

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

## 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

西村 (鈴木) 多美子\*

(受付:平成17年1月28日, 受理:平成17年4月18日)

Improving clinical trials in Japan by GCP audit at the  
Office of Conformity Audit of PMDA

Tamiko SUZUKI-NISHIMURA\*

## Summary

Clinical trials by clinical investigators are important not only for academic research, but also for new drug development. Science has two faces, i.e., pure science and applied, so it is desirable that clinical investigators should perform clinical trials for new drug applications in conformity with good clinical practice (GCP). In the Office of Conformity Audit of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), GCP staff review the clinical efficacy and safety documents included in applications for approval to ensure that such data comply with GCP, both ethically and scientifically. For new drug approval, common technical documents (CTD) are evaluated. If the documents are scientifically valid and reliable, the CTD can be evaluated quickly. To improve the efficacy and safety of drugs, it is desirable to provide an optimum clinical data package conforming to GCP. The PMDA holds GCP and conformity seminars for applicants to promote this goal. We hope our comments to clinical researchers at the on-site review of hospitals for clinical trials help improve the reliability of the technical documents describing clinical trials. Some procedures for improving clinical trials in relation to GCP will be discussed in this study.

† This is neither an official PMDA guidance nor a policy statement.

## Key words

Good clinical practice, GCP, Clinical trial, GCP audit, On-site GCP review, New drug approval, Office of Conformity Audit.

\* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 東京都千代田区霞ヶ関3-3-2 新霞が関ビル8階 (〒100-0013)

The Office of Conformity Audit, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)  
Shin-Kasumigaseki Building 8F, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

## 結 言

平成16年4月1日に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(以下、旧審査センター)、(認)医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(以下、旧機構)、(独)医療機器センターの一部業務が統合され、(独)医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)が設立された。総合機構では、医薬品等の審査及び調査は審査部門に統合され、この部門の中で、信頼性保証部は、承認申請資料の基準適合性調査等を行うこととされた(Fig.1)。

基準適合性調査とは、医薬品又は医療機器の承認申請又は再審査・再評価申請された品目について、承認申請書に添付された資料(以下、承認申請資料)が、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(医薬品GLP)<sup>1)</sup>、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(医薬品GCP)<sup>2)</sup>、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令(医薬品GPSP)<sup>3)</sup>などに基づいて、倫理的かつ科学的に適切に実施されているかどうか、また、「申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第43条)」<sup>4)</sup>に従って、試験結果に基づいて適切かつ正確に作成されているかどうかを実地に調査するほかに、書面による調査を行うことである。なお、平成17年度からは、医療機器の基準適合性は、医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(医療機器GLP)<sup>5)</sup>、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(医療機器GCP)<sup>6)</sup>、医療機器

の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令(医療機器GPSP)<sup>7)</sup>、及び「申請資料の信頼性の基準」<sup>4)</sup>などに基づき調査される。

総合機構では、審査部門に属する信頼性保証部の信頼性第一課が実施する医薬品GCP実地調査、医薬品GPSP(平成16年度までは医薬品の市販後調査の基準に関する省令に定められた基準(GPSP))実地及び書面調査、信頼性第二課が実施する医薬品GLP調査、新医薬品基準適合性書面調査(Fig.1)については、それぞれ、平成16年に実施要領<sup>8,10,11,13,14)</sup>と実施手続き<sup>9,12,15)</sup>が公表された。

信頼性保証部が申請資料の信頼性を調査する目的は、申請資料の信頼性を確保し、もって、有効性及び安全性の速やかな評価に寄与することである。非臨床試験や臨床試験(治験)を科学的かつ倫理的に実施するためにGLPやGCPなどの基準が定められており、基準を守ることは、試験や治験の質を高め、評価しやすい申請資料をまとめる助けとなることが本来の目的であろう。

そこで、国内臨床試験の質の確保が速やかな承認審査に結びつくことを明らかにすることを目的とし、過去3年間に承認された新薬のGCPの確保が、新薬審査に及ぼす影響について、基準適合性の質の観点から解析した。新医療用医薬品の申請資料の医薬品GCPの質は、総合機構ホームページで公表されている審査報告書<sup>16)</sup>から、臨床試験データパッケージの質を判断した。また、これらの結果から、臨床試験の質の向上を図るための方策について考察し

