

イ 【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA）機能

(ア) 特定臨床試験の検索・閲覧機能

全登録データの一覧が表示されること。

全登録データの項目について検索ができること。検索方式は全文検索を含め利用者にとって効率的な方法を実装すること。

ウ 【システム管理者】機能

(ア) 利用者管理機能

本システムの利用者の登録、修正、削除がおこなえること。

利用者からの申請方法は Web、紙いずれの方法でも行えること。

(イ) データ出力機能

本システムに登録されているデータ（特定臨床試験情報と利用者情報）の csv 形式での出力が可能なこと。なお、本機能は当院の指定するユーザのみが利用可能とすること。

(ウ) ログ分析機能

本システムの利用者の操作ログを記録すること。

なお、上記（イ）のデータ出力機能を利用した場合には、当院が指定するメールアドレスへリアルタイムで通知すること。

(エ) バックアップ機能

本システムに登録されているデータ（特定臨床試験情報と利用者情報）の定期的（デイリー）なバックアップ、リストアができること。

エ その他機能

(ア) オンラインヘルプ機能

【入力者】（臨床研究審査委員会）機能と【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA）機能には、操作をガイドする為のオンラインヘルプ機能を実装すること。

(2) 画面に関する事項

上記「(1)機能に関する事項」を実現しつつ、画面構成やデザインは、特定臨床試験の登録システムであることが容易に視認でき、使い安いデザインとすること。詳細は設計段階で当院と調整を行うものとする。

(3) 帳票に関する事項

上記「(1)機能に関する事項」に定めた情報の入出力要件を満たす限り、特に帳票要件は設けない。

(4) 情報・データに関する事項

ア 登録項目

以下に登録項目を示す。

No.	項目	データ種別	入力方法
1	認定 IRB 番号	文字列	自動採番※
2	レジストリ登録番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
3	研究区分	文字列	選択式
4	試験名称	文字列	入力フォーム (テキスト)
5	医薬品名	文字列	入力フォーム (テキスト)
6	構造式 (構造概要)	画像	添付ファイル
7	効果	文字列	入力フォーム (テキスト)
8	用法	文字列	入力フォーム (テキスト)
9	研究代表者情報	文字列	入力フォーム (テキスト)

※認定 IRB 番号は、1 登録ごとに固有の番号とする。なお登録する認定臨床研究審査委員会の名称、連絡先等の情報も自動で登録される仕組みとする。

イ 利用者情報

No.	項目	データ種別	入力方法
1	所属団体名	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	部門名	文字列	入力フォーム (テキスト)
3	役職名	文字列	入力フォーム (テキスト)
4	氏名	文字列	入力フォーム (テキスト)
5	住所	文字列	入力フォーム (テキスト)
6	電話番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
7	メールアドレス	文字列	入力フォーム (テキスト)
8	MAC アドレス	文字列	入力フォーム (テキスト)

ウ 暗号化

データベース内の全てのデータは暗号化され、閲覧時にのみ複合化される等のセキュリティ対策を講じ、万が一情報の漏えいが発生した場合でも、複合化されることがないように構成すること。

(5) 外部インターフェースに関する事項

本システムは、他システムとは独立して動作するものとし、特に外部インターフェース要件は設けない。

4. 非機能要件の定義

本システムの規模や性能に関する要件を以下に定める。

(1) ユーザビリティ及びアクセシビリティに関する事項

エ 本システムの表示言語

操作画面は、日本語（日本語）表記とする。

オ 本システムの利用環境

No.	OS	ブラウザ
1	Windows vista 以降 Mac OSX Yosemite v10.10 以降 iOS6 以降、Android4.0 以降	Internet Explorer 9 以降 最新版の Firefox Safari, Google Chrome

(2) システム方式に関する事項

ア 情報システムの構成に関する全体の方針

(イ) 本システムのシステムアーキテクチャは、オンプレミス型、SaaS 型いずれでも可能とする

(ウ) アプリケーションプログラムの設計方針は、情報システムを構成する各コンポーネント（ソフトウェアの機能を特定単位で分割したまとまり）間の疎結合、再利用性の確保を基本とする

(エ) 広く市場に流通し、利用実績を十分に有するソフトウェア製品を活用するアプリケーションプログラムの動作、性能等に支障を来さない範囲において、可能な限りオープンソースソフトウェア製品の活用を図る。ただし、それらの製品のサポートが確実に継続されていることを確認しなければならない。

(オ) システム基盤の方針としては、可用性に優れたシステム構成とする。

イ 情報システムの全体構成

(ア) 本システムは、「3 機能要件の定義 (1) 機能に関する事項」「4 非機能要件の定義 (3) 規模に関する事項 (4) 性能に関する事項 (5) 信頼性に関する事項 (10) 情報セキュリティに関する事項」に定める要件を満たすシステム構築であること。

