

200637029B

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

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

平成 17 年度～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 景山 茂

平成 19 (2007) 年 3 月

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 17 年度～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 景山 茂

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表	11
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	13
------------------------	----

IV. 資料	89
--------------	----

I. 総合究報告

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來部 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9年にGCP省令が施行され、平成15年には医師主導治験を可能にするGCP改正、翌年これに対応した運用通知が発出され、日本医師会治験促進センター支援事業も稼動し、厚生労働省は平成17年に「治験のあり方に関する検討会」、平成18年には、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」を発足させ、治験の質の向上と医薬品提供の迅速化のための方策が検討されている。これらの動きに対応し、本研究事業では、国内・海外の調査および研究班における検討に基づき、主として以下の点につき制度改正・運用改善への提言を行った。①治験審査委員会において専門家の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ことを可能とする省令・通知の改正②NPOによる治験審査委員会設置を可能とする省令・通知の改正 ③国内既承認薬の医師主導治験の海外症例報告の当局報告対象からの除外 ④上記以外の安全性情報報告の取扱い ⑤迅速審査のあり方 ⑥医師主導治験のあり方 ⑦IRBの登録制度。また、治験調整医師・独立データモニタリング委員会、CRO・SMOの実状把握なども検討された。

医師主導治験における安全性情報報告義務の緩和と、治験審査委員会の制度改善については、今後適切に運用されれば治験の質の向上と迅速化に寄与すると思われる。一方、残された課題も多く、本研究事業で見出された改善すべき事項について、今後も検討が深められ、制度の改善が実現化することが望まれる。

A. 研究目的

本研究事業は、平成 15・16 年度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）における研究成果を引き継いでいる。平成 9 年「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）が平成 15 年改正され、翌年発出された運用通知により「医師主導の治験」が稼動している状況を見据え、主として以下の観点から治験に伴う様々な制度上の課題を明らかにし、治験の科学性・倫理性の水準を維持しながら迅速化を図るための提言を行うことを、本研究事業の目的とした。

- (1) 治験審査委員会の設置・治験審査（施設外審査、設置主体、研修、登録制度、迅速審査等）
- (2) 安全性情報の取扱い
- (3) 医師主導治験の実施状況
- (4) 治験調整委員会、独立データモニタリング委員会
- (5) CRO と SMO

B. 研究方法

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、制度改正・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. 医薬品の臨床試験実施の基準の運用改善に関する研究（研究者 景山茂）

有害事象報告、治験審査委員会に関する規制改正の要点につき以下の成果が得られた。

(1) 治験実施中の有害事象報告

医師主導治験において、海外安全性情報の個別症例報告は、治験責任医師が製薬企業から提供を受けて入手し、重篤・未知等の分類を行い、英文を和訳し、コメントを記して厚生労働省に報告する。この作業は、既承認医薬品の効能追加治験では製薬企業による当局への報告と重複する。製薬企業による報告システムは既に確立しているため、既承認医薬品の効能追加を目的とする医師主導治験に限り、海外個別症例報告は報告対象から除外することとされた。これを受けて厚生労働省では平成 17 年度中に薬事法施行規則第 273 条改正を行った。

この改正の後、企業主導の国内既承認薬効能追加治験においても、同様に海外個別症例報告を当局への報告対象から除外しうるか否か、が検討の焦点とされた（堀内の報告を参照）。

(2) 治験審査委員会

以下の制度改正が実現された。

①GCP 第 27 条において、治験実施医療機関が小規模等であることに加えて、施設において専門家の確保が難しい場合に、施設外の IRB に審査の全てまたは一部を委託することができるよう変更した（GCP 第 27 条・30 条の改正）。

②NPO（特定非営利活動法人）が IRB の設置主体となることを認めることとし、その条件を明確化した（GCP 第 27 条第 2 号およびその運用通知の改正）。

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とした（審査管理課事務連絡Q&A）。

・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（審査管理課事務連絡Q&A）。

・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（審査管理課事務連絡Q&A）。

・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（審査管理課事務連絡Q&A）。

●制度改正を踏まえての実情の予備調査

上述の制度改正を踏まえて、治験審査委員会の形態・運用の変化について首都圏に附属病院本院を設置している私立大学を対象に予備的なアンケート調査を行った（15 大学対象、回答は 12 大学）。

調査の結果、今回の制度改正を活かしてより専門性の高い審査を行うため複数施設で共同の IRB による審査を行うようシステムを変更した施設は 2006 年 11 月 1 日の調査時点では限られていた。GCP に規定された施設毎に IRB を設置するとの原則に則り、自施設 IRB を重視する傾向がみられた。

