

7. 治験に関連する有害事象報告について

(1) 有害事象報告は、1ヶ月に平均およそ何件くらい届けられますか。

	回答数	回答率 (%)
10件以下/月 (120件以下/年)	164	37.8
11～50件以下/月 (121～600件以下/年)	141	32.5
51～100件以下/月 (601～1200件以下/年)	49	11.3
101～200件以下/月 (1201～2400件以下/年)	25	5.8
201～500件以下/月 (2401～6000件以下/年)	28	6.5
501件以上/月 (6001件以上/年)	11	2.5
無回答	16	3.7
計	434	100.0

(2) 有害事象報告 (A4用紙) を、積み重ねると1年間でおよそどの位の高さになってきますか。

	50cm 以下	51cm～ 1m以下	1.1～ 2m以下	2.1～ 3m以下	3.1～ 4m以下	4.1m 以上	不明	無回答	計
回答数	184	99	49	17	9	9	51	16	434
回答率 (%)	42.4	22.8	11.3	3.9	2.1	2.1	11.8	3.7	100.0

(3) 有害事象報告は、審査に足る内容ですか。

① 国内の治験情報

	足りている	大概足りている	不足のことが多い	不足	無回答	計
回答数	105	254	51	8	16	434
回答率 (%)	24.2	58.5	11.8	1.8	3.7	100.0

② 海外の治験情報

	足りている	大概足りている	不足のことが多い	不足	無回答	計
回答数	65	147	155	51	16	434
回答率 (%)	15.0	33.9	35.7	11.8	3.7	100.0

③ 海外の市販個別症例情報

	足りている	大概足りている	不足のことが多い	不足	無回答	計
回答数	61	112	156	89	16	434
回答率 (%)	14.1	25.8	35.9	20.5	3.7	100.0

(4) 有害事象報告は、その報告源が、通常の診療と治験とでは内容に違いがありますか。

	ある	ない	無回答	計
回答数	227	178	29	434
回答率 (%)	52.3	41.0	6.7	100.0

(5) (4)で「ある」と回答された場合、通常の診療で観察された事象と治験で観察された事象とではどちらが内容が不足していることが多いですか。

「ある」と回答：227

	通常の診療	治験	無回答	計
回答数	194	31	2	227
回答率 (%)	85.5	13.7	0.9	100.0

(6-1) IRBにおける有害事象の審査対象は以下のどれに対してですか。

	届けられた報告すべて	重篤な事象すべて	未知な事象すべて	重篤で未知な事象すべて	重篤で未知な事象の一部	その他	無回答	計
回答数	249	59	4	54	10	26	32	434
回答率 (%)	57.4	13.6	0.9	12.4	2.3	6.0	7.4	100.0

(6-2) (6-1)で「重篤で未知な事象の一部」と回答された場合、「一部」を選ぶのは誰がしていますか。

「重篤で未知な事象の一部」と回答：10

	医療機関の長	治験審査委員長	治験審査委員	治験事務局	治験審査委員事務局	その他	計
回答数		4		1	1	4	10
回答率 (%)	0.0	40.0	0.0	10.0	10.0	40.0	100.0

(6-3) (6-1)で「重篤で未知な事象の一部」と回答された場合、「一部」を選ぶ根拠は何ですか。

- ・因果関係が報告書から読み取れるもの、事前の対応で防止できる可能性のあるもの（検査の必要性等）、高頻度死亡報告
- ・IRBを急に開催できないため
- ・因果関係の強弱
- ・具体的症例を検討してから
- ・死亡例や当院で発生した有害事象で特に重篤で未知なものについて。
- ・治験の継続に影響があるか否か
- ・治験責任医師とIRB委員長の判断による。
- ・審査に足る情報量の報告があった場合
- ・有害事象の報告が膨大な数になる為、治験薬と因果関係が深く疑われる報告のみを対象としている。

- (7) 海外市販からの個別症例の安全性情報は、一般に内容が乏しく因果関係が不明確なものが多く含まれていると思われます。また、海外市販で添付文書改訂等の何らかの措置がとられた場合は、治験依頼者から別途、通知されます。そこで、海外市販からの個別症例の安全性情報の通知について、どのようなお考えをお持ちでしょうか。

なお、追加承認のための治験では、国内の個別症例の安全性情報は通知対象外で、措置の情報（重要な添付文書の改訂、緊急安全性情報の配布、製品の販売中止・回収等）が通知されます。

1. 海外市販の措置情報（海外市販の重要な添付文書の改訂、緊急安全性情報の配布、製品の販売中止・回収等）が伝達されるので、個別症例は通知不要。年1回の治験薬概要書の改訂時にその内容を盛り込むことでよい。
2. 適切な期間の情報について治験依頼者の治験に対する見解とラインリスト（症例毎に1行に治験薬名、企業名、副作用名、重篤性、予測性等を記載した一覧表）で良い。（2を選択された方 → 適切な期間とは：a. 3ヶ月 b. 6ヶ月）
3. 個別に詳細に検討するので、海外企業から送付されたCIOMSフォーム（個別症例毎に有害事象の経過の概略を記載した症例報告書）を随時（入手から1ヶ月以内程度）欲しい。
4. 個別に詳細に検討するので、邦文にした個別症例経過表を随時（入手から1ヶ月以内程度）欲しい。
5. その他

	1	2	3	4	5	無回答	計
回答数	101	198	31	61	13	30	434
回答率 (%)	23.3	45.6	7.1	14.1	3.0	6.9	100.0

「2」を選択された方 → 適切な期間とは。 「2」と回答：198

	3ヶ月	6ヶ月	無回答	計
回答数	163	31	4	198
回答率 (%)	82.3	15.7	2.0	100.0

- (8) 現行の医療機関への有害事象報告制度を改善するため、必要と思われる方策は何ですか。

	回答数	回答率 (%)
治験依頼者の安全性評価の充実	316	72.8
有害事象の報告源を治験に限る	39	9.0
治験依頼者が報告内容が乏しいと判断した場合は報告しない	139	32.0
「重篤な事象」の定義の見直し	157	36.2
未知の事象の場合は、複数例の報告に至ってから報告する	56	12.9
その他	31	7.1
無回答	23	5.3
計	761	175.3

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16年度分担研究報告書

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

分担研究者：小野 俊介（金沢大学大学院自然科学研究科 助教授）
協力研究者：藤原 康弘（国立がんセンター中央病院造血器科 医長）
渡辺 裕司（浜松医科大学臨床薬理学講座 助教授）
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 シニアマネージャー）
作広 卓哉（三菱ウェルファーマ（株）開発業務部治験管理グループマネージャー）
鈴木 英明（協和発酵（株）医薬カンパニー医薬開発本部臨床開発センター 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）

