

「原資料」に求められるもの ALCOAの原則

E F P I A Japan 臨床部会

*** 本資料は、以下のE F P I A加盟会社*)全てで推奨しています**

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン、アストラゼネカ、
グラクソ・スミスクライン、サノフィ・アベンティス、CSLベーリング、
中外製薬、日本セルヴィエ、日本ベーリンガーインゲルハイム、
ノバルティスファーマ、ノボ ノルディスクファーマ、バイエル薬品、
フェリング・ファーマ、ヤンセンファーマ、ユーシービージャパン

*)2011年11月作成時点の加盟会社

Agenda

- 治験をめぐる環境の変化
- 原資料に求められること
- 信頼性の高い原資料（ALCOA（CCEA））
- 信頼性の高い原資料を残すための提案

ドラッグラグの解消が課題

治験の空洞化問題

Global試験の増加（海外と同時申請）

海外での申請（各国の規制要件）にも対応できる統一基準による治験実施

Global標準が原資料に求められる

- 欧米：ALCOAの原則が基本的要素
- 日本：明確な基準はなく、CRFと原資料の整合性が取れていればOK？

適合性調査におけるPMDAの視点の変化

FDA、EMAとの積極的な交流

PMDAからの指導事項例

- 診療録、ワークシートの記載者が不明
- 検査結果を適切な時期に確認した記録がない

ALCOAに基づいた原資料作成

Investigatorの責務 (ICH-GCP 4.9.2)

- 原資料と矛盾のないCRFの作成
- 原資料と矛盾がある場合は説明が必要

モニターの責務 (ICH-GCP 5.18.4)

- 実施医療機関において正確かつ完全な原資料が作成されていることを確認

試験中に起こった全ての事実・結果・判断について、医療機関で説明が必要



モニターの記録ではなく
医療機関で被験者の経過が追える記録（原資料）が必要

- ✓ 責任医師やCRCが不在でも第三者がみて経緯がわかるか？
- ✓ 被験者の適格性に疑義がある場合、問題ないと判断した根拠が記載されているか？
（医師の判断、依頼者に確認した内容など）
- ✓ 手順を逸脱したことが原資料から読み取れるか？
- ✓ 誰でも同じCRFが作成できる原資料か？



FDA/EMA Inspectionも同様の視点で実施される

原資料に求められる要件

FDA : ALCOA

Attributable : 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、
Attributable,
Contemporaneous,
Original,
Consistent
が弱い

Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations, May 2007(FDA)

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

EMA/INS/GCP/454280/2010 GCP Inspectors Working Group (GCP IWG)

FDA

Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations, May 2007(FDA)

- 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)

- 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

(厚生労働省医政局研究開発振興課長通知：平成23年6月30日医政研発0630第1号)

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 (A)ccurate : 正確である、(L)egible : 判読・理解できる、(C)ontemporaneous : 同時である、(O)riginal : 原本である、(A)tttributable : 帰属 (責任) の所在が明確である) のこと。

efpia Atributable : 帰属/責任の所在が明確である

責任の所在・経緯を明らかに（実施者・記録者の特定）

原資料記録時

※ 署名は簡略署名も可

- 記録者が署名※と日付を記す
- 記録者が複数存在する場合は、誰がどの部分を記録したか明確にする
- 治験責任（分担）医師による医学的判断が必要な箇所には、判断を行った者の署名※と日付を残す

データ修正時

- 修正者の署名※と日付、修正内容によっては修正理由を記載
- 修正液を使用したり、シールの重ね貼りをして元の記載がわからなくなるような修正は不可

修正例： ~~425/80~~ 130/85 TN 02 Mar 2011(誤記)

参考資料：

厚生労働省医政局長通知（平成15年9月12日医政発第0912001号）の別添「診療情報の提供等に関する指針」
平成18年10月に日本医師会から発出された「診療に関する個人情報の取扱い指針」

2011年11月作成

遅滞なく記録が残されている

- ・リアルタイムに確認し、評価することで被験者の安全性確保
- ・記録が遅れるほどデータの信頼性が低下

治験で必要となる医学的判断

- ・ 既往歴・合併症
- ・ 有害事象（治験薬との因果関係、重症度、重篤度など）
- ・ 併用薬（投与理由）
- ・ 有害事象や逸脱発生時の治験継続に関する判断



評価した結果（証拠）

- ・ 臨床検査・ECG結果の評価
- ・ 検査結果レポートやチャートへ「いつ（日付）、誰が（署名）、どのように評価（異常/正常範囲内等の確認結果）したか」を記録

治験責任（分担）医師が、治験に関連する**全ての医学的な判断**に関する責任を負うものとする（ICH-GCP4.3.1）

データや評価結果が最初に記録された資料

- ICH-GCPにおける原資料の定義は”Original”の記録
- 日本のGCP「症例報告書の元となる文書」
⇒ 最初に記録されたかどうかは言及されていない

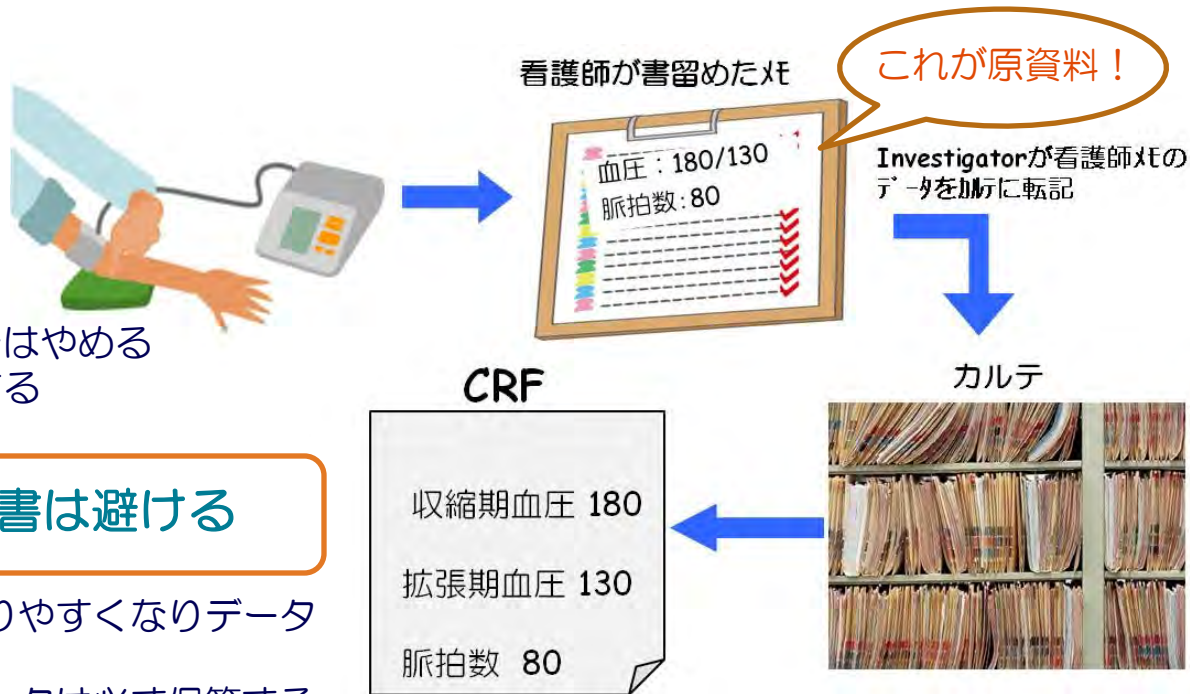
1. メモであっても最初に記録したら原資料

- ✓ 付箋など紛失しやすいものへのメモはやめる
- ✓ 鉛筆ではなく最初からペンで記録する

2. 他の資料への転記や清書は避ける

- ✓ 転記するほど間違いや矛盾が起こりやすくなりデータの信頼性が低下する
- ✓ 情報の転記が必要な場合、元のデータは必ず保管する
- ✓ 必要以上にワークシート*を使用しない

* ワークシート：日常診療で通常記録しないデータを治験用に記録するためのツール、カルテに貼付するかどうかは問わない



原資料とは個々の症例の経過再現に必要な情報全て
 ⇒ 必ずしもCRFの記録に必要なデータだけではない

定義	GCP省令・答申GCP	ICH GCP
原資料 Source Document	<p><GCP省令第2条第10項・運用通知> 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、・・・記録等）をいうものである。</p>	<p>Glossary ICH-GCP 1.52 Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies, and records kept at the pharmacy , at the laboratories andthe clinical trial)</p>

Source Data: Also known as **original data**, those values that represent **the first recording of clinical trial data elements**. (Draft Guidance for Industry: Electronic Source Documentation in Clinical Investigations, Dec 2010)

CRCが記録した資料でも原資料
最初の記録からの転記・清書は避ける

1. 検査データ

- バイタルサインの測定時間、測定結果

2. 被験者からの情報

- 治験薬の服薬状況
- 他院の通院状況
- 併用薬の使用状況
- 前回来院から症状・病態の変化

3. 経緯の説明

- 他院から情報を入手できなかった
- 被験者の来院が遅れた
- 規定の検査が未実施となった
- 処方した薬剤が未使用だった
- 同じ検査を2回実施した

CRCが被験者から確認した情報があれば事実としてそのまま記録
(ただし医学的判断は医師が行い記録する)

原資料（間）に矛盾がない・紛らわしい記録がない

- 患者日誌には「嘔吐」、カルテには「吐き気」と記録？
(例) 問診により、嘔吐はせず、吐き気のみであったことを聴取 ⇒ 原資料に記録
- 治験実施計画書の除外基準に関わる既往症がカルテに記録されている？
(例) 「既往症」は、実際、疑いのみで診断されていないことを聴取 ⇒ 原資料に記録

原資料とCRFの内容に矛盾がない

症例報告書中の原資料に基づくデータは、原資料と矛盾しないものでなくてはならない。
何らかの矛盾がある場合は、それが説明されなければならない (ICH-GCP4.9.2)

- カルテや患者日誌上の所見が有害事象として挙がっていない？
(例) 合併症の症状であり、治験前から症状の変化はなく治験中に悪化していない ⇒ 原資料に記録
- 同じ検査を2回実施しているが、1つのデータのみCRFに記録されている？
(例) 1回目は測定機器の不調で正確に測れなかった ⇒ 原資料に記録

誰がみても疑義がなく判断根拠や経緯がわかるように記録

* 原資料から読み取れない = 再現性・信頼性低下

CRFにある全ての情報が原資料から読み取れるように記録

日本

治験の効率化に関する報告書について

(厚生労働省医政局研究開発振興課長通知：平成23年6月30日医政研発0630第1号)

4-3-4 . モニタリング業務（直接閲覧を含む）の効率化

- 一 治験責任医師、治験分担医師、CRC及びLDMはデータ発生後速やかに症例報告書を記入（入力）し、原資料や症例報告書の記載内容の点検・確認を適宜行う。なお、**原資料と症例報告書中のデータ間に何らかの矛盾が生じる場合は、その理由を説明する記録を実施医療機関側で作成する。**

Legible：判読/理解できる

誰でも読める字で記録

Enduring：永続的である

消えないように記録

- ・ ペン・ボールペンを用いて記録(鉛筆は使用しない)

長期保管できない資料は保管できる状態に

- ・ 感熱紙はコピーし、コピーした人が原資料と相違ないことを宣言するために署名・日付を記入(certified copyとする)のうえ、原本と一緒に保管
- ・ やむを得ず付箋など剥がれやすい紙にメモをした場合、紛失しないよう貼付

廃棄しない

- ・ 付箋に記載したメモ、測定機器の結果レポートなども保管が必要

Available when needed：必要時に取り出せる

モニター、監査担当者、規制当局の調査官等が閲覧する際に利用できる

- ・ 試験終了後に実施される実地調査のため、試験終了後でも原資料の適切な保管が必要

以下のことが記録されていますか？

- 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

- ALCOA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

ALCOA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