

総括研究報告書

「不適正事案等の比較検討による臨床研究の質の向上の実施に係る研究」

研究代表者 佐藤 暁洋 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 部門長

研究要旨

臨床研究中核病院における不適正事案発生時の検討プロセスについて、それが不適正事案かどうかを判断するための用語の定義に関する調査を法令検索及び文献的に行った。また、それらの検討がどのように施設内で行われているかを各施設へのアンケート調査を通じて行い、その結果が報告されている公開文書である臨床研究中核病院実績報告書の様式 7 を用いて、どのような事象が実際に報告されているかを分析した。

その結果、用語の定義については各種規制間で異なっており、検討プロセスについても施設間で多少の差異があること、その結果、業務報告書様式 7 で報告される件数や内容には施設間での大きな差になっていることが示唆された。

臨床研究のモデルケースとなるべき臨床研究中核病院における不適正事案等の管理体制をより良くしていくことは、日本全体の臨床研究の質向上につながる。各規制間での用語・基準の統一が進むとともに、臨床研究中核病院間で、本報告書を含む事例共有等によって、より適切な体制構築につながることを期待される。

分担研究者氏名・研究機関・職名

佐藤典宏・ 北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 臨床研究開発センター・教授・センター長
渡部歌織・ 東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 臨床試験患者相談部門長/センター長補佐
城本 由記子・ 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 監査室・特任研究員
布施 望・ 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 臨床研究企画部・部長
桑木多佳子・ 国立がん研究センター東病院 研究監査室・室長

A. 研究目的

ICH E6 revision2 にて品質マネジメントに関する記載が付加され、日本でも「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて（令和元年 7 月 5 日薬生薬審発 0705 第 3 号）においても品質マネジメントシステム（以下、QMS）の運用が明記され、被験者保護及び試験結果の信頼性を確保する上ではリスクに応じた医療機関内でのプロセス管理が重要であることが示されている。

また、「医療法の一部改正（臨床研究中核病院関係）の施行等について」（令和 3 年 9 月 9 日医政発 0331 第 69 号）においても、「病院管理者は、当該病院において過去に行われた特定臨床研究について、研究データのねつ造、改ざん、盗用が疑われる事案や、医薬品医療機器等法及び臨床研究法への不適合事案等の特定臨床研究に係る不適正事案の有無について調査を行い、不適正事案を認めた場合には、その原因を究明するとともに、再発防止策の策定や関係者の処分等の是正措置を講じること。」と明記され、臨床研究中核病院としても不適正事案が発生した場合には施設内で Corrective Action/Preventive Action（是正措置・予防措置（以下 CAPA））を通じてのプロセス管理が求められている。

これらに基づいて、各臨床研究中核病院では不適正事案を含む問題事例が発生した場合には、CAPA が立案され、それが各種委員会での検討が行われ適正な臨床研究の実施を担保するための Issue Management のプロセスが構築されている。

そこで、本研究では不適正事案を含む問題事例に関して、各臨床研究中核病院における発生時の検討プロセスを明らかにすることで、各医療機関での QMS 体制について可視化するとともに、それらが各臨床研究中核病院およびその他の医療機関で共有されることによって臨床研究の質の向上を図ることを目的とする。

B.研究方法

B-1.班会議

- ・第1回班会議：令和4年9月8日（火）13:00～15:00（Web）
- ・第2回班会議：令和4年12月23日（木）13:00～15:00（Web）
- ・第3回班会議：令和5年3月3日（木）10:00～12:00（TKP 東京大手町カンファレンスセンター＋Web）

B-2.文献調査（不適正事案に関する用語の定義に関する調査）（計画書では分担研究課題3として記載）

分担研究者：布施望 / 佐藤典宏

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」「臨床研究法」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」及び関連通知などを精査し、不適正事案に相当する用語の定義、それらに関する責任体制、当局報告/公表の必要性などに関して比較・整理を行う。これによって、各制度下での差異を明らかにすることで、不適正事案を各施設が取り扱う上でのばらつきを抑制し、適切な管理を行うための参考資料を作成する。

本研究報告書では、「医療法の一部改正（臨床研究中核病院関係）の施行等について」（令和3年9月9日医政発0331第69号）「～医薬品医療機器等法及び臨床研究法への不適合事案等の特定臨床研究に係る不適正事案～」に基づき、各法規・ガイドラインでの不適合等（表C-1-3を参照）の総称として、不適正事案を用いる。

B-3.文献調査（臨床研究中核病院実績報告書の様式7の分析）（計画書では分担研究課題1として記載）

分担研究者：桑木多佳子 / 城本由記子 / 佐藤暁洋

臨床研究中核病院の業務報告書（様式7）に記載されている特定臨床研究に関する不適正事案を用いて、各臨床研究中核病院での不適正事案について、報告内容・基準・CAPA立案など対応方法などについて比較検討を行う。これによって各臨床研究中核病院がどのような内容を報告対象としているかを明らかにするとともに、分担研究3の内容も踏まえて、公表対象であり臨床研究中核病院の質の評価指標としても用いられる業務報告書の記載の基準などに関する検討を行う。

B-4.アンケート調査（各臨床研究中核病院の不適正事案等の検討プロセスの調査）（計画書では分担研究課題2として記載）

分担研究者：桑木多佳子 / 布施望 / 城本由記子 / 渡部歌織

各臨床研究中核病院に対してインタビューもしくはアンケート調査によって、治験/医師主導治験、特定臨床研究、臨床研究などで発生した逸脱・違反、不適正事案などに対して、どのようにCAPAが立案され、各種の委員会（倫理審査委員会/IRB、治験/臨床研究などを管理する委員会など）に報告・検討が行われているか、CAPAの立案後にどのように実行が担保/トラッキングされているかなどのIssue Management方法に関して調査を行う。併せて、各施設でのQMS体制構築の全体像などについても調査を行う。この結果を各臨床研究中核病院が参照し自施設のプロセスの改善につながる資料として取り纏めを行う。

C.調査結果

C-1.文献調査（不適正事案に関する用語の定義に関する調査）

C-1-1.実施内容

以下の4つの法令又は倫理指針を対象として、不適正事案に関する【用語の定義】、【研究機関又は医療機関の長又は管理者への報告】、当該法令又は倫理指針が規定する【委員会への報告】、【規制当局への報告】及び【情報公開】に係わる規定を調査した。

- (1) 臨床研究法（平成29年法律第16号）
- (2) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成25年法律第85号）（以下、「再生医療等安全性確保法」）
- (3) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年3月23日（令和4年3月10日一部改正））（以下、「生命・医学系指針」）
- (4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）（以下、「GCP」）

なお、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令に関しては、医師主導治験に係わる規定を調査した。

また、当該4法令又は倫理指針については、それぞれ以下の省令、通知又はガイダンスも調査した。

臨床研究法

- ✓ 臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）（以下、「臨床研究法施行規則」）
- ✓ 臨床研究法施行規則の施行等について（平成30年2月28日、医政経発0228第1号／医政研発0228第1号）（令和4年3月31日改正）（以下、「臨床研究法課長通知」）

再生医療等安全性確保法

- ✓ 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（平成26年厚生労働省令第110号）（以下、「再生医療安全性確保法施行規則」）
- ✓ 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（平成26年10月31日、医政研発1031第1号）（令和4年3月31日改正）（以下、「再生医療安全性確保法課長通知」）

生命・医学系指針

- ✓ 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス（令和3年4月16日（令和4年6月6日一部改正））（以下、「生命・医学系指針ガイダンス」）

GCP

- ✓ 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」（令和3年7月30日、薬生薬審発0730第3号）（以下、「GCPガイダンス」）
- ✓ 「「治験の依頼等に係る統一書式」の一部改正について」（令和4年11月30日、医政研発1130第1号／薬生薬審発1130第5号／薬生機審発1130第1号）（以下、「統一書式」）

C-1-2. 調査結果

(1) 臨床研究法

【用語の定義】

① 不適合

- ✓ この省令又は研究計画書に適合していない状態（臨床研究法施行規則第15条）
- ✓ 規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等（臨床研究法課長通知2（12））

② 重大な不適合

- ✓ 臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。（臨床研究法課長通知2（14））

【医療機関の管理者への報告】

速やかに、医療機関の管理者に報告（臨床研究法施行規則第15条）

【委員会への報告】

- 定期報告： 研究責任医師は、不適合の発生状況及びその後の対応について、認定臨床研究審査委員会に報告（臨床研究法施行規則第 59 条）
- 速やかに報告： 研究責任医師は、重大な不適合が判明した場合、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く（臨床研究法施行規則第 15 条）

【規制当局への報告】

認定臨床研究審査委員会は、意見を述べたときは、遅滞なく、厚生労働大臣に報告（臨床研究法第 29 条）

【情報公開】

実施医療機関の管理者は、重大な不適合に関する対応の状況等を公表（臨床研究法課長通知 2（14））

(2) 再生医療等安全性確保法

- ① 不適合
- ✓ 再生医療等がこの省令又は再生医療等提供計画に適合していない状態（再生医療安全性確保法施行規則第 20 条の 2）
 - ✓ 省令又は再生医療等提供計画、研究計画書等の不遵守をいい、研究データの改ざん、ねつ造等を含む（再生医療安全性確保法課長通知 IV（58））
- ② 重大な不適合
- ✓ 細胞提供者又は再生医療等を受ける者の人権や安全性又は結果の信頼性に影響を及ぼすもの。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、再生医療等を受ける者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により再生医療等提供計画、研究計画書に従わなかったものについては含まない。（再生医療安全性確保法課長通知 IV（59））

【医療機関の管理者への報告】

医療機関の管理者に速やかに報告（再生医療安全性確保法施行規則第 20 条の 2）

【委員会への報告】

- 定期報告： 提供機関管理者は、不適合の発生状況及びその後の対応を認定再生医療等委員会に報告（再生医療安全性確保法施行規則第 37 条）
- 速やかに報告： 医療機関の管理者は、重大な不適合が判明した場合、速やかに認定再生医療等委員会の意見を聴く（再生医療安全性確保法施行規則第 20 条の 2）

【規制当局への報告】

認定委員会設置者は、重大な不適合について意見を述べたときは、遅滞なく、厚生労働大臣に報告（再生医療安全性確保法規則第 66 条）

【情報公開】

規定なし

(3) 生命・医学系指針

【用語の定義】

生命・医学系指針では、不適合の定義がされないまま用いられている。また、不適正事案に係わる用語として以下の①～③があり、【研究機関の長への報告】及び【委員会への報告】は①～③の番号を使用した。

- ① 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれ（生命・医学系指針第 11 の 1）
- ② 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれ（生命・医学系指針第 11 の 1）
- ③ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合（生命・医学系指針第 11 の 1）

