

第Ⅶ章 Reliability assurance of clinical trials: Principles of data science

臨床試験信頼性保証について

— データサイエンス原論 —

河野 健一

Kenichi Kono

公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation

データ管理部 総括 Director, Department of Data Management

臨床試験の信頼性は、適用される規制の遵守とデータの科学的な質の確保により保証される。データの収集、処理、解析の各段階において品質管理を適応し、信用できるものであることを客観的に検証し、結論の妥当性を示すことがデータサイエンスの前提である。臨床試験はヒトが対象であり、データには意図しないばらつきやエラーが存在する。思ったようなデータが得られず、不正が発生する可能性もある。研究者には、臨床試験の信頼性を確保する責務がある。

GCPは臨床試験の管理基準であり、ICH-GCPの遵守によりデータは公に保証される。ICH-GCPが示す品質管理・品質保証の適用により、データの正確性と完全性が保証される。ICH-GCPは、計画段階からのあらゆるプロセスについて保証をする方法、すなわちプロセス管理を求めている。適切なプロセスはデータの完全性を保証する。品質確保には、結果に大きな影響を与えるプロセスから標準化することが重要である。受入れ可能な品質レベルを設定し、エラーをモニタリングしてデータの品質を測定し、速やかな是正措置によりデータの品質保証を実践していくことが求められる。

電子システムの利用は、臨床試験の品質の確保と向上に必須である。ICH-GCPが求める要件により、データベースの真正性が確保される。要件を満たさない電子システムを用いることは、信頼性が保証されないどころか不正を誘引することになる。また、臨床試験においては、解析データベースが原データから再現できなければならない。原資料は臨床試験の完全性を示すものであり、記録作成の品質管理はデータサイエンスの重要なプロセスである。FDA及びEMAが求める、「ALCOA-CCEA」に基づくことが求められる。

臨床試験の信頼性確保のため、データ管理と統計解析は、研究者から独立した中立な者が行うべきである。高品質とは何かを理解し、リスクに基づく品質管理プロセスの導入により、臨床試験に関与する全ての者がそれぞれの責務を果たすとともに、協力することが重要である。

1. はじめに

臨床試験の成果は公共財である¹⁾。臨床試験は被験者の善意により成立するものであり、将来の社会に価値があることを確信して臨床試験への参加を同意する²⁾。研究者は成果を社会に還元しなければ、約束を守らないことになる。社会において価値があるのは信頼できる成果のみである。臨

床試験で得られたエビデンスの価値をより高めるため、臨床試験の信頼性を確保し保証することは研究者の責務である³⁾。

臨床試験の信頼性とは、真実をどのくらい正しく表現しているかであり、データの質と密接な関係がある⁴⁾。臨床科学の基礎はデータサイエンス (data science) であり、高品質のデータ、すなわち正確かつ不正がなく完全 (integrity) なデータは、臨床試験の結論の妥当性を支持する。価値の

ある結論は、品質の高いデータが得られている臨床試験からのみ導かれる。研究者は計画を立案し、計画に基づいて必要十分なデータの質を確保して実施し、得られたデータを正確に評価して結論を導き出さなければならない。

保証とは、信用できるものであることを、具体的な活動と記録により客観的に示すことである。臨床試験を実施した研究者のみが正しく行われていたと主張しても、保証したことにはならない。臨床試験の信頼性を保証するため、客観的なデータマネジメントと統計解析は独立した第三者による他はない⁵⁾。データマネジメントと統計解析が、研究者や実施医療機関からどの程度独立して実施されたかが、データの信頼性評価の指標となる⁶⁾。研究者自らが統計ソフトを用いて解析を行うことは、不適切な手法による解析エラーを導くことや、事後的に解析を追加して良い結果が見つかるまで解析を繰り返し、都合のよい良い結果だけを公表して不利な結果は公表しないという不公正につながる。

GCP (Good Clinical Practice) は臨床試験における被験者の保護とデータの信頼性を確保するための原理・原則に基づく管理基準である。ICH-GCP (ICH Guideline for Good Clinical Practice)⁷⁾の「序文」(introduction)には「被験者の安全及び福祉に影響を及ぼしうる他の臨床研究にも適用され得るものである。」「本基準を遵守することによって、臨床試験データが信頼できることが公に保証される。」とあり (Table 7-1)、臨床試験を行

