

Table 2 最近の基準適合性書面調査の動向

年度	審査報告書数	調査実施有効成分数	評価1	評価2	評価3	評価4
13	50	39	15.4% 6/39	74.4% 29/39	7.7% 3/39	2.6% 1/39
14	35	33	15.2% 5/33	81.8% 27/33	3.0% 1/33	0% 0/33
15	31	31	32.3% 10/31	61.3% 19/31	6.5% 2/31	0% 0/31
平均			20.4% 21/103	72.8% 75/103	5.8% 6/103	1.0% 1/103
合計	116	103				

\*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。

13～15年度で、「特に問題となる事項がない」もの（評価1）が、それぞれ15.4%、15.2%、32.3%、「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、審査を行うことには支障がない」もの（評価2）が、それぞれ74.4%、81.8%、61.3%、「直接閲覧、再解析や再集計が審査側から指導された」ものなど（評価3）が、それぞれ7.7%、3.0%、6.5%であった。また、基準適合性書面調査により再試験が求められた品目が平成13年度に1件（評価4、2.6%）認められたが、当該品目は臨床試験を実施しておらず、GCP実地調査は実施していなかった。

基準適合性書面調査において評価1と判断された有効成分数は平均で20.4%と低かったが、評価1と2の合計は平均93.2%であった。評価1と2の合計は、GCP実地調査では平均82.4%であることを考えると、基準適合性調査では、細かな指摘事項が多く、評価2とされたものが多いものの、「一部にGCPの不遵守・逸脱は認められるが、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼす事項は認められない」等の理由により「審査を行うについては支障はない」と審査センターにより判断されていることが明らかとなった。また、平成15年度の評価1の割合は、平成13年度及び14年度に比して高く、国内における治験の質が向上していることが示された。

#### 4. 治験の質の状況

平成13から15年度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においてGCP実地調査の結果が「条件付適合」とされた治験を実施した治験依頼者の中で、複数回の指摘を受けた治験依頼者は4社であった。これらの治験を依頼した申請者は平成13年度から15年度に複数品目の承認を受けていたことから、平成13年から15年度の3年間に承認を得た部会審議品目中のGCP実地調査「条件付適合」の割合を算出した。その結果、これら4社の臨床試験データパッケージの2件/3件から2件/5件が「条件付適合」とされていたことが明らかとなった。

#### 5. 審査報告書に見るGCP実地調査での指摘例

審査報告書に記載されていたGCP不遵守やGCPからの逸脱の例は、Table 3に示すとおり、原資料が確認できない、有害事象報告関連、治験実施計画書からの逸脱、モニタリングの不備などであった。Table 3には示していないが、平成13から15年度の3年間の推移で見ると、治験実施計画書からの逸脱が最も多いが、モニタリングの不備や有害事象報告関連の指摘が増加傾向にあり、逆に投与契約終結前の治験薬投与の指摘は減少した。

なお、審査報告書に記載されている基準適合性書

Table 3 審査報告書に記載されているGCP実地調査での指摘例

項目	
原資料が確認できない	診療録や検査伝票の廃棄、診療録の紛失など
有害事象報告	治験実施医療機関への有害事象報告の遅延など
プロトコルからの逸脱	除外基準・選択基準違反 併用禁止薬投与・治験薬投与違反（併用制限薬、投与契約締結前の治験薬投与） 併用薬未記載 症例報告の誤記載・未記載 検査実施時期違反 検査未実施 プロトコル変更手続き（IRB 関連）

面調査での指摘例は、プロトコルからの逸脱が最も多く、平成13年度 46.2% (18件/39件)、平成14年度 48.5% (16件/33件)、平成15年度 51.6% (16件/31件)と承認品目の約半数で指摘されており、その頻度に減少傾向は認められなかった。

考 察

新医薬品の開発では、非臨床試験や臨床試験は、開発を目的とする薬物の、ヒトに投与した際の有効性及び安全性、臨床推奨用量、有効性と安全性が示される最適な投与経路や投与回数などを明らかにするために行われる<sup>17)</sup>。これらの目的を明らかにするためには、自然科学で広く用いられる帰納演繹法が応用されることが多いと考える。つまり、作業仮説を立て、目的、方法を明らかにし、非臨床試験や臨床試験を実施し、得られた結果から作業仮説が正し

かったかどうかを考察する方法である。試験管内の実験では、厳密な再現性が求められるが、実験動物を用いた反復投与試験や発がん性試験、被験者の協力の下に行われる臨床試験では、同じ試験を繰り返して再現性を検証することは実施不可能な場合も想定される。しかし、再現性が検証されないデータは、チャンピオンデータである可能性も否定できない。このように再現性を検証することができない試験での結果を、科学的により確実なものとするための方策の一つが「基準」であるとも考えられる。

