

治験のあり方に関する検討会 中間まとめ（その1）案

平成17年9月29日

I はじめに

治験は新医薬品の開発に不可欠であり、これまで「治験活性化3カ年計画」の策定や医師主導治験の制度化が行われ、治験の円滑な実施の推進が図られてきたところである。しかしながら、これらの取組にもかかわらず、治験に係る期間が長期にわたり、治験の実施に係るコストが高く、各種の負担が重いため、日本での治験が円滑に行われにくい状況にあり、治験に係る関係者から治験実施環境の改善や実務上の負担軽減等の課題が指摘されている。

また、いわゆる混合診療をめぐる議論の中で、国内未承認の医薬品の使用については薬事法上の治験制度を活用することにより保険診療との併用が可能な仕組みを整備することとされたが、こうした仕組みを適切に実施するに当たっては、日本において確実に治験を実施できるようにするための環境整備が必要である。

こうしたことを踏まえ、治験の信頼性及び被験者の安全を確保しつつ、より円滑に治験を実施するために必要な方策について検討することを目的に本検討会が本年3月に設置され、以後現在まで5回にわたって議論を進めてきた。

議論の中で、医師主導治験の実務上の負担軽減等の運用改善に関する課題、中長期的な議論を要する治験を含む臨床研究基盤の整備に関する課題、治験制度や承認審査体制に関する課題など、多岐にわたる多くの課題が指摘されている。

特に医師主導治験については、平成15年7月の導入以降、一定期間が経過したにもかかわらず、実施件数が伸び悩んでおり、早急な検討が求められている。このため、本検討会では、治験に係る課題全般について論点整理した上で、まずは、医師主導治験の運用改善に関する具体的な方策を検討してきたところであり、今回、これらについて意見をまとめたところである。

なお、本検討会は、今後、引き続き、残された課題について検討を行うこととしている。

II 医師主導治験の実施に関する運用改善について

医師主導治験については、治験を実施する医師の事務負担や医療機関の経済的負担が重いことが指摘されており、治験の信頼性及び被験者の安全に十分配慮しつつ、まずは、これらの負担を軽減できるよう、以下のような対応が必要であると考えられる。

1. 国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬として海外から調達することについて

国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬として使用する場合は、品質確保の観点から、当該医薬品を製造する製薬企業から直接被験薬の提供を受けることが望ましい。ただし、自ら治験を実施する者は、当該製薬企業から当該被験薬の品質及び安定性等に係る証明書を入手する等、自らの責任でその品質を確保することを条件として、当該製薬企業以外の者（海外の卸、薬局等）から調達することも可能であり、その旨を周知すること。

（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号。以下、「GCP省令」という。）第26条の2、第26条の3及び関連通知）

2. 国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験における治験薬概要書の取扱いについて

国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験においては、治験を行うことの適否についての審査、当該治験の準備、実施及び管理を適切に行うことが確保されれば、欧米での治験において使用された治験薬概要書（Investigator's Brochure）全文及びその要約の日本語訳を活用して我が国の治験に係る治験薬概要書を作成することができる旨を周知すること。

3. 欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験において当該被験薬の添付文書を被験薬管理に使用することについて

自ら治験を実施する者は、被験薬の保存条件、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を作成し、薬剤師等に被験薬の管理を行わせることとされている。(GCP省令第26条の2及び関連通知)
当該説明文書については、被験薬に係る欧米の添付文書が適切であると判断し、かつ治験の実施に支障をきたすことがないと判断されれば、当該被験薬の添付文書の日本語訳を活用して作成することができる旨を周知する。

4. 多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書の提出について

多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書については、治験を実施する各医療機関が、報告対象であるか否かを判断した上で規制当局に提出することとされている。また、共同治験実施後に、新たに治験を実施する医療機関が追加された場合には、当該追加医療機関は、他の治験実施医療機関とは別に報告書を記載し、提出しなければならないこととなっている。(薬事法第80条の2及び関連通知)

この症例報告書については、各医療機関における副作用に対する判断、評価及び対応等が同じであれば、各医療機関からの報告を一つにまとめて、とりまとめ医療機関から規制当局に提出することができる旨を周知すること。

5. 治験中の副作用・感染症症例報告の対象について

国内既承認の医薬品の効能・効果等の一部変更のため、当該医薬品を被験薬として使用する治験中の副作用・感染症(以下、「副作用等」という。)症例報告については、原則として、治験を実施する医療機関内で発生したものであって、

- ① 投与時には予測できなかった未知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例、
- ② 投与時には予測できなかった未知の副作用等による重篤な症例、
- ③ 投与時に予測された既知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例

