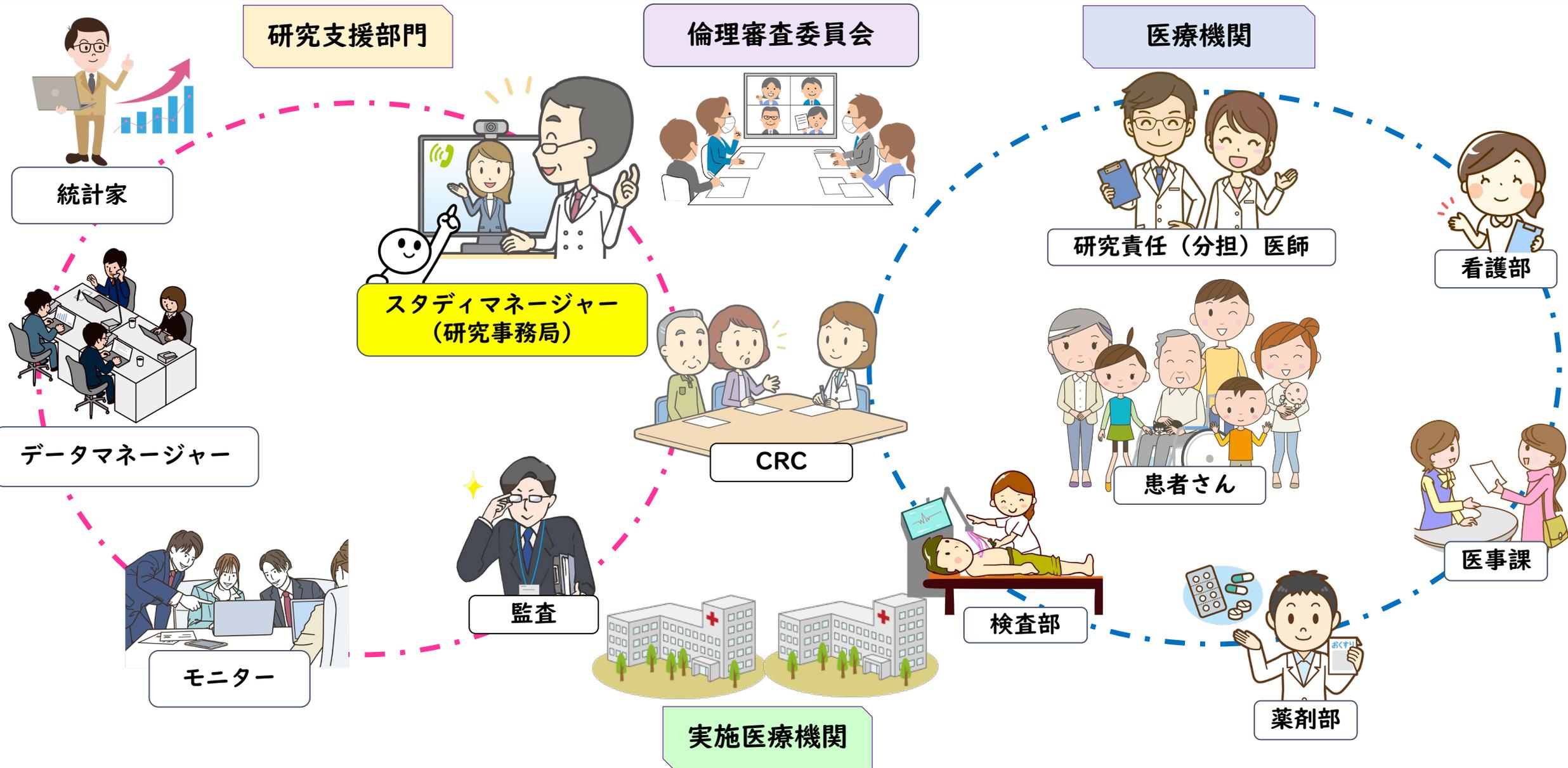


# 研究の実施体制 と役割

順天堂大学医学部附属順天堂医院  
臨床研究・治験センター

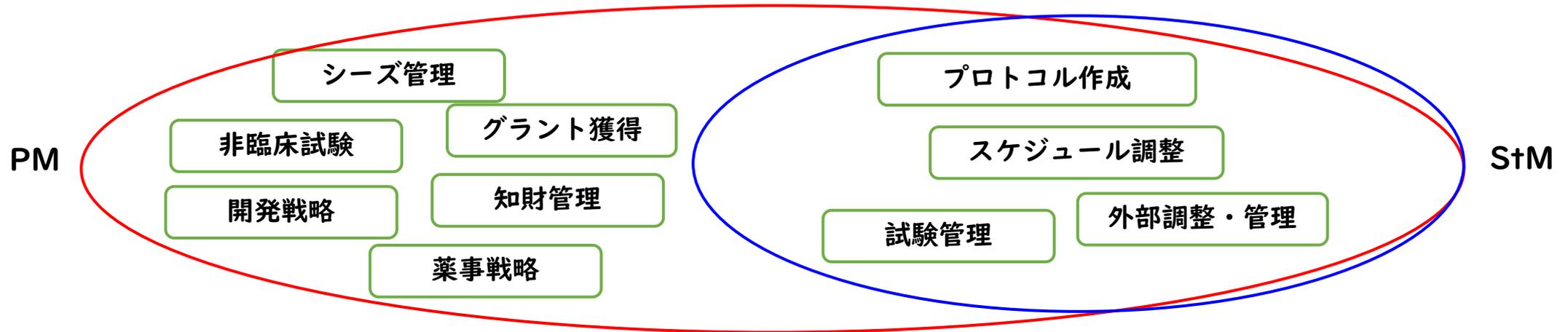
# スタディーマネージャー

# 臨床研究にかかわる人たち



# スタディマネージャー(StM)とは？

医師主導治験や臨床研究で、治験調整医師や研究責任医師が行う業務に協力するとともに、治験や研究を円滑に推進するために、計画的かつ効率的に運営管理する人をいいます。



## プロジェクトマネージャー (PM) とは？

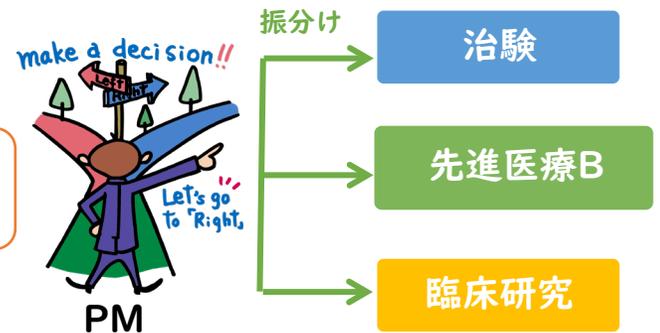
- ◆ プロジェクトの計画と実行において**総合的な責任を持つ**職能
- ◆ プロジェクトの責任者として企画から予算立て、工数の割り出し、人材確保等、プロジェクトに必要なすべての準備と調整を行う



