

[部会資料]

治験の効率的実施に向けた品質管理プロセスに関する提言
〔医療機関における治験データの記録から症例報告書作成まで〕

2012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

[タスクフォース 1]

はじめに

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会では、治験環境の整備にかかわる効率化を検討しており、これまでに臨床評価部会および統計・DM部会は、治験依頼者における治験データの品質管理の検討を重ねてきた。また、治験全体の効率的な実施を考える上で、データの受け取り側である治験依頼者の効率化に加え、データの受け渡し側に位置する医療機関でのデータ品質管理が重要であると考え、2010年度には医療機関における治験データの品質管理にも言及した。

資料、2010年度臨床評価部会、医療機関におけるデータ品質管理に関する検討「治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理 - 治験依頼者の視点から -」¹⁾によると、医療機関における治験データの品質管理の実態調査を目的に実施したアンケート調査（回答：149医療機関）では、原資料への記録漏れがあると回答した医療機関、原資料内に矛盾があると回答した医療機関、およびCRFと原資料に不整合があると回答した医療機関は、いずれも約7割と多く、また、治験データの記録・管理やCRF作成・確認の手順を文書で取り決めている医療機関は2割以下であるという実態が示唆された。一方、治験依頼者が過去の経験により治験データの品質管理を積極的に実施していると思われた医療機関へのインタビュー調査（対象医療機関：6施設）では、原資料の残し方やCRF作成プロセスの標準化に関する取り組みが確認された。

このような調査結果に加え、急速な国際共同治験の増加や海外規制当局による査察の増加に伴いGlobal標準が原資料に求められている現状^{2),3)}と、国内においても原資料に求められる信頼性の確保についてALCOA原則に留意することが必要と言われていること⁴⁾を鑑み、2011年度の臨床評価部会タスクフォース1（以下、TF1）の活動では、医療機関における原資料への記録からCRF作成までの品質管理プロセスの確立に向けたツール・資料を作成した。また、医師主導治験をはじめ臨床研究の増加により、医療機関内でのデータ品質管理の重要性が増している⁵⁾。

本ツール・資料は、医療機関の規模やスタッフ数などの個々の現状に応じて活用方法を工夫することで、効率的に一定品質のCRFを作成できるような治験データの品質管理プロセスの確立に活用されれば幸いである。

目次

1.	内容と狙い.....	1
2.	原資料に求められること.....	3
2.1.	原資料とは.....	3
2.2.	原資料に求められる基本要素（ALCOA-CCEA）.....	3
2.2.1.	ALCOA.....	3
2.2.2.	ALCOA-CCEA.....	4
2.3.	診療記録に求められること.....	4
2.4.	原資料の具体的な記載方法.....	5
2.5.	まとめ.....	6
2.6.	参考資料.....	7
3.	治験データの記録に関する手順.....	9
3.1.	目的.....	9
3.2.	手順の概略.....	9
3.3.	手順及び留意事項.....	11
3.3.1.	治験開始前.....	11
3.3.2.	試験実施中.....	12
3.3.3.	試験終了後.....	13
3.4.	点検・評価.....	14
3.5.	まとめ.....	14
4.	症例報告書作成に関する院内マニュアルの提言.....	15
4.1.	目的.....	15
4.2.	提言の概略.....	15
4.2.1.	院内マニュアルの主な内容及び CRF 作成プロセスの概略.....	15
4.2.2.	院内マニュアルのメリットとデメリット.....	16
4.2.3.	院内マニュアル（案）の使い方.....	17
4.3.	役割分担の明確化.....	17
4.3.1.	役割と責任.....	17
4.3.2.	症例報告書入力者の設定.....	17
4.3.3.	症例報告書確認者の設定.....	18
4.4.	CRF 入力・確認の期限設定.....	19
4.5.	チェックシートを用いた CRF の入力・確認.....	19
4.5.1.	CRF 入力に関する事前準備.....	19
4.5.2.	症例報告書確認用チェックシートの作成・運用.....	19
4.5.3.	CRF の入力.....	21
4.5.4.	CRF の院内確認.....	22
4.6.	情報の共有.....	22
4.7.	手順の簡略化.....	22
4.8.	まとめ.....	22
5.	最後に.....	23

本文中で使用する略号一覧

AE	Adverse Event	有害事象
CRC	Clinical Research Coordinator	治験コーディネーター
CRF	Case Report Form	症例報告書
DM	Data Management	データマネジメント
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-GCP	ICH E6 ガイドライン
GCP	Good Clinical Practice	—
SDV	Source Data Verification	原資料と CRF の照合
省令 GCP	—	厚生省令第 28 号

1. 内容と狙い

2011年度のTF1の活動で提案するツール・資料は3部構成（「原資料に求められること」、「治験データの記録に関する手順・治験データの記録に関する手順」、「症例報告書作成に関する院内マニュアルの提言」）からなり、一度に全てのツール・資料を導入する必要はなく、各医療機関の規模、スタッフ数や経験などの実情に合わせて単独でも活用を開始できるように作成されている。

なお、これらのツール・資料は製薬協のホームページより自由にダウンロードして使用できるようになっている

掲載先：http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/allotment/chiken_process.html

1. 「原資料に求められること」では、先ず原資料の定義を明らかにした上で、原資料に求められる基本要素について具体的な事例や留意点を交えて紹介する。原資料に求められる基本要素を理解し、治験データの原資料への記録プロセスを見直すことは、原資料の記載漏れや矛盾の発生を抑え、原資料の確認などに要する時間の削減効果が期待できる。
2. 「治験データの記録に関する手順・留意事項」では、原資料に係るプロセスについて時期別に手順及び留意事項を記載した。
試験開始前：治験データ項目の記録に関するプロセスを確認または作成し、可視化する。
試験実施中：事前に作成したプロセスに従って情報収集を行い、その場で原資料に記録する。
試験終了後：事前に作成したプロセスに従い、原資料が適切に保管されていることを確認する。
実施医療機関及び治験依頼者が協力して、治験データの収集、記録、原資料の保管方法を事前に取り決め、原資料に係るプロセスを明確にすることで、治験業務の効率化につながる事が期待できる。
3. 「症例報告書作成に関する院内マニュアルの提言」では、効率的かつ正確なCRF作成のためにCRF作成に関する院内マニュアルの活用を提言した。主な内容は、役割分担の明確化、CRFの入力・確認の期限設定、チェックシートを用いたCRFの入力・確認、ノウハウの共有を行うことである。さらにその運用後の手順の見直しや簡略化についてもあわせて提言した。提言内容を医療機関で確立することは、治験期間中の確認作業や無駄な業務を削減することができ、臨床試験の効率化につながる事が期待できる。

また、TF1で提案する医療機関での原資料の特定からCRF作成までのプロセスの全体像を図1.1に示した。

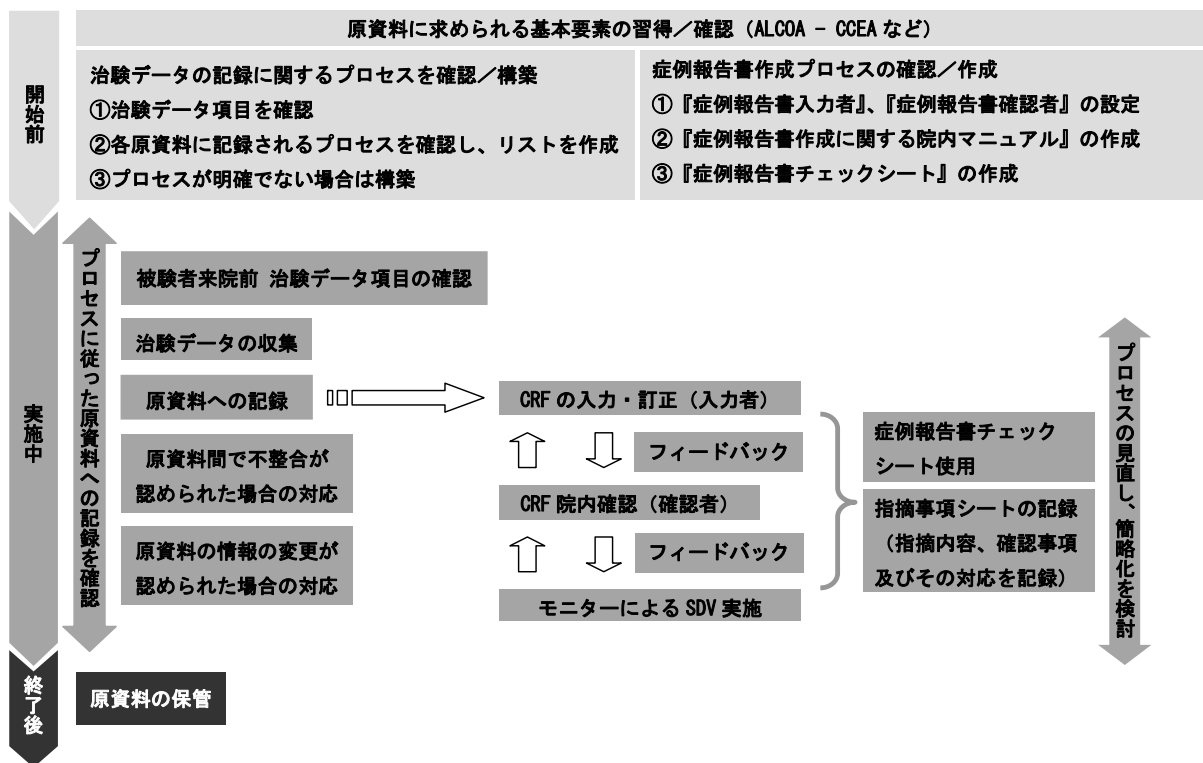


図 1.1 医療機関における治験データの記録から GRF 作成までのプロセスの提案

2. 原資料に求められること

治験では、医師などの医療従事者が作成する診療に関する諸記録（診療録、看護記録、処方せんなど）は、治験依頼者や規制当局が治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するために閲覧するものであり、「原資料」と呼ばれている。

この「原資料」は、GCPで「治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取扱い、及び保存すること」（省令GCP第1条課長通知2(10)）が求められている。

しかしながら、先にあげた医療機関へのアンケート調査¹⁾の結果、「原資料への記録漏れや原資料内の矛盾」が調査施設の過半数に認められたことを報告している。

また、先般治験等適正化作業班によって取りまとめられた「治験等の効率化に関する報告書」⁶⁾では、「原資料」に関する課題として「治験依頼者側の努力だけでなく、治験データを収集・記録し閲覧に供する実施医療機関側の体制整備と協力が必要不可欠と考える」と言及している。さらに、医療機関に対して『データの発生源である自らが正確かつ完全なデータを収集し、データの品質を管理する体制を整備する。その方策のひとつとして、「ALCOA*」に基づいたデータ収集手順を考慮する』と提言している。

*FDAのGuidance for Industry “Computerized Systems Used in Clinical Investigations”⁷⁾の中で、データの品質を保証するために重視されている5つの基本要素（Accurate, Legible, Contemporaneous, Original, Atttributable）のこと。

データを収集する体制を見直し「原資料への記録漏れや原資料内の矛盾」が発生しないような原資料への記録プロセスを構築することが、治験の効率化に寄与すると考える。原資料への記録プロセスを検討する際に参考にするために、原資料に求められる要件をまとめた。

2.1. 原資料とは

原資料とは、被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指し、GCPでは『「原資料」とは、被験者に対する治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与及び診療により得られたデータその他の記録をいう』（省令GCP第2条10）と定義されている。

原資料は、一般診療の一環として作成される「診療記録**」と、治験特有の「記録」に大別される。治験特有の「記録」には、治験実施計画書が求める『治験カルテ、ワークシート、治験薬処方記録、CRCメモ、患者日誌など』が該当する。

**「診療記録」とは、診療録、処方せん、手術記録、看護記録、検査所見記録、エックス線写真、紹介状、退院した患者に係る入院期間中の診療経過の要約その他の診療の過程で患者の身体状況、病状、治療等について作成、記録又は保存された書類、画像等の記録をいう。（診療情報の提供等に関する指針⁸⁾）

2.2. 原資料に求められる基本要素（ALCOA-CCEA）

2.2.1. ALCOA

FDAでは、原資料（紙、電子など、媒体に係わらず）に求める5つの基本要素を挙げており、それらの頭文字をとって一般的に「ALCOA（アルコア）原則」と呼ばれている⁷⁾。

Attributable (帰属性) : 帰属/責任の所在が明確である。

データの記録者が明確である。データを観測、記録、訂正した個人を特定し、辿ることができる。

Legible (判読性) : 判読/理解できる。

誰もが間違いなく簡単に読み取ることができる。

Contemporaneous (同時性) : 同時である。

データが発生してからできるだけ速やかに記録する。日付を遡って記録してはならない。

Original (原本性) : 原本である。

最初に記録したもの。複製物や転記したものではない。すべての原本を保存する。データは適切な書類に記録する。

Accurate (正確性) : 正確である。

誤りがなく、完全である。治験実施計画書などの手順に従っている。

2.2.2. ALCOA-CCEA

EMA は、ALCOA に以下の要素 CCEA を加えた、ALCOA-CCEA を求めている⁹⁾。

Complete (完全性) : 完結している。

Consistent (一貫性) : 矛盾がない。

原資料内の記録に矛盾がない。他の原資料との矛盾がない。

Enduring (耐久性、普遍性) : 永続的である。

消去できない筆記具で記録する。紛失を避け、損傷や劣化が最小限である適切な環境で、定められた期間、保存する。

原本の印字が時間の経過とともに薄くなる書類は、Certified Copy (原本と同一であることが保証されている複製物) を作成し、原本と共に保存する。

Available when needed (要時利用可能) : 必要時に取り出せる。

保存期間中を通して、必要ときに速やかに取り出せる。

2.3. 診療記録に求められること

国内では、診療録の記載については、医師法第 24 条第 1 項にて「医師は、診療をしたときは、遅滞なく診療に関する事項を診療録に記載しなければならない」と規定されており、診察後速やかに診療録を記載することとなっている。

また、診療情報の提供等に関する指針⁸⁾「5 診療記録の正確性の確保」では、診療記録について、以下の指針が示されている。

- ・ 医療従事者等は、(略)、診療記録を正確かつ最新の内容に保つように努めなければならない
- ・ 診療記録の訂正は、訂正した者、内容、日時等が分かるように行わなければならない
- ・ 診療記録の字句などを不当に変える改ざんは、行ってはならない

さらに、医師および医療関係職と事務職員等との間等での役割分担の推進について¹⁰⁾では、以下のとおり一定条件の下で、医師に代わって事務職員が診療録の記載を代行可能であることが示されている。

診断書、診療録および処方せんは、診察した医師が作成する書類であり、作成責任は医師が負うこととされているが、医師が最終的に確認し署名することを条件に、事務職員が医師の補助者として記載を代行することも可能である

上述の医師法や通知によって診療録に求められることは、ALCOA-CCEA の **Attributable**、**Contemporaneous**、**Accurate**、**Complete** に相当する。すなわち、一般診療で作成される診療録においても、治験の原資料とほぼ同様な要件が求められていると言える。

2.4. 原資料の具体的な記載方法

2.3 項で紹介した国内の法令、通知により診療録に求められている一般的な原則について、より具体的な手順、記載事項などが「日本診療情報管理学会 診療録記載指針」¹¹⁾ や「都立病院における診療録等記載マニュアル都立病院診療録等記載検討委員会編」¹²⁾ で示されており、その中から、ALCOA-CCEA に該当する事項について一部抜粋する。

<日本診療情報管理学会診療録記載指針（2006年12月）より一部抜粋>

- ・ 誰もが読める字で、他職種から理解される用語を用いて記載し、一般的に通用しない造語や符号等は使用しない。【**Legible**】
- ・ 診療と指示、診断・治療等を行った場合には、遅滞なく記載する。【**Contemporaneous**】
- ・ 他職種の記録を参照し、自らの指示による実施を確認するとともに、その結果や問題点を把握して記録に残す。【**Complete, Consistent**】
- ・ 診療録と看護記録等を時系列的に一体的な記録として記載することは推奨されるが、記載者とその職種が判断できるように配慮する。【**Attributable, Contemporaneous**】
- ・ 必ず日付を付して事実を正確に記載し、署名して記載者の責任を明確にする。記載しないと医療行為や医学的判断が行われなかったものとみなされる。【**Attributable, Contemporaneous, Accurate**】
- ・ 鉛筆による記載は避け、行間や余白を残すことは推奨されない。【**Enduring, Complete**】
- ・ 誤記等により訂正が必要な場合は、二重線で元記載を読めるように残した消し方（いわゆる「見え消し」または「見せ消し」）とし、追記は日付を明確にして末尾に記載する。【**Original**】
- ・ 記載事項を容易に検索できるように、また必要な記録が欠落していないか点検できるように、診療録の用紙・各種記録・帳票等は所定の順序でファイルしておく必要がある。【**Available when needed**】

＜都立病院における診療録等記載マニュアル都立病院診療録等記載検討委員会編（平成 13 年 2 月 東京都衛生局病院事業部）「3 診療録等の書き方」より一部抜粋＞

- ① 診療の都度記載する。【Contemporaneous】
 - ・ 日付は忘れずに、正確に記載する。【Contemporaneous、Accurate】
 - ・ 第三者も読みやすいように記載する。【Legible】
- ② 診療録等は、医師等の私的なメモでないことを十分認識し、事実を正確かつ客観的に記載する。【Accurate】
 - ・ 症状・所見・治療計画などは、簡潔で明瞭に記載する。【Legible】
 - ・ 記載者以外の人が見ても診療内容が妥当であると納得できるような記載を心がける。【Legible、Complete】
 - ・ 以前の記載と矛盾が生じた場合は、その理由を明らかにする。【Consistent】
- ③ 診療録を記載した場合は、その都度、署名又は捺印をする。【Attributable】
 - ・ 記載の末尾に必ず署名又は捺印をする（追加又は修正した場合も同様である。）。【Attributable】
 - ・ 同一患者を複数の医師が診察した場合は、診療を行うごとに、実際に診察した医師が署名又は捺印をし、責任の所在を明確にする。【Attributable、Contemporaneous】
- ④ 記載の訂正は、訂正する部分に二本線を引き、元の記載が見えるようにして訂正する。【Legible、Original】
 - ・ 元の記載を塗りつぶしたり、修正液等で修正するなど、元の記載がわからなくなるような訂正は行わないこと。【Original】
 - ・ 誤記を訂正する場合は、次の事項を明示する。【Attributable、Contemporaneous】
「修正箇所」「修正理由」「修正者（署名又は捺印）」「修正した日時」
 - ・ 追加記載が必要になった場合は、日付を明記の上、「追記」として記載し、署名する。追記の場所は、末尾に記載できない場合は、診療録の最後に用紙を追加して記載する。【Attributable、Contemporaneous】

2.5. まとめ

今回、診療記録に代表される原資料に求められる要件について、一般診療において診療記録に求められる要件と、治験において FDA 及び EMA が原資料に要求している要件の 2 つの観点から整理を行った。

診療記録は医療活動を後日に検証可能とするものであることから、診断に至った経緯が事実在即して論理的かつ明確に記載され、記載者以外の人が見ても正確に理解できる記録であることが望まれる。また、診療記録は治験データの根幹であり、その信頼性は不可欠となる。

先に紹介したように、医療機関に対するアンケート調査¹⁾で、医療機関の過半数に認められた「原資料への記録漏れや原資料内の矛盾」への対処として、医療機関は原資料の確認や整理に多

くの時間を費やし、治験依頼者は原資料間の齟齬の確認に労力を費やすことで、治験データの高い品質を維持している現状がある。

この「原資料への記録漏れや原資料内の矛盾」が発生しないように、原資料への記録プロセスをALCOA-CCEAに基づいて見直すことで、治験データの品質を維持しつつ、医療機関及び治験依頼者がこれまで費やしてきた多くの時間や労力を削減することが期待できる。

原資料に求められる要件を示した本資料及び別途作成した「原資料に求められること」（付録1、付録2）が、医療機関において、原資料の信頼性を維持しつつ、かつ、より効率的な業務の実施を実現するための参考となれば幸いである。

2.6. 参考資料

省令 GCP（運用通知も含む）及び ICH-GCP での「原資料（Source Documents）」及び「原データ（Source Data）」の定義

(1) 省令 GCP： 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令¹³⁾

第2条

10 この省令において「原資料」とは、被験者に対する治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与及び診療により得られたデータその他の記録をいう。

運用通知：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について¹⁴⁾

3 第10項の「原資料」とは、被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す。具体的には、症例報告書等の元となる文書、データ及び記録（例：病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者フィルム及び治験に関与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録等）をいうものである。

(2) ICH-GCP：GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE（ICH Harmonised Tripartite Guideline）¹⁵⁾

1.51 Source Data

All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

1.52 Source Documents

Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial).

<参考訳>

1.51 原データ

治験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録又はその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、治験の再現と評価に必要なもの。原データは原資料（元の記録又はその保証付き複写）の中に含まれる。

1.52 原資料

元の文書、データ及び記録（例えば、病院記録、診療チャート、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投薬記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び治験に関与する薬局、検査室、医療技術部門に保存されている記録等）。

参考訳の出典元：詳解 GCP 省令 GCP の正しい理解のために¹⁶⁾

3. 治験データの記録に関する手順

3.1. 目的

医療機関においては、診療録（外来カルテ、入院カルテ）、看護記録など、複数の原資料があるため、治験データが重複して記載されたり、原資料内で不整合が生じたりしている。このような状態は、必要なデータの記載場所の確認、あるいは重複したデータの整理、不整合のあるデータの確認が必要となり、CRFの作成あるいはSDVなどに多くの時間を要する一因となっている。また、原資料のどの記録に基づいてCRFを作成したのかを明確にしておかなければ、データの信頼性に疑問を生じさせることにもなり得る。よって原資料の記録を適切に整理することは、業務の効率化及びデータの信頼性の確保という観点から重要な課題であると考えられる。

2010年度「治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理 - 治験依頼者の視点から -」¹⁾において実施したアンケート調査では、治験依頼者と医療機関との間で事前に文書にて原資料の特定を必ず行っている医療機関は17%と少なく、多くの医療機関ではデータを特定するプロセスが明確ではなかった。この結果から、原資料の記録を適切に整理する手段として、治験依頼者と医療機関との間でデータを記録するプロセスを事前に確認しておくことが、業務の効率化及びデータの信頼性の確保につながると考えた。

そこで、TF1では、治験依頼者及び医療機関が協力して、適切なデータの収集、記録、原資料の保存方法について事前に取り決めを行う際に、参考とするための手順及び留意事項をまとめ、「治験データの記録に関する手順・留意事項」（付録3）を別途作成した。

3.2. 手順の概略

本章の中で使用される用語の定義は以下のとおりである。

- 治験データ : 治験実施計画書で収集することが規定されたデータ
- 治験スタッフ : 治験責任医師、治験分担医師、CRC、治験薬管理者、薬剤師、検査技師、放射線技師、栄養士、看護師、記録保存責任者など、医療機関で治験に関与する者
- カルテシール : 診察結果などの記録を、診療録に貼付して保存するもの
注) カルテシールは、治験データ項目のうち一般診療では収集しない項目だけを記録する

本章では、「治験開始前」「治験実施中」「治験終了後」の三段階に分け、実施すべき手順を示した。

治験開始前 : 治験依頼者と医療機関との間で治験データを記録するプロセスを確認し、手順を取り決めることが重要である。

治験実施中 : 事前に取り決めたプロセスに従って適切に治験データが記録されることが重要である。

治験終了後 : 治験データの記録に関するプロセスを再確認し、さらなる改善を図っていくことが重要となる



図 3.2.1 治験データの記録に関する手順

また、本手順に従うことで以下の効果が期待できると考えた。

- 1) 治験データの収集漏れを低減する
治験データの記録に関するプロセスを確認することで、治験データの収集漏れを低減することができる。また初めて収集する治験データで、原資料への記録のプロセスが明確でない場合は、事前にプロセスを取り決めておくことで治験データの収集漏れを低減することができる。
- 2) CRF の作成に要する時間を短縮する
必要な治験データが、適切な形で、適切な場所に記録・保存されるため、治験データを探す手間が減り、CRF の作成に要する時間を短縮することができる。
- 3) 治験依頼者からの問い合わせ及びその対応時間が減少する
治験データについて治験依頼者からの問い合わせがあっても、誰もが同じデータにアクセス

可能であるため、データ確認に要する時間を減らすことができる。

4) 規制当局の調査などへの対応の負担を軽減する

必要な治験データが、適切な形で、適切な場所に記録・保存され、いつでも誰でも同じデータにアクセス可能であるため、治験終了から比較的時間が経過して実施されることが多い規制当局の調査、治験依頼者の監査に対しても、原資料の範囲及び内容を再確認するなどの手間が省け、余裕を持って対応することができる。

3.3. 手順及び留意事項

各段階で実施する手順及び留意事項を以下に示す。

3.3.1. 治験開始前

(1) 治験スタッフは、治験依頼者(モニター)と治験データの記録に関するプロセスを確認/構築する。

- 治験実施計画書に基づき、モニターと治験データ項目を確認する。
- 治験データがどの原資料に記録されているか/記録されるか、「治験データの記録プロセス確認リスト」(付録4)を参考にして各原資料に記録されるプロセスを確認し、明確にする。
- 原資料に記録されるプロセスが明確でない場合は、プロセスを構築する。

【留意事項】

- 治験責任医師等は、治験実施計画書の規定により CRF を原資料とする場合もあるので注意する。
- 治験スタッフは、保存上コピーが必要となる場合、その原本と原資料の取扱いを定めておく。(例：[治験データが感熱紙で出力される場合] コピーを取り、コピーを取った人が「原本と相違ないことを確認した」と記録するなどしてデータの信頼性を保証する。コピーは原本と共に保存する。)
- 治験スタッフは、治験データの収集漏れを防ぐため、一般診療では収集しない項目について、原資料への記録手順を定めておく。(例：カルテシールなどの作成)
- 治験スタッフ及びモニターは、原資料に記録されるプロセスに“転記”が認められる場合、協議のうえ unnecessary “転記”を行わない方法に変更する。

治験開始前には、治験データ項目を確認したうえで、各項目のデータが原資料に記録されるプロセスを確認することが重要である。

治験データの記録に関するプロセスを確認するためのツールとして「治験データの記録プロセス確認リスト」(付録4)を別途作成した。本リストを参考にして、各項目のデータを誰が入手し、そのデータを誰がどのような手順で記録し、原資料とするのかといったプロセスを確認する。ここで、原資料への記録に関するプロセスが明確でないあるいは構築されていない項目については、新たにプロセスを構築する必要がある。その際、同一のデータを複数の場所に記載するようなプロセスにしないよう注意する必要がある。また、項目によっては、原資料へ記録する際に注意すべき内容を事前に取り決め、明記しておくことも重要である。例えば、「体重」の場合、原資料の複数箇所にデータが記載されていることが多いため、原則として最新の測定結果、問診結果を原

資料とするなどのルールを決めておく。

一方、一般診療で収集されない項目は、あらかじめ原資料への記録手順を確認しておくことで収集漏れを防ぐことができる。収集漏れを防ぐためにカルテシールなどが有効であるが、必要以上に項目を増やすと同一データを複数転記する場合もあり業務効率を下げることになるので、注意が必要である。被験者の背景情報データは複数の資料に記載され、散在していることが多いため、事前に特定した原資料に集約する、あるいは引用する原資料をあらかじめ決定しておくなどの取り決めをしておくといよい。

なお、「治験データの記録プロセス確認リスト」（付録 4）を一度作成しておくことで、治験開始前から原資料に存在する項目など各治験で共通の項目については、新たに作成する必要はなく、各治験に特有の項目だけに着目すればよい。

3.3.2. 試験実施中

【被験者来院前】

(1) 治験スタッフは、当該 Visit で収集すべき治験データ項目を確認する。

【留意事項】

- 治験スタッフは、前回来院時の記録を確認し、継続的な調査が必要な項目（有害事象、併用薬など）について確認する。

【被験者来院時】

(2) 治験スタッフは、事前に確認/構築したプロセスに従い、治験データを収集する。

【留意事項】

- 原資料に記録する際に注意すべき事項
 - ✓ 第三者が判読/理解できること
 - ✓ 記入間違いに注意すること
 - ✓ 読める字で記録すること
 - ✓ 鉛筆書きはしないこと

(3) 治験スタッフは、データをその場で原資料に記録する。

【留意事項】

- 治験スタッフは、原資料の情報源とするためのメモは避け、直接原資料として記録する。やむを得ずメモを作成する場合は、そのメモも原資料となり得るため、十分配慮する。
- 治験スタッフは、原資料の記録を修正した場合、その履歴（修正者、内容、日時などが分かるようにする）を残して修正する。
追記の場合は、日付を明記のうえ「追記」として記録し、署名または捺印する。
※治験の国際化に伴い、どの原資料を誰がいつ作成したか、検査などの結果を誰がいつ確認、判断したかを特定することが、治験データの再現性を示すためにより必要となってきている。

【当該 visit の対応終了後】

- (4) CRC は、事前に作成したプロセスに従って原資料に記録されていることを確認する。
- (5) 治験責任医師等は、原資料間でデータの不整合が認められた場合、どちらを採択したかが分かるようにしておく。

【留意事項】

- CRC は、治験データの記録漏れが無いことを確認する。
- CRC は、被験者に係る聞き取り情報のメモを作成した場合は、必要に応じて治験責任医師等を確認し、原資料として保存する。
- CRC は、特に有害事象と疑われる記録が原資料にある場合、有害事象の判断が行われているかを確認する。

【モニターの直接閲覧／SDV の実施後】

- (6) 治験スタッフは、原資料の情報に変更があった場合は、署名または捺印、日付を記録する。

【留意事項】

- 治験スタッフは、変更する原資料の情報が重要と判断される場合、変更の理由も記録する。

治験実施中、治験スタッフは、被験者の来院前に当該治験で収集すべき治験データの記録に関するプロセスを確認することが重要である。

治験スタッフは、原資料の情報源としてのメモを作成するのではなく、収集したデータをその場で記録して原資料とするなどの工夫が必要である。SMO スタッフの場合、事務的事項であれば原資料として記録することは可能であると考えるが、治験責任医師等により確認され、それが記録上で明らかである必要がある。CRC が AE と疑われる事項を診療録（他科も含む）より発見した際は、治験責任医師等にその確認及び判断を依頼し、その結果を適切な場所に記録して原資料を整えておくことも必要である。

また、治験データの再現性を示すために、どの原資料をいつ誰が作成したか、検査などの結果をいつ誰が確認、判断したかを特定することが必要とされており、作成者または確認者による原資料への署名（捺印を含む）が重要となってきた¹⁷⁾。

3.3.3. 試験終了後

- (1) 治験スタッフは、事前に確認/構築したプロセスに従い、原資料が適切に保存されていることを確認する。

【留意事項】

- 原資料（X線写真、CTフィルム、心電図チャートなど）が破棄されないことを確認する。
- 原資料が電子データの場合、定期的なバックアップなどの手順が定められており、適切に保存されていることを確認する。

治験終了後、治験スタッフは、あらかじめ取り決めたプロセスに従って治験データが記録されているかを確認し、問題があればプロセスの是正を図り、次回以降の治験に活かしていく。

3.4. 点検・評価

治験実施中、治験スタッフ（主に CRC）は、事前に取り決めたプロセスに従って治験データが記録されているかを確認し、その評価を行う。プロセスが適切でないと判断される場合は、対策を検討し、改善していく必要がある。

また、治験終了後は、原資料への記録において「記載漏れ」「記載ミス」などのエラーを定量化し、評価することも有効である。そして、エラーが起こりにくいプロセスへ改善していくことが大切である。

3.5. まとめ

本章では、治験データの収集、記録、原資料の保存に関するプロセスについて述べた。治験依頼者と医療機関とが協力して、ここで述べたプロセスを習慣化し定着させることで、治験業務の効率化につながると考える。なお、プロセスは継続的に評価を行い、より良いプロセスに改善していくことが必要であると考えている。

4. 症例報告書作成に関する院内マニュアルの提言

4.1. 目的

CRF の品質は、これまで実施医療機関側での確認、治験依頼者による SDV 及び社内での確認（データマネージメントなどによる）によって確保されてきたが、治験依頼者側によるプロセスだけでは CRF の品質を確保するには限界がある。治験の効率化を考慮した場合、実施医療機関でも CRF 作成段階における品質確保のためにプロセスの確立が重要であると考えられる。

2010 年度「治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理 - 治験依頼者の視点から -」¹⁾ で実施された医療機関での品質管理の方策などに関する医療機関のアンケート調査では、治験データの記録・管理や CRF 作成・確認手順などの取り決めに関し、「手順を規定した文書、マニュアルがある」が 17% (25/149 施設)、「特に規定した文書はないが運用上の取り決めがある」が 28% (42/149 施設)、「取り決めはない」が 54% (81/149 施設) であった。なお、「手順を規定した文書、マニュアルがある」または「特に規定した文書はないが運用上の取り決めがある」と回答した 67 施設に「手順を規定した項目」または「運用上の取り決め項目」の詳細を調査した結果、「診療録等の記録を保管する手順」が最も多く、原資料や CRF 作成手順を取り決めているという回答は比較的少なかった。また、CRF の入力ミスなどのエラーを防ぐ作業の一例として医療機関での自己点検は有用であると思われるが、CRF 記載内容の点検について、アンケートに回答した医療機関全体の 8 割程度 (123/149 施設) において CRF の自己点検は行われているが、そのほとんどはチェックシートなどを使用していなかった。したがって、多くの医療機関では、CRF のエラーを防ぎ品質向上を計ることの必要性を感じてはいるが、CRF 作成段階の統一されたプロセスが確立されていないことが示唆された。

このような結果から、TF1 では医療機関での CRF の品質を向上させるための標準的な方策として「症例報告書作成に関する院内マニュアル (案)」(付録 5) を別途作成し、医療機関での CRF 作成プロセスの確立を提言することとした。

4.2. 提言の概略

各医療機関で CRF 作成担当者の知識・技能に因らない一定レベルの品質の CRF を作成するための院内マニュアル及びプロセスを提案する。

4.2.1. 院内マニュアルの主な内容及び CRF 作成プロセスの概略

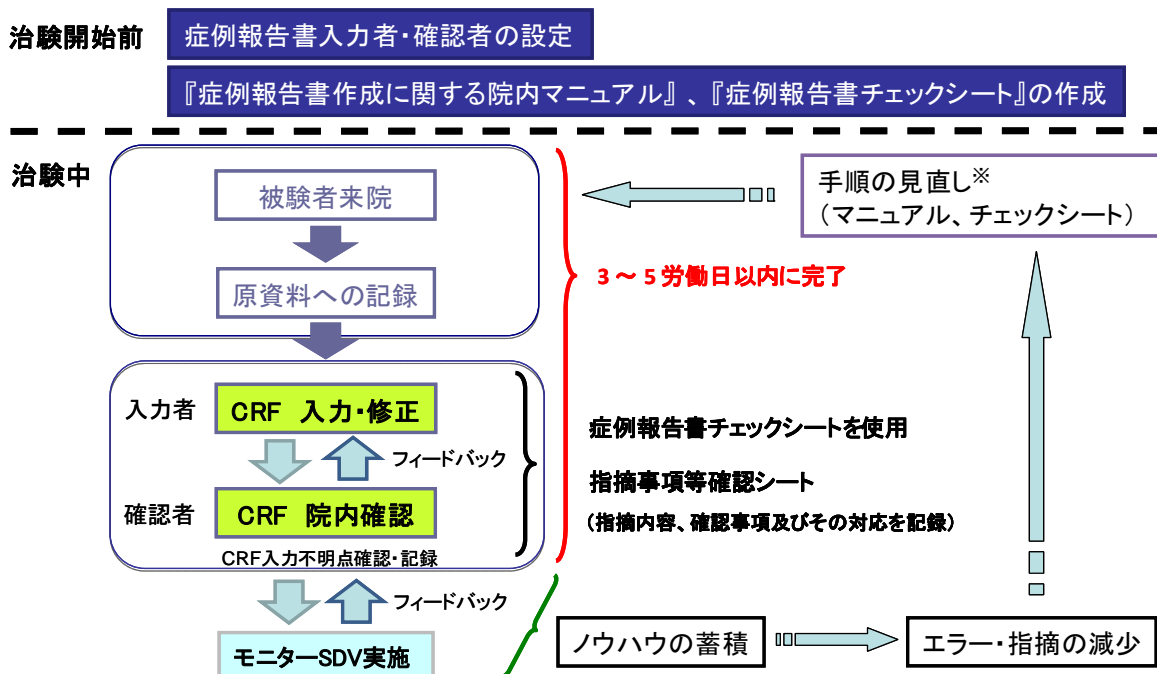
(1) 院内マニュアルの主な内容

- 役割分担の明確化（治験スタッフの CRF 作成における役割分担を明確にする）
- CRF 入力・確認の期限設定（CRF 作成の期限を設ける）
- チェックシートを用いた CRF の入力・確認（CRF の確認項目のチェックシートを作成し、チェック内容を統一することで一定の品質を確保する）
- ノウハウの共有（発生したエラー、質疑などの情報を文書にて共有し、エラーの低減を図る）
- 手順の簡略化（エラーの低減が認められた場合には、手順の見直し、簡略化を実施する）

(2) CRF 作成プロセスの概略

治験開始前に当該治験の症例報告書入力者及び症例報告書確認者を設定し、CRF 作成に関する院内マニュアル及び各チェックシートを確認又は作成する。

被験者来院後、症例報告書入力者は CRF を速やかに入力し、「症例報告書チェックシート（入力者用）」を用いて確認する。CRF 入力完了後、症例報告書確認者は「症例報告書チェックシート（確認者用）」を用いて確認する。症例報告書確認者は CRF 内の不整合、確認事項などがあった場合には「指摘事項等確認シート」を使用し、症例報告書入力者にフィードバックする。症例報告書入力者は症例報告書確認者からの指摘事項などの対応を行い、「指摘事項等確認シート」にその対応を記録する（モニターによる SDV 実施後の指摘内容に対しても同様に対応する）。なお、これらのプロセスは必要に応じて見直し、簡略化を検討する。



※指摘事項が減少し、問題がない場合は院内マニュアルを簡略化することができる

図 4.2.1 症例報告書作成プロセスの概略

4.2.2. 院内マニュアルのメリットとデメリット

院内マニュアルの手順を導入した場合に見込まれるメリットとしては、業務の分担により責任の所在の明確化、CRF の品質の向上、CRF の早期完成、手順の標準化による CRF の品質の均一化、さらに SDV 後の問い合わせ対応、クエリ対応の減少など時間的な効率化も期待できると考える。

一方、デメリットとして導入初期に治験ごとに院内マニュアルや各チェックシートを改変するために手間がかかる点や各担当者設置のために院内治験実施体制の見直しが必要となる点などが挙げられるが、最終的にデメリットを上回るメリットを得られるものと考えている。

4.2.3. 院内マニュアル（案）の使い方

院内マニュアル（案）中の手順は、各医療機関の状況及び各治験実施計画書の特長に合わせて変更すると共に、各医療機関で実施不可と思われる内容などについては削除あるいは他の手順を追加して各医療機関独自の院内マニュアルを作成する土台として活用することを想定している。本文中に記載されている設定根拠や補足情報を理解した上で院内マニュアル（案）（付録5）を改変し使用する。院内マニュアル（案）には一部項目で選択肢を用意したので、各医療機関で適切な方法を選択し院内マニュアルを完成させる。

なお、院内マニュアル（案）は、EDCを用いる治験を想定して作成している。

以下に院内マニュアルの内容と設定の根拠を記載する。

4.3. 役割分担の明確化

4.3.1. 役割と責任

本手順に記載する担当者の役割と責任範囲を以下に示す。責任の所在の明確化、問い合わせ窓口の統一により、院内の混乱を避ける。

表 4.3.1 役割分担と責任範囲

役割	責任範囲
治験責任医師	CRF の正確性、記載内容の医学的妥当性を保証する。
治験責任医師・分担医師	CRF を作成する。特に症例報告書入力者が転記出来ない医学的な判断を伴う部分の入力を行う。
被験者対応者	主に被験者対応を行う。
症例報告書入力者	CRF の原資料からの転記可能な部分を入力する。治験依頼者から提供された CRF の入力ルール（以下、CRF 入力ルール）を把握し、CRF と原資料との間に齟齬がないことを確認する。また、CRF に関する治験依頼者からの疑義の問い合わせ、誤記などの訂正も担当する。
症例報告書確認者	CRF 入力ルールを把握し、CRF 内の矛盾、及び誤字・脱字の有無を確認する。 注)CRF と原資料の整合性の確認は症例報告書入力者が行うため、症例報告書確認者は行わない。

4.3.2. 症例報告書入力者の設定

CRF の入力を専門に行う症例報告書入力者を設定する。症例報告書入力者は、被験者対応を行わない。

症例報告書入力者は、被験者対応を行っていない専任の担当者を置くことが望ましい。被験者対応を行っていない第三者を症例報告書入力者として設定することで、被験者との面会時の記憶などに頼らずに原資料の記載に基づいた CRF を作成することができ、原資料との矛

盾の削減に有用であると考え設定した。さらに、院内にもたらされる効果として、治験依頼者からの問い合わせに対する窓口が一本化するためにノウハウが蓄積しやすくなる点、治験期間中の原資料や CRF の質がより早期に改善する点も期待される。なお、専任の担当者を置くことが出来ない場合は、該当する被験者の対応を行っていない CRC が入力を行う。

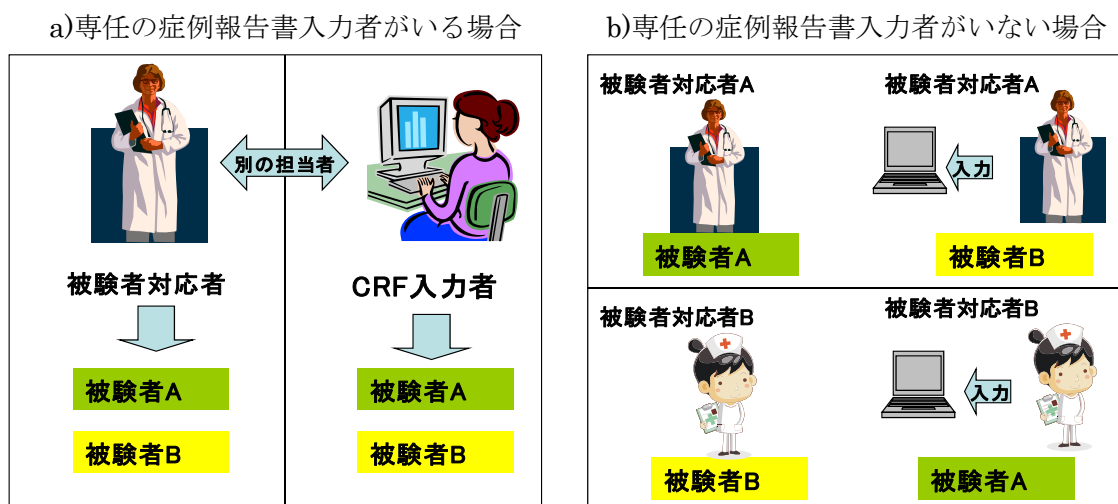


図 4.3.1 症例報告書入力者の設定

4.3.3. 症例報告書確認者の設定

CRF の確認を行う症例報告書確認者を設定する。症例報告書確認者は、CRF の入力を行っていない担当者とする。

CRF の入力を行っていない第三者を確認者として設定することで、単独で作業を行う場合と比べてエラーを発見する可能性が高くなるためヒューマンエラーの発生が減少し、効率的な業務の実施につながると考え設定した。なお、症例報告書入力者と症例報告書確認者の役割と責任を明確化し、かつクロスチェック機能をもたせるため、症例報告書確認者は原資料と CRF の矛盾に関しては確認しない。

症例報告書入力者が自己点検を行う場合は、CRF を入力した後に時間を置いたり他の作業を挟んだりしてから確認することとする。

ローカルデータマネージャー (LDM)

2010年9月に設置された治験等適正化作業班がとりまとめた報告書（「治験の効率化に関する報告書」⁶⁾）の提言において、実施医療機関が正確かつ完全なデータを収集し、データの品質を管理する体制を整備する方策のひとつとしてCRCによる業務分担を含めたLDMの配置・活用を考慮する旨が記載されている。LDMは、治験実施計画書管理、患者のデータの適格性の確認、CRF作成支援、モニタリング・監査への対応等、医療機関でのデータの品質管理を行う（明確には定義されていない）。本手順書中における症例報告書入力者及び症例報告書確認者の業務について、LDMを配置している医療機関においては、LDMが兼務することが想定される。

4.4. CRF入力・確認の期限設定

症例報告書入力者は、被験者の治験に関する来院等により、CRFに入力が必要な事項が発生したのち、定めた期限内にCRFの入力及び内容の確認を行うこととする。
なお、期限は依頼者と協議の上、5日程度を上限として定める。

被験者の情報入手後、早期にCRFを入力することによってデータの取得漏れなどを発見でき、速やかに治験責任医師等へ問い合わせることにより早期に問題を解決できる。また、場合によっては被験者の再来院を依頼してデータを再度取得することも可能となる。さらに、治験依頼者のSDV前のデータ確認及びデータに関する問い合わせなどに充分に対応できるようになるため、SDV時間の短縮、SDV後の問い合わせの削減などの時間的な効率も見込めることなどのメリットがあると考え設定した。また、治験依頼者に対して医療機関におけるCRF入力完了後の確認期限を定め確認を依頼することも有用である。

4.5. チェックシートを用いたCRFの入力・確認

4.5.1. CRF入力に関する事前準備

症例報告書入力者及び症例報告書確認者は、治験依頼者が提供するCRF入力ルールを使用してCRF入力に関する手順を治験開始前もしくは当該治験を担当する際に習得する。必要に応じて治験依頼者によるCRF入力ルールの説明会の実施を依頼する。

4.5.2. 症例報告書確認用チェックシートの作成・運用

治験開始前に症例報告書入力者及び症例報告書確認者は、CRFを入力・確認する際に用いるチェックシートを作成する。チェックシートは治験固有の確認項目（例：当該治験における重要なデータに関わるもの）を設定するなどの治験実施計画書に沿った改変を行う。

症例報告書チェックシート（症例報告書入力者用）

【手順作成上の注意点】

- このチェックシートは試験開始前に試験固有の確認項目を追加・修正するなどして作成する。
 1) 症例報告書入力者は、このチェックシートを各症例1枚ずつ使用し、これに沿って症例報告書を入力する。
 2) 確認・入力が終わった時点で、症例報告書確認者に連絡し確認作業を開始してもらう。
 3) 次回 Visit までに確認しなければならない事項、治験責任医師等に確認する必要がある事項は備考欄にメモすることができる。
 4) 試験ごとにチェック項目を適宜追加・削除して使用する。

プロトコール # 被験者 #	確認事項	Visit1	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5
CRF 入力日						
原資料と CRF の整合性確認		—	—	—	—	—
	原資料の記載をもとに CRF が入力されているか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	原データが複数存在しないか（存在する場合は医師と協議・記録）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AE の確認		—	—	—	—	—
	他院からの情報・他科のカルテに AE が記載されていないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	異常所見だが AE ^{※1} とされていない場合、その理由が原資料に記載されているか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	継続している AE ^{※2} の転帰や新たに入手した情報が CRF に反映されているか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	併用薬の変更・開始・終了 ^{※3} が新規 AE の発現又は継続している AE 情報の更新によるものではないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
併用薬の確認		—	—	—	—	—
	前回の規定 Visit から規定外の来院が発生し、AE、併用薬の変更などが発生していないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他確認項目		—	—	—	—	—
	入力が必要な全項目を入力したか（当該 Visit）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	誤字、脱字、英訳ミスなどがないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	他院からの情報・他科のカルテに併用薬が記載されていないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	確認者、モニターからの指摘事項に対応したか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	重篤な有害事象が発現した場合、「重篤な有害事象に関する報告書」の内容と不整合はないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	治験薬の処方記録と CRF に不整合はないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	確認事項を指摘事項等確認シートに記載したか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	備考欄					

※1 臨床的变化がある場合は AE に挙げることを検討する。 ※2 症例報告書の AE ページを必ず確認すること ※3 症例報告書の併用薬ページを必ず確認すること。

図 4.5.1 症例報告書チェックシート（症例報告書入力者用）

症例報告書チェックシート（症例報告書確認者用）

【手順作成上の注意点】

- このチェックシートは試験開始前に試験固有の確認項目を追加・修正するなどして作成する。
 1) 症例報告書確認者は、このチェックシートを各症例1枚ずつ使用し、これに沿って症例報告書を確認する。
 2) 入力ミスがあった場合は、治験責任（分担）医師または症例報告書入力者に連絡し、修正してもらう。
 3) 次回 Visit までに確認しなければならない事項、症例報告書入力者に確認しなければならない事項は備考欄にメモすることができる。
 4) 試験ごとにチェック項目を適宜追加・削除して使用する。

プロトコール # 被験者 #	確認事項	Visit1	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5
CRF 確認日						
	入力が必要な全項目が入力されているか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	誤字、脱字、英訳ミスなどがないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	過去に挙げた AE の転帰などが入力されているか ^{※1}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	AE 治療のための併用薬の変更・開始・終了時期が AE の発現、転帰の時期と矛盾しないか ^{※2}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	併用薬の変更があった場合、AE の発現がないか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ベースライン Visit からの評価項目の臨床的变化がないか ^{※3} (有意と思われる変化がある場合は作成者に確認する)	/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	確認者、モニターからの指摘事項に対応したか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	入力者への指摘事項を指摘事項等確認シートに記載したか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	備考欄					

※1 症例報告書の AE ページを必ず確認すること。 ※2 症例報告書の併用薬ページを必ず確認すること。 ※3 臨床的变化がある場合は AE に挙げることを。

図 4.5.2 症例報告書チェックシート（症例報告書確認者用）

4.5.3. CRF の入力

原資料からの転記が可能な部分について、症例報告書入力者が入力し、症例報告書チェックシートを用いて各確認項目に漏れが無いことを確認する。チェックシートの確認項目は、CRF の入力件数や症例報告書入力者の理解の程度、及びエラーや疑義の発生状況に合わせて改訂する。

(1) CRF の入力時の注意点

CRF に入力する項目が原資料に記載されていない場合、症例報告書入力者は治験責任医師等あるいは被験者対応者に確認し、原資料への記載が完了した後に CRF の入力を行う。

CRF の原データとなり得るデータが複数存在した場合及び原資料と CRF で矛盾があった場合、症例報告書入力者はどのデータを採用するか治験責任医師等に確認後に CRF に入力するとともにその経緯・理由を記録する。

医学的な判断を伴う入力項目で治験責任医師等による入力が必要な項目に関しては、症例報告書入力者が責任を持って治験責任医師等により入力されたことを確認する。

(2) CRF 入力の過程において、発生した疑義及びエラー

症例報告書入力者は CRF の入力過程で発生した疑義、エラー及びその回答・確認・対応について、責任を持って指摘事項等確認シートに記録する。なお、シートには、治験全体に関わる事項、例えば CRF の入力ルール、データの取り扱い、症例の選択・除外基準の曖昧な点などについて記録を残すことを想定している。一方で、症例ごとの疑義事項、例えば AE の取り扱い、合併症について確認した内容、併用薬について確認した内容などは、原資料にその記録を残すこととし、本シートを原資料の代わりとしては扱わないこととする。

指摘事項等確認シート

このシートは症例報告書の入力方法などが分からない場合に使用する。原データとなりうる記述はしないこと。
症例報告書入力者または症例報告書確認者からの問い合わせ、症例報告書入力者・症例報告書確認者または依頼者からの回答を記録し、情報共有すること。

症例報告書入力方法に関する質疑、原資料と症例報告書の整合性について確認した内容、モニターからの指摘などとその対応を記録する。

プロトコル #

項目	日付	指摘事項・問い合わせ事項など	担当者	日付	対応・回答など	回答者

本シートは常に更新し、担当者間で情報を共有するツールとして用いる。

図 4.5.3 指摘事項等確認シート

4.5.4. CRF の院内確認

CRF の入力完了したら、4.4 で定めた期限内に症例報告書確認者がチェックシートを用いて確認する。

症例報告書入力者と症例報告書確認者が同一であり自己点検をする場合には、時間を置いたり他の作業を挟んだりしてから確認する。

(1) CRF の確認時の注意点

症例報告書確認者は、CRF 内の矛盾や疑義を確認する。原資料と CRF の整合性の確認は症例報告書入力者が行うため、症例報告書確認者は行わない。

(2) CRF 確認の過程において、発生した疑義及びエラー

症例報告書確認者は CRF 確認の過程において発生した疑義及びエラー、その回答・確認・対応については、責任を持って指摘事項等確認シートに記録する。

4.6. 情報の共有

指摘事項等確認シートは、院内の当該治験担当者間で供覧して情報を共有する。

指摘事項等確認シートにエラーや指摘に対する対応を記録し、情報を共有することで、同様のエラーの再発や担当者ごとの対応に齟齬が出ることを予防できると考える。また、指摘事項を本シートに残しておくことで未対応の案件を確認でき、対応漏れ・忘れを防ぐのにも効果的と考え設定した。

4.7. 手順の簡略化

症例報告書作成マニュアルに従い入力・確認作業を実施する。その後入力エラー・質疑が減少するなど、一定の質が確保できていると症例報告書入力者あるいは症例報告書確認者が判断した場合には、CRF の確認対象症例数や確認項目を減らすなどして院内における確認作業を簡略化することができる。

4.8. まとめ

本項では、CRF の作成方法に関する院内手順についての提言を行った。本提言による「手順を定め、それを運用し、問題があれば改善する」という CRF 作成プロセスを導入することで CRF 作成の第一段階である医療機関での CRF の品質向上、さらには治験の効率化につながることを期待する。

5. 最後に

TF1 では、治験における「原資料に求められること」、「治験データの記録に関する手順・留意事項」、「症例報告書作成に関する院内マニュアルの提言」について提案をした。「原資料に求められること」では、医師をはじめ広く医療関係者が原資料に求められる基本要素の理解を深め、また、治験依頼者の原資料に対する認識を統一し、「治験データの記録に関する手順・留意事項」では、治験データの収集、記録、原資料の保管方法を事前に取り決めるなど、原資料に係るプロセスを明確に示した。また、「症例報告書作成に関する院内マニュアルの提言」では、CRF 作成に関する院内マニュアルを提言した。

2007 年に示された、「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略」¹⁸⁾ の中で、臨床研究・治験環境の整備として国際共同治験の推進が取り上げられて以降、急速に国際共同治験が増加し、2010 年には国内の全治験届出件数に占める国際共同治験の割合は 2 割を超えていることが報告され、欧米規制当局による査察も行われている。また、2010 年に報告された、「新たな治験活性化 5 か年計画の中間見直しに関する検討会」報告¹⁹⁾ の中では、治験・臨床研究の効率化に関する課題として、国際的な競争力を維持・強化するために、治験の業務に関して GCP の要求に沿った必要最小限の手順を明確にすることが必要とされている。

また、医師主導の治験が推進されていること、臨床研究にも GCP に準ずる品質が要求されていることから、医療機関内でデータの品質管理を行う重要性が増している。

このような治験環境の変化に伴い、医療機関資料から治験の再現ができるような品質管理プロセスを確立することはより重要となってきた。また、現在の国内医療機関における治験データの品質は、個人の努力により保たれているところが多く、データ作成プロセスを確立することが、要求される品質を保ちつつ効率的な治験データの作成に繋がるものと期待する。

今回提言する資料・ツールは、3 部構成として各々単独でも利用できるように作成しており、医療機関の規模、スタッフ数や治験受託件数などの実情に合わせて広く活用されれば幸いである。

掲載先：http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/allotment/chicken_process.html

参考文献

- 1) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース1：治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理 - 治験依頼者の視点から - . 2011年6月
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：平成23年度GCP研修会資料「3. 治験の計画等の届出、治験中の副作用・不具合報告について」
- 3) FDA/Center for Drug Evaluation and Research Office of Compliance Division of Scientific Investigations Update Frequency: Quarterly Database Last Updated: October 6, 2011
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：平成23年度GCP研修会資料「1. 信頼性調査の最近の動向について」
- 5) 厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針 平成20年7月31日全部改正
- 6) 厚生労働省：治験等の効率化に関する報告書について. 平成23年6月30日 医政研発0630第1号
- 7) FDA : Guidance for Industry- Computerized Systems Used in Clinical Investigations, May 2007
- 8) 厚生労働省：診療情報の提供等に関する指針の策定について 別添「診療情報の提供等に関する指針」. 平成15年9月12日 医政発第0912001号
- 9) GCP Inspectors Working Group/EMA : Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials, Jun 2010
- 10) 厚生労働省：医師および医療関係職と事務職員等との間等での役割分担の推進について. 平成19年12月28日 医政発第1228001号
- 11) 日本診療情報管理学会：診療録記載指針. 2006年12月
http://www.jhim.jp/rinri/index_sisin.html
- 12) 東京都衛生局病院事業部：都立病院における診療録等記載マニュアル 都立病院診療録等記載検討委員会編. 平成13年2月
- 13) 厚生労働省：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年3月27日 厚生省令第28号
- 14) 厚生労働省：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について. 平成23年10月24日 薬食審査発1024第1号
- 15) GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE (ICH Harmonised Tripartite Guideline)
- 16) 日本QA研究会：詳解GCP省令 GCPの正しい理解のために. 薬事日報社 2009年
- 17) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会：国際共同治験における役割分担 - 治験依頼者へのアンケートをもとに - . 2011年5月
- 18) 文部科学省・厚生労働省・経済産業省：革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略. 平成19年4月26日
- 19) 厚生労働省：「新たな治験活性化5か年計画の中間見直しに関する検討会」報告. 平成22年1月19日

臨床評価部会
(2011年度)

タスクフォース 1
治験の効率的実施に向けた品質管理プロセスに関する提言

資料作成者

松井 直也	アストラゼネカ株式会社	(リーダー)
西村 久美子	武田薬品工業株式会社	(サブリーダー)
原野 稔	キッセイ薬品工業株式会社	(サブリーダー)
白井 利明	第一三共株式会社	(サブリーダー)
西山 賢一	帝國製薬株式会社	(サブリーダー)
前嶋 康弘	あすか製薬株式会社	
菅原 大輔	アボット ジャパン株式会社	
桐生 千花	大塚製薬株式会社	
加藤 久宗	協和発酵キリン株式会社	
笹栗 志保	グラクソ・スミスクライン株式会社	
川后 祐介	興和株式会社	
加藤 秀明	サノフィ・アベンティス株式会社	
木下 優子	塩野義製薬株式会社	
宮本 直子	テルモ株式会社	
黒岩 由紀	富山化学工業株式会社	
吉國 百香	日本イーライリリー株式会社	
中島 英夫	日本新薬株式会社	
溝口 賢一	ノバルティスファーマ株式会社	
清水 文乃	ファイザー株式会社	
田畑 由紀	藤本製薬株式会社	
藤川 晃	マルホ株式会社	
杉浦 秀	株式会社ヤクルト本社	
田中 厚至	わかもと製薬株式会社	
森本 崇子	日本アルコン株式会社	

監修

部会長	中島 唯善 武田薬品工業株式会社
担当副部会長	谷澤 公彦 第一三共株式会社

以上の資料作成に当たり、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。