

バイオマーカー測定における監査に関する検討

Discussion on the Audit Activities for the Measurement of Biomarkers

○ 谷口 朋義、秋山 忠和
Tomoyoshi Taniguchi, Tadakazu Akiyama

日本QA研究会 共通特別プロジェクト2
Japan Society of Quality Assurance, Joint Special Project Group 2

※本演題発表に関連して、開示すべき
COI 関係にある企業等はありません

Background and Objectives

Background

- ◆ Japan Society of Quality Assurance (JSQA) has been considering the topic of 'Audit methodologies for clinical trial at laboratories' in the Joint Special Project Group 2 (KT-2). We had presentations regarding considerations for reliability assurance in bioanalysis of clinical samples at the 7th, 8th and 9th JBF symposium.
- ◆ Recently, we can see expectations are growing concerning the efficiency and increasing success for drug development by biomarker (BM) assessments. In addition, in May 2018, a content on an assessment of concentration for BM was mentioned on the BMV guidance issued by FDA. Therefore there is increasing interest in this topics.

Objectives

- ◆ We conducted the questionnaire for the members of KT-2 to confirm current situation and audit correspondence in measuring pharmacokinetics (PK) and BM in clinical studies.
- ◆ Based on the questionnaire results, we compared current situation of the studies performed under contract or internally for the measuring BM or validation studies. In addition, some of the questionnaires included some views concerning audits of measuring BM. It also showed that there were some challenges at laboratories.

Considerations

1. Audit Sections

- ◆ The results of the questionnaire, it was highlighted that nonclinical QA section involved in the studies that were performed for exploratory trial. However, for the studies that affect registration application directly such as primary endpoints, it is assumed that the GCP QA section would be more involved in these studies.

2. Audit Viewpoints

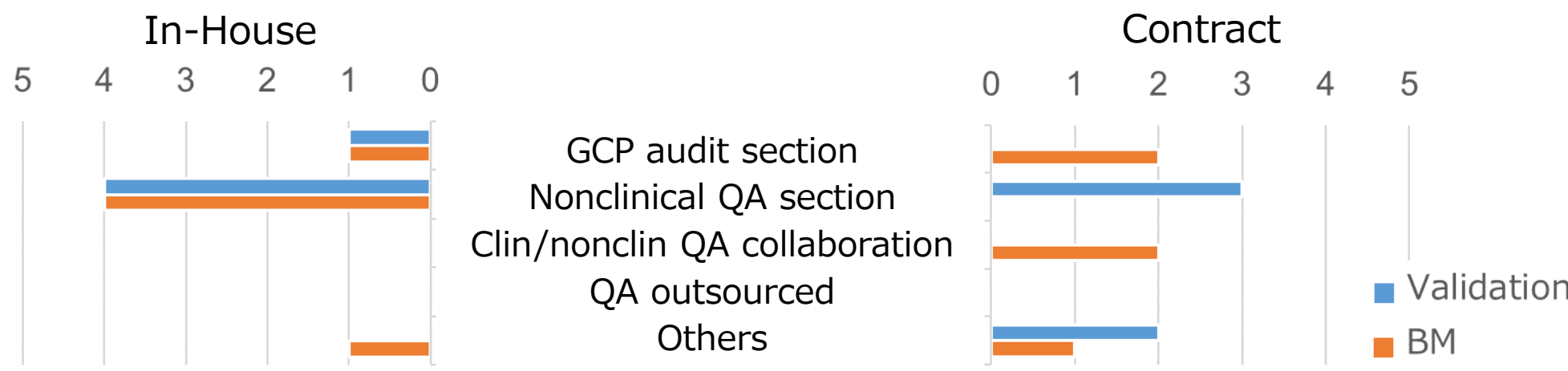
- ◆ On the studies performed under contract, a lot of contents of audit items were checked by the QA section at contracted companies. In accordance with this, it was inferred that the audit conducted by internal QA section would be done as minimal audit. According to the type of BM, it has possibility to entrust it to CRO which has less experiences. Audits could be entrusted to the QA sections of contracted companies if they have enough experiences. If this is not the case (especially an initial contract or contract with overseas), we should be aware that there might be multiple concerns at the reliability perspective.

3. Audit Cases

- ◆ Some of the nonclinical personnel have less experience to handle clinical samples or have never conducted validation studies in the studies conducted internally. Therefore it would be beneficial to have training for handling clinical samples or increase knowledge of the BMV guidance prior to start the studies.
- ◆ The majority of the audit observations in the studies performed under contract were related to organization at the facilities (e.g. SOP and archiving). It would be beneficial to confirm beforehand with contracted companies regarding contracts, organization, quality control, specimen management, defined provision/standard, education/training and archiving.

