

[Brief Report]

ランダム化比較試験における ランダム割付自動化システムの有効性評価

Evaluation of the Efficacy of Electronic Auto Random Allocation System in Randomized Controlled Trial



坂本 泰理^{*1,2} 田中理英子^{*1} 星 佳芳^{*3} 熊谷 雄治^{*1,4}

ABSTRACT

Background and Purpose Since 2009, we have performed allocation support for randomized controlled trials conducted by on-campus researchers in the Kitasato Clinical Research Center. Recently, because high-quality scientific research practices are required, randomized control trials conducted by on-campus researchers and consequent allocation work requests to our center have increased. Because work requirements differ among studies, including methodologies and implementation environments, issues regarding work quantity and complexity, like personnel shortage, have arisen. To improve efficiency, in 2014, we constructed a random allocation automation system (KiRS) for web-based allocation registration. We have provided allocation support via KiRS for some clinical studies since March 2014. In this study, we examined the utility of KiRS by investigating subject registration status and surveying users.

Methods Based on the allocation registration log, we investigated registration status before and after introduction of KiRS (allocation until November 30, 2014). Regarding KiRS usage, we surveyed principal researchers of clinical studies (5 cases) that performed allocation support via KiRS.

Results Monthly average of registration status before and after introduction of KiRS (5.46 ± 4.77 and 5.88 ± 5.48 cases, respectively) did not show a notable change. Average work duration shortened from 6.3 ± 4.0 min/case to 1.5 ± 1.0 min/case before and after introduction of KiRS, respectively. An average response of “good” was obtained from subjects regarding usage simplicity and clarity.

Conclusion Because registration status was unchanged after introduction of KiRS, KiRS was not considered to have a major impact. However, because overall work duration of users and of allocation personnel was reduced, KiRS was considered a useful allocation system.

(Jpn Pharmacol Ther 2016 ; 44 suppl 1 : s55-60)

KEY WORDS random allocation system, clinical research, online survey

^{*1}北里大学医学部附属臨床研究センター
センター

Yasutoshi Sakamoto^{*1,2} Rieko Tanaka^{*1} Keika Hoshi^{*3} Yuji Kumagai^{*1,4}

^{*1}Kitasato University School of Medicine, Kitasato Clinical Research Center, Japan

Sciences

^{*3}Kitasato University School of Medicine, Department of Hygiene

^{*2}北里大学大学院医療系研究科

^{*3}北里大学医学部衛生学

^{*4}北里大学病院臨床試験

^{*2}Kitasato University Graduate School of Medical

^{*4}Kitasato University Hospital Clinical Trial Center,

はじめに

近年、臨床研究の実施には、科学的・倫理的により質の高い内容が求められてきている。特にデータ管理は、より厳密に正当性を保つための管理を必要とされてきている。厚生労働省が実施している「臨床研究・治験活性化5か年計画」¹⁾においても、治験のみならず、GCP基準に則る必要のない臨床研究における質向上の推進を求めるなど、国内における臨床研究の質や研究者意識の向上が求められている。北里大学医学部附属臨床研究センター (Kitasato Clinical Research Center: KCRC) は、平成19年に日本の治験・臨床研究推進計画において厚生労働省より全国10か所の中核施設のひとつとして北里大学が選定されたことにより、平成20年に設立された。北里学内研究者への教育および臨床研究への支援業務を行う企画開発部門では、臨床研究実施に伴うデータ管理の必要性が高まったことにより、北里大学内研究者を対象とした研究支援業務の一環として、2008年よりランダム化比較試験 (RCT) の割付支援業務や、Electronic Data Capture (EDC) を用いた臨床研究データマネジメント支援を開始した²⁾。

近年、より質の高いRCTが求められ³⁾、その実施数は増加傾向にある⁴⁾。それに伴い、学内で実施されるRCTも増加傾向にあり、KCRCへの割付作業支援依頼も年々増加している。2008年の割付作業サービス開始時は、被験者登録時に担当医師よりFAXもしくは電話にて連絡を受け、割付結果をFAXや電話で返答する方法を取っていた。しかし、さまざまな研究方法や実施環境に合わせた対応をとることで、スタッフ常駐の必要性や作業煩雑化による作業量増大による人員不足などの問題が生じていた⁵⁾。そこで、KCRCでは、割付支援業務の効率化と信頼性を向上させることを目的とし、2011年より割付作業の電子化システム (Kitasato Randomized allocation System: KiRS) の構築を開始した。2013年には、KCRC内ネットワーク上で、KCRCスタッフのパソコンを利用して割付作業を可能とする機能を実装し、2014年3月には利用者がインターネットを通じて各自のPCから割付登録を可能とするランダム割付自動化システムが完成した。これにより、365日24時間対応可能な体制を整えることができ、

受託中の臨床研究においてKiRSを用いた割付支援実施への移行を開始した。しかし、システム上の実施信頼性は検討しているものの、KiRS導入による割付作業効率化については検討していない。そこで、本研究では2014年11月時点でKiRSを用いた割付支援を実施していた臨床研究を対象として、KiRS導入前後の被験者登録状況と割付作業業務量の変化を調査し、KiRSの有用性について検討を行った。

対象と方法

1 対象

1) 登録状況調査

2014年11月時にKiRSを用いて割付業務を実施していた臨床研究5件 (うち2件はKiRS導入後に割付業務開始) を対象とした。調査期間は、各対象研究の割付開始時から2014年11月30日までの期間とした。

2) Web アンケート調査

登録状況調査対象臨床研究5件の研究実施責任者5名を対象とした。なお、FAXによる割付作業時間は、KiRS導入以前から割付支援を行っていた研究代表者 (3名) のみ回答可能とした。

2 方法

1) 登録状況調査

KCRC割付支援業務履歴よりKiRSに移行した2014年2月までを導入前とし、2014年3月以降を導入後とし、導入前後の登録日および登録数を抽出した。導入前の登録状況は、KCRC内作業記録より抽出し、導入以降の登録状況はKiRSサーバーよりデータベースをダウンロードし登録日および登録数を抽出し集計を行った。

2) Web アンケート調査

対象研究の研究実施責任者あてに、インターネットアンケートのURLをEmailにて送付し、アンケート回答の依頼を行った。なお、対象者にはアンケートは無記名であること、結果を公表することを知らせ、回答拒否は自由であり回答をもって同意とする旨を伝えた。アンケートの項目は「入力フォームの表記や入力項目の分かりやすさ」、「結果表記の分か

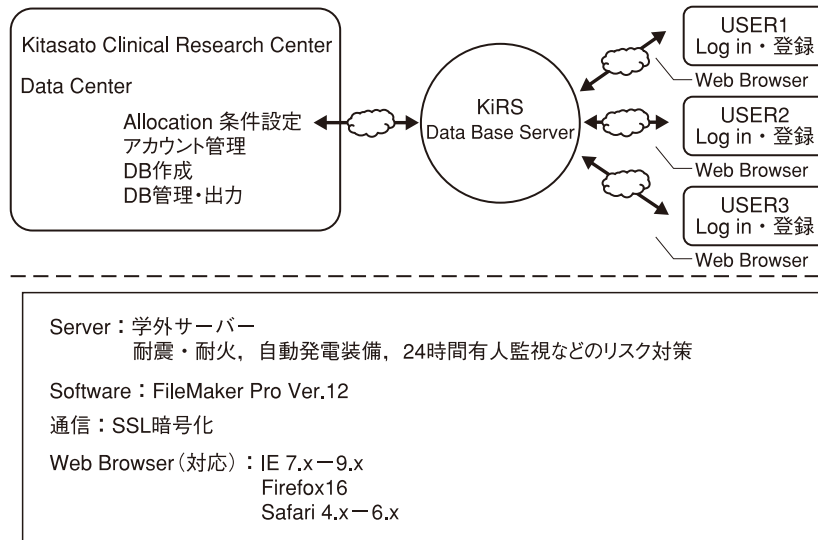


図 1 KiRS ネットワーク概念図

りやすさ」, 「KiRS 使用時の1症例あたりの登録に要する時間(分)」, 「FAXによる割付作業時の1症例あたりの登録に要する時間(分)」, 「FAXからKiRS移行により作業が楽になったか」とした。

3 KiRS 概要

KiRSは、FileMaker Pro (Ver12.0) を用いて構築されたものであり、利用者が各自のパソコンのInternet Browserから操作可能なソフトウェアである。学外レンタルサーバーにインストールされており、インターネットを通じて管理者および利用者が操作を行う。KiRSはアカウント登録されたユーザーおよび管理者のみが、パスワードを入力することでログイン可能となっている(図1)。また、通信はSSLにより暗号化され保護されている。利用者は、「研究選択機能(アカウントにアクセス権限が付与された研究のみ)」, 「被験者登録・割付機能」, 「登録状況確認機能」が使用可能となっている(図2)。管理者には、上記の利用者が使用可能である機能に加え、「アカウント管理機能」, 「割付条件等の編集機能」, 「割付データベース編集・閲覧機能」, 「登録被験者情報データベース編集・閲覧機能」が使用可能となっている。割付方法は、主な使用は医師主導の臨床研究であることを想定し、層別化可能なブロック割付としている。なお、層別化は層数増加による、被験者数振分けのアンバランス化^{6,7)}を防ぐため、設

定可能な要因数は最大3要因までとなっている。

結 果

1 登録状況調査

KiRS導入前の登録数月平均 5.5 ± 4.8 件であったのに対し、導入後は月平均 5.9 ± 5.5 件と登録状況にあまり変化はみられなかった(表1, 図3)。

2 Web アンケート調査

アンケートの回答を得られたのは依頼を出した5件のうち4件であった(うち1件はKiRS導入後より開始)。回答のあった4件はすべての該当項目に回答されており、すべて有効回答であった。

「入力フォームの表記や入力項目欄は分かりやすいですか?」の問いに対しては、「とても分かりやすい」が75%, 「分かりやすい」が25%であった。「結果が表記された際、結果確認は分かりやすいですか?」の問いに対しては、「とても分かりやすい」が75%, 「分かりやすい」が25%であった。「FAXからKiRS移行により作業が楽になりましたか?」の問いに対しては、すべての回答者が「楽になった」と回答していた(図4)。「KiRSを使用した場合、1症例あたりの登録に要する時間」は使用者のKiRSの入力フォームや結果の表記は「分かりやすい」との回答を得た。また、FAXでの作業に比べKiRS導



図 2 KiRS 利用者登録画面

表 1 KiRS 導入前後の症例登録数 (件/月)

	導入前	導入後
臨床研究 A	2.4±1.5	2.0±0.8
臨床研究 B	12.7±5.0	12.6±4.6
臨床研究 C	1.5±1.1	2.0±0.9
	5.5±4.8	5.9±5.5

入後は、作業が楽になり、1 件あたり平均 6.3±4.0 分であったのに対し、導入後では平均 1.5±1.0 分と作業時間は短縮していた (表 2)。

考 察

電子登録システムにおいて、登録手順や入力フォームの分かりにくさなどは、利用者に対する登録のモチベーションに影響を及ぼす一因となる⁸⁾。そのため、KiRS の手順や表記の不明瞭さによっては、登録数の減少が懸念されていた。また、FAX や電話による割付対応から KiRS に移行したことにより、利用者に登録作業手順が浸透するまでは、作業

の煩雑さによる登録作業への敬遠意識が起こるのではないかと考えられた。それらのことから、KiRS 導入により、導入前後で登録数の増減が生じることが予想されていた。しかし、KiRS 導入前後の登録数状況に変化はみられておらず、KiRS の登録手順や入力フォームの簡明性、および電子化による作業効率化は、登録状況に対して大きな影響を及ぼすことはないことが示唆された。これは、研究実施者の被験者リクルート作業においては、多くの被験者獲得が必要で、適応基準を満たす患者が少ない研究などでは、該当基準を満たす外来患者に対し、漏れを最小限にリクルートしているからであると思われる。そのため、研究開始からの時間経過によるリクルート状況は変わらず、登録数状況もあまり変化がなかったと思われる。このことから、研究実施途中であっても、割付作業手順を FAX や電話による作業から KiRS へ移行することは、大きな問題とならないと考えられた。

研究代表者へのアンケート結果では KiRS の入力フォームや結果表記の分かりやすさについて「分かりやすい」との回答を得た。このことより、KiRS は割付登録システムとしては、利用者にとって複雑で

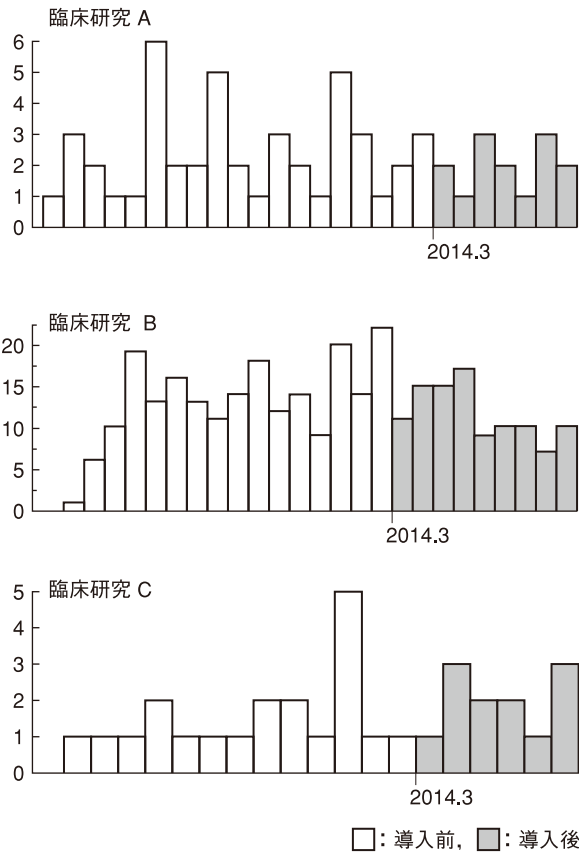
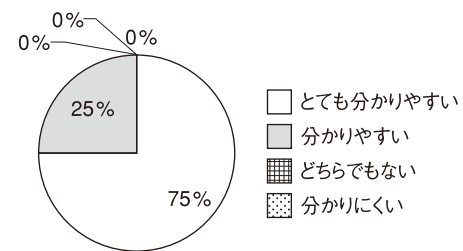


図 3 KiRS 導入前後の症例登録状況

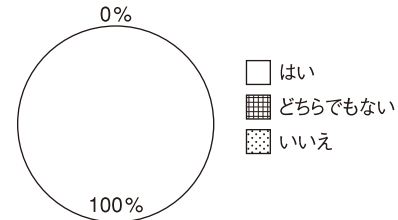
はないと考えられた。

登録作業時間に関しては、登録 1 症例に必要なとする利用者の作業時間は全体的に短縮し、すべての回答者より電話・FAX からの移行により作業が楽になったと回答を得た。電話・FAX による対応を行っていた時には、当センターに割付担当スタッフが対応可能時間に必ず 1 人は常駐していた。しかし、場合によっては FAX 受信の不都合や受信後実務者の受取りの遅れによる対応の遅れが発生していたこともあり、それらの印象が本調査への回答時間に影響があった可能性も考えられる。しかし、電子化により 365 日 24 時間対応可能となったことと、登録作業の一定化が図れることにより、登録可能時間の縛りや対応時間のバラツキがなくなったことで、作業が楽になったと回答を得たと考えられる。このことから、KiRS を用いることで利用者の業務効率化を図ることができていると考えられた。また、管理者側の負担は、サーバーの動作確認および、研究者による被験者誤登録事象の確認・修正や使用方法によ

入力フォームの表記や入力項目欄は分かりやすいですか？



FAXからKiRSへの移行により割付作業が楽になりましたか？



結果が表記された際、結果確認は分かりやすいですか？

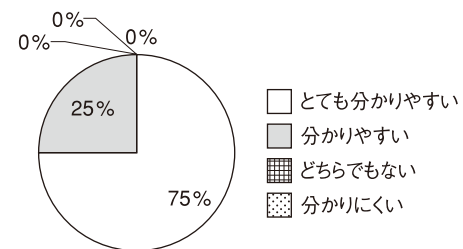


図 4 KiRS 操作性：アンケート結果

表 2 Fax 作業時および KiRS 使用時の 1 症例にかかる登録時間 (分)

	Mean±SD	Max	Min
FAX	6.3±4.0	10	2
KiRS	1.5±1.0	3	1

る問合せ対応のみとなった。そのため、FAX や電話による作業では、管理者作業に 1 症例割付登録あたり 5～20 分の時間⁵⁾を要していたが、KiRS 導入以降は、割付登録時に行う管理者作業はなくなり業務量は大きく軽減した。さらには、電子化によって、研究者および管理者の登録用紙や結果報告書の記入作業や FAX 送信作業などの作業工程はなくなり、作業過程で起こりうるヒューマンエラーの減少に大きく貢献していると考えられる。これは、電子化による研究者、管理者への割付登録作業にかかる時間や労力の大幅な軽減と合わせ、電子化による大きなメ

リットとなっていると考えられる。一方で、サーバトラブルによるサーバダウンなどに対する迅速な対応が必要となるため、サーバのミラーリングやいつでも復旧対応が可能な体制がとられている外部のレンタルサーバを使用している。そのため、本システムのようにインターネットを利用する場合、サーバ利用費およびメンテナンス費やソフトウェアの維持・メンテナンス費が発生するデメリットも存在する。

大規模な臨床研究や治験では、多くの時間と労力を必要とするため、場合によっては紙ベースの作業に比べEDCを導入するなどの電子化を行うことでコストを削減できるケースもある^{9~11)}。しかし、単施設内で実施される臨床研究では、多くの場合、限られた研究費で実施する小規模研究であるため、割付作業委託に多額の研究費を割くことが困難となっている。そのような小規模臨床研究を対象とする場合、KiRSを用いることで作業の効率化を図れるが、電子化による管理側のコスト増大のデメリットはより大きいものとなる。今後は、KiRSのさらなる利便性・効率性の向上を目指すとともに、電子化によるランニングコストを抑え、費用対効果の良い運用を行うことが課題となる。

結 論

ランダム割付自動化システムであるKiRSは、研究者にとって使いやすい作りになっており、さらに、研究者・管理者共に作業効率化が認められたことから、KiRSはランダム割付自動化システムとして有用であると考えられた。

【謝 辞】

KiRS開発にあたり、KCRC割付担当スタッフとして多大なご助言・ご助力をいただきました王国琴先生、逸見治先生（現 昭和大学研究推進室）に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) 文部科学省, 厚生労働省. 臨床研究・治験活性化5か年計画2012. 2012.
- 2) 逸見治, 佐藤敏彦, Frank Arnold ほか. 臨床研究支援部門におけるPromasysを用いたデータマネジメント業務の現状. 医療情報学連合大会論文集2011; 31回: 418-9.
- 3) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians?. BMJ (Clinical research ed) 2008; 336 (7651): 995-8.
- 4) 高木孝三, 野添篤毅. ランダム化比較試験は論文タイトルで明示されているか?. 医学図書館2014; 61(2): 138-44.
- 5) 星佳芳, 王国琴, 坂本泰理ほか. 北里大学医学部附属臨床研究センター・ランダム化割付事務局の現状. ヘルスサイエンス・ヘルスケア2010; 10 (2): 100-5.
- 6) Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, et al. Stratified randomization for clinical trials. Journal of clinical epidemiology 1999; 52 (1): 19-26.
- 7) 佐藤俊哉. 人間栄養学講座 ランダム化臨床試験をする前に ランダム化の方法. 栄養学雑誌2007; 65 (5): 255-60.
- 8) 小川智美, 古川裕之, 宮本謙一. 治験のIT化に必要なEDCシステム運用に関する現状調査に基づく提言. 臨床薬理2009; 40 (5): 235-42.
- 9) Warnok N, Slezing E, Neuer A. Offsetting the Cost of Electronic Data Capture with Downstream Benefits. Innovative CTSMS and EDC Solutions 2009: 1-15.
- 10) Limaye N. Data management Redefined. Perspectives in clinical research 2010; 1 (3): 110-2.
- 11) Pavlovic I, Kern T, Miklavcic D. Comparison of paper-based and electronic data collection process in clinical trials: costs simulation study. Contemp Clin Trials 2009; 30 (4): 300-16.