

第1節 治験効率化に向けたモニタリング業務の実施

ノバルティス ファーマ(株) 野村 剛

はじめに

従来、日本で治験を行う企業は治験データに極めて高い品質を求める傾向があり、日本のデータは質が高いといわれることも多い。一方で課題もあり、日本は他国に比べてモニターの生産性が低いともいわれている。品質が高いことは好ましいことであるが、その背景には品質確保のためにモニタリングに莫大な時間と労力をかけているというモニターの努力がある。中には複数のモニターが同じデータを確認するために頻繁に医療機関を訪問する等過剰と思われるケースもあり、期待されているレベルよりも高い品質を目指したモニタリングが「オーバークオリティ」として問題視されている。

また近年、国際共同治験の数が増加し、治験のあらゆる面で他国と比較される機会が多くなってきている。その中で国際競争力の維持と強化を目的として日本全体で治験の効率化も求められるようになり、2011年には当局から課長通知¹⁾も発出され、治験プロセスの効率化に向けての課題と提言が示された。その中にはモニタリング業務の効率化に向けた提言も含まれており、この点からも現在のモニタリングアプローチには改善すべき点が多いことが伺える。

本節では、モニタリングの効率化に焦点を当て、オーバークオリティを防ぐために考えるべきこと、また日本のモニタリングが非効率といわれる原因を探り、解決に向けて取るべき対応について考察する。

1. リスクに応じたモニタリング

1.1 データの重要性

オーバークオリティを防ぐには、まず治験において必要とされる「品質」を理解する必要がある。「品質」とは製品を受けとる顧客が、製品の特性に対してもっているニーズまたは期待を満たすかどうかを測る指標であり²⁾、治験においては収集された被験者のデータを最終的に利用、評価する製薬企業や規制当局が科学的にどの程度信頼できるかを示す指標といえる。その信頼度を高めるために製薬企業はデータ収集過程において継続的な品質管理を導入しており、その1つの手段がモニタリングである。

では、どの程度の品質レベルであれば信頼できるといえるのか？ 目安としては、エラーが

全くなかったときと同じ結論が導き出せるデータが得られれば、その試験結果は信頼できるといえる。言い換えれば、エラーが起こったとしても試験全体の評価に影響がなければ問題ないといえる。このとき、評価への影響を考える上で重要となるのが、エラーがみられたデータの種類である。例えば、主要評価項目のデータに間違いがあれば、たった1つのエラーであったとしても試験結果に大きな影響を及ぼす可能性がある。一方、主要評価項目ではないバイタルサイン等のデータに幾つか間違いがあったとしても最終的な試験結果に影響を及ぼさないことが多い。

これまで日本の治験現場ではエラーゼロの完璧なデータを追及する傾向が強かったが、エラーがゼロに近づけば近づくほど1つのエラーを発見し修正することにより多くの時間と労力が必要となり、非効率になっていく。治験の品質管理を考える上で大切なことは莫大なりソースを費やしてエラーゼロの完璧なデータを目指すのではなく、試験の目的に合った信頼できるデータを最適なりソースで収集することである。そのためには、各試験の目的とそれに応じたデータの重要性を理解して、重要性の高いデータに焦点を当てたモニタリングを実施できる体制を整備していくことが不可欠である。

最近ではFDA (Food and Drug Administration : アメリカ食品医薬品局) やEMA (European Medicines Agency : 欧州医薬品庁) も治験データの品質管理においてリスクに応じたモニタリングが重要であることをガイダンスで述べており^{3,4)}、より重要性の高いデータに焦点を当てたモニタリングアプローチを導入することで、全てのデータを万遍なく確認する従来の手法より効率が上がり、また重要なデータの確認にリソースを集中させた結果として、被験者の安全性保護と試験結果の品質確保の向上につながる可能性がある、といわれている。試験の内容によって異なるが、多くの試験において重要性の高いデータには、主要評価項目やSAE、同意取得、被験者適格性に関する情報があり、逆に被験者の背景情報や併用薬等の情報は評価への影響が小さく、重要性はそれほど高くないといえる。これらの重要性の異なる全てのデータに対して一律にSDVをすることは、必要以上の時間と労力をかけて本来求められているレベル以上の品質を追求している可能性がある。モニタリングの効率化には、まずこれらのデータに対するSDVの比重を見直す必要がある。

現在はモニタリングにおける1つの品質管理手段としてサンプリングSDVが許容されており、日本でも一部の製薬企業が導入し始めている。しかしながら、実施しているのはごくわずかの企業に限られており、依然として多くの企業が全てのデータに対してSDVを行っているのが現状である。サンプリングSDVに踏み切れない理由の1つに医療機関で収集されるデータの品質に対する不安が挙げられるが⁵⁾、先に述べたリスクに応じたモニタリングはその不安を解消しサンプリングSDVを導入するきっかけになるものと思われる。サンプリングSDVの

第2節 治験総括報告書作成時の留意点

エーザイ(株) 高麗 浩

はじめに

治験総括報告書は，“総括”の名前のとおり治験における結果の集大成である。治験実施の前後にはさまざまな種類の治験関連資料が作成されるが，その中でもページ数が特に多い資料である。そのため，治験総括報告書の作成及びQC点検の効率化を目指したさまざまな工夫がこれまでも数多くなされている。

また，作成方法や記載内容を確認する際には，ICH E3ガイドライン(治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて，以下E3ガイドライン)¹⁾をはじめとして，E3ガイドライン以降に発出された各種通知等を参考にされていると思われる。E3ガイドラインが国内で発出されたのは平成8年であり，その後も治験総括報告書や治験の実施に関連する通知等が複数示されている(表1参照)。

本節は，これまでに発出された通知等を参考に記載するとともに，主にメディカルライターの見点から治験総括報告書作成時の留意点や工夫等を記載した。

表1 これまでに発出された治験総括報告書や治験の実施に関連する通知等

内容 時期	治験総括報告書	CTD	GCP	その他
1996年	薬審第335号			
2001年		医薬審発第899号		
2004年				薬食審査発第0325032号
2011年		事務連絡(1/17付)		
2012年	事務連絡(10/18付)		薬食審査発1228第7号	
2013年			薬食審査発0404第4号	・薬食審査発0404第1号 ・薬食審査発0531第8号 ・事務連絡(7/1付)

本題に入る前に，治験総括報告書の読み手をイメージしてみると，一般的な不特定多数の読者を対象としたドキュメントというよりは，社内関係者や規制当局の審査官あるいは社外の医学専門家等，読者は通常ほぼ限定される。そのため，報告書中の記載(用語)に関する過剰な

説明は省略可能である。ただ一方で、例えば社内用語等執筆者とごく一部の関係者以外にとって理解できない表現は避ける必要がある。

1. 治験総括報告書を効率的に作成するために

まずはじめに、治験総括報告書を効率的に作成する上で考慮しておきたい主なポイントを列挙した。

- (1) 執筆に要する時間を少なくしたい
- (2) 記載内容の情報源を調査または確認するために割く時間を最小限に抑えたい
- (3) レビュー及びQC点検を適切(的確)に実施したい
- (4) 治験総括報告書作成作業を、他の業務と兼務しなくて済むようにしたい(必ずしもメディカルライターや専任者である必要はなく、臨床開発担当者が一定期間は執筆に専念できるかどうか重要である)

上記(1)から(4)のすべてが実現できていないケースはそれほど多くはないと思われるが、それぞれを実施するために、次のような対策が一例として考えられる。

- (1) 執筆に要する時間を少なくしたい

【対策の一例】テンプレートの準備

あらかじめテンプレートを作成しておくことによって、例えば5章(倫理)の計画部分等試験間で共通な記載を再利用できる。また、治験総括報告書の内容の一部(特に9章までのパート)は治験実施計画書の記載内容と密接に関連するため、治験総括報告書のテンプレートだけでなく、治験実施計画書のテンプレートを同時に作成し、相互に関連する内容を可能な範囲で整合させておくことが望ましい。

治験実施計画書のテンプレートを作成する際の留意点として、治験総括報告書の章立てに対応している治験実施計画書のテンプレートを準備しておくこと、これら2種類の資料作成の効率化が図れる。資料作成のタイミングから考えてみると、まず治験実施計画書を作成する際に、治験総括報告書の章立てをあらかじめ見据えておくことが有用である。

- (2) 記載内容の情報源を調査または確認するために割く時間を最小限に抑えたい

【対策の一例】執筆者の早期決定

試験終了が近づいてから治験総括報告書の執筆者を決定すると、試験期間中に発生した種々のイベントを漏れなく把握することが容易ではない。また、電子ファイルが漏れなく保存されていたとしても、一つずつ確認していくための時間は膨大となり、情報源がどこにあ

第3節 照会事項を未然に防ぐための申請資料作成ノウハウ

マルホ(株) 土井 正治

はじめに

照会事項の多くは、申請資料に何らかの不備があるために出される。すなわち、申請資料を効果的に記載することにより、照会事項を軽減できると考える。

前節では、照会事項への具体的対応策を考える中で、PMDAが公開している審査報告書やCTDを分析し、照会事項～回答の論点や「落としどころ」を明確にしてきた。

この論点や「落としどころ」は申請資料にあらかじめ盛り込むこともでき、それにより照会事項を減らすことも可能となる。

本節では、照会事項を軽減するためには、どのような申請資料を作成すればよいかを考えたい。

1. 審査を見据えて…申請資料をどう作るか

1.1 効果的な申請資料とは？

効果的な申請資料とはどのような資料であろうか？

申請資料の主たる読者は、PMDAの審査官である。審査官の視点から推測すると、審査しやすい、つまり、レビューしやすい資料と考える。具体的には、承認に必要な情報を満たしており、さらに照会事項発出の要因となる疑問点や齟齬等が可能な限り含まれていない資料ではないだろうか。また、信頼性が高くかつ明快な情報から十分な考察がなされ、申請者の主張が明快である資料も審査官には読みやすい資料と考える。

本節のタイトルは「照会事項を未然に防ぐための申請資料」であるが、審査である以上、照会事項をゼロにすることは不可能であろう。第3章第2節「1. 照会事項の分析」の項で述べたように、申請資料作成では、重篤度の高い照会事項から減らしていく、すなわち「照会事項の軽減」を目指すべきと考える。

1.2 過不足のない申請資料

申請資料の不明快さに起因する照会事項は、第3章第2節「1.1 申請資料の不明快さに起因する照会事項」の項で詳述した。これらの照会事項を軽減するためには、情報(内容)、考察(分析)、表現の3点で、過不足がない資料を作成することが重要である。具体的な過不足の事例は、

第3章第2節「1.1.1 記載不足による照会事項」「1.1.2 書き過ぎ(過剰記載)による照会事項」の項を参照してほしい。

2. 照会事項を軽減する方策

照会事項を軽減するためには、まず作成中の申請資料案から照会事項を予想することが必要である。そして、その照会事項の発出を防止する方策を申請資料に盛り込むことで、照会事項の軽減が図れるのではないだろうか。本項ではその具体的な方法について考えたい。

2.1 照会事項を予想する

作成中の申請資料案から照会事項を予想するためには、PMDAの審査官の視点が必要である。そのためにもまず、照会事項について学ぶことが重要である。第3章第2節「1. 照会事項の分析」の項を参照し、照会事項の種類や要因等を十分理解しておきたい。もちろん、申請者の独りよがりの視点ではなく、第三者の客観的な視点が必要である。

照会事項を予想する場合のポイントを3つ挙げる。

1) 重度の照会事項は必ず予想すべき

第3章第2節「**図1 照会事項発出の要因**」で照会事項の重篤度に触れた。照会事項の重さをもう少し簡単に分類すると、次のようになる。照会事項の予想では、この重さを考慮すべきと考える。

・重度

- 有効性、安全性、品質に大きく影響する。
- 大きな論点となる。
- 多くは、審査報告書に記載される(CMCは除く)。

・軽度

- 有効性・安全性・品質に大きな影響がない。
- 疑問、齟齬、矛盾等(QCレベルの内容)が多い。
- 多くは、審査報告書に記載されない。

このうち重度の照会事項は審査の中で議論すると、かなりの時間を要し、PMDA、申請者ともかなりの負担になる。申請前に申請資料案から論点を抽出し、重度の照会事項発出が予想できれば、その対策を講じる必要があると考える。なお、具体的な対策方法は本節「2.2 予想照会事項への対策」の項で述べる。