

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
（分担）平成25年度 研究報告書

J-ADNI2プレクリニカルAD研究：研究計画の立案と臨床体制樹立

分担研究者 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科 神経病理学・医学部附属病院 早期・探索開発推進室 教授

研究協力者 井原 涼子*、岩田 淳* 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学*

研究要旨

高齢化に伴い、本邦における認知症患者数は462万人、65歳以上の4人に1人が認知症またはその前段階の軽度認知障害（MCI）と増加の一途をたどっている。その半数以上はアルツハイマー病（AD）によるものと目されており、ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy、DMT）の開発は急務である。しかしながらADのDMTの治験は悉く不成功に終わっている。その原因としてDMTそのものの問題だけでなく、正しい評価方法で薬効を評価しているか、薬効が得られるタイミングで介入できているかといった、治験のプロトコル設計における課題も浮上している。前者を解決するために、ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーを探索する縦断的研究として、本邦では2008年より国際的に標準化された方法で、健常高齢者、軽度認知障害（MCI）及びADを対象としたJ-ADNI研究が実施され、目下の治療対象と想定される後期MCI、ADのデータが集積された。

一方、米国ADNIやその他の縦断的臨床研究によってバイオマーカープロファイルが明らかになるにつれて、臨床症状のあるMCIより前に「ADの病理学的特徴であるアミロイドの蓄積は認めるが認知機能は正常な時期」が15年程度もの長期間存在することが明らかになり、その病期を“プレクリニカルAD（preclinical AD）”と呼ぶことが提唱された。従来行われてきた治験よりもさらに早期のプレクリニカルADを対象として治療介入を行うことで、前述した課題の後者を解決できるのではないかと期待の聲が高まっている。

その流れを受け、プレクリニカルADの自然経過を明らかにすべく、J-ADNI2プロジェクトの一部としてJ-ADNIでは対象としなかったプレクリニカルADに目を向け、プレクリニカルADに相当するアミロイド陽性高齢者およびアミロイド陰性健常高齢者を対象としたプレクリニカルADスタディを立案した。評価項目・スケジュールは、米国で予定されているプレクリニカルADを対象とした介入研究Anti-Amyloid in Asymptomatic Alzheimer's Disease（A4）と連携しながら決定し、J-ADNIのデータから必要スクリーニング数を割り出し、プレクリニカルADを対象とした本邦における初めての縦断的研究の位置づけとして実現可能性を重視したプロトコルを立案し、手順書やワークシート策定を行った。また、この規模として精神神経領域では初めての多施設共同研究であったJ-ADNIから得られた経験を踏まえ、データの精度の向上のためにデータマネジメントの人員配備・指揮体制を練った上で、データセンターを東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター内に設け、データマネジメントに関わる手順書・チェックリスト等の文書化を行い、プレクリニカルADスタディ内の2段階のスクリーニングに備え、遅滞ないデータQCの流れを作り上げた。今年度中にプレクリニカルAD被験者の組み入れが開始し、正常に機能することを確認するとともに、また実際に被験者の組み入れを通じて見えてくる課題に対処できる指揮体制を確立した。

A. 研究目的

高齢化に伴い、本邦における認知症患者数は462万人、65歳以上の4人に1人が認知症またはその前段階の軽度認知障害（MCI）と増加の一途を

たどっている。その半数以上はアルツハイマー病（AD）によるものと目されており、ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy）の開発は急務である。しかしながらADのDMTの治験は

悉く不成功に終わっている。その原因として、DMTそのものの問題だけでなく、正しい評価方法で薬効を評価しているか、薬効が得られるタイミングで介入できているかといった、治験のプロトコル設計における課題も浮上している。前者を解決するために、ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーを探索する縦断的研究として、本邦では2008年より国際的に標準化された方法で、健常高齢者、軽度認知障害（MCI）及びADを対象としたJ-ADNI研究が実施され、目下の治療対象と目される後期MCI、ADのデータが集積された。

一方、米国ADNIやその他の縦断的臨床研究によってバイオマーカープロファイルが明らかになるにつれ、臨床症状のあるMCIより前に「アルツハイマー病の病理学的特徴であるアミロイドの蓄積は認めるが認知機能は正常な時期」が、15年程度もの長期間にわたることが明らかになり、その病期を“プレクリニカルAD（preclinical AD）”と呼ぶことが提唱された。従来治験で対象としてきたMCIやADではなく、さらに早期のプレクリニカルADを対象として予防的治療介入を行うことで、前述した課題を解決できるのではないかと期待の聲が高まっている。

米国ではプレクリニカルADを対象とした大規模介入研究A4が開始され始めており、常染色体優性遺伝家族性アルツハイマー病の未発症保因者を対象とした介入研究DIAN（Dominantly Inherited Alzheimer Network）も既に開始されている。今後DMTの国際共同臨床開発の可能性を考えた場合に、国際情勢に乗り遅れることは許容されず、本邦でもプレクリニカルADの自然経過を明らかにし、海外データと比較検討可能な質の高い臨床研究を行う必要性が高まっている。また、孤発性プレクリニカルADの被験者を積極的に集めた縦断的観察研究は全世界でもまだ開始されておらず、世界的にも新規性が高く、科学的関心も高い。臨床的には、どのような認知機能ドメインが最も初期に障害されるのか、どのような背景因子が認知機能障害の出現までの期間に影響を及ぼすかを明らかにすることが、早期診断・予防の観点から重要である。プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究で得られた臨床データのみならず、プレクリニカルADを診断することの倫理的な問題等、研究遂行上の課題を共有することは、国際的にも意義があると考え、本研究を立案するに

