

無作為化すると...背景分布は?

項目	分類	A	B	合計	χ ² 検定 (p) 内%
		77例	77例	150例	
性別	男	60 (82)	56 (73)	116	p=0.235
	女	13 (18)	21 (27)	34	N.S.
年齢	~29歳	7 (10)	11 (14)	18	p=0.735
	30~39歳	20 (27)	15 (19)	35	N.S.
	40~49歳	27 (37)	29 (38)	56	
	50~59歳	15 (21)	16 (21)	31	
	60歳~	4 (5)	6 (8)	10	
病期期間	1~7日	19 (26)	16 (21)	35	p=0.643
	8~28日	23 (32)	22 (29)	45	N.S.
	29日~	7 (10)	6 (8)	13	
	不明	24 (33)	33 (43)	57	
本治療開始前	なし	53 (73)	50 (65)	103	p=0.403
1ヵ月以内の治療	あり	20 (27)	27 (35)	47	N.S.

Kiassai University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

処置間の均衡をとる無作為割付の方法

■ 方法

	静的	動的
処置間の均衡	完全無作為化 置換ブロック など	Biased-Coin つぼモデル など

■ 静的: 事前に決まった数表に用いて割付
 ■ 動的: それ以前の情報に応じて割付

■ 無作為化の方法論を比較する指標

- ◆ 予測可能性: どれだけ無作為に実施できるか? → 選択バイアスを小さく
- ◆ 均衡: 処置群で同数? さらには, 施設や予後因子などが処置群で同数? → 偶然バイアスを小さく
- ◆ 操作性: 割付自体の実施しやすさ

Kiassai University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

完全無作為化

■ 患者が登録されるごとにコインを投げる
 表: 標準治療(S)
 裏: 試験治療(E)

■ 予測可能性:
 ◆ 完全に無作為, 予測不可能性を保持.

■ 均衡:
 ◆ 極端な不均衡 (EとSが同数にならない) となる場合あり
 ◆ ESSESSESSESSESSES (4/18)
 このような不均衡が起きる可能性は18%. すなわち, 同様の試験を繰り返し実施すると, 6回に1度はこのような不均衡が生じる.

Kiassai University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

置換ブロック法

■ ブロックサイズ4の場合

■ 1=(SSEE), 2=(SESE), 3=(SEES), 4=(ESSE), 5=(ESES), 6=(EESS)

■ 公平なサイコロを投げる.
 (1,5,6)=(SSEE)(ESES)(EESS)

■ 予測可能性:
 ◆ ブロックサイズが小さいと, ブロックの最後の方で予測不可能性低下.

■ 均衡:
 ◆ 総症例数が4の倍数の場合, 必ず均衡
 最大の不均衡は高々2症例
 ◆ ブロックサイズが大きくなると, 不均衡の可能性が増加

Kiassai University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

可変長の置換ブロック法

■ ブロックサイズ4と6の場合

■ T=4のとき: 6通り
 (1=(SSEE), 2=(SESE), ..., 6=(EESS))

■ T=6のとき: 20通り
 (7=(SSSEEE), 8=(SSESEE), ..., 26=(EEEESS))

■ (1,2,6,7,...)=(SSEE)(EEEESS)(SSSEEE)...

■ 予測可能性:
 ◆ 置換ブロックより予測可能性は小

■ 均衡:
 ◆ ブロックを最後まで割り付けると必ず均衡
 最大の不均衡は(最終ブロックサイズ/2)症例

Kiassai University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

参考：Biased Coin

■過去の割付履歴を使い、不均衡が小さくなるように割付確率を変える：

◆不均衡の指標

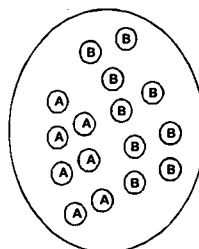
D=試験治療群の症例数-標準群の症例数

◆試験治療群10, 標準治療群10⇒D=0
⇒不均衡なし ⇒ 標準群0.5, 試験群0.5

◆試験治療群12, 標準治療群8⇒D=4>0
⇒標準治療を受ける可能性を高める
⇒標準群0.75, 試験群0.25

参考：つぼモデル

■事前のボール数：3, 追加ボール数：2



第1症例：A

第2症例：A

第3症例：B

第4症例：B

第5症例：A

層別割付, 動的割付

■無作為化したとしても不均衡が生じる場合がある

■既知の予後因子に関しては、積極的に均衡を図りたい、局所管理(Local Control).

■方法

項目	与薬	A	B	合計	比率
性別	男	47 (20)	41 (21)	88	0.54
	女	20 (9)	9 (4)	29	0.69
年齢	1-10歳	1 (0)	2 (1)	3	0.33
	11-20歳	8 (4)	4 (2)	12	0.67
	21-30歳	19 (9)	23 (12)	42	0.45
	31-40歳	26 (12)	17 (9)	43	0.58
病期	1期	12 (6)	18 (9)	30	0.4
	2期	1 (0)	0 (0)	1	0
再発時期	1-12月	11 (6)	9 (5)	20	0.55
	13-24月	19 (9)	20 (10)	39	0.49
	25-36月	2 (1)	1 (0)	3	0.33
全身状態	なし	35 (16)	47 (24)	82	0.48
	あり	22 (10)	23 (12)	45	0.5

	静的	動的
既知の共変量の均衡をとる方法	層別置換ブロックなど	最小化法など

層別無作為化

■試験実施前に効果に影響を及ぼす因子が既知、たとえば、重症度。

■重症度ごとに無作為化

- ◆重症：((SESSEE)(ESSE)(SE)(SSESEEE)...)...
- ◆軽症：((SE)(ESESESES)(SSEE)(SEESSE)...)...