う上での世界のルールである。本稿は臨床試験の信頼性保証について、ICH-GCPの指示するポイントを概説する。

2. GCPの原則

GCPで規定していることは、倫理性、科学性、信頼性の確保に集約され、臨床試験の質を保証する体制 (品質保証システム: quality assurance system) の履行と保持を求めている。ICH-GCPはGCPを、「臨床試験の計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告に関する基準」と定義し、臨床試験に関わる者の役割と責任及び手順を具体的に示している。ICH-GCPの「原則」(The principles of ICH GCP)には、情報の記録・取り扱い・保存と、品質確保のためのシステムを運用することが明示されている (Table 7-2)。ICH-GCPの品質管理 (Quality Control: QC) と品質保証 (Quality Assurance: QA) が適用されてこそ、臨床試験の信頼性が確保できる。

ICH-GCPで用いられている「integrity」(完全性)は、「Keep it as it is.」(臨床試験をあるがままに保つ)あるいは「Make every effort to keep it as it is.」(臨床試験をあるがままに保つためにあらゆる努力をする)の意味である⁸⁾。完全性には、データが正確に誤りなく記録され、データベース、解析結果及び報告書など、媒体が変わっても情報が正しく伝えられ、全てのデータの再構築が可能なが含まれている。ICH-GCPのQC及びQAに

Table 7-1 ICH-GCP 序文

ICH Guideline for Good Clinical Practice Introduction

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

...

The principles established in this guideline may also be applied to other clinical investigations that may have an impact on the safety and well-being of human subjects.

Table 7-2 ICH-GCPの原則

<p>The Principles of ICH GCP</p> <p>2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification. 臨床試験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない。</p> <p>2.13 Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented. 臨床試験のあらゆる局面の質を確保するための手順を示したシステムが、運用されなければならない。</p>

よる品質マネジメント (quality management) を遵守することにより、データの正確性と完全性が保証され、臨床試験による論証が支持される。データに基づく論理的な科学的方法における論証、すなわちデータサイエンスに品質マネジメントは不可欠である。

臨床試験データの品質マネジメントにおいて、臨床試験は人間が計画し、人間を対象とし、人間が実施するものであることを理解しておくことが重要である⁴⁾。意図しないばらつきや誤り (エラー) が混入する可能性があり、善意であれ、悪意であれ起こり得る不正 (捏造、改ざん) に対する予防策を講じなければならない。研究者は、データの完全性 (data integrity)、つまり不正行為がない

ことを保証しなければならない。データの完全性と鍵となる要素について、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) の定義を Table 7-3 に示す。問題の発生を予防し、問題が発生しても早期に検出して速やかに対処する方法を考えることで、結論には影響しないようにできる。計画からデータの発生、データの収集、データの処理のあらゆるプロセスについて適切にマネジメント (プロセス管理) し、信頼性を保証することが必要である⁸⁾。

データが客観的に保証され、正確でなければ科学にはならない。科学的根拠がない計画で被験者の安全が確保できるはずがない。科学的でなければ倫理的でなく、科学的でなければ信頼できない。

Table 7-3 CDISC データ完全性

<p>Data Integrity (CDISC Clinical Research Glossary, Version 7.0)</p> <p>A dimension of data contributing to trustworthiness and pertaining to the systems and processes for data capture, correction, maintenance, transmission, and retention. Key elements of data integrity include security, privacy, access controls, a continuous pedigree from capture to archive, stability (of values, of attribution), protection against loss or destruction, ease of review by users responsible for data quality, proper operation and validation of systems, training of users.</p> <p>信頼性に寄与し、データの収集、修正、保守、転送及び保持のためのシステム及びプロセスに関係する、データの性質。データ完全性の鍵となる要素としては、セキュリティ、プライバシー、アクセス制御、収集から保存までの連続的な過程、安定性 (値及び属性の)、損失または破壊に対する防衛、データ品質の責任者によるレビューの容易さ、適正な操作とシステムの妥当性確認、ユーザーの訓練などが挙げられる。</p> <p>[和訳] 臨床研究情報センター http://www.tri-kobe.org/cdisc/glossary/index.html</p>

科学的に適切に実施された成績に基づくことで臨床試験の信頼性は保証される。臨床試験の質の保証はデータサイエンスであり、科学的論理が認められなければ信頼できないのは自明の理である。研究者は科学者として科学の基本を忠実に実践しなければならない。

3. データの品質マネジメント

データの品質に対する責任は、品質管理を担うモニタリング、データマネジメントや、品質保証をする監査の担当者だけの責務ではなく、臨床試験に関与するすべての者が負っている⁸⁾。臨床試験データの品質マネジメントは、実施計画書の作成から、データの収集、報告、処理、解析及び記録の保存までの全プロセスで要求される。データが臨床試験の目的に合わせて適切に収集され、臨床試験を通じて得られた情報を正しく反映し、評価に値することを保証することが必要である⁹⁾。研究者、各種委員会や事務局、実施医療機関を含め、それぞれの役割でデータの品質が臨床試験の解析のために妥当であることを保証しなければならない。

