

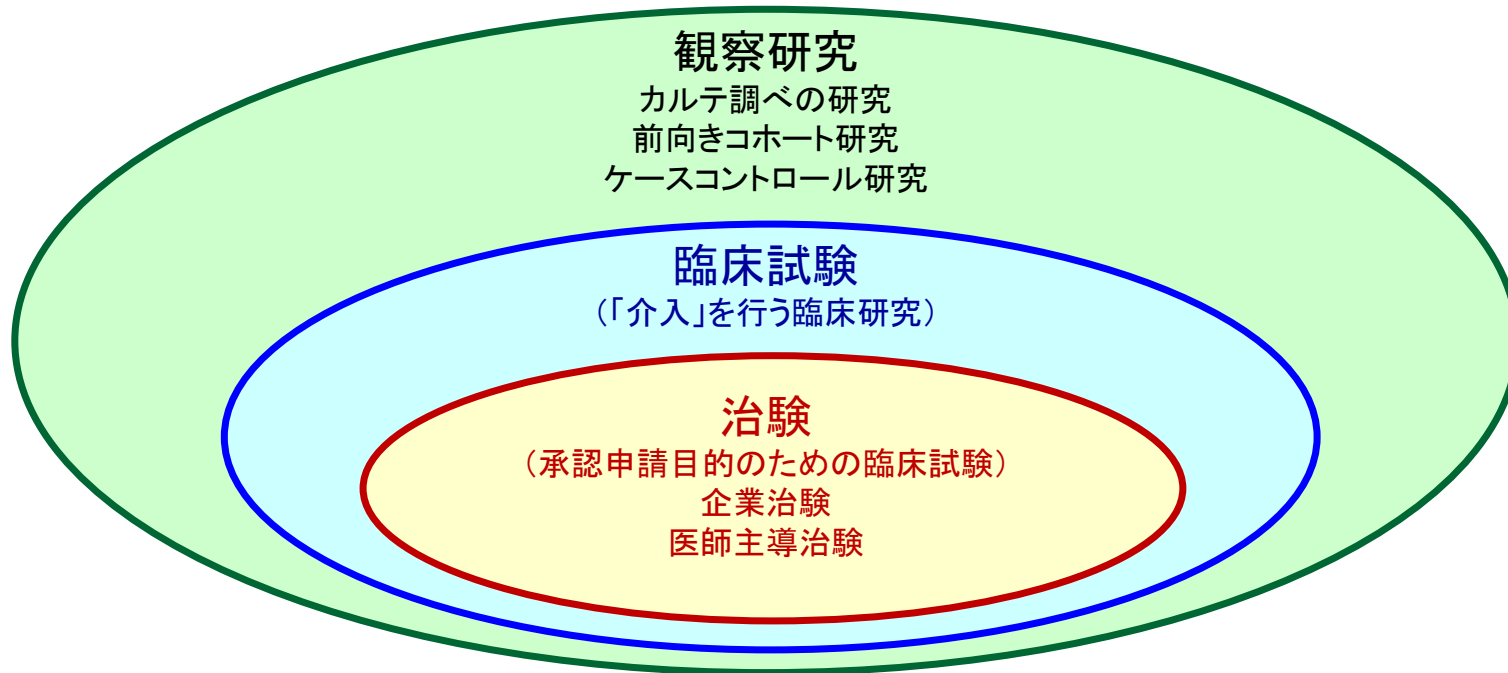
# 治験薬開発のプロセスに関わる 各施設の役割と責任 ～企業治験と医師主導治験の特徴～

国立がん研究センター中央病院  
国際開発部門/臨床研究支援部門  
中村 健一



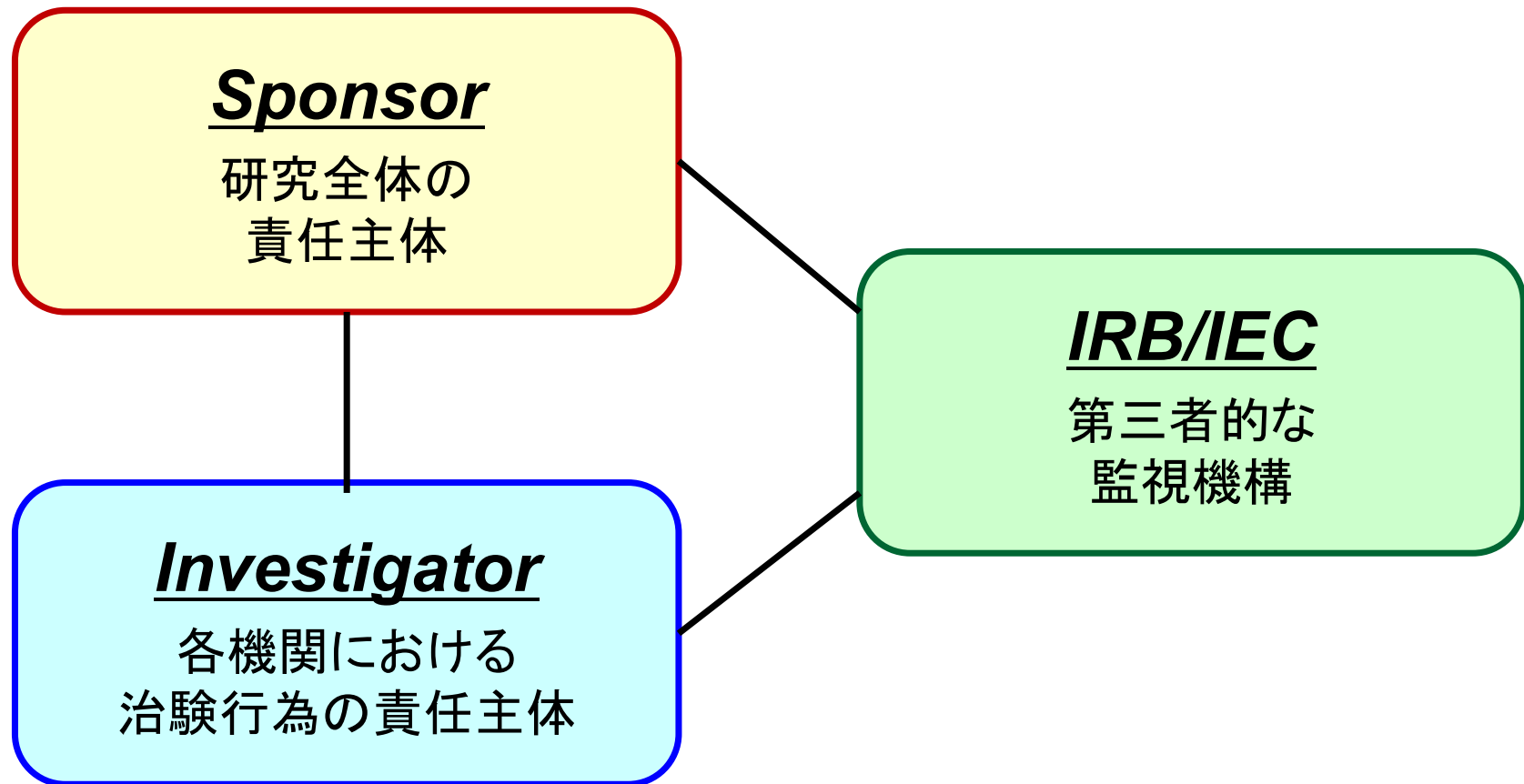
# 臨床研究・臨床試験・治験

臨床研究(人・患者を対象にした研究)



