

[Case Report]

当日登録を必要とする症例登録・割付 ハイブリッドシステム構築事例

A Model of a Hybrid System for Randomization on That Day

高原志津子^{*1,*2} 青木奈菜代^{*1} 波佐谷兼慶^{*3} 今井 康人^{*1} 村山 敏典^{*1,*2}

無作為（ランダム）化比較試験は、最も質の高い科学的な根拠を提供する唯一のデザインとして知られており¹⁾、ランダム割付を行う臨床研究も増えている²⁾。その際、Web による症例登録システムが1998年ころから散見されるようになった³⁾。Web 方式は、ファクシミリを用いた症例登録よりもデータ管理の総合得点が有意に評価が高いこともあり⁴⁾、利用するケースが増えている⁵⁾。

一方、倫理指針に沿った臨床研究では、試験開始後に適格基準を変更することが少なくない^{6,7)}。現場の研究者からの実情に即した意見や症例集積進捗状況などから、研究計画書の適格基準が見直されることがある。同様に、症例登録期間の延長も多い⁸⁾。もちろん、これらのことは試験開始時には予測できない。

多施設共同研究の場合、変更後の研究計画書が、倫理審査委員会の意見を聴いた各研究機関の長の許可を得た後でなければ、当該機関では新基準を採用することができない⁹⁾。研究機関の長の許可の時期にばらつきがあることは、谷口らの研究でも指摘されている¹⁰⁾。そのため、過渡期には、機関によって選択基準や症例登録期間が異なるという、マルチスタンダード状態となる。

Web による症例登録・割付システム（以下、「Web システム」という）は、従来のFAX登録に比べ、症例登録センターのマnpワ-が不要であり、休日や夜間でもすぐに割付結果を得ることができるなど、利便性の高い

ツールである。しかし、前述のように、機関によって適格基準や症例登録期間が異なる場合に、問題が発生する。すべての参加研究機関の長の許可を得るまでシステム修正をしなければ、試験の運用面および倫理面からの逸脱は防止できるが、より早く長の許可を受けた機関では、新基準での症例登録ができない。つまり、より早く長の許可を受けた機関では、適格で文書同意を取得した症例を登録しようとしたところ、システム上の問題により不適格となる事態に陥る。逆に、速やかに長の許可を得た機関での症例登録を優先するあまり、長の許可を得られていない機関があるうちにシステム修正を行い新基準への対応を可能とするならば、長の許可を得られていない機関においても新基準対象の被験者の症例登録を容認することとなる。これは、症例登録センターが機能していないことと同意であり^{11~13)}、結果として試験の質そのものを低下させる要因となる⁵⁾。

また、Web システムの多くは、初期費用（システム開発費用など）に加え、ランニングコストとして月額利用料等が発生するものが多い。当初の計画では予算面で構築可能であっても、試験期間延長の際にシステム運用の維持が困難となるケースもある。そもそも、アカデミアにおける臨床研究では、Web システムの初期費用の捻出すら困難である研究も少なくない¹⁴⁾。以上のことより、症例登録および割付業務にWeb システムを利用するこ

^{*1}金沢大学附属病院 先端医療開発センター ^{*2}金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 医学専攻 臨床開発システム構築学 ^{*3}福井県立病院 消化器内科

Shizuko Takahara^{*1,*2} Nanayo Aoki^{*1} Kenkei Hasatani^{*3} Yasuhito Imai^{*1} Toshinori Murayama^{*1,*2}

^{*1}Innovative Clinical Research Center, Kanazawa University (iCREK) ^{*2}Clinical Development, Doctoral School of Medical Sciences, Kanazawa University ^{*3}Department of Gastroenterology, Fukui Prefectural Hospital

とは、試験を運用していくうえでリスクがあると考えられる。

この問題を解決するには、現状では、登録スタッフの目視による、各機関の長の承認状況による適格判定を実施する方法が有効であると考えられる。

一方、登録スタッフによる適格性判定の場合、通常は症例登録センター営業時間内の対応となる。ARO (academic research organization) の場合、所属人員が不足しているケースも散見され¹⁵⁾、さらに出張や休暇で手薄となる場合も多い。また、多忙などにより FAX に気づかないこともある。

