

混合診療解禁の動き

- 平成14年5月29日の大臣の厚生労働委員会答弁
- 日本国内では承認されていない外国の抗がん剤を使った点滴などの医療行為について、医療保険を適応する方針
- 中央社会保険医療協議会(中医協)に諮った上で、2003年度から実施する方向で調整中。
- 保険を適応する場合、その抗がん剤が複数の先進国で承認されているなどの基準を策定する。

Phase III とJALSG

- 日本で唯一のグループ
- 世界最大の症例登録
- 多くの国はPhase IIIで承認
 - 世界に通用するevidenceを出す時

適応外使用医薬品の研究使用 (医師主導)

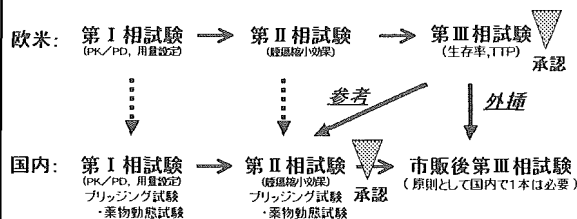
- 適応外医薬品を入手するルート
- 寄付の手続きを明確に行なう
 - 寄付行為との兼ね合い
 - 薬事法改正により保険との混合診療

世界を説得させるために JALSGとしてできること

- 世界を説得させるdataを集めること

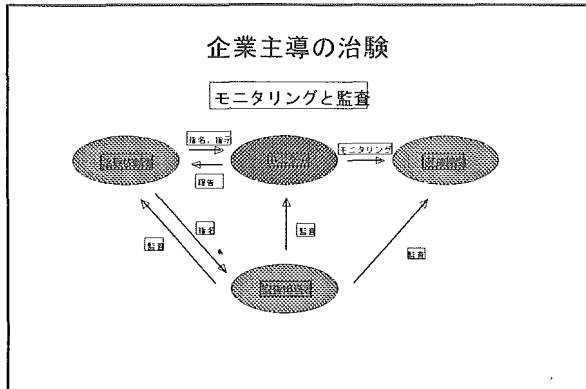
質の保証

外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき
民族的要因についての指針 (ICH E5)
- 抗悪性腫瘍薬の場合 -



質の保証に必要なものは何か？

- 試験の適正な管理
 - 組織化と情報管理
 - 重篤な有害事象の緊急連絡
 - 効果安全性評価委員会
 - 監査およびモニタリング



- ### 治験審査委員会
- 倫理的科学的審査が可能
 - 5名以上の委員
 - 医学歯学薬学以外の専門の者
 - 実施医療機関と利害関係を有しない者
 - 実施医療機関長は委員になれない
 - 稟議は認めない

- ### 医薬品審査機構による査察 (治験の場合)
- 監査の一種
 - 抜取調査
 - 受託研究委員会, IRB承認の確認
 - IC文書の確認(有無, 日付)
 - Dataの解釈の妥当性
 - GCP準拠か否かが問われる

- ### 今までのGCP不適合事由の例 (審査機構による)
- 前相までの治験結果を次相へ反映せず
 - 契約外での治験の実施
 - 原資料, 同意文書の紛失

- ### 新GCPとIC
- 文書同意
 - 非治療的治療の規定
 - 一体化した説明文書と同意文書
 - 同意文書の被験者, 代諾者への交付
 - 閲覧を認めたことになること
 - 病状, 病名についての規定はない
 - 説明文書を読めない被験者(または代諾者)の場合は立ち会い人

アンケート結果

アンケート結果(最終報告)

- N=113 JALSG施設(200)
- 旧GCP治験 あり81(うち査察経験あり25)
- 新GCP治験 あり76(うち査察経験あり17)

監査

- 賛成 72 反対 27
- おもな意見
 - 誰が、どのように行うかについては詳細を含め検討が必要
 - 少なくともグループの臨床試験の質を向上・維持するために必要
 - 参加施設が限られてくると思う

倫理委員会 あり99 なし9

- 稟議あり 26 なし69 ?5
- 外部委員あり 86
- 医学薬学歯学以外委員あり 87
- 施設長の参加あり 32 なし66

今までの経過

- 2001年8月アンケート調査
- 2001年JALSG総会で監査機関設置の承認
- 2001年12月—2002年1月
 - 地区毎に委員のお願い
 - 監査委員会マニュアル案の作成

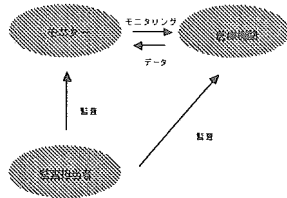
説明と同意

- 文書同意 はい 78 いいえ 19
- 本人同意 はい 52 いいえ 48
- 病名告知 はい 47 いいえ 54
- 無作為試験の説明 はい 58 いいえ 38
- JALSGはIRB未承認 5施設

