

[Case Report]

ICH-GCPに対応した試験薬温度の 自動定期配信の構築と成果

Outcome of Computerized Methods on the Automatic Distribution Service of
the Temperature Log by Using Mailing List in Clinical Trials Including ICH-GCP



沈 永新	池田 博昭*	井田 裕美	亀田 美保	小島美樹子
後藤 志保	深川恵美子	古屋 由加	宮井ふみ子	宮中 桃子
山中 恵子	栗屋 智一	川上 由育	木平 健治	平川 勝洋

はじめに

グローバル臨床試験は、温度データの品質を証明するために試験薬・検体（以後、試験薬等）は、輸送中も含めて実施計画書に記載された保管温度域に適切に保存し、保管温度を記録することをICH-GCP(International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice)等で求めている^{1~4)}。一方、国内臨床試験は、2012年4月に医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（J-GCP: Japanese-GCP）運用通知改訂により治験の試験薬等の精度管理記録等の確認が必要となった。

国内の医療機関は試験薬等の保管に精度管理を伴った温度計による温度管理を国内外の規制当局から求められている。したがって、医療機関は試験薬等を校正証明書付き温度計で適正な温度で保管したことを説明するために24時間体制で温度のモニタリングを行う必要がある⁵⁾。加えて、試験薬等が実施計画書に記載された保管温度域から逸脱した場合の緊急連絡やその後の対処方法等、医療機関が担う

べき説明・実施事項は多い。

一方、実施計画書に記載された試験薬等の保管温度域を平日・夜間・休日を問わず温度を記録・管理し⁶⁾、その記録を原資料として保管する業務が十分に対応できていない医療機関もある。そのため、試験依頼者が収集する医療機関ごとの温度データの品質や入手方法に差が生じるばかりか、医療機関は新たに生じた試験薬等の温度の管理と記録の業務への対応時間が増加している。特に、試験薬等の保管温度記録データの提供をCRC(clinical research coordinator)・治験事務局に依頼するCRA(clinical research associate)の業務や温度データの確認と記録・保管を行うCRC・CRAの業務量は、新たに生じた業務であることから、両者の業務負担量の軽減を行う必要がある^{7, 8)}。2006年市販小型電子温度計の子機（サーモレコーダー RTW-20s エスベックミック株式会社）を導入し、手動回収で温度記録を開始していたが、記録の電子化だけで業務負担量の軽減は軽微だった。

これらのことから、増加するCRC・CRA・治験

広島大学病院臨床研究部, *: 2014年4月より北陸大学薬学部

Yongxin Shen, Hiroaki Ikeda*, Hiromi Ida, Miho Kameda, Mikiko Kojima, Shiho Goto, Emiko Fukagawa, Yuka Furuya, Fumiko Miyai, Momoko Miyanaka, Keiko Yamanaka, Tomokazu Awaya, Yoshiiku Kawakami, Kenji Kihira, Katsuhiro Hirakawa: Department of Clinical Research, Hiroshima University Hospital, *: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

