

# 治験責任医師に添付文書改訂内容を伝える方法の検討

## Comparison of the Way of Providing Information of Revised Package Insert for Clinical Investigators

亀田 美保    池田 博昭    栗屋 智一  
沈 永新    川上 由育    田中 純子  
木平 健治    平川 勝洋    茶山 一彰

### ABSTRACT

**Objectives** In spring 2010, revised package inserts with updated safety information of interferon (IFN) and ribavirin (RIB) provided for physicians including clinical investigators. This study investigated the way of providing information of revised package insert for clinical investigators.

**Methods** We investigated the clinical trials with IFN and RIB in Hiroshima University Hospital from January to April in 2010. The Process for conveying information of revised package inserts of IFN and RIB were investigated by using the documents form sponsor to investigator.

**Results** Ongoing clinical trials with IFN and RIB were 15 trials in January. In this study, 3 out of 15 clinical trials were revised Clinical Trial Consent Form by using Periodic Safety Update Report as precautions into the revised package insert. Three clinical trials was administering investigational agent during the implementation period. Clinical investigators had revised Clinical Trial Consent Form without using revised package insert information.

**Conclusions** These results indicated that Clinical investigators should explain the reasons of the Clinical Trial Consent Form need amendment.

(Jpn Pharmacol Ther 2012 ; 40 suppl 1 : S53-57)

**KEY WORDS** revised package inserts, clinical investigator, sponsor

### はじめに

平成 19 年 (2007 年) 12 月 21 日付け医政研発第  
1221002 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知

および平成 20 年 (2008 年) 1 月 16 日付け 19 高医  
教第 17 号文部科学省高等教育局医学教育課長通知  
により, 治験の効率化を図る目的で「治験の依頼等  
に係る統一書式について」が発出され, 治験実施医

療機関で統一書式の導入が始まった<sup>1,2)</sup>。2011年6月21日現在の日本医師会・治験促進センターのホームページによると、統一書式を導入または予定している医療機関数は約380機関に至っている。

治験実施中の安全性情報の取り扱い、薬事法(第80条の2)、薬事法施行規則(第273条)およびGCP(第20条および第26条の6)において規定され<sup>3)</sup>、その伝達手段として統一書式が用いられている。治験依頼者(以下、依頼者)から治験実施医療機関への安全性情報はGCP第20条に従い、統一書式16(安全性情報等に関する報告書)を用いて薬事法第80条の2第6項に規定される事項が直ちに伝達されるが、伝達の内容は統一書式16の作成者に委ねられている。また、統一書式16で報告される安全性情報は、情報に対する依頼者の見解および、必要な場合には治験責任医師(以下、責任医師)の見解やコメント等を記載することができる。新たな安全性情報を説明文書・同意文書に記載する必要があると責任医師が判断した場合、統一書式10(治験に関する変更申請書)を用いて病院長に変更の申請を行い、治験審査委員会(IRB)で審査される。

2010年1月および4月の厚生労働省医薬食品安全対策課事務連絡に基づき「インターフェロン製剤(IFN)」および「リバビリン製剤(RIB)」の添付文書の「使用上の注意」が改訂された<sup>4,5)</sup>。

今回、IFNおよびRIBの添付文書の「使用上の注意」の改訂情報が、GCP第20条により依頼者から責任医師へ報告される方法および統一書式16を用いた「重大な副作用」の改訂情報に対する責任医師の判断、依頼者と責任医師からの「重大な副作用」の改訂情報に関連した変更申請(統一書式10)の申請内容、説明文書・同意文書の変更に至る過程を書式の運用方法から検証した。

### 対象と方法

2010年1月および4月に添付文書の「使用上の注意」が改訂された時点において<sup>4,5)</sup>、広島大学病院で実施中のIFNおよびRIBを含む治験を調査対象とした。対象としたIFNは、インターフェロン $\alpha$ 、ペグインターフェロン $\alpha$ -2a、ペグインターフェロン $\alpha$ -2b、インターフェロン $\beta$ -1a、RIBはリバビリンと

した。なお、添付文書の「使用上の注意」改訂はIFNを対象とした共通の注意喚起、RIBはインターフェロン $\alpha$ -2b、ペグインターフェロン $\alpha$ -2b、インターフェロン $\beta$ との併用に限られた承認であることから、IFNと同一の内容で重要な基本的注意の改訂となっていた。

