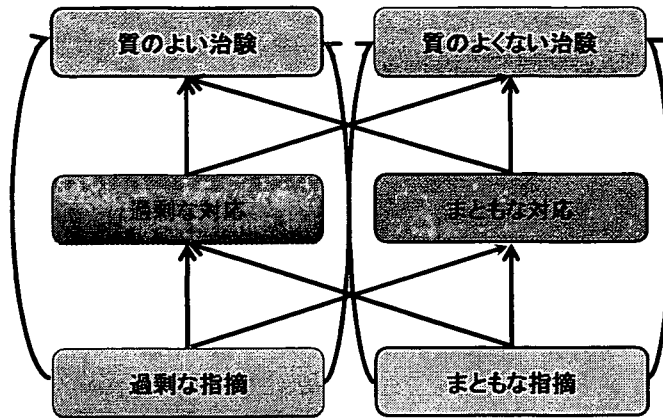
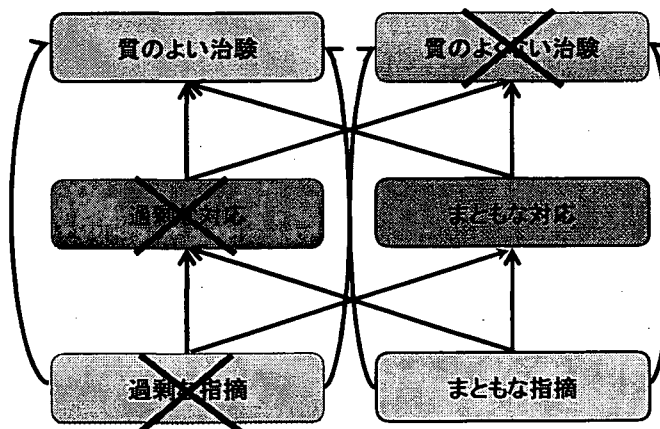


