

治験の監査証跡データにおける修正データの自動抽出に関する研究

品質マネジメント研究

5215F001-4

明樂政宏

指導教員

棟近雅彦

A Study of Auto Sampling revised data from the Audit Trail Data for Clinical Trial

AKIRA Masahiro

1. 研究目的

製薬会社は、医薬品の臨床試験(以下、治験)を医療機関に依頼して行っている。医療機関では、被験者から得られるデータを、医師や治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator:以下、CRC)が、医療記録(以下、原資料)に残す。そして、原資料の中から治験に必要なデータを症例報告書(Case Report Form:以下、CRF)に転記する。その際、CRF への処理を時系列順に記録したデータ(以下、監査証跡データ)を残している。

監査証跡データは、CRF への処理を記録したものであり、転記ミスなどのCRF に誤って入力されたデータ(以下、データの誤り)を抽出できる。そのため、データの誤りが発生する傾向を把握し、その原因を分析できれば、治験プロセスの質向上につながると考えられる。しかし、監査証跡データからデータの誤りを抽出し、その発生原因を分析する方法は明らかになっていない。さらに、監査証跡データの量は膨大で、データの誤り以外の記録が大半を占めるため、抽出に多くの時間と労力がかかっている。

そこで本研究では、分析にかかる時間を短縮し、分析者の作業負担を軽減するため、監査証跡データからデータの誤りを、効率的に抽出する方法を提案することを目的とする。なお、製薬会社X社を事例とする。

2. 監査証跡データの特徴と本研究のアプローチ

2.1. 監査証跡データの特徴

監査証跡データは、データの入力や固定などのCRF へのすべての処理(以下、アクション)を、Excel 上に記録したデータである。その一例を表1に示す。

表 1. CRF の監査証跡データ

施設	フォーム	フィールド	アクション	ユーザ	タイプ	時刻
E	被験者背景	呼吸数	15を入力しました。	Y	Entered	2012/05/23 4:22
E	被験者背景	身長	168.7を入力しました。	Y	Entered	2012/05/23 4:22
E	被験者背景	身長体重測定日	2012/05/09を入力しました。	Y	Entered	2012/05/23 4:22
E	前治療	使用目的	SDVされました。	K	Verify	2012/05/23 4:38
E	前治療	使用目的その他詳細	SDVされました。	K	Verify	2012/05/23 4:38
E	前治療	治療開始日	SDVされました。	K	Verify	2012/05/23 4:38

CRF は、「フォーム」と呼ばれる複数のページで構成されており、各ページには、データを入力するための「フィールド」と呼ばれる項目が複数存在する。監査証跡データは「施設」や「時刻」といった13の列で構成されており、CRF に対して、いつ、だれが、どのフィールドに対し、どのようなアクションを行ったかということが、時系列順に記録されている。

治験では、得られたデータの信頼性を確保するため、データの誤りは様々なプロセスで修正される。したがって、監査証跡データから修正された記録を抽出することで、どのフィールドでデータの誤りが発生したのかを特定でき

る。その際、データの誤りは、以下の3つに分類することができる。

a. クエリ発行によって見つかったデータの誤り

プログラムによるシステムチェック、もしくはデータマネージャーやモニターによるマニュアルチェックにより発見され、CRC に問い合わせとしてクエリが発行されて見つかる場合。

b. CRC が自ら気付いたデータの誤り

CRC 自身が誤りに気付いた場合。

c. SDV によって見つかったデータの誤り

モニターが原資料とCRF の記載内容を目視で確認(Source Data Verification:SDV)して見つかる場合。

本研究では、これらデータの誤りが修正されたデータ(以下、修正データ)の抽出方法を提案する。

2.2. 分析における問題

監査証跡データ上で、ある一つのデータが入力されてから固定されるまでのアクションを時系列順に追っていけば、そのデータが修正データかどうかを判断できる。しかし、監査証跡データは、処理の時系列順にデータが並んでおり、ある一つのデータに対するアクションがまとめられていないため、それを追うのは容易ではない。

また、監査証跡データは、一人の被験者に対して数万行にわたる記録となっている。その大半は、修正データ以外の記録で占められているため、修正データかどうかの判断を人手で行うには多大な労力が必要となり、修正データを容易に抽出できない。

2.3. 本研究のアプローチ

本研究では、まず、監査証跡データに記録されている情報を把握し、修正データを抽出するのに適した形で監査証跡データを整理する方法を検討する。つぎに、修正データか否かの判断基準を検討し、実際に手動で修正データを抽出することで、抽出方法を検討する。そして、修正データやそれ以外のデータ(以下、非修正データ)に対するアクションのパターンを分析することで、修正データかどうかの判断を自動化する方法を検討する。以上より、より短時間で、効率的に修正データを抽出する方法を提案する。

3. 修正データの抽出方法の自動化の検討

3.1. 監査証跡データの整理方法の検討

2.2 節で述べた問題点より、監査証跡データの分析には、まず、ある一つのデータに対して、どのようなアクションが行われたかがわかるよう整理する必要がある。そこで、データはフィールドに入力されるため、同じフィールドに対して行われたアクションを把握できるよう整理する。そ

のため、監査証跡データを構成する 13 の列の中から、フィールドに關係する列を抽出した。結果を表 2 に示す。なお、分析には X 社が行ったがんの試験(以下、試験 γ)の監査証跡データを使用した。

表 2. データが入力された項目を特定する情報

列の名前	記載内容	フィールドに 關係する列
施設	施設名	○
施設グループ名	施設の所属	○
被験者	症例番号	○
フォルダ	CRFのVisit名	○
フォーム	CRFのページ名	○
ページレポート番号	ページ番号	○
フィールド	CRFの項目名	○
ログ番号	入力フォームの行番号	○
アクション	何をしたか	
ユーザ	誰が	
ロール	その人の役職	
タイプ	アクションの種類	
時刻	日時	

表 2 より、○をつけた列が、フィールドに關係する列である。したがって、○がついている列のすべてに監査証跡データ上で同じ内容が書かれている場合、CRF 上の同じフィールドに対して行われたアクションであることがわかる。これに、時系列順に並び替えるための「時刻」を加えた 9 つの列が、監査証跡データの整理に必要な情報である。9 つの列をもとに、CRF 上の同じフィールドに対して行われたアクションの集まり(以下、一連のアクション)ごとに監査証跡データをまとめ、時系列順に整理したものの一例を、表 3 に示す。

表 3. 整理した監査証跡データ

施設	フォーム	フィールド	アクション	ユーザ	タイプ	時刻
A	プライマリフォーム	登録日	2012/05/22'を入力しました。	Y	Entered	2012/05/23 4:20
A	プライマリフォーム	登録日	フリーズされました。	K	Freeze	2012/05/23 4:36
A	プライマリフォーム	登録日	SDVされました。	K	Verify	2012/05/23 4:36
A	プライマリフォーム	登録日	フリーズを解除しました。	K	UnFreeze	2012/05/24 2:46
A	プライマリフォーム	登録日	SDVを解除しました。	K	UnVerify	2012/05/24 2:46
A	プライマリフォーム	登録日	2012/05/21'を入力しました。	Y	Entered	2012/06/21 8:18
A	プライマリフォーム	登録日	フリーズされました。	K	Freeze	2012/06/21 9:07
A	プライマリフォーム	登録日	SDVされました。	K	Verify	2012/06/21 9:07
A	プライマリフォーム	登録日	レビューされました。	I	Review	2012/08/23 5:19
A	プライマリフォーム	登録日	電子署名に成功しました。	T	Signed	2013/01/29 4:01
A	プライマリフォーム	登録日	データロックされました。	I	Lock	2013/01/31 6:24
A	前治療	最良総合効果	空データを入力しました。	Y	EnteredEmpty	2012/05/23 4:26
A	前治療	最良総合効果	フリーズされました。	K	Freeze	2012/05/23 4:38
A	前治療	最良総合効果	SDVされました。	K	Verify	2012/05/23 4:39
A	前治療	最良総合効果	レビューされました。	I	Review	2012/08/23 5:21
A	前治療	最良総合効果	電子署名に成功しました。	T	Signed	2013/01/29 4:01
A	前治療	最良総合効果	データロックされました。	I	Lock	2013/01/31 6:24

表 3 において、線で区切られたデータが、一連のアクションである。ある行とその上下の行で、8 つの列の内、どれか 1 列でも内容が違っていれば、別のフィールドに対して処理が行われたことがわかる。

3.2. 修正データの抽出方法の検討

3.2.1. 修正の判断基準の検討

表 3 の監査証跡データから修正データのみを抽出するため、その判断基準を明確にする必要がある。本研究における修正とは、入力されたデータの誤りを正す作業のことを指す。したがって、修正データには必ず 2 回以上入力が行われると考えられるため、これが修正データか否かの判断基準になると仮定する。

なお、CRF に入力されたかどうかは、監査証跡データの「タイプ」の列に、「Entered」か「EnteredEmpty」が記

載されているかどうかで判断できる。たとえば、表 3 では、「Entered」「EnteredEmpty」を斜体で記載しており、上の一連のアクションでは 2 回、下の一連のアクションでは 1 回データが入力されていることがわかる。これより、上の一連のアクションは修正データ、下の一連のアクションは非修正データであると考えられる。

3.2.2. 非修正と判断したパターンの分析

前節で仮定した判断基準の妥当性を検討するため、仮定した判断基準で実際に抽出した結果が、修正データと非修正データに分かれていることを確認した。その際、X 社で定められた、CRF 処理のワークフローを使用した。ワークフローには、修正に関わるフローが記載されており、一連のアクションにおける「タイプ」を時系列順に並べたもの(以下、パターン)と比較することで、修正データか否かがわかる。調査概要を以下に示す。

対象試験：試験 γ (がんの治療薬)
症例：施設 E における症例

まず、仮定した基準で非修正データと判断した一連のアクションにおけるパターンとワークフローを比較し、修正データが混ざっていないことを確認するため、どのようなパターンがあるか分析した。その結果、パターンは以下の表 4 のように分類できた。

表 4. 非修正と判断した一連のアクションのパターン(一部)

	パターン1	パターン2	パターン3	パターン39	パターン40	
パ タ ー ン	Entered系統	Entered系統	Entered系統	Entered	EnteredEmpty	計
	Freeze	Freeze	Freeze	Freeze	QueryOpen	
	Verify	Verify	Verify	Verify	Freeze	
	Review	Review	Review	Review	Verify	
	Signed	UnFreeze	Signed	QueryOpen	QueryForward	
	Lock	Freeze	Lock	QueryForward	QueryCancel	
		Signed	Unlock	QueryCancel	Review	
		Lock	Lock	Signed	Signed	
				lock	lock	
				lock	lock	
件数	2031	136	82	1	1	2691
割合	0.7547	0.0505	0.0305	0.0004	0.0004	
累積比率	0.7547	0.8053	0.8357	0.9996	1	

表 4 より、非修正と判断した一連のアクションは 40 パターンに分類できた。そのうち、16 パターンについて、ワークフローと比較することで、非修正データであることが確認できた。しかし、残りの 24 パターンは、アクションが極端に少なく、ワークフローから逸脱するなどしており、非修正データであることは確認できなかった。そこで、これらのパターンについては、X 社の治験担当者に非修正データであるか否かをヒアリング調査することで、非修正データであることを確認した。以上より、仮定した判断基準で非修正と判断した一連のアクションの中に、修正データが存在しないことが確認できた。

3.2.3. 修正と判断したパターンの分析

つぎに、仮定した判断基準で修正と判断した一連のアクションの中に、非修正データが混ざっていないことを確認するために、前節と同様にパターンを分析した。しかし、パターンには様々なものがあり、表 4 のように同じパターンのもの同士で分類することができなかった。そこで、X 社の治験担当者に對して、修正と判断したデータ 74 件が修正データか否かのヒアリング調査を行った。その結果、修正データは 52 件あり、非修正データが 22 件混ざってい

ることが確認できた。このとき、非修正データは「空データ(EnteredEmpty)から始まるもの」と「データの更新と考えられるもの」の2つに分類できた。

以上より、修正と判断した一連のアクションの中に、非修正データが混ざっていないことは確認できなかったが、この2分類に該当する一連のアクションを除外すれば、修正データを抽出することができると考えられる。そのため、現状の判断基準で修正と判断した一連のアクションは修正データ候補と呼び、2分類に該当する一連のアクションも除外してある修正データとは区別することとする。

3.3. 自動化できる作業の検討

これまでの検討結果をもとに、監査証跡データの修正データ抽出方法のうち、自動化できる作業を検討した。その結果、監査証跡データの整理と、3.2.1 項の判断基準によって修正データ候補を抽出する作業は自動化できるが、修正データ候補から非修正データを除外する作業は、「データの更新と考えられるもの」など柔軟な判断が必要となるため、手動で行わなければならないことがわかった。

4. 症例への適用による抽出方法の自動化の検討

4.1. 試験γへの適用

3.3 節で検討した自動化を行うために、以下のアルゴリズムを実行できるプログラムをVBAで作成した。

Step1: 監査証跡データの並び替え

監査証跡データから、フィールドに関係する列に同じ内容が記載されているデータをまとめ、時刻に関する列を基準に時系列順に並び替える。

Step2: 監査証跡データの整理

並び替えられた監査証跡データを1行ずつ確認し、フィールドに関係する列の中で、一つでも上下の行と違う情報があれば、その境界でデータを切り分ける。これが一連のアクションとなる。

Step3: 修正データ候補の自動判断

監査証跡データの中から、入力に関するアクションが二回以上行われた一連のアクションを抽出し、修正データ候補とする。

プログラムにより抽出した修正データ候補の中に、修正データが含まれていることを確認するため、作成したプログラムを、3章と同じ試験γの監査証跡データに適用した。結果の一部を、表5に示す。なお、2.1 節で述べた3つのデータの誤りはそれぞれ発見者が異なるため、その分析は別々に行ったほうが望ましい。a~cのうち、cはデータ修正のプロセスの中で最も遅い段階で見つかったデータの誤りであるため、これを減らすことは重要である。したがって、以降では、cの修正データを抽出して分析を行う。

表5. 自動と手動によるcの修正データの比較(一部)

			手動			自動		
			E-01	E-02	E-03	E-01	E-02	E-03
1	プライマリフォーム	被験者番号						
		登録日	1	1		1	1	
		被験者識別コード						
		同意取得日						
2	被験者背景	性別						
		生年月日						
		【計算】年齢						
		身長体重測定日						
		身長体重測定日						
		体重						

表5は、監査証跡データの各項目において、cの修正デ

ータが何件あったかを示している。手動によって抽出したcの修正データと、自動で抽出したcの修正データの修正件数を比較した結果、手動と自動による違いはないことがわかった。よって、試験γにおいて、作成したプログラムにより、修正データが抽出できることを確認した。

4.2. 他試験への適用

検討した分析方法が他試験へ適用できるか確認するため、同様の分析をインフルエンザに関する試験(以下、試験δ)で実施した。その結果の一部を表6に示す。

表6. 試験δにおけるcの修正データの比較(一部)

		J-2		T-1		T-2	
		動	自動	手動	自動	手動	自動
被験者識別コード 前記薬品	被験者識別コード						
	前記薬品						
体温・インフルエンザ症 状	測定・観察日						
	測定・観察時刻			1			
	体温			1			
	頭痛						

表6より、自動で抽出したcの修正データは0件であったが、手動ではcの修正データが数件抽出されていることがわかった。そこで、試験δにおける手動によるcの修正データを全16件調べたところ、表7に示すような一連のアクションを修正データと判断していることがわかった。

表7. 試験δにおける手動による修正データ

施設	フォーム	フィールド	アクション	ユーザ	タイプ	時刻
T	[#9] 体温・インフルエンザ症状	測定・観察時刻	ユーザが08:40を入力しました。	N	Entered	2014/11/22 5:04
T	[#9] 体温・インフルエンザ症状	測定・観察時刻	ユーザが12:50を入力しました。	N	EnteredWithChangeCode	2014/11/23 8:34
T	[#9] 体温・インフルエンザ症状	測定・観察時刻	(変更理由: 誤記/追記)	N		
T	[#9] 体温・インフルエンザ症状	測定・観察時刻	データポイントがSDVされました。	O	Verify	2014/12/04 2:39
T	[#9] 体温・インフルエンザ症状	測定・観察時刻	フィーズされました。	O	Freeze	2014/12/04 2:39
T	[#9] 体温・インフルエンザ症状	測定・観察時刻	DMがデータビューされました。	O	Review	2015/02/20 6:41
T	[#9] 体温・インフルエンザ症状	測定・観察時刻	データロックされました。	H	Lock	2015/03/16 10:28
T	[#9] 体温・インフルエンザ症状	測定・観察時刻	ユーザ署名が成功しました。	S	ValidESigCredential	2015/04/02 3:42

表7より、「Entered」の後に「EnteredWithChangeCode」というタイプがある一連のアクションを、修正と判断していることがわかる。「EnteredWithChangeCode」は、変更理由を付記して入力するアクションのタイプである。現状のプログラムでは、「Entered」「EnteredEmpty」の2種類のみを入力に関わるタイプと定義し、修正か否かの判断を行っていた。しかし、試験δでは、この2種類に「EnteredWithChangeCode」と「EnteredEmptyWithChangeCode」を加えた4種類が入力に関わるタイプとして存在した。そこで、現状の判断基準に「EnteredWithChangeCode」「EnteredEmptyWithChangeCode」を加え、プログラムを修正した。

この4つのタイプで、入力されたアクションすべてに対応できるかをX社の治験担当者に確認したところ、ほぼすべての治験で対応できることを確認できた。これより、提案手法はほぼすべての治験で適用できるといえる。

5. 修正データの抽出方法の提案

これまでの分析結果から、監査証跡データから修正データを抽出する方法を提案する。

手順1: プログラムの適用

作成したプログラムを監査証跡データに適用し、修正データ候補を抽出する。

手順2: 修正データの分析

手順1で修正データ候補とされた一連のアクションに対して、それぞれ目視による確認を行い、非修正データを除外する。その後、修正データのみで集計し、その結果を用いてデータの誤りの発生傾向などを分

析する。除外の基準は以下の通りである。

- ・空データから始まるもの
- ・明らかにデータの更新と考えられるもの

6. 検証

6.1. 提案プログラムの汎用性

プログラムを適用せずに手動で抽出した場合、修正データの見落としや、誤って修正データとした抽出ミスが含まれる。自動でできる提案手法(以下、自動)においても、プログラム適用後に目視による作業があるため、同様のミスが含まれる可能性がある。そこで、自動で抽出した修正データと、手動で抽出した修正データを比較することで、自動で抽出した修正データの中に、正しい修正データが含まれていることを確認する。調査概要は以下の通りである。

調査対象：試験 α (1 症例)、試験 β (6 症例)、試験 γ (5 症例)、試験 δ (5 症例)

調査項目：自動で抽出した c の修正データの件数、手動で抽出した c の修正データの件数

結果の一部を表 8 に示す。なお、表 8 は試験 β における調査結果である。

表 8. 自動と手動での c の修正データの関係(一部)

		施設 Z			
		Z-1		Z-2	
		手動	自動	手動	自動
1	被験者識別コード				
4	被験者背景				
	飲酒状況				
	高血圧発症時期			1	1
	観察期開始前4週間迄の降圧薬投与の有無				
5	合併症			2	3
	合併症の有無				
	糖尿病の合併				
	所見/診断名			1	
6	臨床検査				
	血液学的検査:実施の有無				
	血液学的検査:採血口				

表 8 より、「手動」と「自動」の列に記載された数字が、それぞれの手法で抽出した c の修正データの数である。よって、この値が違っていった場合、どちらかが修正データを見落とししたか、抽出ミスをしたことになる。そこで、値が違っていったフィールドの一連のアクションを確認し、どちらに見落としや抽出ミスが多かったかを調査した。その結果、調査した全試験で、見落としや抽出ミスは手動で抽出した修正データにのみ発生していたことを確認できた。

6.2. 提案プログラムの有用性

提案プログラムの有用性を示すため、プログラム適用前後のデータで、修正か否かを目視で判断する一連のアクションの数を比較する。その結果の一部を表 9 に示す。

表 9. プログラム適用前後のデータの比較(一部)

試験	施設名	症例名	一連のアクションの数				
			元データ	修正候補	削減率		
					症例単位	施設単位	試験単位
α	V	V-1	4765	488	90%	85%	43%
		V-2	1896	316	83%		
		V-3	1948	419	78%		
		V-4	2745	365	87%		
		V-5	2125	407	81%		
		V-6	2297	304	87%		
		V-7	2745	275	90%		
	W	W-1	2216	409	82%		
		W-2	1607	261	84%		
		W-3	1607	261	84%		

表 9 では、プログラム適用前のデータを元データ、適用後、すなわち手順 1 終了後のデータを修正候補としている。削減率とは、「元データから修正候補を引いた数÷元データの数」であり、この値が大きくなるほど、手順 2 で目視で

判断する一連のアクションの数が減ったことになる。削減率の平均から、一連のアクションの数を 86%削減できたことがわかった。これより、提案プログラムを用いることで、分析者が手動で行う負担が軽減できるといえる。

7. 考察

7.1. 本研究の意義

CRF のデータの誤りを分析することは、治験の質向上に寄与する。しかし、監査証跡データは、時系列順にデータが記録されており、データの誤りを分析することには適していなかった。本研究では、データの誤りを分析することを目的とし、実際の監査証跡データを分析することで、修正データか否かを判断する基準を検討した。その結果、複数回入力されたか否かという点に着目すれば、修正データ候補を抽出できるという基準を見出し、抽出の自動化に成功した。さらに、このうち非修正データとして除外できる 2 つの分類を特定し、修正データを抽出可能とした。

従来では、監査証跡データから修正データを抽出するには、一連のアクションを一つ一つ目視で確認する必要がある、多大な時間と労力がかかっていた。本研究では、検討した判断基準を用いて、修正データ候補を自動抽出するプログラムを作成したことで、分析者が目視で判断を行うデータを大幅に削減でき、作業負担を軽減できた。また、目視での判断時に修正データの抜け漏れが発生するといった、ヒューマンエラーを防ぐこともできると考えられる。

7.2. 監査証跡データの活用

監査証跡データは、薬事規制や実施計画書に従って治験が実施され、その結果が正確に記録されていることを確認するためのデータである。したがって、本来の監査目的以外で、このデータを用いた分析はあまりなされていなかった。しかし、本研究では、より短時間で多くの分析を実施するための修正データの抽出方法を提案したことで、監査証跡データから、データの修正回数や修正理由を把握するといった分析が容易にできるようになる。これより、データの誤りが多い所がわかれば、治験のプロトコルや CRF 等の不備も改善することができる。また、修正件数の多い施設の分析も行うことができると考えられ、治験実施医療機関の評価に使用できると考えられる。

8. 結論と今後の課題

本研究では、監査証跡データ上から修正データを抽出するため、CRF の同じフィールドにデータが複数入力されたか否かという点に着目して、修正データか否かの判断基準を決定した。また、この基準を用いて抽出した修正データ候補を分析し、非修正データとして除外できる 2 つの分類を明らかにした。そして、判断基準による抽出を自動化することで、短時間で実行できる修正データの抽出方法を提案した。さらに、実際に複数の試験に適用することで、提案手法の汎用性を確認した。

今後の課題は、修正データ候補の中に、非修正データが混ざらない判断基準を導出することが考えられる。

参考文献

[1]井上俊宏(1996):「Excel VBA の応用 70 例 Excel95 の機能をフルに活用するためのサンプルマクロ集」