

高度医療評価制度について

厚生労働省医政局研究開発振興課
課長補佐 山本英紀

1. 経緯
2. 制度の概要
3. 手続き等

療養費制度の基本的な考え方

- 我が国の医療保険制度においては、国民皆保険の下、国民が負担能力に関係なく適切な医療を受けられるよう「社会保障として必要十分な医療」は公的医療保険診療として確保することを原則としている。
- 他方、患者ニーズの多様化や医療技術の進歩に対処するため、適切なルールの下に保険診療と保険外診療の併用が可能となるよう、昭和59年に特定療養費制度を設けた。

特定療養費制度

- └─ 高度先進医療
- └─ 選定療養
（患者の選択に要する必要があるサービス）

療養費制度の対象範囲

昭和59年 特定療養費制度の創設

- ・高度先進医療（平成18年～ 先進医療）
- ・特別の療養環境
- ・前歯部の矯正歯冠修復等に使用する金合金等

<p>平成4年</p> <ul style="list-style-type: none"> ・予約診療 ・時間外診療 	<p>平成6年</p> <ul style="list-style-type: none"> ・金属床総費用 	<p>平成8年</p> <ul style="list-style-type: none"> ・200床以上の病院の初診 <small>（他の医療機関からの紹介の場合等を除く。）</small> ・医薬品の治験
<p>平成14年</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療機器の治験 ・200床以上の病院の再診 <small>（他の医療機関を紹介した場合等）</small> ・薬価基準収載前の承認医薬品の投与 ・180日以上入院 <small>（一定の患者を除く。）</small> 	<p>平成16年</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬価基準に収載されている医薬品の適応外使用 ・保険適用前の承認医療機器の使用 	<p>平成20年</p> <ul style="list-style-type: none"> ・保険適用されている医療機器の適応外使用

療養費制度の見直し（平成18年）

特定療養費

- └─ 高度先進医療
- └─ 選定療養

}

再整理 治験に係る療養など、評価的なものを再整理

○平成18年10月から施行

保険外併用療養費

- └─ 評価療養
- └─ 選定療養

}

評価療養の仕組み

評価療養

「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」

健康保険法等の一部を改正する法律（平成18年法律第3号）

基本的部分
（入院基本料等）

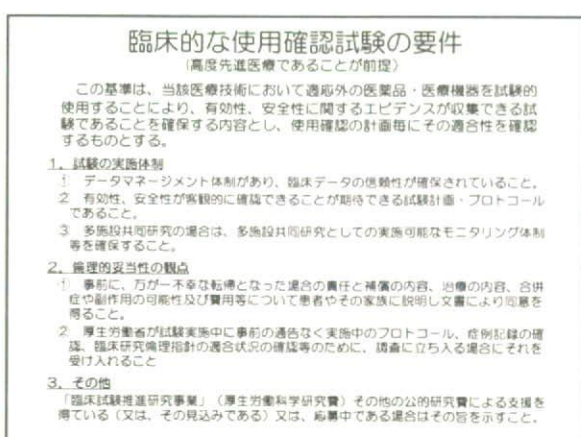
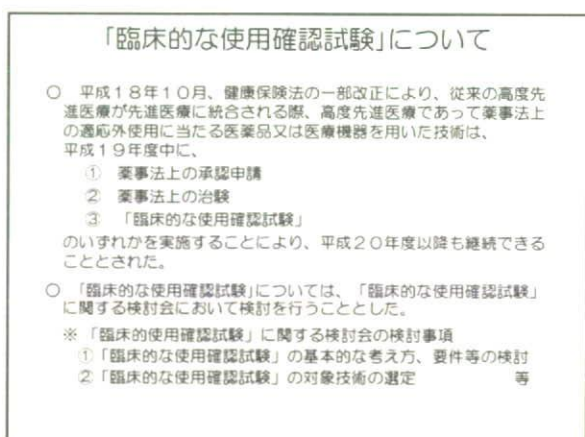
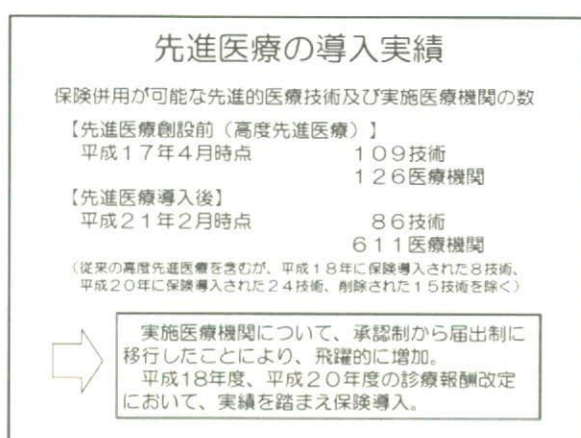
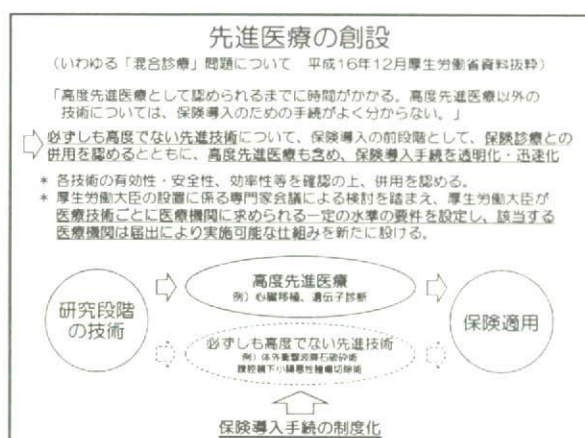
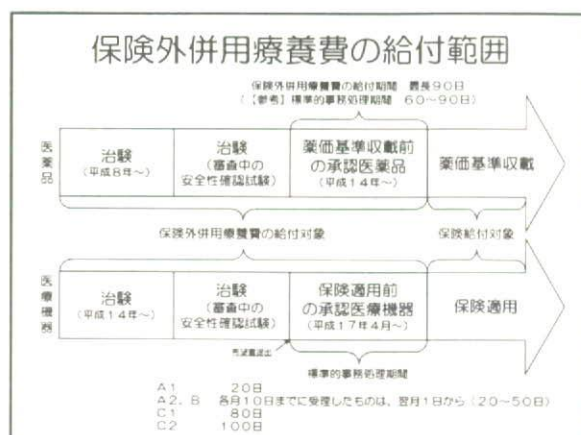
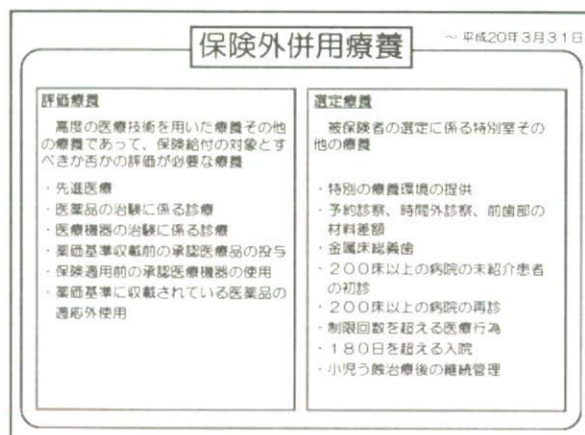
↓

