

信頼性の高い原資料のあり方、データの取り扱いについて ーALCOA、インテグリティなどの重要な概念の解説ー

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
データサイエンス部会 副部会長
小宮山 靖



新しいICH GCP【E6(R3)】(案)での記載

- 2.12 Records
 - 2.12.1 In generating, recording, and reporting trial data, the investigator should ensure the integrity of data under their responsibility, irrespective of the media used.
 - 2.12.2 The investigator/institution should maintain adequate source records that include pertinent observations on each of the trial participants under their responsibility. **Source records should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate and complete.** Changes to source records should be traceable, should not obscure the original entry and should be explained if necessary (via an audit trail). The investigator should define what is considered to be a source record(s), the methods of data capture and their location prior to starting the trial and should update this definition when needed. Unnecessary transcription steps in between the source record and the data acquisition tool should be avoided.
-
- 2.12 記録
 - 2.12.1 試験データの作成、記録及び報告において、試験実施責任者は、使用した媒体にかかわらず、試験実施責任者の責任の下でデータのインテグリティ（完全性）を保証すること。
 - 2.12.2 試験実施責任者／臨床試験実施機関は、責任下にある各試験参加者の観察内容を含む適切な原記録を保存すること。**原記録は、帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性及び完全性を満たすこと。**原記録の変更は、追跡可能であり、元の記載内容を不明瞭にすべきではなく、必要に応じて（監査証跡を介して）、当該変更は説明されるべきである。試験実施責任者は、試験開始前に何を原記録とみなすか、データ取得の方法及び保存場所を定義し、必要に応じてこの定義を更新すること。原記録とデータ取得ツール間の不必要な転記手順は避けるべきである。



あるこあ

データがもっているべき特性：ALCOA = 『データマネジメント原論』

ICH-E6(GCP)ガイドラインでは, "Source records should be ALCOA, and complete."との表現があるが, ALCOA は本来 Source records についてのみに求められる特性ではない!

Data should be ...

- A ttributable
- L egible
- C ontemporaneous
- O riginal
- A ccurate

ALCOAが有名になったのはFDAのガイダンス
April 1999, Draft Guidance for industry:
Computerized Systems Used in Clinical
Trials (当時CSUCTと略されて議論されていた)

↓
September 2004, 同 Revision 1 (改定案 1)

↓
May 2007, Guidance for industry:
Computerized Systems Used in Clinical
Investigations

ALCOAは、
データというものが
備えているべき特性、
損なわれるべきでない特性
であり、

『データマネジメント原論』
と言っても過言ではなく、
データを扱う際に
常に留意するべき大原則

電子データであろうと紙に記録されたデータであろうと、
データというものが本来備えているべき特性として紹介された

ALCOAの説明の前に「完全性」を説明しておきましょう

- 2.12 Records
- 2.12.1 In generating, recording, and reporting trial data, the investigator should ensure the integrity of data under their responsibility, irrespective of the media used.
- 2.12.2 The investigator/institution should maintain adequate source records that include pertinent observations on each of the trial participants under their responsibility. Source records should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate and complete. ...
- 2.12 記録
- 2.12.1 試験データの作成、記録及び報告において、試験実施責任者は、使用した媒体にかかわらず、試験実施責任者の責任の下でデータのインテグリティ（完全性）を保証すること。
- 2.12.2 試験実施責任者／臨床試験実施機関は、責任下にある各試験参加者の観察内容を含む適切な原記録を保存すること。原記録は、帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性及び完全性を満たすこと。...

integrityの訳が「インテグリティ（完全性）」という謎の表現になってるし、completeの訳も「完全性」になってる。
integrityとcomplete って、同じことを言ってるわけ ???





「インテグリティ（完全性）」と「完全性」

Integrity

Complete(ness)

Integrityに対応する日本語が存在しないことを認識したうえで、
“インテグリティ”とカタカナ表記とし、
『これまで日本の通知の中では、“完全性”と訳すことがあった言葉ですよ』
と、つながりを認識してもらうために、この謎の表現になっている

ICH E8(R1)
の翻訳作業で
こだわった部分

インテグリティ（完全性）
Integrity

完全性
Complete

=Unimpaired condition

=It contains all the parts
that it should contain.

英語の辞書での
一般的な説明

質（や機能）が
損なわれていない状態

含まれているべきものが
全て含まれていること

我々の文脈
での意味

良い質が維持されていること

抜け漏れがないこと
（全ての記入欄に
記入されていること）



インテグリティ (Integrity) とは？

- **人のIntegrity**

- Integrity = 誠実、正直、公正、高潔、品位

- **人の集まりやモノのIntegrity**

- Integrity = 完全（な状態）、完全性、全体性

- **データや研究のIntegrity**

- Integrity = an unimpaired condition（機能や質などが損なわれていない、弱められていない状態）



Integrity ; ICH E9、E6を作成した専門家作業グループの認識

- Integrity
= Keep it as it is (それを**あるがままの状態**に保つこと)
あるいは
Make every effort to keep it as it is
(それを**あるがままの状態**に保つために、あらゆる努力を行うこと)

