

## 研究代表者への TRI 業務の説明

統計解析・データマネジメント・論文作成支援

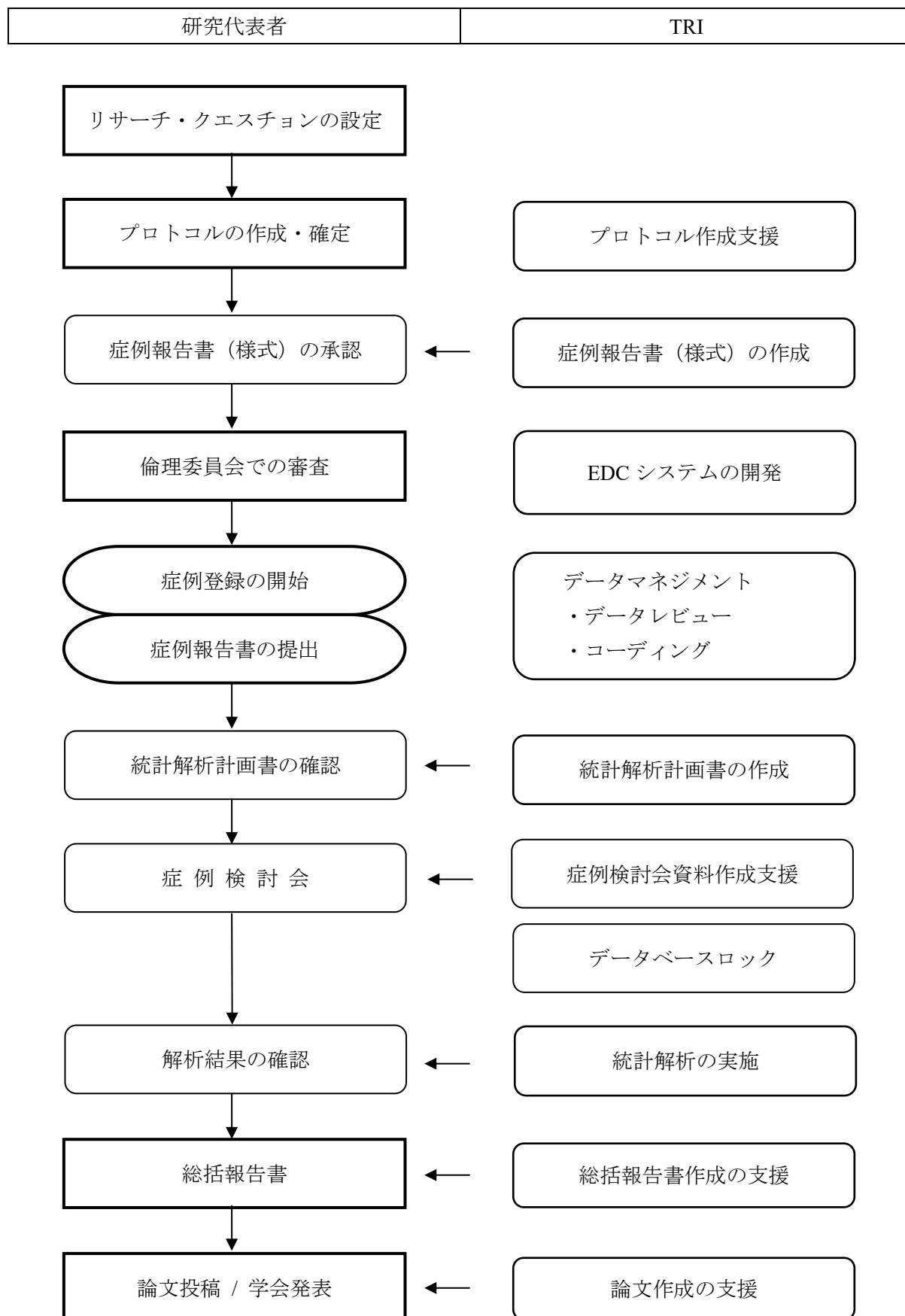
公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター

作成年月日 2021年10月21日

## 目次

1. 契約	3
2. 統計解析	3
1) リサーチ・クエスチョン / エスティマンド	3
2) プロトコルと統計解析計画の作成	3
3) 統計解析	4
4) 中間解析・データ集計	4
5) 契約期間終了後の解析図表の作成	4
6) 統計解析責任者（試験統計家）の役割	4
7) TRI で実施する統合データベース研究	4
3. EDC システム	5
4. データマネジメント	5
1) データマネジメントの手順	5
2) 症例報告書（様式）の確認	5
3) データレビュー	5
4) コーディング	6
5) データベースロック	6
5. 総括報告書の作成について	6
6. 研究成果の公表	6
1) 論文投稿及び学会発表予定の確認について	6
2) 論文レビューについて	6
3) 論文作成支援サービスについて	7
4) Authorship について	7

## 業務フロー



## 1. 契約

TRI では契約書に従い業務を実施します。契約書に記載されていない業務について追加で支援を希望される場合、又は契約書に記載された業務内容が変更になる場合は、契約の変更手続きが必要になります。

また、契約期間を過ぎても支援が続く場合は、契約の更新又は新たな契約を締結する必要があります。

## 2. 統計解析

### 1) リサーチ・クエスチョン / エスティマンド

一部の登録研究を除いて、臨床研究においては、研究目的を明確化するために、その研究で何を見出そうとするのかというリサーチ・クエスチョンの設定が必要です。研究目的が明確でないと、研究を実施してデータは収集できたが結局何もわからなかった研究になりかねません。リサーチ・クエスチョンは、PECO あるいは PICO として構造化されます。すなわち、誰に (Patient, 対象集団)、何を行い (Exposure/Intervention, 曝露/介入)、何と比較して (Comparison, 比較対照)、どうなる (Outcome, 想定する結果) を明確化することで研究目的が明確化されます。

そのため、研究内容を検討する際には、研究結果の学会発表や論文化の際の図表の具体的なイメージを持った上で、生物統計家・医学専門家と十分な打合せをお願いします。参考にすべき論文・学会発表などがあれば、リサーチ・クエスチョンの整理に役立ちますので、打ち合わせ時にご提示ください。

また、治験 (特に第3相試験などの検証試験) ではリサーチ・クエスチョンをさらに発展させた、エスティマンド (1.対象集団、2.変数又は評価項目、3.中間事象の考慮、4.集団レベルでの変数の要約) を構成する必要があります。

### 2) プロトコルと統計解析計画の作成

TRI は、上記の打合せに基づいて、プロトコルの作成を支援します。TRI の生物統計家はその試験の統計解析責任者 (試験統計家) として、統計解析計画を立案し、プロトコルの解析計画部分を作成いたします。

統計解析責任者は、試験の解析の詳細を記載した統計解析計画書 (Statistical Analysis Plan, SAP) を作成します。SAP は、プロトコルが確定後に作成を開始します。SAP の確定には研究代表者の確認が必要になりますので、ご対応をお願いいたします。SAP は倫理審査で提出が必要とされるなど必要に応じて版管理され複数回作成することが可能ですが、SAP の最終版は、すべての症例の観察が終わって報告されたデータが固定されるデータベースロックまでに確定する必要があります。

データベースロック後、統計解析が実施され、その結果に基づいて SAP で事前に計画されていない解析を追加で依頼されますと、試験結果の信頼性が低下することがあるとともに、追加される作業の内容・量によっては、追加の費用が発生することがあることにご留意ください。

また、海外の一流雑誌に投稿を予定されている場合には、プロトコルと SAP の提出が求められ

ますので、あらかじめプロトコルと SAP の英訳費用を見積もりに入れておく必要があります。

### 3) 統計解析

試験結果の統計解析は、全症例のデータが報告され、症例の取り扱いが定められた後に行うデータベースロック後に実施されます。それに先立って、SAP 案に基づいて解析結果の図表の形式案を作成しますのでご確認ください。

研究責任者と合意された SAP と解析結果図表様式に基づいて、統計解析プログラムが作成され、解析結果が出力されます。データベースロック後の最終解析が得られた後の図表の変更・追加は、場合によっては追加解析となり試験結果の信頼性の低下することがあるとともに、解析プログラムの再作成となり追加費用が発生することがあることにご留意ください。

### 4) 中間解析・データ集計

研究実施中に中間解析やデータ集計をする場合は、プロトコルの作成時に回数や実施時期等を TRI にお伝えください。プロトコルに計画されていない中間解析を実施することはできません。特に検証的な試験の場合、中間解析は有意水準の低下をもたらしますので、中間解析の計画に当っては、生物統計家にご相談ください。

また、事前に実施が合意されていない解析や集計を追加で依頼されますと、追加の費用が発生することがあることにご留意ください。

### 5) 契約期間終了後の解析図表の作成

契約期間終了後、SAP で定めた解析に基づく図表の作成は、契約の範囲内として支援します。主論文作成のための図表の作成、主たる研究結果の学会発表のための図表の作成も可能な範囲でご支援いたします。

ただし、SAP で定めた解析以外の追加の解析及び主解析とは別のサブ論文作成のための解析を追加で希望される場合は、原則として別途の契約が必要となります。

### 6) 統計解析責任者（試験統計家）の役割

臨床試験に関連したすべての統計的業務に対する実際の責任は、適切な資格と経験のある統計家が果たすことが前提となっており、そのことは ICH-E6 GCP「ICH 医薬品の臨床試験の実施基準」にも示されています。ICH-E9「臨床試験のための統計的原則」では、“試験統計家の役割と責任として臨床試験に統計的原則が適切に適用されていることを、他の臨床試験専門家と共同して保証することである。”としています。

TRI の生物統計家は、この試験統計家の役割を果たすために、統計解析計画を立案しプロトコルの解析計画部分を作成します。また、臨床試験の解析方法と解析結果に係る業務に責任をもち、研究者と共に研究を進めます。そのため、試験計画時、実施中、解析以後のすべての段階において、臨床試験の統計的問題については、TRI の生物統計家にお尋ねいただきますようお願いいたします。

### 7) TRI で実施する統合データベース研究

TRI では、TRI に保管された研究データをデータベース化して、統合データベース研究を実施

することがありますので、その際には研究データの使用許諾のご検討をお願いいたします。

### 3. EDC システム

症例報告書（CRF：Case Report Form）は、電子的にデータを収集する電子症例報告書（e-CRF：electronic CRF）の利用をお願いいたします。

TRI は、インターネット経由で症例登録及び症例報告をするための EDC システム（Electronic Data Capture：電子的データ収集システム）を開発します。EDC システムは共用システムで、臨床研究の標準的な仕様となっていますので、ご期待に沿う構成にできないことがありますことを予めご承知おきください。

なお、症例登録のための EDC システムの利用開始日は、EDC システムの仕様が確定してから標準的に 2 ヶ月の期間をいただいています。予定した日に症例登録を開始するため、EDC システムの仕様の早期の確定にご協力をお願いいたします。

### 4. データマネジメント

#### 1) データマネジメントの手順

TRI は、プロトコルに基づいてデータマネジメント計画書（DM 計画書）を作成し、これに従ってデータマネジメントを実施します。DM 計画書には、TRI の業務手順、研究代表者と TRI の役割分担及び承認手順を定めますので、ご確認をお願いいたします。

#### 2) 症例報告書（様式）の確認

TRI は、プロトコルの作成と並行して、プロトコル（案）に基づいて EDC システムで CRF（様式）案を作成します。CRF（様式）は研究代表者の承認で確定します。

プロトコルの確定後、すみやかに CRF（様式）の確定をお願いします。その後、CRF（様式）の確定後、EDC システムの仕様を確定します。予定した研究開始日に EDC システムの利用を開始できるよう、ご協力をお願いいたします。

#### 3) データレビュー

TRI は、実施医療機関から報告されたデータについて、予め定めたルール（論理的なチェック）に従ってデータのレビューを行います。その結果、ルールに基づき、疑義事項はクエリー（問い合わせ）として、研究の実施医療機関へ照会し、回答を依頼します。

医学的な内容や研究の品質に関わる事項で研究者が確認すべき事項については、研究代表者にレビューをお願いさせていただきます。また、疑義事項が頻発される場合は、研究代表者にルールの見直し等をご相談させていただきます。

データレビューの実施状況につきましては、研究代表者へ定期的にご報告させていただきます。特に CRF 提出やクエリー回答が遅延している場合、研究成果の公表時期に大きく影響するため、研究代表者から各研究者へご依頼いただき、遅延の解決をお願いいたします。

#### 4) コーディング

CRFに記載された有害事象や併用薬は、そのままの記載では集計ができないため、プロトコルに従って辞書等に基づいたコード化を行います。

TRIは、データベースロック前又はDM計画書で定めた時期にコーディング案を作成します。コーディング結果は、研究代表者の承認で確定します。

#### 5) データベースロック

報告されたデータを統計解析に供する前に、データベースロックを行います。データベースロックは、計画した全症例の全時期のCRFが提出され、データレビュー及びコーディングが完了したことを確認し、研究代表者の承認後に行います。

実施医療機関からのCRF提出やクエリ回答が滞っている場合、データベースロックが遅延し、計画した時期に統計解析を開始できず、予定した論文投稿や学会発表の応募に間に合わなくなります。研究代表者から各研究者へご依頼いただき、円滑な研究実施にご協力をお願いいたします。

### 5. 総括報告書の作成について

治験においてICH-E3準拠の総括報告書を作成される場合は、解析報告書に代えて14章のEnd of Text Tableに該当する図表と、付録16.2の症例一覧表を作成いたします。また、統計解析責任者は総括報告書の統計解析に係る部分のレビューを行います。

TRIにICH-E3準拠の総括報告書の作成・レビューを依頼される場合は、あらかじめお申し出いただきましたら見積もりを作成し、対応させていただきます。

また、その他、特定臨床研究等の総括報告書の作成支援も行うことができますので、あらかじめお申し出いただきましたら見積もりを作成し、対応させていただきます。

### 6. 研究成果の公表

#### 1) 論文投稿及び学会発表予定の確認について

TRIが支援している研究においては、論文投稿や学会発表の予定を随時お申し出ください。データベースロックや統計解析の時期によっては、応募の締め切り等、ご希望時期に間に合わない場合がありますので、余裕をもってご計画いただきますようお願いいたします。

また、TRIが支援した研究に関する論文の作成・投稿・公表状況をご確認させていただくことがございますので、お手数をおかけしますがご協力をお願いいたします。

#### 2) 論文レビューについて

TRIが支援した業務に係る個所については、ご希望される場合、論文中の記載をTRIでレビューすることが可能です。TRIの生物統計家が統計解析責任者として試験に参加し、論文の共著者

に入る場合は、統計解析に係る部分の作成も支援いたしますのでお申し出ください。また、この場合は投稿過程での統計学的質問に対する Reviewer 対応も行います。

ただし、投稿原稿の修正及び最終化は研究代表者にてお願いいたします。

### 3) 論文作成支援サービスについて

TRI は、契約に従って論文の執筆等を支援させていただきます。TRI で統計解析報告書を作成する場合は、論文作成支援の契約を依頼いただき、方法・結果の原稿を提供することが可能です。

なお、論文投稿の支援（投稿の代行）は、TRI では実施しておりません。

### 4) Authorship について

TRI スタッフが、医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）による著者の基準\*を満たす場合には、該当する TRI スタッフを共著者に含めていただきますようお願いいたします。TRI が統計解析を行った場合には、統計解析責任者は共著者としての責務を果たすため、投稿前の原稿をレビューし、結果の解釈等に意見を述べる権利があることを予めご了承ください。

TRI で適切に投稿前レビューが行われ、共著者に加えられれば、TRI が貢献した箇所に関する記述やそれに対する Reviewer からの質問等にも責任を持って対応いたします。TRI も含め、著者資格の基準を満たさない研究貢献者や投稿原稿作成貢献者については、” Acknowledgment” にご記載くださいますようお願いいたします。

\* Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)

著者として認められるためには、以下すべてを満たさなくてはならない。

- (1) 構想及びデザイン、データ取得、データ分析又は解釈に相応の貢献があった。
- (2) 論文作成又は重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。
- (3) 出版原稿の最終承認を行った。
- (4) 研究のすべての面に対して説明責任を負うことへ同意した。

以上



# 確認書

## 説明内容

「研究代表者への TRI 業務の説明 統計解析・データマネジメント・論文作成支援」について

1. 契約
2. 統計解析
3. EDC システム
4. データマネジメント
5. 総括報告書の作成について
6. 研究成果の公表

説明日： \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

説明者：公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター

---

説明内容について確認しました。

確認日： \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

確認者

所 属： \_\_\_\_\_

名 前： \_\_\_\_\_