

NINDS Guideline for Data & Safety Monitoring in Clinical Trials



- NINDSが出資している臨床試験のガイドライン
- モニタリング計画を含めた研究計画で申請
- NINDS自身もモニタリングに関与
- 研究の規模、複雑さ、リスクの度合いによって適切なレベルのモニタリング計画を立てる
- 高度に実験的な治療を行う場合はDSMB※設置
- モニタリング担当は、研究と無関係で利益相反のない臨床医

※DSMB : Data & Safety Monitoring Board
効果安全性評価委員会

様々なモニタリング計画



- 進捗状況のモニタリングは全研究で実施
(研究者自身が実施してもよい)
- 研究参加者にminimal riskを越えるリスクがかかる研究では、独立したモニター責任者による安全性モニタリングが必要
- 治験と同様、臨床試験でも研究協力者の参加が不可欠
- 治験で実施するような、施設での直接閲覧は臨床試験では実施困難。「抜き取りチェック」くらいが妥当な範囲か

モニタリング計画の例



1. 試験の進捗状況

被験者登録数（月別、累積、施設毎など）

- データ収集状況と記載内容（未記載項目など）
- 試験中止例、脱落例の理由と頻度、転帰など
- 各施設のプロトコール遵守状況
（選定基準逸脱例の登録、併用禁止薬の使用、検査漏れなど）
- 被験者の治療遵守状況（薬の飲み忘れ、来院忘れなど）

研究者は報告を受け取り、問題があれば対応策を検討

モニタリング計画の例



2. 安全性のモニタリング

- 研究中に起こった有害事象を、研究による介入との関連の有無に関わらず収集
- 重篤な有害事象（通常は、死亡・死亡の恐れ・入院または入院期間の延長等）はその都度情報収集し、介入との因果関係を検討、必要に応じてプロトコールや説明文書を改訂。すべての参加施設にも連絡
- 他の有害事象は、定期的に集計し、頻度、内容等を検討

重要なのは研究者と独立した第三者が検討すること

参考：臨床研究のQC/QAの2方法



“Concept Paper: Quality in FDA-regulated clinical research”

(<http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/clinicalresearch.html>)

- ガン共同研究グループスタイル
 - グループの参加施設がほぼ固定(経験豊富)
 - 参加施設は共通SOPでレベルをそろえる
 - 定期的に施設をモニタリング(施設ベース)
 - DMIは原則としてセントラルモニタリング (on-siteモニタリングは、数例をピックアップ)
- 治験スタイル
 - 全実施施設にモニターを配置(研究ベース)
 - DMIは原則としてon-siteモニタリング

参考：ガン共同研究グループスタイル



- 治験スタイルに比べて安価
- 参加施設がある程度固定している場合に有効
- QC/QA部門の準備として
 - 施設の共通SOP
 - モニタリング委員会の設立
 - 参加施設への継続的研修
 - 新規施設の事前訪問(オプション) 等



