

データの信頼性を保証するためには、

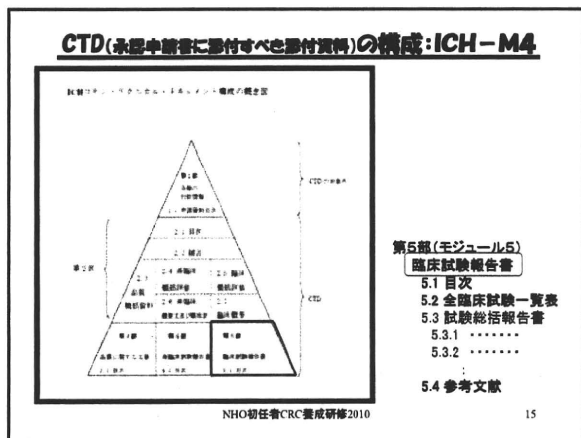
- 故意のデータ改ざん
- 意図しないデータエラー

の両方を防ぐ必要があります。

臨床試験の結果を歪めるエラーの発生原因

- プロトコル記載の問題(曖昧...)
- 試験デザインの問題(何かに付いて複雑、面倒...)
- 不適格症例の登録(評価例数の不足、患者背景が不均一)
- プロトコルからの逸脱(有効性評価...)
- バイアスのかかった治療評価(主観かつ不統一な評価)
- 統計解析の間違い
- 試験結果の解釈の間違い
- etc.

NHO初任者CRC養成研修2010 14



治療の総括報告書の構成と内容(ICH-E3)

1. 標題ページ
2. 概要
3. 目次
4. 略号及び用語の定義一覧
5. 倫理
 - 5.1 治験審査委員会(IRB) IRBの審査状況等が記載される。
 - 5.2 治験の倫理的実施
 - 5.3 患者への情報及び同意
6. 治験責任医師等及び治験管理組織
7. 緒言
8. 治験の目的
9. 治験の計画
10. 治験対象患者
 - 10.1 患者の内訳
 - 10.2 治験実施計画書からの逸脱

IRBの審査状況等が記載される。

治験責任医師等、治験管理組織、セントラルラボ、CRO等が記載されるほか、治験責任医師等の氏名、所属、役割、資格の一覧が付録として添付される。さらにスタッフのうち効果に関する主要な又は重要な変数の観察を行った者も含まれる。

組み入れられた全ての症例の内訳を記載する。(無作為に割り付いた患者数、組み入れ患者数、各スケジュール完了患者数)

施設毎に以下の分類で記載される。

- ・ 組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた症例
- ・ 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった症例
- ・ 治療方法や用量が不適切であった症例
- ・ 禁止されている併用療法を受けた症例

NHO初任者CRC養成研修2010 16

治療の総括報告書の構成と内容(ICH-E3)

11. 有効性の評価
 - 11.1 統計学データセット
 - 11.2 人口統計学的及び他の基礎値の特性
 - 11.3 治療の遵守状況の測定
 - 11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覽表
 - 11.4.1 有効性の解析
 - 11.4.2 統計・解析上の論点
 - 11.4.3 個別反応データの作成
 - 11.4.4 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係
 - 11.4.5 薬物-薬物及び薬物-疾患の相互作用
 - 11.4.6 患者ごとの表示
 - 11.4.7 有効性の結論

有効性の各解析(FAS、PPSなど)に採用した症例が定義される。

年齢、性別、人種、既往歴、合併症、併用療法、体事、喫煙、飲酒などに関する記載と発症・患者ごとの一覧

主要な有効性の測定値(主要評価項目、副次的評価項目、調査された全ての薬効学的エンドポイント)が群間比較される。

脱落又は欠測値の取り扱い

参考) 新医薬品の承認に必要な用量、反応関係の検討のための指針 医薬品の薬物動態試験について 臨床試験の一般指針、ほか

反応と併用療法、反応と既往歴・合併症との関連が記載される。

NHO初任者CRC養成研修2010 17

治療の総括報告書の構成と内容(ICH-E3)

12. 安全性の評価
 - 12.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量
 - 12.2 有害事象
 - 12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象
 - 12.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覽表
 - 12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述
 - 12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察
 - 12.4 臨床検査値の評価
 - 12.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
 - 12.6 安全性の結論
13. 考察と全般的結論
14. 本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ
15. 引用文献の一覽表
16. 付録

バイタルサイン及び臨床検査値の変化を含む全ての有害事象を記載する。重症度、因果関係等の有害事象の分析、一覧表添付。

「重篤な有害事象報告書」等を基に詳細な情報と検討

記述の基となったデータを一覽表として添付

NHO初任者CRC養成研修2010 18

PMDAによるGCP等の基準に対する適合性調査

薬事法第十四条(抜粋)

5 第二項第三号の規定による審査においては、当該品目に係る申請内容及び第三項前段に規定する資料に基づき、当該品目の品質、有効性及び安全性に関する調査を行うものとする。この場合において、当該品目が同項後段に規定する厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、あらかじめ、当該品目に係る資料が同項後段の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。

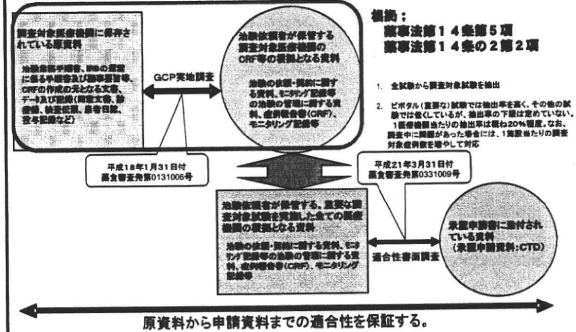
同 第十四条の二(抜粋)

2 厚生労働大臣は、前項の規定により機構に審査及び調査(以下「審査等」という。)を行わせるときは、…。
この場合において、厚生労働大臣は、前条第一項又は第九項の規定による承認をするときは、機構が第五項の規定により通知する審査等の結果を考慮しなければならない。

NHO初任者CRC養成研修2010

19

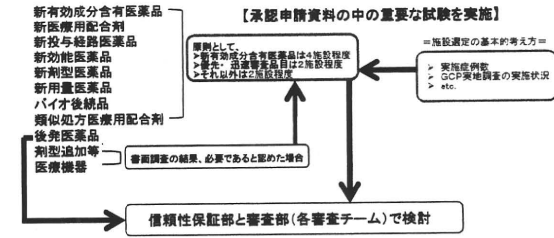
PMDAが行う基準適合性調査



20

GCP実地調査の対象となる申請区分

- ▶ 平成18年1月31日付薬食審発第0131006号「医薬品GCP実地調査の実施要綱について」
- ▶ 平成21年3月25日付薬食審発第0325001号「医薬品GCP実地調査の実施要綱について(の一部改正について)」
- ▶ 平成21年3月31日付薬食審発第0331009号「新医薬品の承認申請資料の適合性審査調査の実施要綱について」
- ▶ 平成17年7月15日付薬食審発第0715006号「医療機器承認適合性審査調査及び医療機器GCP実地調査に係る実施要綱について」



21

GCP実地調査件数の年度推移(新医薬品/国内)

年度	12	13	14	15	16	17	18	19	20
調査実施成分数	47	63	47	70	50	50	51	82	95
調査実施品目数	109	119	89	133	114	95	127	134	179
調査実施施設数(検査数)	52	61	51	78	52	59	66	90	97
調査実施施設数(検査数)	123	147	136	164	114	120	104	183	216

NHO初任者CRC養成研修2010

22

医療機関種別調査件数の推移(新医薬品/国内調査)

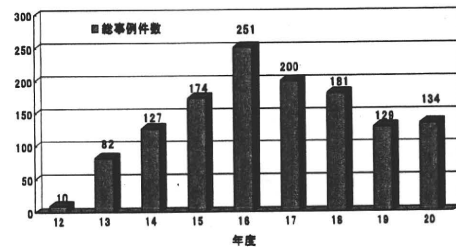
対象	12	13	14	15	16	17	18	19	20
国立大学病院	18	19	12	13	6	15	7	18	4
公立大学病院	7	1	1	2	1	3	2	4	2
私立大学病院	24	30	10	25	10	18	7	18	20
国立総合病院 (NC指定)	13	15	15	17	12	14	11	14	10
公立病院	21	23	20	26	20	17	18	27	32
私立病院	23	29	50	42	38	26	30	36	53
診療所	17	30	28	39	27	27	25	50	93
合計	123	147	136	164	114	120	100	177	214

※医師士研修医等を含む

NHO初任者CRC養成研修2010

23

治験依頼者に「改善すべき事項」として通知した件数の推移(新医薬品/国内調査)



NHO初任者CRC養成研修2010

24

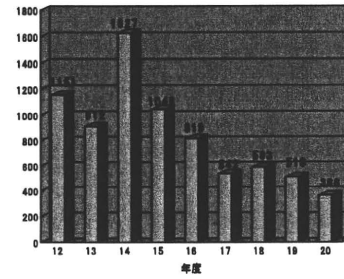
平成20年度 GCP実地調査

	件数	品目数	成分数	依頼者数	医療機関	症例数
新規薬品	90	177	94	97	214	3614
従来薬品	14	15	14	10	10	331
原価補助	0	0	0	0	0	0
医師主導治験	1	2	1	—	2	16
海外調査	3	8	3	3	7	252
合計	108	202	112	110	233	4213

NHO初任者CRC養成研修2010

25

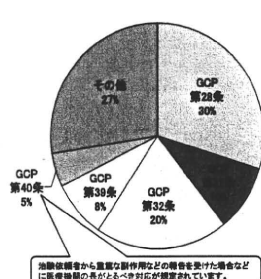
実施医療機関に「改善すべき事項」として通知した件数の推移



NHO初任者CRC養成研修2010

26

平成20年度に実施医療機関に治験実施体制に関する事項について「改善すべき事項」として通知した内訳

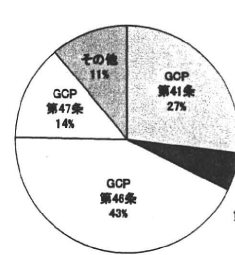


条文	件数
GCP第28条 (治験審査委員会の構成)	25
GCP第31条 (継続審査等)	8
GCP第32条 (治験審査委員会の責務)	17
GCP第39条 (治験薬の管理)	7
GCP第40条 (治験の中止等)	4
その他	23

NHO初任者CRC養成研修2010

27

平成20年度に実施医療機関に個別症例に関する事項について「改善すべき事項」として通知した内訳



条文	例数
GCP第41条 (記録の保存)	76
GCP第44条 (被験者のなるべき者の選定)	15
GCP第46条 (治験実施計画書からの逸脱)	121
GCP第47条 (症例報告書等)	39
その他	31

NHO初任者CRC養成研修2010

28

GCP基準適合性調査では

GCP第2条第10項に規定される原資料から、被験者の人権、安全性及び福祉の保護のもとに、被験者の様々な非定型な情報をプロトコルというルールに従い、科学的な質と成績の信頼性が確保された治験が実施されたか、を検証します。



被験者の人権への配慮の基に、主要評価項目等の有効性評価や死亡例等の重篤な有害事象等の安全性評価に関わる項目に影響を及ぼす事例が否かを判断して試験の信頼性を保証します。

NHO初任者CRC養成研修2010

29

「原資料」とは

原資料: [J-GCP第2条運用通知3(4)(ICH-GCP 1.52)]
 被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録
 例: 病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、自動計測の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者フィルム及び治験に関する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存された記録 等

原データ: [J-GCP第2-12(ICH-GCP 1.51)]
 治験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録又はその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、治験の事実経過の再現と評価に必要なもの。原データは原資料に含まれる。

原データと解すべき資料: [J-GCP第10-4(ICH-GCP 6.4.9)] 治験実施計画書及びその改訂・治験のデザイン・症例報告書に直接記入され(すなわち、その記入以前に文書又は電子的に記録されたデータがなく、かつ原データと解すべき資料の特定

30

被験者となるべき者の選定について [GCP第4.4条]

治験責任/分担医師が被験者を選定するにあたっての考え方を示している。社会的に弱い立場にある者が例示されている。

- > 倫理的及び科学的観点から、治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、同意の能力等に留意すること。また同意の能力が欠く者にあっては、やむを得ない場合を除き選定しない。
- > 選択・除外基準は、被験者の安全性や有効性を評価する上で排除すべき患者(対象疾患の特定など)を考慮して規定されており、治験への参加の可否は慎重に検討しなければならない。

被験者の選定に関する「改善すべき事項」の通知事例

- ◆スクリーニング検査の結果が選択基準を満たしていなかった。
 - ⇒ 被験者候補に重大な瑕疵があった可能性。
- ◆他院/他科で処方されている併用禁止薬があるにもかかわらず、治験に組み入れていた。
 - ⇒ 臨床的有用性を評価することができない可能性。
- ◆除外基準に抵触しているにもかかわらず、治験に組み入れられていた。
 - 例) 治験開始前〇週間以内ΔΔが投与された患者
 - ⇒ 併用禁止薬を使用する予定のある患者
 - ⇒ 臨床的有用性を評価することができない可能性。
 - ⇒ 被験者候補に重大な瑕疵があった可能性。

NHO初任者CRC養成研修2010 49

治験実施計画書からの逸脱は何か問題か? [GCP第4.6条]

治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかによらずすべて記録しなければならない。

治験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に記述しなかったものについてのみ、その理由を記載した文章を作成し、直ちに治験依頼者及び実施医療機関の長に提出しなければならない。

[参考]
逸脱に関する記録のあり方について -GCP運用通知の改正を受けて-
T. nakashima et al, Clinical Research Professions, No.10, 5~13, 2009/2

NHO初任者CRC養成研修2010 50

治験薬の有効性評価を行う解析対象集団は?