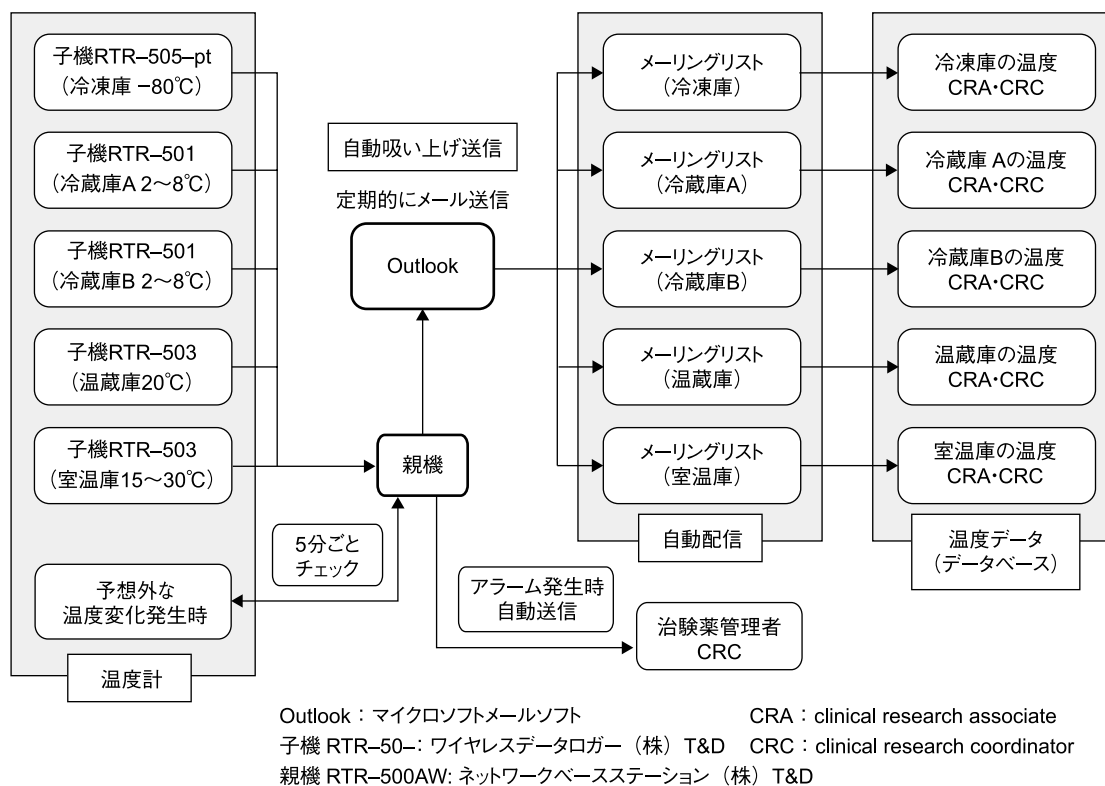


図1 子機からCRA・CRCへのデータ送信フロー

事務局の試験薬等の温度管理業務量を軽減するため、入手可能な市販の無線通信・電子温度計を利用し、測定温度データを自動取得と自動配信する「温度データ配信プロトコル」を構築し、温度の測定・記録と管理業務のIT化を行った(図1)。試験薬が湿度管理を必要とする散剤の場合を考慮し、湿度測定の可能な無線通信・電子温度・湿度計を導入し、湿度の測定と記録も同時に行った。当院で行った試験薬の温度・湿度の測定と記録、管理業務に運用した結果を検討した。

方 法

1 試験薬の温度・湿度の測定と記録、管理業務の構築

1) 使用機器

試験薬の温度・湿度の測定と記録を行うために入手可能な市販の無線通信・電子温度計(ワイヤレスデータロガー: 子機 RTR-500シリーズ 株式会社ティアンドデイ)とそのデータコレクタ(ネットワークベースステーション: 親機 RTR-500AW 株式

会社ティアンドデイ)を用いた。子機は冷凍庫、冷蔵庫A、冷蔵庫B、20°C温蔵庫、室温薬品保管庫ごとに設置した(図1)。冷凍庫、冷蔵庫、20°C温蔵庫の中の子機の設置場所は、扉の開閉時の温度変化の記録を回避するため、保管庫開口部と送風口を避けた場所に設置した。室温保管庫の場合は、棚の上部と下部に各1機を設置した。子機から自動収集した温度・湿度データをメール送信するPCを設定し、CRC・CRAからメールアドレスの提供の協力を得て、子機ごとにメールリングリストを作成した。

子機は購入時に株式会社ティアンドデイ以外のISO9001取得機関で校正証明書(日本語版・英語版)の取得を得た。

2) 使用機器の設置と温度データ送信の設定

温度・湿度データを収集するため親機に子機を登録し、子機の温度記録を30分間隔で測定し親機へ送信、設定温度から逸脱、子機の電池残量減少、温度センサ異常等の監視と警報を5分間隔で親機に送信する設定にした。

親機は、IPアドレスの付与と子機から自動収集した温度・湿度データをメール送信するスケジュール

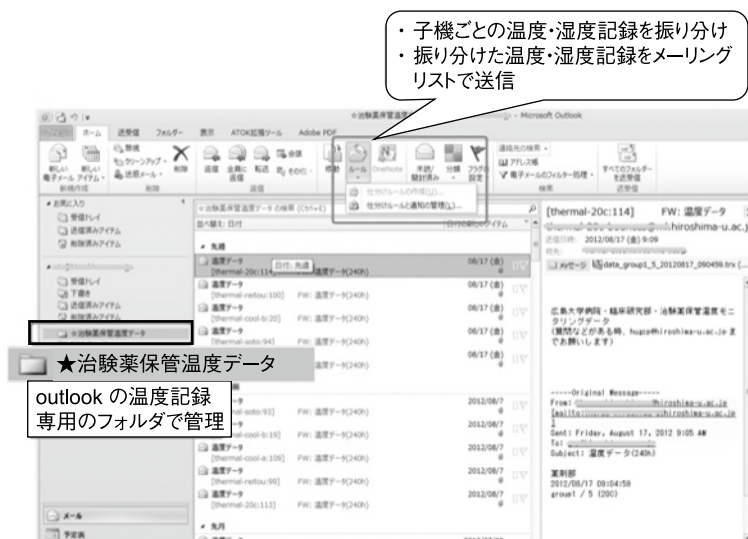


図2 Outlookの「ルール・仕分けルールと通知の管理」設定画面

ルを設定した。

Windows内蔵メールソフトOutlookの「ルール・仕分けルールと通知の管理」を用いて温度計ごとに設定したメーリングリスト宛に温度・湿度データをPCから自動送信する設定をした。

2 試験薬の温度・湿度データを受信するCRAへの調査

構築した試験薬温度・湿度の自動定期配信の成果を評価するために、試験薬の温度・湿度データを定期受信するCRAの業務変化をアンケート調査した。調査対象は冷凍庫・冷蔵庫・温蔵庫・室温庫の温度・湿度メーリングリストに登録したCRAとし、メーリングリストにより無記名の回答を得た。調査項目は、業務量の変化、満足度、他施設への適用の有無、原資料としての適確性の5項目とした。

結 果

1 試験薬の温度・湿度の測定と記録，管理業務の構築

1) 使用機器

冷凍庫，冷蔵庫A，冷蔵庫B，20℃温蔵庫，室温薬品保管庫ごとの（図1）子機の設置場所は，扉の開閉時の温度変化の記録を回避するため，保管庫開口部と送風口を避けた場所に設置した。

2) 使用機器の設置と温度・湿度データ送信の設定

温度・湿度データを収集する子機を親機に登録し，親機は子機の測定した温度記録を30分間隔で受信，子機は予め設定した温度から逸脱，子機の電池残量減少，温度センサ異常等の監視と警報を5分間隔で親機に送信する設定ができた。通信障害が発生した時アラートメールは治験事務局で受信できた。

インターネット上の親機は，予め設定したスケジュールどおりに子機から自動収集した温度・湿度データをメール送信できた。Outlookの「ルール・仕分けルールと通知の管理」を用いて温度計ごとに設定したメーリングリストに温度・湿度データをPCから自動送信する設定ができた（図2）。メールソフトの受信ファイル内に温度管理の専用のフォルダを作成したことで，温度・湿度データはテキストファイルで自動的に蓄積できた（図2）。温度・湿度データは，加筆・修正のできない読み取り専用ファイルで保管できた。読み取り専用ファイルは株式会社ティアンドデイが配布する専用のソフトウェアを用いることでテキストファイルに変換できた。

2 試験薬の温度・湿度データを受信するCRAへの調査

メールによる温度・湿度データを受信した後のデータの取扱いおよび業務の軽減の程度のアンケート調査は15人から回答を得た（回収率100%）。CRA 15人中10人（67%）は試験薬の温度・湿度データ管理に関連する業務量が減少したと回答した。温度・

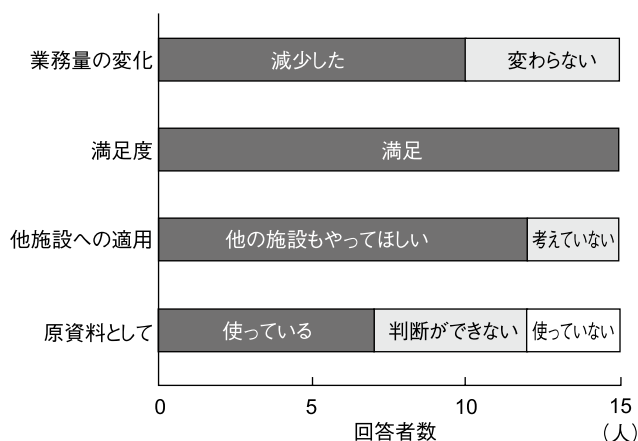


図3 電子温度計および電子温度・湿度データ受信者の評価

湿度データのメール自動受信に対する満足度は15人のCRA全員（100%）が満足と回答した。他施設でも試験薬の温度・湿度データを受信することを希望したCRAは15人中12人（80%）だった。メーリングリストで送信する温度・湿度データを原資料として取り扱うと回答したCRAは15人中7人（47%）、判断できないと回答したCRAは15人中5人（33%）、使っていない3人は温度計を当院に持ち込み、受信した温度データをバックアップ用に登録していた（図3）。

試験薬保管業務を行った10人のCRCにメールによる温度・湿度データを受信した後の業務の軽減の程度を聞き取り調査した。10人全員（100%）が満足で、温度記録とその保管、CRAへのメール対応等の周辺業務量が減少したと回答した。

実施計画書の規定を沿ってCRAが温度計を持ち込みし、自らで温度管理した場合、「温度データ配信プロトコル」を利用しても、温度・湿度データを利用できず、業務量が変わらないケースが見られた。

考 察

われわれは、ICH-GCPやJ-GCPへの対応によりCRC・CRA・治験事務局の温度管理業務量の増加に対応するために、IT化できる業務は積極的に取り入れ、CRC・CRA・治験事務局が本来行うべき業務に集中できる実施体制を整備する必要があることを2012年のSoCRA Annual Conferenceで報告した⁹⁾。

SoCRAでの報告は、温度・湿度データの測定を電子化とともに無人化し、そのデータの記録の確認から記録保管までをメーリングリストを利用して汎用メールソフトに委ねて正確性・経済性・グローバル性を担保した設定であることを説明した。

また、われわれが2011年のCRCと臨床試験のあり方を考える会議で報告した内容は、今後、市販電子温度・湿度計を導入する医療機関の増加が予測されることから、今回の提案である自動温度管理設定を導入し、CRC・CRA・治験事務局間でデータを同時共有すれば、試験薬温度記録の品質向上・人件費や設置のコストを抑え、効率的な試験薬の温度管理体制の構築に有用だと説明した。

さらに24時間体制で、実施計画書に定められた温度・湿度の範囲から測定データが逸脱する前に、アラートメールを親機から携帯端末およびPCに送信できた。アラートメールにより迅速な対応で温度逸脱の防止が可能になった。また、インターネット上の「Web Storage」（株式会社ティアンドデイ）の無料サービスでIDとパスワードを用いてログインすることで、即座に試験薬等の温度変動幅や推移を確認ができるため、二重の安全管理が可能になった（図1）。

提案した試験薬等の温度・湿度データの閲覧と提供は、ALCOA原則で求める5要素（帰属・判読・同時・原本・正確）を満たしながら、CRC・CRA・治験事務局の業務の軽減が可能になった^{2,10)}。

結 論

市販の電子温度・湿度計とOutlookの仕分けルールを利用することで、汎用かつ簡単に利用できる温度・湿度測定・自動送信の設定を導入することができた。さらに、メーリングリストを用いた温度・湿度データの自動取得により、温度記録業務のIT化が実現し、CRC・CRA・治験事務局の試験薬等の温度・湿度管理業務を軽減することができた。加えて、温度・湿度の範囲から逸脱した場合にアラートメールを送信、およびインターネット上でモニタリングができることにより、保管温度・湿度のデータ品質を効率的に管理できた。

文 献

- 1) 沈永新, 池田博昭. 治験薬温度管理およびデータ管理業務の無人化. 薬理と治療 2013; 41: 401-3.
- 2) 栢森茂子. 国際共同治験の現状と課題. 生物試料分析 2012; 35: 383-90.
- 3) 門間毅. FDAによるGCP査察事例～実施医療機関での経験～. PHARMSTAGE 2011; 11(3): 25-31.
- 4) 谷口隆雄. FDA査察を経験して. PHARMSTAGE 2011; 11(3): 32-4.
- 5) 内藤康二, 諏訪敬祐. 柔軟な構築が可能な環境モニタリングシステム. 武蔵工業大学環境情報学部情報メディアセンタージャーナル 2006; 4: 52-59.
- 6) 岩崎博道, 小林洋子, 高澤ゆみえほか. コンピューター制御24時間温度管理システムを用いた血液製剤保冷库管理のリスクマネジメント. 日本輸血学会雑誌 2003; 49: 403-10.
- 7) 赤木城紀子, 中野重行. わが国の治験における臨床開発モニター (CRA) に関する調査研究—勤務内容とストレスの実態—. 薬理と治療 2013; 41: 435-47.
- 8) 茂木 勲, 河崎孝男. GMPに準拠した治験薬の輸送. PHARMSTAGE 2012; 12(6): 5-9.
- 9) Yongxin S, Ikeda H, et al. Successful approach of automatic distribution service of the investigational new drug storage temperature data by using mailing list, SoCRA, 21th Annual Conference, Sep 21 to 23, 2012, Las Vegas, USA
- 10) 池田博昭, 沈永新. ALCOA principleに基づく原資料の取り扱い—温度データの電子化による対応—PHARMSTAGE 2013; 13(8): 35-40.