

OHRP（被験者保護局）の管轄する人を対象とする研究に関する行政規則 45CFR46 への適合性調査

③行政当局の行為の適切性を監視する保健福祉省観察総監局（Office of Inspector General：OIG）による査察

以下、それぞれについて概説する。

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への適合性調査）：

食品医薬品化粧品法では、SEC. 704.[21 U.S.C. 374]で製造工場への査察（inspection）について定めているが、これは日本のGMP関連の査察に該当するため本研究では扱わない。SEC. 702.[21 U.S.C. 372]では、同法への適合性についての「調査」（examinations and investigations）について定めている。これが根拠法令となって、医薬品・医療機器の臨床試験に適用される 21CFR50,54, 56, 312, 600, 812 への適合性調査が、FDAによって行われることになる。

これらの適合性調査については、「生物医学研究モニタリングプログラム」（Bioresearch Monitoring Program）として、臨床試験の各プレイヤーに対する調査のガイダンス文書（Compliance Program Guidance Manual）が以下のように示されている。

- ・臨床試験実施研究者（clinical investigators）
- ・スポンサー、モニター、CRO
- ・GLP 試験実施施設
- ・生物学的同等性試験実施施設（臨床試験関連規制の適用が簡略化されるため）
- ・研究審査委員会（IRB）

このいずれにおいても、事前予告なしの

「査察」（inspection）が実施可能であるとされている。

②連邦助成を受ける施設に適用される、OHRP（被験者保護局）の管轄する人を対象とする研究に関する行政規則 45CFR46 への適合性調査

OHRP による適合性調査（compliance oversight）は、公衆衛生サービス法（Public Health Service Act）Section 289 に基づき、保健福祉省の助成を受ける施設における、又は保健福祉省によって行われる、「人を対象とする研究」に適用される行政規則 45CFR46 への適合性を調査し、その結果を公表する。

その手順は、「OHRP's Compliance Oversight Procedures for Evaluating Institutions」というガイダンス文書に示される。調査は主として施設及び施設に設置された IRB に焦点を置くものとされている。

③行政当局の行為の適切性を監視する保健福祉省観察総監局（Office of Inspector General：OIG）による査察

保健福祉省に置かれた観察総監局の使命は、Public Law 95-452 に基づき、保健福祉省のプログラムの統合性を確保することであり、行政当局の行為について査察・調査等を行い、その結果を報告書として公表する。

2007 年 9 月には、OIG による FDA に対する調査結果が公表され（OEI-01-06-00160）、「生物医学研究モニタリングプログラム」による臨床試験の監視が不十分であるとされた。臨床試験と IRB の全てを追跡できる登録システムがないので、これを設けるべきこと、査察の進行状況のデータベースを設けるべきこと、などが勧告された。

2.3 欧州の制度

欧州については、今回の研究では各国についての調査を行えなかったため、①EU (European Union: 欧州連合) における規則、②EU における実施手順等 (主として欧州医薬品庁 (EMA) による実施手順)、③EU 指令を国内法化した英国の状況について、概要を調査した。

①EU における規則

EU 加盟国に適用される規則 Regulation (EC) 726/2004 (article 57(a)(i)) では、GMP, GCP, GLP 査察を行うべきことが定められ、これが法令上の根拠となっている。

このうち臨床試験については、「臨床試験指令」[Clinical Trial Directive (2001/20/EC)]、「GCP 指令」[GCP Directive (2005/28/EC)] が、EU 加盟国における臨床試験実施規則に定められるべき要件を指示しているため、これら規則についての適合性を管轄当局が査察又は調査することになる。

EU 臨床試験指令において、査察については以下のような指示がある (以下抜粋)。

第 15 条 : GCP および GMP 遵守の保証

1. GCP および GMP の規定への準拠を保証するため、加盟国は、実施されるあらゆる臨床試験に関連する施設、特に IMP の試験実施施設、製造施設、加えて臨床試験および/またはスポンサーの施設内で解析に用いられる実験室に対する査察を行なう査察官を、指名しなければならない。

査察は、当該の加盟国の当局によって実施されなければならないが、当局はそれを医薬品庁に通知し、査察は共同体を代表して実施され、査察結果は他のすべての加盟国に確認されなければならない。この査察の調

