

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

早期臨床試験実施支援体制の整備：ネットワークにおける効率的なデータマネジメントシステムの構築およびオランダの被験者保護法制に関する研究

分担研究者：内田 英二 昭和大学病院臨床試験支援センター長
昭和大学医学部第二薬理学教室教授
F. L. Arnold* 昭和大学病院臨床試験支援センター
江花 莉華* 昭和大学病院臨床試験支援センター

*人材育成対象者

研究要旨：臨床試験データマネジメントシステムであるPromasysを活用すると共に、ネットワーク医療機関の利用者が使用しやすい日本語の手順書を作成した。ネットワーク拠点医療機関でのトレーニングを行い、実際の運用方法を提示した。統一したデータマネジメントシステムを用いて、アジアやヨーロッパの施設とも共同研究が実施できるような体制作りの基盤が形作られつつある。

オランダの「人を対象とする医学研究に関する規則（臨床医学研究（被験者）法）」を日本語に翻訳した。治験審査委員会の質を確保した上で、合理的かつ迅速に審査を行うための制度整備については、取り組むべき課題が数多く残されている。今回概説したオランダの審査体制に学ぶところは多い。早期臨床試験が社会的認知を受け実施できる体制作りが望まれる。

国際共同治験を推進するために国際共同治験推進会議 in Tokyoを開催した。

A. 研究目的

昨年度（平成19年度）は下記を主な目的として活動した：

①ネットワークのデータマネジメントシステムとして採用したPromasysの特徴を明確にする。また、利用者が各自の医療機関でPromasysを臨床試験に用いることができるようにする。

②臨床試験の倫理性の確保のために、Promasysが開発されたオランダでの被験者保護法制関連資料の内容を理解する。

共通のデータマネジメントシステムを利用可能にするためにネットワーク医療機関の利用者が使用しやすい日本語の手順書を段階的に作成し、アジアやヨーロッパの施設とも共同研究が実施できる体制作りを目指した。また、臨床試験の基本となる研究倫理に関する

理解を深めるために、オランダの被験者保護法制関連資料を全訳した。

本年度（平成20年度）は、昨年度の活動をさらに発展させた。本ネットワークのデータマネジメントシステムとして採用したPromasysは下記の特徴を持つ：①米国FDAの電子記録の規制である CFR21 Part 11に適合している。②「Study Life Cycle」の概念に基づいて、臨床試験がどの段階（作成段階、実行段階、解析段階、等）にあるかによって実行処理が規定される。③データベース構築にプログラミングの予備知識が不要である。④ワークシートや症例報告書（CRF）の出力が容易である。⑤アクセス権限の細かい設定ができる。⑥クエリ処理が容易である。⑦データの品質保証が確保できる。⑧多種多様のレポートが出力できる。

グローバルな医薬品開発に早期の段階から参加することは、わが国におけるドラッグラグの解消と科学立国としての世界におけるわが国の立場を確固とするために重要なことである。第I相の試験からProof of Conceptの臨床試験（POC試験）に至る過程を迅速かつ効率よく実施するためには、データの集積速度と信頼性が保証されなければならない。ネットワーク医療機関で得られたデータを迅速に1箇所に集積するためには電子媒体の利用が効率的である。集積されたデータを解析処理し最終報告書を作成するためにも電子的プログラムの利用が効率的である。このことは治験のみならず、各国の研究者同士による国際共同臨床試験の実施に不可欠なことである。

医薬品開発早期の臨床試験では、特に医薬品の安全性の見極めが重要となる。被験者を不必要な危険から保護するためには、研究倫理の理解が研究者に求められる。研究倫理の原則は共通のものであるはずだが、各国の政治・経済・文化の様式は少なからず臨床試験の実施に影響する。他国の「ヒトを対象とする医学研究に関する規則」を理解することは、国際共同試験の実施の基礎となる。

本年度は、昨年度から引き続き、データマネジメント業務とPromasys関連活動、および研究倫理に関する研究を行った。また、国際共同治験を推進するために国際共同治験推進会議 in Tokyoを開催した。

B. 研究方法

1. Promasys関連およびデータマネジメント

1) Promasysの手順書を整備する。

昨年に作成した一部手順書を補完するためにPromasys手順書を全訳し整備する。

2) Promasys利用のためのミーティング・トレーニングを実施する。

3) 昭和大学病院での現在のPromasys使用状

況を整理する。

4) 臨床試験の進捗管理およびローカルデータマネジメントを行う。

2. 研究倫理関連の規制

オランダの被験者保護法制について倫理審査体制を中心に考察する。

3. 国際共同治験推進会議 in Tokyoの開催

産・官・学の研究者が集まり国際共同試験の推進に関する討論を行う。

(倫理面への配慮)