国内では、生データから申請資料までの信頼性の確保を、基準適合性書面調査とGCP実地調査を組み合わせて行っている (Fig. 2)。申請資料中の臨床試験の信頼性を治験を実施したすべての医療機関の生データに遡って調査することは、現時点では困難である。そこで、根拠資料となるすべての医療機

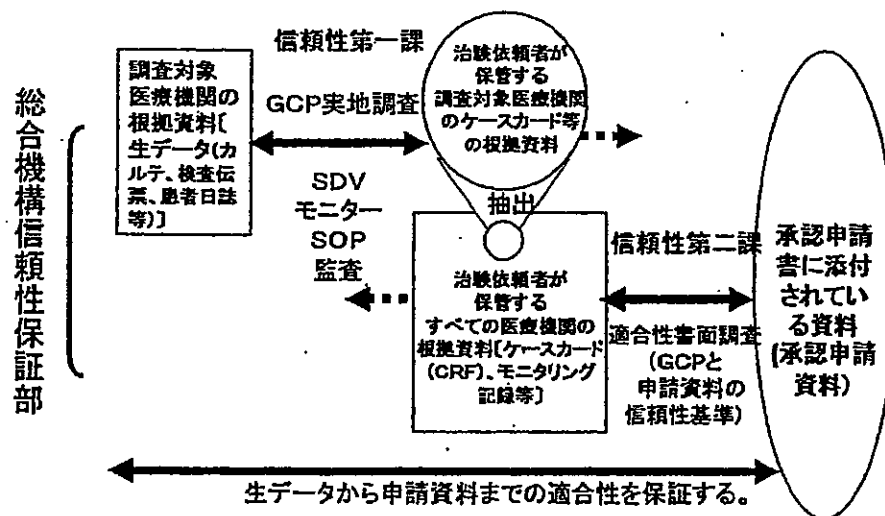


Fig. 2 GCP実地調査と適合性書面調査

関のケースカード等と申請資料との間の信頼性を基準適合性書面調査により、抽出した医療機関でのケースカードと根拠資料の内生データであるカルテ等との間の信頼性をGCP実地調査により裏付けている。現時点ではこれら二つの調査結果を総合して、申請資料の基準適合性が判断されていると考える。

旧機構治験指導部治験調査課が実施したGCP実地調査での指摘例(平成13年度から15年11月まで)が大西により報告されている<sup>10)</sup>。その指摘内容は、モニタリングの実施、副作用情報、モニタリング記録、プロトコルからの逸脱の順であった。GCP実地調査の時期と、審査報告書が公表される時期に開きがあることから、直接の比較は難しいと考えるが、大西の報告とTable 3に示した審査報告書での指摘には、同様の傾向が示唆された。更に、大西の報告で、モニタリングの実施が影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱で、Table 3と重複するものは、除外基準・選択基準、併用禁止薬投与・治験薬投与違反、検査未実施、検査実施時期違反、症例報告の誤記載・未記載であり、審査報告書での指摘と同様の傾向が示唆された。しかし、大西により報告されている治験薬投与方法ミス、併用薬投与方法ミス、有害事象誤認は、審査報告書への記載は見当たらなかった。

有害事象報告関連については、薬事法施行規則第273条(旧第66条の7)に規定する重篤で予測できない副作用等の入手に関する取り扱いについて、ただちに治験責任医師及び医療機関の長に通知することが必要とされているが、報告されていない例が認められた。規制当局側の見解として、薬事法施行規則第273条に規定する重篤で予測できない副作用等に関する情報の取り扱いについては、社内標準業務手順書において定めておくこと、及びこれらの情報を入手した場合は、直ちに(1箇月以内をめやすとして)治験責任医師及び医療機関の長へ通知することが必要であるとされており<sup>11)</sup>、治験依頼者による早急な標準業務手順書の改訂や、治験実施体制の見直し、今後の問題として残されていることが示唆された。

申請資料からGCP不遵守の症例を削除するように求められた臨床試験を複数繰り返し実施した申請者の治験の質を、同時期に承認された当該申請者の申請品目全体から見たところ、約半数(2件/3件か

ら3件/5件)の申請品目でGCP不遵守の臨床試験が実施されていたことが明らかになった。そこで、これらの申請者が依頼した臨床試験は、「適合」と判断されたものがあるものの、同時期に同一の申請者により実施された臨床試験の質には問題が多いと推測された。これは、その時期の治験依頼者の社内体制やモニタリング体制に問題があるためと推測される。

