

第1章

SOPの意義と目的

1. SOPとは

- ✓ GCP省令ではSOPを「業務手順書」又は「手順書」、GLP省令では「標準操作手順書」、GMP省令では「手順書」と呼んでいる。
- ✓ SOPの定義に、GCPガイダンスや臨床研究法では「恒常的」や「適切、適正」、そしてICH GCPでは「uniformity(均質)」という単語を使っている。
- ✓ SOPとは、恒常的に均質かつ適正になることを目的として、作業や進行上の手順を詳細に記述した文書である。

GCP省令「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月27日厚生省令第28号)ではSOPを「業務手順書」又は「手順書」と呼んでいる。一方、GLP省令「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月26日厚生省令第21号)では「標準操作手順書」、そしてGMP省令「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年12月24日厚生労働省令第179号)では「手順書」と表現している。いずれの省令にもSOPという言葉は出てこないが、Standard Operating Procedureを直訳するならば標準業務手順書あるいは標準操作手順書ということになるのであろう。なお、本書では文脈によってはSOPとも手順書とも表現するが、いずれも同義である。

GCP省令の運用については平成9年の施行直後から、その細部の運用について課長通知が発出され、幾度かの改正を経て現在の「GCPガイダンス」として通知されている。このGCPガイダンスでは手順書を「治験に係る各々の業務が恒常的に又は均質に、かつ適正に実施されるよう手順を詳細に定めた文書をいう」と定義している(図1)。一方、ICH-E6(R2)いわゆるICH-GCPではStandard Operating Procedures(SOPs)の定義として「uniformity(均質)」という単語を使っている。

また、日本のGCP省令(J-GCP)はICH-GCPと異なり治験に限定されていることを「はじめに」で述べたが、日本の臨床研究については「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、医薬品医療機器等法)に基づくGCP省令の発出から20年後の平成

29年に、臨床研究法(平成29年法律第16号)として公布されたのである。さらに、令和3年には従来の臨床研究に関する2つの倫理指針を統合して「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)が制定された。これらの臨床研究法や指針に基づく通知類でも、やはり手順書について「恒常的」や「適切、適正」という単語が用いられている。

これらのことからSOP(手順書)とは、業務をいつ誰が行っても常に同じ結果に、すなわち、恒常的に均質かつ適正になることを目的として、作業や進行上の手順を詳細に記述した文書ということである。

GCP省令第2条(定義)ガイダンス

(7)「手順書」とは、治験に係る各々の業務が恒常的に又は均質に、かつ適正に実施されるよう手順を詳細に定めた文書をいう。

ICH-E6(R2) 1. GLOSSARY

1.55 Standard Operating Procedures (SOPs)

Detailed, written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.

ICH-E6(R2) 1. 用語の定義

1.55 標準業務手順書

特定の業務を均質に遂行するための、詳細に記述された指示書。

図1 GCP上の定義 「SOPとは」

STEP UP

旧GCPとSOP

本書で「旧GCP」という言葉が頻繁に出てくる。旧GCPは「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」(平成元年10月2日薬発第874号)のことであり、どちらかというと言治験依頼者よりは医療機関に向けた薬務局長通知である。現行の省令として公布されたGCPと区別するために「旧GCP」という呼び方をしている。この旧GCPには「SOP」や「手順書」という言葉は一切使われていないが、「必要な手続きを文書により定めるものとする」というような記述がされており、すなわち、これがSOPを作成するということである。

第2章



SOP のライティング技術

1. SOPライティングとは

- ✓ ライティングは単に文字を書き並べるだけではなく、文章を「分かりやすく」したり「説得力」を持たせたりする必要がある。
- ✓ アカデミックライティングやメディカルライティングとは異なり、SOPライティングは改訂することを念頭に置く。
- ✓ すなわち、SOPライティングとは、理解しやすく改訂しやすいSOPの作り方のことをいう。

ライティング(writing)は直訳すると「書くこと」である。昭和以前に比べて平成から令和にかけての現代では、文章を書くというよりは、IT技術の発展に伴うSNS(Social Networking Service)を利用して文章を打つ(入力する)となるかもしれないが、特に若い世代にライティングが身近になってきたように思う。もっとも、SNSの入力をライティングと呼ぶかどうかは議論のあるところかもしれないが、いずれにしろ文章は、他人に何かを伝える手段である。たとえ日記であったり備忘録であったりしても、過去の出来事を近い将来の自分自身に向けて情報を伝達するといえよう。そうであるならば、ライティングは単に文字を書き並べるだけではなく、文章を「分かりやすく」したり「説得力」を持たせたりする必要がある。