相談

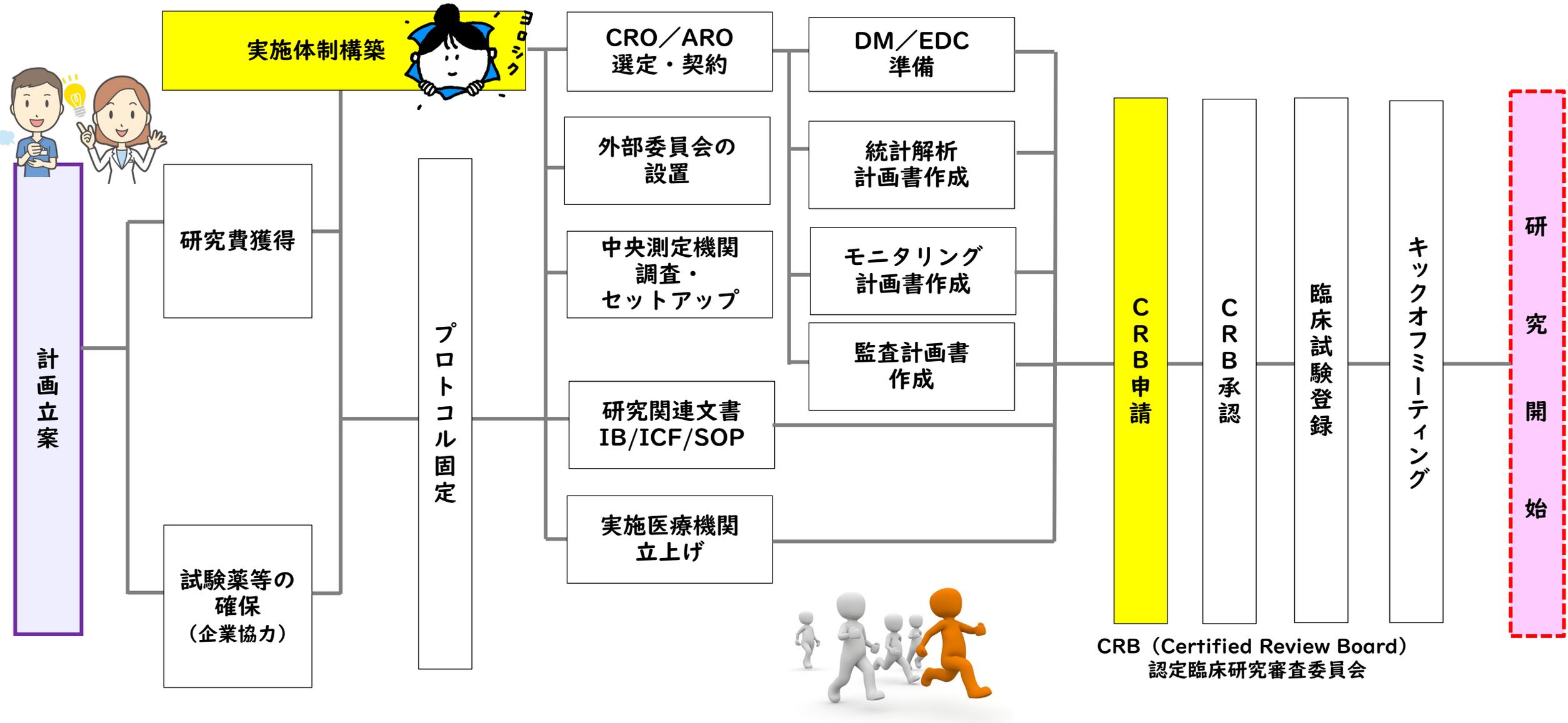


PM  
が所属する部署



研究者の最終目標に応じて、治験/  
先進医療/研究(治療)への道筋を示す

