

## C. 研究結果

37社から回答を得た（回収率48%）。

効果安全性評価委員会の設置は、回答のあった総プロトコル数194中61のプロトコル（31%）にて行われていた。ほとんどの委員会は3名前後で、各領域の専門医師により主に構成されていた。設置されている領域のみで集計を行うと、79%（58/73）の設置率であった。委員会の構成が明記してあったプロトコルの29%（19/66）に統計の専門家が参画し、対象疾患における偏りは認められなかった。効果安全性評価委員会の設置を行っているプロトコルの2/3は癌領域に集中し、癌領域内は、ほぼ全てのプロトコルに設置されていた。

（表1）。これは抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドラインを遵守した結果と考えられる。それ以外の設置理由として、“第三者である専門家から安全性および効果に対するの意見を得るために設置した”という趣旨が多く、特に安全性を重視した時に設置される場合が多いようであった（表2）。アウトカムも同様で、“外部による客観的および専門性の高い評価を得た”が最も多い回答であった（表3）。さらに、治験計画書作成に対する助言や症例追加の提言などが行われているケースも存在しており、効果や安全性を評価するために治験への積極的な関与も行われていることが伺われた。

治験調整医師あるいは治験調整委員会は、回答のあった総プロトコル数211に対してほぼ半数の102のプロトコル（48%）にて設置されていた。設置された疾患領域で集計を行うと、68%（81/120）のプロトコルで設置されていた（表4）。その設置理由は、“多施設共同治験における施設間（責任医師間）の調整や評価項目の統一した評価”を趣旨とした回答が多く見られた。回答の一部に旧GCPにおける治験総括医師の延長上であるとの意見も認められたが、ほとんどの治験調整医師・委員会は、GCPで期待されている調整役としての役割を果たしていると考えられた。

その他の委員会等の設置は、回答のあった総プロトコル数156に対して38のプロトコル（24%）にて行われていた。委員会の名称から類推すると、専門性の高い評価項目が設置の動機になっているようである。これは、効果判定に、より詳細なデータを取得することに積極的な姿勢が表れている結果と思われた（表7、8）。

GCPの趣旨から考えると効果安全性評価委員会の範囲にはいるのかもしれないが、本委員会は“独立データモニタリング委員会”とも称されることから、このような枠にとらわれず必要に応じて専門性の高い組織を活用していくことは、得られる評価項目の質を高め、治験実施の推奨されるべき形のひとつと考えられる。

## D. 考察

今回のアンケートの対象は、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会に加盟する製薬企業であり、本邦において治験を積極的に実施している企業を網羅していることから、本アンケートの回答内容は本邦における治験の実体を反映するものと考えられる。

効果安全性評価委員会の設置理由として“第三者である専門家から安全性および効果に対するの意見を得るため”という趣旨が大部分を占め、特に、安全性の評価のために設置される場合が多いことが伺えた。また、治験調整医師・委員会は“多施設共同治験における、施設間・治験責任医師間の調整”に該当するアウトカムが大多数を占めていた。これは、GCPの趣旨を理解し、本制度を有効に利用していることの一つの現れと思われた。

画像に対する判定など、効果安全性評価委員会にこだわることなく、専門性の高い委員会を適切に組み合わせることで、個々の委員会の独立性・第三者性を保ち、安全性・データの質の向上に貢献できると考えられる。また、効果安全性評価委員会を含めたこれら外部委員会の有効利用を促すために、標準手順書の策定や、活動目的に対する検討などを行うことは、本邦における治験全体への貢献が期待される。

## E. 結論

今回のアンケート調査の結果、客観的な評価・提言を期待して必要に合わせて積極的に効果安全性評価委員会を設置し、治験調整医師・委員会は旧GCPにおける治験総括医師から形をかえ、本来の目的である多施設治験の実施の“調整役”として機能していることが確認できた。そして設置された両委員会はGCPの趣旨にしたがった運用が行われていると考えられた。今後、これらの委員会に加え、高度な専門性に特化した様々

な委員会の有効利用が、これからの治験の質の向上・安全性に大きく寄与すると思われる。

**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。）**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

表1. 効果安全性評価委員会の設置

疾患領域	設置数
癌	39
糖尿病	2
麻酔	5
呼吸器	2
膠原病・自己免疫疾患	3
循環器	1
リウマチ	1
感染症	1
神経内科	1
泌尿器	1
緑内障	1
その他	1
合計	58

表2. 効果安全性評価委員会の設置理由

抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドラインにより設置	6
重篤な副作用が生じる可能性があるため	4
治験に直接従事していない専門家からの客観性のある評価	3
安全性や有効性を細かく評価するため	3
投与期間が長期のため	3
治験成績の中間検討のため	3
重篤な疾患のため、安全性の第三者評価を行うため	3
重篤かつ予測できない有害事象の評価	2
有効性判定を統一する必要があるため	1
緊急性の高い薬剤であることから	1
新規の作用機序を持つため	1

(複数回答可)

表3. 効果安全性評価委員会から得られたアウトカム

安全性データおよび有効性エンドポイントの客観的および専門性を持った評価	10
治験継続・症例追加等の提言	7
計画書作成に対する助言	1
安全性確保のための具体的な対策の諮問	1

(複数回答可)

