

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

省令における「監査」

- 収集された資料の信頼性を確保するため省令および実施計画書にしたがって行われたかどうかについて治験をおこなうものが行わせる調査

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。

省令における「モニタリング」

- 適正に行われることを確保するため進歩状況ならびに試験が計画書にしたがって行われているかを治験をおこなうものが実施医療期間に対して行わせる調査

「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」 平成11年2月1日 研第4号 医薬審 第104号

- (1) 学会要望書と医療上の必要性
研究開発振興課から企業へ効能または効果等の追加等について検討を要請
→ 企業が「一部変更」申請を考慮
- (2) 医学薬学上公知であると認められる
 - ① 外国承認と使用実績、外国申請資料が入手可能
 - ② 外国承認と使用実績、公表論文・総説の存在
 - ③ 公的な研究事業の委託研究等による臨床試験成績の存在企業が審査管理課に承認の可否を相談
→ 企業が「一部変更」申請

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 |

監査担当者の業務

- 監査に関わる者は治験実施およびモニタリングに従事してはならない。

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

JALSGの行なう臨床研究

- Phase IIの一部
 - 薬事法に基づき申請
- Phase III
 - 薬事法に基づく市販後調査

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

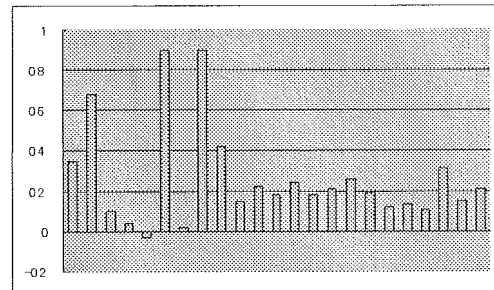
JCOGでの監査(許容範囲その3)

- 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(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

LSG4治療日数比

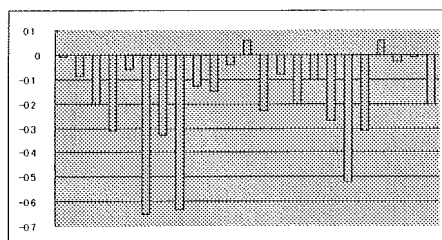


JCOGでのモニタリング

- 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

JALSGでの監査

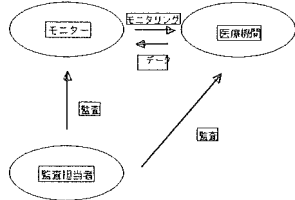
LSG4治療薬剤量



[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
- 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

医師主導の臨床試験のモニタリングと監査



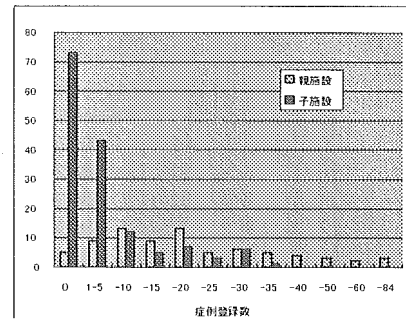
監査の問題

- 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?

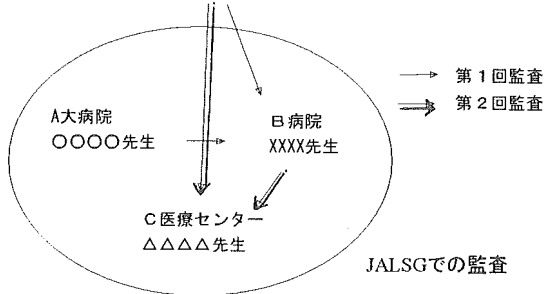
方法(内容)

- JALSGプロトコルに対するIRBまたは倫理委員会承認有無
- (全症例数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間接閲覧

登録症例数と施設数



監査委員会



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

施設間格差

- 治療日数
- 治療薬剤量
- 効果判定

エラーの種類

- Data error
 - 原資料やCRF上の間違い
- プロトコル逸脱, 違反
 - 方法, 内容, 手順
- 不適格, 誤登録
 - 登録方法による予防
 - この発見は監査の仕事

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

逸脱の定義

- あらかじめ決定しておく必要
 - 5%?
 - 10%?

