

データマネジャーではない人へ

試験準備段階のCDM業務 2 -CRFの設計-

国立がん研究センター 中央病院

臨床研究支援部門

データ管理部

森幹雄

2019/5/10

内容

1. CDM (Clinical Data Management) の全体像
2. データベースの基本
3. CRF設計
 - CRF の要件
 - CRF 設計の手順
 - 紙 CRF
 - EDC (Electronic Data Capture)

CRFとは

- プロトコールで規定された
臨床試験データを収集するためのツール
- モニタリングを行うためのツール
 - Case Report Form
 - Case Record Form
 - Data Collection Form
 - GCP: 症例報告書

内容

1. CDM (Clinical Data Management) の全体像
2. データベースの基本
3. CRF設計
 - CRF の要件
 - CRF 設計の手順
 - 紙 CRF
 - EDC (Electronic Data Capture)

CRFの要件

- プロトコールに規定されている有効性・安全性評価に必要な情報が全て網羅
- 効率的
- 理解しやすい、間違えにくい
- 記入しやすい
- 入力しやすい
- データベースとの整合性がとれている
- 集計・解析可能
- モニタリング可能か

プロトコールレビュー

- 論理的整合性
- 実施可能性
- プロトコールと CRF との整合性
必要十分なデータを適切に入手できるのか？

- ✓ 選択規準、除外規準
- ✓ 登録・割付
- ✓ 治療計画と治療変更規準
- ✓ 評価項目・臨床検査・評価スケジュール
- ✓ 効果判定とエンドポイントの定義

CRFの種類(収集すべきデータ)

- 治療開始前の
ベースライン評価  試験開始用紙
- 主要評価項目
- 副次的評価項目  要約・評価用紙
 - 例えば副作用
- その他のモニタリング事項  経過用紙
- プロトコール治療終了後
の追跡期間データ  追跡用紙

CRFのタイプ選択

タイプ	メリット	デメリット
Book型 評価終了時に記入・回収	CRF原本管理冊数少ない(保管スペース小) 経時的データの確認が容易	タイムリーなデータ収集が困難 ・有害事象等の安全性情報入手やプロトコル遵守状況把握が困難 ・データ処理が集中 データ処理用CRFコピー必要
分冊型 評価単位毎に記入・回収	Visit型ほど原本管理に労力がかからない	モニタリング方法、 CRF回収プロセスの徹底必要 データ処理用CRFコピー必要
Visit型 被験者来院毎に記入・回収	タイムリーなデータ収集が可能 ・有害事象等の安全性情報の入手や、プロトコル遵守状況の把握・是正措置への対応が可能 ・データ処理が分散	CRF枚数増加→原本管理↑ (保管スペース増大) 経時的データの確認が原本では困難 (グラフや一覧作成で対応) モニタリング方法、CRF回収プロセスの徹底必要

随時確認、早期是正措置によるプロトコル遵守の徹底、各処理での品質管理が重要。

内容

1. CDM (Clinical Data Management) の全体像
2. データベースの基本
3. CRF設計
 - CRF の要件
 - CRF 設計の手順
 - 紙 CRF
 - EDC (Electronic Data Capture)

CRF設計の手順

1

プロトコールからデータ項目・頻度を抽出



2

抽出したデータの定義、収集可能性を検討



3

CRFデザインの方針を決定



4

CRFデザイン



5

CRFとプロトコール・データベースとの整合性確認



6

CRF記入テストを含めたフォームレビュー

1. プロトコールから データ項目と頻度を抽出

CRF

治療前報告1

臨床情報などの
患者背景

T因子
N因子
M因子
臨床病期

治療前報告2

ベースライン評価
(検査値)

白血球
Hb
AST
ALT

治療前報告3

ベースライン評価
(腫瘍評価)

CT
MRI



プロトコール

2章 背景と試験計画の根拠
4章 患者選択規準
8.1章 登録前評価項目

4章 患者選択規準
8.1章 登録前評価項目

8.1章 登録前評価項目
11.1章 効果判定

プロトコールからデータ項目を抽出

- 患者背景
- 適格規準
- 調整因子
- 目的、エンドポイント
- 薬剤
- 治療法、スケジュール、治療変更規準
- 臨床検査
- 評価・観察項目、評価スケジュール
- 統計解析
- 症例の取り扱いに関わる事項
- 品質管理、品質保証活動

マトリックス分析表を利用

モジュール	観察項目 検査項目	カテゴリ	観察時期				
			登録時	投与	4週後	8週後	完了/中止
背景	性別	1: 男性 2: 女性	P				
背景	年齢		P				
背景	体重		P				
治療	治療種類			P			
治療	薬剤名			P			
治療	延期有無	0: なし 1: あり		P			
腫瘍評価	CT				P	P	P
腫瘍評価	X-P				P	P	P

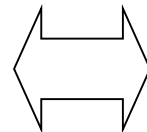
2. 抽出したデータの定義、 収集可能性を検討

- データ項目

- 転帰
- 最新の生存日
- 死亡日

- データ収集頻度

- 定期的or逐次的にデータ更新
- 3ヶ月ごと、半年ごと



- 全データをDBに格納?

- DB定義: 繰り返しデータ
- 解析プログラムでデータ選択

- 最新データを上書き保存?

- DB定義: シングルデータ
- 解析プログラムはシンプル

- 定期更新? 逐次更新?

- 症例ごと
- 試験ごと

DB 内のデータの持ち方

no	arm	登録日
1	A	1999/6/8
2	B	1999/8/3
3	A	2000/2/10

• 繰り返しデータ

no	visit	転帰	日付
1	1	0	2000/3/4
1	2	0	2000/9/1
1	3	0	2001/2/18
2	1	0	2000/3/21
2	2	0	2000/10/7
2	3	1	2001/4/1
3	1	0	2000/10/22
3	2	0	2001/3/25

• シングルデータ

no	転帰	生存日	死亡日
1	0	2001/2/18	
2	1	2000/10/7	2001/4/1
3	0	2001/3/25	

何のために収集するか

- 有効性評価
- 安全性評価
- 要約・集計などの基礎データ
- プロトコール遵守状況などの確認・実施記録



データ収集の可能性は

- どのように発生するデータか
 - 何を反映、いつ発生、いつ収集
- どの程度の負担がかかるか
 - 患者、臨床現場、データ収集側
- 発生源から収集までのデータ処理過程は

データタイプの定義

- 選択肢

肺がん組織型

1. 腺癌
2. 扁平上皮癌
3. 小細胞癌
4. 大細胞癌

- 自由記述

肺がん組織型

()

データタイプの定義

- 実測・観察データ

白血球	3500 /mm ³
血小板	240000 /mm ³
ヘモグロビン	15.3 g/dl

- 実施記録データ

投与日	薬剤	投与量
2001/10/10	ABC	5 mg/body
2001/10/17	ABC	5 mg/body
2001/10/24	ABC	5 mg/body

- 要約データ

薬剤	開始日	終了日	総投与量
ABC	2001/10/10	2001/10/24	15 mg/body

データタイプの定義

- 日付データ
 - 西暦、和暦
- テキストデータ
 - カテゴリーカルデータ
 - アナログデータ
- 数値データ
 - 整数
 - 単精度・倍精度浮動小数 など

体重(kg)

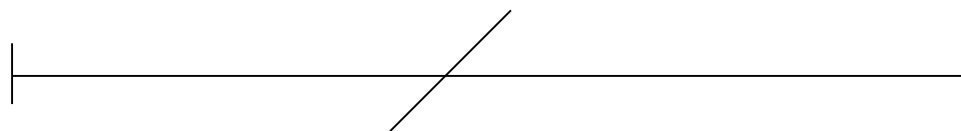
-40

40-50

50-60

60-70

70-



データ処理

- どこまでのデータをコンピュータに入力するか
 - 集計・解析するデータのみ
 - 重要なデータのみ
 - コメント以外の規定されたデータ
 - コメント以外の規定外を含むデータ
 - コメントを含む全データ
- 規定外のデータをどう入力するか
 - メモ形式のコメント入力欄を用意
 - 入力できる情報の要素を抽出し、コーディング
- その他、不明、該当なし、検査中、欠損をどう入力/分けるか

3. CRFデザインの方針決定

- CRF様式の決定
 - フォーマット、スタイル、デザインなどを決定
 - CRF送付、回収手段の決定
-
- モジュールの種類と分割・併合
 - データ修正への対応(余白部分の大きさ)
 - チェックボックス、○囲み、コード記入
 - 重複回答の可否、分岐型の質問
 - 自由記入の可否、回答肢からの選択、コード付与
 - 臨床検査データの取り扱い
 - 繰り返し調査に対する回答、プレプリント
 - 文字フォント、サイズ
 - 枠囲みの有無
 - マス、下線等 記入欄の形
 - 作業チェック欄、サイン・日付記入欄、CRF通し番号、版番号

4. CRFデザイン

- モジュールを作成する
- すでに標準化されているモジュールを使う
- 複数のモジュールから1枚のCRFを構成
- 1枚のCRFは関連のあるモジュールから構成
 - データ項目
 - 転帰
 - 最新の生存日
 - 死亡日
 - データ収集頻度
 - 定期的(半年ごと)更新
 - シングルデータ

CRFの構成

CRFはモジュールからなる

JCOG 0202 肺がん内科/EP/TRT-IP III 調査				
追跡調査用紙				
までにデータセンターに郵送				
施設名	〇〇〇〇〇がんセンター		担当医	〇 × 〇 ×
患者イニシャル	姓 A 名 A	性別	男	生年月日 昭和30年10月10日
カルテ番号	12345-6789		症例番号	
記入者名: CRC記入可(目録)				
☐ 予防照射施行 ☐ なし ☐ あり → 経過記録5治療(予防照射)提出				
Grade2以上の予防照射終了後の毒性 ☐ なし ☐ あり(下記に記入)				
毒性項目	grade	初発現日	転帰・詳細	
放射線治療開始91日以下の毒性(悪性放射線反応評価) ・最悪gradeと観察された初日を記入(grade0では日付不要)				
grade	0	1	2	3
食道	治療前 から不変	軽度の嚥下困難: 固形物の嚥下が軽度困難: 嚥下時痛なし	固形物を正常に飲み込めない: 嚥下時痛がある	重度の嚥下困難: 流動食しか飲めない: 嚥下時の疼痛がある: 誤嚥のリスクがある
肺	治療前 から不変	症状がない又は軽度の症状あり: 軽度のX線異常陰影	中等度の症状: 軽度のX線異常陰影	重度の症状のある肺線維症: 重度のX線異常陰影
腎臓	治療前 から不変	軽度のLhermitte症候群	重症のLhermitte症候群	治療部位又はより下位の神経損傷: 他覚的な神経学的所見
上記以外で91日以降に観察されたGrade4の非血液毒性/予期されないGrade2以上の毒性 ☐ なし ☐ あり(下記に記入)				
毒性項目	grade	初発現日	転帰・詳細	
増悪				
前回調査までの報告				
☐ 登録後、増悪・再発なし(増悪不明を含む) 最終無増悪確認日 西暦 年 月 日				
☐ 登録後、増悪(治療中のPD判定含む)・再発あり 増悪・再発判定日 西暦 年 月 日				
増悪・再発・新病変部位: ☐ 局所(原発部位および照射野内) (部位) ☐ 照射野外(所属リンパ節) (部位) ☐ 脳 ☐ 遠隔転移(脳以外、悪性胸水、照射野外の肺内転移含む) (部位)				
増悪・再発状況:				
☐ なし ☐ あり 治療内容・開始日				
転帰	☐ 生存	最終生存確認日 西暦 年 月 日	前回調査の報告	
	☐ 死亡	死亡日 西暦 年 月 日		
死因 ☐ 原病死 ☐ 他病死 ☐ 治療関連死 ☐ その他 ☐ 不明				
いずれの死因の場合も死亡時の状況を記入				
コメント				
DC 記入	receive1()	check1()	check2()	input1()
	query()	receive2()	check3()	input2()
				confirm()
				fix()
				memo

ヘッダー

毒性情報

増悪/再発情報

生存情報

フッター

CRF設計のためのアプリケーション

- ワープロ
- 表計算ツール
- DTPソフト
- ドロー系ツール

5. CRFとプロトコール・データベースとの整合性確認

- 対象症例
 - 限局型小細胞肺癌
- Primary endpoint
 - 全生存期間
- エンドポイントの定義
 - 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存日でうち切りとする

[illegible]

データベース定義

症例番号caseno/テキスト
転帰surviv/テキスト
生存日finaldt/日付・時刻
死亡日deathdt/日付・時刻

マトリックス分析表を利用

モジュール	観察項目 検査項目	カテゴリ	観察時期				
			登録時	投与	4週後	8週後	完了/中止
背景	性別	1: 男性 2: 女性	P C D				
背景	年齢		P D				
背景	体重		P C D				
治療	治療種類			P C D			
治療	薬剤名			P C D			
治療	延期有無	0: なし 1: あり		P C D			
腫瘍評価	CT				P C D	P C D	P C D
腫瘍評価	X-P				P C D	P C D	P C D

マトリックス分析表を利用

モジュール	観察項目 検査項目	カテゴリ	観察時期				
			登録時	投与	4週後	8週後	完了/中止
背景	性別	1: 男性 2: 女性	P C D				
背景	年齢		P D				
背景	体重		P C D				
治療	治療種類			P C D			
治療	薬剤名			P C D			
治療	延期有無	0: なし 1: あり		P C D			
腫瘍評価	CT				P C D	P C D	P C D
腫瘍評価	X-P				P C D	P C D	P C D

6. CRF記入テストを含めた フォームレビュー

- 専門的知識に基づいた問題点を見つける
- 誰が行うか
 - 生物統計家
 - DB開発者・システム担当者
 - 医師
 - DM関連スタッフ
 - CRC
- 複数名のチェック

CRF記入テスト

- 本番と同じ環境でテスト
- 実際のデータを記入してみる
- 実際に記入する人が行う
- 複数施設の複数名が行う

フォームレビューのポイント

- CRF要件の優先順位を考慮
- 小さな意見も大切だが、全体のバランスを考える
- デザイン以外のコメント
 - エンドポイントはあるか
- 1枚だけでなく、多項目を多次的に見る
- デザイン的なコメント
 - 書きにくい、見にくい、わかりにくい
- 試験グループやプロトコルの方針が最優先



EDC設計の手順

1

プロトコールからデータ項目・頻度を抽出

2

抽出したデータの定義、収集可能性を検討

画面イメージを作成

3

EDC システムを決定

4

画面デザイン(フォーム、エディットチェック)

5

CRFとプロトコール・データベースとの整合性確認

6

データ入力テストを含めた画面レビュー

NCCH1508 *****病院 1508-001 ベースライン (1) 患者背景

ベースライン (1)

患者背景

組織学的分類

手術歴

放射線療法歴

薬物療法歴

既往歴

合併症

感染症検査

身体所見

血液学的検査

生化学的検査

ホルモン検査

尿検査

心電図

X線

標的病変 (BL)

非標的病変 (BL)

CRF履歴

1508-001 - 患者背景

データは正常に保存されました。

被験者: 1508-001

ページ: 患者背景 - ベースライン (1)

同意取得日

2017/02/11

性別

女

月経状況 (女性のみ)

閉経

生年月日

1950/1/1

年齢 (※)

67 歳

手術歴

放射線療法歴

薬物療法歴

既往歴

合併症

喫煙歴

重複がん

あり

あり

あり

あり

あり

なし

なし

対応するフォームが出現

[この画面を印刷](#) [PDFを表示](#) [アイコンの説明](#)

CRFバージョン 73 - ページ作成時刻: 2017/02/12 15:51:55 東京 (標準時)

[カスタマーサポート情報を参照するには、ここをクリックしてください](#)

保存

取消

入力形式の制御

NCCH1508 *****病院 123-456 症例登録 スクリーニング1

データは正常に保存されました。

被験者: 123-456
ページ: スクリーニング1 - 症例登録

測定日	2017/2/1
身長 (整数)	161 cm
同日	☒
測定日	48
体重 (小数点以下第一位)	48 kg
同日	☒
測定日	0
PS	0
同日	☒
判定日	99 %
経皮的酸素飽和度 (SpO ₂)	99 %

カスタマーサポート情報を参照するには、ここをクリックしてください

Medidata Rave® 2016.4.1
著作権 © 1999-2016 Medidata Solutions, Inc.

小数点以下第一位

48

体重 (小数点以下第一位)

? 入力形式があっていません。ご確認ください。
宛先 Site from System (2017/02/15)

データ入力ミス

48

kg

48.2

体重 (小数点以下第一位)

? 入力形式があっていません。ご確認ください。
宛先 Site from System (2017/02/15)

データ入力ミス
クエリによるデータ更新
新規情報の入手

48.2

kg

入力時点でエラーを減らす

- 日付の整合性
 - 未来日の入力制限
 - 登録日と
同意取得日/喫煙開始年/治療開始日
- 入力値の整合性
 - 収縮期血圧と拡張期血圧の逆転
- 自動計算
 - 年齢
 - 腫瘍評価における径和

仕様書が必要

- フォームの仕様書 (eCRF 見本)
- チェック仕様書

JOOG XXXX	食道がん / TRIANGLE	CRF NO. 01-04
治療前4 (併存症/既往症)		登録日より2週間以内に入力

基本情報

施設名	〇〇〇がんセンター		
担当医	〇〇 △△	患者 イニシャル	姓 名
登録番号	****	割付群	* 群
		患者ID (診療録番号)	123456-9

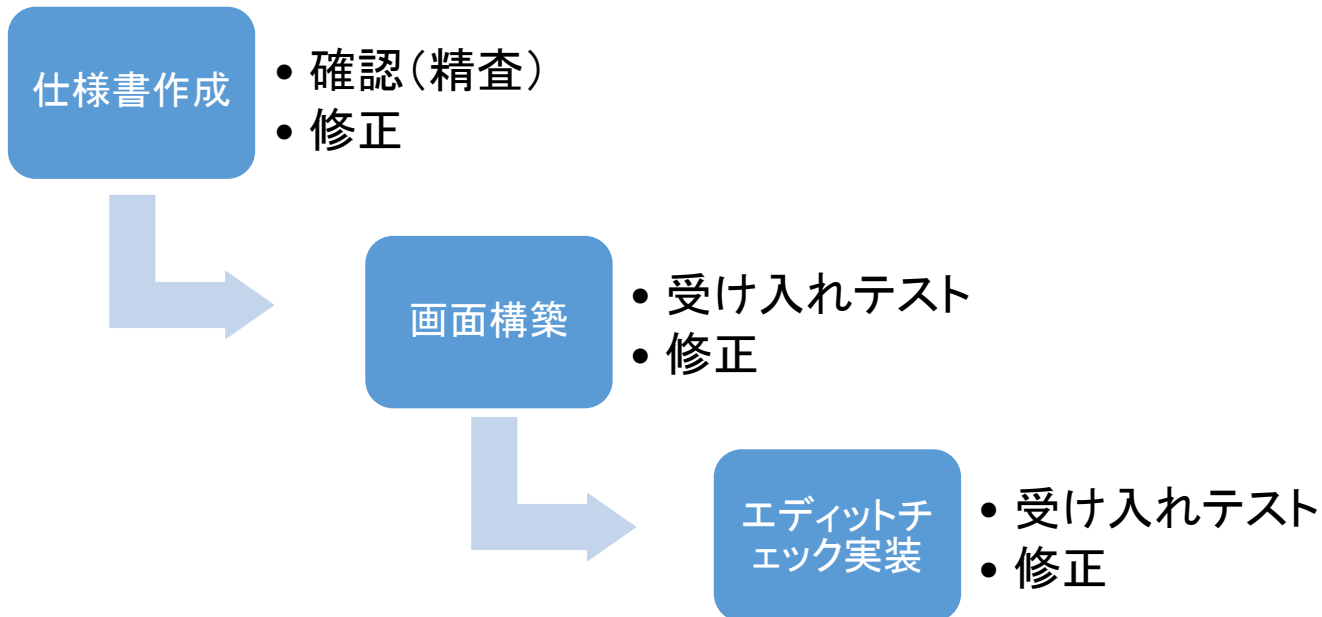
※ラジオボタンのチェックを外す場合は、CtrlキーまたはShiftキーを押しながらクリックして下さい。

