

平成 25 年度
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－

2013 年 11 月 29 日

監査ワーキンググループ



目 次

| | |
|--|---|
| 1. はじめに..... | 1 |
| 2. 業務委託に対する薬事規制の要求..... | 2 |
| 3. 委託する業務の品質を確保するための要求事項（段階3）..... | 2 |
| 4. 委託先候補 CRO が「品質要求事項」を実施しうる能力の調査・評価（段階2）..... | 3 |
| 5. 委託先 CRO における委託業務の立ち上げ業務の品質確認..... | 3 |
| 6. 委託先 CRO における委託業務の実施の管理..... | 4 |
| 7. 委託した業務（又は購入した物品・サービス）の検証（段階4）..... | 5 |
| 8. 品質マネジメントシステム等の規格適合要求に関する留意事項..... | 6 |
| 9. 委託先 CRO 又は委託業務の監査..... | 6 |
| 10. 再委託の手順書（段階1）..... | 7 |
| 11. 謝辞..... | 7 |
| 12. 監査ワーキンググループメンバー一覧（2013年4月～9月）..... | 7 |

1. はじめに

本稿の目的は日本 CRO 協会の「再委託の明示化」方針のサポートである。

会員 CRO が委託元となって円滑に再委託するためには、再委託する業務の品質確保が必須である。そのために「再委託の品質管理／品質保証のあり方」を考察する。

本稿では、高い品質水準が要求される治験のモニタリング業務やデータマネジメント業務を取り上げて、これらの再委託を考察する。これら業務を再委託できる体制やシステムが確立できれば、それほどの品質水準が要求されない他業務も円滑に再委託できるだろう。(註：本稿では、品質水準の高い・低いと、実施した業務の品質の高い・低いとは厳密に区別する。前者は業務委託者の要求する品質水準の高い・低いを云い、後者は実施した業務が業務委託者の要求水準を満たす程度を謂う。例えば、ある種の臨床研究では品質水準は低くてよいが、その要求水準は満たさなければならない(即ち満たせば高品質)。)

CRO が業務委託者から業務を受託して、その一部を第三者に委託する場合、これを「再委託」という(薬事法施行規則第 98 条の用語)。CRO が第三者に委託する業務の中には再委託でない業務も含まれるであろうが、そのような業務でも何らかの品質管理／品質保証が必要であろう。本稿では再委託を考察するが、本稿における品質管理／品質保証のあり方の考察は再委託ではない委託業務にも適用できるであろう。本稿では以降、単に「委託」の用語を用いる。ただし、明確に再委託に限定される考察の場合は「再委託」を用いることとする。

昨年末の改正 GCP で治験の「全部受託」が可能になったということは、CRO は治験依頼者とほぼ同等の立場になったと理解できる。治験業務の再委託に際しては、委託元 CRO は GCP 第 12 条(業務の委託)を準用して実施し、この要求を満たす必要があると考えられる。

薬事法施行規則第 98 条は製造販売後安全管理業務の再委託を禁止している。もし、この条が撤廃された場合には、CRO は製造販売者とほぼ同等の立場になったと理解できる。製造販売後安全管理業務の再委託に際しては、委託元 CRO は薬事法施行規則第 98 条の 2(処方せん医薬品又は高度管理医療機器の製造販売後安全管理に係る業務を委託する方法)を準用して実施し、この要求を満たす必要があると考えられる。

製造販売後調査等業務については再委託を明示的に禁止する規制はない。製造販売後調査等業務を再委託する際には、CRO は製造販売業者とほぼ同等の立場になったと考えられる。委託元 CRO は GPSP 第 10 条(製造販売後調査等業務の委託)を準用して再委託を実施し、この要求を満たす必要があると考えられる。

本稿では、まず、これら GCP 第 12 条等、薬事法施行規則第 98 条の 2 及び GPSP 第 10 条等の要求を満たすような、再委託の基本的なあり方を考察する。

