

200940053A

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

国際共同治験を前提としたGCP等の治験制度
及びその運用のあり方に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成22(2010)年4月

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

国際共同治験を前提としたGCP等の治験制度
及びその運用のあり方に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成22(2010)年4月

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

国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度及びその運用のあり方に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

平成 22(2010) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度及びその運用のあり方に関する研究	-----1
渡邊 裕司	
II. 分担研究報告	
1. 国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度の課題に関する研究	-----9
景山 茂	
2. 国際共同治験実施における実施医療機関の課題に関する研究	-----13
楠岡 英雄	
3. 国際共同治験実施における治験責任医師の課題に関する研究	-----20
小林 真一	
4. アジア地域の国際共同治験の現状に関する研究	-----29
大橋 京一	
5. わが国における国際共同治験の実績と今後の推移に関する研究	-----32
熊谷 雄治	
6. 国際共同治験を前提とした GCP 等の運用のあり方 及び国際共同治験実施における依頼製薬企業の課題に関する研究	-----42
小野 俊介・斉藤 和幸	
7. 国際共同治験実施における規制当局の課題に関する研究	-----53
藤原 康弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	
IV. 資料	

I . 総括研究報告

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)

総括研究報告書

国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度及びその運用のあり方に関する研究

- 主任研究者：渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授)
分担研究者：景山 茂 (東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授)
楠岡 英雄 ((独)国立病院機構大阪医療センター 院長)
小林 真一 (聖マリアンナ医科大学薬理学 教授)
大橋 京一 (大分大学医学部臨床薬理学 教授)
熊谷 雄治 (北里大学医学部薬理学 准教授)
小野 俊介 (東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 准教授)
藤原 康弘 (国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部 部長)
斉藤 和幸 ((独) 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部審査役)
研究協力者：花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長)
小林 史明 ((社) 日本医師会治験推進センター研究事業部 部長)
栗原千絵子 ((独) 放射線医学総合研究所)
作広 卓哉 (日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長)
青木 寛 (日本製薬工業協会臨床評価部会 副部会長)
青野 寛之 (欧州製薬団体連合会技術委員会臨床部会 部会長)
森本 剛史 (欧州製薬団体連合会技術委員会臨床部会)
小林 利彦 (米国研究製薬工業協会 日本技術代表)
野本 正弘 (愛媛大学医学部臨床薬理学 教授)
Michael Ferris (ノバルティス ファーマ(株) 常務取締役開発本部長)
塚原喜久男 (ノバルティス ファーマ(株) 開発本部開発推進部長)
加藤 祐一 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部部長)

研究要旨

国際共同治験への参加は、医薬品を世界の国々と同時に日本人患者に届けることを可能にするとともに、日本人に有効な治療薬を見逃さない機会となる。さらに新薬開発に伴うリスクとベネフィットを公平公正に分配するという倫理的原則からも国際社会において役割を果たすことは重要である。一方、国際共同治験では、英語を基本言語とすることをはじめ、医療習慣の相違、用法・用量の適切性、未承認対照薬の取り扱い、さらに日本が担当する症例数と全体試験結果の外的妥当性など解決すべき点は多い。規制の相違や運営の複雑性などもわが国固有の問題として指摘され、世界標準化が求められている。

本研究では最近数年間のわが国における国際共同治験の実態を調査し、規制当局、依頼製薬企業、治験実施医療機関、治験担当医師の抱える課題を整理するとともに、その解決の為

に求められる GCP 等の治験制度及びその運用のあり方を提案した。英語対応や検体処理などに現場での戸惑いはあるものの後期 II 相／第 III 相の国際共同治験は着実に国内に浸透している。今後は、薬物動態／薬力学試験を含む早期探索的な試験に積極的に取り組み、用法・用量の民族差の有無を科学的根拠に基づき議論出来るよう日本の発言力を強化し、後期相の国際共同治験にプロトコール作成段階から参加を可能とするような取り組みが求められる。

A. 研究目的

国際的な治験実施のルールである ICH-GCP が 1997 年に導入されて以降、GCP を含むわが国の治験関連規制は、幾度もの改定を経て現在の姿に至っている。これらの改定は、治験実施ルールや手順に関する国内規制を国際的ルールに整合化させる過程だった側面が大きい。近年、国際共同治験への参加機会が増加し、いくつかの国際共同治験の実施を通じて、規制の相違や運営の複雑性などの問題点が再確認され、新薬の承認審査の世界標準化も求められている。

最先端の創薬技術の開発や理解を促進するばかりでなく、新薬開発におけるベネフィットとリスクを国際社会において公平公正に分配するという倫理的原則からも国際共同治験への参加は重要と考えられる。一方、国際共同治験では、英語を基本言語とすることをはじめ、医療習慣・標準療法の各国間の相違、用法・用量の日本人に対する適切性、未承認対照薬の取り扱い、さらに日本が担当する症例数と全体試験結果の外的妥当性など解決すべき点は多い。

本研究では最近数年間の国際共同治験の実態を調査し、規制当局、依頼製薬企業、治験実施医療機関、治験担当医師の抱える課題を把握するとともに、その解決の為に求められる GCP 等の治験制度及びその運用のあり方を提案する事を目的とした。新薬を国際標準で遅滞なく国民に届けるために、また、日本人に有効な新薬を見逃さないた