ウ 開発方式及び開発手法

(ア) 本システムの開発方式は【スクラッチ開発/アプリケーションプログラムの移植/ソフトウェア製品のカスタマイズ】いずれも、またそれらの組み合わせも可とする。

(イ) 本システムの開発手法は、【ウォーターフォール型/プロトタイピング】いずれも可とする。

(3) 規模に関する事項

ア 利用者数

No.	利用者属性	人数
1	臨床研究審査委員会	400 人 (2 人/拠点×200 拠点)
2	厚労省研究開発振興課	5 人 (5 人/拠点×1 拠点)
3	地方厚生局	16 人 (2 人/拠点×8 拠点)
4	医薬品医療機器総合機構	300 人 (300 人/拠点×1 拠点)
5	国立保健医療科学院	5 人 (5 人/拠点×1 拠点)

イ 時間帯別利用者数

No.	時間帯	人数
1	通常時間帯利用者数 (09:00 ~17:00)	200 人
2	ピーク時利用者数	500 人

(4) 性能に関する事項

性能に関する要件

No.	想定要件	性能指標
1	最大同時アクセス数	1,000 人
2	平均応答時間	3 秒以内

(5) 信頼性に関する事項

ア 本システムは 24 時間 365 日稼働すること。但し、定期保守、計画停止等の止むを得ない事情による停止を除く。その他、可用性、完全性、機密性に関する要件を下記に定める。

No.	サービス条件	内容	品質レベル
1	サービス稼働率	計画された稼働時間に渡りシステムが稼働するサービス提供割合	99%
2	応答時間	平常時の応答時間	3 秒以下

3		ピーク時の応答時間	8 秒以下
4	最長復旧時間	障害が発生してから、復旧までの目標時間	24 時間

イ 情報の完全性を確保するために、情報の適切なバックアップを行うとともに、その他必要な措置を講じること。

ウ システム内の機能や取扱いデータは、その機能やデータの利用権限を持つ利用者のみが利用可能であること。

エ システム内で取り扱う各情報について、情報へのアクセス権を持たないものがアクセスできないよう必要な措置を講ずること。

(6) 拡張性に関する事項

ア 本システムのアクセス数やデータ量の増大により性能要件を満たせなくなった場合は、アプリケーションの改修を必要とせずディスクの増設などで対応できるシステム設計とすること。

(7) 上位互換性に関する事項

ア 契約期間中において、ハードウェアやソフトウェアの最新のバージョンアップ情報が公開された場合は、当院と協議の上、必要に応じて最新のバージョンへのバージョンアップを行うこと。

イ バージョンアップに際しては、当院の承認を得た上で、受注者の責任と負担において対応すること。

ウ バージョンアップに際して技術的な問題等がある場合は、当院と協議し必要な対策を講じること。

(8) 中立性に関する事項

ア 本システムの保守に際して、特定の事業者には使用することができない技術や製品に依存せず、可能な限りオープン性の高いシステム構成を取り、他事業者がシステムの保守や拡張を引き継ぐことが可能なシステム構成とすること。

イ 上記の目的を達成するため、必要な技術情報を当院ならびに当院が指定する事業者に対して開示すること。

ウ 本システムの契約期間完了後に、データ移行の妨げとならないように、本システム内で取扱うデータは xml や CSV 等の標準的な形式で取り出すことができるものとする。

(9) 継続性に関する事項

- ① 電力の供給が一定時間以上停止することが見込まれる場合には、当院担当職員と業務への影響範囲及びその対応策を提示の上協議し、その指示に従うこと。
- ② 災害や事故等が発生した場合においても、本業務の継続性を確保するために継続すべき機能やそのための方策について当院担当職員と協議の上、必要な対策を講じること。

(10) 情報セキュリティに関する事項

ア 基本事項

- (ア) 「政府機関の情報セキュリティ対策のための統一管理基準」、及び「政府機関の情報セキュリティ対策のための統一技術基準」に準拠した情報セキュリティ対策を講じること。
- (イ) 「厚生労働省情報セキュリティポリシー」および「国立保健医療科学院セキュリティポリシー」に準拠した情報セキュリティ対策を講ずること。なお、「厚生労働省情報セキュリティポリシー」「国立保健医療科学院セキュリティポリシー」は非公表であるが、「政府機関の情報セキュリティ対策のための統一基準」に準拠しているので、必要に応じ参照すること。「厚生労働省情報セキュリティポリシー」「国立保健医療科学院セキュリティポリシー」の開示については、契約締結後、受注者が厚生労働省に守秘義務の誓約書を提出した際に開示する。

イ 情報セキュリティ対策

- (ア) 本システムに関する業務の遂行において情報セキュリティが侵害され又はその恐れがある場合には、速やかに当院に報告すること。また、そのための体制について、当院と事前に協議し、必要な備えを行うこと。
- (イ) 本調達に係る業務の遂行における情報セキュリティ対策の履行状況について、当院からの報告の求めに際して、情報セキュリティ対策の実績を提出すること。
- (ウ) 万が一、情報セキュリティ上の事故が発生した場合は、原因の分析及び再発防止策を検討するとともに、再発防止策に関して当院と協議し、実行すること。
- (エ) パスワード情報を含む通信に関して、適切な暗号化を行うこと。
- (オ) 運用保守業務の遂行において、受注者における情報セキュリティ対策の履行が不十分であると認められる場合には、受注者は、当院の求めに応じ、当院と協議を行い、合意した対応を実施すること。
- (カ) 情報システムの構築等又は保守・運用・点検の際に導入する製品（ソフト

