

類・範囲、医薬品の種類、手術の種類など)に制限があり、その費用が高い場合は高度の医療サービスを受けることができる。

HMOは加盟するSite(又は医師)が行った医療サービスの内容を点検し、患者が加入した保険の種類により定めた費用をSiteへ支払う。ここにもSite(又は医師)に対するマネジメントが存在する。

## 2. SMOの発祥の由来

当初は、複数の治験責任医師が治験業務の効率化を図るため、治験に係る事務業務などを外部に委託することを考えたことに始まる。すなわち、治験責任医師が少しでも多くの治験を効率的に受託し、それに専念できる時間を確保したいという背景があった。その後これらの業務の他に、さらにSiteをマネジメントする機能を併せ持つ会社を設立するに至った。このようにSMOは治験責任医師から「自然発生的に起ったもの」である。

一方、Market Demandを踏まえてCROおよびその他の組織・個人がSite Management(SM)業務をビジネスチャンスと判断しSMOを設立したものもある。この場合は初めから企業活動としての性格が強いものである。現状のSMOは、治験専門受託医療機関<sup>脚注)</sup>を傘下に置くケースが多いようである<sup>2)</sup>。このようにSMOの発祥は大きく分けて2通りの設立形態がある(図1)。

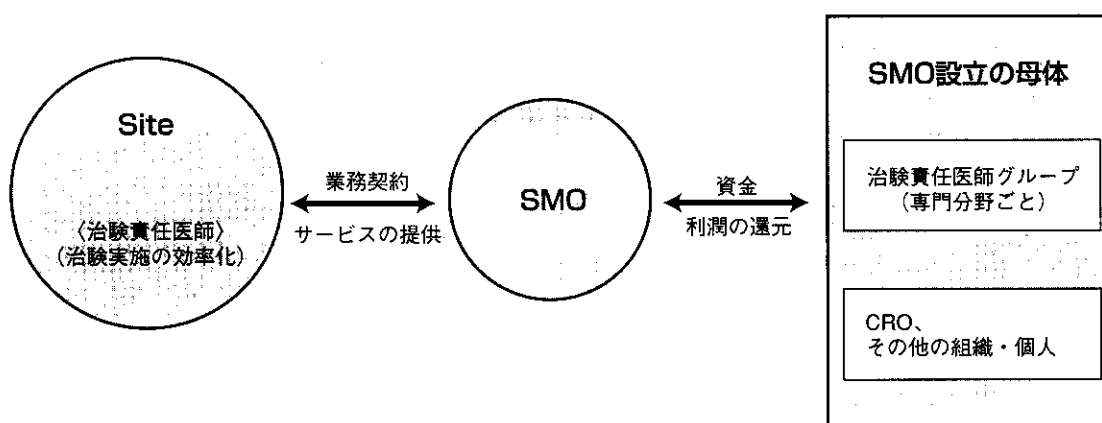


図1 SMOの設立の形態とSite(治験責任医師)との関係

## 3. SMOの発展の経緯

SMOは主にSite(治験責任医師)との業務契約のもとに業務を、また治験依頼者(又は治験依頼者から業務委託を受けたCRO)に対してもサービスを提供し、治験依頼者と治験責任医師を結

脚注) 治験専門受託医療機関

フェーズI、II及び/又はIIIの治験を専門に行うリサーチセンターで、一般の患者の診療を目的とした通常の医療機関とは異なる。

ぶ役割を担っている（図2）。

設立当初のSMOの業務はごく限られた範囲であり、その後SMOは治験依頼者および治験責任医師が希望する業務も考慮し、継続的に業務内容の拡大と業務の質に工夫を加えて機能を充実させている（表1）。その結果、治験データの信頼性が一段と向上しているといわれる。

