

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

米国における信頼性調査の現状把握

分担研究者：小野俊介（東京大学大学院薬学系研究科 准教授）

研究協力者：斉藤和幸（北陸大学薬学部 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）

研究要旨：臨床試験成績の信頼性の確保を効率的に（正確に、かつ、適切な社会的費用の下で）実施するための基本姿勢はどうあるべきか、また、具体的にどのような施策・方法が我が国において有効と考えられるかを検討するため、米国の規制当局（食品医薬品局）の GCP 調査と新薬承認審査の現状、米国の試験実施施設の GCP を含む薬事関連規制への対応状況、米国製薬企業及び CRO の薬事関連規制への対応及び治験の質の保証活動の現状に係る情報の収集を行い、日本の規制・試験実施状況との比較検討を行った。

日本と米国の試験成績の信頼性保証に対する考え方や対応は、日本の薬事法において明示的かつ詳細に「信頼性調査（基準適合性調査）」を規定していること、特に薬事法施行規則第 43 条において GCP 基準・GLP 基準に加えて、いわゆる「信頼性基準」が条文として設けられていること等を背景に、いくつかの点で異なっていることがわかった。全般的に、通常の新薬の承認申請資料として提出される試験については、米国の当局・企業・実施医療機関は、それぞれ合理的な範囲で柔軟な対応を採っていることが明らかになった。

A. 研究目的

日本の薬事法においては、新医薬品等の承認審査資料として申請の際に提出される資料は、厚生労働大臣が定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならないと規定されている（法第 14 条第 3 項）。医薬品に適用される基準としては、(1) GLP 省令、(2) GCP 省令、(3) いわゆる信頼性基準（申請資料が試験結果に基づき

正確に作成されていること、試験結果がネガティブな場合も検討・記載されていること、根拠資料が承認日まで保存されていること）が挙げられる（施行規則第 43 条）。実際に提出された承認審査資料がこれらの基準に適合しているか否かを確かめるための調査を厚生労働大臣は機構に行わせており（法第 14 条の 2 第 1 項）、これらを一般に「信頼性調査」と総称する。（最近では

基準適合性調査と呼ぶことが多いが、本分担報告書では信頼性調査という呼称を用いる。具体的な定義については別添を参照のこと。）

GCP等の基準やガイドラインそのものが新薬開発プロセスの重要な構成要素たる臨床試験の計画・デザイン・実施方法・解析等に直接影響するのは当然だが、それに加えて、それらが遵守されたか否かを確認する調査のあり方も同様に上の試験の諸相に大きな影響を与える。これを、製薬企業・医療機関等の試験計画・実施者が、当局の目の届かないところで基準等を満たさない不十分な質の試験を実施する可能性があるとする単純な性悪説に拠って説明するのは皮相的である。GCP基準等の規定に必然的に付きまとう解釈の曖昧さを現実の試験でどこまで許容するかは、基準の内容に加えて、それら基準が置かれている法的な位置付け、監視の方法、違反者への懲罰の程度、経済・社会的なインパクト等により決まると考えるのが自然である。実際に、製薬企業・医療機関等は当局の直近の調査方法や調査結果を参考にして試験実施体制の整備を行っている。

2004年以降の信頼性調査は、薬事法による明確な根拠に基づき医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」とする。）によって実施されている。米国では、規制当局たる食品医薬品局（以下「FDA」とする。）が米国の薬事関連法、臨床研究関連法等に基づき、臨床試験の適切な実施、試験成績の信頼性の保証に係る施策を行っている。薬事法を

はじめとする日米の薬事関連規制の体系は、試験の信頼性の保証という点においてもその具体的な仕組みに大きな違いがある。例えば、IND制度、GCPの法的な位置付け、臨床試験に対する複数の監督官庁の存在（FDA、OHRP）等からは制度面での日米の相違点が明確に読み取れる。しかし一方、日米の薬事関連規制の根本的な規定（承認制度等）が共通であることは明らかで、共通だからこそ、ICH等における国際的協調の動きや欧米で先行する薬事制度の日本への取込みが可能となっている。

このような背景を踏まえつつ、本分担研究においては、臨床試験成績の信頼性の確保を効率的に（正確に、かつ、適切な社会的費用の下で）実施するための基本姿勢はどうあるべきか、また、具体的にどのような施策・方法が我が国において有効と考えられるかを検討するため、米国の規制当局（米国食品医薬品局）のGCP調査と新薬承認審査の現状、米国の試験実施施設のGCPを含む薬事関連規制への対応状況、米国製薬企業及びCROの薬事関連規制への対応及び治験の質の保証活動の現状に係る情報の収集を行い、日本の規制・試験実施状況との比較検討を行った。

B. 研究方法

2007年（平成19年）10月、次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、A.の研究目的に記した論点に係る情報

の収集及び論点の検討を行った。

平成 19 年 10 月 22 日 (月)

- ・ Georgetown 大学 General Clinical Research Center (Washington DC、実施医療機関)

同年 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)

同年 10 月 24 日 (水)

- ・ Pfizer (New York) (Sponsor)

同年 10 月 26 日 (金)

- ・ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (New York、実施医療機関)

(倫理面への配慮)

今回の研究は研究班における議論、文献調査等に基づくものであり、ヒト組織や個人情報を扱うものではない。

C.D. 研究結果と考察

調査において得られた情報及び情報に基づいた検討結果を以下に記す。なお、日米の規制の差異により適切な日本語訳が存在しない場合、一見適切に思われる日本語訳が誤解を生む原因となる場合があるため、多くの用語はあえて日本語訳を置かず、原文に忠実に英語のまま表記した。

