

- ・ どのチェック項目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
- ・ どのようなプロトコル違反・逸脱が発生したか
- ・ 被験者のビジットからデータ入力までに要した日数はどのくらいだったか
- ・ データ入力からクエリー発行までに要した日数はどのくらいだったか
- ・ クエリー発行からクエリー解決までに要した日数はどのくらいだったか

これらの分析結果は、今後の 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等、様々な場面で生かすことができる有用な情報となる。

臨床試験のデータクリーニング

臨床研究では企業治験で行われるオンサイト SDV の実施は通常行われず、CRF は担当医師が多忙の合間を縫って書き上げ、第三者の確認を経ずにそのまま提出されることが多い。

このような状況下では、「書き漏れ」や「不整合」といったケアレスミスも発見されることなく、エラーを含んだままの CRF がデータセンターへ移管され、現状ではその後の CRF クリーニングのプロセスに多くの労力がかかっている。

この現状を踏まえて、設計段階からのエラー防止対策（エラーが生じにくい CRF 設計等）を講じることが望ましく、この対策がその後の作業効率改善に大きく貢献する。

参考文献

- 1) Eleanor McFadden, Management of Data in Clinical Trials, second edition (2007)
- 2) 辻井敦, 臨床試験データマネジメント
- 3) 技術情報協会, 臨床試験におけるデータマネジメント実務集

第6章 安全性情報の収集と管理

臨床試験を実施するうえで、安全性情報の収集・伝達・管理は、同様な研究に協力する被験者の安全を確保するために重要な作業である。

安全性に関するデータは CRF から収集するほか、重篤な安全性情報は試験続行の可否など迅速かつ慎重な対応を要するため、緊急報告対象とし、詳細報告を義務付けている。

本章においては、研究者主導の臨床試験における安全性情報の取扱いを中心とし、6.5に承認申請を目的とする医師主導治験の安全性情報の取扱いの一部を概説する。

6.1. 安全性情報に関する用語と定義

安全性情報に使用する用語は、日本・米国・EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議、ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)-E2A や答申 GCP 等に定義がされている。

以下に、その一部の概略を示す。

1) 有害事象 (Adverse Event :AE)

有害事象とは、医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係があるもののみではない。

2) 薬物有害反応/副作用 (Adverse Drug Reaction :ADR)

投与量にかかわらず、医薬品に対する有害で意図しない反応のうち、医薬品との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。なお、放射線治療あるいは外科手術の臨床試験など医薬品に関連しない事象については、有害反応 (Adverse Reaction :AR) と別けて定義されることがある。

3) 重篤な有害事象 (Serious Adverse Event :SAE)

投与量にかかわらず、医薬品が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものをいう

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 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
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

この場合において、直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、患者を危機にさらすおそれがあったり、又は上記の定義に挙げられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象が含まれる

4) 予測できない副作用 (Unexpected Adverse Drug Event :UADR)

副作用のうち、当該医薬品情報に記載がないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度、特異性又は転帰が記載内容とことなる副作用。予測性の判断基準とする資料としては以下のものである

- (1) 治験：治験薬概要書
- (2) 市販薬：添付文書
- (3) 集学的治療（抗がん剤の併用治療、外科治療、放射線治療、生物由来製品及びこれらの組み合わせ療法）：予測性の判断基準に関する明確な規定は存在しないが、(1)(2)に加え、信頼できる過去のデータや公表された論文等を参考に試験ごとに作成

6.2. 安全性情報の取扱いに関する規制要件

開発段階別に遵守すべき規制要件は異なる。未承認薬を使用する治験では、薬事法、省令 GCP 等により法令化されており、研究者主導の臨床試験においては「臨床研究に関する倫理指針」により通知が出されている。本指針のうち安全性情報の取扱いに関する内容の概略を以下に示す。

6.2.1. 研究責任者の責務

- ・臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったときは、直ちにその旨を臨床研究機関の長に通知しなければならない (2 (8))
- ・他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合等を報告しなければならない (2 (10))

6.2.2. 臨床研究機関の長の責務

- ・重篤な有害事象および不具合等の発生について通知された場合には、速やかに必要な対応を行うとともに、倫理審査委員会等への報告し、その意見を聴き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じなければならない。また、当該臨床研究を共同して行っている場合には、当該有害事象および不具合等について、共同臨床研究機関への周知等を行わなければならない (3 (8))
- ・報告を受けた内容が予測しない重篤な有害事象及び不具合の場合には、対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣またはその委託を受けた者に随時報告しなければならない (3 (9))

