

## データマネジメントのための 症例報告書

北里大学臨床薬理研究所  
臨床試験コーディネーティング部門  
野中 美和

1

## 今日のお話

- 症例報告書とは
- CRFの要件
- CRFの形態
- CRFの作成手順
- CRF作成時の注意事項
- CRFの記載の手引きについて
- CLFについて
- その他

2

## 症例報告書とは

CRF : Case Report Form  
Case Record Form  
Data Collection Form などの様々な名称

目的: プロトコルで規定された臨床試験データを  
正確にかつ完全に収集するためのツール

臨床データを正確に把握し、  
正しい薬効評価を行うための情報源

3

## CRFの要件

- プロトコルに規定されている有効性・安全性  
の評価に必要な情報は全て網羅されている  
必要がある
  - 無駄が少なく不必要なデータがない
  - 理解しやすく、間違えにくい
  - 使用するデータベースとの整合
  - データベースへの入力しやすい
  - 集計・解析しやすい
  - 保存性に優れる

「臨床試験データマネジメント」 医事書院、2004年発行 より引用（一部改変）

4

## CRFの形態

・Bookタイプ ・Visitタイプ ・分冊タイプ

試験のデザイン、試験期間、観察頻度・項目  
治験薬の特徴

試験の目的  
などにより検討

5

## Book型 vs Visit型 (1)

	Book型	Visit型
使用状況	従来より日本で	欧米で使用
構成	項目ごと	来院ごと
評価	経時的な変化を重視	ポイントでの評価
写し	コピー	カーボン複写タイプ
回収	全ての観察項目終了後	来院ごと
修正方法	CRF上に修正	CLFを使用

6

## Book型 vs Visit型 (2)

	Book型	Visit型
回収速度	×	○
問題の検出	×	○
回収管理	○	×
修正の追跡	×	○
DM業務	集中化	分散化

7

## Book型の長所・短所

## 【長所】

- ・ 症例内での経過の推移(例えば臨床検査値など)が容易
- ・ 修正への対応が容易
- ・ 部分的な紛失の危険性なし
- ・ 医師等が取り扱いに慣れている

## 【短所】

- ・ 段階的なSDV・モニタリングが困難
- ・ 情報収集の迅速化が困難 → 問題の再発防止が困難
- ・ DM業務の集中化

「臨床試験データマネジメント」医学書院、2004年発行、より引用・一部改定

8

## Visit型の長所・短所

## 【長所】

- ・ 情報収集の迅速化が可能
- ・ 段階的なSDV・モニタリングが可能
- ・ 情報収集の迅速化が可能 → 問題の再発防止が可能
- ・ DM業務の分散化が可能

## 【短所】

- ・ 医師等が取り扱いに不慣れ
- ・ 症例内での管理が複雑化
- ・ 経過の推移が困難
- ・ 署名・捺印などの問題
- ・ 修正への対応が複雑化
- ・ 部分的な紛失の危険性

「臨床試験データマネジメント」医学書院、2004年発行、より引用・一部改定

9

## 分冊タイプとは？

- ・ 一症例をいくつかに分割したBook型のCRF
- ・ 例えば、「前観察期間」「治験薬投与期間中」「後観察期間」などの区切りごとで分割
- ・ Book型の改良型であるといえる
- ・ 長期に渡る臨床試験で利用

「臨床試験データマネジメント」医学書院、2004年発行、より引用・一部改定

10

## CRFの作成手順

- ・ 収集するデータの項目/頻度をプロトコルより抽出
- ・ データの定義、収集の可能性を検討
- ・ CRFデザインの決定
- ・ CRFの作成
- ・ CRF、プロトコル、データベースの整合性確認
- ・ 記入テストなど、フォームの最終レビュー

「臨床試験データマネジメント」医学書院、2004年発行、より引用・一部改定

11

## CRF作成時の要検討事項

- ・ 回答欄の形式
  - 自由記載？選択肢？
- ・ 選択肢のコード検討
- ・ 複数回答の可否
- ・ 選択肢やチェックボックスの項目の名称や順番
- ・ 分岐型の質問形式とするか否か
- ・ レイアウト(カラムの位置、サイズ)
- ・ 帳票類の貼付の許容

