

第3章 医療機関が知っておくべき A.L.C.O.A 概念と文書記載の留意点

MSD 株式会社 平山 清美

はじめに

本題に入る前に、まず“なぜ原資料が A.L.C.O.A (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate) でなければならないのか?”ということについて確認したい。

よくある回答は、「FDA (U.S. Food and Drug Administration) や EMA (European Medicines Agency) のガイダンス【FDA : Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations, EMA : Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials】にそのように記載されているから」であろう。確かにそれも1つの理由ではある。でも、それだけであろうか？ もっと簡単に考えてみたらよい。もし、あなたが誰かに10万円貸すとしたら、あなたはどうか？ きっと、お金を貸す相手から借用書をもらうだろう。では、どんな借用書をもらうか？ きっと、正確な事実関係(貸与金額等)や条件(返済期限や利子等)が誰にでもわかるように明確に記載された借用書に、日付と署名(または実印等の信頼性がおける捺印)を求めるであろう。また、お金を渡すのと同時(引き換え)に、写しではなく借用書の原本を入手しようとするであろう。これは、5つの要素が全て含まれており、まさしく A.L.C.O.A である。

では、なぜ、このような文書(借用書)を入手しようとするのか？ 答えは簡単で、もし何かあった時でもあなたが貸したお金が守られるように、信頼がおける事実関係の証拠を担保として欲しいからである。実は皆、どのような文書が“信頼性がある文書”かということを、理解しているのである。臨床試験において、原資料は将来実施される可能性がある監査や査察において、試験薬の有効性及び安全性を証明するうえでとても重要な証拠となる。人の記憶は時と共に薄れていき、信憑性が低くなるため証拠能力は落ちる。だから、記録(原資料)から試験実施当時に再現することが重要であり、重要な“証拠”である原資料は信頼性のあるものでなければならない、つまり A.L.C.O.A である必要があるということである。

A.L.C.O.A は FDA や EMA 等の海外の規制当局の要求事項であるが、PMDA は要求していないという認識を持っている臨床試験関係者がいるが、これは正しいであろうか？ その答えは NO である。現在、PMDA も GCP 実地調査において、指摘事項(文書による指摘 : GCP に不適合である事項または改善すべき事項)とはしないものの原資料が A.L.C.O.A でない場合には臨床試験関係者に対して指導を行っており、また GCP 研修会等の公式なプレゼンター

ションにおいても A.L.C.O.A について言及している。よって、A.L.C.O.A は日本も含めた世界共有の原則と考えてよく、国際共同治験やグローバル企業が実施する臨床試験の原資料にのみ適応されるのではなく、全ての臨床試験において推奨されるべきよりよい記録方法(Best Documentation Practice)と考えるべきであろう。このことは特に驚くことではなく、そもそも日本の GCP(以下、J-GCP)は、日本も含めた日米欧3極で合意された ICH-GCP を基に作成されており(ICH-E6 Good Clinical Practice について3極で合意した Step 4 が ICH-GCP であり、J-GCP はその Step 5 である)、GCP の原則にあたる部分は J-GCP と ICH-GCP で同じはずであり、自然なことである。よって、既に A.L.C.O.A は世界共有の信頼できる原資料の原則となっており、A.L.C.O.A への対応を国際共同治験と国内試験で使い分けることには賛同できない。

A.L.C.O.A は、信頼できる文書の原則であり、言い換えれば、A.L.C.O.A 自体が規制やルールではなく、信頼できる文書となるための要素であり、推奨される方法(Best Practice)と理解すべきである。それゆえに、どのように A.L.C.O.A に従った記録を残すかということのみを考えるのではなく、どうやって信頼性が高い文書を残すかということを考えていただきたい。最近、「どこにサインをすればいいのか」「誰がサインをすればいいのか」といった A.L.C.O.A に従った文書にするための方策について、かなり詳細な質問を受けることが多いが、A.L.C.O.A は信頼できる文書の原則であることを忘れてはいけない。A.L.C.O.A 自体がルールではない。本章では、私の経験をもとに、CRA(Clinical Research Associate, モニター)を含めた日本で臨床試験に関わる方々の認識を変えていかないといけないと思われることについて、A.L.C.O.A の1つ1つの要素ごとに、A.L.C.O.A にどうやって従うかという視点ではなく、どうやって信頼性のある記録を残していくかという視点から解説していく。