臨床試験は、被験者の様々な非決定性情報をプロトコルというルールに従ってCRFにより一つ一つとして収集され、解析対象集団が定義、評価されます。

ITT:intention-To-Treat
試験グループにランダムに割り付けられた被験者は、予定したコースを遵守したか否かにかかわらず、割り付けられたグループのまま追跡され、解析される。腫瘍だけが脱落しても解析対象とされる。

FAS:Full Analysis Set
ITTの考え方は寛大という議論から未投与や大きなプロトコルからの逸脱は除外する部分集団

PPS:Per Protocol Set
科学的モデルに就いて試験治療の効果をよく示すと考えられる程度に治験実施計画書を遵守した部分集団で、遵守には試験治療への同意、測定値の判別可能性及び大きな治験実施計画書違反がないことが含まれる。

- > ランダム化は、バイアスを減らし公平に比較することも目的としている。
- > 比較する症例を減らしてはいけないけど、バイアスが入る可能性が高くなる。
- > ランダムに割り付けられた症例を解析対象から除外することはよくない。
- > 審査をする際もできるだけ多くの症例で評価したい。

NHO初任者CRC養成研修2010 51

逸脱と解析対象集団と有効性評価

通常、有効性の評価がFASにより行われる。「FAS」と「PPS」の2つの解析集団が重く重なる場合は、70%ルールが遵守されていない場合、70%以下に偏差がある場合、など判断され試験の質が問われる。

無作為に割付された全患者集団 ITT

最大の解析対象集団 FAS

プロトコルに適合した集団 PPS

「逸脱」が多ければ、又「70%」が守られないと、「70%」を超過する「逸脱」は、「70%」を超過する「逸脱」を「70%」を超過する「逸脱」で表す「Sampling SDV」にも影響?

しかし重要なのは「逸脱をしないこと!」

ところで、「サンプリングSDV」って、知ってますか?

	SDV process	Comparison of assumptions
~this time	100%	<ul style="list-style-type: none"> > Sites' CRF completion of CRA's support > Lack of training for errors at sites
Tomorrow	Sampling	<ul style="list-style-type: none"> > Sites' own CRF completion without CRA's support > Intensive training of errors at sites

53

臨床データの取り扱い例

- GCP違反

症例番号	内容	逸脱			担当医のコメント
		FAS	PPS	安全性	
####-1	腫瘍を記録しなかった	x	x	x	失念した。
- 選択・除外基準違反

症例番号	内容	逸脱			担当医のコメント
		FAS	PPS	安全性	
####-2	心疾患のある患者	o	x	o	安全性に影響はないと考え、エントリーした。
- 併用禁止薬の投与

症例番号	内容	逸脱			担当医のコメント
		FAS	PPS	安全性	
####-3	併用禁止薬であるx x xを投与した	x	x	o	失念した。
- 腫瘍コンプライアンスの不遵守

症例番号	内容	逸脱			担当医のコメント
		FAS	PPS	安全性	
####-5	規定では期間中80%以上の腫瘍率とされているが、77%であった	o	x	o	被験者の割合で未評価ですが、各腫瘍が発生した。

54

治験実施計画書からの逸脱に関し、「改善すべき事項」の通知事例

- ◆ 治験実施計画書で規定されている〇〇の検査が実施されていない。
- ◆ 投与開始の指標となるデータ (WBC, Neu, etc.) が基準を満たしていないにもかかわらず投与が開始されている。
(抗がん剤のn回投与サイクルのコース/クール開始時に多い。)
- ◆ 増量規定、減量規定、中止基準が遵守されていない。
- ◆ 併用薬が投与されている。
 - ・ 他院/他科で処方してしまった。
 - ・ 併用薬と認識していなかったため投与された。
- ◆ 治験前に投与されていた併用薬の指示止めを失念し、治験開始後も継続投与された。
 - ⇒ 臨床的有用性を評価することができない可能性。
 - ⇒ 被験者保護に重大な懸念があった可能性。

薬剤師の方にも聞かします。

高血圧治療薬の投与で、国内で標準治療薬としての承認を有している『〇〇薬』の併用は是非か？
(効能・効果を有していないとの理由から治験依頼者より提供された併用薬リストに掲載されていない。)

NHO初任者CRC養成研修2010 55

第47条(症例報告書等)について

症例報告書の記載責任(正確で、完全で、読み易く、適切な提出時期)は治験責任医師である。

- 治験実施計画書に従って正確な症例報告書を作成。
- 変更又は修正は当初の記載内容が不明瞭でない。
- 治験依頼者への提出前に、治験責任医師は点検。

症例報告書等に関する「改善すべき事項」の通知事例

- ◆ CRFに記載された検査値が、原資料(検査報告書)と異なっていた。
- ◆ 有害事象〇〇が発現し、△△が投与されていた。
- ◆ 有害事象治療のための予定外来院による診察を受けていたが、CRFに当該有害事象が記載されていなかった。
 - ⇒ 承認申請資料の根拠データ(正確性)と判断できない可能性。

NHO初任者CRC養成研修2010 56

第48条(治験中の副作用等報告)について

治験責任医師は、治験薬との因果関係を問わずすべての重篤な有害事象を実施医療機関の長に文書により直ちに報告する必要がある。また治験依頼者にも通知しなければならない。

治験依頼者は、全ての重篤で予測できない副作用を当該治験に關与する全ての治験責任医師、医療機関の長に直ちに報告しなければならない。

半年ごとに全ての重篤副作用を定期報告

治験中の副作用等報告に関する「改善すべき事項」の通知事例

- ◆ 治験実施計画書に重篤な有害事象が発現したにもかかわらず、報告されていない。
 - ⇒ 承認申請資料の根拠データ(正確性)と判断できない可能性。

NHO初任者CRC養成研修2010 57

治験依頼者に届けられた重篤な副作用報告のタイムクロック【薬事法施行規則第273条】

責任医師/分担医師

直ちに

当局(PMDA)報告

7日以内: 予測できない副作用による「死亡」、
「死亡につながる恐れのある症例」

15日以内: 上記以外の予測できない重篤な副作用
予測できる「死亡」、
「死亡につながる恐れのある症例」

半年ごと: 調査単位期間の満了日から2ヶ月以内
全ての重篤な副作用症例について定期報告

58

有害事象を収集する(安全性データの収集)とは、

- 得られたデータが解析され、
- 安全性プロファイルが作成され、
- ベネフィットとリスクの総合評価が行われ、
- 市販後の適正使用に重篤な役割を果たします。

【ICH-E6, ICH-E2A, ICH-E2D】

- ◆ 有害事象: 投与された薬に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意圖しない疾病又は兆候(臨床検査値異常を含む。)をいい、因果関係は問わない。
- ◆ 副作用: 同 治験薬と有害事象との間の因果関係について、合理的可能性があり、因果関係を否定できない反応。

この定義からみると、
観察期(治験薬投与前)に起きた事象は入らない?
CRFに書かなくてよい?

ICH-E9: 試験治療下の発現

NHO初任者CRC養成研修2010 59

試験治療下の発現 Treatment-Emergent (TEAE)

【ICH-E9】
試験治療前には存在しておらず、試験治療期間に出現した事象、又は試験治療前の状態に比べて悪化した事象。

投与前

投与前に発現したAEが投与前に比べて悪化した

消失

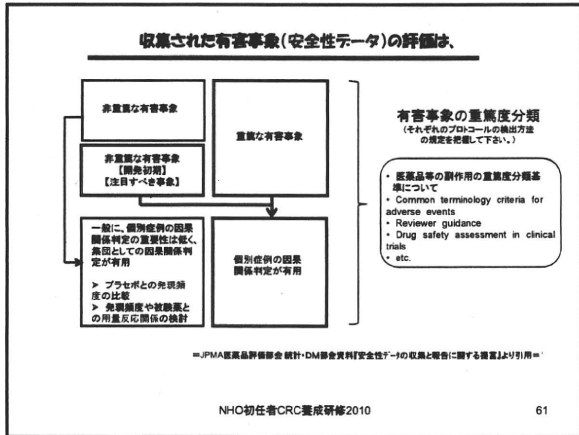
投与前に発現したAEが投与前に比べて悪化した

投与前に発現したAEが投与前に比べて悪化した

TEAEへの該当性は、データの発生源である医療機関が被験者のベースラインデータを詳細に観察・記録するなどして判断する必要があります。

安全性にかかわる情報は広く収集し、既往歴・合併症として扱う。「試験治療下の発現」であることを評価するという取り扱いが世界的にも一般的です。

⇒ JAMA医薬品評価委員会 統計・DM部会資料「安全性データの収集と報告に関する指針」より引用
NHO初任者CRC養成研修2010 60

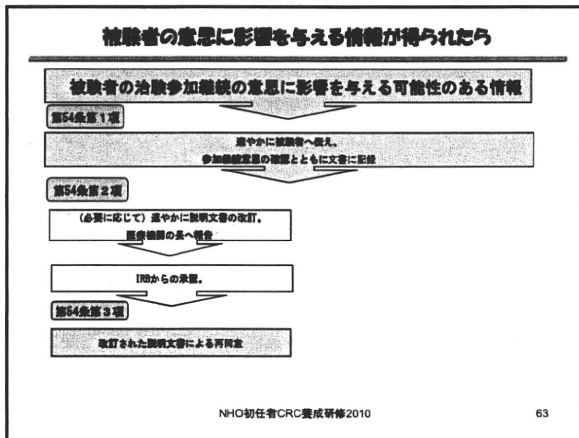


被験者の同意(第50、51、52、53、54、55条)について

GCPの根幹であり、その重要性は誰もが認めるところ。

- >第50条:代読者への説明及び同意を得る必要がある場合は、被験者との関係を含めた記録が必要。
- >第51条:第28条の改正と合わせた対応が必要。
- >第52条:被験者、治験責任(分担)医師、治験協力者、立会人など説明と同意に関与した全員の記名捺印又は署名、日付の記載が必要。
- >第53条:同意文書・説明文書は、通常一体化した文書として被験者・代読者に直接交付。
- >第54条:被験者保護の立場から慎重な対応を求め、意思決定にかかわる重要な事項が発生した場合は、被験者から再度同意を取得する。説明文書を改訂すべき場合には、所定の改訂手続きを行い説明する必要がある。
- >第55条:被験者・代読者いずれの事前同意も得ずに実施する特殊な状況下で満たすべき厳しい条件を規定。

NHO初任者CRC養成研修2010 62



同意・再同意に関する事例

- ◆ 治験実施計画書に規定された投与前検査が同意取得に先立って実施した。
- ◆ 選択基準を満たすための前治療薬のwash outが同意取得に先立って実施した。
- ◆ 同意文書の被験者日付欄を被験者本人が未記載であった。
- ◆ CRGが補助説明をしていたにもかかわらず、同意文書に署名していなかった。
- ◆ 説明文書を改訂したが、治験参加中の被験者に対して、文書による再同意を得ていなかった。また、新たな被験者の登録に際し古い説明文書が使用されていた。

※ 説明文書に下記の事項が記載されていないケースが見られます。

- ・ 治験の目的
- ・ 治験の方法の一書
- ・ 同意文書の版又は作成日(どれで同意取得?)
- ・ 治験責任医師の署名
- ・ 問い合わせの連絡先や治験責任医師名が変更となっており、説明時に記載するようになっている、書き忘れ
- ・ IRBの名称と所在地
- ・ 補助説明したCRCの同意文書の日付記載欄が元々なく、欠落。

NHO初任者CRC養成研修2010 64

PMDAは「CRC養成研修会」を開催しています。

- > CRC養成研修(初級コース) 座学(5日間)* *座学のみもあり + 病院実習(1週間コースor3週間コース)
- > ローカルデータマネージャー養成研修 初級者コースに含まれる。(2日)
- > 上級者臨床研究コーディネーター養成研修 11月～1月 東京&大阪(1.5日)

NHO初任者CRC養成研修2010 65

治験に係る文書又は記録について

- ◆ 治験に係る文書等は、別添の「文書の名称」欄ごとに文書等を作成することを基本とするが、必要な記録等が適切になされるのであれば、これに限定するものではないこと。
- ◆ 実施医療機関の長と治験責任医師が同一人物である場合には、実施医療機関の長と治験責任医師の間の文書のやりとりを行う必要はないこと。また、この場合にあっては、治験依頼者と実施医療機関の長及び治験責任医師の文書のやりとりについては、両書きを連記することによって一の文書として差し支えないこと。

※厚生労働省医薬品医療器械等安全委員会「治験に係る文書又は記録について」平成19年10月2日医薬品安全委員会第1002002号より

NHO初任者CRC養成研修2010 66

データマネジメントについて - 症例報告書・EDC -

国立病院機構本部
「治験・臨床研究コーディネーター 初任者研修」
2010年6月17日

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

1

本日の講義目的

- 治験におけるデータマネジメント業務について、収集されたデータがどのように固定され申請データとしてまとめられていくのかという一連のプロセスを理解して頂く。
- またCRCがデータ収集を行う際に気をつけて頂きたい点、症例報告書とEDCについても理解を深めて頂く。

本日の講義対象者

- 国立病院機構の病院において、治験・臨床研究業務実務経験が3年未満の方、または治験・臨床研究業務従事予定者の方

2

本日の内容

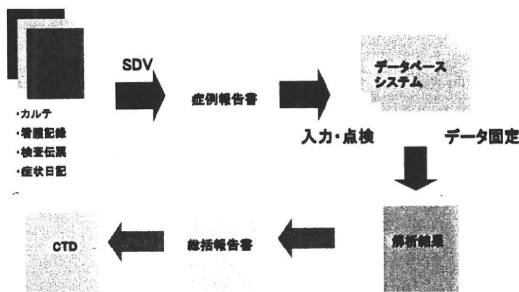
- データ収集から申請までの流れ
 - どのようにデータがまとめられ固定されていくのか(データの流れ、主要なプロセス等)
- データマネジメント業務
 - データレビューを中心にデータマネジメント業務を紹介
- データ提出時の留意事項
 - 依頼者がよく問い合わせる内容
- EDCに関する基礎知識
 - EDCとは? 医療機関へのインパクト、利用上の留意事項
- 英語症例報告書
 - 作成とクエリー回答のポイント

3

データ収集から申請までの流れ どのようにデータがまとめられ固定されていくのか (データの流れ、主要なプロセス等)

