Multinational Trial made a comparison between Japan and Other Countries easy

- The issue is;

"Resource" used for "speed and quality"

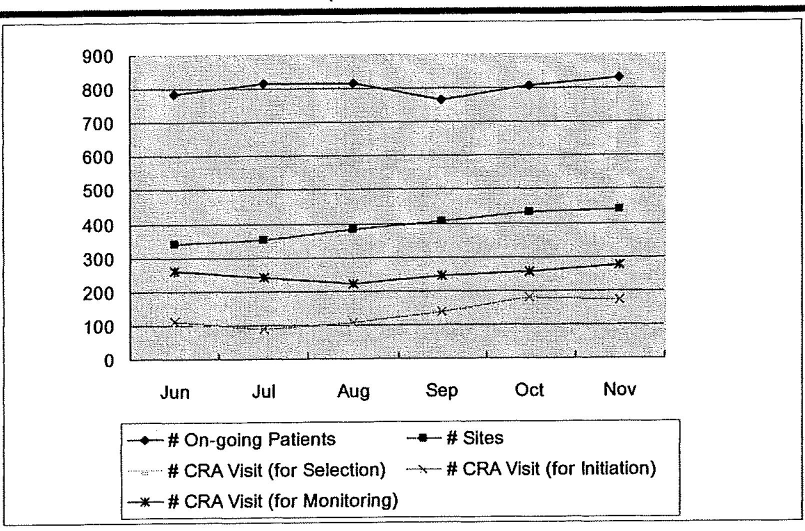
- # sites per CRA
  - US: 15-20
  - Japan: 3-10
- # patient visits per CRA
  - US: 550
  - Japan: 230

Multinational Trial made a comparison between Japan and Other Countries easy

	Japan	EU1	EU2
Patient number			
Committed	24	32	20
Randomized	25	39	19
Screen failure(%)	17	24	21
Monitoring visit (MV)			
# of site	6	8	5
MV / patient	3.4	1.3	2.2
Quality			
# of patient with protocol deviation (%)	14(56)	33(85)	19(100)
Days from LPLV to query resolution	22	44	42

CRAs site visit freq.

ca. 300 visits for 450 sites/800 patients



NOVARTIS

Why Japanese clinical trials are so resource intensive?

- J-GCP issues?
- Operational issues?

NOVARTIS

GCP related (operational) issues at study sites *data from newly opened 206 site protocols in 2009*

- Preparation of Clinical Trial Application (from Investigator to Hospital): in 72 sites done by CRA
- Modification of ICF: 81
- Preparation of Principal Investigator's CV: 24
- Attendance at initial IRB: 77
- Attendance at after initial IRB: 37
- Drafting of IRB minutes: 2 (1 site)
- Preparation of IRB related documents released by IRB/Hospital: 25
- Preparation of Interim/annual Report to IRB(治験の現況の概要): 67
- Preparation of CRF-Source Document Inconsistency Clarification Report (矛盾説明記録): 21
- Preparation of Study Completion Report: 44
- Study drug direct dispatch: 20 sites do not accept

Other GCP related issues

- Sponsors' players list and site/investigators list as a part of study protocol
- CRF (blank form) for agreement w/ PI and IRB

Non GCP related issues at study sites

- Productivity
  - Coordination of Start-up meeting: in 42 sites CRA has to do it
  - Modification of Drug Accounting Form: 29
  - Modification of concomitant / prohibited medication list: 36
  - Management of Investigators Folder: 37
  - PI's comments on Safety (SAE) info: 66
- Others
  - Sponsor's intellectual property is not fully protected: XX

NOVARTIS

For more productive clinical trials in Japan
Changes in 3 key players

- GCP
  - Simplification of J-GCP
- Site
  - Autonomy in study sites
  - Changes in clinical trial processes in study sites
- Sponsor
  - Changes in CRA's mindset / skill sets: Baby sitter → Data checker → Site manager
  - Changes in the mode of monitoring e.g., remote monitoring/sampling SDV

NOVARTIS

2010年1月21日版draft

未定稿

グローバル臨床開発を視野に入れた「日本のGCP」の改善提言

2010年4月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会　臨床評価部会

目次

目次を挿入（X.X までのレベル）

1. はじめに（活動の趣旨）

厚生労働省が設置した「治験のあり方を考える検討会」では，日本の GCP が「ICH-GCP との相違点」などの観点から検討された（報告書：平成 19 年 9 月 19 日）。この検討会で，「ICH-GCP との相違点」や「海外の運用との相違点」として検討された事項は例えば以下のとおりである。

- 実施医療機関ごとに一の治験審査委員会を設置するとの原則を廃止し，実施医療機関の長の判断により実施医療機関の内外問わずに治験審査委員会を選択できるようにすることの是非
- 治験依頼者と治験責任医師の直接契約を可能とすることの是非
- 治験審査委員会への諮問を治験責任医師が実施することの是非
- 「実施医療機関に個別報告するべき副作用情報」の範囲を未知重篤なものとすることの是非
- 実施医療機関への第三者を介した治験薬交付の是非

このように，公式な検討会で，「ICH-GCP との相違点」や「海外の運用との相違点」の観点から日本の GCP が検討されたことは，日本のグローバル臨床開発の推進上，画期的なことである。

