

をする余地があり、モニタリング・監査の経験を通して、更なる改善を行う必要がある。

現在、臨床研究の大きな変換点にあるが、研究の科学性と被験者保護が適切に確保されるため、本考え方を活用した臨床試験を行い、その適切な質を確保できていけるとする成果を示していく必要がある。

本ガイドライン作成にあつては、国立大学病院臨床試験アライアンスとの合同チームを設置し、作成にあたり関係者には多大な貢献を頂き、感謝したい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

\* 以下協力者を示す

鶴嶋 英夫 筑波大学医学部附属病院  
臨床研究推進支援センター

土岐 浩介 筑波大学医学部附属病院  
臨床研究推進支援センター

菅原 岳史 千葉大学医学部附属病院  
臨床試験部

青柳 玲子 千葉大学医学部附属病院  
臨床試験部

笠井 祥子 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

荒川 義弘 東京大学医学部附属病院  
臨床研究支援センター

高田 宗典 東京大学医学部附属病院  
臨床研究支援センター

日下 由紀 東京大学医学部附属病院  
臨床研究支援センター

赤堀 眞 東京大学医学部附属病院  
臨床研究支援センター

宮崎 富子 大学病院臨床試験アライアンス  
推進室事務局

増子 寿久 大学病院臨床試験アライアンス  
推進室事務局

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

研究課題：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)

分担研究報告書

研究分担者：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：安田 尚之 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部長)  
岸 達生 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部次長)  
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)  
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)  
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)  
富安 里江 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)  
石田 真理 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)  
高浦 葉月 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)  
酒井 亮祐 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)  
鈴木 加奈子 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)  
小沢 仁 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部)

研究要旨

本研究では、治験活性化に資する GCP の運用の 1 つの検討として、海外規制当局との連携等により GCP 調査（査察）手法等の国際的な整合性を図ることにより、被験者の安全性やデータの信頼性の確保、効率的な治験/臨床試験実施体制を整備するための問題点を抽出、そしてその対応案等を提案することを目的とする。

平成 26 年度にあっては、欧州医薬品庁（EMA）及び欧州各国に治験/臨床試験に関するアンケート調査を実施した。EMA 及び欧州各国規制当局にアンケートを送付したところ、11 か国から回答を受領した。欧州各国及び日本は ICH-GCP 基準を受け入れており、制度上は同等のものとなっている。今回各国から提供された回答を整理・分析したところ、いくつかの点で違いは散見されたものの、欧州各国と日本の GCP 実務に関しては、アンケート調査項目上ではほぼ同様の結果であることが判明した。

海外規制当局との調査手法・判断基準等の相違の有無を把握・認識することにより、調査手法・判断基準等の国際標準化に向けた取り組みが可能となる。今般の成果をもとに、日欧規制当局間で GCP に関する実務協力の体系が整備されることが期待される。

## A. 研究目的

ICH-GCP が調和されておよそ 20 年が経過しようとしており、三極をはじめ、各国及び地域とも、ICH-GCP を遵守して治験/臨床試験を実施することに関しては、ある程度共通の認識が得られている。しかしながら、実際の運用及び解釈の詳細については、各国及び地域の医療制度や規制要件、その他それぞれの生活環境等の相違もあり、必ずしも一様とはいえない点が見受けられるのが現状である。治験/臨床試験データの相互受け入れにあたっては、治験/臨床試験実施体制の国際的な整合性は考慮すべき重要な要素と考えられるが、その実情はあまりよく知られていない。

本研究では、海外で治験/臨床試験が実施される環境についてアンケート等により実態を調査し本邦との相違等を把握することを目的とし、平成 26 年度は、欧州各国を対象に行うこととした。

## B. 研究方法

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、平成 26 年度は欧州医薬品庁 (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、その結果を整理・分析する。これを国内の状況と比較し、治験/臨床試験の結果・評価に影響を及ぼし得る要素について検討する。

(倫理面への配慮)

本アンケートは、治験/臨床試験実施状況把握のための実態調査であるため、倫理的問題は発生しない。

## C. 研究結果

### 1. 回答依頼項目の設定

次の回答依頼項目を設定した。

- 治験/臨床試験を実施する際に遵守すべき規制要件
  - 治験/臨床試験実施体制
    - ・ Investigator に求められる資格
    - ・ 院外スタッフによる治験/臨床試験実施支援
    - ・ 実施医療機関の設備
  - 被験者
    - ・ 治験/臨床試験依頼者や実施医療機関の縁故者の参加
    - ・ 被験者候補の登録システム
  - 同意取得
    - ・ 同意説明文書 (ICF) の作成責任
    - ・ 同意取得プロセス
    - ・ 代諾者に関する規定
    - ・ 公正な立会人に関する規定
  - 治験/臨床試験薬の交付
  - 症例報告書 (CRF) の記入
  - 治験/臨床試験関連文書の保存及び書式
  - 医療記録