6.3. 安全性に関するデータの収集

介入試験における安全性に関するデータは試験薬との因果関係あるもののみと限らず「有害事象」を収集することが、必要である。一部の研究者は、研究者自身が因果関係を否定できないと判断した「薬物有害反応/副作用」のみの報告と解釈していることがあるが、試験薬との因果関係は、患者や他の患者からの追加の臨床データによって、変更される可能性があることを理解し、有害事象の収集を行う必要がある。

収集する安全性に関するデータの詳細は、プロトコル毎に規定し、それに併せた CRF の作成が必要である。

例):観察期間、発生日/消失日/最悪日の報告の必要性、特定の観察項目（自覚症状や臨床検査項目も含む）、使用する事象名の規定 (CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events の用語)、重症度、転帰の状態、有害事象に対する治療薬の投与 など

6.4. 重篤な有害事象情報の収集

重篤な有害事象情報は、試験続行の可否やあるいは実施計画書や説明同意文書の改訂にも関わり、迅速な収集、判断と対応を要する。その為、CRFでの安全性データ報告とは、別に緊急報告対象とし、緊急かつ詳細な報告が必要である。これら緊急報告は、発生直後に実施施設から直接入手するが、治験のように実施施設でのモニタリングが行われない研究者主導の臨床試験の場合には、回収したCRFからデータセンターにおいて緊急報告の対象事象を発見することも少なくない。そのため、データセンターにおいても、緊急報告対象および情報入手後の対応につき理解し、対応を標準化しておく必要がある。

6.4.1. 緊急報告対象

緊急報告の対象はプロトコル毎に規定されている。

多くの臨床試験では、治験と同様にICH-E2Aに示された重篤な有害事象(7.1.3)参照)を緊急報告対象と規定している。また、抗がん剤を使用した臨床試験ではCTCAEのGradeを基準にした緊急報告対象も見られる。

6.4.2. 緊急報告のデータ項目

治験においては、平成20年より治験に関する統一書式により、重篤な有害事象に関する報告書は統一が行われてきたが、研究者指導の臨床試験においては、特に規定はされていない。国際医学団体協議会(Council for International Organization of Medical Sciences :CIOMS)□□様式、ICH-E2Bの別添「重篤な副作用の緊急報告」などが参考にされる。

以下にそれらを基に項目リストの一部を示す。

1. 被験者情報

- 症例登録番号または被験者識別番号
- 被験者イニシャル
- 性別
- 年齢又は生年月日
- 身長・体重
- 妊娠の有無
- 飲酒・喫煙歴
- 合併症
- 既往歴

2. 有害事象に関する情報

- 当該副作用の具体的な診断名
- 副作用の発現日時と消失日時又は持続期間
- 投与中止及び再投与に関する情報
- 関連する診断検査結果及び臨床検査値
- 転帰(回復状況又は後遺症に関する情報)

- 副作用／有害事象に対する製品の因果関係
 - 転帰が死亡にいたった場合には死因 および剖検所見
3. 被疑薬
- 報告された商品名 /一般名
 - 1日投与量及び用法
 - 投与経路
 - 投与開始日時と投与中止日時又は投与期間
4. 他の治療
- 併用薬
 - 併用療法
5. 副作用の報告者の詳細
- 氏名
 - 住所
 - 電子メールのアドレス
 - 電話番号及びファックス番号
-

6.4.3. 報告先と報告手段

緊急報告事象が発生した場合、その報告先および報告手段は、実施計画書に記載されている。報告先として、研究代表者へは必須であるが、その仲介として研究事務局またはデータセンターに緊急報告担当者を置くことが多い。報告手段としては、迅速性を優先し、まずは電話等での口頭報告とし、後に試験グループあるいは試験毎に規定された報告書での文書報告（FAX あるいは E-mail を使用）とすることが一般的である。なお、データセンターにおいて回収された CRF から緊急報告の対象を知りえた場合には、担当医師に連絡し、文書報告を依頼する必要がある。