「臨床試験データマネジメント」医学書院、2004年発行、より引用・一部改定

12

CRF作成時の注意事項  
-日付-

「 年 月 日」  
「200 年 月 日」

- ▶西暦と和暦の混在を極力排除
- ▶月日までのデータが必須(例えば治験薬投与状況)と、年単位で十分なデータ(例えば既往歴など)の区別化

13

CRF作成時の注意事項  
-数値-

桁数の指定

(□□. □) (\_\_\_\_. \_\_\_\_)

身長 : \_\_\_\_cm  
(小数点以下四捨五入)

14

CRF作成時の注意事項  
-選択肢-

Cytology of Peritoneal or Ascitic Fluids

(select one)

- Negative
- Suspicious
- Positive
- Not Done
- Unavailable

15

CRF作成時の注意事項  
-選択肢-

Cytology of Peritoneal or Ascitic Fluids:

1. Negative
2. Suspicious
3. Positive
4. Not Done
5. Unavailable

16

CRF作成時の注意事項  
-選択肢 デザイン-

本疾患に対する前治療の有無

あり  なし  
→ 前治療の内容( )

本疾患に対する前治療の有無

なし  あり → ( )

17

分岐型の質問形式

・試験の中止理由 (select one)

- 病気の進行 ⇒ 効果判定CRFへ
- 有害事象
  - 規定の投与延期期間を越えても回復せず
    - ⇒  好中球数  血小板数  血清クレアチニン値  その他
    - 最低の規定投与量となっても減量規準に該当
      - ⇒  好中球数  血小板数  血清クレアチニン値  その他
  - その他 ⇒ ( )
- 患者希望
- 死亡
- その他

18



併用薬					
薬剤名	用法	投与量	単位	期間	使用理由
				~	

併用薬					
薬剤名	用法	投与量	単位	期間	使用理由
ホルレン	1日1~2 回服用	25/回	mg	2006年頃 ~ 現在	腰痛
ジクロフェ ナトリウム	経口	25~50 mg/day	錠	2006年5月15日~ 2008年3月5日	疼痛
				~	
				~	

併用薬					
薬剤名 (一般名)	用法	1日投 与量	単位	期間	使用理由
	<input type="checkbox"/> 内服 <input type="checkbox"/> 静注 <input type="checkbox"/> 筋注 <input type="checkbox"/> その他 ( )			<input type="checkbox"/> 試験開始前 <input type="checkbox"/> 200 年 月 日 ~ <input type="checkbox"/> 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 継続中	<input type="checkbox"/> 有害事象 <input type="checkbox"/> 合併症治療 <input type="checkbox"/> 予防投与 <input type="checkbox"/> その他 ( )
	<input type="checkbox"/> 内服 <input type="checkbox"/> 静注 <input type="checkbox"/> 筋注 <input type="checkbox"/> その他 ( )			<input type="checkbox"/> 試験開始前 <input type="checkbox"/> 200 年 月 日 ~ <input type="checkbox"/> 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 継続中	<input type="checkbox"/> 有害事象 <input type="checkbox"/> 合併症治療 <input type="checkbox"/> 予防投与 <input type="checkbox"/> その他 ( )

併用薬					
薬剤名 (一般名)	用法	1日投 与量	単位	期間	使用理由
ジクロフェ ナトリウム	<input checked="" type="checkbox"/> 内服 <input type="checkbox"/> 静注 <input type="checkbox"/> 筋注 <input type="checkbox"/> その他 ( )	25~50	mg	<input checked="" type="checkbox"/> 試験開始前 <input type="checkbox"/> 200 年 月 日 ~ <input type="checkbox"/> 200 年 月 日 <input checked="" type="checkbox"/> 継続中	<input type="checkbox"/> 有害事象 <input checked="" type="checkbox"/> 合併症治療 <input type="checkbox"/> 予防投与 <input type="checkbox"/> その他 ( )
	<input type="checkbox"/> 内服 <input type="checkbox"/> 静注 <input type="checkbox"/> 筋注 <input type="checkbox"/> その他 ( )			<input type="checkbox"/> 試験開始前 <input type="checkbox"/> 200 年 月 日 ~ <input type="checkbox"/> 200 年 月 日 <input type="checkbox"/> 継続中	<input type="checkbox"/> 有害事象 <input type="checkbox"/> 合併症治療 <input type="checkbox"/> 予防投与 <input type="checkbox"/> その他 ( )

