

参考文献・Web

- ・ 信頼性保証部の業務に関するホームページ
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_1.html
- ・ 鶏内さつき、小田稔彦、後藤興治、佐藤啓：わが国の治験の活性化のために(3)―GCP基準適合性調査におけるモニタリングの留意点―（総説）
日呼吸会誌 印刷中
- ・ 金井雅利、西村(鈴木)多美子：わが国の治験の円滑化のために(2)― 医師主導の治験とGCP―（総説）日呼吸会誌 2007；45: 449-454.
- ・ 秋山哲平、古田光子、山田博史：わが国の治験の円滑化のために(1)― GCP実地調査から見た医療機関での留意点―（総説）日呼吸会誌 2006；44: 541-549.
- ・ 西村(鈴木)多美子：GCPの観点からみた新医薬品国内臨床試験の質の向上のために：機構信頼性保証部によるGCP実地調査の動向 医薬品研究 2005；36: 249-257.
- ・ 西村(鈴木)多美子：ヒトゲノム薬理学データを新薬申請に活かすための倫理性 日薬理誌 2006；128:191-194. （補足 日薬理誌 2006；128:31-349.）

わが国の治験の円滑化のために (3)
—基準適合性調査から見たモニタリングの留意点—
鶏内さつき 小田 稔彦 後藤 興治 佐藤 啓

日本呼吸器学会雑誌 第45巻／第11号〔平成19年11月〕別冊

●総説

わが国の治験の円滑化のために (3)

—基準適合性調査から見たモニタリングの留意点—

鶏内さつき 小田 稔彦 後藤 興治 佐藤 啓

要旨：医薬品について、わが国では平成9年4月1日から「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年厚生省令第28号）が施行され、治験依頼者が実施する「モニタリング」に関する規定は、平成10年4月1日から経過措置期間を経て施行されたところである。（独）医薬品医療機器総合機構が行う基準適合性調査は、承認申請資料の根拠となる試験が科学的に実施され、かつ被験者の人権に十分に配慮されて実施されたかを調査することにより「申請資料の信頼性を保証する。」ものである。治験依頼者による適切なモニタリングは治験の質に直結するものであり、結果として「より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く患者の皆様へ届ける。」ことが可能となる。ここでは医薬品のGCP基準適合性調査の現状から、治験依頼者によるモニタリングの実施上の留意点を述べ、本来なされるべき治験実施医療機関による質の確保に役立つことを期待する。

キーワード：治験, GCP, 根拠資料, モニタリング, 被験者保護

Clinical trial, Good clinical practice, Source materials, Monitoring,
Human subject protection

1. はじめに

医薬品の承認申請資料中の臨床試験報告書の信頼性の保証は、平成9年から医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（旧機構という。）により開始されているところであり、平成16年4月からは、（独）医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構という。）が基準適合性調査として実施している。すでに西村¹⁾、秋山²⁾により、「医薬品の臨床試験の実施の基準」³⁾（以下GCPという。）にかかる調査（以下GCP調査という。）の観点からみた治験の問題点の検証がなされ、治験依頼者による適切なモニタリングによる品質管理の重要性が示唆されている。また、平成14年の薬事法改正に伴い、医師主導の治験が実施されるようになり、金井⁴⁾により、企業主導の治験に係るGCP調査の経験から、医師主導の治験においてもモニタリングの重要性が述べられている。そこで、今回は、企業主導の治験におけるモニタリングについて、医薬品に関するGCP調査の観点からその留意点を述べる。

わが国の臨床試験報告書の信頼性に係るGCP調査は、薬事法第14条第5項の規定を根拠として、医療機関が保管している診療録、検査伝票等の生データ等の根拠資料を対象として行う実地の調査（以下、実地調査という。）と承認申請者が保管している症例報告書やモニタリング記録等の根拠資料を対象として行う書面による調査（以下、書面調査という。）を組み合わせることにより行われている。

実地調査の対象とする治験実施医療機関数は、新有効成分含有医薬品では4施設（優先および迅速審査品目では2施設）程度を、新たな効能や新剤型を追加するため、それ以外の申請区分では2施設程度を抽出して行っており、旧機構が実地調査を開始した当時からその体制はほぼ変わっていない。書面調査では、調査を開始した当時は非臨床試験については申請資料中の概ね1/5を抽出し、臨床試験については全ての試験を対象としていたため、添付資料の内容によっては調査に約1カ月を要するケースもあった。約10年を経過した現在では、承認審査のスピードアップ化とも連動させ、資料や各試験の症例の抽出方法等を再検討し、一品目あたり概ね5日間で実施しているところである。この調査の効率化の背景には、治験依頼者におけるQC/QA（Quality Control（品質管理）/Quality Assurance（品質保証））のシステムの定着による承認申請資料の質の向上が挙げられ、とりわ