整は、規則 (EEC) No2309/93 によって医薬品庁が付与された権限の枠内で医薬品庁によって行なわれる。

2. 査察の後には査察報告が作成されなければならない。それは守秘の側面の安全が保護される範囲内でスポンサーに利用可能でなければならない。他の加盟国、倫理委員会、医薬品庁による合理的な要求に対しても、利用可能とすることができる。

3. 規則 (EEC) No2309/93 により付与された権限の枠内における医薬品庁の要求、または加盟国のうち一国でも要求があった場合に対応して、欧州委員会は、関連する加盟国と協議しながら、本指令の遵守の保証が加盟国間の相違を明確化するように新たな査察を要求することができる。

4. 欧州委員会は、共同体と第三国との間で結論に達したいかなる調整であってもそれに従い、加盟国の合理的な要請を受領した場合もしくは欧州委員会の主導によって、第三国に設置された臨床試験実施施設、および/または、スポンサーの施設、および/または製造業者が、査察を受けるように提案することができる。また、加盟国も同様の提案をすることができる。これらの査察は共同体内の資格ある査察官によらなければならない。

5. 臨床試験の基本ファイル [master file]、記録の保管、査察官の資格要件、および問題となる臨床試験が本指令を遵守していることを保証する査察手順に関する、記録文書についての詳細なガイドラインが、第 21 条 2 項に規定される手順に従って採用され、改訂されなければならない。

[訳 : 栗原 臨床評価 2004 31(2)より]

これにより、臨床試験については、各国において EU 臨床試験指令を国内法化した規則への適合性を管轄当局が調査することになる。

②EUにおける実施手順等(主として欧州医薬品庁 (EMEA) による実施手順)

EUにおける実施手順等については、以下のように分類できる。

各国における査察

・ Clinical Trial Directive (2001/20/EC)、GCP Directive (2005/28/EC)に準拠し臨床試験を実施、市販承認については 2001/83/EC Annex I (2003/63/ECにより改正)。これらを国内法化した各国の臨床試験法制に従って、管轄当局が臨床試験の実施状況についての査察を行う。今回、EU 各国の状況を調査できなかつたので、③で英国の状況を一例として示すこととする。

EMEA による査察

EMEA 自身が主体となって行う査察は以下のようなものである。

・ EMEA の GCP Inspectors Working Group が中央承認の製品についての査察と、各国間のハーモナイゼーションを担う。

・ EMEA には査察官がおらず、計画を作成した後、契約した加盟国の査察官が査察を行い EMEA に提出、EMEA における CHMP (ヒト用医薬品委員会) がこれを受理する。

・ 2309/93/EC にタイムライン 210 日とあり、申請を受けてから 120 日目に申請者に質問リストを渡し、その後査察実施中 (平均 3 か月間) を抜かして、その後 150 日中に報告書をまとめる。

・ 1 つの施設につき 17,400 ユーロの査察料。施設が域外であれば申請者が旅費・宿泊費等を支払う。

EU 域外

・ 当該国法令の他、ICH-GCP、CIOMS 指針、ヘルシンキ宣言等についての遵守状況を調査する。

なお参考までに、以下に EMEA における GCP 査察手順のガイダンス文書を紹介する。

・ GCP 査察の手順ガイダンス文書

・ Procedure for coordinating GCP inspections requested by the EMEA. GCP Inspectors Working Group. London, 20 September 2007 (EMEA/INS/GCP/197225/2005, INS/GCP/1)

・ 同 (EMEA/INS/GCP/197228/2005, INS/GCP/2)

・ 同 (EMEA/INS/GCP/197223/2005, INS/GCP/3)

・ 同 (EMEA/INS/GCP/197219/2005, INS/GCP/3/I)

・ 同 (EMEA/INS/GCP/197220/2005, INS/GCP/3/II)

・ 同 (EMEA/INS/GCP/444656/2007, INS/GCP/3/III)

・ 同 (EMEA/INS/GCP/197221/2005, INS/GCP/3/IV)

・ 同 (EMEA/INS/GCP/197225/2005, INS/GCP/3/V)

(以下、上記それぞれの概略)

・ 手順 (INS/GCP/1)

・ reporting inspector 手順・プラン・実務運営と報告書作成 ; lead inspector との協力

・ Triggerd 問題が発生したとき / Routine ルーチン : 申請に応じて無作為抽出 (pivotal data/標的集団/製品のタイプ) など偏らないよう基準に従う

