

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第1分科会：QMS
グループ	C-1-A
テーマ	臨床試験、いかに“Quality”を担保するか —JSQA が考える臨床試験のQMS とその実践—
<p>第1分科会 A グループ (以下、本グループ) では、本グループのテーマとして設定された「臨床試験、いかに” Quality” を担保するか —JSQA が考える臨床試験の QMS とその実践—」について、実践的な視点から臨床試験の QMS の実装の参考となる成果物の作成を目指して活動を開始した。本グループが活動を開始した 2016 年 5 月は、ICH-E6(R2) Step 4 の合意が年内に予定され、また業界団体等においても ICH-E6(R2) Step 2 をベースとした検討や講習会等が盛んに行われていた時期であった。また、本グループのメンバーのニーズも、現行の ICH-E6(R1)で規定された臨床試験の QC/QA と比較して、ICH-E6(R2) ADDENDUM として規定された QMS を実装するために必要な「押さえどころ」を理解したいという意見が多数を占めた。</p> <p>これらのニーズ等から、本グループでは Risk Management や CAPA の手法等に関する検討ではなく、個々の QMS の要素 (エレメント) の実装の参考となる事項の検討に特化することとした。検討にあたっては 2 つの班を編成し、次の観点から検討した結果を成果物にまとめた。</p> <p>1) ICH-E6(R2) ADDENDUM として規定された QMS を項目の面から検討する班 ICH-E6(R2) ADDENDUM として追記された項目から、Risk Management にフォーカスして、臨床試験の QMS の主要な要素と考えられる項目 5.0 Quality Management を検討した。項目 5.0 はリスクベースドアプローチに基づく品質マネジメントの実装を求めるものであるが、程度の差はあれ各社十分に満足する QMS を構築できていない状況が窺えた。そこで当班では、リスクベースドアプローチに基づく QMS の構築に際し、各社での実装の助けとなるような、各項目の概説と、想定される疑問への Q&A を作成した。</p> <p>2) QMS の枠組み/構成要素から検討する班 臨床試験の QMS については、たとえばリスクに基づくモニタリング (Risk Based Monitoring) など、QMS が目指す方向の一つである出口管理からプロセス管理へのシフトに向けた体制が出揃いつつある。また、ICH-E6(R2)を契機に、QMS の枠組み/構成要素である Risk Management、Knowledge Management、Issue Management 等のあり方に関する検討などが業界団体等で盛んに行われていた。そこで当班では、ICH-E6(R2)の ADDENDUM として追記された項目について、臨床試験の QMS の枠組み/構成要素中から Issue Management にフォーカスした検討を行った。Issue Management を実装する際の参考となるよう Issue Management のプロセスを 8 つのプロセスに分割し、そのプロセスごとに「あるべき」について例示した。</p> <p>本グループでは ICH-E6(R2)の ADDENDUM で規定された QMS の要素のうち、Risk Management 及び Issue Management にフォーカスして検討し成果物にまとめた。実践的な視点から臨床試験の QMS を検討する際の参考として活用できる成果物になったと考えられる。よって各社にて工夫のうえ活用いただければ幸いである。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第1分科会：QMS
グループ	C-1-B
テーマ	CROに求められる(求める)臨床試験の品質マネジメントシステム
<p>本グループでは、CROにおける臨床試験関連部門の品質マネジメントシステム（以下、QMS）構築に役立つ「QMS構築のためのガイダンス」を検討し文書化するとともに、可能な範囲でQMS運用に役立つツール類を提示することを目標として、検討を行った。また、治験依頼者からCROへの治験業務委託にあたり、双方の認識違いから生じた問題をギャップ事例として収集し、QMSの観点から問題解決についても検討を行った。なお、QMSの検討においては、ICHのE6ガイドライン改訂における要求事項に加え、ISO9001:2015を参考とした。</p> <p>今期成果物の概要については、以下の通りである。</p> <p>①QMS構築のためのガイダンス検討 本ガイダンスでは、組織（臨床開発部門等）単位でのQMS構築を基本とし、その構造として「品質方針」、「品質目標」、「手順/計画」、「実行」、「評価」及び「改善」を主要要素とした。組織単位のQMSに従い、各受託案件における業務が行われ、これらのアウトプットが組織単位の「評価」及び「改善」に繋がる構造とした。また、QMSにおける管理項目として、「目標管理」、「リスク管理」、「イシュー管理」、「資源管理」、「力量管理」、「コミュニケーション管理」、「変更管理」を設定し、各項目の手順及び留意点をガイダンスとして示すとともに、資源管理を除く各項目に対して管理表を作成し、記載例又は留意点を示した。</p> <p>②問題（ギャップ）事例検討 モニタリング業務に係る事例を前提として、治験の準備段階から適合性調査に至るまでに、治験依頼者又はCROがギャップと感じた事例に関して、過去の日本QA研究会GCP部会の成果物も参考にしつつ、メンバー各社から事例を収集した。これらの事例を「原因分析」、「影響」、「対策」の観点で検討し、一覧表にまとめた。治験依頼者とCROの間で起こる可能性があるギャップを考慮することは、QMSの適切な構築と運用、治験依頼者とCROとのパートナーシップ確立において重要であり、今回検討した問題（ギャップ）事例が参考になると考える。</p> <p>今期成果物を参考として、CROが各社の方針に従ってQMSの構築と運用を行うことにより、掲げた目標を達成し、組織に対する継続的な品質改善を行うことが出来ると考える。ひいては、CRO自体の存在価値を維持及び向上させることに貢献すると考え、今期成果物がその一助となれば幸いである。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第1分科会：QMS
グループ	C-1-D
テーマ	医療機器治験の「Q&A」
<p>医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年厚生労働省令第36号）が施行され、日本QA研究会GCP部会として第8期（2006~2007年）に医療機器の臨床試験（以下、医療機器治験とする。）の検討グループが立ち上がった。当初よりグループ活動として、医療機器治験のQC/QAに関して検討を続け、前期は、医療機器治験のリスク分析を行い、医療機器治験における「質」の向上に向けて検討してきた。</p> <p>今期の活動として、今までの検討で見過ごしてきた疑義事項があるかもしれず、その抽出と解決や医薬品GCPに慣れ親しんだ方々の医療機器治験に抱く疑問の解決および医薬品GCPと医療機器GCPの違いなどを「Q&A」として取りまとめた。</p> <p>なお、「Q&A」を作成するにあたり、グループメンバーで「Q」を収集したが、結果として医療機器治験の全般のカテゴリーを網羅するものではなく、「治験の準備」と「治験の管理」における「Q&A」となった。</p> <p>トピックとして、成果物の完成間近に一般社団法人日本医療機器産業連合会 臨床評価委員会より「医療機器治験の同意撤回に関するガイダンス」（平成30年1月1日 第1版）が発行され、「Q&A」1.9 治験実施計画書等③にガイダンスから「A」を作成することができた。これにより広くガイダンスに関して情報展開ができるものとする。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)