### 2. 回答の集計・概要

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。回答の概要は次のとおり。

- 治験/臨床試験を実施する際に遵守すべき規制要件
  - 規制要件について、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。

院外スタッフによる治験/臨床試験の支援が可能と回答した国が半数を超えた。特定国では SMO が被験者宅への治験/臨床試験薬の配送も可能とのこと。

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。その中で英国は公的なデータベースを構築しているとの回答であった。

#### ■ 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。

代諾者 (法定代理人) になることができるものは、法で定められた者、裁判所により指名された者、内縁の者等

回答は様々。

公正な立会人に関する規定に関しては、すべての回答国で特別な規定は制定されていなかった。

#### ■ 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。

なお、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。

## D. 考察

受領した回答を集計・検討した結果、アンケート調査に回答があった欧州各国と我が国の GCP 実務は、ほぼ同様の実施状況と考えられた。しかし、いくつかの点で違いが見られた。これらは文化的背景等にも起因するものと考えられ、これらが今後の対応にどのような影響を及ぼすかの検

討が必要である。この点に関しては、今後、規制当局間の情報共有の過程で、対応していくことが望まれる。

#### E. 結論

海外で実施された治験/臨床試験データを受け入れるにあたり、その治験/臨床試験がどのような環境下に実施されたかを把握しておくことは非常に重要である。海外と日本とでは治験/臨床試験が実施される環境は必ずしも同じではないが、それぞれの相違点を正しく理解することで相互のデータを十分に活用できる体制整備を進めていくことが望まれる。

また、ICH-GCP ができてから、治験/臨床試験環境とともに、治験/臨床試験に活用する技術が進展しており、これらを踏まえ、改訂作業が 2013 年に提案され、現在進捗している。この進捗と今般の結果により得られた成果を連動させていくことが必要と考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



# Comparison on GCP inspection

- From the response to the questionnaire  
to promote GCP inspection -

Hitoshi Ozawa  
Inspector, Office of Conformity Audit,  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency  
(PMDA)

1

## Objectives

- ▶ To identify
  - The implementation system for clinical trials (CTs)
  - The current status of the regulatory requirements and the healthcare system in the regions/countries and,
  - Interests and opportunities for capacity building, networking and information-sharing among GCP inspectorates

2

## Procedure

- ▶ Distributed the questionnaire to EMA member countries (30 countries)
- ▶ Eight Components (15 questions)
  - Part 0 Regulations for implementing clinical trials (CTs)
  - Part 1 Implementation system for CTs
  - Part 2 Trial subjects
  - Part 3 Informed consent
  - Part 4 Investigational Products
  - Part 5 Case Report Form
  - Part 6 Trial Master File
  - Part 7 Medical records
- ▶ 11<sup>th</sup> out of 30 countries we got responses (As of October 2014)
- ▶ Denominator : 12 (countries) \*  
(11 responding countries + Japan)
- \* Denominator : incl. “unknown/undescribed”

3

## Content of Questionnaire

- |     |        |   |
|-----|--------|---|
| Q0  | Part 0 | Regulations for implementing clinical trials (CTs)                              |
|     | Part 1 | Implementation system for CTs   |
| Q1  | 1-1    | Qualification criteria for Investigator   |
| Q2  | 1-2    | Involvement of the non-permanent hospital/site staffs in the CTs                |
| Q3  | 1-3    | Investigational sites   |
|     | Part 2 | Trial subjects  |
| Q4  | 2-1    | Participation of the medical institute's employee and/or the sponsor's employee |
| Q5  | 2-2    | Pre-registration system for subject candidates                                  |
|     | Part 3 | Informed consent  |
| Q6  | 3-1    | Informed Consent Form   |
| Q7  | 3-2    | Regulations for the process   |
| Q8  | 3-3    | Legally Acceptable Representative   |
| Q9  | 3-4    | Impartial witness   |
| Q10 | Part 4 | Investigational Products  |
| Q11 | Part 5 | Case Report Form  |
|     | Part 6 | Trial Master File   |
| Q12 | 6-1    | Storage and management  |
| Q13 | 6-2    | Standardized formats  |
| Q14 | Part 7 | Medical records   |

4

## Part1 Q1

### Implementation system for CTs 1-1 Qualification criteria for Investigator

Q1  
Could person who does not have medical license or dental qualification be a principal investigator (PI) or a subinvestigator (SubI) in your country?

