

医師主導型治験の実施を巡る法令改定に関する要望書

( 藤原 康弘 委員 説明資料 )

## 医師主導型治験の実施を巡る法令改訂に関する要望書

平成 17 年 4 月 20 日

### 1) 副作用報告情報等(改正GCP第26条の6)

**治験副作用等報告については当該医師が実施している治験で発生する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。**

現行の法令によれば、製薬企業が収集し、分析、報告している有害事象報告を自ら治験を実施する医師が全く同様に（重複して）規制当局に報告している。癌領域で我々が実施している治験についていえば毎日 20 件前後の全世界からノバルティス（治験薬提供者）に寄せられる有害事象報告がそのまま送られてきて、企業と同様の内容分析と報告の義務を課せられている。治験期間としては 3 年を想定しているが膨大な作業量である。

〈関連事項〉

(1) 平成 17 年 3 月 31 日 薬食審査発第 0331004 号の課長通知でも、自ら治験を実施する者が作成する「治験薬副作用・感染症症例報告書」において、累積報告件数や使用上の注意記載状況などの記載を求めるなど、実施する医師の負担は増えるばかりである。ちなみに医師主導の臨床試験（治験のみならず全ての臨床試験）に ICH-GCP 基準を求めている EU の臨床試験指令 (Directive 2001/20/EC, April 4, 2001) ならびに関連の通知では、医師主導治験のような事例の場合、当局への報告は当該臨床試験で発生した副作用や重篤未知有害事象のみを報告すれば良いという極めて現実的なものとなっております。

#### (2) 治験届提出のタイミングが治験副作用・感染症症例報告書の提出を複雑化している

医師主導型治験では、企業治験と異なり、施設の治験審査委員会での承認を経て治験届の提出が可能となるため、多施設共同治験の際に治験届提出のタイミングがいくつかの施設でずれる「治験薬副作用・感染症症例報告書」の提出業務が煩雑になる。多施設共同治験を想定した見直しを希望します。

(例)様式 7「治験薬副作用・感染症症例報告書」中に ◆機構報告回数 ◆第一報入手日を記載する箇所がありますが、初回治験届けを提出する時期が異なると、これらが異なります。

A 施設：治験届け 1 月 1 日

B 施設：治験届け 1 月 20 日

”ある副作用”第 1 報：1 月 10 日

”ある副作用”追加情報：1 月 30 日

この場合、1/30 の追加情報は、A 施設にとっては「報告回数：2 回目」「第一報入手日：1 月 10 日」ですが、B 施設にとっては「報告回数：1 回目」「第一報入手日：1 月 30 日」となり、これは追加情報が何回来ても永遠に一致する事がなく、この管理が非常に煩雑となります。

(3) 医師主導治験の場合、治験とほぼ同等の使用方法で、適応外使用が施設内で同時期に行われる事態があり得る。この場合、治験の枠外で適応外使用中に生じた有害事象に関する情報を実施中の当該医師主導治験に直接にフィードバックするルートが欠落している。現状では、適応外使用中の有害事象は、市販後の副作用報告として安全対策課に報告することとされており、その情報が製薬会社（＝治験薬提供者）に伝わった後製薬会社が当該医師主導治験の「自ら治験を実施する者」に情報提供するルートが考えられるが、「自ら治験を実施する者」に情報が提供されるまでに相当の時間を要することが想像される。

## 2) 特定療養費制度の運用について

**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”)(抗癌剤の治験の場合、併用される抗癌剤、制吐剤、G-CSF等)については減免措置が必要。**

企業主導治験において、製薬企業が負担している部分を、全く同じように自ら治験を実施するのに要求することは酷であるように感ずる。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)を可能として頂きたい。

なお、平成17年4月1日から、医師主導治験の治験に関わる検査・画像診断費用について、特定療養費での拠出が可能となっております(平成13年3月31日 保医発第0331011号)。

