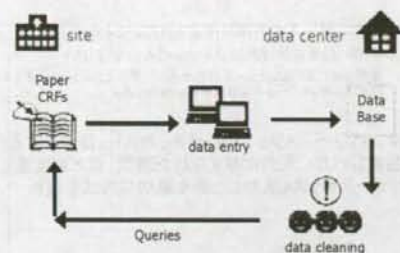


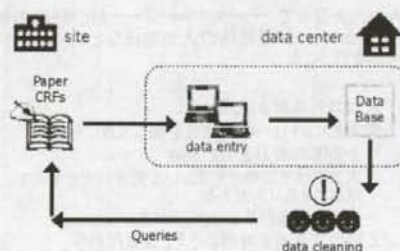
データ入力 データクリーニングとデータ修正

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
西上 昌子

本日のお話



1. データ入力(data entry)



データ入力とは

- 紙CRFによって集められたデータを電子データ化すること
 - 保管・管理
 - 集計・解析
- データ処理の根幹となる重要なステップ
 - Garbage In, Garbage Out
 - 信頼できないデータからの結果は信頼できない
- すべてのデータは患者さんの協力によるもの

データ入力の方法

ダブルエントリー

- A(入力) B(入力) → 比較 → C(不一致所確認・修正指示)
- A(入力) B(入力) → 比較 → AB or B(不一致所確認・修正)

シングルエントリー

- A(入力) ± マニュアルレビュー

データ入力の方法: 比較

- ダブルエントリー
 - 長い間、最も信頼性のある入力方法として選択されてきた
 - マンパワーも時間もかかる
- シングルエントリー
 - 手軽で時間がかからない
 - 複雑なシステムを必要としない
 - エラー発生率高 → エントリーミスに対するサポートの仕組みが必要

データ入力方法の選択

- 法規制により、入力方法が指定されているわけではない
- 人・時間・お金をかければ良いというものではない
- 優秀なマニュアルレビューが行われるシングルエントリーは、さまざまなダブルエントリーより信頼性が高い場合もある

↓

マンパワー、スタッフのレベル、コスト、目標とする品質レベル、入力に与えられた時間、などを考慮し、リソースをうまく生かした最も適切な方法を選択

資料2-8 品質管理プログラム

入力者を困らせる問題

- 判読困難な文字
 - 入力者同士で相談していい？
 - 未入力しておく？
 - 他のページの情報をもとに判断？
- 欄外記載
 - 無視？
 - ふさわしい入力欄へ入力？
- 記号・英数字
 - 半角で入力？全角で入力？
 - 略されているときは？
- 未実施のとき
 - 未記入と同じ扱い？
 - 識別できる情報を入力？

資料2-8 品質管理プログラム

データ入力マニュアル (data entry manual)

- これらの問題点は…
 - 入力の効率を落とす
 - 統一のないデータを生み、データの品質を下げる

- ↓
- データ入力マニュアルの作成
 - 予期される問題点について、予め入力時のルールを定める
 - 品質管理の観点から、欠かすことのできないもの

資料2-8 品質管理プログラム

入力前のレビュー (pre-entry review)

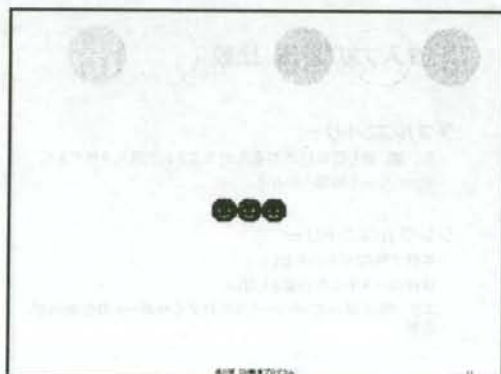
- 入力に先立って、データマネージャーがCRFの内容をレビューし、問題箇所の入力方法など、入力者へ指示を行うこと

入力の効率がよくなる
ダブルエントリーの独立性を損なう点に注意

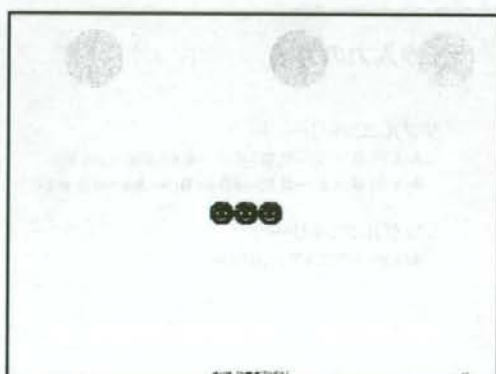
- その指示は「ひとり」の判断
- 入力者はその指示が正しいか否かにかかわらず、指示のとおり入力する
- 変更の履歴が残らないことが多い

上記の注意点を考慮のうえ、慎重に行う

資料2-8 品質管理プログラム

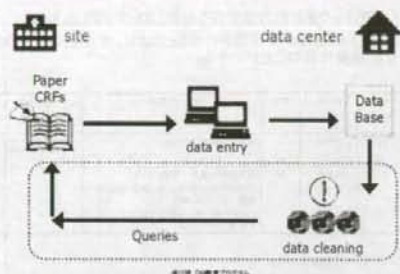


資料2-8 品質管理プログラム



資料2-8 品質管理プログラム

2. データクリーニング (data cleaning)