治験薬としてIFN単独もしくはIFNとRIBを用いる治験について、治験の期間により被験者への情報伝達等の対応が異なると考えられるため、登録期間中、投与期間中、後観察期間中の3群に分別した。3群において添付文書の「使用上の注意」改訂の情報が依頼者から責任医師、病院長およびIRBへ伝達される方法を「安全性情報に関する報告書(統一書式16)」、「治験に関する変更申請書(統一書式10)」の2書式に分類して運用方法を治験ごとに調査した。併せて、「使用上の注意」改訂内容を説明文書・同意文書に追記するための変更用に用いた統一書式16の運用方法についても治験ごとに調査した。開発業務委託機関(CRO: contract research organization)への委託有無については、治験ごとに調査した。

### 結 果

2010年1月時点において、当院で実施中の治験は86件あり、そのうちIFNおよびRIBの添付文書の改訂となった治験は15件(IFN+RIBは8治験)だった。また、同年4月時点では、添付文書の改訂となった治験は5件であり、いずれの治験も1月からの継続であった。

#### 1 2010年1月: IFN および RIB の添付文書の改訂の結果

15件中のうち登録期間中および投与期間中であつた2件(13%)は統一書式16を提出し、依頼者および責任医師ともに説明文書・同意文書に改訂内容の追記は不要との判断であつた(表1:1, 2)。

投与期間中であつた15件中の5件(33%)は、添付文書の改訂を統一書式10の提出で変更申請していた。そのうち3件は説明文書・同意文書の変更に至つたが、残りの2件は統一書式10により、添付文書に新たな副作用を追記する通知を目的としていた(表1:3~7)。

表 1 インターフェロン製剤およびリバビリン製剤の 2010 年 1 月添付文書「重要な基本的事項」改訂に伴う治験別の伝達方法

| 調査対象の治験 | 治験期間   | 治験薬 |     | 適用  | 統一書式     |          | 変更内容          |         |        | CRO<br>委託有無 |
|---------|--------|-----|-----|-----|----------|----------|---------------|---------|--------|-------------|
|         |        | IFN | RIB |     | 書式<br>16 | 書式<br>10 | 説明文書・<br>同意文書 | 実施計画書   | 治験薬概要書 |             |
|         |        |     |     |     |          |          | 変更有：○，変更無：×   |         |        |             |
| 1       | 登録期間中  | ○   | ×   | 併用薬 | ○        | NA       | ×             | ×       | ×      | ×           |
| 2       |        | ○   | ○   |     | ○        | NA       | ×             | ×       | ×      | ×           |
| 3       |        | ○   | ○   |     | NA       | ○        | ○             | ○Letter | ×      | ×           |
| 4       | 投与期間中  | ○   | ×   |     | NA       | ○        | ○             | ×       | ×      | ×           |
| 5       |        | ○   | ○   |     | NA       | ○        | ×             | ○       | ×      | A           |
| 6       |        | ○   | ○   | NA  | ○        | ○        | ×             | ×       | B      |             |
| 7       |        | ○   | ×   | 治験薬 | NA       | ○        | ×             | ×       | ×      | C           |
| 8       | 後観察期間中 | ○   | ×   | 治験薬 | NA       | ○        | ×             | ×       | ○      | D           |
| 9       |        | ○   | ○   |     | NA       | ○        | ×             | ×       | ○      | E           |
| 10      |        | ○   | ×   |     | NA       | ○        | ×             | ○       | ○      | D           |
| 11      |        | ○   | ×   | 併用薬 | NA       | NA       | ×             | ×       | ×      | ×           |
| 12      |        | ○   | ○   |     | ○        | ○        | ×             | ○       | ×      | ×           |
| 13      |        | ○   | ○   |     | ○        | ○        | ×             | ○       | ×      | ×           |
| 14      |        | ○   | ○   |     | ○        | ○        | ×             | ○       | ×      | ×           |
| 15      |        | ○   | ×   |     | NA       | NA       | ×             | ×       | ×      | ×           |

書式 16：安全性情報等に関する報告書，書式 10：治験に関する変更申請書，NA：not available，Letter：protocol clarification letter，CRO：contract research organization

IFN：インターフェロン $\alpha$ ，ペグインターフェロン $\alpha$ -2a，ペグインターフェロン $\alpha$ -2b，インターフェロン $\beta$ -1a，RIB：リバビリン

