

[Original Article]

医師主導治験における安全性情報確認業務の電子化による業務効率化についての検討

Study on Operational Efficiency of Management of the Safety Information Using Cloud System in Investigator-initiated Clinical Trials

竹森 幸子* 細萱 直希 福重 友理
森本 心平 福島 千鶴 山本 弘史

ABSTRACT

Background We started to utilize cloud system for management of safety information in investigator-initiated clinical trials. Investigators were able to select from “hand-written signature”, “typed signature; fill in investigator’s name on the response form”, “digital signature” methods for replying to their opinions. We expected that utilization of “digital signature” leads to operational efficiency.

Objectives The aim of this study was to investigate operational efficiency of digital signature.

Methods The median number of days to investigator’s reply, the difference between approval date and reply date, the rate of reminder, and problem cases were investigated by archival records of e-mail and cloud system.

Results The median of days (75th percentile, 25th percentile) to investigator’s reply was 1 (0, 4) for hand-written signature method, 1 (0, 2) for typed signature method, and 0 (0, 1) for digital signature method. The rate of reminder was 6.1% for hand-written signature method, 4.2% for typed signature method, and 3.8% for digital signature method.

Conclusions This result suggests that digital signature methods contribute to prompt sharing and reporting, and operational efficiency.

(Jpn Pharmacol Ther 2023 ; 51 suppl 1 : s32-37)

KEY WORDS safety information, investigator-initiated clinical trial, information technology, cloud system, digital signature

長崎大学病院臨床研究センター * (現 神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター)

Sachiko Takemori, Naoki Hosogaya, Yuri Fukushige, Shimpei Morimoto, Chizu Fukushima, Hiroshi Yamamoto: Clinical Research Center, Nagasaki University Hospital

はじめに

医師主導治験において自ら治験を実施する者は、GCP省令第26条の6に定めるところにより、治験薬の安全性を継続的に評価する責任を有している。自ら治験を実施する者は、治験薬提供者などから治験薬に係る品質、有効性および安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報（以下、安全性情報）を収集し、また、当該治験実施中に発生した重篤な有害事象報告を評価し、治験実施計画書および治験薬概要書などの改訂要否を判断する必要がある。多施設共同の医師主導治験はひとつの共通した治験実施計画書・治験薬概要書などを用いて実施されることから、必然的に安全性情報の収集・評価について治験調整医師らが取りまとめの役割を担うことが多い。また、それらの安全性情報および重篤な有害事象報告のなかには医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ別途報告書の提出が必要な場合があり、報告書提出には期限が設けられている（事象発生から7日あるいは15日以内¹⁾）。報告書作成提出の期限遵守のため、また治験実施計画書および治験薬概要書などの改訂要否を速やかに判断することによる治験の品質・被験者の安全性保持のために、多施設共同医師主導治験において安全性情報収集および重篤な有害事象報告に関する見解とりまとめを速やかに実施することは重要である。迅速な見解収集の方策としてはさまざまな方法があるが、確認方法の設定もそのひとつである。

長崎大学病院臨床研究センター（以下、当センター）では、治験調整医師の業務支援の一環として、治験調整事務局が安全性情報を各施設の治験責任医師へ提供し意見を取りまとめる業務（以下、安全性情報確認業務）の補助を行ってきた（図1）。安全性情報確認業務のプロセス中、各施設治験責任医師による回答の返信（以下、回答返信）を実施する手段として、当初は自筆署名書類をスキャンしてデータをメールで提出する「自署対応」を必須としていたが、治験責任医師確認の客観的根拠はメールなどで別途記録を残すことを前提として、データ上の文字入力による「記名対応」を実施可能とし、さらに、アガサ株式会社の提供するクラウドシステム（Agatha eTMF[®]）の既存機能を利用した「電子署名対応」を実施可能とするよう、治験責任医師向け操作手順書を作成し体制整備を行った（図1）。今回それら「自署対応」「記名対応」「電子署名対応」の違いにより、安全性情報確認業務の効率に違いがみられるか検討したため報告する。

