

ており、2005年4月に刊行された国際医学団体協議会（Council for International Organization of Medical Sciences; CIOMS）のワーキンググループ CIOMS VI の報告書「臨床試験からの安全性情報の取扱い」を背景にして、2006年10月のICHシカゴ会合においても、医薬品開発段階における定期的安全性情報の取扱いに関する作業部会を開始し、「開発段階における定期的安全性報告の取扱い（E2F）」について、安全性報告を行う範囲について検討されており、2007年秋にはステップ2を目指すことが確認された。このような状況と、医薬品の世界同時開発が推進されるであろうことを背景にICHの動向を考慮しつつ、日本における今後の治験における安全性情報の取扱いの改善について昨年引き続き検討した。

B. 研究方法

ICH及びCIOMSの各種資料および分担研究者、研究協力者からの提案を基に議論を行い、治験における副作用情報の報告制度のあり方について検討を行った。第9回班会議（2006年7月7日）

中島製薬協医薬品評価委員会委員長報告「ICH E2Aを踏まえた評価の社内体制」及び製薬協作広製薬協医薬品評価委員会副部長報告「CIOMS Working Group VIの提案」を基に、市販後医薬品の安全性情報の提供と開発中の安全性情報のあり方と企業内の評価報告体制について討議した。

第10回班会議（9月22日）

①厚労省審査管理課 山脇資料「治験中に報告される有害事象の取り扱い—薬事法及びGCPにおける法律上の規制」

②栗原千絵子、清水直容「医薬品マネージメントをめぐるICH, FDA, CIOMSの動向」 Clin. Eval. 32 (2/3), 443-456 (2005)

③高橋製薬協医薬品評価委員会 PMS 部会長 「医薬品安全性監視計画への企業の取組—開発時と市販後の安全性情報の取り扱い」

の報告を基に安全性情報提供の必要性とその範囲について議論された。

第11回班会議（11月2日）

①藤原康弘「医師主導治験実施に係る各種法令の弊害」

②山本晴子「医師主導治験の実際とGCP」

により医師主導治験で平成16年3月30日医薬食品局審査管理課長通知第0330011号「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」が発出された意義およびその効果について、および医師主導治験の問題点について提起され、討論が行われた。その結果、当局への報告は減少したが、IRBへの報告は変わっていないこと、治験中の医薬品の副作用をどうdetectするか明確化することが重要であること、国内外の措置報告や研究報告を治験薬提供者と治験実施責任者の両者が報告するよう義務付けているのは日本だけであること、今後増加することが予想される多施設共同治験を視野に入れた法整備が必要であること、などが討議された。

第12回班会議（12月18日）

以下の資料に基づき、安全性情報の伝達のあり方について議論を行った。特に国際共同治験への対応と、治験における安全性情報の評価を行う主体と情報の伝達の範囲について議論を行った。

①製薬協臨床評価部会「安全性情報の報告・伝達について」（2006/12/18）

②GCP厚生省令（1997年施行、2002/7改訂）

③ICH E2A ガイドライン（1994/10/27）

“Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting”

④厚生省審査管理課長通知「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」（平成7年3月20日（1995）、薬審第227号）

⑤ICH E2D ガイドライン（2003/11/12）

“Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited

reporting”

⑥ 厚労省安全対策課長通知「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」(平成17年3月27日、薬食安発0328007号)

⑦ Report of CIOMS Working Group VI: Management of Safety Information from Clinical Trials. (2005/5, introduced concept of DSUR (Development Safety Update Report) → CIOMS VII ワーキンググループに引き継がれている。

⑧ ICH Final Concept Paper E2F: Development Safety Update Report (2006/9/20) (It is proposed that ICH develop a guideline on periodic reporting of safety information from clinical trials.

⑨ Final Concept Paper E2F: Development Safety Update Report (2006/9/20)

Guideline on periodic reporting of safety information from clinical trials.

⑩ Revision of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports E2B(R3) (2005/5/12)

⑪ ICH シカゴ会合の結果について (2006/10/26)「安全性データの取扱い(E2B)」の電子的報告の標準作成につき、今後SDOs (Standards Development Organizations) と共同作業をするための試行を行うことが合意された。

⑫ 製薬協医薬品評価委員会 臨床評価部会「安全性情報の報告・伝達について」

⑬ 堀内、作広、栗原「治験における安全性情報の伝達(試案)

第13回班会議(2007年1月29日)

