

研究開発推進ネットワーク事業

「非臨床研究中核病院における各専門職種のリソースを考慮した
研究計画立案支援体制の構築」

令和4年度成果物

効率的な研究支援体制を基盤とした臨床研究の研究 計画書の作成（WG2）

臨床研究中核病院とのDM業務の協働に関する参考資料

浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

医学部附属病院臨床研究センター

研究開発代表者 乾 直輝

1：研究の背景と経緯

WG1 で作成した「特定臨床研究の研究計画案及び実装が可能となる研究支援体制の構築に必要な各専門職種の間与が明確にされた業務フロー（以下業務フロー）」及び「特定臨床研究の研究計画書作成ガントチャート（以下ガントチャート）」を実装・活用する中で、当機関の麻酔科蘇生科医師が研究責任医師を務める「帝王切開術に関する特定臨床研究」の計画立案時に、各専門職種が臨床研究実施の申請に必要な申請書類を準備・作成した。研究計画書の作成に際し、当機関にはデータセンターが無く、データマネージャー（DM）業務を行う人材的リソースが不足しているため、臨床研究中核病院である名古屋大学医学部附属病院のデータセンターの教員2名から、研究計画書レビューやデータマネジメント業務手順の実装について協力いただいた。内容は、WG2 の成果物である同研究の研究計画書や症例報告書（CRF）に反映されているが、本参考資料では特に研究計画書レビューにおける臨床研究中核病院のデータマネジメント専門職との双方向的な連携に焦点をあてて紹介する。

2：臨床研究中核病院の DM 専門職との双方向的な研究計画書レビューの方法

- 研究内容、スケジュール、ならびに作業方法に関する共通の認識を持つために、当機関の全ての専門職種と名古屋大学の DM にてオンラインで意見交換を実施した。
- DM は、WG1 で作成した業務フロー及びガントチャートに基づき、データマネジメントの観点から研究計画書レビューを行った。
- DM からの修正案やコメントを受けて、当機関に在籍する DM 以外の専門職種が研究責任医師にフィードバックし、研究計画書や症例報告書の変更修正を行った。

3：具体例の提示

①研究計画書 4.2 臨床研究の種類、手法及び手順について

DM より

- 収集するデータに関して、術後合併症（創部感染、イレウス、貧血）を有害事象に關係するデータとして区別して収集するか不明瞭。
- 予期せず長期入院となる可能性も考慮し、退院に加えて術後からの日数の表記も必要。
- 主要／副次評価項目のデータ収集日が不明瞭。
- 収集するデータの特定が不十分。



研究責任医師と生物統計家（Stat）の協議にて

- データ収集がスムーズに実施できるように、データ収集日を規定。
- 研究計画書に収集するデータを厳密に規定。

DMの確認前

【スケジュール】

時期	前観察期間 手術前日まで	手術当日 手術室入室から 病棟病室まで	退院
同意取得	●		
登録・割付	●		
背景の確認	●		
研究薬 投与	P群	●	
	C群	●	
	N群	●	
		●	
術中データ		●	
臨床結果		●	
帝王切開母体 回復指標 ObsQoR-11		←	→
有害事象		←	→

DMの指摘を踏まえた修正版

【スケジュール】

時期	前観察期間 手術前日まで	手術日 0日	手術翌日 術後1日目	退院前日 術後5日目	退院 術後6日目	後観察期間 退院後1月まで
同意取得	●					
登録・割付	●					
背景の確認	●					
研究 薬投 与	P群	●				
	C群	●				
	N群	●				
術中データ		●				
臨床結果		←	→			
臨床検査 シンデカン-1, ANP	●	● ¹⁾	●			
帝王切開母体回復 スコア ObsQoR-10(毎日実施)			←	→		
疼痛VAS			●		●	
エディンバラ 産後うつ病質問票				●		
帝王切開術後合併 症		←	→			
有害事象		←	→			