対象と方法

1 対 象

5つの治験（A～E）で実施された各施設からの回答返信（自署対応309件、記名対応24件、電子署名対応183件）を対象とした（表1）。ただし、自施設（長崎大学病院）治験責任医師からの回答返信は、治験調整医師と治験責任医師が同一人物である場合があること、もしくは別人物であった場合も治験調整事務局と同じ施設に所属しているため他施設への安全性情報確認とは条件が異なると考えられることから、除外とした。また、対象とする安全性情報は治験薬提供者から定期的に入手する安全性情報のみとし、不定期で報告される各施設で発生した重篤な有害事象は治験ごとの発生状況に差が大きいため除外とした。また、調整事務局のチェック漏れにより治験責任医師からの回答返信がないことを見落し、1か月後にあらためて確認を実施した事例を1件認めた。これは調整事務局のミスにより定められた手順から逸脱した事例と考えられることから除外した。治験A・Bおよび治験C・Dはそれぞれが先行試験・継続試験の関係であり使用する治験薬が同一であったため、安全性情報の内容と確認依頼実施は重複する期間が発生し、また、治験責任医師からの回答も同時に行われていた。そのため、安全性情報確認業務が重複する期間については、対象となる回答返信件数が重複しないよう、いずれかの治験にのみ含めることとした。

2 調査項目・調査方法

自署対応・記名対応・電子署名対応それぞれの、1) 所要日数、2) 内容確認日と回答返信日の乖離、3) 催促率、4) 問題発生事例について調査した。各項目に対する調査方法は、以下のとおりである（図1）。

1) 所要日数は、調整事務局からの安全性情報確認依頼メール送信日（図1・②）から各施設からの回答返信日（図1・④）までの日数とし、回答返信方法ごとに中央値、25%点および75%点を算出した。所要日数と未回答割合の関係をカプラン・マイヤープロットで示した。データは過去のメール送受信日およびクラウドの監査証跡の記録から収集した。

2) 内容確認日と回答返信日の乖離は、各施設治験責任医師による内容確認日（図1・③、自署対応では治験責任医師署名日、記名対応では治験責任医師記名日）と回答返信日（図1・④）が、同日ではない事例の件数および日数の差とし、治験責任医師署名・記名記録と過去のメール受信日から収集した。

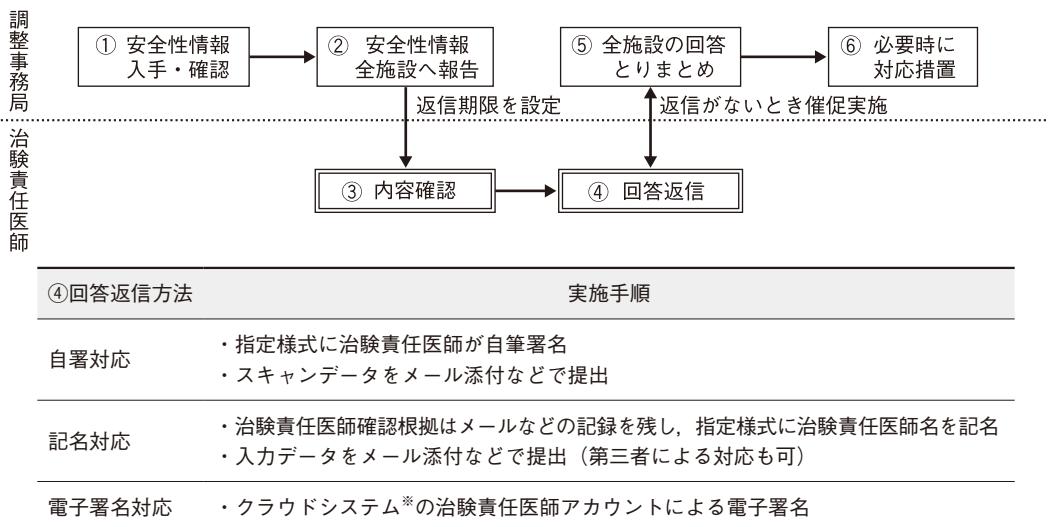


図 1 安全性情報確認業務のプロセス、回答返信方法の実施手順

表 1 対象となる治験の背景、回答返信件数

	治験 A	治験 B *	治験 C	治験 D *	治験 E
施設数（自施設を除く）	8	7	7	3	10
対象期間	2018/3～2019/7	2019/8～2021/3	2020/1～2021/8	2021/7～2022/1	2020/8～2022/1
記名対応への切替					
選択可能時期	選択肢なし	2020/2～	選択肢なし	選択肢なし	選択肢なし
選択施設数	—	2	—	—	—
電子署名対応への切替					
選択可能時期	選択肢なし	選択肢なし	2020/3～	2021/7～	2020/8～
選択施設数	—	—	5	3	6
回答返信件数					
自署対応	125 件	112 件	39 件	0 件	33 件
記名対応	—	24 件	—	—	—
電子署名対応	—	—	91 件	27 件	65 件

