

1.5. アカデミック・データセンターの役割

アカデミック・データセンターでは、研究デザインや疾患領域が異なる多様な複数の研究を同時に進めていく必要がある。効率よく進めていくためには、プロジェクトマネジメント、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理など、複数の機能が有機的に働くことが望まれる。その中で、データマネジメントは研究データの質を保証していく部分を担っている。したがって、データセンター全体として研究の質を保証していくために、データマネジメント担当者が単独ではなく、他の機能と協力して進めることが大切である。具体的には次の事項などを推進し、組織体制を整えていくことが望まれる。

- 標準化 (SOP, CRF, データベース構造、システムなど)
- 限られた資源の中で、いかに効率よく、質を保証してエビデンスへつなげていくかの工夫
- 研究に関わる人々の教育、研修 (データマネージャーの育成、研究者側のデータマネジメントに対する理解、認識)

参考文献

- 1) 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹, 米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践. 東京: 医学書院, 2004.
- 2) Rivkin SE, Green S, Metch B, Glucksberg H, Gad-et-Mawla N, Constanzi JJ, and et al. Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Aouthwest Oncology Group study. *J of Clin Oncol* 1989; 7: 1229-1238.
- 3) 「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等 (案) 第 8 回臨床研究専門委員会 (平成 20 年 5 月 22 日) 資料 2-4
- 4) 改正薬事法
- 5) 平成 16 年 9 月 16 日薬食審査発 0916004 号. 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について (訂正)」
- 6) 平成 20 年 3 月 31 日医政発 0331022 号. 「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」
- 7) 平成 20 年 3 月 31 日保医発第 0331003 号厚生労働省保険局医療課長通知. 「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」
- 8) 大橋靖雄, 荒川義弘. 臨床試験の進め方. 東京: 南江堂, 2006.
- 9) 古川敏仁 他. クリニカル・データマネジメント. 東京: サイエンティスト社, 1998.

第2章 データマネジメント計画書

本来、データマネジメントで行うプロセスは SOP で決定されているべきである。しかしながら、アカデミック・データセンターで扱う臨床研究で要求される品質基準は様々なレベルが存在し、到底 1つの SOP でカバーできるものではない。データマネジメント計画書は、1つ1つの臨床研究に対し、データの品質基準を決定づけるデータマネジメント業務の要となる文書である。アカデミック・データセンターでは、特に「品質・スピード・コスト」のバランスを念頭において計画を立案することが肝要である。

2.1. データマネジメント計画書とは何か

2.1.1. データマネジメント計画書の定義

- データマネジメント計画書とは、臨床研究固有のデータマネジメント・プロセスを詳細に記述した計画書であり、臨床研究の品質基準を定義する文書である
- データマネジメントは、プロセスによって品質管理・品質保証を行うため、用いるプロセスを定義したデータマネジメント計画書は、データマネジメント業務の中で最も重要な文書と位置付けられる
- 本書では、データマネジメント計画書と呼称するが、英語では、Data Management Plan とされ、それを略して、DMP とも呼ばれる

臨床研究における品質基準

様々なレベルの臨床研究が持ち込まれるが、臨床研究に要求される品質、スピードは、実に様々である。それぞれの臨床研究において、いかなる品質が求められるかを見極め、無用なプロセスや投資を極力排除すべきである。

重ねて強調するが、データマネージャーは、個々の技術に埋没することなく、最終的に何が目的であるかを見失わないという姿勢が大切である。データマネジメントは臨床研究データの品質保証を行うための技術であり、解析担当者だけでなく、研究者、医療者、ひいては患者を満足を実現するための技術であるということをお忘れはならない。

2.1.2. データマネジメント計画書の成り立ち

- 往時（主に欧米）のデータマネジメントグループは、データベースをセットアップして、データを集め、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。しかし、「If you didn't document it, it wasn't done¹⁾」という言葉にあらわされるように、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 3 者に示すため文書化するというところに注力するようになった。
- そこで、各グループでバラバラのプロセスを統一し、各試験共通のプロセスを確立し、いわゆる、SOP を作るようになった。プロセスが標準化されているため、メンバーのトレーニングも容易となった。しかし、個々の臨床研究は、それぞれ条件が異なっており、各研究個別の事項に応えることができないことが問題視さ