- ④ 不適合の程度が重大（いわゆる「重大な不適合」）：倫理審査委員会の意見を聴いて、当該研究の倫理的妥当性及び科学的合理性が損なわれるほどに著しくこの指針から逸脱しているかという観点で判断する必要がある。ただし、下記に例示するような場合は、研究の内容にかかわらず、不適合の程度が重大であると考えられ、大臣に報告し公表する必要がある。（生命・医学系指針ガイダンス）
- ✓ 倫理審査委員会の審査又は研究機関の長の許可を受けずに研究を実施した場合
 - ✓ 必要なインフォームド・コンセントの手続を行わずに研究を実施した場合
 - ✓ 研究内容の信頼性を損なう研究結果のねつ造や改ざんが発覚した場合
 - ✓ 「研究に関連する情報の漏えい等」の報告を受けた場合

【研究機関の長への報告】

- ①であって研究の継続に影響を与える：遅滞なく、研究機関の長に報告（生命・医学系指針第 11 の 2）
- ②③：速やかに研究機関の長に報告（生命・医学系指針第 11 の 2）

【委員会への報告】

研究機関の長は、

- ✓ ①～③の報告を受けた場合、必要に応じて、倫理審査委員会の意見を聴く（生命・医学系指針第 11 の 2）
- ✓ 指針に適合していないことを知った場合には、速やかに倫理審査委員会の意見を聴く（生命・医学系指針第 11 の 3）

【規制当局への報告】・【情報公開】

研究機関の長は、この指針に適合していないことを知った場合には、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、必要な対応を行うとともに、不適合の程度が重大であるときは、その対応の状況・結果を大臣に報告し、公表しなければならない。（生命・医学系指針第 11 の 3）

(4) GCP

【用語の定義】

GCP では、不適合や不適正事案に係わる用語の定義がされていないため、用いられている用語をそのまま記載し、【医療機関の長への報告】及び【委員会への報告】は①～⑤の番号を使用した。

- ① 本基準、治験実施計画書及び手順書からの逸脱事項（GCP ガイダンス第 26 条の 8）
- ② 被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合（GCP 第 46 条）
- ③ 治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更（GCP ガイダンス第 46 条）
- ④ 省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（GCP 第 26 条の 10）
- ⑤ 治験実施計画書から逸脱した行為、理由のいかんによらず（GCP ガイダンス第 46 条）

【医療機関の長への報告】

- ① モニターは、治験責任医師及び必要に応じて実施医療機関の長に直ちに伝える（GCP ガイダンス第 26 条の 8）
- ② 治験責任医師は、全てこれを記録し、その旨及びその理由を記載した文書を直ちに実施医療機関の長に提出（GCP 第 46 条）
- ③ 治験責任医師は、実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験審査委員会等に速やかに報告書を提出（GCP ガイダンス第 46 条）
- ④ 自ら治験を実施する者は、当該実施医療機関における治験を中止し、速やかにその旨及びその理由を実施医療機関の長に文書により通知（GCP 第 26 条の 10）
- ⑤ 治験実施報告書（統一書式書式 11）

【委員会への報告】

- ① 実施医療機関の長は、第 26 条の 8 第 2 項に規定するモニタリング報告書を受け取ったときは、当該実施医療機関において治験が適切に行われているかどうか又は適切に行われたかどうかについて、治験審査委員会の意見を聴かなければならない（GCP 第 31 条）*
- ② 治験責任医師は、実施医療機関の長を経由して治験審査委員会等に速やかに報告（GCP ガイダンス第 46 条）
- ③ （同上）
- ④ 実施医療機関の長は、速やかにその旨及びその理由を治験責任医師及び治験審査委員会等に文書により通知（GCP 第 40 条）
- ⑤ 実施医療機関の長は、治験の期間が 1 年を越える場合には、1 年に 1 回以上、治験審査委員会の意見を聴かなければならない。（GCP 第 31 条）

*：企業治験には規定なし

【規制当局への報告】

自ら治験を実施する者は、モニタリング等により指摘を受ける等実施医療機関が本基準又は治験実施計画書に違反し、適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、治験を中止すること。また、不遵守のため治験を中止した場合には、自ら治験を実施する者は規制当局に速やかに報告すること。（GCP ガイダンス第 26 条の 10）

【情報公開】

規定なし

C-1-3. 考察

表 C-1-3 に調査結果を纏めた。

以下、4 つの法令又は倫理指針それぞれについて考察するとともに、【用語の定義】、【委員会への報告】、【規制当局への報告】、【情報公開】それぞれの観点から考察する。

臨床研究法及び再生医療等安全性確保法

- ✓ 臨床研究法及び再生医療等安全性確保法の不適合及び重大な不適合は、ほぼ同じ内容となっている。臨床研究法では、臨床研究の対象者が対象となっている一方、再生医療等安全性確保法では、細胞提供者又は再生医療等を受ける者が対象となっている。
- ✓ 重大な不適合について、臨床研究法では、研究責任医師が速やかに委員会の意見を聴くこととなっているが、再生医療等安全性確保法では、医療機関の管理者が速やかに委員会の意見を聴くこととなっている。
- ✓ 規制当局への報告については、委員会が意見を述べたときは、遅滞なく、委員会が厚生労働大臣に報告することとなっている。
- ✓ 情報公開について、臨床研究法では、令和 4 年 4 月から、実施医療機関の管理者が重大な不適合に関する対応の状況等を公表することとされたが、再生医療等安全性確保法では情報公開に関する規定がない。

生命・医学系指針

- ✓ 不適合についての定義はないが、不適正事案に係わる用語として①～③の規定がある。
- ✓ 委員会への報告について、研究機関の長が倫理審査委員会の意見を聴くこととなっている。
- ✓ 規制当局への報告について、研究期間の長が委員会の意見を聴いて、不適合の程度が重大（いわゆる「重大な不適合」）であるときは、大臣に報告し、さらに公表することとなっている。

GCP

- ✓ 不適合についての定義はないが、①～⑤の個別の規定があり、それぞれの規定に基づいて、治験審査委員会の意見を聴く、報告又は通知することになっている。

- ✓ 規制当局への報告は、不遵守のため治験を中止した場合に限定される。
- ✓ 情報公開の規定はない。

【用語の定義】

- ✓ 臨床研究法及び再生医療等安全性確保法では、不適合及び重大な不適合が規定されている。
- ✓ 生命・医学系研究では、不適合についての定義はないが、①～③の不適正事案及び④不適合の程度が重大（いわゆる「重大な不適合」）が規定されている。
- ✓ GCP では、不適合についての定義はないが、①～⑤に示す不適正事案の規定がある。

【委員会への報告】

- ✓ 臨床研究法では、重大な不適合について、研究責任医師が速やかに委員会の意見を聴くこととなっており、重大以外の不適合については、定期報告で委員会に報告することになっている。
- ✓ 再生医療等安全性確保法では、重大な不適合について、医療機関の管理者が速やかに委員会の意見を聴くこととなっており、重大以外の不適合については、定期報告で委員会に報告することになっている。
- ✓ 生命・医学系指針では、研究機関の長が①～③について必要に応じて、不適合については、速やかに委員会の意見を聴くことになっている。
- ✓ GCP では、医療機関の長が、①～⑤それぞれの規定に基づいて委員会に報告することになっている。

【規制当局への報告】

- ✓ 臨床研究法、再生医療等安全性確保法ともに、委員会が意見を述べたときは、委員会又は委員会設置者が、遅滞なく、厚生労働大臣に報告することとなっている。
- ✓ 生命・医学系指針では、研究機関の長が、委員会の意見を聴いて、不適合の程度が重大（いわゆる「重大な不適合」）であるときは、厚生労働大臣等に報告することとなっている。
- ✓ GCP では、不遵守のため治験を中止した場合に自ら治験を実施する者が規制当局に速やかに報告することとなっている。
- ✓ EUROPEAN MEDICINES AGENCY が発行する Guideline for the notification of serious breaches of Regulation (EU) No 536/2014 or the clinical trial protocol では、Serious breach (Any deviation of the approved protocol version or the clinical trial regulation that is likely to affect the safety, rights of trial participants and/or data reliability and robustness to a significant degree in a clinical trial.) として、規制当局への報告が必要な不適正事案が例示されている。

【情報公開】

- ✓ 臨床研究法では、情報公開について、令和 4 年 4 月から、実施医療機関の管理者が重大な不適合に関する対応の状況等を公表することとされた。
- ✓ 生命・医学系指針では、研究機関の長が、委員会の意見を聴いて、不適合の程度が重大であるときは、公表することとなっている。
- ✓ 再生医療等安全性及び GCP では情報公開に係わる規定はない。

表 C-1-3 4つの法令・倫理指針のまとめ

	臨床研究法	再生医療等の安全性の確保等に関する法律 (再生医療等安全性確保法)	人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (生命・医学系指針)	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)
用語の定義	<ul style="list-style-type: none"> ① 不適合 <ul style="list-style-type: none"> ・ この省令又は研究計画書に適合していない状態 ・ 規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等 ② 重大な不適合 <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。 ・ 例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守 	<ul style="list-style-type: none"> ① 不適合 <ul style="list-style-type: none"> ・ 再生医療等がこの省令又は再生医療等提供計画に適合していない状態 ・ 省令又は再生医療等提供計画、研究計画書等の不遵守をいい、研究データの改ざん、ねつ造等を含む ② 重大な不適合 <ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞提供者又は再生医療等を受ける者の人権や安全性又は結果の信頼性に影響を及ぼすもの。 ・ 例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守 	<ul style="list-style-type: none"> ① 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう ② 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう ③ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念 ④ 不適合の程度が重大（重大な不適合）倫理的妥当性及び科学的合理性が損なわれるほどに著しく指針から逸脱しているかという観点で判断 例：無許可研究の実施、必要な IC の手続を行わずに研究を実施、研究結果のねつ造や改ざん、情報の漏えい等 	<ul style="list-style-type: none"> ① 本基準、治験実施計画書及び手順書からの逸脱事項 ② 被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合 ③ 治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更 ④ 省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合 ⑤ 治験実施計画書から逸脱した行為
委員会への報告	<p>研究責任医師が</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 定期報告で報告 ② 速やかに臨床研究審査委員会の意見を聴く 	<p>医療機関の管理者が</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 定期報告で報告 ② 速やかに認定再生医療等委員会の意見を聴く 	<p>研究機関の長が</p> <ul style="list-style-type: none"> ①～③ 必要に応じて 不適合 速やかに <p>倫理審査委員会の意見を聴く</p>	<p>医療機関の長が（又は経由して）</p> <ul style="list-style-type: none"> ① モニタリング報告書について ② 速やかに ③ 速やかに ④ 速やかに ⑤ 継続審査として <p>治験審査委員会の意見を聴く</p>
規制当局への報告	<p>認定臨床研究審査委員会は、意見を述べたときは、遅滞なく、厚生労働大臣に報告</p>	<p>認定委員会設置者は、重大な不適合について意見を述べたときは、遅滞なく、厚生労働大臣に報告</p>	<p>研究機関の長は、不適合の程度が重大（重大な不適合）であるときは、その対応の状況・結果を大臣に報告し、公表</p>	<p>④ 不遵守のため治験を中止した場合、自ら治験を実施する者は規制当局に速やかに報告</p>
情報公開	<p>実施医療機関の管理者は、重大な不適合に関する対応の状況等を公表</p>	<p>規定なし</p>	<p>研究機関の長は、不適合の程度が重大（重大な不適合）であるときは、その対応の状況・結果を大臣に報告し、公表</p>	<p>規定なし</p>