# 研究の準備段階でのStMの役割(例: 特定臨床研究の場合)



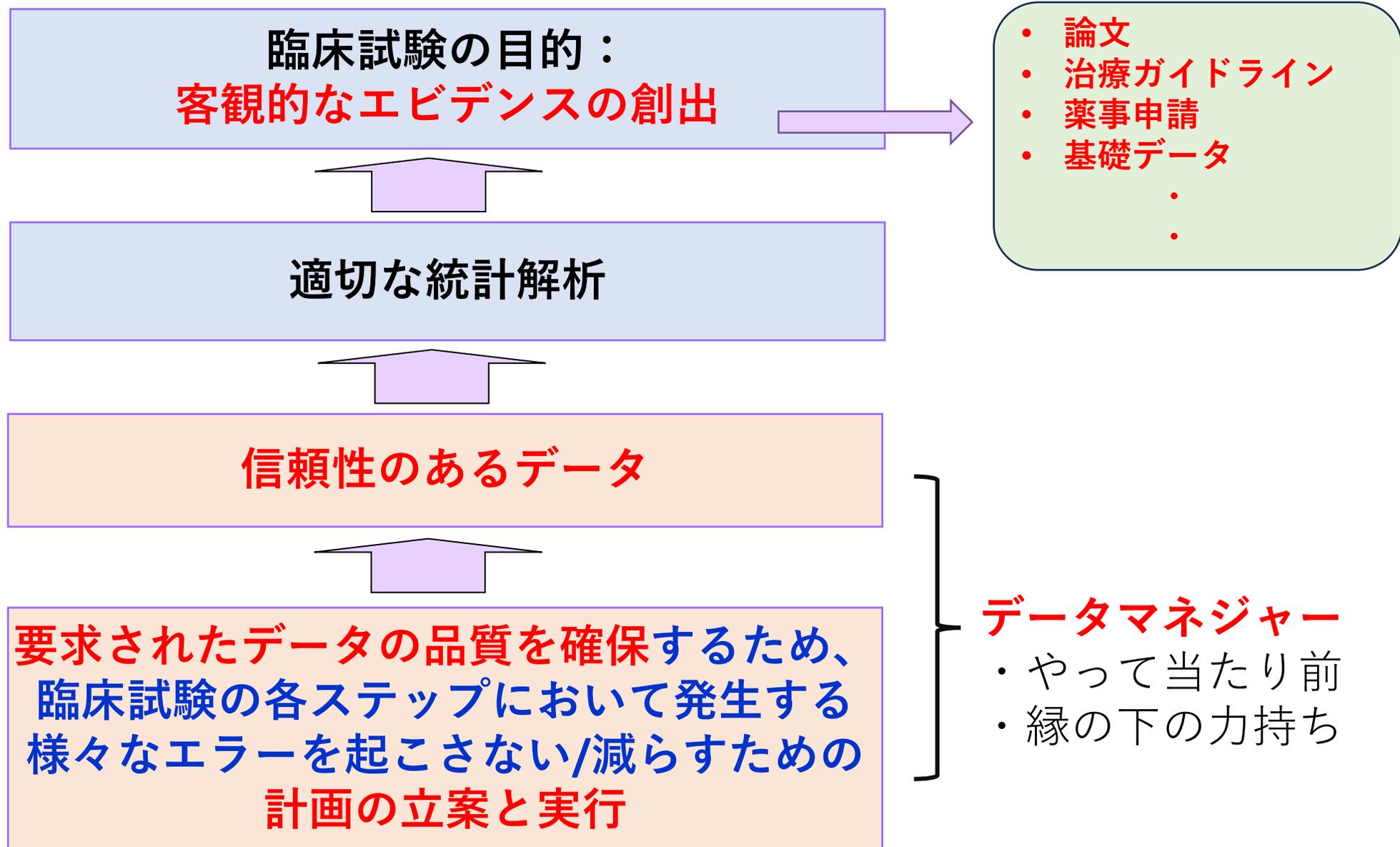
CRB (Certified Review Board)  
認定臨床研究審査委員会