- ▶ In all responding countries, **physician and dentists** can be PIs and/or SubIs.
- ▶ In 6 countries, **veterinarians** can be PIs and/or SubIs.
- ▶ In 4 countries, **others** can be PIs and/or SubIs.

5

## Results (A1)

Countries	physicians/dentists	veterinarians	other
Japan	<input type="radio"/>		
Country A	<input type="radio"/>		
Belgium	<input type="radio"/>		
Country E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Germany	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <sup>1)</sup>
Italy	<input type="radio"/>		
Latvia	<input type="radio"/>		
Country M	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <sup>2)</sup>
Country N	<input type="radio"/>		
Country S	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <sup>3)</sup>
Sweden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
United Kingdom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <sup>4)</sup>

- 1) In exceptional cases, depending on the trial protocol and only with the favourable opinion of the responsible EC other healthcare professionals e.g. **psychologists** could act as an investigator.
- 2) The experience in the field being investigated is required.
- 3) The relevant professional scientific knowledge and experience in the required health attention are required (Royal Decree 223/2004).
- 4) Authorised health professional (including doctor, dentist, **nurse** or **pharmacist**) could act as PI or SI.

6



## Part2 Q5

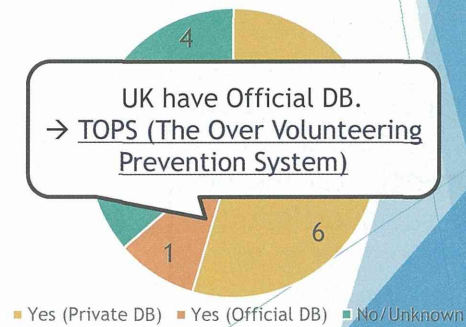
### Trial subjects

#### 2-2 Pre-registration system for subject candidates

Q5

Do you have **pre-registration system** for subject candidates like volunteer database in your country? If you have, what type of systems do you have?

The rate of countries that have the pre-registration system for subject candidates like volunteer database.



7

## Part3 Q6

### Informed consent

#### 3-1 Informed Consent Form (ICF)

Q6

Who takes the **responsibility** for contents of **ICF**?

- ▶ In most countries, **PI (Incl. investigator)** takes the responsibility.
- ▶ In 6 countries, **Sponsor/CRO** takes the responsibility.
- ▶ In at least 2 countries, **EC/IRB** takes the responsibility.

8

## Results (A6)

Countries	PI (Incl. Investigator)	Sponsor/CRO	EC/IRB
Japan	○		
Country A	○	○	
Belgium	△ <sup>1)</sup>	○	
Country E	○		
Germany *		○	△ <sup>2)</sup>
Italy	○	○	○
Latvia	○	○	
Country M *	○		
Country N	○		
Country S *			○
Sweden	○		
United Kingdom *		○	

1) Very seldom.

2) However the part of the dossier sent to the EC, whether the EC is responsible for ICF is unknown.

\* This four countries : **non-physician/non-dentists/non-veterinarians** can become PI/SubI (See A1).

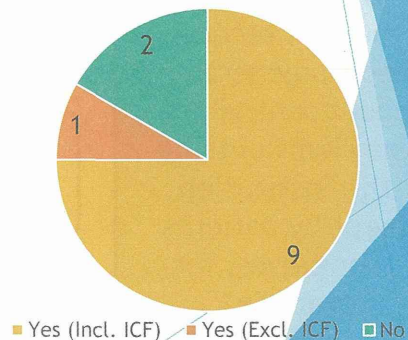
9

## Part6 Q12

### Trial Master File 6-1 Storage and management

**Q12**  
Is it allowed to **dispose** of paper documents after they are scanned and/or computerized?

The rate of counties that allow the disposal of paper documents after they are scanned and/or computerized.



10

## Part6 Q13

### Trial Master File 6-2 Standardized formats

Q13  
Are there  
standardized  
formats for TMF in  
your country?

- ▶ In Japan, there are some standardized formats for major documents.
- ▶ In the others countries, there are NOT some standardized formats for TMF.

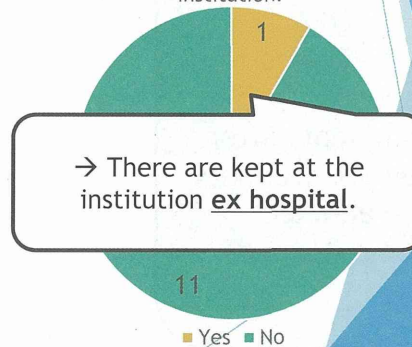
11

## Part7 Q14

### Medical records

Q14  
Where are the  
medical records  
kept in general in  
your country? Are  
they kept outside  
the institution  
(kept by patients  
themselves, for  
example)?

The rate of counties that the medical records is kept in the only outside of institution.



12

## Conclusion

---

- It is revealed that the current status of the regulatory requirements and the healthcare system among the regions/countries is **approximately the same**.
- Some differences between Japan and EU countries / among EU countries are found. They would be come from the social background in each country.
- And the results would support the next step on capacity building, networking and information sharing to implement the GCP standard.

13

## Attention

---

- Are there confidential matters in those answers?
- Would you mind even if those answers is published?
- If you mind, please do not hesitate contact us.
  - ✓ e.g. All informations are confidential.
  - ✓ e.g. When those answers is not connected the country name, it is not mind. etc...

Please send your opinions to

[PMDA-GCP@pmda.go.jp](mailto:PMDA-GCP@pmda.go.jp)

(our group address)

We look forward to your response!

14

## Acknowledgment

---

PMDA HP (English)

<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>

E-mail:

[PMDA-GCP@pmda.go.jp](mailto:PMDA-GCP@pmda.go.jp)

[ozawa-hitoshi@pmda.go.jp](mailto:ozawa-hitoshi@pmda.go.jp)

**Thank you for your attention**

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

分担研究報告書

医師主導治験におけるリスクに関する調査研究

研究分担者：	笠井 宏委	京都大学医学部附属病院
研究協力者：	川島 弓枝	滋賀医科大学医学部附属病院
	菊地 佳代子	慶應義塾大学 医学部
	松嶋 由紀子	慶應義塾大学 薬学部
	風見 葉子	北里大学臨床研究機構
	今野 浩一	DIA Project Management Community
	岩崎 幸司	DIA Project Management Community

研究要旨

目的：治験調整事務局の観点から見た医師主導治験のリスクを、プロジェクトマネジメント技法のリスク分析手法を用いて評価し、円滑な医師主導治験の実施・運営のための改善点を明らかにする。

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。

結果：影響度・発生確率共に High 以上の回答項目の上位は、コストカテゴリに属しており、他のカテゴリとの間で強い相関が認められた項目は「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。その他「実施医療機関スタッフの人数・スキル不足」、「実施医療機関とのミスコミュニケーション」、「施設情報のハンドリング不足またはミス」には強い相関を示す項目があった。

結論：医師主導治験運用の改善には、研究費の運用方法のみならず、関連スタッフの増員やスキルアップのための教育体制整備、コミュニケーションの改善も必要である。

A. 研究目的

平成 14 年の薬事法改正以来、複数の医師主導治験が実施され、いくつかは製造承認取得に結びついている。しかし、実際の医師主導治験の運用については、様々な問題が

報告されており<sup>1)</sup>、平成 24 年に文部科学省・厚生労働省より通知された「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」の取り組み事項としても「医師主導治験の運用の改善」が挙げられている。

多くの企業主導治験では、医薬品開発のプ

ロフェッショナルにより、プロジェクトリスクマネジメントプロセスをはじめとする様々なプロジェクトマネジメント技法を用いた体系的な運用が行われている。

医師主導治験では、医薬品開発経験の少ない自ら治験を実施する者（治験調整医師・治験責任医師等）と治験調整事務局をはじめとする支援スタッフにより、治験の企画・実施・運営がなされている。従って企業主導治験と比較し、プロジェクト成功に至るまでのリスクは大きいことが予想されるが、これまで体系的なリスク分析は実施されていない。

本研究では、治験調整事務局の観点から見た医師主導治験のリスクを、プロジェクトマネジメント技法のリスク分析手法<sup>2)</sup>を用いて評価し、円滑な医師主導治験の実施・運営のための改善点を明らかにする。

【参考文献】

1. 笠井宏委他、医師主導治験における治験調整事務局の標準化・効率化に関する研究、[http://www.jmacct.med.or.jp/project\\_d2011/2011/first.html](http://www.jmacct.med.or.jp/project_d2011/2011/first.html)
2. プロジェクトマネジメント知識体系ガイド（PMBOK®ガイド）第5版、Project Management Institute、2013

B. 研究方法

<アンケートの作成>

本研究分担者および研究協力者のうち医師主導治験の調整事務局経験者4名が、それぞれの経験に基づき、調査するリスク項目を作成した。作成したリスク項目を、1) コスト、2) 治験薬/機器提供者、3) スケジュール、4) 治験の準備・管理体制、5) 治験の実施体制、6) 行政・規制・制度等の6カテゴリに分類した（表1）。

プロジェクトマネジメント知識体系ガイド第5版（以下、PMBOKガイド）<sup>2)</sup>を参考に、リスク項目毎に想定される発生確率と影響度を5段階（Very Low, Low, Medium, High, Very High）で評価するものとした。背景情報として、担当した/している医師主導治験の基本情報【担当した治験の症例数、実施医療機関数、治験期間、研究資金（公的・民間・公的民間混合）、CROの委託の有無、試験物（未承認・既承認適応外）】の項目を含めた。

<アンケートの実施>

2014年2月18日～28日に、過去5年間に医師主導治験のマネジメント（治験調整事務局実務）を担当した32名に対して、担当した又は担当している医師主導治験についてWeb-Surveyシステム（Survey Monkey<sup>®</sup>）を用いた無記名アンケートを実施した。

表1 リスクカテゴリと項目

C: コスト	D: 治験薬/機器提供者	M: 治験の準備・管理体制	H: 治験の実施体制
C1: 予算額が低い	D1: 医師主導治験に対して非協力的	M1: 治験調整医師のスキル不足	H1: 実施医療機関特有の治験実施手順
C2: 治験終了までの予算計画の不透明化	D2: 治験の実施管理に関する要望	M2: 治験調整医師とのコミュニケーション不足	H2: 実施医療機関スタッフの人数・スキル不足
C3: 研究費の使用目的制限	D3: 治験薬/機器の入手の煩雑さ	M3: 治験調整医師の異動	H3: スタッフの変更(退職、産休)
C4: 研究費採択・交付経路の遅れ	D4: 企業買収・統合による方針変更	M4: 治験調整事務局の人数・スキル不足	H4: 院内支援部門の協力拒否
C5: 研究費の減額による体制縮小	D5: 治験対象薬剤/機器の承認申請を希望せず(企業方針)	M5: モニターの人数・スキル不足	H5: 実施医療機関内での情報伝達不足または遅延
C6: 人件費の不足	S: スケジュール	M6: データマネージャーの人数・スキル不足	H6: 治験業務の遅れ(SAE報告、IR対応、EDC入力など)
C7: 外部委託経費の不足	S1: 治験薬供給の遅れ	M7: スタッフの変更	R: 行政・規制・制度等
C8: 会議費・出張の不足	S2: 実施体制構築の遅れ	M8: 委託業務の低品質	R1: 健康保険制度上の制約
C9: 内部支援部門への経費配分不可(DM・統計など)	S3: 外部委託業者との契約の遅れ	M9: モニタリング回数の増加	R2: 規制の煩雑さ
C10: 治験実施医療機関、治験担当医師等への経済的インセンティブ不足	S4: プロトコル固定の遅れ	M10: モニタリング回数の不足	R3: 公的研究費の採択枠不足
	S5: EDCシステム構築の遅れ	M11: 実施医療機関とのミスコミュニケーション	
	S6: 実施医療機関IR承認の遅延	M12: 縦断照会の回数の多さ	
	S7: 症例登録期間の遅れ	M13: 外部委託会社とのミスコミュニケーション	
	S8: 症例報告書回収の遅れ	M14: 治験対応の不備(治験薬・変更薬・SAE報告など)	
	S9: データ固定時期の遅れ	M15: 施設情報のハンドリング不足またはミス	

<アンケート回答の分析>

PMBOK ガイド<sup>2)</sup>を参考に、リスク項目ごとに、縦軸に発生確率、横軸に影響度をとりグラフ化した。また5段階評価をスコア化 (Very low=1, Low=2, Moderate=3, High=4, Very High=5) し影響度に発生確率を重み付けした (図1)。

重みづけしたスコア (以下リスクスコア) を用いて、各リスク項目間の Spearman 順位相関係数 rs を求めた。解析には SPSS Statistics 22 を使用し有意水準を5%とした。

発生確率	Very High	5	10	15	20	25
	High	4	8	12	16	20
	Medium	3	6	9	12	15
	Low	2	4	6	8	10
	Very Low	1	2	3	4	5
		Very Low	Low	Medium	High	Very High

図1 影響度と発生確率の重みづけスコア

(倫理面への配慮)

調査研究が主体であるため、倫理的問題はほとんど発生しない。研究班における議論の論点抽出にあたっては、プライバシー保護に十分配慮した。

C. 研究結果

カテゴリー別回答状況を図2に、担当治験の基本状況を表2に示す。

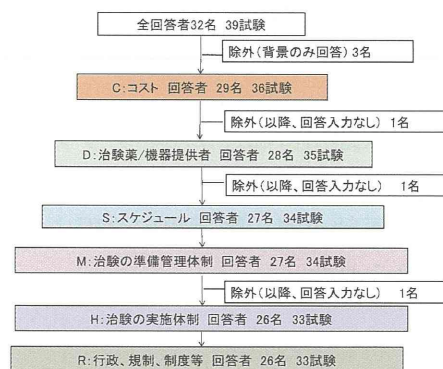


図2 カテゴリー別回答状況

表2 担当治験基本情報

	平均値+SD	中央値(最小-最大)
症例数	50.5±58.7	31(6-300)
実施医療機関数	7.0±4.9	7(1-18)
治験期間(月)	22.8±11.9	20(4-54)
試験数		
研究資金(公的/民間/公的民間混合)		27/3/6
CROへの委託の有無(あり/なし)		32/4
試験物(未承認/既承認適応外)		20/16

影響度・発生確率共にHigh以上と回答した項目の割合が高い順に、表3に示す。

表3 影響度・発生確率とも High以上 (リスクスコア16以上)と回答した割合

リスク項目	回答者
G3 研究費の使用目的制限	47.2
S7 症例登録期間の遅れ	44.1
G2 治験終了までの予算計画の不透明さ	41.7
C7 外部委託経費の不足、使用制限	41.7
H2 実施医療機関スタッフの人数・スキル不足	40.6
C1 予算額が低い	38.9
C6 人件費の不足、使用資源	36.1
C4 研究費採択・交付額連絡の遅れ	33.3
G5 研究費の減額による体制縮小	33.3
C10 治験実施医療機関、治験担当医師等への経済的インセンティブ不足	33.3
S9 データ固定時期の遅れ	32.4
R3 公的研究費の採択枠不足	30.6
S4 プロトコル固定の遅れ	29.4
S6 実施医療機関IRB承認の遅延	29.4
M4 治験調整事務局の人数・スキル不足	27.3
M7 スタッフの変更	27.3
M11 実施医療機関とのミスコミュニケーション	27.3
S2 実施体制構築の遅れ	26.5
G9 内部支援部門の経費配分不可	25.0
S5 EDCシステム構築の遅れ	23.5
S8 症例報告書回収の遅れ	23.5
R2 規制の煩雑さ	22.2
M1 治験調整医師のスキル不足	21.2
M9 モニタリング回数の増加	21.2
M13 外部委託会社とのミスコミュニケーション	21.2
S3 外部委託業者との契約の遅れ	20.6
M6 データマネージャーの人数・スキル不足	18.2
M15 施設情報のハンドリング不足またはミス	18.2
M5 モニターの人数・スキル不足	18.2
R1 健康保険上の制約	16.7
D3 治験薬/機器の入手の煩雑さ	16.7
H4 院内支援部門の協力拒否	15.6
H6 治験業務の遅れ(SAE報告、IRB対応、EDC入力等)	15.6
H3 スタッフ変更(退職、産休)	12.5
H5 実施医療機関内での情報伝達不足又は遅延	12.5
M3 治験調整医師の移動	12.1
M8 委託業務の低品質	12.1
C8 会議・出張の不足	11.1
D2 治験の実施管理に関する要望	11.1
H1 実施機関特有の治験実施手順	9.4
M2 治験調整医師とのコミュニケーション不足	9.1
M12 疑義照会の回数の多さ	9.1
S1 治験薬供給の遅れ	8.8
D5 治験対象薬剤/機器の承認申請を希望せず(企業方針)	5.6
D1 医師主導治験に対して非協力的	5.6
D4 企業買収・統合による方針変更	5.6
M10 モニタリング回数の不足	3.0
M14 当局対応の不備(治験届・変更届・SAE報告等)	3.0



上位項目は、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(表3)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(図3)。

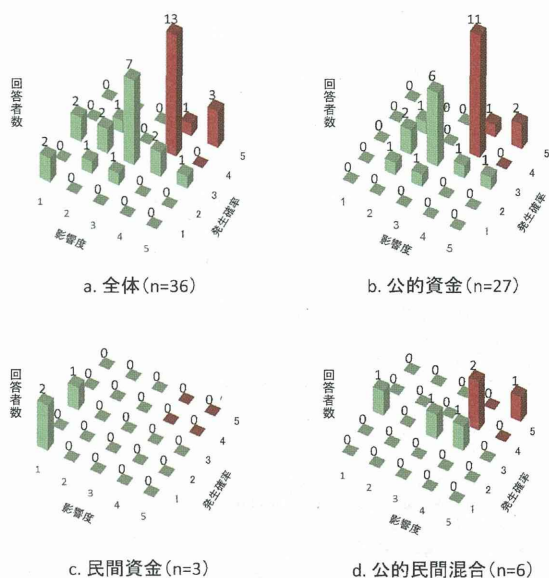


図3 研究資金別「C3 研究費の使用目的制限」の影響度と発生確率

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(表4)。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(表3)。

「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(表4)。

「実施医療機関とのミスコミュニケーション」と「施設情報のハンドリング不足また

はミス」、「モニタリング回数の不足」に強い相関が認められた(表4)。

#### D. 考察

医師主導治験における高インパクトリスクは、コストに関連するリスク事象であった。この背景として、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。

一方、コスト関連のリスク軽減を行っても、その他のカテゴリのリスク軽減につながらない可能性が示唆された。しかしながら、本調査は治験調整事務局の視点からの評価をまとめたものであるため、今後、実施医療機関・CROを含めた治験関係者全体の視点を取り入れ更に検討する必要があると考える。

また、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、従来より問題視されている<sup>1)</sup>。本研究の結果から、これらの環境の改善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。

また、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、医師主導治験運用の改善につながると思われた。

表4 リスクスコア間で強い相関(rs>0.7以上)が認められた項目

項目		rs	P
C3	研究費の使用目的制限	vs. C2 治験終了までの予算計画の不透明さ	0.768 0.000
C3	研究費の使用目的制限	vs. C6 人件費の不足、使用制限	0.806 0.000
C4	研究費採択・交付額連絡の遅れ	vs. M14 当局対応の不備(治験届・変更届・SAE報告等)	0.718 0.000
C6	人件費の不足、使用制限	vs. C7 外部委託経費の不足、使用制限	0.711 0.000
C10	治験実施医療機関、治験担当医師等への経済的インセンティブ不足	vs. M9 モニタリング回数の増加	0.702 0.000
S7	症例登録期間の遅れ	vs. S6 実施医療機関IRB承認の遅延	0.716 0.000
H2	実施医療機関スタッフの人数・スキル不足	vs. S6 実施医療機関IRB承認の遅延	0.721 0.000
H2	実施医療機関スタッフの人数・スキル不足	vs. H5 実施医療機関内での情報伝達不足又は遅延	0.776 0.000
H2	実施医療機関スタッフの人数・スキル不足	vs. H6 治験業務の遅れz(SAE報告、IRB対応、EDC入力等)	0.749 0.000
M11	実施医療機関とのミスコミュニケーション	vs. M15 施設情報のハンドリング不足またはミス	0.766 0.000
S2	実施体制構築の遅れ	vs. S3 外部委託業者との契約の遅れ	0.759 0.000
S8	症例報告書回収の遅れ	vs. S9 データ固定時期の遅れ	0.818 0.000
M1	治験調整医師のスキル不足	vs. M2 治験調整医師とのコミュニケーション不足	0.710 0.000
M15	M施設情報のハンドリング不足またはミス	vs. M10 モニタリング回数の不足	0.747 0.000
H6	治験業務の遅れ(SAE報告、IRB対応、EDC入力等)	vs. H5 実施医療機関内での情報伝達不足又は遅延	0.742 0.000
D2	治験の実施管理に関する要望	vs. D1 医師主導治験に対して非協力的	0.744 0.000

E. 結論

医師主導治験運用の改善には、研究費の運用方法のみならず、関連スタッフの増員やスキルアップのための教育体制整備、コミュニケーションの改善に取り組むことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

宇津井大祐, 風見葉子, 川島弓枝, 菊地佳代子, 松嶋由紀子, 岩崎幸司, 今野浩一, 笠井宏委. 医師主導治験におけるリスクに関する調査研究, 第35回日本臨床薬理学会学術総会, 松山, 2014.

第35回 日本臨床薬理学会学術総会  
シンポジウム 23

「臨床研究におけるスタディコーディネーション」

- ・アカデミアにおける臨床研究マネジメント-これからの課題- (川島弓枝)
- ・製薬企業の取り組み事例と今後に向けての提案 (岩崎幸司)
- ・「知っている」から「できる」に変えるアプローチの探求 (今野浩一)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

アンケートにご協力頂いた皆様に深く御礼申し上げます。

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

分担研究報告書  
治験の安全性情報の伝達・共有に関する研究

研究分担者：小池 竜司（東京医科歯科大学医学部附属病院 准教授）  
研究協力者：星 順子（(独) 医薬品医療機器総合機構）  
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）  
佐藤 弥生（(独) 国立長寿医療研究センター 治験推進室）

研究要旨

目的：被験者に発生した有害事象が治験実施医療機関および治験責任医師に伝達されるまでの経路を分析し、情報を中継するポイントおよびその構成者における治験に関する情報共有の実態を調査する。その結果をもとに、安全性情報伝達の遅延のポイントとメカニズムの明確化を試みる。

方法：昨年度、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、今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。

結果：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。

結論：今回の調査では、他施設被験者の診療経験がある医師はかなり少なかったが、患者が申告しないことで、治験参加中との認識がないままに日常診療が多く行われている可能性も考えられた。被験者からの治験参加情報の提供が不十分であるとともに、治験カード等の情報提供文書には、診療する医師が必要と思う情報が不足しているとの指摘があり、情報のギャップを解消する必要性も示唆された。

## A. 研究目的

治験実施中の安全性情報（特に有害事象情報）は、治験が安全に実行され、被験薬の有効性が最大限に発揮されて人々に役立てられるためにきわめて重要な情報である。ほとんどの場合、ある被験者に発生した有害事象情報は、まず治験実施医療機関の治験責任医師や治験コーディネーターに伝達され、その後迅速に治験依頼者を通じて、規制当局とすべての治験実施医療機関や被験者に通知される。治験コーディネーターは治験責任医師と共に自身が担当する治験の安全性情報の扱いや流れについて熟知しており、初期対応や情報伝達に際して中心的役割を果たしている。

一方多くの治験対象疾患の診療は外来で行われており、被験者である患者の生活活動の大部分は医療機関と離れたところにある。医療に関しても、複数の疾患や問題を保有する患者は、治験実施機関以外の医療機関や医療者のケアを受けていることは少なくない。さらに治験実施医療機関の中でさえも、複数の診療科や診療部門、多様な職種の医療従事者、非医療系職員等が診療に関わっており、それぞれが治験の安全性情報に接する機会を有している。

このような背景において、被験者に発生した有害事象が治験実施医療機関に伝達されるためには、情報伝達に関与する人々が治験および関連する安全性情報の扱いについての共通認識を有することが必要となる。どこかで情報の流れが滞った場合には、重要な有害事象伝達の遅れにつながり、最終的には全世界の治験被験者や被験薬使用者の健康の安全を脅かすことさえ危惧される。

本研究ではこの問題に注目し、被験者に発生した有害事象が治験実施医療機関およ

び治験責任医師に伝達されるまでの経路を分析し、情報を中継するポイントおよびその構成者における治験情報共有の実態を調査する。そしてその結果をもとに、どのような場面においても安全性情報が効率的で確実に伝達されるための方法や体制の試案を策定し、提示することを目標としている。

## B. 研究方法

昨年度の本研究では、治験に積極的に取り組む関東信越地区7大学病院を対象に、被験者に対する情報提供状況と治験実施施設の情報受容体制について調査を行った。その結果からは、各施設は被験者に対して治験カードないし相当する情報提供のための文書を提供し、他医療機関の受診時には必ず提示するよう指導していること、治験実施医療機関内で情報を共有し伝達の遅延を最小限とすべく準備していることが判明した。一方で、各施設とも被験者の診療を行った外部医療機関からの情報提供が迅速に行われなかった事例を経験していた。

そこで今年度は、他施設被験者を診療した経験を有する医師を対象とし、安全性情報の伝達に関する意識や遅延につながる要因について調査を行うこととした。具体的には、一次調査として他施設被験者の診療経験の有無について調査し、経験ありと返答した医師に対して二次調査を行った。内容としては、被験者からの情報入手の手段、タイミング、内容の過不足および治験実施医療機関との連絡状況について調査した

（別紙1）。当該経験を有する医師は多くないことが予想されたため、可能な限り調査対象を広く設定することとし、日本医師会治験促進センターに協力を仰ぎ、同センターの有するメーリングリスト（大規模治験