部会資料

医薬品開発の国際化時代における
治験中の安全性情報の取り扱いに関する検討

2020 年 6 月

日　本　製　薬　工　業　協　会
医薬品評価委員会　臨床評価部会

〔2019 年度タスクフォース 4、2018 年度タスクフォース 5〕

目次

1 はじめに 1
2 治験中の安全性情報の取り扱いに係る法的規制 2
2.1 日本 2
2.2 欧州 3
2.3 米国 4
3 治験中の安全性情報の取り扱いに係る課題 7
3.1 検討方法 7
3.2 問題点と課題 9
(1) 膨大な実施医療機関への個別症例報告の伝達 10
(2) 電子化が進まない実施医療機関への安全性情報の伝達 16
4 おわりに 19

別添資料
(3) 実施医療機関への伝達様式　-製薬協共通ラインリスト様式- 1
(4) 多様な IRB からの個別要求 4
(5) 実施医療機関の長の役割 6
(6) 企業 SAE 書式（EDC 含む）と統一書式の併用による問題 8
(7) 統一書式の収集項目　-治験責任医師による SAE の予測性判断- 11

略号及び用語の定義

略号	定義	
	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
CRA	Clinical Research Associate	臨床開発モニター
CRC	Clinical Research Coordinator	治験コーディネーター
CRO	Contract Research Organization	開発業務受託機関
EDC	Electronic Data Capture	電子的に臨床試験データを収集するプロセス又はシステム
EEA	European Economic Area	欧州経済地域
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IND	Investigational New Drug Application	新薬治験許可申請［米国］
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
SOP	Standard Operating Procedure	標準作業手順書
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	未知・重篤な副作用疑い［欧州］
－	Serious and unexpected suspected adverse reaction	未知・重篤な副作用疑い［米国］
製薬協	－	日本製薬工業協会
薬機法	－	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

1 はじめに

国際共同治験は、いまや医薬品開発において主流となった開発戦略である。同一の治験実施計画書に基づき実施される国際共同治験では、参加国独自の対応がないことが望ましいものの、国際共同治験の多くが欧米主導で計画されていることから、欧米とは異なる参加国独自の規制要件や運用に別途対応しなければならないことがある。

日本における治験中の安全性情報の取り扱いには、欧米とは異なる規制や運用が多い。そのため、当該治験の標準プロセスやシステムが日本ではそのまま利用できない等の非効率や、治験依頼者及び実施医療機関双方での工数の増加等の過剰な負担が生じることがある。さらに、製薬協共通ラインリスト様式（個別報告共通ラインリスト様式）や統一書式等の治験の活性化及び効率化を目的として導入された日本独自の取り組みについても、国際共同治験の標準プロセスとの重複又は追加の業務を生み出す等、同一の治験実施計画書に基づき実施される国際共同治験の中ではかえって統一運用の障害となっている場合もある。

医薬品開発の国際化がさらに進んでいくなかで、治験中の安全性情報の取り扱いは、治験プロセスの効率化や症例集積性の向上等の課題と同様に、国際的に競争力のある治験環境の醸成のために欠かせない検討課題である。

製薬協臨床評価部会 2018 年度タスクフォース 5 及び 2019 年度タスクフォース 4（以下、本タスクフォース）では、安全性情報の取り扱いに関する欧米とのギャップを解消し、治験に参加する被験者の安全性を損なうことなく日本の国際共同治験の参画をさらに活性化していくため、治験安全性情報の取り扱いのあるべき姿を検討した。

なお、本成果物は、本タスクフォース参加企業の検討と見解を中心にまとめたものである。今後、実態把握のための調査等を行い、さらなる検証が必要であると考えている。

2 治験中の安全性情報の取り扱いに係る法的規制

治験中の安全性情報の取り扱いは、各国/地域の薬事規制や GCP 等種々の規制を受けている。日本、欧州及び米国における治験中の安全性情報の取り扱いに関する法的規制のうち、特に日本と欧米とのギャップが比較的大きい個別症例の取り扱いに関する規制要件を、国（地域）ごとに紹介する。

2.1 日本

(1) 規制当局への個別症例情報の報告に関する法的規制

治験依頼者は、被験薬について薬機法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項（詳細は施行規則第 273 条で規定）を知り得た場合に、規制当局へ報告しなければならない。施行規則第 273 条に規定される個別症例に関する報告要件を表 1 に示す。

薬機法第 80 条の 2 第 6 項
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等について、当該薬物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。

(2) 実施医療機関への個別症例情報の伝達に関する法的規制

治験依頼者は、GCP 省令第 20 条第 3 項に基づき、薬機法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できないものを知ったときは、直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。GCP 省令第 20 条に規定される個別症例に関する伝達要件を表 1 に示す。

GCP 省令第 20 条（副作用情報等） 第 3 項
3 治験依頼者は、前項に規定する事項§のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できないものを知ったときは、直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。

§ 被験薬について法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項

表 1　日本：規制当局及び実施医療機関に対する治験薬の副作用等個別症例報告/伝達
（2020 年 3 月現在）

		規制当局への報告			実施医療機関への伝達	
予測性	重篤性	国内症例	外国症例§		国内症例	外国症例§
				一変治験 （用法・用量又は効能・効果の追加、変更又は削除に係るものに限る）		
未知	死亡 死亡のおそれ	7 日	7 日	不要† （市販後報告を活用）	直ちに	直ちに
	その他重篤	15 日	15 日	不要† （市販後報告を活用）	直ちに	直ちに
既知	死亡 死亡のおそれ	15 日	15 日	不要†	不要‡	不要‡
	その他重篤	不要†	不要†	不要†	不要‡	不要‡

§　被疑薬が外国で使用されている物であっ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
†　個別症例報告としては報告不要であるが、年次報告として集積評価を報告
‡　個別症例報告としては報告不要であるが、年次報告として集積評価を伝達

2.2 欧州

(1)　規制当局への個別症例情報の報告に関する法的規制

Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ("CT-3") に規定される治験中の副作用等報告のうち、個別症例報告に関する報告要件を以下に示す。

1）報告対象となる情報源及び情報

- 当該治験（欧州経済地域；EEA 内外問わず）並びに自社、同一親会社、又は共同開発会社が実施する治験で発生したすべての Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR；未知・重篤な副作用疑い) が対象である[1]。
- EEA 外の第 3 国での外国市販後の自発報告等は報告対象とならない[2]。

2）報告期限

- 死亡・死亡のおそれは 7 日以内に緊急報告、その後 8 日以内に可能な限り詳細報告を行う

[1] Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ("CT-3") (June 2011) 第 7.4 章第 77 項
[2] 同上第 7.6 章第 84 項

こと[3]。初回報告を提出した後は、追加情報の報告期限は 15 日以内となる[4]。

- 死亡・死亡のおそれ以外の重篤症例は 15 日以内に報告しなければならない[5]。

(2) 実施医療機関への個別症例情報の伝達に関する法的規制

治験依頼者は、すべての治験責任医師に対して SUSAR を伝達しなければならない。伝達する情報は、簡潔かつ実用的なものとし、可能な限り、研究/臨床開発プロジェクトの状況、及び発生する SUSAR の量に応じて、適切な期間にラインリストに集積し、伝達すること[6]。

2.3 米国

(1) 規制当局への個別症例情報の報告に関する法的規制

21 CFR Part 312.32「IND safety reporting」に規定される治験中の副作用等報告のうち、個別症例報告に関する報告要件を以下に示す。

1）報告対象となる情報源及び情報

- 治験依頼者は、国内外の情報源から入手又は受領した被験薬の安全性に関するあらゆる情報（臨床試験、疫学試験、動物試験又は in vitro 試験、科学文献、未発表の科学論文、外国の規制当局からの報告書及び米国で未発売の医薬品に係る外国の市販後経験を含む）を速やかにレビューしなければならない[7]。
- Serious and unexpected suspected adverse reaction（未知・重篤な副作用疑い）を当局報告する[8]。なお、有害事象は、治験依頼者が「被験薬との因果関係に合理的な可能性（Reasonable Possibility）がある」と判断した場合に「suspected adverse reaction」（副作用疑い）とみなされ、治験依頼者は治験責任医師から報告された因果関係評価を参考にこれを決定する。また、治験依頼者による治験責任医師の因果関係判定のダウングレードが認められている[9]。
- 米国で既に市販されている医薬品では、外国市販後の自発報告等は治験中の副作用等報告の対象とはならない[10]。

---

[3] 同上第 7.8 章第 100 項
[4] 同上第 7.7 章第 96 項
[5] 同上第 7.8 章第 101 項
[6] 同上第 7.10 章第 108 項、109 項
[7] 21 CFR Part 312.32 IND safety reporting (April 1, 2019) 第(b)項
[8] 同上第(c)(1)(i)項
[9] Safety Reporting Requirements for INDs (Investigational New Drug Applications) and BA/BE (Bioavailability/ Bioequivalence) Studies (December 2012) 第 V 章 A 項
[10] 同上第 VI 章 E 項