至った。

B.研究方法

プロトコルの策定

被験者の年齢は過去の横断的研究を基に定めた。プレクリニカルADスタディにはアミロイドPETによるスクリーニングが必須であり、J-ADNI研究からプレクリニカルADの割合を算出し、検査費用や参加臨床施設の負担を加味して実施可能な被験者数を割り出した。J-ADNI及び米国ADNI2との互換性を持たせたJ-ADNI2 MCIスタディとの連結可能性、海外の臨床研究で最も近いコンセプトの孤発性ADを対象としたA4を参考に、プレクリニカルADスタディの評価項目・ビジットスケジュールを組み立てた。また、被験者に結果を開示することは発症前診断に相当するという倫理的問題を含み、米国ADNIでは結果の開示は行っていないが、希望者に結果を開示していたJ-ADNI研究では参加臨床施設にてどのような問題が生じたかJ-ADNI参加臨床施設の研究責任医師を対象にアンケート調査を行い、本研究における結果開示の方針を検討した。

手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシートの作成

従来のJ-ADNIと異なり、プレクリニカルADスタディのスクリーニングには高額な費用のかかるアミロイドPETが必須であること、さらに前述する倫理的問題への配慮から、被験者の参加適格性の検証は極めて重要である。その点を踏まえながら、スクリーニングの手順を定めた。その他、臨床評価や認知機能評価においてJ-ADNIでデータの誤りが多かった項目について、記載のしやすさや記載時の注意事項を盛り込んだ症例報告書、手順書の作成を目指した。

認知機能検査に関しては、海外のオリジナル版との難易度が同一となるように、ワークシート・手順書の作成を行った。

データセンターの体制・連携体制の整備

認知機能検査・全般機能尺度を含めて膨大な臨床データを扱う研究であり、データセンターの役割は重要である。また前述のように、スクリーニング時にデータセンターにおける適格性検証は不可欠である。その他にもデータセンターが実質上

中央コア組織との連絡の窓口になる可能性があり、問題が生じた際に速やかに連絡を取れるような体制作りを目指した。

臨床・心理コア、その他のコアとの連携

各コアが連携しやすいような体制作りを行った。

C. 研究結果

プロトコルの策定

プレクリニカルADスタディにて最も重要なのは対象とする被験者の選択である。オーストラリアの Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) データでは年齢と共にアミロイド陽性率が上昇することが示されている一方、年齢と共に合併病理が多くなることが知られていることを踏まえ、対象年齢は65～84歳とした。J-ADNIの60～84歳の健常被験者におけるアミロイド陽性率は23.8% (19/80)、アミロイドPETにおける陽性率は23.1% (15/65) であり、アミロイド陽性の被験者を選ぶためには4倍強の数のアミロイドPETスクリーニングが必要と考えられる。A4等ではアミロイドPET施行前にアミロイド陽性率を上昇させるため、ADの強力なリスク遺伝子APOE ε4保因者を対象とする試みが検討されているが、本研究ではあくまで母集団として一般高齢者を想定し、その集団に成果を還元することを考慮してAPOEを選択基準に取り入れなかった。一方、J-ADNIや他の研究同様に2割程度の終了前の中止・脱落を見込んだ場合に統計的に意義のある研究とするためには、アミロイド陽性・陰性群とも150名程度の組み入れが望まれる。アミロイド陽性150例のスクリーニングのために700～750例のスクリーニングが必要と算出されるが、41臨床施設の分担によりなんとか実現可能な数と考えられ、目標被験者数は各群150例とした。追跡期間は3年としたが、今後のプロジェクトの進捗状況次第で延長も検討される。

プレクリニカルADのステージでは、既存の認知機能検査・全般機能評価尺度のみならず、画像やバイオマーカーの変化量も小さいことを踏まえ、1年毎に来院評価、ビジット間に有害事象や併用薬を電話で確認することとし、臨床評価（診断サマリー）はSC、BL、12M、24M、36M、認知機能検査や全般機能評価の多くはSCまたはBL、12M、24M、36M、病前IQを推測するためのWAIS

下位項目はBL、36Mとした。病態・臨床症状と平行した変化が期待されるMRIとFDG-PETは1年毎、既存のデータから変化量が少ないと推測されるアミロイドPETはSCと36M、腰椎穿刺はBL、12M、36M、未知のバイオマーカーの探索を目的とした血液・尿採取は負担も少ないため1年毎に施行することとした。新規の認知機能検査として、プレクリニカルADで見られる可能性がある軽微な認知機能障害の検出のためにFree and Cued Selective Recall Testを、主観的な認知機能障害を測るために注目されている自己認知機能評価Everyday Cognitionを取り入れた。

J-ADNIの被験者への結果開示に関する臨床施設へのアンケート調査では、38施設中32施設から回答を得、アミロイドPETの結果は15施設中倫理委員会からの勧告があった1施設以外の14施設で希望者に開示、脳脊髄液バイオマーカーは全22施設で希望者に開示、APOE遺伝子型は32施設中30施設で希望者に開示、コンバージョン（臨床診断区分の進行）は全施設で希望者に開示したとの結果を得た。J-ADNIにおいて被験者への情報開示に関するトラブルはなく、多くの被験者が自分の受けた検査の結果を知りたいと望んでいるという回答が多く寄せられた。その結果を踏まえて、被験者の知る権利を重視し、APOE遺伝子型を除く特殊な解析を必要としない全ての検査結果については希望者に開示する方針とした。APOE遺伝子型はゲノム情報を扱う生化学コアとも協議の上、個人にとどまる問題ではないこと、リスク遺伝子の意義を十分に理解されにくいことからJ-ADNI2では開示しない方針とした。被験者に結果開示する際に、誤った説明や誤った理解を防ぐために定型文を用いることとした。