を規制当局への報告対象とする。一方、海外における当該被験薬による副作用等症例報告については、当該被験薬の承認を有する製薬企業が副作用等症例報告に関する義務を有していることを踏まえ、報告対象から除外することとする。

なお、添付文書の改定等に係る報告及び当該被験薬に係る研究報告については、従前のおり報告対象とする。上記の趣旨を周知すること。

6. モニタリング及び監査を同一医療機関の者が行う場合の取扱いについて

治験実施に係るモニタリング及び治験実施後の監査については、治験を実施する医療機関以外の者がそのモニター又は監査担当者として選任されることが望ましいが、モニタリング及び監査を中立かつ公平に実施できる者を選任すれば、その両方を同一の医療機関に属する者が行うことができる旨を周知すること。

また、治験に係るモニタリング及び監査の質や透明性の確保、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。

7. いわゆるセントラルモニタリングについて

いわゆるセントラルモニタリングについては、GCP省令第26条の7に基づく関連通知において、「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には、セントラルモニタリングを実施することができる」旨規定している。

本通知を踏まえ、セントラルモニタリングが積極的に活用されるよう、改めてその旨を周知すること。

また、モニタリングの在り方、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。

セントラルモニタリング：中央薬事審議会答申「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容（平成9年3月13日）」2-38 中央モニタリングを参照。

8. モニターの指名について

治験の実施に当たって、自ら治験を実施しようとする者は、「あらかじめモニタリングに関する手順書を作成する」（GCP省令第15条の7）こととされていることから、治験届を提出する前にモニターを指名する必要がある。一方、GCP省令第26条の7第1項においては、「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。」と規定しており、この規定を受けて、治験実施後にモニターを指名すれば足りるのではないかとの指摘がある。

当該GCP省令第26条の7第1項は、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、治験中にモニタリングを実施することを義務づけたものであり、この規定をもって、治験実施後にモニターを指名することを認めるものではないため、この旨を周知すること。

9. 総括報告書の作成実務の軽減について

治験の総括報告書は、監査及び承認審査において必要なものであり、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）E3ガイドラインにおいて記載が求められている項目は、すべて総括報告書の中に記載することとなっている。この総括報告書については、自ら治験を実施する者の監督下において、その作成作業を外部機関に委託することができる旨を周知すること。

10. 事務処理の負担の軽減について

治験を実施する者が作成することとなっている文書（治験手順書等）については、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、これらの文書の合理化（重複する記載項目の整理等）の例が示されている。

これらの文書については、自ら治験を実施する者が個々の治験の形態等に応じて合理化を行うことにより、その事務処理の負担の軽減につながることから、当該事務連絡の一層の周知を図ること。

また、今後開発業務受託機関（CRO）及び治験施設支援機関（SMO）から、治験に係る業務委託費の積算根拠等について意見聴取することを検討すること。

「治験のあり方に関する検討会」 中間まとめ（1）の概要（案）

治験は新医薬品の開発に不可欠であり、これまで治験の円滑な実施の推進が図られてきたが、いわゆる混合診療をめぐる議論等の中で、治験を確実に実施するための環境整備が求められたところである。このため、本検討会では、まず、医師主導治験の運用改善に関する具体的な方策を検討し、これらについて以下のとおり意見をまとめた。なお、引き続き、残された課題について検討を行う。

- ① 一定の条件を満たす場合には、欧米既承認の被験薬を海外から調達して治験を行うことができる旨周知。（これにより薬剤調達の選択肢が増加。）
- ② 治験届に係る欧米既承認の被験薬の概要書については、一定の条件を満たす場合には、主要な部分以外は日本語に翻訳せずに英文のままを用いることができる旨周知。（これにより翻訳等の負担が軽減。）
- ③ 欧米既承認の被験薬の添付文書を用いて当該被験薬の管理を行うことができる旨周知。（これにより被験薬管理のための文書作成の負担が軽減。）
- ④ 多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書については、一定の条件を満たす場合には、各実施医療機関からの報告を1つにまとめて規制当局に提出できる旨周知。（これにより各医療機関の事務負担が軽減。）
- ⑤ 国内既承認の被験薬の効能追加に係る副作用・感染症症例報告については、治験実施医療機関内で発生した投与時に予測できなかった未知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例、未知の重篤な症例等を規制当局への報告対象とし、海外における副作用等症例を報告対象から除外する旨周知。（これにより副作用等症例報告の負担が軽減。）
- ⑥ 一定の条件を満たす場合には、治験のモニタリングと監査を同一医療機関の者が行うことができる旨周知。（これにより負担が軽減。）
- ⑦ 治験の総括報告書については、自ら治験を実施する者の監督下において、その実務作業を外部機関に委託することができる旨周知。（これにより事務の負担軽減。）
- ⑧ その他