本項には情報提供者 (意見聴取者) の主観に基づく見解が含まれているが、これらは本研究の目的を達成するためには欠かすことができないものである

ため、客観的事実と混同が生じぬよう注意して記載した。

1. FDA

1.1 GCP inspection (査察) の仕組み・実績について

- ・ 対象は FDA 所管の製品に関する臨床試験。通常は IND による。IND が出されていない試験でも、NDA が提出されれば査察に行く。またデータが NDA/BLA から除外されていても FDA が査察に行くことがある。
- ・ Routine inspection (data audit) は全て NDA に係るものである。Field inspectors (FDA の centers 以外の査察官) が独自に企画して査察に行くことはない。
- ・ Bioresearch Monitoring Program (BiMo), Center の review division の中に GCP 関係のスタッフがいる。審査チームがどの新薬のどの試験の査察に field reviewer を行かせるかを決める。
- ・ 査察の流れは次のとおりである。
(1) まず filing meeting に DSI staff が招かれ、審査チームとして査察する施設の選択をする。どの施設を選択するかは承認審査に重要かどうかの視点。(2) 査察 request を field investigators に出す。(3) 査察の実施 (Form 483, EIR, Clinical Inspection Summary to the review division, Letter to the inspected party が作成・発出される。)
- ・ FDA 査察の実績は for investigators:

CDER: 408, CBER: 72, CDRH: 200,
Total: 680 in 2006.

- For cause inspection について、complaints (被験者、former study staff (例えば解雇された元社員・職員), IRB からの non-compliance 報告等) の数は近年急増している。CDER が受け取っているのは 2006 年で 350 件弱である。

1.2 BE (bioequivalence) 試験の査察について

- BE 試験関係については、過去のスキャンダルを受け、また、技術的に難しい点が多いので、伝統的に Center の査察官が査察に参加する (つまり Field inspector 単独で行くことはない)。
- BE inspection の根拠等: FDA 21 CFR 320, Guidance document (“Bioanalytical Method Validation”), Compliance Program Guidance Manual 7348.00 (企業向けマニュアル)
- BE 試験の査察には通常の試験とは異なる注意点がある (例: reserve sample)。
- BE inspection では、clinical part (通常の査察と同様) と analytical part (BE の acceptance/rejection 基準等) の両方に注目しなければならない。
- 通常、BE inspection で変なことが発見された場合にはその試験のデータを削除する等の措置で対応する。

1.3 Safety review の観点から

- Safety review においては data pooling が適切かどうか、safety questions に適切に答えているか、データの interpretability に着目する。
- 審査における様々な error (データの記載間違い等) への tolerance については、no tolerance というわけではないが、どこまでを許容するかは客観的な線引きは難しい。薬の性質等を考慮し、企業と相談しながら決めることになる。

1.4 Efficacy review, statistician の観点から

- Efficacy review に関しては、FDA は CRF や SAS dataset から自分たちの data set を作って、解析を行う。GCP 査察に関係するイレギュラーなデータの扱いも、自分たちでその最終的な p 値等への影響を見ながら作業できる。
- 査察対象施設の選定には、当然、実施症例数の大きな施設等を考慮する。調査対象施設数等のしっかりしたガイダンスや基準があるわけではない。査察の結果を見てファイリング可能性 (filability) を考える。
- 試験の中で注目するのは pivotal 試験である。
- 査察の結果をどう使うかについては、評価項目の重要性に応じて査察結果を考慮する。例えば clinical outcome 試験であれば、outcome (例えば MI event) が信頼できないとの査察結果が出れば、根本的にデータを再確認し直すことになる。

- ・ Field inspector からの査察の結果を受けて、DSI の職員と審査担当者とが相談して、最終的には division director が承認に係る決定を行う。

1.5 データの integrity に関する tolerance

- ・ Filing review においては（審査可能性を見ているので）細かい errors にそれほど注目しているわけではない。

1.6 査察先の選択について

- ・ 製薬企業の headquarters office に行くことは少ない。CRO へは頻繁に行く。オリジナルデータが存在する施設に査察に行くのが原則である。

1.7 Disqualified investigators のデータを使えるか（審査の時点で）

- ・ 通常は使わないが、法的にはそのようなデータの使用に係る規定が存在する。過去に私用したケースはあられると思われる。

2. Georgetown 大学（GTU）（試験実施施設）

2.1 施設の概要

- ・ GTU の臨床試験の概要：約 1500 protocols per year, 4 IRBs（ガン、バイオ領域、疫学他）。事務局のスタッフは 7-10 人（IT 担当を含む。）ほどである。
- ・ 実施試験の全体の約 20% が investigator-initiated, 20% が NIH-funded, 残りの 60% くらいが

industry-funded studies である。

2.2 FDA による査察及び GTU 担当者による内部監査（internal audit）プロセスについて

- ・ 最近受けた FDA の査察としては endocrinology 領域の試験があった。ランダムに選択されたもの。4 日間かけて実施された。IRB への査察もあった。
- ・ GTU の内部監査は全てのタイプの研究を監査しうる。complaints 等がきっかけとなる。Complaints が重大であると判断されたら、内部監査を行う。監査対象とするかどうかは、症例数等も判断基準となる。診療記録との照合等を行い、是正案を IRB に報告するとともに、当該試験の治験実施医師に勧告を行い、20 日以内に対応案をもらうといった流れになる。
- ・ 内部監査に適用するルールは厳格な FDA のルールを準用している。
- ・ 研究施設によっては、外部の auditor を雇って監査を実施してもらうこともある。

2.3 Error に対する対応及び tolerance について

- ・ 基本的にデータの error は typo も含め厳しくチェックする。IRB へ提出する資料も typo はちゃんと check する。
- ・ データの確認は全例、全データをチェックするのが原則。Errors には軽重あるが、全ての errors を指摘する

のは基本ではある。

- ・ 誤りに気づいた場合には、source document の内容を修正しないのであれば、医師以外の staff が誤りを修正し（見え消し）、それで終わりとなる。
- ・ プロトコルからの逸脱の類（例：施設訪問日のずれ等）は、その重大性を患者の安全を考慮して判断する。些細な逸脱でも、それを繰り返す医師がいれば IRB にかけることになる。
- ・ 施設で発生した有害事象 (AE) については全て electronic system で処理している。AE subcommittees という IRB の subcommittees を 3 つ設置している。会議を開催するのではなく、電子的に委員に情報伝達される。そこで AE の取扱いを検討し、対応案が指示される。プロトコル変更が必要な場合等は IRB の承認をとる。SAE が発生した場合には study suspended といった対応も採る。
- ・ 全ての AE は IRB に報告され、そこから AE subcommittee に割り振られ、そこで処理案が検討される。
- ・ 現状では AE は施設から FDA には電子的に（web based で）直接は伝達できないが（sponsor-investigator 試験で sponsor として対応する場合）、それを可能とする方向で対応中。これができれば、製薬企業ルートに加えて医療機関の医師からの AE の報告ルートが確立する。
- ・ OHRP への AE 報告は狭い範囲でしかやっていない（死亡、SAE のみ）。