- ✓ 入口(未承認・適応外薬かどうか)ではなく、出口(承認申請目的かどうか)で規制が分かっている
- ✓ 米国(CFR)、欧州(EU-CTR)では入口で網掛け

## ICH-GCP: 3つの主要なプレイヤー



# SponsorとInvestigatorの役割分担

## Sponsorの要件

「臨床試験の立案、運営及び(又は)資金に責任を負う個人、会社、研究機関、又は団体。」つまり、臨床研究を行う主体

- |                             |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
| 0. クオリティ・マネジメント             | 12. 試験薬に関する情報           |
| 1. 品質保証および品質管理              | 13. 試験薬の製造、包装、表示およびコード化 |
| 2. 開発業務受託機関 (CRO)           | 14. 試験薬の交付および取扱い        |
| 3. 医学的専門家の指名                | 15. 記録閲覧                |
| 4. 研究デザイン                   | 16. 安全性情報管理             |
| 5. 研究管理、データの取扱いおよび記録の保存     | 17. 副作用報告               |
| 6. Investigator (施設) の選定    | 18. モニタリング              |
| 7. 業務の分担                    | 19. 監査 (オプション)          |
| 8. 被験者およびinvestigatorに対する補償 | 20. 不遵守への対応             |
| 9. 臨床研究に関連する支払              | 21. 研究の中止または中断          |
| 10. 規制当局への届出                | 22. 臨床研究報告書             |
| 11. 倫理委員会審査結果の確認            | 23. 多施設共同試験             |

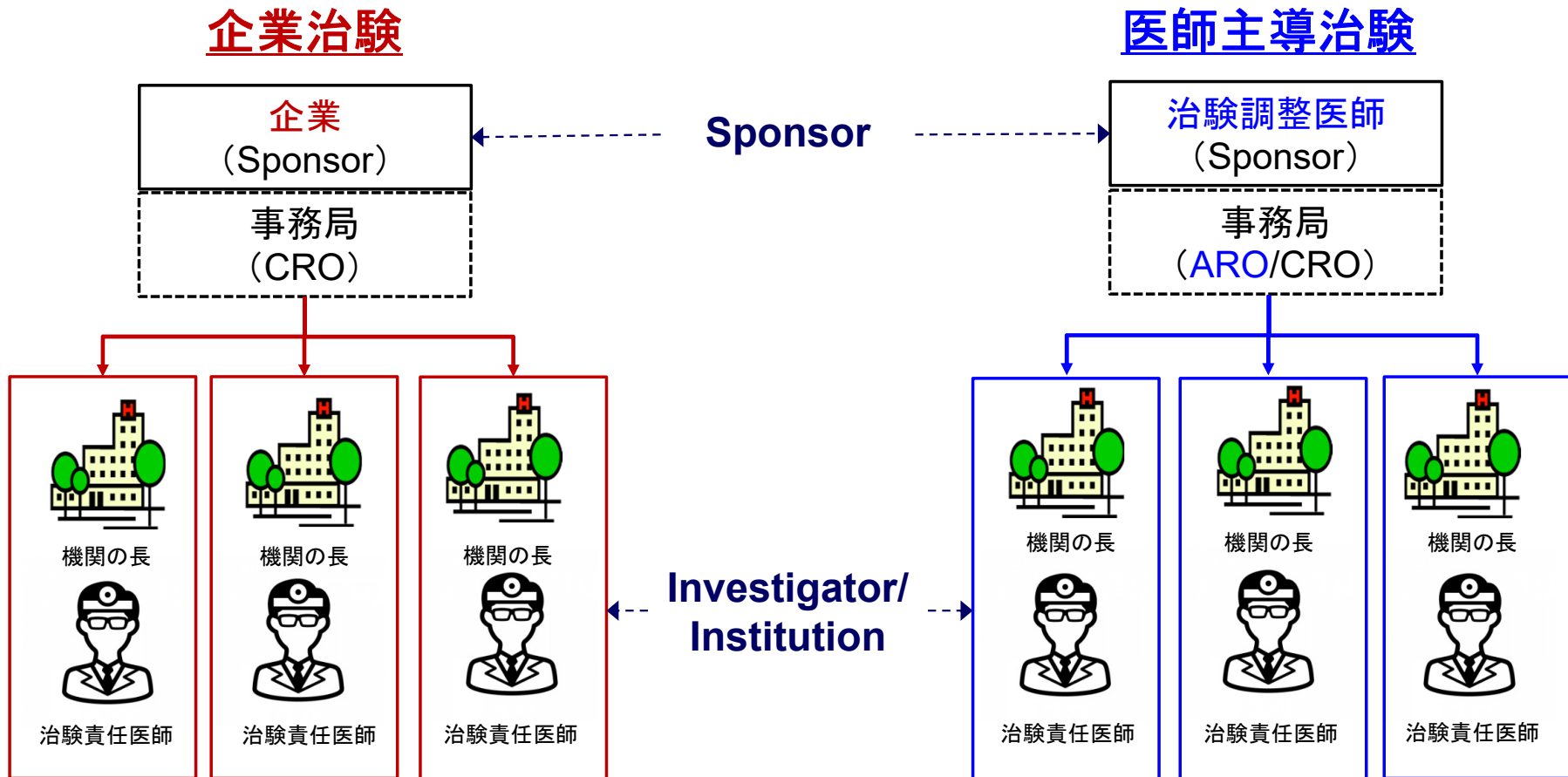
## Investigatorの要件

「臨床研究機関において、臨床研究の実施に関して責任を有する個人」

1. Investigatorの適格性と合意
2. 適切な実施体制
3. 被験者に対する責務
4. 倫理委員会への報告
5. 研究計画書の遵守
6. 試験薬
7. 無作為化の手順および開封
8. 被験者への説明と同意
9. 記録および報告
10. 進捗報告
11. 安全性に関する報告
12. 研究の中止または中断
13. 最終報告

