

EDCによる大規模臨床試験 の実施経験

医師主導の多施設共同臨床試験におけるEDCの果たす役割とは？ 【現状と提言】
SASユーザー総会2011 Lunch Semimar

東京大学大学院医学系研究科 飯室 聡

自己紹介

- ▶ 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻
生物統計学分野 特任助教
 - ▶ 主に循環器領域の疫学研究・臨床試験におけるデータマネジメントおよび解析業務に従事
- ▶ バックグラウンドは循環器内科
 - ▶ 一般内科2年と循環器内科5年の経験の後、現在の研究領域に携わるようになる
- ▶ REAL-CADで初めてVIEDOCを使用した

今日の内容

1. First experience of Viedoc
2. Begin to work
3. Impression and Reflection
4. The time has come to use EDC!
5. Qs and As

今日の内容

1. First experience of Viedoc

about VIEDIC and REAL-CAD

EDCのVIEDOCと、それを用いた試験の概要、研究背景をご紹介します

2. Begin to work

3. Impression and Reflection

4. The time has come to use EDC!

5. Qs and As

1-0. VIEDOC概要

- ▶ PCG社（スウェーデン、2003年創業）の製品
- ▶ ASP（Application Service Provider）タイプのEDC（Electric Data Capturing）システム
 - ▶ サーバはスウェーデン
 - ▶ MainとMirror: バックアップ
- ▶ 多言語対応（Multi National Studyに対応）
 - ▶ 日本語、英語、ドイツ語、フランス語、イタリア語等

海外での利用実績

- ▶ 2004年から100試験以上
- ▶ 80,000人以上の登録被験者
- ▶ 900施設以上の参加施設
- ▶ 米国、ヨーロッパ全域、ロシア、アジア、オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカで60社を超える導入
- ▶ VIEDOC™を利用した臨床試験データでFDAの承認取得

1-1. REAL-CADとは

- ▶ **R**andomized **E**valuation of **A**ggressive or Moderate **L**ipid Lowering Therapy with Pitavastatin in **C**oronary **A**rtery **D**isease
- ▶ 冠動脈疾患患者に対するピタバスタチンによる積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法のランダム化比較試験
- ▶ 研究仮説
 - ▶ 慢性冠動脈疾患患者に対し、ピタバスタチン4mg/日投与による積極的脂質低下療法を行うことで、通常脂質低下療法(ピタバスタチン1mg/日)よりも心血管イベントの発症を有意に抑制する。

REAL-CAD | 冠動脈疾患患者に対するピタバスタチンによる積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法のランダム化比較試験 - Window...

http://csp.or.jp/ld/real-cad/index.html

REAL-CAD | 冠動脈疾患患者に対するピタバスタチンによる積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法のランダム化比較試験

お問い合わせ | サイトマップ

文字のサイズ 小 中 大



冠動脈疾患患者に対する
ピタバスタチンによる積極的脂質低下療法
または通常脂質低下療法のランダム化比較試験

Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease



冠動脈疾患患者に対する
ピタバスタチンによる
積極的脂質低下療法または
通常脂質低下療法のランダム化比較試験

Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease

- 研究代表者 挨拶
Greetings
- REAL-CADとは？
About "REAL-CAD"
- 研究概要
Scope of Research
- 参加手順
Participation Procedure

お知らせ Information

2011年06月02日 第8回EDCシステム研修会のお知らせ

2011年03月16日 REAL-CADへ御参加いただいております関係者様へ(地震による影響について:研究事務局より)