ICH-GCPでは、5.1「品質保証及び品質管理」においてデータ取り扱いの各段階での品質管理を求めている (Table 7-4)。臨床試験データは、プロセスとしての保証をする方法 (プロセス管理)、すなわちバリデーション (validation) が求められている⁹⁾。バリデーションとは、手順を定義し、その通りに実施したことを証明することにより、得られた結果が正しいとすることである。バリデーションされたプロセスに則って作業した場

合、新たなデータに対しても保証することができ、再現性があるといえることになる。バリデーションはデータサイエンスの要件である。

プロセス管理では、データ発生からデータ解析に至る各プロセスとプロセス間の相互作用を管理にする「プロセスアプローチ」の考え方が必要である。プロセスアプローチは、品質マネジメントシステムの国際規格ISO9001の原則の1つで、「プロセス及び責任の明確化」「判断基準及び方法の明確化」「測定と処置」が求められている (Table 7-5)¹⁰⁾。データの信頼性確保とは、臨床試験の全プロセスで必要なレベルのデータの品質を維持し、正確に処理されるように管理し、あらかじめ決められた許容基準を満たさない場合は適切な是正処置をすることである⁸⁾。

Society for Clinical Data Management (SCDM) が発行している Good Clinical Data Management Practices (GCDMP)¹¹⁾ では、臨床試験データの「最小限の基準」を「データが完全 (complete) で、信頼性があり、適切なプロセスであること、すなわち、データの完全性 (integrity) を保証する。」としている。信頼性を得るために重要なことは、品質基準と実施基準の遵守である。高品質のデータとは、エラーのないデータから導き出した場合と同じ結論と解釈が得られるデータと定義される。データの転記、転送、処理される各段階で、そのプロセスに関連するエラーは潜んでいる。エラーの原因を理解し、エラーをモニタリングしてデータの品質を測定し、臨床試験で導かれる結果に与えるインパクトを評価しなければならない。

データの品質確保のためには、データ収集とデータ処理の段階を可能な限り少なく単純化し、

Table 7-4 ICH-GCP 品質保証及び品質管理

<p>Quality Assurance and Quality Control</p> <p>5.1.3 Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.</p> <p>臨床試験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データ取り扱いの各段階に品質管理を適用するものとする。</p>

Table 7-5 ISO9001:2008 品質マネジメントシステム－要求事項

<p>Quality management systems – Requirements</p> <p>4.1 一般要求事項</p> <p>a) 品質マネジメントシステムに必要なプロセス及びそれらの組織への適用を明確にする。</p> <p>b) これらのプロセスの順序及び相互関係を明確にする。</p> <p>c) これらのプロセスの運用及び管理のいずれもが効果的であることを確実にするために必要な判断基準及び方法を明確にする。</p> <p>d) これらのプロセスの運用及び監視を支援するために必要な資源及び情報を利用できることを確実にする。</p> <p>e) これらのプロセスを監視し、適用可能な場合には測定し、分析する。</p> <p>f) これらのプロセスについて、計画どおりの結果を得るため、かつ、継続的改善を達成するために必要な処置をとる。</p>

エラーの発生機会を除くこと、データ収集や処理作業を効率化し、手渡しや転送の回数を制限することである⁸⁾。研究者は試験結果を解釈するために必須なデータのみを収集することが品質確保に重要であることを認識しなければならない。また、結果に大きな影響を与えるプロセスから標準化することが重要である。標準化は、エラーを減らし、効率性を高くして合理化を図るとともに、イノベーションへとつながるデータサイエンスの基本である。臨床試験においては、データ標準である CDISC 標準 (CDISC standards) を利用して適切なデータを収集することが正しい科学である²⁾。標準の利用により完全性を確保しデータの品質は向上する¹²⁾。

GCDMP の「データの品質の測定」(measuring data quality) に、臨床試験の実施計画書の作成からデータ収集、報告、処理、解析の全プロセスにおける主なエラーの原因 (common sources of error) と、それらを発見する方法 (primary detection methods) がまとめられている。発見方法として、データバリデーション (data validation)、原資料との照合 (SDV: Source Data Verification)、プログラムデータチェック (programmatic data checks)、集積データの集計 (aggregate statistics)、CRF (Case Report Form) とデータベースとの検査 (CRF-to-database inspection) が示されている。

