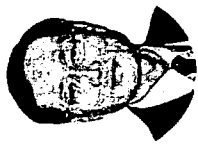


くすりをよく知る

プログラム

- 13:30~13:40 開会の辞
- 13:40~14:20 講演1
- 14:20~15:00 講演2
- 15:00~15:20 休憩
- 15:20~16:00 講演3
- 16:00~16:30 まとめ



大橋 京一

(大分大学医学部臨床薬理学教授
大分大学医学部附属病院臨床薬理センター長)

病気がなかなか良くならない時、「この病気を治してくれる薬があったらいいのに...」と考えたことはありませんか?多くの薬がありますが、残念ながら病気を根本的に治すことができる薬は限られています。良い薬を1日も早くというのには私たち一人ひとりの願いです。ひとつのくすりが誕生するには、長い開発期間を必要とします。くすりの候補について細胞や動物で「効き目」や「副作用」を調べます。その後、患者さんや健康な方を対象に本当に安全で有効なのか、あるいはどれくらいのを使用するのかが適切かなどを調べる臨床試験が必要になります。この臨床試験を治験と呼んでいます。治験がなければ、くすりは生まれません。そこで、少しでも薬を創ること(創薬)と育てること(育薬)について知っていただくために、本日は「くすりをよく知ろう」と題して3名の専門家の先生にお話をさせていただくことになりました。高木良三郎先生には、最近、メタボリックシンドロームと呼ばれる生活習慣病を合併する人が増えています。健康な生活を築くために気をつけなければなりません。北澤京子先生には、遺伝子に関する効き方に影響していることがわかってきましたが、遺伝子について我々が知っておかなければならないことを中心にお話いただきます。北澤京子先生には、市民の代表として、くすりどどのように向き合ってゆけばよいのか、また、安心できる医療を実現するために、科学的根拠に基づいた薬物治療を行う必要がありますが、これはどのようなことなのかをお話いただきます。

今年度、大分大学医学部附属病院は厚生労働省が定める「治験中核病院」に選ばれました。また、大分県内の医療機関と「豊の国臨床試験ネットワーク」を設立し、県民の方々に高度な医療と安心の医療を提供できるように活動しています。新しい薬は、研究者や医師の方だけで世の中に送り出されるものではありません。よりよい医療は市民の皆様の参加がなければ実現しません。本講演会をお聞きになり、病気や薬のよりよい付き合い方、くすりができるまでの知識を少しでも増やしていただければ幸いです。

アンケートのお願い

本日の市民講演会について、ご意見・ご感想をお聞かせください。



① 生活習慣病とくすり

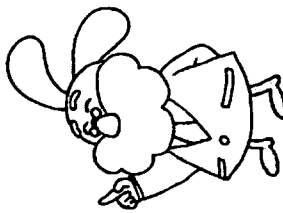
~健康生活を続けるには~
元大分医科大学学長 高木良三郎 先生

② 遺伝子とくすり

~個人によって変わる薬の効き方~
京都大学大学院教授 辻本 豪三 先生

③ 市民の立場より:エビデンスとくすり

~くすりの正しい方の側面を講ずける~
日経メディカル 北澤 京子 先生



平成20年

日時 3月15日(土)

13:30~16:30

場所 コンパルホール3階
多目的ホール

主催 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター
大分大学医学部臨床薬理学講座
大分大学医学部創薬育薬医学講座

後援 大分県・大分市・大分大学医学部附属病院
NPO法人豊の国よりよい医療と健康づくり支援センター(豊ヤガート)
豊の国臨床試験ネットワーク・大分県医師会・大分県薬剤師会・大分県臨床薬理学会
大分県看護協会・大分台創製薬社・NHK大分放送局・OBS大分放送・TOSテレビ大分
OAB大分明日放送・エフエム大分・大分ケーブルテレビコム

問い合わせ先/大分大学医学部附属病院臨床薬理センター TEL.097-566-5954
〒870-1111 大分県中津市大字中津町1-11-11 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター内

3

市民の立場より、エビデンスとくすり
〜くすりの使い方の基礎を学ぶ〜



北澤 京子 先生
(日経メディカル)

1961年 大阪府生まれ
1984年 京都大学理学部卒業
医学雑誌のほか、女性誌や健康雑誌の編集にも関わった経験あり。
現在、日経BPI日経メディカル編集部記者。
日経メディカルオンラインで、ブログ「医学論文を斬る」を連載中。
<http://medical.nikkeibp.co.jp/nc/all/blog/kitazawa>

講演のあらすじ

薬は、体に直接作用を及ぼし、病気を治したり症状を和らげたりします。逆に具合が悪くなったり、別の病気に罹ったりすることもあり、逆には具合が悪くなったり、別の病気に罹ったりすることもあります。逆には具合が悪くなったり、別の病気に罹ったりすることもあります。逆には具合が悪くなったり、別の病気に罹ったりすることもあります。

ある薬が「効く」かどうかを客観的に調べるのは、実はそう単純なことではありません。いわゆる「雨乞い魔法」、つまり、「日照りが続いたので雨乞いのお祈りをしたら一しばらくすると雨が降った一だから雨乞いのお祈りは有効だ」といった方法では、客観的な証明とは言えません。大抵なのは、①比較をすること、②背景を揃えること、の2つ。それらを同時に満たす方法が、「ランダム化比較試験(RCT)」です。現在、医療現場で使われている薬の多くも、RCTでその効果が証明されたものです。そして、RCTなどのきちんとした研究結果をベースにしつつ、個々の患者の考えや、医師の専門家としての経験も加味して医療を行っていくことを、根拠に基づいた医療(EBM)といいます。日本でも10年ほど前から、こうした考え方が広がっています。

ただ、たとえRCTで証明された薬であっても、その薬を飲むかどうかは、医師(医療従事者)のアドバイスを参考にしつつ、最終的には患者自身が納得して決める問題です。そのためには、医師の説明を自身で聞き取り、患者自身が自分の希望を述べたり、体の変化や気が付いたことを医師に報告したりすることも重要だと思えます。

2

遺伝子とくすり
〜個人に基づいて変わる薬の処方〜



辻本 冢三 先生
(京都大学大学院教授)

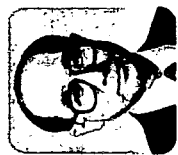
1978年 北海道大学医学部卒業
1980年 東京国立病院医療センター・臨床研究部・臨床薬理研究員
1981年 米国スタンフォード大学医学部 内科 臨床薬理及び薬理学教室留学
1984年 山梨医科大学薬理学教室 助手・講師
1989年 文部省在外研究 米国国立衛生研究所 国立がんセンター
~1990年 生化学教室招聘研究員/米国メリーランド州立大学
ホルネモア校医学部生物化学教室 招聘教授
1991年 国立小児病院・小児医療研究センター・分子細胞薬理研究部 部長
2002年~ 京都大学大学院薬学研究所創薬科学 教授