2010年10月15日 『研究者用ページ』をオープンしました。

2010年09月29日 『参加手順』に参加施設名を掲載致しました。

2010年03月17日 REAL-CADのWEBサイトをオープン致しました。

一覧はこちら

データ入力ページ

REAL-CAD研究者の方向けのデータ入力ができる
VIEDOCサイトへの入口です。
ログインするには、IDとパスワードが必要です。

VIEDOCへ
※外部サイトへ移動します

研究者用ページ

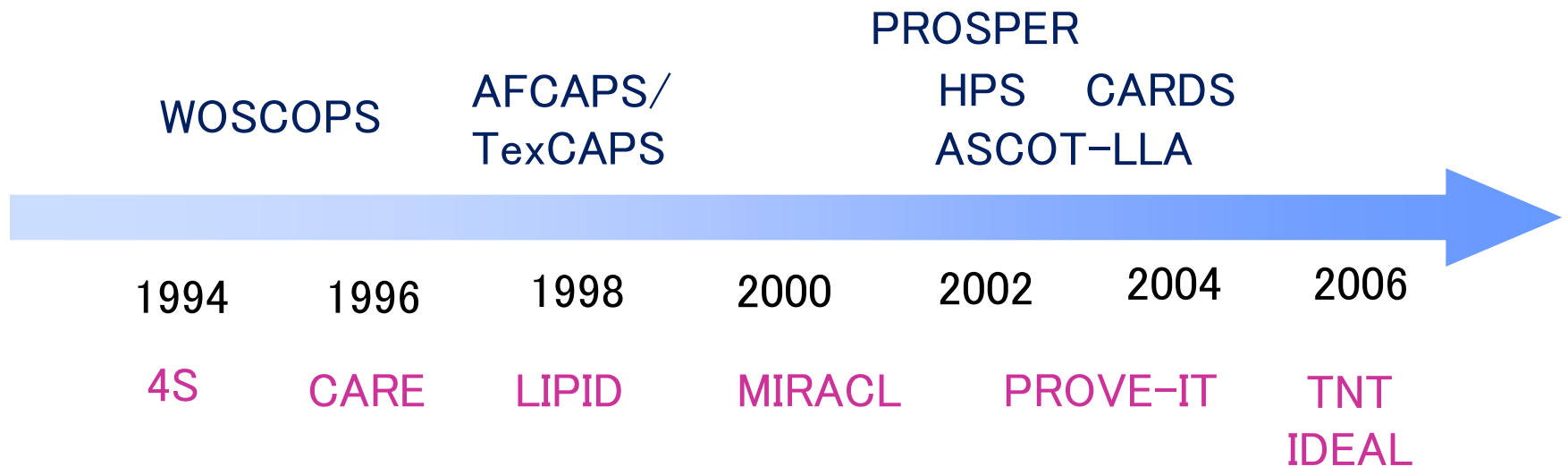
ページが表示されました

インターネット | 保護モード: 有効

100%

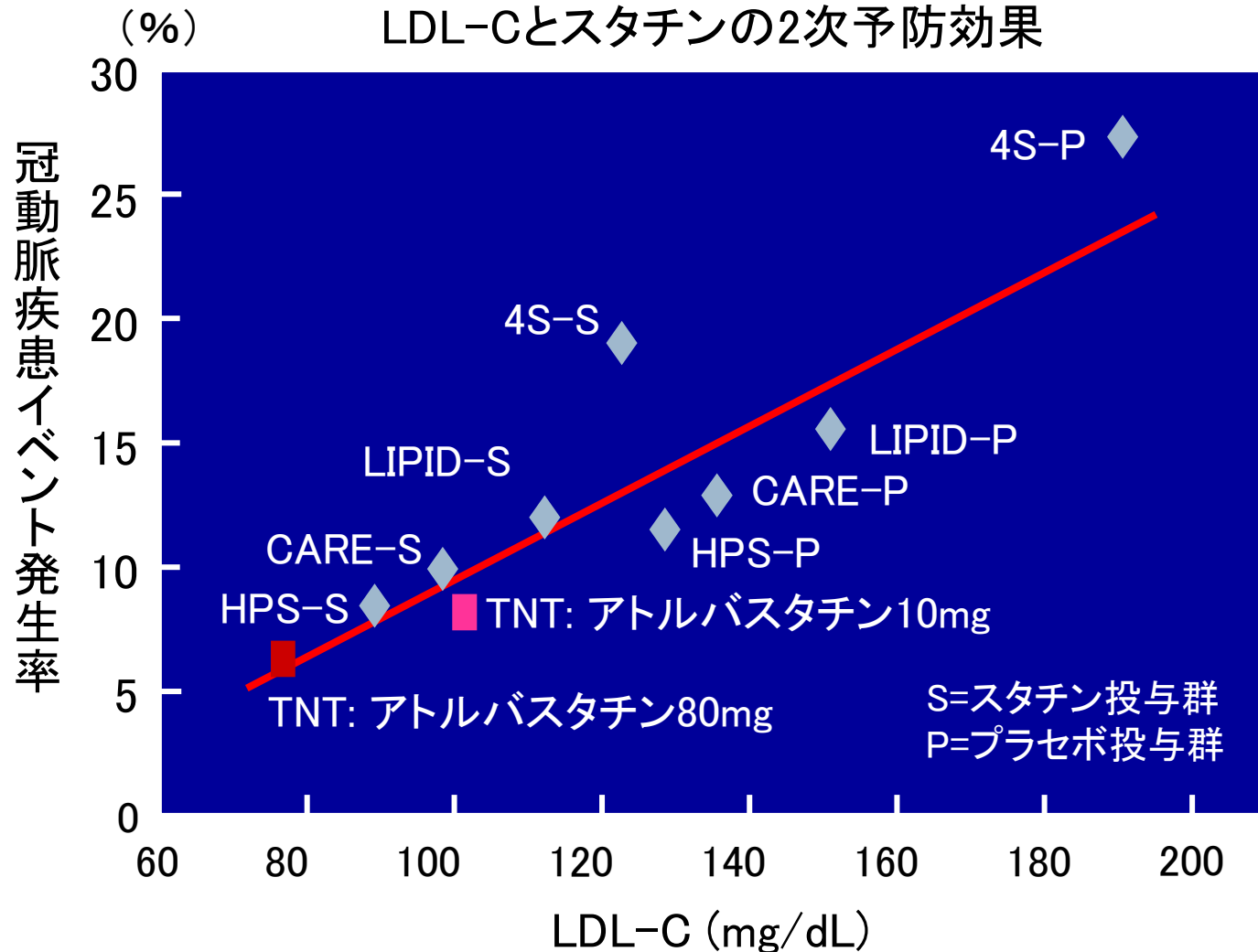
1-2. 背景 Cholesterol-Lowering Interventions

