

「事務局論点整理（素案）速やかに対応すべき事項について」  
に対するG C P研究班の合意事項

第3回「治験のあり方検討会」配布資料  
事務局論点整理(素案)＋研究班の意見

A. 速やかに対応すべき事項について

○制度に関する事項

①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   | 改善の方向性(案)  | 研究班の意見   |
|--|--|--|
| <p>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。</p> | <p>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。</p> <p>(GCP第1条 治験薬GMP) (GCP第26条の3 治験薬の品質の確保)</p> | <p>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</p> <p>(1)薬学部等の機関に依頼して品質保証をしてもらう。<br/>(2)製薬企業が市場に出荷する段階で保証してもらう。<br/>(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。</p> <p>局長通知第26条の3関係<br/>「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。」</p> |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| 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。 | 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。<br><br>(GCP第15条の3 毒性試験等の実施)                               | 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。<br>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。 |
| 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。   | 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。<br>(GCP第15条の5 治験薬概要書)   | 2. に記載。   |
| 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。   | 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。<br>(GCP第21条 モニタリングの実施) | 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。<br>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。<br><br>改善の方向性案どおりでよい。                  |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| 5 | <p>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。</p>   | <p>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。</p> <p>(GCP第26条の2 治験薬の管理)</p>   | <p>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。</p> <p>改善の方向性案どおりでよい。</p>  |
| 6 | <p>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)。</p>   | <p>多施設共同治験については治験調整医師に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。</p> <p>(GCP第26条の4 多施設共同治験)</p>   | <p>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</p> <p>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。</p>   |
| 7 | <p>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)。</p> | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(副作用情報等 GCP第26条の6)</p> | <p>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。</p> <p>(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ることでよいのではないか。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
| 8  | <p>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。治験の質を保證できる範囲で、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。</p> | <p>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)。</p> <p>(GCP第26条の7 モニタリングの実施)</p>             | <p>GCP26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 &amp; Aで明記してはどうか。</p> |
| 9  | <p>「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。</p>                                      | <p>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。</p>   | <p>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。</p>   |
| 10 | <p>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。</p>   | <p>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。</p> <p>(総括報告書 GCP第26条の11)</p> | <p>「自ら治験を実施した者」の監督下で作成されたものであれば外部委託も可とする。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。</p>      |
| 11 | <p>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。</p>  | <p>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。</p>   | <p>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<br/>JCOG(Japan Clinical Oncology Group)でも必須文書の雛形を作成しており、有料で提供される予定。これの利用も一案である。</p>   |

|    |   |   |        |
|----|---|---|--------|
| 12 | 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。 | 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。 | 8に記載.  |
| 13 | 必須文書が多く負担が大きいので、書類を見直し簡素化することが必要ではないか。                          | 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。                     | 11に記載. |

② 治験の透明性を確保するための利益相反に関する考え方の明確化

|   |  |                                |                   |
|---|--|--------------------------------|-------------------|
| 1 | 第10号「治験の費用に関する事項を記載した文書」は、利益相反問題を十分に考慮した内容に改訂すべきではないか。 | 利益相反についての考え方を追加してはどうか。         | 利益相反は今年度の検討課題の一つ。 |
|   |  | (GCP第15条の7 実施医療機関の長への文書の事前提出等) |                   |

③ 国際化、高度先進医療への対応、国際共同治験への参加のためのGCPの見直し等

|   |   |  |                        |
|---|---|--|------------------------|
| 1 | 国際化、高度先進医療に対応するためのGCPの見直しが必要ではないか。  | 医師主導治験における軽減化の検討にあわせて企業治験においても軽減が可能か検討してはどうか。                                  |                        |
| 2 | 国際的対応の遅れ(国際共同治験への参加困難)を改善するためのGCPの見直し(治験参加医師との直接契約、セントラルIRB)や海外規制当局との連携が必要で   | 現在のGCPは治験総括医師制度を改正したものであり、治験参加医師との直接契約は日本の医療機関のあり方とも関連することから適当ではないと考える。        |                        |
| 3 | 副作用情報の資料が膨大であることから(1)必要な情報処理・情報に基づく判断が適切に行われぬ可能性(2)審査の形骸化を誘発する可能性(3)医療機関における文書堆積の問題があるのではないかと。安全性情報の提供を求める範囲、報告様式とそのタイミングに問題があり、より効率的な情報提供のために、安全性情報の質を検討し、報告様式やタイミングを適切に実施しうるような工夫が検討されるべきではないか。 | 未知、重篤なものは速やかに報告するものとし、それ以外については、ラインリストとするか臓器別に集計したものを3ヶ月に一度報告する等検討することとしてはどうか。 | 副作用情報のあり方は今年度の検討課題の一つ。 |

④治験外の適応外使用時に生じた有害事象情報の治験医師への提供

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| 1 | 治験外で適応外使用中に生じた有害事象の情報を、医師主導治験に直接フィードバックするルートが欠落しているため、制度を整えるべきではないか。 | 治験薬提供者又は治験依頼者が情報を得た場合には治験責任医師に情報提供するようにしてはどうか。 |  |
|---|--|--|--|