

GCP 治験とモニタリング業務

—モニター／臨床開発経験者の立場から考えること—

西 川 隆

東京薬科大学*

(平成 13 年 3 月 27 日受付・平成 13 年 4 月 6 日受理)

医薬品の臨床試験（治験）は、非臨床試験を経てヒトを対象に有効性、安全性を最終的に確認する試験であり、倫理性、科学性、信頼性の確保が求められている。わが国では 1997 年 3 月に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」として新 GCP が制定され、1998 年 4 月より完全実施されている。新 GCP は、治験依頼者に多くの責務を課しているが、そのなかでもっとも重要なもののひとつとして医療機関における原資料の直接閲覧を認めるモニタリングの強化・実施を義務づけている。米国では 1970 年代からモニタリングは、治験依頼者の重要な業務として取り扱われていたが、新 GCP によりわが国も米国、EU 諸国なみにはじめてモニターが認定され、モニタリング業務が規定された。しかし現時点では製薬企業、医療機関ともに新 GCP に則した治験環境の整備遅れやモニターの資質問題もあって、医療機関におけるモニタリングは効率的実施を模索している段階のように見受けられる。抗菌薬治験のモニタリングも同様な状況にある。新 GCP の求めている治験の「質」と成績の「信頼性」を確保するには、モニターによる正確なモニタリングの実施が不可欠である。これを実現するには、治験依頼者およびモニターの GCP 遵守のモニタリングをめざす研鑽はもとより原資料の直接閲覧、CRC の設置などについて化学療法学会治験関係者の積極的な支援・指導が必要である。

Key words: GCP, 治験, モニター（臨床開発担当者）, モニタリングの心得, CRC

わが国では、臨床試験（治験）が適切に実施されるための基準として 1989 年 10 月に厚生省薬務局長（厚生労働省医薬局長）通知「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（Good Clinical Practice; GCP）がはじめて実施された。しかしこの GCP（旧）にもとづくわが国の治験は、日米欧 3 極の新医薬品承認基準の統一をめぐる議論のなかで欧米諸国から「信頼性に欠ける」と非難されてきた。その主な理由には、①文書によるインフォームド・コンセントが行われていない、②エンドポイントが明確でない、③モニタリング・システムが確立していない、などの問題点が指摘された¹⁻³⁾。

こうした批判に対処するため厚生省は、新 GCP として「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）を 1997 年 4 月から施行し、1 年間の経過措置を経て翌 1998 年 4 月から完全施行した。この新 GCP は、わが国の治験体制を国際標準に一気に引き上げ、治験の「質」と「信頼性」を確保する目的で作成されたものだけに、治験制度は根底から様変わりした。治験依頼者である多くの製薬企業のみならず、医療機関も現状のままではまったく対応できない大変革となった。

新 GCP では、治験依頼者が治験に関する大半の責任を負うことになった。その責任をまっとうするためにさまざまな実施基準が設けられたが、特に重要な改正点のひとつは原資

料の直接閲覧を認めるなどモニタリングに関する強化である。しかし治験受け入れ体制の遅れなどから、医療機関におけるモニタリングはスムーズに行われていない現状にある^{4,5)}といわれている。医薬品機構が行った平成 9～11 年度の GCP 実施調査（医療機関）では、治験を実施した医師に起因する症例報告書、実施計画書、記録保存、同意取得に関する不遵守が全 GCP 不遵守指摘の大部分（71.4%）に達していると報告された⁶⁾。

こうした現状を認識して以下、本稿ではモニター／臨床開発担当者（以下、モニターという）の新 GCP における位置づけと責務、および GCP 遵守のために実施すべき主なモニタリングについて経験をふまえて私見を述べたい。

I. 新 GCP とモニター

1. モニターの位置づけ

モニタリングは、新 GCP で規定された治験依頼者（以下、依頼者という）の責務のなかでもっとも重要なもののひとつである。1970 年代後半から米国では、モニタリングは治験依頼者の重要な業務として認識され、取り扱われており^{7,8)}、わが国も新 GCP によりはじめて欧米諸国と同じようにモニターが認定され、モニタリング業務が明確に規定された。

