

20140904/A

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

症例集積性向上等に貢献できる治験ネットワーク活性化に関する研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 山本 学

平成 27 (2015) 年 3 月

目次

I. 総括報告書

症例集積性向上等に貢献できる治験ネットワーク活性化に関する研究……………	1
（表 1－1 2）……………	2 0
別添 1 治験 NW 自己評価シートについて……………	2 6
別添 2 治験 NW 自己評価シート……………	2 7
別添 3 治験 NW 自己評価シートへの記載と意見募集について……………	2 8
別添 4 治験 NW 自己評価シート案の評価・意見……………	2 9
別添 5 治験 NW 自己評価シート案の評価・意見 まとめ……………	3 0
別添 6 治験 NW 設置運営規定……………	3 2
参考 1 NHO-CRB 開催・契約締結までのタイムスケジュール……………	4 1
別添 7 治験 NW 治験業務に係る標準業務手順書……………	4 2
参考 2 秘密保持基本契約書……………	6 3
別添 8 治験 NW 共同治験審査委員会標準業務手順書……………	6 9
別添 9 治験審査委員会における調査審議の依頼に関する契約書……………	7 9
別添 10 治験実施医療機関施設概要書……………	8 2
別添 11 委任状……………	8 3
別添 12 治験契約書……………	8 4
別添 13 治験契約書……………	9 1
別添 14 治験契約書……………	9 7

症例集積性向上等に貢献できる治験ネットワーク活性化に関する研究

総括研究報告書

研究要旨

治験の国際化の流れの中、日本の症例集積性が諸外国と比較して必ずしも高くないこと、及び各医療機関における被験者候補となる対象疾患患者数等の把握が困難なことが問題点として挙げられており、それらが日本における治験の効率化への障壁となっていることや、それらのコストに与える影響が懸念されている。治験の国際化及び大規模化が進む昨今、アジア諸国では 2,000 床以上のメガホスピタルへの治験の集中により、1 医療機関あたりの高い症例集積性をあげている。そのような状況を鑑み、日本において症例集積性を向上させるために、複数の医療機関が連携し、「あたかも一つの医療機関のように機能すること」により、アジア諸国のメガホスピタルと同等の症例集積が可能となる治験ネットワーク体制を構築する必要がある。

しかし、現状の治験ネットワークでは、治験依頼者のニーズに沿った活動が必ずしもなされておらず、その活動趣旨に関して不明確な部分もある。そこで、「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」に基づき、治験ネットワークを確実に運営し、促進していくために、症例集積性や事務手続きの効率化、迅速化等の点で優良な治験ネットワークに求められる要件を定め、国が公表することにより、治験ネットワークを活性化し、治験の推進につなげる必要がある。

本研究は、治験ネットワークを確実に運営し、促進していくために、症例集積性や事務手続きの効率化、迅速化等の点で優良な治験ネットワークに求められる要件を定める。また、「治験等の効率化に関する報告書」に記載されている内容の実効性について評価し、さらに検討が必要とされている項目（共同 IRB 普及への具体的な方法や効率的な活用について等）や、「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」が治験ネットワーク(事務局を含む)、参加医療機関、治験依頼者に課している内容（共同 IRB や患者紹介システム、医師等のインセンティブ、治験ネットワーク事務局機能の強化等）、疾患に応じた治験ネットワーク構築のための具体的な方策等を検討し、提案する。それにより、各治験ネットワークが現状を客観的に評価することができ、症例集積や治験の活性化に貢献し得る治験ネットワークを育成することにつながると考えられる。

研究代表者

山本 学
(公益社団法人日本医師会治験促進センター)

研究分担者：

土田 尚
(独立行政法人国立病院機構総合研究センター)
栗山 猛
(独立行政法人国立成育医療研究センター)

研究協力者：

森下 典子
(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター)
小居 秀紀
(公益財団法人 先端医療振興財団臨床研究情報センター)
小牧 宏文
(筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク)
坂野 敦子
(名古屋市医師会)
横井 博子
(札幌市医師会)

山本 裕之
(札幌市医師会)
信谷 宗平
(NPO 大阪共同治験ネットワーク)
中島 唯善
(日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会)
青木 孝仁
(日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会)
白井 利明
(日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会)
樋口 功一
(日本 CRO 協会)
安藤 秀高
(日本 SMO 協会)
島 由紀夫
(シミック株式会社)
寺沢 桂
(公益社団法人日本医師会治験促進センター)
大矢久美子
(公益社団法人日本医師会治験促進センター)

A. 研究目的

複数の医療機関が連携し、ネットワーク化する取り組みは、全国治験活性化3カ年計画(文部科学省・厚生労働省/平成17年4月30日)において「治験のネットワーク化の推進」として示され、新たな治験活性化5カ年計画(文部科学省・厚生労働省/平成19年3月30日)において既存の治験ネットワークの評価がなされ、更に臨床研究・治験活性化5カ年計画2012(文部科学省・厚生労働省/平成24年3月30日)に引き継がれている。

2,000床以上のメガホスピタルにて効率的に症例を集積し治験を実施している韓国等に対し、我が国においては、小規模で治験実施体制が十分でない施設を、ネットワーク化によりあたかも1医療機関のように機能させる治験ネットワーク(以下、「治験NW」という)は、日本の治験実施環境を強化するうえで重要な取り組みの一つであると考えられる。

本研究では、治験NWを確実に運営し促進していくために、症例集積性や事務手続きの効率化・迅速化等の点で、優良な治験NWに求められる要件を定める。また、「治験等の効率化に関する

報告書」¹⁾に記載されている事項の実効性について評価し、さらに検討が必要とされている項目(共同治験審査委員会* (中央治験審査委員会を含む。以下、「共同IRB」という。))普及への具体的な方法や効率的な活用について等)や、「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」が治験NW(事務局を含む)、参加医療機関、治験依頼者に課している内容(共同IRBや患者紹介システム、医師等のインセンティブ、治験NW事務局機能の強化等)、疾患に応じた治験NW構築のための具体的な方策等を検討し提案する。

*共同治験審査委員会(中央治験審査委員会を含む):他の治験実施医療機関の長からの依頼により審査を行うことができるIRB、複数の治験実施医療機関の長が共同で設置する共同IRBを含む。

(「治験等の効率化に関する報告書」(平成23年6月30日医政研発0630第1号)2))

B. 研究方法

平成25年度の研究において、治験NWに参加する医療機関の実態や治験NWに対する要望と、実際に治験NWを運営する治験NW事務局の支援内容等を比較検討することを目的に、治験NW参加医療機関への実態調査と、治験NW事務局へのヒアリング及び書面調査を実施した。その結果を基に治験NWの客観的評価法の確立と、症例集積や治験活性化に貢献し得る治験NWを育成するために、以下の4つの対応を実施する。

1. 治験NWを確実に運営し促進していくために、症例集積性や事務手続きの効率化、迅速化等の点で優良な治験NWに求められる要件を定める。
2. 「治験等の効率化に関する報告書」に記載されている治験NWが最低限保有すべき機能等の実効性について評価する。
3. 「治験等の効率化に関する報告書」で検討が必要とされている効率化に寄与すると考えられる機能、「臨床研究治験活性化5カ年計画2012」で規定されている共同IRB、患者紹介システム、医師のインセンティブ、治験NW事務局機能の強化、さらに疾患に応じた治験NW構築のための具体的な方策等を検討し、提案する。
4. 治験NWが症例集積性を向上させるために必

1

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/110630b.pdf>

要な対応を検討し、提案する。

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトを対象とする研究、あるいは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。

C. 研究結果

1. 治験 NW 自己評価シートと活用結果

(1) 作成目的

治験における症例集積性、効率化さらにデータ品質向上の観点から治験 NW が優良なネットワークになるために、自らが主体的に自己評価を行うことで改良点の気づきと立ち位置の把握につながる、さらに治験依頼者は、この自己評価結果を確認することで、治験 NW の特性や実績が把握でき、活用する一助となることを目的に自己評価シート（別添 1.2）を作成した。

治験 NW は登録医療機関の状況を加味した上で、将来展望と実現可能性を考慮に入れ、本評価シートを目標設定の物差しの利用することが効果的と考えている。治験 NW の要件として必ず全項目が出来ているということではなく、本シートを利用し公開することで治験 NW の特徴付けや強み、今後強化すべき事項等を視覚化し、関係者で共有できるところに意義がある。

＊2013 年 5 月 理想的な治験ネットワークの要件と自己評価（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会）を改変して作成した。