めにも積極的な国際共同治験への参加が求められており、本研究項目は必須の検討課題と思われる。

本研究では、日本の治験環境を理解し、豊富な経験を有する臨床薬理学専門家、治験実施医療機関、治験担当医師、依頼製薬企業、規制当局関係者など各分野のプレイヤーが加わり、Consensus method（コンセンサス形成手法）を用いて最終的な合意形成に基づき国際共同治験に関するわが国の現状とその解決策について提言する。

B. 研究方法

本研究では、平成 21 年度 1 年間の研究期間で、わが国の国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度及びその運用のあり方に関して、下記 8 課題の検討を進めた。

- 1) 国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度の課題に関する研究、
- 2) 国際共同治験実施における実施医療機関の課題に関する研究
- 3) 国際共同治験実施における治験責任医師の課題に関する研究
- 4) アジア地域の国際共同治験の現状に関する研究
- 5) わが国における国際共同治験の実績と今後の推移に関する研究
- 6) 国際共同治験を前提とした GCP 等の運用のあり方に関する研究
- 7) 国際共同治験実施における依頼製薬企業の課題に関する研究

8) 国際共同治験実施における規制当局の課題に関する研究

【治験実施医療機関 Web 調査】

国際共同治験実施における実施医療機関の課題及び治験責任医師の課題について、Web を用いたアンケート調査を行った。対象とした医療機関は、治験中核拠点病院等協議会参加の病院（54 施設）、ならびに、独立行政法人国立病院機構に所属する病院（145 施設）である。（5 病院が重複しており、合計 194 施設）。

アンケート調査は、対象病院の治験事務局に、厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室、あるいは、国立病院機構本部研究課治験推進室よりアンケート調査について知らせてもらい、各施設は Web により回答を行った。

【研究班会議開催実績】

研究期間中、研究の内容と進展度について検討を加えるため、下記のごとく合計 5 回の研究班会議を開催した。なお各課題に対しては、最終的に Consensus method（コンセンサス形成手法）による意志決定を行った。

・班会議

第 1 回会議	平成 21 年	5 月 22 日	東京
第 2 回会議	平成 21 年	8 月 21 日	東京
第 3 回会議	平成 21 年	10 月 19 日	東京
第 4 回会議	平成 21 年	12 月 3 日	横浜
第 5 回会議	平成 22 年	2 月 25 日	東京

（倫理面への配慮）

本研究は直接ヒトを対象としたり、あるいはヒトのサンプルを用いる研究ではないので倫理的問題を生じない。

C. 研究結果

1. 国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度の課題に関する研究、

わが国においても数年前より国際共同治験が増加しており、今後この傾向は益々強まるものと考えられ、GCP 等の制度は日・米・EU において共通であることが望まれている。

わが国の GCP (J-GCP) 上の検討課題としては、①治験の契約が治験依頼者と実施医療機関の長であることから生じている書類の内容や流れ、②記録の保存期間、③症例報告書の取り扱い、等が挙げられる。

治験の契約については現行通り、治験依頼者と実施医療機関の長との契約とし、契約以外の治験手続きについては治験責任医師に権限を持たせ、各書類の流れを整理することにより、被験者の安全、臨床試験の倫理性、科学性を損なうことなく、書類の簡素化を進める事が出来ると共に、治験責任医師の治験実施に関する立場をより明確に出来ると考えられる。

実施医療機関における記録の保存期間については、国際共同治験が主流になりつつある現在、出来る限り米国、EU と整合性を持つことが望まれる。欧米等においては各国における将来の承認申請に備え、保存期間を 15 年間とする事が主流であるが、わが国の実態と合わない面があり、これについては今後の具体的な検討が必要であろう。

症例報告書の見本は、J-GCP では実施医療機関の長への事前提出書類に含まれており、治験審査委員会の審査対象とされている。しかしながら、症例報告書の見本は被験者の安全、臨床試験の倫理性、科学性とは直接関係せず、現実に治験審査委員会において審査されることはないのが実情であ

り、諸外国の事情に合わせて、症例報告書の見本は実施医療機関の長への事前提出書類及び治験審査委員会の審査対象から外して差し支えないものと考えられる。

これらの制度改正は国際共同治験の障壁の少なくとも一部を取り除くことになり、現在指摘されている drug lag の解消に役立つものと考えられる。

2.国際共同治験実施における実施医療機関の課題に関する研究

国際共同治験を今後推進するに必要な課題の整理を行うことを目的とした。国際共同治験の実施医療機関を対象にアンケート調査を行い、194施設に回答を依頼し、有効回答数は76件であった。このうち、国際共同治験実施経験のある施設は52、ない施設が24であった。国際共同治験の実施経験のある52施設中、国際共同治験を担当したときに不便や不自由、困難を感じた施設は50施設（96%）あり、なかったのは2施設（4%）のみであった。不便・不自由と感じた項目は、第1位「英語の症例報告書の読解」（94%）、第2位「英語の症例報告書の記載」、「英語のクエリー対応」（92%）、第4位「英語の治験実施計画書の読解（日本語訳との差異）」（86%）、第5位「英語のSAE報告作成」（76%）であった。各施設の国際共同治験への対応状況では、体制面、人材面のいずれにおいても、国際共同治験の経験のある施設がない施設よりも大幅に整備されていた。今後の体制整備については、国際共同治験の経験のある施設ではさらに治験関係者の資質の充実を踏ることに重点が置かれているのに対し、実施経験のない施設は、医師やCRCなどの基盤の強化が必要と感じていることが明らかになった。以上より、国際共同治験の実施における課題

