

医療機関におけるデータの品質管理のあり方を考える

医療機関における原資料マネジメントに望むこと ～治験依頼者の立場から～

モニタリング2.0検討会 第3回シンポジウム in 関西

アストラゼネカ株式会社 研究開発本部
臨床開発統括部
亀尾祐子

2013年6月23日

本内容はあくまでも個人の意見・考えであり、アストラゼネカ株式会社としての見解ではありません。

AstraZeneca



AstraZeneca Global Mission

To make the most meaningful difference to patient health through great medicines ^[1]



内容

1. 定義：原資料と原データ
2. 治験環境の変化
3. データの信頼性確保のために



定義：「原資料」

GCP省令/ガイダンス

GCP省令（第2条第10項）

「原資料」とは、被験者に対する治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与及び診療により得られたデータその他の記録をいう。

GCPガイダンス

「原資料」とは、被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す。具体的には、症例報告書等の元となる文書、データ及び記録（例：病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び治験に関与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録等）をいうものである。

原資料とは？

被験者に関わる診療記録等の**治験の事実経過の再現と評価に必要な記録**



原資料

患者さま

最初に記録される情報
= 治験データの質に大きく影響



CRF(症例報告書)

データベース

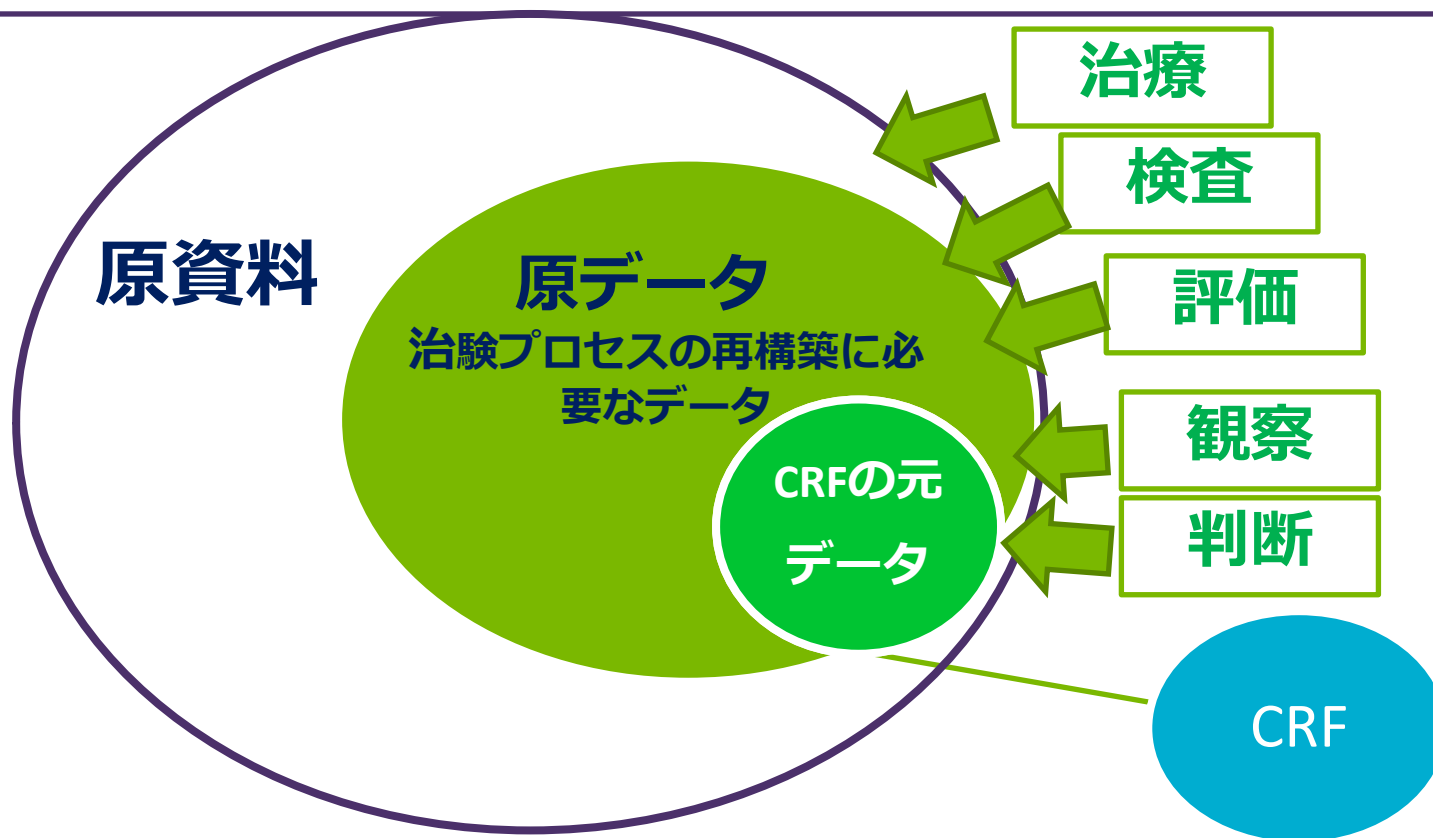
統合報告書

原資料の質が治験データの質の根幹

申請資料

定義：「原資料」と「原データ」

- 「原データ」は、治験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録又は、その保証付き複写に記載されているあらゆる情報で、**治験の再現と評価に必要なもの**。
原データは原資料（元の記録またはその保証付き複写）の中に含まれる。^[2]
- Source Documents（原資料）：元の文書、データおよび記録^[2]



治験環境の変化

国際共同試験が標準

アジア各国の台頭



効率化/費用の追求

スタディ

コンプレキシティ↑

SDV* イノベーション

*Source Document Verification
原資料照合・検証

EDC* の普及

*Electronic Data Capture
電子CRF

Risk-Based
Monitoring ^[4]

New FDA
Guidance(2011/Aug./24)

治験の活性化

5カ年計画 2012^[5]

GCP/省令ガイダンス

改正

医療イノベーション

5カ年戦略



治験環境の変化 最近のガイダンス

Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for

Comments and suggestions regarding this draft document are invited. Submit comments to Dockets Management Branch, Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20855. All comments should be submitted to <http://www.regulations.gov>. All comments should include the number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document contact (CDER) 3150, (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 10903 New Hampshire Avenue, Rockville, MD 20850, or (CDRH) Chrissy Cochran at 301-796-5490.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Center for Biologics Evaluation and Research
Center for Devices and Radiological Health
August 2011
Procedural