作文や感想文は、誰もが小学校の国語の授業などで書いた経験があるはずだが、10年ほど前から、大学でもアカデミックライティングの講義が始まった。この授業では大学での実験や実習のレポートや卒業論文のほか、修士論文や博士論文など、学術的な文章を書くうえでの出典の表記法や参考文献の表記法などを学ぶ。各雑誌(専門誌)の投稿規定を考慮すれば、学術論文を執筆する際にも当然必要になる基本的な技法である(図1)。

治験を行うにあたっては治験実施計画書や治験薬概要書を作成し、治験が終了すれば総括報告書を作成する。これらの文章を作成することをメディカルライティングと呼ぶ。薬事申請や原薬等登録原簿(MF:マスターファイル)への登録など規制当局への提出書類を作成する薬事ライティングもメディカルライティングに含まれるであろう。

- アカデミックライティング Academic Writing
 - － 大学などでの実験や実習のレポート、卒業論文のほか、研究報告書や学術論文などを書く基本的な技法
- メディカルライティング Medical Writing
 - － 治験実施から承認申請まで、さらに製造販売後再審査までに必要な文書や医薬論文等の作成
 - － 薬事ライティング Regulatory Writing
 - ✓ 薬事申請(医薬品、医療機器など)、MF申請・届出書類作成等の規制当局への登録申請資料作成
- SOPライティング SOP Writing
 - － 理解しやすくヒューマンエラーを起こしにくい、改訂しやすいSOPの作成

図1 各種ライティング

そしてSOPを作成することを「SOPライティング」と呼ぶ。ライティングは単に文字を書き並べるだけではなく、「分かりやすく」したり「説得力」を持たせたりする必要があることを前述した。SOPライティングにも、もちろんこの考えは当てはまるのだが、他のアカデミックライティングやメディカルライティングとは異なり、SOPは必要に応じて改訂する可能性があることから、SOPライティングでは改訂を念頭に置いて作成しなければならない。したがって、理解しやすいだけではなく、改訂もしやすいSOPの作り方のことを「SOPライティング」と呼ぶ。

STEP UP

SOP ライティングの特徴

アカデミックライティングは大学で作成が必要なレポートや研究論文などの学術的な文書を書く技術のことであり、メディカルライティングは治験実施計画書や総括報告書を作成することをいう。これらのライティングは基本的に改訂を前提としていない。治験実施計画書を改訂することはあってもそれを前提として作成しているわけではなく、まして総括報告書や研究論文や承認申請書などは繰り返し改訂し直すことは基本的にない。これに対してSOPライティングは、規制要件の改正や業界団体のガイドラインの改正等に伴って、あるいは規制当局の適合性調査やGCP監査の指摘などでSOPを改訂する機会が多い。そのためにSOPライティングは改訂することを前提に、改訂しやすい作り方を必要がある。

アカデミックライティングは大学で授業があり、メディカルライティングは入社後に各社で教育が行われ、特にメディカルライターとしての専門教育が行われることもある。一方で、SOPは多様な業務の担当者が自ら使用するために作成するという側面があることから、SOPライティングの技術を学ぶ機会が少ないのが現状である。

第3章

SOP の作成と管理

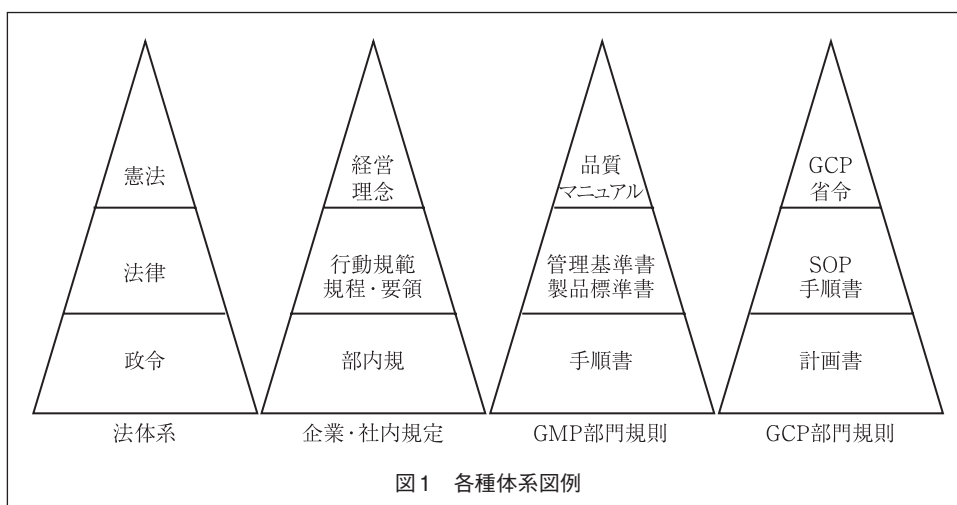
1. SOPの構成

- ✓ SOPを作成するにあたり、まずは開発担当部門や安全性情報部門、そして監査部門などから構成されるGCP組織を構築しよう。
- ✓ GCP上で治験依頼者に作成が義務付けられているSOPや、義務ではないが必要なSOPもあり、これらを考慮したSOPリストをまず作ろう。
- ✓ SOPには名称と発効日が必須であり、もちろん手順を記載した本文のほかに様式類と、これらの書式を定めておこう。

1.1 文書体系とSOP

法体系の説明でよく目にするピラミッド型の図形では頂点に憲法があり、その下に法律、政令・施行令、省令・施行規則が位置付けられ、そして通知や事務連絡などがさらにその下位にある。企業や医療機関でも同様のピラミッド型の文書体系が決められているだろう。その文書体系とSOPの位置付けを本項で確認したい。

法令や企業の規定などの体系図の一般例を図1に示した。



企業によって様々な体系となっているであろうが、ピラミッドの頂点は経営理念であったり、外資系企業ではPolicyと呼んでいたりするかもしれない。GxPsでもやはりピラミッド型の文書体系があり、これらは簡単にいうと頂点から一次文書、二次文書、三次文書と表現することもある。文書体系があることによって、それぞれの文書の関連性が明示され、三次文書よりも二次文書を、二次文書よりも一次文書の方を優先的に参照すべきだということが分かる。

GCPに関してもやはり治験依頼者によって様々な文書体系があろうが、頂点であるGCP省令第4条に基づいて手順書が作成される。そしてこの手順書に基づいてモニタリング計画書や監査計画書あるいは統計解析計画書(Statistical Analysis Plan : SAP)やデータマネジメント計画書(Data Management Plan : DMP)などの個々の治験ごとの計画書が作られる。外資系企業ではWP(Working Procedure)やWI(Working Instruction)を作り、あるいは治験依頼者によってはWPやWIがSOPと同じ位置にある場合もあろう。いずれにしろ一次文書、二次文書、そして三次文書という位置を明確にすることによって、それぞれの文書の上位と下位の関係が明確になる。

1.2 GCP組織の構築とSOP

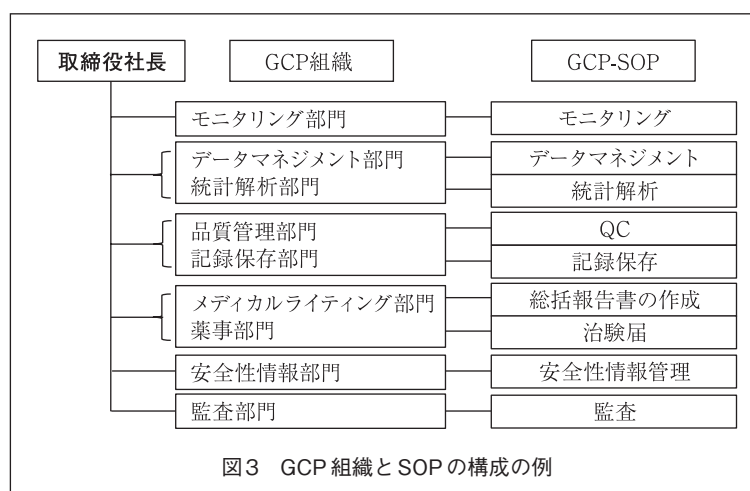
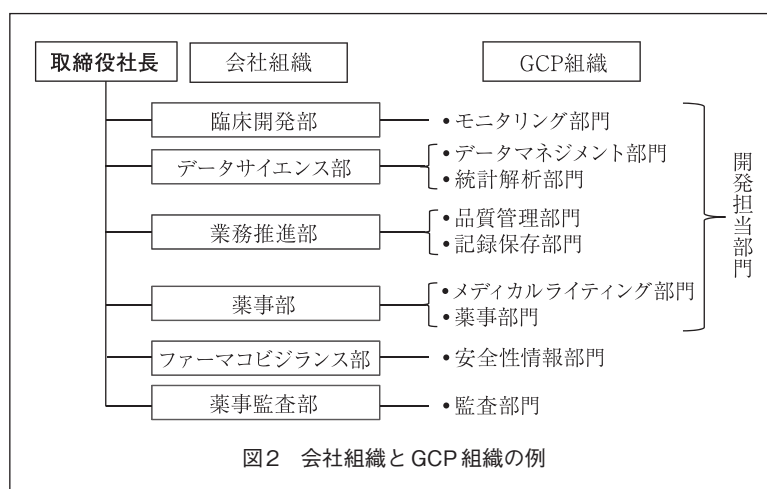
GLP適合性調査で用いられるPMDAのチェックリストで「GLP組織」という言葉が出てきており、GMPにおいても「GMP組織」という言葉が頻繁に使われている。一方で、GCPの領域では「GCP組織」という言葉を耳にすることはほとんどない。しかし、PMDAが適合性調査に用いる「新医薬品GCP実地調査・適合性書面調査チェックリスト(治験依頼者用)」では、開発担当部門、安全性情報部門、監査部門という言葉が使われており、すなわち、これらの部門がGCP組織ということであろう。

GCP省令第4条(業務手順書等)第2項で「治験の依頼をしようとする者は、医師、歯科医師、薬剤師その他の治験の依頼及び管理に係る業務を行うことにつき必要な専門的知識を有する者を確保しなければならない」とし、同条ガイダンスでこの「専門的知識を有する者」を「治験依頼者内部及び外部の専門家」と解説している。つまり、これらの専門知識を有する者を確保し、的確に割り当てることによってGCP組織を構築するということである。

一般の企業には総務部や経理部や人事部などの部署があり、製薬企業であればこれらの部署のほかに治験に関わる部署、例えば、臨床開発部やデータサイエンス部、あるいは薬事部などがあるだろう。これらがいわゆる「会社組織」である。これに対して「GCP組織」としては前述の開発担当部門や安全性情報部門、あるいは監査部門ということになろう。なお、会社組織での部署は英語でdepartmentやdivisionなどと表記することがある(図2)。一方で、PMDAチェックリストの英語版では「開発担当部門、安全性情報部門、監査部門」をそれぞれ「the development

unit, the safety information unit, the audit unit」というように「unit」と表現している。

会社組織に対応した形でこれらのGCP組織が設置されているのが通常である。つまり会社組織で薬事監査部や信頼性保証部という部署が、GCP組織の監査部門として割り当てられているのが一般的であり、人事部や経理部が安全性情報部門を担うなどということはまず考えられない。GCP組織の例を図3に示した。もちろんこれは一例にすぎず、治験依頼者の規模や組織体制によって各社各様である。治験薬の保管を担当する部門だったり、ベンダーの調査や契約を担当する部門などが組織されていることもある。



会社組織には、それぞれの部署としての規定がある。したがってGCP組織にもそれぞれの部門としての決まりごと、すなわち、SOPが必要になる(図3)。モニタリング部門にはモニタ

リングに関するSOP、データマネジメント部門にはデータマネジメントに関するSOPを作成しなければならない。GCPで必要なSOPは後述するが、GCP組織に沿った形でそれらのSOPを整備することが重要である。

NOTE

PMDAチェックリストと文書の日付

PMDAは、承認申請の根拠となる治験成績及び治験実施体制等のGCP基準への適合性について、GCP実地調査及び適合性書面調査により確認を行っている。PMDAのWebサイトでは、調査専門員が調査時に使用するチェックリストが公開されており、医薬品では治験依頼者用と自ら治験を実施する者(自らさん)用としてそれぞれの「新医薬品GCP実地調査・適合性書面調査チェックリスト」、そして医療機関用として「新医薬品GCP実地調査チェックリスト」がある。

チェックリストの右肩に版数と作成年月日が記載されている。この記載は平成22年頃から始まったようで、例えば「医薬品GCP適合性調査チェックリスト(治験依頼者用)平成22年4月1日一部修正」というように、修正日の記載はあるが版数の記載はないチェックリストがある一方で、「医薬品製造販売後臨床試験GCP適合性調査チェックリスト(試験依頼者用)(平成22年4月1日作成・Ver.1.0)」というように、版数と作成日が記載されているものも混在していた。その後に「新医薬品GCP実地調査・適合性書面調査チェックリスト(治験依頼者用)Ver.1.0(平成23年7月1日作成)」、「医薬品GCP実地調査チェックリスト(医療機関用)Ver.1.0(平成24年11月1日作成)」というように、現在と同様の名称と内容のチェックリストがVer.1.0として運用が始まった。