手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシートの作成

プレクリニカルADスタディにおけるスクリーニングは、アミロイドPET以外の検査による参加適格性の確認、アミロイドPET検査による群分けと被験者への結果の開示、参加意思の再確認の2ステップに分け、双方のステップとも、臨床施設にて確認・入力→データセンターにてクオリティチェック（QC）・確認のダブルチェックを許容された日数内に行ってから、組み入れに進むよう流れを定めた。また、アミロイドPETの結果の

説明は倫理面の配慮から必ず医師が対面で行うように求め、参加継続の意思を再確認するようにした。このような複雑スクリーニング手順をわかりやすいよう、またJ-ADNIデータセンターに取材し記載ミスが多かった項目についてデータが入力しやすいよう症例報告書を作成し、QCを担当するデータセンターともすり合せを行った。手順書は臨床施設における各ビジットの実際の流れを重視して作成した。

認知機能検査はJ-ADNI内で使用されたものを含め、既に出版されているWAIS、WMS-Rを除き翻訳の精度を高め、ワークシートを作成した。J-ADNI手順書に記載のなかった認知機能検査の施行手順について、手順書に盛り込んだ。

データセンターの体制・連携体制の整備

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと契約し、データセンターを立ち上げた。データセンターには経験豊富なオペレーターを中心に数名のデータマネージャーを配置し、データのQCに関する手順書やマニュアルを作成し（用紙QC用マニュアル、クエリ対応マニュアル、データマネジメントおよびコーディングに関する手順書、データ定義書、データマネジメント計画書、データチェックに関する手順書）記録の保管を徹底するようにした。また、重篤な有害事象の取扱いや例外申請など主任研究者との速やかな連携も必要であり、臨床コア幹事がITコアPI補佐を兼任してデータセンターを監督することで、情報共有しやすい体制を整えた。これまでに1例の被験者をスクリーニング、適格性の確認、組み入れまで手順書に則って行い、スクリーニングの流れに問題ないことを確認した。

臨床・心理コア、その他のコアとの連携

各コア間の連携を強化するために、臨床コア幹事がそのマネジメントを行う体制とした。

考察

超早期発見・予防的治療介入に向けて、プレクリニカルADの自然経過に注目が集まる中、プレクリニカルADを対象とした観察研究を施行する準備が整ったことは非常に大きな前進である。また、臨床研究に対する考え方などに国民意識の差があり、J-ADNIでの実情を考慮してプロトコルを立

案したことは、実現可能性を高めると考えられる。ただし、世界に先駆けての取り組みであり、“スクリーニング時に濃縮しない条件では組み入れ可能な被験者が集まりにくい”、“設定した評価項目には差が見られない”、“本研究で集めない情報が将来有用であると判明した”等、予定外の問題が生じる可能性がある。そのような問題は今後の研究や治験につなげる上で非常に重要であり、問題を蓄積し検討できる体制を作り、海外へ発信して本研究分野にて情報を共有することは、科学の発展のために重要である。特に、アミロイドPETが発症前診断に相当することに関して、被験者への結果開示が被験者の心理に及ぼす影響は量り知れず、このような倫理的問題に取り組む研究組織内の倫理検討委員会の設立が今後の課題である。被験者への結果開示については国際的にも関心が高く、情報発信と同時に海外の情報を収集しつつ、足並みをそろえた対応を取り入れていきたい。

結論

プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究を立案し、開始することができた。今後被験者のスクリーニング・組み入れを進め、得られたデータやデータ以外の情報を発信していく。

D.健康危険情報

特になし

E.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

Iwatsubo T: Japanese ADNI update. World-wide ADNI symposium. July 12, 2013, Boston

岩坪 威：J-ADNIの総括とJ-ADNI2の展望シンポジウム J-ADNI 2013 第32回日本認知症学会学術集会 2013年11月8日 松本

F.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他
なし

(資料)

J-ADNI2 臨床研究

データマネジメント業務手順書

(J-ADNI2-01-01)

第 1.0 版

作成日：2013 年 11 月 7 日

発効日：最終承認日

東京大学医学部附属病院
臨床研究支援センター

責任者

飯島 聡

承認日付：2013 年 11 月 7 日

AC メディカル株式会社

データ管理責任者

吉岡 誠

承認日付：2013 年 11 月 7 日

システム責任者

大里 浩司

承認日付：2013 年 11 月 7 日

用語の定義

使用する用語を以下のように定義する。

用語	説明/内容
EDC (Electronic Data Capture)	電子機器/ソフトウェアを利用し、臨床試験における被験者データを実施医療機関、臨床検査受託機関等から電子的に収集する仕組み。
EDC システム	CS スクエア
DM システム	SAS 9.3 を利用して作成し、コーディング、ロジカルチェックを行うシステム。
コーディング仕様書	DM システムにおけるコーディング機能の仕様を明記したもの。
ロジカルチェック仕様書	ロジカルチェックをする項目をリストにし、抽出条件を明記したもの。
コーディング手順書	コーディングに関する手順を明記したもの。
環境チェックリスト	設定環境にシステムが正しく動作するために必要な環境が構築されているかをチェックするリスト。