れるようになった。

—そして、各研究個別のプロセスを詳細に記述したデータマネジメント計画書が誕生した。データマネジメント計画書において、もっとも重要な点は、SOP だけではカバーできないような、各研究特有のプロセスを「個別に」定義し、その研究のデータの品質基準を決定づける点にある。研究終了後に、どのようなプロセスで行ったかを振り返り参照するための文書としても使えるようになった。

2.1.3. SOP vs. データマネジメント計画書

—SOP は、データセンターで実施される全臨床研究が対象であり、最大公約数的な性質をもつ。したがって、個別の研究の事項を書くことは不可能である。

—それに対し、データマネジメント計画書については、個別の臨床研究が対象であり、SOP ではカバーできないプロセスを補完するような性質をもつ。また、前述のように、個別の研究で用いられるプロセスを網羅的に記述するため、研究の品質基準を定義する役割がある。

—本的に、SOP にあるプロセスをそのまま実施する場合には、「SOP を参照」と記述するのみで、敢えて重複して記述する必要はない。

臨床研究におけるデータマネジメント計画書の位置づけ

前述のように、アカデミア・データセンターでは、多様な研究の相談が持ち込まれ、その求められる品質レベルもまた様々である。故に、それぞれの研究の品質保証を考える際には、研究計画に即して、積極的に品質基準のレベルを上下させる必要がある。したがって、個々の研究の状況に合わせて、プロセス管理を行う必要があるため、プロセスの定義は、SOP よりも、むしろデータマネジメント計画書で主に行うことが推奨される。何故なら、SOP はそのデータセンター内で実施されるすべての臨床研究が対象となるからであり、SOP ですべての研究について、プロセスを定義しても、破綻するのは明白である。金銭的・人的リソースに制限があるため、その中で、求められる適切な品質基準、プロセスは何かということに常に意識して、データマネジメント計画を行うべきである。

2.2. データマネジメント計画書の重要性

2.2.1. データマネジメント計画書の目的

—データマネジメント計画書の目的は、「データの品質基準の設定」ということにある。データマネージャーは、臨床研究のデータ品質が、その品質基準を常に上回るようにコントロールし、上回っていることを保証するのが責務である（ただし、データの品質が高ければ高いほど良いというものではない）。

—データマネジメント計画書には、「データの品質基準の設定」以外にも、多様な機能があると考えられる。

2.2.2. 品質基準の設定機能

一品質基準を定義する。

- ・ 品質は、プロセスでコントロールする。すなわち、品質基準を定義するとは、具体的に顧客（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）の期待する品質を仮定し、スピードや経済的な面も考慮しながら、品質を満足するようなプロセスを決定することである。
- ・ たとえば、入力については、次のような例が挙げられる：
 - ・ ダブルエントリーか、シングルエントリーなのか
 - ・ ダブルエントリーをコンペアした結果をどのように処理するのか
 - ・ 入力者の要件はどのようなものか
 - ・ 入力者のトレーニングは必要なのか

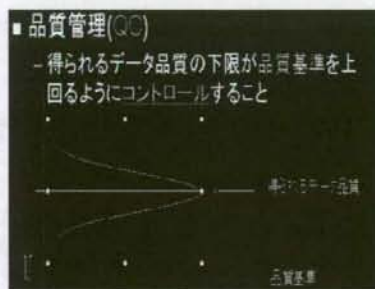
一臨床研究毎の特徴、諸条件を踏まえた上で、どのようなプロセスを行うかを決定する。

一各段階のプロセス内容とチェックの内容を決定する。いかにミスを減らすことができるか。

一品質基準を維持し、いかにコストを抑え、手間を減らし、必要なスピードがあるか。

一品質基準は入力データのエラー率のことではない。もちろん、臨床研究の要所でエラー率を確認しておくのは、悪いことではないが、エラー率は品質基準のごく一部に過ぎない。

一入力データのエラー率の計算は、分母となるデータ数をどの範囲とするかが重要である。入力値そのものではなく、シーケンス番号や、各種フラッグ（データハンドリングや、解析を行う上で、特定のデータを簡単に識別するための記号データ）などの管理的な項目をカウントするか否かで計算結果が大きく異なるため、注意が必要である。通常は、入力フィールド数の合計を分母とする。



