

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

データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備

分担研究者：内田 英二
研究協力者：川村 芳江

昭和大学教授 研究推進室長
昭和大学 循環器内科学 特別研究生

研究要旨：

本年度（平成 24 年度）は Promasys を用いた前年度の作業を拡大すると共に、バックアップの強化、配信機能の強化等について検討した。また、多施設共同研究でのデータ収集および処理に関して Promasys と Promasys WebCRF（WebCRF）の更なる活用を検討することを目的とした。昭和大学研究推進室（OPMR）を試験事務局兼データセンターとして、韓国ソウル大学との国際共同臨床薬理試験を含む 6 つの研究を実施している。Promasys のデータ入力担当者の利便性の向上を目的とした仕様変更を、Promasys BV 社と協議し、パッチにて機能追加を実現した。WebCRF の導入により可能となった多施設共同試験のデータエントリーが、さらに容易になったことが示された。また、ユーザーの利便性を高めるためにパスワードの紛失に迅速に対応できる機能を加えた。さらに、バックアップの設置により、万一の災害時にもデータを復旧できる体制を整え、研究データの保管管理体制をより確実なものとした。

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 24 年度）は Promasys を用いた前年度の作業を拡大すると共に、バックアップの強化、配信機能の強化等について検討した。また、多施設共同研究でのデータ収集および処理に関して Promasys と Promasys WebCRF（WebCRF）の活用を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. バックアップの設置

データベースの保存性を強化するため、従来手動で行っていたデータベースのバックアップを、自動で外部のハード・ディスクへ保存するよう設定した。

2. メール配信機能の設定

Promasys からのレポートの配信を可能にするため、必要な設定を行った。

3. 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

4. Promasys のバージョンアップ（パッチ）を行

った。

5. 複数の多施設共同研究の実施・準備を行った。

（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. バックアップの設置

Promasys のインストール時、データベースをシャットダウンすることなしにデータベースのバックアップファイルを作成するための Windows バッチファイルが提供される。従来、そのバッチファイルを用いて毎日自動でサーバー内のハード・ディスクにバックアップファイルを作成、その後定期的に手動でバックアップファイルを外部のストレージへコピーすることでデータベースの保存性をある程度確保できた。この方法では、手作業であるための人的ミスの懸念や、バックアップファイルの世代別管理をしていないなどの課題があった。

サーバー上のバックアップファイルを外部に

保存するためネットワークアタッチとストレージ (NAS) をサーバー室外に設置し、サーバーからの読み書きが可能となるよう、設定を行った。次に、Windows Task Scheduler と Visual Basic Script を用い、サーバー上のバックアップファイルを、毎日 NAS へコピーする様に設定した。また、コピーの際には、過去 7 日分のバックアップファイルが保持される様に設定した。

2. メール配信機能の設定

Promasys には、標準でレポートやクエリをメールで配信する機能が備わっている。今回、メールの配信を可能とするため、Promasys 専用のメールアドレスを作成した。次に、サーバーから SMTP サーバー宛に通信が行えるよう、設定した。Promasys からは、SSL 暗号化でメールが送信できないため、STUNNEL というソフトウェア (GNU General Public License のもとで使用可能) を利用し、SSL 暗号化を行った。

3. 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

前年に引き続き昭和大学病院で実施中の医学研究のデータマネジメント業務を以下の通り行った。

- 医学研究における被験者の適格性の確認および確実な症例登録
- Promasys へのタイムリーなデータ入力の補助
- データ入力及びデータクリーニング
- 解析用のデータセットの出力

昭和大学研究推進室 (OPMR, Office for Promoting Medical Research) においてデータマネジメントを実施中の臨床研究は、下記の通りである：

- ・ SOS-J (多施設共同)
- ・ SEACOAST (多施設共同)
- ・ Acebutolol (国際共同)
- ・ Ceftrizoxime (国際共同)
- ・ P-BNSPAL-S01 (単施設)
- ・ TOLBIO-CHF (単施設)

今年度新規研究の Ceftrizoxime の Definition を添付する。当研究は、日中韓の施設における実施が予定されている。

4. Promasys のバージョンアップ (パッチ)

本年度は、Promasys の新バージョンはリリースされなかったが、機能追加・バグフィックス等が施されたパッチを適応した。パッチ適応により、下記の機能が追加された (パッチ前比)：