白血病の特殊性

- 寛解の確認
 - 骨髄所見
 - 期間のとりかた
- 治療スケジュール
 - コース間のあいまいさ

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

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

Factorial designの問題点

- Green S. et al. JCO20: 3424-3430
- 仮想的な放射線療法、化学療法あるなし群
- 相互作用がある場合ない場合とで正しい結論が得られるかどうかを計算
- 結論 loss of power to arrive at the correct conclusion

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

AML97のモニタリング状況

- 調査用紙および染色体の両方 38/103
- 調査用紙 57/103
- 染色体 40/103

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

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
 - GCPにおける新しい治験の進め方 ミクス 1998

インターネット登録システムと 定時入力の問題点

第5回JALSG研修会

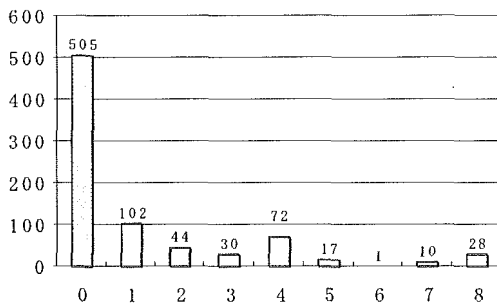
金沢大学医学部保健学科

大竹 茂樹

報告書記入の時間的關係

	治療開始日 と診断確定日	登録日と 治療開始日	登録日と 最終記入日
最小値	-333	-730	0日
中央値	2	0	46日
平均値	3	0	100日
最大値	366	364	1425日
未記入	35	58	33例

未入力報告書数の分布



症例登録日と治療開始日の間隔

～ -30日	5例	1日	44例
-30～-8日	102	～ 7日	95
-7～-1日	302	8～30日	38
0日	252	31～	日5

治療開始時報告書の記入時期

登録時	51	6ヶ月以内	86
1ヶ月以内	112	1年以内	37
2ヶ月以内	356	1年以後	46
3ヶ月以内	123	未記入	34

治療開始日と寛解到達日の間隔

～ -1日	3例
0～20日	10例
21～28日	126例
29～60日	332例
61日～1年	92例
1年～	3例

寛解到達日の確認

	白血球の回復	
	あり	なし
血小板の回復あり	311	83
血小板の回復なし	41	22

地固め療法の報告状況

	地固め療法割付け		
	A群	B群	未登録
割り付け数	266	259	1
第1コース	264	258	1
第2コース	255	239	
第3コース	228	214	
第4コース	183	0	

報告書の入力状況

	未報告	不完全	報告済
治療開始時報告書	30	22	757
寛解導入療法報告書			
第1コース	62	1	745
第2コース施行と記入			197
寛解導入療法報告書			
第2コース	4		206

維持療法の報告状況(B群)

第1コース	160	規定通り	75
第2コース	132	やや延長	6
第3コース	111	かなり減量	4
第4コース	98	大幅に減量	2
第5コース	89		
第6コース	83		

地固め療法の割り付け状況

	地固め療法割付け		
	A群	B群	未登録
寛解導入療法結果			
完全寛解	291	275	6
非寛解	2	7	
評価不能	2	1	
未入力	12	17	

幹細胞移植の報告状況

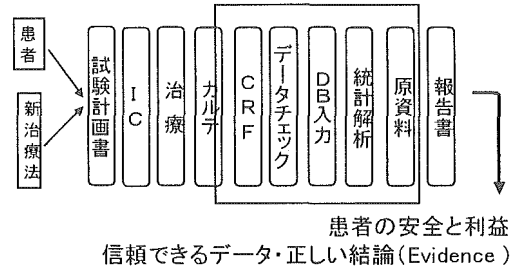
地固め療法報告書	なし	あり
HLA検査報告(A群のみ)	98	121
移植療法報告書		
幹細胞移植施行	155	22
生死・再発報告書		
幹細胞移植施行	425	153
移植施行日記載		143

症例登録年と最終報告年

	登録年			
	1998	1999	2000	2001
1998	5			
1999	22	14		
2000	19	33	14	
2001	49	75	129	76
2002	39	32	49	35

