



研究開発推進ネットワーク事業

臨床試験段階において試験の準備から出口戦略までの一貫した管理を担うスタディマネージャーの育成システムの開発に関する研究

プロトコルの作成

大阪大学医学部附属病院 臨床研究センター
岩崎 幸司

プログラム

| | 開始—終了 | 時間 | タイトル | 担当 |
|---|-------------|----------------|------------------------------|-----------------|
| 1 | 10:00-10:10 | 10 | 本StM育成プログラム及び本日の目的・目標、メンバー紹介 | 菊地 |
| 2 | 10:10-10:30 | 20 | アイスブレイク（参加者からの自己紹介） | 今野 丸本 |
| 3 | 10:30-12:00 | 90 | プロトコルの作成 | 岩崎 |
| 4 | 12:00-13:00 | 60 | ランチブレイク | |
| 5 | 13:00-14:30 | 90 | プロトコル作成のマネジメント | 今野 |
| 6 | 14:30-14:40 | 10 | ブレイク | |
| 7 | 14:40-15:40 | 20 20 15 | ワールドカフェ（3名の参加者+ファシリテーター） | 今野 丸本 ALL |
| 8 | 15:40-15:50 | 10 | ブレイク | |
| 9 | 15:50-15:55 | 5 | 振り返り Q&A | 今野 |
| | 15:55-16:05 | 10 | | 岩崎 |
| | 16:05-16:30 | 25 | | 丸本 ALL |

