

電話で連絡をすることについて治験を担当する医師より苦情が出ることがある。また、診療録に原データの記載漏れが多く認められる場合や、CRFの早期作成に協力的でない等、治験データの信頼性に関わる事項についての理解不足の点が見受けられている。

これらの指摘は、医療機関側の治験責任医師・分担医師やCRCがデータマネジメントという概念を有していないことも原因であり、治験の質を確保し保証するうえで問題となる。なぜなら治験データは医療現場において発生するものであるからで、SDVからみたデータの問題（3-2）の項でのべたような医療現場でのデータマネジメント上の誤りの間接的原因は治験を行う医師の治験に対する姿勢の問題として考える必要がある。

## 6) モニターの知識不足

モニターの要件と教育内容については「平成9年度新GCP普及定着総合研究最終報告書」で述べており、治験依頼者側ではこれらに沿ってモニター教育を進めているところである。最近ではこれらの教育やモニター経験の積み重ねにより、新GCPを遵守しモニタリングを確実にこなせるようになりつつある。しかしながらモニターの医学的知識不足が問題になる場合もある。例えば、診療録中の専門用語、略語および心電図の評価等の理解ができないなどが、直接閲覧に時間と労力がかかる原因ともなる。4) - (2) に述べたように円滑なSDVの為にモニターの調査能力の向上が早急に要求される。治験依頼者側にはさらにモニター教育の徹底が望まれ、将来なんらかの認定制が必要になるかもしれない。

## 7) 原資料等との照合をどこまで行うかの問題

CRFと原資料等との照合はどの程度まで行うかは、依然モニターおよび監査担当者にとって直接閲覧実施上の現実的な問題と思われる。原資料等との照合にあたっては、原資料等の実在の確認が必須とされるが、その内容の正確性を確認することは必ずしも容易ではない。しばしばモニターが、照合の正確性を求めるあまり医学的判断に立ち入ってしまい、治験責任医師・分担医師と気まづくなることもある。事前に話し合っておくのが望ましい。また、医学的判断については必要に応じて治験依頼者の医学専門家を活用することも可能である。

## 8) 監査担当者の対応

現状においては新GCP下の治験が進んでおらず、治験の監査はあまり行われていないため、多くの問題点を挙げることはできない。しかし、監査担当者には実質的、かつ柔軟な対応を要望したい。これは治験システム監査において特に問題であり、医療機関の側に実質的に対応するシステムがあれば、そのシステムの名称や形式の僅かな違いなどにこだわらない対応をすべきである。もちろん、一方では医療機関は治験依頼者の監査に誠意をもって対応すべきことは言うまでもない。

## 4. 原資料等に関する問題点

### 1) 原資料の特定と準備の問題

原資料等の準備が不十分であるために、CRF との照合ができない事例が多い（3-2）-（1）参照）。原資料等の準備を完全に行うため、モニター又は監査担当者は直接閲覧を申し込む際に、揃えるべき資料を治験責任医師やCRCにはっきり通知しておくことが重要であり、一方医療機関側も原資料等の保管や利用するシステムを整備することが望まれる。また何を原資料とするかが不明瞭なまま治験が行われていることがしばしば認められた。平成10年4月以降に本作業班員の所属するIRBで審査した審査案件のうちプロトコル中に原資料等が特定されている治験は約57%で、残りの43%は特定されていなかった。また、治験責任医師・分担医師の主観的な「評価」などCRFを原資料と特定している項目は、一般に診療録上に記載されていない場合が多い。この場合、データマネジメント的にはCRFと原資料等との照合の必要性はないかもしれないが、医師の診療録記載の充実面で問題が残る。医療機関の記録としての診療録には、被験者が受けた医学的内容は治験といえども全て記載されている方が望ましい。このためには後述するCRFの工夫が望まれる。

## 5. データの記録としてのCRFと診療録

治験依頼者は、治験で得られたデータを解析して医薬品候補薬物の有効性・安全性を証明できれば、その候補薬物の製造承認許可を申請する。ここで従来ならばCRFに記載されたデータを解析すればよかったが、しかし新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原資料等に基づいて作成されていることを証拠立てねばならなくなった。そのためにSDVの重要性が認識されているが、治験の原データが存在する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。このためSDVにおけるCRFと原資料等の中で中心を占める診療録について次の3項目を指摘したい。

### 1) 照合率の向上

前述のように、直接閲覧において原資料等との照合不能、不整合、記載漏れ、誤記などが診療録とCRFの間に不一致が認められた。CRFの作成に当たり診療録からいかなる転記の誤りもなくすることが治験現場におけるデータマネジメントの根幹であり、治験を行う医師の努力が望まれる。「新GCP普及定着総合研究最終報告書」で示した模擬モニタリングにおいてワークシートとしてCRFの重要部分をコピーしたり、シールにしたり、あるいはゴム印を用いて診療録内に治験データ記載部分を作ることで、照合率を上げることができた。CRFと診療録のデータ記述部分が全く同じであれば完全無欠の照合となりうるという考え方から、被験者の診療時に記載する分冊型CRFが登場した。

## 2) 照合の効率化

照合率の向上を図る工夫は照合の効率化に結びつく。このように考え、上記1)のワークシートや分冊型CRFを用いることによりモニタリング・監査における照合そのものの手間は大幅に減ることになり、医師もCRFに一度書き込むだけですむ。このように照合の効率化によりモニター・監査担当者や医師の負担を減らすことが可能だが、これが治験の質そのものを確保することとは別問題であることを忘れてはならない。

## 3) 診療録の充実

一般に患者の診療録には医療法および医師法上の要件に基づいて一般診療データが記載されているが、治験に必要な情報がすべて満たされているとは限らない。しかし治験データといえども被験者となった患者のデータであるから診療録中に書き残すべきものである。その意味で、分冊型CRFのうち医師の手元に残った複写を診療録に貼付すれば簡単に患者の治験内容を診療録に残すことが可能となる。このように一般診療録に治験診療録としての機能を持たすことが、医療機関側のデータマネジメントとして重要である。そのために医療機関において診療録のあり方、またCRFに直接書かれた場合の原資料等に関する取り扱いを標準化するために今後議論を深めることが必要と言えよう。

# 6. 円滑な原資料等との照合を行うためのCRF等の工夫

## 1) CRFの形式

現在用いられているCRFの形式は大きく冊子型と分冊型の2つに分けられる。さらにCRFへのデータの記入様式が、Visitごとに記入項目がまとめられているVisitごとCRFと、Visitごとではなく項目別に記載単位がまとめられているVisitごとでないCRFとがある。平成10年4月以降本作業班員が所属する医療機関のIRBで審査された治験におけるCRFの様式をみると(表5)、従来から使われている冊子型でVisitごとでないCRFがあい変わらず79%と最も多く、冊子型でVisitごとのCRFが9%を示した。そして意外な結果であるが分冊型でVisitごとのCRFが5%、分冊型でVisitごとではないCRFが5%であった。また、前述の日本製薬工業協会のアンケートでもVisit Type CRF(主として分冊型)の利用は10%強に留まっている(図2)。

表5：新GCP完全実施以降の症例報告書の様式

冊子型でVisitごとCRF	9%
冊子型でVisitごとではないCRF	79%
分冊型(複写式)でVisitごと	5%
分冊型(複写式)でVisitごとではないCRF	5%
その他	2%

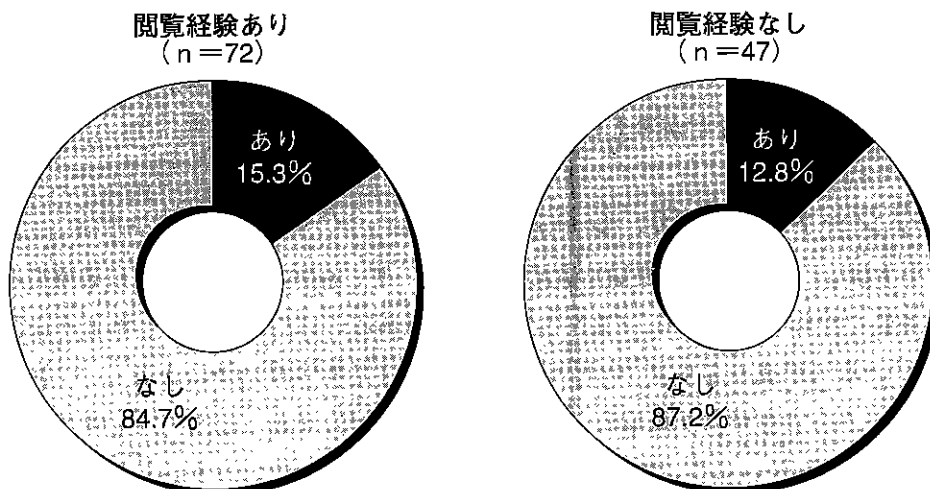


図2 Visit Type の CRF の使用経験

## 2) 分冊型 CRF の利用

「平成9年度新GCP普及定着総合研究最終報告書」では、「分冊型CRFは海外で広く用いられている症例報告書の形式で、複写式でvisitごと（観察・検査ごと）に記載し、記載終了後にvisit sheetごとに回収できるもの」と記載されている。今回のCRFに関する調査から、分冊型CRFは未だ広く用いられるに至っていなかった。このCRFの利点の一つは、モニターがvisitごとにCRFと原資料等とを照合し回収できることにある。前項1)のアンケートでもこのCRFの利点は理解されているものの、効率的なSDV実施上の問題で現状のCRFの利用に留まっているのではないかと推察される。さらに、このCRFの利用に際して治験責任医師の手元に残ったCRFの複写を診療録に貼付することにより治験カルテとして利用する考えがある。この場合の注意すべき点は、まず診療録は被験者を診察したときに記載するものであり、このためにはCRFを用いて診察することが必要となる。また、CRFの複写を診療録に貼付した後に修正が必要になった場合、分冊のそれぞれの所在が異なるため、それぞれを再度集めて修正しなければならず、面倒なことである。この点については修正に際して、CRFの変更および修正のためのフォーム（Correction Log Form：CLF）を用いて修正し、修正理由を記載し治験責任医師が保証するようにすれば、実現の可能性はあると思われるが、まだ検討の余地を残している。また、分冊型CRFはとにかく重くて医師の評判が悪い。

## 3) 治験用カルテの作成例

原資料等の特定と準備の問題（4-1）で述べた状態を防ぐために、CRF中の主な項目を印刷した治験専用の診療録を作成することを考えてもよいだろう。治験用カルテとしては種々考えられるが、診療録中に採用すべき項目は通常ワークシートの記載の内容の項目が考えられる。しかし、わが国の現状ではまだまだCRCが配備された施設が少ないことを考えると、CRFの項目にはほぼ一

致した内容を治験用カルテに採用し、直接閲覧時には診療録からCRFへの転記ミスをチェックする。これによりCRFと原資料等との照合にかかる負担は大幅に軽減される。この一例として冊子型（従来型）のCRFを使用した場合には、各医療機関の診療録用紙に観察が必要な項目ならびに検査項目をコピーすることなどが考えられる。

#### 4) ワークシート、ゴム印、シールの提供

ワークシートは、一般診療の診療録には記載されないが、治験において特別に必要な検査や症状などの評価を記録するために、CRFの形式を変更あるいは内容を集約したような治験専用の書式とされている（平成9年度新GCP普及定着総合研究最終報告書による）。しかし、内容はCRFに近いものから診療時に記載漏れになり易い項目（例えば血中濃度の測定時間等）まで内容的に幅が広く、その取扱いについても診療録に貼付するケースから治験関連記録として保管し原資料等とするものまで、種々のケースが考えられる。

ゴム印およびシールについては、記載内容の量の制限はあるかもしれないが、既にCRFと原資料等との照合に有効であることが明らかになっている（平成9年度新GCP普及定着総合研究最終報告書）ので、その活用を考慮すべきであろう。いずれにしても、これらは診療時に記載漏れになり易い項目への対処であり、いずれも直接閲覧の効率化の点では意義がある。

#### 5) その他

上記以外にも検査伝票を診療録およびCRFに貼付する、また、治験依頼者が原資料等を適切に保管するための治験用ファイルを提供し、円滑な直接閲覧を行う等種々のことが考えられている。また、今後モニタリング・監査の経験を重ねることにより、直接閲覧の効率化について数多くの方法が新たに見出されるものとする。

## 7. 原資料等の直接閲覧に伴う体制整備

前述したように、今回のGCP改正によって、モニタリングまたは監査における原資料等の直接閲覧が必須となった。従来は第三者が診療録などの原資料等を閲覧する制度がないため、医療機関側で直接閲覧受け入れについての準備が不十分で、申込から実施まで時間がかかる場合があり、タイムリーな直接閲覧が不可能であった。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SOPの作成、治験関連記録の適切な保管管理システム、多くの治験協力者による支援システムが重要である。

新GCPでは医療機関においてSOPを定めなければならないが、モニタリング・監査の受け入れにおけるSOPの完備が遅れている医療機関が多い。「平成9年度新GCP普及定着総合研究最終報告書」に掲げてあるSOPの例を参照していただきたい。ここではSOPと必要な書式の一例（表6）を挙げておく。

表6：原資料等の直接閲覧に関する標準業務手順書と書式

---

<b>【手順書】</b>
1 モニタリングおよび監査の受け入れ手順書
・ 治験管理室における手順
・ 治験責任医師の手順
・ モニターあるいは監査担当者の手順
<b>【書式】</b>
1 モニタリング・監査申込書
2 モニタリング・監査のための覚書
3 モニタリング・監査結果報告書

---

また、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。表7はその例を示している。

表7：モニタリング・監査のための覚書の締結内容

---

1 担当者名
2 モニタリング・監査の手順
3 守秘業務（薬事法等の遵守、被験者の秘密の保全）
4 原資料等の直接閲覧に関する被験者本人の同意の確認
5 モニターおよび監査担当者が被験者との接触の有無の確認
6 原資料等の閲覧範囲及び期間
・ 原則として当該治験に関わる範囲のみ
・ モニタリングの実施可能期間の設定
・ 監査の実施可能期間の設定
7 原資料等複写についての取り決め
8 モニタリング・監査に係る費用

---

## 8. 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。昨年来、日本薬剤師研修センター、日本看護協会、日本病院薬剤師会、文部省等によりCRCの養成教育がなされたが、参加した医療機関でのCRC業務としての定着率は10～20%と推察される。このようにわが国の治験現状はまだ

まだ CRC 不在で実施されていることが多いと思われる。このような現状で、聖マリアンナ医科大学、都立駒込病院が、厚生省の新 GCP 適正運用推進モデル事業として積極的に CRC を活用し、一定の成果を挙げてきた。そこで、現在までの聖マリアンナ医大でのモニタリング・監査における CRC の役割をまとめ、その視点から見た問題点と今後のあり方につき提案したい。

## 1) モニタリングの実際と CRC の役割

### (1) 日常業務のモニタリング

今回の GCP の改正では原資料等の直接閲覧が焦点になっているが、実はそれ以外の日常的モニタリング（直接閲覧を伴わないモニタリング）に果たす支援スタッフの役割も極めて重要である。表 8 に、日常業務としてのモニタリングに関連した CRC の役割をまとめた。CRC は治験の進捗状況に関して直接全体を把握できる立場にあり、治験責任医師と治験分担医師の横の連絡とともに、治験依頼者と直接連絡を取っている。この治験依頼者との連絡内容の主なものは、CRC が日常的に行っている治験責任医師または分担医師との連絡、および被験者との連絡で得た情報である。

すなわち、CRC は治験に関する共通した情報を、治験責任医師、分担医師、被験者、治験依頼者の間で共有する際の要になっていると言える。言い換えれば、それらの必要な情報伝達の中で、医療機関のスタッフと治験依頼者との相互理解と情報交換を日常的な治験依頼者のモニタリングと考えることもできる訳で、新 GCP 下の治験における CRC の重要性が改めて浮き彫りになった。

表 8：日常業務としてのモニタリングに関係した CRC の役割

- 
- 1) 治験依頼者との連絡
    - ・ 電話または訪問による連絡
    - ・ 治験の進捗状況の伝達
    - ・ 検査等の逸脱、有害事象などの伝達
    - ・ 副作用情報などの新情報の治験依頼者からの受け入れ
  - 2) 治験責任医師と分担医師との連絡
    - ・ 組み入れ数の確認
    - ・ 進捗状況全体の責任医師への伝達
    - ・ 臨床検査値異常の早い連絡
  - 3) 被験者との連絡
    - ・ 電話による症状の変化などの早い収集
    - ・ 診察前の基本的なデータ収集（体重など）
    - ・ 治験責任医師の指示の早い伝達（検査値異常による治験中止など）
- 

## 2) 直接閲覧への対応

直接閲覧の対応者としては治験責任医師、分担医師に加え、治験管理室の事務職員、薬剤師スタッフおよび看護婦の CRC が考えられる。聖マリアンナ医大では通常、治験責任医師または分担医

師は診療録の医師の記載部分のモニタリングにのみ同席し、その後の検査データなどのモニタリングは実質的には治験管理室の事務職員、CRC に対応している。診療録の一部の記載や CRF への転記は、CRC がその業務として行っており、CRC はモニタリングで必要な情報の診療録上の記載部位などについては熟知している。これらのことは、モニタリングの効率化に大きく貢献している。

### 3) 監査への CRC の対応

現在、治験システムの監査に対しては、治験管理室の事務職員と薬剤師の CRC が中心に対応している。また、当該治験に関わる CRF と原資料等の整合性の監査には、治験責任医師と分担医師に加えて、看護婦の CRC が対応している。

### 4) 今後のあり方

モニタリング・監査は、未だ治験依頼者も医療機関も経験が少なく、試行錯誤の段階である。もちろん、厳密な SDV が必要であることを否定するものではないが、行き過ぎれば治験の進行を阻害することになる。下記に述べられる診療情報システム・治験管理システムの電子化などが典型だが、従来の診療録の概念を大きく変えなければならないような技術革新もあることから、原資料等との照合について重箱の隅をつつくような態度ではなく、柔軟な解釈を行政および治験依頼者には望みたい。

CRC の関与に関しても同様である。最近でこそ、CRF の記載に医師の筆跡が必要などの議論はあまりなされなくなったが、CRC を導入する必要性について、初心に戻って考えることが大切である。その原則に則って、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。

## 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

### 1) 治験管理システム電子化のコンセプト

現在、多くの大規模医療機関にはオーダリングを中心とした診療情報システムが導入され、診療情報のかなりの部分が電子化されている。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・導入されている。このシステムは紙媒体の介在によるデータの再電子化を不要とし、また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。ここでは、治験管理システムが新 GCP においてどのような位置づけとなるのか、どのような状況をもたらすのか、モニタリングはどうなるのか、またデータマネジメントの扱いといった問題について検討する。



## 2) 新 GCP と電子化治験管理システム上のデータ

新 GCP においては、治験情報が電子媒体を介して交換されることを明確には想定していない。もちろん電子化された治験管理システムを否定してもいないが、過去に経験のない情報媒体の取り扱いについては常に十分協議する必要がある。現状では、少なくとも ICH-GCP から継承されたりモットエントリーについての規定および既存の GLP システムに相当する要件は電子媒体として最低限満足する必要がある。また、新 GCP においても、診療録の取り扱いにおいても、医療機関側の電子化診療情報について明確な規定がないため、電子媒体での原資料の位置づけを問題とする以前に、治験情報（プロトコル、CRF、有害事象報告など）の電子媒体化についても十分問題点を認識しておく必要がある。しかしながら、現実問題として診療情報システムの広範な導入による診療録の実質的な電子化の流れは大きく、治験での収集対象となる診療情報の電子化率は上昇の一途を辿っており、診療情報システム・治験管理システム・治験情報システムのオンラインデータ化あるいは電子媒体化は避けられない問題である。

また、治験管理システムが治験診療情報を独占的に扱うため、治験に限った診療情報が治験管理システム上にだけ存在するという事態がときに発生し得る。この場合、治験管理システムが CRF を発行すると考えると、原資料と CRF の区別が判然としなくなる。しかし、治験責任医師・分担医師から見れば、診療情報システムも治験管理システムも同様に電子化診療録の一部でしかなく、それぞれのシステムに対して同様の内容を二度も入力するとは考えられない。このため、治験管理システムに入力された情報と診療情報システム（狭義の診療録システム）の情報とを包括的に解釈する必要がある。すなわち、治験管理システムは電子化診療録システムの一部であるとの認識が必要となる。このようなデータの共有および異なるシステム間でのデータ交換を保証するためのインターフェース規定が極めて重要となるが、具体的な内容については資料 3 に示す。なお、それぞれの対応関係を図 3 に示す。

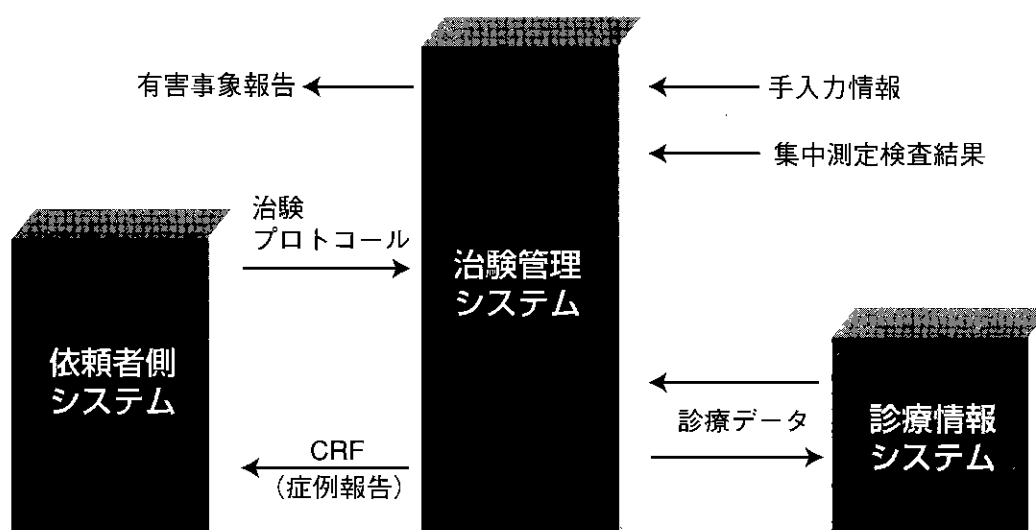


図 3 電子化治験管理システム上のデータの流れ

### 3) 電子化治験管理システムでのモニタリング・監査の実際

治験管理システムが稼働している医療機関でのモニタリング・監査では、治験診療情報の電子化に伴い、一部従来の方法とは異なった作業形態となると考えられる。実施医療機関での作業と依頼者側での作業とをまとめた。

#### (1) 実施医療機関側での作業

##### a) 治験に関わる診療情報のなかで診療情報システムが提供するもの

これらの診療情報は既に情報化済みであり、紙媒体も手作業も必要としない。治験管理システムはこのような情報を情報化済みのデータ（診療情報システムからの情報）として識別しており、医療機関としてはデータの発生源の特定・原資料等の準備といった作業は不要である。モニタリング・監査におけるこれらの情報へのアクセス方法としては、直接診療情報システム画面を閲覧すればよいが、必要に応じてハードコピーを取ることも可能である。

当然のことであるが、被験者の識別は各医療機関で「被験者識別コード」を設定し、プライバシーの流出に配慮しなければならない。

##### b) CRF が要求する項目で直接手入力されるもの

これは、CRF 以外では要求されずかつ診療情報・診療録に記載の必要がないと判断されたもので、CRF そのものが原資料となる事例である。この場合、治験管理システムも診療録の一部であるとの判断からは、印刷された（出力された）CRF に対してシステム内のデータが原資料であるとも考えられるが、プロトコル上「CRF に記載されたデータが原資料」と規定しておくことが必要であろう。

##### c) 他に原資料が存在し、その内容あるいはコメントが手入力されるもの

治験管理システムが取り扱う電子媒体以外の原資料が存在しており、それを基に情報が手入力されているもの。システム上、手入力データとして扱われるが、原資料をファイルしあるいはモニタリング・監査に際してはこれらを準備することになる。

##### d) 電子化媒体が取り扱わないもの

この範疇の情報は、治験管理システムがCRFとしても取り扱わないもので、現状では眼底写真・スケッチなどが該当する。電子化媒体の世界外に原資料およびCRFが存在するわけで、紙媒体などの原資料と手書きのCRFを用意する。ただし、最近の傾向としてはこれらの情報の電子化あるいはコメントとしての治験管理システムへの取り込み（この場合上記のc）に該当する）が進められている。

## (2) 治験依頼者側での作業

### a) CRF に記載する項目の属性

CRF に記載する項目の中で、電子媒体に取り込まれるもの（電子化 CRF）とそれ以外を明確に区別することが重要である。さらに、CRF に直接入力される（原資料が他に存在しない）項目を明確に指定する必要がある。これら以外については、医療機関がそれぞれ電子媒体で情報化されているものとされていないものに分類して処理するが、この分割も予め規定しておく必要があるのであれば、プロトコルに記載する。

### b) 治験管理システム上での予備的作業

治験依頼者側が行うモニタリング・監査作業のかなりの部分は治験管理システムが保持している情報で実施できる。このため、まず治験管理システム上で予備的な作業を行い問題点を洗い出して、詳細な検討を加えるのが効率的である。また、医療機関側において治験管理システムと診療情報システムが連携していると、効率的な直接閲覧が可能になるため、治験責任医師へのヒアリングの頻度はかなり低減できる。

### c) 直接閲覧

診療情報システムと治験管理システムを有する医療機関でのモニタリング作業の中で、直接閲覧を必要とする場合には、治験管理システム上の CRF 画面に対して紙診療録・診療情報システム・その他の原資料等を閲覧する必要がある。この中で、紙診療録および診療情報の閲覧には医療機関関係者の同席が必要となるが、診療情報システムではオーダー入力不可のモードでログインすることにより診療情報の改竄は不可能となっている。また、治験管理システムと診療情報システムを同一画面上で閲覧することが可能なため、作業効率はかなり高まる。ただし、情報端末を操作するため、場所の確保・端末使用の予約・ユーザー登録さらには簡単な操作訓練が必要である。

## 4) 電子化治験管理システムでの医療機関側データマネジメント

治験管理システムおよび診療情報システムは治験における医療機関のデータマネジメントに大きな影響を与え得るものである。特に、新 GCP において要求される治験情報の質の確保には、情報発生源である医療機関でのデータマネジメントが重要である。しかしながら、医療機関での診療情報のデータマネジメントに対する認識が必ずしも高くないのも現状である。

### (1) 治験に限らない診療データマネジメント

まず一般的な診療録記載方法論の確立が重要で、少なくとも見る権利を有する者は誰でも内容の確認が可能でなければならないはずである。何が書いてあるのか分からない診療録が現実に存在し、これでは診療情報のデータマネジメントにはならない。また、紙診療録以外の診療情報の管理が不十分な医療機関は少なくなく、単に媒体を保管しているだけで内容が情報管理されてい

るところは少数である。この意味では、診療情報システム内での電子化診療録はデータマネジメントに適していると考えられる。また、医療機関で管理する診断名（病名）は最も重要な診療情報であり、治験においても症例選択・除外基準の中で重要なものであるが、いわゆる保険病名として便宜的につけられたものも多く存在して、診療情報としての管理を受けていない場合も多い。このような場合、その患者の保健病名が治験病名あるいは選択・除外基準と不整合を起こす可能性もあり、医療機関の対応が必要となる。

## (2) 治験に限ったデータマネジメント

診療情報システムと治験管理システムのオンライン接続が実現されている医療機関では、治験診療情報のデータマネジメントのシステム化が可能である。まず前述の一般的な作業の一環として院内データバリデーション（診療情報全般のデータマネジメント方法論）を実施すれば、オンラインの治験情報のデータマネジメントが実施できる。具体的には検査部における検査結果の精度管理情報公開、集中測定項目外注検査のデータバリデーション、放射線画像の精度管理およびバリデーションなどである。これらにより、治験に関連する情報が正確に収集されていることおよびそのデータの精度についても保証できるようになる。

一方、このデータバリデーションが保証されれば、オンライン接続されている治験管理システム上の治験情報はバリディティが確保されたことになる。もちろん、情報交換の操作が入るためその部分のバリデーションが必要である。実際には、バリデーションテストを治験管理システムを含めた（場合によっては治験依頼者側の治験情報システムも含めて）包括的な方法で実施し、検証することができる。

このようなデータマネジメントの体制が整うと、治験診療情報の質を低下させているのは、情報システムが関与する部分は実は少なく、採血管あるいは検体の取り違い、伝票の照合違いなど人的かつ初歩的な単純ミスによるところが多いということも判明してきており、これらの関与するSOPの完備が重要なことは言うまでもない。

## 5) 解決すべき問題点

電子化された治験管理システムとそのうえでのモニタリング・監査を考えると、いくつかの解決すべき問題点があげられる。

### (1) 電子化治験情報の扱い

診療情報の電子化・治験管理の電子化に伴い電子化された治験情報の扱いで問題となるものがある。

#### a) 電子化プロトコル

従来の紙媒体プロトコル（印刷されたプロトコル）と電子化プロトコルのどちらがプロトコルかという問題がでてくるが、現状では紙媒体プロトコルが原本とされる。しかし、紙媒体プロトコルでは記述できない論理的なプロトコルの試みも始められており、電子化されたものが原本と

なることがないとは言い切れない。

#### b) 電子化 CRF

電子化された CRF はオリジナルの CRF として扱えるのであろうかという問題がある。新 GCP においては CRF には機能的な要件のみが規定されているため、特に印刷物でも問題はないと考えられる。ただし、電子媒体上のみの CRF というのは心理的に受け入れ難いものがあるかもしれない。いずれにせよ、CRF の物理的な形態はプロトコルで具体的に規定されるものであり、治験依頼者側と医療機関側との協議事項である。治験管理システムが出力する CRF の取り扱いについては慎重に対処すべきとの意見もあるが、少なくとも極めて高機能で限りなく原本の CRF に近いワークシートとして使用できることだけは確実である。

#### c) 電子化診療情報は原資料となり得るか

これは診療情報システムの発展による診療録の電子化に伴い、医療機関で紙媒体診療情報が消えつつある現状を考えると極めて重要である。電子媒体も診療情報となり得ること、電子媒体で保存された原資料が存在し得ることに異論はないだろうが、具体的な SOP が対応しているかどうかは疑問である。単にシステム上の診療情報を紙媒体に印刷すればよいというような単純な問題ではないと考えられる。また、オンラインでの情報交換が促進されることが予想されるため、このことへの対応も近い将来問題となろう。

### (2) 治験情報の共有化

治験管理システムは、既に存在していた診療情報インフラを利用して、医療機関内での治験情報の共有化を実現した。一方で、医療機関外との情報共有化も現実のものとなってきており、小規模医療機関をこのシステムで連携するという方向性も考えられる。

#### a) 医療機関内治験診療情報の共有

診療情報システムと連携して医療従事者全般に治験情報が展開されることが可能である。被験者へのサービスが医療機関全体として提供されるよう配慮する必要がある。また、治験に関連しての診療行為上の問題が回避されるよう、システム運用を検討する必要がある。

#### b) 医療機関間の情報交換

治験管理システムは均一なフォーマットを有しているため、同一治験を実施している医療機関同士での情報交換は容易となる。また治験依頼者を経由した情報交換も容易となる。

#### c) 治験依頼者による情報収集のオンライン化

オンライン情報としてのフォーマットが均一であれば、治験依頼者による治験情報のオンライン収集も可能である。当然リアルタイムでの収集も可能なため、極めて早期のデータマネジメン

トの開始が可能となり、治験の質向上に貢献できる。将来的には高度なりモトエントリー機能の活用も考えられる。

## 10. おわりに

本作業班では、治験が実施される医療機関と治験依頼者との間に存在する問題点について議論した。この領域だけでも討議すべき事項は多いが、本年度は、特にモニタリングについて、現状の分析と問題点の同定、その解決法に議論は集中された。なお監査については、現段階ではまだ多くは実施されていないが、問題の基本は監査においても共通であると考えられる。

直接閲覧による原資料等との照合が問題の中心であり、これに関して治験依頼者、医療機関側から見た問題が検討された。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。その作業は基本的に手間と時間がかかるものであるが、より効率化できるものでもある。そこで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り、一方、治験依頼者側ではモニター・監査担当者の医学知識の向上が求められる。原資料等との照合を円滑に実施するためには、CRFの形式の改善ならびに診療録の質的向上が今後必要となる。モニタリング・監査に対応する医療機関側の体制整備が急務である。特にCRCの現状の分析から、さらなる人員の増加と質的向上が望まれた。また、原資料の定義に関する行政、治験依頼者の柔軟な解釈も望まれる。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。電子化された診療録、CRFはそれぞれ原資料、オリジナルの診療録とみなせるものである。このシステムを用いたモニタリング・監査のさらなる普及のための教育やSOPの整備が必要であり、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。

1990年代後半より世界的な動きとなった、「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM)において、エビデンスはこれに関わる立場から、(1)エビデンスを「つくる」臨床試験、(2)エビデンスを「つたえる」コクラン共同計画、(3)エビデンスを「つかう」臨床医、政策決定者、消費者、に分けられる。このうち、エビデンスを「つくる」臨床試験は、そのスタート地点に立つものであり、その質に大きな関心が払われるべきである。従来、バイアスを減ずる視点から、臨床試験においてランダム化が正しくなされているかに多くの注意が払われてきた。しかしCRFと原資料等との一致は、さらにその基本となる根幹的事項であり、この時点でバイアスが入れば、その後のデータマネジメントや統計学的解析では回復不能のものである。また、そこでノイズが入れば、バラツキ(variance)が多くなり、臨床試験に要する、患者、医療従事者、医療施設、経済的コストなどにより多くの資源(resource)が必要なことにもなる。

今回、本作業班でなされた現状分析と、それに基づく解決案の提言が、具体的に実現されることが強く望まれる。

資料1

## 電子化治験管理システムが関係する インターフェース

### (1) システム外部とのインターフェース

電子化された治験管理システムでは、医療機関外部との情報交換手順がデータセキュリティ・バリディティ確保の点から極めて重要である。この場合の外部とは具体的には、治験依頼者、集中測定検査センター、治験を統括する管理機関、医療機関同士、さらにはCRO、SMOなどである。以下に、現状の治験管理システム上で規定されているインターフェースを説明する。これらは国立大学附属病院共通ソフト「治験実施管理システム」および市販されている電子化治験管理システムで採用されているものである。なお、プライバシー上最も問題となる被験者の識別には、個人識別が医療機関では確実に行われかつ外部では識別不可能な日本国内でユニークとなる「被験者識別コード」が採用されている。

#### a) 治験プロトコル

治験プロトコルの記載には日本製薬工業協会が定めた「治験関連文書の電子化」によるSGML (Standard Generalized Markup Language) が採用されている。現行のDTD (data type definition) はバージョン1.1であるが、「アーム&ピリオド」・プロトコルの改訂・併用禁忌薬などの取り扱いを強化したバージョン2.0が策定される予定となっている。

#### b) 症例報告書

症例報告書 (CRF) の様式も同様に日本製薬工業協会が定めたSGMLが採用されている。こちらも、電子化CRFの応用範囲を拡張した新バージョンが検討中である。

#### c) 有害事象報告

有害事象については、現行は印刷物であるが様式はE2bのサブセットになっている。近日中(平成11年6月をめぐり)に、システムが出力する有害事象報告も電子化され完全にE2bに対応する。なお、事象項目の記載用語についてはMedDRAでの直接入力となっている。

#### d) 集中測定検査結果

治験依頼者側検査として扱われる集中測定検査結果の電子化も終了している。様式は、国立大学附属病院の診療情報システムとの検査結果通信手順に準じて、HL7が採用され公開されている。一部の治験外注検査会社の対応は既に完了しており、その他の企業も対応作業中のため、

全ての集中測定検査結果が電子媒体で提供されるのも時間の問題である。なお、この手順では、検体のやり取りも含めて被験者識別コードが使われるため、プライバシー上も問題が少ない。

## (2) 診療情報システムとのインターフェース

診療情報システムが存在する医療機関では、治験管理システムとのオンライン接続が業務の飛躍的な効率化をもたらすと考えられる。ここでは、どのようなデータ交換上の連携が可能か説明する。

### a) 診療情報システムからの情報

全ての診療情報が交換の対象となるが、現状では患者基本情報以外に検査結果、処方、注射（実施内容）がオンラインで交換されている。近い将来、放射線・病理・内視鏡のような画像情報および心電図・脳波などの波形情報、さらには動画情報も対象に加えられる可能性が高い。

### b) 診療情報システムへの情報

治験管理システムから診療情報システムに伝達されなければならない情報としてまず治験概要書（プロトコルの一部）があり、これにより治験責任医師・分担医師・協力者以外の一般医療従事者もその患者が治験対象患者であることおよび緊急時連絡先・治験責任医師などの情報を含めたその治験の概要を知ることができる。また、治験開始のシグナルも治験薬処方の許可・特定療養費積算のために通知される必要があり、治験関連経費・保険請求情報として重要である。

### c) 治験管理システムと診療情報システム上での治験の扱い

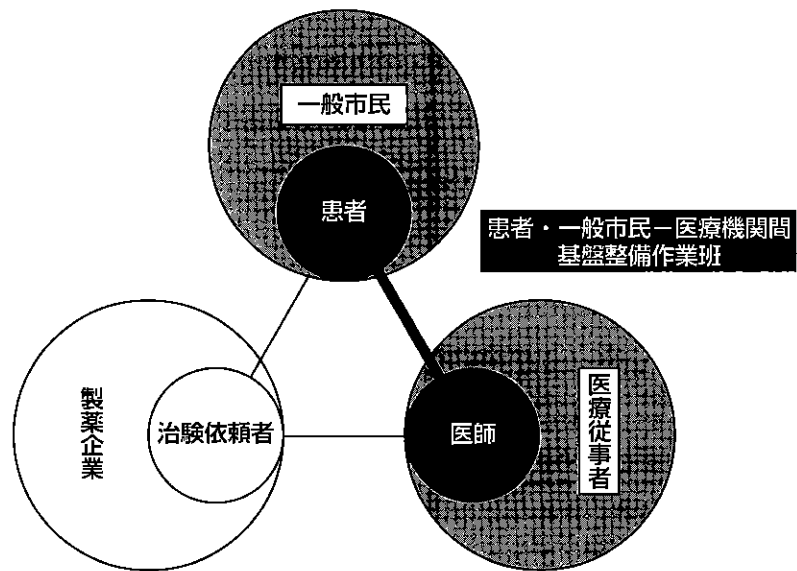
治験管理システムと診療情報システムが協調して機能するという前提からは、診療情報システム上でその患者が被験者であることを明示できることが重要で、治験上問題となるトラブルを未然に防ぐことができる。例えば併用禁忌薬の併用や治験実施による診療上の注意事項をその治験に直接関与していない医療従事者へも伝達する必要がある。また、併用禁忌薬については両システムの連携で自動的なチェックあるいはアラームを発生させることも可能である。



# 3

## 患者・一般市民－医療機関間基盤整備 作業班

### 最終報告書



# 患者・一般市民－医療機関間基盤整備作業班 最終報告書 概要

作業班長 中野 重行（大分医科大学臨床薬理学 教授）

## 1. 現状と問題点

1998年4月より新GCPが完全実施となって以降、わが国における治験のスピードは大幅に落ちている。治験の進行の遅れている原因の一つとして、被験者として参加する患者が減少していることが挙げられている。つまり、新GCPの施行に伴い、治験の質の向上は期待できるようになってきたが、国際的協調に基づく共同研究に必要となるスピードが非常に遅い。

また、医薬品の真の実力を評価するための大規模の市販後ランダム化（無作為化）比較試験が、わが国にはまだ育っていない。Evidence-based medicine を重視する治療医学の時代に入りつつあるにもかかわらず、臨床試験に裏付けられた信頼すべきデータは主として欧米に頼っているのが現状である。

そこで、この「患者・一般市民－医療機関間基盤整備作業班」では、臨床試験に関するわが国で必要な基盤整備の中で、患者・一般市民と臨床試験を実施する立場にある者との間に存在する問題を取り上げて対策を検討した。

## 2. 検討内容

(1) 患者・一般市民が治験への参加を躊躇する現状の解決策としては、次のようなことが挙げられる。

- 1) 医療従事者、製薬企業関係者が新GCPを遵守する。
- 2) 治験の仕組み、制度、意義などを分かりやすい言葉で説明する。
- 3) 患者が知りたい情報にアクセスしやすくし、治験に関する情報の開示に努める。
- 4) インフォームド・コンセントの場面に、家族や親しい人にも同席してもらう。
- 5) 被験者となる患者の負担を軽減する。

- 6) 患者が治験に参加して良かったと思ってもらえるように恩恵を工夫する。
- 7) 医療の「不確実性」について、患者・一般市民の理解を得る努力をする。
- 8) Evidence-based medicine と臨床試験の重要性について、患者・一般市民の理解を得る努力をする。

(2) 治験のインフォームド・コンセントのあり方に関して

患者の理解を高めて自発的な治験参加を促進するような説明のあり方を検討した。

- 1) 治験を含む臨床試験は、患者側と医療従事者側の共同作業である。患者－医師関係や治験チーム内の信頼関係が重要である。また、患者も治験チームの重要な一員である。
- 2) 治験を実施する者は、コミュニケーション・スキルを修得する必要がある。

(3) 同意能力のないような特殊な状況下の患者に対するインフォームド・コンセントについて

同意能力と理解力が問題となる。小児、精神病に罹患した患者、痴呆など困難な状況におけるインフォームド・コンセントのあり方について基本的な考え方を検討した。

(4) 市民の啓発活動とマスコミの活用について

- 1) 患者・一般市民との共通理解形成のために PR を有効に活用する。例えば、①分かりやすいパンフレットや小冊子の作成と配布、②市民公開講座、③ビデオ等の映像による PR、④インターネット等による情報提供

(5) 被験者への健康被害補償について

補償の裏づけがない限り治験は進まない。そこで、治験の補償について措置を講じて、具体的な補償の措置を治験契約書および患者への説明書に明示する必要がある。

(6) 治験に参加する被験者の受けることのできる恩恵の工夫

- 1) 治験参加により生ずる被験者負担（通院・検査の増加に伴う費用等）は、当然解消されるべきものである。
- 2) 被験者の受けることのできる恩恵（中には今までになされていないことが不思議なような事項も含む）としては、
  - ①治験環境の整備：
    - (a) 待ち時間を最短にする治験専用予約外来の設置

## ●概要

- (b) 熟練した医師が担当することの保証
  - (c) 治験コーディネーターの養成と医療機関内におけるポジションの確保
  - (d) 治験コーディネーターによる親身なケア
- ②より有効で安全な医薬品の開発
  - ③効果が認められかつ患者が希望する場合の治験薬の無料継続提供
  - ④治験結果の報告と感謝の表明
  - ⑤「治験カード」、「Safety card」を発行し被験者の安全を守ること。
  - ⑥被験者を「創薬ボランティア」と名付け、周りから参加していることの意義を分かりやすくする。
- 3) 「思いやりプラン」の制度化：わが国の医療制度を考慮したうえで、文化風土に馴染む臨床試験システムを構築するための試案として、被験者の受けることのできる恩恵を重視した「思いやりプラン」(点数制)を実現する。製薬企業を中心にして、国内の広い範囲からの寄付により運営する臨床試験推進財団(仮称)(公益財団：新設または既設のもの)が、その運営を担当するのが現実的である。

### 3. 今後の課題

治験を含む臨床試験は、被験者となって参加する患者・一般市民側の理解と協力があってはじめて完成する。つまり、薬を開発する製薬企業、臨床試験を実施する医療従事者・医療機関、患者・一般市民の3者の共通理解に基づく協力が必須条件である。しかし、意識の中で臨床試験や治験の占める割合は、現状ではこの3者の間で大きく異なっている(前者に大きく、後者になるほど小さい。患者・一般市民サイドにはほとんど無い場合によってはネガティブである)。この割合は、臨床試験に参加することに伴い受けることのできる恩恵の大きさの3者間の違いでもある。したがって今後臨床試験をわが国で健全に発展させるためには、この3者の受けることのできる恩恵の差を少しでも減少させる方向へ、関連する多くの人々が継続した努力をする必要がある。