

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品等医療技術リスク評価  
研究事業

治験の実施におけるGCPの  
運用改善に関する研究

平成16(2004)年3月

主任研究者 上 田 慶 二

## 目 次

総括報告書	1
分担報告書	4
医薬品の医師主導治験運用マニュアルに関する研究	4
治験審査委員会の運営に関する研究	7
GCPに則った治験の実施における必須文書のあり方に関する研究	8
米国における臨床研究の実施体制と医薬品の承認審査の現状に係る調査研究	12
資料1	19
医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について（GCPマニュアル）（案）	
資料2	145
必須文書一覧	
資料3	165
監査業務手順書（SOP）の要点	
資料4	169
治験の監査チェックリスト（案）	

**厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術  
リスク評価研究事業）  
平成15年度総括報告書  
治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究**

主任研究者：上田 慶二（東京都多摩老人医療センター 名誉病院長）  
分担研究者：大橋 京一（浜松医科大学 臨床薬理学教授）  
                  景山 茂（東京慈恵会医科大学薬物治療学研究室教授）  
                  小野 俊介（金沢大学薬学部総合薬学科 創薬科学講座助教授）  
協力研究者：藤原 康弘（国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科）  
                  渡辺 祐司（浜松医科大学 臨床薬理学助教授）  
                  小林 真一（聖マリアンナ医科大学臨床薬理学 教授）  
                  妙中 義之（国立循環器病センター人工臓器部長）  
                  堀内 龍之（群馬大学医学部臨床薬理学教授）  
                  作広 卓哉（三菱ウエルファーマ（株）開発業務部）  
                  鈴木 英明（協和発酵工業（株）医薬カンパニー医薬開発本部）  
                  長田 徹人（ファイザー（株）プロジェクトプランニング・パフォーマンス部）  
                  山本 芳子（スリーエムヘルスケア（株）マーケットセンター担当部長）  
                  上野 絃機（東レ（株）理事 医薬・医療開発センター所長）

**要旨**

平成15年6月にGCP省令が改正され、新たに医師主導の治験を含めた臨床試験の実施が可能となったが、医師主導の治験の実施に際しては、モニタリングや監査の実施、被験者の健康被害の補償の問題など治験の実施に新たな問題が生じる可能性があるため、本研究班においてこれらの問題点について検討し、GCP マニュアル案を得ることが出来た。またIRBのあり方、必須文書の様式についても検討し、改善した方策を示すことができた。また治験実施医療機関が監査を実施する際に必要な実施手順書の要点と監査に際して使用するチェックリストを作成した。さらに米国のOHRPとFDAなどを訪問して研究者主導の臨床研究の実施上の問題点と解決策について検討した。

**A. 研究目的**

平成13年の薬事法改正をうけて平成15年6月に医師主導の治験を含む改正省令「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」が公布され、同時に局長通知として「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」ならびに課長通知として「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」が

公布され、医師主導の治験の実施が可能となった。

しかし医師主導の治験は従来の企業依頼により実施されている治験と多くの点で異なり、それらの治験が倫理的、科学的に妥当で、改正省令に示されているGCPに従って実施されるためには、なお詳細な指針を示すことが必要であると思われる。これらの指針を「課長通知；医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について（GCPマニュアル）」として示すために研究班を組織し、

検討して公表することとした。

## B. 研究方法

まず平成15年6月30日に研究班を組織するための予備的な会合を行い、研究班の組織を決定した。

研究班には大学、医療機関の治験管理専門家と医薬品関連企業や医療機器関連企業の団体代表が参加し、GCP、治験実施、治験審査委員会、必須文書などに関する問題についてそれぞれ担当者を定めるとともに全体会議を適宜開催して討議することとした。全体会議には研究班員とともに厚生労働省と医薬品機構からも担当者が参加した。第1回の研究班全体会議は同年7月31日に開催し、第2回の研究班全体会議を同年9月5日に、第3回の研究班全体会議を同年10月9日に、第4回の研究班全体会議を同年11月6日に、第5回の研究班全体会議を同年12月1日に、第6回の研究班全体会議を平成16年1月7日、さらに第7回の研究班全体会議を平成16年2月20日に開催して研究を実施した。また第6回の研究班全体会議には医薬品企業法務研究会 会長山本達雄氏が参加し、治験に際する補償の問題について検討を行った。

## C. 研究結果

今回の省令改正に際して新しく省令に含まれた医師主導の治験の実施に際するGCPの運営強化などを中心として研究を実施し以下の結果を得た。

### 1. 医薬品の医師主導治験の運用マニュアルに関する研究（詳細は分担研究報告書参照）

今回の研究においては、主として医師主導の治験の実施に際する基準を中心に議論を行い、適切な医師主導の治験が実施しうるようにマニュアル案を作成した。

主として議論された点は、治験審査委員会の成立要件と審議のあり方、モニタリングと監査の実施、被験者の健康被害の補償のあり方、記録の保存の問題、必須文書の重複の問題などであった。

### 2. 治験審査委員会の運営に関する研究（詳細は分担研究報告書参照）

本年度には、現在の治験審査委員会の有する問題点を検討したが、来年度には治験審査委員会に多するアンケート調査を行えるよう準備中である。

また治験審査委員会の質と効率の問題を検討するた

め来年度には、欧州のIRBの視察を予定している。

### 3. 必須文書に関する研究（詳細は分担研究報告書参照）

平成15年の改訂GCPにおいてその役割が明確に規定された治験依頼者、治験責任医師、医療機関の長、治験審査委員会等の業務の運営が効率的・円滑に行われること、及び改訂GCPの理念・目的（被験者の保護、治験の科学性・倫理性の確保）が達成されることの双方の視点から、必須文書として取扱われるべき文書の今後のあり方を検討した。

その結果、全体では、従来120に細分類されてきた文書（治験実施前（第1部）63文書、治験実施中（第2部）38文書、治験の終了又は中止・中断後（第3部）19文書）に分類され提示されていた文書が、文書の包含等に着目した結果、大きく68分類（治験実施前（第1部）33文書、治験実施中（第2部）22文書、治験の終了又は中止・中断後（第3部）13文書）として提示可能であることがわかった。治験依頼者、実施医療機関（治験責任医師等を含む）、治験審査委員会は、新GCPの基本理念を尊重しつつ治験を円滑・効率的に実施するために、新GCPが要求する全ての内容を漏れなく、しかし弾力的に文書化・記録していく必要があることが明らかになった。

### 4. 監査のあり方に関する研究（資料参照）

医師主導治験においても治験の質の確保が重要な課題であり、その達成のためには企業依頼の従来の治験と同様に厳格な治験のモニタリングと監査の実施が必須である。今回の改正GCP省令においてもモニタリングと監査の実施は「治験を自ら実施する医師」の責任とされ、これらの計画書や手順書を作成して医療機関の長に事前に提出することが規定されている。

監査については、企業においては監査の部門が治験実施部門と別に設置され、監査担当者の資格も厳重に定められるとともに実施手順書も的確に設定されていることが多い。しかし医療機関においては、従来より治験の監査を医療機関の責任において実施した経験が無いのでGCPの求める手順書などの作成には苦労が予想される。

本研究班においては、特に監査の問題を取り上げ「手順書の要点（案）」と監査に使用しうる「チェックリス

ト(案)」を検討したので、参考のため本報告書に添付することとした。しかしこれらの手順書はGCPの規定上治験の責任を有する「自ら治験を実施する医師」が作成するものであることを強調したい。

