

り、この種の臨床試験を実施してゆこうとするユニットに関してより多くの情報を MHRA や倫理委員会に提供することにある。その結果として、承認可否の決定は一層強固なものとなるであろう。このスキームは、その適用範囲内のユニットが、被験者に対する危害の防止、及び救急対応に関して基準を満たしていることの保証を与えるものとなる。MHRA GCP 査察部門は、英国で第 I 相試験を実施するユニットにおける GCP 査察を既に行っており、さらに 2006 年初めより、これらのユニットの周期的査察プログラムを導入することとした。

3. 提案に対する応答

3.1 概観

全般的に、意見・質問を寄せた方々の大多数がスキーム案を歓迎し、また潜在的リスクやそのリスクを最小限に抑えるため講じられる措置の考察及び評価を支持した。認定スキームは、ボランティアの安全を最大限に高める上で重要な段階であると広く見られている。しかし、53 件の意見の中で 2 件はこの案を支持せず、このスキームは負担が重く、英国の第 I 相試験業界に損害を与えかねないとの懸念を提起した。

3.2 細目

3.2.1 任意のスキーム

意見・質問を寄せた方々の大部分は、スキームを任意ではなく義務的なものとすべきだと述べ、義務的でない場合のスキームの価値を疑問視した。他に、このスキームは自主的なものとして運用されるよう意図されているが、本質的に義務的となるであろうとの意見もあり、理由は、認定を受けていないユニットにスポンサーが試験を依頼するとは考えにくいというものであった（3.3.1 項も参照のこと）。

3.2.2 試験実施医師の訓練

試験実施医師が、理論的知識の範囲を超える医療上の緊急対応における、最近の経験を持たなければならないことを確保する旨の要件に関連して、懸念があった。認定スキーム案では、この要件の達成方法について提言した。提言は、契約に基づき、経験を積んだ医師を投与期間中に呼び寄せること、あるいは現任の医師が適切な訓練を受けることを確保することであった。第 I 相試験を実施する医師向けに NHS における適切な配置を見出すことは困難と認知されていることを巡って、懸念が提起された。また補償の問題、名誉契約の必要性、NHS トラスト内での協力不足の認識、といった点を巡る懸念も提起された。また多数の意見提出者から、蘇生や心停止に対する焦点は第 I 相ユニットには不適切かもしれない、これは健康なボランティアの試験では稀なシナリオだからであるとの感想もあった。

3.2.3 標準認定と追加認定

複数の意見提出者が2段階の認定の必要性を疑問視し、重篤な有害反応は定評のある薬物でも起こり得るため、全てのユニットが要件を満たすべきであるとの意見を示した。認定水準に関し明確化が求められたが、これは標準的認定においてボランティアに提供される保護水準が低いとの認識を巡り、懸念が提起されたためである。

3.3 提起された疑問点

3.3.1 スキームが自主的であって、義務的ではないのは何故か。

義務的な制度の導入は、臨床試験指令の下での MHRA の権限を超えると思われる。臨床試験指令は、試験に対する必須要件及び関連する検討事項を包括的に定めたものであるが、現時点では、英国が要件を追加する余地はない。

3.3.2 あるユニットが自主認定を取得しなくても、第 I 相臨床試験の実施は可能か。

単に申請を希望しないとの理由だけでユニットが認定を取得していなくても、影響はないであろう。未認定のユニットが臨床試験の実施から排除されるわけではない。それは当スキームが任意のものだからである。ユニットが基準を満たしていなければ、重大な GCP 非遵守を示唆することになり、さらなる措置が講じられる。これはそのユニットが認定スキームに申請していたかどうか、という事例になる。しかし、全国研究倫理審査局 (NRES) は、試験実施施設を検討する際に認定の欠如を考慮に入れることとなり、また独自に実施施設の調査を行うことを検討する場合もある。MHRA の臨床試験ユニットは、EAG による審査対象の試験について設備に関する勧告を行うことはあるが、当該ユニットの認定状態に関する勧告は行わない。

3.3.3 過渡的な取決めはあるか。申請後、調査の遅れが認定の遅れという結果を招くかもしれない。認定済みのユニットがまず、商業的に有利になると思われる。

MHRA の意向は、2008 年 4 月に認定を交付することである。2007 年末までに、ユニットは認定申請を行うよう促されることになる。その後、必要であれば調査が行われる。法令に基づく GCP 査察が最近実施されたばかりであれば、早急に調査を行わなくても標準的認定が付与されと考えられる。

3.3.4 MHRA の臨床試験ユニットが実施施設の設備に関し勧告を行う場合、スポンサーが勧告に従わなければ、どのような措置が取られるか。

MHRA は何も措置を取らない。これは勧告であり、承認条件とはならないからである。しかし、倫理委員会が、実施施設の調査が必要かどうかを検討することを選択するかもしれない。承認を与える前に MHRA の勧告を考慮に入れることはあり得る。

3.3.5 これらの認定調査は法令上の査察に加えて実施されるものであるか。

そうではない。任意の認定スキームに申請するユニットは、定期的な法令上の GCP システム査察を追加的に受けることはない。ただし MHRA は、懸念が生じた場合、あるいは調査を要する重要な情報が明るみに出た場合に緊急の査察を実施する権限を有している。

3.3.6 認定証明書は、重大な発見があっても交付されるか。

交付されない。検査からの重大な発見があれば、認定証明書は交付されず、それは当該ユニットが認定要件を満たしていないということになるからである。認定に先立ち重大な問題が解決される必要が生じ、フローアップ調査が必要となる場合もある。

3.3.7 追加的認定の要件には、あらゆる FIH 試験が含まれることになるか、あるいは「ハイリスク」と見なされるものに限定されるか。

追加的認定は、リスク要因に関する審査が EAG に付託される試験が対象となり、例えば新種の化合物を用いるヒト初回投与試験などが挙げられる。

3.3.8 この認定スキームは他の EU 諸国でも導入される見通しがあるか、あるとすればいつ頃か。

第 I 相試験は欧州域内で幅広く議論されており、CHMP が試験薬のヒト初回投与試験におけるリスクの特定および軽減の戦略に関するガイドラインを作成している (EMEA/CHMP/SWP/294648/2007)。

欧州レベルでガイダンスや法規が変更される可能性はあるが、今のところ審議中である。

3.3.9 申請、検査、決定の間の検討段階に対する設定期間を公表する意図があるか。

当方としては、現時点で時間的な制約を課す意図はないが、現在の調査報告書の発行手順に従う意向であり、よって認定証明書は調査後 30 日以内に交付されることになる。

3.3.10 MHRA は、PI に対する関連の臨床経験の適切な認可と併せ、製薬医学部から現在提案されているヒト薬理学学位免状を考慮する意向であるか。

MHRA は学位免状の取得を支持する。適切な認可には、大学院の資格の他に関連する経験も含まれることになり、学位免状又はその他の関連資格が含まれる場合もある。

3.3.11 MHRA は、CRO からの医師の参加や緊急対応チームへの積極的な関与に関し、保健省と協議する意向であるか。

MHRA は、そうした率先を支持する。

3.3.12 規制影響評価は行われるか。

これは任意のスキームであるため、規制影響は最小限であると評価される。しかし、2007年10月17日に公表された手数料に関するMLX 334や現在進行中の公開協議には、認定スキームに関する規定が含まれ、規制影響評価も含まれる。

3.3.13 「主要職員」の定義はどのようなものか。

主要職員に用いられる肩書は組織によって様々で、ユニットは認定スキームにおける要件を再検討し、それらの要件を達成及び維持する上でどの職員が主要となるか判断する必要が生じる。しかし一般的に、主要職員は医師が該当し、医療ディレクター（又は医療面の総体的責任を負う医師）、上級看護師、臨床管理者（即ち日々の診療所の運営や、緊急移動用ベッドなど診療所の備品に対する総責任者）、薬剤師も含まれる。

病院内に設置される営利的な第Ⅰ相ユニットの場合、NHS トラスト職員（病院の緊急対応チーム担当者など）が認定目的で主要職員として記載されることは期待されていないが、代理医師業務提供者との契約が交わされている場合はこの限りではない。

3.3.14 どのような情報が地元の病院へ伝達される必要があるか。

ユニットが試験毎にプロトコルを送付することは意図されていない。これは地元のトラストの目的に役立つとは思われないだけでなく、スポンサーの守秘義務に抵触するおそれもある。地元の病院はユニットの存在や、FIH、生物製剤など実施されている試験の種類を認識していなければならず、また初回投与日について通知を受けることも推奨される。

3.3.15 MHRA は、認定に影響する可能性のある変更について MHRA に通知することを第Ⅰ相ユニットが促されるよう、年次更新報告書の要求を検討するか。

認定スキーム案では、認定が付与される基礎となった事項に影響する重要な変更について、ユニットは査察部門へ通知しなければならない旨を規定している。年次更新の完了は、第Ⅰ相ユニット及びMHRA 双方にとってスキーム運営上の負担が増えることになり、従って査察部門としては、年次更新要件の施行は意図していない。

3.3.16 一部の腫瘍用医薬品の試験では有効性データを収集するが、「非治療的」試験の定義は何か。

制定法における第Ⅰ相試験の定義は、或る試験薬がヒトへ投与される際、スポンサー及び試験責任医師が、当該製品が被験者にとって有益と予想される効果を持つという証拠に関する知識を持たない場合に、その薬理学的作用を調査するための臨床試験（委任立法集2004/1031）である。試験責任医師が有効性データを収集する腫瘍用医薬品の試験はやは

り、治療上の便益に関する証拠がない場合における第Ⅰ相（及び非治療的）試験の基準を満たすことになる。

3.3.17 追加認定が申請され、当該ユニットはそれに適合できなかったが標準認定水準は満たしている場合、標準認定は付与されるか。

標準認定は付与されるが、関連基準が全て満たされていることが条件である。

3.3.18 MHRA は、認定した試験実施施設で発生する事故に対し賠償責任を負うか。

MHRA はそのような事故に対しいかなる賠償責任も負わない。臨床試験は、スポンサー及び法規においてスポンサー及び試験責任医師双方の責任を明確に定めている場合、その責任を保持する。認定スキームへの参加は、スポンサー及び試験責任医師におけるこれらの責任を免除するものではない。

3.3.19 調査報告書はスポンサーへ送付されるか。

認定調査報告書は倫理委員会へ送付されるが、日常的にスポンサーへ送付されるわけではない。GCP 査察では通常、システム査察の間に複数の試験を再検討する。従って、査察報告書には様々なスポンサーと併せて複数の試験への参照が盛り込まれる場合があり、故にこれらの報告書が広く配布されると、守秘義務に抵触するおそれがある。GCP 査察部門としては、認定ユニットの一覧を MHRA のウェブサイトで公表する意向である。

