

令和5年11月18-19日



令和5年度 データマネージャー養成研修

総括

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
センター長 山田 知美

中級・データマネージャー養成研修の趣旨説明

DM業務全体を自ら計画し・実施する**中級DM**になるために、

視野を広げてもらいたい！

目的：

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

科学性と信頼性を意識したプロトコル作成
～ 循環器内科の研究者のプロトコル作成を支援する ～

1日目

- ・ Clinical Question と Research Question の理解
- ・ DMが備えるべき、統計・DM・モニターの視点にフォーカスを当てた講義

2日目：ワークショップ

- ・ Quality Management を意識しながらプロトコルを作り上げるプロセス
- ・ 準備をしても発生する想定外の事態への対応

※ **医学的・科学的視点**（研究の背景や目的）、**臨床の現場**（データの発生源）を知るためには、研究者や統計家とのコミュニケーションも重要なので、実際の臨床研究支援を想定し、ワークショップには、**医師・研究者、統計家もファシリテーターとして参加します！**

講義（1日目）

研究立案～運用時における様々な視点

■ 統計の視点（飛田先生の講義）

DMは統計の一部！

- ・ バイアスとランダムエラーを抑制する（結果から主張できる証拠能力を上げる）ためには、**試験デザイン**と**試験の質**を事前に作り込むことが重要であること、また、センスのある広義の試験デザインの計画に加え、**中間事象の影響**や **Estimand** の考え方についても説明いただきました。

■ モニタリングの視点（井上先生の講義）

- ・ 「品質管理」という共通の役割を担うモニターさんの仕事を理解することは重要。
- ・ RBAや中央モニタリングはDMの皆さんも馴染みが深いかと思いますが、「施設モニタリング」の実際についても説明いただきました。

モニターレスの試験が多い → DMの役割は？

■ DMの視点 = スタディマネージャーの視点（西村先生の講義）

- ・ **臨床試験の全プロセスが守備範囲であるDMは、臨床現場を知って、統計の目を持って、モニタリングを知って、業務に臨む必要があること、中級DMに必要な要素を、** 実例と抱負なご経験に基づき、説明いただきました。

ワークショップ (2日目)

■ ワークショップ^oに向けての講義 (土肥先生)

なぜ発症から12時間？ なぜPCI後6時間？ … なぜ設定した？

- ・ 対象患者さんの病態、研究の背景と CQ、RQ と 研究骨子、すなわち「研究が達成しようとする目的は何か？」を正しく理解すること、そして臨床の現場を知ることが、最も重要。

■ ワークショップ^o①

- ・ Table, List, Figure (モックアップ) に必要な項目 → 研究のアウトプットを見据える

※ 解析結果の信頼性は、主解析の図表や検定結果だけでなく、一般化可能性、比較可能性、中間事象の影響等を含め、総合的に評価される。そもそも測定・評価・観察(データ)の信頼性が低ければ解析結果は信頼できない。

- ・ 集団としての解析結果の信頼性を確認するためのデータ
- ・ 収集された個々のデータの信頼性を確認するためのデータ

※ 重要なデータの見極め

※ データの重要度の濃淡に対して、どのようにデータレビューを行うか？

プロトコルより先に
CRFを設計する

■ ワークショップ^o②

- ・ 中間事象について、その影響、回避・軽減・対処法を、考える。

中間事象発生後
のデータ収集

ワークショップ° (2日目)