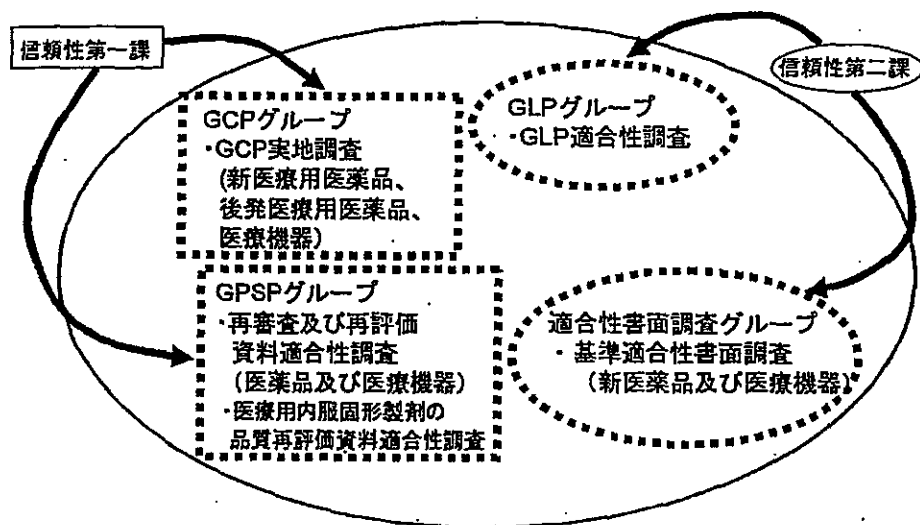


Fig.1 PMDA 設立に伴う業務分担

た。更に、平成16年度よりGCP実地調査を総合機構信頼性保証部が担当することになり、調査と審査が同一の組織で実施されることになったことから、今後のGCP実地調査の方向性を展望した。

## 方 法

平成13から15年度に医薬品第一部会及び第二部会での審議を経て承認された新医療用医薬品の公表されている116報の審査報告書から、それぞれの臨床試験の質についてGCP実地調査の観点から検討した。平成15年度以前のGCP実地調査は、旧機構治験指導部治験調査課が実施し、作成したGCP実地調査報告書を厚生労働省に報告し、厚生労働省が、それぞれの臨床試験がGCPの観点から見て「適合」又は、「不適合」であるかを判断していた。旧審査センターはこの結果を受けて、提出された申請資料で審査が可能であるかどうかを判断し、審査報告書に記載していた。そこで、著者は、審査報告書中の「GCP実地調査結果に対する審査センターの判断」の記載から臨床試験の質を4段階で評価した。4段階とは、評価1(特に問題となる事項はなく「適合」)、評価2(一部に不遵守・逸脱はあるが、審査を行えると判断し「適合」)、評価3(臨床試験の一部にGCP不適合の症例があることから、これらの症例を除外するなどの条件を付して、残りの臨床試験全体の質は適合とする「条件付適合」)、評価4(「不適合」)である。GCP審査報告書数から、「本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていない」等の理由から、適合性調査が実施されていない品目を除いた調査実施有効成分数を計算し、各評価の%を算出した。なお、GCP評価結果として、「一部不適合」との用語も使われたことがあるが、現在この用語は使われていないため、「一部不適合」は「条件付適合」と読み替えた。

また、この期間の基準適合性書面調査は、旧機構信頼性調査部新薬調査1, 2, 3課で実施され、その結果が旧審査センターに報告されていた。この報告を受けて、旧審査センターは提出された申請資料で審査が可能であるかどうかを判断し、審査報告書に「適合性書面調査結果に対する審査センターの判断」として記載していた。そこで、著者は、審査報告書中の「適合性調査結果に対する審査センターの判断」の記載から臨床試験の質を4段階で評価した。

4段階とは、評価1(特に問題となる事項はない。)、評価2(一部に不遵守・逸脱はあるが、軽微である、又は、自主的に適切な対応済みであることから、審査を行えると判断。)、評価3(適切な対応を指導(自主的直接閲覧、再解析、症例削除など。))、評価4(再試験のデータを提出。)である。GCP審査報告書数から、「本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていない」等の理由から、適合性書面調査が実施されていない品目を除いた調査実施有効成分数を計算し、各評価の%を算出した。