# データマネージャー

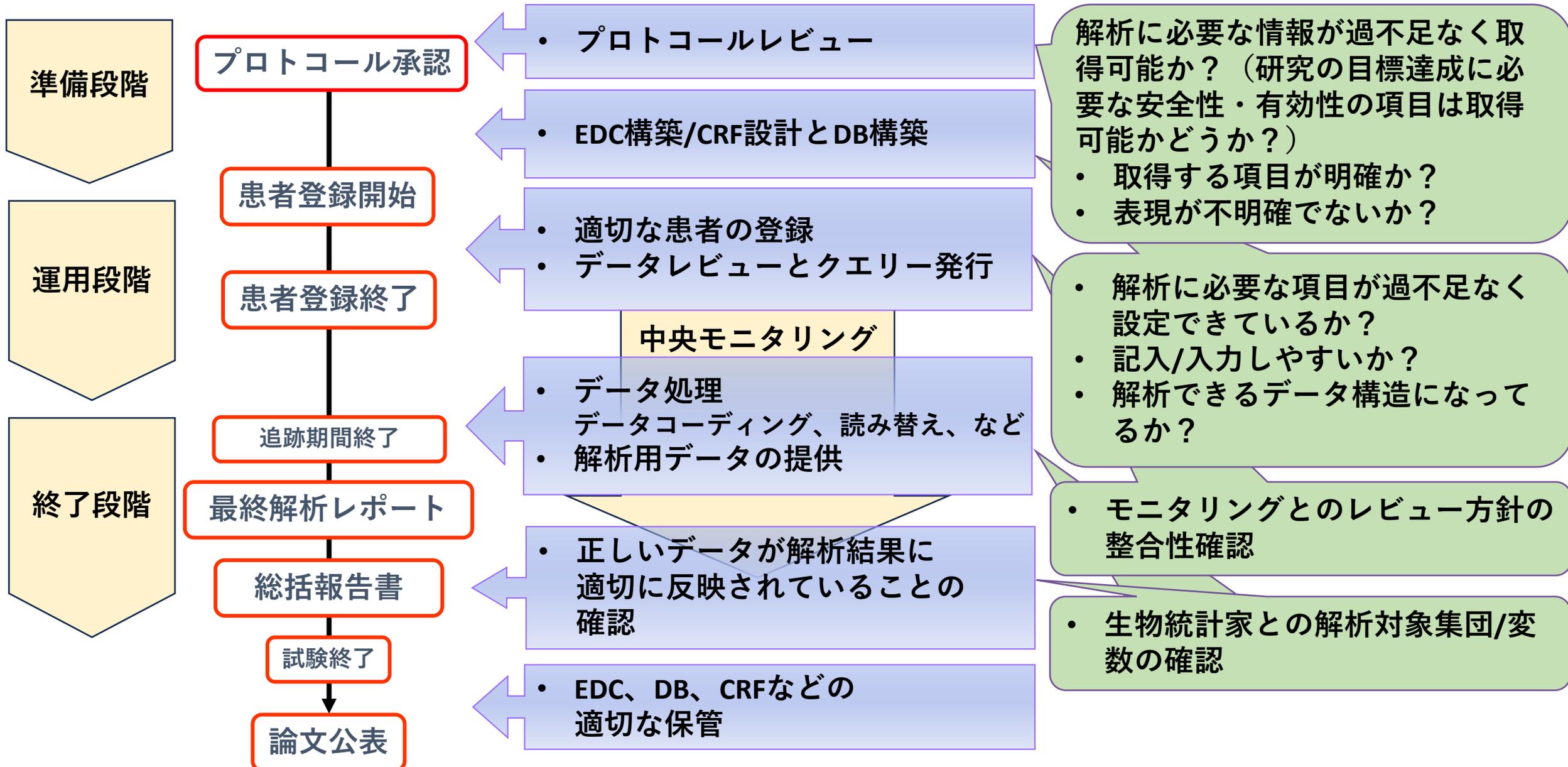
# データマネージャーとは

<p>よくそう思われている、 イメージ</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• データ入力の補助者</li><li>• CRFの見本/データベース/EDCを作る人</li><li>• CRFをチェックする人</li><li>• <b>とにかく煩い人たち</b></li></ul>
<p>理想（本質的な業務）</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 臨床試験データを取り扱うための品質管理を実践し、最終的にその品質を保証すること。 出典：臨床試験データマネジメント－データ管理の役割と重要性－</li><li>• <b>The discipline of Clinical Data Management includes paper and electronic case report form (CRF) design, clinical trials database design and programming, data standards, system implementation, data acquisition, data integration, into the clinical trials database, data review, validation, coding and database finalization.</b> 出典：Good Clinical Data Management Practices October 2013 Edition</li></ul>

# 臨床試験にデータ管理が必要な理由



# データマネージャーの具体的な業務



# データマネージャーに必要な知識・スキル

## <規制・ガイダンス>

- 薬機法、GCP、臨床研究法、統合指針など
- Title 21 CFR Part 11、ERES指針、GAMP（バリデーションのためのガイダンス）など

## <医学>

- 病態、治療・評価ガイドライン、臨床検査値など

## <ICT>

- Data、Database、仕様書/定義書など
- CSVなど
- EDC、Direct Data Capture、EHR（ePRO、Wearable Device）など
- 解析ソフト（SAS、JMP、R、PYTHONなど）
- BIツール（SPOTFIREなど）
- Excel、Accessなど

