

[部会資料]

[SDV の効率化検討]

2009 年 4 月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

はじめに

1997年の新GCP施行後、実施医療機関、行政及び企業の努力、経験の積み重ねとあいまって、日本における治験のスピードと品質は、以前よりも高いレベルに達してきたものとする。しかし、日本と欧米では、モニター1人あたりの担当被験者数及び実施医療機関数がかなり異なっているという報告¹⁾もある。世界多地域同時開発が推奨される中、モニター1人あたりのパフォーマンスの改善は大きな課題と考えられる。

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会（以下、臨床評価部会）では、治験プロセスの見直しとそれに基づく改善を行い、CRC、モニターを始めとする治験当事者の負担を軽減させる必要があると考えている。

SDV (Source Data Verification) は、治験データの品質を確保する上で重要な位置付けにあり、その適切な実施には多大のリソースを要しているのが現実であり、モニタリングにおける各種作業の中でも最大であるといえる。このことは、治験依頼者はもちろんのこと、実施医療機関においても大きな負担となっており、SDV時間短縮に向けた実施医療機関からの提言も報告されている²⁾。

そこで、臨床評価部会では、2007-2008年度の重点事業計画の1つとして、「治験の効率化の推進」を掲げ、オーバーワークが懸念されている現在のSDVを含む治験依頼者及び実施医療機関の治験プロセスの見直しを行い、治験効率化のための提言を行うこととした。その中で、TF-5は「SDVの効率化検討タスクフォース」として、治験データの信頼性確保方策のあり方を検討し、サンプリングSDVを含めた効率的なSDV方法を提言することを目的として、立ち上げられた。

2006年7月から8月に臨床評価部会加盟会社77社及び日本CRO協会加盟会社20社を対象に実施された、SDVに関するアンケート調査の結果（以下、2006年アンケート結果）³⁾、『既往歴/合併症/手術歴』、『併用薬/併用療法』及び『有害事象』のSDV作業に多くの時間を要しており、その原因として、治験計画段階での必要なデータの絞込みが不十分なことや、モニターのSDVの確認要点の理解不足などが挙げられた。また、タスクフォース内での調査結果においては、同様の問題点に加え、実施医療機関からの『モニターはSDVで何をそんなに長い時間をかけて確認しているのか?』という疑問に表されるような、治験依頼者と実施医療機関との相互理解不足も挙げられた。

本タスクフォースはSDVの効率化の検討として、これら現行のSDVの問題点及びその解決策について検討し、更に効率化に向け欧米で広く用いられている『サンプリングSDV』の考え方の紹介やその導入における課題についての検討も行った。

本報告書が、治験の効率化の推進に向けた取り組みの一助となり、参考になれば幸いである。

2009年4月

2007-8年度 臨床評価部会タスクフォース 5

「SDVの効率化検討タスクフォース」

目次

はじめに	1
1. 活動内容	3
2. 現行のSDVに関する改善提言	4
2.1. SDVの現状	4
2.1.1. 背景	4
2.1.2. タスクフォース内調査	5
2.2. 実施計画書または症例報告書の設計及びモニタリングの方針等の問題点	6
2.2.1. 問題点	6
2.2.2. 臨床評価部会でのアンケート方法・結果	7
2.2.2.1. 背景	7
2.2.2.2. 方法	7
2.2.2.2.1. 対象者と実施時期	7
2.2.2.2.2. 調査項目	8
2.2.2.3. 結果	8
2.2.3. 考察	16
2.3. 原資料の整備	17
2.3.1. 問題点	17
2.3.2. 実施医療機関向けSDV説明資料	18
2.3.3. 考察	19
2.4. 現行のSDVまとめ	20
3. サンプルングSDVに関する提言	21
3.1. サンプルングSDVとは	21
3.2. サンプルングSDVの現状	21
3.3. 臨床評価部会でのアンケート方法・結果	22
3.3.1. 方法	22
3.3.1.1. 対象者と実施時期	22
3.3.1.2. 調査項目	22
3.3.2. 結果	22
3.3.2.1. サンプルングSDVの実施状況	22
3.3.2.2. サンプルングSDVの導入を妨げる要因	24
3.3.3. アンケート考察	26
3.4. サンプルングSDVの利点	26
3.5. サンプルングSDVの実施方法と品質確保について	28
3.5.1. サンプルングSDVに共通した品質確保対策	29
3.5.2. サンプルングSDVの実施方法と考慮すべき内容	31
3.6. サンプルングSDV実施に向けた準備	34
3.6.1. サンプルングシステム	34
3.6.2. 症例報告書様式	35
3.6.3. モニターへの教育内容等	35
3.7. サンプルングSDVまとめ	36
4. 結語	37
引用文献	38
付録	40

1. 活動内容

本報告書においては、オーバーワークが懸念されている SDV の効率化を検討するにあたり、

- 1) 現行の SDV において効率化の妨げとなっている問題を抽出し、その改善策を提言し、また、
- 2) 更なる効率化として、海外で実施され、国内においても一部導入され始めている『サンプリング SDV』に関して国内の臨床現場に見合った方法を検討した。

1) 現行の SDV において効率化の妨げとなっている問題の抽出とその改善策の提言

- ・ 本タスクフォース参加会社 19 社より、これまで SDV において問題となった事例を収集した。
- ・ 収集された事例について内容を精査し、本タスクフォースの検討課題を、
 - ①治験実施計画書または症例報告書の設計及びモニタリング方針等の問題点、
 - ②原資料の整備に関する問題点、
 - ③モニターまたは CRC のスキルに関する問題点の 3 項目に絞り込み、改善策を検討した。
- ・ なお、検討課題①については、改善策を検討する上で、臨床評価部会参加会社 72 社を対象に、症例報告書でのデータ収集に関して調査した。

2) 国内の臨床現場に見合ったサンプリング SDV の検討

- ・ 国内での『サンプリング SDV』の実施状況を確認するため、臨床評価部会参加会社 72 社を対象に調査した。
- ・ その結果、国内での『サンプリング SDV』実績は少なく、「品質管理における不安」のため実施に踏み切れないという意見が多く見られた。そこで、『サンプリング SDV』の方法の紹介及び、懸念される問題点への対応策を中心に、国内の臨床現場に見合ったサンプリング SDV の方法を提言した。

2. 現行のSDVに関する改善提言

2.1. SDVの現状

2.1.1. 背景

2006年アンケート結果³⁾においては、全回答（n=339）の43%で1症例あたりのSDVに1～3時間を要しているとの回答であり、3時間以上要するとの回答も38%に及んでいる（図1）。同報告書においては、事前準備や事後報告も含めると40症例のSDVを行う場合FTE（Full-time equivalent）換算で200人・時間にも及ぶと結論している。なお、同報告書中でSDVに時間を要する項目としては、既往歴/合併症/手術歴（69%）、併用薬/併用療法（67%）及び有害事象（64%）が他を圧倒していることが明らかにされている（図2）。

これらの背景には、現在実施しているSDVがオーバーワークに陥っている可能性があり、それに起因する非効率も考えられることから、まず、本タスクフォースにおいて、2006年アンケート結果³⁾を踏まえて、あらためて現行のSDVにおける問題点の詳細を明らかにすることとした。

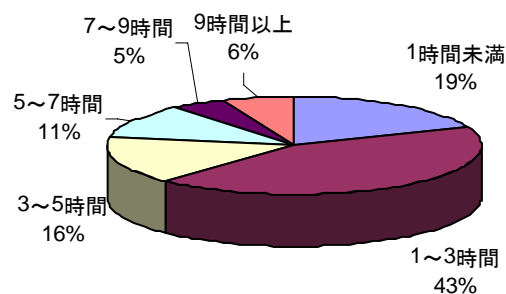


図1 SDVに要する時間（2006年アンケート結果）

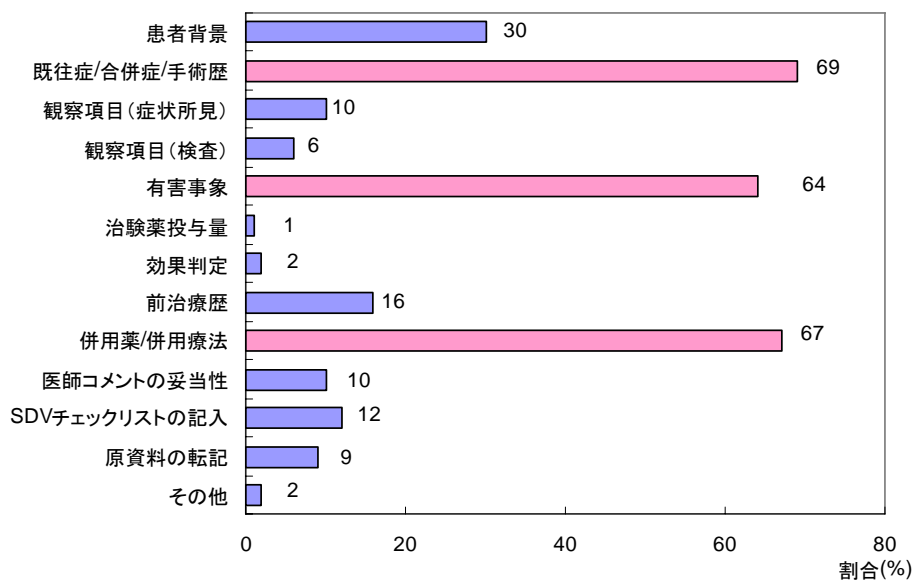


図2 SDVに時間を要する作業（2006年アンケート結果）

2.1.2. タスクフォース内調査

本タスクフォース参加会社 19 社から、SDV における問題事例を収集することとした。事例の収集にあたっては、以下の内容を調査した。

- 1) 試験の相、疾患領域、症例報告書のタイプ（冊子型、分冊型、EDC）
- 2) 問題の具体的な内容
- 3) 改善案

この調査により、300 件を超える事例が収集された。

収集された事例について、手続きに関するもの等 SDV に関連しないものを除外し、類似の事例の集約等を行った。収集された主な事例を表 1 に示す。

表 1 タスクフォース内で収集された SDV 時の問題に関する主な事例

問題	事例
計画書・症例報告書等の問題	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往歴、合併症、併用薬等の調査期間が不明確なため、存在する全てのカルテを確認した ・ 既往歴、合併症、併用薬等の調査内容のうち、症例報告書で必ずしも収集する必要がないと考えられる情報の確認に時間を要している ・ 併用薬（点滴等）で変更された全ての用量を確認する必要があった ・ 症例報告書に記載されたコメント内容の SDV に時間がかかる ・ 原資料の定義が明確ではなく、患者日誌等を含めた多数の資料を確認している ・ SDV チェックリストの設計が悪いため、SDV に余計な時間がかかる ・ 長期試験にもかかわらず冊子型症例報告書を使用したため、1 例の SDV に時間がかかった
原資料整備に関わる問題	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往歴に関して、保険病名等も含め、医師判断で取捨選択された内容の確認に時間を要している ・ 他院情報が不十分、または情報入手に実施医療機関から十分な協力が得られなかった ・ 原資料が完成されていない（鉛筆書き記載・付箋が残っている） ・ 直接閲覧後にカルテが修正・追記されていたため、内容確認に時間を要した ・ カルテの記載内容とカルテシール等に不整合があるため確認に時間を要する ・ 「Do」処方の確認に時間を要している ・ 有害事象の転帰確定日が不明確であった ・ 原資料の整理が悪く、必要な情報を探すのに時間がかかる ・ 医師の字が読みにくいいため時間がかかる
担当者のスキルの問題	<ul style="list-style-type: none"> ・ モニターが治験実施計画書の内容を十分理解していない（CRC が治験実施計画書の内容を十分理解していない） ・ カルテの内容を読むのに慣れていないモニターによる SDV は時間がかかる ・ モニターが SDV 時にカルテを丸写ししている ・ SDV 前の CRC の準備（過去のカルテ・他科カルテ等）が不十分 ・ CRC がカルテの内容を把握しておらず、内容確認ができなかった ・ 実施医療機関からの問い合わせに対してモニターのレスポンスが悪いため、SDV 時点でも症例報告書が完成していない
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ SDV に必要な十分広い場所の確保ができていない ・ 実施医療機関から SDV に対する時間的制約があり、複数回に SDV を分割する必要があった ・ 電子カルテの閲覧制限により全ての情報を確認できなかった

以上の各カテゴリー別の分析を行った結果、SDVの実施において特に問題となり、改善が必要な事項として、以下の2つを検討することとした。

1) 治験実施計画書または症例報告書の設計及びモニタリング方針等の問題点

既往歴・合併症、併用薬の使用期間等のデータの収集の必要性を十分に検討せず、漫然と収集し、SDVに時間を要している

2) 原資料の整備

原資料が、SDVが実施しやすい状況に整備されていない。例えば、原資料間の不整合がある場合や、収集すべきデータ及び複数のデータからの選択理由が不明確な場合があり、これらの確認に時間を要している

2.2. 実施計画書または症例報告書の設計及びモニタリングの方針等の問題点

2.2.1. 問題点

タスクフォース内では、上述のように、多くの会社が、既往歴や合併症の調査等に関し、「治験実施計画書に明確な規定がない」、もしくは「規定があったとしても医学的判断を要する」等の理由で、これらの調査に膨大な時間と労力を要している事実が明らかとなった。

具体的な事例を2件例示する。

【例1】

既往歴、合併症、併用薬投与の開始日及び併用薬投与量変更は、過去何年前まで遡って調査し症例報告書に記載するか、治験実施計画書に明記されていないので、10年以上前の記録でも調査しなければならず、膨大な時間がかかる。

【例2】

治験実施計画書で対象疾患に影響を及ぼす基礎疾患・合併症を記載することと定義していたが、結局モニター個人では判断できず、全てを治験責任（分担）医師に確認する等、手間が増えた。

既往歴や基礎疾患・合併症の調査は、多くの会社が治験実施計画書において必要としている。これらの項目のSDVは、2006年アンケート結果³⁾でも触れられているように、多大な時間を要していることがすでに明らかとなっており、その背景には次のような問題があると考えられる。まず、例1に示すように、治験実施計画書に調査対象期間や調査対象疾患（または疾患領域）が規定されていない場合、保管されている範囲内においてカルテの確認が必要となることから、SDVにおいては多大な時間と労力を要することがある。特に、高齢者やがん患者等が対象患者となる場合、多くの既往歴や基礎疾患・合併症を有していることが多く、SDVの効率化を妨げる最大の要因となり得る。次いで、例2に示したように、既往歴や基礎疾患・合併症の調査にあたっては、いわゆる「保険病名」の問題もあることから、データが医師判断に基づいてピックアップされていることもあり、結局は一つ一つ治験責任（分担）医師に確認する必要が生じるケースが多く、SDVに多大な時間を要する一因となっていると考えられる。

これらの解決方法として、治験実施計画書で既往歴や基礎疾患・合併症の調査範囲・内容を限定することが挙げられるが、例 1 の課題を解決するのみであり、例 2 の問題は必ずしも解決されず、治験実施医療機関との連携が必要になると思われる。

また、既往歴や基礎疾患・合併症のデータは、それ自体が解析の因子となることが少なく、以下の用途で用いられていることが多いことも考えられた。

- 1) 選択基準合致または除外基準抵触の確認に使用
- 2) 併用薬の使用目的の確認に使用
- 3) 有害事象の因果関係の妥当性確認に使用

これらは、必ずしも症例報告書でのデータ収集を行う必要がない可能性も考えられる。このような用途を目的とする場合、既往歴や基礎疾患・合併症等の詳細なデータを症例報告書に収集することで、症例報告書の作成及び SDV に膨大な時間と労力を要すものの、収集されたデータは有効性解析または安全性解析に十分に活用されていないと推察された。本タスクフォース参加会社の中でも、これらのデータを症例報告書で収集していない会社があり、既往歴や合併症の調査自体が、治験データ収集の観点からのオーバーワークを誘引しているとも考えられたことから、既往歴、合併症、併用薬等の症例報告書でのデータ収集の実態について、臨床評価部会参加会社を対象としたアンケートを実施することとした。

2.2.2. 臨床評価部会でのアンケート方法・結果

2.2.2.1. 背景

現在、症例報告書で収集されているデータ及びその利用方法の現状を把握するために、臨床評価部会参加会社にアンケート調査を行った。なお、部門間（担当業務間）で症例報告書でのデータ収集に対する認識の相違がないかという点も踏まえ、臨床（モニタリング）部門以外へも広く調査を依頼した。

2.2.2.2. 方法

2.2.2.2.1. 対象者と実施時期

臨床評価部会参加会社 72 社を対象に、2008 年 8 月～9 月にアンケート調査を行った。現在実施中もしくは最近実施された試験から任意の 1 試験を対象として選び、当該試験において以下の業務に主担当として携わっている者、各 1 名がアンケートに回答した。

- 1) 実施計画書立案
- 2) モニタリング（リーダー）
- 3) 統計解析

4) DM

5) CSR（及び申請資料）作成

なお、アンケート回答にあたって、一人で複数の業務を担当している場合には主な業務を選んで回答することとし、各社可能な限り担当業務毎に別の者が回答するよう依頼した（適当な回答者がいない場合には、一人で複数の担当者として回答することを可能とした）。また、アンケート対象となった試験の背景情報やデータの収集状況・範囲等の現状調査に関する項目については、同一の回答となるため、実施計画書立案担当者のみの回答とした。