新 GCP では、モニタリングに従事する者をモニター

(GCP 省令第 22 条)と呼び、「適切な訓練を受け、治験を十分にモニタリングするために必要な科学的および臨床的知識を有する者」(答申 GCP 8-1-21)と規定した。また医療機関において「モニターは治験が適正に実施され、治験医師の症例報告書などに必要事項が正確に記録されていることを保証しなければならない」(答申 GCP 8-1-22-1, -2)と定めた。

これによりモニターには、治験の「質」と成績の「信頼性」を確保することが求められ、医療機関との契約により、原資料を「直接閲覧」(第 13 条)することが認められた。

2. モニターの責務

1) GCP の規定

モニターおよびモニタリング業務について新 GCP の条文に直接、掲げられているのは「モニタリングの実施」(第 21 条)と「モニターの責務」(第 22 条)に関する 2 つの規定である。

「モニタリングの実施」については、「依頼者が作成したモニタリングに関する手順書に従ってモニタリングを実施しなければならない」とされ、モニタリングを実施する場合は、原則として「医療機関を訪問して行わなければならない」と定めた。

また「モニターの責務」については、「モニタリングの結果、医療機関における治験がこの省令 (GCP) または治験実施計画書 (以下、実施計画書という) に従って行われていないことを確認した場合は、その旨を直ちに当該医療機関の責任医師に告げなければならない」と規定した。

2) モニタリングの目的

モニターが実施するモニタリングのもっとも重要な目的は、次の 3 つの事項を確認 (答申 GCP 8-1-20-1) することにある。

① 被験者の人権・安全・福祉が確実に保護されていること。

② 治験が最新の実施計画書、薬事法第 14 条 (医薬品の製造の承認) 第 3 項および第 80 条の 2 (治験の取り扱い) に規定する基準ならびに GCP を遵守して実施されていること。

③ 責任医師または分担医師から報告された症例報告書などの治験データが正確かつ完全で、原資料などの治験関連記録と照らして検証できることを確認すること。

これらの目的を遂行できなければ、医療機関、責任医師に対するモニタリングが正しく行われたとの評価は受けない。そのためモニターは新 GCP の理解のほか、治験薬概要、実施計画書、同意文書およびその他の説明文書、自社の標準業務手順書 (以下、業務手順書という) などについて熟知しなければ、新 GCP を遵守したモニタリングを行うことはできない。

3) モニタリングすべき範囲

モニターの責務は、医療機関において治験が新 GCP を遵守して行われていることを保証 (答申 GCP 8-1-22-1) することにある。そのため新 GCP では Table 1 の 17 項目 (答申 GCP 8-1-22-2) に示す広範かつ多岐にわたる事項をモニタリングすべき範囲・方法と定めている。

Table 1 にある 17 項目すべてについてモニターが正確・完璧に行うことは至難のように感じられる。しかしこのレベルのモニタリングが日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (International Conference on Harmonization; ICH) で合意された国際標準である以上、モニターは新 GCP をどれだけ遵守して治験を進行できたか?—が治験の成否を握っていると認識する必要がある。

II. 新 GCP のモニタリング体制⁹⁾

モニターが新 GCP を遵守してモニタリングを行うために意識すべき主な事項について、①治験実施前、②治験実施中、③治験終了時 (後) に区分して記述する。

1. 治験実施前の業務

1) 実施計画書の理解と実施に関する検討

重要なことは、モニターが実施計画書の内容を「どのように理解し、それを如何に適切に医療機関で実施するか?」について十分検討することである。たとえば実施計画書の内容について、「治験薬のどのような特徴を証明しようとしているのか?」「そのためにはどのような治験デザインを組んでいるのか?」「倫理的・科学的に妥当な内容か?」などの吟味が欠かせない。

2) 医療機関・責任医師の選定に関する関与

この選定は依頼者が決定するが、モニターが参考意見として依頼者に伝えることは、医療機関と責任医師の両者が「新 GCP および実施計画書を遵守して治験を行う能力がある」という根拠のある科学的な情報と判断である。根拠のある科学的な情報を得るためにモニターは両者について以下に示した視点から正確に見極める必要がある。

① 医療機関には「適切な治験審査委員会 (IRB) が設置されていること」「十分な臨床観察・検査・緊急対応が行える施設・人員を確保していること」など、新 GCP の定める質と規模を有しているか?