## <辞書>

- MedDRA（有害事象）、CTCAE（有害事象）、WHO-DD（薬剤）など

## <CDISC（データ標準）>

- CDASH、SDTM、ADaM、ODMなど

## <臨床試験の種類>

- 治験、製造販売後臨床試験、臨床研究
- 観察研究、前向きvs後ろ向きなど

## <品質管理>

- QMS、RBA、Integrity、QbD、CtQなど

## <DCT>

- eConsentなど

他の役割・機能（研究者、モニター、生物統計家、PM、PV等）とのコミュニケーション

# 用語の説明

- Title 21 CFR Part 11：FDAの電子記録・電子署名のためのガイダンス
- ERES指針：医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について
- CSV：Computerized System Validationの略
- GAMP：Computerized System Validationのためのガイダンス
- Direct Data Capture：DDCと略。電子カルテから直接データとして収集する方法
- EHR：Electronic Health Recordの略
- ePRO：electronic Patient Reported Outcomeの略
- QMS：Quality Management Systemの略
- RBA：Risk Based Approachの略
- QbD：Quality by Designの略 設計による品質
- CtQ：Critical to Qualityの略 重要品質要因
- DCT：Decentralized Clinical Trialの略 分散型臨床試験、医療機関への来院に依存しない臨床試験

# 生物統計家

# 生物統計家(Biostatistician/STAT)の役割

## ◆多くの研究者がイメージする「生物統計家」

- ▶ 名前の通り、「統計解析のときに登場する人」
- ▶ あるいは、「サンプルサイズの計算をしてくれる人」
- ▶ そもそもイメージができないかもしれない

## ◆症例追跡が終わってデータが集まった後の段階や、研究デザインが決まった後の段階でお声掛けいただくことも多いですが…

統計家にとって重要なのは研究デザイン

## ◆(統計学的観点からの)研究デザインの提案

### ➤研究の目的・研究仮説の確認

- その研究で明らかにしたいことは何か？
- 過去の研究結果が今回の研究の設計に適切に用いられているか？

### ➤研究仮説を明らかにするための研究デザインおよび統計解析手法のご提案

- 研究デザインと統計解析には密接な関係がある
  - 研究デザインの設計に対しても実は多くの知見を有している生物統計家
  - むしろ研究デザイン設計が生物統計家の仕事の本質ともいえる
- ある研究仮説に対して取り得る研究デザイン・統計解析のアプローチはひとつではない
  - 疾患の特性や研究の規模などに応じて選択

### ➤ある統計解析手法を採用する場合に、解析で必要になる情報の特定

- 行いたい解析があっても、その解析に必要なデータが収集されていなければ解析は実施できない
- その研究で収集されるデータの時点・項目、収集形式等が適切かどうかの確認

## ◆試験実施中: 想定外の事象への対応

- ▶登録症例の不足、研究計画の変更、想定していなかった逸脱など
  - 統計解析への影響を検討、必要であれば解析計画の変更のご提案

## ◆試験終了後

- ▶データの解析
  - 統計解析ソフトを用いて解析用データを作成・解析の実行
- ▶結果の解釈
  - 何をどれくらいの強さで結論できるか、統計学的観点と臨床的観点を交えたディスカッション
- ▶結果の図表作成
  - 論文投稿等の際は統計解析部分の記載の確認及び査読対応を行うこともある

「よくイメージされる統計家の仕事」は、生物統計家の仕事の段階としては比較的終盤の位置

# 生物統計家と研究者とのすれ違い



「〇〇例です(このデザイン、気になるところはあるけれど変えるのは難しそうな段階だなあ)」

「サンプルサイズの計算をお願いします」



「□□という解析ができて、結果はこうでした(この研究仮説だと△△という手法が使えたら良かったけれど、その解析に必要なデータが収集されていない)」

「このデータの解析をしてください」



…やりとりは成立しているけれど、もしかするとすれ違いが発生しているかもしれない

# より良い研究を行うために

◆統計解析はデータに数式を当てはめて、そこから計算された数値を返す演算処理であり、それ単体では臨床的な解釈はできない

➤全く脈絡のない数値が羅列されたデータを解析しても何らかの値は出るが、その値に臨床的な意味はない

◆統計解析で得られた数値を「臨床的に解釈する」には、データの背後にある情報が重要

➤例えば…

- 何のために収集されたデータか？
- どのような試験デザインで集められたデータか？
- どのような集団のデータか？
- データ間の関係性は？
- データの信頼性は？

生物統計家は、これらの情報が解析結果に対してどのような解釈を与え得るかという知識を持っている

計画の早期段階から生物統計家が関与することで、このような視点を加えた研究計画ができます

# CRC (臨床研究コーディネーター)

# 臨床研究コーディネーター(CRC)

- ・臨床研究コーディネーター（治験コーディネーター）  
（Clinical Research Coordinator : CRC)