監査担当者はその経費の予算がある場合には外部の専門機関に依頼することが望ましいが、経費の余裕がない場合などには、医療機関内にて適切な担当者を定める必要がある。治験の実施計画書などを理解し得ることなどを考慮すると、当該治験に関係しない医師に依頼することになることが予想されるので、GCPなどに精通していることが必要であるので、候補者の養成などが急務であろう。治験審査委員会はモニタリングを実施することは考えられるが、治験審査委員会における治験実施計画書や説明文書などの審査が監査の対象となることより、治験審査委員会が監査担当となることは適切でない。

5. 米国における臨床研究の実施体制と医薬品の承認審査の現状に係る調査研究（詳細は分担研究報告書参照）

米国における臨床研究(特に研究者主導の臨床研究)の実施様態を文献及び直接の施設訪問により調査した。実地調査先としてFDA(US Food and Drug Administration)、OHRP(US Department of Health and Human Services(米国厚生省)、Office for Human Research and Protection)、Georgetown大学を訪問し、米国における臨床試験の実施体制と最近の規制の動き、医薬品の承認審査に関する動向等についてそれぞれの組織の見解やコメントを直接得た。

米国における臨床研究は、研究のスポンサーの観点から、政府等の公的資金による研究と製薬企業等の商業的資金による研究に分類される。前者は主としてOHRPによりその試験の実施が監督されており、後者の研究のうち医薬品等の承認申請に用いられるものについてはFDAがその規制にあたる。

政府の公的資金による臨床研究については、OHRPに相当する機関が本邦には存在せず、また、一般的・包括的なガイドライン以外にはそのような研究に対する直接の規制体系が存在しない。OHRPが所管の臨床研究を監督する方法については、苦情に基づく査察を実施していること、教育・訓練プログラムの充実によ

り臨床研究の質を高めようと努力していること等、少人数の組織ながらも効率よく目的を達成する方法を模索していることが明らかになった。また、全米の治験審査委員会が登録されており、その活動状況をOHRPが把握していることがわかった。

以上のごとき行政機関の整備などが円滑な臨床研究の遂行に大きく貢献していることが判明した。

#### D. 考察

医師主導治験の実施に際しては、治験の責任が「自ら治験を実施する医師」とその実施を承認した「治験実施の医療機関」にあることを十分に理解し、GCPの精神を尊重し、GCPを遵守した治験の実施により、我が国における臨床研究の促進と新薬の創薬に貢献することを期待したい。その目的のために本研究班の研究成果が役立つことを期待したい。

今後臨床の研究者が改正GCP省令ならびにGCPマニュアルを十分に理解し、その問題点の解決策を自ら見出して、研究を推進することを望みたい。

#### E. 結論

平成15年6月の省令GCPの改正を受け、今回自ら治験を実施する医師に役立ち得るGCPマニュアルを作成し、その他の資料とともに公表することとした。

#### F. 健康危険情報

該当する事項は認められなかった。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 参考資料

1. 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について(課長通知)(案)」
2. 必須文書一覧
3. 監査業務手順書の要点
4. 治験の監査 チェックリスト(案)

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学研究事業）  
平成15年度分担研究報告書

## 医薬品の医師主導治験運用マニュアルに関する研究

分担研究者：大橋 京一（浜松医科大学医学部教授）

### 研究要旨

医師主導の治験は未承認薬の適応の取得を促進し、製薬企業が経済的な面から困難視する薬剤の開発の促進が図られるなどの期待が大きい。しかし企業主導の治験と同様にGCPに準拠して倫理的、科学的、信頼性に配慮して実施することが求められている。医師主導の治験を円滑に進めるために運用マニュアル案を作成するにあたり、問題となる点について研究班会議において検討を行った。医師主導の治験における補償、モニタリング・監査のあり方、医師主導における治験記録保管のあり方、治験調整委員会の関与などの問題について新しい考え方を提示した。

キーワード：医師主導の治験、補償、モニタリング、監査

### A. 研究目的（研究の背景を含む）

平成9年に新GCPが制定され、わが国の治験は新GCPに従って倫理的、科学的、信頼性の配慮のもとに施行されてきた。しかしながら、新GCPでは治験依頼者として製薬企業のみが想定されていた企業主導型治験であった。しかし近年、標的分子治療や再生医療など先端医療技術の発展により、基礎研究から臨床応用をめざしたトランスレーショナルリサーチの推進が叫ばれており、これらの新しい業績をできるだけ早く臨床の現場に反映させる必要が求められている。また、わが国では製薬企業が臨床適応を得るための臨床試験の実施を見送っている医薬品が多いため、臨床的必要性より適応外の疾患に使用される例が多く、社会的な問題となっている。新GCPのもとになるICH-GCPではSponsor-Investigatorが設定されており、Investigator（わが国では医師）が依頼者になることが可能であった。例えば米国ではNIHの研究費により製薬企業ではなく医師主導の臨床試験を実施している。これらの理由より医師自ら治験を実施しようとする者が治験の実施を可能とするため、平成14年7月に薬事法が改正され、医師主導の治験が可能になった。

医師主導の治験は企業主導の治験と同一の基準が要求されており、円滑に実行するためには問題点を克服しなければならないのも事実である。本研究班会議において医師主導治験運用マニュアル案を作成した際に討論を重ねた問題点についてまとめてみた。

### B. 研究方法

研究に際しては厚生省令第28号（医薬品の臨床試験の実施の基準に関わる省令）、厚生労働省令第106号（医薬品の臨床試験の実施の基準に関わる省令の一部を改正する省令）、GCP運用マニュアルならびにICH-GCPなどを参考資料とした。研究は研究班の主任研究者のもと分担研究者、研究協力者が研究班会議を7回にわたり開催し、討議を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 医師主導の治験における補償

医師主導の治験に際して最も懸念される事項の一つが補償措置についてであり、研究班では多くの討論を重ねられた。自ら治験を実施しようとする者（治験責任医師並びに医療機関）における「補償」の内容について

は、GCP省令では、治験依頼者は「保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」と規定されている。ここで規定されている「保険その他の必要な措置」の「その他の必要な措置」の内容は、直接治療の提供ができる医療機関をその主体としており、企業の依頼治験を前提としたものと比べ解釈の幅が異なることが考えられる。そもそも、「補償」とは「国、公共団体その他公権力の主体(私人が法令の規定によりその主体となる場合を含む)の公法上の適法行為により、特定人に財産上、精神上、損害を与えた場合に、よつて生じた損害(又はその代価)を償うことをいう。」(法令用語辞典より)とされており、損害の代価の支払いのみをその内容としてはいない。治療的な要素が強い医師主導の治験においては、生じた健康被害に対する治療そのものが基本的な補償の内容と考えられ、医療機関において健康被害に対処する手順書を定めておかなければならない。しかしながら、企業主導の治験で行っている生命保険会社による保険措置が医師主導の治験においても講じられることが望ましい。現在、日本医師会治験促進センターが行っている大規模治験ネットワークにおいて保険措置を検討しているが、医師主導の治験の推進のためには、保険措置の実現が強く望まれる。

## 2. モニタリング・監査のあり方

医師主導の治験においては、Sponsor（治験依頼者）とInvestigator（治験実施者）が同一であるためにモニタリング・監査に十分な配慮を払う必要がある。自ら治験を実施する者は、実施医療機関に属する者をモニターに指定する時は、当該治験の実施に従事しない者を選任することになっている（改正GCP 26条の7）。モニターとして当該治験に従事しない治験コーディネーター（CRC）、治験事務局の職員などが考えられるが、あくまで当該治験に関与しない第三者であるべきである。また、医療機関外部の第三者機関（具体的にはCROなど）を利用することも可能である。