用語の定義

使用する用語を以下のように定義する。

用語	説明/内容
EDC (Electronic Data Capture)	電子機器/ソフトウェアを利用し、臨床試験における被験者データを実施医療機関、臨床検査受託機関等から電子的に収集する仕組み。
EDC システム	CS スクエア
DM システム	SAS 9.3 を利用して作成し、コーディング、ロジカルチェックを行うシステム。
コーディング仕様書	DM システムにおけるコーディング機能の仕様を明記したもの。
ロジカルチェック仕様書	ロジカルチェックをする項目をリストにし、抽出条件を明記したもの。
コーディング手順書	コーディングに関する手順を明記したもの。
環境チェックリスト	設定環境にシステムが正しく動作するために必要な環境が構築されているかをチェックするリスト。

データマネジメント業務手順書

目次

1. 目的	4
2. 本手順書の作成及び改訂	4
3. 各種仕様書類の作成及び改訂	4
4. III 業務概要	5
5. 業務実施体制	7
6. 連絡体制	7
7. 業務内容と業務分担	8
8. 事前準備の作業手順	11
9. III 業務の作業手順	12
10. 通常依頼分以外の対応	13
11. 障害対応	13
12. 納品資料及び納品期限	14
13. 資料の保存及び管理	15
改訂記録	16

1. 目的

本手順書は、東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター (以下、CresCent) が RDC を用いて実施する「I-ADNT2 臨床研究」におけるデータマネジメント業務 (以下、DM 業務) を AC メディカル株式会社 (以下、ACM) が受託するにあたり、両者の業務範囲及び業務手順について規定するものであり、CresCent 及び ACM 相互の協議ならびに合意の上、定めるものとする。

2. 本手順書の作成及び改訂

- (1) 本手順書の作成にあたっては、CresCent 責任者、ACM データ管理責任者及び ACM システム責任者が本手順書の表紙に承認日付を記入し、署名を行う。
- (2) 改訂する場合は、変更内容及び変更理由等を改訂記録に明記し、CresCent 責任者、ACM データ管理責任者及び ACM システム責任者の承認を受ける。
- (3) 本手順書は 2 部作成し、両者で保管する。
ただし、「データマネジメント業務手順書 [別添資料]」に定めた資料については、本手順書の改訂に含めず別途管理する。
- (4) 本手順書の版数管理は、表紙に「第 a.b 版」という形式で記載する。初回発行時は「第 1.0 版」、改訂を行った場合は、「a」を改訂回数に応じて「2」より順次変更する。誤記修正等軽微な改訂を行った場合は、「b」を改訂回数に応じて「1」より順次変更し、「a」が変更された時は、「0」から始める。

3. 各種仕様書類の作成及び改訂

- (1) 本手順書に従って作成する各種仕様書類は、原則 CresCent 及び ACM の各責任者が各種仕様書類の表紙に承認日付を記入し、署名を行う。
- (2) 改訂する場合は、変更内容及び変更理由等を改訂記録に明記し、両者の承認を受ける。
- (3) 各種仕様書類は原本を CresCent で保存し、写しを ACM で保存する。詳細は「12. 納品資料及び納品制限」参照。
- (4) 各種仕様書類の版数管理は、「2. 本手順書の作成及び改訂 (4)」の手順に従う。
- (5) 各種仕様書類の発効日は、最終承認日又は最終確認日とする。

4. DN 業務概要

4.1. 臨床研究概要

研究課題名	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2)
被験者数	570 例 (I) preclinical AD study アミロイド PET 陰性健常高齢者:150 例 アミロイド PET 陽性健常高齢者 (preclinical AD) : 150 例 J-ADNI 継続者 : 20 例 (II) MCI study 早期軽度認知障害患者 (early MCI/EMCI) : 100 例 後期軽度認知障害患者 (late MCI/LMCI) : 100 例 J-ADNI 継続者 : 50 例
研究実施予定期間	2013 年 4 月 1 日 ~ 2018 年 3 月 31 日

4.2. DM システムの構築

項 目	内 容
DMシステム 設計関連資料	・ロジカルチェック仕様書 ・コーディング仕様書
設置環境	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 中央管理ユニット
使用アプリケーション	SAS 9.3 Excel 2010

4.3. データクリーニング

項 目	内 容
コーディング	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 [有害事象名] [合併症および既往歴] [合併症(継続中もしくは前回来院以降に発症したもの)] 使用辞書(開始時のバージョン) ・MedDRA/J 16.1
ロジカルチェック	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有
マニュアルチェック	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有

5. 業務実施体制

業務委託者及び業務受託者の責任者・担当者の一覧は「データマネジメント業務手順書 [別添資料] (業務実施体制及びコミュニケーションプラン)」に記す。

5.1. 業務委託者

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

〒113-0033 東京都文京区本郷7丁目3番1号 医学部教育研究棟 13F

電話 03-5800-9763

FAX 03-5800-9763

5.2. 業務受託者

ACメディカル株式会社

〒161-0227 東京都新宿区西新宿2丁目6番1号 新宿住友ビル 27F

電話 03-6304-5497

FAX 03-6304-5498

6. 連絡体制

問合せその他の連絡には、原則電話又は電子メールを利用する。

6.1. 電子メールによる電子ファイルの送付

- (1) 電子メールを利用する場合、各種文書及び資料を電子メールに添付し送付する。添付する電子ファイルは、パスワード設定した Zip 圧縮ファイルとする。
- (2) 宛先については、「データマネジメント業務手順書 [別添資料] (業務実施体制及びコミュニケーションプラン)」に指定した通りとする。