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて

標記については、「薬事法等の一部を改正する法律の施行について」（平成9年3月27日付け薬発第421号厚生省薬務局長通知。以下「局長通知」という。）、「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」（平成20年8月15日付け医薬0815005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「課長通知」という。）等により取り扱ってきたところです。



1 4 August 2011
2 EMA/INS/GCP/354154/2011
3 Compliance and Inspection

4 Reflection paper on risk based quality management in
5 clinical trials
6 Draft
7

Draft: Agreed by the CTG¹ for release for consultation

31 May 2011

consultation

14 June 2011

15 February 2012

Completed comments form should be sent to

Management, Quality Tolerance Limit, Risk Control,

AN AGENCY OF THE EUROPEAN UNION
must provide the source is acknowledged.



治験環境の変化

New FDA Guidance(2011/Aug./24) ^[1]

FDA Guidance: Monitoring of clinical investigations in 1988 ^[2]

With 100% verification of all data, is FDA's preferred way for sponsors to meet their monitoring obligations



Sponsors to consider “the objective, purpose, design, complexity, blinding, size, and endpoints of a trial” in determining the extent and nature of monitoring for a given trial



New FDA Guidance(2011/Aug./24) ^[1]

Intended to clarify that Risk-Based Monitoring, including the appropriate use of Centralized Monitoring and technological advances, can meet statutory and regulatory requirements under appropriate circumstances.

[1] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2011年8月24日) [「Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring」](#) p 5, Line 163 – 166

[2] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (1988年1月) [「Guidance for Industry - GUIDELINE FOR THE MONITORING OF CLINICAL INVESTIGATIONS」](#) p 5, section E. Review of Subject Records

[3] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (1996年4月) [「Guidance for Industry - E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance」](#) p 26, section 5.18.3

治験環境の変化

GCP省令ガイダンス（薬食審査発1228第7号）

平成24年12月28日

薬食審査発 1228 第 15 号
平成 24 年 12 月 28 日

（モニタリングの実施）

第21条 治験依頼者は、モニタリングに関する手順書を作成し、当該手順書に従ってモニタリングを実施しなければならない。

2 前項の規定によりモニタリングを実施する場合には、実施医療機関において実地に行わなければならない。ただし、他の方法により十分にモニタリングを実施することができる場合には、この限りではない。