C-2. 文献調査（臨床研究中核病院実績報告書の様式7.の分析）

C-2-1. 実施内容

厚生労働省のホームページに公開された「臨床研究中核病院に係る業務報告書」の様式第7「3 特定臨床研究に関する不適正事案」として当該報告書に記載された事案を集計、分析を行った。なお、分析は、試験や報告された不適正事案のカテゴリ一訳を研究班として記載内容から判断し行った。対象の報告書は、直近で公開されている令和3年度、令和2年度、令和元年及び平成30年度の4年分の報告書（全51報告書）とした。（調査期間中に承認された施設については提出されている年度のみ調査を行った。）

C-2-2. 調査結果

(1) 全不適正事案報告数、報告所見数（表C-2-2-1参照）

4年分の報告数は263件、報告所見数*は280件であった。毎年の報告件数は年々増加していた。（調査期間中に認定された2施設分の報告件数を除き確認）

*報告に複数の事案を含む場合があったため報告所見数としてカウントをした。

(2) 中核病院別報告所見数（表C-2-2-1、図C-2-2-2参照）

各中核病院の報告所見数を集計したところ、調査4年の最小報告件数0件、最大報告件数20件であった。各中核病院の年度別報告書件数は、1.25件～14.75件であり、各病院により報告件数の差が認められた。

表C-2-2-1 各中核病院 年度別報告所見数

施設#	H30 (2018)	R1 (2019)	R2 (2020)	R3 (2021)	総計
01	1	1	2	1	5
02	13	20	7	9	49
03	0	4	8	6	18
04	1	4	3	3	11
05	9	10	6	8	33
06	2	0	0	3	5
07	4	8	12	10	34
08	1	2	3	16	22
09	1	1	6	3	11
10	15	12	18	14	59
11	0	2	4	9	15
12	0	1	1	2	5
13	—	—	2	3	5
14	—	—	—	8	8
総計	48	65	72	95	280

— : 当該年度の業務報告は無

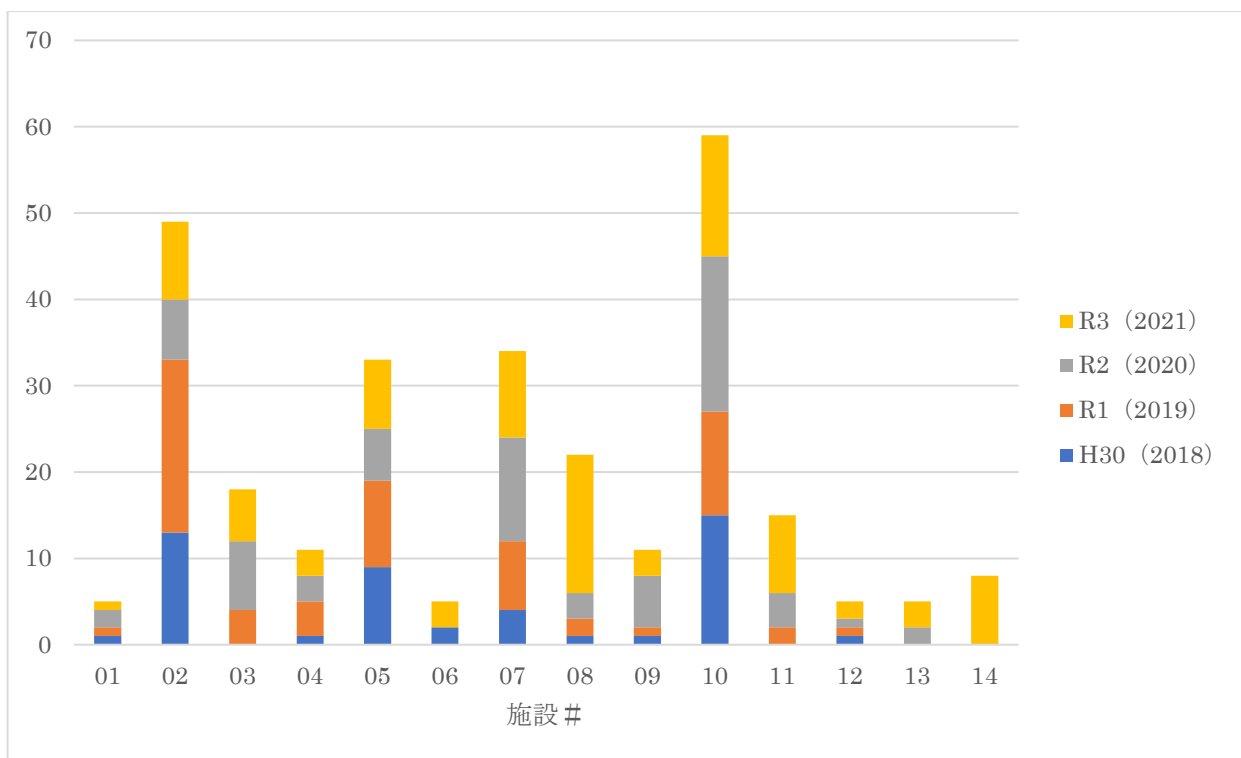


図 C-2-2-2 各中核病院 年度別報告所見

(3) 試験別報告所見数 (図 C-2-2-3 参照)

各試験の種類別に報告所見数を集計したところ、調査 4 年間の報告所見数 280 件のうち、約 30% (80 件) が治験に関する不適正事案であった。約 70% (196 件) は特定臨床研究等であった。なお、特定臨床研究に関する不適正事案の報告書件数は年々増加し R3 年度の全報告所見 95 件中 73 件 (77%) が特定臨床研究であり、前年度 (72 件中 31 件、43%) から大幅に増加していた。

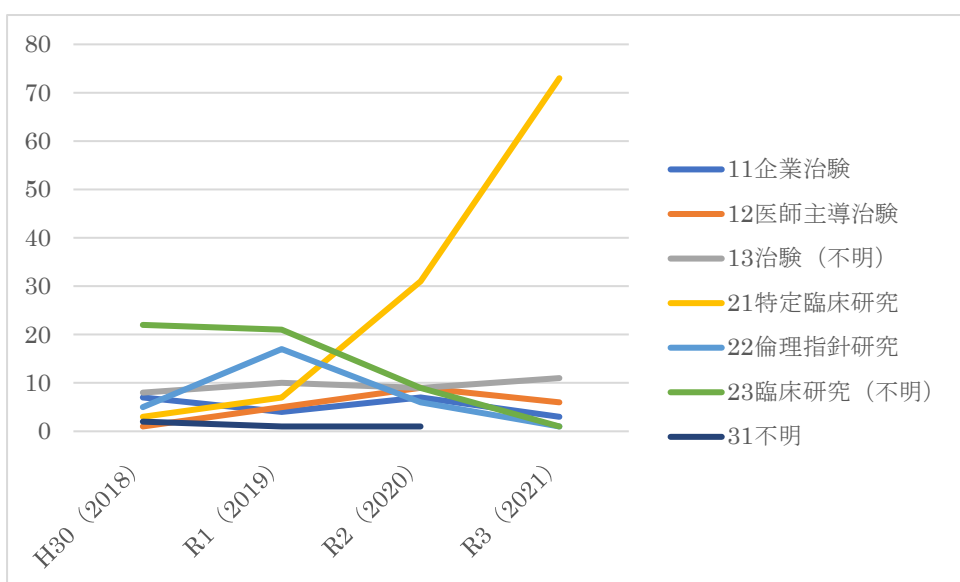


図 C-2-2-3 年度別試験別報告所見

なお調査対象 4 年の各中核病院の試験別件数は以下の図 C-2-2-4 に示す。14 施設中 5 施設は治験に関する不適正事案の報告はなく、臨床研究に関する報告のみであった。

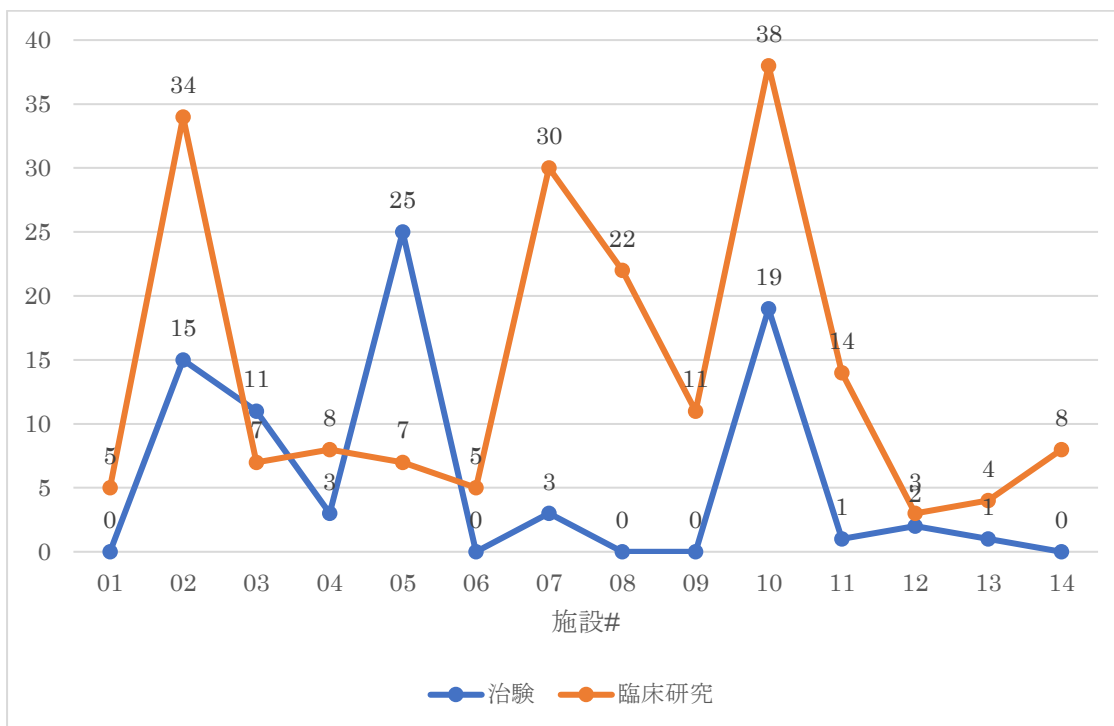


図 C-2-2-4 病院別 治験/臨床研究別 報告所見

(4) 報告所見の 카테고리別件数 (図 C-2-2-5、図 C-2-2-6)

