

令和5年度 データマネージャー養成研修



ワークショップ1 臨床試験において データマネージャーに求められる 役割



ワークショップの目標

「臨床研究の目的達成に足り得る品質のデータ管理を行うため、データ管理責任者として必要なプロジェクト管理の知識や思考方法を学ぶ」ことを目指します。

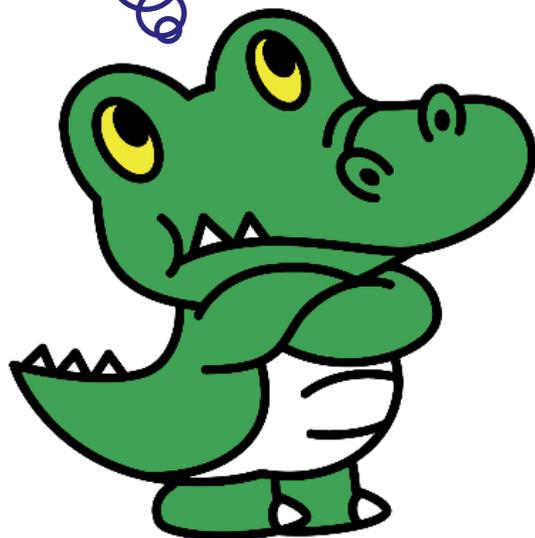
ワークショップでは、研究開始前にどんなに綿密に計画を立てても発生する研究実施中の逸脱に、如何に対応するか？という視点で、逸脱を減らす工夫に加え、発生した逸脱が解析結果に与える影響を考え、その取扱い(症例及びデータの採否)を検討します。

今後、CDM責任者になる皆さんが、研究目的を達成するために必要な、データ管理の視点＝試験を管理する視点を習得し、実践できることを目的としています。

統計コンサルテーションで...

OSAKA UNIVERSITY

さて、困ったぞ。
この試験での目的は？
この研究全体のゴールは？
：

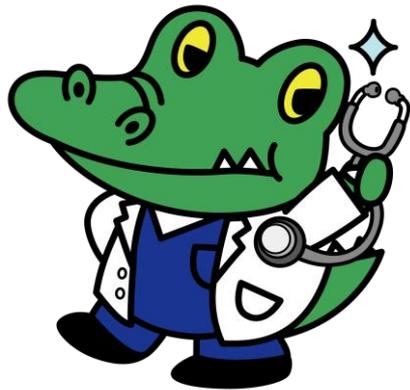


急性期心筋梗塞に対するPCI後の
心機能の低下した患者にEPOを
投与することは梗塞サイズの
縮小につながるかを調べたい！
その最適なEPOの用量は？



骨子が決まりました・・・

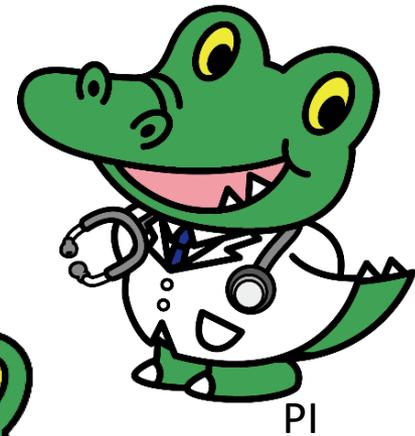
DMさんに入ってもらおう



研究者

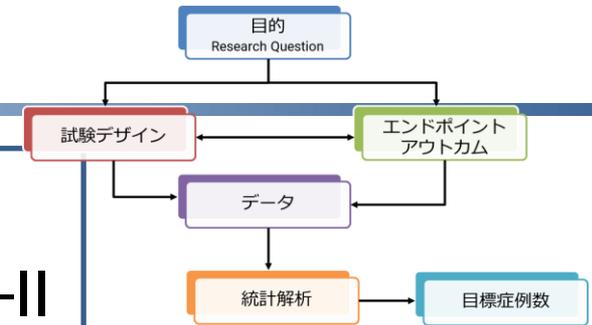


統計家



さて、EPO試験のPICOは？

心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II



- **P (対象):** 初回発症のST上昇型心筋梗塞患者で発症から12時間以内に再灌流に成功した患者
- **I (介入):** エポエチンベータ2用量(6000単位, 12000単位)
- **C (比較):** プラセボ
 - **試験デザイン:** 多施設共同二重盲検無作為化並行群試験
- **O (結果):** 左室駆出率が維持される
 - **評価項目:** 左室駆出率(LVEF)の急性期から6カ月後までの改善度