3.3.20 この制度における品質保証に関する言及がない。品質向上とリスク低減における QA の重要性を強調することが、健全な勧告ではなかるうか。

認定スキーム案では、患者の安全の確保に必要な主要領域に焦点を当て、またそのようなものとして、査察部門が調査する各領域の網羅的一覧は提示していない。GCP 査察では日常的に品質保証手順の審査を包含しており、この分野は引き続き、認定調査の際に審査及び評価されることになる。

4. 要約

MHRA は、スキーム案に関するコンサルテーションに貢献頂いた全ての方々に感謝すると共に、寄せられた多数の有用かつ建設的な意見を有難く思うものである。また当方は、査察部門との討議に参加し、提案に専門知識を付加して頂いた第Ⅰ相認定スキームについてのコンサルテーション委員会の方々にも感謝する。当案はこれらの意見・質問等を考慮の上で改正され、最終的な制度が公表されることとなる。GCP 査察部門は、スキームを施行する際に再検討すべく、コンサルテーション委員会を再召集する意向である。

附属書 1 - 意見・質問提出者一覧

Commission on Human Medicines and the Expert Advisory Group (CHM/EAG)
Kyowa Hakko UK Ltd
GlaxoSmithKline
Royal College of Radiologists
Clinical Contract Research Organisation (CCRA)
BioIndustry Association (BIA)
AstraZeneca
Institute of Clinical Research (ICR)
Faculty of Pharmaceutical Medicine, Royal College of Physicians
Hammersmith Medicines Research
Cancer Research UK (CRUK)
Richmond Pharmacology
Royal College of Nursing
Wellcome Trust
Association of Human Pharmacology in the Pharmaceutical Industry (AHPPI)
Covance
Royal College of Physicians of Edinburgh
Chief Pharmacists Group
Leander Edmunds ("Healthy Volunteer")
NHS
UK Resuscitation Council
Liverpool REC
British Association of Research Quality Assurance (BARQA)

European Medicines Agency
GCP Inspection Working Group
INS-GCP-3 Annex V to Procedure for conducting GCP inspections
requested by the EMEA- Phase I Units.

欧州医薬品庁が求める GCP 査察実施の手順：第 I 相試験実施施設

2007 年 9 月 20 日 ロンドン
EMEA/INS/GCP/197215/2005

1. 目的

この文書の適用範囲は、第 I 相試験実施施設に対して GCP 査察を行う際の準備のためのガイダンスである。

留意すべき点は、この文書は第 I 相試験実施施設に特化したものだということである。他の種類の査察においても共通する事項、例えばコンピューターシステム、記録保管、品質管理などの査察については、他のガイダンス文書を参照されたい。

2. 責任

本文書の適用範囲外

3. 定義

本文書における略語

GCP (Good Clinical Practice) : 医薬品の臨床試験の実施の基準

ICH (International Conference on Harmonization) ¹ : 日米EU医薬品規制調和国際会議

SOP (Standard Operating Procedure) : 標準業務手順書

SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) : 予測できない重篤な副作用の疑い

4. 手順／必要条件の記載（責務を含む）

4.1 倫理委員会の承認および規制当局の承認

留意事項

- ・ 倫理委員会の独立性。
- ・ 倫理委員会が審査した文書。一般的なスクリーニング同意文書の承認。
- ・ 被験者募集広告の承認。
- ・ 承認の文書。
- ・ 倫理委員会の承認の通知手順。関連書類の更新、管理。
- ・ 倫理委員会の ICH GCP 遵守を言明する文書。

¹ 正確には、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

- ・ 倫理委員会委員名簿。
- ・ 規制当局の承認の通知手順、関連書類の更新、管理。
- ・ 年次報告。

4.2 品質保証と SOP

留意事項

- ・ 試験実施のあらゆる業務の手順を記載した文書 (SOPs)。
- ・ 品質保証体制。
- ・ SOP、GCP および試験実施計画書に基づいた訓練。
- ・ 製造供給元、納入業者の監査。

4.3 臨床試験実施医師の基本ファイル

留意事項

- ・ 原資料
- ・ 医療記録の保管
- ・ 長期にわたる文書保管
- ・ 会議録
- ・ 入館記録
- ・ 直接的な電子データ収集方法

4.4 人員

留意事項

- ・ 研究者と依頼者の関係
- ・ 適切なスタッフ配置
- ・ 一次救命措置、二次救命措置トレーニング
- ・ 研究者の資質
- ・ Bank/agency staff の資質
- ・ Bank/agency staff の管理

4.5 施設

留意事項

4.5.1 緊急事態に備えた手順と設備

- ・ 緊急事態に使用する医薬品や設備の準備およびメンテナンス
- ・ 緊急時連絡先 (電話) 番号のボランティアへの伝達
- ・ 緊急事態発生時の対応手順
- ・ 近隣の病院との業務提携契約
- ・ 火災時の避難手順

4.5.2 施設一般

- ・ 権限のない者または制限された者の入館に関するセキュリティ

- ・ 停電に対応した予備電源
- ・ 検体の保管、冷蔵庫や冷凍庫のモニタリング
- ・ 機器、設備のメンテナンス、サービス、キャリブレーション
- ・ 試薬や医薬品の格納庫