研究要旨

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
- (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
- (3) 治験中の安全性情報の伝達のあり方
- (4) 医師主導の治験のあり方
- (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

A. 研究目的

平成9年にICH-GCPに基づくGCP（臨床試験の実施の基準）が導入され、平成15年には医師主導の治験に関する規定が新たにGCPに設けられる等、治験に求められる社会的な要求の変化にも対応しつつ、本邦の治験を巡る法制度や治験実施の仕組みは確実に変化してきた。新しい制度や仕組みに従って実施されている本邦の治験であるが、その科学的・倫理的な質の向上や治験実施の効率の改善等の観点から、今後も制度等の変更・改善が必要な点があると考えられる。さらに、多施設国際共同治験の実施がますます増えていくである

う現在、国際的な整合性も踏まえた将来の治験インフラストラクチャー整備の方向付けが求められている。

本研究では、そのような観点から現在の治験実施における問題点等を明らかにするとともに、浮かび上がった問題点等に対する具体的な改善の方策のあり方を検討した。

B. 研究方法

本研究班の分担研究者、協力研究者及び一部の治験実施医療機関の協力を受けて、本邦における治験の質及び治験実施の効率を改善するために必要な施策・措

置について討論を行った。問題点の議論は、分担研究者による治験審査委員会に係るアンケート調査の結果及び欧州調査の結果（以上の調査結果の詳細については本報告書の別章を参照のこと）を踏まえて行われた。

検討された問題点、及びそれに対する改善の提案を整理するにあたっては、どのような観点からの問題・解決なのか、誰の立場からの問題提起なのか、具体的に法制度（通知等を含む）のどの部分を整備すれば所要の対応が可能なのか、そして改善策を採ることによる利点・欠点等を明確にするよう努めた。

C. 研究結果及びD. 考察

現在の治験実施のあり方に関して、次のような論点が指摘・議論された。

1. 治験審査委員会（IRB）に関して

1.1 現状認識

本邦の治験審査委員会の現状については本研究班において別途調査が行われた。それらの結果を踏まえると、(1)一般論として、旧GCP時代の審議からは著しい改善が見られているが、(2)その設置主体(医療機関等)の治験に対する姿勢・熱意によって治験審査委員会の審議内容・質に大きな差があり、(3)一部の医療機関では以前と同様に十分とは言い難い審議に基づき治験実施の承認の判断を行っている可能性がある。また、(4)委員会における審査がいかに行われるべきかのコンセンサスが不足していること等に基づく審査の形骸化の懸念があることがわかった。

また、海外の治験審査委員会・倫理委員会の状況(昨年度及び本年度の欧米の治験審査委員会に関する報告書を参照のこと)、欧米の臨床研究に特に力を注いでいる施設(例: Johns Hopkins University等)の治験審査委員会・倫理委員会の審議のあり方に照らすと、委員が審査に臨む姿勢(教育・訓練のあり方、委員としてIRBの審議にどの程度時間をかけているか等を含む)や具体的な審議の方法等に関しては、本邦の先進的な医療機関においても未だ欧米に学ぶべき点はあると考えられた。

ただし、海外の治験審査委員会等の仕組み等をただ単に形だけ導入することは適切ではない。すなわち、国(地域)による治験審査委員会・倫理委員会の仕組

みの違いには、委員の構成・要件等を巡る各国の規制及び社会環境、各国の医薬品等の臨床研究政策における委員会の機能・位置づけ、研究施設等における委員の教育・訓練等の歴史等が反映されているからである。本邦において実施される治験の種類・数、治験実施医療機関の特徴、治験を巡る環境(国民皆保険下での治験)に応じた治験審査委員会のあり方を考えていく必要がある。

近年、小規模医療機関(開業医等)のネットワークを活用した多施設共同試験が増加している。現行GCPの治験審査委員会の規定もそのような変化を踏まえて見直すべきではないかという声がある。そのような見直しを行うにあたっては、医療機関の規模や種類によって審査の改善(質的な改善・効率の改善の2つの側面がある)のために必要な措置が異なることに注意が必要であると考えられる。例えば、クリニック(開業医)が共同で設置した治験審査委員会の課題と、大学病院等大規模な医療機関における治験審査委員会の課題は異なっており当然である。

治験事務の効率化に関しては、最近日本製薬工業協会が行った調査で、一部の医療機関において審査の前後の段階で非常に長い時間を要していることがわかっている(平成15年度日本製薬工業協会臨床評価部会アンケート調査結果)。それぞれの医療機関によって委員会事務の処理方法(例えば提出資料の事前の確認等)が異なることは当然ありうるが、一方で、そうした事務処理の多様性が治験依頼者の側に著しい負担を強いているとすれば、我が国全体の治験実施の効率を考える上で見逃すことのできない問題ともなりうる。委員会関連の事務手続きの見直しにより、事務局及び治験依頼者の負担軽減を図ることが可能かどうかを検討する必要がある。なお事務的な負担の問題(書類や手続きが増えること等)については、個別独立した問題ではなく、治験のあらゆる論点に付いてまわる普遍的な問題であることに注意すべきである。

なお議論の大きなスタンスとして、治験審査委員会のあり方の議論は薬事法上の治験に限定した意味合いで行われることが多いが、長期的な我が国の臨床試験・臨床研究の方向性を考える上では、臨床研究一般における倫理委員会のあり方の議論と治験の議論をで

きるだけ切り離さない方が良いのではないかとする意見も検討において示された。

1.2 治験審査委員会の審査の質を高めるための方策

1.2.1 治験審査委員会の現状把握の必要性和治験審査委員会の登録（届出）の可能性

米国においては、政府がスポンサーとなる臨床研究一般に関する規制が存在し、製薬企業がスポンサーとなる臨床試験を含めて治験審査委員会のあり方が法的に定められ、その実態が規制当局により把握されている（その内容については一部インターネット上で公開されている）。一方日本では、治験審査委員会の実態が規制当局により正確に把握されていないのが実状である。薬事法（GCP省令）上の設置義務に基づき設置された治験審査委員会については、通常は承認審査の一環（基準適合性調査）として行われるGCP実地調査において申請品目にかかる審議内容（つまり通常は何年も前に実施された治験の審議内容）が主として確認されているが、現に行われている治験の審査や各種の判断が適切な手続きに従って行われているかの確認については、治験審査委員会の一般的な体制の確認によって行われているのが実態である。（現に行われている治験において被験者に著しい健康被害が生じた（生じるおそれがある）場合に、規制当局が実地の調査（いわゆる特別調査）を行うことはむしろ現在の薬事法の規定においても可能である。しかし問題は、こうした ad hoc な調査のみによって現に行われている治験における被験者の保護を図ろうとする方針がそもそも適切かどうかという点である。）