6.2. 資料の送付

- (1) 原則、CresCent からの依頼物及び ACM の納品物が電子ファイル以外の資料 (紙、CD-R 等) の場合は、宅配便、FAX を利用する。
- (2) CresCent から資料を送付する場合、「送付書 兼 受領書<Form 4>」を用いる。
- (3) ACM から資料を送付する場合、「納品書 兼 納品物受領書<Form 5>」を用いる。

7. 業務内容と業務分担

本業務における DM 業務の内容と業務分担について、以下に示す。

※ 以下、凡例は次の通り。

▲：承認 △：確認 ○：メイン業務実施者

7.1. 事前準備

ACM は、CresCent と協議の上、事前準備として以下を実施する。

7.1.1. 手順書及び仕様書の作成

業務内容	CresCent		ACM					
	責任者	担当	承認			確認		
			責任者	担当 責任者	担当	責任者	担当 責任者	担当
本手順書の作成	▲	—	▲	△	○	▲	△	△
本手順書 [図/紙資料] の作成	△	—	△	△	○	△	△	△
コーディング手順書の作成	▲	—	—	▲	○	—	—	—
ロジカルチェック仕様書の作成	—	—	—	▲	△	—	▲	○
コーディング仕様書の作成	—	—	—	▲	△	—	▲	○

7.1.2. DR システムの構築及び検証

業務内容	Crestent		DR					
	責任者	担当者	データ管理			システム		
			責任者	担当 責任者	担当者	責任者	担当 責任者	担当者
ロジカルチェックプログラムの作成	-	-	-	-	-	-	○	○
ロジカルチェックテスト計画書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
ロジカルチェックテストの実施	-	-	-	-	-	-	○	○
ロジカルチェックテスト報告書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
コーディングプログラムの作成	-	-	-	-	-	-	○	○
コーディングテスト計画書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
コーディングテストの実施	-	-	-	-	-	-	○	○
コーディングテスト報告書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
環境チェックリスト (DR) (受入れテスト環境) の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
受入れテスト環境 (DR) 設定	-	-	-	-	-	-	○	○
環境チェックリスト (DR) (受入れテスト環境) 報告書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
受入れテスト計画書 (DR) の作成	-	-	-	▲	○	-	-	-
受入れテスト (DR) の実施	-	-	-	○	○	-	-	-
受入れテスト報告書 (DR) の作成	-	-	-	▲	○	-	-	-
環境チェックリスト (DR) (本番環境) の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○
本番環境 (DR) 設定	-	-	-	-	-	-	○	○
環境チェックリスト (DR) (本番環境) 報告書の作成	-	-	-	-	-	-	▲	○

7.2. 運用関連

業務内容	CresCent		ACM					
	責任者	担当者	データ管理			システム		
			責任者	担当 責任者	担当者	責任者	担当 責任者	担当者
作業実施日調整	○	○	—	—	○	—	—	—
EDC システムデータエクスポート	△	○	—	—	—	—	—	—
EDC システムデータインポート	△	○	—	—	○	—	—	—
コーディング	△	△	—	—	○	—	—	—
ロジカルチェック	△	○	—	—	○	—	—	—
システム変更	△	△	—	○	○	—	○	○

8. 事前準備の作業手順

8.1. 手順書及び仕様書の作成

ACM データ管理担当責任者及び ACM データ管理担当者(以下、ACM データ管理担当者等)及び ACM システム担当責任者及び ACM システム担当者(以下、ACM システム担当者等)は、CresCent と協議の上、コーディング手順書、ロジカルチェック仕様書及びコーディング仕様書を作成する。

※本項の作業で作成する文書及び役割・責任については、「7. 業務内容と業務分担 (7.1.1. 手順書及び仕様書の作成)」参照

8.2. DM システムの構築及び検証

- (1) ACM システム担当者等は、ロジカルチェック仕様書及びコーディング仕様書に従い DM システムを構築する。
- (2) ACM システム担当者等は、ロジカルチェックテスト及びコーディングテストを実施する。
- (3) ACM システム担当者等は、受入れテスト環境 (DM) を設定する。
- (4) ACM データ管理担当者等は、受入れテストを実施する。
- (5) ACM システム担当者等は、本番環境 (DM) を設定する。

※本項の作業で作成する文書及び役割・責任については、「7. 業務内容と業務分担 (7.1.2. DM システムの構築及び検証)」参照

8.3. 事前準備完了

- (1) ACM データ管理担当者等は、事前準備完了後、「検収依頼書 兼 検収書<Form 7>」を CresCent へ送付する。
- (2) CresCent 責任者は、事前準備の成果物に問題が無いことを確認した後、「検収依頼書 兼 検収書<Form 7>」を ACM へ送付する。