については、これまでに行われている調査ではほぼ抽出されており、新たに発生している課題はほとんど無いことが明らかとなった。また、これらの課題については実施医療機関が何らかの対応を行いながら、実施に向けて努力しているものと考えられる。

3.国際共同治験実施における治験責任医師の課題に関する研究

国際共同治験実施における治験責任医師の課題について、全国の治験実施医療機関の治験責任医師にアンケート調査を実施した。今回のアンケート調査に回答した医療機関は160機関であった。その内訳は国立機構病院60%、国立大学病院16%、私立大学病院7%であった。回答した治験責任医師の年齢は51-60歳37%、41-50歳36%、31-40歳24%で年齢的な偏りはなく、国際共同治験を実施した経験のある医師は全体の約4割であった。それらの医師が担当したプロトコール数（平成18年以降）は概ね1-3プロトコールであった。

国際治験を遂行する上での課題で3割前後の回答に「問題あり」とされた項目は「英語の治験実施計画書の読解」33%、「各種問い合わせに時間がかかること」41%、「英語の症例報告書の記載」29%、「英語のクエリー対応」24%であったが、大半の項目については「問題ない」との回答が多かった。また現状の対応について100%を理想として何%位達成されているかについての質問では、約60%は対応できているとのことが示された。

これらの結果より、治験責任医師は、国際共同治験の実施において特に大きな障害を感じておらず、これまでと同様に医師、CRC等の治験実施スタッフの増員、教育の必要性を望んでいることが示された。

4. アジア地域の国際共同治験の現状に関する研究

アジア諸国は 2002 年までにほとんどの国が ICH-GCP を受け入れて国際共同試験実施可能な状態になっている。特に、韓国、中国、シンガポールなどでは国策として医薬品開発の人材育成、Clinical Trial Center、中核病院の整備に力を注いだ結果、国際共同試験の数が右肩上がりに増加している。

国際共同試験におけるアジアの占める割合は確実に増加し、医薬品開発にアジアは必要不可欠の存在になってきている。今後、アジア地域と協力し、アジア人のエビデンスを得るためのアジア共同試験の推進を図るべきである。

5. わが国における国際共同治験の実績と今後の推移に関する研究

国際共同新薬開発において日本のとるべき方向性は、クオリティと科学性にある。この両者を担保するためのインフラはすでに整っており、現在必要とされるものは教育である。わが国における臨床試験関係者の人材育成は短期間から長期間にわたるものまで多岐にわたり、種々の団体、施設で行われている。新たな治験活性化5カ年計画の目的の一つに人材育成があげられており、中核、拠点施設のそれぞれでも、多くのセミナーが開催されている。これに加えて、医師およびCRCを対象とした認定システムが複数存在し、学会、団体等が主導で行っているものも複数存在している。このように一見すると充実しているように見える日本における人材育成システムであるが、問題点も存在している。それぞれの要求する教育レベル、経験レベルが異なっており、教育システム自体が一貫していないという問題点がある。また、モニターに対する系

統だった国レベルの教育システムは存在していない。一方、韓国では日本の治験中核施設に相当する医療機関による国家レベルのネットワークである KoNECT (Korean National Enterprise for Clinical Trials)が教育機能を有しており、教育内容の標準化の努力を重ねている。

今後、わが国では短期的にはCRC、CRAの、中長期的にはリーダーシップをとれる医師の育成が重要であり、さらに日本国内のみでなくアジア諸国をターゲットとした効率的な教育システムの確立が重要であると思われる。

6. 国際共同治験を前提としたGCP等の運用のあり方に関する研究、及び、

7. 国際共同治験実施における依頼製薬企業の課題に関する研究

GCP を含むわが国の治験関連規制は、1997年のICH-GCPの国内実施以降、海外の治験実施の手続き・方法等、及び海外各国での治験依頼者・実施者の開発戦略等を反映しつつ改定が繰り返されている。今後の治験関連規制のあり方を考える上では、日本人患者の迅速な新薬アクセスの達成と国民厚生への改善を最も重要な目的としつつ、科学としての医薬品研究・開発の促進、国内外の関連産業の健全な発展等の重層的な視点が求められる。また適切なデータと根拠に基づく提言が必須である。

本研究では、望ましい治験関連規制のあり方を考える上での背景・前提を明らかにする目的で、主として新医薬品の開発・上市を目的とした国内外の治験の実施状況、ドラッグラグの現状・原因の分析、医薬品の用法・用量の国際比較と国際共同開発下での留意点、国際共同開発を前提として申請が行われる場合の承認審査のあり方について検討を行

った。

分析及び検討の結果、わが国の治験は明らかに米国に軸足が置かれた産業界の開発戦略の中で、依然として厳しい国際競争に直面していること、企業による日本への新薬導入の遅れは企業の戦略的行動の結果の表れである可能性が高いこと、国際共同開発においても日本人に適切な用法・用量設定を検討する必要性が高いこと、目的に応じた治験相談の活用が承認審査を円滑に進める可能性等が示唆された。