4

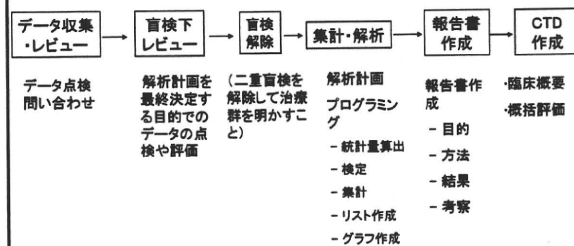
臨床試験データの流れ



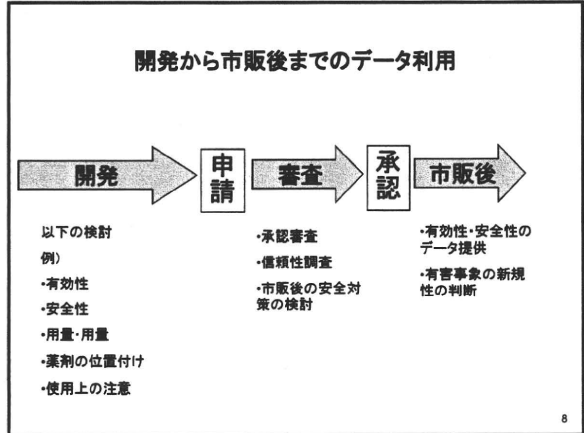
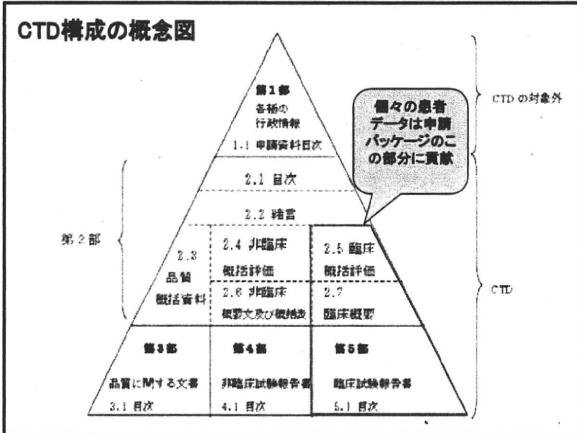
CTD (Common Technical Document) = 医薬品の承認申請のための資料

5

データ収集からCTD作成までプロセス



6



個々の治験で得られる一つ一つのデータは、薬剤の評価・審査、信頼性調査、市販後の薬剤適正使用において、極めて重要である。

データマネジメント業務

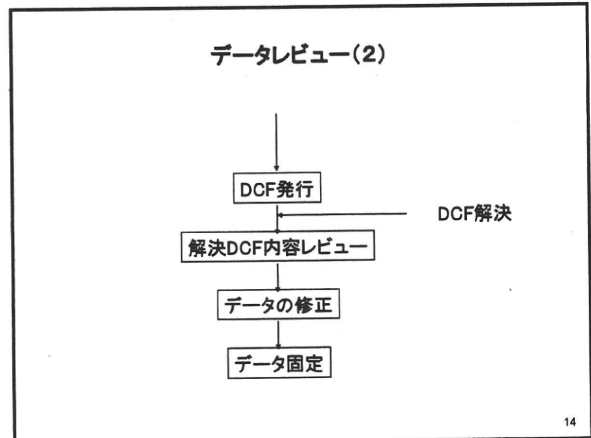
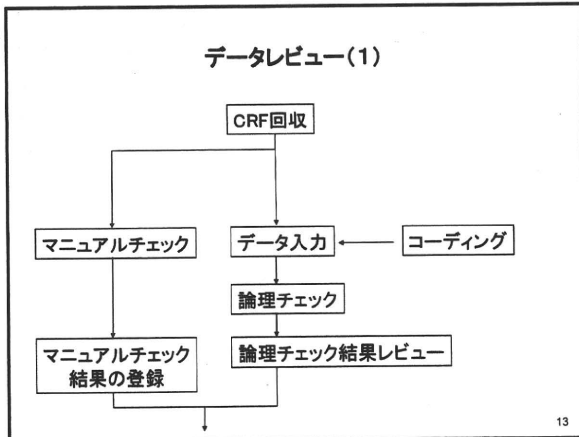
データレビューを中心に
データマネジメント業務を紹介

- ### データマネジメント業務(医療機関と関連の深いもの)
- 症例報告書(Case Report Form: CRF)主体のCDM業務
 - CRFの設計
 - CRF記載要領の作成
 - データベースセットアップ・プログラミング
 - データベース構造の定義
 - データベース作成・入力画面の設計
 - チェック項目の検討と入力マニュアル
 - 論理チェック(ロジカルチェック)プログラムの作成
 - CRFレビュー(本日はここを中心に説明)
 - データチェック
 - コーディング
 - 疑問点の問合せ(DCF発行)、確認、修正

用語の説明

CRF: Case Report Form=症例報告書
 原材料のデータ及びそれに対する治験責任医師若しくは治験分担医師又は市販後臨床試験責任医師若しくは市販後臨床試験分担医師の評価を被験者ごとに記載した文書をいう。
 (GCP第2条 定義)

DCF: Data Clarification Form
 A form used to query an investigator and collect feedback to resolve questions regarding data.
 (CDISC Glossary)



- ### データの入力：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
 - CRFで用いられた用語が報告用語に結びつけられるか?
 - 不明な用語は問い合わせることになる。
 - 事例:「めまい感・立ちくらみ」では一語の報告用語に結びつかない。
- 15

- ### データの点検：論理チェック/マニュアルチェック
- 論理チェック(コンピュータを使ったチェック)
 - 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 → コンピュータでチェックできるもの)
 - マニュアルチェック
 - 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)
- 16

- ### 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
 - 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
 - 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
- 17

- ### データ提出時の留意事項
- 依頼者がよく問い合わせる内容
- 18

データレビューの目的:GCP上の要求

データの信頼性の確保

<答申 GCP8-1-1-3 >

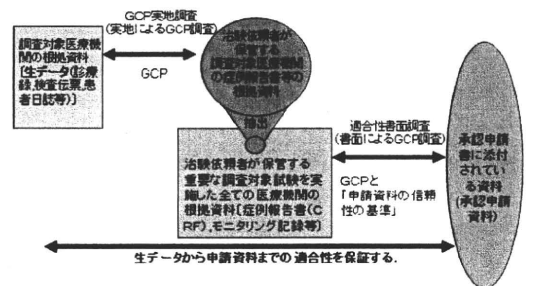
治験のあらゆる局面の質を保証するための手順を示したシステムが、運用されなければならない。

<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その適正な処理を保証するために、データの取り扱いの各段階に品質管理を適用しなければならない。

19

総合機構におけるGCP調査



独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページより

20

マニュアルチェック (例) — 既往歴・合併症

- 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、組み入れを可能と考えた理由の確認
- 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

21

マニュアルチェック (例) — 前治療薬・併用薬

- ① 調査範囲以前に使用を終えている薬剤はないか?
- ② 既往歴・合併症、有害事象(ときには対象疾患)に対して、適切な薬剤が使用されているか?
- ③ 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上げられているか?

22

マニュアルチェック (例) — 有害事象

- ① 有害事象の程度の判定基準に合致しているか?
- ② 有害事象の経過から、その有害事象が重篤なものに該当しないか?
- ③ 有害事象の原因が明確になっているか?
- ④ 「因果関係なし」とされたとき、そのように判断された根拠が確認できるか?

23

マニュアルチェック (例) — 臨床検査値

- ① 検査値の変動は適切に有害事象に取り上げられているか?
- ② 追加検査/追跡調査が行われた理由は明確か?
- ③ 追跡調査を行わなかった理由は明確か?
- ④ 投与前/投与後の値から、合併症の存在が考えられないか?

24

EDCに関する基礎知識

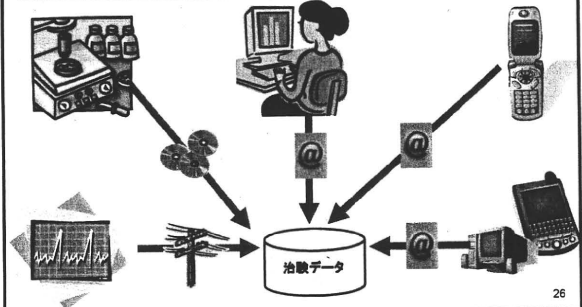
EDCとは？
医療機関へのインパクト、利用上の留意事項

25

EDCとは(1) ?

Electronic Data Capture

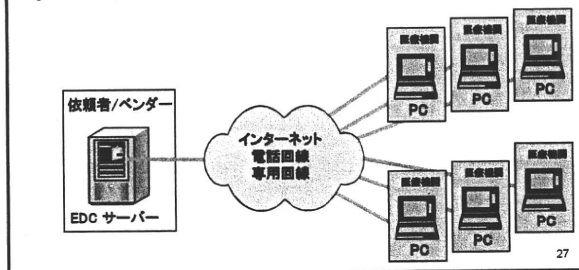
臨床試験データを電子の形式で直接収集する方法



26

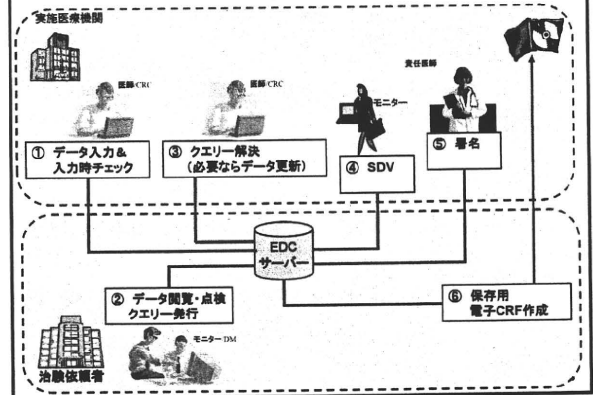
EDCとは(2) ?

本日の話: 従来、紙のCRFに記載されていた臨床データをインターネット、電話回線等を介して直接治験参加医療機関から電子的に収集し、必要に応じ問い合わせることを可能にするシステムについて



27

EDCでのプロセス



EDCに対する期待: データ品質向上

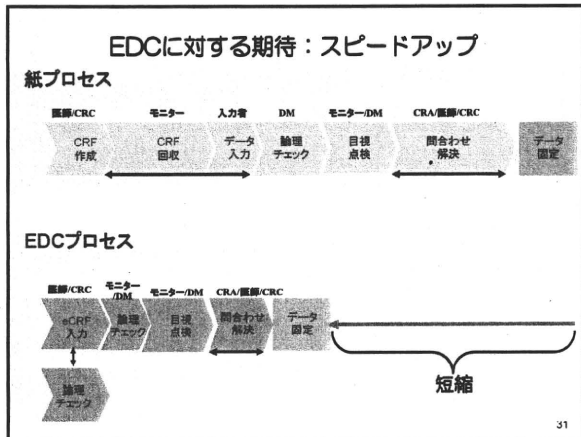
- 即時的なデータ点検およびフィードバック
 - 即時・逐次のデータチェック ⇒ エラー前工程で処理
 - 早期の点検、フィードバック ⇒ 逸脱例の防止・減少
 - ノイズ ↓ シグナル検出 ↑ ⇒ 試験の成功確率向上に貢献
 - 被験者の安全性の確保のために迅速な対応
- データの信頼性
 - データ紛失等の回避
 - システムによる監査証跡
 - データの改竄の防止
- 判読可能性の保証
 - 読めない字/読みにくい字/読み間違いが皆無になる

29

EDCに対する期待: コストダウン

- EDCによって節約できる労力、費用等
 - 従来のプロセスの一部 (CRF配布・回収、紙のCRF管理等) の省略による労力
 - CRFの修正のために要する医師・CRCの労力
 - 即時的なコンピュータチェックによる後過程での問い合わせ減少 → 問い合わせのための労力・費用
 - 医療機関でのモニタリングに要する労力 (あらかじめ内容点検できる)
 - モニタリング対応に要する労力
 - 紙のCRF保管に要する場所

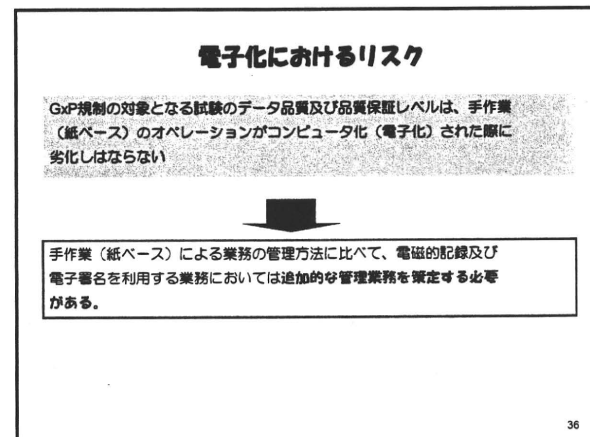
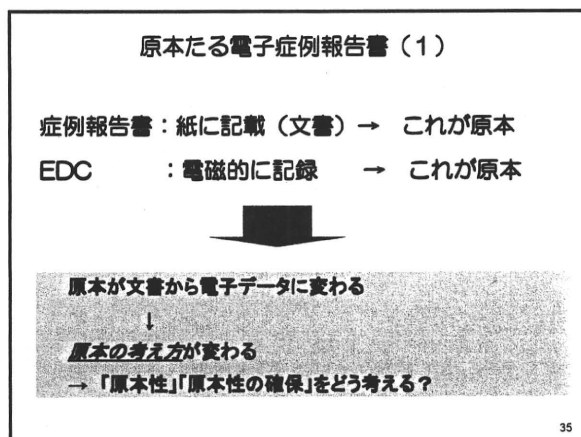
30



- ### EDC利用の重要ポイント：品質
- コンピュータシステムバリデーション
 - 本来の意図どおりに確実に動作すること。
 - トレーニング
 - ユーザーフレンドリーなトレーニング、タイミングも重要
 - 正確かつタイムリーなデータ入力
 - 医療機関側で正しいデータが随時入力される必要あり。
✓ そうでないと、EDCのメリットが生かせない。
 - 適切なコンピュータロジカルチェックの使用
 - 間違いの可能性が高いデータをきちんと検出できること。
- 32

- ### EDC利用の重要ポイント：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・パスワード管理等)
 - 安全なデータ通信(暗号化など)
 - ウィルス、スパイウェア対策
 - 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 <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
- 33

- ### 医療機関へのインパクト
- 全体
 - IT環境の配備
 - 手続き上の考慮
 - CRF作成/修正作業
 - 事前のシステム操作トレーニング
 - 記入(紙) → 入力(電子)
 - 記名・捺印又は署名 → 電子署名
 - アカウント管理
 - ユーザID、パスワード等の管理、更新
- 34



真正性、見逃性、保存性

- ・電磁的記録の作成者が分からなくなるリスク
- ・電磁的記録の承認者が分からなくなるリスク
- ・許可されていない者が電磁的記録の入力・変更を行うリスク
- ・電磁的記録及び電子署名を誤って書き込まれるリスク
- ・電磁的記録および電子署名が改ざんされるリスク
- ・不適切な者への権限を与えるリスク

真正性

見逃性

- ・電磁的記録は直接人の目ではみえないリスク

- ・保存した電磁的記録および電子署名が消失・変質・破壊されるリスク
- ・保存した電磁的記録および電子署名が読み出せなくなるリスク

保存性

37

原本たる電子症例報告書(2)

電子CRFが原本と認められるためには

- ・電子データの持つ改ざんの容易性とその発見の困難性の克服
- ・電子データが紙上データと同じ品質を保持する事の保証
 - セキュリティの確保
 - ユーザー管理と権限設定、個人認証
 - 監査証跡
 - 電子的な署名
 - 閲覧性の確保
 - 保存及び写しの提供
 - 信頼性を確保できる電子CRF作成プロセス

38

適正な使用の重要性

- 電子化することで、関係者の倫理道徳観の欠如等により、不適切な運用が意外に容易に実施され、結果として大きな問題となる恐れが潜んでいる。
 - IDやパスワードの管理の徹底
 - 安易な代替行為の禁止（誰かの代わりに入力等）

どのようなシステムも運用する者の考え次第!

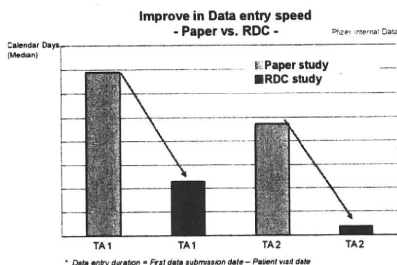
39

依頼者からのお願い

- ・入力はタイムリーに行ってください。
 - 特に、国際共同試験では他国と比較されがちです。
- ・コンピュータチェックで上がったクエリー(問い合わせ事項)は、内容をよく確認して、適切な対応を取ってください。
 - 間違ったデータのままクエリーを閉じないでください。
- ・システムのメンテナンス等に関する情報にご注意ください。
 - メンテナンス(定期的、緊急)でシステムが停止することがあります。
- ・パスワード、アカウントの管理はくれぐれもよろしくお願い致します。

40

EDC効果が日本でも実感



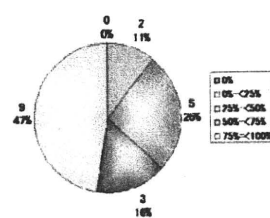
EDCでは、紙CRFと比較して、患者の来院からデータベースにデータが入力されるまでの時間が顕著に改善された

[A new approach to manage a clinical trial using EDC metrics data as data manager, 13th Annual Workshop in Japan for CLINICAL DATA MANAGEMENT]より一部改定して引用

41

日本でも国際共同治験ではEDC

日本を含めた複数国で行っている治験でEDCを利用している割合(2008年度)



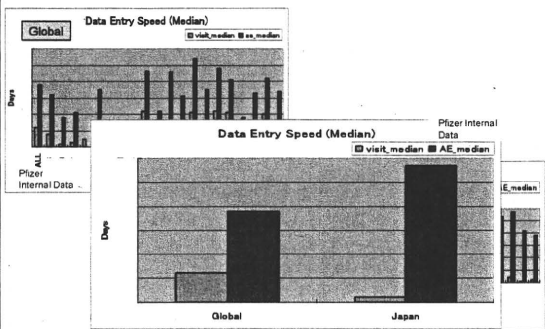
日本を含めた複数国で行われている治験、いわゆる国際共同治験においてはその実施においてEDCを利用する割合が高くなっている

今後国際共同治験の増加に伴い、わが国において実施される治験においてもEDCを利用する割合が更に高くなることが考えられる。

治験情報のIT化に関する報告書(平成20年11月)より一部改定して引用

42

入力の早さの海外との比較事例



「A new approach to manage a clinical trial using EDC metrics data as data manager, 13th Annual Workshop in Japan for CLINICAL DATA MANAGEMENT」より一部改変して引用 43

医療機関がDMとして担う役割

- 医療機関においてタイムリーに正確に入力
 - データの正確さが、データの品質とその後の業務量の差を運る
 - 国際共同治験では、他国との比較が行われることもある
- データの記入のみならず、クエリーに対する処理も、医療機関において迅速にかつ適切に対応
 - 不適切なクエリー対応はデータの質を危うくし、またその後の業務効率を悪くさせる可能性がある
- 医療機関のユーザーによるアカウント管理は、“成りすまし”などの不正を防止
- 医療機関において啓発・徹底の中心

「新たな治験活性化5カ年計画」でも「ローカルデータマネージャー」の役割の重要性が取り上げられている

英語症例報告書 作成と回答のポイント

最近の治験事情

- 国際共同治験の増加

	2006	2007	2008
国際共同試験の割合 (%)	5.6	28.6 ↑	55.2 ↑

※ 欧州製薬団体連合会 (EFPIA) 加盟22社

- 国際共同試験の大半はEDCで実施
- 使用言語は英語。クエリーも英語

今回、英語で症例報告書を作成する場合には、注意していただきたい点を実際の事例でお話し、みなさんの業務に役立てていただきたいと思います。

英語の症例報告書で苦勞する項目

英語の症例報告書で、苦勞する項目は主に下記の3点と思います。

- 既往歴・合併症
- 有害事象(重篤な有害事象)
- 併用薬

有害事象と併用薬は、必ずコード化(コーディング)することになりますので、今日はこの2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。



コーディング

- 症例報告書(CRF)に記録された有害事象名、併用薬剤名はコード化(コーディング)されます。また、製造販売後臨床試験では、既往歴・合併症もコーディングされます。
- コーディング用の「辞書」に存在する標準的な用語へ割り振られます。コーディングされた用語は集計解析に用いられます。

コーディング用の辞書

- 有害事象 → MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 国際的に合意された医学用語集。日本語版もある。
- 併用薬 → 各企業の辞書 (WHO Drugをもとに追加しているものが多い)



英語の症例報告書で経験したこと・・・

既往歴・合併症/有害事象

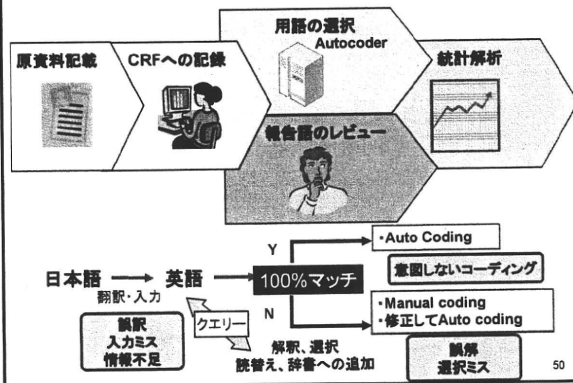
- Web/電子辞書を使うと、正確な事象名として翻訳されない
- 何気ない直訳が思わぬ事象になる
- スペルミスした結果、思わぬ事象名にコーディングされる

併用薬剤

- OTC薬、漢方薬は海外から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

49

コーディングの流れと経験する事例



50

有害事象の留意点

- 英語で正確に記録
 - ✓ スペルミス
 - ✓ 略語
 - ✓ ギリシャ文字 (α→alpha)
- 診断名で記録

診断名がある場合は、症状ではなく診断名を記録。例) sneezing(くしゃみ)、running nose(鼻水)、sore nose(鼻がヒリヒリする)と記録するのではなく、rhinitis(鼻炎)と記録。
- 用語は明確に記録

例) chest pain(胸の痛み)である場合、それは、心臓性(cardiac)、筋格系の胸痛(musculoskeletal)などどれに該当するかを明確に。
- 必要な場合は部位なども含める

例) ulcer(潰瘍)だけでは不明瞭なため、nasal(鼻腔)やstomach(胃)などの部位の特定が必要。

51

誤訳・入力ミス・情報不足 ①

報告語	クエリー	回答
GU pain (泌尿・生殖器痛)	Possible misspelling. Please clarify the spelling of GU PAIN	Genitourinary Pain
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

52

誤訳・入力ミス・情報不足 ②

報告語	クエリー	回答
Fracture (骨折)	Please clarify	Lower limb fracture (下肢骨折)
Bleeding into a blister (血性水疱)	Please clarify if this is BLOOD BLISTER or other (specify)	Blood blister

53

誤訳・入力ミス・情報不足 ③

報告語	クエリー	回答
The gastric region is unpleasant (胃部不快感)	Please clarify if this is UNPLEASANT FEELING, GASTRIC DISCOMFORT or other (specify)	Stomach discomfort
Rush	Meaning of term is unclear. Please clarify if this is HEAT RUSH, ENERGY RUSH or other (specify)	Rash

54

誤訳・入力ミス・情報不足 ⑤

報告語	クエリー	回答
Head dullness (頭重感)	Meaning of term is unclear. Please clarify if this is MENTAL DULLNESS, DULL HEAD PAIN or other (specify)	Dull head pain

55

誤訳・入力ミス・情報不足 ⑥

疾患名	クエリー	回答
Spinal caies 脊椎カリエス	Please clarify if this is SPINAL DEGENERATION, SPINAL CORD DEGENERATION, SPINAL COLUMN DEGENERATION, SPINAL DISC DEGENERATION or other (specify)	Tuberculous spine

56

意図しないコーディング ①

みられた所見	英語記載	コーディング結果
めまい	Dizziness	浮動性めまい
	Vertigo	回転性めまい

みられた所見	英語記載	コーディング結果
血圧上昇 BP180-120	Blood pressure high	高血圧
	Blood pressure raised	血圧上昇

57

意図しないコーディング ②

みられた所見	英語記載	コーディング結果
口内炎	Sores mouth	口内炎
	Sore mouth	口腔内痛

みられた所見	英語記載	コーディング結果
臀部痛	Pain in hip	股関節痛
	Buttock pain	臀部痛

58

意図しないコーディング ③

みられた所見	英語記載	コーディング結果
頭部打撲	Head banging SPACE ALCで頭部打撲を翻訳すると"Head banging"がです	頭を激しくぶっつける →大分類: 精神障害
	Bruise of head	頭部挫傷 →大分類: 傷害、中毒および処置合併症

59

よく使われる英語例

増加 上昇	increased	<ul style="list-style-type: none"> LDL cholesterol increased (LDLコレステロール増加) Right ventricular systolic pressure increased (右室収縮期圧上昇)
減少 低下	decreased	<ul style="list-style-type: none"> pH decreased (pH低下) Joint range of motion decreased (関節運動範囲減少)
増悪 悪化	aggravated	<ul style="list-style-type: none"> Hepatitis A aggravated (A型肝炎増悪) Pruritus aggravated (掻痒症増悪)
痛み 疼痛	pain	<ul style="list-style-type: none"> Injection site pain (注射部位疼痛) Abdominal pain (腹痛)

60

併用薬の留意点

- 英語で正確に記録
 - ✓ スペルミス
 - ✓ 略語
 - ✓ ギリシャ文字 ($\alpha \rightarrow$ alpha)
- 商品名が特定できるように正式な英語表記を使用
添付文書等で確認できる正式な英語表記が存在する場合は、その英語表記を記録。
- 英語表記がない場合の取り決めを確認
例) ローマ字でまず記録。クエリーに対して有効成分、Traditional Chinese Medicineなどの情報を回答。

61

誤解・選択ミス ①

医薬品名	クエリー	回答
Hainal D ハルナル D	Drug name cannot be referenced. Please clarify spelling. If spelling is correct, please provide generic ingredients via query response	Hamal D

62

誤解・選択ミス ① (続)

- 日本語表記等から注意すべき薬剤 (例)
 - 「ウルソ」 URSO : ULSOではない!
 - 「ザーネ」 Sahne : Zaneではない!
 - 「ユベラ」 Juvela : Yuvelaではない!
 - 「ニフラン」 Niflan : Nifranではない!
 - 「イトリゾール」 Itrizole : Itrizolではない!
 - 「リピトール」 LIPITOR : LIPITOLではない!
- ★ 薬剤名は「くさい」と思ったら必ず医薬品集等で英名を調べてください。

63

英語のクエリーの事例

クエリーのタイプ	問題の内容	クエリー例
データ型不正	数値データフィールドにテキストが入っている。または日付型が適切でない	The response "01-JAN-2008" for Dose is not in the correct format (NUMBER). Please provide the data in the expected format
データ長不正	データの長さが規定よりも長い/短い	Only 15 characters are allowed for Frequency. Please shorten the response "QD EVERY 2 WEEKS".
データ欠損	入っているべきデータが入っていない。	The response for Frequency is missing. Please provide missing information.
データ精度不正	想定している精度以上の精度でデータが入っている。	The response "0.142" for Result has more decimal places than expected. Please round the figure to 0 decimal place(s).
範囲逸脱	設定した範囲から外れた。	Temperature (30.8 C) is out of range (35 C - 38 C).
データ間矛盾	データ間に矛盾がある。	Not Done is marked but data are present on the page. For Adverse Event XXXXX: Subject Action = "Treatment given" but there are no Concomitant Drug Treatment data and no Concomitant Non-drug Treatment/Procedure data for this subject.
優先語不明	コーディングしようとしたが優先語が特定できなかった。	For coding purposes please clarify COLD as follows. Are you reporting the COMMON COLD or the abbreviation for CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE? If one of these, edit to such. Otherwise, further clarify. Thank you.

64

最後に

65

データマネジメント業務:

臨床試験の情報について発生時点から集計・解析までの間の品質管理を実施し、その品質を保証する。



生データから質の良いデータベース(クリーンで完全なデータベース)をタイムリーに作成し、(統計解析部門へ)その最終成果物であるデータベースを提供



総括報告書、CTD、添付文書等に含まれるデータの信頼性に貢献

紙CRFでもEDCでも
根本は同じ

66