



卵巣明細胞癌に対する国際共同ランダム化第 相臨床比較試験におけるインターネットを用いた 24 時間登録・ランダム割付システムの開発

埼玉医科大学国際センター 婦人科腫瘍科教授

藤原 恵一

代理発表者：北里研究所 臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門室長 青谷恵利子

【スライド-1】

本日、主任研究者である埼玉医科大学の藤原教授が海外出張のため出席できませんので、代理で発表させていただきます。

今回、婦人科領域において、二剤併用の抗癌剤治療法を 2 群間で比較する臨床試験を、国際共同研究として計画いたしました。この研究者主導の国際共同試験を日本主導で行うにあたり、通常の治験とは異なり、製薬企業のバックアップが全く得られない状況で登録システムを構築する必要性がありました。海外のグループと一緒に研究を実施するためには、登録センターの時差の問題を考えなければなりません。しかし、残念ながら 24 時間登録センターを日本にオープンするだけのマンパワーは、研究者主導の臨床試験グループにはありません。そこで、今回システム開発に取り組み、Web ベースの臨床試験登録システムを構築いたしましたので、ご報告いたします。

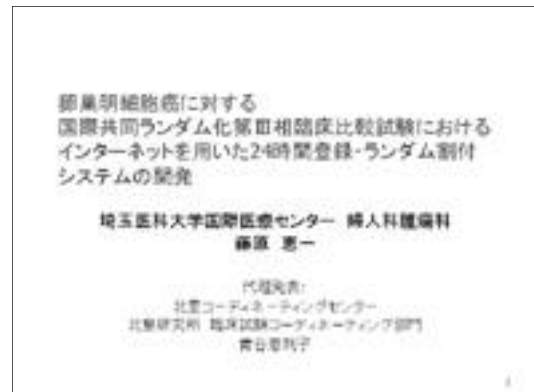
【スライド-2】

本システム開発は、JGOG（婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構）のデータセンターである北里研究所と日立製作所が、共同開発の形で技術的支援を行いました。

【スライド-3】

日本以外の研究グループとして、現在 SGCTG という英国のグループ、MITO / イタリア、KGOG / 韓国、

スライド-1



スライド-2



スライド-3



GOG / 米国が、この臨床試験に参加を表明しています。現在までに日本からの症例登録が 122 例あり、本システムを利用して、ますます順調な症例登録状況です。

それでは、システム機能に関する少々細かい説明となりますが、どのようなシステムを構築したのかを紹介させていただきます。

【スライド-4】

当初は患者登録だけできればよいと考えてシステム開発を計画したのですが、作成しているうちに欲が出て、いくつかの付加機能をつけました。これらは、臨床試験を実施する際に情報共有できたら良いのにと日ごろより感じていたものです。その1つが、「NEWS」機能です。これにより全参加施設へのお知らせを効率よく行うことができます。次に、プロトコルやインフォームドコンセント用の説明文書や症例報告書の最新版をダウンロードできる「Study Document」機能や Web 上で薬剤の投与量計算ができる「ツール」機能を作成しました。また「Query」という、データセンターから担当医師に対して症例報告書に記載されたデータについて問い合わせをする作業があるのですが、このデータクリーニング作業を郵送でやると非常に時間とコストがかかりますので、Web 上で Query を発行 / 回答できる機能を付けました。それから、日本の臨床試験において重大な問題となっているのが、必要な症例報告書がデータセンターにタイムリーに提出されないという現状です。そこで、担当者にリマインドをかけて、いつまでにどの症例報告書を提出しなければならないのかがわかるように「Patient Form Schedule」機能を付けました。更に、症例登録状況についても一目瞭然でわかるように「Accrual Information」という機能を作りました。これらの機能につき、簡単にご紹介いたします。

【スライド-5, 6, 7】

まず、北里研究所のトップページよりログイン画面に入り、個人単位で発行された ID パスワードを入力します。初回

スライド-4



スライド-5



スライド-6



ログイン時にパスワード変更等を行い、ログインが可能となります。

【スライド-8, 9, 10, 11, 12】

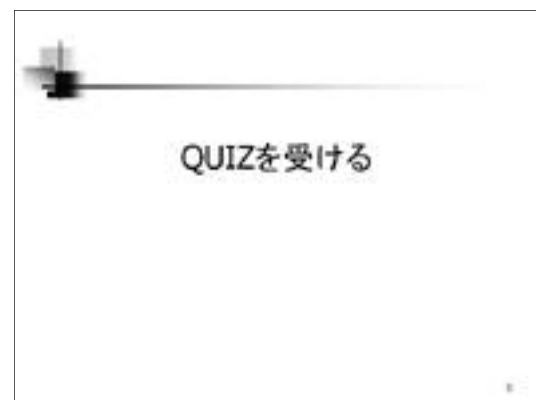
本システムのもう一つの特徴として「QUIZ」機能があります。治験ですと、製薬企業の責任において当該施設がその治験を実施できるかどうかという施設要件調査をしますが、研究者主導の臨床試験の場合は、通常何の調査も行わず、手挙げだけで参加施設が決定されるのが現状です。そこで本試験では、このWEB登録システムを活用して、プロトコルに関する簡単なクイズと臨床試験に関する基本的なクイズを受けてもらい、クイズに合格した医師 / CRC のみがこの試験に参加できる機能を付けました。