データクリーニングとは

- CRF上のデータエラーを検出すること
- 必要に応じて問合せを行い、正しいデータへ修正すること
- データの品質を保証するための重要なステップ
- クリーニングの早期実施は、エラーの再発防止につながる

代表的なエラーの種類

- データ未記載
 - 性別が記載されていない、検査結果が記載されていない
- 数値のハズレ値、桁数間違い
 - 体重と身長を逆に記載、単位を間違えて記載
- 項目内の不整合
 - 入院なしにチェックがあるが、入院日が書かれている
- ページ間の不整合
 - 有害事象の追責に「投与中止」と書かれているが、中止の理由として有害事象が選ばれていない
- プロトコル逸脱
 - 減量すべき有害事象が発現しているが、減量していない

データクリーニングの方法

- オートマチックレビュー
 - ロジカルチェック(エディット/論理チェック)
- マニュアルレビュー

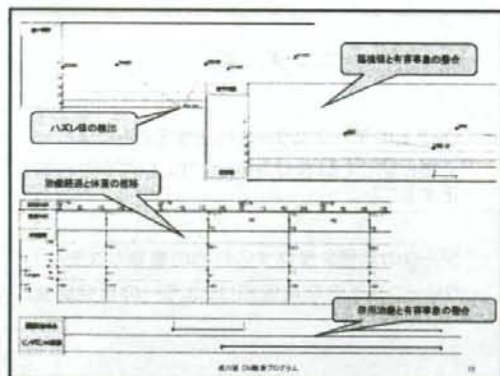
オートマチックレビュー

- 入力データを使用したコンピューターによるチェック
- 一定の法則性があるチェックに適している
 - $A \geq 3000$, $A=B$ のときC, 期間の算出
- 大量のデータ処理が可能、常に一貫性のある結果
- プログラム構築が必要
 - プログラムが正しいことの事前確認が必要
 - 人(プログラマー)・システム・準備時間を要する

マニュアルレビュー

- 人(目視)によるチェック
- 医学的知識を要する内容や、コメントデータに対するチェックに適している
- チェックに時間がかかる
- 確認者によって結果に差が出ないように注意が必要
- 症例内/症例間の問題点を検出する方法
 - グラフィカルな出力を用いたレビュー(計量値)
 - リスティングレビュー(テキストデータ)

CRF ID	CRF Name	CRF Type	CRF Status
001	CRF001	Form	Active
002	CRF002	Form	Inactive
003	CRF003	Form	Active
004	CRF004	Form	Inactive



チェックリスト(edit check specification)

- どんなチェックをどの方法で行うかをリストアップしたもの
- チェックリストを用いて確認を行うことにより、全症例のデータを一定の品質に保つことができる

ID	CRF page	項目名	方法	チェック内容	ロジック
001	2.01	合併症	L	有無が選択されている	if (合併症) != null Then 検査は選択されたはず endif
002	2.01	合併症	M	以下の例外基準に該当しない。 口息苦しい感(息苦しさ)、あるいは心臓 腫瘍)、おぼれ心拍 口呼吸 ※ CRFは検査項目は加えて、C 型検査、HIV検査など	

チェックリスト作成時の注意点

- 品質基準、試験の規模、リソース、所要時間を考慮してリストアップする
 - チェック方法(オート/マニュアル)は適切であるか?
 - オーバースペックな内容になっていないか?
- チェック内容は、誰が読んでも一意に理解できる表現で記載
 - true/false 表現系を統一
 - "妥当であるか"等、曖昧表現はできる限り避ける
 - 数値・日付関係のチェックは、正確に表現する
 - 以下(≦)、未満(<)、期間の計算(A-B>14daysのときerror)

エラーの解決方法

- データセンター内部で解決する
- 内部で解決できない疑義事項を施設へ問い合わせる(Query)

データセンター内部で解決する

- これ以上の問合せは不要であると判断できるエラー
 - QOLアンケートの欠測や不整合
 - 測定できなかった理由がコメントされている
 - モニターが施設訪問の記録から判断
- CRFの修正を行わずに、DMIによってデータの修正が可能と予め定義された疑義内容
 - self evident data corrections (SEDCs)と呼ばれる手法

Self Evident Data Corrections (SEDCs)

- 目的:施設への問合せ数を減らし、関係者の負担を軽減、効率化をはかること
- データの本質に関わらない修正で、正しい答えが明白である疑義についてのみ、DMIによる修正を許容する
- 代表的な例
 - 有無がblankで、内容が記載されているとき、「はい」を入力する
 - 前後関係から明らかに年の記載が間違っていると判断できるとき、年を修正する(主に1月)
 - 明らかな誤字・脱字を修正する
 - 略語を正式名称に読み替える
 - 男性で、妊娠の有無が"なし"を"該当せず"に修正する

SEDCsの注意点

修正可能な範囲を事前に定義・明文化すること
入力時の対応も可能(入力マニュアルに定義)

