

## 臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針の作成に関する研究

研究代表者 武田 和憲（独）国立病院機構仙台医療センター臨床研究部長

### 研究要旨

この研究事業は臨床研究・治験活性化5か年計画2012アクションプランに基づいて組織され、被験者の安全性確保についての具体的なマニュアルの作成、データの信頼性確保等の在り方について現状の見直しと検討を行うものである。平成24年度は「東日本大震災が治験等に及ぼした影響の調査と今後の対策に関する研究（研究代表者：楠岡英雄）」において平成23年度に実施された調査のデータをもとに様々な角度から問題点を検証し、臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針の素案を作成した。平成25年度はこの素案を検討し改訂作業を行いながらパブリックコメントに従い意見を募集した上で指針を作成した。指針の構成は(1)東日本大震災が臨床研究・治験に及ぼした影響と今後の対応、(2)医療機関における大規模災害時の臨床研究・治験対応マニュアル(雛形)、(3)希少疾患、ならびに医師主導治験における大規模災害時対応、(4)大規模災害への対応マニュアルの作成のための指針(治験依頼者)、(5)臨床研究・治験における大規模災害による停電への対応マニュアル、(6)原資料・必須資料・データバックアップのための方策の6項目である。治験における大規模災害対応マニュアルは治験実施医療機関・治験依頼者双方に必須であり、被験者の安全性確保の観点から大規模災害が発生した場合の行動基準について双方が事前に協議し合意を形成しておくことが重要である。治験実施医療機関は被験者の安全性確保を最優先事項とし、治験依頼者との複数の連絡方法や通信手段の確保、災害時の治験薬の供給方法、治験継続の可否、IRB開催不能に陥った場合の対応等を事前に検討し、マニュアルを整備しておくことが重要である。治験依頼者においても被験者の安全性確保は最優先事項であり、特に大規模災害時における治験薬の安定供給のため治験薬の製造、輸入、管理、配送まで包括的に関係者、関係機関との間で取り決めを行い、万全を期すことが望まれる。臨床研究や医師主導治験においては調整事務局の役割がきわめて大きく、調整事務局が被災した場合を想定した対策が必要であり、代替の調整事務局を準備するなど事前の取り決めが重要である。データの信頼性確保の観点からは、遠隔地へのデータのバックアップや共用バックアップサイトの構築が望まれる。

## **構成員名簿**

### **研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名**

楠岡英雄・国立病院機構大阪医療センター・院長

山本 学・日本医師会治験促進センター研究事業部・部長

石橋寿子・聖路加国際病院研究管理部・CRC

田代志門・昭和大学研究推進室・講師

### **研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名**

渡邊裕司・浜松医科大学臨床薬理学講座・教授

高見和夫・日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会・推進委員

一木龍彦・日本 CRO 協会・副会長

疋田和彦・日本医療機器産業連合会臨床評価委員会・委員長

椿 敦 ・日本 SMO 協会・理事

水沼周市・(独)国立病院機構仙台医療センター・副薬剤科長

## A. 研究目的

2011年3月11日に発生した東日本大震災は東北地方の太平洋沿岸を中心とした巨大地震と津波により未曾有の大規模被害をもたらした。臨床研究や治験の実施に多大な影響を及ぼした。平成23年度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「東日本大震災が治験等に及ぼした影響の調査と今後の対策に関する研究班（研究代表者：楠岡英雄）」において全国規模のアンケート調査が行われ、東日本大震災が治験に及ぼした影響について報告された。平成24年度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・治験における大規模災害時の対応指針の作成に関する研究班（研究代表者：武田和憲）では、平成23年度の調査報告を検証し、臨床研究・治験における大規模災害時の対応に関する指針の素案を作成した。平成25年度は、素案を改訂し臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針を作成する。この研究事業は臨床研究・治験活性化5か年計画2012アクションプランに基づいて組織され、被験者の安全性確保についての具体的なマニュアルの作成、データの信頼性確保等の在り方について現状の見直しと検討を行うものである。