調査対象 4 年間の報告所見 280 件がどのような所見であったかを集計したところ、プロトコール違反が一番多く全体の 31% (88 件) であった。その他、多く挙げられた所見は、手続き関連 20% (57 件)、実施体制 18% (51 件)、IC 関連 16% (45 件)、試験マネジメント関連 7% (19 件) であった。なお、個人情報関連、研究不正に関する所見も各 2% (各 6 件) 認められた。(図 C-2-2-5 参照)

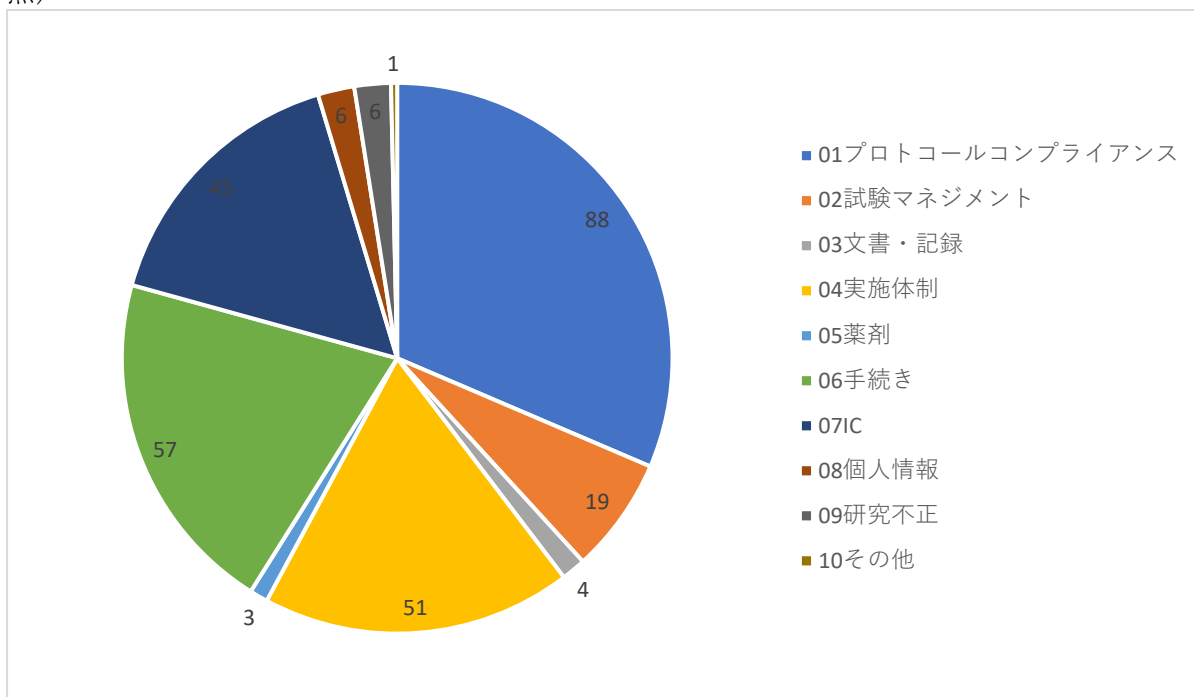


図 C-2-2-5 カテゴリ別報告所見

年度別にカテゴリーの比較をしたところ、プロトコールコンプライアンスに関する報告が他のカテゴリーに比べ R2 年度以降増加していた。

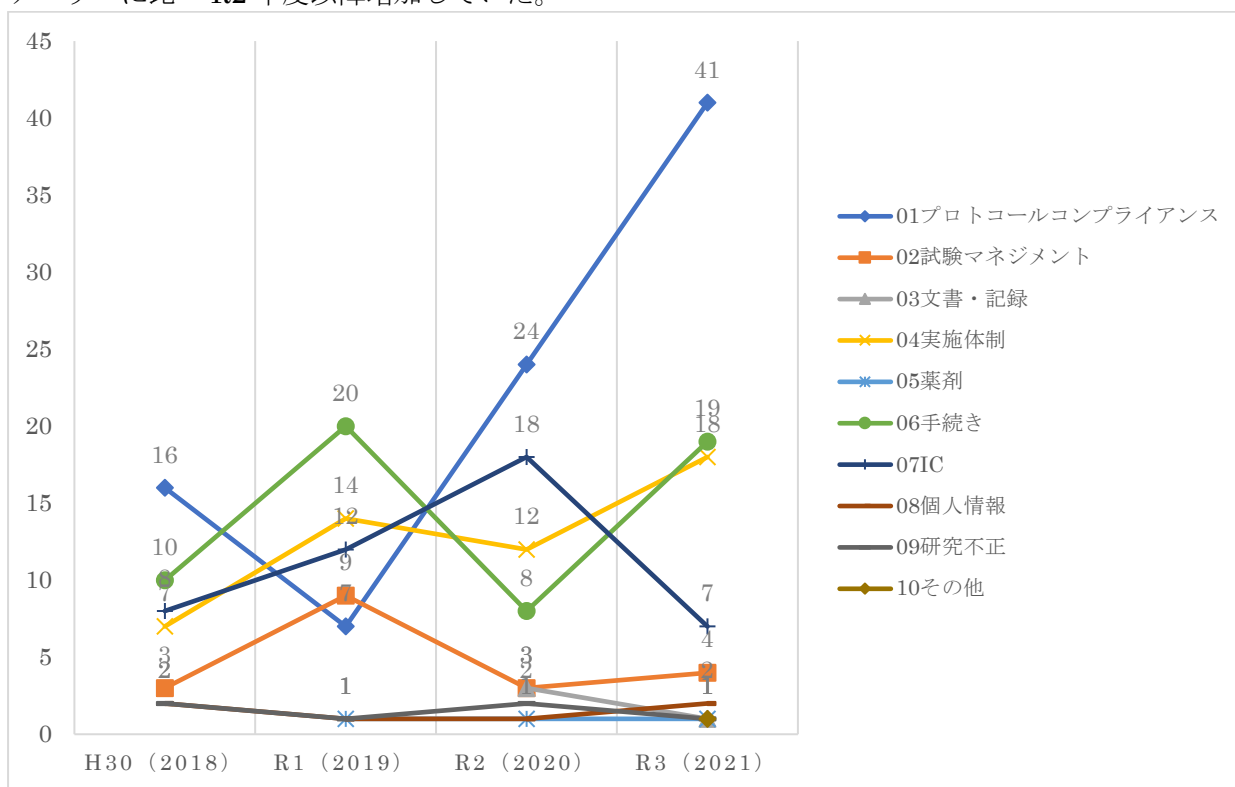


図 C-2-2-6 年度別カテゴリー別報告所見

多く報告が認められたカテゴリーの内訳を次に示す。

- ① プロトコールコンプライアンス 88 件 (図 C-2-2-7)
 プロトコールコンプライアンス違反で多く認められたのは、選択除外基準 34 件、治験薬・試験薬投与 24 件、併用薬・併用療法、SAE 報告各 6 件であった。

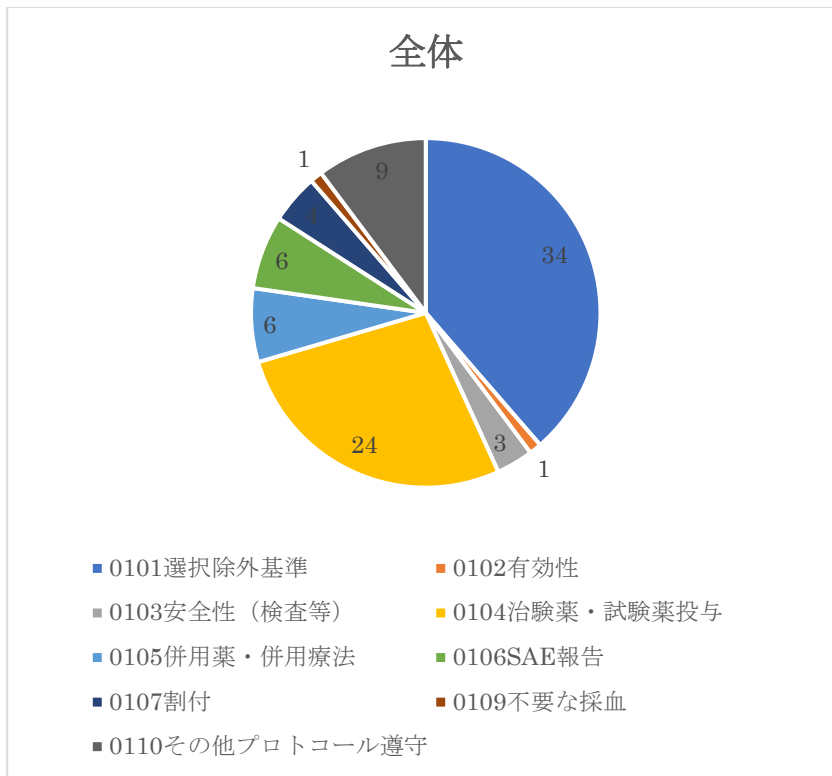


図 C-2-2-7 カテゴリー別（プロトコールコンプライアンス）報告所見

なお、治験及び臨床研究ともに多くみられた報告所見は選択除外基準、治験薬・試験薬投与に関する不適合・不遵守であった。

② 手続き 57 件 (図 C-2-2-8)

約半数が IRB/CRB 等申請関連の違反で 28 件であった。その他、IRB/CRB の審査、議事録等の問題 13 件、指示決定/管理者報告、当局報告・申請等、および COI に関する所見が各 3 件認められた。なお、治験に関しては「当局報告・申請等」の 1 件のみであり、ほとんどが臨床研究に関するものであった。