9. DM 業務の作業手順

9.1. 作業実施日調整

ACM データ管理担当者は、CresCent と作業実施日について調整する。
なお、作業日については、原則週に一度とする。

9.2. EDC システムデータエクスポート

CresCent 担当者は、EDC システムよりデータをエクスポートする。

9.3. EDC システムデータインポート

CresCent 担当者、または ACM データ管理担当者は、エクスポートした EDC システムデータを DM システムにインポートする。

9.4. コーディング

コーディングについては別途「コーディング手順書」に記載する。

9.5. ロジカルチェック

- (1) ACM データ管理担当者は、原則週に一度、ロジカルチェックを実行する。
- (2) ACM データ管理担当者は、ロジカルチェック実行後、「ロジカルチェック結果<Form 2>」及び各種リストを作成し、CresCent 指定のフォルダに保存する。
なお、疑義又は確認事項がある場合は、「ACM コメント」欄にその内容を記載する。
- (3) CresCent 責任者及び担当者（以下、CresCent 担当者等）は、内容確認後、「ロジカルチェック結果<Form 2>」の「CresCent 確認結果」欄及び「クエリ発行要否」欄に記載する。
- (4) CresCent 担当者等は、クエリ発行要と判断したものについて、PDF ファイルに照会事項を記載し、必要に応じて、ACM データ管理担当者に照会事項の確認を依頼する。
- (5) ACM データ管理担当者は、照会事項の確認を行う。
- (6) ACM データ管理担当者は、「ロジカルチェック結果<Form 2>」（確認結果）を DM システムへインポートする。

9.6. システム変更

- (1) CresCent 担当者等及び ACM データ管理担当者は、システム変更が必要と判断した場合、ACM に対応を依頼する。
- (2) ACM システム担当者等は、影響範囲及び作業内容について確認後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に必要事項を記載し、CresCent へ電子メールで送付する。
- (3) CresCent 担当者等は、内容を確認後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に変更実施判断を記載し、ACM へ電子メールで送付する。
- (4) ACM システム担当者等は、「システム変更管理台帳<Form 3>」の内容に従い、変更対応を行う。
- (5) ACM システム担当者等は、変更対応完了後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に必要事項を記

載し、CresCent へ電子メールで送付する。

10. 通常依頼分以外の対応

緊急の対応を要する場合等、CresCent が ACM に本手順書以外の対応を依頼する場合は、事前に ACM と CresCent の間で、手順及び納品期限等を合意の上、決定する。

11. 障害対応

- (1) ACM データ管理担当責任者は、納品物の品質、納期等に手続書からの逸脱等を確認した場合には、ACM データ管理責任者に報告し速やかに CresCent に連絡する。
- (2) その後、CresCent 及び ACM は対応を協議し、ACM は CresCent に確認した上で迅速に対処する。
- (3) ACM データ管理担当責任者は、原因を究明し再発防止の対策をとり、「障害対応報告書<Form 6 >」を CresCent へ提出する。

12. 納品資料及び納品期限

12.1. 事前準備

納品項目	品質保証		納品	納品期限
	証	品質管理		
データマネジメント業務手順書	○	△	文書固定後	CresCent / ACM
データマネジメント業務手順書 (別添資料)	○	△	文書固定後	CresCent / ACM
コーディング手順書	○	△	文書固定後	CresCent
ロジカルチェック仕様書	○	△	文書固定後	CresCent
ロジカルチェックテスト計画書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
ロジカルチェックテスト報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
コーディング仕様書	○	△	文書固定後	CresCent
コーディングテスト計画書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
コーディングテスト報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト DM (受入れテスト環境)	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト DM (受入れテスト環境) 報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
受入れテスト計画書 DM	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
受入れテスト報告書 DM	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト DM (本番環境)	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト DM (本番環境) 報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent

*納品形態：○(証)、△(提供)

12.2. 運用

納品項目	品質保証		納品
	証	品質管理	
コーディングリスト<Form 1>	—	○	作業着手から 2 営業日以内
ロジカルチェック結果<Form 2>	—	○	作業着手から 2 営業日以内
各種リスト	—	○	作業着手から 2 営業日以内

13. 資料の保存及び管理

ACM における資料の保存及び管理方法について、以下に示す。

13.1. 資料の保存及び管理

- (1) ACM における本 DM 業務に関わる書類、データの保存・管理及びデータ処理に関する記録については「13.2 保存の責任者及び保存場所」以降の手順に従う。
- (2) CresCent は ACM が本手順書に従い当該委託に関わる業務が適正かつ円滑に行われていることを確認するため、DM 業務に関わる全ての書類及びデータを調査することができる。

13.2. 保存の責任者及び保存場所

- (1) 資料の保存及び管理の責任者は、ACM 資料保存責任者とする。
- (2) DM 業務における保存対象資料 (電子データを除く) は、施設可能な保存室に保存する。
- (3) 電子データは、ACM ファイルサーバに保存する。

13.3. 保存期間

保存期間は DM 業務終了後までとし、DM 業務終了後は返却とする。

13.4. 保存対象資料

ACM は以下の資料を保存する。

資料	形態
本手順書	紙
CresCent より ACM に提供された資料	紙もしくは電子データ
本手順書に従って作成した資料	紙もしくは電子データ

改訂記録

版数	作成日	作成者	変更内容	変更理由等
第 1.0 版	2013/11/7	三島 直	初版	-

CresCent

「Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2 臨床研究)」

データチェックに関する手順書

- 版数 : 1.0
- 承認者 : 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
データ管理部門長 飯倉 聡
飯倉 聡 2014年1月30日
- 承認 : 東京大学医学部附属病院 早期・探索開発推進室
臨床コア幹事兼 IT コア PI 補佐 井原 涼子
井原 涼子 2014年1月30日
- 別添資料 : 1. データマネジメント業務手順書 (J-ADNI2-01-01) 第 1.0 版
2. 心理 QC チェックリスト第 1.1 版_140109
3. 心理 QC_CDR - J 診断アルゴリズム第 1.0 版_131120
4. クエリ発行方法、およびクエリ回答方法マニュアル
5. クエリ通知用メール (CRFQC 用、心理 QC 用)
6. 心理 QC 出力フォーマット (ファイル名: sinri_yyyyymmdd.xls)
- 参考資料 : J-ADNI2 研究管理システム(CS スクエア)操作マニュアル_用紙 QC 編
J-ADNI2 手順書 (Version 1.0, Nov 2013)

1. 目的

本手順書は、「Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2 臨床研究)」(以下、J-ADNI2)において、J-ADNI2 データセンターとして症例報告用紙および心理検査用紙のデータチェックを適切に行うための手順その他必要な事項を定めるものである。

2. 責任者および担当者

データチェック責任者：飯室 聡

症例報告用紙データチェック (以下、CRF QC) 担当者：吉澤 和世

心理検査用紙データチェック (以下、心理 QC) 担当者：佐藤 智子

研究管理システム (以下、CS スクエア) 管理者：小林 真記

3. データチェック実施手順

3.1 症例報告用紙

- 1) CRF QC 担当者は、CS スクエアの統合データベース画面より用紙検査結果データを出力する。
- 2) CRF QC 担当者は、不適格症例の被験者登録番号を「不適格一覧症例_YYYYMMDD.xlsx」に記載し、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 3) CRF QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面上の「状態」を「QC 依頼」から「クエリ中」に更新する。
- 4) CRF QC 担当者は、外部委託業者 (株式会社 AC メディカル) のデータ管理担当者 (以下、ACM 社 DM 担当者) に本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダを介して CS スクエアより出力したデータおよび「LB_id_visit.xlsx」を渡す。
- 5) ACM 社 DM 担当者は、[別添資料. 1]「データマネジメント業務手順書 (J-ADNI2-01-01) 第 1.0 版」に従ってロジカルチェックを実施し、「J-ADNI2 ロジカルチェック結果_YYYYMMDD.xlsx」を本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 6) CRF QC 担当者は、「J-ADNI2 ロジカルチェック結果_YYYYMMDD.xlsx」の「CresCent 確認結果」欄および「クエリ発行要否」欄に記載する。
- 7) CRF QC 担当者は、ファイル名を「J-ADNI2 ロジカルチェック結果回答_YYYYMMDD.xlsx」として、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。

3.2 心理検査用紙

- 1) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面より、状態が「QC 依頼」である症例の、最新版 PDF ファイルおよび最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面上の「状態」を「QC 依頼」から「クエリ中」に更新する。
- 3) 心理 QC 担当者は、[別添資料. 2]「心理 QC チェックリスト」の「チェック項目」に基づいてマニュアルチェックを実施し、その結果を同ファイルの「結果」欄に記載する。
- 4) 心理 QC 担当者は、[別添資料. 3]「CDR の診断アルゴリズム」に基づいて算出した結果を「tsuri_YYYYMMDD.xls」内の「確からしい診断」欄に記載する。ただし、本手順書「4.3

心理検査用紙のクエリ対象」2) もしくは3) に該当する場合は、算出前にワークシートを点検する。

- 5) 心理QC担当者は、クエリを発行した場合は日付を「心理QCチェックリスト」の「その他」欄に記載する。
- 6) 心理QC担当者は、ファイル名を「sinri_YYYYMMDD.xls」として、本手順書「8.アーカイブ」に則りフォルダに格納する。

4. クエリ対象および発行手順

以下のクエリ対象となる疑義事項が発生した場合、該当施設に対してクエリを発行する。ただし、PDF上で確認できる場合はクエリを発行せずに、本手順書「5.1クエリ発行なし」に基づきデータの修正を行う。

4.1 症例報告用紙のクエリ対象

- 1) 「[J-ADHD]2 ロジカルチェック結果_YYYYMMDD.xlsx」の「クエリ発行要否」欄が「要」の記載がある場合。
- 2) 新規症例のスクリーニング時もしくは先行研究からの継続被験者のベースライン時の、クエリが終了したもの、あるいは疑義事項がない症例について、「sinri_YYYYMMDD.xls」の「CRF組入可否」が「可」かつ「心理組入可否」欄が「不可」の場合。
- 3) ベースライン時以降のCRF診断サマリー上の診断と、「sinri_YYYYMMDD.xls」の「確からしい診断」欄の整合性がとれず、「認知機能障害」（視空間認知、言語など）や「全般機能障害」について、データチェック済みの他の認知機能検査やFAQ等と照合した結果、必要となった場合。
- 4) その他、専門医師が必要とした場合。

4.2 心理検査用紙のクエリ対象

- 1) 「心理QC結果」の「チェック項目」の定める基準から外れた場合。ただし、CRFの検査適格性結果で「適格性なし」の症例は例外とする。
- 2) CDRにおいて、とりうる得点の範囲内で、全般機能項目が0でないにもかかわらず認知機能項目が全て0であり、専門医師との協議の結果必要となった場合。
- 3) CDRにおいて、とりうる得点の範囲内で、全般項目が全て0だが、認知機能項目のどれか一つが1（=日常生活に支障があるレベルの障害を示唆）であり、専門医師との協議の結果必要となった場合。
- 4) その他、専門医師が必要とした場合。

4.3 クエリ発行手順

- 1) Acrobatを用いてPDFファイル上に電子記載する（[別添資料.4]「クエリ発行方法、およびクエリ回答方法のマニュアル参照」。
- 2) CSスクエアのコミュニティ画面上で疑義事項を記載したPDFファイルをアップロードする。
- 3) クエリ対象症例の施設へ通知メールを送信する。メール本文は[別添資料.5]「クエリ通知用メール」を使用する。

