

201235055A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医師主導治験等の運用に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成 25 (2013) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医師主導治験等の運用に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成 25 (2013) 年 4 月

厚生科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医師主導治験の運用に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

平成 25(2013) 年 4 月

目 次

| | |
|--|-----|
| I. 総括研究報告 | |
| 医師主導治験等の運用に関する研究 | 1 |
| 渡邊 裕司 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 医師主導治験と先進医療の使い分けに焦点を当てて | 19 |
| 藤原 康弘 | |
| 2. 日本及び世界の臨床試験の実施状況、及び承認申請での活用状況に関する調査研究 | 27 |
| 小野 俊介・斉藤 和幸 | |
| 3. 治験関連文書における電磁的記録の活用について | 43 |
| 楠岡 英雄 | |
| 星 順子・高崎可奈子・近藤恵美子・田島 康則・大澤 智子・山口 光峰・ 中村 悟・城谷 真理・宇井 英明・瀬戸 宏格・清水 亜紀・近藤 充弘・ 青木 孝仁・藤岡 慶壮・山本 学・若井 修治 | |
| 4. リスクに基づく SDV 等のあり方に関する調査研究 | 97 |
| 成川 衛・青木 寛・近藤 充弘・近藤恵美子・大澤 智子・田島 康則・ 城谷 真理・中村 悟・山口 光峰・宇井 英明 | |
| 5. 治験における臨床検査等精度管理のあり方に関する研究 | 107 |
| 笠井 宏委・青木 寛・近藤恵美子・近藤 充弘・山本 晴子 | |
| 6. 共同 IRB のあり方に関する研究 | 117 |
| 景山 茂 | |
| 栗原千絵子・山本 学 | |

| | |
|---------------------------------|-----|
| 6. 共同 IRB に関する研究 | 127 |
| 伊藤 達也 | |
| 7. ヒト初回投与試験の説明、同意取得に関する研究 | 131 |
| 伊藤 達也・山本 晴子・米盛 勸・小林 典子 | |

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 資料

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

医師主導治験等の運用に関する研究

- 主任研究者：渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授)
分担研究者：景山 茂 (東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授)
楠岡 英雄 ((独) 国立病院機構大阪医療センター 院長)
藤原 康弘 ((独)国立がん研究センター中央病院 副院長)
小野 俊介 (東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 准教授)
斉藤 和幸 ((独) 医薬品医療機器総合機構 一般薬等審査部部長)
成川 衛 (北里大学大学院薬学研究科医薬開発学 准教授)
伊藤 達也 (京都大学医学部附属病院探索医療センター 開発部 助教)
笠井 宏委 (京都大学医学部附属病院探索医療センター 開発部 特定助教)
研究協力者：中村 秀文 (国立成育医療センター治験管理室 室長・総合診療部室 医長)
山本 晴子 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター・先進医療・治験推進部 部長)
米盛 勸 ((独)国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科 医員)
中濱 洋子 ((独)国立がん研究センター中央病院 臨床試験支援室 副看護師長)
後澤乃扶子 ((独)国立がん研究センター中央病院 臨床試験支援室 治験事務局長)
小林 典子 ((独)国立がん研究センター中央病院 臨床試験支援室)
柏 康弘 ((独)国立がん研究センター中央病院 臨床試験支援室)
森豊 隆志 (東京大学医学部附属病院 早期・探索開発推進室 准教授)
山本 学 ((社) 日本医師会治験促進センター研究事業部 部長)
若井 修治 ((社) 日本医師会治験促進センターシステム部)
栗原千絵子 ((独) 放射線医学総合研究所)
青木 寛 (日本製薬工業協会臨床評価部会 副部会長)
近藤 充弘 (日本製薬工業協会臨床評価部会 推進委員)
青木 孝仁 (日本製薬工業協会臨床評価部会 推進委員)
藤岡 慶壮 (日本製薬工業協会臨床評価部会)
古田 隆久 (浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター 准教授)
鈴木千恵子 (浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター 特任助教)
近藤恵美子 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 部長)
星 順子 ((独) 医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部 審査情報室室長)
高崎可奈子 ((独) 医薬品医療機器総合機構マネジメント部)
田島 康則 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 調査役)

大澤 智子 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 調査役)
 山口 光峰 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 調査役代理)
 中村 悟 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 調査役代理)
 城谷 真理 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 調査役代理)
 宇井 英明 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 主任専門員)
 瀬戸 宏格 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 主任専門員)
 清水 亜紀 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 調査専門員)

研究要旨:

医師主導治験は、製薬企業が治験に着手しない場合であっても、医療機関・医師自らが治験届を提出してデータを取得することにより、医薬品の承認に活用できるよう平成15年の改正GCPにより制度整備された。その促進を目的にこれまで運用の改善が図られてきたが、前年度研究（厚生労働科学研究費補助金：医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業：医師主導治験の運用に関する研究）において依然いくつかの課題が存在することが明らかとなった。また、我が国で実施される医師主導治験は、ほとんどがII/III相治験であり、期待される早期相の医師主導治験は極めて乏しく、国内のアカデミアから創出されたシーズさえも海外でI相試験が実施される現状であった。

