

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

信頼性調査のあるべき方向性に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成20(2008)年4月

厚生科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

信頼性調査のあるべき方向性に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

平成 20 (2008) 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告	
	信頼性調査のあるべき方向性に関する研究-----	1
	渡邊 裕司	
II.	分担研究報告	
1.	GCP 信頼性調査の実態把握-----	15
	景山 茂	
2.	治験実施機関における GCP 信頼性調査受け入れの現状把握 -----	26
	楠岡 英雄	
3.	治験依頼者における GCP 信頼性調査受け入れの現状把握-----	34
	熊谷 雄治	
4.	米国における信頼性調査の現状把握-----	38
	小野 俊介	
5.	規制当局による GCP 信頼性調査の検討-----	53
	藤原 康弘	
III.	資料	

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

信頼性調査のあるべき方向性に関する研究

- 主任研究者：渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授)
分担研究者：景山 茂 (東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授)
楠岡 英雄 (国立病院機構大阪医療センター 院長)
熊谷 雄治 (北里大学医学部薬理学 准教授)
小野 俊介 (東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 准教授)
藤原 康弘 (国立がんセンター中央病院臨床検査部 部長)
研究協力者：大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所 副所長)
小林 真一 (聖マリアンナ医科大学薬理学 教授)
大橋 京一 (大分大学医学部臨床薬理学 教授)
小林 史明 ((社) 日本医師会治験推進センター研究事業部 部長)
斉藤 和幸 (北陸大学薬学部 教授)
栗原千絵子 ((株) 臨床評価刊行会)
長田 徹人 (日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長)
大島 裕之 (日本製薬工業協会臨床評価部会 副部会長)
西村多美子 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部長)
佐藤 哲 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部調査役)
井上 良一 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部調査役)
平山 清美 (日本 QA 研究会 GCP 部会 特別プロジェクト1 副幹事)

研究要旨：GCP 信頼性調査は、被験者の人権、安全及び福祉の保護を確保し、治験の倫理性を担保するとともに、承認申請資料を通じて試験の科学性が確保されているかを確認し、わが国で実施される治験の信頼性を保証するために重要である。一方、治験実施医療機関及び治験依頼者にとっては、規制当局による GCP 信頼性調査の対応のために多くの人的資源と時間を費やしており、結果的に治験完了を遅延させる要因の一つとなっている可能性が懸念されている。本研究では、わが国における信頼性調査の現状を把握するとともに、日本、米国、EU の 3 極間での GCP 信頼性調査に関する対照表を作成して相違点を明らかにした。本研究の結果、機構・治験依頼者・医療機関それぞれにおいて、信頼性保証に対する見解や問題認識が異なっていた側面が明らかとなった。今後、特定の治験や状況下での指摘事項と治験一般に敷衍可能な事項とを区別するため、GCP 実地調査の一般的な指摘

事項については機構が積極的に公開し、機構・治験依頼者・医療機関で情報を共有することで、相互に問題点を把握し理解を深めることが可能であり、問題の改善につながると考えられる。国際共同治験をはじめ、日本の治験環境は大きく変化してきており、GCP 実地調査を治験実施中に可能とするような制度改革・運用改善も検討すべき課題である。また、書面の正確性よりもシステムとしての信頼性に焦点を置いた信頼性調査が必要かもしれない。GCP 信頼性調査に関わる課題は、機構・治験依頼者・医療機関それぞれが相互に問題点を把握し、共通認識に立った議論により解決されるものとする。

A. 研究目的

医薬品の承認審査の過程において、申請資料の信頼性を担保するために規制当局が行う信頼性調査は重要である。薬事法第14条第5項の規定に基づき、医薬品の承認申請に際し添付された資料が、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）等に従って収集され、かつ、作成されたものであるか否かについて、実施による調査（GCP 実地調査）及び書面による調査（適合性書面調査）により確認されており、本調査は薬事法第14条の2第1項の規定に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が実施している。GCP 信頼性調査の目的は、被験者の人権、安全及び福祉の保護を確保し、治験の倫理性を担保するとともに、承認申請資料を通じて試験の科学性が確保されているかを確認し、わが国で実施される治験の信頼性を保証することである。このような行政当局の取り組みと、治験実施医療機関及び治験依頼者の努力を通じて、日本における治験を含む臨床試験の質・信頼性は極めて高いレベルに維持されている。

一方、治験実施医療機関及び治験依頼者にとっては、行政当局による GCP 信頼性調査の対応のために多くの人的資源と時間を費やしており、結果的に治験完了を遅延させる要因の一つとなっている可能性が懸念

されている。このような状況を背景に、わが国の治験の質に関して、「オーバークオリティ」という批判が存在することも事実である。

本研究では、わが国における信頼性調査の現状を把握するとともに、米国および EU での GCP 信頼性調査に関する法令及び実施方法について調査し、わが国と比較する対照表を作成して 3 極間での実態の相違点を明らかにし、研究結果にもとづき GCP 信頼性調査のあるべき方向性を提案する事を目標とした。

B. 研究方法

本研究では、平成 19 年度 1 年間の研究期間で、わが国の GCP 信頼性調査の現状を、治験実施医療機関、治験依頼者、規制当局（ここでは調査を実施する医薬品医療機器総合機構：以下「機構」を指す）のそれぞれの立場から調査し、さらに、米国における信頼性調査の現状と比較することで、今後求められるべき GCP 信頼性調査のあり方を検討した。具体的には、各課題について以下の通り研究を実施した。

(1) GCP 信頼性調査の実態把握

わが国の GCP 信頼性調査の実態につき、規制当局を含む各方面の関係者から聴き取り調査を行うとともに、本研究班分担研究

者および研究協力者からの調査報告を本研究班会議にて討議した。加えて、収集された断片的な情報から、わが国における信頼性調査の実態としてその本質を把握するため、日米欧の臨床試験関連規制における信頼性調査に該当する規制を比較し、これを踏まえて問題点・課題を抽出した。

(2) 治験実施機関における GCP 信頼性調査の現状把握

治験実施医療機関の視点から信頼性調査のあるべき方向性について提言を行う事を目的にアンケート調査を実施した。対象は、独立行政法人国立病院機構に所属する病院（146病院）の内、治験管理室を設置している病院（103病院）とした。アンケートに先立ち平成19年10月に予備調査を実施し、上記103病院中96病院より回答を得（回収率93%）、平成16年4月以降にGCP実地調査を受けた病院が32病院（33%）存在することが明らかとなった。また、その内の30病院がアンケート調査に協力を表明し、29病院から回答が寄せられた。しかし、1病院では実地調査が実施されておらず、2病院では指摘事項についての通知がまだ届いていなかった為、最終的な解析対象は26病院における37治験薬であった。

上記研究に加え、8医療機関（国立病院、ナショナルセンター、私立大学付属病院、一般病院など）で企業治験に関与している事務局担当者、CRCなどにインタビューし、過去に経験した「治験依頼者からの困難な要望」について、状況調査を実施した。

(3) 治験依頼者における GCP 信頼性調査受け入れの現状把握

治験依頼者の視点から信頼性調査のあるべき方向性について提言を行うため、

PMDA 発足後の平成 16 年度～平成 18 年度の治験依頼者における GCP 実地調査、適合性書面調査受け入れの現状を、日本製薬工業協会に加盟する企業にアンケート形式で調査し分析した。

(4) 諸外国における信頼性調査の現状把握

欧州(EU)における GCP 信頼性調査への取り組みについては、関連する文献、出版物を収集し、分析した。米国における信頼性調査の現状把握については、2007 年（平成 19 年）10 月、下記の日程で分担研究者（小野）・研究協力者（斉藤、長田）が米国規制当局、治験実施施設、製薬企業、CRO を直接訪問し、米国における GCP 信頼性調査への取り組みを現地調査するとともに、研究論点に係る情報の収集及び検討を行った。

・平成 19 年 10 月 22 日（月）：Georgetown 大学 General Clinical Research Center（Washington DC、実施医療機関）

・平成 19 年 10 月 23 日（火）：米国食品医薬品局（US Food and Drug Agency, Center for Drug Evaluation）（Washington DC、規制当局）：Quintiles Inc.（Washington DC、CRO）

・平成 19 年 10 月 24 日（水）：Pfizer (New York)（Sponsor）

・平成 19 年 10 月 26 日（金）：Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)（New York、実施医療機関）

研究期間中、研究の内容と進展度について検討を加えるため、下記のごとく合計 3 回の研究班会議を開催し、1 回の海外視察調査を実施した。

・班会議

第 1 回研究班会議 平成 19 年 6 月 15 日
東京

第2回研究班会議 平成19年11月2日
東京

第3回研究班会議 平成20年2月1日
東京

・海外視察調査

米国視察調査：平成19年10月21日－平成
19年10月28日

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトを対象としたり、あるいはヒトのサンプルを用いる研究ではないので倫理的問題を生じない。

C. 研究結果

1. わが国における GCP 信頼性調査の実態把握

本研究での GCP 信頼性調査とは、薬事法第14条第3項に規定する、承認申請用の資料が基準に従って収集・作成されたものであることを担保するための、同条第5項に規定する書面または実地による調査とした(小野分担研究者資料参照)。この調査は、薬事法施行規則第43条「申請資料の信頼性の基準」に定める GLP、GCP 省令への適合性、及び同上第1～3号に定める①正確に作成されていること、②品質、有効性、安全性についての疑わしい結果も評価され、記載されていること、③承認可否の処分の日まで保存されていること、についての適合性の調査であるが、本研究ではこのうち GCP 省令に関する部分を扱う。また、薬事法第80条の2第7項では、実施中の治験に対する GCP 省令適合性について「立ち入り検査」をできるとしているが、これは相当に重大な問題があるとみられた際の規定であり、実際にこれを適用した例は少なくと

も GCP 省令施行後は無いとみられることから、本研究では扱わなかった。また、記述が複雑になるのを避けるため、医療機器について、また再審査については本報告では記載を省略した。

実態把握のため、各分担研究者による報告及び聞き取り調査等を踏まえ、本研究班会議にて討議を行ったところ、実施医療機関の視点、治験依頼者の視点、規制当局の視点、がそれぞれに異なり、互いに食い違っていることがいわゆるオーバークオリティ、オーバー・リアクションの原因ともなっている側面が見出せたことから、それぞれについて記述することとする。

なお規制当局はここでは医薬品医療機器総合機構の信頼性保証部(以下「機構」とする)を指す。

1.1 治験実施医療機関の視点

実施医療機関においては、①医療機関の不備とみられる側面、②モニターからの過剰な要求に苦慮しているとみられる側面、③機構からの過剰な要求に苦慮しているか又は機構への要望とみられる側面、があったので、これらを分けて記載する。

①医療機関の不備とみられる側面 (治験審査委員会)

- ・治験審査委員会の委員名簿を作成していない。
- ・治験審査委員会の委員で院外委員を除く非専門家が1名しか指名されていない。
- ・実施医療機関の長が治験審査委員会の委員としての指名を受けている。
- ・開催頻度が3ヵ月に1度と少ない。
- ・継続審査が1年以内に行われていない。
- ・有害事象報告が直近の治験審査委員会で

審議されていない。

(安全性情報)

・副作用情報の医療機関内での伝達の一部不履行

・添付文書における重篤な副作用に関する改訂内容が同意説明文書に反映されず、これを責任医師が不要と判断した記録が確認できない。

・有害事象の発現日が症例報告書と異なる。

・看護記録に記載されていた有害事象についてのフォロー記述がない。

(その他文書作成・管理)

・自ら治験を実施する者が監査計画書を実施医療機関の長に提出していない。

・診療録が適切に保存されていない。

・契約書の原本がない。

②モニターからの過剰な要求に苦慮しているとみられる側面（これらは信頼性調査自体の問題ではなく、信頼性調査を前提としたモニターの対応の問題である）

(説明文書・同意文書)

・GCP 第 50 条第 5 項で、治験責任医師等が同意取得の際に被験者又は代諾者となるべき者に、質問の機会、参加するか否かを判断する十分な時間を与えるべきとされていることから、同意文書に同意取得時刻・説明に要した時間を記載すること、説明日の翌日以降に同意取得することが求められる。

・GCP 第 54 条で、治験責任医師は、被験者の継続参加意思に影響すると認める情報を入手した場合にこれを直ちに被験者に提供し、継続参加の意思を確認すべきとされていることから、担当医師の職名変更、医療機関の組織名変更などについても説明文書を改訂し、再同意を取得している。

(治験実施計画等)

・治験実施計画書に記載のないエントリー基準の意識、検査実施、画像データ提出などを口頭により「お願い」される。有害事象発現時などの精査の「お願い」もあり、これは本来は治験担当医師の責任範囲である。

・治験実施計画書の記載と異なる点を一律に逸脱としたがる治験依頼者側と、逸脱を出さないようにする医療機関に齟齬がある。

・国際共同治験などで、医療実情の違いにより必要とされる信頼性確認のための対応について、モニタリング担当者が医療機関に適切に説明できていない。

(症例報告書)

・併用薬、有害事象、既往歴/合併症などの項目について、評価項目に直接関係しない範囲まで情報を収集する。

・治験協力者の症例報告書の記載は、治験責任医師の指示に基づき、医学的判断を伴わない機械的・単純な症例報告書の作成補助業務に限って関与してよいとされているにも関わらず、これらに該当する場合にも、CRC による記載が制限され、医師による記載・コメント等を要望される。

(直接閲覧)

・機構の調査への対応に備えて、診療録の丸写しに近い直接閲覧が行われている。

(治験薬管理)

・治験薬の温度管理について、専用自動温度記録機器の指定や、1 日 1 回目視の義務づけなど、医療機関が必要とみなさない範囲までの実施が要望される。

・治験薬調整時のモニターの立会いの希望、治験薬回収時の点滴残量の正確な確認など。

③機構からの過剰な要求に苦慮しているか又は機構への要望とみられる側面

- ・CRCの履歴の作成、治験に係る業務の手順書、治験審査委員会運営にかかる手順書の変更履歴、医療機関における治験の依頼から終了報告までの治験手続関係書類の提出の必要性があるのかどうか疑問。

- ・日程調整から実際の調査までの期間が短く、その間に揃えるべき資料の量が多い

- ・調査員の個人的意見と機構の意見との区別が困難。

- ・審査管理課よりGCP実地調査の協力の範囲を明文化してほしい。

1.2 治験依頼者の視点

治験依頼者の視点としては、機構に対する要望とみられる点が多かった。

(申請後速やかな調査の実施)

- ・承認申請後に適合性書面調査とGCP実地調査が行われるまで約1年を要しており、これに対応するため依頼者側の担当チームを継続的に存続させる必要がある。少なくとも承認申請後6ヶ月以内に適合性書面調査とGCP実地調査を実施してほしい。

(非臨床、CMC領域資料の書面調査)

- ・海外で実施された非臨床、CMCデータが日本の承認申請データに利用される場合、原本を機構へ搬入できない。一方、国内で実施した場合には適合性書面調査の対象となり、アンバランスである。非臨床、CMCデータの適合性書面調査は、原則廃止とし、問題点が危惧される場合にのみ実施する等柔軟な対応が望まれる。

(医療機関側への直接指導)

- ・医療機関側(SMOを含む)の課題事項は、機構が企業に確認し、企業側のモニタリング等での改善を求められる場合が多いが、医療機関並びに医師やスタッフに直接的な

指導を強化してほしい。

(海外実地調査の実施基準、手順の明確化)

- ・海外データの信頼性を確認する際、海外現地との対応を企業側に求められているが、実施基準や手順を明確にするべきである。将来的にはPMDAが直接現地企業に対応する体制を整えるべきである。

(適合性調査の基準の明確化)