・ ラポーター、Co-ラポーターおよび EMEA 当該部門で、施設、査察の視点などを話し合って決定する。多施設試験の場合、第 1,2 番目に施設数の多い国の施設は対象となる。

・ 査察準備 (INS/GCP/2)

・ 準備段階で評価すべき資料 : 評価レポート、質問リスト、施設/実施地域/実施国の数、組み入れ率、スクリーニング、ランダム化、

有害事象報告、脱落率、日程、試験実施医師の CV 及び資格、施設/ラボ等、出資者、CRO、説明・同意文書、補償、倫理委員会意見、GMP

・準備段階で、査察の外部妥当性評価のための人員が必要とされれば加える。

・統一基準 (INS/GCP/3)

・開始時の会議手順；Annex 1 研究者の施設；Annex 2 臨床検査ラボ；Annex 3 コンピュータ・システム；Annex 4 スポンサー及び CRO；Annex 5 第 I 相試験の査察；Annex 6 中央承認のための査察の記録保管；終了時の記録・会議

・Annex 1 研究者の施設 (INS/GCP/3/I)

・倫理委員会との連絡状況：法令に従い意見を出していること；当局による認証・認可等 (accreditation/authorization)；委員構成；研究者の倫理委員会への報告の保管

・当局への報告

・試験の実施：試験実施組織、責任分担、QA/QC、SOP、緊急対応計画、過去に実施した試験数、研究者が研究に従事する時間的割合；施設の設備；試料の取扱い

・原試料 (カルテ、検査記録)、同意文書、CRF [原資料から研究報告及び/又は CRF への転記はサンプリングし照合する]

・モニタリング：訪問回数；訪問日；報告の内容；要求事項；計画及び SOP

・監査：監査証明書

・コンピュータ・システムのバリデーション (e-CRF, e-patient diaries, IVRS, etc.) (診療録、オンライン検査データ、ECG 記録) → 別途バリデーション文書あり

・説明文書・同意文書；被験者が実際に参加したこと；適格基準との原資料に基づく照合；来院記録；併用療法等に関するプロ

トコル遵守

・CRF の安全性・有効性に関わる記録の原資料との照合

・試験薬の管理

・Annex 2 臨床検査ラボ (INS/GCP/3/II)

・当局の (臨床試験に特化した) 認証；QA/QC；SOP、；スタッフの CV・資格；契約；安全管理措置；品質管理・環境；試料取扱い手順詳細

・Annex 3 コンピュータ・システム (INS/GCP/3/III)

The EU GCP inspectors agreed to use as the reference for inspection of Computer Systems the

publication of the PIC/S – publication SB022

“Inspection of Computer Systems”. The

hyperlink to the PIC/S site is

<http://www.picscheme.org/index.php>

・Annex 4 スポンサー及び CRO (INS/GCP/3/IV)

・設備、人員、試験薬管理、モニタリング・監査、データ及び試料の取扱い

・Annex 5 第 I 相試験の査察 INS/GCP/3/V

・Annex 6 中央承認のための査察の記録保管

・申請数・実施数 (Annual Report 2006 より)

③EU 指令を国内法化した英国の状況

英国における医薬品規制当局である医薬品医療機器規制庁 (MHRA) が査察を行う法令上の根拠は以下のようなものである。

・Medicines Act sections 111(1 to 3) and 112(1 to 4 and 7)

・subordinate legislation applying the Act, primarily the Statutory Instrument 2004:1031

The Medicines for Human Use (Clinical Trials) regulations 2004. (EU Directive 2001/20/EC の国内法化) 及び subsequent amendment 2006/1928

これらは、サンプル抽出、資料作成・提出要求、複写等の権利を保障する法令上の根拠である。

査察のタイプには以下の3つの類型があり、いずれも実施施設が対象となる。

- ・ Routine inspections: ルーチンの査察
- ・ Triggered inspections: 問題があった場合に必要に応じて実施
- ・ EU 中央承認があった場合に、EMA-CHMP のリクエストに応じて。

また、以下の国内3箇所に、査察部門を配置している。

・ GCP Inspectorate, MHRA, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, London, SW8 5NQ, telephone 020 7084 2606, fax 020 7084 3519.

