

GxP QA コンサルティングという仕事 GCP について (3) (4) (5) (6) (7) (8)

製薬会社や医療機関で臨床試験を担当する各職務についての解説です。

製薬会社のことを臨床試験では、多くの場合「治験依頼者」と呼びます。

多くの場合というのは、最近では（平成 18 年から？）医師主導治験という臨床試験も GCP の適用範囲に加わってきたので、治験依頼者＝製薬会社という構図以外の臨床試験も実施されるようになったからです。

そのなかで、治験の流れとしては

1. 治験実施計画書を作成し、
2. 治験薬概要書を作成し、
3. 臨床試験の実施医療機関を選定し、
4. 臨床試験を実施（治験薬の投与）、
5. 臨床試験データを収集、評価し、
6. 治験総括報告書にまとめる。

というような流れになります。

この流れの全体を統括する役割が、プロジェクトリーダー/マネージャーと呼ばれる存在で多くの場合、実施医療機関のモニタリングを担当する部署から、リーダーが選出され、その中で、治験ごとの役割がアサインされます。プロジェクトリーダーは、治験全体を統括し、治験依頼者側の総責任者となります。

このプロジェクトリーダーが統括するのが、下記のような業務になります。

製薬会社によって多少の違いはあるかもしれませんが、多くは次のようなものになります。

1. モニターまたは CRA (Clinical Research Associate)
2. QC 担当者
3. データマネージメント
4. 統計解析
5. メディカルライティング
6. 治験薬管理

このほか、資料保存、SOP 管理、教育訓練などを担当する部署があり、それぞれの役割があり、治験依頼者としての全体の臨床試験の実施体制ができます。

また、これらとは別に「監査」という部門が、上記の部署とは独立して組織され、治験全体の妥当性を評価します。

上記 1～6 の業務について簡単に説明します。

1. モニターまたは CRA (Clinical Research Associate)

業務的としては、“モニタリング”つまり、“監視”が仕事になります。

しかし、ただ監視するだけでは、治験が適切に行われなかったとしても是正することができませんので、監視に加え、治験を適切に実施してもらうために“誘導”していくことが大きな仕事になります。

具体的には、臨床試験を委託する実施医療機関で実施される臨床試験が試験実施計画書（プロトコール）に記載された内容できちんに行われることを誘導するのが仕事になりますが、下記のような手順でモニタリング活動は行われます。

- 1) 実施医療機関の要件確認
- 2) 実施医療機関へのプロトコールの説明
- 3) IRB への対応誘導
- 4) 必須文書管理に関する誘導（SMF のフォーマットの提示等）
- 5) 患者（被験者）の登録状況の確認
- 6) 治験の進捗状況の確認（定期訪問）
- 7) SDV（症例報告書への記載内容の確認、カルテとの整合性確認）
- 8) 症例報告書への記載内容および AE に関するクエリー対応
- 9) 治験実施計画書からの逸脱事項への対応
- 10) 治験終了手続き

モニタリングの業務を行う担当者のことをモニター、もしくは CRA (Clinical Research Associate) と呼びますが、治験を実施していく中で、もっとも重要な業務になります。モニタリング活動が不十分であると、治験データそのものが使えないものになってしまいます。

使えないと、申請データが十分に収集できないことになり、被験者（患者）に対して倫理的にも問題のある行為となる可能性があります。ですので、モニターを担当する人はそれなりの責任感が必要になります。

2. QC 担当者

海外にはこの業務が、そもそも存在しないことも多く、日本特有の仕組みのようです。しかし、最近はいろんなステージで品質管理・チェックを行い、データの信頼性を確保する努力が行われるため、海外でもこの機能がちらほら見えるようにはなりました。

この業務、特に決まった業務内容があるわけではありませんが、主にモニターの業務の監視、サポートといったところが業務になります。

チェックするものとして、

1. モニタリング報告書（施設および治験責任医師の選定から、治験実施中の MVR (Monitoring Visit Report) について、内容をチェック。
2. モニタリングのスケジュール管理、
3. 必須文書の準備（施設へ渡すファイルの管理）
4. IRB 申請資料の準備
5. CRF（症例報告書：Case Report Form) の一次チェック
6. 手順の管理、
7. 資料の一時保管