8.国際共同治験実施における規制当局の課題に関する研究

国立がんセンター中央病院（National Cancer Center Hospital：以下NCCH）の経験に基づいて、医療機関における国際共同治験の規制要件に関する問題を調査した。ICH-GCPと省令GCPの相違及び各治験依頼者のそれらの解釈の相違が、医療機関の負担と混乱を招いていることが示唆された。ICH-GCPに準拠することによる省令GCPの遵守、書式の統一、各治験依頼の見解の統一、および規制当局を含む社会全体の意識改革が、今後の課題であることが考えられた。

D. 考察

国際共同治験を前提としたGCP等の運用のあり方に関して、平成20年2月29日付けのGCP改正により、それまで義務づけられていた治験実施施設毎の治験審査委員会設置義務が撤廃され、いわゆるCentral IRBへの道が開かれた。現実的にCentral IRBが活用されるまでには至っていないが、ICH-GCPとの大きな違いの一つは解消された。残されたICH-GCPとの大きな違いとして、治験依頼者と治験担当医師間での直接

契約が結ばれない事が指摘されているが、この点については、「治験のあり方に関する検討会」で議論された通り、契約は現行通り、治験依頼者と実施医療機関の長との間で行われることが望ましいと思われる。多くの治験の実施には医療機関内の検査部、放射線部、薬剤部などの協力が必須であり、現行の契約方法がむしろ手続きの簡素化に結びついている可能性がある。しかし、契約以外の治験の実施およびこれに伴う書類の流れまでもすべて実施医療機関の長を介する必要はなく、「治験の依頼等に係る統一書式」において、書式4: 治験審査依頼書、書式6: 治験実施計画書等修正報告書、書式9: 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書、書式10: 治験に関する変更申請書、書式11: 治験実施状況報告書、書式16: 安全性情報に関する報告書等は、医療機関の長を介することなく、治験責任医師の名の下に行う事を提案する。さらに、症例報告書の見本は、実施医療機関の長への事前提出書類に含まれており、治験審査委員会の審査対象とされている。症例報告書の様態は、被験者の安全、臨床試験の倫理性、科学性とは直接関係せず、治験審査委員会において審査されることは現実的にはないものと思われる。諸外国の実情に合わせ、症例報告書の見本は実施医療機関の長への事前提出書類及び治験審査委員会の審査対象から除外する事も合わせて提案したい。

国際共同治験への参加は、ドラッグラグ解消の有効な手段と考えられてきた。もちろん、国際共同治験への参加は医薬品を世界の国々と同時に日本人患者に届けることを可能とするが、端緒となったドラッグラグの形成要因は、日本にある内資外資製薬企業が限られた資源の中で、先行する海外

の試験結果を見据えながら成功確率高く医薬品開発を進める事にも起因していた。現在、日本では医薬品産業に従事する人口が減少しているおり、限られた人的資源という問題は解消されていない。

さらに今後は、国際共同治験への参加を日本が望んでも日本の治験環境に魅力がない限り、低コストで患者集積性の高いアジア諸国へ、後期相の国際共同試験は移行する事が危惧される。このような状況下で、日本は優れた医療環境や設備を有効に活用し、高品質で付加価値の高い臨床試験に戦略的に取り組む必要がある。薬物動態／薬力学試験を含む早期探索的な試験を活性化し、用法・用量の民族差について科学的根拠に基づき議論出来るよう日本の発言力を強化しなければならない。このような取り組みによりはじめて後期相の国際共同治験にプロトコール作成段階から参加することが可能となり、最終的には日本人被験者の保護にもつながるだろう。治験に関わる人々には、日本人患者の迅速な新薬アクセスの達成と国民厚生 of 改善を最も重要な目的としつつ、科学としての医薬品研究・開発の促進、国内外の関連産業の健全な発展等の重層的な視点が求められる。

E. 結論

本研究では最近数年間のわが国における国際共同治験の実態を調査し、規制当局、依頼製薬企業、治験実施医療機関、治験担当医師の抱える課題を整理するとともに、その解決の為に求められるGCP等の治験制度及びその運用のあり方を提案した。これらの提案に基づく制度改正は国際共同治験の障壁の少なくとも一部を取り除くことになり、国際共同治験の円滑な実施に役立つ

ものと考えられる。

英語対応や検体処理などに現場での戸惑いはあるものの後期II相／第III相の検証的国際共同治験は着実に国内に浸透してきた。しかし、アジア諸国間での厳しい国際競争に直面していることも事実である。今後は、薬物動態／薬力学試験を含む早期探索的な試験に積極的に取り組み、用法・用量の民族差の有無を科学的根拠に基づき議論出来るよう日本の発言力を強化し、後期相の国際共同治験にプロトコール作成段階から参加を可能とするような取り組みが求められる。規制当局もこの状況を把握しており、目的に応じた治験相談の活用が承認審査を円滑に進める可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 井上忠志、熊谷雄治、Shawn M. Heidei、木村和哉、若田明裕、久田茂、川上浩司、小野寺博志、篠田和俊、黒川美佐男、中澤隆弘、佐神文郎、山崎恒義、井上達：バイオ医薬品の安全性評価についての考え方ーICH ガイドラインの見直しに向けてー、医薬品研究、40(2):80-89,2009. (財)日本公定書協会。

2) 熊谷雄治：特集 薬物性 QT 延長症候群：不整脈の基本と新しい対応、6. Intensive Phase 1 試験、Bridging QT 試験～国際的開発の中での QT 評価～. 医薬ジャーナル、45(4):111-114, 2009.なし

2. 学会発表

1) 渡邊裕司：臨床研究のABC,臨床研究浜松医科大学学内講演会, 2009, 5月7日.