〒100-0013 東京都千代田区霞ヶ関3-3-2 新霞ヶ関ビル

（独）医薬品医療機器総合機構信頼性保証部

（受付日平成19年5月18日）

け臨床試験報告書においては、モニタリングによる倫理的かつ科学的な質の確保が大きいと考えられる。今後は、「より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く患者の皆様に届ける」という目的のため、現在、品目の申請後に実施しているGCP調査のタイミングについても検討する必要があると考える。

2. モニタリングの実施とモニターの責務

「モニタリング」⁹⁾とは、治験が適正に行われることを確保するため、治験の進捗状況並びにGCP及び治験実施計画書に従って行われているかどうか、について治験を依頼した者が実施医療機関に対して行う調査であり、「治験依頼者による治験の管理に関する基準」とされている。治験依頼者は、モニタリングに関する手順書を作成し、この手順書に従って被験者の人権、安全及び福祉が保護されていること、治験が最新の治験実施計画書及びGCPを遵守して実施されていること、および治験責任医師又は治験分担医師から報告された治験データ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らして検証できることを確認しなければならない(GCP第21条第1項)。そのため、中央モニタリングが可能である場合を除き、実施医療機関等において、依頼した治験ごとに治験開始前、実施中及び終了後に実地に実施しなければならない(GCP第21条第2項)とされている。また、このモニタリングに従事する者(以下、モニターという。)は治験依頼者より指名された、適切な訓練を受け、治験を十分にモニタリングするのに必要な科学的及び臨床的知識を有する者でなければならず、その要件は、前述のモニタリングに手順書に記載されていることが必要である。通常は、治験依頼者である製薬企業内の者がモニターに指名されるが、モニタリング業務をCRO(Contract Research Organization: 開発業務受託機関)に依頼することもある。

実施医療機関においてモニタリングを実施する上では、治験責任医師及び実施医療機関が原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供することを実施医療機関との治験の契約書及び治験実施計画書又は他の合意文書に明記しなければならない。加えて被験者の秘密が保全されることを条件にモニターが被験者の診療録等の原資料を閲覧することを、治験責任医師が作成する同意説明文書に明記することが求められている。

モニターは、実地のモニタリングにかかわらず、モニタリングを実施した際には、その都度、治験依頼者に定められた事項が記載されたモニタリング報告書を提出しなければならない(GCP第22条第2項)。かつ、モニタリングの結果、実施医療機関でのGCP又は治験実施計画書からの逸脱を確認した場合は、直ちに治験責任医師

に対し伝える必要があり、さらに必要に応じて実施医療機関の長にも伝えること、また、逸脱の再発を防止するための適切な措置を講じることが求められている(GCP第22条第1項)。

治験依頼者に対しては、適切なモニタリングが実施されていることを保証し、治験の目的、デザイン、複雑さ、盲検性、被験者に対する危険性のレベル、規模及びエンドポイント等を考慮した適切な範囲と方法を決定することが求められている⁹⁾。

3. GCP調査におけるモニタリングの留意点

臨床試験データの品質確保について、わが国の多くの実施医療機関の現状を考えた場合、直接閲覧などによるSDV(Source Document Verification)を含む適切な方法によりモニタリングが実施された症例報告書を回収する必要があると考える。ここでは、GCP調査におけるモニタリングに関する事例を紹介する。

書面調査では、症例報告書の内容が適切に承認審査に供される臨床試験報告書に反映されているかどうかを確認するが、この場合、治験実施計画書に従って実施され、治験責任医師等の判断が必要な場合は妥当な判断が行われたか、が記載された症例報告書が正確に作成されていなければ、適正なモニタリングが実施されていたかを確認することになる。以下に主な事例を示す。

①症例報告書中に記載されるべき箇所に空白箇所がある。

②症例報告書の記載内容に矛盾がある。

③症例報告書の記載が妥当であるか確認できない。

④モニタリング報告書が作成されていない。

①については、治験実施計画書に規定された検査値欄が空欄であった場合、未測定なのか、あるいは測定しているが記入漏れなのかが不明であるため、モニタリングの手順書に従ったモニタリングが実施されたかどうかを確認することとなる。その結果、モニタリングが行われていれば、モニタリング報告書により未測定の理由や記入漏れが確認できる。モニタリングが行われていなければ、GCP第21条第1項(モニタリングの実施)に基づく指摘を行うことになる。また、測定されていても、治験実施計画書から逸脱する時期に測定されていたために未記入であった場合、モニタリングで確認を行っていたとしても、その逸脱の再発防止を講じているかどうかを確認することになり、講じていなければ、GCP第22条第1項(モニターの責務)に基づく指摘が行われる。書面調査で見出された指摘は、「適合性書面調査の終了について」⁹⁾の別添に示され、申請者に通知される。