また，その「治験のあり方を考える検討会」での検討結果を受け，実際に GCP 省令及び GCP 運用通知（以下，J-GCP）が改正された（GCP 省令：平成 20 年 2 月 29 日付，GCP 運用通知：平成 20 年 10 月 1 日付）。

しかし，まだまだ，国内のグローバル試験従事者からは，業務遂行の中で「日本以外の他国・他地域の殆どでは求められていないが国内では求められる J-GCP 上の規制」を実感し国内従事者だけがその対応を余儀なくされている現状を聞く。それら対応が，「国内での治験の品質維持」に不可欠であるのならばよいが，そう考えにくい場合には，単に国内での治験コストの増大あるいは治験スピードの低下の原因となり，さらなる J-GCP 改善の余地がある。

そこで，2009 年度タスクフォース 1 では，「改善の余地がある」と考える J-GCP 上の規制要件を抽出し，日本がグローバル試験を共に実施する他国・他地域での規制状況や運用実態を調査して，もし国内従事者だけがその対応を余儀なくされている状況であれば，改善を提言したいと考えた。

また，併せて，「J-GCP では求められていないが日本がグローバル試験に参加する際には国内でも実質的に求められる規制要件」も調査し，日本で益々増加していくであろうグローバル試験に従事する者への留意事項として示したいと考えた。

2. 活動方針

2.1 活動手順

タスクフォース 1 の活動目的は，「J-GCP の改善提言」及び「グローバル試験従事者への留意事項の提示」である。各目的別にタスクフォース 1 の活動手順を示す。

1)「J-GCP の改善提言」のための手順
- (1) 「改善の余地がある」と考える J-GCP 上の規制要件（J-GCP の課題）の抽出
  「タスクフォース 1 のメンバー」及び「タスクフォース 1 メンバーの所属会社における他の治験業務従事者」が日常業務を通じて実感している課題を収集した。
- (2) 抽出した「J-GCP の課題」について，グローバル試験を共に実施する他国・他地域の「規制状況」及び「運用実態」の調査
- (3) 他国・他地域の調査結果に基づく，J-GCP の改善提言の検討

2)「グローバル試験従事者への留意事項の提示」のための手順
- (1) 「J-GCP では要求されていないがグローバル試験に参加する上で実質的に実施する必要がある事項」の抽出
- (2) 抽出した「グローバル試験に参加する上で実質的に実施する必要がある事項」の根拠となる規制の調査

2.2「改善の余地があると考える事項」の抽出範囲

「改善の余地があると考える事項」の抽出範囲を以下のとおり限定した。

1) 「改善の余地があると考える事項」の抽出範囲を J-GCP 上の規制に限定した。例えば，治験に関連する規制であっても「治験届制度」や「安全性情報の規制当局報告制度」は抽出の範囲外とした。
2) 既に「治験のあり方を考える検討会」で検討の俎上に挙がった事項は，「改善の余地があると考える事項」の抽出範囲外とした。

2.3 他国（他地域）の調査方法

2.3.1 調査対象国（地域）

調査対象とする他国（他地域）を以下の国（地域）とした。

米国，カナダ，オーストラリア，欧州，中国，韓国，台湾，シンガポール

各調査対象国（地域）として，「日本と共同で治験を実施することが多い（多くなるであろう）国（地域）」を選んだ。

各国（地域）別の選定理由は，以下の通りである。

1) ICH 参加国（地域）として，米国，欧州，カナダ（オブザーバー）
2) 今後多くなるであろう「アジア臨床試験」を想定して，アジア諸国のうち，
   - 日本と民族的に近いであろう（≒共同治験の機会が多い）東アジア諸国として，中国，韓国，台湾
   - グローバル試験の経験が多く，Global 治験への参画を推進している国として，韓国，台湾，シンガポール
3) APEC 参加国の中でもグローバル試験の経験が多い国として，オーストラリア

2.3.2 規制状況の調査

各国（地域）の規制状況の調査は，下表に示す薬事規制を対象とした。

国（地域）	調査した規制	発出年月日
米国	以下の表 1 のとおり	－
カナダ	Food and Drug Regulations (DIVISION 5 DRUGS FOR CLINICAL TRIALS INVOLVING HUMAN SUBJECTS) Guidance for Records Related to Clinical Trials (GUIDE-0068)	2009 年 6 月 2 日 2006 年 5 月 23 日
オーストラリア	Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) The Australian Clinical Trial Handbook National Statement on Ethical Conduct in Human Research Human Research Ethics Committees and the Therapeutic Goods Legislation	2000 年 7 月 2006 年 3 月 2007 年 3 月 2001 年 6 月
欧州	欧州連合で医薬品に適用される規則（以下の表 2 のとおり） 欧州委員会*製薬部門 EudraLex 中 Volume10 に分類	－
中国	医薬品臨床試験品質管理規範（C-GCP）	2003 年 8 月 6 日
韓国	薬事法施行規則 Guideline for Korean Good Clinical Practice (K-GCP)	2008 年 12 月 1 日 2008 年 6 月 27 日
台湾	薬品優良臨床試験規範（T-GCP）	2005 年 1 月 6 日
シンガポール	Singapore Guidance for Good Clinical Practice (SG-GCP)	1999 年 10 月 1 日