本稿では、委託元 CRO が委託先 CRO に委託する場合(2 者契約)を想定している。即ち、委託先 CRO の監督責任は委託元 CRO にあり、業務委託者に対する責任は委託元 CRO が負う場合を想定している。

監査ワーキンググループ(以下、監査 WG)にて調査したところ、CRO が他 CRO に委託する再委託を論じた文献はなかった。治験依頼者あるいは製造販売業者の CRO への委託を論じた文献は多数あるので、収集したこれら文献から委託業務の品質管理／品質保証に役立つような事項を選んで本稿の該当箇所に反映させた。

2. 業務委託に対する薬事規制の要求

GCP 第 12 条等、薬事法施行規則第 98 条の 2 及び GPSP 第 10 条等の省令本文からキーワードを、GCP ガイダンスあるいは各省令の施行通知本文の関連部分を抜粋してまとめた（表 1）。参考までに品質マネジメントシステム（QMS）である ISO9001 規格の 7.4 購買におけるキーワードも併せて示した。業務委託に係るこれら 3 つの規制の考え方はほぼ同一であって、これは多様な業務の品質マネジメントに適用されている ISO9001 規格の購買の考え方とよく対応している。

これら薬事規制における基本的なプロセスは次の 4 段階と考えられる。

段階 1：委託元（治験依頼者又は製造販売業者）における業務委託手順書

段階 2：委託先 CRO の能力

段階 3：委託する業務の特定

段階 4：委託した業務の検証

本稿はこれらの基本的プロセスを再委託に適用した場合の品質管理及び品質保証のあり方を考察した。ただし、考察の進め方としては、まず①委託しようとする業務の特定（品質要求事項、段階 3）を考察し、ついで②委託先候補 CRO が実施しうる能力の調査・評価（段階 2）を考察した。委託先 CRO における委託業務の管理については、③委託業務の立ち上げ業務の品質確認及び④委託業務の実施の管理の 2 つに分けて考察した。そして委託業務の検証（段階 4）を、最後に以上の手順を実施可能とするための業務委託手順書（段階 1）について考察することとした。

3. 委託する業務の品質を確保するための要求事項（段階 3）

委託する業務の品質を確保するための要求事項（品質要求事項）を定める。この手順の担当者は委託元 CRO の委託しようとする業務の担当部門である（例えば、データマネジメント業務を委託しようとするのであれば、委託元 CRO のデータマネジメント部門である。）

品質要求事項とすることが考えられる事項を網羅的に表 2 に示した。

- 1) 委託業務に係るもの（業務手順書等、システム、設備、納品物）
- 2) 要員に係るもの（資格・スキル、教育・研修、要員数）
- 3) 品質マネジメントシステム等

が考えられる。なお、この 3 つのカテゴリ分類は ISO9001 の 7.4.2 購買情報を参考にしたものである。

どの品質要求事項を選ぶかは、委託業務（購買する製品又はサービスを含む）の種類により、また個々の委託業務により異なるので、個々の委託業務ごとに考察して定めることになる。

どのような品質要求事項を定めることが考えられるか、監査 WG にて、主な業務について典型的なモデルを作成したので、これも参考までに表 2 に示す。委託業務として、モニタリング業務、臨床検査（中央測定）、データマネジメント業務、コンピュータ化システム開発業務、被験者登録業務、治験薬割付業務、治験薬配送業務、統計解析業務、メディカルライティング業務、文献・資料翻訳業務、資料・記録保管業務、及び文房具の購買を取り上げた。「文房具の購買」は再委託には該当しないが、品質要求事項が最も簡単な場合の例として示した。

表 2. で定める品質要求事項一覧は、以下の手順の基本及び根拠となる文書なので、委託業務の品質が的確に反映した品質要求事項となっているか、よくよく吟味して完成度の高いものとする必要がある。また、品質要求事項は委託先 CRO に説明して理解が得られ、合意できるようなものでなければならない。