データマネジメントとは？

「データを集める」ということ



カルテ

・・・書き間違い、読めない字



・・・写し間違い、入力ミス

症例報告書

・・・記載もれ



データベース

・・・内容を信頼できますか？



解析結果→研究の結論

・・・ホント？

データマネジメントの意義



<Garbage in, garbage out >

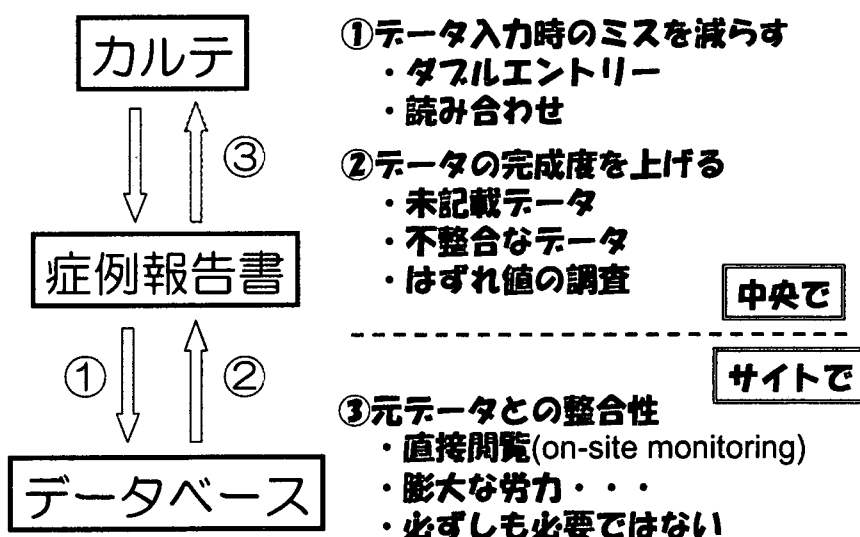
(cf. Garbage in, gospel out)

- ヒューマンエラーを防ぎデータの品質を管理すること
- データベースの完成度を高め、正しい結果を得ること

それともう一つ・・・

参加してくれた被験者の好意、全ての研究協力者
や研究者の労力、かかった資金を無にしないこと

データマネジメントの作業



データマネジメントとモニタリング



- 企業治験では
 - モニターさんが全例カルテチェックして、CRFとつき合わせている
 - それでもDMからクエリ(問い合わせ)は発生
 - 「集めたいデータ」を「望みの形式」で集めるためには、両者の活動が必要
- 自主臨床研究では
 - データマネジメントもモニタリングも、行為の目的と方法が理解されていないのが現状



ところで・・・

忙しいのに治験をするのは大変



なぜ、治験をしないとイケないの？



「日本では治験をしないで、欧米・中国・韓国・シンガポール等のデータを信じたらいいんじゃない？」

「米国FDAが承認した薬剤・医療機器は、そのまま日本でも使ったらいいんじゃない？」

市販薬の安全性



◎米国の場合

	1993		2001
申請→承認	27ヶ月	→	14ヶ月
	1993-96		1997-2001
承認後の回収 (market withdrawal)	1.56%	→	5.35%

(JAMA 2004; 292: 2647-2650)

米国のmarket withdrawal



薬品名	効能・効果	撤退理由	承認	撤退
Fenfluramine, Dexfenfluramin	抗肥満薬	◎心臓弁膜異常 (服用者の35%) 肺高血圧症	1959 1996	1997
Cerivastatin (セリバ)	コレステロー ル降下	横紋筋融解	1997	2001
Rofecoxib (VIOXX)	非ステロイド 系鎮痛薬	心血管リスク増大	1998	2004
Pergolide (ペルマックス)	抗パーキンソ ン薬	◎心臓弁膜異常 (非服用者の7倍)		2007

PergolideとCabergoline



	米国使用量	国内使用量
Pergolide (ペルマックス)	3mg/日	> 1mg/日
Cabergoline (カバサール)	3mg/日	= 2-4mg/日

国内ではむしろ用量が米国と同等のCabergolineの方が
弁膜疾患が増加するという報告もすでに出ている
(*Neurology* 2006; 67: 1225-1229)

まとめ その1



- 医薬品・医療機器なしに現代社会はやっていけない！！
 - 完成品は「食糧」と同じように国民が生存する上で不可欠.100%他国に依存するのは、自分の国の健康を他国の手に委ねることと同じでは？
 - 開発力は「原油」と同じように社会の生産的活動上不可欠. 国際社会において、ライフサイエンス領域における一定の発言力を維持するためには、自国における開発力の裏づけが必要.

