

## 治験のあり方に関する主な論点

- A. 専門作業班を設置して具体的に検討する事項
- I. 治験を含む臨床研究基盤の整備について
1. 治験を含む臨床研究の活性化のための新たな計画の必要性及びその内容の検討
  2. 医療機関の治験実施体制の充実
    - ①治験に係る医療機関ネットワーク及び個々の治験実施施設のさらなる質の向上方策の検討
    - ②データマネジメントや関係職員の研修等を行う制度の検討
  3. 関係職員等の養成・確保
    - ①さらなる医師の治験参画意識とインセンティブの向上方策の検討
    - ②治験関係者の養成等と質の向上方策の検討
    - ③CRO, SMOの健全な育成と適切な選択の促進方策の検討
  4. 患者等の治験参加の促進
    - ①治験の意義等についての効果的な啓発方策の検討
    - ②患者や被験者への情報提供の拡充のための(仮称)臨床研究登録制度の整備の検討
  5. 治験実施企業における取組みの促進
    - ①治験業務に係るIT化や手続き, 書式の標準化など企業負担の軽減方策の検討
    - ②ベンチャー企業の育成や企業の研究開発の促進方策の検討
  6. 医薬品・医療機器の開発に係る研究開発の推進
    - ①画期的医薬品や医療機器の開発のための基盤研究やトランスレーショナル・リサーチを含む臨床研究のさらなる推進方策の検討
    - ②データマネジメントや関係職員の研修等を行う制度の検討(再掲)
- B. 関係者のヒアリングや関係資料の収集・分析等を踏まえ、今後論点整理をする事項
- I. 全体について
1. 国際共同治験への参画や同時申請の促進方策の検討
  2. 日本のみならずアジアにおける治験環境の整備の必要性と実施する場合の方策の検討
- II. 治験制度について(検討にあたり治験費用の分析が必要)
- 例)
1. 治験手続きの見直し(医薬品の特性に応じた手続き等の検討含む)
  2. 国際化等を念頭においたGCP省令の運用
  3. 中央IRBの検討を含むIRBの質や機能の向上
  4. 被験者募集の合理化
  5. 医師主導治験において関係企業の果たすべき役割(費用負担を含む)
  6. 医療機器の特性を考慮したGCPの運用
  7. 患者の希望による治験薬等の未承認医薬品の適正な使用
  8. 補償のあり方
  9. 知的財産権の帰属
  10. 医師主導治験における患者負担のあり方
  11. 被験者の権利を守る制度の整備
  12. 利益相反
  13. 副作用および有害事象報告のあり方
- III. 審査・承認制度について
- 例)
1. 医薬品医療機器総合機構における審査体制のさらなる充実
  2. 医療機器に対する二課長通知の適用等, 承認制度の緩和

## V. 資料

## GCP 研究班における 治験審査委員会アンケート調査<sup>\*1</sup>

—中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に—

大橋 京一<sup>1)</sup> \*2 上田 慶二<sup>2)</sup> 景山 茂<sup>3)</sup> 渡邊 裕司<sup>4)</sup>

1) 大分大学医学部臨床薬理学

2) 医薬品医療機器総合機構

3) 東京慈恵会医科大学薬物治療学

4) 浜松医科大学臨床薬理学

### Questionnaire Survey for the improvement of GCP

— Motivations towards a Central IRB and simplification of adverse event reporting —

Kyoichi Ohashi<sup>1)</sup> Keiji Ueda<sup>2)</sup> Shigeru Kageyama<sup>3)</sup> Hiroshi Watanabe<sup>4)</sup>

1) Department of Clinical Pharmacology and therapeutics, Oita University Faculty of Medicine

2) Pharmaceuticals and Medical Device Agency

3) Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Jikei University School of Medicine

4) Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine

#### Abstract

Since the physician-sponsored clinical trial was approved by the GCP regulation in 2003, the role of Institutional Review Boards (IRB) is gained more importance. However, there has been no attempt to find out the present state of IRBs in Japan. Our research group, supported by the Ministry of Health, Welfare and Labor, surveyed the organization of IRBs, the central IRB, and adverse event reporting systems in Japan. Questionnaires were sent to 574 hospitals; 75% of the surveyed group replied to the questionnaire. Findings showed that most IRBs of surveyed are organized well under the GCP regulation except for some that had not had enough time to review the clinical trials. IRBs requested that the adverse event system be simplified. But first, in order to discuss the central IRB system, a common recognition of central IRB is required from all IRBs.

#### Key words

Good Clinical Practice (GCP), Central IRB (Institutional Review Board), adverse event report, multi-central clinical trial

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2005 ; 33 : 137- 52.

\*1 本稿は、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班」(班長：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、同研究班報告書に掲載したものを、図表の形式等を変更し、必要最小限の修正および報告書刊行後の状況を踏まえた加筆を行って構成したものである。

\*2 研究実施時の所属は浜松医科大学医学部。

## はじめに

平成9年に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)が薬事法に基づく厚生労働省令として制定され、わが国の治験はGCPに準拠して実施されてきた。さらに、従来の企業主導型治験に、自ら治験を実施する医師による治験を可能とするため、平成14年7月に薬事法およびGCP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を経ることが必要とされる。このため治験審査委員会の役割は以前にも増して重要になっている。

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。また、多施設が参加する治験において依頼者側の業務の負担が大きくなり、施設にとっても人的資源が限られていることから、「中央治験審査委員会」(Central 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)による審査の方式が求められている。安全性情報の取扱いについても、各施設の治験審査委員会における審査のあり方について共通認識が無く、膨大な情報量への対応が困難となっている。

このような状況を踏まえ、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」研究班において治験審査委員会の現状を把握するために、全国の主要医療機関を対象としてアンケート調査を実施した。本調査結果は、平成16年度研究班報告書においてすでに発表したものであるが、平成17年度に継続して前年度までの課題を引き継いだ研究事業「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」研究班(班長:景山茂)、平成17年度に厚生労働省に設けられた「治験のあり方に関する検討会」でも本調査結果が治験実施体制整備のための検討素材として活用されていることから、広く公

表する意義があると考え、研究班報告書の内容を加筆修正し、報告書に掲載していないデータも含めて、ここに掲載することとした。

## 1. 目的

治験審査委員会の運用改善の方向性を検討するため、全国の主要な医療機関における治験審査委員会の現状を把握することを目的とする。

## 2. 方法

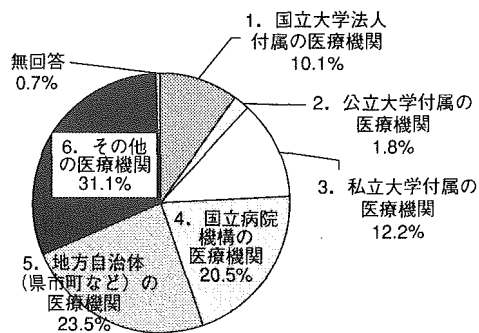
治験推進協議会に加盟している全国の574医療機関に対し「治験審査委員会の審査体制等に関する実態調査」と題する質問票を用いて調査を実施した。本稿で質問票に対する回答についてはすべての結果を報告、自由記載部分については記載内容の充実している項目のみ報告する。

## 3. 結果

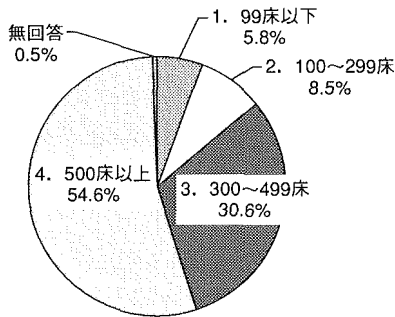
### 3.1 調査対象施設

治験推進協議会に加盟する全国の574医療機関に質問票を送付、434医療機関より回答を得た(回答率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%) (質問1, 2)。

質問1. 貴施設は次のうちのどの医療機関ですか。



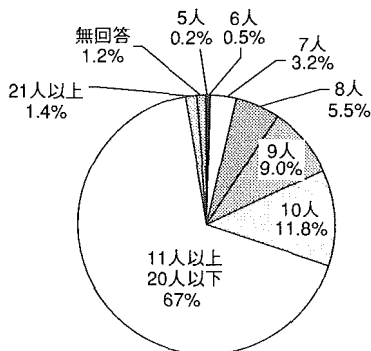
質問2. 貴施設の病床数（許可病床数）をお聞かせ下さい。



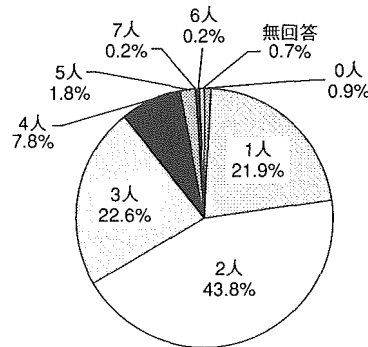
### 3.2 治験審査委員会の構成

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(質問1)。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(質問2, 3)。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(質問4, 5)。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(質問6)。女性委員が加わっている治験審査委員会が90%であった(質問7)。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(質問8)。

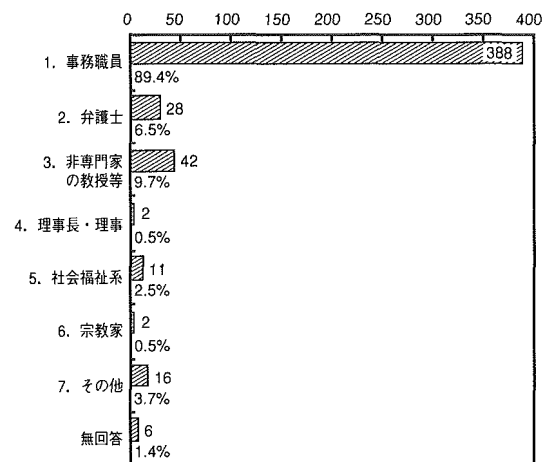
質問1. 貴施設の治験審査委員会は何人で構成されますか。



質問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、但し外部委員は除く)の委員は何人いますか。



質問3. その委員はどのような職種の方ですか。(複数回答可)



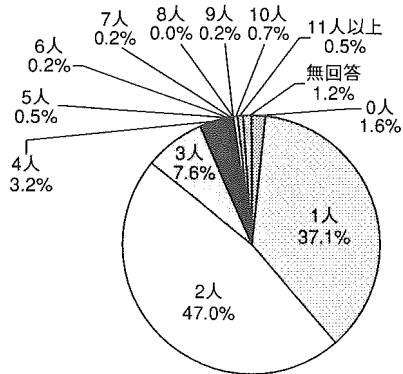
質問3-補足. 質問3のうち、7. その他 についての具体的記載。(集計後に分類.)

回答
【人文系・非医学系専門職】 医の倫理学助教授/社会学教授/大学講師(専門:医学倫理)/哲学助教授/非専門の教授/法律に関する学識経験者
【メディア】 元NHK記者
【医療事務, 事務職】 医学部事務局長/医事専門職員/事務長/事務部長/他機関の事務職員

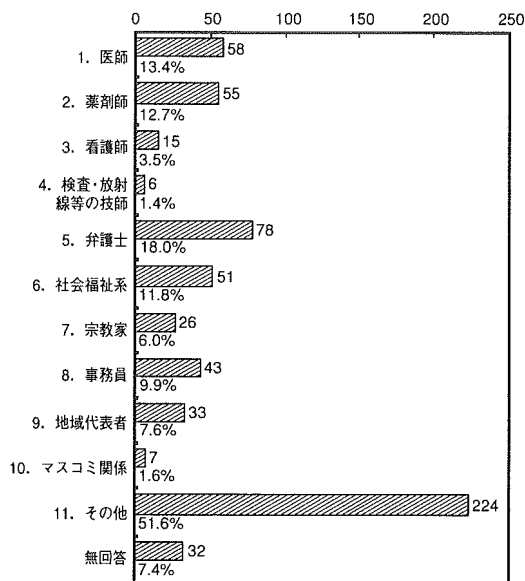
【教職・教育関係】	学校経営, 教育委員会教育長/学校長
【公務員】	元県薬務課長/消防署署長
【民間企業】	会社社長/不動産会社社員
【医療専門職】	看護師/看護部長

\*医療専門職はここに含まれるべきでないで、回答者が質問の意味を取り違えていると考えられる。

質問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）は何人居ますか。



質問5. その委員はどのような職種の方ですか。（複数回答可）

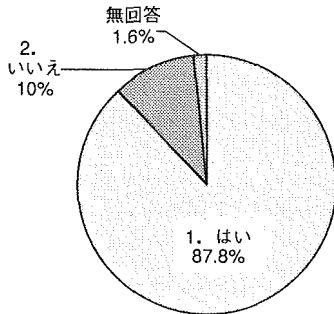


質問5-補足. 質問5のうち, 9. 地域代表者 11. その他 についての具体的記載 (集計後に分類. プライバシー等に配慮しつつ一部の記載を変更の上, できるだけ回答時の記載を残し, 数量的イメージが伝わるよう重複した記載も残して列記した.)

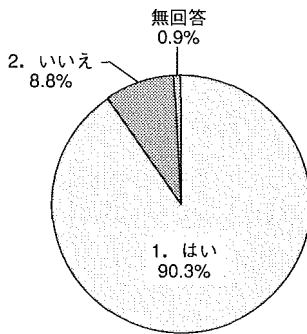
回 答	
【一般・患者代表】	ボランティア代表/ボランティアコーディネーター/地域ボランティア/日本ボランティア協会会員/当院のボランティア職員/婦人団体協議会/主婦 (ライオンズクラブ会員会則・指導力育成)/民生委員/民生委員/民生委員/元民生員/主婦, コンサルタント (両者共に患者代表) 患者代表/主婦/一般市民/無職 (主婦)/退職者/無職
【人文系専門職】	法学教授/教育学部教授/教育学部教授/文系大学の教授/法学者/教育学部教授/医・薬学部以外の教授等/医学教育文化部問 (語学系) 助教授/教育心理学名誉教授/大学講師 (専門: 医学倫理)/看護専門学校講師/教授 人文・社会/教養部助教授/経済学者/教養部文学科教授/経済学者で地域住民/経済学部教授/経済学部教授 (自然科学系以外の有職者とした)/元大学教養部教授/元法学部教授/法学部教授/私立大学 (法科) 学長/社会教育家/人文・社会科学教授/人文科学系大学教授/人文学教授/人文学部教授/法経学部教授/他大法学部助教授/他大教育学部講師/法学部教授/大学院法学研究科教授/大学教授 (人文系, 法文系)/大学教授 (生命倫理専門) 大学教授 (専攻: 倫理学)/大学教授 (非専門, 社会福祉系教授)/大学教授 (文学部)/大学教授 (文学部哲学科)/大学教授 (法学)/大学校教授 (法律関係)/大学講師 行動社会学科/臨床心理学と哲学の教授/企業の相談役であり裁判所の調停委員/元裁判所書記官/税理士/大学助教授 (法律)/大学文学部助教授/大学法学部教授/大学法学部教授/大学教授 (政経系)/大学教授 (倫理学)/哲学者・大学学長/非専門家の教授/非専門家の教授等, 無職/文学部及び商学部の先生/文系の教授/法学教員/法学の専門家 (法学部教授/法学系大学教授/法学部教授/法学部の教官/法学部教授/法学部教授/文学部教授/法学部教授/文学部助教授/法文学部助教授/

<p>法律の専門家／法務関係者／本学法学部教授／大学理事長（神学系）／家庭裁判所家事調停員／家政学者／同大学内他学部教員／非専門の教授</p>	<p>委員／市役所職員OB／前健康保険組合常務／元県人事委員会委員／役場退職者／保健所職員（課長一事務）／〇〇県文化行政推進顧問</p>
<p>【メディア】 元〇〇（テレビ局）記者／無職（元新聞社勤務）</p>	<p>【公益法人理事・事務局長等】 公益的法人事務局長／〇〇協議会会長／〇〇共済会事務局長／社団法人常務理事／他の法人の理事／財団法人理事／財団評議員</p>
<p>【教授等（専門不明）】 教授／教授（他学部，他大学）／元教育関係者／元教員／元教員／元教師／元教職員／元大学教授／私立大学教授／助教授／学識経験者／他学部の教員／他学部の教授／助教授／他学部教員／他学部教官等／他大学の教授／他大学教授／他大学講師／大学学長／大学教員／大学教授／大学教授／大学の教官／大学の教授／大学の教授／助教授／大学教授／大学教授／大学助教授／大学名誉教授／大学名誉教授／大学助教授／大学退職者／短大講師／非専門（他学部）の教職員／大学学長／他大学理事／大学教授／教職／教員／教員／教師／教職員／教職員</p>	<p>【政治家】 元県議員／元議員</p>
<p>【教職・教育関係（大学以外）】 学校校長／学校長／教育委員長／元学校長／元教育長／元校長／元校長／元教員（国語）／元教師／元高校校長／元町長／学校経営／小学校校長／研修所講師／学校教諭／学校長／教育委員会より教育長／教育委員会委員／教育委員会教育長／教育関係／教育関係者／教育者／教育者／元教育者／教育者（元高校校長）／教育職／教育職（元学校長）／教師（学校長）／近くの学校の副校長／元教育委員長／元公立高等学校校長／元高等学校長／元市教育長／元小学校校長／元小学校校長／元公立中学校校長／高校国語科教諭／／高等学校教諭／高等学校長／市教育委員会社会教育委員会議長／私立高等学校長／元教員（数学）／小学校校長／前教育委員会委員長／生涯学習事業団事務長／予備校顧問（元校長）／無職（元小学校長）／養護学校教諭／養護学校校長／養護学校長</p>	<p>【研究職】 研究所所長／衛生研究所長／〇〇くらしの総合研究所所長</p>
<p>【公務員】 横浜市職員／県職員OG／元県業務課長／元玉名市役所総務部長／元警察署長／元市職員／元市長（現会社役員）／元自治体職員（事務系）／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）／消防署元職員／町役場健康管理課課長／村役場職員／法務省人権擁護委員／（元）〇〇県立森林文化アカデミー教授／健保組合常務理事／県の行政事務職員（福祉課長）／元県立博物館館長／元市役所職員／元市職員／元千葉県職員／元町役場職員／市監査</p>	<p>【民間企業】 会社社長／会社役員／会社役員・ビジネスアドバイザー／元会社役員／写真工房社長，呉服店社長／地元の会社の役員／臨床心理士／自営業／商工会議所副会頭／町内役員／納税貯蓄組合連合会，副会長／(株)〇〇市食肉公社社長／(株)横浜スタジアム取締役／(株)シード取締役／営利法人常勤監査役／家庭用品販売業／会社員／会社役員／不動産経営者／会社役員／元電機会社顧問／繊維会社役員／自営業</p>
<p>【公務員】 横浜市職員／県職員OG／元県業務課長／元玉名市役所総務部長／元警察署長／元市職員／元市長（現会社役員）／元自治体職員（事務系）／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）／消防署元職員／町役場健康管理課課長／村役場職員／法務省人権擁護委員／（元）〇〇県立森林文化アカデミー教授／健保組合常務理事／県の行政事務職員（福祉課長）／元県立博物館館長／元市役所職員／元市職員／元千葉県職員／元町役場職員／市監査</p>	<p>【体育系専門職】 スポーツ科学教授／体育大学教授</p>
<p>【公務員】 横浜市職員／県職員OG／元県業務課長／元玉名市役所総務部長／元警察署長／元市職員／元市長（現会社役員）／元自治体職員（事務系）／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）／消防署元職員／町役場健康管理課課長／村役場職員／法務省人権擁護委員／（元）〇〇県立森林文化アカデミー教授／健保組合常務理事／県の行政事務職員（福祉課長）／元県立博物館館長／元市役所職員／元市職員／元千葉県職員／元町役場職員／市監査</p>	<p>【科学系専門職（保健関係以外）】 化学系技士／建築士／元工学部助教授／工学博士／工学博士教授／自然科学系元大学教授／農学部教授／数学者／理学部教授／大学教授（工学）／大学助教授・農業／理学博士／工業系大学院教授</p>
<p>【公務員】 横浜市職員／県職員OG／元県業務課長／元玉名市役所総務部長／元警察署長／元市職員／元市長（現会社役員）／元自治体職員（事務系）／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）／消防署元職員／町役場健康管理課課長／村役場職員／法務省人権擁護委員／（元）〇〇県立森林文化アカデミー教授／健保組合常務理事／県の行政事務職員（福祉課長）／元県立博物館館長／元市役所職員／元市職員／元千葉県職員／元町役場職員／市監査</p>	<p>【医療事務】 血液センター事務員／病院OB（元事務部長）／病院協会事務局長</p>
<p>【公務員】 横浜市職員／県職員OG／元県業務課長／元玉名市役所総務部長／元警察署長／元市職員／元市長（現会社役員）／元自治体職員（事務系）／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）／消防署元職員／町役場健康管理課課長／村役場職員／法務省人権擁護委員／（元）〇〇県立森林文化アカデミー教授／健保組合常務理事／県の行政事務職員（福祉課長）／元県立博物館館長／元市役所職員／元市職員／元千葉県職員／元町役場職員／市監査</p>	<p>【医学・保健専門職】 栄養学院教授／看護師／薬学部教授／横浜市感染症診査協議会委員／ソーシャルワーカー／看護学教授／会社顧問（以前の会社で新薬開発関与）／看護学部非常勤講師／県立大学薬学部講師／歯科医師／獣医師／食品関係団体役員（獣医師）／他大学の薬剤学の教員／他薬科大学教授／食品薬品安全センター研究部副部長／大学講師（臨床心理学）／大学教授（薬学部）／大学教授（臨床心理士）／大学講師（医学）／大学名誉教授（解剖・生理学）／大学名誉教授（生理学）／無職（もと公立病院の検査科技師長）／心理学の教員／薬学部教授／他大学非常勤講師（看護師）／薬学部教授（教育者）／薬剤師の資格はあるが経験はない／薬理学教授／毒性学専門家／臨床心理学の大学院教授</p>

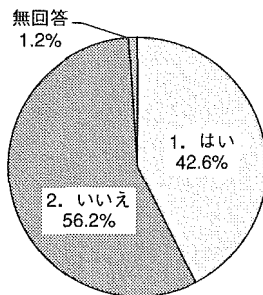
質問6. 臨床試験に造詣の深い委員（治験経験5年以上又は5件以上の治験経験）が含まれていますか。



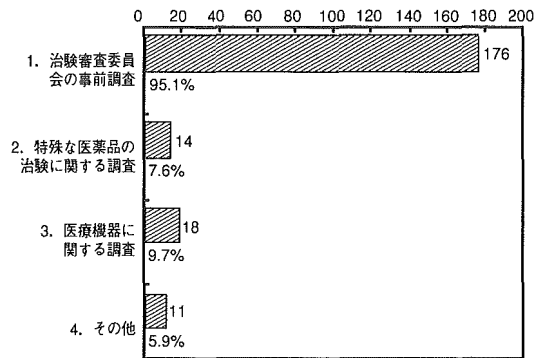
質問7. 貴施設の治験審査委員会には女性が一人以上入っていますか。



質問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）。



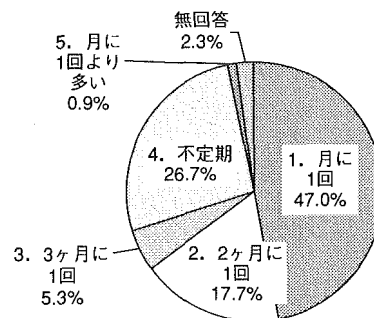
質問8-2. 8-1で1.「はい」と回答された場合、その下部組織では何を調査されていますか。（複数回答可）



### 3.3 治験審査委員会の運営等

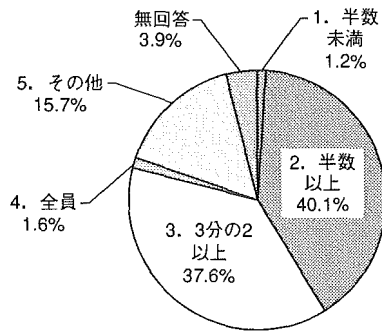
治験審査委員会の開催は月1回が47.0%であり、不定期と回答した医療機関が26.7%であった（質問1）。開催に必要な定足数は過半数（40.1%）、2/3以上（37.6%）がほとんどであり（質問2）、また審議及び採決に5名以上の委員の出席を必要とする委員会がほとんどであった（質問3）。委員会に治験責任医師（あるいは分担医師）の出席を求めている委員会は52.5%であり、治験依頼者に出席を求めているのは3.7%であり、両者に出席を求めている委員会が15.2%であった。いずれも出席を求めていない委員会が14.1%あった（質問4）。

質問1. 治験審査委員会の開催頻度はどの程度ですか。

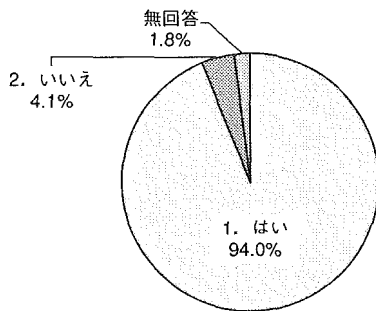




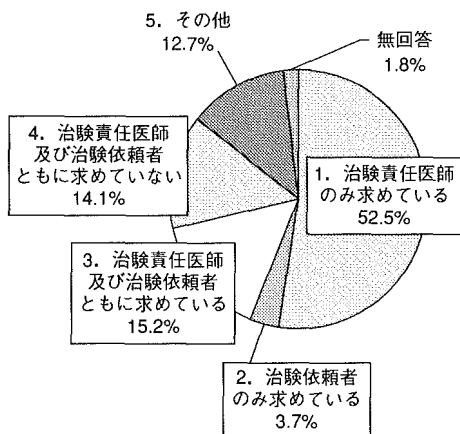
質問2. 委員会の開催に必要な定足数は従来どのくらいですか。



質問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？



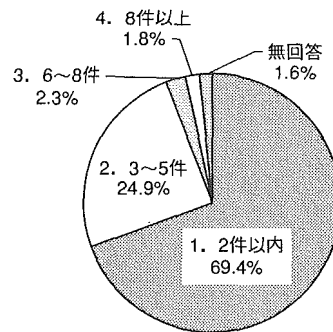
質問4. 委員会に治験責任医師及び治験依頼者の出席を求めていますか。



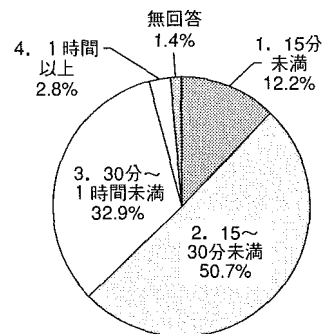
### 3.4 治験委員会の審議等

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(質問1)。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(質問2)。初回審査における治験の説明時間は5～15分が61.1%、15～30分が24.2%(質問3)、であり、初回審査における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(質問4)。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(質問5)。

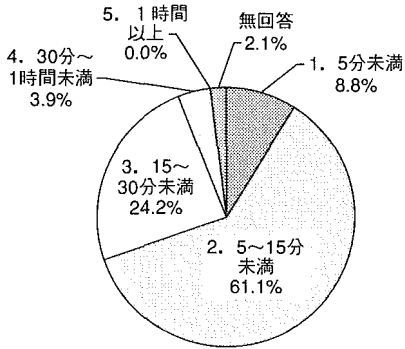
質問1. 治験に関して、1回の委員会ですべての初回審査)審査しますか。



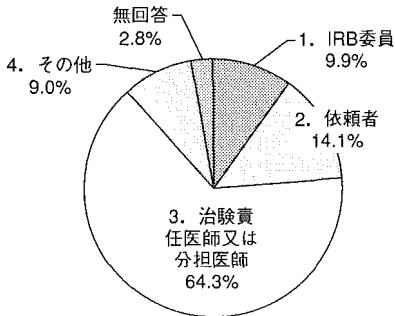
質問2. 治験に関して、1件(初回審査)あたりの審査時間(説明時間を含む)はどのくらいですか。



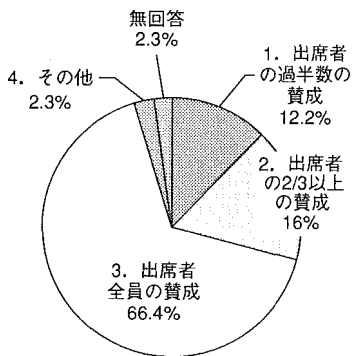
質問3. 治験に関して、1件（初回審査）あたりの説明時間はどのくらいですか。



質問4. その治験の説明は誰が行いますか。



質問5. 採決での可決基準はどのようなものですか。

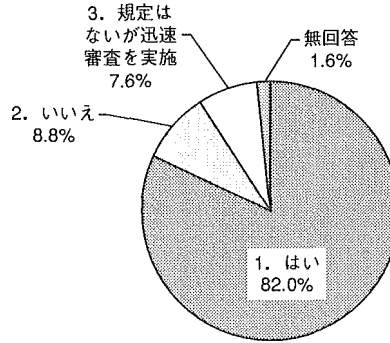


### 3.5 迅速審査について

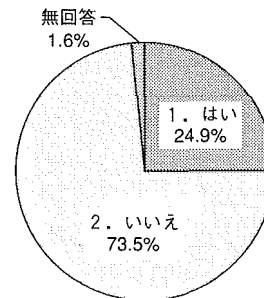
標準手順書（SOP）に「迅速審査の規定」を設けている委員会は82.0%であった。一方、規定を設けていないが迅速審査を実施している委員会が7.6%あった。また、治験審査委員会を緊急収集した事例については、24.9%がそのような事例があると回答していた（質問1）。また、委員会を緊急

収集した事例のある委員会は24.9%であった（質問2）。

質問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。



質問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。



### 3.6 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（Box）。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（質問1）。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段階構えの審査を希望した（71.4%）（質問2）。その理由は自分の施設での治

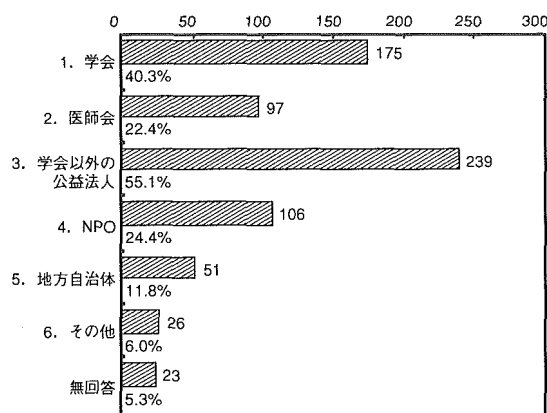
験実施に関する審査が必要と感じていた(90.6%) (質問4), 中央治験審査委員会のみでの審査にすると答えた委員会(9.7%)の理由は治験審査委員会の負担軽減を挙げている(76.2%) (質問3), 多施設共同治験の際に中央治験審査委員会に審議を委託するかはケースバイケースですとの答えが多く(55.3%), 中央治験審査委員会を積極的に活用しようとする施設は極めて少なかった(18.0%) (質問5)。

**Box アンケートにおける**

**「中央治験審査委員会」の定義**

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

質問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)

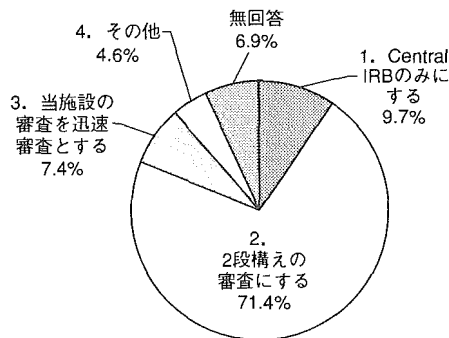


質問1-補足。「6. その他」の具体的な内容について記入のあったもの(集計後に分類)

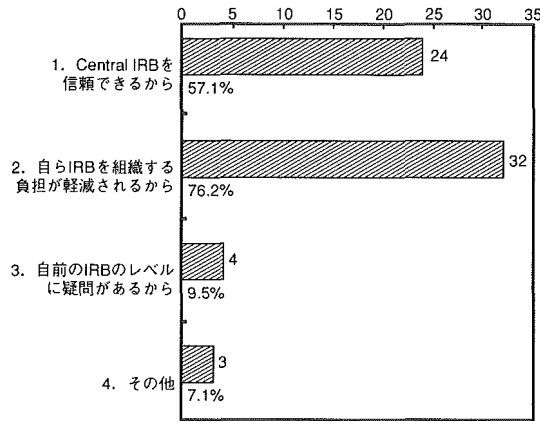
回答	
【国の機構】	国/Central IRBはほとんど意味がない。もし持つとすれば審査センターに持つべき。
【病院の機構】	医療機関のネットワーク/NHO中央治験支援室/IRBをもつ地域中核病院/地域の中心の病院にて連携医等のCCの審議を行う/地域を代

表する大学病院/大学, 国立病院機構本部/大学医局/赤十字
【医学関係団体】 各科主委学会に設置し, 治験内容が所属する担当学会のIRBにて審査/学会と医師会の代表で構成する
【患者・一般人】 患者団体/一般人
【民間】 SMO
【客観性・公共性・代表性等(団体の種類よりも内実)】 (①プロトコルの妥当性②安全性)をメインに審議できる組織/客観性および透明性が保てる組織/参加施設代表を追加/治験参加団体による/責任をとることのできる, 利益誘導されない団体を設立して行うべき/団体としてどれが適当とは考えられない, 十分に審議できるメンバーであれば組織団体は不問/特定出来ない, 費用はいかに負担されるかが問題/1~5の内容がわからないのでどれが良いとは言えない, 地方自治体が組織するのではばらつきがでてしまうと思う。
【回答不能】 不明/検討していない/具体的な回答に至っていない/院内で検討していないため回答不能

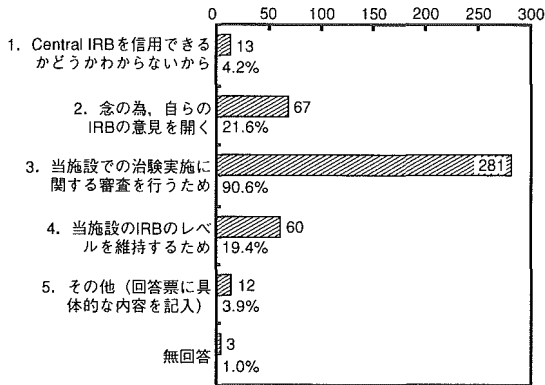
質問2. Central IRBが組織された場合, 貴施設あるいは貴施設が依頼しているIRBでは審査をせずに, 審査はCentral IRBのみに依頼しますか. それとも貴施設あるいは貴施設が依頼しているIRBとの2段階構えの審査にしますか.



質問3. 質問2. で1. 「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)



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

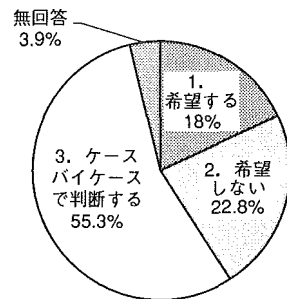


質問4-補足.(質問4のうち、「5. その他」の具体的な内容について記入のあったもの、集計後に分類.)

回答
【審議項目を分ける(施設の事情・同意説明文書等、3.に準ずる)】 Centralでは試験全体の科学性、倫理性についてご審議いただき、localでは、当該医療機関での実施体制、可能性について審議する必要があると思われる／Central IRB、施設IRBの審査項目をわけて実施する／Central IRBでの意見も確認できた状況で、院内IRBで再度取り上げた方が多角的な観点から審議を行える／Centralと施設のIRBの審査

項目をわけて実施する／患者用説明文書に当院の意見を反映させたい／治験責任医師が作成する同意説明文書等倫理面をメインに審議するため／地域の特性を生かしたIRBの必要性や設置意義を感じているため／当施設で実施可能かの最終判断が必要
【審議項目を分ける(特殊分野をCentral IRBに依頼)】 医療機器等の審査は専門分野の意見を聞く必要があるためCentral IRBを利用したい
【Central IRBのみでは不安】 1.に準ずるかもしれないが、同一プロトコルでも各施設で対応が異なり、Central IRBのみでは不安／緊急召集が適切になされるか不安
【契約関係の問題】 現在はまだ病院長との契約である為、責任医師との契約であればどのIRBでも良い。
【啓蒙普及】 治験のスピードアップは理解するが、治験の情報を院内外に公開する為IRBは大切。
【その他】 GCP上求められているため

質問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。

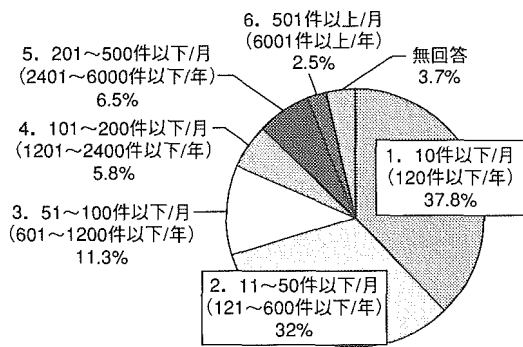


3.7 治験に関連する有害事象報告

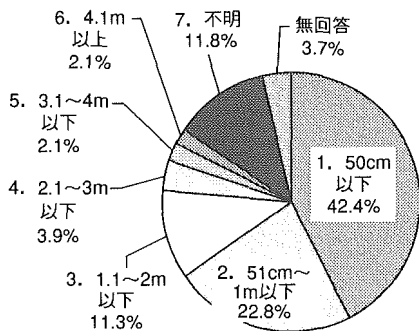
有害事象報告件数は治験実施件数に依存するため、1ヶ月あたりの平均報告件数は10件以下から500件以上までばらついていて(質問1)、有害事象報告について、委員会で全て審査対象としている施設が57.4%であり、重篤あるいは未知の有害事象を選択している施設が29.2%であった(質問6)。膨大な有害事象報告より因果関係のある有害事象を選択することに苦勞していることが伺える。国内の有害事象報告は治験審査委員会の審査に大概

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 (質問3)。この海外市販後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 (質問7)。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%) (質問8)。

質問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。

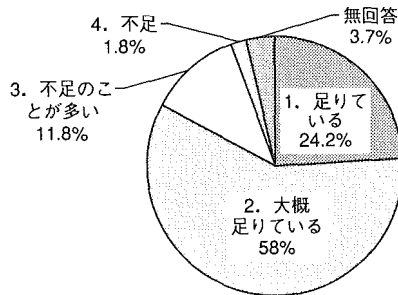


質問2. 有害事象報告 (A4用紙) を、積み重ねると1年間でおよそどの位の高さになってきますか。

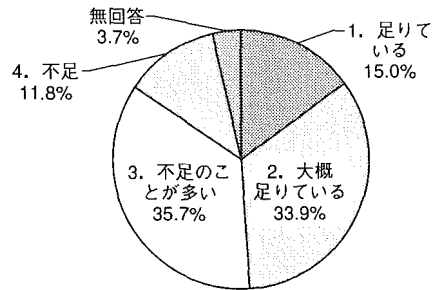


質問3. 有害事象報告は、審査に足る内容ですか。

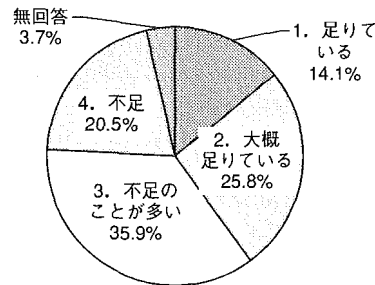
① 国内の治験情報



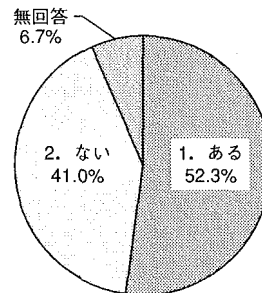
② 海外の治験情報



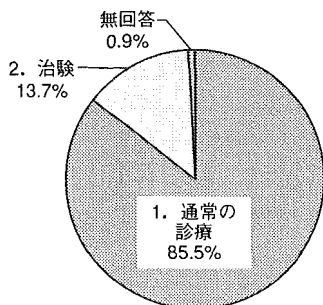
③ 海外の市販個別症例情報



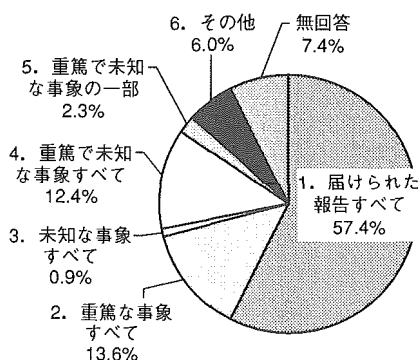
質問4. 有害事象報告は、その報告源が、通常の診療と治験とでは内容に違いがありますか。



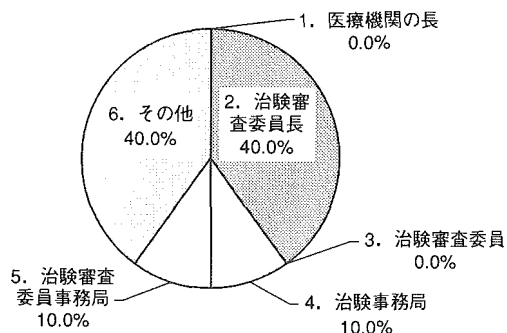
質問5. 質問4. で1.「ある」と回答された場合、通常の診療で観察された事象と治験で観察された事象とではどちらが内容が不足していることが多いですか。



質問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。



質問6-2. 質問6-1. で5.「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。



質問6-3. 質問6-1. で5.「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。記入して下さい。(集計後に整理)

回答
【因果関係】 因果関係が報告書から読み取れるもの／因果関係の強弱／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
【頻度・重篤性】 高頻度死亡報告／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
【対応】 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)／治験の継続に影響があるか否か
【状況次第】 具体的症例を検討してから／審査に足る情報量の報告があった場合／治験責任医師とIRB委員長の判断による
【消極的理由】 IRBを急に開催できないため

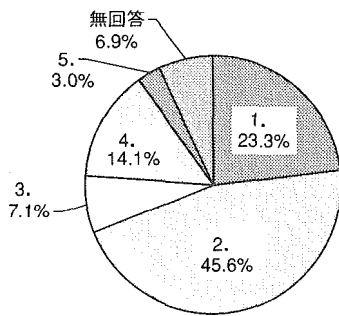
質問7. 海外市販からの個別症例の安全性情報は、一般に内容が乏しく因果関係が不明確なものが多く含まれていると思われます。また、海外市販で添付文書改訂等の何らかの措置がとられた場合は、治験依頼者から別途、通知されます。そこで、海外市販からの個別症例の安全性情報の通知について、どのようなお考えをお持ちでしょうか。

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。

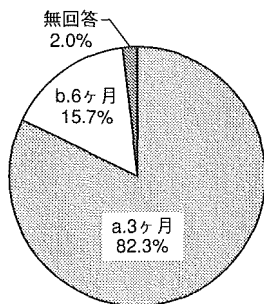
【選択肢】

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



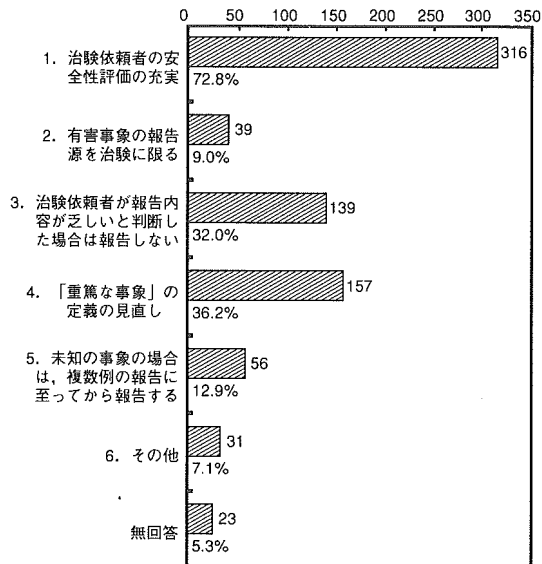
質問7-補足。「2.」を選択された方→適切な期間とは



質問7-補足。「5. その他」の具体的内容について(集計後に分類)

回答
【時期・頻度等】 ラインリストとして1ヶ月毎、症例経過表は必要時にデータがとり出せる形で保管分のみをラインリストと同時期に/2と4(ラインリストと個別)で3ヶ月毎位/2、3で院内でも意見が分かれている/治験薬との因果関係が明確なものについては、個別症例経過表を入手から1ヶ月程度でほしい
【内容・形式への要望】 責任医師が、内容を判断できるだけの情報であればどの様な形式でもかまわない/日常業務が忙しいので全ての情報に目を通すのは無理。「重篤」にレベル(高、中、低)をつけて知らせて欲しい。「重篤」にも程度があると思う
【ガイダンス等】 すでに製薬協と〇〇大学が検討した方法でよいと思う/安全性に関して責任医師に対するガイダンスを示す
【評価はともかく報告されることが重要】 海外市販後の内容不十分な情報であっても、まず報告されることが重要。内容について詳細検討するかどうかは医療機関がそれぞれ判断し、詳細情報を請求すれば良い
【依頼者のみの判断では疑問】 分量的には、2のaぐらいだが、妥当な気がするが、依頼者だけの判断というところに、疑問が残る
【状況次第】 現状は、新規治験薬は、選択肢4で市販後臨床試験は選択肢2で審議資料としています
【不明】 質問内容について、院内で検討を行っていないため、回答できません/わからない/治験経験不足のため回答不能/倫理委員会を設置しており、治験未実施
【その他】 (8)と同じ

質問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。



質問8- 補足. 「6. その他」の具体的内容について (集計後に分類)

回答
<p><b>【上位の機関の判断】</b> 安全性情報こそ当局が迅速に評価して各施設に伝達すべき/規制当局が報告された有害事象を整理して医療機関に報告すべき/厚生労働省で審査を行うか、または、Central IRB等が可能になったら、そこで、審査を行い、実施医療機関に、提出する。(必要な情報のみを、医療機関に提出する。)/同じ内容の情報を各施設で判断するのではなく、その分野の専門家が集中して検討した方が良いと思う(例、行政)/有害事象報告こそ、できればCentral IRBで一括審査、判断することが有効と思われる</p>
<p><b>【第三者的判断】</b> 治験依頼者の安全性評価の充実が大切だと思うが、ここに、判断する第三者の機関があれば良いと思う/有害事象自体の質の客観的評価が重要</p>
<p><b>【情報の整理・改善】</b> 因果関係の「不明」の取り扱いの見直し/情報不足の情報の取り扱いの見直し/臨床使用(治療)と試験で分ける/報告段階で質の良い情報を集める/有害事象に対する依頼者として</p>

治験継続を判断した根拠・見解/依頼者が情報を選択してから報告する/因果関係が明らかなもの/規制当局がしばしば求めるように、何件目の報告であるかなど もっと情報を充実してほしい(1にあたるかもしれないが)/市販(国内外)で分類する必要があると思われる/市販後臨床試験と治験の間で報告範囲を一致させる/事象の新規性、重篤度、報告者・依頼者による関連性の見解によって細分化した重み付けの基準を作る/治験を計画しているのに因果関係について「否定できない」などと責任を回避(無責任というべきか)するような判定が多すぎる。責任をもって単に情報のたれ流しを行うべきではない/治験依頼者も義務でただ症例経過表を提出するのではなく、前回までの集積データを含めて判断した評価表を提出してほしい/収集した情報について治験の継続の可否、計画書の改訂の有無等は依頼者で判断し、「継続可能」と判断できた情報を医療機関に報告してもらえたら助かります。医療機関は報告された情報でさらに「継続可能」と判断します/重篤度、未知、既知、発生源(治験・市販)etc.でグレード分類し、一例報告、集計報告etc.に整理して報告してもらおう/審議後の書類を簡素化する。依頼者に対して治験の継続を却下する場合のみ通知を出す。継続の場合は書類を不用とする/特に4について「重篤な事象」も詳細にみれば、差があると思う。レベルの分類をして欲しい/有害事象に対する発現例数、重篤性、転帰等の集積情報を併せて報告してほしい

**【標準化・指針等】** 治験依頼者による情報の取扱い方法のちがいを解消する/製薬協又は〇〇大学の提案を基にガイドラインを作成する/受託医療機関毎で報告内容・方法に差が生じないための報告様式の統一化/全国的にある程度統一された評価方法ができればよい/単に「重篤な事象」では分かりにくく、事例とレベル評価のハンドブック集のようなものが必要

**【形式の改善】** 個別症例情報が見つらい/CIOMSの表記内容が異なることにより、同一症状と見られるのに別の疾病名で未知の有害事象となって報告される場合が多い/各社統一した書式で簡潔に報告してほしい/〇〇大学で進めている企業とのAEの共有フォーマットを使用し情報の流れを簡略化する/有害度(又は重篤度)による報告内容形式を変える。報告内容の乏しいものも発生件数、発生部位などを中心にFormを変える。(見やすく印象がつかみやすく)



【電子化】 CIOMSフォームを含む全てを電子情報として特定サーバーより閲覧可能とし、ペーパーレス化を図る／有害事象を電子化できないのだろうか
【人員の能力向上】 CRCによる報告レベルを上げる／有害事象の判断をきちんとできるための、治験全般を含む内容での医師への啓蒙・教育
【情報があることが重要】 まず情報を出すこと、評価（医療機関）は次、まずキャッチするシステム作りを／海外市販品については設問7の回答1で良いと考えるが、その他については治験依頼者に取捨選択をさせるのは危険が大きいため、現行どおりとするのが良いと思われる
【規制上の問題】 医療機関への報告の責務を当局と同様にしないような規定の見直しを厚生省、製薬協、ICHで検討しない限り話は進まないと考える
【回答不能】 倫理委員会を設置しており治験未実施

#### 4. 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。

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一つであろう。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と回答している施設は少なく、今後は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の中から、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る。

本調査は、質問票における質問内容の用語や概念、質問の意図を回答者に十分に伝達し切れなかった部分もあると思われ、調査結果は必ずしも再現性の高いものではないと考えられるが、本調査結果は、平成17年度に継続して前年度までの課題を引き継いだ研究事業「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」研究班においても、平成17年度に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」でも、検討素材として度々活用されている。同検討会では、平成17年内または17年度内に中央治験審査委員会の制度改正に関する結論が出されると予想されるが、検討会における結論が得られた後にも、より一層の制度改善、現場における治験審査委員会の運用改善のための検討素材として本稿が寄与しうることを望みたい。

#### 5. 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15分未満と極めて短時間であるところもあり、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は、制度上の基盤整備を行うとともに、形式・取扱い方の標準

化を図ることが必要であると考えられる。

#### 資金源

本アンケート調査は、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)による。

\* \* \*

## 医薬品リスクマネジメントをめぐる ICH, FDA, CIOMSの動向

栗原千絵子<sup>1)</sup> 清水 直容<sup>2)</sup>

1) 科学技術文明研究所

2) 帝京大学医学部

### Guidance documents by ICH, FDA, CIOMS on pharmaceutical risk management - explanatory review

Chieko Kurihara<sup>1)</sup> Naokata Shimizu<sup>2)</sup>

1) Center of Life Science and Society

2) University of Teikyo School of Medicine

#### Abstract

Recently, three international organizations issued guidance documents on pharmaceutical safety issues in the area of drug development. First, in November 2004, a steering committee of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) finalized the guideline on "Pharmacovigilance Planning," which was intended to aid in planning pharmacovigilance activities, especially in preparation for the early postmarketing period of a new drug. The document's main focus was "safety specification" and a Pharmacovigilance Plan that might be part of the documents for new drug application (NDA). Second, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued three guidance documents for industry: "Premarketing risk assessment"; "Development and use of risk minimization action plans," and "Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment." Third, the Sixth Working Group of the Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) issued its report on "Management of safety information from clinical trials," which aimed to enhance awareness of the ethical and technical issues associated with safety in clinical trials and emphasized the need for increased care and scrutiny in the conduct of research.

These documents would facilitate the integration of heretofore separate activities on safety issues through pre-clinical and clinical risk assessment, risk minimization and pharmacovigilance action plans and through the life cycle of pharmaceutical products.

This article presents the main points of these documents and analyzes their important aspects, particularly with regard to the prospects of improving the situation in Japan.

#### Key words

risk management, pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, clinical trial, safety

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2005 ; 32 : 443- 56.

## はじめに

日本では2002年から2005年にかけての改正薬事法施行と関連する文書がほぼ出揃い、生物由来製品および市販後安全性強化という法改正当時に強調された法の趣旨を具体化する手法も明確化された。医薬品開発との関連では、GPMSPがGVP<sup>1)</sup>とGPSP<sup>2)</sup>に置き換えられ、承認要件の調査研究には国内外で同一成分が市販されていればそれについて課される報告義務を規定する薬事法・薬事法施行規則および関連通知等も新たなものとなった。

一方国際的動向としては、安全性情報取扱いについて、システムを統合しアクティビティを高めるための様々なアプローチが検討されている。ICHではE2Eガイドラインが2004年11月にStep 4となり<sup>3)</sup>、FDAでは2005年3月に安全性情報と関る3つの企業向けガイダンスを発行<sup>4~6)</sup>、CIOMS(Council for International Organization of Medical Sciences: 国際医学団体協議会)では2005年春に臨床試験中の安全性情報取扱いに関する報告書を発行した<sup>7)</sup>(Table 1, Fig. 1)。ICH-E2Eが国内通知となれば、これらのエッセンスが手順として示されることになる。こうした動向を受け

て、すでに製薬企業の中には非臨床研究から製造販売後に至る安全性担当者の交流を促進する動きもみられる。

本稿では、ICH, FDA, CIOMSにより最近刊行された文書の内容を紹介し、日本における今後の課題を概観する。

## 1. ICH-E2E ガイドライン

### 1.1 発行時期・目的と範囲・目次

ICH-E2Eガイドライン“Pharmacovigilance Planning”(「医薬品安全性監視の計画」)は2004年11月18日にStep 4となり、EUでは2004年12月1日発行・2005年6月1日施行<sup>8)</sup>、FDAでは2005年4月1日官報として発行<sup>9)</sup>、日本では通知としての発行を待っている(2005年8月現在)。目次をTable 2に示す。

本ガイドラインの目的は、新薬の製造販売承認後早期の医薬品安全性監視活動の計画立案を補助することである。医薬品とは、新規化合物、生物由来製品、ワクチンを指すが、既承認の製品に関して、重要な変更(新規の用量、投与経路、生物由来製品の製造方法など)、新たな集団または症状への効能追加、新たな安全性上の問題が発生した場合などについても、視野に入れている。

Table 1 Guidance documents by the ICH, the U.S. FDA, and the CIOMS

ICH	・ E2E : Pharmacovigilance Planning 「医薬品安全性監視の計画」
FDA	(1) Premarketing risk assessment (Premarketing Guidance) 「市販前リスク評価」(市販前ガイダンス) (2) Development and use of risk minimization action plans (RiskMAP Guidance) 「リスク最小化行動計画の開発と活用」(リスクMAPガイダンス) (3) Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment (Pharmacovigilance Guidance) 「医薬品安全性監視基準と薬剤疫学的評価」(医薬品安全性監視ガイダンス)
CIOMS	・ Management of Safety Information from Clinical Trials 「臨床試験中の安全性情報の取扱い」