後観察期間中の 8 件（53%）は，説明文書・同意文書の変更はいずれも行わなかった。このうち，3 件は統一書式 10 を，3 件は統一書式 10 と 16 を提出した。統一書式 16 では，依頼者および責任医師ともに説明文書・同意文書に改訂内容の追記は不要との判断であった（表 1：8～15）。CRO への委託は，A～E の 5 社が該当した（表 1：5～10）。

## 2 2010 年 4 月：IFN および RIB の添付文書の改訂の結果

投与期間中であった 5 件中の 2 件（40%）は，統一書式 10 で添付文書の改訂による説明文書・同意文書の改訂を行った（表 2：1，2）。

後観察期間中であった 5 件中の 3 件（60%）のう

ち 1 件は統一書式 10 を，1 件は統一書式 10 と統一書式 16 で添付文書改訂の審査を提出し，説明文書・同意文書に改訂内容の追記は不要との判断であった（表 2：3～5）。CRO への委託は，A と E の 2 社が該当した（表 2：3，5）。

## 考 察

統一書式 10 は依頼者と責任医師の合意で作成し両方で押印，統一書式 16 は依頼者のみで作成し押印する書式となっている。調査によると統一書式 10 は一部医療機関側で作成する場合もあるが，主に依頼者が作成する割合が高い書式となっている<sup>6)</sup>。

依頼者が新たな安全性情報を報告する場合は統一

表 2 インターフェロン製剤およびリバビリン製剤の 2010 年 4 月添付文書「重要な基本的事項」改訂に伴う治験別の伝達方法

| 調査対象の治験 | 治験期間   | 治験薬 |     | 適用  | 統一書式     |          | 変更内容          |         |        | CRO<br>委託・有無 |
|---------|--------|-----|-----|-----|----------|----------|---------------|---------|--------|--------------|
|         |        | IFN | RIB |     | 書式<br>16 | 書式<br>10 | 説明文書・<br>同意文書 | 実施計画書   | 治験薬概要書 |              |
|         |        |     |     |     |          |          | 有：○，無：×       |         |        |              |
| 1       | 投与期間中  | ○   | ○   | 併用薬 | NA       | ○        | ○             | ○Letter | ×      | ×            |
| 2       |        | ○   | ×   |     | NA       | ○        | ○             | ×       | ×      | ×            |
| 3       | 後観察期間中 | ○   | ○   |     | NA       | ○        | ×             | ○       | ×      | A            |
| 4       |        | ○   | ×   |     | NA       | NA       | ×             | ×       | ×      | ×            |
| 5       |        | ○   | ×   | 治験薬 | ○        | ○        | ×             | ×       | ○      | E            |

書式 16：安全性情報等に関する報告書，書式 10：治験に関する変更申請書，NA：not available，Letter：protocol clarification letter，CRO：contract research organization

IFN：インターフェロン $\alpha$ ，ペグインターフェロン $\alpha$ -2a，ペグインターフェロン $\alpha$ -2b，インターフェロン $\beta$ -1a，RIB：リバビリン

書式 16 で，発現した有害事象等の概要について定期報告・研究報告・措置報告・使用上の注意改訂のお知らせを病院長および責任医師へ報告する義務がある。さらに，統一書式 16 は安全性情報に対する依頼者の見解を治験の継続，治験実施計画書の改訂，説明文書・同意文書（見本）の改訂等の可否を述べる様式を用いている。また，責任医師は依頼者から報告された新たな安全性情報に対する見解を統一書式 16 の備考に記載することができる。

統一書式 16 の運用は，依頼者が説明文書・同意文書の変更可否の見解を責任医師へ伝達し，責任医師に説明文書・同意文書の変更の判断を委ねている。今回，調査した統一書式 16 は依頼者の見解が記載されている一方，責任医師の見解が記載されていない場合があった。広島大学受託臨床研究（治験）マニュアルには，「必要な場合，治験責任医師の見解，コメント等を記載することができる。」と記載していることから，依頼者の判断で記載をしなかったと思われる。「必要な場合」の判断基準は不明確であることから，可能であれば統一書式 16 は依頼者の見解に加えて責任医師の判断を記録として残すことが望ましいと思われた。