表4. 治験調整医師・委員会の設置

疾患領域	設置数
癌	14
皮膚科領域	8
糖尿病	5
循環器	6
眼疾患	7
麻酔	7
呼吸器	4
内科	2
緑内障	3
アレルギー関係	3
整形外科領域	0
精神科領域	2
代謝性疾患領域	3
膠原病・自己免疫疾患	1
感染症	1
気管支喘息	2
季節性アレルギー性鼻炎	1
リウマチ	1
消化器系薬剤	1
神経内科領域	1
泌尿器	1
末梢動脈疾患	1
その他	7
合計	81

表5. 治験調整医師・委員会の設置理由

多施設共同試験のため	19
治験責任医師間の調整	4
専門的立場からの助言	4
治験中の治験実施計画書の疑義解釈上の調整	3
治験実施中に生じた問題点に対して依頼者に助言を行う	3
医療機関の選定に関する助言	2
未経験の領域であったため	2
症例取り扱いに関する助言	2
プロトコルの作成に関する助言	1
治験総括報告書作成に関する助言	1
判定基準等からは量りきれない医学的な判断を必要とされる場合において委員会の設置は重要	1

(複数回答可)

表6. 治験調整医師・委員会のアウトカム

治験中のプロトコルの解釈上の疑義等の調整	10
多施設共同研究における医療機関の調整	10
プロトコルの内容調整	8
症例エントリーの促進	8
計画書の実施可能性を高めることができた	1
実施施設の選定に役に立った	1
新たな症例の取り扱いの取り決めがスムーズにできた	1
有効性、安全性に関する助言を得て、全施設に対して注意喚起を行った	1
プロジェクトの推進役	1
治験調整医師は旧GCPの治験総括医師からの継続である	1

(複数回答可)

表7. 設けられているその他の委員会

効果判定委員会	10
プロトコル検討委員会	3
X線評価委員会	2
心電図検討委員会	1
血管内視鏡所見判定委員会	1
血管内超音波検査解析判定委員会	1
視野判定委員会	1
病理診断判定委員会	1
QT検討会	1
Step移行検討会	1

(複数回答可)

表8. その他の委員会の設置によるアウトカム

有効性に対する客観的評価	7
有効性評価方法の基準の統一が向上した	2
最新のエビデンスを加味した、実施可能性の高いプロトコルが作成できた	3
症例の取り扱いおよび効果の判定	1
安全性、倫理性の確保	2

(複数回答可)

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17年度分担研究報告書

## 治験審査委員会における審議形態に関する研究

分担研究者：小林 真一（聖マリアンナ医科大学・薬理学教授）

### 研究要旨

治験審査委員会の審議形態について検討した。その結果、迅速審査と通常審査の間に、委員全員の合議を必要としない「簡略審査」を導入する。その審議対象は治験の質を確保しつつ、被験者に不利益にならない事項で、IRB委員長の判断によるとなった。

### A. 研究目的

平成16年厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器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」（主任研究者：上田慶二）報告によると「薬事法上の治験の取り扱いを巡る最近の大きな議論とも関係するが、定期的に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想定され、そのような状況に対応した審査のあり方も具体的に検討する必要がある」としている。さらに、また治験を巡る環境・規制の大きな変化が今後予想される中、現在我が国で「迅速審査」と呼ばれている審査形態を、欧米における「Expedited Review」と概念的に混同されることがないようにするために、例えば「簡略審査」等の呼び方を考慮すべきとしている。

このような報告を受けて、今回の研究では不定期のまた緊急の承認を要する審議案件に対して、現状の「迅速審査」形態と通常行われている「会議による審査」形態との間で治験の質を確保しつつ、IRB審議を簡略化、効率化できる審議形態を検討した。

### B. 方法

製薬協および本研究班分担研究員（小林真一）よりそれぞれ提出された資料に基づき、本研究班員、協力者等の出席により検討した。

### C. 研究結果

1) 名称については「緊急審査」「簡略審査」「臨時審査」等の案が出され、そのメリット、デメリットが検討された。その中で「簡略審査」については、緊急であろうと臨時であろうと効率化であろうと、理由は何であれ、正式審査の手続きを簡略化するという点において変わらないので、どのような場合にも対応し得る。但し、必要な手続きを省略しているのではないかと懸念されかねないイメージを含んでいるとの意見もあった。本研究班として名称についての結論はでなかったが、前述した目的また分担研究者の考えを合わせ本報告書では「簡略審査」という名称を用いる。

2) 省令もしくは運用通知の改正については、現状の「迅速審査」以外に、全員出席を要しない審査形態を容認すべきであり、運用通知に「迅速審査」に加えて、全員出席を要しない「簡略審査」を追加すべきであるとの結論を得た。また、書面のみで行う審査形態として「持ち回り審査」の提案もあった。これは、中央IRBが導入された際の各実施施設との二段階審査が行われる場合に、各施設における審査を「持ち回り審査」とする可能性を含んだ提案であったが、省令における「審議」では、少人数であっても委員が出席して議論することが前提であるとの意見が多くあり、賛同が得られなかった。

3) 「簡略審査」の対象となるケースについて個々に検討した。

① 有害事象の発生により新たな症例登録の中止を検

討する必要がある場合。この場合は現状の「迅速審査」には該当せず、また次回のIRB開催まで待たずに緊急な対応が必要である。このような場合は迅速審査によらなくても通常、責任医師と治験事務局等で緊急対応がなされ、次期IRBに報告され、必要に応じて審議されている。しかしながら、IRB審議を経て承認が得られないと変更できない部分もあり、そのことが治験の進行に支障を来すのであれば、「簡略審査」の対象として良いのではないか。また、この場合に同意説明文の改訂が必要な場合もあり、同様に「簡略審査」の対象となるした。