では、臨床研究は何のためにするの？



- 倫理委員会やらなにやら、手続きが多くてめんどくさい
- 結果が出るまでに何年もかかる上に、結局1本しか論文にならないので、効率悪い
- マウスは思い通りになるけど、患者は思い通りの結果を出してくれない・・・



「基礎研究だけやってるほうが、面白いし効率いいし、論文書けるし、周囲が認めてくれる」
「学位のための仕事には時間がかかりすぎて、大学院生にやらせることができない」

抗血小板剤の用量差



- アスピリン： 欧米と国内で差なし
(国内治験なし)
- チクロピジン： 米国 500mg/日
国内 200mg/日

→ 用量差の根拠を示す国内エビデンス欠如

tPAの用量差：J-ACT試験の成績



(Stroke 2006; 37: 1810-1815)

用量	J-ACT (2004)	NINDS(1995)	
	0.6mg/kg (オープン試験)	0.9mg/kg	placebo
3ヶ月後予後良好(mRS:0-1)	37%	39%	26%
症候性 頭蓋内出血	5.8%	6.4%	0.6%
死亡	0.9%	2.9%	0.3%

アルガトロバンの用量差



HIT/HITSの予防・治療

● 米国承認用量： 開始用量 $2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
→APTTを投与前の1.5~3倍に

● HIT情報センター試案（=国内使用経験）：
開始用量 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
→APTTを投与前の1.5~2倍に



医師主導治験では「開始用量 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、APTTを投与前の1.5~3倍」とし、投与中に薬物血中濃度を測定、投与量-血中濃度-APTTの関連を検討

「公共の健康増進」



ORIGINAL ARTICLE

The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery

Dennis T. Mangano, Ph.D., M.D., Iulia C. Tudor, Ph.D., and Cynthia Dietzel, M.D., for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation*

ABSTRACT

BACKGROUND

The majority of patients undergoing surgical treatment for ST-elevation myocardial infarction receive antifibrinolytic therapy to limit blood loss. This approach appears counterintuitive to the accepted medical treatment of the same condition — namely, fibrinolysis to limit thrombosis. Despite this concern, no independent, large-scale safety assessment has been undertaken.

METHODS

In this observational study involving 4374 patients undergoing revascularization, we prospectively assessed three agents (aprotinin [1295 patients], aminocaproic acid [883], and tranexamic acid [822]) as compared with no agent (1374 patients) with regard to serious outcomes by propensity and multivariable methods. (Although aprotinin is a serine protease inhibitor, here we use the term antifibrinolytic therapy to include all three agents.)

N Engl J Med 2006;
354:353-365.

Aprotininの
(トラジロール)
いわゆる第IV相試験
観察研究！！

「公共の健康増進」



The Value of Phase 4 Clinical Testing

Gus J. Vlahakes, M.D.

Since its inception in 1988, the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group has examined a number of critical issues concerning the outcomes of cardiac surgery and anesthesia. The group's database is a powerful research tool. Its power derives from the high quality of the participating institutions, the capability of these institutions to recruit a large number of patients, and an absence of potential conflict of interest, in part due to the large number of participating institutions and investigators.

where. On the surface, this study might appear to be of interest only to those in the specialty fields of cardiac surgery and cardiac anesthesia. However, the importance of this study goes beyond the specific findings of the use of aprotinin to limit blood loss in patients undergoing cardiac surgery. Surgeons and anesthesiologists have long questioned whether the use of aprotinin increases the risk of renal dysfunction and thrombosis.³ As a consequence, their use of this drug has ranged from use in all patients to min-

N Engl J Med 2006; 354:413-415 (Editorial)

→製薬会社と独立に第IV相試験を実施する重要性を強調

Aprotinin : その後の顛末



The screenshot shows the FDA website with the following content:

FDA News

FOR IMMEDIATE RELEASE
 FD-19
 February 8, 2006

Media Inquiries:
 Susan Crezan, 301-627-6242
 Consumer Inquiries:
 800-DIY-FDA

FDA Issues Public Health Advisory for Trasylol

The Food and Drug Administration today issued a Public Health Advisory stating doctors who perform heart bypass surgery, and their patients, that Trasylol (aprotinin injection), a drug used to prevent blood loss during surgery, has been linked in two scientific publications to higher risks of serious side effects including kidney problems, heart attacks and strokes in patients who undergo artery bypass graft surgery.