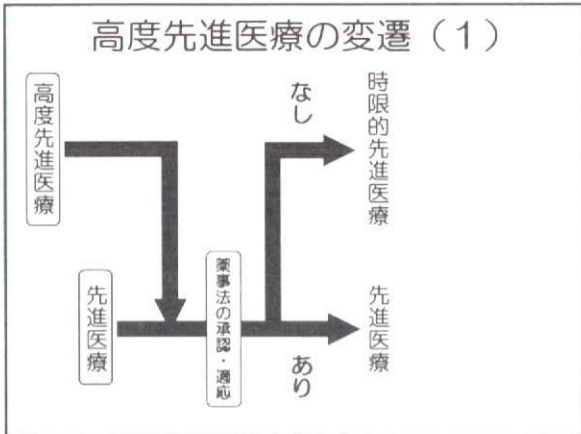
保険外併用療養費として
医療保険が適応

高度な医療技術
（手術料等）

↓

患者から費用徴収

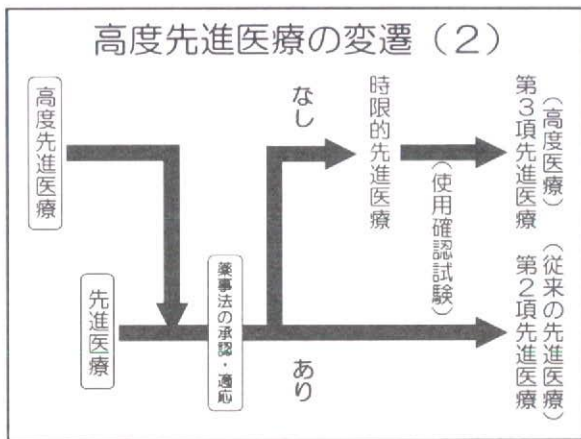




今後のさらなる取組について

(平成19年12月 経済財政諮問会議 資料抜粋)

- 「臨床的な使用確認試験」**
 - 従来の高度先進医療のうち、薬事法の承認が得られていない医薬品・医療機器の使用方法を伴うもの
 - 今年度限りで保険診療との併用を終了
 - 「臨床的な使用確認試験」の枠組みを設け、一定のルールの下に、医療機関ごとに来年度以降も保険診療との併用を認める方向で検討。
(「臨床的な使用確認試験」に関する検討会において議論。今年度中に結論)
 - 他の同様の技術についても、一定のルールの下で医療機関ごとに、保険との併用を認めていくことについて、今後検討
- 新薬・医療機器の承認のさらなる迅速化**
 - 新医薬品の上市までの期間を、2.5年間短縮(平成19年度から5年間)。そのために、(特)医薬品医療機器総合機構の審査・相談人員を3年間で倍増するなど、審査・試験相談の体制を充実強化することとしている。(平成21年度までに236人増員)
 - 国内で未承認又は適応外の医療機器について、我が国の医療ニーズの高いものを選定し試験につなげるための検討会を今後も着実に実施。



先進的な医療を保険と併用する仕組みの変遷

高度先進医療（昭和59年～平成18年9月）
高度先進的な医療技術を保険と併用可能とすることにより、多様な医療技術をいち早く国民が享受できることを可能にする。

先進医療（平成17年7月～）
施設要件が厳しいことや手続きに長期間を要する等の高度先進医療の課題を見直した新たな制度
→ 手続きの簡素化と同時に、薬事法の未承認・適応外は対象外に

高度医療（平成20年4月～）
薬事法上の未承認および適応外使用を伴う医療技術を対象とした新たな制度

高度医療の概要

目的
医療の高度化とこれらの医療技術に対する患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の承認等を得ていない医薬品・医療機器を用いた医療技術を、一定の要件の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図る。

対象となる医療技術

- 薬事法上の承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
- 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術

「高度医療」と保険上の取扱いについて

※ 本表は、医薬品の承認・医療機器の使用は、高度医療として認められた技術において用いられる場合に限定

適切な要件の下で保険併用を可能にし科学的評価が可能なデータの収集を迅速化
→ 試験・薬事申請及び保険適用等に繋げ、有用な医療技術の普及を迅速化。

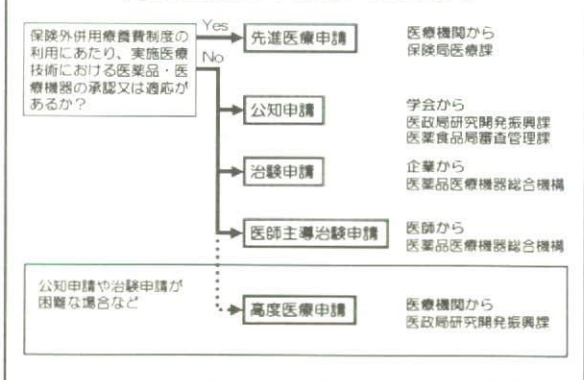
高度医療と先進医療の比較（１）

先進医療		高度医療
先進医療の技術料に係る部分は全額患者負担	保険と保険外の範囲	高度医療の技術料に係る部分は全額患者負担
第2項先進医療	保険外療養の扱い	第3項先進医療
地方社会保険事務局	提出先	厚生労働省医政局
先進医療専門家会議（保険局）	審査機関	高度医療評価会議（医政局）

高度医療と先進医療の比較（２）

先進医療		高度医療
技術ごとの要件（医師、体制等）	技術要件	技術ごとの要件（試験計画、試験記録の確保体制等）
保険医療機関	施設要件	保険医療機関であって、特定機能病院又は高度技術を実施できる病院
保険局医療課	照会先	医政局研究開発振興課

高度医療の申請までの流れ



保険外併用療養

平成20年4月1日～

評価療養	選定療養
<p>高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきか否かの評価が必要な療養</p> <ul style="list-style-type: none"> ・先進医療（「第3項先進医療」として高度医療を含む。） ・医薬品の治験に係る診療 ・医療機器の治験に係る診療 ・薬価基準収載前の承認医薬品の投与 ・保険適用前の承認医療機器の使用 ・薬価基準に収載されている医薬品の適応外使用 ・保険適用されている医療機器の適応外使用 	<p>被保険者の選定に係る特別室その他の療養</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特別の療養環境の提供 ・予約診療、時間外診療、前歯部の材料差額 ・金属床鋸歯 ・200床以上の病院の未紹介患者の初診 ・200床以上の病院の再診 ・制限回数を超える医療行為 ・180日を超える入院 ・小児う蝕治療後の継続管理

詳しくは、厚生労働省のホームページをご覧ください。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan01.html>

