

[Original Article]

人を対象とする医学研究における 重篤な有害事象報告に関する研究 —国際基準からみた統合指針の特徴と多施設共同試験の運用—

Adverse Event Reporting in Clinical Investigations —Comparing Roles and Responsibilities for Multi-center Clinical Trials in the ICH-GCP and the New Japanese Guidance—

信濃 裕美^{*1} 大津 洋^{*2,3} 松岡 淨^{*4} 富野康日己^{*1} 佐瀬 一洋^{*1}

ABSTRACT

Background Medical innovation is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Adverse event reporting (AER) is one of the most fundamental mechanisms in clinical trials to detect signals for possible causal relationships.

Objectives To clarify the roles and responsibilities to conduct multi-center clinical trials in Japan.

Methods We have identified relevant Japanese guidance document(s) on ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording, and reporting trials, to be compared with the internationally harmonized good clinical practice (ICH-GCP). An internationally harmonized method for regulatory science, the GCP-comparison, has been applied to analyze definitions and appropriate handlings of AER in the guidance documents for investigator-initiated clinical investigations.

Results There are some administrative and minor differences, but no major differences have been identified between the ICH-GCP and the new Japanese guidance.

Conclusions The new Japanese guidance seems to be carefully prepared enough to conduct global clinical trials more easily. It is critically important to establish standardized operational procedures for unknown AER, when supporting the roles and responsibilities of the study investigator, the site investigators, as well as the site directors.

(Jpn Pharmacol Ther 2015 ; 43 suppl 2 : s227-38)

KEY WORDS adverse event reporting, Good Clinical Practice, study investigator, principal investigator, site director

^{*1}順天堂大学大学院医学研究科 ^{*2}順天堂大学大学院医学研究科先端のがん医療開発研究センター ^{*3}国立国際医療研究センター
臨床研究センター医療情報解析研究部 ^{*4}順天堂大学臨床研究支援センター

Hiromi Shinano^{*1} Hiroshi Ohtsu^{*2,3} Joe Matsuoka^{*4} Yasuhiko Tomino^{*1} Kazuhiro Sase^{*1}

^{*1}Graduate School of Medicine, Juntendo University ^{*2}Leading Center for the Development and Research of Cancer Medicine, Juntendo University ^{*3}Department of Clinical Study and Informatics, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

^{*4}Clinical Research Support Center, Juntendo University

はじめに

世界に先駆けて超高齢社会を迎えた日本では、がん、血管病、認知症の増加といった大きな困難に直面することが予想されており、疾病の制圧と健康長寿社会の実現を目標として、予防・診断・治療のすべてにわたる持続可能なエコシステムを構築するとともに、医療におけるイノベーションの推進により健康・医療分野における戦略産業を育成することが焦眉の課題とされている^{1,2)}。

医学の進歩は最終的には人を対象とする試験に一部依存せざるをえない研究に基づく³⁾ことから、健康・医療分野において優れたシーズを見出し、医薬品創出、医療機器開発、再生医療やオーダーメイド・ゲノム医療の実用化を目指すためには、出口を見据えた大局的な戦略と周到な準備に基づいた臨床研究の効率的な実施が必要である。

これまでも早期・探索的臨床試験拠点や、国際水準の臨床研究、医師主導治験を実施するための臨床研究中核病院などの環境整備が進められてきたものの、臨床研究における研究公正性の確保や利益相反問題が指摘されている。国内外の制度を比較検討しつつ、法規制の必要性や具体的な対策についての検討⁴⁾とともに、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」（旧 薬事法）改正⁵⁾、医療法改正⁶⁾、そしていわゆる統合指針^{7,8)}など、臨床研究をめぐる環境が急速に変化しつつある。また、世界的にも臨床試験の国際基準（ICH-GCP）⁹⁾の本質である「被験者の保護」と「臨床試験の品質維持」¹⁰⁾を重要視しつつ、試験の目的やデザインに応じた現実的な対応の必要性^{11,12)}が示されており、レギュラトリーサイエンス¹³⁾の観点から各種指針の共通点および相違点に関する比較検討が求められている。しかしながら、わが国において、このような比較が十分に行われているとは言い難い。

そこで、本研究ではすべての臨床研究に共通する「重篤かつ未知で因果関係のある有害事象の報告」^{14~16)}に注目し、米国FDAからの最新の有害事象報告ガイダンス^{17,18)}を参考に、レギュラトリーサイエンスの手法を適用した比較検討を行うとともに、体制整備や運用面における留意点や今後の課題を明

らかにしたい。

対象と方法

米国FDAと厚生労働省（MHLW）および医薬品医療機器総合機構（PMDA）が参画して国際共同試験の実施や同時審査を実現した日米規制ハーモナイゼーション実践（HBD）¹⁹⁾における、代表的な成果物のひとつであるGCPコンパリソン手法^{20,21)}を適用し、対象となる指針の同定、用語の確認、および比較検討を実施した。

1 指針の同定

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）が医薬品の臨床試験の実施基準（ICH-GCP）を策定した1996年以降、わが国において人を対象とした臨床試験（前向き介入試験）を実施する際に適用される各種指針を対象とした。

2 用語の確認

安全性情報の収集方法や用語の定義について、国際的な基準を規定した国際医科学機構評議会（CIOMS）^{22,23)}やWHO²⁴⁾、そしてICH^{25,26)}による安全性情報の取り扱いをもとに、対象となる各種指針における有害事象に関連する用語の定義を確認した。