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と思われる。

2. 中央治験審査委員会のあり方についての研究・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）

本研究事業が引き継いだ平成 16 年度のアンケート調査結果の分析、現行規則の検討、研究班会議での討議に基づき、現状の問題点を以下のように同定した。

①対象となる治験の医学領域と治験審査委員の専門性が乖離し、審査が形骸化

②専門分野の委員の確保が困難

③IRB 開催に要する人的、経済的負担が過大

④審査対象の情報・資料が膨大であり、議論が不十分

⑤IRB の数が多く、依頼者の業務負担が過大

これらを受けて、GCP 第 27 条・第 30 条の改正により、実施医療機関外の審査のあり方が明確化された。

また、NPO による IRB 設置の際の条件として、以下のように提案された。

- ・営利を目的としない
- ・行政庁の認証等を受けている法人
- ・公益性、独立性、継続性等が確保されている
- ・医療関係者が法人の役員となっている
- ・特定の営利企業や医療機関の関係者が役員総数の 3 分の 1 を超えない

・健全な事業活動を安定的に継続するのに必要な財政的基礎を有し、恒常的な収入がある

・事業報告書、財産目録、貸借対照表及び収支計算書等を作成し、閲覧等により公開している

これらについては、審査管理課内でより詳細な検討が行われ、GCP 省令第 27 条第 2 項およびその運用通知に詳細な条件が規定された。

治験審査委員会の研修、登録制度のあり方については、以下のような論点が得られた。

・IRB 委員には研修が必要であるが、その具体的方策については結論が出ておらず、後に述べる IRB 登録制と共に検討される必要がある。

・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、IRB の登録制が実現すれば、IRB の質の向上につながるものと期待される。

3. 治験調整委員会・独立データモニタリン

グ委員会・CRO および SMO に関する現状調査 (研究者(研究者 渡邊裕司))

(1) 治験調整委員会・独立データモニタリング委員会の現状調査

日本製薬工業協会(以下、「製薬協」)医薬品評価委員会臨床評価部会の加盟会社77社にアンケート調査を行った。これら委員会の設置数・設置理由・運営方法・得られたアウトカムについて記述式にて37社から回答があり(回収率48%)、次のような結果が得られた。

①効果安全性評価委員会は61/194プロトコル(31%)において設置され、ほとんどの場合3名前後、各領域の専門医師により構成されていた。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、委員会構成が明記されたプロトコルの29%(19/66)に統計の専門家が参画していた。設置しているプロトコルの2/3は癌領域で、癌領域内はほぼ全てのプロトコルに設置されていた。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。

②効果安全性評価委員会の設置理由・アウトカムとも、「外部専門家からの安全性・効果に対する意見が得られること」とされ、治験計画書作成への助言、症例追加の提言を得ているケースもあった。

③治験調整医師/委員会は102/211プロトコル(48%)において設置されていた。設置されている疾患領域で集計を行うと、68%(81/120)の設置率であった。

③設置理由は、「責任医師間の調整や評価項目の統一した評価」とした回答が多く見られた。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、ほとんどの場合に GCP で期待される調整役としての役割を果たしていると考えられた。

④他、画像判定など専門性の高い評価についての委員会が設置されているケースが、回答のあった38/156プロトコル(24%)にあった。

今回の調査は治験を積極的に実施する企業における現状をある程度把握できたといえる。今後は、より高度な専門性に特化した各種委員会の活用を含めて、これら委員会の有効利用を促すために、標準手順書の策定や、活動の実状をより詳しく把握するための調査・検討を行うことにより、治験の質の向上・安全性に大きく寄与するであろう。

(2) CRO および SMO に関する現状調査

日本 CRO 協会および日本 SMO 協会の協力を得て以下の調査を行った(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、今後の課題とされた。

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 17 年度・18 年度を通じて、治験の質の向上と被験者の保護の観点から必要とされる場合に、本審査としての治験審査委員会を開催せずに簡略化された方法で治験審査委員会の決定を行える領域を拡大する場合のあり方について検討された。

平成17年度においては、「迅速審査」に加えて、新たに「簡略審査」等の新たな類型を設けることが検討されたが、平成18年度は、新たな名称を設けず、「迅速審査」の中に新たな類型の審査を含めることとし、以下が提案された。

1) 審査形態および名称

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

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血の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）。

このような「迅速審査」の実現は、治験の質を向上させ、安全性を高めるために必要であると考えられ、GCP 運用通知の改訂が望まれる。

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）

国内または海外で既に承認され市場販売されている医薬品の治験の場合に、市場における副作用の個別症例報告が膨大な量になり、その取扱いが問題にされている。また、国際共同治験を推進するにあたって、報告対象の国際間の相違も新たに問題として顕在化しつつある。これらについて検討を重ねた結果、ICH の動向を見据える必要があることから明確な結論を得ることは出来なかったが、以下のような論点を得られた。

①安全性情報の取扱い：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おり、通知には「重篤な有害事象または副作用」の記載がある。治験実施医療機関における安全性情報の評価は治験責任医師が行うものとされている。

②治験における安全性情報提供の法的根拠：GCP 第 20 条の 1、2、3、薬事法第 80 条の 2 第 6 項、薬事法施行規則第 273 条に規定されている。

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であり、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国際共同治験における取扱い：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。