2）報告期限

- 死亡・死亡のおそれは 7 日以内に速やかに報告しなければならない[11]。
- 死亡・死亡のおそれ以外の重篤症例は 15 日以内に報告しなければならない[12]。
- 既に初回報告を提出済みの症例報告（重篤性を問わず）の追加情報は 15 日以内に報告しなければならない[13]。

(2) 実施医療機関への個別症例情報の伝達に関する法的規制

治験依頼者は、すべての治験責任医師（participating investigators）に対して、規制当局への報告対象と同様に「未知・重篤な副作用疑い」を 15 日以内に伝達しなければならない[14]。

「participating investigators」とは、IND に基づき実施されている治験に参加する治験責任医師（米国内外問わず）又は医師主導 IND に基づき企業（sponsor）から被験薬が提供されている治験責任医師を指す[15]。

また、IRB に対して通知すべき副作用等情報のあり方を示した FDA のガイダンスでは、「一般に、治験実施中に認められた有害事象は、被験者に対するリスクを伴う予期せぬ問題（Unanticipated problem）と考えられ、未知で重篤、かつ治験の実施に影響を及ぼす可能性がある場合（例えば、選択・除外基準の改訂や新たなモニタリング要件を追加するような治験実施計画書の改訂、インフォームド・コンセントや治験薬概要書の改訂等、重大で通常安全性に関連する変更を要する場合）に限り、治験審査委員会（IRB）に報告されるべきである。個々の有害事象は、単独の事象として治験への影響が理解できないため、通常これらの基準を満たしていない。」と述べられており、IRB に報告しなければならない予期せぬ問題として考慮されるべき事象として以下が例示されている[16]。

- まれであるが、薬物暴露と強く関連する重篤で予測できない有害事象の 1 例報告（例えば、血管浮腫、無顆粒球症、肝損傷、Stevens-Johnson 症候群）。
- 一般的に薬物曝露とは関連しないが、治験対象集団での発現がまれである重篤で予測できない有害事象の 1 例報告又は少数例の発生（例えば、腱断裂、進行性多巣性白質脳症）。
- 集計分析に基づき予期しない問題であると判断された有害事象の複数発生。このような一

[11] 21 CFR Part 312.32 IND safety reporting (April 1, 2019)第(c)(1) (v) (2)

[12] 同上第(c)(1)

[13] Safety Reporting Requirements for INDs (Investigational New Drug Applications) and BA/BE (Bioavailability/ Bioequivalence) Studies (December 2012) 第 VIII 章

[14] 21 CFR Part 312.32 IND safety reporting (April 1, 2019)第(c)(1)

[15] Safety Reporting Requirements for INDs (Investigational New Drug Applications) and BA/BE (Bioavailability/ Bioequivalence) Studies (December 2012) 第 V 章

[16] Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs: Adverse Event Reporting to IRBs -Improving Human Subject Protection (January 2009) 第 III 章 A 項

連の有害事象は、単独で発現した有害事象ではなく、被験者に対するリスクを伴うことを示すシグナルであると判断すべきである（例えば、治療群間で発現率を比較すると、対照群と比較して治療群で発現率が高いことが明らかである）。判断根拠の要約や分析を添付して報告することを推奨する。

- 治験薬概要書、治験実施計画書又は同意説明文書に記載されているが、これまでの所見と矛盾した特異度又は重症度で発現した有害事象。例えば、治験薬概要書に「トランスアミナーゼ上昇」が記載されていたが、被験者に「肝壊死」が発現した場合、「肝壊死」は予期しない有害事象と考えられる。予期できる特異度又は重症度との相違についての考察を報告書に添付することを推奨する。
- 治験薬概要書、治験実施計画書又は同意説明文書に記載又は特定されているが、治験における発現率が予測される発現率に比べて臨床的に有意な増加を示している重篤な有害事象（通常、比較のための信頼できるベースライン値が得られる場合でなければ本報告に至ることはない）。予測された発現率との乖離についての考察を報告書に添付することを推奨する。
- その他、治験依頼者が治験薬概要書、治験実施計画書又は同意説明文書を改訂したり、被験者の保護のために IRB から何らかの措置を促されたりした有害事象又は安全性所見（例えば、動物データ又は疫学データに基づくもの）。結論についての説明を報告書に添付することを推奨する。

3 治験中の安全性情報の取り扱いに係る課題

3.1 検討方法

本タスクフォース参加メンバーから、国際共同治験実施上の安全性情報の取り扱いに係る問題をブレインストーミング及び各社内の意見聴取等を通じて洗い出すことから検討を開始した。

検討のステップを図 1 に示す。

図 1　本タスクフォースでの検討ステップ

本タスクフォース参加メンバーによる問題の洗い出し（52 件）

↓

分類・整理　→

除外：
- 他のタスクフォース等で既に検討が始まっているもの
- 治験依頼者の運用変更により解決可能なもの
- 検討時点では業界全体への影響が小さいと考えられたもの

↓

特に問題が集中していた「実施医療機関への安全性情報の伝達」及び「治験責任医師の SAE 等報告」に係る 2 つのテーマに含まれる 15 トピックを選定

↓

国際共同治験の運用改善への影響度合いをスコア化し[注 1)]、優先順位付けした上で 7 トピックを選定

↓

あるべき姿の検討

↓

解決すべき問題（あるべき姿と現状とのギャップ）の定義

↓

「なぜなぜ分析[17]」の手法を用いた要因の検討

↓

問題解決のための課題の特定

[17] 問題の原因を系統立てて掘り下げ、真因を特定するためのフレームワーク

注 1）

以下の方法で、国際共同治験の運用改善への影響度合いをスコア化した。

国際共同治験の運用を改善することによって被験者の安全性が損なわれるようなことがあってはならない。したがって、最終的なトピック選定にあたっては、国際共同治験の運用改善に対する促進要因（評価項目①②及び③）に加えて、被験者の安全性確保への寄与度合いを抑制要因として考慮した（評価項目④）。

1. 評価項目：

促進要因	①	国際共同治験に参加するにあたって障害になる、又は運用が困難（運用するために特別な対応、努力が必要）なもの
	②	企業だけでなく、他のステークホルダーにとってもメリットがある又はデメリットがない（変化の後の一時的な負担増は除く）もの
	③	製薬協の取り組み又は周知によって解決できる可能性があるもの
抑制要因	④	（現状が）被験者の安全性確保に大きく寄与しているもの

2. 評価方法：

本タスクフォースの各メンバーが、トピックごとに各要因を 3 段階で評価した。経験のない企業は、自社での想定の下で評価。

0（そう思わない）、1（あてはまる）、2（強くあてはまる）

3. 集計方法：

［(①＋②＋③）－④］の式を用いて各メンバーの評価を算出し、経験頻度、量等の相違による評価のばらつきを反映させるため、すべての回答企業分の結果を合計し、最終のスコアとした。

3.2 問題点と課題

本タスクフォースでは、前述した国際共同治験の運用改善への影響度合いのスコア化結果に基づき、上位 7 つのトピック（表 2）について特に注目して検討することとした。

これらのトピックには、安全性情報の取り扱いに限らず、日本の治験環境全般に関する問題も含まれるが、本成果物では、安全性情報の取り扱いの視点でのみこれらの問題を検討した。

表 2　本タスクフォースで特に注目して検討したトピック一覧

No§	トピック名	実施医療機関への安全性情報の伝達	治験責任医師の SAE 等報告	規制に関する問題	運用に関する問題
(1)	膨大な実施医療機関への個別症例報告の伝達	○	－	○	－
(2)	電子化が進まない実施医療機関への安全性情報の伝達	○	－	－	○
(3)	実施医療機関への伝達様式 -製薬協共通ラインリスト様式-	○	－	－	○
(4)	多様な IRB からの個別要求	○	－	－	○
(5)	実施医療機関の長の役割	○	－	○	－
(6)	企業 SAE 書式（EDC 含む）と統一書式の併用による問題	－	○	－	○
(7)	統一書式の収集項目 -治験責任医師による SAE の予測性判断-	－	○	－	○

§ 国際共同治験の運用改善への影響度合いを評価したスコア（3.1 項参照）の高い順

本タスクフォースで検討した結果、本成果物では、これらのトピックのうち、多くの治験依頼者及び実施医療機関に共通し、国際共同治験の運用改善への影響が最も大きいと考えられた（スコアが高かった）問題として、「(1) 膨大な実施医療機関への個別症例報告の伝達」及び「(2) 電子化が進まない実施医療機関への安全性情報の伝達」の 2 つにフォーカスして検討結果を報告する。