さらに、SMOは経営効率を考慮し徐々に業務エリアの拡大を図り、また多くの登録医療機関数を抱えるようになり、現在においては全米に拠点を展開しているSMOもある。

一方ではSMOの合従連衡が相次いでおり<sup>2)</sup>、比較的規模の大きいSMOは現在のところ10社前後と推測されている。

なお、SMOを活用するSiteは、小規模の医療機関である。

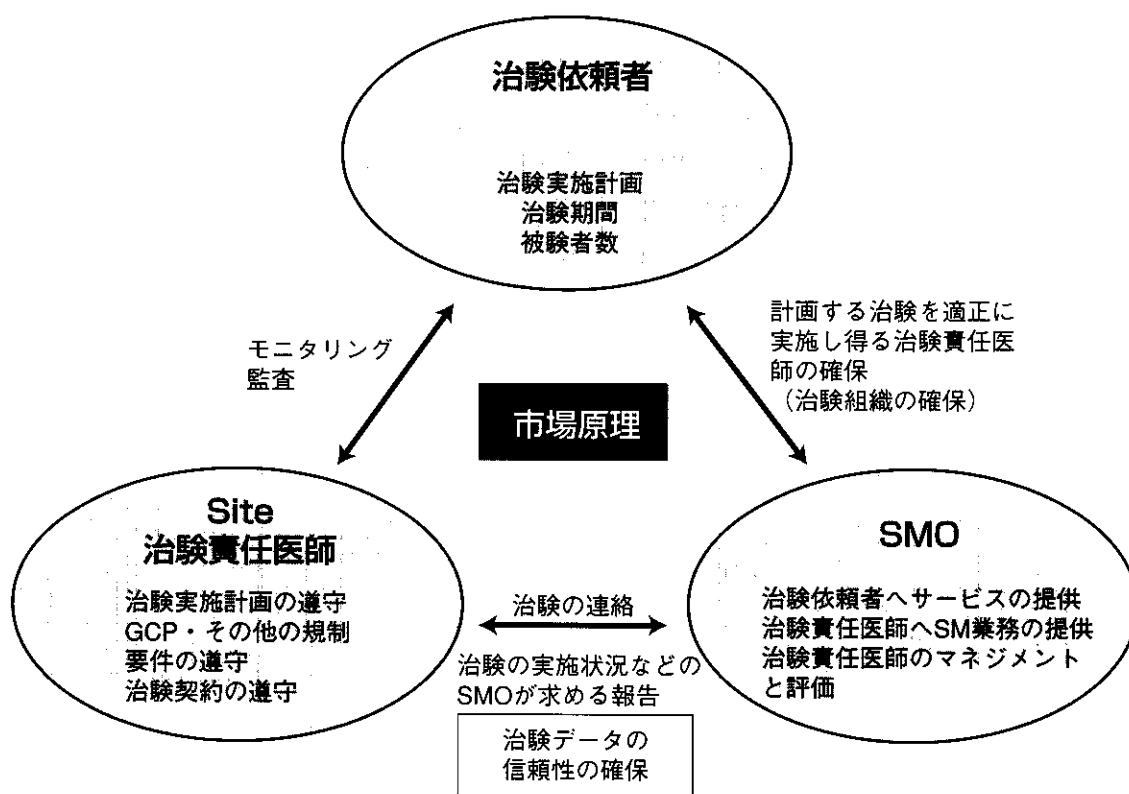


図2 治験依頼者、SMO および Site（治験責任医師）との関係

表1 当初の業務内容と現在の業務内容

業務 当初 内容	①治験依頼者との治験契約その他の事務手続きに関する業務 ②IRB 提出用の資料の作成と提出業務 ③FDA への書類の提出など	
現在の 業務 内容	Site（治験責任医師）に対して ①上記の①～③の業務 ②治験依頼者から受託した治験に関する情報の 治験責任医師への提供と治験への参画打診 ③被験者募集用パンフレットの作成 被験者の募集（インターネットの活用等） 被験者のデータベースの作成 治験責任医師への被験者情報の提供 ④被験者へのアンサリングサービスの提供 （夜間や休暇中の治験責任医師への連絡） ⑤治験責任医師及びSC（Study Coordinator） の教育カリキュラムの提供 ⑥治験に係る記録用紙類の提供（必要時） ⑦治験責任医師 <sup>3)</sup> ・SCの派遣（時に）など	治験依頼者に対して ①業務宣伝用パンフレットの作成 ②治験責任医師候補リストの紹介

#### 4. Site における治験責任医師の業務

米国では通常、依頼者と契約を結んだ治験責任医師は自ら治験体制を整備し、指導・監督のもとに雇用したスタディーコーディネーター SC（わが国では、治験コーディネーター：CRC という）に治験支援業務を担当させる<sup>4) 5)</sup>。また治験専門受託医療機関を傘下に置く SMO においても、それぞれの医療機関に所属する SC が治験支援業務を行う。したがって SMO がこれらの業務を直接行うことはなく、SMO が行う業務は Site Management である。

一方、初めて治験を行おうとしている医師の場合は事情が異なり、SMO と業務契約を結び Site Management 業務（治験に必要な設備、SC の派遣、治験に必要な書類の作成など）の提供を受け、治験を実施する<sup>6)</sup>。これは SMO が治験に直接関与するケースで、最も典型的な事例である。

なお、契約のもとに実施医療機関に派遣された SC は、常に治験責任医師の指導・監督下に置かれるために被験者の秘密保護に支障を来たすことはない。

#### 5. わが国における SMO のあり方

既にわが国においても第 I 相臨床試験受託医療機関をマネジメントしている企業が現存しているが、これは米国における「治験専門受託医療機関」をマネジメントする SMO と同様な位置づけにある。これを見れば、わが国の SMO による Site Management の歴史は、約 20 年近い歴史があるものと思われる。

新 GCP における治験の適正な実施を踏まえれば、治験実施医療機関に対する SMO による Site Management は、治験の推進および治験データの品質の確保の観点から極めて重要な業務であり、



## 6. わが国における SMO による業務に関する提案

米国における Site Management 業務のうち、特に被験者の募集（リクルート）業務が注目され、幅広い範囲で被験者を募集することにより短期間のうちに適格な被験者選定をしていることは、米国の事例を見れば否定できない事実である。わが国では医療法第 69 条に基づいて、医療機関内での被験者の募集が可能であるが、治験の適正な推進の観点から募集範囲およびその方法に関する早急な法的整備又は法的解釈の緩和を期待したい。

被験者の募集業務以外の業務内容については、省令 GCP 第四章に規定する「治験を行う基準」<sup>7)</sup>に照らしてその趣旨に反するものでないと判断される。したがって、わが国における SMO の位置づけとその業務内容を明確にし、実施医療機関と SMO との間で契約を行ったうえで Site Management 業務を導入することは可能である。しかし現状においては実施医療機関の基本的な治験受入れ環境などが整っていないため、当面は限られた範囲に留めておくべきと考える。わが国の治験環境を踏まえて、新 GCP の範囲内で段階的に進めていくことが必要である（表 2）。

