

201427043A

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

治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究

(H25－医薬－指定－007)

平成 26 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 27 (2015) 年 5 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

治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究

(H25－医薬－指定－007)

平成 26 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 27 (2015) 年 5 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

治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

平成 27(2015) 年 5 月

目 次

I.	総括研究報告	
	治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究	1
	渡邊 裕司	
II.	分担研究報告	
1.	治験の人材育成に関する研究	21
	今村知世・楠岡英雄・青谷恵利子・佐藤弥生・中濱洋子	
2.	臨床研究・治験に従事する責任医師・分担医師の要件 治験関連文書の電磁的取扱い 電磁的記録の効率的運用ーデータ抽出システムのバリデーションによる SDV の簡略化	47
	楠岡英雄・星 順子・森下典子・笹山洋子・村松泰志・若井修治	
3.	ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制整備と規制対応に関する研究 (医師主導治験等におけるモニタリング・監査について)	91
	渡邊裕司・宮崎生子・花岡英紀・大津 敦・成川 衛・笠井宏委・姚香 景・ 青谷恵利子・安田尚之・田島康則・松井和浩・高杉和弘・白井利明・松下 敏・ 山本 学・瀬戸宏格・富安里江・高浦葉月・石田真理・佐藤暁洋・桑木多佳子・ 須崎友紀・大学病院臨床試験アライアンス品質管理委員会*	
4.	ICH-GCP 水準を担保する臨床試験体制整備と規制対応に関する研究 (海外規制当局との連携について)	97
	宮崎生子・安田尚之・岸 達生・田島康則・松井和浩・瀬戸宏格・富安里江・ 石田真理・高浦葉月・酒井亮祐・鈴木加奈子・小沢 仁	
5.	医師主導治験におけるリスクに関する調査研究	109
	笠井宏委・川島弓枝・菊池佳代子・松嶋由紀子・風見葉子・今野浩一・岩崎幸司	

6. 治験の安全性情報の伝達・共有に関する研究 .....	115
小池竜司・星 順子・鈴木千恵子・佐藤弥生	
7. 医療機関における 被験者健康被害補償のあり方に関する研究 .....	139
渡邊裕司・笠井宏委・栗原千絵子・星 順子・鈴木千恵子・森下典子	
8. 早期臨床試験に参加する健康成人被験者の意識調査 .....	157
熊谷雄治・小泉亮輔・森重矢子	
9. 共同 IRB 等利用の実態調査 .....	165
渡邊裕司・星 順子・鈴木千恵子・佐藤弥生	
10. 医師主導臨床試験の資金調達と拠点病院での支援体制・資金調達実態調査 …	171
大津 敦	

### 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

治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究

- 研究代表者：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：今村 知世 (慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教室 専任講師)
- 大津 敦 ((独) 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター センター長)
- 笠井 宏委 (京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 助教)
- 楠岡 英雄 ((独) 国立病院機構大阪医療センター 院長)
- 熊谷 雄治 (北里大学医学部附属臨床研究センター 教授)
- 小池 竜司 (東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター 准教授)
- 花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 教授)
- 宮崎 生子 ((独) 医薬品医療機器総合機構 規格基準部長)
- 研究協力者：青谷恵利子 (北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネーティング部 部長)
- 石田 真理 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)
- 岩崎 幸司 (DIA Project Management Community)
- 小沢 仁 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)
- 風見 葉子 (北里大学臨床研究機構)
- 川島 弓枝 (滋賀医科大学医学部附属病院)
- 菊池佳代子 (慶應義塾大学医学部)
- 岸 達生 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部次長)
- 栗原千絵子 ((独) 放射線医学総合研究所)
- 桑木多佳子 ((独) 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター)
- 小泉 亮輔 (北里大学病院臨床試験センター)
- 小林 史明 (株式会社 CTD )
- 今野 浩一 (DIA Project Management Community)
- 酒井 亮祐 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)
- 笹山 洋子 ((独) 国立病院機構大阪医療センター)
- 佐藤 暁洋 ((独) 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター研究企画部部長)
- 佐藤 弥生 ((独) 国立長寿医療研究センター治験推進室 治験主任看護師)
- 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 推進委員)
- 鈴木加奈子 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)
- 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)
- 須藤 友紀 大阪大学大学院医学部附属病院 未来医療開発部

瀬戸 宏格 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部調査役代理)  
 大門 貴志 (兵庫医科大学医学部数学教室 准教授)  
 高浦 葉月 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)  
 高杉 和弘 (日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部 副会長)  
 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)  
 竹ノ内里奈 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)  
 富安 里江 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)  
 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 部会長)  
 中濱 洋子 ((独) 国立がん研究センター中央病院治験管理室 副看護部長)  
 成川 衛 (北里大学大学院薬学研究科医薬開発学 准教授)  
 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企画課治験情報等管理室長)  
 松井 和浩 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部調査役)  
 松嶋由紀子 (慶應義塾大学薬学部)  
 松下 敏 (日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部)  
 宮田 俊男 (日本医療政策機構)  
 村松 泰志 (大阪大学大学院医学系研究科)  
 森 亜矢子 (北里大学病院臨床試験センター)  
 森下 典子 ((独) 国立病院機構大阪医療センター)  
 安田 尚之 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部長)  
 姚 香景 (大阪大学大学院医学系研究科早期・探索的臨床試験拠点 特任准教授)  
 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)  
 大学病院臨床試験アライアンス 品質管理委員会\*

