



DMが備える スタディマネージャーの視点

臨床試験の質とデータの質 – データの観点からのマネジメント –

大阪大学医学部附属病院
未来医療開発部 データセンター

西村 有起



本日のトピックス

- 初級のおさらい
- DMに求められる試験管理の視点とは

実践編

- 臨統計の目を持って、科学的な質をアップさせよう
- モニタリングを知って研究の質を高めよう
- 実際の事例から



初級編のおさらい

1. セントラルDMってなんだ! ?

データマネージャーの業務とは？

- 計画書にそって研究データを収集し、データの品質管理を行う
- 正確に研究成果の評価を行うため、統計解析ができるようデータを渡す

試験開始前

- 試験実施計画書のレビュー
- DM計画書の作成
- CRF・マニュアルの作成
- EDC、データベースの設計
- データチェックリストの作成

試験実施中

- 試験の進捗
- データチェック・照会
- データ修正
- 集計資料の作成・提供

試験終了時

- 症例検討用の資料作成
- データ固定
- 解析用データセットの作成
- DM報告書の作成
- データの保管

DM業務は臨床試験のプロセス管理であり、臨床試験の立案段階から、実施中、統計解析直前までの全てのプロセスに関与する。

初級も中級もやる作業は同じ、中級には作業はもちろんのこと、さらに研究への理解度の深さや視野の広さが求められる

- 臨床研究において「正しい結論」を導くため、有効性・安全性に関する「正しい解析」を可能にする「正しいデータ」を確保することが目的
- 得られたデータの記入漏れや不整合チェック
- データエラーを最少化する予防策としての、症例報告書のデザインや、計画段階でのプロトコル検討も含む臨床試験の全プロセスが守備範囲である。

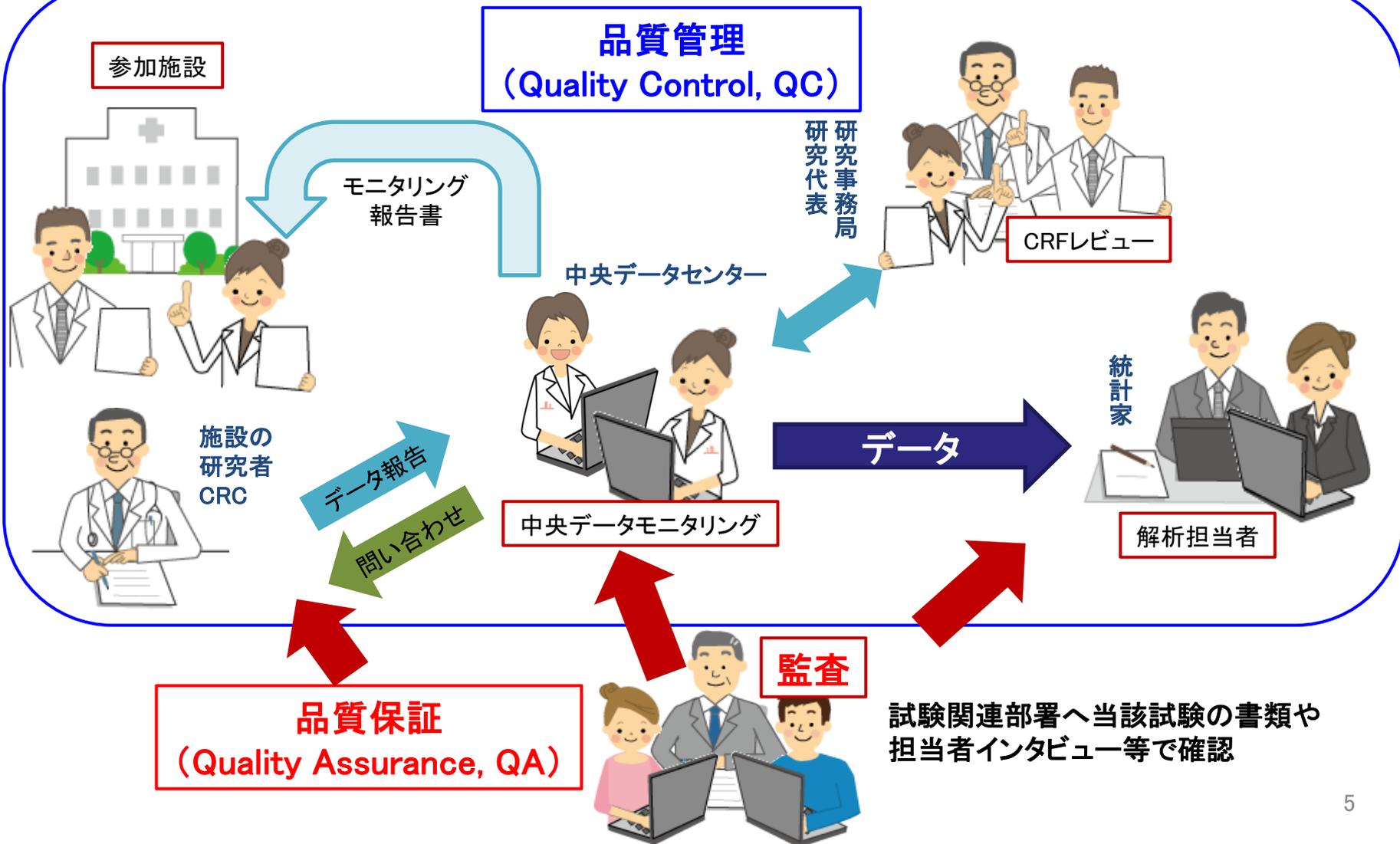
* 「品質」が悪いと困ること

- 試験の結果そのものが信用できない
- 協力してくれた患者さんの不利益
- その他、試験実施にかかわった人たちの不利益
- そもそも実施したことが間違い「悪」である可能性