2.2.2.2.2. 調査項目

以下の項目について調査を実施した（※：実施計画書立案担当者のみ回答）。

1) 試験の背景に関する項目

- (1) 試験（実施）地域※
- (2) 試験の相※
- (3) 対象疾患の領域※

2) 既往歴/合併症・併用薬（前治療薬を含む）データに関する項目

- (1) 症例報告書データの収集状況・範囲※
- (2) 症例報告書データの利用目的
- (3) 症例報告書でデータを収集することの有用性・必要性等に対する意見

3) 有害事象に関する項目

- (1) 有害事象コメントの収集状況・範囲・方法

2.2.2.3. 結果

アンケートを依頼した 72 社中 53 社から回答を得た（回収率 74%）。このうちの 3 社は実施計画書立案担当者対象のアンケートに回答しておらず、背景情報の集計対象としては無効であったことから、以下の分析は 50 社で実施した（集計結果の詳細は付録に添付）。

【アンケート対象試験の背景】

アンケートに回答した 50 社のうち、38 社（76%）が国内資本企業（以下、内資）、12 社（24%）が海外資本企業（以下、外資）であった。また、アンケート対象試験の半数以上が第Ⅲ相試験であった。試験の対象領域として最も多かったのは、中枢神経系の 7 社（14%）で、次いで腫瘍用薬、循環器系及び代謝内分泌系がそれぞれ 6 社（12%）、感覚器系が 5 社（10%）であり、その他の領域は 10%未満であった。

【既往歴/合併症の収集に関する現状調査】

1) 既往歴及び合併症の収集状況

既往歴及び合併症の収集状況の集計結果を図3に示した。

既往歴を収集している会社は41社(82%)、合併症を収集している会社は48社(96%)であり、収集している割合は合併症の方が高かった。

既往歴の収集範囲を制限(限定)している会社は35社(70%)であり、多くの会社が既往歴の収集範囲を制限しているとの結果であった。収集範囲の制限の内訳は、「期間を限定している」20社(40%)、「疾患を限定している」16社(32%)、「その他」8社(16%)であった。

一方、合併症の収集範囲を制限している会社はわずか6社(12%)であり、既往歴と合併症の間で、収集範囲を制限している割合が大きく異なった。

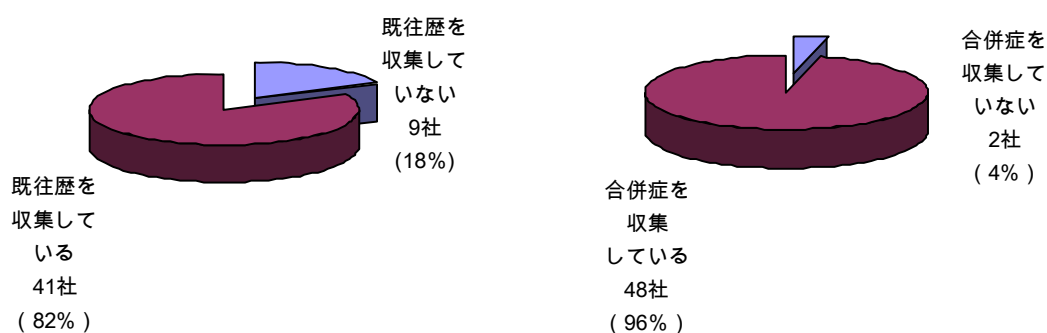


図3 「既往歴/合併症」の収集の有無

2) 既往歴及び合併症の利用目的

既往歴及び合併症の利用目的の集計結果を図 4-1、4-2 に示した。

既往歴、合併症ともに、データの利用目的として多かったのは「除外基準の確認に利用」(既往歴：34社 68%、合併症：40社 80%)、「有害事象の因果関係判定の妥当性確認に利用」(既往歴：24社 48%、合併症：35社 70%)、「既往歴／合併症の有無を解析の因子に利用」(既往歴：19社 38%、合併症：27社 54%)であった。

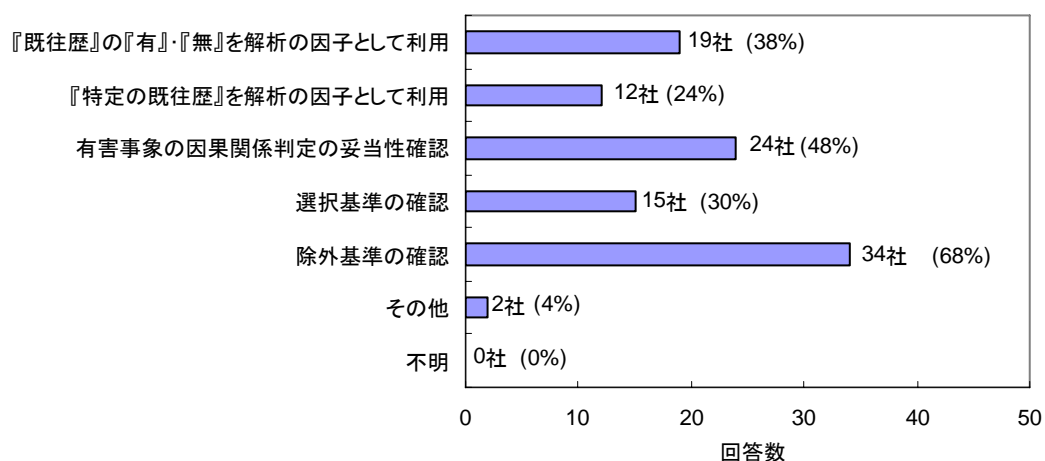


図 4-1 「既往歴」の利用目的

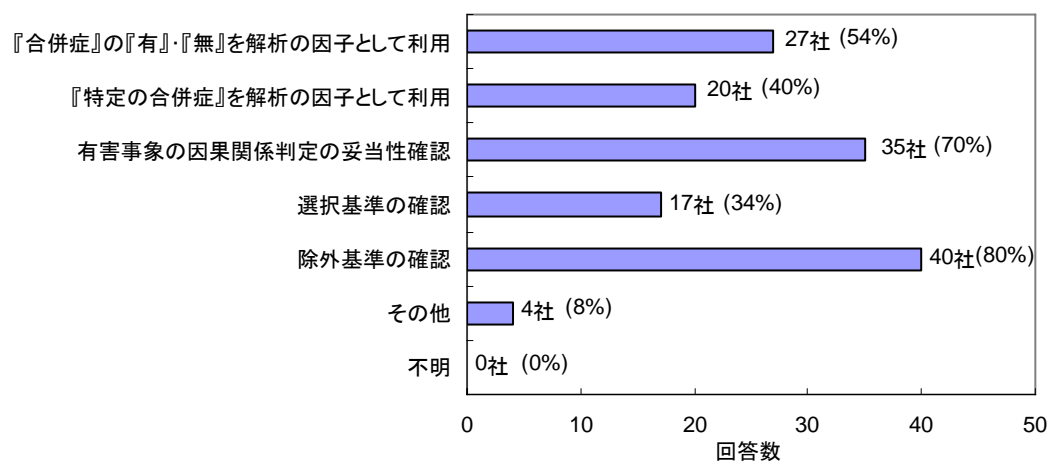


図 4-2 「合併症」の利用目的

【既往歴/合併症の収集に対する意見】

1) 既往歴／合併症の「有」・「無」を因子とした解析の有用性について

「既往歴／合併症」の「有」・「無」を因子とした解析の有用性に対する意見の集計結果を表2に示した。

治験薬の評価に対して、「既往歴／合併症」の「有」・「無」を因子とした解析が有用であると回答したのは、既往歴について74名(32%)、合併症について126名(55%)であった。

表2 「既往歴／合併症」の「有」・「無」を因子とした解析の有用性について

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
既往歴						
有用	74 (32)	14 (28)	15 (29)	17 (37)	14 (30)	15 (30)
有用でない	130 (56)	32 (64)	31 (61)	26 (57)	23 (50)	27 (54)
わからない	27 (12)	4 (8)	5 (10)	3 (7)	9 (20)	8 (16)
合併症						
有用	126 (55)	24 (48)	32 (63)	28 (61)	21 (46)	22 (44)
有用でない	86 (37)	21 (42)	16 (31)	17 (37)	19 (41)	22 (44)
わからない	19 (8)	5 (10)	3 (6)	1 (2)	6 (13)	6 (12)

※数値は回答数 (%)

2) 解析因子とする以外の目的で、データを収集する必要性について

「有害事象との因果関係判定の妥当性確認」、「選択基準の確認」及び「除外基準の確認」のために症例報告書に「既往歴／合併症」欄を設定してデータを記載することの必要性に対する意見を集計した。

その結果、いずれの項目についても「必須でない」と回答した担当者が半数を超えており、その理由としては、他の方法で代替可能との意見が多かった。代替可能な方法としては、「モニタリング記録（適格性確認記録等）」との回答が多かった。また、有害事象との因果関係判定の妥当性確認には、「モニタリング報告書」の他に「有害事象コメント欄」との回答も多かった。

3) 今後の「既往歴／合併症」のデータ収集について

今後の「既往歴／合併症」のデータ収集のあり方に関する意見の集計結果を表3に示した。

既往歴の収集について、「疾患・時期を限定して記載すべき」と回答した担当者が120名(52%)、「特別な理由がない場合は記載不要」と回答した担当者が75名(32%)であり、「全て記載すべき」と回答したのはわずか10名(4%)であった。

一方、合併症の収集については、既往歴とは異なり「全て記載すべき」との回答が97名(42%)と最も多く、次いで「疾患を限定して記載すべき」80名(35%)、「特別な理由がない場合は記載不要」27名(12%)の順であった。

なお、既往歴、合併症を収集する場合に記載すべき情報としては、傷病名(既往歴92%、合併症95%)、時期(既往歴52%、合併症42%)が多かった。

表3 「既往歴／合併症」の収集に対する意見

	全体	計画書 立案	モニタ リング	統計解析	DM	CSR 作成
既往歴						
全て記載すべき	10 (4)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	3 (7)	3 (6)
疾患・時期を限定して記載すべき	120 (52)	20 (40)	26 (51)	26 (57)	23 (50)	27 (54)
特別な理由がない場合は記載不要	75 (32)	21 (42)	22 (43)	13 (28)	13 (28)	13 (26)
その他	21 (9)	5 (10)	2 (4)	3 (7)	7 (15)	5 (10)
未回答	5 (2)	3 (6)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	2 (4)
合併症						
全て記載すべき	97 (42)	18 (36)	28 (55)	15 (33)	16 (35)	23 (46)
疾患を限定して記載すべき	80 (35)	18 (36)	11 (22)	20 (43)	19 (41)	16 (32)
特別な理由がない場合は記載不要	27 (12)	7 (14)	11 (22)	4 (9)	4 (9)	4 (8)
その他	22 (10)	4 (8)	1 (2)	5 (11)	7 (15)	5 (10)
未回答	5 (2)	3 (6)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	2 (4)

※数値は回答数 (%)

【併用薬／前治療薬の収集に関する現状調査】

1) 併用薬の収集状況

併用薬の収集状況の集計結果を図5に示した。

併用薬については45社(90%)が「全てを収集している」との結果であり、「実施計画書で規定した一部のみ記載する」は5社(10%)、「記載しない」会社はなかった。

なお、収集する情報としては、「商品名」、「投与期間」、「用量」及び「使用理由」については45社(90%)以上の会社が収集している一方で、投与経路は37社(74%)、用法は26社(52%)、剤形は25社(50%)、一般名は12社(24%)であった。

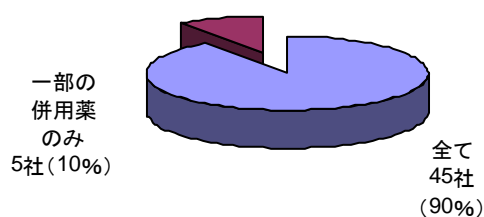


図5 「併用薬」の収集状況

2) 併用薬の利用目的

併用薬の利用目的の集計結果を図 6 に示した（複数回答可）。

併用薬の利用目的として多かったのは「併用禁止薬等の使用の確認に利用」42 社（84%）、
「有害事象の確認に利用」40 社（80%）、「除外基準の確認」26 社（52%）、「解析の因子に利
用」26 社（52%）であった。

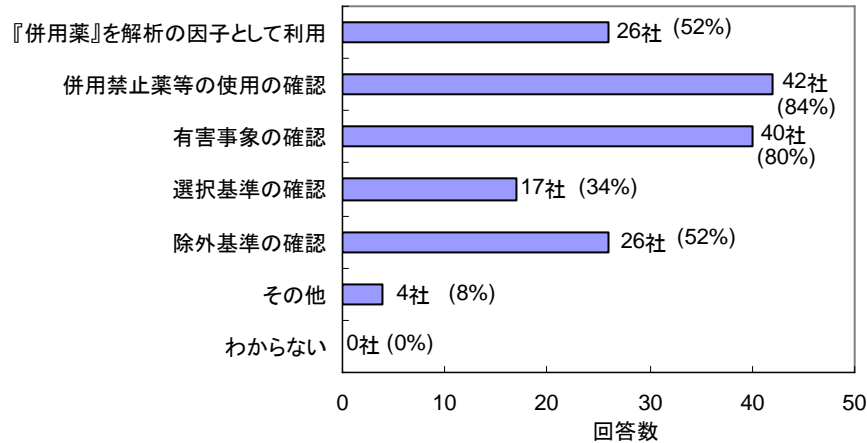


図 6 併用薬の利用目的

3) 前治療薬の収集状況

前治療薬の収集状況の集計結果を図 7 に示した。

前治療薬については、「実施計画書で規定した一部のみ記載する」34 社（68%）と最も多く、
「全てを記載する」9 社（18%）、「記載しない」6 社（12%）であった。また、実施計画書で
の規定（収集範囲の制限）の方法として多かったものは、「使用期間で規定している」が 27 社
（54%）、「薬理作用で規定している」19 社（38%）であった。

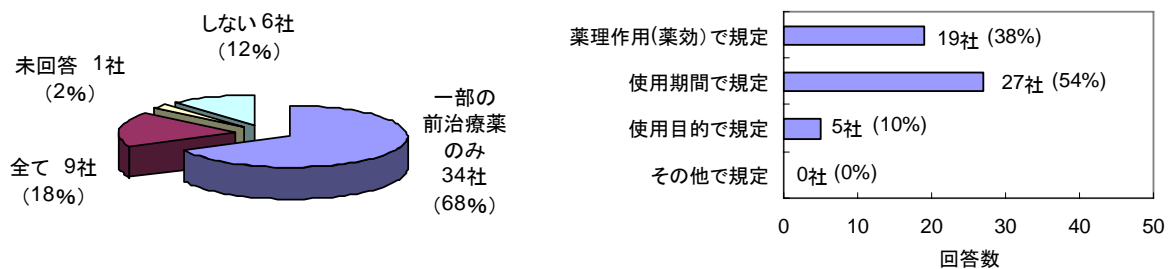


図 7 「前治療薬」の収集状況

4) 前治療薬の利用目的

前治療薬の利用目的の集計結果を図8に示した（複数回答可）。

前治療薬の利用目的として多かったのは「除外基準の確認」30社（60%）であり、次いで「選択基準の確認」21社（42%）、「合併症の妥当性確認」21社（42%）であった。

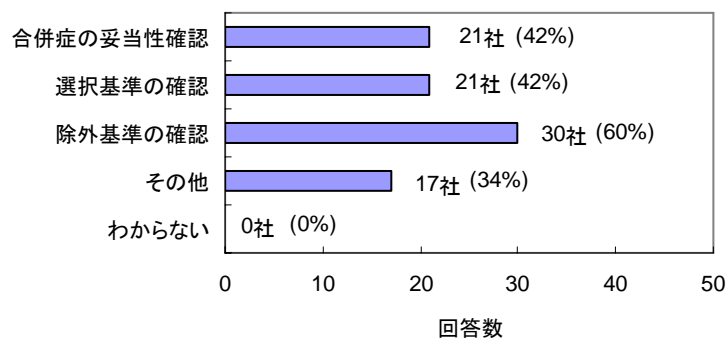


図8 「前治療薬」の利用目的

【併用薬/前治療薬の収集に対する意見】

1) 症例報告書への記載が不要と考える併用薬の情報

症例報告書への記載が不要と考えられる併用薬の情報とその理由を集計した（複数回答可）。その結果、症例報告書への記載が不要との意見が多かったものは、剤形 147名（64%）、用法 126名（55%）、一般名 104名（45%）、投与経路 98名（42%）、商品名 84名（36%）、用量 76名（33%）であった。

2) 症例報告書で収集しなくてよいと考える併用薬の種類

症例報告書でデータを収集しなくてよいと考える併用薬の種類を集計した。

その結果、症例報告書でデータを収集しなくてよいとの意見が多かったものは、医療用医薬品では、溶解希釈用液（注射用水、生理食塩水など）173名（75%）、消毒薬 152名（66%）、検査・処置の際に使用した表面麻酔（キシロカインゼリーなど）130名（56%）、静脈内留置ルート内の血液凝固防止薬 105名（45%）であり、医療用以外では医薬品以外（医薬部外品、特定保健用食品、サプリメント、健康食品、民間療法）は全てデータ収集不要との回答（いずれも70%以上）であった。症例報告書でデータを収集しなくてよいと考える理由としては、「有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない」がほとんどであった。