なお、6.2.2 倫理指針に示される“報告された事象が予測しない重篤な有害事象及び不具合の場合”には、対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣またはその委託を受けた者に随時報告しなければならない。実施医療機関から直接、あるいは研究事務局/データセンターで報告の支援または代行で厚生労働大臣等へ報告しなければならない。

6.4.4. 報告期限

重症度に関わらず、緊急報告の事象を知りえた後の第一報の口頭報告は速やかに報告することを求める。なお、その後の文書報告については、重症度や予測性を考慮し、24 時間以内、あるいは 3 日以内、7 日以内、15 日以内と報告期限を試験毎に定められている。

6.4.5. 入手後の対応

研究事務局/データセンターで、緊急報告を入手した場合には、迅速に研究代表者へ報告を行う。研究代表者は、入手した内容から、まずは緊急な対応、例えば登録の中断や投与中の被験者の治療中止が必要かを判断する。また、実施計画書の改定あるいは同意文書の改定の必要性も検討をする必要がある。なお、効果安全性評価委員会を設置している場合には、重篤な有害事象の報告を行うと共に試験の継続、変更又は中止について諮問することができる。また、多施設共同試験の場合には、報告された内容とそれについての対応に

つき、他の研究責任者への報告も必要である。これら入手後から対応までの判断内容については、経緯記録を残しておく必要がある。

6.4.6. データの管理

定期的あるいは試験終了時の安全性データを集積する際に、緊急報告となった事象については、1事例ずつ詳細（事象名とその概略、重症度、因果関係判断、転帰など）を別途記録する必要がある。

6.5. 医師主導治験の安全性情報管理

承認申請を目的とする医師主導治験においては、厚生労働大臣への報告も含めて副作用情報の取扱いにつき法令化がなされている。自ら治験を実施する者は、報告対象、報告手段、報告期限等につき、事前にこれらの法令を踏まえて検討し、実施計画書あるいは SOP に規定する必要がある。医師主導治験では、当該治験の症例報告に加えて、同一成分に関する国内外の安全性情報をも管理する必要があるため業務量が増え煩雑となる。このため、自ら治験を実施するものを支援する人材・組織が必須と思われる。

6.5.1. 安全性情報に関する規制要件

医師主導治験を実施するうえでの副作用に関する規制要件を以下に示す。

- 1) 薬事法（第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 第 6 項）薬事法施行規則（第 273 条）
- 2) 改正 GCP:医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（厚生労働省令第 172）及び以下の関連通知
 - 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」（平成 7 年 3 月 20 日付け薬審第 227 号厚生省薬務局審査課長通知）
 - 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」（平成 16 年 3 月 30 日付け薬食発第 0330001 号厚生労働省医薬食品局長通知）
 - 「「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について」（平成 17 年 10 月 25 日付け薬食審査発第 1025005 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
 - 「治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」（平成 18 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 3) ICH-E2A:治験中に得られる安全性情報の取扱いについて（薬審発 227 号）

6.5.2 厚生労働大臣(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)への報告対象および報告期限

報告対象および報告期限を次に示す

1) 当該治験による副作用又は感染症

予測性	重篤性	期限
予測不可能	死亡・死亡のおそれ	7日
	その他重篤 ^(注)	15日
予測可能	死亡・死亡のおそれ	15日
	その他重篤 ^(注)	—

注) ①治療のための入院又は入院期間の延長、②障害、③障害のおそれ、
④①～③及び死亡・死亡のおそれに準じて重篤、⑤後世代における先天性の
疾病又は異常

2) 被験薬と成分が同一の国内外での措置/研究報告

		外国	国内
措置報告	製造・輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置	15日	
	治験又は申請の内容に影響を及ぼすと考えられる措置等が国内で市販されている同一成分の医薬品に対してなされた場合		15日
研究報告	がんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれを示す報告	15日	15日
	発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したことを示す報告		
	治験の対象疾患に対して効能若しくは効果を有しないことを示す報告		

なお、国内で既に承認されている被験薬を使用する医師主導治験の場合には、海外で発生した副作用等の症例については、厚生労働大臣への報告義務は不要となったが、各実施医療機関の長への報告は行う必要がある。そのため、これらの情報入手先となる治験薬提供者とは、事前に提供情報やその時期、手段等につき協議し、SOPにより規定する必要がある。

