

セントラルDMに必要な
婦人科学入門
— 子宮体がん —

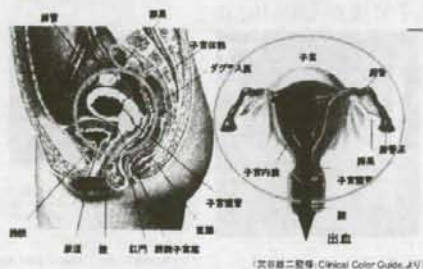
慶應義塾大学医学部
産婦人科
青木 大輔

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占める
- 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

2

子宮体がん

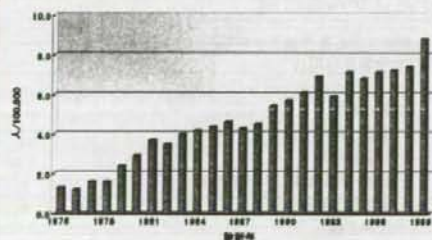


3

子宮体癌 摘出子宮

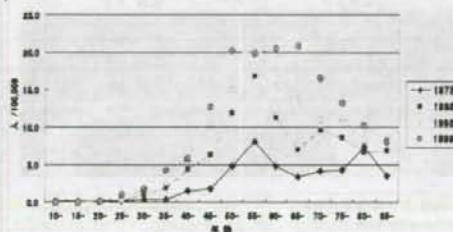
子宮体部に発生し、主に腺癌
女性ホルモンが角化に誘導
不正性器出血を認めやすい

子宮体がん罹患率の推移



厚生労働省がん動向調査による「地球がん登録」研究班

子宮体がんの年齢別罹患率の推移



厚生労働省がん動向調査による「地球がん登録」研究班

子宮体がん罹患のリスクファクター

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)
卵巣ホルモンのみ投与	(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)


ホルモン療法
ライフスタイル関連
遺伝関連

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。
 - 内臓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**
 - 子宮内臓細胞診
 - 子宮内臓組織診
 - 子宮内臓全面掃視
- 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: 経膈超音波: 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)



子宮内臓組織診

子宮体がんのMRI像




A T2強調画像
T2で高信号の子宮内臓は前癌・子宮内臓癌の存在を疑ふ。矢印部ではJunctional zoneの肥厚が認められるため、転移巣が疑われる。今後の病理診断では、T2を初めとする検査法が勧められる。

B 正常子宮内臓
子宮内臓の肥厚を認めず、Junctional zoneも厚くない。

MRIにおける筋層浸潤の判定

T2強調画像 Stage Ia T1強調、造影



内臓 (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
 - 大網生枝

子宮体がん 手術進行期分類

- | | |
|--|--|
| <p>0期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・異型内腺増殖症 <p>I期: 子宮体部に限局</p> <ul style="list-style-type: none"> 1a: 子宮内腺に限局 1b: 子宮筋層浸潤1/2以下 1c: 子宮筋層浸潤1/2を超える <p>II期: 子宮頸管浸潤あり</p> <ul style="list-style-type: none"> IIa: 頸管粘膜浸潤のみ IIb: 頸管筋層浸潤あり | <p>III期: 骨盤内浸潤</p> <ul style="list-style-type: none"> IIIa: 子宮筋層浸潤, 附属器転移, または腹水・洗浄細胞診陽性 IIIb: 転移あり IIIc: 後腹膜リンパ節転移 <p>IV期: 近接臓転移, 腹腔内転移, 遠隔転移</p> <ul style="list-style-type: none"> IVa: 膀胱・直腸浸潤あり IVb: 腹腔内臓器, 遠隔転移あり |
|--|--|

日産婦 1996, FIGO 1988

子宮体がん 再発危険因子

- | | |
|--|--|
| <p>High Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) | <p>Intermediate Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 2 筋層浸潤 (1/2以下) 頸管浸潤 <p>Low Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1 筋層浸潤無し |
|--|--|