講演のあらすじ

ヒトの遺伝子情報の総体である「ゲノム」が解読され、近い将来に迅速、安価に各人のゲノム情報を読み取ることが可能となりました。更に、そのゲノム情報をいろいろな方面で応用することが現実化してきています。特に、病気の原因解明、診断、治療といった医療分野は急速に展開しつつあります。「ありふれた病気」に対しても個々の患者さんの遺伝的体質に合わせた薬の処方や治療計画がなされる、いわゆるテーラーメイド医療が現実のものになっていきます。遺伝子情報を基に患者各人に個別に最適化された薬物治療を実現するために、従来から発展してきた薬理遺伝学は更に薬理ゲノミクスという新たな方法論となり、現実的な医療へ応用されようとしています。更に、このテーラーメイド医療・個別最適化された薬物治療を実現するには、遺伝子情報に合わせた薬の品揃えが必要となります。そのため、いわゆるゲノム情報から薬を理論的に創る「ゲノム創薬」の戦略もやはりヒトゲノム情報解読により、ますます比重が上がり新たな分子標的薬、抗体医薬の広がり、は更に個々の疾患治療を最適化しつつあります。講演では、このゲノム解析を基盤として、加速現象化しつつある医療の多方面での取り組みの現状と更にそれを発展させる方法論、また近未来の「個の医療」についてご説明いたします。

1

生活習慣病とくすり
〜健康生活を続けるには〜



高木 良三郎 先生
(元大分医科大学学長)

1953年 九州大学医学部卒業
1961年 九州大学医学部 講師
1962年 米国テネシー大学附属
St. Jude Research Hospital 細胞生物部門 研究員
1972年 九州大学医療技術短期大学部 教授
1978年 大分医科大学内科学講座第一 教授
1992年 大分医科大学学長
1998年 大分医科大学名誉教授
2005年 瑞宝電光章受章

講演のあらすじ

ヒトの身体は、60兆個の細胞よりなり「創られた」細胞社会に考えられます。身体を構成するこれらの細胞は、自らの額分を弁え、しかも相互に緊密に連繋を築き、それぞれ固有の機能を発揮しながら、協調し合っており、また、代償する能力があり、損傷を強げると、これを修復する準備も備えておられます。さらに、時がくれば、予定された(プログラムされた)細胞の死により世代交代して、「細胞社会」である生体を維持しておられます。この様な細胞のすばらしい働き(スパーシステム)により、我々の身体は、常に一定の状態「恒常性」が保たれ、健やかな日常生活を送ることが出来るのです。生活習慣病が要因となって発症する生活習慣病では、この「恒常性」のコントロールに破綻がみられます。

1960年代以降、我が国の経済的成長は、物質的に恵まれ、西欧化した。便利で、スピードのある情報化社会を作り出しました。しかし、その陰の部分として、「豊かさ病」とも言うべき生活習慣病が急速に増加しております。

ここでは、高と共に、我が国における主要な死亡原因である動脈硬化性疾患(心筋梗塞、脳梗塞など)の発症要因として、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症を取りあげ、それらの予防、治療の基盤である「適正な生活習慣」と「くすり」の使い方(適応)について、お話ししたいと思います。

第 I 相試験実施施設の質の向上のための翻訳資料について¹

書誌事項：大橋京一ら．第 I 相試験実施施設の質の向上のための翻訳資料について．臨床評価 2008；35（3）．（投稿用準備稿）

はじめに

2006年3月13日、英国ロンドン北部 Middlesex にある Northwick Park Hospital 内の Parexel 社臨床試験ユニットで行われた、CD28 スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体「TGN1412」の第 I 相試験で、実薬投与を受けた被験者 6 名全員に重篤な有害事象が発生する事件が起こった。その後、世界中の専門誌と一般メディアで議論が喚起され、様々な対策が提案されたが、2007 年末の英国規制当局による第 I 相試験実施施設認定スキームの発表により、各方面で検討されてきた対策の全てが出揃った形になる。

筆者らは、平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究」（主任研究者：大橋京一、以下「研究班」）の研究事業の一部として発足した、J-CLIPNET（グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク：Japan Clinical Pharmacology Network for Global trials）主要メンバー（メンバー一部が上記研究班員である）、及び、研究班より委託を受けて事業に関与した者であるが、TGN1412 事件を受けてこうした事件を二度と起こさないために提案された対策としての文書を翻訳し、本誌（「臨床評価」35 巻 3 号）に掲載した。本稿では、これらの文書について概略を解説する。

研究班および J-CLIPNET の活動は、日本における治験の空洞化問題の根本原因が、日本において早期臨床開発の基盤が十分に整備されていないことによって早期開発が海外に流出している構造に起因していると認め、臨床薬理学の学術的基盤を有する国内 7 大学をネットワーク化し、アジア・欧州の学術研究機関とも連携を図ることによって、グローバル早期臨床開発の基盤を整備することを意図したものである。海外で先行して開発された医薬品の国内第 I 相試験は、民間のクリニックや病院で実施されてきたが、今後、新規の作用機序を持つ医薬品の開発を国内で先行させるにあたっては、臨床薬理学の学術的基盤を有し、救急対応、データ管理、被験者保護、研究の公正性など、様々な側面において設備・人員の充実した環境が必要となる。このため、研究班および J-CLIPNET では、各方面の体制整備を行ってきたところであるが、さらに、新規の作用機序を有する化合物のヒト初回投与（first-in-human：FIH）試験の実施施設が、その任務に適合する体制を備えているかどうかを検証するシステムが必要である。このため、事件を受けて公表された認定スキームに学ぶことは有用であると考えられる。

背景

TGN1412 事件の後、各方面から提案された対策としての文書を、表 1 に示す。

¹ 本原稿は、大橋京一他 J-CLIPNET 主要メンバー、及び栗原千絵子、齊尾武郎が著者となり「臨床評価」35 巻 3 号に掲載する予定の準備稿である。本準備稿の著作権は上記三者にある。他の J-CLIPNET 主要メンバーは内容を協議・検討中であり、最終稿の著者に参加する予定である。

