

第12回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議2012 in 大宮

セッション4

原資料マネジメントを再考する ～質保証と効率の両立～

座長

大澤 智子（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部）
亀尾 祐子（EFPIA 臨床部会）

演者

1. ALCOA原則を実践しようとして、心折れた経験
里見 真輝（財団法人 倉敷中央病院 臨床研究センター）
2. 治験の効率的実施に向けた治験データの記録から症例報告書作成に関する提言
松井 直也（日本製薬工業協会）
3. 原資料マネジメントのあり方 -海外CRC の実践から-
松嶋 由紀子（慶応義塾大学薬学部 臨床薬物評価学講座）
4. 原資料マネジメントのあり方 -Global監査の観点から-；
湯川 吉博（バイエル薬品株式会社 信頼性保証本部 薬務監査部）

企画

松嶋 由紀子（慶応義塾大学薬学部 臨床薬物評価学講座）
池田 江里（リーバー株式会社）

Overview

Global 試験の増加に伴い、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が強く求められている。

ICH-GCPで求められる品質保証は、記録による検証可能なプロセス管理であり、このため、ALCOA原則に則った原資料マネジメントの必要性が強調されるようになって久しい。このプロセス管理には、単なる記録のあり方だけではなく、チーム内の各プレイヤーの教育、権限委譲を含めた業務分担のマネジメントが必要となる。

今後、日本が国際競争力を保つ上で、各医療機関、オールプレイヤーがALCOA原則を日常的に現場で実践し、定着させることが肝要であることは言うまでもない。

本シンポジウムでは、ここ数年続く「原資料のあり方」に関する現場の混乱に終止符をうつべく、日本と海外の治験体制の現状比較やGlobal監査の視点も踏まえ、医療機関や企業が自らの責任を全うするためになすべきことについて協議し、関係者が共通理解をもつ機会としたい。

治験をめぐる環境の変化

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:原則は信頼性基準(薬事法施行規則第43条)・・・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

ALCOA 関連文書等 @FDA/EMA/日本

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

薬事法施行規則

第43条 **申請資料の信頼性の基準**

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。

CRCと臨床試験のあり方を考える会議 ～ 原資料マネジメント関連議題の歴史 ～

開催年・場所		課題名
第8回 2008年 金沢	シンポジウム6	オーバークオリティ～どうする？どうなる？ ～「SDV」と「逸脱」～
第9回 2009年 横浜	シンポジウム6	国際共同治験に対応するための体制 ～監査担当者からの視点～
第10回 2010年 別府	シンポジウム2	信頼性を高める医療情報とは？ ～治験における記録方法を考える～
第11回 2011年 岡山	シンポジウム2 教育セッション2	データの品質管理（実践編） ～医療機関におけるデータマネジメントのあり方を考える～ データの品質管理基礎編 「治験データの質は施設の質で決まる！～さてどうする？」
第12回 2012年 大宮	セッション4 ランチョンセミナー4	原資料のマネージメントを再考する ～質保証と効率の両立～ ALCOA実践セミナー

ALCOAは定着した？



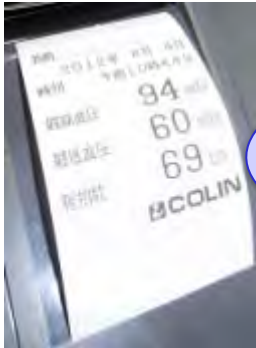
ALCOA原則を実践しようとして、心折れた経験 里見 真輝（財団法人 倉敷中央病院 臨床研究センター）

自施設でALCOAを実践しようとする、多くの壁につきあたった。
FDAのALCOAガイダンスが公表されて5年たった今でも、依頼者によって
見解に違いがあることを、現場では日々実感している。

日本では、ALCOAは実践されるものでなく、提唱にすぎないのか？依頼
者にとって原資料はOriginalより医師のカルテ記事の方が好ましいのか？
また、望まれる原資料は、治験の種類や依頼者、モニターの立場（自社や
CRO）によっても違うのか？日本が改善すべき品質管理とそれを阻んでい
る障壁は、具体的にはどういう部分なのか？