*：欧州連合における政策，法（規則・指令等）案を閣僚理事会に提案，EU 法規の適用を監督，理事会決定を執行する機関

表 1

The Code of Federal Regulations Title 21 - Food and Drugs	
Part 11 - Electronic Records; Electronic Signatures	2004.12.9
Part 50 - Protection of Human Subjects	2006.6.7
Part 54 - Financial Disclosure by Clinical Investigators	1999.1.5
Part 56 - Institutional Review Boards	2009.1.15
Part 312 - Investigational New Drug Application	2009.3.26
Part 314 - Applications for FDA Approval to Market a New Drug	2009.3.26

表 2

Chapter I :Application and Application Form	
General information	2006.7
Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (revision 2)	2005.10
Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (revision 1)	2006.2
Chapter II :Monitoring and Pharmacovigilance	
Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (revision 2)	2006.4
Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance –Clinical Trial Module) (revision 1)	2004.4
Chapter III : Quality of the Investigational Medicinal Product	
Good manufacturing practices for manufacture of investigational medicinal products	2003.7
Community basic format for manufacturing authorisation /Community basic format for manufacturers / importers Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials	–
Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials	–
Chapter IV : Inspections	
Guidance for the preparation of GCP inspections	2008.5
Recommendation on inspection procedures for the verification of good clinical practice compliance	2006.7
Guidance for the conduct of GCP inspections	2008.5
Guidance for coordination of GCP inspections and co-operation between GCP inspectors, the reference and concerned Member States and CMD(h) , in the context of the evaluation of the GCP compliance of marketing authorization applications for mutual recognition and decentralized procedures	2009.6
Guidance for exchange of GCP Inspection Reports according to Article 15(2) of Directive 2001/20/EC	2009.5
Guidance for the communication on GCP inspections and findings	2008.5
Procedure for standardisation of GCP inspection entries in EudraCT	2008.11
Guidance for the preparation of Good Clinical Practice inspection reports	2008.5
Recommendations on the qualifications of inspectors verifying compliance in clinical trials with the provisions of Good Clinical Practice	2006.7
Chapter V : Additional Information	
Guidelines on good clinical practice (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95)	1996
Recommendation on the content of the trial master file and archiving	2006.7
"Questions & Answers" Document - Version 3	2009.6
Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the	2008

paediatric population	
Guideline 2008/C168/02 on the data fields from the European clinical trials database (EudraCT) that may be included in the European database on Medicinal Products	2008.7
List of fields contained in the 'EudraCT' clinical trials database to be made public, in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and its implementing guideline 2008/C168/02	2009.2
Guideline 2009/C28/01 on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMEA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006	2009.2
List of fields to be made public from EudraCT for Paediatric Clinical Trials in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and its implementing guideline 2009/C28/01	2009.2
Chapter VI : Legislation	
Directive 2001/20/EC	2001.4
Commission Directive 2005/28/EC	2005.4
Commission Directive 2003/94/EC	2003.8

2.3.3 運用実態の調査

各国（地域）の運用実態の調査は，タスクフォース 1 メンバーが以下のいずれかの方法で調査した。

- 担当者からの聴取
- 現地の必須文書の確認
- 現地の SOP の確認
- タスクフォース 1 メンバーが現地の試験をハンドリングした際の経験

3. 各「J-GCP の課題」と「各国（地域）の調査結果に基づく改善提言」

タスクフォース 1 では，「タスクフォース 1 のメンバー」及び「タスクフォース 1 メンバーの所属会社における他の治験業務従事者」が日常業務を通じて「J-GCP に改善の余地がある」と実感している課題を抽出した。抽出した各「J-GCP の課題」は以下のとおりである。

3.1 「治験依頼者体制」及び「実施医療機関・治験責任医師一覧」の最新を実施医療機関の長（又は治験審査委員会）に提供する必要がある
3.2 「症例報告書の見本」が治験責任医師との合意対象である
3.3 「症例報告書の見本」が治験審査委員会の審査対象（治験依頼時の実施医療機関の長への提出資料）である
3.4 被験者の支払い以外の「予定される治験費用に関する資料」が治験審査委員会の審査対象（治験依頼時の実施医療機関の長への提出資料）である
3.5 治験分担医師の「氏名リスト」が治験審査委員会の審査対象（治験依頼時の実施医療機関の長への提出資料）である
3.6 実施医療機関の長による「治験分担医師及び治験協力者」の指名が必須である
3.7 治験契約の締結が必須の具体的事項がある
3.8 開発業務受託機関が関与する実施医療機関での治験契約は「三者契約」が必須である
3.9 治験薬管理手順書の治験薬管理者への交付に「実施医療機関の長の事前承諾」が必須である
3.10 治験薬管理者が「実施医療機関の者」でなくてはならない
3.11 治験分担医師が作成した症例報告書には当該治験分担医師の署名が必須である
3.12 治験依頼者による治験責任医師への同意説明文書の作成依頼が必須である

本項では，抽出したこれら各課題について，「課題の説明（課題とした理由）」，「各国（地域）調査結果」及び「調査結果に基づく改善提言」を示す。
各「J-GCP の課題」の「各国（地域）調査結果」の項には，調査結果の一覧表（規制状況の調査結果/運用実態の調査結果）を掲載している。この表の凡例を以下に示す。

