

**製薬企業と開発業務受託機関が  
より良い協業関係を構築・維持するための留意事項  
(Good Sponsor-CRO Partnership Practices; GSCPP)**

**日本製薬工業協会 医薬品評価委員会**  
(臨床評価部会, データサイエンス部会, 電子化情報部会)  
**日本 CRO 協会**  
(モニタリング, 統計・DM ワーキンググループ)

2014 年 2 月

## 目次

1. はじめに.....	4
2. 基本的な考え方.....	5
1) 委受託業務開始前の不十分な準備が様々な問題を引き起こす.....	5
2) 業務遂行段階（治験実施中）の留意点.....	6
3) 業務完了後の Lessons Learned（業務を通じて得られた教訓）の共有.....	7
3. モニタリング業務委受託のプロセスと留意事項.....	8
1) 業務委受託契約締結前.....	8
(1) 関係者による事前協議.....	8
(2) 事前協議に必要な情報（要求仕様）の共有.....	8
2) 業務委受託契約時.....	9
3) 業務開始時.....	10
(1) 業務マニュアル等の作成.....	10
(2) キックオフミーティングの開催.....	10
(3) 業務進捗状況確認事項等の合意.....	11
4) 業務実施中.....	11
(1) 定期的な情報の共有と問題点・対応策の検討.....	12
(2) 業務実施中の留意事項.....	12
5) 業務終了時.....	14
(1) CRO による資料等の保存.....	14
(2) 業務の振り返り.....	14
4. データマネジメント/統計解析業務委受託のプロセスと留意事項.....	16
1) 業務委受託契約締結前.....	16
(1) 関係者による事前協議.....	16
(2) 事前協議に必要な情報（要求仕様）の共有.....	16
2) 業務委受託契約時.....	17
3) 業務開始時.....	18
(1) タイムライン.....	19
(2) 標準作業手順書（SOP）の確認・作成.....	19
(3) コミュニケーションプロセス.....	20
(4) 品質管理（クオリティマネジメント）.....	21
(5) 関連システム.....	22
4) 業務実施中.....	23
(1) 定期的な情報の共有と問題点・対応策の検討.....	23
(2) 業務実施中における留意事項.....	24
5) 業務終了時.....	25

(1) CRO による資料等の納品.....	25
(2) 業務の振り返り .....	25
5. 今後に向けて.....	26
付表： 略語・用語一覧.....	28

## 1. はじめに

開発業務受託機関（CRO）が法的に位置付けられた新 GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）の施行以来、約 15 年が経過し、製薬企業（依頼者）が臨床開発を推進する上で、CRO への業務委託は欠くべからざる重要な選択肢となっている。また、日本 CRO 協会の 2012 年年度業績報告書<sup>1</sup>によれば、会員会社 28 社のうち 25 社の総売上高は 1,300 億円、総従業員数は 12,000 人をそれぞれ超えており、業界としての地位は揺るぎないものとなってきている。近年では、国際共同開発が進展する中で、依頼者と CRO との新しい協業の仕組み（Preferred Vendor, Functional Service Provider 等）が導入される事例もあり、両者の新しい協業関係も生まれている。

しかしながら、現時点で依頼者と CRO の協業は、両者にとって十分成熟したものには至っておらず、改善の余地が大いにある。具体的には、両者間で十分な事前協議がなされていない、CRO が依頼者のニーズを理解できていない、あるいは CRO への権限委譲が適切にできていないことなどが原因で、成果物の食い違いや納期の遅れ等のトラブルが少なからず発生している。その結果、依頼者側では CRO への確認や再教育等、本来は必要のない監督業務が増加し、一方 CRO 側では、依頼者の求める業務内容や目標とする業務品質を十分に把握できず、考えるすべての対応を実施するといった非効率な業務が発生している事例が多く見られる。

両者が対等なビジネスパートナーとして治験を実施するためには、お互いの役割の明確化や良好な信頼関係を前提としたビジネスモデルの構築が必要であり、依頼者は CRO に対して適切に権限を委譲し、責任の所在を明確にした上で業務の進捗を監督することが重要である。両者が良好な信頼関係を築くことにより、トラブルの早期発見あるいは未然防止が可能となり、双方の業務の効率化に繋がるものと考えられる。

2004 年 4 月に日本製薬工業協会臨床評価部会の部会資料として、「開発業務受託機関（CRO）の調査・選定・管理・評価に関する手引き」がまとめられた。当時は、CRO という業態が発展途上で、依頼者も手探りで CRO への業務委託を拡大するという状況にあったが、それから 10 年近くが経過し、業務委受託に関する多くの経験と知識を両者が蓄積してきた。

上述を踏まえ、今般、日本製薬工業協会と日本 CRO 協会は、ビジネスパートナーとしてより良い協業関係を構築・維持し、ひいては効率的な業務を遂行するための留意事項について検討し、本文書を作成した。

---

<sup>1</sup> <http://www.jcroa.gr.jp/outline/report.html>

## 2. 基本的な考え方

本文書の作成に当たっては、日本製薬工業協会（臨床評価部会、データサイエンス部会、電子化情報部会）と日本 CRO 協会（モニタリング、統計・DM ワーキンググループ）が共同で検討してきた。その議論の中で共有された基本的な考え方を以下に示す。

### 1) 委受託業務開始前の不十分な準備が様々な問題を引き起こす

委受託業務で発生する多くの問題は、ほとんどが計画時に想定していなかった突発的な追加業務の処理に起因するものである。このような消火活動的な業務のために、追加のリソース、追加のコストが発生し、それに伴いリソースマネジメントや新たな会議等も発生する。また、契約時、あるいはもっと前の見積り段階に認識の相違が発生し、それが解消されないまま業務を開始し、問題発生に至る場合も多い。

品質マネジメントの観点から考えれば、委受託業務の基本は、

- (1) 最終成果物（サービス）の特定と要求品質と納期の明確化
- (2) 要求品質を満たす最終成果物（サービス）を提供、調達できるための、効果的かつ効率的なプロセスの確立

である。これらは依頼者、CRO 双方が協力して実現すべきものである。

(1) は、業務の詳細なイメージと品質ポリシーを依頼者が明確に持っている場合には依頼者の提示により主導し、そうでない場合には依頼者よりも経験豊富な CRO が提案し依頼者の承認を得たり、双方で協力して一から取り決めたりもする。いずれの方法であっても、一般的な業務項目を業界全体で共有することにより、少なくともそれらの項目については認識の相違を未然に防ぐことができる。

(2) は、役割と責任を明確にした詳細な業務遂行計画を準備し、業務の開始前に合意することが基本となる。要求品質を満たすためには、依頼者と CRO が協力し、「あたかも一つの品質マネジメントシステムで仕事を行っているような環境を作る」という視点を持つべきである。

依頼者も CRO も、SOP 等で文書化された（あるいは不文律的なものも含めて）何らかの品質マネジメントシステムを有しているが、委受託業務に関係する組織／部門間の品質マネジメントシステムの接点、情報やデータの受け渡しで、問題がしばしば顕在化する。また、組織間、部門間の連携の悪さ、文書化されていない暗黙知での業務運営等も原因となる。

つまり、依頼者と CRO を一体で捉えたとき、業務プロセスにブラックボックスを作ってはならないのである。コミュニケーションを取るパートナーの特定、それぞれのコミュニケーションの目的、最終目標、時間枠、手段を網羅したコミュニケーションプランの策定、新しいあるいは不慣れたプロセスや手順について効果的にトレーニングをすること、問題が発生してい

