

研究者に知っていただきたい臨床研究に おけるデータマネジメントの重要性

2024年1月16日

順天堂医院

臨床研究・治験センター

臨床研究支援室

森 幹雄

CDMではない人からみたCDMのイメージ

- CRFの見本/データベース/EDCを作る人
- データを入力する人
- CRFをチェックする人
- クエリーを発行する人
- ・
- ・

心の声：煩わしいヤツ！



- Direct Mail ?
- 糖尿病 (Diabetes Mellitus) ?

	経歴	CDMに関連するイベント
1982	製薬企業D社に入社。研究所に配属	
1989		GCP局長通知施行
1991	医薬品開発部門に異動。 封筒法を止めて、電話登録法を活用。	
1997		省令GCP 21 CFR Part 11 : CSV (FDA) ALCOA
2001	CDMに転身。第1次EDC啓発・普及	GAMP4 : CSVの方法論
2003		GCP改訂 医師主導治験
2004		GCP課長通知 : 品質管理、品質保証
2005		医療機器GCP e文書法、ERES指針⇒EDCの普及が加速
2007	S社と統合。第2次EDC啓発・普及	
2008		GAMP5 : Cloud、SaaSを含む
2013	技術 (ICT) の進歩と環境変化に伴う規制の変遷！	RBA White Paper (FDA、EMA、MHLW)
2014		薬事法⇒薬機法 再生医療等製品GCP 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 RBA (Transcelerate)
2016		ICH-E6 (R2) : QM、Risk Management Integrity White Paper (PIC-S、FDA、MHRA)
2017	国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門	
2019		GCPガイダンス改正 : QMS、RBA
2020		臨床研究法施行 (法令の公表は2018年)
2021		レジストリの活用に関する基本的な考え方
2022		臨床試験の一般指針の改正 (ICH-E8 (R1)) 人を対象とする生命科学・医学研究に関する指針
2023	順天堂大学 順天堂医院 臨床研究・治験センター	ICH-E6 (R3) Draft DCT : eConsentガイダンス

臨床試験において求める品質のレベル

被験者の保護の観点

- 被験者の人権の保護
- 安全性の確保

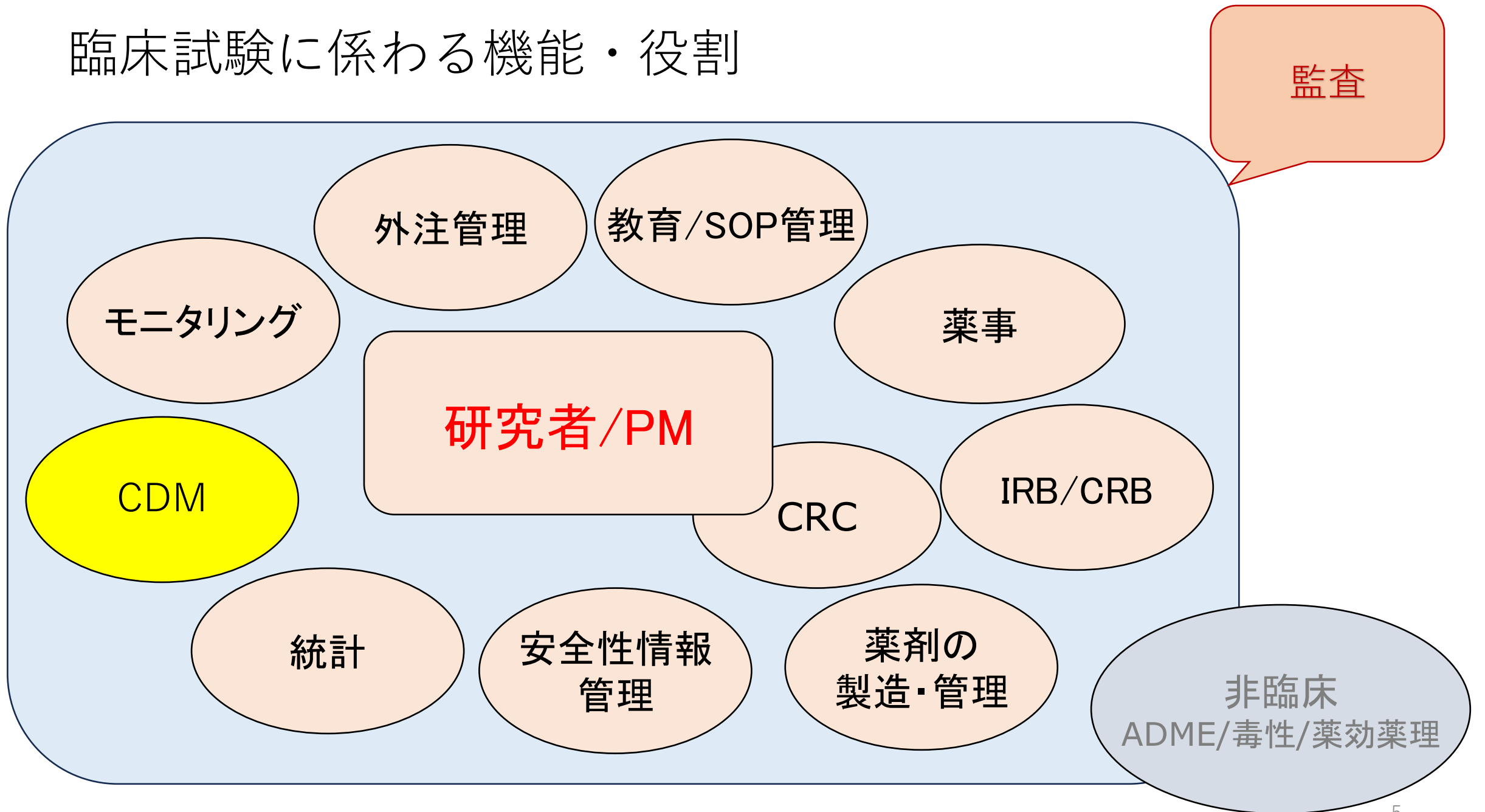
臨床試験結果の信頼性確保の観点

- 臨床試験の科学的な質

基本は

- ◆ ヘルシンキ宣言
- ◆ 各種規制
 - ✓ 薬機法
 - ✓ GCP
 - ✓ 医療機器GCP
 - ✓ 再生医療等製品GCP
 - ✓ 臨床研究法
 - ✓ 統合指針
 - ✓ 個人情報保護法
 -
 -

臨床試験に係わる機能・役割



CDMとは

臨床試験データを取り扱うための品質管理を実践し、最終的にその品質を保証すること。

出典：臨床試験データマネジメント – データ管理の役割と重要性 –

監修 大橋靖雄、 著 辻井敦 医学書院 2004年

The Discipline Of Clinical Data Management Includes Paper And Electronic Case Report Form (CRF) Design, Clinical Trials Database Design And Programming, Data Standards, System Implementation, Data Acquisition, Data Integration, Into The Clinical Trials Database, Data Review, Validation, Coding And Database Finalization.

クリニカルデータマネジメントの分野は、紙及び電子的な症例報告書（CRF）の設計、臨床試験データベース設計及びプログラミング、データ標準、システムの実装、データ収集、データ統合、臨床試験データベースへの入力、データレビュー、バリデーション、コーディング及びデータベースのファイナライズを含んでいる。

出典：Good Clinical Data Management Practices, October 2013 Edition

GCP・臨床研究法・医学系指針に「データマネジメント」という用語は、
出てこなかった。
監査やモニタリングは、複数個所で記載されているが。

ICH-E6 R3 (GCP) で「データマネジメント」という用語が初めて記載！！

データ管理はやって当たり前。でも、どうやっていいかわからない。
⇒ 専門家であるデータマネージャーの出番！！

医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

薬食審査発第0722014号

平成16（2004）年7月22日

2-1 第一節

治験の依頼をしようとする者による治験の準備に関する基準

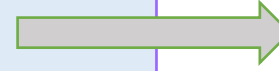
第1項

2 治験依頼者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が本基準及び治験実施計画書を遵守して行われていることを保証するために、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。

なお、「治験の品質保証」とは、治験の実施、データ作成、文書化（記録化）及び報告が治験実施計画書及び本基準を遵守していることを保証するために設定された計画的かつ体系的な全活動を、「治験の品質管理」とは、治験関連の活動の質に求められる事項を充足しているか否かを検証するために治験の品質保証システムの一環として行われる実務的な手法及び活動をいう。

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。

臨床試験の目的：
客観的なエビデンスの創出



- 論文
- 治療ガイドライン
- 薬事申請
- 基礎データ
-
-

信頼性のある統計解析



信頼性のあるデータ



要求されるデータの品質を確保するために
臨床試験の各ステップにおいて発生する
種々のエラーを減らすための
計画の立案と実行



CDM

- 縁の下の力持ち
- やって当たり前

こんな時、あなたならどうしますか？ 30年前の経験

あなたがCRFレビューをしていたら、

ALTとASTは、プロトコールで規定されていた、時点すべての検査日に結果が記入されていた。しかしながら、 γ -GTPは記入されていなかった。

対応1： **出口管理（モグラ叩き）**

γ -GTPが測定されていたかどうかを確認する。

- ✓ 測定されていた場合、その結果を記入してもらう。
- ✓ 測定されていなかった場合、「欠測」

Correction

後の祭り！！

**エラーの
予防**

対応2： **原因の追究/プロセス管理**

他に同じエラーが発生していないかを確認する。

- ✓ その症例だけで見られたエラーであった。
- ✓ いくつかの症例で見られたエラーであった。
 - でも、これといった傾向は見えなかった。
 - 特定の施設において見られる傾向があった。

CAPA

Site側でしか分からない。

ALTとASTは1つのオーダーに含まれていたが、 γ -GTPは別のオーダーが必要。

エラーの原因分析と対策

- ◆ エラーが偏在している。
施設、担当医師；施設、担当医師に問題がある可能性が高い。
⇒施設、担当医師の状況を確認、それぞれの対策を立てる。
例えば、特定の施設で特定の検査項目の欠測が多い。当該施設の検査のオーダーにその検査項目が含まれていない。
対策；当該施設の検査オーダーのセットに、試験用の検査項目を追加したセットを準備しておく。

系統的なエラーが原因

エラーの予防！

- ◆ エラーは満遍なくすべての施設で発生している。
根本的な点に不具合がある可能性が高い。
例えば、プロトコルの記載内容が曖昧。
⇒対策；プロトコル改訂も。

単なる人為ミスが原因

- ◆ エラーは少数発生
逸脱が起こった施設、分担医師、CRCに注意を促す程度。

系統的なエラー：

誰もが同じようなミスを起こす可能性がある。
偏りが生じる可能性がある。結果に影響する可能性がある。原因を追究し、今後の発生頻度を下げる必要がある。

ランダムなエラー：

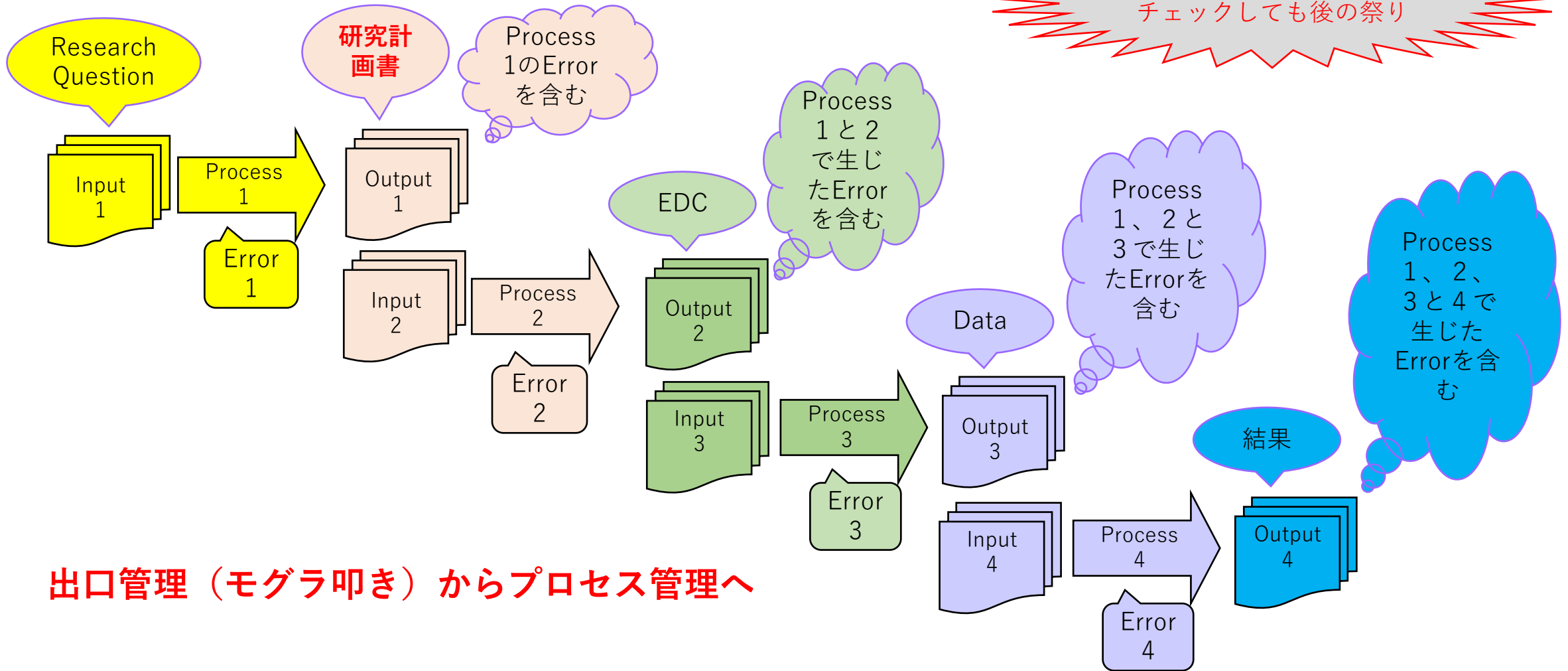
単なるミス。発生を「0」にすることはできない。

CDMの役割（森の想い）

臨床試験のデータの品質管理の**計画（プロセス）**を立てて
その計画を**実行**することによって
要求されるデータの質を確保する。

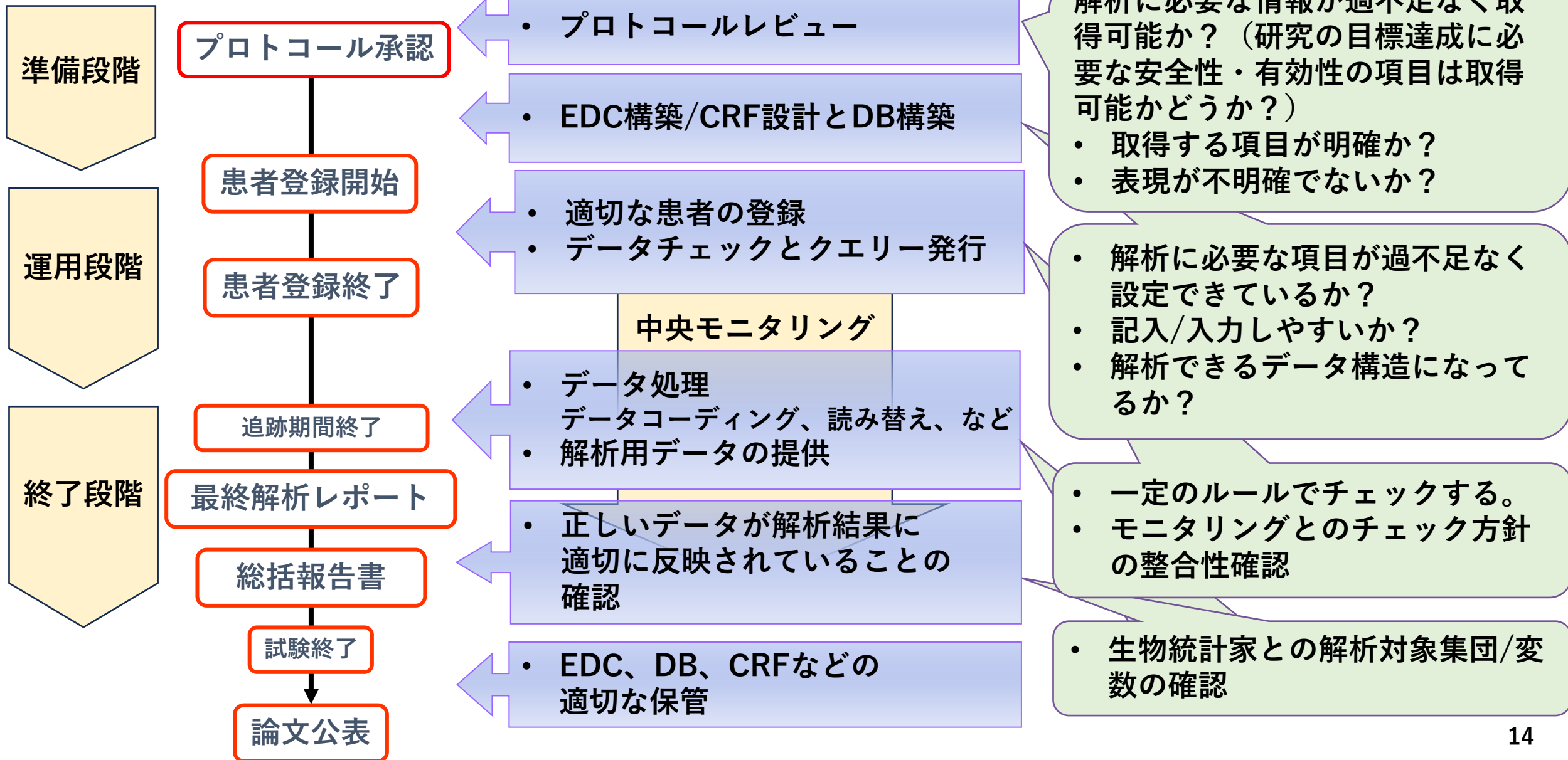
CDMだけではデータの質を確保することはできない。
臨床試験に係わる他の機能・役割と協力することが重要。
プロセス管理の司令塔がCDM。

Input/OutputとProcessとError



出口管理（モグラ叩き）からプロセス管理へ

CDMの具体的な業務



プロトコールレビュー

必要十分なデータを適切に入手できるのか？

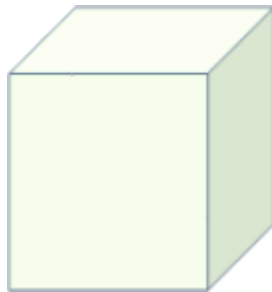
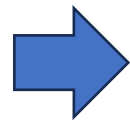
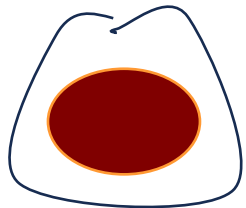
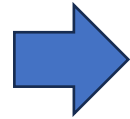
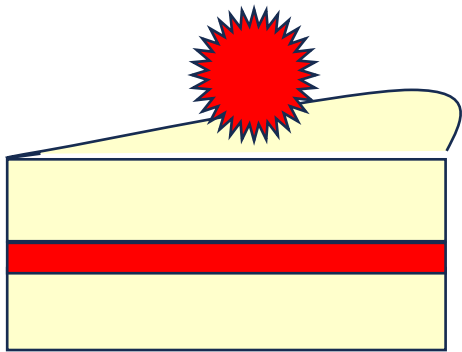
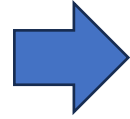
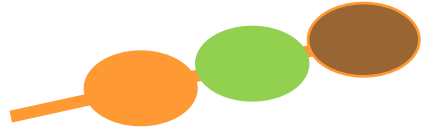
プロトコールと CRF (EDC) との整合性

- 論理的整合性
- 実施可能性

特に注意してレビューしている内容

- 選択基準、除外基準
- 登録・割付
- 治療計画と治療変更基準
- 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

データベースを定義する



それぞれのお菓子に適した容器が必要！
例えば、形、大きさなど

- データベースの定義が必要
- タイプ：テキスト型、整数型、小数点型、日付/時刻型
 - サイズ：半角でどれだけ入力できるか

データベース定義書

	ラベル	フィールド名 /変数名	タイプ	サイズ	例示
1	登録番号	SUBJNO	テキスト型	15	J23001-001
2	検査日	LABDAT	日付型	10	yyyymmdd 20231024
3	血小板数	PLT	整数型	5	25万個/uL
			小数点型	5	24.5万個/uL
			整数型	10	245000個/uL
4	同意の有無	ICYN	テキスト	5	Y or N
5	同意取得日	ICDAT	日付型	10	yyyymmdd 20231024

EDCの入力形式は？

例えば、性別を入力する際、テキスト（自由記載）、チェックボックス、ラジオボタン、プルダウン？

入力形式	設定する選択肢		入力
テキスト 自由記載		⇒	男性 男 male
チェックボックス 複数選択可能	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	⇒	<input checked="" type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性 <input checked="" type="checkbox"/> 男性 <input checked="" type="checkbox"/> 女性
ラジオボタン 単一選択	<input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性	⇒	<input checked="" type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性
プルダウン	男性 女性	⇒	男性

コンピュータは、別と判断してしまう

2つとも選択できてしまう。

解析できる状態でデータを収集したい

例えば、大腸がんのTNM分類

T因子：がんの壁深達度、N因子：リンパ節転移、M因子：遠隔転移

カテゴリーから選択肢

T因子	N因子	M因子
<input type="radio"/> TX	<input type="radio"/> NX	<input type="radio"/> M0
<input type="radio"/> T0	<input type="radio"/> N0	M1
<input checked="" type="radio"/> Tis	N1	<input type="radio"/> M1a
<input type="radio"/> T1	<input checked="" type="radio"/> N1a	<input checked="" type="radio"/> M1b
<input type="radio"/> T1a	<input type="radio"/> N1b	M1c
<input type="radio"/> T1b	N2	<input type="radio"/> M1c1
<input type="radio"/> T2	<input type="radio"/> N2a	<input type="radio"/> M1c2
<input type="radio"/> T3	<input type="radio"/> N2b	
<input type="radio"/> T4a	<input type="radio"/> N3	
<input type="radio"/> T4b		

※ラジオボタンではなく、プルダウンでも可

自由記載（テキスト型）

N因子：

- N 1 a ←半角
- N 1 a ←全角
- N1A ←大文字
- 転移個数が1個

自由記載（コメント欄）の問題点

- 半角全角、大文字小文字が混在する。
- 同じ意味でも違った言葉が記載される。
⇒そのままでは解析できない。解析のために加工が必要。
- 記載する基準がバラバラになる。
- カルテから個人情報のコピペしてしまう懸念が残る。

CRF設計にあたって ①

どのデータを何のためにデータを収集するか

- 有効性の評価
 - 抗がん剤の臨床試験でRECISTを用いた評価で、奏功割合がエンドポイント
 - 効果のみを収集。
 - 縮小率・増大率を収集。
 - 標的病変の径和を収集。
 - 標的病変ごとの径を収集。
- 安全性の評価
- 集計などの基礎データとして
- プロトコール遵守状況の把握

標的病変

	BL	x週
左肺	25.2	23.7
左肺	12.4	9.5
左肺	11.8	5.2
径和	49.4	38.4

縮小率 22.30%

効果 SD

これまでの慣習、何となく、不安、偉い先生の希望

CRF設計にあたって ②

どのデータを何のためにデータを収集するか

選択基準

1. 同意取得時年齢が18歳から75歳まで
2. 切除不能の◎×▼■がんの患者
3. 1次治療としてプラチナ製剤併用療法を受けた患者
4. 文書で同意を取得した患者

CRF ①

- | | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1. 同意取得時年齢が18歳から75歳まで | <input type="radio"/> はい | <input type="radio"/> いいえ |
| 2. 切除不能の◎×▼■がんの患者 | <input type="radio"/> はい | <input type="radio"/> いいえ |
| 3. 1次治療としてプラチナ製剤併用療法を受けた患者 | <input type="radio"/> はい | <input type="radio"/> いいえ |
| 4. 文書で同意を取得した患者 | <input type="radio"/> はい | <input type="radio"/> いいえ |

OR

CRF ②

- | | | |
|------------------|--------------------------|---------------------------|
| すべての選択基準に合致しているか | <input type="radio"/> はい | <input type="radio"/> いいえ |
|------------------|--------------------------|---------------------------|

CRF設計にあたって ③

- 併用薬に関連する収集項目 -

▶ 収集の対象とする薬剤は？

- 臨床試験に参加している期間中に処方されたすべての薬剤？
- 何らかの条件で収集する薬剤を限定する？
 - 有効性に影響を与えると考えられる薬剤に限定？
 - 有害事象の処置のための薬剤に限定？

▶ 用法・用量は収集するか？

- 用量が変更された場合、有害事象・原疾患の悪化／回復の兆しとして有効ではないか。

CRF設計にあたって④

- 小数点はどのようにするの？ -

研究計画書には、体重は小数点1位まで記載する規定になっている。

カルテには、整数で記載されている。CRFにどのように記載するのが良いのか？

例えば、カルテには65kgと記載されている。

- ▶ 規定にしたがってCRFに65.0 k g と入力した場合、原資料（65kg）と異なる。
- ▶ EDC上、「65」と入力しても「65.0」となってしまう。

- ▶ 体重のデータを収集する目的は何か？
- ▶ そもそも、小数点第1位まで必要か？

< Annotated CRF >

生年月日 2000年10月30日

BRTDAT
yyyymmdd

性別 男 女

SEX
1 = 男、2 = 女

同意取得日 2023年10月23日

ICDAT
yyyymmdd

登録日 2023年10月25日

ENTDAT
yyyymmdd

選択基準

1. 同意取得時年齢が18歳から75歳まで はい いいえ

INC1
1 = はい、2 = いいえ

2. 切除不能の×▼■がんの患者 はい いいえ

INC2
1 = はい、2 = いいえ

3. 文書で同意を取得した患者 はい いいえ

INC3
1 = はい、2 = いいえ

投薬開始日 2023年8月5日

STDAT
yyyymmdd

死亡日 2023年11月5日

DTHDAT
yyyymmdd

CRFチェックの目的

「エラーの修正」と考えている方が多い。
でも、修正できないエラーがある。



「今後のエラーの予防」といった観点が大切！

レビューのタイミングが試験の品質に大きく影響する。
できる限り早い段階でレビューする。

CRFチェック（症例単位）

システム上でのプログラムによる チェック

エディットチェック

EDC上でのチェック：
必須項目の入力忘れ、
未来日付、測定・観察
日の採択幅など

ロジカルチェック

EDCのフォーム（画面）をまた
ぐチェックまたはロジックが複
数の段階になるチェック；EDC
に設定することは不可能ではな
いが、設定や運用に難点あり。
データを落としてSAS等を
用いて行う。

目視によるチェック

マニュアルチェック

プログラムによるチェック
困難なチェック（ロジックを
数式に当てはめにくい）。
俗人的になりやすい。
同じ人がチェックしても、バラつ
きが生じやすい。

医学的判断が必要になるチェック

⇒ **医学レビュー**

例えば、除外基準に「合併症として重篤な肝疾患のある患者」

CRFに

- ① ベースラインのALT 214 U/L、AST 19 U/L
- ② ベースラインのALT 214 U/L、AST 203 U/L
- ③ C型肝炎
- ④ 肝硬変

と記載されていたら、重篤な肝疾患かどうかのクエリーを発行

重篤な肝疾患の定義は？
事前に基準を決めておく
でも、決められないこともある

- 医学専門家の意見
- 症例検討会

データクリーニングをしないとどうなるか

SWOGが実施した比較試験の事例

誤った判断をしてしまう可能性がある。

①追跡調査締め切り後、データクリーニング前の生存期間解析	⇒ Logrank $p=0.03$
	差が小さくなる！
②追跡調査締め切り後、データクリーニング後の生存期間解析	⇒ Logrank $p=0.08$
	差が小さくなる！
③追跡データの更新後、データクリーニング後の生存期間解析	⇒ Logrank $p=0.17$

アローワンスチェック

例えば、

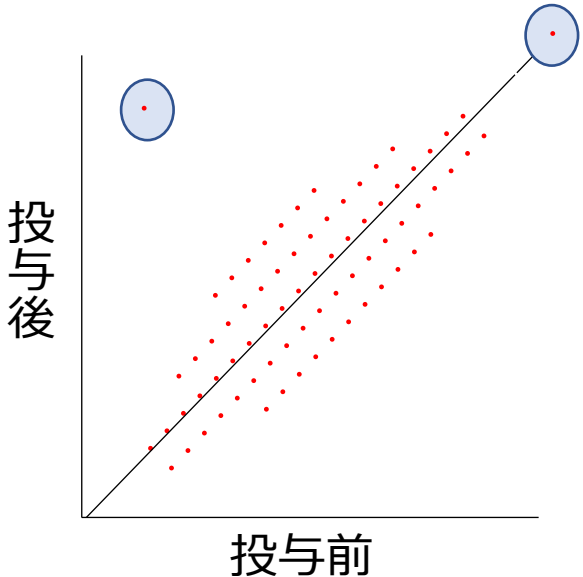
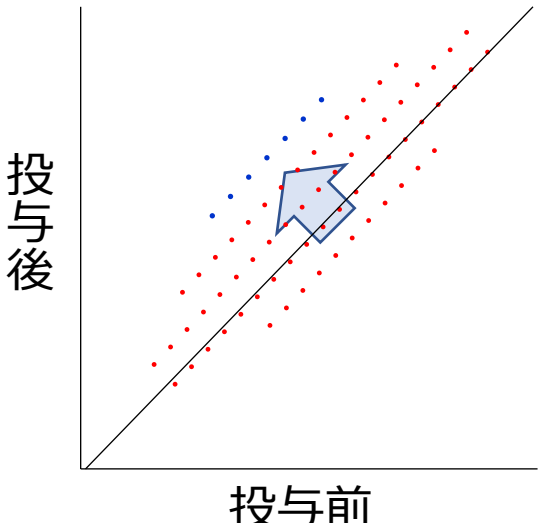
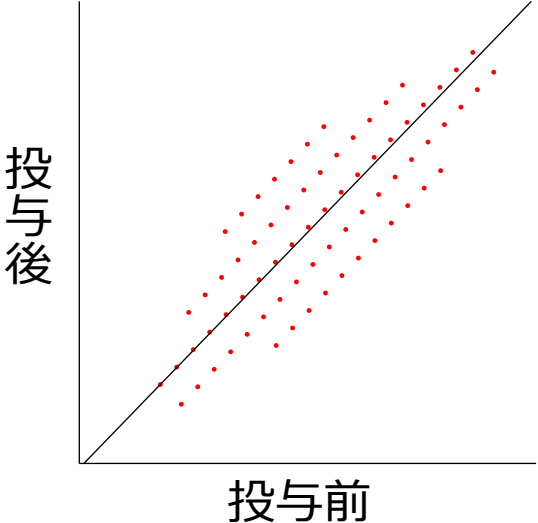
投薬開始4週間後に評価を行う。アローワンスは±7日。
投薬開始日が、4月1日とした場合、4週間後は4月29日。
4月22日に受診したので評価した。

⇒逸脱？、当日を含んで±7日？、当日を含まず±7日？

月	火	水	木	金	土	日
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12

収集した臨床試験全体のデータを用いたレビュー

◆症例単位では分からないが、全体で見ると見えてくることもある。



中央モニタリング

- 臨床試験全体の俯瞰
 - 系統的なエラーの発見。 例えば、特定の検査で測定漏れが多い。
 - 他の研究者ならびに他施設への注意喚起。
- 医師主導の臨床試験では、有効

解析用データの提供

追跡調査を6か月ごとに実施する際のCRF/DB/EDCをどのように設計するか

2022/09/25	生存
2023/04/01	生存
2023/10/01	死亡

統計担当者との事前の
相談・合意が必要！

データの持ち方			
繰り返し		上書き	
2022/09/25	1	2023/10/01	2
2023/04/01	1		
2023/10/01	2		

解析プログラムが
異なる

生存：1、死亡2

エンドポイントの定義

- 対象集団は何？ FAS、PPS、SAS？ その定義は？
- どの変数を用いて解析することが適切か？

例えば、

- 全生存期間の起点は、登録日？、投薬開始日？
- 年齢は、同意取得時の年齢？、評価時の年齢？

例えば、FAS

- 1回でも内服した被験者で良いか？
- 対象外の患者さんは？ ←PPSは不採用

生存期間 = DTHDAT - **ENTDAT**
生存期間 = DTHDAT - **STDAT**
どっち？



エンドポイントごとに、対象となる集団、用いる変数をCDMとSTATで確認・合意しておく。



担当医師、CRC、モニターへの周知、共有を忘れずに。
重要な項目の取り忘れの防止

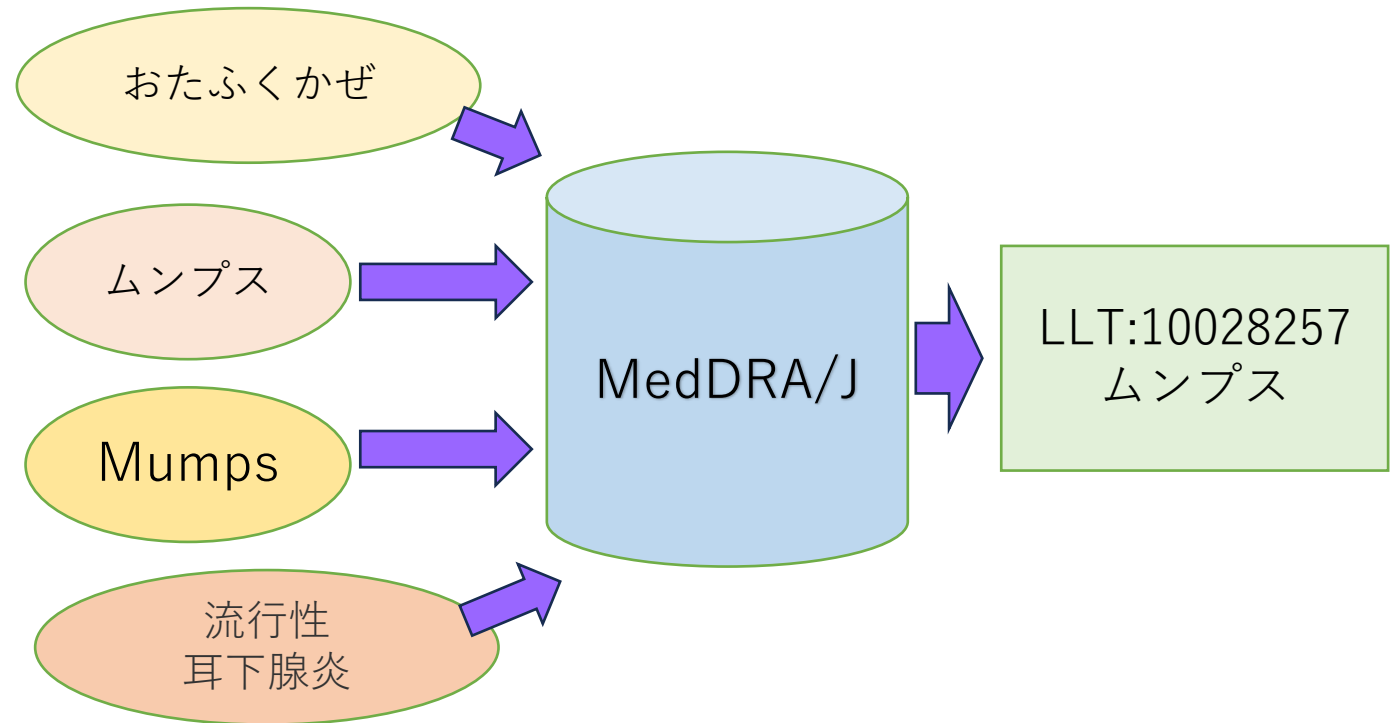
MedDRA

MedDRAは、医薬品規制調和国際会議（ICH）の専門家ワーキンググループ（EWG）でヒトに使用される医療用製品のため、国際的な規制情報の共有を促進するために高品質で特異性が高い標準化された医学用語集として開発され、ICHにて合意された英語をベースとした医薬用語集。

MedDRAの階層構造



← 集計
← Coding



外部データ（EDC以外を用いて収集するデータ）の取り扱い 遺伝子検査データ、薬物濃度データ、臨床検査データ、採否データなど

すべての情報をEDC（CRF）で収集する必要があるのか？

例えば、臨床検査値。

電子カルテからCSV/ExcelあるいはSASとしてダウンロード。

メリット

- モニターにとって、大きな負担であった臨床検査値のSDVが不要になる。
- CRCによるEDCへの転記の労力とエラーがなくなる。

デメリット

- 電子カルテごとにダウンロードするツールの開発・バリデーションが必要。
- ツールの開発・運用の責任は誰？
- EDCのデータと紐づけるキーが必要。

中央測定機関で測定した検査であれば、中央測定機関に特定の形式で出力を依頼することも可能。

どの患者の何時のデータか？

CDMに必要な知識・スキル

<規制・ガイダンス>

- 薬機法、GCP、臨床研究法、統合指針など
- Title 21 CFR Part 11、ERES指針、GAMP（バリデーションのためのガイダンス）など

<医学>

- 病態、治療・評価ガイドライン、臨床検査値など

<ICT>

- Data、Database、仕様書/定義書など
- CSVなど
- EDC、Direct Data Capture、EHR（ePRO、Wearable Device）など
- 解析ソフト（SAS、JMP、R、PYTHONなど）
- BIツール（SPOTFIREなど）
- Excel、Accessなど

<辞書>

- MedDRA（有害事象）、CTCAE（有害事象）、WHO-DD（薬剤）など

<CDISC（データ標準）>

- CDASH、SDTM、ADaM、ODMなど

<臨床試験の種類>

- 治験、製造販売後臨床試験、臨床研究
- 観察研究、前向きvs後ろ向きなど

<品質管理>

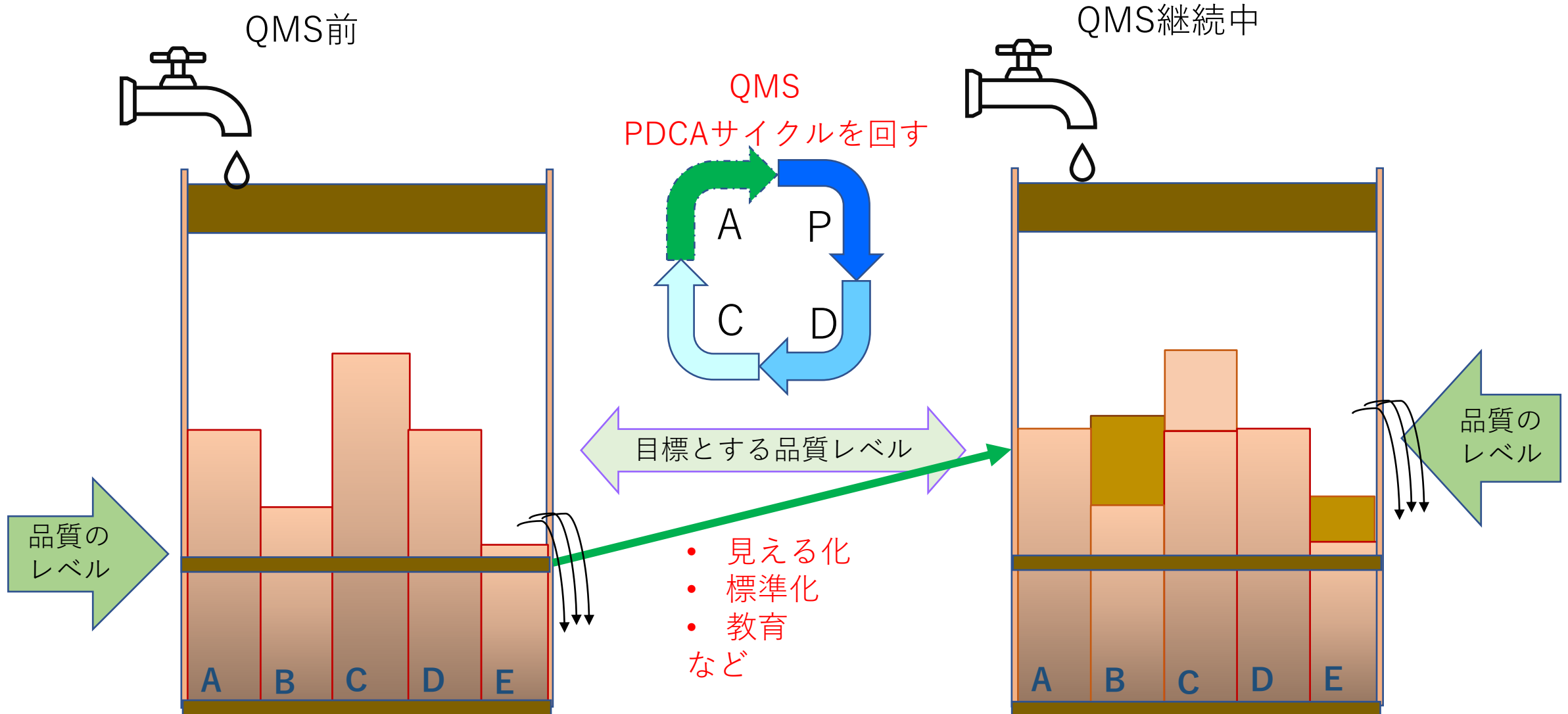
- QMS、RBA、Integrity、QbD、CtQなど

<DCT>

- eConsentなど

他の役割・機能（研究者、モニター、生物統計家、PM、PV等）とのコミュニケーション

QMSと品質のレベル



臨床試験のデータの品質管理の専門家である
CDM (Clinical Data Manager)を
臨床試験の準備段階から
ご活用ください。

ご清聴ありがとうございました。

ご質問等がある方は下記にご連絡ください。
m.mori.xr@juntendo.ac.jp