本研究では、被験者の安全性を保護し、データの信頼性を確保しながら、医師主導治験等を我が国で活性化させることを目的とし、1)医師主導治験と先進医療の使い分けに焦点を当てた医師主導治験の制度に関する研究、2)日本及び世界の臨床試験の実施状況、及び承認申請での活用状況に関する調査研究、3)治験関連文書における電磁的記録の活用に関する研究、4)リスクに基づくSDV等のあり方に関する調査研究、5)治験における臨床検査等制度管理のあり方に関する研究、6)共同IRBのあり方に関する研究、7)ヒト初回投与試験の説明、同意取得に関する研究、を実施した。研究結果に基づき、課題を解決するためにGCP運用上可能な対策を提案するとともに具体例を提示した。

本研究成果は、医師主導治験のみならず企業型治験の効率化にも大きく資するものである。今後、我が国における医師主導治験等の環境がさらに整備され、その実施数が増加することによって、アカデミア発のシーズの国外流出の抑制、企業への円滑なデータ移行が促進され、国際競争力を持つ医薬品産業が我が国に保持されること、最新かつ質の高い医療を患者に提供する体制が確保されることが期待される。

A. 研究目的

医師主導治験は、製薬企業が治験に着手しない場合であっても、医療機関・医師自らが治験届を提出してデータを取得するこ

とにより、医薬品の承認に活用できるよう制度化されたものである。遺伝子治療や再生医療を含む先進的医療の成果の実用化や、製薬企業が必ずしも積極的ではない希少疾患に対する治療薬の開発促進を目的として、

平成15年の改正GCPにより制度整備された。しかし、現在でも医師主導治験の実施件数は期待された伸びを示していない。

製薬企業が実施する治験は、コストや患者集積性といった効率性の観点から各国間のパフォーマンスが評価されることが多く、今後我が国での企業治験の飛躍的増大は望みにくい。治験を含む臨床研究の活性化を図るためには、医師主導治験の環境をさらに整備し、医師主導治験から革新的医薬品がつつぎと創出されること、あるいは、医師が実施した臨床試験データを企業が引き継ぎ治験データとして有効に活用できるような制度を構築することが求められる。外資系製薬企業のみならず内資系製薬企業もその臨床試験拠点を海外に求める現在、医師主導治験が活性化することにより、移転した臨床試験を国内に回帰させることも夢ではない。その為には、先進医療などの制度で開発可能な領域と、医師主導治験の特長が活かされる領域を選別し、限られた資源の効率的分配と必要とされる分野への集中的な資源投入を行うべきである。

本研究では、被験者の安全性を保護し、データの信頼性を確保しながら、医師主導治験等を我が国で活性化させることを目的とし、医師主導治験等が停滞する要因を抽出し、その問題を解決するためにGCP運用上可能な対策を提案する。国内および海外の医薬品開発や臨床試験の状況を分析し、今後、日本で求められる医師主導治験のあり方を検討するとともに、医師主導治験等の効率化の手段である、治験関連業務のIT化やリスクに基づくSDV等、あるいは共同IRBの活用などについて具体的な対応策を提示する。

B. 研究方法

本研究では、平成24年度1年間の研究期間で、医師主導治験等の運用に関して、下記の課題について検討を進めた。

- 1) 医師主導治験の制度に関する研究：医師主導治験と先進医療の使い分けに焦点を当てて
- 2) 日本及び世界の臨床試験の実施状況、及び承認申請での活用状況に関する調査研究
- 3) 治験関連文書における電磁的記録の活用について
- 4) リスクに基づくSDV等のあり方に関する調査研究
- 5) 治験における臨床検査等制度管理のあり方に関する研究
- 6) 共同IRBのあり方に関する研究
- 7) ヒト初回投与試験の説明、同意取得に関する研究

研究データを取得するための具体的な調査方法を下記に示す。

【医師主導治験の制度に関する研究】

平成16年度から平成24年度まで国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科で実施した医薬品領域に関する医師主導治験6件、高度医療制度下での臨床試験2件の経験と分担研究者が高度医療評価会議構成員あるいは先進医療会議構成員として各会議において検討した資料と議事録（いずれも公開資料）を後方視的に分析した。

【日本及び世界の臨床試験の実施状況、及び承認申請での活用状況に関する調査研究】

国内外の規制当局の公表資料に基づく調査分析を行った。日本及び欧米の臨床開発プロジェクト数等の推移については商用データベース PharmaProjects を用い、臨床データパッケージの構成内容に関する分析には stata (version 11) を統計分析ツールに用いた。

【治験関連文書における電磁的記録の活用について】

- 1) 治験関連文書の電磁的記録：治験関連文書を電子化し、電子媒体を原本として管理・保管する上で、ER/ES指針等関連ガイドラインに照らした真正性、見読性、保存性を担保するための手順、チェックポイント等を検討し、関係者による電磁的記録の交付・保存に関する認識の統一を図った。
- 2) 電子的な安全性情報の交換及び電子情報を活用したIRB審議：紙媒体で行われている医療機関への安全性情報の報告、IRB審議を、統一書式等を利用して電子的に連絡、IRB審議、資料保管し、情報伝達の迅速化、IRB審査体制、資料保管の効率化を図るための方策を検討した。これらの課題につき、分担研究者ならびに共同研究者との数回の検討会を通じて、問題を抽出し、最終的には、法令・ガイドラインやその注釈に基づき、コンセンサスメソッドにより解決策を提案した。

【リスクに基づく SDV 等のあり方に関する調査研究】

- 1) SDV 手法を含むモニタリング業務の効率化に向けたこれまでの業界内の活動について、公表資料をreviewすることにより調査し、SDV に対する製薬企業側の認識を把握した。これと併せ、医師主導治験を実施・管理する

側から見たモニタリング業務の効率化のあり方について医療従事者から意見を聴取した。

- 2) リスクに基づく SDV 等の具体的な手法について検討するため、個別製薬企業の協力を得て、SDV 業務の効率化等に向けた取組みについてヒアリング調査を行い、意見交換を行った。

- 3) 欧米規制当局によるリスクに基づくモニタリング業務の実施に関するガイダンス文書、日本の規制当局によるリスクに基づく SDV 等への取組みを分析調査した。

これら情報に基づき最終的にはコンセンサスメソッドによりモニタリング業務の効率化を図るための方策・考え方を提案した。

【治験における臨床検査等制度管理のあり方に関する研究】

- 1) 精度管理等の保証の事例について平成23年10月のGCP運用改正通知後の精度管理等を保証する記録等の現状を調査した。
- 2) 国内外の検査室における精度管理体制について調査し、検査受託企業や臨床検査医学領域の有識者の意見を参考に、我が国における臨床検査の精度管理、国際共同治験や医師主導治験における検査データの信頼性保証のあり方を整理した。

【共同IRBのあり方に関する研究】

- 1) 共同IRB、セントラルIRB、外部IRB に関する国内外の文献を調査した。文献調査は、本課題に関する政府レベルの報告書、規制文書（またはその案）を中心に情報収集し、補完的に学術論文も収集した。一部聴き取り調査を含むが、海外調査については聴き取り結果を対象者に確認の上他の文

献で発表し当該文献を引用した。

2) 米国で積極的に臨床研究を推進する Duke University と Beth Israel Deaconess Medical Center(BIDMC)を訪問し、関係者へ IRB の実態についての直接インタビューを行った。また共同 IRB の組織図や役割などの情報に関しては、インターネットなど介して両大学における IRB 情報を収集した。

【ヒト初回投与試験の説明、同意取得に関する研究】

厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点（5施設）、臨床研究中核病院（5施設）、国立成育研究センターにおける臨床研究を支援するセンターを対象に、臨床研究や医師主導治験での説明文書作成の支援体制、作成準備、審査段階、再説明などに関するアンケート調査を実施した。また Duke University と Beth Israel Deaconess Medical Center(BIDMC)において海外の医療施設での FIH 試験の実態調査を行った。

【研究班会議開催実績】

研究期間中、研究の内容と進展度について検討を加えるため、下記の日程において合計 4 回の研究班会議を開催した。なお各課題に対しては、最終的に Consensus method（コンセンサス形成手法）による意思決定を行った。

・班会議

| | | | | |
|-------|-------|-----|-----|----|
| 第1回会議 | 平成24年 | 6月 | 6日 | 東京 |
| 第2回会議 | 平成24年 | 9月 | 5日 | 東京 |
| 第3回会議 | 平成24年 | 12月 | 7日 | 東京 |
| 第4回会議 | 平成25年 | 2月 | 12日 | 東京 |

【研究成果発表会（資料5要旨集参照）】

平成25年3月4日、一橋講堂（学術総合

センター2F）において「革新的医薬品を創出するために求められる医師主導治験とは」をテーマとして、研究成果発表会を開催した（参加者約 280 名）。なお、本発表会は、財団法人日米医学医療交流財団との共催であり、日本臨床薬理学会、日本レギュラトリーサイエンス学会、日本医師会治験促進センターの後援を得て実施された。

（倫理面への配慮）

本研究は直接ヒトを対象とせず、ヒトのサンプルを用いる研究ではないので倫理的問題を生じない。また研究班におけるアンケート調査は、医療機関における臨床研究や治験を管理する部署などへの調査であり倫理的問題は発生しない。

C. 研究結果

【医師主導治験の制度に関する研究：医師主導治験と先進医療の使い分けに焦点を当てて】

平成15年7月30日薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号：いわゆる“改正薬事法”）が施行となり、医師主導治験の実施が可能となった。

一方、治験と同様に、薬事法の承認あるいは認証が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術と薬事法の承認あるいは認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用（いわゆる適応外使用）を伴う医療技術の両者を対象とする高度医療評価制度が平成20年3月27日付けの厚生労働省告示第129号等を受けて導入された。高度医療評価制度は、さらに平成24年7月31日付けで「厚

生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」という厚労省3局長連名通知（医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号）が発出され、同年10月1日より適用開始となったことにより、先進医療Bという制度が整備された。医師主導治験及び先進医療B、いずれの制度も未承認の医薬品・医療機器を用いて評価療養の制度下で研究的診療（臨床試験）が可能となる制度である。そのため、臨床現場では医師主導治験あるいは先進医療Bのいずれの制度で臨床試験を実施すれば良いのか混乱を来している。本研究ではその現状を分析し、医師主導治験と先進医療Bの制度の使い分けを検討した。

先進医療Bは第11回高度医療評価会議（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/09/s0930-11.html>）資料1に挙げられる下記の3要件を満たすことが必要である。

- 1) 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること、
- 2) 関係する法令又は指針(GCPもしくは該当する臨床研究指針等)を遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその1症例ごとに十分な検討がなされていること、
- 3) 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書（薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること）が提出されていること。

この2)の規定に従えば、初めて人体に未承認薬を投与するFirst in Human試験(FIH)を先進医療Bの制度下で実施することは原則的に不可能となる。しかし、平成24年7月31日付けで発出された3局長通知

（<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya>

/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryu/minaoshi/dl/tuuchi.pdf）の第4の11未承認若しくは適応外の医薬品又は医療機器を用いる医療技術に係る留意事項において、「ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。」との記載が盛り込まれ、早期・探索的臨床試験拠点及び臨床研究中核病院ではFIH試験が先進医療B制度下で実施可能となるように読み取れる。

しかし、先進医療B制度下でのFIH試験については、平成24年10月24日開催の第1回先進医療会議（議事録：

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000021k5j.html>）での藤原分担研究者の会議事務局への確認への回答では、当面、適応外使用薬を使用する場合にのみ数例の臨床使用実績免除を行い、FIH試験への免除規定の拡大は将来課題とされた。

実際に先進医療BでのFIH試験が上記医療機関の研究倫理審査委員会や先進医療会議及び先進医療技術審査部会で承認されるためには、当然、治験と同様にGMP基準にもとづいた治験薬の準備とGLP基準にもとづいた前臨床試験の実施、ICH-M3やICH-S9等の遵守が求められることが予想され、治験でFIH試験を実施するのと本質的に大きな差はない。FIH試験では治験のトラックを選択し、早期からPMDAの薬事戦略相談などを活用して効率的に医薬品を開発することが望まれる。

第II相試験までの医師主導治験、具体的

には抗がん剤を用いる治験で、参加施設数が 8 から 10 施設、試験実施期間が 3 年、目標症例数が 100-200 例程度の場合、その経費は年間 1 億 5000 万円から 2 億円強であり、企業治験に比べて 3 分の 1 程度の予算で治験を実施可能であった。一方、数百例から数千例の被験者を対象とする第 III 相試験の場合には、予算確保の観点から医師主導治験の実施は現実的に不可能と言わざるを得ない。

先述局長通知には、先進医療 B 制度の成果の活用において、

- 1) 治験に先立って実施される未承認医薬品や再生医療、個別化医療に係る先進医療の成果については、薬事戦略相談を活用することにより、薬事承認申請の効率化を可能とする
- 2) 適応外薬に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、効能追加に係る薬事承認申請の効率化を可能とする
- 3) 未承認又は適応外医療機器に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、薬事承認申請の効率化を可能とする。なお、薬事戦略相談を活用することも可能である。との記載がなされており、先進医療 B 制度下での適応外薬を用いた効能追加を目指す臨床試験の実施が、第 III 相試験における先進医療 B 制度活用を中心となると分析される。

【日本及び世界の臨床試験の実施状況、及び承認申請での活用状況に関する調査研究】

日本及び世界の臨床試験の実施状況、及び承認申請での活用状況に関して、

- 1) 日本、米国、欧州における新薬開発プロジェクト数の推移
- 2) 世界の新薬臨床開発プロジェクトにお

ける日本の位置付けの変化

- 3) 新薬の創出地域と開発場所の関係
 - 4) 海外の臨床試験の結果が申請にどのように使われているか
 - 5) 申請資料における参考資料の使用状況について
 - 6) 海外試験及び参考資料の提出の関係
- の 6 項目について、調査分析を実施し、国内外の臨床試験の実施状況及び承認審査への提出状況を数値データで明らかにした。

日本、米国、欧州の医薬品臨床開発プロジェクト数（成分ベース、第 II 相・第 III 相段階にある品目数）の推移を比較すると、日本での臨床開発プロジェクトは 1996 年以来増加傾向にはあるものの、米国及び欧州と比較すると伸び率は相対的に低く、増加分については国際共同開発品目によるものであることが分かった。世界各国で実施されているプロジェクト数を分析すると第 III 相にあるプロジェクト数は 2000 年代半ばから日本を含む世界各国で増加しているが、第 II 相にあるプロジェクト数が世界各国に比して日本では伸び悩んでいることが示された。また、日米欧における開発品目総数に占める自地域創出品目の割合は、欧米が 6-7 割程度で堅調に推移しているのに対して、日本では過去 10 年大きく減少していた。

製薬企業が主導する新薬開発プロジェクト数をグローバルで見ると、1990 年代以降、日本の臨床試験実施場所としての地域的役割は欧米のそれに比して相対的に小さくなりつつあることが判明した。また、国際共同開発の一般化を反映して、日本での開発プロジェクトは欧米と同時期に進行しているものが急増していた。こうした変化は、企業にとって合理的な新薬グローバル上市戦略を反映したものと推察され、目に見え

る部分のドラッグラグの改善には役立つものと考えられる。

新薬の創出地域と開発場所に関する日米欧の比較では、日本の企業・研究所で創出されたシーズが減少しつつあること、加えて欧米で開発されたシーズが国際共同開発戦略の一環として日本で臨床開発されている状況を反映するものと考えられた。

承認審査に提出される申請データパッケージにおける海外試験、及びいわゆる参考資料の割合等を分析したところ、近年提出される海外試験の数は、全提出資料数の5割程度を占めており、その数は増加傾向にあること、全承認品目の6割程度に参考資料が添付されていることなどが明らかになった。また海外で先行して得られている試験結果を日本での申請に活用する方向での申請戦略をグローバル企業が採用していることが裏付けられた。

さらに、「海外試験数と国内試験数」、「評価資料数と参考資料数」という2つの視点をすべて盛り込んだ同時方程式モデル(3SLS)によって、それぞれの資料数がどのような関係にあるかを検討したところ、海外の評価資料数は国内評価資料数を増やす関係が見られ、また、海外の評価資料数は海外の参考資料数を減らす方向にあることが判明した。これは、グローバル企業が日本での申請を行う時点で既存の海外試験をフルに活用して日本のデータパッケージに含め、日本の申請に用いている現況を支持する結果と考えられた。

【治験関連文書における電子的記録の活用について】

「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」(文部科学省・厚生労働省平成24年3月)に掲げられている治験審査委員会等の業務

のIT化(審査資料の電磁ファイル化等)を促進することを目標とし、研究を実施した。本研究では、治験関連文書のうちGCP省令又はGCPガイダンスに基づき治験依頼者と実施医療機関/治験責任医師との間、実施医療機関と治験審査委員会との間で授受される治験関連文書における電磁的記録の利用を対象とした。これらの文書は、「統一書式通知」で規定される様式で授受されることが求められており、双方で保存されている。このため、最終的には双方が保存する文書又は電磁的記録を確認することにより真正性等を確認することができるという特徴がある。本研究では、このような特徴を持った文書を電磁的記録として交付、保存する場合の留意点、実際の例をまとめた。なお、実施医療機関で作成し、治験依頼者等への交付を伴わない文書を電子カルテシステムに保存する場合の対応についても、参考として示した。

1) 治験関連文書の電磁的記録

治験関連文書を電磁化し、電磁媒体を原本として管理・保管する上で、ER/ES指針等関連ガイドラインに照らした真正性、見読性、保存性を担保するための手順、チェックポイント等を検討し、関係者による電磁的記録の交付・保存に関する認識の統一を図った。電磁的記録を利用する上での一般的な留意事項については、楠岡分担研究者の報告書別添資料表1に示されている。

治験関連文書を電磁的記録として交付する場合の方法及び留意事項について、最も重要な点は、

- ★必要な情報が適切な相手に迅速に届けられ、評価されていること
- ★やり取りの経緯が検証できるよう記録されていること
- ★経緯の記録と交付された文書が適切に保

管されていること、と考えられた。

また、電磁的環境で望まれる点は、

*ほぼ同様な状態で閲覧できるファイル形式を活用して交付すること

*業務効率化と将来的な活用を考え、ファイル名称の標準化が必要、以上の項目であった。

この中で、治験関連文書を電磁的記録として交付する場合のファイル名等の標準化については名称ルール案を提言することとした（別添資料参照）。

治験関連文書を電磁的記録として保存する場合の方法及び留意事項については、*電磁的記録の保存領域は、容易に修正等ができないような書き込み制限等の工夫のもと、各保存方法の特徴を活かした運用が重要であり、

*業務効率化と将来的な電磁的記録の活用を考え、ファイル名称と同様フォルダ階層も標準化が望まれる。

2) 電磁的な安全性情報の交換及び電磁情報を活用した IRB 審議

安全性情報の報告は、電磁化のメリットを最大限活かすことができる文書の一つである。本研究においては、治験継続の可否を判断するための環境構築に関する部分には言及せず、電磁的記録を利用することで手続き面の効率化を促進することに目的に安全性情報を電磁的記録として交付、保存する場合の効果的な活用方法に関する例を示した（別添資料参照）。

治験関連文書における電磁的記録の活用についての別添資料の構成を以下に示す。

【目次】

第一章 目的

第二章 本研究の範囲について

第三章 治験関連文書を電磁的記録と

して扱うことに関する法令上の整理

1. e-文書法と厚生労働省令第44号について

2. GCP省令で規定される文書を電磁的記録として交付又は保存することについて

3. 電磁的記録を利用する上での一般的な留意事項について

①電磁的記録の特性に関する留意点等

②文書の類型に関する留意点等

4. ER/ES指針について
治験関連文書を電磁的記録として保存等する場合の留意事項について

1. 治験関連文書の作成・交付・保存の流れ

2. 治験関連文書を電磁的記録として交付する場合の方法及び留意事項について

①法令で規定される交付方法について

②電磁的記録を交付する際の留意事項について

③事実経過を検証するための記録について

④治験関連文書に対する署名もしくは記名捺印の必要性について

⑤署名等がなされた治験関連文書の交付方法及び留意事項について

⑥治験関連文書を電磁的

第四章

記録として交付する場合
の交付先について

⑦治験関連文書を電磁的
記録として交付する場合
のファイル形式について

⑧治験関連文書を電磁的
記録として交付する場合
のファイル名称について

3. 治験関連文書を電磁的記
録として保存する場合の方法
及び留意事項について

①法令で規定される保存
方法について

②電磁的記録を保存する
際の留意事項について

③標準業務手順書の作成
について

④サーバーの故障等によ
り見読性を失った場合の
対応について

4. 実施医療機関で作成した
治験関連文書を電子カル
テシステムを利用して保
存する場合の対応につい
て

第五章 電磁的な安全性情報の交換及
び電磁情報を活用したIRB
審議について

1. 治験依頼者／自ら治験を
実施する者における交付準備

2. 実施医療機関の長、治験
責任医師における受理準備と
受理

3. 治験審査委員会における
受理した安全性情報の保存及
び会議資料の準備

4. 治験審査委員会当日の会
議資料

5. 治験審査委員会から実施
医療機関の長、治験責任医師、
治験依頼者への審査結果等の
通知

【リスクに基づくSDV等のあり方に関する
調査研究】

1)モニタリング業務の効率化に向けた製薬
企業及び医療従事者の認識

製薬企業がリスクに基づくSDV手法を
これまで積極的に適用してこなかった背景
として、(1) リスクに基づくSDV手法に対
する規制当局の考え方と対応が不明確であ
ること、(2)抽出によるSDVによって治験の
品質管理を行うためには実施医療機関にお
ける品質管理システムの整備・確立がより
重要となるところであるが、そのような条
件を満たす医療機関が少ないこと、が考え
られた。

(1)については、GCP省令の改正に伴い発出
される運用通知に、リスクに基づく抽出に
よるSDV手法等の適用可能性に関するよ
り具体的な記述を盛り込むことを要請した。

(2)については、治験責任・分担医師、CRC
等関係者の品質管理への意識・自覚が必須
である。また、治験に関連して医療機関で
収集されるデータについて、通常でも診療
録に記録が残される事項（情報）と治験の
ために特別に記録を残すべき事項が区別さ
れ、後者を適切に記録に残すためのルール
と体制が確立していることが必要である。
さらに、計画段階での基本事項として、重
要性の高い事項に絞ってデータ収集を行う
など治験のデザイン及び手順（プロトコル、

CRF を簡潔明瞭なものにしていくことも重要な前提となることが確認された。

2) リスクに基づく SDV 等の具体的な手法

EDC の普及に伴い治験に関するデータを中央でリアルタイムに管理することが可能となってきたこと、EMA（欧州医薬品庁）及び FDA（米国食品医薬品局）からリスクに基づくモニタリング又は品質管理に関するドラフトガイダンスが相次いで発出されたこと（2011 年 8 月）等と並行して、大手外資系企業を中心に、リスクに基づく SDV 手法等を取り入れたモニタリング業務の効率化の試みが行われつつあることが確認できた。

具体的な手法には企業ごとに違いがみられたが、いずれも実施医療機関における治験のプロセス管理に重きをおいてその品質確保を図るという考えに基づいていた。いずれのケースでも、

*各施設における初期の登録症例についてはフル SDV を行う

*重要なデータ項目（例えばインフォームドコンセントに関する記録、重篤な有害事象データ、主要評価指標に関するデータ）については全ての症例について SDV を行うといった方針がとられていた。そして、いくつかのケースでは、

*エラーが発見された場合はその原因を特定し、必要に応じて施設へのトレーニングやプロトコル解釈の統一化を行う

*あらかじめエラーの許容率（数）を設定しておき、それを超えた場合には期間的にフル SDV を行う、

といった対応がなされていた。

SDV 対象データの抽出法の例については成川分担研究者の報告書の表に示されてい

る。

3) 日米欧の規制当局の動向

2011 年 8 月に、EMA 及び FDA は、各々リスクに基づくモニタリング又は品質管理に関するドラフトガイダンスを発出した。

いずれのガイダンスにおいても、臨床試験の品質管理の重要性を指摘しつつ、リスクに基づくモニタリング手法を適切に適用し、モニタリング業務の効率化を図ることを推奨している。これらの文書の概要は成川分担研究者の報告書別紙 2 に示されている。

また、我が国でも厚生労働省は、2012 年末の GCP 省令の改正に合わせて発出された通知「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令のガイダンスについて」において、リスクに基づく抽出による SDV 手法の適用に関してより具体的に、「治験の目的、デザイン、盲検性、被験者に対する危険性のレベル、規模及びエンドポイント、当該実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設における実績等を考慮してモニタリングの適切な範囲及び方法を決定することとし、臨床研究中核病院等が当該実施医療機関及びその他の施設において治験の実施（データの信頼性保証を含む。）を適切に管理することができる場合においては、必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めるものではないこと」と記載された。事実、PMDA も適切な品質管理がなされるのであれば、サンプリング SDV を既に受け入れている旨述べており、我が国でもリスクに基づく SDV 手法等を取り入れたモニタリング業務の効率化が行われつつあることが確認された。

【治験における臨床検査等制度管理のあり方に関する研究】

我が国における多くの検査室では、内部精度管理の他に、外部コントロールサーベイを利用した精度管理を行っているが、参加は任意であり、自己評価に留まっている。このため、検査の精度は、個々の検査室に依存しており、測定された検査データが外部機関で使用される際、信頼性の確認やデータの採択に問題が生じている。また、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について（薬食審査発 1024 第 1 号平成 23 年 10 月 24 日、以下、前通知）では、治験に係るデータが信頼できることを保証するため、当該検査機関における精度管理等を確認することとなったが、医療機関・治験依頼者双方において、どこまで確認すれば良いのか不明確な点があった。平成 24 年 12 月 28 日に発出されたガイダンスにより、当該治験における各検査データの位置づけにより、確認の要否が異なることについて、一定の方向性が示された。米国では法制下、ヒト由来のすべての検査材料を検査する施設に対して、国家基準に基づく認証を取得することを求めている。このような検査室の外部認証制度は、欧州やアジア諸国にも広がり、国際規格に適合していることが求められてきている。一方、我が国においては、外部認証の取得は義務化されておらず、検査受託企業の企業努力や、一部の医療機関における自発的な必要性により、品質管理システムを導入した精度管理体制が構築されている施設もある。近年、国際共同治験や医師主導治験を多く実施している医療機関において、国際規格である臨床検査室認定制度 ISO15189 の認定取得

が進んできたことから、精度管理体制の見直しが進んでいる実態が窺える。また、多くの治験においては、セントラルラボを活用し、中央一括測定が行われている。Primary endpoint に関する臨床検査データの標準化など、規制当局で使用される審査データの要件から、セントラルラボを活用するメリットもあるが、中央一括測定に適した項目で、その必要性がある項目に限定すべきである。

治験における検査データの信頼性保証のあり方について、以下を提言する。

- 1) 当該検査データが評価上極めて重要な位置づけにある場合（Primary endpoint等）には、第三者機関による認証等を取得している検査機関において、国内外の規制当局の要求事項も満たす高い精度管理体制の下、中央一括測定を行うことが望ましい。
- 2) 中央一括測定に適さない項目や安全性評価項目は、被験者の安全性確保のため、適正な精度管理の下、各医療機関で測定することが望ましい。
- 3) 国際共同治験や医師主導治験を多く実施している医療機関では、当該医療機関の検査精度を保証するため、外部認定を取得していることが望ましい。
- 4) 測定等に用いた機器の校正・保守点検記録は、Primary endpointの評価項目に関連しない項目の場合、治験依頼者や自ら治験を実施する者による確認は、不要としてもよい。
- 5) 精度管理や校正・保守点検に関する記録を、治験の記録としても適切に管理できる体制が必要である。
- 6) 臨床研究領域のみならず、検査室の精度管理については、適切な品質管理システム

の導入や外部認定の取得などにより、自施設の検査データの精度を、積極的に対外的に保証できる体制を、医療機関として検討することが望ましい。

【共同IRBのあり方に関する研究】

日本では2008年のGCP改正により「実施医療機関ごとに一の治験審査委員会を設置しなければならない」という文言は削除され、IRBを設置できる医療機関でも他機関IRBに審査を委ねることが可能となった。しかし、制度導入後「共同IRB」の利用は増加しつつも大きく進んではない。

1) 共同IRB利用を検討するため、国際機関としてOECDとEU、各国状況として米国、アジアでは韓国、台湾ならびに日本の状況について調査を行い、以下の結果を得た。

- ・OECDの2011年報告書（各国規制当局、アカデミアが参加）では、研究者主導臨床試験の規制全般が議論され、1国1審査方式が推奨されている。
- ・米国では、FDAの臨床試験規則、公的助成金を得る施設での人対象研究の規則の全面改正案が2011年に出され、1試験1審査方式を義務化するかどうか議論されている。
- ・EUでは、臨床試験指令による1国1審査方式からEU内で1審査を可能としうる方向への改正案が既に理事会を通過している。
- ・アジア（韓国、台湾）では、グループ病院での共同IRBの活用は既に進んでおり、米国的なプライマリ・レビュー方式により1回の審査委員会で多数の新規プロトコルを審査する体制が整備されている。その背景として、WHOのIRB認証、米国の被験者保護プログラムの認証を取得する動きが活発であり、包括的で合理化された被験

者保護体制の整備が進められている。

・日本では、日本製薬工業協会が2012年発表したアンケート調査では、対象となった治験実施計画書の約30%ほどにおいて共同IRBが利用されたとあり、さらに活用促進に向けた製薬協としての考え方が示されている。

2) 米国医療機関における共同IRBの実態調査により以下の結果を得た。

・Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC)におけるIRBの実態調査の結果、IRB (The Committee on Clinical Investigations : CCI) は、East Campus小委員会、West Campus小委員会、Continuing小委員会の3つのセクションから成り、IRBメンバーは約35名で、約半分が外部委員である。BIDMCのIRBは月に2回開催されている。プロトコルの評価は別途Scientific Review Officeにて行っている。共同IRB機能（他の医療機関の審査機能など）はもっていないが、BIDMCのIRBで承認が得られれば、Harvard大学附属の8つの病院では、実施が可能であった。

・Duke UniversityのIRB (The Duke University Health System Institutional Review Board : DUHS IRB) は、学内では9つあり、どのIRBにも申請可能である。開催頻度は月8回である。IRB事務局は、合計24名で構成され、11名の委員長がいる。DUHS IRBでは、医学部、看護学部、ダーハム関連病院、Duke Raleigh病院、Duke Primary Care病院などの臨床研究の審査している。審査はe-IRBにて申請を受け付けている。

米国では、Scientific Review Officeの設置や電子的な申請システムなどを活用し審査を効率化させていた。

【ヒト初回投与試験の説明、同意取得に関する研究】

厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点（5施設）、臨床研究中核病院（5施設）、国立成育研究センターにおける臨床研究を支援するセンターを対象に臨床研究や医師主導治験での説明文書作成の支援体制、作成準備、審査段階、再説明などにつきアンケート調査を実施し、以下の結果を得た。

- ・調査対象の11施設では医師主導治験の実施件数は延べ99件であり、FIH試験は過去2年間で、調査した11施設中7施設にて実施経験があり、疾患領域はがん領域が最も多かった。

- ・説明文書の作成過程における調査の結果、全ての施設で作成要領やテンプレートを用いていた。説明文書のページ数は全施設を平均すると約20ページ、説明時間は1~1.5時間程度であった。

- ・説明時間が長いと同意取得率が低い傾向であった。

- ・FIH試験の説明の際の注意点としては「医薬品、医療機器の作用機序などの情報」や「予想される副作用・不具合の情報」に関しては、比較的優先順位が高い傾向であった。

- ・審査段階における実態調査を行った結果、審査を迅速に実施するための予備審査委員会の設置は、半数の施設で「有」であった。再同意の基準に関する調査の結果、多くの施設で再同意のための基準はなく、また今後の基準の作成にも消極的であった。

D. 考察

平成14年7月の薬事法改正（平成15年7月施行）により、従来は企業（治験依頼

者）が実施していた治験を、医師、歯科医師が自ら企画し、医師主導治験として、実施することが可能となった。医師主導治験導入の目的は、採算性等の問題で企業が開発に着手しない場合であっても、医師、歯科医師自らが治験届を提出して臨床データを収集することで、医薬品の承認を図ろうとするものであり、1) 医療上の必要性は高いが、国内では未承認の医薬品、2) 国内においても承認はされているが、適応症が限られていて、医療上必要とされる効能・効果の取得がなされていない医薬品、3) 稀少疾病用治療薬のために収益性が低く企業が治験を行わない医薬品、更には4) アカデミアで発見・開発されたシーズを臨床に供するためのトランスレーショナルリサーチ等を対象としている。

一方、平成24年7月31日付けで「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」という厚労省3局長連名通知（医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号）が発出され、同年10月1日より適用開始となり、先進医療Bによっても、未承認の医薬品・医療機器を用いて評価療養の制度下で研究的診療（臨床試験）が可能となった。

医師主導治験の実施には、膨大な業務量が要求されるが、限られたリソースを最大限効率的に活用するためには、適応外医薬品や、海外既承認かつ国内未承認の一部の医薬品の臨床試験については、医師主導治験よりも高度医療評価制度による先進医療Bを積極的に取り入れるべきと思われる。

一方、我が国の医師主導治験の現状とあり方を議論するに際して、薬事法上に定義される狭義の医師主導治験のみに着目した

分析や提案を行うのではなく、広く世界の中での日本の臨床試験・臨床研究の状況、日本及び世界のグローバル企業の医薬品開発の現状等を正しく踏まえたものにする必要がある。医師主導の治験は薬事法上の治験、すなわち新医薬品等の承認申請資料に添付され、審査に活用されることを目的とする臨床試験であり、医薬品の製品化と各国での上市を目指す企業のビジネスの目的・意図が医師主導の治験の企画や実施の様態と密接に関係するからである。

また、日本発の先進的な医薬品のシーズ・技術等をグローバルな市場の中でどのように開発し、商品化していくかという視点に立てば、世界の中での日本の新薬開発・臨床試験の実施場所としての位置付け・特性を正しく把握しておくことも重要である。近年の政府の成長戦略に盛り込まれているように、日本の臨床研究は、基礎研究の成果との比較、及び、欧米及び新興諸国との比較において引き続き国を挙げたの振興・支援が必要な領域とされている。世界全体の実情との比較において、臨床試験が今の日本でどのように実施されているのかを把握することは、科学立国日本の課題を論じる上での基礎的なデータとなる。

その点で、1990年代以降、治験実施場所としての日本の役割は欧米のそれに比して相対的に小さくなりつつあること、日本の企業・研究所で創出されたシーズが減少しつつあること、加えて欧米で開発されたシーズが国際共同開発戦略の一環として日本で臨床開発され、その結果として国際共同治験数が年々増加しているといった研究結果が持つ意味は深刻である。どのように日本での治験環境が整備されたとしても、肝心のシーズが枯渇してしまえば、その意義は失われてしまう。日本発の新薬候補創出

をどのように増やしていくかには、日本の研究開発投資のあり方、研究開発税制のあり方、教育・研究制度の改革といった多方面の政策アプローチが必要である。

また、このような状況でこそ、アカデミア発のシーズ探索と、それを臨床の場へとトランスレーションする早期探索的な医師主導治験の役割は重要となる。医師主導治験の実施には、多くのリソースが要求されるが、本研究課題となった、治験関連文書における電磁的記録の活用やリスクに基づくSDV、あるいは共同IRBの活用を推進することで効率化が進み、医師主導治験の負担が軽減されることが期待される。

これまでも治験関連文書を電磁的記録として保存等することについては、治験手続の効率化の方策として有用であると考えられていたが、電磁的記録の特性及びその留意事項に対する関係者間の認識が異なっていることから、多くの医療機関では、電磁的記録による保存等がほとんど実施されていないのが現状であった。本研究では、一定の手順、環境下で、治験関連文書を電磁的記録として保存等する場合の留意事項を示し認識の統一を図っている。今後、電磁的記録の普及によって、医療機関においては、治験関連文書の保存スペースの減少、IRB 審議への活用や治験実施中の情報の共有化、検索性の向上等のメリットが期待される。一方、治験依頼者においても、必要に応じてモニタリングによる治験関連記録の作成・保存状況の確認が必要となるが、最終的に治験関連文書の保存フォルダの複写を入手することで医療機関外での確認が可能となること、また、医療機関訪問や郵送による治験関連文書の交付が減少することにより、モニターあたりの担当施設数の増加や、訪問頻度削減等による経費削減等