オーバークオリティの原因



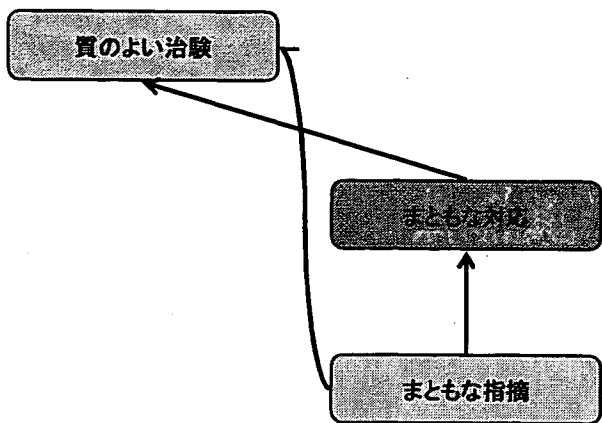
23

オーバークオリティの原因

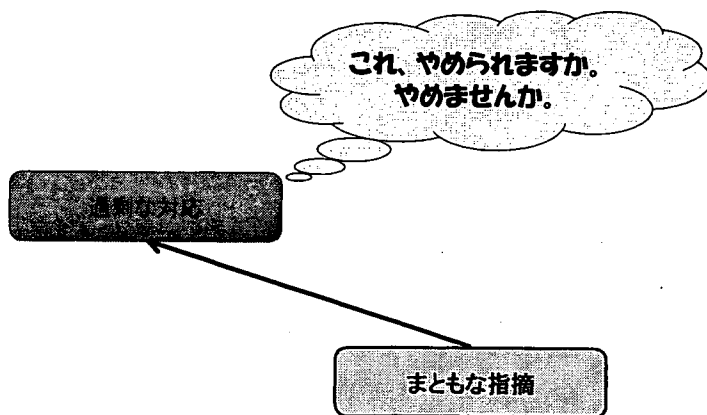


24

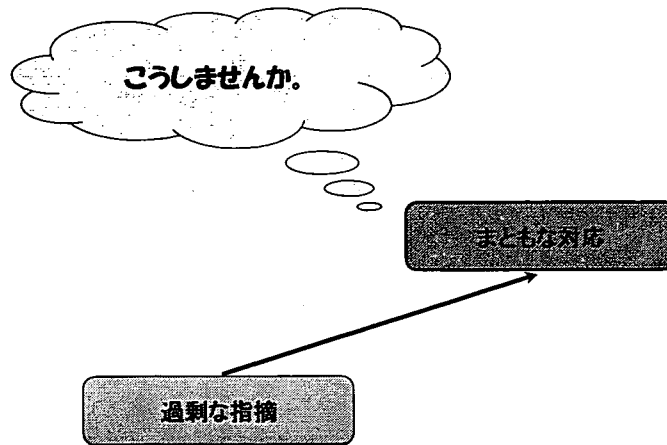
オーバークオリティの原因



オーバークオリティの原因



オーバークオリティの原因



27

解決への提案

◆ 治験準備段階

- ちゃんとしたプロトコル等をつくること
 - ✓ 必要なデータだけをとる
 - ✓ CRFをシンプルに。記載ミスも減る
 - ✓ CRF、統計解析計画書も機構と協議できるとよい

◆ 治験実施段階

- 医療機関はちゃんと実施すること
 - ✓ モニター・DMの負担は減る
 - ✓ 依頼者(モニター・DM)からの質問も減る
- モニタリングの方法
 - ✓ 全項目SDVが必要か
 - ✓ EDCも普及しつつある。中央モニタリングも可能では

28

解決への提案(2)

◆ 審査・調査での指摘事項、質問事項

- 過剰な要求は論外
- 申請者は発言の意図を理解し、納得して行動すること
- 医療機関の方に審査報告書をもっと読んでもらった
 - ✓ 承認審査の意味を知る

◆ 実地調査

- 過去の治験実施品目について1~数年後に実地調査を受ける
- 当時の担当は？指摘されても過去のこと
- 今実施中の治験を調査できないか

29

解決への提案(3)

◆ 書面調査

□ 方法

- ✓ 総合機構への資料搬入が必要か
- ✓ 医師主導治験では治験調整医師事務局に機構担当者が出向いてくれる
- ✓ 企業治験こそ、その方法が効率的


□ 内容

- ✓ これは、「書面」の調査なのか
 - ✓ 治験のプロセスの調査
- 書面調査という呼び方を変えたらどうでしょう？

30

最後に

- ◆ **お互いの立場を尊重すること**
 - 医療機関、依頼者、CRO、総合機構
 - 臨床開発部門、監査部門…
- ◆ **でも、自分の考えも尊重すること**
- ◆ **そのうえで議論しましょう**



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

西村(鈴木)多美子
(独)医薬品医療機器総合機構・信頼性保証部
Tamiko Suzuki-Nishimura, Ph.D.
Office of Conformity Audit
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