- 2) 渡邊裕司：大規模臨床試験と薬物治療ガイドライン,鳥取大学医学部「臨床医学特論2」,2009,5月18日.
- 3) 渡邊裕司：GCP省令改訂に伴う治験審査委員会に関する情報の登録について,第5回臨床研究審査を考える会,2009,8月2日.
- 4) 渡邊裕司：改正GCPにおけるIRBの責務に係わる医療機関での対応,日本QA研究会GCP部会総会,2009,10月5日.
- 5) 渡邊裕司：シルデナフィルの長期使用経験から学ぶ肺高血圧症の臨床－新ガイドラインを踏まえて－,レバチオWEBシンポジウム,2009,10月21日.
- 6) 渡邊裕司：グローバル試験参加経験からの教訓－日本にとってグローバル試験へ参加することはどれくらい現実的か？英国大使館合同シンポジウム,2009,11月20日.
- 7) 渡邊裕司：臨床試験における民族差,医師とCRCのためのワークショップ体験・評価カンファレンス,2010,1月11日.
- 8) 渡邊裕司：タダラフィル(肺高血圧症)の国際共同治験に参加した経験より,第6回医薬品評価フォーラム,2010,2月15日.
- 9) 大橋京一、熊谷雄治：Global Studyでの臨床薬理学の貢献,第30回日本臨床薬理学会,2009年12月3日、横浜
- 10) Yuji Kumagai: Challenge from Japan to Asian clinical trials. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology, 2009,5.22, Kyoto
- 11) Yuji Kumagai: An approach to Asian clinical trial utility of PK/PD concept. DIA第3回アジア新薬開発カンファレンス, 5.29,2009、東京(船堀)
- 12) Yuji Kumagai: Current Situation of Early Clinical Trials in Japan. 第6回DIA日本年会, 2009.10.23、東京(江戸川区船堀)
- 13) Yuji Kumagai: Experience in certification system for clinical trial experts in Japan. KoNECT International Symposium 2009, 2009.11.11, Seoul, Korea.
- 14) Yuji Kumagai: Important aspects of site interaction by sponsor/CRO. Clinical Trial Magnifier 2009 Conference-Hong Kong, 2009.Nov.13-15, Hong Kong.
- 15) 石橋太郎、小野俊介. 新薬の臨床開発および承認審査の国際化とその成果. 第30回日本臨床薬理学会年会. 2009.12.5, 横浜 (臨床薬理 2009; 40: S254)
- 16) Frank Arnold, 草間真紀子, 福永悟史, 小野俊介, 杉山雄一. 医療用医薬品承認用量の日米差に影響する要因の分析. 第30回日本臨床薬理学会年会. 2009.12.5, 横浜 (臨床薬理 2009; 40: S254)

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

II. 分担研究報告

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)

国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度及びその運用のあり方に関する研究

分担研究報告書

国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度の課題に関する研究

研究分担者：景山 茂（東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授）

研究協力者：青野寛之（欧州製薬団体連合会技術委員会臨床部会 部会長）

研究要旨

我が国においても数年前より国際共同治験が増加しており、今後この傾向は益々強まるものと考えられ、GCP 等の制度は日・米・EUにおいて共通であることが望まれている。

我が国の GCP (J-GCP) 上の検討課題としては、①治験の契約が治験依頼者と実施医療機関の長であることから生じている書類の内容や流れ、②記録の保存期間、③症例報告書の取り扱い、等が挙げられる。

治験の契約については現行通り、治験依頼者と実施医療機関の長との契約とし、契約以外の治験手続きについては治験責任医師に権限を持たせ、各書類の流れを整理することにより、被験者の安全、臨床試験の倫理性、科学性を損なうことなく、書類の簡素化を進める事が出来ると共に、治験責任医師の治験実施に関する立場をより明確に出来ると考えられる。

実施医療機関における記録の保存期間については、国際共同治験が主流になりつつある現在、出来る限り米国、EUと整合性を持つことが望まれる。欧米等においては各国における将来の承認申請に備え、保存期間を 15 年間とする事が主流であるが、我が国の実態と合わない面があり、これについては今後の具体的な検討が必要であろう。

症例報告書の見本は、J-GCP では実施医療機関の長への事前提出書類に含まれており、治験審査委員会の審査対象とされている。しかしながら、症例報告書の見本は被験者の安全、臨床試験の倫理性、科学性とは直接関係せず、現実に治験審査委員会において審査されることはないのが実情であり、諸外国の事情に合わせて、症例報告書の見本は実施医療機関の長への事前提出書類及び治験審査委員会の審査対象から外して差し支えないものと考えられる。