1) パスワードを紛失した場合、WebCRF のログイン画面からパスワードの再設定が行えるようになった。再設定は、ログイン画面上にある「パスワードをお忘れの方はこちら」というリンクをクリックすることで行われ、乱数生成された新規の仮パスワードが該当ユーザーのアカウント情報

に登録されているメールアドレスへ自動的に送信される。その後、配信された仮パスワードを用い、ログインを行うと、パスワードを変更するように指示される。

2) 被験者登録フローの改良

WebCRF から被験者登録を行う際に、患者基本情報入力後直接スクリーニングデータの入力ページへ移動できるショートカットが追加された。同様に、スクリーニングのデータ入力ページから患者の基本情報ページへ移動できるショートカットも追加された。これにより、参加施設のデータ入力担当者の作業の簡略化が図れ、入力ミスの軽減やコンプライアンスの向上が図れると考えられる。

3) 上記以外に、様々な不具合が修正されており、使いやすさの向上が図られている。

5. 多施設共同研究の実施及び実施準備

OPMR を試験事務局兼データセンターとして次の研究が行われた。全研究合算では、平成 24 年度の新規登録症例数合計は 414 例であった。

1) 多施設共同観察研究「Syncope Observation Study in Japan (SOS-J)」の実施を行った。本研究は、目標症例数 1000 例、最大 60 施設の参加を予定している観察研究である。平成 25 年 3 月 10 日現在、390 例分のデータ入力が行われている。

2) 多施設共同観察研究「Safety and Efficacy of Anticoagulant's Therapy (SEACOAST)」の実施を行った。本研究は、目標症例数 1000 例、最大 20 施設の参加を予定している観察研究である。平成 25 年 3 月 10 日現在、473 例分のデータ入力が行われている。

3) 国際共同研究「An open-label, single-dose, two-treatment, randomized, cross-over study to investigate the effects of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of acebutolol in healthy Korean and Japanese volunteers」の実施を完了した。本研究は、大分大学医学部附属病院とソウル国立大学病院が共同で行い、各施設で現地被験者 8 名、計 16 例が参加した。

4) 介入研究「Safety of blonanserin (BNS) and paliperidone extended release (PAL-ER) in acute schizophrenia (P-BNSPAL-S01)」の実施を行った。本研究は、各群 20 例・計 40 例のエンロールを予定している。平成 25 年 3 月 10 日現在、21 例分のデータ入力が行われている。

5) 介入研究「急性心不全または慢性心不全の急性増悪患者に対するトルバプタンの有効性とバイオマーカーの関連を検討するランダム化比較試験 (TOLBIO-CHF)」の実施を開始した。本研究は、各群 20 例・計 40 例のエンロールを予定している。平成 25 年 3 月 10 日現在、9 例分のデータ

入力が行われている。

6) 国際共同研究「A multicenter, open-label, single-dose study to investigate the effects of the ABCC4 (MRP4) rs3765534 G>A polymorphism on the pharmacokinetics of ceftizoxime in humans」の実施準備を行った。本研究は、大分大学医学部附属病院、北京共和病院、ソウル国立大学病院が共同で行い、各施設で現地被験者 11~14 例の組み入れが予定されている。

各参加施設におけるデータエントリーは、WebCRF を介して行う。データマネジメントの基本的な流れを下に示す：

- 1) 各施設のアカунトは、施設から利用申請を以て作成・設定が行われ、申請手続きを経て初めて利用可能となる。申請があった場合、参加施設の基本的な情報をデータベースに入力し、施設の ID と同じ ID を持ったユーザーアカウントを作成し、各施設に被験者登録及び一次入力の書き込み権限のみを付与した。試験終了時に、アカウントはデータセンターによって手動で無効化される。
- 2) 各施設のデータ入力担当者は、自施設における被験者登録・データ入力のみが許可される。また、他の参加施設のデータを閲覧・修正することは不可能である。
- 3) データセンターでは、全施設の全被験者のデータが閲覧可能である。
- 4) 各施設のデータ入力担当者は、ビデオチュートリアルに沿って、パスワードの初期設定を行う（アカウント発行時のパスワードを任意のものに変更する）。
- 5) 各施設のデータ入力担当者は、ビデオチュートリアルに沿って被験者エントリー・データ入力を行う。
- 6) データセンターは、「電子署名」機能を用い、定期的に入力データの凍結を行う。凍結の対象となるデータについては、凍結前一ヶ月に各参加施設に通知される。