6問ほどの簡単なクイズですが、全問正解すると、スライド-12のような認定証がメールで届きます。

スライド-7



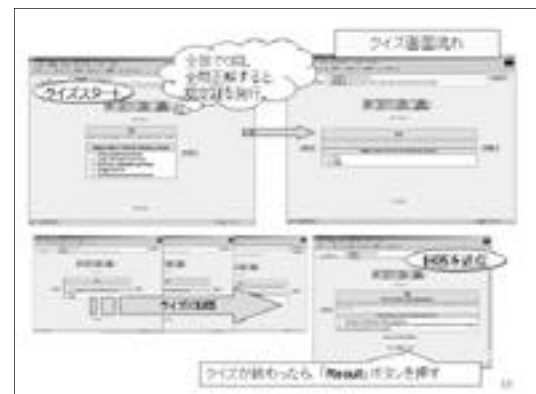
スライド-8



スライド-9



スライド-10



スライド-11



スライド-12



スライド-13



スライド-14



スライド-15



スライド-16



【スライド-13, 14】

こちらが NEWS 画面です。

この画面より、「症例報告書 (CRF) が一部変更になったので最新版をダウンロードしてください」「プロトコルが一部改定になったので必ず最新版を使ってください」等の情報を一覧表の形式で一斉アナウンスします。本試験は国際共同試験ですので、全ての画面は英語で表示されます。

スライド-17



【スライド-15, 16, 17】

こちらが「Study Document」をダウンロードする画面です。

「Protocol」, 「IC」, 「CRF」のタブをクリックすると、それぞれの最新版をダウンロードすることができます。古いバージョンについてはリリースされた履歴は残りますが、最新版以外はダウンロードすることはできません。

【スライド-18】

こちらが「CRF 一覧」の画面になります。本試験で使用する CRF はすべてダウンロードすることができます。医師 / CRC は、ダウンロードした CRF に記載した後、データセンターへ郵送します。

スライド-18



スライド-19



【スライド-19, 20】

次に「Tool」機能です。

例えば、体表面積あたりの指示量より薬剤投与量を計算する場合、あるいは特殊な計算式を用いて薬剤投与量を計算する場合があるため、各々に対応できるツールを開発してWEB上に公開しました。

スライド-20



【スライド-21, 22】

こちらは「Safety Reports」の画面です。

本試験において発生した重篤な有害事象報告等の安全性情報については、全参加施設に迅速に周知徹底する必要がありますが、効率的に行えていないのが研究者主導臨床試験の現状です。本試験では、本システムを活用することにより、タイムリーに安全性情報の伝達を行うことが可能です。

スライド-21



【スライド-23, 24】

こちらが本システム本来の目的である患者登録「Patient Registration」の画面です。医師が登録業務を実施する際に、所要時間が少なく、簡便な手順で登録できるシステム開発を目指しました。

便利な機能の例としまして、例えば、ユーザー情報はログインと同時に自動的に登録画面に入ります。また、「？」マークにカーソルを合わせると、適格条件の判断に必要な補足説明や入力ガイド

スライド-22



スライド-23



スが表示されます。

【スライド-25】

その後、症例登録票の項目ごとに順次 Yes / No のチェックボックスに入力し、適格条件を満たしているかどうかを確認します。入力が完了すると自動的にコンピューターによる適格性チェックが実行されます。そして、データのエラーがあった場合には患者登録データを送信できないように制御されています。

【スライド-26】

こちらが、登録できなかった時に出現するエラーメッセージの例です。

【スライド-27】

そして「本当に登録してよいか？」と尋ねる最終確認画面より、OK と押した瞬間にすべての登録データが施設より登録センターのサーバーに送信されます。

【スライド-28】

登録データを送信した後、結果がわかるまでの所要時間は約 1 分です。登録結果と治療群の割付結果は Web 上で確認することができます。登録が完了すると自動的に症例登録番号が発行され、登録完了のお知らせが登録医師とデータセンターに自動的に送信されるシステムに

スライド-24



スライド-25



スライド-26



スライド-27



スライド-28



スライド-29



なっています。本試験では、ミニマイゼーション（最小化法）という割付法を用いて統計家がプロモリングを行い、医師が登録データを送信すると同時に Web 上で自動的に割付結果を確認できるというメリットがあります。

スライド-30



【スライド-29, 30】

こちらは「Patient Form Schedule」の画面です。症例報告書の提出が遅れることは、研究者主導臨床試験における重大な問題点です。これに対する対策として、本試験では症例報告書の提出スケジュールを Web 上に自動作成する機能を設けました。

スライド-31



【スライド-31】

具体的には、どの症例報告書をいつまでに提出する必要があるのかを一覧表で表示します。提出状況は色分けして表示

スライド-32



スライド-33



され、期限を過ぎているものは赤、期限が近いものは黄色、既に提出済みのものはブルーで表示されます。

【スライド-32, 33】

こちらは症例登録状況を表示する「Accrual」の画面です。本試験は国際共同試験ですので、どの国から、あるいはどの施設から何件の症例登録があったかがタイムリーに把握できるようにグラフ表示しました。

【スライド-34】

こちらは、試験全体の登録数を示すグラフです。症例登録数の目標ラインと共に、実際の症例登録数を折れ線グラフで表示しています。

【スライド-35】

こちらは、国別の症例登録状況です。現時点では日本からの登録のみですが、すでに IRB 承認を得ている韓国、UK より近々に症例登録が見込まれます。

【スライド-36】

こちらが、施設毎の登録状況になります。登録数が多い施設の順番に並べて表示します。

【スライド-37】

本システムを構築することにより、24時間いつでも患者登録が可能となりました。国際共同試験において登録時の時差を心配することがなくなったことは非常に大きなメリットです。そして、データ送信前に適格性のチェックが自動的に行われるので、登録センターに一度 FAX で送信された登録票を確認してから登録医師に再度問い合わせをする手間がありません。割付作業も自動的に行われ、登

スライド-34



スライド-35



スライド-36



スライド-37

結果

- 利点
 - ・ 24時間いつでも患者登録が可能
 - ・ 時差の心配なし
 - ・ データ送信前(WEB上)に適格性チェックが可能⇒ 適格条件を満たすまで送信できない
 - ・ 割付に要する時間は1分以内
 - ・ 他国からの登録であっても、ランダム化の一元化が可能
- 欠点
 - ・ 事前準備(施設登録やユーザー管理など)が必要
 - ・ コスト
 - ・ インターネット環境が必須(ネット環境が整備されていない施設では不便)

録から 1 分以内に割付結果を知ることができる点は、施設にとってもメリットと言えます。その他のメリットとしては、各国の臨床試験グループが個別にランダムマイゼーションを行うという従来の方法ではなく、ランダムマイゼーションの一元化が可能になった点があります。

しかし一方では、いくつかのデメリットも指摘されています。インターネット環境の整備が進んでいない日本の医療機関では、Web を使用する登録システムは便利が悪いという報告もありました。そしてコストがかかるという点が、Web 登録システム開発の上で、最も大きな障害と言えるでしょう。

【スライド-38】

24 時間稼働可能な本システムのメリットは、国内の登録医師にも感じられるものでした。スライド-38 が示すように、勤務時間内の患者登録は約半数であり、残りの半数は勤務時間外（土日・祝日を含む）でした。

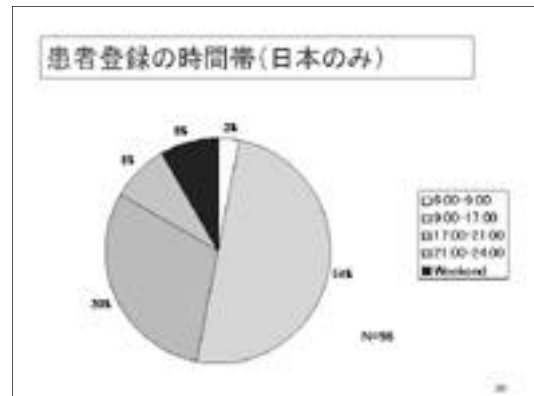
【スライド-39】

ここに 120 症例登録の時点でのユーザーアンケートの結果をお示しします。実際には 625 例の症例登録の予定ですので、最終評価までにはあと 4 年を要します。現時点の感想としては、いつでも使えるから便利、国際臨床試験の実施に有用、使ってみると操作は簡単等のポジティブな感想が多い一方で、ID パスワードの管理が大変、Mac 対応しないことへの不満、英語は文字が小さくて読みにくい等の意見も聞かれています。

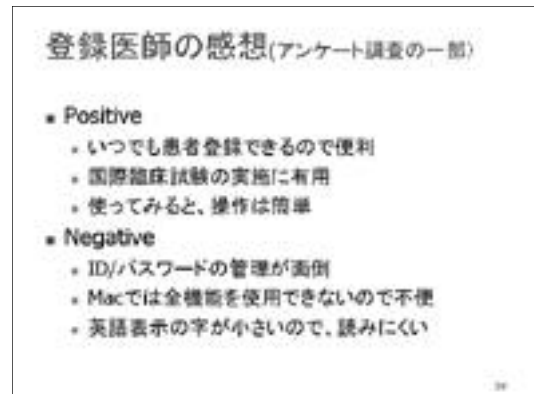
【スライド-40】

まとめといたしまして、今回、国際共同試験に対応できる 24 時間登録・ランダム割付システムの開発を行い、運用可能なシステムを構築することができたことを、本研究の成果物としてご報告いたします。今後はユーザーの評価を踏まえて、システムの改良及びユーザー支援方法の改善にますます努力していきたく思います。

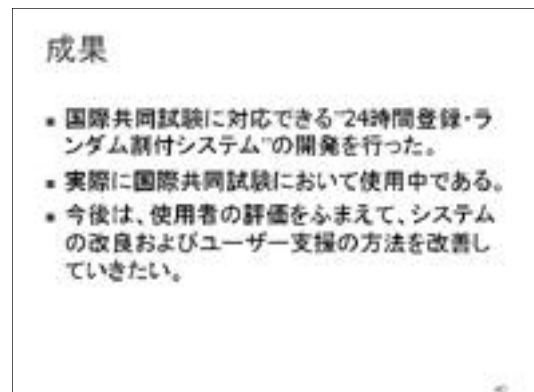
スライド-38



スライド-39



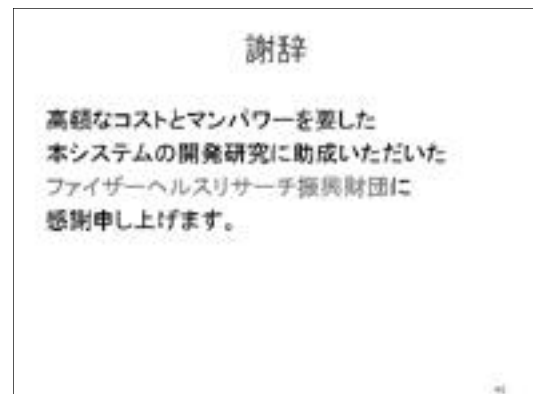
スライド-40



【スライド-41】

本研究により構築した「24 時間登録・ランダム割付システム」は、今後別の国際共同試験を実施する際にも利用可能であり、研究者主導国際臨床試験を推進するひとつのツールになると確信しております。このように高額なコストとマンパワーを要したシステムの開発研究に助成いただいた、ファイザーヘルスリサーチ振興財団に深く感謝を申し上げます。

スライド-41



質疑応答

会場： いくつかの質問があるのですけれども、まず、これは登録割付であって、その後のフォローアップのデータを集めていこうという予定はないのかどうかということが第一点です。それから、ファイザーヘルスリサーチ振興財団の助成ではシステム開発のお金は出たのですが、その後の維持費、メンテナンスの方は出るというわけではありません。人の台所の話がうかがうみたいで悪いのですが、その維持、運営は大丈夫なのか、そのときの財源はどうかさるのかということ、3番目として、これと直接関係ないのですが、これは自主研究としておやりになるからいいのだらうと思いますが、もしこういうのを、今後普及の意味で治験に使った時に、GCP との関係はもう完全に解決されているのかを教えてください。

青谷： まず1点目ですが、現時点でのシステムは、登録情報の収集に限定して Web を活用しています。したがって、現時点では症例報告書の情報全てを EDC (Electric Data Capturing) として収集することはできません。今後は、それを視野に入れてシステム開発を行います。あまり手を広げすぎて試験開始に間に合わないという事態を避けるために、今回はあくまでも登録システムを中心とした開発を行いました。症例登録報告書については、提出スケジュールを Web 上に自動表示し、担当医師は該当する症例報告書をダウンロードして記載してデータセンターへ郵送する、海外からも FedEx にて郵送してもらう方法をとっております。

次に費用についてですが、ご指摘の通り、初期開発のコストに加えてシステムメンテナンスや改良作業ごとの追加費用など、さまざまな追加コストが必要となりました。本システムは、JGOG データセンターである北里研究所のサーバー上に設置しておりますので、システムメンテナンスの費用は本試験の受託

費の範疇で、何とか維持していきたいと考えております。それからもう1点は・・・

会場： 今後 EDC まで入れて、GCP との整合性はもう完全にとれていると考えていいのでしょうか、ということです。

青谷： GCP 対応については、視野に入れて取り組んでおります。今回は登録に関する部分だけですが、GCP 上特に問題はありません。本格的に治験において EDC を行うとなるとセキュリティー対応と監査証跡が求められますが、本システムではその対応をとっております。今後は改良を重ねて、治験の EDC に完全対応できるようにシステム開発を続けていきたいと考えております。