14

子宮体がんの組織型

- ・ 頰内腺癌 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

15

組織学的分化度



Grade 1

Grade 2

Grade 3

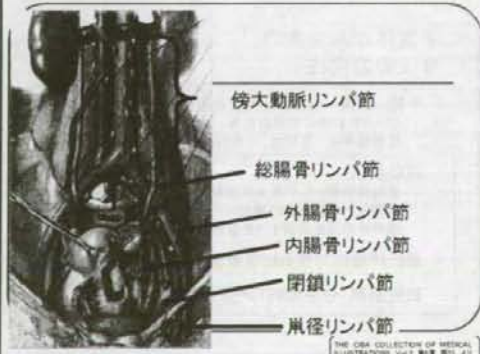
16

筋層浸潤

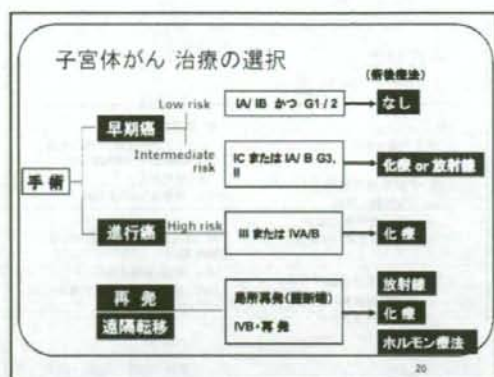
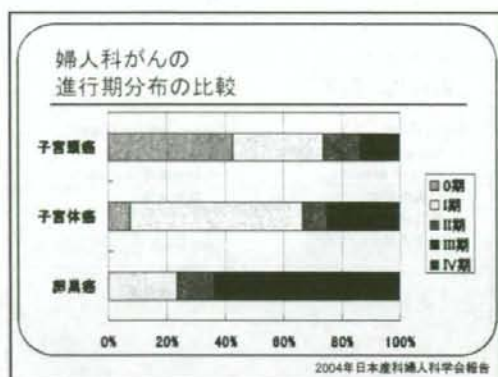


浸潤に深く関連するタンパク分解酵素の局在を示している。
筋層浸潤先端部が陽性となる。

17



THE ORG. COLLECTOR OF MEDICAL ILLUSTRATIONS, GALE 動物学 2011 21



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	58	14
Cisplatin	83	21
Carboplatin	82	28
Doxorubicin	161	28
Epirubicin	27	28
5-fluorouracil	34	21
Paclitaxel	47	38
Doxetaxel	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 (shamo matra)
放射線、ホルモン療法は許容している

	ADR	AC	AP	AT*	TAP*
RR (%)	17-22	30	34-43	43	57
PPS (mo)	3.2-7	3.9	5.3-8	6	8.3
OS (mo)	4.7-9.2	7.3	9-12.4	13.6	15.3

ADR: ドキソルビシン
AC: ドキソルビシン+シクロフォスファミド
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)
 - リンパ節転移の範囲の再考
 - 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
- 臨床試験の対応に

- ### 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期となってしまう
 - 手術、病理所見とCRFの鑑別: 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)

アカデミック・データセンターのための データマネジメント業務入門

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）

「臨床研究の実施・成果の高品質化に必須なデータマネジメント
教育プログラムの開発および普及」

平成21年3月

目次

第1章 臨床研究におけるデータマネジメントの役割	1
1.1. データマネジメントがなかったらどうなるか	1
1.2. さまざまな臨床研究	3
1.3. 品質保証	6
1.4. 各段階のプロセスにおいて	8
1.5. アカデミック・データセンターの役割	11
第2章 データマネジメント計画書	12
2.1. データマネジメント計画書とは何か	12
2.2. データマネジメント計画書の重要性	13
2.3. データマネジメント計画書における必要項目	16
第3章 CRF デザインとCRF 記入の手引き	22
3.1. CRF とは	22
3.2. CRF デザイン	24
3.3. CRF の標準化	29
3.4. CRF 記入の手引き	31
第4章 データベースシステム	33
4.1. データベースシステム	33
4.2. データベース構築の手順	36
4.3. 標準化	40
4.4. データベースの検証	42
第5章 データクリーニングの方法と要点	43
5.1. データクリーニングの種類	43
5.2. チェック仕様書	45
5.3. データクリーニングの方法	48
第6章 安全性情報の収集と管理	52
6.1. 安全性情報に関する用語と定義	52
6.2. 安全性情報の取扱いに関する規制要件	53
6.3. 安全性に関するデータの収集	53
6.4. 重篤な有害事象情報の収集	54
6.5. 医師主導治験の安全性情報管理	56
第7章 試験終了時の処理・終了後の管理	59
7.1. 試験終了までのデータマネジメント作業	59
7.2. データおよび文書の保管	62
用語集	64

