

厚生労働科学研究費補助金

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

G C P の運用と治験の倫理的・科学的な
質の向上に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 景山 茂

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 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 1
景山 茂

II. 分担研究報告

1. GCP の運用改善と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究 13
景山 茂
2. IRB の質の向上と機能強化についての研究 22
大橋 京一
3. CRO および SMO の現状に関する調査 25
渡邊 裕司
4. 治験審査委員会における審議形態に関する研究 33
小林 真一
5. 治験における安全性情報の報告制度の検討 37
堀内 龍也
6. 医師主導治験における GCP の運用例に関する研究 45
藤原 康弘

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 49

IV. 研究成果の刊行物・別刷 51

V. 資料 103

I. 総括研究報告

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（東京慈恵会医科大学 薬物治療学 教授）

分担研究者：大橋 京一（大分大学 医学部 教授）

渡邊 裕司（浜松医科大学 医学部 臨床薬理学 教授）

小林 真一（聖マリアンナ医科大学 薬理学 教授）

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）

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）

研究協力者：上田 慶二（多摩北部医療センター 名誉病院長）

栗原千絵子（科学技術文明研究所）

小林 史明（日本医師会治験促進センター科学技術部）

斉藤 和幸（北陸大学薬学部臨床薬学 助教授）

小野 俊介（東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学 助教授）

中島 和彦（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 委員長）

作広 卓哉（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 副部会長）

研究要旨

平成15年・16年の GCP 省令および運用通知の改正により医師主導治験が稼動し、厚生労働省には「治験のあり方に関する検討会」が立ち上げられ、治験の質の向上をはかりつつ迅速化するための方策が検討されてきている。これらの動きに対応し、本研究事業では前年度に引き続いて、国内・海外の調査および研究班における検討に基づき、以下について明らかにした。①専門家確保が困難な場合等に施設外の治験審査委員会に審議を行わせる場合のあり方、NPO 設置治験審査委員会のあり方について、GCP 省令・運用通知改正の具体案 ②安全性情報報告のあり方についての新たな論点と検討課題 ③治験審査委員会の質の確保のための検討課題（迅速審査、研修、登録制度等）④CRO・SMO の現状と検討課題 ⑤医師主導治験の実施状況と検討課題。①については具体的に省令・通知の改正が実現されるという形で成果が得られた。②⑤については、今後の省令・通知の改正に向けての具体的な提案が明らかにされた。③④については検討課題が明確化された。今後は、具体的な省令・通知の改正が必要な事項、その他明らかになった検討課題について、さらに検討を深め、課題が実現されることが治験の質の向上に資すると考える。

A. 研究目的

本研究事業「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」の平成 17 年

度においては、(1) 治験審査委員会の設置・審査のあり方、(2) 多施設治験における治験調整委員会、独立データモニタリング委員会のあり方、(3) 被験者の安全確保、(4) 医師主導治験の実施のあり方 等が研究課題とされ、本研究事業の成果が、厚生労働省医薬食品局における「治験のあり方に関する検討会」（以下、「検討会」）でも検討され、実際の法令・通知等の改正や運用改善を実現した。特に、以下3点が大きな成果であった。

- ・国内既承認薬の効能追加を目的とする医師主導治験における海外個別症例報告を当局への報告対象から除外することとした（薬事法施行規則第273条の改正）

- ・多施設共同治験において施設ごとに審議される治験審査委員会を、施設において委員として適切な専門家の確保が困難な場合等に外部の治験審査委員会に審議を行わせることを可能とした（GCP 省令の改正の基盤となる考え方を検討会による「中間まとめ」として発行）

- ・特定非営利活動法人（NPO）も治験審査委員会の設置者となれることとした（同上）

本年度研究事業では、これらを受けて、以下3点の論点を明確化することが主たる目的とされた。

(1) 施設外の治験審査委員会に審議を行わせる場合のあり方、NPO による治験審査委員会設置のあり方等について、実際の GCP 省令・運用通知の改正を行うための具体案を明確化する。

(2) 国内既承認薬の効能追加を目的とする企業主導の治験においても、海外個別症例報告を当局への報告対象から除外することができかどうか、またこれ以外に薬事法施行規則第273条の改正が妥当とされる点はないかを明らかにする。

(3) 上記治験審査委員会の制度・運用の改善にあわせて、以下の点から質の向上のための

対策を検討する。

- ・迅速審査のあり方

- ・研修・登録制度

(4) 治験の独立性・透明性確保のため、CRO・SMOの現状を把握する。

(5) 医師主導治験の実施状況を調査し、さらに改善が必要な点を明らかにする。

B. 研究方法

前年度に引き続き、国内において治験に関する豊富な経験を有する専門家により構成された本研究班の各分担研究者による国内外の調査・分析、研究班会議における検討、「治験のあり方に関する検討会」（主任研究者・景山も委員として参加。）への情報提供および検討会の検討結果の分析等により、制度改革・運用改善の要点・方法を明らかにする。

C. 研究結果

「A. 研究目的」に記した(1)～(5)の5点に関する各分担研究における成果、およびその他の件に関して得られた成果を以下に記す。

1. 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（研究者 景山 茂）

平成18年のGCP改正を踏まえての治験審査委員会の形態・運用の変化についてアンケート調査を行った。私立大学は複数の附属病院を有する場合が多いので、首都圏の15の私立医科大学及び私立大学医学部附属病院の治験管理部門を対象とした（平成18年11月1日の時点での状況について回答を求めた。複数回答可）。