ないかを監視するためのメトリクスを設定すること等が重要である。

モニタリング、データマネジメント、統計解析等、治験データを扱う業務では、世界中の臨床試験／臨床研究で利用が広がっている CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) のデータ標準<sup>(注)</sup>を、特段の事情がない限り利用すべきである。CDISC が定めているデータ項目を最大限データ収集段階から用いることにより、共通のパーツ、すなわち CRF モジュール、Annotated CRF、CRF 記入の手引き、データベース構造、エディットチェック／マニュアルチェックの仕様、集計表や一覧表作成のプログラム等を、依頼者によらずに準備することができ、業務効率が向上するだけでなく、経験の蓄積により品質が用意されたパーツの中に作り込まれていく。

また、CDISC の利用目的は第一義的には、異なる組織間のデータの相互利用力 (Interoperability) の向上にあるが、PMDA が次世代審査・相談体制の構築を打ち出したため、今後の規制当局へのデータ提出における強い動機付けとなった。これも日本における CDISC 推進の強力なドライビング・フォースになっていくことであろう。

(注) 治験のデータは、CRF/EDC、臨床検査の電子データ、データマネジメントシステム、統計解析システムにおいて、それぞれ特有のデータ構造、データ形式を取っている。それぞれのデータに関する取り決めを定めたものが CDISC データ標準であり、構造や形式が異なるデータが有機的に結び付けられている。これらの取り決めは電子データに対してなされているので、専門家以外の方々は詳細まで理解するには敷居が高い。しかし、CDISC 標準の中でも CRF (紙、電子を問わない) のデータ項目を定めた CDASH は、治験に従事するすべての方が容易に理解することができる。

日本製薬工業協会と日本 CRO 協会、日本の CDISC の団体 (J3C/CJUG) は、共同で CDASH の解説を作成し公開しているので、参考にしていただきたい。

<http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/allotment/cdash.html>

## 2) 業務遂行段階 (治験実施中) の留意点

様々なレベルでの情報伝達／情報共有 (担当者間、部門間、依頼者-CRO 間、CRO-CRO 間) を意識的に継続させることが重要である。業務の一部を任された担当者・組織は、与えられた業務の中で最善を目指そうとする傾向がある。明確な業務区分や調整担当部門がない場合には、それぞれの担当者は独自に優先順位を決め、リスクを管理する。これらは、業務が断片化され、有機的に結びついていない状態であり、標準化が不十分な場合や新しい技術を断片的に導入する場合にも起きやすい。

その結果、業務の重複や、誰も関知しない業務の欠落が発生する。「業務を遂行する担当者、部門、会社」といった、依頼者や CRO の組織に基づく視点ではなく、個々の被験者、個々の施設、試験全体のそれぞれのレベルにおいて、治験の実施状況の確認、データクリーニング、有効性／安全性データのレビューを行うという治験データの視点に立てば、様々なレベルでの

情報伝達／情報共有は自ずと進められるはずである。

例えば、CRF データのクリーニングでは、矛盾するデータや間違っている可能性のあるデータを検出するためにエディットチェック／マニュアルチェックが行われる。「エディットチェックはデータマネジメント関連部門が準備し実行するもの、マニュアルチェックはモニタリング関連部門が実施するもの」という固定観念のために、これらが有機的に結びつけられていなければ、チェック項目が重複したり、本来エディットチェックが適しているチェックをマニュアルチェックで行う等、無用に人的リソースを費やすであろう。エディットチェック／マニュアルチェックは、それぞれのチェックの特性やリソース配分のバランスを考慮しながら設計され、治験の実施中にも必要に応じて改善が加えられるべきものである。これらの設計、実施を踏まえての問題点の確認等は、データマネジメント関連部門とモニタリング関連部門が垣根を作らずに協働する必要がある。データマネジメントとモニタリングを別の CRO が受託している場合は調整者を置く等、特に注意が必要である。

また、被験者の人権・福祉・安全性に関わる問題（同意、SAE や中止に至った AE、臨床的に特に重要な事象に関わる問題等）、有効性の主要評価項目の結論に大きく関わる問題については、限られたリソースが確実に配分される必要がある。これらの重要な問題が担当者レベルに留まることなく、より上位の管理者に伝えられ適切に対処されるためのエスカレーションプロセスも用意されるべきである。

### 3) 業務完了後の Lessons Learned（業務を通じて得られた教訓）の共有

委受託業務の完了後に業務全体を振り返り、Lessons Learned（業務を通じて得られた教訓であり、良かった点や改善点を含む）を依頼者と CRO が共有することが重要である。依頼者はその教訓を次の委託業務に活かすことができ、多くの依頼者と協業する CRO はその経験を蓄積することができる。個々の業務の必要性、効率性を評価した上で経験を整理・蓄積した CRO は、より提案型の業務を行えるようになるであろう。これは将来、業務を委託する依頼者にも恩恵を与え、依頼者と CRO のパートナーシップはより成熟したものとなることが期待できる。

良かった点についても、「その業務の何が良かったのか」を明確にした上で、「本当に必要な業務（作業）であったのか」「もっと良い方法はなかったか」という視点で批判的に振り返ることが重要である。依頼者も CRO も、良かった点を無批判に Good Practice であると受け止めてしまうと、本来は無駄な部分が含まれた業務を次の委受託業務にも反映させてしまい、必要のない業務を雪だるま式に増やす可能性もあるからである。

以下の章では、モニタリング業務（第 3 章）、データマネジメント業務／統計解析業務（第 4 章）に分けて留意点を解説する。第 5 章では今後に向けた提言を行う。

### 3. モニタリング業務委受託のプロセスと留意事項

依頼者とCROが協働してモニタリング業務を実施する際のプロセスと留意事項を整理した。

なお、本検討に先立ち、2012年9月に日本CRO協会加盟会社11社を対象に、モニタリング業務受託時の依頼者とのトラブル事例や成功事例をアンケート形式で調査しており、その結果も参考にした。

#### 1) 業務委受託契約締結前

モニタリング業務委受託契約締結の前に依頼者及びCROがなすべき事項の中で、重要と考えられるポイントを以下に記載する。

##### (1) 関係者による事前協議

委受託業務の内容について、経験を有する者、評価が可能な者、あるいは委受託の決定に深く関わる者等が参加して、十分な事前協議を実施する。

##### (2) 事前協議に必要な情報（要求仕様）の共有

委受託業務内容を正確に共有した上で、業務分担等の詳細を検討するために、可能な限り次の情報を共有する。

分類	要求仕様項目
治験実施計画書	試験区分、試験デザイン、対象疾患（選択・除外基準）、投与期間、試験スケジュール（来院・検査回数）、特殊検査の有無及び内容、入院・外来区分、試験実施期間、症例数、国内試験・国際共同治験の区分、PGx等
海外対応の有無	セントラルラボ、IVRS等
症例報告書	EDC活用の有無及び種類、使用言語、症例報告書デザイン（Book型 or Visit型）等
主マイルストーン	治験実施計画書確定日、治験届提出日、FPI、LPI、LPO、症例報告書回収スケジュール、症例報告書データ固定日、医療機関の終了手続完了時期、その他スケジュールに影響する事項（PMDA相談、対照薬入手時期、キックオフミーティング、全体研究会、中間解析等）
施設選定方針	依頼（予定）施設の構成・数／経営母体やSMO利用率、候補施設選定の方法等
SOP	適用するSOP（依頼者側 or CRO側 or すり合わせ）と内容
モニタリング計画	施設訪問頻度、直接閲覧の方法等
SAE	SAEの定義、SAE報告の方法、SAEの発生頻度等
治験薬情報	作用機序、毒性・有害事象、期待される治験薬の薬効上の特徴、類似薬情報、他社競合品の開発状況等
委受託の開始時期	施設選定前、施設選定後、症例組入れ後等
研究費	施設側に支払う費用の金額及び範囲等
必要経費	CRO側に支払われる費用の内訳／内容や実費、包括費等の区分等