データとして収集する項目

研究対象者背景	診察時に同意を得て収集する。年齢、性別、既往歴、合併症、生活歴、服薬状況、妊娠回数、分娩回数、帝王切開回数
身体所見	身長・体重
臨床結果	<ul style="list-style-type: none"> 臨床検査：術前検査時、児娩出時、手術終了時、手術（ヘモグロビン値、血小板数、フィブリノゲン値）、生体 その他検査：上記タイミングで血漿中 Syndecan-1, ANP 術中のデータ：フェニレフリン総投与量、総輸液量、とスコア 手術終了時から退院にかけて収集する。帝王切開術後とその内容 手術翌日から退院まで毎日 ObsQoR-10 で母体回復を評価 術後鎮痛薬使用量 術後嘔気・嘔吐 術後初回の飲水時間 術後初回の固形物摂取時間 術後初回歩行時間 術後尿素同力カテーテル抜去時間 退院時の授乳率 手術翌日、退院時の患者満足度 Visual analogue sca 手術翌日、退院時の疼痛 VAS で評価する 術後退院日までに エディンバラ産後うつ病質問票 (E) 術後退院までの期間（退院基準を満たすまでの期間）

データとして収集する項目

研究対象者背景	診察時に同意を得て収集する。年齢、性別、既往歴、合併症、アレルギーの有無、家族歴、生活歴、服薬状況、妊娠回数、分娩回数、帝王切開日の妊娠週数、分娩週数、妊娠経過
身体所見	身長・体重
輸液	手術室入室から手術終了までの輸液の薬剤名、投与時間、投与速度、投与量
臨床検査	術前検査時、児娩出時、手術終了時、手術翌日に収集する。血液学的検査(ヘモグロビン値、血小板数、フィブリノゲン値)、生化学検査 (Alb, Cre)
シンデカン-1, ANP	血漿中シンデカン-1, ANP 測定ポイント：術前検査時、児娩出時、手術終了時、手術翌日 採血時間、測定した値
臨床結果	<ul style="list-style-type: none"> 術中のデータ：フェニレフリン総投与量、総輸液量、出血量（術中及び術中～術後24時間までの出血量）、臍帯動脈PH、アプガースコア 帝王切開術の手術時間、手術開始時の麻酔レベル、外科的インターベンションの有無 手術終了時から退院にかけて収集する。帝王切開術後合併症の有無、有害事象の有無とその内容 手術翌日から退院まで毎日 ObsQoR-10 で母体回復を評価する 術後の鎮痛薬使用量（薬剤名、投与量、投与期間） 術後の嘔気・嘔吐（発現の時間、回数、持続時間） 術後初回の飲水時間 術後初回の固形物摂取時間 術後初回の歩行時間 術後の尿道カテーテル抜去時間 退院時の直接授乳率 手術翌日、退院時の疼痛 VAS で評価する 退院前日のエディンバラ産後うつ病質問票 (EPDS) 術後から退院までの期間（退院基準を満たすまでの期間） 退院基準は以下のとおりとする <ol style="list-style-type: none"> 1. 感染を認めないこと 2. 普通食を摂取できていること 3. 疼痛が内服薬でコントロールできていること 4. 介助なく排泄、シャワー浴ができること 5. 介助なく児を抱っこ、授乳できること

②割付方法について

DMより

- EDC 選択にも関連するため、割付方法は記載が必要。
- 盲検化担保のためにどのような配慮をするのか追記が必要。
- 割付登録確認書の発行方法が不明瞭。



研究責任医師と Stat の協議にて

- 研究計画書に、割付は層別置換ブロック法を用いて行い、研究にバイアスがかからないように割付担当者を配置することを明記。

DM の確認前

DM の指摘を踏まえた修正版

【割付方法】
 研究薬の割付・コード化：
 研究対象者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う。
 予め作成したランダム割付表に従い、症例登録順に順次各治療群に割付、研究対象者登録番号を記載した登録確認書を発行する。割付表は中央で保管し、研究責任医師及び研究分担者
 示さない。
 研究対象者への薬剤の割付は、研究薬管理者が行う。研究対象者が登録されることに、研究番号順に割付、研究薬を交付する。研究薬のラベル名は、予めランダムな順序で研究薬をコード（記号・番号）化したものとする。