OHRP は施設重視の査察をし、臨床データ自体は注目しないのが普通である。

2.4 FDA 査察官との関係

- ・ （聴取対象者が）NY にいたときには、FDA Regional office の担当者と個々の問題について相談を受けていた。GTU に移ってからは FDA regional office (Baltimore) にコンタクトすると「(近いのだから) FDA Centers の誰かに直接コンタクトしてくれ」と言われる。しかし、FDA Centers の職員は顔が見えず、担当者もコロコロ変わることが多い。個人個人として責任を持った対応をしてくれない印象がある。

2.5 院内のカルテ等の電子化

- ・ 病院としてはまだ完全電子化されていない。予算があるのでこれからすぐに実施される予定である。

2.6 Data Safety Monitoring Board

- ・ NIH funded study については DSMB 設置義務がある (NIH の regulation)。

2.7 製薬企業モニター・監査担当者との関係

- ・ 製薬企業は人の入れ替わりが激しいので、時に経験が浅い人もいる。施設スタッフとの情報・意見交換により双方の教育が必要である。

2.8 医師・職員の paycheck について

- ・ 医師の給与は、research fund の稼ぎ、

faculty status、clinical practice の実施状況等いろいろを加味して、大学が一定の計算式を当てはめて算出する。

- ・ 治験実施の契約額がそのまま医師の給与に反映されることはない。他の職員も同様。

2.9 Publication に係る医師と治験依頼者の契約

- ・ Publication を禁じる企業の試験は実施しない。(今でも小さな医療機関は publication 禁止条項を受け容れているところもある模様。)
- ・ 企業との契約に publication の前に (60 日) 企業にチェックを求める (データの間違い、特許の関係が中心) 条項は認めている。

2.10 TGN1415 試験の影響

- ・ Phase 1 で (ほぼ) 同時に被験薬を複数の被験者に投与することはしないのが GTU での常識であった。もともとそのような方針だったので、追加的にルールの変更等は特段行っていない。

2.11 Central IRB 機能

- ・ Oncology studies については他の 6 つの Site の Central IRB 機能を果たしている。

3. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (試験実施施設)

3.1 抗がん剤領域の FDA 査察について

- ・ ある品目の FDA の査察 (数週間)

ではいくつかの deficiencies を指摘されたが、しっかりとした査察を受けたと認識している。

- ・ FDA が行っている医師の disqualification list は、治験の質をコントロールする上で役に成っていると考えられる。

3.2 治験実施医師の訓練

- ・ Senior oncologists が junior oncologists の mentor となって教える形で、全ての治験実施医師は 2、3 年は臨床研究の訓練を受ける形となる。

3.3 MSKCC で実施されている臨床試験

- ・ (a) Government studies (NCI studies) については NCI がプロトコルを審査する。被験薬の提供・供給や funding (なかなか厳しく、十分でないことが多い)、IND 提出は NCI の責任となる。集積した試験の結果は定期的に NCI が監査する。
- ・ (b) Industry sponsored trial は予算が豊富でデータマネージャーが付いており、モニタリングも十分に行われている。試験の質は高い。
- ・ (c) Investigator-initiated trials は施設ごとに行われる試験。市販後の薬剤の新たな適応追加が中心。試験の結果に基づき企業が申請する。IND は個々の治験実施医師だけでなく、企業も cross-file する。AE 対応を含め様々な paperwork が必要となる。
- ・ MSKCC としてはだいたい 400 プロ

トコル/年の試験を実施。(a)、(b)、(c)それぞれが 1/3 くらいの割合である。

3.4 Publication について

- ・ 3.3 の(b)の試験では必ず企業の審査・了解を受けるプロセスがある。最近では、企業が全体としてはネガティブな結果なのに「こことこは部分的に効果が見られている」と書き換えを求めてきたことがあった。
- ・ 3.3 の(a)の試験では、(昔はなかったが)最近では NCI に提出して審査を受けることになっている。
- ・ 3.3 の(c)の試験については、施設内審査委員会の審査を受けることになる。
- ・ ただし(a)-(c)いずれについても、通常は editorial な変更が行われるだけ。結果を書き換えるようなことはほとんど起きない。

3.5 MSKCC Office of Clinical Research (OCR) の仕組み

- ・ 全部で 52 人が所属する。

Protocol development Office (IND 対応もする)、Office of Research Management (day-to-day operations, regional network の世話等)、Data management Resources (ここには Clinical Research DataBase (CRDB) と称するデータベースを有しており、施設のカルテとリンクあり。要望に応じていくつかの様式でデータを提示することが可能。患者の eligibility check も実施可能)、Clinical Research Quality Assurance、

Manufacturing Quality Assurance (GMP 対応)、IRB/Privacy Board という function がある。

3.6 MSKCC の研究実施チームの仕組み

一方、研究を実施する側は、Chairman→ Administrator → Manager → Research Manager→ Research Project Coordinator, Research Data Coordinator → Research Study Assistant という階層が department (例: Department of Surgery) ごとに構築されている。

- ・ Research Manager レベルが OCR とコンタクトする。

3.7 Clinical Research Quality Assurance について

- ・ MSKCC の QA プログラムには次のものがある。
- ・ Data and Safety Monitoring として:
- ・ (I) Data and Safety Monitoring Committee (Pilot, Non-phase, P1 and 2 trials 対象。15 人の委員からなる。3 ヶ月に 2 回開催。2001 年に設立 (regulatory requirements となったため)。患者のエントリーの遅れ等もモニタリングの対象。モニタリングの結果等に基づき「承認」「コメントつき承認」、「さらに情報提出を求め承認」「不承認」の結果を出す。PI に recommendation を行う。)
- ・ (II) Data and Safety Monitoring Board (P3 RCT 対象。行うことは DSMC と同様である。)
- ・ Therapeutic Response Review

