

学位論文 博士(医学)甲

臨床試験データ収集の効率化を目指す
電子的な患者情報収集システムの開発

-アカデミアにおける効率的な臨床試験支援システムの実装を目指して-

(Development of ePRO (Electronic Patient Reported Outcomes)
application aiming at the efficiency of the clinical study data collection.
-For the implementation of an effective clinical study support system in
academia -)

伊藤 久裕

山梨大学

目次

【Summary】	1 ページ
【序言 (introduction)】	1 ページ
【目的】	4 ページ
【方法】	
1. 研究支援ツールとしての PRO データ収集アプリケーションの開発	4 ページ
2. 「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の動作確認並びにデータの蓄積性の検証	5 ページ
3. 「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の利便性、操作性に関するアンケート	6 ページ
4. 紙媒体と「e 患者日誌」使用の場合のデータ固定までに要した人的コストの比較	7 ページ
【結果】	
1. 研究支援ツールとしての PRO データ収集アプリケーションの開発	8 ページ
2. 「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の動作確認並びにデータの蓄積性の検証	10 ページ
3. 「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の利便性、操作性に関するアンケート結果	11 ページ
4. 紙媒体と「e 患者日誌」使用の場合のデータ固定までに要した人的コストの比較	12 ページ
【考察】	14 ページ
【結語】	18 ページ
【引用文献】	18 ページ
【COI】	19 ページ
【謝辞】	19 ページ
【appendix】	

臨床試験データ収集の効率化を目指す 電子的な患者情報収集システムの開発

-アカデミアにおける効率的な臨床試験支援システムの実装を目指して-

伊藤久裕

山梨大学大学院先端応用医学講座

【Summary】

In recent years, the need for further improvement of research integrity and quality of clinical research is increasing. For that reason, to achieve them, comprehensive research support is required rather than leaving them only to the researchers. Currently, efforts to support research through the introduction of ARO (Academic Research Organization) are progressing, mainly in Academia.

In our university, we are also on our way to form a comprehensive support infrastructure led by the role players of ARO. Additionally, in the process of establishing infrastructure for research support, we sought the approach scheme of clinical research support that can be efficient and easy-to-use, to offer comprehensive research support. As one of effective support tools, we developed an ePRO(Electronic Patient Reported Outcomes) application which match the needs of researchers and can reduces the burden on researchers. And we conducted verification study of the application...

【序言 (introduction)】

昨今、ディオバン(一般名:バルサルタン)の医師主導臨床試験に関する研究不正、いわゆるディオバン事件等を始めとし、臨床研究に関する不祥事

が続き、研究者の Research Integrity を再び見直す必要性が高まっている。ディオバン事件では、その市販後大規模臨床試験について、世界的に権威のある医学誌（Lancet 等）からの論文撤回がなされ、研究データの人為的操作による事実と異なる結論が判明した。意図的なデータ操作や改ざんが行われたものと考えざるを得ない臨床研究の Integrity と質の問題が複数のアカデミアで発覚した。これらは、国内外でわが国の臨床研究に対する信頼性を損ねる事態と成り、国益の損失にもつながる重大な問題にまで発展し¹⁾、いま、改めて臨床研究の Research Integrity と質の向上が求められてきている。

法制面でも、2014年には人を対象とする医学系研究に関する倫理指針²⁾の制定がなされ、新たに臨床試験にモニタリング及び監査が必須となり、それらに関するガイドライン等も制定されている³⁾。すなわち、今回の倫理指針の改定により、臨床試験の質の向上のために、第三者の介入が義務づけられたこととなる。このように臨床研究を取り巻くパラダイムは大きくシフトしてきており、臨床研究に携わる者にとって、今は、更に高い臨床研究の Research Integrity や質の向上を必要とされ、研究者負担は益々増えて来ている。

2012年に文部科学省、厚生労働省により取りまとめられた、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」において、医療イノベーションの牽引役として医師主導治験を含む臨床試験の役割が期待されている⁴⁾。しかしながら、人的及び経済的資源の面でも制限のある「研究者が自ら行う臨床試験」の質の更なる向上に、新GCP施行後約20年経過し成熟してきた企業治験と同様の手法をそのまま用いるには課題も多い。臨床研究の計画段階からの周到的準備や試験実施のためのインフラ整備も必要となり、研究の効率化も必須となってくる。企業治験と同等の質と効率を獲得するためには、これら全てを研究者自身に任せきりするのではなく、第三者による包括的な研究支援体制の構築が必要であると考えられる。

近年では、本邦においても、米国を中心に発展した ARO (Academic Research Organization) による研究支援のアプローチが醸成されつつあり、「ARO」を組織化し標榜するアカデミアも増えてきた。

本学においても、「研究者支援」、「研究者教育」、「治験の活性化」を主な目的とし、総合的な研究推進、支援を行うための基盤整備がなされているが、後の更なる積極的な研究推進の過程において、限られた原資を最大限に活用し、アカデミアにおけるより効率的かつ簡便に実行可能となる臨床研究支援のアプローチ方法を構築し、研究者を包括的に支援し負荷を軽減していくことは重要であると考えられる。

具体的な研究者支援の一つとして、臨床試験における複雑なプロセスの簡素化及び time-consuming な作業の省力化・効率化に直接寄与すると考えられる研究支援ツールを提供することは、研究者のニーズも高く、研究者負荷の軽減に特に効果的と考えられる。臨床試験において、診療記録等からの最終的な試験データの収集は、昨今では、eDC (Electronic data capture: 電子症例報告書) の導入が一般的となり、手書きの症例報告書を用いることも少なくなり、効率化が図られているが、被験者からの直接のデータ収集は、患者日誌等の紙媒体を用いて被験者自身が記入した回答を入手し集計する手法が未だ主流だと思われる。臨床試験の目的を達成するためには、計画した sample size を確保することが重要であり、臨床試験の種類によっては、より大きな sample size が必要となる。そのため、これら患者日誌等における患者情報 (PRO: patient-reported outcome) データの膨大なデータ処理は極めて time-consuming な作業と考えられ、これが研究者の負荷となる。また、試験の人的コストが増加する要因ともなるため、試験実施の大きなボトルネックの1つとなりうる。これらの研究における障壁を効果的に解決するため、今回、我々は、臨床試験における PRO データの処理を効率化し、研究者の負荷を直接的に軽減しうる具体的な支援ツールを開発し検証したので報告する。

本研究は、2012年、2013年、2014年、2015年、2016年度臨床薬理学会総会において、ポスター発表された内容を含む。

【目的】

本学において、総合的な研究推進・支援の基盤整備が行われているが、その過程で、ARO機能を担う少数のARO役割者が中心となり、限られた原資を最大限に活用した効率的かつ簡便に実行可能な研究支援の方法を検討するために、臨床試験におけるtime-consumingな作業プロセスである被験者からのデータの入力と収集のプロセスに焦点を当て、省力化・効率化に直接寄与する電子的なPROデータ収集システムを開発し、開発したシステムの実証試験を通して、研究者及びARO役割者の作業量軽減について調査する。

【方法】

1. 研究支援ツールとしてのPROデータ収集アプリケーションの開発：

ARO役割者が各種の臨床試験に汎用使用でき、臨床試験のデータベースやeDCと連動可能なPROデータの電子的収集システムとして、研究者、被験者双方の負荷軽減が期待できる、モバイル端末より入力可能な予診用電子問診票システム(以下、「e患者問診表」)及び、電子患者日誌用システム(以下、「e患者日誌」)のアプリケーションを、共同研究者(株式会社日本ブレーン：<http://www.jbc.co.jp/hp/>)の協力を得て開発する。

臨床試験における患者問診票は、患者さんの個人情報、既往歴、現在の症状、服薬状況等の基本情報を収集するもので、通常、患者さんが紙の問診票に直接記入し、そのデータを該当する試験への被験者組み入れの可否を判定するために用いている。これを、患者問診用アプリケーションをプレイインストールしたiPadの画面を通して、患者さんが直接入力し、そのデータがデータベースに移行するシステムとして「e患者問診表」を開発する。

また、患者日誌は臨床試験期間中に被験者の症状の変化を被験者自身で記入して、試験介入の効果や安全性を判定する重要な情報を得る手段として汎用されている手法であるが、「e患者日誌」を作成して、被験者が紙の患者日誌に記入していた症状等のデータを、被験者自身のiPhoneから当該臨床試験のWebページにアクセスし、そこに示される「患者日誌」画面に直接入力できるシステムとして「e患者日誌」を開発する。

今回は、耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座を主幹として実施された季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）に関する臨床研究（試験課題名：花粉症の発症と花粉飛散量を含む気象条件との関連に関する観察比較研究）において実際に使用された患者日誌（図 1）を電子化することとした。

