

# 医師主導治験とは

## 誕生の背景から評価のポイント

国立精神神経医療研究センター  
細井 薫

### 治験と臨床研究(臨床試験)で、 どう違うの？

治験とは、医薬品等の承認を目的とした臨床試験で、治験は法律であるGCPを遵守しなければならないが、臨床試験は、ガイドラインである臨床研究倫理指針を参考にすれば良いのです。

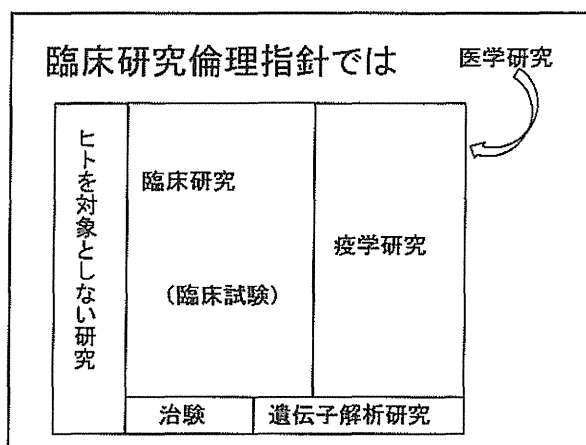
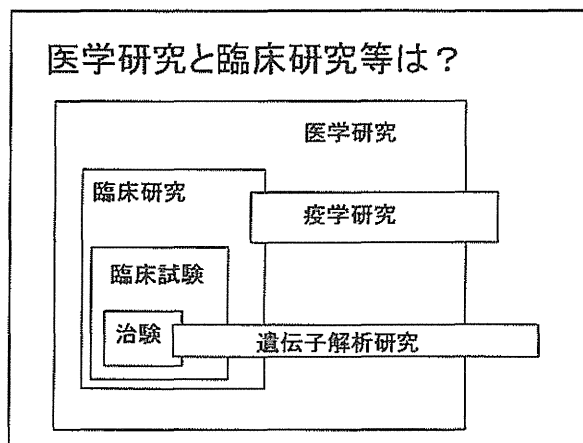
欧米には、「治験」と言う言葉はないよ！被験者にとって、臨床試験に参加することは医薬品の承認目的か否かなんて関係ないですよ！

私にお任せください

2

恐れいりました。渡石、NCNPのCRCさん

日本		欧米	
治験	臨床研究	臨床試験(商業または非商業スポンサー)	
薬事法 薬事法施行規則		ICH-GCP ↓ 許可制 IND, CTX	
GCP 局長通知 課長通知 実質的GCP	課長通知 (臨床研究倫理指針)	米: IRB	
治験審査委員会	倫理委員会	欧州: EC	

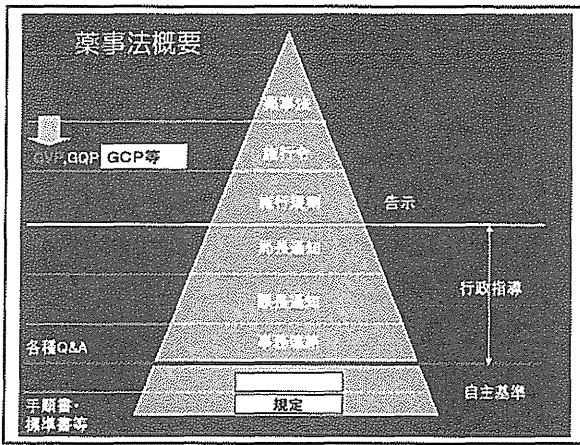


### 薬事法

薬事法第十四条

3 第一項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。(中略)、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

5 (略) あらかじめ、当該品目に係る資料が同項後段の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。

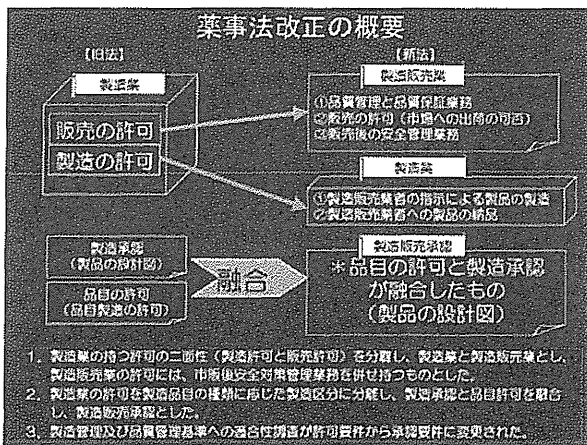


### 法・施行令・施行規則・通知等について

薬事法	平成14年 7月31日付 法律第96号
薬事法施行令	平成15年12月19日付 政令第535号
薬事法施行規則	平成16年 7月 9日付 省令第112号
薬事法施行通知	平成16年 7月 9日付 薬食発第0709004号 局長通知
施行通知のQ&A	平成16年12月28日付 事務連絡

●製造販売後安全管理基準(GVP省令)	平成16年 9月22日 省令第135号
GVP省令の施行通知	同日薬食発第0922005号
GVPのQ&A	平成16年12月24日付 事務連絡
●製造販売品質管理基準(GQP省令)	平成16年 9月22日 省令第136号
GQP省令の施行通知	同日薬食発第0922001号
GQPのQ&A(GQP事例集(2005年3月版))	平成17年3月17日付 事務連絡



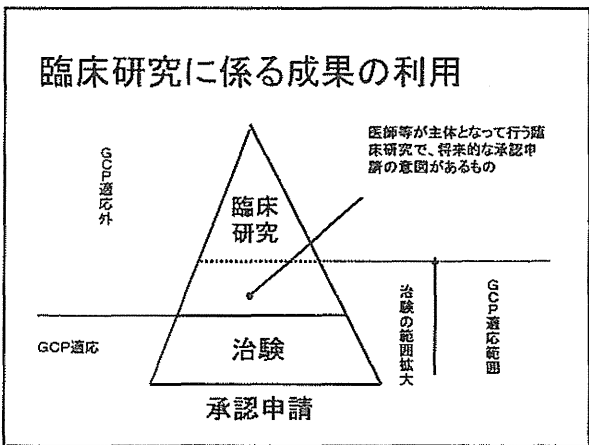
### 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)

- 平成9年9月27日厚生省令第28号  
「医薬品の臨床試験の実施の基準」
- 平成9年9月27日薬発第430号業務局長通知  
「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
- 平成9年6月29日薬発第445号審査課長通知  
「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」
- 平成15年6月12日厚生労働省令第106号  
「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」
- 平成15年6月12日医薬発第0612001号改正局長通知  
「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」
- 平成16年7月22日薬食発第0722014号審査管理課長通知  
「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」