緒言

平成 18 年度より厚生労働省 臨床研究基盤整備研究事業「臨床研究の実施・成果の高品質化に必須なデータマネジメント教育プログラムの開発および普及」において、データマネジメント講義および実習プログラムの開発を行ってきた。

平成 19 年 3 月に発表された「新たな治験活性化 5 ヶ年計画」でも指摘されているように、質の高い臨床研究を安定して実施し、日本から信頼性の高いエビデンスを発信するためには、臨床研究の実施のための基盤整備が急務である。

しかしながら、大学や医療機関に設置されたアカデミック・データセンターでは、依然として人材に乏しく、研修の機会も非常に限られているのが現状である。研究員間の度重なる議論を通じて、アカデミック・データセンターの状況に特化した教育テキストの作成を呼びかける声が自然と沸き起こり、本書の作成に至った。

そこで、本研究班では、セントラルデータマネジメント業務に携わる比較的経験年数の浅い担当者を対象にした教育テキストの開発を行った。本書の特徴は、次の 5 点である。

- ◆ リソースが限られたアカデミック・データセンターの状況に特化した内容であること
- ◆ 初心者に配慮した分かりやすい内容であり、かつ実践的な内容であること
- ◆ データセンターに新人が入ってきたときに実際に使用できる内容であること
- ◆ アカデミック・データセンターで業務を担当している担当者らが、実際に直面している問題点や、具体例を豊富に取り入れていること
- ◆ 実習を行う際に、参考書として使用できるよう、実習との併用使用が可能であること

本書を通じて、アカデミック・データセンターの担当者が、僅かながらでも日常の迷いを解決することができ、小さな積み重ねがやがて質の高いエビデンス発信へと繋がるならば、これほど嬉しいことはない。

謝辞

本書の作成や、実習の計画・運営にあたり、惜しみないご協力をいただいた成川衛先生や成川班研究者の諸先生方、ならびにスタッフの皆様がこの場をお借りして、心より感謝の意を表します。

第1章 臨床研究におけるデータマネジメントの役割

私たちが普段何気なく患者として接している医療の現場では、診療だけではなく、広く健康や医療に関する研究がおこなわれている。そこでは、医療に関するさまざまな疑問や未解決の課題について、臨床研究が計画・実施され、その1つ1つの小さな結果の積み重ねが今日の医療を形作っている。

これら臨床研究のデータはどのように収集され、結果を導いているのであろうか。研究計画どおりに実施されない場合や、データの収集方法が適切でなかった場合に、それらの結果を信じていることができるだろうか。言うまでもなく、データの品質が適切に管理された研究でなければ結果を信頼することはできない。データマネジメントの最大の目的は、データの品質保証を行うことである。特に臨床研究の現場では、日々の診療業務に追われる研究者をサポートし、臨床研究データの品質を管理し、ひいては臨床研究全体の質を確保する必要があり、データマネジメントの役割は非常に大きいと言える。

この章では、データマネジメントの主な目的である品質管理・品質保証とは何をすることなのかを考えていく。また、様々な臨床研究におけるデータマネジメントの役割を個々のプロセスごとに、具体例をあげて説明する。