ご清聴ありがとうございました。

臨床試験は 試験デザイン がすべて

GCPの基本的考え方

- ↓ 被験者の人権、安全および福祉の保護
- ↓ 治験の科学的な質の確保
- ↓ 治験の成績の信頼性の確保

↓

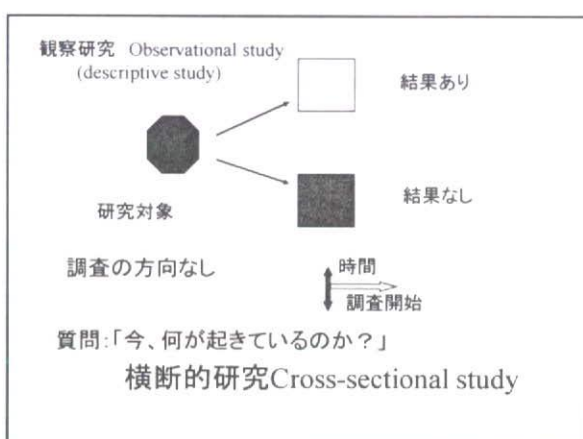
治験の手順や遵守事項を規定
(ヘルシンキ宣言「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」がベース)

エビデンスのレベル分類と推奨グレード

日本疫学疫学評定機構(Minds)による

エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)	
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	I以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

Minds推奨グレード	
推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。



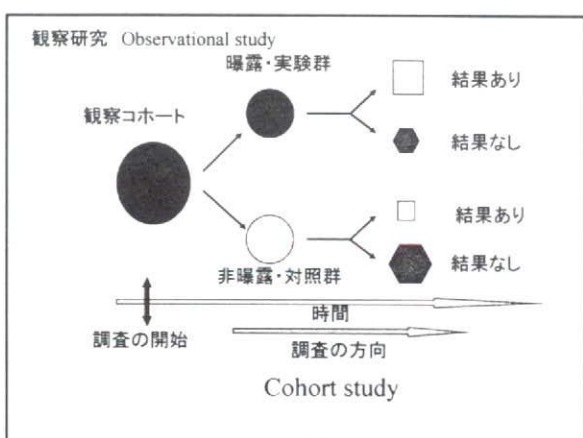
疫学研究の交絡因子 Confounding

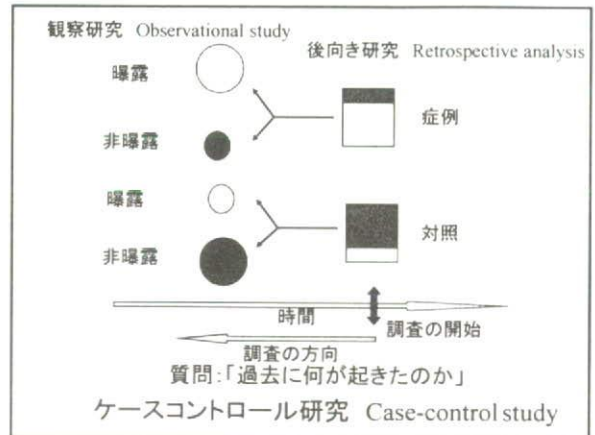
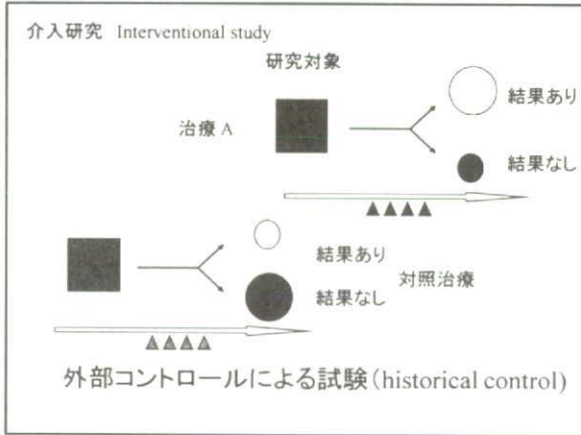
男性は肺癌になりやすいか?

		肺癌患者数	頻度
男性	10,000	10	0.1%
女性	10,000	2	0.02%

		肺癌患者	頻度
男性	喫煙者	9	0.18%
	非喫煙者	1	0.02%
女性	喫煙者	2	0.20%
	非喫煙者	0	0%

男性 → 肺癌 喫煙 → 肺癌



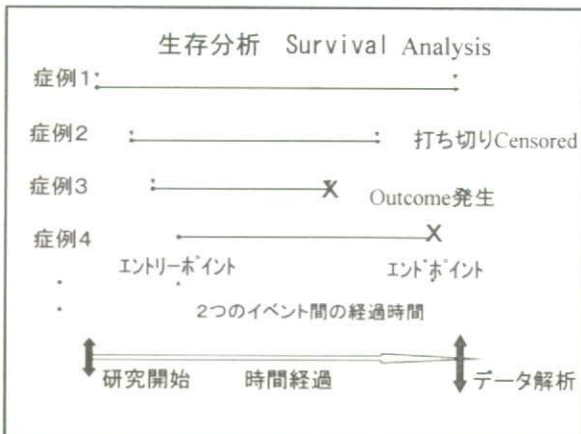
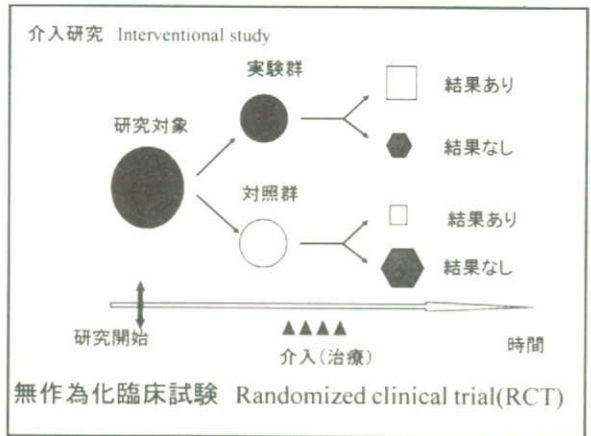


治療研究の交絡因子 confounding factor

悪性リンパ腫治療5年生存率

	治療A	治療B
全体	45/100(45%)	36/100(36%)
病期 I・II	40/80(50%)	12/20(60%)
病期 III・IV	5/20(25%)	24/80(30%)

?



PC解析とITT解析

↓がんで手術と化学療法と5年生存率を比較

ITT解析	化学療法	手術	
生存	20	20	40
死亡	80	80	160
	100	100	200

20% vs 20%

PC解析	化学療法	手術	脱落	
生存	18	15	7	40
死亡	72	40	48	160
	90	55	55	200

20% VS 27.3% X

PC解析とITT解析

- ↓ PC (Protocol compatible) 解析
 プロトコールに沿った症例を集めた解析
 途中脱落やエンリー基準違反などを除いて解析
 一般に差を出しやすくなる。都合の悪い症例が除かれている危険がある
- ↓ ITT (Intention to treat) 解析
 振り分けが行われた症例すべてについての解析
 一般に差が出にくくなる



評価指標は適切か



症例数		目安基準による判定				
		著効	有効	やや有効	無効	悪化
担当医判定	著効	7	2	0	0	0
	有効	3	4	3	1	1
	無効	0	0	0	1	0
	悪化	0	0	0	0	0

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	合計	改善率
担当医の判定	9	12		1	0	0	22	21/22
	40.9%	54.5%		4.5%	0.0%	0.0%	100.0%	95.5%
目安基準による判	10	6	3	2	1	0	22	16/22
	45.5%	27.3%	13.0%	9.1%	4.5%	0.0%	100.0%	72.7%