臨床研究全体を俯瞰してみる



臨床研究 = プロジェクト

CRBの承認

臨床試験の開始

総括報告書の作成

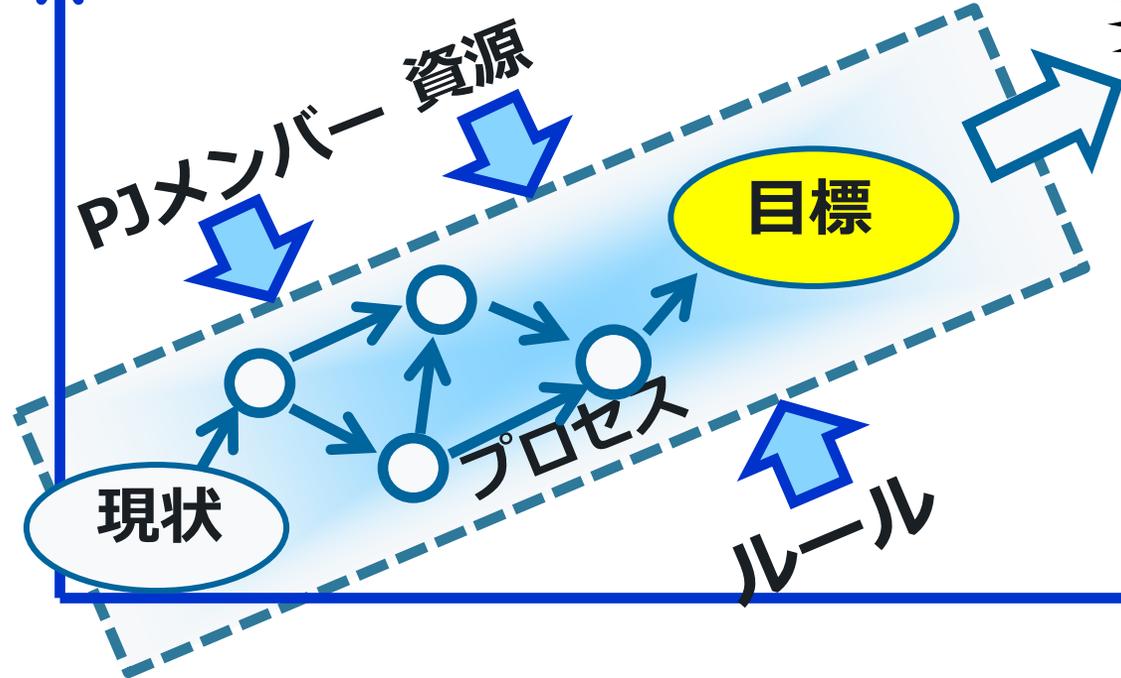
臨床試験の終了

達成度



プロトコル骨子の作成

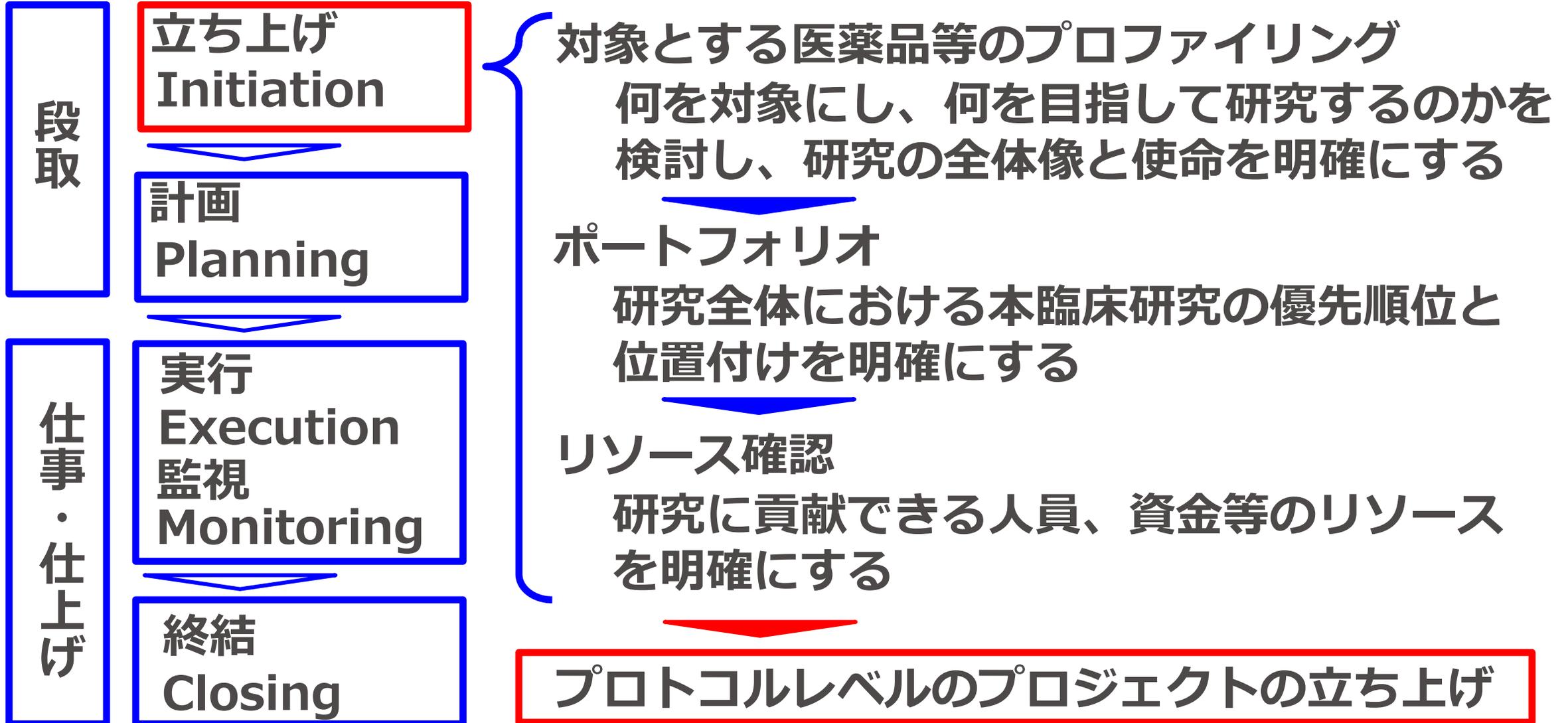
プロトコルの作成



時間

出所：今野浩一、丸本芳雄：AMED令和2年度中央IRB促進事業（菊地班）「導入研修；プロジェクトマネジメント」（2020年9月26日）

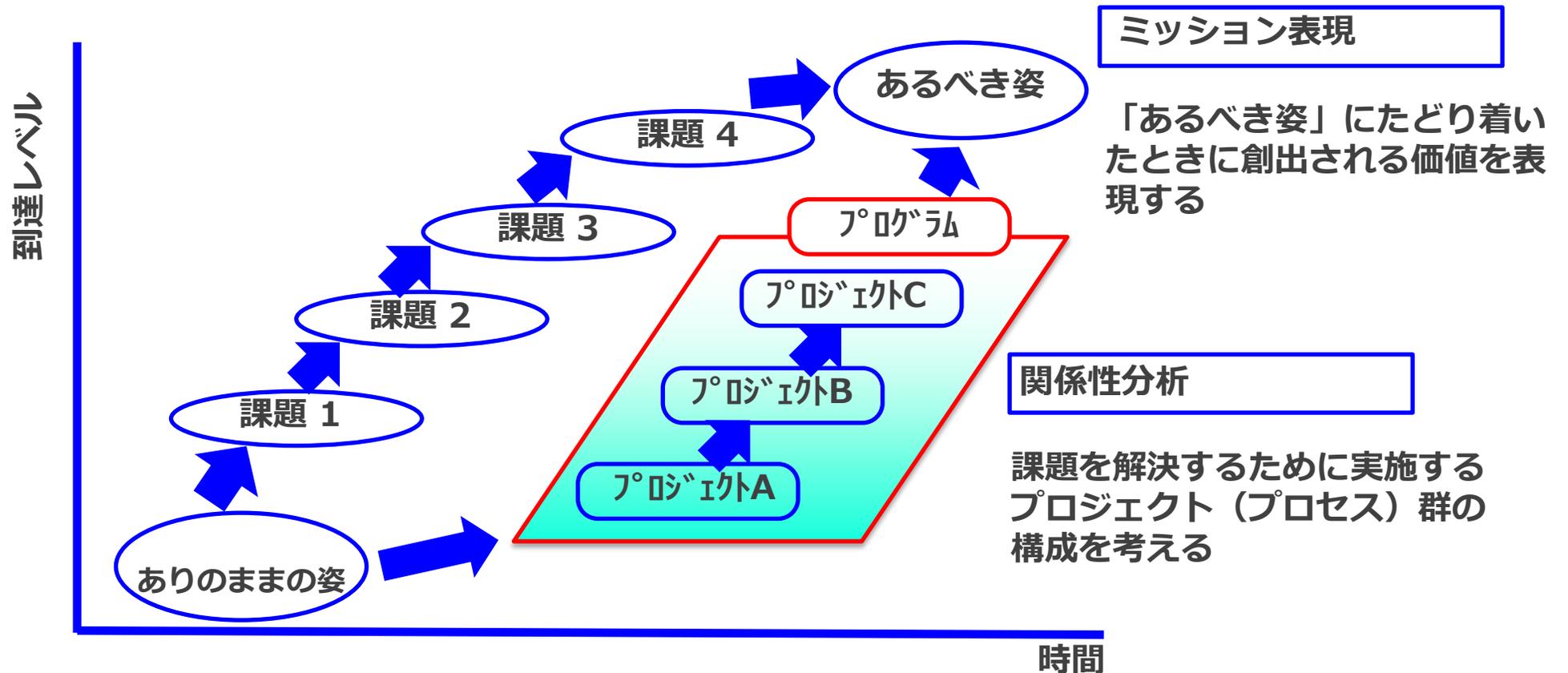
臨床研究のプロファイリング





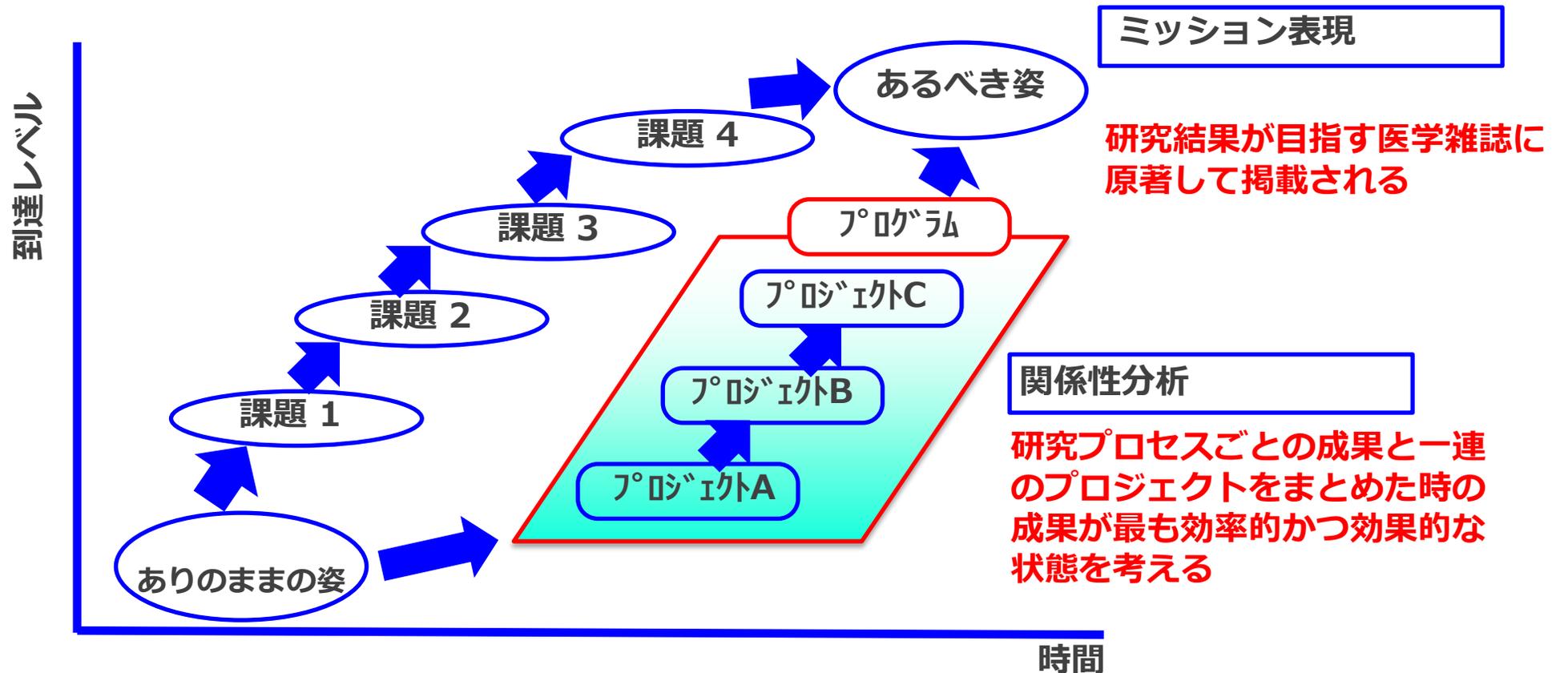
道筋（シナリオ）を描く

「あるべき姿」とのギャップを理解し、
「あるべき姿」にたどり着くまでの道筋を描くこと

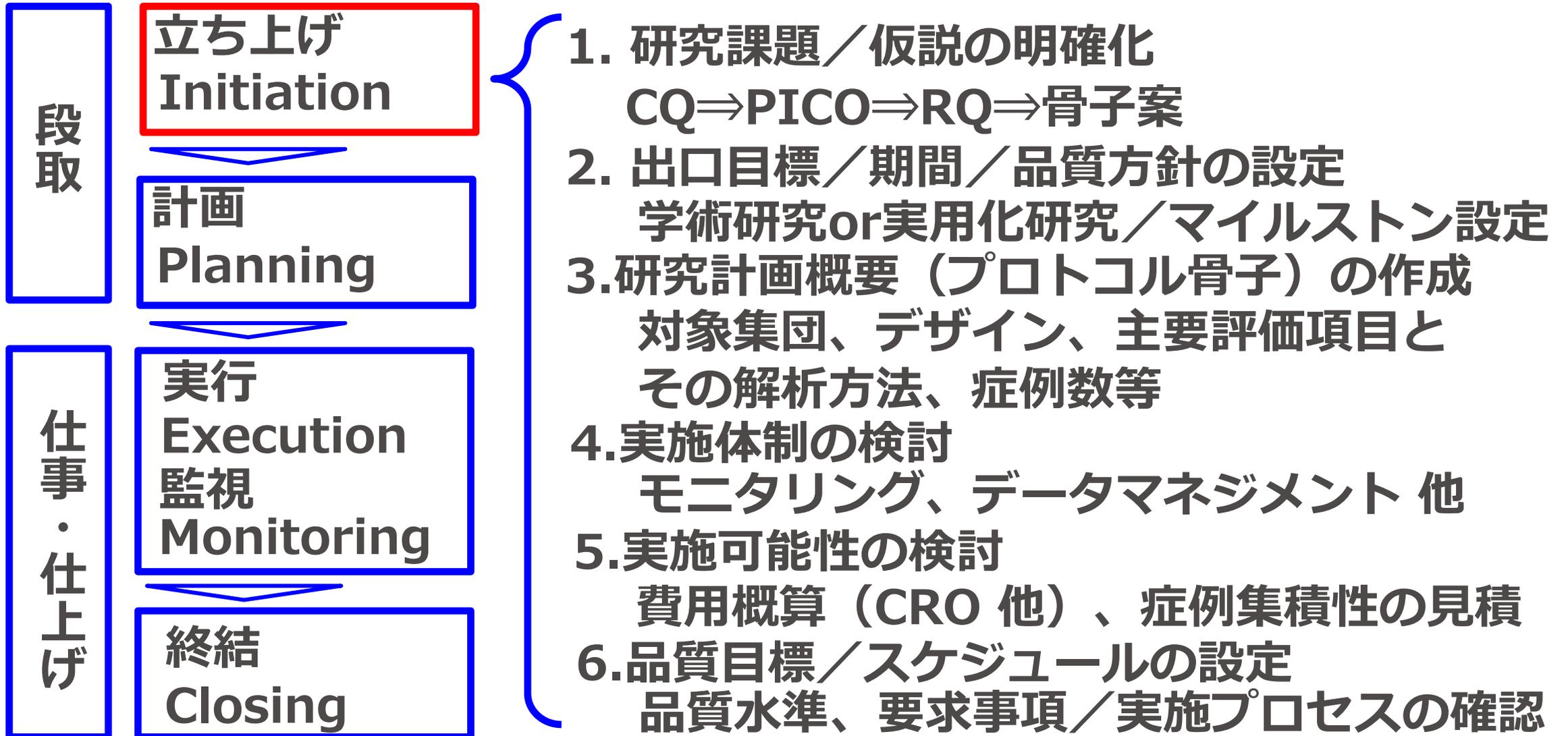


道筋（シナリオ）を描く – 論文掲載 –

「あるべき姿」とのギャップを理解し、
「あるべき姿」にたどり着くまでの道筋を描くこと



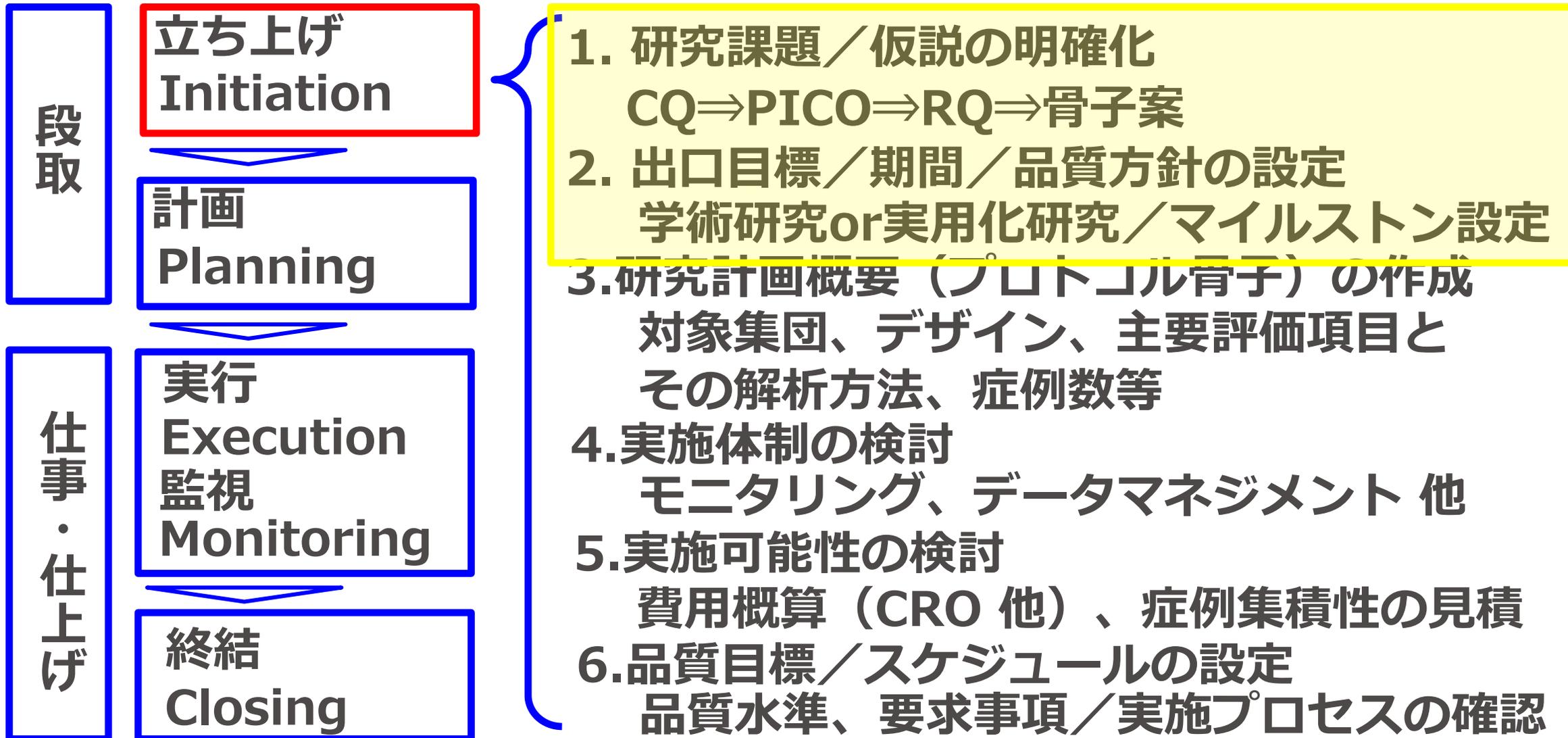
臨床研究のプロセス



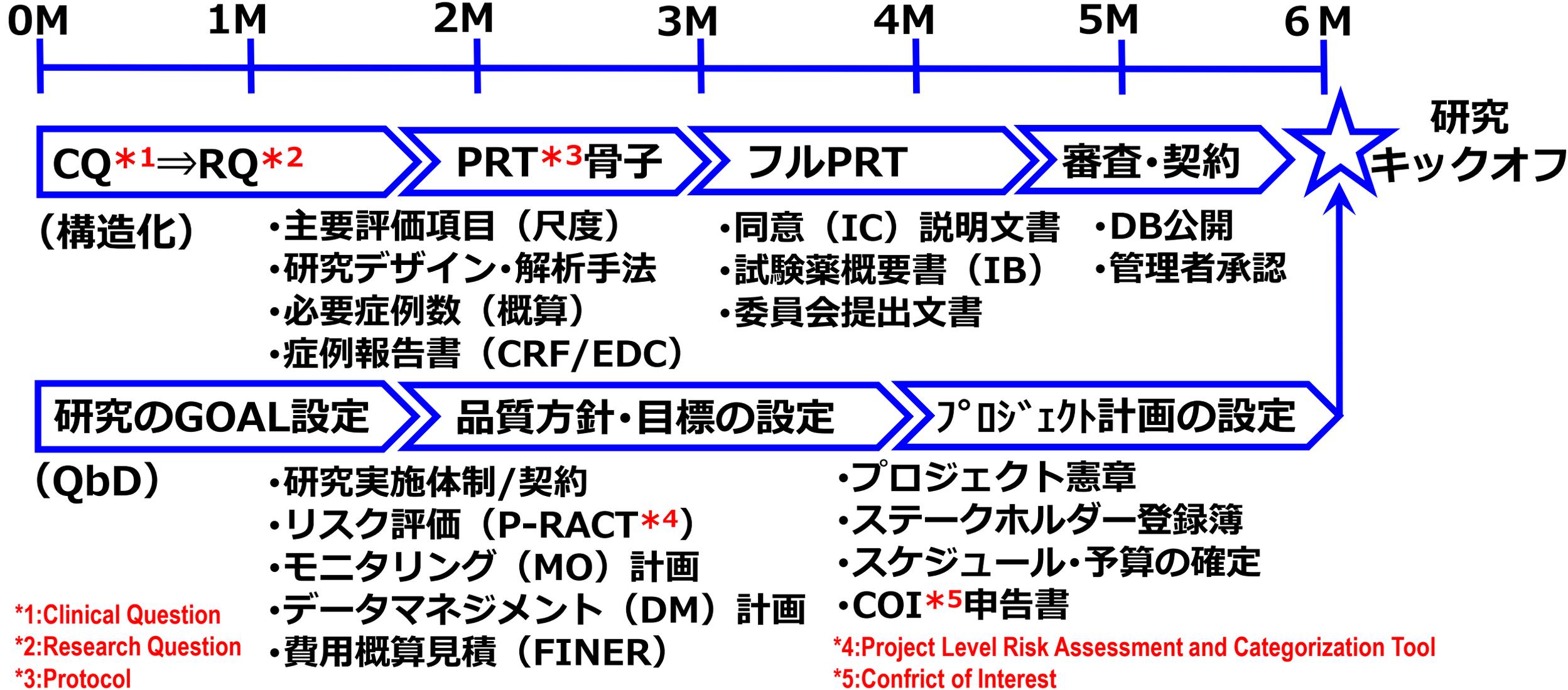
臨床研究のプロセス

A scenic view of a tropical beach with clear blue water and lush green hills under a clear sky. The water is a vibrant turquoise color, and the hills are covered in dense green vegetation. The sky is a clear, bright blue. The text '臨床研究のプロセス' is overlaid in the center in a bold, yellow font.

臨床研究のプロセス



臨床研究の立ち上げの流れ



岩崎幸司：臨床研究の企画立案・コンセプトシート・研究実施計画書；整形外科,71(6),678-681 (2020-5 増刊)

臨床研究の「ゴール」を明確にする

クリニカルクエスチョン

リサーチクエスチョン

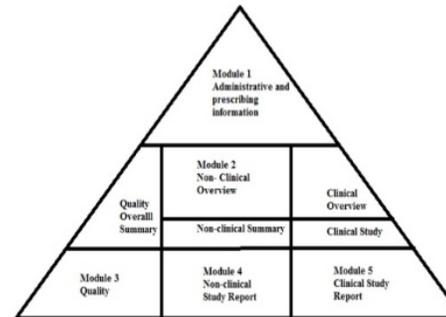
学術研究

実用化研究

目指す「質」と
プロセスが
大きく異なる

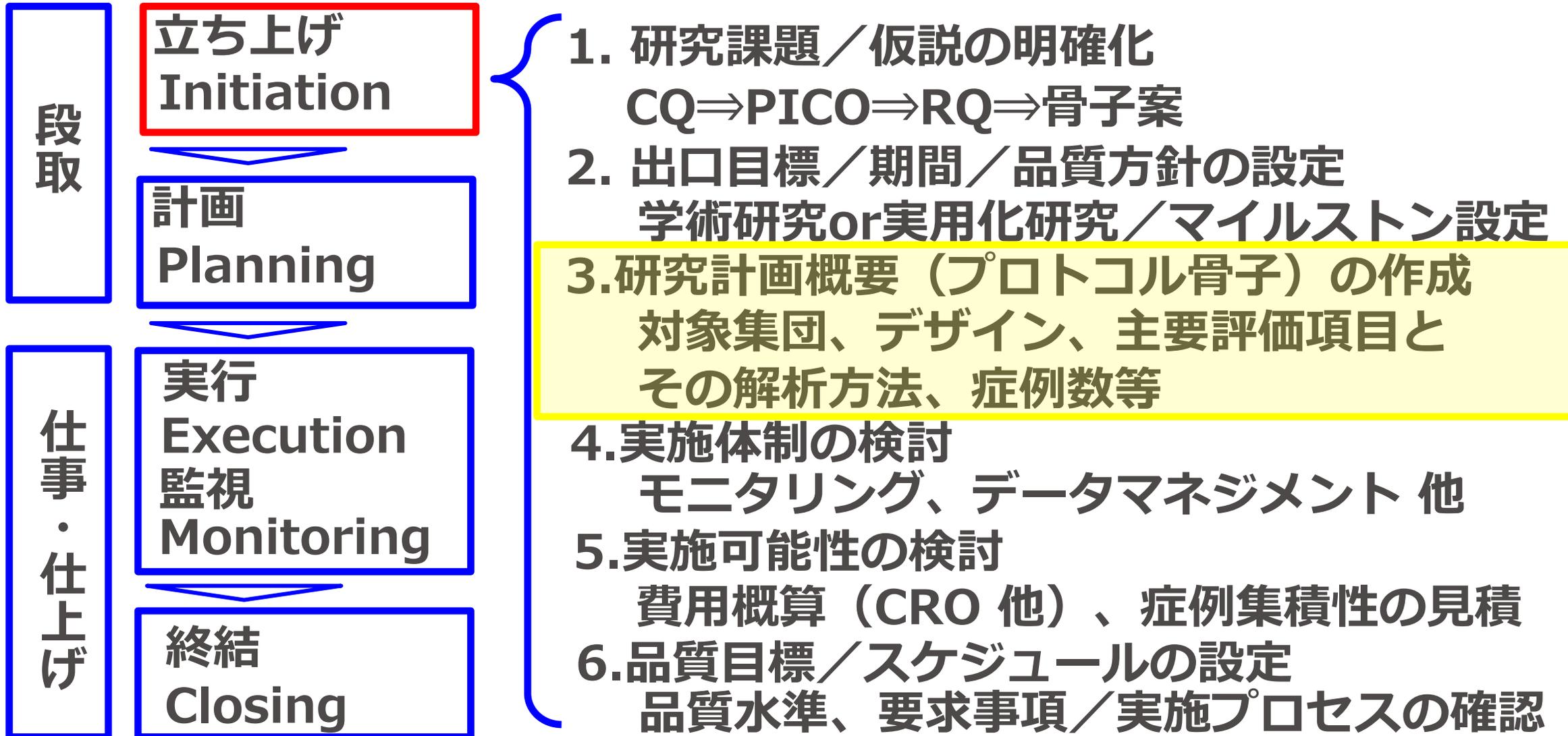
論文化

CTD Triangle



特許
薬事
申請・承認

臨床研究のプロセス



プロトコル骨子の作り方



プロトコル (PRT) 骨子の作り方

臨床的**クエスチョン**を確認する

臨床での漠然とした疑問は何か？

リサーチ**クエスチョン**を組み立てる

P E/I C Oで疑問を構造化する

既に分かっていることを確認する

先行研究を確認する

概念 (モデル化) を構成する

PにおけるE/I→Oに関与する因子 (F) の構成を考える

尺度 (測定) の方法を決める

OとFの測定方法を考え、測定方法のバリデーションを確認する

デザインを決める

仮説を効率的に検証するための方法を考える

デザインを**ブラッシュアップ**する

誤差を特定し、制御する方法を考える

プロトコル (PRT) 骨子の作り方

クリニカルクエスチョンを確認する 臨床での漠然とした疑問は何か？

リサーチクエスチョンを組み立てる P E/I C Oで疑問を構造化する

既に分かっていることを確認する 先行研究を確認する

概念 (モデル化) を構成する PにおけるE/I→Oに関与する因子 (F) の構成を考える

尺度 (測定) の方法を決める OとFの測定方法を考え、測定方法のバリデーションを確認する

デザインを決める 仮説を効率的に検証するための方法を考える

デザインをブラッシュアップする 誤差を特定し、制御する方法を考える

クリニカルクエスチョン (CQ)

日常診療において出てくる
ちょっとした疑問や課題

漠然とした疑問ではあるが、
臨床現場の医師又は歯科医師にしか思いつかない
極めて重要な疑問

クリニカルクエスチョン (CQ)

臨床現場での素朴な疑問 (クリニカルクエスチョン) : 臨床上の疑問

ここにCQを入力してください

この症状は、この疾患と関連しているのだろうか？

この患者に対して、この治療はどれくらい効果があるのだろうか？

この検査を追加すると診断の正確さはどのくらいあがるんだろう？

研究の
「ネタ」



プロトコル (PRT) 骨子の作り方

クリニカルクエスチョンを確認する 臨床での漠然とした疑問は何か？

リサーチクエスチョンを組み立てる P E/I C Oで疑問を構造化する

既に分かっていることを確認する 先行研究を確認する

概念 (モデル化) を構成する PにおけるE/I→Oに関与する因子 (F) の構成を考える

尺度 (測定) の方法を決める OとFの測定方法を考え、測定方法のバリデーションを確認する

デザインを決める 仮説を効率的に検証するための方法を考える

デザインをブラッシュアップする 誤差を特定し、制御する方法を考える

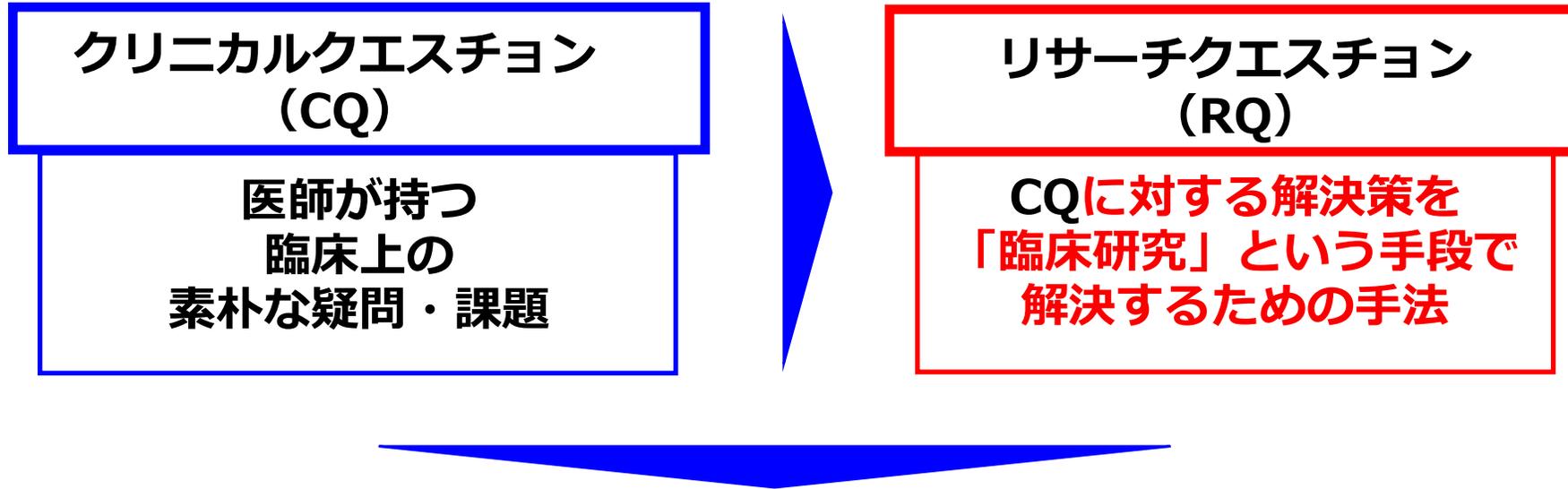
リサーチクエスチョン (RQ)