(2) 自己評価シートの構成

「体制」「医療機関選定」「登録医療機関のマネジメント」「情報公開」の要素を基に治験 NW に期待されている 37 評価項目で設定した。さらに治験における症例集積性、効率化、品質向上のいずれに寄与できるかを「レ」にて示し、治験依頼者にとって重要な項目を重要度「+++」「++」「+」の順で表示している。

(3) 利用方法

年に 1 回、その時点での評価を行い前年度と比較することにより、機能の改善を確認し、その自己評価結果を自らのホームページや日本医師会治験促進センターのホームページ等で公開する。

1) 入力方法；

①治験 NW の情報（名称、種類、登録医療機

関数、ホームページ、評価時期）を入力する。

②37 評価項目について、以下の 6 段階で評価を行う。最も適していると思われる番号を入力する。

5：運用を通じて実効性が評価され、十分に機能することが確認された
4：運用を通じて実効性が評価され、問題点を抽出中
3：具体的な実行計画が定まり、運用を通じて実効性を評価中
2：人員・組織体制整備の方向性が定まり、具体的な実行計画を検討中
1：人員・組織体制整備の方向性を検討中
0：実施する予定なし

③備考欄は、上述の 6 段階の自己評価結果を補足説明するために活用する。一律の 6 段階にて設定したため選択するだけでは十分に説明できない場合がある。その場合は補足説明を入力する。

④治験 NW 用コメント欄は、独自の取り組みを入力するために設定した。「この疾患に実績がある」「患者紹介の具体的な方法」等の治験 NW としての特徴や強みを記載する。

(4) 意見募集等の結果

現在、活動していると考えられる治験 NW に対して、「治験ネットワーク自己評価シートへの記載と意見の募集」を行った。

①調査対象：日本医師会治験促進センター主催「平成 26 年度治験ネットワークフォーラム」のブースに出展した治験ネットワーク 16 機関

②調査期間：平成 27 年 1 月 6 日～1 月 16 日

③調査方法：本自己評価シートを試験的に活用し、「評価項目の適切性や過不足の有無」、「評価項目の重要度の適切性」、「記入のしやすさ」等に対して意見を記載してもらい、メールで回答してもらった。（別添 3.4 参照）

④調査結果：13 の治験 NW から回答を得た。その結果の一部を以下に示す。（詳細は別添 5 参照）

1) 評価項目の適切性について

「評価項目の適切性」について、適切と評価したのは7 治験 NW であった。「評価項目として不適切な箇所がある」とした6 治験 NW からの主な意見は以下の通り。

①項目番号：13、15、16

契約形態等にもよるのかもしれないが、治験 NW による登録医療機関の職員に対する教育・訓練の範囲、その実施については議論が必要と思われる。

②項目番号：22、23、24

契約形態等にもよるのかもしれないが、治験 NW による登録医療機関の業務の品質管理の範囲、その実施については議論が必要と思われる。

③項目番号：28、29

治験 NW による各種インセンティブの設定が症例の紹介・組入の促進に直結しているのか分からない（具体的な良策があれば提示してほしい）。

④項目番号：0、31、32、36

治験 NW に求められる内容でないと思われる（登録医療機関の取組み次第ということもあり、義務化は困難）。

2) 評価項目の過不足について

「評価項目の過不足」について、過不足なしと評価したのは10 治験 NW であった。「評価項目の過不足がある」とした2 治験 NW からの主な意見は以下の通り。

①「体制」または「登録医療機関のマネジメント」として、治験 NW 内の情報交換・共有の場である「全体会議開催頻度」等の項目があった方がいいのではないかと。

②「体制」または「登録医療機関のマネジメント」として、依頼者からの実施可能性調査などの対応方法や対応時間（期間）を評価する項目があっているのではないかと。

3) 評価項目の表現について

「評価項目の表現」について、「わかりやすい」と評価したのは6 治験 NW であった。「評価項目の表現」について、「わかりにくい」とした7 治験 NW からの主な意見は以下の通り。

①項目番号：6

PG x 以外にどのようなものが『特殊な内容』に該当するかわからない

②項目番号：32

質問の内容がよく分かりません。一般診療中に他科の治験に合致するかどうか気にしていることはできないと思われます。実施科が付箋機能などを活用して被験者候補であることを連絡するなど、何らかのアクションをした場合なら、回答できます。（協力を得られると思います。）

③全般

治験 NW 事務局が回答しづらい。全般 形容詞（直ちに、直ぐに、安易に等）の記載をさけ、具体的な条件を提示してほしい。

4) 評価項目の重要度の適切性

「評価項目の重要度の適切性」について、「適切である」と評価したのは8 治験 NW であった。「評価項目の重要度の評価として不適切な箇所がある」とした3 治験 NW であった。また、企業の判断なのでわからないを含む無回答が2 治験 NW で認められた。

「不適切な箇所がある」とした3 治験 NW の主な意見は以下の通り。

①項目番号：20

正確な臨床情報データベースや患者レジストリーの方が実施可能例数の精度はあがるのではないのでしょうか？

②項目番号：22

治験 NW 事務局が ARO 機能をもつ場合もあると思いますが、アカデミアの ARO と連携を図る等もあるのではないかと思います。

③項目番号：25、26

重要度としては、++ → +++ と考えます。

④全般

依頼者目線での重要度だと思いますが、この評価票を依頼者が活用するという視点から作成ということなら問題ありません。

5) 記入のしやすさ

「評価項目の結果欄の記入のしやすさ」について、「記入しやすい」と評価したのは7 治験 NW であった。「評価項目の結果欄の記入の

しやすさ」について、「記入しにくい」とした5 治験 NW の主な意見は以下の通り。

①6 段階の評価となっていますが、当てはまらない部分もあり、回答しにくいと感じました。シンプルな「できている」「できていない」「取組中」の形なら回答しやすいのではないかと感じました。

②項目番号：17

疾患ごとの患者数、専門医師情報、治験実績等と、評価項目として複数のデータが示されていて回答の選択に戸惑った。例示された項目の全てではないが部分的に十分機能している場合など、設定された1～6の選択肢では回答しづらい。

③項目番号：35-④

評価項目として複数のデータが示されていて回答の選択に戸惑った。例示された項目の全てではないが部分的に十分機能している場合など、設定された1～6の選択肢では回答しづらい。

④項目番号：6, 7

評価項目5で実施の予定なしと入力した場合、「該当せず」の選択肢があればよい。

⑤全般

“Yes または No の回答となる質問について、6 段階の評価は難しい。1～4 が特に難しい。

6) 全体の意見

主な意見とそれに対する回答を表1にまとめた

(5) まとめ

現在、活動していると考えられる治験 NW に対して、「治験ネットワーク自己評価シートへの記載と意見の募集」を行った結果、自己評価シートの各項目について、半数は記載しやすいと評価を受けた反面、あとの半数は何らかの改良の余地があることが分かった。今後の課題としては、自己評価チェックシートの存在とその活用方法を広く周知し、治験環境が変化した際には、その時々現状が反映されたものとなるように本チェックシートの見直しを行うことが必要と考えられる。

2. 治験 NW 事務局標準業務手順書/様式

(1) 作成経緯と目的

現在の日本では、大規模（全国的）な治験 NW、地域治験 NW、疾患別治験 NW など数多くの治験 NW が設立されているが、その形態は同一（医療）法人から形成されているもの、SMO が主体となって形成されているもの、公的医療機関から形成されているもの、又は医療機関の設立母体に係らず複合して形成されているものなど様々である。また、“治験 NW”という単語で包括されがちであるが、それぞれの治験 NW によって、その目的、活動内容は大きく異なっていると考えられる。

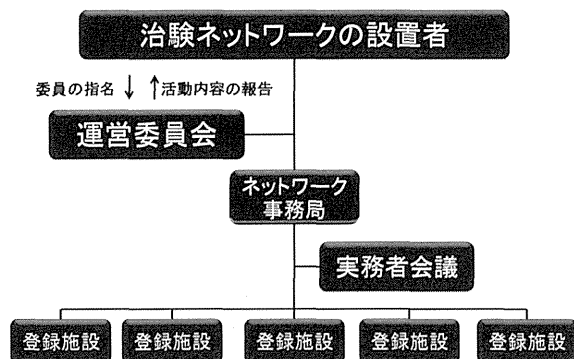
(2) 治験 NW の基礎となる規約（約款）

治験 NW が“治験 NW”としての機能を十分に発揮するためには、事務局のリーダーシップと積極的なマネジメントは必要不可欠であるが、それ以前にその治験 NW の設置者、設置目的、活動内容、事務局の位置付け治験 NW 参画への条件（必要に応じて罰則など）等を明確にし、参加医療機関で認識を共有していかなければ、治験 NW の活動について医療機関の協力は得られないばかりか、その治験 NW 自体が机上の空論になり兼ねない。その上で、治験事務局の業務内容、治験 NW 事務局と医療機関の役割分担を明確にすることが重要である。そこで、治験 NW を形成する際に必要と考える項目について記載した治験 NW 設置運営規程（以下、「規程」という）を作成したので例示する。（別添6）

この規程にて治験 NW の定義及び構成、治験 NW の目的と活動、事務局の活動、治験 NW の活動方針についての決定プロセス、登録機関の要件、遵守事項、承認者（改廃）等について定めた。また、この規程を遵守する証とした申請書、施設要件調査票等の最低限必要と考えられる様式も例示する。なお、治験を受託する場合の実施医療機関における責任者は医療機関の長であることから、ガバナンス上、治験 NW への登録申請については、医療機関の長が申請者となるべきと考える。

また、昨今、治験 NW を介した多施設共同治験が実施されている中、治験依頼者から治験 NW の運営、治験 NW 活動の決定者など、いわゆる治験 NW の約款について照会されることもあることから、このような規程を備え運用していくことは有効と考える。

治験ネットワークの構成図（例示）



（３）治験事務局業務の一元化、医療機関と治験 治験 NW 事務局の業務分担

治験 NW を設置しても、その治験 NW 内において、治験依頼者との窓口業務の集約、治験事務局業務の一元化を実施していかなければ、治験業務の効率化を図ることはできない。すなわち治験を実施する際に必要となる事項の統一化、一元化が求められている。そのような中、治験 NW 事務局の業務としては以下のような事項が考えられる。

１）治験 NW を介して実施する治験（以下、「NW 治験」という）実施環境の整備

① NW 治験の実施に必要な各種規程、手順書、書式等の統一化及び手続き等の一元化並びに必要な環境（インフラ）整備

ア）手順の統一化

複数の登録医療機関が、あたかも１つの医療機関であるかのように機能するため、統一化を図った規程、手順書、要領及びマニュアルを用いて治験事務局業務を実施する。

イ）治験事務局業務の一元化

NW 治験の手続きを効率的に実施するため、治験事務局業務の一部（統一化を図った契約書式の提供を含む）を治験 NW 事務局で一元的に実施する。

（参考１：国立病院機構における「中央治験審査委員会開催～契約まで」の治験依頼者・治験 NW 事務局・医療機関の役割分担表）

ウ）治験環境の整備

NW 治験を効率的に実施可能な環境となるよう整備するため、以下のような IT 技術を活用したシステムを提供する。

・対外的な情報発信、活動の事例等を紹介・

共有（広報）するためのホームページ

- ・登録医療機関間での意見交換、情報共有、問題解決等のための web 会議システム
- ・治験等の関連文書を一元的に作成・管理するための文書管理システム
- ・同一試験内の登録医療機関間での情報共有システム

② 治験依頼者からの治験の誘致及び治験実施可能な医療機関の迅速な紹介

ア）治験実施可能性調査の実施

NW 治験を促進するため、登録医療機関を対象に治験依頼者による実施医療機関の選定、治験実施の検討、治験実施計画書の作成等に必要な情報を調査し治験依頼者に提供する。

③ 共同 IRB の機能整備

ア）共同 IRB の設置

NW 治験を効率的に実施可能な環境となるよう整備するため、治験を行うことの適否その他の治験等に関する調査審議（NW 治験の複数の実施医療機関による一括審議を含む）を行う共同 IRB を設置する。

イ）共同 IRB 事務局業務の実施

共同 IRB の事務局業務を治験 NW 事務局で一元的に実施する。

④ その他、治験等を推進するための活動

ア）症例集積性の向上を目的とした手順の確立・運用

様々な NW 治験を短期間で完遂可能とするため、症例集積性の向上に関する手順を確立・運用する。

２）その他、治験 NW の目的を達成するために必要な活動

① 登録医療機関情報の公開

NW 治験を促進するため、治験依頼者が実施医療機関の選定時に有益と考える情報を公開する。

② 治験関係者への教育・研修

治験等に関与する者が必要な能力の向上を目的とした教育プログラムの作成、研修会の開催等を実施する。

③ IT 技術を活用した情報共有

ポータルサイト、web 会議システム等を用いて治験の実施に有益と考えられる情

報を共有する。

④広報活動

患者への啓発、企業への広報及び関連学会との連携に必要なツールの作成・充実、発表等を実施する。

さらに、治験 NW 内での事務局業務の一元化としては、以下のような事項の一元化（統一化）が必要であると考ええる。

＜治験 NW 内での事務局業務の一元化＞

- ・ 治験に係る標準業務手順書（Standard Operating Procedure ; SOP）の統一化
- ・ 必須文書の統一化
- ・ 契約書式の統一化（契約の一元化）
- ・ 同意説明文書（アセント文書も含む）の統一化
- ・ 治験審査委員会の一元化（共同 IRB）の設置及び活用
- ・ 各施設の情報公開の一元管理
- ・ 登録症例の進捗管理（契約症例数に対して、確実な症例登録）
- ・ 加盟施設への教育・指導
- ・ 治験実施可能な施設情報の迅速な回答（Feasibility 調査）

これらの要件を満たすには高いハードルが存在するのも事実であるが、逆に言えば、これらの要件を満たさなければ、治験 NW としての魅力がない、価値がないということになるであろう。

上述したように治験 NW によって、その活動内容や治験 NW 事務局の業務についても異なるところであるが、本稿では、治験 NW 事務局が主に共同 IRB 事務局業務を担うことを想定して、必要な手順等を定めたものを例示する。（別添 7）なお、登録施設の治験事務局業務を担う場合には、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に則った対応が必要であり、それぞれの治験 NW の設置形態（上述した規約の内容）によって、事務局業務を一元実施するための業務委託契約書が必要となる場合もあるので留意が必要である。なお、参考として、以下の契約書式を例示する。

（参考 2）

- ・ 秘密保持基本契約書：治験 NW が治験依頼者からの依頼により、治験実施可能性調査、患者数調査を実施する際に締結する契約書
- ・ 業務委託契約書：治験 NW 事務局が治験事務局業務を履行する場合に必要なと思われる委託契約書（必要な場合）

（4）まとめ

本稿では、治験 NW を運営していくために必要な治験 NW の規約、治験 NW 事務局の業務について例示した。なお、一律の対応が困難な受託研究費算定要領の一元化は今回の記載に含めていないが、“あたかも 1 つの医療機関のように機能させる”との観点では重要な項目である。各治験 NW 内で十分議論をしていただきたい。これら例示したものが参考となり、日本における治験 NW 体制の確立、ひいては治験実施環境の整備が推進されることを期待するとともに希望するものである。

3. 共同 IRB 標準業務手順書/様式

（1）作成経緯

新たに治験 NW を立ち上げ、共同 IRB を設置する際に必要とされる「標準業務手順書」（別添 8）、共同 IRB 等設置者と治験実施医療機関の間で締結が必要とされる「治験審査委員会における調査審議の依頼に関する契約書」（別添 9）、ならびに IRB において調査審議の際に必要なとされる「施設概要テンプレート」（別添 10）を作成したので例示する。

（2）共同 IRB の運用に関する留意点

1）共同 IRB の設置者の違いによる、調査審議に関する契約について

治験 NW にて受託した治験を、実施医療機関が共同 IRB に調査審議を依頼するに当たり、「治験審査委員会における調査審議の依頼に関する契約書」の必要性について検討した。

【IRB 設置者と実施医療機関との間にて契約が必要ではないと考えられる場合】

- ① 治験 NW に加盟している複数の医療機関の長が共同で設置した共同 IRB に、登録医療機関が調査審議を依頼する場合
- ② 学校法人のうち附属病院等を有する私立大学、独立行政法人のうち医療の提供等を主な業務とする独立行政法人、国立大学法人のうち附属病院等を有する国立大学、地方独立行政法人のうち附属病院等を有する公立大学等の地方独立行政法人等が設置した共同 IRB に、同法人等の医療機関が調査審議を依頼する場合

【IRB 設置者と実施医療機関との間にて契約が必要と考えられる場合】

①上記以外

2) 共同 IRB に調査審議を依頼する際に、実施医療機関の SOP に記載が必要な項目

実施医療機関が外部の治験審査委員会に調査・審議を依頼する際に必要と考えられる SOP の記載について例示する。

【外部審査委員会の選定】

①病院長は、適切な治験審査委員会を選択し、調査審議を委託することができる。

②病院長は「外部治験審査委員会」に調査審議を依頼する場合には、適切に調査審議することが可能かどうか判断するにあたり、以下の最新の資料を確認すること。

ア) 治験審査委員会標準業務手順書

イ) 委員名簿

ウ) その他必要な事項

【外部審査委員会との契約】

病院長は外部治験審査委員会に治験の調査審議を依頼する場合には、当該治験審査委員会の設置者と事前に「治験審査委員会における調査審議の依頼に関する契約書」により契約を締結する。(契約の必要性については前項を参照のこと)

3) 治験実施期間中に共同 IRB に移管する際の留意点

試験の途中で共同 IRB へ調査審議を移管する場合、審査の質を担保するために共同 IRB 等は移管される治験と同じ治験の調査審議を実施していることが望ましいと考えられる。その際には依頼者合意のもと実施医療機関・共同 IRB 間にて下記留意点を考慮し適切に移管することが必要であると考えられる。

【留意点】

①移管する医療機関・治験依頼者の留意事項

ア) 共同 IRB へ移管する理由及び妥当性について記録を残すこと。

イ) 実施医療機関の長は、新たな IRB 設置者と契約すること。

ウ) 治験責任医師等は、被験者に IRB が変更されたことを説明すること。

②移管を受ける共同 IRB の留意事項

ア) 試験の途中で移管する理由及び妥当性を確認すること。

イ) 治験を継続審査することについて、倫理

的・科学的に問題ないか確認すること。

ウ) 被験者への説明が適切にされる事を、同意説明文書にて確認すること。

エ) 移管をうける書類に過不足がないことを確認すること。

【移管する際、共同 IRB の調査審議のために必要と考えられる書類】

・施設概要テンプレート

・責任医師履歴書

・同意説明文書

・治験実施状況（1 年ごとの継続審査に提出している資料）

(3) まとめ

EU では EU 臨床試験指令により 1 加盟国につき 1 つの倫理委員会での承認と当局の許可により臨床試験が開始でき、米国では共同審査の実施のためのガイダンスがだされているように、必ずしも被験者保護や治験の科学的な質、信頼性のために多くの IRB で審議することを求めているわけではない。

本稿では IRB に要求される審査機能を損なうことなく、効率的かつ適切に審査を実施するために必要な手順や推奨する資料等について述べた。規制当局等の査察においても、対応の妥当性を説明する上でも、手順や審査資料を明確にしておくことは重要である。また、医療機関の統廃合や閉院等により IRB が閉鎖される事例があるが、何らかの理由で治験実施期間中に共同 IRB へ調査審査を移管する場合において、移管前後において調査審査の質に影響が出ないための合理的な方策についても提案している。

治験 NW の代表的な機能の 1 つである共同 IRB の利用に向けて積極的な導入を期待したい。

4. 進捗状況の可視化と対策案集

(1) 作成経緯

これまで、日本において治験 NW の成功事例は少ないと言われている。その理由を分析すると、治験 NW 事務局によるマネジメントが弱いことが原因の一つと考える。具体的な治験 NW 事務局のマネジメント項目の紹介、マネジメントツールの見本があれば、治験 NW 事務局によるマネジメントに役立つものと思われる。

(2) 治験 NW 事務局による積極的なマネジメント

現行の臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 の中では、治験 NW 推進のために、治験 NW 事務局機能のモデル案の実現が推奨されている。しかし、このモデル案では、具体的な治験 NW 事務局のマネジメント項目、マネジメントツールに関して、具体的な提示はなかった。本項では、具体的な NW 事務局におけるマネジメント項目、マネジメントツール（見本）を紹介する。治験 NW での治験の進捗情報を可視化することで、課題に対する対策を立てやすくなるし、治験 NW 参加医療機関とのコミュニケーションの際のツールとしての活用も期待される。

1) 治験 NW 参加医療機関、治験依頼者との契約に関する進捗マネジメント

治験 NW 治験実施の入り口は、治験依頼者からの治験参加意向調査（患者数調査、Feasibility Study を含む）への協力である。その情報には、治験実施計画書骨子や治験薬概要等、機密情報が含まれることが多く、その前提として、治験 NW 事務局と治験依頼者、治験 NW 事務局と治験 NW 参加医療機関との間で、秘密保持契約を締結することが多い（治験 NW 規約・協定書等で代替することも可能）。この場合、試験ごとに個別の秘密保持契約の締結を望む治験依頼者もあるが、通常は、包括の秘密保持契約となる。

治験 NW 参加医療機関の治験事務局業務の一部を治験 NW 事務局で担当する場合は、治験 NW 規約・協定書等に必要事項を明記すると、両者による業務委受託契約の締結がなくても治験 NW 事務局での業務が可能である。なお、業務委受託契約を締結する場合は、包括的な基本契約と、試験ごとの個別契約の 2 段階で契約締結する場合が多い。

2) 治験参加意向調査の進捗マネジメント

NW 治験実施の入り口は、治験依頼者からの治験参加意向調査（患者数調査、Feasibility Study を含む）への協力である。複数の調査を平行して実施すること、また、調査結果の回答から治験依頼者内の検討、訪問による実施可能性/GCP 要件調査、治験依頼決定までにかかなりの時間を要することから、

治験参加意向調査の進捗状況の整理は煩雑となることが多い。治験 NW 事務局による適切な進捗管理には、マネジメントツールをあらかじめ用意しておくことが有用と思われる。以下に、治験参加意向調査実施から治験依頼決定までの進捗管理表（表 2）の見本を提示する。

3) NW 治験ごとの進捗管理

NW 治験ごとの進捗マネジメントには、大きく分けて、治験手続きに関するものと、臨床試験データに関するもの 2 種類がある。本項ではそれぞれに関する進捗管理表の見本を提示する。

①治験手続きに関する進捗マネジメント

NW 治験の実施が決定した後、治験実施計画書等合意、治験依頼、IRB 開催、審査結果報告、治験契約締結、治験薬交付、スタートアップミーティング開催等と、立ち上げ時の治験手続きに関する進捗管理は、治験開始のスピードに直結するため重要である。また、治験開始後も、治験実施計画書の変更、治験責任/分担医師の交代、SAE 等新たな安全性情報報告、説明文書の改訂等、変更手続きも多い。以下に、立ち上げ時の治験スピードに直結すると思われる、主な項目の治験手続きに関する進捗管理表（表 3）の見本を提示する。

②症例登録、臨床試験データに関するマネジメント

症例登録に関しては、その治験のスケジュール、コスト・人的リソース必要数への影響が最も大きい指標のため、治験 NW 事務局による進捗管理を期待する治験依頼者は多い。また、臨床試験データに関する品質マネジメントは、治験の科学的な質と成績の信頼性に影響するため、治験 NW 事務局においてある程度の品質レベルは確認しておきたい項目である。いずれも、治験 NW 参加医療機関との治験実施中のコミュニケーションツールとして有用と思われる。以下に、症例登録、同意取得、症例情報、逸脱に関する進捗管理表（表 4-9）の見本を提示する。なお、進捗管理表中の達成率は、症例追加実績が明確になるよう、

初回の目標症例数に対する達成率とすべきと考える。

(3) まとめ

治験 NW 事務局の積極的なマネジメントに関し、進捗状況の可視化についてまとめた。治験 NW 参加医療機関に対し、治験 NW 事務局が適切な支援や介入を適切なタイミングで実施するためには、治験 NW に最新の情報が集約されている必要がある。積極的なマネジメントとは、発生した問題に対し事後的に対処することではなく、計画を立案し、計画と実績の乖離を評価し、許容範囲を超えた計画との誤差に対して速やかに対応する proactive な活動のことである。可視化情報は治験 NW と参加医療機関とのコミュニケーションに利用できることは勿論、治験依頼者との間でも根拠に基づき現在の状況と今後の推移を協議することが可能になる。

NW 治験の適切な実施、治験 NW 事務局によるマネジメント項目・ツールの参考になれば幸いである。

5. 形態、機能別の活性化プラン

(1) 作成経緯

現在日本には数多くの治験 NW が設立されており、その中には体制整備が整い、積極的に臨床研究や企業治験を実施している治験 NW も散見されるようになって来た。しかし症例集積性の向上に関しては苦慮されているというのが現状であると推測している。

最近症例集積性の向上及び質の向上を目指して複数の疾患領域治験 NW が設立された。疾患領域治験 NW の強みは、その設立目的が明確になっており、対象疾患の診療、研究、教育をする医師同士が、日頃からの学会や研究会等での活動を通じ、その疾患の診断や治療、新規治療法の開発やエビデンスの創出等について、専門性の高いレベルで良好なコミュニケーションが取れていることにある。また、患者会との連携等、患者とのつながりも強い。さらに、疾患レジストリー注) の構築や疾患ごとの患者数等の情報を集積し易い環境にもある。これらの取り組みは、適切な薬効評価と円滑な治験の実施、すなわち、医師等評価者のトレーニングや適格な患者選択、症例集積性向上等につながることが期待される。

その反面疾患領域治験 NW は、その治験 NW 事務局機能が臨床研究グループごとに設立される一般社団法人や特定非営利活動法人 (NPO) 等の法人格に設置されることが多く、法人運営面の脆弱さもあり、ICH-GCP 準拠の臨床試験実施を支援する専門人材の確保が難しく、また臨床研究グループの活動目的が、主に研究者の業績となる自主臨床試験や、診療ガイドラインに影響を与える市販後のエビデンス創出につながるような大規模臨床研究 (臨床試験) の実施に主眼が置かれ、企業治験への取り組みは必ずしも積極的では無いという一面もあった。

一方、企業治験を対象とした、疾患領域以外の治験 NW の強みは、これまでの治験 NW 活性化策の中でも議論されてきたように治験 NW 事務局によるマネジメントであり、専門人材を配置した大学病院や国立高度専門医療研究センター (ナショナルセンター ; NC) 等では治験 NW としての基盤整備が進んで来ているケースもある。反面、専門性の高い医師同士の関係が希薄であることや、症例集積性向上への取り組みが不十分である。また治験 NW 参加医療機関間の連携強化や経験・ノウハウの蓄積も十分でないと思われる状況にある。

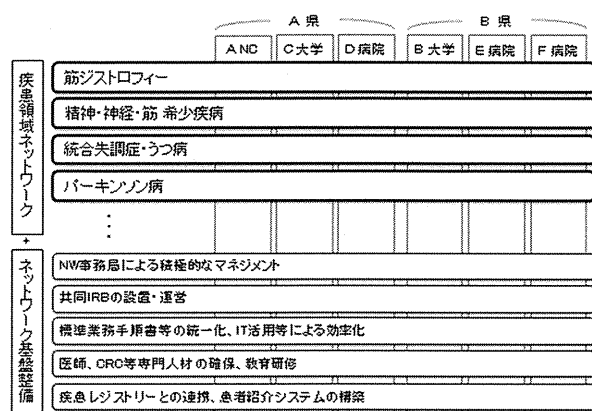
このような中で国立精神・神経医療研究センターでは、疾患領域治験 NW として「筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク」を設立・運営支援を行っている。当治験 NW では定期的なワークショップや勉強会の開催を通じ、専門性の高い医師や臨床研究コーディネーター (Clinical Research Coordinator ; CRC)、臨床試験における評価項目の評価者となる理学療法士等の連携や教育研修の仕組みを確立した。また患者会との連携も積極的に進めている。

つまり治験 NW の成功要件の一つである、疾患領域治験 NW と治験 NW 基盤整備の双方を統合した体制を構築しつつある (図 1)。

注) 疾患レジストリー :

疾患 (患者) レジストリーとは、患者が何の疾患でどのような状態で存在しているかを集めたデータベースであり、医学的な情報収集や、臨床研究や治験への患者リクルートなどの目的にて構築・運用されるものと本報告書では定義する。

図1. 治験ネットワークの成功要件(疾患領域NWとNW基盤整備)



(2) 疾患領域治験 NW、その他の治験 NW の活性化プラン

現行の臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 の中では、治験 NW 推進のために、治験 NW 事務局機能のモデル案の実現が推奨されている。しかし、このモデル案では、どの項目を優先的に整備すべきかの議論が不十分であるため、各治験 NW が強みを明確に提示できていない状況である。

治験 NW 事務局の最も重要な役割は、治験 NW 参加医療機関の医師はもちろん、CRC、治験事務局担当者等の専門人材との連携、コミュニケーションの促進である。またそのコミュニケーションも、研修会やセミナーの開催のみならず、治験を共同で実施するための、施設－治験 NW 間の包括秘密保持契約締結や治験 NW 規約等に基づく実施可能性調査の実施体制の整備や、手順書・契約書式の共有、症例登録・手続きの進捗管理や臨床試験データの質管理等、NW 治験に関する実業務での日頃からのコミュニケーションが重要である。加えて特に優先すべきアクションは、症例集積性の向上、治験の科学的な質と成績の信頼性の確保、並びに専門人材の育成・教育と考え、以下に詳細を記載する。

1) 症例集積性の向上

症例集積性向上に関して、具体的な症例集積性向上につながると思われる取り組みのうち、直接的な貢献が見込まれる以下の 3 点について、疾患領域治験 NW、その他の治験 NW それぞれの活性化プランについて (表 10) にまとめる。

- ① 疾患ごとの患者数情報の把握
- ② 疾患レジストリーの活用
- ③ 他院からの患者紹介システムの活用

2) 治験の科学的な質と成績の信頼性の確保

昨今の臨床研究事案に関する問題への対応や人を対象とする医学系研究に関する倫理指針でのモニタリング・監査の規定、並びに治験関連業務の効率化への活動としてリスクに基づくモニタリングが導入されてきているが、そもそも治験の科学的な質と成績の信頼性の確保には、臨床試験データの発生源となる医療機関の役割が重要である。

治験 NW には、治験 NW 参加医療機関間の情報共有や進捗マネジメントにより、治験 NW として実施する治験の科学的な質と成績の信頼性の確保への取り組みが期待される。まず、治験の科学的な質の確保のためには、治験の計画、実施、評価のそれぞれのプロセスにおいて、適切な薬効評価につながる取り組みが求められ、特に下記の項目が重要となる。

- ① 適切な薬効評価が可能な治験実施計画の策定
- ② 「薬効評価に適した患者」の登録
- ③ 適切な薬効評価が可能な医師による治験の実施・評価
- ④ 治験実施計画書の遵守 (「逸脱」が無い)

また、成績の信頼性の確保のために、これまで行われてきた「出口管理」ではなく、「プロセス管理」を中心とした「医療機関における品質管理活動」が重要であり、治験 NW にはその啓発や、関係する業務担当者の配置、教育研修の役割が期待される。

以上のような背景から治験の科学的な質と成績の信頼性の確保について、疾患領域治験 NW、その他の治験 NW それぞれの活性化プランを (表 11) にまとめる。なお、症例集積性の向上に関しては、業務効率化や、コスト低減に直結するため、この点で議論されることが多いが、最も重要な「治験の科学的な質」の確保のためには、「ばらつきやバイアスの低減」が必要だが、一人の医師が評価する被験者を増やすことは、被験者が少数な場合に起こり得る患者の病態に関する偏りが起こり難くなったり、トレーニング等により質を担保した少数の医師による評価が可能となり、評価者間信頼性 (Inter-Rater Reliability) や評価者内信頼性 (Intra-Rater Reliability) を高めることにつながり、治験

の科学的な質の向上につながる。

3) 専門人材の確保、教育研修

治験NWに求められる役割として、医師やCRC、治験事務局担当者、データマネージャ等の専門人材の育成、教育研修の開催が挙げられる。

本研究班が平成25年度に実施した治験NW事務局への訪問調査でも、治験NW事務局がCRCや治験事務局担当者を対象とした研修会等を積極的に開催し、この点において大きな貢献があった。しかし中心的な役割を担う医師の人材育成、教育研修の面は、治験責任医師・分担医師の要件として臨床試験認定制度を導入する医療機関が増えてきてはいるものの、今後の課題となっている。

上記を踏まえ、専門人材の育成、教育研修について、疾患領域治験NW、その他の治験NWそれぞれの活性化プランについて(表12)にまとめる。

(3) まとめ

疾患領域治験NW、その他の治験NWの特徴について整理し、それぞれの活性化プランについてまとめた。いずれの形態においても治験NW事務局と関係する人材、組織とのコミュニケーション強化が基本となる。その上で、①症例集積性に関して重要な疾患ごとの患者数の把握、②疾患レジストリーの活用、③他院からの患者紹介システムの活用について形態別の考え方を紹介した。更に、形態別の専門人材の育成、教育研修に関する実例や留意点を述べた。実効的な治験NWの構築、体制整備の参考になれば幸いである。

6. 治験NWの一括契約書雛形

(1) 作成経緯

ICH-GCP E6 では、4.5.1にて「The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.」となっており、治験責任医師又は治験実施医療機関と治験依頼者が契約を締結するよう求めている。

本邦にGCPが導入された当初は、契約者は治験責任医師ではなく実施医療機関の長と治験依頼者という記載であった。その後、厚生労働省が設置した「治験のあり方に関する検討会」でも議論がなされ、ICH-GCPとGCPの差異については認識

されたが、最終報告書では欧米等においても医療機関の長と治験責任医師の両者との契約も多いとの報告より、現行の契約形態が適切とされた。その後、同じく厚生労働省が設置した「治験適正化作業班」で治験NWが治験活性化策の一環として議論され、契約書の作成や保管等、窓口機能としての一元化を達成した治験NW事務局モデル案が示されるとともに、契約の当事者になることについては関係法令上の定義付けや責任所在の明確化の観点で現時点では不可能と報告された。

これらの議論を踏まえ、ICH-GCPとGCPに関する国際的な整合性を図りつつ治験業務を迅速化する目的で、平成24年12月28日にGCP省令改正、GCPガイダンス(GCP運用通知廃止)が発出された。これらの改正により契約当事者の規定が「実施医療機関の長」→「実施医療機関」と変更されたことで、実施医療機関の長が選任したものであれば契約当事者になれることと、臨床研究中核病院等においては、治験NWの共同事務局が治験の契約を行うことができることが明記された。

(GCP第13条、第38条)これらの規制環境の変化は、文部科学省・厚生労働省が平成24年10月15日に発出した「臨床研究・治験活性化5か年計画2012アクションプラン」にも反映され、<中・長期的に目指すこと>の1つ(治験ネットワークにおける契約形態の見直し)として、「あたかも1医療機関のように機能するために、治験NW事務局が傘下の医療機関の契約窓口として機能することはGCP上、可能であるが、医療機関がそれぞれの責任を遂行することを前提に、更なる効率化を図ることが可能か検討する。」とされており、契約窓口としてはGCP上問題がなくなった点と、治験適正化作業班の報告に示された責任所在の明確化による治験NW事務局が一括契約を実施する可能性を示唆している。

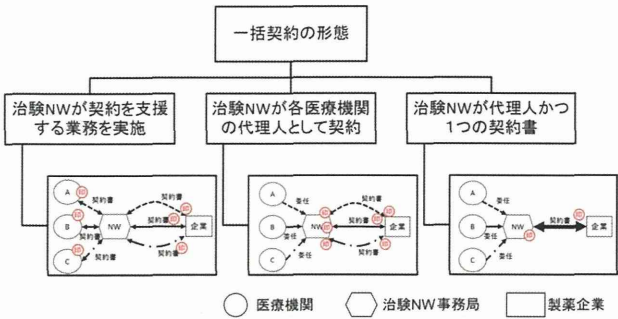
本稿では、契約の一元化について治験NW事務局が契約窓口として機能する場合、一括契約の当事者となる場合等、複数のケースに分類して解説する。

(2) 治験契約の一元化の形態と具体的な留意点

契約の一元化については、各医療機関の契約事務手続きの一元的な代行又は契約等の法行為の代行に加え、治験NWに所属する各医療機関をあたかも1医療機関のように1つの組織として1

つの契約書で締結するケースが想定される。(図 2)

図 2



一番簡便な形態は、治験 NW 事務局が各医療機関の契約事務手続きを代行するケースである。この場合、契約医療機関の数だけ契約書が発生し、契約者名及び印鑑は各契約医療機関の長となるが、治験 NW 事務局が一元的に対応することで、治験依頼者との窓口は一本化されることになる。更に、治験 NW 内で契約書様式を統一し、契約書の授受や押印にかかる期日が短縮され、手間が軽減し、契約書の保管が一括して行われるならば、“あたかも一つの医療機関”のように機能していると言える。この場合、治験 NW 事務局は各医療機関の治験事務局業務を代行する外部組織となるため、参加医療機関が共同で設置した場合を除き、治験施設支援機関を利用する時と同様、各医療機関と治験 NW 事務局との間で GCP 第 39 条 2 項に規定した契約を締結する必要がある。

次の形態は、実施医療機関の長に代わり、治験 NW 事務局が治験契約の当事者となる場合である。この場合、治験 NW 事務局が法律上の権利や義務を発生させることが重要になる。その為には、治験 NW 事務局が法人格のある団体である必要があり、そうでない場合は権利能力なき社団として認定される必要がある。(図 3) なお、治験 NW 内の中核となる医療法人の医療機関に治験 NW 事務局を設置する場合、法人格を有する組織として当該医療機関を活用できることになる。

図 3

1. 法人格

自然人以外の団体又は財産で法律上権利義務の主体となることができる存在。

公益法人（公益社団法人等、公益を目的とする事業を行う法人）や営利法人

（会社等、営利を目的とする法人）等がある

2. 権利能力なき社団（人格なき社団）

以下の条件を満たしたものをいう。

- (1) 共同の目的のために結集した人的結合体であって
- (2) 団体としての組織を備え
- (3) そこには多数決の原理が行われ
- (4) 構成員の変更にもかかわらず、団体そのものが存続し
- (5) その組織によって、代表の方法、組合の運営、財産の管理その他団体として

主要な点が確定しているもの(昭和 39 年 10 月 15 日最高裁判例)

その上で、実施医療機関の長が治験 NW 事務局に契約等の法律行為を担当させることを決定すれば、治験 NW 事務局は医療機関の長に決定された代理権の範囲において契約を締結することになる。なお、この場合においても、契約にともなう責任は実施医療機関の長が負うことが求められている。(GCP ガイダンス第 13 条 1 項①) 形式は少し異なるが、独立行政法人国立病院機構（以下、「NHO」という）では所属する各医療機関が同一法人の組織となるため、NHO 本部を介して依頼した治験では NHO 理事長が各病院長の代理として契約書に押印する運用が既に行われている。日本赤十字社等においても傘下に多数の医療機関を保有していることから、同一法人の医療機関においては、NHO と同様の契約方法を導入することは可能と考えられる。

代理には任意代理と法定代理の 2 種類があるが、この場合は任意代理が該当し、医療機関の長がこの方法を利用する場合、代理人と委任する範囲を明記した委任状（別添 11）を作成し、治験 NW 事務局が正当な代理人であることを示しておく必要がある。この場合においては、各医療機関の代理で治験依頼者と契約を締結するという枠組みのため、契約書自体は契約医療機関の数だけ発生することになる。契約書の記載方法としては、本

来の契約者（医療機関の名称及び長の氏名）を記載したうえで代理人の名称を記載し、代理人の印鑑を押印することになる。（別添 12）なお、GCP ガイダンス第 13 条 1 項②では、「複数の治験に共通する事項等に関する基本的な契約書と、各治験の個別事項等に関する契約書を、別個に作成・締結することでも差し支えない」とされている。治験 NW 事務局を契約の代理人として委任することに懸念がある場合、複数の治験に共通する重要条項は治験依頼者と各医療機関の長との間で締結

（別添 13）しておき、それ以外の実施医療機関の運営に影響が少ない個々の治験個別事項に関する契約条項のみを治験 NW 事務局に委任し、当該範囲において治験 NW 事務局が代理人として契約を締結（別添 14）することも一案である。具体的には、契約書に盛り込む必要がある内容（GCP 第 13 条 1 項）のうち、治験薬の管理に関する事項、記録の保存に関する事項、被験者の秘密の保全に関する事項、被験者の健康被害の補償に関する事項等に加え、治験契約書に通常は盛り込まれる重要事項である秘密保持及び治験結果の公表等については、複数の治験に適用する基本契約として治験依頼者と実施医療機関の長で締結しておき、治験責任医師名や治験の期間、治験の費用に関する事項等、個々の治験に関する医療機関の運営に影響の少ない事項については、治験 NW 事務局が代理人として別に契約を締結する方法である。この場合、治験の費用について契約書により算定が異なることがないよう、治験 NW 内で共通の算定ルールを定め、事前に合意しておくことが重要である。

最後の形態は、複数の実施医療機関について、1 つの契約書で契約締結をする場合である。本契約が迅速かつ円滑に実施されるのであれば、治験 NW としての契約形態としては理想的な契約方法といえる。治験 NW 事務局が、全ての実施医療機関の長から契約等の法律行為を担当させる委任状を取得し、当該契約書中に契約当事者名を全て併記した上で、各人の権利義務を明確にする方法である。具体的には治験依頼者と実施医療機関、A、B 及び C を契約当事者である甲、乙、丙、丁とし、治験依頼者は甲として治験依頼者の名称、住所、代表者名を記載したうえで押印し、実施医療機関である乙、丙、丁については、全ての実施医

療機関名、住所、代表者名を記載したうえで、委任を受けた治験 NW が代理人と明記し記名・押印を実施する方法である。この場合、契約書に記載された権利義務は A、B 及び C で共通になるため、派生する費用（研究費含む）等、契約書に規定される項目は治験 NW 内で共通となるよう予め合意しておく必要がある。

（3）まとめ

本稿では治験 NW が「あたかも 1 医療機関のように機能する」ために必要な契約の一元化について述べた。GCP の改正並びに GCP ガイダンスの発出により実施医療機関側の契約者が必ずしも実施医療機関の長である必要がなくなったことで、実施医療機関の長が選任した者との契約という選択肢が増え、契約の一元化に向けた環境整備が進んだと言える。本稿で紹介したいいずれかの契約形態を各治験 NW が積極的に採用し、我が国の治験活性化に向けて更なる発展につながることを希望する。

7. 患者紹介システムとインセンティブ

（1）作成経緯

日本における治験の最も大きな課題は、1 医療機関あたりの症例登録数を増やすこと、すなわち、症例集積性の向上である。現行の臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 の中でも、症例集積性向上の方策の一つとして、治験 NW が中心となり、他院からの患者紹介システムを構築することの期待が明記されている。

治験参加を前提とした他院からの患者紹介は、同じ医局、研究グループ内での相互紹介といった担当医師個人の努力や医師同士の人間関係に依存するものがあるが、それ以外にも医療機関や SMO が有する被験者パネル、もしくは専門サービスからの被験者候補紹介が報告されている。

一方、被験者募集の手順の関しては、GCP 第 32 条の規定のとおり、IRB での審査事項であり、その運用には、患者の安全面への配慮や自由意思での紹介への協力等の被験者保護や秘密の保全等の倫理面への配慮が求められる。また、紹介元医療機関への患者紹介に係るインセンティブについても、被験者保護や、国民の視点で理解の得られるものであるか等、運用面での課題も多い。

(2) 患者紹介システムとインセンティブ

本研究では、治験 NW として取り組む患者紹介システムを、『治験 NW 事務局が主導して、治験に参加していない医療機関から対象となる患者を実施医療機関へ紹介できる仕組み』と定義する。治験 NW に参加する医療機関の間での連携となるが、既存の地域医療連携やその疾患領域における研究グループ活動等の活用も考えられる。GCP を遵守し国民の視点で理解を得られるシステムとするために、患者紹介とその運営方法について治験 NW と参加する医療機関の間で合意（契約）があり、提供されるインセンティブについて妥当なルール、基準が存在し、当該システムを用いての被験者募集のあり方が IRB で承認される必要がある。なお、インセンティブは非金銭的なものと、金銭的なものに大別できるが、金銭的なものは業務対価や負担軽減に係わるものに限定され、その算定も合理的かつ妥当な金額であることが重要である。

1) 患者紹介システムの概要

治験 NW として取り組む患者紹介システムの概要を図 4 に示す。

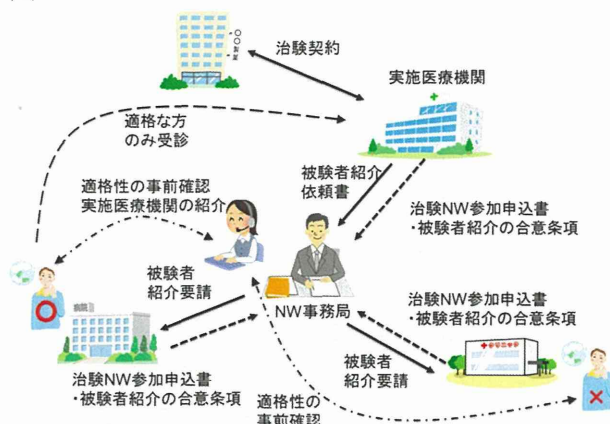
治験を受託している医療機関（以下、「実施医療機関」という）から提出される患者紹介の依頼書と募集条件を示したパンフレット（治験広告）を受領後、治験 NW 事務局は治験 NW 参加医療機関に患者紹介の協力を要請する。各医療機関は、当該治験の候補患者を紹介するが、不適格な患者を紹介することにより紹介元医療機関、実施医療機関の双方に無駄な作業が発生しないよう、明らかに不適格な患者を篩い分ける意味で予め適格性の確認をしたうえで、適格の可能性が高い患者を実施医療機関に紹介する。

実際に利用する際には「患者紹介システム」を用いて被験者募集をすることの妥当性に関する IRB 審査が必須であり、実施医療機関ごとに審議を担当する IRB が、以下の観点で審査をすることになる。

- ・患者紹介システムの概要（図4）のようなフロー図
- ・紹介される患者の倫理面への配慮がなされているか
- ・紹介は患者の自由意思に基づく参加であるか

- ・患者の秘密の保全が担保されているか
- ・患者や紹介元医療機関への支払いがある場合、その金額、支払い方法は妥当であるか

图 4



紹介元医療機関での発生する診察や治験を含めた治療法の選択は、治験業務ではなく診療行為の一環であるが、選択・除外基準に照らしたカルテ確認等を実施する場合、日常診療以上の労務が発生するため、業務対価としての金銭的インセンティブを考慮する必要がある。

この場合、治験 NW 事務局と各医療機関の契約に基づき、実施医療機関から治験 NW 事務局へ実績に応じた金銭的インセンティブが支払われ、治験 NW 事務局より紹介元医療機関に業務対価として支払われることになる。

円滑な患者紹介と治験参加につなげるためには、治験 NW 事務局と紹介元医療機関、実施医療機関の三者による連携が必須である。

2) インセンティブに関する基本的な考え方

インセンティブとは意欲向上や目標達成のための刺激策であり、行動に対する感謝と認知等もインセンティブの1つであるよう、必ずしも金銭的報酬のみを表すものではない。

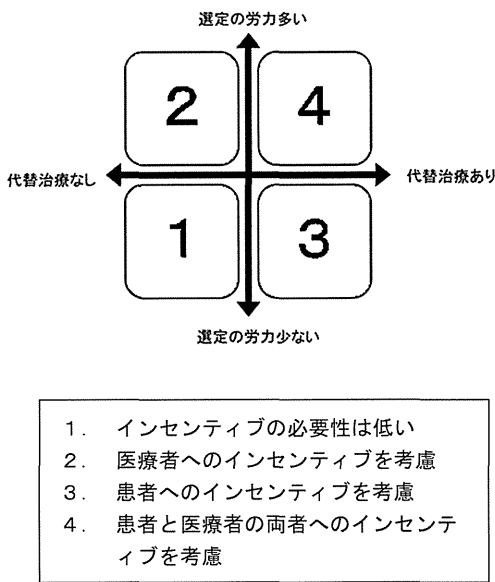
医療倫理の根幹を成すヒポクラテスの誓いに「私は能力と判断の限り患者に利益すると思う養生法をとり、悪くて有害と知る方法は決して取らない。」とあるが、医療者は患者に最適な医療を提供するように努めている。治験は通常の診療とは異なり研究的側面をもつ臨床研究の1つであるが、疾患領域によっては代替治療のない救命的な位置付けのものもある。また、紹介をする際に「糖尿病患者」という診断名の

みで紹介できるケースと、合併症や併用薬、過去数ヶ月の血糖値関連データについて確認を求める場合では、紹介側の負担は大きく異なってくる。

このように、紹介される患者にとって当該治療が重要な位置付けであるか否か、紹介する医療機関にとって多大な努力を必要とするか否か等、当該治療の立ち位置がインセンティブを考慮する対象、インセンティブの内容や程度を考える上で重要となる。

この場合、図5で示した選定の労力を下げる事ができれば、例えば2の領域が1の領域に移動することになり紹介に対する障壁が低くなることも考えられる。このように、個々の治療の立ち位置を変化させることで、患者紹介を受けやすくなったり、インセンティブの内容を変化させることができる。なお、患者紹介に対し金銭を支払う場合、患者を経済上の取引の対象としていないということを合理的に説明できなければ、被験者保護や国民の信頼の観点で問題がある。具体的には、当該金銭報酬が患者紹介に付随して発生した“業務”に対する対価であり、患者紹介という行為に対する対価でないことを明確に示す必要がある。

図 5



①領域1のインセンティブ

領域1は治療満足度が低い (ex. アルツハイマー)、致死性の疾患や有効な代替治療法

がない (ex. がん、ALS) 等であり、そのような患者を広く募集している (紹介元医療機関において、詳細なカルテスクリーニング等が不要) 場合が該当する。

このような場合においては、治療という治療の選択枝を患者に提供できるということ自体が紹介元医療機関、患者両者のインセンティブとなる場合もあり、紹介元医療機関にも多大な業務は発生していないことから、インセンティブの必要性は少ないと言える。治療実施医療機関からの患者紹介に対する礼状と、当該患者の経過を紹介元医療機関の医師へ連絡すること、また、紹介状況 (紹介患者数の総数や、紹介した患者の中の適格率等) に応じ、治療 NW からの表彰等もインセンティブになり得るものと考ええる。逆説的には、領域1において該当患者が存在するにもかかわらず患者紹介がなされないのであれば、当該医療機関を治療 NW に登録する意義は少ないと言える。

②領域2のインセンティブ

領域2は対象が領域1と同様だが、紹介をする上で選択基準や除外基準等を詳細に確認する必要がある場合が該当する。

この場合、対応いただく紹介元医療機関へのインセンティブが必要となるが、非金銭的なインセンティブとしては領域1の対応と治療 NW 事務局より治療に関する情報提供や勉強会等の開催などが考えられる。また、紹介実績に応じた治療 NW 内での表彰や、実施医療機関の長からの感謝状等もインセンティブとなり得る。更に、治療 NW 内の何れの施設でも単体では治療実施施設として選定されないものの、患者紹介があることを前提で治療 NW として治療を受託できるような場合、紹介実績の高い医療機関を治療実施施設として登録できるような仕組みも、治療実施を希望する医療機関にはインセンティブであると考ええる。

金銭的なインセンティブを支払う場合は、紹介の際に患者の病態等を精査する等、紹介に伴う業務への対価である必要がある。その点で、患者紹介のために費やした時間に、本来は医師が得られるはずであった日常診療

による医業収益とすることが合理的と考える。この場合、当該業務の対価としては患者紹介の作業のために費やした時間に、医師の1時間あたりの医業収益の金額を乗じて算定することになる。

患者紹介の作業に必要な時間は、治験ごとに選択基準や除外基準、紹介元医療機関に求める精査の程度が異なるため一律の費用算定は困難だが、医師の1時間あたりの医業収益については国の統計を用いて試算することも一案のため、参考までに算定方法の考え方を紹介する。

医師の年収は医療法人の勤務医で18,116,000円（外部評価を受審している病院）、医療機関における人件費比率（給与費／医業収益）は53.7%となっていることから、医師1名で年間33,735,568円（18,116,000円／53.7%）の医業収益に貢献していると試算できる。日本学術会議の平成23年の提言書では医師の1週間の労働時間が61.3時間であり医師の年間労働時間を3187.6時間（61.3時間×52週）と算定すると、医師の1時間あたりの医業収益は10,583円（33,735,568円／3187.6時間）と試算できる。

また、他院への患者紹介、紹介先医療機関への患者情報の提供という一連の流れは一般診療における患者紹介と同一であり、その点では診療報酬点数表で示された診療情報提供料（Ⅱ）500点（5,000円）を採用し、当該費用を最低補償額とする方法もあるかと考える。

紹介患者への説明と選択基準や除外基準の確認、紹介のための事務作業等が15分で終了するならば、2,500円（100,000円×0.25時間）とはせず、診療情報提供料（Ⅱ）と同様に5,000円程度、仮に1時間かかる作業であれば10,000円（10,000円×1時間）程度が、医師が実施した業務に見合った金銭的インセンティブということになる。

③領域3のインセンティブ

領域3は紹介元医療機関の負担は少ないが、患者にとっては既存治療でも治療効果が見込めるような事例である。この場合、患者側

に医療機関を変更し治験に参加することへの意欲が働き難く、患者側へのインセンティブを考慮する必要がある。

治験期間中の医師やCRCによる見守りと相談、無料の検査による病態の細やかな管理や他の疾病の早期発見、実施医療機関の長等からの参加感謝状等の対応がある旨を知らせることもインセンティブとして期待できる。

なお、治験ポスターにこれらの点を記載しておくことで、紹介医療機関に負担を強わず、正しい情報を患者に届けることができる。

金銭的インセンティブの観点では、治験実施施設へ受診する際の被験者負担を軽減する意味で、紹介患者については被験者負担軽減費を同意説明のための受診時から支払うことも一案である。その際は実施医療機関で受診するために診療情報提供料が患者の負担になる点を考慮のうえ負担軽減費を取り決め、事前に治験依頼者と当該費用の支払を合意したうえで、この被験者負担軽減費の取扱いについてIRBでの承認を得る必要がある。

④領域4のインセンティブ

領域4は紹介元医療機関に負担が多だけでなく、患者にとっては既存治療でも治療効果が見込めるような事例である。

対応としては領域2と領域3で紹介した両方の対応を考慮する必要があるが、4つの領域で最も患者紹介が困難な領域である。

本領域の治験受託を検討する際は、患者紹介無しに十分な登録見込みが立たないのであれば、本来は受託すべきではない領域である。

この領域で効果的な対策は少ないが、この領域をできるだけ小さくすることは可能である。例えば、治験NWにて被験者ボランティアを構築のうえ運営し、健康関連イベントや勉強会等を通じて治験の意義や社会貢献の重要性を啓発し、代替治療がある場合においても協力してくれるような患者さんを育成すること、また、紹介元医療機関が詳細に病態を確認せずとも、基本的な情報は、個人情報取扱い手順書に基づき運営される被験者ボランティアのデータベースにて管理できる仕組みの構築である。

(3) インセンティブ内容を変化させるための対応

領域2や4においては、治験NWや実施医療機関が積極的に関与することで領域を変化させることができる。紹介患者の適格性を向上させるには紹介元医療機関での詳細な適格性調査が必要になるが、治験実施計画書を習熟していない紹介元医療機関で当該作業を実施することは業務が大変だけでなく非効率である。選択基準や除外基準を十分理解したスタッフによる簡易なコールセンターのような問合せ窓口を設置し患者と直接電話でやり取りすることで、適格性の確認作業を問合せ窓口が支援することができる。

この場合、治験の概要と問合せ窓口の連絡先(電話番号やメールアドレス含む)、更に適格性を判断するために必要な情報を紹介元医療機関の医師が記載できるよう予め記載欄を印字したパンフレット(治験ポスター)を該当者に手渡す対応が考えられる。これにより、該当者自らが問合せ窓口に連絡し紹介元医師に記載された自身の病状を伝えることが可能になり、紹介元医療機関の負荷を軽減しつつ、実施医療機関を受診した紹介患者の適格率を向上させることが可能となる。この問合せ窓口は治験NW事務局、実施医療機関の治験部門の何れが実施してもよいが、業務ノウハウの集積も含め、治験NW事務局へ機能や権限を集中することによる治験NW全体の効率化並びに最適化の観点では、治験NW事務局に設置できる体制を構築することが望まれる。

特に問合せ患者の個人情報を流出させない点でも対応する組織は共通していることが望ましく、個人情報取扱い手順書を作成したうえで、個人情報の適切な対応が求められる。

なお、上記のような問合せ窓口の設置やパンフレットの体制が構築できない時期は、カルテスクリーニングを実施医療機関のCRCや治験NW事務局のCRC経験があるものが代行することも紹介元医療機関の負担を軽減させるインセンティブと見なすことができる。

その際は治験NW事務局と治験実施医療機関でGCP第39条2項による契約にて、上記スクリーニング作業を委託された業務として明記しておくとともに、治験分担医師・治験協力者リスト(統一書式2)に当該作業(治験NWのCRC経験者)

を登録しておく必要がある。

なお、紹介元医療機関自らスクリーニング作業をする方法もあるが、治験実施計画書を習熟していない紹介元医療機関での実施は確認精度と業務効率の点で推奨できない。

(4) まとめ

患者紹介システムとインセンティブについてまとめた。日本で治験を実施する際の最大の課題は症例集積性の向上と言える。複数の施設をあたかも1つの医療機関のように機能することで症例集積性を向上させることが治験NWの存在意義とした場合、治験NWが主導する患者紹介システムの本格稼働への期待は大きい。病診連携や病病連携等、一般診療においても患者を紹介する仕組みは存在し、患者にとっても合理的かつ効率的なより良い医療の提供がなされている。この場合、診療報酬にて診療情報提供料としての請求が認められているが、評価療養である治験については適応されない。

インセンティブを金銭的、非金銭的な両面で定義し、金銭的なものについては報酬ではなく業務対価又は負担軽減に伴う費用として、公開されている統計データより妥当な金額を算定した。国民の視点で理解が得られ、そして、最も重要である被験者保護や秘密の保全等の倫理面に配慮した患者紹介システムの構築・運用の参考になれば幸いである。

D. 考察

各医療機関にて多くの症例を集積できるならば治験NWを構築する意義は少なく、治験NWの最大の目的は症例集積性の向上といえる。治験NWは病診連携のように既存の枠組の延長で自然に出来上がるものではなく、参加医療機関の体制を、治験NWとして機能するために再構築する作業と考える。再構築には治験NWの現状分析と目標設定をする必要があり、自己評価シートが役立つことになる。

重複する業務を統一し、煩雑な手順を効率化するには、共同IRBの活用方法や各種手順や様式の標準化が必要であり、具体的な例示をあげること、未対応の治験NWにとって導入しやすくなるものと思われる。更に、症例集積性に直接的に影響を与える患者紹介について、金銭的及び非金銭