

# 第 1 章

## 治験実施計画書(プロトコール)に 付随する指摘事例 / 対応

## はじめに

現在、かつてないほど臨床試験の品質管理に対する意識が高まっている。近年、日・米・欧の規制当局が相次いでRisk Based Monitoringの導入を提唱し始めたのも、従来のモニタリング手法では達成が難しかった抜本的な品質改善を期待したいという考えが背景にある。

臨床試験における品質は、主に被験者保護および試験データ(安全性および有効性)の2つの観点から評価される。品質のレベルは試験データの信頼性、すなわちリスクの程度で示される。規制当局が行うGCP査察は、この臨床試験の信頼性の確認を行う目的で実施され、リスクの程度で評価される。

臨床試験における品質管理の基本は、治験(試験)実施計画書\*である。適切に記述された治験(試験)実施計画書と、それを遵守するための試験実施体制およびプロセスがあってこそ、適正に管理された臨床試験が実現する。そのため、治験(試験)実施計画書およびその遵守状況の確認は、規制当局によるGCP査察のプロセスにおいて大きなウエイトを占める。

本章では、3極の規制当局(米国FDA、EMAおよびPMDA)が近年実施したGCP査察の所見のうち、治験(試験)実施計画書に関するトピックをまとめ、そのトレンドと対策を考える。

## 1. 米国FDAのGCP査察

### 1.1 米国FDAのGCP査察プログラム

米国FDAの査察は、Bioresearch Monitoring(BIMO) Programに基づいて実施される。実施方法はOn-site InspectionとData Auditの2種類がある。査察結果は毎年Office of Scientific Investigationsが発行する「Metrics」<sup>1)</sup>によって確認することができる(図1)。

### 1.2 米国FDAのGCP査察件数

米国FDAのGCP査察件数は全体として漸増傾向にある。2014年の実施実績は1007件であった(図2)。このうちClinical Investigatorに対するものが452件で、全体の約半数を占めた。Clinical Investigatorへの査察は、2005年からほぼ横ばいの実施件数で推移している(図3)。ま

---

\*：“治験”は日本独自の用語である。そのため、国内外の状況を併せて示す際には、治験(試験)実施計画書と表記する。

## 第 2 章

### インフォームド・コンセントに関する 指摘事例 / 対応

## はじめに

「インフォームド・コンセント」とは、被験者の治験への参加の意思決定と関連する、治験に関するあらゆる角度からの説明が十分になされた後に、被験者がこれを理解し、自由な意思によって治験への参加に同意し、文書によってそのことを確認することをいう。つまり“文書同意”のみを指すのではなく、一連の同意取得プロセスも含んでいる。この定義はJ-GCPとICH-GCPでほぼ同じであり、混乱はない。しかしJ-GCPでは、インフォームド・コンセントの際に説明に用いられる文書が「説明文書」であり、治験への参加に同意することを確認する文書が「同意文書」と定義されている。一方、ICH-GCPではそもそも「説明文書」と「同意文書」は一体化していることが大前提であるために、区別なく「Informed Consent Form」とされている。通常、「Informed Consent Form」は「同意説明文書」と訳される。

インフォームド・コンセントはGCPに従って治験を行う上で、最も重要な基本原則の一つであり、これは3極のみならず世界共通事項と考えてよい。上記のように軽微な違いはあるものの、インフォームド・コンセントに関してはJ-GCPとICH-GCPの規制要件(文言)に大きな差異はない。しかし、日本とアメリカやEU諸国(以下、欧米諸国)との間で、実際の同意取得プロセス(特に記録の残し方)や当局の指摘事項/要求事項には、規制上の違いはないにも関わらず差異が見られる。将来受けるかもしれないFDAやEMA査察に備えて、FDAやEMAが求めている同意取得プロセスや記録の残し方について知っておくことは非常に重要である。

### 1. インフォームド・コンセントに関する指摘事項(FDA, EMA, PMDA)

3極の各規制当局(FDA, EMA及びPMDA)は、自分達が行った査察結果の集計を定期的に公表している。FDA, EMA及びPMDAより公表されている利用可能な最新の査察結果の集計におけるインフォームド・コンセントに関する指摘の全指摘事項の中の割合等を比較した。