■予測可能性：

◆可変置換ブロックと同様

■均衡：

◆結果に影響を及ぼす因子が非常に多い
⇒不均衡を起こす可能性が増

■臨床試験・研究でしばしば用いられる。

最小化法

■44症例の割付状況

因子		A群	B群	計
施設	1	0	1	1
	2	3	2	5
	⋮	⋮	⋮	⋮
重症度	軽症	10	12	22
	重症	11	11	22

■45症例目の症例：施設1, 軽症

■A群の和：0+10=10 < B群の和：1+12=13

⇒不均衡を減らすように、A(標準治療)群に割り付ける可能性を高める

参考：その他の無作為化

■ECMO study

◆対象：新生児の肺高血圧症

◆標準処置：人工呼吸器, 死亡率>80%

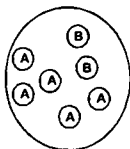
◆試験処置：ECMO(体外循環を用いた人工肺)
データベースから715症例を後ろ向きに検索,
⇒標準療法より死亡率はかなり低い

◆ミシガン大学の医師 Bartlett(1985)は、処置間の均衡を保った比較試験は倫理的観点から不適切

◆Randomized Play-the-Winner Rule
(Wei & Durham(1978)JASA, Wei(1979)AS)

参考：その他の無作為化

■ Play-the-Winner's rule



- 第1症例 (A) ⇨ 生存
- 第2症例 (A) ⇨ 死亡
- 第3症例 (B) ⇨ 死亡
- 第4症例 (A) ⇨ 生存
- 第5症例 (A) ⇨ 生存

参考：その他の無作為化

■ 結果

- ◆標準処置死亡割合：1/1
- ◆ECMO死亡割合：0/11.

■ NewEngl.J. Med.

- ◆通常の無作為化がされていない⇒棄却

■ Ware & Epstein(1985)

- ◆第1種の過誤の確率が0.5. 受け入れられないほど高い!!
- ◆さらなる無作為化試験の必要性が残るが、倫理的に難しい

参考：その他の無作為化

■ Harvard: Feb 1986-July 1988

◆第1段階

- 1ブロック4例の無作為化
- いずれか一方の群で4例が死亡した段階で、第1段階終了

◆第2段階

- 勝っていた治療を行い、総計4例の死亡もしくは28例の生存が確認されたときに試験中止

■ 結果

- ◆第1段階：ECMO死亡率:0/9, 標準治療:4/6
- ◆第2段階：ECMO死亡率:1/19

参考：その他の無作為化

■ In UK, 1993-1995

■ Balanced randomization

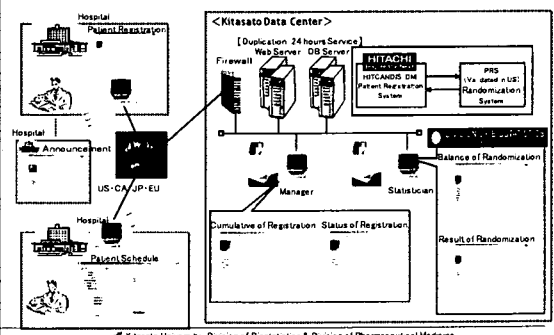
結果

	ECMO	Std. Th.
死亡	28 (30%)	54 (59%)
生存	65	38
計	93	92

注)ECMOを受ける前に死亡した13症例を含む

参考：登録・割付センター

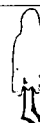
■ 客観性と独立性



Topic2：マスク化

治療効果に対する先入観を防ぐ

- プラセボだと知って服用するのと
- プラセボだと知らないで服用するので
- 同じ効果をしめさない領域がある



無作為割付が正しく行われていることを保証する

- 薬剤が判らなければ、例えば割付結果を破って
- 新薬を重症患者に投与するということが不可能

マスク化の種類

- ・シングルマスクング 患者は知らない
- ・ダブルマスクング 患者も医者も知らない
- ・トリプルマスクング 患者も医師も解析者も知らない

マスクできない場合の例


- がん臨床試験(Phase2)
 - ◆ エンドポイント:腫瘍縮小効果
 - ◆ 割り付けをマスクされた第3者がCTなどを再評価.
 - ◆ この結果をもって主たる解析を実施.


Kiisato University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

Topic3:妥当性と無作為割付, 無作為抽出

研究の妥当性(validity)

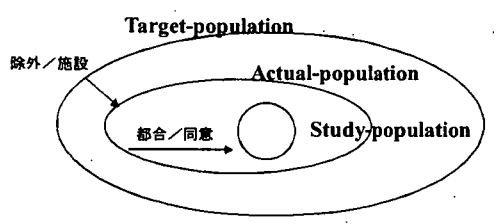
- 内的妥当性 → 比較可能性(comparability)
(行っている研究結果自体の妥当性)
- 外的妥当性 → 一般化可能性(generalizability)
(研究結果の外挿に対する妥当性)

