

## 治験 留意事項

医薬品の製造（輸入）承認申請の際に提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験を「治験」という。医薬品の治験に関する倫理的指針については、1997年3月に法制化された「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」（厚生省令第28号、1997.3.27）に基づいて実施することが義務付けられており、基本的には世界医師会のヘルシンキ宣言を遵守して実施しなければならないことになっている。したがってGCPを遵守して実施すると規定すればそれでもよいことになるが、特に重要と思われる事項を以下に記すことにする。

なお、治験は医薬品に限らず、医療用具の治験もあり、医薬品の治験に準じて実施しなければならない。また、市販後医薬品に関する自主研究は別として、依頼者との契約に基づき実施する市販後臨床試験もGCPを遵守して行うことになっていることを付記しておきたい。

### 1. はじめに

新しいより良き医薬品の開発は、人類の健康を守るための財産作りの営みである。そのために要する資源は、経済的、人的、時間的に膨大なものである。そこでこのような資源を節約するためにも、主たる医薬品の開発国である日米欧の三極間で共通の基準に基づいて医薬品の開発をして、お互いに相互利用ができるようにしようという国際的ハ・モナイゼ・ション（ICH）の動きが、1990年代に入ってから盛んになった。

ICHによる医薬品開発の国際的協調の動きと、時期的には重なりあいながら、わが国内ではソリブジンの薬害事件が発生した。ソリブジンの薬害事件は、ソリブジンと抗癌剤との併用による薬物相互作用により生じた悲惨な事件であるが、その反省は単に医薬品の適正な使用法やその情報伝達の面に止まらず、行政における医薬品承認審査のあり方、さらにはわが国における新薬の治験の実施方法の洗い直しにまで及んだ。このような背景の中で日米欧三極間で合意されたICH-GCPに基づいて、1997年4月から新GCP（以後GCPと記す）が誕生した。1989年10月に発表された旧GCPは、厚生省薬務局長から県知事宛の通達であったが、新しいGCPは1997年3月に改正された薬事法の中に国民が守るべき事項として記され（法制化され）、治験依頼者のみならず治験を依頼を受けた者の守るべき義務となった（薬事法第80条の2の4）。さらに、治験がGCPを遵守して実施されているかどうかを調査するため厚生労働大臣が必要があると認めるときは、治験の依頼を受けた者に対しても必要な報告をさせ、立ち入り検査が出来るようになった（薬事法第80条の2の7）。

治験は、治験依頼者（製薬企業）と治験実施医療機関側（医療機関の長・治験責任医師・治験分担医師・治験協力者・薬剤師・その他の医療従事者）の努力だけではうまくいかない。被験者として参加する患者（一般住民）の理解と協力が必須となる。つまり、この三者からなる基本三角形を構成しているそれぞれのプレ・ヤ・が、新しいより良き医薬品を開発するという共通の目的意識を共有した上で、自分自身の役割をしっかりと果たすことが必要である。この基本三角形（Golden triangle）の重要性は、単に治験には限らない。欧米に比してわが国では著しく遅れているが、市販後医薬品の真の評価を行う際の臨床試験にもあてはまる。医薬品に関する臨床試験は、厚生労働省に承認されれば終わるのではない。先端医療センターの運営が、この面でこれからのわが国のモデルとなることを期待したい。