また、欧米諸国における治験審査委員会・倫理委員会への一般的な政府当局の関与の深さに比べて、本邦の規制当局が自国の治験審査委員会の数や審査数といった実態を十分に把握していない実状が、医薬品開発に係る規制の一般的なあり方として適切かどうかについても議論の余地がある。（注：もちろん規制当局は治験届によって治験実施医療機関は正確に把握しているが、かかる状況把握は治験審査委員会に直接向けられたものではない。企業主導の治験における治験届出の提出が、通常は、治験審査委員会の実施に先立って行われることもこれを裏付ける。）

かかる現状に対応するためには、例えば、治験審査

委員会を登録（届出）制として、まずは本邦の治験審査委員会がいくつあるのか等の基本的な情報の正確な把握を行うことが必要であると考えられる。これにより、登録（届出）された治験審査委員会については、欧米における状況と同様に、一定の間隔でその審議・活動内容の確認を規制当局が行う等の前向きな（現に行われている治験に即した）対応を行うことが可能になる。長期的には、登録等による現状把握が「査察」的な意味合いではなく、教育・指導的な効果を生むための措置としての役割を果たすことが期待される。また、登録（届出）が行われた場合には、規制当局から治験審査委員会への各種の働きかけがより円滑に行われる。例えば、今般導入された医師主導の治験のGCPの周知や説明の機会がより容易に得られることも考えられる。

どのような内容を登録（届出）すべきかについては、登録（届出）の結果を如何に公開して、どのような形で関係者がそれを活用すべきかという点と密接に関係する。また、公開等に際しては従来から存在する薬事法上の規制（治験広告のあり方等も含む）との整合性を考慮する必要がある。

治験審査委員会の登録（届出）にあわせて、厚生労働省（又は他の公的機関）が全国の治験審査委員会委員を教育・訓練するプログラムを実施することも、本邦の治験審査委員会のレベル全体を底上げするためには有用と考えられる。

1.2.2 選択肢としての「中央審査方式」の活用の可能性

1.1の現状認識に鑑み、また、本研究班が実施したアンケート調査の結果、「ケースバイケースで中央審査委員会を使う」との回答が55%）を踏まえると、治験審査委員会の審査の質を高めるために、いわゆる「中央審査方式」を選択肢の一つとして取り入れることを考慮すべきである。

本報告書では「中央審査方式」を仮に次のように定義する。

（本報告書における定義）

「中央審査方式の治験」

治験依頼者又は自ら治験を実施する者が予め指定した「中央治験審査委員会」における「中央審査」及びそれに続く「施設（二次）審査」によりその実施の科

学的・倫理的適切性を審査される（多施設共同試験たる）治験をいう。

「中央審査」（⇔「施設（二次）審査」）

「中央審査方式」を採用した治験について、主として実施計画書の科学的（医学・薬学的）適切性を確認するために、適切かつ十分な専門性を有する委員から構成される「中央治験審査委員会」において行われる審査をいう。「中央審査」は「施設審査」に先立って行われる。

「施設（二次）審査」（⇔「中央審査」）

「中央審査方式」を採用した治験について、主として各実施医療機関の施設要件及び各治験責任医師等の要件等の個々の施設固有の要件の充足性を確認するために、「中央審査」に引き続き行われる審査をいう。

選択肢としての「中央審査方式」の導入の目的（政策的意図）は、このような方式の審査を実施医療機関（の長）及び治験依頼者に選択肢として提示することで、「一つの施設に全ての治験領域の専門家がいるわけではないにもかかわらず、専門外の領域の治験を委員が苦勞しながら審査せざるをえないことがある」現状に、前向きに、かつ、漸進的に対応することである。特にバイオテクノロジー技術を応用した薬剤の治験やリスクベネフィット関係が急峻な薬剤の治験では、「外部（学会等）の専門家の意見を聴いた上で治験実施の是非を判断したい」と各施設の委員が考えることは多いはずである。

外部の治験審査委員会の意見を聴き、その意見に基づいて各施設の長が治験実施の是非を判断することは、現在のGCPの仕組みにおいても可能である（第30条第2項）。しかし、その場合に「中央審査」に何が求められるかの具体的な指針が未だ整備されておらず、従って現時点では、そのような役割を果たしうることを自他ともに認めた専門性の高い治験審査委員会が存在しないのが現状である。外部の意見を聴きたくとも、適当な聴き先がないという状況である。

外部の治験審査委員会への審査依頼がなかなか生じないもう一つの理由は、そのような審査を前提にした記載が十分ではないGCP関連規定にある。GCP省令は「外部の治験審査委員会が治験実施を却下する（実施すべきでない）との判断を下した場合にはその判断に

従わねばならない」と規定する（第33条第1項、第2項）一方、外部の治験審査委員会が治験実施を了承した（実施しても良いと判断した）場合に、その外部委員会に審査依頼した施設の治験審査委員会が、その審査結果を踏まえて、次にどのような対応をすべきなのかが明らかでない。外部の委員会の審査結果を踏まえて、（大いなる安心のもとに）各施設における審査を全てもう一度繰り返すべきなのか、審査の質も考慮した上で「効率」の観点から多少なりとも審査を簡略化してよいのか、そして、簡略化して良いとしても具体的に「何を」簡略化できるのかといった点に混乱がある。（加えて、治験依頼者の事務的・手続的な負担がどう変化するのかも、我が国の治験を考える上では看過できない重要な問題である（後述）。）治験の当事者が厳しい費用・時間の制約のもとで治験関連業務をこなしている以上、「飴と鞭」の「鞭」だけ示して良しとする現在の規制（指針）の記載には改善の余地がある。

今般のアンケート調査の結果では、中央審査を採用する場合であっても「（中央IRBと各施設IRBの）二段構えの審査にする」との回答が71%を占めている。「中央審査方式」を採用すべき（採用したい）だが、実際にどうすればいいかわからないとの理由から二の足を踏んでいる医療機関がある可能性を考えると、「中央審査方式」の実施に際しては、「中央治験審査委員会」と各施設の治験審査委員会の果たすべき役割の分担（果たすべき役割の違い）を具体的かつ明確にしておく必要がある。

さらに、上述の審査の簡略化を突き進めると、「そもそも各施設において設置された治験審査委員会ですべて審査を行う必要があるのか」という論点もある。現在のGCPの基本的な仕組みは、「原則として各施設で必ず治験審査委員会を設置すること」、そして、「設置した以上、施設で行われる治験の審査は、当該治験審査委員会で行われること」というものである。これに対して、「既に小規模医療機関等では、当該施設の治験の審査を丸ごと（各施設や治験責任医師の適格性を含め）外部の治験審査委員会に依頼することを現行GCPは認めているのだから、それ以外の医療機関についても外部の治験審査委員会に審査を全て依頼することを、一定の条件下で認めても良いのではないか」という見解

もある。これらの点については、しかし、新GCP導入時（平成9年当時）に現行の仕組みを導入した理由（本邦の医療環境（国民皆保険等）との折り合い、及び、治験の実施体制が欧米に比して立ち遅れている本邦ではまずは「医療機関」型の治験審査委員会を徹底すべきであり、しかるべき時期が来てから別の様態を取り入れるべきとの判断）に照らして検討を継続すべきである。

このような議論の背景には、治験審査委員会で何をどのように検討すべきかの教科書的な知識や理解が本邦では浸透していないこともある。治験審査委員会で何をどのように審査すべきかを、倫理的・技術的（医学・薬学的）・手続き的なスタンスを明確にしつつ具体例を踏まえて議論した経験を我が国の委員の多くは有していない。規制当局や関連学会は今後そのような議論やトレーニングの機会を設ける必要がある。

その存在意義に照らして考えれば、「中央治験審査委員会」では十分に質の高い審査が可能であることを保証する必要がある。そのために、「中央治験審査委員会」は、第三者（例えば規制当局等）が認めたものに限るという考え方もある。一方、高すぎるハードルを設けると「中央治験審査委員会」の設立・参入が事実上不可能となる可能性もある。ハードルを少し下げて、届出程度で良いのではないかとという考え方もある。

なお、委員のモラルも含めた注意点として、「中央審査方式」が導入されることによって、各施設の治験審査委員会の審査が形骸化し、結果として施設の治験審査委員会のレベルの低下が起きるのではないかとする意見、一方「中央治験審査委員会におけるレベルの高い審査は各施設の審査のいわば手本となるものであり、それが広まることは本邦の治験審査委員会のレベルを高めるのに役立つ」とする意見が出された。

また、常に注意すべきは、「中央審査方式」を導入する際の広義の「費用」が、その「便益」に見合ったものかどうかという点である。「中央審査方式」を導入し、仮にその所期の目的（高い倫理性・専門性を前提とするメリハリのある審査）が達成されたとしても、一方で治験依頼者や治験（審査委員会）事務局の負担（手続き的負担、書類の準備や保存・管理の負担等）が著しく増えたり、二度の審査を経ることで準備期間を含

め審査に要する期間が著しく延びたり（治験の開始が遅れたり）することがあれば、施策の妥当性は割り引いて考えねばならない。可能な範囲での事務手続き等の効率化を念頭に置くことは、社会の視点からすれば当然のことである。

「中央審査方式」の導入に薬事法上どう対応するかはさらに詳細な検討が必要だが、上述の議論の内容への対応を、関連通知や指針に詳細に記し、考え方を周知する必要がある。

なお、これまでの議論の前提として、「中央審査方式」における審査が行われた場合に、その決定に係る委員会・委員の法的な責任がどの範囲に及ぶのかを予め検討しておく必要がある。

1.2.3 審査形態の多様化への対応

今後、多様な治験審査委員会での審査形態の導入を検討していくにあたって、現在「迅速審査」として行われている軽微な事務手続き等の変更等の審査については、規制当局によるGCP実地調査の事例等を踏まえつつ、「迅速審査」による処理が可能な事例の範囲を明確に示す必要がある。本研究班においては、過去の事例を踏まえ、「迅速審査」に関しては別紙のとおり運用・解釈が現時点においては適切ではないかと判断する。

なお、治験を巡る環境・規制の大きな変化が今後予想される中、「迅速審査」と呼ばれている上のような審査を、欧米における“expedited review”と概念的に混同されないことがないよう、別の呼び方（例えば「簡略審査」、「軽微な変更の確認審査」等）で呼ぶことも考慮すべきである。

薬事法上の治験の取扱いを巡る最近の大きな議論の流れとも関係するが、定期的に（例えば月に1回）審査を行う現在主流の審査形態に加えて、治験依頼者や自ら治験を実施する医師の不定期の要請に応じて、又は緊急の要請に応じて治験の審査が求められる状況も場合によっては想定される。そのような状況に対応した審査のあり方も、引き続き具体的な検討を行う必要がある。

1.2.4 治験審査委員会と倫理委員会の関係の明確化

例えば治験で遺伝子発現解析やCYP2C19の遺伝子型解析等を行う場合、治験審査委員会と倫理委員会の

二重の審査が行われ、審査に相当の期間を要している現状を踏まえ、同一の委員会にて、臨床研究、臨床試験及び治験の妥当性を審査する方向に議論を持っていくべきではないかとの提案が治験依頼者側から出された。1.2.2の検討における問題意識と同様に、これらの委員会固有の役割は何か、委員会では何がどのように議論されるべきなのかというそもそも論に立ち返っての検討を行い、また、治験依頼者や治験（審査委員会）事務局の負担をも念頭に置きながら、可能な限り審査の効率を高めていく必要があると考えられる。

2. 治験中の安全性情報の伝達に関して

2.1 現状認識

治験中の安全性情報の伝達のうち、各実施医療機関と治験依頼者の間の安全性情報伝達については、GCP省令第20条「治験依頼者は、被験薬について薬事法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。」の規定がある。現在実施されている治験の一部について、本規定に従った安全性情報の医療機関への報告量が膨大であることは、実施医療機関側から度々指摘されている。報告の内容に関しては、海外で開発が先行し、既に市販されている薬剤の自発報告が件数として非常に多くの割合を占めているものの、内容に具体性を欠くことも多いことが指摘されている。

そのような状況から、本邦の医療機関の治験審査委員会の安全性情報の処理に関して、(1)現実問題として必要な情報処理・情報に基づく判断が適切に行われていない危険性、(2)大量の書類を見かけ上処理したように振舞う行動の誘発（審査の形骸化の誘発）、(3)不必要な（減らしうる）文書の実施設への堆積等の問題が生じている可能性がある。

規定に従うために相当の治験事務局の事務処理負担が発生すること（それが非常に大変な業務であること）自体は規制や現状を否定する根拠とはなりえない。かかる情報処理を行うことの価値に比して事務処理負担がアンバランスに大きいのかどうかを比較衡量しつつ現行の規制を論じる必要がある。

安全性情報の判断そのものの一般論として、大量の

情報に隠れたシグナルを発見するための科学的な方法論・ノウハウは未だ確立したものとは言い難いとされる。

現行のGCP省令に係る問題点は二つある。一つは報告が義務付けられている安全性情報の「範囲」の問題であり、もう一つは情報の報告の「タイミング」の問題である。現状に即して言えば、「範囲」の問題とは、「現在報告が義務付けられている副作用等の種類・範囲があまりに広範であって、限界の価値が（収集のための費用に比して）乏しい情報まで収集・報告・処理しなければならない」というものである。一方「タイミング」の問題は、「様々な安全性情報があるにも関わらず全ての安全性情報を一律に「直ちに」報告を求める現行のGCP省令の規定（又はその運用（現在、規制当局は「遅くとも1カ月程度以内」と解釈・運用している））は合理的ではない。」とするものである。

2.2 海外との比較（概況）

何を実施医療機関・治験責任医師に報告するか（「範囲」の問題）に関して米国と日本を比較すると、新有効成分の治験（初回承認のための治験）については日米間で大きな違いはない。しかし追加承認（効能追加等の承認）の治験については、米国では「同じプロトコルの国内外の治験情報を提供する。」とされているのに対して、日本では「同じ対象疾患の国内外の治験情報を提供する。また、国外の自発報告情報も報告する。」とされている。すなわち、日本が医療機関に提供を義務付けている「範囲」は、疾患単位である点（複数の異なるプロトコルの治験を含むことが多い）と国外の自発報告情報を求める点において、米国よりも広い。

欧州では、EU指令（2001/20/EC）に基づく詳細ガイドダグンスの一つ（Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use（April 2004））によると、治験責任医師には患者に悪影響を及ぼす可能性のあるSUSAR（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction）を提供することとされており、また、報告の方法についてもラインリストの活用等が適切な場合があることが明記されている。倫理委員会への報告については、被験者への安全性に悪影響を及ぼす問題についてはきわめて迅速な対応を

求めているが(15日以内)、そうでない場合については四半期に一度ラインリストに簡単な報告書を添えて提出することが認められている。

報告の「タイミング」に関しては、欧米ともに一律の報告期間が規定されているわけではなく、情報の種類・内容・質・量に応じて「適宜」治験責任医師に報告されている。「タイミング」だけでなく、報告の様式についてもラインリストの活用が行われており(例えば集積した情報に関する治験依頼者の見解をまとめた資料を添えることにより、個々の症例報告の様式は簡略化(ラインリスト化)する等)、伝達すべき情報に応じた様態が採られているようである。

医療制度等各国固有の環境下で治験が行われる以上、制度的な違いがあるのは当然であるが、欧米においては伝えるべき情報の内容に応じたメリハリのついた対応が採られていることは注目すべきである。

2.3 改善案の提案(検討課題)

2.2の状況を踏まえ、本邦においても、治験依頼者が副作用の重大性に関して予め判断を行い、その上で最も適切と考えられる様式・タイミングで実施医療機関への情報伝達を行う仕組みを導入すべきではないかという提案が協力研究者(製薬産業側)から行われた。具体的には、(1)治験実施施設への情報伝達範囲は、現在は報告対象となっている情報の一部(承認事項一部変更等のための治験について、国内外の他の対象疾患の治験及び国外の自発報告)を不要としてはどうか、また、(2)ラインリストと報告書を活用する等、情報伝達の方法を情報の質・種類・量により使い分けることで、重大な情報の欠落なく文書や関連事務を減らすことが可能ではないか、(3)報告のタイミングについても限界的な価値が低い(直ちに重大な安全性上の問題を示唆するとは判断されない)と治験依頼者が判断した海外の自発報告については(欧米でしばしば行われる)3ヵ月程度集積した結果を報告するという方法で問題が生じることはないのではないかという提案である。

この提案に対しては、次のような意見が研究者・協力者から示された。

- (1) 報告をラインリストにする等の報告様式の工夫(簡略化)自体は、情報量が本質的に減らない限りは問題がないと思われる。

- (2) 欧米において国外の自発報告に重きを置かない(全て報告することにはなっていない)のは、従来、欧米で開発が先行していたという事情によるのではないか。情報の価値を踏まえた議論を行うべきではないか。

- (3) 情報量を減らすことを考えるよりも、伝達の方法の工夫を行い(例えば情報を臓器(システム)別にする等)、情報の価値を高めることをまずは考えるべきではないか。

- (4) 国・規制当局の果たすべき役割と実施医療機関(責任医師)が果たすべき役割は同じではない。医療機関(責任医師)が役割を果たす上で最も役立つ形の情報提供が行われるよう制度を見直すべきではないか。

- (5) (4)に関連して、規制当局の専門家において検討が行われているのであれば、その検討内容が治験実施医療機関に何らかの形で伝わる仕組みを構築できないか。

- (6) 本分野の科学的な方法論・ノウハウは未だ確立したものとは言い難い。国は積極的に本分野の研究を推進すべきではないか。

- (7) 医療機関において伝達された情報がいかに使われているか(使われていないのか)、安全性情報に係る判断を行う治験責任医師・治験審査委員会委員がそれらの情報をどの程度役立つと考えているのか等、情報の使われ方に基づいた議論を行うべきではないか。

こうした様々な意見を踏まえ、この提案については引き続き検討していく価値があると本研究班は判断した。

3. 医師主導の治験の実施にあり方に関して

医師主導の治験の規定が平成15年にGCP省令に導入されたが、本邦では医師主導の臨床試験一般の歴史・経験が欧米に比して少ないこと等が背景にあり、現時点での実施数は限られている。今後、本制度に基づいて医師主導の治験が適切かつ十分に実施されるよう、様々な角度からの支援や情報提供が必要である。

例えば、医師主導の治験の特徴(医師自らが治験依頼者の役割をも果たすこと)に鑑み、また、実施上の

負担の軽減を図るため（ただし被験者への悪影響が生じないことは当然である）、自ら治験を実施する者が行う副作用報告については、企業主導の治験とは異なるルールを適用することも考慮すべきである。

また、モニタリング、監査の運用に関しても、米国における本分野の規制の運用の実状（企業主導の治験と医師主導の治験の扱いの事実上の違い）等も念頭において、医師主導の治験に適した形でそれらが運用されるよう、引き続き検討を行う必要がある。

4. その他GCPのあり方について

協力研究者（製薬産業側）から、医療機関との契約方法に関して、ICH-GCPとの整合性の観点から、また治験責任医師の治験に対する認識の向上、インセンティブの明確化からも、治験依頼者と治験責任医師との直接契約も可能とする方向での規制の変更（GCP省令の改正）の提案がなされた。

これに対しては次のような議論があった。

- (1) 治験における過去の不祥事の経験を踏まえて現在のような契約形態になっているという歴史があるものの、GCP等の法規制の整備が進み、治験実施体制の透明性が高まったことも事実である。
- (2) 医師（個人）と製薬企業（組織）の契約となると、さまざまな判断が企業寄りになる可能性は高まるのではないかと。また利益相反Conflict of Interestについてより注意が必要になるのではないかと。
- (3) 現在の開業医との契約は、実質的に医師個人との

契約とも言えるのではないかと。契約の様態の「選択肢」として個人との契約があっても良いのではないかと。

こうした議論に鑑み、本提案に関しては、利益相反の問題等が生じないような適切な契約の形態はどのようなものか、仮に選択肢としてそのような契約様態を導入する場合に、それを選ぶことができる条件・環境はどのようなものか、省令等の規制体系の比較的大きな変更となるが、具体的な改正箇所はどのような部分になるかを引き続き検討する必要があると判断された。

E. 結論

上の本研究班の検討結果を踏まえ、本邦における治験の適切な実施を図るために、引き続き必要な検討を継続し、その結果を法規制等の改正につなげていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当する情報は無い。

G. 研究発表

本研究結果に直接関係す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。

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16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（金沢大学大学院自然科学研究科）
協力研究者：長田 徹人（日本製薬工業協会臨床評価部会）
作広 卓哉（日本製薬工業協会臨床評価部会）

研究要旨

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、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

「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。

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

協力研究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当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と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。

こうして整理された必須文書一覧（平成16年10月18日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡として発出）について、さらに運用上の留意点を検討した。

C. 研究結果及びD. 考察

1. 新たな必須文書一覧の作成に関する検討（平成15年度）

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67種類の文書（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）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、複数の文書を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）。

以上、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67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。

2. 必須文書一覧の適切な運用のあり方について（平成16年度）

2.1 必須文書一覧の改訂の経緯及び意義

新GCP省令により規定されるGCPは、治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。GCPに則って治験を実施するためには、予め多くの文書の準備が必要とされ、また治験を実施した結果として多くの記録・文書等が発生する。すなわち、必須文書はその性格から大きく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治験を計画し、実施する者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るべき標準業務手順書（Standard Operating Procedure (SOP)）、治験実施計画書（プロトコル）、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、その結果や経緯の記録として発生する文書である。例えば治験審査委員会の議事録、症例報告書、有害事象発生とその対

応に係る記録、インフォームドコンセントを取得した際の記録等が後者の文書に含まれる。(さらに日本の必須文書一覧には、治験の定義そのものと関係する規制当局への提出文書(治験計画の届出等)も含まれている。)

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極の規制当局及び産業界が合意に至ったICH E6ガイドラインに基づく中央薬事審議会答申の添付文書として公表された。その後も治験をめぐる規制環境は確実に変化している。例えば平成13年には、電子情報やその媒体に関する取扱いの規定の導入等に係るGCP省令の改正が行われた。平成15年には、米国で“sponsor-investigator”による治験と言われる医師主導の治験に係る規定がGCPに盛り込まれるという非常に大きな改定があった。また、平成9年のGCP省令及び今般の改正GCP省令において規定された治験実施の重要な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位置付けは近年急速に高まっており、そのような治験業務の受託者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る場合もありうる。そのような受託者がいる治験には、例えば契約の内容に関して特有の留意点が存在することに注意が必要である(GCP省令第15条の8等参照)。

必須文書一覧は、治験依頼者や実施医療機関の長(治験事務局)がその業務内容を規定する標準業務手順書のあり方と直接に結びついていることから、その記載内容をできるだけ厳密・詳細に定める必要がある。そもそも中央薬事審議会答申の添付文書としての必須文書一覧は、本邦の新GCPに規定・記載された「業務に必要な文書」や「行為に伴って発生する文書」を、「条文の規定内容に従って」、主として「発生の順序に従って」、「網羅的に」提示する目的で作成された。それゆえ、例えば、同一の趣旨の文書が発生のタイミング全てにおいて繰り返し記載されていたり、また、物理的に同一の文書に当然記載されるべき複数の記載内容が、別々の記載(文書)として提示されていることもあった。新GCPを初めて導入した平成9年の時点の本邦の治

験現場の実態に鑑みれば、そのような必須文書一覧の提示の仕方は、新たに治験実施体制を築こうとする製薬企業や医療機関の担当者にとっては実務的に分かり易いものであり、また、GCPの要求する事項が漏れなく関係者に認識されることを促す意味で目的に適ったものであったと考えられる。

一方で、このような文書一覧は、それが整理された上述のような目的意識が忘れ去られ、文書の作成・保存自体を治験における根本的な目的と見なしたり、文書のやり取りの手続きに非現実的なまでの厳格性を求めたりといった本末転倒の運用を生む可能性がある。例えば、GCPにおいては医療機関の長が関係する文書が多数ある。本邦のGCPの規制体系は、その医療制度の実態を反映して「医療機関」を単位に組み立てられていることから、実施医療機関の長が様々な治験業務の責任を負うべき主体であることは確かであり、GCP省令には「医療機関の長」を行為主体とした記載が多数みられる。しかし言うまでもないことだが、そのような記載は、例えば製薬企業のモニターから提出された文書を実施医療機関の長が自ら院長室で直接に受け取らねばならないといった意味の規定ではない。実際の文書処理手続き等については、GCP省令や関連通知に規定された要求レベルを踏まえて、治験の当事者が最も効率的に業務を遂行できるような形で業務手順書等にその取扱いが定められるべきである。

新GCPが平成9年から実施され、多くの治験が既に新GCPに拠って行われてきた。その間、治験文書の実務的な取扱経験やノウハウが、治験依頼者・実施医療機関において徐々に蓄積してきた。平成9年に課長通知とともに提示された必須文書一覧を参照して業務を行った結果として、GCP上の要求を満たしつつ文書の合理的な整理を行うために、必須文書の現在の分類や提示方法をどのように変更すべきかについての提案が、内外の治験関係者から行われるようになった。そのような状況を踏まえ、平成15年の医師主導の治験の導入に伴う規定に対応する文書を必須文書一覧に追加するだけでなく、従来の必須文書一覧の分類のあり方についても一定の見直しを行うことが適切であるとの認識を治験関係者及び規制当局が有するに至った。

このような背景を踏まえて、本研究班において新た

な必須文書一覧のあり方に関する検討が行われ、改訂案が提案された。厚生労働省において引き続き所要の検討が行われ、その結果が最終的に事務連絡（平成16年10月18日厚生労働省医薬食品局審査管理課）の形で示された。

2.3 必須文書一覧の見直しの方針

上に示したような背景を考えると、今回行われた必須文書一覧の見直しは、これまで「業務」や「行為」の視点で提示されてきた文書・記録を、「物としての文書や記録」の整理のあり方の視点に立ち返って再整理したという意味合いで説明されるべきであろう。従来の視点でみたときに120種類に分類されていた必須文書が、新たな視点では67種類に再整理されたということになる。

具体的な見直しの方針は、必須文書一覧の事務連絡の説明に簡潔に記された。まず、必須文書の並べ方（記載の順番）については、治験の進行の段階に従うという従来どおりの方針が採られている。すなわち、第1部が治験開始前、第2部が治験実施中、第3部が治験の終了又は中止・中断後とされている。いくつかの関連する内容を含む一連の文書が治験の異なる段階で作成されることがあるが、必須文書一覧では、文書が最も早く作成される時期に文書が置かれている。

従来の必須文書一覧と同様に、文書を保存すべき場所（人）に○印が付されている。医療機関では、複数の治験関係者（例えば実施医療機関の長（治験事務局）と治験責任医師の両方）のもとで文書が正本あるいは写しという形でそれぞれ発生する場合があります。そのような場合であっても実施医療機関の治験事務局等が院内の治験関係の文書を一括して保存することが普通だが、医療機関の複数の治験関係者に発生する文書があることを明確にし、文書取扱者に注意喚起するために、例えば「○印（正及び写）」のように記載されている箇所もある。

従来の必須文書一覧の個々の文書と新しい必須文書一覧における文書の分類の関係や整合性が確認できるよう、従来の必須文書一覧に出てくる文書・記録は全て従来の番号を付したまま提示されている。新たな必須文書一覧には「関連する一連の文書」というカラムが新たに設けられた。「関連する一連の文書」とは、あ

る一つの（場合によっては複数の）GCP上の条文の規定に従って作成される（発生する）文書・記録で、物理的に一まとめにすることが治験実施上自然であると考えられる一群の文書・記録を指す。具体的に言うと、例えば、同一の書面上に記載されることが可能であり、また適切な文書や記録、ファイリングの際に同一のファイルに綴ることが通常であり、また、合理的であると考えられる文書や記録である。今回の必須文書一覧は、むしろ、従来のGCP省令や関連通知の要求内容自体を変更するものではない。その意味で、従来そうした一群の文書を医療機関内の規定に従って、別々に（バラバラに）保存・管理していたとしても、それ自体GCP上の問題ではない。しかし、治験の各業務、特に書類事務を進める上で、文書の管理や保存の方法を治験依頼者と協力して効率的なものにしていく努力を行うのは、治験という国民（患者）の善意の協力・負担を前提にしたある種の社会プログラムにおいては、税金で治験を実施している国公立の医療機関のみならず、全ての治験実施医療機関に等しく課せられた義務であると考えられる。

さらに、保存された必須文書の存在意義は、治験終了後、治験の実施状況を再現可能にするという点にもあることがICH-GCPの定義にも記されている。その観点からも、治験の文書・記録はそれぞれの位置づけや相互の関係が分かり易い形で保存されなければならない。業務の再現の上で関連する文書を可能な限り同一の（近接した）ファイルや文書に収めることはその目的に適うものである。そのような措置は、治験依頼者（モニター、監査担当者）及び場合によっては規制当局のGCP調査担当者の負担を減らすだけでなく、長い目で見れば、実施医療機関の負担も減らすのではないだろうか。（短期的には文書の保存・管理の方法を変更することは医療機関にとって大きな負担になることは事実である。）

新しい必須文書一覧の説明欄には、複数の文書や記録の関係について、ある文書の内容を他の文書に記載することができる場合には、「この記録はこの文書に記載することができる。」といった現実に即した説明がなされているものがある。

なお医師主導の治験においては、企業主導の治験で

あれば製薬企業が行う治験の立案・計画や治験総括報告書の作成といった業務を自ら治験を実施する者が行う。自ら治験を実施する者とは各実施施設の治験責任医師と同一人であり、通常は医療機関の職員として治験業務にあたることになる。新課長通知では、かかる日本の状況を考慮して、自ら治験を実施する者が保存しなければならない資料の保存業務は、その所属する実施医療機関の長に依頼することができると記されている（改正局長通知のGCP省令第26条の12に係る記載参照）。ただしその場合であっても、自ら治験を実施する者がその責任において保存すべき文書と、同一医師が治験責任医師として治験を実施した結果生じた文書とは、保存すべき期間等に関して明確な相違があり、その相違を認識した上で医療機関として適切に文書を保存する必要があることに注意すべきである。

2.4 必須文書一覧を活用していく上での注意点

新しい必須文書一覧において行われた分類に従って、その解釈等に注意が必要な文書をいくつか取り上げて以下に概説する。文書の詳細については事務連絡を参照すること。

2.4.1 治験審査委員会に関連する文書

治験審査委員会の標準業務手順書に関連する文書が一連の文書としてまとめて分類された。1.1治験審査委員会の設置記録については、標準業務手順書に記録することもできるとされている。

2.4.2 医療機関の治験実施の手順書

通常医療機関において標準業務手順書としてまとまりの文書（ファイル）とされている一連の文書（1.5、1.11等）がまとめて示された。治験薬管理者は通常医療機関の特定の者（薬剤部の部長等）が職位等で指名されるため、その指名記録（1.12）も業務手順書の中で当該職位での指名が明確に記載されていればそれを指名記録と見なすことができると記されている。記録保存責任者の指名記録（1.13）についても同様である。

2.4.3 治験審査委員会の意見に係る通知文書

医師主導の治験においても、企業主導の治験と同様に、治験審査委員会の治験審査の結果の通知文書（1.9）の写しが医療機関の長から自ら治験を実施する者に交付される。医師主導の治験では、自ら治験を実施しようとする者は、厚生労働省への治験計画の届出よりも

前に治験審査委員会の審査を受け、その承認を受けなければならない点が通常の企業主導の治験とは異なるので注意すること。

2.4.4 治験実施計画書等

治験実施計画書の作成過程が企業主導の治験と医師主導の治験では異なり、それを反映した形で1.15 記名捺印又は署名した治験実施計画書等も作成・保存されることになる。治験調整委員会の設置・調整医師の選定（1.43）についても治験実施計画書にその責務・具体的な業務（1.44）とともに記載することで別途記録を残す必要はないとされている。ただし治験調整委員会の業務等に係る事務局の設置や手順書等を別に詳細に規定する場合には、治験実施計画書内の記載とせず、目的に応じた独立した文書を設けた方が良いこともあると考えられる。モニターとして誰を指名したか（1.48）については治験実施計画書に記載することで足りる。モニターの適格性の確認等は要件の確認のための文書（1.49、後述）に従って行われる。外部の受託機関にモニタリングを委託する場合には、別途GCPに規定された内容を含む契約を締結する必要がある。

2.4.5 説明同意文書

企業主導の治験では治験依頼者の協力を受けて治験責任医師が説明文書（1.16）等を作成するが、医師主導の治験では説明文書等の作成に係る治験依頼者の協力を受けることができない。修正・改訂を行う場合のバージョンの管理等には注意が必要である。

2.4.6 治験依頼者・自ら治験を実施する者の標準業務手順書

治験依頼者又は自ら治験を実施する者の標準業務手順書を構成する一連の文書がまとめて提示された。通常、これらの文書がバラバラの分冊となっていることはなく、相互に引用可能な形で一つに（あるいは複数にまとめて）ファイリングされる。

1.40電子データ処理システムのバリデーション等に関する記録は、業務手順書そのものとは言い難い面もあるが、当該記録を業務手順書と一緒に保存・管理しても問題は生じない。

2.4.7 効果安全性評価委員会

自ら治験を実施する者が設置した場合には、設置に関する記録（1.22）等を標準業務手順書に記載するこ

とができる。また会合の記録(1.23)は、自ら治験を実施する者が保存しなければならないことに注意する。

2.4.8 治験責任医師及び医療機関の選定に関する記録

自ら治験を実施する者は、その所属する医療機関の治験責任医師でもあるため、その選定に係る記録(1.24)が存在しない。治験責任医師の適格性は、治験審査委員会が十分に審議する必要があり、その審議に用いられた治験責任医師の履歴書等は1.4 治験審査委員会の設置者が保存する記録として、治験審査委員会事務局(通常は医療機関内部)に保存される。

2.4.9 治験薬の表示内容、製造記録等

医師主導の治験においては、製薬企業から治験薬の提供を受ける場合であっても、自ら治験を実施する者が治験中の治験薬の品質の保証、容器・被包の表示、保管等についても最終的な責任を有する(治験薬管理者に業務を委ねる場合であっても)。治験薬の製造記録(1.32)や品質試験成績等(1.33、3.8等)は、治験薬提供者がいる場合には適切な契約等を結んで、必要に応じて入手しておかなければならない。

2.4.10 モニタリング報告書等

医師主導の治験においては、モニタリング報告書(1.53、2.31、3.11)は自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出され、また、治験審査委員会において審議されるため、保存は治験審査委員会と自ら治験を実施する者が所属する医療機関において保存されることとなる。企業主導の治験を含め、通常のモニタリングにより収集された情報や医療機関に治験実施計画書等を提供した記録(1.26、1.27)等をモニタリング報告書と別の文書・記録とする必要はないが、その場合にもGCPの要求事項が満たされたことがはっきりわかるような記載が行われなければならない。

モニタリングの結果、例えば重大な逸脱等があり、それに対して何らかの対応がとられた場合には、その点検・フォローアップも文書化する必要がある(2.32)が、この文書もモニタリング報告書等と同様に最終的には自ら治験を実施する者が保存することとなる。

2.4.11 治験の契約書又は承認書

企業主導の治験と異なり、医師主導の治験では治験依頼者と実施医療機関の間の治験の契約が行われない。治験審査委員会の承認とそれを踏まえての実施医療機

関の長の承認がまず行われ、規制当局への治験の届出の提出を経て治験が開始される。すなわち、自ら治験を実施する者たる治験責任医師が、医療機関の長の承認を受けてすぐに治験を開始(被験者の登録等)することはできないことに注意が必要である。承認書は自ら治験を実施する者が保存しなければならない。

2.4.12 医療機関での治験薬の保管・管理記録

医療機関での治験薬の保管・管理の記録(2.5、3.5)は、通常は実施医療機関の長から指名された治験薬管理者が作成する。治験薬の投与記録(3.6)は、治験薬の保管・管理の記録とは別の目的を有するが、治験薬の保管・管理の記録にあわせて作成され、保存することが効率的な場合もある。

2.4.13 記名捺印又は署名済み症例報告書

実施医療機関において治験責任医師(又は分担医師)によって作成された症例報告書(2.10)は、医師主導の治験では当該医師が自ら治験を実施する(した)者として原本を適切に保存する。作成された症例報告書は、承認申請に伴って行われる製薬企業や規制当局のデータ確認の際の根幹をなす文書であり、治験終了後に不用意に持ち出されたり、記載が変更されたりすることがないように保存体制が必要である。企業主導の治験の場合と同様に、医療機関においてはその写しを原本とは別に保存しておくべきであろう。

2.4.14 記名捺印又は署名済み同意文書

記名捺印又は署名済みの同意文書(2.19、2.21)は、医師主導の治験でも企業主導の治験の場合と同様に実施医療機関によって適切に保存されなければならない。

2.4.15 治験依頼者又は自ら治験を実施する者からの安全性に関する通知・報告文書

治験依頼者又は自ら治験を実施する者からの安全性に関する医療機関の長への通知・報告文書(2.28)の保存は医療機関において行う。自ら治験を実施する者が保存するのはその写しであることに注意する。

2.4.16 必須文書の保存期間終了通知書

自ら治験を実施する(した)者は、当該被験薬の製造(輸入)承認申請・審査の状況を申請を行う(行った)製薬企業等から適時適切に入手する必要がある(3.9)。入手した情報から把握した承認申請の状況に応じて、医療機関における文書の保存期間等が変わっ

てくることに注意すべきである。必須文書を保存する期間が終了したことは、必須文書の保存期間終了通知書（3.15）によって通知される。

2.4.17 監査証明書

監査担当者が作成した監査証明書（3.14）は、自ら治験を実施する者と実施医療機関の長に提出され、それぞれに保存される。なお監査証明書は総括報告書とともに保存することとされている（改正局長通知）。

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

67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。

資料 1

迅速審査の定義について