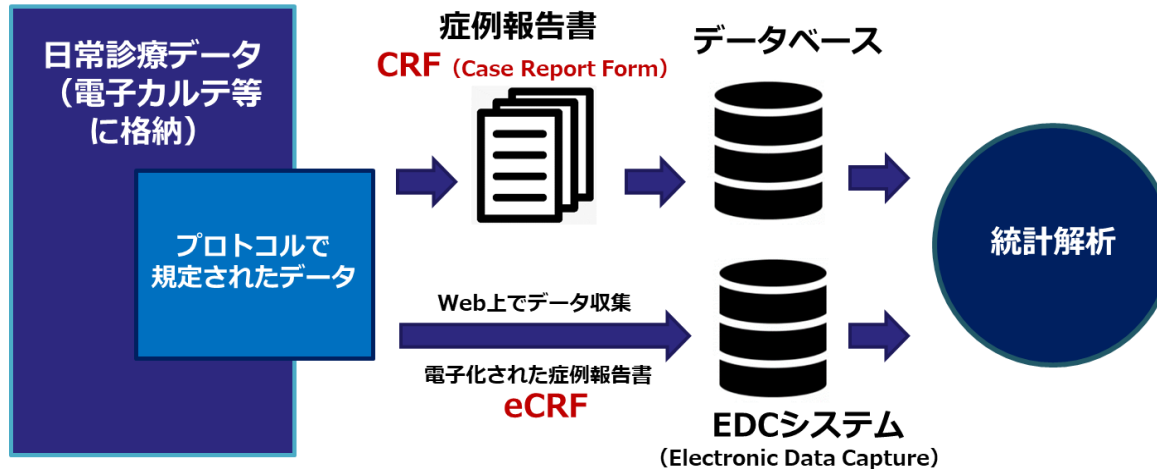
研究が達成しようとする「目的」を見据えた「質」や「Estimand」、
How to ではなく、What / Why を考えることが重要！
医師や統計家とのコミュニケーション・信頼関係・チームワークも重要。

計画が大事ですが、どんなに準備をしても試験実施計画書からの逸脱は生じます

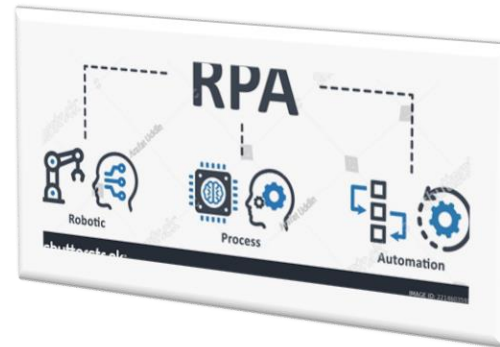
- 研究開始後に発生した想定外の事象や逸脱への対処 (多田先生)
 - ・ CAPA活動や症例検討会について、説明いただきました。
- EPO試験で実際に起こった逸脱について、議論しました。

臨床研究データの品質管理専門家に求められるスキルの変化

- データ収集方法の多様化・品質管理の自動化 -



データクリーニング等には
Robotic Process Automationを実装



- 人の判断が必要な (機械的には難しい) 業務は、
データ入力時の判断 と リスク管理 (逸脱への対処・予防策の検討、症例及びデータの取扱い)
- 入力が信頼できれば、データクリーニングは機械的に実施可能



Circ J 2018; 82: 1083–1091
doi:10.1253/circj.CJ-17-0889

ORIGINAL ARTICLE
Ischemic Heart Disease

Low-Dose Erythropoietin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (EPO-AMI-II) — A Randomized Controlled Clinical Trial —

Tetsuo Minamino, MD, PhD; Shuichiro Higo, MD, PhD; Ryo Araki, MD, PhD;
Shungo Hikoso, MD, PhD; Daisaku Nakatani, MD, PhD; Hiroshi Suzuki, MD, PhD;
Takahisa Yamada, MD, PhD; Masaaki Okutsu, MD, PhD; Kouji Yamamoto, PhD;
Yasushi Fujio, MD, PhD; Yoshio Ishida, MD, PhD; Takuya Ozawa, MD, PhD;
Kiminori Kato, MD, PhD; Ken Toba, MD, PhD; Yoshifusa Aizawa, MD, PhD;
Issei Komuro, MD, PhD; EPO-AMI-II Investigators

Background: Erythropoietin (EPO) has antiapoptotic and tissue-protective effects, but previous clinical studies using high-dose EPO have not shown cardioprotective effects, probably because of platelet activation and a lack of knowledge regarding the optimal dose. In contrast, a small pilot study using low-dose EPO has shown improvement in left ventricular function without adverse cardiovascular events.

