臨床試験の品質向上を目指した統計学を用いたモニタリングの検証

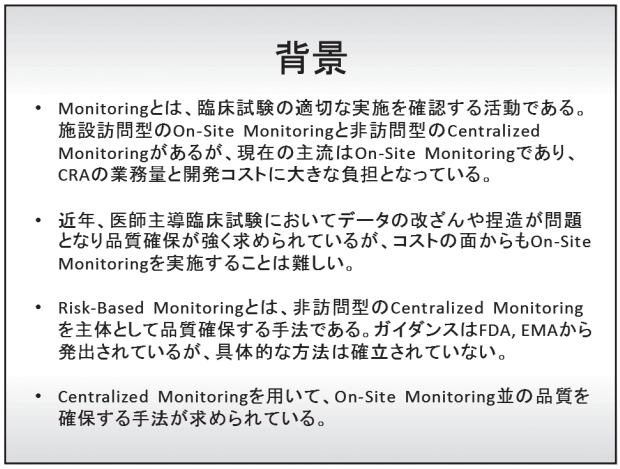
上野　悟
筑波大学 医学医療系　助教

臨床試験の品質向上を目指して、統計学を利用してMonitoringという品質管理、つまりQCをすることで、臨床試験のデータの品質を確保しようというテーマで研究をしました。

【ポスター1】

背景です。

ポスター１



Monitoringは臨床試験の適切な実施を確認する活動で、実際に病院などに訪問するOn-Site Monitoringと、訪問せずにデータを収集する、つまり中央で管理する形になりますが、そこからデータを確認したり、文書をPDFなどで送ってもらったりして確認するCentralized Monitoringがあります。現在は実際に病院に訪問するOn-Site Monitoringが主流になっていますが、On-Site MonitoringがMonitoringを担当するCRAの業務量とその開発のコストに大きな負担となっていることが、臨床試験や治験の業界でも問題視されています。

近年、医師主導の臨床試験において、データの改ざんや捏造が問題となっており、品質の確保が求められているのですが、先ほど申しましたように、コストがものすごくかかるという点から、なかなかMonitoringを実施することが難しい現状でした。

Risk-Based Monitoringというものがあります。リスクを評価して、リスクが高いものを中心にMonitoringをして品質を確保しようという手法で、実際に病院に訪問せずに、中央からMonitoringをする品質管理の手法です。ガイダンスはFDAやEMAという欧米のもので発出されていて、最近日本からも出ました。ガイダンスは提示されているのですけれども、具体的な方法や手法は確立されていないというのが現状です。

今回のテーマは、Centralized Monitoringを用いてOn-Site Monitoring並みの品質を確保するような手法が求められているので、統計学を利用したモニタリング手法の開発を試みました。

【ポスター2】

目的です。当初の目的から、研究を進めてからの目的は少し変更になりました。

当初の目的は、先ほど申しましたようにOn-Site Monitoringの大部分をCentralized Monitoringに実現するということと、もう一つはCentralized Monitoringを用いてデータ管

理の手法を確立するということでした。

そして、多施設の研究で、病院の傾向や担当の評価者の傾向を分析して、「ここの病院はちょっと解釈が他の施設とは異なっているな」とか「ここの先生はよい評価をし過ぎている」など、そういった問題を早期に発見・改善することで品質向上を目指すことを目標としていました。しかし、正しい評価をするというところがなかなか難しいもので、まずは環境整備をすることが大事なのではないのか。私は15試験以上のデータマネージャーとして、データを管理して解析用のデータを作る仕事をしているため、そういったことが考えられました。

ポスター２

目的

【計画時の目的】
- On-Site Monitoringの大部分をCentralized Monitoringで実現する。
- Central Statistical Monitoringを用いたデータ管理手法の確立する。

- 医療機関や担当者単位の傾向を分析し、問題の早期発見と品質向上

→正しい評価には、Central Statistical Monitoringを行う環境整備が重要

【本研究の目的】
- データ収集の標準化を行う。
  - 症例報告書作成におけるCDASHの導入効果の検討

- データ収集の環境を整備する。
  - オープンソースEDCシステムOpenClinicaの導入

→Central Statistical Monitoringを行う環境整備を目指す

そして、二つの側面から目的を変更しました。

まず、データの収集をするときに標準化のモデルを作るということです。

実際にデータを収集する症例報告書には、その作成に海外で普及されていて治験では利用されているCDISC標準というものがあり、その中に症例報告書の作成に関するCDASHというものがあります。CDASHの導入効果を検証することで、データを収集する項目やその形式などをまず標準化することで、評価をする基盤をつくろうと考えました。

二つ目はデータを収集する環境を整備するということです。

紙の症例報告書を利用してデータを収集することももちろん問題はないのですが、電子的に収集することがリアルタイムに問題も検出できるという利点もあります。導入費用が低くオープンソースのEDCのシステムで、OpenClinicaという海外で開発されたものがありましたので、OpenClinicaを導入してCentralized Monitoringを実施する環境整備を目指す。

そのように少しテーマを変更いたしました。

【ポスター3】

方法です。

症例報告書におけるCDASHの導入効果の検討についてですが、そのCDASHといわれるものは三つの資料があります。今回、症例報告書を作成したことがない、臨床研究の経験もない学生に協力をしていただいて、これらの資料を参考に症例報告書を作成しました。症例報告書の変数名…データベースに入るときの名前を変数名といいますが、CDASHの記載との一致度を評価するということで、

ポスター３

方法

- 症例報告書（CRF）作成におけるCDASHの導入効果の検討
  - CDISCが公表する資料を利用
    - CDASH Standard (V1.1)
    - CDASH User Guide (V1-1.1)
    - CDASH Library of Example CRFs (V1-1.1)
  - CRF作成未経験者が変数名をCDASHに基づき作成
  - CDASH習熟者が作成したCRFの変数名について一致度を評価

- オープンソースEDCシステムOpenClinicaの導入
  - システム導入
  - CRFの再利用可能性の検討
  - EDC開発プロセス標準化の検討
  - EDC機能（ユーザー管理や監査証跡など）の検討

経験がなくても必要な情報が収集できるような標準的な症例報告書がつくれるかということを行いました。

二つ目は、オープンソースのEDCシステム、OpenClinicaの導入を試みました。まずはシステムを導入して再利用することができるのかどうか、開発のプロセスが標準化できるか。実際の機能について評価しました。

【ポスター4, 5, 6】

結果1ということで、症例報告書のところはこういった結果になりました。

例えば背景情報や、ラボデータ、併用薬、嗜好品は、CDASHとの一致度は高かったですが、選択除外基準だけは一致度が低かった。また、その他の項目に関しては、標準的なものが存在していましたので、一致度が高いということが分かりました。

同時に、質問と実際の回答ということで選択肢も作っているのですが、標準化が実際に整備されているので、質問と回答も標準化しやすいことが分かりました。

【ポスター7】

二つ目の結果ですが、まず、FileMakerという簡易的なデータベースでデータを収集し

ポスター 4

結果1:症例報告書作成におけるCDASHの導入効果の検討
変数名の一致 1/3

Contents of CRF	Domain of CDASH	Concordance rate
What is the site identifier?	Common Identifier Variables	100 % (3/3)
What is the subject identifier?		
What is the investigator identifier?		
What was the date of informed consent?	Disposition	100 % (2/2)
What was the date of registration?		
What is the subject's age?	Demographics	100 % (2/2)
What is the sex of the subject?		
Inclusion Criteria 1	Inclusion/Exclusion Criteria Not Met	0 % (0/6)
Inclusion Criteria 2		
Inclusion Criteria 3		
Inclusion Criteria 4		
Inclusion Criteria 5		
Exclusion Criteria 1		
What was the lab specimen collection schedule date?	Laboratory Test Results	100 % (4/4)
What was the lab specimen collection date?		
What was the result of the test?		
What were the units for the result?		

ポスター 5

結果1:症例報告書作成におけるCDASHの導入効果の検討
変数名の一致 2/3

Contents of CRF	Domain of CDASH	Concordance rate
Did the subject take chemotherapy?	Prior/Concomitant Medications	100 % (6/6)
What was the term for the listed oral chemotherapy taken?		
What was the term for any other oral chemotherapy taken?		
What was the term for the listed intravenous chemotherapy taken?		
What was the term for any other listed intravenous chemotherapy taken?		
Did the subject take steroids?		
Has the subject ever used tobacco?	Substance Use	100 % (7/7)
What was the duration of tobacco use?		
What was the frequency of tobacco use?		
Has the subject ever used alcohol?		
What was the duration of alcohol use?		
What was the amount of alcohol used?		
What was the frequency of alcohol use?		
Where was the location of the tumor?	Tumor Identification	100 % (7/7)

ポスター 6

結果1:症例報告書作成におけるCDASHの導入効果の検討
変数名の一致 3/3

Contents of CRF	Domain of CDASH	Concordance rate
What was the longest diameter of the tumor?	Tumor Results	100 % (21/21)
What was the width of the tumor? (Perpendicular to the longest diameter)		
What was the clinical assessment of T** of the tumor according to the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma? (JSCCR)		
What was the clinical assessment of N** of the tumor according to JSCCR?		
What was the clinical assessment of M** of the tumor according to JSCCR?		
What was the stage of the tumor? (Clinically assessed according to JSCCR)		
What was the pathological assessment of T of the tumor according to JSCCR?		
What was the pathological assessment of N of the tumor according to JSCCR?		
What was the pathological assessment of M of the tumor according to JSCCR?		
What was the stage of the tumor? (Pathologically assessed according to JSCCR?)		
What was the histopathological type of the tumor according to JSCCR?		
What was the clinical assessment of T** of the tumor according to the International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours?		
What was the clinical assessment of N** of the tumor according to UICC?		
What was the clinical assessment of M** of the tumor according to UICC?		
What was the stage of the tumor? (Clinically assessed according to UICC)		
What was the pathological assessment of T of the tumor according to UICC?		
What was the pathological assessment of N of the tumor according to UICC?		
What was the pathological assessment of M of the tumor according to UICC?		
What was the stage of the tumor? (pathologically assessed according to UICC)		
What was the histopathological grade of the tumor according to UICC?		
What was the macroscopic classification?		

ポスター 7

結果2:オープンソースEDCシステムOpenClinicaの導入
EDCシステムの比較

比較内容	FileMaker	OpenClinica
開発の難易度	高度	平易
CRFデザインの自由度	高い	低い
論理チェック	コーディング必要	機能あり
被験者一覧での管理	複雑	機能あり
ユーザー権限管理	要開発	機能あり
CDISC標準対応	なし	あり
定義書作成	別途必要	項目定義(Excel)と同一
開発期間 /1試験	約2ヶ月	約2-3週間
再利用可能性	低い	高い

たときと、無料で利用できるEDCを評価しました。

無料で利用できるEDCは、開発の難易度では簡単になり、論理チェックという「この範囲でチェックをしてほしい」といったものが標準的に機能できる。開発が容易で、なおかつ再利用が可能でした。例えば併用薬との情報はそのまま同じフォームで、同じチェックで、他の試験でも利用できる。また、開発期間が短いということで、医師主導臨床試験を開始するにあたり、開発準備が短縮できる可能性があるというところがポイントでした。

【ポスター8】

実際に支援した医師やデータマネージャー、システムエンジニアの意見です。

医師の視点では、治験でも利用しているものなので、そんなに問題なく利用ができるということと、世界標準のツールで情報収集ができることはメリットだという意見がありました。

データマネージャーの視点からは、役割と権限が大事になってくるとは思いますが、教育の分も含め、規制に沿ったものが利用できる点は、運用面から信頼性の高いデータの収集に役立ちます。

システムエンジニアの視点からは、開発が容易になるため開発期間の短縮、再利用可能性が高いため品質の確保や向上に寄与するといえます。

ポスター 8

結果2:オープンソースEDCシステムOpenClinicaの導入
担当者の視点

【医師の視点から】
- 治験で慣れている仕様のため使いやすい
- 世界基準のツールで医師主導臨床試験が可能

【データマネージャーの視点から】
- ユーザー権限が細かく設定されており、役割と責任が明確
- CRFの収集項目と論理チェックをテンプレート化できるため、再利用可能性が高い
- CDISC標準の導入により、データの収集から解析までのプロセス管理が標準化
- CRFの版数、作業ログの管理が容易

【システムエンジニアの視点から】
- CRFが再利用可能なため、EDCの成熟化、開発期間の短縮に貢献
- プログラミングの知識がなくても開発可能
- コミュニティの利用により情報収集が可能

【ポスター9】

まとめますと、症例報告書では、CDISC標準が症例報告書の設計に非常に有用であるということと、オープンソースのEDCについては、EDCとして利用するには無料版でも利用できますし、有料版にすると、システムバリデーション機能があり、それも利用できるということで、臨床試験や治験でも利用できるEDCであるという考察です。

こういったものを利用することによってCentralized Monitoringで費用が掛からなく品質管理をできる基盤が作れるということが、今回の研究で分かりました。

今後は実際的な統計学を利用したMonitoringを実施できればと考えております。

ポスター 9

まとめ/結論

- 症例報告書作成におけるCDASHの導入効果の検討
  - CDISC標準はCRF設計に有用である。
  - 運用に関する記述も多く、効果的なデータ収集を実現できるツールである。
  - 経験に左右されず、一定の品質を確保できる。
- オープンソースEDCシステムOpenClinicaの導入
  - EDCとして基本的な機能は有している。
  - 割り付け機能はないが、他のプログラムとの連携により実現できる。
  - Enterprise Editionでは、CSVも実施されメンテナンスが不要である。
- 本研究により、Centralized Monitoringを実施する環境が整備された。
- 今後の目標
  - Central Statistical monitoring手法を確立
  - 手法を公開し、医師主導臨床試験の品質向上

質疑応答

座長： ちょっと私なりの理解で言い直してみるので、間違っていたら言ってください。

上野： 分かりました。

座長： 治験などで、本来は治験が正しくやられているかとかというのをチェックするときに、オンサイト…あっちへ行くのが主流だけれども、コストとかいろいろなことを考えたときに、そうではなくて、どこかにデータを送ってもらう形でやれないか。それが原点なのだけれども、今回の研究は、この内容でいきなりCentralized Monitoring云々というよりは、実は主たる内容は、まずはこっち（ポスター2の下部の【本研究の目的】）ですよね。

上野： そうですね。

座長： だから、結論の「本研究により、Centralized Monitoringを実施する環境が整備された」というところは、ちょっとまだ、ロジックとしては飛躍はあるという理解でいいですよね。

上野： はい。

座長： その上で、現場で臨床治験している先生のことを思い浮かべながら聞くとよく分かるのかなと思ったのですが、CRFというのはケース・レポート・フォームとかの略なんですよね。

上野： そうです。

座長： 要するに、何か報告を上げていくようなプロセスを言っている。ただ、その報告を上げるときに、「この症例でこうだ」というのを標準化しないで、個々の治験ごとに、個々の医者ごとに、ばらばらにやられると取りまとめようがないので、その標準化の基準がこれ（ポスター3）なんですよね。

上野： そうです。

座長： なので、この研究はその標準化した基準を、未経験者と経験者で両方で、ある一定の臨床データを基にやったら、結構一致すると。つまりこの標準化は結構いいものだという話ですね。結果を見ると、ほとんど100パーセントなんですよね。つまり一致率が非常に高いのだけれど、唯一違うのがこのInclusion Criteria、Exclusion Criteriaだと。これ、要するに除外基準とかということでしょう。

上野： はい。選択基準・除外基準です。

座長： これ、なぜゼロになってしまうのですか。これは結構、研究にとって大事かなと思ったのですが、ゼロで大丈夫ですか。

上野： 選択基準・除外基準の不一致は、実際に登録するときの情報としては問題ないのですが、症例報告書で収集する項目と、登録用紙が別という認識の違いです。登録用紙の情報とは異なり、症例報告書には選択基準・除外基準を満たしていない情報のみを入力するという収集方法の違いが、不一致になっていました。

座長： そうすると、かなり操作的な問題なんですね、そこは。

上野： そうですね。

座長： そこが理解されていれば、この標準を使うこと自体はかなりいいだろうという理解でいいですかね。

上野： そうですね。

座長： それから、もう一つ、このEDCは何の略になるのですか、英語で言うと。

上野： Electronic Data Captureです。

座長： 要するに、電子的なデータを収集する…ある意味、データベースのソフトウエアという理解でいいですか。

上野： そうです。データベースに格納するための入力ツールです。

座長： Open Clinicaはオープンで、無料で使えるものなのですか。

上野： そうです。オープンソースで、ソースも公開されているものです。

座長： その両者を比べると、オープンのものは結構いいぞということの報告ですね。結局、治験をやっていくときに、特に個別の医師が臨床治験を進める状況ですから医者自体の視点と、やはりデータを取りまとめる人と、あと、SEさんもここに関わるでしょうから、そういったそれぞれの視点での評価が入っていて、この標準化したフォーマットもいいし、オープンソースのOpenClinicaもいいぞ、と。
ただ、これを使って、もっと本格的に収集したデータのチェックをしながら、Centralized Monitoringがどこまで行けるかということが、今後の課題だという理解ですよね。

上野： そうです。

座長： と、私なりに解釈しています。ややマニアックな領域の世界で、難しい話だと思うのですが。ただ、結局、こういうことがベースで積み上げられていかないと、治験を進めると言っても、その精度の問題云々が出てくる。疑いだすと、結局、そこのデータを本当に改ざんしていないかどうかチェックする。また、それを誰がチェックするんだと、チェックする、チェックする、チェックする…。ということで異常にコストがかかっていくという、信頼の構造みたいなものにつながっていくのですが、そういうのを解決する意味では、確かにこのCentralized Monitoringというのは大事な話です。何となくそんなことが議論されているのが理解してもらえると、OKだと思います。