15大学中12大学から回答を得た。このうち10大学が2つ以上の附属病院を有している。大学では附属病院毎にIRBを設置して

いる。すべての附属病院の長が共同で1つのIRBを設置しているのは3大学、多数の附属病院を有する2つの大学では、幾つかの病院は独自にIRBを設置、幾つかの分院は本院のIRBに調査審議を依頼していた。

附属病院毎にIRBを設置していると回答した7大学の理由は、「小規模医療機関ではないから」が6大学、「専門的知識を有する者の確保が可能だから」が4大学、「各病院の独自性、独立性が強いから」「十分な調査審議を行うため」がそれぞれ2大学、その他の理由として「1病院は治験の依頼数が少ないため」が1あった。複数病院で共同のIRBでの審査を行っている場合はいずれも今回のGCP改正前からあった。この場合の理由は、「小規模だから」が3大学、「専門的知識を有するものの確保が困難」が2大学であった。その他は1大学で、「同一プロトコールについて、分院との同時申請のあること、および、分院を兼務している医師が多い」ことを挙げていた。

今回のGCP改正を受けて、より専門性の高い審査のために、複数の附属病院で共同のIRBを設置することを考えるか、との問いに対しては、「既に計画している」が1大学、「予定はない」が4大学、「未定」が2大学であった。今度の制度改正を活用していこうと思うか、という問いに対しては、「活用をしていこうと思う」が1大学、「思わない」が3大学、「未定」が8大学であった。未定と回答した1大学は、「当院自身が対応できるよう委員の教育を検討している」と回答していた。

「専門治験審査委員会の活用はどのような形で行われると予想されるか」との問いに対する回答があったのは1大学のみで、「附属病院以外の施設から特定の専門的事項の調査審議の依頼を受ける」を挙げていた。

今回の調査では、平成16年度の調査と同

様、自施設IRBを重視する傾向がみられ、GCP上、治験実施施設毎にIRBを設置することが原則であることを重視しているようである。また、大学附属病院では、分院においても専門分野の委員の確保は可能であるようである。「十分な調査審議を行うためには医療機関毎にIRBを設置すべき」を選択したところもあり、施設固有の事項の評価・判断には施設毎のIRBが重要と認識していることが伺える。

今後、より専門性の高い審査を行うために今回のGCP改正を活用しようとする傾向は明らかでなく、自施設において審査する体制を維持しようとする傾向のほうが強くなり、施設ごとにIRBを設置すべきとするGCPの原則に沿う意識が強いようであった。今後は、IRBの審査の質を向上させるため改正GCPによる制度をいかに活用しうるかが課題となるだろう。

2. IRBの質の向上と機能強化についての研究（研究者 大橋京一）

治験審査委員会の研修のあり方、登録・認定制度について検討した。

GCP省令では、1医療機関に1治験審査委員会（IRB）を設置することが原則であるため、多施設共同治験では参加施設の数とほぼ同数のIRBにおいて審議が行われているが、小規模医療機関では共同IRBが設置されている場合もあり、全国に存在するIRBの数は把握されておらず、IRBの質の現状把握が困難な状態である。このような状態の改善を図るための方法として以下のような論点が、現行法令の分析および研究班における討議によって得られた。

1) IRB委員の研修について

IRB委員の研修については本研究班は必要と考えているが、研修のあり方については結論が

出ておらず、後に述べるIRB登録制の中で検討されるべき事項である。

研修方法については、自主的学習、講演会などの講義形式や参加型ワークショップなどが考えられる。実際に国内でも自主的活動として参加型ワークショップが開催されており、これらが域ごとに開催され、IRBの登録制が実現されればIRBの質の向上につながるものと思われる。

2) IRB登録制について

IRB登録制度の導入については、本研究班は既に報告している。単に登録のみでよいのか、一定の基準を設けるべきか、議論が分かれるところであるが、一定の基準を設定することにより、問題となるIRBの乱立を防げることになるであろう。また、更新制度をとることにより質の向上の維持につながるものと思われる。ここから、以下の基準が提案された。登録内容を公開するか否か、又、公開するとすればどこまで公開するかについては現行法制度との関係もあり様々な意見がみられた。現行の治験実施施設毎にIRBを設置することに伴い、IRBの数は多数に上るが、登録制度の導入はIRBの現状把握とその結果として質の向上につながると考えられる。

3) IRBの調査について

医薬品医療機器総合機構の調査においてIRB審議も対象となるが、ほとんどの場合、治験が終了した後の調査である。実施中の治験において調査を行うことができれば、実際の現場を把握することが可能になる。しかし、医薬品医療機器総合機構の人的問題も考慮しなければならず、将来の検討課題であると考えられる。

3. CRO および SMO の現状に関する調査（研究者 渡邊裕司）

開発業務受託機関（Contract Research Organization: CRO）は、GCP 第 12 条および第 15 条の 8 に、又、治験施設支援機関（Site

Management Organization: SMO）は、GCP 第 39 条の 2 に規定されている。CRO は治験依頼者から治験の依頼及び管理に係る業務の一部（プロトコルの作成、症例登録、モニタリング、データマネジメント（DM）、統計解析）を受託、SMO は治験実施医療機関の治験の実施に係る業務の一部を受託（治験事務局および治験審査委員会事務局の設置や運営の補助、CRC の教育や派遣）する。CRO と SMO が独立第三者性・専門性を確保し健全に発展することが重要であるとの観点から、これらの設置数・活動内容などを把握するため、次のような項目についての調査解析を、日本 CRO 協会および日本 SMO 協会の協力を得て行った（国内で活動する両協会の加盟会社を対象）。

