

### Ⅲ 創薬研究の実際とその規制

#### 「わが国における GCP 基準の展開と展望」

加藤祐一（内閣府）

##### 1. はじめに

GCP は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（医薬品の GCP）として 1996 年薬事法改正により法制化され、1997 年に施行された（文献 1）。現在の「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」（以下、法）では 14 条（製造販売の承認）の 3 項、法 80 条の 2（治験の取扱い）の 1,4,5 項を根拠する厚生労働省令である。GCP は被験者の人権保護、安全等を図り、治験の科学性、信頼性の確保を目的とする。また、医療機器、再生医療等製品の GCP も整備されている。

##### 2. GCP の法制化までの経緯

###### （1989 年の旧 GCP まで）

サリドマイド事件を契機として 1967 年に医薬品の製造承認等に関する基本方針が策定され、更にはスモン等の事件を受けて 1979 年に薬事法が改正された。改正により臨床試験成績の必要性（14 条 3 項）、依頼者は予め治験計画を大臣に届け、厚生省令の基準を遵守すること（80 条の 2 治験の取扱い）が整備された。

医学研究における倫理面での国際的な動きとして、1947 年のニュルンベルグ綱領、1964 年世界医師会によるヘルシンキ宣言、米国でのタスキギー梅毒研究事件、1974 年の国家研究法、1979 年のベルモントレポートがある（文献 2）。わが国では、1983 年から厚生省の「新薬の臨床試験の実施に関する専門家会議」において検討され、諸外国での状況、わが国の医療環境を考慮して 1985 年に旧 GCP 案が出され 1989 年 10 月に局長通知が出た（文献 3,4）。旧 GCP では人権保護、治験審査委員会、依頼者と医療機関の契約、治験担当医師、治験総括医師などが定められた。しかし、法制化ではなく局長通知であったこと、文書同意だけでなく口頭同意を認めていたこと、信頼性確保の仕組み、医療機関などへの規制当局による GCP 調査が未整備であった。これらは 1996 年の薬事法改正、GCP 省令化により整備された。

###### （1996 年薬事法改正,GCP 法制化）

1993 年 9 月から発売開始した帯状疱疹治療薬のソリブジンと FU 系抗がん剤との併用により、発売 1 か月で 15 名の死亡者が出る事件が発生した。治験での 3 例の死亡例とともに、94 年 10 月に設置された「医薬品安全性確保対策検討会」が対策を検討した。更に社会的な関心が高まった非加熱血液製剤による HIV 感染問題に対する対策とともに 1996 年に薬事法改正がなされた（文献 5,6）。この改正では治験及び承認審査の充実強化が図られ GCP が法制化された。参議院の附帯決議では、文書によるインフォームドコンセントの実施等国際的基準に合致した GCP に改定し定着を図るとされた（文献 7）。

臨床試験データを国際的に相互に受け入れ新薬を速やかに医療現場に提供するため、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において 1996 年 5 月に ICH-GCP が出された (文献 8)。ICH-GCP はヘルシンキ宣言を踏まえ、治験依頼者によるモニタリング (依頼者側のデータと医療機関側の原資料との照合)、監査が含まれる。ICH-GCP を踏まえ中央薬事審議会 GCP 特別部会での審議を経て GCP 省令となった。2003 年に医師主導治験が追加されるなど現在までに数回改正された。

### 3. GCP の概要

法 80 条の 2 (治験の取扱い) の 1,5 項は、依頼者が治験を依頼する、管理する基準として、4 項は医療機関が依頼治験、医師主導治験を行う基準として、GCP は表 1 のとおり、第二章治験の準備、第三章治験の管理、第四章治験を行う基準から構成される。

表 1 GCP 医薬品の臨床試験の実施の基準の構成

第一章	総則 1条 趣旨、 2条 定義、 3条 承認審査資料の基準
第二章	治験の準備に関する基準
	第一節 治験の依頼をしようとする者 (依頼者) による治験の準備に関する基準
	第二節 自ら治験を実施しようとする者による治験の準備に関する基準
第三章	治験の管理に関する基準
	第一節 治験依頼者による治験の管理に関する基準 (医療機関等の選定、治験実施計画書、治験薬概要書、治験の契約、補償等)
	第二節 自ら治験を実施する者による治験の管理に関する基準
第四章	治験を行う基準
	第一節 治験審査委員会 (設置、委員構成、審査、委員会の責務等)
	第二節 実施医療機関 (要件、機関の長、モニタリングへの協力、事務局、治験薬管理、治験中止等、記録保存等)
	第三節 治験責任医師 (要件、分担医師等、被験者の選定、被験者に対する責務、逸脱、症例報告書、副作用等報告、治験の中止等)
	第四節 被験者の同意 (文書による説明と同意、緊急状況下の救命的治験等)
第五章	再審査等の資料の基準
第六章	治験の依頼等の基準

GCP での依頼者、実施医療機関の長 (病院長)、治験責任医師、治験審査委員会を定めている (図 1)。依頼者は治験概要書、治験計画書等の関連文書を作成して医療機関に提供・説明し、医療機関では治験審査委員会が治験実施の適否を判断する。実施する場合、医療機関と依頼者が契約した後、治験責任医師は被験者のリクルート、治験の説明・同意取得などを開始する。契約には通常、モニタリングへの協力と被験者の秘密保護、費用負担 (依頼者が負担する費用、被験者への負担軽減費) が含まれる。治験中に重篤な有害事象が発生した場合、治験責任医師は機関の長に報告、依頼者に通知し、機関の長は治験審査委員会に対して治験の継続の適否の意見を聴く。また、依頼者はこれを直ちに他施設にも通知するとともに、法 80 条の 2 の 6 項に基づき大臣への報告が必要となる場合がある。

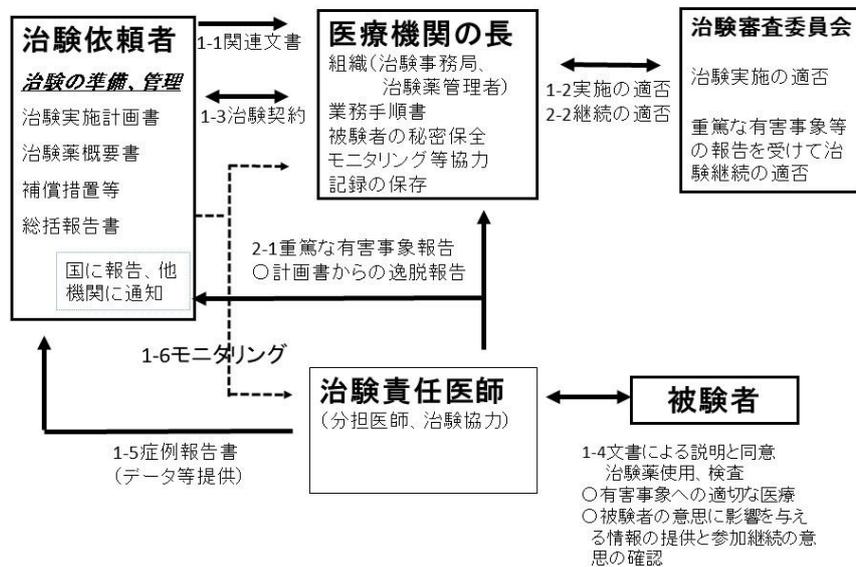


図1 GCPの流れ 1-1～6 依頼から契約、被験者参加、データ提供、モニタリング  
2-1～2 重篤な有害事象発生

責任医師は、分担医師、治験協力者との役割分担、情報共有を行いつつ被験者への説明・同意を行い、有害事象が発生した場合には適切な医療の提供、計画書からの逸脱の記録報告、有害事象の報告などを行う。なお、治験協力者（CRC）は、被験者（インフォームドコンセントの補助、来院スケジュールの連絡、相談対応など）、医療機関の治験チーム（医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師など）との連絡調整を行い、治験計画書に則り必要な検査を実施し、適切な時期に治験責任医師の確認を経て依頼者にデータ等を提供する。また、依頼者からのモニタリング、法 80 条の 2 の第 7 項の規制当局の GCP 調査にも対応するなど治験の円滑な遂行、品質確保に必須の役割を果たしている。

モニタリング、監査では、医療機関のカルテ、同意書などを閲覧することから、法 80 条の 2 の 10 項では、正当な理由なく、治験に関しその職務上知り得た人の秘密を漏らしてはならないとされる。

説明と同意について、責任医師等は説明文書（治験審査委員会の承認必要）を用いて説明し文書による署名が必要である。説明事項として、治験の目的、予測される利益と不利益、他の治療法、参加をいつでも止めることができ不利益を受けないこと、モニタリングではカルテ等の閲覧があるものの秘密が保全されること、被害の補償、治験参加による被験者の費用負担、負担軽減費の支払いなどある。治験は健康保険法 63 条 2 項 3 号の保険外併用療養制度の評価療養とされていることから、依頼者負担によるもの（例：治験薬が投与されている時期の検査・画像診断などの費用）と、保険給付によるもの、患者（被験者）の一部負担によるものに分けられる。

#### 4. GCP 施行後の展開（国際共同治験、医療機関の体制整備）

新薬開発の観点では、国際基準の ICH-GCP を基に策定されたものであり、GCP は国際共同治験などの世界同時開発のプロセスに日本が参加するための基盤的な制度である。

一方、この 20 年間に医療機関では、治験から臨床研究の支援体制の整備に展開した。大学病院などでは 90 年代前半、薬剤部に治験管理室が設置されたが、GCP 施行により薬剤部とは別組織として治験事務局が設置され、治験審査委員会の事務局、契約・モニタリング対応を担当し、治験協力者（CRC）が所属する組織となった。当初は製薬会社からの依頼治験の支援業務が主だったが、2003 年の GCP 改正で医師主導治験が整備された他、臨床研究の倫理指針整備とともに臨床研究（医師主導臨床研究）の支援体制の必要性が医療現場から高まるとともに国も治験及び臨床研究を推進した。このような背景の下、治験事務局から臨床研究も支援するセンター組織に改組発展する動きが顕著となった。2014 年以降、人を対象とする医学系研究の倫理指針（モニタリング追加）の施行、医療法に基づく臨床研究中核病院の制度化、臨床研究法（審査委員会認定、研究資金の取扱い）などがアカデミア発の創薬推進として治験・GCP と関連する事項として注目される。

#### 文献

- 1) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 H9.3.27 厚生省令第 28 号
- 2) IRB ハンドブック第 2 版 ロバート・J・アムダー編、栗原千絵子訳、中山書店、2009.11  
ISBN 978-4-521-73178-0
- 3) GCP ハンドブック 監修 厚生省薬務局審査第一課 薬業時報社 1990.6  
ISBN 4-8407-1817-2
- 4) 医薬品の臨床試験の実施に関する基準について（平成元年 10 月 2 日薬発第 874 号）
- 5) 医薬品安全性確保対策検討会 最終報告書 1996 年 11 月
- 6) 逐条解説 医薬品医療機器法 薬事法規研究会編 ぎょうせい 2016.1 第 1 刷 ISBN  
978-4-324-10089-9 第三部第 9 節 平成 8 年の薬事法改正
- 7) 第 136 回国会 参議院記録 平成 8 年 6 月 17 日厚生委員会
- 8) ICH-GCP <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0028.html>