臨床検査値
<ul style="list-style-type: none"> <li>検査伝票の貼付について           <ul style="list-style-type: none"> <li>許容するか否か</li> <li>試験に必要な項目のみの抽出が可能か</li> </ul> </li> <li>異常有無の記載のみ、Grade記載のみ、一定期間中の最悪値の記載など、試験の目的に合わせ必要なデータを検討</li> <li>プロトコルで規定されたポイント以上の検査が行われてた場合のCRFへの記載は？</li> <li>許容外のデータのCRF記載は？</li> </ul>

有害事象
<ul style="list-style-type: none"> <li>「事象名」 MedDRAの用語や、CTCAEのTermとカルテに記載されている事象名</li> <li>高頻度に発現するであろう事象名のCRFへのプレプリント(例: 抗がん剤の「脱毛」「悪心・嘔吐」など)</li> </ul>

## CRF記載の手引き

- CRFの作成者が、何を記入して欲しいと考えているのかを明確にする
- 記入者が困惑しそうな問題点は、あえて「記載の手引き」でナビゲート
  - 試験薬剤投与状況：休薬があった場合、未記載とするのか、「0mg」とするのか
  - 併用薬：薬剤名は商品名か一般名か、投与量は1回量か1日量か、外用剤も記載は必要か
  - 有害事象：同一の有害事象が複数回発現した場合の記載ルール

25

## 修正履歴用紙(CLF)

- DCF (Data Clarification Form)
- DCF (Data Correction Form)
- CLF (Correction Log Form)
- Query  
CRF回収後の追加/修正情報を記載  
CRFの一部として扱われる

修正箇所・修正時期が明確  
(CRF上の修正が度重なると、取り消し線、印影、日付などが重なり、判別が難しくなる)

26

## CRFの今後

- 製薬企業/試験によってCRFの形態、記入ルール、記入すべき内容が異なる

↓  
標準化

## ◆ CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium)

- ▶ 業界内標準を提案
- ▶ 電子データの標準化
- ▶ 今後、CRF、記入ルールの標準化まで
- ▶ FDA申請の際の標準フォーマット

27

## EDC

## Electronic Data Capture



CRF

電子データ

28



電子データ

WEB/  
専用回線

データセンター

29

## EDC

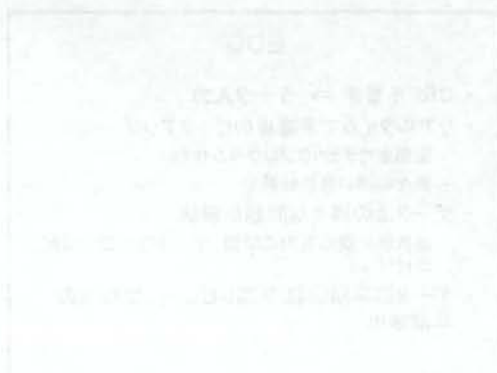
- CRF手書き ⇒ データ入力
- リアルタイムで矛盾点のピックアップ
  - 画面上でチェックプログラム作動
  - 後々の問い合わせ減少
- データ上の様々な問題が解決
  - 選択肢の複数選択の問題、データの桁数の問題、日付けなど
- データの早期回収/早期レビュー、問題点の早期抽出

30

### EDC導入に際して

- システム導入のコスト
- EDC立ち上げの準備期間
- 施設での受け入れ(コンピュータ、インターネット環境)
- システム使用のためのトレーニング
- 電子カルテとの連動  
(より効率的で正確なデータの入手)

11





## DM業務とその役割

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

## 講義の目的および対象

- データマネジメント(以下、DMとする)の最も基礎となるDM業務の全体的な概念や役割を知ること
  - DM業務とは何か?
  - DM業務の役割とは何か?
- 主に、大学や病院のデータセンターにおける初級データマネージャーが対象
  - およそ経験が3年未満

## 臨床試験の種類

- 臨床研究
  - 医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、もの(個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。)をいう。  
臨床研究に関する倫理指針
- 治験
  - 当該治療薬の有効性と安全性を確認する
  - 治療薬の承認申請が目的
  - 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)