有効性の評価指標

有効性の評価は IIEF (International Index of Erectile Dysfunction、国際勃起機能スコア) を用いた。IIEF の 15 の質問のうち、NIH の勃起不全の定義に従い、患者が性交のために十分な勃起を達成し維持する能力を問う、「ここ 4 週間、性交を試みた時、何回挿入することができましたか? (挿入の頻度)」及び「ここ 4 週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することができましたか? (勃起の維持)」の 2 つの質問をプライマリーエンドポイントとし、この質問に対し、以下のスコアにて評価した。

スコア

- 性交の試み一度も無し 0
- 毎回又はほぼ毎回 (10 回中 9 回以上) 5
- おおかた毎回 (半分よりかなり上回る回数: 10 回中 7 回程度) 4
- 時々 (10 回中 5 回) 3
- たまに (半分よりかなり下回る回数: 10 回中 3 回程度) 2
- 全くなし又はほとんどなし (10 回中 1 回以下) 1

症例数の設定根拠

$$m = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{r_1(1-p_1)(1-p_2)} + Z_{\beta} \sqrt{r_1 p_1(1-p_1) + r_2 p_2(1-p_2)} \right]^2}{r(p_2 - p_1)^2}$$

P < 0.05, Power = 90% としての必要な症例数

p2	Z1-α/2 1.96 α=0.05									
	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55
0.05	621	207	114	75	55	42	34	28	23	20
0.10	997	286	146	92	65	49	38	31	26	21
0.15	1251	354	174	107	73	54	42	33	27	22
0.20	1503	432	198	119	80	58	44	35	28	23
0.25	1713	459	216	128	85	61	46	36	29	23
0.30	1881	486	230	134	88	63	47	36	29	23
0.35	2007	507	240	138	90	63	47	36	28	22
0.40	2081	530	244	140	90	63	46	35	27	21
0.45	2133	542	244	138	88	61	44	33	26	20
0.50	2163	538	240	134	83	56	42	31	23	17
0.55	2081	522	230	128	80	54	38	28	22	15
0.60	2007	496	216	118	73	48	34	24	17	11
0.65	1881	459	198	107	65	42	31	22	15	9
0.70	1713	432	174	92	54	33	22	14	12	8
0.75	1503	354	146	75	42	27	19	12	9	6
0.80	1251	286	114	55	34	20	14	10	7	5
0.85	997	207	75	42	28	13	10	7	5	4
0.90	621	114	34	17	10	6	4	3	2	2

差の信頼区間

差の 95% 信頼区間の計算式
 $(P_1, P_2) \pm 1.96 \sqrt{\frac{P_1(1-P_1)}{N_1} + \frac{P_2(1-P_2)}{N_2}}$ 「効果が同じ」というために必要な症例数
 有効以上を回数としたときの差の 95% 信頼区間 (±)

一群の症例数	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
34	11.76%	15.62%	17.96%	19.20%	19.60%	19.20%	17.96%	15.62%	11.76%
100	8.32%	11.09%	12.70%	13.58%	13.66%	13.58%	12.70%	11.09%	8.32%
150	6.79%	9.05%	10.37%	11.09%	11.32%	11.09%	10.37%	9.05%	6.79%
200	5.88%	7.84%	8.88%	9.60%	9.80%	9.60%	8.88%	7.84%	5.88%
250	5.26%	7.01%	8.03%	8.59%	8.77%	8.59%	8.03%	7.01%	5.26%
300	4.80%	6.40%	7.33%	7.84%	8.00%	7.84%	7.33%	6.40%	4.80%
350	4.44%	5.93%	6.79%	7.28%	7.41%	7.28%	6.79%	5.93%	4.44%
400	4.16%	5.54%	6.35%	6.78%	6.93%	6.78%	6.35%	5.54%	4.16%
450	3.92%	5.21%	5.99%	6.40%	6.53%	6.40%	5.99%	5.21%	3.92%
500	3.72%	4.95%	5.69%	6.07%	6.20%	6.07%	5.69%	4.95%	3.72%
550	3.55%	4.73%	5.42%	5.79%	5.91%	5.79%	5.42%	4.73%	3.55%
600	3.39%	4.53%	5.19%	5.54%	5.66%	5.54%	5.19%	4.53%	3.39%
650	3.26%	4.35%	4.98%	5.33%	5.44%	5.33%	4.98%	4.35%	3.26%
700	3.14%	4.19%	4.80%	5.13%	5.24%	5.13%	4.80%	4.19%	3.14%
750	3.04%	4.05%	4.64%	4.96%	5.06%	4.96%	4.64%	4.05%	3.04%
800	2.94%	3.92%	4.49%	4.80%	4.90%	4.80%	4.49%	3.92%	2.94%
850	2.85%	3.80%	4.36%	4.66%	4.75%	4.66%	4.36%	3.80%	2.85%
900	2.77%	3.70%	4.23%	4.53%	4.62%	4.53%	4.23%	3.70%	2.77%
950	2.70%	3.60%	4.12%	4.41%	4.50%	4.41%	4.12%	3.60%	2.70%
1000	2.63%	3.51%	4.02%	4.29%	4.38%	4.29%	4.02%	3.51%	2.63%

有害事象と副作用

- ↓ 有害事象 (adverse event) とは医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、当該医薬品との因果関係は問わない。
- ↓ 副作用とは薬物の使用によって生じる副作用以外の薬理作用を副作用 (side effect) 呼んでいる。

試験デザインの問題点

↓何を知りたいのか、明確に仮説は？

↓プライマリ・エンドポイントは明確か？

↓どの程度の差があるのかを予測し必要な症例数が設定されているか

（誤って差があるという結論を出すのが α エラー、
差があるのにないと結論を出すのが β エラー）

説明文書に記載すべき内容

- 1 当該試験が試験を目的とするものである旨
- 2 試験の目的
- 3 試験責任医師の氏名、職名及び連絡先
- 4 試験の方法
- 5 予測される試験薬の効果及び予測される被験者に対する不利益
- 6 他の治療方法に関する事項
- 7 試験に参加する期間
- 8 試験の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 9 試験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
- 10 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び試験審査委員会が原資料を閲覧できる旨
- 11 被験者に係る秘密が保全される旨
- 12 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
- 13 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- 14 健康被害の補償に関する事項
- 15 当該試験に係る必要な事項