監査とモニタリングの違い

- | | |
|----------|-------------|
| • 監査 | • モニタリング |
| - 施設が対象 | - 個々の研究者を対象 |
| - 抜取調査 | - 全例調査 |
| - データの確認 | - データの問い合わせ |
| - 不定期 | - 定期的 |

医師主導の臨床試験のモニタリングと監査



JCOGでの監査(許容範囲その2)

- 適格性
 - PSの記載がない
 - 直近のデータ使用せず
 - Crfの体表面積あたりと実測値の違い
- 治療
 - CRF記録漏れ
- 効果判定
 - CRF記入ミス、不足
 - 判定誤り

JCOGでの
監査とモニタリング

JCOGでの監査(許容範囲その3)

- 有害事象の記載
 - グレード不一致
 - 必須検査の未施行
 - カルテ記載の不備
 - 有害事象報告忘れ
- データの信頼性
 - 手術記録の記載不備
- その他
 - 治療前必須検査未施行
 - 施設内情報伝達の不備

JCOGでの監査(許容範囲その1)

- 監査に対する施設の対応
 - 監査対象の間違い
- IRB承認
 - 当時IRBがなし
- 患者同意
 - 医師の捺印なし

JCOGでの監査(重大問題・要改善)

- 同意
 - 同意書紛失
 - 規定外の同意書使用
- 適格性
 - 不適格例の登録(直近データ使用せず、重複症)
- 治療
 - 抗癌剤の過量投与(5から6日へ)
- 効果判定
 - 死亡日記載違い

JCOGでのモニタリング

- 施設ごとの登録症例数
- ペースが予定通りか
- CRF催促, 不明点未記入の問い合わせ
- 症例検討
- 割付の妥当性
 - 治療前の層別で
- 効果安全性報告
- 2群を合わせた全生存率算出

参加施設と登録数, アンケート回答 (その1)

施設	返	施設	返	施設	返	施設	返	施設	返
01-2	0	03-15	21	14-3	0	18-5	0	22-1	42
01-3	0	03-17	11	14-4	14	18-6	1	22-2	6
01-4	0	03-18	8	15-1	6	18-7	1	22-3	20
01-5	0	03-19	5	15-2	0	18-8	1	22-4	35
01-6	32	03-20	16	15-3	0	18-9	26	22-5	28
01-7	28	03-21	31	15-4	11	19-1	5	22-6	0
03-2	11	08-1	28	16-2	22	19-2	0	22-7	8
03-3	0	08-2	8	16-3	1	19-3	67	22-8	0
03-4	2	08-3	3	16-4	20	19-4	32	22-9	0
03-5	0	08-4	3	16-5	9	21-2	20	22-10	5
03-6	3	08-5	6	16-6	22	21-3	22	22-11	0
03-7	0	08-6	2	17-2	8	21-4	9	22-12	1
03-8	11	08-7	58	17-3	7	23-2	0	22-13	17
03-9	5	08-8	11	17-4	12	23-3	38	22-14	16
03-10	3	08-9	19	17-5	3	24-2	5	22-15	32
03-11	4	08-10	37	17-6	7	24-3	0	22-16	23
03-12	0	13-2	17	18-1	10	24-4	1	22-17	16
03-13	0	13-3	1	18-2	27	25-2	13	22-18	4
03-14	10	13-4	46	18-3	1	25-3	0	22-19	17
03-15	0	14-2	8	18-4	0	26-2	23	22-20	2

監査とモニタリング

- モニタリング項目が少なければ監査が容易
- MRC(英国)のモニタリング項目
 - 再発有無
 - 生存
 - ただし, 海外(日本)までの追跡

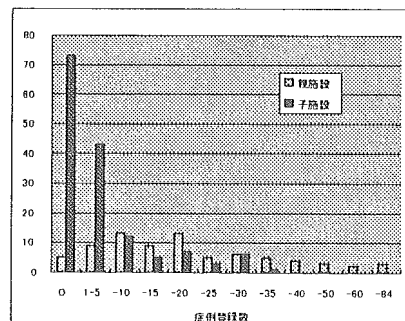
参加施設と登録数, アンケート回答 (その2)