Committee (P2/3 trials)。10人の委員からなる。薬剤が効いた患者 (CR 等) を選び出して、効いたとする判断及び根拠が正しいかを委員会で確認する。

- ・ 実際の QA は、OCR が行う (1) institutional audit (IRB の長が結果を監督する。Summary report が PI に伝達されたら、30 日以内に対応案を回答する要あり)、(2) research staff が行う departmental audit (3 ヶ月に 1 回。DSMB が義務化されたときに、departmental audit も義務化された。上級クラスのスタッフが対応。全試験は対象にできないので試験を選んで実施。)、(3) External Sponsor Site Audit Preparation (外部の auditor への対応の準備。例えば FDA、外国の共同研究グループ、製薬企業。問題点をあらかじめ見つけておくため pre-audit を本番の audit の前にやる。) の 3 種類がある。

3.8 Protocol Development and Review Process について

- ・ PI がプロトコルと IC 文書を作成 → OCR でチェック → Department での review & approval → Research Council での review & approval → IND committee での IND 関係事項審査 → IRB review & approval → IND office が FDA への IND の application を行う → FDA 30 days review → IND office が IRB に「FDA が IND 認めました」と報告 → プロトコル opens という流れとなっている。

4. Quintiles Inc. (CRO)

4.1 Quintiles の QA について

- ・ Global QA として 140 名程度のスタッフが存在する。Operations とは独立した部門。
- ・ 各地域により異なる対応をしない方針である。世界共通の対応。特に fraud & misconduct (データの完全な捏造) の管理は regional office にまかせず、本部が直接対応する。
- ・ QA 活動そのものに加えて、当局が査察に入る場合の施設の手伝いも業務の一つ。
- ・ CRO の法的位置づけ、負う責任：製薬企業 (sponsor) との契約の中の「Transfer of Regulatory Obligations」の項において、Quintiles が遵守すべき規制条項が明示されるが、それとは別に規制 (当局) に対して報告を行う義務が生じることもある (例：被験者の安全に係ること、fraud & misconduct 等)。
- ・ よく知られた話だが、医薬品 (IND) では治験依頼者は CRO にすべての責任を transfer 可能。しかし医療機器 (IDE) では、CRO への transfer に係る規定が存在していない状態。
- ・ NDA 申請後のデータに係る責任を持つのは、誰がデータ作成者であるかに関わらず、製薬企業 (sponsor) である。

4.2 米国の GCP 査察制度について

- ・ FDA の査察対象となるのは、Quintiles が治験を行った治験実施施設と Quintiles offices そのもの。

- ・ (OIG report に述べられている、「FDA の査察は不十分である」という記載について) FDA 査察後の commitment をすべて履行させることは、現状の FDA のリソースでは困難と推測される。

4.3 米国の治験及び GCP 制度について

- ・ BiMo は 1977 年に構築された仕組み。
- ・ CFR の治験関連の一連の規定に加えて、HIPAA も注意が必要。
- ・ FDA Compliance Programs という一連の企業等向けプログラムがあり、それぞれの Program に Guidance Manual(企業等向けに法令の要求事項をチェックリスト風に整理したマニュアル。企業の要求事項のみならず、FDA の inspection の手続き、結果の出し方等も記載されている。)がある。GCP 査察に関するのは Chapter 48 の Bioresearch Monitoring に関する 7348.809 (IRB)、7348.810 (Sponsors, CRO & Monitors)、7348.811 (Clinical Investigators) である。
- ・ GCP 査察の結果 NAI であっても、NAI を示す letter を FDA にお願いすれば出してしてくれる。何も言わないと出してくれない。

5. Pfizer (治験依頼者)

5.1 FDA の査察について

- ・ FDA region office の人々はそれぞれの領域の必ずしも専門家というわけではない。Centers から来ている

人々は特定の領域の専門家。

- ・ 企業へは data management、monitoring、investigators をどうコントロールしているか等の開発プロセス全般の調査に来る。海外オフィスへの査察もありうる。
- ・ 査察の受け容れは企業にとって大きな仕事である。関係する全ての部署が対応することとなる。
- ・ 査察結果の確定までに時間のかかる場合もある。途中で企業側の意見を述べる機会がある。
- ・ (聴取者の一般的印象として) FDA の査察はチェックリストに基いて白黒つける感じの査察で、EMA の査察官は全体のシステムのコンセプトを追求する査察を行う感じ、という印象がある。

5.2 GCP 査察結果にどう対応するか

- ・ 査察後 Form 483 に記載された事項だけでなく、査察官の口頭でのコメントも指摘と受け止めて、全部書き留める。ただし、個別の論点については FDA の査察官と意見交換する機会があるので、文書・口頭の伝達のいずれについても誤解を生じることはない。
- ・ FDA の査察官が経験不足等の場合もありうるが、査察結果が確定するまでの過程において適切な情報を提供し、お互いに意見を述べる機会があるので、最終的には妥当な結論に至る。

5.3 電子化対応

- ・ QA の立場としては、source と CRF と study report の整合性を確認する必要があり、ディスプレイではなく紙で作業する方がやりやすいのは確か。しかし、現実には小規模試験施設では印刷不可能で、その場で対応せざるを得ないことが多い。

5.4 Error への tolerance

- ・ 患者の安全性に関する事項については当然 no tolerance である。
- ・ Typo については完全にゼロにはできないこともある。誰が見ても間違いとわかる間違いが重大な問題を生むことはない。なお FDA からは、typo や誰が見ても間違いとわかるような類の誤りの指摘(例えば品目名のスペルミスなど)を受けたことはない。