スケジュール

9:45 – 12:00 グループに分かれて課題の検討

・まずは自己紹介をしてください

①研究目的達成のために必要なデータの検討

- 1) 主要評価項目の解析に必要なデータ
- 2) 背景因子、共変量調整/サブグループ解析に必要なデータ
- 3) 信頼性確認に必要なデータ

②想定されるリスクの特定及びリスクコントロールの検討

中間事象が結果に与える影響を考え、対策を検討してください

12:00 – 13:00 お昼休憩

13:00 – 14:15 まとめ

・議論の続きとグループセッションで検討した内容について発表用資料を作成してください

14:15 – 15:00 グループ発表

・1グループ15分 グループごとに発表



統計方針の説明



解析結果の帳票

- 被験者の内訳
- 被験者背景表
- 主要評価項目の図表

Mock-up①

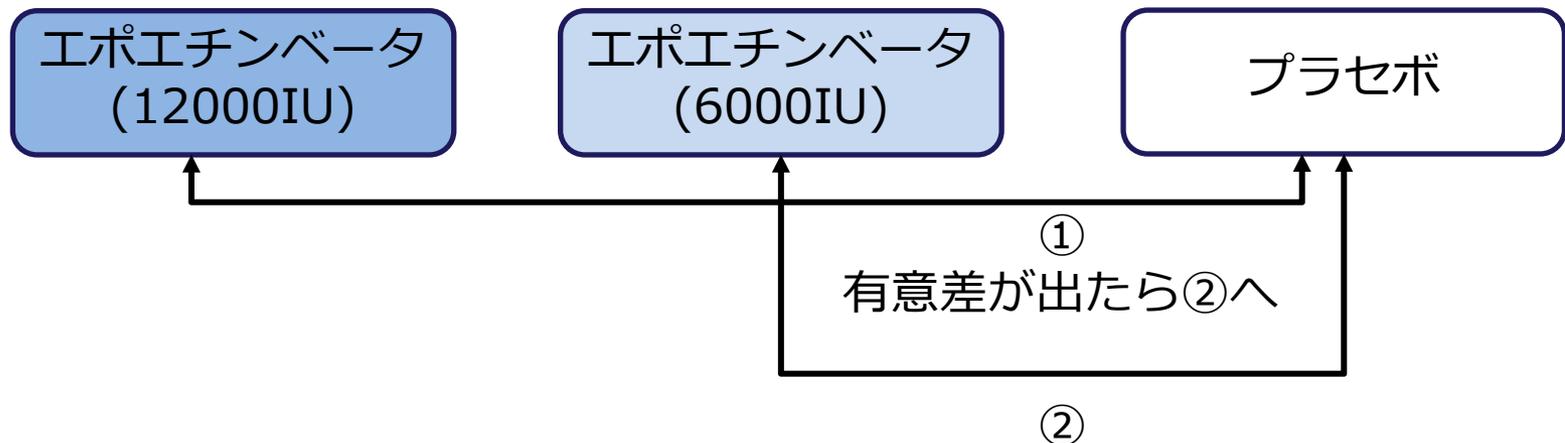
Mock-up②

Mock-up③

主要評価項目の解析

- Williams検定

- 各群の平均値の比較について、用量が上がるほどより効果が出るであろうことを仮定して、まずはじめに高用量群と対照群の検定を行い、有意差が検出された場合に低用量群と対照群の検定を行う