- ② プロトコールの選択基準・除外基準、用法・用量、検査・処置の変更については、原則として通常審査が必要であるが、被験者の安全性を高める変更、また被験者の安全性に特に関係ない変更等は「簡略審査」の対象としても良いとした。
- ③ 1年を超える治験の継続審査は「簡略審査」で良いのではないか。なぜなら我が国の現状でこの問題は実質審議を行って承認されているというよりは報告的に処理されている場合が多いためである。これに対して通常審査で行うべきと考えもある。
- ④ 治験責任医師の変更は分担医師の変更より重要である。現状では分担医師の変更は軽微な変更として「迅速審査」の対象となっている。責任医師の変更は迅速審査には該当しないが、通常、全員が集まって審議する内容ではないため「簡略審査」の対象とした。
- ⑤ その他、「簡略審査」の対象を通知等に明示すべきかの検討がなされた。記載するとすれば「治験の科学的、倫理的な実施に必要な不可欠である事項」とする意見もあったが、具体的なケースを示すとかえってそれに縛られてしまうとの意見が多く、「簡略審査」の対象は明示せず、Q&Aのような形で出すとの案が示された。現状では各ケースについて「簡略審査」の対象となるかどうかは、各IRB 委員長が判断すべきであると考え。

4) 「簡略審査」の成立要件は、IRB委員長と医学・薬学等の専門的知識を有する委員1名、さらに非専門委員1名の出席で成立する。そして、審査結果は直近のIRBに報告する。非専門家委員より外部委員の方が良いの

ではないかとの考えもあるが、法律家等の外部委員を不定期、緊急に招集することは現実には難しく、これらの委員の出席を求めなくても済むように考えられたのが、「簡略審査」である。

5) 「簡略審査」の運用については、「簡略審査」は出席委員の全員の合意で結論が出されるべきであり、一人でも疑義を唱える委員がいれば、通常のIRBに回すべきである。さらに「簡略審査」の議事録は、次回IRBに報告される。また、最終的な承認者である医療機関の長は「簡略審査」において承認された事項でも、疑義がある場合は通常審査に回すことが出来る（但し、「簡略審査」で否決された事項を再度通常審査に回すことは出来ない）。

#### D. 考察

我が国のIRB審査形態を検討した。現状の「迅速審査」と「通常審査」の間に「簡略審査」を導入し、治験の質を確保しつつ、治験の効率化、時間の短縮化を図ることは今後、我が国において世界同時開発治験を実施する上で重要である。欧米で行われているExpedited Reviewの概念もその定義においては委員が出席する委員会を想定していない。また、我が国で導入される中央IRBを効率よく稼働させるには各施設のIRBとの二段階審査をどのように効率良く行うかが中央IRBを生かす道となる。そのためにも「簡略審査」の導入は非常に重要である。また1997年にGCPが施行されて以来、我が国の治験環境は飛躍的に整備されてきたが、SMOの導入により治験実施施設が大病院から診療所へと大きくシフトしたこともあり、IRBも多様化している現状がある。このような我が国の現状において「簡略審査」の対象範囲を限定しないと、何でもかんでも「簡略審査」に回し、その結果としてIRB審査の質を低下させ、社会の信頼を損なう恐れがあると心配する意見もある。これを防ぐためにも各IRB委員長の責務は重大であり、その設置責任者である医療機関の長の責任も重大である。現状の治験審査の実情を顧みると定期開催の前後に治験事務局の業務が集中し多忙を極める。しかし、治験審査の要請は不定期であり、緊急の事もある。このような状況のなかで、治験事務局がコンスタントに業務を行い、医療機関として

も治験の進行をスムーズにさせるためには、不規則な要請に対する「簡略審査」という審査形態が必要である。我が国において「簡略審査」という審査形態を導入し、育てる時期にきていると考える。

#### E. 結論

我が国のIRB審査形態において「迅速審査」と「通常審査」の間に「簡略審査」を導入する。審査はIRB委員長、専門家、非専門家委員の合議により、その結果は次回IRBに報告する。審査対象は被験者に対して不利な方向のものではなく、IRB委員長が判断する。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

## 治験における安全性情報の伝達に関する研究

分担研究者：堀内 龍也（群馬大学大学院医学系研究科教授）

研究協力者：作広 卓哉（日本製薬工業協会臨床評価部会）

### 研究要旨

平成9年にGCPが省令として設定され、わが国の治験は科学性と倫理性の担保された新しい時代を迎えた。この新しいGCPにおいて治験中の安全性情報については、「すべての」安全性情報を「直ちに」報告することが義務付けられているが、この妥当性が問題になっている。膨大な有害事象のデータが治験依頼者から治験実施機関に送いつけられるようになり、その取り扱いについては各医療機関に任されているのが現状であるが、有効利用されているケースは極めて少ないといわざるを得ない。このような事態は医療機関の事務機能を損なうだけでなく、安全性に対する取り扱いにも齟齬をきたすことになりかねない。そこで、今後の治験における安全性情報の取り扱いの改善について検討した。その結果、有害事象の解析は治験依頼者が責任を持って迅速に行い、重み付けを行った後に、その結果を治験実施医療機関に速やかに伝達することが妥当であるとの結論に達した。