3) 今後の「前治療薬」の収集について

今後の「前治療薬」の収集のあり方に対する意見の集計結果を表4に示した。

前治療薬の収集について、「一部、必要なもののみ記載すべき」と回答した担当者が164名(71%)と最も多く、次いで、「全て記載すべき」37名(16%)、「記載不要」21名(9%)の順であった。

「一部、必要なもののみ記載すべき」と考える理由としては、「利用の可能性が低い」が90名(39%)と最も多かった。

表4 「前治療薬」の収集に対する意見

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
全て記載すべき	37 (16)	5 (10)	11 (22)	8 (17)	6 (13)	9 (18)
一部、必要なもののみ記載すべき	164 (71)	37 (74)	33 (65)	30 (65)	33 (72)	39 (78)
記載不要	21 (9)	7 (14)	6 (12)	5 (11)	3 (7)	1 (2)
その他	6 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	3 (7)	1 (2)
未回答	3 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
一部、必要なもののみ記載すべきと考える理由						
利用目的がない	27 (12)	8 (16)	4 (8)	2 (4)	5 (11)	8 (16)
利用の可能性が低い	90 (39)	19 (38)	25 (49)	14 (30)	19 (41)	18 (36)
その他	42 (18)	10 (20)	4 (8)	11 (24)	8 (17)	12 (24)
記載不要と考える理由						
利用目的がない	12 (5)	2 (4)	3 (6)	4 (9)	2 (4)	1 (2)
利用の可能性が低い	8 (3)	3 (6)	4 (8)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
その他	2 (1)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

※数値は回答数(%)

【有害事象のコメント収集に関する現状調査】

有害事象のコメントの収集状況を集計した。

その結果、症例報告書へ有害事象コメントを記載している会社は47社(94%)であり、ほとんどの会社で有害事象コメントを収集しているとの結果であった。コメントの内容としては、「因果関係なしの根拠」32社(64%)と最も多かった。「処置の内容」及び「経過の内容」については、約30%の会社でチェックボックス(選択形式)を用いて確認しているとの結果であった。

2.2.3. 考察

今回のアンケート調査の結果、部門間（担当業務間）で症例報告書でのデータ収集に対する認識に関して大きな相違は認められなかった。

症例報告書で収集している「既往歴/合併症」データの利用目的は解析の因子としてよりも「除外基準の確認」や「有害事象の因果関係判定の妥当性確認」にあることが明らかとなり、同様に「併用薬」も「併用禁止薬等の使用の確認」や「有害事象の確認」等、他のデータの検証に用いられることが多いことが判明した。

CIOMS Working Group VI で「症例報告書のデータ項目は、解析されかつ典型的には試験結果の表集約のかたちで提示し得るデータ要素に基づいて選択されるべきである。」と述べられているように、本来、症例報告書で収集するデータの利用目的は解析にあると考える。この観点からは「除外基準の確認」や「有害事象の因果関係判定の妥当性確認」に利用するためのデータは症例報告書で収集する必要がないデータと言える。実際、今回のアンケート調査では、「既往歴/合併症」について症例報告書でデータを収集する必要性について意見を収集しているが、結果は「症例報告書へのデータの記載は必須でない」との回答が過半数を超えるものであった。その理由としては、他の方法で代替可能が多く、代替方法としては「モニタリング記録（適格性確認記録など）」を挙げる回答者が多かった。

解析に必要なではないデータを収集することは、治験依頼者による SDV のみならず、治験責任(分担) 医師及び CRC に対しても不必要な負担をかけることになり、治験全体の効率化を妨げる要因となる。症例報告書には解析に用いるために必要なデータに限って記載すべきであると考えられる。

また、解析に使用する場合でも、解析の目的が明確でない場合がある。例えば、「既往歴/合併症」の「有」・「無」を因子とした解析は、今回のアンケート調査で「治験薬の薬効評価に対して有用でない」と回答した担当者は決して少なくなかった(既往歴 130 名 56%、合併症 86 名 37%)。また、「併用薬」については、医療用医薬品であっても「有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない」との理由から症例報告書で収集しなくてもよいと回答しているものがある。このように、「既往歴/合併症」や「併用薬」のデータを収集する際には、一律に全てを収集するのではなく、治験開始時に治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる特定の範囲を限定することが効率化につながると考えられる。

2.3. 原資料の整備

2.3.1. 問題点

原資料の記載内容が不明確な場合、確認のために時間を要し、結果としてSDVの効率化の妨げとなることが問題として挙げられた。また、原資料の整理が十分でなく、治験責任（分担）医師への事実確認が必要な状態は、SDVに時間を要するのみならず、データの信頼性に疑問を生じさせる。従って、SDVの効率化及び信頼性確保の両面から、原資料が適切に整理されていることは、非常に重要な要素となると考えられた。

原資料の整備の問題は大きく分けて、以下の2つのパターンが考えられる。

- 1) 原資料中の記載不備等により、確認したい事項がすぐに見つからない場合
- 2) 原資料内に複数データが存在する場合（原資料内の不整合を含む）

まず、原資料中の記載不備等により、確認したい事項がすぐに見つからない事例を2例掲示する。

【例1】

カルテの記載が完了していない（付箋によるメモ書き等）。

【例2】

症例報告書に記載されたデータがカルテに明確に記載されておらず、治験責任（分担）医師に確認を要した（併用薬が処方されていたが未使用もしくは、頓用された場合の使用状況等）。

SDVは「治験実施計画書が要求するデータが症例報告書に正確に記載され、それらが原資料と一致していること」を確認する作業である。従って、カルテから容易に必要なデータが確認できる場合、SDVはスムーズに進む。しかしながら、例1のようにカルテの記載が未完成である場合や、例2のように原資料中の確認したい内容が容易に見つからない場合、SDVに時間を要することとなる。特に、併用薬の使用状況など、内容が複数の来院日にわたっている場合は、治験責任（分担）医師及びCRCへの確認も含めて、SDVに多大な労力を費やす場合もある。もちろん、カルテから症例報告書記載内容が読み取れない場合には、治験責任（分担）医師及びCRCにその内容について確認する必要がある、SDVに時間を費やす要因となる。

また、治験においては、通常診療では観察・検査しないような内容が含まれていることもあり、治験実施計画書に沿った適正な実施のため、症例報告書で収集すべきデータの記載欄を設けたカルテシール（ワークシート）をカルテに貼付している場合も多い。カルテシールの使用においては、後述するようにカルテとの重複記載による不整合が問題となることもあり得るが、確認したい情報が適切に記載されていれば、SDVをスムーズに進めることが可能となる。

次に、原資料に関する問題として、原資料内での複数データの扱いや原資料内での不整合解消

に時間を要するケースがある。事例を3例提示する。

【例3】

データが複数存在している際（血圧が同時に何度も測定され記録されている等）に、症例報告書に記載すべきデータはどれなのかを特定するのに時間がかかる。また、その採用根拠を要する場合もある。

【例4】

外来カルテ、入院カルテや看護記録等多くの書類がある場合、記載の不整合が見られた。どれが正しいか確認するのに時間を要した。

【例5】

カルテの記載内容と、カルテシールの記載内容の間に不整合があった。

例3にあるように、治験データとして収集すべき項目が複数回測定された場合、いずれを採用するか治験実施計画書等に明確にされていない場合も多く、当該データが症例報告書に記載された根拠が必要となる。また、複数の原資料（カルテ（外来・入院）、看護記録、他科カルテ、場合によっては患者日誌）にデータが記載されている場合も同様に、データが選択された根拠が必要となるが、複数の原資料にデータが存在する場合、例4または例5のように、原資料間で不整合が生じているケースが多い。特に、カルテシールを併用している場合、カルテの記載内容とカルテシールの間で不整合が生じていることも少なくない。このように、原資料間で不整合が生じ、選択した理由が明確でない場合には治験責任（分担）医師に症例報告書記載のデータとして採用したその理由を確認する必要があるとともに、他の項目においても同様の不整合がないかという疑念を生じ、SDVに時間と労力をかける要因となる。

従って、複数のデータの取扱いが不明確である場合や、原資料間でのデータ不整合については、治験責任（分担）医師により症例報告書に記載された理由が事前に明確にされている（また、それがすぐに確認できる）ことが、SDVをスムーズに進める上では重要である。同一項目のデータが複数の原資料内に記載されることが治験開始前から容易に想定される場合は、治験責任（分担）医師、CRC及びモニターの間で、治験依頼者が確認するデータ、その採用基準、当該データを採用した理由の明確化等について予め確認・調整を行っておくことで、このようなトラブルを未然に防ぐこともできる。カルテシールを併用する場合には、カルテと重複してデータを記載しないようにする必要がある。

SDVに先立ち、前述の問題点について実施医療機関でチェックし、適切な記録が残っていることでSDVがスムーズに進む。状況に応じて、実施医療機関で、複数データの取扱いや原資料間での不整合に関して、適切な記録を作成することも考慮されるべきであろう。

2.3.2. 実施医療機関向け SDV 説明資料

2.3.1に示したような、原資料の整理の問題や原資料内不整合の問題は、実際の治験の流れにおい

ては、日常的に起こっているかもしれない。この問題の根源は、治験依頼者がSDVで何をどのように確認しているか（何を求めているか）という点が、実施医療機関で十分な理解が得られていないということに起因すると考えられる。治験依頼者（モニター）と実施医療機関、特に症例報告書の作成補助や原資料の整理を補助するCRCとのコミュニケーションが必要になるであろう。

治験責任（分担）医師、CRC、治験依頼者（モニター）は、それぞれ役割が異なり、原資料に対する視点（見方、求める内容）は必ずしも一致していない。原資料に対する視点が一貫すれば、SDV時に過剰な確認を行う必要もなく、SDVの作業効率が向上することとなる。原資料に対する視点をなるべく一致させるためには、治験依頼者として原資料の中のどのような部分を確認しなければならないのか、実施医療機関として原資料をどのように整理すればよいのかということについて事前にしっかりと打合せを行い、治験実施中も治験依頼者と実施医療機関が相互に十分なコミュニケーションを取ることが重要となる。

そこで、本タスクフォースにおいては、実施医療機関に治験依頼者（モニター）がどのような視点でSDVを実施しているのかを伝えるコミュニケーションツールの1つとして、『直接閲覧時のモニターの視点』の作成を行った。

2.3.3. 考察

SDVに関する問題の中で、実施医療機関にも関連する事項として、治験依頼者と実施医療機関とのコミュニケーション不足、特に原資料の適切な整備に起因する問題がある。原資料の正確かつ完全な作成は、実施医療機関がその責務を負うものであるが、治験の効率的な運用においては、治験依頼者は、治験責任（分担）医師に、原資料の速やかかつ完全な作成を依頼すると共に、CRCを含む実施医療機関関係者とよくコミュニケーションを取り、SDVの前に実施医療機関関係者により不備の修正、内容確認等の対応を徹底してもらう必要がある。また、看護記録等を含む実施医療機関内での複数の記録にて、データが重複することや、原資料内での不整合が生じることもある。これらの場合でも、CRC等と確認し、複数存在するデータの何れを採用したのかを明確にすること、原資料内での不整合に関して適切に説明できるようにSDV前に準備を行うことによって、SDVに要する時間は軽減すると考えられる。これら原資料内の整理が十分であれば、SDVの時間は大幅に短縮され、またその後の治験責任（分担）医師への確認が減ることで、全体的なモニタリング時間の短縮が図られることとなる。

今回は、特に論じなかったが、この点においてモニターやCRCの経験不足によることも考えられる。本タスクフォースでは、CRC向けの資料を作成したが、これは、新任のモニターの教育資料として活用することも可能と考えられ、是非、多くの企業、CRO、SMO及び実施医療機関で活用されたい。

2.4. 現行の SDV まとめ

第 2 章において、SDV の効率化の妨げとなっている現行の問題点について論じた。

現行の問題点は、治験実施計画書の規定または症例報告書の設計に基づく問題や、原資料の整備についての実施医療機関と治験依頼者とのコミュニケーション不足及び理解不足によるものが最も大きいと考えられた。

治験実施計画書の規定または症例報告書の設計に基づく問題に関して、解析に必要なではないデータを収集することは、治験依頼者による SDV のみならず、治験責任（分担）医師及び CRC に対しても不必要な負担をかけることになり、治験全体の効率化を妨げる要因となる。症例報告書には解析に用いるために必要なデータに限って記載することで効率化が図れると考える。原資料の整備に関しては、治験開始にあたり、実施医療機関と治験依頼者で十分なコミュニケーションを取り、データの重複や不整合の対応方法について、共通の認識で事前に十分な整備がなされることで、効率化が図れると考えられる。

3 章以降では、SDV の効率化として将来的に実施が望まれるサンプリング SDV について論じる。サンプリング SDV は、全項目のデータを全て確認する、いわゆる「100% SDV」とは基本思想が異なる。サンプリング SDV では、抽出されたデータ（サンプル）の品質を確認することにより、他のサンプル、ひいては母集団全体の品質が十分であるとみなす。

従って、サンプリング SDV の実現においては、原資料内での不整合や複数データの取扱いについても、モニターの記録がなくても明確となっていることが前提となることから、従来の SDV 以上に実施医療機関での原資料整備の重要性が高まると考えられる。

3. サンプルング SDV に関する提言

3.1. サンプルング SDV とは

従来実施している SDV は、症例報告書中の全ての記載について原資料と確認した結果からデータの信頼性を確保する方法であるのに対し、『サンプルング SDV』は、“予め定められた方法に従って抽出（サンプルング）したデータを SDV 対象とし、その結果からデータ全体の信頼性（正確性、完全性）を確認する方法”である。

これは、製品を予め定めた品質管理基準に従って検品した際、検出した不良率が事前に設定した割合以下であれば製品の品質を担保できるという考え（いわゆる製品の抜取検査）と同様である。

詳細は 3.4.1 に示すが、サンプルングデータのみを SDV 対象とし、全体の信頼性を確認する方法を検討しておく必要がある。

GCP では、モニタリングに関する手順書を作成し、当該手順書に従ってモニタリングを実施しなければならないこと、また、治験実施計画書が要求するデータが症例報告書に正確に記載され、それらが原資料と一致していることを確認する旨規定されている。しかしながら、全ての症例報告書データについて SDV が必須であるということまでは言及されていない。

そのことから、標準業務手順書で品質管理方法を規定することにより、サンプルング SDV による治験の品質を管理することは許容されているものと考えられる。

以下に省令 GCP 課長通知 第 21 条で規定されている SDV に関連する記載を示す。

症例報告書の内容と原資料等の治験関連記録類を相互に照合し、これらが正確であることを確認すること。その際、モニターは特につぎの点を確認すること。

- i) 治験実施計画書が要求するデータが症例報告書に正確に記載され、それらが原資料と一致していること。
- ii) 用量又は治療法の変更があった場合には、その全てが各々の被験者について記録されていること。
- iii) 有害事象、併用療法及び併発症が治験実施計画書に従って症例報告書に記載されていること。
- iv) 被験者が規定どおりに来院しなかった日、実施されなかった試験及び検査が症例報告書に明確に記載されていること。
- v) 登録された被験者の全ての中止例、脱落例が症例報告書に記録され、その理由等が説明されていること。

3.2. サンプルング SDV の現状

日本国内では現在のところ、モニターによる SDV は症例報告書の全てのデータに対して行われることが一般的であるが、欧米では、以前よりデータの抽出による「サンプルング SDV」を行っている試験が実施されている。これまで、日本国内におけるサンプルング SDV の実態について大規模に調査した事例はないため、今回、臨床評価部会参加会社を対象に、現時点における日本国

内での「サンプリング SDV」の導入状況、その利点、問題点を把握するため、アンケート調査を行った。

3.3. 臨床評価部会でのアンケート方法・結果

3.3.1. 方法

3.3.1.1. 対象者と実施時期

臨床評価部会加盟会社 72 社を対象に、2008 年 8 月～9 月にアンケート調査を行った（各社 1 回答）。

3.3.1.2. 調査項目

以下の項目について調査を実施した。

- 1) サンプリング SDV の実施状況
 - (1) サンプリング SDV の実施・検討状況
 - (2) サンプリング SDV の対象となる試験
 - (3) サンプリング SDV に期待する効果
 - (4) SDV 対象データの抽出方法
 - (5) 品質確保のための方策
 - (6) サンプリング SDV 実施に際し実施医療機関に求めること
 - (7) サンプリング SDV 導入の結果（実施会社のみ）
- 2) サンプリング SDV の導入を妨げる要因（実施予定がない会社のみ）
 - (1) サンプリング SDV 実施に際して障害となる要因
 - (2) 品質管理への不安の要因
 - (3) メリットがないと考える理由

3.3.2. 結果

臨床評価部会加盟会社 72 社にアンケートを送付し、68 社から回答を得た（回収率 94%）（集計結果の詳細は付録に添付）。

3.3.2.1. サンプリング SDV の実施状況

サンプリング SDV の実施状況としては、回答 68 社中「実施している」3 社（4%）、「実施することが決定している」4 社（6%）であった。また「実施の検討をしている」は 17 社（25%）、「実施の予定はない」は 44 社（65%）であった（図 9）。

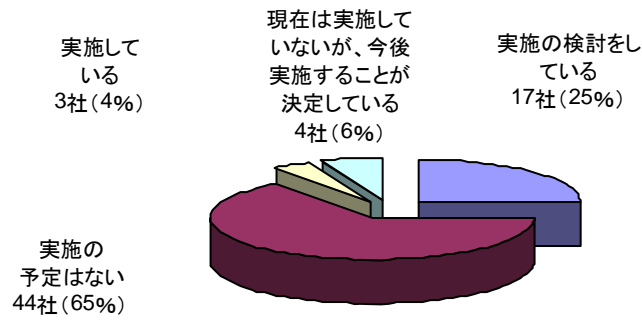


図9 サンプルング SDV の実施・検討状況

「サンプルング SDV を実施、実施を決定、実施を検討」とした 24 社において、サンプルング SDV に期待する効果として最も多かった回答は「モニター1名あたりの担当実施医療機関数の増加」で 18 社 (75%)、以下「全体的なコスト削減」13 社 (54%)、「スケジュールの短縮」10 社 (41%) (複数回答) であった (図 10)。

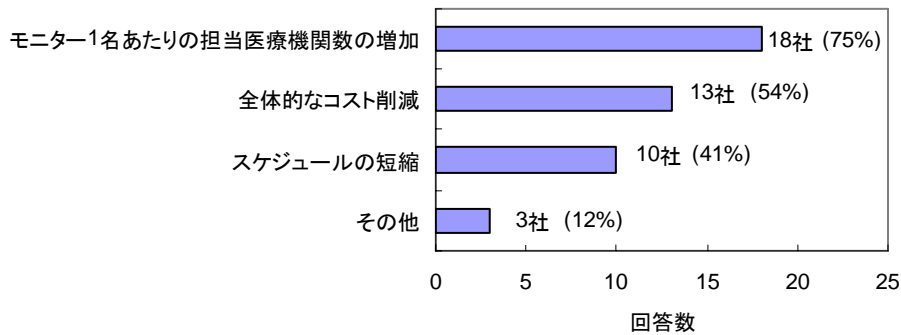


図10 サンプルング SDV 実施に際して、期待する効果

また、この 24 社では、サンプルング SDV の対象試験について、「全ての試験で実施」8 社 (33%)、「一部の試験を選択して実施」16 社 (67%) であり、すでにサンプルング SDV を「実施している」と回答した 3 社はいずれも「一部の試験を選択して実施」であった (表 5)。

表5 サンプルング SDV の対象試験

対象試験	実施している	実施を決定	実施を検討中
全ての試験で実施	0	2	6
一部の試験を選択して実施	3	2	11

サンプルング SDV の採否を決定する主な要因について、「一部の試験を選択して実施」とした 16 社の主な回答は、試験の規模として「試験の phase」、「試験全体の症例数」、「1 実施医療機関あたりの症例数」、「実施医療機関数」(図 11~13)、また対象試験の特徴から「評価項目が明確か」、「有害事象発現頻度が少ないと考えられるか」が挙げられた。

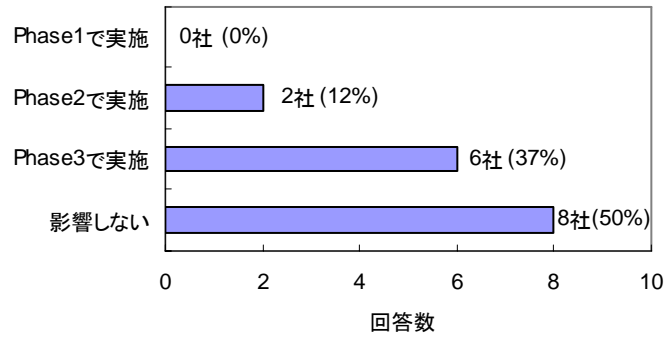


図 11 試験選択の要因 (Phase)

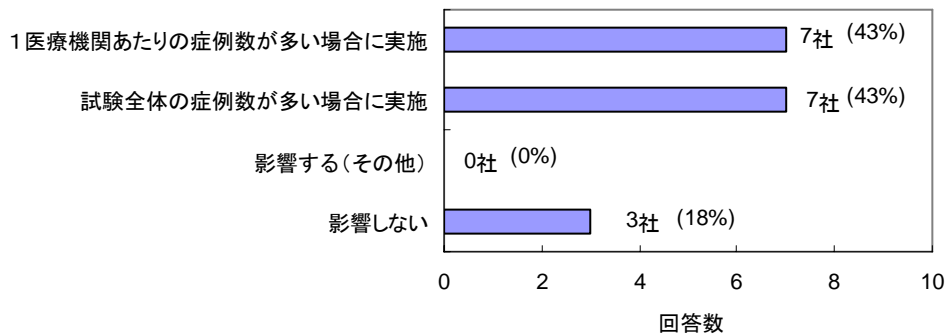


図 12 試験選択の要因 (症例数)

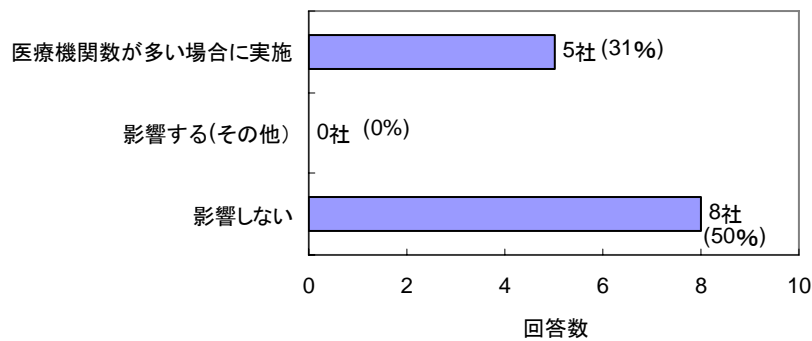


図 13 試験選択の要因 (実施医療機関数)

3.3.2.2. サンプル SDV の導入を妨げる要因

「実施の予定はない」と回答した 44 社のうち 39 社 (88%) が実施に際しての障害要因として「品質管理における不安」を挙げている (図 14)。

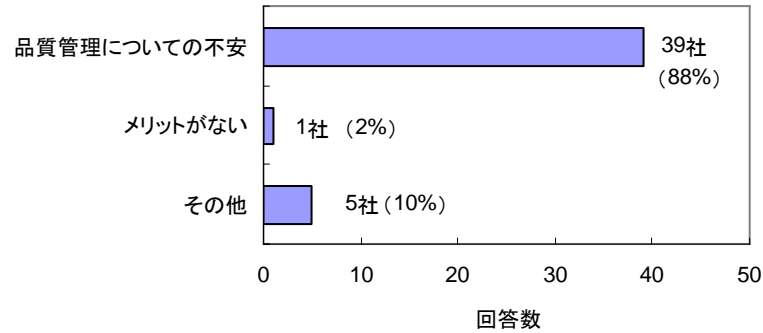


図 14 サンプル SDV 実施に際して障害となる要因

この不安の要因として、「実施医療機関の原資料の整備状況の問題」26社(66%)や「実地調査において当局から指摘される不安」32社(82%)といったデータの信頼性に対するものと、「サンプル SDV に対する当局の方向性が不明確」26社(66%)があった。(複数回答) (図 15)。

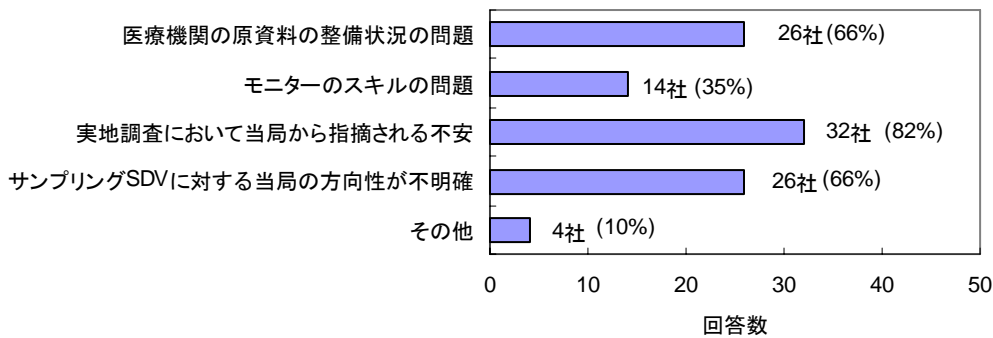


図 15 品質管理への不安要因

品質管理に対する不安への対処法として、サンプル SDV を「実施している」「実施することが決定している」と回答した会社では「特定項目は 100%SDV する」6社(85%)、「治験初期では 100%SDV する」5社(71%)、「常にエラー率を確認する」3社(42%)といった方法が採られている(複数回答)(図 16)。

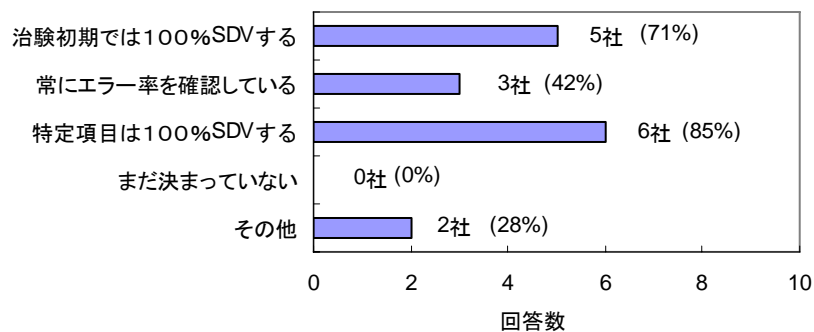


図 16 品質確保のための方策

また、実施医療機関に対しては「症例報告書の記載方法の熟知（説明会の充実等）」6社（85%）、
「症例報告書の記載の実施医療機関内の品質管理（ダブルチェック等）」4社（57%）といった対
処をし、症例報告書の精度向上を求めている（複数回答）（図 17）。

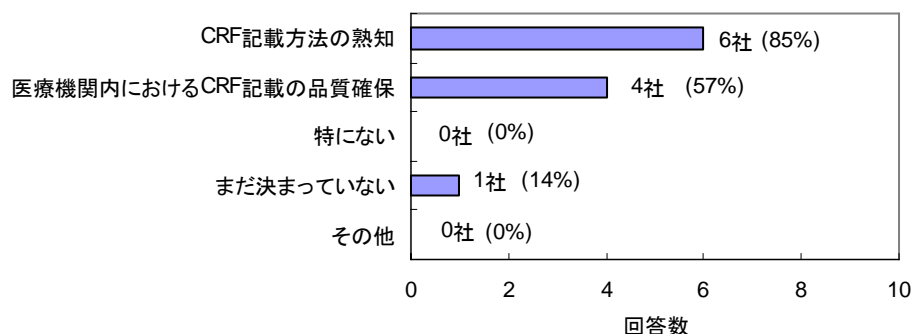


図 17 実施のために実施医療機関に求めること

3.3.3. アンケート考察

今回のアンケートの結果、国内において現在、「すでにサンプリング SDV を実施している」会
社は 68 社中 3 社（4%）とわずかであった。

しかし、数年前までサンプリング SDV はほとんど実施されておらず、『SDV』とは、原資料と
症例報告書との 100%の照合が前提条件と考えられていたが、現在では実施している会社が複数
存在していること、また「実施することが決定；4 社」、「実施を検討している；17 社」といった
回答も合わせて 24 社（35%）となることから、今後は国内の臨床試験において、サンプリング
SDV という新たな方法で治験の効率化が進むことが期待される。

しかし、現時点では「実施の予定はない」と回答した会社が 44 社（66%）と最も多く、その
導入における障害要因として 39 社（88%）が「品質管理における不安」と回答し、「実施医療
機関の原資料の整備状況の問題」「モニターのスキルの問題」「実地調査において当局から指摘さ
れる不安」「『サンプリング SDV』に対する当局の方向性が明確でない」といった理由がほぼ同様
の割合で挙げられていることから、モニタリングにおける効率化の方策としてサンプリング SDV
という新たな手法を国内に広めるためには、実施医療機関、治験依頼者、規制当局が意見交換を
し、これらの不安払拭に向けて努力することが必要と考える。

3.4. サンプリング SDV の利点

サンプリング SDV を導入した際の治験依頼者及び実施医療機関に考えられる利点を以下に示
す（表 6）。

表 6 サンプルング SDV の利点

	利点
治験依頼者	生産性向上及びコスト削減 ✓ モニターの SDV 時間の削減 ✓ モニターの担当実施医療機関数の増加 ✓ 1 試験あたりのモニター数の減少
モニター	業務時間配分の是正 ✓ SDV 業務に係る時間及び作業の軽減
実施医療機関	CRC 業務の効率化 ✓ 1 試験あたりの SDV 対応時間の減少

治験依頼者がサンプルング SDV を活用する際の利点は、「生産性の向上及びコスト削減」である。

抽出した症例報告書データを SDV することは、実施医療機関においてモニターが実施する SDV 時間の削減につながり、実施医療機関あたりのモニターの負担が軽減すると考えられるため、担当実施医療機関数の増加、1 試験あたりのモニター数の減少等、リソースの見直しが可能となる。

特に、症例登録数が 10～20 例等比較的症例の多い実施医療機関においては、全ての症例報告書データを確認する業務と比較し、サンプルング SDV の効果が期待できる。

また、モニターに対する利点は、SDV 業務に係る時間及び作業が軽減されることによる「業務時間配分の是正」も可能となる。

モニターがSDV以外に行うべきモニタリング業務（症例の適格性の確認、有害事象の収集・伝達、治験の実施に係る文書又は記録の直接閲覧、原資料の直接閲覧、治験薬の使用状況の把握、治験責任（分担）医師及びCRC等への情報伝達及び質問対応等）への時間配分を現状の 60%から欧米の約 80%前後¹⁾へと是正することにより、データの重要性に応じた濃淡をつけたモニタリングの実施が期待でき、治験を円滑に推進することができると考えられる。

一方、実施医療機関における利点は、「CRC 業務の効率化」が挙げられる。SDV 実施時間が短縮化されることに伴い、CRC の SDV 時の拘束時間の削減とモニター対応の負担が軽減すると考えられる。また、実施医療機関の治験データの質に対する責務の明確化と意識向上につながり、治験責任（分担）医師及び CRC とともに品質向上に対するモチベーションの向上が見込める。

現状、モニター1 人あたりの担当実施医療機関数を日米欧で比較した場合、日本は極端に少ないという報告がある（日本：6 実施医療機関、米国：22.5 実施医療機関、欧州：16 実施医療機関）¹⁾。サンプルングSDV導入は、モニター1 人あたりの担当可能実施医療機関数の増加によるリソースの有効活用とコスト削減など国際標準の臨床開発の実施に向けた施策のひとつと考えてよい。

3.5. サンプル SDV の実施方法と品質確保について

3.3.に示したように「サンプル SDV に関するアンケート」において、「サンプル SDV の実施予定はない」と回答した 44 社（66%）のうち 39 社（88%）が、その障害となっている理由として「品質管理における不安」を挙げている。

このことから、治験依頼者はサンプル SDV を導入するにあたり、これまでの SDV と今後実施しようとするサンプル SDV の方法を比較し、品質確保の面でどこに不安があるのか、その不安を解消するためにはどのような対策が必要なのか、また許容し得る程度や範囲を検討する必要がある。ただし、「モニタリングの効率化」を前提にしているため、品質確保対策が過剰なモニタリングを惹起する結果となつては本末転倒であることから、サンプル SDV の方法自体（サンプル SDV 移行基準の設定やサンプル SDV 率の増減など）をも品質確保策のひとつと捕らえて、サンプル SDV がモニタリングの効率化、更には試験全体の効率化につながれば理想的である。

治験依頼者の開発戦略の方向性や、生産性向上と品質確保のバランス（考え方）の違いによって、導入に際して検討すべき内容は異なってくるが、治験依頼者が導入前に評価・検討しておいた方がよいと考えられる内容として、現状分析、サンプル SDV の基本的方法、実施条件、品質確保策、実施手順書、導入前後評価指標、モニタートレーニング内容等が挙げられる。以下に評価・検討事項の例を示す（表 7）。