その他の 5 つ［(3)～(7)］のトピックの現状と課題についての詳細は別添に示す。

(1) 膨大な実施医療機関への個別症例報告の伝達

1）現状と背景

日本では、治験依頼者は、GCP 省令第 20 条第 3 項に基づき、薬機法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できないものを知ったときは、直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。

「薬機法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項」とは、規制当局への治験中の安全性情報の報告要件を指す。規制当局（PMDA）が受領した治験中副作用等報告（副作用･感染症症例報告、外国での措置報告、研究報告等の第 1 報目の合計）は、PMDA ホームページにおいて年ごとの報告件数が公表されている[18]。本データによれば、平成 30 年の医薬品の治験中副作用等報告のうち約 99%は国外起源とする報告であり、これらには外国臨床試験由来の症例報告も含まれるが、「大凡既に外国規制当局により承認されている市販医薬品で生じた報告対象の副作用等の報告である」と説明されている。

実施医療機関への伝達対象となる個別症例報告は、「薬機法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項」のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できない（未知）ものに限定され、「既知」かつ「死亡、死亡のおそれ」に該当するものは伝達対象外となっている（表 1 参照）。しかしながら、実施医療機関への伝達対象外となるこれらの事象の報告件数を考慮したとしても、実際に実施医療機関に伝達されている個別症例報告の大半は、外国市販後の自発報告等が占めていると考えられる。これは、有害事象の予測性を判断するにあたっては、治験薬概要書に記載されていてもその性質、症状の程度又は発生傾向が記載内容と一致しないものは「予測できない」と判断すべきとされており[19]、実施医療機関への伝達対象外となる「既知」かつ「死亡、死亡のおそれ」に該当する個別症例報告は、「薬機法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項」のごく一部と考えられるためである。

一方で、欧州では、外国市販後の自発報告等は実施医療機関への伝達対象とはされていない[20]。また、米国では、国内で既承認薬の一変治験では外国市販後の自発報告等が実施医療機関への伝達対象外である一方で、被験薬が米国内で未承認かつ他国で既承認の場合のみ、外国市販後の自発報告等が日本と同様に実施医療機関への伝達対象となる[21]。しかしながら、米国では日欧に先

---

[18] 医薬品（薬物）の治験中副作用等報告件数, PMDA ホームページ. Available from: https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0002.html

[19] 平成 16 年 3 月 30 日付 薬食発第 0330001 号（平成 17 年 12 月 15 日付改正 薬食発第 1215003 号「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」

[20] Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ("CT-3") (June 2011)

[21] Safety Reporting Requirements for INDs (Investigational New Drug Applications) and BA/BE (Bioavailability/ Bioequivalence) Studies (December 2012) 第 VI 章 E 項

駆けて上市される新薬が多い。2017 年度の売上高上位 300 製品において、日米欧のうち米国において最初に上市された製品は全体の 64%を占め、2 番目に上市された製品は 28%、3 番目に承認された製品はわずか 3%であったと報告されている[22]。これらを考慮すれば、米国では、外国市販後の自発報告等が実施医療機関への伝達対象となるケースは限定的であると考えられる。

つまり、外国市販後の自発報告等の実施医療機関への伝達には欧米間でも違いはあるものの、欧米間に比して日本と欧米間のギャップは大きく、概して日本では欧米に比して多くの個別症例報告が実施医療機関に伝達されていると言える。

日米欧の治験中の副作用等報告制度は、1994 年 10 月に合意された ICH E2A ガイドライン（Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting；治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて）を受けて定められたものである。同一のガイドラインに基づきながら、日本でのみ、当該被験薬又は当該被験薬と成分が同一性を有すると認められる医薬品に関する外国市販後の自発報告等が、適応症、投与経路、用法、用量等が実施中の治験とは異なる場合でも一律に規制当局への報告及び実施医療機関への伝達の対象とされた。

その後、2007 年 9 月に厚生労働省の「治験のあり方に関する検討会」（2005 年 3 月～2007 年 9 月）において、集積された情報に基づく安全性評価の必要性が提言され、2009 年 4 月から国内の治験安全性情報には 6 ヵ月ごとの定期的な報告（6 ヵ月定期報告）が導入された。これと同時に GCP 省令も改正され、省令第 20 条に実施医療機関への半年ごとの集積情報の伝達が新たに規定されたとともに[23]、実施医療機関に直ちに伝達すべき個別症例情報が、「薬機法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項」から「薬機法第 80 条の 2 第 6 項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できないもの」に改められた。つまり、本省令改正時に、実施医療機関に直ちに伝達すべき個別症例情報の対象の一部が定期報告に置き換わることで、伝達の範囲が縮小された。

しかしながら、先にも述べたとおり、直ちに伝達すべき個別症例の対象外となった情報は、「既知」かつ「死亡、死亡のおそれ」に該当するもののみであったことから、外国市販後の自発報告等に関する日本と欧米間の規制ギャップを解消する効果は限定的であり、欧米に比して多くの外国市販後の自発報告等の個別症例報告が実施医療機関に伝達される状況は依然として変わっていない。

---

[22] 粟村眞一朗; 世界の売上高上位 300 製品の上市状況の日米欧比較－ドラッグ・ラグの解消は進んでいるのか－, 政策研ニュース No.57　2019 年 7 月

[23] 2010 年 8 月に合意された ICH E2F ガイドライン（Development Safety Update Report； DSUR；治験安全性最新報告） に基づき、2014 年 7 月には集積報告（年次報告）が 6 ヵ月定期報告に代わって正式導入され、同時に GCP 省令第 20 条に基づく実施医療機関への集積情報の伝達についても、「半年ごと」から「1 年ごと」に改められた。

外国市販後の自発報告等が、日本の実施医療機関に対して膨大に伝達されているという問題は、これまでにも度々議論され、臨床評価部会では 2009 年にも「治験実施上、重要な情報が埋もれる懸念がある。」と指摘している[24]。

ICH E2A ガイドラインが実装された 25 年以上前は、医薬品の国際共同開発はまだ一般的ではなく、日本でのドラッグ・ラグの大きな時代であった。しかしながら、近年では日本の医薬品開発の環境は劇的に変化しており、日本での国際共同治験の実施数は、平成 30 年度にはすべての治験計画届出件数に占める国際共同治験の割合は 50%を超えた[25]。

また、実施医療機関への伝達対象となる個別症例報告の総件数も年々増加している。

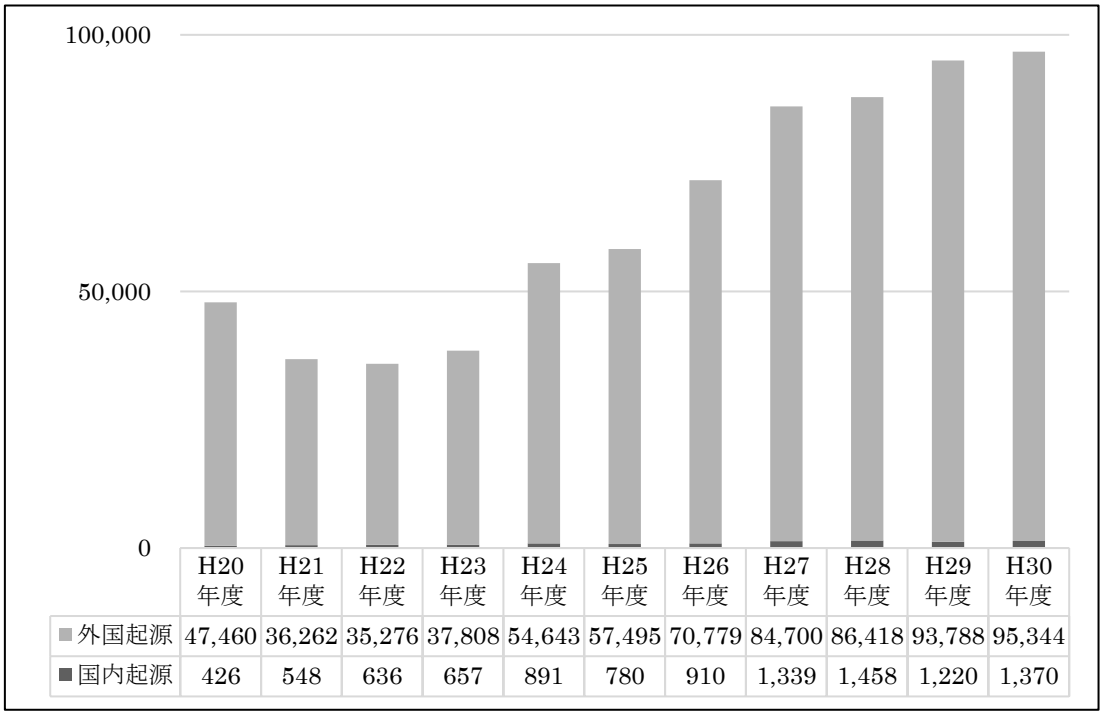
PMDA が公表しているデータによれば、医薬品の治験中副作用等報告件数（副作用･感染症症例報告、外国での措置報告、研究報告等の第 1 報目の合計）は、平成 20 年度には 47,866 件（うち国内起源 426 件、外国起源 47,460 件）であったものが、平成 30 年度には 96,714 件（うち国内起源 1,370 件、外国起源 95,344 件）と、約 10 年の間に約 2 倍となっている（表 3 参照）。

