

治験副作用等報告制度について

薬事法第80条の2第6項

6 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、当該治験の対象とされる薬物又は機械器具等について、当該薬物又は機械器具等の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該薬物又は機械器具等の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験の対象とされる薬物又は機械器具等の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。この場合において、厚生労働大臣は、当該報告に係る情報の整理又は当該報告に関する調査を行うものとする。

薬事法施行規則第273条

治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、被験薬について次の各号に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

一 次に掲げる症例等の発生のうち、当該被験薬又は外国で使用されている物であつて当該被験薬と成分が同一性を有すると認められるもの（以下この条において「当該被験薬等」という。）の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該被験薬の治験薬概要書（当該被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報等を記載した文書をいう。以下この条において同じ。）から予測できないもの 七日

イ 死亡

ロ 死亡につながるおそれのある症例

（便宜上、上記イ及びロを、「未知の死亡又は死亡のおそれのある症例」と定義します）

二 次に掲げる事項（前号に掲げるものを除く。） 十五日

イ 次に掲げる症例等の発生のうち、当該被験薬等の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該被験薬の治験薬概要書から予測できないもの

- (1) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- (2) 障害
- (3) 障害につながるおそれのある症例
- (4) (1) から (3) まで並びに前号イ及びロに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常

(便宜上、上記イを「未知の重篤な症例」と定義します)

ロ 前号イ又はロに掲げる症例等の発生のうち、当該被験薬等の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるもの

(便宜上、上記ロを「既知の死亡又は死亡のおそれのある症例」と定義します)

ハ 外国で使用されている物であつて被験薬と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施

(便宜上、上記ハを「措置報告」と定義します)

ニ 当該被験薬等の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病等若しくはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したこと又は当該被験薬等が治験の対象となる疾患に対して効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告

(便宜上、上記ニを「研究報告」と定義します)

「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研究班合意事項の再検討結果

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	研究班の意見(再検討後)
<p>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)。</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。 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>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ることでよいのではないか。 (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。 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>	<p>現行の副作用報告制度を確認し、再度検討した結果、医師主導の治験のうち、国内既承認薬を使用するものに限っては、 (1)実施している治験の中で発生した未知の死亡/死亡のおそれのある症例、未知で重篤な症例及び既知の死亡/死亡のおそれのある症例 (2)措置報告 (3)研究報告 を行政当局への副作用等報告対象とすることが適当である。</p>

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

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。 (GCP第15条の7 実施医療機関の長への文書の事前提出等)	利益相反は今年度の検討課題の一つ。(Ⅱ-12)
---	--	--	-------------------------

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。	(Ⅱ-2)
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はないか。	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。	(Ⅱ-2)
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ない可能性(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。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ようという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。(Ⅱ-13)

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。	(Ⅱ-13)
---	--	--	--------

治験のあり方に関する主な論点（案）

A. 専門作業班を設置して具体的に検討する事項

I. 治験を含む臨床研究基盤の整備について

1. 治験を含む臨床研究の活性化のための新たな計画の必要性及びその内容の検討
2. 医療機関の治験実施体制の充実
 - ① 治験に係る医療機関ネットワーク及び個々の治験実施施設のさらなる質の向上方策の検討
 - ② データマネジメントや関係職員の研修等を行う制度の検討
3. 関係職員等の養成・確保
 - ① さらなる医師の治験参画意識とインセンティブの向上方策の検討
 - ② 治験関係者の養成等と質の向上方策の検討
 - ③ CRO、SMOの健全な育成と適切な選択の促進方策の検討
4. 患者等の治験参加の促進
 - ① 治験の意義等についての効果的な啓発方策の検討
 - ② 患者や被験者への情報提供の拡充のための（仮称）臨床研究登録制度の整備の検討
5. 治験実施企業における取組みの促進
 - ① 治験業務に係るIT化や手続き、書式の標準化など企業負担の軽減方策の検討
 - ② ベンチャー企業の育成や企業の研究開発の促進方策の検討
6. 医薬品・医療機器の開発に係る研究開発の推進
 - ① 画期的医薬品や医療機器の開発のための基盤研究やトランスレーショナル・リサーチを含む臨床研究のさらなる促進方策の検討
 - ② データマネジメントや関係職員の研修等を行う制度の検討（再掲）

B. 関係者のヒアリングや関係資料の収集・分析等を踏まえ、今後論点整理をする事項

I. 全体について

1. 国際共同治験への参画や同時申請の促進方策の検討
2. 日本のみならずアジアにおける治験環境の整備の必要性と実施する場合の方策の検討

II. 治験制度について（検討にあたり治験費用の分析が必要）

- 例）
1. 治験手続きの見直し（医薬品の特性に応じた手続き等の検討含む）
 2. 国際化等を念頭においたGCP省令の運用
 3. 中央IRBの検討を含むIRBの質や機能の向上
 4. 被験者募集の合理化
 5. 医師主導治験において関係企業の果たすべき役割（費用負担を含む）
 6. 医療機器の特性を考慮したGCPの運用
 7. 患者の希望による治験薬等の未承認医薬品の適正な使用
 8. 補償のあり方
 9. 知的財産権の帰属
 10. 医師主導治験における患者負担のあり方
 11. 被験者の権利を守る制度の整備
 12. 利益相反
 13. 副作用および有害事象報告のあり方

