

## 第 15 節 医療機関における eSource の活用, Direct Data Capture の実現に向けた取り組み

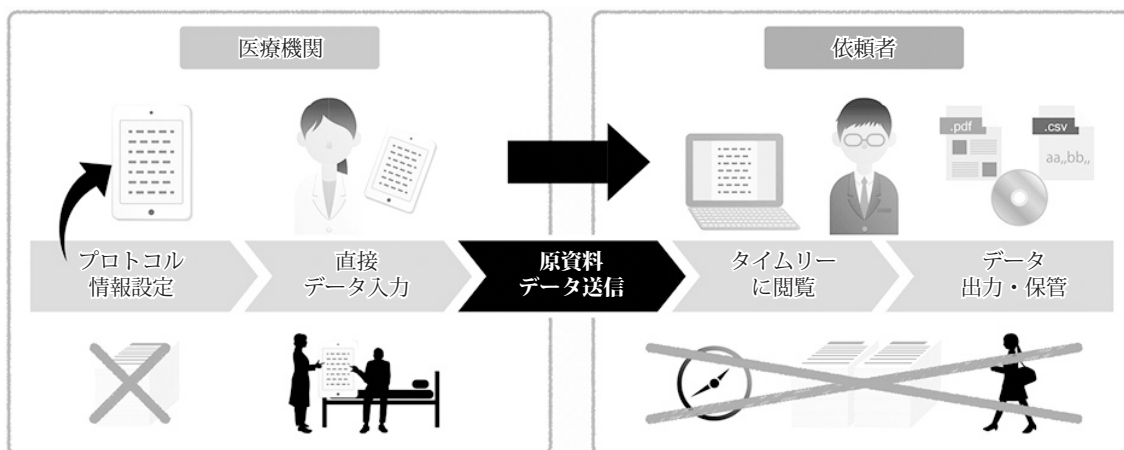
はじめに

臨床試験・治験におけるデータの収集・報告方法は多様化し、より効率的な臨床試験実施の実現に向けて、様々な取り組みが行われている。多様化する方法の 1 つに、原資料を電子データ electronic Source data (eSource) として収集・報告することで、データ収集に関する負荷や転記によるミスの軽減、リアルタイムかつリモートによるモニタリングの促進、リソース・コストの削減等の効果が期待されている。2013 年 9 月に FDA から “Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations”<sup>1)</sup> が発出され、最近では、2018 年 7 月に “Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry”<sup>2)</sup> が発出された。2016 年 1 月に立ち上げられた Trans Celerate initiative<sup>3)</sup> では eSource は次の 4 つの定義で示されている。① EHR/EMR (Electronic Health Records/Electronic Medical Records) を活用したデータ収集、② Devices & Apps (スマートフォンまたはタブレットアプリケーションによる臨床評価、ウェアラブル及びセンサーなどのモバイルデバイスの活用)、③ Non-CRFs (内部、外部からの電子データの収集及び転送を含む CRF へのデータ添付)、④ Direct Data Capture (施設スタッフによる臨床データのモバイル・アプリケーションまたは EDC への直接入力)。これら①～④の実現に伴うメリットも提言されており、現状行われている原資料から EDC への転記、それに伴う転記ミスと SDV 工数の軽減と試験スケジュール全体の短縮に繋がることが期待できる。本節では、実際に eSource の活用及び Direct Data Capture を実施した取り組みについて、医療機関と依頼者におけるポイントと工夫及び実情について述べる。

### 1. 取り組み事例

本項で述べる事例は、株式会社ビーグルが同社の eSource 活用システム：beagle medica (以下、eSource システム) の導入支援を行い、実施した 3 つの治験を事例をもとにポイントと実情を述べる。1 つは、医師主導治験 (2 施設)、1 つは、第 I 相臨床試験 (2 試験) である。

これら 3 つの治験では、医療機関が契約者として eSource システムを導入し、治験の原データ記録かつ依頼者への原データ提出と eCRF 作成までを 1 つのシステムで実施した。なお、依頼者は本システムを通して医療機関から直接原データを受領することで、医療機関に往訪する SDV の工数を削減することを想定したモニタリング計画を策定し、本試験を実施した。