平成19年11月2日

1



本日の内容

1. はじめに
2. 新たな取り組みの方向性
3. 独法における改善点
4. おわりに

2

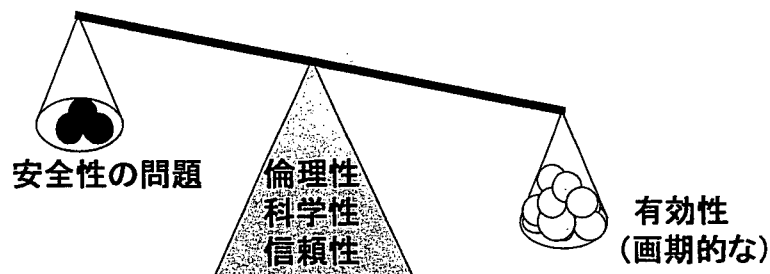
次の文章は正しいですか？

- 総合機構が行う「信頼性調査」は、旧機構信頼性調査部の業務と同じである。
- GCP違反は、法律違反であり、違反者は逮捕される。

3

医薬品等の有効性・安全性と信頼性

信頼性に裏付けられた申請資料に基づき、有効性・安全性のリスクベネフィット バランスを評価し、効能・効果、用法・用量、使用上の注意の妥当性が審査される



申請の根拠となる試験や治験が倫理的かつ科学的に実施されたかどうか
提出された申請資料の内容から再構築して調査される

本日の内容

1. はじめに
2. 新たな取り組みの方向性
3. 独法における改善点
4. おわりに

5

厚生労働省の取り組み

- 厚生労働省新医薬品産業ビジョン
～イノベーションを担う国際競争力のある産業を目指して～
- 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会
報告書(平成19年7月27日)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/dl/s0730-10a.pdf>
- 治験のあり方に関する検討会 報告書 (平成19年9月19日)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/s0919-8.html>

6

総合機構：治験の信頼性向上のための 調査方法の見直しや、 欧米以外の各国への査察の強化

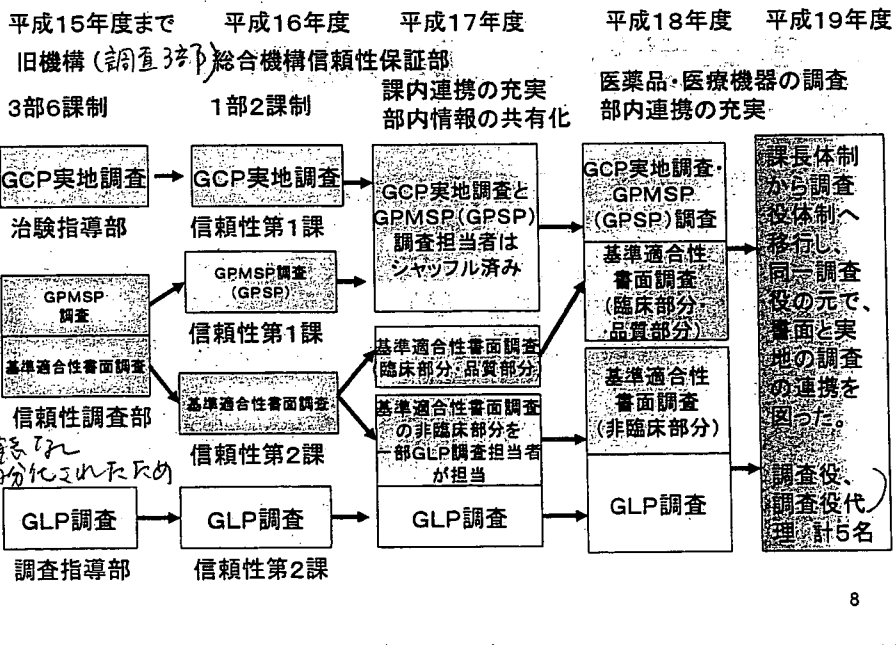
(見直しの方向性)

ア 被験者保護の徹底や調査の有効な実施のための信頼性保証業務の充実

国際的な趨勢も踏まえつつ、過去の実績等を踏まえた調査を導入する等の調査の効率化を図った上で、書面調査の実施方法を見直し、企業訪問型調査方式の導入等を行うこととし、そのための信頼性保証業務の充実を図る。

