

### 実施医療機関への安全性情報伝達ガイダンス

大石 純子\*, 丸井 裕子\*\*, 作広 卓哉\*, 大島 裕之\*,  
吉田 誠\*, 西 利道\*\*, 竹内 豊\*\*

(受付:平成21年2月5日, 受理:平成21年4月20日)

### Guidance for Notification of Safety Information to Medical Institutes Conducting Clinical Studies

Junko OISHI\*, Hiroko MARUI\*\*, Takuya SAKUHIRO\*, Hiroyuki OHSHIMA\*,  
Makoto YOSHIDA\*, Toshimichi NISHI\*\* and Yutaka TAKENOUCHI\*\*

#### 1. はじめに

治験及び製造販売後臨床試験実施中の医療機関への安全性情報伝達に際し、現場で発生している種々の問題点について、平成16年、日本製薬工業協会(以下「製薬協」)は「医療機関への安全性情報伝達モデルについて」と題して法規制の範囲内での解決策を提示した<sup>1)</sup>。その後、平成16年度厚生労働科学研究班にて「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」が行われ、同じ頃に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」(平成17年3月~平成19年9月)においても、有用な治験中の安全性情報の報告・伝達のためのあり方が検討された<sup>2,3)</sup>。これらの検討を受け、平成20年2月29日には厚生労働省令第24号<sup>4)</sup>及び同省令第25号<sup>5)</sup>により、関連するGCP省令及び薬事法施行規則(以下「規則」)の改正が行われた。更に、関連通知として、平成20年10月1日に規制当局への副作用等報告については審査管理課長通知<sup>6)</sup>、及び実施医療機関伝達についてはGCP省令運用通知<sup>7)</sup>(GCP省令第20条)がそれぞれ示された。

規制要件の運用上の課題の1つである実施医療機関への安全性情報伝達については、その実態及び今後の問題点を改めて考察し、関係各部署との協議結果も踏まえ、治験及び製造販売後臨床試験の実施における安全性情報伝達の標準的方法を提案する。

#### 2. 規制当局への安全性情報の報告に関する法的規制

##### (1) 治験の場合

治験中の安全性情報は、GCP省令第20条第2項及び第3項により薬事法第80条の2第6項に規定する事項(詳細は規則第273条で規定)を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知することと定められている。改正前は、法第80条の2第6項に規定する事項をすべて治験責任医師及び実施医療機関の長に直ちに通知しており、実施医療機関へ伝達される副作用等の情報は膨大となっていた。このような状況を改善するため、平成19年9月19日の「治験のあり方に関する検討会報告書」では、副作用等症例について規制当局及び実施医療機関へ定期報告を半年ごとに提出することが提案された。

ここでは、平成20年2月29日の規則第273条改正により、規制当局への副作用・感染症(以下「副作用等」)症例報告がどのように変更されたかを述べる。また、参考として、GCP省令第20条の改正による実施医療機関への伝達と併せた表を提示する。

##### 1) 規則第273条第2項

国内で承認を受けた医薬品の効能・効果等の一部変更のための治験を実施している製薬企業においては、当該被験薬について、法第77条の4の2第1項の規定により別途、市販薬の副作用等症例報告に

\* 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会

\*\* 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会 東京都日本橋本町3-4-1 (〒103-0023)

- ・未知で重篤な症例（国内・外国；死亡、障害、死亡又は障害につながるおそれ、入院又は入院期間の延長、前記に準じて重篤、後世代における先天性の疾病又は異常）
  - ・外国の措置（製造、輸入、販売の中止、回収等）
  - ・新有効成分医薬品については、承認後2年間のすべての重篤な症例（国内）
  - ・市販後調査期間中のすべての重篤な症例（国内）
  - ・発生傾向が使用上の注意から予測できない重篤な症例（国内・外国）
  - ・発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示す重篤な症例（国内・外国）
  - ・上記のうち、国内の未知の死亡症例及び外国の措置についてはFAX等にて報告し15日以内に詳細を報告
- 30日以内に報告：
- ・国内の当該医薬品によるものと疑われる既知で重篤な症例
  - ・研究報告（がんその他の重大な疾病・障害若しくは死亡が発生するおそれ、発生傾向の著しい変化、効能・効果の欠如）（国内・外国）
- 定期的な報告（半年若しくは年1回）
- ・国内の当該医薬品によるものと疑われる未知で非重篤な副作用症例

### 3. 実施医療機関への安全性情報伝達に関する法的規制

#### (1) 治験の場合

##### 1) 症例報告の伝達：伝達の種類

治験中の安全性情報の医療機関への伝達については、GCP省令第20条第2項において、「薬事法第80条の2第6項に規定する事項」（詳細を規則第273条で規定）を治験責任医師及び実施医療機関の長に直ちに通知することが定められていた。今般、規則第273条の改正に伴い、GCP省令の該当箇所についても改正が行われた。すなわち、第2項の「被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項」を「前項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できないもの」に改め、同項を同条第3項とし、同条第1項の次に、新たに第2項として、平成21年4月1日より開始される規制当局へ提出した定期報告を調査単位期間満了後2ヵ月以内

に伝達することが追加された。これにより、法第80条の2第6項に規定する「副作用、感染症の発生」のうち、直ちに伝達することが求められるものは、国内外の重篤で「治験薬概要書から予測できない（未知）」副作用等症例のみとなった。

平成20年10月1日付GCP省令運用通知<sup>9)</sup>では、国内外の既知で死亡又は死亡につながるおそれがある副作用等症例については、定期報告として伝達することとなるが、「治験薬概要書から予測できる副作用等症例のうち規制当局より要請があったものについては、直ちに当該副作用等症例を治験責任医師及び実施医療機関の長へ通知すること」が求められている。

##### 2) 症例報告の伝達：効能効果等の一部変更のための治験における外国症例の取り扱い

医薬品の効能・効果等の一部変更のため、当該医薬品を被験薬として使用する企業主導治験においては、外国症例の規制当局への副作用報告を市販後副作用報告に替えることができ、市販薬として外国症例を報告した場合、治験薬としての報告は不要である。規制当局内ではデータベースを介した情報共有が可能であるため、前述のような報告対象からの除外が可能である。しかし、実施医療機関に対しては市販薬としての症例報告を伝達していないことから、未承認薬の治験と同様に、収集された外国症例について治験薬概要書を元に予測性を判断し、未知で重篤な外国症例に関する情報を伝達する必要がある。なお、治験薬概要書で判断した既知・死亡又は死亡につながるおそれのある外国症例については、定期報告として伝達することになる。

##### 3) 研究報告及び措置報告の伝達

改正前のGCP省令第20条第2項は「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」と実施医療機関への伝達の範囲を定めていたが、今回の改正により、一見すると第2項及び第3項は症例報告を指して研究報告・措置報告は対象とされていないように読み取れる。しかしながら、平成21年2月5日付の事務連絡<sup>9)</sup>Q19に示されたように、従来どおり、治験依頼者から直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知する必要がある。

##### (2) 製造販売後臨床試験の場合

平成20年2月29日に改訂されたGCP省令第20条第2項及び第3項は、GCP省令第56条の読み替

え規定及びGCP省令運用通知<sup>7)</sup>により、製造販売後臨床試験では以下の通り読み替えられた。

**第20条第2項（副作用情報等）**  
 製造販売後臨床試験依頼者は、当該製造販売後臨床試験において発生した被験薬については、その発現症例一覧等を当該製造販売後臨床試験において発生した被験薬ごとに、製造販売後臨床試験の対象とされる医薬品の製造販売の承認の際に厚生労働大臣が指定した日等から起算して半年ごとに、その期間の満了後2月以内に製造販売後臨床試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。

**第20条第3項（副作用情報等）**  
 製造販売後臨床試験依頼者は、前項に規定する事項のうち当該被験薬の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意から予測できないものを知ったときは、直ちにその旨を製造販売後臨床試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。

製造販売後臨床試験の場合、伝達対象は当該製造販売後臨床試験において発生した副作用等報告情報のみである。

当該製造販売後臨床試験において発生し規制当局へ報告した未知・重篤な副作用等報告情報等は、製造販売後臨床試験責任医師及び実施医療機関の長へ直ちに伝達することに加えて、半年ごとの伝達が必要となる。

