

データマネジメント計画書

2019年12月

Evaldas Lebedys, PhD, CCDM¹ Carolyn Famatiga-Fay, MPH, CCDM² Priyanka Bhatkar, MSc, CCDM,³ Derek Johnson, CCDM,⁴ Gayathri Viswanathan, MS,⁵ Meredith Nahm Zozus, PhD, CCDM⁶

1: Scope International AG, 2: Amgen Inc., 3: IQVIA, 4: Inflammax Research Inc., 5: Icon Plc., 6: University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX

要約

すべての臨床試験では、データがどのように収集、処理、保存されるか予測される計画を立てるべきである。同様に、すべての試験は、データの要素を定義し、データがどのように処理されたかを示す客観的な証拠を示す必要がある。本章では、データマネジメント計画書（Data Management Plan: DMP）の様式に沿って、その目的と関連する規制要件について概要を示す。クリニカルデータマネージャーは、データマネジメント計画書の全てのセクションを自ら作成するわけではないが、多くの場合、包括的なデータに関わる文書が存在することを保証する責任を負う。

本章の読了後には、下記の点について理解する必要がある。

- DMPの目的と規制要件について
- DMPの内容と構成について
- DMPの作成と維持管理について

序論

実施計画書には臨床試験に関する全般的な計画が記載されているが、これ以外に試験実施、データ収集、管理、解析を十分明確にするために、組織の標準業務手順書（standard operating procedures: SOP）、作業指示書、試験固有の文書のような計画書の作成が必要となる。試験固有の詳細については、実施医療機関の業務マニュアル、モニタリング計画書、DMP、統計解析計画書（statistical analysis plan: SAP）に記載されることが多い。

必要な文書を分野別又は機能別の計画書にまとめ、臨床試験に必要な文書を整理し、維持管理するためのアプローチである。DMP は、データの定義、収集、処理から最終的な保存又は廃棄に至るまで、データとその取り扱いを包括的に文書化している。綿密な DMP は、予測可能な状況下でのデータの取り扱いに関するロードマップを示すとともに、予測不可能な問題に関する対処方法も確立する。

データマネジメントに関する計画書は、古くから様々な名称や構成で使用されてきた。一般的には、DMP、データハンドリング計画書、もしくはデータハンドリングプロトコルがある。同様に、データマネジメントの特定の構成要素は、データセキュリティ計画、データ共有計画、手順書、運用マニュアルなど、より狭い範囲の文書に記載されており、臨床試験におけるデータライフサイクルのすべての側面ではなく、一部をカバーしている。The Society for Clinical Data Management (SCDM) は、DMP を、臨床試験におけるデータハンドリング部分の再構築をサポートするのに十分な、データの定義、収集、処理、保存、廃棄に関する包括的な文書の編集物もしくは指標と定義している。再構築とは、結果の表、リスト、又は図のデータ値を原データまで辿る、又はその逆を行うことが含まれる。

データマネジメントに焦点を当てたものではないが、グリーンバグレポート (1967 年) では、大規模な多施設臨床試験におけるパフォーマンスのモニタリングと管理の必要性を最初に強調している。¹ 1981 年の論文では、担当者が業務の一貫性を向上するためのマニュアル、手順評価のためのガイド、手順の遵守状況を評価するためのツールという複数の目的を果たすような文書として「データの取り込みと処理手順のすべての側面を記述した詳細な手順書」について、初めて言及された² The Association for Clinical Data Management (ACDM) は 1996 年に「ACDM Guidelines to Facilitate Production of a Data Handling Protocol」というタイトルで、データマネジメント計画書のための最初となるガイドラインを発表した。³1995 年には Controlled Clinical Trials (現在の Clinical Trials) の特集号において、臨床試験のデータ収集と管理に関する実践を報告した 5 つの総説が公開された。この概論は、手順と文書化を含むデータ収集と管理の方法論に関する論文の中で、初めて注目を集めたものであった。^{4,5,6,7,8,9} 多くの業界スポンサーが、DMP と呼ばれる文書にまとめることで包括的なデータの文書化に取り組んでいることを受けて、SCDM は 2008 年に GCDMP においてデータマネジメント計画書の章の初版を公開した。

過去 20 年間で、試験のデータと試験結果を共有することへのプレッシャーが高まり、試験の再現性や複製性が重視されるようになった。そのため、データマネジメント計画と関連文書について、公的あるいは民間の研究で作成する動き、及び規制当局の関心が

高まっている。これに対応するように、さまざまな分野の DMP 要件に関する総説論文が掲載されている。^{10,11,12,13} 中でも注目すべきは、Brand ら¹²で、複数の医薬品開発企業やアカデミアの研究機関の DMP をレビューし、DMP の作成と維持管理のための SOP 作成に関するガイドラインを発表した。一方、Williams ら¹³は、データの定義、収集、処理、トレーサビリティに重点を置き、依頼者の DMP 要件について幅広くレビューした。今日では、臨床試験における多くの業界スポンサーや連邦政府、財団の資金提供者は、何らかの形での DMP を要求している。また中国の国家食品薬品監督管理総局では DMP とそれに関連するデータマネジメント報告書も要求している。¹⁴

DMP 自体は常に求められる文書ではない。しかし、SCDM が定義する DMP には、「試験の実施及びデータの品質について、個々にあるいは集合体として評価を可能にする」という内容を含んでいる (ICH E6 R2 section 8.0)。¹⁵ この情報を含む文書は必須文書とみなされている (ICH E6 R2 section 8.0)。¹⁵ そのため、監査や査察においては、記載された手順の遵守とその遵守状況について評価することが一般的である。

範囲

ICH E6(R2)では、依頼者は「試験プロセスの全段階を通じて品質をマネジメントするシステムを導入すべきである」としており、品質マネジメントにはデータ収集と処理のためのツール及び手順が含まれると明記している (ICH E6 R2 2018, SS 5.0)。¹⁵ これらのツールと手順を記述した文書は、DMP の主要な構成要素である。本章では、臨床試験のための包括的なデータマネジメント文書を作成し、維持するための方策として DMP を紹介する。このような文書は一般的に次のことを規定している。「データの定義とフォーマット」、「データの収集・処理・保存方法」、「データの収集・処理・保存に用いられるコンピューター化システム」、「データの完全性とトレーサビリティを実現するための技術的及び方法論的な管理法の定義」、「前述の事項以外のデータ使用をサポートする文書の提供」。DMP 自体に前述の内容を盛り込んでも良いし、関連文書を参照するための中心となる文書として機能していても良い。

DMP は試験計画立案中に作成が開始され、その内容はデータの収集から保存、廃棄に至るまでのデータのライフサイクルに及んでいる。DMP を構成する文書は、試験期間中に頻繁に更新され、試験終了時にはデータ管理に関する記録文書としての役割を果たす。このように、本章では、DMP の内容を定義するとともに、DMP の内容を管理対象文書として維持すると定義する。

本章の範囲には、データマネジメントデザインの決定や、試験のための DMP 文書化に

関する基礎となる知識やスキルなどは含まれていない。試験が全ての面で、運営上実現可能であること、不必要な複雑さや手順、データ収集を避けること、被験者保護と試験結果を裏付けるデータの能力を確保することなど、運営と情報のエンジニアリングとデザインのスキルは、最高レベルのデータ管理の実践の集大成と言える。これらのプロセスには、クリニカルデータマネジメントの実践に関連する複数の分野からの基礎的な理論、原則、概念、及び方法に関する深い知識とその運用能力が必要となる。データマネジメントのスキルと経験は、正式な教育、クリニカルデータマネジメントに関する経験の蓄積、関連する専門的能力の開発を通じて、またこれらを複数組み合わせることにより習得できる。

本章では、DMP あるいはそれに類する文書を作成するために、現在必要だと考えられているトピックについて説明する。各 DMP のトピックには名称、定義、その必要性を裏付けるエビデンスレベルが明記されている。さらに、各トピックでは、データマネージャーの専門的な責任のレベルが記載されている。例えば、あるデータマネージャーは、そのトピックに記載されている技術や手順について管理計画を作成し、実行する責任があるのか？そのタスクは臨床試験を担当する他部門と協力して達成されるのか、それとも他の人が作成した手順が確実に実施されるようにし、ギャップがあった場合は連絡するのが、そのデータマネージャーの役割なのか？さらに、各セクションでは、臨床試験のどの段階で当該文書がどの臨床試験機能に向けて利用可能とする必要があるかについて記載している。

試験のためのすべてのデータに関する文書を1つの文書にまとめることは困難であり、しばしば実現不可能である。このように、試験のデータ収集と管理に関する包括的な文書として、DMP はしばしば、(1) すべての試験に適用される組織の SOP など、より高位の手順書を参照する（さらにそれらを簡潔に要約して記載することがある）、(2) データの収集及び取り扱いに関する試験固有手順を含む、もしくは参照することがある、(3) データの収集と処理の客観的証拠がどのように生成、維持管理されるかを説明する手順を含む、もしくは参照することがある。後者は、試験期間中にデータ収集とデータハンドリング方法がどの程度遵守されていたかを示すものである。本章の DMP コンテンツのセクションの推奨事項には、以下のいずれかが推奨されるかが明記されている。

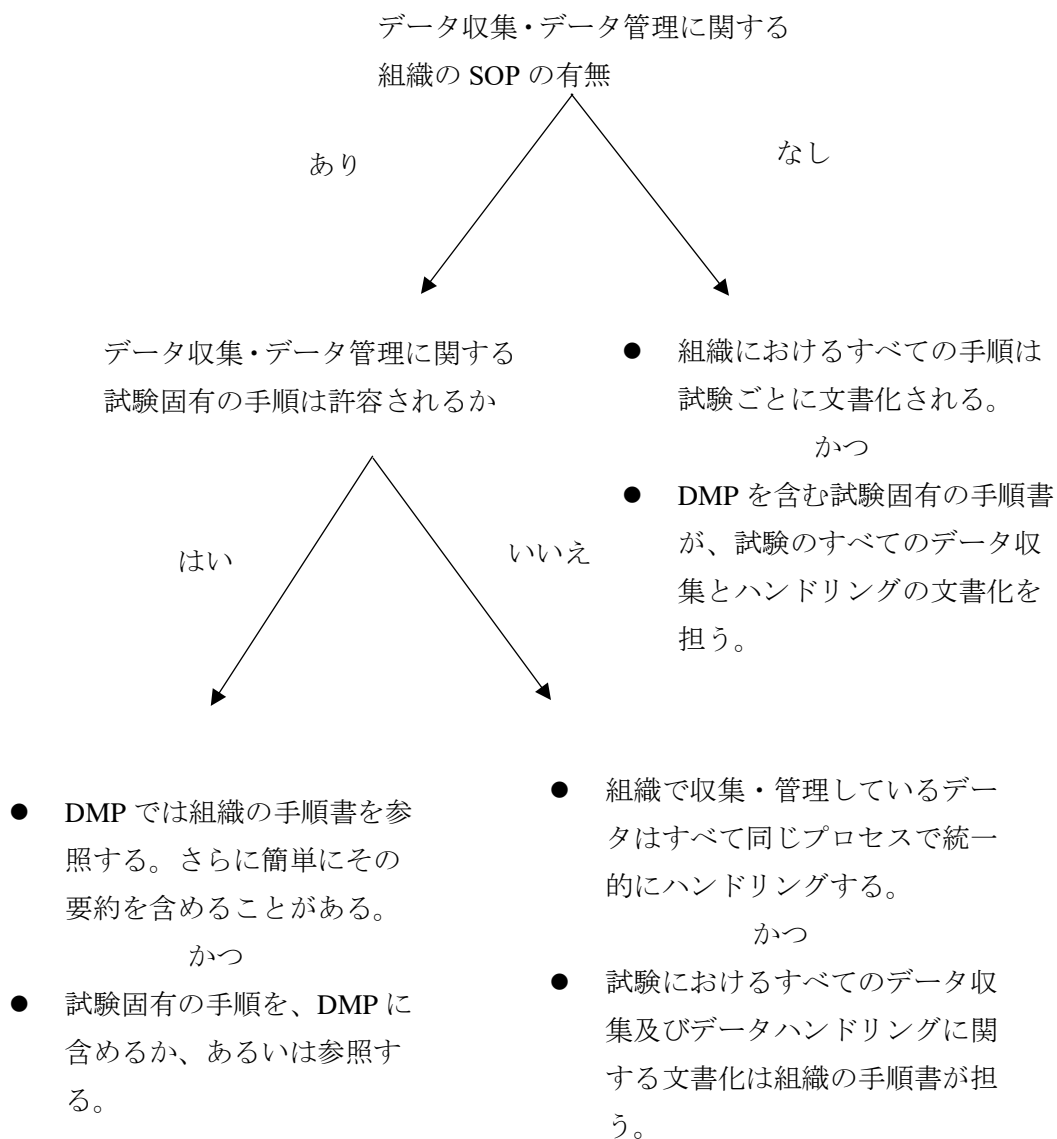
すべてのプロジェクトのプロセスを管理する組織内の手順が存在しない場合は、組織内のすべての手順は試験に特化したものとなる。DMP を含む試験固有の手順書が、試験のすべてのデータ収集と取り扱いの文書化を担うこととなり、これは試験期間中におけるそれらの手順の遵守程度を示す客観的な証拠の特定を含む（図 1）。このすべて

のプロジェクトにわたるデータ収集とデータハンドリングに関する組織内の手順が**存在しない**というシナリオは、多くの試験を実施していない組織や、臨床試験のデータ収集とデータハンドリングに関して、能力成熟度モデル統合（Capability Maturity Model Integration ; CMMI™）のレベルが低い組織で発生することが予想される。

一方、**組織内の手順が存在し、すべてのプロジェクトのプロセスを管理している**場合には、2つのシナリオが想定される。**1つ目のシナリオ**は、組織内の手順が存在し、試験固有の修正が**許容されない**という場合である（図1）。この場合、組織で収集・管理しているデータはすべて同じプロセスで統一的にハンドリングされる。試験期間中におけるそれら手順の遵守状況を示す客観的証拠の特定を含め、試験のためのすべてのデータ収集とデータハンドリングに関する文書化は組織の手順書が担うこととなる。また、このシナリオでは、試験固有の手順は認められないか、試験固有の手順を実施する場合は組織の手順書からの逸脱を文書化しなければならない場合がある。**2つ目のシナリオ**では、組織の手順書も存在しており、かつ、試験ごとにその手順の修正が**許容されている**場合である（図1）。この場合、DMPは組織内の手順を参照し（さらに数行程度で簡潔に要約することもある）、**かつ**、試験期間中にそれら手順の遵守状況を示す客観的証拠の特定を含めた試験固有の手順をDMPに含めるか、あるいは参照する。

本章でDMPに含まれる、又は参照される文書は、規制、ガイダンス、あるいは本章執筆グループにより、データが試験の結論を裏付けることができ、その文書がデータハンドリングの再構築のサポートを確実にするために必要であると考えられるものである（ICH E6 R2 8.0）。¹⁵このような文書をDMPに、又はDMPとして統合することは、これらの要件を満たすための複数の実施可能なアプローチの一つである。文書化は必須ではあるが、中国のように明確に要求されている国を除けば、DMPを用いることは単に推奨に過ぎない。ICH-E6の要件は、他のアプローチによっても確かに満たすことができる。

図 1 : データ収集及びデータ管理における文書化のシナリオ



最小限の基準

中国のように規制で義務付けられている地域では、データマネジメント計画書の作成は最低限の基準となっている。¹⁴SCDM では 2008 年から、DIA の Clinical Data Management Community (CDMC) では 2015 年から、DMP に (このような) 文書をまとめることを提唱している。DMP の意図と要求される文書は類似しているが、多くの国の規制要件や規制のガイダンスでは、DMP にまとめることを明記せずに、構成要素となる文書を要求している。このような地域は、構成要素となる文書が最小限の基準となる。各国の要求事項に加え、試験結果を提出する地域における規制当局の要求事項を考慮した文書を作成すべきである。

医薬品規制調和国際会議 (ICH) E6(R2)には、データ収集と管理の文書化について、特に関連するいくつかの文言が盛り込まれている。¹⁵

2.8 項では、「治験の実施に関与する者は、その教育、訓練及び経験により、その業務を十分に遂行しうる要件を満たしていなければならない。」としている。

2.10 項では、「治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない。」としている。

4.9.0 項では、「治験責任医師は、当該施設における各被験者に関して、関連する全ての観察記録を含め、適切かつ正確な原資料及び治験に関する記録を保存しなければならない。原データは、帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性及び完全性を満たす必要がある。原データを変更した場合、その過程をさかのぼることができるとともに、変更前の記載内容を不明瞭にしてはならない。また、必要に応じて、当該変更は説明されなければならない (監査証跡等)。」としている。

4.9.2 項では、「症例報告書中の原資料に基づくデータは、原資料と矛盾しないものでなければならない。何らかの矛盾がある場合には、それが説明されなければならない。」としている。

5.0 項では品質マネジメントシステムの使用の推奨と、リスク管理が提唱されており、以下の文言が盛り込まれている。

「治験依頼者は、臨床試験のデザイン、実施、記録、評価、報告及び文書保存の全ての過程において品質を管理するためのシステムを実装しなければならない。治験依頼者は、被験者の保護及び治験結果の信頼性の確保に不可欠な治験活動に重点的に取り組む

むものとする。品質マネジメントには、効率的な治験実施計画書のデザイン、データ収集ツール及び手順並びに意思決定に重要な情報の収集が含まれる。

治験の品質保証及び品質管理のために使用する方法は、治験固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なければならない。治験依頼者は、治験のあらゆる側面が実行可能であることを保証するとともに、不必要な複雑さ、手順及びデータ収集を回避しなければならない。治験実施計画書、症例報告書、及びその他の業務関連文書は、簡潔明瞭で一貫したものでなければならない。

品質マネジメントシステムでは、リスクに基づくアプローチを利用するものとする。

5.0.1 項ではさらに、プロセス指向の品質マネジメントシステムのアプローチを提唱し、「治験依頼者は、治験実施計画書の作成段階において、被験者の保護及び治験結果の信頼性の確保のために重要なプロセス及びデータを特定する。」と述べている。

5.1.1 項ではさらに、「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、治験実施計画書、GCP 及び適用される規制要件を遵守して行われることを保証するために、標準業務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。」と述べられている。

5.1.2 項では原データ及び原資料へのアクセスの保護について述べており、「治験依頼者は、治験に関連する全ての施設、原データ/原資料及び報告書を治験依頼者によるモニタリング及び監査、並びに国内外の規制当局による査察に関して直接閲覧 (1.21 参照) が可能であるようにしておくことについて、治験に関与する全ての者の同意を治験開始前に得ておく責任がある。」としている。

5.1.3 項では、「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するものとする。」としている。

5.5.1 項では試験に携わるスタッフの資質について言及しており、「治験依頼者は、治験業務の総括的な監督、データの取扱い、データの検証、統計解析の実施及び治験の総括報告書等の作成に当たって、適格な者を活用すべきである。」としている。

5.5.3 項では、臨床試験に使用される電子データ処理システムについて言及されており、「電子データ処理システム及び (又は) 遠隔操作電子データシステムを用いる場合、治験依頼者は、(a) 電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された

性能についての治験依頼者の要件を満たしていることを保証し、文書化する（すなわちバリデーション）。」と述べている。

5.5.3 項では臨床試験に使用される電子データ処理システムにおけるバリデーションはリスク評価に基づき実施するべきであるとも述べられており、「システムの用途並びにシステムが被験者保護及び試験結果の信頼性に影響を与える可能性を考慮したリスク評価に基づいて行うこと。」、「(b) これらのシステムを使用するための標準業務手順書を整備する。」としている。

5.5.3 項の c)-h)の導入文では、SOP の対象範囲とするべきトピックがあげられており、「標準業務手順書の対象範囲にはシステムのセットアップ、インストール及び使用方法を含めるものとする。標準業務手順書には、システムのバリデーション及び機能テスト、データの収集及び取扱い、システムの維持管理、システムの安全対策、変更管理、データのバックアップ、修復、危機管理計画並びにシステムの廃止を記載しなければならない。」と述べている。