表 7 導入前評価・検討事項【例示】

項目	内容
現状分析	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 現行方式（100%SDV）の評価（レトロ／プロスペクティブ）：エラー率・項目、問題点等 ✓ モニターへの意識調査（現状の問題点、導入後に予想される利点・問題点・不安点等）
サンプル SDV 基本的方法	<ul style="list-style-type: none"> ✓ サンプル SDV 項目・移行時期・条件・単位・割合等 ✓ サンプル SDV システム（オート、マニュアル等・・・3.6.1.参照）
実施条件	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象とする試験の種類（Phase、国際共同／国内、疾患領域、目標症例数、実施医療機関当りの症例数、実施医療機関数、治験実施期間、治験薬投与期間等） ✓ モニターリソース（社内、CRO 等） ✓ 症例報告書形式（EDC、分冊型、冊子型等）
品質確保策	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 実施中の品質確認・評価時期 ✓ サンプル SDV 継続条件 ✓ 重要項目に対する方策（IC、選択除外基準、主要評価項目、SAE、逸脱等） ✓ 実施医療機関におけるリアルタイムなプロセス改善方法
実施手順書	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 上記項目の基本的内容を基に「SDV 実施手順書」として作成
導入前後評価指標	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 効率化（生産性向上）指標・ベースラインと目標値・評価時期（モニター担当症例数・実施医療機関数・試験数・訪問回数、データ品質、試験期間等）
モニター及び実施医療機関のトレーニング	<ul style="list-style-type: none"> ✓ モニター向け：サンプル SDV の基本的概念、実施手順、品質確保対策等 ✓ 実施医療機関向け：実施計画書、症例報告書、実施手順、原資料等

3.5.1 サンプルングSDVに共通した品質確保対策

実施医療機関単位、症例単位、Visit／データ単位・・・等のようなサンプルング方法を導入したとしても共通する懸念事項は、少なからずSDVされない症例報告書データが存在することである。従って、そのSDVされないデータについても、品質が確保できていることを示すために何らかの方策を検討しておく必要がある。同時に全症例に対してSDVを実施する必要がある重要項目についても可否を含めて検討しておく必要がある。

以下に、共通した品質確保策として検討が必要と考えられる内容を3つに分けて提示する。

1) サンプルングSDVが実行可能（品質が確保されている）と判断する際の基準

統計的品質管理についての論議はここでは省略するが、基本的な考え方としては、あるデータの母集団から、予め定められた方式に従ってサンプルングされたデータに対してSDVを行った結果、サンプルングに伴う“ばらつき”を含めて一定以上の品質を満たしている場合、その他のデータにおいても一定以上の品質が確保されていると判断することが可能である。つまり、サンプルングされた一部のデータのSDVにより、母集団全体の品質を確認することができる。

一方、品質が低いと判断される場合には、サンプルング率を上げる（もしくは全症例チェックへ移行する）などの対応が必要となると考えるが、同時に問題点を特定し品質を高めるための改善策をリアルタイムに講じることで一定以上の品質へ引き上げることも可能である。

ここで、共通のキーワードとして「一定以上の品質（品質基準）」を治験依頼者がどのように考えるか、そしてどのように設定するかがサンプルングSDVの「核」をなすと考えられる。この時、「品質」というものを主に「治験データの正確性」と考えた場合、実施医療機関における「当該治験実施上の品質基準」として設定するのが最も適していると考えられる。

以下に、「品質基準」を設定する上で目安となる項目を示す。

- ✓ 同意取得を含めた被験者の適格性
- ✓ 実施計画書を遵守した治験実施（治験薬管理を含めた実施手順の遵守）
- ✓ 症例報告書データの正確性、原資料との整合性（エラー内容、エラー率）
- ✓ 被験者の安全性確保（安全性に関わる情報の収集と評価、処置、依頼者への報告等）
- ✓ 原資料の質（必要な記録が全て正確にタイムリーに残されている）

「品質基準」は主に、当該実施医療機関におけるサンプルングSDVの実行可能性を判断するための基準として使用され、サンプルング率の増減やプロセス改善の実行にも活用されるであろう。特にこの品質基準に基づいて行われるプロセス改善が試験全体の質やモニタリングの効率化を高める上で非常に重要である。

SDVにて品質基準確認を行うことで問題点を把握し、問題点があった場合にはそれを発生さ

せる原因をプロセスの中で特定し、改善策を治験依頼者と実施医療機関と相談しアクションプランについて合意を得た上で、実行してもらう。次回の SDV にてその問題点が解決され、今後も発生する要素がないことを確認する。モニターは治験初期段階からこのようなプロセス改善のモニタリングを繰り返すことにより、質の高い実施医療機関を増やし試験全体の質を確保することに注力する。

長期的観点から更に言えば、次に控えている治験もこのような質の高い実施医療機関に集中的に依頼することで、「モニタリングの効率化」及び「適切な品質が保持された症例報告書データ」を同時に得られるものと考えられる。

2) 重要項目に対する方策

サンプリングを行うことによって見逃してはならないような、試験自体に大きな影響を及ぼすと考えられる項目を事前に検討し、必要に応じ、その項目については全症例チェックを実施するといった対策も必要であると考えられる。

これは、設定項目数や範囲によっては SDV の効率化の面でマイナスに作用する可能性も秘めているため、この項目自体検討する必要はないという考え方もあるが、試験全体に影響を及ぼすクリティカル・エラーが後々発見された際のインパクトを考えると、これらのエラーに対する何らかの策を講じておくことが必要であると考えられる。

以下に、検討すべき項目を示す。

- ✓ 患者の存在
- ✓ 同意取得
- ✓ AE 情報（特に SAE 情報）
- ✓ 主要評価項目
- ✓ 適格性（被験者の倫理／安全性に関わる選択・除外基準）

3) モニター及び実施医療機関スタッフに対する検討項目

これまで述べた対策が症例報告書データに関するものとするならば、症例報告書作成者（治験責任（分担）医師及び CRC 等）やモニターへの対策も検討する必要がある。これは、主に治験開始前のトレーニングの充実、実施医療機関内での治験実施プロセスの構築と治験実施中におけるプロセス改善の実行である。

以下に、検討すべき項目を示す。

- ✓ モニター
 - SDV 実施手順の理解

- 院内実施手順プロセスの確認
- 原資料の特定、症例報告書作成プロセスの確認
- SDV 実施時の問題点の特定とプロセス改善の実行
- SDV 実施時の品質基準判定
- リモートモニタリングの活用（EDC によるデータ確認、電話、E-mail 等）

✓実施医療機関（治験責任（分担）医師及びCRC等）

- 実施計画書、実施手順の理解
- 院内実施プロセスの構築
- 症例報告書作成方法・規定の理解
- 原資料の特定、症例報告書作成プロセスの構築
- 症例報告書データの QC 体制の構築
- 有害事象、逸脱等の報告体制の整備
- 治験責任（分担）医師、CRC 及びモニター間の情報の共有化体制（電話、E-mail 等）

3.5.2 サンプルング SDV の実施方法と考慮すべき内容

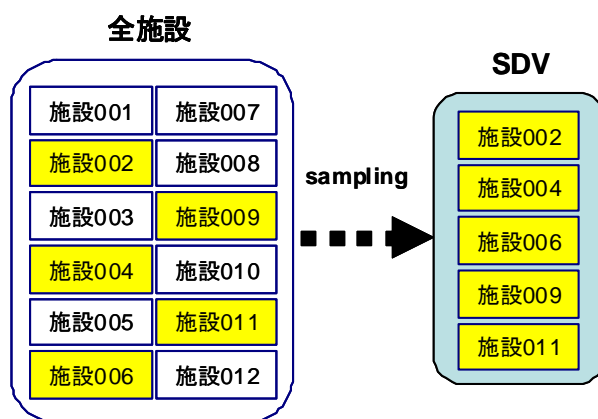
サンプルング SDV の実施方法を検討する際に、前章で示した品質確保対策と同時にサンプルング単位を検討し骨格を設計する必要がある。その骨格が決定されれば、それに合わせた品質確保対策が検討しやすくなる。

サンプルング単位は、試験の性質や試験の実施体制により、適切なものを選択する必要がある。以下に、3つのサンプルング単位〔1）実施医療機関単位、2）症例単位、3）Visit／データ単位〕について実施例と考慮すべき内容を提示した。

1) 実施医療機関単位でのサンプルング

モニタリングの効率化の面で考えると、実施医療機関あたりの症例数が多い場合に特に効果が高くなると想定される。

ただし、「実施医療機関」をサンプルング単位とした場合、一度も SDV が実施されない実施医療機関が存在することとなり、全ての実施医療機関をまとめて評価できる品質基準が必要になると考える。この実施医療機関の中であれば、どの実施医療機関を選んでも品質は同じであるという状況下におく必要がある。例えば、全体の実施医療機関数が少なく、これまでの治験実績や先行している別試験において一貫して品質が高いと評価できる限定された実施医療機関でのみ行われる試験での導入が考えられる。

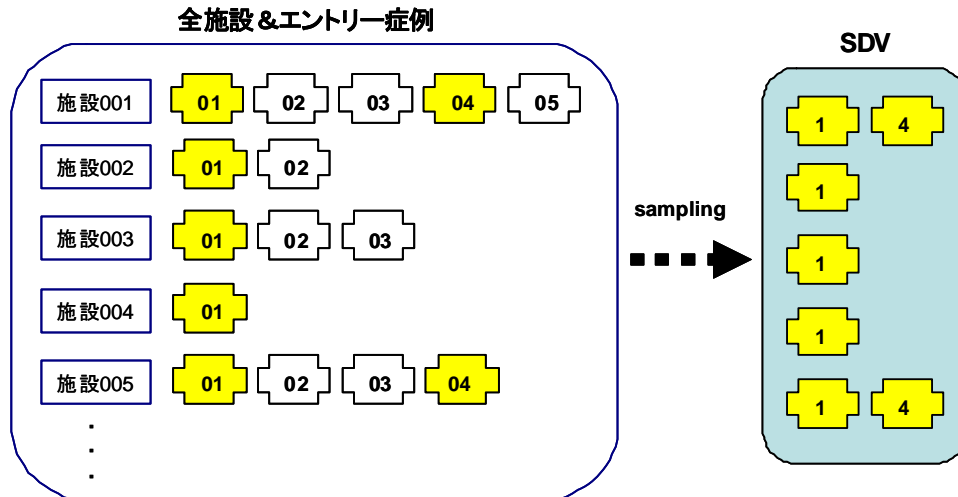


施設単位でのサンプリング

実施医療機関単位でのサンプリング例
① 試験開始時に、予め SDV 実施医療機関をサンプリングしておく（それ以外の施設は SDV を実施しない）。
② 1 例でもエントリーされた実施医療機関の中から一定の割合で実施医療機関をサンプリングする。
考慮すべき内容
A) 一度も SDV が実施されない実施医療機関が存在する（①、②）。
B) 実施医療機関毎のエントリー症例数が異なる（また、開始時に予測することが困難である）ことから、SDV 実施症例率のコントロールが困難である（①、②）。
C) A) を避けるために、100%SDV 実施項目の必要性を検討する（①、②）。
D) 試験開始前に、全ての実施医療機関をまとめて評価できる品質基準を設定する（①、②）。
E) 試験開始前に設定したサンプリング実施医療機関数を、途中で増減する条件を設定する（①、②）。

2) 症例単位でのサンプリング

「症例」をサンプリング単位として設定する場合、一度も SDV が実施されない症例が必ず存在する。また、どのようなブロック単位で実施するかについては、全体の症例とするか実施医療機関毎の症例とするかのどちらかである。全体の症例をブロック単位とする場合には、実施医療機関毎のエントリー状況によって一度も SDV が実施されない実施医療機関が存在してしまう可能性がある。また、実施医療機関単位の項でも述べたように、この実施医療機関の中であれば、どの実施医療機関のどの症例を選んでも一定の品質は保持されているという状況下である必要がある。一方、実施医療機関毎に一定の割合でサンプリングする場合は、一度も SDV が実施されない実施医療機関は存在しない。従って、実施医療機関数が多い場合には後者のブロック単位を選択し、SDV が実施された症例において一定の品質基準を満たすことを示すことができれば多くの試験で実行可能であると考えられる。



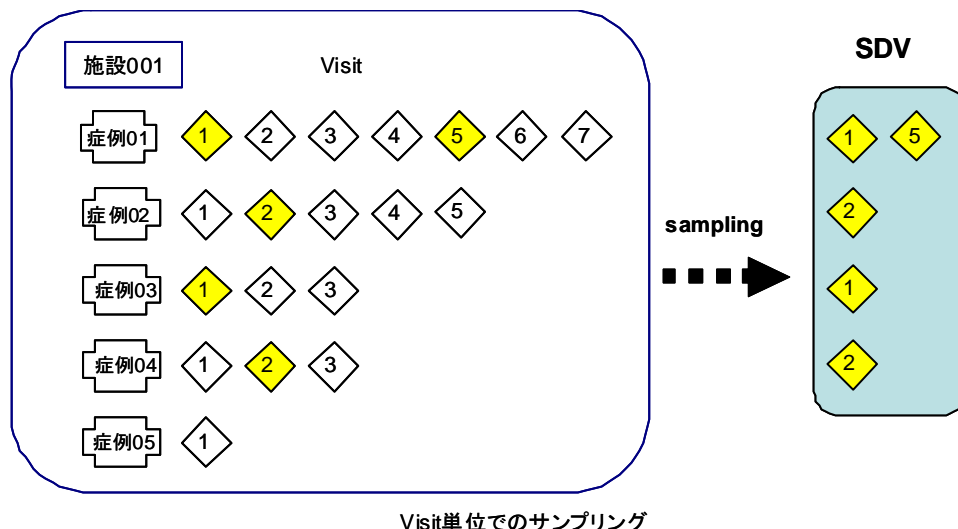
症例単位でのサンプリング

症例単位でのサンプリング例
① 試験開始時に、予め SDV 実施症例をサンプリングしておく（例えば、エントリー順に○例おき、症例番号をランダム等）。
② 実施医療機関毎に、一定の割合でサンプリングする。品質基準を満たさない実施医療機関はサンプリング対象とはしない。
考慮すべき内容
A) 一度も SDV が実施されない実施医療機関が発生する可能性がある (①)。
B) A) を避けるために、100%SDV 実施項目の必要性を検討する (①)。
C) 試験開始前に、全ての実施医療機関をまとめて評価できる品質基準を設定する (①)。
D) 実施医療機関毎に評価できる基準を設定する (②)。
E) サンプリング症例数を試験途中で増減する条件を設定する (①、②)。

3) Visit/データ単位でのサンプリング

「Visit/データ」をサンプリング単位として設定する場合、上記 1)「実施医療機関単位」や 2)「症例単位」で 100%SDV 実施項目を設定しない場合に想定される「一度も SDV されない実施医療機関や症例が存在する」という問題点が生じないことがメリットとなると考えられる。また、全体の症例をブロック単位とする方法を取るよりも、上記 2)「症例単位」と同様の理由により実施医療機関毎に一定の割合でサンプリングするのが妥当であるとする。

サンプリングする Visit/データを決める場合、重要な Visit/データを予め特定する方法とランダムにあらゆる Visit/データを対象とする方法の 2 種類が考えられる。



Visit/データ単位でのサンプリング例	
①	事前に当該試験に対する重要な Visit/データを特定し、実施医療機関毎に特定の Visit/データに対して 100%SDV を実施する。
②	実施医療機関毎にエントリーされた症例から随時ランダムに Visit/データをサンプリングし、その Visit/データに対して 100%SDV を実施する。
考慮すべき内容	
A)	事前に特定した Visit/データ以外は SDV が実施されないため、他のデータに関する問題が見えにくい (①)。
B)	A) を避けるために、事前特定以外の Visit/データについての SDV 方法 (①と②の組み合わせ) を検討する。
C)	実施医療機関毎に評価する基準を設定する (①、②)。
D)	サンプリング数を試験途中で増減する条件を設定する (①、②)。

上記の 3 つのパターンにてサンプリング単位による実施方法を提示したが、更に効率化を求める場合は、1) ~3) の組み合わせによる方法も十分検討範囲内であると考え、SDV されるデータがより少なくなると想定されるため、導入する試験の種類や品質確保対策を十分に検討する必要がある。

3.6. サンプリング SDV 実施に向けた準備

サンプリング単位等の骨格や品質確保対策の検討に合わせて、実施に向けてインフラ等の周辺環境の整備を進める必要がある。SDV 対象データの抽出方法、サンプリング SDV に適した症例報告書様式、SDV を実行するモニターへの教育内容等について検討する必要がある。

3.6.1. サンプリングシステム

データの抽出方法として考えられる、1) 自動サンプリングと 2) 手動サンプリングについて以下に示した。

- 1) 自動サンプリング：予めプログラムされたコンピューターシステムにて抽出される方法で

ある。

初期費用とメンテナンス費用がかかりコスト面での課題がある。

また、被験者の来院状況がタイムリーにシステムにエントリーされる必要があり、その方法としては、EDC システム、IVRS（Interactive Voice Response System；対話式音声応答システム）、モニターによる手動エントリー等が考えられる。特に Visit 単位にてサンプリングする場合には有用であると想定される。

2) 手動サンプリング：手動にて抽出する方法である。

抽出単位に依存した詳細な手順を設定する必要があり、手動にて抽出するため、その抽出／管理過程にリソースが必要となる。

いずれの方法も一長一短があるが、Visit 単位にてサンプリングする方法を取る場合には、被験者の来院状況がタイムリーにシステムにエントリーされる必要がある。その点から考慮すると、EDC システム、IVRS は有用であると考えられる。