②については、症例報告書には併用薬として治験開始前から降圧剤が投与されていることが記載されている

が、それに対する合併症が記載されていない場合がある。このような場合、治験実施計画書の除外基準として「重篤な高血圧の患者」が規定されていれば、被験者の安全性等を含めた観点から、当該基準に抵触していないかを確認する必要があり、モニタリングで確認されているかどうかを確認することになる。

③については、症例報告書に有害事象として記載された所見に対して医師の判断として「治験薬との因果関係はない。」と記載されているが、その理由が記載されていない場合が挙げられる。このような場合も、モニタリングがなされているかどうかを確認することとなる。

④は、治験依頼者による管理の基準の遵守状況を確認する場合は、モニタリングの手順書に規定されている内容と現に実施されたGCPに定められた事項を記載したモニタリング報告書が求められる。実地のモニタリングでなく、郵送やファックスでモニタリングを行っている場合、GCP第22条第2項（モニターの責務）の指摘が行われるケースがある。

実地調査においては、医療機関が保管している原資料（治験の事実経過の再現と評価に必要な診療録、検査伝票、等）が適切に症例報告書に反映されているかどうか等を確認するが、症例報告書に関する点では、上記の書面調査での事例に加えて、症例報告書に情報が拾い上げられていない場合など原資料と症例報告書との記載に不整合が確認されるケースが多い。これは、基本的にはデータの発生源の責任と言え、治験責任医師、治験分担医師および治験協力者等が、治験の対象となる疾患や治験実施計画書の内容を十分に理解し、その目的に沿った治験を実施していれば避けられることではあるが、直接閲覧によるモニタリングが適切に行われていないということも言える。

このように、モニタリングに関する主な事例は、症例報告書が適切に作成されていない（GCP第47条第1項（症例報告書等））、治験実施計画書から逸脱している（GCP第46条第1項（治験実施計画書からの逸脱））であり、モニタリングがモニタリング手順書に従って実施され、適切なモニタリング報告書が作成されているかがポイントである。そのためにも、モニターはGCPや当該治験実施計画書に習熟することが不可欠である。

4. 実地調査の実績とモニタリング

書面調査では、申請品目のピボタル（重要な）試験の全ての医療機関を対象に症例報告書、契約書等との治験関連文書を抽出して調査を行うが、医療機関が保管している診療録等の根拠資料の確認は行えないことから、抽出された単一の症例だけで確認した事例で指摘事項となることは少なく、全般的な事例が認められた場合に指摘

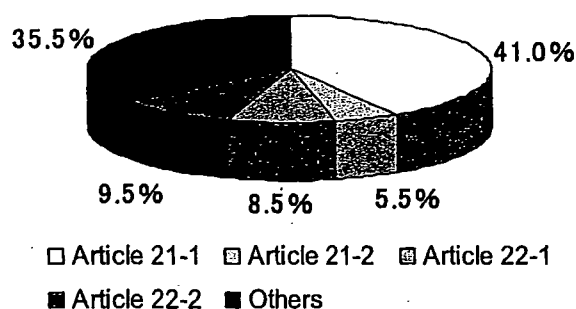


Fig. 1 Typical monitoring issues of sponsors raised by the on-site GCP review in FY2005.

事項となる。これに対し、実地調査の場合は、全ての治験実施施設から前述のように選択して、その施設の申請品目にかかる症例全てを調査するため、当該施設に対する申請品目の治験にかかるモニタリングの状況を全て確認することになり、1例だけであっても当該事例に対する治験依頼者及び実施医療機関に至る全ての記録を確認する。このような詳細な確認が必要な場合、実施医療機関における治験がGCP又は治験実施計画書に従って行われていないケースであり、実施医療機関の事例に対する指摘ならびに治験依頼者のモニタリングに対する指摘に至ることになる。

また、実地調査においては治験審査委員会（Institutional Review Board）（以下、IRBという。）の関連資料を含めた調査対象医療機関が保管する申請品目にかかる全ての書類を確認するため、それに伴うモニタリングの状況も確認する。書面調査で行われる治験依頼者の保管している記録に加えて実施医療機関の保管している記録も調査することになり、より広い範囲でのモニタリングの状況を確認することになることから、調査結果として指摘に至ることが多くなる。

以下に、実地調査でのモニタリングに関する指摘状況を示す。実地調査での指摘は、GCP実地調査結果通知書⁷⁾の別添に示される「GCPに不適合の事項」および「改善すべき事項」であり、医療機関の長および治験依頼者（医師主導の治験では、治験責任医師、医療機関の長および申請者）へ通知される。

平成17年度の治験依頼者に対する全指摘（総指摘件数200件）のうちモニタリングに関する指摘状況をFig. 1に示す。モニタリングに対する指摘が64.5%を占めているが、GCP及び治験実施計画書を遵守して治験を実施する上で、治験依頼者に課せられた、治験の管理の基準であるモニタリングが重要であることを示唆する結果ともいえる。