企業試験、医師主導試験、医師主導臨床試験の相違点

	企業試験	医師主導試験	医師主導臨床試験
適法法律 倫理指針	薬事法 GCP法令	薬事法 GCP法令	臨床研究に関する倫理指針（薬事ではない）
厚生労働省への届出	必要（初回届出は30日間試験が開始できない）	必要（初回届出は30日間試験が開始できない）	必要なし
試験薬製造	企業作成	製薬企業に依頼	作成義務なし
標準薬の手帳 必須文書	必要	必要	なし
倫理審査（試験薬 委員会）	必須	必須（試験薬を出す前に承認が必要）	倫理指針で要求
医薬品承認申請 自衛隊への 副作用報告	外国症例も含めてすべて	外国症例も含めてすべて（国内で販売されている医薬品で適応拡大試験の場合は国内症例のみ）	必要なし
補償	補償義務あり 企業が試験保険に加入	補償の手続き義務 日本医師会試験促進センター 企業の試験は試験保険に加入	4月からあり
モニタリング 監査	必要	必要	規定なし
試験依頼者の名簿 管理	医薬品外部倫理委員 倫理審査 臨床検査、試験薬 効果は試験者負担	医薬品外部倫理委員（試験薬者） として同種同数値は研究者負担	医師主導内で行われることが多い 医師主導なら高度医療
試験者負担軽減策	適応	適応可能	場合による（適応なし）
臨床試験の登録制度（主として）	JAPIC	日本医師会試験促進センター	UMIN

倫理審査では

- ✓プロトコールで被験者が不利益を受けないか（標準治療に比べて）
- ✓説明文書が適切で、納得できる内容か。
- ✓研究者が適切に研究を施行できる能力があるか。
- ✓研究者が自己の利益のために研究成果にバイアスをかけないか（利益相反委員会）

**研究成果がないのも
被験者の不利益**

治験審査委員・臨床研究倫理審査委員研修 アンケート

(以下の設問に全て答え、今回の研修を全般的に評価して下さい)

※ 択一式は該当に○印をして下さい。

I. 基礎情報 (受講者の属性調査)

- ① 職名
 (医師) (看護師) (薬剤師) (診療放射線技師) (臨床検査技師)
 (事務) (その他:) ※職名を記載して下さい。
- ② 性別
 (男) (女)
- ③ 在職年数
 (ア・1年未満) (イ・1～3年) (ウ・4～6年) (エ・7～9年) (オ・10年以上)

II. 研修の内容に関するアンケート

1. この研修は、受講費用 (旅費等) を自己負担してでも受講したいものであったか。
 (ア・自己負担してでも受講する) (イ・自己負担で受講する価値はない)
-

2. 講義内容
 (ア・価値なし) (イ・価値少ない) (ウ・どちらともいえない) (エ・価値有り) (オ・極めて価値有り)
 カ. その他 ()

3. 講義内容に対する時間量
 (ア・時間が多すぎる) (イ・やや多) (ウ・適当) (エ・やや少) (オ・時間が少なすぎる)
 ・ 充足を感じた講義等 (上位2つ) ()
 ・ 不足を感じた講義等 (上位2つ) ()

4. 講義の難易度
 (ア・難しすぎる) (イ・やや難) (ウ・適当) (エ・やや易) (オ・易しすぎる)
 ・ 一番分かり易かった講義等 ()
 ・ 一番分かり難かった講義等 ()

【裏面も記入して下さい】

5. 今後も同様な研修は必要と思うか
(ア・全く無駄) (イ・特に必要ない) (ウ・あっても良い) (エ・必要) (オ・必須)
- ・必要と感じた講義等(上位2つ) ()
 - ・不要と感じた講義等(上位2つ) ()

6. 今回の研修で良かった点(具体的に)。

7. 今回の研修で悪かった(芳しくなかった)点(具体的に)。

8. その他の意見等(自由記載)。

ご協力ありがとうございました。

臨床研究支援・教育センターが主催した
「データ・マネジメントに関する研修会」

国立病院機構本部医療部研究課 治験推進室長 琢磨 律儀

研究要旨

国立病院機構病院において、治験・臨床研究に携わる医師・医療スタッフを対象に、データ・マネジメントの意義・重要性および実行上必要とされる知識と技術の習得とともに、特に国際共同治験で近年増加してきた EDC (Electronic Data Capture) を利用した、データ管理で広く利用されている InForm と Rave について、実際のシステムを使って、操作、データ入力、英語対応に慣れることもあわせて目的とした。本年度の研修結果を基に、データ・マネジメント研修会の講義等の内容を検討していくことで、データ・マネジメントの知識と技術の習得とともに、海外と日本で異なる、英語表現上の注意点、入力上注意を要する英語等、国際共同治験を進めていく上で必要とされる知識と技術の習得に寄与していくことができると考える。

A. 研究目的

各病院において臨床研究等に携わる医師・医療スタッフ等に対し、臨床研究におけるデータ・マネジメントの意義・重要性および実行上必要とされる知識と技術について、特に国際共同治験を進めていく上で必要とされる知識と技術を習得することを目的とした。

B. 研究方法

国立病院機構本部・研究課より研修会概要とその申し込みを通達し、受講希望者を募った。平成 20 年 2 月 17 日 12:30 より受付を行い、国立病院機構本部医療部長より、国立病院機構で行われている研究事業とその必要性について挨拶を行った。

その後、各講師による講義、各講義終了時に質疑応答、聴講者の質問に回答するという形式で研修会を進めた。EDC トレーニングでは、広く利用されている臨床試験用ソフトのうちレイブとインフォーム 2 種類のシステムについて、それぞれのシステムを開発した企業を講師に招

き、受講生 2 名から 3 名に 1 台のパソコンを用意し、実際のシステムを操作した。グループワークでは、受講者を 5 グループに分け、グループ毎のディスカッションとグループ発表、質疑応答、意見交換、まとめを行った。

C. 研究結果

研修会は添付資料 1 プログラムにより進行了た。

講義 1 では、前田講師より、治験の質とデータ・マネジメントについて、データ・マネジメント計画書の作成、症例報告書の作成など治験の準備段階から、CRF の作成、レビュー、データの電子化などの治験実施段階、臨床試験データの品質管理と品質保証、EDC でのデータ管理の考え方等、資料を基に講義された。

講義 2 では、石橋講師より、臨床研究実施医療機関でのデータ収集のポイントについて、CRF の設計と正確なデータ収集のために、患者日誌を例に挙げ、調査項目と記載の不備、日誌の記載期間と記載の不備、問いかけの表現に関する

問題点、余白の問題等、実際に経験した事例を紹介しながら資料を基に講義された。

講義3では、小林講師より、EDCに対応するために、準備することについて、EDCの定義と適用範囲、EDCにおける治験データの流れを、実例を示しながら、説明された。また、紙のCRFとEDCの相違点、EDCの目的、運用上の留意点等、資料を基に講義された。

講義4では、三沢講師より、国際共同治験時の留意点について、データ項目、データフォーマットの等の違い、誤解されがちなデータ項目、また、EDC、電子システムへの対応、準備段階の留意事項、実施段階の留意事項、有害事象の報告等、資料を基に講義された。

講義5では、内海講師より、国際共同治験、EDCに対応するために、よく使う英語の解説について、英語記載の症例報告書で、既往歴・合併症、有害事象(重篤な有害事象)、併用薬より、実際に経験した事例を中心に資料を基に講義された。

EDCトレーニングは、広く利用されているソフト InForm と Rave について、2回にかけて、実際のシステムを利用して、模擬症例を登録し、データの入力、クエリ対応等、それぞれのシステム開発会社のフェーズフォワードジャパン株式会社、メディデータ・ソリューションズ・ジャパン株式会社を講師にトレーニングを行った。