医師主導治験が明記

### 治験とは？

人を対象として、被験薬の臨床的、薬理的及びその他の薬理学的効果の検出又は確認、被験薬の副作用の確認、被験薬の安全性及び有効性を確認するための被験薬の吸収、分布、代謝及び排泄の検討等を行う試験で、医薬品の製造販売承認又は承認事項の一部変更承認を申請するに際し提出すべき資料の収集を目的とするもの。



### 医師主導型治験とは

- 医師または医療機関が、
- 自ら事前に治験届けを厚労省に提出し、
- 医薬品の製造販売承認申請
- 或いは承認事項の一部変更承認申請を行う目的で、実施される
- 臨床試験である。所謂、治験。

### 医師主導型治験とは

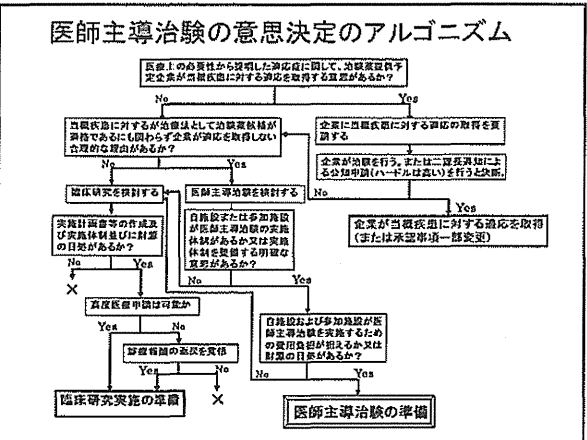
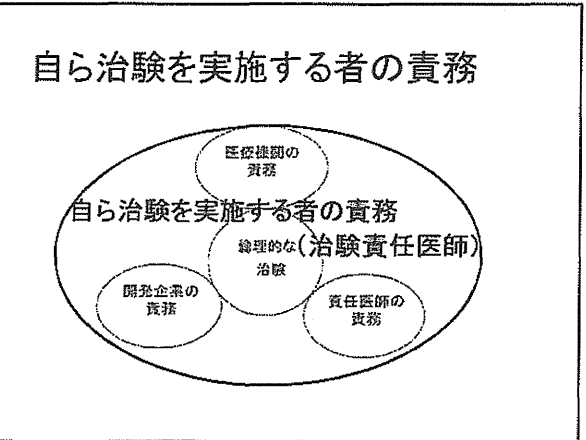
- 医師または医療機関が、
- 自ら事前に治験届けを厚労省に提出し、
- 医薬品の製造販売承認申請
- 或いは承認事項の一部変更承認申請を行う目的で、実施される
- 臨床試験である。所謂、治験。

### 対象と考えられる治験？

- 大規模治験ネットワークによる治験
- 専門領域の班研究による治験
- メーカーが採算等の問題で実施できない分野での治験
  - 小児領域、医師の斬新的・自由発想
- 先端的医療分野における治験

### 医師主導の治験の導入における基本原則

- 医師主導の治験についても、現行GCPの内容が網羅されたものとし、国際的な標準であるICH-GCPとの整合性が取られていること。
- 「自ら治験を実施しようとする者」又は「自ら治験を実施する者」(責任医師、医療機関)は、従来の「治験依頼者」と同等の責務を負うものとする。



### では、何をするのか？

- I. 治験相談(必須ではない)
  - 1) 治験相談申込書の作成
  - 2) 治験薬概要書(案)の作成
  - 3) 治験実施計画書(案)の作成
  - 4) 同意・説明文書(案)の作成
  - 5) その他、必要と思われる文書
- II. 実施医療機関の承認
  - 治験審査委員会審議を通して決定を得る

### Ⅲ. 治験計画届け

- 1) 治験計画届出書作成
- 2) 実施医療機関の決定通知
- 3) 科学的に正当と判断した理由
- 4) 同意・説明文書
- 5) 症例報告書の見本
- 6) 最新の治験薬概要書
- 7) 治験実施計画書
- 8) 治験届けに対する当局対応(30日調査)

### IV. 治験実施準備

#### ★手順書の作成

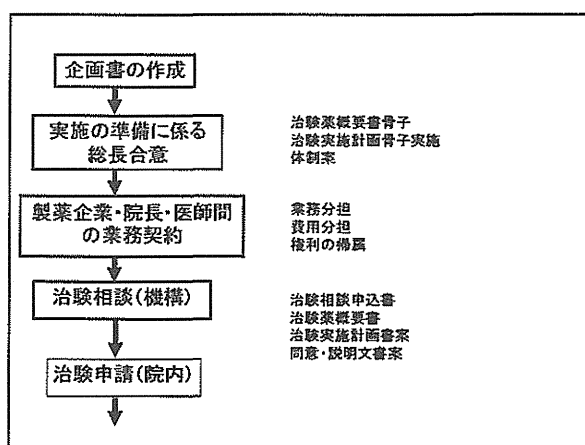
- ① 治験実施計画書等の作成に係わるSOP
- ② 治験薬の管理に係わるSOP
- ③ 副作用情報等の収集に係わるSOP
- ④ 記録の保存に係わるSOP
- ⑤ 治験の実施の準備及び管理に係わるSOP
- ⑥ モニタリングに係わるSOP
- ⑦ 監査に係わるSOP
- ⑧ その他

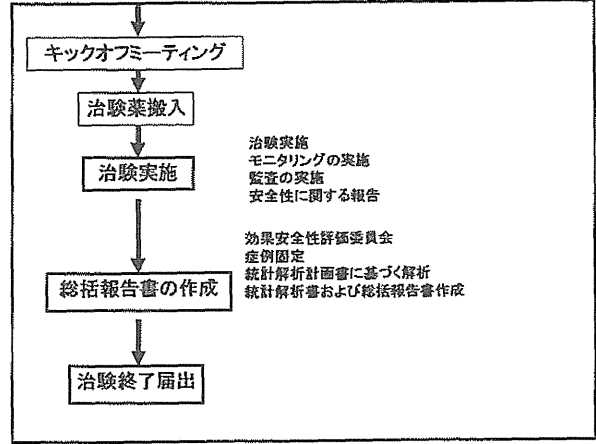
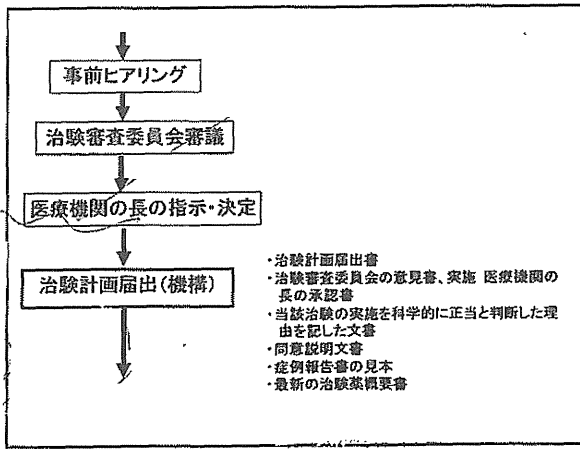
### 2) 実施体制の確保

