

で発生したSAEに関する報告書作成、実施医療機関における「治験に係る文書又は記録」の管理、治験調整事務局との情報共有については、半数以上で治験責任医師/自ら治験を実施するものや実施医療機関内のスタッフが担当していたが、医療機関における手順書の作成、IRB申請業務、モニタリング・監査の申込業務を一部治験調整事務局が実施しているケースが認められた。また、治験調整事務局と実施医療機関の情報共有を、モニターやデータセンターが行っている施設はなかった。

①-2. 主に治験調整事務局により実施されていた業務：

調整医師への委嘱、業務委託先との契約書作成・締結、PMDAへの治験届（初回届、変更届、終了届）の対応・提出、治験実施計画書・標準業務手順書など共通文書作成、説明同意文書・補償関連文書の雛形、ポケット版プロトコル、症例ファイルなどツール作成については、半数以上の施設が治験調整事務局からの提供を受けていた。

①-3. 施設によって、主な実施者が治験調整事務局と実施医療機関に分かれた業務：

治験薬管理表（雛形）作成、資金提供者への実績報告書作成、知的財産の取り扱い、他施設で発生したSAEに関する治験責任医師間の意見調整については、実施医療機関が実施している場合と、調整事務局が実施している場合に分かれた。

②企業主導治験と医師主導治験での実施体制の違い

多くの施設において、企業主導治験で治験依頼者またはモニターが実施していた業務（スクリーニング名簿・署名印影一覧及び補償関連（保険加入・補償概要雛形の作成等）、治験薬管理表雛形、説明文書・同意文書/アセント文書の雛形及びポケット版プロトコルや症例ファイルなどのツール作成）は、医師主導治験においては治験調整事務局により実施されていた。また、企業治験において、IRB申請業務を治験依頼者またはモニターが行っている施設でも、医師主導治験において、これらの業務をモニターが行っている施設はなかった。

③医師主導治験と企業治験の相違点で理解・調整に時間を要する事項

時間を要した項目として各施設が選択した1位の回答に5ポイント、2位の回答を4ポイント、3位の回答に3ポイント、4位の回答に2ポイント、5位の回答に1ポイント加算し、ポイント化した。もっともポイントが高かった項目は、「IRB申請と治験届提出のタイミング等および治験開始前の手順」、次いで、医療機関における医師主導治験の手順書の作成、IRB申請業務、治験調整事務局との情報共有、研究費の運用・管理（交付手続き、保険外併用療養費・来院負担軽減費等、研究費配分、使途・期間制限）の順であった。

④実施医療機関として、複数の医師主導治験を同時に実施する際の課題

医師主導治験の実験経験がある40施設のうち、27施設が複数の医師主導治験の同時実施は可能と回答し、実際に19施設（47%）が複数医師主導治験の同時実施を経験していた。同時実施は不可能と回答した施設は2件であり、いずれも経験した医師主導治験の実験件数が1件の施設であった。

同時実施する際の問題としては、マンパワーやコスト等の負担や、手順の複雑化が挙げられた。また提供を希望するツールとして、保存すべき文書のリストやスクリーニング名簿や署名印影一覧の文書フォーマット、マニュアルやIRB審査手続き状況管理リスト等が挙げられた。

⑤医師主導治験実施を行うメリット

多くの施設が、「対象となる被験者の治療の選択肢を広げられる」、「医療の発展に貢献できるという認識が高まる」点を挙げていた。

(2) 教育コンテンツの作成

実施医療機関を対象とした調査結果を参考に、医療機関が医師主導治験を実施する際に、理解しておくべき点、企業主導治験との相違点を中心に、教育ツールを作成した。

医師主導治験の経験がある医療機関は増えてきているものの、同一医療機関で複数の医師主導治験が実施されることは少なく、実施されても診療料が異なることもある。本研究班の班員が担当する医師主導治験においても新しい治験を立ち上げる度に、関係者向けの説明用資料を作成してきた。医師主導治験における共通する一般事項に関するテンプレートを作成し、自由に編集できる形式で保存し、WEBサイト上で配布することとした。特に、初めて医師主導治験に参加する研究者及び関係者にも受け入れやすくするため、通知の用語の羅列や法律用語を避け、平易な記載を心掛けた。特に、治験開始時期の治験調整事務局の業務量は膨大であり、調整事務局員の負担軽減につながることを期待できる。