② 責任医師は被験者から文書による適切な同意を取得して、約束した被験者数を実施期間内に完了し、終了した症例ごとに症例報告書を作成・提出することができるか?

③ 責任医師はモニタリングを受け入れ、実施計画書の記載通りに治験を行うことができるか?

旧 GCP 時代にときとして見られたようなネーム・バリューだけの医療機関や治験医師を選定した場合には、治験薬の対象となる患者がほとんどいなかったり、その結果無理やり被験者を見つけて投与することも予想され

Table 1. モニタリングの範囲・方法（要約）

1. モニターは治験にかかわる関係者間の情報交換の主役を務めること。
2. 医療機関、責任医師が求められている要件を満たし、それを治験期間維持していること、検査室やスタッフが治験を完全、適正に行うのに十分であり、それが治験期間継続されていることを確認すること。
3. 治験薬に関し、下記を確認すること。
 - 1) 保存期間、保存条件が許容でき、十分量が交付されていること。
 - 2) 適格な被験者のみに実施計画書の用法・用量で投与されていること。
 - 3) 被験者に治験薬の適正使用、取り扱い、保存、返却に関し、指示されていること。
 - 4) 医療機関で治験薬の取り扱い、保管、管理が適切に行われ、記録されていること。
4. 責任医師、分担医師が医療機関の長の指示、決定および承認された実施計画書にしたがって治験を実施していることを確認すること。
5. 被験者から治験参加前に自由意思による文書同意が得られていることを確認すること。
6. 責任医師が治験薬概要書の最新版などすべての文書、供給物を受領していることを確認すること。
7. 医療機関の長、責任医師、分担医師、協力者、治験薬管理者などが治験に関し、十分な情報を得ていることを確認すること。
8. 責任医師、分担医師、協力者、治験薬管理者が実施計画書、その他の合意文書にもとづく役割を果たし、その役割を事前に決められた者以外に委任していないことを確認すること。
9. 責任医師、分担医師が適切な被験者のみを治験に組み入れていることを確認すること。
10. 被験者の登録状況を確認し、依頼者に報告すること。
11. 正確・完全、最新の原資料などすべての治験関連記録が作成、保存されていることを確認すること。
12. 医療機関の長、責任医師、分担医師がGCPの要求する報告、通知を提出し、これら文書が正確、完全に適切な時期に行われ、読みやすく、日付が記載され、該当する治験を識別できることを確認すること。
13. 症例報告書の内容と原資料などの治験関連記録類を照合し、正確であることを確認すること。その際、モニターは特に次の点を確認すること。
 - 1) 実施計画書が要求するデータが症例報告書に正確に記載され、原資料と一致していること。
 - 2) 用量、治療法の変更の場合は、すべてが各々の被験者につき記録されていること。
 - 3) 有害事象、併用療法、併発症が実施計画書にしたがい症例報告書に記録されていること。
 - 4) 被験者が規則通り来院しなかった日、実施されなかった試験、検査が症例報告書に記載されていること。
 - 5) 登録された被験者のすべての中止例、脱落例が症例報告書に記載され、理由が説明されていること。
14. 責任医師に症例報告書の記載ミス、記載もれ、判読不能事項をすべて知らせること。適切な修正、追記・削除、日付が記入され、重大な場合は理由が説明され、責任医師、分担医師の捺印または署名がされていることを確認すること。
15. すべての有害事象が実施計画書などで要求している期間内に報告されていることを確認すること。
16. 医療機関で保存すべき必須文書を保管責任者が保存していることを確認すること。
17. 実施計画書、業務手順書、GCP などから逸脱の場合は、責任医師（必要に応じて医療機関の長）に伝え、逸脱再発の措置を講ずること。

る。そうなれば治験データの信頼性に悪影響をあたえる危険性がある。モニターはこれらの点を十分考慮に入れて、依頼者が科学的な根拠により医療機関および責任医師を選定できる判断材料を伝えておくことが大切である。

3) 責任医師との確認・合意事項

責任医師の口から「新GCP、実施計画書遵守の治験ができる」「治験期間内に目標の被験者数は確保できる」「直接閲覧に同意する」などの約束・合意が得られれば、正式に治験事務局で治験契約の運びとなる。合意が得られない場合は、この医師の下で治験を行うのは不可能と判断すべきである。