表 2 SMO による実施医療機関のマネジメント業務

第一段階	<ul style="list-style-type: none"> <li>①実施医療機関における治験体制（治験ユニット）のコンサルタント業務 治験事務局、治験審査委員会事務局の設置 治験に係る記録類の管理 治験管理システムの構築と管理</li> <li>②実施医療機関における治験関連業務の補助 治験事務局、治験審査委員会事務局業務の実施 GCP 関連文書の保存管理</li> <li>③規制要件、新しいガイドライン等の情報の提供</li> <li>④教育カリキュラムの提供（治験責任医師、CRC） 新 GCP その他の規制要件の指導 治験に係る業務の指導 など</li> <li>⑤実施医療機関（治験ユニット）の治験支援業務のサポート SMO の雇用者による治験コーディネーターに対するトレーニング業務（実地訓練） SMO の雇用者による治験支援業務の実施と治験コーディネーターの実地訓練</li> </ul>
第二段階	<ul style="list-style-type: none"> <li>①実施医療機関の組織化（治験ユニットの登録） 専門領域ごと、地域ごとのグループ化 治験ユニットへの治験情報の提供と治験への参画の打診</li> <li>②治験中の被験者に関わる業務 症例登録および被験者のスケジュール管理 被験者に対するアンサーングサービスの提供（緊急時の連絡の受付）</li> <li>③治験ユニットにおける新 GCP の遵守状況の確認 治験実施計画書の遵守 治験薬の適正な保存・管理</li> </ul>

治験は治験コーディネーターの配置により一段と推進している旨報告<sup>7)</sup>され、その重要性が叫ばれている。これに伴い、平成 10 年度には日本看護協会、日本病院薬剤師会、薬剤師研修センター（厚生省の委嘱）および文部省による治験コーディネーター教育・研修カリキュラムが提供された。しかし、現状では教育・研修を受けた治験コーディネーターの数は限られているため、それを

配置できる実施医療機関は少ない。この点を踏まえ、本報告書では、SMO が治験実施医療機関へ治験業務を支援するために教育・研修を受けた治験コーディネーターを派遣し活用することを提案する。

## 1) 具体的な提案

- ①SMO が雇用する治験コーディネーターを各治験実施医療機関の治験コーディネーターの指導者として活用

治験コーディネーターの育成段階にあるわが国では、SMO が雇用する者（SMO の雇用者：治験支援業務に関する教育・研修を受けた看護婦又は薬剤師等）による治験コーディネーターに対する教育・研修の教育者としての活用が急務であろう。トレーニング業務は、治験支援業務に関する実地訓練と講義を並行させることにより、大きな成果を得ることが期待される。

- ②SMO が雇用する者を各治験実施医療機関の治験業務担当者の支援者として活用

当面、SMO の雇用者が治験支援業務に直接関与することも考慮しなければならない。治験支援業務を円滑にこなすことができる治験コーディネーターが少ないわが国においては、SMO の雇用者が治験実施医療機関の治験業務を支援することが、適正な治験の推進に大きく寄与する。この場合にあっては、教育・研修・訓練の立場から、治験実施医療機関が指名した治験コーディネーターとともに治験支援業務を行うことが、より効果的である。

## 2) 1) の提案に対する問題点とその解決

実施医療機関がSMO の雇用者を活用する際に考慮すべき事項等を表3にまとめた。

表3 SMO の雇用者を活用する際に遵守すべき事項等

	SMO の雇用者による実施医療機関における業務	
	治験コーディネーターのトレーニングの実施	治験支援業務の実施 治験コーディネーターのトレーニングの実施
業務の契約	必要	必要
実施医療機関における指導・監督体制	治験事務局（長）	治験事務局（長）および／又は 治験責任医師
治験コーディネーター用業務手順書の作成	必要	必要
治験コーディネーターの任命	必要	必要（好ましい）
担当させる業務およびその者のリストの作成と実施医療機関の長の指名	指名は不要	指名が必要 署名・印影・一覧表が必要
業務の実施期間	3～6ヵ月（目安）または 当該治験の実施期間（必要に応じて）	契約の締結期間

①治験コーディネーターの受入れ体制について

実施医療機関とSMOとの間で、業務内容について明確に示した契約を締結しなければならない。また実施医療機関におけるSMOの雇用者の受入れ環境およびその体制整備が必要であり、同時にSMOの雇用者が遵守すべき業務手順書の作成が求められる。

②被験者の機密の保護について

SMOと実施医療機関との契約のもとに業務を実施すること、SMOの雇用者が行うトレーニング業務は、多くの場合治験事務局（長）の監督下に、また治験支援業務の遂行については、治験事務局（長）および／又は治験責任医師の指導・監督下に置かれることから、被験者の機密保護は担保できるものと考えられる。いずれにしても実施医療機関はSMOの雇用者が遵守すべき手順に従いトレーニング業務または治験支援業務を実施していること、および被験者の秘密が保護されていることを確認する業務を担わなければならない。

③Q & A（43-2）に関する対応について

実施医療機関において、SMOの雇用者が治験支援業務を実施する場合は、「新GCPに関するQ & A」（43-2）に示されている意図を正しく理解しなければならない。「治験協力者（治験コーディネーター）は、実施医療機関の所属員又はその雇用者の中から選定されるべきです」とある<sup>9)</sup>。しかし、この前提は治験依頼者が治験協力者を派遣できるか否かに対するものであり、治験依頼者と実施医療機関との関係があいまいになることを回避するための方向付けである。したがって、実施医療機関がSMOと契約を結び、SMOの雇用者を実施医療機関の指導・監督下におくことにより「治験依頼者と実施医療機関との関係があいまいになること」が回避できると判断される。

④実施医療機関の長による治験を担当する者の指名について

SMOの雇用者が治験支援業務を行う際には、答申6-1-8に基づき実施医療機関の長の指名が必要である。すなわち、治験責任医師が治験関連の業務の一部を分担させる場合は、分担させる業務と分担させる者のリストを作成し、予め医療機関の長の指名を受けなければならないことが規定されている。