該当する項目に○を付けてください。								
0：症状なし								
1：症状はあるが、わずらわしくない								
2：症状がありわずらわしいが、日常生活に支障はない								
3：症状がありわずらわしく、日常生活に支障がある								
月日								
症状 & 薬の使用								
鼻症状	くしゃみ	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	鼻汁	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	鼻づまり	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	かゆみ	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
眼症状	なみだ目	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	充血	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	かゆみ	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
のど症状	いかいが感	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	かゆみ	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
花粉症薬の使用状況	鼻スプレー							
	内服薬							
	目薬							
その他気になった点 その他の症状で使用した薬								

図 1：患者日誌（紙媒体）見本

2.「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の動作確認並びにデータの蓄積性の検証：

開発した「e 患者問診表」及び「e 患者日誌」のデータを入力する側（被験者側）、データを収集する側（研究者側）双方における両システムの動作を確認する。動作確認の方法は、協力者 6 名が複数回ダミーデータをそれぞれ「e 患者問診表」、「e 患者日誌」に入力し、入力操作及び、動作確認を行い、入力されたダミーデータが日本ブレン社のサーバ上においたデータベースへ蓄積されることを確認することで行った。

また、臨床試験の被験者に見立てた実証検討協力者 25 名により、それ

ぞれ、「e 患者問診表」、「e 患者日誌」に症状等のダミーの患者データを入力した際のシステムの稼動を確認する。更に協力者個人に Unique ID(協力者それぞれに固有の被験者 ID を付与する)を発行することによって、「e 患者問診票」及び「e 患者日誌」間のデータの連携を確認する。

なお、本システムにおけるデータの授受は、インターネットにおいて VPN/CA サーバを経由しており、実証検討協力者情報の漏洩に十分配慮した。

3.「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の利便性、操作性に関するアンケート

開発した「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の実際の臨床試験での実使用に向け、2.の実証検討で被験者に見立てた実証検討協力者 25 名に、それぞれ、症状のダミーデータをモバイル端末に入力した際のシステムの利便性、操作性について、図 2、3 に示すアンケートを実施する。

電子問診票の使用感に関するアンケート	
1. 通常クリニックなどで使用する紙の問診票と比べて、利便性はいかがでしたか。	
①	非常に便利
②	まあまあ便利
③	紙の問診票と変わらない
④	やや不便
⑤	とっても不便
⑥	紙の問診票を書いたことがないのでわからない
2. アプリ自体の操作性はいかがでしたか。	
①	非常に使いやすい
②	まあまあ使いやすい
③	可もなく不可もなく
④	やや使いづらい
⑤	非常に使いづらい

電子日誌の使用感に関するアンケート	
1. 通常クリニックなどで使用する紙の患者日誌と比べて、利便性はいかがでしたか。	
①	非常に便利
②	まあまあ便利
③	紙の問診票と変わらない
④	やや不便
⑤	とっても不便
⑥	紙の患者日誌を書いたことがないのでわからない
2. アプリ自体の操作性はいかがでしたか。	
①	非常に使いやすい
②	まあまあ使いやすい
③	可もなく不可もなく
④	やや使いづらい
⑤	非常に使いづらい

図 2、3:e 患者問診票、e 患者日誌アンケート

4.紙媒体と「e 患者日誌」使用の場合のデータ固定までに要した人的コストの比較

今回開発した「e 患者日誌」の導入により、time-consuming な作業である PRO データ処理の作業が省力化・効率化され、研究者の負荷（人的コスト）軽減が図られたかを検証する。

紙媒体を使用した際の標準的なデータ処理のプロセスは、以下の通りである。

1. 被験者自身が PRO データを記入した紙媒体の患者日誌を回収し、記入されたデータをデータ入力者 2 名がデータベースのファイルに各々独立に入力する（ダブルエントリー）
2. 作成した 2 つのファイル内のデータを、データ比較ツールを用い電子的に比較し、比較結果を 2 名で相互にチェックする。エラーがあれば修正する。
3. 修正したファイルを比較ツールで再比較、2 つのファイルの入力に差異がないことを確認し、データを仮固定する。
4. 仮固定データで、エラーの数値（はずれ値等）の確認及び修正、空欄の最終確認を行う。
5. データ固定

一方、開発したシステムを使用する場合のプロセスは、以下の通りである。

1. 「e 患者日誌」に入力されたデータをデータベースのファイルに出力、仮固定データとする
2. 仮固定データにて、エラー入力の確認修正、空欄の最終確認
3. データ固定

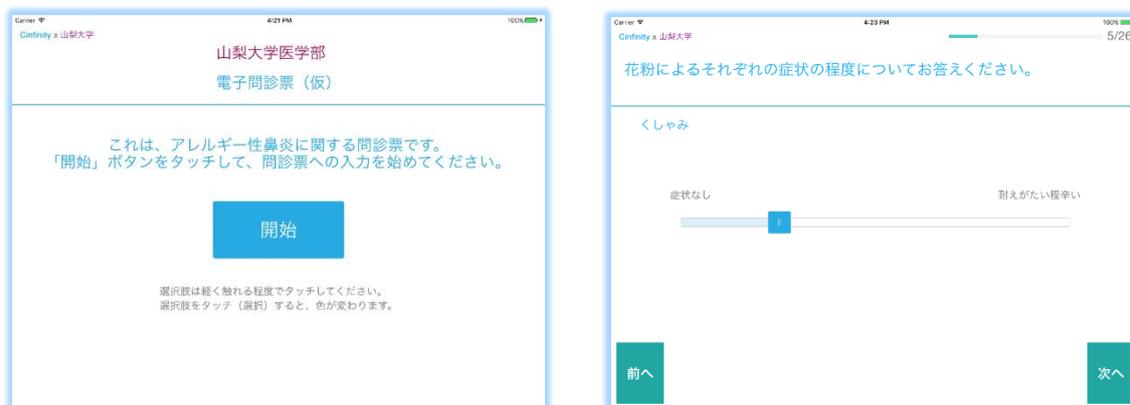
この 2 種の処理プロセスにおいて、本学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座を主幹として実施された花粉症に関する臨床研究（試験課題名：花粉症の発症と花粉飛散量を含む気象条件との関連に関する観察比較研究）において収集した 129 例分の患者日誌（図仮 1）を用いて、当該研究に直接係わりの無いスタッフがデータ入力、データ固定をした際の作業時間（データ入

力に要した時間、ダブルチェックに要した時間、データ固定に要した時間)の概算値と、今回開発した「e 患者日誌」を使用し、比較検討の協力者が入力したダミーデータを固定した際の作業時間の概算値と比較した。両プロセスのデータ固定に携わるスタッフは同一とした。

【結果】

1. 研究支援ツールとしての PRO データ収集アプリケーションの開発：

研究者のニーズを満たし、負荷を効率的に軽減しうると考えられる具体的な支援ツールとして、次に示す、「e 患者問診表」(予診用電子問診票システム)及び、「e 患者日誌」(電子患者日誌用システム)のアプリケーションを共同研究者である日本ブレインの協力を得て開発した。「e 患者問診票」は、季節性アレルギー性鼻炎(花粉症)に関する臨床試験における使用を想定し、患者さんが各画面に各種問診のデータを入力できるよう作成した。各画面の入力項目は、1:症状について(目鼻の症状、症状の出る時期、病歴、くしゃみの程度、鼻汁の程度、鼻づまりの程度、かゆみの程度、症状の持続期間等)、2:生活習慣(飲酒、喫煙等)、3:患者情報(氏名、年齢、性別、身長、体重等)とし、ボタン選択、テキスト記入、VAS(Visual Analog scale)等に対応可能とした。実際の「e 患者問診票」より抜粋したキャプチャー画面を図4に示す。(全てのページのキャプチャー画面は【appendix】に掲示)



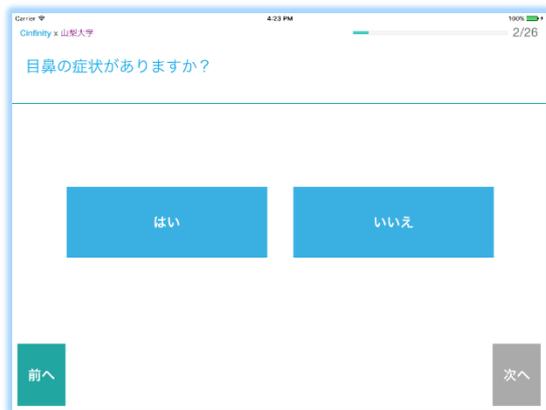


図 4: 「e 患者問診票」のキャプチャー画面（抜粋）

「e 患者日誌」は、図 4 に示した患者日誌を用いて電子化し、被験者個人の iPhone から直接臨床試験の Web ページにアクセスし、入力画面を開き、操作可能とした。日誌より抜粋したキャプチャー画面を図 5 に例示する。（全てのページのキャプチャー画面は付録に掲示）

