

直接閲覧時のモニターの視点

モニターは何を確認しているのか？



日 本 製 薬 工 業 協 会

医薬品評価委員会 臨床評価部会

2009年4月

1 はじめに

日本では欧米諸国に比べて医薬品が上市されるまでの期間が長く、欧米で承認されている医薬品が日本で承認されるまでに時間差が生じる状況、いわゆるドラッグ・ラグは、今や深刻な問題として注目されています。

このような状況を受けて、日本製薬工業協会では、治験の効率化に関する様々な方策に取り組んでいます。この一環として、2007年度には、直接閲覧（SDVを含む）の効率化を検討するためにタスクフォースを設置しました。直接閲覧は治験に関する作業の中で多くの時間を要する作業¹であり、直接閲覧の効率化を進めることは治験の効率化に大きく寄与するものと考えています。

タスクフォースでは、現行のSDVの改善及びサンプリングSDVの導入について検討しました。現行のSDVにおいて、モニターによる直接閲覧の時間が長いことの原因として、必要でない内容まで閲覧する、何度も同じ内容を閲覧するなどが問題点の一つとして考えられました。これらの問題は“モニターが直接閲覧で確認すること”の理解不足が引き金になっていると考えられました。

また、実施医療機関の方から、「モニターは直接閲覧でいったい何をそんなに長い時間をかけて確認しているのか？」といった疑問を投げかけられることが少なくありませんが、これまで実施医療機関の方に向けて“モニターが直接閲覧時に確認していること”を正確に伝える機会はほとんどありませんでした。“モニターが直接閲覧で確認すること”を実施医療機関の方に知ってもらうことは、モニターが直接閲覧を行う前の段階で、実施医療機関の方が自ら問題点を発見・対応することを容易にし、直接閲覧の効率化につながるものと考えています。

このような背景から、本資料では、モニターと実施医療機関の双方に向けて、“モニターが直接閲覧で確認すること（モニターの視点）”をまとめ、また、モニターが直接閲覧する際に実施医療機関にお願いしたいことをチェックリストとして用意しました。

¹ 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

2 用語の定義

本資料中では，説明を容易にするため以下のように用語を定義しています。

- 原資料

被験者に係るカルテ，看護記録，治験薬の投与記録，検査伝票等の医療機関に保管されている全ての医療記録

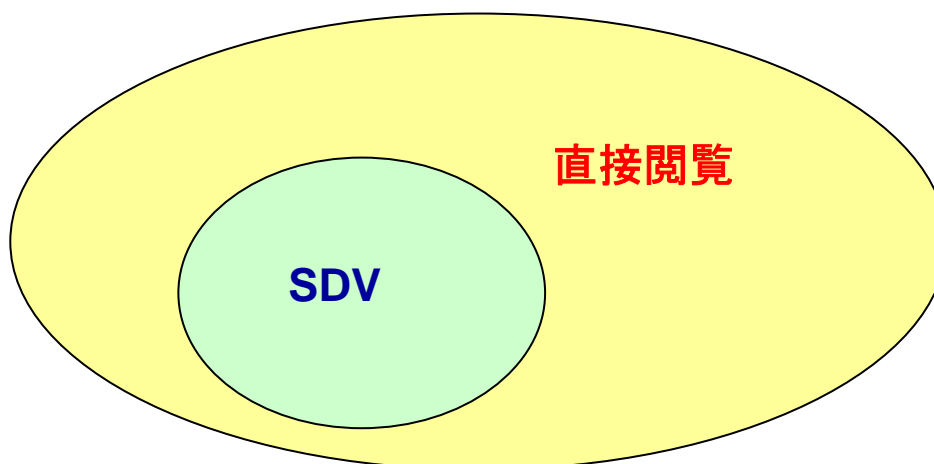
- 直接閲覧

モニターが原資料の内容を実際に目視で確認する作業

※直接閲覧の対象には、「治験に係る文書」等（かつての「必須文書」）も含まれますが，本資料では，「治験に係る文書」等の直接閲覧に関する内容は含めていません。

- SDV（Source Data Verification）

モニターが直接閲覧によって，症例報告書（CRF）のデータと原資料に記載された内容を相互に照合する作業（SDVは直接閲覧に含まれます）



3 直接閲覧

モニターによる直接閲覧の目的は、「臨床試験の信頼性の確保」にあります。

直接閲覧では、GCP 及び治験実施計画書に従って治験が適切に実施されていることや、治験依頼者に提出された CRF のデータがカルテ等の原資料と整合していること（疑問点のある場合は説明できること）を確認することが必要となります。