### A. 研究目的

新GCPの制定により日本における治験実施体制、科学性と倫理性は急速に進展した。さらに平成14年7月にGCPが改正され、医師が主導する治験を実施することが可能になり、治験の実施形態は多様化が進んでいる。一方、分子標的薬など有効性も高いが、重症の副作用を惹起する可能性を持つ新薬が上市されるようになり、イレッサに典型的にみられるように、治験段階では特に明らかでなかったにもかかわらず、市販後さまざまな背景をもつ広範囲の患者に投与されたため、重篤で急速に死に至る程の副作用が起こる可能性も明らかになり、治験段階での詳細な有害事象の解析と、薬物療法における高い科学性、倫理性と安全性が社会や患者からも強く求められるようになった。このように重篤な副作用の発現率、対処方法、予防を治験の段階から明確にして、治験継続の判断材料、さらには市販後の適正使用のための情報を医療従事者や患者に周知することは、新薬開発の中で重要なステップであると位置づけられる。

一方、海外の製薬メーカーのみならず、日本の製薬メーカーが開発している医薬品についても、日本で承認審査される医薬品の多くは、海外において優先開発され、米、英、仏、独などで承認された後に日本における開発が行われる場合が圧倒的に多い。その反映として、治験段階、あるいは市販後の有害事象について海外からの多量の情報が提供されることになる。特に日本における治験の特殊性であるといえる。このような開発パターンの結果、新薬の臨床現場への提供が欧米と比べて数年も遅れている現状が指摘されている。今後はグローバルな医薬品開発が急激に進むことが期待され、そのような状況下では全世界の情報を共有化し、適正な仕様、さらには人種差による有効性、安全性の違いを明確にすることが極めて重要になる。

GCP第20条には「治験依頼者は、被験薬についての薬事法第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」と規定されている。「全ての」安全性情報を「直ちに」治験実施期間に報告すること

の妥当性については、実施医療機関と治験依頼者側の双方から強い疑義が提示されている。なかでも、海外で治験段階にあるもの、あるいはすでに欧米で市販されているものの有害事象報告について、各治験実施機関及び治験依頼者から疑義が多数寄せられている。とりわけ、既に海外で市販されている場合には、市販後の診療段階における有害事象が日本において治験を行っている医療機関に大量に送付されている現状がある。

この膨大な資料の評価ならびに分析に各医療機関では多大な時間がかかるだけでなく、それを有効利用する体制が十分でない場合も多いのが現状である。そこで、①このような膨大な資料をどう取り扱うべきか、②データの解析はどこが責任を持つか、③治験実施機関への伝達の仕方はどうすべきか、について検討した。

## B. 研究方法

本研究班は厚生科学研究費補助金「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究」（主任研究者：上田慶二）を引き継いで構成されたものであり、前研究班で行われた議論、特に分担研究「治験審査委員会に関する研究」の実態調査（平成16年度総括研究報告書p14～21）のうち、有害事象報告に関するアンケート結果、分担研究「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」における提言、製薬企業側研究協力者からの提案、および群馬大学医学部附属病院臨床試験部に届けられる有害事象の取り扱いを基に班会議で討議から治験における有害事象報告制度のあるべき姿について検討した。

## C. 研究結果

日本製薬工業協会臨床評価部会の調査によると、膨大な有害事象報告は現在のGCP第20条に基づき、治験依頼者が治験実施施設に「自主的に」報告しているものであるが、初回承認のための治験においては、治験依頼者は「国内の同じプロトコルの治験情報」「国内の他のプロトコルの治験情報」「国外の同じプロトコルの治験情報」「国外の他のプロトコルの治験情報」「国内の自発報告情報」「国外の自発報告情報」をほとんどすべて治験実施機関に報告するのが通例であ

る。ただし、国内では発売されていない場合が多いので、「国外の自発報告」が多数症例を占めていることが多い。

「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究」班のアンケートでは、全国の治験推進協議会に加盟している全国の574医療機関に送付したアンケートのうち300床以上の434医療機関（回収率75.6%）から回答が得られた。治験を実施している主要病院はほとんど網羅されていると判断できる。この結果を要約し、医療機関における有害事象の取扱いの状況を概括する。

すべての有害事象報告についてIRBで審査している施設は57.4%であり、重篤あるいは未知の有害事象を対象に審査している施設は29.2%で、全体の86.6%の施設では有害事象について審議を行っていた。しかし、「重篤な」あるいは「重篤で未知」な有害事象を選択するのは治験審査委員長であったり治験事務局であったり医療機関によってさまざまであった。

一方、届けられる有害事象が月に51件以上の医療機関は80施設（18.4%）を占め、月に200件以上の施設も55（12.6%）に及ぶ。有害事象報告（A4用紙）をつんだときの高さで表現すると、1年間に1m以上になる病院が84（19.3%）、3m以上になる病院も18病院（4.1%）あることも驚きである。このような有害事象報告が審査に足りる内容かどうかという質問に対しては、国内の治験についての情報では「大概足りている」とする回答が359施設（82.7%）と圧倒的に多かったが、海外の有害事象については、「大概足りている」場合は48.9%に激減した。

海外で市販されてから、日本で治験が行われているケースが多く、海外から膨大な市販後の安全性情報が送られてくるが、この内容については、「内容に乏しく因果関係が不明確なものが多い」と一般的に評価されており、海外市販後安全性情報については、約半数の医療機関で3ヶ月間の情報について治験依頼者の見解とラインリストを送ってくれば十分であると回答していた。

今後の医療機関への有害事象報告制度を改善するために必要と思われる方策として、73%の病院が、「治験依頼者が安全性情報を評価する体制の充実」をあげていた。さらに、「重篤な事象の定義の見直しを求める」



意見が36%、「治験依頼者が報告内容が乏しいと判断した場合は報告をしない」という意見が32%と上位を占めていた。群馬大学病院でも毎月IRBで膨大な有害事象を審議しているが、2006年2月のIRBに報告される有害事象は38プロトコール760件、報告書の厚さは25センチを超えていた。有害事象のうちで臨床的に意義のある副作用を評価するために、臨床試験部事務局であらかじめ膨大な時間をかけて検討しているが、その結果を踏まえてIRBにおける審議によって意義を認めるケースは極めて少ないのが現実である。2月のIRBの審議でも治験実施計画書や同意説明書の改定を要すると判断されたものは1件もなかった。

#### D. 結論と考察

これらの知見を評価した結果、つぎのような結論に到達した。

- ① 現在医療機関に報告されている有害事象が当該治験薬と因果関係があるかどうかについての評価は治験依頼者で行われないまま送付されていることが多く、大部分は医療機関のIRBに判断を依存している。ただし、最近では重篤な事象については因果関係の評価して、医療機関に注意を喚起する治験依頼者が増えている。
  - ② 膨大な有害事象報告書の中から、臨床的に意味のある事象、特に副作用情報を各医療機関で行うのは困難である。現在のように多量の事例が多くプロトコールについて報告される状況下では、かえって重要な副作用が埋没して見出されない危険性が強い。
  - ③ IRBにおける有害事象の審査が形骸化する恐れが強い。
  - ④ 各々の治験実施機関のIRBで有害事象の臨床上の意義について、また因果関係について科学的検討を詳細に行うことは極めて無駄が多く、様々な質のIRBが存在することを考えると、無意味と言っても過言でない。
  - ⑤ 治験依頼者が自社開発医薬品に社会的責任を持ち、科学性と倫理性を最大限尊重することを前提に得るならば、治験依頼者が前記様々な段階の有害事象を客観的に評価・分類して、その根拠とともに治験実施医療機関に情報提供することがもっとも有効で、
- 効率よい方法である。製薬企業側協力研究者からも治験依頼者が副作用の重要性を評価・判断を行い、各々にもっとも適切と考えられる様式・タイミングで実施医療機関へ情報伝達をすることが妥当であるとの提案が行われていることは評価に値する。ただし、このような方式を導入する場合には、新薬の開発に携わる製薬企業の質の高い分析体制の構築が前提となる。第三者による評価が必要かどうかについてはさらに検討を必要とする。
  - ⑥ 海外の市販後症例報告情報は情報量が乏しく判断のための優良な情報となりえない。治験依頼者が詳細に分析、評価を行ってから整理して治験実施施設へ連絡するのが妥当である。
  - ⑦ 当該医療機関内あるいは他施設共同治験のグループ施設で発生した有害事象については当該IRBで責任を持って評価すべきである。
  - ⑧ 有害事象の評価は治験依頼者以外の客観的な外部公共機構で行うべきであるとの議論がある。独立行政法人医薬品医療機器総合機構が候補になりうるが、当面総合機構が解決すべきことは新薬承認審査に要する期間の可及的速やかな短縮と市販後副作用報告の解析と副作用発現防止対策であり、治験段階で報告される膨大な有害事象の精査を行うことは非現実的であろう。
  - ⑨ 有害事象の報告方式、書式についても、現在は治験依頼者ごとに様々であるが、治験担当医、CRC、医療機関の治験管理部門にわかりやすく有効利用できる方式を工夫すべきである。
  - ⑩ 副作用情報の伝達を簡略化する場合に、規制当局が均質で質の高い分析と伝達が行われるためにどのように関与するか検討する必要がある。

#### E. 結論

現在行われている膨大な有害事象の治験実施機関への提供は治験実施上有効でない事は明白である。有害事象の治験実施機関への伝達については可及的速やかにGCPの改正あるいは「審査管理課長通知」などで改善を図るべきである。その際、上記の問題点を考慮することが望まれる。今後これらの問題について詳細な検討を行い早急に具体化されることが期待される。

**F. 健康危険情報**

該当する情報はない。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当する事実・予定はない。

**G. 研究発表**

なし。

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17年度分担研究報告書

## 医師主導治験におけるGCPの運用例に関する研究

分担研究者：藤原 康弘（国立がんセンター中央病院第一領域外来部 医長）

### 研究要旨

平成15年7月をもって“改正薬事法”が施行となり、“医師主導型治験”の実施が可能となった。国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科グループでは、平成14年7月の改正薬事法の公布を受けて医師主導型治験の実施にチャレンジすることを決め、「再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」の準備を開始した。プロトコル本体、症例記録、同意説明文書、各種の業務手順書作成にも労力を要したが、補償問題への対応、特定療養費制度への対応（“治験に係る特定療養費の支給対象外経費”）、モニタリング委託経費を含む「治験実施に伴う諸経費の捻出」には頭を悩まされた。平成16年11月2日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出したが、治験届後、最も労力を要したのは安全性情報の規制当局への報告、すなわち治験薬副作用・感染症症例報告書の作成と提出であった。

### A. 研究目的

平成15年7月30日をもって“改正薬事法”（薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律 平成14年法律第96号）が施行となり、いわゆる“医師主導治験”の実施が可能となった。従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験（薬事法第2条に定義されるもの）を行う場合には、GCP（平成9年厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」）の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし医師等が主体となっていく臨床研究（臨床試験を含む）の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具を提供することは認められていなかった（既承認品についてメーカーからの無償提供を受ける場合、医薬品であれば医療用医薬品製造業公正取引協議会（“メーカー公取協”）の基準のうち「公益的研究活動に提供する医療用医薬品」に記載されている内容を満たすことが要求されている）。そこで医師等が企業とは独立して行っている臨床研究の成果を医薬品・医療機器の承認申請

に生かす方策はないものだろうかと考えられ、導入されたのが、いわゆる医師主導治験である。つまり厚生労働大臣への治験計画届等の提出といわゆる“改正GCP”（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6月12日 厚生労働省令第106号）を遵守すれば、未承認の薬物・機械器具のメーカーからの提供が可能となったのである。分担研究者は、平成16年11月2日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ「再発あるいは治療抵抗性のc-kit あるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」の治験届を提出し、現在、その治験を実施中であり、本研究では当該治験の実施を通じて改正GCPの運用について分析してみたい。

### B. 研究方法（治験のデザイン）

治験の主評価項目は腫瘍縮小率、副評価項目は無増悪生存期間、有害事象の頻度である。

症例選択基準は、①組織学的に転移性あるいは切除不能の局所進行肉腫であることが確認されている、②組織免疫学的検査にてc-kitあるいは、PDGFR陽性が確

認されている、③対象組織型は、ユーイング肉腫/PNET、滑膜肉腫、神経芽細胞腫、線維性小円形細胞腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、血管肉腫、悪性線維組織球腫、悪性末梢神経鞘性腫瘍、骨肉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫および明細胞肉腫、④免疫染色の検討が可能な病理組織ブロックが得られる症例、⑤各組織型に応じた標準的化学療法に治療抵抗性、あるいは治療後の再発例、⑥計測可能病変を有する症例、⑦Performance status 0～2、⑧年齢は12以上75未満、である。治療レジメンは、イマチニブ 600mg/日、1日1回内服を28日間継続し、6ヶ月間まで継続する。600mg/日を内服中に腫瘍増悪を認めた場合、800mg/日、1日2回へ増量することとしている。

評価基準は、腫瘍縮小効果はRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, J Natl Cancer Inst 91:523, 1999) で評価し、さらに有害事象はNCI-CTC version 2.0 日本語版 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, 癌と化療 28:1993, 2001) を用いて評価することとしている。

遠隔転移を来した肉腫に対する既存の抗がん剤単剤の奏効率は10～30%であることから、本試験では、期待奏効率を30%、閾値奏効率を10%と設定し、必要症例数を35例と算出。若干の不適合例を見込んで、目標症例数は最終的に40例と設定した。また、本試験の対象となる症例は少ないため、多施設共同試験で行うこととし、実行可能性の観点から症例集積帰還を2年、追跡期間を1年、総試験期間3年と設定した。

## C. 研究結果

### 1. 治験の準備段階 (改正GCP 第2章第2節)

準備段階で、もっとも大変な作業は、改正GCP第15条の2に規定される各種の業務手順書 (SOP) (治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備および管理に係る業務に関する手順書) の作成であった。

治験実施計画書の内容 (改正GCP第15条の4) は、従来からある製薬企業から依頼されて医師が行っている治験の治験実施計画書と同一であるので、作成にあたって参考にできるし、従来から臨床試験を行ってきた医師にとっては、さほど負担にはならぬと思われる。

医師主導型治験の特徴のひとつに、薬事法第80条の2の2に規定されている厚生労働大臣への治験の計画の届け出に先だて、自ら治験を実施しようとする医師が、あらかじめ種々の文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない点がある (改正GCP第15条の7)。企業から依頼される治験では、治験審査委員会とのやり取りにおいて、企業の臨床開発担当者に大きく依存しているのが常であるが、医師主導治験では、医師やCRC等の医療機関で治験に参画するヒトたち自身がそれらの業務を担うことになる。治験責任医師 (自ら治験を実施しようとする者) のみならず、治験事務局等の事務官やCRCの協力と、皆が「自ら治験を実施する」という意識を持っていないと、これらの業務を完遂することは不可能である。

実施医療機関の長への提出すべき文書の中で、その作成について最も頭を悩ませたものが、被験者の健康被害の補償措置 (改正GCP第15条の9) について説明した文書であった。改正GCP第15条の9にある「保険その他の必要な措置を講じておかねばならない」の規定への対応において、分担研究者は平成16年7月22日 薬食審発第0722014号の第15条の9部分の注2において「治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合の補償措置については、必ずしも自ら治験を実施する者による保険への加入に基づく金銭の支払いに限られるものではなく、副作用の治療に対しては、医療の提供及びその体制の提供という手段も考慮しうるものである。また、障害手当、葬祭料等の金銭的な補償を行うか否か及び行う場合に許容される程度については、治験の計画の内容に応じて、当該治験に係る薬物の種類、対象疾患の特性、治験による被験者の便益及びリスク等を評価し、個別に自ら治験を実施する者が考慮すべきものであるが、被験者に対し予め文書により具体的に説明するとともに文書により同意を得ておくことは最低限必要と考えられる。」とされていることをふまえ、説明同意文書を作成し、治験を実施している。

治験薬概要書の作成も大きな課題である。平成15年6月12日 医薬発第0612001号 (表1) II (4) においては、「治験薬提供者は必要に応じ、必要な資料又は情報を提供すること。」と記述されているため、既存の医薬品を用いる治験の場合には、製薬企業からの治験薬概要

書の提供をお願いするのが得策であろう。ただし、その場合であっても、被験薬の物理的、化学的及び製剤学的性質、製剤組成、薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝に関連する非臨床試験の成績をまとめて治験薬概要書を作成する作業は、多くの職種の人たちの協力が必要である大変な作業であることを医師は心得ておかねばならないと思う。

## 2. 各種届出業務（薬事法第80条の2第2項、薬事法施行規則第268、269、270条）

厚生労働大臣宛（実際には総合機構に提出する）に治験の計画の届出（「治験計画届書」の提出）のみならず治験計画変更届書（これが頻回に必要な）、治験中止届書、治験終了届書、開発中止届書の提出も医師主導治験においては自ら治験を実施しようとする（実施する）者が担当することとなるため、医療機関内で、事前に誰がどう担当していくのか、入念な打ち合わせが必要である。

## 3. 治験の実施段階（改正GCP 第3章第2節及び第4章）

治験の実施中に医師の業務上の負担として最も大きなものは、モニタリング（改正GCP第26条の7、第26条の8、第37条）、監査（改正GCP第26条の9、第37条）、副作用情報の取扱い（薬事法第80条の2第6項、薬事法施行規則第253、273条、改正GCP第26条の6、平成15年5月15日 医薬発第0515017号（表1）記 III（2）ウ）であろう。

また将来的なことではあるが、治験の終了もしくは中止時に作成すべき総括報告書（改正GCP第26条の11）についても、平成8年5月1日 薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知 治験総括報告書の厚生と内容に関するガイドライン（ICH E3ガイドラインの日本版：<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>）にしたがった作成を求められるので、医師の負担は大きいと思われる。また、治験に関する記録の保存（改正GCP第26条の12）についても、その期間と保管場所の確保についても医療機関内での入念な打ち合わせが必要となると思われた。

## D. 考察

今年度はとくに薬事法第80条の2第6項にある「当該治験の対象とされる薬物について、当該治験の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該薬物の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験と対象とされる薬物の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令（前出 薬事法施行規則のこと）で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない」への対応が、治験開始当初、分担研究者をはじめとする医師主導治験を自ら実施する者に膨大な負担となったことから、この運用に関する働きかけを厚生労働省に対して行った。分担研究者も委員である厚生労働省「治験のあり方に関する検討会」で当該問題は議論され、最終的にGCPの運用の改訂がなされることとなり、平成17年10月25日付の各種通知により、医師主導治験では、国内既承認医薬品を使用する場合については、海外で発生した有害事象に関する副作用報告を規制当局に行う必要はなくなり、また国内発生事例についても自分たちの行っている治験で発生した有害事象以外は規制当局への報告対象とされた。

ただし、医療機関内の治験審査委員会に対して治験薬提供者（通常は製薬企業）から提供される副作用情報・措置報告等の報告義務は通常の治験通り行うことを忘れないようにしなければならない。

## E. 結論

以上述べてきたように医師主導治験の実施にあたっては医師自身の治験に関するスキルアップのみならず医療機関の体制整備（人員、教育、設備）も肝要である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

1. 藤原康弘: パネルディスカッション4 医師主導型治験の諸問題 医師主導治験の実際  
第13回日本乳癌学会総会 倉敷  
2005年6月11日（パネルディスカッション）

2. 藤原康弘：日本臨床腫瘍学会第5回教育セミナー  
治験とGCP  
2005年8月27日 札幌（教育講演）
3. 藤原康弘：シンポジウム 医師主導型臨床試験  
の現状と問題点 医師主導治験の現状とその問題  
点  
第64回日本癌学会総会2005年9月16日 札幌（シン  
ポジウム）
4. 藤原康弘：シンポジウム12 医師主導臨床治験  
の現状と展望 医師主導治験の実施施設におけ  
る問題点  
第43回日本癌治療学会総会2005年10月26日 名古  
屋（シンポジウム）
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
景山 茂、渡邊裕司、 栗原千絵子、上田慶二	GCP研究班における治験審査委員会の 国内外調査と今後の課題 - 中央治験審査委員会の活用・安全性情 報取扱いを中心に -	臨床評価	33巻 1号	153-76.	2005年



#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

## GCP 研究班における治験審査委員会の 国内外調査と今後の課題\*

—中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に—

景山 茂<sup>1)</sup> 渡邊 裕司<sup>2)</sup>  
栗原千絵子<sup>3)</sup> 上田 慶二<sup>4)</sup>

Task force survey for the improvement of GCP towards a Central IRB  
and other administrative simplifications :  
European Union (EU) , United States (US) , and Japan

Shigeru Kageyama<sup>1)</sup> Hiroshi Watanabe<sup>2)</sup>  
Chieko Kurihara<sup>3)</sup> Keiji Ueda<sup>4)</sup>

- 1) Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Jikei University School of Medicine
- 2) Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine
- 3) Center of Life Science and Society
- 4) Pharmaceuticals and Medical Device Agency

---

1) 東京慈恵会医科大学薬物治療学 2) 浜松医科大学臨床薬理学 3) 科学技術文明研究所

4) 医薬品医療機器総合機構

\* 本稿は、平成 16 年度厚生科学研究費補助金 (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)「治験の実施における GCP の運用改善に関する研究班」(主任研究者：上田慶二) 分担研究「治験審査委員会に関する研究」調査結果として、同研究班平成 16 年度報告書に掲載した報告および平成 17 年度厚生科学研究補助金「GCP の運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」(主任研究者：景山茂) による調査研究および平成 17 年度厚生労働省医薬食品局に設けられた「治験のあり方に関する検討会」での議論を踏まえて発展させ再構成したものである。本稿執筆後の状況を踏まえた平成 17 年度研究班報告は同研究班報告書に掲載される。

**Abstract**

**Background** : In Japan, the research community has long expected the regulatory framework under GCP (good clinical practice) Ordinance to be simplified and the problems of the “donuts phenomenon” of clinical trials and of “unauthorized drugs”, resulting from onerous bureaucratic administrative requirements of GCP, to be solved.

**Objectives** : To identify the outcomes of surveys and discussions conducted by the Task Force on “Ethical and scientific quality improvement of clinical trials and management of GCP” and determine their relevance to improving the regulatory framework of GCP.

**Methods** : Narrative, non-systematic review.

**Results**: The Task Force survey results and outcomes of official discussions are: 1) In a doctor-initiated clinical trial under GCP on an unauthorized indication or usage of authorized drug, an investigator was exempted from the requirement of reporting to regulatory authorities of adverse drug events occurring outside Japan ; 2) In a doctor-initiated clinical trial under GCP on an unauthorized drug which is authorized in other developed country/ countries (United States, England, France, Germany), requirements on investigator brochure and route to obtain investigational drug are rationalized ; 3) the condition to allow a joint review by an institutional review board (IRB) is expanded and a non-profit organization (NPO) comes to be allowed to establish IRB on defined conditions.

**Discussion** : The outcomes of these task force surveys and discussions are rather insignificant compared to their cost. Thus more intensive consideration on remaining issues is required.

**Key words**

Clinical trial, GCP (good clinical practice), Central IRB (institutional review board), adverse drug event reporting, administrative simplification

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2005 ; 33 : 153- 76.*

## はじめに

1997年に薬事法に基づく省令「医薬品の臨床試験の実施の基準」(Good Clinical Practice: GCP)<sup>1)</sup>が制定され、治験における信頼性保証と被験者保護の法的体制が整備された。しかしその一方で、国内での治験が減少し、製薬企業が意欲を持たない薬剤の開発が遅れるなどの問題が指摘され、2003年にはいわゆる「医師主導の治験」を可能にする薬事法およびGCP省令の改正が行われ、続いて2004年には運用通知(「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」)<sup>2)</sup>の改正が行われた。その後さらに、治験審査委員会(institutional review board: IRB)の機能強化と合理化、安全性情報の取扱いの合理化等を可能にする制度改正が要望されてきた。

平成16年度厚生科学研究費補助金「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究」(主任研究者: 上田慶二)および平成17年度「GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」(主任研究者: 景山茂)(平成16・17年度のいずれかまたは双方を合せて、以下、「GCP研究班」または「研究班」という)では、これらの要望に対しGCP改正をも視野に入れた対応策に向けた調査研究を行い、平成17年度厚生労働省医薬食品局に設けられた「治験のあり方に関する検討会」(以下、「検討会」という)では研究班での検討結果を踏まえて議論され、その結果として同年10月に一部の対応策が通知され、現時点(2005年11月)ではさらに対応策の方向性が示されつつある。

本稿では、現時点までに明らかとなった体制整備のあり方、その根拠となった研究班における調査結果と検討経緯を、特にIRBおよび安全性情報取扱いに関する課題を中心として、報告する。

## 1. 目的

2003年のGCP改正および2004年のGCP運用通知改正の後、同省令および運用通知を含む関連通

知の改正または運用改善等対応策について、IRBのあり方および安全性情報の取扱いの合理化に関する課題を中心に、対応策の論拠とされた研究班における国内外動向の調査結果・検討経緯・本稿執筆時点(2005年11月)までの検討結果および残された課題を明らかにすることが本稿の目的である。

## 2. 方法および検討経緯

研究班における多岐に亘る課題の中でも、IRBと安全性情報の取扱いに直接関連した調査方法・検討方法・検討の経緯をTable 1に示した。平成16年度研究班では、景山らの分担研究における英国・ドイツの訪問視察調査(英国ではロンドンの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))および文献等による海外調査、国内での制度整備の方策についての分科会での議論、大橋の分担研究による国内アンケート調査が中心となった。平成17年度は、厚生労働省医薬食品局に設置された検討会での議論に対応して班会議を開催し調査・議論を重ねる形となった。検討会では、景山が委員として参加、具体的な対応策の適否について検討された。

中でも、「中央治験審査委員会」(セントラルIRB、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)または「共同IRB」(1つの治験に対して複数の施設が参加する際に、複数の施設のIRB審査を1つのIRBで行うが、1治験につき1つのIRBとは限らない場合の委員会)方式を容認する制度改正については、平成16年度研究班でも調査検討課題とされたが、2005年中に、規制改革・民間開放推進室構造改革特別区域推進本部にてNPO(non-profit organization: 特定非営利活動法人)が設置するIRBでの共同審査の容認を求める特区申請があったことが、セントラルまたは共同IRBおよびNPOが設置したIRBを容認する方向へ向かう直接の要因となった。