グループワークでは、「臨床研究のデータ収集・入力・管理について実施医療機関としての問題点と解決策を考える」をテーマに全体を5グループに分けてディスカッションし、最後にグループ毎にまとめを発表し、質疑応答、意見交換等を行った。

研修終了後、別添アンケートを回収し、プログラム全体への意見として「データの品質管理、品質保証について改めて認識できた。」「EDCは会社が異なると用語まで異なることがわかり、事前のトレーニングの必要性を感じた。」「国際共同治験、EDC対応について情報交換できて良かった。」といった肯定的な意見の他に、「医師主導や臨床研究を行うにあたり、必要なデータ・マネジメント機能に関する講義がほしい。」

「データをいかに利用し解析していくかを知りたかった。」「ローカルマネージャーを配置している施設の講義を取り入れてほしい。」といった今後の課題に対する意見があげられていた。研修の必要性を問う質問への回答は、特に必要ない1名、あっても良い16名、必要18名、必須6名という結果であった。

D. 考察

治験の質を確保し、円滑に推進し、効率的な実施において、EDCにより情報を電子的に行うことが多くなり、特に国際共同治験では、これらを達成するための手段の一つとして、一般的に使用されるようになってきた。実際に2つの異なるシステムに触れることで、システムによる相違点、特徴、操作性について、一定の理解を得ることができたと考える。データ・マネジメントの意義・重要性および実行上必要とされる知識と技術の習得とともに、海外と日本で異なる、英語表現上の注意点、入力上注意を要する英語についてなど、国際共同治験を進めていく上で必要とされる知識と技術の習得に有意義であったと考える。今回、実際に数多くの国際共同治験を進めている依頼者と、それを医療機関で受けているスタッフを講師陣に迎え、開催したデータ・マネジメント研修会は、アンケート結果からも有意義なものであったといえると同時に、治験環境、臨床研究を取り巻く状況の変化に応じて、研修内容の検討を行い、継続していく必要があるといえる。

E. 結論

今回の研修会は、特に国際共同治験を進めていく上で必要とされる知識と技術を習得することを目的として、座学、トレーニングとディスカッションを組み合わせで行った。

質の高い治験を実施していくためには、増大するデータへの対応、そのデータの適切な管理、活用が求められる。他方、データ・マネジメントの観点からみた諸問題、たとえば、データ項目、データフォーマットの違いや、英語標記に

対する認識の違い、スペルミスをした結果、思わぬ事象名にコーディングされるなど、経験を重ね、実際にEDCを使い慣れることで学んでいくことも重要であることを感じさせられた。データ・マネジメントの知識や技術を習得し、治験、臨床研究等においてその知識や技術を発揮するためには、今後もさらに、講義内容、プログラム等を吟味した上で、研修会を継続していく必要がある。アンケート結果、グループワークのまとめを分析し、受講者の習熟度を高めていくため、プログラム等の検討を行っていくことが必要とされる。

⑦ 平成 20 年度 データ・マネジメント研修会アンケート

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

添付資料

- ① 平成 20 年度 データ・マネジメント研修会プログラム
- ② 講義 1 「治験の質とデータマネジメント」日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 前田 政由紀
- ③ 講義 2 「臨床研究実施医療機関でのデータ収集のポイント」聖路加国際病院 教育・研修センター研究管理部 石橋 寿子
- ④ 講義 3 「EDC に対応するために～準備すること」日本製薬工業協会 医薬品評価部会 統計・DM 部会 小林 章弘
- ⑤ 講義 4 「国際共同治験時の留意点」日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 三沢 秀敏
- ⑥ 講義 5 「国際共同治験、EDC に対応するために～よく使う英語の解説」日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 内海 啓介

平成20年度 データ・マネジメントに関する研修会

平成21年2月17日(火)～18日(水) 於：国立病院機構本部講堂、12会議室
[プログラム]

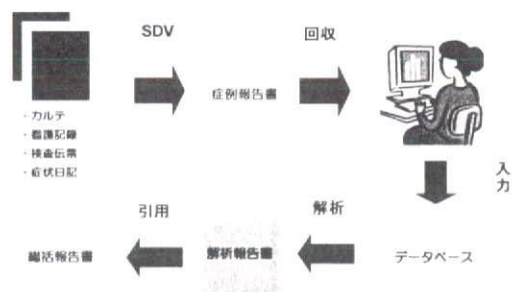
日時等	講義内容	講師名	
2月17日(火)	12:30～12:50	受付	
	12:50～13:00	オリエンテーション	
	13:00～13:10	開会挨拶	
	13:10～14:00	講義1 治験の質とデータマネジメント	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会 前田 政由紀
		14:00～14:10	休憩
	14:10～15:00	講義2 臨床研究実施医療機関でのデータ収集のポイント	聖路加国際病院 教育・研修センター研究管理部 石橋 寿子
		15:00～15:10	休憩
	15:10～15:50	講義3 EDCに対応するために～準備すること	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会 小林 章弘
		15:50～16:00	休憩
16:00～17:30	EDCトレーニング (1)	フェイズフォワードジャパン株式会社 清野 吉玄	
2月18日(水)	09:30～10:10	講義4 国際共同治験時の留意点	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会 三沢秀敏
		10:10～10:20	休憩
	10:20～11:50	EDCトレーニング (2)	メディデータ・ソリューションズ・ジャパン株式会社 田口 久恵
	11:50～12:50	昼食	
	12:50～13:30	講義5 国際共同治験、EDCに対応するために ～よく使う英語の解説	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会 内海啓介
		13:30～13:40	休憩
	13:40～15:20	グループワーク・発表・全体討論	
15:20～15:30	閉会挨拶		

治験の質とデータマネジメント

日本製薬工業協会医薬品評価委員会
統計・DM部会
前田 政由紀

1

臨床試験データの流れ



2

データマネジメント業務：治験準備段階

- ◆ データマネジメント計画書の作成
- ◆ 治験実施計画書立案への参画
- ◆ 症例報告書/症例報告書記入の手引きの作成
- ◆ データベースのセットアップ
- ◆ データベース定義書/Annotated CRFの作成
- ◆ データ入力/修正マニュアルの作成
- ◆ 論理チェックのプログラム/目視チェック項目の作成

3

データマネジメント業務：治験実施段階

- ◆ CRF回収
- ◆ CRFレビュー
 - データの電子化
 - データレビュー
 - データの修正（症例報告書/入力データ）
- ◆ データ（ベース）の品質保証
- ◆ データ（ベース）の固定

4

治験準備段階：データマネジメント計画書の作成

- データマネジメント計画書
 - データマネジメントの対象範囲、データマネジメントの業務プロセスなどについて規定した文書
- データマネジメント計画書の内容の例
 - 試験スケジュール
 - データベース化する対象データ/コーディング手順と辞書
 - データの収集方法、データ入力方法/入力手順/修正の手順
 - データチェックの手順
 - データベース固定及び解除の手順
 - 記録文書/関連文書
 - データの品質保証の方法

