

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の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	200%
Drop in academic drug trials in Finland	75%
Drop in academic trial submissions in Ireland	70%
Increase in the cost of trials supported by EORTC	85%
New trials supported in 2004 by the group	19
New trials supported in 2005 by the group	7

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！