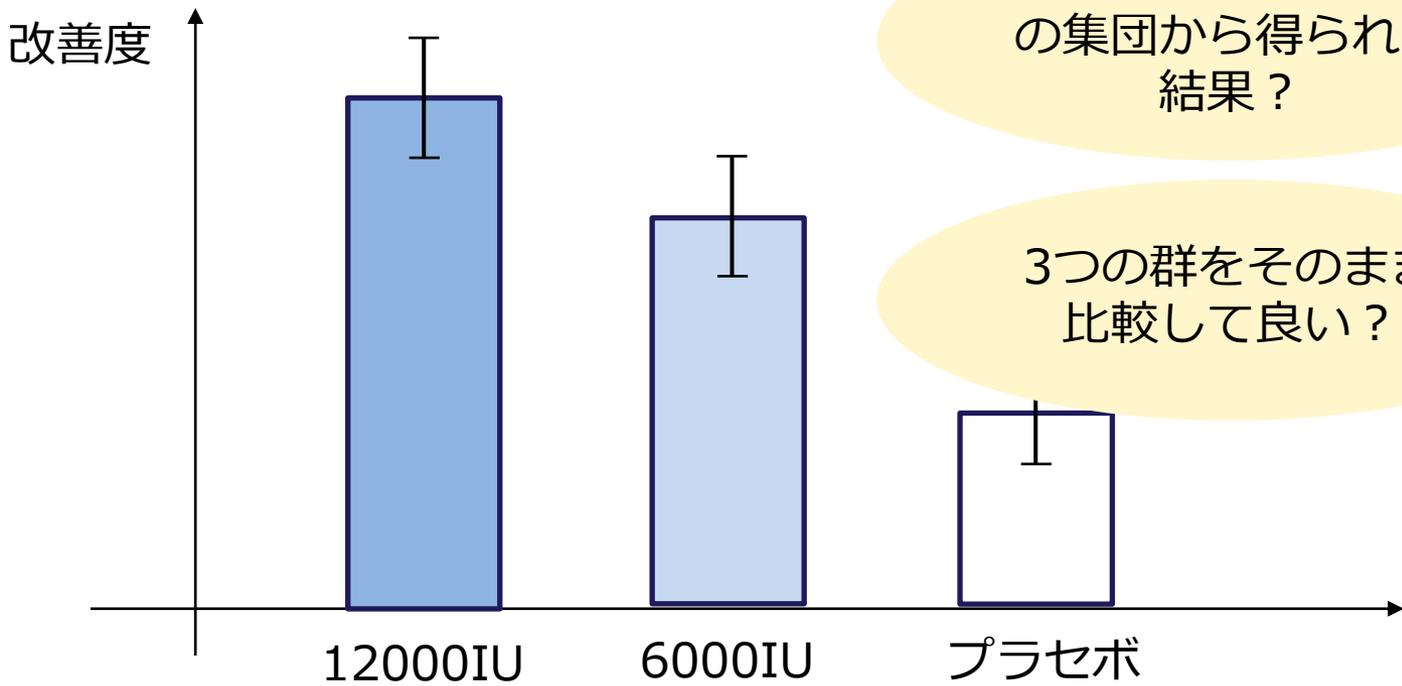
主要評価項目の図表

Mock-up③

OSAKA UNIVERSITY

	12000IU群	6000IU群	プラセボ群
症例数	xxx		
平均値	x.xx		
95%信頼区間	[x.xx-x.xx]	[x	
Williams検定	p=0.xxx	p=0.xxx	-

この図表のみを見て結果を解釈して良いでしょうか・・・？



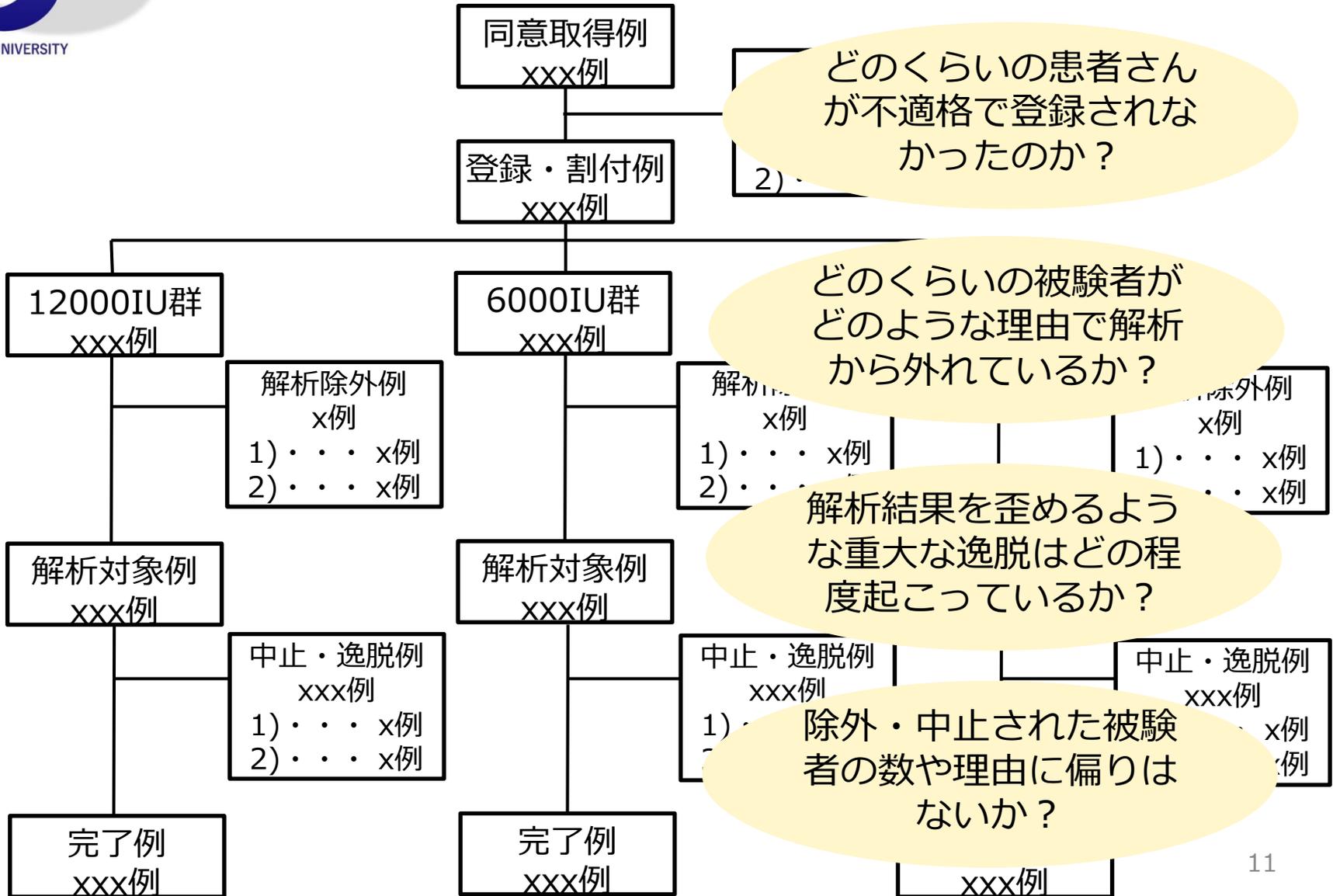
どのような患者さんの集団から得られた結果？

3つの群をそのまま比較して良い？



被験者の内訳

Mock-up①





被験者の内訳のポイント

- どのくらいの患者さんが不適合で登録されなかったのか？
→試験結果の解釈を、初回発症の急性期心筋梗塞患者さん全体に当てはめて良いか（一般化可能性）の確認
- どのくらいの被験者がどのような理由で解析から外れているか？
→試験実施の質の高さの確認
- 解析結果を歪めるような重大な逸脱はどの程度起こっているか？
→解析の元となる測定結果の信頼性の確認
- 除外・中止された被験者の数や理由に偏りはないか？
→群間の解析結果の差を投与量による差と解釈して良いか（比較可能性）の確認

被験者背景表

Mock-up②

項目		統計量	12000IU群	6000IU群	プラセボ群
年齢		症例数			
		平均±標準偏差			
		最小値,最大値			
		25%,75%点			
性別	男性	例数 (割合)			
	女性	例数 (割合)			
⋮					

被験者の特徴は、「初回発症の急性期心筋梗塞で発症から12時間以内に再灌流に成功した患者さん」の一般的な特徴からずれてないか？

3つの群で偏っている項目はないか？



被験者背景表のポイント

- 被験者の特徴は、「初回発症の急性期心筋梗塞で発症から12時間以内に再灌流に成功した患者さん」の一般的な特徴からずれてないか？
 - 試験結果の解釈を、初回発症の急性期心筋梗塞患者さん全体に当てはめて良いか（一般化可能性）の確認
- 3つの群で偏っている項目はないか？
 - 群間の結果の差を投与量による差と解釈してよいか（比較可能性）の確認

解析結果の信頼性は、被験者の内訳・被験者背景表により確認され、試験結果は主要評価項目の図表だけではなく、被験者背景や集団の変遷を含めて総合的に評価される。



スケジュール

9:45 – 12:00 グループに分かれて課題の検討

・まずは自己紹介をしてください

①研究目的達成のために必要なデータの検討

- 1) 主要評価項目の解析に必要なデータ
- 2) 背景因子、共変量調整/サブグループ解析に必要なデータ
- 3) 信頼性確認に必要なデータ

②想定されるリスクの特定及びリスクコントロールの検討

中間事象が結果に与える影響を考え、対策を検討してください

12:00 – 13:00 お昼休憩

13:00 – 14:15 まとめ

・議論の続きとグループセッションで検討した内容について発表用資料を作成してください

14:15 – 15:00 グループ発表

・1グループ15分 グループごとに発表



① 研究目的達成のために必要なデータの検討

OSAKA UNIVERSITY

主要評価項目

慢性期左室駆出率LVEFの改善度（投与後4日目と6か月との差の平均値）について

1) 解析に必要なデータ Mock-up③

解析に必要なデータ項目をあげてください

その他、

- * データの型（選択肢の詳細）
- * 収集のタイミング（ビジット）
- * フォーム・ドメイン
- * データの使用目的

も併せて考えてください

① 研究目的達成のために必要なデータの検討

主要評価項目

慢性期左室駆出率LVEFの改善度（投与後4日目と6カ月との差の平均値）について

2) 背景因子 **Mock-up②**、共変量調整/サブグループ解析に必要なデータ

- ・ 被験者背景（Table 1）に記載される背景因子情報
- ・ LVEFに影響を与えそうな要因/詳細に検討したい要因（共変量調整/サブグループ解析）となるデータ項目をあげてください

本研究の主な因子

39

因子	推測されるアウトカムへの影響
登録前の左室駆出率	左室駆出率が正常な患者（50%以上）は試験治療の恩恵に与ることができない。
病変・病枝数	梗塞責任血管以外に治療対象となる血管がある場合、別に治療が必要となる。
再灌流不良	試験治療の効果が十分得られない可能性がある。
心筋梗塞の重症度	特に重症例では、安全性の面で影響がある。
⋮	⋮

* データの型（選択肢の詳細）

* 背景因子、共変量調整/サブグループ解析（何をどのようにチェックするのか、LVEFにどのような影響があるのか、なぜ詳細に検討したいのか…）

検討してください

- 先行研究のEPO-AMI-試験Iや他の循環器系の試験（MIRACL）では、どのような情報を背景として取得していますか？
- LVEF（左室駆出率）に影響を及ぼす因子について、医師のファシリテーターと相談しましょう。

① 研究目的達成のために必要なデータの検討

主要評価項目

慢性期左室駆出率LVEFの改善度(投与後4日目と6カ月との差の平均値)について

3) 主要評価項目の信頼性確認に必要なデータ

- **LVEFの信頼性**確認に必要なデータ項目をあげてください。

スケジュール通り実施されているか？

測定の評価は適切に実施されているか？

など

* データの型 (選択肢の詳細)

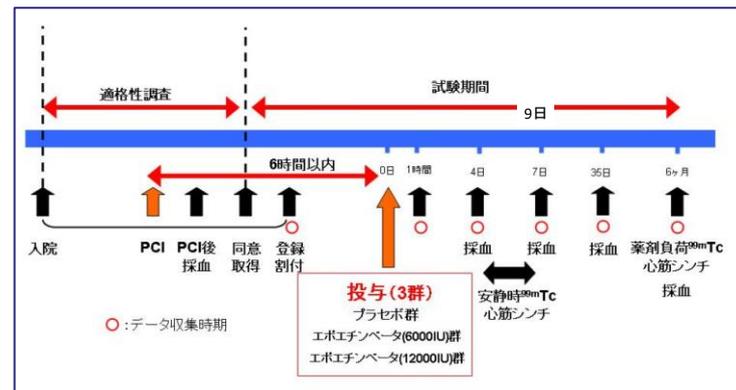
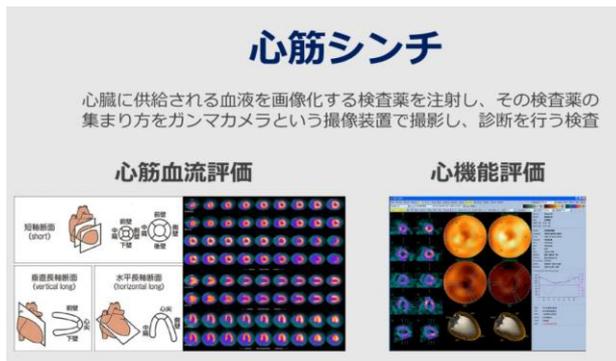
* 収集のタイミング (ビジット)

* フォーム・ドメイン

* 収集目的 (何をどのようにチェックするのか) も併せて記載してください

解析結果の信頼性確認
データの信頼性確認

適格性確認
手順の確認
他データとの整合性確認
被験者保護
など





① 研究目的達成のために必要なデータの検討

0-1) 自己紹介(1分程度)

9:45~9:55

0-2) 事前課題学習について

9:55~10:00

情報源 (フォーム・ドメイン)	項目 (Field Label)	データ型	選択肢	ピット	解析					解析結果の信頼性確認 データの信頼性確認	取得目的議論メモ	日常診療	主観/客観	
					主要評価 項目	副次評価 項目	安全性評 価項目	背景因子 の要約	共変量調 整/ サブグル ープ解析	適格性確認 手順の確認 他データとの整合性確認 被験者保護 など				
<p>①主要評価「慢性期左室駆出率LVEFの改善度（投与後4日目と6か月との差の平均値）」のために必要な情報 Williams検定 中間解析、最終解析ではO'Brien-Fleming</p>														
1) 解析に必要なデータ														
1) 解析に必要なデータ					●	10:00~10:10					議論メモ			
2) 背景因子、共変量調整サブグループ解析に必要なデータ														
2) 背景因子、共変量調整サブグループ解析に必要なデータ					●	10:10~10:30					適格性確認	日常診療内	客観	
3) 信頼性確保に必要なデータ														
患者背景	性別	単一選択	男性/女性	PCI後~登録時	●	10:30~11:00					目的	議論メモ	日常診療	客観
4) 中間事象														
4) 中間事象					●	11:00~12:00								

5) まとめ・発表資料作成

13:00~14:15

誰がどの部分について発表するのかも決めてください。

① 研究目的達成のために必要なデータの検討

主要評価項目

慢性期左室駆出率LVEFの改善度(投与後4日目と6カ月との差の平均値)について

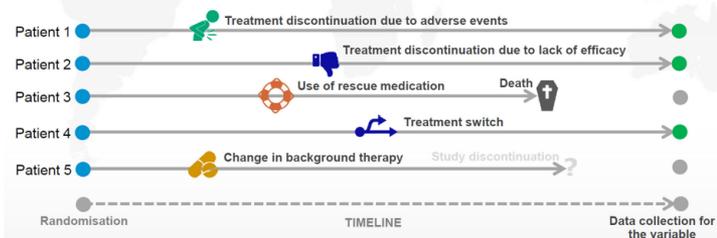
中間事象の影響

Mock-up①

逸脱・中止、心筋シンチ未実施、死亡など中間事象の影響について検討してください。
検討の結果、項目の追加が必要な場合は、項目を追加してください。

・ 治療開始後に発現し、変数を観測できなくする又は変数の解釈に影響を与える事象

- 治療不遵守、治療の中止(有害事象、有効性不足)、代替治療の使用(レスキュー治療など)、転居、死亡などの終末事象、など



欠測とは異なり、中間事象によっては以降の評価時点でデータの測定が可能
(そのデータは解析に利用する?/利用しない?)
死亡といった中間事象の後では、データの測定は不可能