一方、既知・重篤の副作用等報告情報等は、製造販売後臨床試験責任医師及び実施医療機関の長へ直ちに伝達する必要はなくなり、半年ごとの伝達が必要となる。

実施医療機関への安全性情報伝達は、GCP省令運用通知<sup>7)</sup>の第56条に関する経過措置に示しているとおり、平成9年4月1日以降に製造販売後臨床試験実施計画書が作成されているものが対象であり、平成21年4月1日から開始となる。

製造販売後臨床試験における安全性情報伝達の概略は、Table 5に示す通りである。

4. 治験実施医療機関への安全性情報伝達の現状と問題点

(1) 膨大な個別症例報告の伝達

法第80条の2第6項に該当する症例報告の実施医療機関への伝達件数は大量であり、これらが一律に伝達されている状況では治験実施上、重要な情報が埋もれる懸念がある。日本で報告対象となる「副

Table 5 製造販売後臨床試験において実施医療機関への伝達が必要な副作用・感染症情報

報告の種類		予測できない (未知)	予測できる (既知)	
副作用	死亡	直ちに及び 半年ごと	半年ごと	
	重篤	既承認医薬品と有効成分が異なる医薬品で承認後2年以内	半年ごと	
		市販直後調査により得られたもの	直ちに及び 半年ごと	半年ごと
		上記以外	半年ごと	半年ごと
非重篤	直ちに及び 半年ごと	—		
重篤(死亡を含む)な副作用等の発生傾向の予測できない変化		該当なし	直ちに及び 半年ごと*	
重篤(死亡を含む)な副作用等の発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの		該当なし	直ちに及び 半年ごと*	
感染症	重篤(死亡を含む)	直ちに及び 半年ごと	半年ごと	
	非重篤	直ちに及び 半年ごと	—	

—：伝達不要

\*：未知に準じた取扱いとする。

作用」の定義が、治験の個別症例報告に係る ICH E2A ガイドラインで規定されている「被験薬と因果関係において『合理的な可能性があるもの』ではなく「因果関係を否定できないもの」となっているため、より多くの有害事象が「副作用」に該当してくる。更に、ドラッグ・ラグ問題で指摘されているように、海外では既に承認されていても日本では未承認の有効成分が多く、このような有効成分の治験薬に係る国内治験では外国市販後の自発報告の件数は大量になる。この中には、承認後の安全性情報の取り扱いに関する ICH E2D ガイドラインに基づいて、医学的確認を経していない、いわゆる消費者報告も多く含まれている。そのため、内容の乏しい個別症例報告が多く伝達され、一律に伝達される個別症例情報だけでは当該治験の継続に及ぼす影響を評価しにくい状況となっている。更に、実施医療機関に伝達されるのは、規制当局に報告した未知・重篤症例及び既知・死亡又は死亡につながるおそれのある症例のみであるため、どんなに大量のデータを読み込もうとも、個別症例だけでは全体的な重篤副作用の発現状況や発生傾向を評価することはできない。

今回の規則第 273 条の改正により、国内既承認の医薬品の効能・効果等の一部変更のため、当該医薬品を被験薬として使用する企業主導治験において、規制当局に対しては外国の副作用等個別症例報告が対象外となったが、実施医療機関に対しては未知・重篤の外国症例は「直ちに」伝達の対象である。このため、実施医療機関に内容の乏しい外国市販品の自発報告症例が大量に伝達される状態は依然として改善されていない。

## (2) 「直ちに伝達」の期限

GCP 省令には、被験薬について法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項を「直ちに」治験責任医師及び実施医療機関の長に伝達する旨定められている。しかし、「直ちに」が具体的にどのような期間を指すかは、省令の条文及び通知では規定されていない。

前項に述べたように、「直ちに」実施医療機関に伝達されている症例報告の大半が外国市販品による自発報告症例であり、その内容は不十分な場合が多い。そのため、製薬協ではこれらの情報伝達によって実施医療機関における安全性情報の適切な処理と治験の円滑な推進に支障を来すことを防ぐ目的で、平成 16 年 1 月に安全性情報の実施医療機関への伝

達に関する提案を行った<sup>11)</sup>。その提案は、安全性情報の内容により、伝達の期限を①直ちに (FAX 等で第 1 報を入れ、その後詳細を伝達)、②速やかに (情報入手後 1 ヶ月以内に伝達) 及び③一定期間集積 (3 ヶ月ごと) と分けるものであった。また、この際に大量の個別症例報告を実施医療機関へ伝達するにあたり、各治験依頼者が共通のラインリストを使用することも併せて提案し、具体的な記載項目及び解説をラインリスト見本と共に提示した。

しかしながら、規制当局の GCP 適合性調査においては、「直ちにとは、情報入手後 1 ヶ月以内を指す」という指摘が数年来行われている。これは、平成 16 年 2 月に行われた第 18 回新薬審査部門定期説明会での講演<sup>12)</sup>における「因果関係の否定できない未知で重篤な有害事象、いわゆる副作用については、情報を知ってから 1 ヶ月以内には治験責任医師並びに治験実施医療機関の長に通知しなければなりません。」という説明によるものとされている。

内容に関わらず未知・重篤副作用は一律「情報入手後 1 ヶ月以内」という目安についても治験依頼者により実際の運用は様々であり、規制当局への報告から 1 ヶ月間集積してから伝達している企業もあれば、7 日又は 15 日報告のたびに実施医療機関に伝達している企業もある。平成 16 年の製薬協の提案にあるように、国内外での治験薬の承認状況や症例報告の種類により、集積する期間を 1 ヶ月に限定することなく伝達している企業もあり、実施医療機関側としては様々なタイミングで頻繁に受領する事態となっている。

EU においては治験責任医師には適切な期間集積した情報を提供するのに加え、重大な安全性の問題がある場合は可能な限り速やかに伝達するとしているが、Ethics Committee (EC) に対してはその内容に応じて最長 6 ヶ月まで伝達期限を変えることを EU は容認している<sup>13)</sup> (Table 6 参照)。US においては実施医療機関に伝達する情報は既承認成分については当該プロトコールからの治験情報のみとされており<sup>14)</sup> (Table 7 参照)、更に 2009 年 1 月 14 日に発出された US のガイダンス<sup>15)</sup>にて、治験依頼者は未承認薬・既承認薬にかかわらず、個別報告を実施医療機関にただ提供するだけではなく、情報の集積をして主なポイントについて企業意見を付けた上で提供することが推奨されている。これは EU の要求と

Table 6 EUでの副作用情報の治験実施医療機関への伝達

	治験責任医師	倫理委員会 (EC)
内容	治験から得られた患者に悪影響を及ぼす可能性のある SUSAR (未知・重篤・関連ありの副作用)	当該国における同一プロトコールの治験の未知・重篤な副作用 (SUSARs) については個別報告 上記以外については (少なくとも) 6 ヶ月に 1 回の集積 ただし、患者へのリスクに係るものは 15 日以内の報告
頻度	適切な期間集積 重大な安全性の問題がある場合は可能な限り速やか	
形式	ラインリスト+主なポイントについての企業意見又は個別報告	ラインリスト+主なポイントについての企業意見

Table 7 USでの個別副作用情報 (未知・重篤) の治験実施医療機関への伝達

治験の種類	未承認成分の治験	既承認成分の治験
国内の同じプロトコールの治験情報	○	○
国内の他のプロトコールの治験情報	○	×
国外の同じプロトコールの治験情報	○	○
国外の他のプロトコールの治験情報	○	×
国内の自発報告情報	—	×
国外の自発報告情報	○	×

○：必要，×：不要，—：該当なし

同じ方向性を示すものである。すなわち、当該治験薬に関する安全性情報を分析するのは、最も多くの情報を有する治験依頼者であり、治験依頼者は実施医療機関に「予測できない事象」を伝達するのではなく、「予測できない問題点」を伝達するべきである、というのが欧米における今後のあり方であることが認められる。

### (3) 実施医療機関への報告様式の多様性

治験の実施に際して医療機関と治験を依頼する企業（治験依頼者）で取り交わされる文書には医療機関によってその書式や記載項目に違いがあり、治験依頼者に過大な負担がかかっている。このことは、平成 19 年 12 月 21 日に発出された治験の依頼等に係る統一書式の通知<sup>14)</sup>の前文でも述べられている。その後、平成 21 年 2 月 6 日に発出された一部改正通知<sup>15)</sup>において、規制当局に提出した定期報告を実施医療機関に伝達するようになったことに伴い、書式 16 (安全性情報等に関する報告書) に定期報告のチェック欄が追加された。しかし、当該通知にお