「規制状況の調査結果」の表の凡例
○：規制あり
×：規制なし（調査対象とした薬事規制の範囲内に限る）
△：規制有無を明示できない

「運用実態の調査結果」の表の凡例
○：実施が必須である（行政指導があり実施必須となっている）
×：実施が必須ではない（実施していない事例がある）
△：実施が必須であるか否か判断できない（調査した範囲では実施している事例しか見られずかつ行政指導の有無は不明）
－：調査せず

3. 1 「治験依頼者体制」及び「実施医療機関・治験責任医師一覧」の最新を実施医療機関の長（又は治験審査委員会）に提供する必要がある

3. 1. 1 課題の説明（課題とした理由）

1) J-GCP での現状規定

GCP 省令第 7 条第 1 項により，「治験依頼者体制」及び「実施医療機関・治験責任医師一覧」の情報とも治験実施計画書の一部として作成することとされている。また，GCP 運用通知第 7 条〈第 1 項〉では，「治験実施計画書（改訂版を含む。）に通常含まれるべき具体的事項については，中央薬事審議会答申の 10 を参照すること。」と記載されており，10-1 の 3)～6)中でもこれらの情報は治験実施計画書に含まれる事項として挙げられている。ただし，答申 10 の前文において，治験実施計画書へ記載すべき事項としているものの，別の文書に記載することも可とする旨が書かれている。

また，GCP運用通知第31条〈第2項〉3 注2）では，治験依頼者は治験期間を通じて治験審査委員会の審査の対象となる文書（治験実施計画書もその一つ）を最新のものにすること，当該文書が追加，更新又は改訂された場合には，その全てを速やかに実施医療機関の長に提出することが求められている。ただし，GCP運用通知第7条〈第1項〉注2)では，一の治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関に対して治験の依頼をしようとする場合，中央薬事審議会答申10-1の5）（モニター及び監査担当者の氏名・職名及び電話番号等）の情報は，施設に特有の情報として，各実施医療機関を担当するモニター及び監査担当者の氏名・職名及び電話番号等ごとに治験実施計画書の分冊とし，当該各実施医療機関の長に対して，当該分冊のうち当該各実施医療機関に係るもののみを提出することとして差し支えないとされている。

2) ICH-GCP での現状規定

ICH-GCP 6.1.2 ～ 6.1.7 により，「治験依頼者体制」及び「実施医療機関・治験責任医師一覧」とも治験実施計画書の一部として作成することとされている。ただし，ICH-GCP 6 の前文において，治験実施計画書へ記載すべき事項としているものの，別の文書に記載することも可とする旨が書かれている。

また，ICH-GCP 4.4.3 では，治験責任医師/治験実施医療機関は，治験期間を通じ，治験審査委員会の審査の対象となる書類を全て提出することが求められている。

3) 課題とした理由

GCP 省令第 7 条第 1 項及び中央薬事審議会答申の 10-1 で，「治験依頼者体制」及び「実施医療機関・治験責任医師一覧」の情報は「治験実施計画書に記載する事項」として挙げられているため，治験依頼者はこれらの情報を治験実施計画書の別紙として作成し，実施医療機関の長に提供していることが一般的である。そのため，以下のような問題が生じている。

(1)治験依頼者体制の変更や実施医療機関・治験責任医師の変更のたびに各実施医療機関の長に提出する手間がかかっている。

(2)治験依頼者から「治験依頼者体制」「実施医療機関・治験責任医師一覧」の提出を受けた各実施医療機関の長の判断によっては，それらを治験審査委員会に提出して審議を求めるケースも多々あり，その場合，各実施医療機関の長，治験審査委員会双方に手間がかかっている。

また，モニター及び監査担当者の氏名・職名及び電話番号等は，治験実施計画書の分冊とし当該各実施医療機関に係るもののみ提供することで差し支えないとされているものの，実施医療機関ごとに分冊を作成しそれらを最新の状態に維持・管理すること自体に手間がかかり，非現実的な運用方法である。

3. 1. 2 各国（地域）調査結果

1) 規制状況の調査結果

「治験依頼者体制」「実施医療機関・治験責任医師一覧」を治験実施計画書として作成する旨の規制の有無

○：規制あり，×：規制なし，△：規制有無を明示できない

国（地域）	米国	カナダ	オーストラリア	欧州	中国	韓国	台湾	シンガ

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	ポール
規制有無	○	○	○	○	○	○*	○	○

*：薬事法施行規則に治験実施計画書に記載すべき事項が日本以上に詳細に規定されている。

2) 運用実態の調査結果

実態として，「治験依頼者体制」「実施医療機関・治験責任医師一覧」の実施医療機関（又はIRB/IEC）への提供が必須か

○：実施が必須である，×：実施が必須ではない，△：実施が必須であるか否か判断できない（調査した範囲では実施している事例しか見られない），－：調査せず

国（地域）	米国	カナダ	オーストラリア	欧州	中国	韓国	台湾	シンガポール
実施有無	×	×	×	×	○	○	×	×
調査会社数	3 社	1 社	1 社	5 社	3 社	2 社	4 社	2 社

3.1.3 調査結果に基づく改善提言

1) 提言の方向性

「治験依頼者体制」「実施医療機関・治験責任医師一覧」を治験実施計画書とは別の文書として作成して，治験責任医師のみへ提供することとし，実施医療機関の長（及び治験審査委員会）には治験依頼時/更新時とも提供不要とすることを提言する。

2) 提言の根拠

調査の結果，中国と韓国を除く全ての国（地域）で，「治験依頼者体制」「実施医療機関・治験責任医師一覧」を実施医療機関又は治験審査委員会に提出することが必須となってはいなかった。なお，治験実施計画書とは別の文書（治験実施計画書の分冊とも異なる）としてこれらの情報を治験責任医師に提供している国もあったが，治験審査委員会への提供資料とはなっていなかった。

これは，「治験依頼者体制」「実施医療機関・治験責任医師一覧」が，「治験の実施あるいは継続の妥当性」を治験審査委員会が倫理的，科学的及び医学的・薬学的観点から審議する上で必須の情報ではないためと考えられる。

また，GCP 運用通知で引用している答申 GCP 10 にあるとおり，これらの情報は治験実施計画書とは別の文書として作成して良いこととし，治験依頼者や他の実施医療機関と連絡を取る必要性がある治験責任医師への提供のみとする柔軟な対応を許容すべきである。(実施医療機関の長（実際は，治験事務局）との連絡は，ビジネスの一般常識として，各実施医療機関を担当するモニターの名刺で用は足りる)

3) J-GCP 条文改正案

＜GCP 運用通知の改正案＞

第 7 条〈第 1 項〉の注 2)

~~一の治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関に対して治験の依頼をしようとする場合は，~~中央薬事審議会答申 10-1 ~~の 5)（モニター及び監査担当者の氏名，職名及び電話番号等）~~については，~~施設に特有の情報として，各実施医療機関を担当するモニター及び監査担当者の氏名，職名及び電話番号等ごとに~~治験実施計画書とは別の文書として作成し，それらを治験責任医師に交付する~~のみの分冊として差し支えない，また，当該各実施医療機関の長に対しては，当該分冊のうち，当該各実施医療機関に係るもののみを提出すること~~として差し支えない。

第 7 条〈第 4 項〉〈第 5 項〉

6 上記1から5の規定のうち治験実施計画書及び症例報告書の見本の改訂に係る規定については，治験実施計画書の改訂にあっては，第7条第1項の規定に基づき治験実施計画書とは別の文書として~~の分冊を~~作成している中央薬事審議会答申10-1の事項（治験依頼者の組織・体制又は実施医療機関・治験責任医師一覧等）を変更~~おり，当該分冊に記載された当該実施医療機関以外の実施医療機関に特有の情報を改訂~~する場合，又は症例報告書の見本の改訂にあっ

ては，レイアウト（電子情報処理組織の利用による症例報告書にあってはその仕様）の変更を行う場合を除いて差し支えないこと。

第 10 条〈第 1 項〉1
(1) 治験実施計画書（第7条第1項の規定に基づき治験実施計画書とは別の文書として~~の分冊を~~作成している中央薬事審議会答申10-1の事項（治験依頼者の組織・体制又は実施医療機関・治験責任医師一覧等）~~、なお、当該分冊に記載された当該実施医療機関以外の実施医療機関に特有の情報を改訂する場合~~を除いて差し支えないこと。）

その他，以下の条文も同様。
第 15 条の 4〈第 1 項〉の注 2
第 15 条の 4〈第 4 項〉の注

第 31 条〈第 2 項〉の注 2
なお，治験実施計画書の改訂にあたっては，第 7 条第 1 項の規定に基づき治験実施計画書~~の分冊を作成しており、当該分冊に記載された当該実施医療機関以外の実施医療機関に特有の情報を改訂する場合を、~~とは別の文書として作成している中央薬事審議会答申 10-1 の事項（治験依頼者の組織・体制又は実施医療機関・治験責任医師一覧等）を，又は症例報告書の見本の改訂にあたっては，レイアウト（電子情報処理組織の利用による症例報告書にあってはその仕様）の変更を除いて差し支えないこと。

第 32 条〈第 1 項〉〈第 2 項〉2(1)①
治験実施計画書（第 7 条第 1 項の規定に基づき治験実施計画書とは別の文書として~~の分冊を~~作成している中央薬事審議会答申 10－1 の事項（治験依頼者の組織・体制又は実施医療機関・治験責任医師一覧等）~~、なお、当該分冊に記載された当該実施医療機関以外の実施医療機関に特有の情報を改訂する場合~~を除いて差し支えないこと。）

その他，以下の条文も同様。
第 32 条〈第 1 項〉〈第 2 項〉2(2)①

4) J-GCP 改正のメリットとリスク

(1) メリット
「課題とした理由」に挙げた(1)及び(2)が解消できる。

(2) リスク
特になし。

3.2 「症例報告書の見本」が治験責任医師との合意対象である

3.2.1 課題の説明（課題とした理由）

1) J-GCP での現状規定

GCP 省令第 7 条第 4 項では，治験責任医師となるべき者から同意を得る事項として「治験実施計画書の内容及びこれに従って治験を行うこと」が規定されている。一方，GCP 運用通知第 7 条〈第 4 項〉〈第 5 項〉では，「症例報告書の見本の内容」も同意を得る事項として拡大されている。