## 3) モニタリングの実施(改正GCP第26条の7)

**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はないでしょうか?**

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。

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。

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ある。

〈関連事項〉

(1) 改正GCP第2条第16項の解説(平成16年7月22日 薬食審査発第0722014号(平成16年9月16日薬食審査発第0916004号にて訂正あり))の第2条関連第6項では、「自ら治験を実施する者」(同課長通知第11項では、「自ら治験を実施する者」とは治験の計画を厚生労働大臣に届け出た治験責任医師と定義されている)がモニターを指名するとの記載となっているが、改正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」が第5号にあるように「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る。改訂が必要です。

(2) 改正GCP第26条の8第2項の解説3(平成16年7月22日 薬食審査発第0722014号(平成16年9月16日薬食審査発第0916004号にて訂正あり))において記述のある自ら治験を実施する者が指名する者とは、どのようなヒトを想定しているのか?

## 4) 被験者に対する補償措置(改正GCP第15条の9)

日本医師会大規模治験ネットワーク傘下で医師主導型治験を実施しないかぎり、補償に関する治験保険を医師は受けることができない。**医師主導型治験に関する補償について全面的に見直す必要がある**(抗癌剤の治験の場合には日医の治験保険の補償の対象とはなっていないことにも留意)。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ることも一案かもしれない。

**また補償の3要素(医療費、医療手当、補償金)のうち補償金については治験保険でカバーされるが、医療費及び医療手当について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、医療手当拠出の仕方に指針を示して頂きたい。**

〈関連事項〉

英国でMRCがスポンサーしている臨床試験では、補償（non-negligence harm）問題については、MRCがその対応や経費の面倒をみております。

## 5) インフラ整備

医師主導治験の推進には、治験のみならず臨床試験一般のインフラの整備が必要となる。別添、拙著「Translational research を成功させるために – 臨床試験の体制整備 –」をご参照下さい。

（藤原康弘 臨床薬理 35(3):129-133, 2004）

**とくに療養担当規則で禁じられている研究的診療の禁止については、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。また、各ナショナルセンターにデータセンターを創設(組織令の改訂必要)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ある(大幅な定員増が必要:リサーチナース、生物統計家、臨床薬理専門家、薬事専門家等)。**

さらにEUと同様に、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（Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001）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ある。つまり研究の質が法的に保証されたうえで、臨床試験の実施（医療に係る経費）の部分に国費を負担するスタンスが必要であるように思う。

## 6) 多施設共同治験を念頭に置いた医師主導治験(改正GCP第26条の4)

意義のある臨床試験は、多施設共同で実施されることが多いにもかかわらず、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。早急に是正して頂きたい。治験届け、副作用・感染症症例報告等で余分な負荷が発生しております。

## 7) 知的財産権

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ドランスが必要であるように思います。

## 8)その他

### ①治験薬GMP(改正GCP第1条)

国内で全くの未承認で欧米既承認の場合、個人輸入等の際の薬剤管理において、治験薬GMP準拠を求めない。(海外でも未承認のものについては厳格にGMPを適応すべき)

### ②毒性試験等の実施(改正GCP第15条の3)

国内で全くの未承認で欧米既承認の場合、個人輸入等で調達した医薬品については、たとえばFDAで公開されている毒性試験成績で当該事項をクリアしたと判断する。

### ③治験薬概要書(改正GCP第15条の5)

国内で全くの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せないか？(医師主導治験の有害事象報告対象が、自らが実施している治験で発生した事象のみに限られた場合に考えて頂きたい事項です)

### ④実施医療機関の長への文書の事前提出等(改正GCP第15条の7)

第10号の「治験の費用に関する事項を記載した文書」については、利益相反問題を十分に考慮した内容に改訂すべき。

### ⑤CRO、SMOの係わる補償(改正GCP第15条の9:平成16年7月22日薬食審査発第0722014号(平成16年9月16日薬食審査発第0916004号にて訂正あり))

医師主導治験においてCRO、SMOが実際に補償に係わるケースはどういったものかを解説して頂きたい。

### ⑥総括報告書(改正GCP第26条の11)

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すべきとも思われる。申請資料に用いる場合は別途作成すべき。