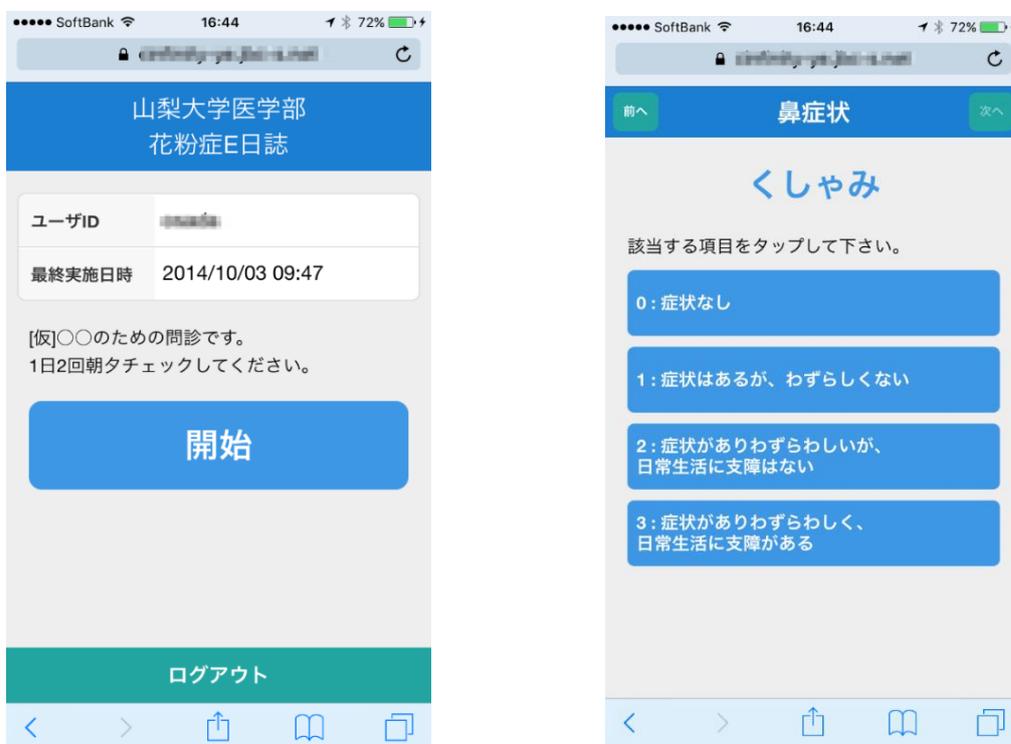


図 5: 「e 患者問診票」のキャプチャー画面（抜粋）

今回開発した「e 患者問診表」、「e 患者日誌」間の連携は、被験者に Unique ID を発行することによって可能となるよう設計した。

「e 患者問診表」、「e 患者日誌」を用いた臨床試験の PRO データの流れは下記ようになる。

- ① 被験者が臨床試験に参加、病院等で被験者が「e 患者問診表」に情報を直接入力
- ② 「e 患者問診表」に入力された患者情報はデータベースに蓄積。研究者はデータベースに蓄積された情報を元に試験参加の適格性を確認。被験者に被験者 ID を付与。
- ③ 試験に参加した被験者は、被験者 ID と症状等を「e 患者日誌」に直接入力
- ④ 「e 患者日誌」に入力された患者情報はデータベースに蓄積

2. 「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の動作確認並びにデータ蓄積性の検証：

両システムの動作確認には、データ入力側（被験者側）の動作確認として 6 名の協力者が参加した。iPad にプレインストールした「e 患者問診表」及び、iPhone から Web ページにアクセスし使用する「e 患者日誌」に協力者からダミーデータを入力し、問題なく作動することが確認された。

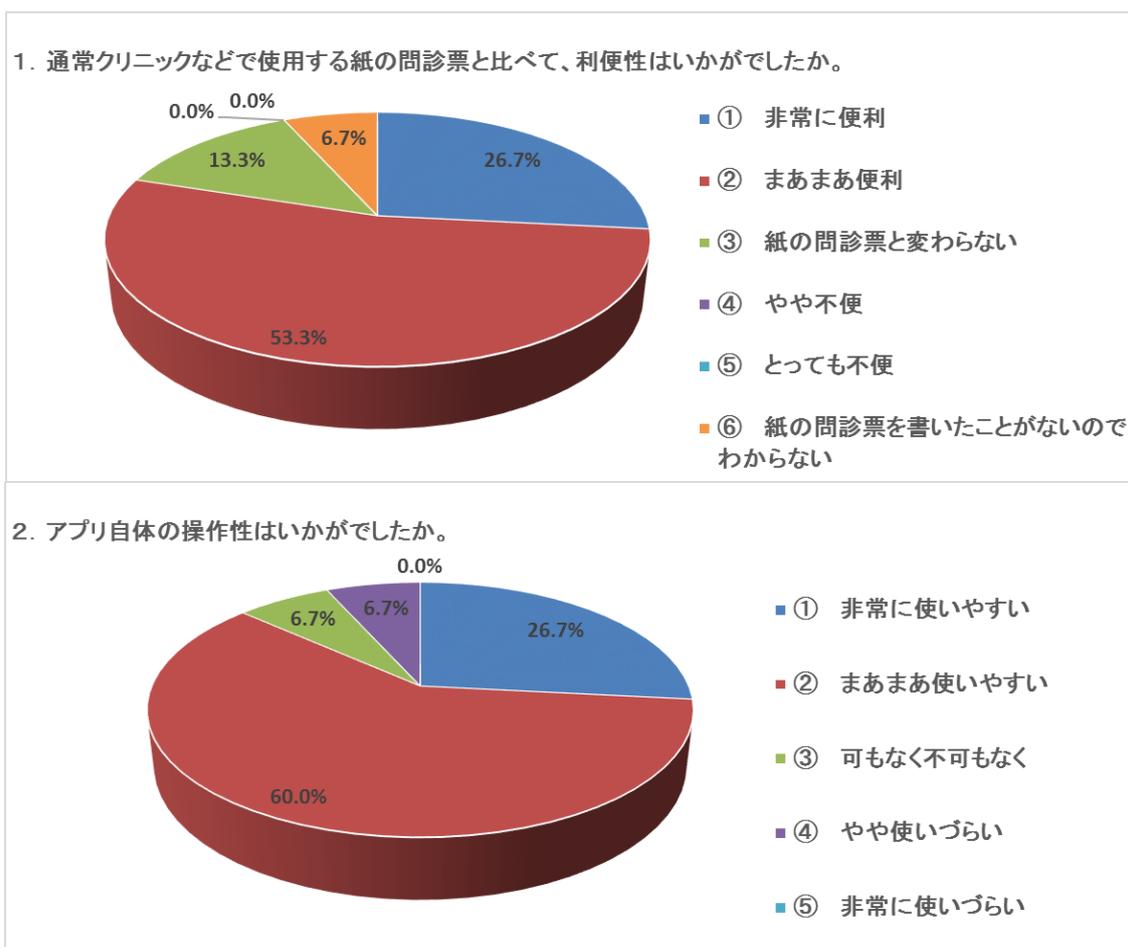
また、データ収集側（研究者側）の動作確認では、日本ブレン社のサーバ上においたデータベースへのデータ移行が確認され、データの蓄積性に問題は無く、全てのダミーデータがデータベースから CSV(Comma Separated Value)データとして出力できた。

更に実際の臨床試験に見立てた実証検討には、実証検討協力者 25 名により、それぞれ、「e 患者問診表」、「e 患者日誌」に、季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）患者としての症状等のダミーデータを入力し、システムの稼働を確認した。入力されたデータは、データベースに移行、蓄積され、CSV データとして正確に出力が出来た。また、各実証検討協力者に発行された Unique ID によって、「e 患者問診表」に入力されたデータと「e 患者日誌」に入力されたデータの連携も確認された。

3. 「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の利便性、操作性に関するアンケート結果

実際の臨床試験の被験者に見立てた実証検討協力者 25 人のうち、「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の利便性、操作性のアンケートに協力のあった 15 名の結果を図 6、7 に示した。「e 患者問診表」、「e 患者日誌」、共に、通常使用する紙媒体に比して、利便性で、「やや不便」、「とても不便」と回答した者は認められなかった。また、アプリケーション自体の操作性に関しても、iPhone 上での入力や各種操作において、「やや使いづらい」、「非常に使いづらい」と回答した者は認められなかった。

操作性に関する実証検討協力者のコメントとして、「e 日誌は自分の iPhone から入力できるので、紙媒体を持ち歩く必要がない」、「入力が簡単」、「リマインダー機能があればつけ忘れがない」等があった。



