



DG Open Discussion
DG2016-23

**Pharma/CRO relationship with a
focus on method
transfer/development**

**生体試料分析の外部委託を成功させるには？
-バリデーション試験開始までの取り組み-**



JBF Contents

- DGの活動
- 委託業務の現状・課題・改善案
- それぞれの強み
- データの所得, 情報共有
- 分析法バリデーション委託時の方針
- 分析法の開発? 改良? トレース?
- アンケート結果 / 実際に生じた問題
- Open Discussion

目次に戻るボタンです。



Members

- 橋本 義孝 小野薬品工業 (株)
Yoshitaka Hashimoto
- 神波 亜矢子 田辺三菱製薬 (株)
Ayako Kannami
- 砂川 明弘 シミックファーマサイエンス (株)
Akihiro Sunagawa
- 人見 哲平 武田テバファーマ (株)
Teppei Hitomi
- 望月 あゆみ 大塚製薬 (株)
Ayumi Mochizuki
- 山口 建 (株) 住化分析センター
Takeru Yamaguchi





背景・目的

- ✓ 長期にわたる医薬品開発を通じて質の高い分析データを効率的に得るために、『製薬企業と分析CROが協働し、質の高い堅牢な分析法』を供することが大切な点の一つと考える。
- ✓ 本DGでは、製薬企業と分析CROの協働において、特にバラつきがあると思われるバリデーション試験以前の取り組みについて、製薬企業、分析CROの両者が持ち味を十二分に発揮し、分析法の開発を効率的に行うために配慮すべき点を提案したい。



活動内容

活動①

2016年9月に『バリデーション試験以前の取り組みにおける製薬企業とCROの共同に関する現状と課題』についてアンケートを実施。

111名から回答を得た。

活動②

得られたアンケート回答を集計し，その結果を基にメンバーで議論点の抽出を行った。

E-mail, 月1～2回の電話・Web会議を通じて，アンケート集計結果やメンバーの経験談を基に議論を展開した。並行してJBFシンポジウム発表用のポスター作成を行った。





委託業務の現状・課題・改善案

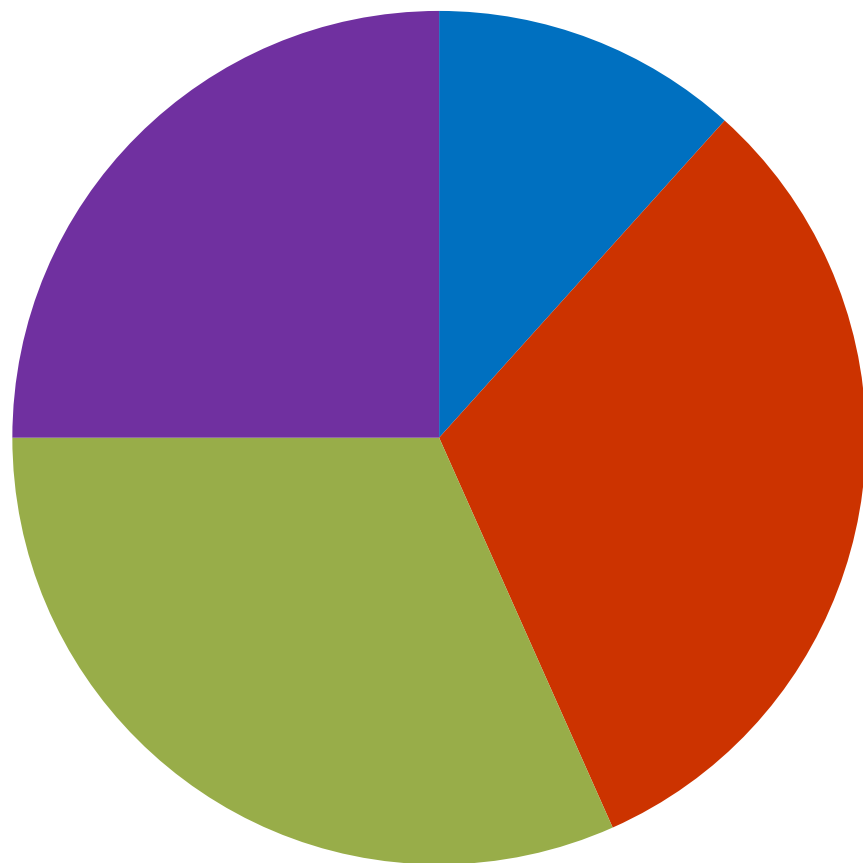




Q.現状の委受託業務(※)は、質・スピード・手間（委託業務に割く労力）の観点から改善の余地があると思われませんか？

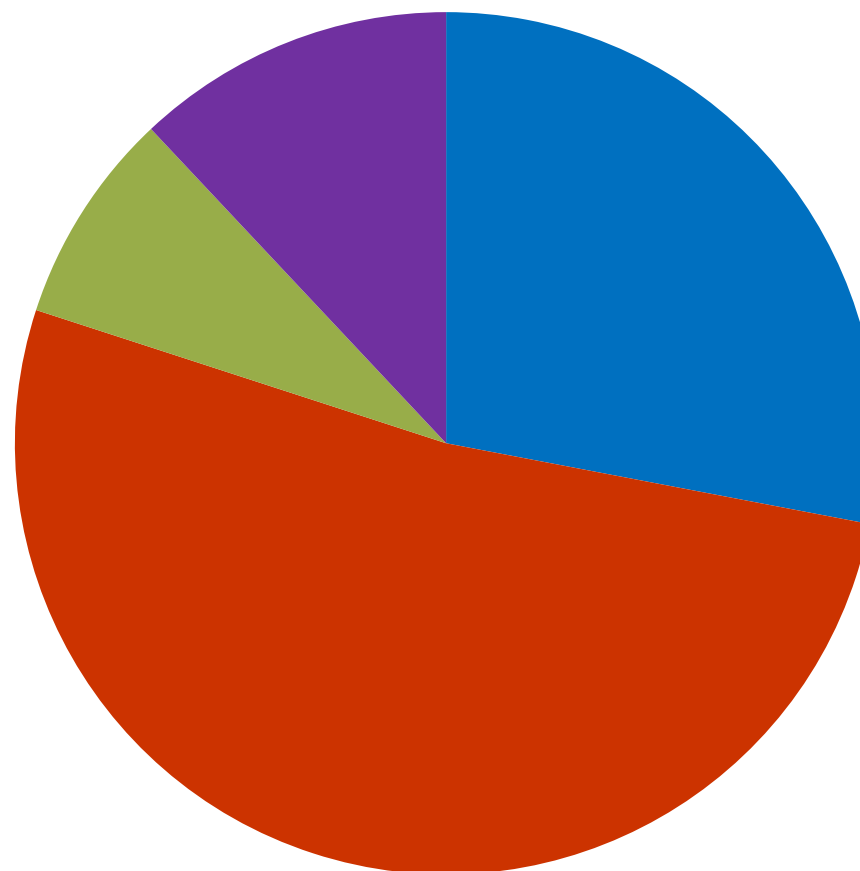
※委託開始後、バリデーション試験が開始されるまでに実施される業務

製薬企業



60 valid responses

CRO



25 valid responses

- ある
- どちらかというところ
- どちらかというところない
- ない



Q.どのような点に改善の余地があるでしょうか？

製薬企業の回答

- 手法，条件検討内容，計画書記載内容，進捗共有方法の摺り合わせなどの情報共有
- 委託前の社内検討の簡易化による期間短縮
- 契約締結までの社内手続き・書類作業の効率化（十分な検討期間の確保）
- トラブル発生時の迅速な対応，費用の増額への対応
- CROの自主的な検討結果の提示
- QC済みドラフトからの修正要望点の数

改善ポイント（DG見解）

- ✓ 製薬企業の委託前の社内検討の充実
- ✓ 製薬企業の社内手続きの簡略化
- ✓ コミュニケーションの充実

CROの回答

- 開示される分析法の出来映え，注意点，変更不可な条件などの情報共有，そのタイミング及びスピードと優先順位の明確化
- 大量測定に向けた方法，機種間差の考慮
- 試験計画書などの書類の定型化・簡素化
- LIMS等による記録の正確性，自動化，高速分析，高感度機器などのハード面
- 依頼時の検討時間の配慮
- QC/QAの簡素化（全数チェックは必要？）

改善ポイント（DG見解）

- ✓ 効率的な情報開示
- ✓ スピードと質のバランス
- ✓ ハード面の充実
- ✓ 書類作業の定型・簡素化



Q.改善のために取り組んでいること、あるいは取り組むとよいと思われることを教えてください。

製薬企業の回答

- 社内検討の充実
- 段階的アプローチの活用, 評価項目の最適化
- UPLC化
- テンプレート, SOP, 社内ノウハウの共有
- 早期から計画書, 手順書を作成
- 委託までの社内手続きの簡素化, 包括契約の適用
- 早期段階のFace to Face会議, コミュニケーションの円滑化, CROのPreferable化, SDの指名

改善ポイント (DG見解)

- ✓ 製薬企業の委託前の社内検討の充実
- ✓ 製薬企業の社内手続きの簡略化
- ✓ コミュニケーションの充実

CROの回答

- 提供情報の定型化など情報量のばらつき対策, 問題が予測される点の事前確認
- 早い段階の化合物入手
- 委託内容, 許容範囲, スピードと優先順位の明確化
- 機器間差, カラム差, バッチ耐久性の確認
- 生データの電子化, 書類の簡易化
- 自動化, 機械化
- 入手し難い器材の委託者からの提供
- 段階的アプローチ, Scientific validationの導入

改善ポイント (DG見解)

- ✓ 効率的な情報開示
必要情報のリスト化
- ✓ ハード面の充実, 生データの電子化
- ✓ 書類作業の定型・簡素化

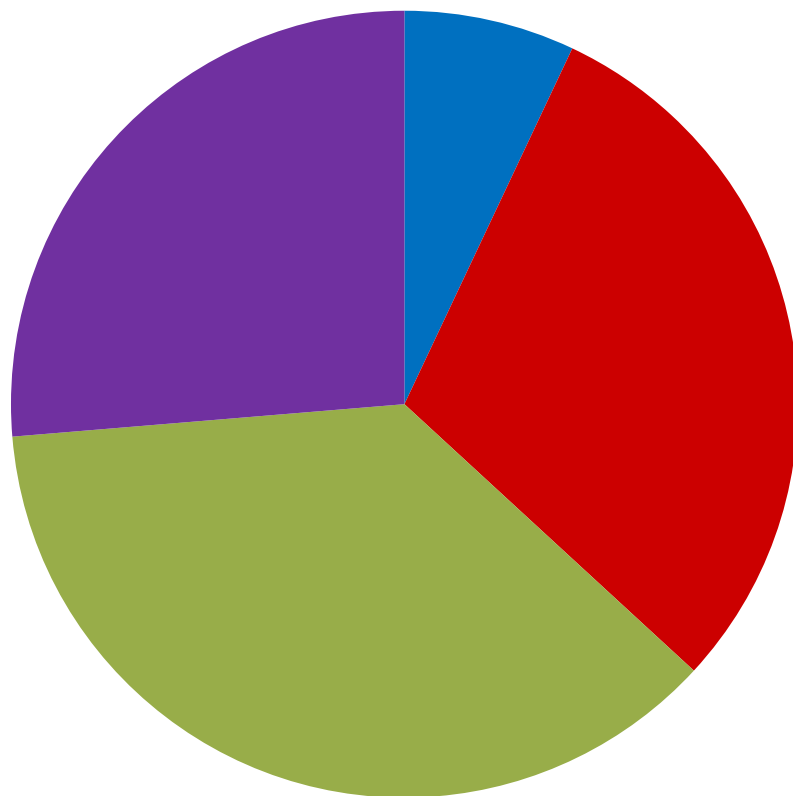


Q. 委受託者間でのコミュニケーションにおいて、必要以上の気遣いを感じる、または気を遣うことがありますか？

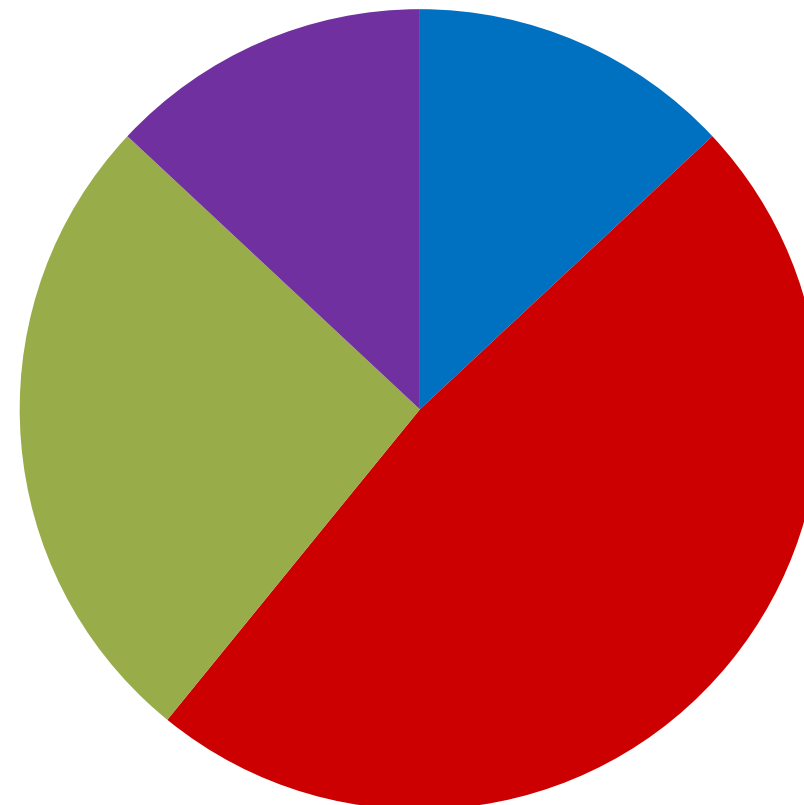
(腹を割って話ができていないと思うことがありますか？)

製薬企業

CRO



57 valid responses



23 valid responses

- ある
- どちらかというところ
- どちらかというところない
- ない

Q.どのようなときに、そのように感じますか？

製薬企業の回答

- 立場上、やむを得ない（機密情報もあるので）
- CROが委託者の意向をくみすぎている、委託者のオーバークオリティな要求を簡単に受けてしまう、CROは対応方針を主張せず委託者の意見に従うだけの傾向
- ネガティブシチュエーション（社内の規定に合わせてもらう時、検討にくろうした分析法の移管、トラブル発生時、問題点の指摘時、急ぎ対応が必要な時、コストダウンの依頼時、2社見積時）
- メールCCに上長が入っている時
- 相手のスキルが不明な時、低い時

結果から見える改善ポイントの傾向

- ✓ 受託側の姿勢の改善
- ✓ コミュニケーション、信頼関係

CROの回答

- 立場上、やむを得ない（委託者は顧客）
- 委託担当者により分析に対する理解度が異なる時、経験のない方が窓口をされている時。気難しい方の時、相手が先入観を強く持っている時、独自のレギュレーションがある時
- 面識のない相手とのメール
- ネガティブシチュエーション（検討がうまくいっていない時、タイムラインに影響する場合、海外のバリデーションが再現しない時、追加費用が発生する時、重大な変更が発生する時）
- 明らかに改良した方がよい点があるがクライテリアを満たしている時

結果から見える改善ポイントの傾向

- ✓ 委託者の知識レベル向上
- ✓ コミュニケーション、信頼関係
- ✓ 分析法改良の許容範囲の明確化

Q.改善のために取り組んでいること、あるいは取り組むとよいと思われることを教えてください。

製薬企業の回答

- 必要情報の共有化, 迅速な情報公開
- オンサイトでの技術移管
- 早期の委託打診
- 事前の面談や施設調査等, Face to Face の機会を設定
- メールだけでなく, Face to Face や電話等で直接対話
- CRO に積極的に意見を求める
- 自ら腹を割って話す
- 担当SD を指定