1. Audit Sections

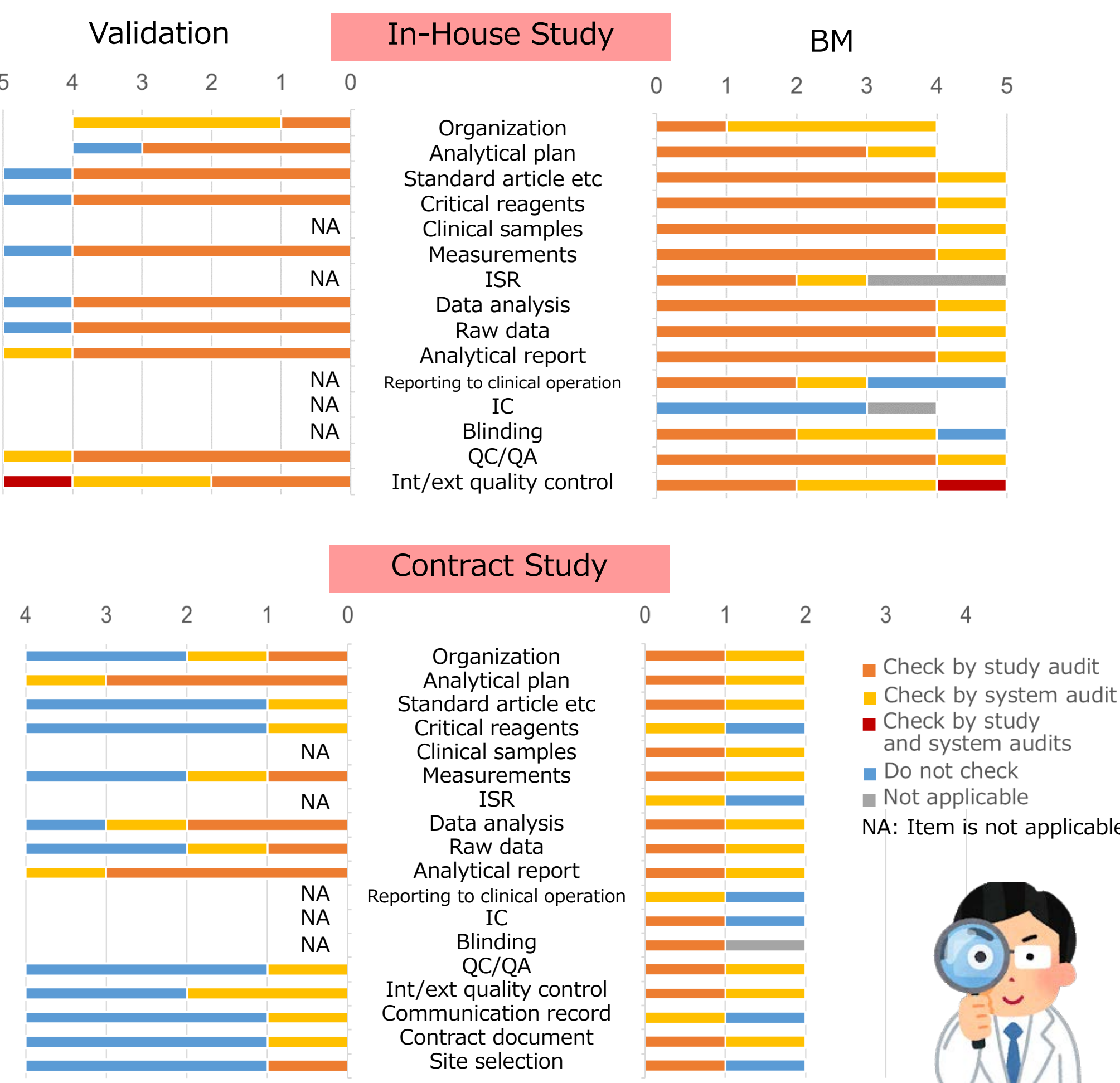
Question: Please select the audit section for each study from the following.



Overall, nonclinical QA section was mainly involved in both in-house and contract studies. There was a trend that the proportion of involvement of the GCP audit section increased in BM analysis in CRO.

2. Audit Viewpoints

Question: Please select the closest method to check the following items in audit.



There was a trend that items checked by system audit or not checked increased in contract study.

3. Audit Cases

Overview	In-House (6 studies in 3 companies)	Contract (12 studies in 5 companies)
Therapeutic area	CNS disease, Immune disease, Dementia, Kidney disease	Cancer (9), Immune disease, Genetic disease, Diabetic
Type of BM	PD marker (5), Predictive marker	Stratification marker (6), PD marker, Surrogate marker, Diagnostic marker, etc.
Endpoint	Exploratory outcomes (3), Secondary outcomes (3)	Exploratory outcomes (10), etc.
Clinical stage	P-I , P-II (3), Clinical pharmacology study	P-I (4), P-II (5), P-III, GP-III
Trial Design	Blind (6)	Blind (4), Open (3), not applicable (validation study only), etc.
Analysis site	Pharmacology section (4), BM section	CRO, Joint R&D laboratory, etc.
Measurement system	LC-MS/MS, ELISA, FACS, FRET	ELISA (3), FACS, IHC, PCR, FISH, NGS
Audit items checked	Organization, Analytical plan/report, Raw data, Documents related to study, etc.	Analytical plan/report, Accuracy of measurement, Stability of clinical samples, Organization, etc.
How to check the above items	Checked on the processing and description between documents related to study.	Review of related documents, Checked on contents on study document, Audited on-site, etc.
Comments resulting from audit	Problems about amendment of analytical plan, checking clinical samples, mismatch on study records, miscalculation, and incomplete regulation and training system.	Problem about incomplete systems or records (i.e. QC, clinical samples, regulation, archives, training system, raw data, equipment management).
Worrisome cases experienced	How to check on enormous complicated data and preliminary study conduct.	No knowledge and/or check items on genetic therapeutic area.