監査もモニタリングと同様な問題がある。監査は当該治験データの信頼性の確保のみならず、実施医療機関の治験実施体制をチェックする必要がある。このため、治験審査委員会、治験事務局もチェックの対照となるわけであり、実施医療機関内で監査を行うには、

監査部などの専門部署を設立することが望ましい。現状において、医療機関内の監査担当者は十分な監査能力を有した者は少なく、今後監査に関する講習会を実施する必要がある。また、医師主導の治験に係わる監査のチェックリスト例を提示することは適切な監査の実施を助けるものであろう（添付資料参照）。

## 3. 医師主導における治験記録保管のあり方

自ら治験を実施する者は、治験に関する記録を適切な期間保管する責務を有している（改正GCP26条の12）。しかし、自ら治験を実施する者が実施医療機関を辞職するなどの際に、記録の保管責任をどのようにしておくか整理しておく必要がある。実施医療機関の長は記録保存責任者を置かなければならない（第41条）。この記録保存責任者が自ら治験を実施する者と平行して記録を保管することが可能と考える。また、実施医療機関の長は自ら治験を実施する者の業務の正当な継承者として、医療機関内で記録保存責任者を含め適切な者を置くことも可能であろう。

## 4. 治験調整委員会の関与

医師主導の治験においても、治験調整委員会を設置することは可能である（第26条の4）が、GCP上責任のない組織がどこまで治験実施上関与可能であるのか明らかにする必要がある。医師主導の治験においては、もし治験調整委員会が治験薬の提供を製薬企業から受けた場合には、この時点より治験責任医師に治験薬管理責任が生ずるものと考えられる。また、治験薬の割付を治験責任医師の責任のもと、治験調整委員会が実施しても問題がないものと思われる。

## D. 考察

ICH加盟の欧米諸国では企業主導の治験と医師主導の治験が同一に扱われており、ICH-GCPでは「sponsor-investigator」の定義が存在する。しかし、わが国では企業主導の治験のみ許可されていたが、改正GCPにより医師主導の治験が可能となった。

医師主導型治験は、①欧米で適応があるにもかかわらず、わが国では未だ承認されていない適応の取得を促進することが可能になる。②製薬企業が経済的な面から困難視する薬剤の開発の促進が図られる。これらには特に、抗がん剤、小児への適応また先端医療への

トランスレーショナルリサーチへの応用が想定される。  
③医師主導の治験を通して、日本人における有効性と安全性の情報がさらに得ることが可能になり、適正使用のデータが充実される。このように医師主導の治験については期待が大きい反面、治験である以上原則としてGCPに沿って実施しなければならないために多くの問題点がある。

医師主導の治験に際して最も懸念される事項の一つが補償措置についてである。研究班会議で討論が重ねられたところ、医師主導の治験は治療的な要素が強いため、生じた健康被害に対する治療そのものが基本的な補償の内容と考えられ、医療機関として健康被害に対処する体制を整える必要があるとの意見があった。しかしながら、企業主導の治験と同様の保険制度が実施されなければ医師主導の治験の推進につながらない可能性もあり、保険の整備が望まれる。医師主導の治験においては、Sponsor（治験依頼者）とInvestigator（治験実施者）が同一であるためにモニタリング・監査に十分な配慮を払う必要がある。モニター・監査担当者のいずれも当該治験に関与しない者ではなければならない。特に監査を実施医療機関内の担当者を選ぶ際には注意が必要である。また、現在、監査能力が高い人材は極めて少ないが現状であり、今回、監査チェック

リスト案を作成した。これを参考に監査を進め、監査能力を高めてゆく必要がある。

#### E. 結論

本研究班会議において、医師主導治験運用マニュアル案を作成した。この中で、医師主導の治験を実施する際の問題点として、医師主導の治験における補償、モニタリング・監査のあり方、医師主導における治験記録保管のあり方、治験調整委員会の関与などについて新しい考え方を提示した。

#### F. 健康危険情報

該当する情報は無い。

#### G. 研究発表

本研究に係る研究発表等は行われていない。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当する事実・予定はない。

#### I. 資料

「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」  
(案) (資料1)



厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学研究事業）  
平成15年度分担研究報告書

治験審査委員会の運営に関する研究

分担研究者：景山 茂（東京慈恵会医科大学 教授）

研究要旨

新GCP施行後、7年が経過した。この間、治験実施施設の大規模医療機関から小規模医療機関への移動、あるいは、膨大な有害事象報告等、GCP制定時には想定し得なかったことが認められる。さらには、医師主導の治験が可能となり、治験審査委員会の責務は増大するものと思われる。そこで、IRBの現状と問題点を明らかにして、今後の方策を検討した。

A. 研究目的

新GCP施行後の我が国のIRBの実態を明らかにし、医師主導の治験に伴い、今後増大することが予想されるIRBの責務に対処するための方策を検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

我が国の現在のIRBの抱える問題点を明らかにする。また、IRBの現状を把握するためのアンケート調査をでき得る限り多くの医療機関のIRBについて行うための調査内容の検討を行う。

海外のIRBの状況に関する情報を収集する。

（倫理面への配慮）

本研究には個人情報が含まれていないので、該当しない。

C. 研究結果

1. 現在のIRBの審査レベルと構成委員

第3相試験を審査するための委員の条件としては、①当該疾患の専門家であること、②臨床試験に精通していること、の2点が挙げられる。しかしながら、第3相試験の小規模医療機関への移動に伴い、これらの条件を満足する委員を各医療機関が揃えることは困難と思われる。

2. 有害事象報告

新GCP施行に伴い、医療機関に届けられる有害事象報告は増大した。海外からの報告には内容が空疎なも

のが多い。報告の質は当該報告の行われる場に依存している。すなわち、日常診療と臨床試験とでは信頼度は異なる。これらの状況を考慮して、GCPの制度を含む改正が必要と思われる。

3. 海外の状況

審査の質と効率を確保するためには、米国のcentral IRB、英国のLREC（local research ethics committee）は参考になる。

D. 考察

本年度は初年度のため未だ十分な結果は得られていないが、上記3点について問題点が整理された。

E. 結論

我が国のIRBの状況と問題点が明らかにすべく、来年度はIRBに対してアンケート調査を行う。また、ヨーロッパの状況を視察し、今後の我が国のIRB制度の参考に資する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

初年度のため本研究に関する報告は行っていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学研究事業）  
平成15年度分担研究報告書

## GCPに則った治験の実施における必須文書のあり方に関する研究

分担研究者：小野 俊介（金沢大学薬学部 助教授）

研究協力者：長田 徹人（日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長）

作広 卓哉（日本製薬工業協会臨床評価部会 副部会長）

### 研究要旨

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）」、いわゆる新GCPが平成9年に実施されてからほぼ6年が経過し、臨床試験の具体例が蓄積しつつある現在、新GCPにおいてその役割が明確に規定された治験依頼者、治験責任医師、医療機関の長、治験審査委員会等の業務の運営が効率的・円滑に行われること、及び新GCPの理念・目的（被験者の保護、治験の科学性・倫理性の確保）が達成されることの双方の視点から、必須文書として取扱われるべき文書の今後のあり方を検討した。これまで必須文書一覧として提示されてきた文書について、その文書名、文書に係る説明、予定されている保存場所等について治験の実態も考慮してその適切性を確認するとともに、治験依頼者や治験実施医療機関等の担当者が実際に業務を行う上で密接に関係した文書同士を並べて提示することにより、文書の位置付けや存在意義が明確になるものがあるかどうかを検討した。