平成13年から15年度に医薬品第一及び第二部会の審議を経て承認された新薬において、GCP実地調査と基準適合性書面調査の両方で、一部の臨床データがいずれもGCP不適合と判断されたものが承認された品目は116報告書中1件のみであった。また、GCP実地調査で「不適合」とされた品目は、承認されていなかった。つまり、承認されたほとんどの品目は信頼性が保証された申請資料によるものであり、科学的、倫理的に、信頼性に問題があった品目は承認されにくいことが推察された。このことは、「基準を守ることは、試験や治験の質を高め、速やかに評価しやすい申請資料をまとめる助けとなる」ことを示唆し、信頼性保証部の業務が「より有効」で「より安全」な医薬品等を「より早く」患者の皆様方へお届けするとの総合機構の理念の一つを担っていることの裏付けとなると考える。

なお、平成16年度の総合機構の設立に伴い、旧機構は解散され、基準適合性調査と審査のいずれもが、総合機構審査部門で実施されることとなった。平成16年度に総合機構信頼性保証部で実施された基準適合性調査については、審査報告書の「適合性書面調査結果に対する機構の判断」及び「GCP実地調査結果に対する機構の判断」に記載されている。例えば、GCP実地調査では、「GCP実地調査が行われた結果、治験実施計画書からの逸脱、原資料と症例報告書との不整合及びモニタリング体制の不備が認められたが、逸脱に関しては倫理面及び安全性からみて重大な逸脱ではないこと、今後モニタリング体制の徹底を図ることとされ、機構は提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。」また、基準適合性書面調査では、「薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、被験薬の一部紛失等が判明したが、今後モニタリングの徹底を図り再発防止に努める旨回答されたこと、試験の信頼性あるい

は結果の評価に影響を及ぼす事項は認められなかったことから、機構は提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。」と記載されている。

平成16年度に信頼性保証部信頼性第一課GCP実地調査グループが実施したGCP実地調査の結果通知書も記載を変更している。GCP実地調査では、以前、厚生労働省医薬食品局長名で発出されていた結果通知書は、総合機構理事長名で、治験依頼者及び治験実施医療機関に対して、発出することとされた<sup>8)</sup>。これに伴い、結果通知の中で、調査した臨床試験におけるGCP上の問題点とその改善策を示すこととした。申請資料作成には、医療従事者等々の1人1人の力が重要である。1人1人が、科学性、倫理性を十分に理解して治験に従事されていることは当然であろうが、仮にその中に1人の未熟者がいても、申請資料全体の信頼性が脅かされる。承認申請資料は1人の力だけでは完成しない。申請資料の全体的な質の向上のために、既に、平成16年度及び17年度に結果通知書を受け取った治験依頼者及び治験実施医療機関は、「改善すべき事項」として挙げられた事項に対して、早めの改善を心がけて欲しい。また、総合機構は、臨床データパッケージの質の向上のために申請者に対するGCPや信頼性の講習会を開催しているので、参考とされたい。

ヒトでの有効性と安全性を科学的に評価するためには、幅広い角度や、様々なデータからの考察が必要であろうし、申請資料の成績の原因究明のためには、より細かくより深く原因の考察を行うことも重要であろう。承認審査では、外挿するための「俯瞰する力」と、原因究明のための「凝視する力」のよりよいバランス関係が求められると考える (Fig. 3)。そして、「俯瞰する力」と「凝視する力」を駆使して評価された、ヒトでの「有効性と安全性」のリスクベネフィットのバランスを評価し、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の妥当性についての検討が行われる。医薬品の有効性と安全性と申請資料の信頼性の関係を天秤に例えると、審査で評価された有効性と安全性は、それぞれの天秤皿に置かれるが、信頼性保証はこの天秤の支点到相当する。もしも、申請資料の信頼性が担保されないと、この天秤は支点を失い、申請された医薬品の有効性と安全性のバランスを評価することはできない (Fig. 4)。

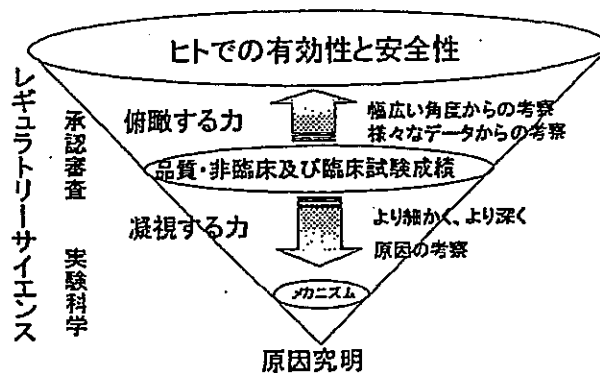


Fig. 3 俯瞰する力と凝視する力

このように、申請資料の信頼性確保は、ヒトでの有効性及び安全性の評価の大前提である。

信頼性保証部では、総合機構ホームページ<sup>20)</sup>における情報提供、自己点検のためのチェックリスト等<sup>21)</sup>の公開にも努めている。なお、平成17年度の改正薬事法の施行に伴い、医薬品及び医療機器のそれぞれの実施要領及び実施手続きが公表される予定である。