表1 TGN1412 事件の調査報告及び対策として公式に発表された文書

発行者・タイトル	発行 時期	翻訳 掲載*	内容
英国保健省 (DoH) 委託の専門家委員会 (ESG)			
①保健省 専門家委員会 第 I 相臨床試験 最終報告書 ¹	2006 12.7	—	TGN1412 事件について英国医薬品医療機器管理局 (MHRA) の調査とは別途独立して、保健省が外部専門家委員会 (ESG) に委託し、ESG がまとめた最終報告書。
欧州医薬品庁 (EMA)			
②欧州医薬品庁 欧州ヒト用医薬品委員会 (CHMP) 「ヒト初回投与試験におけるリスクの特定および低減の戦略に関するガイドライン」 ²	2007 7.19	35-1	ESG 最終報告書における勧告を受けて、EMA において、新規の作用機序を有する化合物のヒト初回投与 (FIH) 試験におけるリスク低減戦略について、非臨床・臨床の観点から総合的にまとめたガイドライン
③欧州医薬品庁 GCP 査察グループ「欧州医薬品庁が求める GCP 査察実施の手順」 ³	2007 9.20	35-3 (本号)	欧州医薬品庁 (EMA) で複数刊行している査察手順のうち、第 I 相試験実施施設に焦点をあてたもの。
英国医薬品医療機器管理局 (MHRA)			
④英国医薬品医療機器管理局 「第 I 相試験認定スキーム」 ⁴	2007 11.16	35-3 (本号)	英国医薬品医療機器管理局 (MHRA) が ESG 最終報告書の勧告を受けて、第 I 相試験実施施設に必要とされる要件を認定スキームとして作成したもの。
⑤英国医薬品医療機器管理局 「第 I 相試験実施施設認定スキーム申請書式」 ⁵	2007 11.16	35-3 (本号)	上記認定スキームの申請書式。
⑥英国医薬品医療機器管理局 GCP 査察部門 「第 I 相試験認定スキームについての Q&A」 ⁶	2007 10 月	35-3 (本号)	上記認定スキームについての Q&A。最終版公表前のパブリック・コンサルテーション (意見募集) の結果をまとめたもの。
英国製薬工業協会 (ABPI)			
⑦英国製薬工業協会 「第 I 相試験ガイドライン」 ⁷		35-3 (本号)	TGN1412 事件を受けて、英国製薬工業協会 (ABPI) が自主的に、既存の自主ガイドラインを改訂し公表したもの。

* これら文書の翻訳は、「臨床評価」35 巻 1 号及び 35 巻 2 号に掲載しているもので、この号数を記した。

以下に、より詳細な経緯を記す。

2006年3月13日に事件が発生した後、英国医薬品医療機器規制当局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency：MHRA）は3月14日に試験中止を命じ、他国の規制当局にも警告を発し、GCP、GMP、GLP 査察を行った。その結果を4月5日に調中間報告として公表し、試験薬概要書、試験実施計画書、臨床試験実施許可文書などとともに web 公開した。中間報告では、直接的な問題は見出せなかったが、客観的かつ専門的な評価のため外部の専門家委員会（Expert Scientific Group：ESG）に調査を委ねることとし、暫定的対応として新規の作用機序を持つ医薬品については特に慎重に対応することとしたと発表した。

5月25日にはMHRAにより中間報告書の内容を踏襲した最終報告書が公表され、7月25日にはMHRAの最終報告書を踏襲したESGの中間報告書が発表された。ESGの中間報告書は、試験薬概要書や試験実施計画書の内容をまとめなおした上、補遺として、英国製薬工業協会（The Association of the British Pharmaceutical Industry：ABPI）とバイオインダストリー協会（BioIndustry Association：BIA）の共同報告書⁸⁹が添付されている。この共同報告書に、MABEL（Minimal Anticipated Biological Effect Level）と称する、新規の生物学的製剤の初回投与量をより低く設定するコンセプトが提案されると同時に、今後こうした製剤についてのfirst-in-human（FIH）試験を実施するにあたっての留意事項が提案されている。これらが、表1①の12月7日発行ESG最終報告書に引き継がれ、具体的な提言は表1②の2007年7月19日発行EMEAガイドラインへと結実した。EMEAガイドラインでは、MABELの考え方を公式に明示するとともに、投与量をより低く設定するだけでなく、臨床試験における用量漸増計画、投与速度、投与方法、次の用量群へと移行する際の意思決定、施設設備、緊急対応などの、臨床的側面についても詳細な考え方を明示している。

被験者の臨床症状の経緯については、2006年8月15日に*NEJM*に発表された、集中治療にあたったSuntharalingam医師らによる原著論文¹⁰が唯一の一次情報であり、ESGの5月発行の中間報告書には、寄稿予定としてこの論文が引用され、臨床経過がまとめられている。

英国MHRAでは、2007年4月第I相試験を行う臨床試験ユニットの認定スキーム案を発表し、パブリック・コンサルテーション（意見募集）を経て、同年11月に最終化された。この認定スキーム最終版（表1④）、申請書式（表1⑤）、パブリック・コンサルテーションの結果をまとめたQ&A（表1⑥）の翻訳を、本誌に掲載している。

また、英国製薬工業協会（ABPI）は、第I相試験についてのガイドラインを改訂し（1970年代刊行されその後数回の改訂を経ている）、2007年8月に最新版を刊行した。これも、翻訳を本誌に掲載している（表1⑦）。

MHRA 認定スキームに学ぶべき点

これらの文書に、第I相試験実施施設の一般的要件、及びその中でも特にリスク要因のある新規化合物のFIH試験を実施する施設が備えていなければならない要件がまとめられているが、その多くは、日本の経験豊かな第I相試験実施施設であれば満たしていると考え

えられる。しかし、日本の全ての第 I 相試験実施施設が、一般的な要件のすべてを満たしているとは限らない。また、今後日本国内で FIH 試験を積極的に実施していくとなると、特に経験豊かな施設が、新規化合物の FIH 試験を実施するにあたって、リスク要因のある新規化合物の試験を実施する際の要件にも適合しているかどうかを検証するシステムが必要になってくる。

今回翻訳した資料が、各施設においてそのような検証を自ら行い、体制整備を進める契機になることを願うが、特に、MHRA 認定スキームの中から、日本において一般的に整備されているとは限らないと思われる事柄のみ、表 2 にまとめた。