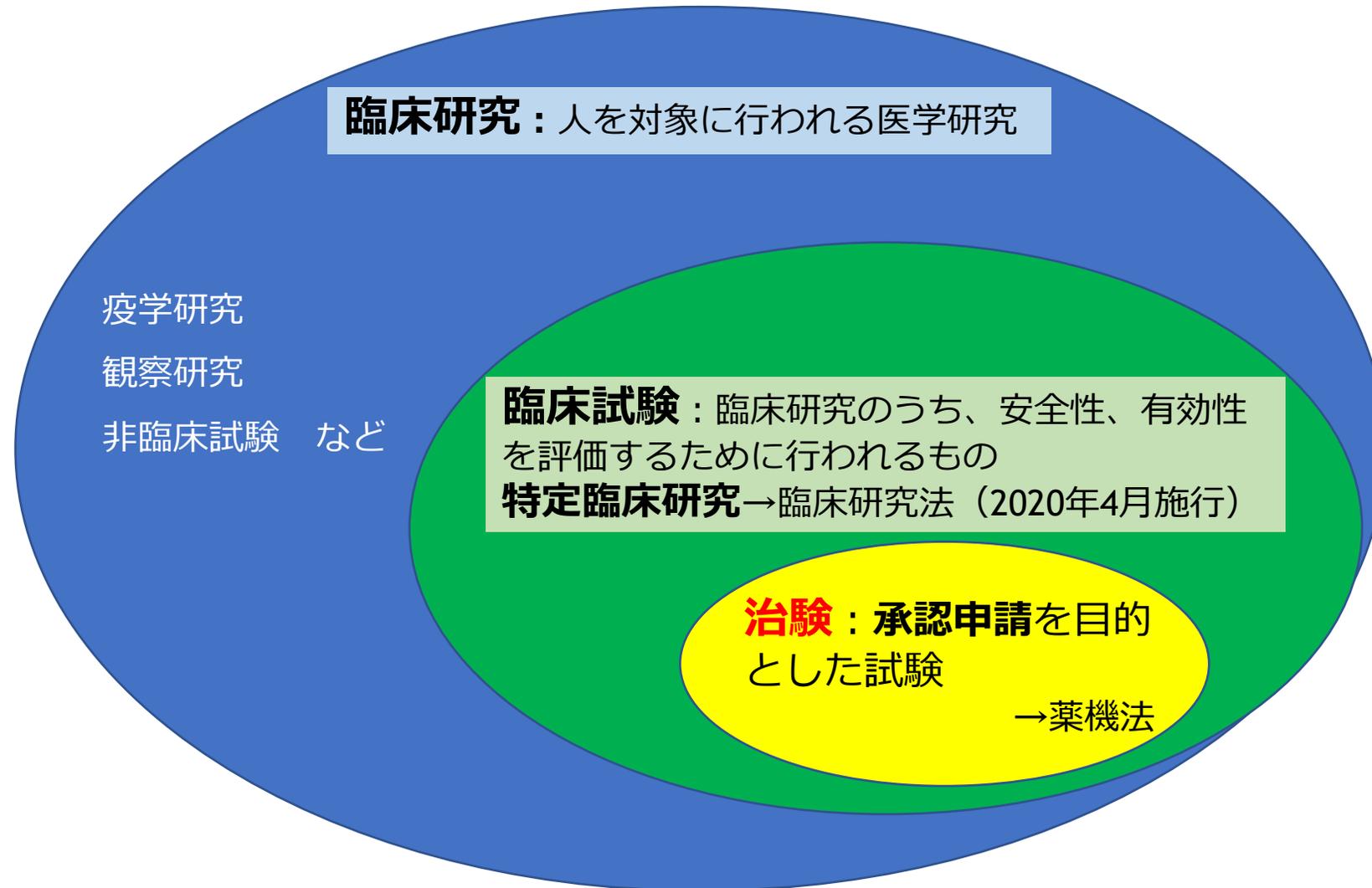
## >新GCP

（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：1997年施行、『薬機法』）  
を契機に誕生した新しい職種\*である。

>看護師・薬剤師・臨床検査技師など医療職のバックグラウンドをもつ人が多い。

>特に資格は必要なし。学会認定などはない。

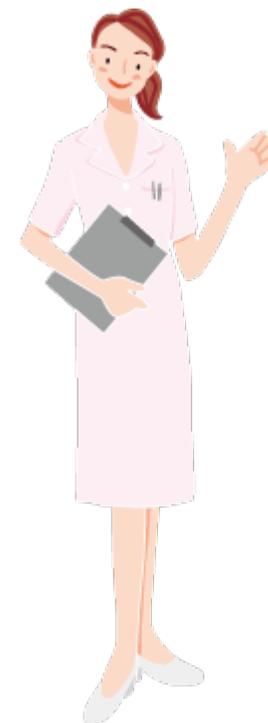
\*: 第2条18 「治験協力者」とは、実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者をいう。



治験責任医師や治験分担医師の業務に協力し、  
適正な研究実施を支援 : 治験説明の補助、スケジュール管理  
症例報告書の作成、モニタリング対応  
治験依頼者（製薬会社）の対応など