臨床試験データマネジメントシステムであるPromasysへは被験者の個人データを入力することができる。Promasysのサーバーを持つ医療機関が独自に臨床試験を実施する場合にはPromasysに個人情報を入れることは可能である。しかしながら、本データマネジメントシステムをネットワークで使用する場合は、識別コードを入力することで個人情報の匿名化を図る。被験者のイニシャル、住所、等、被験者個人を識別できる情報は取り扱わない。ネットワーク医療機関では識別コードと被験者情報との対応表を作成し、各医療機関の責任の下で個人情報を管理する。被験者のデータは匿名化された形でPromasysデータベースに入力され解析されることを、試験参加の説明同意文書に記載し被験者の同意を得る。

C. 研究結果

1. Promasys関連

1) Promasysの手順書を整備する。

昨年度、プロトコル作成チュートリアル（案）およびデータエントリーチュートリアル（案）を作成した。本年度は、昨年度の手順書を実際の運用に照らし改定した（巻末に添付）。また、企画・立案・実施・解析に至る全ての過程を網羅する解説書を整備した。

巻末に添付する。

2) Promasys利用のためのミーティング・トレーニングを実施する。

ネットワーク医療機関の拠点となる病院で下記のごとく実施した：

①北里東病院Promasysセットアップ（2008年5月30日）

Promasys導入予定施設の一つ、北里東病院にてPromasysのインストールを試みた。北里東病院では、Promasysのサーバーコンポーネントのハウジングは外部業者に委託しており、院内から院外へのアクセスでPromasysを使用することが当初計画されていた。サーバーコンポーネントは、以前よりPromasys社のJos Hennen氏の協力で問題なくインストールが完了されていた。クライアントコンポーネントのインストールにあたり、院内から院外への接続が大変困難であることが判明した。北里東病院の情報管理を担うものの協力があってもかかわらず、最終的にインストールを完了することはできなかった。今後は、院内のLANを介さず、直接外部サーバーに接続する方法を検討するというので、インストールを取り急ぎは延期することとした。

②インターネットを通じたチュートリアル（2008年10月30日）

Promasys導入施設の一つ、大分大学医学部附属病院の須崎友紀氏にチャットソフト・模擬プロトコルを用いて、プロマシスのプロトコル作成・管理、データエントリーの講習を数回に渡って行った。

③細かい運用のデモンストレーション（2008年12月3日）

Promasysのアクセス権限の設定、昭和大学病院での実際の運用などについて説明を行っ

た。

④大分大学医学部附属病院Promasysミーティング（2009年2月25日～27日）

大分大学医学部附属病院にて、三日に渡り下記の業務を実行した。

（1）Promasysを5.1 SP1へアップデート。元のデータベースで不具合が生じていたため、最終的には元のデータベースを空のデータベースで上書きする形となった。不具合の原因は明確にはならなかったが、初回インストールにて何らかのエラーが起きた可能性が高いと考えられる。

（2）Promasysの機能の概要を、大分大学医学部附属病院スタッフに説明した。その後、対象者を絞ってPromasys内のモジュールの機能の全てを詳しく説明した。

（3）大分大学医学部附属病院のPromasysの自動バックアップ、Job Schedulerやアクセス権限等の諸設定の説明を行った。

⑤仁済大学釜山白病院ミーティング（2009年3月6日）

J-CLIPNET参加施設と仁済大学釜山白病院間で共同研究が行われた場合等、Promasysをグローバル臨床試験で使用する際にどういった課題があるかについて、ディスカッションを行った。Promasysを多施設で使用する場合、大きく分けて次の二通りの方法がある：

（1）シングルサーバー：一つの場所にPromasysのサーバーコンポーネントをインストールし、全ての施設のクライアントで一つのサーバーにアクセスする。Promasysのライセンスが一つあれば良いため、コスト削減にはなるものの、各病院内の情報管理上のセキュリティの設定を考慮しなければならないこと、アクセス権限の設定が厳格に行われなければいけない点等、operationalにするにあた

って複雑な問題がある。こういった運用をする場合には、各施設にサーバーへアクセスするために別回線を設けることが、feasibilityの点からも、セキュリティの点からも最良な手法だということ意見が合致した。

(2) マルチサーバー：各施設でPromasysのサーバーコンポーネントを設け、施設間の情報交換（データベースデザインや被験者のリクルート状況等）には、Promasysのエクスポート機能やJob Scheduler機能を駆使する。Promasysの全機能をフルに活用できる他、セキュリティ上最も安全な手法ではあるが、各施設においてPromasys（のサーバーコンポーネント）がインストールされていることが大前提であるため、費用面での負担が大きいことが判明した。

(3) 昭和大学病院での現在のPromasys使用状況を整理する。

医学研究6件において、Promasysを用いた諸管理（CRF作成～被験者登録～データ入力）を行っている。作成したデータベースを元に出したワークシートを利用してCRCがVisit対応の際に必要なデータを収集した。ワークシートを用いて収集したデータを入力し症例報告書を作成した。なお、データ入力は「ダブルエントリー」で行い、二人の入力者が同じ内容を入力しなければ警告が表示されることによってデータの品質を確保した。研究データが入力された患者数は、現在30以上である。現在2名のデータマネージャーが使用している。今後医師、CRCにまで使用を広げることにより、業務効率改善およびデータの品質向上といった本来の目的に達成できると考えられる。

治験においては、現在まで十数件においてCRF（ワークシート）作成にPromasysを使用している。最良なフォーマットについては常に

実務者と協議を行っており、徐々にではあるが、全治験間で統一されたフォーマットに近づいている。ワークシートの作成に要する時間は、Promasys導入直後に比べ、短縮されているのが印象である。同時に、院内でワークシートを自主作成することに違和感を持つ依頼者もあり、比較的些細な事柄の調整に時間を費やさざるを得ない現状がある。

(4) 臨床試験の進捗管理およびローカルデータマネージメントを行う。

昭和大学病院で実施中の医学研究の進捗管理およびローカルデータマネージメントを行った。具体的な業務の要点は以下に示した。

- ・ 試験参加への同意の有無の確認および同意書の保管
- ・ 適格性の確認および確実な症例登録
- ・ 適切な時期にデータを収集するための被験者の来院スケジュール管理として、来院日を確認してCRCに連絡し、必要な時期に調査及びデータの収集
- ・ Promasys および依頼者提供のEDCシステムへのタイムリーなデータ入力
- ・ データのチェックと修正、クエリへの回答

2. 研究倫理関連の規制

オランダの被験者保護法制について倫理審査体制を中心に考察した。また、「人を対象とする医学研究に関する規則（臨床医学研究（被験者）法）」を和訳した。後者は昨年度の本報告書に粗訳として掲げたが、本法に規定される「人を対象とする研究についての中央委員会」（CCMO : De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek）の公式英文ホームページに掲載されたオランダ政府公認のものではない非公式英訳から、CCMOのExecutive DirectorであるMarcel Kenter博士の了承を得て日本語に訳し表したものである。翻訳にあ

たつては、日本国オランダ王国大使館科学技術部経済担当官Rob Stroeks氏、東京大学大学院博士課程Frank L. Arnold氏により、オランダ語による原本を対照として訳文についての助言を得た。

オランダの被験者保護法制は、日本の治験制度とは立法理念が逆転していると考えられると理解しやすい。日本の治験の法制度は、新薬承認申請のための資料収集を目的とする臨床試験にのみ適用され、報告・手順書等の書面による管理運営的な規定が大部分を占める、薬事法に基づく製造販売業者管理規則である。小児や同意能力を欠く人などの弱者に対する保護規定、治験審査委員会の質保証など倫理的側面の規範は、その多くが運用通知に委ねられている。それでいて、弱者を対象とする臨床薬理試験などは実施が困難な実情にある。これに対しオランダの被験者保護法は、小児や同意能力を欠く人など弱者の保護が法律の最も重要な柱となっており、その適用範囲は、医薬品を使う臨床試験に限定されず、医学領域であれば心理学や行動科学も含む、広範な臨床研究に適用される。1998年の立法以前から活動していたCCMOは、個々の「医学研究倫理委員会」を承認し、種々の指針を発行する権限を本法により法的に位置づけられた。すなわち、オランダ被験者保護法制は、弱者保護と倫理審査体制の充実を柱とした法体系となっている。本法の一部に医薬品臨床試験についての規定があり、その下位法令としてGCP規則がある。

CCMOは医学研究倫理委員会委員の専門性の要件についての指令を2007年2月8日公布、同6月1日施行している。被験者保護法ではCCMOが倫理委員会を承認することとされているが、その承認における委員の専門性についての基準は同法では「委員会の委員には、1名以上の医師、および、法律、研究の方法論、倫理の

分野の有識者、並びに特に被験者の観点から研究実施計画書を調査する者が含まなければならない。医薬品を用いる臨床試験の審査においては、薬学及び臨床薬理学の分野の有識者が含まなければならない。」とされている。

指令では、すべての委員に共通する要件は「独立性」であること、また、すべての委員が何らかの1つの専門領域を代表すべきことを示した上、その専門性については指令の付属文書で解説している。委員は当該専門性の保証と守秘の宣言を記した文書を履歴書とともにCCMOに提出する。

医学研究倫理委員会の質は、委員を採用する、委員会を承認する時点で、ある程度保証されているといえるが、2002年に刊行された倫理審査マニュアルは、外部的・内部的質保証の方法について説明している。その基本的な考え方は、倫理委員会の質は規制への適合の度合いのみならず、重要な課題に独立性を持って取り組む姿勢に依拠しており、委員が専門的観点から意見を述べることの重要性のみならず、真剣な討議によって十分な情報交換を行った上での集団としての意見の構成が重要である、とした上、外部的方針、内部的方針、の双方から質を確保すべきである、としている。

EU臨床試験指令では、多施設共同臨床試験を1加盟国につき1つの倫理委員会の審査で承認できるように法整備をすべきことを加盟国に命じた。これに対応して、EUにおける倫理委員会への申請資料についてのガイドラインでは、提出すべき種々の資料につき定めた中で、各施設における実施可能性を示す資料を添付することとし、倫理委員会は施設長等責任者の書面に基いて人材・設備等についての質を評価し意見を述べるものとしている。オランダではこれを受けて、以下の、CCMO指

令及び指令の注釈文書を発行した。

①CCMO外部審査指令「多施設研究の審査及び単一施設研究の外部審査の手順に係る、人を対象とする研究中央委員会指令」（人を対象とする生物医学研究に関する法律第24条に基づく）（2004年3月1日発効）

②多施設研究の審査及び単一施設研究の外部審査の手順に関する注釈
詳細は添付を参照されたい。

3. 国際共同治験推進会議in Tokyoの開催

平成21年2月7日（土）に昭和大学上條講堂に於いて標記会議を開催した。出席者は約400名であった。国際共同治験の推進が叫ばれているものの、文化・医療環境・実施手順の相違、など日本の現場では戸惑いがある。プロトコル作成やその前段階からの双方向性の参画が確立しておらず、治験に関わるプロフェッショナルの相互交流・育成、種々の相違に対する認識・理解も不十分な状況にある。初心と理想を再確認し国際共同治験の推進に寄与する討論を目的として本会議を企画した。抄録集を巻末に添付する。会議の詳細は後日公表する予定である。

D. 考察

早期臨床試験をネットワークで対応するためには、統一したデータマネジメントシステムが不可欠である。Promasysはオランダライデン大学CHDR (Centre for Human Drug Research) で過去20年前から開発されているものであり、現在も進化している。Promasysの上位機能のうち、現在カスタムフォームはフルに活用しており、CRF出力方式をactivity・parameter単位で微調整できるよう、幾つかの簡単なコマンド (activityやparameterのdescriptionにて設定する) をプログラミングしている。このフォーマットは、TYPESIXの呼称で、大分

大学医学部付属病院総合臨床研究センターにも提供している。その他の上位機能で今後使用予定なのがJob Schedulerを用いた各種レポートの自動配信である。

Promasysを用いることで、業務効率改善、データの品質向上などが可能になると期待する。従来のやり方では分業化が進むにつれて、同じ職場の人間であるにもかかわらず相互の情報共有に支障がでる現象が指摘されている。Promasysは臨床試験業務を広くサポートしているので、医師、CRC、QA、DMがそれぞれお互いの業務進捗を確認することができ、チームによる臨床試験の遂行に寄与できる。今後、各施設からの質問・疑問等を集積し、それらに対応できる内容を手順書に反映していく予定である。韓国の6大学病院の臨床試験施設にも導入されており、韓国との共同試験も具体化されつつある。

日本では、2008年10月のGCP省令改正によって、治験審査委員会による審査を、施設長の判断で外部施設に委ねることを可能にするるとともに、治験審査委員会についての情報（手順書・議事録）の公開を規定した。また、審査管理課からの「依頼」として、治験審査委員会の情報を医薬品医療機器総合機構に登録するよう通知した。これらは、ここ5年前後の間集中的に議論された、「多施設共同臨床試験におけるセントラルIRBを可能にする体制」への要望、またそれよりさらに長く議論されてきた、「国内に存在する治験審査委員会の数さえわからない状況を改善するための委員会登録制度の導入」への要望に対応したものである。しかしながら、治験審査委員会の質を確保した上で、合理的かつ迅速に審査を行うための制度整備については、取り組むべき課題が数多く残されている。今回概説したオランダの審査体制に学ぶところは多い。そこから伺えることは臨床試験の必要性に対する

社会的認知の高さである。早期の臨床試験は、どちらかと言えば治療的ではなく非治療的研究に分類される。社会のヒトが、開発医薬品の有効性を多くは期待できない早期臨床試験の意義を理解し、協力して参加してくれる環境づくりが必要なことではないかと考える。

(参考文献)

1) 内田直樹、内田英二(訳)．オランダ王国におけるMedical Ethical Reviewシステムの発展に関する報告．臨床評価 30: 397-405, 2003.

2) オランダ中央委員会 (CCMO) ホームページ<http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=1&taal=1>

E. 結論

臨床試験データマネジメントシステムであるPromasysを活用すると共に、ネットワーク医療機関の利用者が使用しやすい日本語の手順書を作成した。ネットワーク拠点医療機関でのトレーニングを行い、実際の運用方法を提示した。統一したデータマネジメントシステムを用いて、アジアやヨーロッパの施設とも共同研究が実施できるような体制作りの基盤が形作られつつある。

オランダの「人を対象とする医学研究に関する規則(臨床医学研究(被験者)法)」を日本語に翻訳した。早期臨床試験が社会的認知を受け実施できる体制作りが望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 内田英二．臨床研究(試験)と倫理的諸問題．小児外科40(10)：1161-1166、2008

2. 大橋京一、内田英二、熊谷雄治、野本正弘、稲野彰洋、森本卓哉、笹栗俊之、栗原千絵子．J-CLIPNET欧州視察事業に関する報告．臨床評価35(3)：451-485、2008
3. 内田英二、栗原千絵子．オランダの被験者保護法制について：倫理審査体制を中心に．臨床評価36(2)：367-374、2008
4. 内田英二、栗原千絵子．人を対象とする医学研究に関する規則(臨床医学研究(被験者)法)訳．臨床評価36(2)：375-388、2008
5. 川村芳江、内田英二．各医療機関における国際共同治験の取り組み：国際共同治験の推進と考慮すべき点．PHARM STAGE 8 (9)：18-23、2008
6. 内田英二．ICHでのエスニックディファレンスの議論の歴史．YAKUGAKU ZASSHI 129(2)：213-221、2009
7. 内田英二、内田直樹．グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究：早期臨床試験実施支援体制の整備：ネットワークにおける効率的なデータマネジメントシステムの構築およびオランダの被験者保護法制に関する研究．平成19年度 厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究 平成19年度 総括・分担研究報告書：169-318、2008

2. 学会発表

1. 内田英二．W3「研究審査委員会委員の教育」：臨床研究審査を考える会の活動について．第29回日本臨床薬理学会年会(東京、2008、12)
2. Frank L Arnold．How to accelerate regional collaborative development: Current Status of Local Data Management at Showa University Hospital and Potential Use in the Execution of Global Clinical Trials.

- 4th Korea-Japan Joint Symposium of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008 (Seoul, Korea, 2008, 11)
3. Frank L Arnold, 草間真紀子、小野俊介、杉山雄一. 三極における医薬品承認用量の多様性の分析. 国際共同治験推進会議 in Tokyo (東京、2009, 2)
 4. 内田英二. 「国際共同臨床試験における1プロトコル2サイト試験～日蘭の架け橋としてとしてのCRCの役割～」. 第2回CRCのための臨床研究セミナー (福岡、2008, 9)
 5. Uchida E. IRB regulations regarding clinical trials in Japan. International Course on Research Ethics (Nagasaki, 2008, 7)
 6. 小島章嗣、日比野文代、久保由美子、神崎節子、蔵咲枝、内倉健、Frank L. Arnold、江花莉華、中村朋子、川村芳江、内田英二. 入院治験におけるコーディネートを考える～病棟薬剤師との連携を通して～. 第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2008 in 金沢 (石川、2008, 10)
 7. 内田英二. 治験実施計画書、説明文書の読み方と症例報告書の書き方. 平成20年度日本看護協会「治験コーディネータ養成研修」(東京、2008, 9)
 8. Uchida E. The value of studying Japanese subjects in Japan. Roche & Chugai Clinical Pharmacology Joint Meeting (Tokyo, 2008, 11)
 9. 内田英二. “Globalな医薬品開発に際しての日本の役割 (J-Clipnetが目指すもの)”. EFPIA技術委員会 (東京、2008, 12)
 10. 内田英二. 研究倫理と臨床研究に関する倫理指針. 昭和大学病院研究倫理講習会 (東京、2008、11、12、2009、1、2、3)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)**
- 1.特許取得
なし
 - 2.実用新案登録
なし
 - 3.その他
なし

プロトコル作成チュートリアル（案）

0.6 版、2008 年 6 月 10 日作成

目次

0	序文	1
1	プロトコルの作成	3
1.1	プロトコルの新規作成	4
1.2	プロトコルの特性を設定	6
1.3	エクササイズ①	7
1.4	プロトコルのオプション	9
1.4.1	「General Administration」の「Protocol」タブで編集できる内容	9
1.4.2	「Study Definition」の「Characteristics」タブで編集できる内容	10
1.4.3	イニシャルの設定方法	11
2	Timetable作成の準備	13
2.1	処置(「Treatment」)の定義	14
2.2	エクササイズ②	15
2.3	検査・行動(Activities)の定義	16
2.4	エクササイズ③	17
2.5	評価項目・検査項目(Parameters)の定義	19
2.6	エクササイズ④	22
2.7	検査測定値の基準値(limits)の定義	24
2.8	エクササイズ⑤	27
2.9	評価項目定義のオプション	28
2.9.1	「Study Definition」の「Treatments」タブで編集できる内容	28
2.9.2	「Study Definition」の「Activities」タブで編集できる内容	28
2.9.3	「Study Definition」の「Parameters」タブで編集できる内容	29
2.9.4	「Study Definition」の「Limits」タブで編集できる内容	30
2.9.4.1	「Edit expression for Limit」ウィンドウで編集できる内容	30
3	Timetableの作成方法	31
3.1	Timetableの定義	32
3.2	Time pointsの設定	33
3.3	Measurementsの設定	34
3.4	Scheduleの設定	36
3.5	Treatmentsの設定	37
3.6	エクササイズ⑥	38
3.6.1	Timetable新規作成	38
3.6.2	Time pointsの設定	39
3.6.3	Measurementsの設定	41
3.6.3.1	コピーの手順	44
3.7	Timetable作成のオプション	45
3.7.1	「Timetables」の「Timetables」タブで編集できる内容	45
3.7.2	「Timetables」の「Timepoints」タブで編集できる内容	45
3.7.3	「Timetables」の「Measurements」タブで編集できる内容	46
3.7.4	「Timetables」の「Schedule」タブで編集できる内容	46
4	実施(Execution)への移行	47
4.1	DefinitionからApprovalへの移行	47
4.2	ApprovalからDefinitionへの移行	49
4.3	ApprovalからExecutionへの移行	50

0 序文

本チュートリアルでは、Promasys®でのプロトコルの作成方法を、エクササイズを用いて説明します。本チュートリアルの基本をマスターすることで、臨床試験実施計画書に沿ったPromasys®のデータベース（プロトコル）作成が行えるようになります。

プロトコル作成の手順は、大きく分けて2ステップからなります。初めに、プロトコルの基本情報やプロトコルに含まれる検査項目 (Activities 及び Parameters) や基準値等の定義。次に、それらを使用して臨床試験実施の流れ、いつ、どの検査を行うか等を定義していきます。後者を、Promasys®では Timetables（時間割表の様なもの）と呼びます。

Activities

Promasys®でいう Activities は、現場のスタッフが実施する検査や行動のことです。例えば、Activity「採血血液学 (BsHem)」は、「血液学的検査用の採血を行ってください」、Activity「QOL 問診」は、「患者の QOL を調査してください」という風に、現場の人（看護師、CRC、医師）が被験者に対して行うこと・確認することです。

Parameters

Activities では「行うこと」を定義するのに対して、Parameters では「収集するデータ」を定義します。例えば、上記の Activity「採血血液学」では、Parameters としてヘモグロビン (HemHb)、赤血球数 (HemRBC) 等が考えられます。Activity「QOL 問診」では、Parameters として「現在の活動能力」を 1 から 10 までの数値で表したものが考えられます。

Timetable

上で述べた Activities 及び Parameters は、プロトコルの「部品」にすぎません。いつ実施されなければいけないのかの情報がない限り、あまり意味を成しません。各 Activity がいつ行われるか、そして各 Activity でどの Parameters を収集するのかを定義するのが、Timetables です。例えば：

治験薬投与から 3.00 時間後に Activity「採血生化」を行い、採取した血液サンプルから Parameters「Creatinin」及び「Bilirubin」を測定する

あるいは

治験薬投与の 1.00 時間前に Activity「バイタル (BPHR)」において Parameters「収縮期血圧 (BPSys)」、「拡張期血圧 (BPDias)」、及び「心拍数 (HR)」を測定する

といった感じに Timetable を組み立てていきます。各 Parameter は必ず Activity に関連付けられ、各 Activity は必ず Timetable でいつ行われるかが定められています。各 Activity・Parameter を一回定義してしまえば Timetable 内は勿論、同プロトコルの他の Timetable や、

他のプロトコルへコピー等して繰り返し使えるのがこの構成の最大のメリットです。

本チュートリアルのは、**Timetable** 作成の基礎をマスターして頂くことです。**Timetable** を作るのに最低限必要なものは全て網羅しています。その他のオプションに関しては、初心者にもっとも使いやすい（筆者の勝手な判断ですが）と思われるものを説明しています。

1 プロトコルの作成

パソコン上でファイルを格納するためにはまずフォルダを作成しなければいけないように、Promasys®では評価項目、実施スケジュール等を格納するためにまずプロトコルを作成(定義)しなければいけません。

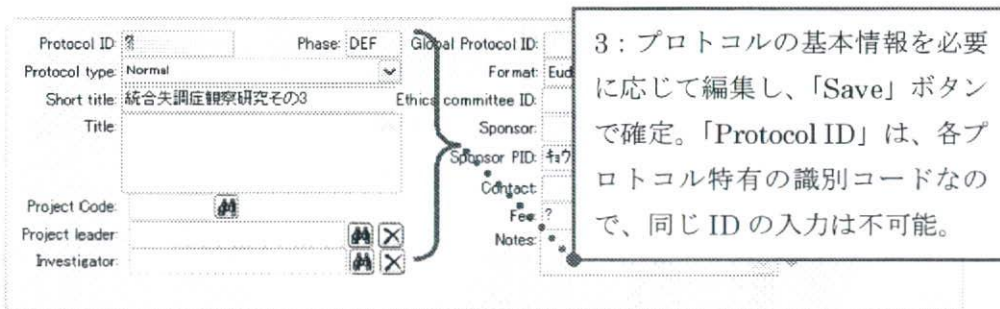
プロトコルを定義する段階で、そのプロトコルの様々な属性を設定します。試験の種類から被験者数まで、詳細な定義が可能ですが、そのほとんどの目的は情報提供のみで、システム的にプロトコル内の他のものに影響するのはほんの一部です。例えば、この段階で被験者数を 10 と設定したからといって、11 人目が登録できないということはありません。

影響がないからといって、適当に入力すれば良いというわけでもありません。担当するプロトコルが多くなると、例えばどのプロトコルがクロスオーバーだったか忘れがちです。プロトコルを開かずに画面上でそれらが確認できるというのは効率の面から非常に望ましいことです。

他のプロトコルを雛形 (template) として用い、新規のプロトコルを作成する場合、上記ステップ 2 が下図の通り変わります。過去に実施した試験と類似のプロトコルを作成する場合等に、作成の時間が大幅に短縮できます：

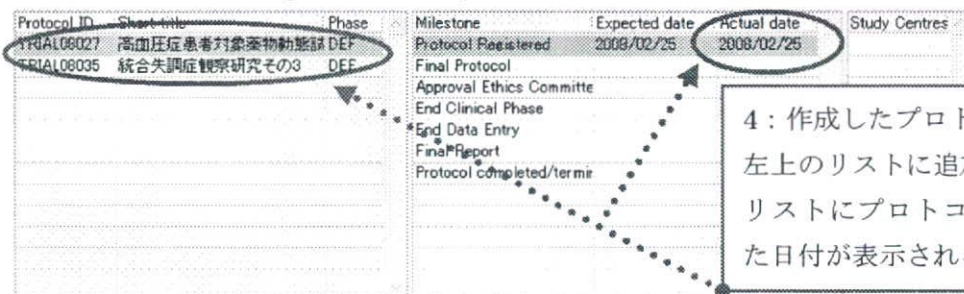


2：表示されるサブウィンドウで雛形として用いるプロトコルを選択し、「Use as Template」ボタンをクリック。



3：プロトコルの基本情報を必要に応じて編集し、「Save」ボタンで確定。「Protocol ID」は、各プロトコル特有の識別コードなので、同じ ID の入力是不可能。

プロトコルがリストに追加されています：



4：作成したプロトコルは、画面左上のリストに追加され、中央のリストにプロトコルが登録された日付が表示される。

1.2 プロトコルの特性を設定



次に、「Study Definition」モジュールの「Characteristics」タブで、プロトコルの特性（試験の種類、被験者数等）を入力していきます。

1: 「Study Definition」モジュールの「Characteristics」タブで、画面右下 Update をクリック。


Protocol ID	Short title	Phase
TRIAL08027	高血圧症患者対象薬物動態試験	DEF
TRIAL08035	統合失調症観察研究その3	DEF

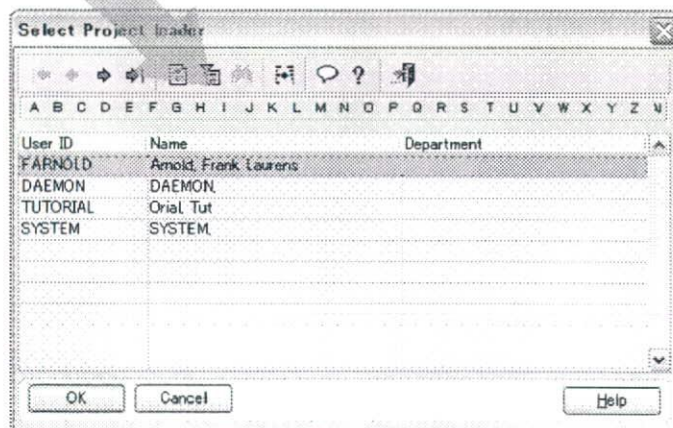
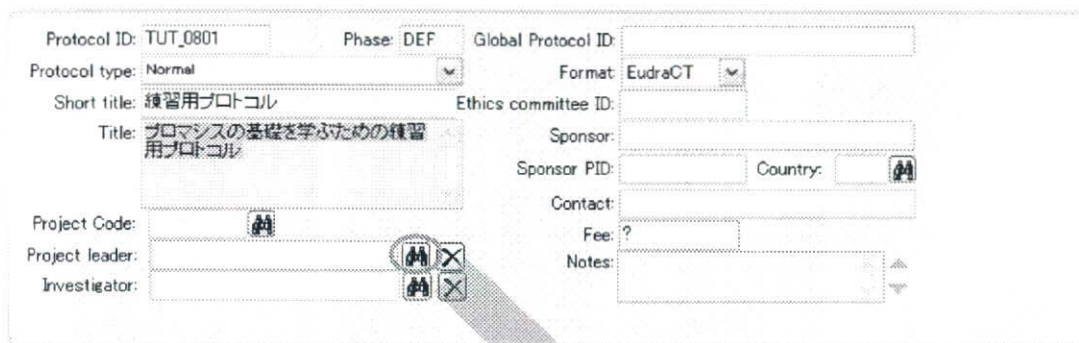
2: 試験の盲検性、クロスオーバー試験の有無、対照薬の有無など、プロトコルの特徴を設定。

