

# GCP 調査の実情と今後の課題\*

「オーバー・クオリティ問題」解決に向けて：日米欧制度比較を中心に

渡邊 裕司<sup>1)</sup> 景山 茂<sup>2)</sup> 栗原千絵子<sup>3)</sup>

1) 浜松医科大学臨床薬理学

2) 東京慈恵会医科大学薬物治療学

3) (独)放射線医学総合研究所

## Actual status of GCP investigations and future perspective

For solution of “ over quality issue ” :

Focused on comparison of Japan, US, EU regulations

Hiroshi Watanabe<sup>1)</sup> Shigeru Kageyama<sup>2)</sup> Chieko Kurihara<sup>3)</sup>

1) Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine

2) Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Jikei University School of Medicine

3) National Institute of Radiological Sciences

### Abstract

So-called “ over quality ” issue has been discussed for several years in Japan. This means that the quality of clinical trials for new drug application (NDA) in Japan is too much high than required standards, which causes high cost and low speed of Japanese trials, and consequently, outsourcing of trials to abroad has increased and subsequently “ drug lag ” problem has become serious.

To recognize the real status of this “ over quality ” issue and find proper direction of reformation, the task force study group lead by Hiroshi Watanabe, “ Proper direction of reformation of GCP compliance investigation ” was organized being funded for fiscal year 2007 by the Ministry of Health, Labor, and Welfare. The study group conducted questionnaire surveys and interviews in Japan ; comparative survey of regulations of Japan, United States (US), and European Union (EU); and a visiting survey to the US.

As a result, it was found that (1) “ over quality ” seems not to be a proper wording because “ over quality ” is not the same meaning as “ high quality ” and this wording may cause decline of quality ; (2) Mutual communication and understanding among regulatory authority, pharmaceutical companies, and hospital staff would improve the situation ; (3) Regulatory framework of GCP inspections in US and EU make it possible for regulatory authorities to conduct on-going investigation of trials and also to conduct system-based investigations rather than submitted documents-based and accuracy-oriented investigations. However, system-based investigations has been almost impossible in Japan without regulatory framework reformation.

In this article, we recompose our task force study reports in order to describe and disseminate the study findings more clearly and widely.

### Key words

GCP compliance investigation, quality assurance, clinical trials, new drug application

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2008 ; 35 : 667 - 81.

\* 本稿は、平成19年度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について」(主任研究者：渡邊裕司)による研究事業報告書における、総括報告書(渡邊)、分担報告書(景山、栗原)の内容を再構成したものである。

## はじめに

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。

この調査は、被験者の保護と治験の信頼性確保を確実にするために重要である一方で、近年、調査およびその対応の厳格から日本の治験が「オーバー・クオリティ」となり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。ここから、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」（主任研究者：渡邊裕司）では、調査の対象となる治験依頼者（製薬企業）・医療機関、調査を行う機構、それぞれの視点から実態を把握するとともに、日米欧三極の制度比較（米国については現地実情調査も含む）を行い、3回の研究会会議を開催して実態把握に基づく解決策を検討した。

その結果、①「オーバー・クオリティ」と表現される実情は必ずしも「質が高すぎる」ことを意味せず、場合によっては質の低下を招く治験依頼者側の「過剰反応」が問題である場合もあること、②機構と治験依頼者の双方で既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があり、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、相互理解と共通認識に立った議論により多くの部分が既に解決され、また今後も解決されると考えられること、③制度改革・制度運用面の課題としては、治験実施中の調査、

および、書面の正確性よりもシステムの信頼性に焦点を置いた調査が可能となれば、さらに状況の改善と効率化に寄与すると考えられること、などが明らかとなった。

本稿は、本研究事業の成果を、渡邊（主任研究者）<sup>1)</sup>、景山（分担研究者）及び栗原（研究協力者）<sup>2)</sup>の担当部分を主として、他の分担研究者・研究協力者の研究結果<sup>3-6)</sup>も引用しながら、論文として再構成することで今後の状況改善に寄与することを期待し作成した。

