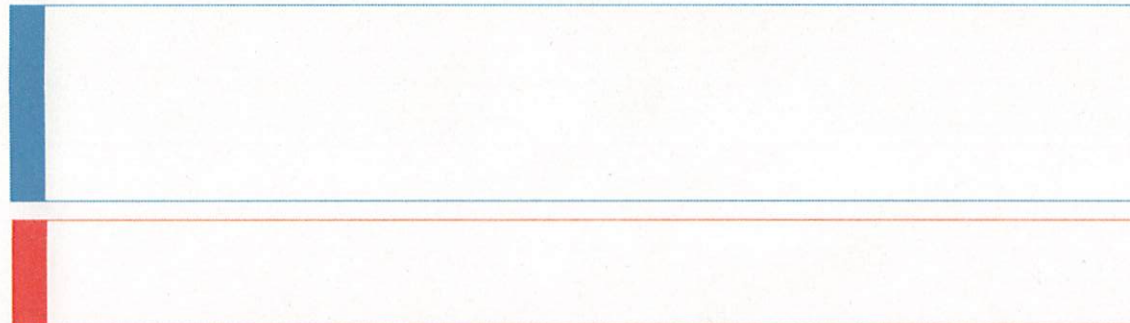


8. 品質管理・保証



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
臨床研究・治験推進研究事業
先端医療開発を担う人材養成のための 標準化教育プログラムの策定と実践研究班

本章は、既出のモニタリング、監査にも関連する

試験の質

試験の質

試験の質に関する業務の構成
(品質管理と品質保証の差異)
保証の必要性
リスクに基づく質の確保



試験の質といった場合、何を指すのか、留意点がなにかの概略

臨床試験における品質

- ▶ ISO, JIS等、品質保証に関する規格が存在する（臨床試験の品質そのものを保証するわけではない）
- ▶ 「品質」は「顧客」が当該の製品に期待する水準（「要求事項」）に達し「顧客満足」を満たす程度
- ▶ 「顧客」：未来の患者、被験者、責任医師等、治験依頼者、規制当局 + 当該の臨床試験関係者（データ・マネージャー、生物統計家、モニター、総括報告書等メディカルライター）
- ▶ 「要求水準」：GCP及び関連通知、各種SOP、治験依頼者のニーズ、被験者や未来の患者の期待、治験関連者の想定
- ▶ 「顧客満足」：顧客（被験者、あるいは人類）の要求水準をどの程度満たしたか

品質保証という概念をどのように臨床試験に当てはめて考えるかを段階的に記述。
ISOの品質の概念が何であるのか、品質、顧客、水準と言った場合には臨床試験では何を想定するのかを明確にしたい

品質管理と品質保証

- ▶ 品質管理 (QC: Quality Control) : 決められた品質を保つべく、プロセスにおいて定められた規定に則っているか確認し、逸脱している場合には改善していく行為
- ▶ 治験関連の活動の質に求められる事項を充足しているか否かを検証するために治験の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: Quality Assurance) : 製品等が予め決められた品質であることを、予め決められた計画により確かめる行為
- ▶ 治験の実施、データ作成、文書化（記録化）及び報告が、治験実施計画書及びGCP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

QC/QAの概念と、それを臨床試験に当てはめた場合についての記述

治験における品質

- ▶ 治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告がGCP及び治験実施計画書を遵守して行われることを保証するために、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する。（第15条の2）
- ▶ 「治験の品質保証」とは、治験の実施、データ作成、文書化（記録化）及び報告が、治験実施計画書及び本基準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を、「治験の品質管理」とは、治験関連の活動の質に求められる事項を充足しているか否かを検証するために治験の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をいう
- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験に関連するすべ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、データ取扱いの各段階に品質管理を適用すること

試験の質に関する業務の構成

- ▶ 品質管理：モニタリング PDCAサイクルの概念の導入
- ▶ 品質保証：監査

▶

まとめ、次からのイントロとしてのスライド
品質管理がモニタリングに相当し、その役割としてはPDCAサイクル的改善
品質保証が監査 に該当することを示す

臨床試験の特徴

実施計画書の作成

予め完全に選択基準や有効性・安全性評価項目を設定することは困難
予め全ての事象に対応を決めておくことは不可能



被験者対応

検査オーダー忘れ、被験者の来院忘れ、合併症、状態悪化等での逸脱



CRF作成

記入漏れ、記載間違い、病状の解釈違い
実施計画書の想定不十分
有害事象評価項目に無い事象

予め予測困難な事象（有害事象評価項目に無い）、不可避な事象（被験者の健康状態悪化）、人為的ミス（記入漏れ、オーダー忘れ）等多くの要因が質に影響を与える

モニタリングの概略

- ▶ GCPや実施計画書・SOPに従い適切に実施されていること、CRFが原資料と一致していることを確認
- ▶ 開始前（必要資料の確認）、臨床試験実施中（実施状況、SDV）
- ▶ 品質管理であり、逸脱あるいは問題点を発見した場合には改善を促す



SDV (Source Data/Document Verification) 原資料閲覧

- ▶ 原資料：病歴，看護記録，治験薬の投与記録，検査伝票・検査結果等の医療機関に保管されている、臨床試験に係わる全ての医療記録
- ▶ 直接閲覧：モニターが原資料を実際に確認する行為
- ▶ SDV：医療機関での原資料を直接閲覧し、CRFとの一致を確認する行為
- ▶ SDVでは転帰漏れ、転記ミス、解釈間違い等を確認



モニタリングとその実際

- ▶ 病歴・カルテの状況、それ以外の原資料の存在の確認
(何が原資料か、原資料の保存、原資料の内容)
- ▶ 治験審査委員会の手順書、申請等の書類
- ▶ 施設基準値、機器の保証の確認
- ▶ 作成されたSOPの種類と内容
- ▶ 実施中の確認項目

同意の取得(時期、保管状況)、適格性の確認、実施計画書の遵守
(検査、来院、併用禁止薬)、被験薬投与(服薬日記、投与記録)、
併用薬の記録、有害事象(漏れは無いか、グレードは正しいか、判
断は妥当か、対応は適切か)、原資料の記載は適切か(カルテと看
護記録に矛盾はないか、記録として適切か)、SDVの元データは原
資料のどこに存在するか、CRFのデータとして選択が妥当か(カル
テ、検査報告書等複数存在する場合)、CRFの記載として妥当か
(有害事象の発症・回復時期やグレード、併用薬等の妥当性)



モニターが確認すること

- (1) 実施医療機関、治験責任医師が要件を満たし、検査室や装置及びスタッフを含む設備が適切であること
- (2) 治験薬に関し：
 - ① 保存期間、保存条件が許容、十分な量が入手されていること
 - ② 適格な被験者のみに、規定された用量で投与されていること
 - ③ 被験者に治験薬の適正な使用、取扱い、保存及び返却に関して必要な指示が与えられていること
 - ④ 治験薬の取扱い及び保管、管理がGCP及び自ら治験を実施する者の定めるところに従って適切に行われ、記録されていること
- (3) 治験責任医師等が治験実施計画書に従って治験を実施していること
- (4) 各被験者から、治験参加前に、参加について自由意思による同意が文書により得られていること
- (5) 治験薬概要書の最新版等すべての文書及びその他の供給物を受領していること
- (6) 実施医療機関の長、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者等が治験について十分情報を得ていること
- (7) 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験薬管理者等が治験実施計画書及び他の合意文書に基づいて役割を果たし、事前に取り決められた者以外に委任していないこと
- (8) 適格な被験者のみを治験に組み入れていること
- (9) 最新に至る原資料等のすべての治験関連記録が作成、保存されていること
- (10) 実施医療機関の長及び治験責任医師又は治験分担医師がGCPで要求されるすべての報告、通知及び提出を行い、それらの文書が正確、完全で、適切な時期に行われ、読みやすく、日付が記載されており、該当する治験を識別できること
- (11) 症例報告書の内容と原資料等の治験関連記録類を相互に照合し、これらが正確であること。特に次の点を確認する
 - ① 治験実施計画書が要求するデータが症例報告書に正確に記載され、それらが原資料と一致していること
 - ② 用量又は治療法の変更があった場合には、そのすべてが各々の被験者について記録されていること
 - ③ 有害事象、併用療法及び併発症が治験実施計画書に従って症例報告書に記載されていること
 - ④ 被験者が規定どおりに来院しなかった日、実施されなかった試験及び検査が症例報告書に明確に記載されていること
 - ⑤ 登録された被験者のすべての中止例、脱落例が症例報告書に記載され、その理由等が説明されていること
- (12) 治験責任医師に、症例報告書の記載ミス、記載漏れ又は判断不能事項をすべて知らせる。また、適切な修正、追記又は削除がなされ、日付が記入され、それらが重大な場合にはその理由等が説明されており、かつ治験責任医師又は症例報告書を作成した治験分担医師によって、押印又は署名されていることを確認する
- (13) すべての有害事象が、治験実施計画書、治験審査委員会及び本基準によって要求されている期間内に適切に報告されていることを確認する
- (14) 実施医療機関において保存すべき文書又は記録をそれぞれの保存責任者が保存していることを確認する

医師主導治験でのモニタリング

- ▶ モニタリング手順書、モニタリング計画書（実施計画書に基づき、実際の運用を詳細に記載）、チェックシートを自ら治験を実施しようとする者が作成する必要がある
- ▶ モニターは、モニタリング報告書を自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出しなければならない
- ▶ 実施医療機関の長は、モニタリング報告書入手した場合、治験審査委員会の意見を聴くことが求められる
- ▶ ARO機能を用いるか、業務委託するか（前者は十分な人員が確保されているか・治験を担える人材が確保されているかが問題、後者は費用負担と業者選定が問題）



リスクに基づくモニタリング

Risk-Based Monitoring

- ▶ 治験の目的、デザイン、盲検性、被験者に対する危険性のレベル、規模及びエンドポイント、当該実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設における実績等を考慮してモニタリングの適切な範囲及び方法を決定することとし、臨床研究中核病院等が当該実施医療機関及びその他の施設において治験の実施（データの信頼性保証を含む）を適切に管理することができる場合においては、必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めるものではない（GCP第21条第1項）

GCPからの引用

急速に手法が整備されており、最新の方法・取り組みを紹介したい

リスクに基づくモニタリング

従来の問題点

- ▶ 企業治験でのモニタリングは高コストであるにもかかわらず、規制当局の査察などでは重大な問題がある
- ▶ 治験実施上の問題への対処は問題が発生した後の是正措置が主となっており、予測して問題が起きにくいプロセスを構築したうえで行うプロセス管理が十分に根付いていない（品質は検査でなくプロセスが作る）

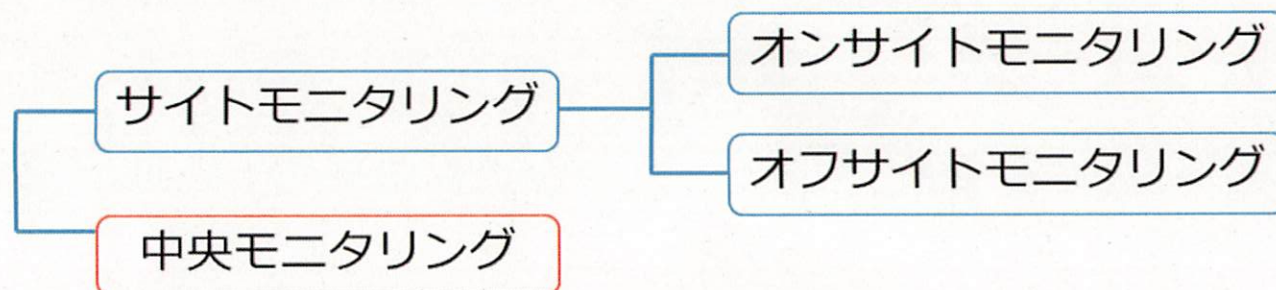


リスクに基づくモニタリング プロセス管理

- ▶ 問題を予測して事前に質を意識しプロセスを作り込む
 - (クリティカルな) 問題が起きていないか常にチェック
 - 発生したクリティカルな問題に是正措置
 - 予防措置を講じる (同様の問題は発生しにくい)
- ▶ 実施事項
 1. エラーや問題を生じにくいプロセスを事前に作る
 2. リスクや評価の指標を決め、実地モニタリングを行う基準を作成する (クリティカルでない問題の許容範囲含む)
 3. 初期症例のリスク評価を行い、その後も継続してリスク評価を行う
 4. クリティカル・データ/プロセスに注目し、リソースを集中
 5. 実施中に発見された問題やリスクに応じてモニタリングの構成や程度 (実地モニタリングの頻度、データを確認する範囲、SDVのサンプリングの割合) を変化させる

セントラルモニタリング 中央モニタリング

- ▶ 施設横断的にリスクベイストに基づいて行われる
- ▶ CRFデータ、EDC監査証跡等の情報を用いて、治験参加施設間の比較を行うことにより、リスクを定期的に評価して実施する



セントラルモニタリング 中央モニタリング

- ▶ 参加実施医療機関の数及び地域的分布が大規模であるなどのために実施医療機関等への訪問によるモニタリングが困難である治験において、治験責任医師等又は治験協力者等の会合及びそれらの人々に対する訓練や詳細な手順書の提供、統計学的にコントロールされた方法でのデータの抽出と検証、治験責任医師等との電話、ファックス等による交信等の手段を併用することにより、治験の実施状況を調査し、把握することが可能かつ妥当である場合に行われる（GCP第22条第2項）



セントラルモニタリング 中央モニタリング

- ▶ 治験の早い段階でリスクを把握し、リスクの重要度を決定する
- ▶ 特定されたリスクと、その重みに応じて、リスク評価指標（Quality Risk Indicators）と閾値（Thresholds）を設定
- ▶ 中央モニタリングで評価するリスクは、施設外からアクセス可能なデータや情報とする
- ▶ リスク評価指標・閾値の設定、検出した評価に基づき使用する様式を作成
- ▶ 電子化の状況と利用可能データにより、リスク評価指標や報告内容は異なる
- ▶ リスクマネジメントとして適切な実施時期を考慮し実施時期を決定
- ▶ 参加国間や施設間、治験間の施設の実施状況、リスク評価指標の外れ値や傾向を比較・評価し、治験全体の質をマネジメントする



監査

- ▶ 監査の目的は、治験の品質保証のために、治験がGCP、治験実施計画書及び手順書を遵守して行われているか否かを通常のモニタリング及び治験の品質管理業務とは独立・分離して評価することにある
- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験のシステム及び個々の治験に対する監査のそれぞれについて、監査の対象、方法及び頻度並びに監査報告書の様式と内容を記述した監査手順書を作成し、監査が当該手順書及び当該手順書に基づいた監査計画に従って行われることを保証する
- ▶ 治験のシステムに対する監査は、実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設における治験のシステムが適正に構築され、かつ適切に機能しているか否かを評価するために行う



監査とその種類

- ▶ システム監査：臨床試験の実施組織・体制、システムの適切性を評価
組織、人員配備、教育研修、SOPの整備状況、品質管理方法、治験審査委員会の運営、検査体制、治験薬管理、記録の保管等
- ▶ 臨床試験毎の監査：個別の臨床試験を評価する監査
各試験の関連法規、SOPへの適合性、結果の信頼性が確保されているか
- ▶ Routine Audit：予め計画が立てられ行われる監査
For-cause Audit：重大な疑義が生じた場合に行われる監査



監査

- ▶ 監査担当者の指名→監査計画の立案→監査実施→監査結果を報告→指摘事項の回答の確認
- ▶ 監査計画
 1. 開始前システム監査
 2. モニタリング業務の監査
 3. 臨床試験実施に関する監査
- ▶ 監査報告書にて、違反、重大な逸脱、その他、の事項を指摘する
- ▶ 責任医師は指摘事項により改善策を講じる



医師主導治験での監査

- ▶ 監査担当者は、監査で確認した事項を記録した監査報告書及び監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、これを自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出しなければならない
- ▶ 実施医療機関の長は、監査報告書を入手した場合、治験審査委員会の意見を聴くことが求められる
- ▶ AROでの人員を利用するか、業務委託するか



SOP GCP第15条の2

- ▶ 自ら治験を実施しようとする者は、治験の準備に係る治験実施計画書の作成、治験薬概要書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集などの業務、治験の管理に係る治験薬の管理、副作用情報等の収集、モニタリング及び監査の実施、総括報告書の作成及び記録の保存などの業務について手順書を作成すること
- ▶ 「手順書」とは、治験に係る業務が恒常的に適正に実施されるよう標準的な手順を定めた文書である
- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が本基準及び治験実施計画書を遵守して行われることを保証するために、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する
- ▶ 自ら治験を実施する者は、実施医療機関の治験薬管理者が治験薬の取扱い及び保管、管理並びにそれらの記録に際して従うべき指示を記載した手順書を定める（治験薬の受領、取扱い、保管、管理、処方並びに未使用治験薬の被験者からの返却及び自ら治験を実施する者による処分）



SOP GCP第15条の2

- ▶ 自ら治験を実施する者が作成すべき記録の保存に関する手順書には、実施医療機関及び当該治験に係る審査を行った治験審査委員会において保存すべき記録について、その保存の必要がなくなった場合には、その旨を実施医療機関の長及び実施医療機関の長を經由して治験審査委員会の設置者に通知することを含むこと
- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験分担医師に症例報告書の変更又は修正に関する手引きを提供すること
- ▶ 当該治験を実施する実施医療機関以外のすべての関連施設及び原資料等のすべての治験関連記録を、自ら治験を実施する者が指定したものによるモニタリング及び監査、並びに治験審査委員会及び規制当局による調査のための直接閲覧が可能であるようにすべての関係者との合意を治験が開始される前に得ておくものとし、これに関する規定が手順書に定められていること



SOPの種類

日本医師会提供

- ▶ 治験調整委員会への業務委嘱
- ▶ 治験調整委員会の業務
- ▶ 治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成
- ▶ 治験薬概要書作成
- ▶ 説明文書及び同意文書作成
- ▶ 被験者の健康被害補償
- ▶ 安全性情報の取扱い
- ▶ 記録の保存
- ▶ 治験薬の管理
- ▶ 効果安全性評価委員会
- ▶ モニタリング
- ▶ 監査
- ▶ 総括報告書作成

その他のSOP

- ▶ 被験者募集
- ▶ 被験者登録
- ▶ ランダム化
- ▶ データマネジメント
- ▶ 統計解析
- ▶ エマージェンシーキーオープン
- ▶ 治験薬（製品）製造
- ▶ 治験薬（製品）運搬
- ▶ CRC業務
- ▶ 説明文書作成
- ▶ 治験計画届け
- ▶ 治験施設支援機関への業務委託
- ▶ 検体提出
- ▶ 検査・検査結果保管
- ▶ 原資料の作成保管 等々

日本医師会で医師主導治験用として提供しているSOPの雛形のリストと、実施に必要であろうリストの対比

SOPの実際の運用

- ▶ 実施の手順をステップバイステップで記載し、人による作業の質の違い、間違いを防ぐ
- ▶ 逸脱、間違いが発生した場合には、改善策を講じ順次改訂する
- ▶ 作成者、承認者等の責任体制、改訂作業の手順と手続き、保管や複製の作成等を定め、運用を適切に行う
- ▶ 施設、臨床試験毎に作成されることが多く、「雛形」としてのSOPか、施設あるいは試験に合わせて作り込んだSOPなのか、区別する



改訂記録のあるSOP等の実例を一緒に示したい