5.5 Pharmacovigilance (PV) inspection について

- ・ GCP 査察が申請のタイミングで行われるのに対して、PV inspection はほぼ 2 年ごとに routine で行われているようである。Regional inspectors がやって来る。査察結果の出し方(483, EIR 等)も GCP 査察と同じ。
- ・ System の review を行うのだが、結局各品目の話となる。
- ・ 米国 FDA のみならず世界各国の規制当局も査察にやって来る。

5.6 安全性情報の扱い

- ・ 開発中の新薬の annual report での伝達が行われる欧米に対して、日本では

それが行われていない。PSUR は confidential とされており、公開していない。現在、ICH では治験薬について DSUR を作成することを検討中である(これは国内の事情である)。

E. 結論

米国における臨床試験実施体制、及び臨床試験の実施状況をチェック(査察、監査等)し、試験の質を保証するシステムは、達成すべき目的に照らしての合理性・妥当性が重視された形で構築され、運用されていることが明らかとなった。臨床試験成績が使用される目的や状況(例:企業による新薬の承認申請資料収集、論文公表、政府資金による臨床研究等)に応じて、それに適した方法や程度で試験の信頼性の保証に係る活動が行われている。今後の我が国の信頼性調査のあり方を考える上では、このような合理的柔軟性を具体的に制度の中に取り込みつつ、米国よりも経済的・人口動態的に厳しい状況にある臨床試験環境を活性化し、医療機関・企業・当局すべての人的資源を有効に活用していく必要がある。

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

(別添)

いわゆる「信頼性調査」について（用語の定義・整理）

- ・本研究班の研究課題名である「信頼性調査」という用語は、総合機構信頼性保証部が行っている業務の総称。薬事法上は「信頼性調査」なる用語は使われておらず、また、機構の業務説明（web page 等）では最近では「信頼性調査」という用語はあまり用いていない。しかし、現在でも時に総合機構の通知において総称として用いられることがある。
- ・いわゆる「信頼性調査」を薬事法に即して定義すると、次のとおりとなる。

（医薬品 or 医療機器）の（承認 or 再審査 or 再評価）の資料の基準への適合性調査のこと。具体的には、GLP（書面 or 実地）調査、(2) GCP（書面 or 実地）調査、(3) GPSP（書面 or 実地）調査、(4) 狭義の信頼性基準（書面 or 実地）調査
- ・議論の際には、「信頼性調査」という語をどの文脈において使用しているのかを明確にしないと無用な混乱を生むので注意が必要である。混乱の一部は「調査を書面で行うか実地に赴くか（調査方法の問題）」と「どの基準の遵守を調査するのか（調査目的・対象の問題）」が区別されずに曖昧のままにされることによる。特に狭義の信頼性基準（薬事法施行規則第 43 条参照）の遵守を発言者が意図しているのか否かは分かりにくいいため、特に注意が必要である。
- ・例 1: 「新医薬品の適合性書面調査」は次のように解釈されることとなる。

（医薬品 or ~~医療機器~~）の（承認 or ~~再審査~~ or ~~再評価~~）の資料の基準への適合性調査のこと。具体的には、GLP（書面 or ~~実地~~）調査、(2) GCP（書面 or ~~実地~~）調査、(3) ~~GPSP~~（~~書面~~ or ~~実地~~）調査、(4) 狭義の信頼性基準（書面 or ~~実地~~）調査
- ・例 2: 「新医薬品の GCP 実地調査」は次のように解釈されることとなる。

（医薬品 or ~~医療機器~~）の（承認 or ~~再審査~~ or ~~再評価~~）の資料の基準への適合性調査のこと。具体的には、~~GLP~~（~~書面~~ or ~~実地~~）調査、(2) GCP（~~書面~~ or 実地）調査、(3) ~~GPSP~~（~~書面~~ or ~~実地~~）調査、(4) ~~狭義の信頼性基準~~（~~書面~~ or ~~実地~~）調査
- ・例 3: 「GLP 適合性調査」、「GLP 調査」等と前提なしに用いられる場合には、薬事法上の解釈との関係をあらかじめ明確にしておく必要がある。

- ・これらの関係を整理すると次表のとおりとなる。薬事法上はそれぞれの基準について書面又は実地の調査を行うこととなっている（両方が課されているわけではない）。例えば GCP 基準についてどの程度実地調査を行うかは当局の判断で決めている。

調査目的 調査方法	GLP 基準	GCP 基準 (法第 14 条)	GCP 基準 (法第 80 条の 2)	信頼性基準 (全資料)
書面調査	確認する	確認する	適用外	確認する
実地調査	確認する	確認する（調査場所は 企業・医療機関）	適用外	確認せず
(参考) 立ち入り検査	適用外	適用外	確認する（調査場所は 企業・医療機関）	適用外

注: GCP 基準（法第 14 条）とは、治験が終わって時間が経ってから企業が厚労省に提出する資料が適切かどうかの基準。GCP 基準（法第 80 条の 2）とは、現に治験を行っている医師・医療機関・企業が遵守しなければならない基準。

- ・ 調査の方法に関連した論点の例としては、次のようなものが挙げられる。
 - ・ 調査目的それぞれに対して書面調査・実地調査の割合・重みを変えたオプションを検討し、治験実施の負担、申請資料の質への影響を検討すべきではないか。（調査する書類の量等を変えられないか。例えば、信頼性基準は現状も抜き取り調査であるならば、臨床部分に係る基準適合性は実地調査で確認することとして差し支えないのではないか。）
 - ・ 調査実施のタイミングと、治験実施の負担、申請資料の質への影響を検討すべきではないか。実施中の治験に GCP 調査を行うことを考慮してはどうか。（ただし実施中の治験を調査するには、調査目的（根拠）が法第 14 条か法第 80 条の 2 かが問題になる。薬事法の治験関係規定の改正が必要か、あるいは現行規定のままで対応可能か検討する必要がある。）
 - ・ 調査を行う場所をどうするか。（これに関しては医師主導治験等での機構のフレキシブルな対応の好例がある。）
 - ・ 書面調査・実地調査それぞれについて、どのような担当者が調査を行うか。調査の入念さ、時間のかけ方、重点の置き方は、現在のレベルで適切か。
 - ・ 調査方法は外部に透明か。費用は適切か。調査に遅れはないか。 等
- ・ 調査目的に関連した論点の例としては、次のようなものが挙げられる。
 - ・ 現行の GLP 基準・GCP 基準・信頼性基準は、それぞれそもそも内容において改善の余地がないか。試験実施、提出資料の質への悪影響はないか。基準の遵守や調査の実施に関して、各種資源は有効活用されているか。
 - ・ それぞれの基準等が保証すべき趣旨と調査の目的が合致しているか。合致させるレベルが高