III. 審査・承認制度について

- 例）
1. 医薬品医療機器総合機構における審査体制のさらなる充実
 2. 医療機器に対する二課長通知の適用等、承認制度の緩和

事務局論点整理(素案)

速やかに対応すべき事項について

平成17年5月26日

(該当部分抜粋)

事務局論点整理(素案)

今後議論の必要な事項について

平成17年5月26日

○制度に関する事項

①治験審査委員会のあり方

指摘	
1	医師主導治験ではモニタリングおよび監査の手順書がIRBで審議されるが、モニタリングおよびGCP監査のシステムを周知している者等を含まないIRB委員の構成・規定では問題ないか。(Ⅱ-3)
2	「治験審査委員会の会議」への参加者について局長通知では「当該治験薬提供者から現に依頼を受けて治験を実施している者」は、企業治験には課していない要件と思われ、削除すべきではないか。(Ⅱ-3)
3	治験審査委員会を施設毎に設置することにこだわらず、中央治験審査委員会の設置(中央審査方式の導入)が必要ではないか。例えば、英国やフランスのように人口も考慮した地域単位での委員会の設置を検討すべきではないか。なお、審査委員会を中央と施設におく場合にはexpedited reviewに相当する審査制度の創設が必要ではないか。(Ⅱ-3)
4	治験審査委員会、倫理委員会のメンバーの教育・委員会の資格認定も考慮すべきではないか。(Ⅱ-3)

②補償のありかた

1	日本医師会大規模治験ネットワーク以外で医師主導型治験を実施している場合であっても、補償に関する治験保険を医師が受けられるようにすべきではないか。また、抗癌剤の治験の場合も日医の治験保険の補償の対象とすべきではないか。(Ⅱ-8)
2	国が一括して医師主導型治験の補償金部分をカバーする治験保険に加入すべきではないか。(Ⅱ-8)
3	補償金は治験保険でカバーされるが、医療費及び医療手当は企業主導治験の場合、製薬企業が負担している。医師主導型治験で補償が必要とするのであれば、医療費、医療手当拠出の指針を示すべきではないか(医師主導治験における補償(無過失責任)の責務の取扱いの明確化)。(Ⅱ-8)

③知的財産権の帰属

1	医師主導治験終了後、「自ら治験を実施する者」と製薬企業との間で治験データの受け渡しが発生するが、通常、知的財産権に関する法務部門を持たない医療機関あるいは契約行為に関する知識の乏しい医師(自ら治験を実施する者)向けに、医師主導治験で発生する知的財産権を巡るガイダンスが必要ではないか。(Ⅱ-9)
---	---

④医師主導治験の経済的・技術的支援

1	期待した成績がでなかった場合、あるいはさらに治験が必要な場合、予算等はどうするのか。(追加治験が必要な場合が考えられるが、臨床研究推進の観点からⅠ-6-①)
2	医師主導治験は経済的利益が限定されることから、社会貢献であることの認識、財政的支援が必要ではないか。(治験一般としてⅠ-6-①)
3	治験実施計画書や多岐にわたる標準業務手順書の作成にはテクニカルな熟練が必要ではないか。

⑤医師主導治験における患者負担

1	治験に係る特定療養費の支給対象外の経費(“支給対象外経費”・・・企業依頼治験においては企業が負担していた経費)については減免措置が必要ではないか。また、特定療養費部分の拡大と支給対象外経費については厚生労働科学研究費等の研究費からの拠出(特定療養費ばかりで運用すると、医師主導治験に参加する患者の自己負担額が増え、たとえば小児の治験のような場合、若い親の負担が著しくなる恐れがある)を可能とすべきではないか。(Ⅱ-10)
---	--

⑥医薬品の特性(新有効成分、適応拡大、オーファンドラッグ、バイオ等)に応じた手続き、文書の見直し(Ⅱ-1)

1	新成分の承認、海外で既に承認されている薬剤、オーファンドラッグ、適応拡大などの分類に応じて、最低限必要な手続き、文書を見直してはどうか。
2	近年増えてきているバイオ製剤に関する手続き、文書は、化学製剤との違いの観点から見直す必要があるのではないか。

⑦未承認薬や適応外使用と保険との併用が可能な制度の創設

1	未承認薬や適応外使用を保険診療を使用しながら日常診療と兼ね合いながら実施できない。保険医療制度の下で研究的診療が可能な制度の創設が必要ではないか(メディケアでは臨床試験のルーチンコストをカバーしている)例えば、試験の届出を条件に保険診療が通常診療部分をカバーするシステムによる研究的診療を制度化してはどうか(INDが参考)あるいは、厚労省等の公的研究費の助成の元で行われる臨床試験については、特定療養費制度の対象とするなどの保険診療下で臨床試験が実施できる枠組みが必要ではないか。(Ⅱ-7)
---	---