リサーチクエスチョン (RQ) = 「**研究の骨ぐみ**」のこと

4つの主な種類がある！

1. **治療・予防法の有効性・安全性を評価する研究**
2. **記述疫学研究**
(疾患の発生頻度、分布、診療パターン、自然歴など)
3. **要因と害 (あるいは益) との関連性を分析する研究**
4. **診断法の評価**

クリニカルクエスチョン (CQ) から リサーチクエスチョン (RQ) へ



研究として**実行可能な形に整えていく**（**構造化する**）こと

- ✓ 誰を**対象**とするか？
- ✓ 何を**説明変数**とするか？
- ✓ 何を**アウトカム変数**とするか？
- ✓ 何を**測定尺度**とするか？
- ✓ それらの**指標や尺度は存在しているのか？** など

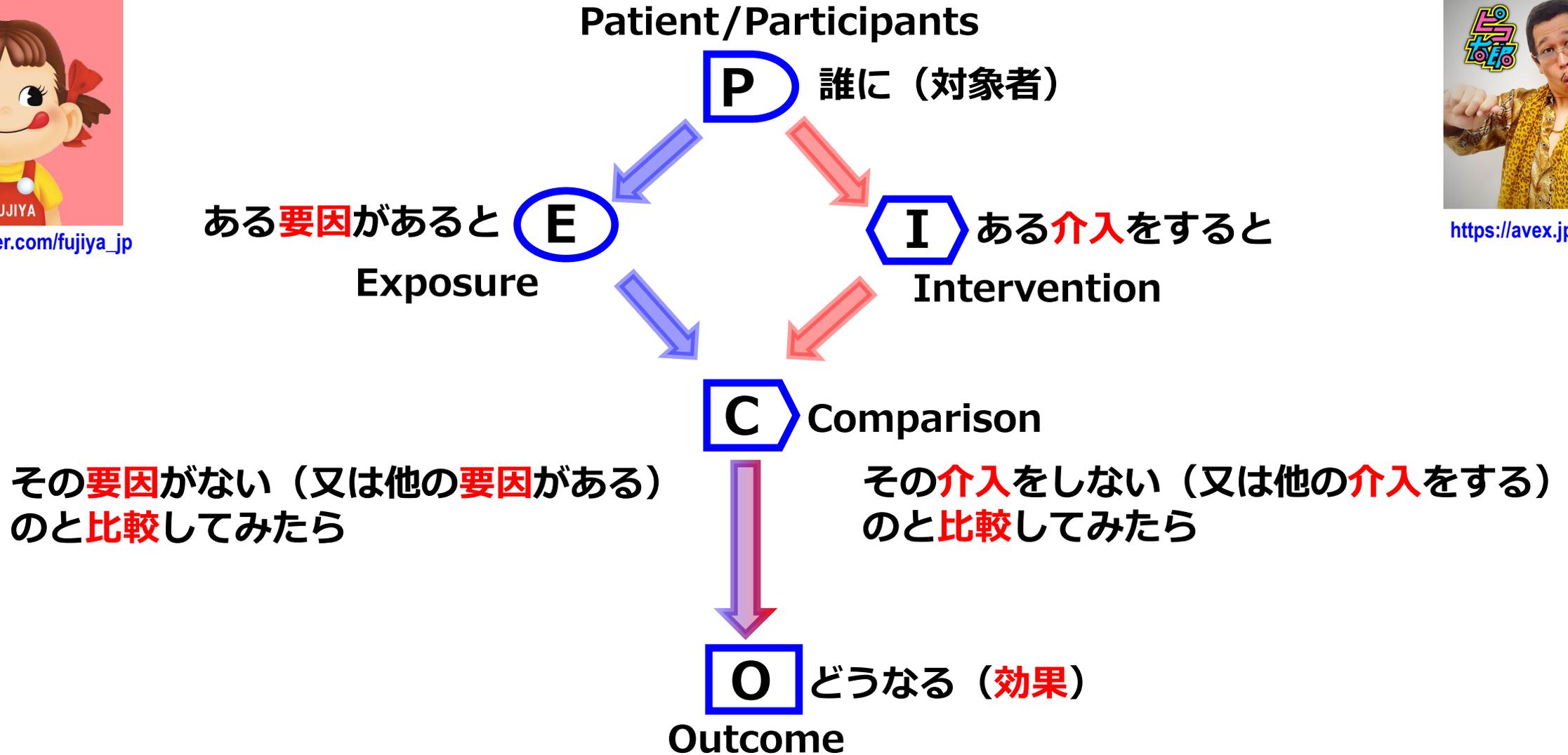
PICO と PECO



https://twitter.com/fujiya_jp



<https://avex.jp/pikotaro/>



クリニカルクエスチョン (CQ) から リサーチクエスチョン (RQ) へ

クリニカルクエスチョン (CQ)

SU剤を処方すると低血糖になりやすい糖尿病患者さんに対して、長期に安定した血糖コントロールするには、どの薬剤を処方するのがいいのかなあ？

リサーチクエスチョン (RQ)

P

【誰に？】

→ 軽症2型糖尿病患者に

I

【何をすると？】

→ DPP4 Inht. を処方すると

C

【何と比較して？】

→ SU剤と比較して

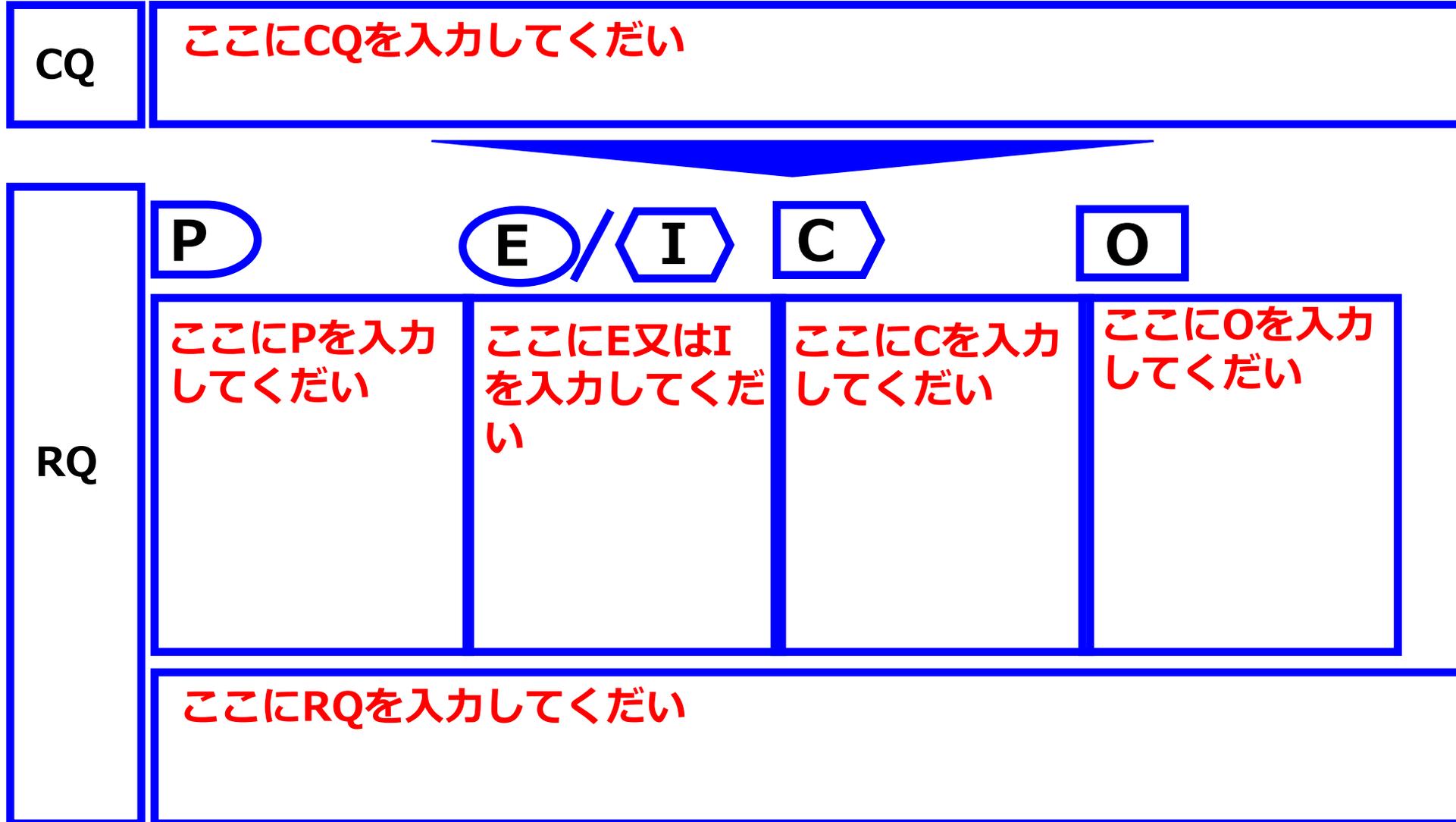
O

【どうなる？】

→ 低血糖を起こさない

→ 長期に血糖コントロールができる

リサーチクエストション (RQ) の構造化



プロトコル (PRT) 骨子の作り方

クリニカルクエスチョンを確認する 臨床での漠然とした疑問は何か？

リサーチクエスチョンを組み立てる P E/I C Oで疑問を構造化する

既に分かっていることを確認する 先行研究を確認する

概念 (モデル化) を構成する PにおけるE/I→Oに関与する因子 (F) の構成を考える

尺度 (測定) の方法を決める OとFの測定方法を考え、測定方法のバリデーションを確認する

デザインを決める 仮説を効率的に検証するための方法を考える

デザインをブラッシュアップする 誤差を特定し、制御する方法を考える

論文の批判的吟味

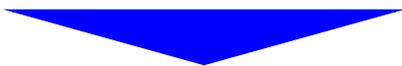
「内的妥当性」が担保されているかを判断すること



「結果が信用できるかどうか」が分かる



「自分の目的に役に立つかどうか」が分かる



「内的妥当性」って何？

妥当性

内的妥当性

- ✓ 測りたいものを正しく測れているか
- ✓ 意味があるか

これがなかったら、
研究を進めないでください

外的妥当性

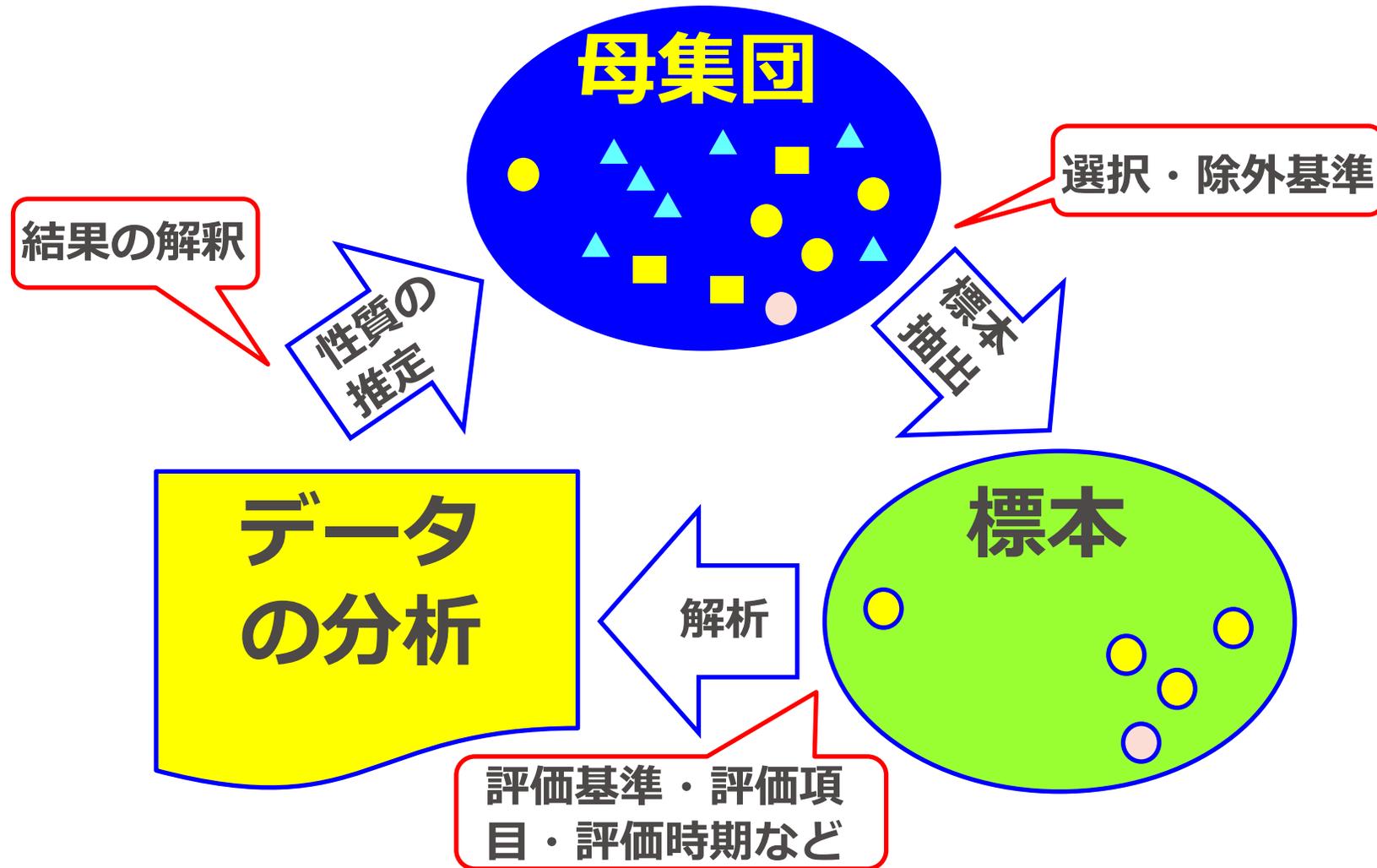
- ✓ 一般化可能性
- ✓ 選択した集団で検討した結果を母集団に対して正しく推定できるか？

実施可能性を上げるために、犠牲にされることがほとんど

結果を**拡大解釈**しないように注意しましょう

踏み込んで解説すると...