1.1. データマネジメントがなかったらどうなるか

臨床研究の現場であっても、データマネジメントの重要性が認識されていない場合がある。とにかくデータを収集しさえすれば、すぐに結果が出ると思われていないだろうか？臨床研究において、データマネジメントがなかったら、一体どのような影響があるのか、一度考えてみるのは良い機会である。

- 解析用データの最適化

- ・ 解析に必要なデータが収集されていない場合、計画された解析が不可能となる
- ・ 次のような場合には、データの確認・修正作業や、解析用データを作成するプログラミング作業に余分な時間が必要となる
 - ・ 評価項目のデータに異なる単位のデータが入っている場合
 - ・ 変数の型（数値型、文字型）が異なっている場合
 - ・ 日付が異なる形式で入っている場合（西暦、和暦、年月日、年月、年頃、○～○年など）
 - ・ 評価項目の測定時期が規定外である場合
 - ・ 規定以上に多時点測定されている場合
 - ・ 繰り返し項目やvisit情報が適切にデータベースに設定されていない場合

- 解析結果の信頼性

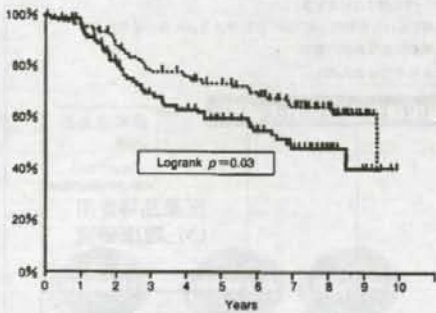
- ・ データ収集段階で、入力様式（または画面）のデザインが不適切であると、研究者や入力者のミスが多くなる
- ・ 入力様式に適切な指示が欠けていると、計画通りのデータが収集できない、または何度も問い合わせのやりとりが生じることになる

- ・ データのダブルエントリー、コンペア、定期的なエラー率の確認など入力エラーを最小限にする技術がないと、データ品質に大きな影響がある
- ・ データチェックを行わなければ欠測が多くなり、本来の治療効果の評価が困難となる（欠測の取り扱いによって、解析結果が変わる）
- ・ 重要なデータが欠測していると、解析対象症例として含めることができない
- ・ データチェック仕様書に従って、一貫したデータチェックを行わなければ、データの品質がばらつく
- ・ 所定の手続きに従って、データベース固定・解除・再固定を宣言し、データの追加・修正を厳密に行わなければ、解析結果を信頼することが出来ない

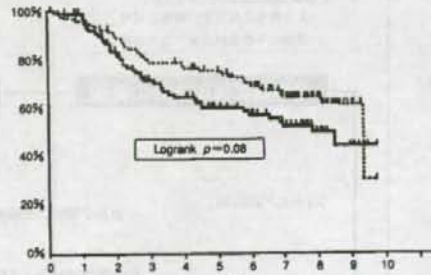
このような状態で研究を実施すると、研究の質を保つことができないため、結果を信用できない。また、多くの人々の協力のもとに多大な努力をはらって臨床研究を行っても、適切なエビデンスを示すことが出来ない。若しくは、かえって誤った情報発信をしてしまう危険もある。

データがクリーニングされると結果がどれくらい変わるか

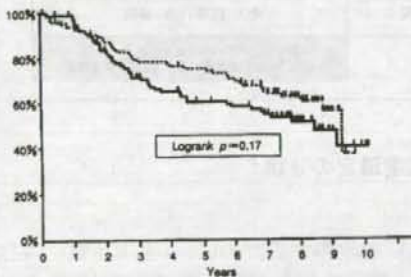
評価項目に関わるデータがクリーニングされると、解析結果が変わってくる。その実例として、Southwest Oncology Group (SWOG) によって実施されたリンパ節転移陽性の切除可能乳癌患者に対する術後補助療法の試験がある^{1,2)}。L-PAM(L-phenylalanine mustard または melphalan)とCMFVP療法を、治療開始後の生存時間で比較して評価する。データクリーニング前(a)、データクリーニング後(b)、追跡データ更新後(c)の解析において、生存曲線は異なっている。この例は、クリーニングを行う前のデータがいかにも誤解を導くかということを示している。



a. 追跡調査締め切り後、データクリーニング前の生存時間分布



b. 追跡調査締め切り後、データクリーニング後の生存時間分布



c. 追跡データの更新後、データクリーニング後の生存時間分布

1.2. さまざまな臨床研究

一医学研究には、様々な種類の研究が含まれる。疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針では、図1.1のように医学研究を分類している。