・ GCP Inspectorate, MHRA, 2 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 1TW, telephone 01707299130, fax 01707 376649.

・ GCP Inspectorate, MHRA, 2a Hunter House, 57 Goodramgate, YORK, YO1 7FX, telephone 01904 610556, fax 01904 625430.

査察対象となった組織には事前通知され、情報の提出が求められる。この情報には、臨床試験、組織図、SOP のリスト、特に選定された SOP のリスト、詳細な連絡方法、施設に関する概説、主なサービス提供者、臨床試験の活動、などの情報が含まれる。提出された資料に基づき査察官の配置、査察計画が決定される。複数の臨床試験のマスターファイル (Trial Master File) が審査され、その他の査察も行われる。

以下が提出を求められる書類の概要である。

臨床試験システム概要 (Summary of Clinical Trial System : SCTS)

電子版と紙版コピーで提出。リストには各文書のレファレンスと頁数を明記。

Section 1

Item 1: スタッフ氏名と各自の責任 (所属等から明白でない場合) を記した組織図

Item 2: SOP その他の手順に関する文書

Item 3: 有害事象報告の手順

Item 4: 臨床試験に用いるコンピュータ・システム、その発行日、バリデーション状態

Item 5: 試験薬の spread sheet (2004年規則により定義された概要項目)

Section 2

Item 1: 施設で実施している項目リスト、責任者・連絡先

Item 2: 受託支援機関の各機関ごとの情報

Item 3: 施設における臨床試験システムの概要・以下項目について

1. プロジェクト・マネジメント
2. 品質システム
3. QA
4. 契約先
5. モニタリング
6. コンピュータ・システム
7. データマネジメント及び統計
8. ファーマコビジランス
9. 試験薬の管理
10. 総括報告書の作成過程
11. 実施の許可申請の責任者
12. 臨床試験マスターファイル
13. 臨床検査
14. 記録保管

査察は、スポンサー、臨床試験実施施設、データマネジメント関連施設、検査ラボ、薬局など、あらゆる場所で行われる。終了後査察報告書をまとめる。

査察報告書は、MHRA's Executive Board which reports to Department of Health Ministers via the MHRA's Agency Board. のメ

ンバー、Director of the Inspection & Standards (I&S) Division である Gerald Heddell に提出される。

なお、「査察・調査」とは異なるが、最近の話題として、MHRA 査察部門で第 I 相試験実施施設の認証基準が策定された。これは TGN1412 事件の影響として注目されるので、以下に簡単に内容を紹介します。

(参考) 第 I 相試験実施施設に対する認証基準

・タイプ B が第 I 相試験一般、ハイリスクの first-in-human (FIH) 試験についてはタイプ A 基準が上乘せされる。概ね、これまで日本で慣例的に行われてきた依頼者による施設に対するチェックを大きく変わらないが、以下には、特に着目すべき点に焦点をあてて紹介する。

タイプ B (第 I 相試験実施施設全般)

1. ユニットの緊急事態発生時の対応について、病院と契約するか、情報交換が可能なようにしておく。病院は、ユニットにおける試験がいかなるものか知っておかなければならない。
2. 主任研究者 (PI) の経歴等。PI の認証基準は Royal Colleges で作成し、研修を受けた記録とともに認証を受ける。
3. スタッフは緊急対応の研修を受ける。
4. 新たな安全性情報が発生したら PI に知らせることについてのスポンサーとの手順と責任についての契約
5. 'overvolunteering' についての手順
6. 研究のすべての側面についての手順書
 - a. 被験者の病院への搬送；b. 緊急研修；c. 時間外の医療提供およびスポンサー又は IMP 責任者との連絡；d. 緊急対応の研修；e. 緊急対応の手順；f. 緊急時の開鍵

7. 投与期間中・夜間も含む十分なスタッフの配備

8. 救急対応の訓練を受けたスタッフ

9. 搬送用のストレッチャーの配備、その他具体的な救急対応設備・手順等の列記

タイプ A (上乘せ基準)

・頑健な（および試験された）被験者救命及び搬送の手順が必要。ユニットが病院内にあることを要件としないが、15 分以内に搬送できることが必要。

・被験者の GP から病歴と適格基準に適合することの確認を得る。

D. 考察

以上の研究結果から、三極比較により抽出される問題点と今後の課題について述べる。

・米国及び EU 加盟国では、臨床試験は承認申請目的の日本でいう「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、製薬企業の視点からみれば、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一つの表現として着目される。