研究要旨:

「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」において、医療イノベーションの牽引役として  
 医師主導治験を含む臨床試験の役割が期待されている。一方、ICH-GCP水準を満たさないた  
 めに新薬承認のデータとして有効に活用されない試験成績は多い。臨床試験に投入された人  
 的経済的資源を最大限効率的に活用し、新規エビデンス創出や医薬品開発に結び付けるため  
 には、医師を含む医療者の意識改革を含む人材養成、ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制  
 整備、資金調達と知財管理、企業との新たな連携体制構築など達成すべき課題は多い。規制  
 当局にも、海外の規制当局と連携し、国際的な整合性を図った対応が求められる。本研究で  
 は、治験活性化に資するGCPの運用について現状の課題を整理し、その対応策を提言する。  
 平成26年度は3年間の研究期間の中間年度研究として、以下の項目について調査研究を実施  
 した。

(1) グローバルな視点に立った臨床試験・治験の人材育成に関する研究

・医学系、薬学系、看護系、臨床検査系大学での臨床試験に関する教育の実態調査

- ・臨床研究・治験に従事する責任医師・分担医師の要件
- ・海外における臨床試験の人材育成に関する研究
- (2) ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制整備と規制対応
  - ・臨床試験のモニタリングと監査のあり方に関する研究
  - ・海外規制当局との連携について
  - ・医師主導治験におけるリスクに関する研究
  - ・医療機関における被験者健康被害補償のあり方に関する研究
  - ・治験の安全性情報の伝達・共有に関する研究
  - ・早期臨床試験に参加する健康成人被験者の意識調査
  - ・医師主導臨床試験の資金調達と拠点病院での支援体制・資金調達実態調査

(3) 効率的な医師主導治験等の実施の検討

- ・治験関連文書の電磁的取り扱い
- ・電磁的記録の効率的運用ーデータ抽出システムのバリデーションによるSDVの簡略化
- ・共同IRB等利用の実態調査

以上の調査結果等をもとに、医師主導治験を推進するための課題を整理し、ガイドライン作成を含め必要な対策を最終年度に提案する。また、必要に応じ次のように成果をまとめる。

・平成20年10月1日付け薬食審査発第1001001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知『「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』の改訂案の作成、その他、治験関係手続きの見直し案の作成。

A. 研究目的

医師主導治験は、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や、アカデミアからの創薬活性化を目指して、平成15年の改正GCPにより制度整備された。文部科学省による橋渡し研究加速ネットワークプログラムや厚生労働省による早期・探索的臨床試験拠点整備事業および臨床研究中核病院整備事業においても医師主導治験から革新的医薬品をつぎつぎと創出し、医療イノベーションの牽引力となるような役割が期待されるようになった。

一方、ICH-GCP水準を満たさない臨床試験成績は新薬承認のデータとして有効に活用されない。臨床試験に投入された人的経

済的資源を最大限効率的に活用し、新規エビデンス創出や医薬品開発に結び付けるためには、医師を含む医療者の意識改革を含む人材養成、ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制整備、資金調達と知財管理、企業との新たな連携体制構築など達成すべき課題は多い。規制当局にも、海外の規制当局と連携し、国際的な整合性を図った対応が求められる。

本研究では、医師主導治験等が我が国で定着する対策を提案するとともに、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する等、産官学の連携により革新的医薬品創出を促す臨床試験・治験実施体制を提言する。また、海外の規制当局との連携等により国際的な整合性を図りながら、被験者の安全性やデ



ータの信頼性を確保し効率的な治験実施体制を整備するため、現状の問題点を抽出し、その解決策を提案する。

治験・臨床試験に造詣の深い大学医学部や医療機関の有識者、日本医師会治験促進センターおよび日本製薬工業協会医薬品評価委員会評価部会メンバー、さらに医薬品医療機器総合機構職員らが多数参加し、グローバルな視点に立ち、医師主導治験等を推進するための課題を整理し、対応策を検討することは本研究の特色と考えられる。

## B. 研究方法

治験活性化に資するGCPの運用について現状の課題を整理し、その対応策を提言することを目的とし、3年間の研究期間の中間年度となる平成26年度研究では各研究課題に関して以下の方法に従い研究を実施した。

### (1) グローバルな視点に立った臨床試験・治験の人材育成に関する研究

・医学系大学、薬学系大学、看護系大学、臨床検査系大学での臨床試験に関する教育の実態調査

方法：「臨床試験・治験に関する教育の実態調査票」を作成し、全国の医療系大学409校（医学系：80校、薬学系：74校、看護系：217校、検査技術系：38校）に調査票を送付し、調査への協力を依頼した。

・臨床研究・治験に従事する責任医師・分担医師の要件

方法：国立病院機構大阪医療センターのWebアンケートシステムを用い、医療機関を対象に調査を平成26年9月～平成26年10月に実施した。

・海外における臨床試験の人材育成に関する研究

方法：欧州心臓病学会が初めて開催する臨床試験に関する2日間のワークショップ”All about Clinical Trials”(London 2015年3月27-28日)に参加し、コースの内容を実態調査した。

