

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。

謝 辞

既公表・未公表の研究成果を提供いただいた科学技術文明研究所(所長：米本昌平)に謝意を表す。

参考文献・注

- 1) 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, 平15年厚生労働省令106・一部改正。
- 2) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について。平成16年7月22日 薬食審査発第0722014号。
- 3) 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(2):351-422。
- 4) EU Clinical Trials Directive 2001/20. Available from : <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/types/clintrialdir.htm>
- 5) 棚島次郎。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):271-84。
- 6) Wainwright P, Saunders J. What are local issues? The problem of the local review of research. *J. Med. Ethics*. 2004;30:313-7。
- 7) Statutory Instruments : The Medicines for Human Use (Clinical Trial) Regulations 2003。
- 8) Liddle A, Allen L. *Phase I units : Feedback on the directive so far*. PJB Publication Ltd ; 2004。
- 9) Central office for research ethics committees : <http://www.corec.org.uk>
- 10) "Save European Clinical Research Campaign" (ICORG (the Irish Clinical Oncology Research Group) と Breast International Group がコーディネイトし, 多くの組織を代表するオープン・キャンペーン) の声明と署名活動。Available from : <http://www.saveeuropeanresearch.org/>
- 11) McNally N, Kerrison S, Pollock AM. Reforming clinical research and development in England. *BMJ*. 2003;327:550-3。
- 12) Kerrison S, McNally N, Pollock AM. United Kingdom research governance strategy. *BMJ*. 2003;327:553-6。
- 13) Konrad Jamrozik. Research ethics paperwork: what is the plot we seem to have lost?. *BMJ*. 2004;329:286-7。
- 14) Alysun M Jones, Bryony Bamford. The other face of research governance. *BMJ*. 2004;329:280-1。
- 15) John Pattison, Terry Stacey. Research bureaucracy in the United Kingdom Seeking a balance: response from the Department of Health and COREC. *BMJ*. 2004 Sep 11;329:622。
- 16) Die öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland - derzeitige Struktur und Arbeitsweise, sowie Perspektiven der zukünftigen Entwicklung。
- 17) GCP指令(人間に使用される薬品の臨床試験実施におけるGCPの適用に関する指令)。2004年8月9日。
- 18) 棚島次郎, 井上悠輔, 深萱恵一, 米本昌平。生命・人間・社会 被験者保護法制のあり方(1) —アメリカ, フランス, 台湾の現状と課題の検討から考える—。科学技術文明研究所 Studies。2002;(6)。
- 19) 棚島次郎, 監訳。フランス保健医療法典 第一部第一編 第2章 生物医学研究。臨床評価。2005;32(1):285-95。
- 20) 棚島次郎, 小門 穂。フランスにおける先端医療技術管理体制の再整備。科学技術文明研究所 Studies 生命・人間・社会。2005 May;(8)。
- 21) Naito C, Schauster J, Baumelou A, Bilstad JM. 第19回医薬品情報協会(DIA)年次会議 医薬品開発に関する国際的展望 臨床試験の国際的規制の受容性。臨床評価。1984;12(2):557-68。
- 22) 研究用医薬品については1971年から, 機器については1976年からIRBの承認を必要とする規制となっている。
- 23) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drug Part 50 Protection of Human Subjects。
- 24) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drug Part 56 Institutional Review Boards。
- 25) Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office for Protection from Research Risks. Code of Federal Regulations Title 45 Public Welfare. Part 46 Protection of Human

- Subjects (Revised November 13, 2001, Effective December 13, 2001).
- 26) OPRR (Office for Protection from Research Risks). General guidance on the use of another institution's IRB ("Standing Guidance"). 1991 Sep 7.
- 27) OPRR Reports : Local IRB Review of Multicenter Clinical Trials. 1992 Nov 9. Number 93-01.
- 28) Sample Cooperative Amendment Language, For use between MPA institutions or as OPRR may otherwise find to be appropriate. 1993 Nov 29.
- 29) Chief, Assurance Branch, Division of Human Subject Protections, OPRR (Office for Protection from Research Risks), OD. Memorandum. Suitability of a Designated Institutional Review Board (IRB). 1997 Feb 4.
- 30) Food and Drug Administration. Information Sheets : Guidance for institutional review boards and clinical investigators "Non-local IRB review". 1998 update.
- 31) Food and Drug Administration. Information Sheets : Guidance for institutional review boards and clinical investigators "Cooperative research". 1998 update.
- 32) Director, Division of Human Subject Protections, OPRR (Office for Protection from Research Risks). Knowledge of Local Research Context. 1998 Aug 27 (Updated 2000 July 21).
- 33) 景山 茂. Central IRBの役割. 臨床評価. 2001 ; 28 (2) : 298-300.
- 34) Shalala D. Protecting research subjects: What must be done. *New Eng J Med*. 2000 ; 343 (11) : 808-10.
- 35) National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in research involving human participants. 2001 Aug.
- 36) June Gibbs Brown, Inspector General, Office of Inspector General, Department of Health and Human Services. Institutional Review Boards : The emergence of independent boards. June 1998 OEI-01-97-00192.
- 37) June Gibbs Brown, Inspector General, Office of Inspector General, Department of Health and Human Services. Final report on Low-Volume Institutional Review Boards. October 1998 OEI-01-97-00194.
- 38) 本稿に引用した他の文献に加え, 右を参照. Amdue R, Bankert E. *Institutional Review Board : Management and Function*. Jones and Bartlett Publishers ; 2002.
- 39) Food and Drug Administration. Information Sheets. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. 1998 Update.
- 40) U. S. Department of Health and Human Services (HHS) , Office for Human Research Protections (OHRP) . Federalwide Assurance (FWA) for the Protection of Human Subjects (Version Date 1/6/2005).
- 41) <http://www.aahrpp.org/www.aspx?PageID=5>
- 42) <http://www.irbforum.org/>
- 43) Department of Health and Human Services (Final Guidance Document) . Financial Relationships and Interests in Research Involving Human Subjects : Guidance for Human Subject Protection. 2004 May 5.
- 44) 福島雅典, 栗原千絵子, 光石忠敬. 公共財としての臨床試験情報—登録公開の三極比較と改革への提言— . 臨床評価. 2005 ; 32 (1) : 45-64.
- 45) American Society of Clinical Oncology Policy Statement : Oversight of Clinical Research. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 ; 21 (12) : 1-10.
- 46) Guidance for Industry : Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials (draft guidance). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 2005 Jan.
- 47) ロバート・J・アダムス, 編著. 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. IRBハンドブック. 中山書店 ; 2003.
- 48) The report Management of Safety Information from Clinical Trials- Report of CIOMS Working Group VI. 2005.
- 49) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised tripartite guideline: Pharmacovigilance Planning. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH Process on 18 November 2004 by ICH Steering Committee.
- 50) 光石忠敬, 棚島次郎, 栗原千絵子. 研究対象者保護法要綱草案—生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として— . 臨床評価. 2003 ; 30 (2・3) : 369-95.
- 51) 藤原康弘. Translational Researchを成功させるために: 臨床試験の体制整備. 臨床薬理. 2005 ; 35 (3) : 129-33.

参考資料1

治験のあり方に関する検討会 中間まとめ (その1)

平成17年9月29日

I はじめに

治験は新医薬品の開発に不可欠であり、これまで「治験活性化3カ年計画」の策定や医師主導治験の制度化が行われ、治験の円滑な実施の推進が図られてきたところである。しかしながら、これらの取組にもかかわらず、治験に係る期間が長期にわたり、治験の実施に係るコストが高く、各種の負担が重いため、日本での治験が円滑に行われにくい状況にあり、治験に係る関係者から治験実施環境の改善や実務上の負担軽減等の課題が指摘されている。