- ① 医師、その他治験の準備及び管理に必要な者
- ② 品質、安全性及び有効性に関する試験の実施  
又は評価担当者
- ③ 治験実施計画書の作成担当者
- ④ 治験薬概要書の作成担当者
- ⑤ 同意・説明文書の作成担当者
- ⑥ 業務の一部を委託する際の契約
- ⑦ 被験者に対する補償措置

### V. 治験の管理

- 1) 治験薬の管理及び品質管理
- 2) 治験調整医師及び治験調整委員会を設置した際の措置
- 3) 効果安全性評価委員会を設置した際の措置
- 4) 副作用情報等の収集と提供
- 5) モニタリング及び監査を実施させる
- 6) 総括報告書の作成
- 7) 記録の保存





### 非臨床試験

- 物理化学的性状 原薬・製剤
- 毒性試験
  - 単回投与毒性試験(急性毒性) ◎
  - 反復投与毒性試験(亜急性慢性毒性) ◎
  - 遺伝毒性試験 ◎
  - 生殖発生毒性試験 △
  - 局所刺激性試験 ○
  - がん原 生命維持に重要な、心臓血管、中枢神経、呼吸器系 ○
  - 抗原性 ○
  - 免疫毒性試験 ○
- 安全性薬理試験 ◎
- 効力薬理試験 ◎
- 薬物動態試験(吸収・分布・代謝・排泄試験) ◎

げっ歯類、非げっ歯類で2種以上  
 げっ歯類と非げっ歯類2W以上  
 主作用のプロフィール、作用機序

### 初回投与量の決定

- 最も感受性の高い動物のLD50の1/600以下
- 最も感受性の高い動物の最大無毒性量の1/60以下
- 最も感受性の高い動物のED50の1/60以下
- 臨床期待用量の1/10~1/20
- 最小有効量の1/5以下
- 類似同種同効薬の臨床使用量の1/5~1/10

Table 1 初回投与量/NOAEL: NOAEL値の記載があった31件

試験項目	回数	NOAEL値
急性毒性	1	1
慢性毒性	1	1
遺伝毒性	1	1
生殖発生毒性	1	1
局所刺激性	1	1
がん原	1	1
抗原性	1	1
免疫毒性	1	1
安全性薬理	1	1
効力薬理	1	1
薬物動態	1	1

有限会社 レギョブローサイエンス研究所 設立 平成 20年 1月

初回投与量/NOAEL  
 ・経口薬 1/100  
 ・注射薬 中央値 1/100

厚生労働省医薬食品局 監管理課長  
 平成 22年 2月 19日

「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について

表1 臨床試験の実施に推奨される反復投与毒性試験の期間

臨床試験の最長期間	臨床試験を実施するために推奨される反復投与毒性試験の最長期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	2週間*	2週間
2週間を超えて6ヶ月まで	臨床試験期間と同じ*	臨床試験期間と同じ*
6ヶ月を超える	6ヶ月**	9ヶ月**

ヒトにおける早期探索的臨床試験(第7節)は、臨床開発(第5.1節)で通常求められるものよりも少ない、もしくは異なる種類の非臨床データに基づいて開始できるため、臨床試験の開始用量(及び最高用量)の算出方法も異なる。さらに、種々の早期探索的臨床試験のデザインに推奨される開始用量の基準を示す。

**7. 早期探索的臨床試験**

ヒトに薬物を投与したときのデータをより早く入手することにより、ヒトにおける生理学/薬理学に関するより深い理解や、候補薬物の特性及び有効性に対する適切な治療標的についての知見が得られる場合がある。合理的な早期の探索的アプローチにより、この目的は達成できる。このガイドンスが目的とする早期探索的臨床試験は、第1相試験の初期に実施されることを意図しており、目的的全ヒトへの試験で、治療を目的とせず、かつヒトにおける有意性を求めるものではない。早期探索的臨床試験は、例えば、薬物動態や薬力学に関する様々なパラメータを調べるために、また、PET/ガンの受容体への結合や置換、その他の診断的手法などのバイオマーカーなどを調べるために利用できる。これらの試験は、選ばれた疾患からの患者、もしくは健康人を被験者として組み入れて実施される。

ガイドンスに記載されていない他のアプローチもまた利用可能である。これらのアプローチは、もろくべき規制当局と協議、同意されるべきである。これらのアプローチを用いることにより、全体として新薬開発における動物の使用を削減できる。

5つのアプローチにおいて推奨される初回投与量及び最高用量を表に示す。いずれの場合においても、表3及び第2添に書かれているようなインビボないしインビトロモデルを利用した薬力学及び薬理学的特性の解析が重要であり、ヒトにおける用量設定のために利用されるべきである。

投与経路	標準的投与量	最高量	「初回投与試験」	最終投与量
経口投与	薬物動態/薬理学/薬理学的特性の予測可能な範囲で、動物の毒性試験結果を参考に決定する。	ヒトの毒性試験結果を参考に決定する。	ヒトの毒性試験結果を参考に決定する。	ヒトの毒性試験結果を参考に決定する。
経静脈投与	動物の毒性試験結果を参考に決定する。	動物の毒性試験結果を参考に決定する。	動物の毒性試験結果を参考に決定する。	動物の毒性試験結果を参考に決定する。
経皮投与	動物の毒性試験結果を参考に決定する。	動物の毒性試験結果を参考に決定する。	動物の毒性試験結果を参考に決定する。	動物の毒性試験結果を参考に決定する。

薬査審査会O402第1号  
平成24年4月2日  
厚生労働省医薬品部薬事管理課長

**医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドンス**

**2. 対象とする範囲**

本ガイドンスは、新規の化学薬品及び生物薬品（バイオテクノロジーを用いた医薬品を含む）に適用する。ただし、遺伝子治療用医薬品及び細胞・組織由来医薬品は除く。また、ヒト初回投与試験前に実施される試験薬の品質確保、非臨床試験やそれに引き続くヒト初回投与試験を必要とするものである。

なお、我が国の指針及びICH M3 (R2) 等に記載されているマイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験については、該当するガイドラインを参照されたい。

**3. ガイドンス本文**

新規試験薬は非臨床試験によりヒト初回投与前にリスクを予測するための安全性データが収集されるが、非臨床試験ではヒトにおける重篤な有害作用を十分に予測できないことがある。従って、非臨床試験を併せてヒト初回投与試験のデザインを慎重に検討することが必要とされる。ヒト初回投与試験を計画する際、試験依頼者及び試験者は、リスク要因を考慮しリスク低減策を検討しなければならない。

**3.1.2 標的分子の特性**

試験依頼者は、以下の標的分子の特性を踏まえ、利用可能な動物種に試す。ヒト初回投与のリスクを検討すべきである。

① 標的分子の構造、組織分布（ヒトの免疫系組織における発現を含む）、薬理特性、薬物動態、体内での分解経路、発現量、反応カスケードの下流への影響等。これらの項目が健康人と患者間や病期

② 標的分子の適応的「適応子」多様な有害

**3.4 臨床試験**

**3.4.1 一般的なお考え**

ヒト初回投与試験に際する試験薬の安全性は、有害作用発現のリスク要因を特定し、それを計画的に低減することによって高めることができる。これらのリスク要因を低減するためには、試験計画段階から以下について検討すべきである。

- ① 試験薬の品質に関するリスク
- ② 懸念される毒性
- ③ 適切な動物モデル（非臨床試験）から得られた知見
- ④ 適切な試験者集団（健康人・患者）
- ⑤ 予測される有害現象、副作用に対する試験者の感受性
- ⑥ 試験者の薬理学的特性により試験薬の反応に差異が生じる可能性
- ⑦ 患者が他の医薬品や医療手段から利益を得る可能性
- ⑧ 試験薬の予測される治療効果

**3.4.2 試験実施計画書**

試験実施計画書は、試験薬ごとに標的分子に関する知見を踏まえ以下について考察し、試験者の安全性確保に配慮し、その正当性を可能な範囲で示す必要がある。

- ① 試験依頼者
- ② 実施施設
- ③ 初回投与量とその設定根拠
- ④ 投与経路及び速度
- ⑤ 投与前期と観察期間
- ⑥ 用量群ごとの試験音楽
- ⑦ 同一用量群内の被験者への投与順序及び間隔
- ⑧ 用量増強の手法
- ⑨ 次の用量群への移行基準
- ⑩ 投与中止基準、休薬基準、再開基準
- ⑪ ⑨~⑩の判断根拠となる安全性評価手法
- ⑫ 被験者への投与、用量増強及び臨床試験の必要又は中止手続及びそれらを決定する体制と責任の所在

**3.4.2.b ヒト初回投与量の設定**

ヒト初回投与量を慎重に設定することは、試験者の安全性を確保するために重要である。入手可能な全ての情報を考慮して、初回投与量を設定すべきであるが、そのような情報をどのように利用するかは、ケース・バイ・ケースで変遷すべきである。

一般にヒト初回投与量は、最も感度の高い動物種を用いた非臨床毒性試験における許容性用量 (NOAEL, the Observed Adverse Effect Level) をもとに、アラメトリック補正、あるいは、薬物動態学的情報に基づいてヒト等価用量 (HED: Human Equivalent Dose) を算出し、さらに試験薬の特性や臨床試験デザインを踏まえた安全係数を考慮し設定される。また、例えば健康人における従来の相対毒性を有する試験薬のような場合は、その値の手法も考慮される（参考文献：臨床試験の急参照）。

ヒトにおける有害作用の発現を回避するために、安全係数を適用して、NOAELから初回投与量を設定する場合には、試験薬の新規性、生物学的特性、作用機序、試験薬の性質特性、用量作用曲線の型等を踏まえ、適切な安全係数を設定すべきである。

ヒトへの初回投与量を設定する上で、NOAEL、MABEL等の設定根拠の違いにより異なる値が得られた場合は、科学的根拠に基づいて初回投与量を決定する。

3.4.3 臨床試験の実施施設及び人員

ヒト初回投与試験は、適切な医療施設において、必要な教育と訓練を受け、初段階の臨床試験（つまり第1相、第II相）を実施するために十分な専門知識と経験を有する医師と適切なレベルの訓練を受け、試験を持つ医療従事者によって実施されるべきである。これらの医師や医療従事者は、試験デザインや試験薬、その機能的、作用機序及び予見される有害作用について理解していなければならず、臨床薬理学に造詣の深い者を含めるべきである。

臨床試験に実施する医療施設は、緊急事態（心臓停止状態、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、意識消失、けいれん、ショック等）に対応可能な設備や医師等を備え、また被験者の移動や治療に関する責任と薬物送付についての手順を定めた救命救急施設（外部を含む）を利用できるようにしておくべきである。

ヒト初回投与試験は、一部の抗悪性腫瘍薬を除き、単一の治療実施計画書として同一施設で実施するものに限られる。いくつかの施設を関与する場合には、適切な計画により全ての被験者の安全性を確保するための十分な情報伝達システムが必要である。予見可能な重大な副作用の安全性情報は、このシステムにより迅速に参加施設に伝達すべきである。

非臨床試験

- 物理化学的性状 最も感受性の高い動物の最大無毒性量の1/50以下
- 原薬・製剤
- 毒性試験
  - 1. 単回投与毒性試験 (急性毒性) ◎
  - 2. 反復投与毒性試験 (亜急性慢性毒性) ◎
  - 3. 遺伝毒性試験 ◎
  - 4. 生殖発生毒性試験 △
  - 5. 局所刺激性試験 ○
  - 6. がん原性試験 ○
  - 7. 抗原性試験 ○
  - 8. 免疫毒性試験 ○
- 安全性薬理試験 ◎
- 効力薬理試験 ◎
- 薬物動態試験 (吸収・分布・代謝・排泄試験) ◎

アロメトリック補正をしない。

(毒性試験等の実施)

第15条の3 自ら試験を実施しようとする者は、被験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他試験の依頼をするために必要な試験を終了していなければならない。

「被験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他試験の依頼をするために必要な試験」とは、当該被験薬の物理的・化学的性質、性状等に関する理化学試験等及び毒性、薬理作用、吸収、排泄等に関する動物試験等のいわゆる非臨床試験や臨床試験を指しているが、当該試験の具体的な項目、内容等については、当該試験の内容（試験のフェーズ、治療薬の投与経路及び投与期間、被験者の選択基準等）等を考慮の上、試験の依頼時点における科学的水準に照らし適正なものである。

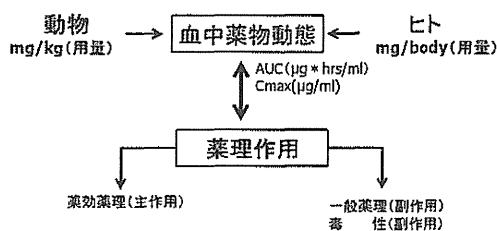
(治療薬概要書)

第15条の5 自ら試験を依頼しようとする者は、第15条の3に規定する試験により得られた資料並びに被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報に基づいて、次に掲げる事項を記載した治療薬概要書を作成しなければならない。