### (2) ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制整備と規制対応

・臨床試験のモニタリングと監査のあり方に関する研究

方法：本研究班と大学病院臨床試験アライアンスとでワーキンググループを構成し、共同作業としてモニタリングと監査のガイドラインを作成した。ワーキンググループにはPMDA信頼性保証部、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会、日本医師会治験促進センターから複数のメンバーが参加し、モニタリングチームと監査チームとの2班を設置した。内容的には基礎編、モニタリング編、監査編の3部構成とし、それぞれの編の構成にあたっては、専門的立場から相互に意見交換をしたうえで、最終的にはコンセンサスメソッドによりガイドラインを作成した。

・海外規制当局との連携について

方法：治験/臨床試験が実施される環境を調査するためアンケート調査票を作成し、欧州医薬品庁(EMA)及び欧州各国規制当局を対象にアンケート調査を実施した

・医師主導治験におけるリスクに関する研究

方法：予め抽出した医師主導治験のリスク項目について、プロジェクトマネジメント知識体系ガイドに基づいて発生確率と影響度の重みづけスコアで評価するアンケートを作成した。医師主導治験調整事務局実務

担当者32名を対象に調査し、体系的なリスク分析を行った。

・医療機関における被験者健康被害補償のあり方に関する研究

方法：日本医師会治験促進センターに依頼し大規模治験ネットワーク登録医療機関を対象に回答期間を2か月間とするweb調査を行った。調査項目は、過去5年間に終了した医師主導治験・臨床研究に関する、健康被害補償に関する体制整備状況、補償実績とした。調査項目の設定、結果の解釈、問題の抽出と対策については、班会議や本課題の担当者による議論・検討を行った。

・治験の安全性情報の伝達・共有に関する研究

方法：平成25年度研究において治験実施医療機関の治験コーディネーターに実施した調査の結果を踏まえ、平成26年度は医療機関の医師を対象に、他施設での治験参加中の患者（以下、「他施設被験者」という）を診療した経験について調査を行った。有経験者に対しては、治験参加の情報取得までのプロセスと治験実施医療機関との連絡に関連して詳しく調査を行った。

・早期臨床試験に参加する健康成人被験者の意識調査

方法：北里大学東病院臨床試験センターで施行された臨床第I相試験に参加した健康成人被験者で、本調査の参加に文書による同意が得られた12名を対象とし、自由回答式質問法を用いて深層的面談を行った。

・医師主導臨床試験の資金調達と拠点病院での支援体制・資金調達実態調査

方法：H25年度の研究では民間資金の調達とCOI管理についてモデル構築を行った。しかし、一般の臨床研究においてもH27年4月か

ら「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」が施行され、侵襲を伴う（軽微な侵襲除く）介入試験でのモニタリングやデータ保管の義務化および必要に応じた監査の取入れなど、現実資金調達なしには試験の実施が困難と考えられることから、H26年度の研究では、早期・探索臨床試験拠点および臨床研究中核拠点の計15拠点への支援体制(モニタリング・監査の実施状況・体制)および資金確保に関するアンケート調査を追加した。

(3) 効率的な医師主導治験等の実施の検討

・治験関連文書の電磁的取り扱い

方法：国立病院機構大阪医療センターのWebアンケートシステムを用い、医療機関を対象にアンケート調査を平成26年12月1日から27日の間に実施した。

・電磁的記録の効率的運用ーデータ抽出システムのバリデーションによるSDVの簡略化

方法：関係者がコンセンサスメソッドで協議した。

・共同IRB等利用の実態調査

方法：共同IRB等の活用を促進するため、共同IRB等における審査の受け入れ体制等を、東京、静岡、愛知、大阪に事務局を持つ共同IRB等の事務局（6団体）を訪問し、聞き取り調査した。

#### 【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3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25年 5月 7日 東京

第2回会議 平成25年 9月 4日 東京

第3回会議 平成27年 1月 16日 東京

### 【海外調査】

2015年3月27-28日 欧州心臓病学会が開催する臨床試験ワークショップを視察調査した。

(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

### (1) グローバルな視点に立った臨床試験・治験の人材育成に関する研究

【医学系、薬学系、看護系、臨床検査系大学での臨床試験に関する教育の実態調査】

アンケートを送付した全国の医療系大学409校中244校より回答が得られた(回答率60%)。「研究倫理や規定」に関する教育は、いずれの学部においてもほぼ実施されていた。「臨床試験・治験(I、II、III相の定義や実施計画書内容など)」、「医薬品・医療機器の開発(非臨床試験から承認取得まで)」に関する教育には学部間差が認められ、大学では薬学系にて、大学院では医学系にて積極的に行われていた。また「臨床統計(疫学統計は除く)」に関する教育は、いずれの学部においても導入されつつ

ある現状が確認された。

【臨床研究・治験に従事する責任医師・分担医師の要件】

調査期間中に111件の回答を得た。治験(治験と臨床研究の要件が同一の施設を含む)における責任医師・分担医師の要件を定めている施設は77施設、および、治験とは別に臨床研究の責任医師・分担医師の要件を定めている施設は39施設であり、その主な結果は以下の通りである。

1. 治験・臨床研究に従事する医師の要件について

(1)治験(治験と臨床研究の要件が同一の施設を含む)における責任/分担医師の要件を定めている施設

ア.教育:教育プログラムの受講を責任医師の要件に定めている施設は48施設あったが、努力目標に留めている施設も多く、必須としている施設は全体の3割程度であった。要件を定めている施設のうち、分担医師にも同様の要件を定めている施設は約半数であった。