生存例のみ

研究者主導の臨床研究



WWWの特徴

広域的
対話的: Form
CGI (Common Gateway Interface)
ダイナミック
クロスプラットフォーム
分散型
グラフィカル

Web Based Data Management System

症例登録
適格性チェック、登録番号の付番
治療法の無作為割付け
randomization
経過記録の収集: 論理チェック
予後調査

Web Based Data Management System

	従来型	Web
人件費	高い	安い
迅速性	遅い	早い?
24時間運用	不可	容易
自動データチェック	不可	可
プログラム開発	不要	高価
サーバ運用	不要	必要
インターネット	不要	必要

技術的な課題

品質保証
データに対する品質保証
システムに対する品質保証
セキュリティ
法的規制への適合
ソースデータは何か?
SDVはどうなるか?
最終的なCRFはどうすれば良いか?

セキュリティ対策

- ユーザーIDとパスワード
 - Secure Sockets Layer
 - ファイヤーウォール
- サーバーのHTTP以外のアクセス禁止

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

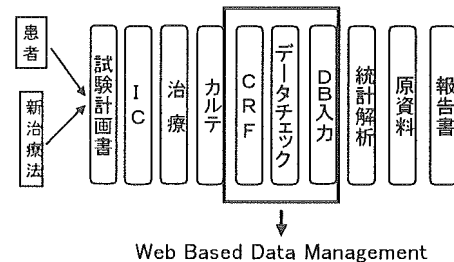
Data Managementが絶対に必要である

個人情報の保護

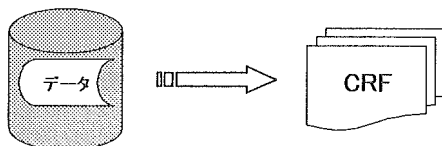
施設名:コード化、記入者: _____
 記入年月日: _____
 患者登録番号: AML201- _____
 患者名: イニシャル: 姓 __、名 __
 性別: __、生年月日: __年 __月 __日、
 患者ID: _____

個人特定に関わる情報の登録は必要最低限に
 附随研究に対する情報提供は登録番号のみ

研究者主導の臨床研究

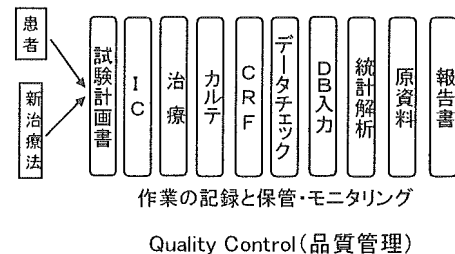


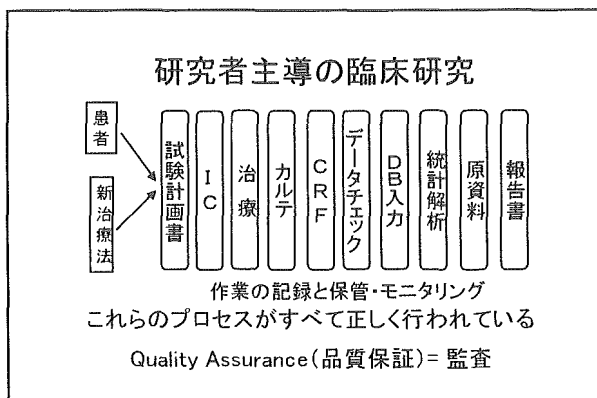
Virtual CRF



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

研究者主導の臨床研究



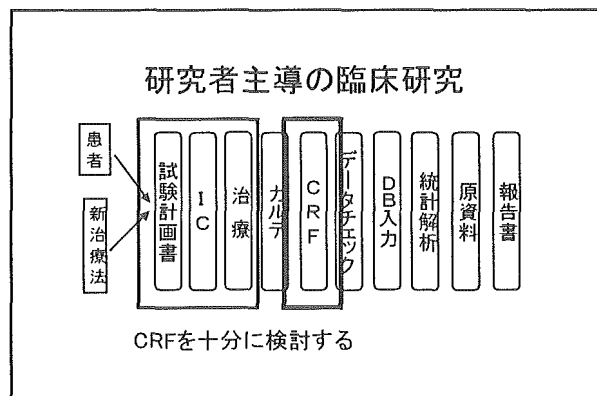


登録項目の見直し

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

定期的なデータマネジメント

AML201での計画
定期的に(timely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

オンライン症例登録: 金沢

サーバー
Mac OS X Server
プログラム
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)