一疫学研究は、人の疾病の成因及び病態の解明や、疾病の予防及び治療方法の確立の目

的で行われる研究であり、医療行為を伴わない研究や、集団観察研究が含まれる。

- 一臨床研究は、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、患者の生活の質の向上のために行われる研究であり、観察研究や介入（医療行為）研究が含まれる。この中には、医薬品等を用いた臨床研究と、それら以外の診断技術、手術、看護ケア等の研究がある。また、医薬品等を用いた研究の中に薬事法上の治験が含まれる。治験については、従来、製薬会社または医療機器会社が担当してきたが、平成15年から医師が自ら実施することも可能となった。



図 1.1 医学研究の分類³⁾

- 一近年、日本での治験離れ（治験の空洞化）を改善するために、「全国治験活性化3カ年計画（平成15年4月）」や、「新たな治験活性化5カ年計画（平成19年3月）」が提唱され、治験を活性化しようと力を入れており、さらに、臨床研究全体を推進している。
- 一また、2008年には「高度医療評価制度」が開始され、先進的な医療に対する臨床試験の枠組みが設定された。この制度は、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術について、薬事法による申請等につながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的としている。

医師主導型治験とは

平成15年7月30日の改正薬事法により医師主導型治験の実施が可能となった⁴⁾。従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験を行う場合には、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし医師が主体となって行う臨床研究の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具をその実施者に提供することは認められていなかった。そこで医師が企業とは独立して行っている臨床研究の成果を医薬品・医療機器の承認申請に活用する方策として導入されたのが、医師主導型治験である。つまり厚生労働大臣への治験計画届等の提出と改正GCP⁵⁾を遵守すれば、未承認の薬物・機械器具の提供または購入により臨床試験が可能となった。

高度医療評価制度とは

平成20年3月31日、「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」⁶⁾、および「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」⁷⁾が厚生労働省より公表された。

薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、原則として保険との併用が認められていないが、医学医療の高度化やこれらの医療技術を安全かつ低い負担で受けたいという患者のニーズ等に対応するため、これらの医療技術のうち、一定の要件の下に行われるものについて、「高度医療」として認め、先進医療のひとつとして保険診療と併用できることとなった。これにより、薬事法による申請等につながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的としている。

この中で、臨床データの信頼性確保に関し、①データマネジメント体制が確保されていること、②多施設共同研究の場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていること、との記載がある。

—これらの状況において、大学や医療機関に設置されたアカデミック・データセンターの役割は重要であり、広範囲な臨床研究の企画、実施を推進することが求められる。本テキストでは、広くこれらの臨床研究を対象として、データマネジメントを考えていく。

—データマネジメントを考えるにあたり、研究デザインから臨床研究を分類すると下記のようになる。

- ・ 観察研究と介入研究

観察研究は、対象者の曝露（exposure：薬剤、治療方法、汚染などに曝されることなど）に研究者が介入することなく、状態を観察する研究で、疾病の発生頻度の把握や原因と結果の関係を調べるのが目的の研究である。代表的なデザインとして、コホート研究、ケース・コントロール研究がある。

介入研究は、研究者が対象者の治療法に積極的に介入し、その効果や安全性を調べる研究である。単一アーム臨床試験、ランダム化二重盲検比較試験、クロスオーバー試験、用量設定試験など、多くのデザインが存在する。

- ・ 探索的研究と検証的研究

研究開発における各研究の位置づけから考えた場合、まだ事前情報が少なく、探索的に状況を把握したり、項目間の関係を調べたり、要因を調べたりする、これらの早い段階で実施される研究を探索的研究という。それに対し、ある程度の事前情報があり、明らかにすべき仮説を立ててそれを検証するために実施する検証的研究がある。観察研究の多くは、探索的研究である。