4) 治験契約手続き

治験契約書（以下、契約書という）に記載すべき事項（答申GCP 9-2）として19項目が規定されている。このなかで、①GCPおよび計画書の遵守、②モニタリングおよび直接閲覧の受け入れ、③必須文書の保存、④目標とする被験者数の確保、⑤治験の期間、⑥治験薬の管理、などは治験の「質」と「信頼性」に影響をあたえるので吟味して合意しなければならない。また治験の費用、治験契約の解除についても配慮が必要である。

5) 治験協力者への治験内容の徹底

責任医師が業務の一部を分担医師や協力者に分担させ

る場合は、責任医師と協力者全員を集めて治験内容を説明し、徹底を図ることが肝心である。治験開始直前に行うことが多いこの説明会は、治験の「質」を向上させる目的を持つので欠かせない。

6) 治験薬の交付・管理

治験薬は、モニターが直接、治験薬管理者の薬剤師（答申GCP 2-36）に手渡すべきものである。その際、提供治験薬数や使用方法、安全性、管理法、記録の作成など種々の注意事項を「治験薬管理の手順書」（第16条）により説明し、それにしたがって治験薬管理者に励行するよう依頼すること。治験終了時には治験薬の提供量・使用量・残薬量の数的関係といったこともモニタリングの対象なのでずさんな交付および管理は許されない。

2. 治験実施中のモニタリング業務

1) 治験の実施状況の主な確認

① 被験者の登録および進行状況の把握

一般的には、モニターが責任医師から被験者候補名を記載した、たとえば「被験者スクリーニング名簿」を入手することが第一歩である。この名簿は、第三者が被験者を特定できないように氏名などの項目はマスクされているが、責任医師、分担医師がこの被験者候補から文書同意を得て登録した段階で正式な被験者となる。そのためモニターがスクリーニング名簿を入手することは、治

験の進行状況を把握する上で大切である。

モニターは、文書同意を得て登録された正式な被験者について、可能な限り速やかに原資料を直接閲覧して間違いなく適格症例であることを、たとえば自社の「被験者の適格性確認表」を用いて確認するのが一般的なやり方である。ここで注意することは、責任医師に登録を急がせると、GCPや実施計画書に違反するような被験者を選ぶ危険性のあることである。

直接閲覧の結果、実施計画書に抵触するおそれのある被験者が登録された場合、モニターは不適格な理由を責任医師にただちに伝え、「それ以降の被験者登録を実施計画書にしたがって、正しく行うよう改善してほしい」と依頼することがもっとも大切で正しい対応である。また被験者の適格性の確認は原資料を直接閲覧して行う必要があるため、医師には「原資料で確認させて下さい」と申し出ることを忘れてはならない。

② 被験者の同意の確認

モニターは、治験医師の行うインフォームド・コンセントが被験者（または代諾者）の「自由意思により、適切に得られたか？」を確認（第21条）する義務がある。具体的にはこの場合、治験医師が説明・同意文書を用いて被験者に適切な説明を行い、かつ十分な時間をかけて被験者からの質問に答えた結果、被験者（または代諾者）が納得し自筆による日付、署名を同意書に記述したのかどうか、確認する必要がある。インフォームド・コンセント取得時の様子を治験医師から教えてもらい、取得の現状を知ること大切である。

③ 重篤な有害事象の報告

モニターは、訪問時には治験薬に起因すると思われる有害事象や副作用の発生がなかったことを治験医師に確認する習慣をつけることが肝心である。重篤な有害事象などを認めた場合、責任医師は速やかに第一報を依頼者と医療機関の長に緊急報告するよう義務づけられているので、モニターはその旨を治験医師に依頼しておくことが必要である。

④ 実施計画書の逸脱と治験の中止

依頼者（モニター）はモニタリングの結果、責任医師と医療機関が実施計画書から大きく逸脱したことを認め、適正な治験を行うのに支障をおよぼす可能性があると判断した場合は、契約を解除し、治験を中止しなければならない（第24条）。これに該当するのは、新GCPや実施計画書に対する重大または継続した不遵守事例が発見された、たとえば以下に示したような場合が考えられる。