これらの制度改正は国際共同治験の障壁の少なくとも一部を取り除くことになり、現在指摘されている drug lag の解消に役立つものと考えられる

A. 研究目的

我が国においても数年前より国際共同治験が増加しており、今後この傾向は益々強まるものと考えられ、GCP 等の制度は日・米・EUにおいて共通であることが望まれる。そこで、国際共同治験を行うに際して、我が国の GCP (以下、J-GCP と略す) 等の治験制度に改正する余地があるか否か、また、ある

とすればどのような制度の改正が望ましいかを検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

日本、米国、及びEUのGCP等に関する状況を文献等により調査した。

C. 研究結果

ICH-GCP と J-GCP との間の差異としては以下の事項が挙げられる。

1. 治験契約及び治験に係る手続き

ICH-GCP では治験の契約は治験依頼者と治験責任医師あるいは実施医療機関 (investigator/ institution) であるのに対して、J-GCP では治験依頼者と実施医療機関の長との契約となっている。

これについては厚生労働省が設置した「治験のあり方に関する検討会」においても既に十分な議論がなされ、我が国の現状においては現行制度が適切と考えられる^{1,2)}。しかしながら、契約以外の治験に係る手続き、特に治験審査委員会への申請等を実施医療機関の長を経由して行う必要性については、現在なお治験依頼者を中心に異論が述べられている。

以下、「治験の依頼等に係る統一書式」に則って述べる。

1) 書式4 治験審査依頼書

治験審査委員会への審議依頼は実施医療機関の長がすると規定されている。この結果、書式5 (治験審査結果通知書) は実施医療機関の長宛になる。現在は、書式5の下方に、実施医療機関の長から治験依頼者および治験責任医師宛の欄があるが、不自然の感は否めない。

2) 書式6 治験実施計画書等修正報告書

治験審査委員会が「修正の上で了承」と判断した場合、書式6を治験依頼者及び治験責任医師の連名で実施医療機関の長宛に提出すると規定されている。

3) 書式9 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書

これは治験依頼者から実施医療機関の長宛になっている。被験者の緊急の危険を回避する行為が医療上やむをえなかったことに合意するか否かを実施医療機関の長に報告すると規定されている。

4) 書式10 治験に関する変更申請書

治験実施計画書、症例報告書の見本、説明

文書、同意文書、治験薬概要書、治験契約書、その他の変更をした場合、治験依頼者及び治験責任医師の連名で実施医療機関の長宛に提出すると規定されている。

5) 書式11 治験実施状況報告書

これは治験責任医師から実施医療機関の長宛であるが、実施医療機関の長宛に報告する必要性は乏しいと思われる。

6) 書式16 安全性情報に関する報告書

これは治験依頼者から実施医療機関の長及び治験責任医師宛であるが、実施医療機関において生じた事象ではないので、治験責任医師宛のみで十分と考えられる。

現状を考えると、治験の契約は治験依頼者と医療機関の長とし、契約以外の治験の実施に係わる医療機関内の手続きは責任医師が行うような制度改正が必要と考えられる。

2. 記録の保存期間

ICH-GCP では、「ICH 地域における最終の承認後最低2年間、かつ承認申請が審査中ではなくなるまで、または開発中止後最低2年間保管」と規定されている。一方、J-GCP では、「治験依頼者は、次に掲げる治験に関する記録を被験薬に係る医薬品についての製造販売の承認を受ける日又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間適切に保存しなければならない。」とされている。

この結果、日本における保存期間が終了した後に他国において承認申請がされた場合、日本のデータを利用できない場合も想定される。このような事が生じないように、治験依頼者は当該記録をより長期間保存するように医療機関と交渉し、覚え書きを締結する等の対応をとっているが、そのために追加の手間が生じている。

3. 症例報告書の取り扱い

J-GCP では症例報告書 (case report form, CRF) の見本は実施医療機関の長への事前提出書類に含まれており、治験審査委員会の審査対象とされている。しかしながら、近年の

ように EDC が取り入れられると、電子 CRF (eCRF) が必要となるが eCRF の作成には時間がかかる事もあり、症例報告書が完成していないと実施医療機関への治験依頼さえ行う事が出来ない場合がある。

D. 考察

平成20年2月29日付けの GCP 改正により、それまで義務づけられていた治験実施施設毎の治験審査委員会設置義務は撤廃された。これにより我が国において米国や EU と同様にいわゆる Central IRB への道が開かれ、ICH-GCP との大きな違いの一つは解消された。しかしながら、1997年の新 GCP 施行後、治験実施医療機関は自前の IRB を設置するよう努めてきたので、平成20年2月29日付けの GCP 改正によっても Central IRB がどこまで取り入れられているかは明らかではない。「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告でも述べられているように、その普及に向けての活用方法等について検討を進める必要がある⁴⁾。

他の ICH-GCP との違いは治験の契約である。治験依頼者および一部の医師は、治験の契約を現行の治験実施医療機関の長から治験責任医師に変更することは治験責任医師の incentive となり、治験の進捗が迅速なることを期待している³⁾。一方、多くの実施医療機関側はこれに対して否定的ないし慎重論をとっている。治験の契約のあり方については、厚生労働省が平成17年3月に設置した「治験のあり方に関する検討会」で議論され、契約は現行通り、治験依頼者と実施医療機関の長との間で行われることになった。