母集団と対象集団（標本）



これまでに分かっていること

研究の背景

- ✓ 研究の重要性
- ✓ 類似の研究（これまでの研究のまとめ）
 - これまでにわかっていること
 - まだわかっていないこと

研究仮説

- ✓ わかっていないことのなかで何を検討するか？

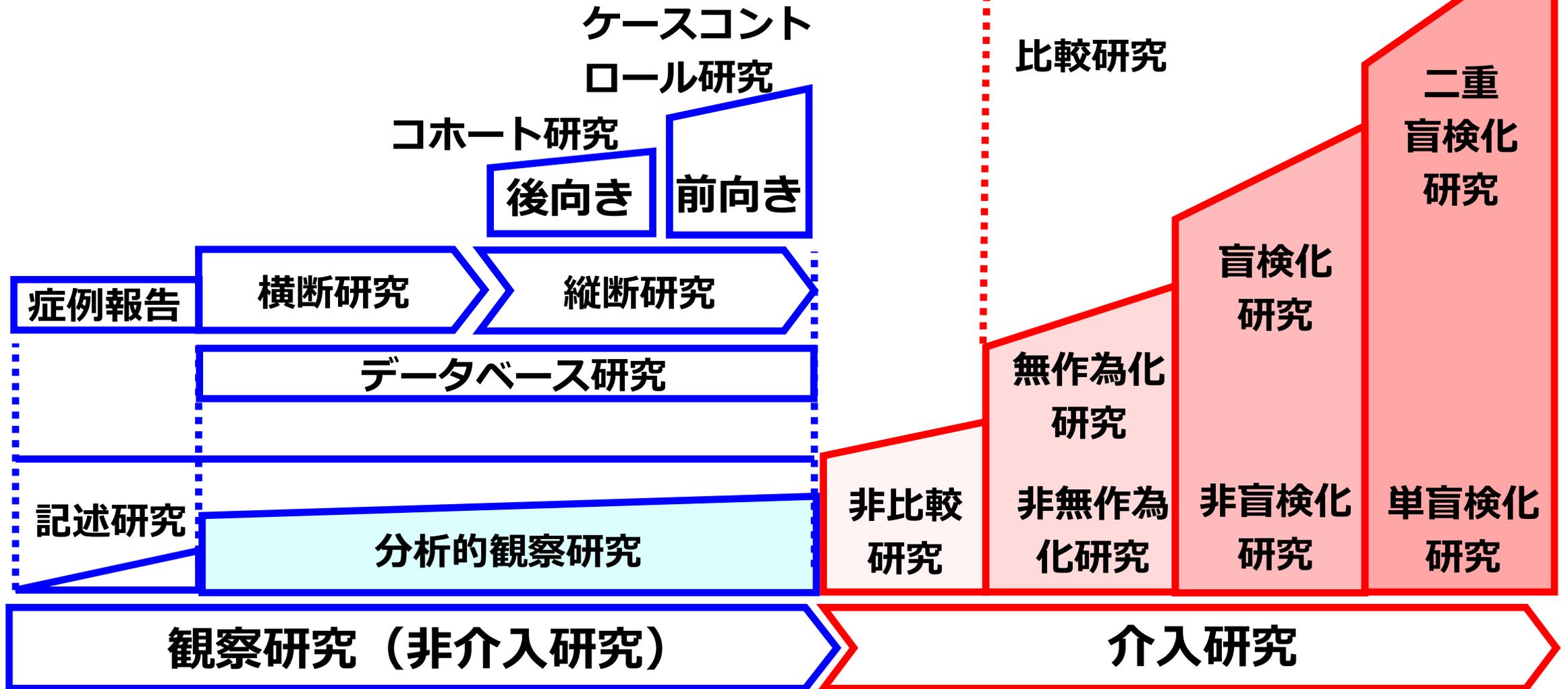


ダイアナウミウシ©Koji Iwasaki

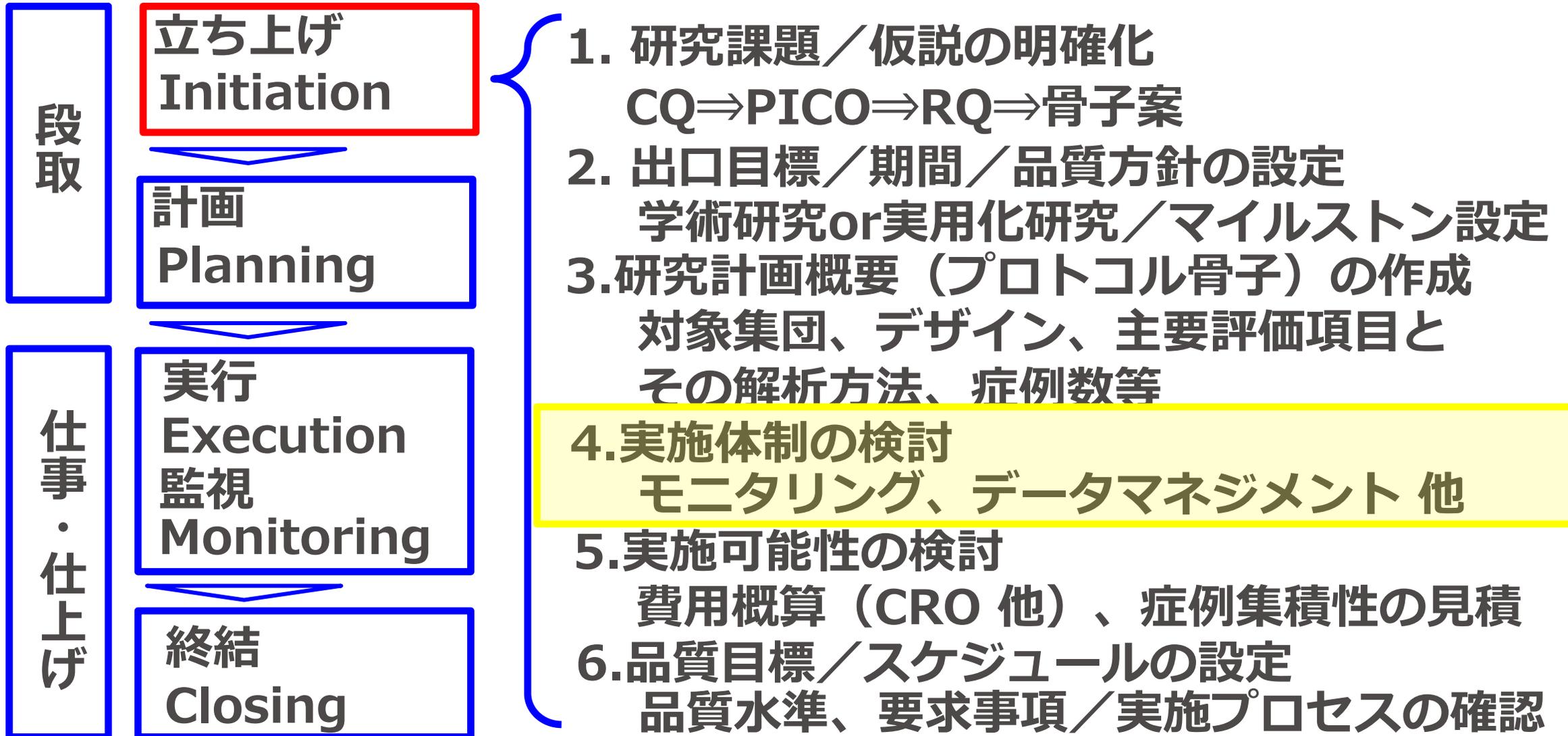
ミゾレウミウシ©Koji Iwasaki

この段階で、是非とも実施して
いただきたいと思います・・・

研究のポジショニング



臨床研究のプロセス



RQができたなら確認すること

臨床的クエスチョンを確認する

背景

リサーチクエスチョンを組み立てる

既に分かっていることを確認する

背景

P : 対象、選択・除外基準
E/I : デザイン
C : 評価方法
O : 主要評価項目

FINER

FINER

TABLE 2.1 FINER CRITERIA FOR A GOOD RESEARCH QUESTION AND STUDY PLAN

Feasible

- Adequate number of subjects
- Adequate technical expertise
- Affordable in time and money
- Manageable in scope
- Fundable

Interesting

- Getting the answer intrigues the investigator and her colleagues

Novel

- Provides new findings
- Confirms, refutes, or extends previous findings
- May lead to innovations in concepts of health and disease, medical practice, or methodologies for research

Ethical

- A study that the institutional review board will approve

Relevant

- Likely to have significant impacts on scientific knowledge, clinical practice, or health policy
- May influence directions of future research

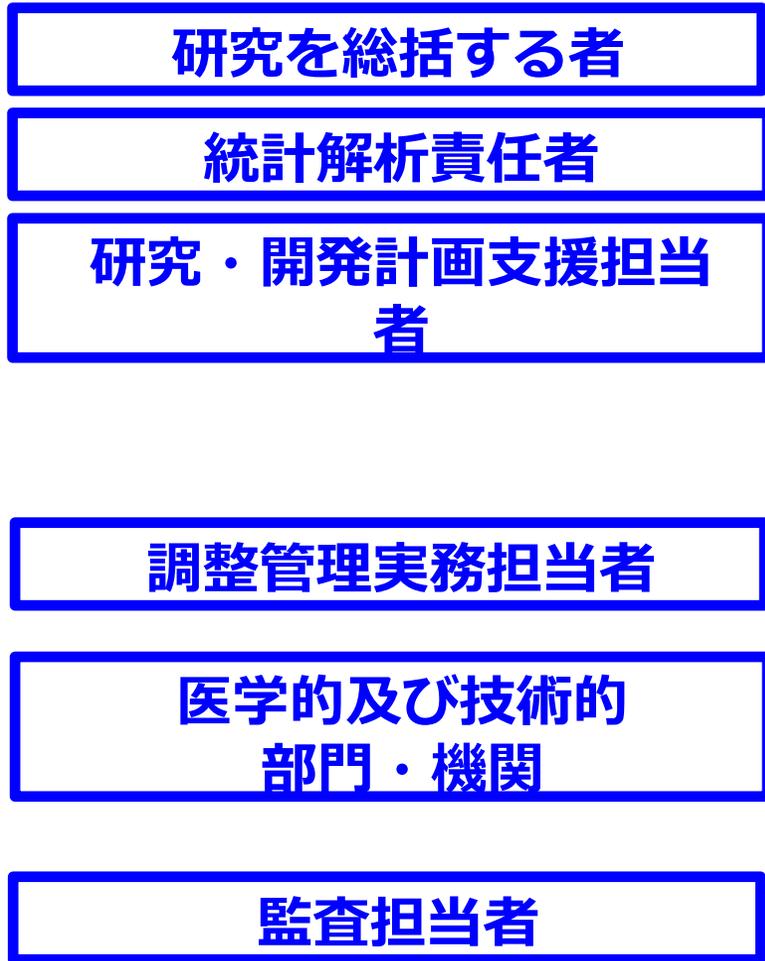
FINER確認シート (1)

F : Feasible ; 実施可能性

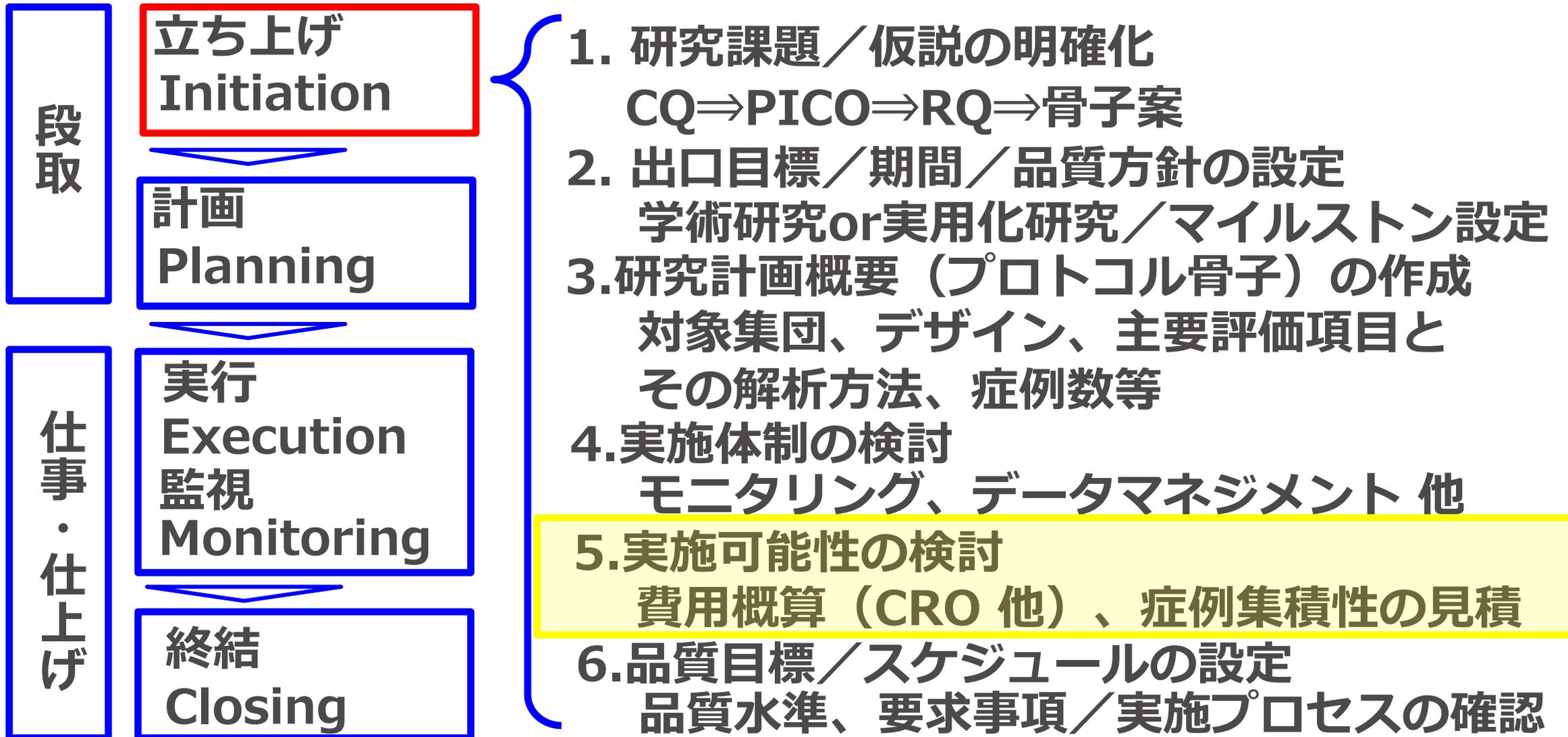
| | | |
|--------------------------|----------|--|
| <input type="checkbox"/> | 研究に避ける時間 | <input type="checkbox"/> 時間/日 <input type="checkbox"/> 日/週 |
| <input type="checkbox"/> | 資金 | 万円 資金源: |
| <input type="checkbox"/> | 症例数 | <input type="checkbox"/> 必要症例数: 例 <input type="checkbox"/> 症例集積性: 例/施設/月 <input type="checkbox"/> 対象症例数: 例/施設/月 |
| <input type="checkbox"/> | 施設数 | <input type="checkbox"/> 単施設 <input type="checkbox"/> 多施設(施設) |
| <input type="checkbox"/> | 研究実施体制 | <input type="checkbox"/> 研究責任医師: <input type="checkbox"/> 研究分担医師: <input type="checkbox"/> 研究代表医師(多施設の場合): <input type="checkbox"/> 統計専門家: <input type="checkbox"/> データマネージャ(DM): <input type="checkbox"/> CRC: <input type="checkbox"/> モニター: <input type="checkbox"/> 戦略担当者: <input type="checkbox"/> 調整担当者(研究事務局) <input type="checkbox"/> 薬事: <input type="checkbox"/> 登録センター <input type="checkbox"/> 効果安全性委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他 |
| <input type="checkbox"/> | 指導者 | <input type="checkbox"/> あり: <input type="checkbox"/> なし |
| | | 委託 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 委託 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし |



特定臨床研究の実施体制（例）



臨床研究のプロセス



臨床研究実施の費用（例）

研究企画・管理

- ① 実施計画書・手順書作成
- ② **CRF (EDC) 、 Data Baseの構築・管理**
- ③ **モニタリング**
- ④ 監査（実施する場合）
- ⑤ データマネージメント（クリーニング）
- ⑥ **保険購入費**
- ⑦ **統計解析**
- ⑧ 論文作成
- ⑨ **CRBの費用**
- ⑩ **研究事務局費用**
- ⑪ その他（文書の保管等）
- ⑫ 各研究実施医療機関での経費

研究機関経費

- ① 研究費（発生する場合）
- ② 医薬品等の管理費（発生する場合）
- ③ 事務的費用
- ④ **人件費（モニタリング等費用）**
- ⑤ 備品、旅費、謝金など（発生する場合）
- ⑥ 補償・賠償（発生する場合）
- ⑦ **診療費（基本的に全額負担）**
- ⑧ 被験者負担軽減費（発生する場合）

FINER確認シート（1）

I : Interesting ; 科学的（医学的）な興味深さ

| | | | |
|--------------------------|-------------|-------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | 自分の動機と一致 | <input type="checkbox"/> している | <input type="checkbox"/> していない |
| <input type="checkbox"/> | 医局メンバーも評価 | <input type="checkbox"/> している | <input type="checkbox"/> していない |
| <input type="checkbox"/> | 投稿予定の雑誌(IF) | (IF:) | |
| <input type="checkbox"/> | 実用化(薬事申請)予定 | <input type="checkbox"/> なし | <input type="checkbox"/> あり (年 月頃) |

N : Novel ; 新規性

| | | | |
|--------------------------|-----------|--------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | 真似をしている | <input type="checkbox"/> 部分がない | <input type="checkbox"/> 部分がある () |
| <input type="checkbox"/> | 既に誰かが実施して | <input type="checkbox"/> いない | <input type="checkbox"/> いる () |
| <input type="checkbox"/> | 新しい仮説 | <input type="checkbox"/> である | <input type="checkbox"/> ではない () |

Stephen B. Huuley: Designing Clinical Research 4th Edition. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 17(2013)より一部改変

FINER確認シート（1）

E : Ethical ; 倫理性

| | | | |
|--------------------------|-----------|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 試料の有無 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 |
| <input type="checkbox"/> | 重篤な有害事象 | <input type="checkbox"/> 有（ | ） <input type="checkbox"/> 無 |
| <input type="checkbox"/> | 研究対象者の同意 | <input type="checkbox"/> 有 | <input type="checkbox"/> 無 |
| <input type="checkbox"/> | 利益相反（COI） | <input type="checkbox"/> 有（ | ） <input type="checkbox"/> 無 |