いて書式 16 に添付して実施医療機関へ伝達する際の様式については特に定められていない。

実際に、1 回の情報伝達についても、症例票のみで実施医療機関に受領される場合もあれば、ラインリストに症例票を添付して提出するよう治験依頼者に指示される場合など様々である。ラインリストについても、実施医療機関ごとに必要とする項目及び書式が異なる場合があり、実施医療機関ごとのオーダーメイドになっている状況であることが、製薬協に加盟している多くの製薬企業からの意見として上がっている。

### (4) 国際共同治験における伝達の差

近年、国際共同治験に参加する日本企業も増加しているが、日本独自の報告対象を設けているために、実施医療機関に対する伝達の際に日米 EU 三極間で情報量の差が生じている。日本独自の報告対象とは、既知・死亡又は死亡につながるおそれのある国内外の症例及び外国市販後自発報告症例を指す。独自の報告対象により、日本の実施医療機関のみが内容に

乏しい大量の外国市販品の自発報告症例を受領することになり、(5)で述べるように実施医療機関にとっての負担になるとともに、実施医療機関における真の意味での被験者保護の観点からの安全性情報の把握を阻害していることが危惧される。USでも自国未承認で他国既承認の場合は外国市販後自発報告症例も伝達対象になる。しかし、日本において入手する欧米で市販されている薬剤に関する外国症例の内訳をみると、圧倒的にUS由来の自発報告症例が多いことから、USで外国市販後自発報告症例が伝達対象となっても症例数は日本のように大量ではないと推察される。

更に、伝達の差は予測性判断の方法によっても生じる。欧米では予測性判断の根拠を治験薬概要書のみとし、治験薬概要書あるいは添付のDCSI (Development Core Safety Information) の改訂がされるまでは予測性の変更はしない場合が多い。この方法を採用した場合、日本では更に未知・重篤として規制当局への報告が必要な症例が増加し、連動して実施医療機関に伝達する症例報告も増加する。また、この方法では治験薬概要書の変更は通常は年1回程度しか行われなことが多いため、予測性の変更も年1回となり、その間、同じ事象を未知・重篤の副作用報告として繰り返し実施医療機関へ伝達することとなる。そのため、実施医療機関にとって今までに報告されたことのない新たな重篤副作用が把握し難くなり、更に異なる投与経路や対象疾患の外国市販品を用いた自発報告症例の未知・重篤副作用報告を大量に受領することにより、実施医療機関の負担を増し、治験実施上、必要となる安全性情報を把握し難くなる懸念される。

一方、予測性判断の変更が日本で認められている方法、すなわち、平成20年10月1日に発出された二課長通知<sup>10)</sup>の「実施医療機関へ副作用等症例を通知する文書を治験薬概要書の別冊として保管することが治験依頼者の手順書で規定されている場合においては、当該通知文書の作成日を治験薬概要書の改訂日と見なすことができること」による方法で行った場合は、同一治験薬について、EU又はUSで未知と判断されて実施医療機関に伝達する症例が日本でのみ既知と異なってしまう可能性がある。

#### (5) 実施医療機関に求められているもの

GCP省令では第20条第2項及び第3項に治験依

頼者が治験責任医師及び実施医療機関の長に安全性情報を通知すること、第31条第2項に実施医療機関の長は当該実施医療機関において治験を継続して行うことの適否について治験審査委員会の意見を聴かなければならないことは述べられているが、治験依頼者からの安全性情報を受け取った各実施医療機関が何をすべきかについては具体的には述べられていない。実施医療機関に伝達される症例報告は、薬事法第80条の2第6項に該当する事項(未知・重篤な副作用及び既知で重篤性が死亡・死亡のおそれとされた重篤な副作用)に限定されており、また、その内容は治験依頼者が第一報を入手してから規制当局への報告期限(7日又は15日)以内に収集された情報に基づくものであることから、あくまでも規制当局へ報告した時点における途中経過である場合も多い。

ちなみに、平成16年度「治験の実施におけるGCP運用改善に関する研究班」の分担研究報告書<sup>17)</sup>では、全国の主要医療機関を対象としてアンケート調査を行った結果、以下のように考察している(原文引用)。

「膨大な有害事象報告より、臨床的に意味のある事象を見出すことを各医療機関独自で行うことは極めて困難である。治験依頼者における安全性情報の評価を更に充実することが求められるであろう。また、海外の市販後個別症例報告情報は情報量が乏しく、果たして治験における安全性情報と同一に扱う必要があるのか、ある期間集積した情報をラインリストなどの情報伝達方法で十分なのか検討が必要であろう。」

ここからは、各実施医療機関において規制当局に提出した症例報告を治験依頼者と同じように逐一吟味することは困難であること、むしろ、治験依頼者は、集積した症例報告を解析・評価した見解を明確に実施医療機関に示すべきであるということが読み取れる。被験者の安全確保が最重要事項であることについては治験依頼者と実施医療機関の間に差はないが、安全性情報をどのように扱うかについては、治験依頼者と実施医療機関はGCP省令に示されているそれぞれの責任を全うすることが必要と考えられる。

### 5. 製造販売後臨床試験実施医療機関への 安全性情報伝達の現状と問題点

製造販売後臨床試験におけるGCP省令運用通知<sup>9)</sup>の副作用等の範囲は、規制当局への報告を行った副作用等のうち当該製造販売後臨床試験で発現したもののみとして、実施医療機関に伝達される副作用等の情報が膨大にならないよう配慮はされている。

しかしながら、未知・非重篤な副作用等については、治験においてはGCP省令運用通知<sup>9)</sup>で全く伝達を求めているにもかかわらず、製造販売後臨床試験においては求めている (Table 8 参照)。治験の副作用報告に関する規則第 273 条を製造販売後の副作用報告に関する規則第 253 条に機械的に読み替えてしまったためである。

### 6. 製薬協からの提案

平成 16 年 1 月の製薬協提案<sup>11)</sup>において「医療機関への情報の伝達にあたっては共通の考え方、伝達方法の標準的な目安の設定が必要」と述べているが、5 年経過した今も実施医療機関へ伝達する内容、時期及び方法のいずれについても治験依頼者ごとに異なってきたままである。実施医療機関への安全性情報伝達に対する製薬協の考え方の原則を再掲し、改めて業界共通のガイダンスとするべく提案を行いたい。

原則は、「被験者の安全性に悪影響を及ぼし、治験又は製造販売後臨床試験の実施に影響を与える可能性のある情報を、的確にまた適切な方法で医療機関に伝達することが必要」である。そのためには、個別症例伝達の数と質の適正化、すなわち、被験者保護の観点から、実施医療機関にとって有用な情報

を選択して伝達すること、及び集積評価に基づく治験依頼者の見解を提示することが求められる。

更に、将来的な ICH E2F (DSUR : Development Safety Update Report) ガイドラインの導入及び近年実施数の増えている国際共同治験において、国際的に整合性のある実施医療機関への伝達を行うことも考慮した。

なお、本提案に基づく情報提供の実施に当たっては、治験又は製造販売後臨床試験の実施期間、適応対象疾患の重篤性なども考慮の上、事前に当該実施医療機関の合意を得ておくことが必要である。

#### (1) むりはりのある情報伝達

##### 1) 治験の場合

平成 16 年度「治験の実施における GCP の運用改善に関する研究班」のアンケート結果<sup>12)</sup>にもあるように、国公立大学附属、私立大学附属、国立病院機構、地方自治体及びその他の実施医療機関のうち、過半数で外国市販品の自発報告は「情報不足」と回答している。

半数近くがこれらの情報は 3 ヶ月ごとのラインリストで十分としており、伝達不要と考える実施医療機関も 2 割程度認められた。このことから、実施医療機関側としても、治験依頼者が内容に乏しい情報を 1 ヶ月ごとに提供し続けることは有用ではないと考えていることが推察される。

また、「治験のあり方に関する検討会」及び「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班」での議論を踏まえて 2007 年に発表された小林らの論文<sup>13)</sup>においても、一律に「1 ヶ月以内」に伝達とするよりも、情報の重要性に応じてより迅

Table 8 国内症例における実施医療機関に直ちに伝達することが必要な副作用・感染症情報

報告の種類		治験	一変治験	製造販売後 臨床試験
副作用	未知・死亡(死亡の恐れ)	○	○	○
	未知・重篤	○	○	○
	未知・非重篤	×	×	○
重篤(死亡を含む)な副作用等の発生傾向の予測できない変化		-	-	○
重篤(死亡を含む)な副作用等の発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの		-	-	○
感染症	未知・重篤(死亡を含む)	○	○	○
	未知・非重篤	×	×	○

