

## 第12回治験のあり方に関する検討会 議事次第

日時：平成19年2月28日(水)13:00～15:00

場所：弘済会館4階 「梅菊」

### 議 事

1. 我が国のGCPとICH-GCPの比較について
2. その他

#### 【 配付資料一覧 】

- 資料 1-1 我が国のGCPとICH-GCPの比較
- 資料 1-2 我が国のGCPとICH-GCPの比較（まとめ）
- 資料 2 ICH-GCPと我が国のGCPの比較とそこから生じる運用上の課題（作広参考人説明資料）
- 資料 3 治験における必須文書—医療機関・治験責任医師から見た問題点—（藤原委員説明資料）
- 資料 4 今後のスケジュール（案）
- 資料 5 GCP運用改善（必須文書の取扱い等）に係る専門作業班委員名簿（案）

- 参考資料 1 治験のあり方に関する検討会 開催要綱
- 参考資料 2 治験のあり方に関する検討会 委員名簿
- 参考資料 3 薬事法（抄）
- 参考資料 4 薬事法施行規則（抄）
- 参考資料 5 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
- 参考資料 6 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
- 参考資料 7 ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン（原文）
- 参考資料 8 ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン（日本語訳）
- 参考資料 9 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容（中央薬事審議会答申）
- 参考資料 10 我が国のGCPとICH-GCPの主な相違点
- 参考資料 11 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について

# 我が国のGCPとICH-GCPの比較

(第3回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会資料(平成19年1月16日)(抜粋))

# 我が国のGCPとICH-GCPの比較

我が国の「臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)」については、基本的にICHにおいて合意されたGCPガイドライン(ICH-GCP)に準拠しているが、

1. GCP省令の一部にICH-GCPと異なる規定がある。
2. GCP省令の規定のほか、その運用や信頼性調査のために求められる文書が非常に多い。との指摘がある。

## 1. GCP省令とICH-GCPとの主な相違点

### (1) 治験の契約に関する規定

#### ○ 相違点

- ・ GCP省令: 治験依頼者と実施医療機関が契約しなければならないと規定(GCP省令第13条)
- ・ ICH-GCP: 治験依頼者と治験責任医師又は実施医療機関が契約しなければならないと規定

#### ○ 経緯(平成8年11月「医薬品安全性確保対策検討会<sup>(注)</sup>」最終報告書より抜粋)

- ・ 治験に関する国民の理解を得、治験データの信頼性を確保するためには、治験に関する研究費の算定根拠やその流れなどの透明化を進める必要がある。
- ・ 治験は、治験依頼者と治験実施医療機関との間の契約に基づき実施される作業である。従って治験に要する研究費は、治験担当医師など個人に対してではなく、全て医療機関に納入されることが妥当である。

#### ○ 検討のポイント

- ・ 医師個人と企業との間で契約を直接締結してよいこととするかどうかについては、医療機関等と医師個人の責任の範囲や透明性の観点から慎重な検討が必要ではないか。

(注) 医薬品安全性確保対策検討会について

治験や承認審査のあるべき姿等、医薬品の安全性確保対策について総合的施策を樹立することを目的として、平成6年10月に旧厚生省薬務局に設置された検討会。本検討会における「中間的な意見取りまとめ(平成8年2月)」の提言を受け、平成8年の薬事法改正が行われた。

## 1. GCP省令とICH-GCPとの主な相違点(つづき)

### (2) 治験審査委員会(IRB)に関する規定(①IRBの設置)

#### ○ 相違点

- ・ GCP省令: 実施医療機関ごとに、IRBの設置が原則※必要と規定(GCP省令第27条)

※ ただし、当該実施医療機関が小規模であること、医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者の確保が困難であることその他の事由により当該実施医療機関に治験審査委員会を設置することができない場合において、当該治験審査委員会の設置に代えて次に掲げる治験審査委員会(他の医療機関の長と共同で設置した治験審査委員会等)に当該調査審議を行わせるときはこの限りでない。

- ・ ICH-GCP: IRBを設置することのみ規定(=実施医療機関ごとにIRB設置を求めている訳ではない)

#### ○ 経緯(平成8年11月「医薬品安全性確保対策検討会」最終報告書より抜粋)

- ・ インフォームド・コンセントを徹底させ、その他の近縁事項も併せ議論するために、治験を実施する各医療機関内に治験審査委員会を設けることを原則とすべきである。
- ・ 第三者的または地域別の審査委員会を作り、各医療機関の審査委員会の機能の一部または全部を代行する可能性も視野に入れ、その在り方について検討することも有用であろう。

#### ○ 検討のポイント

- ・ 実施医療機関ごとにIRBは設置せず、医療機関外のIRBを活用しても被験者保護その他の治験の運用上懸念される事項はないか。
- ・ GCP省令では、実施医療機関が小規模であることなど、実施医療機関にIRBを設置することができない場合に限り、院外のIRBの活用が認められているが、このような限定を置く必要があるか。