## 1. 国内状況の実態把握

国内状況の実態把握については、調査概要と結果のまとめを文末資料1に示した。調査対象となる実施医療機関、治験依頼者、調査を実施する機構が、それぞれに異なる視点を持っているため、それぞれについての論点を以下に示す。

### 実施医療機関の視点

- 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、モニターが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」（説明したその日のうちに同意を得ること）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

- 治験依頼者にとっては、申請から調査までの期間が1年以上かかると社内の人的資源の活

用の面からの非効率であると指摘され、調査実施までの期間の短縮が要望されている。

- 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。
- 新しい動きとして、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）、また行う場合にこれを明確化してほしい、などの要望がある。

#### 機構の視点

- 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で、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. 日米欧の制度比較

### 2.1 日米欧の制度比較による論点

日米欧三種の制度比較の対照表を Table 1 に示す。以下に比較の結果得られた論点を抽出する。

- 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、少なくともGCP省令施行後は無いようである。
- 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。

以上の欧米の制度に照らし、わが国における巨視的な制度的問題の解決策としては、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
- 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

Table 1 Comparison of GCP compliance investigations in Japan, United States, and European Union (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)

	日 本	米 国	E U	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 米国食品医薬品局 (FDA)	欧州医薬品庁 (EMA)	医薬品医療機器規制当局 (MHRA)
対象	新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)(1)) ・ 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、モニター、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)

	日 本	米 国	E U	英 国
生データとCRF	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.診療録はおよそ1/5抽出)	実地調査	実地調査
GRFと申請資料	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GRFを抽出,申請者が機構に搬入し実施)	実地調査 (試験の抽出はない)	実地調査	実地調査
調査結果公表	なし	OIGは調査結果の報告書を公表 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))
調査の判断基準公表	なし	なし	なし	なし
差止・中止	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)	あり	あり
罰則	あり (薬事法の別の規定による)	あり	あり	あり
施設認定	なし	なし	なし	第I相試験実施施設の任意の認定基準
IRB認定	なし	なし	なし	あり:第I相試験審査とその他の審査
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)はあり,助成受ける医師の公的研修制度あり)	なし (各国に学会認定等あり)	(学会認定等あり)

文献1)より転載。作成に際しては、文献2)及び以下を参照：

・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)



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。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。

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調査対象を事前に知らせるのは独立性を損なうとの意見も提示されているが（文末資料1）、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られる。

以上、三極比較の概略であるが、以下に各地域の制度につき詳細を述べる。

## 2.2 日本の制度

日本の制度では、医薬品の製造販売承認申請があったときに、薬事法第14条第3項に規定する申請資料が基準に従って収集・作成されたものであるか否かについて、同条第5項に規定する、書面による、又は実地の調査により確認される。この調査は、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。

調査においては、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、についての適合性を確認する。このうち本研究の対象はGCP省令に関わる部分である。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、再審査については本報告では記載を省略する。

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。

薬事法第14条第5項及び薬事法施行規則第43条に基づく調査は「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。

調査の手順は、以下の文書に示されている。

- 実地調査：「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）

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>).

### 2.3 米国の制度

米国における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, OHRP (Office of Human Research Protections, 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 (institutional review board: 研究審査委員会)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。

## 2.4 欧州の制度

欧州については、今回各国についての調査を行えなかったため、① EU (European Union : 欧州連合) における規則、② 欧州医薬品庁 (EMA) における実施手順等、③ EU 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。

### ① EU 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 加盟各国の国内法として臨床試験実施規則に定めるべき要件を指示しており、各国の管轄当局が各国法令への適合性を査察又は調査することになる。EU 臨床試験指令では査察については資料2のように指示している<sup>7)</sup>。

### ② EU 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)

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ったため、③で英国の状況を一例として示すこととする。

### EMA による査察

EMA 自身が主体となって行う査察は以下のようである。EMA におけるGCP 査察手順を示すガイダンス文書は資料3のようである。

- EMA 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。
- EMA 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 EMA に提出、EMA 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

資料2 EU 臨床試験指令における査察についての指示 (文献7)より作成)

#### 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。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るなければならない。