- ✓ Sponsorは「お金を出す人」ではないことに注意
- ✓ 医師主導治験なら医師自身がsponsor(研究全体の責任主体)になる

# 企業治験と医師主導治験



※ 厳密には医師主導治験では各機関にsponsor-investigatorが存在するが、治験調整医師にsponsorの役割を委嘱している

## 機関内での役割分担

### ■ Sponsor(医師主導治験の場合)

- 治験調整医師がすべてを担うのは不可能
- 治験調整事務局として、sponsorの責務を実質的に担うのが(狭義の)[ARO](#)

※ ARO, Academic Research Organization

### ■ Investigator/Institution

- Investigator(治験責任医師/治験分担医師)の支援を行うのが[CRC](#)
- Institution(機関の長)の役割を支援するのが[治験事務局](#)

### ■ IRB/IEC

- 治験審査委員会の支えるのが[治験審査委員会事務局](#)

# なぜ医師主導治験？

## ■ 医師主導治験の主な目的

- 希少疾患や小児疾患など、製薬企業が開発を行いにくい分野での開発
- 既存薬の新しい適応の追加(ドラッグ・リポジショニング)
- 医療現場のニーズに即した治療法の開発

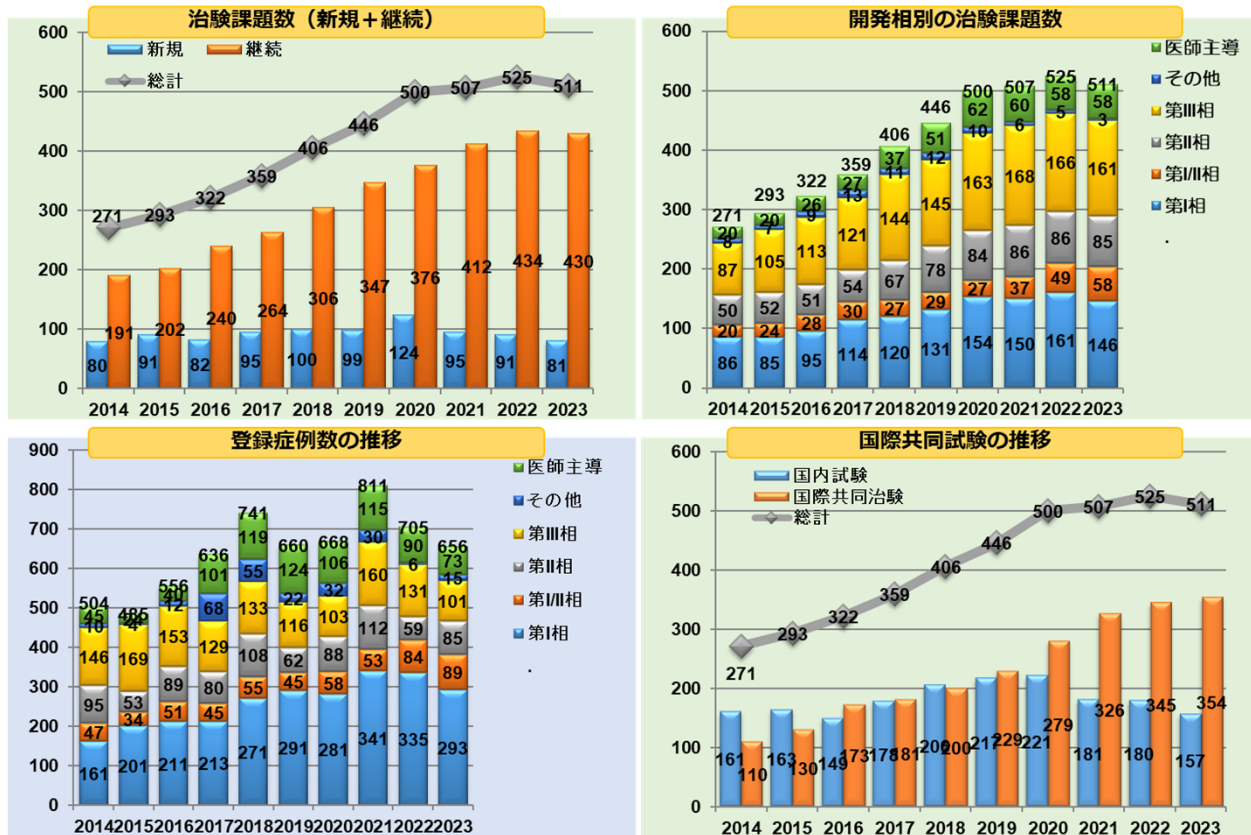
## ■ これらを可能とするため、2003年の薬事法改正で医師主導治験が導入された

- 米国、欧州ではアカデミア主導の臨床試験の結果が以前より薬事承認に用いられてきた
- 日本以外のアジア各国では医師主導治験という概念が浸透していない国も多い

## ■ 政策的にも医師主導治験の基盤整備が長年行われてきた

- 治験中核病院
- 早期・探索的臨床試験拠点
- 臨床研究中核病院

# 企業治験と医師主導治験の数 -国がん中央の例



- ✓ 「治験」を分母にすると医師主導治験が11%、企業治験が89%を占める
- ✓ 「研究者主導の介入研究」を分母にすると医師主導治験は16%のみで、残りは臨床研究法か医学系指針に従う研究



## 医師主導治験の特徴（特定臨床研究との違い）

- 薬事申請のための高いデータ品質
  - 詳細な手順書を定め、手順書を遵守していることが求められる（PMDA信頼性調査）
  - モニタリングの強度が高い
  - 厳密な必須記録の管理が必要
  - EDCのバリデーションが必要
  - 監査は必須（日本のGCP省令では）
- 厳密な治験薬管理が求められる
  - 「治験薬」として日常診療で用いる薬とは別に管理
  - 出納記録、温度管理を徹底
- 薬事申請のための届出、データセット作成
  - 治験届（初回、変更、中止、終了）、安全性報告
  - CDISC対応のデータセット、詳細な総括報告書

✓ 結果的に、特定臨床研究より多くのリソース・コストが必要となる

# GCP renovation: GCPの近代化

## ■ GCP renovationのきっかけ

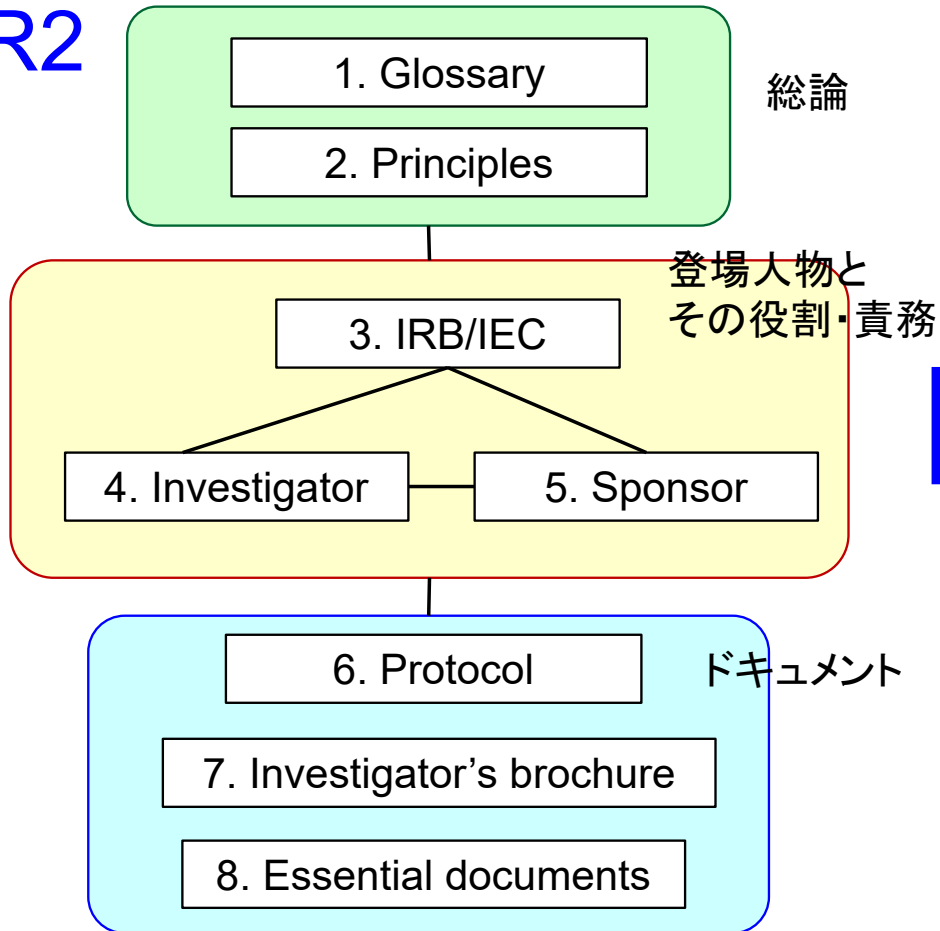
- ICH-E6(GCP)は約20年ぶりに改訂され(R2)、2019年7月にStep 5へ
  - データ収集の電子化
  - 品質マネジメントシステムの実装
- しかし本文の改訂はわずかにとどまり、特に欧州のアカデミアから多くの不満の声が

## ■ 何が不満？

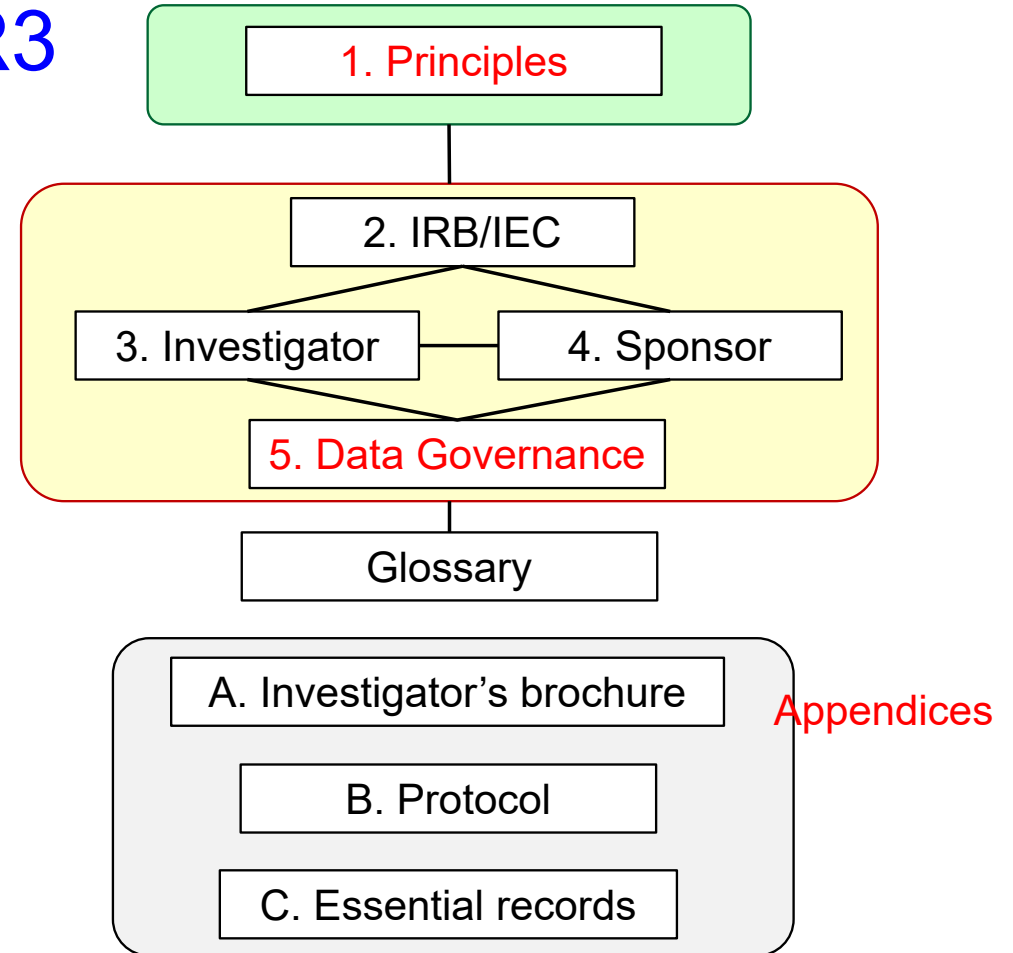
- ICH-GCPは**薬事承認を目指した臨床試験が前提**で「やらないといけないこと」が多すぎる
  - ICH-GCPは「それ以外の臨床試験」にも実質的に適用されている(例: EU regulations)
  - E6(R2)の細かすぎる規定によって、本来不要なリソースやコストが臨床試験にかかっている
- **臨床試験の目的やデザインは多様化**しているが、現行ICH-GCPは対応できていない
  - Pragmatic trial, Adaptive design, Platform trial etc.
- ICH-GCP改定の直接の影響を受ける**アカデミアや患者が、ガイドライン策定に関われない**
  - ICHは規制当局と製薬産業団体がメンバーで、アカデミアは”External Stakeholder”