表 2 MHRA 認定スキームのうち日本において特に留意すべき点

<p>当局及び倫理委員会</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・特にリスク要因を伴う FIH 試験につき、MHRA のヒト用医薬品委員会の臨床試験専門家諮問部会 (Clinical Trial Expert Advisory Group of the Commission on Human Medicines : CTEAG) に意見を求める。この種のリスク要因* 1については MHRA の web-site で情報提供する他、EMA ガイドラインに情報がある。 ・証明書は 2 年間有効。証明書更新に先立ち再調査する。施設側は 2 年の期間内に下記の例のような認定の根拠となる基礎事項に影響する重要な変更があれば届け出る。 <ul style="list-style-type: none"> - 施設の移転、拡張、設備の追加 - 主要職員 (医学責任者、責任医師、上級看護師、運営・緊急設備に責任を負う診療所管理者、救急用薬剤担当者等) - 救急対応についての契約病院との合意事項の変更 ・認定証明書は倫理委員会及び NRES にも送付される。認定は倫理委員会の承認の法的要件ではないが、判断に影響を及ぼすと考えられる。倫理委員会は認定のない施設に対し独自に調査を行う場合もある。
<p>第 I 相試験実施施設</p>
<p>標準的認定 (第 I 相試験実施施設全般)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CTEAG の審査を要すると思われるリスク要因を伴う FIH 試験以外の試験の実施を認定される。 ・救急対応につき契約病院に試験の内容 (FIH であること、生物製剤であればその旨、投与回数等) についての情報を伝達し、それを証明できるようにする。 ・救急時の施設における対応及び病院への搬送についての頑健な (かつ検証済みの) 手順。定期的に全職員の緊急事態対応試験を施設内で実施、文書化。 ・試験責任医師は、試験と関連する臨床経験を持ち、製薬医学学位、臨床薬理学学位 (MSc 又はこれと同等の資格) 等、大学院の資格を有することが期待される。 ・救急対応の十分な訓練を積んだ適切な数の職員。 ・被験者の重複参加等過剰な参加を防ぐ手順。 ・標準業務手順書 (SOP) に以下を含む。 <ul style="list-style-type: none"> - 被験者を病院へ転送する際に関連する全ての医療情報を提供する。 - 救急対応、緊急蘇生手順の訓練・再教育訓練：容態を安定させる措置；失神、低血圧症、

アナフィラキシー、心停止などへの対応手順；臨床スタッフの訓練（年次更新）＝基本的な気道確保及び通気、i.v.カニューレ挿入及び輸液療法、アドレナリン投与、CPR 及び自動体外式除細動器（AED）の使用。

- 緊急時の非盲検化
- 用量漸増計画
- ・救急カートは最新の蘇生法協議会ガイドラインに従って用意、以下を備える：酸素及び供給装置；カニューレ挿入などの処置用の器具及び IV 注入用の適切な輸液；ラリンジアルマスク又はその他の声門上気道確保器具；補助通気用の自己膨張式バッグ又は同等品；吸引装置；除細動器 - これは手動オーバーライド付きの AED 除細動器が望ましい；挿管及び緊急輪状甲状軟骨間膜切開術用の器具は、適切な経験を積んだ職員又は緊急対応チーム専用に、救急カートに装備されているべき。
- ・救急カートは毎週確認、確認事項を文書化する。
- ・ECG、パルス酸素濃度計、血圧、心拍数及び体温などの生命徴候を含め、継続監視装置が利用可能。
- ・写真識別による被験者の確認。

追加的認定（ハイリスクな化合物の試験を行う場合の上乗せ要件）

- ・施設に勤務する試験実施医師は、二次救命処置（ALS）基準に適応する訓練を受け、救急対応の経験を積んでおり、理論的知識に加え、最近従事した経験を持つこと。
- ・上記を確保するため、実際の救急対応に継続的にあたるよう、病院の救急蘇生チーム当番に定期的に参加する等の定期的・継続的な配属を受ける。
- ・上記は、施設の常勤でなく、契約ベースで特に注意を要する薬剤の投与時に施設に招聘されることをもって換えることができる。この医師は、ALS、試験プロトコル、施設の手順及び GCP の訓練も受けていること。
- ・上記は、施設が重要な治療設備を持つ病院内に設置されることをもって換えることができる。この場合、非常時に数分でユニットへ到着可能な病院の緊急対応チームを、24 時間体制で利用できること。
- ・不測の事態への対応計画の手順の文書化。
- ・被験者の過去の病歴の確認書を、被験者のかかりつけ医、患者対象の場合は病院の担当医などから受け取り、適格・除外基準を満たすことを保証する。

*このリスク要因は、TGN1412 事件の直後に発表された記述がそのまま現在まで引き継がれているが、表 3 の上カラムに示す MHRA の考え方 3 項目がこれに該当する。

今回あわせて翻訳掲載したパブリック・コンサルテーションの結果をまとめた Q&A においても、救急対応に関する要件は基準が高すぎるとの意見があったことが示されている。第 I 相試験において緊急事態が発生する確率は極めて低いことは既に複数の報告があり、稀な事象に対して万全の体制を整えることにどの程度のコストをかけられるか、という問題提起であろう。実際に MHRA が認定を与える際に、これらの要件が完全に満たされていることを求めるのかどうかは今後の施行状況次第である。しかし、論理的に考えれば、例えば、明らかにリスクが高いと推測される化合物の試験を実施する期間においてのみ、万

全の体制を整えられるようにしておくこと、それが常時整備された体制でなくとも、十分に機能しうることを証明できれば、基準に適合すると考えることもできる。どの程度の基準適合性を求められるかは、その施設がどのような水準の試験をどのような頻度で実施するかにもよるであろう。

いずれにせよ、このような認定スキームがあることによって、個々の倫理委員会と個々の施設の間で質疑応答が繰り返されることによる労力が節約できることは確かである。その意味で、「任意」の認定スキームとしてこのような方法を導入した英国規制当局の判断は、TGN1412 事件によって過剰反応にもなりかねない現場に対して効率よく試験が遂行されるための手段として活用しうることを想定したものであるかもしれない。

ABPI ガイドラインに学ぶべき点

一方、ABPI ガイドラインは、EMA ガイドライン、MHRA 認定スキームの全ての項目を網羅し、詳しく解説し、さらにこれら当局文書に無い論点も含み、試験実施と関連するあらゆる側面を網羅している。本誌に掲載した翻訳の目次によってその網羅性は明らかである。ABPI は、ESG 報告書から EMA ガイドラインに至るまでのプロセスに関与し実質的な知識を提供しているため、当然内容に整合性があり、さらに詳細に深めた記述となっている。また、一般社会（ここでは医薬の非専門家であって問題意識の高いメディアや倫理・法律専門家、患者会・市民活動等を指す）に対する説明責任としても、専門的・最先端の事柄を平易な言葉で解説しており、第 I 相試験に対する一般社会の理解を得るためにも最良の文書であると言える。

ガイドラインの大部分は、MHRA 認定スキームと同様、従来の第 I 相試験で当然とされてきた事柄であり、日本の施設でも十分適合する事柄である。その中で特に目新しい、留意すべきと思われる点のみを、表 3 にまとめた。既に MHRA 認定スキームにおける留意点として表 2 に記したのと重複する内容は省いている。