被験者（治験に参加する人）やその家族ケアのサポート  
: 治験の説明、検査の実施、  
相談窓口、  
有害事象発生時の対応 など

治験チームの構築 : 実施医療機関で  
治験がスムーズに実施でき  
るよう、各部署の調整



ご清聴ありがとうございました。

CRCは被験者の安全、権利を守り、質の高い臨床試験の実施を支援いたします！

よろしくお願いいたします！



# モニタリング

# モニタリング ①

## 【目的】

研究が適切に行われているかを確認するための**品質管理活動**。

- ① 研究対象者の人権保護、安全の保持が図られていることを確認。
- ② 関連法規、研究計画書等を遵守していることの確認。
- ③ データの信頼性を担保するため、データが正確であることの確認。

## 【モニタリングで行われる内容の具体例】

- インフォームド・コンセントを始め、研究実施の手順が適切であるかの確認
  - 症例報告書と原データの一致の確認
  - 必要な文書の保管の確認
- 等



以前より治験では**GCP**（Good Clinical Practice; 臨床試験の実施の基準）に則りモニタリングが実施されてきました。臨床研究では法的規制がありませんでしたが、

2017年4月公布の**臨床研究法のもと、特定臨床研究でのモニタリングが求められています**。

（特定臨床研究：未承認・適応外の医薬品等の臨床研究。

もしくは、企業から資金提供を受けて実施する医薬品等の臨床研究。）

臨床研究の実施に際しては、その研究を行う『責任』をしっかりと考え、品質管理のためのプロセスを取り入れることを検討してください。

# モニタリング ②

## 【モニタリングの方法】

### ○ オンサイトモニタリング (施設訪問モニタリング, On-Site Monitoring)

モニター (モニタリング担当者) が研究実施施設を訪問して実施するモニタリングです。原資料等を直接閲覧することにより、データの整合性や研究手順の適切性 等を確認します。



### ○ オフサイトモニタリング (Off-Site Monitoring)

研究実施施設の訪問によらないモニタリングです。

電話・FaxやWeb会議システム 等を利用したモニタリング、

EDC (電子的な症例報告書システム) 等の研究用電子システムの確認によるモニタリングを含みます。



### ○ 中央モニタリング (セントラルモニタリング, Centralized Monitoring, Central Monitoring)

研究データを集積し、中央で一括管理・分析・評価しその情報を基に行うモニタリングです。

個々の症例データに関する確認・比較のほか、

集積データに基づく研究全体の確認や問題抽出も可能です。



\* これらを有効に組み合わせて行うことがあります

# モニタリング ③

## 【モニタリング手順を定める】

研究責任者は、研究実施に際して、研究の信頼性の確保に努めなければなりません。  
モニタリングに関する手順について、研究計画書もしくは手順書に定める必要があります。

### 手順に定める内容の例

- ・モニタリングの時期、頻度
- ・モニタリングの方法（オンサイト、オフサイト、中央等）
- ・モニタリングの適切な範囲
- ・モニタリングに従事する者、その責務  
（例：同診療科の研究に携わっていない者～他者、外部機関）等



### 手順の決定に影響を与える要因

- ・研究の位置づけ（侵襲を伴うか/その負担の度合い, 介入を行うか/介入内容…未承認・承認, 等）
- ・企業から資金提供の有無
- ・研究の規模（単施設/他施設, 研究期間やデータ項目・量）
- ・使用ツール（電子システムの使用の有無）
- ・研究費用 等



\* 今回の研修のプロトコルコンセプトシートではモニタリング手順について設定しませんが、臨床研究実施の際にはご注意ください

# 監查

## 監査とは

下記が遵守されたうえで研究が実施されている（実施された）かを評価すること

研究対象者の保護

研究の科学的妥当性の  
担保

研究の信頼性の確保

（人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針）

## 監査の独立性

研究責任医師は、監査の対象となる臨床研究に従事す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。（臨床研究法施行規則第18条第2項）

研究者と監査担当者の独立性が失われた場合…



モニターと監査担当者が独立していない場合…

- ・ 指摘事項を挙げづらい
- ・ 「この問題は大きなことない」という勘違い 等



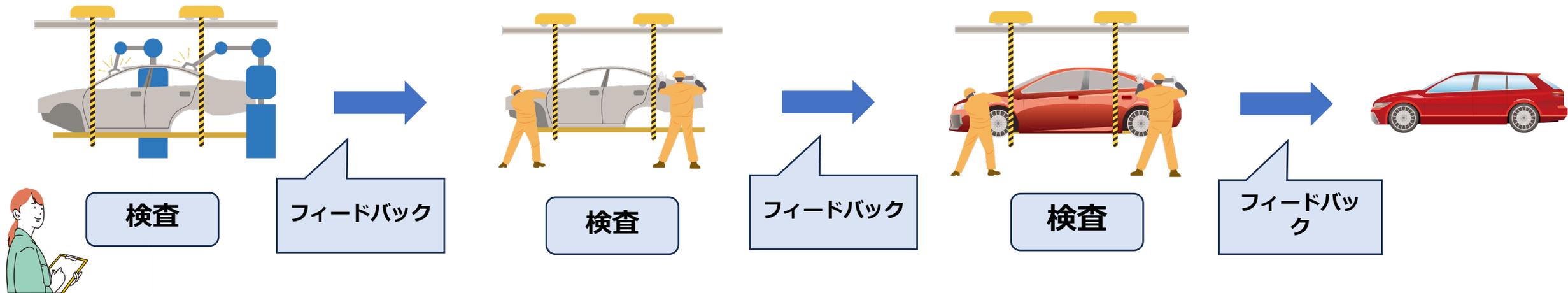
## 監査の実施

- すべての医学系研究において、監査の実施が義務付けられているのではない
- 遵守する法令が同じでも、研究のリスクによって監査の必要有無は変動する

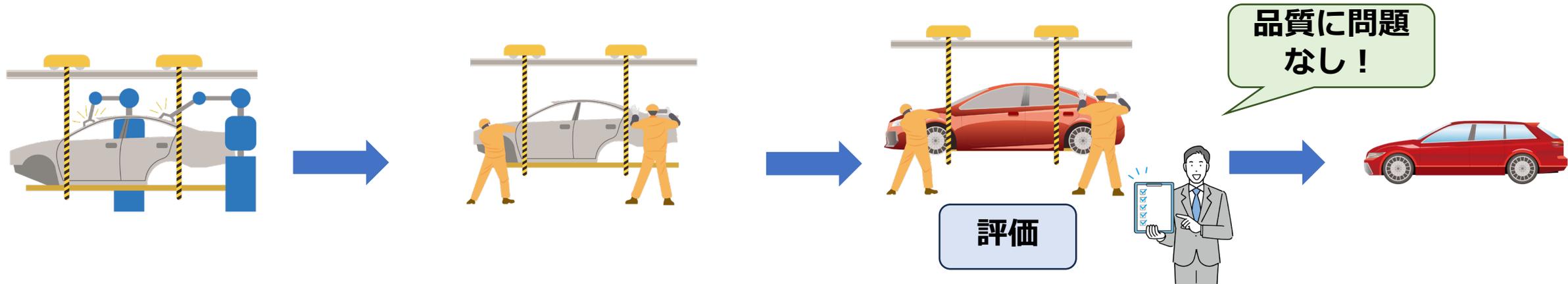
研究種別	法令	監査実施
治験	GCP省令	監査 <b>必須</b> （第26条の9）
臨床研究	臨床研究法	<b>必要に応じて</b> （施行規則第18条）
指針下の研究	人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針	<b>必要に応じて</b> （第6章 第14） （侵襲あり・介入ありの場合）

# モニタリングと監査の違い

## モニタリング・・・**継続的な検査**による品質管理



## 監査・・・**断続的な評価**による品質保証



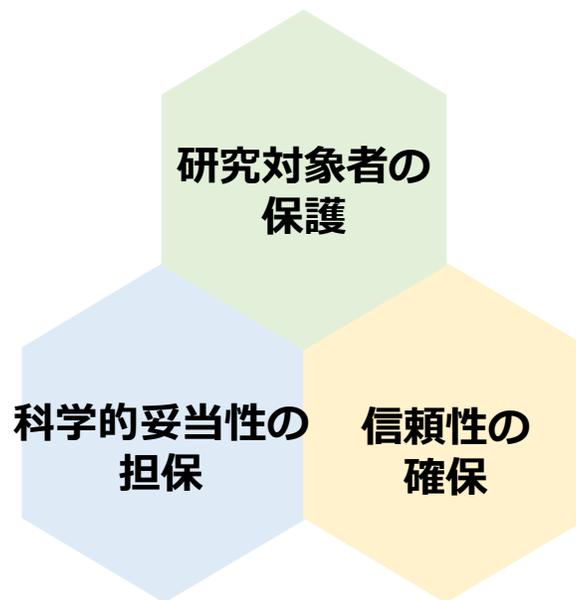
# 注視するポイント

## 同意取得

- 全ての検査が同意取得後に実施
- 承認を得た最新版の同意書を使用
- 研究分担医師リストに記載された医師が同意取得

## 研究に係る事項

- 検査の欠測、逸脱、未実施の確認
- 研究対象者の適格性確認
- 来院スケジュール遵守状況の確認
- 定期報告が適切になされているか



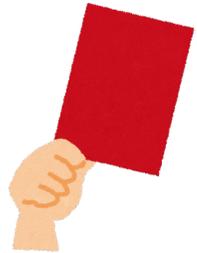
## 医薬品（医療機器）

- 医薬品等を用いた記録
- 未承認医薬品の入手記録
- 医薬品の適切な保管・管理

## 保管文書

- 実施許可通知書
- 同意書原本
- 契約書類
- モニタリング報告書（レポート）

「指摘事項」は、背景や要因、今後及ぼす影響によって、各々所見ごとに度合いが変わる。



**取り返しのつかないエラー、逸脱、違反**



**重大な影響を及ぼす懸念があるエラー、逸脱、違反**



**重大な影響は及ぼさないが、改善が望ましい事項**