今回、金沢大学附属病院先端医療開発センターのデータセンター部門 (以下「当センター」という) では、このような環境下において、症例登録票を受領した当日の午前中に症例登録および動的割付が必須の多施設共同臨床研究である、『胃上皮性腫瘍に対する従来法 ESD と「Clip and snare method using pre-looping technique (CSM-PLT)」併用 ESD の無作為化比較試験』(UMIN ID: UMIN000027115) (以下、「本試験」という) の症例登録業務を受託することとなった。

実際の医療現場では、手術予約までの外来診療時は十分に試験参加に関する説明をする時間が取れず、やむなく手術前夜の手術説明時に試験の説明も行い、その場あるいは翌朝に同意取得という症例も少なくない。本試験においては、同意取得後に当センターへ症例登録票の FAX があり、その日の手術前、すなわち極力午前 11 時まで、遅くとも正午までには症例登録および割付結果を FAX 返送する必要がある。

今回、当センターにおいて、このような極めてタイトな時間的スケジュールかつ臨機応変的対応が要求される症例登録・割付を円滑に実施するための新規登録・割付体制を構築したので、その詳細を報告する。

対象と方法

対象は、『胃上皮性腫瘍に対する従来法 ESD と「Clip and snare method using pre-looping technique (CSM-PLT)」併用 ESD の無作為化比較試験』(UMIN ID: UMIN000027115) である。

本試験は、従来法 ESD (内視鏡的粘膜下層剥離術: endoscopic submucosal dissection) 群または CSM-PLT 法 ESD 群の 2 群割付を必要とする多施設共同臨床試験で、割付調整因子 4 因子の動的割付が必要、目標症例数は 400 例である。

必須要件として、割付調整因子 4 因子の動的割付はもちろんのこと、登録スタッフがオフィス内に不在であつ

ても、リアルタイムに一連の症例登録・割付業務が実施できることがあげられた。これは、FAX の受信、適格性確認、割付、症例登録・割付連絡書の FAX 送信のすべてを含む。

1 FAX の遠隔受信

症例登録専用 FAX で受信した FAX を PDF 化し、指定した関係者の学内メールおよびスマートフォンのメールアドレス宛に転送する。

2 症例登録・割付システム設計と構築

以下の機能を有する症例登録・割付システム (以下「本システム」という) を構築する。①機関の長の許可通知受領確認後の施設登録、②症例登録票記載事項の画面入力、③適格性チェック、④動的割付、⑤登録番号の自動採番、⑥症例登録・割付確認書の自動発行、⑦研究事務局へのレポートおよびお知らせメールの発行、⑧割付結果集計

3 本システムのクラウド化

症例登録スタッフがオフィス外で症例登録 FAX を受信した場合、遠隔地で本システムを操作できるよう、本システムはクラウド上に置く。

4 適格性チェックリスト

適格性確認は、本システム上でのロジカルチェックと目視チェックリストの併用とする。

5 割付調整因子と確率変動を用いた動的割付

本試験では、確率変動を用いた動的割付を行う。

6 症例登録・割付確認書の自動作成

割付および登録番号の発番は本システム内で自動的に実行する。

割付実施後は、症例登録・割付確認書 (以下、「症例登録確認書」という) を PDF ファイルへ出力する。

7 遠隔地からの FAX 送信

オフィス外で症例登録を実施した場合、セキュリティ上安全な FAX 送信機がない。公衆 FAX はセキュリティ面で不安があるため、当センターのセキュリティポリシーで使用を禁止している。そのため、セキュリティ面で問題ないと判断したインターネット FAX を利用し、症例登録確認書を施設へ FAX 送信する。

8 研究事務局への連絡

症例登録があった日の業務終了時に、当日の集計および累計表を含むレポートを作成し、メールに添付して送信する。

9 運用

症例登録責任者/主担当者が不在であっても、主担当以外の当センタースタッフがだれでも間違いなく運用できるよう、症例登録・割付マニュアルを整備し、教育を実施する。また、症例登録担当者は、オフィス外ではス

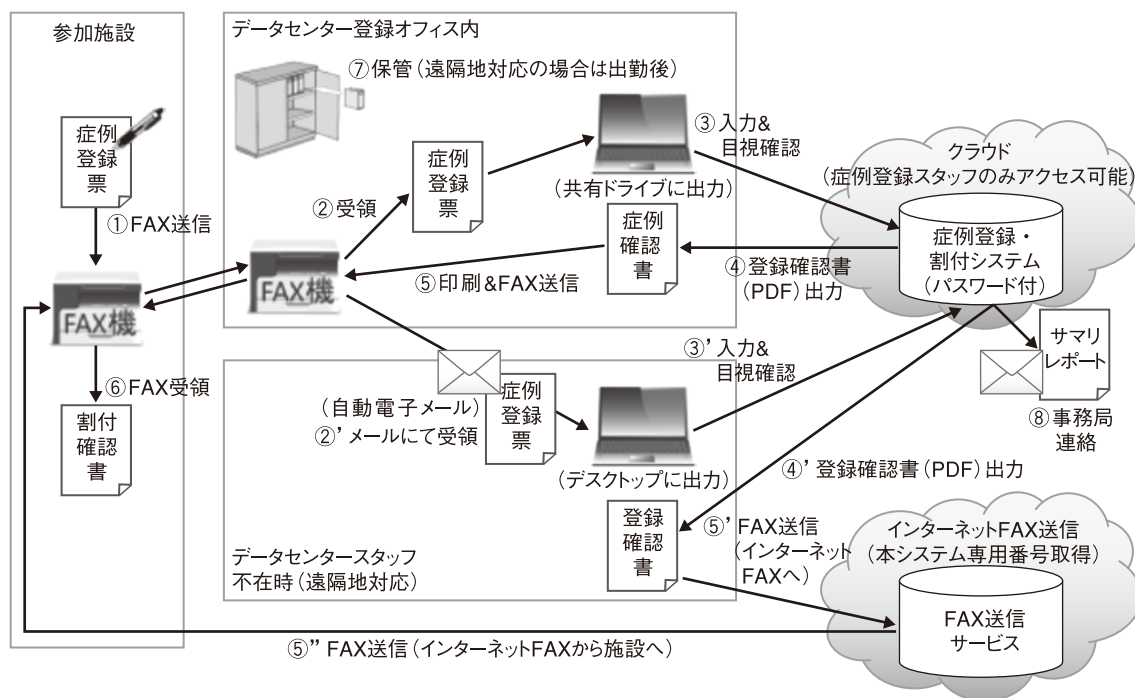


図 1 システム概略図

スマートフォンを、学外では必ずノート PC と Wi-Fi およびチェックリストのコピー数枚を携帯するよう運用を定める。

以上が、本システムおよび運用体制の全容であり、概略図を図 1 に示す。

結 果

1 FAX の遠隔受信

FAX 受信の PDF メール転送は、当センターでは本試験受託の約 2 年前より使用実績があり、問題なく運用されている。学内メールとスマートフォン宛のメールを併用することにより、オフィス内外で早期発見できるほか、いずれかにトラブルがあった場合にも取りこぼしがないという長所もあった。

2 症例登録・割付システム設計と構築

Microsoft Access で本センタースタッフが構築した。プログラム作成経験がある 2 名により、容易に設計および構築ができた。

クラウドという学外のサーバに本システムを置くため、念のためにクラウドのセキュリティに加え、本システム自体にも二重パスワード（うち 1 つはダイナミックパスワード）を設定した。

システム上のロジカルチェックと目視チェックのハイブリッド式にしたことで、システムの入力項目やロジカ

ルチェックを削減し、システムを簡素化することができた。本システムでは、故意または誤操作によるミス防止機能も備えた。割付後のデータ修正ができないよう、割付後または不適格登録後データの画面ロック、テーブルへの直接アクセス不可設定や、誤割付防止のため、未入力項目や不適格項目があるうちは割付不可にするなどの機能も合わせて搭載した。

本システムの画面例を図 2 に示す。なお、図 2 ならびに図 3 の「倫理審査委員会の承認日」は、医療機関の長の指示・決定通知書の日付をもって運用している。

3 本システムのクラウド化

クラウドは、セキュリティと使い勝手を鑑み、DropBox[®]を利用した。ダウンロードすることなく通常のファイルと同様に、ダブルクリックで直接本システムのデータベースファイルを開くことができるため、アップロード忘れがなく、操作もスムーズであった。

問題点として、排他制御した Access ファイルを複数人が開くと、通常の共有ドライブなどでは排他制御がなされるが、DropBox の場合はファイルを複製して開けてしまう仕様となっており、複数スタッフが同時に本システムを利用した場合、各ファイルに割付結果が分散してしまうことがわかった。このため、運用で担当者が重複しないよう確認するほか、Access ファイルを開くと、同一フォルダ内に「使用中」というファイル名の空のテキストファイルを作成することで注意喚起するよう、仕様変

図 2 画面例 (注 例示のため、実運用と入力順を変更)

更した。

4 適格性チェックリスト

年齢計算や前後関係などの複雑なチェックはシステム上でチェックしたうえで結果をチェックリストに記入し、はい/いいえなどの単純なものは目視チェックとした。

適格性チェックリストでは、表面は症例登録・割付システム上のロジカルチェックおよび目視チェック記録を記入し、裏面は、表面のチェック結果を(可能であれば別のスタッフが)確認した記録および、症例登録・割付システムの画面入力内容と症例登録票との照合結果を記入する様式とした。こうすることにより、入力ミスの発見や、再確認のプロセスを標準化することができた。チェックリスト例を図3に示す。

5 割付調整因子と確率変動を用いた動的割付

割付仕様書をフローチャートで作成し、画面に乱数や調整因子ごとの合計を表示することで、テスト段階でのバリデーションをしやすくした。

また、これらの内容をデータとして合わせて保存し、割付の監査証跡とした。割付結果ではなく、割付プロセスのバリデーションを実施することで、少ないテストデータで割付に関する部分はすべてバリデーション済の本システムで自動化することにより、割付ミスを排除することができた。

6 症例登録・割付確認書の自動作成

登録番号の重複を避けるため、本システムによる自動採番とした。

また、症例登録確認書を自動発行とした。これにより、症例登録確認書の作成および確認の労力を省くことができた。また、PDFで出力することにより、遠隔地より後述のインターネットFAX送信が可能となった。

7 遠隔地からのFAX送信

インターネットFAXは、料金プランとセキュリティを鑑み、秒速FAX®を利用した。月額利用料が不要の従量制のため、今回のようなレアケースであっても、無駄な投資なく利用できた。

FAXヘッダには症例登録センターのFAX番号を印字でき、テスト環境では画面操作直後に送信されることを確認できた。また、印字品質も、PDFファイルをプリンタで印刷した場合と遜色なかった。

ただし、秒速FAX®は料金先払い方式のため、公費での使用は困難であった。そのため、遠隔対応の場合のみ当該機能を利用することとし、通常運用は当センター内のFAX機から送信することとした。

8 研究事務局への連絡

業務終了時に、当日の症例登録の合計および累計のレポートを作成し、研究事務局へ電子メールを送信した。定型文を表示し編集可能な画面に送信ボタンを用意し、

[illegible]

図 3 チェックリスト例

通常はクリックするだけで自動的にレポートを作成のうえ添付し、メール送信ができるようにした。

9 運用

当センターでは、本試験以前に他の試験でチェックリストや症例登録マニュアル運用をすでに実施しており、本試験においても踏襲した。

FAX 受信した症例登録票、目視チェックリストおよび送信した症例登録確認書はすべてファイリングし、保管した。

考 察

システムとスタッフの手作業のハイブリッド方式にすることにより、Web システムによる症例登録に比べ、以

下のメリットがあると考えられた。①適格基準変更や期間延長など、機関の長の許可状況によりマルチスタンダードとなった場合でも、確実に対応可能である。②目視チェックとの併用により、システム開発を最小限にすることが可能であり、専門家でなくても容易に構築が可能である。③目視チェックリストを使用した確認作業をすることで、確実な確認作業が可能となる。

クラウドやインターネット FAX を活用し、遠隔での症例登録・割付業務を可能としたことで、オフィスに不在の場合でも症例登録を取りこぼしなく実施することが可能となった。また、ハイブリッド方式にすることでシステムを簡素化でき、さらに Microsoft Access を利用することにより、システム開発の専門家でなくても開発が可能であった。Web システムを自前で構築するとなると、

厳重なセキュリティ下でのサーバ管理やユーザ管理などが発生するが、ハイブリッド方式ではクラウド管理のみで済むため、ネットワークやセキュリティの専門知識がなくても運用可能であり、システムエンジニアをもたないAROなどでも容易に構築可能と考えられた。

以上により、本ハイブリッド方式は、安価でかつ、適格基準変更や期間延長などの研究計画書変更にも対応でき、システム構築および登録・割付処理が容易であり、臨床研究においては現時点での最善な症例登録・割付方式であると考えられた。

しかし、本試験は営業時間内対応可能なため問題ないが、24時間365日の対応は不可能である。そのため、症例登録に緊急性を要する試験ではこの方法は利用できず、このような試験での実現方法は今後の課題である。

本試験では、原則として平日午前9時半までに受領した症例登録票は当日午前11時までに症例登録確認書返送可能としている。これは、金沢から北陸新幹線で東京へ出張する場合、トンネルなどでインターネット接続ができない時間帯を見越しての設定である。また、出張先や休暇中に常時FAX受信状況をチェックすることは、他の業務への影響や心理的負担が大きいため、確約できる時間帯を限定する意味もある。通常は、症例登録票の記入に関する問合せ事項が発生することがあるため、1日1回のバッチ処理にはせず、午前9時半以降も差支えない範囲でリアルタイムに処理するよう心掛けているが、確約できる受付時間は、インターネット接続不能時間帯や他業務とのバランス、心理的負担などを見越した運用設定が必要であると考えられた。

結 論

臨床研究では、試験開始後の適格基準変更や試験期間延長が珍しくないが、多施設共同試験の場合、各機関の長の承認状況によって旧基準と新基準の使い分けが必要となり、Webシステムでは対応が困難であった。

一方、手作業による症例登録・割付では、複数の割付調整因子を使用した動的割付作業が困難であったり、登録センターオフィス内にスタッフが不在の場合は作業ができなかったりするなどの問題があった。

本稿で紹介したように、クラウドやインターネットFAXを利用し、手作業とシステムとのハイブリッド方式にすることにより、例外事項に対する柔軟性に富み、効率化され、ミスを最小限に防止し、症例登録センターオフィス外からでも対応可能な症例登録・割付システムお

よび運用体制を構築することができた。

ただし、試験の性質などによっては不向きのものであるため、実運用を鑑み、適否および運用形態の検討が必要と考えられた。

【謝 辞】

動的割付のアルゴリズムについて、京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学教授の手良向聡先生にご教授いただきました。拝謝申し上げます。

また、日ごろから本システムの運用を担う金沢大学附属病院先端医療開発センターデータセンター部門のスタッフに、感謝の意を表します。

文 献

- 1) 丹後俊郎, 上坂浩之, まえがき. In: 丹後俊郎, 上坂浩之編. 臨床試験ハンドブック—デザインと統計解析—. 朝倉書店; 2006.
- 2) 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況. ヘルスサイエンス・ヘルスケア 2010; 10: 100-5.
- 3) 青谷裕文. インターネットを用いた症例登録システム. 周産期医学 2013; 43: 583-6.
- 4) 上嶋健治, 中本まり子, 福富まさ美ほか. 臨床試験の症例登録とデータマネージメントを効率的に進めるための試み. 循環器内科 2011; 70: 621-4.
- 5) 齋藤裕子. 5. 被験者登録. In: 大橋靖雄, 荒川義弘編. 臨床試験の進め方. 南江堂; 2006. 166-7.
- 6) 森田智視. 第2相における適応的デザインの適用例. 計量生物学 2008; 29: s53-9.
- 7) 川村芳江, 内田英二, 小川勝司ほか. 臨床研究計画書の審査の現状—とくに抗悪性腫瘍薬について—. 臨床薬理 1997; 28: 361-2.
- 8) 江面正幸, 高橋明, 松本康史ほか. rt-PA 療法の今後の展望—血管内治療医の立場から—. 脳卒中 2006; 28: 673-6.
- 9) 文部科学省, 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 29 年 2 月 28 日一部改正). 文部科学省, 厚生労働省 2017
- 10) 谷口隆司, 伊藤陽一, 大橋靖雄. 多施設共同臨床試験における施設間差を考慮にいたした症例集積期間再推定. 計量生物学 2007; 28: 91-100.
- 11) McFadden E. 5. Patient Registration. In: Management of Data in Clinical Trials. Second Edition. UK: John Wiley & Sons, Inc; 2007. p76-8
- 12) 西次男. 8. 登録と割付け. In: 丹後俊郎, 上坂浩之編. 臨床試験ハンドブック—デザインと統計解析—. 朝倉書店; 2006. p.186
- 13) 新美三由紀. 1. 進捗管理とデータマネージメント. In: 大橋靖雄, 荒川義弘編. 臨床試験の進め方. 南江堂; 2006. p.178-83.
- 14) 高田宗典, 青木敦, 荒川義弘. 臨床研究データの電子化, 効率化への取り組み. レギュラトリーサイエンス学会誌 2015; 5: 53-60.
- 15) 戸高浩司. 臨床研究と開発: Academic Research Organization の役割. 日本臨床外科学会雑誌 2016; 5: 1292-4.