下記の資料とこれまでの議論を踏まえ、治験における副作用報告制度のあり方について総括的な討論を行った。

①製薬協医薬品評価委員会臨床評価部会「治験と市

販後での国外症例の規制当局への報告について」

②小林投稿論文「副作用報告制度の検討」(要旨：企業の効能追加治験でも医師主導治験と同様に外国症例情報の当局報告は不要とする。)

C. 結果

(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
日本における安全性情報の取扱いは

ICH Harmonized Triplicate Guideline E2A

“Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expanded Reporting(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」を基本としており、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。

課長通知において、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規定されている。

「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。」

この報告書で取り上げられる重篤な副作用としては、この課長通知に示された範疇は妥当のものと考えられる。このような副作用について科学的なデータの蓄積と迅速な情報の伝達が求められるが、「有害事象またはその他医療過誤や製品の品質などに関する問題点を検出、評価、理解及び防止するための科学及び活動」を意味する Pharmacovigilance が重要である。大部分を安全性の監視、分析及び報告に関する手法に焦点を当てている CIOMS IV で指摘されているように、臨床試験の環境においても、承認後の Pharmacovigilance で使用されている方法を、承認前や医薬品開発の初期及び後期のツールとして採用すべきであり、「質の高い Pharmacovigilance の開発段階から承認後まで途切れない遂行」がもとめられている。特に、イレッサに現れたような市販後多様な患者に使用することにより顕著になるような重篤な副作用を、治験段階で検出して対応策を決定することは、分子標的薬が急速に開発されつつある環境の下で、ますます重要になることは明らかである。一方で、治験実施中に発現の可能性のある重篤な副作用に注意を払いながら、その副作用の正確な検出を各治験担当医師が行うことも重要である。現在の法的拠り所は ICH-E2A に依拠した薬審第 227 号 審査課長通知「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」(1995/3/20) 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、治験担当者が先行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

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訂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

なければならない。

一、 二(略)

下表のように要約できる。

		施行規則273条			
予測性判断基準		治験薬概要書			
副作用	予測性	予測できない (未知)		予測できる (既知)	
	国内・国外	国内	国外	国内	国外
	①死亡	7日	7日	15日	15日
	②死亡の恐れ	7日	7日	15日	15日
	その他重篤	15日	15日	—	—

号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告し

(改正 273 条：医師主導治験・一変治験)

副作用	予測性	予測できない (未知)		予測できる (既知)	
	国内・国外	国内	国外	国内	国外
	①死亡	7日	—	15日	—
	②死亡の恐れ	7日	—	15日	—
	その他重篤	15日	—	—	—

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と考えられる。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、検討が開始されたところ

であり、このような世界の動きを考慮しつつ、国内における治験の安全性情報の枠組みについて、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。

当面、現在日本において行われている個別症例ベースのデータ解析の責任を再確認するとともに、規制当局、治験実施医療機関への安全性情報の報告・伝達の範囲を見直し、集積された安全性情報の報告・伝達を導入することで、治験中の安全性評価の更なる質向上を図ることができると考える。

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

新薬開発の globalization に伴い、臨床試験における安全性情報の global harmonization が大きな問題になっている。CIOMS VI で提起された医薬品安全情報の定期報告 (DSUR) は引き続き、CIOMS VII ワーキンググループで検されており、報告書は現在ドラフトの段階にある。ICH でもこの問題を E2F でとりあげて検討を開始しているが、CIOMS VII の報告書の内容が多く取り込まれる予定になっている。2006年10月のシカゴ会合では安全性情報を行う範囲について検討され、2007年秋に Step 2 を目指すことが確認された。

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。このことにより、全世界で、治験依頼者、規制当局、治験実施医療機関が同時に同じデータを共有することができるようになる。ただし、データの Qualification については、Physician, Pharmacist, Other health professional, Lawyer, Consumer, other non health professional が羅列されているだけであり、だれが評価するかについては明確ではない。

(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 においても製薬企業は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第三者機関がやるべき、②企業が責任を持って解析すべき、③規制当局が行うべき、④各々の医療機関で独自に評価すべき、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ことが明白であるが、現状はほぼこの形態で行われていることが多く、折角膨大な資料が伝達されているにも係らず有効に利用されていないことは本班会議平成16年度研究で行われたアンケート調査でも明白である。安全性情報の収集とその評価は、現行 GCP では各プレイヤーが各人の責任範囲で行うものという考え方であるが、実証的・体系的な解析による評価は、開発企業が責任をもって行うべきであろう。これについては製薬協もそのような方向の意見集約が進んでいる。早急に結論を出すべきである。