分科会	第2分科会：Audit
グループ	C-2-A
テーマ	ICH_Q8, Q9 の概念を導入した効果的・効率的な GCP 監査を目指して —導入の意義並びに具体的な導入に係る一提言— その3—

目的

第11期及び第12期では、医薬品規制調和国際会議（ICH）から発出された「Q8 製剤開発に関するガイドライン」並びに「Q9 品質リスクマネジメントに関するガイドライン」の概念を応用した監査手法が導入可能か否かを検討してきた。その結果、検討した治験の2つの工程何れにおいても、管理すべき特定の因子（重要工程パラメータ：CPP）の存在が明らかとなり、このCPPに主眼を置くことで効果的かつ効率的な監査並びに適切な予防措置・是正措置の提言を行うことができ、継続的な品質システムの改善・維持が可能であることが示唆された。

しかしながら、前期まではCPPを特定するためにPMDAによるGCP適合性調査指摘事例（以下、指摘事例）を分析しなければならず、多大な時間を要したことから、より効率的な手法が必要とされた。一方、指摘事例の分析から得られたCPPは、監査担当者の経験から考えるCPPと同じであると推察されたことから、両者のCPPが一致することが確認できれば、指摘事例を分析する必要がなくなる。今期は、この考えに基づき両者のCPPが同じであるか否かを検証した。

方法

1. 第11、12期で分類した「治験の工程」から「治験薬投薬」工程及び「同意取得」工程を選択
2. これら工程をいくつかの副工程に分割
3. 監査担当者の経験に基づき、各副工程の危害、工程パラメータ（PP）、PPの逸脱内容を特定
4. 監査担当者の経験に基づき、各副工程におけるCPPを特定
5. 指摘事例を分析し、CPPを特定
6. 4.と5.の結果を比較検討

結果

- ・「治験薬投薬」工程において、監査担当者の経験に基づくCPPと指摘事例から得たCPPは一致した。
- ・「同意取得」工程において、監査担当者の経験に基づくCPPと指摘事例から得たCPPに一致しない副工程が存在した。
- ・一致しなかった原因は、本来ならば監査担当者が設定した危害に含めなければならなかった指摘事例の危害を新たな危害として設定したことに起因する。検討時の考え方から、監査担当者が設定した危害と新たに設定した危害は同一と見なせたことから両者は一致したと考える。

結論

監査担当者の経験に基づくCPPは、指摘事例の分析から得たCPPと本質的な整合性が認められた。したがって、監査担当者の経験に基づくCPPを重点対象とする評価を行うことにより、効果的かつ効率的な監査が可能であることが示唆された。

その他

期初の計画に従い、第11、12期の検討成果を取りまとめ、臨床薬理に投稿した。

表題 ICH-Q8 の概念を導入した治験の品質保証手法の一提言：Jpn Clin Pharmacol Ther 2018; 49(1)15～21

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第2分科会：Audit
グループ	C-2-B
テーマ	リスクに基づく GCP 監査の考え方
<p>【目的】 GCP 部会第2分科会 B グループ（以下、本グループ）は、最近の医薬品臨床試験の実施に係る環境の変化を鑑みて、「リスクに基づく GCP 監査の考え方」というテーマで検討を行った。これまで、日本 QA 研究会 GCP 部会では、品質マネジメントシステム（QMS）やリスクベースドアプローチの考え方を臨床試験に取り入れるための概念的な検討は行われてきた。しかし、治験に潜む危害・ハザードを分析し、監査を実施するために「監査時期」、「対象および方法」そして、「監査により見出された監査観察結果に対する評価方法」等をどのように考慮するべきか検討するには至っていなかった。そこで、本グループでは、前期成果物（No.15C11）において、「リスクベースドアプローチを取り入れた監査手法の検討」を行ったグループの活動を引き継ぎ、従来の「回顧的な監査（Retrospective QA）」から「プロアクティブな監査（Pro-active QA）」へ移行することを想定し、リスク低減策を取り入れた監査計画のモデルを提案することを目指した。</p> <p>【方法】 リスクマネジメント手法を用いてリスクを評価するためのエラー事例を本グループの参加メンバーから収集した。その際、各エラー事例に対して、「対象となるシステム」、「GCP 省令の各条文」、「監査実施頻度」、「誰が」、「エラーの内容」、「どのように発見されたか」等を含む 15 項目の情報も併せて収集した。収集されたエラー事例を「GCP 条文」、「大項目※」毎に分類した。そして、「対象となるシステム」、「大項目」、「GCP 条文」等、8 項目に着目して項目毎に集計した。また、事前に設定した「重大性レベル」、「頻度レベル」、「リスクレベル」等の条件を用いて、リスク評価を行った。分類、集計、リスク評価の結果を作表、作図することによって視覚化し、これらを用いて、リスク低減策を検討および策定した。尚、収集した各事例の分類、集計、リスク評価の適切性に関しては、本グループ会議において検討し、必要に応じて修正を行った。</p> <p>【結果】 本グループの参加メンバーから多岐にわたる条件下のエラー事例を 90 例収集することができた。それらエラー事例を用いて、リスク分析を行った結果、個々のエラー事例のリスクレベルの割り出し及びリスク評価を固定することができた。そして、その結果に基づいて傾向分析を行い、グラフ化することによってリスク評価結果を視覚化し、リスクの高い傾向を示す監査対象を特定することができた。また、前期活動の医療機関監査におけるリスク低減策と、今期活動のシステム監査及び個々の治験の監査のリスク低減策から、Audit Strategy を見直して必要な監査対象を特定し、監査の留意点を明確にすることができた。さらに、監査頻度を見直すことができた。それにより効果的かつ効率的な「監査の中長期計画」、「システム監査の監査計画」、そして「個々の治験の監査計画」のモデルを提案した。</p> <p>【考察】 本グループでの評価結果はリスクマネジメント手法を理解するためのシミュレーションデータであり、リスク低減策は仮定の提案である。しかし、本グループの活動結果より導き出されたリスク低減策に基づいた「監査の中長期計画」、「システム監査計画」そして「個々の治験の監査計画」は、ICH-GCP（R2）に追加されたリスクに基づく品質管理への適応も可能であり、リスクに基づく適切なアプローチの方法を見いだせたものと考えられる。品質マネジメントシステムの考え方におけるリスクに基づいた正しいアプローチが大切であり、本成果物は、効果的かつ効率的な監査計画の策定に活用してもらうとともに、組織におけるリスク低減策の検討や品質マネジメントシステムの構築の参考としてもらいたい。</p> <p>※GCP 条文ではエラー事例の分散し、傾向分析が困難であったために設定した任意の項目</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第2分科会：Audit
グループ	C-2-C
テーマ	リスクに基づく(広義の)モニタリングに対するGCP監査の考え方
<p>近年、治験依頼者においては、臨床試験の信頼性（データの正確性、試験の科学的妥当性、被験者の安全性・人権の保護）を効果的かつ効率的に担保するために、リスクに基づく品質管理アプローチ（RBA）が導入されるようになり、予測されるリスクに基づき試験実施状況をモニタリングする新しい手法（RBM）が導入されつつあります。</p> <p>臨床試験は、一般診療とは異なる様々なプロセスが存在し、各々においてリスクが発生する可能性があります。RBMを取り入れた臨床試験においては、そのリスクを適切に把握し考慮して治験を管理することが今まで以上に重要になると考えられます。</p> <p>第13期 GCP 部会 第2分科会 C グループは、GCP 監査担当者が RBM を取り入れた臨床試験の品質管理状況を評価する場合の具体的な手法について検討し、ICH E6(R2)を踏まえた上で臨床試験の品質を適正に評価するための新たな監査の観点や留意すべき点を取りまとめ、監査ガイダンスを作成しました。</p> <p>当該課題を検討するにあたり、「実施医療機関監査」並びに「システム監査」の2つのサブグループに分かれてそれぞれの視点にて検討を行いました。そのため、監査ガイダンスは2つのパートに分かれています。</p> <p>検討した監査の考え方の概要については、2017年9月に開催された「第17回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017 in 名古屋」でポスター発表を行ったところ、参加者から高い関心が寄せられました。</p> <p>本ガイダンスはGCP 監査担当者のためだけのものではなく、データの品質管理に係わる全ての関係者にとって、品質確保施策を検討する一助になると考えています。</p> <p>なお、本ガイダンスの内容は現時点で入手しうる情報に基づき当グループで検討した結果による一つの見解を示したものです。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第2分科会：Audit
グループ	C-2-D
テーマ	開発業務委託先に対するグループ監査
<p>臨床試験において、治験の依頼及び管理に係わる業務の全部委託が可能となって以来、各治験依頼者が行う開発業務委託先に対する監査業務は重要な役割を担っている。信頼性保証活動として監査を行う側、受ける側双方とも多くの監査（対応）業務が日常的に行われている。</p> <p>開発業務委託先に対する監査の中で、基幹部分となるシステム監査については各治験依頼者で確認内容が類似しているのが現状であることを鑑み、業務効率向上の一環として、複数の企業が集まって一括で監査業務を実施する方法（グループ監査）を検討し、実際に以下の3つのグループ監査を試みた。今回の検討では、被監査施設として①システムベンダー、②臨床検査会社及び③日本医師会治験促進センターの運営する治験支援システムを選定し、①及び②のグループ監査は外部の監査受託会社へ委託する形式をとり、グループ監査の参加会社は直接監査を実施しない手法とした。③については第2分科会Dグループメンバー自身が監査を実施した。</p> <p>1. システムベンダー –富士通株式会社（DD works21）– システムベンダーの監査には高い専門性を要し、各社十分な監査を実施できているか懸念している状況にあり、さらに、外部の専門家に監査を委託する場合にあっては、高い費用が生じる点が委託の阻害要因となっている。また、監査を受けるシステムベンダーにとっても、頻繁な監査担当者の来訪は負担となっていると考えられる。グループ監査を行った結果、CSV監査のような高い専門性が求められ、単独での委託では費用がかかる監査領域では、グループ監査は各社からの実施要望も高く、それらの課題を解決する有効な手段であることが分かった。ただし、契約のあり方等顕在化した課題もあり、円滑なグループ監査の実施に向けてさらに検討していく必要がある。</p> <p>2. 臨床検査会社 –株式会社ビー・エム・エルー 臨床検査会社への監査については、通常は各社が個別に社内リソースを用いて監査を実施している領域である。グループ監査を企画するにあたっては付加的なメリットがなければ参加応募がないのではないかと懸念もあったが、10社を越える参加企業によるグループ監査を実施することができた。グループ監査を行った結果、各社の参加動機としては意外に専門性のないことが最も多く、専門性の高い監査受託会社の監査結果を安価に得られるといったことで有意義な監査であることが分かった。参加企業相互の意見交換ができるなどのグループ監査ならではのメリットも伺えた。</p> <p>3. 治験システム運営者–公益社団法人 日本医師会 治験促進センター（カット・ドゥ・スクエア）– 治験システム運用者への監査については、第2分科会Dグループメンバーが監査を実施する参加型のグループ監査を実施した。参加型のグループ監査は、参加者の情報共有による相互の知識の向上の他、監査内容や基準の標準化が促進され、より広範囲を短時間で監査できるといったことに加え、参加者の個別事項の反映が容易、また委託コストがかからない等のメリットが期待できる。グループ監査を行った結果、外部の専門家に監査を委託する形式でのグループ監査と比較し、監査基準を事前に全員で協議することで標準化が促され、広範囲の監査を短時間で実施できたことやコストが必要ではないなどの利点であった。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第3分科会：電子
グループ	C-3-A
テーマ	eTMF 及び CDISC 標準の検討
<p>【1班】 A グループ 1 班は、「eTMF システムの検討」をテーマに活動した。 最初に eTMF に関する情報共有及び eTMF Inspection 事例調査を行い、eTMF システムの必要性を検討した。並行して、eTMF システムに関する課題の抽出、検討を進め、最終的に eTMF システムを用いたプロセス管理、並びに eTMF システム導入体制の整備及び運営へのアプローチの 2 つのテーマについて検討した。 最初の eTMF に関する情報共有及び eTMF Inspection 事例調査では、TMF（定義及び変遷）、eTMF システム（現状、必要性、導入前の検討事項）、並びに eTMF を取巻く情勢（国内外の規制の動向、FDA、EMA における Inspection 事例、国際共同治験）を調査し、これらの調査結果をもとに eTMF システムは必要であると考察した。 その後の eTMF システムに関する課題の抽出、検討では、最終的に「eTMF のプロセス管理」、「eTMF システム導入体制の整備及び運営へのアプローチ」をまとめた。このうち、前者の「eTMF のプロセス管理」については、eTMF システムがプロセス管理のための要素 (Metrics や RBA) を有し、Inspection Readiness の強化等の効果が期待されることを確認した。さらに、eTMF システムを活用したときに想定される、ICH-GCP E6(R2)にて定義された QMS に対応したプロセス管理 (PDCA) の手順を提案することで、eTMF システムの有用性を示した。加えて、将来への課題も提示した。また、後者の「eTMF システム導入体制の整備及び運用へのアプローチ」では、eTMF システムの導入に係る社内コンセンサスを得るなど、様々な考慮すべき検討事項を例示した。さらに、これから eTMF システム導入検討を開始する企業にとって参考となるであろう、効率的で網羅的に留意すべき事項を例示した。</p> <p>【2班】 A グループ 2 班は、前期活動の成果を受け「CDISC 標準化に係る QC、QA」をテーマに活動した。前期の検討結果をさらに掘り下げ、プロトコル作成から総括報告書作成まで CDISC 標準化を考慮した各 Step の電子データ作成等に対する留意点に言及した成果物を作成した。 GCP に基づき、QC 及び QA が必要と考えられるプロセスを特定し、フロー図に組み入れた。 また、申請電子データに関連する項目が CDISC 標準に適用していることを確認するために、システム監査、個々の治験の監査における留意点を示した。 申請電子データに関する作成プロセスを一元化する社内標準を作成し、システム監査を実施することで試験毎の監査の負担軽減を推奨した。また、全ての社内標準が作成されていることを推奨するが、少なくとも SDTM 及び ADaM の社内標準の作成が必要であることも提言した。なお、社内標準化されていない申請電子データの作成手順は、治験毎に作成する DM 計画書などの手順書に従い試験毎に監査すべきであることも提案した。 推奨する QA の実施時期は、CSR 作成前にまとめて実施することでも問題ないが、可能であれば、プロトコル作成直後、データ固定後、解析結果固定後、Reviewer's Guide 作成後の 4 つの時期に分割して実施することを提案した。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第3分科会：電子
グループ	C-3-B
テーマ	EDC システム連携
<p>当グループにおいては、EDC システム連携というテーマにおいて、特に電子カルテと EDC のデータ連携について、調査、検討を行った。</p> <p>昨今の医療ビッグデータ活用の機運の高まりにより、長きにわたって求められながら普及してこなかった EDC への電子カルテデータの取り込みについても加速することが予想される。実際、調査の中で、実証実験や実運用のレベルでいくつかの事例が出てきていることが分かった。</p> <p>EDC への電子カルテデータ取り込みについては、さまざまな類型が考えられる。その類型の中で、これまで実績があるか、あるいは今後検討されている方法を「中間データ経由型」「SS-MIX 型」「データリクエスト型」の3つの類型に分け、それぞれについて、臨床試験データの品質の観点から、メリットと実現に向けての条件をまとめることとした。</p> <p>全般的にそれぞれの検討項目において一長一短が存在し一概にどの方式が優位であるかを判定することはできないが、データの信頼性や品質の向上においては、どの方式であってもスポンサー、実施施設の双方でメリットがあると考えられる。</p> <p>一方、現状把握するために行った調査の範囲では、多数の施設で多種多様な臨床試験プロトコルに対応しうる「永続的」な電子カルテ EDC 連携サービスは未だ存在せず、研究ベースの実証実験に留まっていることが判明した。</p> <p>医療ビッグデータあるいはリアルワールドデータが注目され、電子カルテシステムのデータ二次活用が期待されている中、当活動報告で示した範囲にとどまらず、今後はこれら医療ビッグデータ、リアルワールドデータの収集利活用を含めた範囲においてあるべき姿を示すことがさらに求められていると考えられる。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第3分科会：電子
グループ	C-3-C
テーマ	WHODrug の解説 ー導入から承認申請時の電子データ提出対応までー
<p>2016年10月より、承認申請時に治験データの電子データ提出が開始され、2020年には提出が義務化される。PMDA から発出された「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」(薬食審査発 0427 第1号 平成 27年 4月 27日)において、CDISC 標準の使用とともに、WHODrug による薬剤名称のコーディングも求められた。</p> <p>WHODrug は、特に内資系企業の認知度が低く、利用経験も少ないため、WHODrug のコーディング方法はおろか、その導入方法やコード体系に関する情報が十分でない。しかし、UMC が作成しているドキュメントや開催されるセミナーの多くは、契約ユーザー向けのものであり、契約締結前にその情報を得る機会がないのが現状である。</p> <p>本グループでは、Uppsala Monitoring Centre (UMC)が作成した様々なドキュメントや User Group Meeting での情報を手がかりに、WHODrug の導入、辞書の種類、コード体系、コーディング方法、Drug code や ATC 以外の情報、利用時の留意事項の概要を示すための資料の作成を行った。本資料は、WHODrug の導入を検討している会員を対象として WHODrug Global の B3/C3 フォーマットを基本に解説した。また、以前から WHODrug を利用している会員にも配慮し、B2/C フォーマットからの変更点や留意事項についても解説した。</p> <p>WHODrug は、日々情報が更新され、定期的に改定されていくものである。本活動期間中にも大幅な辞書の種類及びコード体系の変更があった。今回の変更で WHODrug Global としてすべての辞書が統合され、UMC の長年の願望であった合剤を含むコード体系の一体化も成就し、今後の大きなコード体系、辞書タイプの変更は予定されていないものの、WHODrug や規制当局側の対応が変化していくことが予想され、本資料の利用者には、常に最新の情報を UMC や CDISC、PMDA 等から入手されることをお勧めする。</p> <p>最後に、WHODrug はあくまで薬剤名辞書であり、利用者がどのような目的、利用ルールで使用するかが WHODrug 利用上の重要な鍵となる。それらのことが明確になっていれば、WHODrug の特性を考慮しつつ、各社の状況にあった適切な利用方法が見つかるかと確信する。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	第3分科会：電子
グループ	C-3-D
テーマ	治験薬管理における IWRS の活用 —導入プロセスと利用実態—
<p>2008年のGCP省令改正以降、運搬業者等の第三者を介在した治験薬交付が可能となり、外部倉庫や運搬業者の利用が一般的となった。さらに近年では、効率的な治験の実施・管理を目的としたIWRS (Interactive Web Response System : Web 自動応答システム) の利用が増加している。</p> <p>このような状況を踏まえ、本グループは、IWRSの利用経験のない治験依頼者に対するIWRS導入の手引きを作成すべく、「治験薬管理にフォーカスしたIWRSの導入(立ち上げ・運用)方法の検討」をテーマとした。</p> <p>IWRSは、治験実施計画に対応して試験毎に構築されるシステムであり、被験者登録機能や治験薬管理機能を有している。被験者登録機能が広く利用されているが、治験薬管理機能として「治験実施医療機関における治験薬の在庫数量の管理」、「治験実施医療機関在庫数量に対応した治験薬の交付指示」、「緊急用キーコードの管理」等を活用することができる。ベンダーごとに提供される機能詳細は異なり、治験依頼者が治験実施計画に基づいて必要な機能を選択し、IWRSの仕様詳細をベンダーと共に決定する。</p> <p>IWRSの特徴として、治験依頼者と治験実施医療機関のスタッフ(治験責任医師、CRC等)双方がアクセスし利用するシステムであることが挙げられる。</p> <p>本グループは、治験依頼者アンケートから得られたIWRS利用経験から、治験依頼者におけるIWRSの利用実態(IWRSを利用した、あるいは利用しなかった理由、IWRSを利用した試験背景、等)をまとめた。また、IWRSベンダーへのインタビュー及び治験依頼者へのアンケートを実施し、調査結果を踏まえ導入プロセス(IWRS導入に必要な期間、ベンダーへ提供すべき情報等)及び留意事項を検討した。</p> <p>今後、新たにIWRSの導入を検討される治験依頼者やユーザーの一助になれば幸甚である。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第4分科会：Field
グループ	C-4-A
テーマ	医療機関の実態を踏まえた、臨床試験の品質に関する課題の検討 (品質保証・データの品質確保のための本質・概念、及び実際の取組みの周知・普及、医療機関側の問題解決の検討など)
<p>臨床試験の品質確保についてはこれまで様々な検討や普及活動が各団体、会社、医療機関等によって実施されてきたところであるが、JSQA 第13期の活動が開始される2016年時点において、品質の面でまだ改善を要する国内臨床試験も少なくなかった。また当グループの前身が前期までALCOA(-CCEA)原則に関する検討を実施してきたことに加え、今般のICH-E6 (R2)改訂によるrisk-based approach/monitoringの潮流が既に迫っている状況を受け、当グループでは第13期活動として医療機関の実態を踏まえた以下の2テーマについて検討を試みた。</p> <p>1) ALCOA-CCEA に基づいた原資料マネジメントに関する治験施設での問題点の解決に向けて (ALCOA 班)</p> <p>ALCOA 班では、医療機関での ALCOA-CCEA に基づいた原資料マネジメントに関する提案を行うための検討及び資料作成を行った。まず、医療機関での ALCOA-CCEA に対する意識や実態について情報収集を目的として、日本 SMO 協会、協同組合臨床開発支援ネットワーク又は医療機関に所属しCRC業務を実施されている方を対象にアンケートを実施し、790件の回答を得た。アンケート結果からは医療機関の「現場の声」として、治験実施にあたり「原資料の特定」、「院内手順の文書化」等の重要性は認識されており、ALCOA-CCEA に沿った品質確保が実施されていることが伺われた。一方、治験依頼者によって ALCOA-CCEA の要求レベルが異なるため、その対応に苦慮している状況は未だに解決されていないことも浮き彫りとなった。このアンケート結果の一部は、第17回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2017 in 名古屋にて発表した。また、アンケート結果を踏まえ、医療機関でのALCOA-CCEA に基づく原資料マネジメントを推進する上で参考となる「原資料マネジメントチェックリスト」、医療機関スタッフが携行可能な「ALCOA-CCEA カード」を作成した。</p> <p>2) 新たに組み込まれていく Risk-based approach/monitoring に関わる治験施設側での問題点解決・リスク回避に向けて (RBA 班)</p> <p>RBA 班では、医療機関が RBA/RBM の受入れに際して、自らがリスクの存在に気づき、リスク低減策を実施できるための資料作成を目標とした。そのためにはまず、検討参加者全員による RBA/RBM についての十分な目線合わせが必須であった。多くの時間を要したが、これにより検討参加者の各所属会社や団体毎に RBA/RBM への理解度・進行度やスタンスの違いが少なからずあることが明らかとなったものの全員が統一した目線で以降、検討することができた。次に、リスクの分類検討と事例収集を行い、数多くの情報の中から、医療機関側で治験実施に際して特に注意すべき9つの治験プロセス (①治験説明・同意取得、②被験者の適格性確認、登録・割付、③治験薬、④臨床検査、⑤治験継続の意思確認 (再同意取得)、⑥AE・SAE発生時、⑦逸脱発生時、⑧原資料・症例報告書作成、⑨治験中止・終了) を集約した。この検討途中では医療機関側からの意見を取り入れるため、外部の医療機関CRCとの意見交換会を開催した。最終的にこの9プロセスについてフローチャート並びにリスク及びリスク低減策を事例毎にまとめ、医療機関で自己チェックや院内教育に利用可能な「医療機関における Risk Based Approach (RBA) 実施に向けたリスクに基づく品質管理」を作成した。</p> <p>両班で作成した成果物は、JSQA 一般向け HP への掲載を予定している。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	第4分科会：Field
グループ	C-4-B
テーマ	医師主導治験及び臨床研究の現状（臨床研究／試験を実施する現場に立脚した信頼性保証のあり方も含め）と、医師主導治験や臨床研究の品質等に関するJSQA外からの問い合わせ窓口（Q&A作成等）の検討
<p>第4分科会Bグループでは、医師主導治験及び臨床研究の信頼性保証に関する検討を前々期から6年間に渡り実施してきた。前期までに、「医師主導治験及び臨床研究のQA/QC」を検討課題とし、企業治験・医師主導治験・臨床研究のレギュレーションの比較検討並びにモニタリング・監査事例及び疑問点を検討した。さらに研究機関で活躍されている日本QA研究会会員外の方々の協力を得て、医師主導治験及び臨床研究それぞれのQA/QC用チェックリストを作成し成果物として、すでに日本QA研究会のホームページに公表している。</p> <p>今期は、主として医師主導治験及び臨床研究の品質保証の手段である監査に焦点を絞り、監査初心者を対象として、監査を実施するための具体的な考え方や実施方法を、医師主導治験及び臨床研究のそれぞれについて検討し、以下の成果物を日本QA研究会のホームページに公表した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医師主導治験における監査マニュアル ・臨床研究の監査手順書 ・臨床研究の監査手順書ガイド ・臨床研究の監査マニュアル <p>これらの成果物が医師主導治験及び臨床研究の信頼性確保の一助となることを期待する。</p> <p>なお、今期活動期間中に臨床研究法が公布（平成29年4月14日）され、社会的に臨床研究の信頼性確保に対する意識がさらに高まっているが、活動期間中に臨床研究法に関するガイダンスが発出されていないことから、臨床研究の監査手法については、倫理指針を規定文書とした監査手法の検討に留めている。今後、臨床研究法に関するガイダンスが発出された場合、臨床研究法の内容を考慮した監査手順書、監査手順書ガイド、監査マニュアルへの更新が必要になることに留意いただきたい。</p> <p>また、活動テーマの一つとした「医師主導治験や臨床研究の品質等に関するJSQA外からの問い合わせ窓口（Q&A作成等）の検討」について、外部組織との連携も視野に入れた恒久的に維持可能な窓口システムの構築を検討した。しかし、本分科会として活動期間を超えるシステム作りには限界があることから、活動目標を前掲の「医師主導治験における監査マニュアル」に集中することとし、問い合わせ窓口システムの構築は来期以降に企画段階から検討開始予定のプロジェクトに期待することとした。</p>	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	特別プロジェクト1
グループ	C-T-1
テーマ	適合性調査/Inspection 事例検討
<p>特別プロジェクト1では、JSQA GCP 部会会員から報告された PMDA による適合性調査 [国内、海外] (126 報) 及び情報公開法を利用して PMDA より入手した適合性調査事例について、検討・分析を行った。また、海外規制当局による Inspection については、会員報告及び公開情報を中心に関連する規制を含めて情報を収集し、検討を行った。これらの検討結果は【What's Quality & Compliance? ~ 適合性調査/Inspection 事例検討会~】を1年に1回開催し、会員にフィードバックした。</p> <p>1) Conferences</p> <p>(1) What's Quality & Compliance? ~ 適合性調査/Inspection 事例検討会~</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 37 回 : 2017 年 3 月 24 日 @ ニッショーホール (約 650 名参加) - PMDA による適合性調査事例 (特別プロジェクト1 検討結果と Root Cause Analysis の紹介を含む) - PMDA 特別講演 : GCP 管理シートについて - 海外規制当局の Inspection 動向 (特別プロジェクト5 による韓国当局・中国当局 GCP 査察事例の発表も含む) ・ 第 38 回 : 2018 年 3 月 9 日 @ ニッショーホール (約 650 名参加) - 海外規制当局の Inspection 動向 - 招待講演 : 日本での US FDA 査察の経験について - 6 sites, 1 CRO and 1 Sponsor inspection - PMDA による適合性調査事例 (特別プロジェクト1 検討結果と QMS 紹介を含む) - 臨床試験におけるリスクベースドアプローチに関するパネルディスカッション <p>(2) 基礎講座 Web 開催</p> <p>適合性調査事例検討会の理解を深めるために、PMDA による調査経験が少ない方を対象とした適合性調査に関する基礎的な知識・情報の講座を開発し、年間を通じて JSQA ホームページで公開した。</p> <p>2) Deliverables</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検討結果まとめ (第 37 回& 第 38 回) [検討会参加者及び事例提供会社に配布] ・ GCP 適合性調査報告資料 (第 37 回& 第 38 回) [検討会参加者 (GCP 部会会員のみ) 及び事例提供会社に配布] ・ 情報公開法で収集した適合性調査事例のデータリスト [JSQA HP で公開] 	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	特別プロジェクト2
グループ	C-T-2
テーマ	治験にかかわる担当者に対する GCP 教育支援講座の企画立案、検討、開催
<p>治験にかかわる担当者を対象として、1期2年間で6種類、延べ8回のGCP教育支援講座を開催した。GCP教育支援講座は、治験の品質管理/品質保証のプロセスで必要となる知識の習得や、スキルの向上を目的とした内容としており、受講者の知識、スキルの向上に貢献することができた。</p> <p>さらに、特別プロジェクト2の参加メンバーは、本プロジェクトに参加することにより、講座内容の検討を通じて、GCP領域の品質管理、監査及び品質保証に関する知識や理解を深め、自身のスキルアップにつなげることができた。</p> <p>また、2017年からは講座開催の準備と並行して、中長期的な視点での講座全体の見直しについて検討を始めた。来期も引き続き検討を継続する。</p> <p>グループ会合は、原則月1回の頻度で開催し、2年間で29回の会合を開催した。</p> <p>【開催した講座とその概要】</p> <p><u>QC/QA ビギナーズコース (2016年7月、2017年7月の2回開催)</u> 1日コース、受講者数：1回目79名、2回目70名 治験関連業務に従事する初心者及び基礎を確認したい受講者を対象に、GCP領域のQC/QAに関わる基本的な知識の習得を目的として、「薬事法・GCPに関する概論」、「医療機器治験の特徴と実際」、「品質管理/品質保証に関する概論」、「Q&Aコーナー」からなる座学形式の講座</p> <p><u>QC アドバンスコース (2016年11月の1回開催)</u> 1日コース、受講者数：33名 実務経験のある品質管理及びモニタリング担当者等による事例検討および検討テーマ別の意見交換を行うグループディスカッションを中心とした講座</p> <p><u>QC ベーシックコース (2016年12月の1回開催)</u> 1日コース、受講者数：34名 治験における品質管理業務又はモニタリング業務の経験が1～3年程度の受講者を対象に、「品質管理の実務と概論」と題した座学にグループディスカッションによる事例演習を組み入れた講座</p> <p><u>監査ベーシックコース (2016年12月、2018年2月の2回開催)</u> 1日コース、受講者数：1回目47名、2回目54名 GCP監査業務の経験が3年未満程度の受講者を対象に、1回目は、「GCP監査概論」、「事例演習」、「各社のGCP監査業務の紹介(2社から各社の監査部門の位置づけ、監査の実務を紹介していただく)」、「パネルディスカッション」からなる座学中心の講座を実施。 2回目は、各社のGCP監査業務の紹介の代わりに「GCP監査各論」としてGCP監査の計画から監査報告書の作成までのプロセスに関する講義を組み入れ実施。</p> <p><u>医療機関監査実践コース (2017年2月の1回開催)</u> 2日コース、受講者数：21名 医療機関監査の実際を体験する演習主体のコース 模擬資料のレビューおよび模擬インタビューを通して、監査の進め方や物事を整理し考えていくプロセスを習得すること、受講者によるグループディスカッションから様々な見方・考え方があることを実感することで、医療機関監査の実務スキルを身につける講座 浜松医科大学の協力を得て、本物の医療機関関係者へのインタビューを体験できることが特色である。</p>	