7

信頼性保証部の業務の連携状況



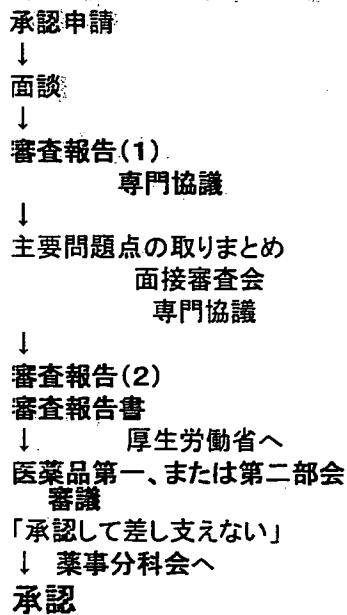
8

本日の内容

1. はじめに
2. 新たな取り組みの方向性
3. 独法における改善点
4. おわりに

9

新医薬品の審査・調査プロセス



信頼性保証部

適合性書面調査→終了通知
GCP実地調査→結果報告書→結果通知書

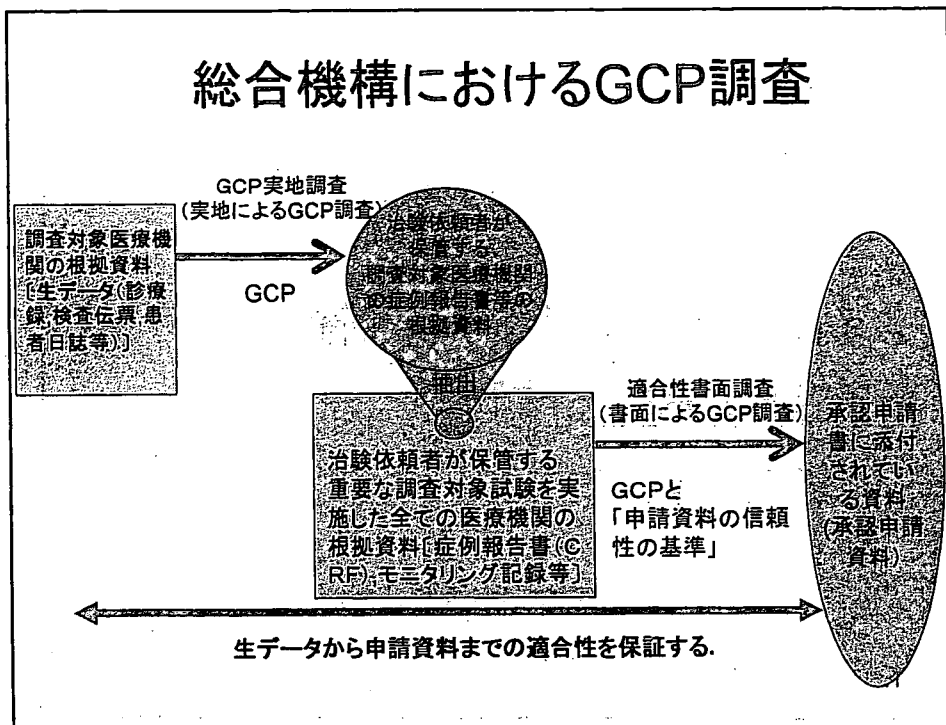
審査報告(1)に調査の結果が記載される。

実施通知発出からGCP実地調査結果通知書の発出までは信頼性保証部職員の努力により、過去3年間で2ヶ月短縮しました。

平成16年度 約6.2ヶ月
平成18年度 約4.2ヶ月

10


総合機構におけるGCP調査



- GCP調査では、書類の内容から、治験においてどのように被験者の安全性が確保されたのか、治験の管理がなされたのかが検証される。

→ 形式的な照合ではない。

- GCP第2条「原資料」とは、… 治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す。



こんなに改善されたGCP調査 (基準適合性書面調査(臨床部分)・ GCP実地調査)

13



現在のGCP調査の流れ

- ・審査チームにGCP査察官はおらず、GCPの専門家は信頼性保証部にいる。
- ・信頼性保証部のGCP調査担当者は報告書を作成し、GCP適合性の判断の案を作成する。
- ・報告書を元にGCP適合性の判断を機構内で客観的に行い、信頼性保証部GCP調査専門員が、結果通知書を作成する。
- ・基準適合性書面調査では終了通知を作成する。

