

## 速やかに対応すべき事項に対する今後の対応の方向性について（案）

- **医師主導治験**の実施を困難なものとしている医師の作業量負担及び医療機関の経済的負担の軽減

指摘 1. 国内未承認で欧米既承認の医薬品の個人輸入等によるマーケットからの調達を許容し、その際、治験薬GMP準拠を求めないようにすべきではないか。GMPと同様にGLPについても医師に求めるのは困難である。

## 【事務局の改善の方向性（案）】

国内未承認で欧米既承認の医薬品を海外製薬企業（製造業者）から直接または国内法人を通じて入手する場合で入手までの経路における品質が担保され、責任も明確な場合については治験薬の品質が確保されているものとみなすこととしてはどうか。なお、欧米でのGMP準拠が確認できるものは治験薬GMP準拠を求めないものとしてはどうか。（GCP第1条 治験薬GMP）（GCP第26条の3 治験薬の品質の確保）

## 【GCP 研究班の意見】

製薬企業から直接提供を受けることが望ましい。企業主導治験と同時並行して医師主導治験が行われる場合には治験薬を企業から提供してもらえよう努める。

市場から調達する場合には何らかの方法で品質の保証が必要である。例えば

- （1）薬学部等の機関に依頼して品質保証をしてもらう。
- （2）製薬企業が市場に出荷する段階で保証してもらう。
- （3）EU臨床試験指令では、QPの署名、製造書の証書のラベル、行政の査察が求められている。これを参考とすることも一法である。

局長通知第26条の3関係

「自ら治験を実施する者は、改正GCPの要件を満たす治験薬の提供を受けられるよう、治験薬の品質確保に関して、治験薬提供者との間で文書等により、明確な取り決め等を行うこと。」

## 【検討会の意見】

欧米で既承認であるものについては製造所の証書等により品質の保証ができればよいのではないか。

#### 【対応の方向性案】

GCP 省令第 26 条の 2, 3 及び関連通知においては、自ら治験を実施する者は自身の責任において治験薬の品質確保を行うことを求めており、国内未承認で欧米既承認の医薬品の個人輸入等におけるマーケットからの調達もこの範囲内で許容されている。したがって、今後、さらに、自ら治験を実施しようとする者に対して本検討会の意見及び GCP の趣旨の周知を徹底すること。

指摘 2. 国内未承認で欧米既承認の医薬品を個人輸入で調達した場合、たとえば FDA の公開毒性試験成績で毒性試験等の実施が終了しているものと判断すべきではないか。あるいは、非臨床試験等の成績は企業からの提供が必要ではないか。

#### 【事務局の改善の方向性（案）】

国内未承認で欧米既承認の医薬品の場合、治験を実施するために必要な試験は終了しているものとみなし、その資料としては FDA 等（米英独仏 4 カ国の審査承認機関）で承認時に使用された毒性試験等のまとめ（日本語訳）あるいは添付文書（日本語訳）でさしつかえないものとしてはどうか。また、既承認薬の効能追加の場合、治験薬提供者からの情報提供の協力を求めるか添付文書でも可としてはどうか。

#### 【GCP 研究班の意見】

治験予定の効能効果が欧米で承認されている場合、治験届けの段階では、非臨床試験の詳細よりも欧米での臨床成績が重要ではないか。欧米の治験薬概要書の要約を日本語で作成し、これに英語の治験薬概要書（Investigator's Brochure）を添付することでいいのではないか。承認審査では非臨床試験成績も審査対象になることから日本語による詳細な資料が必要である。

#### 【対応の方向性案】

治験を行うことの適否についての審査、当該治験の準備、実施及び管理が適切に行われる限りにおいて、自ら治験を実施しようとする者は治験薬概要書の要約を日本語で作成し、当該概要書の全文を英語で添付することで差し支えな

いこととすること。

**指摘 3. 国内未承認で欧米既承認の場合、欧米市販品の添付文書で治験薬概要書の代用とみなすべきではないか。**

**【事務局の改善の方向性（案）】**

国内未承認で欧米既承認の場合、欧米市販品の添付文書（日本語訳が必要）で治験薬概要書の代用とみなしてはどうか。ただし、治験薬概要書は治験実施計画書の投与量等の合理的根拠を理解し、それを遵守するための情報を提供するものであることから必要に応じて資料の追加を求めることとしてはどうか。（GCP第15条の5 治験薬概要書）

