

200401189 A
200401189 B

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療器械等レギュラトリーサイエンス
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年度総括研究報告書
平成15年度－16年度総合研究報告書

平成17(2005)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	6
治験審査委員会の機能強化に関する研究	6
治験審査委員会に関する研究	11
治験の適切な実施を推進する上で今後求められる施策・措置に関する研究	22
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	30
資料1	39
迅速審査の定義について	
資料2	41
事務連絡	
資料3	43
必須文書の構成について	
資料4	45
必須文書一覧	
平成15年－16年度総合研究報告書	65

**厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等
レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成16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：景山 茂（東京慈恵会医科大学 薬物治療学 教授）
大橋 京一（浜松医科大学 臨床薬理学 教授、現大分大学医学部教授）
小野 俊介（金沢大学大学院 自然科学研究科 助教授）
渡辺 祐司（浜松医科大学 臨床薬理学 助教授）
協力研究者：藤原 康弘（国立がんセンター中央病院 通院治療センター 医長）
小林 真一（聖マリアンナ医科大学 薬理学 教授）
妙中 義之（国立循環器病センター 人工臓器部 部長）
堀内 龍也（群馬大学大学院 医学系研究科薬効動態制御学 教授）
長田 徹人（ファイザー（株）レギュラトリーインテリジェンス部シニアマネジャー）
作広 卓哉（三菱ウエルファーマ（株）開発業務部治験管理グループマネジャー）
鈴木 英明（協和発酵（株）医薬カンパニー医薬開発センター 次長）
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）

要旨

治験の実施に際しては、治験の倫理性、科学的妥当性ならびに安全性の確保のため医療機関における治験審査委員会の役割は極めて重大である。本年度は主として治験審査委員会のあり方とGCPの運営との関連を種々の観点から検討した。第1に欧米における治験審査委員会の現状を検討するため、連合王国、ドイツ連邦協和国ならびにフランスにおける治験の実態と治験審査委員会の活動状況を視察、検討した。これらの諸国における治験審査委員会の運営の状況は我が国の今後の方針決定において参考となると考えられた。また第2に我が国における治験審査委員会の現状と安全性情報の取り扱いについての現状を知るため、主要医療機関を対象にアンケートを実施し、434医療機関より回答を得た。これらの回答の解析より、殆どの治験審査委員会の運営は適切に実施されているが、一部の施設においては初回審査が短時間におこなわれている例があり、十分に審査が行われているか疑問視される機関もみられた。今後全国的に治験審査委員会の質の向上を図る施策の実施が望まれる。また医療機関の負担となっている膨大な有害事象報告についても、有意義な有害事象に限定するなどの適切な対策が必要と考えられた。また第3に臨床医学の進歩と医師主導の治験の実施に即した治験体制やGCPのあり方を検討し、「中央審査方式」の導入や今後予想される治験の様態に対応した治験審査委員会の審査のあり方についての提言を整理した。また第4に治験の効率化を考慮して必須文書として取り扱われるべき文書のあり方を検討した。その結果従来120に細分類されていた文書を67分類として提示可能であることが判明し、弾力的な取り扱いが可能である事を示す事が出来た。

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、局長通知、課長通知が发出され、医師主導の治験が可能となった。これらの制度改正を受け、医療機関のネットワーク等が形成され、大規模治験も実施し得る体制となった。しかし我が国のGCPは基本的に個々の医療機関が治験を実施することを前提としているため、ネットワークを踏まえた大規模治験に対応するためにはGCPの運営についての改善も必要となることが明らかとなった。

また国際協調の立場よりICH GCPに基づいて作成された必須文書の規定が詳細に記述されているため治験の実施に際して一部の記載の変更が望ましいことも明らかとなった。

これらの問題点を討議するため、研究班は国内及び海外の医療機関における治験の実情や治験審査委員会の実態を調査し、問題点を解決するため今回の研究を実施した。

B. 研究方法

まず平成16年5月27日に研究班の組織を昨年度の研究班に倣って編成することを決定し、主要な研究目的について議論を行った。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と医療機器関連企業の団体代表者が参加し、GCP、治験実施、治験審査委員会や必須文書などについて国内ならびに海外の情報を収集して検討する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独立行政法人医薬品医療機器総合機構からも担当者が参加して討議を行なった。また研究主題により関連団体の担当者も討議に参加したが、平成16年9月3日には大阪大学医学部附属病院臨床治験事務センター長 佐古田三郎先生、独立行政法人国立病院機構本部医療部中央治験支援室長 森光敬子先生にご参加頂き、また平成16年10月25日には社団法人日本医師会治験推進センター部長 内田毅彦先生にご参加頂いた。

研究班全体会議は第1回を平成16年5月27日に、第2

回を平成16年6月18日に、第3回を平成16年7月16日に、第4回を平成16年9月3日、第5回を平成16年10月25日に、第6回を平成16年10月25日に、第7回を平成16年12月13日に、第8回を平成17年1月17日に、第9回を平成17年2月25日にそれぞれ開催した。

C. 研究結果

1. 治験審査委員会の機能強化に関する研究（研究者 景山茂、渡邊裕司）

EU臨床試験指令の国内法化の状況を把握するため、連合王国ではロンドンのGuy's Research Ethics Committee、ドイツ連邦共和国ではハイデルベルク大学倫理委員会およびQuintiles第1相試験施設（フライブルク）を訪問・視察した。フランスの状況については文献等に基づく調査を行った。

2001年に発行されたEU臨床試験指令（EU Clinical Trial Directive）が2004年5月1日を国内法化の期限としており、新規加盟した旧東欧諸国なども含む加盟25か国で体制整備が進められている。新体制の要点は以下のようなものである。