ただし，2008 年運用通知改正により，症例報告書のレイアウト（電子情報処理組織の利用による症例報告書にあってはその仕様）の変更を行う場合を除いて差し支えないことが追記された。

2) ICH-GCP での現状規定

ICH-GCP 4.5.1 では，治験責任医師／実施医療機関と治験依頼者は，治験実施計画書の遵守についての合意を確認するために，治験実施計画書又はこれに代わる契約書に署名するものと規定されている。また，ICH-GCP 5.6.3 では，治験依頼者が治験責任医師／実施医療機関から合意を得る事項が掲げられ，治験実施計画書又はそれに代わる文書への署名による合意が求められている。これらの事項は，通常，治験実施計画書の内容として記載されている事項であり，治験実施計画書の内容についての合意文書として作成している。一方，必須文書一覧 8.2.2 では，「もしあれば（if any）」症例報告書の見本に署名したものも保存する旨規定されている。

3) 課題とした理由

昨今，EDC（Electronic Data Capture）が普及している。EDC 使用時の電子症例報告書の開発は治験実施計画書（案）の骨子が固まってから本格的に開始されるため，治験実施計画書（案）の完成より遅れることが一般的である。また，治験実施計画書の改訂までは伴わないが「レイアウト（電子情報処理組織の利用による症例報告書にあってはその仕様）の変更」としては取扱うことができないような症例報告書改訂の場合，当該改訂だけのために合意が必要になる。これらは，治験責任医師やモニターの業務量を増加させ開発コストの増加や開発スピードの遅延につながる。

3.2.2 各国（地域）調査結果

1) 規制状況の調査結果

症例報告書の見本を治験責任医師との合意対象にする旨の規制の有無

○：規制あり，×：規制なし，△：規制有無を明示できない

国（地域）	米国	カナダ	オーストラリア	欧州	中国	韓国	台湾	シンガポール
規制有無	×	×	×	×	×	○*	×	×

*：GCP 本文中にはないが，その付録である必須文書一覧では症例報告書の見本が治験責任医師との合意対象となっている

2) 運用実態の調査結果

実態として合意が必須か

○：実施が必須である，×：実施が必須ではない，△：実施が必須であるか否か判断できない（調査した範囲では実施している事例しか見られない），－：調査せず

国（地域）	米国	カナダ	オーストラリア	欧州	中国	韓国	台湾	シンガポール
実施有無	×	×	×	×	×	×	×	×
調査会社数	3 社	1 社	2 社	5 社	3 社	1 社	4 社	2 社

3.2.3 調査結果に基づく改善提言

1) 提言の方向性

治験責任医師との合意対象から「症例報告書の見本」を削除すること，並びに合意前に提供必須の資料からも「症例報告書の見本案」を削除することを提言する。また，症例報告書改訂

時の対応も同様とする。

2) 提言の根拠

調査の結果，韓国を除く全ての国（地域）で症例報告書の見本の合意に関する規定はなかった。また，全ての国（地域）で症例報告書の見本の合意が必須とはなっていなかった。

中央薬事審議会答申（平成 9 年 3 月 13 日中薬審第 40 号）10 に治験実施計画書に通常含まれているべき事項が規定されており，治験実施計画書には，通常，収集するデータの内容・範囲とその記録方法について規定されている。GCP 省令第 2 条第 13 項に症例報告書は「原資料のデータ及び医師の評価を被験者ごとに記載した文書」と定義されていることも併せると，収集するデータ・評価の報告に症例報告書の見本を使用する旨の合意は，治験実施計画書の合意でカバーできると考える。

したがって，治験の科学的な質及び信頼性を確保するための合意は，症例報告書の見本について行わずとも治験実施計画書について行うことで担保されると考える。

3) J-GCP 条文改正案

＜GCP 運用通知の改正案＞

第 7 条〈第 4 項〉〈第 5 項〉

1 治験の依頼をしようとする者は，治験責任医師となるべき者と治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~について合意をする前に，治験責任医師となるべき者に治験実施計画書案~~，症例報告書の見本案~~及び最新の治験薬概要書その他必要な資料・情報を提供すること。
治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~を改訂する場合も同様とする。

2 治験の依頼をしようとする者は，治験責任医師となるべき者に対して，提供された治験実施計画書案等の資料・情報を十分検討し，治験の依頼をしようとする者と協議するために必要な時間を与えること。
治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~を改訂する場合も同様とすること。

3 治験責任医師となるべき者は，治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~について治験の依頼をしようとする者と合意する前に，提供される治験実施計画書案~~，症例報告書の見本案~~及び最新の治験薬概要書その他必要な資料・情報に基づき治験の依頼をしようとする者と協議し，当該治験を実施することの倫理的及び科学的妥当性について十分検討すること。
治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~が改訂される場合も同様とする。

4 治験の依頼をしようとする者は，治験責任医師となるべき者と協議した後，治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~の内容並びに当該治験実施計画書を遵守することについて治験責任医師となるべき者と合意すること。治験の依頼をしようとする者と治験責任医師となるべき者は，この合意を証するため，治験実施計画書又はそれに代わる文書にそれぞれ記名捺印又は署名し，各自日付を記入すること。
治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~を改訂する場合並びに治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の指示により治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~を改訂する場合も同様とする。

