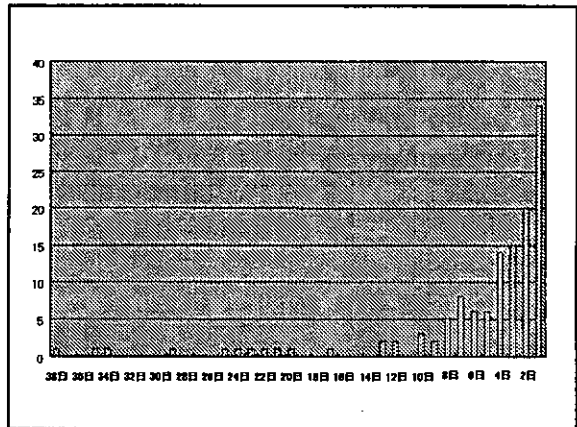


登録日が診断確定日の前	19例
年齢が65歳以上	2例
治療開始日が登録日より前	129例
再発が寛解日の前	1例
死亡日が登録日の前	1例



グレード4-有害事象

寛解導入第1コース	43例	76例
第2コース	17例	
地固め療法第1コース	9例	
第2コース	5例	
第3コース	2例	
治療開始より30日未満の死亡	10例	
30日以上40日未満の死亡	5例	

薬剤投与量 寛解導入第1コース

AraC (100以外が記入されている例 93例/577例)

減量	過量投与?	記載数字	体表面積での商
12 mg/m ²		120 mg/m ²	76
50		140	95
60		150	88.4
80		150	??
92		165	108
		300	199

薬剤投与量 寛解導入第1コース

IDR (12以外が記入されている例 96例/577例)

減量	過量投与?	記載数字	体表面積での商
10 mg/m ²		14 mg/m ²	7.6
10		14	8.1
10		15	10.1
10		15	8.36
		15	10
		18	0.8?
		18	10.6
		20	13.2
		25	11
		30	18.1

340例の調査で.....

登録後・治療開始前中止	
寛解導入療法開始前死亡	1例
診断変更	1例
登録・治療開始後	
診断変更	6例
CML-BC	3例
ALL	2例
APL	1例

寛解導入療法第1コースの結果(332例中)

寛解	212	
非寛解	103	
判定不能	14	
不明	3	いずれも地固め割付を受けている

判定不能 14

治療開始後40日以内の死亡	10
1コース後に規定外治療	1
再生不良性貧血へ移行	1
十分な情報無し	1
非寛解と判定した方がよい?	1
→ 第2コースを受け寛解	

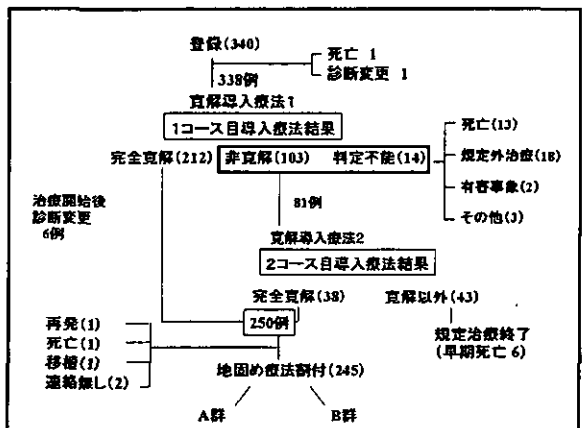
非寛解 103

規定通り第2コースを実施	80
規定外の治療を2コース目に実施8	
→ 1例が寛解し地固め割付を受けている	
有害事象で治療できず	2
無治療	3
3例とも46日以内に死亡	
→ 判定不能とすべき?(定義が曖昧)	