- ・治験実施計画書からの逸脱や、症例報告書と原資料の不整合等の実施医療機関で見出された問題点に対し「治験依頼者のモニタリング及び/又は監査の不備」を併せて指摘するかどうかの評価基準の明確化

- ・問題事例を「GCPに不適合である事項」と「改善すべき事項」のいずれにするのかの評価基準の明確化

- ・GCP不適合症例があった場合に当該症例のみの削除を指示するか、当該実施医療機関で実施された全症例の削除を指示するか、他の措置を指示するかの評価基準の明確化
(「書面調査と治験依頼者に対する実地調査の一元化、または治験依頼者における同時実施」)

- ・書面調査時の全資料の搬入及び調査時の立会いが申請者にとって大きな負担である。一部の治験依頼者では、モニタリング報告書や症例報告書等の治験関連文書・記録を電磁的記録のみで作成及び保存し、原本である電磁的記録に対して機構に持ち込んだ端末からリモートで閲覧することも可能であるが、アクセスの利便性やスピードを考慮しても治験依頼者における調査を行う方が効率的である。

- ・書面調査と実地調査を統合させた新たな適合性調査方法への変更が望まれる。

(実施医療機関設置治験審査委員会以外の

治験審査委員会（以下、「外部 IRB」）に対する調査）

- ・ 実地調査が治験実施医療機関ごとに行われるため、外部 IRB に対する調査は現状では行われていないようであるが、この実施が望まれる。

- ・ 外部 IRB は、通常、複数の品目の審査を同時に実施している。複数品目の審査状況を確認することが望まれる。

- ・ 治験審査委員会に対しては、申請品目に限定せず、当該治験審査委員会の全般的な活動に対する調査が望まれる。

（書面調査における質問の標準化、実地調査との役割分担）

- ・ 一部の調査専門員の質問に偏りがみられることがあるので標準化が望まれる。

- ・ 有害事象の因果関係の判定の根拠や他科・他院への連絡の詳細等、本来は実地調査時に治験責任医師等への問い合わせ又は原資料の閲覧によって確認すべき事項と思われるものも質問され、これが一部のモニターによる直接閲覧時に診療録の丸写しに近い作業の誘引となっている。

（再審査適合性調査における調査の独立性における懸念）

- ・ 実施医療機関における再審査適合性調査において、調査専門員より事前に診療録中の原資料となる部分に付箋紙を貼付するよう依頼されている場合がある。調査を効率的に進めるための方策と思われるが、事前に閲覧箇所を特定するような行為を被調査部門に行わせることは、調査の独立性から疑問である。

- ・ 再審査適合性調査において、製造販売後臨床試験依頼者に実地調査時に用いるチェックリストを記入し提出することが依頼さ

れるが、調査対象を自ら指定させるようなものなので、独立性の観点から懸念される。

1.3 規制当局の視点

機構としては、実地調査・適合性書面調査のいずれにおいても、医薬品等の有効性・安全性と信頼性について、リスクとベネフィットのバランスをはかる観点、及び、個々の治験において被験者の保護が確実にされたか、という観点から調査を行っている。機構としては、必ずしも書面の正確性のみに焦点をあてておらず、上記の観点から重要と思われる部分に焦点を置いている。ところがこれに対し治験依頼者側は、詳細な書面上の不整合を無くし資料を完璧にしようとする、そのため医療機関側に過剰な要求をする、などの傾向があり、このようなオーバー・リアクションがオーバークオリティの本質ではないかと機構はみなしている。

これは、近年機構においても制度見直しを行ったところであるが、見直し前の調査のあり方には、治験依頼者側にそのような過剰反応を喚起してしまうような側面もあったかもしれない。

例えば、以下のようなモニターの行動は、過剰に反応するがゆえに、被験者保護と信頼性保証の水準を落としてしまっている。

- ・ 医療機関がモニターから CRF への記入を鉛筆書きで求められ、SDV での確認後でないと CRF の作成ができない。

- ・ モニターがコンピュータでコメントを打ち込んだシールの貼付や、担当医師が持っていない印鑑の捺印が診療録上に認められる。

- ・ SDV と称して、診療録を手書きで丸写し

している。

・モニターが電子カルテと電子CRFの両方を作成している。

このような対応は、被験者保護と信頼性保証の観点からは好ましいものではない。

機構としては、治験依頼者が機構からの指摘や指導を恐れず、失敗や修正が数多くあっても、必要があって後から修正したのであればそのことが明らかになるような資料のほうが信頼性があると考えている。治験において最重要とされる被験者の保護、申請資料の全体としての信頼性が確保されるのであれば、些細な書面上の不備があっても構わないと機構がみなしていることを共通の理解としたい、という考えである。

2. 信頼性調査に関する日米欧の制度比較

行政当局による医薬品臨床試験に対する調査に関して、管轄当局、対象、行政法的分類、法令根拠、ガイダンス等、生データとCRF、CRFと申請資料、調査結果公表、調査の判断基準公表、差止・中止、罰則、施設認定、IRB認定、実施医師認定の各項目で三極の比較表(表1)を作成した。

D. 考察

GCP 信頼性調査の実態把握を通じて抽出される問題点と今後の課題

本研究結果から、わが国におけるGCP信頼性調査の実態について、調査対象となった実施医療機関、治験依頼者、機構が、それぞれに異なる視点を持つことが明らかとなった。

・実施医療機関においては、機構からの指摘は、治験実施現場の改善に寄与すると考えている側面がある。指摘を受けた事項も、

治験審査委員会の委員構成の不適切性、有害事象報告の伝達の不備、その他記録の保管の不備など、指摘を受けて改善すべき点が多い。

・一方、実施医療機関では、機構からの指摘に過剰反応している治験依頼者のモニターが、実施医療機関に過剰な要求をしていると考えられる側面があるとみなしている。これらのうち、本来は医師が自ら症例報告書に記載すべきか否か判断すべきことを、モニターが判断し記載を求めるケースもある。また、被験者保護の原則を勘違いして、意思決定に時間的余裕を与えたことの証明のため、「即日同意」を回避し説明の翌日に同意を取得することを求めるケースもある。

・治験依頼者の視点としては、第一に、申請を行ってから調査が行われるまでの期間が1年以上かかっていることにより社内の人的資源の活用の面からの非効率性が指摘され、調査実施までの期間の短縮が要望されている。

・さらに、適合性書面調査において、膨大な資料を機構に搬入することが負担となっており、実地調査と適合性書面調査が統合されることが望まれている。

・機構の調査員によって質問や指導にバラツキがある点も指摘され、調査における基準の明確化も望まれている。

・また、新しい動きとしては、国際共同治験において海外の実施医療機関に対する調査の方針の明確化、治験実施医療機関外の治験審査委員会に審査を行わせる場合の、外部治験審査委員会に対する調査を行うべきこと(現状では調査が実施医療機関ごとであるため外部治験審査委員会に対する調査が行われていないとの指摘がある)、また

行政当局による医薬品臨床試験に対する調査に関する三極比較 (表1)

	日本	米国	EU	英国
管轄当局	厚生労働大臣の委託を受けた医薬品医療機器総合機構	【行政機関調査】 Public Law 95-452 に基づく、保健福祉省観察総監局による行政機関に対する調査 被験者保護局 (OHRP)	欧州医薬品庁 (EMA)	医薬品医療機器規制当局 (MHRA)
対象	新薬承認申請資料の収集を目的とする「治験」	FDA の管轄する医薬品・医療機器の臨床試験	医薬品臨床試験 (医療機器については別の枠組みの規制)	医薬品臨床試験 (医療機器については別の枠組みの規制)
行政法的分類	届出制	許可制 (臨床試験実施の許可)	許可制 (臨床試験実施の許可)	許可制 (臨床試験実施の許可)
法令根拠	【申請に応じた調査】 ・薬事法第 14 条第 3 項 ・薬事法第 14 条第 5 項 ・薬事法施行規則第 43 条 ・GCP 省令 【問題発生時の立ち入り検査】 ・薬事法第 80 条の 2 第 7 項	【申請に応じた調査、問題発生時の査察】 ・食品医薬品化粧品法 SEC. 702. [21 U.S.C. 372] ・ 21CFR50.54, 56, 312, 600, 812 (GCP 相当の枠組みを含む)	【申請に応じ、又は問題発生時の査察】 ・ Regulation (EC) 726/2004 (article 57(a)(i)) ・ 臨床試験指令 (2001/20/EC) ・ GCP 指令 (2005/28/EC)	【申請に応じ、又は問題発生時の査察】 ・ Medicines Act sections 111(1 to 3) and 112 (1 to 4 and 7) ・ The Medicines for Human Use (Clinical Trials) regulations 2004
ガイドライン等	【実施調査】 ・「医薬品 GCP 実地調査の実施要領について」(薬食審査発第 0131006 号) 【適合性書面調査】 ・「新医薬品の承認申請資料適合性調査の実施要領について」(薬食審査発第 0131010 号) ・「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施手続きについて」(薬機信第 0330001 号)	【実施調査】 生物医学研究モニタリングプログラム ・ Compliance Program Guidance Manual - 臨床試験実施研究者 (clinical investigators) - スポンサー、モニタ一、CRO - GLP 試験実施施設 - 生物学的同等性試験実施施設 - IRB	【実施調査】 ・ Procedure for coordinating GCP inspections requested by the EMA. GCP Inspectors Working Group.2007(EMA/INS/GCP/197225/2005, INS/GCP/1); 同 INS/GCP/2 ; 3 I ~ V	【実施調査】 ・ 臨床試験システム概要 (Summary of Clinical Trial System : SCTS)
生データ	実地調査 (医療機関は抽出)	実地調査 (医療機関の抽出はない。)	実地調査	実地調査

CRF	適合性書面調査 (ヒポタル試験を実施したすべての医療機関からCRFを抽出、申請者が機構に搬入し実施)	診療録はおおよそ1/5抽出) 実地調査 (試験の抽出はない)	一々の信頼性調査はなし。 被験者保護の観点から書面調査。	実地調査	実地調査
CRFと申請資料	なし	OIGは調査結果の報告書を公表 あり	なし あり	なし (年次報告書で傾向等につき公表)	なし [必要に応じて実施中の調査結果の公表(例:TGN1412事件)]
調査結果公表	なし	なし	なし (IRBについてはあり)	なし	なし
調査の判断基準公表	あり (薬事法の別の規定による)	あり (大きな問題発生時の中止のみならず、頻繁にclinical holdとして一時的中止の後再開することによる行政指導あり)	なし	あり	あり
差止・中止	あり (薬事法の別の規定による)	あり	助成金によるペナルティ	あり	あり
罰則	なし	なし	なし (ただし助成を受ける施設単位の適用法)	なし	第I相試験実施施設の任意の認定基準
施設認定	なし	なし	施設IRBのAssuranceシステム(登録に近い)	なし	あり:第I相試験審査とその他の審査
IRB認定	なし	なし	なし	なし	(学会認定等あり)
実施医師認定	なし(臨床薬理学会に認定医制度あり)	なし (各種学会認定等あり、助成を受ける医師の公的研修制度あり)	なし	なし (各国に学会認定等あり)	

以下を参考を作成:

- ・景山茂分担研究: 景山茂, 栗原千絵子. GCP 信頼性調査の実態把握. In: 信頼性調査のあるべき方向性に関する研究班 平成 19 年度分担研究報告書 (主任研究者: 渡邊裕司)
- ・西村 (鈴木) 多美子氏提出資料: 治験の信頼性向上のための総合機構信頼性保証部の新たな取り組み (平成 19 年 11 月 2 日)

行う場合にこれを明確化してほしい、などの要望がある。

・機構側としては、調査の目的は書面の正確性を微細にわたって確保することではなく、被験者の保護、申請資料の信頼性確保の観点から、重要と思われる部分に焦点をあてて、正確性を調査しているのに、治験依頼者側に過剰反応があるとみている。ただし、機構としては近年の体制の見直しにより改善が図られたので、旧体制によって治験依頼者の過剰反応が誘引されてしまった可能性もあるため、相互理解が必要であると考えている。

三極比較の研究結果から、抽出される論点と今後の課題

また三極比較の研究結果から、下記の論点及び検討すべき課題が明らかとなった。

・米国及び EU 加盟国では、臨床試験は承認申請目的の日本という「治験」に限らず許可制（実施に対する許可）であるため、行政当局の許可に基づく査察が実施される。査察には「routine」とそれ以外（EU 加盟国では「triggered」と称される）があり、前者は市販承認申請に応じて一定の方針・手順に基づき抽出、後者は必要と認められたときに臨床試験実施中でも行われる査察・調査である。後者は承認申請がなくとも実施しうる。

・これに対し、日本で行われるいわゆる「信頼性調査」は、薬事法第 14 条第 3 項に規定する、承認申請用の資料の基準適合性調査である。同法第 80 条の 2 第 7 項に基づく実施中の立ち入り検査も法的には可能であるが、相当に重大な場合にのみ適用される規則であるため、実際に適用された事例は無

いようである。

・米国も EU も、基本は「routine」と称される種類の、承認申請に応じて行う調査であるため、また製薬企業の視点からみれば、経験している調査の多くはこの類型によるものであるため、基本的な部分は三極において一致している。品目単位という考え方も、ほぼ同じであると思われる。その一方で、査察の目的、対象については、欧米では、承認申請用データとしての書面上の信頼性・正確性というよりは、臨床試験実施者、実施組織、施設（検査ラボ、CRO 等も含む）を調査対象とし、各組織・施設における品質保証システムを検証しているようである。

・新しい動きとして、欧米においてはコンピュータ・システムのバリデーションという考え方、EU においては第 I 相試験ユニットについての基準を明確化する動向がみられる。これらについては、結果として得られたデータの信頼性というよりは、データを生み出すシステムの信頼性を検証する考え方の表現として着目される。

以上から、日本において今後検討すべき課題として、1) 実施中の臨床試験に対する調査の導入、2) 書面適合性という考え方に対してシステムの信頼性保証という考え方を導入すること、の 2 点が挙げられる。

実施中の臨床試験に対する調査の導入については、現行の薬事法が承認申請目的の「治験」にしか適用されないため、導入は難しい。第 80 条の 2 第 7 項に基づく立ち入り検査の柔軟な運用も制度上難しいようである。しかし、製薬企業にとっては、早い段階で指摘を受けることにより方向性を是正することができ、承認申請後に膨大な資

料の修正を行わずにすむため、実施中の臨床試験に対する調査の要望がある。また、今後、医師主導の治験の枠組みによって、ベンチャー企業やアカデミアの研究者による「治験」が増加すれば、この立ち入り検査が必要な事例が増え、それが引いては新規に「治験」を実施するベンチャー企業や研究者の育成につながることも考えられる（現に FDA ではそのような調査によって指導・育成されている側面がある）。このため、関係者全体が今後の制度・運用面の改革を考えていくべき論点であると思われる。

書面適合性という考え方に対してシステムの信頼性保証という考え方を導入することについては、これも書面適合性が日本の制度上の調査目的であるため、システムに対する調査という考え方は導入し難い。しかしながら、欧米のガイダンス文書と日本の文書を比較すると、日本においては機構の信頼性保証部門が示している「チェックリスト」が、欧米におけるシステムの信頼性保証の考え方を示す文書に類似している。

「チェックリスト」の運用状況については現場から不都合であるとする意見も提示されているが、これを適切に運用することで、システムに対する調査という考え方を、日本においても導入することが可能であると考える。

オーバークオリティについての考察

治験に関してオーバークオリティという言葉が、だれによっていつから使われ始めたかは定かではないが、この言葉が先行することにより、その反作用としてクオリティを低下させる方向へ日本の治験が誘導されることが強く懸念される。治験の場に存

在するのはクオリティの問題ではなく、機構側のときに過剰な干渉と、それに対する主として治験依頼者側の過剰な応答であり、過剰な応答にともなう資源投資は、必ずしもクオリティの向上に繋がっていない。オーバークオリティという言葉の安易な使用を控え、横たわる課題の本質を直視すべきだろう。規制当局、治験実施医療機関及び治験依頼者の不断の努力を通じて、日本における治験の質・信頼性は極めて高いレベルに維持されている。治験の質・信頼性の高さは、日本の誇るべき特長であり、試験成績のノイズを減弱させ、有効性や安全性のシグナルを早期に捕捉しうる可能性を示すものでもある。今後、わが国における治験・臨床試験の質の高さが、シグナル・ノイズ比を改善させ、少ない被験者数での試験実施を可能とするなら、臨床試験のスピード促進とコスト削減に結びつく事も期待され、さらに国際共同治験への参画に際しても戦略的な要素となろう。

E. 結論

機構・治験依頼者・医療機関それぞれにおいて、信頼性保証に対する見方、「オーバークオリティ問題」に対する見方が異なっていた側面が、本研究によって明らかとなった。

実地調査で指摘する事項は、すべての治験に共通する指摘事項と、当該治験に対して特に指摘された事項とに区別されるべきであるが、指摘の前提となる固有の背景を考慮せず、指摘事項だけが治験依頼者間で情報として共有され、現在の過剰な対応を招いていることが推察された。特定の治験や状況下での指摘事項と治験一般に敷衍可

能な事項とを区別するため、GCP 実地調査の一般的な指摘事項については機構が積極的に公開し、機構・治験依頼者・医療機関で情報を共有することで、相互に問題点を把握し理解を深めることが可能であり、問題の改善につながると考えられる。

国際共同治験や、多様化する治験薬・治験機器の増加に伴い、治験環境は大きく変化してきている。GCP 実地調査は、治験終了後ある程度の時間差をもって、事後に実施されるが、今後、治験の実施中の調査を可能にするような制度改革・運用改善も検討すべき課題である。

また、治験記録を症例報告書にまとめるのではなく、症例報告書で収集するデータは治験薬・治験機器を評価するのに必要なデータに限定し、実地調査では、治験データの妥当性とその周辺情報が診療録やモニタリング報告に記録されていることを確認すべきである。書面の正確性よりもシステムとしての信頼性に焦点を置いた調査が望まれる。

GCP 信頼性調査に関わる課題は、機構・治験依頼者・医療機関それぞれが相互に問題点を把握し、共通認識に立った議論により解決されるものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 高井伸彦、木村路子、乙部恵美子、後藤

かな子、斉藤葉子、勝又美由紀、立花弘子、可知茂男、久米ひさ子、古田隆久、川上純一、梅村和夫、渡邊裕司：治験のスピード化に向けた今後の課題,第 28 回日本臨床薬理学会年会/P,栃木,2007,11月29日.

2) 木山由美、高井伸彦、橋本直美、乙部恵美子、赤堀陽子、豊田宜子、木村路子、斉藤葉子、後藤かな子、勝又美由紀、立花弘子、久米ひさ子、可知茂男、近藤一直、古田隆久、渡邊裕司、梅村和夫：質の高い、効率的な治験実施を目指して～病院内 CRC と専門施設 CRC との連携,第 28 回日本臨床薬理学会年会/P,栃木,2007,11月29日.

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業)

信頼性調査のあるべき方向性に関する研究班

分担研究報告書

GCP 信頼性調査の実態把握

分担研究者：景山 茂（東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授）

研究協力者：栗原千絵子（(株) 臨床評価刊行会）

研究要旨：わが国において、いわゆる「信頼性調査」は、薬事法に基づく GCP 省令に従って治験が実施されたかどうかを、製造販売承認申請に対応して、厚生労働大臣からの委託を受けた医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）の信頼性保証部が行っている。これは、「実地調査」（原資料と症例報告書等との整合性）と「書面調査」（症例報告書等と申請資料との整合性）の二段階によって、生データから申請資料までの信頼性を確保している。

ところが近年、信頼性調査が厳格であるために日本の治験が「オーバー・クオリティ」となっており、これが治験のコスト高や長期化、引いては治験の空洞化につながるのではないかと懸念されてきた。一方、本研究における調査を経て、機構と治験依頼者の相互に問題解決が図られてきた側面、機構側の要求が厳格に過ぎる側面、方針が不明瞭である側面、依頼者側が過剰に反応して医療機関に過剰な要求をしている側面などが明らかにされてきた。

本分担研究では、他の分担研究者からの調査結果を踏まえ、日米欧三極における制度を比較することによって、わが国における信頼性調査の実態を、その本質的な傾向について把握し、今後の課題を明らかにした。その結果、機構・治験依頼者・医療機関それぞれの問題点を把握し相互理解を深めることが改善につながることで、また、今後の課題として、①治験の実施中の調査を可能にするよう制度改革・運用改善をはかるべきこと、②書面の正確性よりもシステムとしての信頼性に焦点を置いた調査が望まれること、が明らかになった。

A. 研究目的

わが国の GCP 信頼性調査の実態を、わが国及び欧米の制度との比較を踏まえた上で把握し、問題点と今後の課題を明らかにする。

B. 研究方法

わが国の GCP 信頼性調査の実態につき、各方面の関係者から聴き取り調査を行うとともに、本研究班分担研究者および研究協力者からの調査報告を本研究班会議にて討

議する。

加えて、収集された断片的な情報から、わが国における信頼性調査の実態としてその本質を把握するため、日米欧の臨床試験関連規制における信頼性調査に該当する規制を比較し、これを踏まえて問題点・課題を抽出する。

C. 研究結果

研究結果を、下記1、2につき述べる。問題点と課題の抽出は「D. 考察」に記す。

1. わが国における GCP 信頼性調査の実態把握

2. 日米欧の制度比較

以下、それぞれについて述べる。

1. わが国における GCP 信頼性調査の実態把握

わが国における GCP 信頼性調査の実態については、他の分担研究者から詳細な報告がなされているので、本報告においては、他の分担研究者の報告及び筆者らによる聴き取り調査等を総合し、GCP 信頼性調査の実態として、以下に概略としての論点を報告する。

・調査対象となる実施医療機関、治験依頼者、調査を実施する医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）が、それぞれに異なる視点を持っていることが明らかとなった。

・実施医療機関においては、機構からの指摘は、治験実施現場の改善に寄与すると考えている側面がある。指摘を受けた事項も、治験審査委員会の委員構成の不適切性、有害事象報告の伝達の不備、その他記録の保管の不備など、指摘を受けて改善すべき点が多い。

・一方、実施医療機関では、機構からの指摘に過剰反応している治験依頼者のモニターが、実施医療機関に過剰な要求をしていると考えられる側面があるとみなしている。これらのうち、本来は医師が自ら症例報告書に記載すべきか否か判断すべきことを、モニターが判断し記載を求めるケースもある。また、被験者保護の原則を勘違いして、意思決定に時間的余裕を与えたことの証明のため、「即日同意」を回避し説明の翌日に同意を取得することを求めるケースもある。

・治験依頼者の視点としては、第一に、申請を行ってから調査が行われるまでの期間が1年以上かかっていることにより社内の人的資源の活用の面からの非効率性が指摘され、調査実施までの期間の短縮が要望されている。

・さらに、適合性書面調査において、膨大な資料を機構に搬入することが負担となっており、実地調査と適合性書面調査が統合されることが望まれている。

・機構の調査員によって質問や指導にバラツキがある点も指摘され、調査における基準の明確化も望まれている。

・また、新しい動きとしては、国際共同治験において海外の実施医療機関に対する調査の方針の明確化、治験実施医療機関外の治験審査委員会に審査を行わせる場合の、外部治験審査委員会に対する調査を行うべきこと（現状では調査が実施医療機関ごとであるため外部治験審査委員会に対する調査が行われていないとの指摘がある）、また行う場合にその基準を明確化してほしい、などの要望がある。

・機構側としては、調査の目的は書面の正

確性を微細にわたって確保することではなく、被験者の保護、申請資料の信頼性確保の観点から、重要と思われる部分に焦点をあてて、正確性を調査しているの、治験依頼者側に過剰反応があるとみている。ただし、機構としては近年の体制の見直しにより改善が図られたので、旧体制によって治験依頼者の過剰反応が誘引されてしまった可能性もあるため、相互理解が必要であると考えている。

2. 信頼性調査に関する日米欧の制度比較

2.1 日本の制度

ここでは、薬事法第14条第3項に規定する、承認申請用の資料が基準に従って収集・作成されたものであることを担保するための、同条第5項に規定する書面または実地による調査を扱う。この調査は、薬事法施行規則第43条「申請資料の信頼性の基準」に定めるGLP、GCP省令への適合性、及び同上第1～3号に定める①正確に作成されていること、②品質、有効性、安全性についての疑わしい結果も評価され、記載されていること、③承認可否の処分の日まで保存されていること、についての適合性の調査であるが、本研究ではこのうちGCP省令に関する部分を扱う。また、薬事法第80条の2第7項では、実施中の治験に対するGCP省令適合性について「立ち入り検査」をできるとしているが、これは相当に重大な問題があるとみられた際の規定であり、実際にこれを適用した例は少なくともGCP省令施行後は無いとみられることから、本研究では扱わない。また、記述が複雑になるのを避けるため、医療機器について、また再審査については本報告では記載を省略

する。

この調査は、「GCP実地調査」と「適合性書面調査」に分かれる。「実地調査」は、医療機関にある診療録等生データと、申請資料の根拠資料となる症例報告書等との整合性を、機構職員が医療機関に出向いて調査する。「書面調査」は、症例報告書等根拠資料と、承認申請資料との整合性を、申請者が資料を機構に搬入し、機構職員が調査する。いずれも、GCP省令との適合性の観点から調査することになる。

実地調査の手順は、「医薬品GCP実地調査の実施要領について」（薬食審査発第0131006号）に示されている。適合性書面調査の手順は、「新医薬品の承認申請資料適合性調査の実施要領について」（薬食審査発第0131010号平成18年1月31日）、「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施手続きについて」（薬機信第0330001号平成19年3月30日）に示されている。また、これらの調査を効率よく行うため、機構では申請者・医療機関に自己点検用のチェックリストを提供している（<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/checklist.html>）。

2.2 米国の制度

米国における、本研究と関連する領域の調査は概ね以下のように分類できる。

-
- ①食品医薬品化粧品法に基づく調査又は査察（主としてFDAの管轄する医薬品・医療機器の臨床試験に関する行政規則21CFR50,54, 56, 312, 600, 812への適合性調査）
 - ②連邦助成を受ける施設に適用される、