Primary prevention



Secondary prevention

1-3. The Lower, The better



1-4. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
		LDL-C以外の 主要危険因子	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100		

脂質管理と同時に他の危険因子(禁煙, 高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

*LDL-C 値以外の主要危険因子 加齢(男性≥45歳, 女性≥55歳), 高血圧, 糖尿病(耐糖能異常を含む), 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低HDL-C血症(<40mg/dL)

[・糖尿病, 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーIIIとする。]

動脈硬化性疾患予防ガイドラインの記載 —2次予防患者—

略)・・・さらにTNT²⁷²⁾では安定期の冠動脈疾患においてもこれまでの脂質低下療法より、積極的なLDL-C低下療法の有用性を示している(表13)。

しかし、IDEAL²⁷³⁾では、同様に安定期の冠動脈疾患患者に対する積極的治療の効果をみたが、冠動脈疾患死を含む一次エンドポイントでの有効性は示し得なかった。

すなわち、強力なLDL-C低下治療については、十分なコンセンサスが得られているわけではなく、安全性と有効性を十分考慮するとともに医療経済的配慮も必要であると考えられる。

Run-in期間はかなり煩雑

(a)同意取得日



(b)血液検査日 (LDL リバロに切り替える前の代表値)



(c)一次登録日



(d)リバロ1mg内服開始 最低1カ月間安全性を確認



(e)血液検査日 (LDL 2次登録適格を判断するため)



(f)二次登録日・割付



(g)中央測定提出日 (LDL 割付用量を内服開始する前の代表値)



(h)4mg/1mg 内服開始日

1-6. VIEDOC導入までの経緯

1. 紙のCRFかEDCか あるいはハイブリッドか
 - ✓ 同意取得・1次登録から2次登録・割付までの手順が煩雑
 - ✓ 割付後は、調査項目は比較的シンプル
2. 研究者からの「強い要望」でEDCを採用
 - ✓ USBを用いたサテライトシステムかVIEDOCか
 - ✓ 施設数が800を超えることが予想された
 - USB管理は不可能
 - web入力でPCへの負担も軽いEDCが望まれる
 - VIEDOCがいいだろう

1-7. 症例登録の推移

グラフ省略



1-8. 現時点での感想

- ▶ 目標の12,600例には届いていないものの、わずか1年余で6,000例以上の登録が済んでいるというのは驚異的
- ▶ 現在、600症例/月のペースで増加
- ▶ データセンターでこの業務に従事しているのは6人にすぎない
 - ・ 他の業務との兼任3人
 - ・ DM統括会議メンバー3人
- ▶ 事務局は専属1人、他の業務との兼任数名