6.5.3. 報告書式

厚生労働大臣への報告書式については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」に定められている

6.5.5. 報告期間

治験計画届書の初回提出日から、終了届書または中止届書あるいは開発中止届書を提出するまでの期間が義務づけられている。

6.5.6. 保管期間

これらの安全性情報に関する資料の保管は、承認日より 5 年、もしくは承認しない場合でも治験中止から 3 年間は義務付けられている。

AdEERS システム

米国では、抗がん剤臨床試験の有害事象報告には NCI-CTEP (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program) の HP に掲載されている Adverse Event Expedited Reporting System: AdEERS を利用して報告する。本システムに試験責任者あるいは分担医師が有害事象情報を入力することにより、研究代表者に報告され、研究代表者が必要と判断した場合には NCI/FDA にまで報告される。

<http://ctep.cancer.gov/reporting/adeers.html>

参考文献

- 1) 大橋靖雄、荒川義弘. 臨床試験の進め方. 東京：南江堂, 2006
- 2) Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床安全性情報取扱いガイドライン. 薬理と治療 26 : 263-274, 1998
- 3) 古川恵子、小林史明、山本晴子. 医師主導治験における副作用報告書作成の手引き. 薬局別冊 vol. 56 No. 9, 2005

第7章 研究終了時の処理・終了後の管理

全ての登録患者が治療を終え、規定の追跡期間も終了に近づくと、データクリーニングも最終段階を迎える。この章では、研究終了時に実施すべき業務に、データマネジメントがどのように係わるかについて解説する。

7.1. 研究終了までのデータマネジメント作業

全登録患者のプロトコル治療が終了したら、未回収の全ての CRF を回収し、データクリーニングを完了させる。データに関する疑義事項が解決され、これ以上データベースを変更できない状態にする（データベース固定という）。その後解析用にデータを出力し、解析担当者へ提供することになる。以下に、研究終了時におけるデータマネジメント作業のポイントを時系列に沿って説明する。

7.1.1. データベース固定までの CRF 回収計画

最後の患者が登録されたら（LPI: Last Patient In）、研究代表者および解析担当者とは作業計画の見直しを行い、必要に応じて、データマネジメント計画書へ追記する。少なくとも、最後の患者の観察終了時期や、CRF 回収計画について十分に話し合っておくことが望ましい。

また、研究開始の時点では、プロトコルやデータマネジメント計画書に記載できなかったが、研究の終盤になって具体的に変わった事項があれば（例えば、探索的な解析についてなど）、その実行可能性や作業の流れを確認しておく。

<スケジュール決定時に、確認しておくこと>

- ・ 最後の患者のプロトコル治療終了時期と CRF 回収計画
- ・ 研究結果の公表時期（学会の抄録登録時期や開催時期）

7.1.2. データベース固定前の最終データクリーニング

全症例の CRF が回収され一通りのデータクリーニングが終了したら、データの最終チェックを行う。この段階では特に、症例間のデータの整合性を確認する。一つ一つの症例のデータチェックでは見えなかった問題点が判明する場合もあるので、注意が必要である。

<チェックポイント>

- ・ CRF とデータベース入力値に相違はないか（サンプリング、または項目を限定した全例確認など）
- ・ エラー率がエラー許容率を超えていないか
- ・ 外れ値チェック（XY プロット、箱ヒゲ図、グラフなど）
- ・ 基本統計量（平均値、標準偏差、中央値、25/75%分位点など）
- ・ 症例間における入力値の整合性

7.1.3. データベースの仮固定

最終的なデータクリーニングが終了したら、データベースの仮固定を行う。データベース仮固定とは、すべてのデータクリーニング作業が終了し、ある時点からこれ以上データ変更を行う必要がないと宣言できる状態を指す。

7.1.4. 症例検討

データベースの仮固定後に、研究代表者および解析担当者と症例の取扱いを検討し、決定する。

<決定事項>

最終データクリーニングで検出された問題症例についてのデータ取扱いの採否

- ・ プロトコル違反/逸脱例
- ・ 有効性および安全性の評価に影響を及ぼす問題症例など
- ・ 解析対象外の症例
 - サブグループ解析時の取扱いも合わせて検討しておく

<症例検討後に行うこと>

症例検討結果の記録作成

- ・ 解析対象外となるデータとその理由を明確に記録する
- ・ 「解析対象集団データセット」例) 解析対象外の症例=1として入力

Subject ID	FAS (Full Analysis Set)	PPS (Per Protocol Set)	Safety	Remarks
001	1	0	1	Used a banned substance
002	1	1	1	
003	1	1	1	
004	0	0	0	Didn't take any study drug after randomization
005	1	1	1	

7.1.5. データベース固定

症例の取り扱いの採否の決定後、データベース固定を行う。データベース固定とは、ある時点からこれ以上データ変更を行わないと宣言し、解析部門にデータをいつでも供与できる状態にある状態を指す。盲検化されている試験では、データベース固定の後、開鍵 (key open) 作業を行い、解析作業へ移行する。原則として、データベース固定以降は、データ修正・追加を行うことができない様にデータマネジメント・システムの設定を変更する。

具体的な作業手順は、使用しているデータマネジメント・システムによるので操作方法に従って実施すれば良いが、作業記録を残すことが重要である。

<データ固定方法の例>

- ・ 固定時点のデータのスナップショットを作成する

- ・ データ入力者のデータベースに対する更新・削除権限を無効化する

<記録すべき事項>

- ・ データベース固定日
- ・ データファイル名（解析担当者が取り違えないよう十分注意すること）
- ・ データファイル保管場所
- ・ 作業実施者氏名
- ・ 確認者氏名

7.1.6. データベース固定解除・再固定

本来望ましくはないが、データベース固定以降も、データの修正・追加が必要な場合がある。重要な点は、あらかじめ決められた手順にしたがって、「誰がどのデータをいつどのような理由で修正したのか」という理由を修正履歴と共に記録することである。

7.1.7. 開鍵

盲検化されている研究においては、データベース固定後、どの登録患者への治療方法が割り付けられたかが示されたキーコード表を開示する。開示されたキーコードを固定されたデータに代入し、解析作業を行う。

一般的に、キーコード表は、研究に直接利害関係のない独立した立場の統計学者によって、臨床研究開始前に作成される。臨床研究の実施中は、開鍵時まで故意に開封されたり、漏えいしないよう厳重に保管する。重篤な有害事象の発現等により被験者の救済を最優先する場合に備えて、1例ごとの緊急キーコードを作成しておく場合がある。

7.1.8. 解析用データの作成と提出

データベース固定後、データマネジメント・システムに保存されているデータを解析担当者へ提供する。SAS ファイル、Excel ファイル、CSV ファイル、テキストファイルなどの形で、データを出力する。解析用データ作成の具体的な方法もデータマネジメント・システムによるが、必ず作業記録を残すこと。

<作業記録に記載すべき事項>

- ・ 解析用データ作成日
- ・ データファイル名（解析担当者が取り違えないよう十分注意すること）
- ・ データファイル保管場所
- ・ 作業者氏名
- ・ 確認者氏名

出力したデータは、書き換え不能な記録メディアへ保存するなどバックアップデータを作成し、作業記録とともに保管する。

7.1.9. データマネジメント報告書の作成

研究終了後、実施したプロセスを確認し検証するまでは終了とはならない。PDCA サイクルを機能させ、他試験でのプロセス改善へつなげるためにも、最後の評価プロセスを実施することが望ましい。データマネジメント報告書は、データマネジメント計画書に対応するものとして、実施結果を時系列で記載する形式でよい。

<記録すべき事項 (例) >

- ・ エラー許容率と実際のエラー率
- ・ データマネジメント計画書通りに実施できなかったプロセスについて、その理由や対処方法
- ・ 今回実施したプロセスで改善すべき反省点とその理由

データマネジメント内部だけではなく、研究者、解析担当者、CRC または協力会社などと共に Lesson Learned の会議を開催し、広く意見を聞くのも有効な手段である。得られた反省点を文書化し、保管すれば、データセンターにとって貴重な資産となりうる (情報へのアクセスのし易さや、検索性がカギとなる)。

7.2. データおよび文書の保管

治験とは異なり、書類の保管期限は定められてはいないが、医師主導の臨床研究の場合でも、長期間保管できる環境を整えることが望ましい。

7.2.1. データの保管

CD-R・MO・DVD・HDD・Tape など、いずれかのメディアにデータを作成し、保管する。メディアはいずれでも良いが、書き換え不能のものを使用するのが望ましい。