**【GCP 研究班の意見】**

指摘 2. に同じ。

**【対応の方向性案】**

指摘 2. に同じ。

**指摘 4. モニタリングと監査を同一医療機関の者が行う場合、どの部署であればよいか明確にすべきではないか。**

**【事務局の改善の方向性（案）】**

モニター担当と監査担当の部署は、治験を実施する部署とは別の部署であって、医療機関の組織上の指揮命令系統が別（部が別であることあるいは院長直属である）であり、かつ日常の診療においても指揮命令の関係が存在しなければ可としてはどうか（例えば病棟勤務しない看護部長直属の看護師、副院長、臨床研究部長あるいは臨床研究部の専任職員等）。あわせて、客観性を高めるため、モニターと監査担当者の指名を現状の治験責任医師から実施医療機関の長に変更してはどうか。（GCP第21条 モニタリングの実施）

**【GCP 研究班の意見】**

モニタリングと監査を行う者は同一医療機関の者あるいは他の医療機関の者でなければならないとはGCPに記載されていないので、考え方を通知あるいはQ & Aで明らかにすることにより対処できるのではないか。

厚労省あるいはQA研究会が医療機関のスタッフに対して講習会を行うことも一案である。改善の方向性案どおりでよい。

#### 【検討会の意見】

監査については同一実施医療機関内及び外部の医療機関の双方で実施できることとして差し支えないのではないか。問題はモニタリング及び監査の質及び透明性、並びにモニタリング及び監査に携わる人材の教育システムの構築ではないか。

#### 【対応の方向性案】

現行のGCP省令第15条の7、第26条の7、第26条の9及び関連通知において、モニタリング及び監査が中立かつ公平に実施されることが確保されるべき旨を求めている。従って、今後、さらに、自ら治験を実施しようとする者に対して本検討会の意見及びGCPの趣旨の周知を徹底すること。

自ら治験を実施する者による治験におけるモニタリング及び監査の質及び透明性、並びにモニタリング及び監査に携わる人材の教育システムの構築については、今後の課題として検討すること。

**指摘5. 海外市販品について、治験薬の管理において、海外添付文書の使用を認めてはどうか。**

#### 【事務局の改善の方向性（案）】

国内未承認で欧米既承認の医薬品の場合、治験薬の溶解方法及びその他の取り扱い方法を説明した文書として海外添付文書の使用を認めてはどうか。（GCP第26条の2 治験薬の管理）

#### 【GCP研究班の意見】

米国の添付文書は記載が詳細であり、海外の添付文書も文献の一つとみなすことができる。改善の方向性案どおりでよい。

#### 【対応の方向性案】

自ら治験を実施する者により、現行GCP省令第26条の2及び関連通知に記載されている、治験薬の保存条件、使用期限、溶解液及び溶解方法並びに注入器具等の取り扱い方法を説明する文書として適切であると判断され、当該文書が日本語に翻訳され、かつ治験の実施に支障をきたすことがない限り、海外の添

付文書の使用は可能とすること。したがって、今後、さらに、自ら治験を実施しようとする者に対して本検討会の意見及びGCPの趣旨の周知を徹底すること。

**指摘6. 現行の改正GCPは、多施設共同治験を想定されて作成されていないので、多施設共同治験を想定した内容にすべきではないか。たとえば、それぞれで、治験届を提出するためのタイミングのずれが治験副作用・感染症症例報告書の提出を複雑化しているのではないか（関連48条）。**

**【事務局の改善の方向性（案）】**

多施設共同治験については治験調整医師をおいて調整することになっており、多施設共同治験を想定していないわけではないが、現行GCP上、多施設共同治験を行うにあたり手続き上、煩雑である点については改正してはどうか。（GCP第26条の4 多施設共同治験）

**【GCP研究班の意見】**

現在も施設ごとではなく連名による提出を認めている。年単位におよぶ届出の遅れのある場合はともかく、短期間の遅れについては副作用報告のシリアルナンバーは同一でよいとする。これに関しては厚労省と総合機構とで実務のすりあわせが必要。将来は医師主導治験における sponsor, chief investigator, principal investigator の関係を明確にする必要がある。

**【対応の方向性案】**

現行の規定では、各実施医療機関の自ら治験を実施する者ごとに、規制当局への報告対象であるか否かを判断し報告することとされている。報告の際に記載する報告回数は治験の計画が届け出された日を起算日として数えるため、新たに実施医療機関が追加され、治験の計画が届け出された場合には、報告回数にずれが生じ、別途報告しなければならないこととなっている。従ってこれについては、副作用に対する判断、評価及び対応等が同じである限り、追加された実施医療機関からの報告を先に届け出た医療機関の報告に合わせて提出することが可能となるようにすること。

指摘 7. 副作用情報については、海外の日常診療や我が国の適応症下の有害事象が含まれるため報告件数が膨大である。海外で標準薬として確立している医薬品については、治験薬概要書あるいは添付文書の改定の情報で十分ではないか。あるいは当該医師が実施している治験で発生する有害事象以外のものを医薬品医療機器総合機構に報告することは不要とするなどEU並としてはどうか。EU (Clinical Trial Directive) では、実施している臨床試験の中で発生した有害事象で未知、重篤なもののみを報告している。副作用報告について、企業主導の治験とは異なるルールの設定も必要ではないか（合理的に判断しえる範囲で、同一適応症、あるいは同様なプロトコールに関する安全性情報に限定することも適切かもしれないのではないか）。

#### 【事務局の改善の方向性（案）】

基本的には医師主導治験も企業依頼治験も同じと考えるが、治験薬提供者と治験責任医師から副作用報告の重複がみられる場合については治験責任医師の報告を軽減する等の検討をすべきではないか。国内既承認薬の効能効果の追加については、当該医師が実施している治験において発生した副作用であって、未知、重篤な副作用および、治験薬概要書あるいは添付文書の改定を要する情報のみでさしつかえないものとしてはどうか。国内未承認で海外既承認の医薬品の治験については、未知、重篤な副作用および、治験薬概要書あるいは添付文書の改定を要する情報のみでさしつかえないものとしてはどうか。（副作用情報等 GCP第26条の6）

#### 【GCP 研究班の意見】

国内でも既に承認されている薬の効能追加治験の場合について検討した。

(1) 既承認の適応症下の使用に関しては安全性情報のシステムは確立されている。従って、既承認の適応症下の使用に関しては添付文書の改訂等の報告を受けらることでよいのではないかと。

(2) 新規適応症については、その適応症特有の副作用の存在もあり得る。従って、実施している治験の中で発生した有害事象で未知、重篤なものについては報告することとしてよいのではないかと。

医師主導治験に限らず治験中の副作用報告に関する現状は97年の新GCP制定時には想定できなかったことであり、速やかな現実的な対応が必要である。シグナルを検出するためにはある程度質の高い情報に限定することも必要である。

【GCP 研究班の意見（再検討後）】

別途、報告。

指摘 8. 医師主導治験におけるモニタリング、モニタリング報告書のあり方を抜本的に考えなおす必要があるのではないか。治験の質を保証できる範囲で、欧米の臨床研究で標準的にとられている方法や実施レベルを参考にしつつ、効率的な実施方法を考える必要があるのではないか。具体的には、On-site モニタリングだけに固執することなくセントラルモニタリングを許容する必要があるのではないか。

【事務局の改善の方向性（案）】

医師主導治験は最終的に企業による承認申請が前提であることから、セントラルモニタリングを許容してはどうか（ただし、モニタリングは抽出による On-site モニタリングとの組み合わせで行う）。（GCP 第 26 条の 7 モニタリングの実施）

【GCP 研究班の意見】

GCP 26 条の 7, 3 項でも、on-site monitoring 以外の方法も他の方法により十分にモニタリングを実施することが可能かつ適当である例外的な場合には認めている。他の方法により十分にモニタリングを実施することができる医師主導治験はこの「例外的な場合」に該当することとし、Q & A で明記してはどうか。

【対応の方向性案】

現行の GCP 省令及び関連通知により、「例えば、多施設共同治験において治験の方法（評価項目等を含む。）が簡単であるが、参加実施医療機関の数及び地域的分布が大規模であるような治験において、治験責任医師等又は治験協力者等の会合及びそれらの人々に対する訓練や詳細な手順書の提供、統計学的にコントロールされた方法でのデータの抽出と検証、治験責任医師等との電話、ファックス等による連絡等の手段を併用することにより、治験の実施状況を調査し把握することが可能かつ適当である例外的な場合」を許容している。従って、今後、さらに、自ら治験を実施しようとする者に対して本検討会の意見及び GCP の趣旨の周知を徹底すること。また、モニタリングのあり方及びモニタリング並びに監査に携わる人材の教育システムの構築については、今後の課題として検討すること。