➤ 「6カ月の心筋シンチを失念した」と連絡がありました。その影響は？DMとしてどうしたらよいでしょうか？という事象での議論を各グループでしてください。



スケジュール

9:50 – 11:40

グループに分かれて

・まずは自己紹介をしてください

①研究目的達成のために必要なデータの検討

- 1) 主要評価項目の解析に必要なデータ
- 2) 背景因子、共変量調整/サブグループ解析に必要なデータ
- 3) 中間事象の影響
- 4) 信頼性確認に必要なデータ

②想定されるリスクの特定及びリスクコントロールの検討

11:40 – 12:40

お昼休憩

12:40 – 13:50

まとめ

・議論の続きとグループセッションで検討した内容について発表用資料を作成してください

13:50 – 14:20

グループ発表

・1グループ15分 グループより1名発表



スケジュール

9:45 – 12:00 グループに分かれて課題の検討

・まずは自己紹介をしてください

①研究目的達成のために必要なデータの検討

- 1) 主要評価項目の解析に必要なデータ
- 2) 背景因子、共変量調整/サブグループ解析に必要なデータ
- 3) 信頼性確認に必要なデータ

②想定されるリスクの特定及びリスクコントロールの検討

中間事象が結果に与える影響を考え、対策を検討してください

12:00 – 13:00 お昼休憩

13:00 – 14:15 まとめ

・議論の続きとグループセッションで検討した内容について発表用資料を作成してください

14:15 – 15:00 グループ発表

・1グループ15分 グループごとに発表



②想定されるリスクの特定及び リスクコントロールの検討

主要評価項目

慢性期左室駆出率LVEFの改善度（投与後4日目と6カ月との差の平均値）について

中間事象の影響（試験中に発生した逸脱・中止，例えば「心筋シンチ未実施」，「途中死亡」，などの中間事象が発生した際に結果の解釈に与える影響について検討してください。

事前に想定される中間事象	中間事象の結果	主要評価に与える影響	対応策	議論メモ

中間事象が発生した結果
試験に与える影響は？
例えば、途中で来院しなくなったため、6か月のデータが取得できない⇒その結果主要評価は？

リスクコントロール
・リスク回避・軽減するための方法について検討してください

事前に想定される中間事象
例えば、途中で来院しなくなった場合など、どうしますか？
医療現場の状況など現場の医師に聞いてみましょう



データチェックリストの作成

主要評価項目

慢性期左室駆出率LVEFの改善度(投与後4日目と6カ月との差の平均値)について

リスクの特定・評価・コントロール

リスクの特定

被験者の安全性に関するリスク

データや試験の結果にエラーを生じるリスク

リスクの評価

エラーが発生する割合を検討する

エラーの結果が被験者保護や研究不正に与える影響と、
及ぼす範囲を検討する

リスクのコントロール

特定したリスクが発生しないように、発生してもすぐ検知できるように実施すべきチェック内容や時期を検討する



リスクのコントロール

- 特定したリスクに対して、低減策を通じて回避・軽減する
 - 手順書・マニュアルの作成
 - 主要評価項目の測定マニュアル
 - プロセス・手順に関する教育
 - 研究班の会議での周知
 - データマネジメント計画やモニタリング計画の変更修正
 - チェック時期、内容、手法を見直す
 - プロトコル・試験デザインの修正
 - 測定の許容範囲を設定

リスクコントロールを事前に検討しても、逸脱がおこる可能性は残ります



グループ発表

(1グループ:発表12分質問3分、計15分)

どのような議論がされたか発表をお願いします。(15分)

- ・ 主要評価の解析結果図表案と主要評価の解析に必要なデータ
- ・ 背景テーブル案
- ・ 想定される中間事象とその対策をどの様にするか