(3) 問題点と改善の提案

① 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」の個別報告をすべての治験実施機関に報告しなければならない。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、これらの中でも「国外の自発報告」が多数を占めており、膨大な量となっていることが多い。「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。治験依頼者と治験実施医療機関の情報管理の煩雑さと非合理性を考慮すると早急に改善されるべきである。この際、重症度の区分を明確にし、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。

② 海外で市販されている医薬品については、既知の重篤な副作用までは安全性情報を規制当局と治験実施医療機関へ別々の報告書を作って報告する必要はなく、合理化を図るべきである。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必要がある。

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、早急に具体化する必要がある。

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が妥当である。このさい、企業が行う評価、解析に対する指導監視が行われることが前提となる。

⑤ 今後は医薬品の世界同時開発が急激に進むことが期待されるが、その際に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・評価を行うことが極めて重要になる。

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必要があることは全体の一致した結論である。

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

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 SIOMS 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 12 年が経とうとしている。安全性情報の伝達方法を大幅に改善してもよいのではないか。

D. 考察

ICH-GCP に依拠した GCP 省令が施行されてから 12 年が経過し、新薬の開発の傾向も大きく変わっている。分子レベルでの生体調節機構解明が進み、そのエビデンスに基づいた分子標的薬の開発が精力的に行われている。Imatinib mesilate の成功を契機に様々な kinase inhibitors や ubiquitin-proteasome pathway の inhibitor など多様な作用部位をターゲットとした医薬品が開発されている。このような多くの臓器で正常細胞においても生理活性の恒常性維持に重要な役割を果たしている分子をターゲットとした医薬品は、未知の重篤な副作用を発現する可能性を包含している。したがって、どのような副作用が現れるか副作用の初期段階から正確に検出し評価することが重要になる。治験に於ける副作用情報の検出もこのような新薬開発の変化を視野に入れて検討することが求められる。また、副作用の発現率を正確に把握することが重要であり、gefitinib により明確になった副作用の人種差をも検証できるシステム作りが必要である。このような背景を共通の認識として、治験における副作用報告制度のあり方について総括的な討論を行った。

その結果、現在の副作用情報の収集、分析、報告システムは不十分であり、早急に改善されるべきであることが総括的結論として一致した。具体的な方法については世界共同開発治験の展開を視

野に入れる必要があるので、ICH や CIOMS の議論を踏まえ、共通の書式を考慮する必要がある。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。

一方、副作用の治験薬との因果関係および重篤度の評価については、重篤な事象については因果関係を評価して、医療機関に注意を喚起する治験依頼者が増えているが、開発企業が責任を負うことが妥当である。

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。

一方、医療機関においては、当該医療機関内あるいは多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して報告を行うべきであろう。

E. 結論

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し得るならば、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。この点は、ICH-E2F およびその基盤となる CIOMS VII におけるリスクマネジメントの方法論およびその背景として欧米諸国で情報交換がなされてきた様々な事例について、日本企業がいかに情報を共有しうるかにもかかっている。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が必要であろう。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について検討する必要がある。

いずれにせよ、副作用の収集、分析、報告体制については、早急に改善することが求められる。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産の出願・登録情報

該当する事実・予定はない。

医師主導治験における G C P 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 年の薬事法改正により、医師が「自ら治験を実施する者」として治験の届出を行うことが可能となり、医師主導治験が実施されるようになった。しかし、今までの企業主導治験と医師自らが行う医師主導治験では、組織体制その他に大きな違いがあるため、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、医師主導治験の実務面を阻害する要因が散見される。医師主導治験の実施に関与してい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問題点を整理した。

A. 研究目的

現行の薬事法関連法規制における、医師主導治験の実施面を阻害する要因を調査し、その解決策を検討する。

B. 研究方法

医師主導治験の実施に関与している関係者等をインタビューし、状況調査を行った。

C. 研究結果

関係者の事情聴取りより、以下の 4 点の問題点が明らかとなった。

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。通常、治験を含む臨床試験は多施設共同で実施されることが多く、その場合は「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。しかし、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くなり、

事務手続きが 2 倍となってしまった。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がもっとも多く、それに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。これらの項目を削除することで、医師の頻回な職名変更について変更届を作成する事務的ロスを削減できる。

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

1. でも記載したが、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)」の設置が可能であるが、決定権はない。治験の実施の効率化と被験者の安全確保の観点から、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

企業主導治験においても指摘されているが、必須文書の指定が欧米に比べて大量であるが、実際のところ、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と思われる。