なお、上記データは、第 1 報目のみが集計対象とされていることから、追加報告を考慮すれば、実際の報告件数はさらに多いと推測される。

[24] 大石純子, 丸井裕子, 作広卓哉, 大島裕之, 吉田誠, 西利道, 竹内豊: 実施医療機関への安全性情報伝達ガイダンス, 医薬品研究, vol.40 (No.5) 259-272 (2009)

[25] 2019 年 12 月 23 日　令和元年度　審査・安全業務委員会資料「令和元年度のこれまでの事業実績と今後の取組みについて ＜審査・安全対策等業務＞」Available from: https://www.pmda.go.jp/about-pmda/advisory-council-information/review-and-safety/0051.html#order

表 3　医薬品の治験中副作用等報告件数（年次推移）§ [26]



	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度	H30年度
■外国起源	47,460	36,262	35,276	37,808	54,643	57,495	70,779	84,700	86,418	93,788	95,344
■国内起源	426	548	636	657	891	780	910	1,339	1,458	1,220	1,370

§ 副作用･感染症症例報告、外国での措置報告、研究報告等の第 1 報目の合計

2）課題

このような状況下、外国市販後の自発報告等を一律に実施医療機関に伝達することは、そのメリットよりも、以下に示すようなデメリットが懸念される。

- 治験責任医師及び IRB が、玉石混淆で多数の個別症例情報を個々に評価することには、多大な労力が伴うとともに重要な情報が埋もれる可能性
- 限られた IRB 審議時間の中で、扱う情報の増大による個々の安全性情報の審議時間の減少
- 電子的な情報伝達が欧米ほど進んでいない日本では、資料の授受と保管に係るリソースとコストの増加

本問題に対するあるべき姿と問題解決のための課題を表 4 に示す。

上記の 3 つのデメリットに加え、同一の国際共同治験内では、すべての実施医療機関は共通の安全性情報を受領し、被験者の安全性確保や治験の継続可否を検討することが望ましい。しかしながら、欧米間においても安全性情報の取り扱いには規制上又は運用上の差異があることから（2.2 項、2.3 項参照）、世界標準化をあるべき姿とすることについては、極めて実現可能性が低いと考えられた。したがって、より現実的なあるべき姿としては、実施医療機関に対する個別症

[26] 医薬品（薬物）の治験中副作用等報告件数, PMDA ホームページ. Available from: https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0002.html

例情報の伝達基準に、欧米諸国との大きな規制ギャップ（特に外国市販後の自発報告等）がある現状を解消することであると考える。

伝達基準は規制要件であることから、規制改正なくして課題の根本的な改善は望めない。現行の規制要件の見直しなく、プロセスの簡略化や業務効率化を目指すことは、かえって日本独自のプロセスや様式を作ることにつながりかねず、国際標準化のさらなる妨げとなる可能性があることから慎重に検討すべきである。

実施医療機関への伝達対象に関する欧米との規制ギャップの解消によって、安全性情報伝達のプロセスについても国際標準化が進み、他のトピック（「(3) 実施医療機関への伝達様式」や「(4) 多様な IRB からの個別要求」）の改善にもつながる可能性もある。

表 4　あるべき姿と課題

あるべき姿	個別症例情報の伝達基準（特に外国市販後の自発報告等）に関する欧米との規制ギャップが解消されている。
当面の目指すべき姿[27]	設定せず（現行規制要件の見直しなく、プロセスの簡略化や業務効率化を目指すことは、かえって日本独自のプロセスや様式を作ることにつながりかねず、国際標準化のさらなる妨げとなる可能性がある）
解決すべき問題（あるべき姿と現状とのギャップ）	外国市販後の自発報告等が実施医療機関に伝達すべき個別症例報告の大半を占めることによって、 • 重要な情報が埋もれる懸念がある。 • 限られた IRB 審議時間の中で、個々の安全性情報の審議時間の減少につながるおそれがある。 • 電子的な情報伝達が欧米ほど進んでいない日本では、治験依頼者と実施医療機関の間での資料の授受、保管に必要となるリソースとコストが大きい。
要因の検討[28] **（*注目した要因）**	<u>外国市販後の自発報告等が実施医療機関に伝達すべき個別症例報告の大半を占める</u> ➢ GCP 省令第 20（薬機法施行規則第 273 条とリンク）において規定された規制要件である*。
問題解決のための課題	• 外国市販後の自発報告等の個別症例の実施医療機関への伝達を不要とするための GCP 省令第 20 条の改正（薬機法施行規則第 273 条の見直しを含む）

外国市販後の自発報告等の情報を実施医療機関に伝達することが、治験に参加する被験者の安全性を確保する上で不要だというわけではない。

一般的に、市販後の自発報告は、報告者の自発性に依存した報告であるという性質ゆえに、十

[27] あるべき姿の実現までに長期間を要すると考えられる場合に、中・短期的に当面目指すべき姿

[28] 下線部は要因分析のテーマを示し、➢→◆→✧→●→○→•の順に、右に行くほどより深い要因（真因）であることを示す。ただし、真因を特定した（と考えられる）段階で分析は終了している。

分に情報が得られる症例報告が少なく、医学的な確認を経ていない消費者報告等も含まれる。個々の自発報告から当該治験薬との因果関係を科学的に評価することは、多くのケースで困難である。一方で、臨床試験では検出することができない、まれに発現する副作用を検出するために重要な情報源ともなりうる。また、自発報告から既知の重篤な副作用に関するリスク集団、危険因子及び臨床特性に関する重要な情報が得られる場合もある[29]。

このような自発報告の特徴を考慮すれば、外国市販後の自発報告等が無用なのではなく、現行のように「個別症例」として一律に伝達する手法に問題があると考える。

治験依頼者は、治験薬の安全性を継続的に評価する責任を有する。また、被験者の安全に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験継続に関する IRB の承認を変更する可能性のある情報を、治験に関与するすべての治験責任医師、実施医療機関の長に速やかに通知しなければならない[30]。

一般的に、治験依頼者は、国内外の個別症例の評価のみならず、文献報告、学会情報、非臨床試験、その他のあらゆる情報源からの安全性情報に基づく集積評価を行い、新たな安全性のシグナルやリスクの発生を監視している。結果として、企業中核安全性情報（Company Core Safety Information）の改訂を要すると判断された場合には、併せて実施されている臨床試験への影響を検討し、必要に応じて、治験薬概要書や同意説明文書の改訂を行い、実施医療機関に通知する。

近年では、医薬品の潜在的なリスクに関する安全性シグナルをより早期に科学的に検出するために、自発報告等を含む大規模なデータベースを用いた統計学的アプローチが世界的に検討されている。

時代の変化や技術の進展によって、医薬品安全性監視のあり方が変わっていくのと同時に、膨大な外国市販後の自発報告等の個別症例報告について、より効果的で効率的な情報伝達のあり方も見直す余地がある。GCP 省令第 20 条の改正（薬機法施行規則第 273 条の見直しを含む）による日本と欧米間の規制ギャップ解消を実現するためにも必須の議論であろうと考える。

臨床評価部会では、日本病院薬剤師会・臨床研究推進委員会と協働し、日本医師会・治験促進センターの協力を得て、大規模治験ネットワーク参加医療機関の IRB 事務局、IRB 委員及び治験責任医師を対象に治験中の安全性情報の医療機関への提供に関するアンケート調査（2019 年 12 月～2020 年 1 月）を実施した（今後公表予定）。また、臨床評価部会に加盟する製薬企業を対象としたアンケート調査を実施予定である。これらの調査結果も参考にして、実施医療機関への安全性情報提供のあり方を引き続き検討したい。

---

[29] 平成 17 年 9 月 16 日付 薬食審査発第 0916001 号/薬食安発第 0916001 号 医薬品安全性監視の計画について

[30] 令和元年 7 月 5 日付 薬生薬審発 0705 第 3 号 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について 第 20 条第 1 項

(2) 電子化が進まない実施医療機関への安全性情報の伝達

1）現状と背景

欧米では、一般的に、治験実施医療機関に対しての安全性情報の伝達には、情報共有ポータルサイトやメール等、電子的な方法が用いられている。日本でも、情報共有ポータルサイトや治験業務支援システム等の整備が進んでいる。現在利用可能な治験業務支援システムでは、安全性情報が電子的に授受できるのみならず、IRB 委員への審査資料の配布も可能であり、IRB 委員がインターネット環境下で資料を閲覧することで、資料の印刷も回収も不要とすることができるものもある。