エラー率ゼロは可能か？

真のエラー率は誰も確かめようがない。つまり、3回読み合わせを行ったからといって、求められたエラー率が本当に正しいとはいえない。「安全性データについては、エラー率はゼロでなければならない」と発言した機構の審査官が過去に存在したらしいが、それは本質を見誤った発言である。むしろ、エラー率が基準を超えないようにするにはどのような品質管理を行うのか、基準を超えた場合には、どのようなプロセスで処理するのかを定めておくことが重要なポイントである。

2.2.3. 計画書としての機能

- 臨床研究開始の段階で、データマネジメント計画書を策定し、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、チームで署名することが望ましい
- 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

Data Management Plan Is Dynamic

データマネジメント計画書は、一度作成すると、変更してはならないというものではなく、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 Current¹⁾という言葉に表されるように、臨床研究の実施中の変化をとらえ、常にデータマネジメント計画書が最新の状況となるように維持することが肝要である。ただし、変更を行う際の手続きを予め決めておき、チーム全体で変更を承認する必要がある。

2.2.4. コミュニケーション機能

- データマネジメント計画書は、コミュニケーション・ツールとしての役割がある。
- データマネジメント計画書は、その臨床研究について、データ取得から固定までのプロセスや品質管理のすべてが詰まっている。したがって、データマネジメント計画書の中身をチーム全員が知っているべきであるし、チーム全員の所産である。
- したがって、データマネジメント計画書は、誰もがわかるように文書化されるべきであり、データマネージャーの個人的な持ち物のように隠したり、Black Boxのような存在であってはいけない。
- データマネジメント計画書は、公開され、利用され、ブラッシュアップされるべきものである。そうすることによって、チームが共通のゴールを共有することができ、円滑に臨床研究を実行することができる。

2.2.5. 記録・参照機能

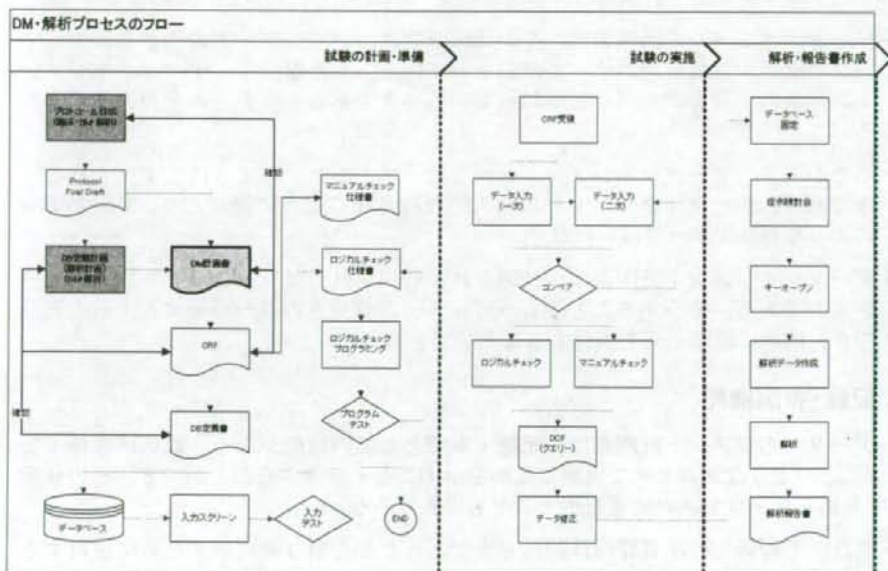
- データマネジメント計画書は、記録・参照としての機能がある。臨床研究終了後に、どのようなプロセスで実施したかを示すこと・参照することができ、その研究で実施したプロセスの変遷を示すことも可能である。
- また、その研究の品質管理体制がどうであったかを第3者に示すために使用することもできる。

2.3. データマネジメント計画書における必要項目

- 以下に、一例として、データマネジメント計画書に必要な項目を示す。
- ここに挙げられているプロセスはあくまで 1 例であるため、必ずしもすべてが含まれている必要はない。
- 臨床研究の種類や、データセンターのリソースに応じて、少ない人員でのプロセス、スピード重視のプロセス、クオリティー重視のプロセス、症例数の少ない(多い)研究のプロセスなど、さまざまある。
- どのようなプロセスを選択してもよいが、研究の目的にあってることが最も重要である(すべての研究が同じプロセスである必要はない)。