ただし、それぞれのメディアの品質期限は、5~10年である。傷、ゆがみ、紫外線、湿気、熱に弱く、過信は禁物である (保管状態によっては1週間ほどで、再生不安定になる場合もある)。

現時点では永年保管可能 (=永続的に再現可) のメディアは存在しない、また、現在汎用されているメディアが古くなり、使用できなくなる場合もある (データの再現ができなくなる)。

従って、データを効率よく安全に長期間保管するための手順を作成し、それに従って保管する (新しいメディアへのコピーやその頻度、二重の防御など)。また、保存データの内容 (ファイル名・解析名など)・データ記録 (作成) 日・記録者氏名を明記しておく整理・検索しやすい。

7.2.2. 関係文書の保管

監査を受ける場合や、meta-analysis へのデータ提供時など、解析や主な報告が終了した後も、いつデータが必要になるか予想できない。CRF はもちろん、データ修正

ログや監査証跡などでもできる限り保存しておきたい。しかし書類の保管はスペースを必要とするので、一定期間過ぎたものはスキャニング、データの圧縮など保管スペースをセーブする工夫が必要である。

参考文献

- 1) Eleanor McFadden, Management of Data in Clinical Trials, second edition (2007)
- 2) 辻井敦, 臨床試験データマネジメント(2004)
- 3) Curtis L Meinert, MEINERT, CLINICAL TRIALS design, conduct, and analysis (1986)
- 4) 日経 PC21 2008 年 8 月号

Word	Description
Annotated CRF 注釈つき症例報告書	データベース上のテーブル名と変数名やその定義情報を症例報告書のレイアウト上に記入したもの。
ASP:Application Service Provider	インターネットを通じて、アプリケーション(臨床試験の場合は、主に EDC システム)を顧客に提供する事業者、サービス、または、サービスを提供するサーバーのこと。
CRF:Case Report Form 症例報告書	臨床研究データを収集する目的で、プロトコルに規定されている項目を記録するための記録様式。近年は、紙に印刷されたものだけでなく、電子メディアや、インターネットを通じて記録する場合もある。
CSV 形式	データをカンマ(",")で区切って並べたファイル形式。主に表計算ソフトやデータベースソフトがデータを保存するときに使う
DCF:Data Clarification Form	データクリーニング作業の結果生じた疑義事項について、研究者に対して問い合わせを行うためのフォームである。研究者はそのフォームに回答することによって、CRF に記載したデータを修正することができる。またデータを修正しない場合は、その理由を記載することが望ましい。
DMP:Date Management plan データマネジメント計画書	臨床研究固有の DM 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。SOP はデータセンター内のすべて研究が対象であるのに対し、本計画書は1つ1つの研究が対象である。
EXCEL (VBA):VBA (Visual Basic for Applications)	マイクロソフト社製の Microsoft Office シリーズに搭載されているプログラミング言語である。VBA プログラムを使用することで、Excel や Access などを使用した定型業務を自動化することができる。
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	医薬品規制用語集、ICH 国際医薬用語集:医薬品に関連する国際間の情報交換を迅速かつ的確に行うため、国際的に共通する用語集として医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議(ICH)において作成されたもの。 SOC(器官別大分類)、HLGT(高位グループ用語)、HLT(高位語)、PT(基本語)及びLLT(下層語)の5階層構造を有する用語集。
PDCA Cycle	品質管理の基本的な用語のひとつ。Plan - Do - Check - Act を示し、この4段階を順次行って1周したら、最後の Act を次の PDCA サイクルにつなげ、螺旋を描くように一周ごとにサイクルを向上(スパイラルアップ)させて、継続的な業務改善をしていく。
PK/PD:Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics	薬物動態学/薬力学。生体に薬物を投与した後に体内でどのような動態を示すか、または薬理作用との関連を明らかにすることが薬物動態学/薬力学の主な目的である。
QA:Quality assurance 品質保証	臨床研究で得られるデータ品質の下限があらかじめ設定された品質基準を上回っていることが確認されること
QC:Quality Control 品質管理	それぞれの臨床研究の目的に適した研究データの品質を効率よく得るためのプロセス管理の計画を作ることと、その計画を達成するために行うすべての活動を指す
Query クエリー	取得したデータに対する疑義事項について、様式を用いて研究者に問い合わせを行うこと、またはその問い合わせ内容。
SAE:Serious Adverse Event 重篤な有害事象	有害事象または副作用のうち、次のものを示す。死亡に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院・加療機関の延長が必要なもの、永続的又は重大な障害/機能不能に陥るもの、先天異常を来すもの、又はその他の重大な医学的事象
SAS:Statistical Analysis System	様々な統計分野に応用されている統計解析パッケージソフト。特に医薬の分野では、デファクトスタンダードとなっている。
SDV:Source Document Verification 直接閲覧	原資料との照合・検証のこと。臨床試験の評価をするうえで重要な記録や報告を調査、分析、確認すること

Word	Description
SOP:Standard Operation Procedure 標準業務手順書	研究を適切に実施するために、研究に関与する役割と責任を明確にするとともに、業務の手順を明確に示した文書。
アカデミック・データセンター	大学または病院などの研究機関に設置されたデータセンター
エビデンス	臨床研究によって実証された、治療効果や、副作用・予後の改善効果があることを示す臨床的証拠、検証結果
解析用データ	入力されたデータから解析用に加工されたデータ
外部コード	特定の臨床試験データをコード化(数値化)するためのコードリスト。各種団体、企業などが公開しているコードもある。
原資料	症例報告書(CRF)作成の元となった全てのデータや記録。たとえば、診療録、看護記録、投薬記録、被験者日記、自動計器の記録データ、エックス線写真など。
コーディング	有害事象や、合併症などのデータに対して、MedDRA等のシソーラスを用いて、コード(数値)を割り当てる作業のこと。集計や、分析を容易にするだけでなく、外部への報告や伝達、データの交換にも利用される。
コードリスト	コード化した内容とコード番号を対応させた一覧表
シソーラス	同義語・類義語だけでなく用語間の階層関係を取り入れた辞書
シングルエントリー/ダブル エントリー	1人の人がCRFについてデータ入力をおこなうこと/2人の人が同じCRFについてを別々にデータ入力をおこなうこと
セントラルモニタリング/中央 モニタリング	研究実施規模が大規模な場合などの理由で、医療機関への訪問モニタリングが困難な場合に行われるモニタリング方法。 実施施設関係者との会合及び訓練や詳細な手順書の提供、統計学的にコントロールされた方法でのデータと検証、治験責任医師等との電話・ファックス等による通信、等の手段が併用される
データマネジメント・システム	臨床研究におけるデータマネジメントをサポートするパッケージ
バイアス	臨床研究の計画、実施、解析及び結果の評価と関連した因子の影響により、研究で調べる治療の効果と真の値に系統的な差が生じること
バックアップ・リカバリ	災害や人為的ミス等により、データが失われることに対する対策方法 バックアップ:データのコピーをとって保存すること リカバリ:データを復元すること これらの手順の概要をSOPに明記しておくことが求められる
バリデーション	プロセスがあらかじめ定められた品質を満たすことを検証し、文章化すること
ブラインド	担当医師や被験者が割り付けられた治療を知ることにより生じる可能性のあるバイアスを取り除くために、割付内容を知らせないで行う試験方法。シングルブラインドは被験者に、ダブルブラインドは担当医師と被験者双方に内容を知らせない試験方法。
プロトコル 臨床研究の実施計画書	臨床研究の背景、目的、デザイン、方法、評価項目、統計学的な事項、組織などについて記述した文書
変数	「変数」とは、「値」を一時的に格納するデータ項目を指す。一時格納される「値」は、「代入」と呼ばれる処理で変更でき、変数自体も処理に使用することができる。たとえば、「年齢」や「有害事象名」など。これらは、1レコードごとに異なる値をとることができる。これに対し、「値」を変更できないデータ項目を「定数」と言う。
マニュアルチェック/目視 チェック	コメントデータや医学的知識を要する項目について目視により行うチェック
ロジカルチェック	データマネジメント・システムに入力されたデータに対して行う、コンピュータによるチェック

著者一覧 (五十音順)

- 太田 恵子 国立循環器病センター 臨床研究センター
嘉田 晃子 国立循環器病センター 臨床研究センター
友次 直輝 慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター(CCR)
長谷川裕美 国立がんセンター東病院 臨床開発センター
波多 昌子 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
福谷 美紀 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
柳沢 沙江 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
渡利 純子 北里大学薬学部 臨床統計学

セントラルデータマネジメント実習 実施要領

2月26日(木)【第1日目】

- 集合時間：12時50分
- 集合場所：北里大学薬学部（東京都港区白金5-9-1）薬学部1号館5階1505室
<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/campus.html>
- スケジュール・内容
 - ・ 13:00-13:30 イン트로ダクション
 - ・ 13:30-15:40 CRF デザイン実習
(休憩)
 - ・ 15:50-16:50 DB 定義実習
 - ・ 16:50-17:00 第1日目のまとめ、アンケート
(18:00- 懇親会)

2月27日(金)【第2日目】

- 集合時間：9時20分
- 集合場所：北里大学薬学部（東京都港区白金5-9-1）薬学部1号館5階1505室
- スケジュール・内容
 - ・ 9:30-12:30 データ入力実習（データベース構築、データ入力など）
(12:30-13:30 昼食休憩)
 - ・ 13:30-14:30 データクリーニング実習・CRF チェック仕様書作成
(休憩)
 - ・ 14:40-15:40 CRF クリーニング
(休憩)
 - ・ 15:50-16:50 クエリー発行
 - ・ 16:50-17:00 まとめ、アンケート

- 持ってくる物
- ・ 筆記用具

○事前の準備

- ・ セントラルデータマネジメント教育プログラムの講義を視聴してください。
(講義は CDMEP (Clinical Data Management Education Program) サイトから視聴できます。) <http://www.cdmejp.jp/>

DM実習参加者の所属一覧

所属機関名	部署名
北海道大学医学部病院	高度先進医療支援センター
東北大学未来医工学治療開発センター	検証・情報管理部門
群馬大学医学部附属病院	臨床試験部
千葉大学医学部附属病院	臨床試験部
国立成育医療センター	研究所
虎の門病院	治験センター治験事務局
聖マリアンナ医科大病院	治験管理室
北里研究所メディカルセンター病院	治験管理室
北里大医学部	医学部附属臨床研究センター
北里大学薬学部	臨床医学臨床統計学
名古屋大医学部附属病院	臨床研究推進センター
国立病院機構名古屋医療センター	臨床研究センター
大阪市立大医学部附属病院	医薬品・食品効能評価センター
国立循環器病センター	臨床研究開発部
山口大学医学部附属病院	臨床試験支援センター

DM 実習教育プログラム

第 1 日目 (2009 年 2 月 26 日)

1. あいさつ
2. 実習の目的
3. 実習のスケジュール

【1 日目】	
13:00-13:30	あいさつ、目的、スケジュール、自己紹介
13:30-15:40	CRF デザイン
15:40-15:50	(休憩)
15:50-16:50	DB 定義
16:50-17:00	まとめ・アンケート

【2 日目】	
9:30-10:30	データ入力・事前説明
10:40-12:30	データ入力実習
12:30-13:30	(休憩)
13:30-14:30	チェックリスト仕様書
14:30-14:40	(休憩)
14:40-15:40	チェック作業
15:40-15:50	(休憩)
15:50-16:50	クエリー発行
16:50-17:00	まとめ・アンケート

4. 自己紹介
 講師側 1 名ずつ
 各グループ 名前、所属、職歴(DM歴)、マイブーム
-

CRF デザイン実習	(130 min)
1. ダンドリ説明 - CRF デザインの心得(スライド) - プロトコール説明	(20 min)
2. VITAL モジュール	(20 min)
3. AE モジュール	(40 min)
4. 各グループ発表とディスカッション(各 10 分)	(40 min)
5. 解答例とまとめ	(10 min)
休憩(10 分)	
DB 定義実習	(60 min)
1. DB 定義書作成の意義(スライド) 2. DB 定義書作成のポイント(スライド) 3. DB 定義書作成のポイント詳細(スライド)	(10 min)
4. 実習(AE、VS)と解説(個人実習) ✓ 個人実習 ✓ 枠組みのファイルを配布 ✓ 事前に配布した定義書サンプル(DM)を元に記入作成 ✓ 変数名などは自由に(日本語も OK) ✓ なるべく CRF 実習で作成した自分の CRF を使用。提供したサンプル使用も可。 ✓ CRF の裏にある変数などをピックアップして貰えれば。	(45 min)
5. まとめ	(5 min)
6. 1 日目まとめとアンケート	(10min)