### 2. 治験の原則（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、1997.3.17より抜粋）

治験は、次に掲げる原則に則って実施されなければならない。

- 1) 治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び GCP を遵守して行わなければならない。
- 2) 治験を開始する前に、個々の被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不便とを比較考量するものとする。期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り、治験を開始し継続すべきである。
- 3) 被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最も重要であり、科学と社会のための利益よりも優先されるべきである。
- 4) 治験薬に関して、その治験の実施を支持するのに十分な非臨床試験及び臨床試験に関する情報が得られていなければならない。
- 5) 治験は科学的に妥当でなければならず、治験実施計画書にその内容が明確かつ詳細に記載されていなければならない。
- 6) 治験は、治験審査委員会が事前に承認した治験実施計画書を遵守して実施しなければならない。
- 7) 被験者に対する医療及び被験者のためになされる医療上の決定に関する責任は、医師又は歯科医師が常に負うべきである。
- 8) 治験の実施に関与する者は、教育、訓練及び経験により、その業務を十分に遂行しうる要件を満たしていなければならない。
- 9) 全ての被験者から、治験に参加する前に、自由意思によるインフォ - ムド・コンセントを得なければならない。
- 10) 治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取扱い、及び保存しなければならない。
- 11) 被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、被験者のプライバシー - と秘密の保全に配慮して保護しなければならない。
- 12) 治験薬の製造、取扱い、保管及び管理は、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準 (GMP) に準拠して行うものとする。治験薬は治験審査委員会が事前に承認した治験実施計画書を遵守して使用するものとする。
- 13) 治験のあらゆる局面の質を保証するための手順を示したシステムが、運用されなければならない。
- 14) 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償されなければならない。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課することがないようにしなければならない。

### 3. 実施医療機関の長の責務 (表 1)

治験実施医療機関の長の役割として、表 1 の様な事項があげられる。治験実施医療機関は、治験を安全に実施得る設備と人員を有し、緊急時の対応ができるようにしておく必要がある。また、小規模等の理由が無い限り、治験審査委員会 (IRB) を設置しておくなければならない。また、治験実施医療機関の長は、治験の標準手順書 (SOP) を作成し、治験が GCP を遵守して実施されるために必要な措置を講じなければならない。

GCP に治験依頼者の責務としてモニタリング (Monitoring、治験の質の管理 : quality control) と監査 (Audit、治験の質の保証 : quality assurance) が明記されたことに対応して、治験の依頼を受ける治験実施医療機関の方にもこれに協力する義務が生れた。これは、治験の科学性、倫理性が確保されていることを保証するために必須となる手続きであり、その際に治験記録の閲覧への協力は必須となった。つまり、この点への協力が保証できないならば、医療機関は治験を受け入れる契約を行ってはならな

いことになった。なお、治験の際の患者記録の直接閲覧に際して、医師又は公務員としての守秘義務は、被験者のインフォームド・コンセントの際にこの旨に関する同意をいただくことにより、その義務から解放される。

治験事務局を設置し、事務担当者を選任する必要がある。また、治験薬管理者を決めて、治験薬管理のための SOP を交付して、治験薬の一元的管理を行う必要がある。さらに、治験の中止等の必要性が生じた際には、速やかにこれを行わねばならない。

さらに、治験記録の保存責任者を指定し、治験の記録を医薬品の製造・輸入承認を受ける日または治験中止・終了後 3 年間の間（その内長い方を採用）保存する必要がある。

#### 表 1 . 実施医療機関（医療機関の長の責務）

- 1 . 実施医療機関の要件：十分な設備と人員、緊急時の対応、治験審査委員会（IRB）
- 2 . 実施医療機関の長：SOP の作成、必要な措置
- 3 . モニタリング・監査への協力：協力の義務、記録の閲覧への協力
- 4 . 治験事務局：事務担当者の選任
- 5 . 治験薬の管理：治験薬管理者に SOP を交付、治験薬管理者の責務
- 6 . 治験の中止等：必要な時は速やかに
- 7 . 記録の保存：記録保存責任者、保存期間（承認を受ける日または治験中止・終了後 3 年間）  
（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：厚生省令第 28 号、1997.3.27 から抜粋）

#### 4 . 治験責任医師（表 2）

各治験実施医療機関の治験グループに、治験課題毎に治験責任医師を設ける。治験責任医師は、治験に関する十分な教育と訓練を受け、豊富な臨床経験を有していることが必要となる。また、治験薬の使用方法に精通し、かつ時間的余裕を有していなければならない。また、治験分担医師と治験協力者に関する分担業務の一覧表を作成し、各治験担当者の役割と責任を明らかにするとともに、彼らに、治験内容の説明と情報提供をしなければならない。

治験計画書作成の責任は、治験依頼者にある。しかし治験責任医師は、治験計画書に同意の署名をする必要があり、治験依頼者と治験実施医療機関との間の契約書（又はその写し）にも同様に同意の署名をしなければならない。

被験者の選定と被験者への治験説明文書の作成は、治験責任医師の責務である。被験者の選定に際しては、倫理的及び科学的観点から考慮し、被験者になる者の同意能力の有無を十分考えなければならない。被験者として参加するかしないかにより不利益を受けるおそれのある者の選定に際しては、本人の自発的同意が得られるように十分な配慮が必要となる。

被験者に対しては、治験薬の適正な使用方法を説明し、治験薬が適正に使用されていることを確認し、他の医師により治療を受けている場合にはその旨を被験者の同意の下に知らせる義務がある。また、有害事象により治療の必要性が生じた場合には、被験者に知らせなければならない。治験実施計画書からの逸脱が、医療上やむを得なかった場合にはその旨を記録し、文書にて治験依頼者と実施医療機関の長に報告する必要がある。

治験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成し、記名捺印又は署名を行い、記載事項の変更・修正に際しては、日付と記名捺印又は署名を行う。また、治験分担医

師の作成した症例報告書の点検をしなければならない。

治験実施状況の概要を実施医療機関の長に文書で報告し、重篤な有害事象が生じた際には、その報告（実施医療機関の長と治験依頼者へ）の義務と情報提供（治験依頼者、実施医療機関の長、治験審査委員会へ）の義務がある。

## 表2．治験責任医師

- 1．治験責任医師の要件：十分な教育・訓練・臨床経験、治験薬の使用方法に精通、時間的余裕
- 2．治験分担医師・治験協力者：分担業務一覧表作成、治験内容の説明と情報提供
- 3．被験者の選定：倫理的及び科学的観点から考慮、同意能力、不利益を受けるおそれのある者の選定には十分な配慮（自発的同意）
- 4．被験者に対する責務：治験薬の適正な使用方法の説明と確認、他の医師により治療を受けている場合に通知の義務（被験者の同意の下に）、事前に有害事象に対する必要措置、有害事象により治療が必要な場合には被験者に通知
- 5．治験実施計画書からの逸脱：医療上やむを得なかった場合には記録、文書にて治験依頼者と実施医療機関の長に報告
- 6．症例報告書等：治験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成（記名捺印又は署名）、記載事項の変更・修正（日付、記名捺印又は署名）、治験分担医師の作成した症例報告書の点検
- 7．治験中の副作用等報告：治験実施状況の概要を実施医療機関の長に文書で報告、重篤な有害事象の報告（実施医療機関の長、治験依頼者へ）と情報提供の義務（治験依頼者、実施医療機関の長、治験審査委員会へ）
- 8．治験の中止等：報告の義務（被験者、実施医療機関の長へ）、終了報告書（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：厚生省令第28号、1997.3.27から抜粋）

## 5．被験者の同意（インフォ・ムド・コンセント）（表3、表4）

文書による説明と同意の取得が必須である。つまり、文書を渡して説明し、文書で同意をもらわなければならない。また、説明に際しては、十分な質問の機会を与え、適切な回答をしなければならない。

被験者への説明文書の作成は、治験責任医師の責務である。その際の説明事項は、表3に記した18項目あり、かつ平易な表現をすることが義務付けられている。被験者の同意は、内容を理解した上での同意が必要である。同意文書には、説明者と被験者の両者が記名捺印又は署名をする必要がある。

被験者への同意文書の写しの交付も義務付けられている。また、治験実施中に被験者の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、被験者へその情報提供し、継続参加の意思の確認をする必要がある。説明文書の改訂がなされた場合には、治験参加継続について改めて同意取得をする必要がある。

## 表3．GCPにより説明すべきとされている事項（最低限度の必須事項）

- 1) 治験が研究を伴うこと
- 2) 治験の目的
- 3) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準、無作為割付けが行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む）
- 4) 被験者の治験への参加予定期間
- 5) 治験に参加する予定の被験者数

- 6) 予期される臨床上の利益および危険性又は不便（被験者にとって予期される利益がない場合には被験者にその旨を知らせなければならない）
- 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- 9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否または撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 10) 治験への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者又はその代諾者に伝えられること。
- 11) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又はその代諾者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払い額算定の取り決め等）
- 16) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- 17) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項

#### 表4．被験者の同意

- 1．文書による説明と同意の取得：文書説明、文書同意、代諾者の場合、十分な質問の機会と回答
- 2．説明文書：説明文書の交付、説明事項（表3）、平易な表現
- 3．同意文書等への署名等：理解した上での同意、説明者と被験者の記名捺印又は署名
- 4．同意文書の交付：同意文書の写しを被験者に交付
- 5．被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合：被験者への情報提供、継続参加の意思の確認、説明文書の改訂、治験参加継続について改めて同意取得
- 6．緊急状況下における救命的治験：被験者の同意なしに治験ができる場合（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：厚生省令第28号、1997.3.27から抜粋）

#### 6．治験審査委員会（IRB）（表5）

治験審査委員会（IRB）を設置することは、治験実施医療機関の長の責務であるが、医療機関が小規模の場合には例外規定がある。IRBでは、倫理的及び科学的観点から審議が可能でなければならず、少なくとも5名以上の委員で構成され、その中に専門外委員が参加しているのみならず、利害関係を有しない外部委員の参加が義務づけられている。また、IRBの審議と採決に参加できない者として、治験依頼者と密接な関係を有する者、実施医療機関の長、治験責任医師等又は治験協力者が明記されている。

IRBの審査に際しては、他の治験審査委員会の意見も参考意見として聴くことも可能である。治験期間が1年を越える場合には、1年に1回以上継続に関する適否の審

査が必要である。

IRB の責務は、治験を行うことの適否を倫理的及び科学的に審査することであるが、治験が GCP に基づいて適正に実施されているか否かを調査することも重要な役割である。また、審査の結果は治験実施医療機関の長から、治験依頼者に文書により報告する必要がある。IRB の審査結果が不承認の際には、医療機関は治験の依頼を受けてはならない。

IRB の記録の保存期間は、承認を受ける日または治験中止・終了後 3 年間（いずれか遅い方）となっている。

#### 表 5 . 治験審査委員会 (IRB)

- 1 . 設置 : 実施医療機関の長の責務、小規模の場合例外あり
- 2 . 委員会の構成等 : 倫理的及び科学的観点から審議可能、5 名以上の委員、専門外委員の参加、利害関係を有しない者の参加、標準手順書 (SOP) & 委員名簿作成
- 3 . 会議 : 審議 & 採決に参加できない者 (治験依頼者と密接な関係を有する者、実施医療機関の長、治験責任医師等又は治験協力者)
- 4 . 審査 : 治験を行うことの適否、他の治験審査委員会の意見を聴くことも可能
- 5 . 継続審査 : 治験期間が 1 年を越える場合には、1 年に 1 回以上継続に関する適否の審査が必要
- 6 . 責務 : 治験を行うことの適否を倫理的及び科学的に審査、適切に実施されているか否かの調査、文書による審査結果の報告
- 7 . 委員会の意見の尊重 : 審査結果が不承認の際には治験の依頼を受けてはならない
- 8 . 記録の保存 : 保存期間 (承認を受ける日または治験中止・終了後 3 年間)  
(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 : 厚生省令第 28 号、1997.3.27 から抜粋)

#### 7 . 治験協力者 (CRC・薬剤師・看護師・他の医療従事者)

Clinical research coordinator (CRC) が治験を支援する時、治験コ - ディネ - タ - という。治験では、CRC をはじめ多くのスタッフの協力が必要である。治験実施医療機関の長は、治験薬管理者を選定し、治験事務局、治験審査委員会事務局、治験相談窓 治験事務局、治験審査委員会事務局、治験相談窓口を設けることが義務づけられている。治験薬は、治験薬管理室を設けて一元管理が求められている。これからの治験は、多くの人々の共通理解に基づいたチ - ム医療によって、はじめて可能である。