非寛解 103

規定通り第2コースを実施	80
寛解	37
非寛解	41
→ 4例が2コース後30日以内に死亡	
判定不能	2
→ 2例とも2コース後30日以内に死亡	

第1コースで寛解	212
第2コースで寛解	37
判定不能より寛解	1
合計	250例
	規定治療による寛解



寛解250例

A群割付	121例
B群割付	124例
割付無し	5例
寛解直後死亡	1
寛解直後再発	1
寛解後移植	1
寛解後の情報無し	2

A群割付 121例

地固め療法無し	3例
感染症死	1
地固め前再発	2
地固め療法実施	118例
規定治療終了	89
規定治療中の再発	16
副作用による中止	2
患者拒否による中止	1
規定外治療	1
要再調査	9

B群割付 124例

地固め療法無し	1例
患者拒否による治療中止	
地固め療法実施	123例
規定治療終了	62
規定治療中の再発	36
副作用による中止	5
患者拒否による中止	9
規定外治療	4
要再調査	7

プロトコール

わかりやすいプロトコールを作成する
登録基準・治療選択が明確

CRF

エンドポイントに関する重要な情報を確実に収集

寛解	再発	死亡	死因
規定治療進行状況と		終了理由	

登録条件・割付条件についての情報を収集

記載しやすい書式・読み違いのない書式

移植群の地固め療法は？

—プロトコール概要—

方法 3 HLA一致の同胞がいる患者は、第2コース以降の地固めはB群で治療を行い、...

—治療計画—

2 完全寛解例のランダム化

HLA一致ドナーがいる場合、A群とB群のいずれになっても第一コースは同じであるので、速やかに地固め療法に入り、第一コース終了までに移植の可否を決定するようにする。移植を行う患者は第二コース以後は全例B群の治療を行うようにする。

有害事象

実際に報告されたよりも多く発生している

↓

報告の徹底
有害事象の取り扱い体制
安全性評価をどうするか？

施設サイドの注意点

適格性の遵守

登録後に治療を開始する

プロトコール規定治療をできるだけ遵守

————→ **規定外治療の理由を
はっきりさせる**

遅滞のないデータ記入

AML201のデータモニタリング

第6回JALSG研修会
金沢大学医学部保健学科
大竹 茂樹

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 Monitoringが絶対に必要である

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

AML97のDatabase

Oracle Application Server R4.0.7

→ 新しいSSLに対応できない

Relational Data Baseの構造設計が不完全

固定長ファイル、またはCSVファイルとしてデータ
を利用している

AML97のDatabase

Relational Data Baseの構造設計が不完全

- 各報告書間でデータが共有されていない
- 主要なエンドポイントが各報告書に分散

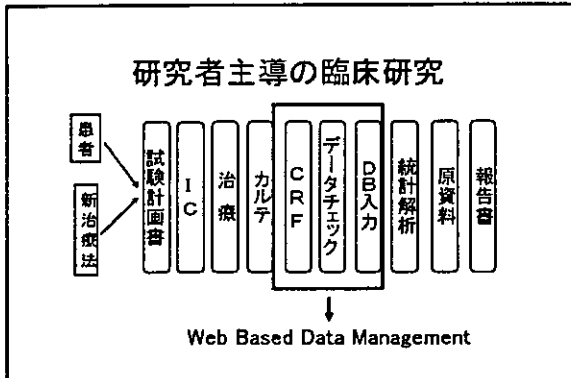
寛解導入療法報告書 コース1とコース2

共有:コース2開始日、寛解到達日、死亡日

AML97のDatabase

固定長ファイル、またはCSVファイルとして
データを利用している

- CSVファイル → エクセルで処理
- FileMakerに取り込み → レイアウト作成
- 統計解析には再度変換する



Web Based Data Management System

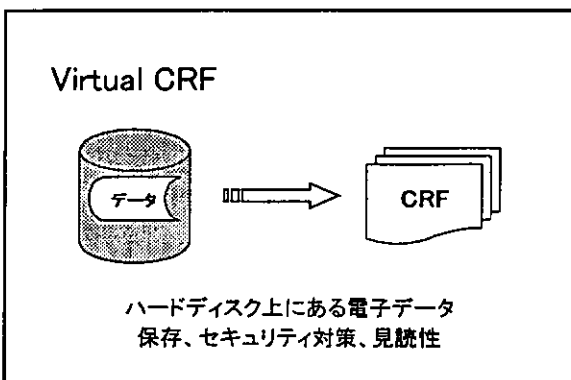
	従来型	Web
人件費	高い	安い
迅速性	遅い	早い?
24時間運用	不可	容易
自動データチェック	不可	可
プログラム開発	不要	高価
サーバ運用	不要	必要
インターネット	不要	必要

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

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?