(3) 医師主導治験におけるモデル標準業務手順書の作成

「実施医療機関における標準業務手順書」「自ら治験を実施する者の標準業務手順書（多施設共同治験）」の2つを作成・公開することとした。

医師主導治験における「自ら治験を実施する者」の業務には、実施医療機関内における「治験責任医師としての業務」に加え、「治験の準備及び管理に関する業務」がある。前者は、企業治験と医師主導治験の違いがほぼないことから、「実施医療機関の標準業務手順書」中に統合した。また、後者は、企業主導治験では企業が、医師主導治験では自ら治験を実施する者が行う業務である。これを独立した手順書とすることにより、医師主導治験で必要となる準備及び管理業務を明確にした。さらに、(1)の調査のなかで、施設が苦勞した点としてあげていた「治験調整事務局との連携」の一助として、多施設共同治験を想定した手順の注釈を追加した。単施設で行う治験の場合には、当該部分を削除して使用できる。

(4) 資料詳細目録（案）の作成

医師主導治験終了後、企業（治験薬/機器提供者）が承認申請をした際に、当該治験に関する「資料詳細目録」を提出することになっている。この目録を提出する目的は、治験総括報告書の根拠となる資料の一覧を示すことであり、規制当局が当該目録を基に信頼性調査の方法を検討するために使用する。目録の作成に関しては、詳細な取り決めはないが、本研究班では、以下の点に留意して資料詳細目録（案）を作成した。

- ・存在する文書を網羅するカテゴリー分類とすること
- ・調査時の搬入の可否（搬入しない場合はその理由および資料保管場所）及び写しを提示する場合はその理由を記載すること。

項目やファイリング方法、文書名などは治験によって異なるが、どのような書類を作成・保存しなければならないか、調査に必要な書類には何があるのかを把握し、治験の実施中から備えるためのツールとして利用できる。

(5) 昨年度の先行研究で作成したITツールの評価と改良点の検討

今年度は、昨年の研究で作成した治験調整業務効率化のためのツールをWEBサイト上に掲載し、自由にダウンロードして利用できる環境を提供した。また、プロジェクト管理サイトは、利用申請があった研究者に対し

てhtmlファイルを無償で提供した。ツールのダウンロード数並びに利用状況については、フィードバックの方策を設けていなかったため、研究者の限定的な聞き込み調査に限られ、偏った結果と思われるが、以下にまとめる。

#### ①ガントチャート・文書管理システム・メール取得ツール・治験届作成ツールについて

多くの人が利用しているソフトウェア(Microsoft Excel、Outlook、Word)で作成した「ガントチャート」「文書管理システム」等は、手軽に利用できることもあり、実際の医師主導治験で活用されていることが確認できた。しかしながら、運用上カスタマイズが必要とされる場面において、簡単にメンテナンスができないため、継続した利用が難しい点も明らかとなった。しかしながら、医師主導治験においてどのような治験調整業務が発生するのか、どのような情報を管理する必要があるのかを知ってもらうための導入材料としては、役割を果たせたと思われる。

本年度は、汎用性に優れたデータベースソフト(FileMaker)を使って治験関連情報を集約するためのデータベースを構築した。FileMakerソフトの購入は必要であるが、基本的な知識さえあれば、簡単なカスタマイズ(フィールドの追加やレイアウトの変更等)を行うことができ、且つサーバがなくとも複数のユーザと共有化が可能で、プロジェクトに合わせたカスタマイズや長期利用に耐えられるツールとなることが期待される。

#### ②プロジェクト管理サイトについて

プロジェクト管理サイトのテンプレートの提供あるいは問い合わせ件数は6件であった。そのうち3件については本ツールをきっかけにプロジェクト管理サイトを利用した医師主導治験を実施していることが明らかとなった。実装された3件の医師主導治験は、本研究班の班員が担当するものであった。その他の、導入を検討するも実装できなかった理由として「どのように導入したらいいのかわからない」「誰にどのように相談したらいいのかわからない」といった、導入に必要な基本情報の提供が不足していることが明らかになった。また、導入にあたっては、サーバ等のネットワーク関連の手続きや設定だけでなく、研究の機密事項が含まれるサイトのセキュリティ対策をどうすべきかなど、ITの専門的知識が要求され、且つ関係者間での共通認識を持つための調整が必要であることも明らかになった。そこで、本年度は、プロジェクト管理サイト導入時に、実施医療機関が検討材料として活用できるよう、要件定義書をWEBサイト上に掲載した。

### 4. 考察

今回の調査で、医師主導治験の実施経験ありと回答した施設の多くは、大学病院あるいは国公立・公的病院であった。医師主導治験は、難治性希少疾患を対象としたものが多く、また企業主導治験と異なり、十分な研究費が得られないため施設側の負担が大きい。それでも、臨床研究の実施が業績の一部ととらえられる大学病院や、高度・特殊・先駆的医療の実施を使命とする国立高度医療センター、国公立病院では、医師主導治験の実施が多いと考えられる。