しかしながら、日本では、電子的に情報を受け入れる体制（SOP 等）が整備されていない実施医療機関が多く、電子的な情報伝達が欧米ほど進んでいない。また、SOP 等が整備されており電子的に伝達可能な実施医療機関においても、保管用や IRB 委員への配布用として、紙媒体での資料提供が必要となることも少なくない。

欧米に比べて実施医療機関に伝達している安全性情報の量が多い日本では、紙媒体での情報提供、保管、廃棄に伴うリソース及びコストは無視できない。

日本で利用可能な治験業務支援システムのひとつである、日本医師会治験促進センターが提供する「カット・ドゥ・スクエア」の利用申請組織数（累計）は、公表データによれば 1,905 組織（2020 年 2 月 15 日現在）とされているが、あくまでも利用契約組織数であり、必ずしも安全性情報の電子的授受と IRB 審議でのペーパーレス化を実現している実施医療機関数を推察可能なデータではない。

本タスクフォース参加企業の経験では、安全性情報の伝達に関して紙媒体での資料提供をまったく要しない実施医療機関（特に実施医療機関の長及び IRB）は限られているが、一方で治験責任医師に対しては、情報共有ポータルサイトやメール等を用いた電子的な安全性情報の伝達が比較的受け入れられている。

2）課題

日本でも治験依頼者が情報共有ポータルサイトを保有しているケースが増え、無料で利用可能な電子化システムの整備等、電子化導入の環境は整ってきている。安全性情報の電子的な授受には、治験依頼者と実施医療機関双方の治験関連業務の効率化、コスト削減、災害等リスクへの備え等、多くのメリットがあるにも関わらず、本タスクフォース参加企業の経験としては、欧米ほど導入が進んでいない。

本問題に対するあるべき姿と問題解決のための課題を表 5 に示す。

実施医療機関における電子的手段の利活用状況を把握するデータ等が十分でなく、本タスク

フォース参加企業の推測の域を超える検討ができなかったため、実態把握のための調査等を行い、さらなる検証が必要である。

表 5　あるべき姿と課題

あるべき姿	すべての実施医療機関に対し安全性情報が電子的に提供できるとともに、紙媒体での提供は不要となる。
当面の目指すべき姿[31]	電子的に安全性情報を提供できる実施医療機関の数が増加する。
解決すべき問題（あるべき姿と現状とのギャップ）	• 受け入れ体制が十分でない実施医療機関がある。 • 紙媒体による安全性情報の提供、保管、廃棄に伴うリソースとコストが大きい。
要因の検討	表 6 参照
問題解決のための課題	• 本タスクフォース参加企業の経験に基づく推測の域を超える検討ができなかったため、課題の特定に至らず。 • 本タスクフォース参加企業の経験に基づく推測の検証のため、まずは電子的手段の利活用状況の実態把握が必要。

[31] あるべき姿の実現までに長期間を要すると考えられる場合に、中・短期的に当面目指すべき姿

表６　要因の検討[§†]

<u>受け入れ体制が十分でない実施医療機関がある。</u>

- ➢ 実施医療機関の SOP が電子的な授受に対応していない。
  - ◆ 電子受領のための体制整備にリソースを要する。
- ➢ 実施医療機関が積極的に導入するメリットがない又は感じられない。
  - ◆ 日本で利用可能な電子化システムが使いづらい。
  - ◆ 紙での運用に特に大きな問題・不便を感じていない可能性がある。
    - ✧ 医療機関の必須文書の保管に係る費用を治験契約に基づき治験依頼者が負担している場合がある。
    - ✧ IRB 委員に配布する部数を治験依頼者が揃えて提供している。
    - ✧ IRB 審議の際は、紙の資料の方が審議しやすい。
      - ● IRB 委員が電子的な授受に対応していない。
        - ○ 電子端末を全 IRB 委員分確保できない。
- ➢ 紙による資料の授受・保管から電子的記録の授受・保管に変更することへの躊躇
  - ◆ 実施医療機関がシステム導入に費用がかかることを懸念している。
    - ✧ 無料で利用可能な電子化システムの存在が実施医療機関に浸透していない。
      - ● 広報不足
      - ● すべての治験依頼者から歓迎されているわけではない。
        - ○ 既に自社のポータルサイト等が存在している。
  - ◆ セキュリティ（情報漏洩等のリスク）に不安がある。
  - ◆ 電子的記録の授受、文書保管、信頼性調査等が具体的にイメージしづらい。
    - ✧ 導入の参考となるモデルケースが少ない。
- ➢ 捺印を必要とする実施医療機関がある。
  - ◆ 慣習
  - ◆ SOP で定められている。
- ➢ 電子化の導入、運用、メンテナンス等について実施医療機関が相談するところがない。
- ➢ 治験依頼者が電子化推進に向けて積極的な取り組みを行っていない。

§ 下線部は要因分析のテーマを示し、➢→◆→✧→●→○→•の順に、右に行くほどより深い要因（真因）であることを示す。ただし、真因を特定した（と考えられる）段階で分析は終了している。

† 本タスクフォース参加企業の推測の域を超える検討ができなかったため、注目した要因はなし。

4 おわりに

本タスクフォースでは、主に各社のクリニカルオペレーション部門又は安全性担当部門から参加したメンバーが、医薬品開発の国際化の中で治験中の安全性情報の取り扱いはどうあるべきかを 2 年かけて検討してきた。

治験中の安全性情報の取り扱いにおいては、広範にわたる問題が存在すると考えられるが、以下のような理由から正確な現状把握が困難であり、短期間ですべてを解決することは容易ではない。

- 規制当局、実施医療機関（治験責任医師、実施医療機関の長、IRB 事務局、IRB 委員、CRC、SMO 等を含む）、治験依頼者（CRO 含む）等のステークホルダーが多数存在している。
- 各実施医療機関での問題の大きさが、治験実施数、治験の実施体制、安全性情報を諮問する IRB の種類、SOP 規定等の相違により、大きく異なることがある。
- 各治験依頼者での問題の大きさが、開発パイプライン、治験の実施体制、EDC 等の治験関連システム、SOP 規定、外国本社（外国の臨床開発拠点含む）との関係性等の相違により、大きく異なることがある。

一方で、国際化がさらに進んでいく日本の医薬品開発の将来を考えたとき、「個別症例情報の伝達基準（特に外国市販後の自発報告等）に関する欧米との規制ギャップが解消されている」及び「すべての実施医療機関に対し安全性情報が電子的に提供できるとともに、紙媒体での提供は不要となる」という 2 つのあるべき姿の実現が重要であると考えられた。これらに真剣に取り組むことなく、目先のプロセスの簡略化や業務効率化を目指すことは、かえって日本独自のプロセスや様式を作ることにつながりかねず、国際共同治験実施上の新たな問題を生じさせる可能性がある。

これらのあるべき姿は治験依頼者のみでは到達できず、各ステークホルダーが協働して対応する必要がある。まずは、目指すべき未来像と課題を共有することで、問題解決に向けた各ステークホルダー間の協働を推進するきっかけとしたい。

臨床評価部会　2019 年度タスクフォース 4、2018 年度タスクフォース 5

資料作成者

MSD 株式会社	山城　恭子	（リーダー）
アステラス製薬株式会社	古木　聡美	
大塚製薬株式会社	塩澤　啓	（2019 年 5 月～）
小野薬品工業株式会社	田野　佑馬	（2019 年 5 月～）
キッセイ薬品工業株式会社	佐桑　由洋	
第一三共株式会社	山田　麻理	
中外製薬株式会社	日高　淑	
鳥居薬品株式会社	萩　　桂	（2019 年 5 月～）
日本新薬株式会社	岸本　海	（2019 年 5 月～）
ファイザーR&D 合同会社	細井　健一	
ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社	岩室　良隆	
Meiji Seika ファルマ株式会社	横地　謙介	（2018 年 10 月～）
ゼリア新薬工業株式会社	藤本　巨樹	（～2019 年 11 月）
日本化薬株式会社	栄田　萌木	（～2019 年 11 月）
アッヴィ合同会社	宗心　知美	（～2019 年 4 月）
エーザイ株式会社	戸塚　慶一郎	（～2019 年 4 月）
小野薬品工業株式会社	濱田　眞衣	（～2019 年 4 月）
セルジーン株式会社	守屋　佳世子	（～2019 年 4 月）
ノバルティス ファーマ株式会社	村上　真美	（～2019 年 4 月）
マルホ株式会社	庄司　雅幸	（～2018 年 11 月）
Meiji Seika ファルマ株式会社	大竹　一成	（～2018 年 10 月）

監修

部会長	松澤　寛	アステラス製薬株式会社
前部会長	近藤　充弘	大塚製薬株式会社
担当		
副部会長	大石　純子	グラクソ・スミスクライン株式会社
副部会長（前推進委員）	渡部　ゆき子	中外製薬株式会社
監事（前推進委員）	山城　恭子	MSD 株式会社