ウェア及びハードウェア)については、当該情報システムのライフサイクルにおけるサポート(部品、セキュリティパッチの提供等)が継続される製品を導入すること。サポートライフサイクルポリシーが事前に公表されていない製品を導入する場合は、サポートが継続して行われるように後継製品への更新計画を提出すること。なお、後継製品に更新する場合の費用は本調達に含むものとする。

ウ 脆弱性対策の実施

以下の脆弱性対策を実施すること。

- (ア) 機器及びソフトウェアについて、公表される脆弱性情報を常時把握すること。
- (イ) 把握した脆弱性情報について、対処の要否、可否につき当院と協議し、決定すること。
- (ウ) 決定した対処又は代替措置を実施すること。

(11) 情報システム稼働環境に関する事項

ア ハードウェア構成

- (ア) ハードウェア、ソフトウェア、ネットワークの構成について、当院との協議に基づき適切な情報開示を行うこと。
- (イ) 独自サーバシステムを構築する場合、調達の範囲内でデータセンター並びに回線の確保を行うこと。
- (ウ) システム構築時には、「国等による環境物品等の調達の推進等に関する法律」の対象となる品目について、同法の基本方針に適合した製品であること。
- (エ) また、システム構成、ネットワーク構成、セキュリティ設計や各種設定内容を環境定義書に取りまとめ、当院の承認を得ること。
- (オ) データセンターを利用する場合には国内に置くこと。

イ ソフトウェア構成

- (ア) 本システムにおいては、「3 機能要件の定義 (1) 機能に関する事項」「4 非機能要件の定義 (3) 規模に関する事項 (4) 性能に関する事項 (5) 信頼性に関する事項 (10) 情報セキュリティに関する事項」を満たす限り、特にソフトウェア構成上の要件を設けない。

ウ ネットワーク構成

- (ア) 本システムにおいては、「3 機能要件の定義 (1) 機能に関する事項」「4 非

機能要件の定義 (3)規模に関する事項 (4)性能に関する事項 (5)信頼性に関する事項 (10)情報セキュリティに関する事項」を満たす限り、特にネットワーク構成上の要件を設けない。但し、データセンターの利用を行う場合、入札時点で竣工されているものとする。

(イ) システムは、当院の指定するドメインで運用できること。

(12) テストに関する事項

ア テスト範囲

(ア) 本システムの正常稼働を保証するためのテストとして、単体テスト、結合テスト、総合テスト、運用テストを本テスト要件の範囲とすること。

(イ) テスト計画を作成し、当院の確認了承を得ること。

イ テスト実施計画の作成

(ア) 受注者は、評価基準、開始・終了条件、テスト実施体制、テスト方法（使用ツール等を含む）、テストデータ、テスト環境、テスト運営方法、テスト状況表について記述したテスト計画書を作成し、当院の承認を得ること。テスト計画書には、単体テスト、結合テスト、総合テスト、運用テストについてそれぞれ作成すること。

(イ) 本番運用時に想定される全てのケースを洗い出し、全ケースについて網羅的にテスト実施可能とするようテスト実施計画を策定すること。

ウ テスト実施体制と役割

(ア) 受注者は、各テストを円滑に推進するためにテスト実施責任者を設置し、当院と作業調整、進捗報告等を行うこと。各工程に関しては、可能な限り当院に負荷を与えることなく、受注者が責任をもって作業を実施すること。

エ テストスケジュール

(ア) 想定しているスケジュールは、仕様書記載の通りであるため関係事業者（システム管理者、運用管理者）にテストへの参加を依頼する場合はあらかじめ工程表等に明記し、当院の承認を得ること。

オ テスト環境

(ア) 受注者は、稼働環境を用意してテストを行うこと。但し、その環境構築に係る費用は受注者側で負担すること。

(イ) 総合テストと運用テストは、実運用を想定し、本番用のサーバと、当院の職員が業務で使用するクライアント端末で行うこと。

カ テストデータ

(ア) テストで使用するデータについては、各テストの計画書に使用するデータの種類等を記載し、使用したテストデータはテスト報告書とともに納品すること。なお、テスト時に使用した不要なテストデータ、ユーザ ID 等は納品前に廃棄すること。

(13) 移行に関する事項

ア 本システムの稼働確認が取れるまでのすべての移行作業は受注者が行うこと。

イ 導入するモジュール等は全てウイルスチェックおよび第三者による脆弱性診断を行ってから導入を行うこと。また第三者により脆弱性診断証明書を添付すること。

(14) 引継ぎに関する事項

ア 後任者への引継ぎ条件

受託者は次期の運用・保守業務の受託者（以下「次期受託者」という。）が異なる場合は、対象システムの業務に影響を与えないよう、本業務の委託期間終了 1 ヶ月前から期日までに、受託者の負担と責任において運用管理業務を滞りなく行えるよう次期受託者に対し確実に引継ぎを行うこと。また、引継ぎに当たり、以下の点を遵守すること。

(ア) 引継ぎの際は、引継責任者名及び引継内容等について、事前に引継計画書を作成・承認を得ること。

(イ) 引継ぎを行った結果について、当院の承認を得ること。なお、承認を得られなかった場合には、受託者の負担と責任において、引継期間を延長して業務に支障がないよう対応すること。