1. “Attributable”とは？

“Attributable”という英単語は、日本人にとってはあまり馴染みがない。Attributable(形容詞)を辞書で調べると「(原因が…に)あると考えられる」であり、Attributable(名詞)は「属性(本来備え持っている性質)」である。しかし、「原資料の原因が考えられる」「原資料の属性」と日本語に直訳してみてもやはりわかりにくい。では、「属性」とは何か？ デジタル大辞泉で“属性”を調べると「1. ある事物に属する性質・特徴, 2. 哲学で、事物が本来具有する根本的性質。それなしには実体が考えられないような本質的な性質, 3. コンピューターで、ファイルのもつ性質。また、表示・印刷等の際に設定する特性。アトリビュート」と記載されている。“属性”という言葉自体あまり耳にしたことがない人もいるかもしれないが、電子データの世界においてはファイルの特性等を示す用語として使われている(デジタル大辞泉3番目の意味)。つまり、

第5章 ALCOA原則・実践事例 ～原資料マネジメントとオーバークオリティの考察～

リーバー(株) 池田 江里

はじめに

1989年10月に通知された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(good clinical practice : 以下, GCP) は, 1996年の薬事法改正により整備され, 治験を依頼する製薬企業(以下, 治験依頼者)のみならず, 治験を実施する医療機関及び治験を担当する者に対して, その遵守を義務づけることとなった。1997年3月「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(以下, J-GCP)の施行は, ICH-GCPに準拠した治験の実施を実現するとともに, 日本のデータの国際的な相互利用への第一歩であったといえる。

J-GCP施行当時の医療機関では, 治験協力者の任命をはじめ, 治験事務局の設置等, 治験を実施するためのインフラ整備に追われ, 多くは米国への視察団の報告やモデル施設での取り組みを参考に各施設で施行錯誤しながらの体制整備を行っていた。この間, 国際共同治験の実施件数はゆるやかに増加し, J-GCP施行後10年目となる2007年, 厚生労働省は「国際共同試験に関する基本的な考え方(平成19年9月)」を発出した。その後, 世界同時申請を目指す国際共同治験も急速に増加し, データの品質管理について欧米の規制要件を満たすことが求められるようになってきている。

国内で米国食品医薬品局(以下, FDA)のGuidance for Industry“Computerized Systems Used in Clinical Investigations”¹⁾が提唱するALCOAというキーワードが紹介されたのは, 2009年のCRCと臨床試験のあり方を考える会議(以下, あり方会議)であると記憶しているが, 小宮山²⁾及び日本製薬工業協会³⁾の文献でも解説されている。このALCOA原則(欧州医薬品庁(以下, EMA)では4項目加えてALCOA-CCEA(表1)を基本要素としている⁴⁾)への対応は, 2011年より本格化し, 治験依頼者及び医療機関の双方で啓発活動が活発化している。

一方で, ALCOA原則の認知は進んだものの, 臨床現場での実践は, 混乱を来しているケースが目立つようになった。そこで, 今回は原資料マネジメントの歴史を振り返り, 事例を紹介しながら具体的方策を検討したい。

表1 原資料に求められる基本要素

ALCOA 原則 (FDA のガイドラインにおける原資料に求められる基本要素)
1) Attributable (帰属 / 責任の所在が明確である) : 署名がある 2) Legible (判読 / 理解できる) 3) Contemporaneous (同時である) : 情報は観察, 評価された時点で記録されている 4) Original (原本である) : 確認者が記録した情報がそのまま原資料である (最初のデータ) 5) Accurate (正確である) : 転記等による誤りが無い
CCEA (EMA のガイドラインでは ALCOA に加え, 以下の基本要素が求められる)
6) Complete (完結している) 7) Consistent (矛盾がない) 8) Enduring (永続的である) 9) Available when needed (必要時に取り出せる)