## 臨床試験の品質 ～2段階の切り口

- 臨床試験そのものが適切に計画実施されること
  - 臨床試験の品質
- 臨床試験データが適切に集計・解析されること
  - 臨床試験データの品質



## DM業務の目的

- 臨床試験データの品質保証
  - 臨床試験の実施に際し、正確なデータを収集し、そのデータの品質を保証する
  - 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



## DM業務とは何か?(1-1)

- データの品質保証
  - 臨床試験のデータを計画的に収集し、データの品質管理を行い、最終的にデータの品質保証を行う業務
    - データは、正しく収集・入力が行われているか?
    - 試験全体の目的に合致しているか?
    - 解析計画に合致しているか?
- スピード(スケジュール)
- コスト

## DM業務とは何か？(1-2)

- データが入っていればなんとかなる？
- 大きな間違い！
  - 日付データを集計したい
    - 「1年ごち」の入力法は？
    - 部分日付を許容するのか？
  - スコア化したデータで解析したい
    - そのスコアはバリデートされていますか？
  - ステロイド剤の用量で層別解析したい
    - どれがステロイド？
    - プレドニン換算では？
    - 服用開始日、服用終了日のデータは？
    - 服用率のデータは収集していますか？



高橋 謙一 医療データ分析の基礎と応用

7

## DM業務とは何か？(2)

- データの品質管理
- スピード(スケジュール)
  - データベースロック期限
    - Final Draft ProtocolからFPI (First Patient In)までの日数
    - LPO (Last Patient Out)からDBL (Data Base Lock)までの日数
  - プロセスごとの規定日数
  - 進捗管理
    - 症例エントリー、入力、クエリー解決など
- コスト

高橋 謙一 医療データ分析の基礎と応用

8

## DM業務とは何か？(3)

- データの品質管理
- スピード(スケジュール)
- コスト
  - 予算の制限
    - 研究費・開発予算
  - 人的リソースの制限
    - ヘッドカウント、経験者の確保
  - スペースの制限
    - 資料保管、保存期間、安定性、セキュリティなど

高橋 謙一 医療データ分析の基礎と応用

9

## DM業務とは何か？(4)

- 3つの要素が互いに影響あっている
  - データの品質管理
  - スピード(スケジュール)
  - コスト
- データ品質をやみくもに向上させると・・・
  - 当然コストが上昇
  - スケジュールにも影響の可能性
  - バランスが大事！



高橋 謙一 医療データ分析の基礎と応用

10

## DMと料理の共通点？

- レストランでの料理の仕込みに似ている！
- 注意していること
  - 事前の打ち合わせ
  - 食材の品質は良いか
  - 必要な食材が揃っているか
    - 目的に達しているか
  - 味は店の基準を満たしているか
  - お客様に10分以内で出せるか
  - 費用は予算内か
  - 事前に準備することは万全に行き届いているか
  - もっと良いプロセスはないか

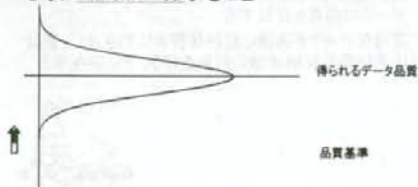


高橋 謙一 医療データ分析の基礎と応用

11

## 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



高橋 謙一 医療データ分析の基礎と応用

12



## 品質保証 (Q) (1)

- 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が保証されること

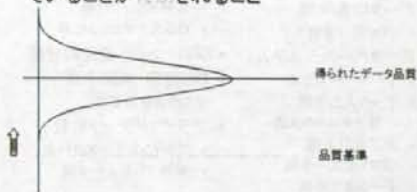


図10 品質保証のイメージ

11

## 品質保証 (Q) (2)

- 予め決められたプロセスに従って、業務が行われ、かつ品質基準を満たしていることを確認
  - 品質基準を満たしているからと言って、高品質とは限らない
  - エラーがある場合は、どのように対処したかが大事
    - 記録を必ずとる
    - 隠すのは最悪
  - 品質保証を行うために品質管理を行っている
- DMが実施
  - 試験終了時まで、監査担当者ではない

図11 品質保証のイメージ

12

## DMの顧客

- ISO9000
  - 顧客満足度
  - 監査は、顧客に代わって品質保証を行うこと
  - 監査のタイミング
- 臨床試験データの顧客
  - 統計解析者
  - 臨床家、研究者
    - 現場の医師
    - 患者
  - 規制当局