(15) 教育に関する事項

ア 当院が指定した運用管理者（本システムを管理・運営する者）に対する教育訓練体制と役割、詳細な作業及びスケジュール、教育訓練環境、教育訓練方法等に関する教育訓練実施計画を作成すること。

イ 本システムの利用方法を習得させるために、当院が指定した運用管理者（本システムを管理・運営する者）に対して半日 2 回程度を想定し、業務フロー、機能説明、操作方法を効果的に理解できるような教育訓練を実施すること。

ウ 本システムに関連するマニュアルを整備すること。

(16) 運用に関する事項

ア 情報システムの操作・監視等要件

(ア) 運用体制

- ① 運用開始前に、運用体制、連絡体制、スケジュール、運用内容、管理内容、実施手順等を立案し、当院の承認を得ること。
- ② 運用保守業務に係る対応を、通常勤務日（行政機関の休日に関する法律第一条にて定められた行政機関の休日以外の日）の10時00分から17時00分の間、行うこと。
- ③ 情報セキュリティに関して、当院の求めに対して、必要な情報提供を行うこと。

(イ) 障害対応

- ① 通常時間帯（通常勤務日の10時から17時）において、当院からの障害発生連絡を受けて2時間以内に関係する組織への連絡ならびに障害対応を開始できること。また、通常時間帯以外においても、障害発生時には、障害の緊急度に応じ、必要な対応が開始できるよう、受注者の組織内の体制を整備すること。
- ② 情報セキュリティ上の重大な事故など、当院の業務に深刻な支障等が発生するおそれがある場合は、通常時間帯以外でも必要な連絡に応じること。
- ③ 本システムの障害発生時は、当院に適宜連絡を行うこと。また、障害復旧後は、保守作業結果報告書を提出すること。
- ④ 障害復旧作業時、アプリケーション修正時などは、再稼働に問題が生じないようにデータバックアップを行うこと。
- ⑤ データが破損している場合は、バックアップデータを用い、可能な範囲でリストアを行うこと。
- ⑥ その他の障害時の連絡体制や対応については、当院と協議の上決定すること。

(ウ) 日次業務

- ① サーバ、ネットワーク機器の稼働状況を確認し、本システムが常に安定稼働するように努めること。

(エ) 月次業務

- ① 利用者申請状況、問合せ対応履歴、障害対応履歴、コンテンツ更新履歴、データセンター運用状況、懸案事項、改善事項、広報活動履歴等、本システムの運用、利用状況に関して、月次報告書を提出すること。
- ② なお、詳細に関しては当院と協議の上定めるものとする。

(オ) 年次業務

- ① 構成機器等について、定期点検を年1回以上実施すること。
- ② 年1回行われる当院の情報セキュリティ監査、および厚生労働省が行うペネトレーション監査について、当院と協議の上、必要な支援を行うこと。

(カ) システムメンテナンス

- ① 本システムに対してメンテナンスを行った際には、結果報告書を作成し、当院に提示すること。
- ② システムメンテナンスに係る費用は、受注者が負担すること。
- ③ 変更点については、関連するドキュメントの変更を行うこと。

(キ) システム停止措置

- ① 当院がシステムの停止措置が必要と判断した場合は、協議の上、システムの停止措置を行うこと。

イ データ管理要件

- (ア) 日次、月次、年次バックアップを実施すること。
- (イ) バックアップの媒体については、受注者が負担すること。
- (ウ) なお、年次バックアップに際しては、別途、協議の上定める形式により、当院にコピーを提出すること。

ウ 運用施設・設備要件

- (ア) 運用に関する設備及び備品等の全ての費用は受注者の負担とする。
- (イ) 独自にサーバシステムを構築する場合には、運用のためのデータセンターを受注者側の負担により用意すること。なお、データセンターにおける要件は以下のとおりとする。
 - ① 建物(以下「データセンター」という)の地震リスク評価 PML に関する評価認証を有しており、応札時にはこれらを証明する書面の写しを提出すること。または、建物の堅牢性を具体的に提示すること。
 - ② 運用サービス開始前までに、本システム用に「災害対策手順書」「構内作業規約書」「ラック搭載図」を策定し、当院の承認を得ること。
 - ③ 建物入口から機器収納場所までの間において、必要なセキュリティ対策が施されていること。
 - ④ データセンターが、ネットワーク接続に際して情報セキュリティ機能

を提供している場合、必要なセキュリティ対策を講じること。

(17) 保守に関する事項

ア ソフトウェア保守要件

- (ア) 本システムの保守に際しては、別に定めたシステムの上位互換性要件に従い、OS、ミドルウェア等のパッケージソフトウェアのバージョンアップに際して、適切に対応すること。
- (イ) セキュリティ要件、バックアップ要件などの運用仕様の変更が必要であると判断した場合は、変更案を立案し、当院の承認を得ること。また、承認を得た場合は、該当する管理文書の改訂を行うこと。その際は、変更箇所がわかるように改版履歴を添付すること。
- (ウ) OS、ミドルウェアの製品障害情報や脆弱性情報の確認を行い、修正モジュール等の適用可否の判断を行うこと。適用可能である場合は、保守計画書（利用者への通知方法、適用作業日時、適用方法、作業者など）を立案し、当院の承認を得たのち適用作業を行うこと。
- (エ) OS やミドルウェア、ネットワーク機器の設定変更が必要な場合は、変更計画（利用者への通知方法、変更作業日時、変更方法、作業者など）を立案し、当院の承認を得たのち変更作業を行うこと。