### ⑦治験薬の管理(改正GCP第26条の2)

海外市販品について、海外添付文書の使用をみとめられないか？

### ⑧治験薬の品質の確保(改正GCP第26条の3)

海外市販品のマーケットからの調達を許容できる内容にできないか？

### ⑨治験審査委員会(改正GCP第27条)

施設毎にひとつの治験審査委員会あるいは倫理委員会を設置することにこだわらず、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ある。

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ある。

### ⑩(改正GCP第29条; 改正局長通知)

「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る削除を希望します。

**⑩医学専門家の指名記録(平成16年10月18日付事務連絡 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(付録)必須文書一覧)**

治験必須文書〔第1部〕治験実施前において、自ら治験を実施する者による保存が義務付けられる「12.1 医学専門家の指名記録」の位置付けが不明である。

医学専門家の指名記録の説明に「治験依頼者又は自ら治験を実施する者が適格な医学専門家を含む専門専門的知識を有する者を指名した文書。本記録は 1.15 治験実施計画書に記載することができる。」とある。改正GCPにおいて医学専門家の言葉が出てくるのは、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について(訂正)」(平成16年9月16日付 薬食審査発第0916004号)第4条の2(第2項)3「治験依頼者は、治験に関する医学的な問題について速やかに助言を得るために、適格な医学専門家を指名しなければならない。」であるが、第15条の2に医学専門家の言葉はない。自ら治験を実施する者が指名する医学専門家とは誰を指すのか、また指名記録とはどのようなものなのか。治験実施計画書に記載する場合、実施体制の中に治験調整医師のほかに、「医学専門家」(という言葉)が必要であるのか。

上記は、現在、医師主導治験の実施を実際に担当しておられる国立循環器病センター 山本晴子先生、国立成育医療センター 中村秀文先生のご意見も反映しておりますが、文責は藤原にあります。

以上

## 【監査関連】

### 1. 第 26 条の 9

第一項の運用解釈として《2 自ら治験を実施する者は、治験のシステム及び個々の治験に対する監査のそれぞれについて、監査の対象、方法及び頻度並びに監査報告書の様式と内容を記述した監査手順書を作成し、監査が当該手順書及び当該手順書に基づいた監査計画に従って行われることを保証しなければならない。また、監査担当者の要件は、第 1 項の「業務に関する手順書」に記載されていなければならない。監査の方法（直接閲覧の頻度を含む。）は、治験の内容（治験のデザイン、実施期間等）を考慮して手順書中に適切に設定すること。》とされている。第 26 条の 9 第 1 項中に記載されている文書は「業務に関する手順書」の他に「監査に関する計画書」も記載されているが、直接閲覧の頻度の記載を手順書に限定する必要があるのか（通常、監査計画にて監査の実施回数等を決定しており、それにより直接閲覧の頻度もおのずと決まるものと思われる）。

### 2. 第 26 条の 9

第二項 《監査担当者は、当該監査に係る治験を実施する医療機関において当該治験の実施（その準備及び管理を含む。）及びモニタリングに従事してはならない。》

また、第 15 条の 2 の運用解釈にも、「《治験の実施の準備及び管理に係る業務を行うことにつき必要な専門的知識を有する者》とは、治験に関する医学的な問題について適切な助言を行う医学の専門家、並びに治験実施計画書、治験薬概要書等の作成・改訂、データの取扱い、統計解析の実施、総括報告書の作成等、治験の全過程を通じて活用されるべき実施医療機関内部及び外部の専門家（例：生物統計学者、臨床薬理学者等）を含むものであること。》として、その実施医療機関内部及び外部専門家の中の例にモニタリングや監査に関わる者が記載されていない。

独自に監査の手順書を作成している医療機関があり、監査が外部委託される場合において、監査担当者が作成に関与又は内容を確認していない手順書が IRB にて承認される可能性がある。改正 GCP の規定上、監査手順書等が IRB 審議対象資料なる為、治験実施の準備作業の中に監査に係る事項も含まれており、監査を外部委託する場合においては必要に応じて治験の準備段階からその外部受託機関の監査担当者が自ら治験を実施する者を補助し、手順の作成やすり合わせ等を行う（或いは外部受託機関の手順書を使用する）ことを運用解釈に追加することが望ましいのではないかと。