ただし、GCP準拠の場合

答申GCP8-1-11-4

…変更又は修正においては、それらが文書に記録され…治験責任医師が承認したものであることを保証…

修正履歴をとり、事後に修正内容について責任医師に承認を得なければならない

入力時の対応は避ける、または確実に修正履歴を残す

最終版 改訂版 2017年11月

21

施設へ問い合わせる(Query)

クエリー/内容確認書と呼ばれる特別な様式を用いて問合せを行うのが一般的

クエリーは、FAX、郵送、モニターによる手渡し、メールなどの手段により施設へ発行される

クエリーの原本はデータセンターへ提出され、施設ではコピーを保管してもらう(CRFと同じ)

クエリーの問合せ文面は確認事項を分かりやすく記載すること

回答を決め付けるような表現は避ける

× '60' でいいでしょうか? → ○ 不明確ですが正しい値は?

最終版 改訂版 2017年11月

22

Queryの例

最終版 改訂版 2017年11月

27

終了後の評価

試験終了後にエラーの発生状況について分析する

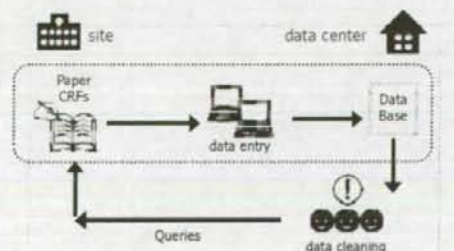
どのチェックが主にエラーとなったか
何割のエラーが内部で解決できたか
何割のエラーがサイトにクエリーとして発行されたか
どんなクエリーが解決に時間を要したか

- これらの分析結果は、次のCRF設計やチェック仕様書の作成、SEDCsの内容、施設へのトレーニング、に生かすことができる。

最終版 改訂版 2017年11月

28

3. データ修正 (data editing)



最終版 改訂版 2017年11月

29

データ修正 (data editing)

- 施設からの修正指示により、データを修正すること

データ修正の方法

シングルエントリーが一般的

修正内容を入力者以外の者が確認

修正履歴を残す

不適切な修正(改竄)が行われていないことを保証

最終版 改訂版 2017年11月

30

データ修正の方法

CRF原本を修正する方法

従来のBookタイプCRFで多く用いられた
訂正箇所にて訂正線、署名/捺印、訂正日、訂正理由
訂正箇所の判別・追跡が困難

CRF原本を修正しない方法

修正記録用紙を用いる
Correction log form: CLF
Data clarification form: DCF
修正履歴の把握が容易
管理が煩雑
最新CRFデータの把握が困難



改訂版 臨床研究ガイドライン

25

修正記録用紙の例

修正記録用紙 (Data Clarification Form)

修正ID	修正日時	修正者	修正理由

修正箇所

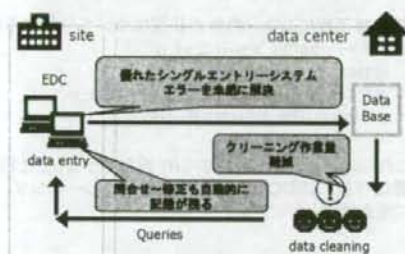
修正箇所	修正前	修正後	修正理由

Query一掃表

改訂版 臨床研究ガイドライン

26

EDC (Electronic Data Capture)



改訂版 臨床研究ガイドライン

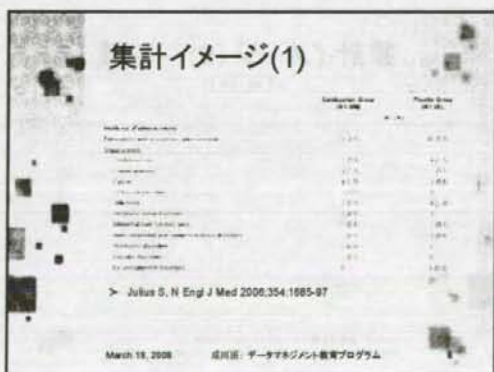
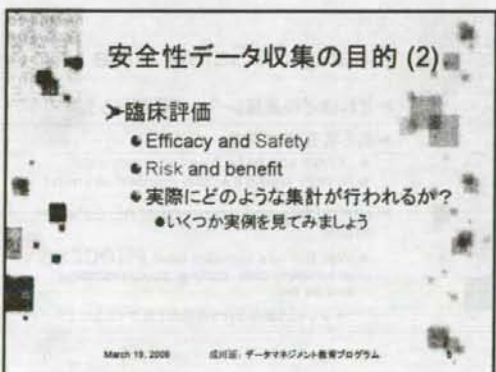
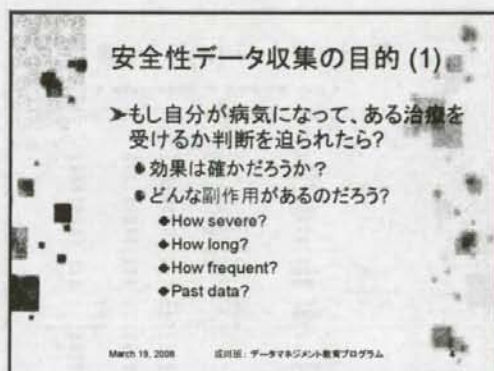
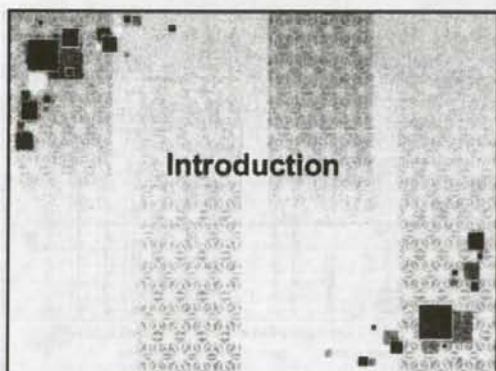
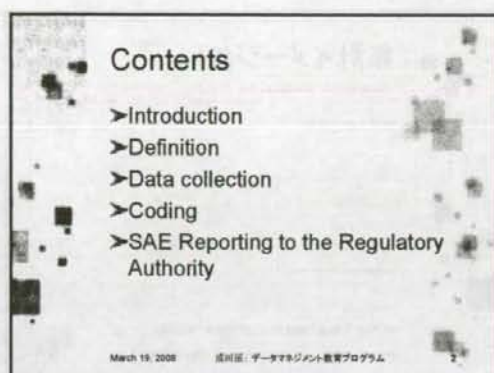
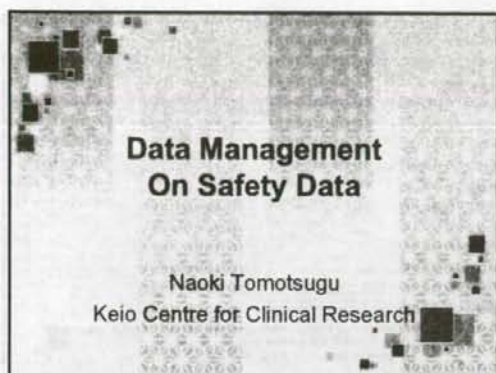
27

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

改訂版 臨床研究ガイドライン

28



Quality on Safety Data (2)

▶常に念頭に置くこと

- 顧客が誰であるか
- その顧客は何を望んでいるか

▶品質保証は顧客の満足を実現しないと意味を成さない

- 最終的に何が目的であるかを見失わないこと

March 19, 2008

成川正、データマネジメント教育プログラム

11

Definition of AE

有害事象の定義

▶「有害事象」とは、治験薬又は製造販売後臨床試験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候(臨床検査値の異常を含む。)をいい、当該治験薬又は当該製造販売後臨床試験薬との因果関係の有無は問わない

- 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0921001号;平成18年9月21日)

▶風邪?転倒?自殺?交通事故?

March 19, 2008

成川正、データマネジメント教育プログラム

11

重篤な有害事象の定義(1)

①死亡に至るもの

②生命を脅かすもの

③「ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において患者の死の危険にさらされている条件をいい、仮に1ヶ月未満であれば死亡を恐らしたもたない(1ヶ月未満ではない)」

④治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの

⑤永続的又は断片的障害・機能不全に陥るもの

⑥先天性異常・先天性異常を誘発するもの

⑦予後が医学的に重要な状態に判断される事象又は死亡

承認後の安全性情報の取扱い:

緊急報告のための用語の定義と報告の基準について

(薬食安発0328007号;平成17年3月28日)

March 19, 2008

成川正、データマネジメント教育プログラム

11

重篤な有害事象の定義(2)

①「本条において、死亡に生命を脅かしたり死に至るべくも、患者を危篤にさらすおそれがあるため、又は上記の定義に当てはめられているような結果に至らないように処置の必要性となるような重要な医学的事象は事象であるを判断すべきであり、そのような状態がいつについては医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある。このような事象の例として、急性呼吸不全又は窒息(呼吸器中絶を必要とする)、アレルギー性気管支炎、入院、はげらぬいもの、外科的処置又は治療を必要とした場合、臓器保存等又は後遺症が挙げられる。

承認後の安全性情報の取扱い:

緊急報告のための用語の定義と報告の基準について

(薬食安発0328007号;平成17年3月28日)

March 19, 2008

成川正、データマネジメント教育プログラム

11

重篤な有害事象の定義(3)

①「重篤な有害事象とは副作用として、患者が投与された(臨床薬にかかわらず)薬に起因したあらゆる好ましくない有害事象のことであり、GIVのものも含まれる」

② 死亡に至るもの

③ 生命を脅かすもの

④ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの

⑤ 永続的又は断片的障害・機能不全に陥るもの

⑥ 先天性異常を誘発するもの

⑦「重症」という言葉は、ある特定の事象の場(「厳しき」)を表現するために使われることか、あるいは「重症」の程度が程度(「重症」)中等度(「中等度」)軽度(「軽度」)の程度(「軽度」)に分類されることを指す。重症は「重症」と表現ではない。「重症」は、患者の生命または健康を危険にさらす事象に属する重篤な事象の程度または有害事象に基づいて決定される。重症は「重症」ではないが、重症の程度を決定する可能性がある。

●治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて(薬審第227号;平成7年3月20日)

March 19, 2008

成川正、データマネジメント教育プログラム

11

非重篤の有害事象

- ▶ 非重篤の場合も注意が必要
 - 担当医師が「非重篤」という認識であったとしても、規制上は「重篤」となる可能性がある
 - 安全性部門との連携による適切な評価が必要

March 19, 2008 成川 証: データマネジメント教育プログラム 11

Data Collection

症例報告書 (CRF: Case Report Forms)

- ▶ Single AE per one page
 - 終了したのから回収できる
 - 断片的な経過では不向き
- ▶ Multiple AEs per one page
 - Cumulative Style
 - 欠点もあるが、情報をまとめることができる
 - 時期ごとの分冊型(半年程度)
- ▶ SAE
 - Combined type
 - ◆ Is this a serious adverse event?
 - Completely separate type

March 19, 2008 成川 証: データマネジメント教育プログラム 11

データ収集項目

- ▶ 有害事象発現の有無
- ▶ 有害事象名
 - 疾患名
 - 症状または徴候
- ▶ 開始日 (/ Time)
- ▶ 消失日 (/ Time)
- ▶ 重症度
- ▶ 転帰
- ▶ 因果関係
- ▶ コメント(因果関係に関するもの)など

March 19, 2008 成川 証: データマネジメント教育プログラム 11

有害事象の発現 (1)

- ▶ 有害事象に関する誤解
 - 治療薬と関係ない事象は有害事象ではない
 - 合併症が原因なので有害事象ではない
 - 一過性の症状なので有害事象ではない
 - 医師が有害事象としなかったため、有害事象ではない(モニターの責任放棄)
- ▶ 有害事象の定義を原則とした上で、CRFに収集すべき事象の範囲を具体的に決め、ルール(チームで共通した見解)をプロトコールに記載すべき

March 19, 2008 成川 証: データマネジメント教育プログラム 11

有害事象の発現 (2)

- ▶ 原疾患の悪化
 - 定義上は有害事象であるが...
 - 対象疾患の病状変化を有効性評価のために観察している場合は、有害事象の対象外とプロトコールに規定することは可能
 - ◆ ただし、通常の予想範囲を超えるような場合には、やはり有害事象としてあげるべき
 - ◆ 安定狭心症が不安定化した場合など

March 19, 2008 成川 証: データマネジメント教育プログラム 11

有害事象の発現 (3)

- ▶ 試験開始前からわずかに悪化
 - ◆ 38°Cから38.1°C?
 - ◆ もともと消長を繰り返していた症状が、試験開始時にはたまたま現れていなかった場合は?
- ▶ 医師の医学的判断を得た上で、「試験開始前の状態から変動幅が明らかに変化したり、予測される範囲を超えた場合に有害事象とする」という規定をプロトコールに加えることは可能

March 19, 2008

成川正: データマネジメント教育プログラム

24

有害事象の発現 (4)

- ▶ 試験終了後に発現した場合
 - ◆ 有害事象の観察期間は、プロトコールに必ず規定しておく
 - ◆ 永遠に追跡するのは非現実的
- ▶ 投与終了後、一定期間継続観察するというケースをよくみかける
 - ◆ 消失半減期、これまでの所見、有効性を判定するために必要な後観察期間などを考慮して決定するとうい

March 19, 2008

成川正: データマネジメント教育プログラム

24

有害事象の発現 (5)

- ▶ 観察期のプラセボ服用時の発現
 - ◆ プラセボと言えども、「治験薬」という考えに基づき、観察期から有害事象を調査することは欧米で一般的
 - ◆ 一方、対照薬のある試験では、比較の対象が対照薬であることから、観察期の有害事象はとらないという考え方もある
 - ◆ 参考) 観察期と治療期を比較する場合

March 19, 2008

成川正: データマネジメント教育プログラム

24

有害事象名 (1)

- ▶ 疾患名? 症状名?
- ▶ 咳、熱を症状としてもつ感冒を考えると
 - ◆ 医師の主観によって、様々な記載法が予想される
 - ◆ 咳、熱
 - ◆ 感冒
 - ◆ 咳、熱、感冒
- ▶ CRF記入マニュアルに記載法を定める必要がある
- ▶ 可能であれば、医師の判断を以って、「疾患名」にまとめるのが一般的

March 19, 2008

成川正: データマネジメント教育プログラム

24

有害事象名 (2)

- ▶ AST増加は有害事象?
- ▶ 可能であれば、医師の判断を以って、「肝機能障害」などの「疾患名」にまとめるのが一般的
 - ◆ SOC: 肝胆道系障害
- ▶ 疾患の特定が難しいものは、検査値の異常 (AST増加 (AST increased)) として報告する
 - ◆ SOC: 臨床検査

March 19, 2008

成川正: データマネジメント教育プログラム

24

基準値の考え方

- ▶ 正常値、異常値ではない
- ▶ 測定ラボのもつ健康成人のデータを基にして算出している
 - ◆ 平均値 $\pm 2\sigma$
 - ◆ 試薬、測定方法、測定機器によって異なる
- ▶ 基準となる幅に入っているか、外れているかを意味している
- ▶ 即、有害事象を示すという事にはならない

March 19, 2008

成川正: データマネジメント教育プログラム

24

有害事象名 (3)

- 異常変動は有害事象？
- 臨床検査値の上昇
 - それが有害事象に該当するかは医学的
判断が必要
 - 一定以上の変動率を示したものを全て
抽出し、医師に確認する
 - 「基準値上限の2倍を超えている」など

March 19, 2008 成川 匠：データマネジメント教育プログラム

31

重症度 (1)

- 軽度(mild)
 - 徴候や症状を認めるが日常の活動に支
障なし
- 中等度(moderate)
 - 日常の活動に支障あり
- 高度(severe)
 - 作業や日常の活動が不可能

March 19, 2008 成川 匠：データマネジメント教育プログラム

32

重症度 (2)

- CTCAEv3.0日本語訳JCOG/JSCO版
 - Common Terminology Criteria for
Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)
 - 解説と指針 v1.0
 - <http://www.jcog.jp/>
 - がん領域では、有害事象の重症度分類
の標準となっている

March 19, 2008 成川 匠：データマネジメント教育プログラム

33

重症度 (3)

CTCAEv3.0日本語訳JCOG/JSCO版

Grade	Definition	Example
Grade 1	軽度の有害事象	軽度の嘔吐、軽度の下痢、軽度の発熱、軽度の頭痛
Grade 2	中等度の有害事象	中等度の嘔吐、中等度の下痢、中等度の発熱、中等度の頭痛
Grade 3	高度の有害事象	高度の嘔吐、高度の下痢、高度の発熱、高度の頭痛
Grade 4	致死性の有害事象	致死性の嘔吐、致死性の下痢、致死性の発熱、致死性の頭痛
Grade 5	死亡	死亡

March 19, 2008 成川 匠：データマネジメント教育プログラム

34

重症度 (4)

CTCAEv3.0日本語訳JCOG/JSCO版

➢Grade

Grade 0: 軽微な有害事象、または認められない

Grade 0 正常

●治療の副作用がない、または軽微な副作用

Grade 1 軽度の有害事象

●軽微な副作用、軽微な痛み、軽微な発熱、軽微な頭痛

Grade 2 中等度の有害事象

●中等度の副作用、中等度の痛み、中等度の発熱、中等度の頭痛

Grade 3 高度の有害事象

●中等度の副作用、中等度の痛み、中等度の発熱、中等度の頭痛

Grade 4 致死性の有害事象

●中等度の副作用、中等度の痛み、中等度の発熱、中等度の頭痛

Grade 5 死亡

●死亡

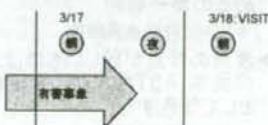
March 19, 2008 成川 匠：データマネジメント教育プログラム

35

発現日・消失日 (1)

➢回復日のズレ？

- 実際に回復した日
- 回復したことが医師によって確認された日



回復: 有害事象の消失、または被験者検査前の状態に回復したと

March 19, 2008 成川 匠：データマネジメント教育プログラム

36

発現日・消失日 (2)

➤断続的な事象

◆現実的なのはどちら？

- ◆1回1回の発現ごとに有害事象として報告する
- ◆同じ原因による事象が繰り返し発現する場合は、まとめて1件として報告する



March 19, 2008 成川 謙一 データマネジメント教育プログラム 37

転帰

➤どの時点で転帰の確認を記入するか

- ◆試験中に回復すれば問題ないが...
- ◆試験終了時点で未回復の場合、いつまで調査を続けるべきか

➤フォローアップ期間を設定する

- ◆なお未回復の場合は、責任医師に追跡の必要性を確認し、必要性なしと判断されれば追跡を打ち切る
- ◆回復が見込めない場合や、非常に長期間の場合は、回復まで追跡するのではなく、医学的な判断に基づき、安定した状態まで調査する

March 19, 2008 成川 謙一 データマネジメント教育プログラム 38

因果関係

様々な分類法がありますが...

因果関係	あり	なし
明らか	明らかにあり	明らかにあり
あり	多分あり	多分あり
	可能性あり	ないとは言えない
なし	なし	あるとは思われない
	なし	なし

「なし」以外はすべて副作用として扱われる

March 19, 2008 成川 謙一 データマネジメント教育プログラム 39

Coding

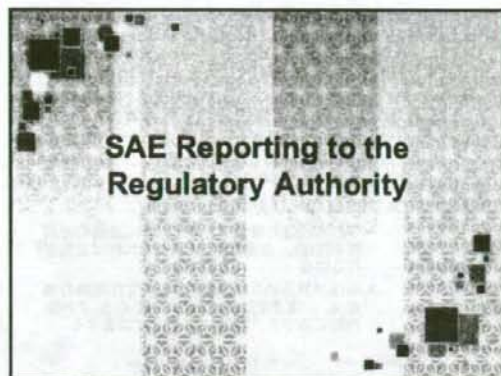
Coding

➤MedDRA

- ◆ICHで開発された医学用語集で、日本国内をはじめ欧米でも医薬品規制の場で広く利用されている(1年に2回更新)
 - ◆MSSO (Maintenance and Support Services Organization) で国際的に維持管理されている
 - ◆MedDRAの日本語版はMedDRAJと呼ばれる
 - ◆JMO (Japanese Maintenance Organization) はMSSOのパートナー
 - ◆各種セミナーが開催されている
 - ◆http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/jhp/index.php

March 19, 2008 成川 謙一 データマネジメント教育プログラム 41

March 19, 2008 成川 謙一 データマネジメント教育プログラム 42



規制当局への報告(治験)

- 薬事法第80条の2第6項
- 薬事法施行規則273条

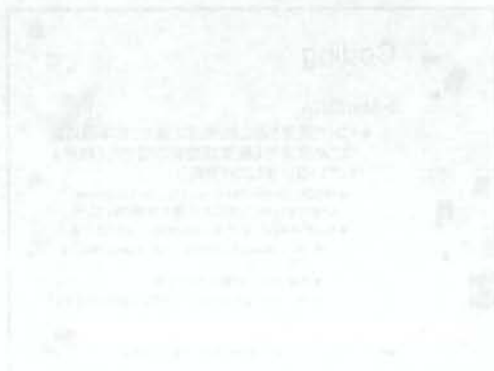
7日	未知の死亡又は死亡のおそれのある症例
15日	未知の重篤な症例 既知の死亡又は死亡のおそれのある症例 措置報告 研究報告

March 19, 2008 成田証：データマネジメント教育プログラム 44

参考文献

- 臨床試験の質向上を目指した Clinical Data Management
 - 情報技術協会, 2002
- Practical Guide to Clinical Data Management
 - Susanne Prokscha, 2007

March 19, 2008 成田証：データマネジメント教育プログラム 45



品質保証・品質管理

— 研究データの質を考える —

国立循環器病センター臨床研究センター
高田 景子

内容

1. 臨床研究の質
ISOの考え方
2. データマネジメントの品質管理、品質保証を
研究の進行とともに考える
3. 質を高めるためには
4. データセンターの例

1. 臨床研究の質

- 臨床研究は研究目的を達成するために実施
 - 」 臨床的な疑問の解決
 - 」 薬剤の有効性、安全性の確認
- ↓
- 目的にあう研究計画
 - 適切に実施しデータを収集
 - 評価できる形にして解析、評価
- } ・各段階のあり方
・全体のあり方
・そのもの

ISOの考え方

- 国際標準化機構(ISO)の9000シリーズ
 - 」 品質マネジメントシステムの国際規格
 - 」 「物」ではなく「仕組み」の規格
 - 」 顧客の満足を得ることをねらい
 - 」 プロセスの明確化、文書化、文書に基づく業務、記録が基本
- この考えでデータマネジメントを捉えてみると

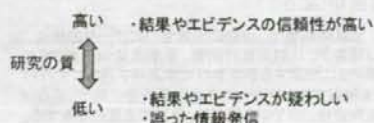
臨床研究の質とISO

- ISOでのQuality:
製品やサービスの特性が、顧客のニーズや期待を満たす程度

→ 臨床研究においては

患者、社会などからのニーズや期待に、データの確実性や信頼性を伴って応じる程度

研究の質と研究の結果



- ・いかにバイアスを減らすか
 - ・適切なエビデンス: 社会、協力者に対する責任
 - ・品質の保証の必要
- 保証するとは?

品質保証

- Quality Assurance (QA)
- あらかじめ設定しておいた品質基準を超していることが確認されること
- 研究の始まる前に基準をきめておく
- 決められた手順で業務が行われているか、プロセスの確認
- ISOでは:品質に関する要件が満たされるという確信を与えることに焦点を合せた品質マネジメントの一部

品質保証

- ・ 最初の基準が低くても保証はできる
- ・ 必ずしも高品質ではない
- 基準
 - ・ 将来、研究データを利用する人が許容できるレベル
 - ・ 研究内容や評価項目によって異なってよい

品質保証の全体

- 最終的な結果のみならず、研究の最初から最後までプロセス管理
 - ┆ 品質管理
それぞれのプロセスで —DMが主体的に行うエラーを減らすように管理
 - ┆ 監査
体系的かつ独立に検証する業務

品質管理

- Quality Control (QC)
- 得られる研究データの質を目標の品質に経済的に妥当な範囲でできるだけ近づけ、そのばらつきが一定の範囲に収まるように管理すること
- 品質保証のひとつ
- ISOでは:製品やサービスがニーズや期待を満たすことに焦点をあわせた品質マネジメントの一部

妥当な範囲

治験では答申GCP

- 8-1-1-1 治験依頼者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びに本基準を遵守して行われることを保証するために、標準業務手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する。
- 8-1-1-3 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。

妥当な範囲

臨床研究では統一した基準がないので

- 研究のタイプ、相、内容によって設定
 - ┆ 観察研究
 - ┆ 介入研究(探索的、検証的)
- 評価項目によって設定
 - ┆ 主要評価項目
 - ┆ 副次的評価項目
 - ┆ その他の項目

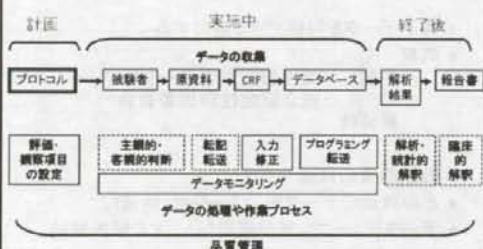
DMの役割、重要性

- 品質管理を主体的に行い、品質保証を支える
- 臨床研究の中で、形としてあらわれてくるデータを扱っているDMの役割は大きい
- 解析でバイアスを考慮する方法はあるが、できるかぎり計画、実施段階で減らす工夫
 - 1つの研究の進行の中で考える

2. 研究の進行とデータマネジメント

- 研究の計画→実施→終了
特にデータマネジメントが関与する部分に注目
- 品質管理の観点からみても
- エラーの発生する原因を特定し
バイアスを発生段階で抑える工夫をする

研究の進行、データの収集と処理



西暦 1994 (17) 頁 第12-1 (改訂、西暦 2006 (17) 頁 第18号 第1号 第1号 第1号 第1号)

プロトコルの計画

- 研究目的を達成するために
本当に必要な項目を設定しているか
 - 主要評価項目、副次的評価項目
 - 要因となる項目、介入状況の項目など
- 評価項目を把握するために
適切に観察・検査項目、スケジュールが設定されているか
- (それらが適切にCRFにセットされているか)

計画が大事

- ・ 計画が適切でないと後で多大な労力
 - ・ イベントの発生時期が捉えられていなかった
 - ・ 有害事象の重篤度欄がなかった
 - ・ 服薬状況の確認欄がなかった
 - ・ 検査方法の変更
- ・ 研究途中にCRFの改訂、DBの改訂、
すでに進んでいる症例の情報取り直し、
改訂版の周知徹底

プロトコル→被験者→原資料

- 原資料: カルテ、検査報告書、アンケート用紙など
- DM担当者は直接関与しないが
主観的・客観的判断が誤っていないかを
CRFや入力データから確認し、
フィードバック

品質を測る尺度

- エラー率
= エラー数 / データ項目数またはフィールド数
- サンプル数、分母の特定により定義が異なるので、研究やデータセンターを超えて評価するのは注意
- 定期的に評価することが大切

24

品質の管理

- データマネジメント計画書で基準を決めておく
 - ┆ 一連の作業を明確に記したもの
 - ┆ 研究ごとに作成
- 品質を測る尺度も参考に
- 記録の保存
- フィードバック

これらを通じて品質の保証

25

品質の管理

- ┆ 細かく実施すれば良いものになるけれどもコスト、時間、労力が膨大
- これらとの質のバランスをとって研究にあった品質を

→ さらに質を確かなものにするには

26

3. 質を高めるために

- 1つの研究のみならず複数の研究での品質保証
- 品質保証の体制の確立
- コーディネーティングセンターやデータセンターの役割

27

品質保証の体制をつくる

- 標準業務手順書に従う
DM手順書など部門ごとの手順書
- 標準化されたデータベース
- 記録の保存
- データマネジメントの人々が大切：教育、育成
- 問題点をフィードバックして改善するしくみ
- 監査部門

28

標準化

- 複数の臨床研究のデータマネジメントを効率よく行うために
→ 標準化
- CDISC標準 (Clinical Data Interchange Standards Consortium Standards)
 - ┆ 元々、製薬会社が米FDAに申請を行う際に使用しているデータ交換標準仕様
 - ┆ 多数の臨床試験に広がりつつある

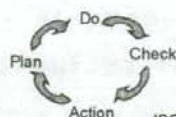
29

標準化の利点

- 効率良くなり、研究がスムーズに進む
計画段階も
実施段階も
解析段階も
- 複数の研究を統合することができる

PDCAサイクル

- 広くデータマネジメント活動の中で
問題点をフィードバックし、
より質を確かにしていく



常に見直して質の向上を

ISO9000ではPDCAサイクルによる運用が特徴

全体的な品質保証

- 組織として品質を保証する体制をつくり
- 研究ごとに
質とコスト、時間のバランスをはかって
品質管理を実施

4. データセンターの例

Duke Clinical Research Institute (DCRI)

- 1969年に循環器疾患データバンクとして設立
- その後、多領域の臨床研究をサポートする
Academic Research Organization (ARO) へ
- 多様な研究: Ph1、2、3、4、
多国間、医療機器、アウトカムリサーチ
- 各試験のスポンサー: 企業、公的機関
- スタッフ: 950名強 DM: 40名程度

ある大規模臨床試験のDM

- 循環器病疾患の治療薬
- 多国間・ランダム化・プラセボ対照・比較試験
Phase 3
- 症例数 10,500
- 施設数 約500
- EDC利用
- 試験進行中の品質管理が非常に活発！

活発な品質管理

- 論理チェック 200以上
- モニタリングレポート 1回/2週
登録内容、問い合わせ状況、
- 研究グループのミーティング 1回/週
□ 問題点のフィードバック