1. 度重なる不適切なインフォームド・コンセントの取得。
2. 不適格な被験者への治験薬の度重なる投与。
3. 適応症および用法、用量、投与期間の度重なる不遵守。

4. 重篤な有害事象や副作用の隠蔽。

5. 観察、検査の継続した未実施および検査項目の欠落。

しかしこれらの不遵守事例は、モニターが責任医師や分担医師と定期的に面談し、被験者が登録された際には直接閲覧を行うなど業務手順書にしたがってモニタリング・確認していれば容易に避けられるものである。

2) 症例報告書の回収・点検

責任医師と分担医師は、実施計画書にしたがって正確に「症例報告書」を作成し、これに記名捺印か、署名しなければならない（第47条）。モニターは回収した症例報告書を直接閲覧により点検し、もし実施計画書から逸脱している項目を見つけた場合は、ただちに責任医師に報告し、実施計画書の遵守を求めなければならない（答申GCP 8-1-22-2-17）。

症例報告書の回収と点検のタイミングについてモニターは、「終了した症例報告書を一症例ずつ、できるだけ早い段階で回収し、その内容を直接閲覧により確認する」ことを実践するよう心掛けることが大切である。早い段階で症例報告書のミスを発見し修正することの意義は、次の症例から同じようなミスが起らないように責任医師に改善してもらうことにある。そのため治験薬投与終了後に全症例を一括点検する方法は非効率的¹⁰⁾であるのに加え、同一医師による逸脱例を認めても、その医師の治験は終了している場合が多く、結局その医療機関における治験は不適格症例の多い信頼性にかける治験に終わる危険性に結びつくので避けるべきである。

しかし、症例報告書の「早期回収／早期点検」は、超多忙な治験医師の同意を得られるとは限らず、多くのモニターには難問である。そのため症例報告書の回収・点検方法とその時期について、責任医師と事前に十分了解し合っておくことが重要である。

3) 原資料との照合／直接閲覧

わが国でも原資料の直接閲覧が欧米並みに作動し、モニタリングが正確に実施できるようになって、はじめて新GCPの目的が達成される。新GCPではモニター（依頼者）に原資料の直接閲覧を認め（第13条）、同時に責任医師から提出された症例報告書が原資料通り「正確に記載されているか否か」を照合・確認（第21条）することが義務づけられた。

新GCPが定めた原資料とは、「被験者に対する治験薬の投与および診療により得られたデータその他の記録」を指し、一言で原資料の直接閲覧を実施するといっても、15項目（薬務局長通知・薬発第430号、答申GCP 2-11）におよぶ多種多様の治験関連資料を必要に応じてひとつひとつ丹念にモニターが調査、分析、確認、複写すること（答申GCP 2-39）であり、困難を伴う場合が多い。診療カルテの開示が定着していないわが国では、原資料の直接閲覧という作業は治験医師、モニター

共にはじめての経験であるだけにスムーズに運ぶとは限らない。医師や被験者の合意を容易に得られないことも予想される。

厚生省の「治験を円滑に推進するための検討会」が行った「治験実施体制調査(1999年)」結果(対象全国614病院・回答481病院)によると、原資料の直接閲覧に関しては、「すべての原資料をモニターに渡し、自由に閲覧させている」が30%強にとどまり¹⁴⁾、直接閲覧の進展は遅れているように思える。

モニターが直接閲覧により、症例報告書と原資料を照合して正確であることを確認しなければならない内容は、上述の通り Table 1 の13(答申 GCP 8-1-22-2-13)である。その際、モニターが忘れてはならないことは、「症例報告書の内容が原資料通りに過不足なく、正確に記載されているか?」「症例報告書の記載内容は、原資料と整合性が取れているか?」ということである。たとえば、①記載不備が圧倒的に多い併用薬や検査記録の記載内容を必ず確認する、②同意書などからすべての被験者について同意取得日、同意人の署名・捺印を確認し、治験薬投与開始日などとの整合性を確認する、③原資料から被験者の受診日、臨床症状の推移と副作用発生など有効性・安全性評価との整合性を確認する、④診療カルテおよび治験薬管理表から治験薬の用法・用量・投与期間と総投与量との整合性を確認する、ことなどは欠かせないものである。