次期システム

サーバー

Windows 2000 Server

プログラム

HTML, 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

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(効率的な論理チェック)
- データの有効活用
- Virtual CRF SDVの困難さ
- Quality Controlは限界がある

登録情報と共に登録プロセスが重要である

次期システム

各プロトコールごとにプログラム作成

プロトコールにより登録データが異なる

高額の維持・管理料が必要

Prototypeの作成

管理用テーブル群

施設、病名、報告書、治療法割付け等のマスタ

報告書テーブル群

各プロトコール用の報告書

プロトコール毎にカスタマイズして使用(手順書)

次期システム

プロトコール毎にカスタマイズして使用

JAVA technologyを利用

MVC model

Model (ロジック)

View (表示)

Controller (制御)

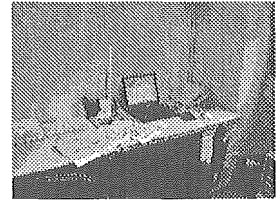
第5回JALSG研修会プログラム
～JALSG臨床研究の質的向上を目指して～
日時:平成15年3月8日(土)

IV. データマネジメントの実際と問題点

長崎大学厚研内科
宮崎 泰司

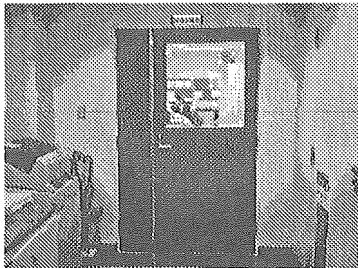
返却された打ち出しフォーム

作業デスク



JALSGデータセンター

長崎大学医学部原爆後障害研究施設疫学部門内



情報作業室入り口

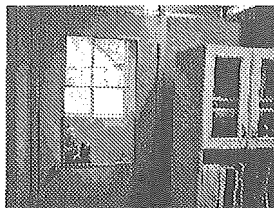


和田さん

FAX: 095-849-7129

E-mail: jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp

情報作業室内部



JALSGデータセンター

AML97データマネジメント今後の予定

- 1) 打ち出しフォームの各施設への発送
→ 2003/1/14
- 2) 各施設でのデータ確認・追加・訂正・更新
- 3) データセンターへ返送(締め切り2003年2月14日)
ご協力をお願いいたします。
- 4) 返送されたデータの確認・問い合わせ
- 5) データ入力・固定

2002/12/22

- ✓AML97症例登録施設・症例一覧表作成
- ✓施設住所など連絡先一覧表作成
- ✓作業過程ログ表作成(症例ベース)
- ✓データ打ち出し
- ✓染色体データ不足症例の打ち出し
- ✓発送作業
- ✓返送された調査票・染色体データの確認

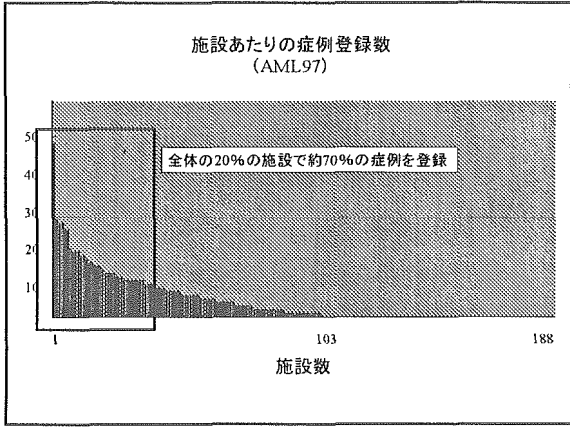
対象施設:103施設

染色体データを提出いただいた施設: 72施設(70%)

100%症例を提出いただいた施設:43施設
一部症例が不足している施設:29施設

↓

505例(全体の62%)の調査票が回収済み



- ◆APL97データ打ち出しシート作成状況
 - 打ち出しフォームの2回目の訂正中
- ◆ALL97データ打ち出しフォームの作成状況
 - 初回打ち出しフォームの作成中