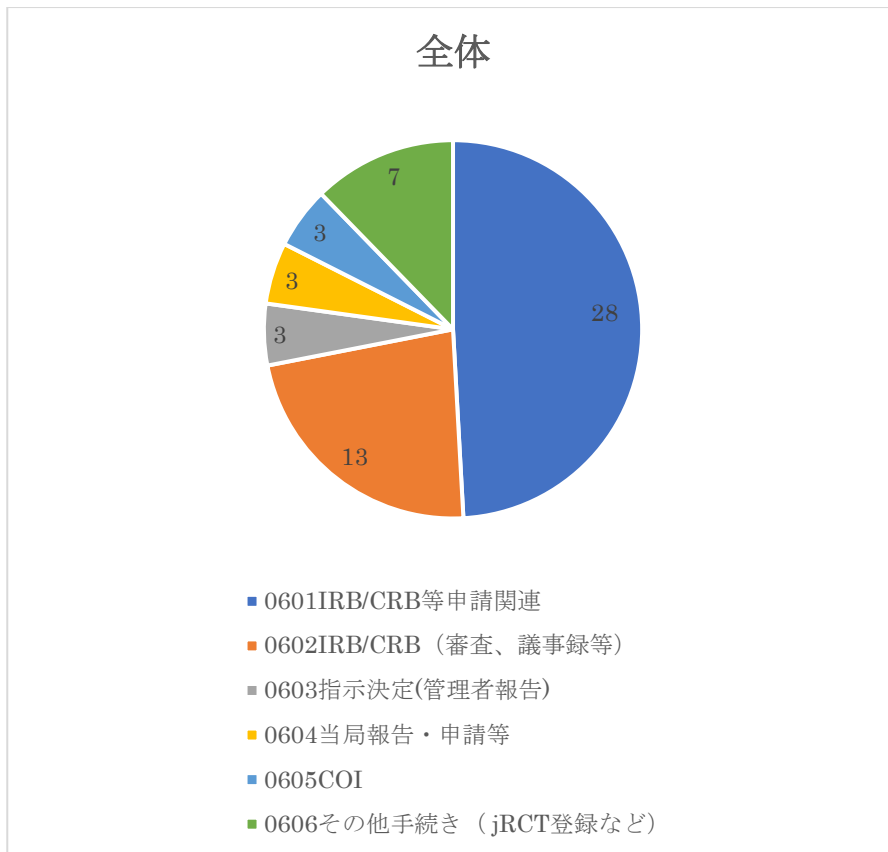


図 C-2-2-8 カテゴリー別（手続き）報告所見

③ 実施体制 51 件 (図 C-2-2-9)

実施体制で多く認められたのは、担当者の指名に関して 38 件、資格・トレーニング 10 件であった。担当者の指名は治験、臨床研究ともに多く認められた。

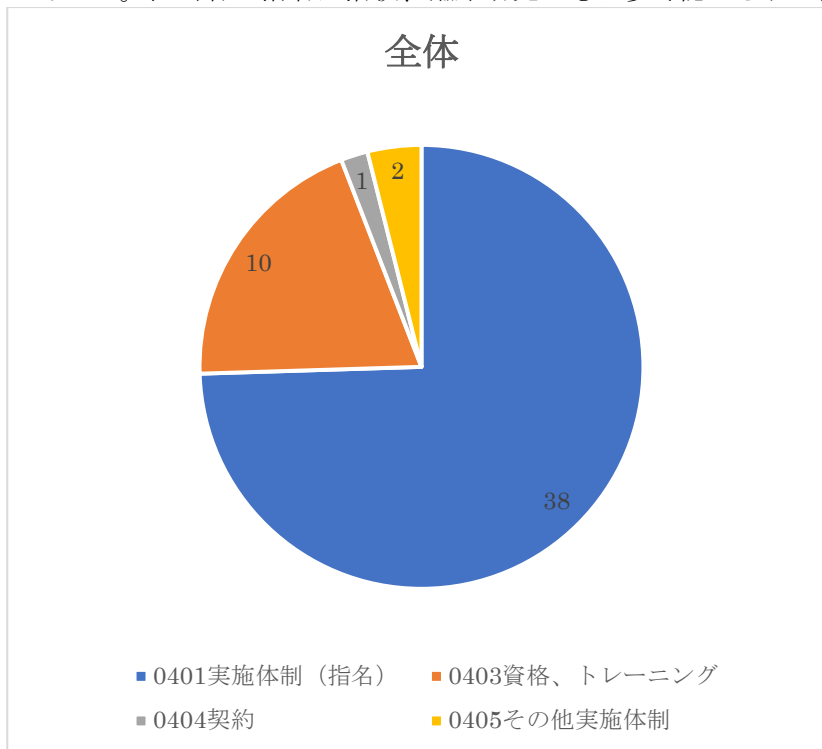


図 C-2-2-9 カテゴリー別（実施体制）報告所見

④ IC 45 件 (図 C-2-2-10)

IC 未取得 19 件、口頭同意取得及び IC 文書保存に関する所見が各 5 件認められた。

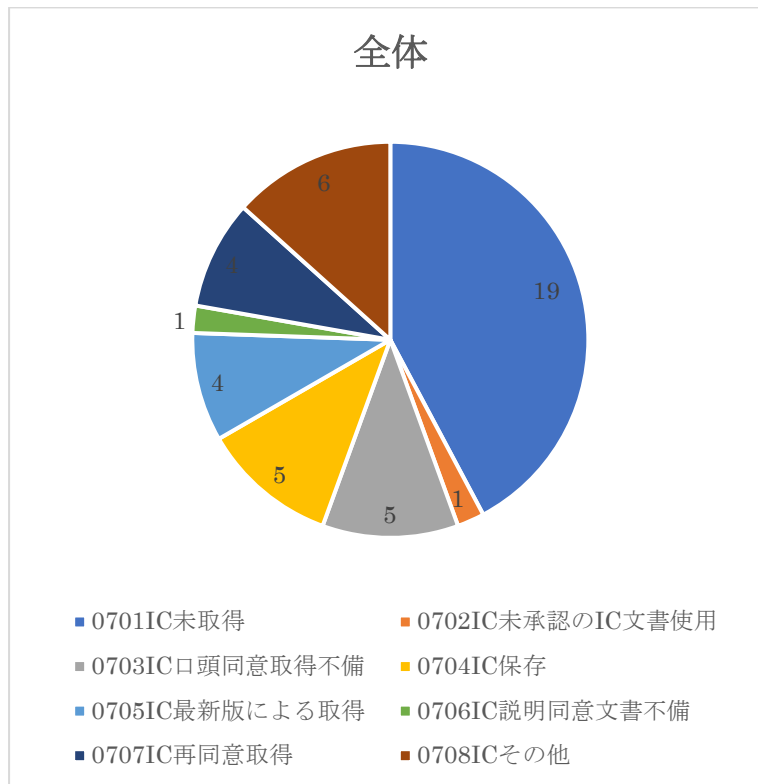


図 C-2-2-10 カテゴリー別 (IC) 報告所見

(5) 調査委員会、厚労省報告、公表の有無

報告所見 280 件のうち、調査委員会、厚労省報告、および公表に関して業務報告書に記載された報告所見数を確認した。

- 調査委員会が立ち上げられたと記載された所見は 20 件あった。内訳は IC に関して 8 件、研究不正 6 件、プロトコルコンプライアンス 4 件、手続き及び実施体制が各 1 件であった。
- 厚労省に報告がされたと記載された所見は 16 件あり、内訳は IC に関して 8 件、研究不正 3 件、手続き及び実施体制各 2 件、プロトコルコンプライアンス 1 件であった。
- 公表されたと記載された所見は 10 件であり、IC 及び手続き各 3 件、研究不正及びプロトコルコンプライアンス各 2 件であった。

(6) 病院内の検討状況、CAPA の立案

様式 7 は「不適正事案の概要」、「不適正事案に関する対応状況」、「是正措置」を記載する欄が設けられている。各中核病院は、不適正事案に関する対応状況欄に病院内の手続きに従い、各委員会に報告されたことを記載していた。ただ一部所見では院内での検討状況に関して未記載のものもあったが、所見の内容から軽微な不適正事案に該当すると思われるものに多く認められた。CAPA に関しては立案された「是正措置」欄に記載がされていた。

C-2-3. 考察

不適正事案の発生数は、各病院における治験・臨床研究の実施件数に寄ると考えられるが、報告所見数に差が認められたことから報告する不適正事案の基準は各病院でバラバラであると考えられた。年度業務報告書を作成する際、各中核病院は不適正事案として何を記載すべきかを模索して記載している。厚労省より記載すべき事案の例示、例えば厚労省に報告した事案、公表に至った事案、また病院長が管轄する会議体で審議がされ被験者に重大な健康被害及びデータの信頼性に影響を与える

事案と判断された事案、等を提示することで基準の統一が進むと考えられた。

C-3. アンケート調査（各臨床研究中核病院の不適正事案等の検討プロセスの調査）

C3-1. 実施内容

各中核病院の不適正事案等の検討プロセスを調査するため、任意提出のアンケート調査を実施した。調査は各試験別（治験、臨床研究法に従う臨床研究、倫理指針に従う臨床研究）及び共通項目である以下を調査した。

<試験別>

- 収集する不適正事案（基準、管理）
- 是正措置・予防措置（以下 CAPA）の立案及び履行状況等の確認プロセス

<共通>

- 不適正事案発生時の協議（調査委員会の設置、検討プロセス）
- 業務報告書に記載する不適正事案
- 重大な不適正事案の公表

調査は中核病院が参加している ARO 協議会の事務局を通じ、ARO 協議会に参加している医療機関に対して Web による調査を実施した。調査を行った結果、中核病院全 14 施設及びそれ以外の 4 施設の計 18 施設より回答がされた。

C-3-2. 調査結果

全 18 施設の調査結果は付録 2 として添付する。なお中核病院とその他の医療機関で集計上大きな違いは無いように思われた。以下、中核病院の集計結果を主に示す。

(1) 収集する不適正事案の管理状況

① 不適正事案の一括管理

不適正事案の管理状況を確認したところ、ほとんどの病院で一括管理が行われていた。一番多かったのは「臨床研究法に従う臨床研究」で 13 施設（93%）、続いて「治験」12 施設（86%）、「倫理指針に従う臨床研究」11 施設（79%）の中核病院で一括管理がされていた。

なお、中核病院以外の 4 医療機関に関しては、治験・臨床研究に関して一括管理が行われていた。

② 収集の範囲

院内で発生した不適合・逸脱等の収集範囲に関して確認したところ、「臨床研究法に従う臨床研究」では 10 施設（71%）で「軽微なものも含めてすべて収集」がされていた。「治験」において「軽微なものも含めてすべて収集」は 7 施設（50%）と臨床研究に比べて少なかった。「重大なもののみ収集」はいずれの治験・臨床研究別で 3 施設（21%）であった。臨床研究においては、一定の基準を決めて収集している施設は無かった。

「その他」として回答されたのは、「治験」（3 施設、21%）の回答としては、「軽微なものも含めて情報がわかるよう記録することが規定されているがリスト化はしていない」「一定の基準があるものと責任医師の自発報告のものがある」「病院長の責務として軽微なものは収集していない」との回答がなされた。その他として「臨床研究法に従う臨床研究」（1 施設、7%）においては、「研究者や当センター支援者より報告があった不適正事案（重大、軽微にかかわらず）を収集」、「倫理指針に従う臨床研究」（2 施設、14%）においては、「研究者や当センター支援者より報告があった不適正事案（重大、軽微にかかわらず）を収集」「ガイドラインに従って対応」との回答がなされた。