3.6.2. 症例報告書様式

現在、治験で汎用されている様式毎にその性質を示す。

- 1) EDC：実施医療機関に訪問することなくモニターがタイムリーにデータを確認することができ、また、auto query（自動問合せ）機能にて単純な入力ミスを事前に防ぐことができる。
- 2) 分冊型：分冊型の利点である来院毎にデータを入手するためには、症例報告書回収のために実施医療機関を訪問する必要があり、EDC と比較した場合、自動問い合わせ機能がないため、単純ミスによるデータ修正の頻度が高いと考えられる。従って、単純ミスが発生しないような体制が実施医療機関にて構築される必要があると考えられる。
- 3) 冊子型：1 症例完了毎に作成され、その後 SDV を実施するために、1)、2) と比較した場合、試験開始早期での症例報告書作成プロセスを改善させることは困難と考えられる。

試験毎にどの症例報告書様式を採択するかは、対象となる試験の性質から選択することになると思うが、SDV と平行して社内点検が可能な EDC が品質確保の面から最適であり、次いで、分冊型が適切と思われる。症例完了後に SDV を実施する冊子型では、適格性確認等の直接閲覧を含めたプロセス改善を目的とした品質確保策を考慮する必要があると考える。

3.6.3 モニターへの教育内容等

サンプリング SDV システムを構築する際、重要項目については、抽出率を高くするなどの工夫をし、クリティカルな問題の発生を防ぐシステムを検討することが重要と考える。システム以上

に重要なことは、SDV を実施する各モニターが全てを理解し適切に実行／判断できるようになることである。以下にモニター教育に必要と考えられる項目を列挙する（ただし、基本的な SDV に関する教育は含まない）。

- ✓ サンプルング SDV の一般的概念
- ✓ サンプルング SDV 導入の目的
- ✓ サンプルング SDV 導入決定までの経緯／根拠
- ✓ プロセス改善の考え方（Mind-setting）
- ✓ プロセス改善のモニタリングの具体的方法
- ✓ 品質基準の考え方と活用方法
- ✓ サンプルング SDV 実施手順（SOP）
- ✓ まとめ（特にモニターの役割）

また、サンプルング SDV 導入初期には、OJT によるモニター間の実施方法／判断のばらつきのは是正も必要と考える。

更に、実施医療機関に対しては品質確保対策の項で示したように、症例報告書作成に関するトレーニング等を十分に行うことと、場合によってはサンプルング SDV を実施することを事前に宣言して、実施医療機関の意識を高めることを検討しても良いと考える。

3.7. サンプルング SDV まとめ

「SDV の効率化」を考える上で、「サンプルング SDV」は効率化のための有効な一手段になり得ると考えられるが、3.3 で示した「サンプルング SDV に関するアンケート」の結果から、国内では現在サンプルング SDV を実施している治験依頼者はまだ 3 社（4%）であるため、サンプルング SDV がどの程度治験の効率化に影響を与えるのかを具体的に提示できる段階ではない。

しかしながら、ここ数年来実施医療機関及び治験依頼者の双方が「オーバーワーク」に疑問を抱き、モニタリング業務の中でも特にSDVプロセスを効率化できないものかと各方面で検討してきている。2006 年アンケート結果³⁾において、SDV 内容で簡略化すべき事項として「全症例（全データ）を確認」を挙げる回答が全体の 12%と「全ての既往歴を確認；36%」、「全ての併用薬を確認；19%」に次いで多かった。

そのことから、症例報告書の全項目の SDV が「オーバーワーク」として捉えられていることが推察でき、欧米で実施されているサンプルング SDV が治験の効率化の一手段として有効であると考えられ始めているものと思われる。

当タスクフォースが実施したアンケート結果では、大多数の治験依頼者（88%）がサンプルング SDV に踏み切れない理由として挙げているのが、「品質管理における不安」である。これに

対しては、3.5.1 で提言したような品質確保対策を例に事前に十分検討しておくことで漠然とした「品質管理上の不安」は緩和され则认为。

この品質管理に対する考え方としては、従来の「結果重視」のモニタリングから、「リアルタイムなプロセス改善」を重視したモニタリングの実行に移行することがベースとなる。また、治験の効率化という観点では、サンプリングSDVは単に仕事の簡略化によりリソースを削減する、という考え方でなく、「リソースの配分を見直し、リアルタイムのプロセス改善を図っていくことの結果として、リソースの削減が可能となる」という考え方でもある⁴⁾。

従って、サンプリング SDV は品質管理の考え方から品質確保の対策までを十分に検討した上で導入することが前提にはなるが、導入したからといってすぐに効率化が図れるわけではなく、業界全体として各治験依頼者がこれまでの「結果重視」のモニタリングから、「プロセス重視」のモニタリングに軸足を移し、実施医療機関とともに SDV の効率化を目指していくという取り組みが重要である则认为。「サンプリング SDV」がその有効な手段になることを期待する。

4. 結語

1997 年に新 GCP が施行され、治験依頼者、実施医療機関、治験責任医師等、治験におけるそれぞれの責務が明文化された。治験依頼者に対しては、モニタリングの実施・モニタリングの責務（省令 GCP 第 21 条、22 条）、監査（省令 GCP 第 23 条）が記載されている。その中でもモニタリングは、①被験者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、②治験が最新の治験実施計画書及び本基準を遵守して実施されていること、③治験責任医師または治験分担医師から報告された治験データ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らして検証できることを確認することになっており、治験依頼者に課せられた非常に重要な業務となっている。その中で、SDV は治験データの信頼性を確保する方策として非常に重要な役割を果たしているが、そのために、モニタリング業務の大部分を SDV に割かれてしまっているという現状があることも事実である。

一方、実施医療機関では、CRC の導入が格段に進み、2007 年の製薬協の調査では、実施医療機関の中で CRC 不在はわずか 1 % であり（2003 年の調査時：40%）、CRC が在籍している実施医療機関では、実施症例数、エントリーに要する日数とともに、治験実施計画書からの逸脱の発生率も大きく改善されていることから、実施医療機関における治験の品質は向上して来ていることも事実である。

国内で通常行われている SDV においては、症例報告書に記載された全てのデータを確認することで信頼性を確保していた。また、第 2 章で問題点として取り上げた、「解析以外の利用」のためのデータ収集は、他に収集されたデータの“正確さ”を確認する目的で“念のため”に収集しているという部分も多分に含まれている。近年の実施医療機関における治験の品質の向上に伴い、それらの SDV の方法を見直す時期に来ているもの则认为。

治験依頼者としては、以下の点から効率化を進めていくことができると认为。

- 1) 必要とされる可能性の少ない、いわゆる“念のため”収集するデータについては、試験計画段階で十分な精査を行い削減する。
- 2) 治験依頼者と実施医療機関での「原資料の整備」に関する“認識のずれ”をなくすために、十分なコミュニケーションを取る。
- 3) その上で、実施医療機関である一定以上の品質が確保できていると思われる場合（この場合、治験依頼者の目からみた品質）、治験の信頼性を確認する上で、症例報告書に記載された全てのデータを確認することよりもリアルタイムのプロセス確認・改善がより効果的であり、サンプリング SDV の導入は可能と考える。

なお、サンプリング SDV を導入するに際しては、必ずしも全実施医療機関で開始する必要はない。治験実施経験が豊富で治験に対する意識が高い実施医療機関、かつ治験依頼者が定めた「品質基準」を満たす実施医療機関において導入し、治験経験の少ない実施医療機関に対して重点的にリソースを配分する。治験経験の少ない実施医療機関は、モニターとの密なコミュニケーションが取れることにより治験依頼者の目線というものを理解し、次の試験では、サンプリング SDV 導入が可能となる。

このようなプロセスにて、国内の多くの実施医療機関でサンプリング SDV を可能とすることができれば、全体としての品質確保と効率化が共に達成できるものと信じている。

引用文献

- 1) 梅原 貞臣、岩崎 甫:日本の治験の現状に関する考察. 臨床医薬,22:795-804,2006
- 2) 井上 真由美 他:モニタリングへの治験コーディネーターの対応. 日病薬誌,36:1533-36,2000
- 3) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会、日本 CRO 協会薬制ワーキンググループ:治験手続きと SDV に関するアンケート調査結果ならびに改善に向けての提案. 月刊薬事,49(8),2007
- 4) JPMA News Letter No. 120 (2007/07) .8:123-133,2007

臨床評価部会 [SDV の効率化検討 タスクフォース 5]

資料作成者

第一三共株式会社	田畑 順也	(リーダー)
興和株式会社	谷川 亮平	(サブリーダー)
大正製薬株式会社	石原 浩司	(サブリーダー)
明治製菓株式会社	山本 健一	(サブリーダー)
あすか製薬株式会社	野江 克英	
協和発酵キリン株式会社	徳浪 正俊	
グラクソ・スミスクライン株式会社	飯島 雅之	
株式会社三和化学研究所	山口 誠	
塩野義製薬株式会社	中川 正裕	
千寿製薬株式会社	乾 徳次	
富山化学工業株式会社	加崎 猛	
日本アルコン株式会社	宮腰 徹	
日本イーライリリー株式会社	吉國 百香	
日本新薬株式会社	平 雅文	
日本臓器製薬株式会社	長谷川 昌彦	
日本たばこ産業株式会社	磯波 卓	
万有製薬株式会社	内藤 聡通	
持田製薬株式会社	中川 知之	

監修

部会長	作広 卓哉	田辺三菱製薬株式会社 (2008年4月～)
	長田 徹人	ファイザー株式会社 (～2008年3月)
担当		
副部会長	谷澤 公彦	第一三共株式会社 (2008年4月～)
推進委員	藤 秀行	田辺三菱製薬株式会社 (～2008年3月)

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 中島委員長、統計 DM 部会、並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。

付録

SDV の効率化に関するアンケート結果

(1) アンケート結果回収状況 : 53 社 (臨床評価部会参加 72 社中)

(2) アンケート回答 : ※数値は回答数 (%)

1. アンケート対象

資本		試験の領域	
内資	38 (76)	タンパクアミノ酸製剤	1 (2)
外資	12 (24)	ビタミン剤	1 (2)
試験地域		ホルモン剤	1 (2)
国内	46 (92)	リウマチ	1 (2)
グローバル	4 (8)	外用薬	2 (4)
試験の相		感覚器系	5 (10)
第Ⅲ相試験 (DBT、検証試験)	23 (46)	血液・体液用薬	1 (2)
第Ⅲ相試験 (長期投与試験)	3 (6)	呼吸器系	2 (4)
第Ⅲ相試験 (非盲検、対照なし)	1 (2)	抗生物質	4 (8)
第Ⅱ相試験 (DBT)	11 (22)	腫瘍用薬	6 (12)
第Ⅱ相試験 (一般臨床試験)	10 (20)	循環器系	6 (12)
第Ⅱ/Ⅲ相試験	1 (2)	消化器系	3 (6)
生物学的同等性試験	1 (2)	代謝性医薬品	1 (2)
		代謝内分泌系	6 (12)
		中枢神経系	7 (14)
		副作用軽減	1 (2)
		末梢神経系	2 (4)

2. 『既往歴/合併症』の収集の有無

	全体	内資	外資
既往歴			
収集している	41 (82)	31 (82)	10 (83)
収集していない	9 (18)	7 (18)	2 (17)
合併症			
収集している	48 (96)	36 (95)	12 (100)
収集していない	2 (4)	2 (5)	0 (0)

3. 『既往歴/合併症』の利用目的

	全体	内資	外資
『既往歴』の利用目的			
『既往歴』の『有』『無』を解析の因子に利用	19 (38)	16 (42)	3 (25)
『特定の既往歴』を解析の因子として利用	12 (24)	10 (26)	2 (17)
有害事象の因果関係判定の妥当性確認に利用	24 (48)	19 (50)	5 (42)
選択基準の確認に利用	15 (30)	11 (29)	4 (33)
除外基準の確認に利用	34 (68)	26 (68)	8 (67)
その他に利用	2 (4)	1 (3)	1 (8)
使用目的が不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)
『合併症』の利用目的			
『合併症』の『有』『無』を解析の因子に利用	27 (54)	24 (63)	3 (25)
『特定の合併症』を解析の因子として利用	20 (40)	16 (42)	4 (33)
有害事象の因果関係判定の妥当性確認に利用	35 (70)	27 (71)	8 (67)
選択基準の確認に利用	17 (34)	12 (32)	5 (42)
除外基準の確認に利用	40 (80)	31 (82)	9 (75)
その他に利用	4 (8)	2 (5)	2 (17)
使用目的が不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)

4. 『既往歴/合併症』の収集範囲

	全体	内資	外資
『既往歴』の収集範囲			
制限あり	35 (70)	25 (66)	10 (83)
期間を限定している (過去〇年など)	20 (40)	15 (39)	5 (42)
疾患を限定している (疾患, 領域など)	16 (32)	13 (34)	3 (25)
その他	8 (16)	4 (11)	4 (33)
制限なし	15 (30)	13 (34)	2 (17)
『合併症』の収集範囲			
制限あり	6 (12)	2 (5)	4 (33)
疾患を限定している (疾患, 領域など)	3 (6)	1 (3)	2 (17)
その他	4 (8)	1 (3)	3 (25)
制限なし	44 (88)	36 (95)	8 (67)

5. 『既往歴/合併症』で収集する情報

	全体	内資	外資
『既往歴』で収集する情報			
傷病名	40 (80)	30 (79)	10 (83)
時期 (罹病期間、発症時期、治癒時期等)	23 (46)	19 (50)	4 (33)
程度	3 (6)	3 (8)	0 (0)
その他	2 (4)	0 (0)	2 (17)
『合併症』で収集する情報			
傷病名	48 (96)	36 (95)	12 (100)
時期 (罹病期間、発症時期)	13 (26)	10 (26)	3 (25)
程度	11 (22)	9 (24)	2 (17)
その他	5 (10)	2 (5)	3 (25)

6. 『既往歴/合併症』の『有』・『無』を因子とした解析は、『治験薬の評価』を行う上で有用か？

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
既往歴						
有用	74 (32)	14 (28)	15 (29)	17 (37)	14 (30)	15 (30)
有用でない	130 (56)	32 (64)	31 (61)	26 (57)	23 (50)	27 (54)
わからない	27 (12)	4 (8)	5 (10)	3 (7)	9 (20)	8 (16)
合併症						
有用	126 (55)	24 (48)	32 (63)	28 (61)	21 (46)	22 (44)
有用でない	86 (37)	21 (42)	16 (31)	17 (37)	19 (41)	22 (44)
わからない	19 (8)	5 (10)	3 (6)	1 (2)	6 (13)	6 (12)

7. 有害事象との因果関係判定の妥当性確認のために、
CRFに『既往歴/合併症』の欄を設定してデータを記載する必要があると考えるか？

1) 既往歴

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
CRFへのデータ記載						
必須	60 (26)	10 (20)	16 (31)	14 (30)	8 (17)	13 (26)
必須でない	164 (71)	40 (80)	33 (65)	28 (61)	37 (80)	37 (74)
わからない	7 (3)	0 (0)	2 (4)	4 (9)	1 (2)	0 (0)
必須でない理由						
データとして利用しない	40 (17)	8 (16)	9 (18)	9 (20)	8 (17)	8 (16)
他の方法で代替可能	119 (52)	29 (58)	24 (47)	17 (37)	30 (65)	28 (56)
その他	8 (3)	2 (4)	2 (4)	0 (0)	3 (7)	1 (2)
代替可能な方法の内訳						
モニタリング記録 (適格性確認記録など)	80 (35)	22 (44)	15 (29)	12 (26)	24 (52)	16 (32)
有害事象のコメント欄	84 (36)	25 (50)	14 (27)	12 (26)	17 (37)	24 (48)
その他	14 (6)	2 (4)	6 (12)	1 (2)	3 (7)	2 (4)

2) 合併症

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
CRFへのデータ記載						
必須	100 (43)	24 (48)	24 (47)	16 (35)	14 (30)	23 (46)
必須でない	122 (53)	24 (48)	25 (49)	27 (59)	30 (65)	27 (54)
わからない	9 (4)	2 (4)	2 (4)	3 (7)	2 (4)	0 (0)
必須でない理由						
データとして利用しない	15 (6)	2 (4)	3 (6)	6 (13)	2 (4)	2 (4)
他の方法で代替可能	101 (44)	19 (38)	22 (43)	19 (41)	27 (59)	22 (44)
その他	7 (3)	1 (2)	2 (4)	0 (0)	3 (7)	1 (2)
代替可能な方法の内訳						
モニタリング記録 (適格性確認記録など)	74 (32)	18 (36)	16 (31)	13 (28)	21 (46)	16 (32)
有害事象のコメント欄	79 (34)	18 (36)	18 (35)	13 (28)	18 (39)	20 (40)
その他	8 (3)	1 (2)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	1 (2)

8. 選択基準の確認のために、『既往歴/合併症』データをCRFに記載する必要があると考えるか？

1) 既往歴

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
CRFへのデータ記載						
必須	56 (24)	9 (18)	13 (25)	13 (28)	9 (20)	12 (24)
必須でない	175 (76)	41 (82)	38 (75)	33 (72)	37 (80)	38 (76)
わからない	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
必須でない理由						
データとして利用しない	43 (19)	10 (20)	8 (16)	10 (22)	6 (13)	10 (20)
他の方法で代替可能	123 (53)	27 (54)	29 (57)	20 (43)	31 (67)	26 (52)
その他	14 (6)	1 (2)	4 (8)	4 (9)	3 (7)	2 (4)
代替可能な方法の内訳						
モニタリング記録 (適格性確認記録など)	118 (51)	28 (56)	28 (55)	19 (41)	27 (59)	26 (52)
その他	14 (6)	3 (6)	2 (4)	2 (4)	7 (15)	0 (0)