⑧被験者保護と臨床研究振興の観点からの法律の制定

1	治験と研究者主導の臨床試験の区別をせず、すべての臨床試験にICH-GCP等の要件を課す法律を制定することも、被験者保護ならびに臨床研究振興の両者の観点から必要ではないか(被験者の権利を守る制度の整備)。(Ⅱ-11)
---	---

○施設・設備に関する事項

①様式の統一、電子化の推進による費用負担の軽減

1	治験の企業負担の軽減策を講じるべきではないか(治験の事務手続きが煩雑であり、様式の統一化、電子化、簡素化)。(電子化等についてはⅡ-5-①、手続き上求める項目については別項目)
---	--

②治験の支援の中核となるデータセンターの創設

1	各ナショナルセンターにデータセンターを創設し、各疾患領域の医師主導治験、臨床試験の支援の核とすべきではないか。(人材養成の観点から2-②)
---	---

③治験の計画・推進の中核となる拠点医療機関の育成

1	治験の計画・推進のできる拠点医療機関の育成が必要ではないか。人的には例えば、病院内に治験・臨床試験の品質管理・品質保証を行うスタッフ(医療職)の定員配置が必要ではないか。(基盤整備はⅡ-2)
---	---

④医療機関における臨床試験部等の体制の充実

1	臨床試験部等の扱う領域を治験や先端医療に限らず、臨床研究、研究者主導の臨床試験全般の質向上を担う体制にすべきではないか。(基本的には各医療機関で対応)
---	---

○人に関する事項

①治験コーディネーターの継続的育成

1	治験コーディネーターの継続的な養成が必要ではないか。(I-3-②)
---	-----------------------------------

②臨床研究に関わる講座の増加と専門家の養成(該当なし)

1	医薬品開発学、臨床統計学、データ管理学等の臨床研究に関わる講座を増やし、生物統計や臨床疫学の専門家を養成する教育を実施すべきではないか。(I-3-②)
---	---

③医学、薬学における教育、研修の充実

1	薬学教育について、基礎薬学と医療薬学とのバランスを考慮したカリキュラム編成を行い、実務実習の受入体制の充実、指導体制の構築、施設の充実に努めるべきではないか。(I-3-②)
2	医師の卒前・卒後教育において臨床試験に対する理解を深める努力を教官や指導医はこころがけるべきではないか。治験に関わる卒後トレーニングも必要ではないか。(医師の臨床研修に中にもりこまれているところ)
3	臨床研究に関する倫理や生物統計の基本等の講義・研修システムの導入が必要ではないか。(I-6-②)

○その他(治験に関する事項)

①臨床試験の評価の改善等による治験関係者のインセンティブの向上

1	臨床試験に関する論文の評価を高くする仕組みを作り、臨床医学研究者にとって学問的にインセンティブが働くようにすべきではないか。(I-3-①)
2	治験関係者のインセンティブ向上(報酬面、研究実績と同等な評価)が必要ではないか。このため、治験参加医師の治験への参加意欲が低いと患者エントリーが遅い。(I-3-①)

②国民に対する治験の意義等の普及・啓発

1	国民に対する治験の意義等の普及・啓発をマスメディアの活用なども考慮しながら進めていくべきではないか。(I-4-①)
---	---

③治験相談、審査体制の改善(Ⅲ-1)

1	治験相談の遅れにより、治験全体のスピードが低下している。(Ⅲ-1)
2	治験前段階から承認までの一環した指導・審査体制の構築が必要ではないか。(Ⅲ-1)

④治験施設支援機関(SMO)の育成

1	SMOの育成の環境整備もさらにスピードを上げて進める必要があるのではないか。(1-3-③)
---	---

⑤治験契約における算定方法の変更(ポイント制から原価重視へ)

1	治験費用の見直し(ポイント制から原価重視 実費+オーバーヘッドへ)が必要ではないか。(個別の契約の話で行政としては対応困難)
---	--

⑥治験費用の分析

1	治験費用の高騰が国内における治験減少の一因であるが、治験コストの括りの違いか、治験のやり方の違いか、企業努力で低減できるものなのかどうかを見極めた上で、制度上、仕組みの検討が必要ではないか。(Ⅱ)
---	--

○その他(臨床研究に関する事項)

①希少疾病への国費の増額

1	希少疾病等への国費の増額が必要ではないか。(臨床研究推進の観点から I-6-①)
---	--

②臨床研究教育プログラムを振興する研究費の設立

1	臨床研究教育プログラムを振興するような公募型・競争的資金(研究費)を設立すべきではないか。(研究費の設立ではなく、臨床研究の推進の観点から I-6-①)
---	--