3 比較検討

GCPコンパリソン手法は、厚生労働省、PMDA、そして米国FDAを含めた日米HBDにおける国際共同試験の計画、運用、および共同審査の実施を目的として、臨床試験に直接影響を及ぼす意味で最も重要と考えられるものを特定するために開発されたレギュラトリーサイエンスの新しい手法である。

各GCPにおける言語、文法、構文、項目および用語選定の仕組みが異なることを認識しながら、それぞれに対応するGCPの項目を記載した内容を網羅的な比較一覧表に並べ、類似点および相違点を比較検討し、以下のとおり分類する。

1) 「本質的な相違点」

基本的な判断基準に対して重大な影響を及ぼしうる相違点である。臨床試験データの受け入れ拒否、あるいはGCPの改正が必要となる相違点。

2) 「本質的ではない相違点」

基本的な判断基準に対してある程度の影響を及ぼしうる相違点であるものの、それぞれの地域内における通常の実運用において、その相違点が重大な影響を及ぼすことは想定し難い（たとえば、補足説明によって相違点の問題が解決されるなど）もの。

3) 「事務処理上の相違点」

単に文書化あるいは事務処理に関連する相違点であり、基本的な判断基準に影響を及ぼすことは想定し難いもの。

結 果

1 指針の同定

ICH-GCP (E6) (「ICH-GCP」)⁹⁾は、1996年に作成されて以降18年間ほとんど改定されていないが、2013年11月に開催されたICH大阪会合においてFDAより治験を取り巻く環境の変化に対応したAddendum (補遺)の追加が提案され、現在改定作業が進行中である²⁷⁾。(http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html Accessed 2015/11/7)

具体的には、①新たな技術の利用による被験者保護充実とデータ品質確保およびそのリスク、②治験の品質と効率の向上を目的とした電子記録および必須文書の基準、③日米EU以外の地域への拡大などが改定の目的であり、quality management, risk management, quality by designなどの新たな技術が大幅に取り込まれる予定である²⁸⁾。

わが国における臨床試験の実施の基準は、薬事法(現 医薬品医療機器等法)上の承認申請を目的とする臨床試験、すなわち治験を中心に省令GCP (J-GCP)が整備された。まず1997年にいわゆる新GCPが厚生省令として施行され、2003年に医師主導治験に関する根拠規定が追加された後、2006年および2008年にIRBに関する規定が一部改正された。その後、国際共同治験の増加に伴い、ICH-GCPとの整合性を保ちつつ、必ずしも必要でない過剰な手続きを省略するために、2012年に分厚いGCP運用通知の廃止および新たなGCPガイダンスの発出が実施された⁵⁾。

一方、治験以外の臨床試験については、2003年に

「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年厚生労働省告示第255号、「倫理指針」)²⁹⁾の発出により被験者に対するインフォームド・コンセントの実施や倫理審査委員会での審査等が規定され、2008年の全部改正³⁰⁾を経て、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)と統合した「人を対象とする医学系指針に関する倫理指針」(「統合指針」^{7,8)})が2015年4月から施行された。

したがって、有害事象を対象として、ICH-GCP, J-GCPおよび統合指針を同定した。

2 用語の確認

用語の確認は、まず1)有害事象とその定義について、次に2)有害事象の報告体制について、同定された国際基準および国内の各種指針を対象にそれぞれ検討を加えた。

1) 有害事象とその定義について (表1)

ICH-GCP⁹⁾では、安全性情報の取り扱いについてのガイダンス(ICH-E2A)²⁵⁾に基づいて、有害事象の重篤度、重症度、因果関係、および既知/未知の区別をCIOMS基準²²⁾で取り扱うこととされている。すなわち、重篤度(死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のための入院又は入院期間の延長、永続的または顕著な障害・機能不全、先天異常・先天的欠損、その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応)と重症度(軽度、中等度、高度)は異なる意味合いをもち、未知(予測できない)は既知(試験薬剤概要書や添付文書等から予測できる)ではない有害事象で、特に重要なことは有害事象(adverse event:因果関係の有無を問わない)と副作用(adverse drug reaction:因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応)が区別して定義されている。

一方、わが国における各種指針では、J-GCP⁵⁾では当初からCIOMS基準の「有害事象」が定義されたものの、2003年の「倫理指針」では「有害事象」の定義および規制当局への報告義務などは示されておらず、2008年の改定により「予測できない重篤な有害事象」発生時の厚生労働大臣報告が義務化されたものの、重篤度、重症度、因果関係、および既知/未知の区別等に関する基準を明確に示すものは存在しなかった。なお、2015年に施行された「統合指