## 1. GCP省令とICH-GCPとの主な相違点(つづき)

### (3) 治験審査委員会(IRB)に関する規定(②IRBへの審議依頼に関する規定)

#### ○ 相違点

- ・ GCP省令: 治験実施の可否について実施医療機関の長がIRBに意見を聴かなければならないと規定(GCP省令第30条)
- ・ ICH-GCP: 治験責任医師又は治験実施医療機関がIRBから承認を得なければならずと規定

#### ○ 経緯(平成8年11月「医薬品安全性確保対策検討会」最終報告書より抜粋)

- ・ 治験は、治験依頼者と治験実施医療機関との間の契約に基づき実施される作業である。
- ・ 治験を適正かつ円滑に実施するためには、当該医療機関において、医薬品情報管理体制の確保、治験審査委員会の設置・運営、治験に関する諸記録の保存体制の整備などが必要である。

※ 治験に関する契約の主体が我が国では実施医療機関であることから、治験実施可否にかかるIRBへの諮問の責務についても、実施医療機関の責任者たる者に負わせているものと考えられる。

#### ○ 検討のポイント

- ・ 治験契約の主体にも関連するが、実施医療機関の長の責任を確保しつつ、治験責任医師等がIRB諮問手続きを行うことは可能か。また、医療機関外のIRBを活用する場合も同様の考え方でよいか。
- ・ 治験に関する業務を統括する治験責任医師が、治験の内容をIRBに説明する上でもっとも適当であることから、治験責任医師がIRBに意見を聴くことを可能としてはどうか。(ただし、その場合には、治験の適否等の判断を医療機関の長に求める運用が別途必要。)

## 2. GCP省令の運用や信頼性調査のために求められる文書について

### ○我が国における規定の背景

- ・ 治験依頼者及び実施医療機関が保存すべき文書については、GCP省令で規定されているものの他、平成9年3月に中央薬事審議会（GCP特別部会）から答申されたものや、承認申請後のGCP適合性調査のために必要な文書もある。
- ・ これらの文書については、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用に関する必須文書の構成（平成16年10月審査管理課事務連絡）」にてとりまとめ示している。

我が国の「必須文書」の数： 127種（GCP省令に基づくもの：63種、通知に基づくもの：49種、その他15種）  
ICH-GCPIに基づく保存すべき文書の数： 58種

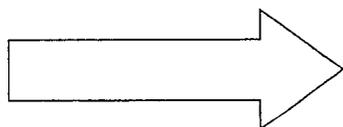


### GCP省令の中で明示的に規定されていない「必須文書」の例

- 治験審査委員会（IRB）設置に関する記録、委員の指名に関する記録
- IRBの意見に基づく医療機関の長の意志決定・指示等に関する文書 など

### ○ 検討のポイント

- ・ 治験依頼者及び治験実施医療機関で作成・保存すべき文書が多く、負担となっているのではないか。
- ・ 「必須文書」の更なる整理は必要ないか。



これらの「検討のポイント」については、「治験のあり方検討会」において、詳細に検討を開始してはどうか。

## 我が国の GCP と ICH-GCP の比較(まとめ)

### 1. 経緯

医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)については、日・米・EU 医薬品規制調和会議(ICH)※において、平成8年にICH-GCPが最終合意された。これを受けて、我が国もICH-GCPを国内規制に取り入れ、平成9年に薬事法に根拠を持つGCP省令が定められている。

※ 審査資料等の国際的整合性を図ることを目的に設置された会議

### 2. GCP 省令と ICH-GCP の主な相違点

#### (1) 治験の契約に関する規定

GCP 省令においては治験依頼者が実施医療機関と契約することと規定されているが、ICH-GCP においては治験依頼者が治験責任医師又は治験実施医療機関と契約することと規定されている。なお、その規定に応じて、GCP 省令においては治験実施医療機関及びその長、ICH-GCP においては治験責任医師の必要な事項を規定している。

#### (2) 治験審査委員会(IRB)に関する規定

##### ①IRB の設置に関する規定

GCP 省令においては実施医療機関ごとにIRBの設置が原則必要と規定されているが、ICH-GCP においてはIRBを設置することのみ規定されている。

##### ②IRB への審議依頼に関する規定

GCP 省令においては治験実施医療機関の長がIRBに意見を聴かなければならないとされているが、ICH-GCP においては治験責任医師又は治験実施医療機関がIRBから承認を得なければならないとされている。

### 3. GCP 省令の運用のための文書について

治験依頼者及び治験実施医療機関が保存すべき文書については、GCP 省令で規定されているものの他、平成9年3月に中央薬事審議会(GCP 特別部会)から答申されたものや、承認申請後のGCP 適合性調査に必要な文書もある。これまでに、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用に関する必須文書の構成(平成16年10月審査管理課事務連絡)」にて取りまとめ例が示されている。しかし、治験依頼者及び治験実施医療機関で保存すべき文書が多く、負担となっているのではないかと指摘がある。