## B. 研究方法

平成24年度は平成23年度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）「東日本大震災が治験等に及ぼした影響の調査と今後の対策に関する研究班（研究代表者：楠岡英雄）」の全国アンケート調査および聞き取り調査<sup>1)</sup>、日本製薬工業協会、医療機器産業連合会による調査報告<sup>1)</sup>をもとに検証を行い、これに基づいて臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針の素案を作成した<sup>2)</sup>。平成25年度はパブリックコメントに従い素案に対するご意見を広く聴取し、素案を再検討し指針を作成する。

## C. 研究結果

### 1. 指針の概要

臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針は(1)東日本大震災が臨床研究・治験に及ぼした影響と今後の対応、(2)医療機関における大規模災害時の臨床研究・治験対応マニュアル(雛形)、(3)希少疾患、ならびに医師主導治験

における大規模災害時対応、(4)大規模災害への対応マニュアルの作成にあたって考慮すべき事項（治験依頼者）、(5)臨床研究・治験における大規模災害による停電への対応マニュアル、(6)原資料・必須資料・データバックアップのための方策の6項目で構成されている。

治験においては治験依頼者と治験実施医療機関が相互に連絡・調整しながら被験者の安全確保に努めているが、東日本大震災のような大規模災害が発生した後は通信手段や交通手段が失われ、一定期間、治験実施医療機関と治験依頼者との連絡・情報共有が遮断される。したがって、発災後の一定期間、治験実施医療機関は自律的に行動することが求められる。今回の大震災では治験担当スタッフの初動体制や被験者の安否確認、治験薬、治験機器管理、治験依頼者との連絡、治験の継続・中止の判断、IRB 開催等に混乱が生じていた。一方、治験依頼者においても、被験者の安否確認困難、治験実施医療機関やモニターとの連絡不通、交通機関途絶や燃料事情、治験薬製造工場の被災による治験薬の供給・搬入困難や安全性情報提供の困難など様々な混乱が見られた。また、平常時の備えとしての「臨床研究・治験における大規模災害時対応マニュアル」が未整備であったことも明らかとなった。平成23年度の調査<sup>1)</sup>でも、治験・臨床研究に関する災害時の対応マニュアルを作成済・作成中・作成予定の施設は20%程度にすぎず、製薬協の調査でも治験依頼者側のマニュアルの整備状況も十分ではなかった。医療機関自体は防災マニュアルを策定し、災害時トリアージや広域の被災患者の受け入れを実施できる体制にあるが、大規模災害時においては治験や臨床研究は相対的に優先度が低くなり、対応が後手に回ってしまう危険性がある。大規模災害が発生した直後の混乱を回避するためには、治験事務局のCRC等の担当スタッフ・治験担当医師等の行動基準の作成や治験実施医療機関の災害対策本部との調整が重要であり、臨床研究・治験における大規模災害時の対応マニュアルの整備が強く求められる。被災地以外であっても治験担当スタッフや治験担当医師が被災地への医療支援に出動し、連絡がとれず混乱がみられた事例もあり、様々な事態を想定し、マニュアルを整備しておく必要がある。一方、大規模災害発生時には治験実施医療機関と治験依頼者の連携や情報共有も被験者の安全性確保のために不可欠であるが、連絡が遮断された場合を想定し、治験依頼者と治験実施医療機関の間で大規模災害時の行動基準の合意を形成しておくことが重要である。

被験者の災害時安否確認はCRCのもっとも重要な業務のひとつである。安否

確認は CRC や治験担当医師が中心になって担うことになるが、事前にデータベースを作成し災害発生時に備えておくことが重要である。大規模災害時、被災した被験者は避難所に移動したり、家族や親戚等の住む遠隔地に移動することもある。被験者への連絡が困難であっても家族に連絡することで安否が確認できることもある。ただし、この場合は被験者の個人情報や家族や親族に開示することにもつながるため被験者の同意が得ておく必要がある。また、被験者にとって連絡の取りやすい連絡手段や連絡先を確認して継続して連絡を取り合うことが重要である。被験者が被災のため、緊急時連絡先を記載した治験参加カードを紛失するあるいは持ち出せない状況も想定されるため、状況に応じて治験実施医療機関の情報を「災害伝言ダイヤル」で確認するように説明する。また、治験参加カードを紛失した場合、被験者自身の被災状況および連絡先等を伝言ダイヤルに登録することを依頼する。