4.5.3 ボランティアのケア

- ・ 違法薬物（覚せい剤など）の使用についての検査の手順
- ・ ボランティアのプロトコル遵守を確保する所定の手段
- ・ 被験者のモニタリング
- ・ 食事の施設、食事に関する記録の体制
- ・ 長時間または宿泊時のための娯楽施設
- ・ 滞在中の被験者を同定する手段

4.6 検体

留意事項

- ・ 臨床検査所への搬送前に臨床試験実施施設内で行う検体処理
- ・ 試験に必要なサンプル数に対応する設備、人員
- ・ 尿検体収集の手順
- ・ 検体取り扱い手順（収集、処理、収集忘れまたは遅れへの対応、検体の分割、ラベル、保管、搬送）
- ・ 時計（見やすい場所にあり、時間が合わせてある）

4.7 治験薬

留意事項

- ・ 製造に関する許可
- ・ 盲検化（該当する場合）
- ・ 保管
- ・ ラベル、包装
- ・ 試験薬管理

4.8 被験者募集と同意

留意事項

- ・ 被験者募集の方法
- ・ ボランティア・データベース
- ・ ボランティアの経歴の収集、検証
- ・ 被験者の主治医、かかりつけ医への連絡
- ・ 被験者の臨床試験重複参加の防止手順
- ・ 通常のスクリーニング手順
- ・ 被験者記録
- ・ ボランティアの本人確認の手順

- ・ 支払い手順
- ・ 同意取得手順
- ・ リクルート担当スタッフのトレーニング
- ・ 試験実施施設/研究所からのスタッフの募集

4.9 契約

留意事項

- ・ 試験開始前の契約締結
- ・ 他の部署や組織との提携に関する管理および文書化

4.10 補償と賠償

留意事項

- ・ 補償と賠償に関する適切な規約
- ・ 研究者の賠償
- ・ 看護師の専門職賠償責任保険（該当する場合）

4.11 守秘義務

留意事項

- ・ 秘密保持契約（事務スタッフ、コンサルタント等）

4.12 有害事象

留意事項

- ・ 追跡および診察
- ・ 予測できない重篤な副作用の倫理委員会、規制当局への報告
- ・ 研究者へ提供される予測できない重篤な副作用情報

5. 本手順書に必要な様式

本ガイドラインの適用範囲外

6. 参考文献、関連文書

- ・ Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
- ・ Directive 2005/28/EC laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such product
- ・ CPMP/ICH/135/95: "Note for Guidance on Good Clinical Practice".
- ・ Annex 13 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice (Rules and Guidance for

Pharmaceutical Manufacturers and Distributors 2002).
ABPI Guidelines for Medical Experiments in Non-Patient Human Volunteers, 1988.

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

早期臨床試験実施支援体制の整備：ネットワークにおける効率的なデータマネジメントシステムの構築およびオランダの被験者保護法制に関する研究

分担研究者：内田 英二 昭和大学病院臨床試験支援センター長
昭和大学医学部第二薬理学教室 教授
分担研究者：内田 直樹 昭和大学病院医学部第二薬理学教室 講師
分担研究者：武山 正治 大分大学医学部附属病院薬剤部 教授

研究要旨：

本ネットワークのデータマネジメントシステムとして採用した Promasys は下記の特徴を持つ：1. 米国 FDA の電子記録の規制である CFR21 Part 11 に適合している、2. 「Study Life Cycle」の概念に基づいて、臨床試験がどの段階（作成段階、実行段階、解析段階）にあるかによってできることが変わってくる、3. データベース構築にプログラミングの予備知識不要、4. ワークシートや症例報告書（CRF）の出力が容易、5. アクセス権限の細かい設定ができる、6. クエリ処理、7. データの品質保証、8. 多種多様のレポートが出力できる。Promasys は臨床試験業務を広くサポートしているので、医師、CRC、QA、DM がそれぞれお互いの業務進捗を確認することができ、ネットワーク間および各施設内でのチームによる臨床試験の遂行に寄与できると思われる。

ネットワーク医療機関の利用者が使用しやすい日本語の手順書を段階的に作成した。統一したデータマネジメントシステムを用いて、アジアやヨーロッパの施設とも共同研究が実施できるような体制作りを目指している。

オランダの被験者保護法制に関する資料 11 点を日本語に翻訳した。早期臨床試験が社会的認知を受け実施できる体制作りが望まれる。

A. 研究目的

グローバルな医薬品開発に早期の段階から参加することは、わが国におけるドラッグの解消と科学立国としての世界におけるわが国の立場を確固とするために重要なことである。開発医薬品の Proof of Concept の臨床試験（POC 試験）の実施とそれに続く後期臨床開発に連結して参加していく仕組みが求められている。

第 I 相の試験から POC 試験に至る過程を迅

速かつ効率よく実施するためには、データの集積速度と信頼性が保証されなければならない。ネットワーク医療機関で得られたデータを迅速に 1 箇所に集積するためには電子媒体の利用が効率的である。集積されたデータを解析処理し最終報告書を作成するためにも電子的プログラムの利用が効率的である。

臨床試験を行う上で GCP の理解は必須である。GCP の大きな柱は、データの信頼性保証および被験者保護である。GCP は国際共同臨

床試験の根幹を成す共通のルールでもあり、本ネットワークは日本だけでなく海外施設とも早期臨床試験の共同実施を計画している。オランダでは1997年に国会の下院、1998年に上院において「ヒトを対象とする医学的研究に関する規則（医学的研究（ヒト被験者）法）」が制定された。この法律の中で中央倫理委員会（CCMO）の設立が規定された¹⁾。本法律は、前文に、女王陛下の言葉で「憲法第10条及び第11条を一部基本としてヒトを対象とする医学的研究の実施を規制する」とあるように、オランダの臨床研究実施の根幹をなすものである。オランダはEU臨床試験指令に対応する形で国内法を規定した。これら法規制を理解することはオランダの施設と共同研究を実施するうえで欠かせない。