医療機関に対する指摘事項について、モニタリングとの関連性をTable 1（治験実施体制に関する指摘）及び

Table 1

Typical GCP issues concerning domestic investigational sites and those concerning monitoring in FY2005 — contract, informed consent, IRB, etc. —		Number of findings	Article 21-1	Article 21-2	Article 22-1	Article 22-2	Findings of Article 21/ Total Findings (%)
Article 13 Contract for clinical trial	Incomplete contract document	4	0	0	0	0	0.0
Article 28 Composition of institutional review board	Item 1 IRB member interested in the medical institution, etc.	4	3	0	0	0	75.0
	Item 2 Inadequate operation of the meeting Failure to adequately and accurately record board meeting	13	3	0	1	1	23.1
		9	1	0	3	1	11.1
Article 31 Continuing review, etc.	Item 2 Inadequate review of adverse drug reactions that are both serious and unexpected, etc.	8	1	0	1	0	12.5
Article 32 Responsibilities of institutional review board	Item 2 Inadequate review process	12	1	0	1	0	8.3
	Item 3 No written notification document from IRB	2	1	0	0	1	50.0
Article 40 Premature termination, etc., of clinical trial	Item 1 Delay of the report of adverse drugs reactions from sponsor	7	0	0	1	0	0.0
Article 54 Cases where information influencing subject's willingness is obtained	Item 1, Item 2, Item 3 No revision of informed consent, etc.	3	3	0	0	0	100.0
Other articles	29-1, 39-2, and 43-1, etc.	4	0	0	0	0	0.0

* GCP indicates MHLW Ministerial Ordinance No.28 dated March 27, No.106 dated June 12, 2003, and No.72 dated March 31, 2006.

Table 2 (個別症例に対する指摘) に示した。Table 1 および 2 では、左から GCP 指摘条文とその内容、数値は左から、医療機関に対する総指摘件数、その指摘件数のうち治験依頼者に対して GCP 第 21 条第 1 項、第 2 項、第 22 条第 1 項、第 2 項の指摘のあった件数、一番右は総指摘件数に対する第 21 条の指摘率を示している。

治験実施医療機関の体制の確認に関するモニタリングでは、特に IRB 関連(GCP 第 28 条、第 31 条、第 32 条) に関してのモニタリングの指摘率が高い。このことから治験実施に係る手順書の確認、IRB の確認、支援体制の確認、契約状況の確認等、様々な確認事項があるが、特に IRB に関連したモニタリングには十分に留意する必要がある。

また、個々の症例に関するモニタリングにおいては、第 44 条 (選択除外基準に従い、適格な被験者の選定)、第 46 条 (治験実施計画書からの逸脱)、第 47 条 (治験実施計画書に従った正確な症例報告書の作成)、第 50 条 (文書による説明と同意の取得)、第 54 条 (被験者の意思に影響を与える情報が得られた際の再同意の取得) に関連するモニタリングの指摘率が高い。これらは、治験実施計画書の確認不足、被験者背景情報の確認不足や他科及び他の医療機関との連携不足、症例報告書への転記

誤りと確認不足、等のデータ発生源である治験実施医療機関に起因するものであるが、これらの問題点について治験依頼者 (モニター) はモニタリングで再発防止策を講じる上でも把握することが重要である。このことからモニターは、治験実施計画書を熟知し適切なモニタリングを実施する必要がある。

このように、実施医療機関に対する治験実施体制及び個別症例に関する指摘から、治験依頼者のモニタリングに対する指摘へとつながることが少なくない。これは、モニタリングの良し悪し以前に、治験責任医師、治験分担医師および治験協力者等が、治験の対象となる疾患や治験実施計画書の内容を十分に理解し治験を実施していれば避けられることである。

故に、治験依頼者は GCP に精通し、当該治験実施計画書を理解し、治験コーディネーター (以下、CRC (Clinical Research Coordinator) という。) 等の治験協力者も十分確保できる等、治験の実施環境が整っている医師に治験を依頼することが重要であり、また、モニタリングが行いやすい医療機関を選択することが質の高い治験を実施する上で重要と考える。