なお、表 2 では薬事規制への適合要求は品質マネジメントシステム等のカテゴリーに含めて記載したが、具体的にはこの要求を上記 1) ~ 3) の品質要求事項の中の必要な事項に反映させなければならない。情報セキュリティあるいは個人情報保護に係る要求がもしあるならば、これらについても同様である。なお、品質マネジメントシステムに係る要求については、別途、8. にて留意すべき事項を考察した。

4. 委託先候補 CRO が「品質要求事項」を実施しうる能力の調査・評価（段階 2）

特定の委託業務について定めた品質要求事項を、委託先候補 CRO が実施能力を有するかどうかを調査・評価する。

表 2 に示した品質要求事項のうち、既に委託先 CRO にあるものとしては、組織・体制、既存手順書、既存システム、既存設備、資格・認定された要員とその数等が考えられる。それらの事項が候補 CRO に存在し、かつ存在するものが委託元 CRO の要求を満たすことを確認する。即ち、委託に先立って、委託元 CRO が委託先 CRO を調査・監査し、その結果を評価することにより、品質要求事項を満たすことを確認する。（注：本稿では調査とは、委託元 CRO の委託しようとする業務の担当部門が実施する調査をいい、監査とは、委託元 CRO の監査担当者が委託先 CRO に対して実施する監査のこととする。）

既存手順書には、委託する業務に直接関わる手順書（例えば、データマネジメント業務を委託する場合のデータマネジメント業務手順書）の他に、下記の「5. 委託業務の立ち上げ業務の品質確認」にて作成する諸文書を作成する手順書、コンピュータ化システムの開発手順書、設備に係る業務手順書、教育・訓練に係る手順書等の手順書を含める必要がある。

以上から、品質要求事項の各事項ごとに委託先候補 CRO の能力を判定し、委託しようとしている業務の品質が確保できるかどうかを総合判定する。合格した CRO に発注することになる。

なお、委託先 CRO の選定に購買部門が関与する委託元 CRO があるかもしれないが、その場合、購買部門任せに選定するのではなく、十分な調査・監査により委託先 CRO の能力を確実に評価することが必須である。

具体的にはシステム調査又はシステム監査を行う。その際の調査・監査項目あるいはチェックリストは上記 3. で説明した品質要求事項一覧（表 2）を基に作成する。

委託先候補 CRO に対して、既に他の案件を委託した実績がある場合は、その際の情報を調査・評価することにより役立つだろう。委託実績のある複数 CRO に係る情報をまとめてデータベース化しておくことも考えられる。

5. 委託先 CRO における委託業務の立ち上げ業務の品質確認

簡単な委託業務あるいは物品の購買等であれば、委託する業務と委託先 CRO（あるいは購買品と購買先業者）が決まれば、直ちに委託業務が開始できる（購買できる）。即ち、立ち上げ業務の概念は不要である。

多くの委託業務の場合、委託の決定後、委託先 CRO は委託業務を実施するための準備業務（立ち上げ業務）を実施する。例えば、すり合せ手順書の作成、各種計画書の作成、各種定義書・仕様書・品質管理表等の作成、新たなコンピュータ化システムの開発（既存システムのカスタマイズを含む）、新規設備の設置（既存設備の改修を含む）、要員への教育・研修・訓練の計画作成と実施等である。

通常は委託先 CRO が立ち上げ計画書・スケジュール等を作成し、委託元 CRO の承認を得てから、立ち上げ業務を開始する。委託元 CRO が、個々の立ち上げ業務や作成した文書・記録のレビューと承認をどの程度実施するかは、委託業務の種類にもよるだろうし、委託先 CRO にもよるかも知れない。例えば、委託業務が委託先 CRO にとって経験の少ない新しい業務である場合は、委託元 CRO がかなり詳細にレビューして確認する必要があるかも知れない。