- FDA:「2014 inspection summary report by OSI in FDA」<sup>1)</sup>より、2014年度にCDER(Center of Drug Evaluation and Research)がClinical Investigatorに対して出した指摘事項のカテゴリー分類別比較で、インフォームド・コンセントに関する指摘は米国内では4番目(全指摘

# 第 3 章

## 必須文書に関する指摘事例 / 対応

## はじめに

日本と欧米諸国の治験を比較したときの最も大きな違いは、必須文書ではないかと思う。日本の必須文書は統一書式に代表されるように非常に系統立っており、効率的に処理できるように工夫されて、とても使いやすいものとなっているが、“ガラパゴス化”しているといっても過言ではない。その中には、独自に進化していく中でグローバル・スタンダードと大きく異なり、本来の目的を見失ってしまった文書もある。GCPの必須文書は決して事務的な書類ではなく、それぞれの文書が治験を再構築する上で重要な文書なのである。また、GCPで必須文書とされている文書のみが、実際に作成・保管が必要な文書というわけではない。

### 1. 3極の規制当局による必須文書に関する指摘事項の比較

PMDA及びFDA査察においては、必須文書に関して指摘事項が出ることは稀であり、それぞれの当局が発表している査察結果の集計でも指摘が多いカテゴリーとして挙げられていない。しかし、EMA査察では必須文書を含む“General”が、最も指摘事項が多いカテゴリーとなっている(第2章【1. インフォームド・コンセントに関する指摘事項(FDA, EMA, PMDA)】参照)。

EMA査察の集計報告書である「Annual report of the Good Clinical Practice Inspectors Working Group 2014」<sup>1)</sup>より、2014年にEMAが出した指摘事項の総数は673件であったが、そのうち46%にあたる309件【Critical 6件(2%)、Major 116件(38%)、Minor 187件(60%)】は“General”のカテゴリーであった。“General”のカテゴリー中にはさまざまな指摘が含まれているため、その内訳も公表されているが、必須文書に関する指摘事項は“General”の中の39%を占め、最も高いサブカテゴリーであった。また、“General”の中には必須文書の一部とも考えられる組織体制に関する指摘が8%、資格/研修に関する指摘が11%、含まれていた。

- 必須文書(Essential documents)：119件【Critical 4件(4%)、Major 42件(35%)、Minor 73件(61%)】
- 組織体制(Organization and personal)：25件【Major 7件(28%)、Minor 18件(72%)】
- 資格/研修(Qualification/Training)：33件【Major 12件(36%)、Minor 21件(64%)】

実際のEMA査察での指摘事項の例については、次項(【2. 必須文書に関するEMAの実際の

## 第 4 章

### 承認申請における統計的課題と指摘事例 / 対応

## はじめに

医薬品の開発および承認申請において、統計学の重要性はいまさら説明するまでもない。臨床試験の計画から報告に至るまで、あらゆる場面で統計的方法が使われるからである。統計学に精通し、十分な実務経験を有する試験統計家が、当該試験の治験実施計画書、統計解析計画書、統計解析報告書、総括報告書の作成までに責任を持ち、当該試験の統計的側面を保証しなければならない。ただ、一口に試験統計家といってもその実力は千差万別である。所属や立場によって主義や考え方が異なるかもしれない。統計学は日々進歩しており、臨床試験で使用される統計的方法も多様化しているため、従来はこの方法で良かったがいまはだめである、といったことも起こりえる。表1は、New England Journal of Medicine (NEJM) に掲載された論文中で使用された統計的方法に関する調査結果である<sup>1)</sup>。1978～1979年の調査(NEJMの298～301巻に掲載された332論文)では、平均値や標準偏差、割合などのデータを要約する記述統計量が全体の約60%を占めており、難しい統計手法はさほど使用されていなかった。一方、2004～2005年の調査(NEJMの350～352巻に掲載された311論文)では、生存時間解析、重回帰分析、多重比較などの手法が多く使われていることがわかる。経時測定データ解析のための手法や症例数設定における検出力は、1889年以前はほとんど論文中に登場しなかったが、2004～2005年になると使用頻度が高まった。当然、データを要約する記述統計量は、時期を問わずよく使われているが、最近の統計的方法の多様化は顕著である<sup>2)</sup>。