本研究では下記を目的とした：

1. ネットワークのデータマネジメントシステムとして採用した Promasys の特徴を明確にする。また、利用者が各自の医療機関で Promasys を臨床試験に用いることができるようにする。
2. Promasys が開発されたオランダでの被験者保護法制関連資料の内容を理解する。

B. 研究方法

1. Promasys 関連

- ① Promasys の特徴を列挙し解説する。
- ② Promasys の具体的な使用方法を利用者にわかりやすく日本語の手順書としてまとめる。

Promasys の取扱説明書はすべて英語で作成されており 717 ページに及ぶ。ネットワークの利用者にとってより理解しやすい形の手順書を提供することが目的の達成に必要である。そのために、当病院で現在実施中の実施計画書を選択しそれを基に仮想プロトコールを作成し、Promasys のデータベース作成手順書の作成に利用した。データエントリーの手順

書作成には、仮想データを用いた。選択した臨床試験の実実施計画書は臨床試験支援センターが作成支援をしたものであり、使用に関しては研究責任医師の了解を得ている。

- ③ インターネットメールを利用して、ネットワーク医療機関の共同研究者と連絡をとりあい、Promasys 利用手順の疑問点の抽出、その解決法を提示する。
- ④ ネットワーク各施設を訪問し、Promasys の利用法に関して直接試行を実施し意見交換を行う。

2. オランダの被験者保護法制関連資料

CCMO のホームページおよび CCMO が発行したマニュアルから下記の 11 の資料を日本語で紹介する。各規制はオランダ語が原語であり、その英語訳を日本語に翻訳した。

- ① ヒトを対象とする医学的研究に関する規則（医学的研究（ヒト被験者）法（WMO）
- ② CCMO 外部審査指令
- ③ 多施設研究の審査及び単一施設研究の外部審査の手順に関する注釈（外部審査指令）
- ④ 治療的研究と非治療的研究の対比
- ⑤ 医学的研究へ参加する未成年者による拒否の意思表示に関する行動規範
- ⑥ WMO の文脈における同意能力を欠く（精神病の）高齢被験者による拒否の意思表示
- ⑦ WMO の文脈における同意能力を欠く精神疾患患者による拒否の意思表示
- ⑧ WMO 研究における「独立した医師」に関する覚書
- ⑨ 行動科学研究と WMO
- ⑩ CCMO 公表方針に関する意見書
- ⑪ ヒトを対象とする研究に関する中央委員会に対する申立手順

（倫理面への配慮）

臨床試験データマネジメントシステムであ

る Promasys へは被験者の個人データを入力することができる。Promasys のサーバーを持つ医療機関が独自に臨床試験を実施する場合には Promasys に個人情報を入れることは可能である。しかしながら、本データマネジメントシステムをネットワークで使用する場合は、識別コードを入力することで個人情報の匿名化を図る。被験者のイニシャル・生年月日・住所、等、被験者個人を識別できる情報は取り扱わない。ネットワーク医療機関では識別コードと被験者情報との対応表を作成し、各医療機関の責任の下で個人情報を管理する。被験者のデータは匿名化された形で Promasys データベースに入力され解析されることを、試験参加の説明同意文書に記載し被験者の同意を得る。

C. 研究結果

1. Promasys 関連

①Promasys の特徴

Promasys はオランダライデン大学 CHDR (Centre for Human Drug Research) で約 20 年前から開発されている臨床試験データマネジメントシステムである。一般的にデータマネジメントシステムとは臨床試験データを入力・管理・出力するためのシステムで、従来紙媒体で管理していたデータを電子データ管理で代替することが一番の目的である。

Promasys は米国 FDA の電子記録の規制である CFR21 Part 11 に適合している。Promasys の特徴として以下があげられる。

(1) 「Study Life Cycle」の概念

Promasys でのデータの取り扱い方法は、いわゆる「Study Life Cycle」の概念に基づいている。データの入力がいつでも可能なわけではなく、臨床試験がどの段階（作成段階、実行段階、解析段階）にあるかによって、できることが

変わってくる。例えば、作成段階ではデータの入力や患者の組み入れは不可能だが、スケジュールの編集は可能。逆に、実行段階ではデータの入力は可能だがスケジュールの編集は不可能である。更に臨床試験実施計画書が治験審査委員会に提出され、審査結果を待っている間（いわゆる審査段階）は、いかなる編集も不可能となっている。これにより、GCP に準拠した臨床試験の進め方がデータマネジメントのレベルでも可能になる。

(2) データベース構築にプログラミングの予備知識不要

臨床試験の設計が複雑になればなるほど、データベースの構築も重労働になってくる。Promasys では、データベース構築がわかりやすいステップに分かれて行われる。まず、「何が必要」かを決めて、それらの「臨床試験の部品」（例えば治験薬の投与、薬物動態濃度等）を一個ずつ定義していく。「部品」が出来上がったら、それらを使ってタイムテーブル（いつ何が行われて、どのデータが収集されるかを示す表）を作成する。

(3) ワークシートや症例報告書（CRF）の出力

構築したデータベースから、臨床試験のデータを書き込むためのワークシートや症例報告書を容易に作成できる。出力する項目、レイアウト等も変更可能である。データが既に入力済みの場合、データが書き込まれた状態の CRF を出力することが可能である。

(4) 細かいアクセス権限の設定

プロトコルの作成、データ入力、入力したデータの修正、患者情報の閲覧等、スタッフの責任に応じた権限の設定が可能である。例えば、CRC にはデータ入力の権限のみを与え、

データマネジャーには入力の特権は与えないが、データを固定する特権を与える等の設定が容易に行える。また、スポンサーも医療機関のサーバーにアクセスすることで、随時データを確認できる（患者データのみをアクセス不可に設定できる）。

(5) クエリ処理

データなどに関して、スポンサーや DM から現場にクエリがある場合は、Promasys 上で処理できる。削除不可能な監査証跡が残るため、クエリによるやり取りはいつでも確認が可能である。

(6) データの品質

Promasys でのデータ入力は「ダブルエントリー」で行われる。同じデータが、異なる入力者によって 2 回入力される。二人の入力者が同じ内容を入力しなければ、一回目と二回目の入力が異なっている旨の警告が表示される。一回目と二回目の入力が同じ場合は、データが固定される。固定されたデータは、Excel 等の表計算ソフトに出力できる。また、SAS 等の統計解析ソフトへの読み込みもサポートされている。

(7) 多種多様のレポートの出力

被験者エントリーの進捗状況、クエリレポート、監査証跡の出力等、多種多様のレポートをワンクリックで出力できる。また、それらのレポートを定期的に自動的に指定メールアドレスに添付ファイルとして送るような設定も行える。さらに、検体用ラベルの印刷も簡単に行える。

②Promasys 利用の業務手順書の作成

仮想プロトコルを基にして、Promasys データベース（プロトコル）作成の手順書を作

成した。また、実施段階でのデータ入力の手順書を作成した。文末に両手順書を添付する。なお、上記手順書作成については、党研究事業のフェローシップ対象者である F.L.Arnold 氏の協力を得て完成した。

③インターネットメールでの交信

作成した手順書（部分あるいは全部）をネットワーク医療機関の担当者に随時配信している。各医療機関からの疑問、質問も受け付けている。

④各施設への訪問

現在のところ、当施設での業務に時間をかけているため実施していない。各施設からの要望も受け対応していく。

2. オランダの被験者保護法制関連資料

下記 11 の資料の日本語訳を文末に添付する。

①ヒトを対象とする医学的研究に関する規則

（医学的研究（ヒト被験者）法（WMO）

本法律は治験だけでなくヒトを対象としたすべての臨床研究に適用されるものであり、下記の 9 部（39 条）から成る。

第 1 部：総則（第 1 条～第 2a 条）

第 2 部：ヒトを対象とする研究に関する規則
（第 3 条～第 6 条）

第 3 部：賠償責任及び保険（第 7 条）

第 4 部：試験依頼者に掛かる義務
（第 8 条～第 9 条）

第 5 部：試験責任医師に掛かるさらなる義務
（第 10 条～第 13 条）

第 5a 部：医薬品が関与する臨床試験に関する補則

（第 13a 条～第 13o 条）

第 6 部：委員会（第 14 条～第 27 条）

第 7 部：雑則（第 28 条～第 32 条）

第 8 部：罰則規定（第 33 条）

第9部：終末規定（第34条～第39条）

②CCMO 外部審査指令

本指令は WMO24 条に基づいて「他施設研究の審査及び単一研究の外部審査手順に係る、ヒトを対象とする研究中央倫理委員会指令」である。オランダでの多施設研究のプロトコルは、単一の医学倫理審査委員会で審査される。

③多施設研究の審査及び単一施設研究の外部審査の手順に関する注釈（外部審査指令）

上記外部審査指令を欧州臨床試験指令に適合させるための注釈として通知された。

④治療的研究と非治療的研究の対比

WMO は「例外を伴う禁止規定」である。第4条1項は「18歳未満の者又はインフォームド・コンセントを与える能力があると見なされ得ない者が被験者として関与する試験の実施を禁ずる。この禁止は、被験者へ直接の便益があると考えられる試験には適用されず、また同じ分類に属する人が被験者として参加しなければ実施できない試験にも適用されないが、参加に伴うリスクが無視できるほどであり、かつ不自由が最小限であることを条件とする。」と規定している。したがって、治療的研究と非治療的研究の区別はきわめて重要である。

⑤医学的研究へ参加する未成年者による拒否の意思表示に関する行動規範

WMO 第4条第2項に対応して、オランダ小児学会が立案した、未成年者が関与する医学研究を背景に利用するための行動規範である。

⑥WMO の文脈における同意能力を欠く（精神病の）高齢被験者による拒否の意思表示

WMO 第4条第2項に対応して、オランダ高齢者福祉施設医師会・オランダ老年医学会・オランダ社会老年医学会の3団体が制定した行動規範である。

⑦WMO の文脈における同意能力を欠く精神疾患患者による拒否の意思表示

本規範には「精神疾患患者による拒否の意思表示の評価に関与する医師の行動規範」の副題がついている。「被験者は口頭でも口頭以外の手段でも拒否を表明できる」とされ、「被験者に関する第三者の知識を基に、被験者本人が拒否すると予想される場合、当人を研究に関与させるべきではない。」としている。