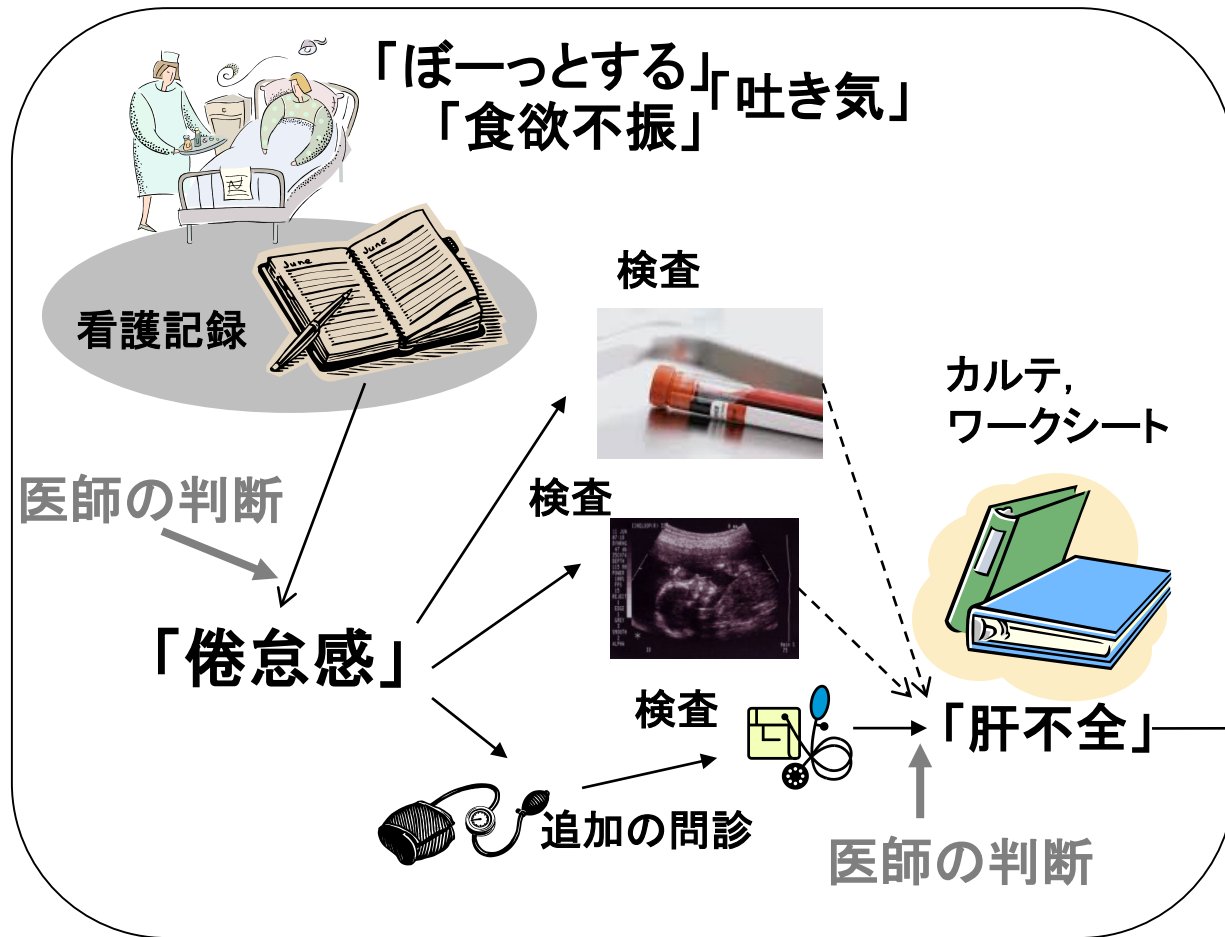
どのように誠実さを維持するかを含んだ概念と捉えられていた。

Integrityを維持するための行動原理は

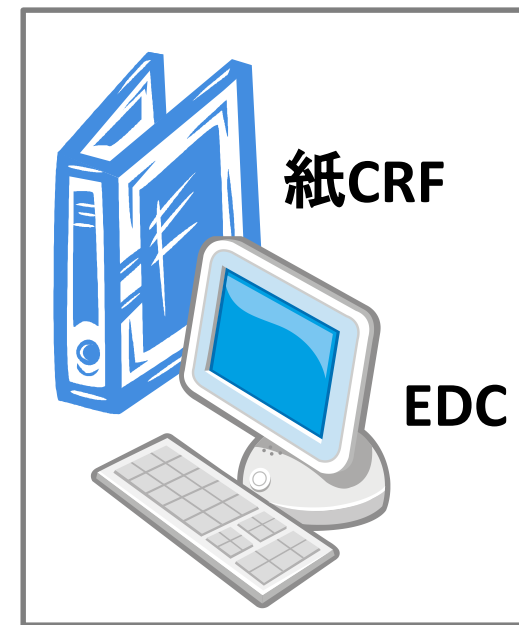
現場保全

医療機関の中のデータの流れは複雑

医療機関



症例報告書

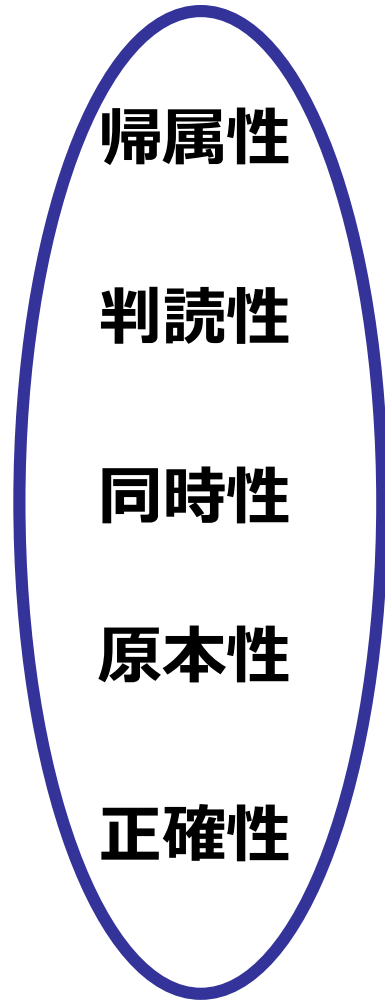




ALCOA

Data
should
be

- A** **A**tributable
- L** **L**egible
- C** **C**ontemporaneous
- O** **O**riginal
- A** **A**ccurate