また GCDMP では、実施医療機関間を比較する

ための基準を定義し、実施医療機関ごとに収集したデータ全体を監視し、他と顕著に異なるデータを含む実施医療機関を特定して適切な是正措置をとることが必要としている。さらに、原資料から解析に至るまでにデータ処理が数多く発生する場合、臨床試験の結果と原資料とを直接比較することが推奨されている。特に、不正の検出は特別なプログラミングや集積データが必要となり発見は難しく、データの完全性を確保するためには SDV が必要となる。

データのエラーはできる限り最小限でなければならない。しかし、可能性のあるエラーすべてを点検すること、全データの SDV、全データのデータレビューは必要ない。発見されないエラーは常に存在する。受入れ可能なデータ品質レベルを設定し、データの品質を測定する方法を活用してデータの品質保証を実践していくことが求められている。

IT 技術の発達に伴い迅速なデータ集積が可能となり、データサイエンスの進歩により、試験実施中にデータの評価をする「データモニタリング」の必要性が重視されている¹³⁾。データモニタリング委員会 (DMC: Data Monitoring Committee) にはその役割において、「臨床試験の完全性の保証」が定められている。DMC は、安全性モニタリング及び有効性評価に加え、臨床試験の質を確保するため、被験者の登録状況、対象被験者の妥当性、

脱落例の発現状況及び実施計画書の遵守状況に関わるデータを定期的にモニタリングすることが含まれている。臨床試験の質の確保にデータの品質マネジメントは重要な要素である。

4. 電子システムの信頼性確保

臨床試験の電子化は臨床試験の品質の向上、すなわち、標準化やエラーが入り込まない仕組み作りを提供するものである¹⁴⁾。データを確実に収集し、保管及び利用(検索)するためには、標準化と電子システムが必須である²⁾。臨床試験データは、電子的な収集(EDC: Electronic Data Capture)システムの利用により、医療機関で収集したデータが直接データベースに記録され、同時にデータチェックが可能となる。実施計画書にしたがって観察・検査が実施されていることを随時確認し、適時の疑義照会が可能となる。データの品質マネ

ジメントにおいて、品質を逐次モニターし、問題を早期に発見し、問題が見つかったらプロセスを改善していくプロセス管理にEDCは適している¹⁴⁾。

しかしながら、電子記録は紙の記録に比べてデータ改ざんが容易であり、またそれを発見することが難しい。データ改ざんが効率的かつ大規模になるおそれがあることが懸念され、電子システムに特化した管理手順が必須である。ICH-GCPでは、データの取り扱いに関連して電子システムの要件として、「バリデーション」、「監査証跡」、「セキュリティ」、「バックアップ」を定めている(Table 7-6)。これらの事項はER/ES (Electronic Records and Electronic Signature) 指針¹⁵⁾の「真正性」の要件をカバーし、ICH-GCPを遵守することにより、正確性、完全性に加えデータの真正性が保証される。電子システムでは、真正性の要件を満たし、作成、変更、削除の責任の所在が明

Table 7-6 ICH-GCP データの取り扱い

<p>Data Handling</p> <p>5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation). (b) Maintains SOPs for using these systems. (c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail). (d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data. (e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes. (f) Maintain adequate backup of the data. <p>電子データ処理システム及び/または遠隔操作電子データシステムを用いる場合、スポンサーは、</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) 電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についてのスポンサーの要件を満たしていることを保証し、文書化する(すなわちバリデーション)。 (b) これらのシステムを使用するための標準業務手順書を整備する。 (c) システムが、入力済みデータを消去せずに修正することが可能であり、また、修正の記録を文書で残すことが可能である(すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残るようにデザインされていることを保証する)。 (d) 許可なくデータにアクセスすることを防止するセキュリティ・システムを整備する。 (e) データの修正を行うことを許可された者の名簿を整備する。 (f) データの適切なバックアップを行う。
--

確であることが重要である。真正性が確保されているとは、完全、正確であり、かつ信頼できることである。

電子システムのバリデーションについて、ICH E9「Statistical principles for clinical trials」(臨床試験のための統計的原則)¹⁶⁾ の、5.8「Integrity of data and computer software validity」(データの完全性の維持とコンピュータソフトウェアの妥当性)において、「解析結果の信憑性はソフトウェアの質及び妥当性に依存する」とある (Table 7-7)。データサイエンスにおいて電子システムは最適なツールであるが、適格なバリデーションが

されていない電子システムを用いることは信頼性が保証されないどころか、不正を誘引して臨床試験・科学に対する信用を失墜させる可能性があるため、絶対にすべきでない。

また、FDAはGuidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations (CSUCI)¹⁷⁾ で、監査証跡により臨床試験の実施状況やデータ収集の詳細が再構成でき、データ品質や完全性の検証が可能となると示している (Table 7-8)。つまり、監査証跡により完全性の証明が可能となる。