○：必要，×：不要，-：該当なし

速に伝達が必要と判断するもの、情報量が少なく適切な対応方法について判断できない場合など一定期間集積した後に伝達する方が適切な場合があることが述べられている。

GCP 省令では、定期報告伝達を除き安全性情報を「直ちに」実施医療機関に伝達することと定められている。製薬協は、この「直ちに」伝達する安全性情報を、被験者の安全確保及び試験の継続に影響がある情報で、緊急に伝達する必要があると治験依頼者により判断された情報とそれ以外の情報の2種類にレベル分けすることを提案する。

#### レベル1：治験継続に影響がある情報伝達

治験依頼者は規制当局への報告対象となる安全性情報について、被験者の安全確保を脅かし、治験の継続に影響があるかどうかを判断する。影響があると判断した場合（例えば、国内治験からの未知で死亡又は死亡のおそれのある症例）は、緊急に実施医療機関に伝達する。この場合は、可能な限り迅速に、一営業日を目安として対応すべきである。

#### レベル2：治験継続に影響がない情報伝達

規制当局への報告時点において、被験者の安全性及び治験の継続に影響がないと治験依頼者が判断した安全性情報については、その種類及び内容等により1～数ヵ月と実施医療機関に伝達する期間を変える。例えば、国内治験症例（未知・重篤）は情報入手から1ヵ月以内に実施医療機関に伝達するが、外

国症例（未知・重篤）及び外国の措置・研究報告については、治験依頼者の判断でその内容や治験成分の国内外における承認状況を考慮して、例えば、国内治験症例と同様に1ヵ月以内又は1～3ヵ月分をまとめた形での伝達とすることなども考えられる。なお、伝達に際しては、1～数ヵ月分まとめた外国症例報告のラインリストを「直ちに」伝達の際に活用し、外国臨床試験由来の症例については必要に応じ、個別症例票を添付することも考慮する。

現在の法規制を踏まえ、治験における実施医療機関への安全性情報伝達方法の例を Fig. 1 に示す。

#### 2) 製造販売後臨床試験の場合

これまで述べてきたような状況を踏まえ、製造販売後臨床試験を実施している医療機関への情報の伝達に当たっては治験と共通の考え方、伝達方法の標準的な目安の設定として次のような原則に基づいた。「被験者の安全性に悪影響を及ぼし、治験又は製造販売後臨床試験の実施に影響を与える可能性のある情報を、的確にまた適切な方法で医療機関に伝達することが必要である。」

この原則を踏まえ、医療機関への情報伝達に当たっては、規制当局への報告規定を一つの目安として、「直ちに」伝達すべき安全性情報をその内容に応じ、以下のようにレベル分けすることを提案する。

#### レベル1：試験の継続に影響がある情報伝達

緊急に依頼者の見解を付して報告する（内容に応

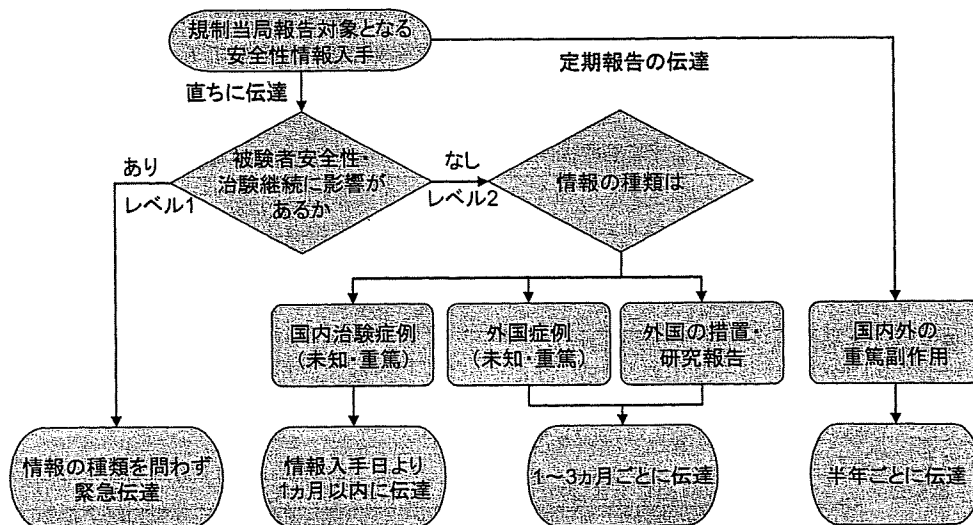


Fig. 1 治験実施医療機関への安全性情報伝達方法（例）



じて FAX 等で第 1 報を入れ、その後詳細を報告する)

レベル 2：試験継続に影響がない情報伝達

情報入手後 1 ヶ月以内に依頼者の見解を付して報告する

一方、「一定期間集積した上で伝達すべき情報」としては、治験の重篤な副作用の「定期報告」に替えて、半年ごとに製造販売後臨床試験で発現した重篤な副作用等を集積し、その結果とともに結果に対する依頼者の見解を付して伝達することを提案する。

今回提案の伝達区分並びに法規制を踏まえた情報の流れを Fig. 2 に示した。本提案は「重要な情報を的確に、速やかに医療機関に伝達する」ことを基本理念としている。したがって、国内で実施中の製造販売後臨床試験に影響を及ぼすと判断される安全性プロファイルに変更を要するような情報等は、本提案方法にとらわれず、依頼者判断により一例ごとに緊急伝達するなど、より迅速な方法で対応することが必要である。

(2) 共通ラインリストの活用

前出の小林らの論文<sup>10)</sup>においても、ラインリストを用いた実施医療機関への情報提供はすぐのできる改善案として提案されている。もちろん、実施医療機関との合意は必要であり、症例票の求めには応じ

ることは前提と考えられる。

今回の規則第 273 条改正によって追加された定期報告を、実施医療機関にも伝達する件については、平成 21 年 2 月 6 日発出の通知<sup>15)</sup>により、統一書式の書式 16 に「定期報告」という項目が追加されたが、個別症例の伝達様式については今回の通知でも言及されていない。実施医療機関への有効な伝達を一日も早く実現させるためには、各治験依頼者が共通のラインリストを使用することが必要であり、「直ちに=1 ヶ月」にこだわらない伝達期限と共に強く提案するところである。もちろん、共通のラインリストを使用するためには実施医療機関側の同意が必要なことはいうまでもないが、治験全体の効率化のためにも、オーダーメイドではなく、共通のラインリストを是非受け入れていただきたいと考える。製薬協の提案するラインリストを Table 9 に示す。

当該ラインリストは現在検討中の DSUR 及び現行の PSUR におけるラインリストも考慮して項目を選定しており、既に治験安全性情報をラインリストにて提出することを要求している実施医療機関にとってもこれを活用できることを期待している。

7. 残された主な問題点

平成 20 年 2 月 29 日の規則第 273 条改正は、副作

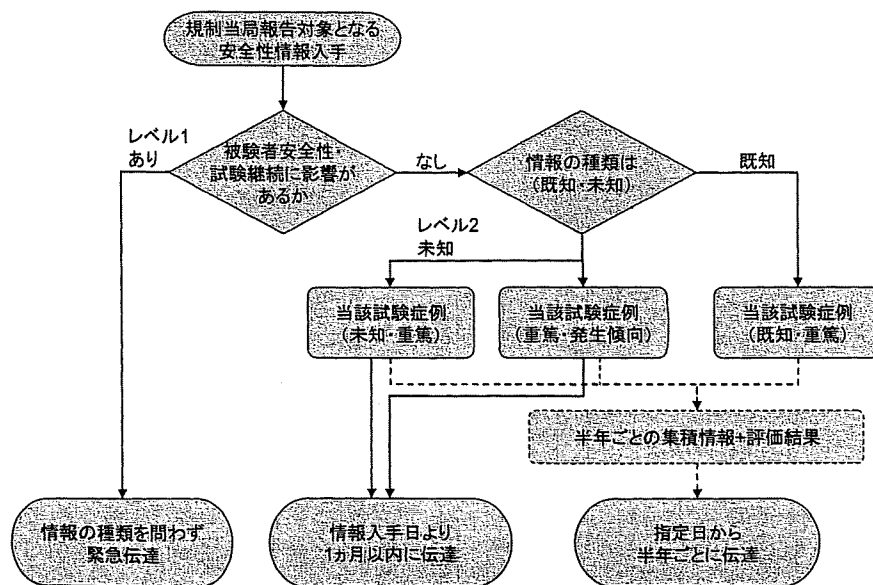


Fig. 2 製造販売後臨床試験の実施医療機関への安全性情報伝達方法 (例)