- ① 新薬承認申請用の臨床試験に限らず、適応外・未承認薬剤の治療目的の投与から既承認薬の研究的方法を含む臨床試験までを「臨床試験」として対象とする。
- ② 1加盟国につき1つの倫理審査委員会の意見と当局の許可（いずれも60日以内）が条件。（遺伝子治療・細胞治療・GMO・異種移植等は日数制限の例外）
- ③ 倫理審査委員会の修正要求・申請者の再申請は1回限り。（35日以内）

連合王国においてはDepartment of Health（保健省）のガイダンスにより1991年にLocal Research Ethics Committee（LREC）、1997年にMulti-centre Research Ethics Committee（MREC）の制度が整備された。同一地域内の4つ以内のLRECに係わる多施設試験では、1つのLRECが全般的審査、他の3つは施設特有の審査を行い、2つ以上の地域にまたがる場合、5つ以上のLRECにまたがる場合は、1つのMRECが対応する、という制度となっていたが、最近EU臨床試験指令に対応し、行

政規則としての臨床試験規則が施行され、前記の要点に対応する体制となった。

ドイツでは連邦法である薬事法 Arzneimittelgesetz (AMG) に基づき臨床試験が規制されているが、個々の研究の承認は、州法に基づき組織された倫理委員会で行われている。各州の医師会 Landesärztekammer (State Chamber of Physicians) により組織された17の委員会、大学が設置した38の委員会があり、一部重複するので、2000年現在51の委員会が存在する。EU臨床試験指令に対応するための制度設計については検討中である。

フランスにおいては、EU臨床試験指令の導入により従来の制度の改正を行ったが、いろいろ特徴ある制度が設定されている。

日本における現行の審査体制にも以下のごとき問題点がみられる。①施設ごとに設置された治験審査委員会に限界があること。即ち研究計画書に対する修正意見を反映することが難しいこと、業務量が膨大・煩雑となっていること、ならびに専門知識を有する委員の確保が困難であることなどである。②有害事象情報が治験審査委員会に届けられるが、それらを適切に評価する機能を有しているとは考えられないことなどである。

2. 治験審査委員会に関する研究(研究者 大橋京一)

治験審査委員会の現状、多施設共同治験に際する中央治験審査委員会の意義、また安全性情報の取り扱いについての現状を把握する目的で全国の医療機関にアンケート調査を実施し434医療機関より回答を得た。アンケート調査の結果を通して、治験審査委員会の質の向上ならびに有害事象報告のあり方などについての考え方を示した。

3. 治験の適切な実施を推進する上で今後求められる施策・措置に関する研究(研究者 小野俊介)

現在の医療及び臨床開発の環境の変化に対応しつつ、本邦における治験の質の向上、及び治験実施の効率化を図るために、主として次のような点に関して、実施にあたっての問題点等を検討した。

① 治験審査委員会の審議の質の向上を目指した「中央審査方式」の導入

現在の医療機関の外部に、主として当該領域の専門

家を含む審査委員会(中央審査委員会と仮称)を設け、当該医療機関の治験審査委員会との二段階審査を行うことによる治験審査レベルの向上を図るシステムのメリット、デメリットについて討議した。

② 今後予想される治験の様態に対応した治験審査委員会の審査のあり方

今後「中央審査方式」の導入の可能性を含めると、治験審査委員会の審査の形態が多様化することが予想され、欧米におけるexpedited reviewに相当する審査の必要性が予想されるが、これらは現在のGCPに規定されている「迅速審査」(資料1)に合致しないので、これらの現在の規定の呼称の改定をも含めてさらに治験審査委員会の運営形態を検討し、適切に運営されることが必要であるとされた。

③ 治験中の安全性情報の伝達のあり方

現在のGCPにおいて義務付けられている治験中の安全性情報に関しては、その範囲と「タイミング」に問題点があると指摘されている。すなわち現在のGCPに規定されている「全ての」安全性情報を「直ちに」報告することが問題であり、その合理性について討議され、欧米における制度をも参考にして、伝達すべき情報の質に応じた報告様態が採られるべきであろうとする見解が検討された。

④ 医師主導の治験のあり方

我が国においては、医師主導の治験の歴史も浅く、経験が乏しいので、今後種々の角度からの支援と情報提供が必要であることが討議された。

⑤ その他現行GCPの規定において引き続き検討が必要とされる事項

その他の問題として、企業依頼の治験において、依頼企業が医療機関の長とでなく、治験責任医師個人と直接契約する制度の想定し得るメリットについても討議された。現在の治験体制と状況は過去の状況と大きく変化していること考慮して、医師個人との契約の方向に制度を改訂することの可否について討議されたが、「利益相反の問題」についてもさらに討議する必要があるので、今後さらに討議することとされた。

4. 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(研究者 小野俊介)

新GCPにおいてその役割が明確に規定された必須文

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67分類（治験実施前（第1部）34文書、治験実施中（第2部）21文書、治験の終了又は中止・中断後（第3部）12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。

5. 主要な治験推進・管理機関の実情について

以下に示す代表的な治験推進・管理機関の活動より、我が国において治験施設のネットワークの形成により、治験の基礎体制の整備、大規模治験の治験の準備などが進められていることが明らかになったが、その体制に対応する今後GCPに運用方法の検討が必要であることが明らかとなった。

① 大阪大学付属病院と特定非営利活動法人 臨床研究・教育支援センター

同センター（SCCRE）はNPOであり、運営本部とともに、臨床試験推進部門、医工連携研究部門、バイオビジネスセンターなど6部門を有して、我が国における治験の問題点を分析し、臨床研究の支援体制の確立を目指した活動を行っている。協力病院として40病院があり、中央倫理委員会の設立構想などを検討するとともに、利益相反研究会の設立とポリシーの作成に努力している。将来治験の環境の整備にも貢献することが期待されている。

② 独立行政法人 国立病院機構本部 中央治験支援室について

国立病院機構の平成14年度の治験実施状況は、受託施設が141施設であり、受託件数が2848件であった。国立病院機構では、大規模かつ多様な病院ネットワークを最大限に活用して、迅速で、質の揃った症例を一度に多数提供することにより、治験を積極的に実施する

ことを目指している。そのため国立病院機構内に中央治験支援室を設置し、治験実施医療機関と専用回線にて直接に接続して治験の推進を図る。各病院が治験をスムーズに実施出来るように配慮するとともに実績の少ない施設等に対して積極的に治験に参加出来る体制の整備を行う。将来中央治験審査委員会の設置も予定している。

③ 日本医師会治験推進センターの活動について

日本医師会においては、平成15年に理事会にて治験推進センターの設立を承認し、厚生労働科学研究費補助金による事業として発足した。活動の主たる目的は複数の医療機関によるネットワークを形成し、治験実施基盤の整備を目指すモデル研究を行うことである。ことに医師主導の治験の実施支援に関しては、治験薬の選定、研究課題の募集、賠償保険の開発、標準業務手順書の作成支援や副作用報告書の作成支援などを実施し、成果を挙げることが出来たとされている。平成15年度には治験薬として学会より推薦された成分より、メシル酸イマチニブ、クエン酸フェンタニルならびにアルガトロバンを選定し、それぞれ、国立がんセンター中央病院、国立生育医療センター、国立循環器病センターを中心に医師主導と治験が開始されているか、準備が進められている。

E. 結論

平成15年6月に省令GCPが改正され、近年我が国においても治験体制がほぼ確立し、多くの医療機関において治験審査委員会が活動しているが、その活動を通じて幾つかの問題点が明らかになった。今回の研究においては、研究会における討論、アンケート調査や欧州における現地視察などを通じて、我が国の治験審査委員会のあり方、や治験審査のための中央委員会の考え方、治験審査委員会の活動状況の把握法やGCPの規定についての問題点なども次第に明らかになった。今後さらに治験体制を確立し、治験活動を活発にするための方策などについての検討結果を示した。

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. 資料

1. 迅速審査の定義について
2. 事務連絡；医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について
3. 必須文書の構成について（別添）
4. 必須文書一覧

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成16年度分担研究報告書

治験審査委員会の機能強化に関する研究

分担研究者：景山 茂（東京慈恵会医科大学 教授）
渡邊 裕司（浜松医科大学 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）
栗原千絵子（科学技術文明研究所）

研究要旨

改正GCP施行翌年の平成16年には本研究事業に基づく運用通知が発出され新たな治験実施体制へと移行した。現行の施設ごとの治験審査委員会の審査体制および有害事象報告の取扱い等に改善が望まれる状況にある。そこで、1加盟国1審査の制度を指示したEU臨床試験指令の状況を、連合王国とドイツ連邦共和国の倫理委員会を視察し、わが国の審査制度改善の参考とした。

A. 研究目的

改正GCP施行後の治験実施体制を展望し、国内外の調査に基づいて、治験の信頼性保証と被験者の保護をより強化しつつ実務を合理化し、より適正な審査を実施しうるような治験審査委員会の設計を検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

EU臨床試験指令の国内法化の状況を把握するため、連合王国ではロンドンのGuy's Research Ethics Committee、ドイツ連邦共和国ではハイデルベルク大学倫理委員会およびQuintiles第1相試験施設（フライブルク）を訪問・視察した。フランスの状況については文献等に基づく調査を行った。また、EU臨床試験指令と倫理委員会審査については文献による検討をおこなった。

EUの状況を踏まえて、現行の施設ごとに設置された治験審査委員会の審査の状況および有害事象の取扱いを中心に、研究分担者および研究協力者が分科会を開催して我が国の治験審査体制の分析と改善策を検討した。

インタビューは下記の方々との協力の下に行われた。

連合王国

Guy's Hospital, London, UK (5 July, 2004)

Prof. Stacey (Director, Central Office for Research Ethics Committees)

Prof. Sacks (Chairman, Guy's Research Ethics Committee)

Dr. Tibby (Vice-Chairman, Guy's Research Ethics Committee)

Mrs. Heard (Administrator, Guy's Research Ethics Committee)

Dr. Mant (Senior Medical Advisor, Guy's Drug Research Unit, Quintiles)

Dr. Isal (Senior Vice-President, Phase I Services Europe, Quintiles)

Dr. Allen (Director of Scientific Affairs, Guy's Drug Research Unit, Quintiles)

ドイツ連邦共和国

Department of Internal Medicine VI, Clinical Pharmacology and Pharmacoepidemiology, Heidelberg University (7 July, 2004)

Prof. Haefeli (Head of Department)

Prof. Walter-Sack (Head, Clinical Research Center)

Dr. Mikus (Head, Clinical Research Center)

Quintiles, Freiburg (8 July, 2004)

Dr. Schulz (Managing Director, Phase I Unit)

Dr. Schmidt (Director of Business Development)

(倫理面への配慮)

本研究には個人情報を含まないのが該当しない。

C. 研究結果

1. EU臨床試験指令による新体制

1-1 加盟国に1つの意見と当局の許可

2001年に発行されたEU臨床試験指令 (EU Clinical Trial Directive) が2004年5月1日を国内法化の期限としており、新規加盟した旧東欧諸国なども含む加盟25か国で体制整備が進められている。新体制の要点は以下のようなものである。

- ① 新薬承認申請用の臨床試験に限らず、適応外・未承認薬剤の治療目的の投与から既承認薬の研究的方法を含む臨床試験までを「臨床試験」として対象とする。
- ② 1加盟国につき1つの倫理審査委員会の意見と当局の許可 (いずれも60日以内) が条件。(遺伝子治療・細胞治療・GMO・異種移植等は日数制限の例外。)
- ③ 倫理審査委員会の修正要求・申請者の再申請は1回限り。(35日以内)
- ④ 未成年者・同意能力を欠く人の保護強化。
- ⑤ qualified person (QP) によるGMPから市販後まで一貫した安全性管理。
- ⑥ 開始前の臨床試験計画を登録するEudraCT、重篤未知の副作用を報告するEudravigilanceからなるヨーロッパ臨床試験データベースによる情報共有化。
- ⑦ 書式・SOP・ガイダンス等のEUにおける共有化。
- ⑧ 個人情報保護の1995年EC指令の適用。

1-2 各国の国内法化の状況

EUの指令 (正確にはEC指令) の国内法化期限は守られない場合も多く、遅れて国内法を施行する国もあるが、いずれも準備を進めており、特に新規加盟国は熱心である。今回はイギリス、ドイツは現地視察、フランスは文献調査を主とした。既存の法体系によって各国様々な制度改正を行っている。有害事象取扱いの実状については十分な情報は得られなかったが、制度

的には指令の指示の通りに整備されている。

2. 連合王国 (United Kingdom : UK)

2-1 従来体制の概要

Department of Health (保健省) のガイダンスにより1991年に Local Research Ethics Committee (LREC)、1997年に Multi-centre Research Ethics Committee (MREC) の制度が整備され、他に遺伝子治療や異種移植に関する中央審査制度も存在する。1991年までは施設ごとの審査体制であったが、その後は地域ごとの Health Authority (保健当局 : HA) が設置・運営するようになり、病院を運営するNHS Trustからは独立の運営となった。

同一地域内の4つ以内のLRECに係わる多施設試験では、1つのLRECが全般的審査、他の3つは施設特有の審査を行い、2つ以上の地域にまたがる場合、5つ以上のLRECにまたがる場合は、1つのMRECが対応する、という制度となっていた。

2-2 新体制への移行

EU臨床試験指令に対応し、行政規則としての臨床試験規則が施行され、1-1の要点に対応する体制となった。Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) が許可当局となる。新体制への移行に備えて2000年にイングランドにおける中央調整機関Central Office for Research Ethics Committees (COREC) が設置され、申請すべき委員会の振り分け、ガイダンスやトレーニング資源作成などを担っている。従来は法に基づかない審査活動であったが、行政規則に基づく許認可制となった。

SOPやガイダンスが膨大となり自主研究の側からの苦情が多いが、保健省やCORECは、従来のRECごとに異なる書式による審査が合理化される利点を強調している。

日本および米国では研究審査委員会はinstitution-basedであるが、UKではinstitutionから独立している点が異なる。

3. ドイツ連邦共和国 (Bundesrepublik Deutschland)

3-1 従来体制の概要

ドイツでは連邦法である薬事法 Arzneimittelgesetz

(AMG)に基づき臨床試験が規制されているが、個々の研究の承認は、州法に基づき組織された倫理委員会で行われている。各州の医師会 Landesärztekammer (State Chamber of Physicians)により組織された17の委員会、大学が設置した38の委員会があり、一部重複するので、2000年現在51の委員会が存在する。

大学内で行われる臨床研究は、その大学に設置された委員会が、大学外(大学附属病院以外の病院や、商業的Phase I施設など)での臨床研究や臨床試験は、その施設が所属する州医師会 Landesärztekammerにより組織された委員会が審査する。

3-2 新体制への移行

訪問した時点では、EU臨床試験指令に対応する制度整備がなされておらず、近日中に議会で採否の決定があるとの事だったが、以下のような制度設計が検討されていた。

多施設臨床試験の場合には、主任研究者が所属する施設に対応する倫理委員会が中央倫理委員会 (Federführende Ethik-Kommission) の役割を果たし、他の倫理委員会との内部調整 (internal communication) をはかりつつ決定を下し、この決定がすべての施設をカバーする。

多施設臨床試験の際、chief investigator以外の共同研究者は、それぞれの施設に対応する倫理委員会に研究申請をする必要はない。しかし、スポンサーにはすべての施設に情報提供する責任がある。多施設試験においても、倫理委員会の承認決定のタイムラインは保持される。

EU臨床試験指令はGMPのみならずGCP上もqualified personを設けることを義務付けているが、独仏においては以前よりGCP上もQPはおり、新しいことではない。

4. フランス

4-1 従来体制の概要

フランスでは健常人試験の合法化が臨床薬理学の発展に不可欠だという製薬業界の要望と脳死体を用いた薬物実験スキャンダルなどが契機となり1988年に被験者保護法が制定され、胚研究や人体要素の移植医療・研究等と合わせて「生命倫理法」とも呼ばれる体系を構成していた。人を対象とするあらゆる研究を包括す

る被験者保護法においては、地域圏ごとに保健大臣の認可で地域審査委員会が独立の法人として設けられ、委員は地域圏知事が任命、資金は申請者の支払う審査料と国の補助で賄われてきた。

4-2 新体制への移行

EU臨床試験指令の導入と、従来体制の見直しに基づき2004年8月全面的な法改正が行われた。1-1の要点への対応以外に特記すべき点は以下のものである。

- ・従来法の対象であった非介入的研究(疫学研究など)は対象から除外されたが、個人情報保護法制に基づき審査は実施される。
- ・地域圏ごとの委員会の数が公定であったのを省令で決めるものとした。
- ・委員を各界の推薦人リストから選ぶ方式を廃止、認可された当事者団体代表をメンバー構成の必須とし、利害関係の申告制度も設けた。
- ・委員会の業務を評価する標準を国の専門機関が策定し省令で公示するものとした。
- ・委員会業務の過失を国の責任とし、国が委員会の活動を把握するよう促す規定を設け、委員会の活動評価の基準を国の専門機関(医療認定評価局)が策定することで業務の標準化を図ることとした。

5. 日本

5-1 現体制の問題点

現行の審査体制の問題点として以下のような点が抽出された。

- ① 施設ごとに設置された治験審査委員会機能の限界
 - ・研究計画書に対する修正意見を反映することは難しい(企業主導の場合、審査申請は当局への届出の後であることにもよる。)
 - ・業務量が膨大・煩雑となっている。
 - ・専門知識を有する委員の確保が困難である。
- ② 有害事象は治験審査委員会に情報が届けられる意義はあるが、これを適切に評価する機能を有しているとは考えられない。
 - ・有害事象情報についての治験審査委員会の責務の解釈にはほとんどの委員会が苦慮している。
 - ・現行のGCPの規定からは、情報の収集・整理・評価の各担当者・担当部門が適切に機能しているか

を評価する役割を担い、必要事項の調査として資料提出を求めることはできると考えられる。施設内での有害事象については医療の提供・補償等の適切性を審査する。

- ・現行体制では情報の収集・整理・評価のための人材・資源が確保されるような規定がない。評価のためには個々の症例についてのCIOMS formよりもline listのほうが有効であることが多い。また、有害事象の全体像を把握するためには、CIOMS formによる個別報告のみならず、臓器別に系統的分析を行った二次情報の提供が望まれる。

5-2 制度改正の論点

制度改正について、以下のような論点が抽出された。

① 審査体制

- ・GCP27条を改正し、施設が小規模等の理由でIRBを設けられない場合に限らず、1つの委員会における審査で多施設研究を実施できるようにする。この場合に、同条の示す他の施設の審査を代行可能な委員会の条件（①他の施設長との共同②公益法人③学術団体④他の施設長の設置）をそのまま適用するのでは簡素化にしかならず、信頼性保証と被験者保護が確保されないため、委員会の質を保証できる制度とする。
- ・委員会の質保証のため、公益法人、NPO、既存の大学の委員会が申請し、あらかじめ設定された基準を満たすことを条件に厚生労働大臣が認可し、査察も行うという制度が考えられる。
- ・公益法人、NPO、既存の大学の委員会等の申請資格の範囲および認可の基準については、十分に吟味・検討する必要がある。
- ・施設ごとの委員会も完全に廃止すべきではなく管理運営上の規定を合理化しつつも実質的に施設特有の問題を検討できるような設計とすべきである。
- ・中央の調整機関も必要である。
- ・人材養成のための研修も必要である。

② 有害事象

- ・治験審査委員会の、有害事象についての責務と評価すべき情報の形態について明確化する。
- ・多施設研究の審査を1つの委員会で行う制度とした場合には、従来よりは情報も集積し第三者的評

価機能を担いうる可能性も考えられる。

③ その他

EUに倣う審査体制を導入するにあたっては、承認申請を目的としない臨床試験の管理体制、昨今の臨床試験登録公開制度をめぐる議論も視野においたEU臨床試験データベースに類する情報共有化の仕組みを検討する必要性も示唆された。「治験」に限定しない管理体制は、今後の健康保険制度改革を展望した情報基盤ともなり、またトランスレーショナル・リサーチ推進の基盤としても不可欠であると思われる。

さらには、2005年4月からの個人情報保護法施行に対応した規制の見直しも必要であろう。

D. 考察

EUにおける制度改革は、各国事情ごとに異なる方法で、C. 研究結果（1. EU臨床試験指令による新体制）に示した要点を制度化している状況が明確化された。委員会の質を確保するための制度も検討されている。有害事象の取扱いについては、指令の示す情報の流れは各国で制度化しているが、現場でどのように扱われているか、その問題点等についての十分な情報は得られなかった。

日本においても多施設研究を1つの審査で実施する制度改革の論理的根拠は明確化されたが、その場合の審査の質を保証するための条件や基準、施設ごとの審査の位置づけなど、検討すべき問題も数多く残されている。自主研究についての制度整備も展望しながら、将来の課題に適合する形で制度設計していく必要がある。

E. 結論

現行GCP第27条を改正し多施設研究を1つの審査意見で実施しうる制度改正を行うことを視野に入れて、治験の信頼性保証と被験者保護をよりいっそう強化するための、委員会の条件・基準、中央調整機関および施設ごとの委員会のあり方、人材確保と研修のあり方、有害事象の取扱い、自主研究の位置づけ、個人情報保護法対応につき、さらに検討する必要がある。そのためには、第27条のみの変更ではなく、GCPの水準を落とすことなく全般的な改正を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

I. 資料

1. 栗原千絵子. EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価 2004 ; 31 : 351-422.
2. 樺島次郎. フランス研究対象者保護法の全面改正・解説. 臨床評価 2005 ; 32(1). (印刷中)
3. ロバート・J・アダムス編著 栗原千絵子、斉尾武郎訳 : IRBハンドブック 中山書店 2003.
4. Liddle A and Allen L: Phase I units: Feedback on the directive so far. 2004 PJB Publication Ltd.

5. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use. (<http://eudract.emea.eu.int/docs>)

6. Central office for research ethics committees (<http://www.corec.org.uk>)

7. EU Clinical Trials Directive 2001/20 (<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/types/clintrialdir.htm>)

8. Wainwright P and Saunders J: What are local issues? The problem of the local review of research J. Med. Ethics 2004; 30: 313 - 317.

9. Die öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland - derzeitige Struktur und Arbeitsweise, sowie Perspektiven der zukünftigen Entwicklung. (http://www.ak-med-ethik-komm.de/struktur_main.html)

厚生労働科学研究費補助金（治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究班）
平成16年度分担研究報告書

治験審査委員会に関する研究

分担研究者：大橋 京一（浜松医科大学医学部教授、現 大分大学医学部教授）

研究要旨

医師主導の治験が開始され、治験審査委員会の役割は以前にも増して重要になってきている。しかしながら、我が国の治験審査委員会の現状について把握されていない。また、多施設共同治験の際に、中央治験審査委員会の意義について未だ共通の認識がなされていないし、安全性情報の取り扱いについての現状を把握する目的で全国の医療機関にアンケート調査を実施した。アンケート調査の結果を通して、治験審査委員会の質の向上についての考え方を示した。

キーワード：治験審査委員会、有害事象報告

A. 研究目的

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。さらに、従来の企業主導型治験に、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。医師主導の治験では企業主導型治験とは異なり、厚生労働省に治験届けを提出する前に治験審査委員会の審査が必要になった。これにより、治験審査委員会の役割は以前にも増して重要になってきている。しかしながら、治験審査委員会の審査内容については、医薬品医療機器総合機構の調査が行われなければ明らかにならず、我が国の治験審査委員会の数も把握されていない。そこで、研究班において全国の主要医療機関を対照としてアンケート調査を行い、治験審査委員会の現状を把握する目的で解析を実施した（別紙）。また、多施設が参加する治験において中央倫理委員会（Central IRB）の設置についての意見を求めた。さらに、数多くの有害事象報告が治験依頼者より届けられているが、これについての現状把握を行った。

B. 研究方法

治験推進協議会に加盟している全国の574医療機関に「治験審査委員会の審査体制等に関する実態調査」のアンケートを送付した。

C. 研究結果

全国の434医療機関より回答を得た（回収率75.6%）。回答が得られたのは300床以上の比較的大きい規模の医療機関であり、国公立大学病院、国立病院機構の医療機関、地方自治体の医療機関、並びに医療法人の医療機関がほとんどであった（85.2%）。

1. 治験審査委員会の構成

治験審査委員の数は11～20名が67.3%、8～10名が26.3%、5～7名が3.9%であった。非専門家委員（外部委員は除く）は1～3名が85%以上であり、その職種は9割近くが事務職員であった。外部委員は84.1%の医療機関が1～2名であり、その職種は教育関係者、元公務員が多く、その他、社会福祉関係者、弁護士、宗教家、地域代表者など多岐にわたっていた。臨床試験に造詣の深い（治験経験5年以上又は5件以上の治験経験）委員は9割近くの治験審査委員会で委員に含まれていた。女性委員が加わっている治験審査委員会が90%であっ

た。治験審査委員会に下部組織を設けている委員会は42.6%であり、その業務としては事前調査（ヒアリングを含め）がほとんどであった。

2. 治験審査委員会の運営等

治験審査委員会の開催は月1回が47.0%であり、不定期と回答した医療機関が26.7%であった。開催に必要な定足数は過半数（40.1%）、2/3以上（37.6%）がほとんどであった。委員会に治験責任医師（あるいは分担医師）の出席を求めている委員会は52.5%であり、治験依頼者に出席を求めているのは3.7%であり、両者に出席を求めている委員会が15.2%であった。いずれも出席を求めていない委員会が14.1%あった。

3. 治験委員会の審議等

1回の委員会での初回審査は平均2件以内が69.4%であり、3～5件が24.9%であった。初回審査1件あたりの審査時間（説明時間を含む）は15～30分未満が約半数（50.7%）であり、30～60分未満が32.9%であった。しかし、15分未満の委員会が12.2%認められた。初回審査における治験の説明は多くは治験責任医師（あるいは分担医師）が行っており、治験依頼者が行っている委員会は14.1%であった。審査における採決基準は出席者全員の賛成をとっている委員会（66.4%）が多く、出席者の2/3以上（16.8%）、過半数（12.2%）と多数決を採用している委員会の割合は少なかった。

4. 迅速審査について

標準手順書（SOP）に「迅速審査の規定」を設けている委員会は82.0%であった。一方、規定を設けていないが迅速審査を実施している委員会が7.6%あった。

5. 中央治験審査委員会（Central IRB）について

中央治験審査委員会の定義を今回のアンケート調査では、1つの治験に対して複数の施設が参加する際に、1つ設置される委員会であり、当該疾患の専門家や臨床試験に造詣が深い医師を含む委員会で、治験の科学性と倫理性を審査するに足る委員会とした。中央治験審査委員会を組織する適当な団体として、学会以外の公益法人、学会、NPO、医師会などが挙げられた。中央治験審査委員会が設置された場合には、ほとんどの委員会が中央治験審査委員会での審議後に自分の委員会で審議する2段階の審査を希望した（71.4%）。その理由は自分の施設での治験実施に関する審査が必要と

感じていた（90.6%）。中央治験審査委員会のみ審査にすると答えた委員会（9.7%）の理由は治験審査委員会の負担軽減を挙げている（76.2%）。多施設共同治験の際に中央治験審査委員会に審議を委託するかはケースバイケースですとの答えが多く（55.3%）、中央治験審査委員会を積極的に活用しようとする施設は極めて少なかった（18.0%）。

6. 治験に関連する有害事象報告

有害事象報告件数は治験実施件数に依存するため、1ヶ月あたりの平均報告件数は10件以下から500件以上までばらついていた。有害事象報告について、委員会で全て審査対象としている施設が57.4%であり、重篤あるいは未知の有害事象を選択している施設が29.2%であった。膨大な有害事象報告より因果関係のある有害事象を選択することに苦勞していることが伺える。国内の有害事象報告は治験審査委員会の審査に大概足りている（82.7%）と考えられているが、一方、海外の治験情報については不足のことが多いが明らかに増加している（13.6%より47.5%）。特に海外の市販後個別症例報告情報に関しては56.4%が不足であると考えていた。この海外市販個別情報は通知不要ではないかと考えている施設は23.3%であり、また3ヶ月ごとにまとめてラインリストで報告を受けることでよいと考えている施設が45.6%であった。今後の有害事象報告制度の改善には治験依頼者の安全性評価の充実を求める意見が多かった（72.8%）。

D. 考察

今回アンケート調査を実施したのは比較的大規模な医療機関であった。GCP上、治験実施医療機関では原則として治験審査委員会を置かなければならないことになっている。しかし、現在、治験の実施がより小規模の医療機関に移行しており、SMOが中核となるような共同治験審査委員会が設置されるようになってきた。これらの治験審査委員会はそれぞれGCPの規定内で設置、運営されていると考えられるが、その数は不明であり、審査内容も明らかではない。

治験審査委員会の初回審査時間が15分未満と短い施設が見受けられた。

我が国の治験のスピードが遅いことがよく指摘され

る。多施設で実施される治験に関しては、中央治験審査委員会の利用が治験のスピードをあげるための方策としてあげられている。現行のGCPで実施可能であるのかなど検討を要するが、中央治験審査委員会の活用は今後の方向性の1つであろう。しかし、現時点で中央治験審査委員会を積極的に利用する施設は少なく、まだ、中央治験審査委員会の役割等を明確にしてゆく必要があると思われた。望ましい中央治験審査委員会を組織する団体として、公益法人、学会などと共にNPOが候補としてあがっていた。治験の倫理性、科学性を審査でき、第三者性を堅持できる組織が望ましく、中央治験審査委員会としてどのような要件を満たせばよいのかは今後の検討が必要であろう。

膨大な有害事象報告より、臨床的に意味のある事象を見出すことを各医療機関独自で行うことは極めて困難である。治験依頼者における安全性情報の評価をさらに充実することが求められるであろう。また、海外

の市販後個別症例報告情報は情報量が乏しく、果たして治験における安全性情報と同一に扱う必要があるのか、ある期間集積した情報をラインリストなどの情報伝達方法で十分なのか検討が必要であろう。

E. 結論

今回のアンケート調査の結果、ほとんどの治験審査委員会は適切に実施されていると考えられるが、一部の施設においては初回審査が極めて短時間であるなど、十分に審議が行われているのか疑問視されるところもあった。今後、治験審査委員会の登録制、審査委員の教育を含めて、質の向上を図ることも視野に入れる必要がある。中央治験審査委員会を活用するためには、その機能、組織団体などについて共通の認識を得ることが必要であろう。膨大な有害事象報告は医療機関においてかなりの負担になっており、有意義な有害事象報告とするために検討が必要であろう。

分担研究「治験審査委員会に関する研究」(別紙)

治験審査委員会の審査体制等に関する実態調査

1. 貴施設について

(1) 貴施設(医療機関)は次のうちどれですか？

	国立大学 法人付属	公立大学 付属	私立大学 付属	国立病院 機構	地方自治体 (县市町など)	その他	無回答	計
回答数	44	8	53	89	102	135	3	434
回答率 (%)	10.1	1.8	12.2	20.5	23.5	31.1	0.7	100.0

(2) 貴施設の病床数(許可病床数)をお聞かせ下さい。

	99床以下	100～299床	300～499床	500床以上	無回答	計
回答数	25	37	133	237	2	434
回答率 (%)	5.8	8.5	30.6	54.6	0.5	100.0

2. 治験審査委員会の構成について

(1) 貴施設の治験審査委員会は何人で構成されていますか。

	5人	6人	7人	8人	9人	10人	11人以上 20人以下	21人以上	無回答	計
回答数	1	2	14	24	39	51	292	6	5	434
回答率 (%)	0.2	0.5	3.2	5.5	9.0	11.8	67.3	1.4	1.2	100.0

(2) 貴施設の治験審査委員会には非専門家委員(医歯薬その他の医療又は臨床試験の専門家以外、ただし外部委員は除く)の委員は何人いますか。

	0人	1人	2人	3人	4人	5人	6人	7人	無回答	計
回答数	4	95	190	98	34	8	1	1	3	434
回答率 (%)	0.9	21.9	43.8	22.6	7.8	1.8	0.2	0.2	0.7	100.0

(3) その委員はどのような職種の方ですか。(複数回答可) アンケート回答数：434

	事務職員	弁護士	非専門家の 教授等	理事長・理事	社会福祉系	宗教家	その他	無回答	計
回答数	388	28	42	2	11	2	16	6	495
回答率 (%)	89.4	6.5	9.7	0.5	2.5	0.5	3.7	1.4	114.1

- (4) 貴施設の治験審査委員会では、実施医療機関と利害関係を有しない委員（外部委員）は何人いますか。

	0人	1人	2人	3人	4人	5人	6人	7人	8人	9人	10人	11人以上	無回答	計
回答数	7	161	204	33	14	2	1	1	0	1	3	2	5	434
回答率 (%)	1.6	37.1	47.0	7.6	3.2	0.5	0.2	0.2	0.0	0.2	0.7	0.5	1.2	100.0

- (5) その委員はどのような職種の方ですか。（複数回答可） アンケート回答数：434

ボランティア代表、栄養学院教授、横浜市職員、会社社長、会社役員、会社役員・ビジネスアドバイザー、学校経営、学校校長、学校長、教育委員長、教員、教授（法学）、研究所所長、県職員OG、看護師、元NHK記者、元県薬務課長、元会社役員、元学校長、元教育長、元校長、元教員（国語）、元教師、元玉名市役所総務部長、元警察署長、元県議員、元校長、元高校校長、元市職員、元市長（現会社役員）、元自治体職員（事務系）、研修所講師、元町長、公民館主事、市助役、市職員（健康増進部）、市役所（保健福祉部）課長、市役所職員（市民相談員）、民生委員、自営業、写真工房社長、呉服店社長、主婦（ライオンズクラブ会員会則・指導力育成）、商工会議所副会頭、小学校校長、消防署元職員、清武町役場健康管理課課長、村役場職員、大学教授、大学教授（教育学部）、民生委員、地元の会社の役員、町内役員、同大学内他学部教員、納税著しく組合連合会（副会長）、非専門の教授、婦人団体協議会、文系大学の教授、法学者、法務省人権擁護委員、横浜市感染症診査協議会委員、文系大学の教授、民生委員、薬学部教授、臨床心理士

- (6) 臨床試験に造詣の深い委員（治験経験5年以上又は5件以上の治験経験）が含まれていますか。

	はい	いいえ	無回答	計
回答数	381	46	7	434
回答率 (%)	87.8	10.6	1.6	100.0

- (7) 貴施設の治験審査委員会には女性が一人以上入っていますか。

	はい	いいえ	無回答	計
回答数	392	38	4	434
回答率 (%)	90.3	8.8	0.9	100.0

- (8-1) 貴施設の治験審査委員会は、下部組織を設けていますか（実務上、ヒアリング等の業務を含む）。

	はい	いいえ	無回答	計
回答数	185	244	5	434
回答率 (%)	42.6	56.2	1.2	100.0

(8-2) (8-1)で「はい」と回答された場合、その下部組織では何を調査されていますか。(複数回答可)

「はい」と回答した数：185

	治験審査委員会の 事前調査	特殊な医薬品の治験に 関する調査	医療機器に関する調査	その他	計
回答数	176	14	18	11	219
回答率 (%)	95.1	7.6	9.7	5.9	118.5

3. 治験審査委員会の運営等について

(1) 治験審査委員会の開催頻度はどの程度ですか。

	月に1回	2ヶ月に1回	3ヶ月に1回	不定期	月に1回より多い	無回答	計
回答数	204	77	23	116	4	10	434
回答率 (%)	47.0	17.7	5.3	26.7	0.9	2.3	100.0

(2) 委員会の開催に必要な定足数は従来どのくらいですか。

	半数未満	半数以上	3分の2以上	全員	その他	無回答	計
回答数	5	174	163	7	68	17	434
回答率 (%)	1.2	40.1	37.6	1.6	15.7	3.9	100.0

(3) 審議及び採決に5名以上の委員の出席を必要としていますか。

	はい	いいえ	無回答	計
回答数	408	18	8	434
回答率 (%)	94.0	4.1	1.8	100.0

(4) 委員会に治験責任医師及び治験依頼者の出席を求めていますか。

	治験責任医師 のみ	治験依頼者 のみ	両者とも	両者とも求めて いない	その他	無回答	計
回答数	228	16	66	61	55	8	434
回答率 (%)	52.5	3.7	15.2	14.1	12.7	1.8	100.0

4. 治験審査委員会の審議等について

(1) 治験に関して、1回の委員会で平均何件（初回審査）審査しますか。

	2件以内	3～5件	6～8件	8件以上	無回答	計
回答数	301	108	10	8	7	434
回答率 (%)	69.4	24.9	2.3	1.8	1.6	100.0

(2) 治験に関して、1件（初回審査）あたりの審査時間（説明時間を含む）はどのくらいですか。

	15分未満	15～30分未満	30分～1時間未満	1時間以上	無回答	計
回答数	53	220	143	12	6	434
回答率 (%)	12.2	50.7	32.9	2.8	1.4	100.0

(3) 治験に関して、1件（初回審査）あたりの説明時間はどのくらいですか。

	5分未満	5～15分未満	15～30分未満	30分～1時間未満	1時間以上	無回答	計
回答数	38	265	105	17	0	9	434
回答率 (%)	8.8%	61.1%	24.2%	3.9%	0.0	2.1	100.0

(4) その治験の説明は誰が行いますか。

	IRB委員	依頼者	治験責任医師又は分担医師	その他	無回答	計
回答数	43	61	279	39	12	434
回答率 (%)	9.9	14.1	64.3	9.0	2.8	100.0

(5) 採決での可決基準はどのようなものですか。

	出席者の過半数の賛成	出席者の2/3以上の賛成	出席者全員の賛成	その他	無回答	計
回答数	53	73	288	10	10	434
回答率 (%)	12.2	16.8	66.4	2.3	2.3	100.0

5. 迅速審査について

(1) 治験審査委員会の標準手順書に「迅速審査の規定」がありますか。

	はい	いいえ	規定はないが迅速審査を実施	無回答	計
回答数	356	38	33	7	434
回答率 (%)	82.0	8.8	7.6	1.6	100.0

(2) これまでに治験審査委員会を緊急召集した事例はありますか。

	はい	いいえ	無回答	計
回答数	108	319	7	434
回答率 (%)	24.9	73.5	1.6	100.0

6. 中央治験審査委員会（Central IRB）について

(1) Central IRBを組織する団体としては何が適当と考えますか。（複数回答可）

アンケート回答数：434

	学会	医師会	学会以外の公益法人	NPO	地方自治体	その他	無回答	計
回答数	175	97	239	106	51	26	23	717
回答率 (%)	40.3	22.4	55.1	24.4	11.8	6.0	5.3	165.2

(2) Central IRBが組織された場合、貴施設あるいは貴施設が依頼しているIRBでは審査をせずに、審査はCentral IRBのみに依頼しますか。それとも貴施設あるいは貴施設が依頼しているIRBとの2段階構えの審査にしますか。

	Central IRBのみにする	2段階構えの審査にする	当施設の審査を迅速審査とする	その他	無回答	計
回答数	42	310	32	20	30	434
回答率 (%)	9.7	71.4	7.4	4.6	6.9	100.0

(3) (2)で「Central IRBのみにする」と回答された場合、その理由は何ですか。（複数回答可）

	Central IRBを信頼できるから	自らIRBを組織する負担が軽減されるから	自前のIRBのレベルに疑問があるから	その他	計
回答数	24	32	4	3	63
回答率 (%)	57.1	76.2	9.5	7.1	150.0

(4) (2)で「2段階構えの審査」と回答された場合、その理由は何ですか。（複数回答可）

回答の件数：310

	回答数	回答率 (%)
Central IRBを信用できるかどうかわからないから	13	4.2
念の為、自らのIRBの意見を聞く	67	21.6
当施設での治験実施に関する審査を行うため	281	90.6
当施設のIRBのレベルを維持するため	60	19.4
その他（回答票に具体的な内容を記入）	12	3.9
無回答	3	1.0
計	436	140.6

(5) 多施設共同治験の場合に貴施設のIRB審議をCentral IRBに委託することを希望しますか。

	希望する	希望しない	ケースバイケースで判断する	無回答	計
回答数	78	99	240	17	434
回答率 (%)	18.0	22.8	55.3	3.9	100.0