5.5.4 項ではトレーサビリティについて述べられており、「処理中にデータを変換する場合には、処理前のデータ及び観察記録と処理後のデータを常に対比できるようにしておかねばならない。」としている。

8.0 項では、「治験の実施及び得られたデータの質の評価を可能にする」文書は必須文書（ICH E6）とみなされ、管理文書として維持されなければならないとしている。

Title 21 CFR Part 11 においても、トレーサビリティ、試験に携わるスタッフの教育と資質及び臨床試験に使用される電子データ処理システムにおけるバリデーションに関する規制要件が記載されている。Title 21 CFR Part 11 の Subpart B においても、クローズドシステムの管理（Title 21 CFR Part 11 § 11.10）、オープンシステムの管理（Title 21 CFR Part 11 § 11.30）、署名の明示（Title 21 CFR Part 11 § 11.50）、署名と記録のリンク（Title 21 CFR Part 11 § 11.70）について述べられている。電子署名に関する要件については、Title 21 CFR Part 11 の Subpart C で述べられている。¹⁶

英国の医薬品・医療製品規制庁（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA）では、データの完全性に関する要件の検討事項と規制上の解釈のため、「GxP データの完全性のガイダンスと定義（GxP Data Integrity Guidance and Definitions）」を発売しており、以下のように述べている。¹⁷

3.4 項では「理論的根拠に裏打ちされたデータインテグリティリスクに基づくコントロールを受け入れ可能な状態にするような、文書化されたシステムを実装し、設計し、運用することが、組織には期待されている。適切なアプローチの1つの例は、データインテグリティリスク評価 (DIRA) を実行することである。DIRA は、データを生成またはデータを収集するプロセスを洗い出し、それぞれの形式とコントロールを特定し、データの重要度と本質的なリスクを文書化するものである。」と述べている。

5.1 項では「システムとプロセスは、データインテグリティの原則に準拠するように設計すべきである。望ましい行動がとられるようにするための実現要素には以下が含まれるが、これに限定されるものではない。」としている。

6.4 項では「データインテグリティとは、データが完全で、矛盾無く、正確で、信用でき、信頼でき、かつデータのこれらの特性がデータライフサイクルを通じて維持される程度である。データを、帰属性があり、見読性があり、同時性があり、オリジナル (または真正コピー) であり、かつ正確であるようにするために、データをセキュアな方法で収集、維持すべきである」としている。

6.9 項では「生データに対するデータ処理活動において使われるユーザー定義パラメータについては、適切なトレーサビリティ (誰がその活動を実施したかという属性を含む) が必要である。」としている。

FDA から「ソフトウェアバリデーションに関する一般原則」(General Principles of Software Validation Guidance) (2002) というガイダンスが発出されており、そこでは臨床試験で用いられるソフトウェアに求められる適切な文書化に関して以下のようにいくつかの指針が示されている。¹⁸

2.4 項では「製造システム/品質システムに用いる全てのソフトウェアについては、市販品を購入した場合であっても、ソフトウェアが使用目的に対してバリデートされていることを示すため、使用目的を完全に定義した要件、およびテスト結果や証拠と比較評価できるような情報を文書化すること。」としている。

4.7 項ではソフトウェアを変更した際の事項として、「ソフトウェアを変更した場合には必ず、バリデーション分析を実施しなければならない。これは、各変更部分のバリデーションだけではなく、ソフトウェア・システム全体に対する変更範囲および影響度を判断するために実施する。」と述べている。

5.2.2 項では「ソフトウェア要求仕様書では、ソフトウェアで実装される安全性の要件と共に、システムでソフトウェア・ファイルが引き起こす潜在的なハザードについて、明らかにすること。」としている。

EMA の GMP 「Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use」(Volume 4, Annex 11)¹⁹では、臨床試験においてコンピューター化システムを用いる際に準拠すべきガイドラインについて言及されている。

1.0 項では「コンピューター化システムのライフサイクルを通して、患者の安全、データの完全性及び製品の品質を考慮に入れたリスク管理を適用すべきである。リスク管理システムの一環として、正当性のある、文書化されたリスク評価に基づいて、バリデーション及びデータの完全性のための管理の範囲を決定すべきである。」としている。

4.2 項では「バリデーション文書には、変更管理記録（該当時のみ）及びバリデーションの過程で観察された逸脱の報告を含めるべきである。」としている。

4.5 項では「規制対象のユーザーはシステムが適切な品質管理システムに沿って開発されたことを確認するために、あらゆる合理的な手段を講じるべきである。」としている。

7.1 項では「データは物理的及び電子的な手段の両方によって損傷から保護すべきである。格納されているデータが、アクセスでき、読むことができ、かつ正確であることをチェックすべきである。保存期間中は、データに確実にアクセスできなければならない。」としている。

7.2 項では「全ての関連データは、定期的にバックアップすべきである。バックアップ・データの完全性及び正確性、並びにデータを復元できることを、バリデーション時に確認するとともに、定期的にモニターすべきである。」としている。

9.0 項では「GMP に関連する全ての変更・削除についての記録（システム生成の監査証跡）を生成する機能をシステムに作りこむかどうかをリスク評価に基づいて検討すべきである。GMP に関連する変更・削除については、理由も記録されるべきである。監査証跡は、いつでも利用でき、一般的に判読できる形式に変換可能で、定期的にレビューされる必要がある。」としている。

10.0 項では「コンピューター化システムに対するいかなる変更（システム構成の変更を含む）も管理された方法で、定義された手順に従って行うべきである。」としている。

2008年に発出されたコンピューター化システムのGxP適合へのリスクベースドアプローチ（GAMP5）²⁰、被験者の安全性、製品の品質、データの完全性に焦点を当て、コンピューター化システムに関連する活動をスケール化することを提案している。臨床試験データの収集・処理に使用されるシステムを含む、GxP適合へのコンピューター化システムに関連する以下のガイドラインを提供している。

2.1.1 項では「意図した用途への適合性を確実にするための取り組みは、患者の安全、製品の品質、およびデータの完全性にとって重要な側面に焦点をあてるべきである。これらの重要な側面を特定し、規定し、かつ検証すべきである。」と述べている。

4.2 項では「トレーサビリティについて、どの程度厳密な活動を行い、どの範囲を文書化するかは、リスク、複雑性、および新規性に基づくべきである。例えば、構成設定していない製品では、要件とテストの間のみでのトレーサビリティが必要な場合がある。」としている。

4.2 項では「トレーサビリティの実現に使用される文書やプロセスを文書化し、計画策定の段階で承認すべきである。また、これらを全ライフサイクルの一部に統合すべきである。」としている。

4.3.4.1 項では「変更管理は、システムやプロセスの規定に適合した状態を維持するための基本となる重要な活動である。ソフトウェア（ミドルウェアを含む）、ハードウェア、インフラストラクチャー、あるいはシステムの使用を問わず、コンピューター化システムの運用フェーズにおいて提案されるすべての変更に対し、正式な変更管理プロセスを実施すべきである（更新に関するガイダンスについては付属資料 07 を参照のこと）。このプロセスは、変更の実施による影響とリスクをアセスメントするために、提案されている変更が適切にレビューされることを確実にすべきである。そのプロセスは、変更が実施される前に、適切に評価され、認可され、文書化され、テストされ、そして承認された後に完了することを保証すべきである。」としている。

4.3.6.1 項では「定められた期間に安全かつ確実な領域において、ソフトウェア、記録、およびデータのバックアップコピーが作成され、維持され、保存されることを確実にするためのプロセスや手順を確立すべきである。」としている。

4.3.6.2 項では「重要なビジネスプロセスおよびこれらのプロセスをサポートするシステムを特定すべきであり、それぞれに起こりうるリスクをアセスメントすべきである。」

これらの重要なビジネスプロセスやシステムをタイムリーかつ効果的に再開できる計画を確立し、実施すべきである。」としている。

5.3.1.1 項では「初期リスクアセスメントには、システムが GxP 規制対象であるかどうかの判断（すなわち、GxP アセスメント）を含むべきである。対象である場合には、具体的にどの規制が適用されるのか、また、システムのどの部分がこれに該当するのかを列挙する必要がある。規制対象企業がすでに適切な手順を確立している場合には、類似したシステムへの対処と不要な作業の回避を図るため、以前の結果に基づいて GxP アセスメントを実施してもよい。」としている。

5.3.1.2 項では「初期リスクアセスメントは、コンピューター化システムが、ビジネスプロセスで果たす役割によって、患者の安全、製品の品質、およびデータの完全性への全体的な影響を決定すべきである。これには、プロセスの複雑性、およびシステムの複雑性、新規性、および用途の両方を考慮すべきである。」としている。

FDA のガイダンス「Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations」では、データソースを文書化し、Title 21 CFR 312.62(c)及び 812.140(d)に遵守して原データ及び文書を維持管理することを強調している。²¹

V.A 項では、「治験依頼者は、データマネジメント計画に、治験で利用する各治験実施施設の EHR システムのリストを記載する必要がある。」としており、また「リストには、EHR システムの製造元、モデル番号、バージョン番号、ONC 認証の有無を文書化する。」としている。

VI 項では、「治験責任医師は、Title 21 CFR 312.62(c)及び 812.140(d)の順守のために維持することが求められるすべての紙及び電子の原資料（オリジナル又は保証付き複写）を保管しなければならない。」と述べている。

同様に、実施医療機関で用いられる電子的原データに関する FDA のガイダンスによると、各実施医療機関におけるすべてのデータソースを特定することが推奨されている。²²

III.A 項では「全ての認可されたデータ発信者（すなわち、人、システム、機器、装置）の一覧は治験依頼者により作成・維持され、各治験サイトで閲覧可能となるようにすべきである。ePRO の場合、被験者（ユニークな被験者番号等）が発信者として登録すべきである。」と述べている。

我々はデータマネジメント計画書の作成、維持、実施のための最小限の基準について以下のとおり述べる。

- DMP もしくは同等の文書は、臨床試験の全データソースを特定するべきである。
[エビデンスレベル：I]
- DMP もしくは同等の文書は、データの完全性に対するリスクを特定し、それらの評価、管理、コミュニケーション、レビュー及び報告を裏付けるものであるべきである。[エビデンスレベル：I]
- DMP もしくは同等の文書は、コンピューター化システムの使用を含め、重要なデータの収集、データハンドリング、及び品質マネジメントのための手順を概説すべきであり、これらの手順は、最初の被験者の登録前から試験全体を通して有していなければならない。[エビデンスレベル：I]
- データ収集、データハンドリング、又は保存に用いられるコンピューター化システム、ソフトウェア、及びプロセスは、試験データのトレーサビリティを維持管理されなければならない。[エビデンスレベル：I]
- DMP もしくは同等の文書は、臨床試験で用いられたコンピューター化システム又はソフトウェアを列挙し、下記を参照又は含めなければならない。
 - 1) システム又はソフトウェアの使用目的を示す結果を含むバリデーション計画
 - 2) 潜在的な危険性、その影響、及びリスクの管理方法を特定するリスク管理計画
 - 3) 変更管理プロセス
 - 4) データセキュリティ、アクセス及びバックアップのための手順[エビデンスレベル：I]
- DMP もしくは同等の文書は、試験に携わるスタッフの責任について概説し、教育、訓練及び経験を通じてそれらの職務を遂行する資格を裏付けなければならない。[エビデンスレベル：I]
- DMP もしくは同等の文書では、管理文書として維持管理するべきである。[エビデンスレベル：I]

ベストプラクティス

- DMP は、適用される規制と監督官庁に対する組織のコンプライアンスを裏付けるべきである。[エビデンスレベル：V]¹²
- DMPにおいて、データに対して実行されるすべての運用を指定するべきである。

[エビデンスレベル：V]¹²

- DMP は、臨床及び統計の担当者、プロジェクトマネジャー、試験の科学的側面の指導者と協働で作成するべきである。[エビデンスレベル：V]²³
- DMP を作成する手順は、企業又は実施医療機関の SOP にて文書化されているべきである。[エビデンスレベル：V]¹²
- 組織における DMP テンプレートを用いることで、全てのプロジェクトにわたる一貫性と標準化を図るべきである。[エビデンスレベル：V]¹²
- 本章にてリスト化されたトピックは、DMP に文書化されるか、DMP にて参照されるべきである。[エビデンスレベル：V]
- 必須文書として、データの収集、処理、管理に関する文書は管理文書として維持管理されるべきである。[エビデンスレベル：I]
- 試験に携わるスタッフの参考資料及び業務の補助資料として、DMP は簡潔で平易な言葉で記載されるべきである。[エビデンスレベル：VI]
- DMP で記載されている業務を開始する前に、承認されたバージョンの DMP が完成していることを確認しなければならない。[エビデンスレベル：V]²³
- DMP は試験期間を通じて最新のものを維持するために、少なくとも年 1 回は見直されるべきである。[エビデンスレベル：VI]

エビデンスレベル	基準
I	大規模な比較対照研究、比較対照研究のメタ解析、又はプール解析、規制要件もしくは規制当局によるガイドライン
II	結果が不明瞭な小規模な比較対照研究
III	経験的文献のレビュー又は統合
IV	比較対照群を用いた観察研究
V	実証プロジェクト及び比較対象群を用いない事例研究を含む観察研究
VI	GCDMP 実行委員会を含む執筆グループの合意とパブリックコメント
VII	意見書

参考文献

1. Organization, review, and administration of cooperative studies (Greenberg Report): a report from the Heart Special Project Committee to the National Advisory Heart Council, May 1967. Control Clin Trials. 1988;9(2):137-48.

2. Knatterud GL. Methods of quality control and continuous audit procedures for controlled clinical trials. *Control Clin Trials*. 1981;1(4):327-332.
3. Association for Clinical Data Management (ACDM) Data Handling Protocol Working Party, Guidelines to facilitate Production of a Data Handling Protocol. 1996. Accessed March 11, 2017, Available from http://www.acdm.org.uk/assets/DHP_Guidelines.pdf
4. Blumenstein BA, James KE, Lind BK, Mitchell HE. Functions and organization of coordinating centers for multicenter studies. *Control Clin Trials*. 1995;16:1s-3s.
5. Gassman JJ, Owen WW, Kuntz TE, Martin JP, Amoroso WP. Data quality assurance, monitoring, and reporting. *Control Clin Trials*. 1995;16:1s-3s.
6. Hosking JD, Newhouse MM, Bagniewska A, Hawkins BS. Data collection and transcription. *Control Clin Trials* 1995;16:1s-3s.
7. McBride R, Singer SW. Introduction to the 1995 clinical data management special issue of *Controlled Clinical Trials*. *Control Clin Trials* 1995;16:1s-3s.
8. McBride R, Singer SW. Interim reports, participant closeout, and study archives. *Control Clin Trials*. 1995;16:1s-3s.
9. McFadden ET, LoPresti F, Bailey LR, Clarke E, Wilkins PC. Approaches to data management. *Control Clin Trials*. 1995;16:1s-3s.
10. Jones C, Bicarregui J, Singleton P. JISC/MRC Data Management Planning: Synthesis Report. Sciences and Facilities Technology Council (STFC). Open archive for STFC research publications. 2011. Accessed April 30, 2016. Available from <http://purl.org/net/epubs/work/62544>
11. Knight G. Funder Requirements for Data Management and Sharing. Project Report: London School of Hygiene and Tropical Medicine; 2012; London, UK. Accessed April 30, 2016, available at <http://researchonline.lshtm.ac.uk/208596/>
12. Brand S, Bartlett D, Farley M, et al. A model data management plan standard operating procedure: results from the DIA clinical data management community, committee on clinical data management plan. *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49(5):720-729.
13. Williams M, Bagwell J, Nahm-Zozus M. Data management plans: the missing perspective. *J Biomed Inform*. 2017;71:130-142. doi: 10.1016/j.jbi.2017.05.004.
14. China cFDA registration application documents for class 5.1 imported innovative drugs (2016 version) accessed March 10, 2018. Available from <http://www.sfdachina.com/info/200-1.htm>
15. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. ICH E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1), March 2018. Available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1>.

16. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations Title 21, available at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
17. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions. Revision 1: March 2018. Accessed June 2, 2018. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity>.
18. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, General Principles of Software Validation Guidance for Industry and FDA Staff, January 2002, available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-principles-software-validation>
19. European Commission Health and Consumers Directorate-general, EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (2011) Chapter 4: Documentation. Commission Européenne, B-1049 Bruxelles / Europese Commissie, B-1049 Brussel – Belgium. Available at https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_ga
20. *GAMP® 5 A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). 2008.
21. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. Guidance for industry: Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations. July 2018. Accessed August 8, 2018. Available from <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM501068.pdf>
22. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Electronic Source Data in Clinical Investigations. September 2013. Accessed August 8, 2018. Available from <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM328691.pdf>
23. De Leeuw N, Wright A, Cummings SW, Amos JC. Data management techniques applied to the Scandinavian simvastatin survival (4S) mega-trial. *Drug Inf J*. 1999;33:225-236.

その他の参考資料

- Prokscha S. The data management plan. *Practical guide to clinical data management*. 3rd ed. Boca Raton, FL: 2012:3-8.
- *Quality management systems — Requirements (ISO 9001:2015(en))* 5th ed. Geneva: International Organization for Standardization; 2015. Available from

<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>.

- Zozus MN. Data management planning. *The data book: collection and management of research data*. Boca Raton, FL: Taylor and Francis; 2017:67-82.
- A guide to the project management body of knowledge, 6th edition. (PMBOK guide). Newtown Square, PA: Project Management Institute, Inc.; 2017.
- Yourdon E, Just Enough Structured Analysis. 2006. Available from <https://docs.google.com/file/d/0B42Cu1mD9Z7seVVHLUdqblQ1SIU/preview>
- Information processing — Documentation symbols and conventions for data, program and system flowcharts, program network charts and system resources charts, last reviewed and confirmed in 2019. Available at <https://www.iso.org/standard/11955.html>
- Pinol A, Bergel E, Chaisiri K, Diaz E, Gandeh M. Managing data for a randomised controlled clinical trial: experience from the WHO Antenatal Care Trial. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998;12(Suppl 2):142-55.
- Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), CDER Data Standards Program. Accessed March 11, 2018. Available from the U.S. FDA at <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm249979.htm>
- Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), CDER Data Standards Program. Accessed March 11, 2018. Available from the U.S. FDA at FDA Data Standards Catalog <https://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/default.htm>
- Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, Study Data Technical Conformance Guide, 2017 available from <https://www.fda.gov/downloads/forindustry/datastandards/studydatastandards/ucm384744.pdf>
- US Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 45 CFR Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) security rule: Part 160: General Administrative Requirements, 2005, available at <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2005-title45-vol1/pdf/CFR-2005-title45-vol1-part160.pdf>, Part 162: Administrative Requirements, 2002, available at <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2016-title45-vol1/xml/CFR-2016-title45-vol1-part162.xml>, and Part 164: Security and Privacy, 2004, available at <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2004-title45-vol1/pdf/CFR-2004-title45-vol1-part164.pdf>
- U.S. Department of Health and Human Services Title 45 Public Welfare (the Common

Rule) CFR Part 46, 2009, available at <https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/ohrp/humansubjects/regbook2013.pdf>

- Calvert WS, Ma JM. *Introduction to research data management. Concepts and case studies in data management.* Cary, NC: 1996.
- Calvert WS, Ma JM. *The importance of planning. Concepts and case studies in data management.* Cary, NC: 1996.
- Calvert WS, Ma JM. *Establishing the RDM system. Concepts and case studies in data management.* Cary, NC: 1996.
- Calvert WS, Ma JM. *Basic RDM system management. Concepts and case studies in data management.* Cary, NC: 1996.
- Shen T, Xu LD, Fu HJ, et al. Infrastructure and contents of clinical data management plan. *Yao Xue Xue Bao.* 2015;50(11):1388-92.
- Stiles T, Lawrence J, Gow N, Rammell E, Johnston G, Joyce R, *A Guide to Archiving Electronic Records.* Shenfield, Essex UK: Scientific Archivists Group Ltd.; 2014. Accessed April 12, 2018. Available from <https://the-hsraa.org/wp-content/uploads/2017/12/AGuidetoArchivingElectronicRecordsv1.pdf>