また、審査報告書の記載から、GCP不遵守とされた理由を抜粋し、申請者が間違えやすい事項について纏めた。

## 結 果

### 1. GCP実地調査と基準適合性書面調査の実施時期について

平成13年度から15年度に医薬品第一又は第二部会の審議を経て承認された新薬のGCP実地調査及び基準適合性書面調査の実施時期を審査報告書から推測した。平成15年度以前に公表されている審査報告書では、旧機構による実地及び書面による資料適合性調査結果は、「医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断」として記載されている。その中で、GCP実地調査結果は「GCP実地調査結果に対する審査センターの判断」として、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことに支障がないかどうかの審査センターの判断が示されている。平成13から15年度に承認された医薬品第一及び第二部会審議品目の審査報告(1)において、調査中であり「後日報告」と記載された品目は、GCP実地調査で4件(4件/102件)であった。なお、基準適合性書面調査の結果は「適合性書面調査に対する審査センターの判断」として審査報告書に記載されており、審査報告(1)において「後日報告」とされた品目は7件(7件/103件)で、内1件は、GCP実地調査結果も「後日報告」とされた「優先審査」品目であった。基準適合性書面調査では、調査結果が審査チームに報告されてから、審査チームで判断が行われることから、審査報告(1)に「後日報告」とされた品目には、旧機構信頼性調査部での資料適合性調査の遅れのために「後日報告」とされたケースと、資料適合性調査は終了しているものの、その調査結

果を受けて審査チームから申請者に照会された指摘事項に対する回答、又は、自主的直接閲覧、再集計、再解析等の処理に時間がかかり審査報告書に審査センターの判断が記載されなかったケースの両方が想定される。審査報告書の「後日報告」の記載からは、どちらのケースであるのかの予測は困難である。しかし、GCP 実地調査は承認品目の95%以上、基準適合性書面調査は承認品目の90%以上で、専門協議前の審査報告(1)作成時に終了していたことが示された。

## 2. 最近のGCP実地調査の動向

Table 1に、平成13年度から15年度までの医薬品第一部会及び第二部会の審議を経て承認された新薬のGCP実地調査の調査結果と審査センターの判断を示した。評価1はGCP評価が「適合」であり、GCP上「特に問題となる事項がない」もので、評価2はGCP評価が「適合」で「一部にGCPの不遵守・逸脱は認められるが、審査を行うにあっては差し支えない」ものである。平成13から15年度の3年間に医薬品第一部会及び第二部会の審議を経て承認された新薬の審査報告書では、評価1が最も多く、その平均は65.7%であった。評価1の割合は、平成13年度、14年度、15年度でそれぞれ73.7%、68.8%、50.0%と減少した。一方、評価2は、平成

13年度、14年度、15年度とそれぞれ9.5%、12.5%、32.1%と増加する傾向が認められた。しかし、評価1及び2の合計は約80%であり、大きな変化は認められていない。評価3は、臨床試験の一部にGCP不適合の症例があることから、これらの症例を除外するなどの条件を付して、残りの臨床試験全体の質は「適合」とする「条件付適合」である。平成13年度、14年度、15年度でそれぞれ、16.7%、18.8%、17.9%と大きな変化はなく、3年間の平均で17.6%と約6件に1件の承認品目は臨床試験にGCP不適合と判断される症例が含まれていたことが示された。なお、承認された品目では、評価4「不適合」は認められなかった。

## 3. 基準適合性書面調査との比較

平成13年度から15年度に医薬品第一部会又は第二部会の審議を経て承認された新薬のGCP実地調査において、「条件付適合」とされた臨床試験が約1/6あったことから、基準適合性書面調査における臨床試験の質とGCP実地調査での臨床試験の質の比較を行った (Table 2)。

該当する審査報告書数から、「申請日から見て医薬品機構の適合性調査に該当しない」等の理由で、適合性書面調査が実施されていない品目を除いた調査実施有効成分数の評価を%で示したところ、平成

Table 1 最近のGCP実地調査の動向

年度	審査報告書数*	調査実施有効成分数	評価1 【適合】	評価2 【適合】	評価3 【条件付適合】	評価4 【不適合】
13	50	42	73.7% 31/42	9.5% 4/42	16.7% 7/42	0% 0/42
14	35	32	68.8% 22/32	12.5% 4/32	18.8% 6/32	0% 0/32
15	31	28	50.0% 14/28	32.1% 9/28	17.9% 5/28	0% 0/28
平均			65.7% 67/102	16.7% 17/102	17.6% 18/102	0% 0/102
合計	116	102				

\*医薬品第一部会、医薬品第二部会での審議品目のみ。報告品目を除く。

\*\*%は調査実施有効成分数に対する割合を示す。

評価1：特に問題となる事項はなく「適合」

評価2：一部に不遵守・逸脱はあるが、審査を行えると判断し「適合」

評価3：臨床試験の一部にGCP不適合の症例があることから、これらの症例を除外するなどの条件を付して、残りの臨床試験全体の質は適合とする「条件付適合」

評価4：「不適合」