1) CRO :

加盟会社数は 39 社（4 社が外資系）、非加盟社が数社存在する。加盟会社総従業員数は 2005 年に 7050 人（正社員比率 81%、1/3 が CRA（Clinical Research Associate）、DM／統計がこれに続く）。総売上高は毎年増加傾向にあるが、伸び率は 2001 年から 2002 年の 61%の増加に比べ、2005 年から 2006 年では 9%の伸びとなり減少傾向が認められる。総売上高中で、モニタリング業務が半分以上を占めている（モニタリング実施社数は推定 19 社）。プロジェクト数のフェーズ別割合は、第 3 相試験が 25%と最も多く、売上高も第 3 相試験が 33%を占める。第 1 相試験のフェーズ別割合は 14%だが、売上高は 4%である。

2) SMO :

加盟会社数は 57 社と 1 団体、新たに 2 社が参加予定。11～50 名規模の SMO が最も多く、10 名以下の会社もある。協会に加盟せずに少人数規模で活動する会社もあり、正確な数の把握は難しい。業務内容は CRC 活動

が最も多く 2/3 を占める。CRC の資格では、看護師、検査技師、薬剤師の順である。受託総プロトコル数は年々増加している。

上記の結果から、SMO 業務は治験事務局および治験審査委員会事務局の運営のみならず、被験者の保護に直接関連する CRC 業務を担っており、治験の実施に重要な役割を果たしている。しかしながら、協会に加盟していない会社も多く存在するものと見られ、正確な現状把握と業界としての成熟が望まれるところである。

また、調査を通じて、被験者／患者の重複治験参加の問題が提起された。第Ⅰ相試験を受託する SMO の協会である臨床試験受託事業協会（臨試協）では、健常人ボランティアの重複エントリーを未然に防ぐための登録システムが機能しているが、こうした登録システムを、第Ⅰ相試験だけでなく治験全体に広げる事が望まれる。この場合の被験者の個人情報保護のあり方についても課題となるだろう。

4. 治験審査委員会における審議形態に関する研究（研究者 小林真一）

平成 16 年度厚生労働科学研究費助成金医薬品・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）報告において緊急の要請に応じた治験の審査について検討する必要性が指摘され、平成 17 年度同研究（主任研究者：景山 茂）では、現状の「迅速審査」に加えて、「緊急審査」「簡略審査」「臨時審査」等の審査形態の案が出され、これについて本年度も引き続き検討した。

1) 審査形態および名称について

検討の結果、迅速審査以外に新たな審査形態と名称を設けることは、今後、誤解、混乱をまねく恐れもあるとの判断が示され、現在ある

「迅速審査」という名称をそのままにして、その中に、以下の観点から、新たな審査形態を追加することとした。

2) 新たな迅速審査の委員構成の要件

当該治験審査委員会の委員長と他の 2 名の委員、計 3 名で審査。この場合の他の 2 名の委員は専門家、非専門家、外部委員等々の属性は問わない。本審査毎に委員長が他 2 名を指名する。

3) 新たな迅速審査の記録と報告

各委員の審議における意見等、本審査の審議記録要旨を残し、直近の定例治験審査委員会に本審査結果を委員長が報告する。

運用としては、2 名の委員および委員長計 3 名全員の合意により結論を出す。もし一人でも承認に疑義を唱える委員がいる場合は、委員長は審議事項を通常の委員会審査に回すことも考慮すべきである。また、最終的な承認者である医療機関の長は、本迅速審査で承認された事項でも、疑義があれば通常の委員会審査に回す事が出来る。

4) 審査対象

GCP 省令第 28 条第 2 項関連の運用通知の示す「迅速審査」の対象は「既に承認された進行中の治験に係わる軽微な変更」であり、治験の実施に影響を与えない範囲で、被験者に対する精神的及び身体的侵襲の可能性がなく、被験者への危険性を増大させない変更であり、具体的には治験依頼者の組織・体制の変更、治験の期間が 1 年を超えない場合の治験契約期間の延長、実施（契約）症例数の追加又は治験分担医師の追加・削除等が該当するとしている。

今回新たに検討した「迅速審査」の審査対象は下記の事項を追加した。

- ①治験責任医師の変更。
- ②被験者が不利益にならないと考えられる事項で、定例の委員会を待たずに審査することが望ましい、「説明文書の記載事項の追加・変更」。
- ③市販後の重篤な有害事象報告に基づく治験

継続の可否等で、重篤な有害事象を適切に説明文書に記載することで、治験の継続が可能になる可能性が非常に大きい場合の「説明文書の改定と治験継続の可否」の審査。

④当該医療機関以外の外部の治験審査委員会から治験全体について「承認」の審査結果が得られた場合の施設IRBとしての審査。

⑤試験スケジュールの変更や検査・処置の変更で治験実施上、軽微な変更であり、且つ被験者の安全性に問題がないと考えられる計画書等の変更（例えば安全性評価のための検査追加、薬物動態の検討のための採決回数、数回程度の追加による採血量の変更、治験実施に影響のない来院日の変更等々）。