治験の品質に関する基礎講座 (2018年2月の1回開催)

1日コース、受講者数：34名

治験における品質管理業務あるいはモニタリング業務の経験が半年～1年程度でGCPの基本を理解し、ディスカッションに参加できる受講者を対象に、品質管理業務の基礎講義に治験の手続きに関する品質管理業務を題材にしたグループディスカッションを組み入れた講座

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	特別プロジェクト3
グループ	C-T-3
テーマ	パブリックコメント提出、GCP等改正内容の周知等
<p>1) パブリックコメントへの対応等</p> <p>以下に関する意見募集に対し、JSQAとして提出すべき意見を集約・検討し、厚生労働省宛てに提出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICH E17：国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則（案） • 臨床研究法施行規則（案） • 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部を改正するガイダンス（案）（新旧対照表） • リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方（案） ※治験における品質マネジメントに関する基本的考え方（案）に関しては、集約・検討したが、意見提出に至らなかった。 <p>下記の意見募集に対しては、対象資料の性質・内容等を検討した結果、JSQAとしての意見提出は行わないこととし、部会長の承認を得た。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（仮称）案 • 再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（仮称）案（骨子案） • ICH E11 (R1)：小児集団での医薬品臨床試験に関するガイダンスの補遺（案） • Draft guideline on good -clinical -practice compliance in relation to trial master file (paper and/or electronic) for content, management, archiving, audit and inspection of clinical trials (EMA) • ICH E9 (R1):「臨床試験のための統計的原則補遺 臨床試験における estimand と感度分析（案） <p>JSQA内におけるパブリックコメントに対する意見集約手順の改訂（2017/10/06）。</p> <p>2) 非定型成果物</p> <p>GCP改正点等を周知するための教育資料として、以下の資料を作成し、JSQA一般向けHPにて公開。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医薬品、医療機器及び再生医療等製品の3GCPの条文毎の比較表（更新版） • 「医薬品GCP改正（2016/01/22）」の教育資料 • 「未承認薬等の拡大治験の実施について」教育資料 • ICH Reflection on GCP Renovation: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6（非公開成果物として対訳表を作成） <p>3) その他</p> <ul style="list-style-type: none"> • GCP新旧見え消し版の作成（ポケット資料集作成委員会との共同企画：進行中）。 	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	特別プロジェクト4
グループ	C-T-4
テーマ	GCP 部会に寄せられる講演講義依頼の対応、継続的な維持・管理及び外部活用
<p>CT4 は標記のテーマについて 2013 年より活動を開始し、3 期目となる今期は以下の目的に基づいて活動を実施した。</p> <p>1. 活動目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ GCP 部会に寄せられる「講演・講義依頼」に対して、第 12 期に作成したマニュアルに基づいて、事務手続き及び発表資料のレビュー等の手続き及び管理を適切に行う。 ・ JSQA 主催の外部向けセミナーを企画・開催する ・ GCP 部会が所有する「講演・講義資料」(以下、資料)を第 13 期に作成したマニュアルに基づいて適切に保管、管理する <p>2. 活動内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「講演・講義依頼」に対してマニュアルに従った手続き・管理を行った ・ 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会において、JSQA 主催の参加型セミナーを開催した。 ・ 「講演・講義資料」はマニュアルに基づいて保管、管理を行った 	