分類	要求仕様項目
被験者募集方法	治験広告, 被験者パネルの活用予定等
その他	治験実施に影響する事項

なお、本契約の締結前に業務が発生する場合は、業務内容、期限、費用（本契約前に中止した場合の精算方法を含む）等、最低限必要な項目を含む LOI（基本合意書）を締結することも考慮すべきである。

アンケートでは、契約締結前に発生しうる事態を両者で事前に検討し、取り決めを交わしていれば回避できたと思われる、以下の事例が報告されている。

- ・試験開始の遅延に伴うモニターリソース待機コストが認められなかった。

## 2) 業務委受託契約時

前述「1) 業務委受託契約締結前」の情報を基に、委受託業務の内容や権限の委譲、支払形態等、予め必要な事項はすべて契約書に明記することが重要である。特に、これらの共有すべき情報の中で曖昧あるいは未確定となっている事項があれば、契約締結前に再度その解決策を協議するとともに、業務開始後の対応方法について両者が納得しうる文言で契約書に明記すべきである。

また、試験の進行の遅れ等、不測の事態は往々にて発生することから、その際の対応手順（Change Order 時の費用算定方法等）を契約条項に明記しておくことも重要である。特に、マイルストーンを設定した費用支払いの場合、治験期間の延長がトラブルに繋がりやすいため、「別途協議する」という形ではなく、できるだけ具体的な取り決めを事前に規定しておくべきである。

契約書内に各種業務内容の詳細を記載することが難しい場合でも、少なくとも業務分担表（Job Matrix Chart, Role & Responsibility (R&R), Task Ownership Matrix 等と呼ばれる。）を作成することにより、具体的かつ詳細に両者の業務分担を取り決めておくことが望ましい。この業務分担表は、委受託業務の項目毎に過不足を含めて両者の協議で決定するため、使用する雛形はいずれのものでも差し支えない。

業務分担表の作成により、業務範囲と双方の業務分担が明確化されるため、余分な作業が削減されるばかりでなく、それぞれの業務への責任感の醸成にも繋がると考える。また、将来的な Change Order の根拠にもなる。

アンケートでは、この段階のトラブル事例として以下の報告があった。事前に業務内容を詳細に取り決め、合意しておくことの重要性が再認識できる。

- ・契約締結時は紙の CRF を使用することになっていたが、依頼者の本国からの要請により試験途中で EDC に切り替わり、それまでの紙 CRF のデータを再入力させられた。しかしながら、本追加業務に関する費用は支払われなかった。
- ・契約締結時には臨床試験の後半部分の業務手順（LPO～CRF 固定まで）が不明瞭であり、見込みで契約期間を設定したが、実際には想定以上に延びた。契約延長が受け入

れられるまでに時間を要し、依頼者からは状況を想定せずに契約した CRO にも責任があると指摘された。

### 3) 業務開始時

業務を開始するまでの段階で、業務内容、業務分担、期限、要求品質及び権限を取り決めるとともに、取り決め以外の事案が発生した場合の対応方法と窓口を合意しておくことにより、円滑な連携が図れるものとする。

#### (1) 業務マニュアル等の作成

契約時に主要な業務分担は決定されているものの、業務の実施に当たって具体的な手順を明文化する必要があるものについては、実施方法、報告様式、提出期限、提出方法等を記載した「業務マニュアル」あるいは「手順書」を作成する。

契約締結前の情報共有が十分でない場合や、業務分担の取り決め段階で両者が十分な時間を割くことができなかった場合には、契約後の業務開始前の打合せの段階で、業務の細部を十分に詰めておくことが重要である。業務マニュアルや手順書を正確で実践的なものとして作り上げるにより、業務開始後のコミュニケーションを無駄のない効率的なものにすることはもちろん、互いの信頼関係の醸成にも大きく寄与する事前準備となる。

#### (2) キックオフミーティングの開催

依頼者と CRO 双方の関係者全員の出席によるキックオフミーティングを開催する。また、必要に応じて業務単位（解析、DM、QC、監査等）での合同ミーティングも開催する。以下にキックオフミーティングで協議又は確認すべき内容を例示する。

- ・委受託業務範囲と業務分担
- ・業務マニュアル／各種手順書
- ・各手順書の研修スケジュール
- ・依頼者及び CRO の連絡窓口（契約・捺印依頼関連、QC 関連等）
- ・コミュニケーションルール（書類の受け渡しを含む）

連絡・記録方法（メールの場合は送信先も含む）、報告期限、受領方法（治験実施に際して発生する依頼者が作成した資料（資材を含む）及び医療機関より CRO が入手した必須文書等）、記録の残し方

- ・その他

治験実施計画書（同意説明文書案及び CRF 見本を含む）、補償関連事項、保険外併用療養費制度支給対象外費用の取り扱い、コンピューターシステムの操作方法等

コミュニケーションルールは、両者の信頼関係を構築する上で最も重要な要素である。両者のプロジェクトリーダーが、互いの役割を十分に認識した上でコミュニケーションを密に図ることが、委受託業務を効果的・効率的に進めるキーポイントである。

### (3) 業務進捗状況確認事項等の合意

業務開始後に進捗状況を確認すべき項目とその方法を合意する。確認すべき項目としては、以下のようなものが挙げられる。確認方法としては、定期ミーティングでの確認や共有システム内での情報共有等が考えられる。

- ・症例進捗状況（同意取得症例数、登録症例数、中止症例数等）
- ・CRF 回収、点検、フィードバック状況
- ・SDV 実施状況
- ・有害事象の報告状況
- ・治験薬管理状況（入出庫、回収状況）
- ・モニタリング報告書の提出状況及び記載内容
- ・治験届に関わる事項の報告状況
- ・QC 業務実施状況 等

アンケートでは、業務開始までの連携が良好であった事例と、連携が十分でなかったためにトラブルに繋がった事例のいずれもが報告されており、依頼者と CRO の事前のコミュニケーションの重要性が示されている。

#### ①良好であった事例

- ・依頼者の手順、説明資料が明確であり、説明会も適切であったため、CRO 側が趣旨を正しく理解・行動することができた。その結果、依頼者への問い合わせはイレギュラー事例のみとなった。
- ・試験開始当初に、業務マニュアルの中では十分に理解しにくい部分の質疑応答を両者で入念に実施したため、CRO は各種業務を順調に開始・遂行することができた。また、それ以降も必要最小限のコミュニケーションで業務を遂行できており、最終的な成果物は依頼者側も満足されたと考える。
- ・依頼者側の各種マニュアルが綿密に整備され、各担当者が当該マニュアルに精通しており、見解・指摘が首尾一貫していた。また、CRO 側からの各種質疑に対する依頼者側の応答がとても迅速であり、その効果も大きかった。

#### ②トラブルに繋がった事例

- ・依頼者による医療機関経費の事前承認がモニタリング手順書に定められていたが、依頼者の購買部で 2 ヶ月以上経過しても承認されなかった。その結果、医療機関との契約が締結できず、当該治験の FPI に向けて調整していた患者が参加できなかった。

## 4) 業務実施中

業務実施中は、定期的な情報共有、問題点の早期把握と速やかな対応策の検討と実行、更にはそれらの情報共有が重要である。

また、業務が CRO 内で適正に遂行されていることを確認することは依頼者の責務であるが、初期の段階でそれを実施すると、CRO における業務マニュアルや手順書の理解度の確認とな

