

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

患者日誌からデータを採用する(頻尿・尿失禁の治験に関していえば尿失禁回数や排尿回数など)、日誌が正確に記載されていることが前提となる。しかし、実際の使用にあたっては、被験者が記載できなかつたり、記載に不備な点があるなど正確なデータにつながらないケースに多く直面している。よりよい日誌(正確なデータが収集可能な)が作成されるようそれらの現状を、我々ローカルデータマネジメントの立場から、日誌や質問票の作成者に情報提供していくべきであろう。

我々が経験した頻尿・尿失禁の領域の治験の排尿日誌(約25プロトコル、数十種類)を中心に日誌の記載の不備と日誌の構成の関係について実際に生じた問題事例から一部紹介したい。

【調査項目と記載の不備】

調査(記載)項目が多ければ多い日誌ほど被験者は一つ一つの項目を大雑把に書かれる傾向がある。また記載項目が多い場合には、それぞれの項目の意味が被験者に理解されず(一度に理解できず)日記記載が困難だったケースがあった。また、はじめは日誌記載が難しく失禁があってもそのことを日誌に記入することができなかつた被験者が、治験の期間が進むに連れ、徐々に日誌記入に慣れていき、正確に症状を記載できるようになって日誌に記載された症状(回数)が急増し、見かけ上症状が悪化してしまったようなケースもある。

【日誌の記載期間と記載の不備】

ある治験では毎日連続して2ヶ月間、日誌の記載を求められたケースがあった。その治験に参加されていた被験者の方々からは「あの思いをしなさいといけないのなら、もう治験には参加したくない」「2ヶ月間のうち1週間おきにでも日誌記入がない期間があれば、法事やお稽古ごなどの用事を済ますことができたのに・・(ろくに外出もできなかった)・・」との感想を聞きました。2ヶ月間ぶっ通しで日誌を記載することは被験者に大きな負担を与えていたようで、行事を控えるなど被験者の生活までも制限させていたことがわかった。

また日誌の記載期間が長くなれば長くなるほど毎日同じ時間に判で押したような排尿回数・失禁回数の方がいたり、来院直前にあわてて2週間分まとめて記載されたようにみえるケースもあった。

このように被験者のコンプライアンスは記載期間を延ばせばのばすほど低下してい¹⁾くので、日誌の記載期間はなるべく最小限にすべきである。

日誌の記載期間はどのくらいがいちばんよいか、など排尿日誌に関することだけでも多くの文献^{1)~5)}がでていいる。日誌の記載期間などを決定する際には、最新の文献にも目を通して参考にすべきと考える。

【尿量測定の間と問題点】

連続して5日間以上の尿量測定を被験者に求めた際に、3~4日前から失禁が消失するケースがでてきたことがある。特に切迫性尿失禁(尿意が我慢できず尿が漏れる)の被験者は尿意を催したら

排尿を我慢することが難しく、毎回排尿量を測定するということは用意ではない状況がある。排尿量を測定しようとして、慌てて排尿カップを大腿にあてた際、排尿カップの尖った部分で、大腿をパッキリ切ってしまったという被験者もいた。尿量測定を長期間被験者に強いると、早めにトイレに行く週間が付き(まじめに測定しようとするが故に)通常の排尿状態とは異なる状況を引きおこす可能性がある。

このように日誌の記載期間や記載方法などが、被験者の行動パターン・症状を変化させてしまい、正確な症状の把握に結びつかないケースがある。

【問いかけの表現に関する問題点】

問いかけの言葉によって失禁回数が増えることもあった。例えば「おもらし」はありますか？に対しては「ない」と答える被験者に、「少しの漏れはあるか？」ときくと「ある」と答えるような場合もある。同様に、失禁の有無を尋ねるの欄を「尿漏れ」という項目名だった排尿日誌では、○が記載されても、「おもらし」という項目名にしていた場合は○がつかなくなったり、小さく○をつけられたりすることがあった。一般的に「おもらし」という言葉には赤ちゃんのおもらしのイメージが強く、羞恥心と抵抗感を抱き、漏れた尿量も多いようにイメージする傾向がある。このように同じ症状でも問いかける表現が異なだけで、収集可能なデータの量も異なってくるため、どの日本語を使うか等に関しては、事前に検討が必要である。

【余白の問題】

几帳面に日誌などを記載する被験者などは、「気付いたこと」などを記載するような空欄があると、その部分に日々の身の回りの出来事(車をどこで給油して途中どこで寄り道して帰ったとか)や世界で起こったニュースをみた感想(ニュースを聞いて頭が痛くなった、次世代の日本はどうあるべきである)など、詳細に記載されていたことがあり、有害事象との区別が難しく結果的に莫大な数の有害事象がピックアップされてしまったことがある。

【日誌の大きさ・文字のサイズ】

治験でA4,B5,A5の見開きなど様々な大きさの日誌を使用した。B5の冊子型(開くとB4)ぐらいの大きさの方がバックに収まりやすく扱いやすいようである。

しかし、日誌自体の大きさよりも、中身の文字のサイズの大小の方が記載する側にとっては問題になるケースが多い。

A4 サイズの大きめの日誌でも余白が多いために、文字サイズが小さい設計の日誌は、使い勝手がわるいだけである。夜間も日誌を記載する可能性があったり、対象に高齢者が多いような試験の場合では、文字サイズはなるべく大きく(14ポイント以上)、記載の度に老眼鏡をかけなくても済む程度にしておくことがよいであろう。

見づらい日誌を記載するという事は被験者にとって苦痛であり、日誌記載がだんだん億劫になっ

てしまう可能性がある。

【記載例での問題点】

被験者の中には記載方法について説明をうけたその場では、理解したつもりでいても、いざ自宅で日誌を記載しようとするとき細かい記載方法がわからなくなるという方もいる。

そういう時の為に記載例を用意しておき、あらかじめ日誌と共に被験者に渡しておくことは被験者の理解を助けるため有用である。しかし、記載例の出来によっては、被験者が混乱を招くケースがあった。日誌の作成者は「たかが記入例」と記載例を軽視しがちだが、誤解を招かぬよう慎重に作成すべきである。

【患者日誌についてのまとめ】

日誌の複雑さや使い勝手の悪さなどが日誌記載に関するコンプライアンスをさげる²⁾要因となっている。日誌の複雑さや書きにくさは、被験者によって感じ方は異なるであろう。しかし、試験の対象になりそうな集団を予想して作成の際に工夫し(例えば、高齢者が多い疾患の場合は文字サイズを大きく、若年者が多い場合はコンパクトにする等)多くの人が正しくデータを記載できるような形にしておくべきであろう。