などなど多岐にわたります。「モニタリングの業務全般のサポートを細かくサポートする役割」とでもいえるような気がします。

CRF（症例報告書：Case Report Form）については、モニターが治験施設から回収し、データマネージメント部門へ送りますが、その前に簡単なチェックをします。最近では、EDC（Electric Data Capture）が、主流になってきており、電子データのプロセスの中に、QC チェックが入っていることもあります。

そのほか、直接モニタリングに関連しないところで、資料の一時保管や、モニタリグ手順の管理をする業務もこの担当者が担うことがあります。

なお、委託や共同開発では方法を統一するために、手順書またはモニタリングプランを作成し、自社の SOP と違う手順を履行することもありますので、その場合にその手順書履行の管理をこの担当者が担うことがあります。

いずれにしても、企業また治験依頼者により、作業する内容は異なりますが、上記のような作業を QC 担当者は行っています。

3. データマネージメント

データマネージメントという業務は、簡単にいうと、治験及び臨床試験で回収された症例報告書（CRF）の データを入力し、チェックし、修正し、データに問題があれば、モニターに調べなおさせる といった、症例データを管理する業務のこと。

この業務をもう少し分解すると、

治験実施計画書を作成する際（治験を計画する際）、症例報告書（Case Report Form:CRF）についても設計しますが、この業務も主にデータマネージメント（DM）の仕事。

当然、CRF の作成にはモニターや他の専門家もかかわっています。

臨床試験の手順に合わせて CRF も作成されていくのですが、設計図の基本は DM の担当といったところです。

次にモニターが治験データを CRF に記入させていき（ちょっと語弊はありますが）、回収されてきた CRF をデータベースに入力し、データの内容を細かくチェックする仕事です。

データから臨床試験の結論を得るためには、この後の「統計解析」という業務が重要ですが、DM は解析前の正確なデータを統計解析に提供するということが重要だと言えるかもしれません。

その正確なデータを得るために行う業務手順が、

1. ダブルエントリー
2. クエリー

まず、1.のダブルエントリーですが、薬事規制上、必須というわけではありませんが、データの正確性を確保するために、一般的に必須の手順となっています。CRF で回収してきたデータを一つ一つ、データベースに入力し、ロジカルチェックを行います。ロジカルチェックとは、2つの入力したデータが同じかどうかをチェックする業務です。これにより、データベースに入力されるデータの正確性を確保します。

次に、2.のクエリーですが、これは CRF の記載内容に関することになります。

記載内容については、

- 1) “CRF 作成の手引き”というものも、治験開始前に作成することになっていますので、この内容に沿ってきちんと CRF が作成されているか、
- 2) 治験計画書から逸脱した記載内容になっていないか、

例えば、

「データ入力のタイミングが計画されて日時からずれている。許容範囲を超えている。」

「臨床検査データの測定ミス、採血忘れ」などがないかなど。

3) 副作用 (Adverse Event : AE、Serious Adverse Event : SAE) について、疑いのある事象が CRF のデータから発生していないか (臨床検査データの変動などから)

などから、CRF に記入された内容について疑義があれば、クエリーを発行し、モニターを經由して治験責任医師の回答を入手し、データの内容を解析に用いやすい状態にしていきます。

AE については、モニターが行う SDV (Sours Data Verification) の際にも、疑いのある事象が発見されることがありますが、

この際も CRF のデータとして、疑義内容をクエリーで発行し、責任医師のコメントをもらいます。

モニターはその場で責任医師に確認できた場合など、あえてクエリーを発行することもない場合もありますが、入手・回収したデータが正確なものであるかどうか、それを検証し、正確なデータを作成することが DM の仕事となります。

これらのほか、製薬会社、CRO によっては、DM 計画書、DM 報告書を作成し、DM のやった業務内容をまとめるところもあります。

これらの一連の活動が終了し、データ固定 (Data Lock) をかけ、データを簡単に修正できない状態にします。(当然、別に修正する場合の手順は作成します。)