すぎたり、低すぎたりすることはないか。

- ・ 臨床試験成績を承認審査において使うかどうかと GCP 実地調査の結果を分けて考えることもできるのではないか。
- ・ (先述) 日本でも実施中の治験に対する GCP 調査を行うことを考えるべきではないか。 等

(参考 1) いわゆる「信頼性調査」に係る薬事法上の根拠の要約 (正確な条文ではない)

法第 14 条

第 3 項： 医薬品・医療機器の製造販売の承認を受けようとする者が提出する資料は、基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

規則第 43 条： 基準とは、(1)「医薬品の GLP 省令」、(2)「医薬品の GCP 省令」、(3)「医療機器の GLP 省令」、(4)「医療機器の GCP 省令」の中にそれぞれ定められた規定、(5)いわゆる「狭義の信頼性基準 (申請資料が試験結果に基づき正確に作成されていること、試験結果がネガティブな場合も検討・記載されていること、根拠資料が承認日まで保存されていること)」

* 医薬品の GCP 省令は「治験実施の際のプレイヤーの行動を律する基準 (法第 80 条の 2 の基準)」と「申請の際に製薬企業が提出する資料を律する基準 (法第 14 条の基準)」が両方記されているが、ここでは後者の基準を指す。

第 5 項： (厚労大臣は) 承認審査に先立って企業の提出資料が第 3 項の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。

法第 14 条の 2

第 1 項： 厚労大臣は機構に法第 14 条第 5 項の調査を行わせることができる。(→実際に行わせている。)

第 2 項： もし機構に調査を行わせる場合には、厚労大臣は医薬品を承認する際に機構の調査結果を考慮しなければならない。

法第 80 条の 2

第 1 項： 治験を依頼する製薬企業は治験の準備に関する基準 (GCP 省令の一部) に従って治験を依頼せねばならない。

第 4 項： 治験の依頼を受けた医療機関・医師は治験を行う基準 (GCP 省令の一部) に従って治験を行わねばならない。

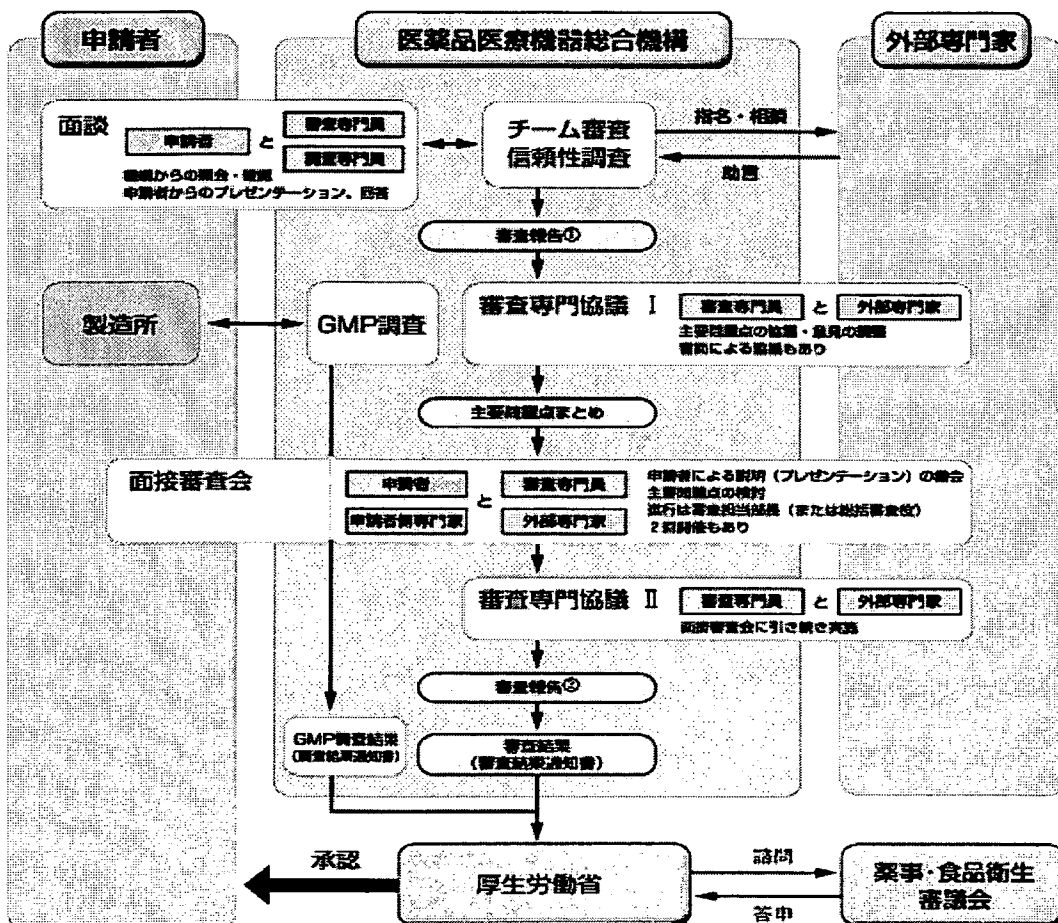
第 5 項： 治験の依頼をした製薬企業は治験の管理に関する基準 (GCP 省令の一部) に従って治験を管理せねばならない。

第 7 項： 第 4 項、第 5 項の基準が守られておらず調査が必要と思われるとき (つまり現

に行われている試験で著しく危ないことが生じている可能性があるとき)には、厚労省・機構職員が立ち入り検査することもできる。(これは GCP 実地調査とは呼ばず、立ち入り検査と呼ぶ。)