D. 考察

薬事法改正に伴い、関連法規制の改正が行われたが、医師主導治験が実施されるようになるに従い、主として実施可能性の観点から様々な問題点があることが明らかになってきている。その主な理由は、今までの薬事法関連法規制は、製薬企業等の営利団体の規制を主眼としてきたが、今回の改正で、医師という非営利目的の個人をも規制の対象とすることとなった。そのため、法規制上の医師への規制が実情と合わない点が多いと思われる。今後は、治験における科学性の担保と被験者保護の原則は守った上で、企業と医師というまったく異なる性格をもつ二者を、一元的な規制からそれぞれの特徴にあった多元的な規制に修正していく必要があると思われる。

E. 結論

現行の薬事法関連法規制の中に、医師主導治験の実務面を阻害する要因を明らかにするため、医師主導治験の実施に関与してい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問題点を整理した。具体的な問題点を明らかにするとともに、その根本的解決として、まったく異なる性格の二者（製薬企業と医師）を一元的に規制することから、特徴にあった多元的な規制に修正していく必要性を提案した。

F. 健康危険情報

該当する情報は無い。

G. 研究発表

1. 書籍

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

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
実際）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）

2. 雑誌発表

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

3. 学会発表

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
（シンポジウム）

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）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当する事実・予定はない。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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, I R Bにつ いての考察—	杉山雄一, 栗原千絵子	マイクロド ーズ臨床試 験 理論と 実践 —新 たな創薬開 発ツールの 活用に向け て—	じほう	東京	2007年	225-35.
藤原康弘	トランスレーシ ョナル・リサー チの体制整備— 医師主導治験を 例として—	杉山雄一、 津谷喜一郎	臨床薬理に 基づく医薬 品開発戦略	廣川書店	東京	2006年	293-308.
藤原康弘	治験（治験責任 医師・分担医師 の責務／医師主 導治験の実際）	日本臨床腫 瘍学会	新臨床腫瘍 学	南江堂	東京	2006年	159-162.

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
景山茂	わが国における治験 の現状と問題点	日本医師会雑誌	135巻(臨 時増刊号)	29-33.	2006年
景山茂	DIA総合ワークショッ プ：医薬品開発戦略 医薬品の国際共同開 発と日本の臨床試験	臨床医薬	22巻7号	591-5.	2006年
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巻1号	80-83.	2006年
藤原康弘	本邦における医師主 導臨床研究	最新医学	61巻7号	1577-1583.	2006年

IV. 研究成果の刊行物・別刷

3. マイクロドース臨床試験*¹と GCP法制の課題

—ICH-M3, E8, 治験薬GMP, IRBについての考察—

東京慈恵会医科大学薬物治療学
コントローラー委員会

景山 茂
栗原千絵子

はじめに

よりよい薬をより早く人類に提供するための方策の1つであるマイクロドース臨床試験の導入については、筆者らの参加した臨床薬理学会、薬物動態学会でも、学会誌や学術年会などで何度か取り上げられた。そもそも、マイクロドース臨床試験は「治験」として行うべきなのか、「臨床研究」なのか、という議論がある。治験とは製造販売承認申請のための資料収集を目的とした臨床試験と定義される（薬事法第2条）。一方、マイクロドース臨床試験は治験を行うか否かを判断するための臨床試験である。極低用量を用いるため一般の第I相試験に比較すればリスクは小さいと予想されるが、minimal riskであっても決してno riskではない。例外的であるにせよ起こるかもしれない有害事象に対しては、適切な対処が必要であることは論をまたない。したがって、現実に即したGCP法制の改正または整備・運用改善を前提に、企業主導で行うマイクロドース臨床試験の実施枠組みを検討することは必要不可欠である。また、EMA（欧州医薬品庁）^{1, 2)}・FDA（米国食品医薬品局）³⁾が発行した政策文書を受けて、新規化合物を最初にヒトに投与する前に必要な非臨床試験の考え方を示すICH-M3ガイドライン⁴⁾（以下、「ICH-M3」）の改訂作業が、マイクロドース臨床試験についての要件の検討も含んで公式に開始された現在、少なくとも新規化合物の臨床投与に際しては、何らかの法的枠組みが必要とされる。

筆者は、GCP法制の改正に関わる「治験のあり方に関する検討会」（平成17年3月29日第1回）の委員、および、その基盤となる治験に関わる実態調査と理論構築を担う厚生科学研究「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」（以下、「GCP研究班」）⁵⁾主任研究者をつとめていることから、今後のマイクロドース臨床試験の環境整備と関連して、GCP法制について検討すべき論点について考察する。

*1 本書では「マイクロドース臨床試験」として用語統一されているが、doseの単数形の発音は「ドース」である。「ス」を「ズ」とする表記も既に定着しているが、本項では正しい発音に基づき記載すべきと考える景山の意向により、今後の検討課題を提起する意味も含めて「ズ」と表記する。

1 「治験」に関する制度枠組^{6, 7)}

「治験」にのせる候補化合物を選択する目的で行われるマイクロドース臨床試験は、必ずしもその結果を承認申請用の資料とする意図があるとは限らない。しかし、治験の目的は承認申請資料の収集であるが、治験の基準である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（「省令GCP」）⁸⁾の目的は、「被験者の人権、安全及び福祉の保護のもとに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保すること」（省令GCP第1条に対応する運用GCP⁹⁾の1）である。マイクロドース臨床試験が、「薬理作用発現量計算値の1/100未満かつ100 μ g/human以下」¹⁻³⁾と定義された微小用量のみを人体に投与する、リスクが極めて低い臨床試験であるとしても、生きたヒト被験者を対象とする限り、その定義に即した用量を超えず、安全な実施手順に則って投与されることを、客観的に保証し得る仕組みが必要になる。また、AMS、PET、LC/MS/MSなどの分析方法のうち、AMS、PETの場合は放射性の標識物質の取り扱いの適切性も確保しなければならない（ただしAMSの場合に用いられる¹⁴Cは放射性物質の法規制の対象外の低レベルで分析可能である¹⁰⁾）。さらに、企業が商業的な目的で実施する場合、結果の信頼性保証も必要である。このため、マイクロドース臨床試験の実施を可能にするGCP法制の改正または運用改善が必要となる。

GCP省令は、日米欧三極の製薬業界・規制当局による規制調和のための国際会議であるICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米EU医薬品規制調和国際会議）において1996年に合意されたICH-GCP（Good Clinical Practice）を国内法化したものであり、1997年から1998年にかけて施行された。その逐条的な運用上の解説マニュアルが「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」（「運用GCP」）である。2002年の薬事法改正、それに伴う省令GCP・運用GCPの改正により、従来の企業主導の治験のみならず、医師が厚生労働大臣に届出で実施する「医師主導治験」が可能となった。現在のところ「医師主導治験」の制度は、米英独仏で承認され日本で未承認のいわゆる「未承認薬」や、国内既承認薬の効能追加の治験の促進に活用され、GCP関連の規制緩和は、未承認薬や効能追加の治験促進が中心となっているが、日本発の新規化合物の開発を促進する意味でも、マイクロドース臨床試験のための制度整備は重要課題である。

GCPの枠組みに対し追加的な、より詳細な基準は、ICHにおける「有効性」（efficacy）、「安全性」（safety）、「品質」（quality）、「複合領域」（multidisciplinary）の4つの領域に分かれた多数のガイドラインに示され、国内では厚生労働省通知とされている¹¹⁾。ほかに、疾病領域別に12の薬効評価ガイドラインがある¹²⁾。これらのガイドライン、通知の中で、マイクロドース臨床試験と関わるトピックを見出して、必要な改正や補足情報の整備を行っていくことも必要であろう。

2 非臨床試験：ICH-M3ガイドライン

上述のように、治験の実施の前提となる非臨床試験については、ICH-M3にその考え方が示されている。省令GCPでは、第5条で治験開始前に毒性・薬理作用等の試験を終了していることを求めているが（表5.3-1-A）、これに対応する運用GCPでは、治験実施に必要な非臨床成績は「科学的水準に照らし適性」であることを求めているものの、具体的な非臨床データの細目を規定してはいない（表5.3-1-B）。ICH-M3は、省令GCP・運用GCPによって遵守を規定されてはならず、そのうちある種の非臨床試験は、第I相試験開始前ではなく、承認申請時までにデータが得られていればよいとされる。また、「薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によっては、試験項目を省略しても良い場合や更なる非臨床試験の追加が必要となる場合がある」との記載もある（下線筆者）（表5.3-1-C）。すなわち、すでに得られている情報によっては、非臨床試験の項目を省略できる。この一文は海外で臨床データがある場合を想定しているようだが、この考え方をより柔軟に解釈すれば、ICH-M3の試験項目は科学的妥当性が確保されれば省略し得るものと考えられる。

いずれにせよ、運用通知とICH-M3の記載を字句どおりに解釈すれば、ICH-M3に従ったフルセットの非臨床データがないだけで、第I相試験の実施を禁じる理由にはならない¹³⁾。問題は、フルセットではない非臨床データを論拠に、EMAやFDAの定義に即した「微小用量」の未承認候補化合物を人体に投与し薬物動態を調べるマイクロドース臨床試験の計画を薬事法第80条の2第2項に従って届け出た

表5.3-1 省令GCP・運用GCP・ICH-M3における非臨床安全性試験の柔軟性に関する記載

A：省令GCP第5条
治験の依頼をしようとする者は、被験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他治験の依頼をするために必要な試験を終了していなければならない。
B：上記に対応する運用GCPの記載
「被験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他治験の依頼をするために必要な試験」とは、当該被験薬の物理的、化学的性質、性状等に関する理化学試験等、毒性、薬理作用、吸収、排泄等に関する動物試験等のいわゆる非臨床試験や臨床試験を指しているが、当該試験の具体的な項目、内容等については、当該試験の内容（治験のフェーズ、治験薬の投与経路及び投与期間、被験者の選択基準等）等を考慮のうえ、治験の依頼時点における科学的水準に照らし適正なものであること。
C：ICH-M3の柔軟な運用の可能性を示す記載
●通知部分 3. ガイドラインの取扱い（p.3） 本ガイドラインは一般的な薬物についての標準的な実施時期を述べたものであり、薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によっては、試験項目を省略しても良い場合や更なる非臨床試験の追加が必要となる場合がある。

表5.3-2 薬事法第80条の2の9に示される治験の計画

<p>(治験の取扱い) 第80条の2 (略) 9 厚生労働大臣は、治験の対象とされる薬物又は機械器具等の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、治験の依頼をしようとし、若しくは依頼をした者、自ら治験を実施しようとし、若しくは実施した者又は治験の依頼を受けた者に対し、治験の依頼の取消し又はその変更、治験の中止又はその変更その他必要な指示を行うことができる。</p>

場合に、同第3項に規定される30日調査をクリアできるかどうか、にかかっている。この場合、同条第9項に定める「保健衛生上の危害」(表5.3-2)が認められない限りは、厚生労働大臣が届出を受理しない、または、「治験の依頼の取消し又はその変更、治験の中止又はその変更その他必要な指示を行う」ことの根拠を、法はあらかじめ与えていない。つまり、省略された非臨床試験のデータを論拠にマイクロドーズ臨床試験を行うことは、現在でも、明示的に禁止されていないのである。

3 試験デザイン：臨床試験の一般指針

非臨床試験についての結論はICH-M3改訂とその国内通知化を待つ以外にないが、臨床試験の実施枠組みに関しては、試験デザイン、実施体制の両側面から検討する必要がある。治験実施計画書(プロトコル)作成にあたり、試験デザインを検討する際に参照すべき文書としてはICH-E8ガイドラインを国内通知化した「臨床試験の一般指針」¹⁴⁾がある。これには、第I相、第II相、第III相それぞれの試験の目的、目的を達成するための試験デザインについての考え方が述べられている。この指針は、「1. 本指針の目的」に記されるように、開発戦略についての三極の考え方の調和、ひいては臨床試験データを三極において相互受入れ可能とすることを目的としている。つまり、厳格にここに記される段階を踏まなければならないものではなく、目的に応じて適切な試験デザインを組むことを促すものである。ここでもICH-M3を参照すべきとしてあげているがその遵守を規定してはいない。また、試験デザインは目的を明確にし、それを達成するために適切であるべきとされるが、第I相、第II相、第III相という従来どおりの試験デザイン以外を認めないということではない(表5.3-3)。

この指針の「3.1.3.1 第I相試験」の解説「b 薬物動態」では薬効用量を想定して書かれているが、マイクロドーズ臨床試験は、ここで得るべき情報を、薬効用量の第I相試験を行う前に、先行して実施し、候補化合物をスクリーニングするとい

表5.3-3 ICH-E8臨床試験の一般指針（抜粋，下線筆者）

<p>2. 一般的原則</p> <p>2.1 被験者の保護 (略)</p> <p>2.2 科学的な臨床試験のデザインと解析</p> <p><u>臨床試験は、その目的を達成するために、適切な科学的原則に従ってデザインされ、実施され、解析されるべきである。さらに、その試験結果は試験終了後適切に報告されなければならない。合理的な医薬品開発の本質は、重要な問題を提起し、適切な試験によっての問題に答えることである。いずれの試験においても主要な目的は明確でなければならず、予めはっきりと記述されていなければならない。</u></p> <p><u>臨床試験は、その試験の臨床開発期間における実施時期及び目的によって表1のとおりに分類可能である。(ただし表1は治験の種類を網羅的に示したものである。)</u></p>
--

う考え方である。この指針に「マイクロドース臨床試験」という項目がないからといって、その実施が禁じられているわけではない。目的とする結果を得るための試験デザインが適切でなければ、「治験相談」で変更を命じられるかもしれないが、治験相談は義務ではない。このため、被験者の安全性を確実に守れるだけの論拠があれば、治験相談なしで、本指針に記載されないデザインの治験を組んでも、厚生労働大臣により中止を命じられることは、法的枠組みの解釈からは、ないはずである。

しかしながら、日本企業の体質からすると、行政が指針や通知で公式に位置づけていない試験デザインを組んで、治験相談なしに届出だけして治験を実施しようとするとは考えにくい。当局の心象を悪くすること、あるいは、万が一中止命令を受ければ企業イメージが悪くなることを懸念するかもしれない。このため、ICH-M3の改訂だけでなく、「臨床試験の一般指針」にマイクロドース臨床試験についての記載が追加されれば、いっそう実施しやすくなるであろう。さらには、米国FDAの提唱するクリティカルパス・リサーチ¹⁵⁾の推進、バイオマーカーの活用の促進の議論を受けて、今後は臨床開発における試験デザインが大きく変容する可能性も予想される。こうした状況に対応して、「臨床試験の一般指針」も大きく変容させることで、開発促進に大きく寄与するかもしれない。

4 被験物質の品質保証：治験薬GMP

マイクロドース臨床試験の実施環境整備の中でも、今後特に検討を要するのは、治験薬GMP¹⁶⁾の枠組みであろう。放射性的な標識物質でラベルした被験薬を、治験薬GMPを完全に遵守して扱うことは困難である。この点は、科学的な論点と治験薬GMPの条文とをすり合わせて、どのような改正が必要か、あるいは省令改正せ

ずとも通知や事務連絡等で解決できるか、などの論点を明確にする必要がある。

2005年3月に設置された同検討会で2005年中に実現したGCP規制緩和の要点は、表5.3-4-Aのようなものであった¹⁷⁾。この中で、治験薬GMPと関連するのは(2)である。これについては2005年10月25日付事務連絡¹⁸⁾の別添で示された8つのQ & Aの中に、規制緩和の内容が示されている(表5.3-4-B)。これらは、海外既承認薬の医師主導治験に限られるものだが、これらの類推で、事務連絡におけるQ & Aによって考え方を示すことも可能であるかもしれない。

なお、マイクロドース臨床試験をスクリーニング臨床試験の一種と考え、より高用量の探索的臨床試験も想定した規制緩和を考える場合には、マイクロドース臨床試験に特定した治験薬GMPの改正よりは、治験薬GMPをstepwiseで柔軟に解釈し得るものとする行政指導が、むしろ必要であるかもしれない。いずれの道筋が適切であるかは、今後の検討課題である。

表5.3-4 2005年中のGCP省令運用改善における治験薬品質保証と関連する部分

A: 2005年中のGCP省令運用改善の要点
<p>(1) 国内既承認薬の効能効果等の変更を目的とする医師主導治験においては、海外安全性情報の個別症例報告は当局への報告対象から除外した(第273条第1号、同条第2号イ又はロに基づく報告からの除外、および関連通知の改正)。</p> <p>(2) 国内未承認・欧米既承認の被験薬についての医師主導治験における治験薬は、治験薬GMP準拠が原則であるが、証明書等及び回収・製造方法の変更情報等の入手体制整備により品質保証が担保されるのであれば、製造販売元企業以外からの入手も可能であることが示された。</p> <p>(3) 国内未承認・欧米既承認の被験薬についての医師主導治験における治験薬概要書は、欧米概要書原文に最新の情報を付け、その日本語版要約を付ければよいものとした。</p> <p>(4) 同一施設内での独立性に基づくモニタリング・監査、セントラルモニタリングの活用、計画時におけるモニター指名について、通知の解釈を明確化した。 ・総括報告書作成の外部委託、必須文書の合理化について確認した。</p>
B: 上記Aの(2)に対応するQ & A
<p>Q1. 治験薬の治験における品質の確保については、GCP省令第26条の2、第26条の3及び運用通知において、「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準」(平成9年3月31日付薬発第480号。以下「治験薬GMP」という。)への準拠を求められているが、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、自ら治験を実施する者が自身の責任において、製薬企業から当該被験薬の品質及び安定性に係る証明書等を入手することならびに使用ロットの回収及び製造方法の変更等の情報を随時入手できる体制を整えることにより、当該被験薬の品質が確保できる場合には、治験薬GMPへの準拠と同等とみなし、当該被験薬を当該製薬企業以外の者(海外の卸、薬局等)から調達することは可能か。</p> <p>A1. 可能であるが、GCP省令第26条の6、第48条及び運用通知をはじめ、治験に係る他の規定等から逸脱することのないようにすること。 なお、原則として、自ら治験を実施する者は、治験薬を製造する製薬企業の協力を得て、当該製薬企業から直接治験薬の提供を受けることが望ましい。</p>

5 審査体制：専門治験審査委員会

「治験のあり方に関する検討会」では、治験審査委員会（institutional review board：IRB）に関する省令改正も、2006年4月に実現した。主たる改正点は、図5.3-1のようである。

では、マイクロドーズ臨床試験の実施に、この省令改正をどのように生かすことができるだろうか。以下のようなケースが考えられる。

- (1) マイクロドーズ臨床試験のプロトコルを審査する専門的知識を有する治験審査委員会を、医療機関、公益法人、医療従事者による学術団体またはNPOにおいて設置する（第27条）。
- (2) マイクロドーズ臨床試験の実施を受託した施設におけるIRB審査を、当該施設

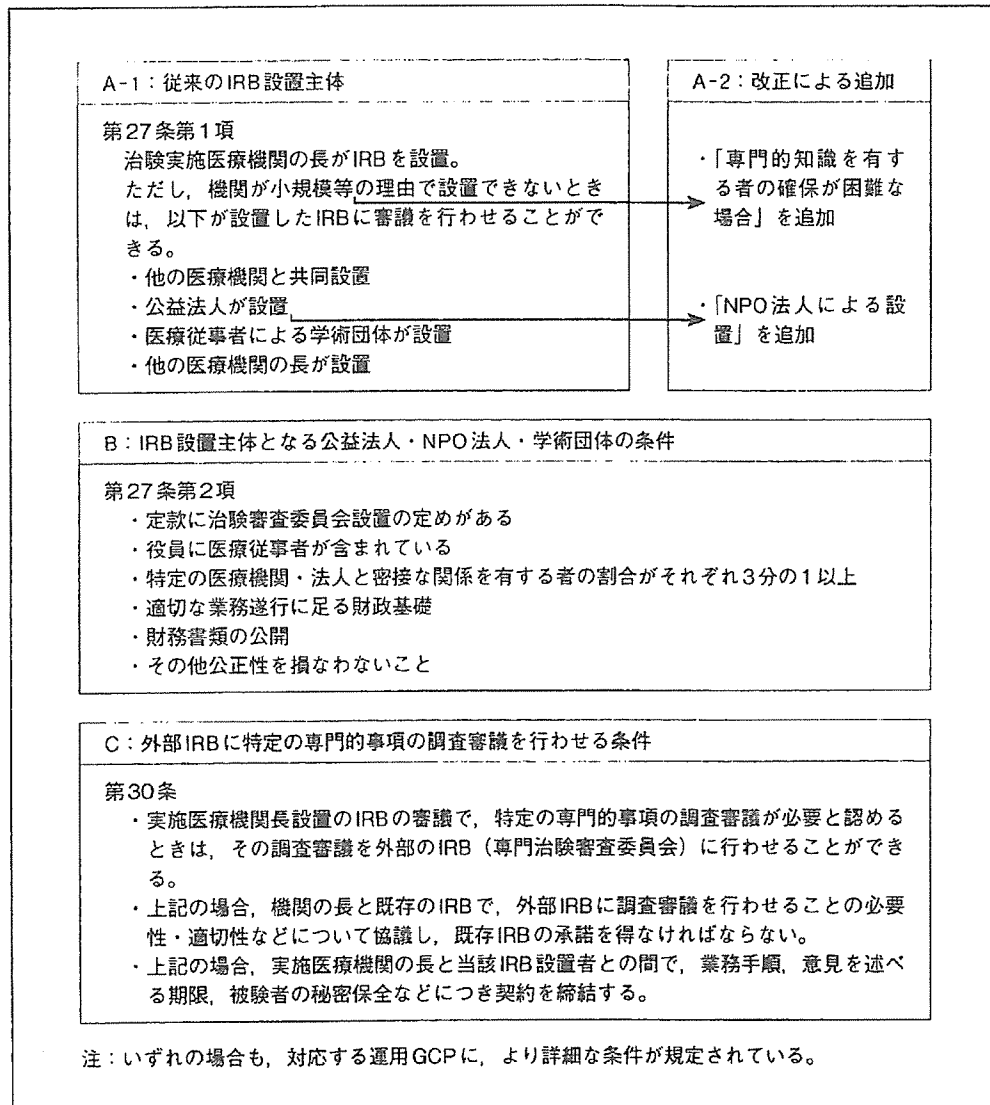


図5.3-1 2006年4月IRBに関する省令GCP改正の要点