尚、施設単位のユーザーアカウントは、昭和大学病院以外のユーザーにのみ使用しており、昭和大学病院内のユーザーには個別のユーザーアカウントが発行されている。また、上述の国際共同薬物動態研究においては、各施設のデータ入力担当者が多いこと及びダブルデータエントリーを行うことから、各データ入力担当者に個別のユーザーアカウントを発行している。

今年度データセンターで支援している国際共同研究のデータベース構成及びデータ収集フォームを本報告に別添する。

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。昨年度より、臨床研究のデータ入力に WebCRF を用いている。ソフトのインストールが必要無ことから、各施設における導入が電話、FAX 及びメールでのやり取りのみで可能になり、小規模のデータセンターでも 1000 例規模の多施設共同研究が容易に行えることが示された。Promasys 6.2 からはエディットチェックの機能も追加され、更なるデータの品質向上が図られた。例えば、入力フォームで有害事象の有無に「有り」を選択した場合に「予定外イベントにて有害事象の詳細を入力して下さい」等の警告を表示させることができる。この機能を利用することにより、多施設共同研究におけるデータセンターの業務をより効率化できる。

また、Promasys を用いた国際共同研究を拡大した。昨年度は Promasys の使用経験が既にある大分大学とソウル大学で実施されたこともあり、計画段階からスムーズな連携が可能であった。また、本年度は、同様に Promasys の使用経験がある北京共和病院も加え、日中韓での共同研究も始動した。これらの研究においては、WebCRF における入力画面は全て英語とした。紙媒体のデータ収集フォームのみ、英語と日本語を併記するという方法をとった。Promasys は平成 25 年 3 月 1 日現在、日中韓、インド及びタイ 18 病院において導入されているため、アジアでの更なる国際共同研究が可能だと考えられる。

また、昨年度より開始した実際の操作方法を動画形式で表示できるビデオチュートリアルは特に多施設共同研究において有用であった。パスワードの紛失によるデータ入力の遅延が散見されたが、WebCRF のログイン画面からパスワードの再設定ができるようになったことで、利便性が向上した。さらに、自動バックアップ機能を追加したことにより、災害時のデータ復旧も可能となり、研究データの保管管理がより確実となった。

E. 結論

パスワードの再設定機能追加や被験者登録フローを改良したことにより、WebCRF を用いた多施設共同試験のデータエントリーの利便性がより向上した。自動バックアップ機能を追加したことにより、災害時のデータ復旧が可能となり、研究データの保管管理がより確実なものとなった。

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. EBM データベースと日本の取り組み. 臨床評価, vol.39, No.3, p491-496, 2012.
- 2). 内田英二、田代志門. PGx サンプルングの現状と今後の課題. 臨床評価, vol.40, No.2, p372-377, 2013.

2. 学会発表、その他

1. 川村芳江、Frank Arnold、松井研一、他. 抗凝固療法の有用性と安全性に関する観察研究 (SEACOAST) —特にダビガトラン投与症例の安全性に関する検討—. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会 (沖縄、2012, 12) .

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



CEFTIZOXIME_0 データ収集フォーム

被験者番号 :	被験者ID :
カテゴリー : 0 (Screening)	
詳細 : Pre-Study screening	時刻 : Demograph at 0h 00m, 予定 : ?

* この印のデータレコードには特記事項が付されています

0h 00m

Demographics

Study Site

- ☐ 1 (Site in Japan)
☐ 2 (Site in Korea)
☐ 3 (Site in China)

Gender of subject

- ☐ 0 (Male) ☐ 1 (Female)

The subject's age at time of informed consent

years

The subject's height

cm

The subject's weight

kg

Medical History

Medical history of subject

Number of units alcohol consumed per week

Units

Number of units caffeine-containing beverages
consumed per week

Units

History of drug abuse

- ☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

Subject is a smoker

- ☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

Vital Signs measurement

Systolic blood pressure

mmHg

Diastolic blood pressure

mmHg

Pulse Rate

12-lead ECG measurement

PR interval

msec

QRS duration

msec

QT interval

msec

QTc (Bazett) interval

12-lead ECG Heart Rate

BPM

被験者番号: _____

被験者 ID: _____

カテゴリー: 0 (Screening)