真正性は、データが間違いなく本人によって作

Table 7-7 ICH E9 臨床試験のための統計的原則

<p>Statistical Principles for Clinical Trials</p> <p>5.8 Integrity of Data and Computer Software Validity The credibility of the numerical results of the analysis depends on the quality and validity of the methods and software (both internally and externally written) used both for data management (data entry, storage, verification, correction and retrieval) and also for processing the data statistically. Data management activities should therefore be based on thorough and effective standard operating procedures. The computer software used for data management and statistical analysis should be reliable, and documentation of appropriate software testing procedures should be available.</p> <p>5.8 データの完全性の維持とコンピュータソフトウェアの妥当性 数値で表された解析結果の信憑性は、データマネジメント (データ入力、保存、確認、訂正及び復元) 及びデータの統計処理の両方に用いられる方法とソフトウェア (自作、外注、市販) の質及び妥当性に依存するものである。したがって、データマネジメントは綿密で効果的な標準業務手順書に基づいて行うべきである。データマネジメント及び統計解析に用いるコンピュータソフトウェアは信頼できるものを使用すべきであり、ソフトウェアの適切な検証手順を資料として用意すべきである。 [日本語] 医薬審第1047号「臨床試験のための統計的原則」について 平成10年11月30日 厚生省医薬安全局審査管理課長</p>
--

Table 7-8 CSUCI 監査証跡

<p>Audit Trails</p> <p>The use of audit trails or other security measures helps to ensure that only authorized additions, deletions, or alterations of information in the electronic record have occurred and allows a means to reconstruct significant details about study conduct and source data collection necessary to verify the quality and integrity of data.</p> <p>監査証跡または他のセキュリティ対策を行うことによって、電子記録において許可された情報の追加・削除または変更のみが行われたことを立証する手助けとなり、データの品質と完全性についての検証に必須である臨床試験の実施、及び原データ収集に関する重要な詳細事項を再現する方法の実現が可能となる。</p>
--

成されたものであることを証明する「本人認証」と、そのデータがいつ作成されたもので、しかもその後故意または過失による改変がなされていないことを保証する「非改ざん証明」の2つからなる。現行のEDCにおいて本人認証はIDとパスワードによる組合せが中心である。IDとパスワードの発行、交付及び管理が適切に運用されていないと、データの真正性が確保されなく、安易な代替行為は大きな問題となる¹⁴⁾。CSUCIでは、「個人のアカウントを持つこと」「他者とこれらを共有すべきでない」を求めている (Table 7-9)。

不正アクセスの制御・監視やプログラムの実行などのセキュリティは必須であるものの、どんな優れた機能を備えた電子システムを導入しても、運用が不適切であっては意味がない。組織として

セキュリティ対策の基本方針である、「セキュリティポリシー」を規定し、それに基づいて運用することが求められる。特に、電子システムを利用するユーザーへの教育が最も重要である¹⁴⁾。

5. 原資料マネジメント

データの質の確保とは、定義された項目について、適正に観察・測定し、その結果を正確にデータベースに入力して解析に用いることである³⁾。データの起源は被験者の主訴、診察所見、種々の検査値などである。それらのデータが「原データ (source data)」であり、ICH-GCPで「臨床試験の再現と評価に必要なもの」と定義される (Table 7-10)。原データが記録されたものが「原資料

Table 7-9 CSUCI 限定されたコンピュータ接続

<p>Limited Access</p> <p>We recommend that each user of the system have an individual account. The user should log into that account at the beginning of a data entry session, input information (including changes) on the electronic record, and log out at the completion of data entry session.</p> <p>当局は、システムの各ユーザーは個人のアカウントを持つことを推奨する。ユーザーは、データ入力活動の最初の段階でそのアカウントにログインし、電子記録に情報（変更を含む）を入力し、データ入力作業の完了時点でログアウトすべきである。</p> <p>Individuals should work only under their own password or other access key and not share these with others.</p> <p>個人は、自身のパスワードまたは他のアクセス・キーの下でのみ作業し、他者とこれらを共有すべきでない。</p>
--

Table 7-10 ICH-GCP原データ・原資料

<p>1.51 Source Data 原データ</p> <p>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.</p> <p>臨床試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またはその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、臨床試験の再現と評価に必要なもの。</p> <p>8.3.13 Source Documents 原資料</p> <p>To document the existence of the subject and substantiate integrity of trial data collected.</p> <p>被験者の実在及び収集された臨床試験データの完全性を示す。</p>

(source documents)」であり、ICH-GCPで原資料は「臨床試験データの完全性 (integrity) を示すもの」とある (Table 7-10)。