改善ポイント (DG見解)

- ✓ Face to Faceの機会を設ける、頻度を増やすなどして円滑なコミュニケーションに繋げる
- ✓ 情報の共有化

CROの回答

- Face to Face の機会を設定 or 頻度増
- 重要な決定事項は記録に残して共有
- 実際の作業者同士での打ち合わせ
- 各種情報 (試験目的, 化合物の特徴, スケジュール, 懸念事項等) の事前確認
- 製薬企業での実作業を見学させてもらう
- 分析法の改良は、お互い合意の上で実施

改善ポイント (DG見解)

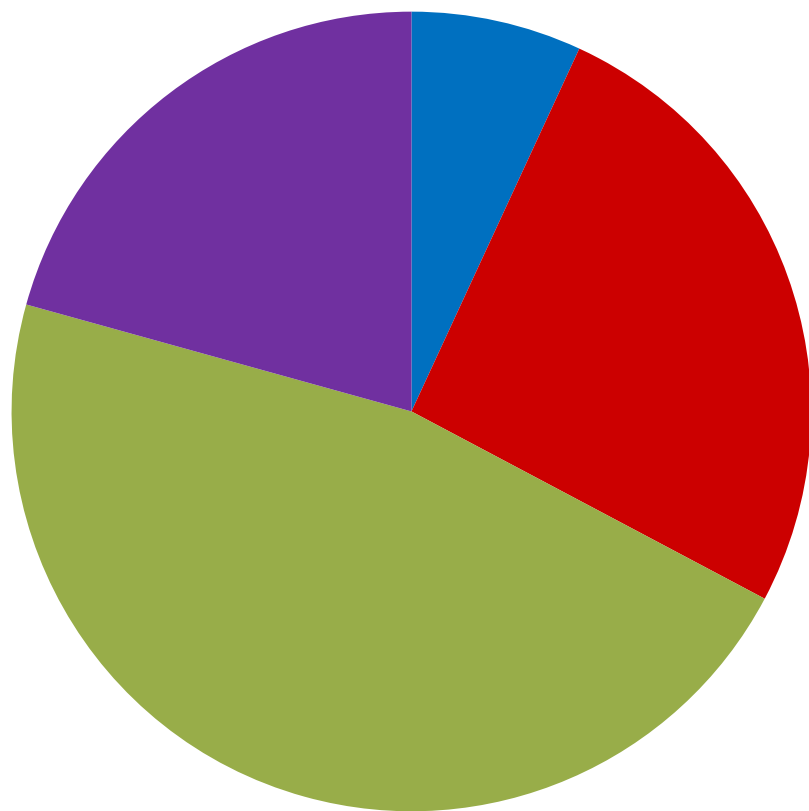
- ✓ Face to Faceの機会を設ける、頻度を増やすなどして円滑なコミュニケーションに繋げる
- ✓ 情報の事前確認・合意
- ✓ 製薬会社での事前検討
- ✓ 実作業の視覚的な情報共有



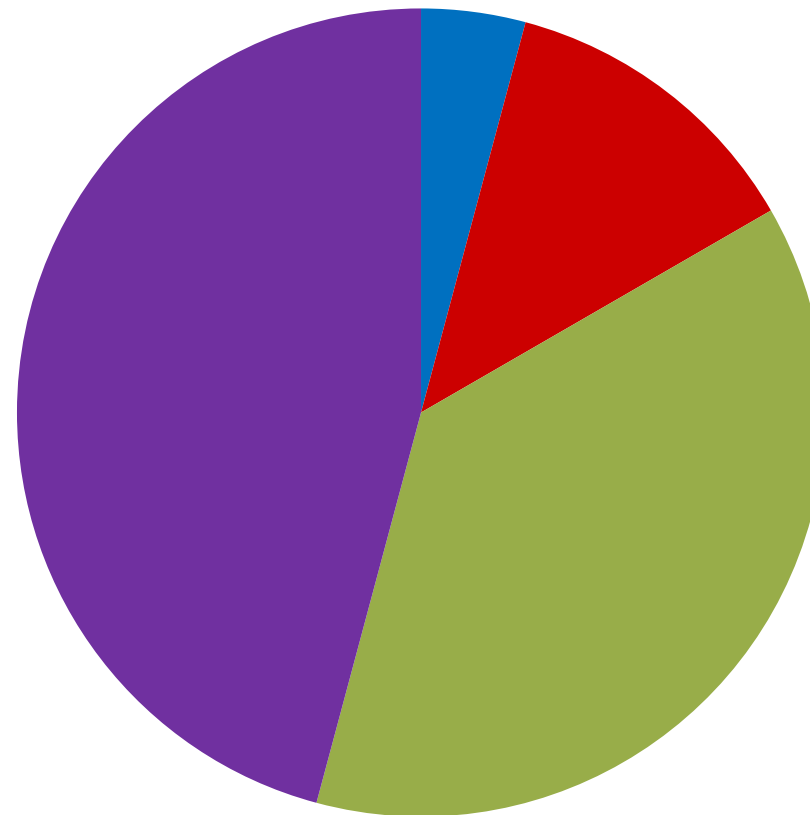
Q. CRO / 委託者との科学的ディスカッションは、どの程度深く
できていますか？

製薬企業

CRO



58 valid responses



24 valid responses

- できていない
- どちらかというとできていない
- どちらかというとできている
- できている

<http://bioanalysisforum.jp/>

Q.同一組織と同程度でないのはなぜでしょうか？

製薬企業の回答

- 開示できない情報
- 秘密保持契約は締結しているが、情報漏えいなどのリスク回避
- CRO に遠慮がある
- 分析業務に対する意識の違い
委託者：品目上市するための業務
CRO：受託業務
- 科学的ディスカッション能力の差
担当SD により 差が大きい場合がある
- コミュニケーション不足，メールベースの協議，物理的な距離，現場（CRO）が見えない，等

改善ポイント（DG見解）

- ✓ 可能な限りの情報の共有
- ✓ CROの意識の改善
- ✓ コミュニケーション

CROの回答

- 時間と費用は限られるため，原因や過程よりも、良い結果を得ることが優先
- 製薬会社内の状況がわからない
- 製薬会社が CRO との科学的ディスカッションを望んでいない
- CRO をパートナーではなく，指示で動く「手」と考えている製薬会社が多い
- 委託担当者が分析に詳しくない場合がある
- 委受託担当者と化合物の担当者が異なる場合がある

改善ポイント（DG見解）

- ✓ 委託者の知識レベル向上



Q. 改善のために取り組んでいること、あるいは取り組むとよいと思われることを教えてください。

製薬企業の回答

- 可能な限り情報を開示
- 分析法移管の重要部分は、丁寧に説明
- 提供可能な情報はまとめて提供
- 電話や Web会議を積極的に活用
- 状況に応じてコミュニケーション手段を使い分ける、試験開始前や問題がある場合等は Face to Face
- 委託担当者のトレーニング強化
- 移管する分析法を可能な限り簡素化

改善ポイント (DG見解)

- ✓ 可能な限りの情報の共有化
- ✓ Face to Faceの機会を設ける、頻度を増やすなどして円滑なコミュニケーションに繋げる

CROの回答

- メールだけでなく、電話や Face to Face を活用
- 委託者との情報共有
- 丁寧に、正直に、わかりやすい説明
- 問題発生の場合、速やかな報告
- 可能な限り科学的根拠のあるデータの提示
- 社内 (CRO, SD間) での情報共有

改善ポイント (DG見解)

- ✓ Face to Faceの機会を設ける、頻度を増やすなどして円滑なコミュニケーションに繋げる
- ✓ 情報の伝え方の工夫



それぞれの強み

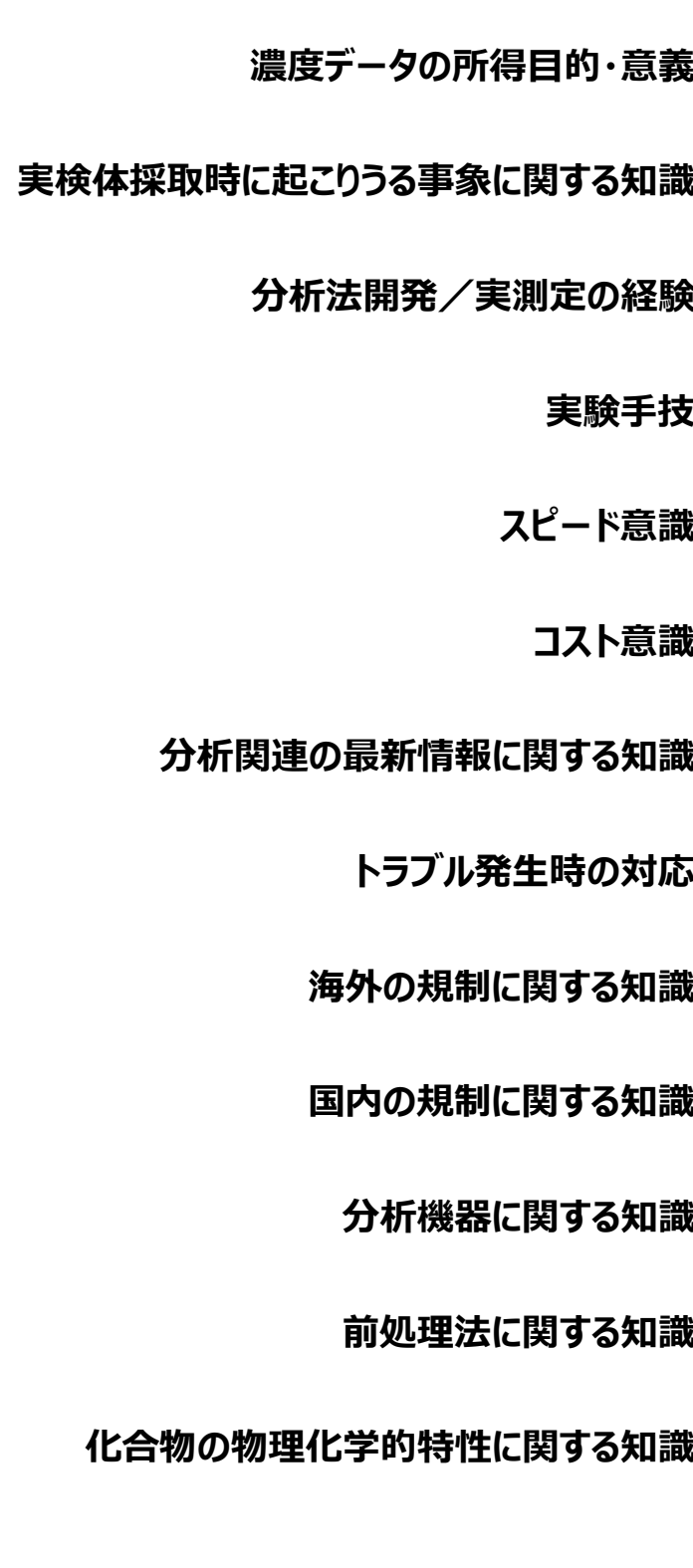
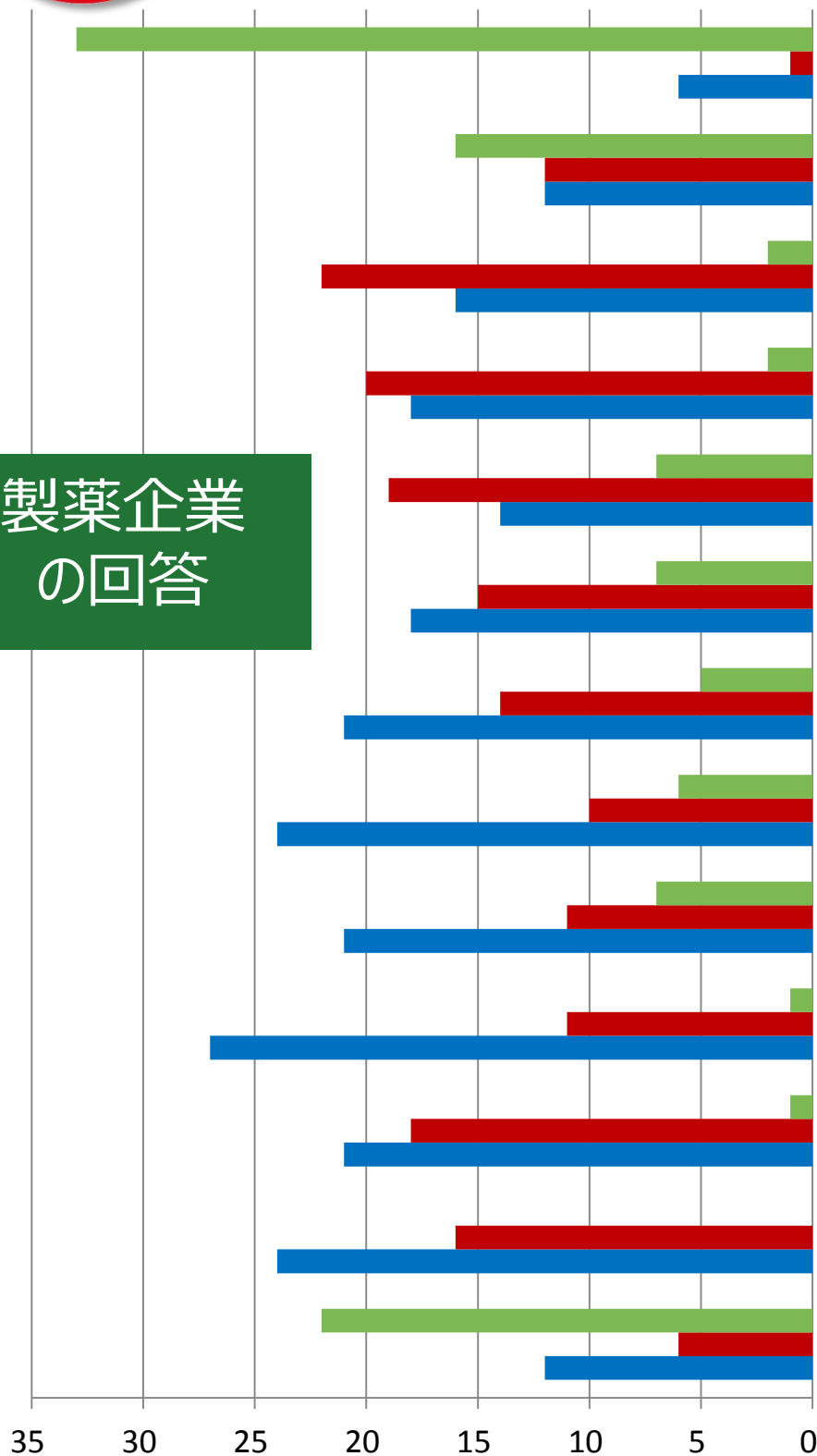




Q.製薬企業, CROそれぞれの強みをどのようにお考えでしょうか？

製薬企業
の回答

CRO
の回答



<http://bioanalysisforum.jp/>



Q. 製薬企業, CROそれぞれの強みをどのようにお考えでしょうか？

[自由記載回答]

製薬企業の方が強みを持っていると思われる点

- ◆ 薬の開発に関する知識を持っている
- ◆ 化合物の背景情報（代謝物等）とその取扱い情報, 他のCRO等で取得した分析情報等を持っている
- ◆ 物性, 体内動態, 薬効, 毒性, 社会的意義, これら全てを知る立場にある