「〇〇性」
って言われ
てもねえ



Attributable

英語辞書での一般的な説明：

何かがある人にAttributableであるならば、それはその人によってもたらされた可能性が高いことを意味する

● FDAのドラフトガイダンス（CSUCT）では丁寧な説明がされていた

『Attributable なデータとは、そのデータを観測または記録する責任をもつ個人まで逆上ることができるデータである。
自動化されたシステムにおいて、attributableであることは、どんな入力に対しても、その入力に責任を持つ個人を特定できるように設計されたコンピュータ・システムによって実現される。』

● つまり、姿形を変えて流れていくデータが、どの瞬間でも「誰が観測・記録したのか」が、はっきりしていること

このattributableな性質を確保するために

- ✓ 原資料や臨床検査伝票などの文書に**日付とサイン**を記載することが求められるし、
- ✓ **監査証跡**（タイムスタンプ、修正前のデータも保持）を残すことのできるシステムを用いている



A ttributable



EDCなど電子システムのログインに他人のID、パスワードを用いることはAttributableというデータの重要な性質を破壊する行為であり、インテグリティを損なうこととなる。

No



絶対ダメ！



Legible

英語辞書での一般的な説明：
判読に支障がなく明確であること

- 元々の意味は、誰もが判読できるという意味 (**Human-readable**)
 - たとえば、紙に書いた文字であれば、誰でも間違いなく判読できること
 - ✓ 6と0、7と1、aとoなどが判読可能 (→“どちらにも読める”はLegibleでない)
 - 本人しか読めないような達筆 (?) で記録されたデータはLegible でない
- 電子データで、機械が判読できる (**Machine-readable**) という視点に立てば、
 - コーディング (コード化) された数字表現や、きちんと構造が定義された専門用語 (MedDRAなどの辞書) が用いられていることも意味する
 - また、何年も後になって必要となった時、人が読める状態に取り出せることも意味する (媒体、ソフトウェア、ハードウェア)

Complete, Consistent, Enduring, Available when needed

注) 欧州の規制当局はALCOAに**CCEA**を追加したが、Legibleをこのように解釈すれば、**Enduring**、**Available when needed**は、Legibleが包含できる概念



Legible



Legibleという性質が確保できていなければ、
現場保全ができていないことにもなり、
インテグリティを損なうことになる。





Contemporaneous

英語辞書での一般的な説明：

複数のできごと（活動）が同時期に起こること

- データがContemporaneousであるとは、データの発生・記録・修正が同時期に起こること
 - すなわち、データが参加者（患者）で発生してから、なるべく早く記録し、クリーニングまで完了させるという意味
 - 後になればなるほど記憶があいまいになるし、探し物にも時間がかかるようになる
 - その結果、現場保全が不完全になれば元も子もない
- 治験関連業務のスピードは、仕事の効率の側面が強調されがちであるが、データの質を保つためにもスピードが重要であることはもっと強調されるべき
- 診察後何日も経過してからカルテを書く医師はいないだろうし、実験者は実験ノートを常に傍らに置いて記録を直ちに行うであろう。これは科学研究の基本中の基本。



Contemporaneous



時間が経過したことによって、
情報があいまいになったり、
不十分になってしまったとしたら、
これも現場保全がきちんとできていない
ことになり、インテグリティを損なうことになる。





Original

英語辞書での一般的な説明：

プロセスや活動の最初に存在したものの。

- プロセスや活動の**最初に存在していたもの**
- 複製物や改変（訂正）を加えられたものでないこと
ましてや偽造物でないこと
- 複写を用いる必要がある場合には、オリジナルと同一であることが
証明できること（certified copy）が求められる

Original = 「元となる」?

GCP省令ガイダンス の第2条の説明箇所

3 第10項の「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、＜略＞等）をいうものである。

ICH-GCP

1.51 Source Data

All information in **original** records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

1.52 Source Documents

Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, ... <略>).



忠実な翻訳

答申GCP

2-11 原資料

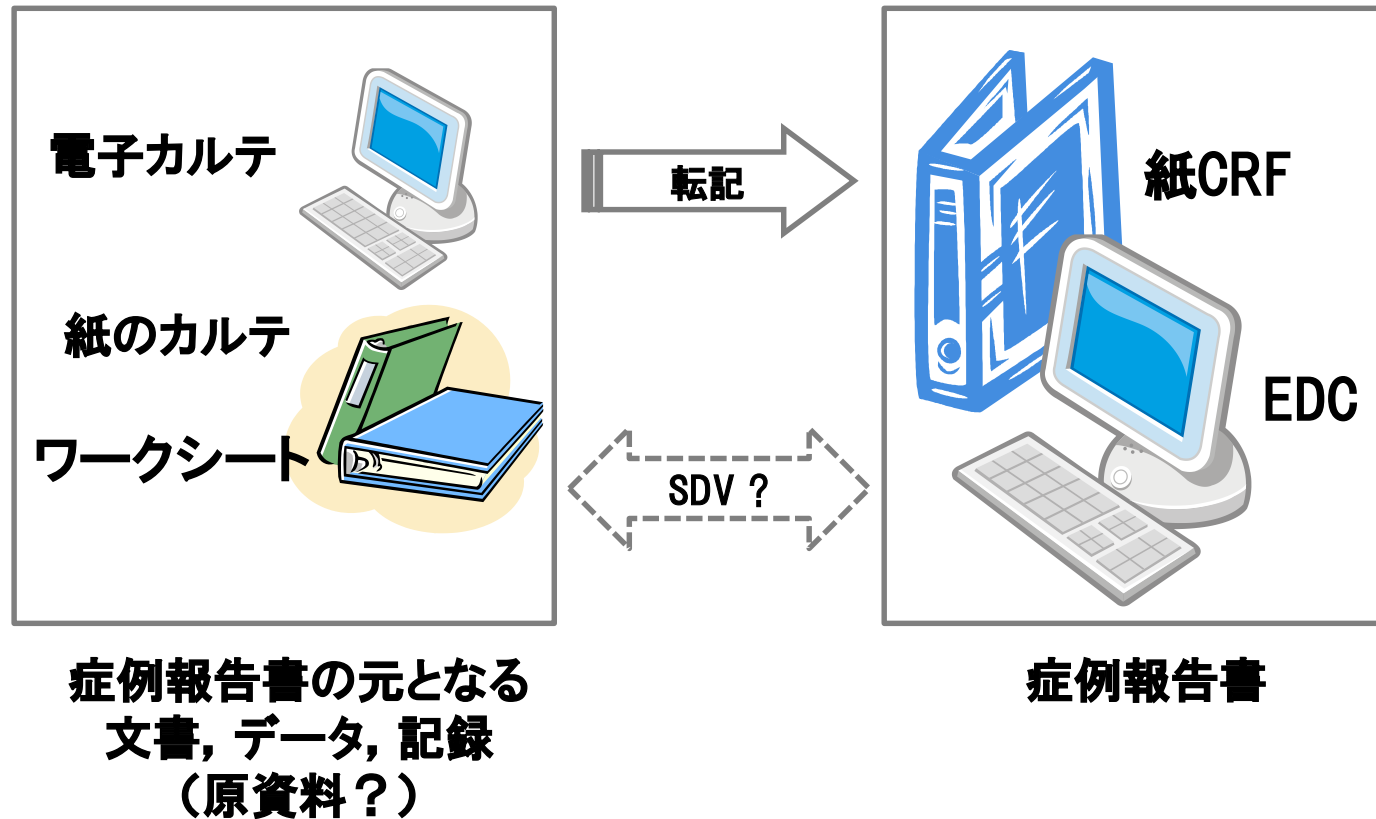
元となる文書、データ及び記録（例えば、病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト＜略＞）