R : Relevant ; 臨床的必要性・社会的意義

| | | | |
|--------------------------|----------|------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 社会的必要性 | <input type="checkbox"/> 有（ | ） <input type="checkbox"/> 無 |
| <input type="checkbox"/> | 医学の進歩に貢献 | <input type="checkbox"/> する（ | ） <input type="checkbox"/> しない |
| <input type="checkbox"/> | 研究発展性 | <input type="checkbox"/> 有（ | ） <input type="checkbox"/> 無 |

Stephen B. Huuley: Designing Clinical Research 4th Edition. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 17(2013)より一部改変

プロトコル (PRT) 骨子の作り方

クリニカルクエスチョンを確認する 臨床での漠然とした疑問は何か？

リサーチクエスチョンを組み立てる P E/I C Oで疑問を構造化する

既に分かっていることを確認する 先行研究を確認する

概念 (モデル化) を構成する PにおけるE/I→Oに関与する因子 (F) の構成を考える

尺度 (測定) の方法を決める OとFの測定方法を考え、測定方法のバリデーションを確認する

デザインを決める 仮説を効率的に検証するための方法を考える

デザインをブラッシュアップする 誤差を特定し、制御する方法を考える

因子 (F)

アウトカム (O) に影響を及ぼす因子 (F)

予後因子 (F-pred)

アウトカム (O) を予測する因子

中間因子 (F-int)

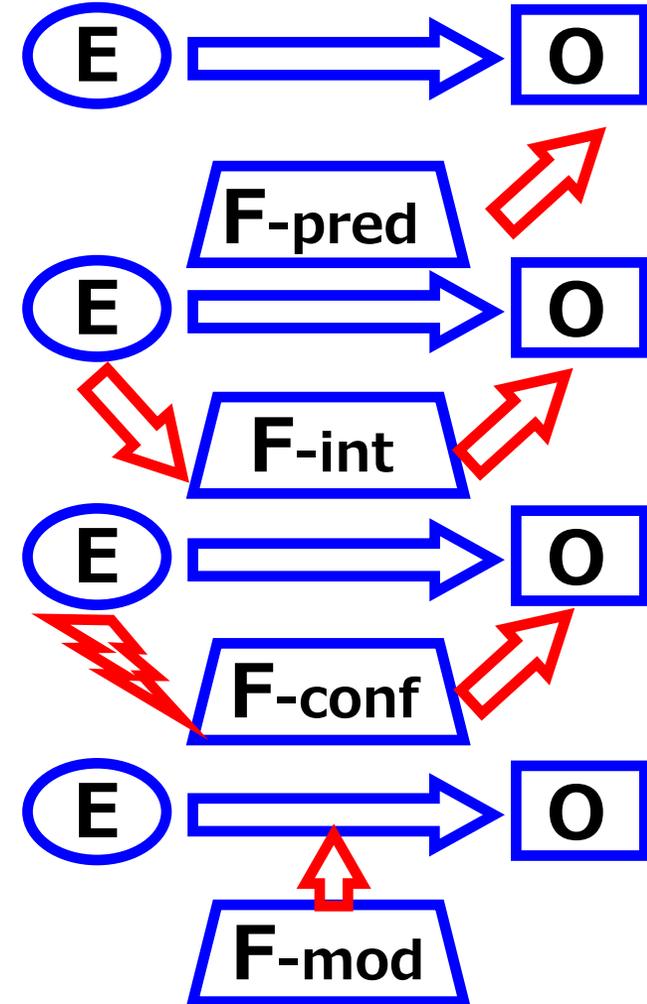
EからOに至る途中で経由する因子

交絡因子 (F-conf)

Oに影響する予後因子で、
Eと関連しているが、
中間因子ではない因子

効果修飾因子 (F-mod)

EとOの関連性に影響する因子



プロトコル (PRT) 骨子の作り方

クリニカルクエスチョンを確認する 臨床での漠然とした疑問は何か？

リサーチクエスチョンを組み立てる P E/I C Oで疑問を構造化する

既に分かっていることを確認する 先行研究を確認する

概念 (モデル化) を構成する PにおけるE/I→Oに関与する因子 (F) の構成を考える

尺度 (測定) の方法を決める OとFの測定方法を考え、測定方法のバリデーションを確認する

デザインを決める 仮説を効率的に検証するための方法を考える

デザインをブラッシュアップする 誤差を特定し、制御する方法を考える

尺度（測定方法）選択の留意点

0とFの測定方法は、

- 公平（中立的）であるか？
- バリデーションがとれている（再現性がある）か？
- アウトカム（O）で「薬効差」を検討する場合は、対象とする薬剤の効果を正確に評価できる指標であるか？

プロトコル (PRT) 骨子の作り方

クリニカルクエスチョンを確認する 臨床での漠然とした疑問は何か？

リサーチクエスチョンを組み立てる P E/I C Oで疑問を構造化する

既に分かっていることを確認する 先行研究を確認する

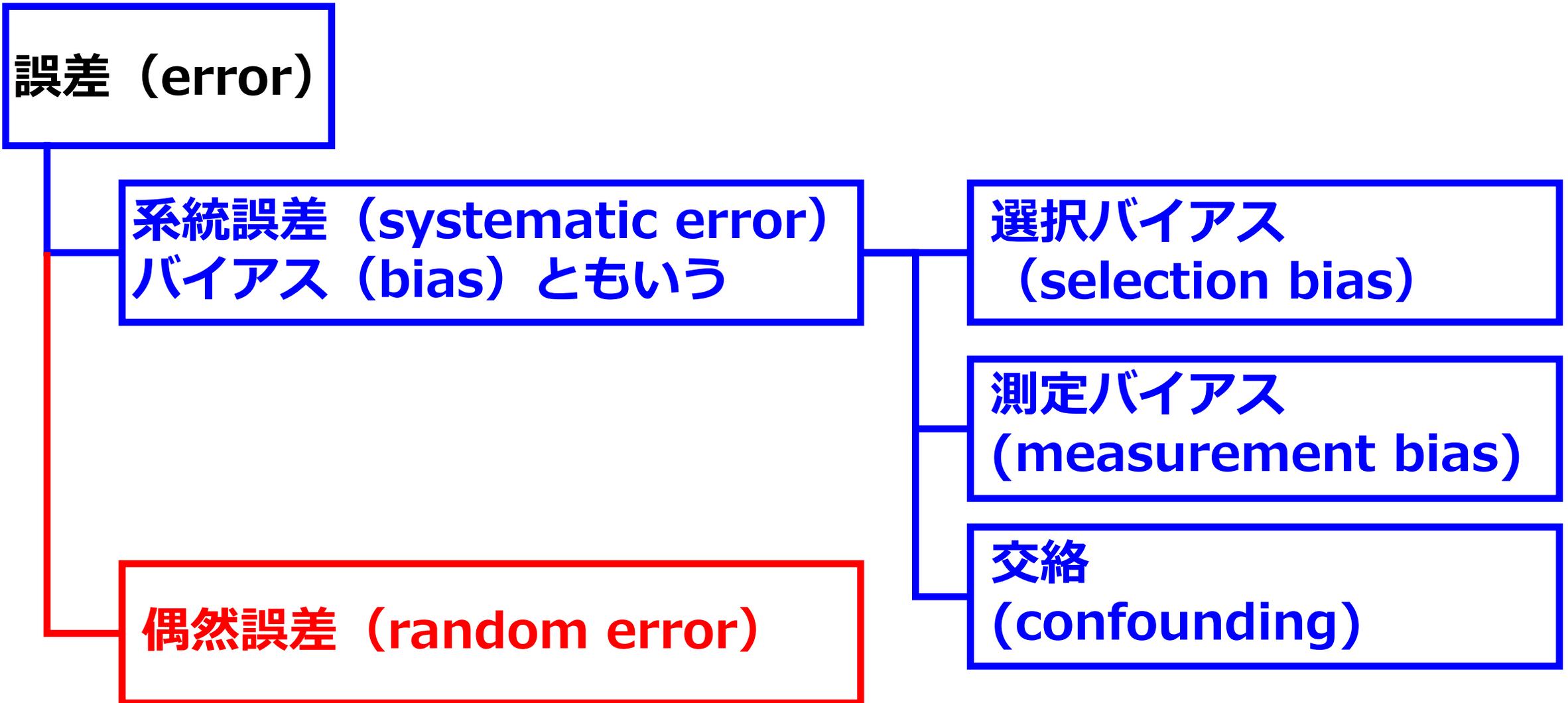
概念 (モデル化) を構成する PにおけるE/I→Oに関与する因子 (F) の構成を考える

尺度 (測定) の方法を決める OとFの測定方法を考え、測定方法のバリデーションを確認する

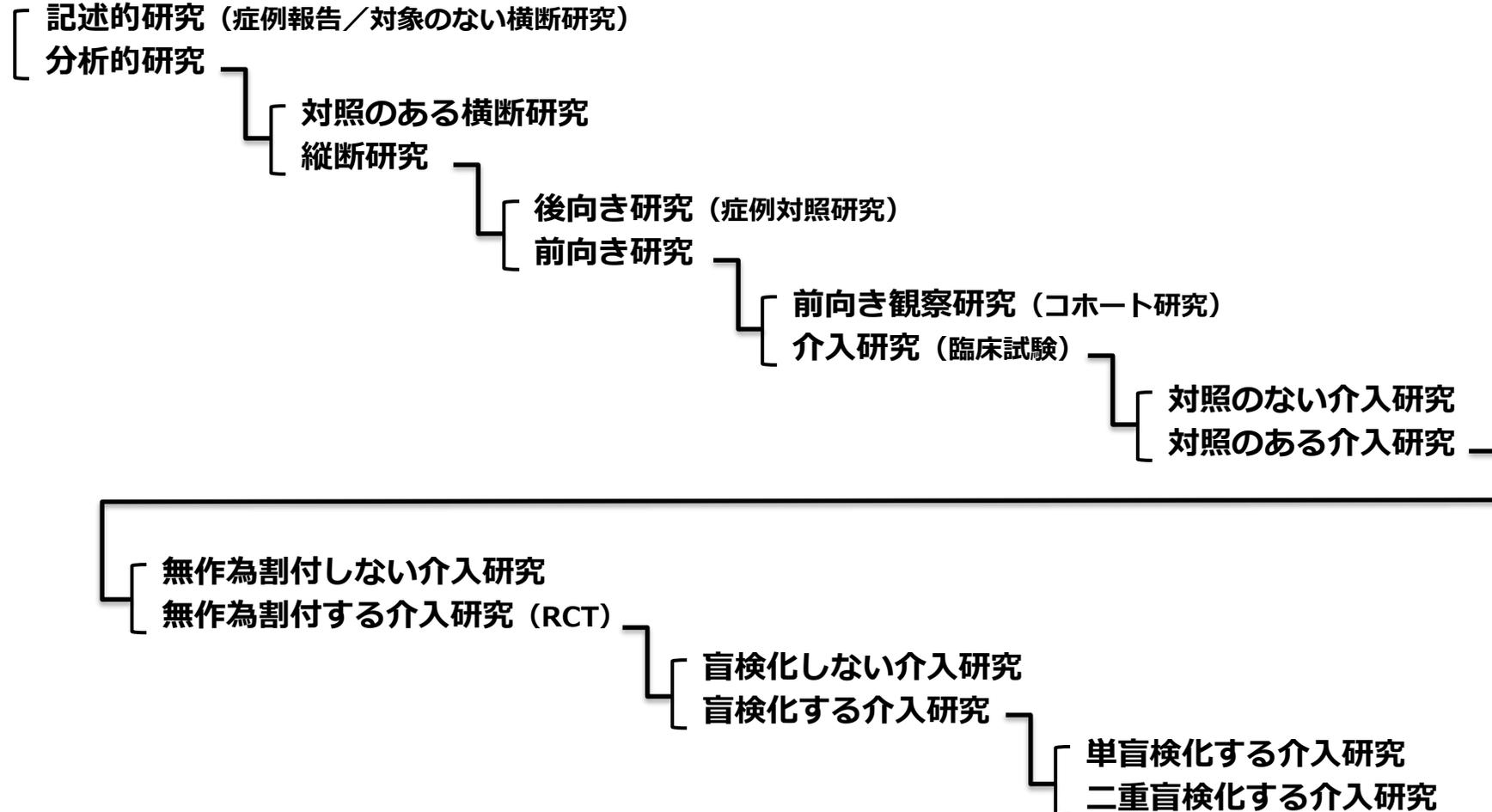
デザインを決める 仮説を効率的に検証するための方法を考える

デザインをブラッシュアップする 誤差を特定し、制御する方法を考える

誤差 (error) のおおまかな分類



研究デザイン



プロトコル (PRT) 骨子の作り方

クリニカルクエスチョンを確認する 臨床での漠然とした疑問は何か？

リサーチクエスチョンを組み立てる P E/I C Oで疑問を構造化する

既に分かっていることを確認する 先行研究を確認する

概念 (モデル化) を構成する PにおけるE/I→Oに関与する因子 (F) の構成を考える

尺度 (測定) の方法を決める OとFの測定方法を考え、測定方法のバリデーションを確認する

デザインを決める 仮説を効率的に検証するための方法を考える

デザインをブラッシュアップする 誤差を特定し、制御する方法を考える

誤差への主な対応方法

誤差 (error)