- 4) 回答期限までに施設から返信がない場合は、件名に【再送】と付記して、再び同じメールを送信する。

5. データ修正

施設からは、メールの返信および CS スクエア上の PDF ファイルにより、クエリの回答が示される。必要に応じて以下の手順でデータ修正を行う。

5.1 クエリ発行なし

- 1) 各 QC 担当者は、CS スクエアから最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの該当箇所を修正する。
- 3) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの「データセンター記入欄」に PDF 上の記載通りにデータを修正した旨、日付および修正者名を記入する。
- 4) 各 QC 担当者は、EXCEL ファイル名を変更せずに本手順書「8. アーカイブ」に別りフォルダに格納する。

5.2 クエリ発行あり

- 1) 各 QC 担当者は、CS スクエアから最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 各 QC 担当者は、クエリ回答に基づき、出力した EXCEL ファイルの該当箇所を修正する。
- 3) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの「センター側入力欄」のコメント部分に修正内容と、日付および修正者名を記入する。
- 4) 各 QC 担当者は、EXCEL ファイル名を変更せずに本手順書「8. アーカイブ」に別りフォルダに格納する。

6. データの固定

疑義事項がない場合、もしくはクエリが終了した場合、各 QC 結果について、データチェック責任者の承認後、以下の手順でデータ固定を行う。

6.1 症例報告書

- 1) CRF QC 担当者は、クエリが終了した EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「シート固定」ボタンを押して保存し、本手順書「8. アーカイブ」に別りフォルダに格納する。
＜注意 1＞PreAD 群のスクリーニング前半時では、EXCEL ファイルの「センター側入力欄」の「アミロイド PET 検査の施行有無」をチェックする。
＜注意 2＞検査が実施されなかった場合は、EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「施行なし」にチェックを入れる。
- 2) CRF QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面から最新版の PDF ファイルを出力する。
- 3) CRF QC 担当者は、CS スクエアの状態を「クエリ中」から「データ固定」に更新し、最新 EXCEL および PDF ファイルをアップロードする。
- 4) CRF QC 担当者は、スクリーニング時もしくは先行研究からの継続者のベースライン時には「sinri_yyyyymmdd.xls」の「CRF 組入れ可否」欄を記載する。

6.2 心理検査用紙

- 1) 心理 QC 担当者は、スクリーニング時もしくは先行研究からの継続者のベースライン時には、選択基準に関わる「DLSE」、「FMS-R」、「CDR memory box」、「overall CDR」、「GDS」(MCI study のみ)、「確からしい診断」を「心理 QC 結果」から抽出し、ファイル名を「sinri_yyyymmdd.xls」として保存し、本手順書の「8. アーカイブ」に基づいたフォルダを使用して CRF QC 担当者と共有する。
- 2) 心理 QC 担当者は、クエリが終了した EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「シート固定」ボタンを押して保存し、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 3) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面から最新版の PDF ファイルを出力する。
- 4) 心理 QC 担当者は、CS スクエアの状態を「クエリ中」から「データ固定」に更新し、最新 EXCEL および PDF ファイルをアップロードする。
- 5) 心理 QC 担当者は、「sinri_yyyymmdd.xls」の「CRF 組入可否」欄と「確からしい診断」欄を照合し、「心理組入れ可否」欄を記載する。
- 6) 心理 QC 担当者は、「心理 QC チェックリスト」を「固定済み」と「クエリ中」に分けてバインダーに保存する。

7. データ固定の解除

- 1) 各 QC 担当者は、新データの判明、記入ミス等でデータ固定の解除が必要になった場合、CS スクエア管理者にデータ固定解除を依頼する。
- 2) CS スクエア管理者は、EXCEL シートの「シート固定解除」ボタンのパスワードを入力する。
- 3) CS スクエアのコミュニティ上での状態を「データ固定」から「QC 依頼」へ変更する。

8. アーカイブ

データチェックに用いる各ファイルは、以下のファイルパスに基づき保管する。全てのファイルは月に一回、以下のファイルパスにバックアップを取る。

8.1 症例報告用紙

- 1) YFJ-ADN124CRFデータ：統合データベースから出力した CRF
- 2) YFJ-ADN124CRFクエリ：最終版 PDF ファイルおよび最終版 EXCEL ファイル
- 3) YFJ-ADN124CRF結果Yyyymmdd：「J-ADN12 ロジカルチェック結果_yyyymmdd.xlsx」
- 4) YFJ-ADN124CRF回答Yyyymmdd：「J-ADN12 ロジカルチェック結果回答_yyyymmdd.xlsx」
- 5) YFJ-ADN124SRLデータ：「id_visit.xlsx」
- 6) YFJ-ADN124共有：「不遵格一覧症例_yyyymmdd.xlsx」

8.2 心理検査用紙

- 1) YFJ-ADN124心理データ：「sinri_yyyymmdd.xls」、PDF ファイルおよび EXCEL ファイル (CDR-1 のみ)
- 2) YFJ-ADN124心理クエリ：最終版 PDF ファイルおよび最終版 EXCEL ファイル

8.3 バックアップ

〒172-29-81, 40Y中央管理Y自主臨床試験YCC017_J-ADM12Y08 データマネジメントYバックアップYyyyymmdd

9. 手順書の改訂

本手順書は、定期的にデータチェック責任者が review を行い、改訂作業を実施する。

10. 作成・改訂の経緯

版	作成日	作成者	作成・改訂理由
1.0	2013年12月2日	富澤 和世	新規作成