

平成25年度 政策委員会検討報告書

GCP下での再委託における
組織体制及び実施手順

日本 CRO 協会

政策委員会



1. 背景
2. 用語
3. 目的
4. 本報告書の適用範囲
5. 再委託における品質管理／品質保証の基本的考え方
6. 再委託における調査及び監査の基本的考え方
7. 再委託における組織体制及び実施手順
8. その他留意すべき事項

1. 背景

再委託のニーズの拡大

CRO は、複数の製薬企業から業務を受託することにより、製薬企業よりリソースの最適化が柔軟に出来ることが特徴である。しかし、受託業務が高度化・複雑化した結果、CRO においても人的リソースが不足する事態が発生し、場合によっては、一つの臨床試験であっても、製薬企業は複数の CRO に委託しなければならないような状況が生まれる。

一方、CRO への業務委託の目的は、量的な人的リソースの活用だけではなく、統計解析やメディカルライティングのように、専門性の高い領域における質的な人的リソースを活用することである。さらに、治験の方法論が進化し、高度化した結果、治験業務の IT 化や流通管理による治験薬配送の効率化といった、これまでの医薬品開発における経験してこなかった知識や技術を持つ CRO ではない外部業者への業務委託のニーズも増加している。

通常、各種業務をそれぞれ別に外部委託する場合、製薬企業はそれら複数の CRO や外部業者を個別に管理しなければならない。このことは、製薬企業に新たな負担を強いることになり、委託業務の管理上の非効率化ならびに業務リスクの拡大につながっている。

このような状況の中で、特定の CRO に業務委託し、その CRO に複数の委託業務の全体を管理させる方が製薬企業として効率がよいとの考え方、即ち再委託のニーズが生まれてきている。それは、例えば量的な人的リソースの問題を解決するためにモニタリング業務を複数の CRO に委託する場合、それら CRO を横並びで管理するよりも、1つの CRO にモニタリング業務の管理を集中させる方が、製薬企業として品質管理上の効率が良いことが理由となっている。また、クリニカルデータマネジメントを委託した CRO に、EDC サービスを提供する IT ベンダーの管理を任せるほうが、業務の性質上、効率や品質が向上するといった類の理由である。

治験依頼者の責務

治験依頼者は、実施する治験の信頼性保証を GCP の規制として強く求められており、実施した治験に対しての全ての説明責任を有している。そのため、製薬企業が CRO に業務を委託する場合、CRO に対して GCP を遵守して業務を実施することを契約上求めたうえで委託先 CRO を管理する体制を確立してきた。

しかし、製薬企業が業務を委託した CRO が再委託を実施する場合、再委託先の直接的な管理が製薬企業の手から離れることになり、製薬企業の義務が全うされるのかどうか問われることなる。

例えば、CRO は GCP の規制を熟知し、教育や実施体制も GCP 下で求められる要件を備えているが、CRO 以外の外部業者、たとえば、IT ベンダーや翻訳業者、流通業者、倉庫

業者等を活用して臨床試験を効率的に実施しようとする場合、これらの外部業者に GCP 下での規制要件を全面的に適用することは困難である。委託者となる CRO はどのような業務を再委託し、品質確保のためにどのような業務管理を行うのか、さらに、何を再委託先に求めなければならないかを十分に考慮しなければならない。

即ち、GCP が全面的に適用される CRO と、GCP の適用は限定的に留まる外部業者との責任分担を明確にし、これらの外部業者を適切に管理し、最終的に製薬企業の当局への説明責任が全うされるような管理体制が重要となる。

注) IT のノウハウを基盤にした CRO や、GCP 下での体制を構築しようとする外部業者も出現している。

さらに、労働集約度の高い業務に関して、国内 CRO から海外の CRO へ業務委託を行う、いわゆるオフショアモデルにより効率性を高めることが一般に行われているが、このようなビジネスモデルを利用していくためにも、再委託の考え方や方法論を標準化しておく必要がある。

協会の取り組み

日本 CRO 協会では、このような課題を解決すべく、再委託時の品質管理／品質保証及びその信頼性保証はいかにあるべきなのかを継続的に検討してきた。

平成 25 年 3 月には、第三者委託（再委託）に関するアンケート調査を実施し、どのような業務が第三者に再委託されているのか、またそこにはどんな問題があるのかの実態調査を実施した。アンケートの結果からは、再委託に関して、その時点では十分な体制や手順が整っていないことが浮かび上がった（資料は未公開）。