5

治験準備段階：症例報告書の作成

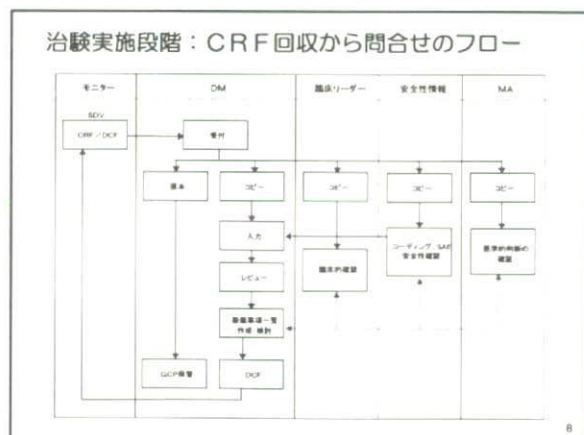
- 症例報告書の様式の検討
 - Booklet型かVisit型か
 - 原本を修正するか、原本修正以外の方法で修正するか
- 症例報告書に記載すべきデータの検討
 - 治験実施計画書で規定されたデータはすべて必要か
- 症例報告書デザインの検討
 - 記載しやすい（治験責任医師、CRC）
 - 点検しやすい（SDV、モニタリング、目視チェック等）
 - 入力しやすい（データ入力担当者）

6

治験準備段階：論理チェック/目視チェック

- 論理チェック
 - ブランク・欠測データチェック
 - 大小関係・前後関係チェック
 - 整合性チェック（データ間、基準、被験者間）
 - 治験実施計画書からの逸脱（適格性基準等で論理構成が可能なもの）
- マニュアルチェック
 - 記入漏れ・欠測（空欄で良い場合とそうでない場合の判別）
 - CRFの記入の手引きに従った記載がされているか
 - 整合性（データ間、Visit間：複雑なロジックの場合）
 - 有害事象と併用薬剤の関係
 - 治験実施計画書からの逸脱（複雑なロジックの場合）
 - コメント内容

7



治験実施段階：CRFの作成（記録/記入）

下記の記述において省令GCP47条の趣旨から、もっとも好ましくないと考えられるものはどれか？

- (1) 担当モニターが症例報告書に鉛筆で下書きし、治験協力者に提供した。
- (2) 治験コーディネータ（治験協力者）にカルテに記載してあるコメントを症例報告書に転記してもらった。
- (3) Visit型の症例報告書で治験責任医師の署名欄を症例報告書の最後に1ページだけにした。
- (4) 治験責任医師が署名せずに名前のゴム印となつ印を押印した。

9

治験実施段階：CRFレビュー：データの電子化

データの電子化

- データ入力の方法
 - シングル・エントリー
 - ダブルエントリー（二重入力）
- コーディング
 - コーディングの手順：妥当性の確認方法
 - 辞書のバージョン管理

10

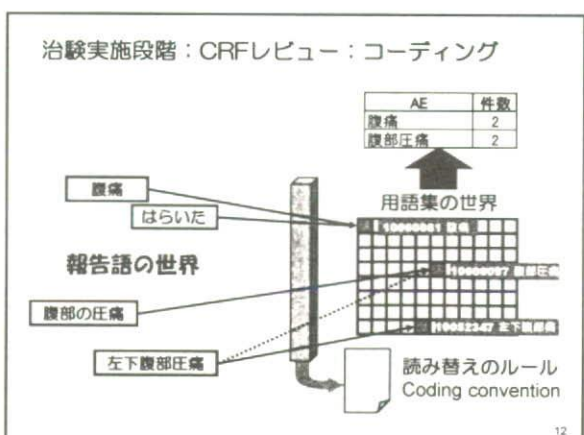
治験実施段階：CRFレビュー：コーディング

ICH-E3ガイドライン 12.2.2：

有害事象の提示に当たっては、治験責任医師が用いたとおりの用語で提示することも、関連する事象（つまり、おそらく同一の現象を表す事象）をグループ化しようとすることも、ともに重要である。

グループ化することによって真の発現率があいまいでなくなる。このための1つの方法は、標準的な副作用・有害事象用語辞書を用いることである。

11



論理チェック/目視チェック

- 論理チェック
 - ブランク・欠測データチェック
 - 大小関係・前後関係チェック
 - 整合性チェック（データ間、基準、被験者間）
 - 治験実施計画書からの逸脱（適格性基準等で論理構成が可能なもの）
- マニュアルチェック
 - 記入漏れ・欠測（空欄で良い場合とそうでない場合の判別）
 - CRFの記入の手引きに従った記載がされているか
 - 整合性（データ間、Visit間：複雑なロジックの場合）
 - 有害事象と併用薬剤の関係
 - 治験実施計画書からの逸脱（複雑なロジックの場合）
 - コメント内容

13

治験実施段階：CRFレビュー：チェック項目①

既往歴・合併症（例）

- ① 既往歴と合併症の発症時期の整合性
- ② 「既往歴」「合併症」が適格性基準（選択基準&除外基準）に抵触しそうな症例について、エントリー（組入れ）を可能と考えたコメント
- ③ 薬物療法と既往歴・合併症の整合性
- ④ 臨床検査値・バイタルサインと合併症の整合性
- ⑤ コメント（全ページ対象）中にある症状で、既往歴・合併症にあたると思われるものについて、既往歴・合併症に取り上げられているか

前治療・併用薬（例）

- ① 既往歴・合併症、有害事象（ときには対象疾患）に対して、適切な薬剤（適応症/用量）が使用されているか
- ② 治験薬投与開始後に新たな薬剤が投与されている場合、その使用理由（目的）となった症状は有害事象もしくは合併症として取り上げられているか。
- ③ 投与されている薬物が薬剤の評価（有効性・安全性）に影響を及ぼさないか？
- ④ コメント中にある処置から薬物が使用されていることが想定されないか？

14

治験実施段階：CRFレビュー：チェック項目②

有害事象（例）

- ① 有害事象の程度の評価基準に合致しているか？
- ② 有害事象の経過のコメントから、その有害事象が重篤なものに該当しないか？
- ③ 有害事象と治験薬の因果関係を判定した理由がコメントされているか（とくに「因果関係なし」とした場合）？
- ④ 有害事象に対して何らかの処置（薬剤投与等）がなされている場合、その処置は治験薬との因果関係の判定に影響しないか？
- ⑤ コメント欄に取り上げられている症状はすべて有害事象として症例報告書上に記載されているか？

臨床検査値（例）

- ① 臨床検査値異常を有害事象とする基準は？
- ② 異常変動と判定しない場合、その理由がコメントされているか？
- ③ 検査/追跡調査が行われた理由は明確か？
追跡調査を行わなかった理由は明確か？

15

治験実施段階：CRFレビュー：データの修正

データの修正

- 症例報告書記載データ
 - 原本の修正
 - Data Clarification Form (DCF)
- 入力データ
 - 問合せ結果（原本/DCF）に基づいて修正
 - Self-Evident Data Correction (SEDC)

16

治験実施段階：データ固定

- 症例報告書の固定
 - 回収したCRF/DCFと原資料の一致性の確認が終了
 - すべてのDCFが回収され、医療機関への問合せが完了
- データベースの固定
 - すべてのコーディングが終了し、妥当性の確認まで完了
 - CRFと入力データの一致性が確認されていること
 - 重篤な有害事象に関して臨床試験データベースと安全性情報のデータベースの整合性が確認されている
 - 症例取扱い情報の入力が完了している
 - データベース固定までに行った作業（プロセス）が適切に行われていることが確認されている。
 - キーコードが入力されている

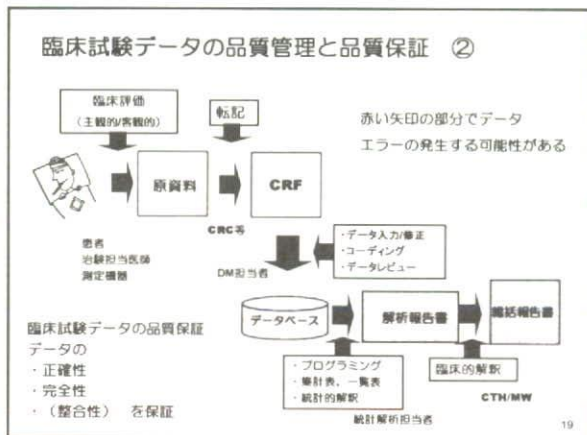
17

臨床試験データの品質管理と品質保証 ①

答申GCP8-1-1-3

治験依頼者は、治験に関する全てのデータの信頼性と適切な処理を保証するために、データの取扱いの各段階に品質管理を適用しなければならない

18



参考：EDCでのデータ管理

EDC	原資料から臨床試験データを医療機関から直接的・電子的にデータベースに格納する
紙の症例報告書	原資料から臨床試験データを医療機関から症例報告書用紙を介して収集し、人的にデータを電子化しデータベースに格納する。(人がデータベースにデータを入力する)

EDCでは症例報告書を介さないことや電子的にデータを収集・格納する(電子的な記録を「原本」と解す)ことなど、従来の紙の症例報告書を用いた場合のデータ収集・格納の方法とは前提となる「ルール」に違いがある

「ルール」が適用される「ゲーム」が(根本的に)異なる!

EDCでのデータ管理やデータの品質保証は紙の症例報告書の場合とは、まったく別物
→ 「紙」を「電子」に書き換えただけの違いではない!

20

最後に：データ管理の目的とは・・・

- 「garbage in, garbage out」という古い諺にあるように、ゴミの中からはゴミしか出てこない。臨床研究においても、間違ったデータは研究自体を意味のないものにする。
- 臨床試験でデータマネジメントを無視することは、ダイヤモンドを買い漁りながらそれをゴミ箱に捨てる、みんなに嫌われているけちな男のようなものである。一方、何も考えずにすべてを集めることは、ダイヤモンドとゴミを一緒にして連邦準備銀行の金庫に預けるようなものである。

↓

データマネジメント業務：
 ・クリーンで完全なデータベースを統計解析業務のために提供する
 ・データのクリーニングを通じてデータの信頼性を保証する

21

臨床研究実施医療機関でのデータ収集のポイント

聖路加国際病院
研究管理部・治験コーディネーター
石橋 寿子

臨床試験の実施現場で行うデータの管理の内容には様々な側面からのアプローチが考えられる。本日は、「現場からいかに正確なデータを漏れなく吸い上げるか」という観点から

- I. CRF や患者日誌の設計への提案、
- II. 正確なデータ収集につながる患者日誌(や質問票)について
- III. プロトコルを遵守した来院管理や検査の実施
- IV. 服薬規則遵守を目指した働きかけ
- V. 原資料の整備
- VI. その他 について述べる。

I CRFの設計と正確なデータ収集

治験依頼者など試験を計画する側は、プロトコルの設計に比較すると、CRFの様式に対してはあまり慎重な検討はなされない印象がある。

しかし、CRF の構成自体が、記載ミスを生じたり原資料との整合性の確認を複雑化させる(直接閲覧に長時間を費やしたり、問い合わせ事項が増えたり、CRFへの修正を繰り返し求められたりする)等の問題を生んでいる場合も多い。

正確なデータ収集の実現のためには、「現場はどういう設計だと使いやすいか、ミスを引き起こしにくいかなどCR設計についてのコツ等をローカルデータマネジメントの立場からCRF作成者に働きかけていくことも重要だと考える。

CRF のフォームは各治験依頼者毎に様々である。ここでは、過去に使用現場でどういったCRF のどのような部分で記載の不備が引き起こされていたか等を紹介する。

《記載ミスを引き起こしやすい CRF 》

過去に経験した事例を以下に紹介する。

- ・ 原資料(患者日誌・検査チャート)のコピーを依頼者に提出するにもかかわらず、CRF にもデータを記載させるタイプ(結果の重複記載)
- ・ 検査値から平均値などを、医療機関側に計算させ、その値を CRF の記載させる様式
- ・ 集中測定にもかかわらず、CRF に臨床検査値の検査結果(すべての項目)に正・異をチェックさせるタイプ
- ・ 記載ミスを生じさせるレイアウト: チェックボックスがCRFの一頁中に複数不規則に点在しているタイプ、□なし □あり等の相反する回答のチェックボックスが縦列している場合

(点在していてもチェック漏れが発生するし、一列に並んでいてもチェックもれが発生する、どんなチェックボックスがよいかは講義の中で発表する)。

- ・ EDCの場合、項目の回答がスクロール方式になっているとPCのマウスのジョグダイアルの誤操作で、意図しない項目を選択している場合がある(スクロール選択の際、ジョグダイアルの使用は危険)
- ・ CRF に服薬状況の記載欄があり、さらに日付入りの空シート、被験者の記入した服薬日誌(治験依頼者回収)なども存在する場合

《記入の手間、直接閲覧時の整合性の確認等に時間を浪費する CRF》

過去に我々が経験した事例を以下に紹介する。

- ・ 医師が署名のために数日間を要する CRF の構成のもの
- ・ 同じような観察項目を複数の箇所にもたがって記載するようになっているタイプや自由記載欄がやたら多いもの

《VISITタイプとBOOKタイプのCRFの不思議》

VISITタイプ:有害事象・合併症の頁の苦悩

VISITタイプのケースカードでの合併症・有害事象頁記載に関してはジレンマを感じることもある。例えば合併症の頁が回収された後に、「変形性膝関節症」などの確定診断がつく場合があったり、また有害事象に関してでは、症状の発現当初は被験者自身も「気のせい？」と思っていたのかこちらには訴えず、有害事象の頁が回収されたころなって初めて被験者が(過去から持続している)症状を訴える場合が等がある。このように実際の治験現場では対処に困惑するケースがあることから合併症や有害事象の記載に関しては少し経過を観察した後にFIXしたいと感じている。従ってVISITタイプのCRFでは、合併症と有害事象などの部分(頁)が別冊になっている方が現場では取り扱いがし易いのが現状である。

意味のないCRFの様式

その他CRFの様式について疑問に感じたことを以下に示す。

- ・VISITタイプのCRFを使用しているにもかかわらず回収は終了後にまとめて行われる場合
- ・ブックタイプで頁がつながっているにもかかわらず、頁毎に症例番号等の記載を(医療機関側に)求めるケース