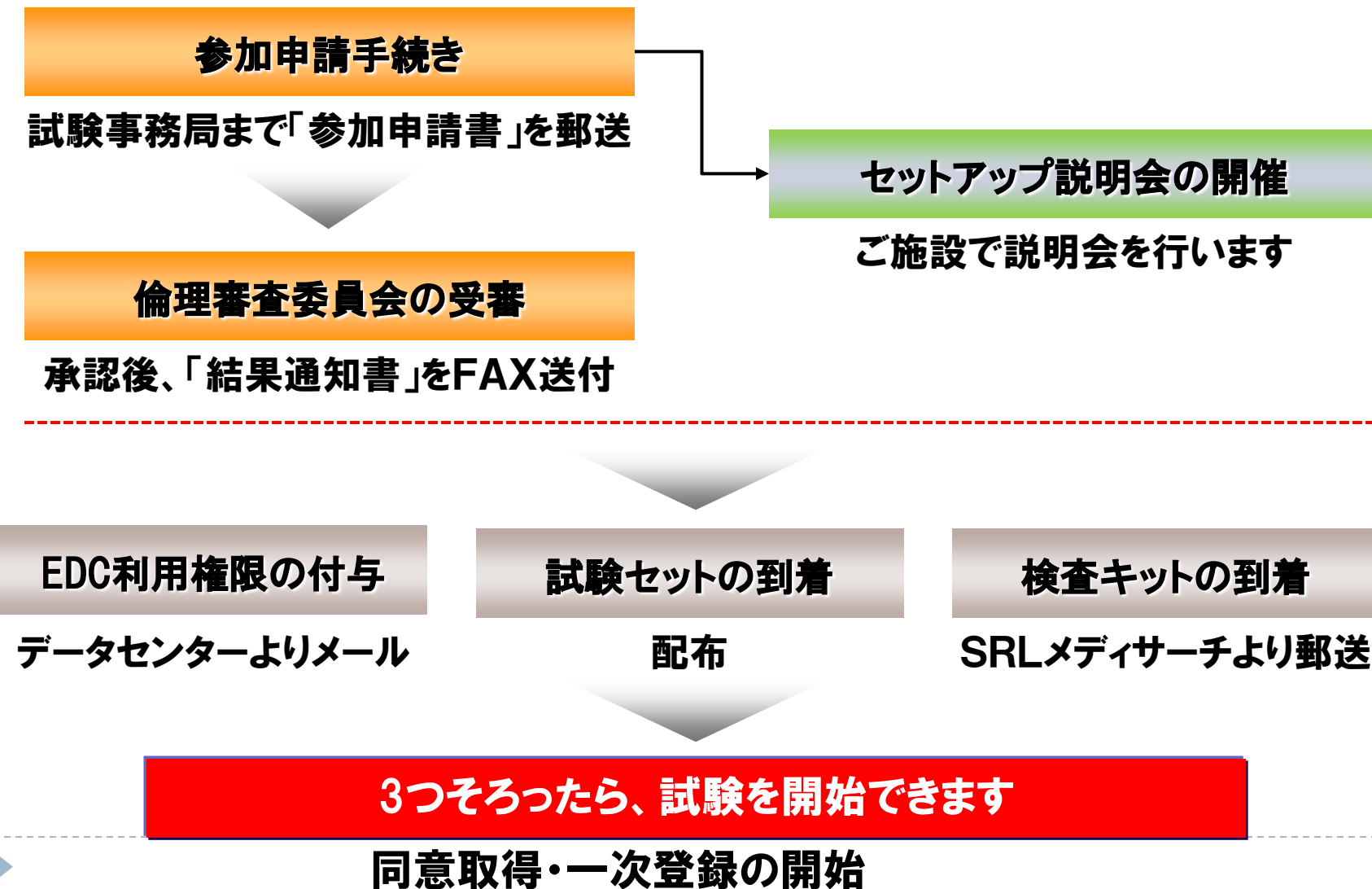
今日の内容

1. First experience of Viedoc
2. **Begin to work**
施設で実際にVIEDOCを使うようになるまでの
プロセスを紹介します
3. Impression and Reflection
4. The time has come to use EDC!
5. Qs and As