表 1 有害事象の定義の変遷

J-GCP		倫理指針 (平成 15 年) 平成 16 年改定	倫理指針 (平成 20 年)	統合指針 (平成 27 年)	ICH
有害事象	治験薬又は製造販売後臨床試験薬を投与された被験者に生じたすべての疾病又はその徴候 (第 2 条-20)				Adverse Event (AE): Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product. (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting). (ICH1.2)
	投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応 (臨床検査値の異常を含む)。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。 (令第 2 条-15 (10))	定義なし	定義なし	実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候 (臨床検査値の異常を含む)。をいう。 (指 2-25)	Adverse Drug Reaction (ADR): In the pre-approval clinical experience with a new medicinal product or its new usages, particularly as the therapeutic dose (s) may not be established: all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions. The phrase responses to a medicinal product means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i. e. the relationship cannot be ruled out. Regarding marketed medicinal products: a response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases or for modification of physiological function (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting). (ICH1.1)
副作用	①死亡 ②死亡につながるおそれ ③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 ④障害 ⑤障害につながるおそれのある症例 ⑥①～⑤に準じて重篤 ⑦後世代における先天性の疾病又は異常 (薬事法施行規則第 273 条)	定義なし	定義なし	有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。 ①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤子孫に先天異常を来すもの (指 2-26)	Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR): Any untoward medical occurrence that at any dose: - results in death, - is life-threatening, - requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, - results in persistent or significant disability/incapacity, or - is a congenital anomaly/birth defect (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting). (ICH1.50)
	重篤な副作用のうち、治験薬概要書から予測できない (未知の) 重篤な副作用・有害事象 (業審 2217 号)	定義なし	定義なし	重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。指 2-(27)	Un-Expected Adverse Drug Reaction: An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e. g., Investigator's Brochure for an unapproved investigational product or package insert/summary of product characteristics for an approved product) (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting). (ICH1.60)
当局への報告	治験依頼者は、「未知の死亡または死亡の恐れのある症例」を知ったときには 7 日以内に、「未知の重篤な症例」を知ったときには 15 日以内に厚生労働大臣へ報告する。 (薬事法施行規則第 273 条)	定義なし	臨床研究機関の長は、予期しない重篤な有害事象が発生した場合：対応状況・結果を厚生労働大臣等へ逐次報告 (指第 2-3 (9))	研究機関の長は、予測できない重篤な有害事象が発生し、直接の因果関係が否定できない場合には速やかに厚生労働大臣へ報告 指 17-3 (3)	The sponsor should expedite the reporting to all concerned investigator(s)/institutions (s), to the IRB (s)/IEC (s), where required, and to the regulatory authority (ies) of all adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected. (ICH5.17.1) Such expedited reports should comply with the applicable regulatory requirement(s) and with the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. (ICH5.17.2)

表 2 用語の定義

J-GCP		統合指針	ICH-GCP (E6)
自ら試験を実施する者	所属する実施医療機関等において自ら試験を実施するために法第八十条の二第二項の規定に基づき試験の計画を届け出た試験責任医師 (一の試験実施計画書に基づき複数の実施医療機関において共同で試験を行う場合にあっては、代表して同項の規定に基づき試験の計画を届け出た試験調整医師を含む。) (2 条-23)	研究代表者 (総括責任者) 各共同研究機関の研究責任者と連携して研究の適正かつ円滑な実施を図る役割を有し、各共同研究機関を統括する者 (ガ 5-2-11)	Sponsor-Investigator An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject. The term dose not include any person other than an individual (e. g., it does not include a corporation or an agency). The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator. (1.54)
試験責任医師	実施医療機関において試験に係る業務を統括する医師又は歯科医師 (2 条-3)	研究の実施に携わるとともに、所属する研究機関において当該研究に係る業務を統括する者 (指 2-(13))	Investigator A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator. (1.34)
試験分担医師	実施医療機関において試験責任医師の指導の下に試験に係る業務を分担する医師又は歯科医師 (2 条-11)	研究責任者その他の研究の実施 (試料・情報の収集・分譲を行う機関における業務の実施を含む。) に携わる関係者をいい、研究機関以外において既存試料・情報の提供のみを行う者及び委託を受けて研究に関する業務の一部に従事する者を除く。(指 2-(12))	Sub-investigator Any individual member of the clinical trial team designated and supervised by the investigator at a trial site to perform critical trial-related procedure and/or to make important trial-related decisions. (e. g., associates, residents research fellows) (1.56)
試験依頼者	試験の依頼をした者 (2 条-18)	該当なし	Sponsor An individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial. (1.53)
実施医療機関	試験又は製造販売後臨床試験を行う医療機関をいう (2 条-2)	研究を実施する法人の代表者、行政機関の長又は個人事業主 (指 2-(14))	該当なし

針」では、「有害事象」、「重篤な有害事象」、「予測できない重篤な有害事象」を区別して取り扱うことが明示的に示されている。

2) 有害事象の報告体制について (表 2)

有害事象の報告は、最終的には定期的なベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)³¹⁾を実施することを目的として、試験実施中に発生した安全性情報の収集・対応 (いわゆる DSUR) と、および国内外の治験または市販後安全性監視等から得られた安全性情報の収集・対応 (いわゆる RMP および旧 PSUR) に大別される。

有害事象の報告体制は、ICH-GCP では情報が sponsor (含 sponsor-investigator) に集約され, investigator との情報共有や必要に応じて規制当局への報告義務を果たすこととされている。

一方、J-GCP および統合指針では、まず、「治験責任医師」(J-GCP) および「研究責任者」(統合指針) は、いずれも実施サイトにおける責任者を示しており、「investigator」(ICH-GCP) に相当する役割を果たすことが期待されている。

次に、「治験依頼者」(J-GCP) は「sponsor」(ICH-GCP) に、「自ら治験を実施する者」(J-GCP) および「研究代表者 (統括責任者)」(統合指針) は「sponsor-investigator」(ICH-GCP) にそれぞれ相当する役割を果たすことが可能とされており、特に統合指針のガイダンスで「当該研究にかかる事務局」の役割が明示されたことで、従来の「倫理指針」と比較して ICH-GCP 準拠による国際共同試験をより円滑に実施することが可能となった。