治験実施医療機関の CRC の有無と実地調査における指摘事項との関わりを Fig. 2 に示す。モニタリングとの

Table 2

Typical GCP * issues concerning domestic investigational sites and those concerning monitoring in FY2005 — medial records, etc. —			Number of findings	Article 21-1	Article 21-2	Article 22-1	Article 22-2	Findings of Article 21/ Total Findings (%)
Article 41 Record keeping	Item 2	Missing records (medical records) Missing records (examination slips)	19	1	0	1	0	5.3
Article 44 Selection of prospective subjects		Deficiencies in inclusion criteria	3	1	1	1	1	80.0
		Deficiencies in exclusion criteria	7	3	3	0	0	
Article 46 Deviations from protocol	Item 1	Misconduct in the use of investigational products	6	1	0	0	0	30.8
		Deviation of drugs or treatment in clinical trials	6	2	0	0	0	
		No operation of lab. test	19	2	4	1	1	
		Deviation of the lab. test schedule, etc.	9	3	0	0	0	
		Other deviations	12	4	0	0	2	
Article 47 Case report forms, etc.	Item 1	Deviation of records (drugs used in clinical trials)	15	12	0	0	0	74.1
		Deviation of records (lab. test)	14	11	1	0	0	
		Deviation of records (ADR)	13	8	0	2	1	
		Other deviations	16	11	0	3	3	
Article 48 Reporting of adverse reactions, etc., observed during clinical trials	Item 2	Failure to report serious adverse events, etc.	7	1	0	0	1	14.3
Article 50 Explanation using written information and obtaining consent	Item 1	Incomplete informed consent	4	2	0	0	0	50.0
Article 54 Cases where information influencing the subjects' willingness is obtained	Item 1, Item 2, Item 3	No revision of informed consent, etc.	3	3	0	0	0	100.0
Other Articles		45-2, 47-2, and 52-1	2	0	0	0	0	0.0

* GCP indicates MHLW Ministerial Ordinance No.28 dated March 27, No.106 dated June 12, 2003, and No.72 dated March 31, 2006.

関係は示していないが、CRCが関与していない症例については約6割が指摘を受けているが、関与した症例においては約2割に過ぎない。この結果からも、治験実施医療機関においてはCRCの配置は治験環境を整える上で重要であり、治験依頼者にとっては医療機関選定の重要な要素であることが裏付けられている。

5. まとめ—さらなるモニタリングの質の向上のために—

モニターは、治験の現場の最前線において被験者の安全性が確保された科学的な治験の実施に寄与しており、当該治験実施計画書をより認識している立場であり、充

実したモニタリング業務を実施していただきたい。他方、医療機関における治験関係者は、このようなモニタリングの重要性を理解し、よりモニタリング業務への理解と協力を切望する。また、CRCの治験支援体制及びモニタリング業務の充実がより質の高い治験の実施へとつながるため、医療機関における治験関係者とモニターの相互の理解、協力により、質の高い治験を国際競争に遅れることなくスピーディーに実施することにより、必要とされる有用な医薬品をより早く提供できることを期待する。

*本内容は著者らの個人的であり総合機構の見解ではない。

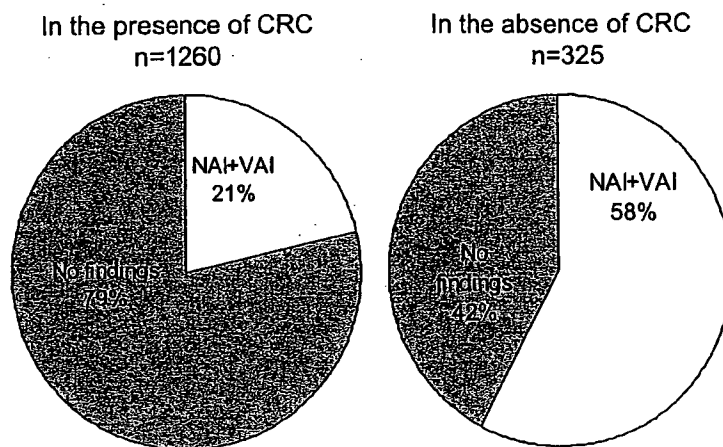


Fig. 2 Important role of CRC in reducing the incidence of misconduct at domestic investigational sites in FY2005.

NAI: no action indicated; VAI: voluntary action indicated; CRC: Clinical Research Coordinator.

謝辞：本総説を纏めるにあたり，独立行政法人医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 西村（鈴木）多美子博士に助言を得たことに深謝する。

文 献

- 1) 西村（鈴木）多美子. GCP の観点からみた新医薬品国内臨床試験の質の向上のための機構信頼性保証部における GCP 実地調査の動向. 医薬品研究 2005; 36: 249-257.
- 2) 秋山哲平, 古田光子, 山田博史. わが国の治験の円滑化のために (1) -GCP 実地調査からみた医療機関での留意点- (総説). 日呼吸会誌 2006; 44: 541-548.
- 3) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」厚生労働省令第 72 号 平成 18 年 3 月 31 日.
- 4) 金井雅利, 西村（鈴木）多美子. わが国の治験の円滑化のために (2) -医師主導の治験と GCP-. 日呼吸会誌 印刷中.
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」薬食審査発第 0921001 号 平成 18 年 9 月 21 日.
- 6) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部長「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」薬機信発第 0330001 号 平成 19 年 3 月 30 日.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長「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 平成 18 年 1 月 31 日.

Abstract

**In order to perform clinical trials efficiently in Japan
—important issues regarding monitoring by sponsors—**

Satsuki Kaichi, Toshihiko Oda, Koji Goto and Kei Sato
Office of Conformity Audit, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

The guideline for Good Clinical Practice (GCP) of new drugs was enforced as Ministerial Ordinance No. 28, dated March 27, by the Ministry of Health, Labor and Welfare. In Article 21 of the guideline, a sponsor shall prepare the operating procedures of monitoring, and perform monitoring in conformity with the procedures. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) performs the GCP review of the application of pharmaceuticals and medical devices, including both the document-based conformity review and on-site GCP review, in order to protect human subjects and ensure the integrity of data in clinical trials. The purpose of monitoring is to perform clinical trials ethically and scientifically. Important issues in monitoring raised by the GCP reviews by the PMDA are summarized in this study. Our findings both directly and indirectly reflect the verification of the GCP guidance of investigational sites. We hope that the appropriate monitoring will encourage investigators to perform clinical trials effectively, resulting in clinical trials conforming to the GCP guidelines. Our review will lead to more effective and safer new drugs and medical devices applied in Japan.

This is not an official PMDA guidance or policy statement.

適合性調査に関する日本 QA 研究会 GCP 部会からの要望

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

日本 QA 研究会 GCP 部会は、治験依頼者としての医薬品開発のリスクマネジメントとして、適合性調査の事例・結果を基に「治験の質を確保するためにどう対応すべきか、留意すべき点は何か」を検討し、その結果を年 1 回開催の「適合性調査検討会」を通じて会員会社間で共有を行っている。また、併せて最新の調査方法についても情報共有を行い、適合性調査のための事前準備の参考として利用されている。

適合性調査検討会は、日本 QA 研究会 GCP 部会発足時の 1995 年から実施されており、2008 年 3 月の開催で 28 回を数える。適合性調査検討会を開催するために、日本 QA 研究会 GCP 部会では、適合性調査を受けた法人会員から調査内容・結果等に関する報告書（「当局に対する要望・意見等」がある場合は、併せて記載）を収集し、その内容を検討している。しかし、法人会員からの報告書の提出に強制力はなく、自発的に報告されていることもあり年間約 30 報程度と、全ての適合性調査を網羅できているわけではない。そこで近年は、情報公開法を利用して承認された品目の適合性調査に関する情報（医薬品 GCP 実地調査結果通知書、医薬品承認資料適合性調査結果連絡書）を入手し、法人会員からの報告と併せて検討を行っている。なお、検討にあたっては、実施医療機関名、申請者（治験依頼者）名を伏せている。

今回、適合性調査に関する提言を述べる機会を得たので、法人会員からの報告書中に記載された要望・意見等を基に要望事項をまとめた。

1. 「適合性調査で指摘を受ける基準（要望される信頼性の基準）の明確化」

昨今、治験のモニタリング等におけるオーバークオリティの問題が取り沙汰されて、当局からは、その一要因として治験依頼者の適合性調査の結果に対するオーバーリアクションが挙げられている。

適合性調査の結果は、個別に問題事例の背景を吟味し評価して結果を出していると考えられるが、治験依頼者としては医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の評価基準が十分に理解できておらず、その結果オーバーリアクションと言われる事態を招いてしまっている恐れがある。

評価基準が理解できていない具体例として、

- ① 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

②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

③GCP 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、その他の措置を指示するかの評価基準等が挙げられる。

PMDA では、個々の事例の背景を吟味し個別に判断していることから、一定の評価基準を治験依頼者等に示しづらいということは理解しているが、オーバーリアクションを発生させないためにも、積極的に PMDA の評価の視点、ある場合には判断基準や目安を治験依頼者及び実施医療機関に提示することをお願いしたい。

新たな治験活性化 5 年計画（平成 19 年 3 月 30 日、文部科学省・厚生労働省）が進行中であるが、その「治験・臨床研究の活性化の課題」及び「5 年計画の実施について」の中で、治験の効率的実施及び企業負担の軽減が謳われており、オーバークオリティを発生させない体制作りが求められている。そして、その実施主体は厚生労働省・製薬企業・医療機器企業等となっていることから、官民一体の取組みが必要であろうと考えている。オーバーリアクションとオーバークオリティは紙一重の関係にあると考えられるが、オーバーリアクションを発生させないためにも、当局・治験依頼者・実施医療機関の三者で目指すべき品質・期待される信頼性について協議する機会が増えていくことを期待したい。

2. 「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」

他の製薬企業団体から既に要望が提示されているように、現在の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となっている。特に、東京以外を拠点としている申請者にとっては、セキュリティを維持しつつ重要な文書を長距離搬送することは大きな負担となっている。また、「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間企業等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」（厚生労働省令第 44 号、平成 17 年 3 月 25 日）施行に伴い、一部の治験依頼者では、既に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ている。このような場合、原本である電磁的記録に対して PMDA 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と考ええる。また、治験の電子化（Electric Data Capture 等）及びグローバル化（国際共同治験 等）に伴い、治験依頼者の Information Technology 部門や海外臨床試験部門等の治験実施体制は複雑且つ多岐に亘ってきていることから、質疑応答の即時性からも治験依頼者における調査をお願いしたい。さらに、調査の諸手続き（事前提出資料 等）の簡素化のためにも書面調査と治験依頼者における実地調査を統合させた、FDA における Sponsor Monitor Inspection

(http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/7348_810/48-810.pdf) のような新たな適合性調査

方法への変更を検討して頂きたい。

3. 「実施医療機関設置治験審査委員会以外を含む全ての治験審査委員会に対する適合性調査の実施」

治験審査委員会を設置できない小規模医療機関での治験実施頻度の増加、及び GCP 省令改正に伴い外部の治験審査委員会に審査を依頼する実施医療機関の増加がみられている。また、医師会が設置した治験審査委員会等、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も増加傾向にある。

しかし、現行の治験審査委員会に対する適合性調査は、治験実施医療機関における実地調査の一部として行われているため、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に対する調査は事実上行われなくなっていると思われる。被験者保護の上でも治験審査委員会の適切な運営は非常に重要であるが、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は実施医療機関との契約関係にあることもあり、治験依頼者によるモニタリング・監査で改善を求めていくことは限界がある。従って、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に対する実地調査の実施を検討して頂きたい。

また、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は、通常、複数の品目の審査を同時に実施している。治験依頼者 1 社のモニタリング・監査では発見することが困難な運営上の問題であっても、規制当局の調査で複数品目の審査状況を確認することで発見できるものもあると考えられる。

従って、治験審査委員会に対する実地調査の際に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を対象に調査を実施することを検討して頂きたい。なお、調査情報は、実施医療機関が外部の治験審査委員会に審査を委託する際の重要な判断基準となるので、調査結果の公開もお願いしたい。

4. 「書面調査における質問の標準化、実地調査との役割分担」

書面調査において、一部の調査専門員の質問に偏りがあるように感じられる。調査専門員による興味やバックグラウンドの違いがあることから、ある程度は質問事項に差が出ることは理解できるが、出来る限り標準化して頂きたい。

質問の中には、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ある。また、有害事象の詳細な情報や診療内容の確認など診療録を見なければ適確な回答が行えない質問もあるため、それに回答できるよう一部のモニターは直接閲覧時に診療録の丸写しに近い作業を行う傾向もある。

治験依頼者のオーバーリアクション又はオーバーモニタリングを防ぐためにも、書面調査は回答者が申請者のみであることを考慮いただき、通常のモニタリングで確認される範囲を超えるような質問は実施医療機関における実地調査で確認するようお願いしたい。

5. 「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（例えば、診療録中の併用薬開始日、合併症の記載がある部分）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、事前に関覧箇所を特定するような行為を被調査部門が行うことは、調査専門員による調査の独立性確保を妨げることになり、あまり適切でないと思われる。

また、再審査適合性調査において、調査前に PMDA より製造販売後臨床試験依頼者（以下、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ている。これも調査を効率的に実施するための方策と思われるが、調査のためのチェックリストを依頼者が作成し、それを基に PMDA が調査を実施することは、上記と同様、依頼者が PMDA による調査の独立性を妨げているのではないかとの懸念が持たれる。また、自己点検は、多くの場合、依頼者が規定した手順の遵守状況を確認するために依頼者の手順書に則して依頼者が作成した自己点検チェックリストを用いて行っており、PMDA が調査時に用いるチェックリストを必ずしもそのまま用いてはいないと考えられる。このため、依頼者は、調査前に PMDA のチェックリストを用いて新たに点検を行うこととなるが、この作業は、依頼者にとって遵守状況の再確認にはなるが、負荷となっている側面もある。

従って、調査の前に診療録中の原資料となる部分に付箋紙を貼付することの依頼、及び PMDA 調査用チェックリストの記入・提出の依頼は、今後、控えて頂くようお願いしたい。

適合性調査検討会のご紹介

日本QA研究会 GCP部会



JSQA

本日のトピックス



- 日本QA研究会について
- 適合性調査検討会について
- 指摘事項の事例
- 今後の適合性調査検討会のあり方

日本QA研究会について



JSQA

日本QA研究会の目的



- 医薬品、農薬、化学物質、食品、医療機器、動物用医薬品、飼料添加物等における品質および信頼性保証に係わる業務を行う者が知識および技術レベルの向上、発展を図る

- 活動内容(1期2年)
 - 品質および信頼性保証に関する研究
 - 収集情報、研究成果に基づく資料等の発行
 - 研究会、講習会等の開催
 - 関係官庁、関係団体等との交流
 - 関係行政機関からの情報収集と会員への情報提供
 - 海外関連機関との交流および海外情報の収集と会員への情報提供
 - その他本会の目的達成に必要な事項

日本QA研究会の歩み



- 1992年2月 設立（GLPのみ）
- 1995年6月 GCP特別部会発足
- 1996年4月 GLP、GCPの2部会制
- 2006年6月 GLP、GCP、製造販売後部会の3部会制

<2007年12月1日現在>

会員数:458社 1796名

- ・GLP部会 :173社 555名(含 個人会員1名)
- ・GCP部会 :204社 1014名(含 個人会員8名)
- ・製造販売後部会:81社 227名(含 個人会員1名)

GCP部会の活動



- 参加会員の知識・技術レベルの向上・研鑽および会員各位の業務への反映を図るため、時宜を得た話題や課題について検討する
- 活動を通じて、臨床試験に関わる信頼性保証業務の質の向上に役立つ成果を得るように努める。また、質の向上を伴い、かつ効率および効果の両面から有用な提言を行う。

今期(2006年4月～2008年3月)の活動テーマ

- 第一分科会:教育・事例検討 (5検討グループ)
- 第二分科会:QC/QA技法 (7検討グループ)
- 第三分科会:ツール (5検討グループ)
- 特別プロジェクト (6プロジェクト)
 - 特別プロジェクト1:適合性調査事例検討

詳細はパンフレット p7-8をご覧ください

適合性調査検討会について

適合性調査検討会の概要



- 日本QA研究会GCP部会 特別プロジェクト1主催

- 目的
 - 開発のリスクマネジメント
 - 治験依頼者として、「治験の質を確保するためにどう対応すべきか、留意すべき点は何か」を検討
 - 調査方法の情報共有

適合性調査検討会の概要 -2



- 開催履歴
 - 1995年から27回開催
 - 次回開催: 2008年3月27日浜松

- 現在の開催頻度
 - 年1回

- 参加者
 - JSQA GCP部会員約600名

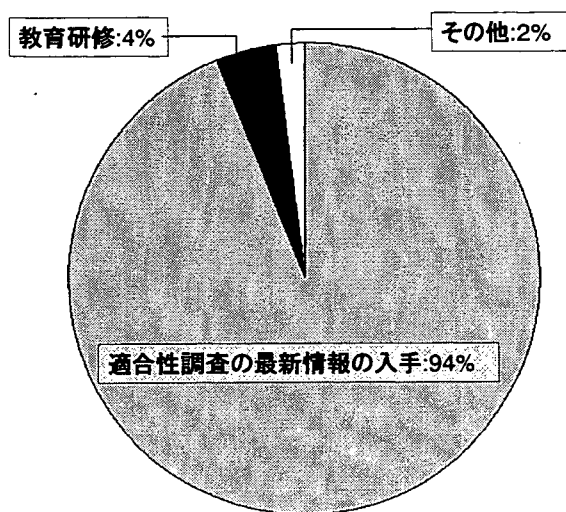
適合性調査検討会 検討内容



- 情報源
 - 会員会社からの報告: 約30報/年
 - 情報公開法を利用した情報: 約50報/年
 - 実施医療機関名、治験依頼者名は匿名で検討

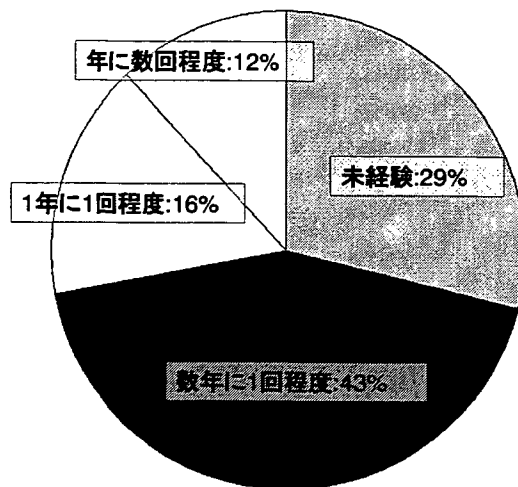
- 検討内容
 - 指摘の傾向
 - 重大なGCP違反の事例
 - 各社の取り組み
 - パネルディスカッション

最も重要な参加目的



n=93社

PMDAによる適合性調査を受けた経験



製薬会社
n=68社

13

適合性調査検討会の問題点



単に事情がわからないから質問していることを指摘と受け取るのは止め、対処については「GCPに不適合である事項」、「改善すべき事項」の2点に絞って勉強されることを要望する。

(2005年PMDAより)

- 情報源が不明瞭な情報提供によって、誤解を招いた部分もある



- 適合性調査検討会の改善に向けた取り組み

14