"FDA is conducting a thorough evaluation of the safety profile for this drug in light of the recent publications," said Dr. Steven Galson, Director of FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "We're working to evaluate the potential risks and determine whether there is a need for further action. In the meantime, we advise providers to carefully assess the benefits and risks of the drug for their patients."

FDA advises health care providers to be aware of the following:

- Physicians who use Trasylol should carefully monitor patients for the occurrence of toxicity, particularly to the kidneys, heart or central nervous system and promptly report adverse event information to Bayer, the drug manufacturer, or through the FDA Medwatch program.
- Physicians should consider truncating Trasylol use to those situations in which the clinical benefit of reduced blood loss is essential to medical management of the patient and outweighs the potential risks.
- FDA is working with the manufacturer to examine the safety and benefits of Trasylol in light of the recent data and the evolving

バイエル、トラジロール(R)の販売を一時停止 - Chruszofa Barbara's Explorer

ファイル 編集 表示 新規入力 ツール ヘルプ

アドレス http://www.japancorp.net/japan/article.asp?Art_ID=40617

JCN Japan's Corporate News **NETWORK**

English, 日本語, 中国語(簡体、繁体), 韓国語

ACNNEWSWIRE JCNNEWSWIRE

プレスリリース バイエル薬品株式会社

文字サイズの変更 小 中 大

バイエル、トラジロール(R)の販売を一時停止

Leverkusen, Germany, Nov 6, 2007 - (JCN Newswire) - ドイツ連邦医薬品医療機器庁(BfArM), 米
 国食品医薬品局(FDA)およびカナダ保健省(Health Canada)の厚生当局からの指示に倣い、本日、バ
 イエルはトラジロール(R) (一般名: アプロチニン注) の販売を、カナダで現在実施中のBARTと呼ばれる同
 剤の臨床試験データの集計が終わり、その評価がはっきり解析されるまで一時的に停止すると発表しま
 した。この決定は、BfArMからの指導およびFDAによる推奨に基づいたものです。BARTは、高リスクの心臓
 外科手術を受ける患者さんを対象とした無作為比較試験です。

バイエルは、BARTの試験結果が明らかになり次第、関連当局とともに、トラジロールのリスク&ベネフ
 イットに関する情報を更新します。そして、その時点で、トラジロールの販売について再度検討する予定で
 す。FDAならびにカナダ保健省などは、このトラジロールの販売一時停止期間中に、その領域の医師か
 らトラジロール使用の要求があった場合の対処について、バイエルと共同で実施要綱を作成すること
 を決定しています。バイエルは、関連当局とともに、使用の対象となる患者さんの条件など詳細なプラン
 を計画中です。