(参考 2) 信頼性保証業務について (総合機構 web page より)

基準適合性調査とは、医薬品又は医療機器の承認申請又は再審査・再評価申請された品目について、承認申請書に添付された資料 (承認申請資料) の根拠となる試験が、医薬品又は医療機器 GLP (医薬品又は医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施基準に関する省令に示される基準)、医薬品又は医療機器 GCP (医薬品又は医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令に示される基準)、医薬品又は医療機器 GPSP (医薬品又は医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令に示される基準) 及び試験計画書などに基づいて、倫理的、科学的に適切に実施されているかどうか、また、「申請資料の信頼性の基準 (薬事法施行規則第 43 条)」に従って、試験結果に基づいて適切かつ正確に作成されているかどうかを実地及び書面による調査を行うことです。



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

規制当局による GCP 信頼性調査の検討

分担研究者：藤原康弘（国立がんセンター中央病院臨床検査部 部長）

研究要旨：医薬品承認申請において、GCP 信頼性調査で大きな指摘なく、医薬品の審査が滞りなく行われ、可能な限り早期に新薬が市場で使われるようになることは、治験依頼者にとって、最優先されるべき重要な問題である。しかし、この数年、治験依頼者が GCP 信頼性調査での指摘を過剰に懸念するあまり、臨床試験の本質とは異なる様々な要望が医療機関に寄せられ、いわゆる「オーバークオリティ」、「オーバーリアクション」が問題となっている。本研究では、治験依頼者からの困難な要望を実施医療機関に対して調査することにより、いわゆる「オーバークオリティ」、「オーバーリアクション」の実情を把握した。

A. 研究目的

適格な GCP 信頼性調査の実施を目指し、治験現場でおこなわれているいわゆる「オーバークオリティ」の実情を調査する。

て、状況調査を行った。

(倫理面への配慮)

本調査においては該当しない。

B. 研究方法

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

C. D. 研究結果と考察

110 件の「治験依頼者からの困難な要望」が寄せられた。内訳を以下に示す。特に治験実施計画書と症例報告書に関連する業務で、医療機関側が「オーバークオリティ」と感じるような負荷が多く課せられている。

症例報告書	29 件	原資料	6 件
治験実施計画書	19 件	治験審査委員会	6 件
治験薬管理	10 件	症例登録	6 件
モニタリング（直接閲覧を含む）	8 件	施設選定	4 件
説明文書・同意文書	7 件	重篤な有害事象報告	2 件
文書保管	7 件	その他	6 件

(1) 説明文書・同意文書について

「以前の实地調査で指摘があったため」という理由から、GCP 第 50 条第 5 項の「治験責任医師又は治験分担医師は、同意を得る前に被験者となるべき者（代諾者となるべき者の同意を得る場合にあっては代諾者となるべき者）が質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。」に対するオーバーアクションとして、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や、説明日の翌日以降に同意取得することを義務付ける場合が報告されている。説明に要する時間は、患者個々によって異なり、一概に線引きできるものではないことと、治験の内容により「十分な時間」がどのくらいかというのは異なる。説明に十分時間をかけるべき内容の治験における实地調査での同意取得状況の聴取が、どういう内容の治験の際に行われたかという背景情報抜きに、それが指摘事項として一人歩きしたことが推測され、結果的にこのようなオーバーアクションを生じたと思われる。

また、GCP 第 54 条では、「治験責任医師は、治験に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与えるものと認める情報を入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、これを文書により記録するとともに、被験者が治験に継続して参加するかどうか確認しなくてはならない。」とあるが、担当医師の職名変更、医療機関の組織名変更など被験者の継続参加の意思に影響を与えるものでなくても、記載項目の変更には一律説明文書を改訂し、再同意を取得している現状がある。

また、本来、説明文書は医療機関が作成

するものであるが、安全性情報の記載ぶりについては、治験依頼者の意向が強くなるケースが多かった。これは、被験者に提供する安全性情報をプロジェクト内で一律にしたいという治験依頼者の意向や、補償・賠償責任のある依頼者側の説明責任と関連していることが予想される。「患者に分かりやすい説明文」であることと、「依頼者の意向を十分に満たす文章」には大きな違いがあり、治験現場では患者の理解のしやすさよりも、前述のような治験依頼者の意向を優先せざるを得ない状況が推察された。

(2) 治験実施計画書について

治験実施計画書に記載のない事項の治験依頼者からの「お願い」に治験現場がどこまで応えるか、苦慮している実情が散見された。これは、多くの場合文書ではなく、口頭による申し入れであり、具体的には、エントリー基準などの意識、規定されていない検査の実施や、画像データの提出などである。治験現場で混同されがちなのは、全症例一律の「お願い」と、個々の症例に対する「お願い」である。前者で、治験依頼者の「お願い」を確実にしかも絶対的にするには、治験実施計画書の改訂が必要になるが、治験依頼者は改訂を必要としないと判断するケースが多く、この根底にあるのは、承認申請後発生するかもしれない指摘事項や追跡・追加調査への備えであろう。一方、後者の個々の症例に対する「お願い」は、有害事象発現時などの精査の依頼などで、本来、精査が必要かどうかの判断やその症例が治験を継続するならばその説明責任は、治験担当医師が果たすべき義務であるが、治験依頼者からの「お願い」という形になっている場合もあり、これは別に論じ

るべきである。

他に、一概に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慎重に治験を実施している医療機関では、逸脱に対する考え方に違いがあり、治験現場の混乱となっている。例えば、治験依頼者の治験実施計画書の解釈の見直しにより結果的に逸脱と指摘されるケースや、被験者の治験薬の飲み忘れに伴う逸脱報告書を要求されるといった、医療機関では逸脱と考えていない事例についても、治験依頼者では逸脱と判断された例が報告された。治験実施計画書には人の解釈がはいるようなあいまいな記載はせず、「服薬率 0%以下を逸脱とする」などと逸脱の範囲を明記することが解決策となると考える。