また、いわゆる混合診療をめぐる議論の中で、国内未承認の医薬品の使用については薬事法上の治験制度を活用することにより保険診療との併用が可能な仕組みを整備することとされたが、こうした仕組みを適切に実施するに当たっては、日本において確実に治験を実施できるようにするための環境整備が必要である。

こうしたことを踏まえ、治験の信頼性及び被験者の安全を確保しつつ、より円滑に治験を実施するために必要な方策について検討することを目的に本検討会が本年3月に設置され、以後現在まで5回にわたって議論を進めてきた。

議論の中で、医師主導治験の実務上の負担軽減等の運用改善に関する課題、中長期的な議論を要する治験を含む臨床研究基盤の整備に関する課題、治験制度や承認審査体制に関する課題など、多岐にわたる多くの課題が指摘されている。

特に医師主導治験については、平成15年7月の導入以降、一定期間が経過したにもかかわらず、実施件数が伸び悩んでおり、早急な検討が求められている。このため、本検討会では、治験に係る課題全般について論点整理した上で、まずは、医師主導治験の運用改善に関する具体的な方策を検討してきたところであり、今回、これらについて意見をまとめたところである。

なお、本検討会は、今後、引き続き、残された課題について検討を行うこととしている。

II 医師主導治験の実施に関する運用改善について

医師主導治験については、治験を実施する医師の事務負担や医療機関の経済的負担が重いことが指摘されており、治験の信頼性及び被験者の安全に十分配慮しつつ、まずは、これらの負担を軽減できるよう、以下のような対応が必要であると考えられる。

1. 国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬として海外から調達することについて

国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬として使用する場合は、品質確保の観点から、当該医薬品を製造する製薬企業から直接被験薬の提供を受けることが望ましい。ただし、自ら治験を実施する者は、当該製薬企業から当該被験薬の品質及び安定性等に係る証明書入手する等、自らの責任でその品質を確保することを条件として、当該製薬企業以外の者（海外の卸、薬局等）から調達することも可能であり、その旨を周知すること。

（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号、以下、「GCP省令」という。）第26条の2、第26条の3及び関連通知）

2. 国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験における治験薬概要書の取扱いについて

国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験においては、治験を行うことの適否についての審査、当該治験の準備、実施及び管理を適切に行うことが確保されれば、欧米での治験において使用された治験薬概要書（Investigator's Brochure）全文及びその要約の日本語訳

を活用して我が国の治験に係る治験薬概要書を作成することができる旨を周知すること。

3. 欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験において当該被験薬の添付文書を被験薬管理に使用することについて

自ら治験を実施する者は、被験薬の保存条件、使用期限、溶解液及び溶解方法並びに注入器具等の取り扱い方法を説明する文書を作成し、薬剤師等に被験薬の管理を行わせることとされている。(GCP省令第26条の2及び関連通知)当該説明文書については、被験薬に係る欧米の添付文書が適切であると判断し、かつ治験の実施に支障をきたすことがないと判断されれば、当該被験薬の添付文書の日本語訳を活用して作成することができる旨を周知する。

4. 多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書の提出について

多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書については、治験を実施する各医療機関が、報告対象であるか否かを判断した上で規制当局に提出することとされている。また、共同治験実施後に、新たに治験を実施する医療機関が追加された場合には、当該追加医療機関は、他の治験実施医療機関とは別に報告書を記載し、提出しなければならないこととなっている。(薬事法第80条の2及び関連通知)

この症例報告書については、各医療機関における副作用に対する判断、評価及び対応等が同じであれば、各医療機関からの報告を一つにまとめて、とりまとめ医療機関から規制当局に提出することができる旨を周知すること。

5. 治験中の副作用・感染症症例報告の対象について

国内既承認の医薬品の効能・効果等の一部変更のため、当該医薬品を被験薬として使用する治験中の副作用・感染症(以下、「副作用等」という。)症例報告については、原則として、治験を実施する医療機関内で発生

したものであって、

- ①投与時には予測できなかった未知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例、
- ②投与時には予測できなかった未知の副作用等による重篤な症例、
- ③投与時に予測された既知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例

を規制当局への報告対象とする。一方、海外における当該被験薬による副作用等症例報告については、当該被験薬の承認を有する製薬企業が副作用等症例報告に関する義務を有していることを踏まえ、報告対象から除外することとする。

なお、添付文書の改定等に係る報告及び当該被験薬に係る研究報告については、従前のとおり報告対象とする。上記の趣旨を周知すること。

6. モニタリング及び監査を同一医療機関の者が行う場合の取扱いについて

治験実施に係るモニタリング及び治験実施後の監査については、治験を実施する医療機関以外の者がそのモニター又は監査担当者として選任されることが望ましいが、モニタリング及び監査を中立的かつ公平に実施できる者を選任すれば、その両方を同一の医療機関に属する者が行うことができる旨を周知すること。

また、治験に係るモニタリング及び監査の質や透明性の確保、人材の教育システムの構築については、当検討会専門作業班の検討作業の結果も踏まえて検討を行っていくこと。

7. いわゆるセントラルモニタリングについて

いわゆるセントラルモニタリングについては、GCP省令第26条の7に基づく関連通知において、「例えば、多施設共同治験において治験の方法(評価項目等を含む。)が簡単であるが、参加実施医療機関の数及び地域的分布が大規模であるような治験において、治験責任医師等又は治験協力者等の会合及びそれらの人々に対する訓練や詳細な手順書の提供、統計学的にコントロールされた方法でのデータの抽出と検証、治験責任医師等との

電話、ファックス等による連絡等の手段を併用することにより、治験の実施状況を調査し把握することが可能かつ適当である例外的な場合には、セントラルモニタリングを実施することができる」旨規定している。

本通知を踏まえ、セントラルモニタリングが積極的に活用されるよう、改めてその旨を周知すること。

また、モニタリングの在り方、モニタリング及び監査に携わる人材の教育システムの構築については、当検討会専門作業班の検討作業の結果も踏まえて検討を行っていくこと。

セントラルモニタリング：中央薬事審議会答申「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容（平成9年3月13日）」2-38 中央モニタリングを参照。

8. モニターの指名について

治験の実施に当たって、自ら治験を実施しようとする者は、「あらかじめモニタリングに関する手順書を作成する」（GCP省令第15条の7）こととされていることから、治験届を提出する前にモニターを指名する必要がある。一方、GCP省令第26条の7第1項においては、「自ら治験を実施する者は、モニタリングに関する手順書を作成し、治験審査委員会の意見を踏まえて、当該手順書に従って、モニタリングを実施させなければならない。」と規定しており、この規定を受けて、治験実施後にモニターを指名すれば足りるのではないかとの指摘がある。

当該GCP省令第26条の7第1項は、自ら治験を実施する者が、当該治験実施前にあらかじめ作成したモニタリングに関する手順書に従って、治験中にモニタリング

を実施することを義務づけたものであり、この規定をもって、治験実施後にモニターを指名することを認めるものではないため、この旨を周知すること。

9. 総括報告書の作成実務の軽減について

治験の総括報告書は、監査及び承認審査において必要なものであり、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）E3ガイドラインにおいて記載が求められている項目は、すべて総括報告書の中に記載することとなっている。この総括報告書については、自ら治験を実施する者の監督下において、その作成作業を外部機関に委託することができる旨を周知すること。

10. 事務処理の負担の軽減について

治験を実施する者が作成することとなっている文書（治験手順書等）については、平成16年10月18日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「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」において、これらの文書の合理化（重複する記載項目の整理等）の例が示されている。

これらの文書については、自ら治験を実施する者が個々の治験の形態等に応じて合理化を行うことにより、その事務処理の負担の軽減につながることから、当該事務連絡の一層の周知を図ること。

また、今後開発業務受託機関（CRO）及び治験施設支援機関（SMO）から、治験に係る業務委託費の積算根拠等について意見聴取することを検討すること。

「治験のあり方に関する検討会」 中間まとめ（1）の概要

治験は新医薬品の開発に不可欠であり、これまで治験の円滑な実施の推進が図られてきたが、いわゆる混合診療をめぐる議論等の中で、治験を確実に実施するための環境整備が求められたところである。このため、本検討会では、まず、医師主導治験の運用改善に関する具体的な方策を検討し、これらについて以下のとおり意見をまとめた。なお、引き続き、残された課題について検討を行う。

- ①一定の条件を満たす場合には、欧米既承認の被験薬を海外から調達して治験を行うことができる旨周知。（これにより薬剤調達の選択肢が増加。）
- ②治験届に係る欧米既承認の被験薬の概要書については、一定の条件を満たす場合には、主要な部分以外は日本語に翻訳せずに英文のままを用いることができる旨周知。（これにより翻訳等の負担が軽減。）
- ③欧米既承認の被験薬の添付文書を用いて当該被験薬の管理を行うことができる旨周知。（これにより被験薬管理のための文書作成の負担が軽減。）
- ④多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書については、一定の条件を満たす場合には、各実施医療機関からの報告を1つにまとめて規制当局に提出できる旨周知。（これにより各医療機関の事務負担が軽減。）
- ⑤国内既承認の被験薬の効能追加に係る副作用・感染症症例報告については、治験実施医療機関内で発生した投与時に予測できなかった未知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例、未知の重篤な症例等を規制当局への報告対象とし、海外における副作用等症例を報告対象から除外する旨周知。（これにより副作用等症例報告の負担が軽減。）
- ⑥一定の条件を満たす場合には、治験のモニタリングと監査を同一医療機関の者が行うことができる旨周知。（これにより負担が軽減。）
- ⑦治験の総括報告書については、自ら治験を実施する者の監督下において、その実務作業を外部機関に委託することができる旨周知。（これにより事務の負担軽減。）
- ⑧その他

参考資料2

医政局研究開発振興課

治験を含む臨床研究基盤の整備に係る専門作業班開催要領

1. 趣旨

厚生労働省においては、平成17年3月に「治験のあり方に関する検討会」を設置し、治験の信頼性及び被験者の安全性を確保しつつ、円滑に治験を実施するために必要な方策について検討を行ってきた。

今般、「治験のあり方に関する検討会」では、これまでの議論を踏まえ、論点の整理を行い、別紙のとおりとりまとめられたところである。これを受け、今般、治験を含む臨床研究基盤の整備に係る専門作業班を設け、治験を含む臨床研究基盤の整備についての専門作業班(以下「専門作業班」という。)を設け、具体的な方策について検討を行うこととする。本専門作業班では、別紙「A-I. 治験を含む臨床研究基盤の整備について」に係る論点について検討するとともに、必要に応じてその検討結果を「治験を含む臨床研究の活性化のための計画」のたたき台としてとりまとめるものとする。

2. 検討事項

- (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
- (3) 関係職員等の養成・確保

(4) 患者等の治験参加の促進

(5) 治験実施企業における取組みの促進

(6) 医薬品・医療機器の開発に係る研究開発の推進

(7) その他上記各号の検討に必要な事項 等

3. 委員構成

(1) 専門作業班の委員は、治験等の臨床研究に関係する各分野の有識者で構成する。

(2) 専門作業班は、委員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

(1) 専門作業班は、月1回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。

(2) 専門作業班における議論は、個別企業等の情報に関する事項が含まれるため非公開とする。

(3) 専門作業班は、必要に応じて関係者からの意見聴取を行う。

(4) 専門作業班は、平成17年中を目途に報告書を取りまとめ、「治験のあり方に関する検討会」に報告する。

(5) 専門作業班の庶務は、厚生労働省医政局研究開発振興課が行う。

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