臨床試験においては、解析データベースが原資料から再現できることを保証することが科学としての必要条件となる。再現できなければ科学ではなく、原データと解析に用いるデータが完全に一致してこそ結論が信頼できる。原データから最終解析結果を再現できるよう、データ処理について十分な情報を記録することが必要である⁸⁾。データ変更があった場合は、その経緯を全て追跡できるようにすること (トレーサビリティ) で、誤りや不正があった場合でも、影響を低減することができる。

臨床試験の信頼性を保証するには、原データを記録する原資料から品質マネジメントを行うことが求められる。FDAはCSUCIで原資料の品質として5つの基本要素を求めている。それらの頭文字をとって一般的に「ALCOA原則」と呼ばれている (Table 7-11)。これはデータサイエンスをサイエンスたらしめる不可欠の要素である。

EMAはReflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials¹⁸⁾において、ALCOAにComplete, Consistent, Enduring, Available when neededの4つを加えた「ALCOA-CCEA」を求めている (Table 7-12)。

6. 臨床試験の品質マネジメント

ISO9001において品質 (quality) は「本来備わっている特性の集まりが、要求事項を満たす程度」、品質マネジメントは「品質に関して組織を指揮し、管理するための調整された活動」と定義される¹⁰⁾。品質管理は「品質要求事項を満たすことに焦点を合わせた品質マネジメントの一部」、品質保証は「品質要求事項が満たされるという確信を与えることに焦点を合わせた品質マネジメントの一部」の活動であり、「品質要求事項を満たすように品質管理を実施し、独立した者が品質要求事項を満たしているかを確認し品質保証をする」となる。

ICH-GCPでは、品質管理 (QC) を「要件を充

Table 7-11 CSUCI 原資料のデータ品質

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.

このような電子的原データ及び原資料は、データ品質 (例えば、帰属性・見読性・同時性・原本性・正確性) に関して、紙記録に期待されているものと同等の基本的な要件を満たす必要があり、すべての適切な法令及び規制の要求事項に従う必要がある。

Table 7-12 ALCOA-CCEA

Attributable (帰属性) : 帰属/責任の所在が明確である。

Legible (判読性) : 判読/理解できる。

Contemporaneous (同時性) : 同時である。

Original (原本性) : 原本である。

Accurate (正確性) : 正確である。

Complete (完全性) : 完結している。

Consistent (一貫性) : 矛盾がない。

Enduring (耐久性, 普遍性) : 永続的である。

Available when needed (要時利用可能) : 必要時に取り出せる。

足していることを検証するために品質保証システムの一環として行われる実務的な手法及び活動」、品質保証 (QA) を「GCP 及び規制要件を遵守していることを保証するために設定された計画的かつ体系的な全活動」と定義している (Table 7-13)。モニタリングは品質管理、監査は品質保証の代表的な活動である (Table 7-14)。モニタリング・監査体制を有していない臨床試験は、品質と信頼性が確保されているとは言えない。また、モニターは当該臨床試験に従事していない第三者を指定するべきであり、研究者とは独立して品質管理を行うことで保証をしている。いわんやデータの品質管理を担うデータマネジメントは独立したデータ

センターで行い、統計解析は専門性を有する独立し中立な生物統計家が行うべきである⁵⁾。

品質マネジメントを実施するためには、組織、手順及びリソースが必要である。臨床試験の品質を確保するため、データセンターには Table 7-15 の要件が必要である⁹⁾。組織の品質方針 (QMS policy) は最も上位に位置付けられ、品質についての組織の全体的な意図と方向性を伝える文書化されたものである。組織は要求事項を達成する方法を記載した「手順書」に従うことを保証し、手順書にはデータ品質をどう保証するかを詳細に記載する。品質マネジメントシステムを構築する標準業務手順書 (SOP: Standard Operating Proce-

Table 7-13 ICH-GCP 品質管理・品質保証

<p>1.46 Quality Assurance (QA) 品質保証 All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s). 臨床試験の実施、データ作成、文書化 (記録化) 及び報告が、GCP 及び適用される規制要件を遵守していることを保証するために設定された、計画的かつ体系的な全活動。</p> <p>1.47 Quality Control (QC) 品質管理 The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled. 臨床試験関連の活動の質に求められる要件を充足していることを検証するために、臨床試験の品質保証システム (Quality Assurance System) の一環として行われる実務的な手法及び活動。</p>