以上である。今回検討した「迅速審査」の方法、審査対象は、いずれも治験の質を低下させるものではなく、むしろ、治験の質を向上させ、安全性を高めるものであり、GCP 運用通知の早急な改訂が望まれる。

5. 治験における安全性情報の伝達に関する研究（研究者 堀内龍也）

新 GCP 施行以来治験環境は大きく変わり、日本でも国際共同治験に取り組む努力が行われ、有害事象報告の方式の国際的標準化が望まれている。一方、海外情報も含めた膨大な副作用情報を規制当局及び治験実施医療機関に報告することが治験依頼者に求められており、依頼者及び実施医療機関共に大きな負担になっているが、現実にはこれらのデータが有効に利用されていないのが現状である。この観点から、今後の課題と制度改正の方向性について検討した結果、以下のような論点が得られた。

1) 治験における安全性情報の伝達に関する日本の法規制の考え方と世界の動向

① 日本における治験における安全性情報の取扱い

規制文書としては、ICH E2A(1994/10)を踏まえて 1995 年 3 月に発出された審査課長通知（薬審

第 227 号）「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」を基本とし、この考え方は 1997 年 4 月施行の GCP 省令に引き継がれている。通知では、問題となる「重篤な有害事象または副作用」として以下のように記載している。

「治験中に有害事象が発現し、当該医薬品との因果関係が疑われる（すなわち副作用）と、その後の開発方針に重要な変更（用法・用量、患者層、必要な観察・検査項目、同意書式等の変更）が必要となる場合がある。これは、生命または生理機能を脅かすような副作用の場合に特に言えることである。このような副作用は直ちに規制当局へ報告されるべきである。従って、その副作用の性質（重篤度）、またはそれが重要な予測できない情報であるか否かにより緊急報告の必要性の有無を判断するための医療上または行政上の特別な基準が必要となる。」

「重篤な有害事象または副作用とは――以下のものを言う。

a. 死に至るもの、b. 生命を脅かすもの、c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの、d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、e. 先天異常を来すもの、その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記 a～e のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、緊急報告を必要とするか否かを医学的および科学的根拠に基づいて判断する必要がある、通常、それらも重篤とみなすべきである。この例としては、救急室等で集中治療を必要とする気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害または痙攣を来した場合、薬物依存症または薬物乱用などが挙げられる。」

同通知の Q&A に、「発現した事象と治験薬との因果関係は、基本的には実際に治験を実施している治験担当医師によって評価がなされるべきである。しかし、治験担当医により因果関

係が否定された事象でも、治験担当者が選考する治験や実施中の治験の他施設での情報などを考慮した際に因果関係が疑われる等の状況にある場合には、当該治験担当医師や治験総括医師等とも相談の上で因果関係の再評価を行っていただきたい。」と記載されており、この考え方がGCPに引き継がれている。

②治験における安全性情報の提供の法的根拠

法的根拠は以下のようである。

●GCP 第20条 1 治験依頼者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医療機関の長に対し、これを提供しなければならない。

2 治験依頼者は、被験薬について法第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。

3 治験依頼者は、被験者の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を改定しなければならない。この場合において、治験実施計画書の改訂について治験責任医師の同意を得なければならない。

●薬事法第80条の2第6項 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、当該治験の対象とされる薬物又は機械器具等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、当該薬物又は機械器具等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の対象とされる薬物又は機械器具等の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令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。

●薬事法施行規則第273条 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施したものは、被験薬について次の各号に掲げる事項を知ったとき

は、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

2 前項の規定にかかわらず、自ら治験を実施した者は、当該治験がすでに製造販売の承認を与えられている医薬品について・・・承認事項の一部の変更・・・の申請に係る申請書に添付しなければならない資料の収集を目的とする場合においては、・・・外国で使用されているものであって、・・・副作用によるものと疑われるもの・・・については報告することを要しない。

③報告形態

現在の報告形態は、上記法規定を根拠に個別症例報告と集積報告が個別症例安全性情報として報告・伝達されている。しかし、臨床的に意味のある情報とは、個別症例の安全性情報だけでなく、集積された安全性情報（Aggregate data）に基づく被験薬の定期的な安全性評価も重要と考える。

海外では、迅速に伝達される個別症例安全性情報と、一定期間集積して報告される安全性情報の2本立てとなっている。これは、個別症例の評価を重視し、その後の集積された安全性情報の評価を求めている現在の国内の安全性対策よりも一歩踏み込んだ対応である。また、2006年10月のICHシカゴ会議において、医薬品開発時の治験薬安全性情報の定期報告に関するガイドライン（DSUR：Development Safety Update Report）がトピックとして選択され、検討が開始されたことを踏まえ、個別症例だけでなく、集積された安全性情報の定期報告制度の導入を含めた対応を検討していく必要がある。

④新薬の世界同時開発のための国際共同臨床試験と安全性情報の取扱い

CIOMS VIで提起された医薬品安全情報の定期報告（DSUR）はCIOMS VIIワーキンググループで検討されており、報告書は現在ドラフト段階である。ICHでもこの問題をE2Fでとりあげている。また、安全性情報の共用化を図るため