イ.職位:職位等を治験責任医師の要件としている施設は39施設であり、講師、医長以上など、一定以上の職位や一定以上の臨床経験年数等を要件としている施設が多かった。分担医師については、常勤医師以上、前期研修終了者相当、一定(3~5年程度)以上の臨床経験などを要件としていた。

ウ.要件の確認方法:責任医師の要件を確認している施設は67施設で、履歴書、講習等の受講証・受講記録、その他(人事記録等)を確認していた。分担医師の要件を確認している施設は35施設であり、責任医師に比べ人事記録等を確認している施設が多かった。大半の施設で事務局が要件の確認を行

っていた。

エ.その他：試験の相、対象疾患等の違いにより要件を変えている施設は 7 施設であった。

(2)治験とは別に臨床研究の責任医師・分担医師の要件を定めている施設

ア.教育：約 7 割の施設が教育プログラムの受講を責任医師の要件に定めていた。要件を定めている施設のうち、分担医師にも同様の要件を定めている施設が約 7 割あった。

イ.職位：約半数の施設が職位等を責任医師の要件としており、講師、医長以上など、一定以上の職位を定める施設と常勤医、病院職員などとしている施設に分かれた。分担医師については要件を定める施設は 3 割にとどまった。

ウ.要件の確認方法：責任医師の要件を確認している施設は 33 施設で、確認内容は「講習等の受講証・受講記録」が約 7 割と最も多かった。大半の施設で事務局が要件の確認を行っていた。

エ.その他：試験の相、対象疾患等の違いにより要件を変えている施設が 7 施設あった。

2. 自施設の医療者を対象とした臨床試験・治験に関する教育について

治験において、対象とする教育プログラムは、院内講習・セミナー等が 111 施設中 50 件と最も多く、続いて、院外 Web トレーニング 34 件、院外の学会等の教育プログラムが 25 件であった。8 件と少数ではあるが、院内専用 Web トレーニングを保有している施設もあった。臨床研究においても同様の傾向であり、院内専用 Web トレーニングを保有している施設は 7 件であった。

教育プログラムの受講について、治験で約 7 割、臨床研究で約 5 割の施設が時間規

定なし又は 0 時間としていた。規定している施設では 0.5 時間から 60 時間まで、施設により幅があるが、治験、臨床研究共に最も多かったのは 1 時間~3 時間未満の設定であった。教育プログラムの受講間隔については、受講を必須としている施設では約 7 割が更新制度を設けており、1 年に 1 回、2 年に 1 回、3 年に 1 回のいずれかであった。教育プログラムの受講率については、治験では、「80%以上」と「分からない」がそれぞれ約 4 割あったのに対し、臨床研究では「80%以上」が約 6 割であった。

院内独自の教育プログラムを保有する施設は全体の 3 割に満たずほとんどが 500 床以上の施設であった。保有する施設では、治験・臨床研究それぞれ独立した教育プログラム両方を有しているケースが最も多く、施設規模等により施設間で差が見られる。500 床未満の中小規模の施設においては、リソースの問題などから独自の教育プログラムを維持することの困難さがうかがえた。研修プログラムを持つ施設において、プログラム内容は、治験、臨床研究共に倫理については 9 割以上の施設がプログラム項目としていたが、COI、GCP 省令（治験）、臨床研究に関する倫理指針（臨床研究）をプログラム項目とする施設は 7 割程度で、ICH-GCP は 5 割未満であった。施設固有の内容では、IRB 申請手続きについて、院内の実施体制・運用等、費用・研究費などが挙げられた。

3. 教育・研修に関する課題、今後について

111 施設のうち、76 施設が、臨床研究・治験に従事する治験責任医師・分担医師等の要件および教育に関して困っていること

があると回答し、「院内の教育プログラムがない (45)」、「研究者の人数が多く、要件の管理が大変である (21)」、「院内で定める教育プログラムを受講しているにも関わらず、治験依頼者毎に異なる教育プログラムを何度も受講しなければならない (13)」、「教育プログラムの受講率が低い (10)」の順に多く、その他の意見では、治験と臨床研究で管理する部門が異なるため対応が統一できないこと、人員不足などの教育研修の開催者のリソースに関する問題点、また、院内の教育プログラムが妥当なものかの判断が難しい、受講率の高い教育プログラムの構築などの研修内容に関する問題点、受講対象者の理解度や教育効果に関する問題点、治験において治験依頼者毎に異なる教育プログラムが義務付けられていることなどが挙げられた。

今後示してほしい考え方などについて、役割毎の要件・履修項目・履修時間、臨床経験、統一された教育プログラム、医師主導治験の調整医師の要件、違反時の罰則規定等について意見があり、あるべき姿等については、基本的な教育プログラム、法制化などの厳格化、要件を確認できるシステム構築等に関して複数の意見が聴取された。

【海外における臨床試験の人材育成に関する研究】

欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology) が初めて開催した2日間にわたる臨床試験ワークショップ (All about Clinical Trials) でのプログラム内容は下記の通りであった。

Day 1

Session 1. How to design a clinical trial?

どのように臨床試験をデザインするか

- An overview of the different aspects of clinical trials

様々な面を持つ臨床試験に関する概括

- Traditional vs novel trial designing

伝統的デザインと新規臨床試験デザイン

- The trials: the objectives, the site, the finance and the role of the ethics committee and research office

臨床試験：目的、サイト、資金調達、倫理委員会と試験事務局の役割

- Surrogate endpoints and streamlined trials

サロゲートエンドポイント

Session 2. Regulatory aspects

規制に関して

- Requirements from regulatory agencies: endpoints, comparators, type of studies

規制当局からの要求事項、エンドポイント、比較対照、臨床試験の種類

- The role of the research office

試験事務局の役割

Session 3. How to run a trial efficiently?

効率的に臨床試験を実施するために

- The role of the principal investigator: keys to success, perils and tribulations

試験責任医師の役割：成功、危機、苦難の鍵

- the team, the procedures, the monitor and the sponsor

チーム、方法、モニター、スポンサー

- Post marketing surveillance

市販後サーベイランス

Session 4. Trial categories

臨床試験カテゴリー

- Randomized controlled trials

ランダム化対照試験

- Registries

## 登録

- ・ Meta-analyses/ Systematic reviews

メタアナリシス/システマティックレビュー

## Day 2 Practical Workshops

実践的ワークショップ

- ・ Good clinical practice

GCPとは

- ・ Statistical issues in clinical trials-basic notions

統計学的事項

- ・ How to interpret clinical trial data?

臨床試験データを解釈するためには

- ・ How to write a manuscript?

どのように論文を記述するか

- ・ How to make the most of your data?

データを最大限に活用するために

## (2) ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制整備と規制対応

【臨床試験のモニタリングと監査のあり方に関する研究】

臨床試験のモニタリング・監査のガイドラインを基礎編、モニタリング編、監査編の3構成で作成した。

1. 基礎編では、臨床試験における質の管理および保証についての基本的な考え方およびその背景、法的根拠等を示す。また、用語の定義および CAPA についても添付資料として示す。
2. モニタリング編：では、モニタリングを行うための考え方とともに、添付資料には、最近のリスクに基づくモニタリングについて欧米のガイドラインを参考に、我が国での具体的方法論を示した。本ガイドランでは、その手法の一つとしていわゆる100%SDVから、様々な手法を用いた臨床試験の質の

管理体制への変換を示している。

3. 監査編では、監査に関していくつかの視点に基づいて具体的な方法を示した。システム監査と個別監査という従来の方法に加え、Routine Audit/For-cause Audit Risk Based Approachに基づく監査計画の立案、CAPA (Corrective & Preventive Action: 是正・予防措置) に関して示した。ここでは研究責任者(或いは研究責任者が指名した者は、CAPAの作成から具体的な改善策の実行及び完了までのプロセス記録の管理を行う方法について言及した。

## 【海外規制当局との連携について】

EMAが主催するEU GCP IWGを通じて、これに参加する欧州各国規制当局にアンケート調査を実施した。その結果、30か国中11か国から回答を受領した。

- 治験/臨床試験を実施する際に遵守すべき規制要件：すべての回答国でICH-GCPの他に国内法を制定し遵守。
- 治験/臨床試験実施体制：Principle Investigatorの資格要件について、すべての回答国で医師・歯科医師は資格要件。特定国では他の資格取得者でも可能とのこと。実施医療機関の設備について、他施設を利用可能と回答した国が半数を超えており、他施設の利用要件は、合意、契約、治験/臨床試験審査委員会(IRB)・倫理委員会(EC)の承認と回答は様々。
- 被験者：スポンサーや実施医療機関の縁故者の参加について、参加可能と回答した国が半数を超えた。特定国では参加は不可能とのこと。被験者登録候

補者データベースが存在すると回答した国が半数を超えた。英国は公的なデータベースを構築している。

- 同意取得：ICF の作成に責任を持つのは、Principle Investigator、スポンサー、EC と回答は様々。同意取得者について、Investigator、医師・歯科医師はすべての回答国で同意取得が可能。特定国では他の資格取得者でも可能とのこと。
- 治験/臨床試験薬の交付：医療機関と契約締結前の治験/臨床試験薬の交付について、交付不可能と回答した国が半数を超えた。特定国では EC の承認があれば交付可能とのこと。
- 症例報告書（CRF）の記入：CRF 作成者について、Principle Investigator と回答した国が半数を超えた。特定国では任命者や院内スタッフでも作成可能とのこと。
- 治験/臨床試験関連文書の保存及び書式：スキャンされ電子媒体となった書類を廃棄可能と回答した国が半数を超えた。特定国では ICF は廃棄不可能とのこと。日本には統一書式が存在。
- 医療記録：医療記録を医療機関に保管すると回答した国が半数を超えた。特定国では医療機関外に診療記録を保管することも可能とのこと。

#### 【医師主導治験におけるリスクに関する研究】

影響度・発生確率共にHigh以上の回答項目の上位は、コストカテゴリーの項目、もしくはコストに影響する項目が占めていたが、経費の内訳別に集計すると、民間資金を用いた医師主導治験において、「研究費の使用目的制限」を影響度・発生確率共にHigh以上

とした回答者はいなかった。コストカテゴリーと他のカテゴリ間で強い相関が認められた項目は、治験準備・管理体制カテゴリーの「治験当局対応不備(治験届・変更届・SAE報告)」と「モニタリング回数の増加」であった。治験調整医師を含めた関連スタッフのスキル不足に関連するリスクについては、20%以上が影響度・発生確率ともHigh以上と回答した。「実施医療機関スタッフの人数・スキル不足」は、「実施医療機関IRB承認の遅延」や、「実施医療機関内での情報伝達不足又は遅延」、「治験業務の遅れ」と強い相関が認められた。

#### 【医療機関における被験者健康被害補償のあり方に関する研究】

医師主導治験・臨床研究における被験者の健康被害補償に対応した体制の整備は十分でなく、補償実績は、72機関からの回答において、過去5年間に2機関で3件、支払い額は1機関における2件の合計50万円という情報のみを得られた。これをもって健康被害補償が適切に行われていないとは言えず、医師主導治験・臨床研究では補償案件が発生しにくい事情も明らかになった。今後は、アカデミア版の補償ガイドラインの作成、ファルマプールの制度的な構築、補償に関する普及・啓発、被験者に対する適切な説明のモデル案の活用が必要であると考えられた。

#### 【治験の安全性情報の伝達・共有に関する研究】

日本医師会治験促進センターの協力を得て、電子メールアドレスが登録されている医師・医療機関に対して調査依頼を行い、並行して浜松医師会に所属する診療所医師についても同様の調査を行った。日本医師

会治験促進センターを通じた広域な調査は、約1700機関、2000名以上の医師に対して依頼を行ったところ、32件の回答があり、特に他施設被験者の診療経験があるとの回答は6件であった。浜松医師会を対象とした調査では、450名の診療所医師に依頼し、115件の回答があり、他施設被験者の診療経験があるとの回答は30件で、うち15件が二次調査に回答した。診察前に治験参加に関する情報を提示した被験者は少なく、また、治験カード等の文書は必ずしも提示されておらず、口頭での患者による自己申告がなければ想起されなかった例も存在していた。診察した医師は、提供された情報が必ずしも十分とは評価しておらず、特に治験薬自体の薬理作用や併用禁止薬の設定根拠、治験計画の具体的な情報の提供が不十分と感じていた。治験実施医療機関とはすぐに連絡が取れずに、取り直すケースがみられ、安全性の問題が発生する可能性が示唆された。

#### 【早期臨床試験に参加する健康成人被験者の意識調査】

1. 治験参加の動機として「金銭的な謝礼」がもっとも強かったが、医療、社会、国民への貢献についても言及されることが多く、創薬に関わる意義を少なからず意識しているものと思われた。謝礼の額については高額であるとのイメージがあるように思われたが、算出根拠を知った後には適切であるとの回答が多くみられた。

2. 全般に治験参加に対する満足感は低いものではないと思われた。その一方で、治験参加を他の人にすすめないとした被験者が多かったが、治験参加は自己責任で決定すべきものであり、人に勧めるものではない

という考えに基づく回答が大多数であった。

3. 情報提供についての満足度は高く、また、提供された情報と試験参加に際して経験したこととの食い違いはないと回答されていた。しかし、医療機関側の情報提供は治験薬に関すること、試験実施のスケジュールや制限事項が中心であるのに対し、被験者が求める情報は一般的な生活上のものであることが明らかとなった。

#### 【医師主導臨床試験の資金調達と拠点病院での支援体制・資金調達実態調査】

##### 1) 医師主導治験の資金調達とCOI管理

国立がん研究センターは2011年に厚労省「早期・探索臨床試験拠点」に選定され、2013年から早期・探索臨床研究センター(EPCO)を設立してEPOCの管理下で当センター開発薬剤3剤を含む医師主導治験を14試験、先進医療B(医療機器)を2試験など多数開始している。一方で本拠点整備事業による補助は2015年度で終了となることから、経営面での自立を求められており、人材雇用確保の観点から資金調達は大きな課題である。

EPOCでは、各種公的研究費、企業資金の取得、産学ゲノムコンソーシアムでの外部資金獲得などで経済的自立を図っている。理想的には、すべての試験経費を公的研究費取得で賄うことであるが、公的研究費は限られておりすべての医師主導治験経費を公的資金のみで賄うのは難しいため、企業内のプロトコル審査を経て企業との契約のもとに資金及び薬剤提供を受けた医師主導治験が実施されている。企業資金による未承認薬医師治験における実施上の主な課題は、①資金受け入れの透明化、②COIの慎



重な管理である。EPOCでは登録促進のための産学連携の全国ゲノムコンソーシアムの構築も行った。厚労省とのヒアリングなどを適宜実施しながら、COIに十分配慮した企業側との契約と、公的資金と企業資金の透明化を図って慎重に進めている。

## 2) 拠点施設での研究者主導試験支援体制および資金調達に関するアンケート調査

15拠点中14拠点から回答を得た。2013年度に開始された侵襲を伴う研究者主導介入試験は全体で470試験実施されており、そのうちモニタリングが実施されている試験は116(24.7%)試験、監査が実施されていた試験は95(20.2%)試験であった。新統合指針への対応予定に関しては、モニタリングをすべて施設内の支援部門で対応するとした施設は14施設中1施設のみであり、大部分の施設ではCROへの委託、診療科でのモニタリング体制構築（相互モニタリング含む）などとの併用で対応する予定とされていた。監査に関しても、全試験で監査を予定している施設は1施設のみであり、10施設は試験のリスクに応じて監査を実施予定と回答し、3施設では調査時点で対応が検討中とされていた。また、監査の実施者に関してもモニタリング同様、施設内支援部門で一元的に対応するとした施設は2施設のみで、他の12施設はCRO委託や診療科相互監査などとの併用と回答されていた。財源に関する質問については、施設の病院収益や間接経費収益等から負担すると回答した施設が6施設で、研究者自らの資金獲得による負担としている施設が7施設、その他7施設（複数回答5施設）であり、多くの施設では種々の資金での調達のやりくりを考えている実情がうかがわれた。

## (3) 効率的な医師主導治験等の実施の検討

### 【治験関連文書の電磁的取扱い】

国立病院機構大阪医療センターのWebアンケートシステムを用い、医療機関を対象に「治験関連文書の作成・交付・受領・保存における電磁的取り扱いの状況調査」と題したアンケートを実施した（調査期間：平成26年12月1日から平成26年12月27日）。調査期間中に145件の回答を得た。

治験関連文書の電子化は、検討中を含めると約6割の施設が前向きに取り組んでいた。

### 1. 電子化に取り組んでいる施設（65施設）の状況調査

#### (1) 電子化の状況について

本調査では、「交付および受領（以下「授受」という。）」、「保存」、「IRB委員等への配付資料」に分け、電子化の状況を確認したが、「授受」に比べ、「保存」と「IRB委員等への配布資料」の電子化は進んでいなかった。

#### (2) 標準手順書（SOP）について

ア.電子ファイルの授受、保存並びに廃棄に関する標準手順書の作成状況は、「作成」は14、施設、「作成していない」は40施設、「準備中」は11施設であり、治験関連文書の電子化を行っている施設の半数以上はSOPを作成していなかった。

イ.製薬協 SOP案を知っている施設のうち製薬案を参考としない施設の理由は、「IRB委員への配布資料のみ電子化しており、現在のSOPで問題ないと考えるため。」、「特に不便を感じていない」、「当院で本格的に電磁化ができるのはまだ先だと思うから」、「治験の契約数が少ないた

め、現状のままでも業務には支障がない」、  
「情報処理に詳しい方が身近にいないため、セキュリティ面やクラウドの使用など不安があるため」などであった。

### (3) 電子ファイルの取扱いに関する問題

電子ファイルの取扱いについて、約4割の施設が何らかの問題をかかえていた。内容としては、①治験依頼者関連、②施設の問題、③技術的な事項、④その他、に大きく分けられ、治験依頼者に関する事項としては、「治験依頼者によっては現時点でも紙媒体を原資料として保管してほしいと依頼される」、「一部の企業では原資料を明確にするため押印の省略ができない」、施設の問題としては、「パソコン等の情報処理に詳しい人が身近にいない」、技術的な事項としては、「保管、管理」や「電子署名」に関する事項などがあった。その他として、「IRB資料の電子化では、IRB委員から『iPadでの文字が小さくて見え難い』『操作が分かり難い』等の意見が多く、分かりやすい資料を作成するために時間がかかる」などの意見があった。また、問題を有する施設と無い施設で「基本的考え方」に関する認知度に差は無く、電子化に係る問題は、施設固有の問題や治験依頼者に関するものなど様々であり、電子化を促進するためには「基本的考え方」以外の対応策も必要と考えられた。

### (4) 電子化による効果について

電子化による効果は、「おおいにあった」と回答した施設は1施設であり、「なかった」又は「負担が増えた」と回答した施設数が23と大部分を占めた。「授受」に比べ、「保存」又は「IRB委員等への配布資料」は進んでいなかった。また、電子化により得られ

た効果は、施設により大きな隔たりがあった。「治験関連文書の保管場所の縮小」、「コスト削減」、「事務作業の効率化」等についても電子化のメリットを実感していない現状が明らかになった。

【電磁的記録の効率的運用ーデータ抽出システムのバリデーションによるSDVの簡略化】

WGにて論点の整理を行った。引き続き以下の事項について検討を進めることとなった。

- ・ベンダー側のシステムに関わるチェック項目（ロジックを組んで自動抽出する部分）の論点をリストアップする。
- ・ベンダー共通部分と個別部分をリストアップする。
- ・データの特性により個別にチェックが必要な点についてまとめる。
- ・富士通、NECのそれぞれのシステムにおけるチェックポイントを示す。

なお、富士通システムについてはチェックポイントのリスト（案）が作成され、NECによる検討も終わっている。

### 【共同IRB等利用の実態調査】

調査を行った6団体中、4団体は治験ネットワークの共同IRB等、2団体はSMOが運営する共同IRB等であった。審査の受け入れは、半数のIRBは全ての施設を対象としていたが、その他は治験ネットワークに所属する施設等に限定していた。1回のIRBで審査できる件数は、期限までに申請したもの全ての回答がある一方で、新規審査の場合、1件から4件と上限を定めているところもあった。また、共同IRB等事務局の体制は、兼任スタッフを合わせても少人数であり、人員不足が問題となっていることが示唆され

た。

#### D. 考察

##### 【グローバルな視点に立った臨床試験・治験の人材育成に関する研究】

医療系教育機関における臨床研究倫理および規定に関する教育は生命倫理や医療倫理に関する教育として、いずれの学部においても実施されていた。しかしながら、ヘルシンキ宣言、医学研究に関する倫理指針、Good Clinical Practice (GCP: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令) といった臨床試験・治験の実施において基本となる規定について、どの程度まで取り上げられ、学生が習得したかについては不明確である。

医学部や看護学部においては、がん領域に関する科目内で臨床試験・治験の教育が行われていた。がん標準治療の確立には臨床試験による検証が必須であるため、臨床試験の理解が要求される現状が反映されている。

大学院における臨床試験・治験に関するコースとして、医学系では研究者養成コース、薬学系では開発学履修コース、保健学系(看護系、検査技術系)ではCRC(管理者)養成コースが設置されており、医師、薬剤師、看護師、検査技師がそれぞれの専門知識と技能を活かして臨床研究・治験に関わっていくことを目指した教育がされつつある現状がうかがえた。

一方、医療系教育機関に対し卒業教育を担当することとなる医療機関では、教育プログラムが整備されている施設や、教育研修の受講状況を把握している施設は限られており、そのほとんどが大規模施設であっ

た。治験では、治験毎のトレーニングを複数受講するなど受講者の負担が増えている状況がある。GCP 省令等の共通の教育・講習の必修範囲を国際共同治験も踏まえて検討し、重複する内容の教育プログラムを複数受講しなくてよいようにする必要がある。共通項目については自施設でトレーニングを受講し習得度が確認出来れば更なるトレーニングが免除されるなどの効率的な運用が望まれる。

上記の医療機関において、治験・臨床研究に従事する医師の要件を定めている施設は、全体の7割程度であり、治験より臨床研究で少ない傾向が見られた。医師等の要件について資格化や法制化などの厳格な管理を求める意見がある一方で、対象者を限定すべきでないとの意見もあった。また、職務履歴や教育・研修受講歴等の具体的な要件や罰則規定等は、自施設の状況も踏まえ各設定するものであるが、規定や考え方を示してほしいとの要望もあった。

海外での臨床試験の教育では、臨床試験の計画・デザインからはじまり、GCPの研修を含み、最終的には異なるタイプの臨床試験を成功裡に運営するための知識と技術を伝達することを目的としていた。15名に限定された参加者とほぼ同数の一流の講師陣が二日間テーブルを囲み議論する濃密なワークショップが開催されていた。臨床試験に関する教育へ、学会を挙げて大きなリソースが投入されていることが示された。

##### 【ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制整備と規制対応】

治験・臨床試験は新たな医薬品・医療機器や医療技術の開発に欠かすことの出来な

いステップとなる。臨床試験によって得られたデータは、新規医薬品・医療機器等の有効性と安全性を評価するための情報として用いられ、その影響は臨床試験に参加した被験者にとどまらず、その臨床試験結果の影響を受ける全ての患者に及ぶ。これらの人々の人権保護、及び安全と福祉を確保するためには、臨床試験の科学的な質とデータの信頼性を担保することが必要不可欠となる。

モニタリングや監査は、臨床試験の科学的な質とデータの信頼性を確保する手段であり、治験では GCP に則りこれまでも実施されてきた。平成 27 年 4 月からは、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」においても、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う臨床試験ではモニタリングと（必要に応じて）監査の実施が新たに求められることとなった。

治験ではモニタリングと監査に要する業務量と費用が大きな比重を占めているが、人的および経済的資源に限られる医師主導治験等で、従来の企業治験と同様の方法でこれを実施するのは困難である。研究者及び試験実施医療機関は、モニタリングと監査の意義を理解した上で、臨床試験の目的や性質等に応じて、適切かつ効率的なモニタリングと監査を実施しなければならない。

このような背景より、本研究班と大学病院臨床試験アライアンスが共同で「モニタリング・監査ガイドライン作成委員会」を設置し、各研究組織におけるモニタリングと監査の体制整備およびその実施に活用できる資料を提供する目的で、モニタリング・監査に関するガイドラインを作成した。本ガイドラインでは、プロアクティブな手

法とリスクに基づく管理という視点からみた手法が取り入れられた。この方法により新しい形のモニタリングおよび監査が実施可能となる。しかしながら、本ガイドラインに示された方法については、様々な検討の余地が残されており、更なる改善を、モニタリング・監査の経験を通して実行する必要がある。

医師主導治験等を促進するためには、その実践にどのようなリスク要因が存在するかを把握し、適切な対応を取ることが望まれる。医師主導治験では、スタッフの雇用条件の不一致による人材の流出、必要な業務スキルの体系化や共有化の困難さ、教育機会の制限・制約が、以前より問題視されている。環境の改善や治験運用に関連するスタッフ間および部署間のミスコミュニケーションを防ぐことが、医師主導治験運用における効果性と効率性の改善に大きく寄与する可能性が示唆された。

さらに医師主導治験における最も高いリスクは、コストに関連するリスク事象であった。背景として、主な資金源である公的資金の特性（適用範囲および使用期限の制約、煩雑な手続きなど）が大きな影響を与えていると考えられる。公的資金の柔軟な取り扱いや効果的な実施体制の構築支援については、国の理解と具体的な施策の実行が強く望まれる。

国立がん研究センターでの資金調達に関する調査では、公的研究費の確保に加え、企業資金による医師主導治験の実施や産学ゲノムコンソーシアムでの民間資金流入など新たな試みを開始されていた。前者では資金および COI の透明性を最大限確保し、臨床試験の独立性を十分確保して実施して