Table 9 未知・重篤副作用の個別症例伝達用ライオンリスト

治験成分 記号	企業名称又 は企業略名	管理 No.	副作用等 (MedDRA-PT)	転帰	性別	年齢	投与量	投与開始日～ 投与終了日 (投与期間)	副作用等 発現年月日	国	情報源	報告区分 7日/15日	対象期間
						B.1.2.2/ B.1.2.2.1/ B.1.2.3	B.4.k.5.1～ B.4.k.5.5/ B.4.k.6	B.4.k.12 B.4.k.14 (B.4.k.15)	B.2.i.4 B.2.i.4	A.1.2 A.1.4	A.1.4 A.1.4	A.1.9	

副作用等の用語は、MedDRA/J version ( ) を使用。

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2. 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」に基づいた事象名を同一管理 No. の症例単位にまとめて記載すること。
3. 同一管理 No. の中で複数の副作用・感染症が発現している場合には、副作用発現日順に事象ごとのライオンリストとして記載すること。
4. 「管理 No.」欄は、企業固有の症例番号を記載することで差し支えない。
5. 平成 13 年 3 月 30 日付医薬安発第 39 号・医薬審発第 334 号厚生労働省医薬局安全対策課長・審査管理課長通知「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について」に規定される E2b 項目は、該当する具体的な内容を記載すること
6. 表中の E2b 項目表示はあくまでも例示であり、年齢、投与量、投与開始日～投与終了日 (投与期間) については、E2b 項目に拘らず内容がわかるように記載すること。
6. 製造販売後臨床試験に用いる場合、「報告区分 7 日/15 日」は、「報告区分：はい/いいえ」として読み替えること。

用等症例報告において ICH-E2A 導入後初めてとなる大幅改正であり、積年の課題が解消された部分も多い。しかしながら、更なる検討が必要な項目も残されているのも事実である。以下に残された主な問題点を挙げる。

#### (1) 外国市販品の自発報告の取扱い

新たに定められた治験薬に関する規制当局への定期報告により、以前より問題視されていた外国市販品自発報告を外国臨床試験からの症例と区別し、あくまでも参考情報と位置づけられたことは今後の方向性を示すものと考えられる。

市販品における副作用等報告は国内外を問わず製薬企業において集約・検討され、規制当局との協議を踏まえて、Core Data Sheet 及び各国の添付文書に反映される。国内外における重要な添付文書の改訂は国内又は外国の措置に該当するため、規則第 273 条の定めるところに従い規制当局に報告され、更には GCP 省令に従い実施医療機関に伝達される。医薬品の効能・効果等の一部変更のための治験を実施中の治験薬については治験薬概要書にも、市販品における国内外の重要な副作用のすべてを集約した情報である添付文書の内容は記載されている。

外国市販品自発報告からの規制当局への報告症例をすべて実施医療機関に提供することが、治験依頼者及び実施医療機関双方の業務量を増大させるとともに、被験者保護を第一義とする実施医療機関の適切な情報把握に支障を来たす状況を作り出していることは紛れもない事実である。それほどまでにしてこれらの情報を授受することが果たして被験者の安全確保及び治験継続への影響を判断するために有用であるかを再度見直す必要がある。

GCP 省令が「直ちに」と定期報告伝達の「半年」の 2 区分のみを規定しているため、今回の提案にも 3 ヶ月までの例示は行ったが、上記の観点からは、未知で重篤な外国市販品の自発報告症例については更に踏み込んで、次の段階である半年ごとの伝達に含めてしまうことが本来の目的に合致していると考えられる。より適切な安全性情報伝達の実現のためにも、今後、当該条文の見直しが必要である。

#### (2) 治験依頼者と実施医療機関のそれぞれの責任

GCP 省令第 20 条には「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適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討

すると共に、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」とある。この条文の意図するところは、各々の実施医療機関が治験依頼者と同じく、例えば、第 3 項にいう国内外の未知・重篤の個別症例について個々の詳細を吟味することであろうか。治験依頼者たる製薬企業は、その責任の下に、国内外のすべての副作用症例を様々な手法を用いて包括的に検討し、Core Data Sheet や添付文書の作成・改訂を実施し、それを実施医療機関にも速やかに伝達している。実施医療機関において、治験依頼者による包括的なリスク評価結果及び治験由来の個別症例情報の他に、治験の継続に及ぼす影響を判断するためには、外国市販品の自発報告症例の詳細が必要とは考え難い。平成 21 年 4 月より定期報告が導入され、治験依頼者はすべての重篤な副作用について集積評価を行い、治験に及ぼす影響を書面で規制当局に提出することとなった。この定期報告も規制当局と同じタイミングで実施医療機関に伝達される。実施医療機関では、治験依頼者から提供される他の実施医療機関や外国の情報を把握し、自らの医療機関で実施している治験の被験者の安全を確保することが求められる。治験依頼者は、伝達対象以外の情報も含めた被験薬全体の情報でリスク評価を行い、結果を伝達するだけでなく、治験実施上の安全対策のメッセージを明確に伝えるべきである。被験者の安全確保のために、実施医療機関と治験依頼者がそれぞれの責任に基づいて有用な情報とその伝達方法を明確にする必要があると考える。

#### (3) 安全性情報の科学的評価

今回導入された規制当局への定期報告、更に、今後、検討中の ICH E2F ガイドラインに基づく DSUR 導入を控えて、個別症例のみで当該治験成分と重篤な有害事象の因果関係や有効性を判断しようとする方法から、集積された安全性情報の科学的な評価方法や論理的妥当性の議論が開始される。DSUR は治験薬の安全性に関するすべての情報を網羅して集積・解析した日米 EU 三極で単一の文書であることから、現状より一層、包括的な治験薬安全性プロファイルの評価が可能になり、これが被験者の安全確保につながるものと確信する。ICH 地域における治験安全性年次報告たる DSUR を導入する際に、今回新設された定期報告の DSUR への全面移行等を含め、規制当局への副作用個別報告制度、また、実施医療機関

への副作用情報伝達基準などを整理し、被験者の安全を確保し、かつ科学的な安全性情報の評価をするためには、どのような情報をどのような手段で治験依頼者、規制当局、実施医療機関が共有すべきなのかを今後も継続して検討する必要がある。

(4) 製造販売後臨床試験における安全性情報伝達  
未知・非重篤な副作用等の医療機関への伝達は、治験の場合は求められていない。医療機関における安全性評価の混乱を避ける意味からも、未知・非重篤症例の医療機関への伝達は不要と考える。GCP省令第56条の読み替え規定の早急な改正が必要である。

#### 文 献

- 1) 西 利道, 油木慎平, 須藤 武, 汐見昌夫, 鈴木英明, 多田壽之, 橋本清一郎, 丸井裕子, 林修嗣: 臨床薬理, 35(1), 19-28 (2004).
- 2) 治験のあり方に関する検討会: 中間まとめ(その1), 平成17年9月29日.
- 3) 治験のあり方に関する検討会: 報告書, 平成19年9月19日.
- 4) 厚生労働省: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令, 厚生労働省令第24号, 平成20年2月29日.
- 5) 厚生労働省: 薬事法施行規則の一部を改正する省令, 厚生労働省令第25号, 平成20年2月29日.
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について, 薬食審査発第1001005号, 平成20年10月1日.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について, 薬食審査発第1001001号, 平成20年10月1日.
- 8) 厚生労働省医薬食品局長: 薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について, 薬食発第1228002号, 平成17年12月28日.
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課: 治験副作用等の定期報告及び治験審査委員会の会議の記録の概要の作成等に関するQ&Aについて, 事務連絡, 平成21年2月5日.
- 10) 大西純一: 医薬品研究, 35(7), 388-400 (2004).
- 11) European Commission—Enterprise and Industry: Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, Eudralex Vol.10, Chapter 2, ENTR/CT 3, April 2006.
- 12) Code of Federal Registrations, Title 21-Chapter I-Subchapter D, Part 312, revised as of April 1, 2008.
- 13) US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs: Adverse Event Reporting to IRBs-Improving Human Subject Protection, January 2009.
- 14) 厚生労働省医政局研究開発振興課長: 治験の依頼等に係る統一書式について(通知), 医政研発第1221002号, 平成19年12月21日.
- 15) 厚生労働省医政局研究開発新興課長: 「治験の依頼等に係る統一書式について」の一部改正について(通知), 医政研発第0206001号, 平成21年2月6日.
- 16) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長: 「市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」の一部改正について, 薬食審査発第1001009号・薬食安発第1001001号, 平成20年10月1日.
- 17) 大橋京一: 厚生科学研究費補助金「治験の実施におけるGCP運用改善に関する研究班」分担研究報告書 治験審査委員会に関する研究, 平成16年度分担研究報告書.
- 18) 小林史明, 田村典朗: 臨床評価, 34(3), 391-397 (2007).