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。



## 資料3 EMEAにおけるGCP査察手順を示すガイダンス文書

## ● 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
- Triggered 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)

- EU の GCP 査察官は , コンピュータ・システム ( publication PIC/S - SB022 “ Inspection of Computer Systems ” ) を参考として用いることに合意した . PIC/S のサイトは以下 . : <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 <sup>8)</sup>

## ● 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)

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。

③ EU 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つのタイプがあり、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 : EMEA-CHMP のリクエストに応じて。

査察部門は、国内で London, Hertfordshire, York の3箇所に配置している。

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。資料4は提出を求められる書類の概要である。

資料4 英国の査察において提出を求められる書類の概要

**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

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
2. SOP その他の手順に関する文書
3. 有害事象報告の手順
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
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

1. 施設で実施している項目リスト、責任者・連絡先
2. 受託支援機関の各機関ごとの情報
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	8) ファーマコビジランス
2) 品質システム	9) 試験薬の管理
3) QA	10) 総括報告書の作成過程
4) 契約先	11) 実施の許可申請の責任者
5) モニタリング	12) 臨床試験マスターファイル
6) コンピュータ・システム	13) 臨床検査
7) データマネジメント及び統計	14) 記録保管

査察対象は、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、あらゆる場所について行われる。

終了後は査察報告書が作成され、MHRAの執行委員会(Executive Board)に提出され、執行委員会から当局の担当部局を介して保健省に提出される。

なお、法令上の査察・調査とは異なるが、最近の話題として、2006年3月に起こったTGN1412事件で実薬投与された被験者6名に重篤な有害事象を発生し欧米のメディア・学術誌で議論が喚起されたことから、対策の一つとして、MHRA 査察部門で第Ⅰ相試験実施施設の認証スキームが策定された。このスキームと関連文書の翻訳を本誌501頁以下に掲載した<sup>9-11)</sup>。

### 3. 考察

「オーバー・クオリティ」という言葉が、いつ誰によってか使われ始め、この言葉が先行することにより、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、過剰な応答に伴う資源投資は、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的努力を通じて得られた日本における治験の質・信頼性の高さは日本の誇るべき特徴であり、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ことも期待され、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。

また、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。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。

さらに、国際共同治験や、多様化する治験薬・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、治験終了後に承認申請に応じて実施されるが、今後、欧米に倣って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。

加えて、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、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を、欧米に倣って実施しうるように運用改善されることも望まれる。

### 4. 結論

上述の調査研究結果から、「オーバー・クオリティ問題」解決の道筋として、以下のように結論することができる。

- ① 「オーバー・クオリティ」という言葉の指す実情は必ずしも「質が高すぎる」ことを意味せず、本質を見極めない言葉の濫用は治験の質の低下を招くことさえ懸念される。被験者保護と結果の信頼性の確保に必要な「治験の質」を維持しつつ、過剰反応により業務が増幅することがないようにし、効率化に務めるべきである。
- ② 機構と治験依頼者の双方で既に問題解決が図ら

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があり,これらを峻別しつつ情報が公開されることで,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,相互理解と共通認識に立った議論により多くの部分が既に解決され,また今後も解決されると考えられる。

- ③制度改革・制度運用面の課題としては,欧米に倣って,治験実施中の調査,および,書面の正確性よりもシステムの信頼性に焦点を置いた調査が可能となれば,さらに状況の改善と効率化に寄与すると考えられる。