2-12 原データ

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録されているあらゆる情報で、治験の事実経過の再現と評価に必要なもの。
原データは原資料の中に含まれる。

答申GCP(平成9年)
～GCP省令ガイダンス
に至るまで、「元となる」という
一貫した言い回しを用いている

日本語「元となる」で理解した日本人のイメージ？



「症例報告書（CRF／EDC）に記録するデータと同じデータが原資料というものに記載されていて、これをCRFに転記（EDCならば入力）するのだ」と理解



Original の欧米の理解

米国

Guidance for Industry: Electronic Source Documentation in Clinical Investigations, FDA, December 2010

Source Data: Also known as original data, those values that represent **the first recording** of clinical trial data elements.
原データ: オリジナルデータとしても知られており、臨床試験のデータ要素の**最初の記録**を意味する。

Source Documents: Original documents and records including, but not limited to, hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, ... A case report form may serve as a source document if data elements are newly created and not transcribed from other sources.

原資料: オリジナルの文書やデータ, たとえば, 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, <略>... CRFが原資料と見なせる場合もある。CRFに含まれるデータが最初の記録で他の情報源からの転記(複写)ではない場合。



AEの因果関係のように通常の医療記録にないデータでCRFが最初の記録ならそのデータにとってはCRFが原資料。
(SDVは存在しない)

Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials, EMA GCP Inspectors Working Group, 09 June 2010

欧州

Original: This must be **the first record** made by the appropriate person e.g. ePRO record produced by the subject and not the investigator or the first acceptable result generated in an environment where analysis, tests, scans, imaging, evaluations, etc. are performed in support of clinical trials.

オリジナル: これ(原データ)は適切な個人によってなされた**最初の記録**でなければならない。たとえばePROであれば医師でなく患者本人による**最初の記録**であること、臨床試験のために分析・検査・スキャン・イメージング・評価が行われた状況下では、受け入れ可能な最初の結果。



患者日誌などを被験者以外の人が書いたり修正したりするのは、Originalを破壊する行為



Originalのデータが特定できなかつたり、
紛失していたりすれば
現場保全ができていないことになるし、
ましてや捏造や改ざんされていれば
インテグリティは破壊的なダメージを
受けることになる。