●寄稿

# 事前ヒアリングおよび治験審査委員会の 実態調査およびその検討

[2009年6月]

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会 臨床評価部会 TF-1

株式会社メディカル・パブリケーションズ

URL <http://www.medipus.co.jp>

## 寄稿

# 事前ヒアリングおよび治験審査委員会の 実態調査およびその検討

[2009年6月]

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会 臨床評価部会  
TF-1

### 【筆者（資料作成者）】

細江 久 <sup>1)</sup>	小島 清孝 <sup>2)</sup>	小林 活人 <sup>3)</sup>	西山 賢一 <sup>4)</sup>	浅野 哲夫 <sup>5)</sup>
池田 司 <sup>6)</sup>	上野 哲郎 <sup>7)</sup>	岡本 剛 <sup>1)</sup>	川辺 正人 <sup>8)</sup>	北野 吉則 <sup>9)</sup>
坂本 英弘 <sup>10)</sup>	鈴木 知美 <sup>11)</sup>	土肥 巨樹 <sup>12)</sup>	廣瀬 奈津子 <sup>13)</sup>	
藤本 巨樹 <sup>14)</sup>	藤本 陽子 <sup>15)</sup>	成田 喜弘 <sup>16)</sup>	松本 隆弘 <sup>17)</sup>	
三家本 祐一 <sup>18)</sup>	目黒 康子 <sup>19)</sup>	青木 寛 <sup>20)</sup>		

- 1) 協和発酵キリン株式会社 2) 富士フィルムRIファーマ株式会社  
3) キッセイ薬品工業株式会社 4) 帝國製薬株式会社 5) アステラス製薬株式会社  
6) アストラゼネカ株式会社 7) 財団法人化学及血清療法研究所  
8) 旭化成ファーマ株式会社 9) 塩野義製薬株式会社 10) 参天製薬株式会社  
11) ワイス株式会社 12) トーアエイヨー株式会社 13) 藤本製薬株式会社  
14) ゼリア新薬工業株式会社 15) プリストル・マイヤーズ株式会社  
16) 日本新薬株式会社 17) 千寿製薬株式会社 18) 田辺三菱製薬株式会社  
19) 第一三共株式会社 20) 大正製薬株式会社

## 〈要約〉

事前ヒアリングおよび治験審査委員会（以下、「IRB」）審査について、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会加盟会社（以下、「依頼者」）にアンケートによる調査を行った。

90%以上の依頼者が事前ヒアリングを受けた経験があり、多くの実施医療機関で事前ヒアリングを実施していることがうかがえた。事前ヒアリングおよびIRBのいずれにおいても、説明文書に対する修正指示が最も多かった。説明文書の修正指示内容としては、事前ヒアリングでは実施医療機関フォーマット等の形式の修正が、IRBでは「説明の追加」が多く、「分かりやすい説明」「表現の修正」の指示は事前ヒアリングおよびIRBで同程度であった。また、47%の実施医療機関では、事前ヒアリングからIRBまでに4週間以上を要していた。

実施医療機関は、事前ヒアリングによる審査資料のチェックや予備審査を行うことよりも、治験開始前の治験責任医師に対する支援（説明文書の作成支援、治験実施計画書案等に対する検討）、およびIRB自体の機能をより充実させるための方策や支援を促進することが、さらなる治験の質の向上および効率化につながるものと考えられる。

## 1. 緒言

1997年3月27日に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、「GCP省令」）が公布され、IRBが治験の倫理性および科学性を確保する上で重要な役割を担うことになった<sup>1)</sup>。当初、IRBは実施医療機関ごとに設置することとされていたが、その後、GCP省令の一部改正によって、IRBの設置者の基準の追加（2006年3月31日一部改正：特定非営利活動促進法に規定する特定非営利活動法人、2008年2月29日一部改正：医療機関を有する私立学校法人および国立大学法人、医療の提供等を主な業務とする独立行政法人および地方独立行政法人）ならびに実施医療機関へのIRB設置原則の廃止（2008年2月29日一部改正）が行われた<sup>2)3)</sup>。また、国立病院機構や各地の医師会におけるセントラルIRBや東京大学等のアライアンスによる共同IRBでの審議が行われるようになり、治験におけるIRB形態の多様化が進んでいる。実施医療機関が審議を依頼するIRBの選択の幅は今後も広がっていくものと考えられる<sup>4)5)</sup>。

一方、IRBでの審議の透明性の向上および質の確保を目的として、IRBの会議の記録の概要の公表がGCP省令で義務づけられた（2008年2月29日一部改正）が、求められるIRB委員の質の向上や教育の問題、あるいは適切な審査のあり方に関する施策については今後の課題とされている<sup>6)</sup>。

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会TF-1は、治験依頼者に対して、事前ヒアリングおよびIRB審査についてアンケートによる調査を行い、アンケートの結果、事前ヒアリングに対する問題が浮上してきた。両者の実態および関係について検討したので報告する。

## 2. 調査方法

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会（以下、「臨床評価部会」）に加盟している70社に対して、2008年10月にアンケートによる調査を実施した。アンケートでは、2007年1月～2008年6月末までに治験計画届書を提出したすべての治験全体に関する質問と、該当する期間に実施した第Ⅱ相または第Ⅲ相試験のうち、事前ヒアリングまたは初回審査で修正指示ないし却下された治験に関する詳細な質問を行った。

製造販売後臨床試験は、IRBからの指摘内容が治験に対する指摘内容と異なる可能性が考えられたため、アンケートの対象からは除外した。また、第Ⅰ相試験、薬力学的試験、薬物動態試験、生物学的同等性試験などは「主に健康な成人男性を対象としている」および「治験の目的が第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験と異なる」などの背景から、アンケートの対象からは除外した。

アンケートは、質問項目ごとに回答を集計し、一部の回答については層別の解析を行った。自由記載による回答は回答内容を判断し、可能な限り分類を行った。

## 3. 調査結果

39社からアンケートの回答が寄せられた。事前ヒアリングまたは初回審査で修正指示ないし却下された治験に関する詳細な質問に対しては、合計69治験について回答が寄せられた。結果は割合（%：小数点以下第1位で四捨五入）で表し、各件数等については各図表に示した。

### 3-1. 事前ヒアリング

アンケートの対象期間（2007年1月～2008年6月末）に各依頼者が実施した治験において、事前ヒアリングを全く受けなかった依頼者は8%のみであった。一方、36%の依頼者は、依頼した実施医療機関の51%以上から事前ヒアリングを受けていた（図1）。また、事前ヒアリングを受けたすべての依頼者は、いずれかの施設の事前ヒアリングにおいて何らかの修正指示を受けていた。

事前ヒアリングでの指示内容（複数回答）としては、「説明文書

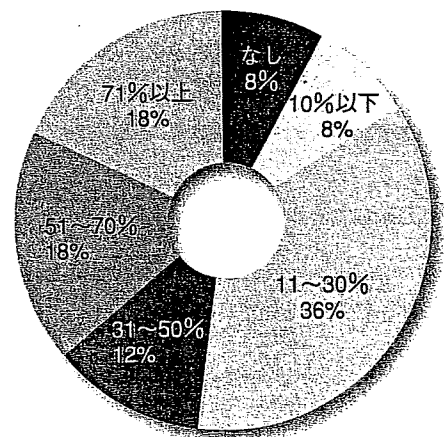


図1. 事前ヒアリングの実施比率  
(合計：39依頼者)



