

第2節 GCP 適合性調査の指摘事項を踏まえた逸脱事例と 逸脱防止を踏まえた治験 QC チェック

エーザイ(株) 大野 保則

はじめに

GCP (臨床試験の実施の基準に関する省令に示された基準) は日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において、ハーモナイズされており、その目的は、被験者の保護、治験データの科学性・正確性の確保、治験の管理等である。平成9年に施行されたGCPにおいて、治験依頼者、実施医療機関、治験責任医師等、全ての治験関係者それぞれの責務が明確にされた。特に治験依頼者は実施中の治験の品質管理のため、質の高いモニタリングが必要である。

1. GCP 適合性調査に関して

GCP 適合性調査とは、医薬品又は医療機器の承認申請された品目について、申請書に添付された資料 (承認申請資料) が、医薬品又は医療機器GCP 及び「申請資料の信頼性の基準 (薬事法施行規則第43条)」に従って収集され、かつ、作成されたものであるかについて調査することである。

GCP 適合性調査には、2つがある。1つは、書面調査であり、もう1つは実地調査である。書面調査はGCP、適切な試験計画書に従い、倫理的、科学的に適切に臨床試験が実施され、適切かつ正確に承認申請資料が作成されているかどうかを、当該承認申請資料の根拠となった資料 (根拠資料、生データを含む) に基づいて、書面により医薬品医療機器総合機構 (以下、総合機構) の調査専門員が調査・確認する。具体的には全試験から調査対象試験が抽出され、各試験の調査対象症例に関してはピボタル (重要) な試験では抽出率を高く、その他は低く設定される。1実施医療機関の抽出率を概ね20%以下、調査中に問題のあった場合には、1施設あたりの調査対象症例を増やすこともある。最近書面調査を受けた弊社の某テーマにおいては全症例の23%が調査対象となった。

また実地調査は、総合機構の調査専門員が実施医療機関及び治験依頼者に出向き、実施医療機関の生データ (カルテ、検査データ、IRBの運用等) から、両方で適切に実施されていることを調査・確認が行われる。弊社の某テーマにおいては、実施医療機関において同意の適切性、原疾患・合併症、処方記録、重篤な有害事象報告が適切に行われているか、依頼者の立場とし

ではこれらの事項に対しモニタリングが適切にされているかを詳細に調査された。

今回取り上げるのは、治験依頼者の立場でGCP適合性調査(書面及び実地)に向けた逸脱事例と逸脱防止に関して報告する。

2. 逸脱に関して

治験の質を確保するためには、定められた基準を遵守することが基本である。GCP上の逸脱に関しては、図1に示したGCP第46条に「治験実施計画書からの逸脱」、モニターの実施・責務に関しては、図2に示したGCP第21条「モニタリングの実施」、第22条「モニターの責務」に規定されている。

第46条 治験実施計画書からの逸脱

- 1 治験責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合には、すべてこれを記録し、その旨及びその理由を記載した文書を直ちに治験依頼者が治験を依頼する場合にあっては治験依頼者及び実施医療機関の長に、自ら治験を実施する者が治験を実施する場合にあっては実施医療機関の長に提出しなければならない。
- 2 治験依頼者が治験を依頼する場合における前項に規定する文書の提出については、第10条第2項から第6項までの規定を準用する。この場合において、これらの規定中「治験の依頼をしようとする者」とあるのは「治験責任医師」と、「実施医療機関の長」とあるのは「治験依頼者」と読み替えるものとする。

図1 GCP第46条

第21条 モニタリングの実施

- 1 治験依頼者は、モニタリングに関する手順書を作成し、当該手順書に従ってモニタリングを実施しなければならない。
- 2 前項の規定によりモニタリングを実施する場合には、実施医療機関において実地に行わなければならない。ただし、他の方法により十分にモニタリングを実施することができる場合には、この限りではない。

第22条 モニターの責務

モニタリングに従事する者(以下「モニター」という。)は、モニタリングの結果、実施医療機関における治験がこの省令又は治験実施計画書に従って行われていないことを確認した場合には、その旨を直ちに当該実施医療機関の治験責任医師に告げなければならない。

図2 GCP第21条, 第22条1項

第3節 GCP 適合調査の指摘事項を踏まえた 治験逸脱時のモニタリング報告書，逸脱報告書への記載とその判断

ワイス(株) 渡辺 秀桂

1. 逸脱は誰が決めるのか

医療機関からよく聞く意見の一つに、「治験依頼者により逸脱の考え方が異なり対応に困る」という内容のものがある。治験依頼者の側から見ると、逸脱の基準は「治験依頼者による」というより“治験実施計画書による”，正確に言えば“治験実施計画書の実施責任者”によるところが大きい。逸脱の主な要因は①治験チームの実実施計画書不理解，②被験者要因，③治験実施計画書の記載不備の他，避けられないアクシデントも含まれる¹⁾。なお，この節では“治験チーム”は治験実施医療機関の当該治験に係わるメンバー，すなわち治験責任医師・治験分担医師・CRC(院内，外部委託を問わず)・薬剤師・事務局担当者等を総合して指す事とする。