表 3 ABPI ガイドラインのうち日本において特に留意すべき点

新規のメカニズムを持つ化合物についての解説
<ul style="list-style-type: none"> ・ MHRA ではハイリスクの生物学的製剤の試験薬として以下を挙げている。 - 斬新な標的又は斬新な作用機構を介して、免疫系に直接又は間接的に作用する。 - 十分に特性評価されていない機構を介して、免疫系に二次的影響を及ぼす潜在性を持つ。 - 種特有の機構を介して作用する場合がある、或いは動物試験では予測できそうにない活性を持つ。 ・ ABPI ガイドラインでは、以下を、上記に該当するとしている。 - 生命の維持に関わる身体システムの重篤な障害を引き起こす可能性がある薬剤 - アゴニスト作用または刺激作用のある薬剤 - 従前の経験がない斬新な薬剤または作用機序のある薬剤 - 前臨床リスク評価を困難または不可能にしてしまう種特異性 - 天然リガンドと比較した場合などに効能が高い薬剤

- 二価抗体など、多機能性の薬剤
- 細胞特異的な標的
- 通常の制御機構を迂回する標的
- 免疫系の標的
- in vivo における大きな生物学的増幅の可能性のある系統内の標的
 - ・生物学的製剤、特にモノクローナル抗体が他と異なる理由は以下。
- タンパク質、特にモノクローナル抗体の効果は、標的より下流で増幅される場合がある。抗体は、補体系、Fc 受容体及び抗原標的など多数の標的と反応する可能性がある。
- タンパク質はアナフィラキシー反応や注入反応を引き起こす可能性がある。
- 十分にヒト化されたタンパク質の単回投与でも免疫反応を引き起こす可能性がある。
- 長期間の無曝露後、モノクローナル抗体と再競合する遅延型過敏反応の報告例がある。
- モノクローナル抗体で臨床使用において PML を引き起こしているものが 2 つある。これらは稀な例で、ほとんどの人が保有するウイルス (JC ポリオーマ) の再活性化に起因する、通常は脳と脊髄における致命的な感染症であるが、PML はほぼ常に、重度の免疫機能障害患者で発生してきている。
- TGN1412 は免疫反応を活性化するという点で臨床使用されるものとは異なるモノクローナル抗体であったが、被験者 6 名全員に、「サイトカイン・ストーム」と臓器不全を引き起こした。
- 健康な被験者への生物学的製剤投与のリスクが最小限でない場合、標的疾患を持つ患者で試験を行うべきだが、患者にベネフィットが見込まれない場合、リスクを極めて低く抑えなければならない。標的となる組織の質量は、患者では健康な被験者より相当増大する。バイオマーカーの測定は、リスクのモニタリング手段となる。

被験者スクリーニング時の必要事項

- ・過去の第 I 相試験についての報告から、重篤な有害事象の発生率は 0.02%であることを述べた上、健康な被験者の死亡例につき以下を挙げている。
- スクリーニング時に抗精神病薬の蓄積注射を受けたばかりであったことを申告しなかった男性の心不全による死亡 (1984、アイルランド)
- 内視鏡検査による不快感を防止するため局所麻酔薬として広く利用されているリドカインの高用量投与を受けた女性が処置後すぐに退院し自宅で死亡 (1996、米国)
- 軽度の喘息を持つ女性が試験の際ヘキサメソニウム吸入後に肺損傷で死亡 (2001、米国)。ヘキサメソニウムの肺毒性はこれより何年も前に報告されていた。
- ・上記事例を挙げた上、以下を推奨している。
- 被験者の GP と連絡を取り、病歴を確認すること
- 必要な場合、被験者を宿泊させること
- 臨床試験開始前に、関連のあらゆる科学・医学文献を見直すこと
- ・スクリーニングにおける検査の基準を以下のように示している。
- 病歴及び診断。
- 治験開始前の所定の期間内に服用した医薬品。

- 12 誘導 ECG。
- 血液及び尿に関する通常の安全性検査。
- アルコール、カンナビノイド、コカイン、モルヒネ、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸系催眠薬及びアンフェタミンなど、乱用に関わる薬物に関する検査。
- HIV、B 型肝炎及び C 型肝炎に関する検査。
- 受胎能力があり妊娠するリスクに曝される女性における妊娠検査。
- 24 時間携帯型 ECG、心エコー図、肺機能検査、腎機能検査及び遺伝子検査など、治験特有の検査。
- 免疫系に影響を及ぼす IMP の場合、結核や泌尿生殖器感染などの活動性感染又は最近の感染を除外するための検査。並びに IMP が活性であると考えられる期間に、予防接種の対象とされる国或いは感染性疾患のリスクが高いと見られる国へ旅行しない旨の意思。
- かかりつけ医からの情報。
- ウイルス検査は、被験者の安全およびスタッフの安全のために実施。被験者が検査を受ける意思決定をする前に、試験実施医師は、陽性の結果が出た場合の対応につき被験者に説明する。
- 健康な被験者は、血液や尿の安全性検査で許容範囲を少々外れる結果が出たり、ECG が少々異常であることがよくある。例えば、範囲外の血清トランスアミナーゼ、尿中赤血球、ECG の結節調律などはよく見られる所見である。モニターや監査担当者はこれらを治験プロトコルからの逸脱と見なす向きもある。しかし、通常これらは臨床的関連性がなく、被験者を治験から除外することを正当化するものではない。医師はこれらの臨床的関連性を判断すべき。またプロトコルにおいて臨床的判断を利用する余地を持たせるべき。被験者が不適切と見なされる場合は、その理由を告げられるべき。
- 試験責任医師は、被験者候補が直前数か月内に試験に参加したことがあるかどうか、本人に尋ねるべきである。また、前腕の注射跡や低血球数など、被験者が或る治験に最近参加した可能性がある旨の証拠を探すべきである。

放射性物質の投与を伴う試験

- ・放射性物質の投与は、放射性物質投与諮問委員会（ARSAC）の承認が必要。ARSAC ガイドラインには、年間 10 ミリシーベルトを超えないことが望ましいとしている。1 ミリシーベルト以下については審査の対象外。
- ・被験者の選定において以下を留意すべき。
- 50 歳以上の者を被験者とする。ただし 50 歳未満とすることにつき正当な理由があればこの限りでない。
- 被験者数をなるべく少なくする。
- 受胎能力のある女性を除外する。
- 被験者の必要以上の放射線被ばくを避ける。
- 職業上放射線被ばくを受ける被験者を除外する。
- 放射線作業者に該当する者を除外する。
- 直前 12 か月以内に 10 ミリシーベルトを超える放射能を浴びたことのある被験者を除外

する。

第 I 相試験と関連する資格 (Appendix)

●製薬医学部の学位：製薬医学医師の主要な資格は、王立医学会製薬医学部 (MRC) から授与される Dip Pharm Med である。これは以下の方法で取得できる。

- ・受験 - ウェールズ大学が受験向けの課程を開講している。
- ・サリー大学が開講している製薬医学又は臨床薬理学の MSc 課程の一環として提供。

●臨床薬理学学位：最近まで、名誉薬剤師協会が臨床薬理学学位 (DCPSA) を授与していたが、これは第 1 相ユニットに勤務する医師を対象とした。TREGO は受験対策として 3 日間の課程を開講した。DCPSA は廃止となったが、TREGO の課程は継続している。

●ヒト薬理学学位：製薬医学部では現在、第 1 相試験の試験責任医師向けに、実務ベースの訓練プログラムを企画中である。適格な候補者は、公認の教官による 2 年間の監督下訓練を受けることになり、修了時に評価が行われる。合格すれば、ヒト薬理学学位 (DHP) が授与される。

●その他

・サリー大学が開講するモジュラーMSc：製薬産業に従事する医師、看護師及び生命科学学士向けの特別課程。パーツ及びロンドンのロンドン大学、クイーン・メリー医科歯科学校：初期薬物開発の MSc 課程を開講。

・アバディーン大学及びグラスゴー大学：臨床薬理学の MSc 課程を開講しているが、産業関係者の訓練の需要に合わせたものではない。

・バーゼルの欧州製薬医学センター、リヨンのクロード・ベルナル大学：製薬医学学位を授与。

・ブリュッセル自由大学：製薬医学学位を授与、医学・薬学研究の MSc 及び PhD プログラムもある。

・グラモーガン大学及びジョン・ムーア・リバプール大学：臨床薬理学関連科目の MSc 課程を開講。

●高等医学訓練

・臨床薬理学は、製薬医学部による製薬医学認定に結び付く、高等医学訓練向けのモジュラー訓練課程の中核的要素。

●学術機関・病院のユニットで雇用される医師は、臨床薬理学の認定に向けた訓練を受けることができる。臨床薬理学訓練向けの ABPI 及び NHS の共同プログラムもある。

EMEA 査察手順に学ぶべき点

もう一件、今回訳出した文書は、EMEA による第 I 相試験に焦点を宛てた査察手順についての文書である。本文書は、査察における着眼点を示すのみであり、MHRA 認定スキームのように、詳細に、いかにあるべきかを示してはいない。また、内容も、ほとんど日本の施設が基準に適合していると推測しうるようなものである。ただ一点、日本であまり一般的でないと思われるのは、他の文書にも共通の要求事項であるが、被験者の通常のかかりつけ医との連絡またはこれら医師から病歴等の情報の提供を受けられるようにするという点である。これは、日本のようなフリーアクセス制で「かかりつけ医」が明確に定まっ

ておらず、また医療情報の自由な移動や患者からの開示請求に応じる体制整備も近年ようやく着手されたばかりである状況では、ヨーロッパとの比較において困難な場合も多い。また、被験者が通常ほとんど医療を受けない健康人であれば、得るべき情報が無いこともある。しかし、今後の早期臨床開発では、軽症患者を対象とした試験も視野に入れていく必要があり、試験へのリクルート以前の情報を入手するルートを確認しておくことは重要な論点となってくる。

また、ヨーロッパにおいては査察を「システム」としての信頼性保証とみなすが、日本においては、GCP 調査を承認申請データの書面上の信頼性保証とみなす傾向がある。このようなヨーロッパの傾向からみて、第 I 相試験の実施施設を「システム」とみなし、そこから得られたデータは信頼性があるとする考え方には、学ぶべきところが大きい。今後、こうした信頼性保証のあり方を日本において再検討していくためにも、EMA の査察手順を示す文書は有用であろう。

おわりに

以上、今回訳出した文書について概説した。いずれもそれぞれの特徴があり、日本において早期臨床開発を推進していくための体制整備に不可欠な論点を多分に含んでいる。各施設で、これらの文書を参考にし、それぞれの実施する試験の特性に応じて体制が整備されていくことを願うものである。

付記

本翻訳プロジェクト及び解説論文の執筆は、平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究」（主任研究者：大橋京一、以下「研究班」）の研究事業の一部として行った。

参考文献

¹ Chairman : Duff GW, Expert Group on Phase One Clinical Trials. Final Report. Dec. 7, 2006.

² 安全性評価研究会ファーマコビジランス分科会, 訳, 齊尾武郎, 栗原千絵子, 小林潔, 監訳. 欧州医薬品庁 (EMA), 欧州ヒト用医薬品委員会 (CHMP). ヒト初回投与試験におけるリスクの特定および低減の戦略に関するガイドライン. 臨床評価 2007; 35(1): 131-43.

[原本 : European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products : London, 19 July 2007. (EMA/CHMP/SWP/28367/07).]

³ 大橋京一ら, 訳. 欧州医薬品庁 GCP 査察グループ. 欧州医薬品庁が求める GCP 査察実施の手順. 臨床評価 2008 ; 35 (3) : ●-● (本誌). [原本 : European Medicines Agency, GCP Inspection Working Group. INS-GCP-3 Annex V to Procedure for conducting GCP inspections requested by the EMA- Phase I Units. London, 20 September 2007 (EMA/INS/GCP/197215/2005, Procedure no. : INS/GCP/3V)]

⁴ 大橋京一ら, 訳. 英国医薬品医療機器管理局. 第 I 相試験認定スキーム. 臨床評価 2008 ; 35 (3) : ●-● (本誌). [原本 : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

-
- (MHRA). Phase I accreditation scheme. Final version1, 16th November 2007.]
- ⁵大橋京一ら, 訳. 英国医薬品医療機器管理局. 第 I 相試験実施施設認定スキーム申請書式. 臨床評価 2008 ; 35 (3) : ●-● (本誌). [原本 : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Accreditation scheme application for phase I Clinical Trial Units. Final version1, 16th November 2007.]
- ⁶大橋京一ら, 訳. 英国医薬品医療機器管理局 GCP 査察部門. 第 I 相試験認定スキームについての Q&A. 臨床評価 2008 ; 35 (3) : ●-● (本誌). [原本 : MHRA GCP inspectorate. Responses to public consultation of the Phase I accreditation scheme, October 2007.]
- ⁷大橋京一ら, 訳. 英国製薬工業協会. 第 I 相試験ガイドライン. 臨床評価 2008 ; 35 (3) : ●-● (本誌). [原本 : The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase I clinical trials, 2007 edition.]
- ⁸ The Association of the British Pharmaceutical Industry, BioIndustry Association. Early Stage Clinical Trial Taskforce : Joint ABP/BIA Report. In : Chairman : Duff GW. Expert Scientific Group on phase 1 clinical trials : Interim Report. Jul. 25, 2006.
- ⁹ ファーマコビジランス分科会. 資料 : MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level) について. 臨床評価 2006 ; 34 Suppl24 : 189-97.
- ¹⁰ Suntharalingham G., et. al, Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1-11.

J-CLIPNET 第 I 相試験関連翻訳資料

作成 大橋 京一

大分大学医学部附属病院 臨床薬理センター センター長

大分大学医学部 臨床薬理学 教授

平成19年度厚生労働科学研究費補助金「グローバル早期臨床試験推進
のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究」主任研究者

編 (株) 臨床評価刊行会

2008年3月

翻訳資料一覧

タイトル	頁
①Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Phase I accreditation scheme. Final version1, 16 th November 2007. 英国医薬品医療機器管理局. 第 I 相試験認定スキーム	(1)
②Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Accreditation scheme application for phase I Clinical Trial Units. Final version1, 16 th November 2007. 英国医薬品医療機器管理局. 第 I 相試験実施施設認定スキーム申請書式	(9)
③MHRA GCP inspectorate. Responses to public consultation of the Phase I accreditation scheme, October2007. 英国医薬品医療機器管理局 GCP 査察部門. 第 I 相試験認定スキームについて の Q&A.	(25)
④European Medicines Agency, GCP Inspection Working Group. INS-GCP-3 Annex V to Procedure for conducting GCP inspections requested by the EMEA- Phase I Units. London, 20 September 2007 (EMEA/INS/GCP/197215/2005, Procedure no. : INS/GCP/3V) 欧州医薬品庁 GCP 査察グループ. 欧州医薬品庁が求める GCP 査察実施の 手順 [参考：仮訳終了、許諾による制限のため収載せず]	(32)
⑤The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase I clinical trials, 2007 edition. 英国製薬工業協会. 第 I 相試験ガイドライン.	-

本翻訳資料は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究」(主任研究者：大橋京一)の一部として、大橋京一が、(株)臨床評価刊行会に委託し作成した。いずれも仮訳であり、今後日本語訳を完成させ、「臨床評価」近刊に掲載予定である。

本仮訳の翻訳著作権は、以下の者が有する。

①～③：大橋京一¹⁾、栗原千絵子²⁾、斉尾武郎³⁾

④：大橋京一¹⁾、高石勝⁴⁾、伊藤勝彦⁴⁾、栗原千絵子²⁾、斉尾武郎³⁾

1) 大分大学医学部 2) 臨床評価刊行会 3) フジ虎ノ門健康増進センター

4) 先端医療振興財団

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)
Phase I accreditation scheme
第 I 相試験認定スキーム

医薬品医療機器管理局

最終版 1 2007 年 11 月 16 日

目次

	頁番号
背景	—
範囲	—
ユニットの分類	—
目的とする認定制度の運用	—
認定検査報告	—
参考文献	—
附属書 1	—

1. 背景

2006 年 3 月に発生した TGN1412 事件は、6 名の被験者が重体となり集中治療室へ収容される事態となった。この事件は、第 I 相臨床試験全般、特に「ヒト初回投与」(first in human : FIH) 試験への注目度を高めた。

第 I 相試験に関する専門調査委員会 (Expert Scientific Group : ESG) からの勧告には FIH 試験を実施する際の手順の変更が盛り込まれ、また試験薬 (investigational medicinal products : IMP) のヒト初回投与試験に関する欧州ガイダンスが公表されていると認識されている。MHRA でも同様に、臨床試験実施の許可の前に審査を要すると思われるリスク要因を伴う FIH 試験については、ヒト医薬品委員会の臨床試験専門家諮問部会 (Clinical Trial Expert Advisory Group of the Commission on Human Medicines : CTEAG) に意見を求める意向である。そうした試験において被験者の安全を最大限に高めると共に、規制当局による監督に対する一般社会の信頼を向上させるため、英国で第 I 相試験を実施する臨床試験実施施設 (以下「ユニット」) 向けに任意の認定制度を確立する旨の提案がなされている。

その目的は、定期的な査察を定期的に行うことや、査察の範囲や深さを拡充することにより、この種の臨床試験を実施してゆこうとするユニットに関してより多くの情報を MHRA や倫理委員会に提供することにある。その結果として、承認可否の決定は一層強固なものとなるであろう。

このスキームは、その適用範囲内のユニットが、被験者に対する危害の防止、及び救急対応に関して十分に基準を満たしていることの保証を与えるものとなる。

MHRA GCP 査察部門は、英国で第 I 相試験を実施するユニットにおける GCP 査察を既に実施しており、さらに 2006 年初めより、これらのユニットの周期的査察プログラムを導入することとした。

2. 適用範囲

第 I 相試験とは、ある試験薬がヒトへ投与される際、スポンサー者及び試験責任医師が、当該製品が被験者にとって有益と予想される効果を持つという証拠に関する知識を持たない場合に、その試験薬についての薬理学的な作用を調べる臨床試験である（委任立法集 2004/10311）。そのような臨床試験を実施するユニット（営利的及び非営利的）向けに、任意の認定制度を設立する旨の提案がなされている。このスキームによって、CTEAG による審査を要すると思われる一定のリスク要因を伴う試験を管理するための、設備、能力、職員の訓練や経験に基づいて、ユニットをクラス分けすることになる。こうしたリスク要因に関する詳細情報は、MHRA のウェブサイト²や、試験薬のヒト初回投与試験におけるリスクの特定および低減の戦略に関する CHMP ガイドライン³に掲載されている。

当制度の範囲は、喘息患者など「患者ボランティア」での初期試験を実施するユニットを含め、非治療的第 I 相試験を実施するユニットが主たる対象となる。スキームの案は差し当たり、病院において実施される重症患者での第 I 相試験は対象としていない。この認定スキームは、非薬物試験、即ち臨床試験実施許可（CTA）を必要としない試験しか実施しないユニットへの適用も意図していない。このスキームは、施行後に見直しを受けることを想定している。また MHRA は、患者での第 I 相試験を実施するユニットと協力し、これらのユニットに向けた適切な認定スキームを作成することも意図している。

重篤な有害反応は、特定の化合物や分子について「ハイリスク」と認められているかどうかに関わらず、いかなる試験においても起こる可能性がある。また、試験の手順（吸入試験、気管支鏡検査法など）に伴うリスクや、対照薬として使用される市販薬、チャレンジ・テストに使用される IMP ではない物質に対する反応の可能性もある。従って、第 I 相試験を実施する全てのユニットが、緊急事態に対応するための適切な職員及び設備を有することが不可欠である。

この認定スキームは第 I 相ユニットの業務に関係する。スポンサーは、試験の設計並びに前臨床データの収集及び分析に関し、付加的責任を負う。スポンサーが潜在的リスクを認識し、これらのリスクを低減するための措置を講じることが不可欠である³。