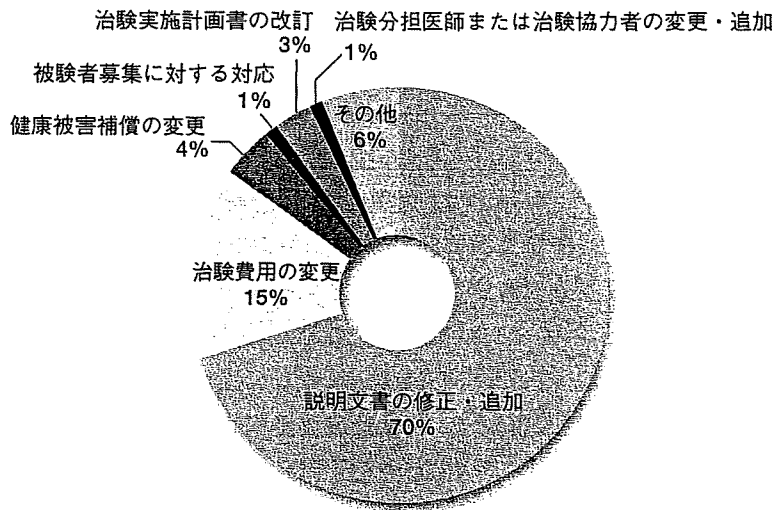


図2. 事前ヒアリングでの指示内容 (合計：472施設)

の修正・追加」が最も多く、修正指示の70%を占めており、次いで「治験費用の変更」が15%であった(図2)。

事前ヒアリングでの修正指示内容に対する依頼者の評価を図3に示した。指示内容別に依頼者の評価を集計した結果、「治験費用の変更」「健康被害補償の対応」「治験実施計画書の改訂」等に対して、「どちらかといえば納得できない」または「納得できない」と評価された割合は、他の指示内容と比較して多かった。

事前ヒアリングの際に修正を指示された「説明文書の修正・追加」の内容を、「医療機関フォーマットへの修正」「説明の追加」「表現の訂正」「被験者に分かりやすい説明」にカテゴリ分類し、依頼者の評価との関係を層別解析した結果を図4に示した。これらのカテゴリ間で依頼者の評価に明らかな差はみられな

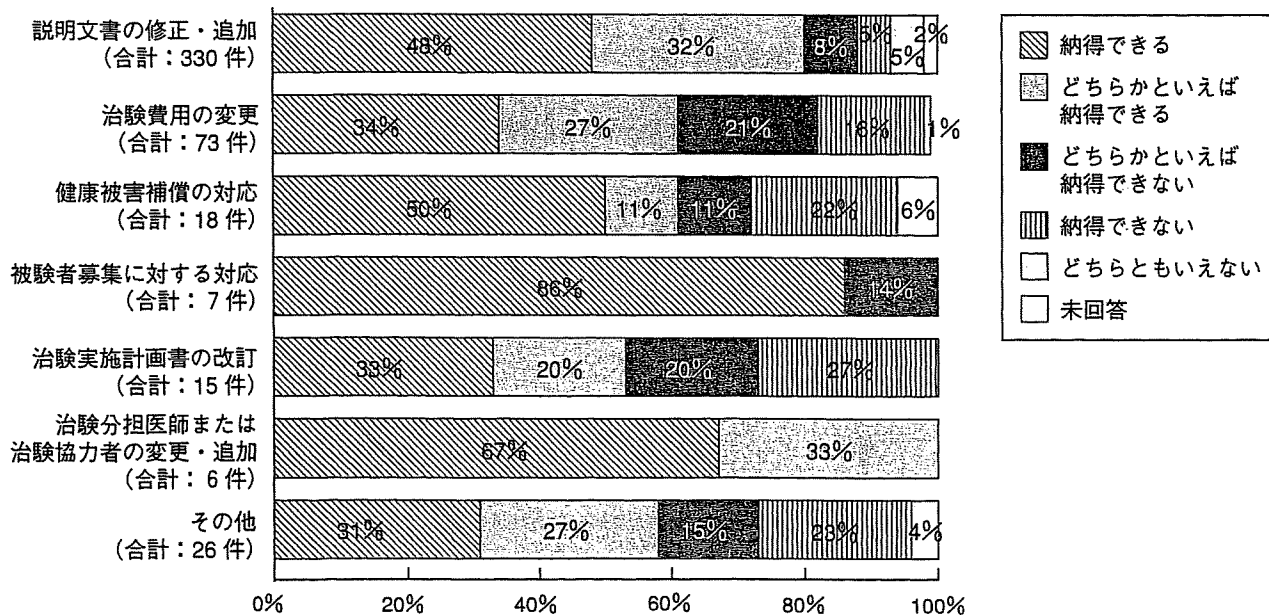


図3. 事前ヒアリングでの指示内容と治験依頼者の評価

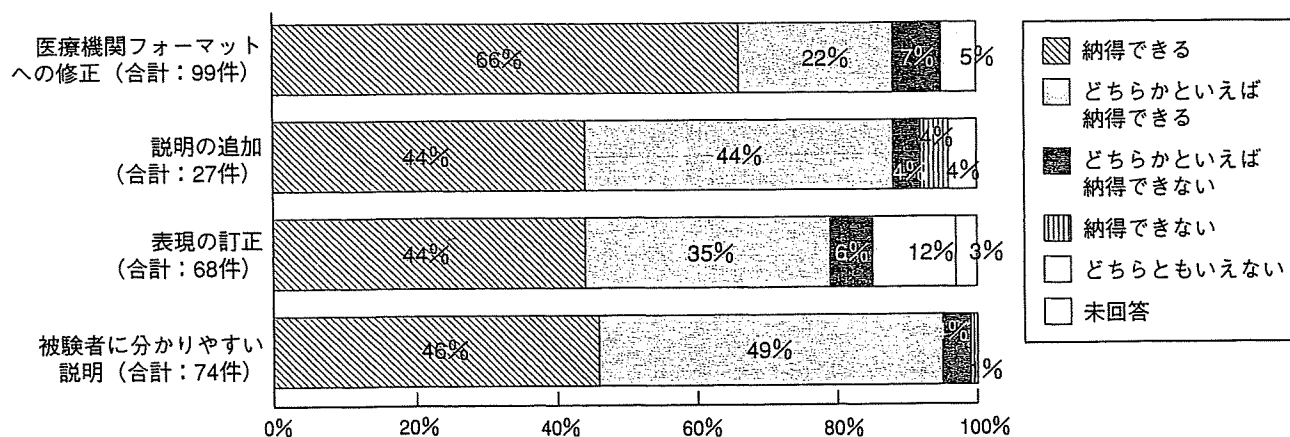


図4. 事前ヒアリングによる説明文書への指示内容に対する依頼者の評価

かった。

事前ヒアリングからIRBまでのおおよその期間については、38%の施設で2～4週間、47%の施設で4週間以上の期間を要していた。

### 3-2. IRB 審議結果

IRB 審議結果は、「承認」1174施設、「条件付き承認」263施設、「却下」3施設であった（未回答等49施設）。このうち、「条件付き承認」とされた治験の指示内容（複数の修正条件を含む）を図5に示した。「条件付き承認」の内容は「説明文書の修正・追加」が73%と最も多く、「その他」を除くとそれ以外の修正条件はいずれも5%以下であった。それぞれの修正条件に対する依頼者の評価を図6に示したが、「説明文書の修正・追加」以外は母数が少ないため、比較は困難であった。

IRB 審議で修正指示された「説明文書の修正・追加」の指示内容を、事前ヒアリングと同様にカテゴリ分類し、依頼者の評価との関係を層別解析した結果を図7に示した。事前ヒアリングと同様、これらの指示では依頼者の評価には

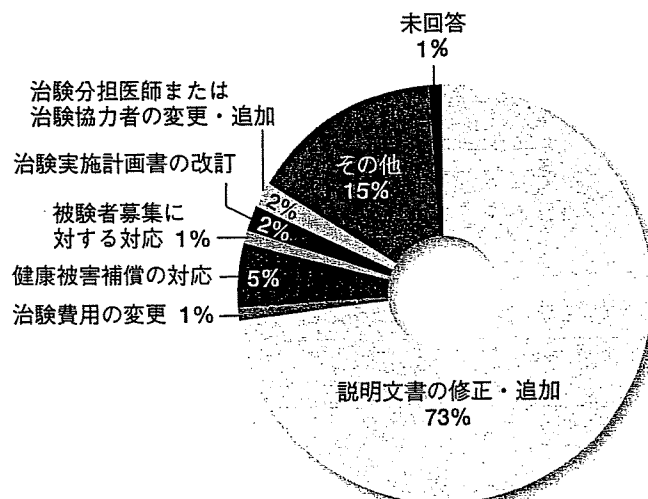


図5. IRB「条件付き承認」の指示内容 (合計: 263施設, 307件)

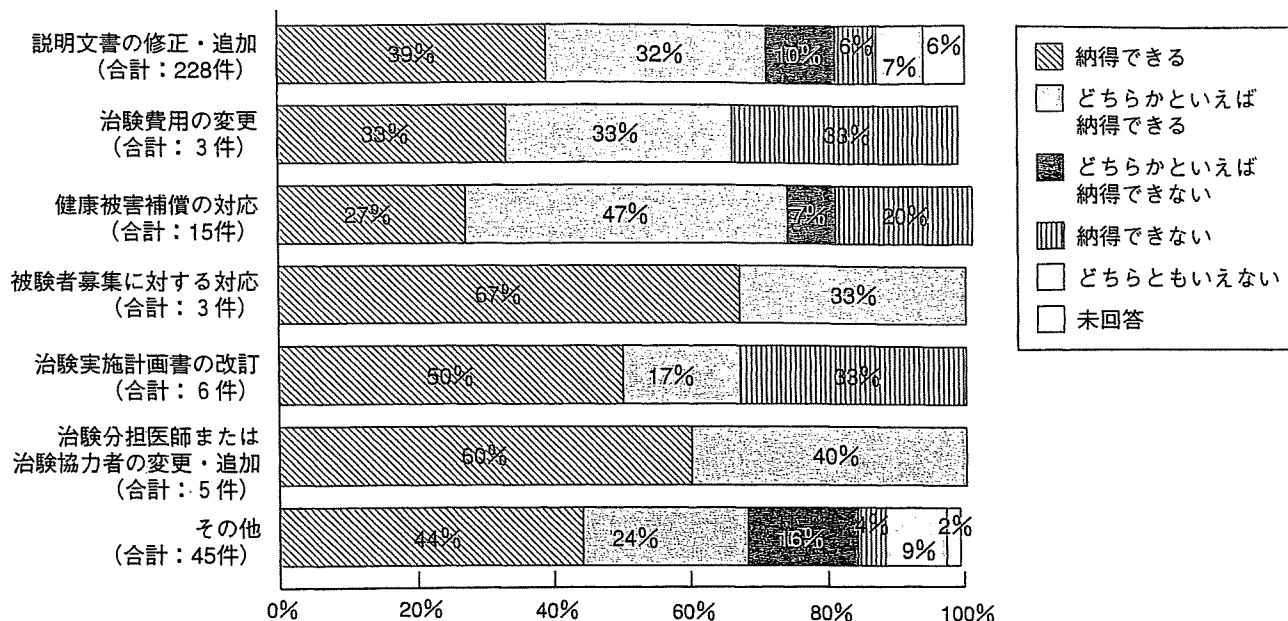


図6. IRB「条件付き承認」の内容と依頼者の評価

明確な差がなかった。また、その他の「条件付き承認」の内容は、「治験費用の変更」:「保険外併用療養費負担範囲」および「負担軽減費関連」,「健康被害補償の対応」:「依頼者の見解確認」および「説明資料の修正」,「被験者募集に対する対応」:「表現修正」および「郵便番号の追記」,「治験実施計画書の改訂」:「検査の追加」,「選択除外基準明記」および「項目削除」,「分担医師または治験協力者の変更・追加」:「削除」,「赴任後に指名」および「増員」であった。

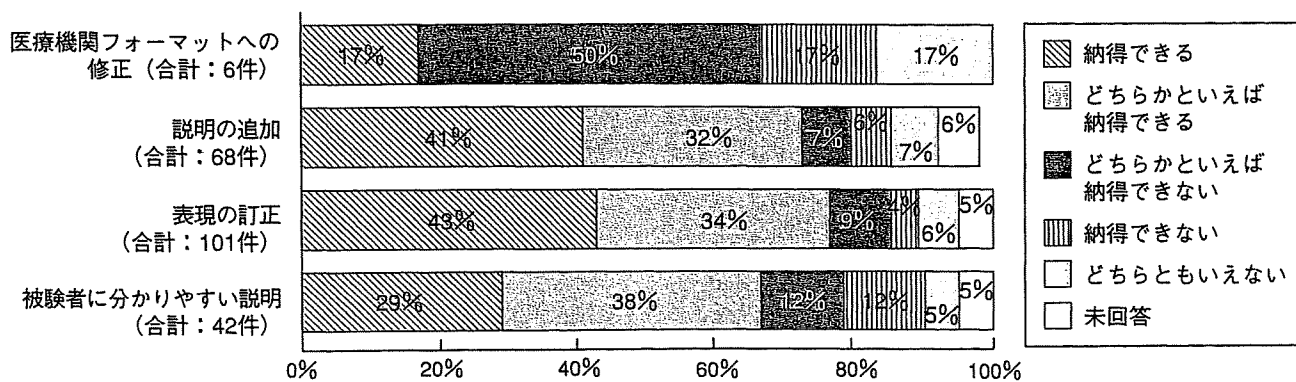


図7. IRB「条件付き承認」における説明文書への指示内容と依頼者の評価

表1. 依頼者の評価が低いコメント(カテゴリ化)とIRBの修正指示内容(複数回答)

	過剰な要求	スケジュールに影響	事前ヒアリングに問題	病院独自のルール・都合
説明文書の修正・追加	23	2	13	9
治験費用の変更	1	0	0	1
健康被害補償の対応	0	0	0	3
治験実施計画書の改訂	2	0	0	2

\*依頼者の評価が、「納得できない」「どちらかといえば納得できない」に関する理由のコメントをカテゴリ化した。数値は件数を表す。

「条件付き承認」の内容に対する依頼者の評価の理由をカテゴリ化した結果、依頼者としては、“過剰な要求”“スケジュールに影響”“事前ヒアリングに問題”“病院独自のルール・都合”と考えるような条件に対して評価が低かった。これらのカテゴリとIRB審議における修正条件の内容との関係を表1に示した。IRBからの「説明文書の修正・追加」に対する条件付き承認に対して、「納得できない」または「どちらかといえば納得できない」と評価した依頼者の理由としては、“過剰な要求”または“事前ヒアリングに問題”が多かった。

条件付き承認後、承認されるまでに必要な手続きを図8に示した。「IRBへの報告」が42%で最も多く、次いで「事務局の確認」(19%)の順であった。

「却下」とされた3施設における理由は、“質問に関する説明の不足”“説明文書の内容”“重篤な副作用の発現”の3件であった。「却下」に対する依頼者の評価は、“質問に関する説明の不足”が「どちらかといえば納得できる」であったのに対し、他の2件は「納得できない」であった。

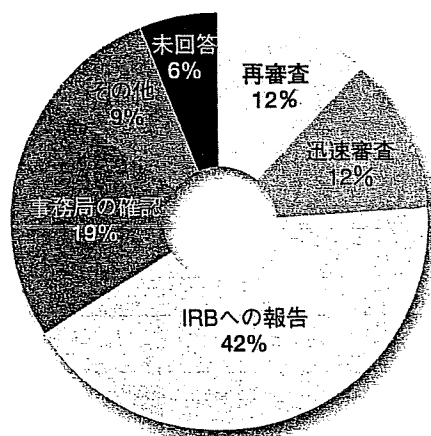


図8. IRB「条件付き承認」後、承認されるまでに必要な手続き (合計：263施設)

### 3-3. 事前ヒアリングとIRB審議結果の関係

IRB審議結果が「条件付き承認」となった施設は、事前ヒアリングがあった施設で24%、事前ヒアリングがない施設は12%で、事前ヒアリングがある施設のほうが条件付き承認となる割合が高かった。

事前ヒアリングで修正指示があった施設でのIRB審議結果を図9に示した。事前ヒアリングで修正指示があり、依頼者としてそれに対応した上でIRB審議を受けた場合でも、その27%が「条件付き承認」となっていた。

事前ヒアリングによる修正指示、およびIRBによる「条件付き承認」のいずれにおいても、「説明文書の修正・追加」に対する指示が多かった。そこで、「説明文書の修正・追加」の内容をカテゴリ別に分類し、事前ヒアリングとIRBと比較した(図10)。事前ヒアリングでは「実施医療機関フォーマット」に関する指示が31%で最も多く、IRBでは「説明追加」の修正条件が37%で最も多かった。対照的に、事前ヒアリングでは「説明追加」の指示が9%と最も少なかった。

IRB審議において「説明文書の修正・追加」を修正条件とされた85件につ