インターネット

参考：製薬会社の株価



Merck社の株価

Merck社とRofecoxib

- Cox-2 inhibitor
- 1998 FDAが承認
- 2004 心血管リスク増大のため大規模臨床試験が早期中止
- 2004/9 販売中止発表

参考: N Engl J Med 2004;351:1707等

まとめ その2

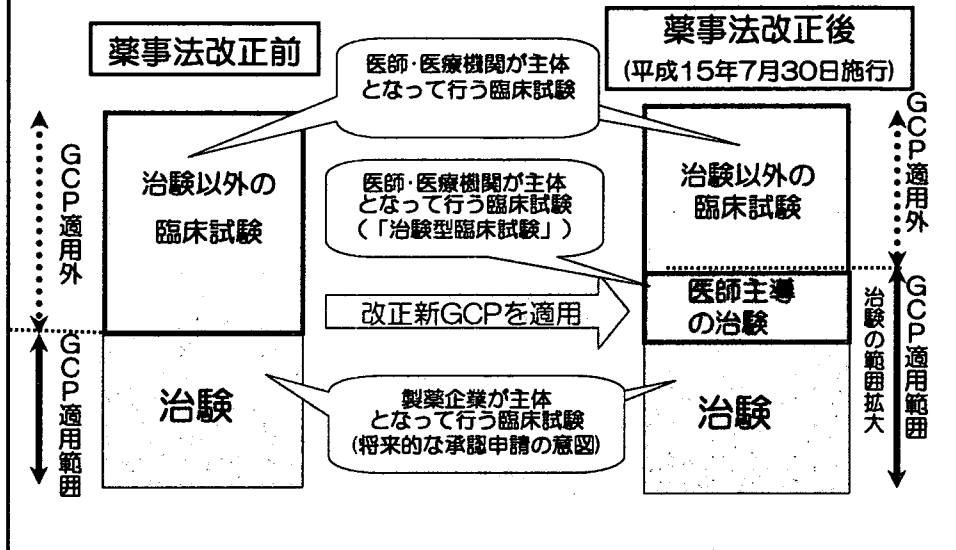


- なぜ自主臨床研究をするのか
 - 新薬のほとんどは、市場に出た時点では、臨床現場における有効性も安全性も確立できていない。第Ⅳ相試験による評価が不可欠
 - 医師の治療手段の開発と評価を人（企業）任せにしているのは、医師が本当に必要なものは得られない
 - TRなど、企業が不得意なジャンルの研究は医師（研究者）が実施しなければ発展しない

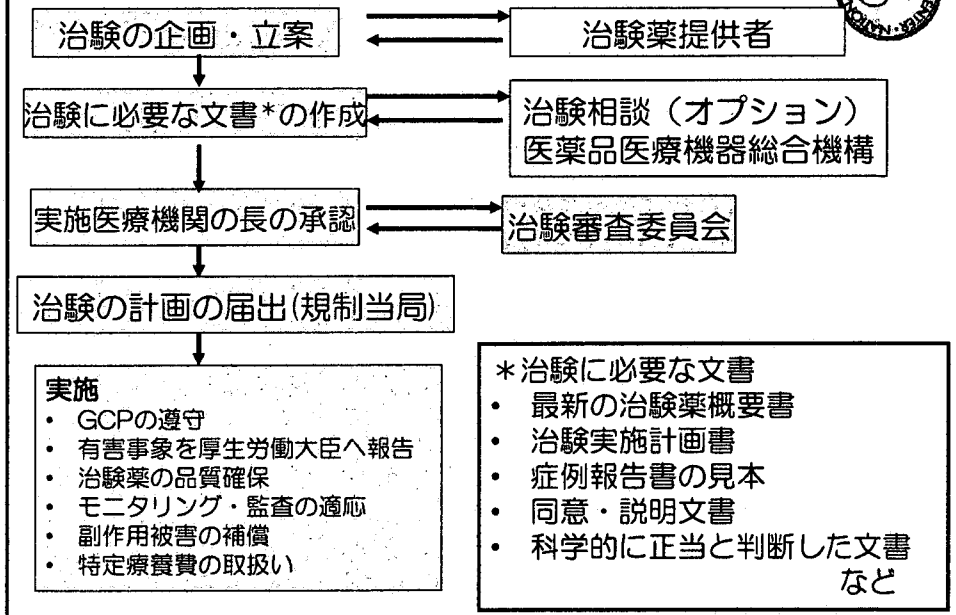


で、医師主導治験ですが・・・

医師主導治験と自主臨床試験



医師主導型治験の流れ



HITは出血に次いで多い ヘパリンの副作用

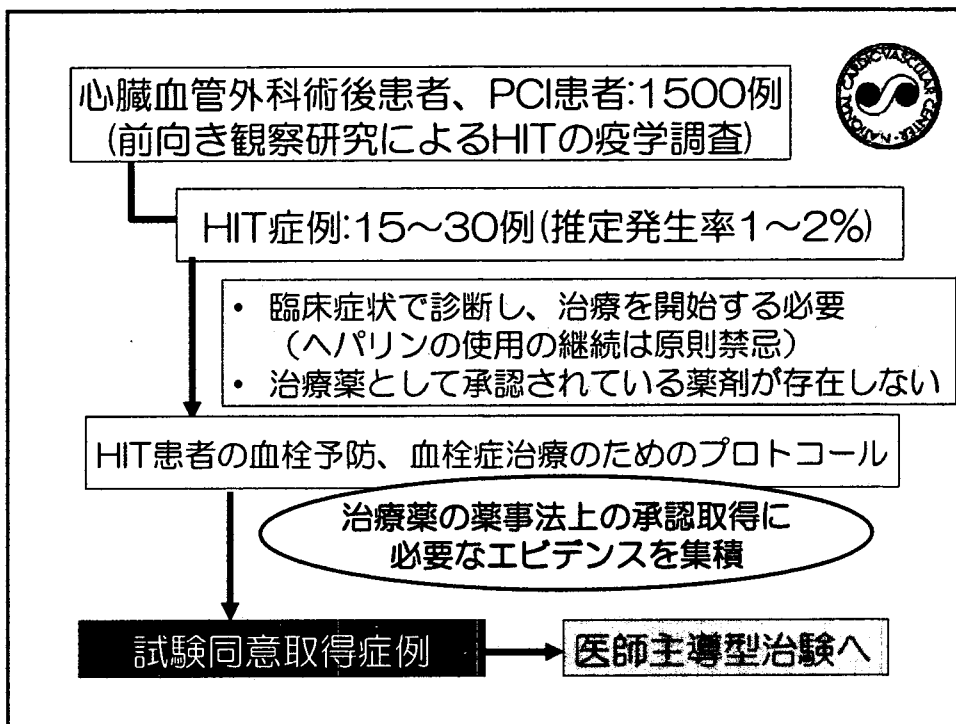


1. ヘパリン(未分画、低分子を問わない)を投与中・後に血小板数が減少する(血液透析の様に間歇的投与や、点滴回路のヘパリンロックも含まれる)
2. 血小板数が減少するにもかかわらず、しばしば、動静脈血栓・塞栓を合併する
(Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: HITTS)
3. ヘパリンの投与中止により血小板数が回復する

日本におけるHITの現状と問題点



- 急性冠症候群に対する一つの臨床疫学調査研究がなされているのみで、他は症例報告である
- 疾患に対する認識の低さにより、見逃され過小に評価されている可能性がある
- HITに対する治療薬として薬事法上承認されたものは無い
- HITに関する臨床検査として薬事法上承認されたものは無い
- 従って、診断・治療の両面にわたり、その対策が急務となっている



アルガトロバンの日米間の用量差

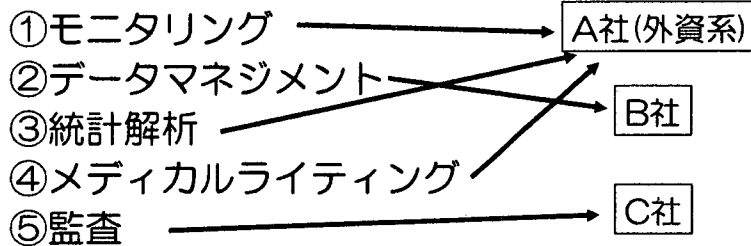
- HIT/HITSの予防・治療
米国承認用量：開始用量 $2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
→APTTを投与前の1.5~3倍に
- HIT情報センター試案（=国内使用経験）：
(<http://www.hit-center.jp/contents/top.php>)
開始用量 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
→APTTを投与前の1.5~2倍に

医師主導試験では「開始用量 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、APTTを投与前の1.5~3倍」とし、投与中に薬物血中濃度を測定、投与量-血中濃度-APTTの関連を検討

CROの選定と契約（1）



- 日本医師会治験促進センターとともに選定
- 委託業務



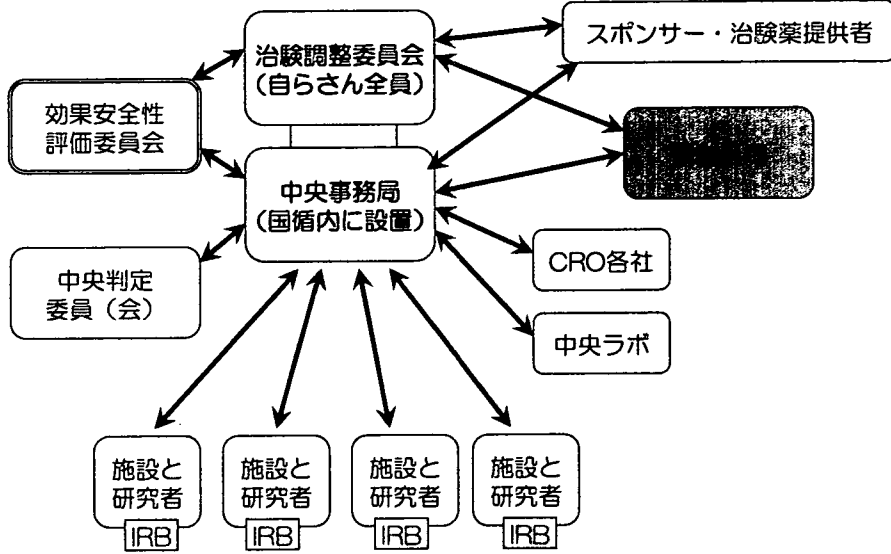
- 外資系のA社と契約書の内容で数ヶ月にわたって交渉、他社を選定しなおす寸前に契約成立
→この間A社に委託するはずの業務を自分たちで対応

CROの選定と契約（2）



- その他の委託業務
 - ①治験届作成・提出補助
 - ②安全性情報取り扱い補助・当局届出業務補助
 - ③中央ラボ(薬物血中濃度・HIT抗体)
→中央事務局経費の一部で独自に委託
- 複数の「自らさん」とCROとの契約形態についてモデルがなく、各方面に聞き合わせながら手探りで決定

医師主導治験の組織構築

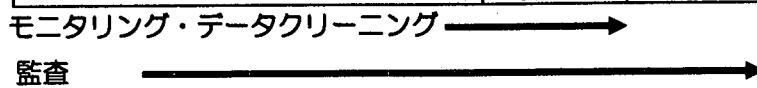


ARG-HIT-CVDの3年間



15年度		16年度			17年度		
12	2	4	1	3	9	10	
計画立案	大規模ネット		IRB承認	治験届①	治験薬搬入	治験届② 登録	

17年度		18年度		
11	4	10	12	3
症例登録期間		効安委員会	症例検討会	統計解析 作成



未知の領域：治験期間終了後



- 効果安全性評価委員会と症例検討会を短期間に「二重」開催し、混乱
 - 効果安全性評価委員会との役割分担等を事前に決定せずに、症例検討会を急遽開催
 - 効果安全性評価委員会に、HITの診断の妥当性について全被験者「保留」とされ、再度各施設を訪問調査しレポート作成、提出
- 総括報告書作成後に症例の取り扱いミスが発覚
 - 一旦作成した総括報告書を再度訂正（研究期間終了後のため、資金繰りに困難）

苦勞の成果はでるのか？！



- 2007年9月末に三菱ウェルファーマと第一三共より共同で承認申請（三菱ウェルファーマの合併直前）
 - 11月26日に医薬品医療機器総合機構で初回面談
 - 現在審査進行中
 - 3月にはGCP査察を受ける予定
- 苦勞はしたが、なんとか世に出せそう・・・