研究デザインで調整する

対象の選択、データ測定時のバイアスを軽減する

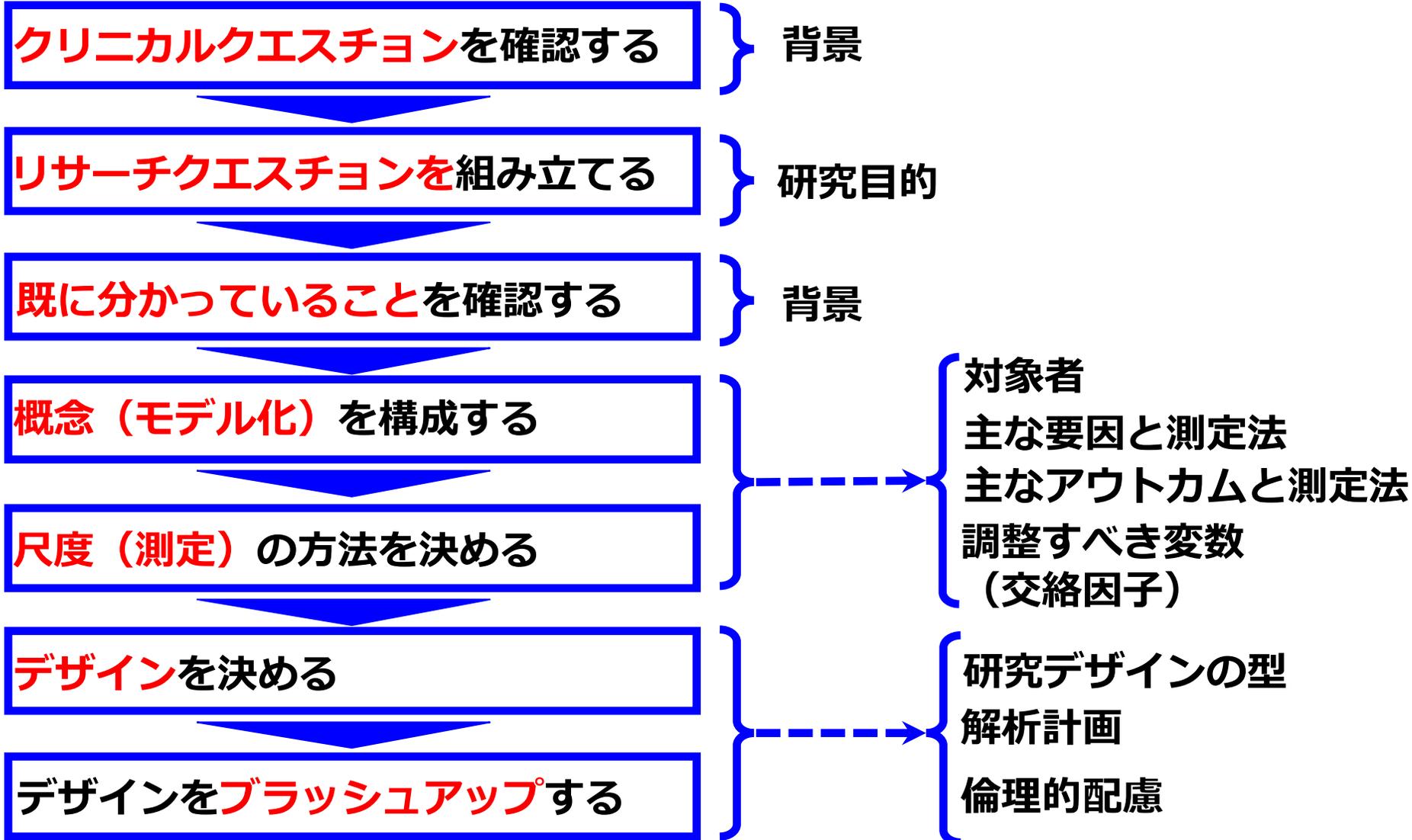
無作為化等による交絡要因の測定など

統計解析で調整する

測定値の分布、外れ値等の偶然誤差への対応など

測定データを適切な統計モデルに当てはめるなど

プロトコル (PRT) 骨子の作り方



プロトコル骨子（１）

背景

- これまでに分かっていることは何か？
- これまでに分かっていないことは何か？

研究目的

- この研究で何を証明したいのか？（仮説は何か？）
- 仮説を証明するために何をするのか？（目的は何か？）

対象者

- 母集団は何か？
- 対象集団は適切に抽出できているか？
- 主な適格基準
- 主な除外基準
- 有効性に配慮できているか？
- 安全性に配慮できているか？

倫理的配慮

- 研究対象者を保護できているか？
- 科学的に妥当か？
- 臨床的、社会的に意義があるか？

プロトコル骨子（２）

介入と測定法

- 介入は何か？
- その介入の質は確保できているか？

主なアウトカムと測定法

- アウトカム（主要評価項目）は何か？
- そのアウトカムは測定可能か？
- 測定法はバリデートされているか？

調整すべき変数（交絡因子）

- 因子（F）はすべて検討したか？
- 交絡因子は何か？
- アウトカムに与える影響は何か？
- デザイン上どのように配慮するのか？

研究デザインの型

- 最も効率的に仮説を証明できるデザインか？

症例数と研究期間

- 主要評価項目の評価に必要な症例数、不適合を考慮した組み入れ症例数
- 組み入れ期間、観察期間、追跡期間

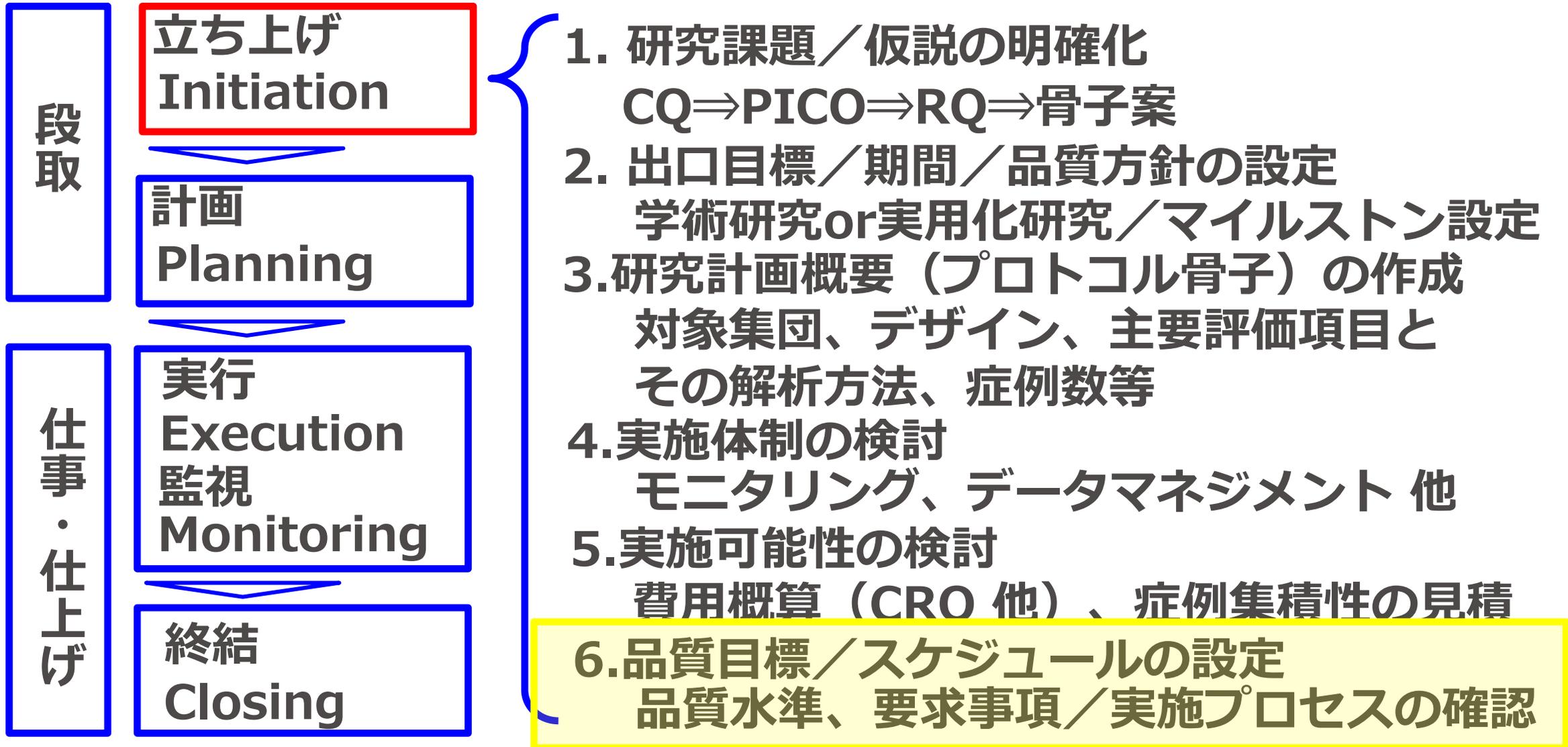
解析計画

- 最も適切に仮説を証明できる解析手法か？



息継ぎはカメさんにお任せして、続けます！

臨床研究のプロセス



臨床研究の「ゴール」を明確にする

クリニカルクエスチョン

リサーチクエスチョン

学術研究

実用化研究

目指す「質」と
プロセスが
大きく異なる

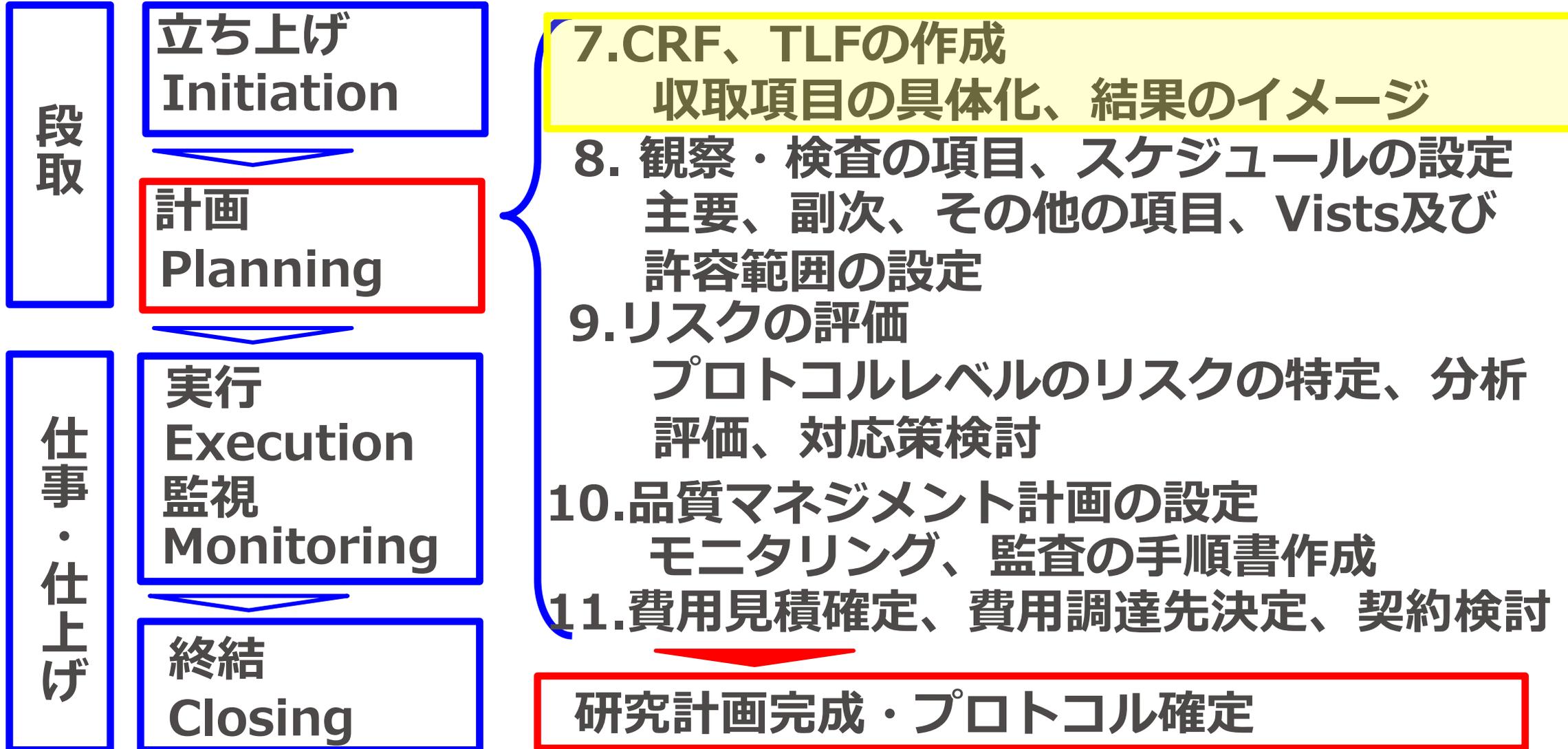
論文化

CTD Triangle



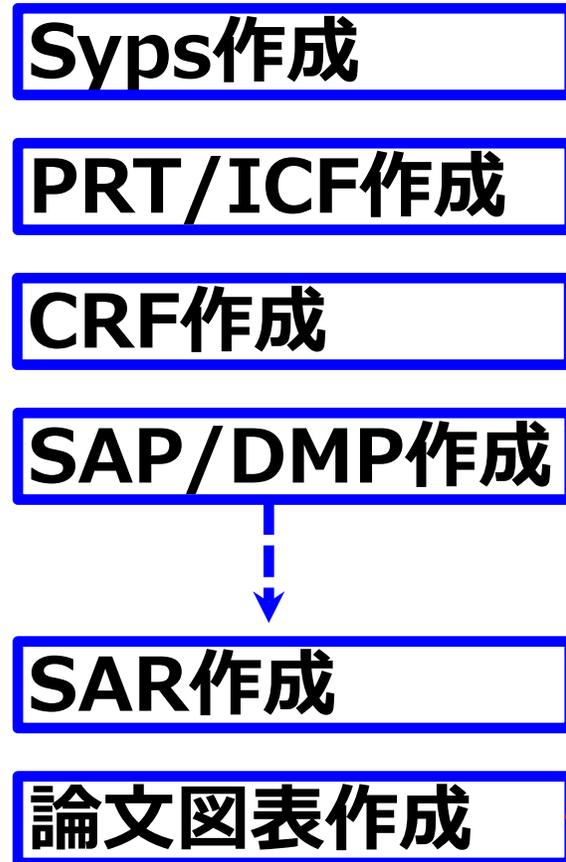
特許
薬事
申請・承認

臨床研究のプロセス

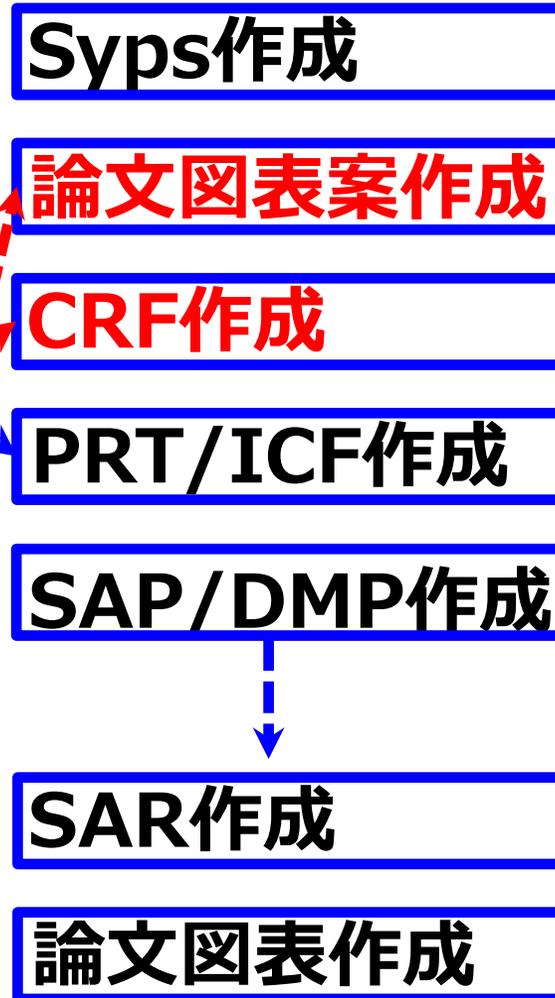


症例報告書様式 (CRF/EDC) の作成時期

旧来



現在



出口を先に
みすえる！

モニター・
DM・CRC
からのInput
が重要

Table, List, Figure (TLF)

- 論文/申請資料に掲載するTLFは何か？
- 要因/介入とTLFは整合しているか？
- 介入の場合、CONSORTを満たしているか？
- アウトカムとTLFは整合しているか？

Table, List

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Figure

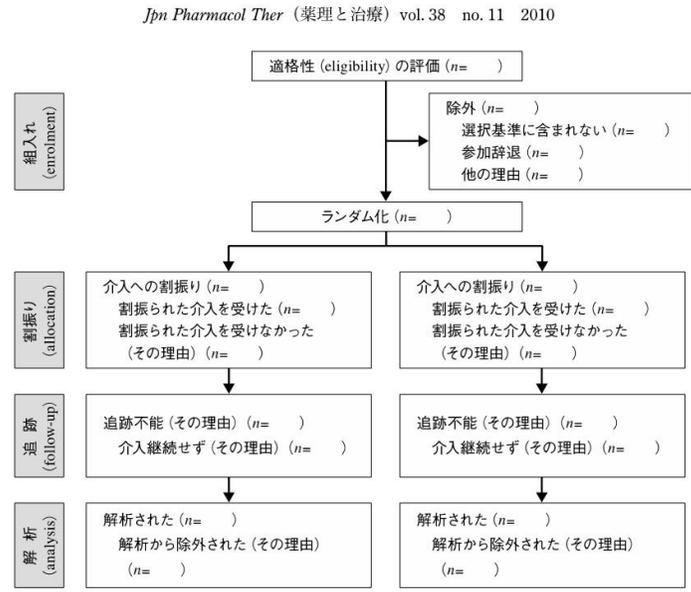
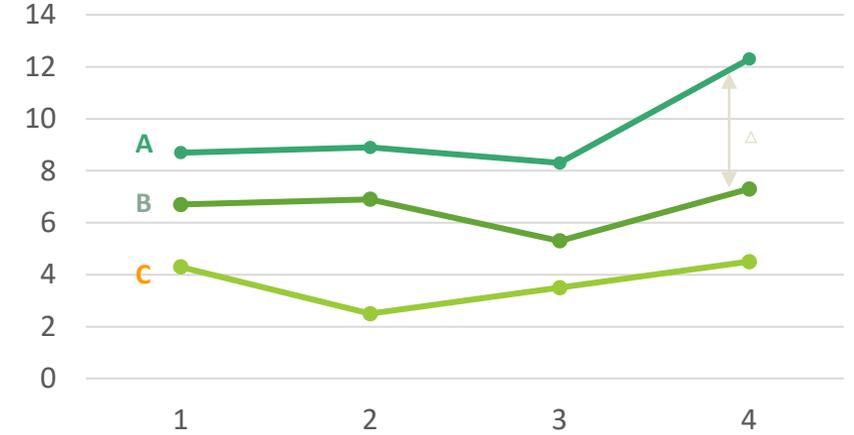


図 2群間並行ランダム化比較試験の各段階の過程を示すフローチャート (組入れ, 介入への割振り, 追跡, データ解析)
 Flow diagram of the progress through the phases of a parallel randomized trial of two groups (that is, enrolment, intervention allocation, follow-up, and data analysis)

グラフタイトル



CONSORT声明

Annals of Internal Medicine

ACADEMIA AND CLINIC

CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials

Kenneth F. Schulz, PhD, MBA; Douglas G. Altman, DSc; and David Moher, PhD for the CONSORT Group*

The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement is used worldwide to improve the reporting of randomized, controlled trials. Schulz and colleagues describe the latest version, CONSORT 2010, which updates the reporting guideline based on new methodological evidence and accumulating experience.

Ann Intern Med. 2010;152.

www.annals.org

For author affiliations, see end of text.

* For the CONSORT Group contributors to CONSORT 2010, see the Appendix, available at www.annals.org.

This article was published at www.annals.org on 24 March 2010.

Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) vol.38 no.11 2010

★臨床試験報告に関する統合基準)声明はランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)の報告を改善するために1996年に開発→5年後に改訂。その後2010年に大改訂がなされた。

★25項目のチェックリストとフローチャートに基づき報告の質向上を目指す

CONSORT 2010 声明

ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン

CONSORT 2010 Statement:
updated guidelines for reporting parallel group randomized trials

Kenneth F Schulz^{*1}, Douglas G Altman^{*2}, David Moher^{*3}, for the CONSORT Group

訳 津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学)

元雄 良治 (金沢医科大学大学院医学研究科 生体機能形態医学分野 腫瘍内科学)

中山 健夫 (京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野)

STROBE声明

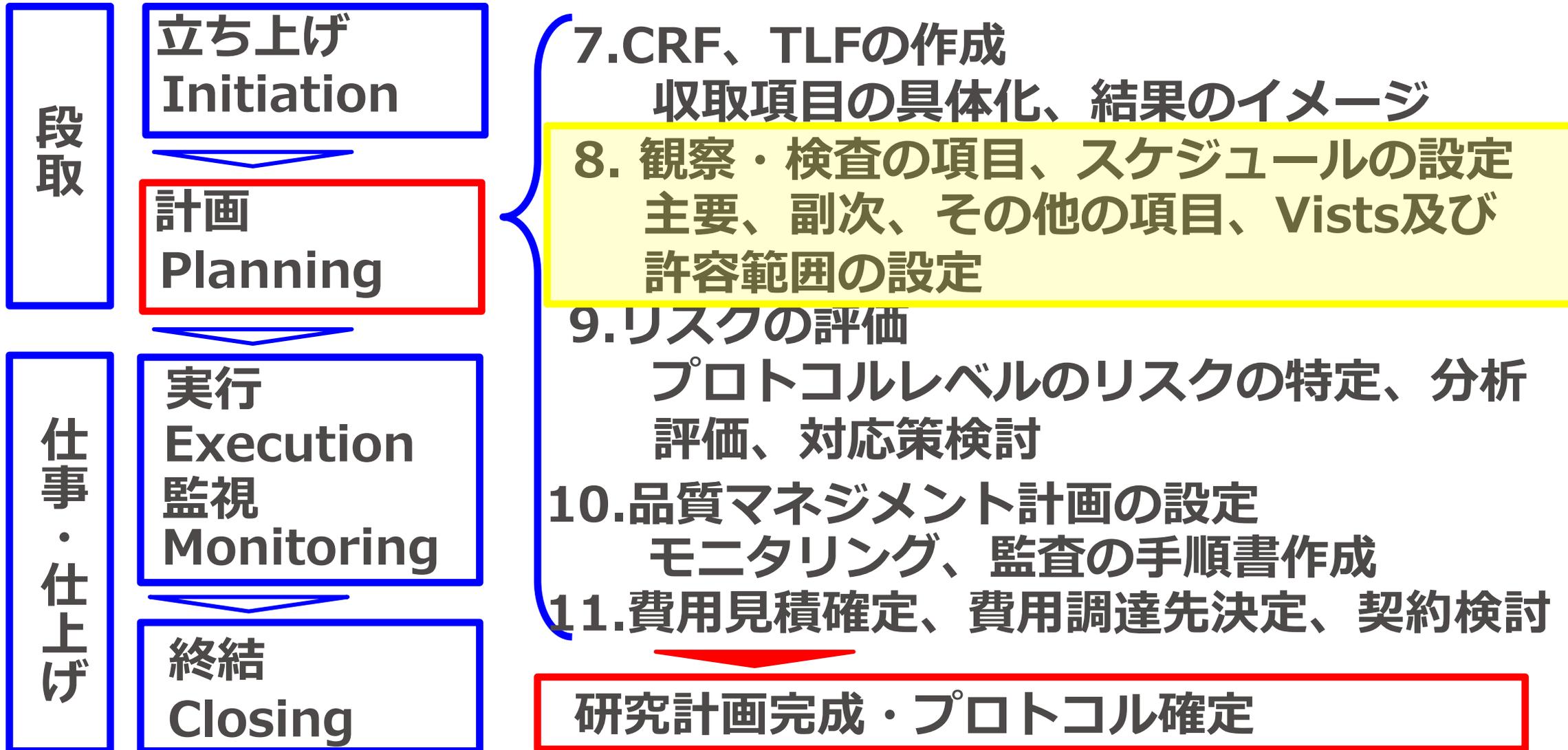
疫学における観察研究の報告の強化 (STROBE 声明) : 観察研究の報告に関するガイドライン

The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies

Erik von Elm, Douglas G Altman, Matthias Egger, Stuart J Pocock, Peter C Götzsche, Jan P Vandembroucke for the STROBE initiative

Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (E von Elm MD, Prof M Egger MD); Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford UK (Prof DG Altman DSc); Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, UK (M Egger MD); London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, London, UK (Prof SJ Pocock PhD); Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark (PC Götzsche MD); and Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Hospital, Leiden, Netherlands (Prof JP Vandembroucke MD)

臨床研究のプロセス



時点ごとの観察、検査及び評価

表CC 観察・検査スケジュール

| 項目 | 登録時 | 観察期 | XXXX 治療期 | | XXXX 治療中止 | 追跡期間 |
|--------------|-----|-------|----------|-------|-----------|-------|
| | | | 2週ごと | 8週ごと | 中止後28日以内 | 3ヵ月ごと |
| 同意取得 | ●*1 | | | | | |
| 患者背景 | ● | | | | | |
| 臨床所見（診察） | ●*3 | ●*2 | ●*2 | | ● | |
| バイタルサイン | ●*3 | ●*2 | ●*2 | | ● | |
| 身長、体重 | ●*3 | | ○*4 | | | |
| XXXX 治療 | | ● | ● | | | |
| 臨床検査 | | | | | | |
| 血液学的検査 | ●*3 | ●*6,7 | ●*6 | | ● | |
| 血液生化学検査 | ●*3 | ●*6,7 | ●*6 | | ● | |
| 尿検査 | ●*3 | ●*6,7 | ●*6 | | ● | |
| XX マーカー | | ●*8 | | ●*6,9 | ● | |
| 画像検査（CT/MRI） | ●*5 | | | ●*9 | ○ | |
| 後治療 | | | | | | ● |
| 追跡調査 | | | | | | ● |
| 疾病等 | | | ← ● → | | | |



- ：必須項目、○：必要に応じて実施する項目
- *1：登録前に同意取得する
- *2：各コースの投与日の投与前までに実施する。
- *3：登録前2週間（14日）以内に実施する（登録日と同一曜日は可）。
- *4：XXXX治療期間中の測定は必須としない。測定した場合でも、症例報告書への記載は不要とする。
- *5：登録前4週間（28日）以内に実施する（登録日と同一曜日は可）。登録前4週間以内であれば同意取得前に実施した結果を用いてもよい。
- *6：XXXX治療の前々日から投与日の投与前までに実施する。
- *7：XXXX治療の投与前々日から投与日までに登録時の検査を実施した場合は、初回XXXX治療開始前の検査を割愛することができる。
- *8：XXXX治療の開始前28日以内に実施している場合は、割愛することができる。
- *9：XXXX治療の開始日（服薬開始日）をDay 1として、8週間（56日）に1回測定する。ただし、画像検査においては、XXXX治療が2年以上経過した症例は、画像検査の検査頻度を2年経過した時点で前検査日を起点として12週間（84日）に1回とする

症例報告書（CRF）でのデータ収集項目の確認

| No. | CRFページ | 項目名 | グレード |
|----------|----------|---------------|------|
| <u>1</u> | <u>0</u> | 患者背景 | |
| 1 | 1 | 患者背景 同意取得日 | H |
| 1 | 2 | 患者背景 性別 | H |
| 1 | 3 | 患者背景 年齢 | H |
| 1 | 4 | 患者背景 身長 | M |
| 1 | 5 | 患者背景 診断名 | H |
| 1 | 6 | 患者背景 罹病期間 | M |
| 1 | 7 | 患者背景 家族性 | M |
| 1 | 8 | 患者背景 高脂血症の家族歴 | M |
| 1 | 9 | 患者背景 黄色腫 | M |
| 1 | 10 | 患者背景 合併症 | M |
| 1 | 11 | 患者背景 既往歴 | M |
| <u>2</u> | <u>0</u> | 【調査】前観察期-4週 | |
| 2 | 1 | 嗜好調査 喫煙 | M |
| 2 | 2 | 嗜好調査 飲酒 | M |
| 2 | 3 | 嗜好調査 1回の飲酒量 | M |

品質目標に応じて収集項目のリスクを分析します

モニタリング計画書・手順書に反映します！

PM's Eyeモニター・DM・CRCからのInputが重要！

プロトコル⇔スタディカレンダー⇔ CRF

PSCになっていない箇所は、何らかの不整合がある！



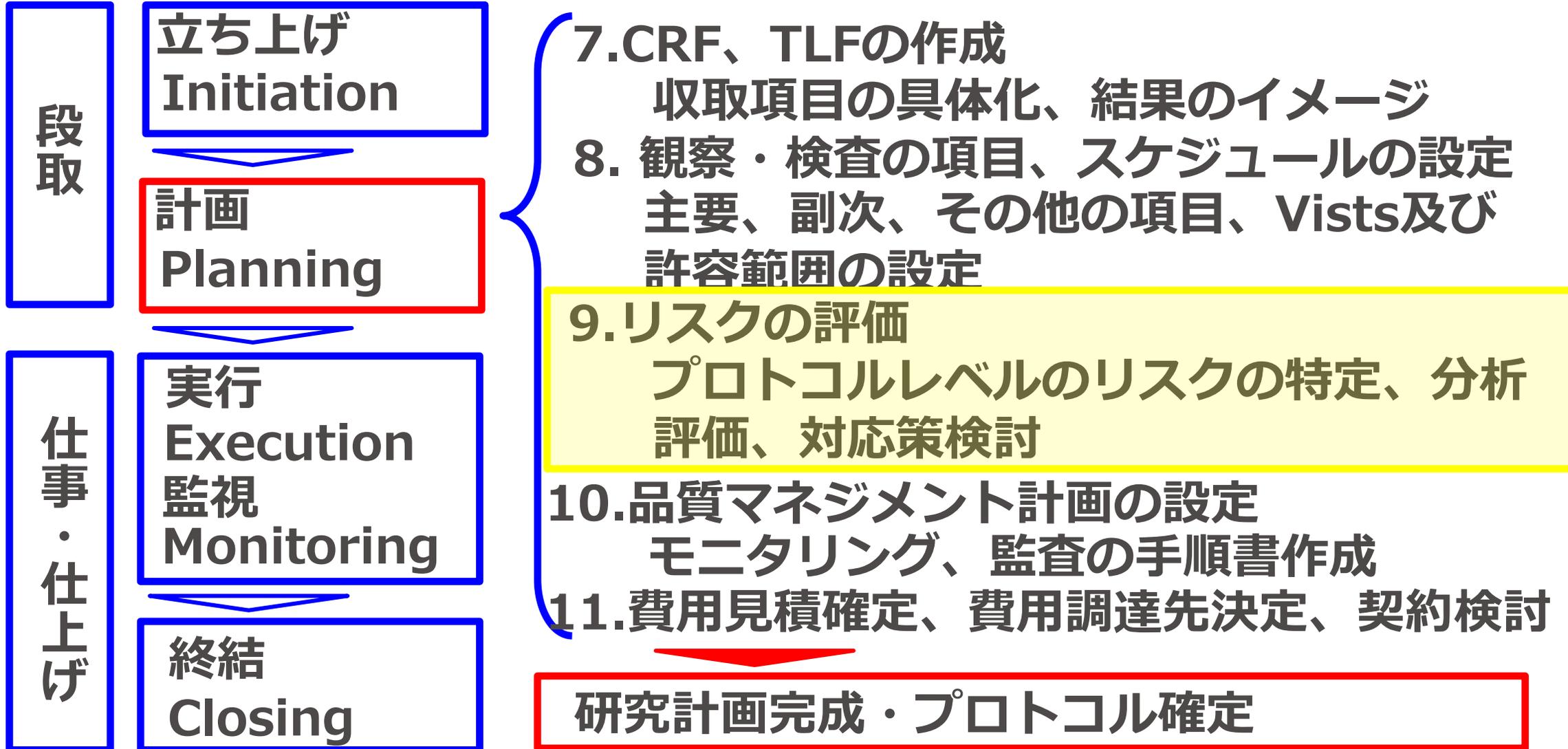
PM's Eye

プロトコル、
CRF,スタディ
カレンダーを
確定する前に
確認するこ
と!!

マトリックス分析表 (※P:プロトコルに記載、C:CRFに記載、S:スタディカレンダーに記載、Q:患者質問票に記載)

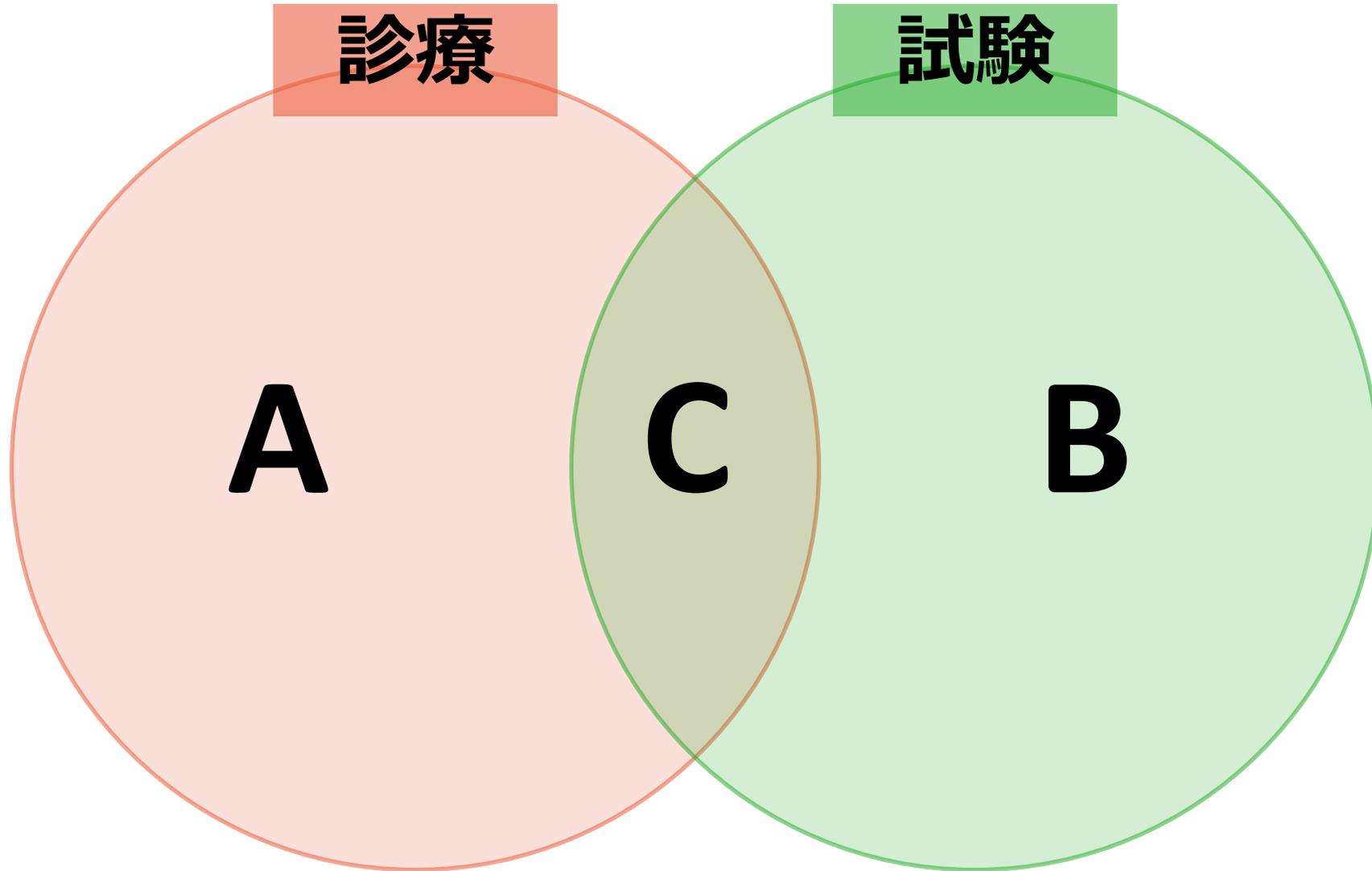
| module | 項目 | 選択肢 | visit | | | | | 備考 |
|----------|--------------|-------------------|--------|--------|--------|--------|-----|--------|
| | | | visit1 | visit2 | visit5 | visit7 | | |
| | | | 登録時 | 治療開始前 | 3カ月後 | 5カ月後 | 中止時 | |
| | 登録日時 | | PC | | | | | |
| | 同意取得日 | | PC | | | | | |
| | 病院ID | 01 (A) 02 (B) | PC | | C | | | 割り付け因子 |
| 基本情報 | 生年月日 | | C | | C | C | | 割り付け因子 |
| | 年齢 | | PS | P | | | | 割り付け因子 |
| | 性別 | 男 女 | PCS | P | C | C | | |
| | がん種 | 非小細胞肺がん 小細胞肺がん | PCS | | | | | |
| | 化学療法レジメン | | PCS | | | | | |
| 適格性 | 選択基準 | はい いいえ | PC | | | | | |
| | 除外基準 | はい いいえ | PC | | | | | |
| 医学的社会的背景 | 既往歴・合併症 | なし あり | | PCS | C | C | | |
| | 家族歴 | | | PCS | C | C | | |
| | 職業歴(働き始めた年齢) | | | PCS | C | C | | |
| | 職業歴(現在の仕事) | | | PCS | C | C | | |
| | 教育歴 | | | PCS | C | C | | |
| | 婚姻状況 | | | PCS | C | C | | |
| | がん診断日 | | | | C | C | C | |
| ECOG PS | | | | PCS | C | C | | |

