臨床検体分析の際に留意すべきこと～ GCPの観点から～

Points to Keep in Mind When Analyzing Clinical Samples - From the Viewpoint of GCP -

○大塚礼雄 、石田成幸、浜野有紀、秋山忠和、谷口朋義
Reo Otsuka, Shigeyuki Ishida, Yuki Hamano, Tadakazu Akiyama, Tomoyoshi Taniguchi

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

ポスター原稿電子版（PDF）：
2020年3月上旬より閲覧可能
https://www.jsqa.com/seikabutsu/society/

背景

◆ 日本QA研究会共通特別プロジェクト2(KT-2)では「バイオアナリシスに関する監査技法」について検討しており、第7回から第10回JBFシンポジウムにおいて、臨床検体分析の信頼性確保における留意事項等を紹介してきた。

◆ 前回の検討結果から、以下のことが認められた。

- ✓ これまで臨床検体を扱ったことのない研究者（例えば薬理部門の研究者）が臨床検体中のバイオマーカー等の分析を実施するという事例が見られた。
- ✓ 研究所において臨床検体を取扱う研究者に対するGCP教育のレベルは、製薬メーカー各社によって様々であった。
- ✓ 第10回JBFポスター会場においても、GCP教育について関心を示す参加者がいた。

目的

◆ 左記の背景から、臨床検体を取り扱う研究者を対象としたGCP教育資料をKT-2において検討し、成果物として作成した。この成果物を基に、GCPの観点から以下の重要な項目について基本的な情報を提示する。

- ✓ 治験に関する法令・通知等
- ✓ 盲検性の維持
- ✓ インフォームド・コンセント
- ✓ 検体の取り扱い
- ✓ 業務の委託

治験に関する法令・通知等

「治験」を実施する為には、薬機法、薬機法施行令、薬機法施行規則、GCP省令からなる法令、局長あるいは課長通知、事務連絡といった様々な規制を遵守する必要があります。
GCPガイダンス（課長通知）は、GCP省令を条項ごとにわかりやすく解説したものです。

GCP省令の目次

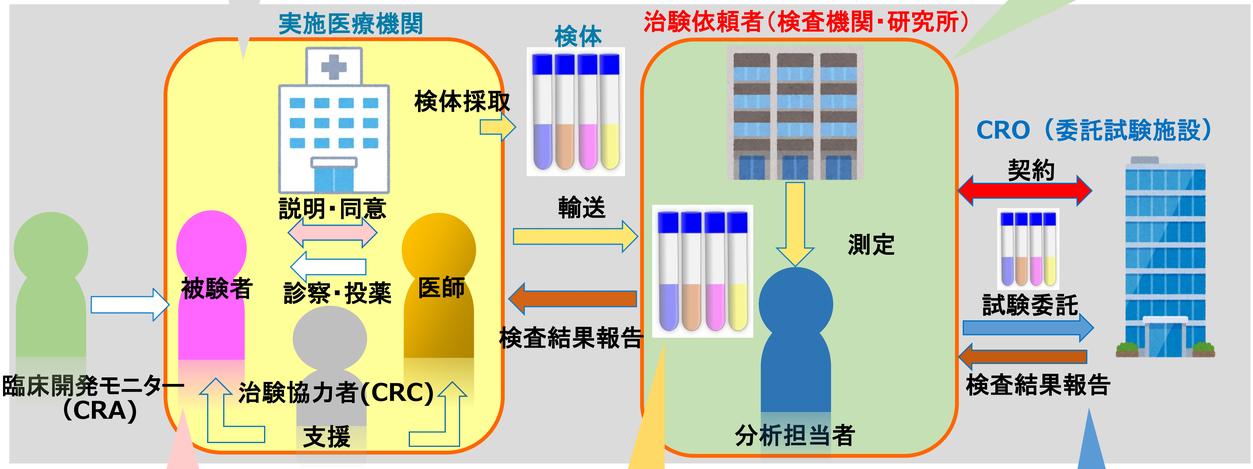
第一章　総則（第1～3条）
第二章　治験の準備に関する基準
　第一節　治験の依頼をしようとする者による治験の準備に関する基準（第4～15条）
　第二節　自ら治験を実施しようとする者による治験の準備（第15条の2～第15条の9）
第三章　治験の管理に関する基準
　第一節　治験依頼者による治験の管理に関する基準（第16～26条）
　第二節　自ら治験を実施する者による治験の管理に関する基準（第26条の2～第26条の12）
第四章　治験を行う基準
　第一節　治験審査委員会（第27～34条）
　第二節　実施医療機関（第35～41条）
　第三節　治験責任医師（第42～49条）
　第四節　被験者の同意（第50～55条）
第五章　再審査等の資料の準備（第56条）
第六章　治験の依頼等の基準（第57～59条）
附則

盲検性の維持

「盲検」とは、「どのような治療が行われているのかを知らない状態」のことをいいます。
治験では、治験薬を服用した被験者ごとに、有効性、安全性を評価してデータを集めます。このとき、被験者が飲んでいるのがどの薬なのか、評価する担当医や、被験者本人にとどまらず、治験協力者、治験依頼者、モニターやデータ解析者など治験に関係する者にわかってしまうと、個人的な思いに引きずられ正確に評価できない可能性が出てきてしまいます。
「盲検化」とは、そういったバイアスの影響を最小化する手段の一つで、評価に影響を及ぼす状況とならないように、治験に関係する者が割付内容を知らされないようにする措置のことをいいます。
分析施設において留意すべき点として、例えば、盲検性を担保するために測定部門において検体受領時に新たな識別番号（セカンドキーコード）を付与して、検体分析を実施する場合があり、この対応表を適切に管理することが求められます。被験者への治験薬の投与中止、休薬、あるいはデータ欠損など、数値の取り扱いや開発部門への測定データ送付の際に注意が必要な場合もあります。その他、詳細は以下になります。

分析施設において留意すべき点

- 盲検情報や検査結果情報を漏洩させない
- 測定結果を部外者に伝えない、社内の会話などに留意する（口頭、メール、SNSなど全て）
- 測定結果が改竄できない様に測定手順や、測定記録を取っておく
- 割付表の写しは適切な管理の元、保管する（管理者を設け、アクセス制限をする等）
- 割付情報及び測定結果の施錠管理／アクセス制限等により、不特定多数が試験情報に触れないようにする



インフォームド・コンセント

治験におけるインフォームド・コンセントはGCPガイダンス第2条15で定義されており、被験者の自由意思に基づいて同意が得られていることがGCPにおいては特に大切なポイントとなります。このため、検体を被験者の同意なく流用してはいけないのはもちろんのこと、たとえ残余検体であっても被験者への同意説明文書に記載された目的以外に検体を使用することはできません。また、保存する際は同意説明文書に記載されている検体保管期間を遵守する必要があります。さらに被験者が治験参加への同意や検体保管に関する同意を撤回したときには、当該検体を廃棄しなければいけない場合があります。

インフォームド・コンセントとは・・

病気や治療方針、個人データ閲覧の許諾について、医師等から十分説明を受け、説明内容を理解、納得した上で、自分の意思で治療を受けることに同意する

被験者の自由な意思に基づく文書での同意が必要

治験の同意説明文書で示される主な内容
（記載するべき内容はGCP省令で定められている）

- **治験は研究を伴うこと**
- **目的（臨床検査、生体試料中薬物濃度測定、抗体価測定　等）**
- **検体採取のスケジュール、実施方法**
- **効果、副作用**
- **他の治療法**
- **プライバシーの保護**
- **いつでも止められること**
- **健康被害を受けた場合の補償　等**

検体の取り扱い

臨床検体を受領する際は、検体の取扱いに関するSOPに従って入手の記録を残すことが重要です。検体リストと検体ラベル番号の整合や検体量を確認しつつ、容器の破損はないか、ドライアイスが十分に残っており検体が融解していないか等の確認を受領後ただちに行います。万が一、不備があれば送付元へ連絡し対応を記録に残しておきます。臨床検体を入手した後は、温度管理された冷凍・冷蔵庫等に保管して検体の使用実績を記録し、使用後は廃棄の記録も残すようにします。
臨床検体は非常に貴重なので、安定性期間内に測定を終了させた後の検体の取扱いに関しては、開発部門など関係者に確認してください。

検体取り扱い

バリデーション報告書の臨床検体安定性データに基づいた取扱い（使用期限等に注意）
冷凍・冷蔵庫等の温度記録の確認

臨床検体

- **入手時の状態、入手後の保管状態**
- **検体の使用管理記録（出納）**
- **残余検体の廃棄または保存**

測定終了後、計画書どおりに廃棄または保存してよいか、開発部門に確認する
同意説明文書の残余検体の取り扱いについての記載（保存についての同意、使用の目的、保管期間）や同意の撤回がないかを確認する

業務の委託

バリデーション試験、臨床分析試験を委託する前の段階で、委託試験施設としての妥当性を調査、選定する必要があります。調査にあたっては、技術面、費用面、スケジュール面など、実施の可能性を多面的に評価します。臨床検体の分析は、GLP基準もしくは信頼性の基準に準じて実施することが望ましいとされているので、実施体制を確認します。なお、バイオマーカーや遺伝子解析等を実施する委託試験施設においては、ISO15189やISO17025の取得も重要な選定要件となります。
複数の候補の中から最も適切な施設を選定し、契約へと進めます。契約書に関しては、委託試験施設による試験関連資料の保存期間とその後の対応方法（継続保存、引き取る、協議の上決定する等）の記載をしてください。その他、GCP省令第12条に契約書に記載すべき事項が記載されていますので確認が必要です。留意点については、以下になります。

業務を委託する際の留意事項

- **委託試験施設の調査、選定**
  - **技術面、費用面、スケジュール面**
  - **GLPあるいは信頼性の基準の実施体制**
- **委託試験施設との契約**
- **技術移管**
- **バリデーション及び臨床分析のモニタリング**
  - **分析計画書のレビュー**
  - **測定のモニタリング**
  - **データの確認**
  - **盲検性維持：検体割付表（写し）の管理**
  - **分析報告書のレビュー**
  - **臨床検体の残余検体の取扱い**

試験関連資料の保存期間、 GCP省令第12条（契約書に記載すべき事項：業務の範囲、業務の手順等）の遵守も要注意