大規模災害で問題になることのひとつは治験の中止・継続の判断である。中止・継続の判断は被験者の被災状況、受診可能かどうかの確認、治験薬の在庫、新規搬入の可否など様々な要素を勘案して決定される。治験薬は治験の枠内で提供することが原則であり、治験の継続が困難な場合には治験を中止して通常診療に切り替える。しかし、希少疾患の治験等で代替薬が無く、治験薬の中止が生命維持に重大な影響を及ぼすものであれば中止基準に合致していても生命維持のため不可欠の条件をもって緊急避難としての継続もありうる。継続する場合、治験依頼者への連絡、事後の病院長への報告、IRB での承認等の対応が望まれるが、大規模災害では通信遮断もありうるため事前に治験依頼者と大規模災害発生時の行動基準を確認しておく必要がある。

治験実施医療機関での治験の実施体制に問題があり、治験の継続が困難な場合には、被験者に治験継続の意志を確認し、希望する場合には IRB での審議など一定の基準の下、当該試験を実施中の他の施設への移管を検討することも可能であろう。多くの施設で IRB の開催が延期、中止がみられたが、IRB の開催が困難で今後の開催が見込めない場合には実施医療機関の長は新たな IRB を選定することも可能である。被験者が不利益を被らないよう最大限の努力が必要である。

希少疾患を対象とした治験は疾患の特殊性から治験担当医師がきわめて限られることが想定され、それらの医師が被災地域への医療支援等に従事し不在となった場合の代替を考慮する必要がある。

医師主導治験においても基本的には企業主導治験と共通であるが、医師主導治験は調整事務局の役割がきわめて大きく調整事務局が被災した場合を想定し、データのバックアップや代替の調整事務局を準備するなど事前の取り決めが重要であろう。医師主導治験においても対策の多くは企業主導治験と同様であるが、企業主導治験に比較して調整事務局が脆弱なことが多く、調整事務局が被災するなどの事態も想定しておく必要がある。

治験依頼者においても今回の大震災の教訓を生かしてこれを事業継続計画 (Business Continuity Plan: BCP) に反映させ、災害時にも重要業務が中断しないよう、また、中断が生じても目標時間内での回復を目指すためにも大規模災害時の対応マニュアルを準備することは必須である。治験依頼者の対応次第では被災した治験実施医療機関をさらに混乱させることも想定される。また、治験中の被験者の安全性にまで影響を及ぼす可能性がある。対策マニュアルは組織内での周知と継続的な訓練実施が必要であろう。さらに、治験実施医療機関とも協議を行い、行動基準の摺り合わせを行っておくことが重要である。また、治験依頼者として大規模災害発生時の治験薬の安定供給は最重要課題である。治験依頼者は治験薬の製造、輸入、管理、配送まで包括的に関係者、関係機関との間で取り決めを行い、万全を期すことが望まれる。さらに、災害時の搬入遅延、困難を想定して必要十分な治験薬を治験実施医療機関に配置することも望まれる。

被災地以外でも計画停電により様々な影響を受けており、CRC は可能な限り治験の継続に影響が及ばないよう事前にマニュアルを整備すべきである。被災地では大規模停電が長期に及ぶことも想定され、非常発電の準備とともに治験資材の温度管理などについて日頃から対策を考えておくことが望まれる。

大規模災害における治験データの信頼性確保の要点は原資料、必須文書等のバックアップにつきる。紙カルテ等の原資料は津波等で滅失すると復旧困難に陥り、治験データが失われる。そのため電子カルテの導入や電磁的保管が望まれるが、電磁的保存が行われていてもデータのバックアップがないと原資料、必須文書の喪失がおりうる。理想的には遠隔地へのバックアップ、医療機関が共用で利用できるバックアップサイトの構築が望まれる。

## 2. 臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針

以下、対応指針の構成と要点を記載する。なお、対応指針本文は資料 1 として別途添付した。

## 1) 東日本大震災が臨床研究・治験に及ぼした影響と今後の対応

平成 24 年度の研究報告書の東日本大震災が臨床研究・治験に及ぼした影響に関する検証をもとに指針作成の方向性を今後の対応としてまとめた。

## 2) 臨床研究・治験における医療機関側の大規模災害対応マニュアル（雛形）

平常時の準備、急性期、亜急性期・慢性期に分けてマニュアルを作成した。

### (1) 大規模災害に備えて平常時から準備しておくべき臨床研究・治験管理体制

イ. 治験管理における大規模災害時の対応フローチャートの作成

ロ. 大規模災害を想定した被験者のデータベース作成（緊急連絡先、家族の連絡先を含む）

ハ. 治験参加カードへの緊急時連絡窓口の明記

ニ. 緊急時連絡窓口の設置

ホ. 大規模災害時の依頼者側との連絡方法

ヘ. 依頼者側との大規模災害時行動基準の合意

ト. 大規模災害発生後における依頼者側に連絡すべき事項

チ. 電源喪失に対する対応策

リ. 原資料・治験関連文書の喪失防止のための対策

### (2) 大規模災害発生後急性期の対応

イ. 臨床研究・治験管理における大規模災害発生時の初動体制

ロ. 大規模災害発生後の施設内での診療体制、薬剤処方等に関する情報確認

ハ. 被災被験者の安否確認（災害用伝言ダイヤル等を含む）

ニ. 依頼者側への医療機関の被災状況の連絡および情報共有

### (3) 亜急性期・慢性期の対応

イ. 被災被験者との連絡・安否確認の継続

ロ. 依頼者側との治験継続・中止に関する協議

ハ. IRB の開催

### 3) 希少疾患、ならびに医師主導治験における大規模災害時対応

#### (1)対象疾患が希少疾患であることに伴う対応

イ. 医師・医療機関に関して

ロ. 治験薬に関して

#### (2)医師主導型治験に伴う対応

イ. 医師・医療機関に関して

ロ. 治験調整事務局に関して

### 4)大規模災害への対応マニュアルの作成にあたって考慮すべき事項（治験依頼者）

#### (1)災害対応準備

イ. 治験依頼者の社内で準備する事項（社内での災害対策準備、治験薬の安定供給方策、コールセンター等）

ロ. 医療機関に実施しておく事項（連絡ルートの確認、災害対策に関する調査、災害発生時を想定した治験薬確保対策の確認）

ハ. 対外部委託機関（連絡先の確認、災害対策に関する調査）

#### (2)大規模災害発生時

イ. 治験依頼者の災害対応（治験依頼者内の復旧への対応、医療機関、委託機関の被災状況の確認、治験薬の供給ラインの確認と対策）

ロ. 対医療機関（医療機関との連絡ルートの確認と被災状況の確認、治験継続の可否の検討、治験薬の供給、安全性情報の授受方法、検査代替手段の検討、原資料の逸失等への対応）

ハ. 対外部委託機関（委託機関への連絡ルートの確認、委託業務継続可否の確認）

### 5)臨床研究・治験における計画停電・大規模停電への対応指針

#### (1)計画停電への対応

イ. 被験者の居住区域が計画停電の場合

ロ. 治験実施施設が計画停電の場合

(2)大規模停電への対応

- イ. 予定外の大規模停電が発生した場合
- ロ. 事前に予定される大規模停電の場合

6)大規模災害時のデータの信頼性の確保のための方策

(1)電磁的記録の保管の必要性

(2)一時的なデータの退避の考慮点

(3)遠隔地バックアップの考慮点

- イ. 手順に関する項目
- ロ. 必要となる設備等に関する費用
- ハ. 運用等に関する項目

(4)遠隔地バックアップの定義

(5)共用バックアップサイトの構築

3.パブリックコメント概要

ホームページを開設し、平成 25 年 12 月 10 日より平成 26 年 1 月 20 日まで意見を募集した。延べ 19 件の意見が寄せられた。研究班としての回答を含めてホームページ上で公開している。寄せられた意見としては、医療機関における大規模災害時対応マニュアル（雛形）の被災した被験者との連絡方法に関連するものが多かった。また、IRB 開催困難時の対応に関する意見、データバックアップに関する費用に対するコメントもみられた（資料 2）。

**D. 考察**

この研究事業は臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 アクションプランに基づいて組織され、被験者の安全性確保についての具体的なマニュアルの作成、データの信頼性確保等の指針を作成するものである。

平成 24 年度は、平成 23 年度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）「東日本大震災が治験等に及ぼした影響の調査と今後の対策に関する

る研究（研究代表者：楠岡英雄）」において平成 23 年度に実施された災害時の調査データをもとに様々な角度から問題点を検証し、臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針の素案を作成した。平成 25 年度はこの素案を再度検討し改訂作業を行いながら指針案を作成し、開設したホームページ上でパブリックコメントを実施し意見を募集した上で指針を作成した。

指針は、(1)東日本大震災が臨床研究・治験に及ぼした影響と今後の対応、(2)医療機関における大規模災害時の臨床研究・治験対応マニュアル（雛形）、(3)希少疾患、ならびに医師主導治験における大規模災害時対応、(4)臨床研究・治験における大規模停電・計画停電への対応マニュアル、(5)大規模災害への対応マニュアルの作成にあたって考慮すべき事項（治験依頼者）、(6)大規模災害時のデータの信頼性の確保のための方策に分けて作成した。

東日本大震災が臨床研究・治験に及ぼした影響と今後の対応の部分はなぜ指針が必要であるのかが後の時代にわかるように東日本大震災における臨床研究・治験の困難や混乱と検出された課題をまとめたものである。とくに、治験実施医療機関において大規模災害対応マニュアルが整備されていなかったことで発災直後の混乱が生じ、被験者の安否確認の遅れや治験依頼者との連絡不通が発生した。大規模災害においては被験者の安全性確保が第一であり、安否確認に全力を尽くしたが確認までに長期間を要した事例もみられている。米国で起こった巨大ハリケーン(Katrina)により生じた大規模災害が臨床試験に及ぼした影響に関する報告でも被験者の安否確認の困難さを伝えている。特に、被験者が被災したことにより広域に移動し、安否確認が進まなかったことが指摘されている<sup>3)4)</sup>。一方、東日本大震災時は治験依頼者の大規模災害対応マニュアルも十分には整備されておらず、被験者の安否確認、治験薬の供給や治験実施医療機関との連絡、モニターとの連絡に困難を生じた。これらのことから相互の連絡先として複数ルートを確認することや被験者が医療機関と連絡を取ることができないような災害時の緊急連絡先を治験開始時に被験者に伝えることを検討しておく（コールセンター等）ことも盛り込まれた。治験実施医療機関は災害発生早期から被験者の安否確認を電話、メール等複数ルートで行い、被験者側からも連絡が可能なよう災害伝言ダイヤルの設置なども考慮すべきである。また、大規模災害が発生してからの混乱を回避するため治験契約時等において治験依頼者と治験実施医療機関が事前に協議を行い、行動基準について合意しておくことが重要である。

大規模災害で問題になるのは治験の中止・継続の判断であるが、治験薬は治験の枠内で提供することが原則であり、治験の継続が困難な場合には治験を中止して通常診療に切り替える。しかし、希少疾患等で代替薬が無く、治験薬の中止が生命維持に重大な影響を及ぼすものであれば中止基準に合致していても生命維持のため不可欠の条件をもって緊急避難としての継続もありうる。この場合、治験依頼者への連絡、事後の病院長への報告、IRBでの承認等が必要と思われる。この他、IRBの開催困難などへの対処についても規制当局とも調整の上マニュアルに記載した。

データの信頼性確保のための方策として、データのバックアップにおける原資料の電磁的記録の保管が重要である。実施医療機関において治験に関する原資料の保管は、紙によるところが多く電磁的記録の保管を行うことについて十分な基盤整備が行われていないのが現状である。電磁的記録の保管やバックアップが重要であり、遠隔地へのバックアップ、共用バックアップサイトの活用などを積極的に推進することが重要である。大規模災害における治験データの信頼性確保について素案の時点では治験関連文書の電磁化について検討が行われている段階であり指針に盛り込むことができなかつたが、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統合研究事業「医師主導治験の運用等に関する研究」(研究代表者渡邊裕司)の分担研究「治験関連文書における電磁的記録の活用について」(分担研究者楠岡英雄)が報告され、本指針に盛り込む方針となった。治験関連文書の電磁的記録についての法令上の整理が行われており、今後、関係者による治験関連文書の電磁的記録の授受・保存に関する認識の統一が図られるものと思われる。

今後の課題としては希少疾患を対象とした治験、医師主導治験における大規模災害への対策があげられる。希少疾患を対象とした治験は疾患の特殊性から治験担当医師がきわめて限られることが想定され、それらの医師が被災地域への医療支援等に従事し不在となった場合の代替を考慮する必要がある。企業主導治験ではこれまで述べたような様々な対策が進みつつあるが、医師主導治験は企業主導治験に比較して調整事務局が脆弱であり、大規模災害時の対応には関係者の努力が必要になる。医師主導治験においても基本的には企業主導治験と共通であるが、医師主導治験は調整事務局の役割がきわめて大きく調整事務局が被災した場合を想定し、データのバックアップや代替の調整事務局を準備するなど事前の取り決めが重要である。しかし、そのためのコスト負担やCRC

の協力体制など臨床研究・治験活性化検討会等を通じて体制整備に向けた準備が必要と思われる。

臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針やマニュアルは作っただけでは大規模災害が発生した場合うまく機能しない。組織内での周知と継続的な訓練実施が必須である。また、訓練を行いながら問題点を洗い出しマニュアルを改訂していく作業も必要である。

## **E. 結論**

東日本大震災が治験に及ぼした影響の調査報告の検証結果をもとに指針案を作成し、パブリックコメントを経て臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針を作成した。

(参考文献)

1. 楠岡英雄. 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 東日本大震災が治験等に及ぼした影響の調査と今後の対策に関する研究平成 23 年度総括研究報告書.
2. 武田和憲. 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 東日本大震災が治験等に及ぼした影響の調査と今後の対策に関する研究平成 24 年度総括研究報告書.
3. McDuffie R, Summerson J, Reilly P et al. The action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial and hurricane Katrina: Lessons for managing clinical trials during and after a natural disaster. Contemporary Clinical Trials 2008; 29: 756-761.
4. Breault JL, Sorapuru KM, Becker A et al. Protecting human subjects in Disasters: Reflections three years post Katrina. Monitor 2009; 23: 27-30.

## **F. 健康危険情報**

該当なし

## **G. 研究発表**

1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

- 1) 武田和憲. 臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針の作成に向けて. 第 15 回日本医療マネジメント学会学術総会, 盛岡, 2013.6.
- 2) 武田和憲. 臨床研究・治験における大規模災害時の対応指針の作成. 第 13 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2013 IN 舞浜, 浦安, 2013.9.
- 3) 武田和憲. 東日本大震災における臨床研究・治験への影響と大規模災害時の対応指針の作成. 第 67 回国立病院総合医学会, 金沢, 2013.11.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし