

見直そう国際共同治験のあり方と方向性、臨床
評価 37:378-470, 2008

年 12 月 3 日、横浜

2. 学会発表

[1] 大橋京一、熊谷雄治：Global Studyでの臨床
薬理学の貢献、第30回日本臨床薬理学会、2009
年12月3日、横浜

[2] 森本卓哉,山下伸二,今井浩光,須崎友紀,稲野
彰洋,佐藤雄己,伊東弘樹,富樫一天,牟田口国則,
野口隆之,杉山雄一,大橋京一: マイクロドーズ
(MD) 試験の実施体制の確立と候補化合物を
効率的に評価するカセットマイクロドーズ
(CMD) 手法の開発について、第 30 回日本臨
床薬理学会、2009 年 12 月 3 日、横浜

[3]須崎友紀,森本卓哉,今井浩光,上村尚人,稲野彰
洋,森田元,島田英明,野口隆之,大橋京一: 大学
病院における早期臨床試験のプロジェクトマ
ネジメント導入の試み、第 30 回日本臨床薬理
学会、2009 年 12 月 3 日、横浜

[4]森本卓哉, 時松一成, 須崎友紀, 今井浩光, 大
山哲司, 野口隆之, 門田淳一, 大橋京一: 大学
病院における早期臨床試験施設と地域ネット
ワークを活用した患者対象第 I 相試験の取り
組み、第 30 回日本臨床薬理学会、2009 年 12
月 3 日、横浜

[5]氏原淳, 渡邊達也, 熊倉理恵, 鈴木幸男, 山田
好則, 伊東弘樹, 荒尾和由, 小野優子, 森本卓
哉, 大橋京一: 多施設共同利用が可能な臨床研
究支援システムの構築、第 30 回日本臨床薬理
学会、2009 年 12 月 3 日、横浜

[6]小手川勤, 堤喜美子, 倉成正恵, 今井浩光, 岩
男美幸, 大橋京一: トリアゾラムの薬物動態お
よび薬効に及ぼすフルボキサミンあるいはミ
ルナシプランの影響、第 30 回日本臨床薬理学
会、2009 年 12 月 3 日、横浜

[7]今井浩光, 森本卓哉, 須崎友紀, 今永淳子, 吉
里恒昭, 森田元, 森田美咲, 小手川勤, 堤喜美
子, 豊田恭子, 松本研二, 大橋京一: トリアゾラ
ムの薬物動態及び薬効に及ぼす CYP3A5 遺伝
子多型の影響、第 30 回日本臨床薬理学会、2009

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

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説明文書に関する研究

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

研究協力者：内田 直樹

昭和大学医学部第二薬理学教室 教授

F. L. Arnold*

昭和大学医学部第二薬理学教室 講師

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：1. データマネジメントシステムPromasysを臨床試験および治験の実施に活用した。①Promasysによりデータベースを構築し、ワークシートやCRFの作成を行った。②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実施した。③Promasysをバージョン6.0へアップデートし、新しい機能を獲得した。④各施設がPromasysを使いこなすために必要なマニュアルの和訳を整備した。⑤データマネジメントシステムを理解するために、Promasysとオープンソースで無償提供されているOpenClinica（サービスは米Akaza社より有償提供）の機能を比較した。以上のことから、臨床試験における情報収集とデータの整理や出力に関して、Promasysは有用なシステムであることが明らかとなった。

2. 臨床試験の被験者に対する説明文書が数十ページにもおよぶ現状がある。日本における説明文書の改善を模索するために、オランダ国の倫理委員会が設置した説明文書作業部会が作成した中央倫理委員会への勧告内容を検討した。作業部会は5つの改善点と対策を中央倫理委員会に提出し、責任医師・臨床試験プロフェッショナルの教育課程に、良い説明文書の書き方にも時間を割くべきだと結論づけた。臨床試験に参加する被験者が十分内容を理解できる説明文書の作成が必要である。

A. 研究目的

本ネットワークのデータマネジメントシステムである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。

本年度（平成21年度）は、実際の臨床試験のデータ収集・処理にPromasysを活用した。また、データマネジメントシステムの長所と短

所を検討し整理した。さらに、データの源である臨床試験の参加者に臨床試験の内容を理解してもらうための説明文書の改善点を模索した。

B. 研究方法

1. データマネジメントシステムの活用

- 1) Promasysによりデータベースを構築し、ワークシートおよびCRFの作成を行った。
- 2) 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実施した。
- 3) Promasysのバージョンアップ (v.6.0) を行い新しい機能を獲得した。
- 4) 各施設がPromasysを使いこなすために必要なマニュアルの和訳を整備した。
- 5) PromasysとOpenClinicaの二つのデータベースシステムに関して、各パッケージの利点、問題点を探索し、医療機関での運用を想定した場合、データベースビルド、データ入力、データ管理におけるそれぞれの長所と短所について検討した。

2. 説明文書の改善

オランダのMREC(Medical Research Ethics Committee)委員長会議において設立された被験者説明文書作業部会 (PIF-WG : Patient Information Form Working Group) のオランダ政府中央倫理委員会 (CCMO) への勧告書を検討した。

(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. データマネジメントシステムの活用

- 1) Promasysによりデータベースを構築しワークシートおよびCRFの作成を行った。

昭和大学病院で実施中の医学研究5件および治験20件のプロトコルを用いて、Promasysでデータベースを作成し、ワークシートの出力を行った。医学研究5件については、CRFおよび解析用データの出力も行った。また、DM担当の立場から当院のLDMにおけるPromasysの使用状況および導入結果について検討し「昭和大学病院におけるPromasys®を用いたローカルデータマネジメント業務の現状」の演題で第30回日本臨床薬理学会(横浜、2009, 12)にて発表を行った(添付資料1)。

- 2) 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実施した。

昭和大学病院で実施中の臨床研究の進捗管理およびローカルデータマネジメントとして以下の業務を行った。

- 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を管理して、来院日を確認してCRCに連絡し必要な時期に調査およびデータの収集
- 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

3) Promasysのバージョンアップ (v6.0) を
行い新しい機能を獲得した。

アップデートにより、下記の機能が追加さ
れた。

- eCRF が正式にサポートされた。デスクト
ップに eCRF へのショートカットアイコンを
設けることが可能になり、Promasys のインター
フェースを介さないで直接データ入力を開
始できるようになった。

- 匿名患者のエンロールが可能になった。こ
れにより、Promasys の Subjects データベ
ースに被験者を事前に登録しなくても、患者の
登録、データ入力が可能となった。尚、登録
段階で生年月日、性別は指定可能である。

- エンロール時に、オケージョンをまとめて
オープンできるようになった。これにより、
エンロール関連の作業は全て Data Entry >>
Enlistments タブから行えるようになり、5.1
まで健在だったエンロールの煩雑さが大幅に
解消された。

- パラメーターを他のプロトコルからコピー
するとき、グループやコードリストの定義も
併せてコピーできるようになった。

昭和大学臨床試験支援センター以外の

Promasysのアップデートに関しては、現在調
整中であるが、来年度初期には実現されると
考える。

4) 各施設がPromasysを使いこなすために必
要なマニュアルの和訳を整備した。

平成20年度に作成したPromasys 5.0のマニ
ュアル粗訳をたたき台に、Promasys社の協力
を経て、ヘルプファイルの日本語化に取り組
んだ。現時点ではコンセプト (部分)、シス
テム要件 (部分)、インターフェース (全)、

ReferenceのGeneral Administration (全)、
ReferenceのStudy Definition (全)、Reference
のTimetable (全) を和訳しており、ヘルプフ
ァイルとして出力してある (Promasys操作中
に呼び出しが可能)。引き続き、Referenceの
章の翻訳を最優先に、ヘルプファイルの日本
語化に取り組んでいく。

5) 他のデータマネジメントシステムである

OpenClinicaとの機能面での比較を行った。

Promasys及びOpenClinica両システムの医
療機関でのデータマネジメント (主に臨床試
験) における、データベースビルド、デー
タ入力、データ管理に関してそれぞれの長所と
短所について検討した。二つのダミープロト
コルを用いた両システムの機能面での比較を
行った。両システムとも、データベースを作
成できる、データの入力ができる、の2側面
においては、手順の違いはあるものの最終的
には同様の結果が得られる。データベースの更
新においては、Promasysがデータベースを直
接更新するシステムであるのに対し、

OpenClinicaはExcel2003を用いてデータベ
ースの内容を定義し、そのファイルをサーバ
ーにアップロードすることでデータベースが
生成・更新される。このため、OpenClinica
ではデータベースビルドに要する時間が多く
なる場合が考えられる。また、OpenClinica
でデータベースビルドをするには、ある程度
プログラミング知識が必要になってくる。米
Akaza社がOpenClinica Enterpriseと称して
ユーザーに対して有償のサポートを提供して
いるが、これを利用すると費用面がPromasys
の一般的なライセンス以上になる。また、
Promasys社と異なり、Akaza社はオンサイ
トトレーニングを提供しておらず日本語でサ
ポートが受けられない。結果の詳細を巻末に添
付する (添付資料2)。

2. 説明文書の改善

オランダのMREC委員長会議において設立されたPIF-WGは、説明文書をより分かりやすくするために調査を行い、以下の問題点と改善点をまとめた：

[問題点]

- ・ 説明文書の目的（説明すること）が不明瞭
- ・ 読みやすい文書の書き方についての知識の不足
- ・ 審査プロセス及び責任が明確化されていない上、施設間で異なる
- ・ 説明文書の明瞭な審査規準の欠如（質の高い）作成補助が不足している

[改善点]

- ・ 説明文書の目的
- ・ 読みやすい文書とは何か
- ・ 全国で統一された審査プロセス
- ・ 全国で統一された説明文書の審査規準・
- ・ 公式な作成補助資料の開発

これらの問題点と改善点を要約して、PIF-WGはCCMOに以下の勧告をおこなった：

- ① 説明文書の目的は、情報提供であり、免責ではないことを明確にする
- ② 説明文書の評価に関する国の規準を作成し次の事項をここに提示する：
 - 説明文書は5つの基準に沿って評価されなければならない：長さ、語彙レベル、文章構成、口調、内容
 - 説明文書が5つすべての基準を十分に満たさない場合、（一度の修正を経て）プロトコルは却下される
 - MRECは専門性をもって被験者説明文書の読みやすさの評価をおこなう（結果義務）
- ③ 責任医師とMRECの双方に、全国で統一した作成補助資料（チェックリスト、書き方のすすめ、例文、用語集、臨床試験パンフ

レット）と一つの配信元を準備する。

（CCMOのホームページ）

- ④ 説明文書の読みやすさをどのように評価するかを教育するためのWMO審査委員会メンバー（認定MREC及びCCMO）に対する研修コースを提供する。

CCMOはPIF-WGの勧告を受けて、説明文書のテンプレートを作成しホームページ上に公開した。PIF-WGの報告書とCCMOの説明文書テンプレートの翻訳作業は現在実施中である。

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を用いることで、業務効率の改善、データの品質向上などが期待できる。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、データマネジメント業務にとどまらず、チームによる臨床試験の遂行に寄与できる。中国の協和病院や韓国の6大学病院の臨床試験施設にも導入されており、中国・韓国との共同試験も具体化されつつある。

前年度の報告ではオランダの審査体制を概説したが、臨床試験の必要性に対する社会的認知の高さが伺われた。早期の臨床試験は、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、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のためにも、被験者にとってよりわかりやすい説明文書の作成が必要であると思われる。

E. 結論

臨床試験データマネジメントシステムであるPromasysは機能、作業効率、費用面で、ネットワークに適している。

被験者にとってわかりやすい説明文書を普及するためには、まず関係者の相互認識が必要である。

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. 臨床試験実施計画書の作り方. 臨床試験テキストブック, (株) メディカル・パブリケーションズ、東京、2009、78-83
- [2] 内田英二、内田直樹. 総論/消化器系に作用する薬物/ホルモン・ビタミン、新薬理学、日本医事新報社、東京、2010、1-48/148-158/197-219
- [3] 立石智則、内田英二、大橋京一、熊谷雄治、野元正弘、大橋和史、飯島肇. CPTアカデミック・ネットワークの現状と今後の展望. 臨床評価 36(3): 695-702, 2009
- [4] Harada K, T Hasunuma, T Kotegawa, E Uchida, T Tateishi, T Kawanishi, ANTcliPh Trial 01 Study Group. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Disopyramide and Its Metabolite and Serum Insulin Level: A single Dose Study. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 41(1): 35-42, 2009
- [5] Kawakami T, H Takama, D Nakashima, E Uchida, T Akizawa. Population pharmacokinetics of darbepoetin alfa in peritoneal dialysis and non-dialysis patients with chronic kidney disease after single subcutaneous administration. Eur J Clin Pharmacol 65: 169-178, 2009

- [6] Shigematsu T, T Akizawa, E Uchida, Y Tsukamoto, M Iwasaki, S Koshikawa and KRN1493 study group. Long-term cinacalcet HCl treatment improved bone metabolism in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Nephrol 29: 230-236, 2009
- [7] 鈴木正司、秋澤忠男、塚本雄介、内田英二、越川昭三、KRN1493研究会. 二次性副甲状腺機能亢進症を伴う血液透析患者を対象としたKRN1493 (シナカルセト塩酸塩) 継続投与の効果. 腎と透析 66(5): 869-881, 2009
- [8] 内田英二. 臨床研究審査を考える会の活動について. 臨床薬理 40(2): 69S-70S, 2009
- [9] 内田英二. 臨床評価・臨床薬理学の最前線. HUMAN SCIENCE 21(1): 18-21, 2010
- [10] 飯野靖彦、田熊淑男、浅野泰、草野英二、鈴木洋通、細谷龍男、出浦照國、長嶋悟、椿原美治、平松信、保利敬、下条文武、西慎一、鈴木正司、秋葉隆、齋藤明、渡邊有三、平方秀樹、内田英二、秋澤忠男、越川昭三. 連続移行式腹膜透析 (CAPD) 患者および保存気慢性腎臓病 (ND) 患者に対するKRN321 (ダルボポエチンアルファ) 単回皮下投与時の薬物動態. 腎と透析 68(1): 111-120, 2010
- [11] 飯野靖彦、後藤達宏、小藪助成、勝二達也、田中恵子、久永修一、山本龍夫、下条文武、西慎一、鈴木正司、秋葉隆、齋藤明、渡邊有三、平方秀樹、内田英二、椿原美治、秋澤忠男. 保存気慢性腎臓病患者に対するKRN321 (ダルボポエチンアルファ) 単回静脈内投与時の薬物動態. 腎と透析 68(1): 121-126, 2010
- [12] 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. 臨床評価 37(2): 416-423, 2010
- [13] 小林洋一、渡辺則和、河村光晴、浅野拓

、丹野郁、久保由美子、俵積田ゆかり、日比野文代、河村芳江、内田英二。海外主導プロトコルに関して・医師の立場から。臨床評価37(2): 424-434, 2010

2. 学会発表

- [1] Uchida E. IRB regulations regarding clinical trials in Japan. International Course on Research Ethics (Nagasaki, 2009, 6)
- [2] 内田英二。治験実施計画書(プロトコル)・説明同意文書の読み方と症例報告書の書き方。日本看護協会：平成21年度CRC（臨床研究コーディネータ）養成研修（東京、2009, 6）
- [3] 内田英二。基調講演 I：臨床研究に関する倫理指針をめぐって。第40回医学系大学倫理委員会連絡会議（東京、2009, 7）
- [4] 内田英二。ヘルシンキ宣言改定における改定ポイントと我々が対応すべき問題点。第5回臨床研究審査を考える会(東京、2009, 8)
- [5] 内田英二。臨床試験担当医師の役割 - EBMと大規模臨床試験。CRC養成モデル研修会(京都、2009, 8)
- [6] Uchida E. Global clinical trials: points to consider from Japanese side. “400years of health(y) cooperation between Japan and the Netherlands”(Leiden, 2009, 9)
- [7] 神崎節子、日比野文代、久保由美子、小島章嗣、蔵咲枝、Frank L. Arnold、江花莉華、内倉健、川村芳江、内田英二。院内治験ワークシート活用のメリット・デメリット-CRCの立場から。CRCと臨床試験を考える会議（横浜、2009, 9）
- [8] 内田英二。倫理委員会企画講演：臨床研究に関する倫理：医師として研究者としての対応は？第52回秋季日本歯周病学会(宮崎、2009, 10)
- [9] 川村芳江、内田直樹、内田英二。シンポジ

- ウム17「臨床研究の実施体制の構築」：昭和大学病院における臨床研究支援への取り組み。第30回日本臨床薬理学会（横浜、2009, 12）
- [10] 内倉 健、川村芳江、日比野文代、久保由美子、神崎節子、小島章嗣、蔵 咲枝、内田直樹、内田英二。医療機関における治験のファーマコゲノミクス試験の現状と今後の課題。第30回日本臨床薬理学会（横浜、2009, 12）
- [11] 江花莉華、Frank L. Arnold、日比野文代、久保由美子、小島章嗣、神崎節子、蔵 咲枝、内倉 健、川村芳江、内田直樹、内田英二。昭和大学病院におけるPromasys®を用いたローカルデータマネジメント業務の現状。第30回日本臨床薬理学会（横浜、2009, 12）
- [12] 内田英二。臨床試験におけるプラセボコントロールの役割。国立循環器病センター、第6回NCVC臨床研究セミナー（大阪、2009, 12）
- [13] Frank L. Arnold。オランダの中央倫理委員会その他ヒト対象研究に関する法整備等。日本私立医科大学協会CRC連絡会（東京、2010, 2）

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

昭和大学病院におけるPromasys®を用いたローカルデータマネジメント業務の現状

○江花莉華、Frank L. Arnold、日比野文代、久保由美子、小島章嗣、神崎節子、蔵 咲枝、内倉 健、川村芳江、内田直樹、内田英二
昭和大学病院臨床試験支援センター

背景

臨床試験のデータマネジメント(DM)では、データを正確かつスピーディーに収集することが求められている。昭和大学病院では2007年9月よりローカルデータマネジメント(LDM)業務にPromasys®を導入し、臨床研究及び治験のワークシートの作成、データ入力、症例報告書(CRF)の作成等を行っている。

Promasys®はオランダのCentre for Human Drug Researchが開発した臨床試験データマネジメント支援システムであり、現在国内では早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク(J-CLIPNET)のデータマネジメントシステムとして導入され、国際共同試験での使用を目指している。

Promasys®の特徴

- ① 「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。
- ② 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。
- ③ ワークシートやCRFの出力が容易である。
- ④ アクセス権限の細かい設定ができる。
- ⑤ クエリ処理が容易である。
- ⑥ データの品質保証が確保できる。
- ⑦ 多種多様のレポートが出力できる。

目的

DM担当の立場から

- ①当院のLDMにおけるPromasys®の使用状況を整理する
- ②Promasys®の導入結果について検討する

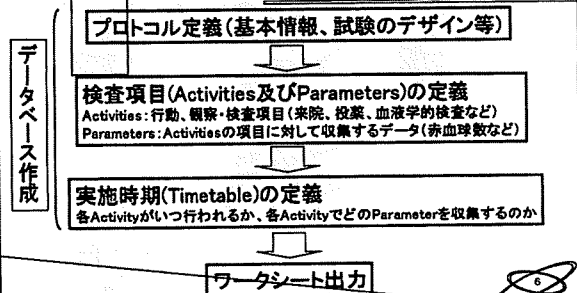
方法

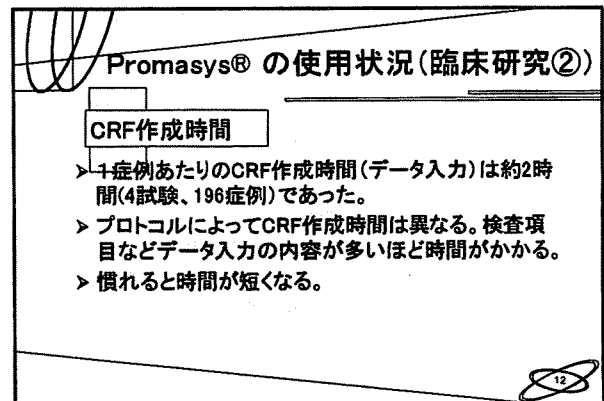
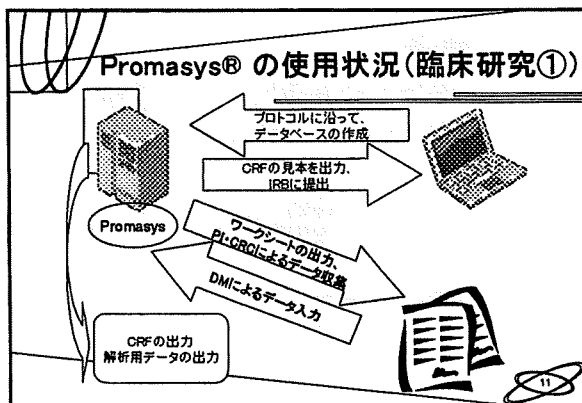
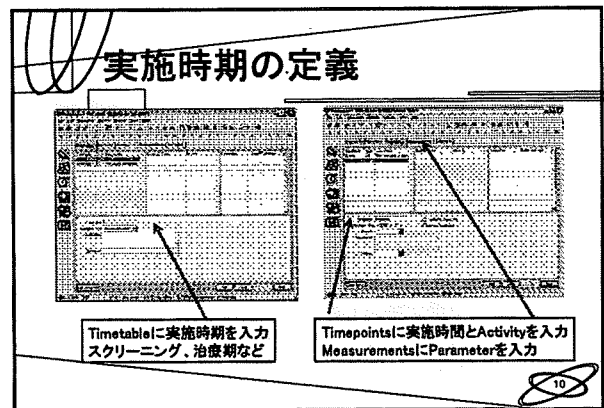
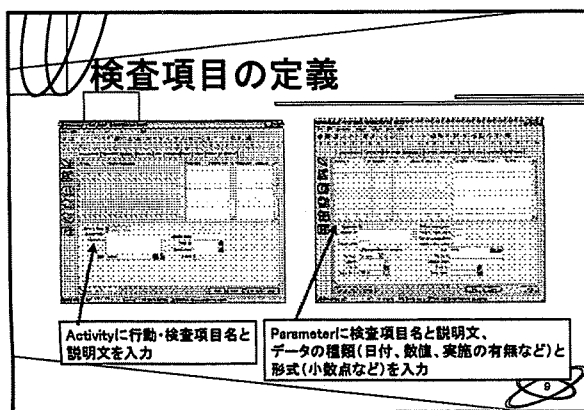
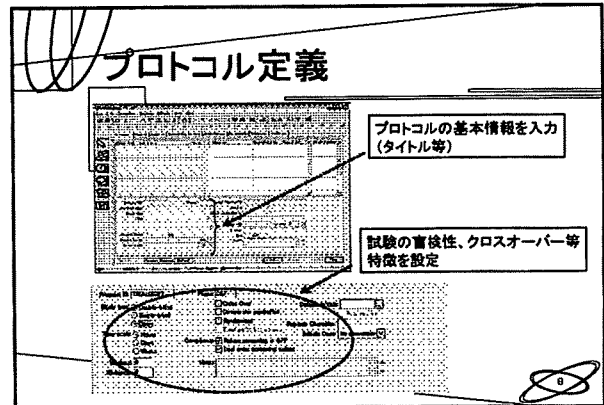
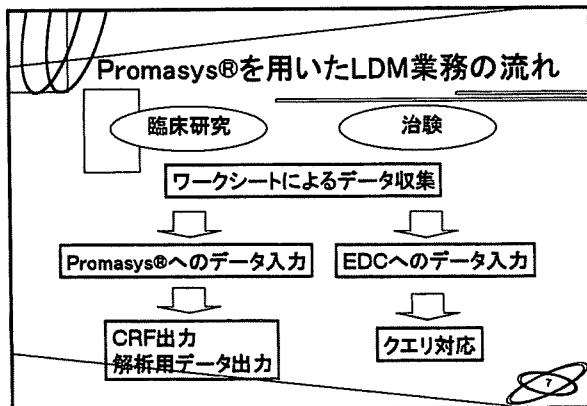
Promasys®を用いた臨床研究5件及び治験20件に対し以下について検討した。

- ① Promasys®の使用状況
- ②ワークシート作成に要した実労働時間
- ③1症例当たりのCRF作成(データ入力～CRF作成)に要した実労働時間(臨床研究)

結果

Promasys®を用いたLDM業務の流れ






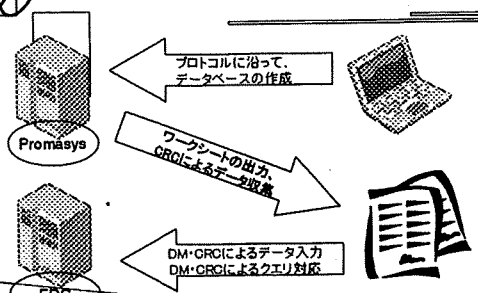
Promasys® の使用状況(臨床研究③)

解析用データの出力

- ▶ 臨床研究で解析用データを提供している。
- ▶ データベースを構築しデータを入力すれば解析用データセットが容易に出力可能であるため、解析者が新たにデータ入力をしなくても直接解析を行うことが可能であり、結果解析までの試験全体の時間が短縮できる。




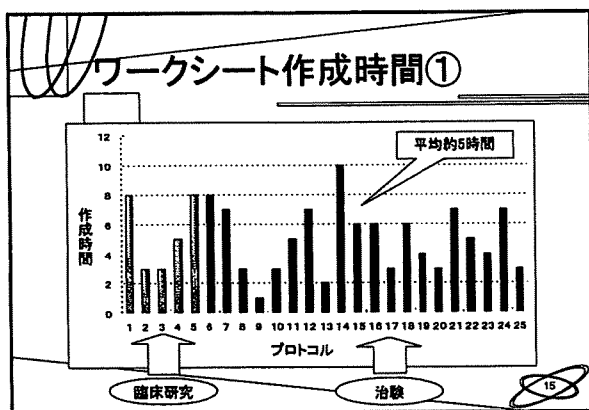
Promasys® の使用状況(治験)



プロトコルに沿って、データベースの作成


ワークシートの出力、CRFによるデータ収集

DM・CRFによるデータ入力、DM・CRFによるクエリ対応


ワークシート作成時間②

- ▶ データベースのテンプレートを作成しておけば、プロトコル毎に新たにActivitiesやParametersを作成しなくてもコピーして必要な部分を付け加えることが可能なので作成時間が短縮できる。
- ▶ 類似したプロトコルがあればデータベースデザインを流用できるので作成時間が短縮できる。
短期試験→長期試験
- ▶ ワークシート作成時間は慣れると時間が短縮する。




Promasys®導入による利点①

- ▶ Promasys®導入前、治験では治験依頼者より提供されたワークシートを用いたが臨床研究ではワークシートがなかったため、導入後臨床研究のデータ収集が容易になった。
- ▶ 解析用データとして提供が容易であるためEDCの提供がない臨床研究において結果解析までの時間が短縮できる。
- ▶ 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。また、基準値を設定し、異常値が出たら警告が表示される。→入力ミスが軽減し、データの品質を確保できる。



Promasys®導入による利点②

- ▶ 多種多様のレポートが出力可能であるため(ワークシート、CRFなど)、データベースを構築すればワークシートとCRFを別々に作成しなくてもいいので業務効率が改善できる。
- ▶ あらゆるプロトコルに対応可能であるためデータベース構築が容易である。
- ▶ 医療機関独自のワークシート作成が可能であるため、データを収集し易くアレンジできる。
項目をCRFの行動順(時系列)に表示する等
- ▶ DMがワークシートからデータを入力することでCRFの業務が軽減できる。



問題点

- ▶ 治験では、モニターが当院のワークシートに不慣れなためSDVは時間がかかる。
- ▶ ワークシートに対してそれぞれの立場の補らえ方が違う。
DMIはデータ収集重視、CRCは業務重視など
- ▶ 治験依頼者がワークシートに対してプロトコルに記載されていない内容を求めてくる。
- ▶ DM担当のみPromasys®を使用しているためメリットが最大限に活かされていない。

19

考察

- ▶ Promasys®の導入により当院のLDM業務効率は改善でき、治験より臨床研究において改善が大きいと考えられる。
- ▶ 現在DM担当者のみがPromasys®を使用しているが今後医師、CRC等、臨床試験チーム全員が活用することにより試験全体の進捗の確認が可能となり、データの品質向上という本来の目的が達成でき、国際共同試験、多施設共同試験においてそのメリットが最大限に活かされると考えられる。

20

まとめ

Promasys®は、臨床研究におけるデータマネジメントシステムとして業務効率向上、データの品質確保が期待できるものと思われる。

21

早期臨床試験実施支援体制の整備
2009年度報告書

Promasys 6.0 と OpenClinica 3.0 の比較

2010年3月10日

昭和大学病院臨床試験支援センター Frank L. Arnold

1. 要約

臨床研究におけるデータマネジメントに利用可能なソフトウェアとして、Promasys 6.0 と OpenClinica 3.0 が挙げられる。Promasys 6.0 はオランダ Promasys 社が提供しているデータベースソリューションであり、Open Clinica はオープンソースで無償提供されているもの（サービスは米 Akaza 社より有償提供）である。本研究では両システムの医療機関でのデータマネジメント（主に臨床研究）における、データベースビルド、データ入力、データ管理に関してそれぞれの長所と短所について考察した。

二つのダミープロトコルを用いた両システムの機能面での比較を行った。両システムとも、データベースを作成できる、データの入力ができる、の 2 側面においては、手順の違いはあるものの最終的には同様の結果が得られる。データベースの更新においては、Promasys がデータベースを直接更新するシステムであるのに対し、OpenClinica は Excel2003 を用いてデータベースの内容を定義し、そのファイルをサーバーにアップロードすることでデータベースが生成・更新される。このため、後者ではデータベースビルドに要する時間が多くなる場合が考えられる。また、OpenClinica でデータベースビルドをするには、ある程度プログラミング知識が必要になってくる。

データ入力に関しての機能も、両システム間で若干異なる。Promasys は値を入力するその都度データベースを更新するのに対し、OpenClinica はページ内容をまとめて「保存」することでデータベースを更新する。ダブルエントリーにおいては、Promasys では 2 回目のエントリーを行う者が、1 回目のエントリー内容を上書きできるが、OpenClinica では 1 回目のエントリーの値を修正し、そのうえでダブルエントリーを行う必要がある。また、データの入力作業のスピード自体も、システムの性質上 Promasys の方が速い。

両システムの一番顕著な違いは、出力にある。Promasys には多種多様の出力機能が備わっているが、OpenClinica は主として臨床試験データの出力のみである。進捗状況、監査証跡、来院予定一覧などを出力する機能はない。ただし、OpenClinica はオープンソースであるため、プログラミング知識があればカスタマイズで様々な機能を追加できる。

単純に機能だけで比較すると、Promasys の方が様々な状況に対応できるといえる。簡単なデータ収集を行なう場合以外では、OpenClinica はそのままの状態では利用範囲が限られており、機能の少なさから様々な面で煩雑さ（IRB 提出用の CRF の作成など）を伴う。米 Akaza 社が OpenClinica Enterprise と称してユーザーに対して有償のサポートを提供しているが、これを利用すると費用面が Promasys の一般的なライセンス以上になる。また、Promasys 社と異なり、Akaza 社はオンサイトトレーニングを提供していないこと、日本語でサポートが受けられないなどの理由から、Promasys と OpenClinica Enterprise の間であれば、大半の施設には Promasys の方が有用であると考えられる。

2. 研究概要

2.1. 研究目的

Promasys と OpenClinica の二つのデータベースシステムに関して、データベースビルドに関して、定義に要する時間、各パッケージの利点、問題点を探索し、医療機関での運用を想定した場合、データベースビルド、データ入力、データ管理におけるそれぞれの長所と短所について考察する。

2.2. 研究方法

任意の治験プロトコル及び医学研究プロトコル各一つを用いて、Promasys と OpenClinica の両方でデータベースビルドを行い、以下の項目についてそれぞれの長所と短所について考察した：

- 各システムのデータベース構成の違い
- 各システムでデータベースビルド作業
- 各システムのデータ入力の特徴
- その他各システムに固有の特徴

昭和大学病院臨床試験支援センターのサーバーにインストールされた Promasys を使用した。OpenClinica がインストールされたサーバーは北里大学医学部附属臨床研究センターより提供された。

2.3. 使用した治験プロトコル（以下 CHIK）：

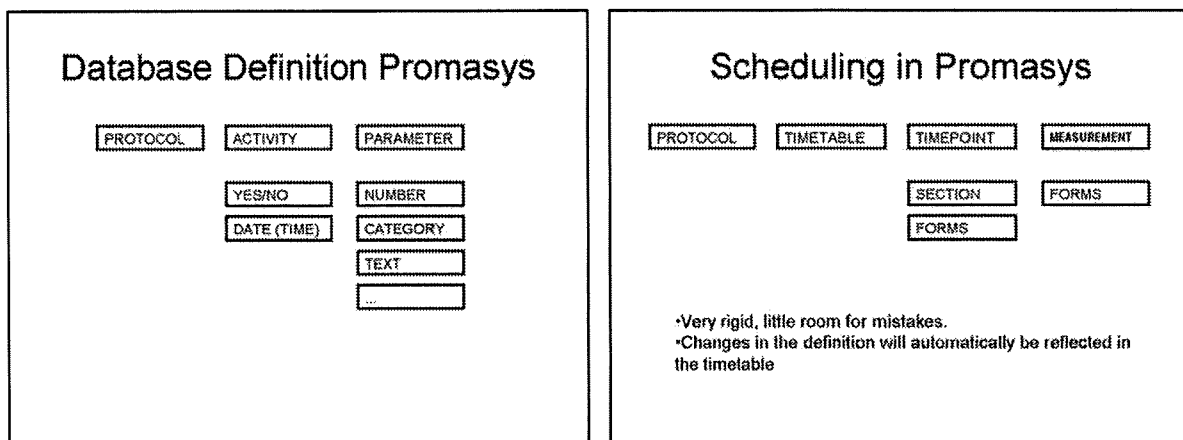
慢性心不全を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験

2.4. 使用した医学研究（以下 MED）：

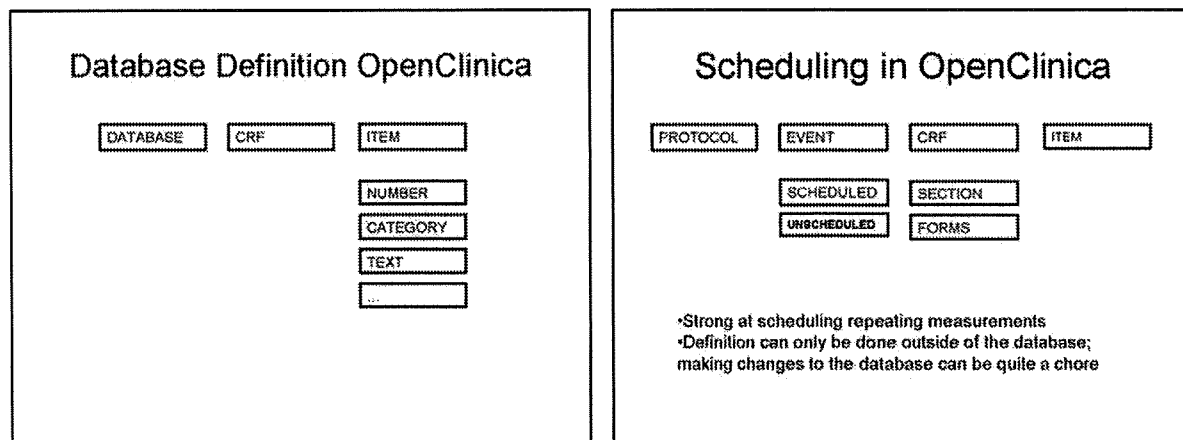
冠動脈疾患を対象とした大規模多施設共同医学研究

3. 各システムのデータベース構成の違い

両データベースとも、データベースビルドは「部品の定義」と「スケジュールの定義」の2部分からなり、ある程度は事前に定義したものの再利用が可能である。Promasysでは、下図の通りにデータベースビルドを行う：



OpenClinicaでは、下図の通りにデータベースビルドを行う：



下記に、データベース構成の違いについて、point-by-point に考察していく。

3.1. 検査項目の考え方

Promasys では、データベースの中に複数のプロトコルがあり、各プロトコルにアクティビティとパラメーターがあるという作りになっている。スケジュールを組む段階では、複数のタイムテーブルを作成し、各タイムテーブルに複数のタイムポイント（タイムテーブルにて実施時期が設定されているアクティビティをタイムポイントという）を設定し、各タイムポイントにメジャーメントを設定する（タイムポイントに割り振られているパラメーターはメジャーメントと言う）。アクティビティとパラメーターはプロトコルに固有であり、メジャーメントはタイムポイントに固有、タイムポイントはタイムテーブルに固有、タイムテーブルはプロトコルに固有、のように層に分けた考え方が Promasys では目立つ。データベースビルドの流れを簡単に下記に示す：

- ① プロトコルを定義する
- ② アクティビティ及びパラメーターをそれぞれ定義する
- ③ タイムテーブルを定義する（スクリーニング、投薬期間、後観察期間等）
- ④ タイムテーブルにアクティビティを設定し、タイムポイント（検査項目）を作る
- ⑤ タイムポイントにパラメーターを設定し、メジャーメント（測定項目）を作る
- ⑥ 処置（投薬群等）を定義し、スケジュール（被験者・ビジット数の一覧）を作成する
- ⑦ データベースを凍結する（プロトコルの臨床試験審査委員会提出時）

OpenClinica では、データベースの中に複数の CRF が存在し、それらを自由に各プロトコルに割り振る作りとなっている。アクティビティとパラメーターに分けて考える概念は無く、その「代わり」に CRF 単位での管理が必要となる。CRF 単位で管理されている各アイテムについて、どのタイミングでデータ収集・検査の実施が行われるかを定義するために、イベントを作成し、各イベントに CRF を複数設定する。データベースビルドの流れを簡単に下記に示す：

- ① 複数のアイテムを定義した CRF を作成し、データベースサーバーにアップロード
- ② プロトコルを定義する
- ③ プロトコル内でイベントを作成する（スクリーニング、投薬期間、後観察期間等）
- ④ 処置（投薬群等）を定義し、CRF をイベントに割り振る
- ⑤ データベースを凍結する（プロトコルの臨床試験審査委員会提出時）

各 CRF には複数のアイテムが定義され、各プロトコルには複数の CRF が割り振られていることを考えると：

OpenClinica の CRF = Promasys のアクティビティ
OpenClinica の CRF のアイテム = Promasys のパラメーター

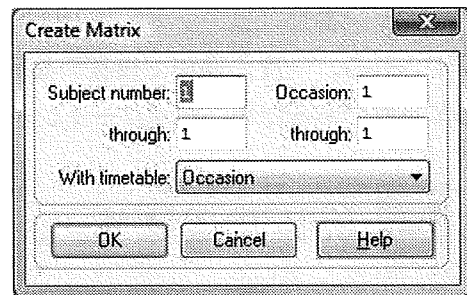
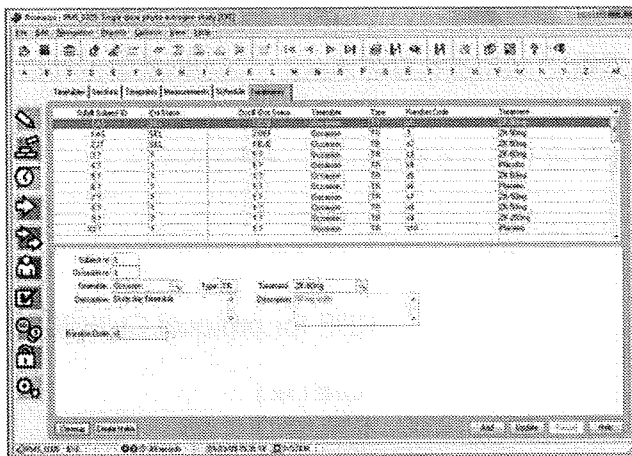
と整理することができる。しかし、これはあくまで両方のシステムで同じプロトコルを定義する場合に限り有用な考え方である。後述するが、この考え方では、両方のシステムの長所は生かせない。

以上より、両システムの検査項目の考え方の違いは、Promasys では検査から得られるデータを、検査が実施される行為自体（アクティビティ）と、それから得られるデータ（パラメーター）とで分けて考える必要があるのに対して、OpenClinica では、検査が実施される行為ではなく、得られるデータの収集に主に焦点を当てた考え方が必要である。

Promasys では、データベースから現場で使用するためのワークシートを出力することを大前提としている。そのため、「採血の実施」や「ホルター心電図測定開始」などの行為をアクティビティとして定義し、それぞれ実施された時間又は実施の有無を記録する。OpenClinica ではその前提がないため、実施時刻をあくまで「とある検査のとある属性」として捉える必要がある。尚、OpenClinica では入力フォームを印刷してワークシートとして用いることも可能である。

3.2. スケジュールの組み方に関する違い

Promasys ではアクティビティ及びパラメーターを定義した後に、OpenClinica では CRF を定義した後に、データをそれぞれいつ収集するかについて、スケジュールを組む必要がある。Promasys でのスケジューリングは、前述した通り、タイムテーブルの作成から始まる。スケジューリング自体は、そのタイムテーブルを用いて下記の Treatments という画面で行われる。どのタイムテーブルがどの順番で実施されるのかに加え、組み入れ予定被験者全員分のスケジュールをこちらで設定する。一つのタイムテーブルを、複数回スケジュールに組み込むことも可能である（クロスオーバーデザインや、複数回の来院において検査の流れが同じなどの場合に有用）。



OpenClinica においては、このような仕様はなく、予定されているビジットの数だけイベントを定義することになる。分かりやすい反面、測定項目が全く同じでも、別のイベントとして一つずつ作成しなければいけないこと、デザインに変更があった場合、全てのイベントを手動で修正しなければいけない等、作業量が増える場合も考えられる。

Define Study Event - Select CRF(s)

Please select the CRF(s) you would like to make available in this study event.

Page 1 of 2 >>

CRF Name	Date Created	Owner	Date Updated	Last Updated by	Selected
CHK_BG	15-1-2010	root	15-1-2010	root	<input type="checkbox"/>
CHK_DrugAdmin	15-1-2010	root	14-1-2010	root	<input type="checkbox"/>
CHK_ECG	15-1-2010	root	15-1-2010	root	<input type="checkbox"/>
CHK_ECHO	14-1-2010	root	15-1-2010	root	<input type="checkbox"/>
CHK_Symptoms	14-1-2010	root	14-1-2010	root	<input type="checkbox"/>
CHK_VitalSigns	14-1-2010	root	15-1-2010	root	<input type="checkbox"/>
CHK_XRAY	14-1-2010	root	14-1-2010	root	<input type="checkbox"/>
FIRST	20-11-2009	root	20-11-2009	root	<input type="checkbox"/>
FIRST_v2	20-11-2009	root	11-12-2009	root	<input type="checkbox"/>
Frank	11-12-2009	root	11-12-2009	root	<input type="checkbox"/>

CONTINUE Cancel

3.3. データの収集方法に関する違い

Promasys には、構築したデータベースから必要な項目だけを出力してデータ収集用のワークシートを出力するための様々な機能が備わっている。このワークシートは、原データを直接書き込む役割以外に、どのような検査が実施されなければならないのかの一覧としての使い方も可能である。原データを別の箇所（カルテ等）に書き込まなければならない場合も、プロトコルの記載に沿ってデータが収集されているかを確認し、確認した旨をワークシートに記入する、等の使い方が可能である。

下図は、NYHA 心機能分類及びバイタルサイン検査について出力した例。被験者番号、オケージョン番号（ビジット番号とほぼ同意義）、使用されるタイムテーブルの名称も併せて印字される。一度の操作で複数の被験者の複数のビジット（あるいは試験期間全体）の出力が可能であるため、別途ワークシートを作成するより効率が良いと考えられる。

CRF for protocol CHIK0001

被験者番号 : 1
 オケージョン番号 : 0
 ビジット名 : Pre-Study screening 【Screening】

入力者 (1st) : _____
 入力者 (2nd) : _____

* 特記事項有り 日付入力フォーマット : yyyy/mm/dd

0h 00m

NYHA (1) NYHA心機能分類 _____ / ____ / ____ at ____ : ____

NYHA心機能分類 【NYHA】
 1 (I)
 2 (II)
 3 (III)
 4 (IV)

VitalSigns (1) 血圧・脈拍数 _____ / ____ / ____ at ____ : ____

収縮期血圧 【SystolicBP】 _____ mmHg
 拡張期血圧 【DiastolicBP】 _____ mmHg
 心拍数 【HR】 _____ BPM
 直下体温 【Temperature】 _____ °C

一方、OpenClinica では、データベースからワークシートを出力することは想定されていない（と思われる）。各イベントのページから印刷を選択することは可能ではあるが、各 CRF が別のページに印刷される、検査項目名と記入欄・チェックボックス以外は印字されない（被験者番号やビジット名等の情報は出力されない；下図参照）等の理由から、そのまま使用する場合の有用性が限られてくる。