施設	返	施設	返	施設	返	施設	返	施設	返
36-5	8	42-9		49-2	12	57-1	17	69	2
36-6	5	42-10	1	50	18	57-2	1	70	5
37-2	19	42-11	1	50-2	0	57-3	0	71	2
37-3	14	43	29	50-3	18	57-4	5	71-2	70
38	21	44	7	51	5	57-5	2	71-3	0
39	2	45	14	51-2	0	58	17	71-4	10
39-2	3	45-2	0	51-3	0	58-2	8	71-5	1
39-3	11	45-3	10	52	19	58	25	71-6	0
39-4	3	45-4	0	52-2	0	60	10	71-7	0
39-5	6	45-5	1	52-3	2	61	17	71-8	0
40	4	45-6	1	53	8	62	8	71-9	1
40-2	18	45-7	1	53-2	1	63	10	71-10	1
41	12	45-8	1	53-3	1	64	38	72	2
42	82	46	58	53-4	0	65	14	72-2	0
42-2	0	46-2	0	54	17	65-2	0	73	8
42-3	0	47	84	55	13	65-3	0	74	0
42-4	0	48	27	56	3	65-4	1	75	1
42-5	0	48-2	0	56-2	19	66	10	76	0
42-6	0	48-3	0	56-3	4	67	7	77	0
42-7	0	49	42	56-4	8	68	14	78	0

監査の問題

- 労力はモニタリング 4: 監査 1
- CRFを残す必要(記入者名を含む)
- モニタリング項目が多すぎる
- 施設数が多すぎる
 - 登録0の施設をどうする?

登録症例数と施設数



親施設と子施設

- 施設数 親 78施設 子 122施設
- 登録症例数 親 1523例 子 468例
- 平均登録例数 親 25例 子 3.8例
 - 登録実績0例の子施設が 74例
 - >親と子を独立に扱うべきか?
 - 親子を行き来する症例がどの程度あるか
 - 親子を行き来する医師がどの程度あるか

施設で対応すべきこと

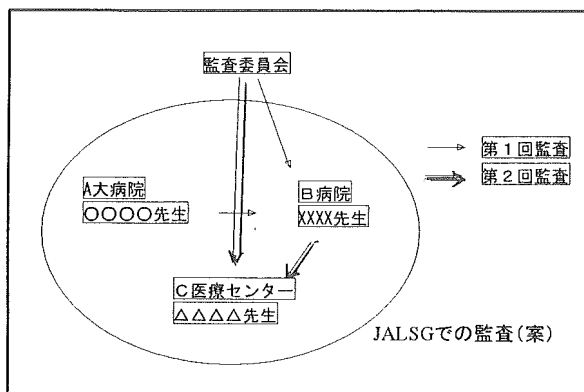
- IRBの充実を計る
- IRB審査承認
- 人員の確保(CRC)
 - 治験研究費をinfrastructureの拡充にはかる

[監査の概略]

- 目的
 - 試験の質の向上
 - 罰則を設けない
 - 個々の監査結果の公表は行なわない
- 誰が行なうか? ・相互監査(地方毎 + 中央から)
- 監査の日時の通知 ・医療機関の長へ
- 方法(内容)
 - JALSGプロトコルに対するIRBまたは倫理委員会承認有無
 - (全症例に対する登録例の割合)
 - 各症例に対する調査によるデータの信頼性、プロトコル逸脱
 - 患者同意・医師同意、症例の適格性、治療効果判定、有害事象および転帰
 - 当面はカルテ閲覧の同意がとられていないので閲覧困難

Protocol作成時に対応すべきこと

- 競合protocolの有無の確認
- 施設ごとにどのように対応されているかの把握と報告(参加?不参加?審査中?不許可?)
- 直接閲覧の可能性の説明と同意
- CRF(Case Report Form)の簡略化



Fact or Opinion

George Washingtonは米国の初代大統領である。

George Washingtonは偉大な大統領である。

「疾患AにはB療法が有効である」

- 仮説か？
- 事実か？
- 願望か？

謝辞

- 元医薬品機器審査センター医系審査官 安藤正志先生、島田安博先生、JCOG 下山正徳先生、西條長宏先生、福田治彦先生、堀田知光先生、朝長万左男先生、アンケートに答えていただいた113施設の諸先生に深謝致します。
- 参考資料
 - 臨床試験と治験審査における国際競争に向けて 臨床医薬 17:977, 2001
 - GCPIにおける新しい治験の進め方 ミクス 1998