臨床研究のプロセス



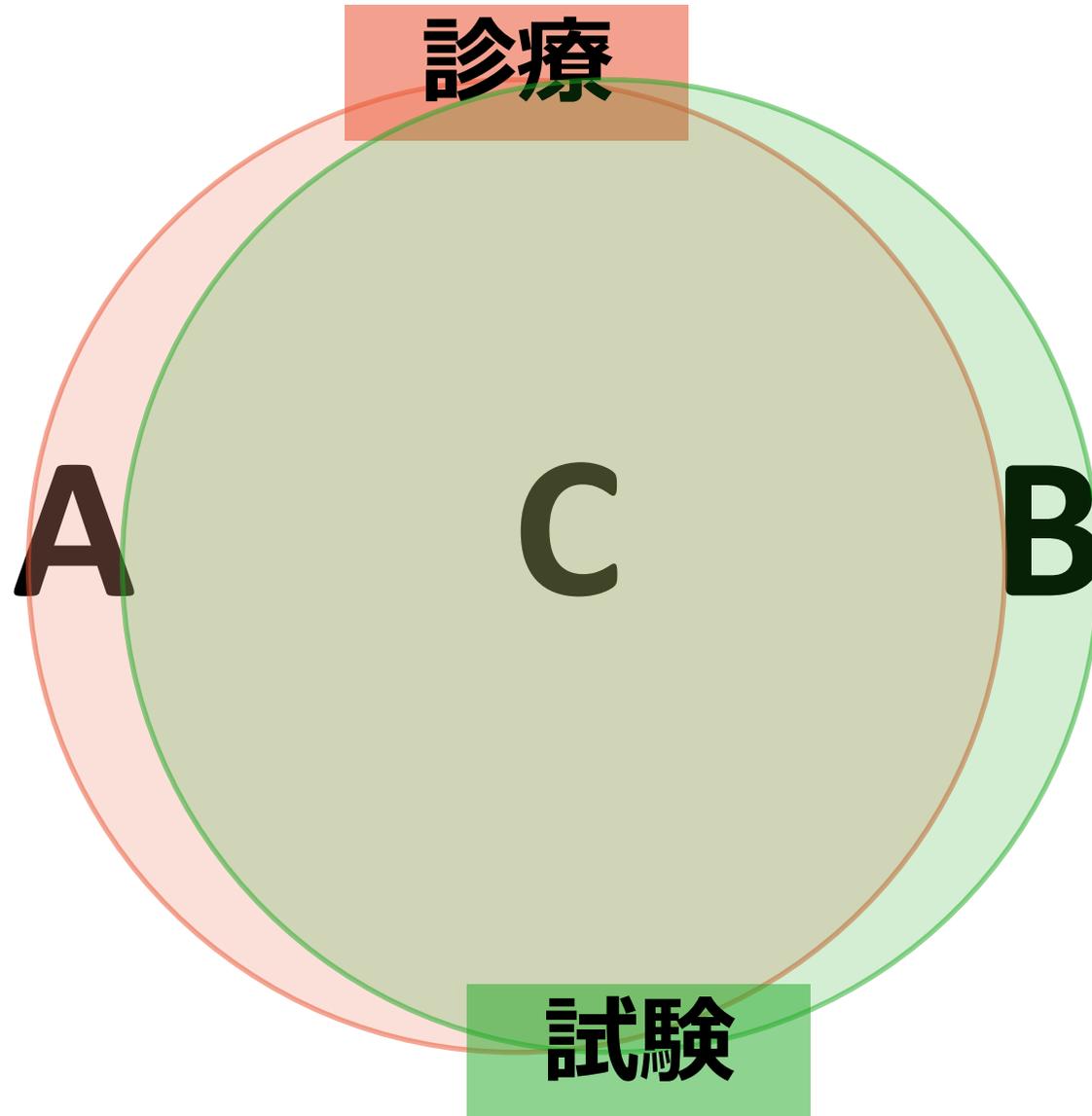


診療と試験 (研究)





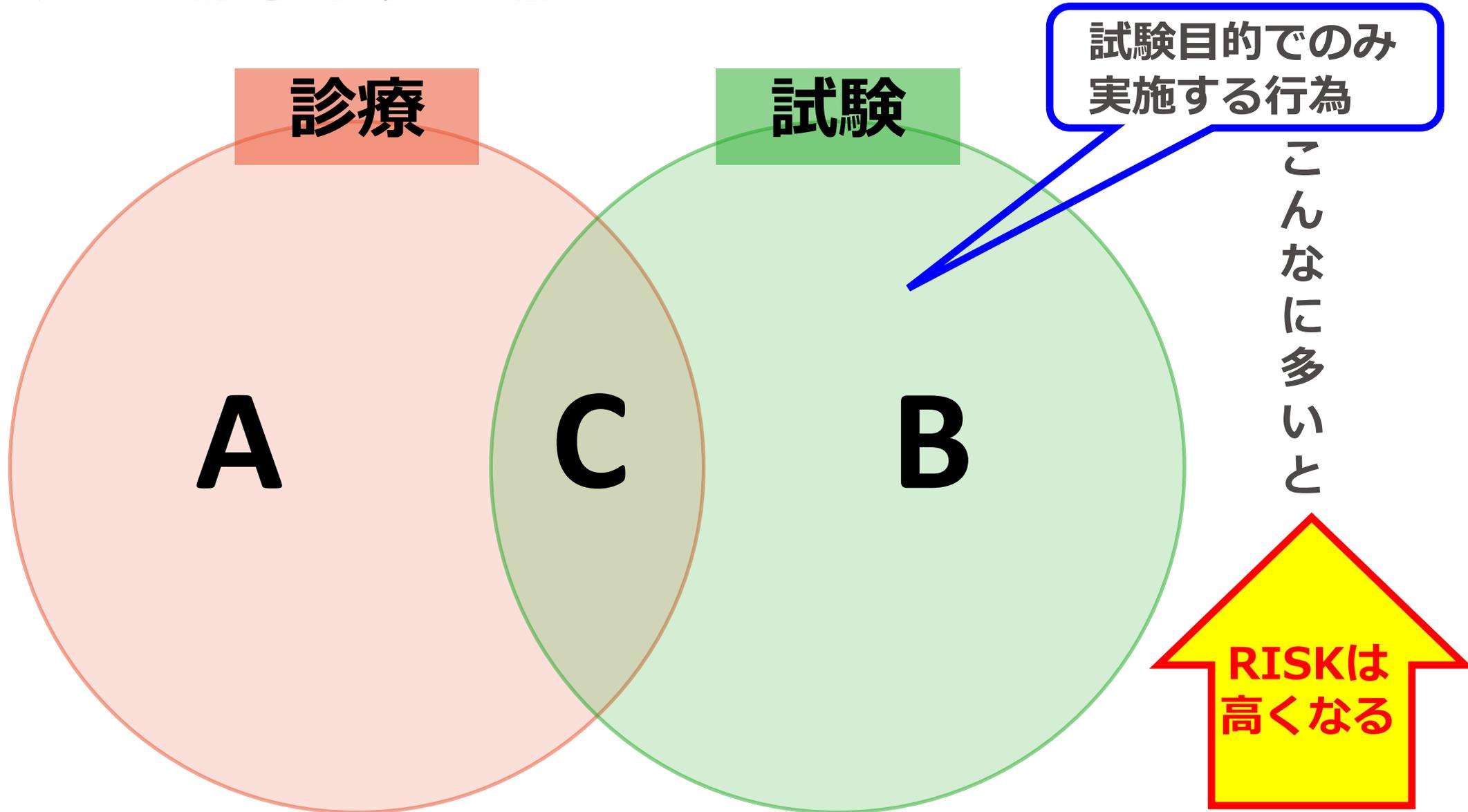
診療と試験 (研究)



リスク定量化法による分析 (例)

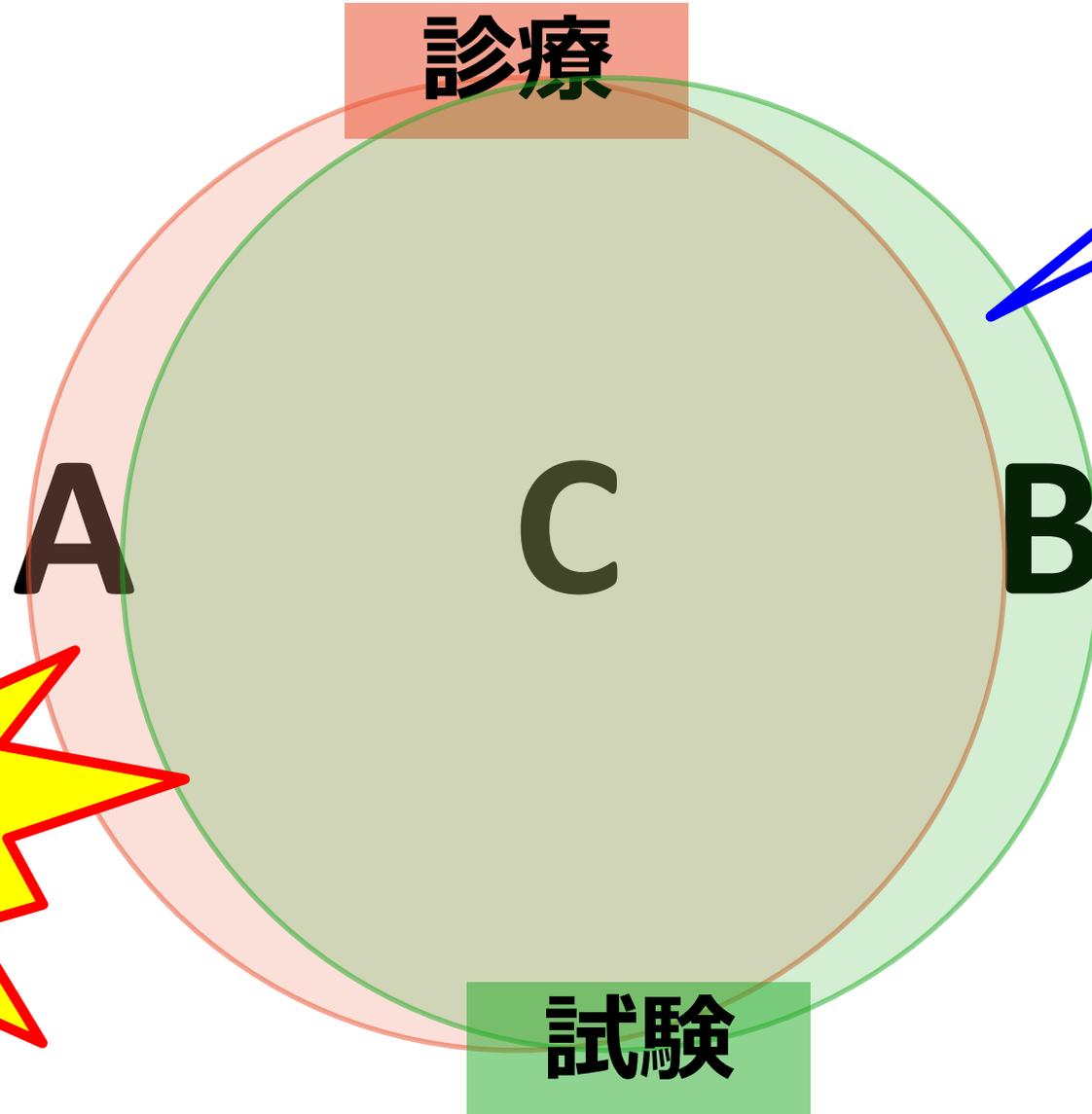


リスクを考慮すべき！



PM's Eye

リスクを考慮すべき！



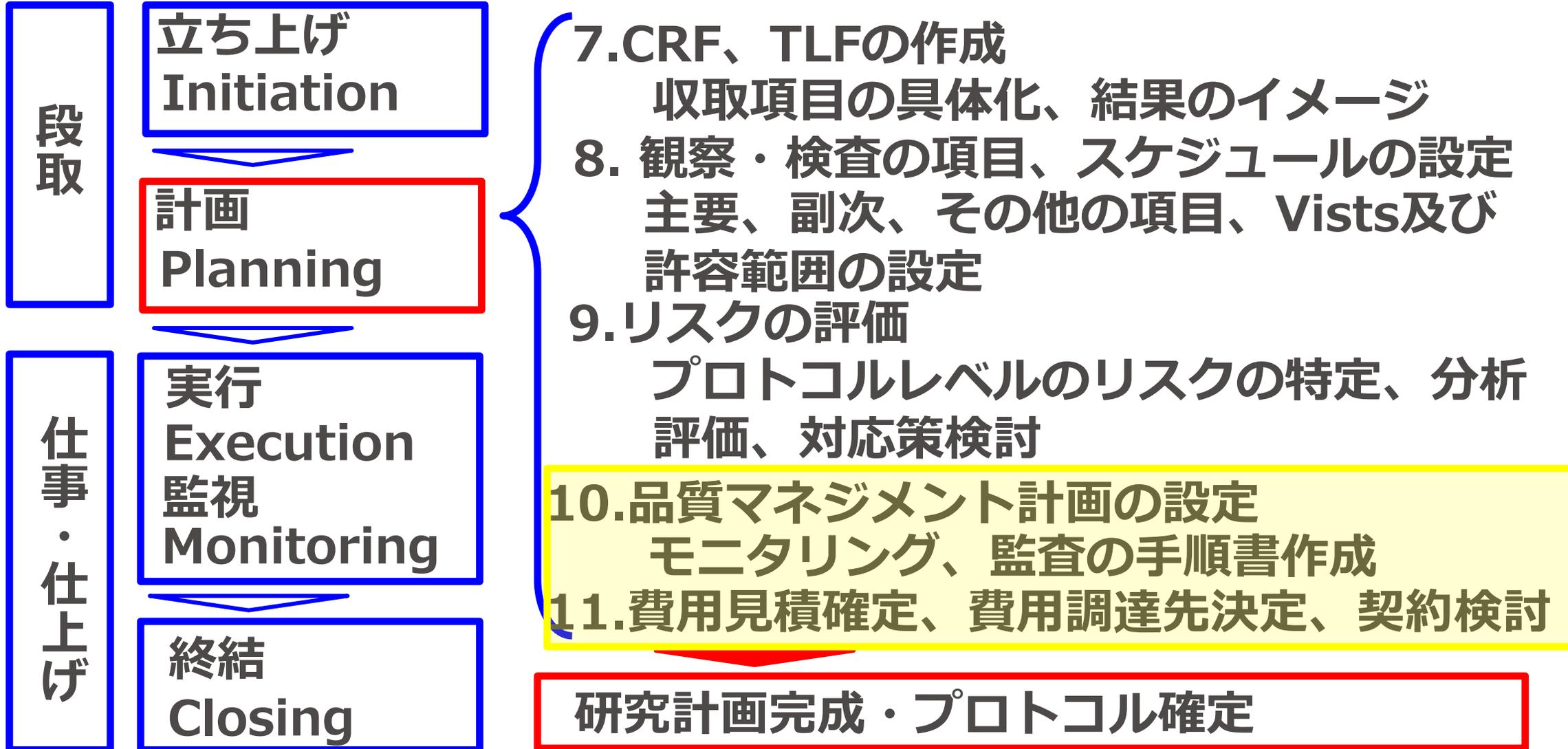
研究目的でのみ実施する行為

少なくとも

RISKは低くなる

CAPAの「ぱ」！

臨床研究のプロセス



「質」 : Quality

Qualityとは

「製品やサービスに備わっている特性の集まりが、**要求事項を満たす程度**」のこと

顧客満足 : 顧客（ステークホルダー）による品質評価

要求水準 : GCP等の規制要件、倫理指針等を見たす品質

- 診療上の新しい方法（予防法、診断法、治療法など）開発できる
- すでに存在している診療上の方法（予防法、診断法、治療法など）に関する新しい臨床的エビデンスを得ることができる
- 厚労省、PMDAの審査に適合し、承認される
- 目指した学術雑誌に論文が掲載される

臨床試験の「質」

臨床試験の「質」

- 臨床試験そのものが適切に実施されること
 - ✓ 倫理指針／GCP等の遵守
 - 手続きモニタリング
 - インフォームドコンセント (IC)
 - 安全性報告
 - ✓ コンプラインス
 - 利益相反 (COI)
 - ✓ 進捗状況
 - スケジュール通りか？
 - 予算の範囲内か？

臨床試験データの「質」

- 臨床試験データが適切に集計・解析されること
 - ✓ 症例データの質
 - 原資料との整合性
 - 要求通りのデータ
 - ✓ 解析に用いないデータの収集方法
 - モニタリング報告書
 - CRC記録
 - ✓ データ収集プロセスの管理
 - ALCOA

Take Home Message



プロトコル（PRT）をつくる…

どうやるか（**HOW** : プロトコルテンプレートに文字を埋めること）
に専念するのではなく、

なぜやるか（**WHY**）、すなわち「**臨床試験をやる意味**」が大切で、
そのためには何をするか（**WHAT**）を考えることがポイントです

プロトコル（PRT）をつくる…

質・完成度の高いプロトコルをつくるためには、



プロジェクトマネジメントの知識とスキルを活用

しながら臨床的な課題を解決するためのプロセス

（CQ⇒PICO⇒RQ⇒骨子⇒CRF⇒プロトコル）

を着実にことが、結果的には近道なのです

Q & A





End of File

Koji Iwasaki, Ph.D.

Contact Information:

✉ : k-iwasaki@dmi.med.osaka-u.ac.jp