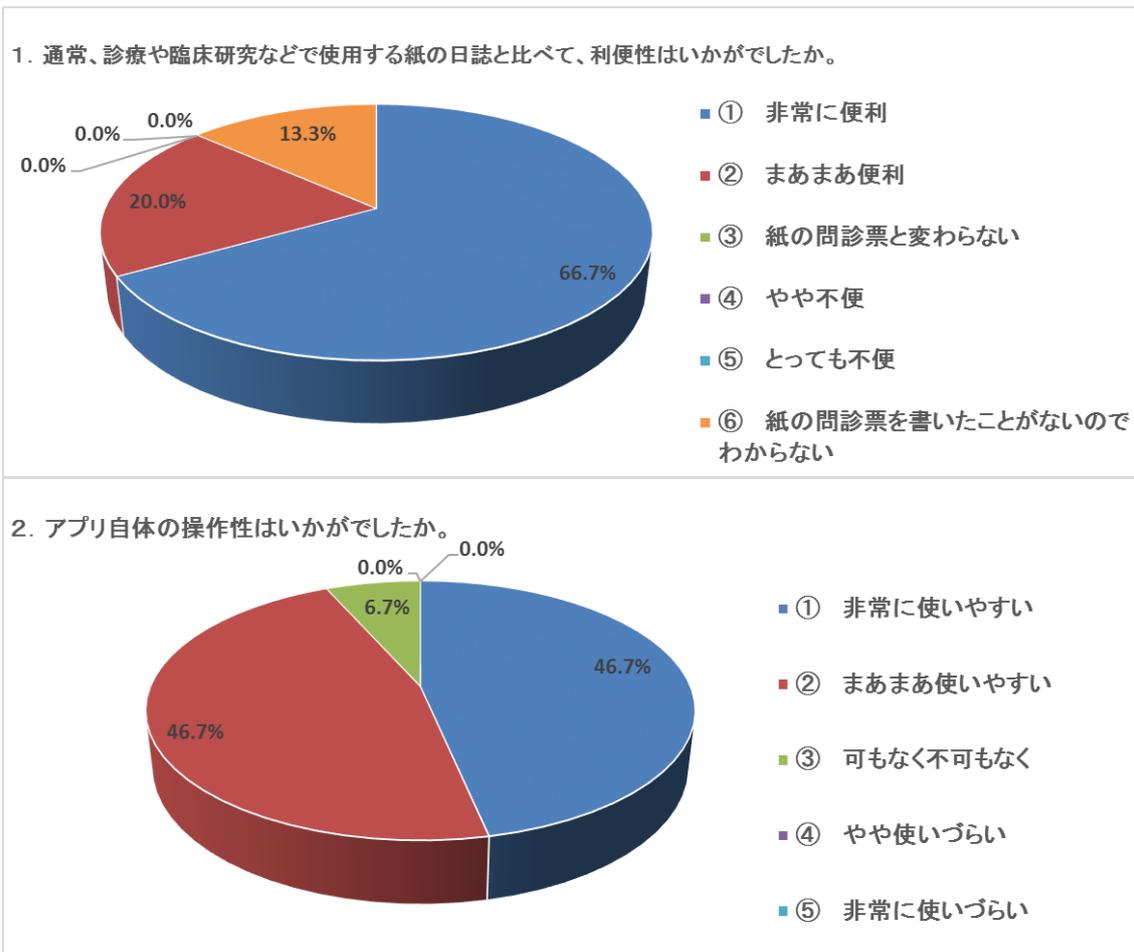


図 6、7: 利便性、操作性のアンケート結果

4. 紙媒体と「e 患者日誌」使用の場合のデータ固定までに要した人的コストの比較

本学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座を主幹として実施された季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）に関する臨床研究（試験課題名：花粉症の発症と花粉飛散量を含む気象条件との関連に関する観察比較研究）において、被験者自身が PRO データを記入した紙媒体の患者日誌（図 1）回収後からデータ固定までの間の処理作業と、被験者に見立てた研究協力者が「e 患者日誌」に PRO データの入力を完了後（直接データベースに出力されるため回収は不要）からデータ固定までの間の処理作業に要した、それぞれの人的コストの比較を行った。当該研究に直接係わりの無いスタッフ 2 名による、紙媒体の患者日誌（図 1）に実際に記入された 129 例分の手書きの PRO

データの、データベースへの入力、データ固定までに要した作業時間の概算及び比較検討の協力者（共同研究者、臨床研究連携推進部員等）延べ15名が「e患者日誌」に、各自のダミーデータを入力したデータを、当該スタッフ2名がデータ固定するまでに要した作業時間の概算を表1に示した。

表1: データ固定するまでに要した作業時間の概算

紙媒体との比較	紙媒体を集計	「e患者日誌」を使用
被験者数	129名	15名
データ収集期間	130日	14日
PROデータのデータベースへの入力に要した時間数	延べ360時間*	-**
データベースに入力(出力)したデータのダブルチェック、データ固定に要した作業時間数	138時間	2.9時間
PROデータ入力(出力)からデータ固定までに要した作業時間数	498時間	2.9時間

*: 紙媒体の日誌に記入されたPROデータのデータベースへ入力に要した時間数

** : 被験者に相当する研究協力者が「e患者日誌」に直接PROデータを入力しデータベースに出力するため、データの入力に対する人的コストは発生しない。

被験者1人あたりのデータ(2週間分換算)を固定するまでの時間を比較した結果、紙媒体においては平均約0.42時間を要したが、「e患者日誌」のシステムを使用した場合は約0.19時間であった(図8)。

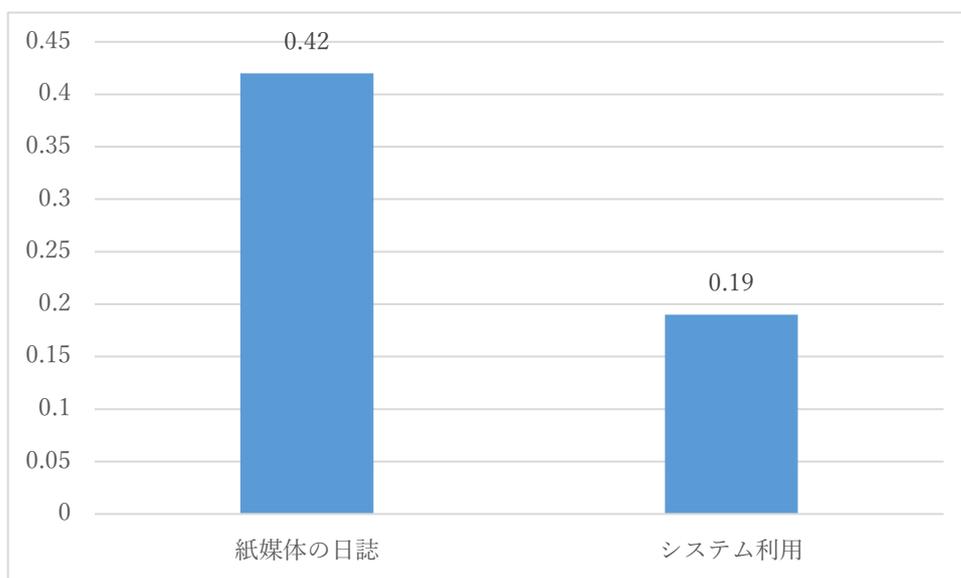


図 8:1 例あたりのデータ固定までに要した時間 (hr.)

【考察】

臨床研究の質の確保と効率の向上のため、包括的な研究支援体制の構築は待つことの出来ない急務である。しかしながら、アカデミアにおいて、「臨床研究の企画・実施」や「研究支援」、「データセンターとしての機能」のみならず、「プロジェクトマネジメント」、「研究者教育」、更には「シーズ開発やトランスレーショナルリサーチ等」も視野に入れた、臨床研究を広く包括的に支援しうる大規模な ARO を新設することは、多額の予算や人員の確保等様々な条件を満たす必要があり決して容易ではない。そのため、原資や人材の確保等全ての要素が十分に整うまで待つことなく、実行可能な範囲で包括的な研究支援を段階的かつ柔軟に開始していく必要があると考えられる。本学における、総合的な研究推進、支援を行うための基盤整備の過程で、我々、臨床研究開発学講座（現先端応用医学講座）が、ARO 機能による研究者支援の役割を担う「ARO 役割者」として、研究支援体制整備の Key Player となり、限られた原資を、研究者の負荷を最も効果的に軽減しうる部分へ集約し研究支援をしていくことが重要であると考え、今回は、臨床試

験における time-consuming な作業プロセスである PRO データの入力と収集に焦点を当て、省力化・効率化に直接寄与する支援ツールの開発を試みた。

臨床試験において、PRO データを収集し使用することは多い。PRO は、患者さんの回答について、臨床医や他の誰の解釈も介さず、患者さんから直接得られる患者さんの健康状態に関する全ての報告である。outcome は、絶対的な事項（例えば、症状の重症度、徴候、疾病の状態）、または、以前の測定からの変化として測定することができる。臨床試験において、PRO 尺度は、1 つ以上の概念（すなわち、測定された何らかのもの、例えば、症状や症候群、特定機能や機能群に対する効果、または、健康状態の重症度を示す症候群や機能群などの測定対象）に対する医療介入の効果を測定するために使用することができる。⁵⁾