図12 DMの顧客

13

## 治験と臨床研究のDM

- 治験
  - 製薬会社：データの質、量、スピードともに最高レベル
    - GCP
- 病院、アカデミアのデータセンターには製薬会社のような人的・金銭的リソースがない
  - 求められるデータの質やスピード、データ量ともに製薬会社の治験には遠く及ばない
    - 製薬会社と同じように考えては破たん
    - 現実的な分析とバランス感覚が大切



図13 治験と臨床研究のDM

14

## 標準化されたプロセス

- 品質管理を行うためには、プロセス管理が必須
  - 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
- 必要なのは、誰がやっても品質が品質基準を下回らないことが確保される手順
  - “匠の技”ではない
  - 第三者に示すことができることがポイント

図14 標準化されたプロセス

15

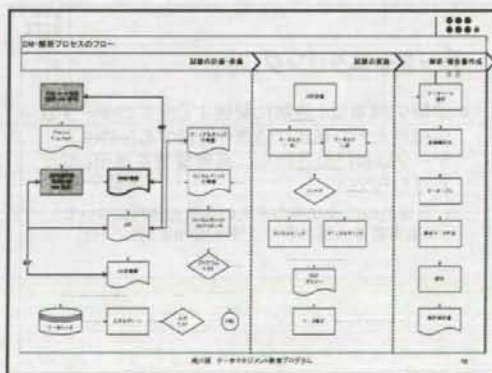


図15 DM 標準プロセスフロー

16

## DM計画書(1)

- 品質基準を決する
  - 各段階のプロセス内容を決定する
    - 様々な手段から適切な手法を選択する
    - 各試験に応じた条件を指定する
  - 品質管理の方法
    - チェックの責任、手法、タイミング
  - 標準プロセスとは異なるstudy specificなプロセスや手法

表11 臨床試験におけるDM計画書の構成要素

20

## DM計画書(2)

## 内容の一例

- 症例登録手順
- データ収集手順
  - CRF回収手順
- データベースシステム
  - データベース定義
  - データ入力手順
    - 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
- チェック仕様書
  - 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
  - DB固定の条件
- ブラインドデータ取扱い
  - ブラインドデータの特典
  - 盲検下レビュー手順

表12 臨床試験におけるDM計画書の構成要素

21

## DM計画書(3)

## 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
  - ブラインドの有無



表13 臨床試験におけるDM計画書の構成要素

21

## データモニタリング(1)

- 試験実施中、事前の計画に従い随時行う点検をいう
  - プロセスそのもの
  - データクリーニングプロセス
  - データクリーニングプロセスの拡張
    - 症例毎のCRFレビューでは抽出困難な系統的エラーの検出、プロセス(システム)の欠陥の検出などを目的として実施する
      - 粗集計、散布図、ボックスプロット
      - データの修正理由
      - 抜き取り調査など

表14 臨床試験におけるDM計画書の構成要素

22

## データモニタリング(2)

- 治験依頼者は、治験に関連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、データ取扱いの各段階に品質管理を適用しなければならない
  - 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について(薬食審査発第0921002号平成18年9月21日)

表15 臨床試験におけるDM計画書の構成要素

22

## 各段階に...

- エラーの発生は、プロセスの各段階に起こる
- エラーチェックをプロセスの各段階で入れる必要がある
  - 必要に応じて即カイゼン!
- 試験の最後にまとめてチェックは手遅れ!
  - 早期発見!
  - 早期軌道修正!



表16 臨床試験におけるデータモニタリングのイメージ

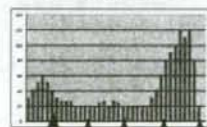


表17 臨床試験におけるデータモニタリングのイメージ

表18 臨床試験におけるDM計画書の構成要素

23

## 標準化とは？

- CRFやDB構造を共通化すること
  - 共通モジュール(例)
    - Vital Signs
    - Adverse Event
    - Demographics
    - LAB
  - 試験横断的に共通モジュールを使用し、効率化を図ることにより、データ品質の向上を目的としている