#### 文 献

- 1)主任研究者:渡邊裕司,分担研究者:景山 茂,楠岡英雄,熊谷雄治,小野俊介,藤原康弘,ほか研究協力者.信頼性調査のあるべき方向性に関する研究(総括研究報告書).In:厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成19年度総括・分担研究報告書(主任研究者:渡邊裕司).2008年4月.p.1-13.
- 2)景山 茂,栗原千絵子.GCP信頼性調査の実態把握(分担研究報告書).In:厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成19年度総括・分担研究報告書(主任研究者:渡邊裕司).2008年4月.p.15-25.
- 3)楠岡英雄.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(分担研究報告書).In:厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成19年度総括・分担研究報告書(主任研究者:渡邊裕司).2008年4月.p.26-33.
- 4)熊谷雄治,長田徹人,大島裕之.治験依頼者におけるGCP信頼性調査受け入れの現状把握(分担研究報告書).In:厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成19年度総括・分担研究報告書(主任研究者:渡邊裕司).2008年4月.p.34-7.
- 5)小野俊介,斉藤和幸,長田徹人.米国における信頼性調査の現状把握(分担研究報告書).In:厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成19年度総括・分担研究報告書(主任研究者:渡邊裕司).2008年4月.p.38-52.
- 6)藤原康弘.規制当局によるGCP信頼性調査の検討(分担研究報告書).In:厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成19年度総括・分担研究報告書(主任研究者:渡邊裕司).2008年4月.p.53-7.
- 7)栗原千絵子.EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則.臨床評価.2004;31(2):351-422.
- 8)大橋京一,内田英二,梅村和夫,熊谷雄治,小林真一,野元正弘,渡邊裕司,監訳.栗原千絵子,齊尾武郎,高石 勝,伊藤勝彦,訳.欧州医薬品庁GCP査察グループ.欧州医薬品庁が求めるGCP査察実施の手順.臨床評価.2008;35(3):529-33.〔原本:European Medicines Agency(EMA),GCP Inspectors Working Group.INS-GCP-3 Annex V to procedure for conducting GCP inspections requested by the EMA-Phase I units.London,20 September 2007(EMA/INS/GCP/197215/2005,Procedure no.:INS/GCP/3/V).〕
- 9)大橋京一,内田英二,梅村和夫,熊谷雄治,小林真一,野元正弘,渡邊裕司,監訳.栗原千絵子,齊尾武郎,訳.医薬品医療製品規制庁.第I相臨床試験認証スキーム.臨床評価.2008;35(3):501-7.〔原本:Medicines and Healthcare products Regulatory Agency(MHRA).Phase I accreditation scheme.Final version 1,16<sup>th</sup> November 2007.〕
- 10)大橋京一,内田英二,梅村和夫,熊谷雄治,小林真一,野元正弘,渡邊裕司,監訳.栗原千絵子,齊尾武郎,訳.医薬品医療製品規制庁.第I相臨床試験実施施設認証スキーム申請書式.臨床評価.2008;35(3):509-22.〔原本:Medicines and Healthcare products Regulatory Agency(MHRA)Accreditation scheme application for phase I clinical trials units.Final version 1,16<sup>th</sup> November 2007.〕
- 11)大橋京一,内田英二,梅村和夫,熊谷雄治,小林真一,野元正弘,渡邊裕司,監訳.栗原千絵子,齊尾武郎,訳.医薬品医療製品規制庁.GCP査察部門.第I相臨床試験認証スキームに関するパブリック・コンサルテーションに対する応答.臨床評価.2008;35(3):523-8.〔原本:MHRA GCP inspectorate.Responses to public consultation of the phase I accreditation scheme,October 2007.〕



## 資料1 GCP信頼性調査についての国内状況の実態把握(文献1-5)より作成)

## 調査概要

- 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)を対象とするアンケート調査(分担研究者:橋岡英雄<sup>3)</sup>).
  - ・平成19年10月の予備調査では上記103病院中96病院より回答(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.
  - ・32病院中30病院がアンケート調査に協力を表明,29病院から回答が寄せられた.29病院中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ため,最終的な解析対象は26病院における37治験薬であった.
- 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などに対する聴き取り調査(分担研究者:藤原康弘<sup>6)</sup>,景山茂<sup>2)</sup>).
- 日本製薬工業協会加盟企業を対象とする,機構発足後の平成16年度~平成18年度の実地調査・適合性書面調査についてのアンケート調査(分担研究者:熊谷雄治<sup>4)</sup>).

## 調査結果の要約

## 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.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)

## 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をモニターが医療機関スタッフに求める.
- ・ 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モニターから医療機関スタッフに口頭により「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、モニター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。

## 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。

**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、という観点から重要と思われる部分に焦点を置いている。機構としては、必ずしも書面の正確性のみならず、上記の視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できると考えている。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。