・以上から、日本においては、詳細な問題点についての課題は他の分担研究者の報告にあるとおりだが、巨視的な制度的問題としては、以下 2 点が挙げられる。

①実施中の臨床試験に対する調査を導入することが望まれる。

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が望まれる。

①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、それがひいては新規に「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面・運用面の改革を考えていくべき論点であると思われる。

②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。

なお、電子的な文書取り扱いについては今回十分に調査できなかったが、これの信頼性保証について欧米の状況を把握し、日本において必要な措置をとることも、信頼性調査の適切かつ合理的・効率的な実施に寄与するものと思われる。

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になった。このため、相互に問題点を把握し理解を深めることが改善につながると考えられることが明らかにされた。

また、今後の課題としては、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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班

分担研究報告書

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

分担研究者：楠岡英雄（国立病院機構大阪医療センター 院長）

研究要旨

医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査の現状を調査し、オーバークオリティの有無を明らかにすることを目的とした。独立行政法人国立病院機構内の治験管理室を設置している病院で、平成16年4月以降にGCP実地調査を受けた病院を対象とした。解析対象となったものは26病院における37治験薬に関してである。文書により指摘された事項は53件あった。調査当日における講評等での口頭による指摘事項は69件あった。実地調査におけるオーバークオリティについては、あったと答えた病院は3病院のみであった。以上の結果より、実地調査を受けた大多数の病院が、実地調査におけるオーバークオリティはなかったと判断していた。しかし、一部の病院において、オーバークオリティに繋がる可能性のあるものが存在したことが指摘されていた。

A. 研究目的

医薬品医療機器総合機構（PMDA）によるGCP実地調査の現状を調査し、いわゆる「オーバークオリティ」の存在状況を確認すると共に、医療機関におけるGCP実地調査に関する問題点を明らかにする。

103病院に対し、平成16年4月以降にGCP実地調査を受けたか、否かを調査し、GCP実地調査を受けた病院にはアンケート調査への参加の有無を問うた。

アンケート調査に協力を表明した病院に対し、資料1に示す質問項目からなるアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

GCP実地調査についてのアンケート調査を行った。

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）で、平成16年4月以降にGCP実地調査を受けた病院である。

平成19年10月に予備調査を実施した。上記

（倫理面への配慮）

本調査においては該当しない。

C. 研究結果

1. 予備調査

96病院より回答を得た（回収率93%）。平成16年4月以降にGCP実地調査を受けた病院は32

病院あり、その内の30病院がアンケート調査に協力を表明した。

2. アンケート調査結果

29病院から回答が寄せられた。その内、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。

(1) 対象プロトコール数

解析対象となったものは、26病院における37治験薬に関してである。

相別では、Ⅰ相試験1プロトコール、Ⅱ相試験15プロトコール、Ⅲ相試験24プロトコール、長期継続試験10プロトコール、市販後臨床試験3プロトコールの合計53プロトコールであった。

(2) 文書による指摘事項

文書により指摘された事項は全部で53件であった。(表1)

文書・手続の不備では、

- ・治験審査委員会の委員名簿を作成していなかった。

- ・重篤で予測できない副作用の情報を受理し、治験審査委員会の意見に基づいて当該医療機関における治験の継続を了承したことに関し、治験依頼者及び責任医師に対して文書により通知していなかった。

- ・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かった。

などが指摘されていた。特に、医師主導治験についての指摘が多かったが、これは医師主導治験をはじめて実施した病院が多かったことによるものと思われる。

治験実施計画書からの逸脱は、「治験実施計画書からの同じ逸脱報告が目立つ」という指摘であった。

副作用報告等の治験審査委員会への非通知は、「実施医療機関の長は、試験期間中に試験依頼者から副作用等の報告書を受理したが、治験審査委員会に通知していなかった」等であった。

必須文書の保存の不備では、

- ・診療録が適切に保存されていなかった。

- ・治験実施の適否に関する治験審査委員会の意見を、実施医療機関の長は治験担当医師へ文書で通知したが、当該文書が保存されていなかった。

- ・原資料が保存されていない症例があった。などの指摘であった。

治験審査委員会の構成の不備では、

- ・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、自らが設置する治験審査委員会の委員としての指名を受けていた。等の指摘であった。

(3) 調査当日における講評等での口頭による指摘事項

口頭での指摘事項は69件あった。(表2)

記録の不備では、

- ・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ていないが、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っていた。

- ・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。

- ・治験調整事務局との連絡のやり取りが記録として確認できない点があるため、記録を残した方がよい。

等の指摘であった。

治験審査委員会開催頻度・審査については、

- ・治験審査委員会の開催頻度について3ヵ月に1度は少なすぎる。

- ・実施状況の審査が1年以内に行われていない。

等の指摘であった。

有害事象の未報告では、

- ・患者日誌に記載の37度台の微熱を有害事象にしなかった根拠が確認出来ない。

- ・軽微なものでも有害事象はなるべく報告書

であげたほうがよい。

・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かった。

等の指摘である。

必須文書の保存の不備では、契約書の原本がない等の指摘があった。

これらの指摘事項に対する対応の状況は、「完全に対応できた（現在、指摘事項は解決している）」が31件、「今後注意して実施」が23件、「一部対応できた（未解決部分がある）」が2件、「対応不能（解決不能）」・「検討中」が各1件であった。なお、回答のないものが7件、回答を不可としたものも4件あった。

(4) 実地調査におけるオーバークオリティー

実地調査においてオーバークオリティーと思われるものがあったか、あるいは、オーバークオリティーに繋がると感じられることがあったかを問うたところ、18病院では記載はなく、回答のあった11病院では6病院がオーバークオリティーはないと答えており、オーバークオリティーがあったと答えた病院は3病院、その他の意見を記載したものが2病院であった。

オーバークオリティーと感じている理由としては、

①CRC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。

②提出資料の整備や作成に膨大な時間がかかる。

③指摘事項がオーバークオリティーに繋がっている。

というものであった。また、その他の意見として、

①GCP調査日決定時に当局と病院側とのやり取りで問題があった。

②調査官の個人的意見はどのように対応すればよいのか迷うがあった。

(5) 医薬品医療機器総合機構(PMDA)への要望

PMDAへの要望として、19病院は記載なしが問題なしと答えており、10病院から以下の要望があった。

①医療機関への日程調整の打診から、調査実施までの期間を長くする。

②調査員の個人的意見をPMDAの意見と捉えるか。指摘事項や改善点の詳細があれば通知の別添としてフィードバックしてほしい。

③審査管理課よりGCP上の実地調査の協力の範囲を明文化する必要がある。

④実施までの時間・手間がかかりすぎる。それもPMDAからの指摘・指導事項が製薬企業やCROへ過剰な防衛反応として現れている。

⑤治験管理室の見学時、具体的な指導をしてほしい。

⑥「安全性情報」の資料作成方法については検討が必要。

⑦安全性に関する調査などに関して、治験実施中に行える体制を取る。

⑧実施調査に時間がかかりすぎ、診療業務に支障がでた。

⑨治験調整事務局における書面調査を先に実施し、全体の実施体制を把握した上で施設における実地調査を行う。

⑩調査担当者の変更の場合は担当者氏名を明示してほしい。

D. 考察

今回、延べ37回のGCP実地調査について、医療機関への指摘事項等についてアンケート調査を行った。これまで、調査当日における講評等での口頭による指摘事項がオーバークオリティーの発生原因ではないかという指摘がなされていたが、今回の調査では、口頭による指摘事項の多くはその後の文書による指摘事項に反映されており、両者が大きく解離した事例は認められなかった。

一方、GCP実施調査を受けた医療機関側には、治験の質の向上に熱心に取り組む姿勢の反映として、僅かな問題点でも指摘してもらいたいという要望の存在が認められ、これが逆にオーバーキオリティーの発生原因になる可能性が、今回の調査においても見てとれた。この点に関しては医療機関側も注意が必要と考えられる。

E. 結論

実地調査を受けた大多数の病院が、実地調査におけるオーバーキオリティーはなかったと判断していた。しかし、一部の病院において、オーバーキオリティーに繋がる可能性のあるものが存在したことが指摘されていた。

これまでの実地調査においてオーバーキオリティーとなるものはほとんどなかったが、最近の実地調査において事前の準備を過度の負担と感じている病院があり、この点についてはPMDAの配慮をお願いしたい。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料 1 : GCP 実地調査に関するアンケート