追加の情報として、上記のダブルエントリー (ロジカルチェック) を行う場合、SAS という統計解析のプログラムを使うことも多いのですが、これで解析前のデータを作り、そのまま、統計解析チームへデータを贈ることもあります。当然のことですが、こうすることで最も間違いとして発生しやすい“転記ミス”をなくすことができます。

4. 統計解析

生物統計学の手法を用いて、治験の結果を分析し、治験薬の効果があるのか、既存の市販薬よりも効果があるのかを、統計学的に証明 (説明) する作業です。

データマネジメントによって、電子化され、きれいに整合化された症例データに対して、統計解析の手法を駆使して、解析します。

治験に関わる業務の中で、最も学問的 (アカデミック) な分野で、製薬メーカーや CRO の統計解析部門は研究職的な雰囲気さえあります。

「検定」「有意差」「棄却」といった統計用語がでてきますが、監査担当者はこれらの言葉にアレルギーをなくす必要があります。

また、SAS という統計解析ソフトによるプログラミングが必須なので、プログラミングスキルが要求されます。

なお、どんなに高度な解析手法を用いても、解析するデータが不正確であれば、解析結果は、全く意味を成しません。

全ては、データマネジメント作業の出来次第なのです。具体的な統計解析の内容については、

ICH のガイドライン E9 (臨床試験の統計的原則 平成 10 年 11 月 30 日)

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9_98_11_30.pdf

を確認してください。

監査担当者（GxP QA コンサルタント）としては、この原則および製薬会社、CRO で設定した統計解析の手順およびプロトコール（治験実施計画書）に記載された方法で統計解析が実施されているかどうかを確認します。非常に難しいところですが、時間的な制約がない場合、実際のデータを手計算で確認したり、SAS のプログラムの内容を検証することもあります。

しかし、前述の通り、多くの場合、データマネージメントで作成するデータセットが正確であることが大前提になっているので、そのあとは、プログラム（解析の方法）が間違っていなければ、データが狂うことはありません。また、最近では、統計解析に用いる SAS というプログラムに対し、計画したデータが出るかどうか、事前にバリデーションという手順を実施することが必須要件になってきていますので、我々はこの部分の実施状況及び記録を確認することで、臨床試験データの正確性と確認します。

解析には、解析計画、解析の実施、解析報告書という、通常のプロセスに応じた手順も用意されていることが多いので、その手順を確認していけば、上記の内容を確認することができます。

それでも、統計解析については、言葉としてきちんとイメージしておかないと、監査の現場でも頓珍漢になってしまうので、しっかりと前述の「臨床試験の統計的原則」を学習しておく必要があります。

5. メディカルライティング

メディカルライティングの仕事とは、

治験実施に関わる各種申請書類や薬事承認取得に必要な各種申請書類、報告書、論文を薬事法や各種ガイドラインを遵守し、効率的な方法により作成する業務です。

具体的には、治験の実施に必要な下記のような文書の作成を担当します。

- 治験ならびに製造販売後臨床試験等に関する資料作成支援
（治験計画届、試験実施計画書、同意説明文書、症例報告書、治験薬概要書等）
- 臨床試験に於ける様々な報告書作成支援（副作用報告書、総括報告書）
- 承認申請、再審査申請のための資料作成支援
（CTD に対応した申請資料、再審査申請資料）
- 論文作成支援
- オーフアンドラッグ指定申請書作成支援

会社によっては、上記の文書を違う部署で対応しているかもしれませんが、治験の実施において最も重要な「治験実施計画書」「治験総括報告書」および治験薬の詳細な情報を記載する「治験薬概要書」の作成が主な業務となります。

治験実施計画書および治験薬概要書については、ICH GCP のガイドラインで規定されています。

ICH-GCP E6（臨床試験の実施の基準）

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e6r1_97_3_27e.pdf

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e6_97_3_27.htm

治験総括報告書については、

ICH E3（治験総括報告書の構成と内容に関するガイドライン）

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e3_96_5_1.pdf

として出されているので、QA コンサル（監査等）を実施する場合には、これらの内容を把握しておく必要があります。

しかし、もっとも大事なのは、すべては治験実施計画書から始まるので、この内容の把握が、治験の監査を実施する場合には最も大事なポイントとなります。

ここで規定された手順や進め方にそって、きちんと治験が実施されたかどうかを見ることになるので、内容については、ICH に沿っているかどうか（簡単な内容）を確認します。

基本的にメディカルライティングの善し悪しを評価することはあまりありません。CRO さんの監査をするときには、この手順が出来上がっているかを確認することになりますが、実際に治験がはじまってしまうと、この業務に対してはあまり突っ込んだ確認は行いません。しかしながら、治験を構成する重要な業務であることには間違いはなく、この業務の上に治験が成り立っていることは十分に認識しておく必要があります。

6. 治験薬管理

GCP におけるスポンサー（治験依頼者）の最後の業務、“治験薬管理”

治験薬に関しては、

1. 治験薬の製造・出荷（治験薬 GMP）
2. 治験薬の保管・供給（保存、ラベリング、出荷体制、使用済み治験薬の管理）
3. 治験薬取り扱いに関する治験実施施設への指導（取り扱い手順書の作成、盲検性の維持）

等が業務になってきます。

1. の治験薬 GMP については、日本では GCP の範疇として処理されていますが、欧米では、ほぼ GMP の範疇として規制されています。

実際、GCP 査察の時には、治験薬 GMP についての調査はほとんど行われず、PMDA のチェックリストの中にも、具体的な内容は含まれていません。しかし、当局より基準として示されており、最近では欧米でも治験薬段階の GMP については、指示内容が示されていますので、順守していなければ、バイオレーション（GCP 違反）ということになります。

しかし、EMA の査察では、治験薬 GMP についても GCP 査察の現場で確認する準備があるようです。

今までは、あまり確認されることのなかった治験薬 GMP ですが、今後は徐々に高いレベルでの管理が必要とされるようになるようです。

2. の治験薬の保管、供給についてですが、ICH GCP でも、下記の 5.12～5.14 にルール内容が比較的詳しく記載されています。

5.12 Information on Investigational Product(s)

5.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational

5.14 Supplying and Handling Investigational Product(s)

また、日本の GCP 基準では、第 16 条（治験薬の管理）、17 条（治験薬の交付）として、こちらも詳しく、ルールの内容が記載されています。

内容を大まかに紹介すると、

- 1) 治験を開始する前に、治験薬の非臨床、化学特性関連の情報については、十分収集し必要なデータがそろっていることを確認すること

- 2) 治験薬の保存を適切に行うこと（場所、セキュリティ）
- 3) 医療機関との契約前に治験薬を交付しないこと
- 4) 治験薬の出荷、受領、処分、返却及び廃棄の記録を確実に残すこと
- 5) 盲検性の維持に関すること
- 6) 医療機関で使用する治験薬管理の手順を準備すること（医療機関と協議のうえ）

などの内容になっています。

簡単に説明すると監査の時には、

- ・ 治験薬の保存場所の確認（セキュリティ）、
- ・ 冷蔵庫等を使用している場合は、冷蔵庫の維持・管理記録
- ・ 出荷・回収状況の確認
- ・ 回収した使用済み治験薬の保存場所の確認等

を行います。

また、盲検性が重要な場合は、盲検性を維持するために決められたルールにのっとり、治験薬の管理者が動いているかなど、インタビューおよび記録類の閲覧により確認していくのが、このエリアの業務になります。

治験薬については、臨床試験の実施医療機関での管理が重要な確認事項となりますので、その部分と関連付けて、一連の治験薬管理の流れを確認してください。

治験薬の管理で確保しておかなければならない大事な点は、**1.セキュリティ** **2.品質の維持**の2つです。

これを治験薬の場合、製造所、治験依頼者、医療機関の中を移動していきますので、この間の流れを上記の2つの重要事項の維持が適切に行われているかどうかを確認して行くことになります。

規制を読むといろいろ書いてありますが、実際の監査の現場では、まずは、上記の点の確認を行っている感じです。

そうすることで、おかしいと思ったところについて、条文を読むとそれに関する記述がある、といった感じです。