無作為割付 

無作為抽出 

Kiisato University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

無作為化, 無作為抽出

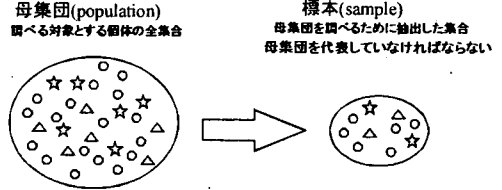


Study-populationの無作為化 Comparability(比較可能性)

Target-populationからの無作為抽出 Generalizability(一般化可能性)

Kiisato University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

無作為抽出(random sampling)



母集団(population) 調べる対象とする個体の全集合

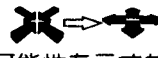

標本(sample) 母集団を調べるために抽出した集合 母集団を代表していなければならない


無作為抽出を行えば標本は母集団を代表していることが期待される

外的妥当性 一般化可能性

Kiisato University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

内的妥当性から外的妥当性へ

一般化可能性を示すための工夫 

- ① 試験に組み込んだ被験者の背景分布と, Target母集団の背景分布と比較する
- ② 同意を得ようと試みた被験者の背景要因のデータもすべて取得する
- ③ いろいろなサブグループで同様の結果が得られるか確認する
- ④ もっと規模の大きい試験をやる!

など

Kiisato University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

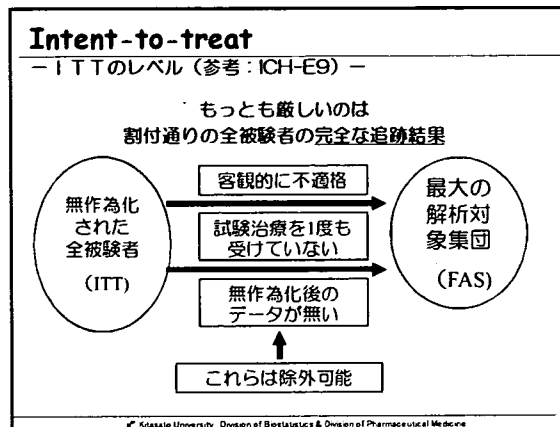
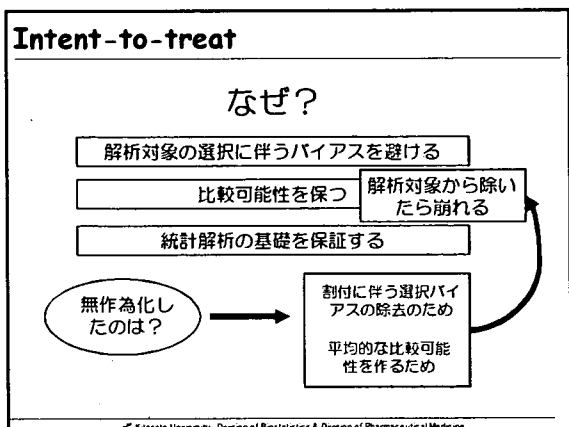
Topic4:解析対象集団によるバイアス

どういう症例を解析する?

症例データの取扱い

- 薬を飲んでいない症例は?
- 同種同効薬を飲んだ症例は?
- 適格基準を満たしていない症例は?
- 途中でこなくなった症例は?
- A剤に割り付けられたのに, B剤を飲んだ症例は?

Kiisato University Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine



解析対象集団 (ICH-E9)

有効性評価

- ①最大の解析対象集団
Full Analysis Set (FAS)
- ②試験実施計画書に適合した対象集団
Per Protocol Set (PPS)

安全性評価

安全性データの解析対象集団

Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

最大の解析対象集団

代表的な留意点：未完了例及び違反例の扱い

以下のことを試験実施計画書に定義する

- ◆追跡不能症例の解析に用いる値の定義
- ◆主要変数を追跡不能となった時点あるいは追跡不能となった後に収集すること（特に死亡等を主要変数とする場合）

脱落

LOCF

真の薬効の差

薬効の差

評価項目

評価時点 時間

Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

まとめ

- 臨床試験ではバラツキを前提
- 系統的バラツキ(バイアス)と誤差的バラツキ
- バイアスの原因は様々
 - ◆交絡, 比較可能性, 一般可能性
 - ◆マスク
 - ◆解析対象
 - ◆などなお
- バイアスを最小に, 精度を最大にするように, 事前に綿密なプロトコルを作成

Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

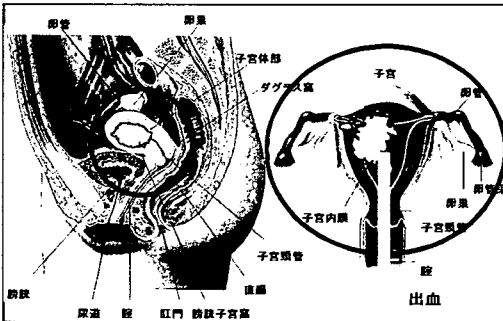
セントラルDMに必要な
婦人科学入門
— 子宮体がん —

慶應義塾大学医学部
産婦人科
青木 大輔

子宮体がん
ポイント

- 子宮内膜から発生した上皮性腫瘍
- 全年齢層で増加傾向
- 類内膜腺癌がほとんどをしめる
- 閉経後の性器出血を主訴とし比較的早期に診断されることが多い
- スクリーニングの妥当性は証明されていない
- 手術、放射線療法、化学療法による集学的治療法が行われる

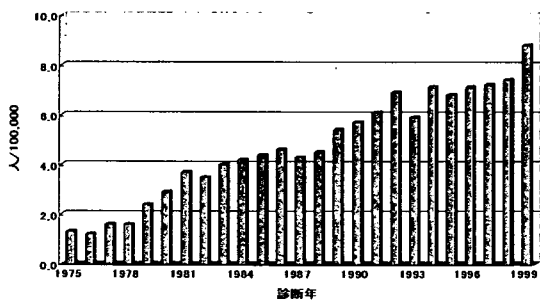
子宮体がん



子宮体癌 摘出子宮

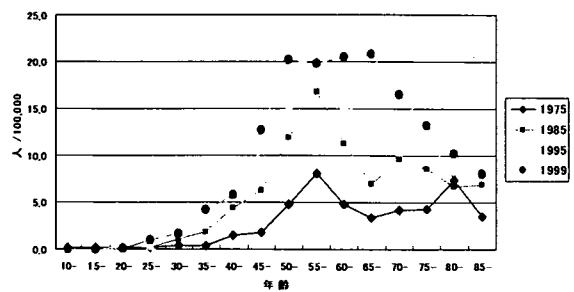


子宮体がん罹患率の推移



厚生労働省がん助成金による「地域がん登録」研究班

子宮体がんの年齢別罹患率の推移



厚生労働省がん助成金による「地域がん登録」研究班

子宮体がん罹患のリスクファクター

ホルモン関連
ライフスタイル関連
遺伝関連

- 52歳以降の閉経 (2.4倍)
- 閉経後出血を繰り返す婦人 (4倍)
- Tamoxifen長期投与 (1.2~1.7倍)
- 卵胞ホルモンだけの投与 (4~15倍)
- 未産婦 (2倍)
- 肥満 (3~10倍)
- 糖尿病 (2.8倍)
- 高血圧 (1.5倍)
- Non-Polyposis Colon Cancer Syndrome (10倍)

子宮体がんの症状

- 閉経後不正出血
 - 産婦人科専門医の受診が肝要
- スクリーニングは？
 - 有効性が明らかでない
 - スクリーニングにより発見された患者の方が症状があつて(外来で)発見された患者よりも良好な生存率。
 - しかし、がんの死亡率を減少させる効果は証明されていない。
 - 内膜の細胞診は頸部の細胞診に比較すると感度が劣り、サンプリングエラーが多い。

子宮体がんの診断

- 診断
 - 子宮内膜細胞診
 - 子宮内膜組織診
 - 子宮内膜全面掻爬
- 補助診断
 - MRI: 子宮内の情報に優れる
 - CT: 転移巣の検索に優れる
 - TV-US: 経腔超音波: 外来レベルのスクリーニングに優れる
 - PET: 転移巣の全身検索に優れる
- 最終診断
 - 手術による病理組織診断 (= 進行期の決定)

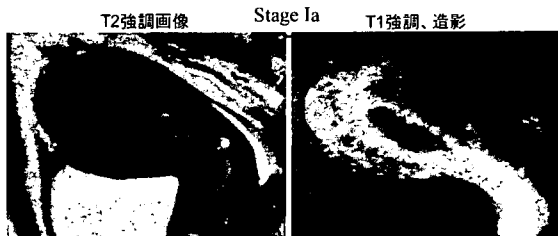


子宮内膜細胞診

子宮体がんのMRI 像



MRI における筋層浸潤の判定



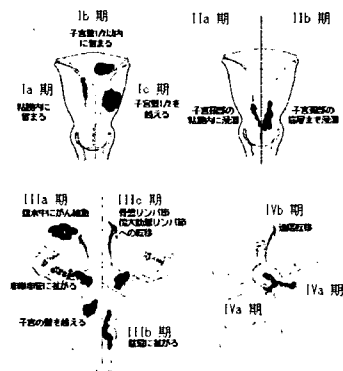
内膜(高信号)を低信号の Junctional Zone

SEE(subendometrial enhancement)

子宮体がん 進行期

- 子宮体がん進行期は手術を行って決定する (= 手術進行期)。

- 必要な術式
 - 子宮全摘
 - 付属器切除
 - 骨盤・傍大動脈リンパ節郭清
 - 腹腔洗浄細胞診
 - 大網生検



子宮体がん 手術進行期分類

- 0期
 - 異型内膜増殖症
- I期:子宮体部に限局
 - Ia:子宮内膜に限局
 - Ib:子宮筋層浸潤1/2以下
 - Ic:子宮筋層浸潤1/2を超える
- II期:子宮頸管浸潤あり
 - IIa:頸管粘膜進展のみ
 - IIb:頸管筋層浸潤あり
- III期:骨盤内進展
 - IIIa:子宮漿膜浸潤、付属器転移、または腹水・洗浄細胞診陽性
 - IIIb:腔転移あり
 - IIIc:後腹膜リンパ節転移
- IV期:近接臓転移、腹腔内転移、遠隔転移
 - IVa:膀胱・直腸浸潤あり
 - IVb:腹腔内臓器、遠隔転移あり

日産婦 1995, FIGO 1988

子宮体がん 再発危険因子

- High Risk
 - Grade 3, 漿液性、明細胞
 - リンパ節転移
 - 付属器転移
 - 腹腔内転移
 - 筋層浸潤 (1/2超)
- Intermediate Risk
 - Grade 2
 - 筋層浸潤 (1/2以下)
 - 頸管浸潤
- Low Risk
 - Grade 1
 - 筋層浸潤無し