法律に定められた GCP 査察は 2004 年 5 月から実施されている。この任意の認定スキ

ームに申請するユニットは、追加的な定期的 GCP システム査察を受けることにはならない。ただし MHRA は、懸念が生じた場合、あるいは調査を要する重要な情報が明るみに出た場合に、緊急の査察を実施する権限を有している。認定を受けないユニットが臨床試験の実施から排除されるわけではない。それはこのスキームが任意によるものだからである。しかし、倫理委員会は、臨床試験を実施する施設について検討する際に、認定を受けていないという事実を考慮に入れることとなり、また倫理委員会自ら施設の調査を行うことを検討する場合もあるだろう。

3. ユニットの分類

参加ユニットから MHRA GCP 査察部門へ提出される記入済み認定申請書式の審査を基に、早期臨床試験を実施するユニットは評価及び認定を受けることになる。2 種類の認定が設けられる予定である。

標準的認定

標準ユニットは、CTEAG の審査を要すると思われるリスク要因を伴う FIH 試験以外の、あらゆる第 I 相試験の実施施設として認定される。専門家の助言が求められる可能性のある試験の例が、MHRA のウェブサイト² に掲載されている。これが英国の第 I 相ユニット全てに適用される標準となる。

追加的認定

CTEAG によるリスク要因審査を要するものを含め、あらゆるリスク水準で化合物を用いる臨床試験の実施施設としての認定を希望するユニットは、追加認定を申請することができる。ユニットは、適切な訓練を受け経験を積んだ職員が投与日に勤務可能であることを明示しなければならない。これらのユニットが物理的に病院内に位置することは要件ではないが、医療上の緊急時に経験を積んだ職員と設備が即座に利用可能であることを、ユニットが実証できることが前提条件である。

MHRA 臨床試験ユニットは、CTA を交付する際、認められたリスク水準に見合う職員と設備を有する臨床試験ユニットで試験が実施されることが期待される旨の勧告を行う場合がある。

4. 目的とする認定スキームの運用

当スキームは、任意の制度として運用される。標準的認定のための調査は現行の GCP 査察と同等のものである。追加的認定のための調査は、現行の GCP 査察よりも範囲が広く、さらに詳細なものとなる。

ユニットは詳細な申請書に必要事項を記入して標準的認定又は追加的認定のいずれかを申請し、次いで適切な手数料を支払うことによって、調査が実施されることになる。手

数料は現行の査察手数料に従うものとなり、これは別個の協議文書（MLX 334、MHRA のウェブサイト²にて公開）の対象となる。そのほか、初期準備手数料と、さらに新規証明書の交付毎に小額の手数料が発生する。後日において標準的認定から追加的認定への再分類を要請する場合、追加手数料が必要となるが、それは以前審査対象ではなかった基準を評価するための調査が必要となるからである。

調査を経て、ユニットは相応の認定を受け、認定証明書が交付される。証明書は2年間で、証明書更新に先立ち再検査が実施される。ユニットは、この2年の期間内に重要な変更があった場合、MHRA GCP 検査局へ届け出るよう求められる。重要な変更とは、附属書1に概要が示される通り、当該認定の根拠となった基礎事項に影響を及ぼす変更をいい、例として以下のものが挙げられる。

- ユニットの移転、又は設備の追加（既存のユニットの拡張、別な場所での設備の恒久的使用など）
- 主要職員の変更 - 主要職員に用いられる肩書は組織によって様々で、ユニットは認定スキームにおける要件を再検討し、それらの要件を達成及び維持する上でどの職員が主要となるか判断する必要が生じる。しかし一般的に、主要職員は医師が該当し、医学責任者（又は医学的側面の総体的責任を負う医師）、上級看護師、診療所管理者（すなわち日々の診療所の運営や、緊急移動用ベッドなど診療所の備品に対する総責任者）、薬剤師あるいは救急用薬物担当者も含まれる。
- 地元病院との合意における重要な契約上の変更。

ユニットにおける変更が、認定基準のいずれかに適合しなくなる要因となる場合、MHRA GCP 査察部門は直ちに通知を受けなければならない。臨床試験中に実質的な変更が生じた場合、倫理委員会及びMHRA CTUは適宜、法令に従って通知を受ける必要がある。

調査報告書及び認定証明書は、分類に留意の上、適切な倫理委員会/NRESへ送付され、これらのユニットに関する実施施設別の評価を行う責務を支援するものとなる。地方の倫理委員会/病院トラストは、現行の手順に従って実施施設別の審査を行う責任を引き続き負う。認定格付けは、この評価の通知に役立つであろう。倫理委員会は、当該ユニットが認定スキームに参加しているか否かを問わず、実施施設別の評価の支援となる追加情報を要請することができる。

5. 認定調査報告

所定の認定調査において結果的に重大な発見がなければ、続いて通常30就業日以内に調査報告書が提出される。被験者の安全に関する領域（適格性、医療保険、被験者の身元確認など）における主要な発見は全て、認定に先立ち解決しておく必要がある。

調査中に重大な発見があった場合、主任調査官は直ちに該当する NHS トラスト、NRES、MHRA 臨床試験ユニットへ適宜、MHRA 及び NRES 間の覚書に従って通知する。認定証明書は、重大な発見が適切に解決されない限り交付されない。

6. 参考文献

1. The Medicines for Human Use (Clinical Trials) regulations 1994 (2004/1031), 改正通り
2. www.mhra.gov.uk
3. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/294648/2007)

附属書 1

分類基準

試験実施施設での被験者の安全性に関する領域（適格性、医療保険、被験者の身元確認など）における未解決の重大な発見及び未解決の主要な発見がないことに加え、当自主制度への参加を希望する第 I 相試験実施ユニット全てについて、以下の事項が適切に整えられる必要がある。

標準的認定

ユニットは、CTEAG の審査を要すると思われるリスク要因を伴う FIH 試験以外の、試験の実施を認定される。

All units participating in the scheme are required to have the following;
当制度に参加するユニットは全て、以下の事項に適合するよう要求される。

1. ユニットは、そこで実施される臨床試験に起因して生じる緊急事態を補助するための、病院との既存の合意を有すること、あるいは病院の緊急チームとの試験情報（投与回数など）の伝達及び通知を実証できることが期待される。病院の救急対応チーム及び ITU は、研究ユニット、研究の性質（ヒト初回投与、生物製剤など）について、また時を問わずユニットから患者を付託され得ることを認識していなければならない。
2. ユニットは、必要な場合被験者の救命処置（蘇生及び安定化）を即座に継続的に行い、次いで病院へ転送するための頑健な（かつ検証済みの）取り決めを交わしていなければならない。定期的に全職員の緊急事態対応試験がユニット内で実施され、文書化されるべきである。
3. 医師がヒト初回投与試験における試験責任医師への就任を認可されていることを、当人の職務記述書に記載され、履歴書及び訓練記録によって裏付けられる