申請資料の信頼性を確保する業務が総合機構において、信頼性保証部に統合されたことから、今後増加すると推測される海外GCP実地調査への対応、やGCP実地調査と基準適合性書面調査のそれぞれのグループの連携など、承認審査における相乗効果が示せるよう業務の改善に努めたいと考える。

## 結 論

承認取得は、エビデンスに基づくヒトでの有効性及び安全性の評価の成果であろうが、基準を守るとは、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、平成13年から15

審査	信頼性に裏付けられた申請資料に基づき、有効性・安全性のリスクベネフィット バランスを評価し、効能・効果、用法・用量、使用上の注意の妥当性が審査される
----	--

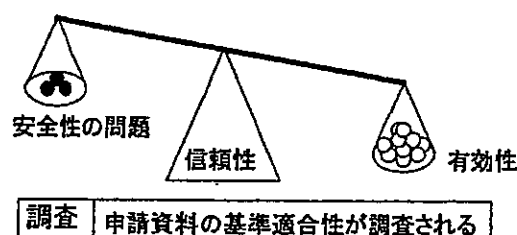


Fig. 4 医薬品の有効性・安全性と信頼性

年度に医薬品第一又は第二部会での審議を経て承認された新薬の審査報告書から,明らかとなった.総合機構信頼性保証部の業務により国内臨床試験の質がより向上し,当機構の目的の一つである,「より有効」で「より安全」な医薬品・医療機器を患者の皆様方へ「より早く」お届けできるようになることに期待し,申請資料の全体的な質の向上のために,調査により改善を求められた事項について,治験依頼者等は,早急な改善を心がけて欲しい.

† 本稿で述べた意見は,著者の個人的意見であり,独立行政法人医薬品医療機器総合機構としての見解ではない.

#### 文 献

- 1) 厚生労働省: 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, 1997年3月26日付け省令第21号.
- 2) 厚生労働省: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令, 1997年3月27日付け省令第28号(改正2001年厚生省令第36号, 改正2003年厚生労働省令第106号).
- 3) 厚生労働省: 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(2004年厚生労働省令第171号).
- 4) 厚生労働省: 申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第43条).
- 5) 厚生労働省: 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(2005年厚生労働省令第37号).
- 6) 厚生労働省: 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(2005年厚生労働省令第36号).
- 7) 厚生労働省: 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(2005年厚生労働省令第38号).
- 8) 厚生労働省医薬局審査管理課長: GCP実地調査の実施要領について(通知), 薬食審発第0331012号, 平成16年3月31日.
- 9) 独立行政法人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に係るGCP実地調査の実施手続きについて(事務連絡), 平成16年12月28日.
- 10) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 厚生労働省医薬食品局安全対策課長: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後における医療用医薬品のGPMSP実地調査に係る実施要領について(通知), 薬食審発第0331013号, 薬食安発第03310001号, 平成16年3月31日.
- 11) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後における新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について(通知), 薬食審発第0331010号, 平成16年3月31日.
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構信頼性保証部長: 医療用医薬品の再審査及び再評価申請のGPMSP実地調査及び資料適合性書面調査の実施手続きについて(事務連絡), 平成16年4月1日.
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う医薬品の安全性試験の実施に関する基準に基づく調査の実施について(通知), 薬機発第23号, 平成16年4月1日.
- 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長: GLP適合性調査実施要領の改訂について(通知), 薬機発第529号, 平成16年6月29日.
- 15) 独立行政法人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(事務連絡), 平成16年4月1日.
- 16) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ, 新薬の承認に関する情報(審査報告書等) <http://www.info.pmda.go.jp>.
- 17) 西村(鈴木)多美子: 医薬品研究, 35(8), 407-415(2004).
- 18) 大西純一: 医薬品研究, 35(7), 388-400(2004).
- 19) 臨床試験基準研究会編: GCPと新しい治験—薬事法改正を受けて—, 東京, 薬事日報社, 2004. [第3章GCP実地調査における指摘事項].
- 20) 総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>, 信頼性保証業務について.
- 21) 信頼性保証部に関連するチェックリスト等は以下のとおり.(随時, 更新している)
  - ・新医薬品GCP適合性調査チェックリスト
  - ・GCP後発品適合性調査チェックリスト
  - ・GPMSP適合性調査チェックリスト
  - ・市販後臨床試験GCP適合性調査チェックリスト
  - ・新医薬品適合性書面調査チェックリスト
  - ・搬入資料詳細目録(記入例)