14



海外GCP調査

評価資料であるとの理由のみでの海外GCP調査は行わない。

ICH-GCPを考慮して調査を行う。

治験が実施された地域のローカルルールを考慮して調査を行う。

15

図5. 適合性書面調査における非臨床試験等と臨床試験の抽出方法等の改善点

項目	抽出対象	平成15年度まで	平成16年度よりの抽出方法
品質	品質に関わる試験	1/5程度	原則として1~2試験
非臨床	薬理・ADME試験	それぞれ1/5程度	原則としてそれぞれ1~2試験
臨床	臨床試験	全試験	全試験から調査対象試験を抽出
臨床	症例 (症例報告書)	ピボタルな試験では抽出率を高く、その他の試験では低くしていた。ただし、抽出率の下限は1/5程度 1医療機関当たりの抽出率は、概ね20%以上。	ピボタルな試験では抽出率を高く、その他の試験では低くしているが、抽出率の下限は定めていない。 1医療機関当たりの抽出率は概ね20%以下。 なお、調査中に問題があった場合には、1施設当たりの調査対象症例数を増やして対応。

総合機構ホームページ 信頼性保証部の業務について

16

電子データ

- 電子記録については、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」が示されており、医薬品等の承認等に係る申請等に利用されることとなりましたので、要件を満たした電子記録は根拠資料となります。

総合機構、「信頼性保証部の業務について」のホームページより)

- データマネジメントはEDCへ！
- 電子データの「完全性」の保証は？

基準適合性書面調査

- **Document based Conformity Review**
- **the US FDA 60-day “NDA Filing Review” や EMEA 60-day “Validation Review” とは、目的が違うのでは？**



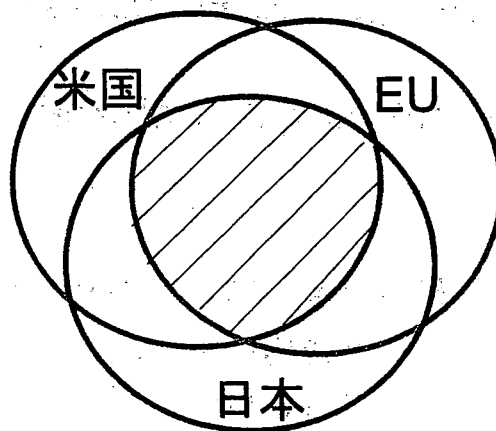
GCP と被験者の保護

ICH-GCPの原則(抜粋)

- 治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP及び適用される規制要件を遵守して行われなければならない。
- 被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最も重要であり、科学的、社会的利益よりも優先されなければならない。
- 全ての被験者から、治験に参加する前に、自由意志によるインフォームド・コンセントを得なければならない。
- 治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない。

19

ICH-GCPと3極のGCPの関係



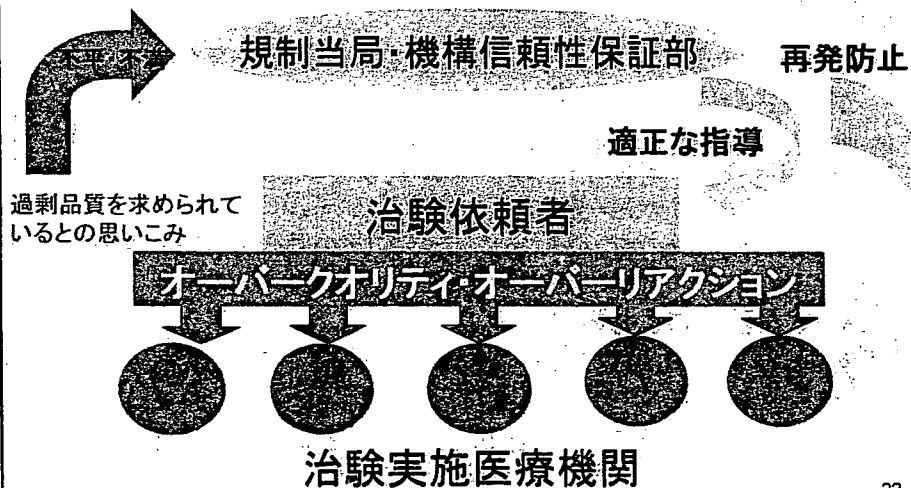
3つの円が重なった網掛け部分が、ICH-GCP

20

医薬品申請における日米欧規制当局のコンプライアンスの調査の比較

調査内容等	PMDA	FDA	EMA
1 医療機関の施設認定	なし	なし	なし
2 評価資料となる臨床試験のカルテ等の生データ等の根拠資料と症例報告書の間	○ 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。診療録はおおよそ1/5抽出)	○ 実地調査
3 評価資料となる臨床試験の症例報告書等の根拠資料と申請資料の間	○書面調査 (ピボタル試験を実施したすべての医療機関からCRFを抽出)	○ 実地調査 (試験の抽出はない)	○ 実地調査
4 治験審査委員会(IRB)の認定	なし	○	○ (Central IRB)
5 臨床研究または臨床試験を担当する治験医師の認定	なし	○	情報収集中
6 調査結果の公表	なし	4及び5で○	なし
7 調査の判断基準の公表	なし	なし	なし
8 法的整備	被験者保護法なし GCPは薬事法の一部	被験者保護法あり GCPと薬事法は別	EU指令あり GCPと薬事法は別

治験依頼者から医療機関へ求められるGCP過剰対応の連鎖



見いだされた事実 (Findings)は、

○ deviation (逸脱) ですか？

○ violation (違反) ですか？

審査員は有効性データのDeviationを気にするようである。
調査員は被験者保護のViolationの防止に注意している。

23

オーバーワークの原因とその解決策

- CRFはきれいなのがよいと誤解していませんか？修正履歴がたくさん残っていて良い。
- 他社または他医療機関が指導されたいことに対して、背景を十分に確認せずに、オーバーリアクションになっていませんか？モニタリングのSOPは各社で同じではない。
- モニタリングやSDVのための医療機関の訪問回数や滞在時間が多くなり、医療機関に迷惑をかけていませんか？SDVは目視による確認。
- 失敗したくない、調査時になにも言われたくないと思っていますか？調査の目的を理解しましょう。
- モニタリングや監査の本当の目的のひとつである被験者保護を見失っていませんか？GCPの目的を理解しましょう。

24

信頼性保証部へ寄せられる声

- 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もCRFの作成ができない。
- モニターがコンピューター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ている。
- SDVと称して、診療録を手書きで丸写している。
- モニターが電子カルテと電子CRFの両方を作成している。

25

「トヨタ流」の考え方を応用すると

よい対応(原因追及)	悪い対応(責任追及)
GCP不遵守	GCP不遵守
見えるところに出そう(報告) 記録に残そう	誰が失敗した(責任追及)
なぜ失敗した(原因追及)	上司から怒られるのはイヤだなあ 恥ずかしいなあ 自分だけ要領が悪かったなあ
失敗を共有体験にしよう	失敗は隠すもの
同じ失敗をしない対策を講じる	見つからなければ失敗ではない?
成功	対策なし、または 失敗を隠す、記録を捏造する。
	決定的大失敗(GCP不適合)

26

本日の内容

1. はじめに
2. 新たな取り組みの方向性
3. 独法における改善点
4. おわりに

27

米国の査察は？

“The Food and Drug Administration’s
Oversight of Clinical Trials”

Department of Health and Human Services
OFFICE OF INSPECTOR GENERAL

Daniel R. Levinson
(September 2007)

28

規制当局と治験依頼者の視点の相違

調査専門員：被験者保護 >> お作法

円錐に見える

メーカー：

お作法 >> 被験者保護

円に見える

これでは議論はかみ合わない

29

GCPへの基準適合性の評価は公平！

品目によるえこひいきはナシ！



なーんだ。皆がクリアできる高さよね。

30