以上の資料作成にあたり、医薬品評価委員会 菊地副委員長並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。

別添資料

目次

(3) 実施医療機関への伝達様式　-製薬協共通ラインリスト様式- 1
(4) 多様な IRB からの個別要求 4
(5) 実施医療機関の長の役割 6
(6) 企業 SAE 書式（EDC 含む）と統一書式の併用による問題 8
(7) 統一書式の収集項目　-治験責任医師による SAE の予測性判断- 11

（3）実施医療機関への伝達様式　-製薬協共通ラインリスト様式-

国際標準化の観点では日本独自の様式は廃止するのが望ましいと考えるものの、製薬協共通ラインリスト様式が導入された 2009 年以前から、独自のラインリスト様式を用いた情報提供を要望する実施医療機関は少なくなかった。実施医療機関へ伝達すべき安全性情報が膨大であることを背景に、共通ラインリスト様式が約 10 年で急速に浸透している状況では、個別症例情報の伝達基準（特に外国市販後の自発報告等）に関する欧米との規制ギャップの解消なくして、共通ラインリスト様式の廃止は困難と考える。したがって、現状ではラインリストの仕様や使用方法を各治験依頼者間で標準化して効率化を目指すことが最も現実的である。

臨床評価部会では、日本病院薬剤師会・臨床研究推進委員会と協働し、日本医師会・治験促進センターの協力を得て、大規模治験ネットワーク参加医療機関の IRB 事務局、IRB 委員及び治験責任医師を対象に治験中の安全性情報の医療機関への提供に関するアンケート調査（2019 年 12 月～2020 年 1 月）を実施した（今後公表予定）。また、臨床評価部会に加盟する製薬企業を対象としたアンケート調査を実施予定である。これらの調査結果も参考にして共通ラインリスト様式を含めた実施医療機関への情報伝達のあり方を引き続き検討したい。

あるべき姿	日本独自様式である共通ラインリストはなくなる。
当面の目指すべき姿[32]	各治験依頼者間が、共通ラインリストの位置づけ、使い方について同じ認識をもって運用できる。
解決すべき問題（あるべき姿と現状とのギャップ）	［あるべき姿とのギャップ］ • 国際共同治験の中で、共通ラインリストのような日本独自書式が存在している。
	［当面の目指すべき姿とのギャップ］ • 各治験依頼者間で共通ラインリストの運用が統一されていない。 • 実施医療機関から共通ラインリスト様式の項目追加や並び替え等の要望がなくならない。
現状と背景	✓ 製薬協共通ラインリスト様式は、2009 年 2 月に製薬協が提案した個別症例情報の医療機関伝達におけるラインリスト様式である。製薬協 臨床評価部会と日本病院薬剤師会・臨床試験対策委員会との協議により、協議当時に ICH E2F トピックで検討されていた治験安全性最新報告（DSUR）のラインリスト項目や、既に市販後で活用されていた定期的安全性最新報告（PSUR）のラインリスト項目も考慮して作成された。 ✓ 実施医療機関へ伝達すべき安全性情報が膨大であることも背景に、製薬協共通ラインリスト様式の導入以前から、独自のラ

[32] あるべき姿の実現までに長期間を要すると考えられる場合に、中・短期的に当面目指すべき姿

（3）実施医療機関への伝達様式　-製薬協共通ラインリスト様式-

	インリスト様式を用いた情報提供を要望する実施医療機関は少なくなく、治験依頼者はさまざまなラインリストを個別に作成しなければならなかった。 製薬協共通ラインリスト様式は、製薬協の提案から約 10 年間で急速に実施医療機関に浸透し、各実施医療機関独自のラインリスト様式の削減に一定の貢献を果たした。 ✓ 共通ラインリストの作成当時の製薬協は、ラインリストは主として情報が限られている外国市販後の自発報告等の伝達に活用し、臨床試験由来の個別症例には、必要に応じて個別症例票を添付するような運用を想定していたものの、製薬協共通ラインリストが浸透していく過程において、ラインリストのみを実施医療機関に提供する治験依頼者が増える等、想定とは異なる運用が認められるようになった。また、実施医療機関側でも、膨大な安全性情報を確認するための利便性から IRB 審議時にラインリストのみを参照する運用も一般化している。 一方で、ラインリスト様式で情報を網羅することの限界から、各実施医療機関からラインリスト項目の追加や並び替え等の要望は未だ少なくない。
要因の検討[33] **（*注目した要因）**	1. <u>各治験依頼者間で共通ラインリストの運用が統一されていない。</u> ➢ 製薬協が意図したラインリストの使い方が治験依頼者に浸透していない。 ◆ 治験依頼者の理解不足。 ✧ 明確な運用規定が示されていない*。 ✧ 啓発・周知が不十分だった*。 ✧ 他の治験依頼者の動向・対応を知る機会がない。 ➢ 製薬協共通ラインリスト様式が使いづらい又は企業の意向と合わない。 ◆ 非常に膨大な安全性情報を伝達しなければならないケースがある。 ✧ 外国既承認薬を用いた治験での安全性情報の増加 ● 情報源の多様化（Patient Support Program やソーシャルメディア由来の情報の増加）* ◆ 企業が用いるシステム要件によって対応できない場合がある。 ✧ ベンダー対応が進んでいない。 ● 共通ラインリストが規制要件でない。 ● 共通ラインリストが国際基準でない。

[33] 下線部は要因分析のテーマを示し、➢→◆→✧→●→○→•の順に、右に行くほどより深い要因（真因）であることを示す。ただし、真因を特定した（と考えられる）段階で分析は終了している。

（3）実施医療機関への伝達様式　-製薬協共通ラインリスト様式-

	◆ 実施医療機関の強い要望がある。 ✧ 実施医療機関がラインリストについて独自ルールを設定している。 ● 慣習化した独自ルールが見直されない。 ● 製薬協共通ラインリストに満足していない*。 2. 一定数の実施医療機関から共通ラインリスト様式の項目追加や並び替え等の要望がなくならない。 ➢ 共通ラインリスト様式に実施医療機関が必要とする情報が網羅されていない。 ◆ 共通ラインリスト様式のみで情報を得ようとしている。 ✧ 製薬協が意図したラインリストの使い方が実施医療機関に浸透していない。 ● 実施医療機関の理解不足。 ○ 明確な運用規定が示されていない*。 ○ 啓発・周知が不十分だった*。 ✧ 共通ラインリストしか提供しない治験依頼者がいる。 ● 安全性情報が膨大すぎる。 ○ 外国既承認薬を用いた治験での安全性情報の増加 • 情報源の多様化（Patient Support Program やソーシャルメディア由来の情報の増加）*
	➢ 実施医療機関から「変更可能」であると認識されている。 ◆ 変更要望を簡単に受け入れる治験依頼者がいる。 ✧ 各治験依頼者間で共通ラインリストの運用が統一されていない*。
問題解決のための課題	• ラインリスト様式の仕様や使用方法を各治験依頼者間で標準化することによる効率化 • 治験依頼者及び実施医療機関双方への啓発・周知

（4）IRB からの多様な個別要求

特に実施医療機関ごとに設置された IRB では、IRB ごとに異なる多様な手続き上の指示事項（提出部数、資料体裁の変更、資料の綴じ方、捺印、搬入方法等）があることが多い。これらの要求には IRB 委員への配布や医療機関保管を目的とした資料のコピー等も含まれ、多くのケースでは担当 CRA がこれらの要求に個々に対応する。これらの多様な個別要求をなくし、日本の国際共同治験をより円滑に効率的に進めるためは、実施医療機関が受け取る安全性情報の量が多いことによる IRB 事務局の業務負担の大きさなど、IRB 運営に治験依頼者の協力が欠かせなくなっている背景にまず目を向ける必要があると考える。実施医療機関への個別症例情報の伝達基準（特に外国市販後の自発報告等）に関する欧米との規制ギャップの解消や実施医療機関に対する安全性情報の電子的提供の推進によって、IRB からの個別要求も減少する可能性があると考える。

あるべき姿	安全性情報の IRB 審議準備に係る業務について、過度な負荷なく IRB 事務局がマネジメントできる。
当面の目指すべき姿[34]	IRB から治験依頼者への個別要求が減る。
解決すべき問題（あるべき姿と現状とのギャップ）	安全性情報の IRB 審議準備に係る業務について、IRB 事務局に過度な負荷が生じている。
現状と背景	✓ 特に実施医療機関ごとに設置された IRB では、IRB ごとに異なる多様な手続き上の指示事項（提出部数、資料体裁の変更、資料の綴じ方、捺印、搬入方法等）があることが多い。これらの要求には IRB 委員への配布や医療機関保管を目的とした資料のコピー等も含まれる。 ✓ 治験の継続に重要なプロセスであることから、IRB からの多様な個別要求を治験依頼者が受け入れている。多くのケースでは担当 CRA がこれらの要求に個々に対応する。