4-3 無作為化及び盲検化等の方法
【割付因子】
 割付因子は、年齢とする。割り付け法は層別置換ブロック法とし、ブロックサイズは6または12とする。18～34歳及び35歳以上で乱数表を用いて割付表を作成する。割り付けは割り付け担当者が行う。割り付け担当者は研究責任医師及び研究分担医師以外のものとする。

【割付方法】
 研究対象者の各投与群への割付は、中央登録方式にて行う。
 割り付け担当者は以下の手順に従い、研究対象者を登録し、割付を行う。
 1) 同意が得られた研究対象者を同意順に登録する。
 2) 予め作成した割付表に従い、症例登録順に順次各投与群に割付、研究対象者登録番号と投与群名を記載した登録確認書を発行する。割付表は中央で保管し、研究責任医師及び研究分担者医師には開示しない。

③副次評価項目に対する解析について

DM より

- 臨床研究の種類、手法及び手順中にある、データとして収集する項目の臨床結果の中で主要評価項目にも副次評価項目にも該当しないものがいくつか存在している。評価しない項目であれば収集する必要はないのではないか。



研究責任医師とプロジェクトマネージャー（PM）と Stat の協議にて

- DM より指摘を受けたデータの解析は、改めて探索的評価項目として設定し、探索解析を行うことにした。

④CRF について

DM より

EDC 構築やデータの質を維持するために、研究者が混乱しない形式の CRF が必要。

- 出産と流産という別の事象がひとまとめで記載するようになっている。
- 薬剤の投与量、投与速度の単位が未記載。



研究責任医師と PM、臨床研究コーディネーター（CRC）の協議にて

- 出産と流産の情報は個別に記載する形式に変更
- 薬剤に関する単位をあらかじめ記載

DM の確認前

DM の指摘を踏まえた修正版

妊娠歴				
経妊 _____ 回（今回の妊娠を含む）				
経産 _____ 回（今回の妊娠は含まない） （分娩 _____ 回 自然流産 _____ 回 人工流産 _____ 回）				
出産した年	妊娠期間	分娩方式	流産	流産による手術
年	週	<input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 吸引 <input type="checkbox"/> 鉗子 <input type="checkbox"/> 帝王切開	週	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
流産した年	流産した週	流産による手術		
年	週	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		

□ P 群 膠質輸液（ボルベン®）500ml を脊麻前急速負荷する群				
	薬剤名	総投与量	投与速度	投与時間
急速投与	ボルベン®			開始時間 時 分 ----- 終了時間 時 分



□ P 群 膠質輸液（ボルベン®）500ml を脊麻前急速負荷する群				
	薬剤名	総投与量	投与速度	投与時間
急速投与	ボルベン®	mL	mL/時間	開始時間 時 分 ----- 終了時間 時 分

4：DM の研究計画書レビュー参加に関する総括

- 専門職種による臨床研究の支援プロセスの一環として、臨床研究中核病院の支援を受け、当機関において不足している DM の視点からの研究計画書と CRF のレビューを行った。
- DM が他の専門職種とは異なった視点から研究計画書をレビューすることにより、研究計画書や CRF の記載整備のみならず、研究の質のさらなる向上や予期されるリスクの低減を図ることができたと考えられる。
- 今後、EDC を用いたデータ収集がさらに主流になると考えるが、研究計画の初期段階でデータマネジメントの体制を決定し、EDC 構築を踏まえた視点を持つ事で、データ収集が効率化と収集され、データの質の向上が期待できる。
- 当機関のように DM が不在の場合、他機関のリソースで補完する連携・協調により、質の高い臨床研究の計画立案が可能であった。他職種での連携・協働にも適応され得ると思われる。