その結果、全体では、従来120に細分類されてきた文書（治験実施前（第1部）63文書、治験実施中（第2部）38文書、治験の終了又は中止・中断後（第3部）19文書）に分類され提示されていた文書が、文書の包含等に着目した結果、大きく68分類（治験実施前（第1部）33文書、治験実施中（第2部）22文書、治験の終了又は中止・中断後（第3部）13文書）として提示可能であることがわかった。治験依頼者、実施医療機関（治験責任医師等を含む）、治験審査委員会は、新GCPの基本理念を尊重しつつ治験を円滑・効率的に実施するために、新GCPが要求する全ての内容を漏れなく、しかし弾力的に文書化・記録していく必要があることが明らかになった。

### A. 研究目的（研究の背景を含む）

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）」、いわゆる新GCPは、臨床試験が倫理的に実施されるために、また、治験の科学性を保証するために関係者が従うべき手続きが詳細に記された体系である。新GCPに則って治験を実施するためには、多くの文書が必要とされ、また結果として発生する。

これらの文書の性格は大きく2種類に分けられる。一

つは治験を適切に実施するために予め実施者等が用意しておくべき文書である。これには治験依頼者や実施医療機関に備えられているべき標準業務手順書、治験実施計画書、治験薬概要書等が含まれる。もう一つは治験の実施、進行に伴って、その結果の記録として発生する文書である。これには症例報告書、インフォームドコンセントを取得した際の各種の記録等が含まれる。

新GCP適用治験において発生する文書を網羅的に整

理した必須文書一覧は、国際ハーモナイゼーション会議（International Conference on Harmonization（以下「ICH」とする））において日米欧3極が合意に至ったICH E6ガイドラインに基づく中央薬事審議会答申（平成9年3月13日中薬審第40号）の添付文書として公表され、現在に至っている。

一方、治験をめぐる規制環境は大きく変化しつつある。電子情報やその媒体に関する取扱いの規定の導入等が行われたほか、平成15年には医師主導の治験に係る規定が新GCPに盛り込まれるという大きな変化が起きた。また、新GCPにおいて新たに規定された治験実施のプレイヤーである開発業務受託機関、治験施設支援機関の役割は近年急速に高まっており、かかるプレイヤーが関係する治験における業務の流れは、そうでない場合の業務の流れとは若干異なり、固有の留意点が存在することにも注意が必要である。

こうした治験環境の変化を踏まえ、治験において発生する文書を網羅的に提示し、それぞれに適切な説明を加えることにより、治験を実施する者にとっての業務の指針を提供する必要がある。

新GCPが平成9年に実施されてからほぼ6年が経過し、臨床試験の具体的な実施方法等に関する実例が集積しつつある。本研究は、そうした実例を踏まえつつ、新GCP適用治験の実施において求められる必須文書のあり方を検討することを目的とした。新GCPにおいてその役割が明確に規定された治験依頼者、治験責任医師、医療機関の長、治験審査委員会等の業務の運営が効率的・円滑に行われること、及び、新GCPの理念・目的（被験者の保護、治験の科学性・倫理性の確保）が達成されることの双方の視点から、必須文書として取扱われるべき文書のあり方を検討した。

## B. 研究方法

研究協力者及び一部の治験実施医療機関の協力を受けて、従来の必須文書一覧に掲げられている個々の文書が現在の治験の実態においてどのように扱われているかを調査検討した。検討結果を踏まえ、今後の治験においてこれらの文書をさらに効率的に作成・運用するためにどのような形で文書が整理され、提示されるべきかを検討した。

具体的には、必須文書として提示されてきた個々の文書について、その文書名、付されている説明、予定されている保存場所等が現在の規制体系や治験実施体制を最も適切に反映したものとなっているかを確認し、修正を行うことが適切と考えられる項目があるかどうかを検討した。より良い説明等を付すことが可能な場合にはどのような説明が可能であるかを提案した。なお文書名については、原則として現在の必須文書における名前を変更しなかったが、一部の文書で省令における文書名との乖離があるものについては省令に合わせることにした。

さらに、従来の必須文書について、治験依頼者や治験実施医療機関等の担当者が実際に業務を行う上で密接に関係したもの同士を並べて提示することにより、治験における文書の位置付けや新GCPにおける文書の存在意義が明確になるものはないかを検討した。他の文書に（実質的に）同一の内容が記載されている文書については、「（他の文書に）包含されている文書」と整理することとし、また、他の文書と一連の文書として発生・活用される文書については「（他の文書と）一連の文書」と整理することとした。

## C. 研究結果

研究方法に記した観点により既存の必須文書一覧を再分類した結果を別表に示す。

全体では、従来、主として発生する時間順に120種類に細かく分類されてきた文書（治験実施前（第1部）63文書、治験実施中（第2部）38文書、治験の終了又は中止・中断後（第3部）19文書）が、文書の包含等があるものについて一群の文書として再分類を行う等の作業の結果、大きく68種類の文書（治験実施前（第1部）33文書、治験実施中（第2部）22文書、治験の終了又は中止・中断後（第3部）13文書）に分類可能であることがわかった。別表には各必須文書に係る改定後の説明も付した。

分類・整理の上での主たる論点を次に掲げた。（なお、文中の文書番号は従来の必須文書における番号を示す。）

### (1) 治験審査委員会に係る文書

治験審査委員会の運営・設置に関する一連の文書に

ついて、通常同一の文書に盛り込まれる内容を含む文書をまとめて提示することが可能と考えられた（例：

1.1 治験審査委員会の設置記録等）。

(2) 治験実施医療機関（治験責任医師等を含む）に係る文書

医療機関の標準業務手順書に通常含まれる内容を精査した結果、複数の文書その内容に関して一連の文書として分類可能であることがわかった（例：1.5 医療機関の治験の実施に関する手順書と1.11 治験事務局の業務内容に関する文書等）。

治験審査委員会と実施医療機関の長の間での通知等に関して、個々の治験の審査を行った治験審査委員会に係る情報の一部は文書をまとめた形で伝達可能であること等がわかった（例：1.2 治験審査委員会委員の指名記録等）。

治験実施計画書に通常盛り込まれている内容等を検討した結果、一部の文書（例：1.35 盲検下の治験薬の割付けコードの開封手順書等）の内容は通常の実施計画書の項目として取り込まれることがあるとされた。

医療機関における治験薬の保管・管理の一連の記録がまとめて提示された（例：2.5及び3.5の医療機関での治験薬の保管・管理記録）。

症例報告書の変更・修正等について症例報告書そのものに記載しうる場合もあることが示された（例：2.13 原資料との矛盾を説明した記録等）。

説明・同意文書について、新GCPの要件を満たす説明・同意過程において発生する一連の文書がまとめて示され、一部の文書の内容・記録については、別の文書に含めて記録することが可能であると考えられた（例：2.23 代諾者と被験者の関係を示す記録）。

(3) 治験依頼者に係る文書

治験依頼者の標準業務手順書に通常含まれる一連の文書・記録が整理された（例：1.18 データの品質管理に関する文書、1.20 治験関連業務割当て記録等）。

治験薬の品質試験成績に関する一連の文書がまとめて示された（例：1.33 治験薬の品質試験成績、1.39 ロットサンプルの分析記録、3.8 治験終了時の治験薬の品質試験成績）。

モニタリング報告書に通常含まれる内容を記載した一連の文書が提示された（例1.26 治験実施計画書案等

の提供記録等）。

## D. 考察

新GCPが平成9年に実施されて以来、治験の実施の流れが従来の治験の流れと大きく変わり、それに伴って発生する文書も大きく変化した。中薬審答申・審査課長通知の中に必須文書として示された治験に係る一連の文書は、新GCPの実施以来、治験が規制要件に適切に則って実施されていることを支持する証拠としてモニタリング・監査において調査・確認されてきたほか、新医薬品の承認審査過程の一つであるGCP調査においてもその存在の有無は当然のこととして、そこに記載されている内容が適切かどうかについて医薬品機構により調査が行われている。

新GCPに則った治験において、どのような文書が発生し、どのような役割を果たすかについては、我が国におけるICH-GCPの導入が時として「黒船来訪」に喩えられるとおり、単なる新しい様式の文書の導入という意味合いだけでなく、臨床試験の実施そのものの効率・質の観点から評価する必要がある。すなわち、従来は発生しなかった文書（新GCPにおいて初めて発生した文書）が果たす役割が、その文書を作成・活用・保存するための負担に比して十分大きいものであるかが重要であり、また、文書の作成・活用・保存により維持される治験の科学的・倫理的な質がそうでない場合の質に比して高いものであるかが重要である。

一方で、新GCPはそれ自体が大きな手続きの体系となることで、一つの規範としての位置付けを得ているとも考えられる。新GCPの規定に従うことは法律に従うことであり（実際新GCPは薬事法施行規則としての位置付けられている）、その意味で治験が新GCPに従って実施されること自体の価値を認める立場である。観念論は別にしても、新GCPの実施自体が、一般市民、被験者（患者）、研究者、製薬企業を含む社会全体に広い意味での安心感を与えること（新GCPを制度としてのnational minimumと捉えることも可能であろう）は確かである。

このような大きな観点からすると、新GCPにおける必須文書のあり方を検討するためには、個々の文書が治験全体の中でどのように位置付けられるのか（なぜ

その文書が重要なのか（後者の立場）、個々の文書をどのように扱えば最も効率よく治験が実施され、また、治験の質が向上するのか（前者の立場）を検討することが重要となる。

今回の研究では、従来の必須文書一覧に提示されていた個々の文書について上記の観点から検討を加え、その位置付けを確認していくとともに、それぞれの文書が現在の治験の現場でどのように取り扱われるべきかについて、文書同士の関連付けを行うことで文書の意義の再整理を行った。

検討の結果、従来120種類に分類されていた必須文書が、文書同士の関連性という視点から再整理することにより68種類程度に分類されることがわかった。そもそも中薬審答申・課長通知に示された必須文書一覧は、治験の各段階において発生する文書を内容によってほぼ時間順に整列させ、提示したものである。内容において深く関係する文書同士が物理的に一体化して提示されること、または、運用上の解釈において一つの文書が別の文書を含んでいるとされること、あるいは同一の内容を含む文書と見なされることは当然ありうる。今回の検討結果の提示（別表）は、文書同士の包含関係や解釈上の類似性に着目したものである。このような分類・整理の方法は、従来の必須文書の提示法と比べて、実際に文書を保管・運用していく上で実践的な利点があると考えられる。一方、従来の必須文書の提示法は、治験中の個々の行為において発生する文書を時間軸に従って網羅的に示すものであり、規制における要求事項を完全に示す上で有用である。

また今回の検討は、新GCP実施後一定の期間を経て、治験の現場がかなり成熟した状況を踏まえて行われた。例えばモニタリング、監査については新GCP導入直後の混乱が生じた時期を経て、適切と思われる方法（例

えば頻度、逸脱が見つかった際に採られる措置等）がある程度固まっていると考えられる。今回の検討では現場で標準的と考えられるそのような方法を念頭において文書の分類を行った。ただし、文書の分類・整理は治験の種類、治験依頼者・実施医療機関の文書管理の制約等により、異なる方針の下で実施されることもあり、今回の分類が全ての状況において妥当であるわけではないことに注意が必要である。

## E. 結論

新GCPにおいて規定されている必須文書を治験実施の現状に照らして検討した結果、主として発生する時間の視点で整理され、提示されていた必須文書は、文書同士の関連性という視点から再整理することにより68種類に分類されることがわかった。治験依頼者・実施医療機関は、新GCPの基本的理念を尊重しつつ治験を円滑・効率的に実施するために、新GCPが要求する全ての内容を漏れなく、しかし弾力的に文書化・記録していく必要があることが明らかになった。

## F. 健康危険情報

該当する情報はない。

## G. 研究発表

本研究に係る研究発表等は行われていない。

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当する事実・予定はない。

## I. 資料

必須文書一覧（資料2）

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学研究事業）  
平成15年度分担研究報告書

## 米国における臨床研究の実施体制と医薬品の承認審査の 現状に係る調査研究

分担研究者：小野 俊介（金沢大学薬学部）

研究協力者：斉藤 和幸（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）

宇山 佳明（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）

### 研究要旨

米国における臨床研究（特に研究者主導の臨床研究）の実施様態を文献及び直接の施設訪問により調査した。実地調査先としてFDA（US Food and Drug Administration）、OHRP（US Department of Health and Human Services（米国厚生省）、Office for Human Research and Protection）、Georgetown大学を訪問し、米国における臨床試験の実施体制と最近の規制の動き、医薬品の承認審査に関する動向等についてそれぞれの組織の見解やコメントを直接得た。

米国における臨床研究は、研究のスポンサーの観点から、政府等の公的資金による研究と製薬企業等の商業的資金による研究に分類される。前者は主としてOHRPによりその試験の実施が監督されており、後者の研究のうち医薬品等の承認申請に用いられるものについてはFDAがその規制にあたる。

政府の公的資金による臨床研究については、OHRPに相当する機関が本邦には存在せず、また、一般的・包括的なガイドライン以外にはそのような研究に対する直接の規制体系が存在しない。OHRPが所管の臨床研究を監督する方法については、苦情に基づく査察を実施していること、教育・訓練プログラムの充実により臨床研究の質を高めようと努力していること等、少人数の組織ながらも効率よく目的を達成する方法を模索していることが明らかになった。また、全米の治験審査委員会が登録されており、その活動状況をOHRPが把握していることがわかった。

新医薬品等の承認申請資料の作成を目的とする臨床試験を監督するFDAの調査を行った結果、申請資料の大部分は企業主導の大規模な臨床試験であるが、研究者主導の臨床試験の成績が承認審査に活用されることはあること、主として人的資源の制約の問題から研究者主導の試験がGCP査察の対象となることはあまりないこと、治験届の取扱いに関して研究者主導の試験と企業主導の試験の間に違いがあること等が判明した。

臨床研究の実施機関であるGeorgetown大学において実情を聴取した結果、研究者主導の試験のモニタリングの取組みを開始したところであること、研究者（医師等）への教育プログラムがあり、教育・訓練を受けた医師のみが臨床研究を行うことができる仕組みになっていること等が明らかになった。

## A. 研究目的

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成15年厚生労働省令第106号）が平成15年6月に公布、同年7月に施行され、同省令において規定されている自ら治験を実施する者等が治験の実施等の際に遵守しなければならない基準、いわゆる「医師主導の治験に係るGCP」が本邦で実施されることとなった。

医師主導の治験については、製薬企業主導の一般的な治験と実施の仕組みが大きく異なり、試験実施上固有の難しさがあることは明らかである。また、医師主導の治験から得られた試験成績をどのように活用するかを含め、規制当局側において早急に検討が必要な点も多い。

本調査研究は、主として政府資金に基づく研究支援施策等により医師主導の臨床研究が既に深く根付いている米国の状況を詳細に把握し、上述の問題点に対応する手がかりを得ることを目的とした。

## B. 研究方法

米国における臨床研究（特に研究者主導の臨床研究）の実施様態を文献及び直接の施設訪問により調査した。実地調査先としてFDA（US Food and Drug Administration）、OHRP（US Department of Health and Human Services（米国厚生省）、Office for Human Research and Protection）、Georgetown大学を訪問し、米国における臨床試験の実施体制と最近の規制の動き、医薬品の承認審査に関する動向等についてそれぞれの組織の見解やコメントを直接得た。また、これらの機関のwebページ等から公開資料・データを収集し、臨床研究に係る規制施策の実績を得た。

## C. 及びD. 研究結果及び考察

### 1. 米国Food and Drug Administration (FDA) に係る調査結果

FDAが所管する臨床試験のGCP等を統轄する責任者であり、各種の教育セミナー等において臨床試験の規制、倫理上の諸問題等に係るFDAのスタンスの教育・指導を行う立場にあるDr David Lepay (Senior Advisor for Clinical Science; Director, Office for GCP)を2003年10

月28日午前に訪問し、製薬企業スポンサーの治験とそれ以外の臨床研究という構図を念頭においたインタビューを行った。インタビュー結果の概略は以下のとおりであった。

### 1.1 Sponsor-investigator trial（医師主導の治験にあたる）の規制（GCP査察を含む）

製薬企業がスポンサーとなる治験 commercially sponsored trials と医師が自ら行う臨床試験 sponsor-investigator trialsも基本的には同じ規制下にある。わかり易く言うと、FDAにとっては、「products」がFDAの所管になるようなモノ（医薬品、医療機器等）に係る臨床試験全てがその規制対象となる。つまりモノの性格によってFDAによる規制下にあるか否かが決まるのであり、誰がその試験を行っているか、どのような資金源で試験が行われるかは所管とは無関係である。その「product」についてIND届が出されたものが investigational productとなる。なお、FDAの規制対象の試験でありながらIND届を出す必要がない試験がありうる。例えば効能・効果や用法・用量等、承認されているラベルの範囲内で行われる試験である。

当然sponsor-investigator trialsも、上の条件を満たす場合はFDAの規制の枠内にある。しかしFDAのGCP査察等は実質的にinvestigator-sponsor trialsに対しては実施されていない。理由はFDAのリソース（予算、人員等）が十分でないからという現実的なものである。限られたリソースの中では通常の販売許可を目指す治験の監督に重点を置かざるを得ない。

Johns Hopkins大学において2001年6月に健康被験者の死亡例があった臨床研究（hexamethoniumを健康被験者に吸入投与）について、FDAにはIND届がなかったのであるが、IND届を提出する必要があったか否かについては、Lepay氏の個人的な見解として、本件は使用された試験薬に関して若干入り組んだ事情があった（薬剤としてのhexamethoniumには過去降圧薬として承認が与えられていたが、その承認は研究の時点では取り消されていたこと、その承認は吸入投与にかかるものではなかったこと）ものの、この試験については、実施された投与経路や用法・用量が異なり、患者リスクが（いずれにせよ過去の承認内容よりも）高いと考えられること、ラベルの範囲内の試験ではないことか

ら、FDAへのIND届が必要であったと判断するとしている。その後Johns Hopkins大学においては未承認薬の臨床研究や治験に際してはIND届を必須としている。

## 1.2 FDAとOHRPの所管（規制の住み分け）

ごく簡単に線引きすると、CFR Title 21 (Food and drugs) がFDAの所管部分で、CFR Title 45 (Public Welfare) がOHRPの所管部分となる。むろんTitle 21は医薬品規制全体の包括的な内容を含んでおり、両者にはIND/IDEに関する規定の有無（Title 21にはあるがTitle 45にはない）等大きな違いがあるが、被験者保護の規定（すなわちIRBとインフォームドコンセントの規定）については両Titleの規制は本質的に同様なものである。

OHRPは、簡単に言うと、政府が資金源となる研究における被験者保護を図るための機関である。研究が医学・薬学領域の医薬品等が対象であることもあれば、例えば社会学研究であることもある。

FDAの規制とOHRPの規制の両方が適用される臨床試験も当然存在する。

FDAの守備範囲とIND届の関係だが、被験者保護の観点からは、非承認製品（unapproved product。ただしapprovedされた（る）場合にそのproductがFDAの所管のものであることが前提。例：医薬品、医療機器等）であるから、つまり非承認製品は危険である可能性が高いから、それらの試験的な使用に係るIND届を被験者保護のために出させなければならないというのがFDAの発想である。

## 1.3 IRBの質の問題と教育（education）

米国ではcommercial IRBの活用が図られる等、日本と事情が異なる。大きなcommercial IRBはかなり質が高いという印象である。これらのcommercial IRBへの査察は、しかし、FDAの人的リソースを多く要するという大変さもある。

IRB関係者への教育には、例えば、大学を核にした6地域毎のプログラムがある。それを通じて、OHRP・FDA・ORI（Office of Research Integrity。Government funded researchにおいてデータの質（捏造（fabrication）がないか等）を確認する機関）が協力して、それぞれの機関の立場からGCPに関する教育を行っている。

Investigatorsへの教育にも同様の地域プログラムが

ある。PhRMAとも協力して、企業が行っているモニタリング等についてのinvestigators教育を行っている。

これらIRB関係者やinvestigatorsへの教育を恒常的に実施していることが米国の強い臨床研究の基盤形成に貢献していると考えられる。

## 1.4 インフォームドコンセント

治験及びインフォームドコンセントに関する訴訟は米国における大問題となっている。弁護士が患者をけしかけるケースが増加している。

インフォームドコンセント文書が長すぎる（文書が数十ページになることもある）という問題が近年指摘されている。人間の記憶・理解の範囲を超えるような長く詳細な文書をインフォームドコンセントに用いて、そこに全てが記載されているのならそれで良いではないかという考え方はむろん危険である。インフォームドコンセントにおいて重要なのはどの点かを明確にすることが求められおり、そのための方策を検討中である。

IRBの業務はますます増え、過重な負担を負わされていると言われているが、IRBで審査すべきことの中心はインフォームドコンセント等であるべきと考える。スポンサー、FDA、investigatorsが行うべき仕事を全部IRBが引き受けるのはそもそも無理であることは認識すべきである。

## 1.5 研究者主導の臨床試験sponsor-investigator trialsにおけるモニタリング・監査

研究者主導の臨床試験についても、法律上は（in theory）スポンサーの役割を担うinvestigatorがモニタリング・監査を行わねばならないことにはなっている。しかし、Johns Hopkins大学の例やPennsylvania大学の問題事例からもわかるとおり、多くのinvestigatorsはモニタリング・監査にリソースをまわすことができず、研究者主導の臨床試験でモニタリング・監査はあまり実施されていないのが実情である。

モニタリング・監査の重要性は認識している。Investigatorsがどのようにモニタリング・監査の責任を引き受ける仕組みが良いのかについては現在検討中である。日本に2003年7月に導入された医師主導の治験に係る規制の仕組（IRBがモニタリング状況をチェックする等）はきわめて興味深い。米国においても、例え



ば、IND届提出時にモニタリング・監査の計画を提出させる等の仕組みを今後探るかもしれない。

## 2. FDA審査担当部門へのインタビュー

FDAの医薬品承認審査部門を2003年10月28日午後訪問し、臨床試験・研究の成果の承認審査における活用状況について、Dr Douglas Throckmorton (Director, Office of Drug Evaluation I, Division of Cardio-Renal Drug Product, ICH E14 担当) 及び Dr John Koerner (Pharmacologist, Pharmacology/Toxicology Staff, ICH S7B担当)から現状を聴取した。

### 2.1 研究者主導の臨床試験と承認審査への活用

一般論として、研究者主導の臨床試験の結果が、主として安全性への懸念に対する経験的・集会的な回答になることはよくある。例えば、1例投与試験であってもそのような目的では役に立つこともある。通常、米国における新薬の承認と結びつく治験の大部分は企業主導の大規模治験であり、医師主導の治験に基づく場合は少ない。

それとは異なり、多くのinvestigator trialsのデータをスポンサーが収集し、整理して、一つの大きなエビデンスとして提出した例としては、amiodarone (60-80 investigator trialsのデータをスポンサーが集めて申請)、nitric oxideがある。また、一人のinvestigatorが非常に多くの症例を集めて、それを申請資料とすることも可能である。Intervention cardiologyの領域ではそのような方法が可能であろう。

エビデンスの収集に関して、米国では大規模試験が走っているときに、別に小さな試験を誰かが行うことを止めることができるという法的な根拠がある。大規模試験に十分な症例を集中させるためである。このような場合、小規模の試験を止める方法としては、例えば小規模試験のinvestigatorsにexpanded access program等を通じて治験薬をとりあえず供給だけはする（一方で大規模試験の支障とならないよう依頼する）といった策を採ることがある。

研究者主導の臨床試験から得られるデータの質に若干の懸念があることは事実である。しかし、そのようなデータがFDAのGCP査察対象となることはまずない。FDAが新医薬品の承認申請を受けた場合には、filingす

るかどうかの判断を下す会議にFDAのGCP査察担当者に参加してもらい、問題がありそうな臨床試験やきわめて重要な臨床試験について「この試験を査察して下さい」ということはできる。さらにFDAのGCP査察担当部門からOHRPへ連絡をとることもありうる。しかし現実にはFDAのリソースが限られていることから、研究者主導の臨床試験の査察を依頼することはまずないのが現実である。

### 2.2 FDA審査部門におけるIND届の取扱い

Sponsor-investigator IND届が提出された場合には、通常、1人のMD reviewerが目をとおり、必要に応じて他のreviewerと検討を行っている。Division of Cardio-Renal Drug Productが受理するのは6-8 IND届/月程度である。なお、通常の製薬企業の大きな試験は審査チーム全員が目をとおりす。

FDAの審査官は、IND届を受け取るときにinvestigatorに助言をすることもある。先のnitric oxideの臨床試験の時には、FDAに知見が集積していたので、かなり細かく助言を行った。

IND届提出の有無が、その臨床試験結果を承認申請資料として受け容れるか否かを判断するための条件になるものではない。IND届が提出されていなくても、後から有効性・安全性評価のために必要と思われる試験成績については受け容れる可能性がある。例えば、海外で実施された臨床試験についてはFDAにIND届が提出されないことがあるが、その結果を申請資料として受け容れる場合がある。ただし実施された試験の質が高いこと、原データにアクセス可能であること等の条件は当然ながら求められる。

## 3. Office for Human Research Protections (OHRP)

米国厚生省 (US Department of Health and Human Services) がスポンサーとして関与する臨床研究における被験者保護を目的とするOHRPを2003年10月29日訪問し、Dr Bernard A. Schwetz (Acting Director, Office for Human Research Protections)、Dr Glen D. Drew (Health Policy Analyst, Office for Human Research Protections) から規制状況を聴取した。

### 3.1 OHRPの位置付け・所管に関して

米国厚生省のNIHの研究を監督・監視する組織が従

来NIHの中（指揮下）に位置付けられていたことへの疑問（スポンサーの許にその苦情を処理する組織があることの矛盾）が生じたことから、2000年にNIHから独立した組織としてOHRPが誕生したという経緯がある。監督対象となるのは“All HHS funded or supported research”。つまりNIH、FDA、CDC等の政府機関が関係している研究ということになる。

製薬産業がサポートする通常の研究はFDAの監督下にある。ただし、政府が資金を提供している研究において、使われている薬剤等がFDAの規制下にある場合には、OHRPとFDAの両者がそのような研究を監督することになる。

（「FDAとOHRPが実質的に同じ被験者保護の規定に従って業務を行っているのだが、双方の決定が食い違う可能性があるのではないか」と質問したところ、）ある案件に対して両機関の作成する報告書の内容が異なるものとなる可能性はもちろんある。その場合を含め、両機関は親密な協力と話し合いにより問題解決を図っている。

OHRPは政府がスポンサーとなっている研究を停止させることはあるが（例：Johns Hopkins大学）、通常の製薬企業の治験等を含めたその他一般の研究を停止させることはしない。OHRPは私的セクターの研究には手が届かない。ただし、研究施設に「全ての臨床研究に関して45 CFR 46を遵守する」旨の宣言をさせた上で話なら、そのような臨床研究に関しても何らかの指導等を行うことができるかもしれない。

### 3.2 OHRPとFDAの問題解決へのアプローチの違い

FDAは、被験者の保護はむしろ最重要課題だが、それと同様に研究データそのもの（科学的な質）にも注目して業務を行っている。一方OHRPは被験者保護が一義的な使命である。つまり試験がどのように行われたかをレトロスペクティブにGCP査察等で確認するというよりもむしろ、実際に今行われている被験者を保護することにより重点を置いている。

政府スポンサーの研究において、試験・研究の実施の仕方にunethicalな側面があったり、investigatorsや施設に問題があった場合、苦情complaintsがOHRPに届き、これがfilingされることによりOHRPは動き始める。Complaintsは様々なところからくるが、被験者（患者）

からくることが多い。それを受けて、OHRPがその施設に対して、「このようなcomplaintsが来ているが事実はどうか？」と調査を開始する。実地調査on-site investigationを実施することもある。

施設との話合いの機会を十分に持った後に、施設に問題解決策を提示させる。OHRPが施設に対して採り得る方策は、問題の深刻さに応じて様々である。例えば、新しい被験者の募集登録の停止、問題のあった研究の停止を命じることもあるし、またIRBが不備であるとか、医療機関のinfrastructureが不良などの場合には問題のあった研究以外の当該施設における研究全ての停止等が可能性としてある。

（「complaintsに基づくシステムは効率的か。水面下に隠れてしまう部分が多いのではないか。」と質問したところ、）OHRPが採用している苦情に基づくシステムは、むろん表に出てこない問題点を全て見つけ出すことはできないだろう。しかしこのようなシステムが存在することで、被験者から苦情が出ることをおそれてinvestigatorsが問題のある行動を自主的に改めるといった例もある。また、investigatorsや施設は評判reputationを非常に気にする存在である。彼らは、万一問題点が隠蔽された場合に、その隠蔽が表にでると決定的なダメージを受ける（例：DHHSからの資金ストップ、患者・被験者が集まらなくなること）ことを知っている。大学などにとってはNIHの研究費が大きな財源であり、websiteにて問題のある施設名が公表されることは大きな損失となる。そのような意味においてOHRPを含む研究監視システムの存在意義はある。

現実にはOHRPは小さな組織なので、全ての研究を網羅的に監視することは想定していない。また現時点では、プロスペクティブに問題を発見するアプローチは人員・資金的に不可能である。

### 3.3 IRB・施設の訓練training、教育education

IRB・施設の訓練・教育プログラムは、実際の査察compliance oversightの結果をフィードバックしつつ、CD-ROMやテレビを使用して、少人数のスタッフで効率的に実施している。

米国における約6000のIRBの多くはOHRPに登録（登録内容については3年ごとに更新の義務あり）されている。登録すべき内容として各IRBのメンバー名も含ま

れており、メンバーが代わるごとに登録内容を更新する必要がある。施設毎のIRBの数、委員数と審査件数の登録により、その施設における審査状況の推測が可能となる。我が国ではIRBの登録制度がなく、IRBの全貌を把握し難いが、政府の研究資金に基づく臨床研究を実施している機関についてはIRBの登録を行う制度の導入も検討すべきであろう。

FWA (Federalwide Assurance; 研究施設に法律の遵守を宣言させ、その認定を行う。)プログラムにおいては、調査時点(2003年10月)で約3,700施設が登録されている。日本からも19の研究施設が登録されている(2003年10月現在)。

IRB関係者の教育も社会的義務と考えられるため、米国製薬工業会(PhRMA)とも共同でカンファレンスやテレビを介して教育活動を実施している。

#### 4. Georgetown大学Medical Center

臨床試験・臨床研究の実施主体であるGeorgetown大学医療センターの研究管理部門を2003年10月27日に訪問し、米国における臨床研究実施の現場の状況(IRBのメンバーやinvestigatorの教育訓練、補償、インフォームドコンセント等)について幅広くインタビューを行った。Georgetown大学側は臨床研究管理部門を中心にMs Sheila C Zimmet (Director, Research Assurance & Compliance)、Ms Julie Nelson (Associate Director, Center for Drug Development Science)、Mr Tony L Hursey (Director, Clinical Trial Office)、Ms Laura C Miller (Executive Officer, Institutional Review Board)らが対応した。

##### 4.1 Georgetown大学のIRB

Georgetown大学には4つのIRBがある。2つがbiomedical領域、1つが抗がん剤領域(これは外部医療機関との共同IRBである。)、1つが社会科学social science領域に対応している。IRBは基本的には研究の資金源に関わらず、全ての研究について同じように審議を行う。

IRBのメンバー等はOHRPに予め登録してあり、メンバーが変わる場合等には変更登録が必要である。IRB委員である地域代表community representativeには必ずしも医学の専門性が求められるわけではない。当施設

では学校(高校、中学)の教師が多い。またIRBの非専門家として、臨床試験に興味がありそうな患者等に趣旨を説明して参加してもらうこともある。IRBメンバーに対しては施設として教育educationを行っている。

IRBの継続審査ongoing reviewは最低年1回、有害事象の発生状況などからみて特に問題がありそうなものはより多い頻度で実施することになっている。

多施設共同研究ではIRB間の判断の違いが生じることもあり、その際はプロトコルの施設版local versionが生じることはある。多施設共同試験ではcentral IRBを使うこともあり、その場合にはそのIRBのメンバーにより「local issuesが存在するかどうか」の確認をしてもらうこともある。

遺伝子治療についてはNIHのIRBでまず審議され、その後研究実施施設のIRBでlocal issues等が審議される。

##### 4.2 Investigatorsに対する教育education

Georgetown大学には大学としてのinvestigators教育プログラムがある。Investigatorsはその中の一つ、基礎訓練コースbasic training courseを受けていないとそもそも臨床研究が行えない。さらに1年ごとに教育訓練をupdateすることになっている。Updateはオンライン講義on-line lectureを受けることによっても可能である。教育訓練はオンライン講義on-line lecture、ビデオ講義等の形で受けられるようにしてあり、忙しい研究者に配慮している。

##### 4.3 Conflict of Interest (COI) に関する規定

COIに関しては、Georgetown大学のCOI規定が存在する。Georgetown大学の規定は、内容や厳しさにおいて他大学の規定とほぼ同じレベルかと思われる。研究に対する謝礼等の上限についてのいわゆる\$10,000ポリシー(業界等からもらった金額の多寡により申告等をさせるルール)も他大学と同様に実施している。

COIに関連して、製薬企業等がスポンサーとなっている臨床試験については、公表publicationに係る自由は大学として厳しく守る(すなわち企業から公表の最終的な差し止めを受けることはしない)というポリシーが本大学にはある。

##### 4.4 臨床試験のモニタリングと監査

政府が資金源となっている研究については、そもそもモニタリングの実施義務があるわけではないと認識

している。実際、企業スポンサーがある臨床試験以外の臨床研究に対するモニタリング・監査は従来あまり行われていなかった。この点に関しては、Georgetown大学としても今まさに取り組みを開始し始めたところである。ただし企業スポンサーの臨床試験ほど密度の高いモニタリングを行うことは不可能なので、まずは月1回、ランダムに10%程度の試験を選んで実施することを考えている。医師主導の治験の場合には、モニタリングや監査は当該治験に関与しない医学部内のhigher staffが担当するのが妥当であろう。なお、モニタリングや監査等の具体的な実施方法は施設によって方法が異なっており当然である。

IRBは、プロトコルの確認、有害事象の報告を受け、年次報告を受け、こと等の形で臨床研究を監督しているが、モニタリング等には加わっていない。

#### 4.5 FDAとの関係（臨床研究に係るIND届の提出）

薬剤を使った試験全てについてIND届を提出すべきかどうかは微妙である。Johns Hopkins大学の件以来、IND届を提出すべきかどうか分からないときは「FDAに聴け（ask FDA）」の方針で臨んでいる。ただし、FDAから得られる回答内容は担当者によってバラツキがあり、必ずしも統一的な回答ではないこともある（2.2も参照のこと）。

#### 4.6 補償compensation

法的に求められるのは研究に関連した傷害research related injuryに関する医療medical careの提供（有償でも可）であると認識している。いわゆる「補償」に関する法的な義務は米国にはない。参考までにGeorgetown大学の臨床研究のインフォームドコンセント文書の記載例（雛型）は次のとおりである：

“We will make every effort to prevent study-related injuries and illnesses. If you are injured or become ill while you are in the study and the illness or injury is due to your participation in this study, you will receive necessary medical care at the usual charge. The costs of this care will be charged to you or to your health insurer. No funds are available from Georgetown University, Georgetown University Hospital, MedStar

Research Institute, or their affiliates, the District of Columbia government or the federal government to repay you or compensate you for a study related injury or illness.”（下線は強調のため加えた）

仮に臨床研究中に死亡例等が発生した場合、訴訟は当然起こりうる。その際の施設側の問題は、死亡等のリスクを正しく被験者に伝えたかどうかということになる。

「補償が当然あるべきかどうか」という点に関しては、国によって考え方が異なるであろうことも理解している。関連して、治験中に生じた被験者の費用を保険者・患者に正しく請求billingするのは、保険制度が複雑な米国においては難しい仕事である。

#### E. 結論

我が国においては平成9年にGCP省令が施行され、平成15年6月に医師主導の治験の実施を踏まえて当該GCP省令が改正されて、制度上ICH-GCPと同一水準に達したと考えられるが、治験を実施する医療機関のinfrastructureや監督・指導にあたる行政当局の体制については、欧米との間に歴史の差を反映する差異が存在することが判明した。ことにIRBのあり方やその登録制を含む強化策ならびにinvestigatorの教育体制には学ぶべき点が多いことがわかった。今後これらの調査結果を活かして治験環境の充実策を検討していく必要がある。また、我が国においても被験者を保護するOHRPに相当する部署の設置等の可能性を検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

該当する情報は無い。

#### G. 研究発表

本研究に係る研究発表等は行われていない。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当する事実・予定はない。