### 4. 今後の対応

GCP 省令と ICH-GCP とを対比しながら我が国の治験を巡る状況にあったものとなるようGCP 省令及びその運用について、本検討会で検討を開始する。

# ICH-GCPと我が国のGCPの比較とそこから生じる 運用上の課題

2007.2.28

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会

## 治験依頼者と治験責任医師の直接契約

### 不整合

- ICH-GCPは、依頼者と治験責任医師／治験実施医療機関の間で治験内容に合意し文書を残す。
- J-GCPは、治験実施医療機関の長との契約締結が必須とされている。(GCP第13条)

## 現状

- クリニックでは、責任医師＝医療機関の長であるため、責任医師と医療機関の長の間で発生している不要な文書が多数存在する。

例えば、以下の文書の提出

- ・ 治験分担医師及び治験協力者リスト
- ・ 同意説明文書(案)
- ・ IRBからの通知文書
- ・ 重篤な有害事象報告書
- ・ 治験の終了報告書

## 現状(続き)

- 中・大規模医療機関の医師は、治験に対するインセンティブが低く、症例数の達成等、契約に対する意識が薄い。
- GCP施行後ほぼ10年が経過し、GCPの周知徹底により治験プロセスは明確になり、院内の治験手続き、治験費用の算出から支払いを含め、透明性は確保されている。

そこで、医療機関の長と依頼者の契約形態のみならず、責任医師と依頼者の直接契約を可能とした選択肢を設け、その場合、中・大規模医療機関においては、医療機関の長とは透明性確保のための手順、責務の明文化を含む包括契約を締結したらどうか。

## 医療機関毎のIRB設置原則

### 不整合

- ICH-GCPは、医療機関毎のIRB設置義務はない。
- J-GCPは、原則設置義務がある。(GCP第27条)

## 現状

- 中・大規模医療機関でもIRB委員の確保、IRB開催における委員確保に難渋しており、迅速な審議に支障をきたしている。

### IRB委員選任に伴う課題 (n=346)

- ・毎回出席できる委員を捜すのが困難(41%)
- ・外部の一般市民の立場の委員を捜すのが困難(36%)
- ・GCPや倫理指針についての知識を持つ委員を捜すのが困難(30%)

### IRBの開催頻度 (n=346)

- ・月に1回(64%)
- ・2カ月に1回(18%)
- ・3カ月以上に1回、不定期(14%)

(次期治験活性化計画策定に係る検討会調査班報告書より)

そこで、医療機関毎のIRB設置義務の原則を撤廃し、迅速に対応でき、質の確保されたIRBを設置することにより、より適切なレビューができるのではないか。

## 治験責任医師によるIRBへの審議依頼

### 不整合

- ICH-GCPは、治験責任医師／治験実施医療機関がIRBへ審議依頼する。
- J-GCPは、治験実施医療機関の長が審議依頼する。  
(GCP第30条)

## 現状

- 治験実施の主体は治験責任医師であり、治験に対する意識をより向上させる必要がある。
- IRB資料や提出書類の作成を依頼者が代行している事例も多く存在する。

例えば、以下の文書は50%以上が「治験依頼者」若しくは「ほぼ治験依頼者」が作成。(n=346)

- ・同意文書・説明文書
- ・原資料と矛盾を説明した記録
- ・同意説明文書改訂報告書
- ・治験の変更に関する報告書
- ・治験実施状況報告書
- ・治験終了(中止・中断)報告書、通知書

(次期治験活性化計画策定に係る検討会調査班報告書より)

## 現状(続き)

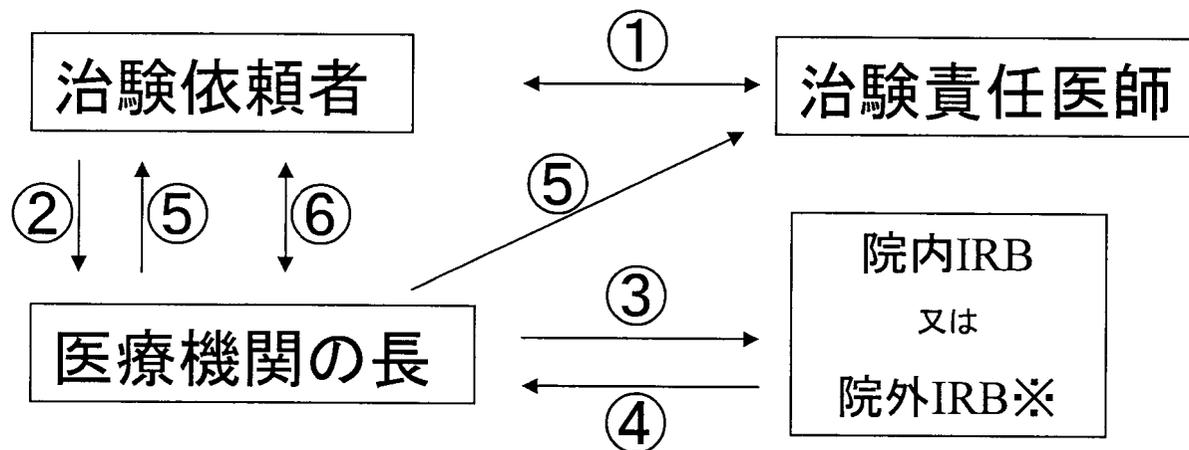
- IRB審議の際、依頼者に出席させ説明を求める場合も多い。  
(34%、n=346)