カウント開始以前にももちろんチェックリストはあったのだが、版数と作成日の記載はなかった。某治験依頼者がPMDAの調査を受けた際に、提示された文書を見た調査専門員が「その文書に日付が書いていないのはなぜですか」と問われ、「特に理由はないです。そのチェックリストに日付がないのと同じです」というやり取りがあった。それが平成20年頃のことなので、それがきっかけになってチェックリストに版数と作成日が記載されるようになったという。

ISO 9001:2015 7.5.2において、文書化した情報を作成及び更新する際は、適切な識別及び記述(例えば、タイトル、日付、作成者、参照番号)を確実にしなければならないとされている。このことから、チェックリストはもちろんのこと、SOPにも日付は記載しなければならない。本書に述べたようにSOPにおいては「発効日」がこれに相当する。

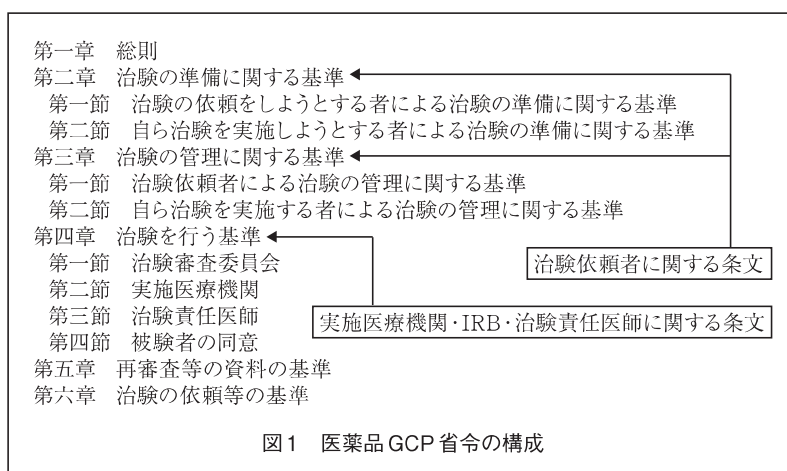
第4章

医薬品 GCP で必要な SOP

1. GCP 省令の構成

- ✓ GCP 省令はプレイヤー(登場人物)ごとに章立てができており、それぞれのプレイヤーが作成しなければならないSOPがそれぞれの章に記載されている。
- ✓ GCP 省令第2章と第3章は、治験の依頼と管理に係る登場人物である治験依頼者に関わる条項であり、第4章はIRBや実施医療機関などに関わる条項である。

GCP 省令第4条(業務手順書等)には「治験の依頼をしようとする者は…治験の依頼及び管理に係る業務に関する手順書を作成しなければならない」と記述されている。改めてGCP 省令の構成を確認してみると、GCP 省令はプレイヤーごとに章立てができていることが分かる(図1)。すなわち、GCP 省令第2章と第3章は、治験の依頼(準備)と管理に係る登場人物である治験依頼者と、自ら治験を実施する者に関わる条項であり、第4章は治験の実施に係る登場人物であるIRBや実施医療機関などに関わる条項である。これらのプレイヤーが作成しなければならないSOPがそれぞれの章に記載されている。



第5章

医療機器 GCP と再生医療等製品 GCP の SOP

1. 医療機器 GCP の SOP

- ✓ 医療機器の治験で使われる SOP は基本的には医薬品 GCP の SOP と同様の内容でよいが、使われている用語が医薬品 GCP とは異なることもある。
- ✓ 医療機器 GCP は ICH-GCP の Step 5 ではないので、医薬品 GCP で記載されている品質マネジメントに関する記載はない。
- ✓ メディカルライティングの SOP は答申 GCP や ICH-E3 を参照するのではなく ISO 14155 附属書を参照する。

医療機器の治験に関する規制は、当初は医薬品 GCP と同様に「医療用具の臨床試験の実施に関する基準について」(平成4年7月1日薬発第615号 厚生省薬務局長通知)という通知に基づいていた。その後、医薬品 GCP と同様の省令「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3月23日厚生労働省令第36号)が発出され、医療用具 GCP 通知が医療機器 GCP 省令に変わったのである。