（その為、治験実施計画書はひとつであるが、監査の手順書は複数存在し、場合によっては医療機関毎に違う手順での対応が必要となることが予想される。治験調整委員会が医療機関毎にばらつきが生じないように調整することとなっているが、既に手順書が定められていた場合、変更することが可能か）。

3. 第 26 条の 9

第二項の運用解釈として《1 自ら治験を実施する者は、教育・訓練と経験により監査を適切に行いうる要件を満たしている者を監査担当者として指名しなければならない。》とあり、別添の必須文書一覧には指名記録が記載されていないが、モニターと同様に治験実施計画書に氏名等が記載されることから、その治験実施計画書をもって指名と解釈して良いのではないかと（必須文書として監査担当者の指名記録が別途、必要と考えられている事が多い。また、医療機関によっては監査手順書に監査担当者の氏名を記載することを規定している場合があり、上記 4.と同じ医療機関であった場合、監査担当者が確認していない監査手順書に氏名が記載されることになる）。

4. 課長通知 別添 必須文書一覧に監査記録(旧必須文書 3.12)

監査記録を取りまとめたものが監査報告書となるが、監査記録を監査報告書と分けて、必須文書として規定する必要性はあるのか（監査記録の説明が「監査担当者が監査で発見した事項を記録した文書」と記載されているが、監査担当者のメモ書き等も自ら治験を実施する者が保存する事を必須とするのか）。

5. 課長通知 別添 必須文書一覧 監査証明書(旧必須文書 3.14)

監査証明書は企業主導の治験では治験依頼者が保存し、その写しを総括報告書に添付することになるが、医師主導多施設共同治験の場合、全ての自ら治験を実施する者が保存する必要があるのか。サンプリングにより監査が実施されなかった医療機関はどうするのか。

6. 課長通知 別添 必須文書一覧 監査報告書(旧必須文書 3.13)、監査証明書(旧必須文書 3.14)および第 26 条の 9 第三項

一覧表の”○”の下に写しと記載されていないため、監査担当者より監査報告書および監査証明書の原本を、自ら治験を実施する者および医療機関の長に提出し、各々が原本を保存すると解釈されている場合が認められるが、医療機関の長に原本を提出する必要性はあるのか（監査担当者は、最終責任者となる自ら治験を実施する者に原本を提出し、その写しが自ら治験を実施する者を介して医療機関の長（および IRB）に提出されるなど、治験毎或いは医療機関毎の運用で良いのではないかと）。

7. 課長通知 第 15 条の 8 関連 契約書に記載しなければならない事項として《当該受託者は、自ら治験を実施する者又は実施医療機関とともに、当該受託業務により生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失を補償するための手順を定め、当該手順書に従って健康被害の補償に関する業務を実施しなければならない》とあるが、モニタリング以外、例えば監査のみを受託した場合は該当しないと思われるが（規定があつ



ても特に該当する事はなく、支障はないものと思われるが)。

【その他】

8. 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、且つ企業主導治験での社内 IRB 機能の一部も医師主導治験では医療機関側の IRB に求められると思われるが、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企業主導治験と変更のない IRB 委員の構成・規定で問題ないか。
  
9. 課長通知 第 26 条の 7 関連に《モニターは、自ら治験を実施する者が作成し治験審査委員会で承認された手順書、及び当該治験のモニタリングに関して自ら治験を実施する者が特に定める手順に従わなければならない。》とあるが、この場合の「当該治験のモニタリングに関して自ら治験を実施する者が特に定める手順」とはどのような手順を示しているのか？ また、この手順は IRB の審査を必要としないのか？
  
10. 課長通知 必須文書一覧 第 1 部[治験開始前]  
「治験の契約書又は承認書[第 13 条, 第 15 条の 7]」  
承認書の説明内容は《自ら治験を実施する者の提出した資料に基づき治験の実施を承認した文書》からこの文書は企業主導治験での「医療機関の長の指示、決定に関する文書」に該当する文書であると思われるが、どうして治験の契約書と同じ分類にされたのか？