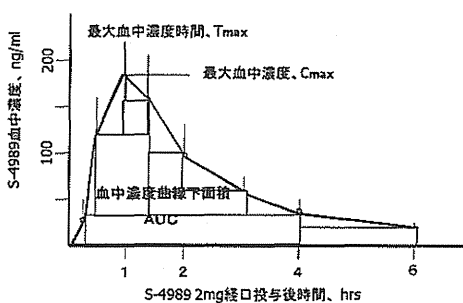
- 1) 被験薬の化学名又は識別記号
  - 2) 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項
  - 3) 臨床試験が実施されている場合にあっては、その試験成績に関する事項
- 2 自ら試験を依頼しようとする者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の試験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治療薬概要書を改訂しなければならない。

アロメトリック補正の考え方

動物とヒトにおける用量、血中濃度、薬理作用との関連



Phase I step4の結果



探索IND試験

Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies  
FDA January 2006, Pharmacology/Toxicology

探索IND試験での投与量:

- 初回投与量は感受性の高い動物のNOAELの1/10以下
- 最高投与量
  - NOAELの1/4量
  - 4170mg/kgでの2週間隔の反復投与試験でNOAELでのAUCが1.0であるいはその1/10以下の動物でのNOAELの投与量でのAUCの1/2
  - 薬理作用を用いる場合

有限会社 レボエフターサイエンス研究所  
株式会社  
平成 28年 1月

Guidance for Industry  
Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials  
For Therapeutics in Adult Healthy Volunteers  
FDA, July 2005

投与量設定のアルゴリズム

Species	Species Weight (kg)	Species Dose (mg/kg/day)	Human Equivalent Dose (mg/kg/day)	Human Equivalent Dose (mg/kg/day) (Based on BSA)
Mouse	0.02	—	—	—
Chihuahua dog	2.5	—	—	—
Monkey	7	12.5	0.48	0.48
Guinea pig	0.5	7.5	0.33	0.33
Rat	0.15	42	0.16	0.16
Goat	7	15	0.19	0.19
Chimpanzee	4	4.2	0.22	0.22
Sheep	12	2.1	0.22	0.22
Pig	10	1.9	0.24	0.24
Beagle dog	10	4.1	0.42	0.42
Macaque	8	6.7	0.45	0.45
cynomolgus monkey	5	1.1	0.19	0.19
Canine	25	1.8	0.14	0.14
Minipig	25	1.4	0.19	0.19
Monkey	10	1.4	0.24	0.24

1. Species weight, human equivalent dose, and human equivalent dose based on body surface area are rounded to the nearest whole number.  
2. Human equivalent dose based on body surface area is calculated from the species weight and species dose.  
3. The human equivalent dose based on body surface area is calculated from the species weight and species dose.  
4. The human equivalent dose based on body surface area is calculated from the species weight and species dose.

### 保険外併用療養費(企業治験)

- 検査
- 画像診断
- 注射(同様な薬効)
- 投薬(同様な薬効)

支給対象外費

治験依頼者負担分

---

被験者負担分

---

保険支給対象費

支払基金負担分

### 保険外併用療養費(医師主導治験)

- 検査
- 画像診断
- 注射(同様な薬効)
- 投薬(同様な薬効)

支給対象外費

自らの負担分

---

被験者負担分

---

保険支給対象費

支払基金負担分

### 医師主導治験の実施に関する課題

- 多大な資源(人、物、金)コストを誰がどのように負担するか？
- 適切な医師主導治験を実施するための人材(医師、PM、治験事務局、CRC、非臨床評価者等)の確保又は育成は？
- 臨床研究をICH-GCPで実施するようになると、医師主導治験とICH-GCP水準臨床研究との違いはなくなるのでは。
- 治験は治験審査委員会で審議、臨床研究は倫理委員会で審議が良いのか？ 国の将来構想および国際化・調和と矛盾するのでは。



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）  
分担研究報告書

「治験を含む臨床研究の体制整備」に関する研究  
ーローカルデータマネジメント推進のための人材育成ー

研究分担者 玉浦明美 国立精神・神経医療研究センター病院 治験管理室  
TMC 臨床研究支援部  
太幡真紀 国立精神・神経医療研究センター病院 治験管理室  
研究協力者 前田百合子 国立精神・神経医療研究センター病院 治験管理室

臨床研究・治験活性化5か年計画2012において、9年間の活性化計画を踏まえた更なる飛躍と自立として、医師等の人材育成及び確保があげられ、臨床研究・治験を支援するローカルデータマネージャー（以下、LDMとする。）の養成および教育の検討が必要とされている。当センターでは2006年からLDMを配置し、2011年からはさらにLDMを増員し医療機関内の品質管理に重点を置き、品質管理プロセスを確立する体制を構築した。臨床研究への支援が開始となったことを受け、LDM標準業務手順書等やCRC初任者教育プログラムの見直しを行い、LDMからDM業務への移行に習得すべき知識や新たな業務体制について検討した。

#### A. 研究目的

日本における臨床研究の課題として、アカデミア発の医薬品候補物質等について臨床研究を行い、安全性・有効性を確認する段階の課題として、信頼性保証の点で薬事承認申請データとして利用可能な水準に達していないことがあげられる。臨床研究を国際水準で実施するためには、データの信頼性保証や適切な臨床研究計画の策定に関わる人的体制の確保などが不可欠である。平成22年に厚生労働省で行われた治験中核病院・拠点医療機関等治験・臨床研究基盤整備状況調査結果における、治験以外の臨床研究の支援部門の有無について調査した結果では、「研究者から独立したデータマネジメント部門がある」のは、55医療機関

中23であった<sup>1)</sup>。また、厚生労働省は6年前からLDMの養成研修を開始し、延べ300名が受講しているものの、平成22年の製薬協臨床評価部会、治験の効率化の検討の調査では、149施設中11%の施設しかLDMを導入していないのが現状である<sup>2)</sup>。

当センターでは2006年からLDM1名を配置し、さらに2011年からはLDMを増員し、CRCとLDMと連携をはかり医療機関内の品質管理に重点を置き、品質管理プロセスを確立する体制を構築した。

今年度、医師主導治験や臨床研究への支援の開始に伴い、LDM標準業務手順書等やCRC初任者教育プログラムの見直しを行い、LDMからDM業務への移行に習得すべき知識や新たな業務体制について検討した。

## B. 研究方法

①企業治験の LDM 業務の標準業務手順書から、医師主導治験の LDM 業務を検討し、業務マニュアル・標準業務手順書等を改訂するための検討を行う、②データマネジメント部門立上げに伴い、必要人数と DM に必要とされる人材・適性について検討する。

## C. 研究結果

LDM 業務マニュアル (別紙 1)

LDM 標準業務手順書 (別紙 2)

問い合わせ事項等確認シート (別紙 3) 参照

治験開始前、治験実施中、治験終了後において、現在の LDM のマンパワーで品質管理のどこに重点を置くべきかを検討した結果、治験実施中の 1. 適格性業務、2. 症例報告書の作成、3. IXRS 業務、4. SDV・監査・GCP 実地調査対応が中心であり、特に症例報告書の作成の際に、ALCOA の原則に則った確認作業が重要とされる。

## D. 考察

①FDA の Guidance for Industry

“Computerized Systems Used in Clinical Investigations”の中で、データの品質を保証するために重視されている 5 つの基本要素 1) Attributable (帰属/責任の所在が明確である) 2) Legible (判読/理解できる) 3) Contemporaneous (同時である) 4) Original (原本である) 5) Accurate (正確である) があげられており、ICH-GCP 水準の臨床研究・治験のデータの質を保つために、LDM の果たす役割は大きい。

②LDM 業務は、CRF を書く事や EDC を入

力するだけでなく、データの品質管理を念頭に置いた幅広い能力が求められる。上級 CRC となると高度なマネジメント能力と英語能力が求められるため、CRC 業務を経験した後、診療科毎に中心的役割を担う人材として、LDM が中心となり CRC と連携し業務を行う体制が望ましいのではないかと考える。

今後、当センターでも DM 部門を本格的に立上げ、新たに DM 業務が加わっていく。LDM 業務とは異なり、さらに幅広い知識・スキルが求められる。当センターで育成した LDM3 名は、多施設共同臨床研究の臨床研究支援を行いながら、新たな DM の標準業務手順書・マニュアル等を検討していきたい。

## E. 研究発表

玉浦明美: 専門 CRC・LDM によるチーム支援体制を目指して、平成 23 年度 治験推進地域連絡会議、社団法人日本医師会 治験促進センター、福岡、2012,2,25.

玉浦明美: 専門 CRC・LDM によるチーム支援体制を目指して、関信地区治験ブロック研修会、国立病院機構本部、2012,3,21

## F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特記すべきことなし。

### 【引用文献】

- 1) 治験中核病院・拠点医療機関等 治験・臨床研究基盤整備状況調査結果」平成 22 年度：厚生労働省
- 2) [http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/allotment/chicken\\_hinshitsu.html](http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/allotment/chicken_hinshitsu.html)

## ローカルデータマネージャー (LDM) 業務マニュアル

国立精神・神経医療研究センター 治験管理室

## 1. 治験開始前（契約前）

- ・ 新規治験のヒアリング関係は時間の可能な限り 1 回は出席し、プロトコルの理解を深める。必要に応じて、CRF や原資料関連の勉強会を依頼者で行う。
- ・ 治験内容確認早見表（サイボーズ→ファイル管理→いろいろな原本→CRC が使うもの→チェックシートにあり）の CRF の項目を依頼者、CRC と確認し、CRF の手引きを可能であれば数部（LDM 用、責任医師保管用、CRC 用）入手する。
- ・ 治験実施計画書に基づき、主担当 CRC と協力し治験収集項目の特定作業、中央測定検査依頼伝票、原資料など治験中に発生する他の書類の保管方法について確認する。治験収集項目チェックリスト（サイボーズ→ファイル管理→いろいろな原本→CRC が使うものにあり）の確認を行う。
- ・ LDM または CRC は原資料となる治験収集項目（特に併用薬・有害事象）について、ワークシートやカルテシートに記載する言語に規定があるか等を確認し、必要なワークシートや Exchart（電子カルテ上の治験テンプレート）を準備、作成する。
- ・ 症例報告書チェックリストを治験により適宜改訂し、準備する。
- ・ EDC の場合、講習の有無・方法、PC 環境設定の必要性を主担当 CRC/依頼者に確認し、必要に応じて行う。
- ・ （オンライン）EDC 講習受講後、アカウントの取得方法について（受講証明書の送付、メール、電話など）依頼者に確認し行う。
- ・ EDC のアカウント・初期パスワードを取得後、EDC にログインし、パスワードの変更を行い、アカウント・パスワードを個人で厳重に管理する。
- ・ EDC または紙の CRF の入力・記載・割り印等が協力者でも可能であるかを明確にする。

## 2. 治験実施中

## (1) 適格性の確認

- ・ 治験実施予定一覧の確認や CRC からの連絡を受け、IC が予定されている被験者のカルテスクリーニングを行う。予定外の IC・新規症例エントリー時には、治験実施予定一覧・被験登録一覧表の記載の確認や CRC より報告を受け、速やかに（遅くとも初回 SDV 時まで）適格性の確認を行う。担当 LDM 不在時には担当以外の LDM がバックアップを行う。

## (2) 症例報告書の作成

- ・ 治験実施予定一覧を確認し被験者対応後、症例報告書チェックリスト（別紙 1）に沿ってカルテ、カルテシート、評価シート、併用薬などの原資料の記載確認しながら、CRF を作成する。
- ・ CRF 作成の際、原資料の記載不備、逸脱データ、異常値等疑義事項がある場合、問い合わせ事項等確認シート（別紙 2）を用いて担当 CRC に確認を行う。コピーを LDM 保管、原本を CRC に渡し、問い合わせ状況を管理する。
- ・ 期限内での入力・作成を徹底するため、出勤日の関係で困難な場合は、他の LDM に依頼を行う。
- ・ 定期的にクエリーの有無の確認し、速やかに回答を行う。（クエリー回答期限のある場合もあり）

## (3) IXRS 業務

- ・ 主担当 CRC より依頼を受け、講習を受講し IXRS のアカウント・パスワードを取得する（EDC の取得方法とほぼ同様）。その際、IXRS 実施者は CRF 作成が行えない場合もあるので、依頼者に役割を確認する。
- ・ CRC の依頼により IXRS を行い、番号の付与が行われた場合は CRC に速やかに報告する。この場合、電話等の口頭ではなく発生した書類（メールなど）は印刷して、担当 CRC または調剤薬剤師に渡す（治験・役割によって渡す書類は異なるので注意する）。

## (4) SDV・監査・GCP 実地調査対応

- ・ 各治験の SDV 日程を確認しながら CRF を作成、クエリー回答を行い、不明な点等を SDV 当日に依頼者に確認できるようにする。
- ・ 新規エントリー症例の初回 SDV 時には、まず始めに同意書の確認を LDM/CRC または事務と依頼者で行った後に閲覧を開始する手続きを行う（同意書の保管は SDV 担当事務管理）。
- ・ カルテ、症例ファイル、CRF など SDV に必要なものは、SDV 担当事務が準備を行うが、必要時には補助する。
- ・ SDV 時は、問い合わせや依頼のある依頼者以外でも、可能な限り声をかけ、対応していく。
- ・ 監査・実地調査が行われる際は担当 CRC と協力し、原資料・CRF の再確認を行い、監査当日のスケジュールに沿って、必要時対応する。

### 3. 治験終了後

- ・ 紙 CRF の場合、CRF (写) の確認、保管を行う。EDC の CD-R 等は治験終了後かなり後に主担当 CRC が受領することが多いが、LDM も保管状況の確認 (責任医師ファイルに保管されているか) を行う。
- ・ まずは担当 CRC が各症例ファイルを整理し、CRC から依頼を受け LDM が、治験収集項目チェックリストを用いて原資料の確認、保管を行う。
- ・ LDM または CRC はスクリーニング名簿等、EDC 受講証明書等、保管すべき資料の確認、保管を行う。
- ・ LDM は各症例ファイル内に保管すべき原資料がないことを確認し、処分する。
- ・ 中央測定検査依頼伝票など治験中に発生する他の書類は、治験開始前に確認した保管方法に準じ保管する。不明な書類は適宜依頼者に確認をする。

### 4. LDM 業務関連の CRC 指導

- ・ 係長または教育担当 CRC からの依頼を受けて、治験管理室の新人 CRC 向けに、新人研修プログラムを元に LDM 業務について新人オリエンテーション・指導を行う。
- ・ 研修の進捗により、担当プロトコール・担当被験者の CRF 作成を CRC 業務の一環として、担当してもらい、フォローをしていく。

2013 年 2 月 12 日作成

## ローカルデータマネージャー標準業務手順書

国立精神神経医療研究センター 治験管理室

1. ローカルデータマネージャーの役割
  - ① 臨床データの品質管理
  - ② 症例報告書（以下 CRF）作成支援、記載データの品質管理
  - ③ 臨床データ・CRF 記載データに関する各種問い合わせ・クエリー対応
  - ④ CRC への LDM 業務領域の指導
  
2. ローカルデータマネージャーの業務
  - ① 治験依頼者と臨床データ・CRF 記載データの品質管理の方針、記録の残し方に関する打ち合わせを行う。
  - ② ①の協議の結果に基づき、治験責任（分担）医師及び CRC と、臨床データ・CRF 記載データの品質管理の方針、記録の残し方について協議、確認を行う。
  - ③ 治験依頼者、治験責任（分担）医師などとの協議結果をもとに、CRF 入力・確認チェックリストの検討を開始する。
  - ④ CRF 入力・確認チェックリストを必要に応じて作成する
  - ⑤ インフォームドコンセント（以下 IC）が予定されている被験者は IC に先立ち、適格性の確認を行う。
  - ⑥ GCP、治験実施計画書を遵守した治験実施の支援、確認を行う。
  - ⑦ 治験責任（分担）医師及び CRC と連携し、ALCOA { \* 1 } の原則に基づいた、適切な記録（原資料）の保管の支援、確認を行う。
  - ⑧ 治験責任（分担）医師及び CRC と連携し、原資料と整合した、適切な CRF の作成の支援、確認を行う。
  - ⑨ 依頼者によるデータマネージメントの方針を理解し、必要に応じて CRF/EDC 点検チェックリストを用いて SDV を行う。
  - ⑩ 臨床データ・CRF 記載データに関するモニタリング・監査に対応し、またクエリーへの適切な回答の支援、確認を行う。
  - ⑪ GCP 実地調査に対応し、臨床データ・CRF 記載データに関する疑義事項に対する適切な回答の支援、確認を行う。
  - ⑫ 臨床データ・CRF 記載データの管理記録に関する適切な保管の支援、確認を行う。

\* 1. FDA の Guidance for Industry “Computerized Systems Used in Clinical Investigations” 7) の中で、データの品質を保証するために重視されている 5 つの基本要素

- 1) Attributable (帰属/責任の所在が明確である)
- 2) Legible (判読/理解できる)
- 3) Contemporaneous (同時である)
- 4) Original (原本である)
- 5) Accurate (正確である)

2011年11月16日作成

2011年12月22日改訂

2012年2月24日改訂

2013年2月12日改訂

問い合わせ事項等確認シート

年 月 日



治験名

識別番号

来院日 (visit)	項目		対応状況	確認日
/		-----		
/		-----		
/		-----		
/		-----		
/		-----		
/		-----		
/		-----		
/		-----		

2011年11月10日 第1版



「治験を含む臨床研究の体制整備」に関する研究  
—臨床研究・治験支援クラウドサービス「CT-Portal」を活用した  
治験審査委員会審査資料の電子化実施に関する研究—

研究分担者 中込 和幸 国立精神・神経医療研究センター 治験管理室  
研究分担者 近野 健一\* 国立精神・神経医療研究センター 治験管理室  
研究分担者 玉浦 明美 国立精神・神経医療研究センター 治験管理室

\*報告書執筆者

「治験等の効率化に関する報告書 <平成 23 年 6 月:治験等適性化作業班>」において、「IRB 審査資料の統一化と電子化の推進」が提言され、平成 24 年 3 月 30 日厚生労働省医政局長発出「臨床研究・治験活性化 5 年計画 2012」には、治験業務の効率化・促進化を推進することにより、高品質なデータを作ることを目的として治験審査委員会等の業務の IT 化(審査資料の電子ファイル化等)が推進されているところである。これを受けて、当センター治験審査委員会(以下「IRB」という。)においても、平成 24 年度第 10 回 IRB(H24.1.24 開催)より、臨床研究・治験支援クラウドサービス「CT-Portal」を活用してタブレット端末(iPad®)による IRB 審査資料の電子化を開始した。

#### A. 研究目的

IRB で取り扱われる審査資料は膨大であり、治験依頼者及び実施医療機関双方の負担を増大させている。このような現状を改善するために、昨年度、2 月には電子化導入に対する IRB 委員(以下「委員」という。)の受け入れ状況の確認及び課題の抽出を目的として iPad® による審査資料の電子化を想定したデモンストレーションを実施した。本研究では、上述のデモンストレーションにおける委員の受け入れ状況を確認した上で、クラウドサービスを利用した IRB 審査資料の電子化システム「CT-Portal」を導入し、治験業務に関わる諸手続きの効率化・促進化と審査資料作成に係る事務的負担軽減、さらには IRB における効

率的な審査を実施することを目的として、IRB のペーパーレス化を実施したので報告する。

#### B. 研究方法

「治験支援システム」の導入条件の概要を以下に示す。

##### 1) システム条件

- ・ 委員、CRC、事務局員ごとに権限設定を行い、使用できる機能に制限を設けること
- ・ 使用環境を選ばず簡便に使用できるように、PC には特別なソフトウェアをインストールすることなく、Web ブラウザを用いて操作が可能であること
- ・ 迅速審査、報告事項等、通常の審査過程以外のプロセスにも対応すること