子宮体がんの組織型

- 類内膜癌 endometrioid adenocarcinoma
Grade 1, 2, 3
- 漿液性腺癌 serous adenocarcinoma
- 明細胞腺癌 clear cell adenocarcinoma
- 粘液性腺癌 mucinous adenocarcinoma
- 扁平上皮癌 squamous cell carcinoma

● など

組織学的分化度



Grade 1

Grade 2

Grade 3

筋層浸潤



anti-proMMP-7



傍大動脈リンパ節

総腸骨リンパ節

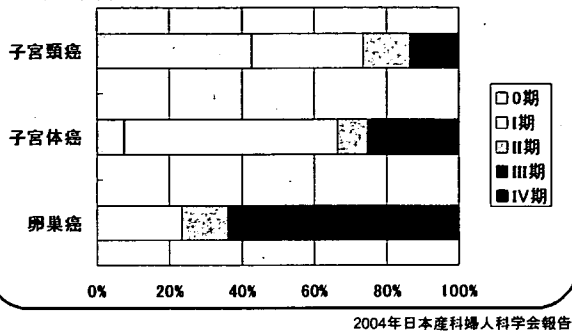
外腸骨リンパ節

内腸骨リンパ節

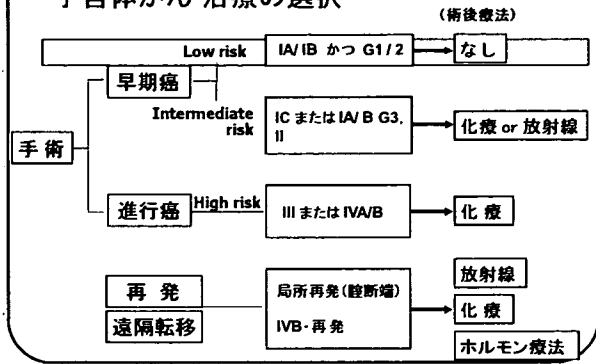
閉鎖リンパ節

臈径リンパ節

婦人科がんの 進行期分布の比較



子宮体がん 治療の選択



子宮体がんに対する化学療法 単剤の奏効率

薬剤	n	CR+PR (%)
Cyclophosphamide	37	11
Ifosfamide	56	14
Cisplatin	63	21
Carboplatin	82	28
Doxorubicin	161	26
Epirubicin	27	26
5-fluorouracil	34	21
Paclitaxel	47	36
Docetaxel	44	33

子宮体がんに対する化学療法 併用療法の効果

対象: 子宮体癌 進行(III/IV期)-再発
前治療として化学療法を受けていない (chemo-naive)
放射線、ホルモン療法は許容している #: GCSF

	ADR	AC	AP	AT [#]	TAP [#]
RR (%)	17-22	30	34-43	43	57
PFS (mo)	3.2-7	3.9	5.3-8	6	8.3
OS (mo)	6.7-9.2	7.3	9-12.6	13.6	15.3

ADR: ドキソルビシン
AC: ドキソルビシン+シクロホスファミド
AP: ドキソルビシン+シスプラチン
AT: ドキソルビシン+パクリタキセル
TAP: ドキソルビシン+シスプラチン+パクリタキセル

子宮体がん治療の 今後の方向性

- 手術: 必須 (進行期決定と治療)
 - リンパ節郭清の範囲の再考
 - 低侵襲手術 (腹腔鏡、ロボットなど)
- 補助療法
 - 放射線治療と化学療法の役割は
 - 最適な化学療法剤の選択
 - 放射線療法を追加すべき症例の選択
- 進行体癌に対する化学療法剤の開発
- 新規薬剤(分子標的) / 治療の個別化

臨床試験の対象に

セントラルDMへのアドバイス

- 子宮体がんは手術で進行期が決定される
 - 同じ子宮がんでも「子宮頸がん」とは異なる進行期分類である
 - リンパ節転移があった場合は、肉眼的にI期でもIII C期となってしまう
 - 手術、病理所見とCRFの齟齬に注意
- リスク因子の違いでプロトコルの適格性が規定されている
 - JGOG2043 High Intermediate Risk
 - GOG209 High Risk
- 糖尿病・高血圧などの合併症の頻度が高い
- 前治療の種類に注意 (なし, 放射線, 化学療法)

データマネジメント計画書

慶應義塾大学医学部
 クリニカルリサーチセンター
 友次直輝

前回:「DM概論」のまとめ

- 臨床試験データの品質保証
 - 正確なデータを迅速に統計解析者に引き渡し、品質の高い臨床試験成績の評価を行うことに寄与する
 - ただし、品質・スピード・コストのバランスが大事
- 顧客の満足を実現するための技術
 - 最終的に何が目的であるかを見失わない

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

2

DMはプロセス重視

- 品質保証を行うために、データマネジメントでは、**プロセス**を重視する
 - しかし、品質を追求しすぎると、
 - コストがかかり、
 - 時間がかかる
- 要求されている品質レベルを念頭におき、その試験のプロセスを決定する

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

3

講義の目的

- 「DM計画書」の概念、役割および作成方法を知ること
 1. DM計画書とは何か？
 - DM計画書が生まれた経緯
 2. DM計画書がなぜ重要か？
 - その必要性和効果
 3. DM業務には、どんな項目が必要か？

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

4

1.DM計画書とは何か？

- DM計画書が生まれた歴史的経緯より考える

往時(主に欧米)

- 往時のDMグループ
 - スタディをセットアップして、データを入力し、クリーニングして、解析に供するまでのデータ処理を行っていた
- If you didn't document it, it wasn't done
 - 記録がなければ、品質基準を満たすためにどんなプロセスで行ったかを第三者に示すため
 - 文書化することに注力するようになった

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

5

標準化されたプロセス

- SOP
 - 文書化に取り組み、各試験共通のプロセスを確立する
 - 各グループのバラバラのプロセスを統一
 - メンバーのトレーニングも容易に
 - ところが、個々の試験は、それぞれ条件が異なっており、各試験個別の事項に応えることができない

Jan 30, 2008

尾川 健 データマネジメント教育プログラム

7

DM計画書の誕生

- 試験固有のDMプロセスを詳細に記述した計画書
 - 品質基準を決定づける文書
 - 試験終了後に、どのようなプロセスで行ったかを記録する文書にもなる
- 名称
 - Data Management Plan
 - DMP

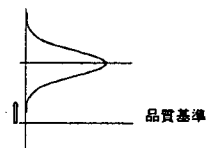
Jan 30, 2008

尾川 健 データマネジメント教育プログラム

8

SOP vs. DMP

- SOP
 - 全試験対象、最大公約数的
 - 臨床研究の場合には注意が必要
- DM計画書
 - 固有試験対象、補完的
 - 品質基準を決定



Jan 30, 2008

尾川 健 データマネジメント教育プログラム

9

2.DM計画書がなぜ重要か？

- その必要性和効果とは？

DM計画書の機能

- 品質基準の設定機能
- 計画書としての機能
- コミュニケーション機能
- 記録・参照機能



Jan 30, 2008

尾川 健 データマネジメント教育プログラム

11

品質基準の設定機能(1)

- 品質基準を定義する
 - スタディ毎の特徴、諸条件を踏まえた上で、どのようなプロセスを行うかを決定する
- 各段階のプロセス内容を決定する
 - 品質基準を維持し、いかにコストを抑え、スピードも出していけるか

Jan 30, 2008

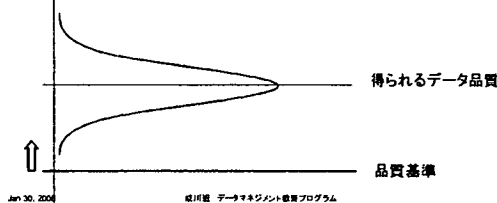
尾川 健 データマネジメント教育プログラム

12

品質基準の設定機能(2)

■ 品質管理(QC)

- 得られるデータ品質の下限が品質基準を上回るようにコントロールすること



Jan 30, 2008

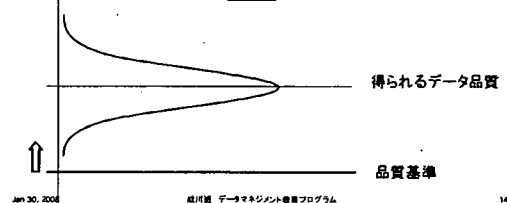
成川 謙 データマネジメント教育プログラム

13

品質基準の設定機能(3)

■ 品質保証(QA)

- 得られるデータ品質の下限が品質基準を上回っていることを確認すること



Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

14

品質基準の設定機能(4)

■ プロセスを決定する上での注意点

- 実施者の経験の有無に依存せず、かつ
- 品質基準をクリアできるプロセス
 - ミスが起りにくいプロセス
 - ミスがあっても、チェック機構が働くプロセス
 - 適切なプロセスをきちんと定義することで、効率が上がり、スピードが速くなり、品質に寄与する

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

15

計画書としての機能 (1)

■ 計画書を守る

- 試験開始の段階で、DM計画書を策定し、品質基準を宣言することによって、チームが同じ目標に向かって進むことができる
 - ・ 文書が完成すると、チームでSign-off
- 計画を維持できない事態が発生しても、有耶無耶にしづらい方向へはたらく
- 第三者にデータ処理のプロセスを示すことができる

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

16

計画書としての機能 (2)

■ DMP Is Dynamic

- 短い試験であっても、データハンドリングの詳細なプロセスは、チームの経験に基づいて変更される
- 改訂を行うときは、チームで検討・合意した後、Sign upを行い、変更する

一度計画すると、変更してはならないというのではなく、品質や効率が向上するならば、むしろ積極的に変更すべきである

■ DMP Must Be Current

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

17

計画書の機能 (3)

■ 作成・記録すべき文書

- DM計画書には、どのような文書を作成するかを明記すべき
- チームメンバーがどのような文書を作成するか理解していると、試験期間中に作成を開始することができる



Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

18

コミュニケーション機能(1)

- DM計画書は、チーム全員のもの
 - データマネジメントが何をしているか、他のグループに見えるようになる
 - チームで署名
 - どのようなプロセスでデータがとられるのかチーム全員が知っているべき



Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

19

コミュニケーション機能(2)

- チーム内のコミュニケーション・ツール
 - 誰もがわかるように文書化
 - Black Boxではいけない
 - 公開され、利用され、ブラッシュアップされるもの
 - チームが共通のゴールを共有し、関係者の協力を円滑化する

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

20

記録・参照機能

- 記録・参照
 - 試験終了後に、どのようなプロセスで試験を実施したかを示すこと・参照することができる
 - 試験が終了した後も、DM計画書を見れば、その試験のプロセスの変遷を知ることができる