Table 7-14 ICH-GCP モニタリング・監査

<p>1.6 Audit 監査 A systematic and independent examination of trial related activities and documents to determine whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data were recorded, analyzed and accurately reported according to the protocol, sponsor's standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s). 評価の対象となった臨床試験に係わる業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が、実施計画書、スポンサーの標準業務手順書、GCP 及び適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するため臨床試験に係わる業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること。</p> <p>1.38 Monitoring モニタリング The act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s). 臨床試験の進行状況を調査し、臨床試験が実施計画書、標準業務手順書 (SOP)、GCP 及び適用される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを保証する行為。</p>

Table 7-15 臨床試験データセンターの要件

1. 品質方針が示され、品質マネジメントシステム（品質保証体系）が構築されている。
2. 標準業務手順書（SOP）が整備されている。
3. スタッフの責務が明文化され、教育が行われている。
4. バリデーションされたシステムを使用している。
5. セキュリティ対策をし、保証されたユーザーだけが適正なデータのみアクセスできる。
6. データの履歴（監査証跡）が管理されている。
7. システムの開発・運用に関する文書が作成され、保管されている。
8. ユーザーに対してセキュリティに関する啓発をしている。
9. 外部の調査（査察）に対して十分な資料を提示または作成することができる。
10. 記録が保存されている。
11. 経済的な基盤がある。

ture) として、教育訓練 (education and training), CAPA (Corrective Action and Preventive Action: 是正措置と予防措置) 管理, 文書保管 (records archiving) 及び SOP 作成 (SOP on SOP) が必要である。

ただし、臨床試験により品質管理レベルは異なり、臨床試験の目的、デザイン、規模及び適用される規制により対応すべきである。リスクベースド・アプローチ (risk based approach) による、リスクに基づく品質管理 (risk based quality management), モニタリング (risk based monitoring), 監査 (risk driven audit) の導入が推奨されている^{19~21)}。リスクに基づく品質管理とは、リスクの特定と評価, リスクコントロール, リスクコミュニケーション, レビューからなる一連のプロセスを管理することである。その導入に際しては、優先事項や潜在的なリスクを特定することが重要である。リスクの評価はデータマネジメントと統計解析によるデータサイエンスの実践であり、臨床試験の質の保証のキーとなる。

事後の品質管理で品質は向上しない²²⁾。リスク (信頼性に影響する要因) に応じて事前に手順を策定し、問題があった場合の早期発見及び早期是正措置が重要である。「結果良ければ問題なし。」ではなく、「プロセス毎に品質管理を行い、その積み重ねが品質確保である。」の考え方である²³⁾。品質はプロセスにより作りこむ。高品質とは何かを理解し、医療機関、モニター、データマネジメ

ントがそれぞれの責務を果たすとともに、協力して問題点を解決していくことが重要である。

7. おわりに

臨床試験データは医療行為として収集され、その記録は一般診療と同じ資料 (診療録, 検査報告書等) に記録される。医療の質を確保するため、一般診療においても記録は ALCOA-CCEA と同様な要件が要求され、医療活動が信頼できるものとなる。データ発生源において正確かつ完全なデータを収集するため、臨床試験データを収集し記録するプロセスを ALCOA-CCEA に基づき管理することで、データの信頼性を確保することができる。記録 (原資料) の作成と保存, データのトレーサビリティの保証は研究者の最低限のマナーである²²⁾。

しかしながら現実として、特定の利害関係者が事実を歪めてしまうことが起こりうる。不正に至らないまでも、行為や観察が歪められてしまうバイアスの問題については本稿では十分に考察していない。研究者は科学的な客観性のあるデータを得よう、意識的に公正に努めなければならない。仮説が臨床試験によって裏付けられなければ、そのことを事実として受け入れることが研究者としてあるべき基本である²⁴⁾。仮説が否定された場合には、そこからまた新しい信頼できるエビデンスが生まれる。仮説に合わせてデータを見せかけ加

工し、ましてや改ざんする不正は研究者としての行動原理に反する行為である。

DNA二重らせん構造の発見で有名なノーベル賞受賞者であるWatsonの人種差別発言に対し、*Nature*誌のEditorialは「Scientists explore the world as it is, rather than as they would like it to be.」(科学者は自然をあるがままに探求するのであって、そうあって欲しい様にするのではない)²⁵⁾と厳しく批判した。研究者に問われるのは、「何がしたい」という個人の興味ではなく、何のために、何ができるか、そして何をなすべきかという使命の自覚と、目標とする社会の利益である²⁶⁾。