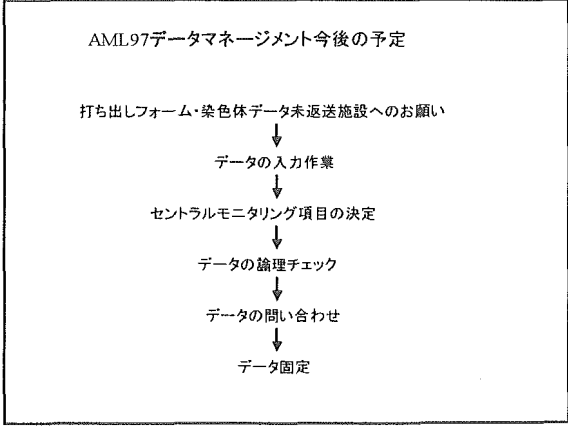
対象施設:103施設

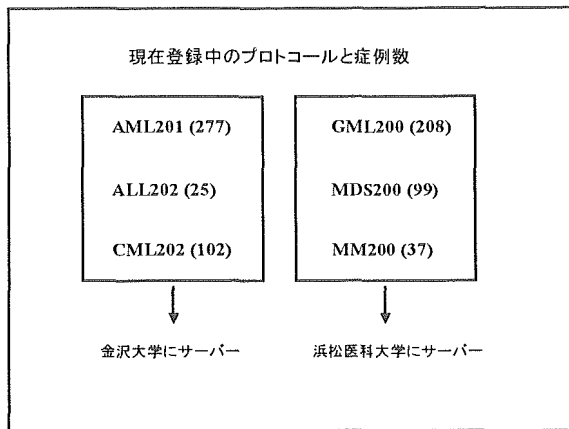
調査票を返送いただいた施設: 63施設(61%)

100%症例を提出いただいた施設:58施設
一部症例が不足している施設:5施設

↓

500例(全体の62%)の調査票が回収済み





Clinical Record Form (CRF)の問題点

例えば・・・有害事象/合併症の報告

DIC (0, 1, 2, 3, 4)
<Grade (0-4)はJCOGの副作用判定基準に従う>

項目	Grade 0	1	2	3	4
血液凝固					
フィブリノーゲン	正常範囲	0.99-0.75NI	0.74-0.50NI	0.49-0.25NI	<0.25NI
PT	正常範囲	1.01-1.25Nu	1.26-1.50Nu	1.51-2.00Nu	>2.00Nu
PTT/APTT	正常範囲	1.01-1.66Nu	1.67-2.33Nu	2.34-3.00Nu	>3.00Nu
血液凝固その他	なし	軽度	中等度	重症	重篤

データマネージメントの課題

- セントラルモニタリング体制の確立(マニュアル作成)
→ どの項目を・どの様に
- CRFの見直し
- プロトコール作成への関与

NCI-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)
へ変更することにより解決

COAGULATON

DIC

Grade 0	1	2	3	4
absent	(-)	(-)	Laboratory findings present with no bleeding	Laboratory findings and bleeding

モニタリング項目の例

- ◆登録症例の適格基準
年齢 診断 PS 心電図異常(監査で?)
検査値(ビリルビン クレアチニン SaO2)
- ◆各イベントの時間的関係(寛解導入を例に)
生年月日 診断確定日 症例登録日 治療開始日
好中球・血小板の回復日 寛解到達日 割付登録日
- ◆記入された数値のチェック
論理的にあり得ないもの: 白血球分画の合計が100%を超える
通常みられる範囲を大きく逸脱したもの:
初診時fIb 2g/dl 以下,18g/dl異常

Clinical Record Form (CRF)の問題点

例えば・・・寛解導入療法報告書

Day15の骨髄所見

過形成	正形成	低形成	ドライタップ
芽球__%	赤芽球__%	正常骨髄球系__%	

用語の定義がはっきりせず。
◆どの項目を選べばよいかわからない
◆何を指しているかわからない

→ 寛解導入療法後に骨髄が低形成になったかを知りたい?
→ どういった情報を収集すると良いか再考の余地がありそう

データマネージメントの課題

■セントラルモニタリング体制の確立(マニュアル作成)

→ どの項目をどの様に

■CRFの見直し

■プロトコール作成への関与

→ データマネージメントの観点から

成人急性骨髄性白血病プロトコール (JALSG AML201)

プロトコールの概要

目的

寛解導入療法における anthracycline 系抗白血病薬の有効性について、欧米よりも総投与量の多いわが国での daunorubicin (DNR) の使用経験を踏まえて idarubicin (IDR) との比較試験を行う。新たに使用可能となった cytarabine (Ara-C) 大量療法の有用性を従来の JALSG における寛解後療法との比較試験を行い評価する。Genetical randomization を行うことにより、同種造血幹細胞移植の有用性を prospective に検討する。

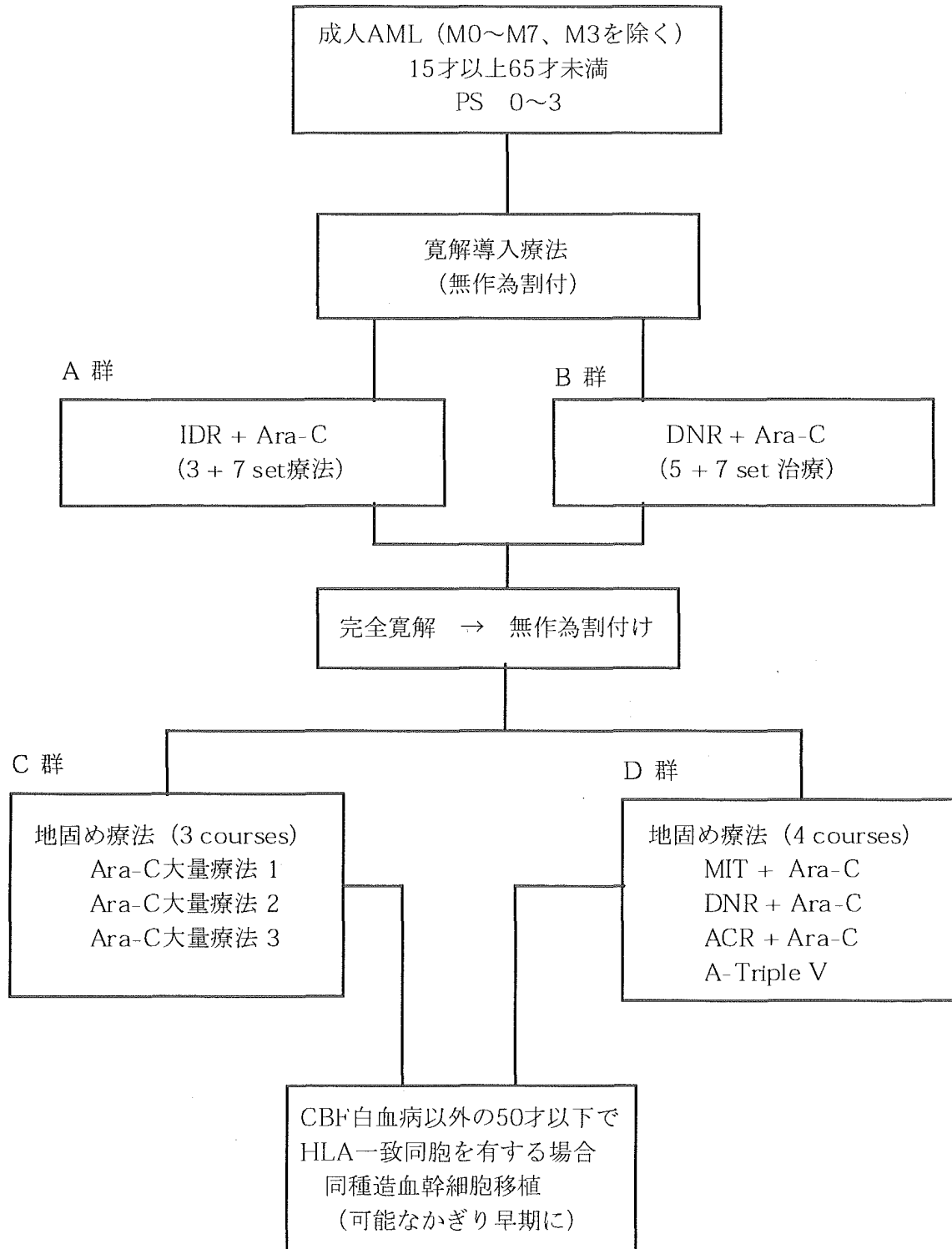
対象症例

1. 対象は M3 を除く未治療の成人 AML (FAB : M0-M7) とし、参加施設は適格症例を連続的にインターネットにて登録する。
2. 年齢は 15 歳以上 65 歳未満。
3. RAEB、RAEB-T 等の MDS の既往を有する症例や非定型性急性白血病例は除く。
4. Performance status grade (ECOG) : 0,1,2,3 の症例を対象とする。
5. 以前に化学療法を受けていない症例。
6. 十分な心・肺・肝・腎機能を有すること。
7. 本プロトコールに参加することを同意する患者。

方法：

1. 初回寛解導入療法は IDR (3 日間) + Ara-C (7 日間) の A 群と DNR (5 日間) + Ara-C (7 日間) の B 群とに無作為に割り付け比較する。非寛解例は同じ治療をもう 1 コース行う。
2. 寛解症例は Ara-C 大量療法を 3 コース施行する C 群と AML95 と同じ寛解後療法の D 群とに無作為に割り付け比較する。
3. 50 歳以下で同胞がいる患者は速やかに患者と同胞の HLA を調べる。CBF 白血病以外で HLA 一致の同胞がいる患者は、同種造血幹細胞移植を行う。
4. Primary endpoint は完全寛解率および disease free survival とする。
5. 予定目標症例数
850 例
6. 研究期間
登録期間：平成 13 年 12 月～平成 17 年 11 月
追跡期間：最終登録例の治療終了より 2 年間

JALSG AML201プロトコール



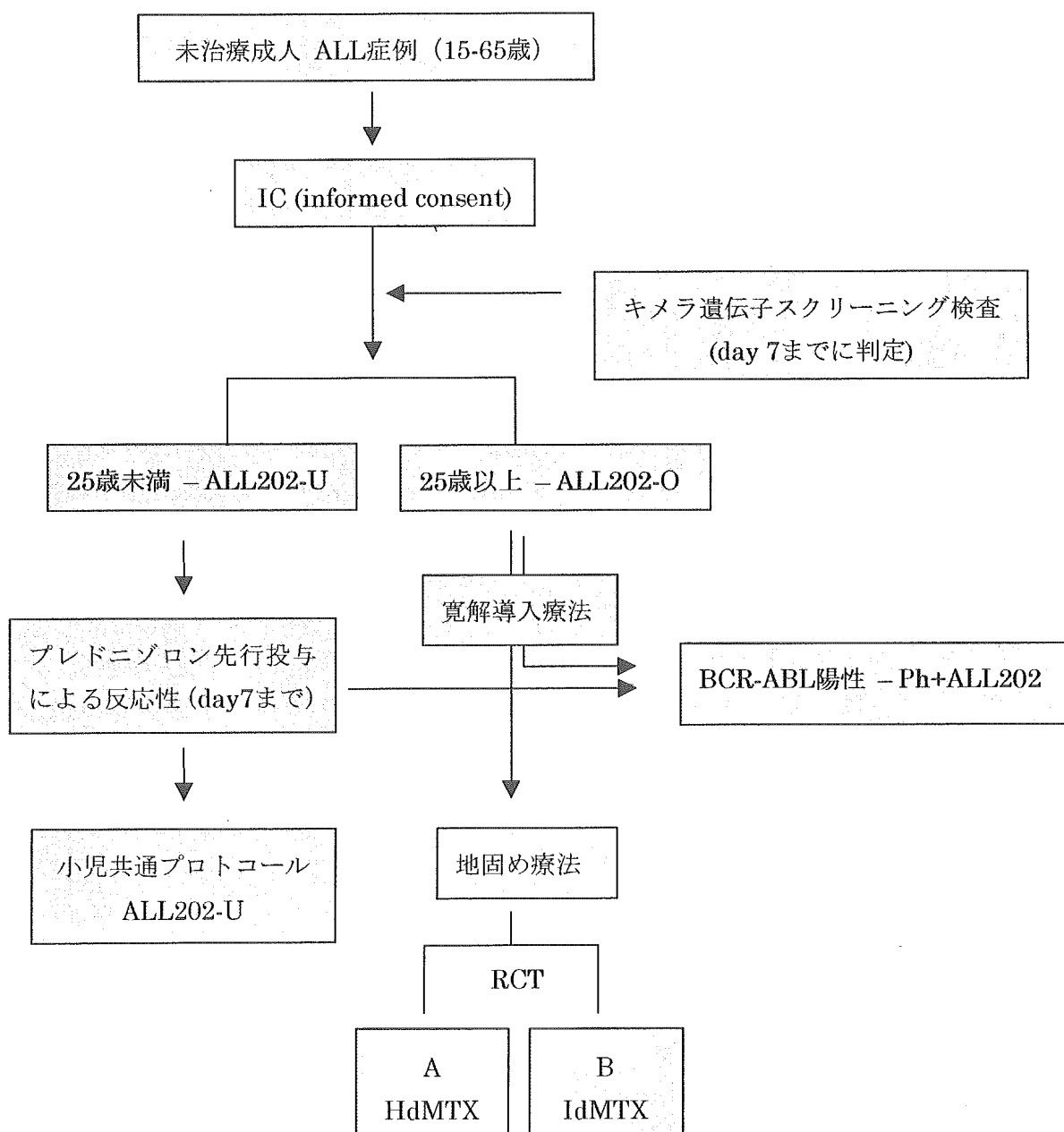
成人急性リンパ性白血病に対する臨床第II/III相試験
(JALSG ALL202)

試験実施計画書の要約

1 試験課題名

成人急性リンパ性白血病 (ALL) を対象とした化学療法 (JALSG ALL202) の第II/III相臨床試験

<フローチャート>



RCT: Randomized Controlled Trial

*B-ALL(L3)はB-ALL97プロトコールに登録する。

2 試験の目的

成人の初発無治療の急性リンパ性白血病(ALL)に対するJapan Adult Leukemia Study Group (JALSG)の新しいプロトコール(ALL202)の安全性と有効性を検討する。主要目的は15歳以上25歳未満の若年・思春期成人の症例では小児白血病研究会(JACLS)と共通のプロトコールで治療することにより、小児ALLのdose intensityを上げたプロトコールがどのように治療成績に寄与するのかを明らかにする。一方、25歳以上65歳未満の症例に対して、寛解後療法として大量Ara-Cと大量MTX療法を導入することによる寛解維持効果を明らかにする。特に大量MTX療法を中等量MTX療法と無作為割付試験を施行することにより、小児ではその有効性が明らかになっている大量MTX療法の成人における意義を明らかにする。

3 試験対象集団

重篤な合併症を伴わない、15歳以上65歳未満の未治療ALL症例。

4 試験デザイン

初診時年齢により25歳未満と25歳以上に層別化し、別のプロトコールで治療をする。さらに治療開始7日目までにキメラ遺伝子スクリーニング検査によりBCR-ABL遺伝子発現の有無を判別し、陽性例はSTI571を含む別プロトコール(Ph+ALL202)にて層別化治療を行う。BCR-ABL遺伝子発現が陰性と判明したALL症例のみ本試験計画に従い治療を継続する。本試験は多施設共同臨床第II/III相試験である。

4.1 JALSG ALL202-U (Under 25)

15歳以上25歳未満の思春期・若年成人ALL症例はJACLS（小児白血病研究会）との共通プロトコール(JALSG ALL202-U)で治療する。一週間のプレドニゾン先行投与（day 1のMTX髄注も含む）の反応性の評価は行うが、その反応性による層別化治療は今回は行わず、1アームでの治療とする。

Induction therapy

Consolidation therapy

Sanctuary therapy

Reinduction therapy

Reconsolidation therapy

Maintenance therapy (1)(2)(3)(4) x 4 cycles