

データマネージメント概論

西本尚樹

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
プロモーションユニット
データマネジメント部門・生物統計部門・ヘルステータサイエンス部門



ディオバン事件から広がる
「データの信頼性」への不信

Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study

RETRACTED

Journal of Immunology Research 2019
Volume 2019 | Article ID 1234 | 10 pages | https://doi.org/10.1155/2019/1234 | Published 11 April 2019

Immunotherapy for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: The Present State and Future Prospects

Yanqiu Wang,¹ Yuxin Wang,¹ Xiangyu Guo,¹ and Mingming Li²

¹Department of Thoracic Surgery, First Hospital of China Medical University, Shenyang, China
²Department of Thoracic Surgery, First Hospital of China Medical University, Shenyang, China

Abstract Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer, and its incidence and mortality are increasing worldwide. Immunotherapy has become a new treatment modality for NSCLC. In this study, we reviewed the literature on immunotherapy for NSCLC and summarized the current status and future prospects of immunotherapy for NSCLC. We found that immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as anti-CTLA-4 antibodies (ipilimumab) and anti-PD-1 antibodies (nivolumab and pembrolizumab), have shown significant efficacy in the treatment of NSCLC. In addition, other immunotherapies, such as adoptive T-cell transfer, CAR-T cell therapy, and cancer vaccines, also show promising results. However, the overall response rate (ORR) of immunotherapy for NSCLC is still low, and the side effects are relatively serious. Therefore, it is necessary to further explore the mechanism of immunotherapy for NSCLC and improve the therapeutic effect and safety of immunotherapy.

Keywords: non-small cell lung cancer; immunotherapy; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab

The treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) has been greatly improved by the development of targeted therapies and immunotherapy. Immunotherapy has become a new treatment modality for NSCLC. In this study, we reviewed the literature on immunotherapy for NSCLC and summarized the current status and future prospects of immunotherapy for NSCLC. We found that immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as anti-CTLA-4 antibodies (ipilimumab) and anti-PD-1 antibodies (nivolumab and pembrolizumab), have shown significant efficacy in the treatment of NSCLC. In addition, other immunotherapies, such as adoptive T-cell transfer, CAR-T cell therapy, and cancer vaccines, also show promising results. However, the overall response rate (ORR) of immunotherapy for NSCLC is still low, and the side effects are relatively serious. Therefore, it is necessary to further explore the mechanism of immunotherapy for NSCLC and improve the therapeutic effect and safety of immunotherapy.

Overall, immunotherapy has shown great potential in the treatment of NSCLC. However, there are still many challenges to be overcome, such as improving the therapeutic effect and reducing the side effects. In the future, we expect that more effective immunotherapies will be developed and applied to the treatment of NSCLC.

高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた 対応及び再発防止策について(報告書)

平成26年4月11日

(2) 臨床研究の質の確保と被験者保護

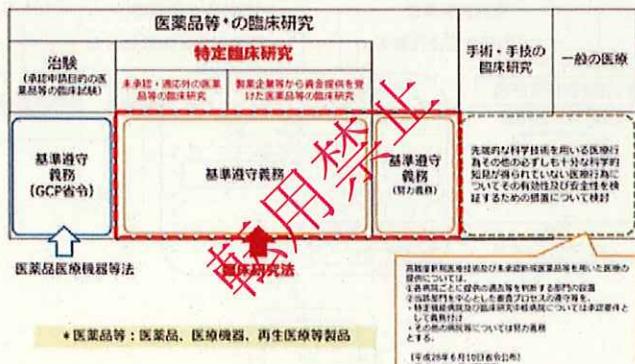
- ① 倫理審査委員会の機能強化及び透明性確保
 - ② 研究責任者の責務の明確化と教育・研修の徹底
 - ③ データ改ざん防止体制の構築**
 - ④ 臨床研究関連資料の保管義務

北海道立病院データサインスセンター伊藤 陽一 先生のスライドより

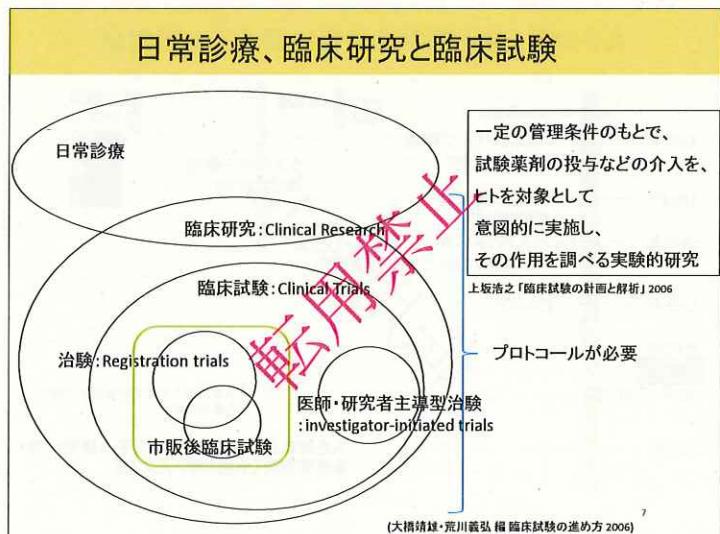
データ改ざん防止体制の構築

- 担当者が内部・外部の者であるかにかかわらず、特定の者に統計解析等の重要業務が偏在することのないよう配慮すること。また、研究チーム内で十分な議論やチェックができるような透明性確保に配慮すること。
 - データ管理センター**など、研究チームとは別途の第三者的組織で**データマネジメント**を専属で行う組織を設けるなど、**データ管理**を適切に行うこと。
 - 倫理審査委員会等における審査に際しては、臨床研究開始前に、個々の臨床研究の実施体制についても十分確認し、利益相反上の問題だけでなく、臨床研究の質の確保の観点からも、実施体制の妥当性について検討すること。

GCP・臨床研究法・倫理指針の適用範囲



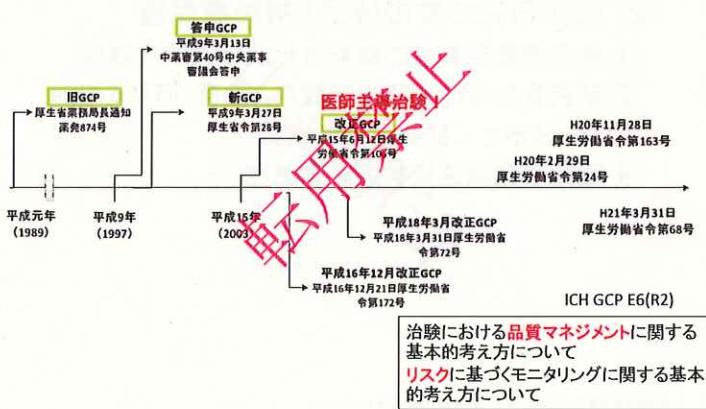
日常診療、臨床研究と臨床試験



臨床試験 ≠ 人体実験

- ヒトを対象とした実験ではあるが、試験の科学的合理性と倫理性が確保されるよう、最大限の配慮がなされる
- 規制
 - Good Clinical Practice (GCP)
- 組織
 - 倫理委員会 (Institutional Review Board; IRB)
 - 独立データモニタリング委員会 (Independent Data-Monitoring Committee)
 - 監査 (Audit)

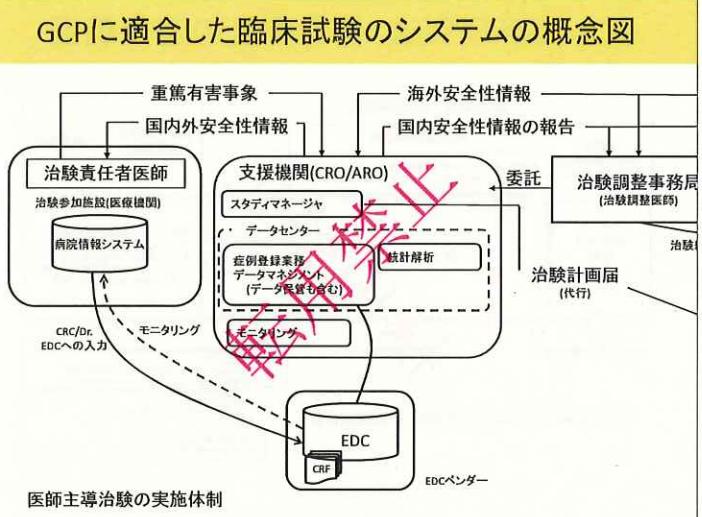
J-GCPの改訂と最新のE6(R2)



新GCPの骨子

- 論理性、科学性及び信頼性確保のための具体的基準
- 臨床試験の準備、管理及び実施に関する具体的内容と手順を標準化
- 依頼者(製薬会社等)、治験審査委員会、医療機関、治験責任医師の要件と責務を明確化

GCPに適合した臨床試験のシステムの概念図



ICH-GCP改訂

- ICH-E6(医薬品の臨床試験の実施の基準)が改訂
- 治験におけるデータの信頼性確保の考え方が大きく変更
- 検査主義からプロセス管理へ

改訂内容(7-1)



5. SPONSOR

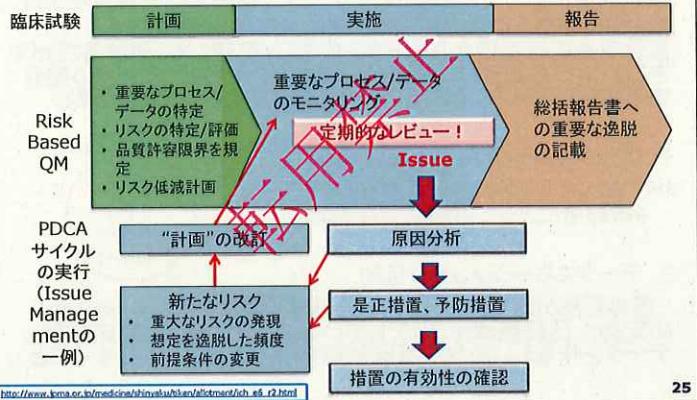
5.0 Quality Management

治験の品質を管理するためにQuality Management System(QMS、品質マネジメントシステム)が必要である旨が明記された。

品質保証及び品質管理のために使用する方法は、治験特有のリスク及び収集する情報の重要性と釣り合いの取れたものとし、不必要的複雑さ、手順、データの収集を避けるべきである。治験実施計画書や、症例報告書の様式その他業務関連文書(SOP等)は簡潔明瞭で一貫しているべきである。また、QMSには Risk Based Approach(リスクに基づくアプローチ)を用いる旨などが明記された。

http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/ich_e6_r2.html

Risk based QMのイメージ



22

25

データマネジメントはなぜ必要か？

The Office of Research Integrity

もし、一人の被験者の有効・無効の判定が
変わってしまったなら…

	有効(有効割合)	無効	合計	P値
薬剤A	16(80%)	4(20%)	20	0.0225
薬剤B	8(40%)	12(60%)	20	有意差あり！

	有効(有効割合)	無効	合計	P値
薬剤A	15(75%)	5(25%)	20	0.0536
薬剤B	8(40%)	12(60%)	20	有意差なし！

- 1人の間違いで結果が大きく変わる
- 問題となるのは…
 - 有効性の割合が大きく推定されるケース
 - 有害事象の割合が低く推定されるケース

17

症例報告書に記載されたデータエラー

・先行研究より

– 5つの臨床試験で5-15%

– 施設別のエラー率1.0-38.3%



新見美由紀,福田治彦,山本精一郎,ほか:データセンターにおけるデータマネジメント-癌と化学療法25(2):253-259,1998.

臨床試験データの品質管理と品質保証

1. データマネジメントとは？

臨床試験において、収集されるデータの継続的な品質管理を行い、臨床試験データの品質を保証する一連の活動。

試験実施医療機関からデータを収集し、整理して、統計解析ができるように、品質規準の設定、各プロセスの設計、データの整合性を確認し、各プロセスにフィードバックするという改善活動。

2. データマネージメントがなぜ必要か？

~~Garbage in, Garbage outは避けたい
→被験者にとって不利益=非倫理的~~

3. データマネージメントの目的

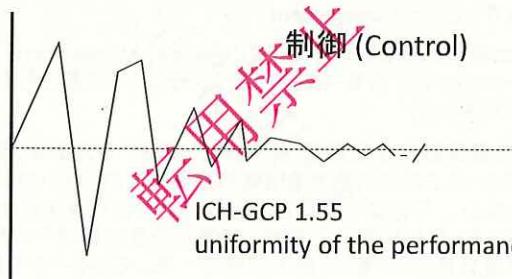
~~単に誤りが全くないデータを作成することではなく、あらかじめ定めた品質規準をクリアしていることを保証した臨床試験データを作成し、妥当な臨床試験成績の評価に寄与すること~~



品質管理(Quality Management)とは

- 標準業務手順書(SOP)は、制御のために改訂が必要
- 品質が安定したらSOPは固定

品質



(TQM品質管理入門 p.24)

品質管理(Quality Management)とは

- QCをQMIにするためには、目標設定が必要



(TQM品質管理入門 p.24)

データ管理の3原則

○ Traceability: 追跡可能性

- 公表した解析結果から取得したデータまで追跡できるか
 - 監査証跡

○ Reproducibility: 再現性

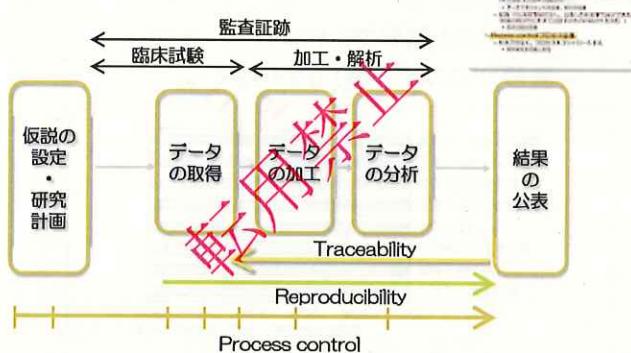
- 狭義: 取得したデータから公表した結果まで再現できるか(データ加工と解析の再現性)
 - データマネジメント計画書、解析計画書
- 広義: 同じ実験を繰り返し、公表した結果まで再現できるか(狭義の再現性に加えて試験そのものの再現性を含む。)
 - 臨床試験計画書

○ Process control: プロセス管理

- 結果ではなく、プロセスをコントロールする。
 - 標準業務手順書と教育

22

データ管理3原則



SCDMから出された新しいDMの概念

キーワード

- Clinical Data Scientists
- Quality by Design (QbD)
- Fit for purpose data strategies : “5つのV”

➤ 原著 : SCDM Reflection papers

- The Evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science
- Part 1 : Drivers (4 June 2019);
- Part 2 : The technology enablers (5 March 2020);
- Part 3 : The evolution of the CDM role (31 August 2020);



LSCDM, Jun 2019 The Evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science - An industry perspective and the clinical research industry trends on Clinical Data Management. Available at: <https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/12/SCDM-Reflection-Paper-The-Evolution-of-Clinical-Data-Science.pdf>
 2. SCDM, March 2020, The evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science (Part 2): The technology enablers - A Reflection Paper Available at: <https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/03/SCDM-Reflection-Paper-The-evolution-of-Clinical-Data-Science-Part-2.pdf>
 3. SCDM, August 2020, The evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science (Part 3): The evolution of the CDM role - A Reflection Paper on the evolution of CDM roles and competencies Available at: <https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/08/SCDM-Reflection-Paper-CDM-Role-Evolution-Part-3.pdf>

Decentralized Clinical Trial

DCT[†]とは

SCDM Part 2 8.3. Decentralized Clinical Trial (DCT)

- 階段試験を物理的に施設から切り離して実施すること
- これまでのEDCやCOA、リモートモニタリングに加えて、ウェアラブルデバイスや遠隔医療ツールなどの臨床試験にとっては新しい技術が必要となる
- DCTの例（下図）



*DCTに関する詳細は製薬会社評議会2015年度ラスクワース3 製薬会社医療機関への申請に係る新しい臨床試験手法の導入及び運用に関する検討会委員会
<http://www.toraku.or.jp/medicine/shinraku/Uken/allotment/dct.html>

Robot/AIの活用

Intelligent Process Automation (IPA)

SCDM Part 2 9. Automations

- IPAは、RPA単独ではできなかった、判断やデータ化されない情報の読み取り等を、MLやNLPなどのAIと組み合わせて実現し、より高度な業務を自動化する



■ IPAが有効なDM業務

- 有効事象と併用薬の関係など、複雑な矛盾点を抽出

39

臨床研究におけるプロトコールの重要性

データマネジメントはどの段階から
入るべきか？

27

臨床研究プロトコールとは

- 臨床研究の倫理性と科学性を主張する文書
 - 倫理性：
社会的な意義と対象者の不利益が均衡するかどうか？
 - 科学性：
再現性が確保されているかどうか？

科学性 ≒ 再現性？

- 精密実験と異なり、生物を対象とした実験では、結果に関して、完全な再現性を得るのは困難!!
 - 普通は、全く同じ条件の異なる2人ははない
 - 普通は、データの取り直しができない
- 結果が完全に一致しなかったとしても、研究プロセスが妥当であれば、その結果の違いは生物学的なバラツキに由来すると考える。
- 研究プロセスの再現(可能)性を確保する。
- 研究プロトコールの立案と遵守

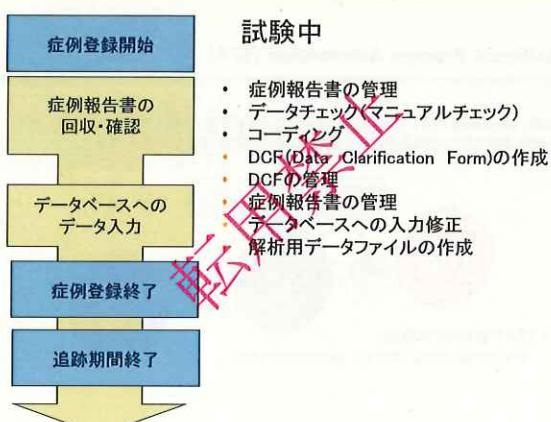
伊藤 陽一 先生のスライドを改変

データマネジメントの業務

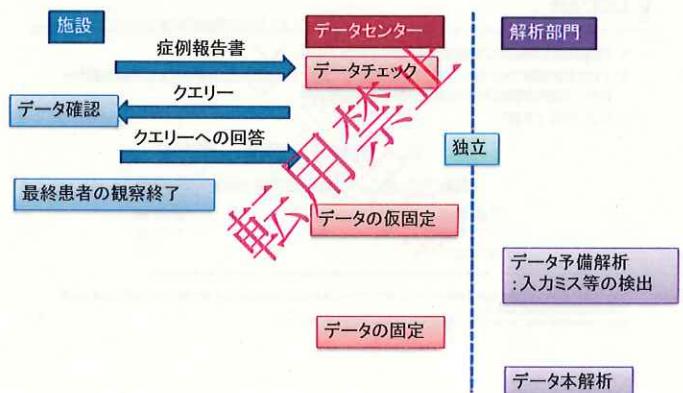
試験前



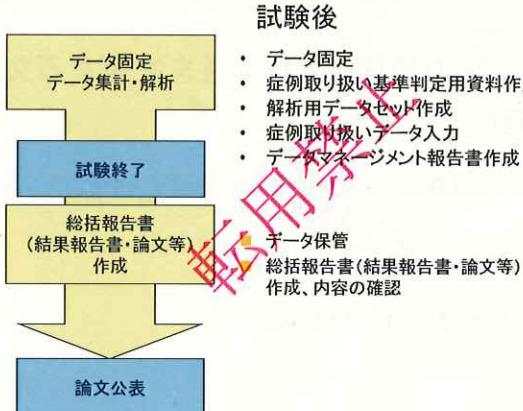
データマネジメントの業務



データマネジメントの流れ



データマネジメントの業務



参考文献

- 大橋靖雄、荒川義弘 編. 臨床試験の進め方. 南江堂. 2006.
- 辻井敦. 大橋靖雄(監修). 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. 医学書院. 2004.
- 園野浩. 詳説薬機法 第5版. ドーソン. 2020.
- 日本QA研究会編. 詳解GCP省令第2版. 薬事日報社. 2015.
- 山田秀. TQM品質管理入門. 日本経済新聞社. 2006.
- 椿広計、藤田利治、佐藤俊哉 編「これから臨床試験」朝倉書店 1999.
- 岩田洋. 品質管理の視点からみた、日本と米国の研究室における研究データの取り扱いへの取り組み. 日本医療研究開発機構シンポジウム「研究データの重要性と公正研究の推進」. 2020.