# ICH-GCPの基本骨格

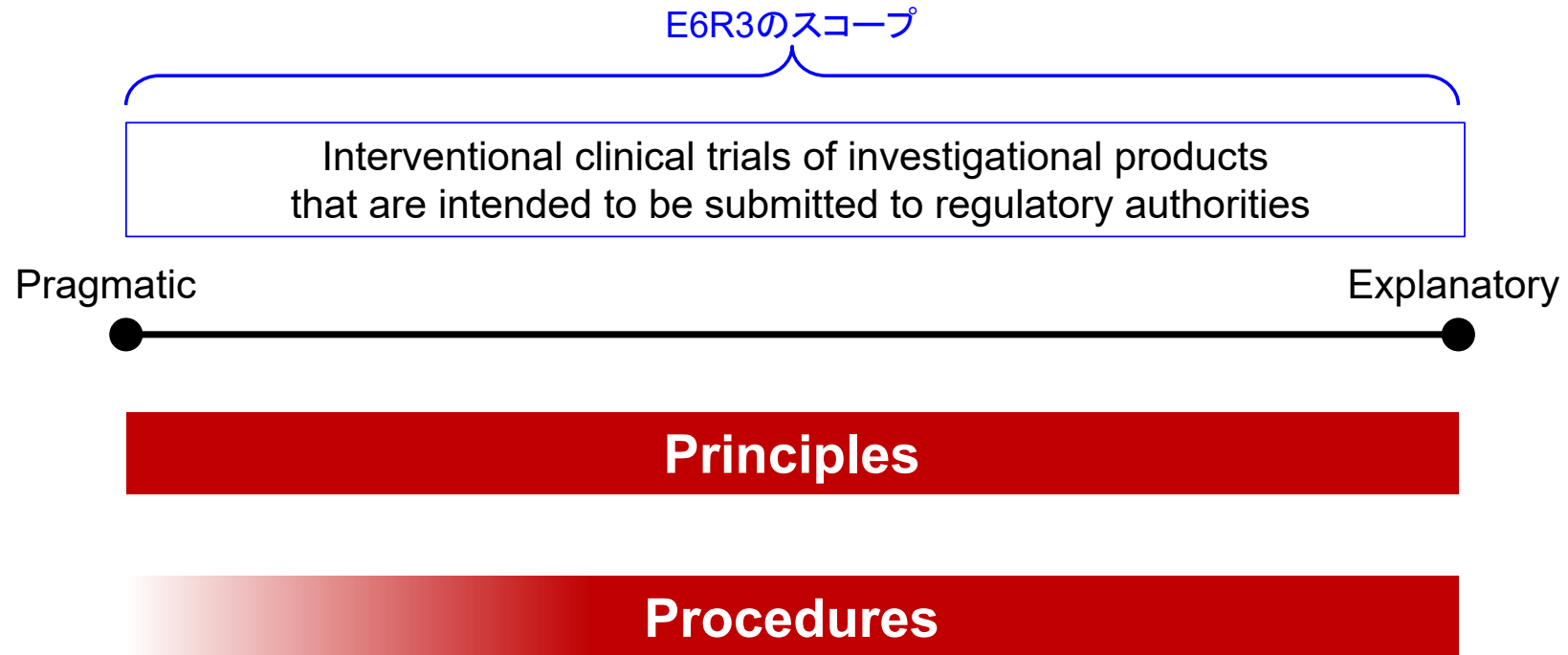
R2



R3



# Proportionalityの考え方



✓ Principlesを遵守することが重要で、proceduresは試験の目的に応じて柔軟に適用 (proportionality)

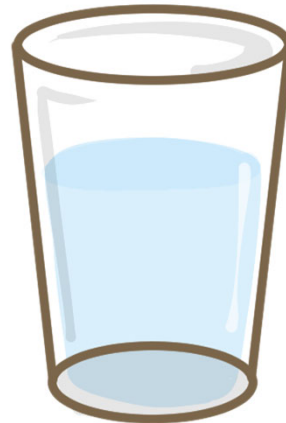
# GCPの位置づけの転換

100%入っていないから、GCP準拠とは言えないですね



多くの(?)日本人

「チェックリスト」としてのGCP  
から



もちろんGCPの原則を守ってやってますよ(手順は実情にあわせたやり方で柔軟に運用)



海外の研究者

「考え方」としてのGCP  
へ

# ICH-GCPのPrinciples

## ■ Principlesが最も大事

1. 倫理原則に従って実施する
2. インフォームド・コンセントを取る
3. IRB/IECによる審査を受ける
4. 科学的に妥当性を担保する
5. 適切なトレーニングを受けたものにより臨床試験は行う
6. 臨床試験の質はfit-for-purposeで行う
7. 臨床試験のプロセスは試験参加者のリスクとデータの重要性に釣り合った方法とする
8. 明確、簡潔、実施可能なプロトコールに基づいて臨床試験は行う
9. 結果の信頼性を確保する
10. 臨床試験の役割と責任は適切に文書化する
11. 臨床試験試験薬の品質を確保する

# 「治験」以外の臨床研究規制要件が複雑化

- デイオバン事件に代表される数々の研究不正
  - 不適切な利益相反関係
    - 各大学への巨額の奨学寄付金
    - 表向きはノ社から独立した研究者主導臨床試験として実施
    - 当初ノ社は解析には関与していないと主張
    - 各試験の結果を販売促進へ利用
  - データの改竄
    - 利益相反関係にあるノ社が実際には不正なデータ操作
    - カルテやデータの保管が不十分で、十分な調査が行えず
    - データの正確性・結果の信頼性を担保する一般的な手法(モニタリング・監査)は実施されず

# 日本の臨床研究の「ルール」が改正



- 2008年：(旧)臨床研究に関する倫理指針
  - 被験者保護・個人情報保護に重点
  - 研究の質に関する記載はなし
- 2015年：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
  - 研究の質に関する規定を大幅に追加
    - 介入研究では、**モニタリングが義務化**(必要に応じて**監査も実施**)
    - 介入研究では、研究に関する**データ保管を義務化**
  - 利益相反に関する審査の厳格化
- 2018年：臨床研究法が施行
  - 特定臨床研究について、認定臨床研究審査委員会での審査と、厚労大臣への実施計画の届出が義務化
- 2020-2022年：毎年のように医学系指針が改訂
  - メインは個人情報保護制度への対応
- 2024年：臨床研究法が改正
  - 特定臨床研究の対象範囲の見直し etc.



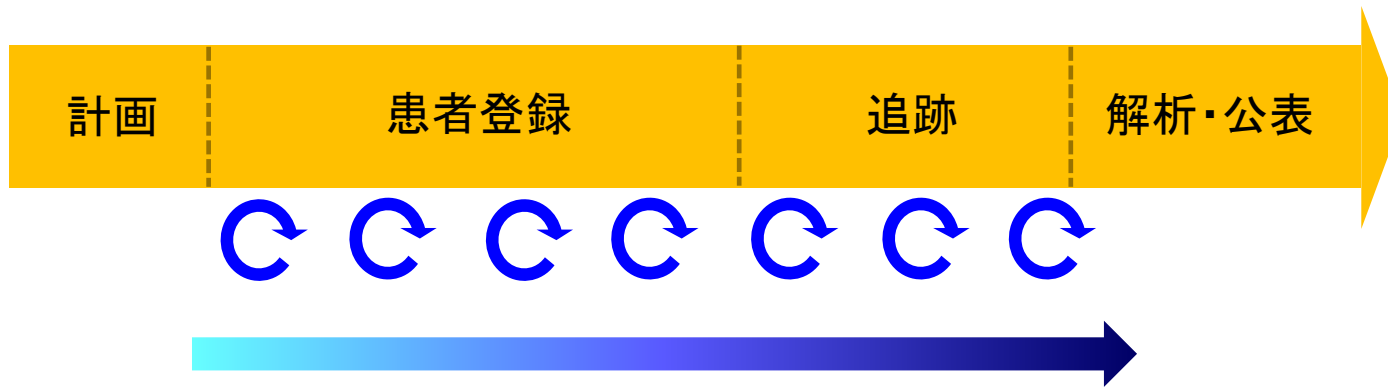
## 定義ーモニタリング・監査

- 医学系指針での定義
- (22)モニタリング
  - 研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びに本指針及び研究計画に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。
- (23)監査
  - 研究結果の信頼性を確保するため、研究が本指針及び研究計画に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう

何が違うのか・・・？

# モニタリングと監査の違い

## モニタリング

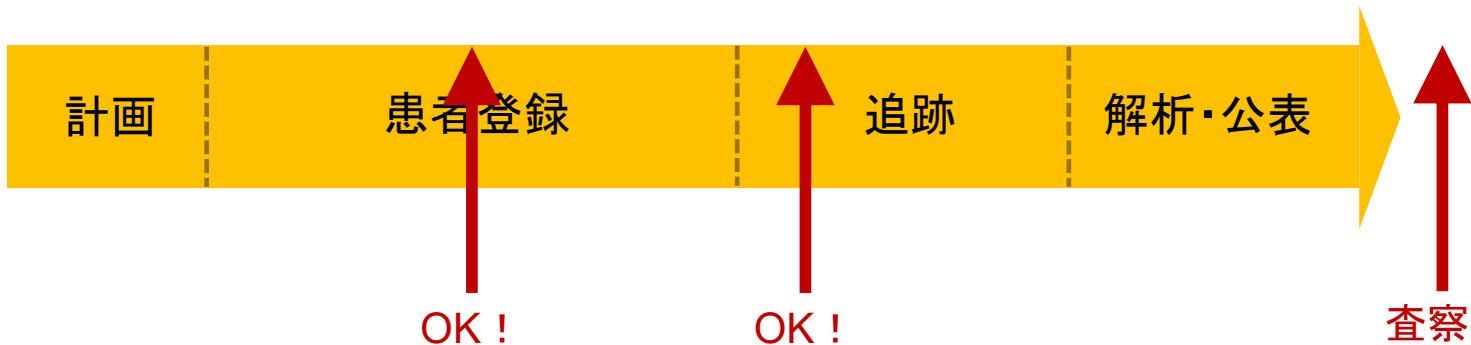


モニタリングは**継続的**なチェック&フィードバックにより研究の質向上を目指す

試験のリスクに応じてチェックの頻度や方法は変わり得る

# モニタリングと監査の違い

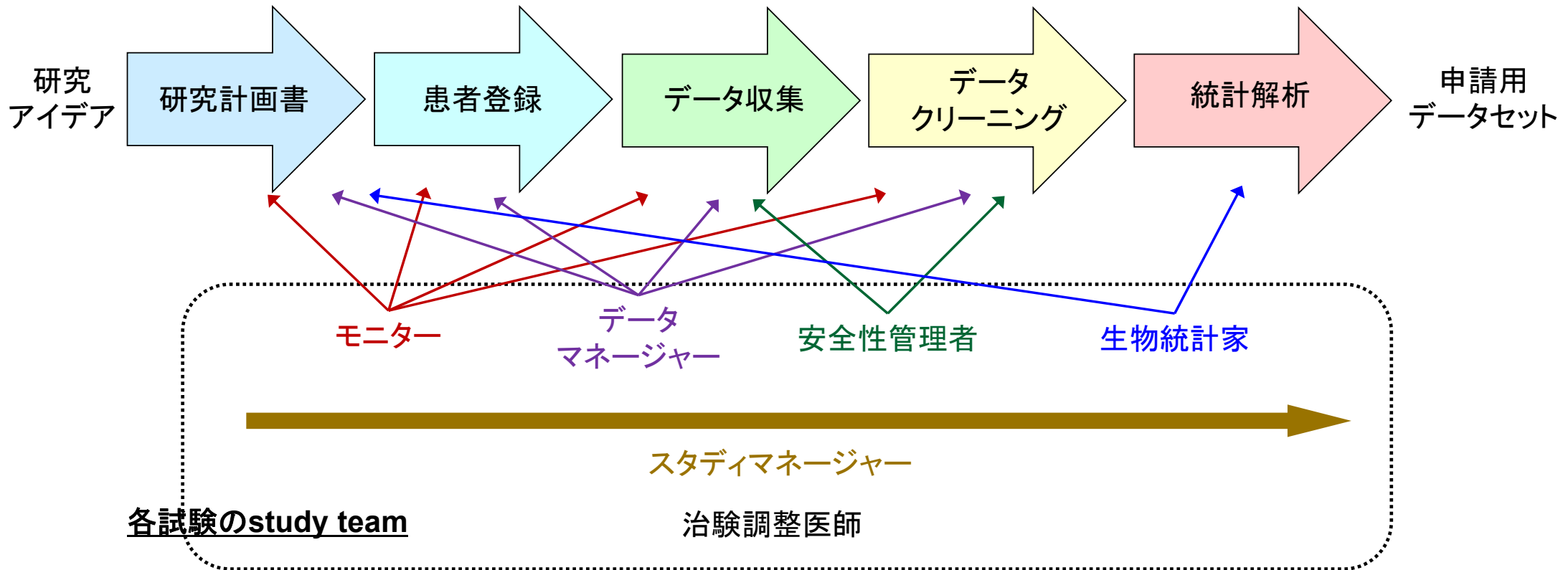
## 監査



監査は一時点の**断面的**なチェックにより  
一定の質が保たれていることを確認する

研究者やモニタリング担当者から**独立した**監査担当者が実施する

# データ生成プロセスとAROの役割



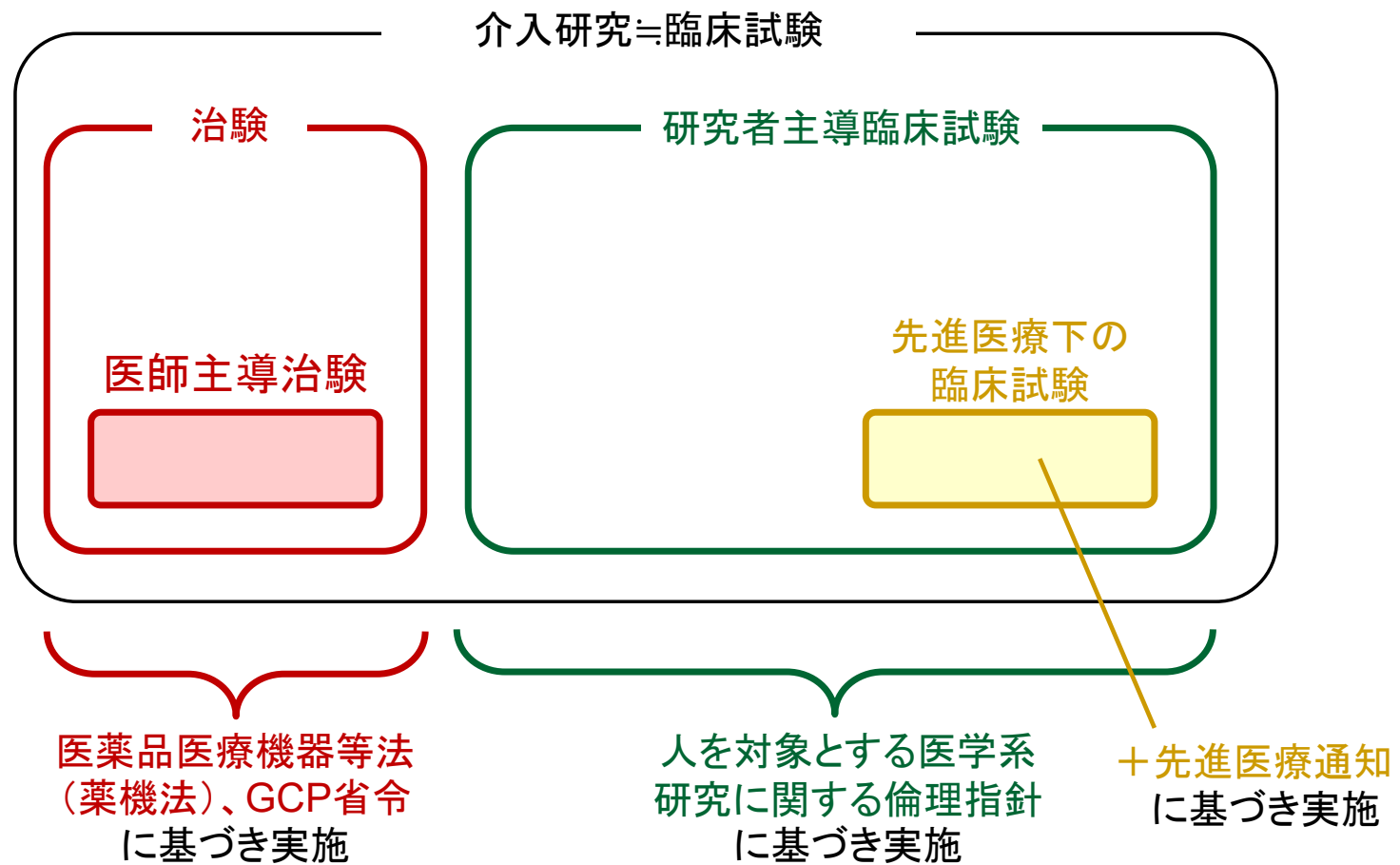
試験によらない品質向上の仕組みをAROとして持っておくのが大事

# 臨床研究法



- 2018年4月1日施行
  - これまでの指針と異なり、国会で成立した法律
  - 法と施行規則(省令)は特に拘束力が強い
- ざっくり言えば・・・
  - 法の対象となる**特定臨床研究**については、
  - **医師が研究の責任を負う**形で臨床研究実施基準を遵守し、
  - **利益相反管理**が厳格化され、
  - **認定臨床研究審査委員会**での審査を受け、
  - 厚労大臣への**研究概要(実施計画)の届出**が義務付け

# 研究の種類(BEFORE)

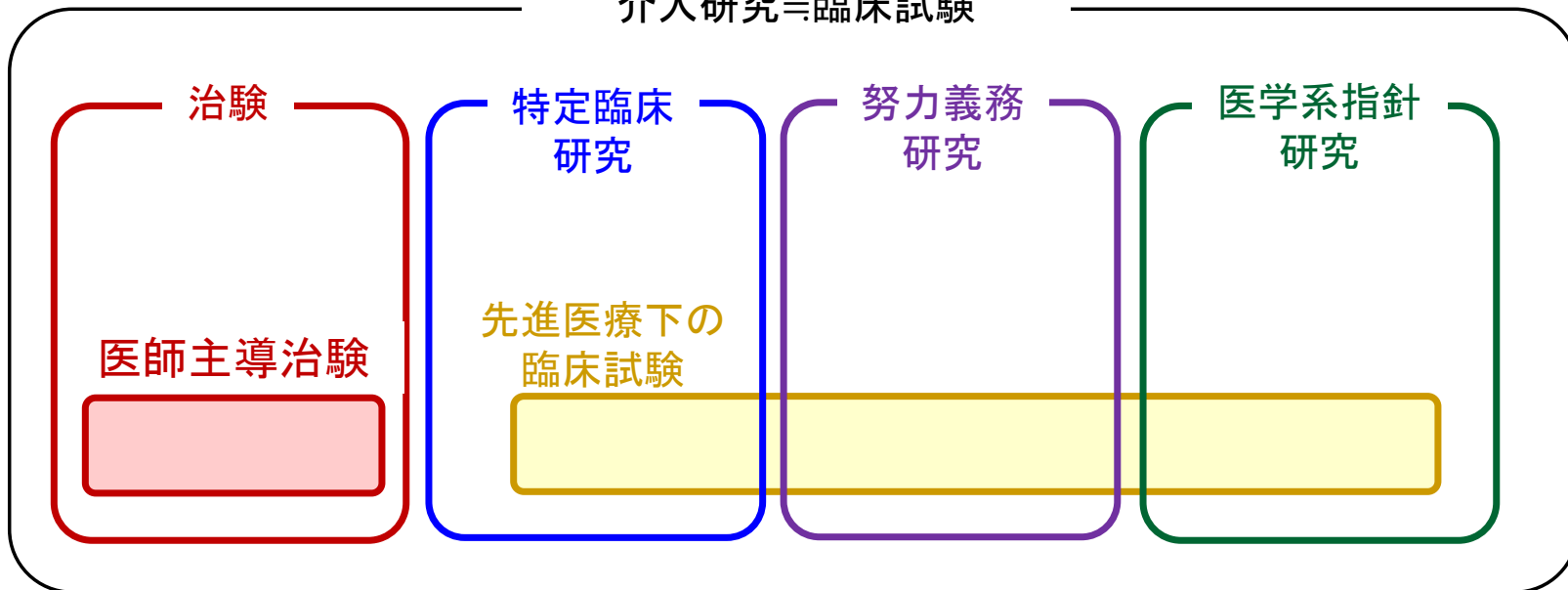


# 研究の種類(AFTER)

≒医薬品の介入研究(治験を除く)



介入研究≒臨床試験



医薬品医療機器等法  
(薬機法)、GCP省令  
に基づき実施

臨床研究法  
に基づき実施

人を対象とする医学系  
研究に関する倫理指針  
に基づき実施

# 法の該当性判断に迷ったら

## ■ 特定臨床研究の該当性に関するチェックリスト



[ホーム](#) > [政策について](#) > [分野別の政策一覧](#) > [健康・医療](#) > [医療](#) > [臨床研究法について](#)

[健康・医療](#) **臨床研究法について**

**重要なお知らせ**  
**臨床研究法について**  
**臨床研究法について**  
 臨床研究は、医薬品・医療機器等の開発候補物質が実用化可能かといった開発の探索的研究手段として、重要なものです。また、同種同効薬同士の有効性に関する比較を行っています。  
 今般、医薬品等を人に対して用いることにより、その医薬品等の有効性・安全性を明らかにする臨床研究を法律の対象とすることとし、臨床研究の対象者をはじめとする国・委委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定める「臨床研究法」が平成29年4月14日に公

### 特定臨床研究の手続きに関するチェックリスト

- 📄 [【チェックリスト1】特定臨床研究の該当性に関するチェックリスト \[142KB\]](#)
- 📄 [【チェックリスト2】特定臨床研究の開始時手続きに関するチェックリスト \[146KB\]](#)
- 📄 [チェックリスト1～2 エクセルファイル \[242KB\]](#)

2025年度に該当性の相談窓口が設置される予定

チェックリスト1

#### 特定臨床研究の該当性に関するチェックリスト

課題番号	
研究課題名	
所属組織	
所属部署	
研究責任者	
研究責任医師	

#### チェックリストの使用法

平成30年4月1日以降に開始（予定含む）又は実施中である臨床研究に関して、研究責任者、研究責任医師又は研究事務局は、本チェックリストを用い、研究課題毎に特定臨床研究の該当性について確認をお願いします。  
 確認の結果、特定臨床研究に該当する場合は、チェックリスト-2「特定臨床研究の開始時手続きに関するチェックリスト」又はチェックリスト-3「経過措置手続きに関するチェックリスト」を参考に必要な手続きを行ってください。  
 なお、各チェック項目について判断に迷う場合は、必要に応じて研究事務局、認定臨床研究審査委員会又は厚生労働省医政局研究開発振興課へ相談下さい。

#### 特定臨床研究の該当性

No.	チェック項目	該当の有無等
1	医薬品医療機器等法で定められる治験、製造販売後臨床試験（再審査・再評価に係るもの）に該当する研究である	<input type="checkbox"/> はい → 臨床研究法上の臨床研究ではありません GCP又はGCPSPに按ずって実施して下さい (以降の回答は不要です) <input type="checkbox"/> いいえ → No.2へ
2	医薬品等（医薬品、医療機器、再生医療等製品）を人に対して投与又は使用する <sup>※</sup> 研究である ※医薬品等の投与又は使用が行為に該当する (注) 食品を疾病の治療等に用いる研究の場合は、その食品が医薬品に該当するかどうか、都道府県業務課に確認して下さい	<input type="checkbox"/> はい → No.3へ <input type="checkbox"/> いいえ → 臨床研究法上の臨床研究ではありません 医学研究に関する各種倫理指針を遵守し実施して下さい
3	医薬品等（医薬品、医療機器、再生医療等製品）の有効性又は安全性を明らかにすることを目的とした研究である	<input type="checkbox"/> はい → No.4へ <input type="checkbox"/> いいえ → 臨床研究法上の臨床研究ではありません 医学研究に関する各種倫理指針を遵守し実施して下さい
4	観察研究 <sup>※</sup> に該当する研究である ※観察研究 研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は資料を利用する研究	<input type="checkbox"/> はい → 臨床研究法上の臨床研究ではありません 医学研究に関する各種倫理指針を遵守し実施して下さい <input type="checkbox"/> いいえ → No.5へ
5	医薬品医療機器等法で未承認又は適応外の医薬品等（医薬品、医療機器、再生医療等製品）を評価対象として用いる研究である ※保険適用されていても、厳密には適応外の場合があります。添付文書をよく確認して下さい	<input type="checkbox"/> はい → No.7へ <input type="checkbox"/> いいえ → No.6へ
6	企業等から研究資金等の提供 <sup>※</sup> を受けて、当該企業の医薬品等（医薬品、医療機器、再生医療等製品）を評価対象として実施する研究である ※寄附金を研究資金等として使用する場合は「研究資金等の提供」に該当する ※物品の提供、労務提供は 研究資金等の提供に該当しない	<input type="checkbox"/> はい → No.7へ <input type="checkbox"/> いいえ → 特定臨床研究ではありません 臨床研究法を遵守し（努力義務）実施して下さい
7	平成30年（2018年）4月1日以降に開始する研究である ※平成30年（2018年）4月1日時点で既に実施中であった研究は、「いいえ」を選択	<input type="checkbox"/> はい → 特定臨床研究に該当します チェックリスト2を確認の上、必要な手続きを速やかに実施して下さい <input type="checkbox"/> いいえ → No.8へ
		特定臨床研究に該当します 認定臨床研究審査委員会の検討が必要です



# Summary

## ■ 治験における3つの役割

- Sponsor: 研究全体の責任主体
- Investigator: 各機関での治験行為の責任主体
- IRB/IEC: 第三者的な監視機構

## ■ 新しいICH-GCP

- Principlesを遵守して、手順は柔軟に運用 (proportionality)

## ■ 治験以外の臨床試験でも「研究の質」が問われる

- モニタリングは継続的なチェック&フィードバック
- 監査は断面的な第三者チェック
- 試験によらない品質向上の仕組みをAROとして持っておくのが大事