Methods and Results: We performed a multicenter (25 hospitals), prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study to clarify the efficacy and safety of low-dose EPO in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) under the Evaluation System of Investigational Medical Care of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. In total, 198 STEMI patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF <50%) were randomly assigned to receive intravenous administration of EPO (6,000 or 12,000 IU) or placebo within 6h of successful percutaneous coronary intervention. At 6 months, there was no significant dose-response relationship in LVEF improvement among the 3 groups tested (EPO 12,000 IU: 5.4±9.3%, EPO 6,000 IU: 7.3±7.7%, Placebo: 8.1±8.3%, $P=0.862$). Low-dose EPO also did not improve cardiac function, as evaluated by ^{99m}Tc -MIBI SPECT or NT-proBNP at 6 months and did not increase adverse events.

Conclusions: Administration of low-dose EPO did not improve LVEF at 6 months in STEMI patients (UMIN000005721).

Key Words: Acute myocardial infarction; Erythropoietin; Left ventricular ejection fraction

EPO試験の実際

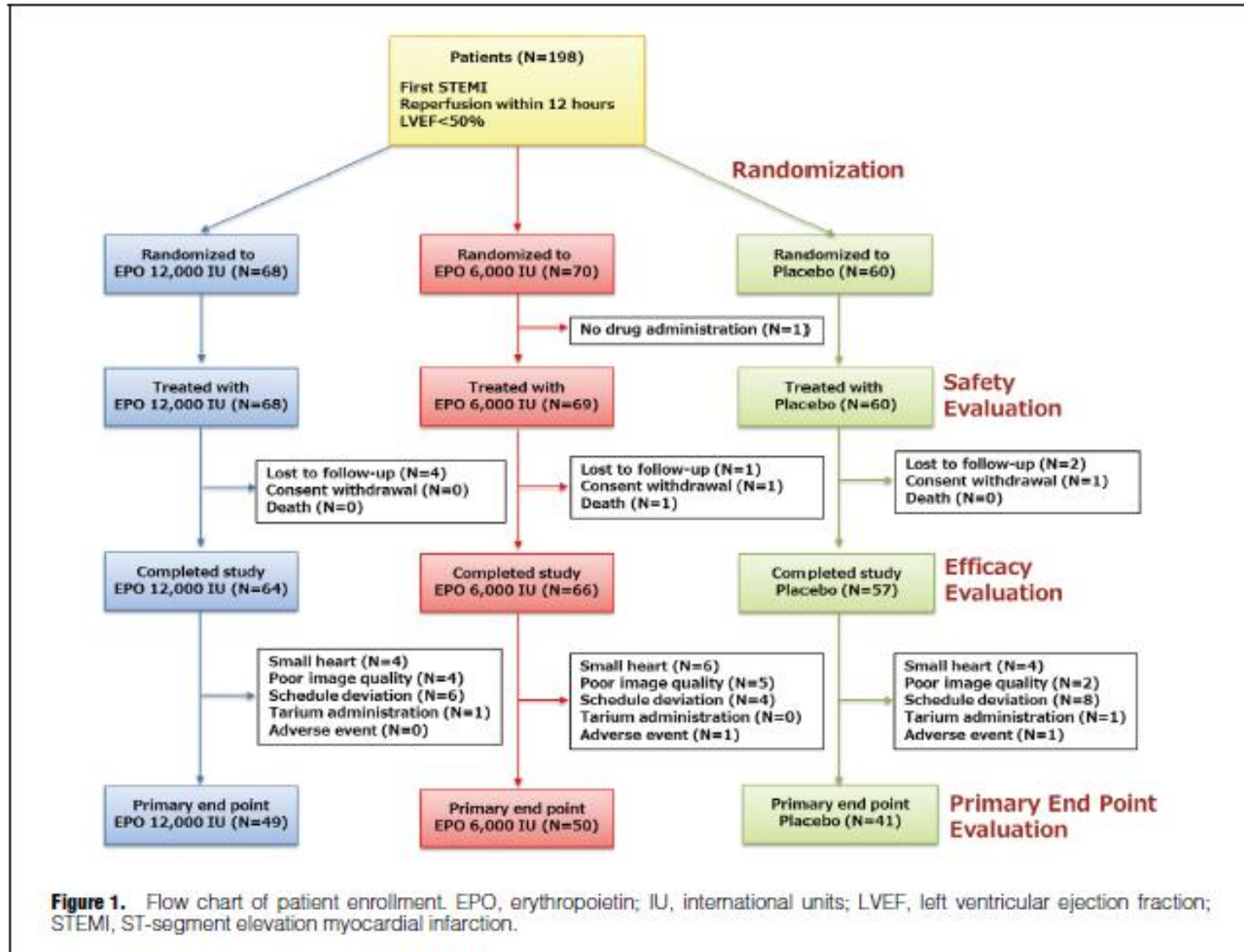




Table 1. Baseline Characteristics of Patients in EPO-AMI-II Study			
Characteristics	EPO 12,000 IU (n=68)	EPO 6,000 IU (n=69)	Placebo (n=60)
Male	58 (85.3)	59 (85.5)	52 (86.7)
Age (years)	61.3±10.7	61.4±11.6	60.2±10.7
BMI (kg/m ²)	24.8±4.2	24.0±3.5	24.1±3.2
Smoking status			
Current	39 (57.4)	27 (39.1)	32 (53.3)
Past	16 (23.5)	23 (33.3)	18 (30.0)
Clinical history			
Cerebral infarction	3 (4.4)	3 (4.3)	2 (3.3)
Angina	5 (7.4)	4 (5.8)	4 (6.7)
HF	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)
Hypertension	46 (67.6)	40 (58.0)	32 (53.3)
Hyperlipidemia	39 (57.4)	43 (62.3)	36 (60.0)
Diabetes	17 (25.0)	12 (17.4)	16 (26.7)
Initial TIMI flow grade			
0	53 (77.9)	50 (72.5)	46 (76.7)
1	5 (7.4)	9 (13.0)	2 (3.3)
2	8 (11.8)	10 (14.5)	9 (15.0)
3	2 (2.9)	0 (0)	3 (5.0)
Final TIMI flow grade			
2	4 (5.9)	3 (4.3)	0 (0)
3	64 (94.1)	66 (95.7)	60 (100)
Stent (%)	67 (98.5)	65 (94.2)	58 (96.7)
Time from symptom onset to admission (min)	157±105	183±155	169±145
Time from door to balloon (min)	57±28	65±39	60±30
Time from reperfusion to drug administration (min)	181±75	195±98	189±71
eGFR (mL/min/1.73m ²)	83±21	88±23	85±22
Culprit lesion location			
RCA	14 (20.6)	5 (7.2)	11 (18.3)
LAD	51 (75.0)	60 (87.0)	45 (75.0)
LCX	3 (4.4)	4 (5.8)	4 (6.7)
Killip class			
I	65 (95.6)	61 (88.4)	56 (93.3)
II	3 (4.4)	8 (11.6)	4 (6.7)
EF at admission (%)	42.6±6.1	42.5±5.2	42.4±6.2
Max CPK (IU/L)	3,946±2,721	3,559±2,641	3,531±2,534
Max CPK-MB (IU/L)	331±225	313±233	300±183
Medication at 35 days			
Aspirin	67 (100)	67 (98.5)	58 (100)
Thienopyridine	65 (97.0)	64 (94.1)	53 (91.4)
ACEI/ARB	57 (85.1)	59 (86.8)	47 (81.0)
β-blocker	56 (83.6)	57 (83.8)	46 (79.3)
CCB	10 (14.9)	8 (11.8)	5 (8.6)
Statins	63 (94.0)	65 (95.6)	50 (86.2)

Data are presented as n (%) or mean±SD. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; BMI, body mass index; CCB, calcium-channel blocker; CPK, creatine kinase; EF, ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EPO, erythropoietin; HF, heart failure; IU, international units; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

EPO試験の実際

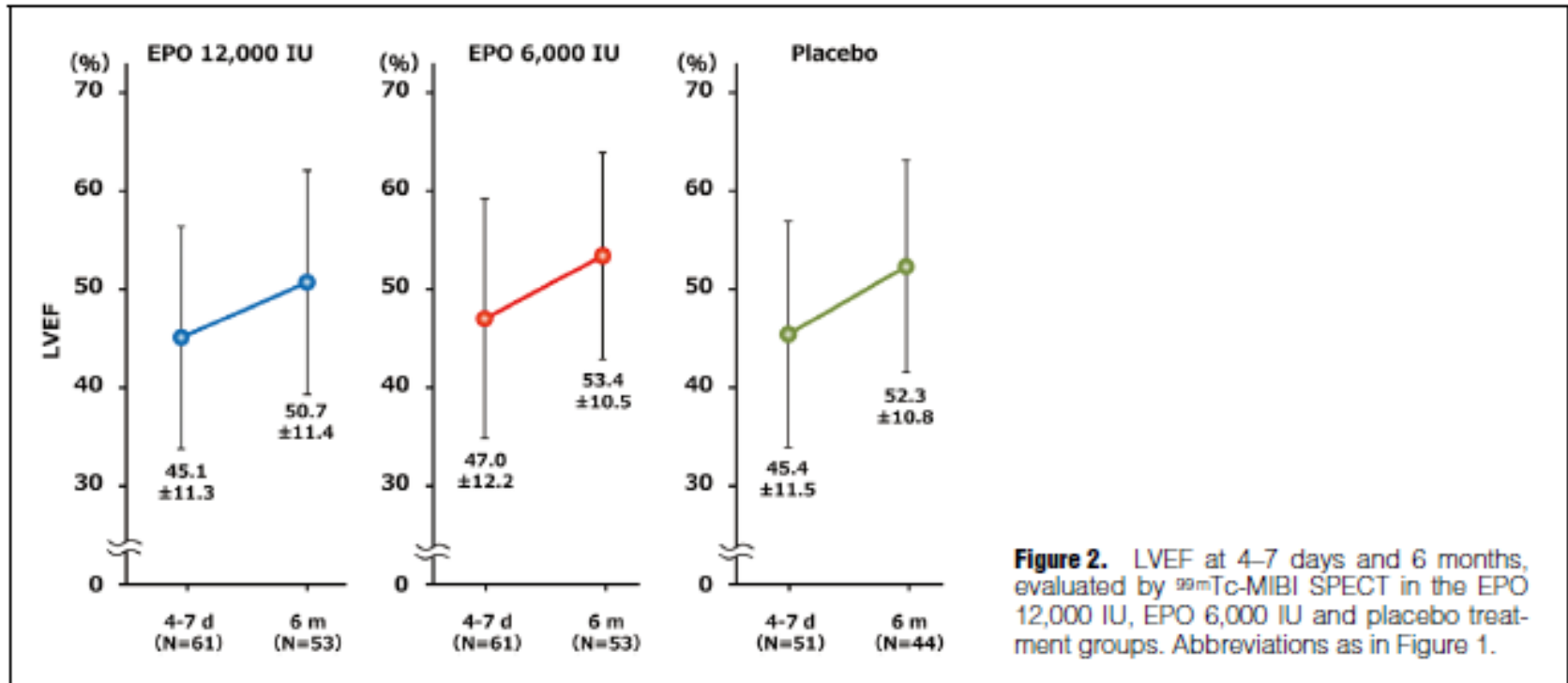


Figure 2. LVEF at 4-7 days and 6 months, evaluated by ^{99m}Tc -MIBI SPECT in the EPO 12,000 IU, EPO 6,000 IU and placebo treatment groups. Abbreviations as in Figure 1.