* : 治験 B は治験 A の継続試験、治験 D は治験 C の継続試験 — : 選択肢がなかったため発生しない場合

3) 催促率は、調整事務局が提示した回答返信期限までに連絡がなく、図 1 に示したとおり、催促を実施した件数の割合とし、回答返信方法ごとに算出した。データは過去のメール送受信記録から収集した。

4) 問題発生事例は、調整事務局からの安全性情報確認依頼メール送信日（図 1・②）から回答返信日（図 1・④）までの間に、実施医療機関側でなんらかの問題発生を確認し対応した事例とし、データは過去のメール送受信記録から収集した。

結果

1) 所要日数の中央値（75%点、25%点）は、自署対応で 1 日（0 日、4 日）、記名対応で 1 日（0 日、2 日）、電子署名対応で 0 日（0 日、1 日）であった（図 2）。

2) 内容確認日と回答返信日の乖離は、自署対応で 309 件中 76 件認め日数の差は 1～11 日であった。記名対応で 24 件中 4 件認め日数の差は 1～3 日であった。電子署名対応は治験責任医師自らによる承認操作と同時に回答返信（メール送信）されるため、内容確認日と回答返信日

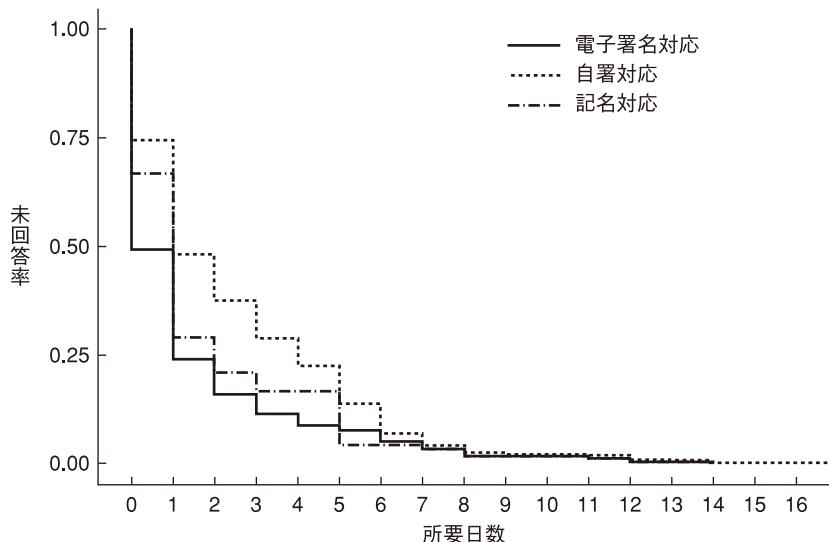


図 2 所要日数
 電子署名対応 183 90 44 29 21 16 14 9 6 3 3 3 2 1 1 0 0
 自署対応 309 230 149 116 89 69 43 21 13 8 6 6 6 3 2 1 1
 記名対応 24 16 7 5 4 4 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

図 2 所要日数

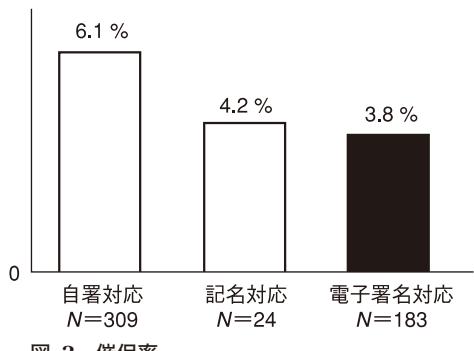


図 3 催促率

表 2 問題発生事例

事例	自署対応	記名対応	電子署名対応
書類のメール提出不備	5 件	1 件	—
書類の取り違え	2 件	0 件	—
書類の記載不備	5 件	2 件	—
治験責任医師の対応遅延連絡	4 件	0 件	0 件
電子署名操作方法について問い合わせ	—	—	5 件
回答返信方法変更	0 件	0 件	3 件

—：発生する可能性がない

の乖離は原理上発生しえず 0 件であった。

3) 催促率は、自署対応で 6.1% (309 件中 19 件)、記名対応で 4.2% (24 件中 1 件)、電子署名対応で 3.8% (183 件中 7 件) であった (図 3)。

4) 問題発生事例は、自署対応では提出必要書類のメール提出不備・取り違え・記載不備、治験責任医師不在による対応遅延連絡がみられた。記名対応では提出必要書類のメール提出不備・記載不備がみられた。電子署名対応では電子署名操作方法についての問い合わせがみられたほか、治験責任医師希望では電子署名だったが施設の運用ルール上自筆署名が必要であることがわかり自署対応へ変更となった事例がみられた (表 2)。