※ The value in parentheses in the table represents number of studies (3 or more).

アンケート調査の概要

- ◆ アンケート調査対象：KT-2メンバー（20名）
- ◆ アンケート調査期間：2018年10月23日～12月4日
- ◆ アンケート調査方法：電子メール
- ◆ 回答者：15名（GCP部会8名、GLP部会6名、製造販売後部会1名）
- ◆ BMに関連したアンケート設問例（配布資料参照）
 - BM測定試験は社内で行っているか外部委託しているか
 - 社内試験と委託試験を監査している部門はどこか
 - BM測定の監査を行う際の“監査の視点”はどれか（選択式）
 - BM測定の監査で重要と考える項目はどれか（選択式）
 - 監査したBM試験はどのような内容であったか など



研究現場からの困った相談事例

- ◆ LC法やLBA法では、バリデーションのレベルをFit For Purpose conceptで考慮するとなっているが、臨床試験のどの段階でフルバリデーションが求められるか、レベルの加減が分からない。
- ◆ FDAのBMVガイドラインではISRの実施を求めているが、全ての臨床検体のBM測定試験に必要なのか？フルバリデーションに達していないBM測定法を使用する際には必要ないのかどうか。
- ◆ 内因性物質の正確な濃度を評価するために必要なバリデーション試験の内容について相談された。
- ◆ LC法やLBA法以外の測定系の場合、バリデーション評価項目や判定基準の設定について相談された。



回答者からのコメント（抜粋・改変）

以下は、KT-2メンバーによる個人的な見解です！

- ①外部委託BM試験は社内BM試験と比べて何か違いはあると思いますか
 - ✓ 外部委託の場合は委託施設における精度管理体制のレベルが重要になる
 - ✓ 社内で確立した系を委託先に移管する場合には技術的なフォローが必要となる
 - ✓ 外部に委託する際は検体やデータの取り扱い方に注視し、適切な対応がとられているか確認が必要である
- ②BMのターゲット（タンパク、遺伝子、イメージングなど）で何か違いはあると思いますか
 - ✓ 遺伝子の場合、ゲノムデータそのものが個人情報になり得るので、データ・検体の取り扱いに留意する必要がある
 - ✓ 遺伝子の配列や変異の有無に比べると抗原の発現や免疫染色の強度の基準設定は難しいのではないかと
 - ✓ 必ずしも「数値＝結果」となるわけではないので、判定方法やデータの解釈などを含み確認視点が違いが出てくる
 - ✓ ターゲット分子や目的によっては、定性か定量か、また特異性や精度などにレベルの違いがある
 - ✓ イメージングなど分析方法によってはCSVに重点を置くことになるかもしれない

- ③BMはPKと比べて何か違いはあると思いますか
 - ✓ BMは測定法が多様なので、様々な面（バリデーション法、QC手順等）で標準化しづらい為、データの信頼性には注意が必要である
 - ✓ バリデーションの評価項目やクライテリアが決まっていない、社内外の担当者の経験値が低い
 - ✓ 委託施設により受託経験数も実施レベルの差も非常に大きい
 - ✓ 測定対象が内因性物質である場合が多く、濃度を正確に見積ることが難しい
 - ✓ ターゲットが広がりそれに伴う遵守すべき法規制が多様なのでは
- ④臨床試験段階とBMのバリデーションレベル及び信頼性保証レベルとの関係についてどのように考えていますか
 - ✓ フェーズによらず治験の場合はバリデーションおよび本測定においては信頼性の基準適用が一般的と考える
 - ✓ 診断薬の場合にはフェーズが進むに従ってバリデーションの精度をあげていく必要がある。P-IIくらいから診断薬メーカーと協業を始める場合もあり、実態としてはケースバイケースになっている
 - ✓ 臨床試験での本来の目的が果たせなくならないように探索レベルであっても可能な限り早期にバリデーションは実施すべき。実施レベルは治験における重要性（主要評価項目かどうか）やプロジェクトの推進のために必要な精度を有しているかによって変わってくる



ポスター原稿電子版（PDF）：
第10回JBFシンポジウム開催後に閲覧可能
<https://www.jsqa.com/seikabutsu/society/>



お問い合わせ先：✉
日本QA研究会 事務局
jimukyoku@jsqa.com