また、一方で再委託を確実にを行うための検討において、品質管理／品質保証の要求事項を明確にすることが重要であることが認識され、具体的かつ詳細な検討及び議論が実施された。この結果は監査ワーキンググループから「再委託の品質管理／品質保証のあり方」として報告されている（日本 CRO 協会監査ワーキンググループ「調査研究報告書－再委託の品質管理/品質保証のあり方－」（日本 CRO 協会ホームページに掲載）、以下、監査 WG 報告書）。

今回、この報告書を基に、再委託を的確に実施するための基本的な考え方や、再委託に必要な体制や手順を検討したので報告する。

2. 用語

本報告書では特段の説明がない限り、「委託者」、「再委託者」、「一次受託者」、「二次受託者」を以下のように定義して用いる。

- 委託者： GCP 規制の下で治験を実施する主体者。
一般的に製薬企業、医療機器の企業、治験依頼者、治験国内管理人等
- 一次受託者： 委託者から業務委託を受ける CRO 等。

二次受託者： 一次受託者から業務委託（再委託）を受ける CRO、IT ベンダー等。
再委託者： 一次受託者と同じ

3. 目的

本報告書の目的は、GCP 下で品質管理／品質保証を担保した上で、再委託業務を管理し、信頼性保証を確実にするための手順確立のための考え方を示し、委託者から受託した業務全体の信頼性を向上させることによって、当協会加盟の CRO による再委託を推進させることである。

4. 本報告書の適用の範囲

本報告書は以下の規制下で実施される業務に関して検討した。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP省令）」

「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器GCP省令）」

5. 再委託における品質管理／品質保証の基本的考え方

一般的に業務の再委託に関しては、業界、洋の東西を問わず受託した業務について、契約した業務品質を委託者に対して担保するということが基本である。従って、再委託の際に、この「契約した業務品質」について再委託を行っても結果としてどのように委託者に対して達成していくかが一次受託者に求められることになる。しかしながら、CRO の場合には、委託者側が薬事法という大きな規制力を持つ法律を遵守することを求められていることが特殊な事情となっている。例えば、GCP では再委託に関して特に言及していないが、市販後安全性情報管理の方法について規定した薬事法施行規則第 98 条では「製造販売業者は、製造販売後安全管理業務を受託する者に、当該業務を再委託させてはならない。」と定めている。即ち、一次受託者（CRO）が委託者（製造販売業者、即ち製薬企業等）から業務を受託して、その一部を第三者（二次受託者）に委託する場合について、これを「再委託」としている。

さて、GCP 規制においては、治験業務に関する最終責任は治験依頼者にあり、このため、委託者は一次受託者に委託した業務も含め、治験依頼者として治験業務のすべてについて規制当局に対する説明責任を有する。

治験依頼者すなわち委託者が業務委託を行った場合、説明責任を全うするための体制や方法論は、CRO が日本で活動を始めてからの 20 年間の業務委託の経験により既に確立していると考えられる。これらの薬事規制の要求事項は GCP 省令第 12 条（業務の委

託) に示されている。

ちなみに、GCP 以外の要求事項は GPSP (医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令) 第 10 条 (製造販売後調査等業務の委託) や、薬事法施行規則第 98 条の 2 (製造販売後安全管理に係る業務を委託する方法) 等に示されている (監査 WG 報告書の表 1. 「薬事規制における業務委託の基本プロセス」参照)。

一次受託者 (CRO) が再委託を実施する場合は、委託者が当局に対して治験依頼者としての最終的な責任を果たす必要があり、一次受託者が委託者による要求事項を十分理解したうえで、これを満たす再委託を実施するために再委託業務の要求事項を設定しなければならない。それらの要求事項をしっかりと設定できる組織、教育体制、手順書等を自社 CRO 内に整備する必要がある。さらに一次受託者は、これらに基づき二次受託者側の体制も含め、再委託業務が確実に実施されていることを確認し、客観的な証拠 (記録) をもって、委託者への再委託業務の説明責任を果たすことにより、再委託における品質管理/品質保証は全うされる。

これらの考え方は業務の再委託において一般的であるが、GCP 下での業務の場合、GCP で求められている要求事項が一次受託者、二次受託者の全体の枠組みを通じて、最終的に委託者に対して全うされなければならない。

再委託における基本的な品質管理/品質保証の枠組みを図 1. に示す。

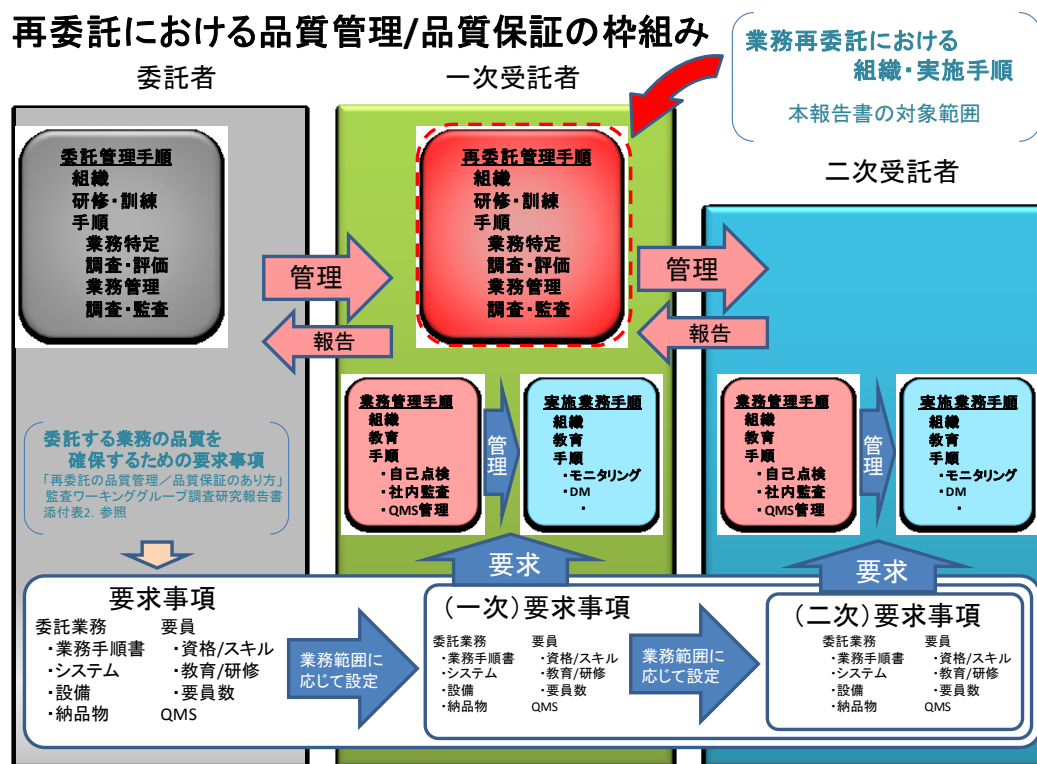


図 1. 再委託における基本的な品質管理/品質保証の枠組み

再委託される業務の（一次）要求事項は委託者により明確に示され、この要求事項に基づき、一次受託者の実施体制、管理体制が構築される。一方、委託者から委託された業務の一部を再委託する場合は、再委託管理手順に基づき、一次受託者は二次受託者に（二次）要求事項を明示しなければならない。ここで、（二次）要求事項は（一次）要求事項とほぼ同一である場合と、部分的である場合がある。

たとえば、EDC によるデータマネジメントを受託した場合、データマネジメント業務そのものが GCP 規制下であり、その中核をなす EDC システムの設計はデータの品質に大きな影響を及ぼすため、GCP の知識や医薬品開発全般の知識を有した要員が実施すべき業務と考えられるが、プログラム設計書に基づくプログラミング業務そのものは、プログラム設計書が適切に作成されていれば、担当プログラマには必ずしも GCP や臨床試験の知識は必要なく、一般的なプログラミング業務として再委託することが可能である。

このようなプログラミング業務の委受託契約書では GCP 特有の SOP の整備や教育研修プログラムの整備等の必要性に関する記載は不要となる。ただし、そのようなプログラマが作成したプログラムを含む EDC システムが二次受託者から一次受託者に納品された場合、その EDC システムが、委託者と一次受託者間で合意した要求事項に適合しているかどうかを確認するための手順および体制が一次受託者に存在しなければならない。

再委託において、要求事項を明確にすることは、効率面、コスト面だけではなく、品質面からも非常に重要なポイントであり、契約書に明示すべきであるが、再委託において、GCP 特有の要求が必要かどうかの判断も含め、最終的には委託者との契約時に明確にしておくことが極めて重要である。

6. 再委託における調査及び監査の基本的考え方

二次受託者を管理する責任は一次受託者にあるため、委託者が二次受託者の調査・監査を直接行うことは一般的ではない。

もし、委託者が二次受託者に対しても直接的な調査・監査を行う必要があると考えるのであれば、本来、再委託ではなく三者契約等の別な枠組みの契約形態が選択されるべきであるが、前述したように、委託者の負担が多く、必ずしも、品質管理／品質保証や信頼性保証が強化される結果をもたらさない。しかし、確認的な意味で委託者が二次受託者を調査・監査することは、契約等により三者の合意があれば差し支えないと考える。

いずれにせよ、一次受託者は委託者と二次受託者に対する調査及び監査に対する対応をどのようにするかを事前に協議、決定しておくことが重要であると考えられる。

これらの責任の包含関係を図 2. に示す。

GCP下における業務委託および再委託の責任包含図

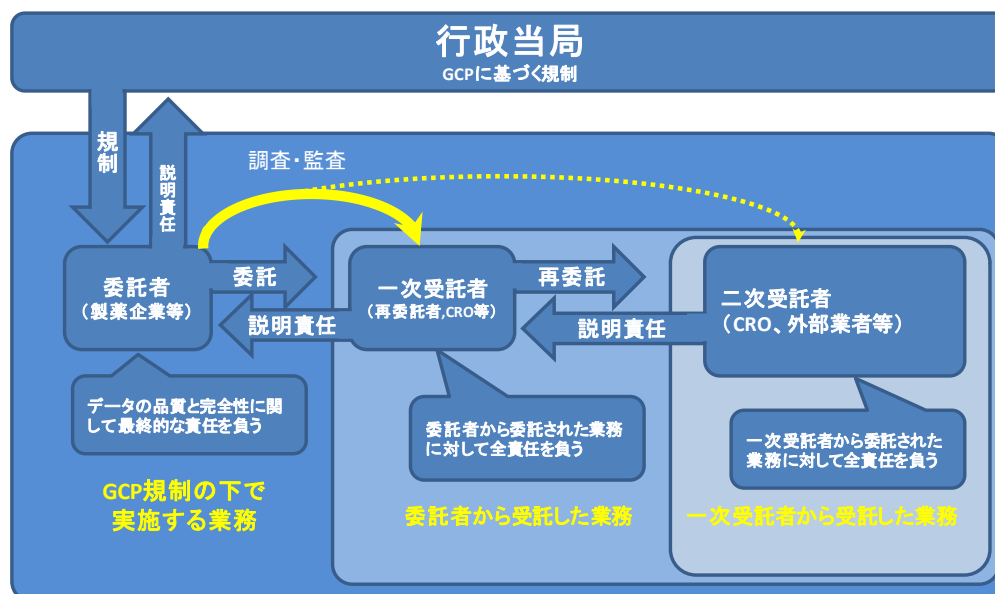


図2. GCP下における業務委託及び再委託の責任包含図

7. 再委託における組織体制及び実施手順

再委託を確実に実施するためには、再委託する側、すなわち一次受託者側で再委託を実施するための組織体制と、実施手順（再委託のための業務手順書）を整備する必要があると考えられる。また、これらの実施手順に従って再委託が確実に実施されているかどうかを管理・検証するための手順と、更にこれらに基づき再委託について発見された問題点の是正措置及び予防措置（Corrective Action/Preventive Action、CAPA）を二次受託者に実施させるための手順等が整備される必要があるだろう。

注）是正措置とは「検知された不適合又は望ましくない状況の原因を除去する措置」、予防措置とは「起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置」をいう（ISO9001）。

併せて当該再委託業務を主管する実施部門だけでなく、購買部門、財務部門、法務部門等の複数の部門による総合的な検討が必要であると考えられる。それぞれの会社の実情に合わせて組織化することが望ましい。

また、再委託を実施するための一連の流れを手順書及びその関連の文書として作成し、整備する必要がある。必要な場合には、委託前に二次受託者の監査を実施し、委託予定業務の品質が確保できるかどうかを判断する手順（例えば、ベンダーオーディットの実施）も規定しておくことが望ましい。

再委託を実施する際の流れは、委託業務の内容や一次受託者の組織体制や企業としての考え方等により異なるが、一般的には、引き合いのあった案件を、再委託を含むビジネスモデルとして構成したうえで

- ① 委託者との再委託に関する協議

- ② 再委託しようとする業務の特定
- ③ 特定された業務に対する二次受託者の能力の調査・評価
- ④ 二次受託者の決定及び二次受託者との契約
- ⑤ 再委託業務の実施の管理（立ち上げ及び業務実施の管理）
- ⑥ 再委託業務の検証

のプロセスになると考えられる。また、これらの結果を適切な内容とタイミングで委託者へ報告する手順も再委託のための業務手順書に含める必要があると考えられる。

① 委託者との再委託に関する協議（業務委託契約）

業務を再委託する際には、委託者と業務委託契約を交わす際に、再委託を実施する事に関して、委託者の了解を得たうえで、契約にその旨を盛り込む必要があると考えられる。その際に再委託先（二次受託者）が必ずしも決定している必要はないが、後述する再委託する業務の特定と品質要求事項、及びそれを実施する二次受託者の能力要件に関しては明確に定めておく必要がある。

② 再委託しようとする業務の特定と品質要求事項

再委託しようとする業務の担当部門により、再委託する業務の特定と品質を確保するための品質要求事項を定める必要がある。品質要求事項は委託者の要求事項や、再委託する業務の特性を踏まえ、GCP 下の業務として管理すべきかどうかの判断も含め、再委託業務ごとにその業務において必要かつ十分な事項を定めることが望まれる。この文書化された要求事項は、委託者の合意を得ておくことにより、再委託業務の業務品質に関する委託者との合意の証とすることが出来るとともに、業務を再委託する際に二次受託者に対して明示的な基準を示す事が出来るものと考えられる。

③ 特定された業務に対する二次受託者の能力の調査・評価

システム調査又はシステム監査等により、特定された業務に対する二次受託者の能力の調査・評価を実施する必要があると考えられる。なお、二次受託者の能力の調査・評価に関しては、過去に委託実績がある場合、毎回すべて調査・評価する必要はなく、その情報を基にこの手順を簡略化することも可と考えられる。

④ 二次受託者の決定及び二次受託者との契約

調査・評価の結果をもって、二次受託者を決定し、契約を交わす必要がある。

二次受託者の決定権は本来、二次受託者に対する管理責任を有する一次受託者にあると考えられるが、委託者の意見をどの程度尊重するかは、委託者との契約に依存する。

二次受託者との契約書には以下に示す項目を含む必要があるものと考えられる。

◇ 当該委託業務の範囲

- ◇ 成果物に関する事項
- ◇ 手順書に関する事項
- ◇ 再委託業務が適正かつ円滑に実施されている事を確認できる事項
- ◇ 行政当局による委託者あるいは一次受託者に対する信頼性調査等に係る二次受託者の協力に関する事項
- ◇ 一次受託者から二次受託者への指示に関する事項
- ◇ 二次受託者から一次受託者への報告に関する事項
- ◇ 二次受託者が再委託業務について作成した文書・記録の保存に関する事項
- ◇ その他必要な事項

⑤ 再委託業務の実施の管理（業務実施の管理）

GCP 規制と直接に関わると考えられる業務の再委託に関して、二次受託者における当該業務に関する標準手順書及び／又は当該再委託業務固有の業務手順書（いわゆる「すり合わせ手順書」）が、二次受託者により作成される必要があるだろう。

一次受託者の再委託に関する業務手順書では、これらの二次委託者の手順書に記載された作業手順も含め、立ち上げ時及び業務実施中の想定されるすべての品質要求事項の管理及び確認の手順も定めることが望ましい。そして二次受託者における業務の品質管理活動を点検して、問題があれば CAPA を速やかに実施するよう、二次受託者を指導する必要がある場合があることを想定しなければならない。

必要に応じて、業務立ち上げ時及び業務実施中に二次受託者の訪問調査又は監査を実施することが必要と考える。

⑥ 再委託業務の検証

一次受託者による二次受託者への監査は、再委託する業務内容により実施する必要があるだろう。治験における一部の重要な業務の再委託の場合には、委託前のシステム監査、業務立ち上げ時、業務実施時、業務終了後の監査が考えられる。しかし、過去の実績から、二次受託者が信頼できると考えられる場合は終了時の監査のみ実施することでも考慮できるかもしれない。また、「文献翻訳」等治験品質全体に与える影響が軽微であると考えられる場合には、敢えて「監査」を実施するまでの必要性はないと考えることができる。

8. その他留意すべき事項

一次受託者の責務

GCP 下の業務において、再委託における品質保証を確実にするためには、一次受託者は治験依頼者と同等の責任と義務を有するという自覚をもって、一次受託者が委託業務

(再委託業務)を管理することが重要であるが、治験依頼者の場合との大きな違いは自ら実施する業務ではなく、あくまでも委託者から委託された業務を再委託していることであり、委託者の業務委託に関するポリシー、考え方を理解することが非常に重要となる。これらを確実にするために、委託者の品質要求事項だけではなく、委託者の業務委託手順等を十分に理解しておくことが肝要である。

プロジェクトマネジメント機能の重要性

また、委託者から委託された業務を再委託する場合、受託業務は一次受託者内で実施される業務と二次受託者で実施される業務とに分割されることになるが、これらの業務が関連する業務である場合、これらを包括的に一元管理することが望ましく、一次受託者におけるプロジェクトマネジメント機能も品質管理上、極めて重要であることを認識しなければならない。

再々委託以降の抑制

今回示した再委託の考え方及び手順は、再々委託以降の実施に関しても論理的には同様の考え方、手順で品質管理／品質保証及び信頼性保証が可能であるが、現実には再々委託以降は情報の伝達、責任分担等において品質の低下リスクが増大する。まだ、再委託も本格的に実施されていない現状においては、業務効率化よりも業務品質の維持を優先すべきであると考えことから、再々委託については慎重に検討する必要がある。いずれにしても、委託者の考え方が優先される。

GCP 業務以外での再委託

GCP 及び GPSP では明示的に再委託は禁止されていないが、GVP (医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令)に係る業務では再委託の禁止が明示されている(薬事法施行規則第98条)。したがって、GCP 業務の再委託は実施可能というのが一般的な共通認識であるが、GPSP 業務は一部 GVP 業務と重複する部分があるため、製薬企業の立場、ポリシーにより一部再委託不可と判断する場合と、再委託は全て不可と判断する場合とがある。明らかに GVP 業務とは異なると判断され、再委託可能と判断されれば、現状においても、本報告書に於ける再委託の考え方及び手順がそのまま適用することが出来る。

さて、GVP 業務についても、今回冒頭で述べたような問題に起因する再委託に対するニーズは共通に存在し、GVP 業務における規制緩和の検討が現在行われている。今後、規制が緩和された場合、GVP 業務についても本報告書で報告した再委託の考え方及び手順は全く同様に適用することが可能であり、本報告書および監査 WG 報告書を適用することにより確実に品質管理／品質保証を実現することが出来るものとする。

(平成 26 年 5 月 19 日)

日本 CRO 協会
政策委員会
メンバー

株式会社 ACRONET	神谷 均
株式会社アスクレップ	遠藤 路成
イーピーエス株式会社	南 丈裕
AC メディカル株式会社	藤本 忠夫
株式会社 MIC メディカル	飯島 毅
株式会社新日本科学	山崎 政行
パレクセル・インターナショナル株式会社	青山 美徳
株式会社ベル・メディカルソリューションズ	下河辺 純一
株式会社ベル・メディカルソリューションズ	渡辺 敏彦 (政策委員長、副会長)
株式会社メディサイエンスプランニング	篠崎 操

協力

株式会社ベル・メディカルソリューションズ	伊藤 秀博 (監査 WG リーダー)
株式会社ベル・メディカルソリューションズ	足立 武司 (IT 検討 SG リーダー)

オブザーバー

シミックホールディングス株式会社	小作 寛 (副会長)
日本 CRO 協会 (社名 50 音順、敬称略)	植松 尚 (理事長)