※終了時の原資料 (eSource) は、CD-ROM または院内サーバに保管

図 1 eSource システムの活用フロー

## 2. 実施体制と準備

医療機関での新しい取り組み、特に IT ソリューションの導入と活用においては、あらゆる機能を有する優れたシステムがあれば問題なく実行できるとは決して言い切れない。医療機関内での現体制や手順を確認し、そこにどう当てはめていくかを検討する必要がある。そこに様々なリソース（人、資材、資金）が不足している場合は、その支援も含めて実施体制の構築と実施計画を立案することから始めなければならない。かつ、医療機関は IT ソリューションを臨床試験、治験に活用するシステムオーナーとして、運用、管理は当然であるがそのシステムとベンダに対する監査を行うことが望ましい。

## 3. 医療機関での体制整備・責務

まず、医療機関に保管義務のある原資料を電子化することに対して、医療機関の理解と納得を得る必要がある。またその運用を継続するための体制の構築と手順の整備が重要となる。

### 3.1 医療機関の理解が鍵

先に述べた通り、医療機関での実施体制を変更するにあたり、院内での理解と納得は必須である。そこで、医療機関内の関連部署及び関係者への説明を行う必要がある。医療機関に理解を求める点として、次の3点が挙げられる。①原資料の作成、保管義務が医療機関にあること、②これまでの原資料から EDC への原データの転記とは異なり、収集した電子データを直接提出することになるため、データの収集・修正・提出までの記録が監査証跡として厳格に管理されることから、作成者の操作履歴がこれまで以上に明確になるということ、③②に伴い、ALCOA-CCEA の原則に従いデータ収集、記録することがシステム上強制的に実施されることになるということへの理解と納得、である。これらの点について理解と納得を得るプロセスが重要である。

### 3.2 手順書の見直し

臨床試験・治験での電子データの取り扱い手順が規定されていない場合は、セキュリティポリシー及び標準業務手順書に新たに追加補足する必要がある。補足する項目として、原資料作成者の特定、原資料の特定に関する取り決め、原資料の電子化に伴う保管手順である。今回の事例では、現行の手順書改訂とはせず、手順書の補遺として一部の手順追加とした。

### 3.3 入力画面の仕様検討

原資料を電子化するという事は、ALCOA-CCEA の原則に従い原データの発生時に電子的に記録することになる。従って、その入力フォームは、入力者（ユーザ）の入力しやすい仕様であることが望ましい。今回の事例で最も医療機関との確認に時間を要した点は、入力画面の仕様についてである。その際、入力画面の構成設定仕様書を用い、試験実施計画書の収集項目を通常の院内オペレーションフローにどの順序でどのように組み込むか、入力しやすさと実際の作業手順に照らし合わせて、医療機関のオペレーションチームとともに入力画面の検討を行った。

### 3.4 バリデーション

eSource システムを利用し、電子的に原資料を作成しかつ eCRF の作成（電子署名含む）とする場合、電磁的記録及び電子署名を利用する際の要件を満たさなければならない。「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」<sup>4)</sup>の電磁的記録利用のための要件には、電磁的記録の管理方法として電磁的記録利用システムとそのシステムの運用方法により、電磁的記録の真正性、見読性、保存性が確立されていることが求められており、この場合、電磁的記録利用システムはコンピュータ・システム・バリデーションによりシステムの信頼性が確保されている事を前提としている。そのため、医療機関はシステムの利用に際し、医療機関においてもシステムのバリ

デーシオンを行うことが期待されている。今回の事例では、以下の表 1 及び図 2 に示す文書とフローをもって実施した。

表 1 バリデーシオン文書

文書名	保管先		
	医療機関	依頼者	システムベンダー
バリデーシオン計画書	原本	写し	写し
ユーザ要求仕様書	原本	写し	写し
構成設定仕様書	原本	写し	写し
トレーサビリティマトリクス	原本	写し	写し
システムテスト (IQ) 計画書・報告書	—	写し	原本
システムテスト (OQ) 計画書・報告書	—	写し	原本
ユーザ受入テスト計画書・報告書	原本	写し	写し
バリデーシオン報告書	原本	写し	写し