(次期治験活性化計画策定に係る検討会調査班報告書より)

そこで、治験責任医師のIRBへの直接審議依頼を可とし、IRB開催時の説明は治験責任医師が行うことで、医師のプロトコール熟知、治験に対する認識の向上につながるのではないか。

# 依頼から契約までの流れ

(現行)



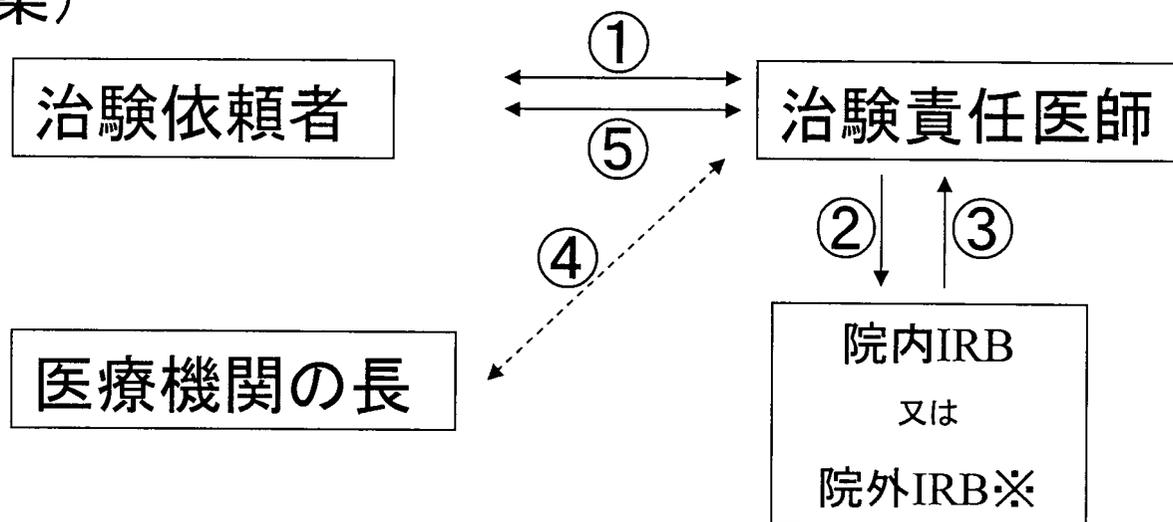
- ① 協議・合意
- ② 治験依頼
- ③ 審議依頼
- ④ 審議結果通知
- ⑤ 指示・決定の通知
- ⑥ 契約

※限定

・当該実施医療機関が小規模

・医療又は臨床試験に関する専門知識を有する者の確保が困難

(提案)



① 協議・合意

② 審議依頼

③ 審議結果通知

④ ③の報告並びに承諾

⑤ 契約

※限定なし

## 治験依頼者からの副作用情報等の施設伝達

### 不整合

○ICH-GCPは、重篤で予測できない全ての副作用を「expedite」に伝達する。

なお、EUでは、情報により集積情報(ラインリスト)でも可能、USでは既承認薬の治験は当該治験のみ。

○J-GCPは、未承認・既承認薬の治験を問わず、当局報告対象の個別症例を「直ちに」伝達する。(GCP第20条)

# 治験における必須文書

— 医療機関・治験責任医師からみた問題点 —

---

## 国立がんセンター中央病院

通院治療センター 医長  
治験管理室長  
乳腺・腫瘍内科グループ長

藤原康弘

# ICH E6 (Guideline for Good Clinical Practice) step 4 May 1, 1996

## 8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL

### 8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences

During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally starts

	Title of Document	Purpose	Located in Files of	
			Investigator/ Institution	Sponsor
8.2.1	INVESTIGATOR'S BROCHURE	To document that relevant and current scientific information about the investigational product has been provided to the investigator	X	X
8.2.2	SIGNED PROTOCOL AND AMENDMENTS, IF ANY, AND SAMPLE CASE REPORT FORM (CRF)	To document investigator and sponsor agreement to the protocol/amendment(s) and CRF	X	X
8.2.3	INFORMATION GIVEN TO TRIAL SUBJECT		X	X
	- INFORMED CONSENT FORM (including all applicable translations)	To document the informed consent		
	- ANY OTHER WRITTEN INFORMATION	To document that subjects will be given appropriate written information (content and wording) to support their ability to give fully informed consent	X	X
	- ADVERTISEMENT FOR SUBJECT RECRUITMENT (if used)	To document that recruitment measures are appropriate and not coercive	X	
8.2.4	FINANCIAL ASPECTS OF THE TRIAL	To document the financial agreement between the investigator/institution and the sponsor for the trial	X	X

# 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について

事務連絡 厚労省医薬食品局審査管理課 平成16年10月18日

必須文書一覧：

〔第1部〕 治験実施前 (注1)

文書名	必須文書の種類 関連する一連の文書	説明	保存場所			
			治験依頼者 による治験 医療 機関 (注2)	治験 依頼者	自ら治験を実施 する者による治験	
					医療機関 (注3)	
				自ら治験を 実施する者		
治験審査委員会の運営に関する文書 [第27条, 第28条, 第30条]	1.1 治験審査委員会の設置記録 [第27条, 第28条]	医療機関の長又は営利を目的としない組織・団体の長が、治験審査委員会(同事務局を含む)を設置したことを示す。1.3 治験審査委員会の運営に関する文書に記載することができる。	○		○	
	1.3 治験審査委員会の運営に関する文書 [第28条]	治験審査委員会の運営の手続き及び記録の保存に関する事項を定めた文書(標準業務手順書)。	○		○	
	1.8 医療機関外治験審査委員会の委員名簿及び標準業務手順書 [第30条]	医療機関の長が、自ら又は共同で設置した以外の治験審査委員会に意見を求める場合、当該治験審査委員会から入手する文書。	○		○	
治験審査委員会の設置者が保存する記録 [第28条, 第31条, 第32条, 第34条]	1.2 治験審査委員会委員の指名記録 [第28条]	治験審査委員会の設置者が治験審査委員会委員を指名した文書。1.4 1)、2)に記載することができる。	○		○	
	1.4 治験審査委員会の設置者が保存する記録 [第34条]	治験審査委員会の設置者が、規制当局の要請に応じて提示できるように保存する文書。1.2 治験審査委員会委員の指名記録を本文書に記載することができる。	○		○	
	1) 委員名簿(資格を含む)	1)及び2)は通常同一の文書として作成される。				
	2) 委員の職業及び所属のリスト					
	3) 提出された文書(第32条参照)	2.1 治験審査委員会の治験の実施状況調査記録を含む。				
4) 会議の議事要旨	2.2 治験審査委員会の継続審査記録を含む。					
5) 書簡等						

# ICH-GCP Essential Documents vs. 事務連絡 必須文書 日本の必須文書はどのくらい多い？ でも減らせます

## ◆ ICH-GCP “Title of Documents” の項 53

(8.2.2 (プロトコール・改訂版・サンプルCRF) & 8.2.3 (IC文書・その他の被験者用文書・被験者広告) の計算により若干増)

## ◆ J-GCP 必須文書 「文書名」の項 63

(治験終了届書(控)・治験中止届書(控)・開発中止届書(控)は計上せず)

→ 「関連する一連の文書」に項が120種類超

# 必須文書を巡る問題点-1

被験者保護には十分配慮された状況で必須文書の削減は  
“医療機関”も“治験依頼者”も“自らさん”も皆、楽になる

- ◆ ICH-GCPとの日本のGCPの最大の相違点は、  
ICH-GCPの契約主体や治験の流れの主体が治験責任医師  
であるのに、J-GCPでは医療機関の長であること
- ◆ 依頼者（とくに監査部門？）、総合機構信頼性保証部？、  
医療機関全てが文書に対して過度の品質を求めている
- ◆ 医療機関・治験責任医師の作成すべき必須文書の草稿の  
多くを、依頼者が作成している

## 必須文書を巡る問題点-2

被験者保護には十分配慮された状況で必須文書の削減は  
“医療機関”も“治験依頼者”も“自らさん”も皆、楽になる

- ◆ 必須文書(例 IRB通知文書(治験責任医師分))の  
交付先(保管先)が医療機関により様々
- ◆ 治験のプロセス管理が必須文書の本来の目的なのに、  
文書の作成・保存が目的になってしまっている

# 医師主導治験において “自らさん”の概念の再整理が必要 draft.

DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 4 April 2001

on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

- (e) ‘sponsor’: an individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial;
  
- (f) ‘investigator’: a doctor or a person following a profession agreed in the Member State for investigations because of the scientific background and the experience in patient care it requires. The investigator is responsible for the conduct of a clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the leader responsible for the team and may be called the principal investigator;

## 「関連する一連の文書」の項の無駄

- ◆ 「関連する一連の文書」 計 120超 文書
- ◆ 「……記載することができる」 計 31 文書
- ◆ 「……記録に含まれる」 計 2 文書
- ◆ その他にも集約できる文書あり

# 集約可能な必須文書(プロセス記録/証跡記録)の例示(1)

事務連絡 別添1 必須文書一覧 第1部〔治験実施前〕 p1, 2  
1.2, 1.4, 2.1, 2.2

▽

(提 案)

プロセス記録 (証跡記録)	説 明	保存場所			
		治験依頼者 による治験		自ら治験を実施 する者による治験	
		医療 機関	治験 依頼者	医療機関	自ら治験 を実施 する者
治験審査委員会の設置者が 保存する記録[第28条, 第31 条, 第32条, 第34条]	委員名簿(資格を含む)、並びに委員会が 審議・調査した記録	○		○	

# 集約可能な必須文書(プロセス記録／証跡記録)の例示(2)

事務連絡 別添1 必須文書一覧 第1部〔治験実施前〕 p2  
1.5, 1.11, 1.12, 1.13

(提 案)

プロセス記録名 (証跡記録名)	説 明	保存場所			
		治験依頼者 による治験		自ら治験を実施 する者による治験	
		医療 機関	治験 依頼者	医療機関	自ら治験 を実施 する者
医療機関の治験の実施に関する手順書[第36条, 第38条, 第39条, 第41条]	医療機関の長が治験の実施に必要な手続き(治験事務局の業務内容、治験薬管理者・記録保存責任者の指名を含む)を定めた	○		○	

# 集約可能な必須文書(プロセス記録/証跡記録)の例示(3)

事務連絡 別添1 必須文書一覧 第2部〔治験実施中〕 p18

2.19, 2.21, 2.23, 2.24, 2.25

(提 案)

プロセス記録名 (証跡記録名)	説 明	保存場所			
		治験依頼者 による治験		自ら治験を実施 する者による治験	
		医療 機関	治験 依頼者	医療機関	自ら治験 を実施 する者
同意の記録	被験者が治験に参加する前に（緊急状況下における救命的治験で、事前の同意を得ることが不可能であった場合は事後に）、被験者（代諾者の場合は被験者との関係を明記する）、場合によっては公正な立会人が治験への参加について文書で同意したことを示す記録。尚、同意文書やその他の説明文書が改訂され、継続参加の同意を得た場合も含む。	○		○	

治験実施医療機関で作成する文書については  
医療機関の長を仲介させることなく、  
宛先を連名とするのも文書削減の一法

(例) 事務連絡 別添1 必須文書一覧 第2部〔治験の終了又は中止・中断後〕 p21

◆ 治験の中止・中断又は被験薬の開発中止の通知文書

- ◆ 治験依頼者又は自ら治験を実施する者から医療機関の長宛
- ◆ 医療機関の長から治験責任医師及び治験審査委員会宛

→ 治験依頼者、自ら治験を実施する者が、  
医療機関の長並びに治験審査委員会の両者宛に通知

「ICH-GCP vs J-GCP における最大の相違  
治験責任医師 vs 医療機関の長」の抜本的見直しをするか？

# 必須文書を巡るその他の工夫

## ◆ 治験に関するその他の合意文書

事務連絡 別添1 必須文書一覧 第1部〔治験実施前〕 p14 1.61

→ 契約書で代用可能

## ◆ 被験者識別コード、被験者登録名簿、被験者のスクリーニング名簿の一体型を用いる(すでに導入されている治験あり)

事務連絡 別添1 必須文書一覧 第2部〔治験実施中〕 p16,17 2.11, 3.16, 2.37, 2.36

## ◆ 監査記録は不要では？

事務連絡 別添1 必須文書一覧 第3部〔治験の終了又は中止・中断後〕 p22 3.12

→ 監査報告書で十分

## Safeguarding clinical trials

Efforts are underway to modernize clinical trial standards and normalize regulations to facilitate international collaboration. But as the European Union's Clinical Trials Directive shows, a one-size-fits-all regulatory strategy may be easier to conceive than to implement.

**Nature Medicine February 2007**

NEWS

### Tied up in red tape, European trials shut down

The chemotherapy drug doxorubicin has been used to treat soft-tissue cancers in children for more than 20 years, but doctors don't know the most effective dose, nor how it interacts with other drugs.

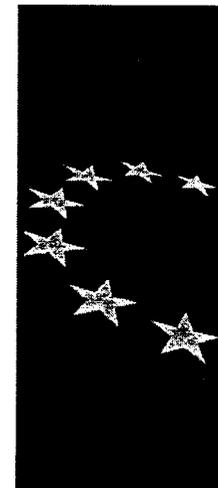
In 2005, European researchers set out to find these answers in a large, multi-center trial.

Two years on, fewer than half of the 600 participants needed have been recruited. Only 2 of the 16 countries originally involved—Italy and France—began on time. Denmark has yet to start, and Poland, Austria, Sweden and Germany—the last expected to provide 25% of study subjects—dropped out. Trial coordinators canceled plans to analyze data part way through the study. The trial's 2010 end date is likely to be pushed back by at least two years.

Scientists say the study is merely the latest victim of the Clinical Trials Directive,

for the Research and Treatment of Cancer estimates that expenses have risen by 85% and says the number of trials it supports has dropped by 63%. The Save European Research campaign, which represents more than 3,000 scientists, says academic drug trials have dropped by 70% in Ireland and 25% in Sweden. The number of Finnish academic drug trials shrunk by 75%.

Because the directive is technically not law,



#### TRIAL AND ERROR

The European Clinical Trials Directive has created bureaucratic nightmares and is shutting down trials. Since the directive's launch:

Increase in the cost of academic cancer trials in the UK	<b>200%</b>
Drop in academic drug trials in Finland	<b>75%</b>
Drop in academic trial submissions in Ireland	<b>70%</b>
Increase in the cost of trials supported by EORTC	<b>85%</b>
New trials supported in 2004 by the group	<b>19</b>
New trials supported in 2005 by the group	<b>7</b>

Sources: Cancer Research UK; *Brit. Med. J.*; EORTC

"They're getting overwhelmed with the



**EUでは治験以外の臨床試験も全て  
ICH-GCP準拠としたために  
文書管理等の負担が膨大となり  
科学の発展の阻害が懸念される  
事態となっている**

**二の舞とならないように！**

# 今後のスケジュール(案)

## 1. 検討課題

### ① 治験の契約に関する規定

実施医療機関ごとにIRBを設置せず、医療機関外のIRBを活用しても被験者保護その他の治験の運用上懸念される事項はないか。活用に際してはどのような点に注意すべきか。

### ② 治験審査委員会(IRB)に関する規定

#### ○IRBの設置

実施医療機関ごとにIRBを設置せず、医療機関外のIRBを活用しても被験者保護その他の治験の運用上懸念される事項はないか。活用に際してはどのような点に注意すべきか。

#### ○IRBへの審議依頼

治験契約の主体にも関連するが、実施医療機関の長の責任を確保しつつ、治験責任医師がIRB諮問手続きを行うことは可能か。

また、医療期間外のIRBを活用する場合も同様の考えでよいか。

### ③ GCP運用改善(必須文書の取扱い等)



治験実務に携わる専門家からなるWGにおいて集中的に検討

## 2. 今後の予定

### 「治験のあり方に関する検討会」開催予定

- 第12回(平成19年2月28日(水) 13:00-15:00)  
我が国のGCPとICH-GCPの比較について
- 第13回(平成19年4月20日(金) 10:00-12:00)  
治験の契約に関する規定について
- 第14回(平成19年5月18日(金) 10:00-12:00)  
IRBに関する規定について(IRBの設置に関する規定)
- 第15回(平成19年7月4日(水) 15:00-17:00)  
IRBに関する規定について(IRBへの審議依頼に関する規定)
- 第16回(平成19年7月27日(金) 10:00-12:00)  
我が国のGCPとICH-GCPの比較について(まとめ)  
GCP運用改善(必須文書の取扱い等)について(WG検討結果の報告)

GCP運用改善（必須文書の取扱い等）に係る専門作業班  
委員名簿（案）

（五十音順、敬称略）

石川 洋一	国立成育医療センター薬剤部	主任薬剤師
小野 俊介	東京大学大学院薬学系研究科	助教授
小林 史明	社団法人日本医師会 治験促進センター科学技術部	薬事担当部長
長田 徹人	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会臨床評価部会	部会長
藤原 康弘	国立がんセンター中央病院	医長
渡邊 裕司	浜松医科大学医学部	教授

平成19年2月28日

## GCP等治験関連規制に関する意見について

医政局研究開発振興課

治験を円滑に進めることは、我が国の国民によりよい医薬品をより早く提供するために取り組むべき重要な課題です。医政局研究開発振興課では、治験活性化計画に基づいた施策を進めているところですが、この際に関係各方面からGCP等の治験に関する規制についても、ご意見を頂いているところです。

今回は、治験のあり方に関する検討会での今後のGCPに係る議論の参考にさせていただきたく、今回その主なものを紹介いたします。

### 記

#### 1 GCP上のプロセス及び手続き文書について

国際共同治験を実施するためには、欧米と同様のスピードで治験を行うことが必要である。GCPにおいても、手続き等で時間を費やさないう、被験者の保護に支障を生じない範囲で、手続き等について積極的に見直していただきたい。

- (1) 業務手順書、同意文書、合意文書等の一部集約化。(別紙 例1～5)
- (2) 治験依頼者の所在地変更等、被験者の保護に支障を及ぼさない事項に関する当局への変更届及びIRB審査の簡略化。(別紙 例6)
- (3) 治験責任医師と医療機関の長が同一の人物である場合の規程の特例、根幹に関わるものを除く治験責任医師と治験依頼者の直接的なやりとりの容認等。(別紙 例7)(ICH-GCPでは治験責任医師が治験依頼者と直接やりとりできるが、日本のGCPでは、治験責任医師と治験依頼者の間に医療機関の長を介している)
- (4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が実施する信頼性調査について、実地調査の重点化、書面調査の簡略化。
- (5) 治験薬の交付にあたり、治験依頼者から医療機関へ、運送業者等の第三者を利用することを可能とする範囲の拡大。