3: 「Save」ボタンをクリックして編集内容を確定。

1.3 エクササイズ①

実際の運用ではテンプレートを用いることが多いと思われませんが、Promasys の仕組みの理解を深める目的で、本エクササイズでは一からプロトコルを作成します。

 「General Administration」モジュールの「Protocols」タブを選択し、「Add」ボタンをクリックし、表示されるサブウィンドウで「No template」をクリックします。「Protocol ID」欄に「TUT_0801」と入力して下さい。「Protocol ID」は、そのプロトコルの識別コードで、半角英数字 15 字まで入力可能です。「Short Title」欄に「練習用プロトコル」と入力し、「Title」欄に「プロマシスの基礎を学ぶための練習用プロトコル」等（入力内容は適当に）を入力し、「Save」をクリックします。



User ID	Name	Department
FARNOLD	Arnold, Frank Laurens	
DAEMON	DAEMON	
TUTORIAL	Oriol Tut	
SYSTEM	SYSTEM	

1.1 及び 1.4.1 の説明を参考にしながら、CRC メイン担当、責任医師、依頼者名、モニター又は担当者名、その他の情報等を入力してみてください（練習ですので、入力内容は適当で）。

「Project leader」及び「Investigator」入力欄への直接入力はできません。入力欄の隣の双眼鏡アイコンをクリックして、展開するサブウィンドウから該当スタッフを選択してください。



プロトコルのもう少し細かい内容を定義します。「Study Definition」モジュールの「Characteristics」タブをクリックし、リストから「TUT_0801」を選択します。ウィンドウの下半分に、プロトコルの特性が表示されています。「Update」をクリックして、編集を行います。「Study Type」(試験の種類)を「Double-blind」(二重盲検)に、「Time scale」をデフォルトのまま(Hours)に、「#Subjects」(被験者数)を12に設定します。更に、「Comparator controlled」(対照薬あり)及び「Randomized」(ランダム割付あり)にチェックを入れ、「Dual enter screening values」のチェックを外し、「Save」をクリックします。

The screenshot shows the 'Study Definition' window with the following settings:

- Protocol ID: TUT_0801
- Phase: DEF
- Study type: Double-blind, Single-blind, Open
- Time scale: Hours, Days, Weeks
- Washout: 0
- #Subjects: 0
- Compliance: Cross Over, Comparator controlled, Randomized, Treatments list external
- Default initials: [text box]
- Replace Character: [text box]
- Initials Case: No conversion
- Compliance: Refuse screening in APP, Dual enter screening values
- Notes: [text area]

イニシャルの設定は、1.4.3の手順に沿って「名」、「姓」の順番、そして間に「-」(ハイフン)を打つように設定してみてください。「Washout」や「#Subjects」も適当に入力してみてください。

1.4 プロトコルのオプション

プロトコルを作成する際に設定できる様々なオプションを下記にて解説します。



1.4.1 「General Administration」の「Protocol」タブで編集できる内容

Protocol ID : プロトコルの識別コード。プロトコル特有のコードでなければなりません (二つのプロトコルに同じ Protocol ID は設定できません)。

Protocol type : 「Normal」、「Active Template」と「Inactive template」から選択が可能。通常、実施の目的でプロトコルを作成する場合は、「Normal」を選択します。他のプロトコルの雛形を作成する場合は、「Active Template」、「Inactive template」の何れかを選択します。プロトコルが「Inactive template」に設定されている場合、プロトコルを雛形として用いることができません。一般的に、作成中の段階では「Inactive template」として定義し、完成時に（「Update」ボタンを用いて）「Active Template」に変更します。こうすることで、未完成のテンプレートがプロトコルの作成に用いられることを防ぎます。

Short title : プロトコルの課題名を略したものを入力します。半角 40 字まで入力が可能です (全角だと 20 字以下)。

Title : プロトコルの課題名を入力します。

Project Code : 「General Administration」モジュールの「Projects」タブでプロジェクトを定義している場合、本プロトコルをどのプロジェクトと関連付けるかこちらで設定できます。

Project leader : Promasys®に登録されているユーザーを Project leader (例えば CRC のメイン担当) に指定できます。

Investigator : Promasys®に登録されているユーザーを Investigator (試験責任医師) に指定できます。

Global Protocol ID 及び Format : プロトコルが EudraCT の臨床試験データベースに登録されている場合、その ID 番号。

Ethics committee ID : IRB 又は倫理委員会で用いられる本プロトコルの識別 ID があれば、こちらに入力します。

Sponsor : スポンサー、試験依頼者・研究会の名称。

Sponsor PID : スポンサー、試験依頼者・研究会で用いられている本プロトコルの識別 ID。

Country : スポンサー、試験依頼者・研究会の所在地。

Contact : スポンサー、試験依頼者・研究会の窓口 (担当者)。

Fee : スポンサー、試験依頼者・研究会 (研究助成金含む) より支払われる金額。

Notes : プロトコルに付されている Notes (コメント、メモ書きのようなもの) をこちらで確認できます。Notes の編集はこちらでは行えません。