統一書式 10 または 16 のいずれかをを用いて添付文書の「使用上の注意」改訂を治験実施医療機関に

伝え，IRB で内容の審査が実施されるのであれば，治験実施医療機関側から依頼者へ統一書式の書式選択を強制する必要はない。しかし，「使用上の注意」改訂を含む安全性情報を入手した場合，依頼者は情報に対する見解を述べるために IRB へ安全性情報を報告し，責任医師の判断で説明文書・同意文書の変更が必要であれば，統一書式 10 を提出するべきであろう。統一書式を起草した際の運用意図も，説明文書・同意文書を変更するのであれば，統一書式 16 の見解をもとに統一書式 10 で変更申請をすることを想定したと推測される。調査結果より，CRO による統一書式の書式選択の違いについては，調査対象が少なかったために，各社の対応の違いは把握ができなかった。

## 結 論

統一書式の書式選択については，添付文書の安全性情報に関する改訂内容の説明文書・同意文書への追記を統一書式 10 のみで行う例が多かった。しかし，統一書式 10 の提出のみでは，安全性情報に対する依頼者の見解と責任医師の判断が記録に残らないばかりか，集積した安全性情報が病院長へ報告され，病院長から依頼された IRB 審査が不十分になる

可能性がある。統一書式 10 および 16 の運用が多様になる原因のひとつとして、統一書式は依頼者の判断で提出するのではなく、治験実施医療機関と審議資料の適切性を協議し、最終的に治験モニター (CRA: clinical research associate) が提出することが多く、CRA の判断が入り込む余地があるためと思われる。治験実施医療機関の安全性情報に対する主な認識は被験者の安全性確保である。その一方で、CRO を含む依頼者側は被験者に接することがないため、被験者の安全性確保より薬事法と GCP 違反を避けることに関心が集中しているように思われること<sup>7)</sup>が、認識差の原因のひとつと考えることもできる。したがって、統一書式の導入により書類作成の効率化が可能になったが、治験中の安全性情報の取り扱いに関してはまだ課題が残っている<sup>8)</sup>。

今回の結果は、責任医師の判断が不明のまま統一書式 10 で説明文書・同意文書の変更を行っている例が見受けられたことから、今後は統一書式が導入された経緯と運用意図を依頼者や実施医療機関等、治験業務に携わる者が理解し、被験者の保護のために添付文書の「使用上の注意」改訂などの変更は、統一書式 16 を用いて責任医師へ伝達することが望ましいと考えられた。

## 要 旨

2010 年 1 月および 4 月に「インターフェロン (IFN)」および「リバビリン (RIB)」の添付文書が改訂された。この改訂内容を説明文書へ記載する可否かの判断は治験依頼者および治験責任医師に委ねられている。今回、この添付文書の改訂情報が治験

依頼者から病院長および治験責任医師へ報告される方法および、病院長を経て IRB で審査され説明文書の変更に至る過程を統一書式 10 および 16 から検証した。調査より、説明文書・同意文書の変更について統一書式 10 のみで行う例が多くみられた。また統一書式 16 が提出されないことにより、治験依頼者と治験責任医師の判断が記録に残らないばかりか、IRB での審査が不十分になる可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) 田村典朗, 小林史明. 社団法人日本医師会治験促進センターホームページ紹介. 医薬品情報学 2009; 11: 118-21.
- 2) 治験関連書式の統一. 日本 CRO 協会・日本 SMO 協会合同説明会「治験の依頼等に係る書式の統一について」より. Clinical Research Professionals 2008; 5: 13-26.
- 3) 小林史明, 田村典朗. 治験中の安全性情報の取り扱いについて. 臨床評価 2007; 34, 391-7.
- 4) 厚生労働省医薬食品局. 「使用上の注意改訂情報」. 医薬ジャーナル 2010; 46: 857-60.
- 5) 厚生労働省医薬食品局. 「使用上の注意改訂情報」. 医薬ジャーナル 2010; 46: 1695-700.
- 6) 日本 CRO 協会. 薬制ワーキンググループ. 統一書式に関するアンケート調査 結果報告に基づく治験効率化への提言. Clinical Research Professionals 2010; 21: 7-16.
- 7) 古川裕之. 治験・市販後の安全対策. 薬事新報 2005; 2385: 9-16.
- 8) 佐野昭光, 青野寛之, 井上史朗ほか. 国際的に競争力のある治験環境を実現するための提言 EFPIA 治験環境調査の結果を踏まえて. 臨床薬理 2007; 383: 55-62.

\* \* \*