Creatinine Kinase _[CK]	_____IU/L
Lactate Dehydrogenase _[LDH]	_____IU/L
Creatinine _[Creatinin]	____.____mg/dL
BUN _[BUN]	____.____mg/dL
Uric Acid _[UricAcid]	____.____mg/dL
Sodium _[Na]	____.____mEq/L
Potassium _[K]	____.____mEq/L
Chloride _[Cl]	____.____mEq/L
Calcium _[Calcium]	____.____mg/dL
Phosphorus _[Phosphate]	____.____mg/dL
Glucose _[Glucose]	_____mg/dL

Blood sampling for endocrinology 【BsEndocrin (1)】

YYYY/MM/DD at hh:mm

Serum hCG_[hCG]

_____•____mIU/mL

Urinalysis 【UrSamStk (1)】

YYYY/MM/DD at hh:mm

pH[U05pH]

Urine color[U11Color]

Specific gravity [U07SG]

Urine Protein [U04Prot]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Glucose_[U10Gluc]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Ketones [U08Keton]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Bilirubin[U09Bilir]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

occult blood[U06Blood]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)



CEFTIZOXIME_0 データ収集フォーム

被験者番号 :	被験者ID :
カージョン : (Treatment)	割り付け群 :
詳細 : Treatment	セオメント : , 予定 : ?

* この印のデータレコードには特記事項が付されています

-15h 00m

Subject admitted [Arrival (1)]

/ / at :

Intake of fruits or fruits beverage within 7 days. If yes, ☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

describe details in NOTES. [ChkFruits]

特記事項 :

Intake of prescribed medication or herbal compounds ☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

within 14 days. If yes, describe details in concomitant

medication event form. [ChkMedHerb]

Intake of OTC medication or vitamins within 7 days. If ☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

yes, describe details in concomitant medication event

form. [ChkOTCvit]

Any symptoms or diseases within 14 days. If yes, ☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

describe details in adverse event form. [ChkAdvEvents]

-14h 00m

Meal [Meal (1)]

/ / at :

-0h 30m

Blood sampling for pharmacokinetics [BsPK (1)]

/ / at :

Vital Signs measurement [VitSign (1)]

/ / at :

Systolic blood pressure [SystBP]

mmHg

Diastolic blood pressure [DiastBP]

mmHg

Pulse Rate [PR]

Subject discharges urine [Dis_Urin (1)]

/ / at :

10 ML of urine collected? [DisUrinSam]

☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

被験者番号 :	被験者 ID :
オケ-ジ-ョン : (Treatment)	割り付け群 :

Subject takes 300 mL of mineral water 【DrinkWater (1) 】

0h 00m

Study Drug Administration 【DrugAdmin (1) 】

Start urine collection (dispense bottle) 【StartUrCol (1) 】

0h 05m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (2) 】

Vital Signs measurement 【VitSign (2) 】

Systolic blood pressure【SystBP 】mmHg

Diastolic blood pressure【DiastBP 】mmHg

Pulse Rate【PR 】

0h 10m

Vital Signs measurement 【VitSign (3) 】

Systolic blood pressure【SystBP 】mmHg

Diastolic blood pressure【DiastBP 】mmHg

Pulse Rate【PR 】

0h 15m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (3) 】

0h 30m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (4) 】

Vital Signs measurement 【VitSign (4) 】

Systolic blood pressure【SystBP 】mmHg

Diastolic blood pressure【DiastBP 】mmHg

Pulse Rate【PR 】

0h 45m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (5) 】

被験者番号 :	被験者 ID :
カ-ジ ョン : (Treatment)	割り付け群 :

1h 00m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (6) 】	/ / at :
Vital Signs measurement 【VitSign (5) 】	/ / at :
Systolic blood pressure【SystBP 】	mmHg
Diastolic blood pressure【DiastBP 】	mmHg
Pulse Rate【PR 】	
Subject takes 300 mL of mineral water 【DrinkWater (2) 】	/ / at :

1h 30m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (7) 】	/ / at :
---	---

2h 00m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (8) 】	/ / at :
---	---

3h 00m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (9) 】	/ / at :
Vital Signs measurement 【VitSign (6) 】	/ / at :
Systolic blood pressure【SystBP 】	mmHg
Diastolic blood pressure【DiastBP 】	mmHg
Pulse Rate【PR 】	