⑤問題点と改善の提案：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必要がある。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。

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）

平成 17 年度には、国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科グループで開始された医師主導治験「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」の運用状況、平成 18 年度は他の複数の医師主導治験の運用状況を調査した。以下のような論点が得られた。

【準備段階】

①治験実施計画書:臨床試験実施経験のある医師には大きな負担ではないが、SOP の作成、種々の文書を医療機関の長に提出し承認を得る、などの作業が、企業の治験では臨床開発担当者に依存してきたため負担と感じられ、医療機関内の治験に携わる医療従事者らが「自ら治験を実施する」という意識を持って協力する体制が必要不可欠であると考えられた。

②被験者の健康被害の補償措置:企業の治験のような形態の保険加入が困難な場合に副作用に対する医療提供という手段も考えられるが、この場合に同意文書作成に苦慮される点がある。

③治験薬概要書の作成:既存の医薬品を用いる場合には、製薬企業からの治験薬概要書の提供を依頼し、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に、多職種の人たちの協力が必要とされた。

④各種届出業務:治験の計画の届出、治験計画変更届書(後者は頻回に必要)、治験中止届書、治験終了届書、開発中止届書の提出について、医療機関内での担当者についての入念な打ち合わせが必要とされた。

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、

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・提出する事務的負担を削減できる。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。

⑤実施医療機関の長に事前に提出する文書類: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。

⑥必須文書:必須文書の指定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

【実施段階】

⑦モニタリング・監査・副作用情報の取扱い:医師の業務上の負担として最も大きい。

**⑧国内既承認医薬品の効能追加治験における、
海外安全性情報の個別症例報告:**

当局への届出対象から除外され、負担が軽減された。ただし、治験実施施設 IRB 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

⑨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)」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

【将来の課題】

⑩治験の終了もしくは中止時に作成すべき総括報告書:薬審第 335 号「治験総括報告書の厚生と内容に関するガイドライン」に従った作成が、医師にとって負担が大きいと思われる。また、治験に関する記録の保存（改正 GCP 第 26 条の 12）も、その期間と保管場所の確保について医療機関内での入念な打ち合わせが必要となる。

D. 考察

本研究事業では 2 年間の検討を通して、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具体案が明確化されたので、速やかに実現化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。

今後は、「治験のあり方に関する検討会」「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」とも連携して、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。

また、本研究事業で議論されたが具体的な対応策を見出すに至らなかった点として、利益相反の取扱い、治験依頼者における書式統一・モニターの負担軽減などの問題がある。

利益相反については、他の研究事業において医学研究における利益相反の取扱いについての考え方がまとめられたので、今後は各施設での取り扱い状況などを調査した上での検討が必要であろう。

治験依頼者側からの、書式統一の要望については、本来、製薬業界で統一書式を作成するなどの自主的管理体制に委ねることが適切であるとの意見が研究班内においては強かった。しかし、行政指導が行われないと統一には向かわない、というのが製薬協会の要望の理由でもあった。これらについては、今後検討会などでも議題にされるものと思われる。

モニターの負担については、医療機関にお

ける治験実施体制をより強化していくことによって解決していかなければならない。

企業主導の治験・医師主導の治験ともに、解決すべき課題は数多く残されているが、本研究事業の研究成果が、今後の研究事業や厚生労働省設置の検討会の推移を踏まえ、治験の質の向上と迅速化に資するような制度改正・運用改善が実現化されることを望むものである。

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の改正が実現化され、治験実施医療機関が小規模であること等に加えて、専門家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式が実際に可能なものとされた。
- ・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関連規則の改正により、既承認薬の効能追加治験を目的とする医師主導治験における海外個別症例報告が当局への報告対象から除外された。また、ICH の動向なども見据えて、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明示された。

【独立データモニタリング委員会、治験調整委員会、CRO・SMOの現状】

- ・独立データモニタリング委員会、治験調整委員会が現状では適切に機能している様子が見受けられ、今後いっそうの活用のための方策が必要との知見が得られた。
- ・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。

【その他、規制上の対応】

- ・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された。
- ・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された。
- ・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された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- ・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 2005; 33(1): 153-76.
- ・栗原千絵子，清水直容. 医薬品リスクマネジメントをめぐる ICH, FDA, CIOMS の動向. 臨床評価 2005; 32(2,3): 443-56.
- ・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)

・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)

・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)

・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)

・景山茂, 栗原千絵子, マイクロドーズ臨床試験と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)

・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．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 ース臨床試 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, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 上田慶二	G C P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
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

Ⅲ．研究成果の刊行物・別刷

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¹⁾ 渡邊 裕司²⁾
栗原千絵子³⁾ 上田 慶二⁴⁾

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 Kageyama¹⁾ Hiroshi Watanabe²⁾
Chieko Kurihara³⁾ Keiji Ueda⁴⁾

- 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)¹⁾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」)²⁾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。