多くの場合は、委託元 CRO の委託業務の担当部門がレビューしたり、確認したりすると定めた文書について、委託先 CRO が作成した文書に問題がないと確認ができれば、通常は、品質が確保できると考えられる。

必要とあれば、立ち上げ業務が、立ち上げ業務に係る各種手順書・計画書を遵守してなされたかどうかを確認するために、例えば、委託先 CRO が開発したコンピュータ化システムの CSV の調査・監査、委託先 CRO に設置した設備の調査・監査、委託先 CRO の要員の習熟度の確認等を行うことが考えられる。

以上の過程を経て、委託元 CRO が委託先 CRO における立ち上げ業務に問題がないことを確認してから、委託業務の開始となる。

6. 委託先 CRO における委託業務の実施の管理

簡単な委託業務あるいは物品の購買等であれば、納品物の受入検査で十分であり、「委託先 CRO における委託業務の管理」の概念は不必要である。もし、検査で不合格となった場合は、それを返品し、再納品させればよいからである。

臨床試験のように高い品質水準が要求され、実施する業務が複雑で、重大な失敗が許されない（繰り返しが許されない）業務においては、委託先 CRO における委託業務の実施をも委託元 CRO が管理することによって、委託した業務の品質を確保することが考えられる。委託先 CRO が十分に信頼できるならば、委託業務の実施の管理は不要と考えられるが、そのような事例は稀と思われる。

多くの場合は、委託業務のすり合せ手順書等に、「委託元 CRO への委託業務の進捗報告の内容、報告日、頻度等」を定め、委託元 CRO は委託先 CRO から報告されたこれら帳票の閲覧により委託業務の実施状況を管理する。文書やメールにて報告を受けるばかりでなく、必要な場合は、委託先 CRO と定期的会合を開催し、委託先 CRO における業務実施状況を確認することが役立つかも知れない。

どの程度の内容・頻度で報告させるかは、委託業務の種類にもよるだろうし、委託先 CRO にもよるだろう。例えば、委託業務が委託先 CRO にとって経験の少ない新しい業務である場合は、委託元 CRO がかなり詳細に進捗管理する必要があるかも知れない。あるいは委託業務の開始から間もない時期には丁寧に管理するとよいかもかもしれない。報告を受けて、もし不十分と考えられる場合は、報告帳票を改訂したり、追加することにより、よりの確な情報をよりタイムリーに報告させる必要があるかも知れない。

症例ごと、業務ごとあるいは事象等ごとに、継続して納品物を繰り返し納品させる場合（例えば、モニタリング業務におけるモニタリング報告書・SAE 報告書、データマネジメント業務におけるクエリー、被験者登録業務における登録票等）は、委託元 CRO は自ら納品物を点検できる。必要な範囲で納品物を点検し、納品物の品質を確認する（これは下記 7. の問題であるが）とともに、委託先 CRO で実施している業務自体の品質も評価できる。もし、問題があればできるだ

け早く発見して、速やかに改善させることにより、委託先 CRO における委託業務の品質を確保することができる。

定期的もしくは必要に応じて、委託先 CRO を訪問して実地調査・監査を行うことも考慮する。その場合は実施されている業務が、手順書・計画書等を遵守してなされているか、現場に保存されている記録・文書を、直接、閲覧することにより確認できる。

委託業務の開始後、委託業務の一部を変更したり、新しい業務を追加する場合がある。その内容が重要な場合は、変更・追加部分について上記 3. から 6. までの手順を踏む必要がある。

