を排除するのが ITT 解析であり、臨床試験の解析時に ITT が使用されているかは、重要なポイントになると実感しました。その他の解析対象集団として、FAS (Full Analysis Set 最大の解析対象集団) PPS (Per Protocol Set 治験実施計画書に適合した対象集団) がありますが、実施計画書を読む場合、全体としての統計解析方法を理解した上で、実施計画を十分理解して治験実施を支援したいと痛感しました。

(CRC 坂 美子 ・ 嶋野 佳代)



## 第 14 回 臨床試験実施セミナー開催のご案内

日時 : 平成 20 年 5 月 19 日 (月) 17:10~18:00

場所 : 病棟・中央診療等 4 階 第一会議室

演者 : 森田 明理 皮膚科部長

嶋野 佳代 臨床研究コーディネーター

対象 : 「本院の臨床試験実施セミナー聴講証」を有していない方など教職員の皆様

### 【編集後記】

平成 19 年度も治験・製造販売後臨床試験および医師主導臨床試験を迅速に円滑に実施することができました。平成 20 年度は治験等の依頼等に係わる統一書式導入に伴う本院標準業務手順書改訂、臨床研究の完全事前登録、IRB 議事録公開、本学オープンカレッジでの紹介 (くすりができるまで) を含む多くの事柄に臨んでまいります。引き続き、皆様のご理解・ご協力をよろしくお願いいたします。