No 



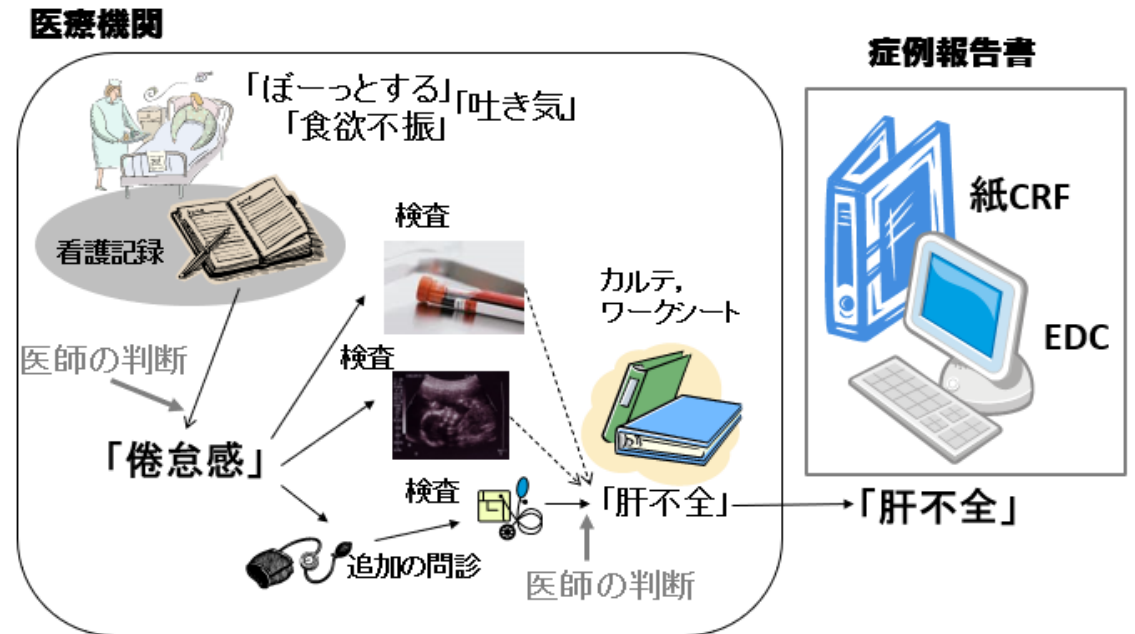
Accurate

英語辞書での一般的な説明：

Accurateな情報，測定値，統計情報は，非常に詳細なレベルまで正しい。

● 正確であること→“正確”って何だ？

- 現象の元となっている本質的な事実が捉えられ，それが間違いなく伝えられること
- 用語などが最初から最後まで同一（Identical）であることが本質ではない。先ほどのスライドを見よ。記録された用語は変わっていても，誰の判断でそうなったかがわかっているれば、「本質的な事実」は伝わっている





Accurate が意味するもの：データの再構築性

- **たとえ医療機関内で複雑なプロセスを経ていたとしても、患者さんで発生したデータ（情報）がどのようなルートを経てCRF/EDCに至ったかを、後から第三者が完全に追跡できることを意味する。**
- **そのためには、いつ、誰によって、何に基づいて記録されたデータ（情報）であるかが、どの瞬間でも明らかであること、このような記録が残っていることが必要になる。**



Accurate



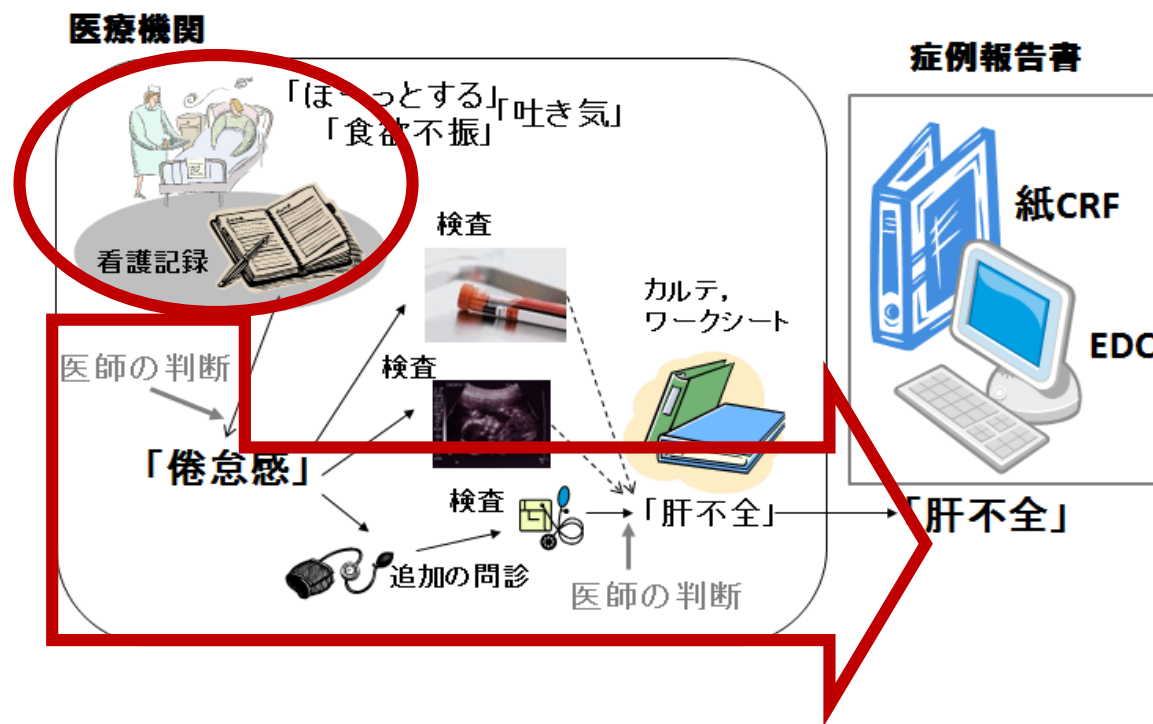
後から第三者が完全に追跡できない状態（中間の Document の紛失、不明瞭など）になってしまったら現場保全ができていないことになるし、ましてや捏造や改ざんされていれば インテグリティは破壊的なダメージを受けることになる。



OriginalとAccurateはセット

医療機関の中のデータの流れは複雑

① **Original**なデータ
(原データ) が
特定され、



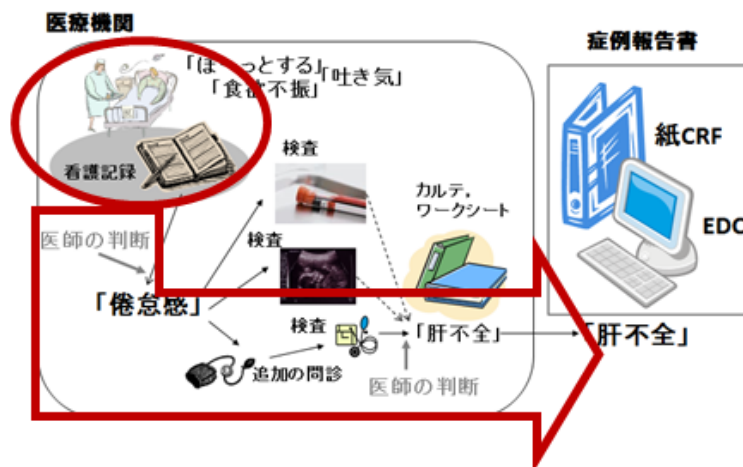
② その情報が**Accurate**に伝えられる。
そのことが後から第三者が確認できる。

OriginalとAccurateはセット

現場保全という意味では、
このOriginalとAccurateという対をなす性質が
極めて重要であり、インテグリティの要といってよいかもしれない。

医療機関の中のデータの流りは複雑

① **Original**なデータ
(原データ)が
特定され、



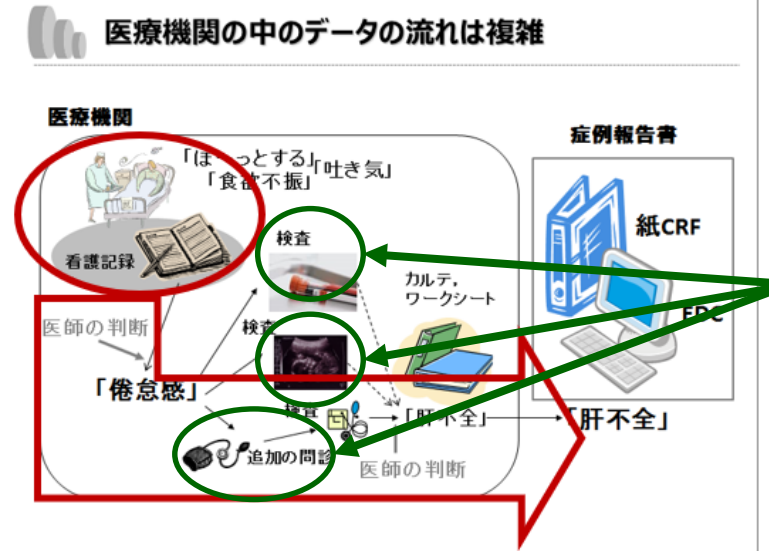
重要な情報については
特に注意

② その情報が**Accurate**に伝えられる。
そのことが後から第三者が確認できる。

Original Data (= Source Data)の補足

OriginalとAccurateはセット

① **Original**なデータ
(原データ)が
特定され、



② その情報が**Accurate**に伝えられる。
そのことが後から第三者が確認できる。

説明を簡潔にするためにこのような図を示しました。
プロセス全体としては、最初に看護記録に記録されたデータがOriginalです。しかし、詳細に見ていくとこのプロセスの途中にも**Original Data**があります。
(ワークシートにも他からの転記でないOriginal Dataがあるかもしれません。)

プロセス全体として考えるべき原則 (ALCOA) は一緒です！



臨床試験の質とは？ 高品質なデータとは？

「質とは目的への適合[Fit for purpose]である。」
(ICH GCP刷新のReflection Paper)

「臨床試験の質が高いとは、重大なエラーがないことである。」
(CTTI Critical to Quality Factors principles document)
CTTI=Clinical Trial Transformation Initiative

「重大な問題とは、以下のどれかに重大な影響を及ぼす問題である

- 患者の安全、権利、福祉
- データのインテグリティや科学的な厳密さ
- 規制要件の遵守
- 臨床研究領域に対する（社会の）信頼」
(TransCelerate)

「質の高いデータは、エラーを含まないデータから得られる結論や解釈と同様な結論や解釈を支持するのに十分なデータと定義できるだろう。」(米国Institute of Medicine)



臨床試験の質とは？高品質なデータとは？

世界中のいろんな人たちが質を語ったり定義したりしてますが
どれも**重要な問題や重大なエラー**に焦点をあてています。
「どんなデータも同様に重要だ」というコンセンサスはありません。

程度問題でもありますが、**重要な問題や重大なエラー**が
なければ「おたくの施設は質が低い」と烙印を押されることは
ないでしょう。

みなさんが扱っているデータや情報には
“とても重要なもの”と**“そうでないもの”**があり
これらをどの程度慎重に扱うかにメリハリを利かせるという
考え方はまったく正しく、品質管理・品質マネジメントにおいても
メリハリが重要になってきます。



意思決定の拠り所となる情報は重要

たとえば、こういう意思決定：

- **製造販売承認の意思決定(規制当局)**
- **ある安全性情報について注意喚起を行う
という意思決定(規制当局)**
- **治験を中止するという意思決定 (スポンサー)**
- **当該医薬品の開発を中止 (継続) する
という意思決定 (スポンサー)**

など

重要な情報って何？

● 有効性

- 主要評価項目
- 副次評価項目（意思決定上、重要であるとプロトコルで特定されている場合）
- これらの主要な解析計画において共変量として扱われることが事前規定されているデータ項目（患者背景、投与前の値や重症度など）

● 安全性

- 重篤な有害事象
- 治療の中止（あるいは用量変更）の原因となった有害事象
- 他の重要な有害事象 [注意]

これら重要な有害事象の因果関係評価に役立つ他の情報（併用治療、病歴など）も重要なデータです



臨床的に重要な有害事象

その薬と関連が疑われる
or 因果関係が確立された
重篤な有害事象
(重度の有害事象)

**治療の中止
or 用量変更
の原因となる
有害事象**

その事象が原因で併用治療がかなり必要になる

なかなか回復しない or 不可逆的な事象

いずれもその薬を用いる治療方針の変更を促すような事象
(その薬が臨床現場で“使いづらい薬”になるような事象)

これらに関係するデータも重要なデータ



その他の重要な安全性情報

それほど多く発現することは想定されていないが、重要なAEの中でも、以下に該当する場合は、古今東西を問わず重要視される。個別症例の情報は多くの人の目に触れるし、CTDや審査報告書でも考察され、添付文書にも反映される

- 特別な患者集団および状況下における安全性（肝機能、腎機能障害など）
- 過剰摂取
- 薬物乱用
- 禁断症状
- リバウンド
- 妊娠および授乳下での使用
- 自動車の運転および機械操作に対する影響および精神機能の障害



特に重要なプロセス

- **同意**
- **重要な組入基準**
 - 特にリスクが著しく高いために設定されている除外基準
- 重大な副作用が発現した場合の**対応**
- SAE, 中止に至ったAEなど重要なAEの**転帰確認**

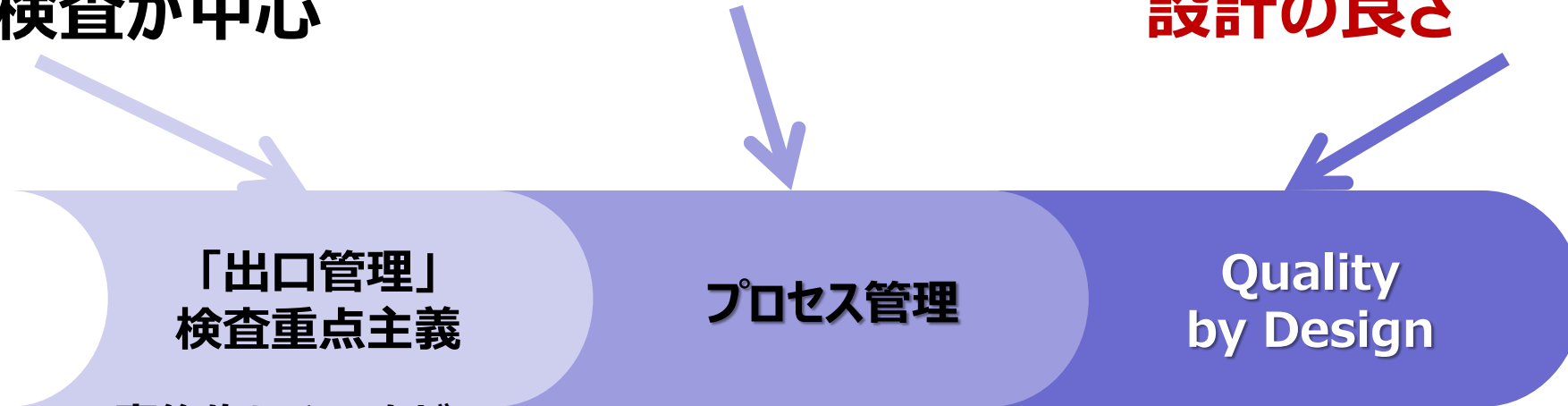
これらに関するデータも重要なデータ

品質管理・品質マネジメントの歴史

できた不良品をはじく
厳格な出荷検査,
受け入れ検査が中心

事後的な検査を不要
にするための活動

プロセス管理は当たり前！
プロセス管理を前提とした
設計の良さ



事後的なチェックが
質を支えるアプローチ

問題が起こりにくいプロセスを
事前に作っておくための活動が
極めて重要

- ✓ スポンサーの活動
- ✓ 参加施設の活動

GCPで明示されない大きな欠落

できた不良品をはじく
厳格な出荷検査,
受け入れ検査が中心

事後的な検査を不要
にするための活動

プロセス管理を前提とした
設計の良さ

「出口管理」
検査重点主義

プロセス管理

Quality
by Design

事後的な検査（モニタリング、監査）が無駄なコストと思えるほど、

✓ **各施設のプロセスに質が作りこまれているか？**

✓ そのために自発的なKaizen活動が行われているか？

Quality by Designをプロトコールが確定した後の、スポンサーの管理技術と考えるのは大きな間違い。



プロセス管理とは？

✓ まずは問題が発生しにくいプロセスを作ります。
リスク評価して予防措置を講じるのがこの部分。

不良品(問題)が起きにくい
プロセスを作る

その原因を潰していけば
プロセスは
ますます安定

✓ その原因自体を無くす、あるいは原因を知った
上で問題が発生しにくいプロセスを再考する。

✓ 予防措置を講じても、予想していなかった問題の
予防はできませんから、予防措置を頑張っても問題
が発生するかもしれません。

しかし、不良品(問題)
が発生！

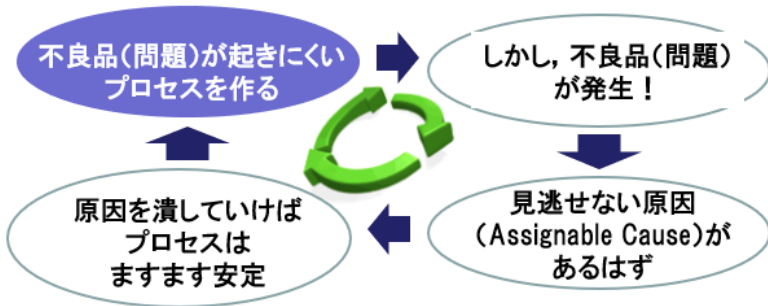
見逃せない原因
(Assignable Cause)
があるはず

✓ 問題が発生してしまったら、そこには見逃せない
原因があるはずで、その原因を見つける。

このようなシナリオに
沿って活動していくのが
プロセス管理

こうして組織が品質を作り
込む能力(工程能力; **Process
Capability**)は向上して行く

プロセス管理が根付いていることがQuality by Designの前提



- ① 多くの試験に共通する
Criticalなプロセスや、頻度の高いプロセスには
事前に質が作り込まれていて、**典型的な問題は起こりにくい**
- ② 試験特有な新たなCriticalなプロセスには可能な
限り事前に質が作り込まれていて、**想定した問題は起こりにくい**
- ③ Criticalな問題が起きたときにはその対処と予防措
置を**迅速に講じることができ**、ますます問題が発生し
にくくなる

これらを実行できる体制ができていることこそが前提

施設での日ごろからBuilt-in Quality (プロセスへの質の作り込み)

特定のプロトコルのリスクに対する
Built-in Quality

追加

プロトコルによらない

重要なデータやプロセスに対するBuilt-in Quality

【重要なプロセス】

同意のプロセス,
SAEの報告プロセス,
重要な組入基準
(特にリスクが著しく高いために設定されている除外基準)
重大な副作用への対応
SAE, 中止に至ったAEなど
重要なAEの転帰確認
など

【重要な安全性情報】

SAE,
治療の中止 (あるいは用量変更) の
原因となった有害事象
他の重要な有害事象
有害事象がきっかけで併用治療をかなり
必要とする事象
治療上コントロールが困難であった事象
反応が不可逆的、or なかなか回復しない

【(原)資料の整備】

【作業者本人による自己点検】

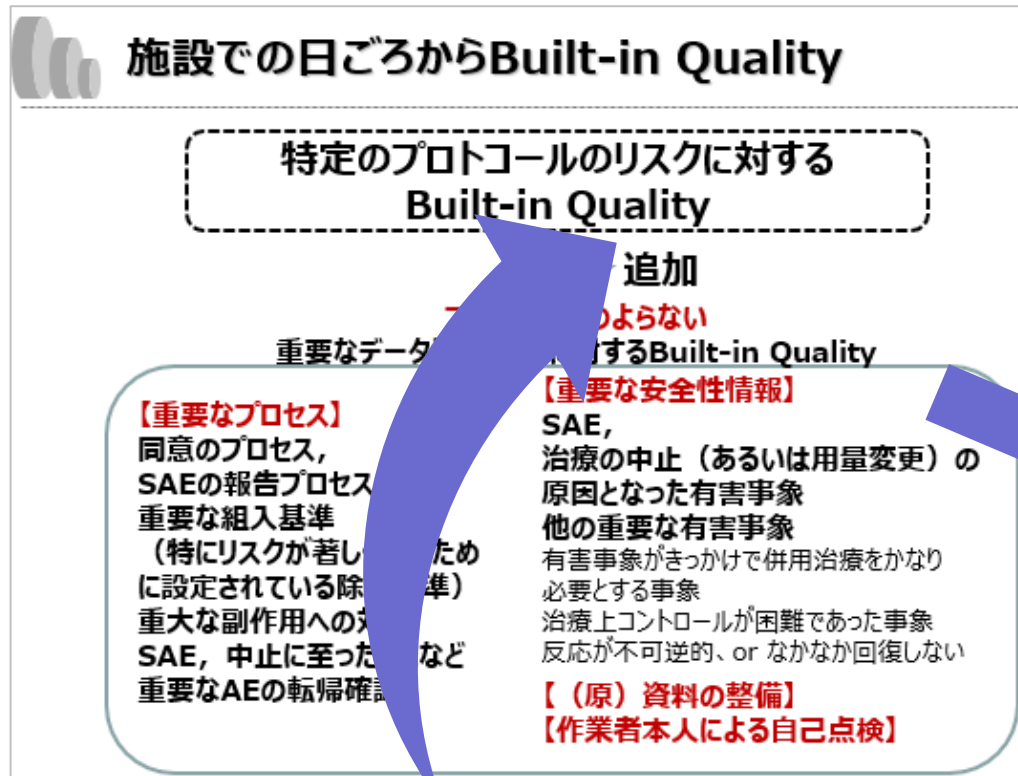
↓の経験をした組織は
迅速に対応できる

多くのプロトコルに共通する業務プロセス
には、**組織として“質を作り込む”**

↑
どうか?

✓そのプロセスの重要性、
(それは何故か?)
✓最低限何をやらなければならないか
(それは何故か?)
を関係者が共通の理解をした上で
誰もが同じ行動をとれる状態

Built-in Qualityは、地道にひとつずつやるしかない



**全部一度になんてできない！
どれか一つから始める。**

- ✓ 関係者が集まり、問題を共有→
根本原因分析→予防措置の提案・
実装→予防措置が機能したかの確認。
 - ✓ 2つめの問題で同様にKaizen活動
 - ✓ 3つめの問題で同様に…
- 回を重ねるごとに、効率的なKaizen活動ができるようになる

プロセス管理が
根付いた施設なら
プロトコル特有のリスクにも
迅速に対応できるはず



結語

- **ALCOAの原則はデータマネジメント原論で、データというものが備えているべき特性です**
- **しかし、重箱の隅を突っつくようにどんな些細なデータにもALCOAを突き詰める必要があるかと言えばそうではありません（メリハリも大事）**
- **2024年中にICHで最終合意されようとしている新しいGCP（E6(R3))は、メリハリの利いた仕事を促すような仕掛けを含んでいます**
 - **そのProtocolにとって何が重要かを特定し関係者で共有する**
 - **多くのProtocolに共通する重要なデータ、プロセスには事前に質が作りこまれていることが前提となる**



Back-up

雪だるま式が増えていきがちなルールやプロセス

これは、
日本だけじゃなく
世界中で
起きていること

「質を確保するためには
これもやっといたほうがいい」
と保守的に考えて…



GCPを作った人々が
考えていた最低限の要件

「考えさせるGCP」



「チェックリスト的なGCP」から「考えさせるGCP」へ

GCPの位置づけの転換



E6R3説明会（2023年7月28日、厚労省、PMDA、製薬協の共催）
国立がんセンター中央病院・中村健一先生の講演スライドより

<https://www.pmda.go.jp/files/000263567.pdf>

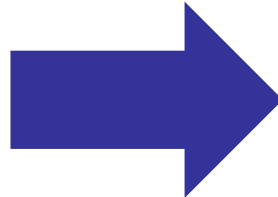


「考えさせるGCP」 たとえば…

E6(R2)

- **必須文書**
(Essential Documents)
 - 計画段階：20
 - 実施段階：25
 - 終了後： 8

- 計 53



E6(R3)案

- **必須記録**
(Essential Records)
 - あらゆる臨床試験に必須：13
 - 状況によって必須となりうる：38
 - 必須かどうかの判断基準も提供