CROの方が強みを持っていると思われる点

- ◆ 様々な経験を有するため, 試験がうまくいかない場合の技術的な提案ができる
- ◆ 申請用の他検体分析。ハンドリングした化合物分野の数
- ◆ 複数の分析に携わるため, トラブルを未然に回避する経験がある

それぞれの強み (DG見解)

- ✓ 製薬企業：化合物背景, 試験目的, 測定対象以外の代謝物等の情報
- ✓ CRO：一般的な分析経験, 技術, 国内外の規制に関する知識

一方で、海外の規制に関する知識について、国内CROは意外と自信がない・・・？



Q. 国内CROと海外CROを比較した際に、国内CROが優れていること及び海外CROが優れていることがあればご記載ください。

国内CROが◎

回答	回答数
スケジュール遵守	14
コミュニケーション (言語・時差)	14
データ・技術の質	15
担当者の対応 (配慮・きめ細やかさ)	8
その他： 作成文書の中のミスが少ない。 非臨床の場合，毒性部門とTK測定部門の連携が良い。 委託者の意見を尊重する。など	

Valid responses: 33

海外CROが◎

回答	回答数
コストが安い	5
データ提出の速さ	4
LIMS対応, システム	3
海外規制への対応, 理解	10
スポンサーへの提案	4
その他： 価格・プロセス・段取りが定型化されていて合理的。 多少ITに強い。リソースを流動的に使うのでコストをかければ速いときもある。 自社の責任をもって遂行してくれる。 自己対応力が高い。 規制当局とのコネクションが強い。など	



CROの課題（DG見解）

国内CROの課題：

海外規制への対応・理解＞コスト＞
データ提出の速さ、スポンサーへの積極な提案＞
LSIM対応

海外CROの課題：

データの質向上、スケジュール遵守



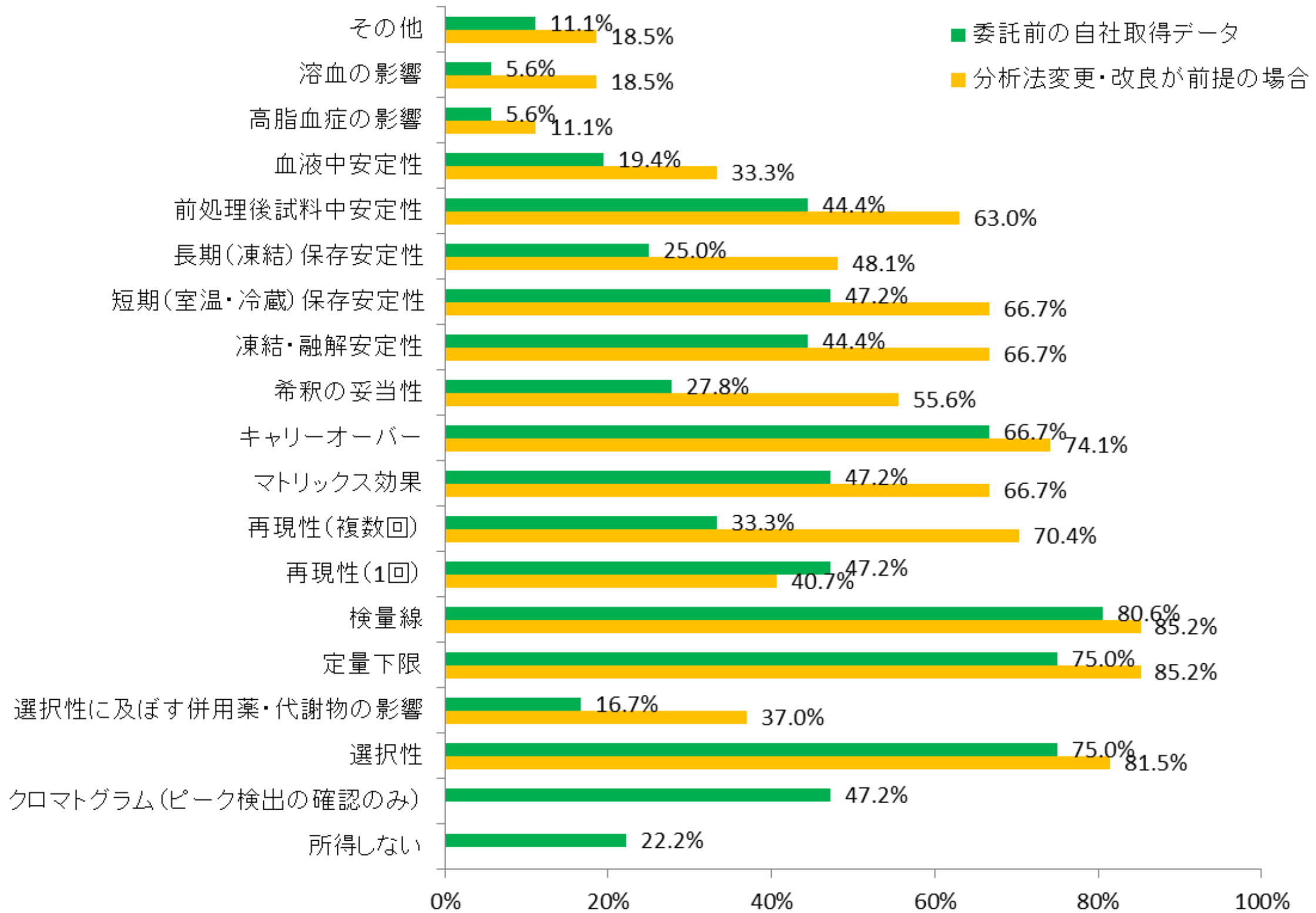
データの所得, 情報共有





Q. 自社で、どのデータを所得しますか？

製薬企業の回答



<http://bioanalysisforum.jp/>



Q. 自社で、どのデータを所得しますか？

委託前の自社データ取得 「その他」

- その分析法の状態に応じて所持するデータは様々
- 開発前提の場合はデータ取得しない
 - 一方、自社保有の測定法を開示しても、科学的に不適切でCROでの改良となることは多い
- 動物の場合、試料での安定性を確認する
- ある程度確認することもあるが、ケースバイケース

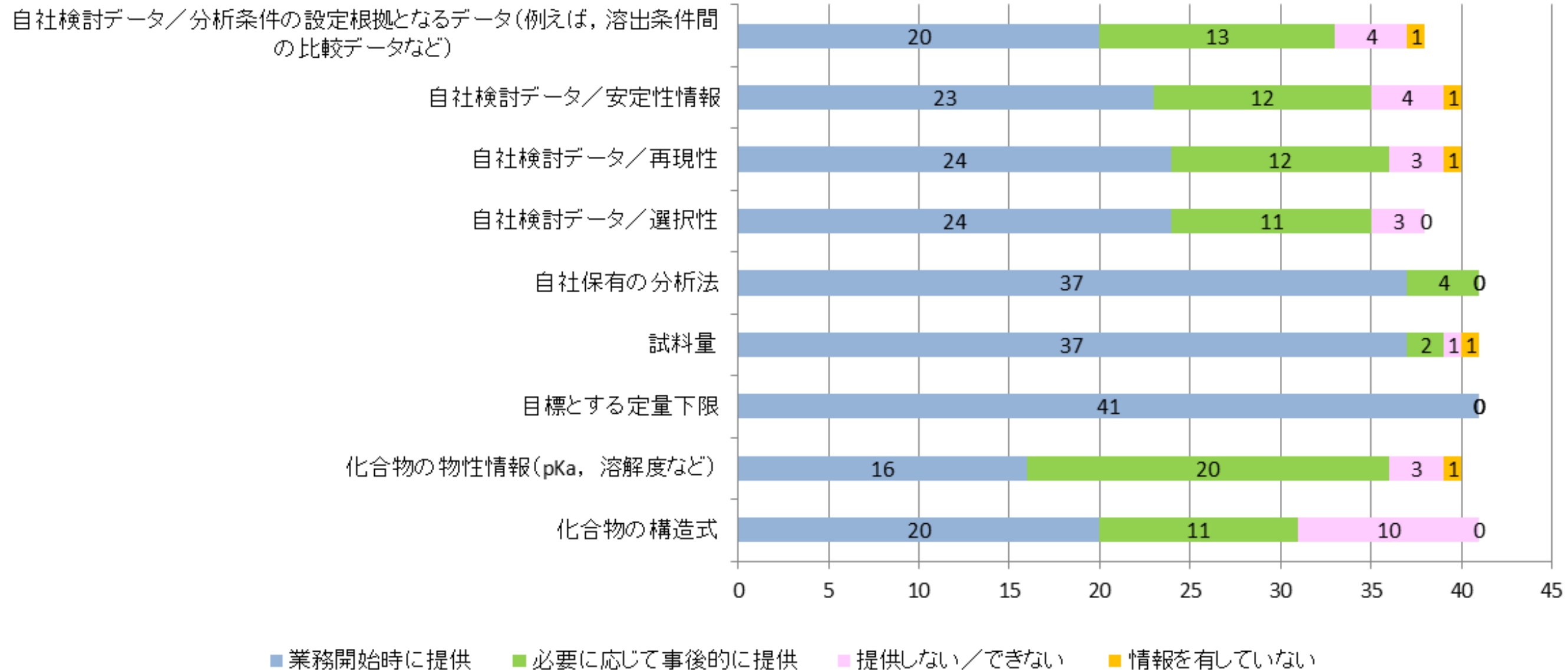
分析法変更・改良前提時 「その他」

- 回収率
- 国内CROでバリデーションされた分析法を海外CROにトレース
- できるだけ分析法は構築して委託するようにしているが、時間が無いなどの場合や難しい場合は検討からお願いすることもある
- 溶液中安定性
- Methodのみ開示する



Q.CROに対する情報提供の状況についてお答えください。

製薬企業の回答





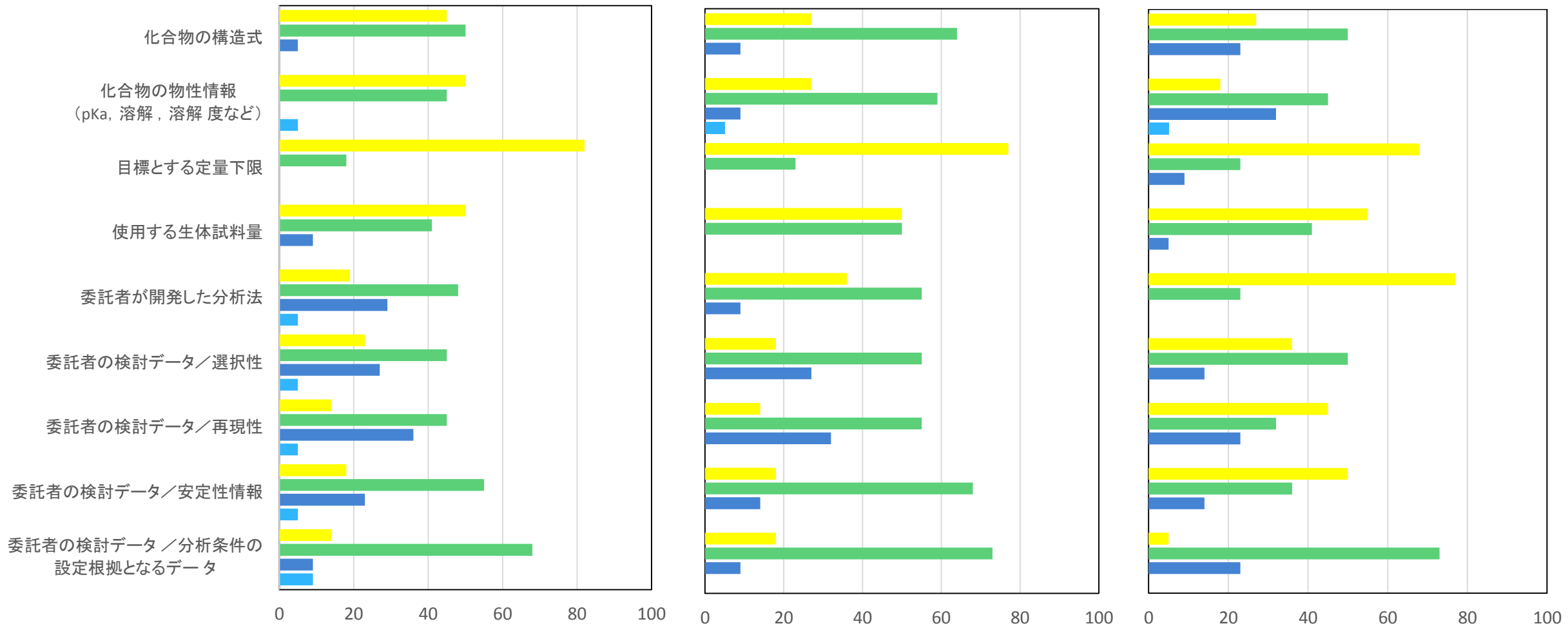
Q. 堅牢な分析法を確立するという観点に立った場合、以下の情報は、どの程度重要でしょうか？ 委託者側の方針として、「分析法の開発」、「分析法の改良」、「分析法のトレース」のそれぞれのケースを想定してご回答ください。

CROの回答

分析法の開発

分析法の改良

分析法のトレース



■ 必須 ■ あった方がよい ■ なくてもよい ■ 不要

<http://bioanalysisforum.jp/>





Q.記載項目以外に重要と思われる情報があればご記入ください。

CROの回答

- ✓ できれば、容器（ガラス、PP）等に対する吸着の有無，光に対する安定性，など
- ✓ 検討時のキャリーオーバーの有無，分析検討時の分析担当者所感など
- ✓ 化合物の提供可能量
- ✓ トレースするとしてどの程度のトレーサビリティを要求するのか（クロスバリデーションで妥当性証明が可能なレベルでよいのか，社内データとのある程度の同一性を求めるのか，など）
- ✓ バリデーション開始の時期，実試料測定開始の時期



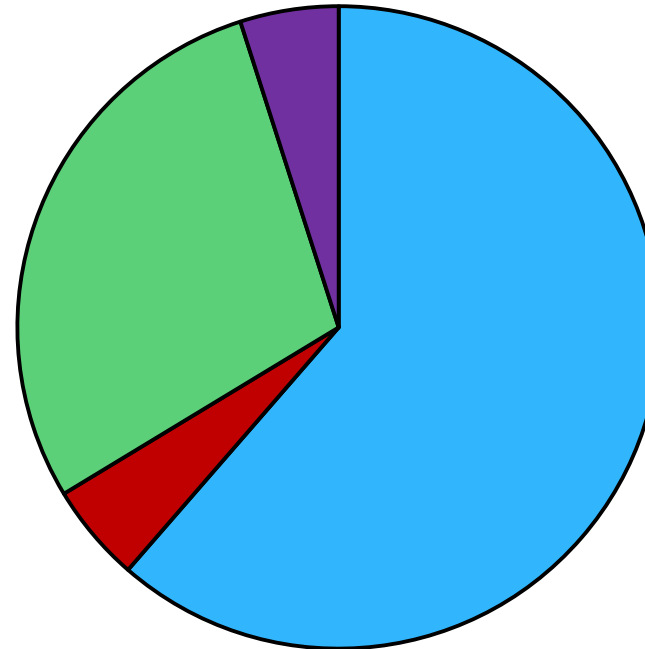
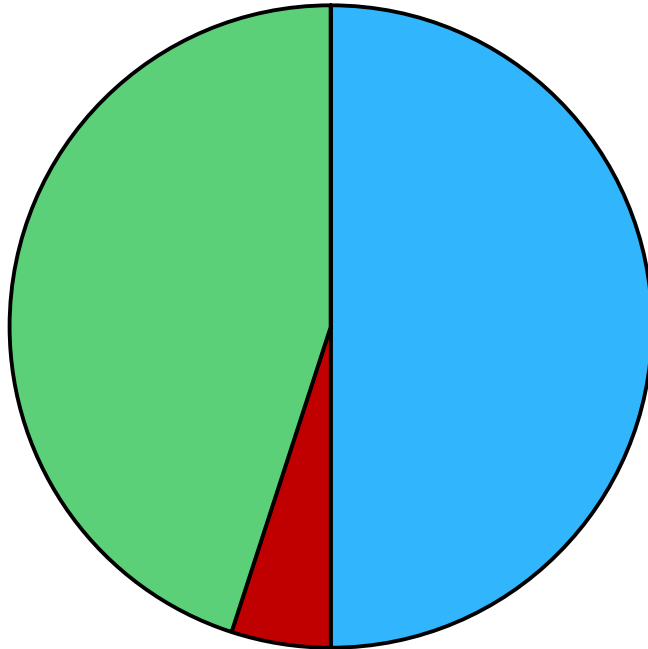