5 治験責任医師となるべき者は，治験の依頼をしようとする者と治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~の内容に合意し，また，当該治験実施計画書を遵守することについて合意した旨を証するため，治験の依頼をしようとする者とともに治験実施計画書又はそれに代わる文書に記名捺印又は署名し，日付を記入すること。
治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~が改訂される場合並びに治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の指示により治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~が改訂される場合も同様とする。

6 上記 1 から 5 の規定のうち治験実施計画書~~及び症例報告書の見本~~の改訂に係る規定については，~~治験実施計画書の改訂にあっては，~~第 7 条第 1 項の規定に基づき治験実施計画書の分冊を作成しており，当該分冊に記載された当該実施医療機関以外の実施医療機関に特有の情報を改訂する場合~~，又は症例報告書の見本の改訂にあっては，レイアウト（電子情報処理組織の利用による症例報告書にあってはその仕様）の変更を行う場合~~を除いて差し支えないこと。

4) J-GCP 改正のメリットとリスク

(1) メリット

「症例報告書の見本」に対する治験責任医師との合意を必須としないことにより，これまで実施していた「症例報告書の見本」改訂時の合意に伴うモニター及び治験責任医師の業務を削減でき，治験業務の効率化に結びつくものと考える。

(2) リスク

「症例報告書の見本」に対する治験責任医師との合意がなくなることで,「治験依頼者が提供する症例報告書を使用する義務がなくなる」と誤解する治験責任医師が出てくる可能性を否定できない。そのため，治験実施計画書に「治験依頼者の提供する症例報告書の見本を使用する」という規定を明示する必要が生じる。

3.3 「症例報告書の見本」が治験審査委員会の審査対象（治験依頼時の実施医療機関の長への提出資料）である

3.3.1 課題の説明（課題とした理由）

1) J-GCP での現状規定

GCP 省令第 10 条第 1 項及び第 32 条第 1 項により，症例報告書の見本が治験審査委員会の審査対象（治験依頼時の実施医療機関の長への提出資料）となっている。また，GCP 運用通知第 31 条〈第 2 項〉3 注 1）では，実施医療機関の長は治験期間を通じて治験審査委員会の審査の対象となる文書を最新のものにすること，及び治験審査委員会に当該文書を速やかに提出することが求められている。

ただし，2008 年運用通知改正により，症例報告書のレイアウト（電子情報処理組織の利用による症例報告書にあってはその仕様）の変更を行う場合を除いて差し支えないことが追記された。

2) ICH-GCP での現状規定

ICH-GCP 3.1.2 では，治験審査委員会が入手すべき資料として「症例報告書の見本」は求められていない。また，ICH-GCP 8.2.7 では，「治験が治験審査委員会によって審議され承認されたことを示す文書」として，症例報告書の見本は「適用される場合（if applicable）」とされており，治験審査委員会への審議資料として必須とはされていない。

3) 課題とした理由

近年，ビジット型の症例報告書（症例報告書を来院日等毎に回収する）が普及し，従前のブック型の症例報告書（症例報告書を治験終了時に回収する）に比してページ数が大幅に増加している。また，EDC（Electronic Data Capture）を利用する治験では，症例報告書の見本として画面の出力物が用いられ，その構成によっては文書量が膨大（100 ページ超）となる事例が認められる。

治験依頼者ではこれらを実施医療機関の長に提出するために，実施医療機関ではこれらを治験審査委員会の審査資料として提出するために，双方で時間や費用を費やす一因となっている。さらに，実施医療機関では，保管スペース圧迫の要因ともなっている。

3.3.2 各国（地域）調査結果

1) 規制状況の調査結果

症例報告書の見本を IRB/IEC の審査対象とする旨の規制の有無

○：規制あり，×：規制なし，△：規制有無を明示できない

国（地域）	米国	カナダ	オーストラリア	欧州	中国	韓国	台湾	シンガポール
規制有無	×	×	○*	×	×	○*	×	×

*：GCP 本文中にはないが，必須文書一覧では症例報告書の見本が IRB 審査対象となっている

2) 運用実態の調査結果

実態として IRB/IEC 審査が必須か

○：実施が必須である，×：実施が必須ではない，△：実施が必須であるか否か判断できない（調査した範囲では実施している事例しか見られない），－：調査せず

国（地域）	米国	カナダ	オーストラリア	欧州	中国	韓国	台湾	シンガポール
実施有無	×	×	×	×	×	○	×	×
調査会社数	3 社	1 社	1 社	5 社	3 社	2 社	4 社	3 社

3.3.3 調査結果に基づく改善提言

1) 提言の方向性

治験依頼時の実施医療機関の長への事前提出文書から「症例報告書の見本」を削除し，治験審査委員会の審査対象資料としても必須としないことを提言する。

2) 提言の根拠

調査の結果，オーストラリア及び韓国で症例報告書の見本は審査資料として「必須」と解釈できる規制があった。なお，その他の国（地域）では，治験審査委員会からの求めに応じて提出する場合はあるものの，審査必須とはされていなかった。

症例報告書は，「原資料のデータおよび医師の評価を記載したもの」と GCP 省令第 2 条第 13 項に定義されているとおり，治験データの報告様式である。一方，治験で収集するデータの内容・範囲は，治験実施計画書に規定されている。したがって，症例報告書の見本を提出することにより付加される情報は，「フォーマット情報」にすぎないと考える。