1	併存症 (現在治療あり) ※がんの場合は、 診断日、組織型、治療内容などを入力	0 ☐ なし 1 ☐ あり ありの場合、その内容
2	既往症 (過去に存在したが現在治療なし) ※がんの場合は、 診断日、組織型、治療内容などを入力	0 ☐ なし 1 ☐ あり ありの場合、その内容

	CHKCODE	No	冊子	画面	bookno	pageno	レベル ラベル	テーブル 名	フィールド名	フィールドラベル	チェック内容 (DM)	チェック式 (DM)	前提条件 (DM)	メッセージ (DM)
共通	MH-MHYN-001		治療開始前	治療前●	40		入力時	MH	MHYN	併存症/既往症の有無	[併存症/既往症]の有無が未入力	IsNull([MH].[MHYN])		DLOOKUP("B.LABEL","TPRT" & PrtIDStr & "_TBLFLDLIST A,TPRT" & PrtIDStr & "_LOCALCODE B","ACATID = B.CATID AND A.TBLNAME = 'MH' AND A.FLDNAME = 'MHCAT' AND B.CODE = " & CStr2([MH].[MHCAT]) & "").toString() & "の有無を入力してください。"
共通	MH-MHTERM-001		治療開始前	治療前●	40		入力時	MH	MHTERM	併存症/既存症の内容	[ありの場合、その内容]が未入力	(CStr2([MH].[MHCAT]) = "CONDISC" or CStr2([MH].[MHCAT]) = "CONDISP") and Not IsNull([MH].[MHYN]) and CInt2([MH].[MHYN]) = 1 and IsNull([MH].[MHTERM])		DLOOKUP("B.LABEL","TPRT" & PrtIDStr & "_TBLFLDLIST A,TPRT" & PrtIDStr & "_LOCALCODE B","ACATID = B.CATID AND A.TBLNAME = 'MH' AND A.FLDNAME = 'MHCAT' AND B.CODE = " & CStr2([MH].[MHCAT]) & "").toString() & "が「あり」です。内容を入力してください。"
共通	MH-MHTERM-002		治療開始前	治療前●	40		入力時	MH	MHTERM	併存症/既存症の内容	有無<>あり and [ありの場合、その内容] is not null	Not IsNull([MH].[MHYN]) and CInt2([MH].[MHYN]) <> 1 and Not IsNull([MH].[MHTERM])		DLOOKUP("B.LABEL","TPRT" & PrtIDStr & "_TBLFLDLIST A,TPRT" & PrtIDStr & "_LOCALCODE B","ACATID = B.CATID AND A.TBLNAME = 'MH' AND A.FLDNAME = 'MHCAT' AND B.CODE = " & CStr2([MH].[MHCAT]) & "").toString() & "が「あり」ではありませんが、内容が入力されています。"
共通	MH-MHTERM-00201		治療開始前	治療前●	40		LC	MH	MHTERM	併存症/既存症の内容	[ありの場合、その内容] is not null	Not IsNull([MH].[MHTERM])		"[DM]" & DLOOKUP("B.LABEL","TPRT" & PrtIDStr & "_TBLFLDLIST A,TPRT" & PrtIDStr & "_LOCALCODE B","ACATID = B.CATID AND A.TBLNAME = 'MH' AND A.FLDNAME = 'MHCAT' AND B.CODE = " & CStr2([MH].[MHCAT]) & "").toString() & " 内容が入力されています。"

EDC 構築の流れ

- ウォーターフォール・モデルによる開発
 - 原則: 前工程が完了して次工程に進む
 - 前工程の成果物の品質を確保し、前工程への後戻りを最小化する



まとめ

- CRFは臨床現場とデータベースをつなぐツール
 - データ収集
 - モニタリングツール
- CRFの要件を考えて設計
 - そのデータをとる意図は何か
- 関連部門との調整も必要