治験支援業務において、記録の作成業務が伴う場合は、「署名・印影一覧表」の作成も必要である。

⑤業務実施期間について

SMOの雇用者が行う治験コーディネーターに対するトレーニング業務の実施期間は、表3に示した期間が目安となり、漫然と関与すべきではない。また治験支援業務を直接実施する場合にあっては、業務の契約期間を遵守すべきである。

以上がわが国の現状における具体的な提案である。この提案は、実施医療機関の理解が得られて始めて実施に移されるものである。国公立大学、私立大学および国立病院ならびに一部の実施医療機関では治験体制の整備が加速しつつあるが、わが国の医療機関全体から見ればまだ限られた範囲である。治験体制が整っていない実施医療機関では、治験事務局および治験審査委員会の設置、業務手順書の作成などの治験関連業務の円滑な遂行が実行できる体制整備が早急な課題であろう。この点にSMOの活用が期待される。

わが国における治験状況は著しく遅れている旨報告<sup>10)</sup>があるが、SMOが実施医療機関の治験体制整備に関与することにより、治験事情が改善することが期待されるが、同時にわが国におけるSMOの健全な育成も併せて図らなくてはならない。

#### 参考文献

- 1) 水野清史 他：SMO (Site Management Organization) の発祥の経緯とその機能 臨床医薬投稿中
- 2) Center Watch, Inc. Publication: The Difficulties of Site Integration. November 1, 1998. Volume 5, Issue 11
- 3) 長嶋悟：治験の日米比較、日本製薬工業協会カプセル D60/Dec. 8-13, 1998.
- 4) 日本製薬工業協会米国モニタリング調査団：米国における治験実施の実状と今後の日本への提言。－モニタリングおよびデータマネジメント米国調査団における調査結果を踏まえて－臨床医薬、13 (13) : 35 - 55, 1997.
- 5) 日本製薬工業協会米国モニタリング調査団：本邦におけるスタディーコーディネーターの必要性について。－米国における調査結果を踏まえて－臨床医薬、13 (21) : 3 - 14, 1997.
- 6) David Ginsberg 他：米国最新治験事情－臨床研究者の成功までの道のり (和訳)－、東京、ライフサイエンス出版、1998.
- 7) 厚生省令第28号平成9年3月27日医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
- 8) 平成9年度厚生科学研究：新GCP普及定着総合研究最終報告書。治験支援スタッフ養成策検討作業班最終報告書概要。平成10年3月。
- 9) 厚生省医薬安全局GCP研究会：新GCPに関するQ&A、東京、ミクス、1998.
- 10) 水野清史他：新GCP施行後における治験の現況。臨床医薬、15 (1) : 23 - 30, 1999.



## VI おわりに

本作業班では治験実施医療機関の基盤整備を目的とし、医療機関内の治験体制において重要な役割が期待されている、IRB、治験事務局については現状を知るためにアンケート調査を実施した。さらに治験コーディネーターの導入、活用のために現状での調査結果も踏まえて検討した。

わが国の現状では治験コーディネーターの職種として看護職、薬剤師が主に当たっている。治験コーディネーターがわが国の治験現場において治験協力者として治験責任・分担医師に協力し、なおかつ治験の倫理性・科学性を保証するためには、看護職、薬剤師等の治験コーディネーターが、もう少し治験現場に導入され活躍した後の結果を検討しないと、その業務を明確にすることができない。よって本報告では敢えて看護職、薬剤師の治験コーディネーター業務を分けて記載した。

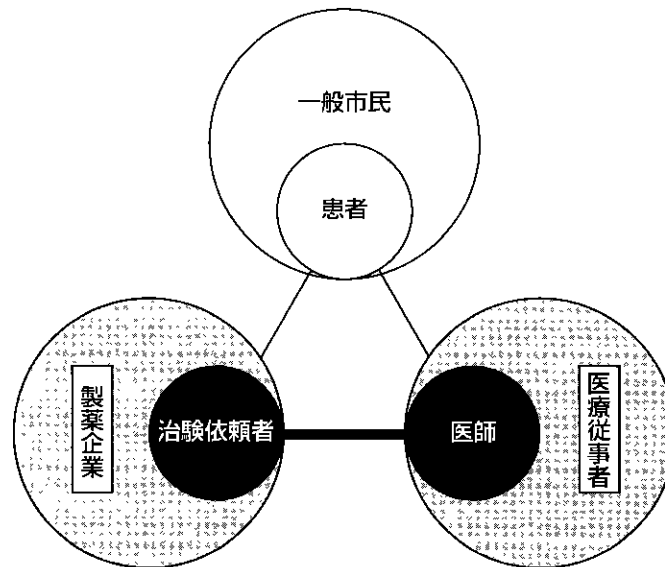
今後、わが国においても治験が対象疾患によって大病院だけでなく中小の病院でも実施される可能性を考慮すると、現在、米国で動き出している医療機関の治験体制を支援するSMOの活用は、わが国の今後の治験を考えるうえで重要であると考え、現状ではその概念を正しく理解するための報告とした。

このように、わが国の医療機関内の基盤整備に関して現状の考察と今後の展望も一部述べてきたが、治験実施の最も重要なキーは治験を実施する責任・担当医師である。このことを忘れてシステムを構築しても治験実施がスムーズに進まないことは明白であることを最後に述べて本報告を終わる。

# 2

## 治驗依賴者－医療機関間基盤整備 作業班

### 最終報告書



治驗依賴者－医療機関間基盤整備作業班

# 治験依頼者－医療機関間基盤整備作業班 最終報告書 概要

作業班長 大橋 京一（浜松医科大学臨床薬理学 教授）

## 1. 現状と問題点

新 GCP の完全実施後治験依頼者と医療機関間の整備については解決しなければならない多くの問題を残している。現在、治験依頼者、医療機関にとって新 GCP に対応した体制の整備、意識改革が迫られている。そこで、本作業班ではモニタリング・監査を円滑に実施するために現状を分析し問題点およびその解決法について検討を重ねた。

新 GCP 完全施行後約半年が経過した時点でモニタリング（特に直接閲覧）について指摘された問題点は、次の通りである。

- ・非常に手間がかかる
- ・医療機関・医師の理解不足
- ・モニターの知識不足
- ・原資料等の全ての治験関連記録（以下原資料等）の特定および記録の問題
- ・医療機関側の受け入れ体制の不備であった。

## 2. 検討内容

### 1) 時間と労力についての問題

原資料等と症例報告書（CRF）の照合は、想像以上に時間と労力を要する作業である。モニタリング・監査の本来の目的を見失わずに、効率的な方策には① CRF の工夫②モニター・監査担当者の調査力向上③原資料等の直接閲覧におけるコピーの活用④治験コーディネーター（CRC）の配備、が考えられる。

## 2) プライバシーの保護と不正の予防のための問題点

プライバシーの漏洩を予防し、原資料等やCRF改竄などを制度的に抹殺するための立会者の必要性は、既に指摘されているが、未だ多くの医療機関において実施されていない。医療機関側は直接閲覧の本来の目的を十分に理解して、立会者の導入を検討すべきである。

## 3) 円滑な原資料等との照合を行うためのCRF等の工夫

記載が簡便でまた合理的なCRFを設計することであり、CRFを設計する際の治験依頼者側の工夫が要求される。その意味で分冊型CRFを利用することやCRFの主要項目を用いた治験用カルテあるいはワークシート、ゴム印、シール等の活用が考慮されるべきであろう。

## 4) データの記録としてのCRFと診療録

新GCPにおいては品質管理(QC)と品質保証(QA)の立場から、CRFにまとめられたデータを逐一診療録を初めとする原資料等をもって証拠立てねばならなくなった。そのためにSDV(原資料等の直接閲覧によるCRFの検証)の重要性が認識されているが、原資料等とそれに基づいて作成されたCRFとの二大資料が、治験データの記録としてお互いに整合していなければならない。診療録の充実は特に重要であり、医療機関側にデータマネジメントの認識を望みたい。

## 5) モニターおよび監査担当者の調査力向上

モニターおよび監査担当者の調査力向上は円滑なSDVを実施するために重要である。医学的内容を理解するためには基礎的な医療内容の学習努力が必要になることは言うまでもない。

## 6) 治験コーディネーター(CRC)のモニタリング・監査への対応と今後のあり方

新GCP下で適正に治験業務を遂行するためには、CRCが重要であることは、既に多くの報告で明らかであり、モニタリング・監査に関しても同様である。将来はCRCを十分に活用したモニタリング・監査が行われることを期待し、CRCを新しい職種として定着させる努力を行政に求めたい。

## 7) 原資料等の直接閲覧に伴う体制整備

円滑にモニタリング・監査を進めるために医療機関の体制整備が急務となっている。適切な治験管理システムの構築には、各標準業務作業手順書(SOP)の作成、全ての治験関連記録の適切な保

---

## ●概要

---

管管理システム、多くの治験協力者による支援システムが重要である。モニタリング・監査を円滑に行うには、原資料等の直接閲覧に先だって治験依頼者との間でその目的、手順、守秘義務の確認などの内容を盛り込んだ覚書を締結するのも一つの方法である。

### 8) 治験管理システム電子化におけるモニタリング・監査のあり方

現在、診療情報のかなりの部分が電子化の方向に進んでいる。一方、治験依頼者側にもデータマネジメントおよび統計処理業務を中心に治験情報システムが導入されている。電子化された治験管理システムはこの両者間の情報交換を効率的に、かつ情報の質の低下を来たさないよう、さらには治験情報のデータマネジメントを実施する環境提供を実現しようとして開発が行われている。このシステムは人の手による転記に伴う非効率と信憑性の低下を避けるだけでなく、治験に関連する経費の削減にも貢献するものと期待される。しかし、電子化治験情報の扱いにはなお解決すべき問題点も多い。

## 3. 今後の課題

医療機関側の患者プライバシー保護に注意を払い、治験データの品質確保のためにSDVを実施することになる。その作業のためには、基本的に手間と時間がかかるものである。しかしその作業は、より効率化できるものでもある。このためには医療機関側のモニタリング・監査に対する一層の理解が必要である。また、近年の診療情報システムの発展にともない、電子的な治験管理システムの導入が開始されている。このシステムを用いて適切なモニタリング・監査を実施するための教育やSOPの整備が必要であり、さらに電子化された治験情報を有する各種機関との情報共有化への体制作りが今後の課題となろう。

## 治験依頼者－医療機関間基盤整備作業班

### 最終報告書

作業班長 大橋 京一（浜松医科大学臨床薬理学 教授）

研究協力者 大橋 和史（日本医科大学臨床薬理センター 助教授）

川合 眞一（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 教授）

小林 猛（日本製薬工業協会・医薬品評価委員会・臨床評価部会  
副部会長：塩野義製薬株式会社）

高瀬 浩造（東京医科歯科大学医学部附属病院医療情報部 教授）

津谷喜一郎（東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門  
〔臨床薬理学〕助教授）

〈五十音順〉

#### 目次

1. はじめに
2. モニタリング・監査の現状
3. 原資料等の直接閲覧の現状と問題
4. 原資料等に関する問題点
5. データの記録としてのCRFと診療録
6. 円滑な原資料等との照合を行うためのCRF等の工夫
7. 原資料等の直接閲覧に伴う体制整備
8. CRCのモニタリング・監査への対応と今後のあり方
9. 治験管理システム電子化におけるモニタリング・監査のあり方
10. おわりに

## 1. はじめに

新 GCP ではその内容において、治験依頼者、医療機関、治験責任医師等全ての治験関係者の役割が明確にされた。新 GCP が完全に施行され約 1 年が経過したが、治験依頼者と医療機関間の整備については解決しなければならない多くの問題を残している（表 1）。そのうちの 1 つとしてモニタリング・監査の対応があげられる。治験依頼者は科学的な治験の質および信頼性の維持のために、モニタリングおよび監査を実施する責務が新 GCP で定められ、医療機関、治験責任医師はこれらの重要性を認識して、モニタリングおよび監査を受け入れなければならない。モニタリング・監査は従来の治験体制では不完全であった新しい制度であるため、多くの問題が生じることが予想されていたことから、「平成 9 年度新 GCP 普及定着総合研究最終報告書」では新 GCP の完全実施を前にした問題点と医療機関で整備すべき点について表 2 のごとく提起・報告した。

表 1 治験依頼者－医療機関で検討を要する問題点

- 
- 1 モニタリング・監査への対応
  - 2 治験の契約  
単年度制から複数年度制
  - 3 患者負担費用の改善（特定療養費の問題を含む）
  - 4 治験薬の継続無料提供
  - 5 CRO との関係の持ち方
  - 6 適正な治験経費の算出のあり方
- 

表 2 「平成 9 年度新 GCP 普及定着総合研究最終報告書」で指摘した問題点

- 
- 1 原資料等の認識
  - 2 直接閲覧と非直接閲覧の区別化
  - 3 原資料照合を円滑にする症例報告書の工夫
  - 4 守秘義務の徹底
  - 5 立会者制度<sup>注)</sup>の導入
  - 6 標準業務手順書（SOP）の整備
  - 7 治験管理部門の充実
  - 8 治験コーディネーター（CRC）の必要性
  - 9 モニタリングならびに監査に関わる経費
- 

注) 答申 GCP7-25 に規定された「立会人」と区別するために直接閲覧において立ち会うものを「立会者」と表現した。

現在、治験依頼者、医療機関にとって新 GCP に対応した体制の整備、意識改革が迫られている。しかしながら、多くの医療機関では表 2 に示された問題点に対応した体制が整備されているとは言

い難く、また円滑なモニタリング・監査の方策が必要であると認識されているものの、具体的な対応策については手探りの状態というのが現状である。そこで、本作業班では昨年度の研究をさらに進め、モニタリング・監査を円滑に実施するために現状を分析し問題点およびその解決法について検討を重ねた。

さらに現在、多くの大規模医療機関では積極的に診療情報システムの電子化導入計画が進められており、診療情報の電子化が今後ますます増加していくと思われる。医療機関内の治験管理システムも必然的に電子化された診療情報システムに結ばれてくるであろう。そこで本作業班では電子化された治験管理システムにおけるモニタリング・監査の方向性についての検討も行った。

## 2. モニタリング・監査の現状

モニタリングならびに監査は、治験依頼者側と依頼される医療機関、治験責任医師・分担医師とが直接接触する場であり、特に原資料等の直接閲覧では当然のことながら多くの問題が生じる。しかし、これらの問題点の多くは、治験依頼者から見れば医療機関が解決すべきものと考え、一方の医療機関から見れば治験依頼者が解決すべきものとも映る。このような相互の思惑の相違が問題解決を遅らせており、相互の理解を図ることが極めて重要である。

新 GCP 完全施行後約半年が経過した平成 10 年 10 月に、モニタリング（特に直接閲覧）について日本製薬工業協会医薬品評価委員会の臨床評価部会に加盟している 96 社を対象としアンケートを実施し 67 社より回答を得た（回答率：69.8%）。新 GCP 実施後直接閲覧または間接閲覧（治験担当医師との読み合わせによる閲覧）の実施経験がある企業は 67 社中 43 社（64.2%）であり、回答数は 120 回答中 72 回答（60.0%）であった。調査に含まれた治験は旧 GCP の継続治験が多く、この時点では間接閲覧の実施が多いものと推察された。モニタリングがこのような現状であるため、新 GCP 対応の治験について監査の実施経験のある企業は少ないものと推察される。この状態で直接閲覧を実施した際の問題点について、「直接閲覧の経験あり」と「直接閲覧の経験なし」の企業に分けて集計した結果を図 1 に示した（複数回答あり）。この結果によると医療機関側では治験実施体制の不備、また、依頼者側ではモニターの力不足等で直接閲覧に膨大な時間と手間がかかることが浮き彫りにされている。



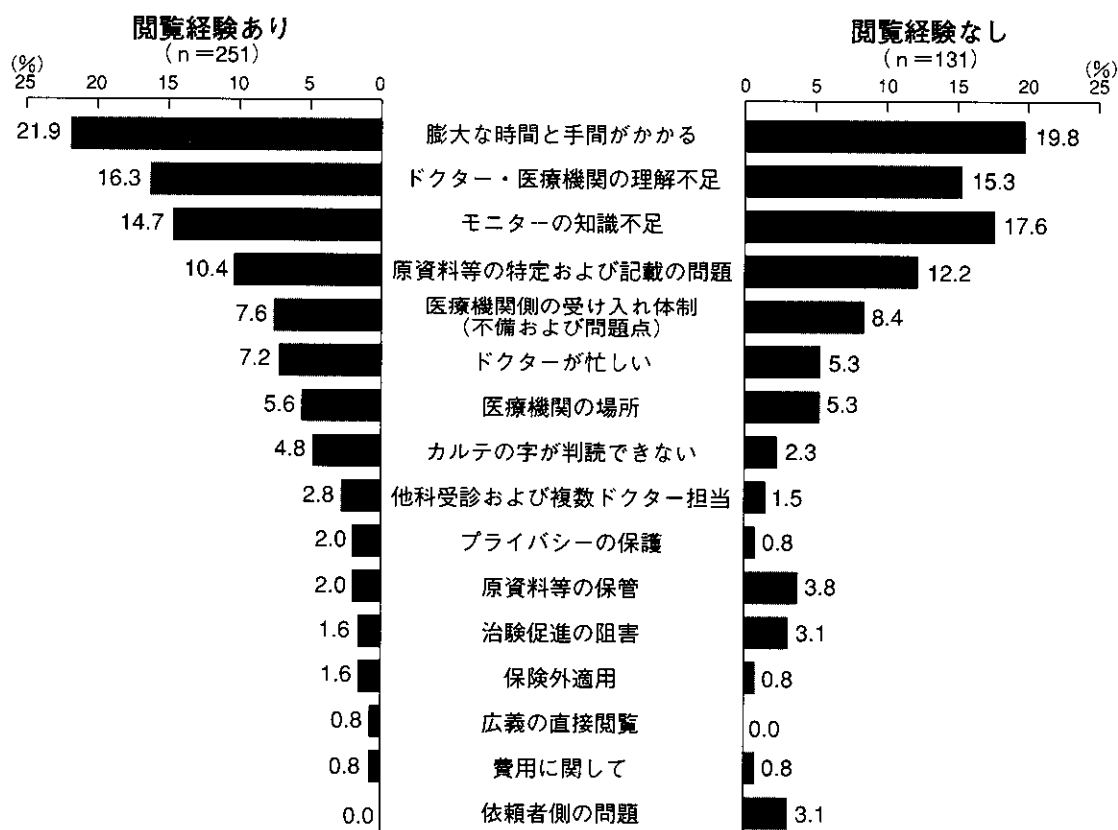


図1 閲覧を実施する際の問題点

一方、本作業班に所属する医療機関の治験管理室からみた問題点を表3にあげた。図1との共通点もあるが、医療機関および依頼者の双方の努力により解決する問題が多く認められた。

表3 モニタリングに関する直接閲覧の問題点

- 1 手間と時間がかかりすぎる
- 2 病名、既往歴、合併症の発症または診断時期が特定し難い
- 3 診療録の内容の確認（判読）がときに困難
- 4 有害事象の発症日、症状、経過などがCRFと診療録で異なる
- 5 プロトコルが曖昧であることによる問題点
  - 1) 治験薬処方日と投与開始日と治験開始日の矛盾
  - 2) 病歴、薬歴の追跡範囲の規定がない
  - 3) 他科・他院を受診している患者の情報収集の困難さ
  - 4) 服薬状況の確認で認識が異なる
  - 5) 原資料等の準備不足

### 3. 原資料等の直接閲覧の現状と問題

モニタリングと監査の中で行われている原資料等の直接閲覧による症例報告書（CRF）の検証（Source Document Verification：SDV）は、医療機関側にとっても治験依頼者側も経験がないため当初は大きな戸惑いがあった。新 GCP 完全実施後 1 年が経過した現在の直接閲覧の実態について把握することは興味あるところである。また、その直前に出された「平成 9 年度新 GCP 普及定着総合研究の最終報告書」では、模擬モニタリングおよび模擬監査の経験から SDV のための直接閲覧を実施するうえでの問題点として次の項目を挙げた（表 4）。

表 4 直接閲覧実施上の問題点（平成 9 年度新 GCP 普及定着総合研究最終報告書より）

- 
1. 何を原資料とするかをプロトコル中に明記する必要がある。また、治験中・治験終了後の原資料等の保管と直接閲覧のための原資料等の準備をいかに効率よく行うかが円滑な直接閲覧のための課題である。
  2. 直接閲覧の際には CRF と原資料等との照合をどの程度まで行うかが問題であり、治験依頼者によって掘り下げ方が違うことがある。これらのある程度規定しておかないとモニタリングや監査の質を一定に保つことが難しくなる。
  3. 原資料等との照合に非常に時間がかかる。医師やモニターへの負担が大き過ぎる。そこで、日常診療に合った適切なワークシートの作成が期待される。また、簡潔で日常診療と両立しやすい CRF の作成が工夫されなければならない。
  4. 立会者不在の状態で行われる治験依頼者に診療録を開示することは、プライバシーの保護の問題とともに内容の改竄等の疑いを生じる可能性がある。
  5. モニター・監査担当者があまりにも治験責任医師・分担医師に対して遠慮し過ぎている。モニターおよび監査担当者の要件として、医療機関側との良好なコミュニケーションをとれる人が特に望まれる。
- 

#### 1) プライバシー保護と不正の予防のための問題：

この点に関して治験責任医師と治験依頼者との間に考え方の重みの違いが認められることがある。モニターや監査担当者は治験データの品質の管理とその保証に熱心なあまり、直接閲覧に際して患者のプライバシー保護への配慮が欠けてしまうことがある。一方、一部の治験責任医師・分担医師は、原資料等の直接閲覧のために診療録を開示することを問題と考え、直接閲覧に厳しくなる場合もあり、しばしば治験データの品質の確保と信頼性の保証という直接閲覧本来の目的を果たせなくなることもある。

プライバシーの漏洩を予防し、また原資料や CRF 改竄などを制度的に抹殺するための立会者の必要性は、「平成 9 年度新 GCP 普及定着総合研究最終報告書」で述べられている。医療機関側は直接閲覧の本来の目的を十分に理解して、立会者の導入を検討すべきである。

## 2) SDV からみたデータの問題

新 GCP が完全実施され、この 1 年間で表 4 に挙げた問題点がどのように変わったか、SDV の現状を主として日本医科大学付属病院で行われたモニタリング・監査時に立ち会って調査した。

新 GCP 完全実施後の SDV によって発見されたデータ上の問題点は少なくない。平成 10 年 4 月以降に新 GCP 下で行った治験の SDV は IRB 調査 10 治験 (27 症例)、モニタリング 11 治験 (72 症例)、監査 2 治験 (17 症例) で、この調査で明らかになった問題データは次のようなものがあった。

### (1) 原資料等に関連した問題

この調査で圧倒的に多い問題が (a) 診療録記載の不備、不十分であった。例えば、自覚症状が原資料である診療録に記載されていない、CRF に記載された薬剤投与量の変更とその理由が診療録に記載されていないなどであり、これにより照合不可能となった。その他に (b) 原資料等の準備不足、(c) 原資料等の紛失など、治験責任医師・分担医師のデータに対する自覚を必要とする誤りが数多く認められた。

### (2) CRF に関連した問題

最も多いのが (a) CRF への記載漏れ、誤記であった。その他に CRF やプロトコルに起因して (b) CRF の記載様式があいまいであったり、評価判定が紛らわしいためのデータ不整合が散見された。プロトコルと CRF は多忙な現場で記載の間違いのないシンプルな形式が望まれる。

### (3) プロトコル不遵守

(a) 症例の選択基準不適合 (年齢の不適合、除外基準抵触)、(b) 規定された日に検査をしていない、などの洩れ、(c) 検査値異常に対する取扱いの間違いなど、多数のプロトコル不遵守があった。これに対し適切な逸脱報告の処理 (省令 GCP 第 46 条) がなされていないと新 GCP では問題となるので細心の注意が必要である。

### (4) GCP 違反

GCP 違反を問われかねない (a) 同意取得不備のまま治験開始あるいは直接閲覧を実施、(b) 分担医師の不登録などが発生している。これらのことは治験依頼者と医療機関の双方で GCP 理解の早急の向上が必要なことを示している。

## 3) データマネジメントの必要性

SDV についての上記の問題は医療機関において発生するものであるから、医療機関の責任において治験のデータは管理すべきである。新 GCP では治験依頼者に治験の品質管理・品質保証の責務が課せられているが、医療機関においても治験を引き受ける以上は治験のデータマネジメントの必要性を真剣に考えなければならない時代になった。

## 4) 時間と労力についての問題

原資料等と CRF の照合は、想像以上に時間と労力を要する作業である。入院・外来および慢性・急性で診療録の記載が大きく異なり、CRF に対応する原データが診療録の別個のページに記

載され探すのに時間がかかるなど、多数例の直接閲覧には1日で終えることができない事例もある。このようなときには立会者の時間確保ができず、診療業務に支障を来すことも起こり得る。そこで、モニタリング・監査の本来の目的を見失わずに、時間と労力を削減する方策には次の事が考えられる。

#### (1) CRF等の工夫

第一の対応策は記載が簡便で、また、合理的なCRFを作成することであり、CRFを設計する際の治験依頼者側の工夫が要求される。その意味で分冊型CRFの複写部分やCRFの主要項目を用いた“治験用カルテ”ともいべきものが考慮されてもよい。ただし、それらが日常診療と両立することが要求される。その内容が治験データとしてばかりでなく一般の診療記録として役立つことが重要である。このCRF等の具体的工夫については後述する。

#### (2) モニターおよび監査担当者の調査力向上

第二の対応策はモニターおよび監査担当者の調査力の向上である。医学的内容を理解するためには基礎的な医療内容の学習努力が必要になることは言うまでもない。直接閲覧の際に、原資料等がどこにあるのか分からず戸惑うことはどのモニターおよび監査担当者も経験しているが、このような場合、立ち合っている医師や医療スタッフに遠慮せずに説明を求めることである。また、この点への対応としては直接閲覧開始前に治験責任医師・分担医師とモニター・監査担当者との間でCRF中のデータに関してその原資料等の所在などを確認しておくべきである。

#### (3) コピーの活用

第三の対応策として照合上の手間を省く工夫である。臨床検査所見のようなデータは、直接閲覧の限られた時間内に行わなくても、そのコピーをもって後に照合する方が効率的という考え方があり。効率よい原資料等との照合のためにはコピーの利用を考慮すべきである。

#### (4) CRCの配備

第四の対応策は、CRCを配備することが必須と考えられる。CRCの配備は現在聖マリアンナ医科大学、都立駒込病院を初めとしていくつかの病院で既に進められ、その効果が報告されている。今後教育を受けたCRCが治験現場に配備されるよう行政指導が行われ、早い時期により良い治験環境になることが望まれる。

### 5) 治験に携わる医師、医療機関の理解不足

新GCPでは医療機関・治験責任医師はモニタリング・監査を受け入れる責務があることが述べられている。モニタリング・監査は治験の科学的な質と成績の信頼性を確保するために治験依頼者と医療機関側の相互の理解が必要となる。しかしながら現状では医療機関側の理解不足が指摘されている。日本製薬工業協会の調査では、例えば症例着手時および観察日ごとにモニターがFAXや