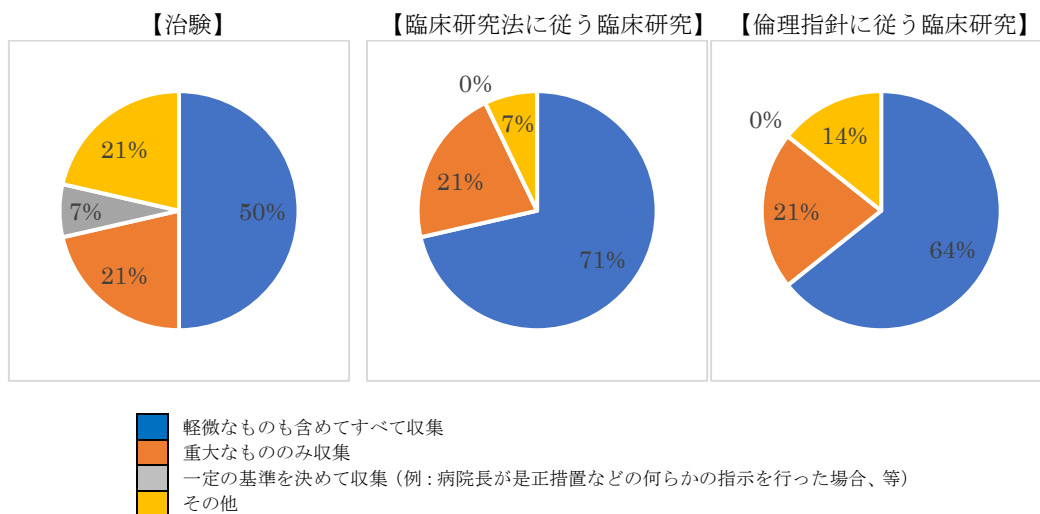


図 C-3-2-1 不適合・逸脱の収集範囲

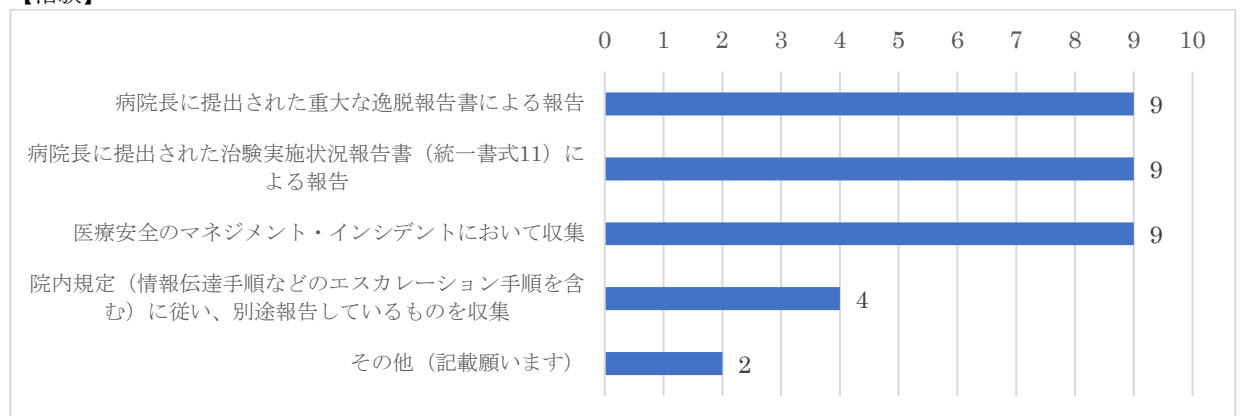
③ 収集の基準

院内で発生した不適合・逸脱等の収集範囲に関して確認したところ、「病院として手順書等に報告基準を定め収集」は治験 6 施設 (43%)、臨床研究法に従う臨床研究 8 施設 (57%)、倫理指針に従う臨床研究 7 施設 (50%)、「基準を定めておらず責任医師等からの自発報告が行われた場合のみ把握」は治験 5 施設 (36%)、臨床研究法・倫理指針各 6 施設 (43%) であった。

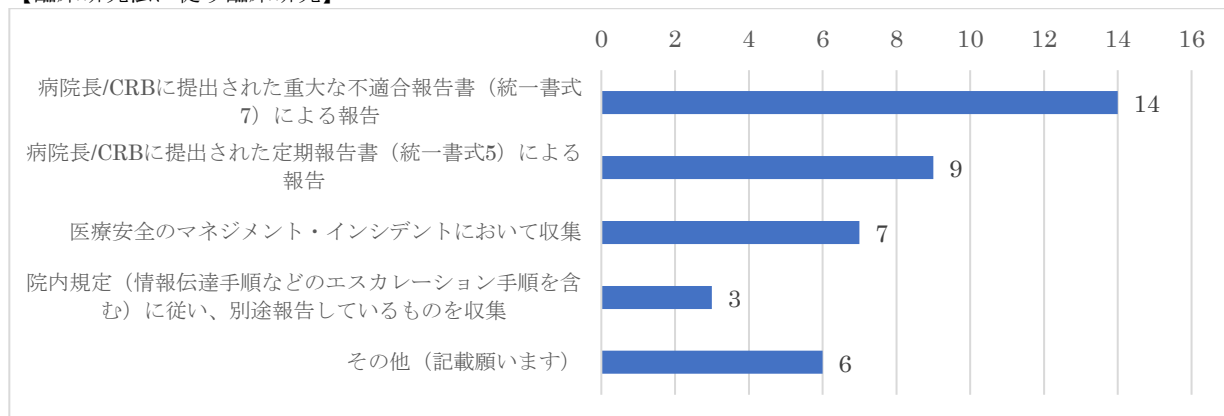
④ 把握・収集の情報源

不適合・逸脱の把握・収集をどのように行っているかに関して確認したところ、「病院長に提出された重大な逸脱・不適合報告書による報告」、「実施状況・定期報告書」、「医療安全のマネジメント・インシデントによる報告」が、治験・臨床研究ともに多く認められた。その他としては治験においては「担当 CRC からの情報収集」、臨床研究に関しては「モニタリング」、「該当部署への報告・相談」、「カンファレンス、データセンター等の感知」を情報源としている施設が認められた。なお臨床研究法においては院内書式を別途作成し収集している施設も認められた。(図 C-3-2-2 参照)

【治験】



【臨床研究法に従う臨床研究】



【倫理指針に従う臨床研究】

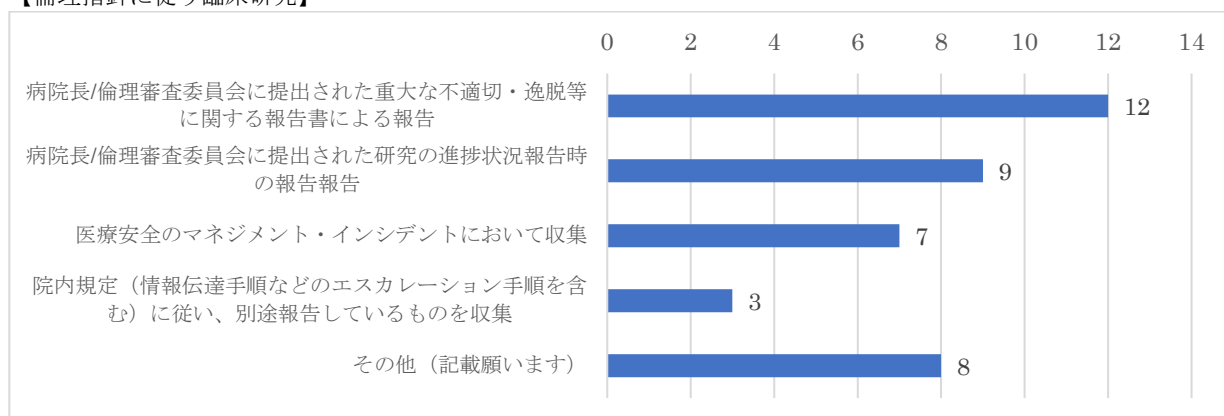


図 C-3-2-2 不適合・逸脱の情報源

⑤ 上記以外の各病院の特長

以下のような回答があった。（抜粋）

- ・（治験）重大な逸脱は、被験者保護室にも報告し、規制横断的に共有している。
- ・（治験）ISO9001 認証の品質管理システムにおいて、不適合として CRC 部門にて逸脱を管理している。また、SMO の CRC が担当する試験についても月 1 回の SMO ミーティングにて報告漏れが無いかな等の確認を行っている。
- ・（臨床研究）院内で実施されている各種臨床系研究の一部を抽出し、適用規制への適合性を確認する「法・倫理指針適合性監査」を 2015 年度より開始し、現在まで約 450 課題を対象に実施しており、重大な逸脱・不適合の発生防止に一定の効果を挙げている。
- ・（臨床研究）不適合の情報の収集は XXX 課である事務がおこなっているが、重大にあたるかどうかは、XXX センターの教員がおこなっている。事務と教員が一体となって対応している。

(2) 是正措置・予防措置（以下 CAPA）の立案、履行状況等の確認プロセス

① CAPA の立案者

CAPA の立案者に関して確認したところ表 C-3-2-3 に示すような回答があった。治験では全施設、臨床研究では 13 施設において責任医師が CAPA を立案していた。なお、臨床研究においては病院長が CAPA を作成（指示）している施設が治験よりも多かった。また臨床研究においては、調整事務局及び研究代表医師により CAPA が立案されているという回答が多くあった。

表 C-3-2-3 CAPA の立案者

	治験責任医師／ 研究責任医師／ 研究責任者が 作成	病院長が CAPA を作成（指示）	病院長を補佐す る会議体で CAPA を作成	治験依頼者（企 業治験）／治験 調整事務局（医 師主導治験）／ 調整事務局・研 究代表医師（臨 床研究）が 作成	その他
企業治験	14	3	4	2	4
医師主導治験	14	3	4	5	4
臨床研究法	13	7	5	9	4
倫理指針	13	6	5	9	5

② 立案された CAPA の適切性を確認するプロセス

治験 10 施設（71%）、臨床研究 11 施設（79%）において、立案された CAPA の適切性を確認するプロセスが「あり」との回答がなされた。

当該プロセスは治験においては、「IRB にて審議・確認」、「品質管理責任者が適切かを確認」、「病院長を補佐する会議体で検討・適切性の確認」、「CRC 部門内の逸脱管理 WG にて逸脱内容や原因分析等から CAPA の適切性を確認」、「被験者保護室会議へ報告し再発防止策が妥当かを確認」等が挙げられた。臨床研究においても「CRB 等での確認」等、治験のプロセスとほぼ同様の回答がなされた。

③ CAPA の履行状況を確認するプロセス

治験・臨床研究ともに 9 施設（64%）において履行状況を確認するプロセスが「あり」との回答がなされた。

当該プロセスは治験においては「IRB・IRB 事務局で確認・IRB が経過報告を要求」、「モニタリング・監査において確認」、「品質管理担当者に報告」、「品質管理担当者が取り纏め後病院長を補佐する会議体で確認」等の回答があった。臨床研究では「CRB で確認」、「モニタリングにおいて確認」、「フォローアップ監査・フォローアップ点検」、「品質管理担当者に報告」、「品質管理担当者が取り纏め後病院長を補佐する会議体で確認」等が挙げられた。