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には限界がある

AML201データ登録システム

サーバー

Mac OS X Server v 10.2

Apache 1.3.27, Web Server Connector

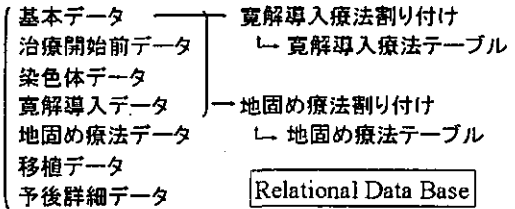
プログラム

HTML, CDML, Java Script

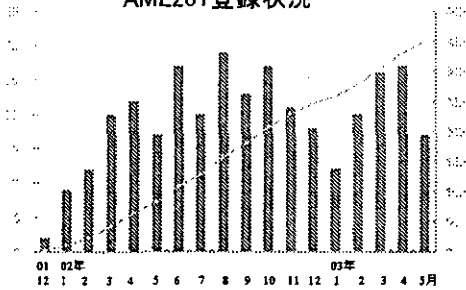
データベース

FileMaker Pro Unlimited 6.0

AML201 Database



AML201登録状況



報告書記入状況

治療開始時報告書	213例 (61%)
染色体検査結果報告書	209例
寛解導入療法報告書	189例

診断確定日と登録日

最小値	-13 日	1 件	2002.10.03
	-2 日	1 件	
	-1 日	2 件	
	0 日	91 件	
中央値	1 日	54 件	2001.11.30
	2~7 日	70 件	
	8~17 日	4 件	2002.06.07
最大値	189 日	1 件	2002.01.07
	367 日	1 件	

登録日と治療開始日

最小値	-364 日	1 件	2003.1.09
	-1 日	1 件	
中央値	0 日	40 件	2002.1.10
	1 日	117 件	
	2~7 日	64 件	
最大値	8~23 日	3 件	2002.9.23
	2558 日	1 件	

完全寛解の判定

	1st RIから	2ndRIから	血球回復日から
1回で寛解			
最短	-2545 (21)		-731 (14名)
中央値	30		3
最長	400 (72)		31
1回で寛解			
最短	55	24	-4 (2名)
中央値	68	32	1
最長	114	68	15

治療開始時報告書の記入時期

登録時	8	6ヶ月以内	19
1ヶ月以内	73	1年以内	5
2ヶ月以内	99	1年以後	1
3ヶ月以内	22	未記入	140

報告書の入力状況

	最短	中央値	最長
治療開始時報告書	0	35	448
染色体検査結果報告書	9	40	13761
寛解導入療法報告書			351
第1コース	22	42	13761
			434
第2コース	45	85	13696
			328

パソコンの時刻設定の確認

報告書の登録日は、パソコンの時刻設定を元に自動的に表示されます。

症例登録時はサーバーの時刻で登録

パソコンの時刻設定を確認して下さい。

報告書送信前に、入力欄を確認して下さい。

Ara-C投与量と日数

投与量(mg/m ²)	例数	投与日数(日)	例数
- 99	1	1	1
100	164	4	1
101 - 150	8	5	2
151 - 200	21	6	1
		7	188