個々の医療機関の医師主導治験経験件数は1件が最も多く、国立高度医療センター、大学病院では、5件以上の経験がある施設も認められた。また、Phase I及びPhase I/II試験を実施している施設は、大学病院及びがんセンターであり、日常的に高度先進医療が実施されている施設において、開発早期段階から多くの医師主導治験が実施されている現状が窺える。

#### 1. 標準業務手順書について

55%の施設で、企業主導治験とは別に医師主導治験用の手順書を作成していたが、多くの施設で、医師主導治験と企業主導治験の相違点に戸惑いを感じていたことより、双方の相違点が理解しやすい手順書の作成が望ましいと思われた。さらに、医師主導治験の場合、医療機関で設置する手順書以外に、実施計画書毎に準備及び管理に関する手順書が定められる必要がある。実施医療機関における手順書作成の際には、医師主導治験共通の部分と、実施計画書毎にアレンジが必要な部分を明確化することが重要であると思われ、本研究班ではこの点に留意して手順書を作成した。

#### 2. 治験調整事務局と実施医療機関の業務分担

自施設内で完結する業務は、多くの実施医療機関がメインで実施していた。一方で、治験実施計画書の作成、業務委託先との契約書作成・締結、PMDAへの治験届提出等の各施設共通した対応が必要となる業務は治験調整事務局が担当しており、ある程度の役割分担はできているものと思われる。ただし、一部で調整事務局が行っていた実施医療機関内の手順書作成、IRB申請業務については、本来医療機関内で行われるべき業務であり、改善を求めたい。また、治験薬管理表、スクリーニング名簿・署名印影一覧、臨床検査基準値一覧などプロトコル共通で使用できる書式については、企業主導治験でも使える汎用性の高い雛形を各医療機関で作成し、使用することが望ましい。

治験調整事務局の役割は各医療機関で果たすべき責任(業務)を肩代わりするものではなく、各施設内で完結する業務は、各施設の自ら治験を実施する者の責任下、実施されるべきものである。この大前提にたった治験調整事務局と実施医療機関の関係性が、両者のコミュニケーションと実施体制の改善につながると考えられる。

#### 3. 企業主導治験における実施体制との比較

医師主導治験を実施した施設では、企業主導治験においても、自施設におけるスタートアップミーティングの日程調整、症例報告書作成・クエリ対応、院内関連部署の役割分担、自施設で発生したSAEに関する報告書の作成を、モニターが担当していると回答した施設はほとんどなく、実施医療機関で行うべき業務が自立して行われていた。また、企業主導治験と比較して、自施設におけるスタートアップミーティングの日程調整や、症例報告書作成・クエリ対応については、医師主導治験では治験責任医師自らが実施している施設が多かった。この背景には、医師主導治験に対する治験責任医師のモチベーションの高さが考えられる。

一方、調整事務局が実施している項目は、企業主導治験では治験依頼者が実施している項目であった。このため、実施医療機関では、治験調整事務局の役割を企業主導治験における治験依頼者と混同し、調整事務局の指示に従い医師主導治験を実施しているという認識になりがちであるが、あくまでも、調整事務局の役割は多施設間の意見の調整であり、決定した内容の最終責任は自ら治験を実施する者に帰することを理解する必要がある。

#### 4. モニターの業務の違い

調整事務局との情報共有については、実際には、多くの実施医療機関でそのスタッフが担当しており、企業主導治験で医療機関と治験依頼者間の情報伝達の主役であるモニターは、医師主導治験で同業務には関与していなかった。GCP第26条の7運用通知第1項第8号において、医師主導治験におけるモニターの役割には「治験責任医師、実施医療機関及び治験に係るその他の施設との間の情報交換の主役を務めること」は含まれていない

ため、企業治験と医師主導治験ではモニターの役割に大きな違いがあること、治験実施に関わる全ての業務を行うのは実施医療機関側のスタッフであることを認識した上で、医師主導治験を実施する必要がある。

#### 5. 医師主導治験を行うメリット

社会貢献（「対象となる被験者の治療の選択肢を広げられる」、「医療の発展に貢献できるという認識が高まる」）を、殆どの回答者がメリットと感じていた。このことが、限られたリソース、業務量の増大にも関わらず、医師主導治験に関与する原動力であると考えられる。また、「医師主導治験から企業主導治験の実施上の改善点を見出すことができる」「医療機関内の治験・臨床研究に対する認識が深まる」等もメリットとして挙げられており、各実施医療機関のスタッフが、自ら治験を実施する者としての自覚、治験を主体的に実施する意識をもって医師主導治験を実施していくことで、企業主導治験の役割分担意識の改善につながる事が期待される。

#### 6. 医師主導治験実施上の問題点

治験調整事務局に対する要望として、細かい手順の指示や、見解の明確化等が求められていた。しかし、治験調整事務局の役割は、あくまでも、治験実施上、見解の統一が必要となる事項についての施設間の意見を調整するものであり、医療機関における自ら治験を実施する者の責任を代わるものではない。医療機関が医師主導治験を自立して行うという認識と、この前提を踏まえた、治験調整事務局とのコミュニケーションが、多施設共同試験における実施体制の改善につながると思われる。

また、医師主導治験を実施する際の問題点として、マンパワーやコストの不足に関する回答が最も多かった。これまで医師主導治験を実施し続けることが出来たのは、現場の採算性を度外視した、医療への貢献という使命感によるものであり、その体制は脆弱である。とくに、CRC等の治験に関わるスタッフの確保及びその人件費、研究費の使用規定については、今年度の実施医療機関を対象とした調査だけでなく、今年の調整事務局を対象とした調査でも問題として挙げられており、公的研究費の増額、運用方法の改善を強く望みたい。さらに、多くの医師主導治験は公的資金を用いて行われてきたが、国の財政状況や社会情勢により、複数年度の安定した資金確保が保証されないことが医師主導治験の活性化を目指すための非常に大きな制限となっている。今後は、利益相反の適切な管理、資金の流れの透明化を前提として、民間資金の導入も考慮する必要がある。

同時に、公的資金・民間資金、企業主導治験・医師主導治験に限らず、治験実施プロセスの効率化や標準化等により、治験実施業務のスリム化を図り、マンパワー・コストの削減を検討するとともに、治験の適正なコストについての議論が必要と思われる。

なお、資金の問題に関連し、同種同効薬を保険外併用療養費の支給対象とするよう要望があった。既存の標準治療に治験薬を併用するデザインで医師主導治験では、標準治療で用いられる薬剤（同種同効薬）の費用は保険外併用療養費の支給対象外であり、医師主導治験の経費で賄うことは現実的に難しい。しかし、一方で、高度医療評価制度では標準治療で用いる薬剤の保険給付が認められており、同じ医師主導臨床試験であっても実施区分により保険給付の可否が分かれる。医師主導治験においても、高度医療評価制度と同様の同種同効薬の取扱いとなるよう、関連通知の改訂が強く望まれる。

#### 5. 結論

治験・臨床研究活性化計画を前に、今後、医師主導治験が活性化されるために、以下の提言を行う。

##### (1) 実施医療機関における課題

医師主導治験では、治験責任医師及び実施医療機関に治験実施に係る責任があり、企業治験以上に実施医療機関で行うべき業務を自立して行う必要がある。これを実現するためには、業務に関わる医師、スタッフを対象とした医師主導治験の業務内容（企業治験との違い）、及びその意義の教育が不可欠である。

##### (2) 同種同効薬にかかる費用の取扱いについて

同種同効薬にかかる費用を医師主導治験の経費で賄うことは、現実的に難しい。高度医療評価制度と同様の同種同効薬の取扱いとなるよう、関連通知の改訂が強く望まれる。

##### (3) 医師主導治験の費用に関する課題

公的研究費では、金額及び使用規定のため、CRC等の治験に関わるスタッフの人件費を支出することが困難であるとともに、複数年度の予算が保証されず、治験の継続そのものが困難となるケースがある。実施体制の恒常的な維持が可能となる公的研究費の増額、採択及び運用方法についての改善を強く望む。一方で、公的資金だけに頼ることなく、利益相反の適切な管理、資金の流れの透明化を前提とした民間資金の導入も考慮すべきである。この場合には資金管理のための第三者組織の設立などを具体的に検討する必要がある。

##### (4) 医師主導治験のコストの適正化に関する課題

企業治験よりも低いコストで実施されている医師主導治験であっても、開発業務受託機関への委託費などは企業治験のコストを基準にして算定されることがある。企業主導/医師主導を問わず、治験における適正な業務レベルと役割分担を見直すことでコストパフォーマンスの改善につながり、本来必要な業務により多くのリソースを導入することが可能になると考える。

#### 6. 研究発表

笠井宏委，伊豆津美和，風見葉子，川島弓枝，松嶋由紀子，青谷恵利子. 医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究，第32回日本臨床薬理学会年会，浜松，2011.

川島弓枝，笠井宏委，伊豆津美和，風見葉子，松嶋由紀子，青谷恵利子. 医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究 -実施医療機関の実施体制調査報告-，第3回日本臨床試験研究会，福岡，2012.

#### 7. その他

特になし