1. 病院名 : _____
2. 平成 16 年以降に受けた GCP 調査の対象となった治験について、全て、ご記載下さい。6 件以上のある場合は、表に欄を追加下さい。
なお、同一治験薬で異なる相の治験を行っている場合は、1 つとして下さい。

No.	実地調査日時	依頼者名	治験対象疾患	治験の相 (該当するもの全てに○をつけて下さい。)	治験実施時期 (複数の治験実施の場合、最初から最後の相まで)	治験薬の現状 (該当するものに○をつけて下さい。)
1	H 年 月			I 相・II 相・III 相・長期継続・市販後	H 年 月 ~ H 年 月	承認済・申請中・中止
2	H 年 月			I 相・II 相・III 相・長期継続・市販後	H 年 月 ~ H 年 月	承認済・申請中・中止
3	H 年 月			I 相・II 相・III 相・長期継続・市販後	H 年 月 ~ H 年 月	承認済・申請中・中止
4	H 年 月			I 相・II 相・III 相・長期継続・市販後	H 年 月 ~ H 年 月	承認済・申請中・中止
5	H 年 月			I 相・II 相・III 相・長期継続・市販後	H 年 月 ~ H 年 月	承認済・申請中・中止

3. 上記の実地調査において、後日、文書による指摘事項があればご記載下さい。(調査終了時の講評等は次項へ)

該当する治験の上記 No.	指摘事項	その後の対応

4. 上記の実地調査において、調査当日等に、講評等で口頭による指摘事項があればご記載下さい。
 一つの実地調査に対し、複数の指摘事項がある場合は、1つの欄に個条書きでお書き下さい。

該当する治験 の上記 No.	指摘事項	その後の対応

5. 実地調査全体を通じて、オーバークオリティである、あるいは、オーバークオリティの発生に繋がると感じられたことがあれば、ご記載下さい。

--

6. その他、実地調査に関連してPMDAへの要望があればご記入下さい。

--

アンケート調査は以上です。
ご協力、ありがとうございました。

表1： 文書による指摘事項

指摘事項	件数
文書・手続の不備	13
治験実施計画書からの逸脱	11
症例報告書と原資料の矛盾	9
副作用報告等の治験審査委員会への非通知	6
必須文書の保存の不備	5
治験審査委員会構成の不備	3
有害事象の未報告	2
説明同意文書の不備	1
被験者の選定手順の不備	1
緊急の危険を回避するための逸脱に関する手続不備	1
症例報告書の作成の不備	1
合計	53

表2： 口頭による指摘事項

指摘事項	件数
記録の不備	15
治験審査委員会開催頻度・審査について	9
有害事象の未報告	7
必須文書の保存の不備	7
説明同意文書の不備	6
治験審査委員会構成の不備	5
報告の不備	4
文書・手続の不備	4
検査漏れ・ミス	2
有害事象の項目についての疑問	2
その他	8
合計	69

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統合研究事業)

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

治験依頼者における GCP 信頼性調査受け入れの現状把握

分担研究者：熊谷雄治（北里大学医学部薬理学 准教授）

研究協力者：長田徹人（日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長）

研究協力者：大島裕之（日本製薬工業協会臨床評価部会 副部会長）

研究要旨：治験依頼者からみた医薬品の基準適合性調査の現状把握を目的とし、平成 16 年度～平成 18 年度の GCP 実地調査、適合性書面調査について、日本製薬工業協会に加盟する企業にアンケート調査を行った。収集された事例のうちの多くは PMDA の調査専門員の過剰な指摘、企業側の過剰な反応によるものであったが、現在では解決の方向へ向かっているものと思われた。現在の基準適合性調査の問題点として、申請後すみやかな適合性書面調査および GCP 実地調査の開始、非臨床、CMC 領域資料の書面調査の柔軟な運用、実地調査発見事項の医療機関側への直接指導、海外実地調査の実施基準、手順の明確化などがあげられる。このような問題点に対しては、今後の PMDA、企業、医療機関による情報シェア、治験の品質に対する基本的考え方の十分な議論が必要と思われた。

A. 研究目的

新たな GCP 施行後 10 年経過した時点での、治験依頼者における GCP 実地調査、書面適合性調査の実施状況を把握し、治験依頼者の視点からあるべき方向性について提言を行う。