考 察

多施設共同医師主導治験の治験調整医師・調整事務局による安全性情報確認業務には、安全性情報の収集、治験調整医師の見解確認、各施設治験責任医師の見解確認、見解とりまとめおよび必要な対応実施と、大きく分けて 4 つのステップが存在する。なかでも各施設治験責任医師の見解確認は、多施設の対応が必要となることから安全性情報確認業務の律速となりやすい工程である。各施設治験責任医師の見解確認方法に関しては、研究の状況に合わせて方法が選択されることになる。見解確認について規定の方法は存在しないが、治験責任医師が確

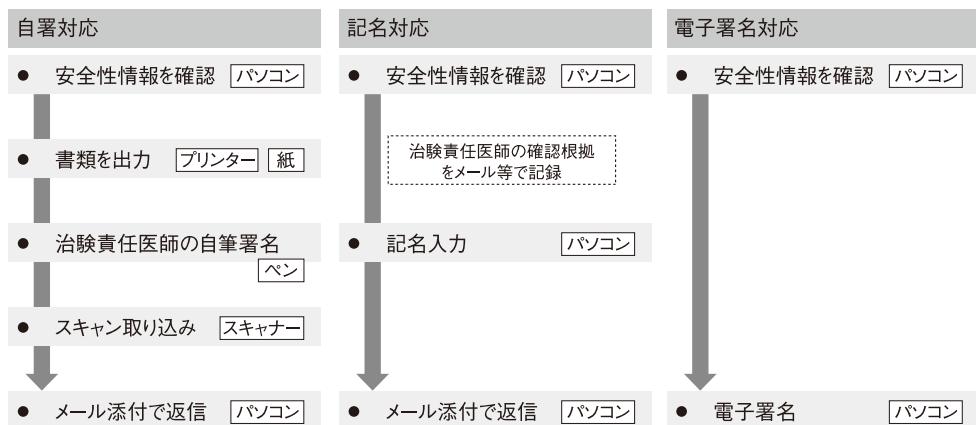


図 4 実施医療機関で必要なプロセス・ツールの比較

認を実施した事実が後から客観的にわかるような要件を満たすことが望ましいと考えられる。当センターでは、当初その方法として保守的に自署対応を採用していたが、治験責任医師の自署により意思表示を明確に確認することができる一方、スキャン取り込み・メール添付での返信などの必要手順が多くなることで時間がかかり、それに伴う書類不備もみられるという欠点があった。その後、業務効率化のため記名対応の選択を可能としたが、自署対応と比較して治験責任医師の自署が不要となつた分必要手順は削減できた一方、同様の書類不備がみられた。そこで、自署対応・記名対応のデメリットを解消する方法として、また、プロセス簡略化による業務の効率化を期待して、既存のクラウドシステムの機能を利用した電子署名対応を開始した。今回の検討で、電子署名対応により所要日数は短縮傾向にあり(図2)、催促率の低減にもつながっていることを確認することができた(図3)。電子署名導入に際しては、プロセスの簡略化により他担当者の介入が不要となることで必然的に確認対応の主体が医師になるため、かえって遅延を招く可能性も懸念されたが、電子署名の有効性を確認することになった。また、自署対応・記名対応では治験責任医師の署名・承認から回答返信の間にも手順が必要となり、実際に署名日と回答返信日が同日ではない事例がみられた。電子署名対応では医師の電子署名と同時にメールでの返信が自動でなされるため、原理上同様の事例は発生しない。以上のことから、電子署名対応では必要手順が減ったことにより、必要な資材や問題発生の機会そのものが削減され、安全性情報確認業務の速やかな実施に寄与したと考えられる(図4)。

また、自署対応・記名対応でみられた実施医療機関側での問題発生事例は、必要書類の取り扱い不備などその性質が類似していた。電子署名対応では実施医療機関側

で必要書類の取り扱いを実施する必要がなくなるため、原理上同様の事例は発生しない。平成25年7月1日、厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方について」²⁾では治験関連文書における電磁的記録の活用について基本的考え方の検討結果が示されており、治験の実施にあたりIT技術の活用による業務の効率化が求められている。治験審査委員会資料の電子化や治験保管必要資料の電磁化などにより、業務の効率化が報告されている^{3),4)}。安全性情報確認業務の電子化による業務効率化に関しては、分担施設内のソフト活用による検討は報告されている⁵⁾。しかし、多施設共同医師主導治験の調整事務局として安全性情報確認業務の意見回答に電子署名システムを導入し前後の業務効率化を検討した報告はなく、今回の検討は電子化により業務全体の効率化を確認することができた点で意義のあるものと考える。さらに、電子署名対応はクラウドへのアクセスにより進捗を全担当者が閲覧可能なため情報共有に関しても迅速に行えることや、人との接触が不要となることでコロナ禍における感染予防・リモートワーク推奨の観点からも有用と考える(表3)。

一方で、電子署名対応での問題発生事例では、自署対応・記名対応では発生しない新たな事例もみられた。1点目は「電子署名操作方法についての問い合わせ」で、システムを用いる対応特有の事例であり、事前に操作手順書の案内をしていたにもかかわらず、主に各実施医療機関での電子署名対応導入初期にみられた。2点目は「回答返信方法変更」で、当初治験責任医師の希望で電子署名対応予定だったが、施設の運用ルール上自筆署名が必要であることが後からわかり運用変更となった事例である。各施設実施体制の事前確認不足・情報共有漏れによる問題であった。これらは、電子署名対応開始前の操作

表 3 安全性情報確認業務の電子化により想定されるメリットとデメリット・今後の課題

メリット	デメリット・今後の課題
<ul style="list-style-type: none"> ・業務効率化 ・情報共有の迅速化 ・感染予防・リモートワーク対応 	<ul style="list-style-type: none"> ・事務局（管理者）側の手順増加 ・システム維持費用負担 ・反対回答返信方法の確立

手順書案内方法の充実や教育の継続、事前施設調査などの工夫で回避可能である。さらに、電子署名対応では治験調整事務局側で必要とする手順は反対に増加し、システム維持費用の確保が必要となることなど別途コストがかかる。また、現行システムでは治験責任医師の同意/不同意の意思表示返信は可能なものの、反対意見詳細の返信方法については別途連絡が必要になるなど手順の整備が不十分なところがあり、今後の検討課題である(表3)。

本研究には以下の限界がある。今回の検討は当センターにて経験した過去の業務を後ろ向きに検討したものであるため、限られた試験における研究である。今回検討した医師主導治験の実施医療機関のほとんどは院内に研究支援を専門とする組織を有する大学病院であり、それ以外の施設でも多くは SMO (site management organization: 治験施設支援機関) の支援が行われていたため、施設の違いによって結果は影響を受けた可能性がある。また、治験 B・C・E は、治験期間中に自署対応から記名対応、もしくは自署対応から電子署名対応に切り替えた事例が含まれることから、安全性情報確認業務そのものに対する対応は切り替え後のほうが速やかに実施することができた可能性や、反対に、切り替えによって必要手順が変わることで対応が遅くなった可能性がある。さらに見解確認については、各施設の状況に合わせて対応方法を選択した結果であることから、施設選択バイアスの存在が懸念され、今後はさらに多くの試験にて施設評価や対応方法の選択手順の整備を実施したうえでの検討をする必要があると考える。

結論

安全性情報確認業務内の治験責任医師回答返信方法への電子署名対応導入は、業務の簡略化・効率化により治験全体として必要な対応の迅速な実施に寄与すると考えられる。今後も治験におけるさまざまな業務でIT技術の利活用が進んでいくことは明白であり、電子化のデメリットを評価し適正に利用することで、電子化のメリットを最大限に享受していかなければならない。今後は現在までに認められている電子署名対応導入時のリスクを事前に対処し、より効果的な実施手順を検討していくことが望まれる。

文献

- 1) 薬生発 0831 第 8 号 令和 2 年 8 月 31 日、厚生労働省医薬・生活衛生局長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について.
- 2) 事務連絡 平成 25 年 7 月 1 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課、治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方について.
- 3) 安達尚哉、縣明美、永田翔子ほか. カット・ドゥ・スクエアを用いた治験関連文書の電磁的管理に対する治験モニタリング担当者の評価. 医療薬学 2021; 47: 335-44.
- 4) 安達尚哉、米島正、石井ゆに香ほか. 治験事務局業務効率化のためのカット・ドゥ・スクエアを用いた文書管理とその評価. 日病薬師会誌 2020; 56: 48-52.
- 5) 永山英恵、露崎聖子、高橋里奈ほか. 医師主導治験実施体制の確立 安全性情報管理について. 日本医療薬学会年会講演要旨集 2006; 16: 579 (O1P3-098)