

その他（報告）

治験の品質向上を目的としたミーティングチェックリストの作成

有内和代, 楊河宏章, 宮本登志子, 井村光子,
西矢昌子, 中西りか, 苛原稔

徳島大学病院臨床試験管理センター

要旨 治験は医薬品の開発において必須であり, その過程では逸脱を防ぎ, データの質を確保することが必要である. CRC (clinical research coordinator) の立場から, 治験依頼者と医療機関の意思疎通のためのミーティングをより効率的に活用し, 治験の品質の向上を行うためのチェックリストを作成した.

T大学病院臨床試験管理センターのCRCがこれまでのミーティングにおいて経験した問題点を抽出し, それらを統合してミーティングチェックリストの原案を作成した. 原案を平成16年5月~6月に治験が開始された6件において主担当CRCが使用し, 必要時には修正, 補充を行い, それらを追記内容として直接チェックリストに記載した. 治験開始後にこれらのチェックリストを回収し, 追記内容等について検討した.

詳細な追記は, 除外基準や費用の負担(特定療養費の期間に関する規定, 入院時の取り扱いなど)などの項目で見られた. 画像の取り扱い, 同種同効薬と併用禁止薬, 条件付き可能薬の一般名表記等においても指摘があった. 追加項目として受託事例数が, 修正項目として表記方法やレイアウトについての意見があった. これらを総合的に評価し, またあまりに詳細なリストは実用的ではないという意見なども取り入れ, 除外基準は疾患名を列記しチェックする形に, また検査, 投薬に関しては詳しい内容とするなどの変更を加え, 最終的なチェックリストとした.

治験における逸脱の原因として, 治験依頼者, 治験責任医師の間での記載内容の解釈の微妙な不一致の関与の可能性が指摘されている. その克服にはCRCが中心となった品質保証のシステム化が必要であり, 今回作成したチェックリストの活用などが有用と考えられる. 今後は逸脱防止を目的とし, チェックリストの改良や活用法の検討を重ね対応するとともに, チェックリスト使用の有用性に関する評価を行う予定である.

キーワード: 治験コーディネーター, チェックリスト, 臨床試験, 逸脱

はじめに

治験は医薬品の開発における必須の過程であり, その実施基準である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」にもとづき, CRC (clinical research coordinator: 治験コーディネーター) が治験の倫理性, 科学性の確保

に貢献している. T大学病院においては平成11年4月の治験管理センター開設以来, 看護師を中心にCRCとしての支援を拡大してきた経緯があり, 積極的に看護師の専門性を発揮することにより治験の質を高める立場をとってきた. 現在は臨床試験管理センターにおいて4名の看護師がCRCとして治験の支援を行っている¹⁾.

実際の治験の遂行においては発生しうるさまざまな逸脱を防ぎ, データの質を確保することが必要である. そのために治験依頼者と医療機関の意思疎通を目的として各種ミーティングが設けられており²⁾, このミーティン

2005年3月8日受理

別刷請求先: 有内和代, 〒770-8503 徳島市蔵本町2丁目50-1
徳島大学病院臨床試験管理センター

グの充実度が治験の質の向上に寄与することが指摘されている³⁻⁴⁾。今回、治験における逸脱を防止し、治験の品質の向上を行うことを目的に、ミーティングの充実のためのCRC支援ツールとしてミーティングチェックリストを作成したので報告する。

研究方法

まず、T大学病院臨床試験管理センターのCRCが、各自がこれまでの各種ミーティングにおいて経験した問題点を抽出し、それらを統合することによりミーティングチェックリストの原案を作成した。原案は平成16年5月～6月に治験が開始された6件においてそれぞれの主担当CRCが使用し、必要時には修正、補充を行いそれらを追記内容として直接チェックリストに記載することとした。治験開始後にこれらのチェックリストを回収し、追記内容等について検討した。

結 果

回収したチェックリストにおいて追記された内容を表1に示す。なかでも除外基準や費用の負担（特定療養費の期間に関する規定、入院時の取り扱いなど）に関する追記が詳細であった。画像の取り扱いにおいても治験ごとの差異が大きいこと、同種同効薬と併用禁止薬、条件付き可能薬の一般名表記も種々のパターンがあることが示されていた。追加項目として受託事例数が、修正項目としては表記方法やレイアウトについての意見があった。同時に集めたCRCの意見としては「確認漏れがないので良い」というのが多かった。一方、チェック項目が詳細すぎるとチェックしづらい場合があるという意見もみられた。これらを総合的に評価し、除外基準は疾患名を列記しチェックする形に、また検査、投薬に関しては詳しい内容とするなどの変更を加え、最終的なチェックリストとした（表2-1, 2, 3）。

表1 追記内容

<ul style="list-style-type: none"> ・受託事例数 ・除外基準における疾患・病状の判断について ・CT, X-Pの回収方法とその手続き ・同種同効薬・併用禁止薬・条件付き併用可能薬などの一般名表記 ・特定療養費の特別な切り替え ・入院時の取り扱い（中止/継続）と費用負担 ・レイアウト（チェックボックス、余白の追加など）

考 察

医療機関の治験支援部門の大きな役割のひとつに、治験の品質を保証することがあげられる。品質保証としては、治験開始前には治験依頼者に対して治験実施体制の情報を提供し契約を行う、また治験開始、終了後には、モニタリングや監査への対応、治験関連記録の適確な保存などが考えられ、これらに関しては治験事務局の役割が大きい。一方実際の治験中においては、発生しうさまざまな逸脱を防ぎ、データの質を確保することが必要であり、そのためにはCRCによる支援が重要と考えられる。

治験における逸脱の主な原因としては、①プロトコルの理解不足、②プロトコルの記載が曖昧、③依頼者と医療機関の解釈の違いなどが挙げられる。①を防ぐためには、実施計画書を熟読理解することが前提となるが、実際には実施計画書の記載が必ずしも詳細ではない場合がある。また、②③など治験依頼者、治験責任医師の間での記載内容の解釈の微妙な不一致に起因した逸脱が発生する危険性も小さくないことが指摘されている⁵⁻⁶⁾。これらを克服するためには、治験依頼者、治験担当医師、被験者の間のコーディネーションを主たる業務とするCRCが中心となって、品質を保証するための業務をシステム化することが必要と考えられる。

治験依頼者と医療機関の意思疎通のためには両者による各種ミーティングが効果的であり、T大学病院では治験審査委員会での審議前（スタートアップミーティング）、承認後（キックオフミーティング）にミーティングを開催している²⁾。今回のミーティングチェックリストの作成前は、それぞれの治験において、担当のCRCが各自の経験から情報を把握、整理してミーティングに備え、治験依頼者との協議で問題点の解決を試みていたが、その充実度はCRC経験年数等での差が大きく、治験の品質の向上に大きな問題と考えられていた。チェックリストは、元来臨床試験管理センターでの初期研修を終えたCRCが、主担当として治験を担当する際に、複雑化された治験の多大な情報を限られたミーティングの時間内にできるだけ効率的に把握することを目的に作成したものである。新人CRCがプロトコルを効率よく、漏れなく習得することを目的にチェックリストを使用した結果、必要な情報の確認や、効率的に問題を検索する一助となり、チェックリストを使用することで必要な情報の内容と把握している状況の確認が可能となった。結果として

表 2-1 ミーティングチェックリスト (1)

治験・医師主導・市販後 試験名 () 年 月 日

スタートアップミーティング (/)	IRB (/)	キックオフミーティング (/)
事例数	例	依頼者
実施期間	年 月迄	担当者
エントリー期間	年 月迄	連絡先
緊急連絡先		
被験者識別No.	薬剤No.	

有無	内 容	備 考
選択基準 <input type="checkbox"/> の問題 除外基準 <input type="checkbox"/> の問題	特殊疾患・病状の明確な除外基準 <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> 脳・神経疾患 <input type="checkbox"/> 肝・腎疾患 <input type="checkbox"/> 消化管疾患 <input type="checkbox"/> 呼吸器疾患 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 膠原病 <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 局所麻酔 (う歯, 内視鏡なども) <input type="checkbox"/> 精神疾患 <input type="checkbox"/> アレルギー (薬剤・花粉症・喘息・その他) <input type="checkbox"/> 過去の治験薬投与者 <input type="checkbox"/> 便潜血 <input type="checkbox"/> 感染症 (HB・HCV・Wa) ()	
検査 <input type="checkbox"/>	検体採取時間の規定 <input type="checkbox"/> 空腹時 <input type="checkbox"/> 食事に関係なく 血中濃度採血の規定 <input type="checkbox"/> 内服 ____ 時間後の採血 <input type="checkbox"/> 服薬せずに受診 (内服薬持参) 月経時の一般尿検査 <input type="checkbox"/> 関係なく一律採取 <input type="checkbox"/> CRF にコメント <input type="checkbox"/> 採取不要 <input type="checkbox"/> 延期 妊娠検査 (尿・血清) <input type="checkbox"/> 被験者一律 <input type="checkbox"/> 女性全員 <input type="checkbox"/> 閉経前の人のみ 院内検査 <input type="checkbox"/> 血液 (CBC・生化学・その他) <input type="checkbox"/> 尿 (定性・定量) <input type="checkbox"/> 便 <input type="checkbox"/> 喀痰 外注検査 <input type="checkbox"/> 血液 (CBC・生化学・その他) <input type="checkbox"/> 尿 (定性・定量) <input type="checkbox"/> 便 <input type="checkbox"/> 喀痰 外注業者 () 外注検査結果返送場所 <input type="checkbox"/> センター (部) <input type="checkbox"/> 医局 (部) <input type="checkbox"/> 診療科外来 (部)	

表2-2 ミーティングチェックリスト(2)

診療録等の取り扱い	<input type="checkbox"/> 複写物 <input type="checkbox"/> X-P <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> 肺機能 <input type="checkbox"/> ECG (検査部で出力・CRCが出力) <input type="checkbox"/> その他 () 時期 <input type="checkbox"/> 至急 <input type="checkbox"/> 終了後回収 <input type="checkbox"/> その他 : 依頼者 (準備: 事務手続き・添付書類・封筒・宛先ラベル等) ※マニュアル参照	
投薬	<input type="checkbox"/> 治験薬の割付 <input type="checkbox"/> 依頼者が付与 <input type="checkbox"/> 治験薬登録順 <input type="checkbox"/> 処方上の注意 <input type="checkbox"/> 次回来院までの処方 <input type="checkbox"/> 予備薬 日あり <input type="checkbox"/> 一律 ____日分処方 <input type="checkbox"/> シート切り離し可 <input type="checkbox"/> 投与開始 <input type="checkbox"/> 当日昼 <input type="checkbox"/> 当日夕方 <input type="checkbox"/> 翌朝 <input type="checkbox"/> 服薬率 %以下中止 <input type="checkbox"/> アクシデント対処 ・飲み忘れた場合 ・嘔吐した場合 ・食事をしない場合 ・落下, 紛失した場合 ・過剰服薬した場合 <input type="checkbox"/> 回収・返納 <input type="checkbox"/> 空シート <input type="checkbox"/> 空バイアル <input type="checkbox"/> 残薬 <input type="checkbox"/> 増量・減量 <input type="checkbox"/> 強制増減 <input type="checkbox"/> 症状により増減 併用薬 同種同効薬 (あり・なし) 条件付き併用薬 (あり・なし) 併用禁止薬 併用禁止薬 (あり・なし) 院内用使用薬剤一覧表受領 (済・未) 治験概要書受領 (済・未)	
特別な規定 (注射, 点眼など)	<input type="checkbox"/> 薬剤調整者・施行者 () <input type="checkbox"/> 投与部位・回数 <input type="checkbox"/> 観察時間 <input type="checkbox"/> スキンテスト <input type="checkbox"/> その他 ()	
スケジュール	<input type="checkbox"/> 評価許容範囲 (土 日) → _____ページに記載 <input type="checkbox"/> ICと同意日 <input type="checkbox"/> 同日で可 <input type="checkbox"/> 1日以上あける	
併用療法	<input type="checkbox"/> 予防接種 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 <input type="checkbox"/> 民間療法 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可	
原資料	<input type="checkbox"/> カルテ <input type="checkbox"/> X-P <input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> 肺機能 <input type="checkbox"/> 日誌 <input type="checkbox"/> 登録票・確認票 <input type="checkbox"/> 外注検査依頼票 <input type="checkbox"/> その他 ()	

浮上する問題点についても担当者に更に確認し、別の対応策を検討するようにもなり、治験内容の把握に大きなツールとなった。効率的にプロトコルを把握する際には、スタートアップミーティング、担当者とのメールや電話での問い合わせ、他施設における Q&A の参照などを介して情報を収集し、最終的にはキックオフミーティングの際の確認によって不明瞭な部分を解決することが重要であることも明らかとなった。

一方、今回作成したチェックリストは、内科疾患の治験を対象に作成されており、それ以外の診療科における治験では該当しない項目もあった。すべての治験を網羅したチェックリストを作成することは効率的、実用的とは考えにくいと、基本的な項目を列挙し、各 CRC が特性を追記することで、チェックリストの目的である①～③を原因とした逸脱の減少が望めるのではないかと考えられた。さらにチェックリストは緊急時などに CRC が試験内容を確認する際にも有効であると考えられたほか、安全管理の面からもこのチェックリストを積極的に業務に活用することが有用であると考えられた。

医療機関の治験支援部門の治験の品質保証への関心の深さは高いものがあり、今後も複雑化していく治験において逸脱を防ぐためにこのチェックリストは重要なツールになると思われる。今後は、チェックリストの改良や活用法の検討を重ね対応するとともに、チェックリスト使用の有用性に関する評価を行う予定である。

謝 辞

稿を終えるに当たり、徳島大学病院看護部大岡裕子看護

部長、美馬福恵副看護部長の御校閲、薬剤部水口和生教授、石澤啓介、伏谷秀治、久次米敏秀、高松典通、阿部真治、蔭山千恵子、山上真樹子、浦川典子をはじめ関連部署の諸兄姉の暖かいご協力に厚く感謝申し上げます。

本稿の内容の一部は、第 4 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会（宇部市、2004年）において発表した。

文 献

- 1) 曾根三郎, 楊河宏章, 苛原 稔: 大学病院での臨床試験支援体制の整備と課題, がん分子標的治療, 1, 220-227, 2003.
- 2) 宮本登志子: 徳島大学病院の治験におけるスタートアップミーティング時の工夫と事例紹介, PHARM STAGE, 4 (11), 18-25, 2004.
- 3) 内田英二: プロトコルの読み方, 臨床薬理, 34(1), 339-343, 2003.
- 4) 松崎麻紀他: 質の高い治験実施に向けて, 臨床薬理, 35(1), 46S, 2004.
- 5) 川村芳江: 昭和大学病院における臨床試験の効率化と質向上への取り組み, PHARM STAGE, 4 (7), 20-27, 2004.
- 6) 鈴木千恵子他: 聖隷浜松病院における IRB・ヒアリングでの疑義事例, PHARM STAGE, 4 (7), 28-37, 2004.

Development of a checklist to ensure protocol details in clinical trials

*Kazuayo Ariuchi, Hiroaki Yanagawa, Toshiko Miyamoto, Mitsuko Imura,
Masako Nishiya, Rika Nakanishi, and Minoru Irahara*

Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

Abstract In clinical trials, the emphasis is on following the study protocol and maintaining subject numbers. Numerous conditions are described in the protocol for each clinical study, and misunderstandings sometimes occur between the sponsor and investigators. At times, these differing interpretations of the protocol can result in study violations. The clinical research coordinator (CRC) plays a crucial role in the efficient progress of clinical trials by arranging close communication between the sponsor, participants, and investigators. In order to minimize misconceptions in study protocols, the CRC can be recruited to optimize communication between the sponsor and investigators. We have developed a checklist to ensure the clarification of protocol details before the beginning of clinical trials. The CRC used and modified the checklist during the mandatory introductory meetings for six trials that began in May and June of 2004. Various points, such as concomitant medications, expense issues, and eligibility and exclusion criteria, were pointed out in the modification process. Further study is warranted to evaluate the benefit of the modified meeting checklist to minimize protocol violations in clinical trials.

Key words : clinical research coordinator, checklist, clinical trial, and protocol violation