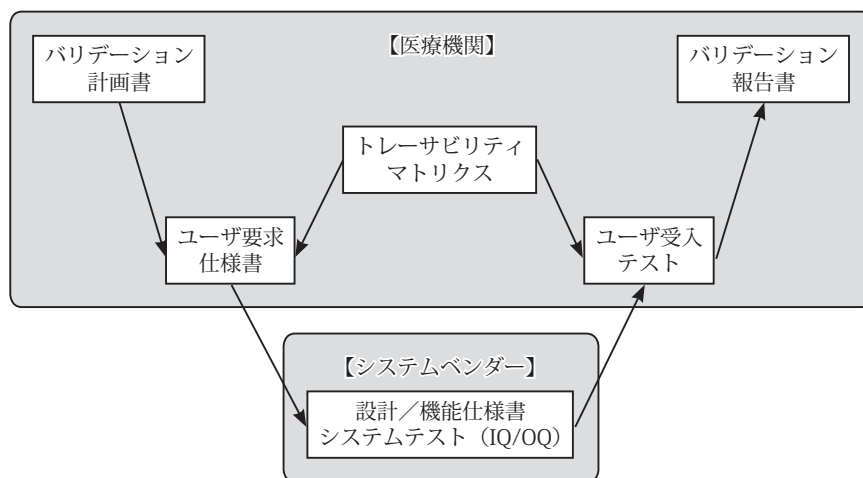


図 2 バリデーシオンアプローチ

バリデーシオンアプローチにおける実施主体は医療機関であるが、今回の事例では、システムベンダーが治験開始前～データ固定までの期間、サプライヤとしての支援活動を実施した。

### 3.5 トレーニング

規制により要求されるシステムのバリデーシオンを実施することは必要条件であるが、それだけでシステムの導入が完了したとは言えない。システムを活用したデータ収集と記録において重要な要素は人（ユーザ）である。システムの真正性、見読性、保存性が確立されていることが保証されたとしても、それを使うのは人であり、その操作及び作業が正しく実行されなければ、データ収集そのものの信頼性が損なわれる。そのため、適切な利用手順と利用者への教育は医療機関へのシステム導入において最も重要な点である。そのことは、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」の中にも、医薬品等の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請等に関する資料及び原資料について電磁的記録及び電子署名を利用しようとする者は電磁的記録及び電子署名の利用のために必要な責任者、管理者、組織、設備及び教育訓練に関する事項を規定しておくことと述べている。今回の事例では、医師、医療スタッフ、CRC を含む、原データ作成者及び閲覧、承認者となる全てのユーザに対して、ユーザトレーニングを実施している。

### 3.6 アカウント管理

3.5 項で述べた通り、適切にトレーニングされたユーザが、システムバリデーションにより保証されたシステムを活用し、定められた手順通りに原データを作成、収集することはデータの信頼性を保証する上で必須である。加えて求められる要件は、ユーザの権限管理である。ユーザに与えられる権限（記録、修正、承認、閲覧等）は、手順書に規定されるべきであり、その権限に合わせたトレーニング、及びその記録に基づき、権限付与が行われなければならない。またそのアカウントは、ユーザの変更（入退職、異動等）により、適切に管理（削除、無効化等）されなければならない。

今回の事例では、システムを提供しているベンダが運用期間を通じて医療機関支援業務の一部としてアカウント管理を行った。

### 3.7 実施前～運用中のリスクマネジメント

eSource システムの活用においては、試験導入前にインシヤルリスクアセスメントを行い、それに基づき対応策を講じておくことが鍵となる。システムを正しく活用することで、期待した効果を得ることができるがその逆もある。特に eSource システム活用への期待は、タイムリーなデータ収集と報告、ALCOA-CCEA の遵守を可能にすることであるが、システムや体制の不具合により、その効果は全く逆の結果と悪影響に繋がるリスクが想定される。今回の事例では、次の3点について特に対応すべきリスクとして重点を置き事前に取り決めて実施した。

#### (1) 原資料の取り扱い

eSource システムを利用することで、これまでの原資料の運用と異なるオペレーションが発生する。手順書に規定はするものの、紙（これまでの運用）と電子（eSource システム）が混在する場合は事前に詳細を特定しておかなければ、現場の混乱に繋がり、タイムリーな記録が不可能となる。最悪な場合、原資料作成漏れが発生することも想定される。リスク低減策として、eSource システムに直接入力はないが、院内の実施記録として残すべき記録はこれまでの運用を変更することなく紙媒体で記録を残すこととした（タイムテーブル、治験薬調製記録、診療録、生理学的検査ファイル等）。これらの仕分けは事前に取り決め、またこれらの記録はオンサイトで確認する記録として、モニタリング計画に規定した。

#### (2) ユーザサポート

EDC を利用した臨床試験・治験においては限定した協力者にのみシステムアカウントが付与されるが、eSource システム利用の場合は原データ作成者全員にアカウント（アクセスの制限された権限）を付与し、全ユーザからの問い合わせがあることが想定される。かつタイムリーな記録を求めているため、問い合わせに対しても迅速な対応が求められる。それに対応ができない場合は、タイムリーな原資料作成が不可能となり、ALCOA の遵守も保証できない。リスク低減策として、試験毎にクリティカルな Visit、入力ポイント、を事前に取り決め、そのポイントでのサポート要員を増強し対応した。かつ、ヘルプデスクへの電話がつかない場合は、担当 CRA への問い合わせ体制も確立した。

#### (3) システムトラブル

システムの不具合により、システムが停止、利用不可となった場合、原データを記録することが不可能となり、原データの記録が漏れるリスクがある。この発生頻度は低いが、発生した場合の影響度は重大である。リスク低減策として、万が一システムに不具合が発生した場合の対応として、原データ記録の代替手段を事前に取り決めておくべきである。今回の事例では、システム停止が発生した場合は別途、指定した紙媒体に原データを記録することとして規定した。

### 3.8 データ保管

医療機関が保管すべき原資料を電子データのファイル形式を PDF（eCRF）と CSV：Comma Separated Value とした場合、その保管方法は DVD、院内サーバー等、医療機関の現状によって異なる。その保管方法についても、手順書に規定すべきであり、可能であれば特定された院内データベースへの保管が望ましい。その理由は、医療機関の組織体制の特徴として、担当者の変更が多いため DVD による管理が煩雑かつ未管理の状態になる恐れがあるためである。かつ、

院内データベースはバリデートされたシステムであることを求められており、管理方法の例として、規制要件を満たす文書管理のクラウドサービスの活用も有用である。今回の事例では、eSource システムで作成した原資料を電子カルテに取り込む医療機関もあった。

#### 4. 依頼者の体制

eSource の活用において、依頼者の受け入れ体制は非常に重要である。これまで紙の CRF または EDC を利用した eCRF でのデータ収集フローを体制化している場合（現状ほとんどがこれにあたる）、医療機関から直接データを受け取ることによる受け入れ体制の構築と手順、実施計画書も含めて確認及び見直すことが必要である。その他計画書には、モニタリング、SDV、データマネジメントの計画書も含まれる。今回の事例では、特に原資料の特定とモニタリング計画について、モニタリング部門とデータマネジメント部門の両部門とともに時間をかけて検討し規定した。

##### 4.1 治験実施計画書への明記

eSource の活用により医療機関から直接データを収集しかつ eCRF 作成とする場合、実施計画書の以下の項にデータの取り扱いを明記することが望ましい。今回の事例においても、以下の項目は eSource の活用を想定した記載とされている。

- ・ 治験管理体制
- ・ モニタリング
- ・ 症例報告書
- ・ 原資料及び原データ
- ・ データマネジメント

##### 4.2 施設 SOP の変更点を確認

eSource システムの活用に伴い、医療機関の手順書は追記、修正されていることが想定される。これまでの院内手順と異なる点、追加された確認手順等、特に医療機関の意図を踏まえて変更された箇所はそのプロセスを確認しておくことが重要である。今回の事例では、モニタリング、データマネジメントの計画検討と並行して、医療機関の手順書も追記、修正を行ったため、医療機関も依頼者もともに変更点を確認、理解しながら実施した。

##### 4.3 データ収集のプロセスの効率化

データ収集からデータセット作成までのプロセスを以下、図 3 に示す。eSource システムの活用において、データ作成時点で CDASH 形式での収集を設定しておくことにより、データセット作成（SDTM への変換）までのタイムラインが短縮される。ポイントは、データセットを想定した仕様書の作成である。今回の事例では、試験準備の初期の段階から医療機関とデータマネジメントがともに検討を始める時間を多く確保した。

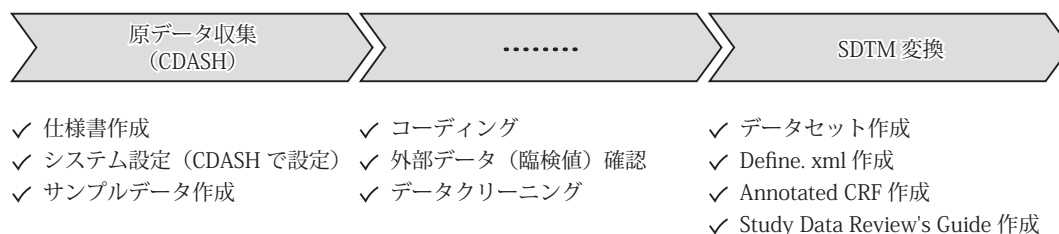


図 3 データ作成プロセス



#### 4.4 原資料の特定がポイント

3項でも述べた通り、医療機関側での原資料、原データの特定と手順書への規定は必要であるが、依頼者側はそれを確認し、必要に応じて特定範囲の変更を求める場合もあると考える。eSource システムの利用によって、原データを直接閲覧、受領が可能となるため、モニタリング計画及びデータマネジメント計画を立案する時点で、原資料、原データの特定は必須と考える。それにより、計画通りの実施、SDV の工数の削減が実現できる。今回の事例における原資料特定一覧を以下に示す。ここに示す、「eSource による確認」では、オンサイトで行うこれまでの SDV は不要とした。ただし、1 試験の例としてご参照願いたい。

表 2 原資料特定一覧

No.	原資料項目	原資料確認方法
1	同意書	SDR
2	スクリーニング名簿	SDR
3	仮登録・本登録・脱落連絡書	eSource による確認
4	診療録	
4-1	被験者背景	eSource による確認
4-2	病歴	eSource による確認
4-3	サマリー	対象外
4-4	バイタルサイン	eSource による確認
4-5	検査オーダー	対象外
4-6	臨床検査結果	SDR
4-7	心電図・X線・エコー等の検査結果	SDR
4-8	併用薬・療法処方	SDR
4-9	問診結果（自覚症状・他覚所見）	SDR
4-10	他科他院からのレター	SDR
5	ワークシート	
5-1	Visit 情報	eSource による確認
5-2	服薬記録	eSource と SDR の双方での確認
5-3	併用薬・療法	eSource と SDR の双方での確認
5-4	既往・合併症	eSource と SDR の双方での確認
5-5	AE	SDR
5-6	中止	eSource と SDR の双方での確認
5-7	追跡	SDR
6	治験薬管理票	SDR
7	検体出検依頼伝票	SDR
8	検査結果伝票（感熱紙等）	SDR
9	SAE 報	SDR
10	Note to file	対象外
11	CRC メモ（タイムテーブルや作業表含む）	SDR

#### 4.5 データベース固定のプロセス

原資料、原データの固定は、医療機関の承認者による電子署名により実行される。その時期と取り決めは事前の計画に盛り込まれていることが望ましく、原則は医療機関がデータを固定してから、依頼者はデータレビューを行うこととなる。今回の事例においては、実際の実行タイミングは、依頼者のデータマネジメント実施状況により医療機関、依頼者が双方調整し、合意を確認しながら実行することとした。

## 5. 効果と課題

原資料、原データの電子化（eSource）によって、医療機関から依頼者への原データ直接提出を実現することによる効果への期待は、はじめに述べた通りである。今回、実際の試験で取り組んだ結果、医療機関と依頼者の双方で得られた効果については、期待通りであったメリットと負担が増えるデメリットの両方であった。

### 5.1 医療機関のコメント

今回の実施医療機関からのコメントによると、EDC への転記と SDV 対応時間が軽減されたことは実感できた点である。一方、初めての試みと不慣れた操作により、業務が煩雑になった点があることも事実である。

### 5.2 依頼者のコメント

当初の期待と計画した通りの SDV 工数の削減は実現した。これまで異なる点として、eSource システムへの記録が即ち eCRF 作成になることにより、CRF フォーマットの作成に医療機関の意見が加味されることになった点である。医療機関が残すべきデータ（実施記録等）と依頼者が収集すべきデータ（CRF に必要とするデータ）は重なる項目はあるが、全て一致するわけではない。今回の事例ではその取り扱いについて検討を要したが、この点を明確化かつ手順化していくことで、適切なプロセス確認と最適なデータ収集に繋がると考える。

### 5.3 システムに対する課題と改善要求

以下に、医療機関と依頼者の双方からのコメントを示す（表 3）。

表 3 システムに対する改善要求

医療機関
<p>&lt;データの在り方&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・院内で発生する全てのデータを eSource 上で収集し、CRF に必要なデータのみ抽出利用できるようになるとよい</li></ul> <p>&lt;操作性・利便性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・本システムに不慣れかつ構造上入力時のページ遷移が多く、被験者対応よりもシステム操作に気をとられることが多かったが、リポート利用し操作に慣れることで改善すると感じる</li><li>・入力画面の設計が P1 試験によりマッチしたものに改善されれば利便性は高まると感じる</li></ul>
依頼者
<p>&lt;データの在り方&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・医療機関で収集した全データが eCRF となるため、依頼者として解析上不要な情報も CRF として作成され、原データより一部を抽出し、CRF として出力する機能が欲しいと感じた</li><li>※ eSource の在り方として上記が規制に沿うか検討の余地あり</li></ul> <p>&lt;操作性・利便性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・システムの仕様に合わせ設計の工夫を要する点がいくつかあった</li><li>・CRF 見本の仕様が一般的な EDC と異なり、取り扱いを検討した（英語で取得したいが日本語訳が残る、Audit 情報が付帯する等）</li><li>・csv データをモニタリングのデータチェックで活用していたが、項目名（見出し）が変数（CDASH 準拠）のみであったため、Excel 形式でチェックしたい場合の仕様を検討してほしい</li><li>・仕様及び運用の都合上、被験者 ID を 2 パターン使用したため、解析段階で被験者データを確認する際に作業が煩雑になった</li><li>・ロジカルチェック機能が不足しているため、マニュアルチェックを充実させる必要があった</li><li>・クエリ機能がないため、DCF 発行の必要があり、メール連絡と紙保管の手間が発生した</li><li>※本システムがクエリ機能を実装していないのは、eSource の観点で必須でないとの考えもあり、今後の検討事項</li></ul>

## 6. 今後の期待, 可能性

eSource システムの活用においては、まだまだ事例が少なく、課題も多くあると感じる。しかし、実際に取り組んだ事例において期待した通りの効果が実証されたことのインパクトは大きく、今後の可能性に繋がると確信している。今回の取り組みの中で、注目すべきポイントは結果よりもそのプロセスであると言いたい。医療機関と依頼者がともに共同して原資料の特定、手順とプロセスの確認、それに伴う実施計画検討を行えたことは、両者同じ目的と目線を合わせたリスクマネジメントが実現できたと言える。また実施した結果を通して、見落としていた点や次の課題とチェックポイントを明確にできたことが今後の改善に繋がる。臨床試験、治験の実施において、工数・時間、コストの削減による効率化は重要なことであるが、今回の事例で実現できた双方によるプロセスの確認と手順・計画の検討は、リスクマネジメント、クオリティマネジメントの実施において非常に重要であり、結果として試験全体の効率化と品質維持に繋がると考える。

## 7. 実現するために

eSource の活用を加速させ、そのノウハウの蓄積と実績を確立させるためには、医療機関と依頼者の理解が必要不可欠である。医療機関のモチベーション管理（理解と納得）と体制構築（スタッフとトレーニング）、依頼者の受入体制、導入試験の適切な選定（スタッフ、被験者への負担を考慮）がポイントであると考えられる。今回の紹介事例は、eSource システム活用事例のほんの一部に過ぎない。この他の医療機関、依頼者、システムベンダーによると取り組みからの結果や課題の情報共有によって、より多くのノウハウが蓄積され、医療機関と依頼者の理解に繋がり、結果としてより確実でリーズナブルな方法で eSource の活用が実現できると考える。

### 文 献

- 1) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, "Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations" (2013)  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm328691.pdf>
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, "Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry" (2018)  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM501068.pdf>
- 3) <http://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/esource/>
- 4) 厚生労働省、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」、薬食発第 0401022 号（2005）