治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator; CRC)制度が未発達なわが国の現状では、こうした直接閲覧を軌道に乗せるにはモニタリングを受け入れる医療機関への行政指導¹²⁾の徹底と治験医師・モニター両者の信頼関係の構築がきわめて大切である。

4) 症例報告書の変更・修正

症例報告書に記載された事項を変更・修正する例は、高い頻度で行われている。依頼者が提供する「症例報告書の変更・修正の手引き」(答申 GCP 6-2-9-5)にしたがい、治験医師に周知させることが肝心である。原資料との照合作業により、症例報告書に記載ミスを発見した場合は、責任医師(または分担医師)に記載事項の変更か修正を求めなければならない。小さな変更・修正でも捺印(または署名)とともに日付を記入してもらうよう心掛ける必要がある。特に疾患名や有害事象・副作用、用法・用量、効果判定など重大個所の変更・修正の場合は、理由や説明を正しく記載しなければならない(第47条)。

変更・修正作業についてモニターが忘れがちなものに、①分担医師が行った変更・修正でも責任医師に点検・確認してもらうこと、②変更・修正の記録を責任医師から依頼者に提出してもらうことの2点がある。また変更・修正が許されているとはいえ、「修正で黒過ぎる症例報告書」や「訂正印で真っ赤な症例報告書」は信頼

性に欠けると見なされる危険性がある。特に副作用や効果判定、用法・用量の訂正は、規制当局の不信感を招くことをモニターは心得ておきたい。

3. 治験終了後のモニタリング業務

治験終了後の主なモニタリング業務は、症例報告書を固定した後、責任医師に治験終了を伝え、医療機関における治験終了手続きを行うことである。

1) 症例固定への対応

症例報告書は社内のデータ管理部門で厳格なチェックが行われるが、最初に症例報告書を回収した時点でモニターが整合性をたしかめ、原資料との照合・点検(第21条)を正確に行い、責任医師の修正作業(第47条)まで完全に終わらせておくのが基本である。症例報告書の固定に要する時間の短縮はモニタリングが正確に行われた証である。

2) 治験薬の回収・確認

モニターは、回収時には「治験薬管理表」などにより数量確認(第21条)を行うことが義務づけられている。提供数、被験者への使用量、回収量の間に数的な不一致を認めた場合は、その理由をモニタリング記録に明記する必要がある。治験薬管理の特にずさんな施設は、依頼者が医療機関として選定したことに問題があるものの、その原因はモニターの収集・提供した情報の甘さに起因していると理解すべきである。次回からは実施医療機関から削除することも考えたい。

3) 治験終了通知

治験を終了するには、医療機関の長から「治験終了報告書」と「治験結果の概要」を依頼者に提出しなければならない(第40条)。そのためモニターは治験が終わり次第、両書類を早く入手するよう心掛けることが肝心である。欧米では多くの国でモニターが両資料のドラフトを作成し、協力しているので、わが国でも超多忙な治験医師の現状や、CRC制度が完備していない現在の環境から判断して、モニターが補佐できる範囲で協力することが望ましい。

4) その他

責任医師にモニターが確認しておきたいものに、GCP実地調査の予告、責任医師用ファイルの点検、論文の公表(学会発表)などがある。

III. おわりに

新 GCP 遵守の治験には、医療機関におけるモニターの適切なモニタリングの実施が必須条件である。それを達成するため常に議論の対象になるのが、モニターの資質と CRC の設置にかかわる問題である。

1) モニターの資質

モニターの資質・能力とは、端的にいえば「医療機関において、その領域の専門医である治験医師と対等に話す薬学・医学的な会話を通じて、新 GCP が求める適切なモニタリングを行い得るか?」ということである。

筆者¹³⁾が1998年2月に実施した大手企業7社(武田薬品, 三共, 第一製薬, 塩野義, エーザイ, 明治製菓, 富山化学)の第一線モニター29名(モニター経験1~25年, 平均8.1年)を対象としたミニアンケート調査の結果(回答率96.7%)によると, 新GCP遵守でモニタリング業務を「実施できる/大体できる」と答えたモニターは48.3%, 反対に「できない可能性が高い/できない」と回答したモニターは51.7%であった。

この結果からはモニターの能力に「やや不安」が感じられるものの, アンケート実施時期を考慮すれば, 今日ではさらにレベルアップしているものと判断してよいだろう。まして「できない可能性が高い/できない」と答えた理由のトップに, 「医療機関の治験受け入れ体制の遅れ」を挙げていることから考えると, 医療機関の受け入れ体制は年ごとに整備されつつあるだけに, 新GCP遵守のモニタリングを実施できるモニターの割合は一層高まっているものと思われる。

2) CRC の設置

治験受け入れ体制が進んでいるとはいえ, 治験の推進に不可欠なCRCを設置している医療機関が少ない現状は憂慮しなければならない。CRCの設置が遅れているためモニターが求める原資料の直接閲覧などモニタリングに関する負担は, すべて治験医師, 特に責任医師が担っている。責任医師の業務量の増大は現状のままでは治験の質の低下をもたらす危険性すら感じられる。責任医師の業務量を軽減し, 治験の質の低下を防ぐにはモニターの能力をさらに向上させ, 効率のよいモニタリングを実施する以外, CRC制度が定着していない現在のところ方策は見あたらない。

米国では, CRCは依頼者の製薬企業側からの要望でなく, 医療機関側の必要性により発生したものであり, 医療機関において治験データの質の保持など重要な役割を果たしている。CRCはモニターと連携して治験が実施計画書, GCPなどを遵守して実施されるよう努めているだけに, 米国ではCRCのいない医療機関は治験実

施施設として選定しないのが一般的である¹⁴⁾とさえいわれている。わが国でも遅れているCRCの設置を早急に推進しなければならない。

3) 結 語

わが国において新GCP遵守によるモニタリングを実施するには, 依頼者およびモニターの研鑽はもとより原資料の直接閲覧, CRCの設置などについて化学療法学会治験関係者の積極的な支援と指導が必要である。

文 献

- 1) 衣非 脩: 新GCPの実施と治験の質の向上に向けて。癌と化学療法: 1883~1891, 1997
- 2) 土井 脩: 改正GCPの目指すもの。月刊薬事 39: 1997~1999, 1997
- 3) 衣非 脩: 新GCPへの対応。癌と化学療法 25: 650~662, 1998
- 4) 神谷 晃: 治験コーディネーターと治験責任医師・分担医師の協力。日化療会誌 48: 305~307, 2000
- 5) 斎藤 篤: 新GCP後の抗がん剤開発の現状と問題点。日化療会誌 48: 319~324, 2000
- 6) 児玉庸夫: GCP実施調査の概要(1997~1999年度)。臨床試験の国際化シンポジウム(2000年9月開催)講演
- 7) Obligation of Sponsor and Monitors: 21 CFR Part 52, F.R. 42: 49621~49630, Sept. 27, 1997
- 8) 日本製薬工業協会(医薬品評価委員会臨床評価部会): 臨床試験のモニタリングに関するFDA指針について。薬理と臨床 16: 4755~4758, 1988
- 9) 西川 隆: GCP治験とモニタリングの基礎知識, p.129~172, 薬事日報社, 東京, 2001
- 10) 二木芳人: モニタリング時の直接閲覧の依頼方法と実施方法。臨床医薬 14: 17~32, 1998
- 11) 厚生省(治験を円滑に推進するための検討会): 治験実施体制調査, 1999
- 12) 厚生省: モニタリング及び監査の受け入れに関する標準運用指針(医薬審第889号), 2000
- 13) 西川 隆: 臨床開発担当者(モニター)の意識。薬事日報, 1998年4月6日付
- 14) 西岡正基, 今西一郎, 水野清史, 他: 米国における治験の実情と今後の日本への提言。臨床薬理 13: 3337~3357, 1997

Responsibilities of monitoring in clinical trials by GCP ordinance: a view on monitoring from practical experience as a clinical development participant

Takashi Nishikawa

Trustee, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

According to the Good Clinical Practice (GCP) ordinance enacted in April 1998, an important responsibility of pharmaceutical institutions is to monitor new drugs based on direct access to source documents. Too few pharmaceutical companies and institutions currently have coordinators stationed for clinical trials, however, and the monitors are not sufficiently qualified to process clinical trials as defined by the GCP ordinance, essentially rendering monitoring ineffective. To make extensively improve clinical trials and obtain reliable results, monitoring must be accurate.