4h 00m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (10) 】	/ / at :
--	---

4h 30m

Meal 【Meal (2) 】	/ / at :
------------------	---

6h 00m

Blood sampling for pharmacokinetics 【BsPK (11) 】	/ / at :
Vital Signs measurement 【VitSign (7) 】	/ / at :
Systolic blood pressure【SystBP 】	mmHg
Diastolic blood pressure【DiastBP 】	mmHg
Pulse Rate【PR 】	

-90-

被験者番号 :	被験者 ID :
ナ-ジ-ン : (Treatment)	割り付け群 :

Physical Examination 【PhysExam (1) 】 / / at :

Any clinically significant abnormalities found during physical examination?【PhysExam 】 ☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

Blood sampling for hematology 【BsHem (1) 】 / / at :

Red Blood Cell count【Erythrocytes 】 . 10E4/micL

Hemoglobin【Hemoglobin 】 . g/dL

Hematocrit【Hematocrit 】 . %

Platelet count【Thrombocytes 】 . 10E4/micL

White Blood Cell count【Leucocytes 】 /micL

Neutrophils (Banded)【Neutroph_Bnd 】 . %

Neutrophils (Segmented)【Neutroph_Seg 】 . %

Eosinophils【Eosinophils 】 . %

Basophils【Basophils 】 . %

Monocytes【Monocytes 】 . %

Lymphocytes【Lymphocytes 】 . %

Reticulocytes【Reticulocyte 】 . %

Blood sampling for clinical chemistry 【BsChem (1) 】 / / at :

Total Protein【TotProt 】 . g/dL

Albumin【Albumin 】 mg/dL

Total Bilirubin【T-Bil 】 . mg/dL

Alkaline Phosphatase【ALP 】 IU/L

Aspartate Aminotransferase【AST 】 IU/L

Alanine Aminotransferase【ALT 】 IU/L

Creatinine Kinase【CK 】 IU/L

Lactate Dehydrogenase【LDH 】 IU/L

Creatinine【Creatinin 】 . mg/dL

BUN【BUN 】 . mg/dL

Uric Acid【UricAcid 】 . mg/dL

Sodium【Na 】 . mEq/L

Potassium【K 】 . mEq/L

被験者番号:

被験者 ID:

ナ-ジ-ヨ: (Treatment)

割り付け群:

Chloride_[Cl]

111.1 mEq/L

Calcium

11.1 mg/dL

Phosphorus [Phosphate]

11.1 mg/dL

Glucose [Glucose]

____mg/dL

Urinalysis 【UrSamStk (1)】

YYYY/MM/DD at hh:mm

pH[U05pH]

Urine color[U11Color]

Specific gravity[U07SG]

Urine Protein_[U04Prot]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Glucose_[U10Gluc]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Ketones[U08Keton]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Bilirubin[U09Bilir]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

occult blood[U06Blood]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Urobilinogen[U03Urobi]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Leucocytes[U01Leuco]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

End urine collection (collect bottle) 【EndUrCol (2) 】

YYYY/MM/DD at hh:mm

被験者番号 :	被験者 ID :
オージェン : (Treatment)	割り付け群 :

25h 00m

Subject discharged 【Discharge (1) 】 / / at :



CEFTIZOXIME_0 データ収集フォーム

被験者番号:	被験者ID:
オケージョン: (PostStudy)	割り付け群:
詳細: Post-study visit	セグメント: , 予定: ?

*この印のデータレコードには特記事項が付されています

0h 00m

Vital Signs measurement 【VitSign (1)】

/Y/Y/Y/Y//M/M//D/D at hh:mm

Systolic blood pressure【SystBP】

mmHg

Diastolic blood pressure【DiastBP】

mmHg

Pulse Rate【PR】

12-lead ECG measurement 【ECG12lead (1)】

/Y/Y/Y/Y//M/M//D/D at hh:mm

PR interval【PR_int】

msec

QRS duration【QRS】

msec

QT interval【QT】

msec

QTc (Bazett) interval【QTcBazett】

12-lead ECG Heart Rate【HR12】

BPM

Physical Examination 【PhysExam (1)】

/Y/Y/Y/Y//M/M//D/D at hh:mm

Any clinically significant abnormalities found during
physical examination?【PhysExam】

☐ 1 (有) ☐ 0 (無)

Blood sampling for hematology 【BsHem (1)】

/Y/Y/Y/Y//M/M//D/D at hh:mm

Red Blood Cell count【Erythrocytes】

. 10E4/micL

Hemoglobin【Hemoglobin】

. g/dL

Hematocrit【Hematocrit】

. %

Platelet count【Thrombocytes】

. 10E4/micL

White Blood Cell count【Leucocytes】

/micL

Neutrophils (Banded)【Neutroph_Bnd】

. %

Neutrophils (Segmented)【Neutroph_Seg】

. %

Eosinophils【Eosinophils】

. %

Basophils【Basophils】

. %

Monocytes【Monocytes】

. %

Lymphocytes【Lymphocytes】

. %

Reticulocytes【Reticulocyte】

. %

被験者番号： _____

被験者 ID： _____

グループ： _____ (PostStudy)

割り付け群： _____

Blood sampling for clinical chemistry 【BsChem (1)】

YYYY/MM/DD at hh:mm

Total Protein_[TotProt]

11.1 g/dL

Albumin[Albumin]

_____mg/dL

Total Bilirubin [T-Bil]

11.1 mg/dL

Alkaline Phosphatase_[ALP]

444 IU/L

Aspartate Aminotransferase_[AST]

1.1.1.1 IU/L

Alanine Aminotransferase_[ALT]

1111 IU/L

Creatinine Kinase_[CK]

____ IU/L

Lactate Dehydrogenase [LDH]

_____IU/L

Creatinine [Creatinin]

____.____mg/dL

BUN[BUN]

111.1 mg/dL

Uric Acid_[UricAcid]

11.1 mg/dL

Sodium[Na]

111.1 mEq/L

Potassium[K]

11.1 mEq/L

Chloride_[Cl]

1111.1 mEq/L

Calcium【Calcium】

11.1 mg/dL

Phosphorus[Phosphate]

11.1 mg/dL

Glucose [Glucose]

____mg/dL

Urinalysis 【UrSamStk (1)】

YYYY/MM/DD at hh:mm

pH [U05pH]

Urine color[U11Color]

Specific gravity[U07SG]

Urine Protein[U04Prot]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

Glucose_[U10Gluc]

☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

被験者番号 :	被験者 ID :
ケージ : (PostStudy)	割り付け群 :

Ketones [U08Keton]	☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)
Bilirubin [U09Bilir]	☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)
occult blood [U06Blood]	☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)
Urobilinogen [U03Urobi]	☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)
Leucocytes [U01Leuco]	☐ 0 (-) ☐ 1 (+/-) ☐ 2 (1+) ☐ 3 (2+) ☐ 4 (3+)

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

癌領域におけるグローバル早期臨床試験の基盤整備に関する研究

分担研究者 白尾国昭 大分大学医学部腫瘍内科学講座 教授

研究要旨：本事業の目的はがん薬物療法に関する国際共同早期臨床試験の実現に向けて当施設の基盤整備を行うことである。整備内容はがんの臨床研究に精通した腫瘍内科医、データマネージャー、看護師、薬剤師、CRCの育成である。平成24年度は腫瘍内科において計25の臨床試験（治験および医師主導臨床試験）を実施したが、これらの具体的試験の実施を通して若手教育を行った。本年度は特に、「大腸がん症例を対象にしたオキサリプラチン（L-OHP）による神経障害の評価法の検討」のデータ収集および結果解析を基にした若手育成の状況を報告した。

A. 研究目的

本事業の目的はがん薬物療法に関する国際共同早期臨床試験を行ってゆくために必要な基盤を整備することである。大分大学腫瘍内科学講座において、本年度行った治験は6試験（手術不能固形がんを対象にした新規分子標的薬の第Ⅰ相試験（2試験）、手術不能肺がんを対象にした新規分子標的薬の第Ⅰ/Ⅱ相試験、手術不能胃がんに対する新規分子標的薬の第Ⅱ相試験、手術不能大腸がんに対する新規分子標的薬の第Ⅲ相試験、手術不能肝がんに対する新規分子標的薬の第Ⅲ相試験、手術不能肝がんに対する比較第Ⅲ相試験）、医師主導臨床試験は19試験（胃がん；5試験、大腸がん；5試験、小腸がん；1試験、GIST；1試験、肺がん；7試験）、計25試験であった。これらの試験の実施を通して若手医師、CRC、学生の教育を行った。なお、上記25試験のうち3試験（治験）が国際共同試験であった。

本年度は、昨年度より行っている「大腸がん症例を対象にしたオキサリプラチン（L-OHP）による神経障害の評価法の検討」の試験実施を通して行った教育内容、特にデータの収

集と解析について報告する。

B. 研究方法

下記に示す医師主導臨床研究を実際に行いながら、若手腫瘍内科医師1名、CRC1名、医学部学生1名の教育を行った。

<臨床研究内容>

L-OHPは切除不能・再発大腸癌に対して標準治療として用いられる抗がん剤であるが、本剤の有害事象である末梢神経障害（痺れ等）は治療の継続を妨げ、結果として治療効果を減弱させる原因となっている。本剤による末梢神経障害の原因を神経学的に明らかにすること、障害の程度を精度よく評価することは、および障害の出現を事前に予測することは、適切な薬剤の減量・延期・中止・再開を決定するために重要であり、結果的に高い治療効果を得ることができると考えられている。現在、末梢神経障害は通常の抗がん剤有害事象評価基準（CTCAE: common terminology criteria for adverse events ver3.0）によりその程度が評価され、Grade 3が出現すればL-OHPの投与は中止することとなっている。本

研究は、手術不能・再発大腸癌でL-OHPを継続的に投与される患者において、経時的に測定した振動覚（音叉計）および神経伝導速度とCTCAEのGradeとの関係を明らかにすることを目的としたものである。

患者の適格基準は、手術不能・再発大腸癌患者であること、Performance Statusが2以下、治療前に末梢神経障害を認めない、L-OHPによる化学療法歴がない、主要臓器機能が保たれている、本人からの同意が文書で得られている、こととした。L-OHPを含む併用化学療法は2週毎の投与とし、腫瘍の増悪、Grade 3の末梢神経障害、その他治療中止基準が出現しない限り継続することとした。CTCAEによる評価および音叉計による振動覚測定は2週毎、神経伝導検査（感覚神経および運動神経について、伝導速度、潜時、振幅、F波を測定）は2ヶ月毎とした。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守することとした。

- 1) プロトコルのIRB（倫理審査委員会）承認を得る。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。

＜医師・CRC・学生教育カリキュラム＞

上記研究について、プロトコルの作成、調査票の作成、患者スクリーニング票の作成、適格条件の登録前チェック表の作成、試験参加に関するインフォームドコンセントの実施、患者登録業務、試験スケジュールの管理

、検査の実施、データ収集、結果解析、発表、以上の実際の業務を上級医師4名と若手医師、薬剤師、CRC、医学部学生が協同で行った。本年度は、若手医師1名、若手CRC1名、学生1名と上級医師が協同でデータ収集、結果解析を行った。

C. 研究結果

＜臨床研究の結果＞

治療前に末梢神経障害の見られない21例が登録された。CTFT（音叉計による振動覚、/秒）は、治療前で平均13.4秒、治療後Grade 0で14.1秒、Grade 1で14.0秒、Grade 2で12.5秒、Grade 3で7.5秒であった。以上、Grade 3におけるCTFTは他のGradeに比べて有意に短かった。ROC（receiver operating characteristic）曲線解析では、CTFTがgrade 3の痺れと高い相関をもつことが確認できた。一方、CTFTと異なり、神経伝導速度はL-OHPによって引き起こされる痺れとの関連性がみられなかった。以上より、CTFTはL-OHPによる痺れを評価するために、正確、簡便、非侵襲的で、有用な検査と考えられた。またこれにより、Grade 3の出現時期を予測できる可能性もあり、現在検討中である。

＜医師・CRC・学生の教育に関する結果＞

研究方法で示したカリキュラムを複数の若手医師、薬剤師、CRC、学性と上級医師の協同作業として3年間行ってきた。本年度は、主にデータ収集と結果解析に関して、若手医師1名、CRC1名、学生1名が中心になってこれを行った。

上記＜臨床研究の結果＞に記した結果を得るため、各自が独自で学習し結果をまとめ、それを上級医がチェックしその後協同で一つの結果にまとめてゆくという方法を用いた。