Q. 情報共有の手段をお答え下さい

製薬企業の回答

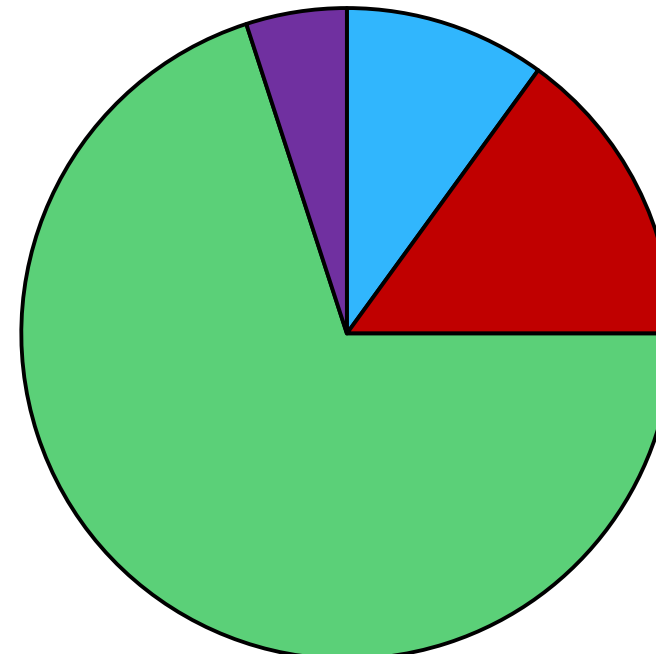
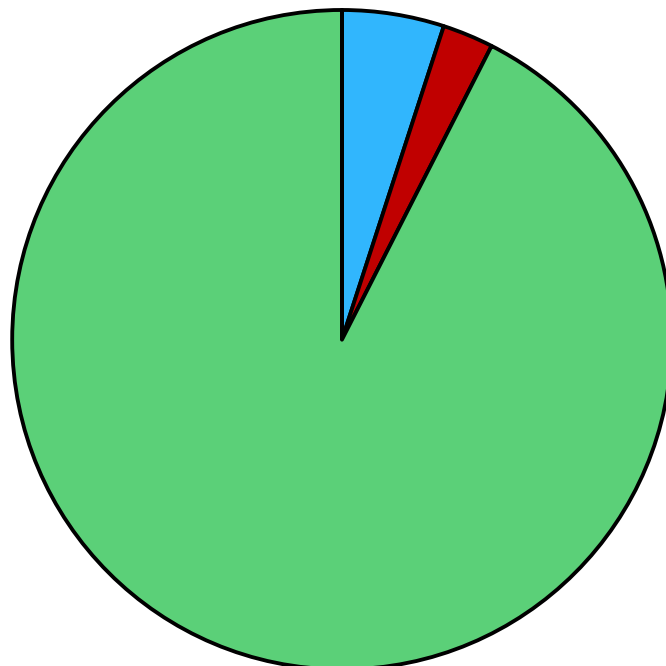
CROの回答

業務開始時点



- 対面での打ち合わせ
- Web会議や電話会議
- 書面, メールでの通知
- その他

業務実施中



- 対面での打ち合わせ
- Web会議や電話会議
- 書面, メールでの通知
- その他

<http://bioanalysisforum.jp/>



Q.情報共有手段【業務開始時点】の選択理由

製薬企業の回答

対面

- 信頼関係構築の第1歩
- 連絡不足，誤解予防
- 共同作業であることの認識

e-mail, web, tel

- 距離の問題（海外CRO）
- 簡便，簡単
- 提供情報の定型化
- 困った経験がない

DG見解

- ✓ face to faceは両者が望む形であるが，距離＆時間の制約がある
- ✓ e-mailや書面での連絡の場合，情報伝達の問題を避けるために，確認事項の定型化も一案
- ✓ face to faceは情報伝達以外に，「信頼関係構築」や「仕事のしやすさ」など心理的効果も期待される

CROの回答

対面

- 信頼関係構築の第1歩
- その後の仕事がしやすくなる
- CRO見学（査察）の機会
- 速やかな疑問確認が可能

e-mail, web, tel

- 連絡内容が記録に残るe-mailが便利
- スケジュール調整が容易（早期着手）
- 要点の文書化でも対応可能

Q.情報共有手段【業務実施中】の選択理由

製薬企業の回答

e-mail

- 距離の問題（海外CRO）
- 効率性
- 社内での情報共有（CC宛先）
- e-mailは記録に残しやすい

対面, web, tel

- e-mailで伝わりにくい内容
- 緊急性, 重要性で使い分け

CROの回答

e-mail

- 日程調整不要
- 社内での情報共有（CC宛先）
- e-mailは記録に残しやすい

対面, web, tel

- e-mailで伝わりにくい内容
- 緊急性, 重要性で使い分け

DG見解

- ✓ 基本, e-mailで充分であるケースがほとんど
- ✓ e-mailは記録として, 指示&対応の共有化しやすい
- ✓ e-mailはCC宛先で情報共有化しやすい
- ✓ 緊急時（トラブル時）等は, 電話&e-mailが必要

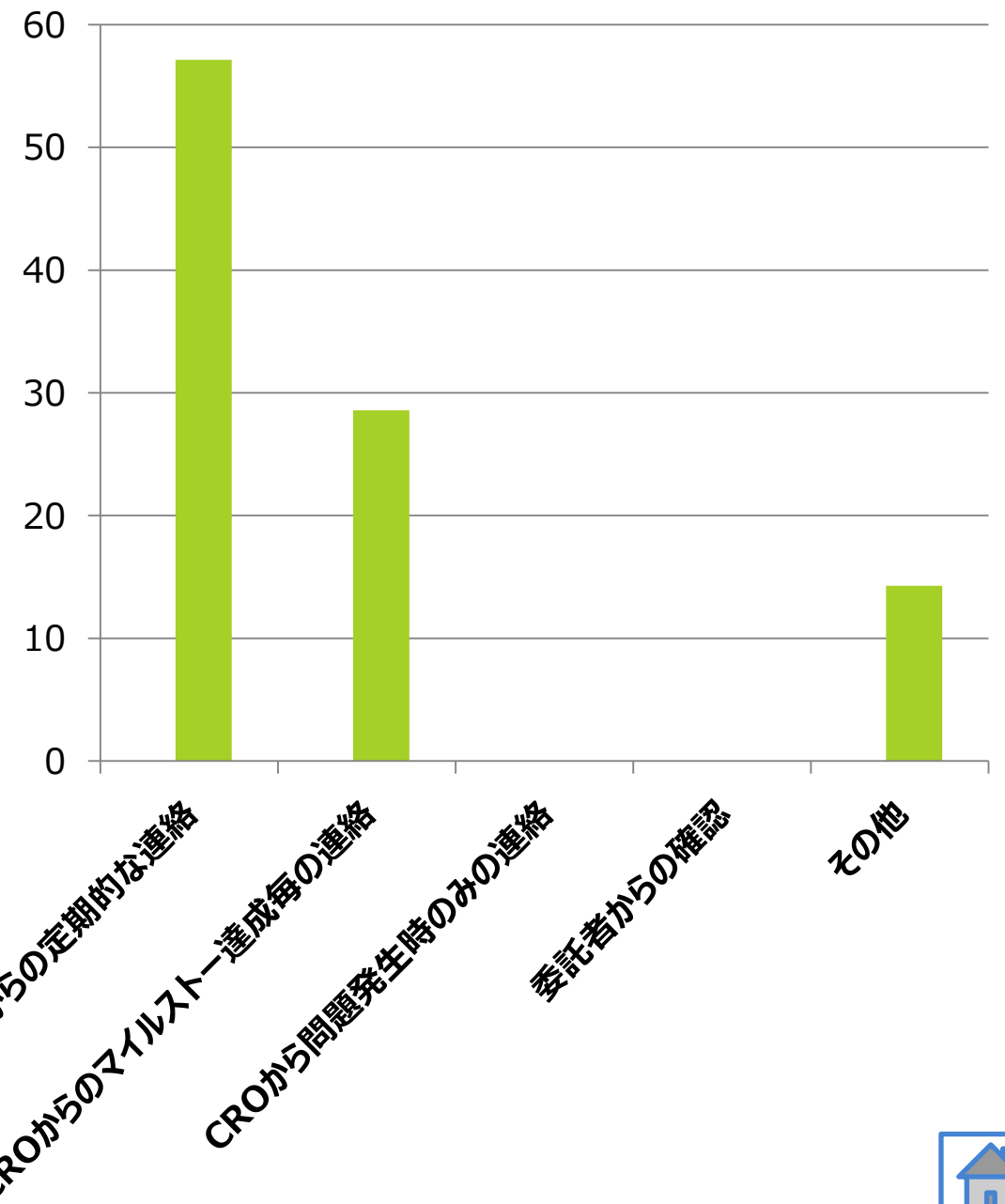
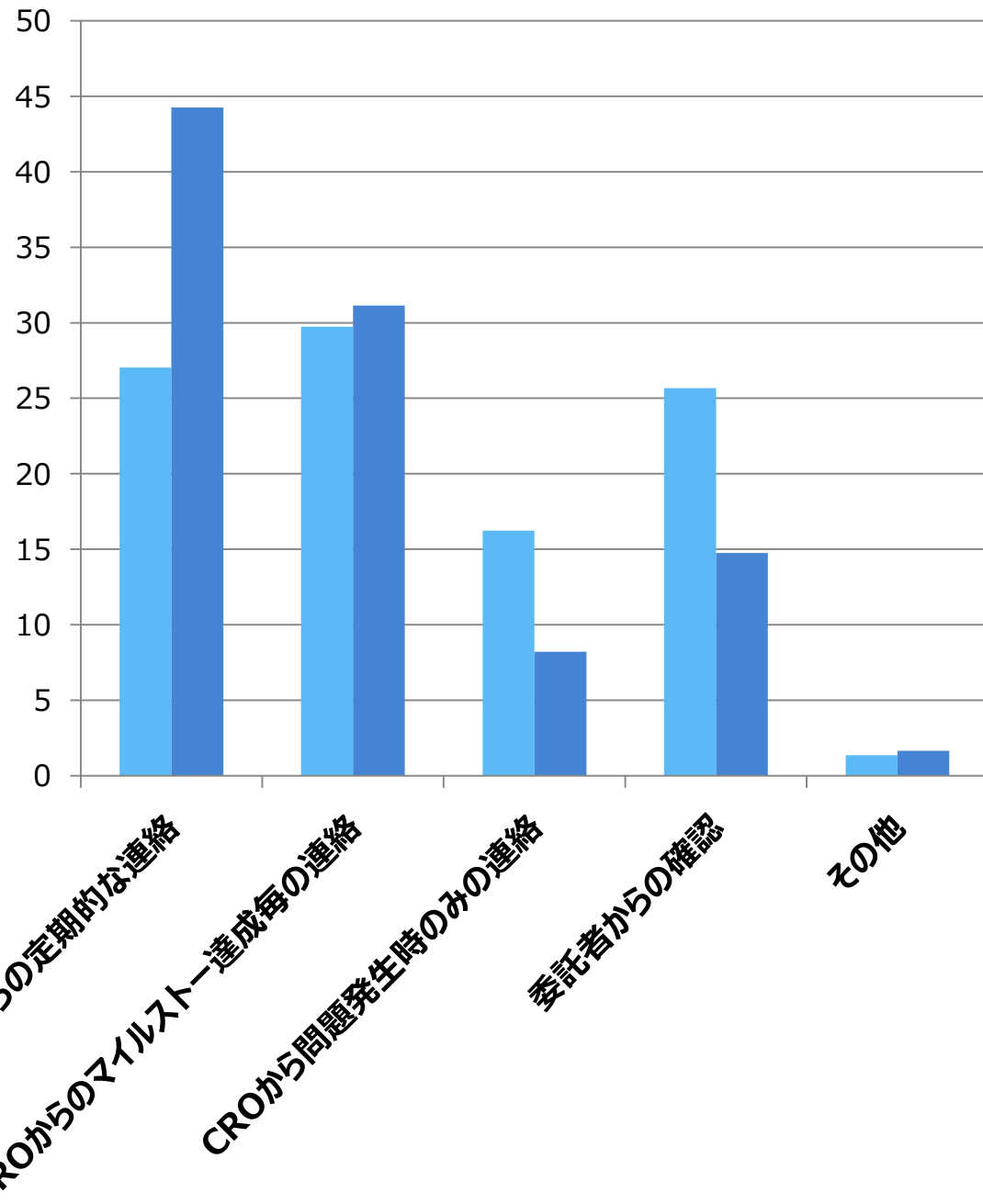


Q.業務実施中の進捗状況などの連絡体制について ご回答ください

製薬企業の回答

CROの回答

■ 現実 ■ 理想



<http://bioanalysisforum.jp/>



Q. 【業務実施中の進捗状況連絡】に対するコメント

製薬企業の回答

- 定期報告（週1回など）が必要
⇒進捗が無くとも報告
- マイルストーン達成・未達成の連絡が必要
- 連絡が「定期的」である必要はない
- トラブル発生時の迅速な報告が重要

CROの回答

- 検討中は定期報告，試験開始後はマイルストーン報告
- 報告頻度は委託者の希望
- 両者で相談した上で進めたい
⇒検討を一方的な指示で進めることは避けたい
- マイルストーン達成・未達成の連絡が必要
- 小まめな報告よりマイルストーン報告が望まれる

DG見解

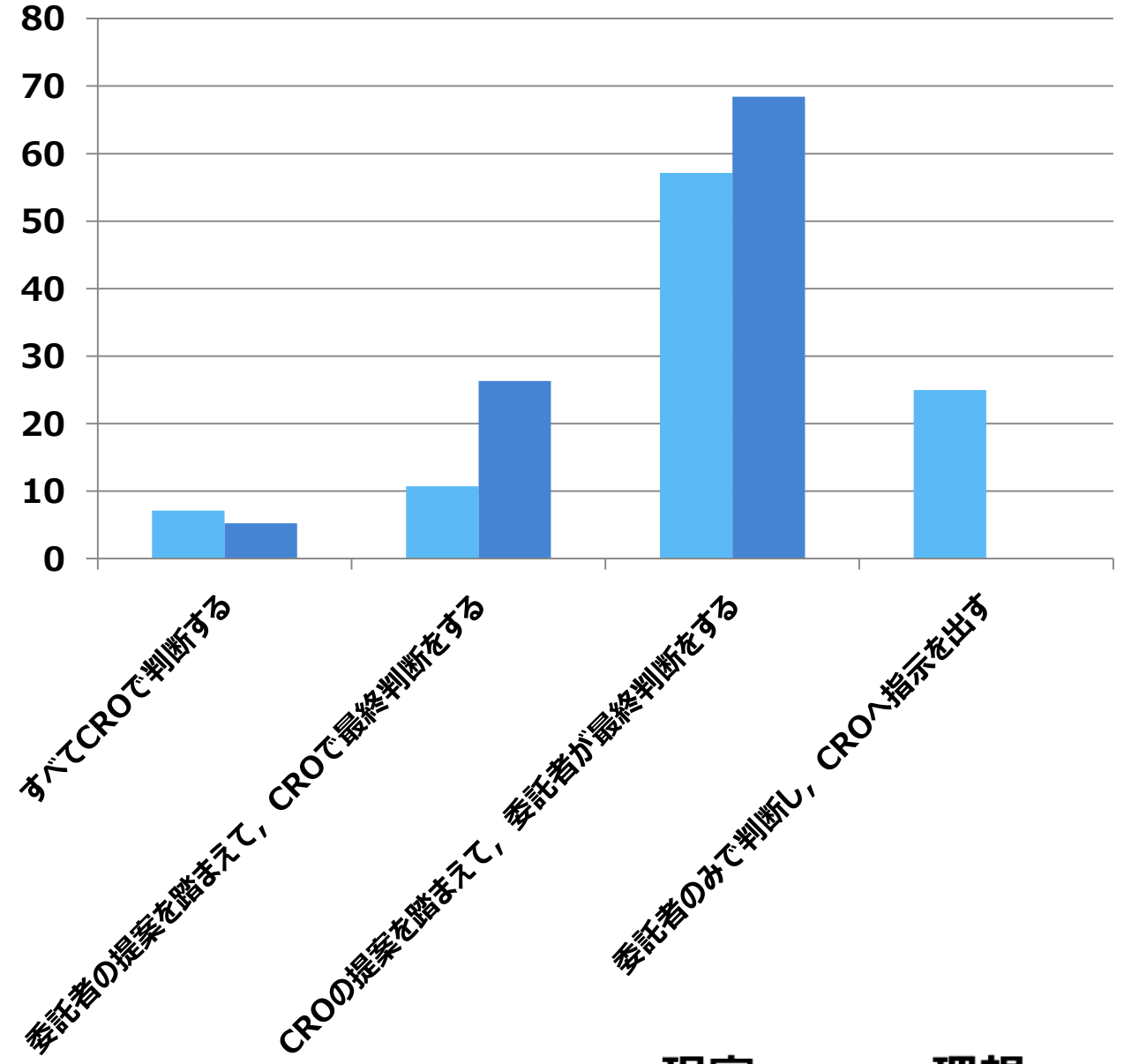
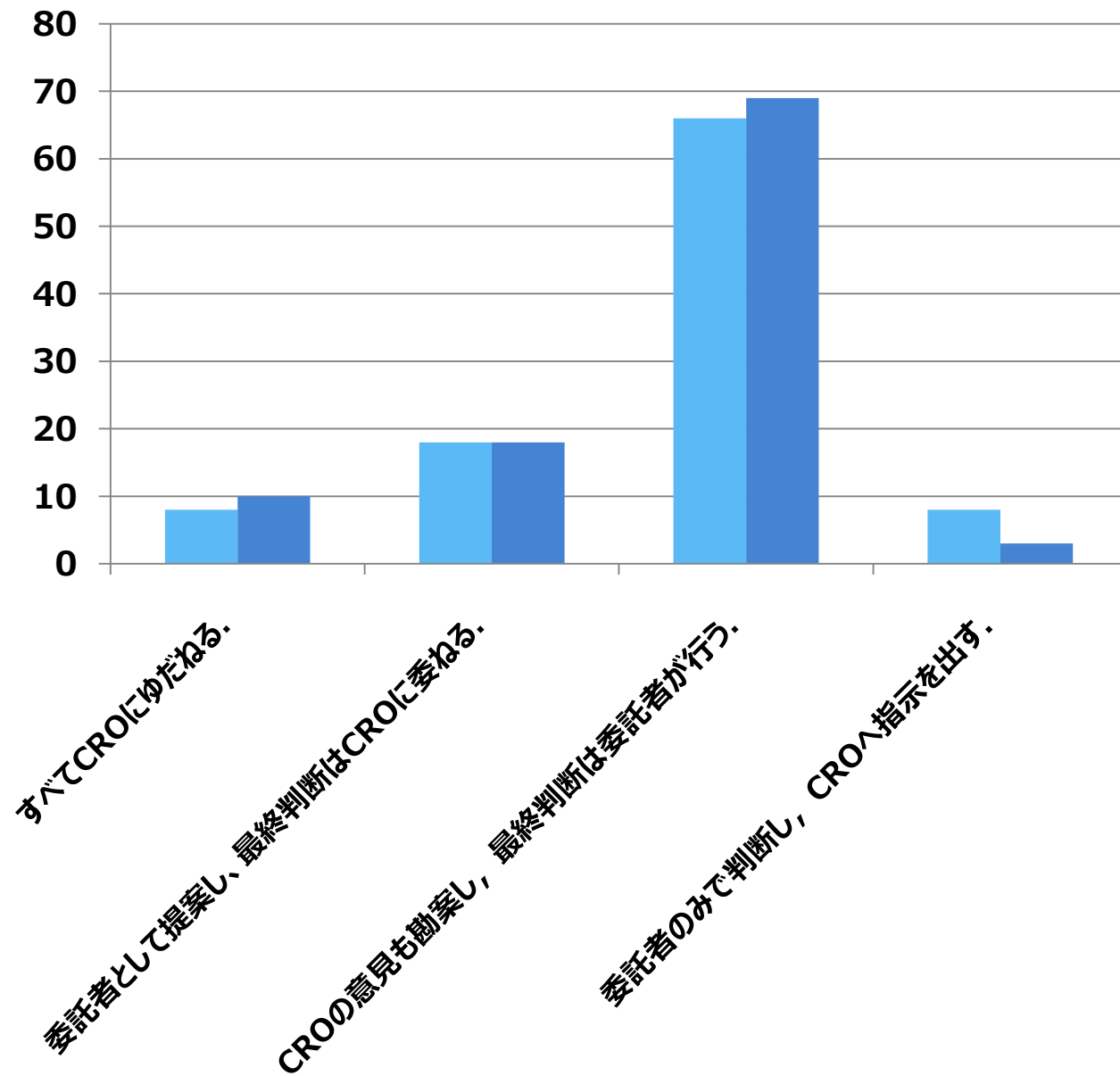
- ✓ 報告頻度の委託者要望は企業，プロジェクト，委託担当者によって変わるため，事前に，マイルストーン報告，定期（頻度）報告など決めておくことが望ましい
- ✓ トラブル発生時は速やかな報告が必要
- ✓ トラブルに対する対策も同時に提案できるのが理想だが，対策の検討に時間がかかり，トラブル報告が遅くなることは避ける



Q.分析法の変更・改良について、どのように対応していますか？
また、理想的にはどのように対応するのが望ましいですか？

製薬企業の回答

CROの回答



■ 現実 ■ 理想

<http://bioanalysisforum.jp/>



Q. 【分析法の変更・改良】に対するコメント

製薬企業の回答

- 経験豊富なCROの意見に期待
- CROには複数の提案を期待
- 測定機器, 分析環境を考慮したCRO提案が効率的な改良となる
- 開示できない情報がある
- 両者の合意（納得）が重要
- 最終的な判断は委託者（CRO任せにしない）

CROの回答

- よく問題となるケース
- 最初の提案はCROであるべき
 - ・分析機器, 作業環境など細部を把握
- 判断に至るまでの協議が重要
- 最終判断は委託者（申請者）
- 委受託の関係上, CROは提案者, 委託者は承認者となる

DG見解

- ✓ CROは前処理の改善（精製UP）により分析法の頑健性を高めることや、逆に前処理やLC条件の短縮を狙って改良を行う（海外は高速分析の傾向が強い）
- ✓ 分析法変更・改良については、最初に提示された分析法が確立されるまでの経緯を共有しておかないと、無駄な（重複する）検討を行ったり、「改悪」になる恐れもある
- ✓ CROはなぜその変更が必要なのか委託者に説明し、合意を得ることが必要
⇒ MS汚染が激しいので前処理変更, 早く結果報告するため高速分析, など
- ✓ 提案, 相談, 合意のプロセスが重要



分析法バリデーション委託時の方針

分析法の開発？ 改良？ トレース？

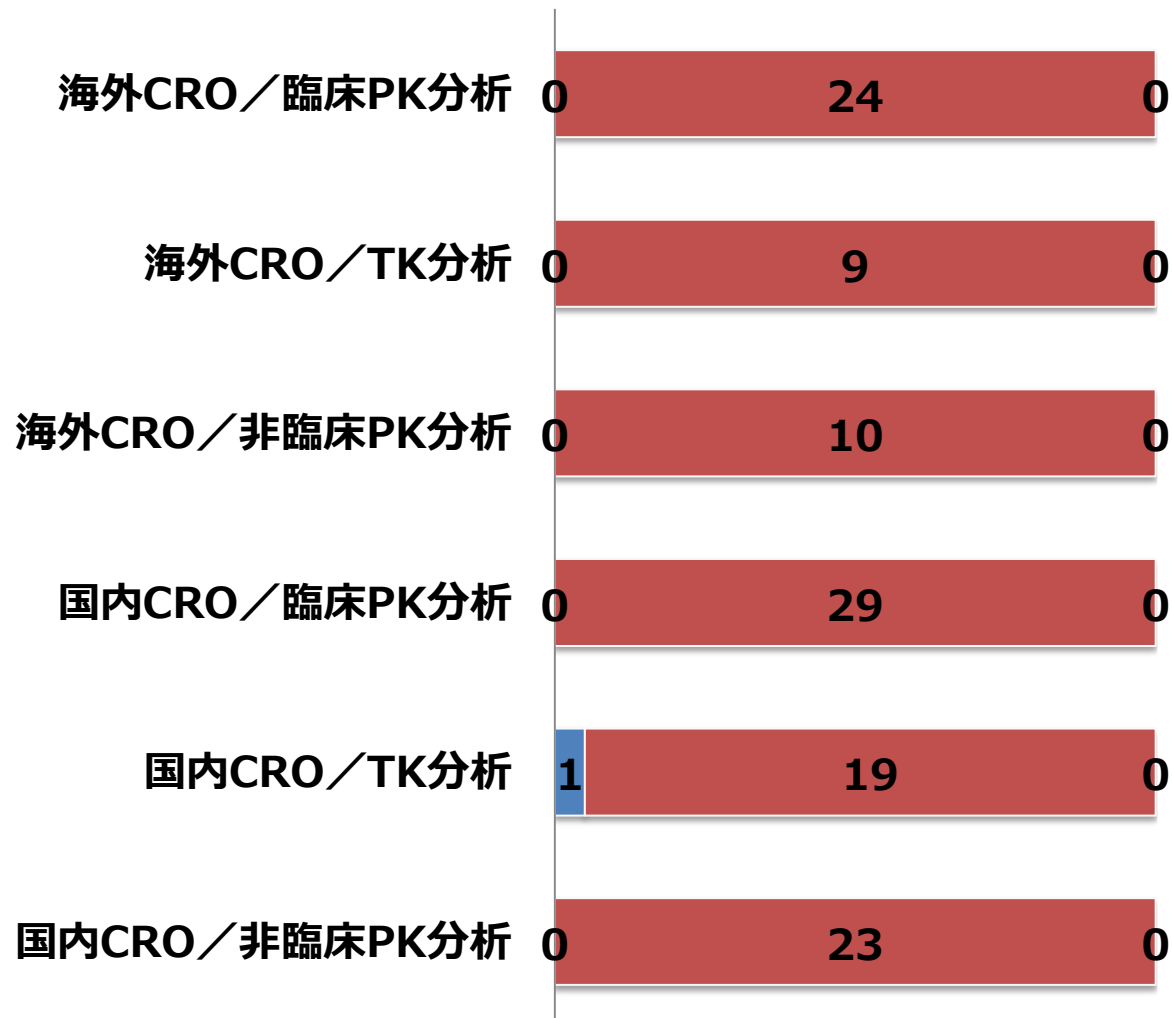


分析法開示の方針

製薬企業の回答

<原則>

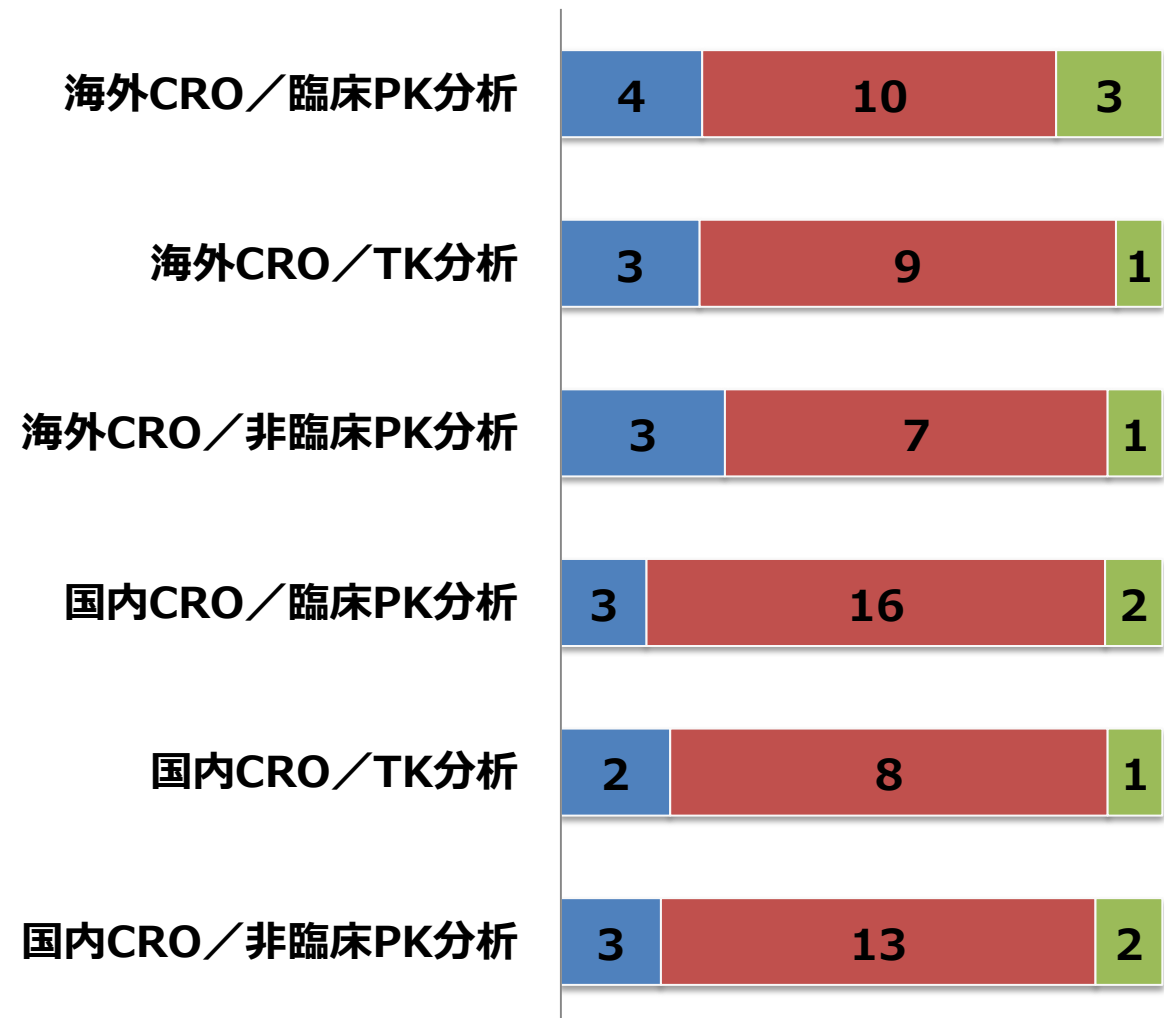
■ A ; 開示なし ■ B ; 開示あり ■ C ; その他



<経験あり>

(回答 ; 件)