⑧WMO 研究における「独立した医師」に関する覚書

WMO 第9条「スポンサーは、研究プロトコルで指名される医師であって試験の実施に関与しない者へ、被験者が試験に関する情報及び助言について相談できることを確保する。」に対応して、「独立した医師」の要件があげられている。

⑨行動科学研究と WMO

行動科学研究も WMO の適用範囲になる場合が多く、心理・生理学、臨床心理学、健康心理学及び医学的（児童）心理学の分野における研究は、WMO に従った審査を必要とする可能性が最も高い、とされている。

⑩CCMO 公表方針に関する意見書

CCMO は基本原則として下記を述べている：「ヒトを対象とする科学的研究の結果は、躊躇することなく公表されなければならない。全ての関係者が、この点に関し、自らの行為の正当性を証明しなければならない。患者及び被験者は、自身が参加したこと（及び役割を

果たした旨の主張)に基づき、試験結果の公開を求める権利を有する。」

⑩ヒトを対象とする研究に関する中央委員会に対する申立手順

一般行政法 (Awb) 第 9 章に関する統一申立手順が発効し、行政機関による申立処理の手順が定められたことをうけ、CCMO は申し立て手順を踏襲した。

D. 考察

早期臨床試験をネットワークで対応するためには、統一したデータマネジメントシステムが不可欠である。データを電子的に管理することで下記の利点が挙げられる：

1. ユーザーは必要なデータに迅速にアクセスできる。

サーバーにアクセスできるパソコンさえあれば、データの入力はどこからでも可能である。また、データベースに臨床試験データが入力されていれば、原資料を確認しなくても画面上で試験結果が常に確認できる。効率的な上、原資料の使用が最小限に抑えられる。

2. 品質が確保されているデータの電送 (例えば依頼者へのデータの電送) が容易。

一つのファイルから他のファイルにコピーをする場合、コピーしたものが現物と異なる場合がある (一番身近な例がメール等の文字化け)。データマネジメントソフトは、こういったエラーが起きないように設計されている。

Promasys はオランダライデン大学 CHDR (Centre for Human Drug Research) で過去 20 年前から開発されているものであり、現在も進化している。Promasys は結果の項でも述べたように、米国 CFR21Part11 に適合している。Promasys を用いることで、業務効率改善、データの品質向上などが可能になると期待する。従来のやり方では分業化が進むにつれて、同

じ職場の人間であるにもかかわらず相互の情報共有に支障がでる現象が指摘されている。

Promasys は臨床試験業務を広くサポートしているので、医師、CRC、QA、DM がそれぞれお互いの業務進捗を確認することができ、チームによる臨床試験の遂行に寄与できると思われる。今後、さらに各段階での手順書を整備すると共に、各施設からの質問・疑問等を集積し、それらに対応できる内容を手順書に反映していく予定である。韓国の 6 大学病院の臨床試験施設にも導入されており、韓国との共同試験も可能になると期待している。

オランダの被験者保護法制関連資料を翻訳したが、そこから伺えることは臨床試験の必要性に対する社会的認知の高さである。早期の臨床試験は、どちらかと言えば治療的ではなく非治療的研究に分類される。社会のヒトが、開発医薬品の有効性を多くは期待できない早期臨床試験の意義を理解し、協力して参加してくれる環境づくりも必要なことではないかと考える。

引用文献

- 1) 内田直樹、内田英二 (訳). オランダ王国における Medical Ethical Review システムの発展に関する報告. 臨床評価 30: 397-405, 2003.

E. 結論

臨床試験データマネジメントシステムである Promasys の特徴を明確にすると共に、ネットワーク医療機関の利用者が使用しやすい日本語の手順書を段階的に作成した。統一したデータマネジメントシステムを用いて、アジアやヨーロッパの施設とも共同研究が実施できるような体制作りを目指している。