2-1. VIEDOCのset up

- ▶ すぐにEDCを用いて研究を開始できるわけではない。
- ▶ 種々の手続きが存在する。それは紙のCRFでも、EDCでも同じこと。
- ▶ 施設担当者を集めて、講習会等を適宜実施している。

2-2. 研究開始までの流れ



2-3. 全国で講習会を開催

- ▶ 全国で医師、CRC等を対象とした、VIEDOCの講習会を実施している
 - ✓ これまで全国で9回実施した
- ▶ 内容は、研究背景を30分程度で説明した後、仮ID,仮パスワードを発行し、テストサーバを利用して実際にVIEDOCを操作してもらう
 - ▶ 13時より17時まで
 - ▶ 実際に操作することで理解度はかなり高まる

2-4. 講習会での内容は

- ▶ 利用マニュアルを配布するが、スライド60枚程度のもの
 - ✓ ログイン画面
 - ✓ 1次登録から割付までの実際の入力
 - ✓ 最初のvisitの入力
 - ✓ イベント報告
 - ✓ 有害事象報告

2-5. 講習会で寄せられる質問

- ▶ 入力方法についてのこまかい質問はない
 - ✓ VIEDOCはどの画面もだいたい同じような構成になっている
 - ✓ 循環器領域の試験ではCRFの構造は(見た目は)単純
- ▶ よくある質問は例えば、
 - ✓ 一次登録、二次登録の日付は何をもって入力するのか
 - ✓ 冠動脈疾患の病変履歴が不明な場合はどう入力するのか
- ▶ 厚口のマニュアルへの要望はほとんどない

今日の内容

1. First experience of Viedoc
2. Begin to work
3. **Impression and Reflection**
EDC (VIEDOC) を使ってみた感想
施設からの反応など
4. The time has come to use EDC!
5. Qs and As

3-1. 臨床試験においてEDCが果たす役割

- ▶ 要再確認

EDCは「魔法の杖」ではない！

- ▶ 我々は、EDCに対して、その守備範囲外のことを期待していないだろうか？
- ▶ なぜこんな感想を持っているかというと…

今さら指摘するまでもないのですが



3-2. EDCの長所

- ▶ 事務局の作業の大幅な軽減
- ▶ 簡単な論理チェックをリアルタイムに実施可能
 - ✓ チェック項目を増やすと「苦情」が来ます
- ▶ 複数の医師・CRCが入力可能
 - ✓ 医局のA先生の机の上に数か月間置きっぱなし、ということはありません

Na	142	()
K	4.2	142
Cl	98	4.2
HbA1c	7.4	98
FBG	134	7.4

紙のCRFではひとつずつズレて記入するようなことが起こりうる
Kに142と入力した時点でその症例は「即死」ですが・・・

3-3. EDCの長所のはずが・・・

- ▶ 割付結果がPC上ですぐに分かる
 - ✓「医局まで戻らないとPCがない」
 - ✓「外来中にPCを操作する暇がない」
- ▶ 自施設の進捗管理ができる
 - ✓「進捗管理表を作成してほしい」
---これは施設CRCの仕事でしょ？
- ▶ 試験協力者の管理
 - ✓「パスワードをなくした」
試験開始からのべ700件の問い合わせがデータセンターに寄せられたが、その8割以上が上記の質問

3-4. EDCの短所

(短所というわけではないのですが)

- ▶ 手抜きできない
 - ✓ 入力必須項目を入力して署名する必要がある
- ▶ 余白にコメントを書けない
 - ✓ 紙のCRFのときには欄外にいろいろなことが書いてありました
 - 「問い合わせの電話はしないでください」
 - 「この症例は転院してしまっていて、電話もしません」
- ▶ 想定外の質問が来るようになった
 - ▶ **実はこれが大問題**

3-5. こんな質問がきます(0)

- ▶ 2011年6月6日現在で、データセンターへの問合せはのべ708件
- ▶ そのうち500件ほどは、「パスワードを忘れた」「アカウントを再発行してほしい」
 - ✓ 「今すぐ再発行しろっ」と電話口でキレル医師もちらほら・・・
- ▶ CRCから「署名できない」という問い合わせが数十件
 - ✓ 署名の権限はもちろん医師のアカウントのみに付与されます
 - ✓ 「署名」ということが理解できていないのかもしれない
 - ✓ これらはある意味、EDCに特有の問題点かもしれません
- ▶ その他の質問は次からの数枚のスライドでご紹介します。

3-5. こんな質問がきます(1)

- ▶ 新規の労作性狭心症の発症なのですが、イベント報告書は「不安定狭心症」しかありません
- ▶ PCIとかCABGの既往について、【不明】のときの入力はどうしたらいいですか
- ▶ 冠攣縮性狭心症は「狭心症既往あり」に該当しますか

**これらはいずれもCRCからの質問です。
主治医に聞けば解決するはずのものばかりです。**

冠攣縮性狭心症の質問に対する回答

- ▶ 「攣縮」というのは痙攣(ケイレン)のことです。普段は正常な冠動脈が痙攣を起こし、狭窄を起こして狭心痛が生じます。
 - ▶ 冠攣縮性狭心症の診断は、結構難しいです。厳密には、冠動脈造影を実施しその際に以下を確認します
 - ▶ ①薬物負荷で攣縮が起きるかどうか
 - ▶ ②別の薬剤で、起きた攣縮が解除できるかどうか。
 - ▶ この検査のときに、冠動脈造影も実施していますが、血管の所見で
 - ▶ 有意な狭窄がなければ「(純粹な)冠攣縮性狭心症」
 - ▶ 有意な狭窄を伴っていれば「動脈硬化による狭心症＋冠攣縮狭心症」
- という診断になります。

回答 つづき

> 選択基準1)の冠動脈疾患患者に該当するか知りたい

これに対する回答は、以下の手順によります。

A)冠動脈造影を実施している

- いいえ→臨床所見のみで冠攣縮性狭心症と診断→冠動脈疾患患者に該当しない
- はい→B)へ

B)冠動脈に有意狭窄があることを確認できた

- いいえ→攣縮の確認・攣縮解除の確認ができた
 - はい→冠攣縮性狭心症と確実に診断→冠動脈疾患患者に該当しない
 - いいえ→冠攣縮性狭心症と臨床的に診断→冠動脈疾患患者に該当しない
- はい→冠攣縮性狭心症も持っているが冠動脈疾患患者に該当する

でも、これは本当は主治医が判断することですよね。データセンターに問合せる内容ではありません。

3-5. こんな質問がきます(2)

- ▶ 二次登録適格性確認のための採血でLDL-Cが120を超えていたため中止した被験者を、半年後ぐらいの期間を置いて再登録することは可能か
- ▶ 4mg群に割付られた直後ですが、LDL-Cが低下したので、2mgに下げて処方していいですか

これらの質問は、直接には「Run-in期間の意義を理解していない」ということですが、その根底には「研究仮説が曖昧」＝「試験デザインが複数の解釈を許す」ということが存在しています。

スライド1-5に示したように、Run-in期間はかなり煩雑である。これらの手続きを厳密に実施している施設はほとんど存在しない。



医師や担当医は、「どのタイミングでどの検査を提出しなくてはならないのか」「どれを実施すれば2次登録・割付に進めるのか」という部分ばかりを見てしまう。



Run-in期間は「割付通りの治療を(少なくとも半年は)継続できる」ということを確認するために実施するのだ、ということが理解できない



スタチンの高用量vs.低用量という設定は3つの解釈を許してしまう

- a) LDLを強力的に(80mg/dL)下げるvs.マイルドに(100mg/dl前後)下げる
(スタチンの間接効果が見たい)
- b) スタチンをmax doseで内服させることに意義がある
(スタチンの直接効果が見たい)
- c) 最初からがっちり下げる群vs徐々に下げていく群
(治療方針の違いが見たい)

3-5. こんな質問がきます(3)

- ▶ 糖尿病の境界線型(耐糖能異常)は、糖尿病の有、無のどちらになりますか
- ▶ BMS、DESどちらが入っているか分からない症例はどう入力するのですか
- ▶ 亜急性心筋梗塞の既往があるのですが、入力欄には「急性」と「陳旧性」しかありません
 - ✓ これは主任研究者に問い合わせたところ、「その情報は不要」とのこと

これらはいずれも医師からの質問です。

疾患の定義について、医師がデータセンターに問い合わせるということを初めて経験しました。

3つめの質問については、不要な情報を何でもかんでもとると、こういうことが起きるということです。

3-6. なぜこのような質問が来るのか

- ▶ 「こんな質問がきます(1)」は医師が紙のCRFに記入していたときにはほとんどなかった質問でした。
- ▶ 「こんな質問がきます(2)」はプロトコルの煩雑さ・研究解説の曖昧さに起因します。
 - ✓ この試験では、とくにRun-in期間の運用が難しいようです。
 - ✓ 運用の難しさに目を奪われ、Run-inの意義を理解することに重点が置かれていない印象があります。
- ▶ 「こんな質問がきます(3)」はいずれも医師からの質問でした。

今さら指摘するまでもないのですが

研究仮説: 研究仮説があいまいなままではダメですよ



プロトコル作成: その表現、一意ですか? 複数の解釈を許しませんか?



調査項目の決定: その項目、本当に必要ですか



仕様書作成: 仕様書も完全に人任せですか?



EDCのセットアップ:

(研究者に対しては) プロに任せましょう、プロの意見を聞きましょう

(システム設計者に対しては) 研究者と直接、話をしましょう



入力: 以前はデータセンターでの業務

医師以外の試験協力者は、必ずしも医療の知識が十分ではありません
それに対応するには?

医師が協力

欧米タイプの調査票



もちろんEDCの守備範囲はこの部分のみ

その原因は・・・

1. CRC等の臨床試験支援スタッフが急速に充実してきた
 - ✓ 1施設で複数の臨床試験が動くこともめずらしくない
 - ✓ 医師がプロトコルを理解できないままに試験が動き出す
 - ✓ 入力をCRCに任せっきり
2. プロトコルに気づきにくい曖昧さが残っている
 - ✓ データセンター内のDM統括委員会では、この事態をある程度予想していた
3. 研究者が調査項目を吟味していない
 - ✓ あえて「EDCの問題点」と言えなくもない
 - ✓ 「せっかくEDCにCRCが入力してくれるのだから、あれもこれも情報を集めておこう」

3-7. 臨床試験支援スタッフ増加がもたらすこと

▶ 医師とCRCの乖離

- ✓ データセンターとしては、この問題点の早期解決を図りたいところである。

▶ 医師というのは「可能な限り手を抜きたい」存在

- ✓ (とくに外部から入っている)CRCが何か不明な点について、その病院のスタッフにたずねる、ということは非常に困難を伴うことらしい。

3-8. ではどうすればいい？

- ▶ CRCの教育か、欧米のCRFの導入か
 - ✓ 医師がいなくても迷わず入力できるくらいまでに、CRCを教育することは可能だろうか？
 - ✓ 別の臨床試験では、CRCがその業務をほぼこなせるようになるのに3年かかった（CRC講習会を4回ほど実施している）。

- ▶ 欧米で見られるようなCRFにするのも一長一短

3-9. CKD-JACとCRICの例

- ▶ どちらも、CKD(慢性腎臓病)の観察研究
- ▶ ほぼ同じプロトコル
- ▶ ホームページに情報が公開されています

- ▶ 心血管イベントの比較を行うために、両者のイベント定義を比較した
 - ✓ 比較可能な共通定義にするのに、約1年の年月を費やした
 - ✓ 例えば「心筋梗塞」というイベントを入力するイベント用紙は、CKD-JACではわずか1ページ、CRICでは4ページになる

強調したいのは、ある事象を「イベントである」と判断するのは誰か、ということ

表1 CKD-JAC 心筋梗塞記載項目

- (1) イベント発症年月日
- (2) 診断
- (3) 症状の有無
- (4) 心電図所見
- (5) 心筋逸脱酵素
- (6) 処置
- (7) 補足説明(必要があれば記載)

← 基本的には、医師が「今回の疾患はイベントに相当する」と判断してイベント報告書に記載する

CRCがマニュアルに従って必要な情報を入力し、その情報に基づいて、センターでそれがイベントに該当するかどうか判断する

さらに背景として、医療システムや患者の受診行動、それに基づく調査方法の違いが存在する

Guidance for myocardial infarction determination based on ECG data, cardiac biomarkers and cardiac pain documentation: *(check only one and go to Q#10)*

ECG Pattern	Cardiac Biomarkers Classification			
	Abnormal	Equivocal	Missing	Normal
Evolving Diagnostic ECG (Evolution of major Q-wave)	<input type="checkbox"/> ₁ Definite MI	<input type="checkbox"/> ₂ Definite MI	<input type="checkbox"/> ₃ Definite MI	<input type="checkbox"/> ₄ Definite MI
Positive ECG (Evolution of ST Elevation with or without Q-wave OR new LBBB)	<input type="checkbox"/> ₅ Definite MI	<input type="checkbox"/> ₆ Probable MI	<input type="checkbox"/> ₇ Probable MI	<input type="checkbox"/> ₈ No MI
Non-Specific ECG (Evolution of ST-T Depression/inversion alone OR evolution of minor Q-waves alone)	<input type="checkbox"/> ₉ Definite MI	<input type="checkbox"/> ₁₀ Possible MI	<input type="checkbox"/> ₁₁ No MI	<input type="checkbox"/> ₁₂ No MI
ECG Negative for Ischemia Normal, Absent, Uncodable, or Other	<input type="checkbox"/> ₁₃ Definite MI	<input type="checkbox"/> ₁₄ Possible MI	<input type="checkbox"/> ₁₅ No MI	<input type="checkbox"/> ₁₆ No MI

この症例の入力はどうしますか

- ▶ CRCから質問がありました
「これは虚血のイベントでしょうか？」
- ・心電図で陰性T波があったので緊急入院でCAGを実施したが、冠動脈に有意狭窄は見当たらない。
- ・本人の自覚症状がない。
- ・AMIを疑った時点の酵素値は基準値範囲内(CK100)(ただし、非常に波があり、3か月前は345、さらにその前は137)

医師なら・・・

CRCなら・・・

今日の内容

1. First experience of Viedoc
2. Begin to work
3. Impression and Reflection
4. The time has come to use EDC!
現場の声
それでも「EDCを使いたい！」
5. Qs and As

4-1. 研究者（医師）からの要求

- ▶ いろいろな問題点を挙げてきましたが、それでも現状聞かれるのは「EDCじゃないと臨床試験の実施は無理だよ」という医師からの声です。
- ▶ その声を支えるには、
 - ✓ 医療現場へのPCの普及
とくに外来にPCを普及させる必要あり
「割付のために医局に戻るのが面倒」
 - ✓ 電子カルテと共存できるか？

その声に惑わされることなく・・・

- ▶ 医師と臨床試験を支援するスタッフの乖離の解決
- ▶ プロトコルや調査項目の入念な検討

- ▶ EDCが普及してきたからこそ、目立つようになってきた問題点ではないかと考えています。
 - ✓ 「EDCで楽に臨床試験」というわけではない
 - ✓ EDCを使うことで自動的にデータが正確になるわけではない

- ▶ それでも、月600症例近い登録が可能というのは、データセンターとしても驚愕です。

4-2. EDC時代の臨床研究に必要な体制

▶ 別の面からの考察

1. 紙のCRFとEDCでは「タイミング」が変化してきている
 - ✓ DCに集められた紙のCRFからデータが入力、クリーニングされて、初めて傾向や問題が見えてくる。「取り扱い」を考えるのは臨床試験の最後の段階。
 - ✓ しかし、EDCでは入力が始まると、すぐに傾向や問題が見えてくる。そして、その場での対応が求められる。
2. タイミングが前に前にずれている
3. 試験の準備に十分な時間と労力が必要
4. リアルタイムで見つけ出される問題に、素早く対応する体制も必要

4-3. まとめ

- ▶ EDCの守備範囲を見極める。
 - ▶ EDCを有効に活用するためにも、事前の周到的な準備が必要。
- ▶ EDCを新たな道具(Tool)として共有し、臨床医・統計家・データマネージャーがしっかり議論して、次々に上がってくる問題に素早く対応する。
 - ▶ 統括委員会をデータセンター内に設置する必要があります。
 - ▶ 少なくともREAL-CADではDM統括委員会がフル稼働しています。
- ▶ これが、EDC時代の臨床研究に必要とされる体制ではないでしょうか。

今日の内容

1. First experience of Viedoc
2. Begin to work
3. Impression and Reflection
4. The time has come to use EDC!
5. Qs and As

みなさんのご経験・ご意見をぜひお聞かせください