イ ハードウェア保守要件

- (ア) 導入する機器全てについて、本契約の保守範囲とすること。
- (イ) 構成機器等について、定期点検を年1回以上実施すること。

ウ システム保守要件

- (ア) 本システムの利用者からの要望等について、当院が必要と判断した本システムの軽微な改善は、本契約の期間中にすみやかに実施すること。
- (イ) 本システムにおいてセキュリティの脆弱性が指摘された場合は、すみやかにバージョンアップ等の対策を講じること。

海外の臨床試験に関する情報基盤および登録内容の検討

研究者名 佐々木 美絵、湯川 慶子、藤井 仁、佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院政策技術評価研究部

研究要旨

平成 25 年度より、高血圧治療薬等の臨床研究における不適正事案の発生を受けて、国が定めた検討会では臨床研究事案の状況把握及び再発防止策等の具体的方策が考案された。その結論として、臨床研究の質の確保、被験者の保護、製薬企業の資金提供等に当たっての透明性確保などの観点から、法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討を加え、臨床研究の信頼回復を図るべきであるとされた。平成 29 年度からこれらの内容を含む新法の施行が見込まれており、平成 28 年度中に新法による臨床研究の管理方法の検討、システム開発等が求められている。本研究はそのシステムの基本的な構成を検討する上で必要となる、新法を支える情報基盤に関して、米・欧を中心とした各レジストリが、どの情報項目を一般公開し、どれを限定的公開に留めているかの現状につき調査を実施した。その結果を踏まえて、今回開発する限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報について検討した。

A.研究目的

本研究は限定公開型の臨床研究データベース構築システムの基本的な構成を検討する上で必要となる、新法を支える情報基盤に関して、米・欧を中心とした各レジストリが、どの情報項目を一般公開し、どれを限定的公開に留めているかの現状につき調査を実施し、組み込むべき情報について検討した。

B.研究方法

主に米国、欧州における先行したレジストリの運用状況につき、Web 上で公開されている情報から我が国の限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報について検討した。

(倫理面への配慮)

該当せず

C.研究結果

1. 米国の例

1-1. ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT)

ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT)の資料において、(FDAAA)で示された項目が登録時任意項目に該当しており、非公開項目かと思われたが、水島分担研究者

の米国訪問調査によると、非公開項目ではなく、任意であろうと提供されたデータはすべて公開しているということであった。新法においても第 I 相試験の登録は免除されており、2007 年時点から変化がないものと思われます。ディオバン案件を契機に第 I 相試験からの登録を推進することを含む場合においては我が国が先陣を切る点かもしれません。(1-2 参照)

<引用>

ClinicalTrials.gov,

<https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.htm>

1

資料が (Draft) となっておりますが、ClinicalTrials.gov の登録は Web-based data entry system で行われるようで、登録者は実際の登録に先立って Web-based data entry system にエントリーが必要となっており、エントリーを済ませた人が実際に登録に進む際に (DRAFT) ではないもので登録するものと思われます。登録をしたいと思っている人への学習用として、この (DRAFT) と書かれたもので内容を把握するようになっている模様です。

1-2. 米国で臨床試験登録が義務化された経緯

米国では FDA(食品医薬品局)に関する新法「FDA

再生法 2007」が 2007 年 9 月に成立した。この背景は、続発する大規模な薬害で、抗炎症剤 (COX-2 阻害剤) 1 種であるバイオックス (ロフェコキシブ) による心臓発作、脳卒中など心血管リスクの増大、パキシル (パロキセチン) などの抗うつ剤による自殺リスクの増大、経口糖尿病治療剤 アバンディア (ロシグリタゾン) による心筋梗塞など心血管リスクの増大など、未曾有の規模で被害者が生み出されたことで、「FDA は国民の安全を守るという役割を果たしているか」が問われていたことと、他方、「FDA がその活動を進める費用を誰が出すか」が問題となっていたことによる。

NEJM 2007 年 10 月 25 日号の論説では、この新法に関し、特に臨床試験について改正の意義を述べるとともに、今後のありかたについて意見を述べている。論説は、新立法に大きな期待をよせるとともに、臨床試験登録制度を実りある形にするためにはこれから文章化される規則や登録用の書式が重要であることを指摘している。