筆者(景山)は、治験の契約は治験依頼者と実施医療機関の長との間でなされるべきであるとの立場をとってきているが、契約以外の治験の実施およびこれに伴う書類の流れまでもすべて実施医療機関の長を介するべきであるとは考えていない。当該医療機関

で治験を実施していることを、実施医療機関の長および当該診療科の治験責任者は認識して了承している必要があるが、治験の実施については、その殆どは治験責任医師の責任の下でなされるべきである。

先に述べた、書式4 治験審査依頼書、書式6 治験実施計画書等修正報告書 書式9 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書、書式10 治験に関する変更申請書、書式11 治験実施状況報告書、書式16 安全性情報に関する報告書等は、医療機関の長を介することなく、治験責任医師の名の下に行うべきであろう。

記録の保存期間については、国際共同治験が主流になりつつある現在、出来る限り米国、EUと整合性を持つことが望まれるが、我が国の実態と合わない面があり、これについては今後の具体的な検討が必要であろう。

症例報告書の見本は、J-GCP では実施医療機関の長への事前提出書類に含まれており、治験審査委員会の審査対象とされている。症例報告書は治験において実施したことを如何に分かりやすく、スマートにページ毎にレイアウトするかという技術的な事柄であり、被験者の安全、臨床試験の倫理性、科学性とは直接関係せず、現実に治験審査委員会において審査されることはないと言える。諸外国の実情に会わせて、症例報告書の見本は実施医療機関の長への事前提出書類及び治験審査委員会の審査対象から外して差し支えないものと考えられる。

E. 結論

治験の契約については現行通り、治験依頼者と実施医療機関の長との契約とし、契約以外については実態に合うよう、各書類の流れを整理することにより、被験者の安全、臨床試験の倫理性、科学性を損なうことなく、書類の簡素化を進める事が出来ると考えられる。

記録の保存期間については、我が国の現状を考慮しながら、国際共同治験の実態に合うよう検討が望まれる。

症例報告書の見本は実施医療機関の長への事前提出書類及び治験審査委員会の審査対象から外して差し支えないものと考えられる。

これらの制度改正は国際共同治験の障壁の少なくとも一部を取り除くことになり、現在指摘されている drug lag の解消に役立つものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 資料

1) 景山 茂：第13回治験のあり方に関する検討会（2007年4月20日）。治験依頼者と治験責任医師との直接契約について

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-8c.pdf>（2010年3月8日アクセス）

2) 治験のあり方に関する検討会報告書（平成19年9月19日）

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/dl/s0919-8a.pdf>（2010年3月8日アクセス）

3) 熊谷 雄治：第13回治験のあり方に関する検討会（2007年4月20日）。

治験における契約の形を考える

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-8b.pdf>（2010年3月8日アクセス）

4) 医政発 0222 第6号平成22年2月22日
新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会報告について

http://www.jmacct.med.or.jp/plan/files/chiken5_20100222_1.pdf（2010年3月8日アクセス）

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)

国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度及びその運用のあり方に関する研究

分担研究報告書

国際共同治験実施における実施医療機関の課題に関する研究

研究分担者：楠岡英雄（(独)独立行政法人国立病院機構大阪医療センター院長）

研究要旨

本研究では国際共同治験を今後推進するために必要な課題の整理を行うことを目的とした。国際共同治験の実施医療機関を対象にアンケート調査を行い、194施設に回答を依頼し、有効回答数は76件であった。このうち、国際共同治験実施経験のある施設は52、ない施設が24であった。国際共同治験の実施経験のある52施設中、国際共同治験を担当したときに不便や不自由、困難を感じた施設は50施設（96%）あり、なかったのは2施設（4%）のみであった。不便・不自由と感じた項目は、第1位「英語の症例報告書の読解」（94%）、第2位「英語の症例報告書の記載」、「英語のクエリー対応」（92%）、第4位「英語の治験実施計画書の読解（日本語訳との差異）」（86%）、第5位「英語のSAE報告作成」（76%）であった。各施設の国際共同治験への対応状況では、体制面、人材面のいずれにおいても、国際共同治験の経験のある施設がない施設よりも大幅に整備されていた。今後の体制整備については、国際共同治験の経験のある施設ではさらに治験関係者の資質の充実を諮ることに重点が置かれているのに対し、実施経験のない施設は、医師やCRCなどの基盤の強化が必要と感じていることが明らかになった。以上より、国際共同治験の実施における課題については、これまでに行われている調査でほぼ抽出されており、新たに発生している課題はほとんど無いことが明らかとなった。また、これらの課題については、実施医療機関が何らかの対応を行いながら、実施に向けて努力しているものと考えられる。

A. 研究目的

本研究は、国際共同治験の実施に伴う諸課題を整理し、国際共同治験実施に求められるGCP等の治験制度及びその運用のあり方を提案することを目的としている。

本分担研究では、国際共同治験の実施経験のある施設の治験事務局に対し、国際共同治験実施上において遭遇した問題とその解決の状況についてアンケート調査を行うことにより、国際共同治験を今後推進するために必要な課題の整理を行うことを目的とした。