[34] あるべき姿の実現までに長期間を要すると考えられる場合に、中・短期的に当面目指すべき姿

（4）IRB からの多様な個別要求

要因の検討[35] **（*注目した要因）**	<u>安全性情報の IRB 審議準備に係る業務について、IRB 事務局に過度な負荷が生じている。</u> ➢ IRB 資料の準備に時間とリソースを要する。 ◆ 実施医療機関が受け取る安全性情報の量が多い。 ✧ 外国市販後の自発報告等の伝達が必要である*。 ◆ IRB 審議資料を紙媒体としている。 ✧ 電子化が進んでいない。* ◆ 実施医療機関のリソースを増やすことができない。 ➢ 実施医療機関ごとに IRB が設置されている。 ◆ 日本では共同 IRB（中央 IRB を含む）が浸透していない。
問題解決のための課題	• 外国市販後の自発報告等を実施医療機関への伝達対象外とする国際ギャップの解消 • 実施医療機関に対する安全性情報の電子的提供の推進

[35] 下線部は要因分析のテーマを示し、➢→◆→✧→●→○→•の順に、右に行くほどより深い要因（真因）であることを示す。ただし、真因を特定した（と考えられる）段階で分析は終了している。

（5）実施医療機関の長の役割

GCP 省令第 20 条第 3 項に基づき「直ちに」の期限が適用される安全性情報の伝達対象者は、治験責任医師と実施医療機関の長である。「実施医療機関の長」は、欧米では治験依頼者から実施医療機関への安全性情報の伝達プロセスには登場しない日本独自の役割であり、GCP 省令 31 条第 2 項に基づく IRB への諮問の責務を有する。IRB への諮問については、GCP ガイダンス（第 20 条第 2 項及び第 3 項）に基づき治験依頼者から IRB に直接依頼することも可能ではあるものの、GCP 省令第 20 条第 3 項に基づく実施医療機関の長への「直ちに」の伝達期限は省略されない。したがって、「直ちに」の伝達期限を満たすために、安全性情報を「実施医療機関の長」と「IRB 事務局」の二重に伝達するなど、各治験依頼者が運用を工夫することで対応しているのが現状である。

このような実態を考慮すれば、実施医療機関への安全性情報の伝達プロセスのなかで、「実施医療機関の長」を「治験責任医師」と同等の役割とする必要があるのかどうか、GCP 省令第 20 条に規定された規制要件の見直す余地はあると考える。

あるべき姿	実施医療機関の長と治験責任医師に対して、「直ちに」の伝達期限での安全性情報の二重伝達が不要になる。
当面の目指すべき姿[36]	手続き上の要件が多い傾向にある実施医療機関の長に対する安全性情報の伝達プロセスが簡略化される。
解決すべき問題（あるべき姿と現状とのギャップ）	実施医療機関の長に対して「直ちに」の安全性情報の伝達期限が適用されている。
現状と背景	✓ GCP 省令第 20 条第 3 項に基づき「直ちに」の期限が適用される安全性情報の伝達先は、治験責任医師と実施医療機関の長である。「実施医療機関の長」は、日本独自の役割であり、欧米では治験依頼者から実施医療機関への安全性情報の伝達プロセスには登場しない。 ✓ 実施医療機関の長は、GCP 省令 31 条第 2 項に基づく IRB への継続審査の依頼者である一方で、GCP 省令 31 条第 2 項に基づく IRB への継続審査は、GCP ガイダンス（第 20 条第 2 項及び第 3 項）に基づき治験依頼者から IRB に直接依頼することが可能である。 しかしながら、GCP 省令第 20 条第 3 項に基づく実施医療機関の長への「直ちに」の伝達期限が省略されないことに起因して、安全性情報を「実施医療機関の長」と「IRB 事務局」の二重に伝達するなど、各治験依頼者が運用を工夫することで対

[36] あるべき姿の実現までに長期間を要すると考えられる場合に、中・短期的に当面目指すべき姿

（5）実施医療機関の長の役割

	応しているのが現状である。 ✓ 日本では、実施医療機関の長に対する伝達と IRB への伝達との区別がしばしば曖昧となり、治験責任医師への伝達に比べて手続き上の要件も多い傾向にある。 ＜参考＞ ✓ 厚生労働省の「治験のあり方に関する検討会」（2005 年 3 月～2007 年 9 月）において、以下のとおり結論されている。 • 治験依頼者と治験責任医師の直接契約を認めることにより、治験を行う医師のインセンティブが高まるのではないかという意見があるが、重篤な有害事象が発生したとき等の緊急対応や責任の問題、我が国における医療機関と医師等の雇用関係、治験責任医師と治験に係わる薬剤師、看護師等の関係、欧米においても、治験を大規模に実施している医療機関では、実態として医療機関の長との契約又は医療機関の長と治験責任医師の両者との契約が多いと報告されていること等の理由から、現行のとおり、治験依頼者と実施医療機関の長との契約とすることが適当である。 • 治験審査委員会への諮問の責務は、治験実施の可否について最終的に判断を行う契約者が負うべきものであることから、現行のとおり、実施医療機関の長から治験審査委員会へ諮問を行うことが適当である。
要因の検討[37] **（*注目した要因）**	実施医療機関の長に対して「直ちに」の安全性情報の伝達期限が適用されている。 ➢ GCP 省令第 20 条に規定された規制要件である*。
問題解決のための課題	✓ 実施医療機関への安全性情報の伝達プロセスにおける「実施医療機関の長」の役割の見直し（GCP 省令第 20 条の見直し） ✓ 実施医療機関の長に対する安全性情報の伝達プロセスの簡略化。

[37] 下線部は要因分析のテーマを示し、➢→◆→✧→●→○→•の順に、右に行くほどより深い要因（真因）であることを示す。ただし、真因を特定した（と考えられる）段階で分析は終了している。

（6）企業 SAE 書式（EDC 含む）と統一書式の併用による問題

統一書式は、日本の治験の効率化に一定の寄与を果たしていると考えられる。一方で、統一書式の普及に伴い、治験依頼者が指定する SAE 報告書式（EDC 含む）を用いる治験では、企業書式と統一書式の併用により内容の不一致、入手時期のずれ等の問題が生じている。同一 SAE に対して複数の報告書を作成することには、内容の不一致や、その確認のためのリソース（コスト）の増加など、報告医師と治験依頼者の双方にデメリットがあると考えられるが、項目が統一されており、言語が日本語である統一書式は IRB 審議資料として根強く支持されている。

同一 SAE に対する SAE 報告書は 1 種類とすべきであり、国際共同治験の実施の観点からは、実施医療機関側に企業書式が受け入れられることが望ましいものの、一般的に言語が英語であることや、治験依頼者ごとに企業書式の収集項目や体裁が異なる等の問題がある。

国際標準化を前提としながらも日本の治験環境にも受け入れられる解決策を見つけるためには、治験依頼者と実施医療機関双方の歩み寄りが不可欠である。

あるべき姿	同一の SAE に対して複数の報告書が生じない。治験依頼者が指定する企業書式が、使用言語にかかわらず、実施医療機関の長及び IRB への SAE 報告書式として実施医療機関に受け入れられる。
当面の目指すべき姿[38]	同一の SAE に対して複数の報告書が生じない、又は報告書間での不整合が生じない。
解決すべき問題（あるべき姿と現状とのギャップ）	• 企業書式が実施医療機関の長及び IRB への報告書式として受理されないことがある。 • 複数の SAE 報告書間で内容の不整合が生じることがある。 • 言語の異なる複数の SAE 報告書が作成されることで、内容の不整合が助長されている。 • 複数の SAE 報告書の作成や整合性確認のために、実施医療機関及び治験依頼者双方に時間とリソースの無駄が生じる。
現状と背景	✓ 統一書式（SAE 報告書式）が実施医療機関に浸透している。特に実施医療機関の長及び IRB への報告書式として、統一書式の作成・提出が実施医療機関の SOP に規定されていることも多い。 ✓ 一方で、EDC の普及等によって SAE の収集に統一書式を使用しない治験依頼者が増加している。特に国際共同治験では、治験依頼者が試験共通の SAE 報告書式（EDC 含む）の使用を必須とする場合が多い。