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて

標記については、「薬事法等の一部を改正する法律の施行について」（平成9年3月27日付け薬発第421号厚生省薬務局長通知。以下「局長通知」という。）、治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」（平成20年8月15日付け医薬0815005号厚生労働省医薬食

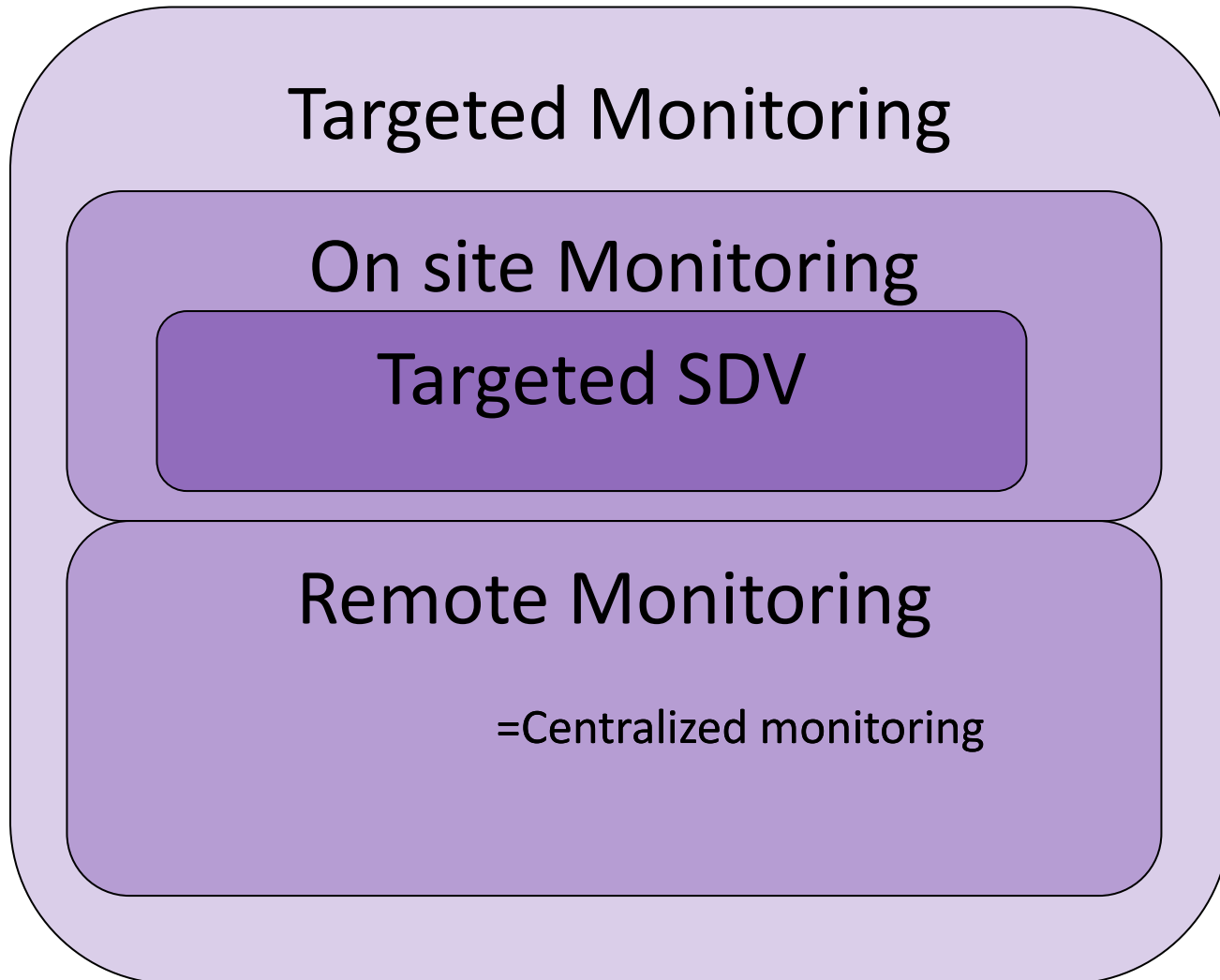
てきたと

5 治験依頼者は、モニターが実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設を訪問し、原資料を直接閲覧すること等により治験が適切にモニタリングされていることを保証すること。また、治験の目的、デザイン、盲検性、被験者に対する危険性のレベル、規模及びエンドポイント、**当該実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設における実績等を考慮してモニタリングの適切な範囲及び方法を決定することとし、臨床研究中核病院等が当該実施医療機関及びその他の施設において治験の実施（データの信頼性保証を含む。）を適切に管理することができる場合においては、必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めるものではないこと。**



参考 : AstraZeneca モニタリングコンセプト

Targeted Monitoring



治験環境の変化

臨床研究・治験活性化5か年計画 2012^[5] (1/2)

臨床研究・治験活性化5か年計画2012の目標

1. **日本の国民に**医療上必要な医薬品・医療機器を**迅速に**届ける
2. **日本発の**シーズによる**イノベーションの進展、実用化**につなげる
3. 市販後の医薬品・医療機器の組み合わせにより、**最適な治療法等を見出す**ためのエビデンスの構築を進める



日本の医療水準の向上

日本発のイノベーションを世界に

(2) 治験手続の効率化(主に企業主導治験)

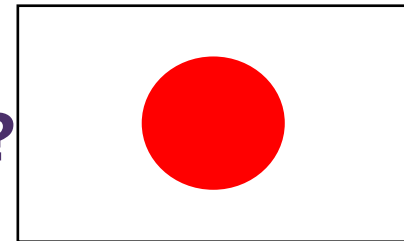
<短期的に目指すこと>

(治験等の効率化に関する報告書の徹底)

- 「治験等の効率化に関する報告書」の「4. 治験プロセスにおける効率化について」に記載している以下の内容について国は周知に努め、医療機関、治験依頼者等の治験に携わる関係者が理解し、確実に実行することにより、業務の効率化と負担の軽減、さらに治験コストの低減を図る。
 - ・ 治験手続きを GCP 省令等の要求に沿った必要最小限の手順等で実施する。
 - ・ IRB 審査資料の統一化と電子化を行う。
 - ・ 医療機関における治験実施体制の整備と役割分担を適正化する。
 - ・ サンプリング SDV (Source Document Verification)^{注4}の在り方の検討を含め、モニタリング業務(直接閲覧を含む)を効率化する。

注4: 予め定められた方法に従って抽出(サンプリング)したデータをSDV対象とし、その結果からデータ全体の信頼性(正確性、完全性)を確認する方法

データの信頼性確保のために GCP:求められる品質 & モニタリングとは？



第1条

この省令は、**被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため、薬事法（以下「法」という。）第14条第3項（同条第9項及び法第19条の2第5項において準用する場合を含む。以下同じ。）並びに法第14条の4第4項及び第14条の6第4項（これらの規定を法第19条の4において準用する場合を含む。以下同じ。）に規定する厚生労働大臣の定める基準のうち医薬品の臨床試験の実施に係るもの並びに第80条の2第1項、第4項及び第5項に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。**

後臨床試験が適正に行われ
後臨床試験の進捗状況

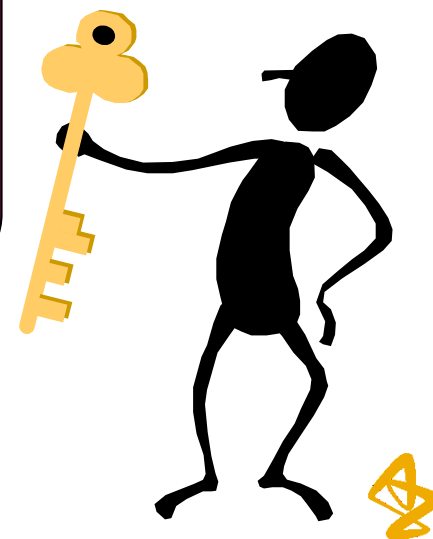
並びに治験又は製造販売後臨床試験がこの省令及び治験の計画書（以下「治験実施計画書」という。）又は製造販売後臨床試験の計画書（以下「製造販売後臨床試験実施計画書」という。）に従って行われているかどうかについて治験の依頼をした者（以下「治験依頼者」という。）若しくは製造販売後臨床試験の依頼をした者（以下「製造販売後臨床試験依頼者」という。）が実施医療機関に対して行う調査又は自ら治験を実施する者が実施医療機関に対して特定の者を指定して行わせる調査をいう。



データの信頼性確保のために 医療機関における原資料マネジメントに望むこと

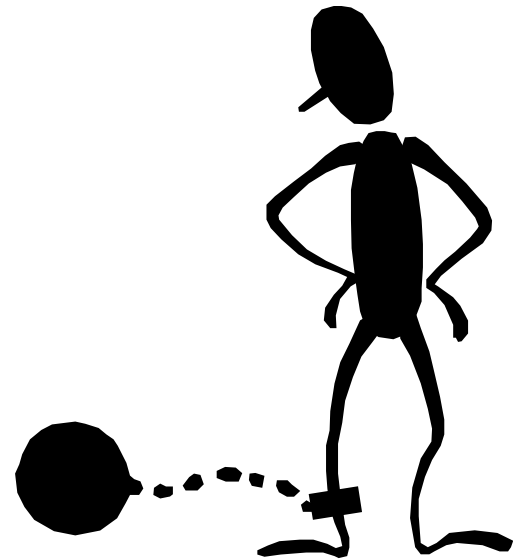
治験の事実経過の再現と評価に必要な記録
第三者から見て、疑義のない記録

医療機関に保管されている原資料を元
にCRFデータが100%再現できますか？



データの信頼性確保のために 原資料の品質管理における課題

- 原資料の信頼性を確保するための指針は明確？
- モニター、依頼者、医療機関の認識や理解は十分？
- 原資料のマネージメントの責任の所在は？



データの信頼性確保のために 原資料の責任の所在



患者さま

医療機関がOwner

医療機関が作成するもの

(原資料・原データ(ワークシート等を含む)の作成・保管は、医療機関に責任がある)



原資料(診療記録)

CRF(症例報告書)



データベース



統括報告書



申請資料

CRF : 治験依頼者がOwner



原資料に求められる要件

FDA : ALCOA

Atributable : 帰属/責任の所在が明確である

Legible : 判読/理解できる

Contemporaneous : 同時である

Original : 原本である

Accurate : 正確である

日本では、
Atributable,
Contemporaneous,
Original,
Consistent
が弱い

EMA : ALCOA(CCEA)

Complete : 完結している Consistent : 矛盾がない

Enduring : 永続的である Available when needed : 必要時に取り出せる



FDA

Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations, May 2007(FDA) ^[8]

- Such electronic source data and source documentation must meet the same fundamental elements of data quality (e.g., **attributable**, **legible**, **contemporaneous**, **original** and **accurate**) that are expected of paper records and must comply with all applicable statutory and regulatory requirements

EMA

Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials, Jun 2010(GCP Inspectors Working Group/EMA) ^[9]

- Source data should be **Accurate**, **Legible**, **Contemporaneous**, **Original**, **Attributable**, **Complete** and **Consistent**. (Requirement 2, ICH GCP 1.51, 1.52, 4.9.1 and 6.4.9)
- A number of attributes are considered of universal importance to source data and the records that hold those data. These include that the data and records are: **Accurate**, **Legible**, **Contemporaneous**, **Original**, **Attributable**, **Complete**, **Consistent**, **Enduring**, **Available when needed**



日本

治験の効率化に関する報告書について

4-3-4．モニタリング業務（直接閲覧を含む）の効率化

- 実施医療機関は、データの発生源である自らが正確かつ完全なデータを収集し、データの品質を管理する体制を整備する。その方策のひとつとして、ALCOA※に基づいたデータ収集手順、CRC による業務分担を含めたローカルデータマネージャー（以下「LDM」）の配置・活用を考慮する。

※：FDA（Food and Drug Administration）が公式化しているガイダンスの中で、データの品質を保証するために重視されている5つの項目（Accurate：正確である、Legible：判読・理解できる、Contemporaneous：同時である、Original：原本である、Atttributable：帰属（責任）の所在が明確である）のこと。

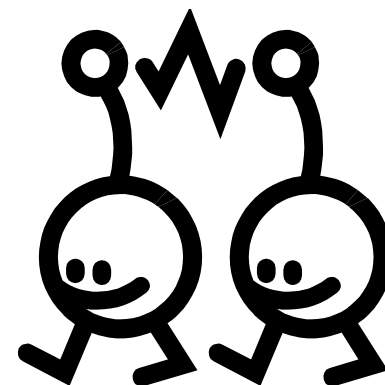


参考：診療録記録指針

診療録記録指針（2006年12月）の趣旨・目的

診療記録の正確な記載と責任の明確化

ALCOA原則と同じ



日本診療情報管理学会診療録記載指針

(2006年12月)

3. 診療録記載の一般的原則

(1) チーム医療のために情報を共有できるようにするための記載原則

- ✓ **誰もが読める字**で、他職種から理解される用語を用いて記載し、一般的に通用しない造語や符号等は使用しない
- ✓ 外国語またはその略語は、病名・人名及び一般的に使用される処置・手術名等の専門用語の範囲とし、記述は日本語が推奨される。チーム内の各職種がそれらの用語を十分に理解できているか確認する機会を持つ。できれば略語集を作成し、ルール化する。

Legible : 判読/理解できる

- ✓ 診察と指示、診断・治療を行った場合には、遅滞なく記載する。また、他職種の記録を参照し、自らの指示による実施を確認するとともに、その**結果や問題点を把握して記録に残す**。

Contemporaneous : 同時である

Accurate : 正確である

- ✓ 診療録と看護記録等を時系列的に一体的な記録として記載することは推奨されるが、**記載者とその職種が判断できるように**配慮する。

Atttributable : 帰属/責任の所在が明確である

日本診療情報管理学会診療録記載指針

(2006年12月)

3. 診療録記載の一般的原則

(2) 開示請求の対象となる公的文書であることを踏まえた記載原則

- ✓ 必ず日付を付して事実を正確に記載し、署名して記載者の責任を明確にする。記載しないと、医療行為や医学的判断が行われなかったものとみなされる。

Atttributable : 帰属/責任の所在が明確である

Contemporaneous : 同時である

Accurate : 正確である

- ✓ 鉛筆による記載は避け、行間や余白を残すことは推奨されない。誤記等により訂正が必要な場合は、二重線で原記載を読めるように残した消し方とし、追記は日付を明確にして末尾に記載する。

Enduring : 永続的である

Original : 原本である

Complete : 完結している

以下のことが記録されてますか？

- いつだれが作成・修正したか
- 第三者が見て、同じ理解ができる記録内容か
- 経緯（プロセス）が明確か
- 逸脱

署名と日付がなければ「記録した」ことにはならない



「記録がない」＝「何も実施/確認していない」

- ・ 第三者が見て何が起きたかわからない
- ・ 治験が適切に実施されているかわからない
- ・ 被験者の安全が保護されているとは言えない

原点に戻ると・・・

治験の実施において、被験者の安全は何よりも優先し保護されるべき。
第三者でもそれが十分理解できるような信頼性の高い原資料が必要。



原資料に関する取り決めに試験開始前に実施する

- **A L C O Aの説明**
- **事前に何を原資料とするのか特定し、取り決める**
 - ワークシートを必要とするデータの特定（必要以上にワークシートを使わない）
 - 原資料として長期保管の難しいものの特定と対応
 - 採用可能な複数の原データがある場合（同日の測定結果がある場合等）の取り決め
 - 原資料の保管方法の取り決め
- **治験責任医師（分担）医師、CRCの原資料記録における役割の明確化**
 - だれが、どこに記録するかをデータ毎に取り決める
 - 検査結果の確認方法（いつ・だれが・どこで・何を確認するか）を取り決める ⇒ タイムリーレビューの実施
 - 記録時に、記録者の署名と日付の記載を習慣づける

A L C O A原則に沿った原資料の記録・保管は・・・

- 試験によらず、普遍のルール
- 海外申請にも耐えうる信頼性の高い治験データの記録と収集には必須



医療機関側の通常のプロセスとして定着に向けてご協力ください

最後に・・・期待できる効果



医療機関側

- 二次資料の作成等の無用な記録が減少する。
- 転記ミスによるリスクを回避できる。
- モニターからの問い合わせも少なくなる。

依頼者・モニター側

- SDV時に原資料の内容で悩むことが少なくなる。
- サンプルングSDVが、促進される。

被験者の安全性確保につながる。



Many thanks
for your attention!

Questions?