

Pfizer

Step2 原因は何か:
 下記のような理由が考えられました。

- CRAのSDVの実施タイミングが遅い
- SDVに来ても全ての問題が発見できていない

20101015 19

Pfizer

Step3 仮説を立てる:
 CRCとCRAの業務分担、業務のフローに問題があるのではないか。

- お互いに相手が行うと思っていないか
- 相手が何をどのように行っているか理解しているか

20101015 20

Pfizer

Step4 検証する:
 実際のCRAとCRCのSDV前/SDV時の動きを細かく分析してみましょう
 ここからは少し具体的な内容を見ていきます

20101015 21

Pfizer

CRAの動き: SDV前

- SDV4日前に、EDCの入力状況の確認を行った。最新のVisitは入力されていなかった。
- 時間がなかったため半数の症例のEDCの事前レビューを行った。
- 前回の積み残し事項をモニタリング報告書で確認した。患者日誌の確認ができなかったが、CRCに伝えていなかった。
- EDC入力依頼はSDV前には行わなかった。

20101015 22

Pfizer

CRCの動き: SDV前 (被験者対応は除く)

- 被験者対応で忙しく、EDCは最新のVisitまで入力できなかった。
- EDCに入力するAEIについては、Drが予めカルテに記載しているもののみを入力した。CRAが確認後に必要に応じて入力する予定。
- SDV予定の症例の外来カルテを通常通り準備した。

20101015 23

Pfizer

CRAの動き: SDV当日

- 用意された外来カルテについて、入力されているVisitのみSDVを行った。問題ないと判断し、入院カルテ・他科カルテの有無は確認しなかった。
- EDCが入力されていない最新のVisitの期間は照合できないためカルテの内容も確認しなかった。
- 確認したVisitについて、明確な記載はないが、併用薬から考えて軽度の有害事象が生じていると考えられた。CRCに後日責任医師に確認するよう依頼した。
- 前回確認できなかった患者日誌はまだ患者さんが持っているとのことで、確認できなかった。

20101015 24



CRCの動き:SDV当日 (被験者対応は除く)

- ▶ 特に言われなかったため、他科カルテは準備しなかった。
- ▶ CRAがEDCに入力されている以降の期間までカルテを見ているようだった。問題なく実施されていると確認したと考えた。
- ▶ 事前に確認できなかったが、併用薬から考えると軽度の有害事象が生じているが記録されていないと思われた。本日はDrが忙しいので後日確認する予定。
- ▶ 前回回収できなかった患者日誌はまだ回収できていなかった。次回来院時にお願いする予定。

20101015

25



業務分担・業務フローに関する問題点(CRA)

SDV前

- ▶ 未入力のEDCについて入力依頼を行っていなかった。
- ▶ CRAは事前にEDCのレビューを行っていなかった。
- ▶ 患者日誌については前回訪問時又は直後に依頼すべきであった。

SDV当日

- ▶ 必要な全ての原資料(他科カルテ、入院カルテ)の確認を行っていなかった。
- ▶ EDCの入力がなくても、プロトコルからの逸脱がないか最新のVisitまで確認すべきであった。
- ▶ AEについては可能な限り当日Drに確認すべきであった。

20101015

26



業務分担・業務フローに関する問題点(CRC)

SDV前

- ▶ EDCについてSDV前に全て入力するべきであった。
- ▶ 原資料に十分AEなどが記載されていない場合は、確認し事前にDrに確認するべきであった。

SDV当日

- ▶ カルテは、必要なカルテ(期間、入院、他科)を全て準備するべきであった。
- ▶ 必要なカルテ以外の資料(日誌、症例ファイル、同意書)も全て準備するべきであった。
- ▶ CRAがどの症例のどこまでカルテを閲覧したか確認するべきであった。

20101015

27



Step5 解決策の実行:

「CRCとCRAのお互いの業務分担・業務フローを再度確認する」

色々な方法がありますが、次のような方法もあります。

20101015

28



外資系企業では業務分担をはっきりさせるために、下記のようなものを作成しています
(業務分担のためのヒント)

RACI CHART

R: Responsible (実行責任)

A: Accountable (説明責任)

C: Consulted (助言)

I: Inform (情報共有)

20101015

29



RACI CHARTの事例

(あくまでも見本です)

SDVIに関するRACI Chart

R: Responsible (実行責任), A: Accountable (説明責任), C: Consulted (助言), I: Inform (情報共有)

項目	業務内容	CRA	CRC	Investigator	備考
スケジュール・連絡	日時の連絡	R	I	I	2週間前まで
	原資料の確保	I	R	I	2週間前まで
	実施予定の症例・Visitの連絡	R	I	I	1週間前まで
EDC入力状況の確認	EDC入力状況の確認	R	A	I	5日前まで
	カルテの準備(入院・外資・他科)	I	R	I	当日開始まで
資料の準備など	症例ファイル	I	R	I	前日まで
	日誌の準備	I	R	I	前日まで
SDVの準備	EDC照会の準備	R	I	I	
	EDC用LAN照会の準備	I	R	I	
SDVの実施	SDVの実施	R	I	I	
	SDVの準備事項のフィードバック	R	I	I	
SDVの準備事項の報告	SDVの準備事項の報告	I	C	R	
	医学的判断を伴う	I	R	C	
SDVの準備事項の報告	SDVの準備事項の報告	I	R	C	
	医学的判断を伴わない	I	R	C	
SDV後のフォローアップ	EDCの修正依頼	R	I	I	3日以内

20101015

30



ただし、事前の業務分担を十分確認してもうまくいかない場合もあります

- > どちらか又は両方が業務過多の場合
- > インフラ(スペース・ITなど)の問題
- > 業務に対する周囲の協力が得られない場合

その場合はそれぞれの上司や管理者に相談しましょう

20101015

31



本日の内容

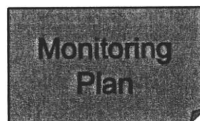
1. 問題事項の抽出と対応について
2. CRAの動きを知るためのヒント
3. 現在日本では実施していない海外の動き

20101015

32



CRAの動きを知るためのヒントの一つとして、



と、いうものがあります

20101015

33



Global studyには必ずモニタリングプランがあります

モニタリングプランには、Protocolには書いていないCRAへの指示があります

モニタリングプランは基本的に全ての国で共通で日本で勝手に変更することはできません

20101015

34



モニタリングプランには、

- > 訪問タイミングや頻度
- > 開始前に必要なTraining (CRA/Investigator)
- > 治験開始時のVISITで確認しておくべき事項
- > SDV(モニタリング)で確認しておく事項
- > どの程度の期間症例が入らなかったらどのように対応を取るか

など
が記載されています

20101015

35



モニタリングプランは依頼者内のものなので入手できませんが、気になる事項は予めCRAに確認しておきましょう。

その治験での取り決めに答えてくれると思います。

この確認により、あなたはCRAの動きが更に予想できるようになります

20101015

36



本日の内容

1. 問題事項の抽出と対応について
2. CRAの動きを知るためのヒント
3. 現在日本では実施していない海外の動き

20101015

37



続いて、Global studyで他の国では実施して、日本では行っていないことを紹介しましょう

この内のいくつか、あるいは全て近々日本でも実施する日が来ると考えられます

20101015

38



Case1

治験開始前の医療機関のスタッフに対する
治験特有のTraining

研究会方式の集合研修ではなく、

- Web+テレフォンカンファレンスでの実施
- eLearningで自己学習
(数時間に及びます)

20101015

39



Case2

治験開始前の医療機関のスタッフに対する
ICH GCPのeLearningでのTraining

- 治験開始までに全てのスタッフが完了することが求められます
- ファイザーの場合：テスト付で1~1.5時間

20101015

40



Case3

依頼者と医療機関の治験に関する契約書

- 病院様式ではなく、依頼者様式である
- 言語は英語又は現地の言語と英語の併記
- EDCの入力期限が契約書に記載されている

20101015

41



Case4

SDV実施の際のインフラストラクチャー

- 医療機関のSDVルームにはCRA用のLANケーブルがある
(On-line SDVが普通になってきています)

20101015

42



Case5
治験実施費用

治験費用の支払いは被験者の毎回のVISITペースで算出され支払いが行われる

例えば、医療機関に対しての依頼者からの支払いは、
被験者Aさんは5/10visitなので半額の支払
被験者Bさんは10/10visitなので全額支払いとなります

20101015

43



Case6
Investigator参加の定期的なテレフォンカンファレンス

治験の進捗及び問題点のシェアのために、Investigator及びCRCが定期的にGlobalとのテレカンに参加する
(Global Phase1など一部試験で既に実施されています)

20101015

44



Case7
同意書の署名日について

契約という観点、本人がサインしたことを確認するという観点から、
被験者とInvestigatorが同意書に同日に署名を行う必要があるとFDA/EMAは考えています

20101015

45



Case8
原資料の残し方について
下記の観点(ALCOACCEA)に基づいた原資料の整備がFDA/EMAからは求められています

Accurate : 正確性
Legible : 判読可能性
Contemporaneous : 同時性
Original : 原本性
Attributable : 帰属性(監査証跡)
Complete : 完全性
Consistent : 一貫性・一貫性
Enduring : 永続性・耐久性
Available when needed :
必要な時アクセス可能

日本では、
申請資料の信頼性の基準
(薬事法施行規則 第43条)
正確性
完全性・網羅性
保存性
電子上の書類については
プラス
真正性、見逃性、記録の保存性

20101015

46



<具体的な指摘の例>

診療録に貼り付けられていたMedical Chartには、治験責任医師のサインと日付の記載がなく誰がいつ測定したのかを確認することができませんでした。
Medical Chartにも個々に誰がいつ測定したか分かるように記録を残すことが重要です。(同期性/同時性)

ファイザー-CRAは原資料をALCOACCEAに基づいて記録するよう、医療機関に働きかけるよう指示されています



20101015

47



最後に

Global studyにおいて、CRCとCRAの協力は不可欠です。

- >CRAのSDV前レビューのためにご協力をお願いします
- >SDVがスムーズに行くようにITを含む原資料・環境の整備にご協力をお願いします
- >eLearning/Web meetingも含めた新たな動きに対し、是非ご理解とご協力をお願いします。

20101015

48



ご清聴ありがとうございました
Thank you for your attention.

20101015

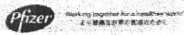
49

医薬品開発の現状

ファイザー株式会社
上席執行役員 医薬開発部門長

原田明久

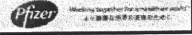
Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved.
Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.



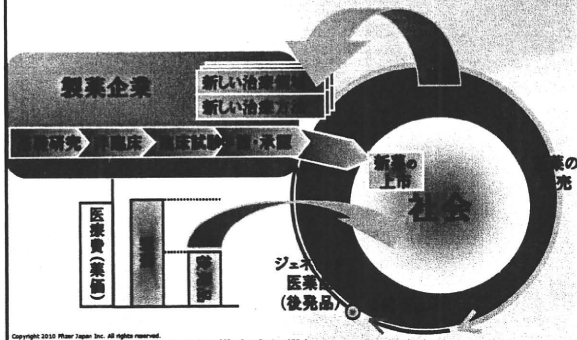
製薬企業の使命

- 有効性と安全性の担保する。
- 新しい治療法、予防法を提供する。
- いまだ満たされない医療ニーズに対して治療方法を提供する。
 - 社会からの委託(利益)に応え、unmet medical needsの領域を開拓
 - 特許が切れた後は、それを社会に還元

Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved.
Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.



医薬品のサイクル

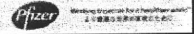


Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved.
Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.

現在の新薬開発環境

- ・ R&Dの生産性の低下
 - コスト増
 - 開発の成功確率低下
 - シーズの枯渇
- ・ 外部環境の変化
 - 当局のハードル
 - 安全性に対する懸念の増大
 - 後発医薬品の使用促進
 - 新興国への開発シフト
- ・ Technologyの進化
 - 低分子化合物から高分子へ
 - 遺伝子制御
 - 治療から予防・ワクチンへ

Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved.
Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.



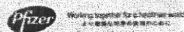
世界の医薬品開発の現況

医薬品候補物質の探索

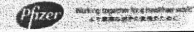
候補物質へのアプローチの変化

- 古典的な医薬品研究: メカニズム不明であるが、現象から薬剤の可能性を見出す。
 - phenomenon-based "black box" mechanisms
- 最近の基礎医学の発展: 標的分子の発見とそれに伴う薬剤開発
 - 候補物質の標的:
 - 酵素、受容体、サイトカインなど
 - 候補物質の構造:
 - 低分子化合物、バイオ医薬品(ペプチド類、モノクローナル抗体など)

Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved.
Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.

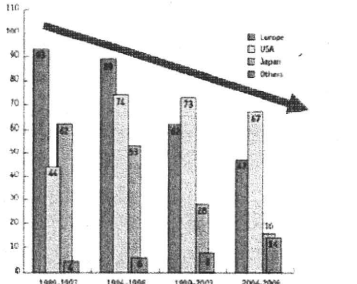


Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved.
Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.



地域別の新有効成分創出数

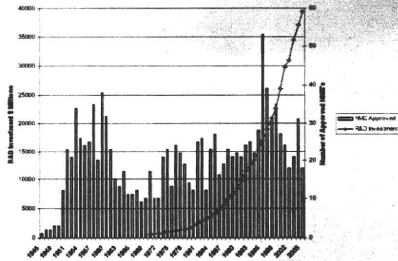
NEW CHEMICAL OR BIOLOGICAL ENTITIES (1989-2008)



Source: SKIIP - SPIA calculations (according to nationality of mother company)

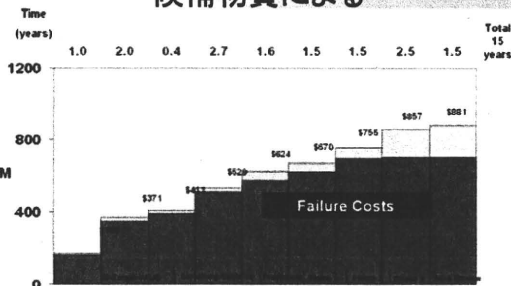
現状の創薬を維持できるか？

New Molecular Entity NDAs Approved by FDA (1945 - 2008) and R&D Investment by PHARMA Firms (1970-2008)



Source for R&D Expenditure: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Annual Report 2009. Source for NMEs approved: <http://www.fda.gov/cder/rdmt/default.htm> Accessed 19 Sept 2008.

R&D費の75%は上市に至らなかった候補物質による



Source: Cori P. Jansz'CA, American Medical College, Clin. Drug Development Science, Conference Washington, DC Jan 12, 2003

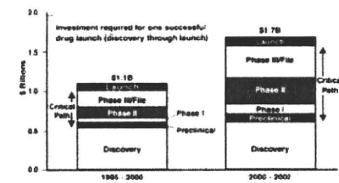
Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved. Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.

医薬品研究開発 世界の課題 - コスト

◆ 一つの新薬あたりの研究開発費が高騰している

Investment escalation per successful compound

Figure 3 Investment Escalation per Successful Compound



SOURCE: Windhover's in vivo: The Business & Medicine Report: Best drug economics model 2007

FDA Critical Path Initiative Mar. 2004

Pfizer Working together for a healthier world

アダプティブ・デザインとは？

アダプティブ・デザイン Adaptive Design は、



中間解析の結果に基づいて、

- ✓ 各群への被験者の割付割合の変更、
- ✓ 特定の群の中止、
- ✓ 目標症例数の見直しなど

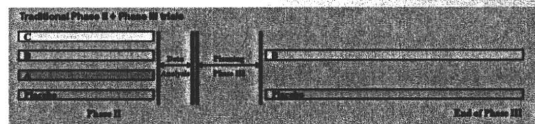
Adaptive Design には必ず中間解析が伴う

進行中の臨床試験のデザインに変更を加える多段階試験の総称

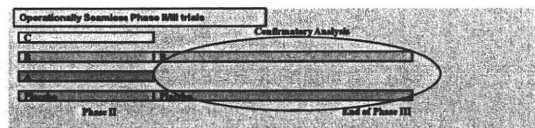
Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved. Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.

Pfizer Working together for a healthier world

シームレスな試験デザイン



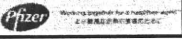
Development Timeline



Copyright 2010 Pfizer Japan Inc. All rights reserved. Any reuse, distribution or alteration without express written permission of Pfizer Japan Inc. is prohibited.


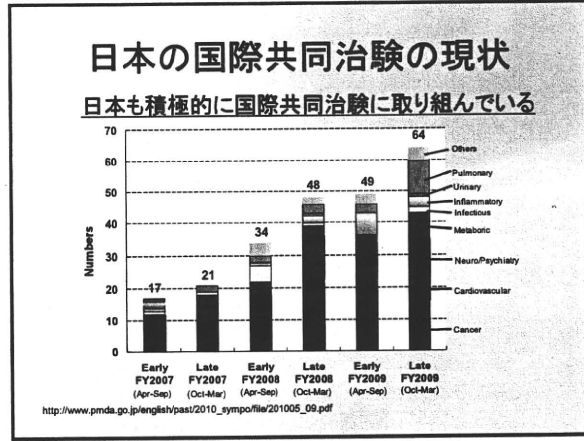
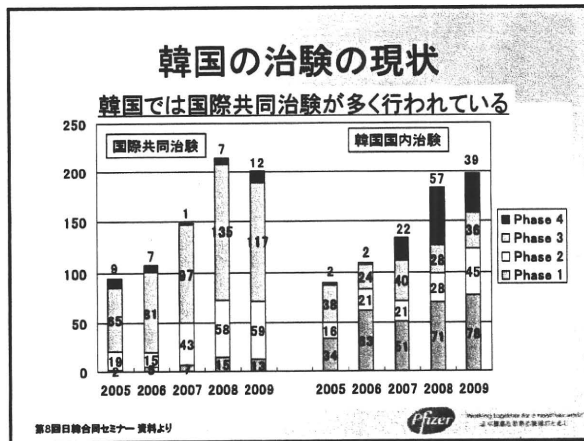
Pfizer Working together for a healthier world

世界・アジア同時開発戦略



開発戦略の変遷

- 単独での国内開発
 - 日本で申請データパッケージに必要な試験全てを行う
- ブリッジング戦略
 - ブリッジング試験を行い海外データを外挿
- グローバル開発(世界同時開発)
 - 国際共同治験、アジア治験

医薬品開発のグローバル化

多くの国と地域で治験は行われている




Source: <http://www.clinicaltrials.gov> as of Oct. 5 2010



Summary

- 外部環境の劇的変化
- Big Pharmaが抱える問題 – 開発成功確率
- 新規テクノロジー、新たな概念の医薬品開発への応用
- 医薬品開発のグローバル化

シームレスなデザイン
ボーダレスの医薬品開発



FDA

臨床試験の品質

Patrick Floody
Development Operations
Development Japan

Agenda

- GCP調査の傾向
- 品質の測り方
- 予防策

GCP調査の傾向

- FDA、PMDAとも調査と調査官の数が増加。
- 施設レベルでの指摘の数が増加。従ってGCP違反や警告書の数も増加。

The CenterWatch Monthly, Vol 18, Issue 8, August 2010

GCP違反と警告書の傾向

警告書の増加を防ぐためには、施設、IRB、CROと治験依頼者が質の向上に向け協力することが必要

http://www.fda.gov/oc/ohrt/ohrtreport/ohrtreport0910.pdf

GCP警告書の内訳 (FDA発行の警告書 2009-10)

Category	IRB Deviations	PI Deviations	Monitor Deviations
Requirement of IRB	1	0	0
Inadequate IRB Review	4	0	0
Inadequate IC Process	1	0	0
Protocol Violations	0	9	0
Inadequate Documentation	4	0	0
Annual IRB Approval Missed	1	0	0
Inadequate PI Oversight	2	0	0
Inadequate Monitoring	4	0	0

http://www.fda.gov/oc/ohrt/ohrtreport/ohrtreport0910.pdf

品質はどう測る？

シックスシグマは品質を管理するための方式。原因を理解するとともにエラーの割合を計測し、プロセスを改善することでエラーの発生率を小さくする。(100万のエラーが起こりえる数のうちエラーがいくつ発生するかを計測。)

Sigma	エラーがない可能性	DPMO
1 Sigma	30.9	691,000
2 Sigma	69.1	309,000
3 Sigma	93.3	67,000
4 Sigma	99.4	6,000
5 Sigma	99.98	200
6 Sigma	99.9997	3.4

殆どの組織では3-4 Sigma

Six Sigma For Managers, Greg Brue, McGraw Hill, 2002

臨床データの簡単なモデル

Step 1 - エラーが起りえるデータ数を算出する。

- 記入箇所は1症例につき400から4000
 - エラーが起りえるデータ数は記入箇所ひとつにつき1
 - 箇所によってはエラーが起りえるデータ数が1以上になることも
 - > 併用薬におけるエラーの影響はAEページのみ
 - > 病歴におけるエラーは検査、併用薬、AEなど、複数に影響。
- 便宜上、エラーが起りえるデータ数は記入箇所ひとつにつき1とする。

現在のデータの品質

Step 2 - エラーを数える。

- 直近3試験において、データベース固定後に発見されたプロトコル逸脱を計測。

Step 3 - シグマレベルを算出。

試験	エラーが起りえるデータ数	エラー	DPMO	Sigma Level
1	757,682	124	164	5.1
2	217,949	93	427	4.8
3	92,074	33	358	4.9
Total	1,067,705	250	234	5

6シグマを適応すると、1,067,705のエラーが起りえるデータ数中、許容できる逸脱はわずかに4つ。

改善の余地

Distribution of Protocol Deviations	Study 1		Study 2		Study 3		Total	
Inclusion/Exclusion Criteria	3	2%	9	10%	4	12%	16	7%
Investigational Product	1	1%	59	67%	3	9%	63	26%
Concomitant Medication	59	48%	12	14%	8	24%	79	32%
Laboratory	7	6%	1	1%	12	36%	20	8%
Visit Schedule	23	19%	1	1%	3	9%	27	11%
Procedures/Tests	30	24%	6	7%	0	0%	36	15%
Randomization	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Safety Reporting	1	1%	0	0%	0	0%	1	0%
Protocol Specific Discontinuation Criteria	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Other	0	0%	0	0%	3	9%	3	1%
Total	124	100%	88	100%	33	100%	245	100%

6シグマを適応すると、1,067,705のエラーが起りえるデータ数中、許容できる逸脱はわずかに4つ。

改善の余地

一般的な事項

- 高い質の維持と効果的なトレーニング
 - プロトコルに特有である
 - GCP、国の規制と国際的な規制
- 治験依頼者と施設の密なコミュニケーション
- 治験の実施に責任医師がより積極的に関わる
- データ入力を迅速に行い、電子ツールを利用して閲覧を一元化させることの価値を高める。
 - 治験依頼者が社内でデータを閲覧する際、施設間で一貫性をもってレビューができるよう、来院時のデータは可及的速やかに入力
 - ロジカルチェックを活用し、問い合わせは迅速に解決する
- プロトコルを遵守する。

改善の余地

- 選択基準/除外基準
 - スクリーニングの基準に注意
 - 迷ったら確認
 - カルテの病歴は特に大事
- 治験薬
 - 2番目にエラーが起りやすい
 - プロトコルの服薬計画に基づき、早めに準備
 - 疑問点は治験依頼者に問い合わせ
- 併用薬
 - 最もエラーが起りやすい
 - 特に病歴をよく見ること
 - 来院の都度、被験者に服用した薬を聞く

改善の余地

- 検査
 - 現在多くは、電子データで移行できるセントラルラボ
 - 検査値データ入力のエラーを避けるため、可能な限りローカルラボは使わない
- 来院スケジュール
 - 来院しないケースは最小限に
 - 被験者と密にコミュニケーションをとる
 - ベースラインから予定を入れ、来院スケジュールを被験者にお知らせ
- 原資料
 - データと記録は、正確・判読可能で同時に原本にあり、帰属(監査証跡)がわかり、不備なく、一貫性を持った耐久性なものであるべき
 - 必要なときに用意できていること

Overview

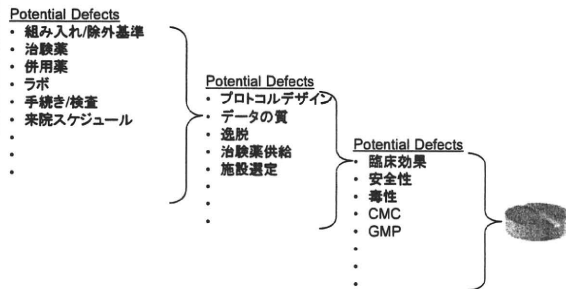
- 規制当局による治験のレビューは増加傾向。これからも同様に増加が見込まれる。
 - 調査では治験の実施を以前より厳しく見ている。
 - 施設に対する警告書も増加
- 日本の治験の質はますます (5 Sigma Level)
 - しかしながらまだ改善の余地はアリ。

- 6 Sigma のデータを出すことは可能！

Thank you

Questions?

Cascade of Potential Defects



「治験データの品質について」
～治験依頼者の立場から～

ファイザー株式会社
データマネジメント部
三沢秀敏

平成22年10月16日 国立病院機構本部

1

本日の内容



- ・ 治験データの品質に求められるもの
- ・ 治験データの品質管理
- ・ Leanなデータプロセッシングを目指して
- ・ メトリクスによる状況の可視化ならびに継続的改善
- ・ 電子化/国際化への対応

本日のお話は、公表されている資料から得られた情報に私自身の見解を加えたものです。
本日のお話の全てが、Pfizer社の見解を代表するものではありませんので、ご承知おきください。

2



治験データの品質に求められるもの

3

品質とは



- ・ 「本来備わっている特性の集まりが、要求事項を満たす程度」
- ISO 9000 「品質マネジメントシステム - 基本および用語」より
- ・ 特性(characteristic)とは、「そのものを識別するための性質」
- 物質的、感覚的、行動的、時間的、人間工学的、機能的等
- 定性的、定量的のいずれでもありうる
- ・ 要求事項(requirement)とは「明示されている、通常、暗黙のうちに了解されている若しくは義務として要求されている、ニーズまたは期待」



自動車と一口に言っても、車種、機能、価格も様々

4

特性と要求事項の例



赤
スポーツカー
超高価格

デザイン?
スピード?
ブランド力?



シルバー
SUV
高価格

高級感?
安全性?
居住性?



赤
4人乗り小型車
低価格

基本的機能?



特性

要求事項

5

質の程度は顧客が決める



品質とは、製品を受け取る顧客が、製品の特性に対して持っているニーズまたは期待を満たす程度である

6

治験データの顧客とは？



- 「顧客」=「代金を払って最終的に商品を使用する、もしくはサービスを受ける者」と定義すれば...
 - 「治験データの顧客」=「治験から得られた医薬品の有効性、安全性等の情報に代金を払って、最終的に利用することになる者」
- 最終顧客は「治験データに基づき医薬品の投与を受ける患者(予防薬の場合は健康者を含む)」



お断り:ここでは、「医薬品の顧客」ではなく「治験データの顧客」について述べています。また、当然、医師、薬剤師等医療関係者や行政当局の方も治験データの利用者であり、顧客です。さらに、検査者等も顧客と見ることがあります。しかし、代金を払って、最終的にその情報によるベネフィットとリスクを直接的に受ける方として上のように申しました。

7

治験データの特性と要求事項に関する問題



治験データが持ち得る低品質特性

例えば...

- 欠損している
- 完全でない
- 正確でない
- 精密でない
- 意味が誤解されている
- 逐次記録されていない
- 原資料を特定できない
- バイアスを含んでいる



しかし、顧客自身が特性と要求事項を提示することは困難

→法律により要求事項を定め、顧客に代わって行政当局が要求を満たしているか確認することが必要

8

治験データに対する法規制の必要性



薬事法 第14条 医薬品等の製造販売の承認

医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。)、医薬部外品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器(一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。)の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

- 3 第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品又は医療機器が厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

9

治験データに対する法規制の必要性(続き)



薬事法施行規則 第四十三条 申請資料の信頼性の基準

第四十三条 法第十四条第三項後段(同条第九項において準用する場合を含む。)に規定する資料は、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(平成九年厚生省令第二十一号)、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年厚生省令第二十八号)、医療機器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(平成十七年厚生労働省令第三十七号)及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成十七年厚生労働省令第三十六号)に定めるもののほか、次に掲げるものにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

- 1 当該資料は、これを作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること。

10

治験データに対する要求事項



GCP 第4条 業務手順書等 運用通知 第1項 2

- 治験依頼者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が本基準及び治験実施計画書を守って行われることを保証するために、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する。
- 「治験の品質保証」とは、治験の実施、データ作成、文書化(記録化)及び報告が、治験実施計画書及び本基準を遵守していることを保証するために設定された計画的かつ体系的な全活動
- 「治験の品質管理」とは、治験関連の活動の質に求められる事項を充足しているか否かを検証するために、治験の品質保証システムの一環として行われる実務的な手法及び活動

薬事法第1001001号(平成20年10月1日)

11

行政による品質の調査



基準適合性調査とは、医薬品又は医療機器の承認申請又は再審査・再評価申請された品目について、申請書に添付された資料(承認申請資料又は再審査・再評価申請資料)が、厚生労働大臣の定める基準である医薬品又は医療機器GLP(安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令に示された基準)、医薬品又は医療機器GCP(臨床試験の実施の基準に関する省令に示された基準)、医薬品又は医療機器GSP(製造販売後の調査と試験の実施の基準に関する省令に示された基準)及び「申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第43条)」に従って収集され、かつ、作成されたものであるかについて調査することです。

信頼性保証部では、当該申請資料がGLP、GCP及びGSPに「従って倫理的、科学的に適切に実施された試験の成績に基づいているかどうか、また、「申請資料の信頼性の基準」に従って、試験結果に基づいて適切かつ正確に作成されているかどうかを実地及び書面で調査を行います。



独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページより、下線は筆者

12

治験データの質に対する要求レベルは？



- データが受け入れられるかどうかは、そのデータが品質と Integrity を立証できるかにかかっている
- 受け入れられるためには、データは信頼できる基本的な品質要素を当然満たしている
- データは、出所が明らかで、オリジナルであり、正確、同時的、判読できる
 - FDA's acceptance of data from clinical trials for decision-making purposes is dependent upon its ability to verify the quality and integrity of such data during its onsite inspections and audits. To be acceptable the data should meet certain fundamental elements of quality whether collected or recorded electronically or on paper. Data should be attributable, original, accurate, contemporaneous, and legible.

FDA Guidance for Industry
COMPUTERIZED SYSTEMS USED IN CLINICAL TRIALS, April 1999

13

許容できるデータの品質レベル



- 質の高いデータとは、「完全なデータ」と同じ結論に至るデータ
- 許容できるデータの品質レベルとは、結果や結論に本質的に影響を与えないレベル
 - A high quality data are data used to arrive at the same conclusion as perfect data. An acceptable data quality level is one that can be considered good enough to not materially effect the results or conclusions.

Fong DY. Drug Inf J. 2001;35:839-844

品質・コスト・スピード
の最適化のために、
この意味するところを
議論する必要あり

14



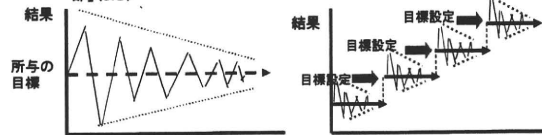
治験データの品質管理

15

品質管理とは？



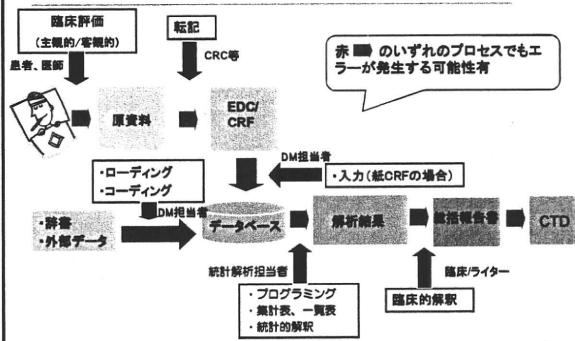
- 狭義の品質管理
 - コントロールとしての品質管理 (Quality Control) のこと
 - 「品質保証行為の一部をなすもので、部品やシステムが決められた要求を満たしていることを、前もって確認するための行為」(JIS)
- 広義の品質管理
 - 品質マネジメント (Quality Management) のこと
 - 「品質要求事項を満たすことに焦点を合わせた品質マネジメントの一部」(JIS)



山田 秀 TQM品質管理入門 日経文庫2006年

16

エラーはいたるところで起こり得る



17

データの品質管理のための手法/プロセス①



- 評価段階
 - 盲検化 (バイアスの排除)
 - 質問表のバリデーション (意図したデータが収集できることの確認)
- CRF作成段階
 - 記入の手引き (収集したいデータの明確化)
 - EDC (CRFからのデータ転記の回避、エラーデータのタイムリーな検出)
- データベースへ入力/格納段階
 - ダブルエントリー/セカンドパスエントリー (CRFとの一致性確認)
 - コンピュータ論理チェック (エラー検出)
 - 中央検査機関からの電子的データ取得 (検査データの一意性確保、入力エラーの回避)
 - ePRO (electronic Patient Reported Outcomes) (エラー検出、同時性の確保)

18

データの品質管理のための手法/プロセス②



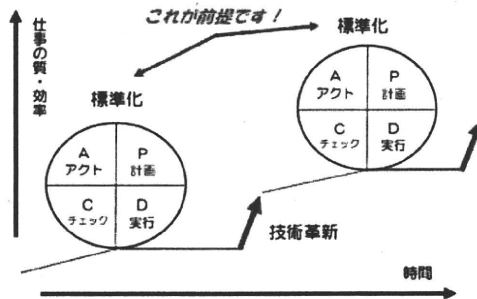
- データベースの固定段階
 - アクセス権制御(故意または過失のデータ変更防止)
- 全段階
 - 標準化(CRF, データベーステーブル, 記入の手引き, 論理チェック, 手順/プロセス, 文書テンプレート, トレーニング等)

19

標準化が品質管理の前提

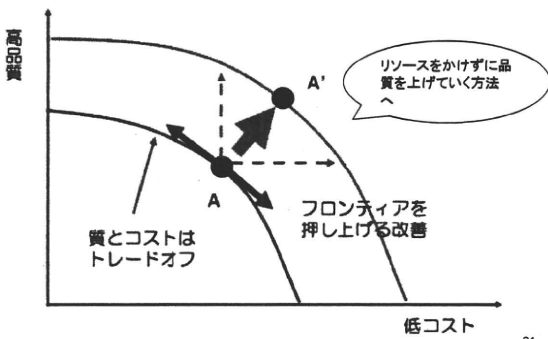


PDCAサイクル：品質と標準



20

高品質を生み出すための改善



21

日本の治験の品質の変化？ 認識の変化？



「治験の空洞化」の原因としては、我が国における治験が欧米と比べ、

- ① 治験にかかる時間が長いこと
- ② 治験の質が良くないこと
- ③ 治験にかかる費用が高いこと

などが指摘されている。

全国治験活性化3カ年計画(平成15年4月30日)

「治験の空洞化」の原因としては、我が国の治験は欧米と比べ、

- ① 治験にかかる時間が長いこと
- ② 治験にかかる費用が高い
- ③ 治験データの品質管理・品質保証に過剰な対応をしていること

等が挙げられている。

治験情報のIT化に関する報告書(平成20年11月)

22

エラーゼロはおそらく不可能

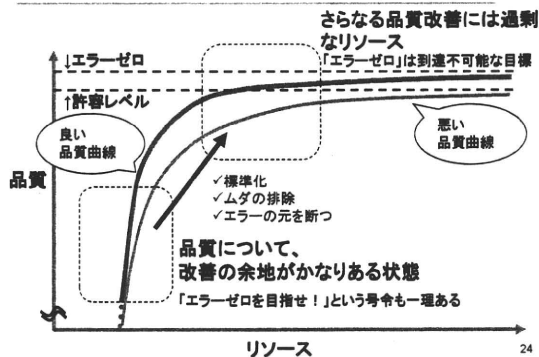


- 臨床試験データに存するすべてのエラーや不整合を無くすることはおそらく不可能
- この問題は最小限にするために計画、実施、解析の段階で注意深い配慮が必要
- 注意深い配慮によってモニタリングの費用は顕著に削減可能
 - Although it may be impossible to avoid all errors and inconsistencies in data generated in clinical trials, careful attention should be devoted during the design, conduct, and analysis stages of clinical trials to minimize these problems. ... The complexity of the protocol bears directly on the quality of the data. By careful attention to the design and conduct of a clinical trial, the expense of monitoring can be markedly reduced.

G W Williams, Clinical Trials : 3 : 530-537, 2006

23

良い品質曲線で許容レベルに到達



24

Pfizer

標準化に関する依頼者の取り組み Pfizerの事例

25

Pfizer

Pfizerでの標準化

標準トレーニング
詳細プロセスと書類テンプレート
標準手順書
標準システム
Pfizerデータ標準

ガイドライン/通知 省令GCP 薬事関連法規制 国内	ガイドライン/通知 ICH GCP 薬事関連法規制 海外
-------------------------------------	---------------------------------------

26

Pfizer

Pfizerデータ標準 CRFの例

DEMOGRAPHY: [EDIT]

DATE OF BIRTH (dd MMM/yyyy) DOB

SEX: SEX (1) Male (2) Female

HEIGHT: HTRAW (1) ft (2) cm HTUNI

WEIGHT: WTRAW (1) lb (2) kg WTUNI

RACE: RACES (1) White (2) Black (3) Asian (4) Other (specify "Other") RACEOTH

RACIALD

註: 変数名も標準化されていることを示すため、対応する変数名を青字で示してあります

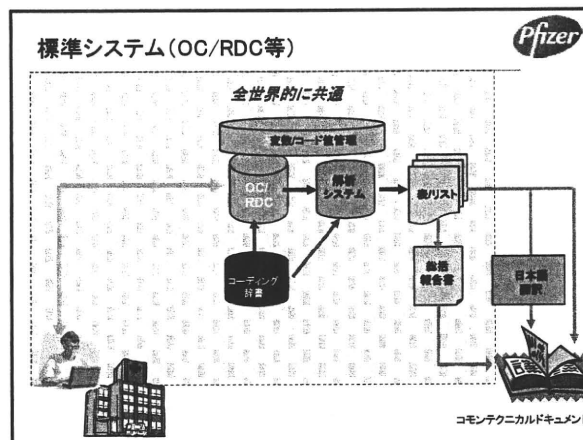
27

Pfizer

Pfizerデータ標準 データセット構造の例

Variable Name	CC Name	Code List/Other	Length	Format	Label
DOB	DEMO_BIRTH_DATE	Date	8	ddMMYY	Date of Birth
SEX	DEMO_SEX	Character	1	YYYY	Sex
HTRAW*	HEIGHT_RAW	Number	8	nnnn.nn	Height
HTUNI*	HEIGHT_UNI	Character	2		Height Unit
WTRAW*	WEIGHT_RAW	Number	6	nnnn.nn	Weight
WTUNI*	WEIGHT_UNI	Character	2		Weight Unit
RACES	DEMO_RACE	Character	10		Race
RACEOTH	DEMO_RACE_OTH_DET	Character	20		Race Other
RACIALD*	DEMO_RACIAL_DESD	Character	26		Racial Designation
ETHNIC*	DEMO_ETHNICITY	Character	19		Ethnicity
HTI*	HEIGHT_CM	Number	6	nnnn.nn	Height Centimeters Der

28



Pfizer

Global SOP

Development SOPs and Training (DST)
Global SOP Portal

DST Home [DST Glossary]

SOPs and Policies
Complete List

Welcome to the DST Global SOP Portal

The Portal has been designed to facilitate locating and accessing your SO.


Please be advised of the following:

- Global DST SOPs are listed to the left under their series.
- For other procedures please refer to the section below to the left.

To request archived SOPs, use the Contact us link.


原則世界中で1セットのGlobal SOP。
各地で個々のSOPを持たない

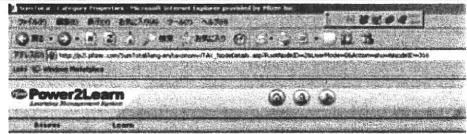
30

OPD (Optimized Project Delivery) 

巨大なプロセスマップ/書類が用意されている


31

Standard Training 




トレーニング(e-Learning)を提供し、実施記録を保持するシステムがGlobalで使用されている(基本的にトレーニングは英語)
役割毎に修了すべきカリキュラムが用意されている(Qualificationの担保のため)。

32




Leanなデータプロセッシングを目指して

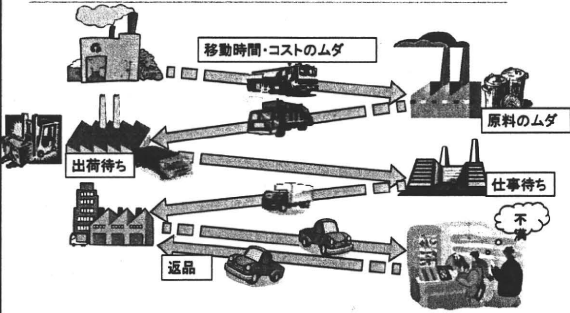
33

リーン思考(Lean thinking)とは? 

- リーン(lean)とは「贅肉のない」という意味
- 1980年代、マサチューセッツ工科大学で日本の自動車産業における生産方式を研究、成果を再体系化・一般化したもの
 - 「少品種大量生産」の限界の認識
- 「無駄」を排除、人手、設備、時間を最小限にし、顧客の欲しがるものを提供する
- 無駄と定義されるものの例
 - あとから手直しを要する間違い
 - 必要のないものの生産や工程
 - 目的のないモノの搬送や人の移動
 - 上流工程の作業が遅れたため、下流工程が仕事が無い状態になること
 - 顧客の要求と合わない製品やサービス


34

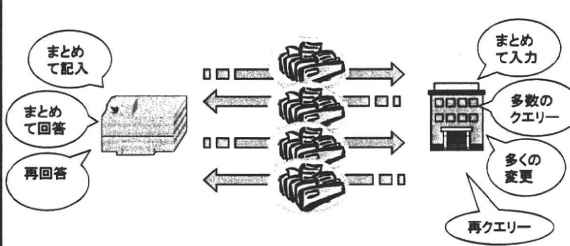
リーンの考える無駄の例 



待ち時間、移動のための時間とコストは最終製品の品質(顧客満足度)に無関係

35

古典的CRFデータの流れ 



CRFデータの記入、回収、問合せ作業は、行列待ち、バッチ処理、リワークの典型になりがち

36

各患者の来院毎のデータ収集へ



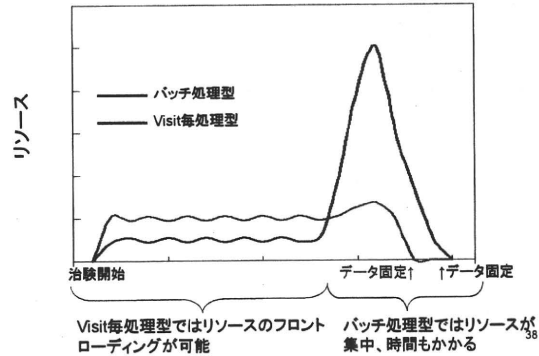
「各患者の来院毎のデータ収集」へと変えることで多くのメリットが！

一個流し

- コンピュータ論理チェックや目視点検の仕様を早期に改訂することによるリワーク防止
- 試験最後に発生していた作業量集中の解消、治験期間中の作業量の平準化
- 「積み残し」を無くすことによるデータ固定までの期間の短縮
- 正確なデータを迅速に収集することによる効果的な中間解析の実施

37

データ入力とクリーニングの平準化(イメージ)



38

行列待ち、バッチ処理、リワークからの脱却



- 最近EDCが実装されてきて、来院毎のデータ収集が一段と意識されてきているが、より一層徹底することが質、スピード、コストの観点から期待
 - CRFがVisit型になっているだけでは不十分
 - リワーク、リソースのムラを解決する鍵
 - 医療機関とタイムリーに記入/入力の事前の合意
- 来院ごとに予定された評価や測定データのみならず、不特定なタイミングで発生するデータも、来院毎にCRFに記入
 - 例)
 - 有害事象
 - 併用薬データ

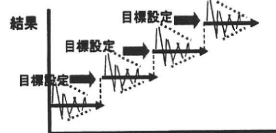
39

「純粋な無駄」を無くし、「必要な無駄」を減らす



ラインにおいては二つのタイプの無駄が存在

- 純粋な無駄
 - 誰に対しても価値を創造しておらず、すぐに省くことのできる多くのステップ
- 必要な無駄
 - 顧客に対して価値は創造していないが、現在の技術水準や生産技術では省くことができないもの



継続的な品質マネジメントで、今日の「必要な無駄」を明日の「純粋な無駄」に！
→ そして省く

40

マトリクスによる状況の可視化ならびに継続的改善



41

客観的なデータによる品質管理



- 日本のTQM (Total Quality Management) も、米国で開発されたシックスシグマも、品質改善のためには客観的データが利用されている
 - TQMであれば問題解決型QCストーリーの結果系データの解析と要因系データとの関連の探索
 - シックスシグマではDMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve Control) のなかでデータを分析
- CRFデータの収集状況やクエリーの解決状況をマトリクスとして有効に活用することによって、状況を可視化しながら、問題点を把握し、継続的改善に繋げる
- 特に最近では、EDCが実装されてきており、そこからリアルタイムに得られる情報を用いて、状況を分析、フィードバックをかけていく

42

メトリクスとは？



- 計画、プロセス、製品の効率、性能/能力、進捗または品質が可能となる計量法

Standards of measurement by which efficiency, performance, progress, or quality of a plan, process or product can be assessed.

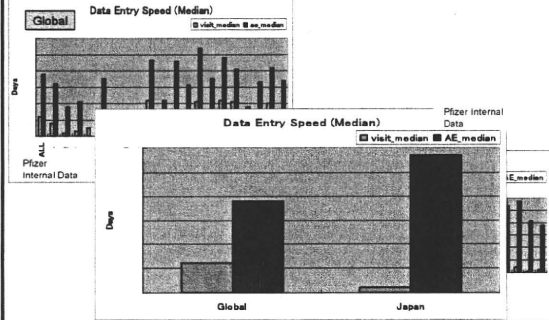
BusinessDictionary.comより引用

- 治験データの収集や問い合わせ等に関わるメトリクスの例

- 未入力ページの数
- 患者来院からデータ入力までの日数
- 有害事象発現日から入力までの日数
- クエリーの数
- 間違っただけで解決してしまったクエリーの数
- クエリー解決までの日数
- SDV未実施のページ数
- データ入力からSDVまでの日数

43

可視化したメトリクスの事例



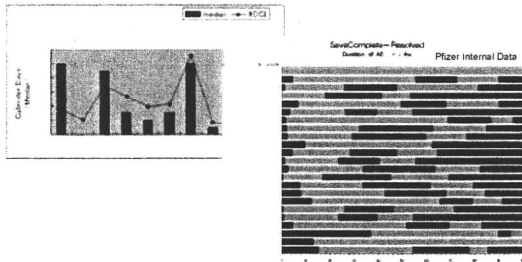
「A new approach to manage a clinical trial using EDC metrics data as data manager, 13th Annual Workshop in Japan for CLINICAL DATA MANAGEMENT」より一部改変して引用

44

可視化したメトリクスの事例



Pfizer Internal Data
DE Speed (Interval Visit)
(per Center)



「A new approach to manage a clinical trial using EDC metrics data as data manager, 13th Annual Workshop in Japan for CLINICAL DATA MANAGEMENT」より一部改変して引用

45

メトリクスをモニタリングに生かす



- EDCから得られる情報から逐次メトリクスを算出、分析例

- データ入力状況
- クエリー対応状況
- SDV実施状況

- モニターとデータマネジャーがメトリクスを共有

- 改善計画の立案、実施

→データ処理の改善



- 特定の医療機関の問題？
- 特定のCRFページの問題？
- 入力/クエリー解決の問題？
- 解決方法は？
 - 記入の手引きの改訂
 - クエリーメッセージの変更
 - トレーニング

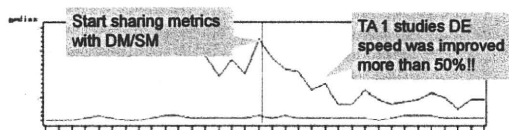
46

メトリクスの活用



An Actual Improvement by EDC Metrics of 2008

Data Entry Speed by Month Pfizer Internal Data



By sharing metrics timely

Everyone can understand the reality of EDC study and clear target for EDC process

「A new approach to manage a clinical trial using EDC metrics data as data manager, 13th Annual Workshop in Japan for CLINICAL DATA MANAGEMENT」より一部改変して引用

47



国際化/電子化への対応

48