

# 電子症例報告書への誤入力低減に関する研究

品質マネジメント研究

5218F028-1 羅 茜茜  
指導教員 棟近雅彦

## Study on Reduction of Errors in Data Input to an Electronic Case Report Form

LUO Xixi

### 1. 研究背景と研究目的

製薬会社は、新しい医薬品を開発する際に医療機関に臨床試験（以下、治験）を依頼する。医療機関は、被験者に関するデータを医療記録（以下、原資料）に残す。そして、原資料から治験に必要なデータを症例報告書（Case Report Form: 以下、CRF）に転記し、治験依頼者（製薬会社）に報告する。その際、入力者は症例報告書記入・修正の手引き（CRF Completion Guidelines: 以下、CCG）を参考に、CRFへデータを入力する。入力されたデータは、治験データの信頼性を確保するため、治験の実施状況を確認するモニターや、製薬会社のデータマネージャー（以下、DM）によって、原資料との整合性が確認されている。

製薬会社では、事後的な誤りの訂正作業に膨大な労力が費やされているため、誤入力を未然防止する必要がある。しかし、現状は品質管理の観点から誤入力要因を分析し、対策を検討する取り組みは十分に行われていない。

誤入力要因を推測するためには、過去にどのような誤りが発生しているか、また、それらの誤りはどのような特徴があるかを把握する必要がある。そこで、本研究では、電子CRFへの入力処理が時系列的に記録されたデータ（以下、監査証跡データ）を分析し、CRFへ入力する際の誤りの発生頻度（以下：誤入力割合）をCRFのページ（以下：Form）ごとに検討する。また、監査証跡データから、誤入力要因を推測するために着目すべき観点（以下：誤入力要因推測時の観点）を整理する。誤入力要因推測時の観点に基づいて、データの誤りを誤入力要因別に分類することにより、具体的なCRFへの誤入力低減策と実施方法を提案する。なお、製薬会社X社を事例とする。

### 2. 従来研究と研究方法

#### 2.1. 従来研究とその問題点

石井[1]の研究では、CRFへの入力プロセスを作業要素に分解し、モデル化した。そのうえで、監査証跡データを用いて、データの誤入力の内容を把握し、モデル化した作業要素ごとに誤入力要因を検討した。また、特定の治験で誤入力件数が一番多かったFormの中の、特定の項目（以下：Field）を分析対象にし、そのFieldで発生した誤入力の要因をパターン化し、誤入力の低減方法の導出手順を提案した。さらに、同一治験の他のFieldに対してその手法を適用し、提案方法の汎用性を検証した。

石井の研究により、監査証跡データから誤入力の内容を分析し、誤入力要因を推測することが可能となった。しかし、①分析対象としたFormの種類が少なく、（石井が分析対象としたFormの誤入力件数は全体誤入力の28%を

占める）、誤入力の要因を網羅的に検討できていない、②各誤入力の要因への対策が試行錯誤的に検討されており、有効な誤入力低減策とその実施方法が明確になっていない、という問題点がある。

#### 2.2. 研究方法

本研究では、データの重要度と誤入力割合を考慮した分析を行い、誤入力要因推測時の観点に基づいて各誤入力の要因を推測し、その対策案を提案する。

そこで、まず、誤入力割合と治験における重要度の2つの観点から、過去に実施された治験の監査証跡データのFormから分析対象となるFormを決定し、それらのFormで発生した誤入力の内容を把握する。つぎに、データの入力プロセスを基に誤入力要因推測時の観点を整理したうえで、誤入力要因を推測する。その際、整理した誤入力要因推測時の観点をチェックリストにまとめる。その後、推測した誤入力要因ごとに、具体的な対策案を検討する。さらに、誤入力を未然に防止するためのチェックリストの利用方法、および誤入力要因に対応した対策案の導出手順を提案する。

### 3. 監査証跡データの分析

#### 3.1. 分析対象Formの検討

##### 3.1.1 分析対象とするデータの選定方針の検討

どのFormにおいて、どのような誤りが発生しているかを把握するため、過去に実施された13治験の監査証跡データを用いて、誤入力内容を確認した。誤入力の種類は多数あるため、誤入力割合と治験における重要度を考慮し、重点指向で分析対象Formを選定することとした。

誤入力割合は、誤入力件数を分子、入力されたデータの総数を分母として算出した値とする。治験ごとに全体の誤入力割合を算出した後、さらに各Formの誤入力割合を集計した。また、治験における重要度とは、各Formが治験の結果の解釈に与える影響の大きさであり、本研究では3段階（1~3:3が最も重要度が高いもの）で評価することとした。重要度の一例を表1に示す。

表 1. Form の重要度

FormNo.	Form名	重要度	理由
1	被験者番号	3	被験者の存在を確認するためのデータである
2	被験者背景	3	同意取得のデータである
3	前治療オピオイド鎮痛薬	3	適格性の関連項目である。結果解釈の上で重要な背景情報である
4	妊娠検査	2	適格性の関連項目である

表1は、CRFのForm単位でデータの重要度を評価したものである。重要度を考慮することにより、誤入力割合が高いが重要ではないFormを分析対象から排除することが可能になる。

### 3.1.2 誤入力割合が高い Form の検討

全 13 治験に対して、治験ごとに全体の誤入力割合と Form ごとの誤入力割合を比較し、治験を問わず誤入力割合が高い傾向がみられる Form を抽出した。

表 2. 誤入力割合が高い Form とその割合

誤入力割合	治験												
	K1	O7	G5	G6	M1	C4	C6	C7	C10	L3	L4		
治験全体	2.28%	3.34%	4.34%	4.60%	0.04%	2.02%	0.96%	0.15%	0.05%	1.09%	0.80%		
Form 被験者背景	6.25%	6.52%	3.35%	4.01%	0.00%	5.98%	1.05%	0.00%	0.25%	0.52%	1.61%		
Form 有害事象	6.39%	4.18%	5.46%	3.82%	0.72%	3.59%	9.04%	7.52%	1.28%	4.78%	1.10%		
Form 併用薬	3.72%	5.15%	7.02%	4.77%	0.00%	3.98%	3.54%	1.27%	0.90%	4.07%	3.40%		
Form 併用制限薬	-	-	5.00%	2.68%	-	2.34%	-	-	-	-	1.48%		

表 2 より、治験全体の誤入力割合より高いものは「有害事象」、「被験者背景」、「併用薬」、「併用制限薬」の 4 つの Form であることがわかった。そのうち、「有害事象」は被験者の安全性保護が最優先であり、どの治験においても重要度は高い。また、被験者の適格性および治験薬を投与した患者の情報を正確に捉える必要があるため、「被験者背景」も重要項目である。「併用薬」、「併用制限薬」は治験の結果解釈に影響を与えるもの・与えないものが並存しているが、誤入力割合は平均より高いことから、これら 4 つを分析対象 Form として選定した。

### 3.1.3 治験固有の Form の検討

3.1.2 で抽出した 4 つの Form の誤入力件数を集計し、それぞれの治験の誤入力件数に占める割合を算出した。その結果、4 つの Form の合計誤入力件数は 5277 件となり、全体の誤入力件数の 38% を占めていることがわかった。

4 つの Form 以外に誤入力割合が高くなる Form があるかを確認するため、治験固有の Form を分析することにした。そこで、誤入力割合が比較的高く、かつ施設数が比較的多い治験 G5、G6 を選定した。G5、G6 を総合すると、誤入力件数は 2242 件、総入力データ数は 51231 件、誤入力割合は 4.38% である。試験固有の Form について、誤りの発生頻度と重要度を考慮し、重点指向的に分析対象 Form を選定するため、各 Form の誤入力割合に、重要度 (1~3) を掛けた値を算出した。その結果を図 1 に示す。

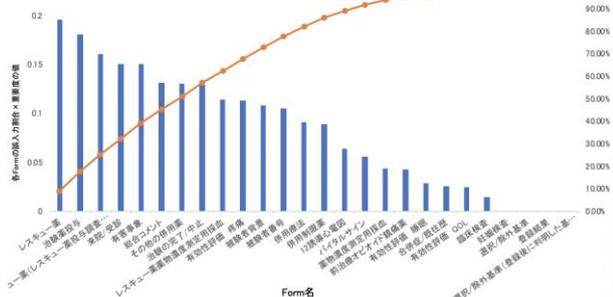


図 1. 重要度×誤入力割合のパレート図

図 1 より、重要度×誤入力割合の値が最も大きい Form 「レスキュー薬」、「治験薬投与」、「レスキュー薬 (レスキュー薬投与調査期間)」、「来院/受診」の 4 つの Form を分析対象 Form として選定した。

### 3.1.4 分析したデータの範囲

分析対象とするデータの選定方針に基づき、本研究は全 13 治験中 2 治験 (G5、G6) の 8Form について分析を行った。具体的な Form 名は、「有害事象」、「被験者背景」、

「併用薬」、「併用制限薬」、「レスキュー薬」、「治験薬投与」、「レスキュー薬 (レスキュー薬投与調査期間)」、「来院/受診」である。これらの Form における誤入力件数は合計 1614 件であり、治験 G5、G6 の全誤入力件数の 72% を占めている。

これらの Form の誤入力内容を監査証跡データより把握し、誤入力要因の推測を試みた。

### 3.2. 誤入力要因の推測

誤入力要因の推測に際して、CRF へのデータ入力プロセスを明確化する必要がある。研究背景で言及したように、CRF へのデータ入力は CCG を参考とし、医療機関で CRF へのデータ入力等の治験業務全般をサポートする治験コーディネーター (以下、CRC) が、原資料から CRF へ治験に必要なデータを転記する。よって、CRF へのデータ入力プロセスを構成する要素として、CCG、CRF、CRC、原資料等が挙げられる。各要素を考慮したうえで、誤入力の内容分析を行い、誤入力要因推測時の観点を整理する。

誤入力の発生プロセスを把握するため、治験 G5、G6 の監査証跡データを用いて、分析対象 Form それぞれの誤入力内容を確認した。その際、各データの入力プロセスで、誤入力要因となり得る要素を検討し、誤入力要因を挙げた。その結果、以下が要因として推測できた。

- (1) CRF の設計が不適切である。
- (2) CCG の内容が不適切である。
- (3) CRC に原因がある。
- (4) 原資料に原因がある。

### 3.3. 観点チェックリストとその利用方法

3.2 節で推測した誤入力要因の粒度では、具体的な対策案を考案することが困難である。そのため、CRF への入力プロセスを構成する要素である CRF、CCG、CRC、原資料をさらに細かく考慮する。これらには、製薬会社側が提供するものと、病院側が記録するものがある。誤入力低減策を考案する際、低減策の実行可能性を考慮すべきであり、製薬会社側が提供するものを中心に検討した。さらに、誤入力を誘発する要因となる状況を質問形式 (チェックリスト) にした。それを表 3 に示す。

表 3. 誤入力要因推測時の観点チェックリスト

CRF への入力プロセスを構成する要素	チェック項目 (観点)	評価	
P1 CRF の設計	データ収集項目の単位は適切であるか?	適切である	適切ではない
	誤入力を誘発しづらい入力形式になっているか?	はい	いいえ
	システムエラーは適切に発行されているか?	適切である	適切ではない
P2 CCG	指示が不足していないか?	指示が不足していない	指示が不足している
	意図が不明瞭な表現はないか?	ない	ある
	文章量が多く要点を把握するのが困難でないか?	困難でない	困難である
P3 CRC	明かなタイプミスではないか?	タイプミスでない	タイプミスである
	CCG の理解不足でないか?	理解不足でない	理解不足である
P4 原資料	原資料は煩雑であるか?	煩雑ではない	煩雑である

チェックリストは、4 つのパートに分かれている。まず、P1: CRF の設計と P2: CCG を確認し、要因がなかった場合 P3: CRC に移る。つぎに、P3 に要因がなかった場合、P4: 原資料は煩雑であると推測する。しかし、1 つの誤入力において、考えられる要因は一つではなく、複数存在する場合もあるため、P1~P4 まで全てチェックすることが基本である。

また、利用目的によってチェックリストの利用タイミン

グも異なる。具体的には、「実施中である治験の誤入力の再発防止」と「新たに始める試験の誤入力の未然防止」という2つの目的に対して、それぞれの利用タイミングは「治験実施途中データが一定量に蓄積された時点（例：3ヶ月）」、「治験実施終了後」となる。チェックするFormは、「誤入力割合」と「治験における重要度」を考慮したうえで決めるのが望ましいと考えられる。

#### 4. 誤入力低減策とその実施方法の提案

##### 4.1. 誤入力を低減するための対策案

CRFへの誤入力低減策を立案するために、表3で検討した誤入力要因推測時の観点と対応付けた誤入力要因を、表4の1行目に示す。誤入力は9つの要因によって発生すると考えられ、各誤入力要因に対して有効と考えられる対策案を、表4の1, 2列目に示した。

それらの対策案の種類は大きく3つに分けられ、CRF設計時の工夫、CCG設計時の工夫とそれ以外である。

##### 4.2. 対策案立案手順の提案

以上の分析をふまえて、誤入力要因の推測から具体的な対策案の立案までの手順を以下のように提案する。なお、監査証跡データから誤入力要因を導出するまでの流れは、例を用いて説明する。

###### STEP.1 誤入力の内容の把握

タイミング：「治験実施途中データが一定量に蓄積された時点（例：3ヶ月）」あるいは「治験実施終了後」。

誤入力データについて、監査証跡データのAudit Actionを確認して、入力から訂正までの一連の動作を把握する。ここで、Audit Actionとは、CRFの作成において行われた処理内容である。例えば、図2-1に示すように、薬剤名のFieldが、「プロペト」が「プロペト軟膏」に訂正されていることがわかる。これは、剤型である「軟膏」の入力抜けという誤りである。

FormField	Audit Action	Audit Role	Audit ActionType	AuditTime(GMT)
その他の併用薬	ユーザが「プロペト」を入力しました。	CRC	Entered	2015/9/9 3:48
	ユーザが「プロペト軟膏」を入力しました。(変更理由Data Entry Error)	CRC	EnteredWithChange	2015/10/5 7:34
	データポイントがSDVされました。	CRA	Verify	2015/10/5 7:47
	(Data Management)がデータレビューされました。	DM	Review	2015/10/7 6:39
	(Medical Monitor)がデータレビューされました。	MM	Review	2015/10/24 14:54
	ユーザ署名が成功しました。	Investigator	ValidESigCredential	2016/1/28 6:20
データロックされました。	DM	Lock	2016/2/22 8:07	

図2. 監査証跡データ(その他の併用薬-薬剤名)

###### STEP.2 誤入力要因を推測する

誤入力要因推測時の観点チェックリスト(表3)を用いて、CRFへ入力の各構成要素をP1からP4の順に確認し、誤入力要因を推測する。

#	薬剤名	投与開始日	被験者登録前から使用
1			<input type="radio"/> はい

新しいログラインを追加 無効化  
この画面を印刷 PDFを表示 アイコンの説明

図3. その他の併用薬-薬剤名(CRF設計)

薬剤名
<ul style="list-style-type: none"> <li>1行に1薬剤を入力してください。複数の薬剤情報を入力する場合は、「新しいログラインを追加」を押下すると新たな行が追加されます。</li> <li>併用薬の薬剤名(一般名又は商品名)を剤型がわかるように入力してください。原疾患に対する抗がん剤治療については、レジメンではなく使用された薬剤を1つずつ入力してください。</li> </ul>

図4. その他の併用薬-薬剤名(CCG)

CRFの設計において、入力方法は選択式、チェック欄式、自由記述式の3種類存在する。この例では、図3に示

すように、「薬剤名」は自由記述式である。ここで、自由記述式は剤型の抜け漏れが生じたことに影響を与えた可能性があるため、「薬剤名」の入力欄を細分化することが対策として考えられる。

また、CCGの内容(図4)にある「併用薬の薬剤名(一般名又は商品名)を剤型がわかるように入力してください」という指示について、「商品名」は剤型を含むものと含まないものが混在しているため、CCGの意図が不明瞭な表現であると考えられる。さらに、CRCはCCGを熟読していない可能性もあり、原因はCRCのCCGの理解不足と推測できる。

###### STEP.3 誤入力低減策の検証

STEP.2で明らかになった誤入力要因を表4に対応づけ、対策案を選択する。例で示した誤入力について考える対策のうち、実行可能性および有効性が高い対策として、システムクエリの発行アルゴリズムを変更する、治験の途中にCRCへ注意喚起するといった対策が挙げられる。

#### 5. 提案方法の検証

##### 5.1. 誤入力要因のパターン

提案方法の誤入力要因推測の網羅性を検証するため、治験G5, G6において分析対象外のFormの誤入力(計628件)と、治験O7(癌のフェーズ1, 1施設で実施)の誤入力(計353件)について、表4の9つの要因に分類可能かを検討した。その結果、896件(91.3%)は、「原資料が煩雑である」という要因を除き、残りの8つの要因に振り分けることができた。そのため、本研究で検討した誤入力要因のパターンは他の試験の誤入力にも適用可能であることが明らかになった。

##### 5.2. 対策案の実行可能性

X社の方に、考えられる低減策の実行可能性を3段階で評価してもらった。評価基準は、○→実行可能である、△→実行可能だが困難性あり、×→実行不可能とした。このうち、現在実施中の治験における実行可能なものと、今後実施する予定の治験で実行可能なものに分けて評価してもらった。

その結果、以下のことがわかった。

- 1) 下記以外の対策は、実施可能である。
- 2) CRF設計時の工夫のうち、データ収集の項目の適切化、誤入力が発生しにくい入力形式への変更、CRFに注意事項を追記などの対策は、実行可能かどうかは時期に依存する。例えば、CRFの改訂は実施中の治験の早い段階であれば可能であるが、改訂前に入力されたデータは全て再入力となるため、新たな治験から始めるのが現実的である。
- 3) ダブルチェック、ワークシートの作成は病院側の工夫であり、製薬会社から指示することはできない。

##### 5.3. 対策案の有効性

低減策の有効性について、5.2と同様に1~3の3段階で評価してもらった。3はもっとも有効性の高いものとする。評価結果より、CRF設計時の工夫に関して、データ収集の項目の適切化、誤入力が発生しにくい入力形式に変更する、システムクエリの発行アルゴリズムを変更するといった対策は、物理的に誤入力をさける効果が期待できるため、3と評価された。

また、治験中必要なタイミング（データが発生する直前など）でCRCへ注意喚起することも効果的と評価された。CRFに注意事項を追記する、重要な指示を目立たせる、CCGに明確な指示を追加する、CCGの重点項目を抜粋したハンドブックを作成する（いわゆるトレーニング資料）といった対策は、CRF作成上の補助的対策であるため、2と評価された。医療機関は、複数の製薬会社に臨床試験を依頼されることが多いため、CRCへの事前教育という対策は、誤入力の低減において有効性が低いと判断された。

## 6. 考察

従来研究では、誤入力に対する分析は特定の試験の特定のFormのみであったため、分析対象が限られており、治験全体で発生している誤入力に対する要因推測が難しく、また推測された要因に対する具体的な低減策は提案されていない。そこで、本研究では、複数のFormを分析対象とし、また、検討した誤入力推測時の観点を複数の試験に対して適用した。これにより、誤入力要因推測の観定の網羅性がより高くなり、データ入力プロセスから誤入力要因を推測し、それに応じた低減策を講じることが可能になった。

現状、製薬会社では、誤入力の発生要因を品質管理の観点から分析し、誤入力の低減策を検討することは十分に行われていない。そのため、治験中に発生した誤入力に対して、有効な対策を実施することが困難であった。したがって、従来の業務プロセスでは、本質的な誤入力の低減に至っていない。そこで、本研究を参考に、製薬会社の治験担当者が誤入力要因推測時の観点を理解することで、誤入力要因を推測し、対応する低減策を提案、実施することが可能になると考えられる。また、CRFへの誤入力の低減は、事後的な誤りの訂正作業の工数削減だけではなく、治験デ

ータの品質向上につながる。

本来は、治験を実施する病院側が品質管理をいかに行うかを考えるべきである。しかし、病院側は複数の製薬会社に依頼される場合が多いため、治験における業務プロセスの標準化を実現させるのは現状では難しい。また、製薬会社は病院に治験を依頼する側であり、病院側に品質管理に関する様々な要求事項を提示することは難しい。そのため、本研究は製薬会社の視点から、治験データの信頼性と品質を向上させるための工夫について検討を試みた。提案法では、製薬会社側が主導的に行動をとることで、データ収集方法のプロセスから誤入力を未然に防止するための対策を打つことが可能である。

## 7. 結論と今後の課題

本研究では、CRFへの入力プロセスを構成する要素を検討しながら、誤入力要因を推測するために着目すべき項目をチェックリストに整理した。そのうえで、過去に実施された臨床試験の監査証跡データから、誤入力データを抽出し、その要因を推測した。さらに、各要因に対する、対策立案方法を検討した。

今後は、実施中の臨床試験の監査証跡データを用いて、発生した誤入力の内容や頻度、およびその傾向を分析することで、タイムリーな低減策の実施方法を検討する必要がある。

## 参考文献

- [1] 石井光(2018)：“臨床試験の症例報告書への入力誤り低減に関する研究”，早稲田大学卒業論文
- [2] 山本緑(2019)：“臨床試験の監査証跡データから修正データを自動抽出する方法の提案”，早稲田大学卒業論文

表 4. 誤入力要因とその対策案

誤入力要因		① CRFの設計 (データ収集項目の単位が適切ではない)	② CRFの設計 (誤入力を誘発しづらい入力形式になっていない)	③ CRFの設計 (システムエラーが適切に発行されていない)	④ CCG (CCGの指示が不足している)	⑤ CCG (意図が不明瞭な表現になっている)	⑥ CCG (文章量が多く要点を把握するのが困難である)	⑦ CRC (CCGの理解不足)	⑧ CRC (明らかなタイプミス—数値等のタイプミス)	⑨ CRC (明らかなタイプミス—文章のタイプミス)	⑩ 原資料 (原資料が煩雑である)
対策案	データ収集項目の単位の適切化	●									
	誤入力を誘発しづらい入力形式に変更する		●		●	●		●	●		
	システムエラーの発行アルゴリズムを変更する			●	●	●			●		
	CRFに注意事項を追記する				●	●	●	●			
CCG設計時の工夫	重要な指示を目立たせる(アンダーライン等)					●	●				
	CCGに明確な指示を追加する				●						
	CCGの重点項目を抜粋したハンドブックを作成する					●	●	●			
上記以外	CRCへの事前教育							●			
	治験の途中(必要なタイミング)にCRCへの注意喚起	●		●	●	●	●	●	●	●	
	ダブルチェックを実施させる							●	●	●	
	転記の際誤入力が発生しにくいワークシートを設計する										●