



統合指針に準拠した 研究計画書作成について

下川敏雄

和歌山県立医科大学 臨床研究センター



リサーチクエスションの構造化：研究の下ごしらえ

■ リサーチクエスションとは？

- － 研究で明らかにしたいことを宣言した最も短い文
- － 研究計画に最低限必要な要素で構成される

■ なぜ必要か？

- － 漠然としたクリニカルクエスションを研究によって回答可能な形に構造化する
- － 実行までに必要な作業を洗い出す

■ 利益

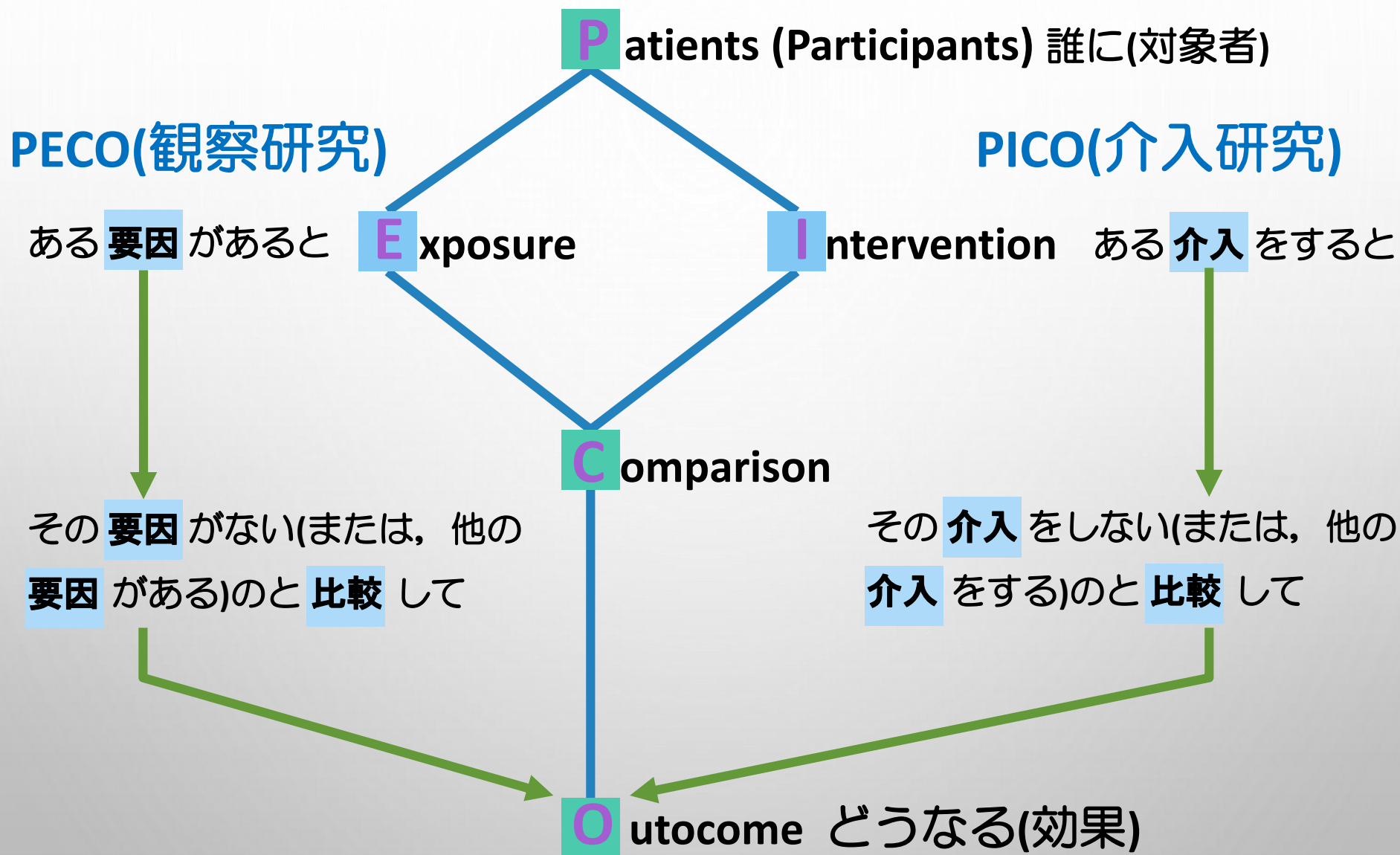
- － 他の研究者とのコミュニケーションが容易になる
- － 明らかにしたいことが明確になり、自分の頭が整理される

良いリサーチクエスション：FINER

Feasible：実現可能性 **I**nteresting：真に興味深く **N**ovel：独自性があり

Ethical：倫理的で **R**elevant：切実な問題

リサーチクエスションの構造化：PECOとPICO



PECO, PICOの例示

クリニカルクエスチョン「定期的な運動習慣がメタボリックシンドロームの発症を減らせるか」

- P** : メタボリックシンドローム予備軍の男性
- E** : 歩数が1日平均10,000歩以上
- C** : 歩数が1日平均10,000歩未満
- O** : 一定期間の間に、メタボリックシンドロームと診断される割合

クリニカルクエスチョン「従来の栄養指導に加えて新しく開発した運動プログラムを実践させることで、メタボリックシンドロームを予防できるか」

- P** : メタボリックシンドローム予備軍の男性
- I** : 従来の栄養指導に加えて新しい運動プログラムを実践させる
- C** : 従来の栄養指導
- O** : 一定期間の間に、メタボリックシンドロームと診断される割合

統合倫理指針で医学系研究はどう変わったのか

臨床研究

臨床研究に関する倫理指針



疫学研究

疫学研究に関する倫理指針



人を対象とする医学系研究(H27.4施行)

(統合倫理指針・統合指針)

人を対象とする医学系研究では、臨床試験・観察研究・疫学研究などの名称ではなく、

侵襲

介入

で研究を区別していることが特徴である。

研究の形式に対する捉え方の変遷：侵襲・介入

侵襲

研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、**研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。**

介入

研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する行為をいう。

このような場合は「侵襲」なのか (1/2)

ある手術でとられた細胞を用いて病理検査を行い，予後を予測する要因を探りたい

当該手術が日常診療の一環であり，日常診療としての病理検査の残りを研究に用いるのであれば**侵襲にはあたらない**。

ただし，血液検査で採血すべき量を超える採血を研究目的で実施した場合には**軽微な侵襲になる**。

日常診療として認められている治療法における投薬治療において，本病院での治療成績を前向きに調べたい。

介入を伴わない前向き研究において，研究目的でない診療に対する研究であれば**侵襲にはあたらない**。

このような場合は「侵襲」なのか (2/2)

がん患者に対して、死生観などを問うアンケート調査を実施する場合は侵襲なのか？

当該調査を通して被験者に不安感や精神的ストレスを与え、かつ精神の恒久性を乱す行為は**侵襲を伴う**。一方で、精神的苦痛を与えることを調査票に予め明記し、当該調査項目に回答することを拒否できる機会を与える場合には、**軽微な侵襲になる場合がある**。

介入がある研究とは

ある疾患に対して、1カ月前に新薬が販売された。この新薬は既存薬に比べて有効性が高いといえるだろうか？

■ 介入がある研究

割付け



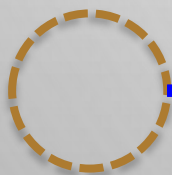
新薬群

既存薬群

患者(被験者)を新薬を投与する群と既存薬を投与する群に分けて、その後の有効性を調査する。

■ 介入がない研究

担当医判断



新薬が投与された患者

既存薬が投与された患者

患者の治療については関与せずに新薬投与患者と既存薬投与患者を比較する。例えば、新薬投与患者と既存薬投与患者を電子カルテの治療歴から検索し、有効性を比較するなど。

統合倫理指針における研究のデザイン

		侵襲	
		有	無
介入	有	介入研究 (臨床試験)	
		特定臨床研究	
	無	観察研究	

- テキストでは介入研究も疫学研究の一つとして記載されているが、一般的には介入研究は臨床試験と同義であり、疫学研究とは別に捉えられることが多い。
- 侵襲を伴う観察研究とは、例えば、ケモブレインが脳に及ぼす影響を評価するのにMRIをとった場合(曝露を伴うため)

侵襲と介入によって必要になる研究計画書への記載内容

		介入	
		有	無
侵襲	有	プロトコルへの記載 (SAEへの対応, 補償*1)	
		文書IC	
		資料保管の保管期間の規定*2	
		研究機関の長への結果の報告)	
		モニタリング(+ 監査)	
		公開データベースへの登録	
	無	文書IC or 口頭IC+記録作成	
			(ICについて, 人体摂取試料がなければオプトアウトも可)

*1 : 通常の診療を超える場合には, 保険等の処置を考えなければならない.

*2 : 試験終了後 5 年, 最終公表から 3 年のいずれか遅いほうまで.

健康被害に対する補償

侵襲を伴う

侵襲を伴わない

通常の診療を超える
医療行為を伴う

通常の診療を超える
医療行為を伴わない

補償のため、あらかじめ保険の加入その他の必要な措置を講じ、補償の内容を研究計画書に記載しなければならない。

(第5の1(3), 第8の(1)②)

補償の有無(有る場合はその内容)を研究計画書に記載しなければならない。

(第7の(1)②)

規定なし

臨床試験の登録：介入を行う研究は必須

統合倫理指針 第9の要約

研究責任者は、介入を行う研究について、公開データベースに試験実施に先立って登録し、研究計画書の変更、研究の進捗、試験の終了に応じて適宜更新しなければならない*1。

公開データベースへの登録について、登録方法や登録・更新時期について記載しなければならない(統合倫理指針 第8)

- 大学病院医療情報ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム (UMIN-CTR)
- 一般財団法人日本医薬情報センター iyaku Search (医薬品データベース)
- 公益社団法人日本医師会 治験促進センター臨床試験登録システム (JMA CCT)
- 国立保健医療科学院のホームページ

*1：人権保護、知的財産等の理由で非公開とする場合は、倫理委員会の意見を受けて、研究機関の長に許可を受けなければならない。

インフォームド・コンセント等

試料・情報を取得する場合のIC等の手続(統合倫理指針 第12(1))

被験者のリスク・負担			IC等の手続	研究の例
侵襲	介入	試料・情報の種類		
あり	—	—	文書IC	未承認の医薬品・医療機器を用いる研究、既承認薬等を用いる研究、終日行動規制を伴う研究、採血を行う研究 等
なし	あり		文書IC or □頭IC + 記録作成	食品を用いる研究、うがい効果の有無の検証等の生活習慣に係る研究、日常生活レベルの運動負荷をかける研究 等
	なし	人体摂取試料		唾液の解析研究 等
		人体摂取試料以外	文書IC or □頭IC + 記録作成 or オプトアウト	匿名のアンケートやインタビュー調査、診療記録のみを用いる研究 等

本学における研究計画書フォーマット (1/3)

1. 研究目的及び意義

- 1-1. 目的
- 1-2. 本研究の意義

2. 背景

3. 研究計画

- 3-1. 研究対象集団
- 3-2. 試験デザイン
- 3-3. 研究期間
- 3-4. 目標登録症例数
- 3-5. 試験薬(or 試験機器 or 検査方法・検査値 or 調査方法)の概要
- 3-6. 試料・情報の収取・提供
- 3-7. 本研究参加に伴って予想される利益
- 3.8. 本研究参加に伴って予想されるリスクと不利益

4. 適格基準

- 4-1. 選択基準
- 4-2. 除外基準

5. 登録・割付

- 5-1. 症例の登録の手順
- 5-2. 症例登録の問い合わせ先
- 5-3. 登録に関する注意事項
- 5-4. 症例の割付(無作為化比較試験のみ)

本学における研究計画書フォーマット (2/3)

6. 研究の実施

- 6-1. 研究の流れ
- 6-2. 被験者の中止・完了

7. 有害事象

- 7-1. 予期される有害事象
- 7-2. 重篤の有害事象
- 7-3. 有害事象の収集期間

8. 評価項目の定義

9. 観察・検査項目とスケジュール

- 9-1. 観察・検査項目及び報告すべき情報
- 9-2. 観察・検査・報告スケジュール(該当しない場合は不要)

10. 統計的事項

- 10-1. 解析対象集団
- 10-2. 目標登録症例数の設定根拠
- 10-3. 統計的評価の方法

11. 倫理的事項

- 11-1. 遵守すべき諸規則
- 11-2. インフォームド・コンセント
- 11-3. 個人情報の保護
- 11-4. 遺伝的特徴等に関する重要な知見
- 11-5. 被験者情報の開示及び被験者からの問い合わせへの対応

本学における研究計画書フォーマット (3/3)

12. 補償

13. 被験者等に対する謝礼・経済的負担

14. 研究の費用負担(資金源)

15. プロトコルの変更及び試験中止・終了

15-1. プロトコルの変更

15-2. プロトコルの終了

15-3. プロトコルの中止

16. 試験管理

16-1. モニタリング

16-2. 監査

17. 原資料および試料・情報等の保存

18. 研究に関する情報公開

19. 研究組織

1. 研究目的

1-1. 目的

本研究の対象が何で，本研究でどのような要因・介入を実施し，その結果として，どのような効果があるかを記載する。

- PECO,PICOを考えながら記載する。
- エンドポイント(Outcome)を明確にする。

1-2. 本研究の意義

本研究を通して，医学に対してどのような貢献があるかを記載する。

2. 背景

研究対象に関する説明
(疾患の説明，疫学的な内容)



研究対象・当該研究における問題点
(現在の治療・研究の現況およびそれらに対する批判的内容)



現在の問題点に対する本研究のアプローチ
(現在の治療・研究の現況およびそれらに対する批判的内容)

3. 研究計画

3-1. 研究対象集団

- 研究対象集団について簡潔に記載(例：HER2陽性の進行再発胃がん患者)

3-2. 試験デザイン

UMINにおける介入研究デザイン

■ 並行群間比較

被験者が，2つ以上の複数の群の内の1つに割付けられる試験

■ クロスオーバー試験

すべての被験者は，同一の2つ以上の複数の介入を受けるが，介入を受ける順序が異なる。介入を受ける順序の違いで複数の群を規定し，この内1つの群に被験者を割付ける試験。

■ 要因デザイン

複数の介入の，異なる組み合わせを複数用いて，2つ以上の介入を同時に評価する試験。

■ 単群

すべての被験者が同一の介入を受ける試験

■ 継続・拡大投与

倫理的・救済的措置として，本試験の終了後にも引き続き介入が実施されたり，本試験に参加できなかったが試験薬の投与を希望する被験者に試験薬を投与するために実施される試験。

■ コホート研究(Cohort study)

研究対象となるアウトカムの発症していない集団をある要因に曝露した集団と曝露していない集団に分けて一定期間追跡し，アウトカムの発生率を比較することで，要因とアウトカムの因果関係を調べる研究。

■ ケースコントロール・症例対照研究(Case-control study)

アウトカムに罹患した集団とそうでない集団に分けて，研究対象要員に曝露しているかどうかを調べることにより，要因とアウトカムの因果関係を調べる研究

これらの研究は，観察的疫学研究のなかでも，とくに分析疫学と呼ばれる。観察疫学研究には，記述疫学(因果関係や仮説の検証は含まないが状況把握や仮説構築を行う)研究がある。

無作為化比較試験，疫学研究には，国際的なガイドラインが存在する。

- 無作為化比較試験を行うためのガイドライン：CONSORT
- 疫学研究を行うためのガイドライン：STROBE

4. 適格基準

- 選択基準，除外基準に分けて記載する。
- 基準を明確にするため，可能な限り箇条書きで記載する。
- 「原則として」「可能な限り」「～と思われる」といったあいまいな内容は避ける。

5. 登録・割付

- 登録については、研究分担者が、登録事務局(データセンタ等)に登録票を提出してから、登録事務局が登録を完了及び確認票を提出するまでの流れを記載する。
- 登録の問い合わせについては、個人名ではなく登録センターの所属(センター名、あるいは医局等)を記載する。
- 割付については、無作為化比較試験のみ記載する。このとき以下に留意する。

■ 割付調整因子

- 当該臨床試験の治療以外に、主要エンドポイントに影響を及ぼすと考えられる要因(例えば、年齢や進行程度)を群間で均等になるように調整するために設定する。
- 割付調整因子は、原則2値で設定する。例えば、年齢であれば60歳以上、60歳未満などに2値化する。
- 多施設共同試験の場合、ICH-E9ガイドライン上では施設を割付調整因子に加えることが義務付けられている。
- 割付調整因子は多くても3個までにする。

■ 割付方法

- 割付方法には、様々なものが提案されているが、完全無作為化デザイン(サイコロやコイン投げで決定する)は、原則認められない。
- 置換ブロック法(静的割付)、最小化法(動的割付)のいずれかを利用する。

いずれの割付においても、事前に準備が必要(割付表の作成、割付プログラムの作成)になるため、臨床研究センターに問い合わせることが推奨される。

6.研究の流れ

■ 臨床試験(介入試験)の場合

- 「6-1. 研究の流れ」において、プロトコール治療の方法について記載する。
(図示することが推奨される)
- プロトコール治療の中止、減量基準については、「6-2 被験者の中止・官僚基準」のなかに記載する。
- 治療開始基準が存在する場合には、箇条書きにて記載する。
- 併用療法・支持療法、後治療の規定がある場合は節を追加して記載する。

■ 観察研究の場合

- 研究開始から研究実施、およびデータの収集までの流れを記載する。
- 調査項目の情報の取得の方法、原資料(調査用紙)等の保管までを時間軸にあわせて記載する。

7. 有害事象

有害事象とは、本研究およびプロトコール治療との因果関係の有無にかかわらず、被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義されている。

➡ 日常診療であるか否かではなく、本研究に関連して起こり得る有害事象は記載しなければならない。

重篤な有害事象に関する対応について記載しなければならない。対応手順については、倫理委員会において対応手順書が存在するので、そちらを参考にする。

8. 評価項目の定義

- 主要評価項目と副次的評価項目の区別がない研究においても、評価対象となる評価項目を列挙しなければならない。
 - －「〇〇に対する安全性」「〇〇の影響因子の検討」といった記載は、評価項目にはならない。何をもって安全だと言えるのか、影響を受ける側の測定項目がエンドポイントである。影響因子や予後因子は「原因」であり「結果」でない(すなわちエンドポイントになり得ない)。
- 評価項目の名称だけでなく、その意味について記載しなければならない。これは、当該試験の専門家でなくても、目的を評価するのに妥当であると判断するためである。

9. 観察・検査項目とスケジュール

- 観察・検査項目の調査時点が数時点未満の場合を除き、スケジュールについては表記することが望ましい。

	観察期間	投与開始日	投与期間			中止・終了時
時期	-28日以内	0週	投与1週後	投与2週後	...	
同意取得	○					
CT	○			○	...	○
臨床検査値	○		○		...	○
⋮	○			○	...	○

10～18については割愛：

- 統計的事項については、必要に応じて臨床研究センターにご相談ください。

モニタリング (侵襲・介入を伴う場合は必須)

モニタリング

研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びに統合倫理指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう (統合倫理指針 第2(28))。

臨床試験実施のなかで生じるエラーの最小化がモニタリングの目的であり、研究者等に対して絶えずフィードバックを行うことでデータの質や結果の信頼性を向上させることを意図する品質管理の行うプロセスをいう。

モニタリングの方法

- 原資料等の直接閲覧によるモニタリング
- 症例報告書等を用いた中央モニタリング

いずれでも良い

モニタリングされるものの一例

- 研究の進捗報告・CRF回収状況
 - 適格性のチェック
 - プロトコル逸脱・違反のチェック
 - SAE報告の有無
 - 等
- 実施体制、実施の範囲および実施手順を研究計画書に記載する必要がある

監査(侵襲・介入を伴う場合は努力目標)

監査

研究結果の信頼性を確保するため、研究がこの指針及び研究計画書に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう(統合倫理指針 第2(29))。

監査は当該試験に直接携わらない第三者が主体となって実施する。監査担当者は、研究機関を訪問し、原資料や研究実施体制を確認することで、臨床試験の品質保証を行う。

監査されるものの一例

- IRB承認書
- 同意書の管理
- プロトコルの保管
- 原資料と登録票・CRFの照会
- SAE報告の点検
- 等

モニタリング及び監査に対する参考資料

JCTN（Japanese Cancer Trial Network）の共通ガイドライン

<http://jctn.jp/index.html>

中央モニタリングに関する共通ガイドライン （JCTN-モニタリングガイドライン）

—ver1.0—

Common Central Monitoring Guideline
in Japanese Cancer Trial Network



Ver1.0 発効 2015 年 4 月 1 日

施設訪問監査に関する共通ガイドライン （JCTN-監査ガイドライン）

—ver1.0—

Common Audit Guideline
in Japanese Cancer Trial Network



Ver1.0 発効 2015 年 4 月 1 日

- 中央モニタリングに関する共通ガイドライン
- 施設訪問監査に関する共通ガイドライン
- 有害事象報告に関する共通ガイドライン

ご清聴ありがとうございました