2.3.1. データフロー

- データの受け入れから CRF の固定までのデータの流れを図示することで、データ管理の大枠を把握する
- 図. データフローの例



2.3.2. データベース構造定義書

データベース構造定義書のサンプルを示す。詳細は、「4.3.2 データベース構造的偽書の作成」を参照のこと。

1

データベース構造定義書のサンプル

USUBJID	VSSEQ	VSTESTCD	VSORRES	VSORRESU	VIISIT	VISITNUM	VSDTC
Unique Subject Identifier	Sequence Number	Vital Signs Test Short Name	Result in Original Units	Original Units	Visit Name	Visit Number	Date/ Time of Measurements
DG125-001	1	WEIGHT	56.9	kg	VISIT2	2	2007-11-15T10:05
DG125-001	2	SYS	153	mmHg	VISIT2	2	2007-11-15T10:10
DG125-001	3	DIA	87	mmHg	VISIT2	2	2007-11-15T10:10
DG125-001	4	PR	68	beats/min	VISIT2	2	2007-11-15T10:10
DG125-001	1	WEIGHT	56.1	kg	VISIT3	3	2007-18-15T10:03
DG125-001	2	SYS	149	mmHg	VISIT3	3	2007-18-15T10:15
DG125-001	3	DIA	85	mmHg	VISIT3	3	2007-18-15T10:15
DG125-001	4	PR	74	beats/min	VISIT3	3	2007-18-15T10:15

2.3.3. Annotated CRF

- CRF イメージの上に、変数名などのデータベース (DB ; Date Base) 定義を書き込んだものを Annotated CRF と呼ぶ
- 視覚的にわかり易いため、データベース構造を素早く確認したり、ロジカルチェックプログラム作成時によく利用される
- コミュニケーション・ツールとして、臨床、解析、プログラマーと話すときに用いられる

図. Annotated CRF の例

DCM = DEMOGRAPHICS / DEMO, QG = DEMOGRAPHICS			
被験者背景 DEMOGRAPHICS			
性別 Sex	民族・人種 Ethnic Group / Race (enter one code)	生年月日 Date of Birth	
<input type="checkbox"/> 男 M CD=F <input checked="" type="checkbox"/> 女 F	コード Code RACE_CD=05 05:日本人 Japanese	年 Year	月 Month
	0 5	BIRTH_DT	
		日 Day	AGE_CALC (Derived)

2.3.4. データマネジメント・システム

-データマネジメント・システムについておよそ含まれるべき事項を列挙する

- ・ 使用するシステム
- ・ システム・バージョン
- ・ データベース作成手順, バリデーション
- ・ データの保管場所
- ・ セキュリティ
- ・ バックアップなど

2.3.5. 電子的に収集するデータ

—電子的に収集するデータについては、それぞれ収集方法が異なり、注意点もさまざまであるため、特に注意が必要である。以下に、よく電子的に収集される項目の例を挙げる。

- ・ 臨床検査データ
- ・ IVRS (Interactive Voice Response System)
- ・ PK/PD
- ・ 骨密度
- ・ ECG
- ・ ABPM (Ambulatory blood pressure monitoring) など
- ・ その他臨床研究特有のもの

2.3.6. データ入力手順

—以下に、データ入力手順として、およそ含まれるべき事項を列挙する。

- ・ 入力方法, 入力項目
- ・ ダブルエントリー
- ・ コメントの入力方法
- ・ 読み替え手順
- ・ 問い合わせ手順
- ・ 電子的に収集するデータ
- ・ 翻訳手順
- ・ Coding など

2.3.7. Data Review 手順

—以下に、データチェックの仕様や、手順などおよそ含まれるべき事項を列挙する

- ・ チェック仕様書
- ・ データ修正手順
- ・ 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
- ・ ロジカルチェック, 目視チェック
- ・ 症例間の整合性
- ・ プロトコル遵守状況