アカデミアにおける臨床試験での被験者からの直接の PRO データの収集は、患者日誌等の紙媒体を用いて被験者自身が記入した回答を入手し集計する手法が未だ主流と思われる。これら患者日誌等における PRO の膨大なデータ処理は極めて time-consuming な作業であり、研究者の負荷や試験の人的コストが増加する原因ともなるため、試験実施の大きなボトルネックの1つとなりうる。そのため、それら time-consuming な作業の自動化、電子化による効率化は、研究者のニーズも高いと考えられ、研究者負荷の軽減に直接寄与すると考えられる。

今回行った「e患者日誌」と紙媒体の患者日誌との人的コストの比較において、従来の紙媒体の患者日誌を用いた場合のデータ固定のプロセスと比し、「e患者日誌」を導入した場合は被験者自身が PRO データを直接システムに入力し電子的にデータを収集するため、紙媒体の患者日誌に記入された PRO データの「データベースへの入力作業」、「入力したデータのダブルチェック作業」等の作業プロセスの一部省略が図れ、データ固定までの時間も短縮でき、データ処理作業に要する人的コストの軽減に寄与することが、実際の臨床研究の PRO データ処理で示唆された意義は大きい。

今回の検討では、季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）の臨床研究での使用を想定し、問診票、日誌を電子化したが、当該システムは各研究の内容に合わせて簡単にカスタマイズできるよう高い汎用性を持つよう設計した。そのため、今回開発したアプリケーション内で作動する各画面のデザインは、研究者自身で自由にアレンジでき、作業時間も、作業開始から最短で1ヶ月、標準的には2ヶ月程度で作成～導入が可能であり、様々な臨床研究に実装し省力化に貢献できることが期待される。通常、ePRO（Electronic Patient Reported Outcomes）の導入には、使用する試験の規模、デザインやその用途、契約形態等により様々ではあるが、一般的に数百万円から、場合によっては1千万超の投資が必要となる場合もある。更に、大規模なシステム導入を伴う場合には、システムの保守やサーバ構築等に追加の資金と専門家が必要となり、それらリソース確保も課題となってくる。今回開発した「e患者日誌」では、アプリケーションの範囲内であれば、専門家による複雑なシステム構築等も不要であり、最大通常5分の1程度の投資で、各種臨床試験へ導入できる可能性があると考えられた。

今回、「e患者日誌」は、協力者のiPhoneから当該臨床試験のWebページにアクセスしダミーデータを入力したが、実際の臨床試験での使用では、被験者自身のiPhoneにアプリケーションをインストールし使用する形で運用したい。なお、今回開発した「e患者問診表」、「e患者日誌」と同様のシステムで構築された固定版のePROは現在、日本ブレーン社より研究者に提供され、既に実用化されている。

臨床試験に付随する患者データの電子化、効率化は、研究者の単純作業でtime-consumingな工程と人的コストの負担を軽減するだけでなく、被験者による患者日誌等のドキュメント自体の紛失の心配もなくなり、更にデータのエラーも減らすことが期待できるため、試験全体の質をも高めることが可能となると考えられる。また、今回、被験者が通常携帯することの多いスマートフォンを利用したシステムを開発したため、被験者は紙媒体の患者日誌や、現在、治験等で使用されているePROの専用端末を持ち運ぶ必要もなく、使用する場所も選ばないため、研究者のみならず、被験者の負担も軽減で

きると考えられた。

また、少数例のアンケート結果ではあるが、今回開発した、「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の、利便性、操作性の高さが認められた。操作性に関するアンケート協力者から幾つかのコメントがあったが、本システムのフレキシブルなシステム構成は、使用者の意見を取り入れ改善がしやすいこともメリットになる。例えば、患者日誌の入力のリマインダー機能に関しては、比較的簡便にシステムに実装することが可能であり、合わせて服薬コンプライアンスの確認・向上にも寄与出来るなど活用の幅は広い。また、既存の研究支援ツールとの各種組み合わせも自由であり、CRO や他のアカデミア等の作成している各種支援システムに関しても、研究者のニーズがあれば連携することも可能となる。

今回、我々は、アカデミアにおける効率的な臨床試験支援システムの実装を目指して、「e 患者問診表」、「e 患者日誌」を開発した。その操作性、データの蓄積性や、研究者負担の軽減の可能性等については、実際の季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）に関する臨床試験における使用を想定し preliminary な検討を行ったが、今後は、季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）の臨床試験で実際に使用し、活用を検討していきたい。更には、その他多様な大規模なデータ量の収集と処理が必要な臨床試験での実証検討を行い、研究者の負担軽減に寄与していきたい。また、合わせて患者側の負荷の軽減も測定し評価していきたい。

「e 患者問診表」に関しても、通常の臨床試験での使用のみならず、遠隔地での臨床試験参加や疾病の一次スクリーニング等にも活用の可能性もある。

また、今回の開発経験を元に、「e 患者日誌」を更に発展させ、IOT(Internet of Things)を活用することによって、簡便に大量のデータを収集し、処理できるシステムの開発を展開することも可能となる。具体的には、研究者のニーズにあわせ、各種センサーを開発し研究に組み込む。研究の種類によっては、ウェアラブルデバイスなどを採用することによって、データ処理の負担軽減のみならず、被験者自身の入力の労力も更に削減できる可

能性もある。これら ePRO の広範囲への展開にあたっては、プライバシー保護やセキュリティ確保にも留意し、世界基準である HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act)⁶⁾への準拠等、個人情報の更なる匿名化の強化も検討していきたい。

ARO 機能を担う ARO 役割者が、今後とも研究者支援の可能性やニーズ発掘に取り組み、様々な支援ツールを提供することによって、臨床研究の質と効率の更なる向上に努めることが重要と考えた。

【結語】

ARO 機能を担う少数の ARO 役割者が中心となり、効率的かつ簡便に実行可能な研究支援の方法として、臨床試験における time-consuming な作業プロセスである被験者からのデータの入力と収集のプロセスに焦点を当て、アカデミアでも実装可能な、省力化・効率化に直接寄与する電子的な PRO データ収集システムを開発し提供することは、研究者及び ARO 役割者の作業量を軽減し、臨床試験の質と効率の更なる向上を、多大なコストや人員をかけることなく達成しうることが示唆された。

【引用文献】

- 1) 中野重行. わが国における医薬品の市販後臨床試験のあり方を考える: ディオバン(一般名バルサルタン)論文不正問題から学ぶ教訓と提言. *臨床評価*. 2014; 41(4): 699-714.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業『治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究』班及び大学病院臨床試験アライアンス. 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン. *臨床薬理*. 2015; 46(3): 133-178
- 3) 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26年文部科学省・厚生労働省告示第3号). 平成26年12月22日.
- 4) 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. 平

成 24年 3月 30日 . [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/120403_3.pdf(accessed 2018-5-18)]

- 5) Food and Drug Administration, Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009.
- 6) Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996, Public Law 104-191, 110 Stat. 1936 (Aug. 21, 1996).

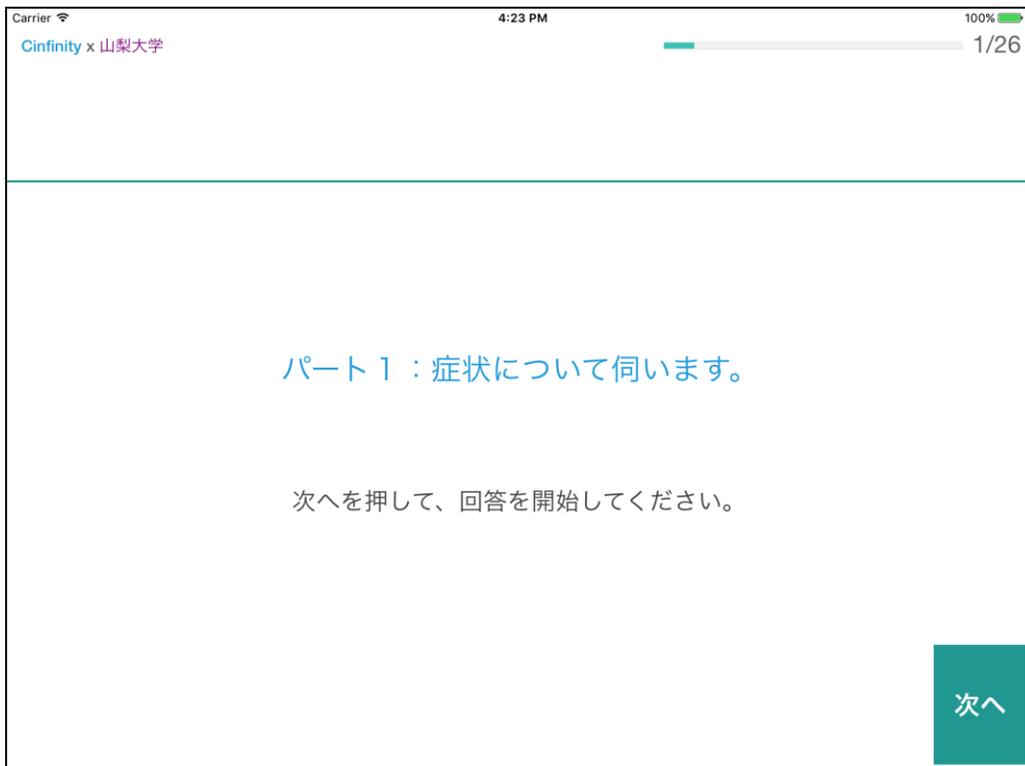
【COI】本稿作成に際し、開示すべき利益相反はありません。

【謝辞】本検討に際し、ご協力頂きました、本学の耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座、臨床研究推進部、融合研究臨床応用推進センター、株式会社日本ブレーン他の関係者の皆様に深謝致します。