第4回JALSG研修会
2002年6月29日

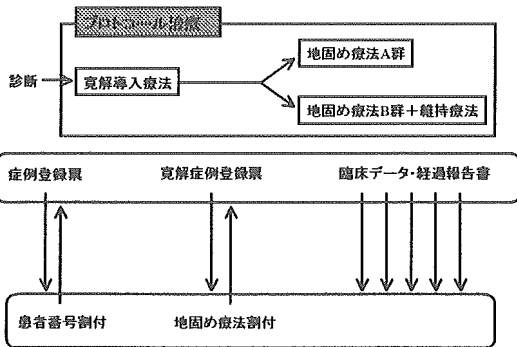
AML97データの入力状況と問題点

長崎大学医学部原研内科
宮崎 泰司

AML97データ入力状況

登録患者数: 809名 100%
↓
診断確定日(+): 752名 93%
(-): 57名
↓
寛解導入 (+): 732名 90.4%
治療開始日 (-): 20名

AML97プロトコル概要

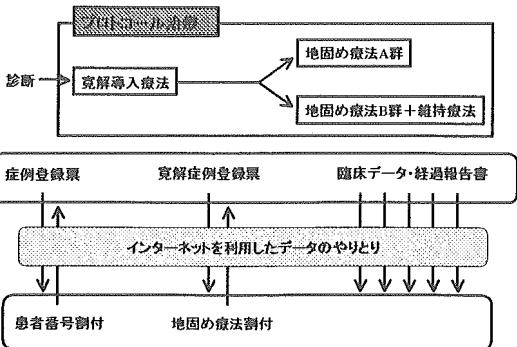


—診断確定日ありの752名のうち—

寛解導入療法の結果

記入あり	寛解	} 727名 89.9%
	非寛解	
	評価不能	
未記入		25名

AML97プロトコル概要



—地固め療法への割付—

		地固め割付	
		あり	なし
寛解結果	記入あり 寛解	○	○
	非寛解	×	○
	評価不能	×	○
未記入		×	○

—地固め療法への割付—

寛解結果			
記入あり	非寛解	}	割付(+) 12症例
	評価不能		
未記入		割付(+) 16症例

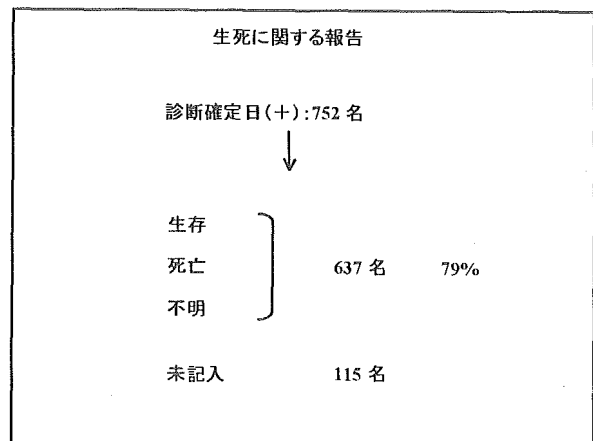
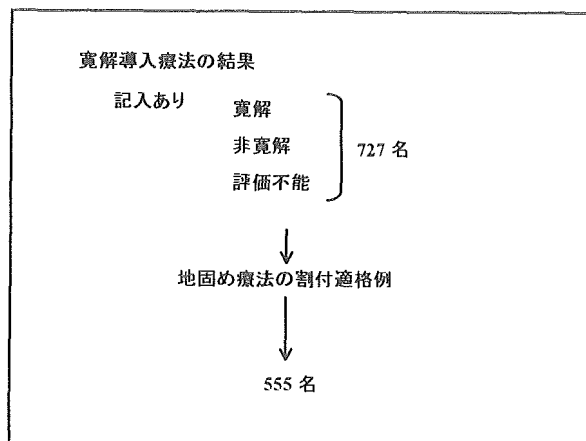
地固め療法B群

治療開始日の記入割合
(割付症例数を100%として)

第1コース	87%	
第2コース	81%	
第3コース	73%	

維持療法

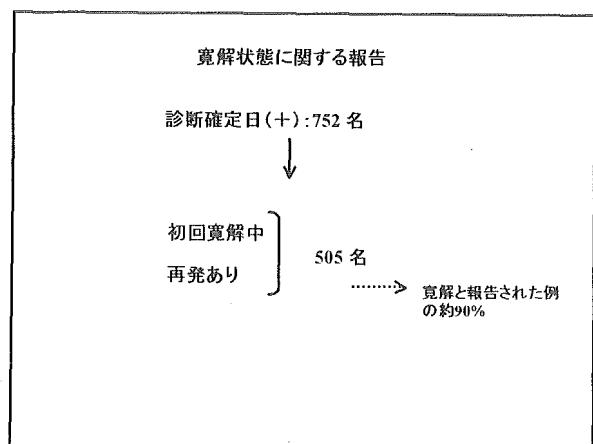
第1コース	55%	第4コース	33%
第2コース	45%	第5コース	30%
第3コース	38%	第6コース	28%



地固め療法A群

治療開始日の記入割合
(割付症例数を100%として)

第1コース	91%
第2コース	85%
第3コース	76%
第4コース	61%



診断日から治療開始まで
 1年以上:1例
 マイナス日数:6例

治療開始から寛解到達まで
 14日以内:6例
 100日以上:8例

生存期間
 マイナス日数:2例

生存症例の最終観察日
 2001年3月以前の報告:30%

データとして入力される適格条件

- ・年齢 15 歳以上 65 歳未満
- ・PS 0 - 3
- ・十分な心、肺、肝、腎機能を有する
 血清ビリルビン < 2.0 mg/dl
 血清クレアチニン < 2.0 mg/dl

治療開始報告書
 記入項目数: 94 項目

代表的な記入項目の報告率 87.8 %

記入間違いと思われる例

末梢血	芽球%	101 % 以上:14 例
	好中球%	101 % 以上:5 例
	分画%合計	101 % 以上:53 例
骨髓	芽球%	101 % 以上:21 例
		30 % 未満 (nonM6):22 例
		5 % 未満:5 例

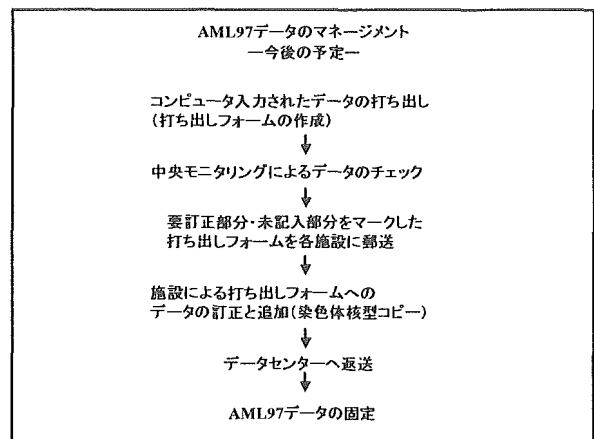
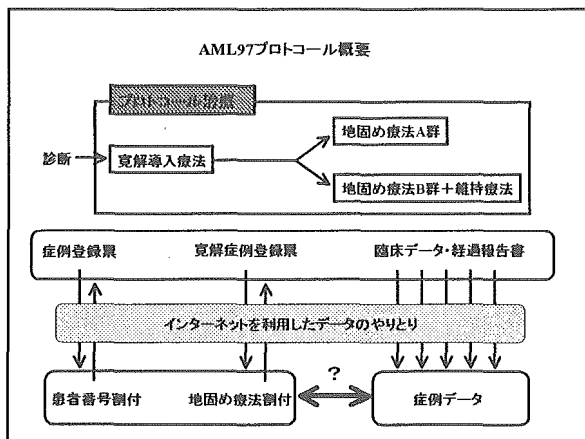
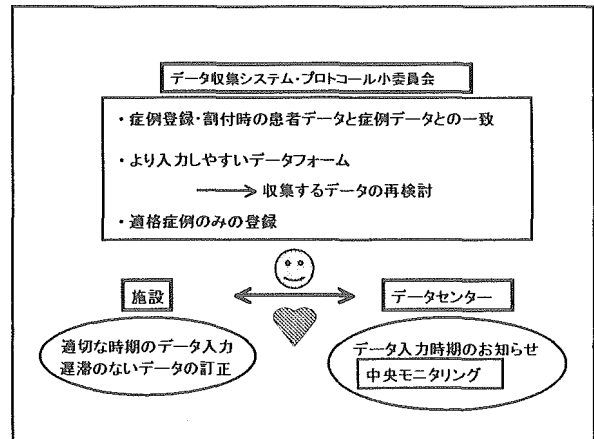
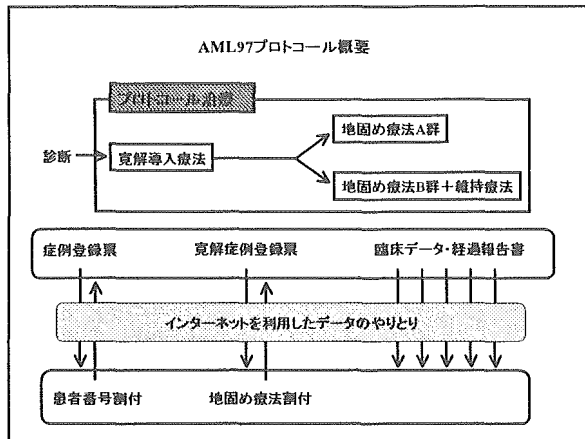
- ・年齢 15 歳以上 65 歳未満
 —————> 65 歳以上の症例:2 例
- ・PS 0 - 3
- ・十分な心、肺、肝、腎機能を有する
 血清ビリルビン < 2.0 mg/dl
 —————> 2 以上の症例:8 例
 血清クレアチニン < 2.0 mg/dl

AML97患者適格条件

- ・成人AML (M3を除く)
- ・年齢 15 歳以上 65 歳未満
- ・MDS の既往例、非定型白血病は除く
- ・PS 0 - 3
- ・十分な心、肺、肝、腎機能を有する
 血清ビリルビン < 2.0 mg/dl
 血清クレアチニン < 2.0 mg/dl
 SaO₂ > 90%
 重篤な心電図異常がない
- ・プロトコール参加の同意が得られる

寛解導入療法時イダルビシン投与量

プロトコールでの規定	12 mg/m ²
報告書での投与量	7 - 30 mg/m ²
	12 mg/m ² > 7 例
	12 mg/m ² 595 例
	12 mg/m ² < 144 例



- AML97データ入力状況まとめ
- ・データの未記入が多い
 - ・明らかな間違いと思われるデータが存在する
 - ・データの更新が不十分
 - ・登録・割付条件とデータとの不整合がみられる
 - ・安全性に関するデータの再確認が必要

JALSGのInternet 登録システム

第4回JALSG研修会
金沢大学 大竹 茂樹

2002/06/29

JALSGホームページ

オンライン症例登録

会員のページ

現在進行中の臨床研究とこれまでの成果

事務局からのお知らせ(重要)

AML97の登録はH14.3.30終了予定です

AML97のデータ登録は生死再発報告書以外は入力しないで下さい

AML99の登録は終了しました。AML202へ登録して下さい

1. JALSG Web Sites
2. インターネット登録システム
3. 利点と欠点
4. 個人情報の取り扱い
5. 現行システムの問題点
6. ALL202でのお願い

JALSGホームページ(浜松)

<http://miwa.hama-med.ac.jp/jalsg/>

オンライン症例登録

会員のページ

現在進行中の臨床研究とこれまでの成果

JALSG Web Sites

JALSGホームページ(浜松)

JALSG金沢サテライト(金沢)

JALSG症例登録データベース(金沢)

オンライン症例登録:浜松

急性Bリンパ性白血病 B-ALL97

高齢者急性骨髄性白血病 GML20

進行性骨髄異形成症候群 MDS20

多発性骨髄腫 MM200

ユーザーIDとパスワードは従来通り

JALSGホームページ

KANAZAWA SATELLITE

会員のページ

AML201、CML202へのリンク

(会員のページへ入るパスワードが必要です)

JALSGホームページ(浜松)

オンライン症例登録: 金沢

急性骨髄性白血病 AML201

慢性骨髄性白血病 CML202

Ph陽性急性リンパ性白血病
Ph+ALL202

ユーザーIDとパスワードは浜松と同じ

JALSG金沢サテライト(金沢)

[http://web.kanazawa-u.ac.jp/
sohtake/jalsg/](http://web.kanazawa-u.ac.jp/~sohtake/jalsg/)

会員のページ

- プロトコルのダウンロード

オンライン症例登録へのリンク(金沢)

ユーザーIDとパスワードは浜松とは異なる

ユーザーIDとパスワード

- データ登録用
浜松と金沢で共通(各施設別)
- プロトコルダウンロード用
全施設共通

お分かりにならない場合は事務局へ

JALSG Network

症例登録データベース

症例登録Databaseにはテスト用とデータ登録用があります。
データ登録用のデータベースは練習には使用しないで下さい。
施設独自のユーザー名とパスワードの入力が必要です。

[AML201△](#)

[CML202△](#)

[ALL202へ\(テスト中\)](#)

[JALSG HomePage\(浜松\)△](#)

[JALSG HomePage Satellite\(金沢\)△](#)

終了

オンライン症例登録: 浜松

プログラム作成会社の問題

メンテナンス不可

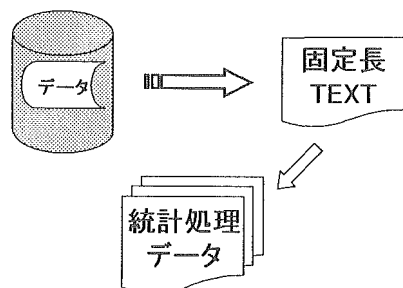
データベース構造

各CRF間にrelationがない

データ入力時の論理チェックがない

固定長TEXTファイル

統計処理データへの変換



インターネット登録の 利点と欠点

- データ登録の省力化
- 誤入力の防止
- データの有効活用

- SDVの困難さ
- Virtual CRF

オンライン症例登録: 金沢

プログラム

Mac OS X Server
HTML, CDML, JAVA Script

データベース

FileMaker Pro Unlimited
Relational Data Base
データ入力時の論理チェック(不完全)

AML97のデータ登録の現状

登録症例数	809例
診断日未記入	72例
治療開始日未記入	94例
寛解導入結果未記入	96例
生存不明	270例
寛解後のデータ未記入	147例
移植施行不明	345例

DFSの計算には400例程度しか使えない。

(2001年11月現在)

次期システム: 長崎

プログラム

Windows 2000, Oracle AP Server
JAVA(JSP) & JAVA Script

データベース

Oracle 9i
Relational Data Base
データ入力時の論理チェック
履歴管理

定期的なデータマネジメント

AML201での計画

定期的に
登録データを施設に送付
施設での確認
データの固定

データ入力項目

AML97	: 10様式	490項目
ALL97	: 13様式	800項目
APL97	: 13様式	450項目
CML99	: 4様式	310項目
GML200	: 9様式	440項目
MDS200	: 15様式	600項目
MM200	: 15様式	1150項目

Virtual CRF

ハードディスク上にある電子データ
保存とセキュリティ対策

データの保護

個人情報に関する部分は保護が可能
附随研究に対する情報提供は
JALSG登録番号のみで識別

登録項目の見直し

CRFの簡略化

登録項目の必要性のチェック

プロトコル作成段階からの見直し

様式の工夫

プログラム上の配慮

入力支援

論理チェック

個人情報の保護

施設名: _____、記入者: _____

記入年月日: _____

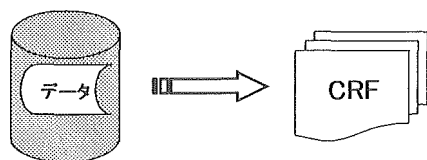
患者登録番号: AML201- _____

患者: 姓__、名__(漢字1文字づつ)

イニシャル: 姓__、名__

性別: __、年齢: __、患者ID: _____

Virtual CRF(バッチ処理)



個人情報の保護

記入年月日: _____

患者登録番号: AML201- * * *

性別: __、年齢: __

FAB分類: M__

診断確定日: _____、治療開始日: _____

個人情報に関する部分は事務局から出さない

浜松のシステムにおける問題点

- 各CRF間の矛盾
診断確定日と治療開始日の解離
非CR例の地固め療法割付け
- 生死再発報告書
複数回入力した場合
最終報告書のみが出力される
(一括変換の場合)

遺伝子検査番号

Ph+ALL202, ALL202プロトコール
キメラ遺伝子スクリーニング
患者検体匿名化のため
症例登録と同時に通知(施設と事務局)
JLASG登録番号(連続番号)
遺伝子検査番号(月日-乱数)

生死再発報告書の問題

生死再発報告書1(記入日2000年6月29日)
生死: 生存中
寛解状態: 再発(再発日1999年6月29日)
再発後: 再寛解

生死再発報告書2(記入日2001年6月29日)
生死: (変化ないので入力を省略)
寛解状態: (変化ないので入力を省略)
造血幹細胞移植:
施行(施行日2001年3月29日)

登録内容の確認(ALL202_TEST)

患者登録番号 : ALL202-93

遺伝子検査番号 : 628-7641 です。

今後の検査に必要です。必ず記録して下さい。

遺伝子検査のため名古屋大学の事務局へも通知する必要があります。

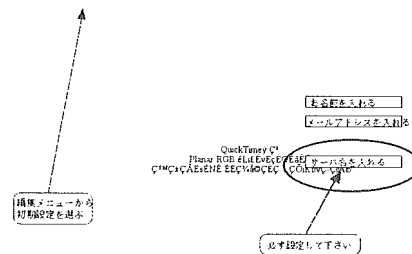
必ず右のボタンを押して下さい → [名古屋大学へ通知](#)

キメラ遺伝子検査をご提出下さい。 [キメラ遺伝子検査](#)

生死再発報告書

生死再発報告書は
変化のない項目も
すべて記入して
登録して下さい

Web Browserの設定



web上に説明あり

厚生労働科学研究費補助金・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業(がん分野)

「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究班」

第5回 JALSG 研修会

プログラム

～JALSG 臨床研究の質的向上を目指して～

日時：平成 15 年 3 月 8 日（土）12:45－14:45

場所：東京

司会：朝長万左男

- I. 第5回研修会開催にあたって 愛知県がんセンター 大野 竜三
12:45－12:55
- II. 施設監査の実施に向けて：国立がんセンター中央病院 小林 幸夫
12:55－13:25 （講演 20 分 討論 10 分）
- III. インターネット登録システムと定時入力の問題点：金沢大学 大竹 茂樹
13:25－14:05 （講演 25 分 討論 15 分）
- IV. データマネジメントの実際と問題点：長崎大学 宮崎 泰司
14:05－14:45 （講演 25 分 討論 15 分）



JALSG-AML97
50歳未満の Intermediate/High Risk 群は
寛解後に同胞ドナーがいれば第一寛解期にBMT

同胞ドナーあり(移植群)	54例
移植施行	41例 (76%)
第一寛解期	28例
再発以降	10例
未記入	3例
同胞ドナーなし(対照群)	124例
第一寛解期に移植施行	38例 (31%) ??? (自家3例を含む)

JALSG 臨床研究

- ◆ 平成14年度より、厚生労働科学研究費補助金・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業(がん分野)の援助が得られるようになった
「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究」
- ◆ 質の高い臨床研究を行う責任と義務が生じた

JALSG 臨床研究の質的向上のために

- ◆ 登録システムの充実
- ◆ データマージメント・システムの構築
- ◆ GCP 実践の外部確認 (施設監査)

質の高い JALSG 臨床研究

- ◆ GCPに則った倫理的・科学的臨床研究
- ◆ プロトコールを遵守する医師の質の向上
- ◆ 安全性の確保のための施設の診療実力の向上

JALSG 臨床研究

- ◆ EBM への貢献
- ◆ 成績の公開 (インターネットも含む)
- ◆ 迅速な論文化
⇒ 論文を複数にして分担執筆

**JALSG 臨床研究の質的向上のために
GCP の実践**

- ◆ プロトコルの IRB 承認
IRB のない病院では、親施設の承認があり、
これを当該病院の院長が認めればよい
(◦ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理審査指針)
- ◆ 登録前のインフォームド・コンセント
- ◆ 書面による同意

**JALSG 臨床研究の質的向上のために
GCP の実践**

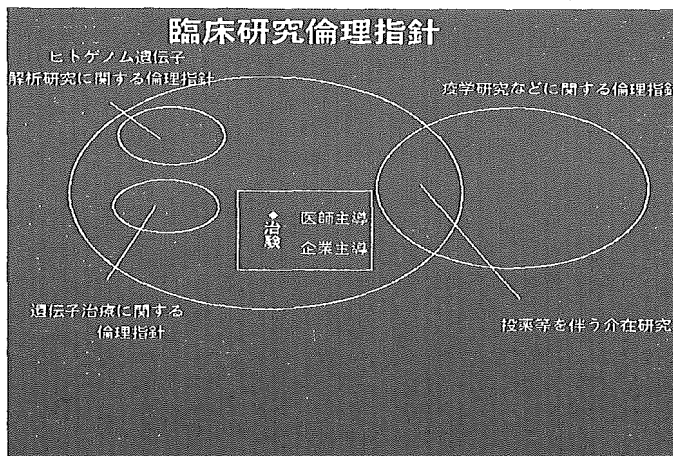
- ◆ 必要な登録前検査の施行
- ◆ 適格性の確認
- ◆ プロトコルの遵守
割付け
投与量・投与スケジュール
- ◆ 正確な効果判定
- ◆ 有害事象への対応 (安全な実施) と報告
- ◆ 調査表の遅滞なき提出

**JALSG が目指すべき
質の高い臨床研究**

- ◆ 高レベルのエビデンスを提供できる臨床研究
- ◆ その成果を厚生労働省の認可や適用拡大に 利
用しうるような質の高い臨床研究を行う
- ◆ そのためには、GCP に則った臨床研究、
すなわち、倫理的かつ科学的な臨床研究が必要

「JALSG監査」の実施に向けて

国立がんセンター中央病院
薬物療法部
小林幸夫



- 臨床試験をめぐる最近の動き
 - 医師主導治験
- 監査の実情
 - モニタリングと監査の違い
- 今後に向けた対策

医師主導の治験

- 平成14年7月薬事法の改正
- 平成15年7月31日より開始
- 治験は届け出制
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)のあてはめ薬事法改正

臨床研究の指針に関する倫理指針

- 対象: 疫学倫理指針の対象以外のすべての臨床研究
- 被験者の人権保護
- 説明と同意
- 医師の責任・研究協力者の業務の明確化
- 臨床試験審査委員会の機能