<引用>

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe0706501>

以下要約は、論説の臨床試験登録制に関する部分

この法律で特記すべきは、臨床試験に関する事項である。すべての臨床試験 (第 II 相試験から) はスタートに先立って、国立医学図書館 (NLM) の公開データベースに登録しなければならない。第 I 相試験が登録の対象からはずされているのは理想からかけ離れるが、新しい治療法の試験を、社会全体が共有すべき情報であるとした点では、大きな進歩である。10 年前には臨床試験は、そうしようと思えば、試験提供者は所有権を主張して、それが存在することも含めてすべての情報を隠して、秘密裏におこなうことができたのである。しかし、今後は、試験提供者は、臨床試験に参加した人々は試験に貢献をしていること、また彼らはリスクを負っているということを社会に知らせる義務がある。これは倫理的な義務である。試験実施の情報と、得られた主要な結論を確実に公開することでその義務を果す

ことになる。

試験結果の報告については、この新立法では、先例として、公的データベースに報告することを要求している。記述の書式は、試験参加者に関する情報および最重要な評価項目の結果と、副次的な評価項目の結果のうち主なものを、表の形式で記述するようになっている。保健福祉省 (HHS) の事務局は実際の規則を作成するに当たって、重大な副作用に関する報告の場合については、この書式に十分な配慮をしなければならない。書き方次第では、結果を簡単な事実の羅列にしてしまい、書式そのものが、試験結果の解釈を行うにふさわしい場所を意図的に奪ってしまいかねないからである。

今や、治験参加者が臨床試験のイニシアティブをとるときが来た。この立法によって臨床試験は市民に見える場所で行われることになるだろう。ロフェコキシブ、テリスロマイシン、ロシグリタゾンなど最近のブロックバスター (*) と言われる薬剤でおこった情報隠しは、患者と医者両方を深刻な不安の谷間に落とし入れた。見たものすべてを公開せよ。そうすれば、臨床試験は、患者が安心して病と戦える治療法へとつながっていくのである。

(*) blockbuster: 「大きな影響があるもの」の意で、巨額の売り上げがある医薬品をさす。

しかし新法では、第 I 相試験の登録は免除されている。第 I 相試験はヒトでの薬物動態や未知の毒性を検討する重要な試験であり、第 I 相試験の登録は大きな課題であった。しかし、2007 年の FDA 再生法で臨床試験結果のサマリーを 12 ヶ月以内に公表することを義務化した米国では、2009 年の 1 年間に登録された臨床試験の報告のコンプライアンスは 22% にすぎないと報告されている。

<http://www.bmj.com/content/344/bmj.d7373>

また、BMJ 誌電子版 2013 年 12 月 5 日号においてトーマス・マルチニアク氏 (メイヨー・クリニック医師、FDA で審査医官) が、「臨床試験システムは壊れている。そしてますます悪くなっている」と述べている。マルチニアク氏は、「企業がすべての臨床試験データをコントロールしている現状では、データが正確で完全であるかどうかを確認するのは非常に難しい」と述べ

ている。解決の方向に向かわせるには、コクラン共同計画や BMJ 誌が求めている臨床試験登録の徹底、全臨床試験データの公開(※1、※2)が不可欠である。また例えば新薬承認の根拠となる第Ⅲ相比較臨床試験は2つ以上が必要で、それらのうち1つは当該製薬企業とは独立の組織が実施したものとする(※3)などの取り組みが期待されている。

<引用>

※ 1)

<http://www.cochranelibrary.com/editorial/10.1002/14651858.ED000035>

Press-release 版 :

<http://community.cochrane.org/features/clinical-trials-statement-press-release>

※2) 2-2. 臨床試験登録と結果の全面公開に関する動き 参照

※ 3)

<http://www.yakugai.gr.jp/bulletin/rep.php?id=266>

<引用・参照> 「薬害オンブズパースン会議」民間の医薬品監視機関, www.yakugai.gr.jp

1-3. 2007年FDA改正法(Food and Drug Administration Amendments Act of 2007)(資料1)

FDAAA の日本語資料です。FDAAA では、1)承認申請等の際に試験登録済の証明書を提出しなかったまたは虚偽の証明書を提出した場合、2)試験登録または結果情報の提出を行わなかった場合、3)虚偽または誤解を招く恐れのある登録情報または結果情報を提出した場合に罰金等の罰則が適用されることとなっているほか、その登録情報がFDAAAの要件を満たしていないことを示す違反通告が登録情報および結果情報のデータバンク上に掲載されることとなっている。

2. EU の例

2-1. EudraCT

EU に関しては、EudraCT の Supporting Documentation の Detailed guidance on the European clinical trials database の5ページ、8 Data to be entered into the database に、The information entered should be complete for

each trial and therefore a response to each element is mandatory. とあり、基本的にはすべての項目を埋めなければならないようでしたが、14 ページからの Appendix において、repeat as necessary がある点は必要時、また以下の項目については加盟国に応じて任意、といったことが適宜記載されていた。

➤ I.2.1 Other principal investigators (for multicentre trials, repeat as necessary)

➤ I.2.1.1 Person, department, institution, town/city, post code, country.

米国のような非公開項目等についての記載は、私が調べる限りありませんでした。

<引用>

EudraCT Supporting Documentation
<https://eudract.ema.europa.eu/document.html>

2-2. 臨床試験登録と結果の全面公開に関する動き (参考)

臨床試験登録と結果の全面公開は、試験参加者への研究者の義務であり、臨床試験の透明化をはかり、無効な試験結果が報告されない等の出版バイアスを防止し、より質の高いシステマティックレビューの実施に寄与するために重要である。臨床試験登録システムの構築のみでは問題の解決には繋がらず、臨床試験の資金提供者、臨床試験に参加する患者、臨床試験を審査する倫理委員会、政府の規制機関、医学関連職能団体、患者団体、医療機関などあらゆる関係者が臨床試験結果の全面公開に向けて行動する必要があるとし、コクラン共同計画とともにタミフルの全臨床試験データの公開を求めている英国医師会雑誌 BMJ 誌は2012年10月29日に臨床試験結果全面公開キャンペーンを開始した。

以下に関連する記事の要旨を紹介する。

<http://www.npojip.org/sokuho/121104.html>

1. すべての臨床試験は登録され、結果は公表されねばならない

BMJ 電子版 2013年1月9日

副題に「アカデミアと非商業的資金提供者も製薬産業界と同罪である」とある。英国オックスフォードの Iain Chalmers、オーストラリア・ボンド大学 Paul Glasziou 教授、BMJ の Fiona Godlee 編集長の連名である。登録された臨床試験の半分の結果しか公表されていない実態がある。多くの批判的な臨床試験は商業的資金提供者によるものに集中しているが、アカデミアも例外ではない。これは試験に志願した人々を裏切っている。研究者の責任は明らかであり、ヘルシンキ宣言では、「研究者には被験者についての研究結果を公開する義務と研究結果の完全性と精度についての責任がある」と述べている。しかし、研究者たちの自律、自己規制には期待できそうにない。臨床研究倫理委員会の取り組み強化とともに、臨床試験の資金提供者は結果を公表しない研究者には資金を提供しないなどの取り組みが必要である。BMJ はいまキャンペーンを展開中である。すべての BMJ 読者が請願書に署名されるよう期待している。

2. 患者たちは公表が保証されない臨床試験には参加しないよう強く望まれる

BMJ 電子版 2013 年 1 月 8 日

臨床試験結果全面公開キャンペーンの運動家は、研究者、資金提供者、医療機関への圧力を増すよう、公共請願を開始した。かれらは同時に患者たちに対し、結果を完全に公表することが保証されない臨床試験には参加しないよう呼びかけている。このイニシアティブ(alltrials.net) は charity Sense About Science、BMJ、コクラン共同計画、James Lind Alliance(患者と臨床医の団体)、Bad Science の著者 Ben Goldacre、ボンド大学の EBM センターなどにより支持されている。このキャンペーンはタミフルのデータ公開を求める BMJ などの団体の呼びかけで開始された。

3. 臨床試験参加者が欧州医薬品庁に結果を公表するよう要求

BMJ2013 年 1 月 26 日号

53 人の臨床試験参加者が欧州医薬品庁に公開レターを出し、結果の非公開は彼らの信頼への背

信であると指摘した。かれらは欧州医薬品庁に 1980 年代以降に行われた臨床試験のプロトコールと成績を公表するよう求めている。臨床試験結果の完全な報告を遅らす正当な理由は全く無く、臨床試験結果の全面公開は、より多くの人々を臨床試験に参加する気にさせる。臨床試験に加わることに決める患者は、未来の患者を助けていると信じている。彼らは製薬企業は承認された医薬品のデータは公開する義務があるとしている。

4. 英国の NICE が臨床試験データの完全な情報公開を求める BMJ などのキャンペーンに参加
BMJ 電子版 2013 年 2 月 25 日

英国の NICE が臨床試験報告の情報公開を促進する BMJ などが行うキャンペーンを支持する。NICE は 2013 年 2 月 19 日、オールトリアル・キャンペーンの訴えに署名し、署名者が 3 万人を超えている有力な医学雑誌やチャリティの主催者に加わった。オールトリアル・キャンペーンは 2013 年 1 月に BMJ、「悪い科学」の著者 Ben Goldacre、チャリティ科学についてのセンス、James Lind アライアンス、オックスフォード大学 EBM センターによってはじめられた。賛同の署名者には、王立医学協会、精神疾患再考、嚢胞性線維症ユナイテッド、筋ジストロフィーキャンペーン、片頭痛トラスト、パーキンソン UK、英国薬理学会、製薬企業のグラクソ・スミス・クライン(GSK)が含まれている。

5. 研究倫理審査委員会は臨床試験結果の公表を企業に実施させるパワーを発揮すべき

BMJ 電子版 2013 年 2 月 26 日

製薬企業に臨床試験結果を情報公開させるパワーは、医学ジャーナルよりも研究倫理審査委員会の方が強いと思われる。研究倫理審査委員会を通さないと製薬企業は臨床試験を実施できなく、研究倫理審査委員会はもっと患者のために、そのゲートキーパーとしてのパワーを用いたい。研究倫理審査委員会は製薬企業に例えば「臨床試験に資金提供する当製薬企業は、試験終了後 1 年以内に試験の完全な結果を公共の医学ジャーナルか、それが出来なかったときは自社のウェブサイトに掲載することを約束する」との文書に署名

名するよう求めるのがよい。製薬企業が同意しない場合は、研究倫理審査委員会は健康関連研究を規制する当局に知らせる義務がある。

3. その他
なし

3. 日本（参考）（資料 2）

UMIN の「必要最低限項目」については、資料の登録用フォームにありましたので、参考までに添付いたします。[網掛けが任意入力、あるいは他のデータ内容により入力が必要になるデータ項目です。]

D.考察

米国で臨床試験登録の法整備がなされ義務化された経緯(1-2 参照)は、今回の日本での試験登録の法整備および項目立てにおいて参考になる検討すべき項目であるかと思われる。新法においても第 I 相試験の登録は免除されており、2007 年時点から変化がない点においては、第 I 相試験からの登録を求めることを検討することは、前例のない試みとなる可能性がある。

E.結論

ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT)においては FDA 新法の改定によって登録の義務化が進められており、これらの先行的試みは限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報として検討の余地を与えるものである。

F.研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当せず
2. 実用新案登録
該当せず

資料 1

2007年FDA改正法(Food and Drug Administration Amendments Act of 2007) 成立に伴う米国における臨床試験登録および結果開示への影響

❖ 2007年FDA改正法 (FDAAA) とは

FDA改正法 (FDAAA) は、医薬品・医療機器の安全性強化を目的として、2007年9月27日に成立した米国の公法 (P. L. 110 - 85) である。2007年9月30日で失効することになっていた処方箋薬ユーザーフィー法 (PDUFA)¹の再承認(維持)や市販後安全性監視において新たな権限をFDAに与えることを含め、FDAの権限を強化することが主な内容となっているが、その他にも、小児用医薬品安全法 (BPC法)²の再承認・改定等、連邦食品・医薬品・化粧品法 (FDCA) に対する重要な改定となるような事項が数多く含まれている。

中でも第8章 (Title VIII) では、2006年9月に公表された米国科学アカデミー医学研究所 (IoM) の報告書での提言³を受け、罰則や登録義務の対象となる試験の範囲の拡大を含めた臨床試験登録義務の厳格化やClinicalTrials.gov (米国の臨床試験登録システム) に新たに試験結果データベースを追加し試験の登録情報および結果情報のデータバンクを構築すること等が求められてお

1 Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)

FDAによる審査の迅速化を図るため1992年に導入された法律。製薬企業がFDAに審査手数料を支払うことで審査に係る費用が確保される一方でFDAに対しては審査期間の数値目標が設定された。これまでに1997年、2002年に再承認されている。

2 Best Pharmaceuticals for Children Act

小児への適応拡大の奨励と小児向け医薬品の安全性の確保を目的として2002年に成立した法律。FDAが小児治験に必要な医薬品の優先リストを作成し、それらの医薬品の治験を所定の期間中に実施し報告を行った場合、製薬企業の特許保護期間を6ヶ月間延長するインセンティブ (pediatric exclusivity) を与えている。FDAAAでは、小児治験が必要な製品としてFDAにより指定された時点で特許の残存期間が9ヶ月未満の製品についてはこの優遇措置の対象から除外する改定が加えられた上で再承認された。今回の再承認により、FDAAA施行からさらに5年間この法律が維持される。

3 The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public (2006年9月22日発表)

米国科学アカデミー医学研究所 (IoM) がFDAの委託を受けて、米国の医薬品安全性システムについて評価し、臨床試験の早い段階から市販後調査にわたるFDAの業務改善のための提言を行った報告書。この報告書では、処方箋薬ユーザーフィー法 (PDUFA) によりFDAの資金・人的資源が承認審査プロセスの方に偏って配分されているために、市販後安全性監視がなおざりになっている点が指摘される等、FDA改革の必要性が強調されている。

改善のための提言としては、承認審査部門と市販後安全性管理部門との連携を強化する等のFDAの組織文化の改革、上市2年以内の医薬品には注意喚起の表示を行うことおよび消費者向け広告を制限すること、FDAの権限強化、国民に対してより多くの安全性・有効性に関する情報を提供すること、臨床試験登録を徹底すること、phase 2~4の全ての臨床試験結果の公表等の25の提言が示されている。後にこれらの提言の多くが、FDAAAに盛り込まれることとなった。なお、臨床試験登録に関する提言は、「提言4.11」にまとめられている。

日本では、『医薬品の安全確保システム FDA薬事規制改革への25の提言』として、この報告書の翻訳版がじほう社より出版されている。

り、米国内における今後の臨床試験登録および結果開示のあり方が規定されている。特に結果の開示に関しては、これまでに米国公法として結果公表を義務付けているものはなく、FDAAAがその初めてのものとなる⁴という点で注目される。結果公表の義務化は、今後、2010年9月までの3年間をかけて段階的に進められることとなっており、そのスケジュールが示されている。

またFDAAAでは、1) 承認申請等の際に試験登録済の証明書を提出しなかったまたは虚偽の証明書を提出した場合、2) 試験登録または結果情報の提出を行わなかった場合、3) 虚偽または誤解を招く恐れのある登録情報または結果情報を提出した場合に罰金等の罰則が適用されることとなっているほか、その登録情報がFDAAAの要件を満たしていないことを示す違反通告が登録情報および結果情報のデータバンク上に掲載されることとなっている。

4 これまで米国内では、メイン州法でのみ試験結果の公表が義務付けられていた。