3.1 原資料の特定

モニターは、直接閲覧の実施に先立って、何が原資料であることを特定します。

(依頼者により必要とする原資料の範囲が異なる場合がありますので、直接閲覧の準備の際には事前に担当モニターに確認してください)



モニターの視点

- ☑ 現在のカルテは存在するか？
- ☑ 過去のカルテは存在するか？
- ☑ 他科のカルテは存在するか？
- ☑ 外来と入院でカルテは別であるか？
- ☑ 看護日誌などカルテ以外に原資料は存在するか？



3.2 治験の遵守状況の確認（治験実施中）

モニターは、直接閲覧によって、治験が適切に実施されているかどうかを確認します。モニターが問題点を発見した場合は、速やかに実施医療機関の方（治験責任（分担）医師及びCRC等）にその問題点を伝えることで、改善の対応を行います。



モニターの視点

- ☑ 同意は適切に取得されているか？
例 ・ 同意書は保管されているか？
 ・ 同意の時期は適切か？
- ☑ 被験者の適格性に問題はないか？
例 ・ 選択基準に合致しているか？
 ・ 除外基準に抵触する疾患の合併や既往はないか？
- ☑ 治験実施計画書に従って実施されているか？
例 ・ 検査項目の漏れ，許容範囲を超えた検査日のズレはないか？
- ☑ 被験者の服薬状況は適切か？
例 ・ 実施計画書に規定された方法にて服薬されているか？
- ☑ 併用薬（療法）の使用（実施）状況に問題はないか？
例 ・ 併用禁止薬（療法）を使用（実施）していないか？
 ・ 併用薬（療法）を追加または変更していないか？
 （追加・変更した場合は，その理由は何か？）



モニターの視点

- ☑ 有害事象の収集に漏れはないか？

例 ・全ての自覚症状・他覚所見・各種検査（治験実施計画書で規定されている以外の検査を含む）の異常について、医学的判断に基づいて有害事象か否か検討されているか？

・併用薬（療法）が追加あるいは変更された場合、その理由は有害事象の発現によるものか？

・被験者の安全性に問題はないか？

- ☑ 原資料内の記載に矛盾はないか？

例 ・カルテシールに他の原資料と重複した記載がある場合、その内容に矛盾はないか？

・有害事象に対する治療が行われている場合、有害事象の発現期間と治療期間との間に矛盾はないか？



3.3 モニターが時間を費やしていること

①原資料内の矛盾確認

モニターは、原資料と CRF の照合だけでなく、原資料内の矛盾も確認しています。原資料の複数個所に同じような情報が記載されている場合には、その全てを確認し、最終的に得られた情報に矛盾がないか確認しています。この“原資料内の矛盾確認”は、経験年数が長いモニターでも多くの時間を要する作業となっています。

カルテシールは、原資料内容を治験の実施内容に沿った形で判りやすくする上で有用なツールですが、原資料の他の部分と異なる内容が記載されている場合（例えば、合併症や既往歴が限定されている、複数の検査結果から1つが選択されている等）には、その理由（医学的判断、転記ミス、記載漏れ等）を確認し、適切な記録を残すことが必要となります。

②被験者の適格性の確認、有害事象の漏れの確認

“被験者の適格性の確認”や“有害事象の漏れの確認”は、見落とすと治験の信頼性や治験の結果等、治験全体に及ぼす影響が大きいことからモニターが特に注目している項目です。これらの項目については確認すべき内容・範囲が多彩であるうえ重要な項目であることから、モニターは慎重に確認することを要求されており、確認のために十分な時間を必要としています。

③不明瞭な記載の判読

原資料内に不明瞭（あるいは判別不能）な記載（例えば医療機関独自の略語や略号、外国語、読み取り難い字等）がある場合には、何を意味しているのかを判読するために時間を要しています。

④原資料内の未完部分の確認

原資料内の記載が不十分（例えば、付箋が残っているなど）な場合は、モニターは再度、原資料の同じ箇所について記載が完了したか確認します。不十分な記載が多い場合や、原資料内の記載が完成するまでに時間がかかる場合は、モニターは原資料の同じ箇所を繰り返し確認することになります。

4 SDV

SDV では、治験依頼者に提出された CRF のデータとカルテ等の原資料との整合性を確認します。SDV の目的は、「臨床試験データの信頼性の確保」にあります。

4.1 照合元の特定

モニターは、SDV を実施するにあたって、CRF の元となるデータを特定します。



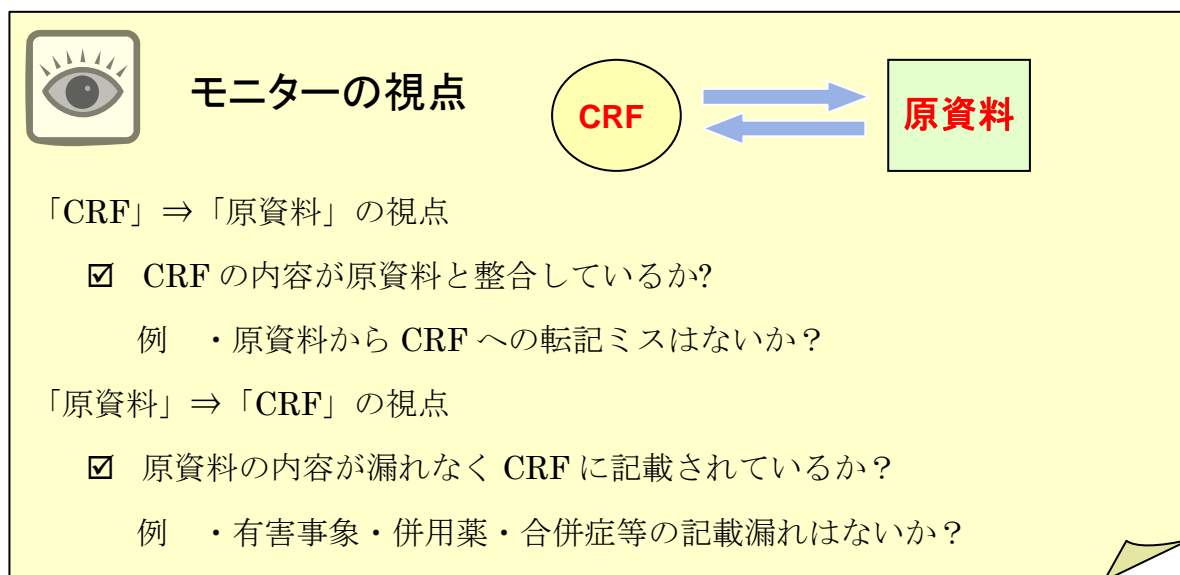
モニターの視点

- ☑ CRF の元となるデータは原資料のどこに記載されているのか？
- ☑ 原資料の中に CRF データの元となり得るデータが複数存在する場合には、どのデータを採用するのか？（取り扱い方法の確認）



4.2 CRF と原資料の整合性の確認

モニターは CRF 回収時（または回収後）に，SDV によって「CRF と原資料に矛盾がないこと（整合性）」を確認します。CRF と原資料の整合性は，現状では2つの視点から確認しています。



① 「CRF ⇒ 原資料」の視点

CRF データに対応するデータが原資料に記載されていることを直接閲覧で照合し，正確であることを確認します。CRF と原資料との間で不整合が見つかった場合には，正しいデータを特定します。

② 「原資料 ⇒ CRF」の視点

原資料を一通り閲覧することで CRF に記載すべき内容に漏れがないか，CRF に記載されたデータは正しいか（原資料内の不整合）を確認します。記載漏れが見つかった場合は，CRF への記載を依頼します。また，原資料内の不整合が見つかった場合は，どれが正しいデータであるか特定します。

「原資料 ⇒ CRF」の視点での確認には，「CRF ⇒ 原資料」の視点での確認に比べて多くの時間を費やしています。

4.3 その他，SDV でモニターが注目していること

モニターは，治験実施計画書通りに CRF のデータが記載されているか，CRF の内容に矛盾はないか等についても確認しています。



モニターの視点

- ☑ 合併症・既往歴は，治験実施計画書の規定（調査期間，疾患領域等）に従って，CRF に転記されているか？
- ☑ 併用薬（療法）の使用理由は原資料の記載内容から判断して適切であるか？
- ☑ CRF に記載された有害事象の発現・消失時期と，原資料の記載内容との間に矛盾はないか？



5 実施医療機関の方へのお願い

5.1 直接閲覧前のチェックリスト

モニターが直接閲覧を行う前に、確認をお願いします。



直接閲覧の準備に関するチェックリスト

- 直接閲覧に必要な原資料（SDV の場合は、CRF の記載内容に関する全ての原資料）が準備されていますか？

※原資料は治験データの根拠となる資料です。直接閲覧の漏れにより、治験データの信頼性が損なわれる可能性があります。

- 電子カルテの場合、必要な情報にアクセスするための操作方法をモニターに説明するための手順は確立されていますか？

※アクセス権等の設定により、直接閲覧の実施方法が異なることがあります。また、モニターには、可能な範囲で事前に操作方法・手順書等を提示してください。



原資料の整備に関するチェックリスト

- CRF に収集するデータが原資料に記載されていますか？
- 治験責任（分担）医師の判断理由は明確になっていますか？
- 原資料の内容に判読不能や不明な点はありませんか？

※原資料に未記載や下書きの状態、判読不能な部分があると、直接閲覧の妨げになります。

- 原資料の中に CRF データの元となり得るデータが複数存在する場合、記載すべきデータはどれですか？また、その理由を確認されていますか？



臨床検査に関するチェックリスト

- 施設基準値に変更はありませんか？
- 検査伝票が適切に保管されていますか？
- 治験責任（分担）医師によって検査結果は評価されていますか？
- 追跡検査（再検査）が適切に実施されていますか？
（有害事象と判断された検査項目の追跡や、検査結果に信頼性がないと判断された場合等）

※一定のルールで検査伝票の保管や検査結果の評価がなされていると直接閲覧時に円滑に確認ができます（事前にルールを確認します）。



合併症・既往歴に関するチェックリスト

- 原資料（傷病名欄等）に記載されている全ての疾患について、既往歴、合併症、保険病名のいずれであるか明確になっていますか？



有害事象または異常所見に関するチェックリスト

- 実施計画書で有害事象として取り上げることが規定された、自覚症状・他覚所見・各種検査（治験実施計画書で規定されている以外の検査を含む）の異常のうち、有害事象とされていないものは、その理由（医学的判断）が明確になっていますか？



前治療・併用薬(療法)に関するチェックリスト

- Do 処方の場合，元となる処方記録の記載箇所が特定されていますか？
- 約束処方の場合，薬剤が明確になっていますか？
- 併用薬（療法）の使用（実施）理由と，合併症や有害事象に矛盾はありませんか？
- 併用薬について必要な情報（用法・用量・使用期間・使用目的等）が確認されていますか？

※他科・他院の処方薬の情報も入手してください。

※頓服薬は，服薬の有無や使用状況（服薬日）に注意してください。



CRF の記載に関するチェックリスト

- 当該患者の観察終了後（Visit 型の場合は観察ポイント終了後），速やかに CRF を作成していますか？
- CRF 記載手順書に基づき記載していますか？
- CRF 作成時に下書きをされた場合，下書きを消していますか？

※CRF 記載の際の不明な点は，担当モニターに確認してください。

6 おわりに

近年、実施医療機関での CRC の導入も進み、検査・観察項目の抜けや原資料への記載漏れは大幅に改善されています。また、CRF への記載ミス等についても、ほとんど問題がないものになっていると考えます。

その状況の中で、更なる一歩として、モニター（治験依頼者）の視点（「どのようなことを気にしているのか」、「どんなことについて疑問を感じて問い合わせを行うのか」）という点も考慮に入れた対応（原資料等の作成・整備）により、直接閲覧の効率化が図れるものと考えています。

今まで、治験依頼者の視点について実施医療機関に伝えることは、モニター個人の力量に頼る部分も多かったものと思われます。そこで、今回、“モニターが直接閲覧で確認すること（モニターの視点）”をまとめました。本資料を参考に、治験依頼者と実施医療機関が協議し、事前により良い対応を協議・決定できれば幸いです。

なお、モニターの作成するモニタリング報告書や SDV の記録（問い合わせ結果）なしに原資料と CRF 記載の間で疑義が生じないことは、“サンプリング SDV”等より効率的な SDV 方法の導入を円滑とするものと考えます。治験依頼者と実施医療機関が協力し、治験の効率化、更にはドラッグ・ラグの解消に繋げていかなければならず、本資料が、その一助となれば幸いです。

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。