にE2B（2005年にstep 2）では報告のフォーマットの統一化が検討されており、情報の電子化が強く求められている。

2) 安全性情報の収集とその評価、伝達を担う責任者

薬審第227号審査課長通知では評価をするのは原則として治験担当医師である。ICH E2Bではまだ明確に規定していない。GCPは製薬企業に治験の安全性情報を規制当局に報告することは義務付けているが、因果関係と重篤度の解析については規定していない。最も重要な個々の情報から因果関係と重篤度を評価する責任者は誰かについては、①第三者機関、②企業、③規制当局、④各々の医療機関、などが考えられる。各々の医療機関で行うことは最も効率が悪いが、現状はほぼこの形態で行われていることが多く、早急に結論を出すべきであろう。

3) 問題点と改善の提案

① 日本における治験では海外優先開発が行われ、海外では市販されている場合が多いので、「国外の自発報告」が多数症例を占めていることが多い。「全ての」安全性情報を「直ちに」治験実施機関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。重症度の区分を明確にし、重篤な副作用を除いて、症例を分析した統計データ、症状、治療法などを企業から医療機関へ定期的に報告する集積情報の定期的評価報告を活用することが妥当であると、研究班では大方の一致を見ている。

② 海外で市販されている医薬品については、重篤であっても既知の副作用まで安全性情報として規制当局と治験実施医療機関へ別途報告書を作って報告することの必要性は乏しく、合理化を図るべきであろう。ICH E2B (R3)を基本に、グローバルな情報伝達を考慮して副作用報告の書式を一本化して、必要に応じて安全性情報を同時期に同じデータを規制当局と医療機関が閲覧・評価できるようにすることが重

要であろう。

③ 集積された安全性情報に基づく被験薬の安全性評価とその定期的報告・伝達の責任体制をCIOMS VI, VIIの検討方向を考慮しつつ、早急に具体化することが望まれる。

④ 当面、当該医薬品の開発を行っている製薬企業が個別症例の評価解析に責任をもつことについては製薬協も妥当と考えている。この場合は、企業が行う評価、解析に対する規制当局の適切な評価が行われることが必要となる。

⑤ 国際共同治験においては、全世界の情報を共有化することが重要になるので、迅速な情報の収集と解析、伝達が求められる。その際、人類に共通な問題と、環境や人種差、遺伝子多型分布の相違による有効性、安全性の違いに留意した解析・評価を行うことが重要である。

⑥ 企業主導の治験と医師主導治験との整合性を早急に図るべきとの製薬協の主張は研究班においても概ね理解されている。

⑦ 重篤な有害事象をどこまで個別報告で医療機関に可及的速やかに伝達するかについては、班員間で未だ統一見解に達していない。既知重篤な副作用についても報告すべきであるとする意見と、集積情報でも良いのではないかとの二つの意見に分かれた。今後ICHやCIOMSにおける検討を視野に入れながらさらなる検討が必要である。いずれにせよ重篤な副作用については発生の頻度が把握できる情報の集積と迅速な伝達が求められることには間違いはない。

⑧ 新GCP施行後10年が経とうとしている。安全性情報の伝達方法の合理的な改善が望まれる。

6. 医師主導の治験におけるGCPの運用例に関する研究（研究者 藤原康弘）

医師主導治験が実施されるようになったが、企業主導治験を前提とした現行の薬事法関連法規制の中に、医師主導治験の実際の運用を困難にしている要因が散見される。医師主導治験

の実施に関与する関係者等の状況を調査し、現行の関連法規制に内在する以下4点の問題点を明らかにした。

1) 治験の届出について

現行のGCPでは、各医療機関の「自ら治験を実施する者」がそれぞれ治験の届出を行うこととされている。多施設共同治験では「自ら治験を実施する者」が、共同で届け出ることが許容されているが、実際には、治験の実施に向けた準備に要する期間が各施設で異なるため、いくつかの医師主導治験では、治験の届出を2回に分けて行われた。その結果、以後に発生する実施計画改訂等の変更の届出や、安全性情報の届出等、全てを2回に分けて届けなければならないとなり、事務手続きが2倍となった。また、変更届の内容を調査したところ、治験分担医師の追加と削除、続いて治験分担医師の職名の変更が多かった。これらの問題は、以下の方法で解決可能と考えられた。1) 多施設共同試験の実情を法規制に反映させ、治験届けを通常の企業主導治験と同じく、一の治験実施計画書に対して一の届出を出すように変更することで、同一内容の届出を二重、三重に作成・提出する事務的ロスを削減できる。2) 治験の届出には、治験分担医師の卒業年度、卒業大学、職名の記載が義務付けられているが、治験分担医師の履歴書は各実施施設の治験審査委員会において審議・承認されており、届出からの削除が可能と思われる。

2) 実施医療機関の長に事前に提出する文書類について

医師主導治験では、企業主導治験に比べて実施医療機関の長に事前提出する文書が多く定められている（GCP第15条の7）。その中で、9) この省令の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書、12) 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録を閲覧に供する

旨を記載した文書、13) 実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書の3つについては、GCPの他の箇所にも記載があるなど、事前文書として提出する意義が低く、削除可能と思われる。

3) 多施設共同試験の実施について

多施設共同試験でありながら、法規制上は各施設の「自ら治験を実施する者」がそれぞれに（あるいは共同して）治験の実施にかかる決定を行うこととされていることが、逆に実施面における矛盾を起こしている。例えば、一の医師主導治験を行う複数の「自ら治験を実施する者」の中で、安全性情報に関する判断が異なった場合に、同じ治験の同じ有害事象が、施設によって当局報告の対象となったりならなかったりするなど、現状の法規制では、かえって安全性の面から考えた場合に問題となる状況が起こり得る。「自ら治験を実施する者」の間の意見の調整を図る目的で「治験調整医師(委員会)」が設置されているが、決定権はない。多施設共同試験としての枠組みを医師主導治験の法規制上に明記すべきであると思われる。