臨床試験のプロセス管理であり、臨床試験の立案段階から、実施中、統計解析直前までの全てのプロセスに関与する。

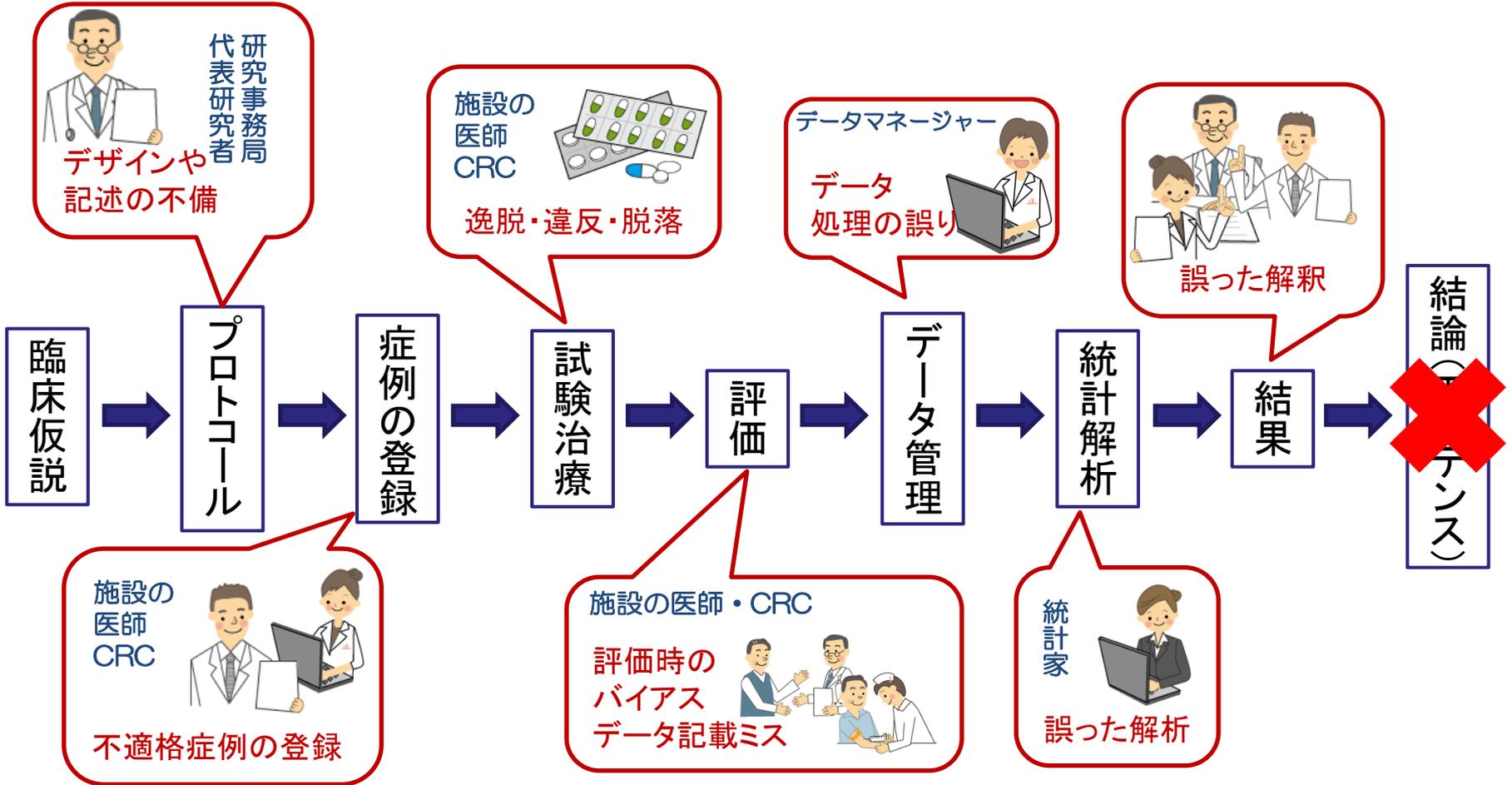
臨床試験における品質管理と品質保証

OSAKA UNIVERSITY



2. プロトコル作成への関与とレビュー

臨床試験の実施過程と起こり得る「エラー」



データマネジメントに必要な知識 (例)CRF設計の場合

	必要となる基礎知識			
	DM	IT	統計	臨床
実施計画書との整合性	●			
記入しやすく、処理しやすく	●	●		
項目配置とDB構造の整合性	●	●		
範囲チェック・論理チェック(分布の範囲、精度)				●
品質管理のレベル(解析上の必要性)			●	
そもそも必要な項目か?(必要であれば測定頻度は?)			●	●
発生源の信頼性は?	●			●

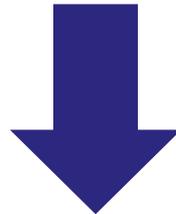
多面的視点から検討することがDMには必要。

- 研究者としての視点(臨床や経験、これまで蓄積されたエビデンスからの視点)
- 統計解析者としての視点(データを俯瞰的に見る、バイアス、デザインや解析方法)
- モニターとしての視点(プロセス管理、エラーの軽減、回避・対応策)
- DMとして(臨床の視点と俯瞰的な視点をつなぐ役割)



3. CRF設計とデータマネジメント計画書 (DMP)

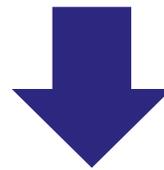
- DMはプロセスを重視して品質を保証するのが役目
- 要求される品質レベルを見失わない
- 品質基準を満たすためにどのようなプロセスで実施したかを記録によって第三者に示す



標準業務手順書(SOP)
データマネジメント計画書(DMP)

- SOPとは、試験に共通したプロセスを標準化して文書化
 - 手順を統一することで新人トレーニングなどもやりやすく
 - 対象は依頼を受けた試験全部「最大公約数的」な内容

ただ、個々の試験はデザインも対象も異なるため、SOPでは対応できないため、個別に対応する必要がある



そこで、試験ごとに固有のプロセスを決めた計画書が必要

データマネジメント計画書(DMP)

- 試験ごとに作成、手順書を補完
- 目標とする品質基準を決定する

■ どの様にDMを行っていくのかと誰かに聞かれた場合の回答書として作成していく

- 誰がやるのか？
- 何を使ってやるのか？
- どうやってやるのか？
- やる時期はいつ？
- その結果成果はどうなるの？

DMPの項目例

- データベースシステム
- データ収集手順
- データレビュー手順
- データ修正手順
- データチェック仕様書
- 逸脱、違反等の分類
- 逸脱、違反等の分類
- 症例やVisitの採否の取り扱い
- データ固定(解除)手順
- データコーディング
- データモニタリング
- 作成・記録する文書類

DMPを作成することの意味(メリット)

- 適切なプロセスを定義することで個人の経験の差に依存しない業務ができるようになる
- 第三者にデータ管理のプロセスを示すことができるので、問題があったときに振り返りやすい
- この先どの様な文書が必要かを理解することで先の見通しが立てやすく進めやすい
- 誰が何をしているのか、次に何をすべきかがわかり、チーム内のコミュニケーションのツールとなる
- 終了後にDMPを見れば、試験のプロセスを知る事が出来る

データの追跡可能性を担保するためのもの

- いつ、だれが、どの様な修正をしたのか？が解ればある程度追跡可能
- 文書記録はそれを裏付けるための記録



DMに求められる試験管理の視点とは

* データセンター(データマネージャー)の使命とは？

- エラーの最小化
- データの信頼性＝結果の信頼性

では、信頼性を確保するためにはどうすればよいか？

* **品質管理** (Quality Control)

: 目標品質のための持続的なCheck(検査) & Feedback(改善)の仕組み

* **品質保証** (Quality Assurance)

: 一定の品質に保たれていること(信頼性)を確認するための仕組み

QA & QCを臨床試験の過程において行う



臨床研究をデータ目線で管理する

スタディマネージャー（StM）とは？

- * 一つのひとつの臨床研究をプロジェクトとして取り扱い、当該臨床研究をマネジメントする者
- * 研究責任医師と協力して、研究調整事務局業務を含む当該臨床研究の実施に必要な業務を関連法規、対象とする疾患関連、プロジェクトマネジメント等の運営管理に関する知識及び手法（スキル）を活用して計画的かつ効率的に運営管理する者

倫理・科学・信頼性を確保したデータ収集を行うには、臨床試験の各工程を俯瞰した管理が必要

プロジェクトマネージャーとスタディマネージャーの違い

- シーズから実用化まで : プロジェクトマネージャー



- 実施される個々の試験毎 : スタディマネージャー



DMが試験管理を行うためには？

OSAKA UNIVERSITY

1. 現場の視点



- ・患者さん
- ・医師
- ・看護師
- ・薬剤師

収集される情報から俯瞰的に試験を見守り、

品質目標からはズレそうなところはケアし、

最終的に目的が達成できれば

試験管理は成功

3. ニタリングの視点

- ・ プロトコルの確認
- ・ 法令等コンプライアンスの確認
- ・ 規制遵守
- ・ 進捗管理
- ・ データ品質の確保・・・



「結果の信頼性」は 臨床試験の命

- * 臨床試験における「品質」＝「結果の信頼性」
 - 「結果の信頼性」を確保するためには、QC&QAが必要
- * エラーの最小化が研究者とデータセンターの責務
 - 人が行っている以上、エラーはゼロにはならない
 - データの解釈、結論が変わらないレベルの品質を担保する
 - 絶えずフィードバックを行い、エラーを最小化
 - 試験の後半にはエラーが減った・・・というのが、理想的

結果の信頼性を確保し、正しい結果を患者さんへ



OSAKA UNIVERSITY

実践編

外来に潜むリスク

データが発生する現場は均一ではありません。日常診療とは違い、スケジュールや検査項目が計画されているのが研究です。



5番さんの評価日が許容範囲外なので「逸脱」です。

長期出張が入っていたから、来院は戻ってきたらすぐに来てもらったよ。



仕事や家族の予定もあるだろ。本当にその日？

確かに、プロトコルに規定されている内容から外れた場合は「逸脱」となってしまいます。でも、現場を知っていることで事前に対応策を検討し、回避できることも多いです。

➤ 実際に期日逸脱となってしまった場合、そのデータはどうしますか？



1. 研究の背景を知る

どうしてこの研究が必要なのかを理解することは、DMを行う第一歩

- 対象となる疾患の原因や病態、予後、疫学的なデータ
- 患者さんの生活（困難となっていること、QOL）
- どの様な治療があり、それぞれのメリットデメリット（費用や副作用、投与方法）

研究目的の理解のため、まずは対象疾患のガイドラインや先行研究の論文

- 研究仮説はその疾患分野にとって新規性があるものか
- 評価項目は研究目的を達成し、仮説の検証に値するものになっているか
- 先行研究でのリミテーションが検討されたデザインになっているか

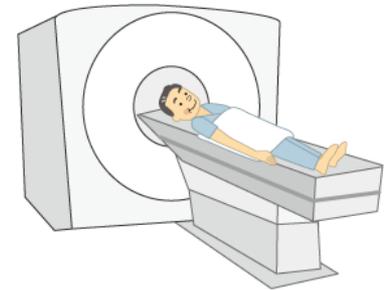
- 期日逸脱したときにそのデータの医学的判断に影響があるか？
 - そのタイミングで見たい事
 - そのデータ自体が解析に寄与する重み 等々を理解しておく

2. 診療現場を知る

データの発生源で生じそうな問題（リスク）の検出は現場に出向くのが一番
プロトコルだけでは気が付かなかったリスクにも気が付けるかも

例えば、

- 登録前の適格性検査は同意取得後から登録日を含む1~4日間に行う
⇒保険診療上○か月に1回といった制限がある検査
⇒心筋シンチ検査予約は、1月前でないといけない
- 登録2~4時間以内に治療を開始する
⇒休日夜間はスタッフが手薄となる
⇒盲検スタッフの確保や試験薬の払い出しが困難



- 期日逸脱したときにそのデータの医学的判断に影響があるか？
 - 検査等のオーダーから実施の流れ
 - その情報は日常診療で収集可能か、研究固有か？ 等々



日常診療と異なっていると、その分エラーが生じやすくなる

- ✓ 結果に影響しない程度、可能な限り日常診療の機器や手順にする
- ✓ 許容できる範囲と範囲外となってしまった場合の対応をあらかじめ決めておく
- ✓ 異なっても研究目的に関わる重要な項目に関しては、手順書の整備や関連部署への周知、適切に実施できたかが確認可能なデータを取得しておく、等の対策を講じる

もし現場経験がない場合は、一度CRCに患者さん対応を見学させてもらうのもアリ

- 同意取得の手続き
- カルテには通常どの様な記載がされているか
- 検査オーダーの方法や結果ビュー（特に生理検査は難しい）

新たな気づきがあるかも



こういったノウハウは蓄積して共有していくことが必要
(もっとさかのぼってプロトコルのひな形に落とし込む形で入れておくのもアリ)



3. どんなに対策しても起こってしまう 想定外のエラー

- バスの事故で骨折してしまいました。来週からリハビリ病院に転院しますので、来月の来院変更してくださいと連絡来たのですが、退院後だと完全に期日逸脱となるので、中止にしていいたいですか？
 - ⇒来院が出来ないだけで中止にはならない
 - ⇒リハビリ病院へ情報提供依頼をしてもらうことで、何とか主要評価は取得
- コロナ対応のため、手術が軒並み延期・中止になってしまった
 - ⇒患者さんの治療を最優先にし、別病院へ紹介して試験は治療前中止
 - ⇒許容可能な範囲であれば延期、再同意や再検査で試験継続

実際に試験が始まると研究者等から問合せがたくさん来ます。
こんなことが起こった！どうすればいい！？といった相談にどう対応するかは腕の見せ所です。

**プロトコル作成時の掘り下げた推定問答は有効ですが、
想定外の逸脱は必ず起こります。その時どうしますか？**²²

科学的に試験目的を理解しよう

- 臨床試験における科学的な質とは？

- 研究デザインや症例数設計
- 統計学的に有意差
- 主要評価項目は真の効果を表しているか
- そもそも評価に用いられたデータは信頼できるものであるか

データマネジメント

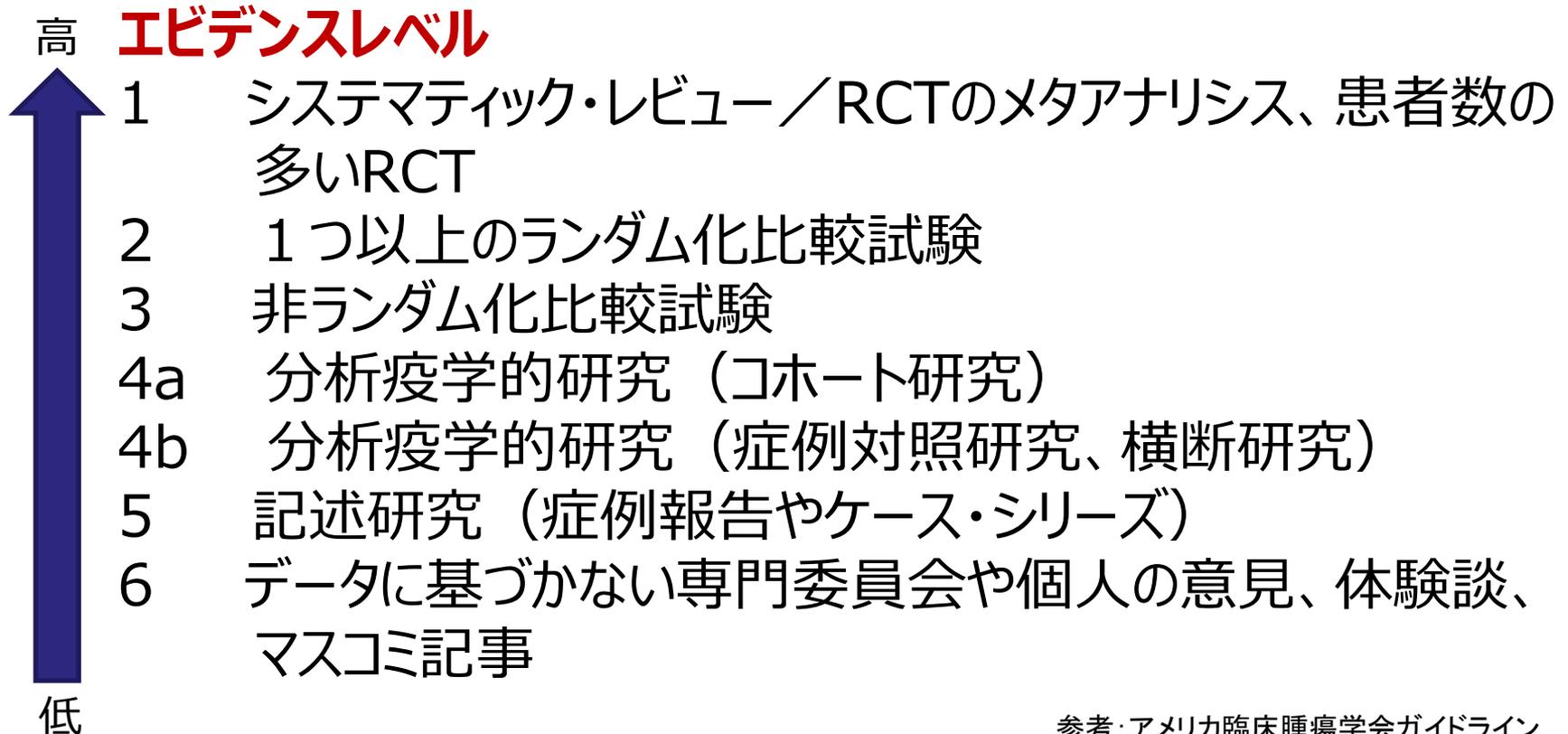
データの信頼性が揺らぐと、試験の真の効果からズレてしまう



**研究自体が無駄、研究者の熱意、患者さんの善意、将来の治療、
お金と時間の無駄・・・色々な無駄が生じてしまう**

1. 研究デザインは現場にあってる？

研究デザインはバイアスが生じにくいものを選択する
システマティックレビュー＞ RCT＞ 観察研究



研究の目的に応じ、適切な研究デザインの選択を行う

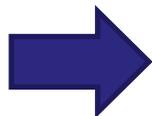
RCT

		記述研究	横断研究	コホート研究	症例対照研究	介入研究
研究目的	疾患や治療の実態	○				
	要因とアウトカム		○	◎	○	
	治療や予防法の効果			○		◎

臨床研究の道標 第2版(下巻) 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構 (2017) より改変

DMが関与するのはほとんどの場合介入研究で割付けのあるRCTだと思いますが、RCTにも欠点はある

- 限られた集団を対象としているため、その結果が臨床の現場と乖離したものになる可能性 (当てはまる患者さんを選択してしまう)
- プラセボや明らかに劣った薬剤を対照とした場合、倫理的に問題となる可能性
- 対象となる症例が集積できない可能性



メリット・デメリットの点から研究デザインを考えることもあり

2. 解析内容とEDC内容はある？

- 大きく別けてデータには2種類
 - 質的データ：名義尺度（男女）、順序尺度（震度）
 - 量的データ：間隔尺度（温度）、比率尺度（体重）
- 用いる統計手法によって、必要となるデータの尺度が異なる
 - 重回帰分析：複数の説明変数から事象（目的（従属）変数）の値を予測
 - 例） 足の速さに影響する因子は何か？
目的変数：50m走のタイム (秒)
説明名変数：身長（cm）、体重（kg）、筋肉量（kg）
 - ロジスティック回帰分析：複数の説明変数から目的変数の発生率を予測
 - 例） 足の速さに影響する因子は何か？
目的変数：50m走のタイムが7秒未満か否か (Y/N)
説明名変数：身長（cm）、体重（kg）、筋肉量判定（痩せ、細筋肉質、肥満）

- データを収集する上で必ず確認しておかないといけない
 - 判定に用いる基準の妥当性
 - 定性か定量か、直接法か推定式か
 - テキストデータは極力少なく、出来れば選択肢に分類
 - あいまいな情報（5月上旬頃）の読み替えルール
 - サブグループ解析や層別解析で必要となる項目

開始後に発覚しても修正が出来ない場合もある
判定基準の妥当性が確保されていないと論文化の際に困る



3. 統計家と研究者の橋渡し役

一緒に議論するために必要な知識

- ① 医学論文や研究計画書の記載事項を読み取る能力
 - 研究背景、解決しきれていない問題
 - デザインや解析結果、研究の限界
 - TLFから収集データ項目や形式
- ② 統計ソフトウェアの利用や出力結果の解釈ができる能力
 - 解析可能なデータセットの作成
 - 目的に即した解析手法が選択できる
 - 解析に必要なデータの尺度がわかる
 - 結果からデータの傾向が推察できる
- ③ コミュニケーション能力
 - 日常診療現場の状況
 - 研究者が考えている仮説や潜在的な課題を聞き出し、要求事項を確認
 - 臨床研究の専門家であれ

中間事象

ICH-E9ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」の補遺

<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

- Estimand：見積もり、推定、その試験で達成したい目的
 1. 対象集団
 2. 必要な評価項目
 3. 中間事象
 4. 変数の要約

} Estimandを構成する要素
⇒プロトコルへ記載する必要がある
- Intercurrent event：連動したイベント、研究開始後に発生した結果の解釈を歪めてしまう可能性のあること、中間事象
 - AE等による緊急事態による薬剤や処置の追加
 - AEや同意撤回など治療の途中中止
 - 災害や事故も含むあらゆる死亡
 - 途中で来院しなくなる、連絡が取れなくなる

アレ？このイベント、よく見かけますよね。

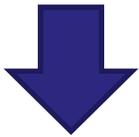
- AE等による緊急事態による薬剤や処置の追加
- AEや同意撤回など治療の途中中止
- 災害や事故も含むあらゆる死亡
- 途中で来院しなくなる、連絡が取れなくなる

Intercurrent event : 連動したイベント、研究開始後に発生した結果の解釈を歪めてしまう可能性のあること

これが「中間事象」と言われるものです。

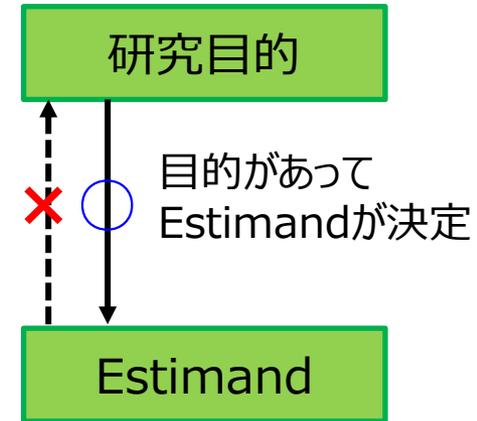
欠測値による結果への影響はこれまでも言われており、ITT (Intention- to-treat) の原則で解析をすることになっていた

- 全例最後まで追跡調査を行うことは困難



可能な限りITTの原則に近づけた解析対象集団を目指す

- Estimandから中間事象の推定（事象、発生頻度、影響）
- 中間事象に対応するための戦略の決定
- 中間事象が最小となるような対策
- 中間事象後のデータも収集



中間事象に対応するための戦略の選択

- 治療方針戦略（ITTの原則）
- 複合戦略
- 仮想戦略
- 主要層戦略
- 治療下戦略

統計家と研究者が議論することが多いですが、最終的に議論がプロトコルに落とし込めるよう、参加するのが望ましい

追加情報が必要となる場合、結局最後に動くのはDM

中間事象に対応せずにプロトコルを固定してしまうと、効果が不明瞭であいまいになってしまい、その研究は失敗となる恐れ大
先行研究の論文Limitationsの欄も参考に

**Estimandの構成要素はプロトコルに記載されている内容
研究目的とEstimandがあっているか確認（統計家&研究者）**

Estimandとか中間事象とか、

いままでやってきたことと何が違うの？

- 中間事象という新しい言葉が出てきただけで、リスクやエラーとして欠測や中止例への防止措置や対応、取り扱いは議論して実施している
- Estimandも同じ、研究の目的に合った研究デザインや評価項目、解析方法に関する検討を行っている
- ICH-E9 に文言が出たことで、Estimandは統計家の役割だと感じている人もいるかと思うが、実はDMにとってこそ重要な概念
- 研究者の目的が達成できるようEstimandの考え方を取り入れたデータ管理を行い、データの取扱いの議論に備えよう。

研究の品質のために必要な モニタリングの目線

□ 臨床試験のモニタリングの種類

アカデミアではDMが
実施することが多い

	施設訪問モニタリング	中央モニタリング
方法	<ul style="list-style-type: none"> 各施設をモニターが訪問 直接原資料の閲覧 研究者との面談 治験 	<ul style="list-style-type: none"> データセンターがCRFや提出書類をもとに電話やメールなどで状況を確認 研究者主導の臨床試験
利点	<ul style="list-style-type: none"> 原資料閲覧により、詳細にチェックできる 面談による速やかなフィードバックが可能 	<ul style="list-style-type: none"> 中央で限られた担当者が行うため、ばらつきが少ない コストが安い
欠点	<ul style="list-style-type: none"> コストが高い モニターのレベルによりばらつく 	<ul style="list-style-type: none"> 原資料の確認が出来ないため、本当に正しいデータかが不明

臨床試験でのモニタリングの現状

- 特定臨床研究や侵襲かつ介入研究にはモニタリングは必須
- ほとんどの場合モニターがない（予算や体制的な問題）

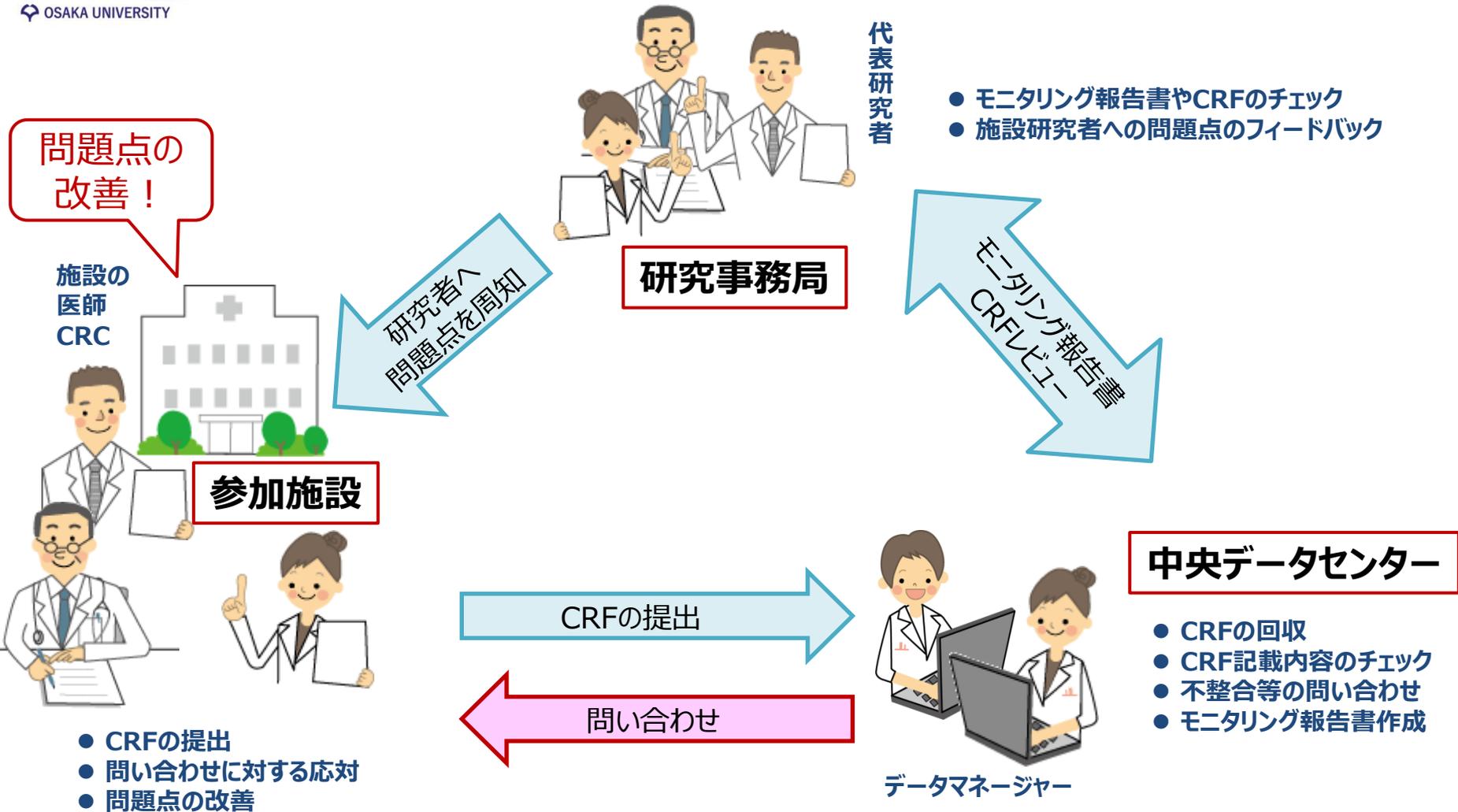


でも国際誌を目指すなら？ガイドライン策定なら？
品質を述べる必要がありますよね。

- 研究に対するモニタリング
 - 手続き関連（倫理委員会、教育、IC、契約等）
 - 安全性の報告状況
 - 場合によっては原資料との整合性確認
- データに関するモニタリング
 - データの周辺情報も研究体制によっては取得が必要（同意取得日、検査や治療過程の情報等）

1. データマネージャーがモニタリングするの？

中央モニタリング





OSAKA UNIVERSITY

- 中央データセンターでのデータモニタリングはJCOG試験で実施されている方法
- モニタリングの対象は提出されたCRFであり、DMが実施
- メールや電話等で直接研究者に確認することも
- モニタリング報告書はデータセンターが作成
- 班会議で検討会を実施し、判定や対策を検討
- モニタリング活動を行うことで意識の共有が出来、エラーは縮小方向へ

終了時にはほぼなくなっている、が理想

参考：研究者目線のガイドライン

- ◆ JCTN共通ガイドライン（中央モニタリング）
<http://jctn.jp/guideline.html>
- ◆ 臨床研究法下で実施する特定臨床研究のモニタリング手順書等、関連ツール
http://www.jmacct.med.or.jp/information/monitoring_sop.html



* モニタリングがないと…

- 試験の進捗がわからない
- CRFが未提出、不備があっても気が付かない
- 不適格例を登録したことに気が付かない
- 試験計画の勘違いなどで起きた逸脱に気が付かない
- 当初の予定より毒性が強い場合、適切な対応が取れない
など、試験進行に色々と問題点が出てきてしまう。

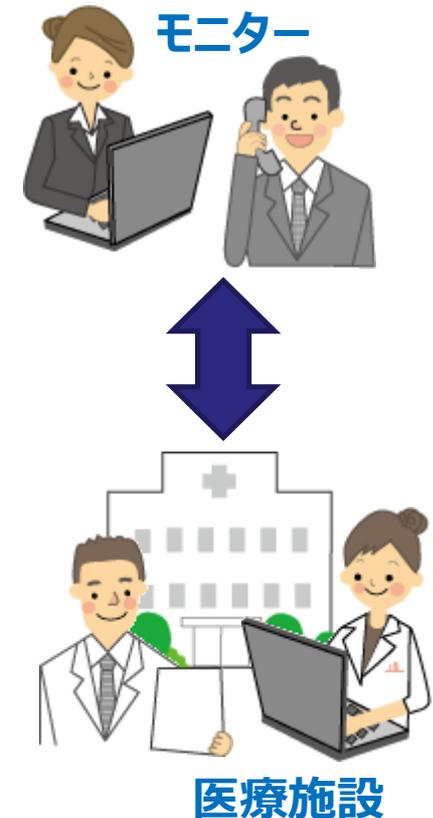
⇒ 情報を持っているDMがするのが効率的・合理的

⇒ 日々の業務成果を文書化

2. オフサイトモニタリング

- オフサイトモニタリングとは、サイト（医療施設）を訪問せずにモニタリングを行う手法
- ある程度安全性が確認されている試験で用いられる
- 中央のデータモニタリングと組み合わせて実施
- 最近ではテレビ会議システムも多く使われている。必須書類の原本の確認もある程度は可能
- コロナ禍の事情もあり、一気にカルテの遠隔閲覧システムの整備も進んだ

試験開始前に倫理委員会承認書の写しを確認したり、研究者の教育履歴を聞いたり、これもオフサイトモニタリング活動の一つです。



3. リスク検出・評価の仕組みを入れておく

- DMがモニタリングを行うには、CRFデータを中央モニタリングで使用できるように作成する必要がある
 - データ項目ごとや、データが発生する過程においてリスクが発生する可能性を検討し、リスクを特定
 - リスクとは？：研究に対して好ましくない影響を与えるもの
 - 研究結果や患者さんの安全・倫理に影響を与えるもの（施設や研究者間での評価方法、判定や治療基準等）
 - リスクが発生したのか？を確認可能なデータとは
 - 検査や投薬の日時
 - 重要な過程（投与経路や血圧測定の色位等）が守られているかの確認事項チェック
 - 同意取得状況（登録前に取得されているか）
 - 臨床検査値（適格や治療開始基準等）を満たしているか

- 特定したリスクをどう考えるか

- 発生した場合に試験に与える影響の程度
 - 試験開始や同意手続き、エンドポイントは一発アウト
 - 投薬時刻が許容範囲外であった、は試験継続可能であるが、影響は見過ごせないので改善の必要性あり
 - 治療開始基準を満たしていなかった、は患者さんの安全性を脅かすので影響はかなり大きい
- 発生する頻度はどのくらいか？
 - 頻発する場合は日常診療と乖離していることが多いと考えられ、プロトコルの修正や対策が必須
 - ほぼ発生が無いと考えられる場合は、一発アウトと安全性に関与しない限り優先順位は低くても可

- 発生したことを検出できるか？
 - 検出できなかった場合、リスクは表面上「なかった」ことになってしまう
 - 検出可能性は現場のカギとなる医師や看護師、薬剤師、検査技師、C R C等から聞き取りをして探る
 - 検出が可能なように日頃からコミュニケーションを意識
 - 検出が可能なように取得する情報を追加する等対策を

人がやることなので、リスクはあらゆるところに潜んでいる

- ✓ 震災などの自然災害や事故もリスク
- ✓ 場面を想定した対策は必要であるが、防ぎようがないことも多い
- ✓ 発生した後にどのように対応し、同じことが起きないように対策をすることが大事



3. エラーを軽減するためにDMが出来ること

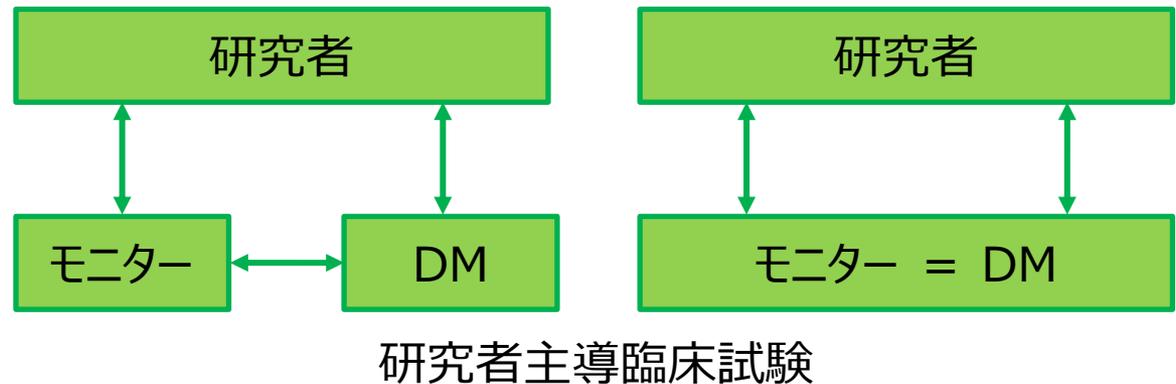
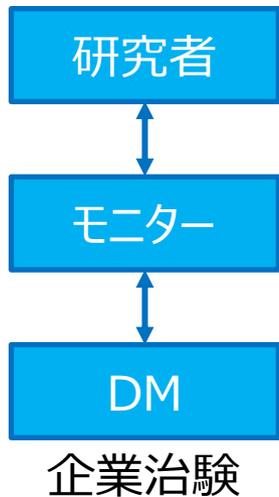
- 研究計画立案時から参画し、DM目線の内容を盛り込む
 - データ発生源である現場とのコミュニケーションを意識する
 - 施設間や研究者間の差を検出可能なデータチェック方法の検討
- ✓ **エラーが発生することも想定内**
 - ✓ **データを集めるだけでなく、その過程に発生した事象への対応とその後の対策**

これらが出来て品質管理でありDMの守備範囲

エラーを少なく、求める品質をクリアできればDMとして成功
そのために必要な知識があれば常に学習やアップデートが必要
資格要件は無くても誰でもいい仕事ではない専門職

3. モニターとの協力体制

- 立場による見方もあるので、DMとモニターらそれぞれにリスク評価は検討して多角的に特定する
- モニターが参加する試験ではそれぞれの得意分野で役割分担
- お互いに同じ目的をもつ仲間、コミュニケーションは密に
- そのためのデータマネジメント計画書であり、モニタリング計画書、計画書を見ればお互いどんなことをやっているかわかる



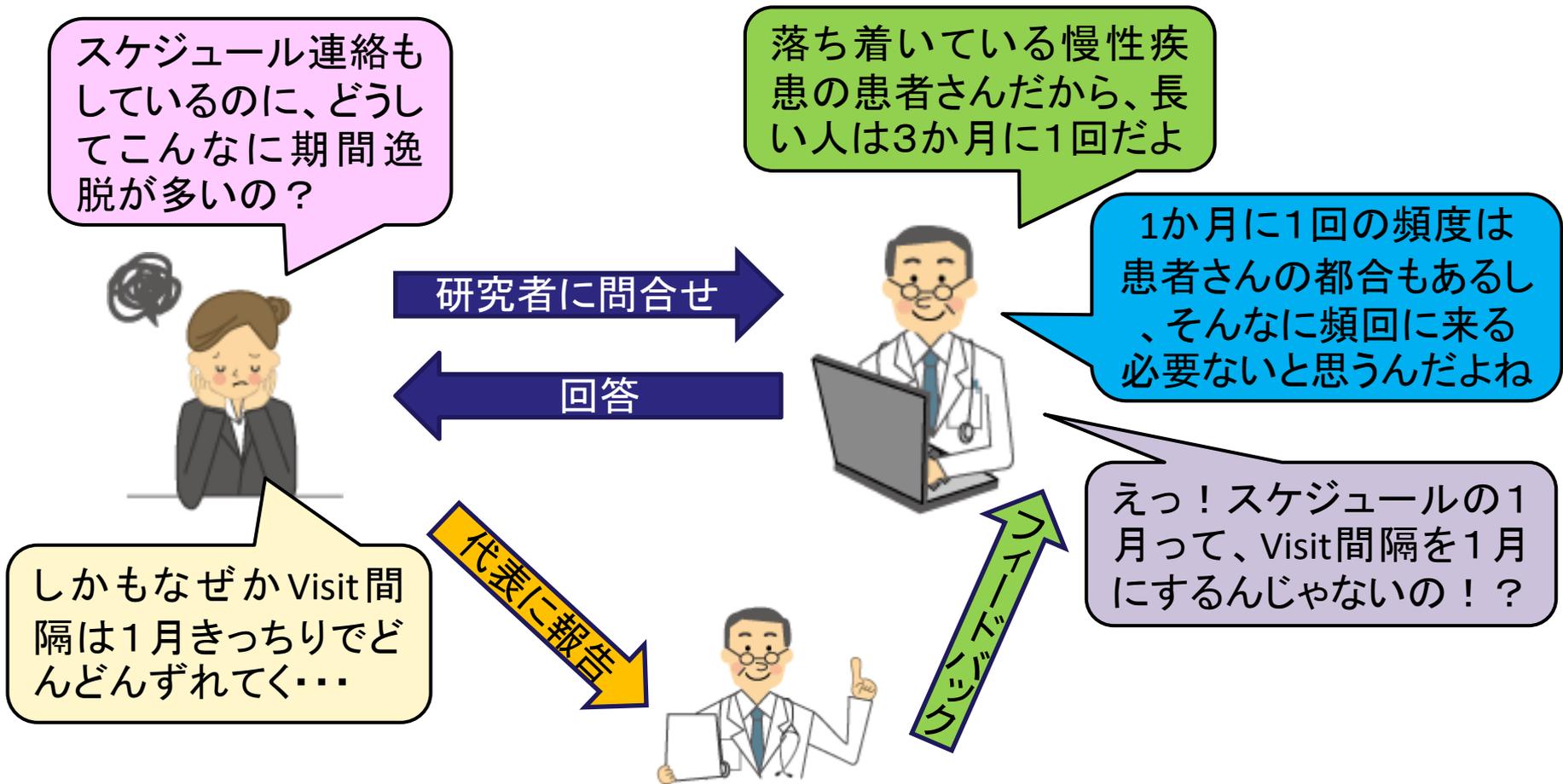
プロトコルやDMP、文書は重要なコミュニケーションツール！



注) オフレコでお願いします…。

実際の現場であった事例紹介

事例 1 : Visitの設定と日常診療



スケジュール表の見方や1月に1回受診してもらうことによる有害事象の検出について、再度研究者ミーティングにより周知しました。

事前対策

□ リスクの特定

- 初めての多機関共同研究であり、初めて研究に参加する医師が多い
- 慢性期の患者さんが対象であったため、通常の通院間隔は1月以上である
- 毎回血液と尿、エコー検査があり、患者さんも医療者ともに負担が大きい
- 期日に来院しない可能性

□ リスクの評価

- 倫理指針違反や治療逸脱の可能性がある
- 日常診療と来院間隔が異なるため、期間逸脱や来院しない可能性がある
- 欠測となって有害事象が見逃されてしまう恐れ

一発アウトのリスク大

□ 検出頻度と可能性

- CRFで検出可能であるが頻発する恐れあり

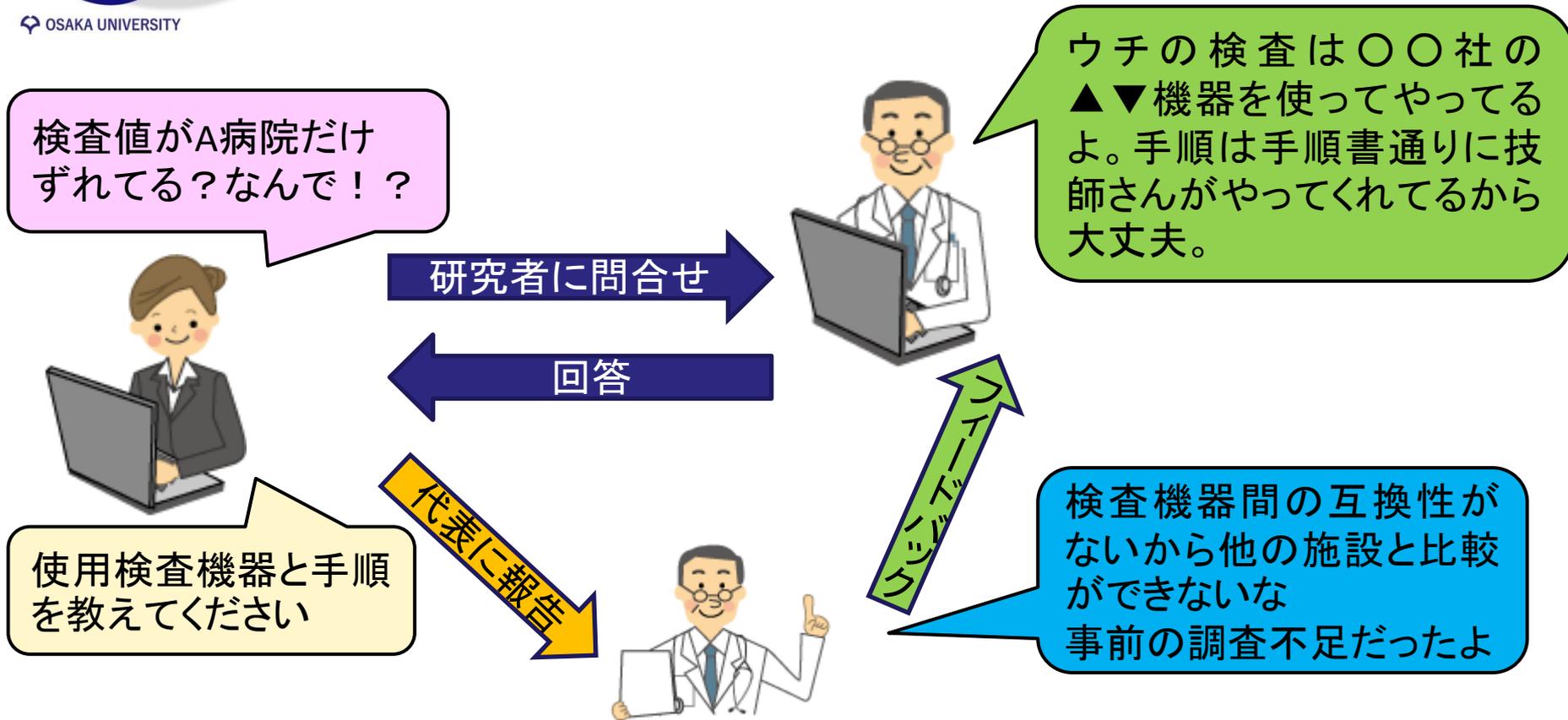
□ 対策

- 試験開始前の倫理指針講習歴、倫理委員会承認等の手続き確認
- 研究会で目的と目標の共有を行う
- 早期CRF提出によるデータモニタリングの頻度を上げて逸脱事例に都度対応

結果

主要評価は期日も測定も何とか許容範囲に収まった

事例2: 検査の互換性がなかった!



機器メーカーにも問合せましたが、傾向は判断できるものの、数値データとしてはそのまま利用できなかったため、数値から判定をしてもらうあらたな基準と解析方法についてプロトコル変更をしました。



事前対策

□ リスクの特定

- 抗体やホルモン等の検査がいくつかあり、検査キットや機器の影響
- 特殊検査のオーダー漏れによる欠測
- 期日に来院しない可能性

□ リスクの評価

- 検査結果自体にズレがあり、評価できない可能性
- オーダー漏れや未来院による欠測

評価に関する変更となったのでダメージは大きかった

□ 検出頻度と可能性

- データから検出可能であるが発見後では困難

□ 対策

- 試験開始前の検査キットや検査機器の確認や互換性の確認
- 院内ではなく外注検査とする
- 統一した検査機器の搬入早期CRF提出によるデータモニタリングの頻度を上げて逸脱事例に都度対応

結果

試験開始後であったため、評価を定量的から定性へと変更した。判定基準や解析に関する変更であったため、変更申請に時間を要する結果となった。

事例3:あわやデータ不正! ?

ある日モニターさんから、このような相談を受けました・・・

検査Aの結果として報告されている値ですが、SDVしたらカルテに見当たらず、この値は検査Cのものでした。そうした例が複数見つかりました。



えっ! どういうこと? データの上では同じような値になってるけど。AとCでは測定方法が違うからイコールではないよね。



実はその検査は技師さんじゃなくて医師がやってて、測定するごとに項目を変更してくんだけど、面倒だから項目据え置きで測定だけ済ませちゃうんだよね。



研究者に問合せ

回答

カルテの記録が検査Cの結果として残っているので、第三者が見たらこれは紛れもなくCの結果になってしまう。検査手順書の周知徹底を行ったうえで、ワークシートを導入した。またもし誤って記録した場合は、その経緯をコメント欄に記載しておいてもらうようにした。

事前対策

□ リスクの特定

- 検査自体を医師が実施することによる手順の逸脱
- 検査漏れによる欠測

□ リスクの評価

- 検査の項目名が誤って登録されてしまう可能性
- オーダー漏れや未来院による欠測

場合によっては不正と判断される可能性

□ 検出頻度と可能性

- 項目名の誤登録はCRFからは検出不可

□ 対策

- 試験開始前の特殊検査や〇〇法といった検査指定がある場合は手順書
- 検査実施者を固定することで手順に慣れてもらう
- 検査機器自体に注意喚起の張り紙
- ワークシートの導入

結果

事前確認では検査者の技能によるところも大きいため、可能な限り固定するとのことであったが、実際には困難であった(よくある)。多機関のため、診療科に技師がいる場合など病院間の状況も異なり、対応はまちまちであった。



まとめ

- エラーを最少化する予防策としてのプロトコル検討も含む臨床試験の全プロセスが守備範囲
- 研究の学術的な意義だけでなく、その先にある社会的意義を見据えて取り組む
- 主体性を持ち、自律的に計画して実行していく

**スキル（医療・統計・分析・モニタリング）と大局観を持った
データマネージャー**



スコープ・タイム・コスト・品質・リソース・コミュニケーション・リスク 等々
スタディマネージメントが可能になっているはず