本稿では「1. はじめに」で既に述べたように、委託元 CRO 及び委託先 CRO の 2 者契約による委託を想定しているため、委託先 CRO における委託業務の実施の管理について、一般には、業務委託者（治験依頼者又は製造販売業者）の関与は不要である。ただし、委託業務がモニタリング業務である場合は、重篤な有害事象に対する対応、緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱、その他重大な治験実施計画書からの逸脱への対応等、被験者保護のために迅速な判断が求められ、かつ委託元 CRO 単独では判断できない場合が考えられる。このような場合については、委託元 CRO を介して業務委託者に報告を上げるだけでなく、委託先 CRO が業務委託者にも直接報告するようにして、三者で早急に対応を協議する手順とする必要があるかも知れない。また、業務委託者によって、例えば、症例データの取扱いに関する業務委託者の方針の変更等、その内容の緊急性や複雑さのために、業務委託者が委託先 CRO に直接情報伝達・指示する手順が必要かもしれない。もし、これらの手順が必要と判断されるならば、予め三者が合意した手順が必要となる。

7. 委託した業務（又は購買した物品・サービス）の検証（段階 4）

簡単な委託業務あるいは物品の購買等であれば、納品物が納品物の要求仕様を満たすことを、委託元 CRO の委託業務担当部門の者が受入検査で確認すれば十分である。

受入検査としては、委託先 CRO に提出させた製造記録や検査成績書を閲覧して確認すれば十分な場合もあろう。その場合は委託業務の立ち上げまでの間に、委託先 CRO が実施する検査項目、検査方法、標準値、成績書等について、委託元 CRO が十分に確認していることが前提となる。また、委託元 CRO が自ら実施する検査が必要な場合もあろう。この場合は、その検査内容（検査項目、全数検査か一部の納品物を抽出検査か等）を吟味して決める必要がある。また、後者の受入検査を、委託先 CRO とは別の CRO に委託することも考えられる。

臨床試験のように高い品質水準が要求され、実施する業務が複雑な場合は、受入検査だけでは納品物の品質を保証できない。そのために上記 3. から 6. までの手順を定め、それに従って委託業務を実施させてきた。つまり、委託元 CRO 及び委託先 CRO の双方において、これらの手順が遵守されたことが確認できないと、委託業務の最終的な受け入れはできないということである。もし、上記 3. から 6. までの手順が十分に確認されているならば、最後の納品物の受入検査は比較的簡単でよいかも知れない。

症例ごと、業務ごとあるいは事象等ごとに、継続して納品物を繰り返し納品させる場合の考察は、既に上記の 6. にて述べた。

委託業務の終了時に、委託先 CRO を訪問して実地調査・監査を行うことが適切な業務もある。例えば、データセットの固定、統計解析報告書の作成、治験総括報告書の作成等がこれにあたる。このような場合は、業務終了後に、実施された業務が、手順書・計画書等を遵守してなされたか、

現場に保存されている記録・文書を、直接、閲覧することにより確認する。

8. 品質マネジメントシステム等の規格適合要求に関する留意事項

品質、情報セキュリティ、個人情報保護などを的確にマネジメントするためには、それぞれのマネジメントシステムを構築・運用することがよい方法である。従って、委託業務や要求する品質水準によっては、委託先 CRO に対しこれらマネジメントシステムの認証取得を要求したり、マネジメントシステムの規格への適合性を要求することが考えられる。ISO 規格や JIS 規格ではない、委託先 CRO 独自のマネジメントシステムを構築・運用している CRO もあるかも知れない。その場合は、そのマネジメントシステムの有効性の説明を当該 CRO に求めることが考えられる。

個人情報を取り扱う場合は個人情報保護マネジメントシステムを要求することになるが、委託先 CRO におけるマネジメントシステムの実装は、個人情報保護マネジメントシステムの実装か、情報セキュリティマネジメントシステム (ISMS) 内で個人情報保護マネジメントを実施するかのどちらかとなる。

委託業務の内容から QMS あるいは ISMS を要求するのであれば、まず委託先 CRO の現状を調査するために、調査票 (チェックリスト) を委託候補 CRO に送付して、それへの回答を求めることがよく行われる。汎用されるマネジメントシステムである ISO9001、ISO27001、JIS Q 15001 では規格本文やその解説が公開されているから、それらを基に調査表を作れば目的は概ね達成できるであろう。

その回答を評価した上で必要とあれば、委託候補 CRO を訪問して、当該マネジメントシステムに係るシステム調査又はシステム監査することにより、回答内容の確認を行う。もし、委託候補 CRO が ISO9001、ISO27001、JIS Q 15001 等の認証を取得していれば、それらマネジメントシステムのシステム調査・システム監査は不要かも知れない。

委託先 CRO の可否を判定するためには、委託元 CRO が判定基準を持っていなければならない。例えば、自社内の情報セキュリティ基準を既に定めていれば、委託先 CRO にもその水準を要求するか、もしくは委託業務の内容によっては要求水準を緩めてもよいかも知れない。

委託する業務の品質を確保するための要求事項 (品質要求事項) を定める際に、適合が求められるマネジメントシステムの構築・運用を配慮した記載が必要である。例えば、委託業務のすり合わせ手順書に情報セキュリティに係る事項を記載する必要があるかも知れない。

委託元 CRO は、関連法令を遵守して委託先 CRO の情報セキュリティ管理あるいは個人情報保護管理を監督し、業務委託者としての責任を負わなければならない。委託元 CRO が適合が求められるマネジメントシステムを既に構築・運用していれば、その中に業務委託に係る事項も含まれるはずなので、改めて検討の必要はないかも知れない。委託先 CRO がマネジメントシステムを構築していない場合は、業務の委託に係る組織・体制 (手順書を含む) の中に、情報セキュリティ管理あるいは個人情報保護管理に係る事項を含めて、関連法令を遵守できるように、委託先 CRO に組織・体制の整備を求める必要がある。

9. 委託先 CRO 又は委託業務の監査

委託先 CRO を訪問しての実地の監査については、上記 4. から 8. に①委託前のシステム監査、②立ち上げ業務の監査、③委託業務実施中の監査及び④業務終了時の監査が考えられることを述べた。業務委託部門による調査又は委託業務の管理の実績から、もし、委託先 CRO が信頼

できると考えられる場合には、①から③までの各段階の監査は実施せず、委託業務の終了後に 1 回だけ委託業務全体の監査を実施することが考えられる。

もし、委託先 CRO あるいは委託業務において重大なトラブルが発生した場合は、業務委託部門による調査だけでなく、臨時に、監査担当者が委託先 CRO を訪問しての実地の監査を実施し、発生した事実の確認、発生に至った経緯及び原因の把握等を行うことが考えられる。

10. 再委託の手順書（段階 1）

委託元 CRO は、以上の本稿に述べた品質管理活動及び品質保証活動のうち、自社にて実施すると判断した業務が実施可能となるよう、再委託の業務手順書及びその関連の手順書を整備する必要がある。

11. 謝辞

本稿を作成するにあたり、多くのご指導及びレビューを戴きました担当理事（株式会社 ACRONET 山田章二様）、植松尚理事長、政策委員会の皆様及び理事会の皆様にご心からお礼を申し上げます。

12. 監査ワーキンググループメンバー一覧（2013 年 4 月～9 月）

| | | |
|--------|----------------------|-------|
| リーダー | 株式会社ベル・メディカルソリューションズ | 伊藤 秀博 |
| サブリーダー | 株式会社メディサイエンスプランニング | 佐藤 伸行 |
| メンバー | 株式会社 ACRONET | 閨間 仁子 |
| | イーピーエス株式会社 | 平野 勝己 |
| | 株式会社 MIC メディカル | 津野由希子 |
| | 株式会社 CAC エクシケア | 鈴木 雅義 |
| | シミックホールディングス株式会社 | 佐野 安伸 |
| | シミック PMS 株式会社 | 平岩 徹 |
| | DOT インターナショナル株式会社 | 加藤 柔子 |
| | 日揮ファーマサービス株式会社 | 堀田 敦子 |
| | パレクセル・インターナショナル株式会社 | 橋本 哲哉 |

（会社名五十音順）