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)

分科会	特別プロジェクト5
グループ	C-T-5
テーマ	信頼性保証業務のグローバル化推進

【背景】グローバル規模の臨床試験は、国際規約であるICH-GCPと試験実施国特有の国内規制を遵守して実施される必要がある。したがって、臨床試験に関与する治験依頼者、開発受託機関、臨床試験実施医療機関、および治験施設支援機関などのすべての関係者が、試験実施国の規制と国際規約を把握することが臨床試験の品質を確保するために重要となる。

【方法】GCP部会特別プロジェクト5では、欧米、アジアを中心とした世界各国の薬事・臨床試験関連規制の調査、臨床試験の品質保証活動に関連した情報収集等の活動を行い、その活動から得られた情報をもとに、プロジェクトメンバー同士または外部講師を招いて、グローバルに対応できる臨床試験の品質保証活動について検討した。各国の規制要件に応じて、効率的に情報収集、ならびに検討を進めていくために、欧米3グループ：米国、欧州、英国、アジア2グループ：中国、韓国の合計5グループに分けて以下の活動を実施した。ただし、欧米3グループは協同で活動した。

【活動内容】

1. 欧米3グループの活動：
 - ・ 米国当局（FDA）、欧州当局（EMA）、および英国当局（MHRA）の薬事規制・臨床試験に関連するガイドライン、ガイダンス、レギュレーションなどの新着通知情報を収集した。集約した通知の一覧表、及び予め通知まとめの担当者間で定めた基準に該当した通知については、その概要をJSQAのHPに公開、更新した。
 - ・ FDAが2015年5月以降に公表した、GCP（医薬品及び医療機器）に関係するInvestigator、治験依頼者またはIRBに対して発行されたWarning Letterの内容を検討し、情報や内容に関するエクセルのデータベースを作成、JSQA会員向けホームページに掲載した。
 - ・ 欧米規制およびQA活動に関する以下の勉強会を開催した。
 - 2017年8月：欧米チーム合宿の開催
 - 2017年9月：英国から外部講師を招聘した勉強会の開催
2. 中国グループ
 - ・ 2015年以降、中国当局（CFDA）が発出した薬事規制・臨床試験に関連する通知／ガイドラインに関する検討を行った。具体的には、2015年に発出された117号「薬物臨床試験データ自主チェック・照合検査業務に関する公告」、2016年に発出された中国GCP改訂案などについて検討した。
3. 韓国グループ
 - ・ 2017年に韓国当局（MFDS）が発出した、「2017年度 臨床試験査察 基本計画書」を分析した。
 - ・ MFDSが発表している当局業務に関するQ&Aから、韓国で臨床試験を実施する際注意が必要と思われるQ&Aを検討した。
 - ・ 韓国GCPとICH-GCPの差異分析を行った。
 - ・ 日本QA研究会所属メンバーを対象とした「韓国治験における監査について」のアンケートを実施した。

その他：アジア2グループ合同活動

- ・ 2017年3月 第37回 GCP適合性調査 / Inspection 事例検討会
“What’s Quality & Compliance?”：韓国当局・中国当局GCP査察事例 発表
- ・ 2017年11月 5th Global QA Conference：“Comparison of Japan/Korea/China GCP inspection”
発表

第13期 日本QA研究会GCP部会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
分科会	特別プロジェクト6
グループ	C-T-6
テーマ	「GCP 品質管理、品質保証担当者のための Q&A」の作成
<p>GCP 省令、ガイダンス、通知を読んでも治験で直面する具体的な場面での対応方法を必ずしも明示しきれていないと思われます。具体的な事例を検討することにより GCP 省令、ガイダンス、通知を理解するのに繋がる事もあると考えました。</p> <p>前期（第 11 期、第 12 期）の GCP 部会特別プロジェクト9 グループ及び C2C 課題検討グループは、身近な監査問題事例を検討し、成果物「監査問題事例の Q&A」を GCP 部会資料として作成しました。特別プロジェクト 6 では、前期の活動を継続し、身近な事例でかつ他の Q&A での重複を避け課題を収集・検討し、回答を作成しました。成果物を前期と同様の Q&A 形式にまとめ、前期特プロ 9 及び C2C 課題検討グループで作成した事例と合わせ、JSQA の会員向けホームページに「GCP 品質管理、品質保証担当者のための Q&A」として掲載致します。参考となる事例を探す際の利便性を考え、当該 Q&A 集では GCP 条文毎の配置に加え、検索機能も付与しました。</p>	