4) その他

必須文書が欧米に比べて大量であるが、治験のための特別な設備を有さない医師が、これら膨大な必須文書を長期間にわたって保管できるのかなど、法規制上の記載についての実施可能性の検討が必要である

D. 考察

本研究事業では、IRBの「外部審査」およびNPO法人による設置に関する省令・通知の改正を実現化し、安全性報告制度の今後の課題、IRBの質確保のための迅速審査・研修・登録制度、CRO・SMOのあり方、医師主導治験のあり

方などについて今後の検討課題を明確化した。

検討課題のうち、迅速審査については運用通知改正の具体案が明確化されたので、実現されることが望まれる。安全性報告制度については、現行制度の問題点が相当に明確化され、薬事法施行規則のさらなる改正点が明らかにされたが、ICH の動向等を見据えなければならない側面もあり、これら動向を確認した上で実際の制度改正が図られる方向で見解がまとめられた。CRO・SMO については、SMO の現状把握をさらに続ける必要があると思われる。医師主導治験の制度改正の論点も、早急に対応が図られることが望まれる。

本年度においては、治験のあり方に関する検討会と並んで、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」が厚生労働省医薬食品局に新たに設けられた。今後は、これら二つの検討会と連携して、社会に開かれた形で制度改正・運用改善のための議論が深められ、具体的な対応策が実現化されることが望まれる。

E. 結論

本研究事業を通して、以下のような成果が得られた。

【治験審査委員会】

・GCP 省令および運用通知が改正され、治験実施施設が小規模であることに加えて、専門家の確保が難しい場合等に、外部の治験審査委員会に審査の全てを行わせること、または施設での調査審議の前提となる専門的事項について「専門治験審査委員会」に調査審議を行われることが可能となり、NPO 設置の IRB についての条件も明確化され、これら新たな審議形態が実際に可能となった。

・今後の課題として、迅速審査についての運用通知の改正、IRB の質確保のための委員の研

修・登録制度などの論点が明らかにされた。

【安全性情報取扱い】

・薬事法施行規則その他の関連規則について、さらに改正を図るべき点が明らかにされた。

【医師主導治験】

・多施設共同治験の場合に、施設ごとに「自ら治験を実施する者」が治験届を行う制度を、一つの治験につき一つの治験届を行うという制度に改めるべきという案が示された。

・実施医療機関の長に提出する文書、必須文書等の合理化が必要である点が示された。

【その他】

・CRO の現状が把握され、SMO については協会に加入しない事業体が多いため今後の業界としての成熟が望まれる側面が明らかにされた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

・景山茂，栗原千絵子．マイクロドース臨床試験と GCP 法制の課題：ICH-M3、E8、治験薬 GMP、IRB についての考察．In：杉山雄一，栗原千絵子編著．マイクロドーズ臨床試験：理論と実践．じほう 2007．（分担執筆）

・藤原康弘．トランスレーショナル・リサーチの体制整備：臨床薬理に基づく医薬品開発戦略．In：杉山雄一，津谷喜一郎（編）pp293-308 広川書店 2006 年．（分担執筆）

・藤原康弘．治験（治験責任医師・分担医師の責務／医師主導治験の実践）新臨床腫瘍学 日本臨床腫瘍学会（編） pp159-162 南江堂 2006 年．（分担執筆）

・藤原康弘．臨床ガイドライン解説 医師主導型研究の実施に向けて．分子細胞治療 5:80-83, 2006.

・藤原康弘. 本邦における医師主導臨床研究
最新医学 61:1577-1583, 2006.

・藤原康弘、安藤正志、金子ゆかり、後澤乃扶子. シンポジウムⅡ：臨床試験の基盤整備
実現可能になった？ 医師主導治験. 第4回日
本臨床腫瘍学会総会 大阪 2006年3月18
日（学会発表）

・藤原康弘. 治験・医師主導治験の現状と問題
点 - 施設基盤整備が発展の鍵を握っている. 第
44回日本癌治療学会総会 東京 2006年10
月18日.（シンポジウム）

・小林史明, 田村典朗. 治験中の安全性情報の
取扱いについて. 臨床評価 2007 ; 34(2). (印
刷中)

Geary S. Handling of Safety Information
During Clinical Trials with Reference to
ICH Guidance and CIOMS
Recommendations. 臨床評価 2007 ; 34(2).

In press

・栗原千絵子. 米国FDAセントラルIRBガイ
ダンスについて. 臨床評価 2006 ; 33(2) :
421-23.

・栗原千絵子, 斉尾武郎 (訳). 製薬業界向けガ
イダンス: 多施設共同臨床試験におけるセント
ラル IRB 審査プロセスの利用. 臨床評価
2006;33(2):425-33. [原本: U. S. Department
of Health and Human Services, Food and
Drug Administration . Guidance for
Industry : Using a centralized IRB review
process in multicenter clinical trials]

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

Ⅱ. 分担研究報告

G C P 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（東京慈恵会医科大学 薬物治療学）

研究協力者：栗原 千絵子（科学技術文明研究所）

研究要旨

平成 18 年 3 月 31 日付けの G C P を受けて、より専門性の高い調査審議を行うために複数の医療機関共同で治験審査委員会（I R B）を設置しようとしている、あるいは既に行っている施設があるか否かを、首都圏に附属病院本院を有する 15 の私立医科大学および私立大学医学部に予備的なアンケート調査をおこなった。

調査対象となった大学附属病院においては、回答のあった 12 大学中 7 大学では附属病院毎に I R B を設置していた。これらの 7 大学のうち、今回の G C P 改正を踏まえて、附属病院が共同で I R B 設置することを計画しているのは同年 11 月 1 日の時点では 1 大学のみであった。私立大学附属病院は、自施設を小規模とはみなさない、あるいは専門家の確保が困難ではないと回答していた。

G C P 改正後の運用通知発出約 1 ヶ月半経過した時点での本調査では、より専門性の高い調査審議を行うために今般の G C P 改正を活用しようという傾向は明らかでなく、自施設における I R B の審査体制を維持する傾向が強かった。今後、I R B の質の向上のために、改正 G C P を如何に活用するかが課題であり、一定期間経過後の再調査が必要である。

A. 研究目的

厚生労働省「G C P の運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」班（G C P 研究班）では平成 17 年度に治験審査委員会のあり方等に関する調査研究を行い、厚生労働省「治験のあり方に関する検討会」にその結果を報告した。同検討会の中間まとめ（その 2）等を踏まえ平成 18 年 3 月 31 日付けで G C P が改正され、同年 9 月 21 日運用通知が発出された。

そこで、この度の G C P 改正を踏まえて我が

国の治験審査委員会の形態・運用がどのように変化するかを検証することを目的にアンケート調査を行った。私立大学は複数の附属病院を有することが一般的であるので、今回は首都圏に附属病院本院が設置されている私立大学病院本院治験管理部門に予備的なアンケート調査を行った。

B. 研究方法

今回の治験審査委員会に関連した主な改正事項は下記の通りである。

- ① 治験審査委員会は治験実施医療機関内に設置することの原則は変わらないが、例外規定として、従来の当該実施医療機関が小規模であること等に加えて、医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者の確保が困難であること、が加えられた（第27条）。
- ② 治験審査委員会の設置がNPO法人にも認められました。又、治験審査委員会を設置できる公益法人、NPO法人、学術団体の要件が定められた（第27条）。
- ③ 実施医療機関の長は、より専門的な事項について当該実施医療機関設置治験審査委員会以外の治験審査委員会（専門治験審査委員会）の意見を聴くことができる、とされた（第30条第4項、第5項）。
- ④ 実施医療機関の長は、実施医療機関等設置治験審査委員会以外の治験審査委員会（第三者治験審査委員会）の意見を聴くことができることが明記された（第30条第8項）。なお、第三者治験審査委員会という名称は使われていないが、従来より第30条第2項にこの内容は記載されていた。

首都圏に附属病院本院を設置している15の私立医科大学および私立大学医学部附属病院本院の治験管理部門に対して、付録1に示した10の項目についてアンケート調査を11月に実施した。

調査の回答は平成18年11月1日の時点での状況について回答を求めた。

C. 研究結果

15大学中12大学から回答を得た。

回答の内容は付録1に示した如くである。

設問1 12大学は2つ以上の附属病院を有している。

設問2 12大学中7大学では附属病院毎に治験審査委員会（以下、IRBと略す）を設置している。すべての附属病院の長が共同で1つのIRBを設置しているのは3大学、また、多数の附属病院を有する2つの大学では、幾つかの病院は独自にIRBを設置し、幾つかの分院は本院のIRBに調査審議を依頼していた。

設問3 設問2で附属病院毎にIRBを設置していると回答した7大学の理由は、各附属病院いずれも小規模医療機関ではないからが6大学、附属病院毎に医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者をIRB委員に確保することは可能だからが4大学、各附属病院の独自性、独立性が強いから、および、十分な調査審議を行うためには医療機関毎にIRBを設置すべきと考えているからが2大学であった。その他の理由として、「1病院は治験の依頼数が少ないため」と回答していた。

設問4、設問2で、2)、3)、4)、5)と回答した5大学から回答があり、いずれもこれらのIRB設置形態は今回のGCP改正前からであった。

設問5 1) 附属病院によっては小規模だから、と回答したのは3大学、2) 附属病院によっては医療又は臨床試験に関する専門的知識を有するものの確保が困難だから、と回答したのは2大学であった。その他は1大学で、「同一プロトコールについて、分院との同時申請のあること、および、分院を兼務している医師が多い」ことを挙げていた。

設問6 1) 既に計画している、と回答したのは1大学、2) その予定はない、と回答したのは4大学、3) 未定が2大学であった。

設問7 1) 活用していこうと思う、と回答したのは1大学、2) 活用していこうとは思わない、と回答したのは3大学、3) 未定が8大学であった。

4)その他では、未定と回答した1大学が、「当院自身が対応できるよう委員の教育を検討している」と回答していた。

設問8 この設問に対する回答は1大学のみで、3)附属病院以外の施設から特定の専門的事項の調査審議の依頼を受ける、を挙げている。

設問9 設問7で、2)活用していこうとは思わない、と回答した3大学はすべて、1)実施医療機関設置治験審査委員会には専門知識を有する委員がいるから、と回答していた。この他、コメントとして、「専門治験審査委員会の専門性を保証するもの（基準）がない」と記載されていた。

D. 考察

我が国の治験の特徴の一つは、1施設当たりの症例数が少なく、その結果施設数が多くなっている点である。現行のGCPでは治験実施施設毎にIRBを設置することを原則としているが、従来より、例外規定として当該実施医療機関が小規模であること等が規定されていた。今回の改正により、これに加えて、医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者の確保が困難であること、が例外規定に追加された。

私立医科大学あるいは私立大学医学部は複数の附属病院を有することが一般的である。また、大学附属病院の治験管理部門は法令に対する理解度が一般の医療機関の同様な部門に比較して高く、対応も迅速であると思われるので、これらの施設における今回のGCP改正前後の状況を調査した。

現行のIRB設置形態は回答のあった12大学中7大学では附属病院毎にIRBを設置している。なお、分院を有さない大学は回答上とは異なるがここに含めた。この理由としては、

6施設は、附属病院は小規模ではないから、4施設は、専門分野の委員を確保することは可能であることを挙げている。

医療機関が小規模であるか否かの判断は明確ではないが、大学附属病院は小規模ではないと考えている施設が多いことが明らかになった。また、改正GCPを踏まえて、今後附属病院幾つか、又はすべてで一つのIRBを設置することを考えていると回答したのは1大学のみであった。一方、その予定はない、は4大学、未定が2大学であった。

平成16年度厚生労働省「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究」班の行った全国約500施設を対象にしたIRBに関するアンケート調査では、仮に中央IRBが導入された場合、自施設のIRB審査を行わずに中央IRBのみとすると回答したのは9.7%、一方、2段階の審査にすると回答したのは71.4%で、自施設IRBを重視する姿勢が見られた。

今回の予備的調査並びに一昨年度の全国調査いずれも自施設IRBを重視する傾向がみられる。これはGCP上、治験実施施設毎にIRBを設置することが原則であることを重視し、また、同時に大学附属病院では、分院においても専門分野の委員の確保は可能であると回答しており、実際に人材がいるのであろう。また、設問3に回答した7大学中2大学は、「十分な調査審議を行うためには医療機関毎にIRBを設置すべきと考えているから」を選択しており、施設固有の事項の評価・判断には施設毎のIRBが重要と認識していることが伺える。

全国調査では中小施設が含まれているが、それでも施設毎のIRB重視の姿勢が強かった。施設の大小によらず施設毎のIRB重視の姿勢は強い傾向があるが、この理由につ

いては、平成16年度の全国調査および今回の予備的調査いずれにおいても明確ではない。GCPに規定された「IRBは施設毎に設置する」ことに対するこだわり、あるいは例外規定を適用することに対する躊躇もあるのではないかと推測される。GCP遵守の姿勢は強いと思われるが、IRBの調査審議の内容・レベルについての検討はどの程度なされているかについては、今後の調査を待たねばならない。

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

E. 結論

首都圏に附属病院本院を有する15の私立医科大学および私立大学医学部に平成18年3月のGCP改正を踏まえてIRBの設置形態の変化があるか否かの予備的なアンケート調査をおこなった。

調査対象となった大学附属病院においては、回答のあった12大学中7大学では附属病院毎にIRBを設置していた。これらの7大学のうち、今回のGCP改正を踏まえて、附属病院が共同でIRB設置することを計画しているのは1大学のみであった。

GCP改正後の運用通知発出約1ヶ月半経過した時点での本調査では、より専門性の高い調査審議を行うためにIRB設置形態を大きく変化させる傾向は認められず、依然として自施設において調査審議する体制を維持する傾向であった。今後、IRBの質を向上させるために、改正GCPを如何に活用するかが課題であり、IRB設置形態にどのような変化が生じるかを、一定期間経過後に再調査することが必要である。

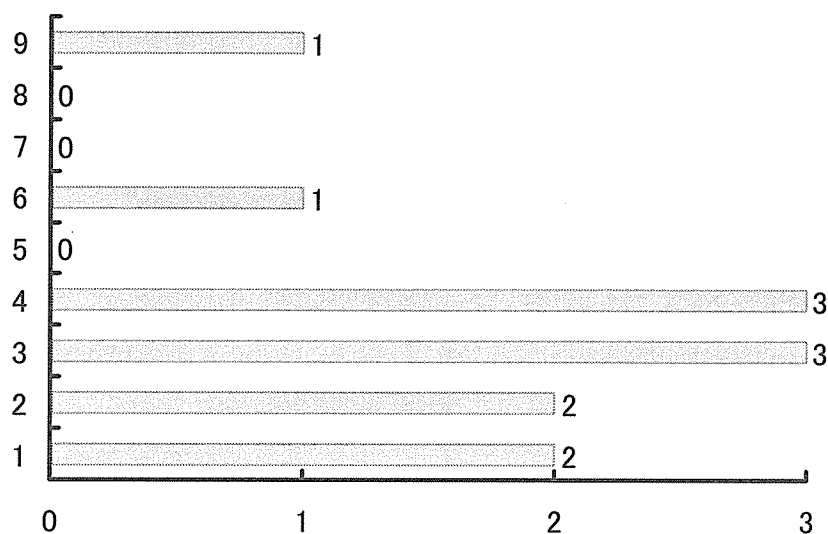
F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

付録

1. 貴大学には附属病院が本院を含めて幾つありますか。



2. 治験審査委員会の設置形態についておたずねします (複数回答可)。