■ A ; 開示なし ■ B ; 開示あり ■ C ; その他



その他 : 文献情報を提供する

<http://bioanalysisforum.jp/>

分析法を開示しない場合もあるが、原則は分析法を開示している。

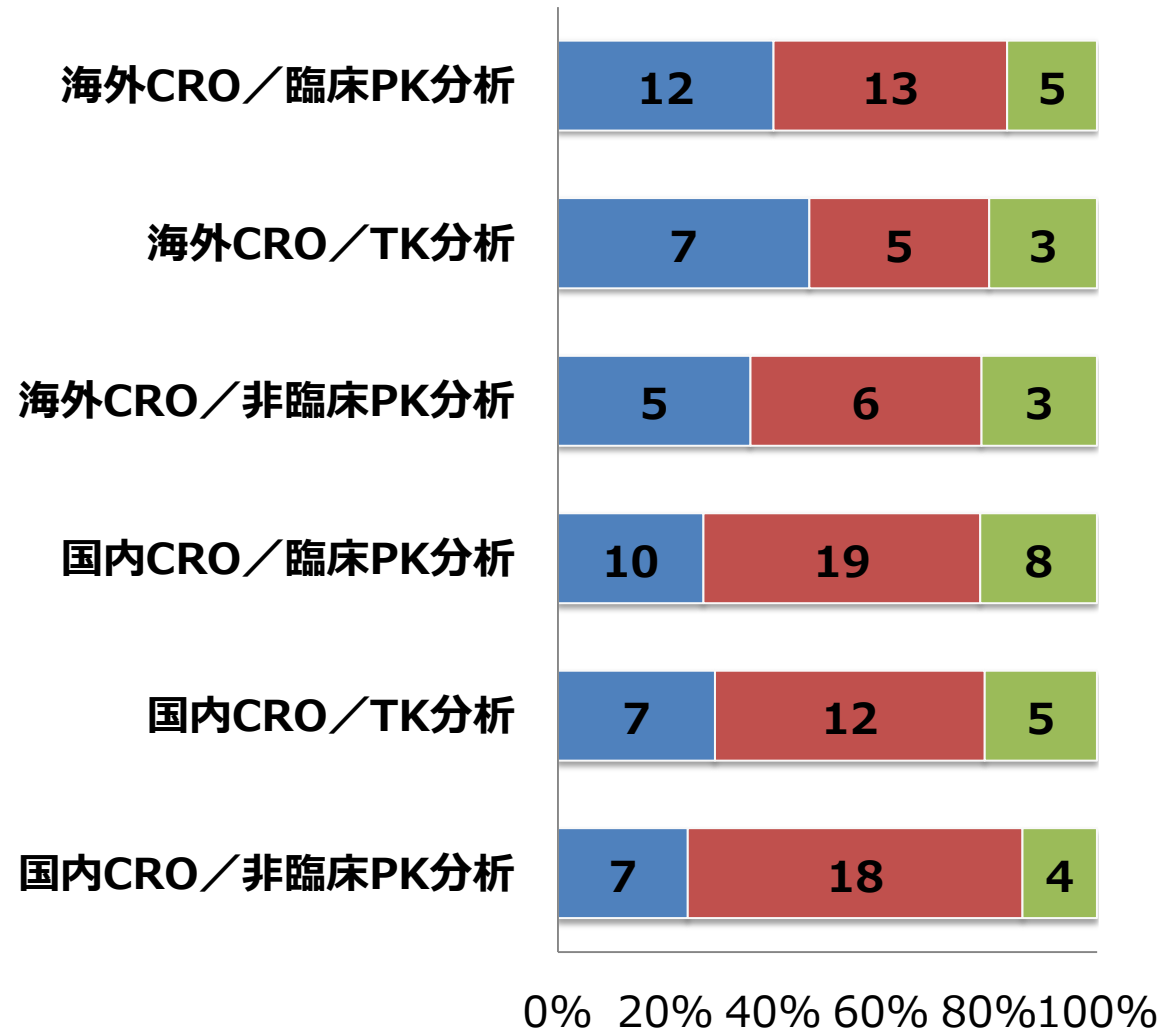




開示する分析法の質と移管方針

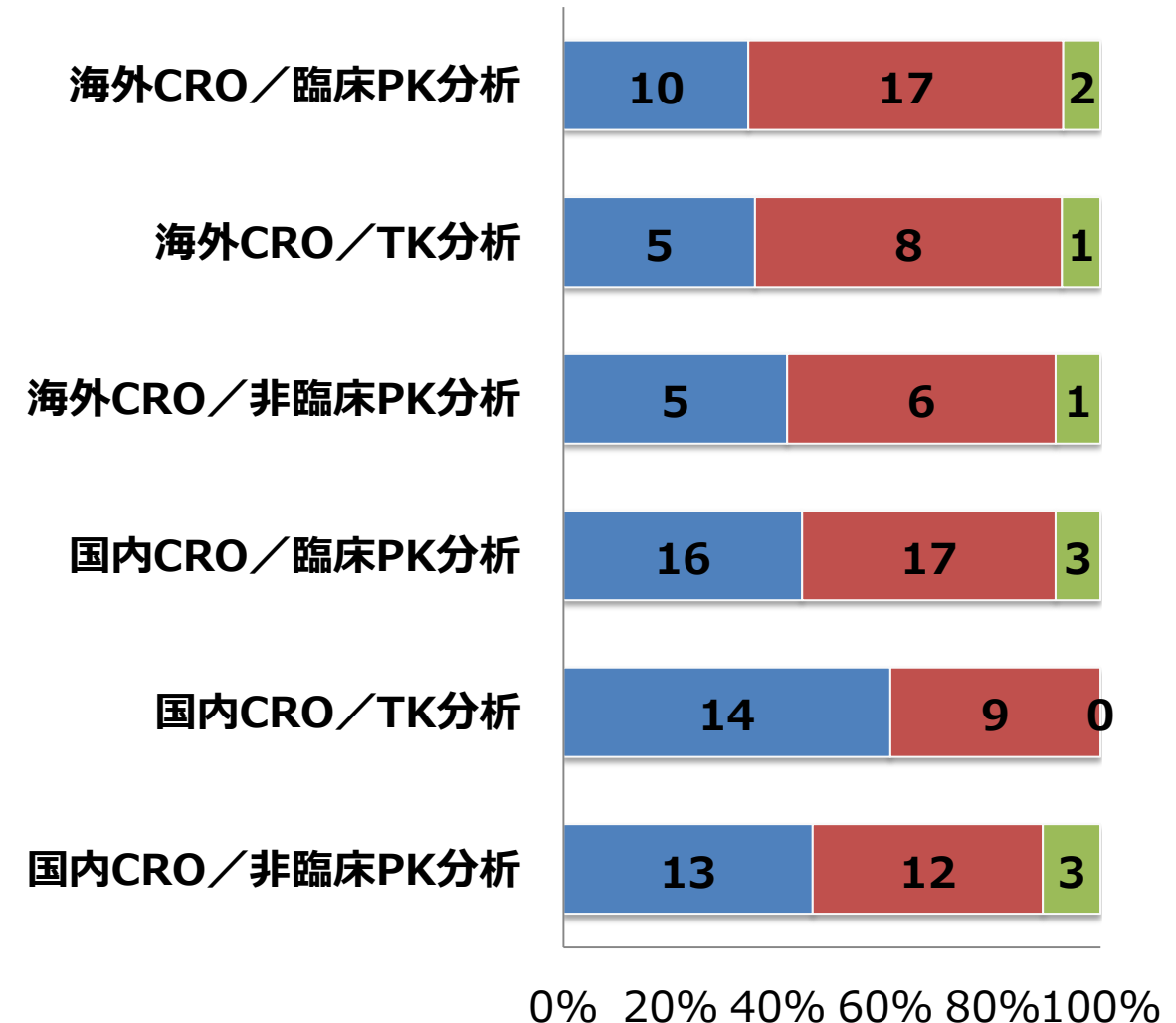
製薬企業の回答

<分析法の質>



<移管方針>

(回答 ; 件)



自社基準のプレバリデーションを実施した分析法を開示するのが主流。
改良するか，トレースするかは，ほぼ同程度の割合

<http://bioanalysisforum.jp/>



開示する分析法の質と移管方針

<その他の意見の要約>

製薬企業の回答

<p>分析法の質</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 臨床PK分析法に関する委託では，社内でヒトのマトリクスを用いた検討はせず，非臨床PK/TK分析法を開示する。 ▶ メソッドに応じたフィージビリティ確認を行う。 ▶ メソッド開発の工程で分析法が機能しなくなる条件でどの様になるかを把握 ▶ 化合物の素性を把握するための検討を行う。 ▶ 除タンパク処理か固相抽出かある程度判断するための検討を行う。
<p>移管方針</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 提示する分析法の質に応じて設定する。 ▶ プロジェクトの納期も踏まえる。 ▶ CROからの提案があれば変更も許容する。 ▶ CROでのトレースデータに応じて変更・改良の必要性を判断する。 ▶ メソッドの改良が必要になった場合，費用がなるべくかからない範囲でメソッドの最適化を依頼



製薬企業が想定する分析法検討に必要な期間 (アンケート結果の要約)

製薬企業の回答

<アンケート結果の中央値・最頻値>

	CROで 分析法を開発	自社の分析法を CROで変更・改良	自社の分析法を CROでトレース
自社検討	0～1週間	2～3週間	3～4週間
CROの検討期間	3～4週間	2～3週間	1～2週間
総合	3～5週間	4～6週間	4～6週間

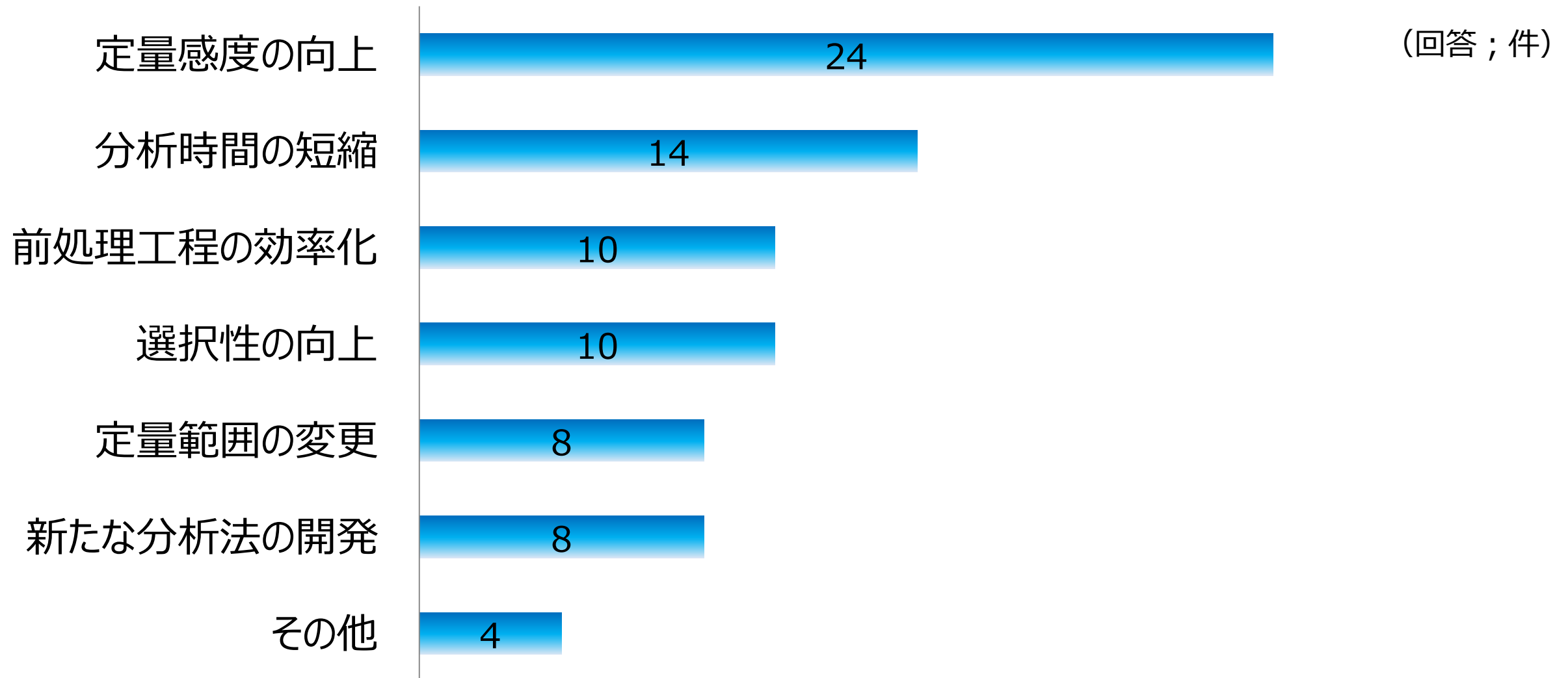
<アンケート結果の加重平均>

	CROで開発	CROで変更・改良	CROでトレース
自社検討	1.4週間	2.7週間	4.6週間
CROの検討期間	5.4週間	3.1週間	2.0週間
総合	6.8週間	5.8週間	6.6週間



分析法の改良時に期待する点

製薬企業の回答

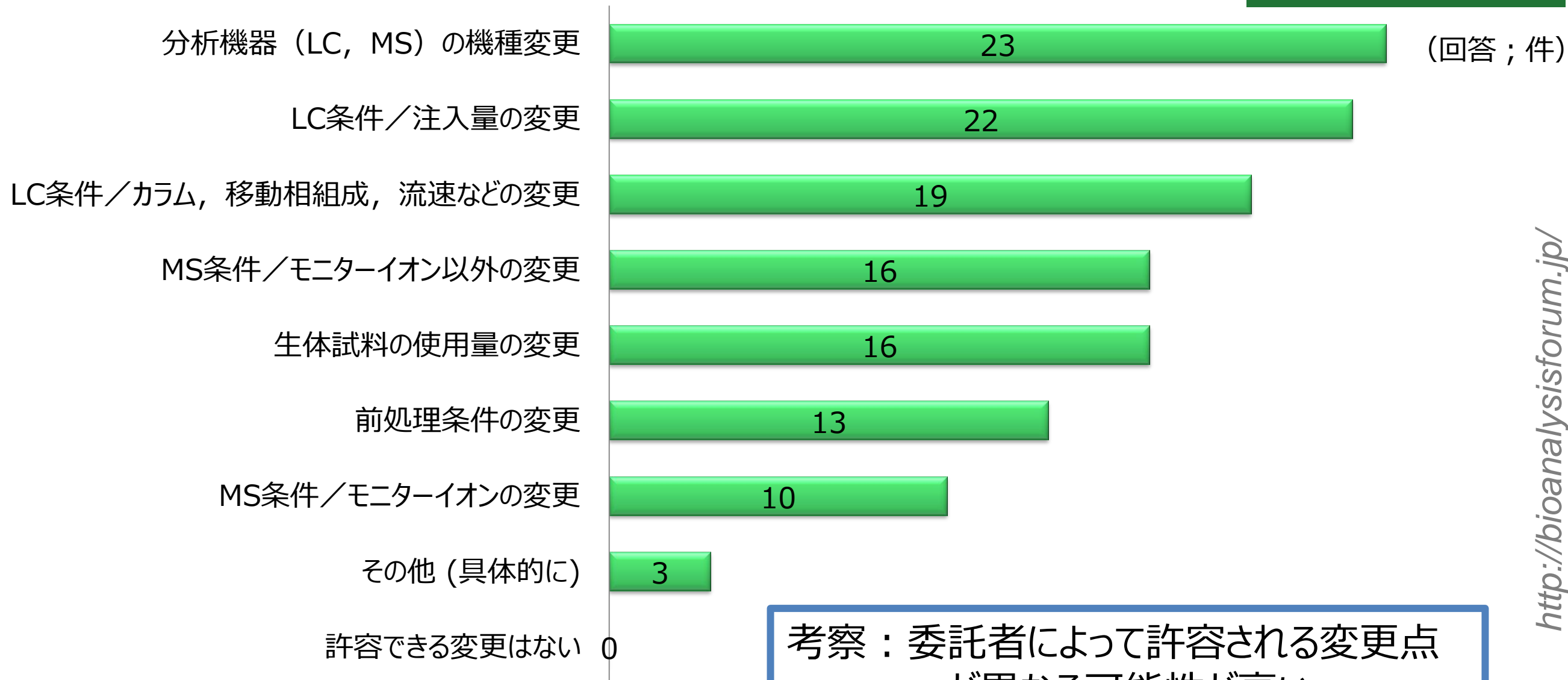


その他の回答

- 頑健性の向上 (洗浄方法改善による多検体測定時の汚れ蓄積の低下等)
- キャリーオーバー
- 堅牢性を上げる
- 頑健性のある測定法。CROがやりやすい前処理, 測定条件。

分析法のトレースにおいて許容される変更点

製薬企業の回答



考察：委託者によって許容される変更点
が異なる可能性が高い

その他：

- ・臨床試験においては、クロスバリデーションを要求される状況か、要求される場合に実施できる状況かを前提に判断する。
- ・意図する物質の測定の質が向上するならこだわりはない。
- ・ただし、吸着など機器依存の問題がないことが確認できている場合に限る。

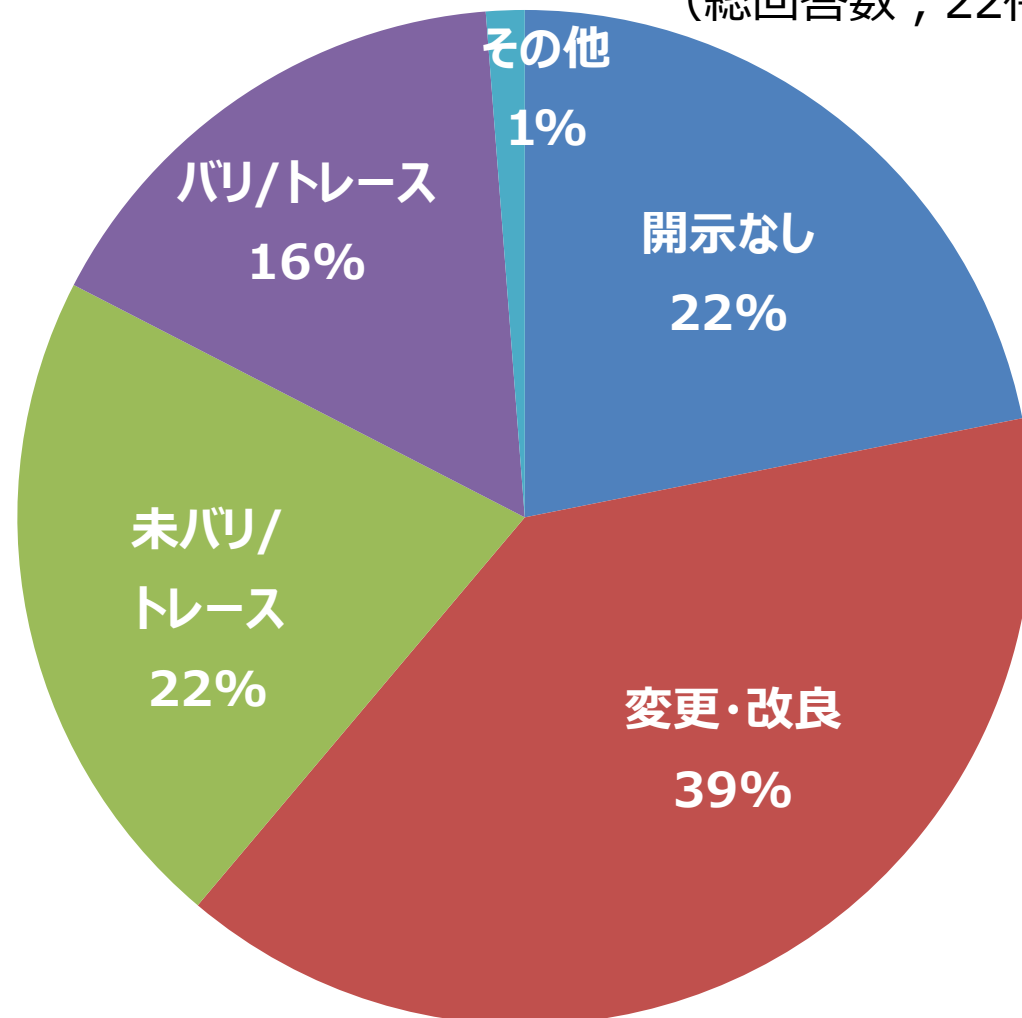


分析法受託時の状況（CRO回答の要約）

CROの回答

＜受託時に示される方針＞

(総回答数；22件)



＜バリデーションまでの期間・費用＞

	標準的な期間 (週)	標準的な費用 (万円)
分析法開 示なし	5.9	高い
変更・改 良	4.0	↑ ↓
未バリ/ トレース	2.5	
バリ/ トレース	1.8	安い

<http://bioanalysisforum.jp/>

製薬企業の想定に近いが分析法のレベルやCROによって期間・費用は異なる。
必要なリソースを見積もる上では早めにCROと相談することが望ましい。





Q. 現在の委託方針に至った背景 (要約)

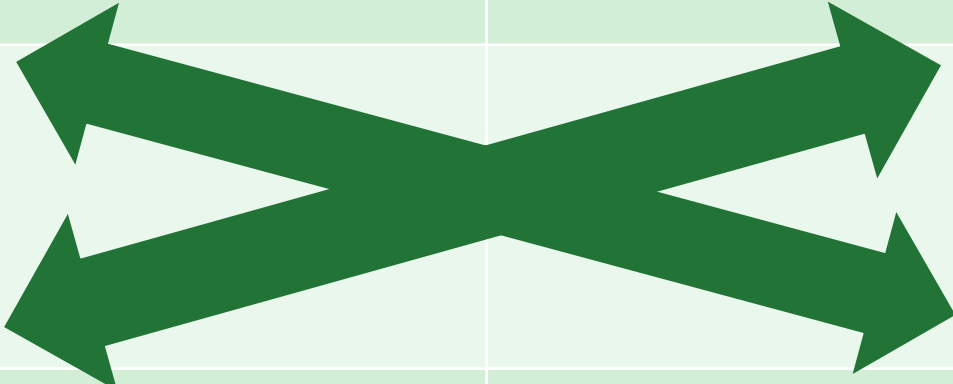
製薬企業の回答

方針	背景
CROにお任せ	<ul style="list-style-type: none"> 自社で分析法を開発する体制がない
提示した分析法の改良	<ul style="list-style-type: none"> 非臨床の分析法を提示して、ヒトの分析法に改良する 機器や器具などを完全にトレースすることは困難 自社では分析法の難易度把握やトラブル発生時の指示に必要な情報所得を目的とした検討を行う
提示した分析法のトレース	<ul style="list-style-type: none"> 委託後にトラブルが発生することを避けるため、十分な社内検討を行い、頑健な分析法を提示する 代謝物情報などCROに開示できない情報を加味して分析法を構築する

<http://bioanalysisforum.jp/>


Q. 現在の委託方針のメリット・デメリット（要約）

製薬企業の回答

	メリット	デメリット
お任せ	<ul style="list-style-type: none"> • CROの技術・経験・機器を活用できる • 社内リソースが不要となる • 施設間差を気にする必要がない 	<ul style="list-style-type: none"> • CROでトラブルが生じた際に対応がしにくい • 委託コストが高い • バリデーション成立までの期間が想定しにくい
改良		
トレース	<ul style="list-style-type: none"> • CROでトラブルが生じた際に対応がしやすい • 委託コストが安い • バリデーション成立までの期間が想定しやすい 	<ul style="list-style-type: none"> • CROの技術・経験・機器を活用できない • 社内リソースが必要となる • 施設間差を気にする必要がある

Q. 期待する委託方針のメリット・ デメリット（要約）

CROの回答

	理由
お任せ	<ul style="list-style-type: none"> • 機器の状態や細かいノウハウなど完全なトレースは難しい • トレースに固執するよりも、実施場所に適した方法を開発することで質の高い方法ができる
改良	<ul style="list-style-type: none"> • 機器の状態や細かいノウハウなど完全なトレースは難しい • 分析法の簡便化や分析時間の提案が可能 • 分析法のリスクに目をつぶっておくのは心苦しい • 委託後に相互に議論するための情報を委託者が持つことができる
トレース	<ul style="list-style-type: none"> • 委託者が期待する委託期間（短く）と委託費用（安く）を達成できる
ケースバイケース	<ul style="list-style-type: none"> • 委託者の状況や提供される分析法の質による • 適切な期間と検討費用があれば、いずれも許容できる

アンケート結果 実際に生じた問題

製薬企業の皆様から共有された
問題事例を示しております

※「とられた対応」及び「企業の考える教訓」
はアンケートのご回答を元に記載しております

【生じた問題-01／海外CRO】

開示した分析法が再現できていなかったが、その件の報告がないままに分析法が変更されていた。その際に社内で検討済みであった項目についても、再度CROで検討されていた。(1/2)

【とられた対応】 問題が生じた場合には、すぐに連絡するように徹底した。

【企業の考える教訓】 開示した方法が堅牢であり、自社で十分な検討データをもっていることをFtoFで説明し、理解してもらうようにした。それにより、もし分析法の変更が必要になった場合にも、委託者に相談をしてくれるようになったように思われる。

【生じた問題-01／海外CRO】

開示した分析法が再現できていなかったが、その件の報告がないままに分析法が変更されていた。その際に社内で検討済みであった項目についても、再度CROで検討されていた。(2/2)

【DG見解】

- 海外CROに委託する場合は、規制・習慣の違いがあり、国内の常識が海外の常識ではない事を念頭に置く。
- 海外CROでは問題が起きても自分達でまず解決しようとしがち。Weeklyもしくはbi-weeklyでの報告を義務付けておくのが望ましい。
- 事前の情報共有も十分に行い、信頼関係を構築することが望ましい。

【生じた問題-02／海外CRO】

こちらの提示した分析法のトレースが十分にできていない状態にもかかわらず、スポンサーの了承なしに自分たちなりに改良した分析法の検討が行われた。(1/2)

【とられた対応】 まずはトレースすることを最優先とすることを改めて説明した。

【企業の考える教訓】 こちらの実施して欲しいことを十分に理解してもらえるようにしっかりと伝える。

【生じた問題-02／海外CRO】

こちらの提示した分析法のトレースが十分にできていない状態にもかかわらず、スポンサーの了承なしに自分たちなりに改良した分析法の検討が行われた。(2/2)

【DG見解】

- **CRO：装置が無い等の理由が無ければ、まずはトレースを行い、その結果や作業性に応じた変更の提案が望ましい。**
- **委託者&CRO：試験立ち上げ時に試験の進め方を共有する。**
- **委託者：開示した分析法を確立するまでの問題点等の情報があれば、CROが無駄な検討をすることを防げる。**

【生じた問題-03／海外CRO】

CROの流儀で分析系を勝手に構築しようとする。(1/2)

【とられた対応】 現場に行って全行程を確認した。施設毎のカスタマイズはむしろ推奨するが、理に合わない手抜きには断固対抗する。

【企業の考える教訓】 英語が母国語（堪能）な研究員は、相対的に優秀と感じがちであるが、英語ができることと、科学的に優れていることは別問題である。言語の壁はあるが、相互理解を深めるべきであり、特に科学的な観点で相手に非がある場合は、折れずに主張する。

【生じた問題-03／海外CRO】

CROの流儀で分析系を勝手に構築しようとする。(2/2)

【DG見解】

- 海外CROでは、前処理の簡略（標準）化、分析時間の短縮がコスト削減につながるという意識が高い印象。また、分析法の変更は不可と指示しない限りは、上記のような改善に取り組もうとする傾向がある。
- 分析法の開発・移管をどのような方針で行うのか（どこまでカスタマイズ可能なのか）事前にきちんと取り決めておくことが大切。契約書に反映できればベスト。
- 教訓に述べられているように、同じ背景を持つ科学者として、互いを尊重し意見交換することが重要。



【生じた問題-04／海外CRO】

分析法をトレースして欲しいのに、細かい点についてCROのノウハウやデフォルトに変更されたメソッドになってしまった。

【とられた対応】 スポンサーの意向を理解してほしい旨を伝えた。

【企業の考える教訓】 N/A

【DG見解】

- 細かな点だからこそ、変えても問題ないと考えてしまいがち。
- 「変更不可」の範囲の明確な指示と、変えて欲しくない理由およびその背景を最初に伝えておく必要がある。
- メソッドに記載しない細かい点（ラボ・個人毎に異なる常識）をどこまで最初に伝えることが出来るかがキーとなる。



【生じた問題-05／海外CRO】

契約が固まるまで試験検討を始めてもらえなかった。一方でこちらは条件検討が終わった時点で試験計画書を確定し、正式な契約にしようと思っていた。(1/2)

【とられた対応】 フィージビリティとバリデーションを別試験として契約・実施した。

【企業の考える教訓】 文化の違い

【生じた問題-05／海外CRO】

契約が固まるまで試験検討を始めてもらえなかった。一方でこちらは条件検討が終わった時点で試験計画書を確定し、正式な契約にしようと思っていた。(2/2)

【DG見解】

- 委受託業務は契約下で行うものであり、CRO側は契約前の作業に対し費用が支払われないリスクを負うことになる。
- 予備検討の日数を契約で定めている場合、それを超える検討の依頼には追加費用が発生するケースもある。試験内容を考慮し、十分な検討期間を設定して契約することが重要。
- 契約書を熟知して委託業務を進めることで、トラブルを避けることが可能。



【生じた問題-06／海外CRO】

双方の国のガイドラインの違い（ISRを入れる/入れない）、計画書/報告書の書き方（1/2）

【とられた対応】

ISR： 実施方法について、先方と折り合いがつかなかったため、結局先方の意向を受け入れた。

計画書： あまりに簡素だったため、報告書は詳細に記載することを約束させた。

報告書： 日本で実施したバリデーションレポートの英訳版を先方に送付し、それをひな形として執筆するようお願いした。


【生じた問題-06／海外CRO】

双方の国のガイドラインの違い（ISRを入れる/入れない），計画書/報告書の書き方（2/2）

【企業の考える教訓】

規制に対する理解の違いがあり，場合によっては受け入れることも必要である。

【DG見解】

- 委託先の国のガイドラインやCROのSOPについても確認しておく必要がある。
- 計画書・報告書の記載内容，委託先のSOPや標準テンプレートの使用／不使用については，契約時に協議する必要がある。
- 双方で意見が対立した場合は，申請する国の規制に合わせる  56