各施設の作成された CAPA の適切性の確認・実行状況の確認体制について以下の表 C-3-2-3B にまとめた。

表 C-3-2-3B 施設毎の CAPA の確認・実行状況の確認（追跡）体制

施設	治験		臨床研究	
	適切性確認	実行状況	適切性確認	実行状況確認
A	X	X	X	X
B	X	X	X	X
C				
D	X		X	
E	X	X	X	X
F	X	X	X	X
G	X	X	X	X
H				
I	X	X	X	X
J				
K	X	X	X	
L	X	X	X	X
M	X	X	X	X
N			X	X

x=あり

上記のように、治験と臨床研究ではほぼ同じような体制がとられている施設が多く、治験・臨床研究共に CAPA の確認・追跡体制がとられている施設が 8 施設、治験・臨床研究共に CAPA の確認のみが 1 施設、治験は確認・追跡、臨床研究は確認のみが 1 施設、臨床研究のみ確認・追跡が 1 施設、CAPA の確認・追跡を行っていない施設が 2 施設であった。

(3) 不適正事案発生時の協議（調査委員会の設置、検討プロセス）

① 発生した重大な不適合・逸脱等を協議するプロセス

1 施設以外の 13 施設において病院長を補佐する会議体にて協議がされていた。その他、図 C-3-2-4A に示すような協議が行われていた。

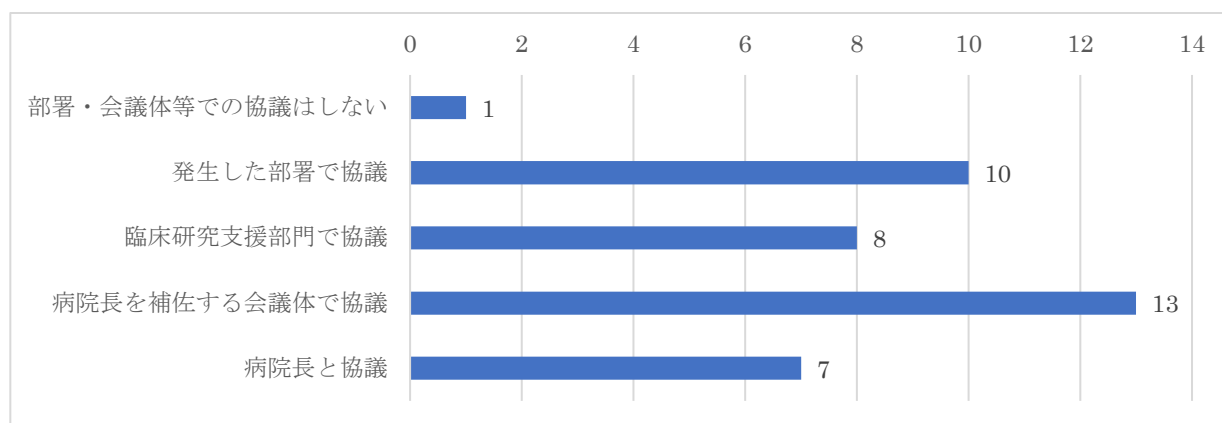


図 C-3-2-4A 重大な不適合・CAPA の逸脱の協議

また、施設毎に部署→支援部門→補佐する会議体→病院長との協議の流れがどのようになっているかについて、アンケートを元に図式化した。(図 C-3-2-4B)

施設	部署・会議体等 での協議はしな い	発生した部署で 協議	臨床研究支援部 門で協議	病院長を補佐す る会議体で協議	病院長と協議
A		X	X	X	X
B		X	X	X	X
C				X	X
D		X		X	
E		X	X	X	X
F	X		X		X
G		X	X	X	
H		X		X	
I		X	X	X	
J			X	X	
K		X		X	
L				X	
M		X	X	X	X
N		X		X	X

図 C-3-2-4B 検討フロー

すべての病院で病院長を補佐する会議体以上（アンケートで病院長と協議との選択が無くとも病院長を補佐する会議体には病院長が含まれると考えられる）での検討が行われており、中核病院の要件である「(イ) 病院管理者は、当該病院において過去に行われた特定臨床研究について、研究データのねつ造、改ざん、盗用が疑われる事案や、医薬品医療機器等法及び臨床研究法への不適合事案等の特定臨床研究に係る不適正事案の有無について調査を行い、不適正事案を認めた場合には、その原因を究明するとともに、再発防止策の策定や関係者の処分等の是正措置を講じること。」を満たす検討体制を取っていることが分かる。

ただ、発生した部署や臨床研究支援部門での協議をどの程度行ってから病院長を補佐する会議体において検討しているかについては施設毎に異なっていた。

② 調査委員会の設置・調査内容

調査委員会の設置に関して基準がある施設は 9 施設（64%）であった。

基準がある施設全 9 施設において「ねつ造、改ざん、盗用」は調査、また「被験者に重大な影響を与える」及び「試験結果に重大な影響を与える」不適合・逸脱は各 7 施設、その他研究費不正、COI・知財等に関わる重大事案、病院長が事実関係を調査することが必要と判断した事案に関して調査を行うとのことであった。

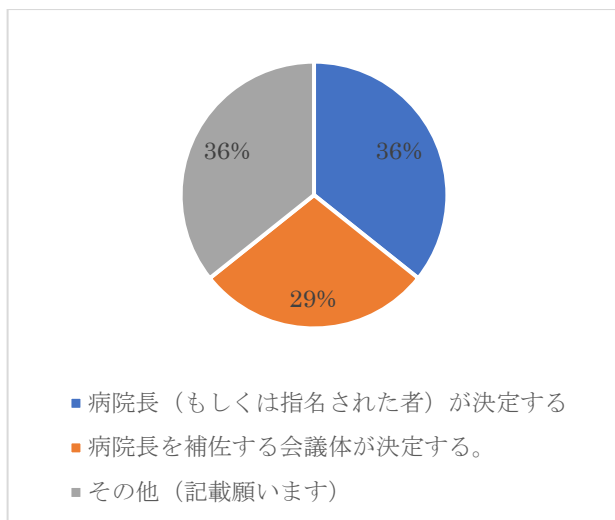
③ 院内の検討プロセス

詳細は付録 2 の 3-4 を参照のこと。

(4) 業務報告書に記載する不適正事案

① 記載内容の決定

病院長（もしくは指名された者）が決定している施設が 5 施設（36%）、病院長を補佐する会議体にて決定が 4 施設（29%）、その他が 5 施設（36%）であった。



その他

- ・ 治験については、IRB 事務局が IRB 審議された重大な不適合/逸脱を全数記載、特定臨床研究等については、CRB 事務局が CRB 審議された不適合/逸脱事案の全権を対象として記載
- ・ 特定臨床研究の実施を支援する部門
- ・ XXX センターが選定し、病院長の確認を経て決定
- ・ 臨床研究安全管理担当者が原案を作成し病院長が決定
- ・ 治験は医師主導治験に関する SOP に則り、臨床研究実施部門長が判断。
臨床研究は被験者保護部門が病院長に報告された「重大な不適合報告」を収集し判断

図 C-3-2-5 業務報告書の記載内容の決定

② 業務報告書に記載する不適正事案

業務報告書に把握している重大な不適合/逸脱に関して全数記載している施設は 8 施設であった。抽出して記載している施設は 6 施設であった。その他として、必ずしも重大とは判断されなかったが、特に報告を要すると判断した事案を報告、重大でない不適正事案も報告しているとの回答もあった（図 C-3-2-6A 参照）。

なお抽出して記載している 6 施設では、抽出基準がある施設が 3 施設、無い施設が 3 施設であった。

なお、報告すべき不適正事案の具体的な基準が示されていないため病院により報告の件数や内容が大きく異なることから改善を要する、報告すべき不適正事案の範囲が不明確で作成時の課題、等の意見が出された。

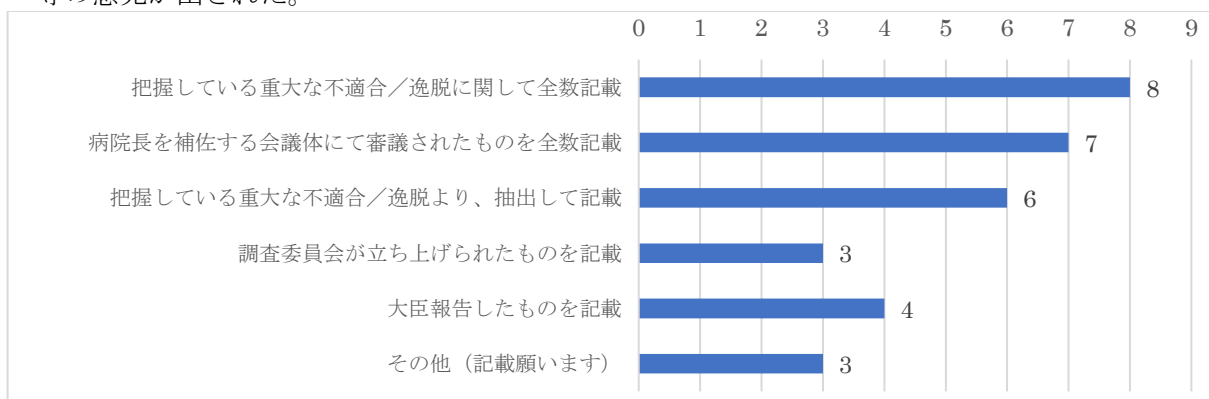


図 C-3-2-6A 業務報告書の記載する不適正事案

また、上記を施設毎に全数記載→大臣報告したものを記載の順に図 C-3-2-6B に示す。施設毎に、把握している重大な不適合/逸脱以上を全数報告している施設が 8 施設、病院長を補佐する会議体に手審査された全数以上が 2 施設、抽出して記載が 4 施設であった。また、一部その他のコメントで重大でないものも報告していた施設が 2 施設あった。

施設	重大でないものも含む	把握している重大な不適合／逸脱に関して全数記載	病院長を補佐する会議体にて審議されたものを全数記載	把握している重大な不適合／逸脱より、抽出して記載	調査委員会が立ち上げられたものを記載	大臣報告したものを記載
A		X				
B		X	X		X	X
C		X	X			
D		X	X			X
E		X				
F		X		X		
G		X	X			
H		X	X			
I			X			
J			X	X		
K				X		
L				X	X	X
M				X	X	X
N				X		