徳川薬 電子クリニカル試験管理システム

25

## 標準化の意義

- 品質管理を効率的に行う上で、非常に重要
  - 実施すべきプロセスが明確になる
  - 組織内の共通理解が得られる
  - ノウハウの蓄積、作業者の習熟による効率化、信頼性の向上が期待できる
    - データベースや、プログラムの再利用
    - 集計・解析の標準化
  - 実践的なトレーニングが可能になる
  - コスト削減を期待できる

徳川薬 電子クリニカル試験管理システム

26

## DMIに求められる知識

- 臨床試験に関する知識
- 臨床医学
  - 対象疾患に関する基礎知識
  - 臨床検査値に関する知識
  - 臨床現場に関する知識
- 生物統計に関する基礎知識
- IT (Information Technology)に関する知識
- プロジェクト・マネジメントに関する知識
- 生命倫理に関する知識

徳川薬 電子クリニカル試験管理システム

27

## DMIに必要な能力(スキル)

- 一定の基準や、ルールを構築する能力
  - 緻密さ
  - 粘り強さ
  - 論理的思考能力
- 本質を見極め、大局的なバランスをとれる能力
  - あまりに重箱の隅をつくような考え方はNG
  - Over quality
- コミュニケーション、コーディネーション能力
  - 他部門との調整能力が必要
  - 英語

徳川薬 電子クリニカル試験管理システム

28

## 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こと

徳川薬 電子クリニカル試験管理システム

29

## 参考文献

- 臨床試験データマネジメント
  - 辻井敦：医学書院
- データマネジメント概論
  - 前田 博：医学統計研究会セミナー資料(未公表)
- 「治験データの信頼性」の検討 -CDMからの提案-
  - 製薬協・統計DM部会：医薬出版センター、2003年
- 講義ノート lec9-10 臨床試験方法論-[DM/統計]-
  - 大津洋、UTOCW「臨床生命情報学(クリニカルバイオインフォマティクス)」


徳川薬 電子クリニカル試験管理システム

30



研究の信頼性

● 本物の研究ほど、最後はデータの信頼性・品質が問われる



資料2-6 データの信頼性の確保

データの信頼性

データの信頼性を確保するためのポイント

1. データの出典を確認する

2. データの収集方法を調べる

3. データの処理方法を調べる

4. データの保存方法を調べる

5. データの共有方法を調べる

データの信頼性

データの信頼性を確保するためのポイント

1. データの出典を確認する

2. データの収集方法を調べる

3. データの処理方法を調べる

4. データの保存方法を調べる

5. データの共有方法を調べる

データの信頼性

データの信頼性を確保するためのポイント

1. データの出典を確認する

2. データの収集方法を調べる

3. データの処理方法を調べる

4. データの保存方法を調べる

5. データの共有方法を調べる

データの信頼性

データの信頼性を確保するためのポイント

1. データの出典を確認する

2. データの収集方法を調べる

3. データの処理方法を調べる

4. データの保存方法を調べる

5. データの共有方法を調べる

データの信頼性

データの信頼性を確保するためのポイント

1. データの出典を確認する

2. データの収集方法を調べる

3. データの処理方法を調べる

4. データの保存方法を調べる

5. データの共有方法を調べる

## 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

講演者: データマネジメント構築プログラム

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

講演者: データマネジメント構築プログラム

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?
    - その必要性と効果
  3. DM業務には、どんな項目が必要か?