そのほか、国際共同治験やブリッジングスタディで散見する、一見オーバークオリティととられがちな取り決めが、本当にオーバークオリティなのか、または国際共同治験に伴う国際スタンダードの導入なのか、治験実施医療機関で混乱している実情も伺えた。国内治験であれば、ある程度医療レベルがそろった環境で行われるので不要な調査でも、様々な医療実情を抱えた多国が参加して行われる国際共同治験ならではの、検査機器や手技の信頼性確認のための対応が要求される。しかし、モニタリング担当者が、このような調査が必要となる背景を医療機関に適切に説明できないことが多く、医療機関での国際共同治験受け入れ初期には、混乱が続くことが懸念される。

(3) 症例報告書について

直接閲覧に多く時間を要する項目は、併用薬、有害事象、既往歴/合併症などである。

これらの項目については、当該治験の評価項目に直接関係しない範囲まで情報を収集することによる現場の混乱が伺えた。治験実施計画書で規定している検査に使用した医薬品情報や、OTC 医薬品、薬品剤型、また、その用量の変更履歴や使用期間についての詳細情報が必要かどうかは、個々の治験によって情報収集の範囲を限定し、検討されるべきである。同様に、有害事象については、収集期間（開始日：同意取得時・症例登録時・治験薬開始時、終了日：治験終了時・後観察終了時・後観察終了後他治療開始時、など）や、治験の開発相に応じた有害事象の臨床的重要度（虫さされなどの軽微な事象の取扱い）による情報収集範囲を限定することで、いわゆるオーバークオリティを解決できないだろうか。

また、治験協力者の症例報告書の記載について、厚生省医薬安全局 GCP 研究会編の「新 GCP に関する Q&A」（1998 年 10 月刊（株）ミクス 東京）Q47-3&A において「治験協力者は、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」、条件付きで CRC が症例報告書の作成に関与することを差し支えないとしているにも関わらず、医学的判断を伴わない項目や転記であっても、治験依頼者が CRC による記載を制限することもあり、医師が記載しなくてはならない。さらに、モニタリング担当者が記載して欲しいと依頼するコメントのほとんどは、治験担当医師がそのコメントを必要とは思っておらず、モニタリング報告書に記載されていれば十分な内容であることがほとんどである。モニタリング担当者の確認事項も、症例報告書に医師が記載さえすれ

ば信頼度が増し、調査時の指摘が回避できるという目論見が背景にあると考えられるが、このことが医療機関における治験実施者のモチベーションを下げ、治験を面倒な業務とされてしまう一因になっているともいえる。

(4) 直接閲覧について

なるべく多くの情報を診療録から持ち帰ることを目的として、治験実施計画書に規定されている評価項目だけでなく、診療録の丸写しに近い直接閲覧が行われている。これは、ほとんどの場合、モニタリング担当者が本当にモニタリングをきちんと行っていることの担保のためのオーバーワークと考えられ、モニタリング効率を低下させている。また、この背景には、新薬承認申請後の指摘事項や追跡・追加調査に対して速やかに回答することを目的としていることが伺えた。つまり、医療機関との契約期間終了後に発生した、治験終了後の被験者の予後調査や、治験実施計画書で規定していなかった項目に関する追加調査については、医療機関との再契約など面倒な手続きが必要となることが多く、規制当局からの照会事項に速やかに回答するためには、治験契約期間中にどれだけの情報を収集できるかに関係しているのである。しかし、一方で、GCPでは全症例の直接閲覧を義務付けてはおらず、最近、サンプリングSDVも試されてきている（2008年1月27日・国際共同治験への参画を目指す医師、CRCのためのワークショップ）。治験データの質を確保しつつ、モニタリングの効率化を目指したモニタリングのあり方について、治験依頼者の企業努力が必要とされている。

(5) 治験薬管理について

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、治験依頼者の要望に対して医療機関が困惑したケースが散見された。事実、自動温度記録計であっても故障の可能性もあり、医療機関が温度管理の責任を果たそうとすれば、治験依頼者にいわれなくとも自主的に目視したほうがいい。しかし、根底には治験依頼者が求める完璧さと、実施する側の医療機関内の実情に違いがある点は否めない。

また、治験薬調整時のモニターの立会いの希望や、治験薬回収時の点滴残量の正確な確認など治験依頼者の積極的なオーバーワークも散見される。

一方、治験薬の調剤薬剤師の登録や、治験薬の包装形態など、本邦の治験現場にはなじまない、国際共同治験における国際スタンダードに合わせた業務についても、医療機関ではオーバークオリティ、または、治験依頼者からの困った要望として認識されている実情も伺えた。

E. 結論

治験依頼者は、医薬品製造販売承認を1日でも早く得ることを目的に、審査中の指摘事項がないように、すべての治験業務で可能な限りの完璧を求めている。このため、過去の実地調査における指摘事項を参考に、業務全般的になるべく安全策をとるため、いわゆる「オーバークオリティ」「オーバーアクション」が横行している。

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、当該治験に対してとくに指摘された事項と区別されるべきであるが、指摘の背景は無視して、指摘事

項だけが一人歩きしてしまったことが、現在のオーバークオリティ・オーバーリアクションの原因のひとつになっていることが推察された。今まで、GCP 実地調査の指摘事項の公式な公開は積極的に行われていなかったが、治験の内容に限らず一般的な指摘事項については積極的に公開し、治験関係者に共有するべきで、調査担当者の個人差の是正を図り、指摘の妥当性も含めて透明性を確保しつつ、特定の治験や状況下での指摘事項と敷衍可能な事項とは区別する必要があると思われた。

また、すべての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していくことが、妥当と考える。

一方、国際共同治験の推進により、治験現場では通常臨床業務とは異なる業務が今後増えてくると推測できる。国際スタンダードの業務は、医療機関の体制が未だ未整備な状況のため、その受け入れには困難を伴うが、オーバークオリティとは別に論じられるべきである。

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、治験実施中に行うことも検討するべきである。今後の治験の多様性を受容していく過程で、治験環境は、過去に行われた実地調査における指摘事項の影響を是正しつつ、「あるべき論」を時代にあわせて見直していくことで、オーバークオリテ

ィ・オーバーリアクションは徐々に収束するものとする。

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