なお、「実施医療機関の長」(J-GCP) および「機関の長」(統合指針) については、ICH-GCP では明示的な規定は存在しない。J-GCP では医療機関の長が契約して治験責任医師が実施するが、統合指針では「医療機関の長」ではなく「研究を実施する法人の代表者、行政機関の長または個人事業主」と規定されており、ガイダンスにおいて「当該機関内の研究活動を統括する十分な権限を有する適当な者」を置くことが可能とされているものの、組織内における命令指揮系統の確認が必要である。

3 有害事象の定義と報告体制に関する比較検討

GCP コンパリソン手法では、まず適切に管理され

た臨床試験であるか否かを、「被験者の権利、安全および福祉」、「臨床試験方法の科学的完全性」、「データの質および完全性」、「規制当局による意思決定の根拠となる信頼性」を基本的な判断基準として据え、それぞれの相違点について、1) 本質的な相違点、2) 本質的でない相違点、3) 事務処理上の相違点の 3 段階に分類する。

今回は、すべての指針に共通する項目として、因果関係のある予測できない重篤な有害事象の定義とその報告体制に注目し、各種指針と ICH-GCP に示された有害事象に関連する用語の類似点と相違点を特定するとともに、それぞれの指針における根本的な主旨について比較し、臨床試験に関連する文書において相違点を解決するために何を示さなければならないかについて検討し、5 項目の相違点を明らかにした。

1) 「本質的な相違点」

本分析では、2 項目の「本質的な相違点」が明らかになった。それは、①2003 年に発出された最初の「倫理指針」で「有害事象」という概念自体が定義されていなかったこと、および、②規制当局への報告義務が明示されていなかったことである。

①および②は、被験者保護、臨床試験データの質および完全性、そして規制当局による意思決定のいずれにおいても必要な要素であり、「本質的な相違点」に相当する。

これらの 2 項目については、2008 年に改定された「倫理指針」では「予測できない重篤な有害事象」の発生時に厚生労働大臣等への報告義務が明記され、2015 年の「統合指針」において「有害事象」、「重篤な有害事象」、「予測できない重篤な有害事象」という概念が明示されたことで、現在では統合指針と ICH-GCP では「本質的な相違点はなし」として取り扱うことが可能になっている。

2) 「本質的ではない相違点」

GCP コンパリソン手法で示された「本質的ではない相違点」のうち 3 項目について検討が必要であった。それは、①臨床試験に関連した障害に対する賠償もしくは補償、②報告すべき有害事象の定義および報告時期、そして、③倫理審査委員会に関する文書である。

特に、②報告すべき有害事象の区分として重篤

度、重症度、因果関係、既知/未知の区別が明確でない場合、①補償および賠償の判断にも影響が及ぶことが想定されることから、国際共同試験を実施する際には補足説明として添付文書や概要書 (investigator's brochure) などの資料を整備することが必要となる場合が想定される。

また、③倫理審査委員会に関する文書として、従来の「倫理指針」では ICH-GCP (図 1) における「sponsor」(試験依頼者) あるいは「sponsor-investigator」(自ら試験を実施する者) に該当する概念が存在しなかったため、多施設共同試験の実施に際し他施設あるいは他試験からの安全性情報を入手・対応することが難しかった。しかしながら、統合指針 (図 2) では、そのガイダンスにおいて「研究代表者」および「当該研究に係る事務局 (いわゆる研究支援組織)」という概念が明示されたことから、補足資料としての安全性情報収集や報告について、ICH-GCP と同様の標準的運用が可能となった。

3) 「事務処理上の相違点」

GCP コンパリソン手法で「事務処理上の相違点」とされているなかで、2 項目について検討が必要となった。それは、①概要書、②医療機関の長の文書への署名である。

①概要書

概要書は、ICH-GCP では sponsor から investigator や IRB/IEC に提供される必須文書のひとつであるが、前述のとおり統合指針においても研究代表者およびその支援組織という概念が明示されたことから、「事務処理上の相違点」としての対応が可能となった。

②医療機関の長の文書への署名

統合指針では、「医療機関の長」が「研究機関の長」に変更されたものの、臨床試験に関連する文書の適切な取り扱い、特に倫理審査委員会に否決された臨床試験は医療機関の長によって承認されないことは同様であることから、「事務処理上の相違点」としての対応が可能である。

特に、安全性情報の取り扱いという観点から注意すべき点はすべての情報を一元管理することである。

ICH-GCP (図 1) では、investigator の責務としてすべての有害事象を sponsor に報告し、また sponsor の責務として、重篤で予測できないすべての副作用

をすべての関係する研究責任者/臨床研究機関、IRB (要求された場合) および規制当局に速やかに報告しなければならない。つまり、情報は必ず sponsor を経由する仕組みとなっている。

一方、統合指針およびそのガイダンス (図 2) では、重篤な有害事象の発生時に、研究機関の研究責任者が共同研究の代表者 (統括責任者) に報告し、研究代表者 (統括責任者) は、各共同研究機関の研究責任者へ連絡する。また、未知の因果関係の否定できない重篤な有害事象が発生した際には、研究代表者 (統括責任者) が報告内容を取りまとめて、研究機関の長を通じて大臣へ報告するという、ICH-GCP に準拠した運用が可能となった。

このように、統合指針の発出により、研究代表者 (統括責任者) を ICH-GCP の sponsor-investigator と考えることで、情報が sponsor-investigator に集約され、sponsor-investigator から各共同研究機関の責任医師へ配信される ICH-GCP との類似性が高まったため、「事務処理上の相違点」として対応が可能となった。

考 察

1 本研究の特徴と制約

本研究の特徴は、人を対象とする臨床試験における重篤な有害事象報告に焦点をあて、臨床研究推進という観点から、レギュラトリーサイエンスの手法を用いて検討を加えたことである。

チーム医療や集学的医療の役割がますます高まっているが、診療ガイドラインや標準治療は個々の医薬品・医療機器の承認前に実施される治験のみで作成されるものではなく、継続的な臨床研究の積み重ねが期待されている^{32,33)}。

臨床試験の実施中に得られる重要な安全性情報に関する用語は、有害事象 (adverse event)、副作用 (adverse drug reaction)、予期せぬ副作用 (unexpected adverse drug reaction) など、国際的に標準化されている。

しかしながら、有害事象は重症度や因果関係の有無とは独立した概念であるにもかかわらず、日本語訳に際し唯一「有害 (adverse)」という部分が残されたためか、一般人はもとより医療従事者の間でも

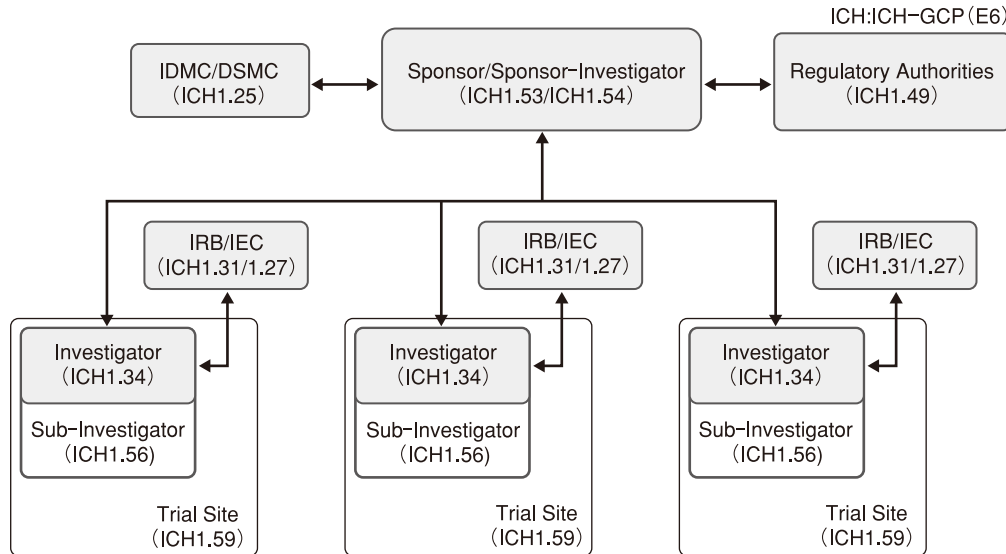
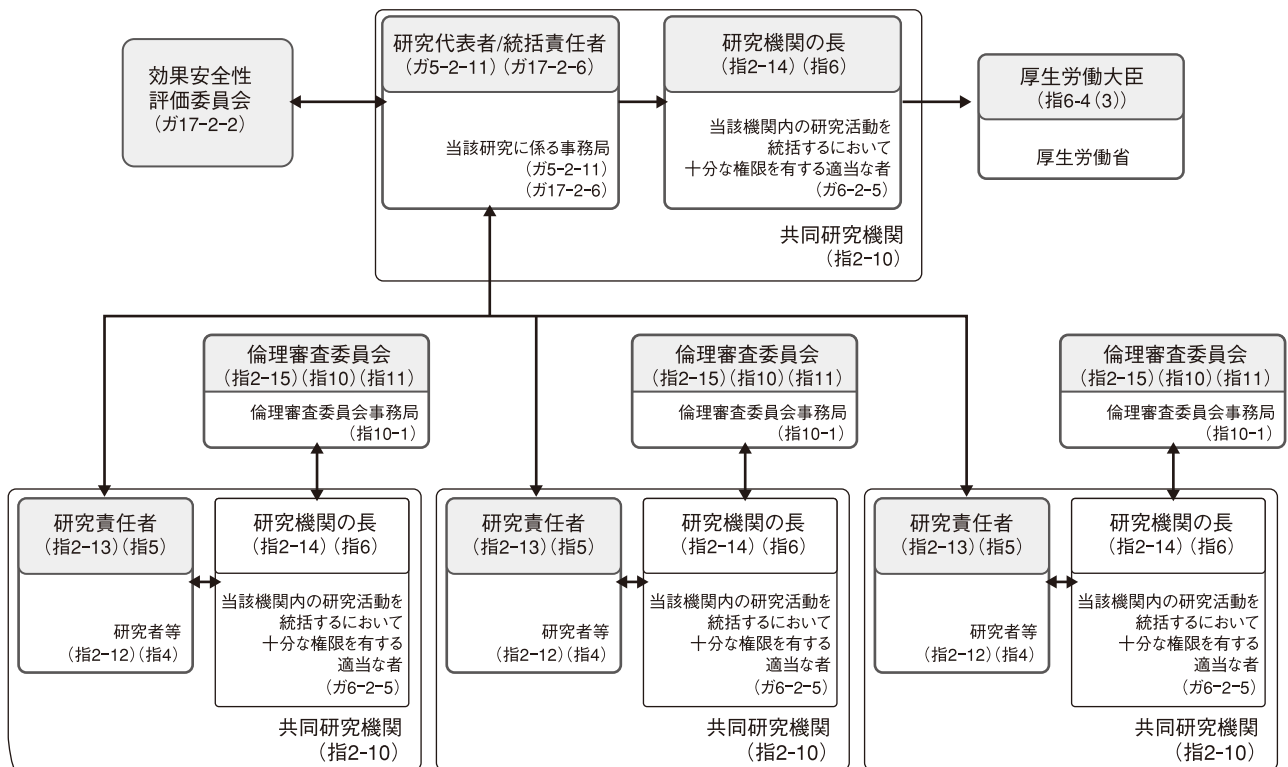


図 1 ICH-GCP における重篤な有害事象報告の流れ

指：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
ガ：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス



- (1) 有害事象が発生した機関
→ 統括責任者に報告
- (2) 統括責任者が所属する機関
→ 評価および情報の共有
- (3) 統括責任者から情報を受ける機関

図 2 共同研究における重篤な有害事象報告の流れ

正しく使用されているとは言い難い。

ヘルシンキ宣言³⁾では、研究に参加する被験者の利益が、研究者および社会全体の利益よりも優先されることが明記されており、有害な治療あるいは無効な治療を繰り返さないことが重要である。そのためには既知の安全性情報を適切に取り扱うことが必要であり³¹⁾、さらに未知のリスクを最小化する努力や発生してからの対応も明確にしておくことが重要である¹⁰⁾。

今回、国際ハーモナイゼーションにおけるレギュラトリーサイエンスの手法を活用し、相違点を「本質的な相違点」「本質的ではない相違点」「事務処理上の相違点」の3段階に分類したことで、臨床研究を推進する立場から被験者保護と品質管理のための支援体制を提言することが可能となった。

本研究における制約面は、先行研究と比較して理論的検討段階にとどまっており、産官学連携による国際共同試験や共同審査等の実践など、検証が不十分な点である。また、今回の比較は、安全性情報に焦点をあてているが、それ以外の相違点についての検討は実施していない。

2 本研究結果を踏まえた提言

多施設共同試験の実施にあたり、国際基準からみた統合指針の特徴を理解し、研究代表者（統括責任者：sponsor/sponsor-investigator）、研究責任者（investigator）、および研究機関の長それぞれの責務を果たすための体制整備が重要である。

1) 研究代表者（統括責任者：sponsor/sponsor-investigator）の責務と支援体制

統合指針のガイダンスで新たに定義された「研究代表者（統括責任者）」は、ICH-GCPにおける「sponsor-investigator」に相当するものであり、研究全体の責任を負う重要な役割を担っている。

研究代表者（統括責任者）は、自身が所属する研究機関の長のもとで倫理審査委員会の意見を聞きつつ研究も実施すると同時に、研究を立案、運営し、さらに研究の品質管理、品質保証活動を実施するなど、旧 GCP 下の「治験総括医師」とは異なる存在である。

統合指針では、研究を計画・運営し、研究代表者（統括責任者）をサポートするために、「当該研究に

係る事務局」の設置を推奨している。

これは臨床研究全体を運営する、医師、生物統計家³⁴⁾、データマネジャー、臨床薬理専門家、生命倫理専門家、法律顧問など、多職種から構成されるチームであり、プロトコル作成委員会の運営や、GMP 基準に則った薬剤の提供³⁵⁾、そして安全性情報への迅速な対応など、研究が円滑に運営されるように働く研究支援組織である。

また、統合指針のガイダンスでは「研究責任者は、倫理審査委員会における審査のほかに、有害事象等の評価およびそれに伴う研究の継続の適否、研究の変更について審議させるために、効果安全性評価委員会を設置することができる」ことを明記しており、ICH-GCP における IDMC (Independent Data and Safety Monitoring Board) との運用面における整合性が一段と高まった。

2) 研究責任者（investigator）の責務と支援体制

被験者保護の観点から、各研究機関の研究責任者と研究代表者（統括責任者）の間では、試験実施中の重篤な有害事象報告に加え、国内外から得られる安全性情報を重篤度に応じて集約して共有することが重要である。統合指針では、「研究者等」の存在が定義されているが、分担研究者や臨床研究コーディネーター（CRC）など、研究責任者が責務を果たせるようにサポートをする役割が期待されている。

3) 研究機関の長（director/dean）の責務と支援体制

統合指針では、研究機関の長の責務として、①研究に対する総括的な監督、②研究の実施のための体制・規程の整備、③研究の許可など、および④大臣への報告などが定められている。

しかしながら、臨床研究の機関の長は、法人の代表者、行政機関の長または個人事業主と定義されているので、研究機関によっては、医療系出身者ではない可能性が指摘されている。

その指摘に対しては、統合指針のガイダンスにおいて「当該機関内の研究活動を統括するにおいて十分な権限を有する適当なもの」として、たとえば病院長や学部長、施設長などへの権限の委譲と事務局の設置が可能であることが明記された。

研究機関の長には、①研究代表者（統括責任者）に対する管理責任、および②研究責任者に対する管理責任という、2つの大きな役割がある。

①研究代表者（統括責任者）に対する管理責任

前述のとおり，統合指針の特徴は，そのガイダンスにおいて定義された，「各研究機関を統括する研究代表者（統括責任者）」である。

研究代表者を ICH-GCP における sponsor-investigator と同様に位置付けることで，研究の適正かつ円滑な実施が可能となる。

「研究代表者（統括責任者）が所属する研究機関の長」は，臨床試験で重篤な有害事象が発生した場合には，因果関係のある予測できない重篤な有害事象については速やかに大臣へ報告するとともに，倫理審査委員会の意見を聴き，必要な措置を講じる必要がある。

②研究責任者に対する管理責任

研究機関の長は，研究対象者に重篤な有害事象が発生した際に，研究者等および自らが適正に行動できるようにあらかじめ手順を定めることが必要である。

今回，統合指針のガイダンスで明記された権限の委譲と事務局の設置については，J-GCP における治験事務局に相当する位置付けが予想されるが，医療法改正⁶⁾や臨床研究法制度化⁴⁾の議論も視野に入れつつ，施設の方針や試験の目的などに応じ，人材育成や体制整備を進めることが期待される。

結 論

今回われわれは，臨床研究を推進する立場から，安全性情報の定義と報告体制に注目し，ICH-GCP と倫理指針および統合指針について GCP コンパソン手法により比較検討した。

特に統合指針のガイダンスで「当該研究にかかる事務局（いわゆる研究支援組織）」の役割が明示されたことで，従来の「倫理指針」と比較して ICH-GCP 準拠による国際共同試験をより円滑に実施することが可能となった。

研究の目的やデザインにより参照すべき指針が異なり，さらに国や地域をまたぐ場合には言語や文化の相違を認識する必要があるものの，人を対象とするすべての臨床研究において被験者保護と品質確保は必要不可欠であり，少なくとも重篤かつ未知で因果関係がある有害事象に関する情報の収集や対応を

必要とすることについて，各種指針の間に ICH-GCP との本質的な相違点は存在しないことが，本研究により明らかになった。

今後，医療法改正における中核病院の位置付けや，臨床研究法制度化などの動きもあり，本質的な相違点，本質的ではない相違点，そして事務処理上の相違点のそれぞれを正しく認識し，報告手順のみを強調するのではなく，臨床試験を安全かつ効率的に実施することを目的とした支援体制の整備が必要であろう。

抄 録

背景 世界に先駆けて超高齢社会を迎えたわが国では，医療イノベーション実現と医療制度の持続可能性の確保が焦眉の課題である。それに伴い，医療法の改正（臨床研究中核病院）や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（統合指針）」の発出など，臨床研究の体制整備が進みつつある。ICH-GCP の本質は「被験者の保護」と「臨床試験の品質維持」であるが，近年，研究公正性や利益相反など，さまざまな問題が指摘されている。

目的 「GCP 準拠」といっても，国内外にはさまざまな指針や規制があり，表現が異なり必ずしも一致していない。レギュラトリーサイエンスの手法を応用し，臨床研究の法制化に関する議論を踏まえつつ，どの程度の差異があるかを明らかにすることで，効率的な運用に向けた提言を行う。

方法 有害事象の報告内容と報告体制に焦点をあて，レギュラトリーサイエンスの手法を参考とし「適切に管理された臨床試験」に関連する項目の基本的な判定基準に則って，統合指針と ICH-GCP を比較検討した。

結果・考察 臨床研究に関する有害事象の報告内容は，重篤度，既知/未知，因果関係の判断および報告義務など，時代とともに具体化されてきた。有害事象の報告体制は，統合指針と ICH-GCP では類似してきている。両者の相違点は「本質的な相違」ではなく，「事務処理上の相違」として対応可能である。

【備考】 本研究は文部科学省科学研究費補助金基盤（C）#25350585 による助成を受けた。本研究の一部は，日本臨床

試験学会第6回学術集会(平成27年2月20日)にて発表された。

文 献

- 1) 井村裕夫, 生駒俊明. 臨床研究に関する戦略提言「わが国の臨床研究システムの抜本的改革を目指して」. 科学技術振興機構研究開発戦略センター. CRDS-FY2006-SP-08. 平成18年12月20日.
(<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2006/SP/CRDS-FY2006-SP-08.pdf>, Accessed 2015/11/7.)
- 2) 科学技術イノベーション総合戦略2015. 平成27年6月19日閣議決定.
(<http://www8.cao.go.jp/cstp/sogosenryaku/2015.html>, Accessed 2015/6/30.)
- 3) 世界医師会. ヘルシンキ宣言-人間を対象とする医学研究の倫理的原則. (日本医師会訳). 2013年10月19日.
(<http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html>, Accessed 2015/6/30.)
- 4) 厚生労働省. 臨床研究に係る制度の在り方に関する報告書. 平成26年12月11日.
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000068380.html>, Accessed 2015/6/30.)
- 5) 宮田俊男. 医師主導治験. 改正GCP省令のポイント. じほう社. 2013年9月. ISBN-10: 4840745021.
- 6) 厚生労働省医政局長. 医療法の一部改正(臨床研究中核病院関係)の施行等について. 医政発第0331第69号. 平成27年3月31日.
- 7) 文部科学省, 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 平成26年12月22日.
(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000069410.pdf>, Accessed 2015/1/30.)
- 8) 文部科学省ライフサイエンス課, 厚生労働省研究開発振興課. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス. 平成27年2月9日. (平成27年3月31日一部改訂)
(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000080275.pdf>, Accessed 2015/6/10.)
- 9) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E6 Good Clinical Practice; Consolidated Guideline, 1996. (ICH-E6).
(http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf, Accessed 2015/1/30.)
- 10) Institute of Medicine. Responsible Research-A Systems Approach to Protecting Research Participants-. National Academy Press (Washington DC, USA). ISBN 0-309-0848801. 2002.
(<http://www.nap.edu/catalog/10508/responsible-research-a-systems-approach-to-protecting-research-participants>, Accessed 2015/11/7.)
- 11) Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, et al. The Good Clinical Practice Guideline; a bronze standard for clinical research. Lancet 2005; 366: 172-4.
- 12) Reith C, Landray M, Devereaux PJ, et al. Randomised Clinical Trials-Removing Unnecessary Obstacles. N Engl J Med 2013; 369: 1061-5.
- 13) 笠貫宏. 医療機器レギュラトリーサイエンス: イノベーションの展開. 人工臓器 2012; 41: 24-7.
- 14) 秦友美, 青谷恵利子, 野中美和ほか. がん領域における研究者主導臨床試験の安全性情報マネジメント. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2013; 41 (suppl. 2): S128-36.
- 15) 池田博昭, 小島美樹子, 井田裕美ほか. 重篤な有害事象発現時に治験薬との因果関係の判定を行う問題点. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2014; 42 (suppl.1): s45-9.
- 16) 小宮山靖. くすりと有害事象の因果関係. JPMA News Letter 2011; 145: 6-11.
(http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/archive_until2014/pdf/2011_145_03.pdf, Accessed 2015/11/7.)
- 17) FDA: Final Guidance for Clinical Investigators, Sponsors and IRBs-Adverse Event Reporting to IRBs-Improving Human Subject Protection. 2009.
(<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126572.pdf>, Accessed 2015/6/30.)
- 18) Sherman RB, Woodcock J, Norden J, et al. New FDA Regulation to Improve Safety Reporting in Clinical Trials. N Engl J Med 2011; 365: 3-5.
- 19) 佐瀬一洋. 医療機器の評価・規制の動向. GHTFによる規制の整合化およびHBDによる国際共同治験の実践. 臨床薬理 2010; 41: 133-9.
- 20) Harmonization-by-Doing Working Group 4. Comparing GCP Requirements for Medical Device Clinical Trials in the US and Japan. Regulatory Focus 2010 April. p40-4.
- 21) Harmonization-by-Doing Working Group 4. GCP Convergence Improves Transportability of Medical Device Clinical Data. Regulatory Focus 2013 January. p1-7.
- 22) Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS). CIOMS I. Working Group Report. International Reporting of Adverse Drug Reactions. CIOMS 1990.
- 23) CIOMS VI. Working Group Report: Management of Safety Information from Clinical Trials. CIOMS 2005.
(http://www.cioms.ch/index.php/publications/printablev3/541/view_bl/66/drug-development-and-use/43/management-of-safety-information-from-clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi?tab=getmybooksTab&is_show_data=1, Accessed 2015/11/7.)

- 24) World Health Organization (WHO). Reporting Adverse Events. In: WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines—WHO Technical Report Series, No. 850, Annex 3 (Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products)—Sixth Report (1995).
(<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip13e/9.2.html#Jwhozip13e.9.2>, Accessed 2015/6/30.)
- 25) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Clinical Safety Data Management Definitions and Standards for Expedited Reporting. (ICH-E2A). 1994 October 27.
(<http://www.pmda.go.jp/files/000156018.pdf>, Accessed 2015/6/30.)
- 26) 厚生省薬務局審査課長. 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて. 平成 7 年 3 月 20 日. 薬審発第 227 号. (ICH-E2A).
(<http://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf>, Accessed 2015/6/30.)
- 27) 松井和浩. Future ICH Topics. ICHE6 (R2) EWG: GCP (医薬品の臨床試験の実施の基準) ミネアポリス会合報告. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015; 46: 313–7.
- 28) 佐瀬一洋. 薬事法改正と臨床研究の指針策定の経過および試案へのコメント. 臨床医薬 2003; 19: 1054–65.
- 29) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成 15 年 7 月 30 日.
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/dl/tp0730-2b.pdf>, Accessed 2015/6/10.)
- 30) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日全部改正)
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>, Accessed 2015/6/10.)
- 31) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER) について. 薬食審査発 0517 第 1 号. 平成 25 年 5 月 17 日.
(<http://www.pmda.go.jp/files/000143944.pdf>, Accessed 2015/6/30.)
- 32) Iwata H, Nakamura S, Toi M, et al; Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG). Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage Breast carcinoma. Breast Cancer 2005; 12: 99–103.
- 33) Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008; 26: 778–85.
- 34) 大津洋, 松岡浄. V8 の ODS による総括報告書の電子化その 4. 共変量の調整, SUGI-J, 2000
(<http://www.sas.com/offices/asiapacific/japan/user-groups/sugij00/kansai4.zip>, Accessed 2015/1/30.)
- 35) 吉川泰紀, 佐原恵美子, 小嶋伸二ほか. ゼラチンハイドロゲル調製に関する院内製剤の安全性と有効性の検討. 第 4 回 DDS 再生医療研究会. 2014.
(http://square.umin.ac.jp/DDS-Regen_Med/photo/n4pr.pdf, Accessed 2015/7/30.)