IDR投与量と日数

投与量(mg/m ²)	例数	投与日数(日)	例数
12	79	1	1
13 - 19	9	3	91
20 - 24	8	5	1
		7	3

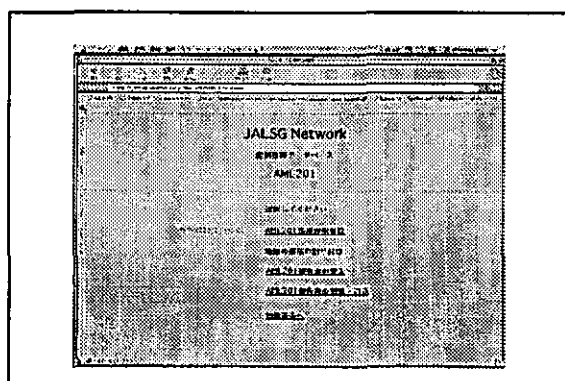
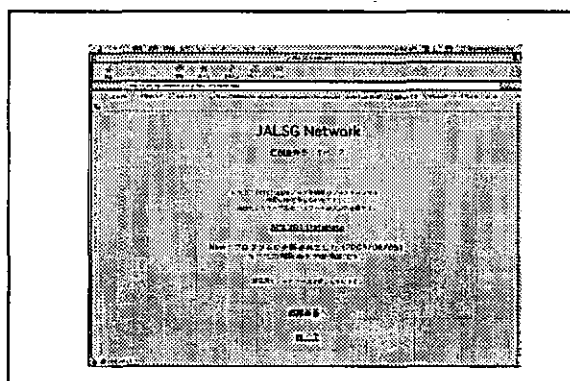
DNR投与量と日数

投与量(mg/m ²)	例数	投与日数(日)	例数
- 50	3	4	1
50	82	5	93
51 - 99	11	7	1

薬剤投与量の記入

体表面積辺りの投与量を記入する

mg/m²



AML201の全機能が稼働

AML201新規症例登録
地固め療法の割り付け
AML201報告書の記入
AML201報告書の閲覧・訂正

報告書の訂正

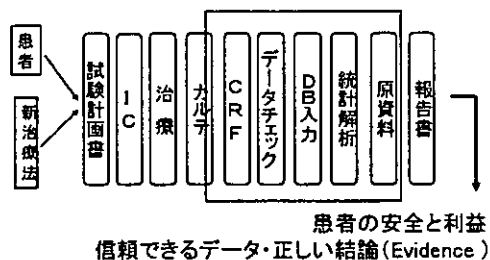
治療開始時報告書
染色体検査結果報告書
寛解導入療法報告書(第1コース)
寛解導入療法報告書(第2コース)

(地固め療法の割り付け)

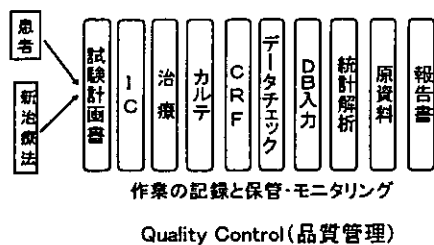
報告書の入力と訂正

地固め療法1報告書
 地固め療法2報告書
 地固め療法3報告書
 地固め療法4報告書(D群のみ)
 HLA検査結果報告書
 造血幹細胞移植報告書
 予後報告書

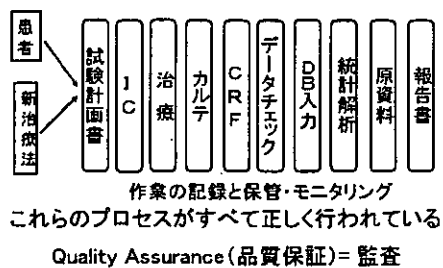
研究者主導の臨床研究



研究者主導の臨床研究



研究者主導の臨床研究



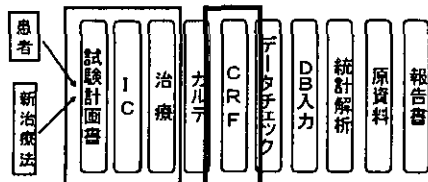
データ入力項目

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

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

研究者主導の臨床研究



CRFを十分に検討する

AML201の登録データの簡略化

治療開始時報告書

114 → 38 項目

Surface Marker解析はデータを収集

染色体検査結果報告書

報告書の収集も行う

寛解導入療法報告書(I, II)

80 → 54 項目

地固め療法報告書(I, II, III, IV)

52 → 39 項目

定期的なデータマネジメント

AML201での計画

定期的(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

→ Webでは変更不可

データマネジメント予定

2003年6月: 寛解導入療法終了まで

治療開始時報告書

染色体検査結果報告書

寛解導入療法報告書(I, II)

データの打ち出しと確認(施設への送付)

これからのJALSG臨床試験

Timelyなデータモニタリング

施設監査

データモニタリング

厚生労働省科学研究費助成金

(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

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

(臨床研究実施チーム)

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
「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7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16年3月6日（土）11:00～13:00

場所：東京

司会：金丸昭久、大西一功

I. 第7回研修会開催にあたって：愛知県がんセンター 大野 竜三

11:00-11:10

II. JALSG データマネージメント- 改善案の合同検討 - :長崎大学 宮崎 泰司

金沢大学 大竹 茂樹

11:10-13:00



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

**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」**

- ◆ データ・マネージメントなどが可能になった
- ◆ 15,000円/登録症例
⇒ CRCの雇用に活用して欲しい
- ◆ 平成17年度以降も継続させたい

質の高い臨床研究

- ◆ 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

GCPに則った倫理的臨床研究

- ◆ ヘルシンキ宣言に則った臨床研究
- ◆ プロトコールの 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
- ◆ インフォームド・コンセント(登録前、治療前)
- ◆ 書面による同意(ヘルシンキ宣言では口頭も可)
- ◆ 患者さんの安全性を確保

ICH-GCP 遵守は絶対必要だが

- ◆ 規則を作ると、規則とおりにする国民性
 - ・ 治験などでは細部にこだわりすぎ?
 - ・ 倫理性と科学性が重要
- ◆ 緑 ゆうこ
『イギリス人は建前がお得意』(紀伊国屋書店, 2002年)
「当たり前だが、立派な建前のあるところには必ず裏に本音がある。それを知らずに建前だけを本気にして真似をしたら、日本人は丸損をしてしまう。」

JALSG 臨床研究

- ◆ エビデンスのない外国の結果を鵜呑みにすることなく、科学的批判精神を持って冷静に対応しよう
 - ⇒ t(8;21) の予後と high-dose Ara-C
 - ⇒ APLの地固め療法後の維持療法
- ◆ 流行に直ぐ飛びつかないようにしよう
- ◆ 苦勞はあるが、エビデンスを作って行こう

JALSG 国際的臨床研究

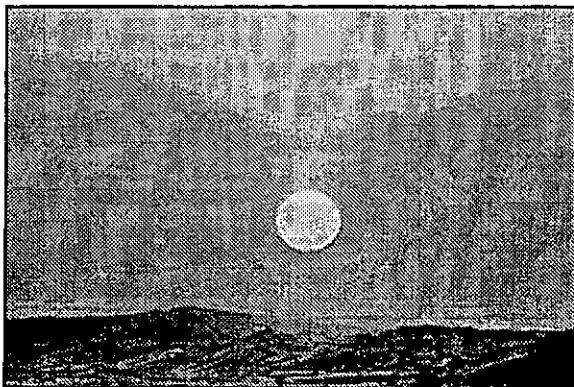
- ◆ 国際的一流誌に採択される臨床研究
- ◆ エビデンスを示しうる臨床研究
- ◆ エビデンスを作りうる臨床研究か否か
プロトコール作成段階から考える
 - ⇒ エビデンスを示しえない臨床研究は最初から計画しない

JALSG 臨床研究の成果

- ◆ 国際的一流誌への発表
- ◆ 分担して執筆
- ◆ 過去の膨大なデータの利用
 - ☞ 宝の持ち腐れ

JALSG が目指すべき 質の高い臨床研究

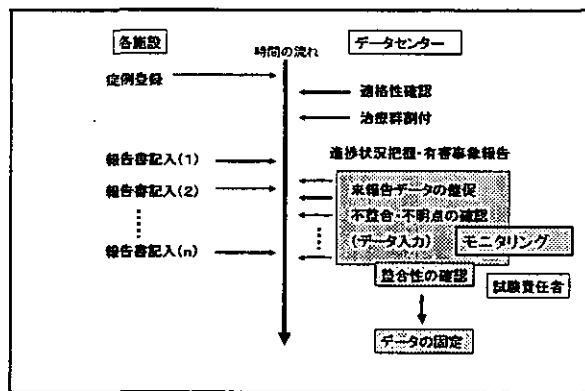
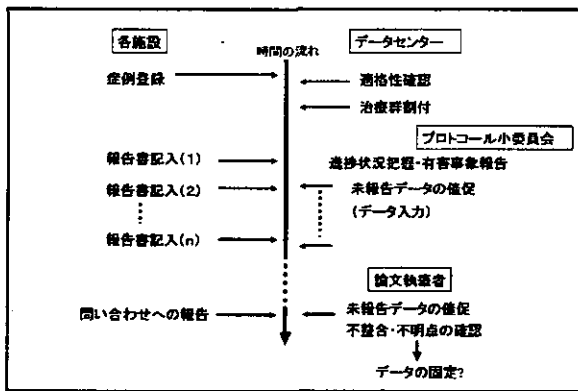
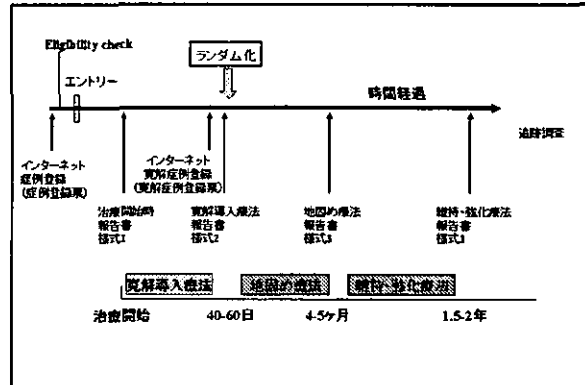
- ◆ 世界に通じる高レベルのエビデンスを提供できる臨床研究
- ◆ その成果を厚生労働省の認可や適用拡大に利用しうるような質の高い臨床研究
- ◆ そのためには、GCP に則った臨床研究、すなわち倫理的かつ科学的な臨床研究



第7回JALSG研修会平成16年3月6日
 -JALSG臨床研究の質的向上を目指して-

打ち出しフォームを用いたデータ確認作業について

長崎大学原研内科
 宮崎 泰司



終了したプロトコルについて (97 series, AML, APL, ALL)

データの信頼性をどの様にして担保するか
 プロトコル治療終了理由をどの様に判定するか
 → 長崎が担当

データマネージメントとして

モニタリングをどの様に実施するか
 → 大竹先生がAML201で実施

◆モニタリング

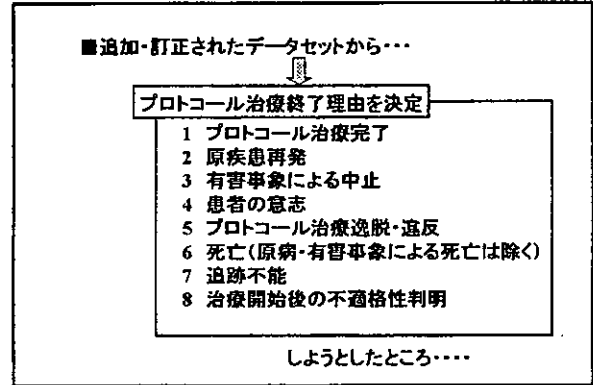
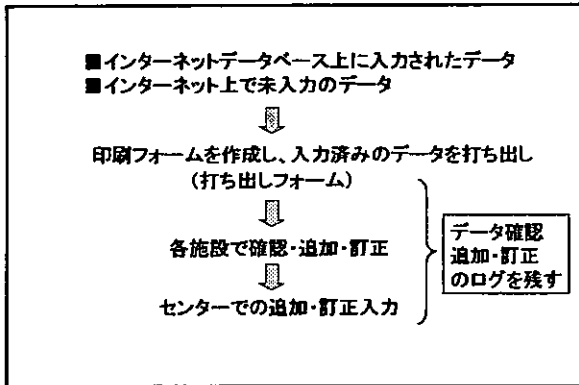
- ✓ 進行中のトライアルに対して
- ✓ あらかじめ定めた方式で
- ✓ 実施状況を観察する

⇒ 終了したトライアルに対してはモニタリングはできない

しかし...

データ固定前にデータ確認作業が必要

⇒ 打ち出しフォームを用いた確認作業を実施



様々な問題に気がきました…

- 1 データの取り方・エンドポイントの設定
- 2 プロトコールの形式
- 3 有害事象の取り扱い
- 4 施設の問題

など……

◆適格性の遵守

◆プロトコールで問われているエンドポイントの理解
地固め療法の無作為割付と移植群の比較

◆一旦登録された症例は「ドロップアウト」は原則としてない
規定外の治療を施しても予後等の情報は提供する

◆プロトコールの遵守
非寛解なのに地固め療法割付を受ける？
治療開始後登録
--有害事象などで規定外治療を行うのは当然！

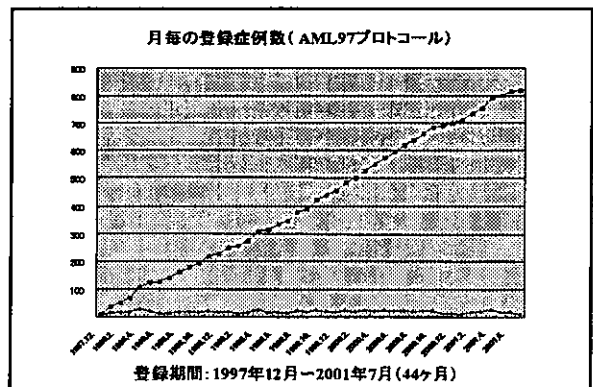
◆プロトコールの遵守(2)

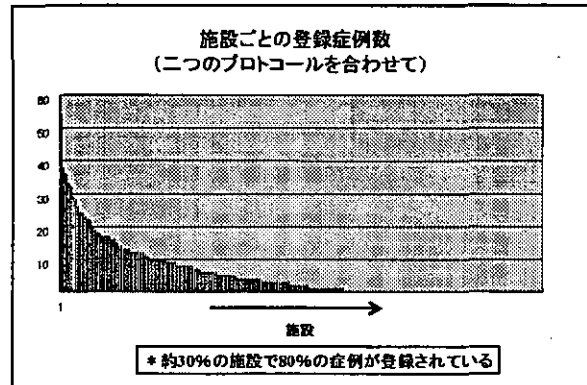
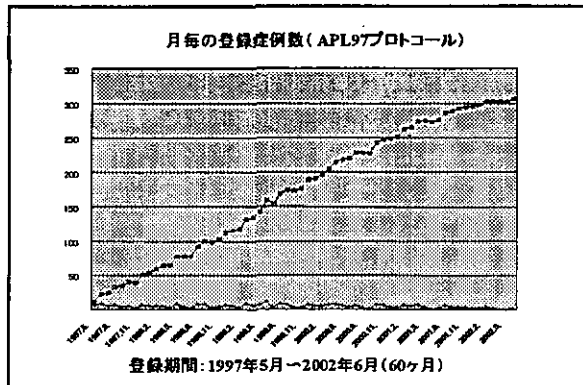
有害事象の取り扱い
プロトコール実施中の報告数より
CRFでの有害事象が多い

↓

報告数のみではなく、その取り扱いに関しても
JALSGとしてのルールが設定される必要がある

◆施設間格差
症例登録数の問題



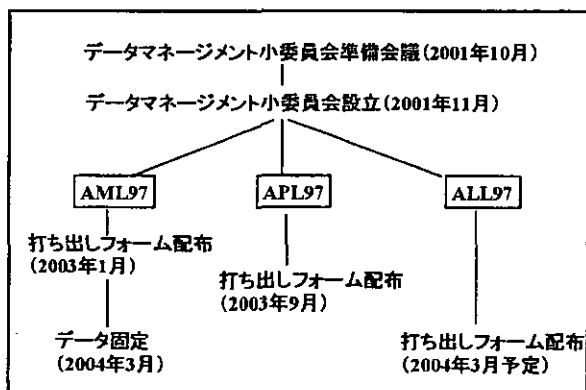


打ち出しフォームを用いたデータの確認作業で得たものは..

- ✓各症例のデータ確認・訂正・入力にログが残った
- ✓データの原本が確定した(データ固定)
- ✓重要なエンドポイントデータについては中央で確認ができた

- Case Report Form (CRF)の作成協力
 - エンドポイントの設定にあった情報の収集
 - 記入しやすいフォーム
 - 必要な情報に限定した収集
 - ↳ プロトコル作成時に解析計画書を作成する
- 進行中のプロトコルに対するモニタリングの確立

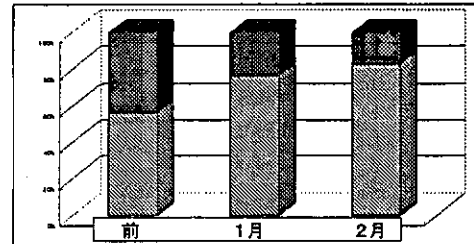
ALL97はもう一度打ち出しフォームでやります
ご協力の程よろしくお願い致します



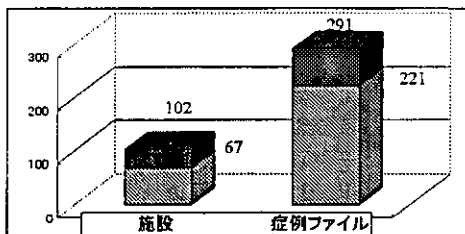
AML201データ入力に関して

第7回JALSG研修会
金沢大学医学部保健学科
大竹茂樹

データの登録状況 治療開始前データ



データの回収状況



データの登録状況

	前	1月	2月
総登録症例数	509	509	509
治療開始前データ	287	389	421
染色体結果	306	404	431
寛解導入療法1	276	387	418
寛解導入療法2	56	100	114

データ記入時の注意

- 検査日が不明
末梢血と骨髄の検査日が未記入
- 染色体核型の記載
核型（陽性細胞数／検査細胞数）
- 薬剤投与量
体表面積当たりの投与量 (mg/m²) を記載
- 完全寛解の判定
好中球、血小板の回復が必要

Web入力上の問題点

定義が明確でないため入力が困難な場合
白血球1000/ μ 以下の期間

7 or 8日 ?

日付	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
WBC	5000	2000	500	300	200	100	100	300	600	1100	2300	5000

9 or 10日 ?

日付	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
WBC	5000			300			100		600		2300	5000

Web applicationのバグ

- 必須項目が抜けていると、データ送信時にクリアされる(CML99)
- 検査値の単位の間違い(FDP)
- 入力桁数の制限
 - 9999 4桁しか入らない
 - 105.5は入らない

気づいたものがあれば、随時ご連絡ください

プロトコール作成時のお願い

登録データの吟味
欲張らずに、必要なデータのみ集める
間違いの多いデータは集めても使えない

治療法の吟味と同じ比重で登録データも
議論する必要がある