Jan. 30, 2008

講演者: データマネジメント構築プログラム

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
  - 文書化することによって注力するようになった

Jan. 30, 2008

講演者: データマネジメント構築プログラム

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

JAL 2008

高田 浩一 東京大学大学院工学系研究科

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

JAL 2008

高田 浩一 東京大学大学院工学系研究科

8

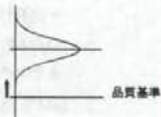
## SOP vs. DMP

### ■ 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



JAL 2008

高田 浩一 東京大学大学院工学系研究科

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



JAL 2008

高田 浩一 東京大学大学院工学系研究科

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

JAL 2008

高田 浩一 東京大学大学院工学系研究科

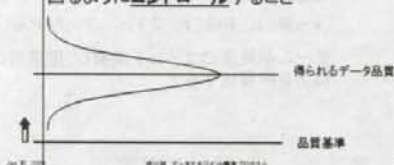
12



## 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



July 2009

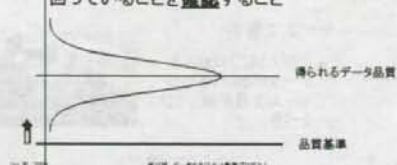
製品課 データセンターの品質管理プログラム

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



July 2009

製品課 データセンターの品質管理プログラム

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、効率が上がリ、スピードが速くなり、品質に寄与する

July 2009

製品課 データセンターの品質管理プログラム

15

## 計画書としての機能(1)

## ■ 計画書→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

July 2009

製品課 データセンターの品質管理プログラム

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

July 2009

製品課 データセンターの品質管理プログラム

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



July 2009

製品課 データセンターの品質管理プログラム

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



Jul 2008

最終版 データマネジメント標準プログラム

21

## 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

Jul 2008

最終版 データマネジメント標準プログラム

22

## 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

Jul 2008

最終版 データマネジメント標準プログラム

23

## 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

Jul 2008

最終版 データマネジメント標準プログラム

24

## 項目の一例

- |                 |                       |
|-----------------|-----------------------|
| ■ データフロー        | ■ チェック仕様書             |
| ■ データ収集手順       | - 目視チェック仕様            |
| - CRF回収手順       | - ロジカルチェック仕様          |
| ■ データベースシステム    | ■ プロトコル違反の分類          |
| - データベース定義      | ■ DB固定・解除手順           |
| ■ Annotated CRF | - DB固定の条件             |
| - データ入力手順       | ■ Data Review Meeting |
| ■ Coding        | ■ Protocol Deviation  |
| ■ 電子データの入力      | ■ ブラインドデータ取扱い         |
| - DCF発行手順       | - ブラインドデータの特定         |
| - CRFレビュー手順     | ■ Error Rate          |
| - データ修正手順       |                       |

Jul 2008

最終版 データマネジメント標準プログラム

25





## Annotated CRF 2

**[VITAL SIGNS]**


	U=VITAL, L=VITAL
1. Date of examination (yy/mm/dd)	12/01/11
2. weight	70.000 (kg)
3. Waist (upright, relaxed, umbilical region)	91.5 (cm)
4. blood pressure (systolic / diastolic)	125/80 (mmHg)
5. Pulse rate	70 (beats/min)

1. Measurement to be taken after 5 minutes supine period. Average of 2 measurements (systolic & diastolic) to be taken.

Jan. 31, 2008 表10-2 クラウド・データ管理システム 37

## 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. 31, 2008 表10-3 クラウド・データ管理システム 38

## 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)を編纂すること**  
 詳細は日本公定薬協会(MC)事務局作成の「MedDRA」利用の手引き  
 - 用語訳ガイド」を参照のこと

Jan. 31, 2008 表10-4 クラウド・データ管理システム 39

## 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. 31, 2008 表10-5 クラウド・データ管理システム 40

## 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. 31, 2008 表10-6 クラウド・データ管理システム 41

## 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
  - プロトコル遵守状況

Jan. 31, 2008 表10-7 クラウド・データ管理システム 42

## チェック仕様書の一例

		Input / Output		Validation	
項目	データ型	入力値	出力値	入力値	出力値
例	例	例	例	例	例
項目	データ型	入力値	出力値	入力値	出力値
例	例	例	例	例	例

Jan. 8, 2008 最終版 データマシンの検査プログラム 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を入力者に返して指示する
  - 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. 8, 2008 最終版 データマシンの検査プログラム 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
  - プロトコル違反
  - 有害事象
  - スケジュール管理 etc



Jan. 8, 2008 最終版 データマシンの検査プログラム 39

## プロトコル違反

- 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・時点の探否)

Jan. 8, 2008 最終版 データマシンの検査プログラム 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
- 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. 8, 2008 最終版 データマシンの検査プログラム 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. 8, 2008 最終版 データマシンの検査プログラム 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だけでなく、チーム全員のもの

Jan 30, 2008

高川博 第一学術研究所臨床データ管理プロジェクト

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, 2<sup>nd</sup> edition (2006)*

Jan 30, 2008

高川博 第一学術研究所臨床データ管理プロジェクト

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 匡輝, 医学統計研究会セミナー資料(未公表), 2006

Jan 30, 2008

高川博 第一学術研究所臨床データ管理プロジェクト

45