【appendix】「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の全画面キャプチャー

【appendix】「e 患者問診表」、「e 患者日誌」の全画面キャプチャー

- 「e 患者問診表」



Carrier 4:23 PM 100% 2/26
Cinfinity x 山梨大学

目鼻の症状がありますか？

はい いいえ

前へ 次へ

Carrier 4:23 PM 100% 3/26
Cinfinity x 山梨大学

症状が出る時季について教えてください。

季節に関係なく症状が出ている 春や秋など特定の時季にだけ症状が出る

前へ 次へ

Carrier 4:23 PM 100% 4/26
Cinfinity x 山梨大学

何年前から症状がありますか？

年前から
0~100の間で指定してください。

7	8	9
4	5	6
1	2	3
0	消す	

前へ 次へ

Carrier 4:23 PM 100% 5/26
Cinfinity x 山梨大学

花粉によるそれぞれの症状の程度についてお答えください。

くしゃみ

症状なし 耐えがたい程辛い

||

前へ 次へ

Carrier 4:24 PM 100% 6/26
Cinfinity x 山梨大学

花粉によるそれぞれの症状の程度についてお答えください。

鼻汁

症状なし 耐えがたい程辛い

前へ 次へ

Carrier 4:24 PM 100% 7/26
Cinfinity x 山梨大学

花粉によるそれぞれの症状の程度についてお答えください。

鼻づまり

症状なし 耐えがたい程辛い

前へ 次へ

Carrier 4:24 PM 100% 8/26
Cinfinity x 山梨大学

花粉によるそれぞれの症状の程度についてお答えください。

かゆみ

症状なし 耐えがたい程辛い

前へ 次へ

Carrier 4:24 PM 100% 9/26
Cinfinity x 山梨大学

それらの鼻・目の症状は長い場合には何週間くらい続きますか？（始まってから終わるまでの期間を教えてください）

週間

1～52の間で指定してください。

7 8 9
4 5 6
1 2 3
0 消す

前へ 次へ

Carrier 4:25 PM 100% 10/26
Cinfinity x 山梨大学

その期間では、1週間のうち何日症状がありますか？

1日 2日 3日
4日 5日 6日
7日

前へ 次へ

Carrier 4:25 PM 100% 11/26
Cinfinity x 山梨大学

1日の中で、最も症状が強いと感じるのはいつですか

朝 昼 夕 夜

前へ 次へ

Carrier 4:25 PM 100% 12/26
Cinfinity x 山梨大学

症状の、日常生活への影響の程度を教えてください。

睡眠への支障はありますか？

支障がある 支障がない

前へ 次へ

Carrier 4:25 PM 100% 13/26
Cinfinity x 山梨大学

症状の、日常生活への影響の程度を教えてください。

日常活動、スポーツ、レジャーへの支障はありますか？

支障がある 支障がない

前へ 次へ

Carrier 4:25 PM 100% 14/26
Cinfinity x 山梨大学

症状の、日常生活への影響の程度を教えてください。

仕事や学業への支障はありますか？

支障がある 支障がない

前へ 次へ

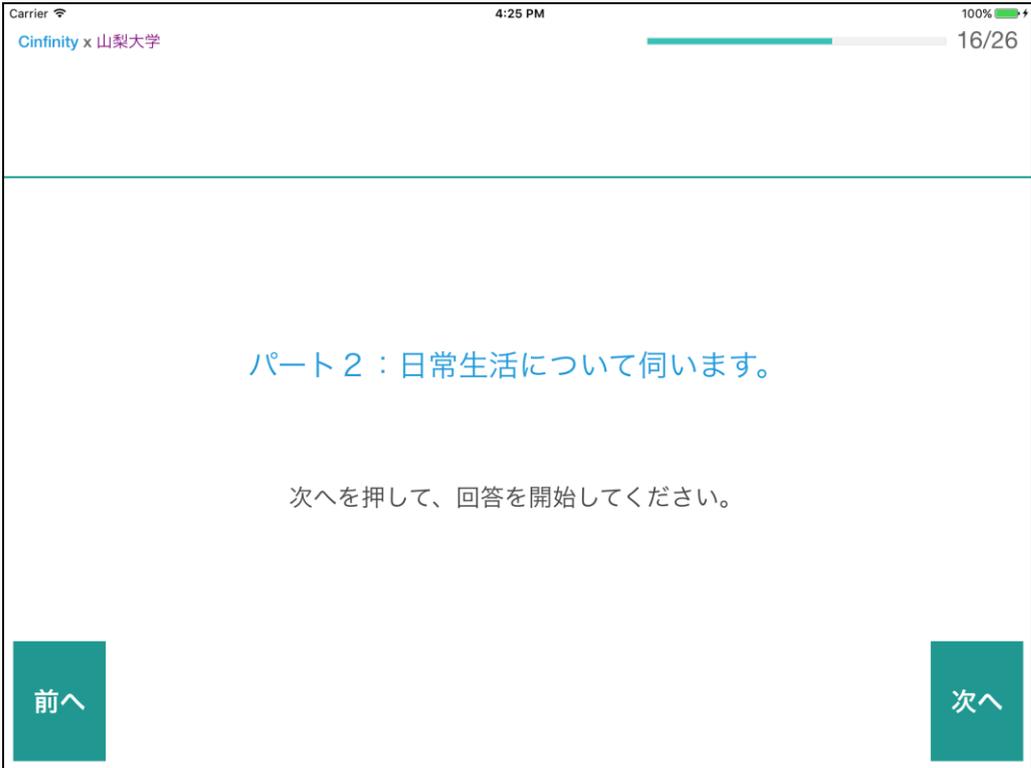
Carrier 4:25 PM 100% 15/26
Cinfinity x 山梨大学

症状の、日常生活への影響の程度を教えてください。

症状はわずらわしいですか？

わずらわしい わずらわしくない

前へ 次へ



Carrier 4:25 PM 100% 17/26
Cinfinity x 山梨大学

飲酒

1日の飲酒量はどのくらいですか？ビール・発泡酒中瓶1本（約500ml）換算で教えてください。

1本未満 1本以上、2本未満

2本以上、3本未満 3本以上、4本未満

4本以上、5本未満 5本以上

前へ 次へ

ビール・発泡酒中瓶1本（約500ml）、は次の量にほぼ相当します。
清酒1合（180ml）、焼酎20度（135ml）、焼酎25度（110ml）、焼酎30度（80ml）、チューハイ7度（350ml）、ウイスキーダブル1杯（60ml）、ワイン

Carrier 4:25 PM 100% 18/26
Cinfinity x 山梨大学

たばこ

すう すわない

前へ 次へ

Carrier 山梨大学 4:25 PM 100% 18/26

Cinfinity x 山梨大学

たばこ

1日の喫煙量はどのくらいですか？

本

1～60の間で指定してください。

7	8	9
4	5	6
1	2	3
0	消す	

前へ 次へ

Carrier 山梨大学 4:25 PM 100% 19/26

Cinfinity x 山梨大学

パート3：ご自身について伺います。

次へを押して、回答を開始してください。

前へ 次へ

Carrier 4:26 PM 100% 20/26
Cinfinity x 山梨大学

氏名を教えてください

氏名 :

前へ 次へ

Carrier 4:26 PM 100% 21/26
Cinfinity x 山梨大学

年齢を教えてください

才
3~120の間で指定してください。

7	8	9
4	5	6
1	2	3
0	消す	

前へ 次へ

Carrier 山梨大学 4:26 PM 100% 22/26

Cinfinity x 山梨大学

性別を教えてください

男性 女性

前へ 次へ

Carrier 山梨大学 4:26 PM 100% 23/26

Cinfinity x 山梨大学

身長を教えてください

cm

80~230の間で指定してください。
小数点第1位まで入力できます。

7 8 9
4 5 6
1 2 3
0 . 消す

前へ 次へ

Carrier 4:26 PM 100% 24/26
Cinfinity x 山梨大学

体重を教えてください

kg

30~180の間で指定してください。
小数点第1位まで入力できます。

7	8	9
4	5	6
1	2	3
0	.	消す

前へ 次へ

Carrier 4:26 PM 100%

住所を教えてください

住所:

前へ 次へ

⏪ ⏩ 🗑 ⤴ ⤵

Carrier 4:27 PM 100% 26/26
Cinfinity x 山梨大学

今後実施される、臨床研究や治験などのお知らせをお送りしてもよろしいでしょうか。

はい いいえ

前へ 次へ

Carrier 4:27 PM 100% 26/26
Cinfinity x 山梨大学

今後実施される、臨床研究や治験などのお知らせをお送りしてもよろしいでしょうか。

連絡方法についてお答えください。（※複数回答可）

病院に登録されている電話番号を希望する

電話番号

メールアドレス

前へ 次へ

Carrier 4:27 PM 100% 26/26

Cinfinity x 山梨大学

今後実施され
でしょうか。

連絡方法につ

これが最後の設問です。
問診を終了してもよろしいでしょうか？

はい いいえ

病院に登録されている電話番号を希望する

電話番号

メールアドレス

前へ 次へ

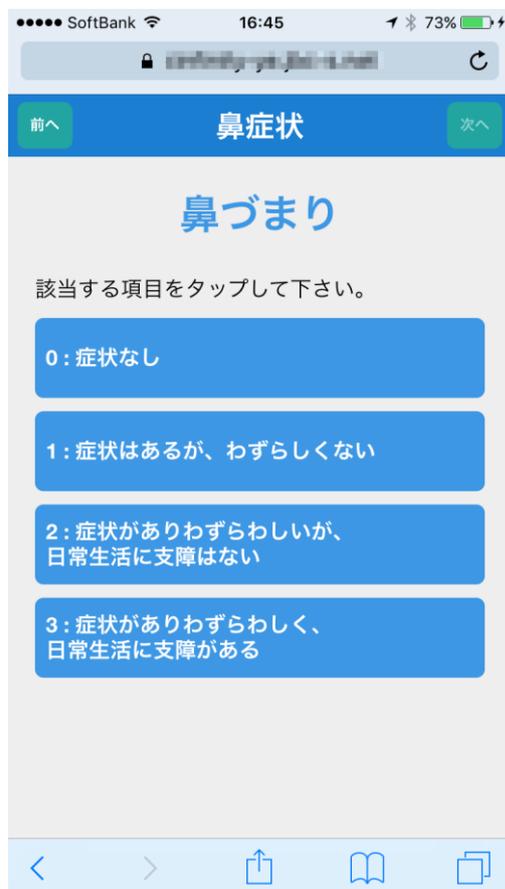
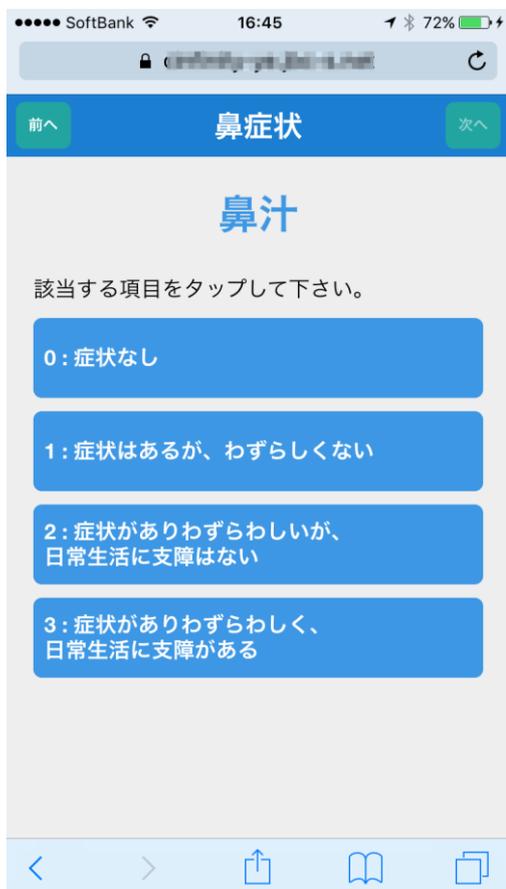
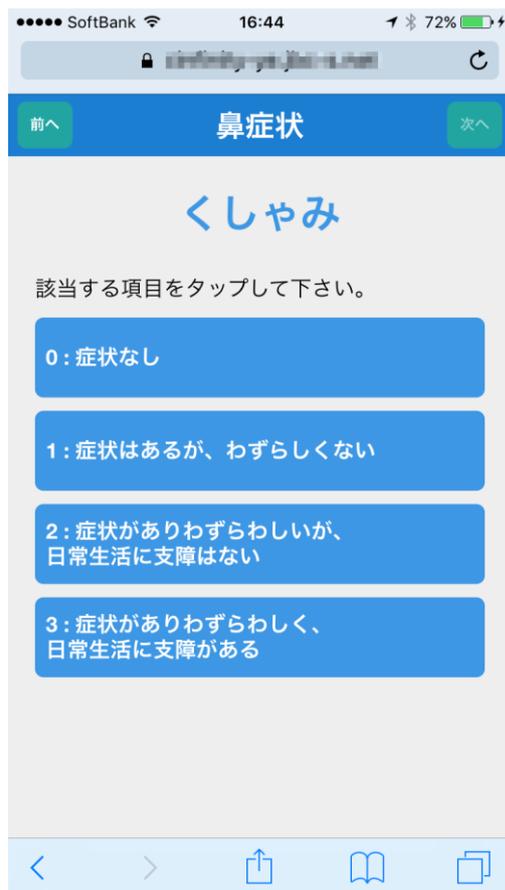
Carrier 4:27 PM 100%

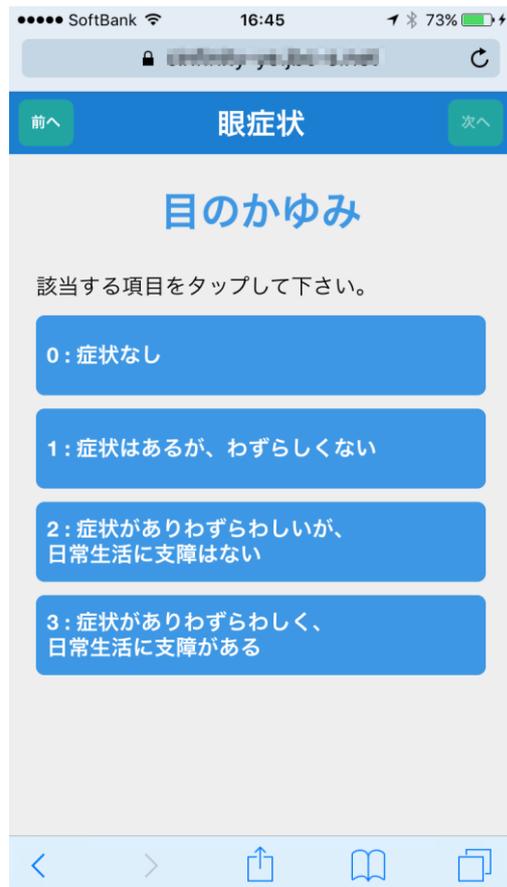
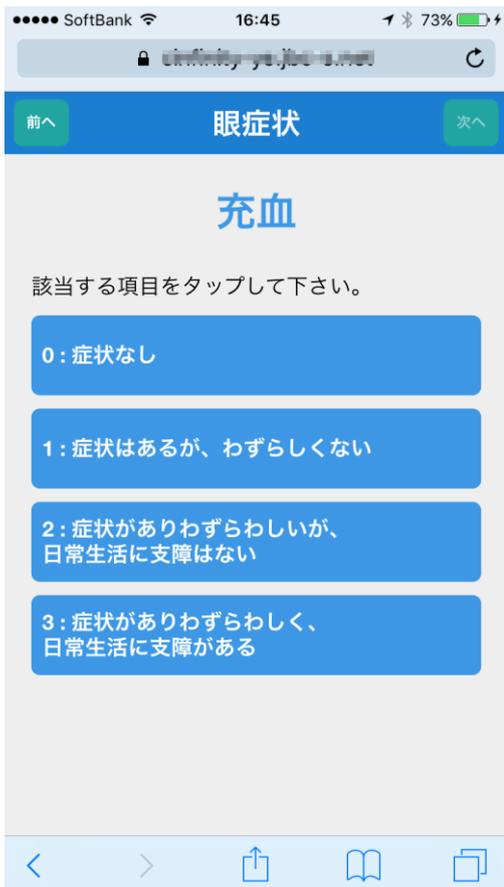
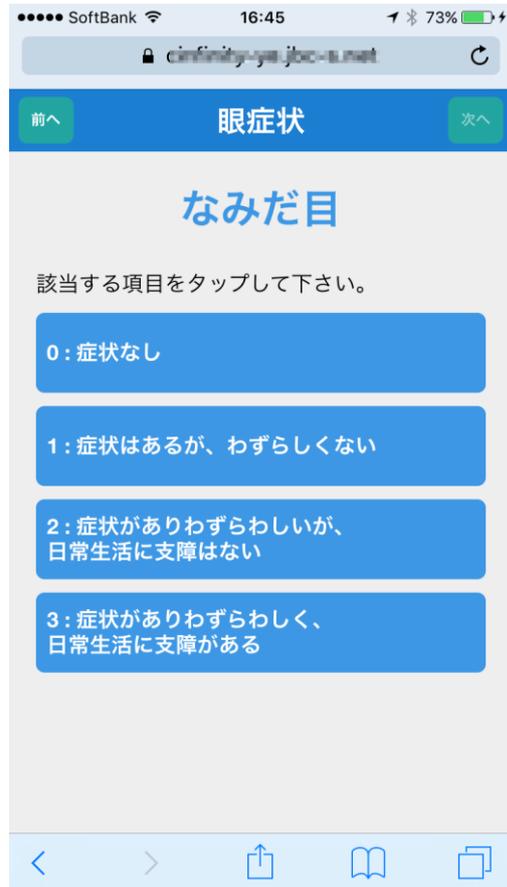
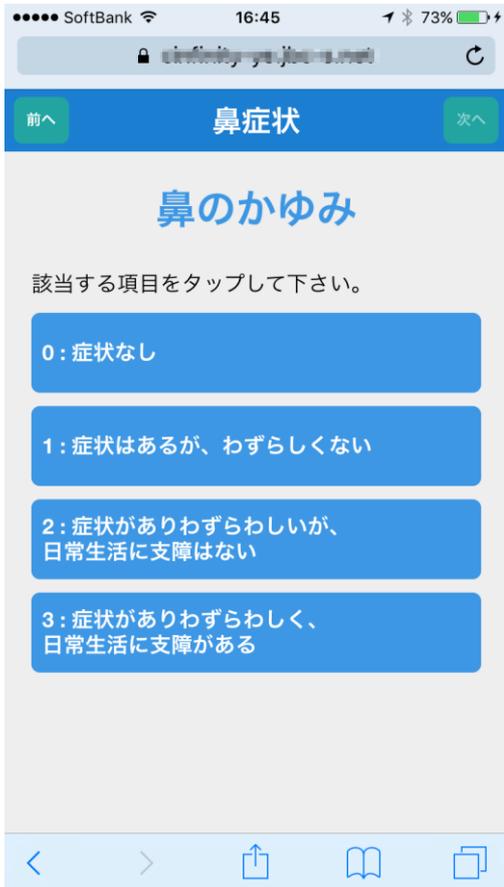
Cinfinity x 山梨大学

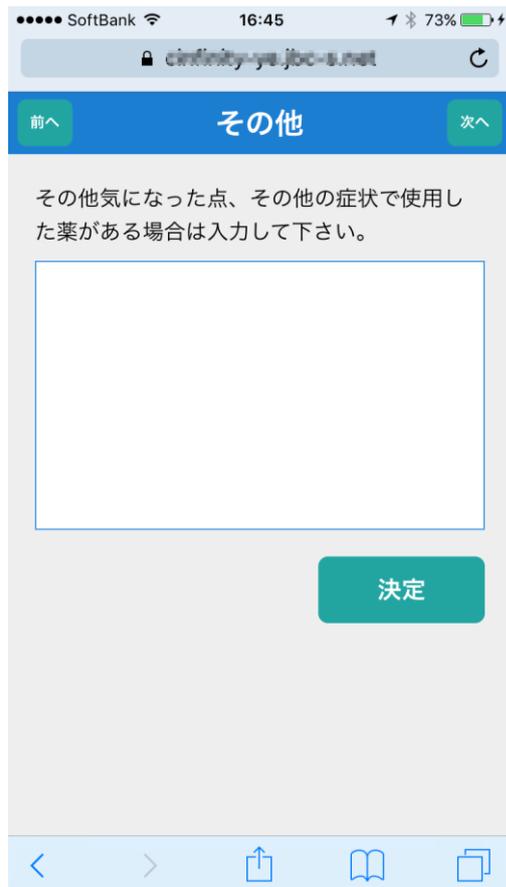
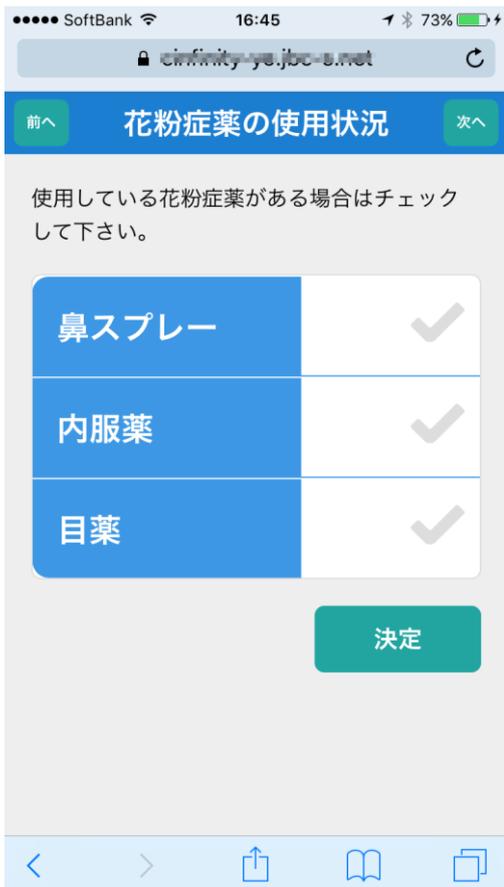
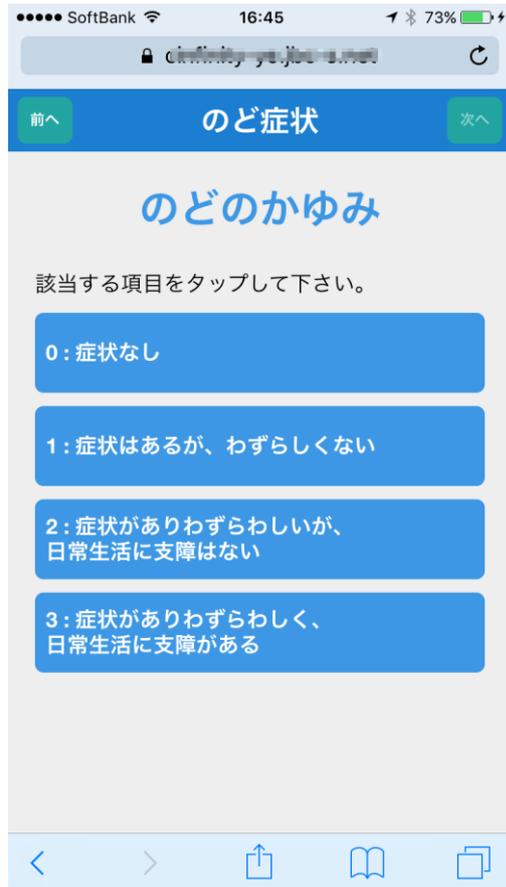
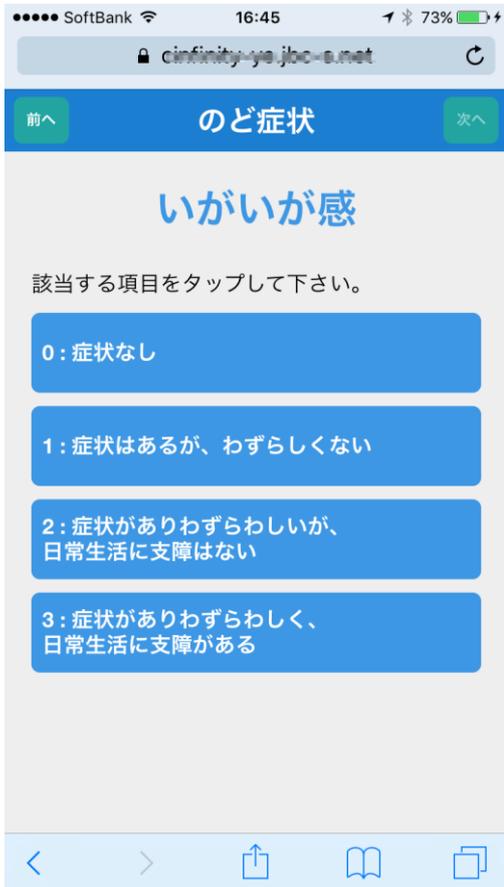
ありがとうございました

終了

● 「e 患者日誌」







前へ その他 次へ

その他気になった点、その他の症状で使用した薬がある場合は入力して下さい。

これが最後の設問です。
結果を登録してよろしいですか？

はい いいえ

決定