—これらの研究デザインや種類によってデータマネジメントは変化する。我々は、対象が様々に変化する臨床研究に応じて、その臨床研究の目的を十分に理解し、限られたリソースの中で、かつ最大限の効率で、データ品質を保証していく必要がある。

1.3. 品質保証と品質管理

—臨床研究における品質とは、顧客（研究者、解析担当者、規制当局、そのエビデンスを利用する医師や患者など）の期待に応じる価値であり、臨床研究の各段階を通じて、研究が適切に実施され、収集されるデータを扱うプロセスが妥当であることが臨床研究全体の質につながる。

—データマネジメントはデータの品質に大きく関わっており、データの品質は研究の計画、実施、データ収集、クリーニング等の段階を経て形作られる。データの品質が高くなければ、導かれた結果の信頼性も当然低くなる。

1.3.1. 品質保証

—品質保証 Quality Assurance (QA) とは、データ品質があらかじめ設定しておいた品質基準を上回ることが確認されることである。品質基準は、研究が始まる前に SOP やデータマネジメント計画書で定義し、研究データを利用する人、すなわち研究者が満足する（できる）レベルとする。ただし、人的・経済的リソースが限られているため、品質基準が高ければ高いほど良いという訳ではない。また、品質基準を満たしているからといって、高品質とは限らない点に注意する。研究の目的に応じて、適切な品質基準に設定するのが望ましい。

—品質保証において重要なことは、偶然性の排除である。「たまたまやったら、たまたま良いものができた」ではなく、たとえ結果的に品質が良かったとしても、それでは品質を保証したことにはならない。まずデータマネジメント計画をたて、計画に従ってプロセスを実行し、あらかじめ決めた品質基準を上回っていることを定期的に確認

するというのが、品質保証の根本的な考え方である。

- 確認においてエラーが発見された場合には、それに対してどのように対処したかが最も大切である。発覚を恐れて隠ぺいすることは、最も行ってはいけない行為である。
- 品質保証を行うのは、監査担当者ではないかという質問を受けることがある。確かに、実施された臨床研究の品質を最終的に監査するのは監査担当者であるが、研究が終了してしまったタイミングでは致命的なエラーがあったとしても、取り返しがつかない。すなわち、臨床研究の実施段階からデータ品質が品質基準を上回っているか常に監視する必要がある。したがって、あくまでもデータマネージャーが品質保証を行う主体であり、データ品質の監督責任者である。

1.3.2. 品質管理

- 品質管理 Quality Control (QC) とは、経済的に妥当な範囲で、データ品質があらかじめ設定しておいた品質基準を上回るようにプロセスでコントロールすることである。すなわち、品質保証をするために、品質管理をすると考えてよい。
- QC は品質をチェックすること (Quality Check) ではなく、Quality Control であることに注意したい。ダブルエントリーや読みあわせにより見つかった入力ミス等の修正や、マニュアルチェックやロジカルチェックで見つかったエラーの確認・修正は、あくまでも Check であり Control ではない。Control とは、手順にそって業務プロセスを管理し、基準を逸脱した場合には正常に戻す機能のことをいう。
- 品質基準について、治験では答申 GCP に下記の記載がある。

- | |
|--|
| <p>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。</p> <p>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。</p> |
|--|

- 臨床研究については、臨床研究に関する倫理指針等に従い、様々な研究デザイン、目的に応じた品質基準でのデータマネジメントを考慮すべきである。一般的に、探索的研究よりも検証的研究の方が品質基準を高く設定する。また、1つの研究の中でも評価項目に応じて基準を変えることがある。すなわち、主要評価項目および関連する項目については高く設定するが、補助的に収集するデータでは低くすることもある。ここでいう品質基準は、マニュアルチェックやロジカルチェックの詳細さや実施、確認の頻度などに現れる。

例：

- ・ 必須入力項目の数
- ・ ロジカルチェックの項目数や複雑さ
- ・ ダブルエントリーを全項目で行うか、部分的に行うか
- ・ データモニタリングを頻回に行うか、年1回か

- 詳細なデータマネジメントを実施すれば質は高いものになるが、コスト、時間、労力

が膨大になるので、限られたリソースとデータ品質のバランスを考慮し、その臨床研究にもっとも適した品質基準を設定する。このバランス感覚は、データマネジメントのセンスが最も要求される点である。

1.4. 各段階のプロセスにおいて

研究の計画、実施中、終了後の段階におけるデータ収集と処理のプロセスを図 1.2 に示す。研究の進行の各過程で行うデータマネジメントの作業プロセスがあり、各段階でエラーの発生する可能性がある。それらのエラーを適切に制御するよう品質管理を行う。以下、図で示した各段階に沿って記述する。

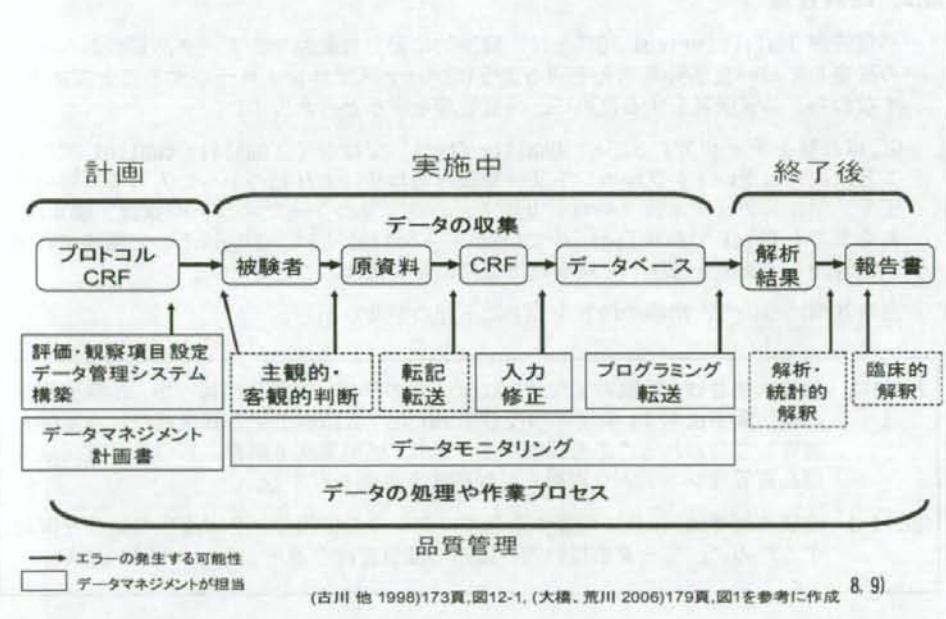


図 1.2 研究の進行、データの収集と処理

1.4.1. 計画時、実施前

— **プロトコル・CRF** (以降、枠囲みは図 1.2 の各作業項目に該当する)

研究の要になるのがプロトコルである。プロトコルには、研究目的、実施計画、具体的な評価項目（主要評価項目、副次的評価項目をはじめ、詳細な収集項目と時期）および実施体制等を綿密に計画する必要がある。

この段階で計画が不十分であると、研究実施中に計画が破綻する場合や、研究実施後に適切な評価が不可能となる可能性があるため、事前に十分な確認が必要である。

また、計画された評価項目が「適切な形で」症例報告書(CRF: Case Report Form)

に記録することができるか十分に確認する必要がある。

さらに、データの品質を維持するため、CRF に設定した項目を確実に収集し、データ管理を行うことができるデータベースシステムを構築する。

データマネジメント業務手順については、標準業務手順書 (SOP : Standard Operation Procedure) やデータマネジメント計画書に定め、それに従ったプロセスを用いることによって、収集されたデータの品質を管理・保証する。

標準業務手順書 (SOP: Standard Operating Procedures)

業務を確実にかつ均質に遂行するために、その業務の責任分担や手順について記述する品質管理の基礎となる文書である。臨床研究の業務単位や組織単位ごとに設定することができる。業務を開始する前にあらかじめ手順を定めるだけでなく、確実に遂行するために研修を行い、その研修記録を保管することが重要である。

1.4.2. 実施中

— 原資料 → CRF → データベース

データマネジメント担当者は原資料には直接関与しないが、下記のようなエラーを減らすための方策を計画時や研究実施中に行う。

- ・ 転記・転送でのエラーをなくすためのわかりやすい CRF 設計
- ・ 入力のエラーを減らすために、ダブルエントリー、読みあわせの実施
- ・ CRF 上の矛盾を減らすために、マニュアルチェック、ロジカルチェック、統計的なチェックの実施
- ・ プロトコル違反/逸脱の指摘と今後の改善提案

これらは、実施中に随時行うデータの点検であり、SOP やデータマネジメント計画書であらかじめ定めた手順により実施する。すなわち、データの品質を管理する上で、データマネジメントの実作業となる部分である。系統的なエラー (CRF 上の不具合、入力画面に組み込まれた関数の間違い、プロトコルの解釈ミスなど) が起こった場合には、データ品質に影響があるため早期に対応する。

— 実施中に定期的なデータモニタリングや進捗把握のためにデータをまとめる場合がある。研究の実施中は、まとめた情報を知ることによって評価にバイアスがかかる可能性があるため、まとめる項目、情報を伝える範囲、ブラインドの状態 (割付群を明らかにするかどうか) などを十分検討したうえで、手順を決めて実施する。項目の例として、登録例数、中止例数、有害事象、被験者背景情報などがある。データマネジメント業務としては最終解析時と共通であるため、1.4.3.に記載する。実施中に効果安全性評価委員会のためにデータをまとめる場合も、同様である。

1.4.3. 終了後

データベース→解析

- データベースに格納された電子データを評価できる形にし、解析用データを作成する。下記のように解析用データの形式と含まれる変数の内容は、解析計画に応じて異なるため、解析担当者とはあらかじめ相談して作成する。
 - ファイル形式： SAS データセット、CSV 形式、XML、テキストファイルなど
 - 解析用データの構造 (例)：
 - 未加工のデータ
 - ドメインごとに分けた複数のデータ
 - visit ごとに分けた複数のデータ
 - 解析に適した形のデータ (例：被験者背景と主要評価項目を結合など)
 - 解析用データ作成時期 (例)：
 - 研究実施中の進捗確認時
 - 研究実施中の効果安全性評価委員会開催時
 - 最終解析時
- データベースから解析用データへ確実にデータが転送されたかの確認
プログラムバリデーション、作成者以外の確認、作成日やバージョンの管理
 - どの時点のデータか、バージョンの確認
 - データ (仮) 固定の報告書で記録
 - データの確認が適切に行われていると、迅速に解析用データを作成できる

解析結果→報告書

データマネジメントに関連する部分としては、研究終了後の解析結果を報告書としてまとめる段階において、症例の内訳 (選択基準違反、除外基準に該当する症例、割り付けられなかった症例、割り付け通りに治療されなかった症例、未完了例等)、データの欠測等、データの収集に関わることを確認することが望ましい。

1.4.4. プロセス全体

一研究の全プロセスを通じて総合的な視点をもつことが、研究の質をより適切に高めることになるだろう。将来作成される最終的な研究の報告書において、収集されたデータがどのように使用され、どのように解析されるのかを把握しておくことが、適切な品質の実現へとつながっていく。

一ひとつひとつのプロセスがデータの品質にどのように影響するのか、さらに効率の良いプロセスはないのかというポイントを常に念頭において、業務を行うことが望まれる。そのような視点で、SOP やデータマネジメント計画書を作成、または改訂したり、エラー率や問い合わせ回数を集計したりすることは、データの品質保証に大きく役立つものと考えられる。