指摘 9. 「自ら治験を実施する者」がモニターを指名するとの記載となっているが、GCP 第 15 条の 7 においては「自ら治験を実施しようとする者」がモニタリングに関する手順書を作成し、その手順書内でモニターの氏名の記載を求められており、治験届け前のモニターの指名が必要と読める矛盾点があり改訂が必要ではないか。

【事務局の改善の方向性（案）】

治験届け前のモニターの指名は必要であり「自ら治験を実施する者」を「自ら治験を実施しようとする者」に改めてはどうか。

【GCP 研究班の意見】

改善の方向性（案）通りでよい。通知で対応できるのではないか。

【対応の方向性案】

GCP 省令第 26 条の 7 第 1 項「自ら治験を実施する者は、モニタリングに関する手順書を作成し、治験審査委員会の意見を踏まえて、当該手順書に従って、モニタリングを実施させなければならない。」の記載は、自ら治験を実施する者が、当該治験実施前にあらかじめ作成したモニタリングに関する手順書に従って、モニタリングを実施させなければならないという、治験の管理における規定である。一方、GCP 省令第 15 条の 7 においては、治験を自ら実施しようとする者により、治験の準備の段階であらかじめモニタリングに関する手順書を作成するよう規定を設けているものである。今後、さらに、自ら治験を実施しようとする者に対して本検討会の意見及び GCP の趣旨の周知を徹底すること。

指摘 10. 医師に ICH E3 ガイドラインに従った総括報告書を要求することは不要ではないか。厚労科研費の報告書並のもので許容し申請資料に用いる場合は別途作成すべきではないか。

【事務局の改善の方向性（案）】

総括報告書は承認申請に使用するのであれば ICH E3 ガイドラインへの準拠が必要であるが、その作成者については、治験責任医師に限らない（将来承認申請することが想定される治験薬提供者でもさしつかえない）ものとしてはどうか。（総括報告書 GCP 第 26 条の 11）

【GCP 研究班の意見】



「自ら治験を実施した者」が作成実務に限る外部委託をする場合は可とする。分量は企業主導治験の場合程大部でなくても要件を満たしていればよしとし、要件については通知に明記する方向で検討してはどうか。今後、治験推進協議会が講習会を開催することも一案である。薬学系の講習会のみならず、医学系の学会との議論も必要である。

#### 【対応の方向性案】

総括報告書は監査が必要なものであり、又 ICH E3 ガイドラインにおいて記載を求めている項目は総括報告書の作成及び規制当局の承認審査において必須であることから、当該ガイドラインで求められている内容は報告書に記載すべきである。なお、記載内容に不足がある場合には、承認申請に際して申請者が統計解析データの追加提出をはかる等により、自ら治験を実施する者が作成した総括報告書の不足部分を補うことは可能と考えられる。

総括報告書の作成実務を外部機関に委託することは可能である。従って、今後、さらに、自ら治験を実施しようとする者に対して本検討会の意見及び GCP の趣旨の周知を徹底すること。

**指摘 1 1. 事務処理の負担が大きい、CRO や SMO に委託すると委託費が高額であり、誰が負担するのか。**

#### 【事務局の改善の方向性（案）】

添付文書の活用、必須文書の見直しにより事務処理を減らしてはどうか。

#### 【GCP 研究班の意見】

複数の必須文書を一つにまとめる方向で検討してはどうか。

#### 【対応の方向性案】

平成 16 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「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」において、必須文書の合理化の例が示されている。従って、今後、自ら治験を実施しようとする者に対して当該事務連絡及び GCP の趣旨の周知を徹底すること。

また、今後 CRO 及び SMO から、委託費の内訳等について意見聴取することを検討すること。

**指摘 1 2. 外部機関（例 CRO）にモニタリングを依頼した場合の経費は膨大であるので、委託を考えるのであれば相当額の予算措置が必要である。**

**【事務局の改善の方向性（案）】**

セントラルモニタリングを可とすることによりある程度対応可能ではないか。医療機関内における人材育成も経費削減に寄与すると考えられる。

**【GCP 研究班の意見】**

指摘 8. に同じ。

**【対応の方向性案】**

指摘 8. に同じ

**指摘 1 3. 必須文書が多く負担が大きいため、書類を見直し簡素化することが必要ではないか。**

**【事務局の改善の方向性（案）】**

必須文書の種類を減らすのではなく、簡素化できる余地があれば軽減する方向で検討してはどうか。

**【GCP 研究班の意見】**

指摘 1 1. に同じ。

**【対応の方向性案】**

指摘 1 1. に同じ