2) 合併症

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
CRFへのデータ記載						
必須	65 (28)	14 (28)	15 (29)	13 (28)	10 (22)	13 (26)
必須でない	166 (72)	36 (72)	36 (71)	33 (72)	36 (78)	37 (74)
わからない	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
必須でない理由						
データとして利用しない	36 (16)	7 (14)	8 (16)	9 (20)	5 (11)	8 (16)
他の方法で代替可能	120 (52)	26 (52)	27 (53)	21 (46)	30 (65)	26 (52)
その他	16 (7)	2 (4)	4 (8)	4 (9)	4 (9)	2 (4)
代替可能な方法の内訳						
モニタリング記録 (適格性確認記録など)	114 (49)	27 (54)	26 (51)	20 (43)	25 (54)	26 (52)
その他	13 (6)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	8 (17)	0 (0)

9. 除外基準の確認のために、『既往歴/合併症』データをCRFに記載する必要があると考えるか？

1) 既往歴

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
CRF へのデータ記載						
必須	66 (29)	14 (28)	14 (27)	14 (30)	9 (20)	15 (30)
必須でない	163 (71)	36 (72)	37 (73)	32 (70)	35 (76)	35 (70)
わからない	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
必須でない理由						
データとして利用しない	32 (14)	8 (16)	6 (12)	9 (20)	4 (9)	6 (12)
他の方法で代替可能	125 (54)	26 (52)	32 (63)	20 (43)	30 (65)	27 (54)
その他	12 (5)	0 (0)	3 (6)	4 (9)	3 (7)	2 (4)
代替可能な方法の内訳						
モニタリング記録 (適格性確認記録など)	122 (53)	27 (54)	31 (61)	19 (41)	27 (59)	28 (56)
その他	17 (7)	3 (6)	4 (8)	2 (4)	8 (17)	0 (0)

2) 合併症

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
CRF へのデータ記載						
必須	78 (34)	18 (36)	17 (33)	15 (33)	11 (24)	17 (34)
必須でない	151 (65)	32 (64)	33 (65)	31 (67)	34 (74)	33 (66)
わからない	2 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
必須でない理由						
データとして利用しない	29 (13)	5 (10)	7 (14)	8 (17)	4 (9)	6 (12)
他の方法で代替可能	116 (50)	25 (50)	28 (55)	21 (46)	29 (63)	23 (46)
その他	11 (5)	0 (0)	2 (4)	3 (7)	4 (9)	2 (4)
代替可能な方法の内訳						
モニタリング記録 (適格性確認記録など)	114 (49)	26 (52)	27 (53)	21 (46)	26 (57)	24 (48)
その他	16 (7)	3 (6)	3 (6)	2 (4)	8 (17)	0 (0)

10. その他の目的のために、『既往歴/合併症』データをCRFに記載する必要があると考えるか？

1) 既往歴

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
CRF へのデータ記載						
必須	43 (19)	2 (4)	12 (24)	5 (11)	14 (30)	10 (20)
必須でない	68 (29)	1 (2)	22 (43)	17 (37)	18 (39)	10 (20)
わからない	6 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	1 (2)	2 (4)
必須でない理由						
データとして利用しない	28 (12)	1 (2)	6 (12)	8 (17)	8 (17)	5 (10)
他の方法で代替可能	36 (16)	0 (0)	16 (31)	6 (13)	8 (17)	6 (12)
その他	5 (2)	0 (0)	2 (4)	1 (2)	2 (4)	0 (0)
代替可能な方法の内訳						
モニタリング記録 (適格性確認記録など)	35 (15)	0 (0)	15 (29)	6 (13)	8 (17)	6 (12)
その他	3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)

2) 合併症

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
CRF へのデータ記載						
必須	65 (28)	3 (6)	20 (39)	11 (24)	18 (39)	13 (26)
必須でない	47 (20)	1 (2)	13 (25)	12 (26)	13 (28)	8 (16)
わからない	9 (4)	0 (0)	2 (4)	3 (7)	1 (2)	3 (6)
必須でない理由						
データとして利用しない	15 (6)	1 (2)	2 (4)	4 (9)	5 (11)	3 (6)
他の方法で代替可能	29 (13)	0 (0)	11 (22)	5 (11)	8 (17)	5 (10)
その他	2 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
代替可能な方法の内訳						
モニタリング記録 (適格性確認記録など)	30 (13)	0 (0)	11 (22)	6 (13)	8 (17)	5 (10)
その他	3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)

11. 今後、『既往歴/合併症』について CRF にどのように記載すべきと考えるか？

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
既往歴						
全て記載すべき	10 (4)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	3 (7)	3 (6)
疾患・時期を限定して記載すべき	120 (52)	20 (40)	26 (51)	26 (57)	23 (50)	27 (54)
特別な理由がない場合は記載不要	75 (32)	21 (42)	22 (43)	13 (28)	13 (28)	13 (26)
その他	21 (9)	5 (10)	2 (4)	3 (7)	7 (15)	5 (10)
未回答	5 (2)	3 (6)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	2 (4)
合併症						
全て記載すべき	97 (42)	18 (36)	28 (55)	15 (33)	16 (35)	23 (46)
疾患を限定して記載すべき	80 (35)	18 (36)	11 (22)	20 (43)	19 (41)	16 (32)
特別な理由がない場合は記載不要	27 (12)	7 (14)	11 (22)	4 (9)	4 (9)	4 (8)
その他	22 (10)	4 (8)	1 (2)	5 (11)	7 (15)	5 (10)
未回答	5 (2)	3 (6)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	2 (4)

12. 今後、『既往歴/合併症』について CRF に記載する場合、どのようなデータを記載すべきと考えるか？

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
『既往歴』で収集する情報						
傷病名	212 (92)	43 (86)	50 (98)	39 (85)	44 (96)	45 (90)
時期（罹病期間、発症時期、治癒時期等）	121 (52)	23 (46)	29 (57)	23 (50)	22 (48)	27 (54)
程度	33 (14)	4 (8)	6 (12)	11 (24)	8 (17)	5 (10)
その他	22 (10)	4 (8)	5 (10)	4 (9)	7 (15)	3 (6)
『合併症』で収集する情報						
傷病名	220 (95)	46 (92)	50 (98)	42 (91)	44 (96)	48 (96)
時期（罹病期間、発症時期）	98 (42)	13 (26)	21 (41)	23 (50)	16 (35)	27 (54)
程度	68 (29)	9 (18)	15 (29)	16 (35)	15 (33)	14 (28)
その他	22 (10)	3 (6)	3 (6)	6 (13)	9 (20)	3 (6)

13. 『併用薬』を調査し、CRF に記載している範囲

	全体	内資	外資
CRF に記載する範囲			
全てを記載する	45 (90)	34 (89)	11 (92)
実施計画書で規定した一部のみ記載する	5 (10)	4 (11)	1 (8)
記載しない	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)
実施計画書で規定した一部の内訳			
薬理作用（薬効）で規定している	1 (2)	1 (3)	0 (0)
使用期間で規定している（治験中に開始、終了や用量変更がある場合のみ）	1 (2)	1 (3)	0 (0)
使用目的で規定している（合併症治療以外のもののみ）	1 (2)	1 (3)	0 (0)
その他	1 (2)	1 (3)	0 (0)
未回答	2 (4)	1 (3)	1 (8)

14. CRF の『併用薬』欄にはどのようなデータを記載しているか？

	全体	内資	外資
商品名	46 (92)	35 (92)	11 (92)
一般名	12 (24)	8 (21)	4 (33)
剤形	25 (50)	21 (55)	4 (33)
投与期間	49 (98)	37 (97)	12 (100)
用量	46 (92)	37 (97)	9 (75)
用法	26 (52)	23 (61)	3 (25)
投与経路	37 (74)	31 (82)	6 (50)
使用理由	46 (92)	36 (95)	10 (83)
その他	6 (12)	4 (11)	2 (17)

15. CRFで収集した『併用薬』データは、どのように利用しているか？

	全体	内資	外資
『併用薬』を解析の因子として利用	26 (52)	22 (58)	4 (33)
『併用薬』を併用禁止薬等の使用の確認に利用	42 (84)	33 (87)	9 (75)
『併用薬』を有害事象の確認に利用	40 (80)	31 (82)	9 (75)
『併用薬』を選択基準の確認に利用	17 (34)	12 (32)	5 (42)
『併用薬』を除外基準の確認に利用	26 (52)	19 (50)	7 (58)
その他に利用	4 (8)	2 (5)	2 (17)
わからない	0 (0)	0 (0)	0 (0)

16. 『併用薬』のデータとして、CRFへの記載が不要と考えられる内容及びその理由

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
商品名	84 (36)	18 (36)	17 (33)	20 (43)	11 (24)	21 (42)
他のデータが代替可能	39 (17)	11 (22)	7 (14)	8 (17)	3 (7)	11 (22)
利用目的がない	15 (6)	2 (4)	2 (4)	4 (9)	3 (7)	6 (12)
使用の可能性が少ない	15 (6)	2 (4)	4 (8)	4 (9)	4 (9)	1 (2)
その他	19 (8)	4 (8)	5 (10)	3 (7)	5 (11)	2 (4)
一般名	104 (45)	23 (46)	27 (53)	11 (24)	25 (54)	22 (44)
他のデータが代替可能	77 (33)	16 (32)	17 (33)	10 (22)	19 (41)	19 (38)
利用目的がない	5 (2)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
使用の可能性が少ない	3 (1)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
その他	26 (11)	8 (16)	7 (14)	0 (0)	7 (15)	4 (8)
剤形	147 (64)	33 (66)	36 (71)	22 (48)	30 (65)	34 (68)
他のデータが代替可能	49 (21)	15 (30)	10 (20)	2 (4)	9 (20)	19 (38)
利用目的がない	43 (19)	8 (16)	12 (24)	10 (22)	9 (20)	5 (10)
使用の可能性が少ない	59 (26)	14 (28)	18 (35)	9 (20)	11 (24)	10 (20)
その他	5 (2)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	1 (2)	2 (4)
投与期間	20 (9)	2 (4)	2 (4)	7 (15)	6 (13)	4 (8)
他のデータが代替可能	3 (1)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
利用目的がない	2 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
使用の可能性が少ない	9 (4)	0 (0)	0 (0)	5 (11)	3 (7)	1 (2)
その他	3 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	1 (2)
用量	76 (33)	15 (30)	17 (33)	15 (33)	22 (48)	12 (24)
他のデータが代替可能	5 (2)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
利用目的がない	23 (10)	2 (4)	8 (16)	3 (7)	7 (15)	3 (6)
使用の可能性が少ない	40 (17)	10 (20)	8 (16)	10 (22)	9 (20)	8 (16)
その他	6 (3)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (9)	0 (0)
用法	126 (55)	30 (60)	32 (63)	22 (48)	29 (63)	20 (40)
他のデータが代替可能	14 (6)	3 (6)	4 (8)	1 (2)	4 (9)	4 (8)
利用目的がない	48 (21)	11 (22)	14 (27)	5 (11)	11 (24)	8 (16)
使用の可能性が少ない	64 (28)	17 (34)	16 (31)	16 (35)	12 (26)	8 (16)
その他	5 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
投与経路	98 (42)	20 (40)	27 (53)	21 (46)	16 (35)	21 (42)
他のデータが代替可能	26 (11)	6 (12)	8 (16)	6 (13)	2 (4)	7 (14)
利用目的がない	26 (11)	6 (12)	8 (16)	4 (9)	3 (7)	6 (12)
使用の可能性が少ない	43 (19)	12 (24)	9 (18)	10 (22)	8 (17)	7 (14)
その他	8 (3)	1 (2)	2 (4)	0 (0)	4 (9)	1 (2)
使用理由	38 (16)	6 (12)	8 (16)	11 (24)	8 (17)	6 (12)
他のデータが代替可能	10 (4)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	2 (4)	3 (6)
利用目的がない	7 (3)	1 (2)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0 (0)
使用の可能性が少ない	17 (7)	3 (6)	2 (4)	7 (15)	3 (7)	3 (6)
その他	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
その他	9 (4)	0 (0)	1 (2)	6 (13)	2 (4)	0 (0)
他のデータが代替可能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
利用目的がない	4 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	2 (4)	0 (0)
使用の可能性が少ない	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
その他	3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)

治験薬と同時に使用した場合でも、CRF データを収集しなくてよいと考えているもの及びその理由

1) 医療用医薬品

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
歯科用	57 (25)	19 (38)	15 (29)	9 (20)	6 (13)	13 (26)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	49 (21)	16 (32)	13 (25)	9 (20)	5 (11)	10 (20)
その他	7 (3)	1 (2)	3 (6)	0 (0)	2 (4)	2 (4)
予防接種	60 (26)	16 (32)	14 (27)	13 (28)	9 (20)	13 (26)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	56 (24)	16 (32)	14 (27)	13 (28)	8 (17)	10 (20)
その他	4 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	2 (4)	1 (2)
輸液	82 (35)	23 (46)	24 (47)	13 (28)	12 (26)	20 (40)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	80 (35)	22 (44)	25 (49)	13 (28)	11 (24)	19 (38)
その他	6 (3)	0 (0)	2 (4)	1 (2)	3 (7)	0 (0)
溶解希釈用 (注射用水、生理食塩水など)	173 (75)	43 (86)	40 (78)	27 (59)	31 (67)	43 (86)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	163 (71)	42 (84)	40 (78)	25 (54)	28 (61)	39 (78)
その他	7 (3)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	4 (9)	1 (2)
消毒薬	152 (66)	41 (82)	39 (76)	26 (57)	23 (50)	34 (68)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	138 (60)	40 (80)	36 (71)	24 (52)	20 (43)	29 (58)
その他	8 (3)	0 (0)	3 (6)	1 (2)	4 (9)	0 (0)
造影剤	75 (32)	23 (46)	17 (33)	12 (26)	12 (26)	17 (34)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	67 (29)	21 (42)	16 (31)	11 (24)	10 (22)	14 (28)
その他	9 (4)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	5 (11)	1 (2)
検査・処置の際に使用した表面麻酔 (キシロカインゼリーなど)	130 (56)	36 (72)	33 (65)	20 (43)	18 (39)	34 (68)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	115 (50)	34 (68)	31 (61)	18 (39)	16 (35)	27 (54)
その他	8 (3)	0 (0)	3 (6)	1 (2)	4 (9)	0 (0)
静脈内留置ルート内の血液凝固防止薬	105 (45)	33 (66)	34 (67)	8 (17)	9 (20)	28 (56)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	94 (41)	32 (64)	32 (63)	7 (15)	7 (15)	23 (46)
その他	9 (4)	0 (0)	3 (6)	1 (2)	4 (9)	1 (2)

2) 医療用医薬品以外

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR 作成
OTC	37 (16)	8 (16)	9 (18)	10 (22)	6 (13)	7 (14)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	25 (11)	5 (10)	7 (14)	6 (13)	3 (7)	5 (10)
その他	15 (6)	3 (6)	3 (6)	4 (9)	4 (9)	3 (6)
医薬部外品	174 (75)	39 (78)	42 (82)	28 (61)	37 (80)	38 (76)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	152 (66)	35 (70)	41 (80)	23 (50)	28 (61)	34 (68)
その他	22 (10)	5 (10)	2 (4)	4 (9)	9 (20)	4 (8)
特定保健用食品	193 (84)	45 (90)	44 (86)	31 (67)	41 (89)	43 (86)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	163 (71)	40 (80)	42 (82)	24 (52)	30 (65)	37 (74)
その他	28 (12)	6 (12)	2 (4)	7 (15)	10 (22)	4 (8)
サプリメント	190 (82)	45 (90)	44 (86)	31 (67)	38 (83)	42 (84)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	156 (68)	38 (76)	41 (80)	24 (52)	27 (59)	35 (70)
その他	35 (15)	8 (16)	3 (6)	7 (15)	11 (24)	8 (16)
健康食品	203 (88)	45 (90)	47 (92)	35 (76)	42 (91)	44 (88)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	171 (74)	40 (80)	44 (86)	28 (61)	32 (70)	36 (72)
その他	30 (13)	6 (12)	3 (6)	7 (15)	10 (22)	5 (10)
民間療法薬	168 (73)	40 (80)	44 (86)	23 (50)	32 (70)	39 (78)
有効性・安全性評価への影響がない、もしくは少ない	138 (60)	36 (72)	40 (78)	18 (39)	21 (46)	32 (64)
その他	28 (12)	4 (8)	4 (8)	6 (13)	11 (24)	4 (8)

17. 前治療薬を調査し、CRFに記載している範囲をお教え下さい。

	全体	内資	外資
全てを記載する	9 (18)	6 (16)	3 (25)
実施計画書で規定した一部のみ記載する	34 (68)	26 (68)	8 (67)
記載しない	6 (12)	5 (13)	1 (8)
未回答	1 (2)	1 (3)	0 (0)
治験実施計画書で規定した一部の内訳			
薬理作用で規定している	19 (38)	14 (37)	5 (42)
使用期間で規定している	27 (54)	21 (55)	6 (50)
使用目的で規定している	5 (10)	4 (11)	1 (8)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)

18. CRFで収集した『前治療薬』のデータは、どのように利用していますか？

	全体	内資	外資
合併症の妥当性確認	21 (42)	15 (39)	6 (50)
選択基準の確認	21 (42)	14 (37)	7 (58)
除外基準の確認	30 (60)	22 (58)	8 (67)
その他	17 (34)	12 (32)	5 (42)
わからない	0 (0)	0 (0)	0 (0)

19. 今後、『前治療薬』についてCRFにどのように記載すべきと考えますか？また、その理由をお教え下さい。

	全体	計画書立案	モニタリング	統計解析	DM	CSR作成
全て記載すべき	37 (16)	5 (10)	11 (22)	8 (17)	6 (13)	9 (18)
一部、必要なもののみ記載すべき	164 (71)	37 (74)	33 (65)	30 (65)	33 (72)	39 (78)
記載不要	21 (9)	7 (14)	6 (12)	5 (11)	3 (7)	1 (2)
その他	6 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	3 (7)	1 (2)
未回答	3 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
一部、必要なもののみ記載すべきと考える理由						
利用目的がない	27 (12)	8 (16)	4 (8)	2 (4)	5 (11)	8 (16)
利用の可能性が低い	90 (39)	19 (38)	25 (49)	14 (30)	19 (41)	18 (36)
その他	42 (18)	10 (20)	4 (8)	11 (24)	8 (17)	12 (24)
記載不要と考える理由						
利用目的がない	12 (5)	2 (4)	3 (6)	4 (9)	2 (4)	1 (2)
利用の可能性が低い	8 (3)	3 (6)	4 (8)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
その他	2 (1)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

20. 有害事象の『コメント』をCRFに記載しますか？
 記載している場合、『コメント』に記載する内容をお教え下さい。
 記載していない場合、どのように確認していますか？

CRFへの有害事象コメントの記載の有無	全体	内資	外資
記載している	47 (94)	37 (97)	10 (83)
記載していない	2 (4)	0 (0)	2 (17)
未回答	1 (2)	1 (3)	0 (0)
コメントに記載する内容 (CRFに記載している場合)			
因果関係判定の根拠を記載している	21 (42)	18 (47)	3 (25)
因果関係ありの根拠を記載している	6 (12)	5 (13)	1 (8)
因果関係なしの根拠を記載している	32 (64)	24 (63)	8 (67)
処置の内容を記載している	19 (38)	17 (45)	2 (17)
経過を記載している	23 (46)	19 (50)	4 (33)
症状を記載している	15 (30)	12 (32)	3 (25)
その他	12 (24)	7 (18)	5 (42)
因果関係判定の根拠の確認方法 (CRFに記載していない場合)			
確認していない	2 (4)	2 (5)	0 (0)
有害事象欄に因果関係判定の根拠のチェックボックスを設けている	5 (10)	5 (13)	0 (0)
モニタリング報告書に記載している	4 (8)	2 (5)	2 (17)
原資料に記載している	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SDV記録に記載している	1 (2)	0 (0)	1 (8)
治験責任医師・分担医師のサイン付の書類入手	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	1 (2)	0 (0)	1 (8)
処置の内容の確認方法 (CRFに記載していない場合)			
確認していない	1 (2)	0 (0)	1 (8)
処置の内容のチェックボックスを設けている	1 (2)	0 (0)	1 (8)
モニタリング報告書に記載している	19 (38)	15 (39)	4 (33)
原資料に記載している	3 (6)	2 (5)	1 (8)
SDV記録に記載している	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験責任医師・分担医師のサイン付の書類入手	3 (6)	1 (3)	2 (17)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)
経過の内容の確認方法 (CRFに記載していない場合)			
確認していない	1 (2)	1 (3)	0 (0)
経過の内容のチェックボックスを設けている	16 (32)	12 (32)	4 (33)
モニタリング報告書に記載している	9 (18)	6 (16)	3 (25)
原資料に記載している	2 (4)	1 (3)	1 (8)
SDV記録に記載している	2 (4)	0 (0)	2 (17)
治験責任医師・分担医師のサイン付の書類入手	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)
症状の内容の確認方法 (CRFに記載していない場合)			
確認していない	4 (8)	2 (5)	2 (17)
症状の内容のチェックボックスを設けている	9 (18)	8 (21)	1 (8)
モニタリング報告書に記載している	8 (16)	7 (18)	1 (8)
原資料に記載している	3 (6)	2 (5)	1 (8)
SDV記録に記載している	4 (8)	3 (8)	1 (8)
治験責任医師・分担医師のサイン付の書類入手	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	5 (10)	3 (8)	2 (17)

以上

サンプリング SDV に関するアンケート結果

(1) アンケート結果回収状況 : 68 社 (臨床評価部会参加 72 社中)

(2) アンケート回答 :

1. 現在、「サンプリング SDV」を実施していますか？

実施している	3
現在は実施していないが、今後実施することが決定している	4
実施の検討をしている	17
実施の予定はない	44

2. 1で「実施している」とお答え頂いた方にご質問します。
全ての試験で実施していますか？

全ての試験で実施 (ある時期から全ての試験で実施となった場合を含む)	0
一部の試験を選択して実施	3

3. 1で「現在は実施していないが、今後実施することが決定している」とお答え頂いた方にご質問します。
全ての試験で実施を予定していますか？

全ての試験で実施予定	2
一部の試験を選択して実施予定	2

4. 1で「実施の検討をしている」とお答え頂いた方にご質問します。
全ての試験で実施を検討していますか？

全ての試験で実施を検討	6
一部の試験を選択して実施を検討	11

5. 1で「実施している」又は「実施することが決定している」又は「実施の検討をしている」とお答え頂いた方にご質問します。
実施に際して、期待する効果は何ですか？ (複数回答可)

モニター1名あたりの担当医療機関数の増加	18
全体的なコスト削減	13
スケジュールの短縮	10
その他	3

6. 5で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入下さい。
・時間的余裕を持つことによる全体の品質の維持もしくは向上
・組織全体の品質保証の考え方 (Mindset) の変革、プロセス管理の浸透
・過剰な QC の廃止 - モニターの負担軽減
・CRO への依頼が多いため、実施予定はない

7. 1で「実施している」又は「実施することが決定している」とお答え頂いた方に、方法についてご質問します。

SDV 対象のデータはどのような単位で抽出しますか？ (複数回答可)

症例単位 (1例/〇例中) で SDV 対象症例を抽出する	4
データブロック単位 (Visit の単位など) で SDV 対象データブロックを抽出する	3
データ単位 (1項目/〇項目中) で SDV 対象データを抽出する	2
まだ決まっていない	0
その他	0

8. 7で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入下さい。
・なし

9. 1で「実施している」又は「実施することが決定している」とお答え頂いた方に、方法についてご質問します。

SDV対象のデータはどのように抽出しますか？（複数回答可）

ランダムに抽出する	4
事前にSDV対象となるデータが定められている	4
まだ決まっていない	0
その他	0

10. 9で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。
・なし

11. 9で「事前にSDV対象となるデータが定められている」とお答え頂いた方にご質問します。
SDV対象となるデータはどのように定めますか？（複数回答可）

項目を指定する（重要と判断した項目など）	3
予め抽出規則が定められている（1,3,5・・・項目目、Visit目、例目など）	2
その他	0

12. 11で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。
・なし

13. 1で「実施している」又は「実施することが決定している」とお答え頂いた方に、方法についてご質問します。

SDV対象データは、事前に告知していますか？

医療機関とモニターに対して事前に告知する	2
モニターに対してのみ事前に告知する	3
告知しない	2
まだ決まっていない	0
その他	0

14. 13で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。
・なし

15. 1で「実施している」又は「実施することが決定している」とお答え頂いた方に、方法についてご質問します。

品質確保のために、何らかの方策を用いていますか？（複数回答可）

治験初期では100%SDVをする（問題がない場合、『サンプリングSDV』へ移行）	5
常にエラー率を確認している（問題がある場合、100%SDVへ戻る）	3
特定項目（重要と判断した項目）は100%SDVとする	6
まだ決まっていない	0
その他	2

16. 15で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。

- ・エラー発生原因の究明、是正措置の実施、是正措置が機能していることの追跡確認
- ・医療機関における1回目のSDVは100%実施する。

17. 1で「実施している」又は「実施することが決定している」とお答え頂いた方に、方法についてご質問します。

実施のために、特に医療機関に求めるものはありますか？（複数回答可）

CRFの記載方法の熟知（説明会の充実など）	6
CRFの記載の医療機関内の品質管理（ダブルチェックなど）	4
特になし	0
まだ決まっていない	1
その他	0

18. 17で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。

・原資料の整備

19. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。

SDVのためのモニターの医療機関訪問回数は？（複数回答可）

定量的な結果として、少なくなった	0
定量的な結果として、変わらない	1
定量的な結果として、多くなった	0
定量的な結果はないが、印象として少なくなった	1
定量的な結果はないが、印象として変わらない	1
定量的な結果はないが、印象として多くなった	0
不明	0

20. 19で「変わらない」又は「多くなった」とお答え頂いた方は、その理由をご記入ください。

・SDVのボリュームは減少するが、SDV頻度には影響しない。

21. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。

1例当たりのSDVに要する時間は？

定量的な結果として、短くなった	1
定量的な結果として、変わらない	0
定量的な結果として、長くなった	0
定量的な結果はないが、印象として短くなった	1
定量的な結果はないが、印象として変わらない	0
定量的な結果はないが、印象として長くなった	0
不明	1

22. 21で「変わらない」又は「長くなった」とお答え頂いた方は、その理由をご記入ください。

・なし

23. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。
モニター1名当たりの担当医療機関数は？

定量的な結果として、多くなった	0
定量的な結果として、変わらない	2
定量的な結果として、少なくなった	0
定量的な結果はないが、印象として多くなった	1
定量的な結果はないが、印象として変わらない	0
定量的な結果はないが、印象として少なくなった	0
不明	0

24. 23で「変わらない」又は「少なくなった」とお答え頂いた方は、その理由をご記入ください。
・著しい業務量の減少にはならないため。

25. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。
試験全体のコスト削減につながりましたか？

定量的な結果として、削減された	0
定量的な結果として、変わらない	2
定量的な結果として、増大した	0
定量的な結果はないが、印象として削減された	0
定量的な結果はないが、印象として変わらない	0
定量的な結果はないが、印象として増大した	0
不明	1

26. 25で「変わらない」又は「増大した」とお答え頂いた方は、その理由をご記入ください。
・CRA数、訪問頻度等変わらないため。

27. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。
スケジュールの短縮につながりましたか？

定量的な結果として、短縮した	0
定量的な結果として、変わらない	1
定量的な結果として、延長した	0
定量的な結果はないが、印象として短縮した	0
定量的な結果はないが、印象として変わらない	1
定量的な結果はないが、印象として延長した	0
不明	1

28. 27で「短縮した」とお答え頂いた方にご質問します。
どの部分が短縮されましたか？

・なし

29. 27で「短縮した」とお答え頂いた方にご質問します。
どのくらい短縮されましたか？

・なし

30. 27で「変わらない」又は「延長した」とお答え頂いた方は、その理由をご記入ください。
・CRAの生産性向上には影響しなかったため。
・SDVをする時間が短縮されただけで期間としては短縮されなかった

31. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。
医療機関の反応はいかがでしたか？全般的なものとしてお答えください。

良かった	0
変わらない	3
悪かった	0

32. 31のご回答の理由をご記入ください。
- ・一部理解に苦慮した施設があったが、施設の業務量には影響しないため概ね変わらない。
 - ・大きな反発を持った施設がないため

33. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。
モニターの印象はいかがでしたか？全般的なものとしてお答えください。

良かった	1
変わらない	2
悪かった	0

34. 33のご回答の理由をご記入ください。
- ・1 医療機関あたりの症例数が少なかったため。
 - ・当初は不安が大きかったが、慣れれば楽であるため
 - ・症例数が多い施設ではモーターの負担が軽減できた。

35. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。
実施したことによって、実施前にはなかった新たな問題が発生したことはありますか？（複数回答可）

特に問題なし	3
問題あり（GCP 調査にて指摘を受けた）	0
問題あり（社内監査部門からの指摘を受けた）	0
問題あり（その他）	0

36. 35で「問題あり」とお答え頂いた方にご質問します。
記載可能な範囲で内容の詳細をお教えてください。
- ・なし

37. 1で「実施している」とお答え頂いた方に、結果についてご質問します。
総合的に判断して有用であったと思いますか？

はい（有用）	2
いいえ（有用ではない）	1

38. 37のご回答の理由をご記入ください。
- ・今後の課題が明確になった。
 - ・まだ結果を評価していないが、期待をこめて
 - ・1 試験で実施したが品質は十分であるか社内での検討の余地あり。

39. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

実施するか否かにおいて、国際共同試験であるか否かは影響しますか？

影響する（国際共同試験である場合に実施する）	2
影響する（その他）	1
影響しない	10

40. 39で「影響する（その他）」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。
 ・グローバル SOP に準拠する必要から

41. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

『サンプリング SDV』を実施するか否かにおいて、試験の Phase は影響しますか？（複数回答可）

影響する（Phase1 で実施）	0
影響する（Phase2 で実施）	2
影響する（Phase3 で実施）	6
影響しない	8

42. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

実施するか否かにおいて、症例数は影響しますか？（複数回答可）

影響する（1 医療機関当たりの症例数が多い場合に実施）	7
影響する（試験全体の症例数が多い場合に実施）	7
影響する（その他）	0
影響しない	3

43. 42で「影響する（その他）」とお答え頂いた方はその内容をご記入ください。
 ・なし

44. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

実施するか否かにおいて、実施医療機関数は影響しますか？

影響する（医療機関数が多い場合に実施）	5
影響する（その他）	0
影響しない	8

45. 44で「影響する（その他）」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。
 ・なし

46. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

投与期間や治験実施期間は影響しますか？（複数回答可）

影響する（投与期間が長い場合に実施）	2
影響する（投与期間が長い場合に実施）	2
影響する（その他）	0
影響しない	10

47. 46で「影響する（その他）」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。
 ・なし

48. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

実施するか否かにおいて、プロトコールの内容は影響しますか？（複数回答可）

影響する（評価項目が明確な場合に実施）	6
影響する（有害事象発現頻度が少ないと考えられる場合に実施）	3
影響する（その他）	2
影響しない	6

49. 48で「影響する（その他）」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。

- ・治験デザインの複雑さの度合い
- ・目標症例数の大小

50. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

実施するか否かにおいて、CRFの種類は影響しますか？（複数回答可）

影響する（EDCの場合に実施）	2
影響する（その他）	0
影響しない	11

51. 50で「影響する（その他）」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。

- ・なし

52. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

実施するか否かにおいて、疾患・領域は影響しますか？

影響する	3
影響しない	10

53. 52で「影響する」とお答え頂いた方にご質問します。

疾患・領域を可能な範囲でご記入ください。

- ・高血圧症
- ・ガイドライン等で評価法が定まっている疾患、治療域は実施しやすいように思います

54. 53のご回答の理由をご記入ください。

- ・治験への習熟度が高い、併用薬・治療が少ない、デザインがシンプル
- ・客観的、画一的な評価方法が定まっている

55. 2.3.4で「一部の試験を選択して実施、実施予定、実施を検討」とお答え頂いた方にご質問します。

実施するか否かにおいて、その他に影響を及ぼすとお考えのものがあればご記入ください。

- ・モニタリング業務をCROに委託するかどうか
- ・他社の動向

56. 1で「実施の予定はない」とお答え頂いた方にご質問します。

実施に際して、障害となるものは何ですか？（複数回答可）

品質管理における不安	39
メリットがない	1
その他	5

57. 56で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。

- ・社内体制が未整備
- ・サンプリング SDV を実施している企業情報を入手できないこと
- ・SDV を業務委託している（全数で）
- ・治験の数が少ないことに加え、治験毎にCRFの内容が異なるため。
- ・CRO への依頼が多いため品質管理上、問題があると考え

58. 56で「品質管理における不安」とお答え頂いた方にご質問します。
品質管理への不安の要因は？（複数回答可）

臨床試験の原資料の整備状況の問題	26
モニターのスキルの問題	14
実地調査において当局から指摘される不安	32
『サンプリング SDV』に対する当局の方向性が明確ではない	26
その他	4

59. 58で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。

- ・サンプリング SDV で全データの原資料との一致を保証できるのか疑問
- ・医療機関のスタッフがきちんと AE を記載できるか不安
- ・『サンプリング SDV』に対して QA はどのように考えているのか明確ではない
- ・サンプリングの基準が社内にはない

60. 56で「メリットがない」とお答え頂いた方にご質問します。
メリットがないとお考えの理由は？（複数回答可）

試験の規模などによりメリットがない	0
『サンプリング SDV』では効率化（生産性、コスト、スピードなど）を図れない	1
その他	0

61. 60で「その他」とお答え頂いた方は、その内容をご記入ください。
・なし

以上