1. 原資料マネジメントの歴史

ICH-GCP に準拠した質の高いデータ収集のために, 原資料マネジメントは重要な課題である。J-GCP 施行当初は, 臨床研究コーディネーター (以下, CRC) もさまざまな工夫を凝らしてきた。本章では, 筆者の経験を通して, 日本の原資料マネジメントの歴史について述べる。

多くの国公立大学病院では, 1998 年より治験管理の一元化に着手し, 1999 年 4 月より薬剤師 1 名, 看護師 1 名程度の CRC を配置, 治験事務局を稼働させた。筆者は, 国立大学病院で初代 CRC として, 治験事務局の立ち上げと CRC 業務の基盤整備にかかわった経験を持つ。日本における CRC は, 臨床試験の医学的な判断を伴わない一切の業務を医師に代わって行い, 臨床試験実施の中心的な役割を担うものとされ, 新 GCP モデル施設において, 治験実施体制の構築, 治験事務局の整備とともに業務内容の検討が開始された。部屋もなく, 職業として認知されていないところからの出発は, 簡単なものではなく, 既に動いている 70 件以上の治験を支援するために, 私も奔走することとなった。このような状況の中, 治験依頼者のカウンターパートであるモニターの皆様には, PC スキルから治験の具体的な方法論に至るまでたくさんのサポートをいただいたことを昨日のように思い出す。最終的には, 13 の診療科を支援し, 1 年目の実施率 47.3% (CRC 支援分 6 件は 93.8%) から, 翌年には 70.6% (CRC 支援分 14 件は 96.6%) にできたのは, さまざまな協力があつたからである。

当時, 職場内訓練 (以下, OJT) から開始した CRC 業務では, 被験者ケアや同意取得の支援だけでなく, 治験で要求されている原データの欠測を無くし, 資料を保存するシステム作りにも着手した。1 年目は, 提供されるカルテシールの使用方法を習得し, 業務分析の結果「同

第7章 国際共同治験での治験実施計画書からの逸脱 ～逸脱防止策と逸脱への対応方法～

ノバルティス ファーマ(株) 北澤 行富

はじめに

治験の国際化に伴って、治験の準備、管理、実施及び対応等で、いろいろな変化が起こっている。従来の日本の慣習、方法及び方針で治験を行っていても、昨今求められているグローバルレベルに達しないであろう。そこには、多岐にわたる問題が考えられる。重要な問題の一つとして、被験者の人権、安全及び福祉ならびに治験データの信頼性等に影響する治験実施計画書からの逸脱がある。

そこで、本章では逸脱防止策及び逸脱への対応方法について、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」¹⁾(以下、GCP省令)の規定内容及び実務的な対応方法を記述する。なお、Good Clinical Practice(以下、GCP)に関しては、“国際共同治験に関する基本的考え方について”²⁾において、“参加するすべての国、医療機関等でICH-GCP³⁾に準拠した臨床試験が実施可能であること”と記載されていることより、GCP省令だけでなく、ICH-GCP(以下、GCP等)も含める。また、GCP等の範囲は、企業型治験に限定する。

本章の全体の流れは、GCP等の基本的な規定も含めて、以下のごとくである。

- ・ 治験実施計画書に関して
 - 治験責任医師の“治験実施計画書に対する合意”とは
 - 国内治験と国際共同治験：“記載事項の違い”とは
- ・ “モニタリングの目的”とは
- ・ “治験実施計画書からの逸脱に対するGCP等の規定内容”とは
- ・ 国際化の観点から
 - “基本的な逸脱防止策”とは
 - “治験関係者ごとに対する逸脱防止策”とは
- ・ “逸脱への対応方法”とは
- ・ “記録”の重要性から
 - “モニタリング報告書の作成ポイント”とは
 - “その他やり取りの記録類”とは

1. 治験実施計画書に関して

1.1 治験実施計画書に対する合意

GCP省令 第7条(治験実施計画書)のガイダンスは、治験依頼者と治験責任医師との間で“治験実施計画書の内容及び当該治験実施計画書を遵守することについて合意し、合意の証として、記名押印又は署名、日付を記入すること”と規定している。このことは、“治験依頼者及び治験責任医師の両者は、治験実施計画書にしたがって治験を実施する”との宣言を意味している。ICH-GCP 4. Investigatorの4.5 Compliance with Protocolにも同様の規定がある。即ち、治験責任医師は、被験者は選択基準を満たすこと、除外基準に抵触しないこと、併用禁止薬や併用禁止療法を守ること及び治験薬を適切に管理すること等を遵守する(図1)。また、治験分担医師及び治験協力者も治験責任医師の指導と監督の下で、治験実施計画書及びGCP等を遵守する責務がある。GCP省令 第43条(治験分担医師等)のガイダンスは、“治験責任医師は、治験分担医師、治験協力者等に治験実施計画書、治験薬及び各人の業務について十分な情報を与え、指導及び監督すること”と規定している。ICH-GCP 4. Investigator 4.2 Adequate Resourcesの4.2.4に同様の規定がある。

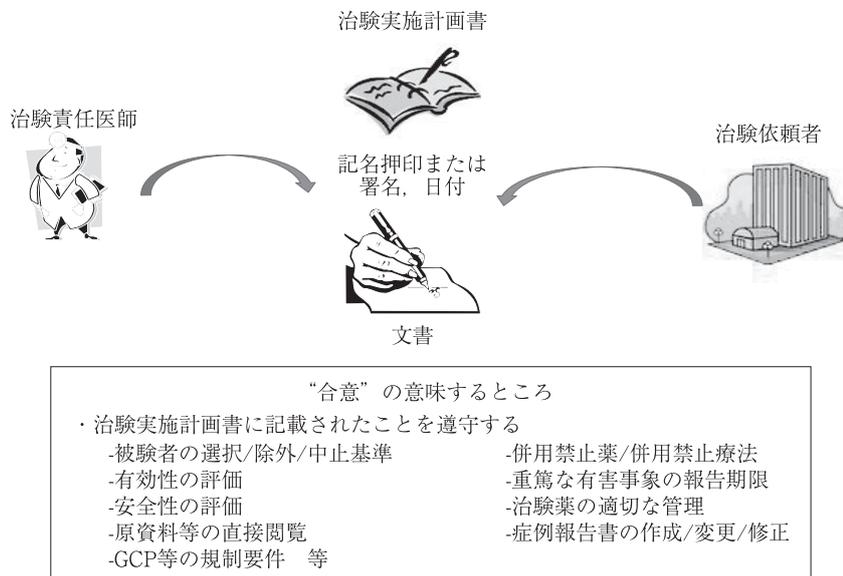


図1 治験実施計画書の合意とは

第9章 欧米査察を見据えた Quality Management と GCP 適合性調査

外資系製薬企業 松下 敏

はじめに

米国ならびに欧州では、エラーや逸脱の発生によるデータの Quality の低下や信頼性の低下がリスクであるとの概念から、各種の Self Check や品質改善のプロセスの確立と適切なレビューに基づいた品質保全の活動が重要視され、総合的な品質管理活動の見直しが加速しており、この流れは臨床試験/治験(以下、治験と記す)の世界ではポイントであることは間違いない。特に各種 Guidance の発行状況ならびにデータや治験の品質管理に関する講演等の発表演題を見ても、Quality Management(以下、QM と記す)に関する内容が増加し定着していることは明らかであろう。この品質に対するアプローチは製造業では常識的であり、特に製造部門における品質保持活動は、日本が世界に先んじていたはずであり、Japan Quality は一つの鑑であったと感じている。しかし、治験の世界ではどうであろうか。日本の治験業界は世界の先端ではなく特異的な進化を遂げてしまい、“ガラパゴス”と揶揄されても仕方がない状況と言えよう。特に Quality に対するアプローチ方法は、欧米等の諸外国との違いが明確であり、FDA を手本とした韓国・台湾等の近隣諸国とも乖離が生じ、国際共同試験(Multi Regional Clinical Trials: MRCT, 以下 MRCT と記す)に参加する場面や、外資系企業の海外監査部門による監査活動において、その違いに戸惑うことは明白である。

そこで、今回はデータの品質保持のための活動について検討し、併せて来るべき承認前の規制当局による査察/調査(以下、調査と記す)について検討する。

1. 企業に求められる QM

治験における品質管理方針を、治験依頼者として明確に示して社内関係者に周知し、適切に品質管理業務を遂行することが求められている。企業におけるコンプライアンスを含めた品質管理体制を構築しなければならないことは明確であるが、各業務における方法論については各企業の方針に委ねられている。モニタリング部門等の対外業務を担当する部門における最近の課題としては、いかに“効率化”を図るかが挙げられる。特に開発費用の高騰に伴う予算削減を求められている現状においては、モニタリング部門のみならず、管理部門も含めて業務の分業化、外部への業務委託、工程削減等の手段を講じることが必須となっている。一方で、

企業以外の治験環境に目を向けると、治験環境自体は熟成され、数年前には認められていた重大なGCP違反等のデータの信頼性を大きく損なうようなエラーも生じなくなっている。また、治験環境全体の取り組みとしてITシステムの導入が加速し、企業側も各種のシステムを通じて治験情報を収集・分析ができる環境を整備しており、従来であれば現地を訪問して実地で100%の確認を実施していた業務を分担することや、モニタリング業務担当者以外の第三者が確認することも可能となっている。そのため、従来の“全ての確認”の時代は非効率と考えられるようになり、より効率的なサンプリング方式に切り替えると共に、品質管理の方法についても“全て”“100%”を確認・実行するのではなく、システム自体を確認する方法の導入や、エラー分析に基づく濃淡をつけた確認方法を用いた改善活動へと舵を切っていると思われる。そこで、本項では治験依頼者における品質管理方針について述べる。

1.1 従来のQC/QAからの脱却

従来のQuality Control(以下、QCと記す)とは“Quality Check”との意味合いが強く、確認作業が重要視されていた。その最たる事例が、総括報告書(Clinical Study Report, 以下CSRと記す)やCTD等の報告書の確認や、治験手続きに用いられる依頼書等の確認作業である。これらの確認作業の内容としては“情報の正確性”“誤字・脱字確認”“記載内容の整合性確認”等であるが、確認作業を実施する前にQuality Checkとして何に焦点を当てるかを明確にしていたかは、管理者の手腕に依存するところがあった。また、確認内容に応じて「作成担当者が実施する」「第三者が実施する」等の“誰が”役割を負うのかとの区別が明確にされていないままに実施され、作業が重複して非効率であったと推察され、計画的な分業制とは言い難い環境であった。一方で、品質の指標を明瞭化し、誤字・脱字を減らすことが品質管理と誤認され、記載内容の妥当性を確認する、いわゆるレビュー作業を担うべき際に、誤字・脱字等のQuality Checkを実施し、それをレビューと捉えていたとの経験も耳にする。このように、関係者の事前の合意がないままに闇雲に確認作業を実施していたところで、工数や人員数だけ増加して内容は重複するばかりであり、加えて肝心の記載内容自体をレビューする目的が損なわれた、非効率なシステム(体制)であったと推察される。

それに加え、多段階のレビューや確認体制を構築していた場合において、本末転倒ではあるが、作成者(部門)による自己点検であるQuality Checkが“素案作成後のレビューの際に確認されるから”との安易な考えにより疎かになり、当該書類・報告書等の作成担当としての責任がないがしろにされていたとのケースも存在していた。併せて、Quality Assurance(以下、QAと記す)とは、品質保証として「当該システムが適切に履行されており、事前に想定していた適格な品質を有していること」の確認作業を実施するはずであるが、それを「第三者として