また、統計学的妥当性に加え、レギュラトリーサイエンスの観点から、規制当局の立場を踏まえた上で、社会的正当性を考慮した評価や判断も必要であろう。本章では、医薬品開発における臨床試験、特に有効性の検証的試験において、議論になりやすい統計的課題を取り上げ、規制当局からの指摘事例を交えて紹介する。具体的には、Food and Drug Administration (FDA) のホームページで公開されている Statistical Review(s) を引用し、試験デザイン、解析計画の事前明記、解析対象集団、第1種の過誤と検定の多重性、欠測の取り扱いについて論じる。探索的な性質を持つ臨床試験に対しても、これらの課題を意識することに越したことはないだろうが、そのまま当てはまるものではない。



# 第 5 章

治験関連文書類 / モニタリング等の  
治験オペレーションに関する指摘事項 / 対応

## はじめに

欧米だけでなく、日本をはじめアジア諸国でも盛んに国際共同治験が実施されている<sup>1)</sup>。医薬品の開発企業が、規制当局に製造販売許可の申請をすると、規制当局は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保しているかどうかを確認するために調査/査察を実施する。治験実施医療機関(以下、治験施設)及び治験依頼者は、(独)医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構/PMDA)だけでなく、近年、海外規制当局による調査/査察を受ける機会が増えている。例えば、日本での米国食品医薬品局(United States Food and Drug Administration, 以下、FDA)による治験施設に対する調査/査察に関しては、ICH-GCP<sup>2)</sup>(1996年)以降は、2008年に1治験施設、2009年に3治験施設、2010年に2治験施設及び2012年に1治験施設であり、ほぼ毎年実施されている<sup>3)</sup>。欧州医薬品庁(European Medicines Agency, 以下、EMA)による治験施設に対する調査/査察の件数は、FDAより少ないが、2013年に3治験施設<sup>4)</sup>及び2014年に2治験施設<sup>5)</sup>であった。

海外規制当局による調査/査察対象は、通常は、主にClinical Investigator(日本の場合は、治験責任医師だけでなく、治験施設全体にも及ぶ)であるが、EMAによる調査/査察が、2014年に治験依頼者に対して初めて実施された<sup>5)</sup>。

海外規制当局の調査/査察への準備及び対応(調査/査察の実施中も含めて)には、治験施設と治験依頼者との協力体制が、重要な点でもある。そして、海外規制当局の調査/査察を経験した治験施設及び治験依頼者の数は、まだごく少数であるため、ここ数年、海外規制当局の査察/調査を経験した治験施設及び治験依頼者による、当該調査/査察の結果報告が、セミナー、講演及び書籍等で情報共有されている。医療機関及び治験依頼者等の主な関心は、PMDA及び海外規制当局による調査/査察での確認内容及び問題事例等である。

本章では、日本でのFDA/EMAの調査/査察結果から得た限られた情報源・情報量<sup>6-12)</sup>ならびに主要な規制要件であるGCP省令・ガイダンス<sup>13,14)</sup>及び国際共同治験で準拠するICH-GCPも踏まえて<sup>15)</sup>、治験関連文書類及びモニタリング等の治験オペレーションに関して、PMDA及びFDA/EMAの指摘事項及び対応策ならびに各規制当局の調査/査察の手法・視点の相違点を紹介する。

## 第 6 章

検査機器の使用，精度管理および  
電磁的記録に関する指摘事例 / 対応

## はじめに

米国ならびに欧州と同じ基準で実施される国際共同治験に参画する医療機関は確実に増加しており、企業が実施する治験についても、(独)医薬品医療機器総合機構(以下、PMDAと記す)が公表している治験の届出数<sup>1)</sup>からも明確に読み取ることができる。この国際共同の流れはICHの3極のみではなく、ICH非加盟国も含まれており、韓国、台湾等は日本に先んじて国際共同治験に参加することを表明し、参加する医療機関の体制はGlobal Harmonizationを確実に意識して整備されている。

このような国際化の流れの中で、品質や信頼性の低下に対する懸念から、各種の品質管理に対するプロセスの確立と適切なレビューに基づいた品質保全の活動が重要視され、この流れは臨床試験/治験(以下、治験と記す)の世界では話題のポイントであることは間違いない。ところが、日本の治験環境は品質を体系的に管理することを意識して、品質を管理する体制を構築していないように見受けられ、併せて監査活動や各種の講演会活動等の発表からは、国際的な視点から見て治験の実施プロセスが評価されることを意識していないと感じている。そのため、治験における品質評価の指標を諸外国と比較すると、いくつかの乖離点が思い浮かぶ。その具体例として『検査における認証制度の活用』『機器の管理やその記録』『Rawデータの取り扱い』等は、関係者間に意識の違いが生じており、ガイダンスが発出された現在でも、全般的なリスク評価の項目としてはあるものの、適切に評価されていないように感じている。

その原因として、製造部門における品質管理・品質保持活動は、日本が世界に先んじており、“Japan Quality”は一つの鑑であると予想される。日本で販売され使用されている家電製品や自動車等の工業製品は、一般的に品質が高いと称されている。この工業製品の品質の高さこそが、現在の治験において使用される機器や各種のデータの管理について、諸外国と品質に対する意識の違いが生じた原因と考えており、体系的な品質管理プロセスを確立せずに、盲信的に“質が高い”“質が保たれている”と捉えて、治験を実施する関係者が懸念を示していなかった理由かもしれない。

そこで、今回は臨床検査等で使用する機器の管理やデータの保持のための活動について、機器本体の管理ならびに電磁的な記録保持の一部について検討し、規制当局による査察/調査(以下、調査と記す)について検討し、併せて日本における検査の管理体制を通じて、品質に対する体系的なアプローチの課題について検討する。

# 第 7 章

## 治験薬の管理における指摘事例 / 対応

## はじめに

GCPが普及定着した現在においても、治験薬の管理に関連して多くのミスや問題事例が発生しており、その内容や発生原因は多岐にわたっている。特に処方、調剤に関する誤りによる過量投与等は被験者の安全確保に大きな影響を及ぼす可能性があり、ICH-GCPにおいても重大な逸脱として扱われることになるため、予めできる限りの予防策を講じておく必要がある。各自の経験の範囲内にとどまった対策を講じていくだけでは、また単にチェックポイントやダブルチェックを増やしただけでは「想定外」の問題が起きることは避けられない。

国際共同治験やGlobal標準に合わせた治験デザインの導入により、治験薬管理をとりまく環境が複雑になっていることも新たな問題事例の発生の一因と考えられる。それは投与デザイン(例えば症状に応じた投与量の増減)、治験薬供給の形態(治験薬の直送、visit単位の治験薬包装・割り当て、IVRS/IWRSを用いた動的割り付け)、医療機関内における盲検性維持(非盲検スタッフの設置)といったものである。

他の治験や他の医療機関では実際にどのようなエラーが起き、どこにリスクが潜んでいるのかを知り、手順や教育訓練に反映させていくことが重大な問題の発生防止に役立つと考えられる。

### 1. 3極の規制当局の査察で挙げられた治験薬管理に関する指摘事例の概要

「治験薬の管理」に関する指摘事例は日米欧いずれの調査・査察においても主要なカテゴリーのひとつとなっている。

まずPMDAが主催する「平成26年度医薬品・医療機器等GCP/GPSP研修会」で公開された情報からその傾向を見てみると、「平成25年度の新医薬品における国内調査(新GCP適用治験)」においては、実施医療機関に対して発出された治験実施体制に関する「改善すべき事項」は19件あり、そのうち「治験薬の管理」に関する事例は3件(16%)を占めていた。過去にさかのぼると平成24年度は43%、平成23年度は26%、平成22年度は19%を占めていた。同研修会で挙げられた具体的な指摘事例は以下の通りであった(図1)。

## 第 8 章

治験を実施する医療機関における指摘事例 / 対応

## 第1節 PMDA 査察における指摘事例

岡山済生会総合病院 川上 恭弘

### はじめに

治験とは、医薬品もしくは医療機器の製造販売に関して、医薬品医療機器法上の承認を得るために行われる臨床試験のことである。また「臨床試験の実施に関する基準(GCP: Good Clinical Practice)」<sup>1)</sup>を遵守して実施しなければならない。このGCPに従って治験が実施されたかの適合性の実地調査(以下、査察と記す<sup>注)</sup>)が(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)によって厚生労働大臣からの委託を受け行われている。新医薬品のGCP査察は、医薬品医療機器法に基づき厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品GCP実地調査の実施要領について」<sup>2)</sup>により手続きが定められ査察が実施される。査察を通じて被験者の人権を保護して安全の保持、さらに科学的な質および成績の信頼性を確実にするために治験実施体制ならびに生データの原資料と症例報告書との整合性が確認されることになる。

### 1. PMDAによるGCP査察の手順

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知「医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて」<sup>3)</sup>に基づきGCP査察が実施される。GCP査察では、PMDA職員が医療機関を訪問し、当該品目に係る治験の医療機関の受入れ体制や実施状況についてGCP適合状況の調査を行う。

#### 1.1 査察対象試験

「医薬品・医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」施行規則第54条の規定に基づき治験依頼者からの医薬品承認審査調査申請書がPMDAで受理された後、主に重要な試験を対象に査察対象試験が選定される。

一方、後発医薬品のGCP査察では、ヒト生物学的同等性試験成績を添付した承認申請、後発薬品として初めて承認される成分を含むもの、申請者および実施医療機関に対するGCP査察の実績等を参考に、年間10品目程度の査察が実施されている<sup>4)</sup>。

---

注) 日本国内では「実地調査」が使われているが、今回は書籍用語統一のため「査察」と表記する。



## 第2節 FDA査察における指摘事例

杏林大学医学部附属病院 久保 光子

### はじめに

米国食品医薬品局(Food and Drug Administration;FDA)は政府機関であり、食品、医薬品、医療機器、化粧品、玩具等の許可や違反の取り締まり等の行政を専門的に行っている。米国で医薬品として販売されるためには、FDAの承認が必要である。

過去、日米欧等、国ごとに基準を設けて医薬品の開発が行われてきたため、欧米では承認され販売されている薬剤が日本では承認されていないため使用することができず、日本の患者はその医薬品の恩恵を受けられないMedical Drug Lagが発生していた。このようなMedical Drug Lagを解消するために国ごとの独自の基準を統一化して、データを相互に利用できるように検討するための、日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)が発足した。ICHの会議によって協議・合意決定された事項を「ICHガイドライン」とし、日米EUでの医薬品開発におけるデータの国際的な相互の受け入れが許容されるようになり、国際共同治験を実施することが可能になった。国際共同治験を実施することにより、不必要な研究や臨床試験を重複して実施することを避け、医薬品としての承認を迅速化することができるようになった。「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)が発行されて以来、国際共同治験は増加傾向にある。それに伴い、今後、我が国においても海外規制当局の査察を受ける機会が増加すると予想される。しかし、我が国は外国の規制当局の査察経験が少ないため情報に乏しい。ICH-GCP(Good Clinical Practice)とJ-GCPとの違い、文化の違い等があり、査察がどのような形式で行われ、どのような準備をしたら良いのか不明な点が多い。当院が2012年にFDA査察を経験したとき、治験依頼者も日本でのFDA査察経験がなく、当院も海外査察の経験がなかった。そのため模索しながら協力し合い準備を行った。このような経験から、実際に査察を受けた治験依頼者や医療機関がどのような対応を行ったのか、情報を共有することは有用であると考え。当該治験でFDA査察を受けた際、医療機関と治験依頼者はどのような準備を行い、どのような視点で査察が実施されたのか、具体的に事例を紹介する。今後のFDA査察を受ける際の一考になればと考える。

### 第3節 EMA 査察における指摘事例

(地独) 東京都健康長寿医療センター 吉岡 まみ

#### はじめに

近年、日本の医療機関における国際共同治験の受託件数は増加傾向にある。(地独) 東京都健康長寿医療センターにおいても、受託する治験の多くは国際共同治験となっているのが現状である。このような状況の中、2013年にある治験で欧州医薬品庁(以下、EMA)の査察を経験した。国内でEMA 査察を経験した医療機関はほとんどなく、参考となる情報が得られない状況であったため、他の医療機関において実施されたFDA 査察の情報を頼りに、準備せざるを得なかった。このように、少ない情報量と査察までの限られた時間の中で、当センターとして準備した内容を紹介すると共に、査察当日に指摘された事項とその後の対応を本節で述べたいと考える。

#### 1. 査察前までに準備または確認した事項

##### 1.1 査察対象となった治験の背景と査察理由の考察

当センターで査察の対象となった治験は、2009年に外資系企業より依頼された。オーストラリア、ドイツ、フランス、アメリカ、そして日本で実施された国際共同治験で、第Ⅲ相試験として開始されたものである。国内における当センターの実施症例数は2番目に多かった。本治験は2014年4月に終了報告を行い、無事終了している。

当センターが査察対象となった理由は正直わからない。症例数が他施設に比べて多かったことも理由のひとつとなるが、本治験特有の事情が考えられる。詳細は記載できないが、本治験で重要となる画像診断の他、その後のフォローも他国より積極的に取り組んでいたことが、選定された理由として推察される。後に詳述するOpening Meetingでも査察官と治験責任医師との間で、その後のフォローについて意見交換がされていた。

##### 1.2 査察実施連絡から当日までの流れ

査察実施の連絡は、2013年3月に治験国内管理人(以下、CRO)より、査察実施のNotification Letterにて当センターに知らされた。当センターとして、査察受け入れの意思を表明し、CROを介して査察日程の調整を行った。詳細は図1に示すので、参照されたい。

## 第 9 章

緊急安全性情報に関する指摘事例 / 対応  
～指摘に繋がる医師のコメント・回答とは～

## はじめに

“矛盾のないように”

これが、GCP 査察時における緊急安全性情報に関する最も重要で、かつ端的なガイダンスであると考ええる。

緊急安全性情報には、大きく分けて二つがある。一つは治験時の緊急安全性情報であり、もう一つは市販後の緊急安全性情報である。この両方は、共に医薬品医療機器法で定められた規定<sup>1)</sup>に則り、日本当局への報告が義務付けられている点では非常に似通ってはいるものの、求められているものは全く異なる。

まず、治験時における緊急安全性情報は、その薬剤の市販に向け問題となる安全性情報のアウトラインを明確にし、市販後に治験時とは規模の異なる使用拡大に伴う健康被害の拡大を阻止する目的のものである。一方、市販後における緊急安全性情報は、使用に適さない患者を明確にすると共に、その逆に本来使用すべき患者を明確にすることで、医薬品の求められるべき最大限の効果が発揮できる環境を明らかにすること(医薬品の最適化)が目的である。したがって、この両者に求められる緊急安全性情報の質も同時に異なってくる。つまり、治験時の緊急安全性情報は、「危険拡大阻止」の目的からその情報の取り扱いも繊細であり、各症例個別に緻密かつ綿密な情報の質が求められる。しかし、市販後の緊急安全性情報は、専門医以外の医師による医薬品使用から発生する緊急安全性情報を大きく取り扱い取りまとめる必要から、個々の事象よりその集合体によって解析し、求められるべき情報にたどり着けるようにすることが求められる。

今回は、“GCP 監査時”という点を中心に論述するため、「Key Word」は“矛盾のないように”という点であるが、そこに至るためには「何故そうなのか」という点を明確にする必要があることを最終的に理解いただければ、筆者の意図することは全て理解していただけたものと考ええる。

今回は、いくつかの事例も含め、いかに緊急安全性情報を取り扱えば良いかに関する指針としていただけるものを記載する。