オランダの被験者保護法制に関する資料 11 点を日本語に翻訳した。早期臨床試験が社会的

認知を受け実施できる体制作りが望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] 内田英二. 臨床試験と倫理性. CRC テキストブック (第2版): 33-37, 日本臨床薬理学会 (編)、医学書院、東京、2007
- [2] 内田英二. 臨床試験の留意点: 肝障害. CRC テキストブック (第2版): 291-293, 日本臨床薬理学会 (編)、医学書院、東京、2007
- [3] 内田英二. 臨床試験の留意点: 妊産婦. CRC テキストブック (第2版): 300-301, 日本臨床薬理学会 (編)、医学書院、東京、2007
- [4] 内田英二. 臨床研究/臨床試験における被験者保護: 試験審査委員会/倫理委員会の役割. 臨床薬理 38(4):249-252, 2007
- [5] 内田英二. シンポジウム5: 第I相試験の新たな方向性を考える: 2. 本邦における臨床試験の安全性. 臨床薬理 38(3): 101S, 2007
- [6] Takama H, Tanaka H, Nakashima D, Ogata H, Uchida E, Akizawa T, Koshikawa S. Population pharmacokinetics of darbopoetin alfa in haemodialysis and peritoneal dialysis patients after intravenous administration. Br J Clin Pharmacol 63(3): 300-309, 2007
- [7] 東純一、古屋良宏、内田英二. KRN1493 (シナカルセト塩酸塩) の健康成人男子を対象とした第I相臨床試験—反復経口投与時の薬物動態、薬力学および安全性の検討—. 薬理と治療 35(9):953-962, 2007
- [8] 秋澤忠男、内田英二、越川昭三、KRN1493研究会. 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するKRN1493(シナカルセト塩酸塩) の効果—個体内漸増法による用量反応試験—. 腎と透析 62(6):1097-1111, 2007
- [9] 秋澤忠男、内田英二、越川昭三、KRN1493研究会. 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するKRN1493(シナカルセト塩酸塩) の長期投与の効果—長期投与試験(前期第II相)—. 腎と透析 63(1):119-131, 2007
- [10] 田原英樹、秋澤忠男、塚本雄介、内田英二、岩崎学、越川昭三、KRN1493研究会. 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するKRN1493(シナカルセト塩酸塩) の長期投与の効果(2)—長期投与試験II(第II相)—. 腎と透析 63(2):275-288, 2007
- [11] 窪田実、秋澤忠男、塚本雄介、内田英二、岩崎学、越川昭三、KRN1493研究会. 腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するKRN1493(シナカルセト塩酸塩) の効果—一般臨床試験(第III相)—. 腎と透析 63(3):423-435, 2007
- [12] Uematsu T, Nagashima S, Kanamaru M, Ohashi N, Akizawa T, Uchida E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of intravenous darbopoetin alfa (KRN321) in Japanese hemodialysis patients. Jpn J Clin Pharmacol Ther 38(5): 331-339, 2007
- [13] 高沢謙二、藤田雅巳、田中信大、内田直樹、小林秀行、会澤 彰、加藤浩太、奥山泰久、岩佐曜、小川正樹: RSP(リスベリドン内用液製剤) の生物学的同等性試験: 新薬と臨床 56(3) 232-237, 2007
- [14] 川島眞、内田直樹・乃木田俊辰、イミキモド 5%クリームのパッチテストによる皮膚刺激性の検討: 臨床医薬 23(5) 357-361, 2007
- [15] 川島眞、内田直樹・乃木田俊辰、イミキ

モド 5%クリーム健康被験者を対象とした7日間反復塗布時の皮膚刺激性と安全性の検討：臨床医薬 23(5) 363-369, 2007

- [16] Kawabata K, Samata N, Urasaki Y, Fukazawa I, Uchida N, Uchida E, Yasuhara H. Enantioselective determination of azelnidipine in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 852, 389-397, 2007
- [17] 内田直樹、西村有希、安原 一、テン茶飲用の食品-薬物相互作用の包括研究：臨床薬理の進歩、29, 2008 (in print)
- [18] 佐久間大、内田直樹、岩瀬万里子、斉藤佑介、持井政明、桜井久仁子、保田国伸、安原一：ヒスタミンH₁受容体遮断薬 エバスチンと血液脳関門のP糖タンパク(P-gp)阻害薬であるベラパミルとの併用による薬物相互作用に関する臨床薬理試験-断続的眼球運動速度解析を用いた客観的評価による検討-：臨床薬理 39, 2008 (in print)
- [19] Irioka T, Yamanami A, Yagi Y, Iwase M, Uchida N, Yasuhara H, Yokota T, Mizusawa H. Encephalopathy and rhabdomyolysis caused by diphenhydramine overdose. *Journal of Neurology*, 2008 (in print)

2.学会発表

- [1] 内田英二、新薬シンポジウム：ガレノキサシン (T-3811Mea、GRNX) 体内動態。第55回日本化学療法学会総会、仙台、2007年6月
- [2] 内田直樹、シンポジウム11:TGN1412事件とは何であったのか、そしてその教訓とは-臨床薬理学者としてESGのRecommendationの日本への導入を考える-、第28回日本臨床薬理学会年会、宇都宮、2007年11月
- [3] Sakuma D, Uchida N, Uchida E, Yasuda K,

Yasuhara H. Evaluation of the sedative side effects of the anti-histamines. —Possibility of the saccadic eye movement peak velocity (SPV) as a biomarker of sedative effects— The 3rd China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology (August 24th, 2007, Dalian, China)

- [3] 原田和博、蓮沼智子、小手川勤、内田英二、立石智則、木下春喜。腎機能低下時のゾピラミドおよび代謝物モノイソプロピルジソピラミドの薬物動態。第28回臨床薬理学会年会、宇都宮、2007年11月
- [4] 佐久間大、内田直樹、岩瀬万里子、斉藤佑介、保田国伸、安原一、ヒスタミンH₁受容体遮断薬 エバスチンと血液脳関門のP糖タンパク (P-gp) 阻害薬であるベラパミルとの併用による薬物相互作用に関する臨床薬理試験-断続的眼球運動速度解析を用いた客観的評価による検討-。第28回臨床薬理学会年会、宇都宮、2007年11月
- [5] 川村芳江、日比野文代、久保由美子、神崎節子、小島章嗣、田辺佐江、内倉 健、中村朋子、内田直樹、内田英二、治験スピードとクオリティに関する考察。第28回臨床薬理学会年会、宇都宮、2007年11月
- [6] 日比野文代、小島章嗣、久保由美子、神崎節子、田辺佐江、川村芳江、内倉健、内田直樹、内田英二、臨床研究に求められるCRC業務とは。第28回臨床薬理学会年会、宇都宮、2007年11月
- [7] 内田直樹、大学における臨床薬理学教育、研究、第1部 ~治験環境整備に続くもの：研究者主導臨床研究の将来~、ファイアースайд・ディスカッション「臨床薬理が作る、臨床薬理の夢」若手臨床薬理を考える会 主催、宇都宮、2007年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)