B. 研究方法

PMDA 発足後の平成 16 年度～平成 18 年度の GCP 実地調査、適合性書面調査の現状を、日本製薬工業協会に加盟する企業にアンケート形式で収集して検討した後、今後改善すべき事項と分析を行う。

(倫理面への配慮)

本調査においては該当しない。

C. 研究結果

収集された事例のうちの多くの内容は PMDA の調査専門員の過剰な指摘、企業側の過剰な反応によるものであり、現在は解決しているかもしくは継続した協議で解決するであろうと考えられ、今回の提言には含めなかったが、今後の基準適合性調査実施に当たり参考になる事項については、PMDA の見解を求め添付資料とした。また、海外には無い適合性書面調査については、

実地調査との一体化等の合理化が検討されているため、提言には含めなかった。提言は企業にとって多くのリソースを要しているため改善が必要な事項、治験の品質確保上必要な事項等以下4項目について行うこととした。

(1) 申請後速やかな調査の実施

現在、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、これらの調査に対応するための治験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。企業としては人員を含めたりソースを他の品目対応に割り振る等計画的に運用する必要があるため、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実地調査を実施すべきである。6ヶ月以内に実施するためには、両調査実施のプロセスを明確にする必要があり、調査フローの検討が効果的と考えられる。

(2) 非臨床、CMC領域資料の書面調査の柔軟な運用

ICHの合意後、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ており、これらの原本は試験実施国で保管されており、機構へ搬入することはできない。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、非臨床、CMCの試験実施場所に依存して信頼性確保の対応にアンバランスが生じている。GCP実地調査時の適合性書面調査の簡略化と同様、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のみ実施する等柔軟な対応が望まれる。

(3) 実地調査発見事項の医療機関側への直接指導

GCP実地調査で発見された医療機関側

(SMOを含む)の課題事項は、PMDA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と企業の慣習的關係においては、医療機関側の課題に対する認識の程度や改善の徹底に限界がある。

これら課題に対して、PMDA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することで、治験現場でのGCP遵守の意識が徹底し、さらには医師が独自に実施する臨床研究等の品質向上につながるものと考えられる。

(4) 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、海外現地との対応については企業側に求められており、企業は多くの労力を要している。実施基準や手順(調査対象、実施時期、必要資料、医療機関調査に対する企業の協力手順等)を明確にするべきである。また、将来的にはPMDAが直接該当医療機関、現地企業に対応する体制を整えるべきである。

D. 考察

1997年に新たなGCPが施行されほぼ10年が経過し、製薬企業、行政、医療機関ともに多くの経験を積み、日本としての多くの治験プロセスを作り上げてきた。中でもGCP実地調査や日本独自の適合性書面調査については、ここ数年過剰なプロセスの要求や指摘事項が、医療機関、企業のオーバーアクションやオーバーワークを招き、日本の治験はオーバークオリティーとさえ言われるようになった。治験の品質が高いことは悪いことではないが、これらが治験のスピードを遅くしたり、過剰なプロセスのために高コスト体質を招いたりしている

一因となっている可能性も否定しえず、日本の治験環境が欧米ひいてはアジア諸国との競争を強いられる状況では改善の余地があるものと考えられる。

近年、PMDA の GCP 実地調査並びに適合性書面調査は、調査専門員のレベル向上、課題事項のシェア並びに PMDA と企業側の協議により、大幅に改善したものとする。しかしながら、書類の完成度を求める傾向にある日本に対し、SOP やプロセスのシステムを重要視する欧米のように治験の品質に対する考え方の違いが存在する。

今後の信頼性調査については、現状の課題について十分議論し改善に繋げていく一方、治験の品質に対する考え方の産官学の議論を踏まえた方向性を見出していく必要性があるものと考えた。

E. 結論

PMDA の GCP 実地調査、適合性書面調査の課題について事例を収集し分析した結果、多くの課題が既に解決されている場合が多く、過去の課題について PMDA、企業、医療機関による情報シェアを行うことにより解決可能と考えた。また、今後の改善提案として、申請後の速やかな GCP 実地調査、適合性書面調査の実施、臨床以外のデータの書面調査の改善、医療機関側への直接指導並びに海外調査の際の手順の明確化などを挙げたが、治験の品質に対する基本的考え方の十分な議論が必要と考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