Table 2. LVEF Improvement at 6 Months (Δ LVEF) in EPO-AMI-II Study				
	EPO 12,000 IU (n=49)	EPO 6,000 IU (n=50)	Placebo (n=41)	P value
Δ LVEF	5.4±9.3	7.3±7.7	8.1±8.3	0.862

Data are presented as the mean \pm SD. LV, left ventricular. Other abbreviations as in Table 1.

今回の養成研修のゴール

臨床研究者・統計家と共に品質目標を定め、データの重要性を決め、データマネジメント計画書（基準）を定め、問題解決ができるデータマネージャーになることを目指す！

今回のデータマネージャー養成研修が終わった後に

- ✓ 臨床研究者・統計家と実施するプロトコル作成でなすべき事がイメージ出来た！
- ✓ データの重要性・使用目的に応じた品質管理の方法（DM計画とモニタリング計画）のイメージが出来た！
- ✓ 運用中に発生する想定外の事態にも対応できるぞ！

と実感し、**視野を広げて**、次のステップに進んでいただくことがゴールです。

研究者の視点 統計家の視点 モニターの視点

これらを繋ぐ役割 → **臨床試験の全てのプロセスに関わるマネージャー**
統計学、品質管理、臨床の知識を応用した理論と実践

臨床試験の先にあるものは、直後の統計解析だけじゃない

眼の前の1つの臨床試験だけでなく

論文、ガイドライン、新たな臨床試験、薬事承認申請、そして患者さん

学術的な意義だけでなく、社会的意義

養成研修のゴールを達成した皆さんへ

臨床研究は画一的なものではありません

アカデミアのデータマネージャーに求められる役割は、
支援組織を含む研究組織によっても、研究によっても、変わり得ます

アカデミアの臨床試験支援者は、

- 臨床研究に関わる**研究者の一員**です
- **業務の範囲を限定しないオールラウンドプレイヤー**が求められています
- すなわち、**リサーチマインドセットとスタディーマネージャーの視点**を持って働いてください

もっと極めたい皆さんへ

データマネジメントを学際的研究ととらえ、専門性を持って研究する講座

東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野

- 大学院医学系研究科 公衆衛生学専攻修士課程 高度臨床研究管理者・支援者育成コース
<http://www.biostat.med.tohoku.ac.jp>

大阪大学大学院医学系研究科 医療データ科学共同研究講座

- <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/bsds/>

臨床データマネージャーに関する唯一の国際的な専門組織

The Society for Clinical Data Management (SCDM)

1994年に設立、会員数2,200人超

2019年2月に日本支部設立 <https://scdm.org/japan/>

Certified Clinical Data Manager・・・臨床データマネージャーの認定資格

講師・ファシリテーター・事務局メンバー

■ 講師・ファシリテーター

一原 直昭	東京慈恵医科大学/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
井上 史朗	信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
梅染 紘美	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター
岡村 知美	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
北山 恵	和歌山県立医科大学附属病院 臨床研究センター データセンター部門
倉上 弘幸	奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター
神宮司希和子	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
多田 春江	京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 クリニカルトライアルサイエンス部
土肥 智晴	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター
肥後 修一郎	大阪大学大学院医学系研究科重症心不全内科治療学共同研究講座
飛田 英祐	大阪大学大学院医学系研究科 医療データ科学共同研究講座
西村 有起	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

■ 支援スタッフ

岡本 輝美	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター
野村 麻紀子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター
増村 一穂	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

■ 総括

山田 知美	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
-------	-----------------------------



2日間、お疲れ様でした！