【生じた問題-07／海外CRO】

分析法トレースの進捗報告が遅く、また十分な時間があったにも関わらず本試験開始ぎりぎりまで予備試験が開始されなかった。

【とられた対応】相手のスケジュールを確認し、“事前連絡”と“結果が出る頃の催促の連絡”を根気強く実施した。

【企業の考える教訓】海外CROの場合は、たとえ十分な時間があったとしても、トレースの結果報告は、余裕を持った時期に早めに設定し、依頼することとした。

【DG見解】

契約の時点で着手と完了のタイムラインを設定する方が良い。

【生じた問題-08／海外CRO】

バリデーションが成立しなかった。CROでの事前検討と結果が異なった。(1/2)

【とられた対応】 バリデーションした方法でのPK分析をあきらめた。

【企業の考える教訓】 バリデーションが成立しないことは当然起こり得るが、バリデーション開始前に何をどこまで確認しておくのが望ましいか今回のDGで議論されることを期待する。

【生じた問題-08／海外CRO】

バリデーションが成立しなかった。CROでの事前検討と結果が異なった。(2/2)

【DG見解】

- 海外の場合，特にコミュニケーションの不足，考え方の違いなどが懸念されるので，出来るだけ密な情報共有が望ましい。
- 化合物の特徴を見極められるような項目を事前検討で確認しておきたい。
- 海外CROでは，分析法開発・移管とバリデーションを担当する人・部門が異なることがある。堅牢でない分析系だと，それがバリデーション失敗の原因となりえる。

【生じた問題-09／海外CRO】

メールの意図が伝わらず思い通りの作業が行われなかった。

(考え方の相違) (1/2)

【とられた対応】 委託先の日本人の担当者に入ってもらい意図を伝えた。電話会議を実施した。明確かつシンプルな英文メールを意識した。

【企業の考える教訓】 国内でのやり方がGlobalではないことを知った。(ガイドラインの解釈等)

【生じた問題-09／海外CRO】

メールの意図が伝わらず思い通りの作業が行われなかった。

(考え方の相違) (2/2)

【DG見解】

- **ガイドラインの解釈など、考え方の根本に違いがあるとその後のやり取りでも意図が伝わりにくくなる。事前の打ち合わせ等で細かな点まで協議をしておくことが製薬企業とCROの良い協働に繋がる。**
- **ハイコンテクスト文化とローコンテクスト文化と言われるような差異を意識したコミュニケーションが有用。**



【生じた問題-10／国内CRO】

攪拌操作における攪拌時間，攪拌装置が異なっていたため容器より不純物が溶出し，誘導体化反応が進行しなかった。

【とられた対応】 容器を変更した。

【企業の考える教訓】 操作を委託者とCROで完全に同じにする。

【DG見解】

- 確立した方法をトレースする場合は，器具・装置・条件の変更に注意する。
- 特に攪拌や超音波など，その強さを数値として示せない工程は要注意。
- 実験の内容（重要点）を理解して取り進める。

【生じた問題-11／国内CRO】

調製試薬の調製方法が意図したものと異なっていた。

【とられた対応】 試薬の調製方法を自社の方法に合わせた。

【企業の考える教訓】 試薬の調製方法が表現されているような試薬名にするよう心がけている。%なのか x x : x x なのか。

【DG見解】

- 具体的な調製手順（例えば、塩10 gを水100 mLで溶解する、塩10 gを水で100 mLに定容する、など）を示すとよい。
- 局方などを参考に、適切な定義を用いて試薬名を表現するとよい。

【生じた問題-12／海外CRO】

特殊な試料であったがカラムの洗浄手順を共有しなかったためカラムが急速に汚染された。当社担当者の慣習では100%アセトニトリルで毎回洗浄するため認識がなかった。(1/2)

【とられた対応】 試験責任者だけでなく主作業者も電話会議に呼ぶようにして操作上の不明点がないかも確認するようになった。

【企業の考える教訓】 マイナー操作の慣習の違いに注意が必要。また、海外では試験責任者がどこまで把握しているか、日本との職域の違いを認識する必要もある。

【生じた問題-12／海外CRO】

特殊な試料であったがカラムの洗浄手順を共有しなかったためカラムが急速に汚染された。当社担当者の慣習では100%アセトニトリルで毎回洗浄するため認識がなかった。(2/2)

【DG見解】

- **カラム洗浄の実施の判断は施設や個人によってバラつきが大きく、特記されない限り技術移管の対象と考えないことも多い。この事例に限らず、自社の常識が他社の常識とは限らないことに留意すべき。**
- **CROの試験責任者と実験担当者間の連絡体制が円滑であることを確認し、さらに必要に応じて実験担当者と直接コミュニケーションをとることも有用と考える。**

【生じた問題-13／国内CRO】

移管した際、測定値がばらつき再現ができなく、原因が直ぐに特定できなかった。

【とられた対応】 CRO の担当者に作業を実施してもらったところ、試料の添加方法が微妙に異なることが判明し、解決した。

【企業の考える教訓】 通常では問題にならないような操作であっても、化合物の物性によっては影響する場合がある。そのような化合物では、操作の細かいところまでCROに伝えるようにした。

【DG見解】

- 国内 CRO でも実験操作等の慣習の違いがあるということを常に意識しておく必要がある。
- 化合物の物性により、操作法の詳細な指示が必要な場合がある。



【生じた問題-14／海外CRO】

簡易に示した分析方法では分析方法が再現できなかった。

【とられた対応】 再度丁寧に説明＋電話で指示。

【企業の考える教訓】 社内での意思伝達と同じレベルでは伝わらない。

【DG見解】

- 「簡易」の内容にもよるが、当然と思って伝え漏れてしまいがちな社内ルール（常識）やSOPの手順が、実は重要な作業である可能性がある。
- 超音波や攪拌など、その強度を数値化できない作業は要注意。

【生じた問題-15／海外ならびに国内CRO】

細かい作業手順は会社によって異なるので初見の試験で想定外のやり方をされることはよくある。SOPは訪問しないと閲覧できないため事前に回避することはなかなか難しい。

【とられた対応】 N/A

【企業の考える教訓】 N/A

【DG見解】

- 主要なSOPの内容について事前に情報交換を行う必要がある。
- 細かい作業手順はSOPに記載されていないことが多い。
- SOPに記載されないような細かい作業は、会社間のみならず同じ会社内でも個人間差がありうるので要注意。

【生じた問題-16／国内CRO】

ISRの取得が始まったばかりのところ、分析時のQCサンプルが抜けていたことを最終報告書作成時に気が付いた。

【とられた対応】 早急にISRを取り直した。安定性の期限ぎりぎり
で怖い思いをした。

【企業の考える教訓】 データ入手は検量線やQCサンプルについても念のためしておこうと思った。

【DG見解】

- ガイドライン／ガイダンスの改訂時など、新しい運用を適用する際は、普段よりも細かく双方の理解を確認し、計画書への記載も考慮する方がよい。
- 関連データも含め、リアルタイムに共有・確認することが大事。



【生じた問題-17／国内CRO】

検討対応をお願いして、報告までの時間が想定外に遅くなった場合に、トラブルを抱え対応中であるケースがあった。(1/2)

【とられた対応】 トラブルが起きていないかの確認、報告を促すメール及び電話による確認。

【企業の考える教訓】 定期的に進捗報告がない場合には要注意で、こまめな状況確認が必要。解決してからの報告ではなく、対処過程でも報告できる関係性が重要。

【生じた問題-17／国内CRO】

検討対応をお願いして、報告までの時間が想定外に遅くなった場合に、トラブルを抱え対応中であるケースがあった。(2/2)

【DG見解】

- どのような場合に報告が必要か共通した認識を持つこと、言いにくいことも報告できる関係性が大切。
 - CROの立場では、問題発生時には少なくとも原因説明ができていないと報告しづらい。
 - 製薬企業の見解は種々ある。
 - 問題が生じた時点で速やかに報告してほしい。CROが把握できない社内のタイムラインの調整が必要な場合もあるため。
 - 問題だけでなく、原因と対策が立った時点で報告してほしい。問題の報告のみでは指示の出し様がないため。

【生じた問題-18／国内CRO】

海外のメソッドのトレースがうまくいかなかった。

【とられた対応】 CROで前処理法，測定条件を検討し，うまくいく条件を構築。

【企業の考える教訓】 トレースは難しい。その施設にあった条件が必要。

【DG見解】

- トレースが難しく，メソッドの変更が可能であれば施設にあった条件を構築することで問題は解決するが，メソッドの変更が不可の場合では事前の情報交換でメソッドの細かな点まで伝えることで，トレースの成功確率を向上させることが可能。

【生じた問題-19／国内CRO】

安定性の予備検討で，満足する結果が得られない。

【とられた対応】化合物の溶解度が問題であり，CROから問題発生の連絡とともに対策（溶媒添加による改善）も示された。臨床検体の保存方法を修正した。

【企業の考える教訓】 特になし。

【DG見解】

- CROが改善策まで提案できた良い例である。
- 治験施設での試薬の扱い（規制）もあるので，検体への溶媒添加に関しては改善策を検討する前にも相談が必要。

Open Discussion

DGメンバーから、いくつかお題を上げさせていただきました。
参加者の皆様からのご意見を頂きたく、宜しくお願いいたします。
また、これらのお題に拘らず、委受託業務の現状と課題について、
皆様とざっくばらんに意見交換をさせていただければ幸いです。

※第8回JBFシンポジウム参加者のご意見を反映させていただきました。

分析CROの選択基準-地域に着目して- (DG案)

1. 規制に従ったデータが得られること

- ✓ 申請する国の規制に対応できるCRO
- ✓ 安定性情報から速やかな輸送・分析が必要な場合, 治験実施地域のCRO
- ✓ 繊細なノウハウが必要な分析法の場合, 国内CROの方が安心感がある

2. 測定データ報告のスピード (特にFirst in Human (FIH) 試験)

- ✓ 原則として, 輸送期間が短い治験実施地域のCRO
- ✓ 検体受領から結果報告までの期間は, 欧米のCROの方が短い

3. コスト

- ✓ FIH試験では, データ報告までのスピードを重視して地域を選択することが多く, 地域間のコスト差を考慮することは少ない。選択した地域内でCRO間のコストは比較する。
- ✓ FIH試験以降, 多検体の測定を行う場合にはスピードよりもコストの優先度が高くなる場合がある。その場合, 分析法移管にかかる費用, 検体輸送費用および測定費用を踏まえて判断する。

分析CROの選択基準-地域に着目して-

御社でのご経験を踏まえて、DG案に追加したい点あるいは再考が必要な点をお聞かせ下さい。（第8回JBFシンポジウム参加者のご意見です。）

- DG案に追加したい点あるいは再考が必要な点は上げられませんでした。

製薬企業が考える理想的なCRO (DG案)

- 国内CROのスキルを維持したまま、海外CRO並みに速い臨床データの報告、海外と大差のないコスト。
- 分析法開発／移管、実測定時のトラブル発生時に自発的に解決策の提案ができ、その後の対応も適切である。
- 各規制当局（PMDA, FDA, EMAなど）の状況と分析に関する規制を理解し、委託者にアドバイスができる。また、当局に適切な対応ができる。
- 治験実施に関連する各種担当者との英語でもコミュニケーションをとり、業務を主体的に進めることができる。
- LIMSなどITシステムを活用し業務を標準化することで、トレーサビリティが高く、質の高いデータを迅速に提供できる。

海外CROと仕事をして驚いた点

皆さまのご経験を共有して下さい。（第8回JBFシンポジウム参加者のご意見です。）

ポジティブに感じた点

- レギュレーションをきちんと理解し、提案をしてもらえるような気がする。
- バリデーションの評価項目を多く実施してもらえる。
- CRO自身が規制当局からの指摘を受けたくないためだろう。
- 一長一短はあるが、Positiveに感じている。

ネガティブに感じた点

- 試験責任者と試験実施者の建屋が異なっていた。実験状況の細部の確認やコミュニケーションが充分か気になった。
- 試験責任者がいきなり辞めてしまった。引き継いだ責任者が試験内容を把握していなかった。
- CROと連絡が取れなくなったので現地に行ったら会社が潰れていた。
- バケーションホリデーにレスポンスが遅くなる。
- 契約内容や見積内容にシビア。

CROにさらなる向上を期待する点

国内CRO (●), 海外CRO (●)に対して, さらなる向上を期待する点にシールを貼ってください。(第8回JBFシンポジウム参加者のご意見です。)

実験手技の正確性・精度	●●●●●●●●●●●●●● ●
科学的な対応・提案	●●●● ●●●
測定データ報告のスピード	●●●●●●●●
コスト削減	●●●●●●●
トラブル対応	●●●●●●●●●●●●●● ●●●
所在地以外の当局との対応	●●
母国語以外での対応	●●●●
LIMSなどITシステムの充実	●●●●●●●

『製薬企業との協働において苦心している点・提案・アピール点』を教えてください。

(第8回JBFシンポジウム参加者のご意見です。)

- 単なる下請けではなく、医薬品開発をお手伝いしている仲間という意識でやってほしい。
- 契約後のスケジュール前倒しはつらい。(月単位での前倒しもある。)
- 情報の開示が少なすぎる場合がある。
- 構造が開示できない場合、せめて官能基としてどういうものがついているのか教えてほしい。

バリデーションまでに把握しておきたい情報

変動要因の少ない堅牢な分析系であること，分析法の真度・精度に影響を及ぼす要因を把握しておきたい。

- 設定した条件から少しの変動では定量値に影響しないこと
 - 例えば，固相抽出の洗浄溶媒の組成や移動相の組成を $\pm 10\%$ で変動させたりしてみる。
- 各種溶媒への溶解性，pHなど安定性に影響を及ぼす要因
 - 標準溶液，固相抽出の洗浄・溶出液，再溶解液の設定に役立つ
- 容器への吸着性
 - 前処理中や再溶解後の吸着の可能性もある。尿中濃度分析では，採取・保存・前処理用容器の材質や尿のpHによる影響も受ける。
- 代謝物が定量値に及ぼす影響
 - 特に測定対象物質に変換する構造の代謝物は注意が必要である。
- 実測する検体数・データ報告までの期間
 - 開発する分析法の方針に影響

などなど



バリデーションまでに把握しておきたい情報

変動要因の少ない堅牢な分析系であることや、分析法の真度・精度に影響を及ぼす要因を把握するために有用な情報・検討項目を共有してください。

(第8回JBFシンポジウム参加者のご意見です。)

- 参加者からのご意見は、ございませんでした。

分析法がトレースできなかった事例の共有

CROで分析法をトレースした際に上手くいかなかった事例（原因と対策）を可能な範囲で共有してください。（第8回JBFシンポジウム参加者のご意見です。）

- 委託先でどうしても再現性が基準に入らなかった。
乾固操作の違い（N₂ガスと減圧乾固）が原因であった。
- 自社で採用したMRMのQ3フラグメントのイオン強度が、CROでは非常に弱く採用できなかった。CROで採用したMRMクロマトグラム上に夾雑ピークが出てしまった。社内で検討しようにも再現が取れず困った。
- LBAに関して、分析者によってできる、できないが明確に分かれた。
できる方が退職されたため分析ができなくなった。
 - 誰でも出来る方法を開発する。
 - 事前にフィージビリティを確認し、出来る人をアサインしてもらう。



委受託業務に関する疑問・課題

どのようなご意見でも構いませんのでよろしくお願いいたします。
もしかしたら、来年度以降のお題となるかもしれません。

(第8回JBFシンポジウム参加者のご意見です。)

- 再測定の基準などCROのSOPを確認したい場合がある。海外CROは秘密保持契約締結下でPDFを提供してくれるが、国内CROは施設訪問をしなければ確認できないので非効率だ。
- 分析方法を、SOP化してプロトコール・レポートから除外できるとその部分の確認に割く労力が削減できる。また分析法のVersion管理もしやすい。
- 分析法バリデーション委託時に起きたトラブルとその解決策を教えてほしい。
- SDとテクニシヤンのレベルの差が大きいように感じる。