以上のことは、患者日誌だけではなくQOL調査票など質問票の作成の際にも共通するポイントである。

Ⅲ プロトコルを遵守した来院管理や検査の実施

【被験者・及びスタッフに来院日や検査日の理解を促すために有益な方法】

●個別にあわせたスケジュール表の作成・配布

被験者に手渡されるすべての同意説明文書には、来院・検査スケジュールが記載されているが、文書上にそれらスケジュールをわかりやすく表現することは難しい。実際、同意説明文書上での検査予定の記述は文字だけ(例 2週後、採血、心電図 8週後:採血、心電図、超音波……)や○印がついたような表で示していることが一般的であり、それだけでは「いつ来院して検査を行うか」がイメージしにくいのが現状である。

そのため、我々は被験者へ治療予定の理解を促す目的で被験者へ渡す予定表をCRCが被験者の個別に応じた形で作成するようにしている。

★来院・検査スケジュール表

1年間の長期試験でも個別に応じて、被験者の名前入りですべて具体的な日付や曜日が表記されるようCRCがエクセルで予定表を作成し、色やイラストなども用いて視覚的にも理解していただきやすい形になるよう工夫している(図1)。

また、予定表は被験者が治験中に比較的好く目にするものなので、(何か急に連絡が必要になったときの為に)緊急連絡先なども併せてプリントしておくようにしている。







あくすりけいひはじめ 月 日 ()		☆ さま 来院のめやす									
治験のおくすり朝食後1錠内服											
来院日号	第1 来院日	日記 記入	第2 来院日	第3 来院日	日記 記入	第4 来院日	日記 記入	第5 来院日	日記 記入	第6 来院日	
	6月7日	日記	6月21日	7月5日	日記	7月19日	日記	8月16日	日記	9月13日	
	火曜日	[]	火曜日	火曜日	[]	火曜日	[]	火曜日	[]	火曜日	
			6/24	7/2 ~ 7/6	7/12日 ~	7/18 ~ 7/22	8/4日	8/9 ~ 8/23	8/15 ~ 8/29		
予定の検査	 血圧測定 血液検査 好酸検査 尿検査 心電図	日記記入 3日間 うち 2日は 尿量を 測定	 血圧測定 質問紙 調査 血液検査 尿検査 残尿測定	 血圧測定 血液検査 尿検査	日記記入 3日間	 血圧測定 心電図 血液検査 尿検査 朝食 茶で飲んだ 時間をメモ	日記記入 3日間	 血圧測定 血液検査 尿検査	日記記入 3日間 うち 2日は 尿量を 測定	 血圧測定 残尿測定 心電図 質問紙 調査 血液検査 尿検査 朝食 茶で飲んだ 時間をメモ	
	排尿日誌は来院日の7日前朝6時~とこか3日間連続して記載して下さい。お願いいたします。 連絡先: (平日9~17時まで) 熊本大学病院治験支援センター 電話373-5842 (緊急時: 土日・祝日夜間) 熊本大学病院泌尿器科病棟 電話373-5827										

図1.スケジュール表の例

これら視覚に訴える来院・検査の予定表を予め用意しておくことは、被験者だけではなく、治験に関わるスタッフに対しても予定の理解を促すツールとなり有益である。

【予定表を作成する際のミニ知識】

エクセルで曜日を自動計算させるときの数式: =TEXT(日付部分のセル番号,"aaaa")

または TEXT(日付部分のセル番号,"aaa")

イラストを挿入する際に役立つサイト(無料)

日本医師会治験促進センター 臨床試験推進研究推進事業 小児疾患臨床研究事業の医療関係者
向けの同意説明文書資料のところのイラスト

<http://www.jmacct.med.or.jp/pediatric/iryu/doc.html>

大鵬薬品 医療関係者向け情報 クリニカルパス用素材ダウンロードサービス

<http://design.taiho.co.jp/>

●来院日前日には被験者へ電話連絡

来院時間、持参物については、あらかじめ来院日前日に被験者へ電話連絡で確認を行うようにしている。電話連絡の際は、有害事象等発現していないか等などの聴取も行うが、前日に電話で情報を得ておくことで、有害事象の対応をスムーズに行うことが可能となる場合もある（例えば他科受診などが必要そうな場合、来院後すぐに他科を受診できるよう事前に手配を整えておける等）。

また、被験者宅へ電話をすることで、CRC が家族とも親しくなることがあり、家族から「来院日、持参物」について被験者へ声かけをしてもらうなどの協力が得られる場合も多い。

これら個別に応じた予定表の作成・配布や、電話連絡などの働きかけにより被験者が来院日を間違えたり来院キャンセルなどを防ぐことが可能となる。

その他、スタッフや被験者に対して、予定の理解を促したり、必要項目の実施を求める際に以下のような取り組みも有用である。

●スタッフにプロトコル上の必須項目を実施してもらいたい場合

- ・ クリニカルパスに準じた用紙を作成する
- ・ 特別にチェックリストを作成する
- ・ 普段の病棟業務等でスタッフが使っている記録用紙に治験での実施項目も入れ込む
他様々な方法が考えられる。

● スタッフに服薬時間や採血時間などを記録してもらいたい場合（スタッフの記録物が、データになる場合）

- ・ スタッフが思わず記載したくなるような用紙を用意しておく（←思わず記載したくなる用紙にするにはコツがある。このコツに関しては講義の中で発表する）

● 被験者に服薬時間や食事時間などを記録してもらいたい場合（被験者の記録物が、データになる場合）

- ・ 服薬記録日誌を用意する（ご自宅用・ベットサイド用など）
- ・ 治験薬のシートに服薬時間を記載するミミをつける（講義の中で写真を紹介したい）

IV 服薬規則遵守を目指した働きかけ

●個別にあわせた服薬日誌などの作成・配布

被験者が内服したら○印や内服時間を記載し、後で服薬状況が確認できるような形になっている服薬日誌は、治験依頼者から提供される場合もあるが、B5 の大きさの用紙に印刷された2年間分の年間カレンダーで、飲んだ日付のところに○印をつける様なものなど、見づらく記載間違いをし易い形式のものも多い。我々は基本的に次の i)、ii) の点に配慮して CRC が服薬日誌を作成し、被験者に使用していただいている。

i) 被験者に気に入って使って頂けるように

服薬日誌は被験者の名前入りで、字の大きさ、日付などは被験者にあわせて作成している(図2)。挿絵などは季節や被験者の趣味に合わるなど、被験者に気に入って使用していただけるよう工夫を施している。気に入って使用していただければ、コンプライアンス向上にもつながる可能性があるからである。また服薬日誌には何か気付いたこと(有害事象など)などがあれば記載いただけるような欄を設け、有害事象の発現日の確認が可能なようにもしている。

ii) 緊急連絡先の伝達機能を兼ねるように

服薬日誌は毎日被験者が目にするものなので、連絡先などもプリントしている。

緊急連絡先の記載については、被験者から電話があったとき(我々は、外来患者でも病棟が緊急連絡先になっている)に被験者のことを知らない当直医や病棟看護師が電話に出ても、事情がわかるよう、緊急連絡先の電話番号とあわせて「被験者に電話口で話していただきたい『せりふ』」なども記載している。

●治験薬への工夫

★飲み忘れ、のみ間違いを防ぐ工夫を行う。

また薬袋に服薬日誌を貼り付けたり、薬のシートに日付を記載するなどの工夫や服薬にあたっての注意事項などを薬のケース(服薬する際に目にはいりやすいように)に貼り付けるなどの工夫を施すようにしている。

●電話でのフォロー

被験者へ電話連絡を行い問題なく治験薬が服用できているか？有害事象が発現していないか？などを原則以下の4つのタイミングで聴取している。有害事象が発現した場合、被験者の自己判断で治験薬を休薬されていた場合もあるので、そのようなことが生じないために来院日以外の電話での有害事象のモニターも大切だと考えている。

1,来院日前 2,患者日誌開始日 3,治験薬内服1~2日後(有害事象がでそうな時、それぞれの治験薬の薬物動態によって異なる) 4,CRC・担当医師の出張前など(対処が可能なうちに異常の有無を確認しておく為)

V 原資料の整備

受診日ごとのチェックリストはプロトコルの逸脱の防止につながり、カルテ貼付用のシール(電子カルテの場合はテンプレート)は原資料を充実させるために有用でありこれらワークシートは治験実施上欠かさないツールとなっている。

しかし、ワークシートは、作り方を失敗すると現場で使用しにくいだけでなく、必須検査項目の実施もれや結果の記載漏れ等を生じる場合がある。

これまで、我々が様々なワークシートを使ってきた中での失敗作や成功作などを紹介し、現場ではワークシート(カルテシール)のどのような部分を使いづらいと感じるか、どのように工夫してそれら作成すればよいかなどを述べる。

図2カルテシールの一例

月		日		28週	
服薬状況 : <input type="checkbox"/> 指示通り完全服薬 <input type="checkbox"/> 飲み残しあり _____錠					
残薬回収数 :			患者破棄数 :		
昨日夕内服時間 :		月	日	時	分
本日朝内服時間 :		月	日	時	分
血圧・脈	B. p	_____ mmHg		P.	_____
残尿量	(_____) ml	<input type="checkbox"/> エコー		<input type="checkbox"/> カテーテル	
併用療法	<input type="checkbox"/> 変更なし(施行なし) <input type="checkbox"/> 変更有り				
併用薬	<input type="checkbox"/> 変更なし <input type="checkbox"/> 変更あり				
新たな有害事象	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(別シール使用)				
処方)	KMD3213(長期) 症例目 4mg・2mg(減量用) 2 cap 2×朝・夕食後 日分				

《使いにくいカルテシールの例》

CRFの項目が網羅できていないシール

CRFへの記載が求められる項目が通常の診療では観察しないものもあるため、事前にカルテシール等を用意して記載が抜けないようにすることは重要である。カルテシールには必要な項目が漏れなく含まれているか確認する必要がある。

しかし、CRFの項目を網羅しすぎるシールも困る場合がある。例えば、カルテに必ず記載されているような事柄(生年月日・性別他)までカルテシールの項目に含めておくことは避けるべきだと考える。あらかじめ記載されているものをカルテシールにあらためて転記する事は転記ミスを増やすことになり、整合性の確認の作業が派生するからである。

カルテに保存される検査チャートの内容(データ)を転帰する形のシールについても上記と同様の理由で、避けるべきだと考える。また、検査結果の平均値などシールに記入するにあたって「計算」などの作業が必要になるものは多忙な診察の中では対応できず、シールが空欄のまま放置されてしまいかねない。カルテシールには必要な項目を確実にかつ必要最低限に盛り込んでおく必要がある。

カルテの頁を無駄に使う大きさのシールも使用されない(使用できない)場合がある。1回の来院でカルテを2頁以上独占するようなカルテシールがあったが、カルテは数年間に渡り、使用するので無駄にスペースを使うことは適当ではないと考える。縦に並べている項目を横にするなど字サイズを縮

小せずにシールをコンパクトな形に工夫を施すなどデザインにも気を配る必要があると考える。
また日付記載欄がないシールでは入院中のデータを退院時にまとめてカルテに貼られたことがあり、いつのデータか判別不能になってしまったことがある。シールにはいつ観察して記載したものが特定できるよう日付記載欄などを入れておく必要があると考える。

《一步進んだカルテシールの提案》

医師に必ずコメントを求めるような項目については、はじめからシールに選択肢を設けて組み込んでおくと、後から改めてコメントを要求しなくて済む。我々の施設では必要なコメント類もカルテシールの中に項目を設けるなどの工夫をしている。

《電子カルテ運用の場合のカルテシール》

電子カルテの場合は、カルテシールの代わりにテンプレートをあらかじめ作成し活用するが、そのテンプレートの作成のコツはカルテシール作成のコツとあまり変わらないと考える(作成のコツは変わらないが、作成の労力はカルテシールよりテンプレートの方がはるかに大きい)。

ただ、作成のコツとして異なる点としては、紙カルテの場合(カルテのスペースの都合上)、カルテシールの大きさに気を配る必要があるが、電子カルテのテンプレートの場合(テンプレートそのものがカルテに貼り付けられるわけではなく、文字列が電子カルテに反映される形になるので)、テンプレート自体の大きさには気を配る必要がない、などがある。

《今後の動向と原資料の整備》

今後、直接閲覧(SDV)の方法が全例 SDV からサンプリング SDV へと移行する流れがあり(海外のやり方のような効率化が図られようとしている)、モニターさんが全例のカルテに目を通すことがなくなり“原資料の不備等”に関して重箱の隅がつつかれない時代がやってこようとしている。そういう時代を迎えるにあたっては、モニターさんに指摘されなくても“医療機関が原資料を整備している”ことが前提となる。

日本が次の時代(サンプリング SDV 等)へ飛躍するためにも、医療機関が確実に記録を残す！原資料を整備する！ということをして全ての医療機関でがんばって取り組んで行かねばならないと考える。

《やることリストを作成する際にこだわる点》

やることリストは、多忙な診察中でも活用できるよう様々な基準や実施項目が一目見てわかるような形に整えておくことが重要だと考える。我々がこれらを作成する際に工夫することを以下に紹介する。

1. やることリストの項目の順番は来院時の検査等の流れに沿った形式にしておく
2. 検査のことを示した部分では必ずプロトコールに指定されている条件等も併せて明記する。さらにエントリー時のやることリストに関しては検査の結果が選択除外基準に関係する場合もあるので、そのような検査項目にはその選択除外基準も併記しておく。
3. 次回の来院日のアローワンス、次回の検査項目もやることリストに記載しておく。
検査項目によって絶食の状態での実施が求められる等、次回来院日に被験者にも留意して頂かないといけないことを、前もって説明する必要があるからである。
4. やることリスト(すべての頁)に担当モニターの方の連絡先をいれておく

診察中にモニターの方に連絡をとりたいと思うような時は、緊急の問い合わせである場合が多いため、一番目につくところに連絡先が明記しておく必要がある。

VII 引用・参考文献

- 1) Schick E .et al. Frequency-volume chart: The minimum number of days required to obtain reliable results. *Neurourol Urodyn.* 2003;22(2):92-6.
- 2) Groutz A. et al. Noninvasive outcome measures of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: a multicenter study of micturition diary and pad tests. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):698-701.
- 3) Abrams P. et al. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1996;179:47-53.
- 4) Brown JS. et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology.* 2003 Apr;61(4):802-9.
- 10) Homma Y. et al. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(3):204-9.
- 11) 石橋寿子. 臨床で役立つ治験のいろは.メディカ出版.2008
- 12) 中野重行監修・編集.創薬育薬医療スタッフのための 臨床試験テキストブック.メディカルパブリケーションズ.2009



なにかご質問・ご意見などありましたら
石橋寿子（いしばし としこ）までご連絡お願いいたします。

聖路加国際病院 研究管理部
〒104-8560 東京都中央区明石町 9-1
E-mail: toishi@luke.or.jp

2009年2月17日 国立病院機構DM研修

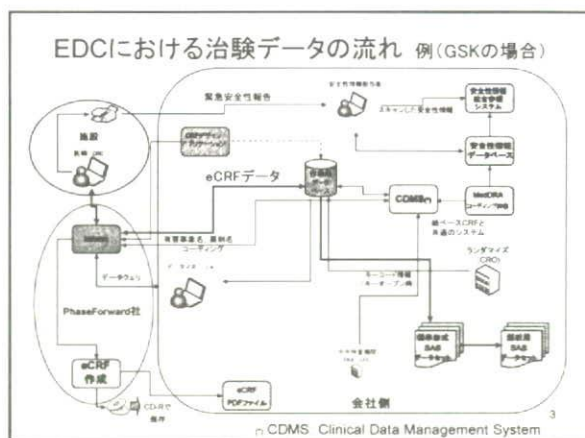
EDCに対応するために ～準備すること

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(GSK)

EDCの定義と適用範囲

- Electronic Data Capture
- 治験に必要なデータを電子的に取得
- 電子データとして直接入力+外部の機関からの電子データ転送(検査データなど)
- (電子被験者日誌、電子カルテや各種病院内システム、コンピュータ化された医療機器からのデータ取得も視野に入っている)

今日はCRFに相当する部分
(eCRF, 電子CRF)
を中心にお話します



eCRFでのデータエントリ画面例

The screenshot shows a data entry interface with various input fields. Annotations include:

- ラジオボタン (Radio button)
- サブにより項目ページを選択 (Select item page by sub)
- CRFの項目 (CRF item)
- サブリストボタンを押すとデータがサブページに保存される (Pressing the sub-list button saves data to the sub-page)

多くの項目はラジオボタン(ひとつ選択)、チェックボックス(1~複数選択)、プルダウン(あらかじめ登録してあるものから選択)で入力

クエリ(会社からの問い合わせ)の例

The screenshot shows a query interface with a list of data points. Annotations include:

- 1 新たに作成した問い合わせを登録 (CRF)に構築していた
- 2 データ検証は自動的に記録される

クエリ(続き)

The screenshot continues the query process with annotations:

- 1 ステータスを確認
- 2 既着内容に問題ないか判断し「クエリをクローズする」を選択
- 3 クエリをクローズする理由を選択
- 4 「サブリスト」ボタンを押す



EDCの操作

- CRF記入=PCの画面上で入力
 - 数値、文字データ(薬剤名、疾患名、有害事象名など)
 - 多くの部分はチェックボックス、ラジオボタン、プルダウンで選択する形式
- データ内容の確認、問い合わせ(=クエリ)もPCの画面上で会社側データマネージャとやり取り
 - 記録はすべてシステム上に残る
- 役割分担により入力・修正できるデータは決まっている
- この後、EDCトレーニング:InForm(本日)、Rave(明日)があります

8

紙のCRF vs EDC

	紙のCRF	EDC
確認	逐次もしくはまとめて回収してから確認できる	データ入力後確認開始
クエリとSDV	ある程度まとめて処理	個別処理も可能 事前の十分な検討と準備が可能
事前準備	(問題が出て後から何とか吸収可能!?)	完全性、十分性が要求される
GCP文書としての症例報告書	紙の報告書 自筆署名	電子データだけで大丈夫? 電子署名?

e文書法、電子署名法
GCP、ERESガイドライン

9

EDCの目的

- 即時性
 - 人による転記プロセスをなくす
 - 発生から短期間にデータ取得、処理(データクリーニングを含む)・対応を迅速に行う
 - モニターがSDVの前にデータ内容を把握、対応を準備できる
 - 前倒しで準備→処理方針を決めてSDVに臨む
 - 問題に素早く対応できる
 - 治験のスピードアップ(治験運営、安全性モニタリング)
 - 特に国際共同試験
 - 距離と時差を超えてすばやく対応
 - 中間解析
 - 早く結論を出すための試験デザイン(プロトコルで詳細を決めておく)
 - » 途中段階のデータを収集、固定→統計解析
 - » 代替エンドポイントの使用や有意水準の調整
 - 「より早く、良い薬を患者様へ」

10

ベースとなるテクノロジー

- 最近の方向性: インターネット、ウェブブラウザを利用
 - 医療機関からサーバーへのダイヤルアップ接続からインターネット経由の暗号化データ通信へ
 - インターネット関連技術の利用
 - オープンな環境だからこそ危険に備える必要がある
 - 情報セキュリティは重要ポイント
 - 暗号化通信、認証など
 - もしセキュリティに問題があれば悪意のある第三者によるデータ改ざんを受けた可能性が否定できないことになりかねない
- ASPなど比較的新しいコンピュータ利用形態(ヘルプデスクなども社外) ⇒ Application Service Provider
- コンピュータシステムバリデーションが重要
 - e文書法、ERESガイドライン(電磁的記録:電子署名指針)
 - 米国における 21CFR Part11

11

EDCの土台となるもの

- 品質確保: システム+プロセス+人
 - コンピュータシステムバリデーション(CSV)
 - 使用するシステムがきちんと設計され、きちんと機能することが確認できている
 - コンピュータシステムそのもの
 - eCRFアプリケーション
 - ユーザーは所定の教育を受ける
 - ユーザー管理を確実にこなす
 - 医師、CRC、データマネージャ、モニター それぞれ役割でできることをシステム設定段階で組み込む「権限グループ設定」
 - 一人一人が自分の役割を果たす土台(→データの真正性)
- 情報セキュリティ
 - IT(データ通信、アクセス管理)
 - ユーザーはシステムの適切な使用を徹底
- 業務プロセスと体制

12

権限設定例

・システム側で入力・修正のできる人をコントロール
 他[○]の人のアカウントを利用 **絶対やめて!**

権限	治験責任医師	治験分担医師	治験協力者	治験依頼者 （マニピュレーター）	ヘルプデスク
ユーザー登録・変更・削除					○
試験者登録	○	○			
CRFの入力・編集	○	○	○		
CRFの参照	○	○	○	○	○
クエリー登録				○	クエリーの参照
クエリーへの回答	○	○	○		
クエリー回答の確認				○	
SDVチェックの入力				○	
電子署名	○				
CRFのロック				○	

13

重要ポイント:セキュリティ

- ・システムのセキュリティ
 - 不正アクセス対策
 - ユーザ管理、認証(アクセス権、ID・パスワード管理、指紋などを利用したバイOMETRICS認証など)
 - 安全なデータ通信(暗号化など)
 - 不正ソフトウェア(ウィルス、ワーム、トロイの木馬、スパイウェアなど)対策
 - セキュリティホールへの対応
 - 物理的なセキュリティ確保
 - ユーザ教育・サポート体制
- ・行政関係の情報セキュリティ情報
 - 情報処理推進機構セキュリティセンター <http://www.ipa.go.jp/security/>
 - 内閣官房情報セキュリティセンター <http://www.nisc.go.jp/> など

参考となるサイト
 ・ @IT セキュリティ用語辞典 <http://www.atmarkit.co.jp/secure/dictionary/indexpage/security/index.html>
 ・ MEDIS-DC 医療情報システムポータルサイト <http://www.medical-link.jp/>

14

EDC導入により治験はどう変わってきたか

- ・ 企業
 - データマネジメントとモニター 担当者間の境界がなくなる方向へ
 - ・ データモニタリング(社内外)とその支援システム開発・維持・管理
 - 標準化を全面に適用する必要性
 - ・ システムの再利用によりコスト削減⇒毎回新しく作っているのと比べてコスト重
 - ・ 標準化DB構築と運用
 - ・ 入力・ロジカルチェックシステムの開発・維持・管理
 - ・ 効率的なデータレビューを支援するシステム
 - ・ **準備段階が極めて重要** (設計～開発・テスト～トレーニング)
 試験が始まってから入らないデータが續出、では話になりませんよね
- ・ 医療現場
 - 業務プロセスと実施体制
 - ・ 医療現場での業務内容の変化:実施施設、現場のドクター、CRCの理解と協力が必須
 - ・ 仕事をやる環境
 - 院内システムとEDCを同時に使うためのスペース
 - ネットワーク環境

15

医療機関向けトレーニング

InForm™ トレーニング資料要約 Page 1~24

	ページ	データ入力、編集、印刷	データ入力、編集、更新履歴	データ管理、通知
概要/アイコンの理解	1	○	○	○
InForm™ ログイン/パスワード管理	2	○	○	○
Maximo 医療現場への導入/更新/バージョンアップ	3	○	○	○
試験者登録	4	○	○	○
データ入力/編集	5	○	○	○
データ更新	6	○	○	○
問い合わせ/クエリーへの対応	10	○	○	○
クエリーの確認/回答	11	○	○	○
電子署名	14	○	○	○
電子署名の確認	15	○	○	○
検査結果	16	○	○	○
電子サインとCRFへの連携	18	○	○	○
監査データの入力	21	○	○	○
SDVの入力	21	○	○	○
トピック管理	22	○	○	○
試験終了レポート	24	○	○	○

- ・ 実際の資料を用意してきました

16

皆様へのお願い

- ・ トレーニングは積極的に受ける
 - 疑問点は解決を 担当者へしつこく聞いて下さい
 - ・ きちんと理解して使っていたくことは会社側の責任です
 - ・ 会社側は誠意をもって答え、解決する責任があります
 - トレーニングを受けてからアカウントが使えるように設定
- ・ アカウント管理はしっかりと
 - アカウントによりシステムへのアクセスをコントロール
 - ・ **しっかりしたアカウント管理**
= データの信頼性の土台
 - ユーザIDやパスワードはクレジットカードや印鑑と同じつもりで
 - 書き出してPCIに貼り付けたりするのは**だめ**です
 - 貸し借りはしない 代行操作はしない・させない
 - 異動の際は担当者へ連絡をお願いします
- ・ 英語を恐れずに
- ・ ビジットごとに速やかに記入
- ・ 個人ごとのメールアドレスが必要になります

17

ご清聴ありがとうございました

ご質問は
akihiro.2.kobayashi@gsk.com
 までお願いいたします

18

JPMA

平成20年度データマネジメントに関する研修会
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

平成21年2月18日 国立病院機構本部

JPMA

本日のお話

データマネジメントの観点で見た国際共同治験の諸問題
- 医療機関の方々との認識共有 -

内容

1. 国際共同治験とは？
2. 準備段階の留意点
 - 2-1. データ項目等について
 - 2-2. EDGその他の準備について
3. 実施段階の留意点
 - 3-1. 有害事象の報告について
 - 3-2. コード化されるデータについて
 - 3-3. オペレーションについて
4. 実施後の留意点
5. 終わりに

JPMA

1. 国際共同治験とは？

JPMA

「国際共同治験」とは？

- 「国際共同治験」とは、新規の医薬品の世界的規模での開発及び承認を目指して企画される治験であって、一つの治験に複数の国や地域の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行するものを言う。

国際共同治験を実施する上での基本的な要件

- 参加するすべての国、医療機関等でICH-GCPに準拠した臨床試験が実施可能であること。
- 参加するすべての国、医療機関等で日本からのGCP実地調査を受け入れ可能であること。
- 治験薬の有効性及び安全性に影響を及ぼしうる要因(人種、地域、患者背景等)を予め検討するとともに、当該要因に関する部分集団解析が実施可能であり、適切な考察が可能であること。
- 慣習などの社会的相違や試験の管理・運営等各施設における治験実施状況を適切に把握でき、認められた差異が試験結果に影響を及ぼしうるものであるかどうかについて、適切に考察可能な状況であること。

(国際共同治験に関する基本的考え方について(2007年9月28日))

JPMA

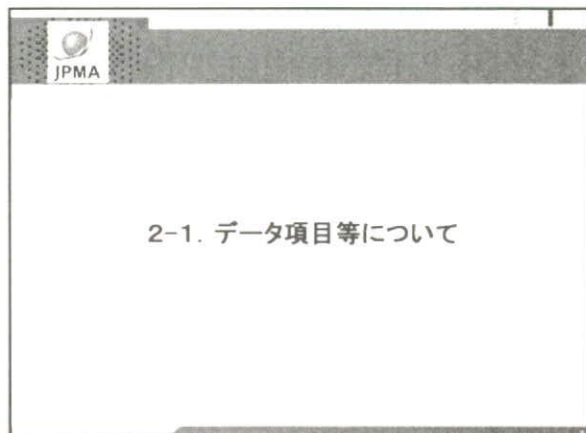
計画における基本的な留意事項

- 国際共同治験を実施する場合には、それぞれの地域における民族的要因が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について評価し、また、日本人における治験薬の有効性及び安全性について評価できるよう計画することが必要である。
- 実施する国際共同治験のデザイン及び解析方法が我が国にとって受け入れ可能なものであることが必要である。
- 主要評価項目は、各地域に許容されているものであるべきであり、主要評価項目が地域により異なる場合には、すべての地域においてすべての主要評価項目に関するデータを収集し、地域間での差異を検討できるようにすべきである。
- 安全性評価を適切に実施するため、全地域での有害事象の収集方法及び評価方法をできる限り統一すべきである。

(国際共同治験に関する基本的考え方について(2007年9月28日))

JPMA

2. 準備段階の留意点



JPMA

データ項目、データフォーマット等の違い①

- 地域/国によって、慣習的に測定単位や日付フォーマットが異なることへの対応

DATE OF BIRTH (dd-MMM-yyyy) 元号でなく西暦が一般的
dd-MMM-yyyy型(例、18-FEB-2009)の場合もある
(EDCの場合、表示されるカレンダーから選択する場合もある)

SEX: MALE
 FEMALE

HEIGHT: IN } 身長、体重の単位(例、CM, KG)を選択する場合がある
 CM
 LB

WEIGHT: KG

Temperature: F } 体温の単位を選択する場合がある。
 C

JPMA

データ項目、データフォーマット等の違い②

- 人種/民族のデータの収集

RACE: WHITE
 BLACK
 ASIAN
 OTHER (specify "Other")

人種を選択する
場合が多い

その他(混血など)
の場合は具体的に
記載

注: The category which most closely reflects the individual's recognition in his community should be used for purposes of reporting on persons who are of mixed racial and/or ethnic origins.
(Office of Management and Budget, 1994, Standards for the Classification of Federal Data on Race and Ethnicity)

JPMA

(参考)FDAの人種・民族データに関するガイダンス

- 「FDAは、適切な場合は、人種ならびに民族のデータを申請の際に提出するように製薬企業に既に要求している。」
- 「民族に関して 以下の最小限の選択肢が提供されることを推奨する。」
 - ヒスパニック/ラテンアメリカ人
 - 非ヒスパニック/非ラテンアメリカ人
- 「人種と民族の情報が別に収集される場合には、以下の最小限の選択肢が提供されることを推奨する。」
 - アメリカインディアンまたはアラスカ原住民
 - アジア人
 - 黒人またはアフリカ系米国人
 - ハワイ原住民またはその他の太平洋島民
 - 白人

実際に、どの
ようなデータ
を収集するか
は各社の判
断

Guidance for Industry, Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials (September 2005)

JPMA

データ項目、データフォーマット等の違い③

- その他、国際共同治験ゆえに収集される可能性のあるデータ

例えば・・・

- 患者日誌、質問票で使用される言語(language)
- Child Bearing Potential (出産・分娩が可能か)
- 既婚、未婚、経済状況、教育レベル、目の色 等
(CDISC SDTM Implementation Guide, CDASH)
- 地域 (Region)
(ICH-E5「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」)

JPMA

データ項目、データフォーマット等の違い④

<余談ながら>

- 地域/国の医療慣習の違いにより収集するデータに違いがある場合の例
ツベルクリン反応
 - 米国 硬結の大きさ
 - 日本 発赤の大きさ
- 地域/国の習慣の違いにより、意味を正しく理解するために注意が必要な患者日誌/質問票の質問例
 - "requiring bed rest", "get in and out of bed"

JPMA

誤解されがちなデータ項目

- 自覚症状・他覚所見
 - 従来から日本の治験でよく使用される表現
- 身体的所見/身体的検査所見(Physical Examination)
 - 定義: examination by means such as visual inspection, palpation, percussion, and auscultation to collect information for diagnosis (Stedman's Medical Dictionary)
 - つまり、視診、触診、打診、聴診などの方法により診断のための情報を収集する検査のこと

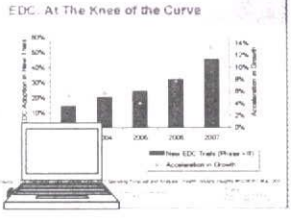
意外に混同されているのでは？

JPMA

2-2. EDCその他の準備について

JPMA

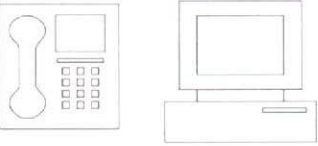
EDC、電子システムへの対応①



- アメリカでは臨床試験の50%が EDC
- ePRO (electronic Patient Reported Outcomes)も海外では積極的に使用

JPMA

EDC、電子システムへの対応②



- IVRS (Interactive Voice Response System)、IWRS (Interactive Web Response System)も利用されている。

宅急便の再配達の時も、電話で音声システムを使うか、PCでネット経由で操作できますよね。それと同じ。

JPMA

EDC、電子システムへの対応③

- 環境整備
 - 例)
 - EDCのための回線敷設(新規に必要な場合)
 - 国際電話回線(新規に必要な場合)
- トレーニング受講/提供
 - EDCシステム使用方法を習得
 - ePROなど患者使用ツールの使用方法の説明
- アカウント、パスワード等の取得
- 連絡先の確認
 - トラブルシューティング
 - メンテナンスの連絡

JPMA

その他、準備段階の留意事項

- CRFの言語は英語
 - Bi-lingualなカルテシールやワークシートが効果的かもしれない
- 「記入の手引き」は英語版かもしくは英語版の日本語翻訳版
 - 翻訳版は逆に意味がわかりにくい、誤解を与えるかもしれない
 - 事前によく意味を確認することを推奨
- 中央検査機関で解釈が行われることが多い
 - 医療機関での正確な測定のための方策/トレーニング
 - 例)
 - Visual Analog Scale: 測定に依頼者配布の物差し使用
 - DXA: 標準検体を事前に医療機関にて測定、結果を中央検査機関に送付して測定精度の確認

JPMA

3. 実施段階の留意点

JPMA

3-1. 有害事象の報告について

JPMA

診断名 vs. 症状・徴候

- 有害事象名は、診断名で収集することを推奨する企業もあれば、すべての症状・徴候ごとに収集することを推奨する企業もある

Aさん：せき、鼻水、頭重感	→ 症状名なら...	せき：3件
Bさん：せき、鼻水、発熱		鼻水：3件
Cさん：のどの痛み、発熱		頭重感：2件
Dさん：せき、頭重感		発熱：2件
Eさん：鼻水、のどの痛み		のどの痛み：2件

↓
診断名なら...

感冒：5件

JPMA

症状や徴候を診断名でくる

有害事象として報告

治療責任医師・分担医師は、個々の症状・徴候ではなく、(そうすることが可能で適切である場合には)診断名をCRFに記録することが推奨されるべきである。この指示は、プロトコルに明確に記載されるべきである。

JPMA

臨床検査の有害事象について

有害事象の定義

- 省令GCPの記載
 - 第18号の「有害事象」とは、治験薬又は市販後臨床試験薬を投与された被験者に生じたすべての疾病又はその徴候(臨床検査値の異常を含む。)をいい、当該治験薬又は当該市販後臨床試験薬との因果関係の有無は問わないものであること。

「全ての臨床検査基準値逸脱＝有害事象」なのか？

参考 ICH-E8(GCP)の記載
Glossaryの1.2 Adverse Event (AE)
Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporarily associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting)

JPMA

これまでの検査値異常の有害事象としてのとらえ方

- どのような場合に臨床検査値を有害事象として報告するか？(複数回答可)

青字が欧米での主流と思われる

医薬品 臨床評価委員会
統計・DM部会 2006年9月アンケート

ある日本と欧米の同様な試験の結果①

	Japan	US
臨床検査の有害事象(因果関係のあり)	18.3	1.8
BUN上昇	1.9	0.2
尿酸上昇	2.9	0
カリウム上昇	1.9	0
AST上昇	1.9	0.9
ALT上昇	4.8	0.9

% of patients

日本の方が欧米に比べて高い有害事象発現率?

日本CRO協会主催講演会「グローバルスタディの現状と問題点—日本が積極的に参画するために—」(2/28/2006)

ある日本と欧米の同様な試験の結果②
数値値シフトテーブル

		Japan				24W					
		M <2.5 F <2.1	M 2.5-7.5 F 2.1-7.5	>7.5-10	>10-13	Total					
0W	M 2.5-7.5, F 2.1-7.5**	0	96.1	1.3	0	97.4					
	>7.5-10	0	1.3	1.3	0	2.6					
	>10-13	0	0	0	0	0					
	Total	0	97.4	2.6	0	100					
		US				24W					
		M <2.5 F <2.1	M 2.5-7.5 F 2.1-7.5	>7.5-10	>10-13	Total					
0W	M 2.5-7.5, F 2.1-7.5**	0.3	80.2	7.4	0	87.9					
	>7.5-10	0	4.1	7.7	0	11.8					
	>10-13	0	0	0	0.3	0.3					
	Total	0.3	84.3	15.1	0.3	100					

% of patients

変動は欧米の方が若干ながら大きかった?

出典 同前

検査値異常を有害事象として報告する考え方

製薬協 統計・DM部会の提言

例えば…

- 重篤な有害事象に関連する場合
- 追加検査が必要な場合、または内科的・外科的治療が必要な場合
- 治験薬の投与量変更または治験の中止の場合、もしくは臨床的に意味のある併用薬またはその他の治療を追加した場合
- 有害事象として報告すべきと治験責任医師等が強く主張した場合
 - 上記いずれにも該当せず、再検査実施だけの場合は有害事象とみなさない
 - 診断名がついた有害事象の一部の徴候である場合には、診断名のみ報告

3-2. コード化されるデータについて

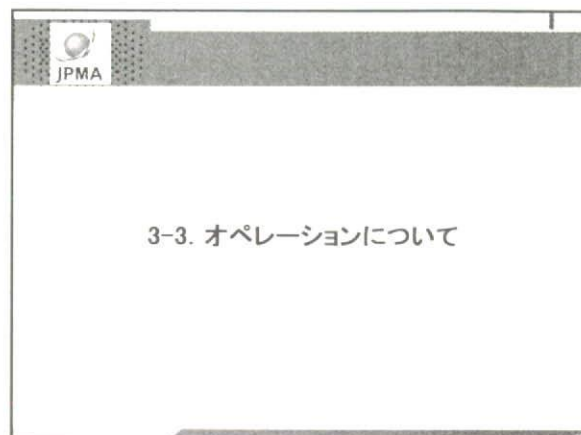
コーディングとは

- ここで言うコーディングとは、医師の用いた用語に適切な報告用の医学用語を割り付けること
 - 例)
 - 「頭が痛い」 → 「頭痛」
 - 「メバロチン」 → 「ブラバスタチンナトリウム」
- 通常、有害事象や併用薬はコーディングの対象となる
- コーディングにはグローバルで利用されている医学辞書が使用される
 - 有害事象はICHでMedDRAでの報告が合意
 - 併用薬はWho-Drugが、National British Formulaが有名
- 医師記載用語はそれだけで、ある報告用語に一意に結びつかなくてはならない。
 - 通常、コーディングは医師記載用語のみの情報で行われる
 - コメント等は参照されない

コーディングの際の問題点

- 有害事象
 - 事象名の解釈ができない。
 - 例)
 - BURSA SYNOVIALIS → 滑膜炎? 滑膜嚢胞?
 - CHAIR IN STOMACH → ???
 - 英訳する際の不注意で思わぬ報告用語にコーディングされることがある。
 - 脱毛 → Depilation(脱毛術)、Alopecia(脱毛症)
- 併用薬剤
 - OTC、漢方薬はクエリーが頻発
 - 同一商品名で、日本と海外で成分が全く異なるものがある(次ページ参照)。

同一薬剤名：日本と海外で成分が異なる事例			
薬剤名	日本/ 海外	一般名	分類
RUBINA	日本	連珠散エキス散	漢方製剤
	海外	epirubicin	アントラサイクリン系抗腫瘍性化学療法剤
PL	日本	サリチルアミド サリチルアミド アセトアミノフェン アセトアミノフェン 無水カフェイン 無水カフェイン プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	総合感冒剤
	海外	ビロキサル	補酵素型ビタミンB6製剤
SG	日本	イソプロピルアンチピリン イソプロピルアンチピリン アセトアミノフェン アセトアミノフェン アリルイソプロピルアセチル尿素 無水カフェイン 無水カフェイン	解熱鎮痛剤
	海外	スルファグアニジン	動物薬・合成抗菌剤



オペレーション上の問題①	
JPMA	<ul style="list-style-type: none"> タイムリーなデータ提供が期待される <ul style="list-style-type: none"> - 他の地域のスピードと比較 データマネジャーは海外担当者の場合もある <ul style="list-style-type: none"> - 日本のモニターとの連絡不徹底の場合も想定 - 問題解決に時間がかかる場合も 全てのデータを原資料に残すように依頼される場合が多い <ul style="list-style-type: none"> - 海外の規制にも合わせる必要がある 臨床検査の伝票に確認した記録のために署名またはインシヤルを求められる場合もある。

オペレーション上の問題②	
JPMA	<p>EDCの場合さらに</p> <ul style="list-style-type: none"> システムのメインテナンスの時間帯(日本時間の日中の可能性) ユーザーサポートの言語(日本語以外の可能性)、サービスの時間帯 アカウント、パスワード等の管理

4. 実施後の留意点	
JPMA	

海外の規制要件に対する対応	
JPMA	<ul style="list-style-type: none"> 海外申請も念頭に置くと日本の規制要件に加えて、海外の規制要件も満たしておく必要あり。 <ul style="list-style-type: none"> - 将来の海外当局の査察に対応するために、ICH GCP上必要な資料を適切に保管しておく。 - 日本の規制だけでなく、他国の規制要件(Part 11等)も満たしておく必要がある。 - EDCに関しては改ざんの抑止力として、EDCデータあるいはその複製に常にアクセスできる状態でなければならない。 <ul style="list-style-type: none"> • 症例報告書データの写し(データの入ったCD-R)を入手できるままではEDCシステムにアクセス可能であることが必要

JPMA

5. 終わりに

JPMA 「治験の空洞化」

- その原因は、日本の治験が欧米に比べ
 - 治験の質が良くないこと
 - 治験にかかる費用が高いこと
 - 治験にかかる時間が長いこと

全国治験活性化3カ年計画（2009年4月30日）

国際治験での1症例に要する費用比較

Country	Relative cost
Hong Kong	1.0
Korea	1.0
Japan	5.0
US	2.0
Turkey	1.0
Argentina	1.0

Source: JAMA 32 Annual Meeting 2003

2006年7月12日 朝日新聞

アジア
ブレイク

医療
越境

新薬開発

日本の先ゆく臨床試験

治験の空洞化

（治験数について）「10年前から長期低落の日本に対し、韓国とシンガポールは5年ほど前から急増している。」


「欧米はもとよりアジアの近隣諸国でも認可された新薬が日本でだけ使えない。そんな日が来るのではないか」

2006年7月12日 朝日新聞

JPMA 幕後に

- かつて、日本の治験は「質が良くない」、「費用が高い」、「時間がかかる」と言われていた
- しかし、3カ年計画、5カ年計画で日本の治験は大きく変わった
- 国際共同治験にはまだ取り組む課題もあるだろう
- しかし、今こそ国際共同治験において、日本の「治験の力」が示す時である
 - ITシステムなんて日常使っているはず
 - 国際共同治験に参加する多くの国にとって英語は外国語
- 日本の治験を更に活性化させよう

Patients Are Waiting!



 平成20年度データマネジメントに関する研修会
 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
 臨床評価委員会 統計・DM部会
 内海 啓介


英語の症例報告書

英語の症例報告書で、苦労する箇所は主に下記の3点だと思います。

- 既往歴・合併症
- 有害事象：手紙的な有害事象
- 併用薬

この3点について、気をつけて欲しい点をお話します。

*なお、各社で手順および考え方が異なる点がありますので、若干の違いがあることをご理解願います。



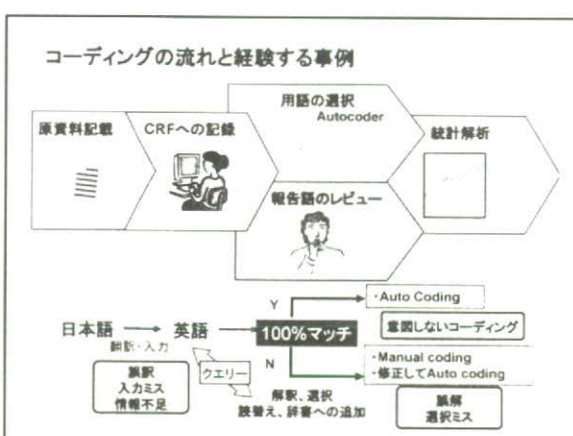
英語記載の症例報告書で経験したこと・・・

既往歴・合併症/有害事象

- Web/電子辞書を使うと、正確な事象名として翻訳されない。
- 何気ない直訳が思わぬ事象になる。
- スペルミスした結果、思わぬ事象名にコーディングされる。

併用薬剤

- OTC薬、漢方薬についてはクエリーが頻繁に発生。
- 商品名は同じ名称なのに他の国では違う成分の薬がある。
などなど



誤訳・入力ミス・情報不足 ①

報告語	クエリー	回答
Tonglitis (舌炎)	Possible misspelling. Please clarify the spelling of TONGLITIS	Glossitis
Sural regin pain (ふくらはぎ痛)	Please clarify if this is PAIN IN SURAL REGION or other (specify)	Pain in sural region

誤訳・入力ミス・情報不足 ②

報告語	クエリー	回答
Bleeding into a blister (血性水瘡)	Please clarify if this is BLOOD BLISTER or other (specify)	Blood blister
The gastric region is unpleasant (胃部不快感)	Please clarify if this is UNPLEASANT FEELING GASTRIC DISCOMFORT or other (specify)	Stomach discomfort