[38] あるべき姿の実現までに長期間を要すると考えられる場合に、中・短期的に当面目指すべき姿

（6）企業 SAE 書式（EDC 含む）と統一書式の併用による問題

	✓ このように、実施医療機関が統一書式の使用を、治験依頼者が企業書式（EDC 含む）の使用を必須としている場合では、同一の SAE に対して複数の報告書（企業書式と統一書式）を作成せざるを得ないことがある。SAE 報告に求められる情報（内容）は ICH E2B ガイドラインに沿ったものであり、各治験依頼者によって大きな差はないと考えられるものの、国際共同治験における標準言語は一般に英語であり、企業書式（EDC 含む）で求められる言語も英語であることが多いのに対して、統一書式は日本語で書かれることを前提とした様式である。一般的に、経過欄等は、使用言語が母国語（日本語）のほうが英語に比べて詳細に記載される傾向にあり、内容の不整合を生じる要因のひとつである。さらに、EDC では紙報告に比べて情報の更新が頻繁となる傾向にあり、特に追加報告の場合に情報入手日のずれや内容の不整合が生じがちである。 ✓ 同一の SAE に対して複数の報告書の作成、内容の整合性確認等に、実施医療機関及び治験依頼者双方で時間とリソースが消費される。実施医療機関及び治験依頼者双方が内容の不整合を検出できなかった場合には、適合性調査時に発覚するリスクや、正しい情報が承認申請資料に反映されないリスクも考えられる。
要因の検討[39] **（*注目した要因）**	1. <u>企業書式が実施医療機関の長及び IRB への報告書式として受理されないことがある。</u> ➢ 英語の報告書が、そのまま IRB 審議資料として使えない。 ◆ 多くの実施医療機関 SOP では企業への報告とは別途、実施医療機関の長及び IRB への報告用に統一書式の作成・提出を必要としている。 ◆ 言語が日本語である必要がある。 ✧ すべての IRB 委員が、英語の資料を読解できるわけではない。 ● IRB 委員の選定基準として、通常英語力は必須でない*。 ➢ 治験依頼者側が SAE の情報収集に統一書式を活用しないケースが増えてきた。 ◆ 企業書式を使用するメリットの方が大きい。 ✧ 統一書式が、自社の安全性データベースのニーズと合わない。 ● 国際共同治験が主流になり、各国一律の方法で情報収集する方が、治験依頼者にとって効率が良い。 ✧ EDC で SAE 情報を収集する治験依頼者が増えてきた。 ● 治験依頼者はデータ入力業務に係るリソースを削減できる。 ● 国際共同治験が主流になり、各国一律の方法で情報収集する方が、治験依頼者にとって効率が良い。

[39] 下線部は要因分析のテーマを示し、➢→◆→✧→●→○→•の順に、右に行くほどより深い要因（真因）であることを示す。ただし、真因を特定した（と考えられる）段階で分析は終了している。

（6）企業 SAE 書式（EDC 含む）と統一書式の併用による問題

	● 治験依頼者側のシステム連携による効率化が見込める。 ● タイムリーな企業の情報収集・医療機関の情報更新が容易である。 ◆ Global SOP で全世界共通の治験安全性情報収集書式を定めている企業では、日本固有の書式である統一書式は使われない。 ✧ 国際共同治験が主流になり、各国一律の方法で情報収集する方が、治験依頼者にとって効率が良い。 ➢ 企業書式は書式・収集項目が治験依頼者ごとに異なる。 ◆ 標準化された項目要件がない。 2. <u>複数の SAE 報告書間で内容の不整合が生じる。</u> ➢ 母国語（日本語）で作成した報告書の方が、情報量が多くなる。 ◆ 英語での文章作成能力を要する*。 ➢ 報告書間で情報が整合していなければならないという認識が不足している。 ◆ トレーニング不足 ➢ 入力項目が統一書式と企業書式間で異なる。 ➢ 特に追加報告では複数の報告書が同時に作成されていない。 ◆ 治験依頼者への報告には治験実施計画書で規定された報告期限がある。 ◆ EDC では 1 度の入力の都度 1 回の報告となり、追加情報をまとめて報告しづらい。 ➢ チェック機能不足 ◆ ヒトの目視確認に頼っている。
問題解決のための課題	• 同一 SAE に対する SAE 報告書は 1 種類とする。 • 英語力不足を補うための翻訳手法を検討する。

（7）統一書式の収集項目　-治験責任医師による SAE の予測性判断-

現行の統一書式（SAE 報告書式）では予測性判断のチェック欄が設けられており、治験担当医師から治験依頼者への予測性に係る問い合わせが後を絶たない。

欧米では治験担当医師に SAE の予測性判断の責務はなく、本タスクフォース参加企業においても、企業 SAE 書式に治験担当医師の予測性を収集している企業はなかった。SAE の予測性判断は、通常規制当局に対する緊急報告要否に密接に関わり、治験依頼者は、薬機法上の当局報告の要否を判断する責務を負う。日欧米の規制当局への報告においても、治験責任医師の予測性は求められていない。

治験担当医師は、予測性判断ではなく、むしろ治験依頼者が適正な予測性判断ができるように、発現した有害事象に係る情報を適切に報告すべきであり、GCP ガイダンス第 48 条〈第 2 項〉〈第 3 項〉の 2 の改訂とともに、統一書式（SAE 報告書式）から予測性チェック欄を廃止することが望ましい。本提案は、GCP ガイダンス（平成 24 年 12 月 28 日付薬食審査発 1228 第 7 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて）の前文に述べられているとおり、「GCP 省令の規定に合致し、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られ、治験の科学的な質及び試験の成績の信頼性が確保される」ケースにも合致していると考える。

あるべき姿	欧米と同様に治験責任医師の有害事象予測性判断は不要となる。
当面の目指すべき姿[40]	欧米と同様に治験責任医師の有害事象予測性判断は不要（又は形式的な簡略プロセス）となる。
解決すべき問題（あるべき姿と現状とのギャップ）	統一書式（SAE 報告書式）に予測性（未知・既知）のチェック欄が設けられている。
現状と背景	✓ GCP ガイダンス第 48 条〈第 2 項〉〈第 3 項〉の 2 において「治験担当医師は、報告する重篤な有害事象のうち重篤で予測できない副作用を特定する」と記載されており（GCP 省令第 48 条に定められた規制要件ではない）、現行の統一書式（SAE 報告書式）では予測性（未知・既知）のチェック欄が設けられている。 ✓ GCP ガイダンスでは、治験依頼者が PMDA への緊急報告の要否決定に用いる予測性判断基準との同一性を求めているわけではないものの、判断に迷う治験担当医師から治験依頼者への問い合わせが後を絶たない。 治験担当医師が予測性を判断するために CRC に問い合わせることもある。CRC が分からなければ、治験依頼者の CRA に

[40] あるべき姿の実現までに長期間を要すると考えられる場合に、中・短期的に当面目指すべき姿

（7）統一書式の収集項目　-治験責任医師による SAE の予測性判断-

	問い合わせる。CRA が分からなければ、治験依頼者の安全性担当部門に問い合わせる。このように、一つの問い合わせにより、実施医療機関及び治験依頼者側においていくつもの問い合わせが生じることもある。 ✓ 欧米では治験担当医師に SAE の予測性判断の責務はなく[41,42]、本タスクフォース参加企業においては、企業 SAE 書式に治験責任医師の予測性を収集している企業はなかった。 ✓ SAE の予測性判断は、通常規制当局に対する緊急報告要否に密接に関わり、治験依頼者は、薬機法上の当局報告の要否を判断する責務を負う。日欧米の規制当局への報告に際して、治験責任医師の予測性判断を報告する必要はない。 ✓ GCP ガイダンス（平成 24 年 12 月 28 日付薬食審査発 1228 第 7 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて）は、GCP 省令運用の参考となるガイダンスとして発出された。本ガイダンス発出同日に、「医薬品の臨床試験の実 施の基準に関する省令」の運用について」（平成 23 年 10 月 24 日付薬食審査発 1024 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）が廃止され、運用通知が運用ガイダンスに差し替わった形であり、ガイダンスの前文には、「GCP 省令の規定に合致し、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られ、治験の科学的な質及び試験の成績の信頼性が確保されるのであれば、本ガイダンス以外の適切な運用により治験を実施することができる」とされている。
要因の検討[43] **（*注目した要因）**	<u>統一書式（SAE 報告書式）に予測性（未知・既知）のチェック欄が設けられている</u> ➢ GCP ガイダンス第 48 条〈第 2 項〉〈第 3 項〉の 2 に「治験担当医師は、報告する重篤な有害事象のうち重篤で予測できない副作用を特定する」と記載されている*。
問題解決のための課題	• GCP ガイダンス第 48 条〈第 2 項〉〈第 3 項〉の 2 の改訂 • 統一書式（SAE 報告書式）からの予測性チェック欄の廃止

[41] 欧州：Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ("CT-3") (June 2011) 第 7.2 章第 51 項

[42] 米国：Safety Reporting Requirements for INDs (Investigational New Drug Applications) and BA/BE (Bioavailability/Bioequivalence) Studies (December 2012) 第 V 章 A 項

[43] 下線部は要因分析のテーマを示し、➢→◆→✧→●→○→•の順に、右に行くほどより深い要因（真因）であることを示す。ただし、真因を特定した（と考えられる）段階で分析は終了している。