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

21

3.DM計画書には、どんな項目が必要か？

- DM計画書に盛り込まれる項目の例と考え方

基本的姿勢

- 基本的には、SOPに書いてあることはDM計画書に書かなくてよい
 - どれくらい詳細なレベルまで書くかということに対する考え方は、個人に依存するので、DM計画書テンプレートを作成することが望ましい

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

23

項目の一例

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ データフロー ■ データ収集手順 <ul style="list-style-type: none"> - CRF回収手順 ■ データベースシステム <ul style="list-style-type: none"> - データベース定義 <ul style="list-style-type: none"> ■ Annotated CRF - データ入力手順 <ul style="list-style-type: none"> ■ Coding ■ 電子データの入力 - DCF発行手順 - CRFレビュー手順 - データ修正手順 | <ul style="list-style-type: none"> ■ チェック仕様書 <ul style="list-style-type: none"> - 目視チェック仕様 - ロジカルチェック仕様 ■ プロトコル違反の分類 ■ DB固定・解除手順 <ul style="list-style-type: none"> - DB固定の条件 ■ Data Review Meeting ■ Protocol Deviation ■ ブラインドデータ取扱い <ul style="list-style-type: none"> - ブラインドデータの特定 ■ Error Rate |
|---|--|

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

24

Annotated CRF 2

[VITAL SIGNS]

1 Date of examination (yy/mm/dd)	12/01/08
2 Weight	70.0 kg
3 Waist (pright, extended umbilical region)	90.0 cm
4 Blood pressure (systolic/diastolic)	120/80 mmHg
5 Pulse rate	70 beats/min

Measurement of the waist should be taken the measurement period average of 3 measurements. State value, if any.

Jan 30, 2008

成川 健 データマネジメント教育プログラム

31

データ入力手順

- 入力方法, 入力項目
 - Double Entry
 - コメントの入力方法
 - 読み換え手順
 - 問い合わせ手順
 - 電子的に収集するデータ
 - 翻訳手順
 - Coding



Jan 30, 2008

成川 健 データマネジメント教育プログラム

32

Coding 手順

- コード化する項目
 - 有害事象
 - 合併症, 既往歴
 - 併用薬剤
- 使用する辞書
 - バージョン管理
- Review Processと最終決定者

Coding Convention (コーディング手順書)を別途作成すること
 詳細は日本公定書協会JMO事業部作成の「MedDRA/J利用の手引き
 -用語選択ガイド」を参照のこと

Jan 30, 2008

成川 健 データマネジメント教育プログラム

33

電子的に収集するデータ(1)

- IVRS (Interactive Voice Response System)
- 臨床検査データ
- PK/PD
- その他試験特有のもの
 - 骨密度
 - ECG
 - ABPM (Ambulatory blood pressure monitoring)

Jan 30, 2008

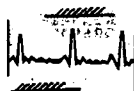
成川 健 データマネジメント教育プログラム

34

電子的に収集するデータ(2)

例)

- ある試験では、心電図データを電子的に受け取ることが計画されていた
 - データ通信の責任分担
 - 心電図機器の通信方法
 - データの受け入れ前のテスト計画
 - データ形式、構造定義書
 - データ受け入れの頻度、タイミング、手法
 - データチェックの頻度、タイミング、手法



Jan 30, 2008

成川 健 データマネジメント教育プログラム

35

Data Review手順

- SDV (Source Data Verification)
 - 治験の場合はCRF回収前に実施する
- チェック項目, 方法, 実施者
 - チェック仕様書の作成
 - ロジカルチェック, 目視チェックか
 - 症例間の整合性
 - プロトコール遵守状況

Jan 30, 2008

成川 健 データマネジメント教育プログラム

36

チェック仕様書の一例

		logical / manual	
NE	検査項目	NE	検査項目
NE	検査項目	NE	検査項目
		true condition	false condition

Jan 30, 2008 成川 謙 データマネジメント教育プログラム 37

データ修正手順

- Visit Type CRF + DCF(Data Clarification Form)
 - DCF: クエリーシート
 - かつてはCRF原本に修正する方法も
 - DCFの管理が重要
- データ修正方法
 - DCFを入力者に渡して指示する
 - 修正後のデータを確認する方法
- 目安となる作業日数
 - 何日でクエリーを出すか
 - クエリーを出してから何日で修正するか

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

38

Data Review Meeting

- 試験データの定期的なレビューを行う
 - 問題点を早期に発見でき、対策を立て易い
 - 使用するテーブルを標準化するとよい
 - 開催頻度(3ヶ月に1度程度)
- 検討項目
 - データ回収状況
 - プロトコール違反
 - 有害事象
 - スケジュール管理 etc...



Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

39

プロトコール違反

- 分類カテゴリー
 - Major Protocol Deviation
 - Informed Consent
 - In- / Exclusion Criteria etc...
 - Minor Protocol Deviation
 - Missing data (except Primary Endpoint)
- 取り扱い(症例・時点の採否)

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

40

Handling Blinded Data

- 盲検性を損なう恐れのあるデータ
- 配慮が必要な項目の特定
 - LAB
 - PK
 - 有効性のデータ
 - PDマーカ-
- 開鍵時まで、どのように扱うか
 - 盲検下でのチェックが必要か?



Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

41

エラー率

- エラー率の調査タイミング
 - 最後だけでは問題あり
- エラー率の許容基準
 - Primary Endpoint: 10 errors per 10,000 fields
 - ただし、サンプル数が重要
- エラー率の算出式

$$\text{Error Rate} = \frac{\text{Number of Errors Found}}{\text{Number of Fields Inspected}}$$

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

42

まとめ

- 試験固有のDMプロセスを詳細に記述した計画書
 - 臨床試験の品質基準を定義する文書
 - 計画変更があれば、積極的に改訂を行い、常に最新の状態を保つ
 - 単なる計画書というだけでなく、チームのコミュニケーションを助ける重要な文書
 - DMだけではなく、チーム全員のもの

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

43

- *Forcing the planning work to take place at the beginning of the study may be hard, but it will save at the close of the study when the time pressure likely will be even stronger*

Susanne Prokscha: Practical Guide to Clinical Data Management, 2nd edition (2006)

Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

44

参考文献

- Practical Guide to Clinical Data Management, Second Edition
 - Susanne Prokscha, 2006
- Good Clinical Data Management Practices, Ver. 4
 - SCDM, 2005
- 臨床試験データマネジメント
 - 辻井敦: 医学書院, 2004
- CDMセミナー
 - 友次 直輝: 医学統計研究会セミナー資料(未公表), 2006

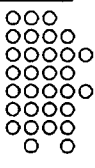
Jan 30, 2008

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

45

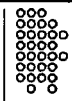
データマネジメントのための “プロトコル”

北里研究所・臨床薬理研究所
臨床試験コーディネーティング部門
青谷恵利子



1

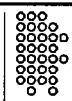
今日のお話



1. 「プロトコル」とは
2. 「データマネジメントの視点」とは
3. 今後の課題

2

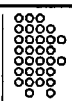
1. プロトコルとは



研究の
倫理性(研究の妥当性、被験者の人権と
安全性)
と
科学性(客観性、正確性)
を確保するための要である

3

「プロトコル」とは

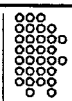


- 異なる背景(言語、文化、国、技術)をもつ複数の人々が
- 共同で何かを行うときに
- 双方互いに理解できる言語や形式で
- 取り決め、お作法、文言などを記した文書

* 書いた人の覚書ではなく、読む人のためのもの

4

「研究プロトコル」とは



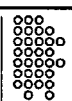
- **名称:** study protocol, プロトコル
研究実施計画書/試験実施計画書/治験実施計画書(省令GCP)
- **定義:**
 - どのように臨床試験が行われるかが記述されている公式文書【Pocock: Clinical Trials】
 - 異なる施設/専門/役割の人が一緒に研究を行うにあたって必要な事項が書かれているもの
 - 試験の目的、デザイン、方法、統計学的な考察および組織について記述した文書(正式な手続きを踏んで改訂されたものを含む)【GCP】

紛らわしい使用:

- **試験** study/ trial: 「プロトコルが3本走っている」「プロトコル終了」
- **レジメン** regimen: 「プロトコルは〇〇を3週一回投与」など治療方法 (治療変更基準も含む)

5

プロトコルは誰が使うか?



- 試験担当医師・看護師・薬剤師
 - 疾患の専門医
 - 非専門医、他分野の専門家、レジデント、研修医
 - CRC
 - 病棟や外来の看護師
 - 薬剤部の薬剤師
- 生物統計家・データマネジャー・モニター
- 審査を担当する第三者
 - IRB・倫理委員会・規制当局・独立モニタリング委員会など
 - 臨床医師
 - 生物統計家
 - 倫理や法律の専門家
 - 患者代表

試験に係る
すべての人が
理解できること
が必要

6

プロトコルの目的

- 実施者が：
 - 医師・治験協力が者が臨床試験の目的・対象・試験治療の内容・評価方法を正しく理解できる
 - 誤解を生じない表現
 - 簡潔な記載
- 第三者的立場で試験の審査を行う人が：
 - 臨床試験の必要性や妥当性を理解し、被験者の安全性が確保できるか否かを判断できる
 - 平易な言葉
 - 専門用語を多用しない



7

何が書かれるべきか

- 試験の意義を示す記述
 - 「なぜ今、この試験を行う価値があるのか」rationaleを主張
 - 研究実施者相互の認識の共通化
 - スポンサー企業・研究グループとしての意思決定
 - 施設が実施するかどうかの判断 (IRB審議資料)
 - 患者さんへの説明：希望されれば患者さんに提示 (説明文書との整合性)
- 試験の理論的根拠
 - 試験の背景、目的、試験デザインの設定根拠
- 試験の実施マニュアル
 - 対象患者の特定と同意取得、登録から試験終了までの手順
 - 治療の内容、評価の方法
 - データの収集方法、データマネージメントと解析方法
 - 倫理的配慮
 - 責任体制、連絡先



8

答申GCP

- 治験実施体制
- 背景情報
- 治験の目的
- 治験のデザイン
- 被験者の選択、除外、中止基準
- 被験者に対する治療
- 有効性の評価
- 安全性の評価
- 統計解析
- 品質管理および品質保証
- 倫理



9

2. 「データマネージメントの視点」とは 特に“DMとして”何に注目するか・・・



10

まず、このプロトコルは・・・

- ・やる価値があって 妥当性
 - ・やればちゃんと結果が出る 科学性
- ↓
- ... ので
- ・十分な被験者保護のもと 倫理性
- ↓
- 実施できそうかを確認する



11

次に、そのプロトコルの

“データ収集と管理”は実施可能かどうか
DMの実施可能性

を検討する



12