平成4年の医療用具 GCP 通知は、当時、既に出ていた医薬品 GCP 通知、いわゆる旧 GCP と同様に、治験総括医師や治験担当医師という登場人物がいたり、被験者の同意は口頭でも可能であったり、ということがあった。これが省令に変わり、医薬品 GCP 省令とほぼ同様の記載内容となったのである。したがって、治験依頼者が作成すべき SOP は医薬品 GCP 第4条(業務手順書等)で記載されているが、医療機器 GCP 省令でもやはり第4条(業務手順書等)で医薬品の治験と同様の SOP 作成が求められている。すなわち、医療機器の治験で使われる SOP は基本的にはこれまでに述べてきた医薬品 GCP の SOP と同様の内容でよいことになるが、本項では医療機器 GCP の SOP 作成にあたって留意すべきことをいくつか紹介する。

医薬品 GCP と医療機器 GCP で使われている用語の異なる例を図1に示す。医薬品 GCP 省令第4条(業務手順書等)ガイダンスで記載されている「医学専門家」は、医療機器 GCP 省令第4条(業務手順書等)ガイダンスでは「医学等の専門家」となっている。医療機器は医学のみならず工学や理学などの領域に専門家がいることもあるので、「医学等の専門家」というのは医薬

第6章

臨床研究の SOP

1. 臨床研究における規制・制度

- ✓ 臨床研究法
 - － 平成29年法律第16号
 - － 平成29年4月14日公布，平成30年4月1日施行
- ✓ 臨床研究法施行規則
 - － 平成30年厚生労働省令第17号
 - － 平成30年2月28日公布，平成30年4月1日施行
- ✓ 臨床研究法施行規則の施行等について
 - － 平成30年2月28日付け医政経発0228第1号・医政研発0228第1号

平成25年夏に高血圧症治療薬に係る臨床試験において、データ操作等があり、試験結果の信頼性や研究者の利益相反行為等の観点から社会問題化し、関わった製薬企業は刑事告発された。翌平成26年7月に同製薬企業が白血病治療薬の臨床試験においても実質的に深く関与していたことが明らかになり、医薬品医療機器等法の副作用報告義務違反について業務改善命令が出された。同じ頃、別の製薬企業においても高血圧症治療薬について、既存の高血圧治療薬との比較で、心血管系疾患の発生に統計学的に有意差がないのに、一定期間経過後には差があるかのような誤解を招きかねない広告があったことが発覚した。これを原因として平成27年6月に医薬品医療機器等法の誇大広告禁止規定に違反するとして業務改善命令が出された。

このような経緯を踏まえ、既に発出されていた「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30日）の見直しが平成26年12月に告示されたのである。そして同時に検討されていた「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」で平成26年12月にとりまとめが公表され、法規制が必要との結論に至った。今まで述べてきた医薬品医療機器等法とは別の法律として平成29年4月に「臨床研究法」が公布され、翌平成30年4月に施行され、そしてこの法に基づく省令として「臨床研究法施行規則」が同平成30年4月に施行された。

臨床研究とは、「医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究」のうち治験を除くものをいうと、臨床研究法第2条(定義)で定義されている。ここでいう「医薬品等」とは、医薬品医療機器等法で規定する医薬品及び医療機器並

第7章

GCP と SOP に使われる用語

1. GCP用語とSOP用語

- ✓ GCP省令は法令としての専門用語のような独特な言葉や言い回しがあり、時代の変遷とともに変化した用字用語がある。
- ✓ GCPや治験の場でしか使われない用語や法令用語、時にはISO用語もあるかもしれない。
- ✓ SOPの書き手と読み手の間で共通認識を持つ必要がある。

GCP省令やGCPガイダンスで使われている言葉には、日常会話やビジネスの世界で見聞きするものとは異なる意味合いのことが多い。あるいは似ている言葉でもその微妙な違いを理解せずに使っている言葉もある。GCPや治験の場でしか使われない用語や法令用語、時にはISO用語もあるかもしれない。このような言葉の難しさが初学者のGCPの理解を阻んでいるのかもしれない。

SOPライティングには公用文を参考にするるとよいと書いたが、公用文にも独特な言い回しがあったりする。SOPライティングとは、理解しやすく改訂しやすいSOPの作成方法のことだが、誰でもが理解するためには言葉の意味について、SOPの作成者（書き手）と使用者（読み手）の間に共通認識を持つ必要がある。本章では、GCPをより深く理解するために、GCP用語の意味を解説していくとともに、SOPライティングに必要な言葉を紹介していく。

STEP UP SOP用語

GCPで使われている言葉をGCP用語と呼ぶ。SOPは各社各様なのでSOP用語も各社各様かもしれないが、SOPの書き手と読み手の間で共通認識を持つことが重要である。