GCP 運用通知第 27 条〈第 1 項〉3 にあるように，治験審査委員会には「治験が倫理的及び科学的に妥当であるか否か」を判断する責務がある。しかし，そのために必要な情報は，治験実施計画書に網羅されており，症例報告書の見本から得られる情報はその判断に影響しないと考える。

なお，文書保存の観点でも，記入済の症例報告書の写しが実施医療機関に保存されることから，症例報告書を見本の段階で保存する必要はないと考える。

3) J-GCP 条文改正案

＜GCP 省令の改正案＞

第10条

治験の依頼をしようとする者は，あらかじめ，次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出しなければならない。

1）治験実施計画書（第7条第5項の規定により改訂されたものを含む。）

2）治験薬概要書（第8条第2項の規定により改訂されたものを含む。）

~~3）症例報告書の見本~~

（後略）

＜GCP 運用通知の改正案＞

第 32 条〈第 1 項〉〈第 2 項〉

2 治験審査委員会は，その責務の遂行のために，審査対象として以下の文書の最新のものを実施医療機関の長から入手しなければならない（専門治験審査委員会にあっては，専門治験審査委員会が必要と認めるものに限る。）。

1）治験の依頼をしようとする者による治験においては第 10 条第 1 項各号に掲げる文書。

ア）治験実施計画書

イ）治験薬概要書

~~ウ）症例報告書の見本~~

（後略）

4) J-GCP 改正のメリットとリスク

(1) メリット

症例報告書の見本の「実施医療機関の長への提出」及び「審議資料としての治験審査委員会への提出」を必須としないことにより，これらに対応するために必要なモニター，治験責任医師，治験事務局及び治験審査委員会等の治験業務を効率化することができる。

なお，治験計画届の添付資料としても「症例報告書の見本」が必須であるが，同様の根拠によりそれも不要にすることができると考える。そこで，GCP 改正に向けた検討時に治験計画届への添付も併せて再考するべきである。

(2) リスク

特になし。

3.4 被験者の支払い以外の「予定される治験費用に関する資料」が治験審査委員会の審査対象（治験依頼時の実施医療機関の長への提出資料）である

3.4.1 課題の説明（課題とした理由）

1) J-GCP での現状規定

GCP 省令第 10 条では，治験依頼時の実施医療機関の長への事前提出文書として「治験の費用の負担について説明した文書」を求めており，GCP 運用通知第 10 条 1 では「予定される治験費用に関する資料（被験者への支払い（支払いがある場合）に関する資料を含む)」と規定されている。

2) ICH-GCP での現状規定

ICH-GCP 3.1.2 では，治験審査委員会に「被験者への支払及び補償に関する情報」を入手する事を求めている。また，ICH-GCP 3.1.8 では，治験審査委員会に被験者に対する支払額及び支払方法を審査し，被験者に治験の参加を強制したり不当な影響を及ぼしたりしないことの確認を求めている。

その反面，治験の費用に関しては，ICH-GCP 5.9 で「治験に係わる金銭の支払については，治験依頼者と治験責任医師/治験実施医療機関との合意事項として文書に記録すべきである。」と記載されており，治験審査委員会での審議までは求めてはいない。

3) 課題とした理由

治験費用には，1 症例あたりに請求される委託研究費（直接費），治験薬管理の費用である薬剤管理費，実施医療機関や CRC の必要経費（間接費）等の様々な項目があり，その全てを（変更時も含めて）治験審査委員会で審議することは大きな負担になっていると考えられる。さらに，間接費は実施医療機関や SMO の事情により異なり，単純に金額の多寡で計れない部分もある。

このように，被験者への支払い以外の「予定される治験費用に関する資料」を治験審査委員会で審議することは，多大な負担となる一方で審議する意味合いがあまり感じられないため，課題として取り上げた。

3.4.2 各国（地域）調査結果

1) 規制状況の調査結果

「治験の費用の負担について説明した文書（被験者の支払いに関する資料以外)」の IRB/IEC 審査を必須とする旨の規制の有無

○：規制あり，×：規制なし，△：規制有無を明示できない

国（地域）	米国	カナダ	オーストラリア	欧州	中国	韓国	台湾	シンガポール
規制有無	×	×	○	○	×	×	×	×

2) 運用実態の調査結果

実態として，「治験の費用の負担について説明した文書（被験者の支払いに関する資料以外)」の IRB/IEC 審査が必須か

○：実施が必須である，×：実施が必須ではない，△：実施が必須であるか否か判断できない（調査した範囲では実施している事例しか見られない)，－：調査せず

国（地域）	米国	カナダ	オーストラリア	欧州	中国	韓国	台湾	シンガポール
実施有無	×	×	×	○	×	△*	×	×
調査会社数	2 社	1 社	1 社	1 社	3 社	2 社	4 社	2 社

*：調査した範囲では，「治験の費用の負担について説明した文書（被験者の支払いに関する資料以外)」について審査している事例しか見つからなかった

3.4.3 調査結果に基づく改善提言

1) 提言の方向性

「被験者への支払いに関する資料」のみを治験審査委員会で審議することとし，それ以外の