このうち被験者要因のものは，未服薬の日数が多い場合や来院しない場合などを除き，治験の品質に係わるものでない場合が多く，日常の診療で見られるような被験者の行動は本来は逸脱とすべきではない。

例えば，薬の服薬率一つを取ってみても，毎日内服するような治験実施計画書の場合，服薬率が解析対象から外れた時点で逸脱と考えるものから，一回でも服薬しなければ逸脱とするものまで，考え方は様々である。内服薬の場合，服薬期間にもよるが，恒常的に血中濃度を維持しなくては生命に係わる場合を除き，1ヶ月を超えるような試験で全てのタイミングで被験者に服薬を迫るのは現実的ではないと考える。何でも逸脱とする考え方は，治験依頼者にとって非常に楽である反面，治験の品質を評価する上でノイズとなる可能性がある。

一方で医療機関によっては，逸脱率を，治験の実施率同様に非常に気にする施設もある。この原因の一つとして，平成7年の新GCP施行当時に治験依頼者による逸脱撲滅キャンペーンが挙げられる。旧GCP時に日常的に見られた逸脱を減らすため，依頼者モニター等が『逸脱が多い医療機関は当局報告の対象となる』等の刺激的なフレーズを多用したもので，結果的に双方の逸脱に対する意識を強くした反面，『依頼者の言うがままに逸脱報告書を書いていたら「逸脱の極めて多い施設」の烙印を押されかねません²⁾』などと医療機関にはいらぬアレルギーを植え付ける結果となってしまった。逸脱を少なくするのは，医療機関及び治験依頼者共通の目標ではあるが，単純に逸脱の数や比率のみが問題なのではなく，どのような種類の逸脱がどの程度発生したのか，また，重大な逸脱(同意に関するもの，GCPそのものに違反するもの，被

験者の健康を損なう可能性のあるものなど)はなかったのか等が問題である事を医療機関に対し、改めて伝えるべきであり、治験依頼者としても各種逸脱に対し、それぞれ予防の手段を講じるべきと考える。

2. 逸脱に対する考え方の基本

2.1 逸脱と治験の品質

治験の品質と逸脱の数は比例するかどうかと問われると、回答はYESでありNOである。

正確に言うと逸脱が多いと治験の品質は良くないと言えるが、逸脱が少ないと治験の品質が良いとは言えない。なぜなら逸脱の数が少なくとも、内容が厳しいものであれば、治験の品質が良いとは言えないという事である。これらの関係はばね秤とおもりを思い浮かべていただければ判りやすい(図1)。

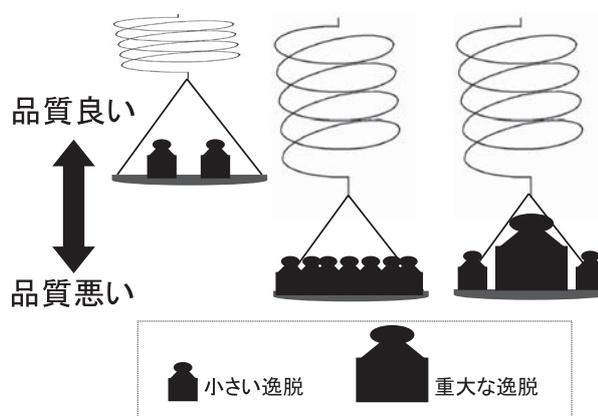


図1 逸脱と品質の模式図

それでは逸脱の大小はどのように判断すればよいのか。逸脱とするとケースが限定されてしまうので、エラーに置き換えて考えると、大雑把に表1、表2のようなになる。

表1 エラーの区分(1)

- ①重大なエラー
- ・同意に関するエラー
 - ・有害事象に関するエラー
 - ・GCP違反
 - ・被験者の健康に影響があるエラー
- ②中程度のエラー
- ・実施計画書に関するエラー(大)
 - (例) 選択基準違反
 - 併用薬違反(医療機関)
 - 処方ミス(健康に影響なし)

表2 エラーの区分(2)

- ③比較的小さなエラー
- ・実施計画書に関するエラー(小)
 - (例) 併用薬違反(被験者に起因)
 - 来院日のずれ
 - 服薬日数違反
 - ・依頼関連書類の記載ミス(依頼者)
 - ・通知関連書類の記載ミス(医療機関)
 - ・不可避な機会原因によるもので被験者の健康に影響のないもの