参考文献・注

- 1) 福島雅典, 栗原千絵子, 光石忠敬. 公共財としての臨床試験情報 — 登録公開の三極比較と改革への提言 —. *臨床評価*. 2005 ; 32(1) : 45-64.
- 2) Frank W. Rockhold, Simon Bishop. 標準の価値を引き出す: 医薬品の研究戦略におけるCDISCの役割. *臨床評価*. 2012 ; 40(1) : 91-6.
- 3) 日本学術会議 科学研究における健全性の向上に関する検討委員会 臨床試験制度検討分科会. 提言 我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策. 平成26年3月27日.
- 4) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会統計・DM部会. 臨床試験データの品質管理. 東京: 医薬出版センター; 2009.
- 5) 永井洋士, 鍵村達夫, 菊池 隆, 黒中香織, 小川貴子, 福島雅典. わが国アカデミア発臨床試験の国際的な信用回復の条件. *臨床評価*. 2014 ; 41(3) : 559-74.
- 6) 新美三由紀, 青谷恵利子, 小原 泉, 齋藤裕子. ナースのための臨床試験入門. 東京: 医学書院; 2010.
- 7) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1) ; 1996 Jun 10 [cited 2014 Jul 14]. Available from : <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> [和訳: ICH医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドライン. *臨床評価*. 1996 ; 24 Suppl X : 1-64.] なお, 本稿では, 研究者主導の臨床試験に適用するため, 「治験」を「臨床試験」, 「治

験依頼者」を「スポンサー」とした。

- 8) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会. *Good Clinical Data Management Practices* 日本語版. 東京: 医薬出版センター; 2010.
- 9) 大橋靖雄, 辻井 敦. 臨床試験データマネジメンターデータ管理の役割と重要性 —. 東京: 医学書院; 2004.
- 10) 日本工業規格. JIS Q9001品質マネジメントシステム—要求事項. 2008.
- 11) Society for Clinical Data Management. *Good Clinical Data Management Practices*. Brussels ; 2011.
- 12) Andrea Vadakin, Rebecca D. Kush. CDISC標準とイノベーション. *臨床評価*. 2012 ; 40 Suppl XXXI : 217-28.
- 13) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. データモニタリング委員会のガイドラインについて. 平成25年4月4日 薬食審査発0404第1号.
- 14) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会. 臨床試験の電子化とデータマネージャーの役割—EDCの運用の現状とデータマネージャーの将来—. 東京: 医薬出版センター; 2010.
- 15) 厚生労働省医薬食品局長. 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について. 平成17年4月1日 薬食発第0401022号.
- 16) ICH Harmonised Tripartite Guideline. *Statistical Principles for Clinical Trials E9* ; 1998 Feb 5 [cited 2014 Jul 14]. Available from : <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> [厚生省医薬安全局審査管理課長. 「臨床試験のための統計的原則」について. 平成10年11月30日 医薬審第1047号.]
- 17) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Office of the Commissioner (OC). *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations*. 2007 May [cited 2014 Jul 14]. Available from : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/04d-0440-gdl0002.pdf> [和訳: 西川昭子, 山本景一, 訳, 福島雅典, 監訳. 産業界のためのガイダンス 臨床研究で使用されるコンピュータ・システム. *臨床評価*. 2007 ; 35(1) : 91-103.]
- 18) European Medicines Agency (EMA) GCP Inspectors Working Group. *Reflection paper on expectations*

- for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials. 2010 Jun 9 [cited 2014 Jul 14]. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/08/WC500095754.pdf
- 19) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Global Science Forum. Facilitating international cooperation in non-commercial clinical trials. 2011 Oct [cited 2014 Jul 14]. Available from : <http://www.oecd.org/science/sci-tech/49344626.pdf>
- 20) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について. 平成25年7月1日 事務連絡.
- 21) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会. モニタリングの効率化に関する提言—治験手続の電子化, リモートSDV, Risk based monitoring—. 2013年4月 [cited 2014 Jul 14]. Available from : http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/monitoring_02.html
- 22) 臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策. 国立大学附属病院院長会議 常置委員長 臨床研究推進会議会長. 平成25年9月19日.
- 23) 吉本 正, 高橋伊久麻, 野村 寿. 臨床試験の質向上を目指した Clinical Data Management. 東京 : 技術情報協会 ; 2002.
- 24) 中野重行. わが国における医薬品の市販後臨床試験のあり方を考える : ディオバン (一般名バルサルタン) 論文不正問題から学ぶ教訓と提言. 臨床評価. 2014 ; 41 (4) : 699-714.
- 25) Watson's folly : Debate about sensitive scientific issues needs to be forthright but not crass [editorial]. *Nature*. 2007 ; 449 : 948.
- 26) 福島雅典. アカデミアにおけるレギュラトリーサイエンス—何を教えねばならないか. *Clinical Research Professionals*. 2012 ; 28 : 20-6.

* * *