り、以降の業務をスムーズに進めることができる。CRO から見れば、戻り作業を最小限に止めることにもなる。

### (1) 定期的な情報の共有と問題点・対応策の検討

依頼者と CRO とで定めた事前の取り決めに従い、委受託業務を効果的・効率的に遂行するためには、両者が定期的に情報を共有し、問題点を把握するとともに、その対応策を検討し実行することが重要である。また、依頼者は CRO の業務が適正に遂行されていることを確認する必要があり、その方法として定期ミーティングの開催が有用である。

#### ①定期ミーティングの開催

定期的な情報交換の場として、ミーティングを設定することは非常に有用である。事前に取り決めた開催方法と頻度に従って、定期ミーティングを開催する。例えば、業務開始当初は頻繁（例えば、毎週あるいは2週間に1回）に開催し、業務が安定的に遂行されるようになった段階では月に1回の開催等に調整する。

定期ミーティングでは、以下のような項目について協議・検討する。

- ・業務進捗状況
- ・問題点の把握とその対応策の検討・共有
- ・前回ミーティング時に決定した事項の現状確認（遵守状況、問題点の改善等）
- ・必要な研修の遵守状況

#### ②問題が生じた場合の対応

何らかの問題が生じた場合は、速やかに依頼者及び CRO のプロジェクトリーダー間の会合等で対応策・改善策を検討し実行する。また、両者で合意決定した内容を文書に残し、次回会合時にその対応状況を確認する。

両者間の情報の統一及び一元化を図るためには、原則として両者のプロジェクトリーダーを通じて情報共有することが望ましい。情報の流通経路を一本化することで、担当者間の情報格差を防ぐとともに両者のプロジェクトリーダーへのナレッジ集積が可能となる。

### (2) 業務実施中の留意事項

#### ①権限委譲

依頼者から CRO へ適切な範囲で最大限の権限委譲をすることで、効率的な業務遂行が可能となる。予め依頼者の基本的な方針を CRO に説明し、権限委譲の範囲を定めておくことで、実際の業務遂行時には CRO の判断のみで迅速な対応が可能となり、依頼者としては管理業務の削減に繋がる。

#### ②トレーニング

依頼者が CRO に教育すべき内容は、薬剤情報、試験情報、自社 SOP・システム等の依頼者固有の情報であり、それ以外の業務遂行に必要な教育は CRO 内で継続的に実施されるべきである。

#### ③スケジュール管理

管理項目は、本質的に治験の進捗を左右する必要最小限のマイルストーンに絞るべきである。進捗管理項目の遅延については事前に許容範囲を定めておき、両者で合意することが必要である。また進捗遅延の防止、又は最小化の方策について、両者の事前合意も大切である。

問題点が依頼者の許容範囲内であれば、その問題点の抽出と対応策について CRO に報告を求めることが望ましい。依頼者の許容範囲外の問題点に関しては、個々に解決を図るべきである。

#### ④品質管理

委託した業務の QC はすべて CRO で実施し、依頼者は QC システムの合意に止めるべきである。合意以降は、CRO の QC システムが機能していたことを、実施手順の確認とサンプリングによる記録の確認で行うべきであり、CRO が QC した事項を再度依頼者で QC することは非効率である。例えば、依頼者の SOP でダブルチェックを規定している場合には、CRO 内にてダブルチェックを行えばよく、依頼者はそのシステムが機能していたことを、QA の一要素として確認することが望ましい。

アンケートでは、このような対応が良好であった事例と、不十分であったためにトラブルに繋がった事例のいずれもが報告されている。

#### ①良好であった事例

- ・試験開始当初に依頼者固有のチェックリストの使用方法について、十分な説明とその場での見解等のすり合わせが行われた。すり合わせ内容も効率重視で両者歩み寄っての妥協点を見出すことができ、その結果、スムーズな業務開始ができた。また、問い合わせにも迅速な回答があり、CRO-CRA への周知徹底が容易であった。試験開始当初より依頼者が友好的な姿勢を示し、良好なコミュニケーションと友好的な関係を築けたことも良い結果を招いたと考える。
- ・双方のリーダーが良い関係を構築し、信頼感が生まれ、お互いに仕事の楽しさとやり甲斐を共有できた。依頼者側のリーダーは、CRO の立場をよく理解し、明確な方向性と指示を出し、CRO との仲間意識を強く持ち、一緒に考えるというスタンスであった。また、依頼者内のモニタリング部門、オペレーション部門、DM、QC の連携が取れていた。これらの結果、内容的にも両者ともに良い仕事に繋がった。

#### ②トラブルに繋がった事例

- ・依頼者側の資料保管 web システムの変更、更にそれに伴う移管方法の変更が半年間に 2 回もあった。システムが大変分かりづらく、また集合研修ではなく web を使った会議での説明で、理解に時間を要し、依頼者側の準備・確認不足もあって、移管遅延が発生した。
- ・双方の QC 部門で合意したマニュアルに則って作成した成果物について、依頼者側の QC 部門より「作成方法が異なっている」との連絡を受け、再作成した。両者で合意マニュアルに対する理解が異なっており、細かなルールの取り決め不足があった。

- ・依頼者の社内のグローバル化が進み、試験途中から本国の SOP を使用することとなった。依頼者側でも混乱が生じていたのか、CRO に対して手順変更の正式な連絡がなく、窓口担当者から、約 4 ヶ月前から変更になっていたと伝えられた。

## 5) 業務終了時

### (1) CRO による資料等の保存

委受託業務終了後も継続して CRO にて保存すべき資料等は、厚生労働省医薬食品局審査管理課より平成 25 年 2 月 14 日付で発出された事務連絡「治験に係る文書又は記録について」に記載されているが、本事務連絡に規定された以外の資料等を CRO にて保存する必要がある場合は、その資料の種類、保存方法及び保存期間等について、事前に契約書等文書にて合意する。

資料の事例を以下に示す。

#### ① CRO の標準業務手順書に基づき原本となった文書・記録

事例：プロジェクトリーダー任命記録、モニター指名記録、治験薬に関する記録、資料保管庫の入退室記録、依頼者への GCP 必須文書移管記録等

\*マニュアル等により発生した原本となる文書・記録は対象としない

#### ②業務従事したモニタリング担当者に関する教育訓練記録

#### ③業務期間中の CRO の組織・体制等を示す文書・記録

事例：業務期間中の CRO の組織図等

#### ④その他の文書・記録

CRO における文書・記録（電磁記録含む）の保存・保管に関する社内規定に従う

### (2) 業務の振り返り

業務終了時に依頼者と CRO とで、例えば以下に示した事項を題材として、振り返りの会議を実施することが望ましい。これらの事項は、いずれも業務実施中に確認・共有されているが、業務終了時に改めて両方で率直に意見交換することにより、ナレッジとして整理して、双方で蓄積することができる。蓄積したナレッジは、両者間の次の委受託業務に生かすことができるだけでなく、別の委受託先と業務を実施する場合でも、有益な情報になると考えられる。

#### ①モニタリング実施状況について

以下の事項について数値等で分析するとともに、良かった点及び悪かった点等を共有する。

- ・モニタリング報告書の内容及び提出時期
- ・SOP/業務マニュアル等、取り決め事項の遵守状況
- ・医療機関訪問頻度、時期（訪問が適切なものであったか）
- ・治験実施計画書逸脱への対応、有害事象への対応
- ・医療機関への対応、依頼者への対応、報告時期と内容

・治験実施計画書からの逸脱数，CRF 修正回数，SDV 回数 等

②症例管理について

契約症例数，登録症例数，投与症例数，投与完了症例数等を分析するとともに，実施医療機関対策として工夫した点，失敗した点等を共有する。

③スケジュール遵守状況について

両者間で取り決めたタイムスケジュールについて，予定と実績を確認し，予定期間内に未達成であった項目については，依頼者側と CRO 側のいずれに原因があったのかを分析する。

④コミュニケーションについて

依頼者からの情報の提供時期，提供方法，情報の内容，及び CRO から依頼者への提案事項の有無及び内容等について，適切なコミュニケーションができていたか否かを分析する。

## 4. データマネジメント/統計解析業務委受託のプロセスと留意事項

依頼者とCROが協働してデータマネジメント(DM)業務及び統計解析業務を実施する際のプロセスと留意事項を整理した。

### 1) 業務委受託契約締結前

業務委受託契約の締結前に依頼者及びCROがなすべき事項の中で、重要と考えられるポイントや事例を以下に記載する。

#### (1) 関係者による事前協議

依頼者及びCROのいずれも、委受託業務の内容について、経験を有する者、評価が可能な者、あるいは委受託の決定に深く関わる者等が参加して、十分な事前協議を実施する。

#### (2) 事前協議に必要な情報（要求仕様）の共有

委受託業務内容を正確に共有した上で、業務分担等の詳細を検討するために、可能な限り次の情報を共有する。

分類	要求仕様項目
治験実施計画書	試験区分、試験デザイン、対象疾患（選択・除外基準）、投与期間、試験スケジュール（来院・検査回数）、中央検査の有無、特殊検査の有無及び内容、入院・外来区分、試験実施期間、症例数、国内試験・国際共同治験の区分、PGx等
施設・ユーザ情報	依頼（予定）施設の構成・数、ユーザ数（EDC使用時のみ）
症例報告書	紙CRF（Book型、Visit型）or EDC（システム名）、使用言語、固有CRFの種類（数）等
主マイルストーン	治験実施計画書確定日、治験届提出日、FPI、LPI、LPO、症例報告書回収スケジュール、DBリリース、DBロック、解析出力（帳票類）の確定（速報を含む場合がある）、CSR、その他スケジュールに影響する事項（PMDA相談、キックオフミーティング、症例検討会、盲検下レビュー、PMDA照会事項・要件等への対応等）
外部データ	種類（臨床検査値データ等）、取扱い（ローディング、電子媒体で保管）等
統計解析	コンサルティング、治験実施計画書立案（統計解析部分、例数設計、試験デザイン）、解析計画書、実施回数（Dry run、中間解析、最終解析）、データモニタリング委員会（事務局、解析）等
事前準備（資料）の有無	治験実施計画書レビュー、CRF作成又はeCRF設計、記載マニュアル又は入力マニュアル、データマネジメント計画書、統計解析計画書、帳票見本（Mockup）、業務手順書、ロジカルチェック、マニュアルチェック仕様書等の作成等

分類	要求仕様項目
事前準備（システム構築等）の有無	システム名（IV/IWRS, CDMS, EDC, ePRO等）、システム設計、仕様書作成、プログラミング（ロジカルチェック、SAE Reconciliation、解析用データセット作成、解析帳票等）、CSV(Computer System Validation)、UAT(User Acceptance Test)、システムトレーニング等
運用の有無	データ入力、ロジカルチェック（EDC内、外部（SAS等））、マニュアルチェック、クエリ発行、コーディング（薬剤、有害事象）等
申請準備の有無	仕様書作成、プログラミング（SDTM, ADaM）、MedDRAバージョンアップ、統合解析等
納品	データマネジメント計画書、データセット（生データ／解析用データ、SDTM／ADaM）、施設保存用PDF、統計解析計画書、解析結果／帳票（固有帳票、繰返し帳票）、DMR、SAR
治験薬情報	作用機序、毒性・有害事象、期待される治験薬の薬効上の特徴、類似薬情報、他社競合品の開発状況等
必要経費	CRO側に支払われる費用の内訳（会議費、資料保管費、プロジェクト管理等も含む）／内容や実費、包括費等の区分等
その他	治験実施に影響する事項

DM／統計解析業務では、業務の呼称が意味する業務の範囲や用語の定義が共通に認識されていない場合があるので注意が必要である。別添1は、上にまとめた業務内容を含め階層化して提示してされている。これを参照し、一つひとつの業務範囲を依頼者とCROで確認し合うことを推奨する。

なお、本契約締結前に業務が発生する場合には、業務内容、期限、費用（本契約前に中止した場合の精算方法を含む）等、最低限必要な項目を含んだLOI（基本合意書）を締結することも考慮すべきである。

## 2) 業務委受託契約時

前述「1) 業務委受託契約締結前」の情報を基に、委受託業務の内容や権限の委譲、支払形態等、予め必要な事項はすべて契約書に明記することが重要である。特に、これらの共有すべき情報の中で曖昧あるいは未確定となっている事項があれば、契約締結前に再度その解決策を協議するとともに、業務開始後の対応方法について両者が納得しうる文言で契約書に明記すべきである。

また、試験の進行の遅れ等、不測の事態は往々にて発生することから、その際の対応手順（Change Order時の費用算定方法等）を契約条項に明記しておくことも重要である。特に、マイルストーンを設定した費用支払いの場合、治験期間の延長がトラブルに繋がりがやすすため、「別途協議する」という形ではなく、できるだけ具体的な取り決めを事前に規定しておくべきである。契約書内に各種業務内容の詳細を記載することが難しい場合でも、少なくとも業務分担表等により、具体的かつ詳細に両者の業務分担を取り決めておくことが望ましい。

業務分担表は、委受託業務の項目毎に過不足を含めて両者の協議で決定するため、使用する雛形は両者いずれのものでも差し支えない。業務分担表の作成により、業務範囲と双方の業務分担が明確化されるため、余分な作業が削減されるばかりでなく、それぞれの業務への責任感の醸成にも繋がると考える。また、将来的な Change Order の根拠にもなる。

具体的な業務分担の検討に際しては、例えば、依頼者のチェックが多すぎると、「返事待ち」等が発生し、スムーズに業務が進まないことがあるので、作業や確認の重複を避け、ヒト依存で業務を滞らせないプロセスとすることも重要である。また、モニタリング部門や統計部門だからこそ気づくことができるデータの問題もあるので、モニタリング部門－DM 部門間、DM 部門－統計部門間の業務分担表（レビュー、サイン、納品等）があればなお良い。

更に、Good Practice として、業務分担表やタイムライン、Escalation Process（問題が起きたとき等に、担当者間から上位者間の協議に移行する手順）及び Change Control Process（依頼内容を変更する際の手順）を明確にし、重要なことはすべて SOP あるいは契約書に記載する。また、依頼者と CRO との間でガバナンス体制を構築しておく。

依頼者は、依頼者内で通常実施している業務手順が常識であると一方的に認識するのではなく、CRO の業務フローを詳細に確認する必要がある。データマネージャの定義・役割が各社で異なることが多いことにも注意したい。

### 3) 業務開始時

業務を開始するまでの段階で、業務内容、業務分担、期限、要求品質及び権限を取り決めるとともに、取り決め以外の事案が発生した場合の対応方法と窓口を合意しておくことにより、円滑な連携が図れるものとする。

一般に、契約締結後、業務開始にあたり、早い段階で依頼者と CRO 双方の関係者全員が出席するキックオフ会議を開催する。また、必要に応じ業務単位（CRA、DM、統計解析、ライティング等）での合同会議も開催する。

以下にキックオフ会議で協議又は確認すべき内容を例示するとともに、個々に説明を加える。

- ・ 治験概要：治験実施計画書、CRF 等
- ・ 委受託業務範囲、内容、及び成果物
- ・ 業務実施体制、及び業務分担
- ・ タイムライン
- ・ 標準作業手順書（SOP）／マニュアル／フォーム／テンプレート等
- ・ コミュニケーションプロセス／ルール
- ・ 品質管理又はリスクマネジメント
- ・ エスカレーションプロセス／ルール
- ・ 関連システム（CTMS、CDMS、EDC、IV/IWRS 等）

- ・トレーニング（SOP，関連システム等）
- ・その他：症例登録／割付，中央臨床検査，中央画像評価，DMC 等

### （1）タイムライン

委受託業務の目標達成のため，誰が何をいつまでに実施するのかを明確にし，依頼者と CRO の各担当者の合意を得る。キックオフ会議では重要なマイルストーンのみを確認し，詳細は各業務単位で確認する場合もある。

Good Practice として，プロジェクトプランやメトリクス（評価尺度）を明確化し，重要なマイルストーンはすべて SOP あるいは契約書に記載する。依頼者が見積り依頼時に CRO にタイムラインを提供すると，双方の締め切りを共有することが可能となり，見積り時や受託後の問題の発生を防ぐことができる。

海外 CRO に委託する場合は，業務分担表とタイムラインの詳細な決定が非常に重要である。計画の不十分さが，依頼者と CRO のトラブル原因となることが多い。

### （2）標準作業手順書（SOP）の確認・作成

契約時には主要な業務分担のみを決定し，詳細な手順等は業務の開始時に取り決める場合が多い。業務の実施に当たっては，依頼者の SOP を使用するのか，CRO の SOP を使用するのか（ただし，依頼者の要求事項を満たしていることが条件）を事前に明確にしておき，その上で，依頼者の要求を満たすように SOP のすり合わせを行う。新たに具体的な手順を定める必要がある業務については，実施方法，報告様式，提出期限，提出方法等を記載した「作業手順書」あるいは「マニュアル」を作成する。なお，書面調査で SOP とマニュアルは同等に扱われたことがあるので注意したい。

契約締結前の情報共有が十分でない場合や，業務分担の取り決め段階で両者が十分な時間を割くことができなかった場合には，契約後の業務開始前の打合せの段階で，業務の細部を十分に詰めておくことが重要である。作業手順書やマニュアルを正確で実践的なものとして作り上げることにより，業務開始後のコミュニケーションを無駄のない効率的なものにすることはもちろん，互いの信頼関係の醸成にも大きく寄与する事前準備となる。

一般に通常，依頼者と CRO の SOP の整合性を確認した上で，CRO の手順で特に問題ない場合は，CRO の手順を優先した方がミスは少ない。また，全業務を委託する場合は，CRO の SOP で実施した方が効率的である。しかし，現実的にはすべての手順をどちらかの SOP で実施することは困難であり，「すり合わせ SOP」を作成することが多い。依頼者と CRO が共用できる SOP を業務の種類やパターン毎に作成し，業務の種類毎に必要な資料や成果物の標準を，依頼者と CRO が共同で検討する。

また，依頼者の SOP を用いる場合や「すり合わせ SOP」を作成した場合は，SOP トレーニングも重要である。SOP 等で用いる用語が何を意味するのかを共有する会議やトレーニングを実施することで，依頼者と CRO 間の理解の齟齬を防ぐことができる。

戦略的なパートナーとして相当量の業務を契約する場合は，教育も含め依頼者の手順で業務を実施することが多いが，依頼者の SOP に変更があったときに連絡が行き届かないこ

とがよくある。変更の際は速やかに CRO に連絡し、必要に応じてトレーニングを実施することに留意したい。また、国際共同試験における SOP や仕様書は、日本のものに比べかなり細かいところまで記載する必要がある。特に業務分担表とタイムラインは、詳細な決定が重要である。

一方、CRO の SOP で業務を実施する場合の留意点として、CRO にすべての業務を委託するか、一部分の業務を委託するかを考慮する必要がある。CRO の SOP は、一般的に要点のみ記載されていることが多く、細かな手順は手順書やデータマネジメント計画書(DMP)等に記載されていることが多い。依頼者は、CRO への委託内容をすべて理解していることが必要である。CRO にフルアウトソースする場合でも、依頼者は CRO の作業内容を確認するため、CRO の SOP を理解する必要がある。ただし、すべての担当者が知る必要はなく、監査等の評価 (Assessment) を定期的に行い、問題があった場合や問題が起きそうなときに、いつでも適切な担当者が確認・対応できる状態にあればよい。当局対応時に依頼者自身で対応できないことがないようにしておきたい。

### (3) コミュニケーションプロセス

コミュニケーションプロセスは、依頼者と CRO の信頼関係を構築するために最も重要な要素である。両者のプロジェクトリーダー (又は窓口担当者) がお互いの役割を十分に認識した上でコミュニケーションを密にすることが、業務を効果的・効率的に進めるキーポイントである。そのため事前にコミュニケーション方法 (業務開始後に両者で進捗状況を確認する項目及びその方法) を明確にし、両者合意するため、コミュニケーションプラン (Communication Plan & Flow, Escalation Plan & Flow, Change Control Process, Performance Metrics\* 等を含む) を作成する。

\* Performance Metrics : スピード、コスト、質、遵守状況等のメトリクスを規定した文書。指標の一例として KPI (Key Performance Indicator) が挙げられる。代表的な KPI は後述するエラー率や稼働率 (スケジュールされた稼働時間に対する実際の稼働時間の割合) があるが、臨床試験においては、CRF に関するクエリの発行・解決期間、LPO から DBL までの期間、DBL から解析結果/帳票出力までの期間が事例として挙げられるであろう。各指標は依頼者あるいは CRO の標準業務手順書、経営指標、目標・戦略、試験デザイン等に依存するため、双方合意の下で導入するのが望ましい。

そして全体又は個別の会議を定期的あるいは随時実施し、共有システム内の情報共有等も利用して、以下のような確認項目を情報交換する。

- ・ 作業進捗状況 (DM システム構築, 解析プログラム作成等)
- ・ 症例進捗状況 (同意取得症例数, 登録症例数, 中止症例数等)
- ・ CRF 回収・点検・フィードバック状況
- ・ SDV 実施状況
- ・ 有害事象の報告状況

- ・ 治験薬管理状況（入出庫，回収状況）
- ・ 治験届に関わる事項の報告状況
- ・ QC 業務実施状況 等

Good Practice として，依頼者及び CRO で複数の部門が関連する場合，両者の全体窓口や個別窓口をそれぞれ一本化する。また，Face to Face のコミュニケーションも効果的に利用する。

なお，窓口を一本化する場合の留意点として，依頼者は CRO の業務内容や進捗を把握すること，依頼者と CRO の双方が記録（作成日，作成者，内容，承認者，承認日等）を残すことが重要である。委託している業務内容の詳細をすべて把握している窓口担当者であれば全体窓口一本で良いが，CRO 内で業務が細分化されている場合，実際にシステムを構築しない窓口よりも直接プログラマーと話した方が，正確かつ効率的であることが多く，個別の窓口も必要となる。そのため，スケジュール等の全体的な事項は全体窓口，具体的な業務に関する事項は個別窓口（担当者間）でのやり取りが，一般的にスムーズである。この場合，個別窓口のコミュニケーションを全体窓口に共有し，全体窓口が業務全体の進捗を把握した状態とすることが重要である。一方で，メールで記録を残すことにとらわれず，電話や Face to Face 等コミュニケーションラインを使い分けることも考慮すべきである。

国際共同試験では，文化の違いへの理解も大切である。海外の CRO への Off-shore の場合も，同様に文化の違いへの理解が必要である。要求や要望を明確にしてコミュニケーションを図ることにより，日本の良いところ（習慣や取り組み方等）が少しずつ海外でも理解され，業務がスムーズに行われている場合もある。

#### （4）品質管理（クオリティマネジメント）

第 2 章 基本的な考え方 1) で述べたように，別々の品質マネジメントシステムを有する依頼者と CRO が，あたかも一つの品質マネジメントシステムで仕事をしているような環境を作るという考え方を共有したい。

要求品質の明確化において，あらゆるデータ項目について，単に「最も高い水準の（例えばエラーフリーの）」品質を追求することは，それ自体実際上の意味をほとんど持たない。品質の上昇分に必要なコストは完璧に近づけば近づくほど高くなり，追加で得られる恩恵はコストに見合わないものになるという経験が十分に蓄積されている。被験者の保護や試験結果の信頼性にとって決定的に重要な意味を持つデータ（Critical Data）とそうでないデータ（Non-critical Data）とを明確に分け，要求品質を変え，それを達成するためのプロセスを依頼者と CRO が共同で設計し合意しておく必要がある。合意された内容は，業務実施手順書（DMP 等）やマニュアル等に記載されるべきである。

従来から利用されてきた要求品質の指標はエラー率であろう。エラー率の目安となる目標値が公表されたものは少ない。例えば，米国の Society for Clinical Data Management が公表している資料（Good Clinical Data Management Practices）には，データベース上

のデータに対する例示として、

- ・ **Critical Data** に対しては 10,000 フィールドあたり 0 ～10 のエラー
- ・ **Non-critical Data** に対しては 10,000 フィールドあたり 20～100 のエラー

が示されているが、これとて普遍的なルールではない。しかし、エラーが **Critical Data** に存在するのか、**Non-critical Data** に存在するのかを知っておくこと、**Critical Data** でエラーが発見された場合の対応手順を決めておくことが重要である。一方、**Non-critical Data** でエラー率が高くて、被験者の保護や試験結果の信頼性に対してほとんど影響しないならば、依頼者はこれらのデータを修正するために時間と労力を使う必要がないと判断することもある。エラー率は、データの品質に関するプロセス評価のほんの一部のものでしかない。コミュニケーションプロセスで前述した **Performance Metrics** を用いて、多角的に評価すべきものである。

**CRO** が実施すべき業務や作成すべき成果物、その品質プロセス、**QC** プラン、品質基準、あるいはリスクマネジメントプラン等を確認しておくこと、業務手順書（**DMP** 等）で明確にしておくことが重要である。必要に応じ、契約書上の反映も考慮すべきである。

#### (5) 関連システム

データマネジメント業務あるいは統計解析業務を委受託する上で、**IT** システム（**IWRS/IVRS**, **CDMS**, **EDC**, **ePRO** システム等）は欠かせないものである。依頼者はどのようなシステム（複数システムの連携を含む）を利用するか、またそのシステムが関連要件（例えば、**ER/ES** 指針や **CSV** 等）を満たし、運用できるか等を、事前に確認・検証しておくことは非常に重要である。また、使用するシステムの教育計画についても合意しておくべきである。

なお、留意点として、依頼者及び **CRO** の **IT** システムのパターンが様々であるため、**IT** 体系の明確化が重要である。以下のように各社の要件や環境によって種々の状況がある。

- ・ **IT** は海外と同じシステムを使用し、一部日本独自のシステムを持っている。
- ・ **DM** 部門とモニタリング部門のシステムが繋がっており、連携したい。
- ・ 依頼者の **DM** システムは原則自社のシステムを使用しているが、**CRO** にフルアウトソースする場合は **CRO** のシステムを使用することを考えている。
- ・ 依頼者の標準 **EDC** システムで運用可能かどうか検討したい。
- ・ 依頼者のシステム（**CTMS**, **CDMS** 等）を **CRO** で利用してもらうことにより、モニター等の関連部門の負荷を抑えることができる。
- ・ 解析も併せて委託する場合は、**CRO** のシステムを使用する。データセットの構造も **CRO** に任せることができるため。ただし、**CTD** 用に複数試験のデータセットをまとめて解析することが必要になってくるため、依頼者でも確認が必要になる。
- ・ 国際共同治験の場合、委託する **CRO** の **IT** システムを主導する地域の **IT** システムに合わせる。

データ管理の面での留意点として、EDC 以外のデータ（臨床検査データ、PK/PD 関連データ、採否データ、割付データ、心電図（ECG）データ等）について、どのように管理するか的事前確認が必要である。事前に確認しておかないと、臨床検査データ等の移送が思い通りにならないことがある。

臨床検査値等の医療機関以外から発生するデータ等を、EDC データとして取り込む場合もあるが、コスト面を考えると、これらの外部データは EDC とは別扱いとすることが勧められる。レポジトリ（Repository）のように、EDC データを含む様々な収集データの集積場所を設け、データを活用する方法もある。

また、DM 業務として進捗管理データや帳票の作成を依頼する場合、EDC 情報の吐き出し等の作業も必要になる。

解析を委託しない場合は、依頼者が考えているデータセットを提示し、CRO のシステムにその仕様を盛り込む必要がある。将来的には、依頼者指定のデータセットは、CDISC 形式のデータセット（SDTM, ADaM）及び変数の定義やコードリストを記述したメタデータ（Define-XML 等）になっていくであろう。SDTM 化して納品する場合、CDISC 準拠バージョンを明確化し、外部データを含めた処理方法の確認が必要である。

#### 4) 業務実施中

業務実施中は、定期的な情報共有、問題点の早期把握と速やかな対応策の検討と実行、更にはそれらの情報共有が重要である。

##### (1) 定期的な情報の共有と問題点・対応策の検討

依頼者と CRO とで定めた事前の取り決めに従い、委受託業務を効果的・効率的に遂行するためには、両者が定期的な情報を共有し、問題点を把握するとともに、その対応策を検討し実行することが重要である。また、依頼者は CRO の業務が適正に遂行されていることを確認する必要があり、その方法として定期ミーティングの開催が有用である。

###### ①定期ミーティングの開催

定期的な情報交換の場として、ミーティングを設定することは非常に有用である。事前に取り決めた開催方法と頻度に従って定期ミーティングを開催する。例えば、業務開始当初は頻繁（例えば、毎週あるいは 2 週間に 1 回）に開催し、業務が安定的に遂行されるようになった段階では月に 1 回の開催等に調整する。

定期ミーティングでは、以下のような項目について協議・検討する。

- ・業務進捗状況
- ・問題点の把握とその対応策の検討・共有
- ・前回ミーティング時に決定した事項の現状確認（遵守状況、問題点の改善等）
- ・必要な研修の実施状況

###### ②問題が生じた場合の対応

何らかの問題が生じた場合は、速やかに依頼者及び CRO のプロジェクトリーダー間の  
会合等で対応策・改善策を検討し実行する。また、両者で合意決定した内容を文書に残し、  
次回会合時にその対応状況を確認する。

両者間の情報の統一及び一元化を図るためには、原則として両者のプロジェクトリーダ  
ーを通じて情報共有することが望ましい。情報の流通経路を一本化することで、担当者間  
の情報格差を防ぐとともに、両者のプロジェクトリーダーへのナレッジ集積が可能となる。

定期ミーティングを依頼者から一方的に指示する場となるのではなく、蓄積された経験  
を基に CRO からも積極的な改善提案をしていくことも重要であり、そのような環境を作る  
ことが必要である。

## (2) 業務実施中における留意事項

### ① 作業プロセスの標準化

作業プロセスを標準化し、品質に対する人依存のバラツキを最小化することに努める  
べきである。同一の CRO に繰り返し委託することで依頼者と CRO 間の作業プロセスの  
標準化は進められる。各作業プロセス（特に QC 方法）については、定期的に妥当性を確  
認しておくことも必要である。

### ② 品質基準の共有

依頼者が期待する品質基準と CRO が考える品質基準は異なることが多い。また、依頼  
者間でも期待する品質基準が一致する訳ではない。QC プランや QC 基準を設定して品質  
基準を共有することが必要である。

<データマネジメントで求められるクオリティの例>

- ・エンドポイントの解析を考慮に入れたデータベース設計とデータクリーニングを実施す  
ることにより、生データから解析業務が問題なく実施できる。
- ・逸脱の再発を防止するため、逸脱事項を早期に発見し、解析集団に合致した症例と治験  
実施計画書の想定通りのデータが集積できる。

### ③ 重要項目の特定と定期的な確認

試験の重要項目については、CRO、依頼者の両方で定期的に確認するとよい。認識の  
相違や重要項目のエラーを早期に特定し対処していくことで、効果的な品質の確保に繋が  
る。

<重要項目の例>

- ・試験のエントリー基準
- ・試験のエンドポイント
- ・逸脱
- ・重篤な有害事象とこれに関連する情報
- ・中止の原因となった有害事象とこれに関連する情報

業界全体のデータの標準化として CDISC の検討が進んでいる。それと同様に、将来的にはある特定の依頼者－CRO 間のみではなく、業界全体での作業プロセスや品質基準に関する標準化が進むことが理想である。作業プロセスを検討する際には Risk Based Approach や Data Driven Monitoring の考え方は有用であろう。

## 5) 業務終了時

### (1) CRO による資料等の納品

CRO は、委受託業務終了時に成果物が適切に作成されていることを確認するため、業務報告書 (DM 報告書等) に納品物の一覧表を添付することが望ましい。これは、依頼者と CRO との間で、何が納品されたのかをチェックする際に役立ち、また依頼者は、納品された成果物が品質基準に従って作成されていることを確認しなければならない。これは、成果物に対する瑕疵担保責任でのトラブルを回避するだけでなく、データの信頼性を確保することにも繋がるため、事前に CRO と成果物の品質について基準を定めておく必要がある。

### (2) 業務の振り返り

委受託業務終了後に業務全体を振り返り、業務を通じて得られた教訓を依頼者と CRO で共有するため、良かった点や改善点を含めた Lessons Learned を実施することが望ましい。Lessons Learned を実施することにより、依頼者は、その教訓を次の委託業務に繋ぐことができ、多くの依頼者を持つ CRO はその経験を蓄積することができる。

また、CRO に書面調査に同席してもらうことや、委受託業務終了後に公表された情報、例えば、担当試験が承認された情報等を CRO と共有すること等により、CRO のモチベーションの向上を図ることができると考える。また、それらの積み重ねにより、CRO からより積極的な提案がなされることも期待でき、結果として依頼者にも恩恵があることから、依頼者と CRO のパートナーシップはより成熟したものになる。

なお、Lessons Learned を実施する際は、良かった点についても「本当に必要な業務 (作業) であったのか」、「もっと良い方法はなかったか」という視点で批判的に振り返ることが重要であると考え。なぜなら、依頼者も CRO も良かった点を無批判に Good Practice であると受け止め、次の委受託業務に単純に反映させようと考えがちだからである。「そうすることが必要である」と思い込み、本来は無駄な業務を雪だるま式に増やすことになりかねないので、慎重に検討するべきである。

## 5. 今後に向けて

依頼者と CRO の協業関係は、今後より戦略的な方向に進むものと思われる。委受託が共同作業である以上、効率化のためには双方の努力が必要であり、一方だけが努力しても十分な改善効果は得られない。効率的な業務の委受託に向けて両者が取り組むべき事項を以下にまとめた。

### 1) 依頼者として取り組むべき事項

- ・ CRO 活用の要否、方針を明確にした上で CRO へ業務を委託する。
- ・ 委託する上での業務範囲、業務品質等の必要情報を早期に開示し、権限委譲の内容も含め CRO と協議・合意の手順を踏む。
- ・ Milestone Payment 等の成果報酬型の契約を提案できるかを十分に検討する。
- ・ 適切なマイルストーンを設定し、問題と判断する場合（依頼者として介入が必要な場合）の基準、対応方法を予め取り決めておく。また長期試験等、マイルストーンそのものの見直しが想定される場合は、契約書にもその基準、対応（費用含む）方法を明記する。
- ・ コミュニケーション、情報共有のための手順及び手段、治験に関わる当事者間で発生する様々な問題について、それぞれの対応手順、CRO との役割分担等を予め取り決めておく。治験薬配送会社、IT ベンダー等を含め、モニタリングに関連した業務を外部に委託する場合には、業務責任範囲の明確化も含めて、特にこの点に留意する。
- ・ CRO は多くの業務受託経験を有していることから、依頼者のプロセスよりも効率的な業務プロセスの経験を有していることがある。CRO からそのような提案があった場合には、メリット・デメリット等を真摯に検討する。
- ・ 委託した範囲の成果物を信頼し、依頼者の検証方法は必要最小限のものとする。特に QC については重複確認とならない手段を講じる。

### 2) CRO として取り組むべき事項

- ・ 受託する業務の実施可能性を適切に評価し、その業務に見合った体制を構築する（成果報酬型の契約体系への対応）。
- ・ 開発業務の専門家として、依頼者に受託業務を効率的に実施する方策を積極的に提案する（業務提案能力の向上）。
- ・ 依頼者の指示を待つことなく、受託業務範囲で主体的に問題を解決する能力を向上させる。
- ・ 施設選定能力（施設情報や領域情報のデータベース）を高めるなど、治験の早い段階での業務を受託できる体制を構築する。
- ・ より専門性、生産性の高い業務担当者を、自ら育成する教育体制を確立する。
- ・ 治験の国際化に合わせて、英語で業務を遂行する能力を向上させる。
- ・ 外部ベンダーに再委託した場合においても、自社で実施する際と同等の責務を果たす体制を構築する等、治験業務の遂行において、より多くの役割を果たすことができる能力を向上させる。

本留意事項を依頼者、CRO の両者が十分に理解し、依頼者は CRO を外部の専門家として認めた上で適切な委託方法を取り、CRO も依頼者の期待に応える体制を整備し自ら対応していく。双方の努力により、一日も早く両者がイコールパートナーとして真の協業体制を構築することを期待したい。

付表： 略語・用語一覧

略語	用語（英語）	用語（日本語）
ADaM	Analysis Data Model	申請統計解析データモデル
CDMS	Clinical Data Management System	臨床データ管理システム
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRO	Contract Research Organization	医薬品開発業務受託機関
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CSV	Computerized System Validation	コンピュータシステムバリデーション
CTMS	Clinical Trial Management System	臨床試験管理システム
DBL	Database Lock	データベースロック（固定）
DBR	Database Release	データベースリリース
DM	Data Management	データマネジメント
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DMP	Data Management Plan	データマネジメント計画書
DMR	Data Management Reports	データマネジメント報告書
ECG	Electrocardiogram	心電図
EDC	Electronic Data Capture	電子データ収集
ePRO	electronic Patient Reported Outcome	電子被験者報告アウトカム
FPI	First Patient In	第一被験者登録日
IV/IWRS	Interactive Voice / Interactive Web Response System	音声/Web 自動登録システム
LOI	Letter of Intent	基本合意書
LPI	Last Patient In	最終被験者登録日
LPO	Last Patient Out	最終被験者終了日
PGx	Pharmacogenomics	薬理ゲノム学, ファーマコゲノミクス (ファーマコジェノミクス)
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
QA	Quality Assurance	品質保証
QC	Quality Control	品質管理
SAC	Statistical Analysis Complete	統計解析の完了
SAE	Serious Adverse Events	重篤な有害事象
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SAR	Statistical Analysis Report	統計解析報告書
SDTM	Study Data Tabulation Model	申請臨床試験データモデル
SDV	Source Data Verification	直接閲覧
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
UAT	User Acceptance Test	受入れテスト