- ・ 利用者が、随時、パスワードを変更できる等、一定のセキュリティ保持を行うこと
- ・ 全ての過程の操作は、事務局員 1 人でも行えるように簡便かつ直感的に操作が出来るようにすること
- ・ 治験依頼から終了報告に至る事務手続き業務を一元的に管理できるようにすること
- ・ 既に進行中の治験について、進捗状況が確認できるシステムであること
- ・ 書類の受取管理表、議事次第、議事要旨、議事録等の帳票カスタマイズが可能であること
- ・ 統一書式に対応していること
- ・ システム障害にも迅速な対応が可能であること
- ・ 委員への配布資料として、タブレット端末を利用した電子システムと連結可能であること
- ・ 委員個々が、タブレット端末のデータ更新ができる機能を有すること
- ・ タブレット端末には、付箋、マーカー、検索機能等、委員が利用しやすい機能を有していること
- ・ 治験実施計画書、説明・同意文書等の依頼時の必要書類の全てはシステムからタブレット端末に移行できること
- ・ 初期導入費用及び運用費用は極力安価であり、既に導入している他施設からシステム条件の変更の要望があった際にはカスタマイズが可能であるように、汎用性を保った仕様であること
- ・ 平成 24 年 12 月中には契約締結し、今年度中に稼働することができること

### C. 研究結果

昨年度 2 月に実施したデモンストレーションにおける委員の主な意見は以下の通りであった。

- ・ PDF 化した資料の提供は、パソコンを利用することであればありがたい
- ・ iPad® の場合、画面を拡大した際は、レイアウトが変わり全体像が読みにくい
- ・ テキスト資料ではなく、スキャナーで読み込んで PDF 化した資料は、機能が一部使用できない
- ・ PDF そのままの資料ではなく、リストが流れるように見られるようなプロクシー等の配慮が必要
- ・ 少し画面が小さい
- ・ 会議を進行する上で、操作作業に時間を要する
- ・ 大変使いやすい

平成 24 年 9 月より、「B. 研究方法」に示した全ての条件を満たす「治験支援システム」導入を目標にシステム業者 4 社を対象にコンペティションを実施し 1 社を選考した。選考にあたっては、事前に各社と秘密保持契約を締結した上で、情報提供を受けることとした。1 社に選考後には、治験依頼者から電子媒体による審査資料の提供を受けるにあたり、依頼者向け案内文書及び電子化に係る標準業務手順書(案)の作成、各種帳票作成に係る打ち合わせ及び既に進行中の治験情報移行準備作業等を進めた。治験事務局、CRC に対するシステム利用方法についての講習会は、時間的制限もあったため平成 24 年 12 月に 1 回のみ実施した。委員へのシステム講習会は平成 25 年 1 月 IRB 開催時に治験審査に先立ち実施した。操作方法に関する問い合わせは多数認められたものの、その多くは IT 化の運用自身に大きく影響を及ぼすものではなかった。但し、

IRB 開催時に以下のシステム上の不具合が発生した。

- ・ PDF が開かない
- ・ iPad®に審査データが移行されていない
- ・ iPad®のサーバー設定を実施すると審査データが消去される
- ・ 審査開始時に委員が一斉に情報更新するため、WiFiを利用した情報更新作業に時間を要する

上記、不具合については、早急に改善するべく、システムサービス業者と検討を進めているところである。

審査資料としては iPad®による電子資料の他、紙媒体による資料を作成し事前に委員へ提供した。当該 IRB において、電子化システムの運用並びに新たに規定した「治験審査委員会における電子化に係る標準業務手順書」について了承を得た。iPad®の委員への貸与に対しては、各委員から誓約書の提出を求め、事務局で保管することとした。当該システムは本年 2 月より本稼働する予定である。

#### D. 考察

治験等の効率化のために、IRB 審査資料の電子化は、治験依頼者、治験事務局の業務軽減のみならず、資料の作成、配付、廃棄等に係るコストや資料保管スペースの軽減等が可能と考えられる。これまで、一審査におけるコピー用紙の必要量としては、20,000枚を超える資料を要しているのが現状であった。電子化によって当該資料作成にかかる作業量及びコストの削減は一目瞭然である。今回の電子化システム導入にあたって、原資料の取扱いは、これまで通り紙媒体を保管することとしたが、今後、真正性、見読性、保存性等を担保することで電子媒体での保管が期待される。

これまで新規治験の受け入れから被験者の組入れ状況、継続審査、治験終了届、さらには資料保管期間終了に至るまでの治験の実施状況・進捗管理は、CRC 及び事務局員の手作業により集計し、管理していたが、当該システムの導入により、治験実施状況の管理が行えることとなったことも、大きな業務軽減となるものと考えている。また、治験の依頼から終了報告に至る事務手続き業務を一元化管理することにより、治験管理室内において、CRC - 事務局員間で治験情報をタイムリーに共有することが可能となった。

電子化導入にあたっては、委員の受け入れ状況を懸念していたところであったが、事前に iPad®によるデモンストレーションを実施したことにより、比較的良好であったと考えている。また、手順書を整備することによって、治験依頼者からの電子媒体による資料の提供についても大きな問題は生じなかった。一部の依頼者では、未だ社内運用が確立されていないことから、提供を拒むも企業もあったが、前向きに合意に向けて検討を進めている。但し、審査資料には治験依頼者の機密情報及び治験責任医師等の個人情報が含まれていることから、その取扱には十分配慮して進める必要がある。

まずはシステム上の不具合を整備すると共に、電子化変更による審査の進め方、資料の確認方法等を含め、運用を確立させることを目標とする。また、併せて、今後、臨床研究を推進するにあたって、治験のみならず ICH-GCP 準拠の臨床研究に対しても IRB における審査を行うことを想定した運用を早急に検討していく必要があると考えている。

#### E. 結論

治験業務に関わる諸手続きの効率化・促進化と審査資料作成に係る事務的負担軽減、さらにはIRBにおける効率的な審査を実施することを目的として、平成25年1月開催IRBより、クラウドサービスを利用した審査資料の電子化システムである「CT-Portal」を導入し、iPad<sup>®</sup>による審査資料のペーパーレス化を開始した。大きな懸念事項として捉えていた委員の受入状況としては、事前にデモンストレーションを実施したことが功を奏してか、概ね良好であった。治験事務局業務及びIRBにおける審査の効率化を図ることで、今後、臨床研究支援への業務拡大を行っていきたいと考えている。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【引用文献】

- 1) 独立行政法人国立精神・医療研究センター  
ー 治験管理室ホームページ:  
<http://www.ncnp.go.jp/hospital/sd/chi-ken/index.html>