#### 2 GCPに関する企業による直接閲覧(SDV)について

GCP解釈の齟齬や運用において、医療機関や治験依頼者が過度の対応を行うことがないように、実地調査における、指摘事項や解釈について、文書化し明

示していただきたい。

### 3 治験中の副作用報告の処理について

治験中の副作用については、同一成分の医薬品の世界中で発生したすべての副作用を当局や医療機関の長に対して報告するのではなく、治験実施上考慮しなければならない「重篤で予測できない副作用」及び「死亡」等の副作用を報告することとし、それ以外の副作用については、一定期間毎にまとめた定期報告制度を導入していただきたい。

### 4 多施設共同で医師主導治験を実施する際の取扱いについて

医師主導治験について、多施設共同治験の場合にあっては、施設毎に定める治験責任医師とは別に、全体を取りまとめる者を定め、その者が一括して治験の届出、副作用報告、IRB審査等を行う方式を導入していただきたい。

### 5 薬剤の提供に係る規制について

医師が外部に個別に委託して製造させる臨床研究に用いる薬剤の提供（院内製造品の特例の拡大）については、薬事法の規制の緩和を検討願いたい。

(参考) 医療機器の治験等について

医療機器については、医薬品と異なる特徴があり、その特徴を考慮した治験の規制を検討願いたい。具体的には次のとおり。

- ① 治験用器具・機械の製造に入る以前に、医療機関で医師の責任の下で試用しながら、その設計の改善・改良を行っていく段階で、製品の提供を可能とできるよう検討できないか。
- ② 治験が開始された後に、器具・機械の仕様や使用法等の軽微な変更をする場合、治験届を出し直すところから対応しなくて済むように検討できないか。
- ③ 製品の侵襲・非侵襲等のリスクや、診断・治療・埋め込み機器等の用途による分類に応じた治験のあり方について検討できないか。
- ④ 医療機器の軽微な使用法変更や製品改良（例えば、ステントの留置部位の追加）等に際しては、治験を不要または簡素化を検討できないか。
- ⑤ 体内に埋め込む医療機器については、治験終了後に患者をフォローアップするあり方について検討できないか。

- 例 1 治験審査委員会の設置者が保存する記録として集約可能な文書**
- 1. 2 治験審査委員会委員の指名記録
  - 1. 4 治験審査委員会の設置者が保存する記録
  - 2. 1 治験審査委員会の治験の実施状況調査記録
  - 2. 2 治験審査委員会の継続審査記録
- 例 2 医療機関の治験の実施に関する手順書に集約可能な文書**
- 1. 5 医療機関の治験の実施に関する手順書
  - 1. 11 治験事務局の業務内容に関する文書
  - 1. 12 治験薬管理者の指名記録
  - 1. 13 医療機関における記録保存責任者の指名記録
- 例 3 同意の記録として集約可能な文書**
- 2. 19 記名捺印又は署名済み同意文書
  - 2. 21 記名捺印又は署名済み同意文書（改訂版）
  - 2. 23 代諾者と被験者の関係を示す記録
  - 2. 24 被験者又は代諾者の、事後の記名捺印又は署名済み同意文書
  - 2. 25 立会人の記名捺印又は署名済み同意文書
- 例 4 医療機関の長を仲介させることなく、宛名を連名とすることにより削減可能な必須文書の例**
- 3. 1 治験の中止・中断又は被験薬の開発中止の通知文書  
「治験依頼者又は自ら治験を実施する者から医療機関の長宛」および「医療機関の長から治験責任医師及び治験審査委員会宛」の2種類必要であるが、「治験依頼者又は自ら治験を実施する者が、医療機関の長並びに治験審査委員会の両者宛」に通知することにより1種類になる。
- 例 5 その他**
- ・ 1. 61 治験に関するその他の合意文書は契約書で代用可能
  - ・ 2. 11 被験者識別コードのリスト、3. 16 治験を終了又は中止・中断した被験者識別コードのリスト、2. 37 被験者登録名簿、2. 36 被験者のスクリーニング名簿は一体型を用いる。
  - ・ 3. 12 監査記録は不要。3. 13 監査報告書で代用可能。

**例 6 被験者の安全性に影響を及ぼさない事項に関する当局への変更届の例**

- ・他の医療機関や治験依頼者の所属変更
- ・治験分担医師の追加・変更
- ・治験終了届時の治験薬交付、回収数量の報告等

**例 7 医療機関の長への報告を省略できる例**

- ・クリニックでは、治験責任医師＝医療機関の長であるため、責任医師と医療機関の長の間で派生している不要な文書が多数存在する。このような場合の手順の省略を認める必要がある。
- ・治験開始後は多くの書類を治験責任医師→医療機関の長→治験依頼者（あるいはこの逆順）でやり取りするが、手間がかかり、情報伝達が遅れる。開始後においては、特別なもの（例えば、契約内容の変更）を除いて、治験責任医師と治験依頼者の直接のやり取りとし、写しを医療機関の長に届ければ良いとする。