2.3.8. Coding 手順(有害事象、合併症・既往歴など)

—以下に、Coding 手順についておよそ含まれるべき事項を列挙する

- ・ コード化する項目の特定
- ・ 使用辞書
- ・ 辞書バージョン管理
- ・ Coding 結果の Review Process と最終決定者

2.3.9. データ修正手順

—以下に、データ修正手順についておよそ含まれるべき事項を列挙する

- ・ 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
- ・ コンペア終了後、何日でクエリーを出すか
- ・ クエリーを発行後、何日で回収するか
- ・ クエリーを回収した後、何日で修正するか
- ・

2.3.10. Data Review Meeting

—Data Review Meeting は、集積されたデータを定期的にモニタリングし、臨床研究データが適切に収集されているかを検討する目的で開催する。問題点を早期発見・早期解決することにより、データの品質向上へとつなげることができる。

—検討項目の例

- ・ 症例登録状況
- ・ CRF 回収状況
- ・ クエリー回収状況
- ・ プロトコル違反/逸脱とその採否方針
- ・ その他、集計表
- ・ 有害事象

—検討手順 (臨床研究の性質によって、様々な手順があるが、以下は 1 例)

- ・ データセンターが検討資料を準備する
- ・ 作成された資料に基づいて、臨床研究チーム（運営委員）が上記検討項目について検討する
- ・ 検討結果より「モニタリングレポート」を作成し、定期的に効果安全性評価委員会（または独立データ監視委員会（IDSM））に提出して、臨床研究進行上の問題がないか確認をとる

2.3.11. プロトコル違反／逸脱

- －プロトコル違反／逸脱について、項目ごとに分類し、臨床研究実施中から採否の方針を確認しておく、研究の最終段階で混乱が少ない。
- －プロトコル違反／逸脱をカテゴリーに分類する方法は様々であるが、主に Protocol Deviation を Major/Minor と分類するケースが多い。例えば、Informed Consent や GCP 違反に関する違反は、Major と分類し、Primary Endpoint の解析に直接影響しないような欠測値などについては、Minor と分類する。

2.3.12. 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
- －臨床検査値 LAB
- －PK
- －有効性のデータ
- －PD マーカー
- －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

参考文献

- 1) Susanne Prokscha, Practical Guide to Clinical Data Management, Second Edition (2006)
- 2) SCDM, Good Clinical Data Management Practices, Ver. 4 (2005)
- 3) 辻井敦, 臨床試験データマネジメント(2004)

第3章 CRF デザインとCRF 記入の手引き

3.1. CRF とは

CRF(Case Report Form)とは、臨床研究に必要な臨床データを収集するための基本ツールである。CRFで回収されたデータは試験を評価するための重要な情報源となることから、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。加えて、介入や曝露に関する情報、有効性や安全性の結果に影響を及ぼす可能性のある要因の情報の把握が必要となる。特に研究者主導の臨床研究では、研究に費やすリソースが少ないため、簡素化したCRFデザインが望まれる。

3.1.1. CRF の形態

現在臨床研究で使用されているCRFの形態は主に紙ベースのBook型、Visit型の2種類と電子的に情報を収集するe-CRFの3種類があげられる。従来日本ではBook型CRFが使用されてきたが、現在では品質管理や時間効率の観点などから欧米で普及していたVisit型CRFの使用が主流となりつつある(但し試験によってはBook型CRFの方が品質を上げる場合もある)。また近年インターネットの普及からe-CRFの使用も増加傾向にある。

1) Book 型

Book型CRFは項目ごとに構成され、症例ごとに冊子にまとめられた形のCRFである。症例の全ての観察が終わった後にまとめて回収される。また試験が長期に亘る場合などは試験の期間ごとに区切った分冊Book型を使用することがある。以下にBook型のメリット・デメリットについて記載する。

- メリット
 - ・ 臨床検査値や有害事象など経時的な変化を把握しやすい
 - ・ CRF管理がしやすい
 - ・ CRFの部分的な損失の危険性がない

- デメリット
 - ・ 試験終了まで回収できないことから、問題の早期発見・対策が遅くなる
 - ・ 段階的なモニタリングが困難
 - ・ データマネジメント業務が後半に集中してしまう
 - ・ 修正はCRF原本に直接行うことが多く、修正後はかなり見づらい

2) Visit 型

Visit 型 CRF は Visit 毎にデータを記入し、逐次回収できるよう構成された CRF である。順次回収しやすい様、ページ毎に取り外しができるようにバインダーでファイリングされた形式をしている。以下に Visit 型のメリット、デメリットを記載する。

- メリット
 - ・データの収集が迅速化され最新のデータを得ることができる
 - ・回収単位ごとに品質管理され、問題の早期発見・対応が可能になる
 - ・データマネジメント業務が分散化されデータ固定までの作業時間を短縮させることができる
 - ・データ修正は CRF 原本ではなく別の書類を用いて行われ、修正箇所が明らかである
- デメリット
 - ・visit ごとにデータが分割されるので、ページ数が増加する
 - ・CRF 管理・進捗管理が複雑である
 - ・CRF の部分的な損失の危険性がある
 - ・臨床検査値や有害事象など経時的な変化を把握しにくい
 - ・データ修正は別の書類を用いて行われるため、管理が煩雑となる

3) e-CRF

従来紙ベースの CRF が主流であったが、近年 Web 経由で電子的に症例データを収集する e-CRF が普及しつつある。以下に e-CRF のメリット、デメリットを記載する。

- メリット
 - ・システムに簡単なロジカルチェックを組み込むことで、入力した直後に簡易的なチェックを画面上で行うことができ単純な入力エラーを防ぐことができる
 - ・これまで後半に集中していたデータマネジメント作業が前半に集中し、データがタイムリーに回収されることでデータベース固定までの時間が短縮される
 - ・必要なデータを迅速に確認することができ、早期レビュー、問題点の早期抽出が可能となる
 - ・CRF がすべて判読可能な文字で作成される
 - ・CRF を保管するスペースを確保する必要がなくなる
- デメリット
 - ・試験開始前のセットアップに工数がかかる
 - ・競合製品が乱立しており、医療機関での管理が困難
 - ・システム導入・運営コストが高い
 - ・医療機関での受け入れ環境の必要性 (PC、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の必要性
- ・セキュリティの確保、ID/パスワード管理の必要性
- ・障害・防災対策の必要性
- ・電子カルテとの二重入力



3.2. CRF デザイン

CRF のデザインは、試験の品質を決定付ける要因であることから、とても重要と考えられている。もし CRF デザインが複雑で記入する人によって記載内容が異なったり、記載ミスが多発したりするようなデザインの場合、回収されるデータの品質は低く、無駄な問い合わせ・修正作業が発生する。場合によっては集計・解析を行う段階で集計、解析不可能となることもある。特に研究者主導の臨床研究の場合、医師は CRC などのサポートが得られない場合も多く、忙しい業務の合間をぬって、CRF 記入の手引きを読まずに直接記載することも多いと考えられることから、CRF は記入しやすく、間違えにくいデザインであることが望ましい。また CRF 回収後にデザインの変更が生じた場合、回収済みのデータの再確認ならびにデータベースの修正作業が発生し予定外の労力が必要となる。このことから CRF 作成段階でデザインを十分検討する必要がある。

3.2.1. CRF 作成プロセス

CRF 作成プロセスはいくつかのパターンがみられるが本章では代表的な一例を紹介する。

1) プロトコルより収集データ項目の抽出

プロトコルより集計・解析に必要な収集データ（評価項目、検査項目、観察項目）をピックアップする。収集データは必要な情報だけ無駄なく適切なかたちで回収されることが望ましい。直接集計・解析に必要でない項目でも、補助的な役割をおこなう項目について検討する。一方で記載内容が重複する項目（例：生年月日と年齢など）が存在する場合、記入に手間がかかるだけでなく、記載内容に不整合が出た場合無駄な修正プロセスが発生するので、重複した記載は避けるようにする。

データの回収漏れがないようにプロトコルや解析内容を十分理解することが重要である。また研究者や解析担当者と事前にしっかりと回収項目について話し合う必要がある。

2) データ形式の決定

ピックアップした項目を実際にどのような形でデータを回収するかを決定する。

- 記入形式
- 日付(完全、不完全)、カテゴリ(辞書、コード(追加されるか、されないか)、数値(連続値、範囲は設定できるか、できないか)、文字(将来日付、カテゴリ、数値に変更される可能性はあるかないか)

3) CRF の作成

CRF 作成ポイントに注意しデザインをおこなう。(3.2.2 CRF 作成ポイント参照)

4) 評価項目、データベースとの整合性の確認

作成した CRF より集計・解析に必要な情報がすべて適切なかたちで収集できるか、評価項目、データベースの内容の整合性を確認する。

例：がんの臨床研究

主要評価項目・・・全生存期間

副次評価項目・・・無増悪生存期間 (PFS)

主要評価項目と副次評価項目の結果に対し残存腫瘍径や組織型などをサブグループとした解析も実施する。

上記の場合、CRF より生存期間解析に必要な情報が得られるかだけでなく、残存腫瘍径や組織型の情報が得られるかも確認する必要がある。もし CRF から測定可能病変の有無しか得られない場合、因子別の解析ができなくなる。

5) 記入テストなどの最終チェック

実際に記載する医師や CRC など記入者に CRF の記入テストをお願いし、記載者側から見た問題点を指摘してもらう。

6) CRF の不備が見つかった場合

回収された CRF の記入内容を確認した際、CRF 作成時に予想できなかったエラーの誘発や CRF の不備が見つかった時、場合によっては CRF の改訂をおこなう。改訂後は回収済みの CRF の確認およびデータベースの修正作業を行う。このような負担をできるだけ減らすためにも、早期に問題点を見直し、CRF を改訂することが望ましい。また CRF を改訂することにより多大な労力を費やすことになる場合は、CRF 改訂を行わない場合もある。

3.2.2. CRF 作成ポイント



◇ レイアウト

- ・1 ページに回収時期の異なる項目があるとフォームが適切な時期に回収できなくなるので、回収時期を考慮したページ構成にする。
- ・1 ページに記載者が異なる項目 (内科医記載欄と放射線科医記載欄など) がある場合、一方の記入が終わらなければ他方の記載者が記入できないので記載者ごとにフォームをわけろ。
- ・1 ページに記載項目をつめ込みすぎないようにする。スペースをつくることで視覚的に見やすくなる。

- (1) ○ 同意取得日 [20__年__月__日]
 身長 [□□□ . □ cm]
 体重 [□□□ . □ kg]
 生年月日 [19__年__月__日]

- (2) × 同意取得日 [20__年__月__日]
 身長 [□□□ . □ cm] 体重 [□□□ . □ kg]
 生年月日
 [19__年__月__日]

・記載欄をなるべくタテに規則正しく並べた方が記入・入力漏れを防ぐことができる

◇ ヘッダー

ABC study 001		AE Form No <input type="checkbox"/>
Adverse Event Form		
Institutional NO. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Subject NO. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

・CRF のヘッダーに試験 ID、施設名（最初のページのみ施設名を記載するでも可）・施設 ID、症例 ID など試験や症例が識別できる情報を記載する。

◇ チェックボックス

- (1) × 主な死因を 1つ 選択して下さい。
 原病死
 治療関連死
 不明
 その他 → _____

・CRF の記載はできるだけ記述形式を避け、可能な限りチェックボックス形式にする。
 ・チェックボックスの間隔が狭すぎるとどちらが選択されたか判断しにくい (1) のようなケースがみられることから、チェックボックスの間隔は十分にとる。
 ・チェックボックスを縦に並べた場合、選択肢の種類が認識しやすく、何箇所選択したかわかりやすい。またその選択肢を選ぶことによって発生する次の設問の設定と右に続けることができる。

(2) 主な死因を 1つ 選択して下さい。

1□ 原病死

2□ 治療関連死

3□ 不明

4□ その他 → _____

・コード番号でデータ入力を行う場合はチェックボックスにあらかじめコード番号をプレプリントしておくことでコード対応表を使用することなく入力することができる。

(3) ○ 既往・合併症

1. _____ □ 既往 □ 合併症

2. _____ □ 既往 □ 合併症

3. _____ □ 既往 □ 合併症

(4) × 既往・合併症

1. _____ □ 既往
□ 合併症

2. _____ □ 既往
□ 合併症

3. _____ □ 既往
□ 合併症

・チェック項目が縦ならびに繰り返される項目の場合、チェックボックスを縦に並べると見づらいので横並びにする。

・チェックボックスを横に並べた場合、設問肢が全て同じで設問が異なるような場合、その変化がわかりやすい。

◇ 日付

(1) ○ [20__年__月__日]

(2) × [年 月 日]

・西暦と和暦の記載が混在しそうなデザインは避ける。

- ・同意取得日のような月日まで正確な日付が必要なものと、既往歴など年単位で十分なものを区別する。その際、あいまいな日付の取り扱いについては事前に決めておく(年まで記載のある場合の月日=7月1日と入力するなど)。

◇ 数値

- (1) [____ . ____ cm]
- (2) [□□□ . □ cm]
- (3) [____ cm (小数点以下四捨五入)]

- ・正確な桁数の記載を望む場合は、あらかじめ CRF に小数点や桁数に応じた下線 (1) や Box(2)などをプレプリントする。
- ・ある桁数以下を四捨五入した値を記載してもらいたい時は、「小数点以下四捨五入」など注意書きをプレプリントする(3)。
- ・測定値の単位をあらかじめ CRF にプレプリントする。

◇ 選択肢

- (1) × 主な死因を 1つ 選択して下さい。
 - 原病死
 - 治療関連死
 - 不明
 - その他 → _____
- (2) ○ 主な死因を 1つ 選択して下さい 2
 - 1. 原病死
 - 2. 治療関連死
 - 3. 不明
 - 4. その他 → _____

- ・1つだけ選択肢を選択してもらいたい場合、(1)のように選択肢をチェックさせる形式では複数選択される可能性があるため、(2)のように選択肢を一つ選んで記載させる形式のほうが誤記を防ぐことができる。

(3) 喫煙歴

 なし あり → 喫煙期間 _____ 年間

1日平均喫煙本数 _____ 本/日

・ある条件下のみ記載してもらいたいデータがある場合は、矢印などで関連付けた設問を設けることで記載漏れを防ぐことができる(3)。

・強調したい言葉には太文字、イタリック、下線などを使用し工夫をする(1)(2)。しかしあまり使用しすぎると、本当に強調したい箇所がわかりにくくなるので、多用しすぎないように注意する。

・選択肢は解析時に選択項目別に集計されることから、選択項目については研究者を交え十分に検討をおこなう必要がある。

◇ コメント欄

・コメント欄はどのような情報を集めたいかポイントを常に考え設定する。

・テキスト形式でデータを回収しても解析に支障のないものを記述形式とする。

・コメント欄はむやみに不必要なデータが記載されたり、場合によっては不必要な問い合わせが発生する可能性があったりするので、必要最小限のみ欄を設ける。もし設定した場合どのような条件の場合のみコメントを記入してもらうか記載しておくとうい。

3.3. CRF の標準化

3.1.1. CRF の標準化とは

CRF の標準化とは CRF の記載項目を様式化することである (CRF のモジュール化)。どの試験でも共通する基本パーツと、治療領域によって異なるオプションパーツを試験のデザインに応じて組み合わせ CRF を作成する。

身体所見

PS □0 □1 □2 □3

+

体重 □□□. □ kg

+

体温 □□. □ °C

合併症・既往歴

No	疾患名	既往	合併症
1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

オプションパーツ
試験に応じて項目を選択しパーツを組み合わせる。

基本パーツ
どの試験でも共通する項目

3.3.2. CRF 標準化のメリット

CRF を標準化することで、CRF のデザインだけでなくデータベース構造、ロジカルチェックプログラム、CRF 記入の手引きなども標準化され、試験毎に一から作り上げる必要なくなり、ドキュメントのテンプレート化、バリデーションの負担軽減などから作業時間が大幅に短縮される。また一連の作業プロセスも標準化されることでデータマネジメント業務全体の効率化が大いに期待される。これらのメリットから人的資源が限られたアカデミアにとって CRF の標準化は必要不可欠である。

プロセスにおいて標準化されるもの

- 記載マニュアル
- データベース
- ロジカルチェックプログラム
- プログラム検証作業
- 解析プログラム
- 入力マニュアル
- データベース設計書
- チェック仕様書

標準化によるメリット

- プロセスの効率化およびデータ品質の均一化
- プロセスの明確化、組織内の共通理解が得られる
- ノウハウが蓄積され、経験が活かされる
- トレーニングで実際に今までの業務で経験した経験談を具体例として使用することができ、実務に直結する実践的なトレーニングが可能である