事例を通して、現場が抱える混乱や疑問を提示することで、今後の方向
性を模索したい。

こんなこと言われていないですか？



「やっぱり感熱紙を残してください。」

感熱紙に関して、
ノーコメント

「感熱紙を破棄してください。」

「全てをワークシート対応でお願いします」

混乱

➡ 原データの特定は、依頼者によってバラバラ

現場視点からの原資料を特定するための問題点

➡ 事前に原資料の特定について協議できていないことが問題

- 知識や経験がないと依頼者ペースで原資料の定義がきまる。
- 依頼者の要望に従う医療機関CRCの姿がある。

➡ 依頼者に振り回されている。

原資料からOriginal＝原データを決めるのは、
依頼者？医療機関？

どうやったら ALCOA

Original＝原データは、最初の記録であること！

シンプルに考える



今までの運用にとらわれない



診察室でのバイタルサイン測定への私の本音

- 忙しい医師の通常診療内でのALCOA実施は難しい。
- ✦ 診療内での実施には、CRC支援が必要だ。
- 医師が医学的判断を下したかということが重要。
- ✦ CRCが事前に測定して、記録を残せばどうか？

ただ、本当にCRCが記録を残しているのか？・・・

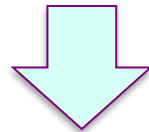
バイタル記録に関する様々な意見

- 「体重・身長・バイタルサイン記録は、医師に記録を」と依頼者モニターに言われた。
- 院内でも医師に入力してもらった方がよいという意見もある。

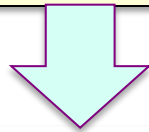
➡ CRCが記録を残すことに戸惑いがある。



現場は
大混乱



依頼者の問題ではなく、
医療機関として現場に馴染む方法で
実践していく



2012年5月 院内
「ALCOAワーキンググループ」発足

治験の効率的実施に向けた 治験データの記録から症例報告書作成に関する提言

松井 直也 (日本製薬工業協会)

日本製薬工業協会 2011年 臨床評価部会では、治験の品質を確保したうえでの効率的実施に向けての下記資料を作成し、提言をまとめた。

- 医師をはじめ医療機関の治験関係者だけでなく、治験依頼者にも原資料に求められる基本要素の理解を深めることを目的とした資料を作成した。その資料は、原資料の定義を明らかにした上で、原資料に求められる基本要素(ALCOA-CCEA)について言及した。
- 治験データの収集、記録、原資料の保管方法を事前に取り決めるなど、例示をしながら具体的に治験データの記録に関する資料を作成した。
- 治験データの記録からCRF作成において、各役割分担の明確化、CRFの入力・確認の期限設定、チェックシートを用いたCRFの入力・確認、ノウハウの共有方法に加え、その運用後の手順の見直しや簡略化について言及した資料を作成した。

今回は、これらの提言が医療機関の治験業務の効率化及び治験データの品質改善に効果があるかどうかを検討するために、医療機関でパイロット調査を実施した結果も交えて詳細を紹介し、品質を確保しながら治験を効率的に運営するための医療機関での事項を提言したい。

原資料に
求められること

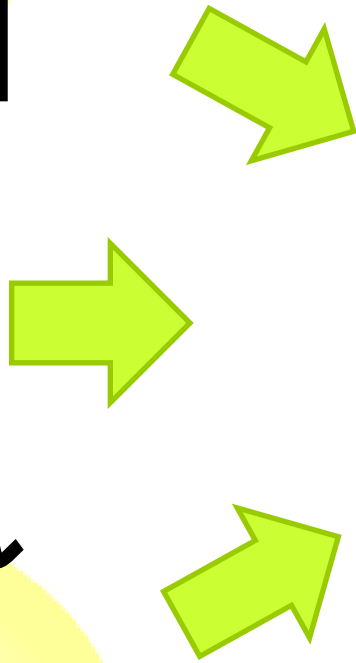


治験データにかかわる3つの
提案

治験データの
記録に関する
手順



院内マニュアル
for CRF



Pilot!



治験データにかかわる3つの提案

- 原資料に求められること

目的は、「原資料に求められること」の明確化、及び、その普及・啓発のための治験関係者への説明資料を作成すること。

欧米において原資料に求められる要件(ALCOA-CCEA)と日本において原資料に求められる要件(法令・通知等)を比較し、ほぼ同様であることを示した。

- 治験データの記録に関する手順

目的は、適切なデータの収集、記録、原資料の保存方法について、事前に取り決めを行い、プロセスを明確にすること。主に、医療機関で下記のように活用されることを想定。

- ・(治験開始前) 治験データに関するプロセスの決定
- ・(治験実施中) 実際に記録
- ・(治験終了時) プロセスの見直し

- CRF作成のための院内マニュアル

目的は、CRF作成段階における品質確保のためのプロセスを確立し、効率的かつ正確なCRF作成に結びつけること。医療機関で活用されることを想定。

治験データにかかわる3つの提案

—資料の種類—

- 原資料に求められること
 - スライド、リーフレット
- 治験データの記録に関する手順
 - 手順・留意事項、プロセス確認リスト
- CRF作成のための院内マニュアル
 - チェックシート(入力者用・確認者用)、指摘事項等確認シート

※治験の効率的実施に向けた品質管理プロセスに関する提言:URL

http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/allotment/chicken_process.html

パイロットのまとめ

- 今回の資料・ツールは概ね有用との評価だった意見が多く寄せられた
- 継続することで効率化に繋がるとの意見が多く寄せられた
- パイロットで提案した各プロセスを導入する際は、一部の治験だけで導入するより、治験全体で導入しないと効率化につながりにくいことが示唆された

Clinical Research Professionals No.30 2012年6月号掲載

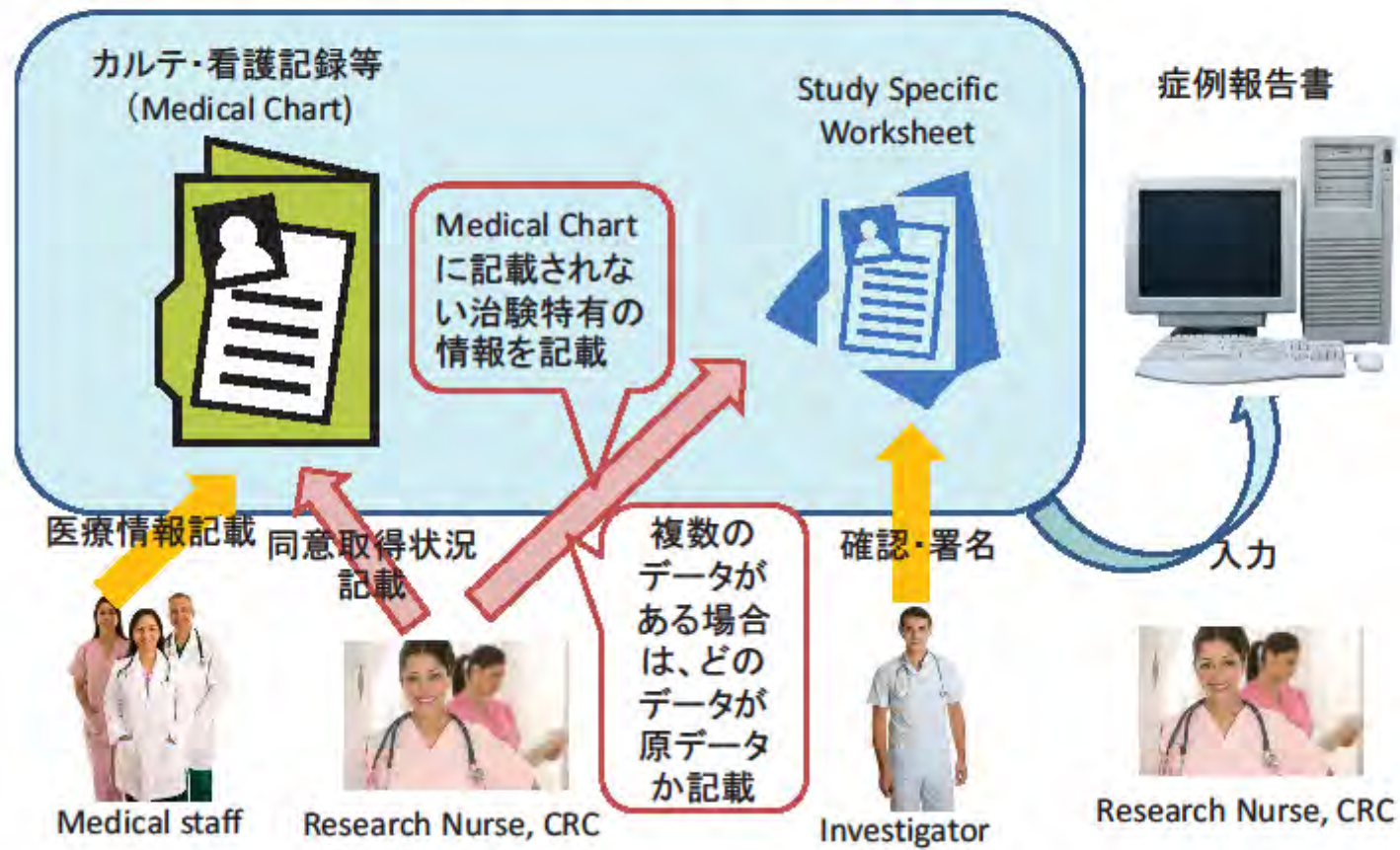
原資料マネジメントのあり方 -海外CRCの実践から-

松嶋 由紀子(慶応義塾大学薬学部 臨床薬物評価学講座)

実地医療で実施されている診療記録のマネジメントをベースに、いかに治験特有のデータを原資料上に残していくのかを医療機関が主体となって考えることがALCOA原則を満たした原資料マネジメント実践のための近道ではないだろうか？

本シンポジウムでは、実際にCRCを中心に医療機関が主体となってALCOAに基づく原資料マネジメントを実践しているオーストラリアの事例を紹介し、日本において効率的にALCOA原則に基づいた原資料マネジメントを実践する上で、何が障害となり、どのように解決していけばよいのか議論したい。

クイーンズランド州における Local Data Management



It's my responsibility!!

Responsibilityとは

a duty to be in charge of someone or something, so that you make decisions and can be blamed if something bad happens

~Longman英英辞典より~

ある人に課せられた**義務**

決断したことにより、不都合な事象が発生した場合は、**責任を問われる**こともある。

なぜ、日本とクイーンズランド州で 原資料の作成方法が異なるのだろうか？



医療現場でも、ALCOACEEAに沿った診療録の記載が求められている。 -日本診療情報管理学会診療録記載指針(2006年12月)-

でも、おそらくCRAは、この事実も各医療機関内の手順も知らない……。



医療機関主体で、原資料マネジメントを行う方が効率的では？

各治験毎に異なるワークシートを使用するより、通常診療で診療記録に記載されるデータを踏まえて、医療機関側でワークシート等を作成した方が効率的医療機関内で既に定められている手順を使用すれば、業務も効率化できる。定められていなければ、これを機会に定めれば、治験以外の診療記録の質も向上！！！！

しかし、抵抗勢力が……

都市伝説：原資料(カルテ・ワークシート)は、医師のみ記載できる?!

診療記録とは

診療録、処方せん、手術記録、看護記録、検査所見記録、エックス線写真、紹介状、退院した患者に関わる入院期間中の診療経過の要約その他の診療の過程で患者の身体状況、病状、治療等について作成、記録又は保存された書類、画像等の記録をいう。

診療情報の提供等に関する指針に策定についての別添（平成15年9月12日付け医政発第0912001号）

医療現場では

薬剤師	薬学的管理	薬剤管理指導記録
看護師	看護実践	看護記録
管理栄養士	栄養指導	栄養指導記録
検査技師	検査	検査報告書

診療記録

医療免許をもつ薬剤師CRC、看護師CRC、検査技師CRC等が、被験者対応を行い、記録を作成した場合でも、診療記録に該当するのでは？

治験では

被験者さんが記載した喘息日誌 原資料

小児ADHD治験の保護者または担任教師による評価されたDSM-IV評価尺度 原資料

SMOのCRCが記載したワークシート 原資料

CRC主体の原資料マネジメントは、
CRCの存在意義と医療機関全体で治験を実施して
いる日本の良さをアピールできるチャンス！！

CRC主体で原資料マネジメントを実施し、
都市伝説やCRAの方に引きずられることなく、
「実施医療機関全体で、協力して治験を実施して
いる」ということを、記録として残しましょう。！！！！

来年のありかた会議では、
「医療機関の原資料マネジメントは、CRCの責任」
と胸を張って言えるように…。

It's my Responsibility!!

原資料マネジメントのあり方 -Global監査の観点から-

湯川 吉博(バイエル薬品株式会社 信頼性保証本部 薬務監査部)

最近の監査では、以前に比べ、ALCOAの理解はかなり進み、その実践も手技的にはかなり定着して来たと感じるが、相変わらず、原資料に関しての所見が少なくない。原データの記録に関して、その本質が理解されていないために不完全な記録になっていることを示唆するケース、また、原データの特定に関する理解が不十分であったために、原データではないデータを、誤って原データとして特定していたケースなどが散見される。

本来、原データは、原則として、誰が特定しても同じでなければならないが、原データとして誤って特定しているのは、原資料マネジメントの理解が不十分であることを示している。

今回、原データならびに原資料に関して、ぶれることのない本質についての認識を共有することで、将来の原資料マネジメントのあり方に寄与したいと考える。

「原資料の特定」ではなく 「原データの特定」



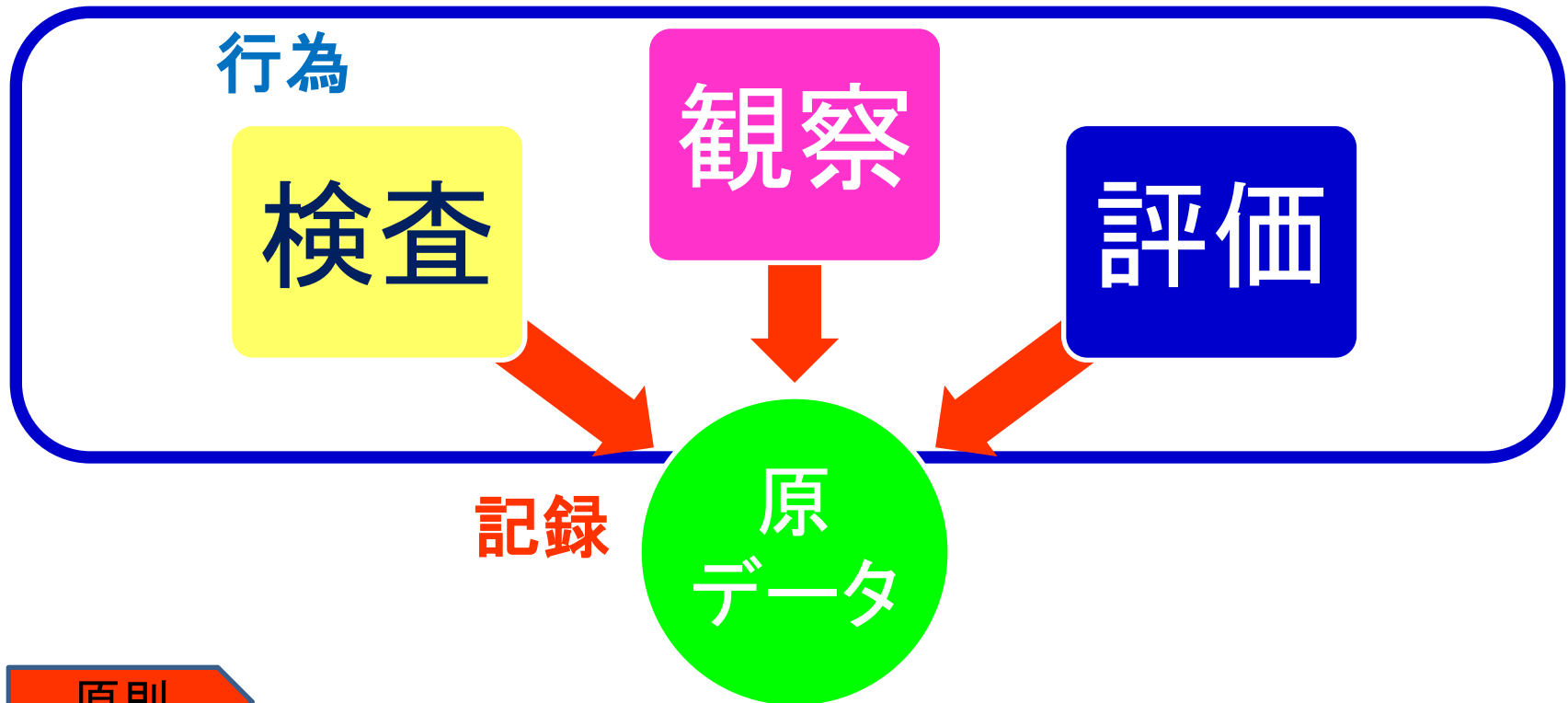
「原データ」が記録されている媒体を「原資料」という

「原資料」と特定されているデータが、必ずしも、「原データ」とは限らない

原則

「原データ」を特定すれば、自ずと「原資料」が特定される

「原データ」の本質



原則

「原データ」は、夫々の**行為**（プロセス）を行った結果として、各種媒体に**記録**される（通常は、行為を行った者が記録する）

誰が「原データ」を記録するのか

検査・観察・評価を行った者が、その結果を「原データ」として記録すべきである

Record!



原則

医学的な評価・判断、同意取得は医師でなければ実施できない

「原データ」作成の本質を理解すべき

例) Timely Review

なぜTimely Reviewするのか？(本質)

「被験者の安全性の確保」が目的



安全性の検査・観察・測定項目について、“臨床的に意味のある重要な”異常の有無を早期に発見し、必要な場合は直ちに安全確保のための措置を講じるためにTimely Reviewを行う



被験者の次回の来院時に気付いたのでは手遅れ！

Timely Reviewの記録

次の3つを記録する

- 1) “臨床的に意味のある重要な”異常があったのかどうか: 評価結果
- 2) 誰が評価したのか: 評価者の署名またはイニシャル
- 3) いつ評価したのか: 評価の日付

記録がないと、誰が、いつ、どのように評価したのか再構築できない

「原データ」特定の手順

1. 特定すべきデータを定める

2. 一般診療でのデータの作成プロセスを把握する(誰が、どのように検査・観察・測定・評価し、どのように記録するのか)

3. 通常では記録されない試験データ、あるいは人により記録する場所が異なるデータについて、誰が、どこに記録するのかを決定する

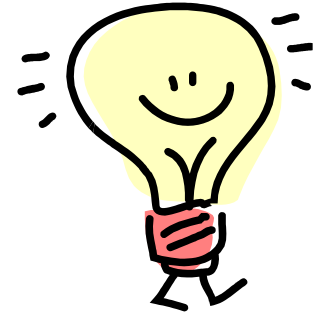
4. 記録方法をトレーニングし、徹底する

原則

治験の開始前に特定し、合意しておくことが重要

すべての記録が 「原資料」となり得る

- ✓ カルテのみが原資料ではない
- ✓ あらゆる記録が原資料となり得る
「誰が記録したのか」は関係ない
- ✓ ただし、原則として、**転記されたデータは、原データではない**
- ✓ 原資料ではないものが、誤って原資料として特定されているケースが少なくない



Key Messages

Key Messages (1/2)

医療機関における記録の適切なマネジメントは、「治験」特有のものではなく、日常診療でも求められている。

原資料のマネジメントの役割分担：

- ◆ 医療機関でInitiativeをとるもの
- ◆ 依頼者/CRAからは、試験実施計画書で必要な情報をInputするのみ。

改めて、原資料に対してのCRCの関わり方：

- ◆ CRCには、治験業務を実施しているため、実施責任がある。
- ◆ 責任医師の最終責任とは異なる。

治験プロセスの再構築に必要なものは、すべて「原データ」であり、あらゆる記録が原資料となりうる。

「原資料マネジメント ～質保証と効率の両立～」のために：

- ◆ より密接に、「依頼者/CRAを含めたTeam」で連携して実施すべき。
 - 依頼者/CRA - 医療機関で、原資料のマネジメントについて治験開始前・治験中を通じ、継続して協議すべき。

CRCの業務範囲を狭めている主な要因：

1. 都市伝説？（CRCが原資料を書くことはできない？？？）
2. CRCの業務に対する意識？
3. CRAは依頼者の考えを正しく理解し説明できている？

Key Messages (2/2)

ALCOAは、Toolであり目的ではない。

“How”（手段）だけでなく、“Why”（本質）を考える。
→ 疑問が生じたら、“Why”に戻って“How”を考えよう。

自立とResponsibility:

それぞれが負う責任に基づき、それぞれがProfessionalとして原資料マネジメント業務に貢献する。