X：アンケート回答 オレンジ：報告していると考えられる範囲、黄色：その他のコメント欄より
図 C-3-2-6B 施設毎の対応の違い

(5) 特定臨床研究法における重大な不適正事案の公表

各中核病院にて公表基準の有無について確認したところありと回答した施設は 4 施設（29%）であった。

基準がある 4 施設においては、公表する範囲として以下のような回答があった。

- ・重大な不適合であるとの結論に至った事案について、不適合報告書に記載のある項目について公表
 - ・研究課題名、不適合の内容、再発防止対策、当該研究は委員会（臨床研究審査委員会や臨床研究管理委員会等）にて審議され、継続することが許可されている旨
- 重大な不適合の中でも、調査委員会等が開催されるような特に慎重な対応を要する事案については、公表する内容は臨床研究管理委員会にて別途検討する
- ・上記の臨床研究法施行通知 2-(14)に示された「重大な不適合」に該当するものと判断した場合
 - ・委員会（CRB）で不適合事案が重大な不適合と判断した場合

一方、基準がない 10 施設においては、「研究責任医師が重大な不適合として報告したものをすべて公表」2 施設、「病院長が決定」1 施設、「病院長を補佐する会議体」4 施設、「CRB で意見が付され、厚労大臣に報告されたものを公表」3 施設であった。

なお、施行通知 2-(14)の「重大な不適合」の基準は大雑把に過ぎ、例えば「選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守」は全て「重大な不適合」に該当するのか、あるいはそれらのうち「臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすもの」に限って「重大な不適合」と判断すべきかが明確ではなく、原則として後者の考えに従い公表の可否を判断しているとの回答があった。

C-3-3. 考察

各中核病院において、品質改善のため、不適合・逸脱に関する情報が収集され、検討が行われていた。収集している範囲は各施設により異なっていたが、各施設において様々な情報源から情報を収集し、問題の把握が行われていた。CAPA の立案は責任医師が行っており、更に病院長や病院長を補佐する会議体等、また調整事務局／研究代表医師により CAPA が作成されていた。病院長や病院長を補佐する会議

体では、病院としてのプロセス見直し等の再発防止措置、また調整事務局／研究代表医師は、試験全体の再発防止策を立案していると考えられ、様々な品質プロセスの改善策が講じられていると考えられた。また CAPA の適切性を確認するプロセス（治験：10 施設、臨床研究 11 施設）及び履行状況を確認するプロセス（9 施設）も一部施設で構築されており、品質マネジメントプロセスが実行されていた。また、不適正事案の一括管理も多くの施設で実施されていることから水平展開も行われ、類似の事象がないかも確認できる体制があることが推察された。今回の調査により、各中核病院の品質改善のための施策も分かり、各病院の今後のプロセス構築に参考となる情報が多く得られた。

業務報告書に記載する不適正事案については、3-2 に示した過去 4 年分の業務報告書の分析でも各施設による報告内容の違いが認められていたが、アンケート回答からも各施設の判断で記載がされ、重大でない不適合の記載をしている施設や、また全数の報告、抽出による報告の違いも明らかになった。業務報告書の不適正事案として、どのようなものを記載する必要があるかは書式の注釈や通知では明確でないため、各施設も報告書提出前に悩んでいるところと思う。規制当局から注釈が示されると病院側も作業がしやすいと考えられた。

臨床研究法の不適正事案に関しては公表の基準を作成している施設は 4 施設であった。また基準がない 10 施設に関しては、各病院の考え方が回答されたが、基準の有無にかかわらず、その考え方にばらつきが認められた。倫理指針のようなもう少し明確な基準が示されることが望ましく考えられた。

D. 考察（全体）

【不適正事案の用語の定義】

臨床研究中核病院を規定する「医療法の一部改正（臨床研究中核病院関係）の施行等について」（医政発0331第69号 令和2年12月25日改正）では、「病院管理者は、当該病院において過去に行われた特定臨床研究について、研究データのねつ造、改ざん、盗用が疑われる事案や、医薬品医療機器等法及び臨床研究法への不適合事案等の特定臨床研究に係る不適正事案の有無について調査を行い、不適正事案を認めた場合には、その原因を究明するとともに、再発防止策の策定や関係者の処分等の是正措置を講じること。」と「不適正事案」という用語が用いられているのに対して、表 C-1-3. で示したように、臨床研究法・再生医療等安全確保法においては「不適合」「重大な不適合」、生命・医学系指針では「重大な不適合」、GCP では直接該当する用語は用いられておらず、用語の定義に関しては異なる用語と定義が用いられている。また、それらを倫理審査委員会および厚生労働大臣への報告する基準はそれぞれ異なっており、公表は臨床研究法と生命・医学系指針でのみ定められている。対象とする研究、被験者のリスク、取り扱う規制当局の窓口等、規制が制定された経緯など、それぞれが異なっているためにこのような差異が生じていると考えられる。

これらを実施する研究機関側では異なる規制に従って適切に不適正事案を取り扱うことを求められているが、試験毎に用語の定義・基準が異なることによって意図しない報告漏れや不適切な取り扱いが増えることが予想される。そのため、同じく人を対象とする臨床研究に係る規制間では同じ用語や定義を統一する方向で議論が必要である。これらの規制の中で最も国際的な協調が図られているのは ICH であり、統一を考える上では ICH が一つの基準になることが考えられる。また、C-1-3 で述べた EMA の Serious breach のような例示も参考になると考えられる。

【臨床研究中核病院実績報告書 様式 7 の分析】

上記に記載したように「病院管理者は、（中略）医薬品医療機器等法及び臨床研究法への不適合事案等の特定臨床研究に係る不適正事案の有無について調査を行い、不適正事案を認めた場合には、その原因を究明するとともに、再発防止策の策定や関係者の処分等の是正措置を講じること。」と規定されており、それを元に様式 7. に以下の記載が求められている。

3 特定臨床研究に関する不適正事案	
登録 ID 等	治験・臨床研究名
不適正事案の概要：	
不適正事案に関する対応状況：	
是正措置：	

(注) 1 不適正事案に関する調査の概要（方法、期間、結果等）を記載すること。
2 調査報告書その他関係書類が取りまとめられている場合は、添付すること。

図 D. 様式 7 の不適正事案の記載フォーム

C-2 でも示したように、各臨床研究中核病院での報告数は大きく異なっていた。これは各臨床研究中核病院での報告基準が異なっているためと考えられ、この原因の一つは C-1 で示した用語の定義とも関係があると考えられる。また、治験については記載されていない施設もあり、それらの施設の一部では治験を報告対象としていない可能性も考えられた。

いわゆる研究不正に当る「研究データの改ざん、ねつ造等」および生命・医学系指針の中で重大な不適合として例示されている「無許可研究の実施、必要な IC の手順を行わずに研究を実施、情報の漏洩」については漏れなく記載が必要と考えられる。しかし、「研究計画書（再生医療等提供計画）に適合してい

ない状態」(臨床研究法、再生医療等安全性確保法)、「治験実施計画書及び手順書からの逸脱事項」(GCP)等の中に含まれる、プロトコールからの軽微な逸脱(規定された検査の一部が未実施かつ被験者の安全性への影響は軽微と考えられるなど)を全て記載すると膨大な数になるとともに、上記のような情報がその中に埋もれてしまうこととなってしまう恐れがあると考えられた。

また、臨床研究法の「重大な不適合」の例示に「例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守」が記載されたことによって、図 C-2-2-6 で示すようにプロトコールコンプライアンス(選択除外基準が最多)が多く記載される理由の一つになっていることが考えられる。

上記より、本様式 7.においては、記載する不適正事案の定義を明確化するとともに、不適正事案の定義については生命・医学系指針の「重大な不適合」等に準じた例示を行い、各臨床研究中核病院内で適切に不適正事案が検討されているかのプロセスの確認については、地方厚生局による立ち入り調査や施設毎に行われている外部監査委員会などにて補完的に確認を行うことが適切と考えられた。

【各臨床研究中核病院の不適正事案等の検討プロセスの調査】

治験、(臨床研究法に基づく)特定臨床研究、(生命・医学系指針での)臨床研究ともに、ほとんどの臨床研究中核病院でリストによる一括管理が行われており(C-3-2(1)①)、情報源としては逸脱報告書(治験)、不適合報告書(特定臨床研究)、不適切・逸脱等に関する報告書(臨床研究)が最も用いられていた。各定期報告(実施状況報告、定期報告、進捗状況報告)からもそれぞれ 9 施設が情報を収集している。医療安全部門との連携については、治験 9 施設、特定臨床研究・臨床研究 7 施設と施設での差異が認められた(C-3-2(1)④)。

これらで収集された重大な不適合は全ての機関で病院長を補佐する会議体で協議が行われており(図 C-3-2-4B)、多くの施設でこれら不適合に対しての立案された CAPA の適切性の確認・実行状況の確認(追跡)プロセスが構築されていた(表 C-3-2-3B)。

上記のように、不適正事案の収集・把握は各臨床研究中核病院にて要件を満たす形で適正に実施されていると考えられた。各医療機関の体制・品質マネジメントへの考え方によって異なるが、情報収集の方法(軽微なものまで収集するか、定期報告を利用するか、医療安全部門からも情報を得るか)や、CAPA の確認・追跡プロセス等を中心に、どの程度まで実施すべきかについての情報共有および議論がより適切な体制構築に向けて重要となると考えられた。

また、様式 7 に記載する内容については、図 C-3-2-6B に示すように、施設によって重大なものを全数記載するから、重大なものから抽出するまで基準が異なっていた。これについても、用語の定義と同様に、各施設からの報告数が異なる原因の一つと考えられる。

臨床研究法の公表基準については、C-3-2(5)にも示すように、各施設で対応を検討している段階であることが分かった。

ただ、この調査は任意のアンケートに基づく調査であり、質問内容に対する解釈も必ずしも一意で行われているとは限らず、各施設のプロセスを完全に正確に反映しているとは限らない。そのため、各臨床研究中核病院のプロセスの適切性をこの調査から判断出来るものではない。

E. 結論

臨床研究中核病院での不適正事案について、それが不適正かどうかの判断根拠となる各種規制での用語の定義、実際に各施設での発生した場合の検討プロセス、その結果として報告された業務報告書様式 7 について検討を行った。

その結果、用語の定義については各種規制間で違いがあり様式 7 での報告対象が明確ではないこと、検討プロセスには施設間で多少の差異があること、その結果、業務報告書様式 7 で報告される件数や内容には施設間での大きな差になっていることが示唆された。

臨床研究のモデルとなるべき臨床研究中核病院における不適正事案等の管理体制をより良くしていくことは、日本全体の臨床研究の質向上につながる。各規制間での用語・基準の統一が進むとともに、臨床研究中核病院間で、本報告書を含む事例共有等がより適切な体制構築につながると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G.研究発表

- ① 論文発表
なし
- ② 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

なし

I 付録

- 1.業務報告書様式 7.不適合集計
- 2.アンケート結果集計

J. 謝辞

アンケート実施にご協力頂いた一般社団法人 ARO 協議会およびアンケートにご回答頂いた各施設に御礼申し上げます。