B. 研究方法

国際共同治験実施における課題について、治験実施医療機関を対象にアンケート調査を行った。対象とした医療機関は、治験中核拠点病院等協議会参加の病院（54施設）、ならびに、独立行政法人国立病院機構に所属する病院（145施設）である。（5病院が重複しており、合計194施設）

調査内容としては、国際共同治験の実施に関するアンケート調査はEFPIAによるものをはじめとして各方面ですでに数多く行われてい

る。したがって、今回の調査では、これまでの調査により課題としてあがっている事項について、これまでに遭遇したか否か、もし遭遇していた場合、その解決はどのようにして図られたかについて調査し、それ以外に課題があれば自由記載とした。あわせて、どのような事項が整備されれば国際共同治験の推進に役立つかについても調査した。

アンケート調査は、対象病院の治験事務局に、厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室、あるいは、国立病院機構本部研究課治験推進室よりアンケート調査について知らせてもらい、各施設は Web により回答を行った。

(倫理面への配慮)

本調査においては該当しない。

C. 研究結果

有効回答数は 76 件であり、その内訳は、国立大学病院 9、私立大学病院 6、公立大学病院 2、ナショナルセンター 5、国立病院機構病院 53、法人経営の私立病院 1 であった。このうち、国際共同治験実施経験のある施設は 52、ない施設が 24 であった。

国際共同治験の経験のある施設の常勤 CRC の人数は 4.1 ± 0.5 名 (平均 \pm SEM)、非常勤 CRC は 2.4 ± 0.6 名、SMO からの派遣 CRC は 0.13 ± 0.06 名であった。医療法上の病床規模は 541 ± 42 床であった。平成 18 年度以降に担当した国際共同治験のプロトコル数は、 10.8 ± 1.7 であった。

国際共同治験の実施経験のある 52 施設中、国際共同治験を担当したときに不便や不自由、困難を感じた施設は 50 施設 (96%) あり、なかったのは 2 施設 (4%) のみであった。この 50 施設での回答のまとめを表 1 に示す。

不便・不自由と感じた項目は、第 1 位「英語の症例報告書の読解」(94%)、第 2 位「英語の症例報告書の記載」、「英語のクエリー対応」(92%)、第 4 位「英語の治験実施計画書の読解 (日本語訳との差異)」(86%)、第 5 位「英語の SAE 報告作成」(76%) であった。一方、少ない順では、第 1 位「治験薬の投与経路」(10%)、第 2 位「補償対応」(12%)、第 3 位「症例報告書の保管場所」(18%)、第 4 位「病理検体の取扱い」(20%)、第 5 位「国際共同

治験での治験責任医師・分担医師の対応」(26%) であった。遭遇の少ない課題は、課題そのものがあまり発生しないものなのか、解決されていて認識されていないものなのかは不明である。

表 1 に挙げた課題以外で国際共同治験を担当したときに不便や不自由、困難を感じた課題としてあげられたものを表 2 にまとめる。

さらに、各施設の国際共同治験への対応状況、今後整備すべき事項について、全施設に問うたところ、対応状況については、体制面、人材面のいずれにおいても、国際共同治験の経験のある施設がない施設よりも大幅に整備されている状況が示された (表 3)。また、今後整備すべき項目については (表 4)、国際共同治験の経験のある施設では、「CRC の人数を増やす」、「CRC の語学力を高める」が第 1 位、第 2 位であり、次いで、「院内の治験関連部門の協力体制を強化する」、「日本企業の発言力を高める」が続くのにに対し、経験の無い施設では、まず「治験を実施する医師の人数を増やす」が第 1 位であり、次いで、「CRC の人数を増やす」、「院内の治験関連部門の協力体制を強化する」が続いていた。

D. 考察

今回のアンケート結果からは、国際共同治験の実施における課題については、これまでに行われている調査ではほぼ抽出されており、新たに発生している課題はほとんど無いことが明らかとなった。すなわち、今後は、個々で調査を行った約 40 の課題について積極的に対応していく必要があると考えられる。また、これらの課題については、「院内のみで調整 (解決) できた」、「調整 (解決) できたとはいえないが、実施せざるを得なかった」との報告が、課題毎に異なるが、ほぼ半数ずつを占め、「依頼者の協力を得て調整 (解決) できた」はきわめて少なく、「調整 (解決) できず、実施不可であった」は全くなかった。実施医療機関が何らかの対応を行いながら、実施に向けて努力している現状が反映されているものと考えられる。

今後の体制整備については、国際共同治験の経験のある施設ではさらに治験関係者の資質の充実を諮ることに重点が置かれているのに

対し、実施経験のない施設は、医師やCRCなどの基盤の強化が必要と感じていることが明らかになった。両者の間には常勤・非常勤CRC数にも差が認められるように、国際共同治験の依頼のある施設はすでに基盤強化が進んでいる施設であることを示しているものと考えられる。

E. 結論

本研究は、国際共同治験を今後推進するために必要な課題の整理を目的とし、国際共同治験の経験のある実施施設にアンケート調査を行った。その結果、国際共同治験の実施における課題については、これまでに行われている調査でほぼ抽出されており、新たに発生している課題はほとんど無いことが明らかとなった。また、これらの課題については、実施医療機関が何らかの対応を行いながら、実施に向けて努力しているものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし