

臨床研究法 アカデミアの対応

九州大学
ARO次世代医療センター
中西洋一



九州大学



医学研究をめぐる様々な倫理・法の枠組み(概観)

医学研究

人および人由来組織の細胞を扱う

医薬品・医療機器等による介入を伴う

臨床研究

臨床試験

治験

(研究者主導・非GCP)

(企業主導・医師主導)

製造販売後臨床試験

国による承認申請を目的とした臨床試験

臨床研究法

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

遺伝子治療等臨床研究に関する指針

ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

ヒトES細胞の分配及び使用に関する指針

ヒトES細胞の樹立に関する指針

特定胚研究

(ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律)

ヒトiPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針

再生医療

▶再生医療等の安全性の確保等に関する法律

■医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)

■GCP(薬機法)

- ▶医薬品の臨床試験の実施基準に関する省令
- ▶医療機器の臨床試験の実施基準に関する省令
- ▶再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令、等

動物実験

(動物の愛護及び管理に関する法律等)

遺伝子組換え実験

(遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律等)

経緯と対応

1. データ改ざん

→データ信頼性保証(QC, QAの強化)

2. 不透明な寄付金

→COI管理は法の下に(病院長の下の一元管理体制否定)

→企業からの資金は契約で(寄付金での研究をしない)

3. 倫理審査委員会の機能不全

→特定臨床研究審査委員会の設置(院内IRBの否定)

4. 当局の調査・指導における強制力の不備

→法の下での研究実施(処罰の設置)

臨床研究法 アカデミアの対応

1. モニタリングと監査の在り方は？
2. COIの管理と運用は？
3. 契約をどうするか？
4. 認定(中央)IRBの設置と運営は可能か？
5. 技術専門員のリクルートをどうするか？
6. 研究者の教育！



臨床研究の自己点検: face to faceで確認／指導

臨床研究 自己点検票

九州大学病院 ARO 次世代医療センター
第 1.0 版 2017 年 12 月 4 日作成

記入日: _____年____月____日
研究代表者 (研究責任者)
診療科: _____
氏名: _____

※ 2017 年 12 月 1 日現在の状況について記載して下さい。

受付番号	
試験課題名	

A: 臨床試験全般、実施体制等

①	本臨床試験は、介入試験ですか。	○はい	○いいえ →点検終了	○該当なし
②	本臨床試験は、 特定臨床研究 に該当する臨床試験ですか (臨床研究法第 2 条)。「特定臨床研究」の定義については、最後のページをご参照ください。	○はい	○いいえ	○該当なし
③	本臨床試験は、来年 2018 年 3 月までに終了 (データ固定) する予定ですか。	○はい	○いいえ	○該当なし
④	本臨床試験は、多施設で実施する臨床試験ですか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑤	臨床研究保険に加入していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑥	UMIN などの臨床研究登録サイトに本臨床試験を登録していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑦	人体から取得された試料及び情報等は、実施計画書を遵守して保管、廃棄していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑧	本臨床試験を多施設で実施する場合、研究責任者間で情報の共有を円滑にするために、研究調整事務局を設置する等の対策を講じていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑨	研究責任者は、本臨床試験実施中および終了後、研究の継続に影響を与えらるゝと考えられる、倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実/情報、若しくは損なう可能性のある事実/情報を得た場合には、病院長へ報告していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑩	研究責任者は、本臨床試験より期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は本試験より十分な成果が得られないと判断された場合には、本試験を中止しなければならぬと認識していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑪	研究責任者は、重篤な有害事象が発生しているかどうかを把握し、報告漏れのないよう周知徹底を図っていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑫	重篤な有害事象が発生した場合、倫理指針、実施計画書および安全性情報の取扱いの標準業務手順書 (試験毎の安全性情報の取扱い手順など) に従い、病院長、厚生労働省、臨床試験倫理審査委員会、他の参加医療機関等に適切に報告を行っていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
⑬	本臨床試験は、臨床試験倫理審査委員会の審査において「承認」されていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし

九州大学病院 ARO 次世代医療センター
第 1.0 版 2017 年 12 月 4 日作成

床試験の第 1 例目に同意取得した被験者さんの同意説明および同意取得 臨床試験倫理審査委員会の承認日以降の日になっっていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
試験実施中に、実施計画書、同意説明文書等を変更する必要が発生した、 臨床試験倫理審査委員会に変更申請を行い、審査において「承認」を していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
説明文書を変更した場合、臨床試験倫理審査委員会に変更申請を行な う承認日以降に、変更後の同意説明文書を用いて被験者に説明していま すか。また、実施計画書および同意説明文書を変更した場合も、臨床試験倫理 審査委員会の承認日以降に、その変更点 (例えば、検査の項目や検査の実施 の変更、参加施設の追加、担当医師の追加など) について、運用を開始し ますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
床研究法施行後は、倫理審査委員会承認後、実施計画書を厚労大臣へ 送ること、実施計画書の変更 (軽微な変更を除く)も厚労大臣へ提出すること 務付けられます (臨床研究法第 5 条、第 6 条)。	○はい	○いいえ	○該当なし
設共同臨床試験の主幹施設の研究代表者となっている場合、他の参加施 設最新の資料 (実施計画書や同意説明文書など) を提供していますか。若し 主幹施設から最新の資料を受け取っていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
試験に関わる業務 (CRC 業務、モニタリングや監査等) を学外へ委託してい か、必要な契約を締結していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
試験に関わる業務 (CRC 業務、モニタリングや監査等) を学外へ委託してい か、委託する業務内容について研究計画書に記載していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
代表者 (研究責任者) は、臨床試験に関連する文書 (同意文書の原本 臨床試験倫理審査委員会へ提出した資料や受け取った文書など) を保管して いますか。	○はい	○いいえ	○該当なし

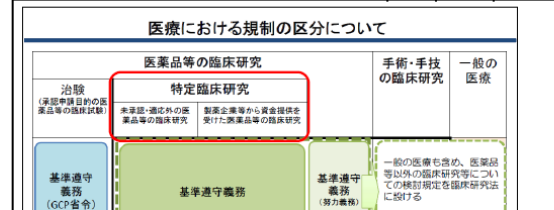
説明・同意取得

代表者 (研究責任者) は、登録システムを活用したり、被験者一覧表 : 被験者登録一覧表や被験者識別コード一覧表、スクリーニング名簿な を作成するなど、同意取得、登録の進捗を管理していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
床試験において同意取得した被験者全員 (研究の内容によっては代読者、 人を含む) に対して、同意説明文書を用いて同意を取得していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
年者 (20 歳未満) および同意能力を欠く者、死者が被験者の対象となっ た、必ず代読者から同意を取得していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
試験の説明および同意を取得したことを電子カルダに記録していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
者から入手した同意書の原本 (複写ではなく、被験者の自筆のもの) を保 存していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし

九州大学病院 ARO 次世代医療センター
第 1.0 版 2017 年 12 月 4 日作成

品質管理体制			
この試験のために、症例報告書 (または EDC) を準備していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
臨床試験データを管理する担当者を決めていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
RCR の支援を受けていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
実施計画書にモニタリングについて規定していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
モニタリング担当者 (若しくは外部委託先) を決めていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
これまで、実施計画書やモニタリング手順書に従って、モニタリングを実施したこと (モニタリングを受けたこと) がありますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
モニタリングを実施している場合、研究責任者はモニタリング担当者から提出された モニタリング報告書を保管していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
研究責任者は、モニタリング担当者から提出されたモニタリング報告書の内容を確認 し、必要に応じて病院長および臨床試験倫理審査委員会に提出していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
実施計画書に監査について規定していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
監査の担当者 (もしくは外部委託先) を決めていますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
監査を実施している場合、病院長および臨床試験倫理審査委員会へ監査報告 書を出していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし

試験薬等の管理状況の確認 (市販医薬品を通常処方で用いる場合は「該当なし」にチェックしてください)			
試験薬・試験機器等は、実施計画書等に従い、適切に管理していますか。	○はい	○いいえ	○該当なし
被験者に試験薬・試験機器等を投与 (使用) していることが、診療記録、処方 や採出し等の記録から確認できますか。	○はい	○いいえ	○該当なし

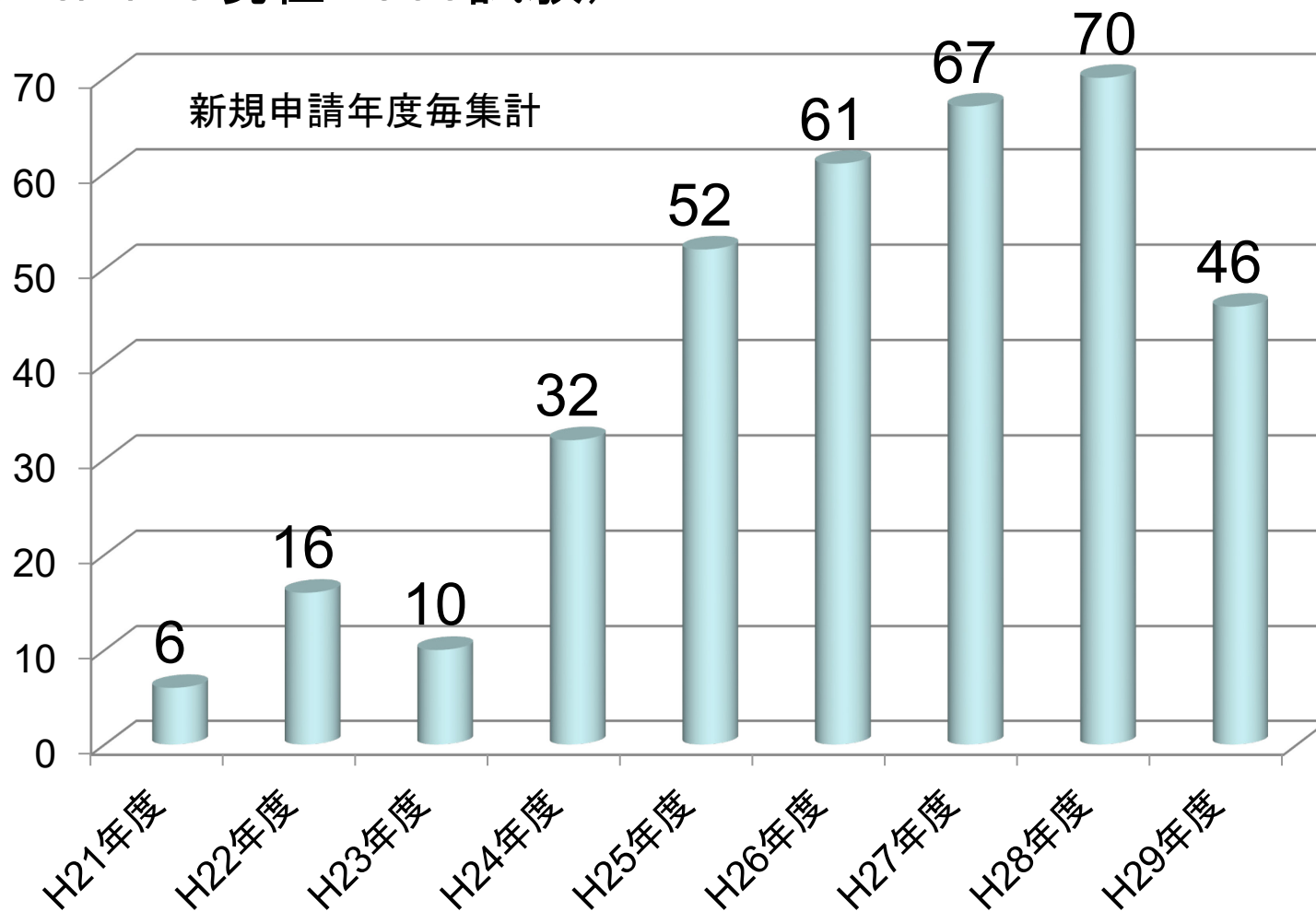


さかのぼって、対応することになっている！
→ 自己点検実施



九州大学において実施中の臨床試験数

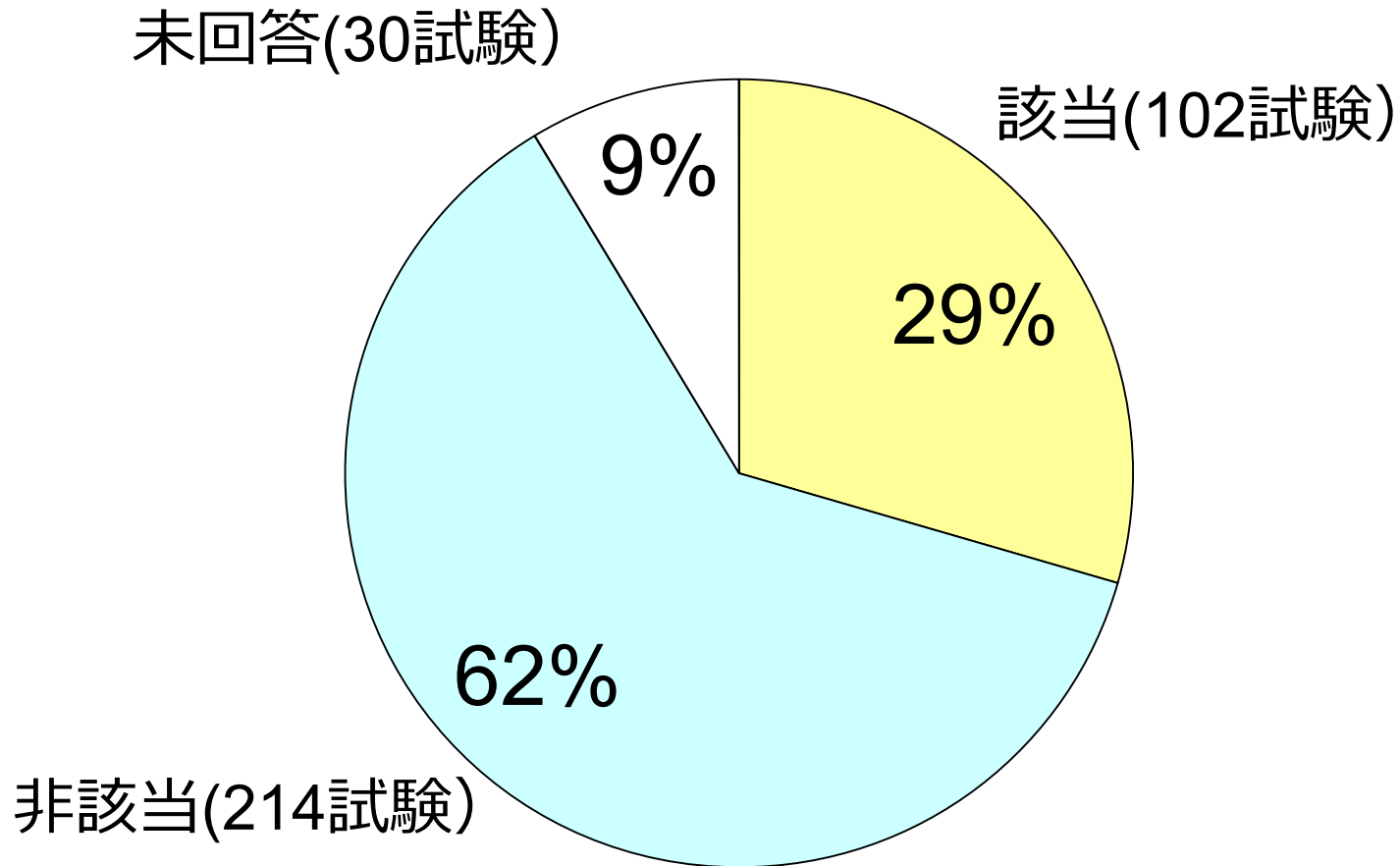
(2018/2/26現在 360試験)



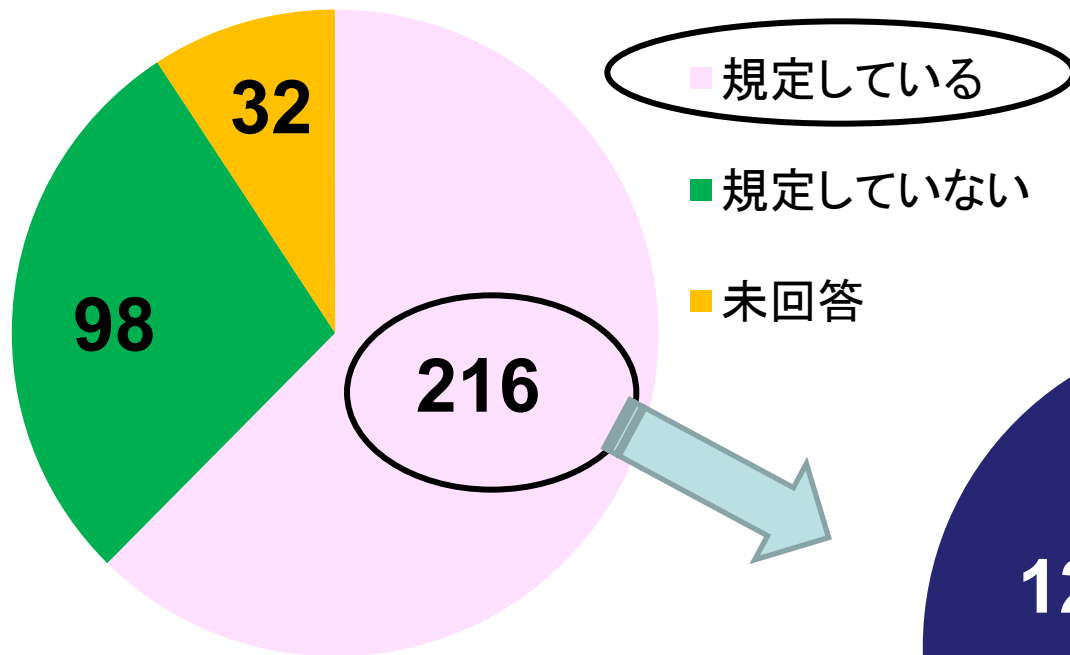


特定臨床研究 該当・非該当・未回答

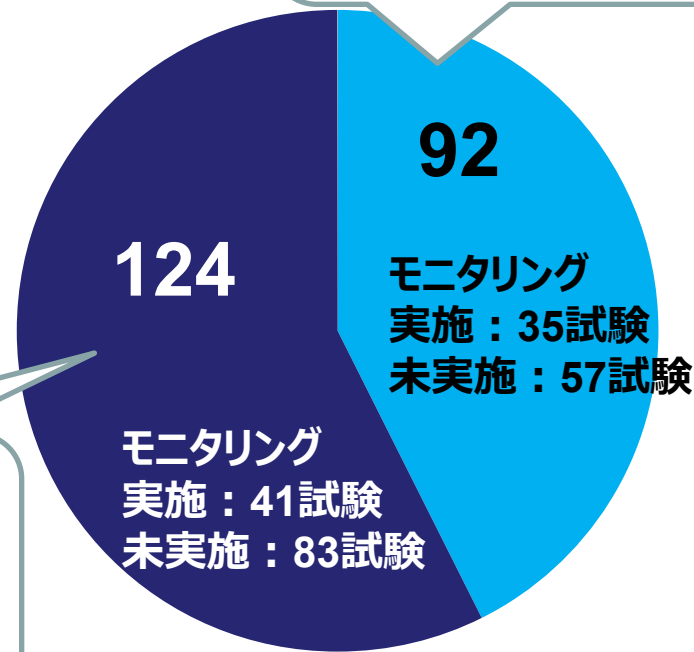
(2018/2/26現在 実質的な介入研究は346/360試験)



モニタリングを規定・実施している試験数 (特定臨床研究以外を含む360試験)



H21-26年度に
新規申請し開始した試験
→ 統合指針施行前
から実施している試験

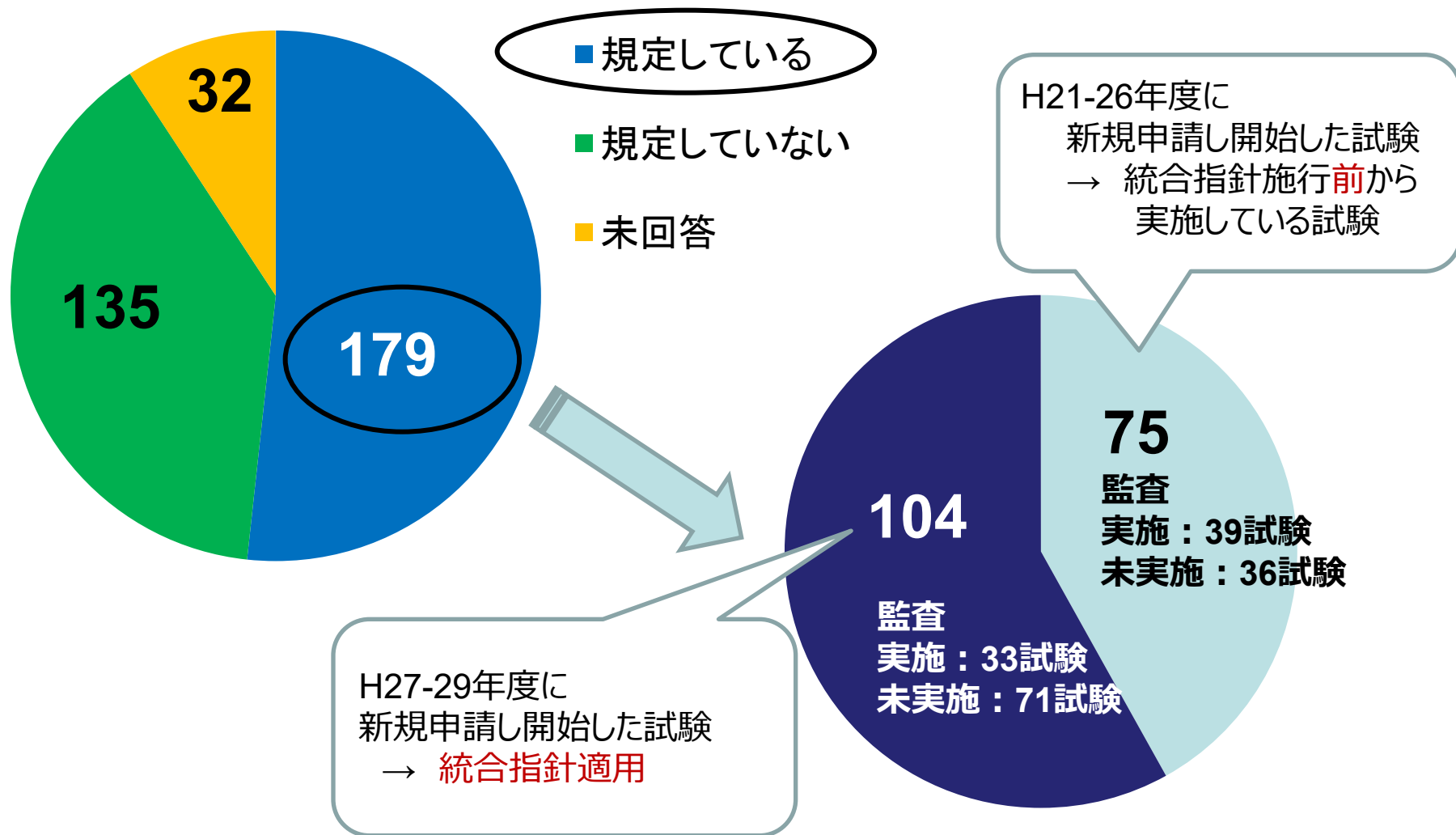


H27-29年度に
新規申請し開始した試験
→ 統合指針適用
→ 実施はこれから



監査を規定・実施している試験数

(特定臨床研究以外を含む360試験)





モニタリングと監査：現状

AROの役割がより重要に

しかし・・・すでに人材難

AROはcheap CROではない！

CROのコストダウンは可能か？

相互モニタリング・監査についての協議

企業の支援を受けられない未承認医療

機器の試験は？

→地域対応・地域連携で対応！





地域における活動

- ① 九州地区大学病院モニタリング監査検討会会議
- ② 共同モニタリング・研究者が実施するモニタリング
支援の開始
- ③ アンケート調査の実施
- ④ 九州地区大学病院 モニター研修会 開催

平成29年度11月時点(半年後)での状況

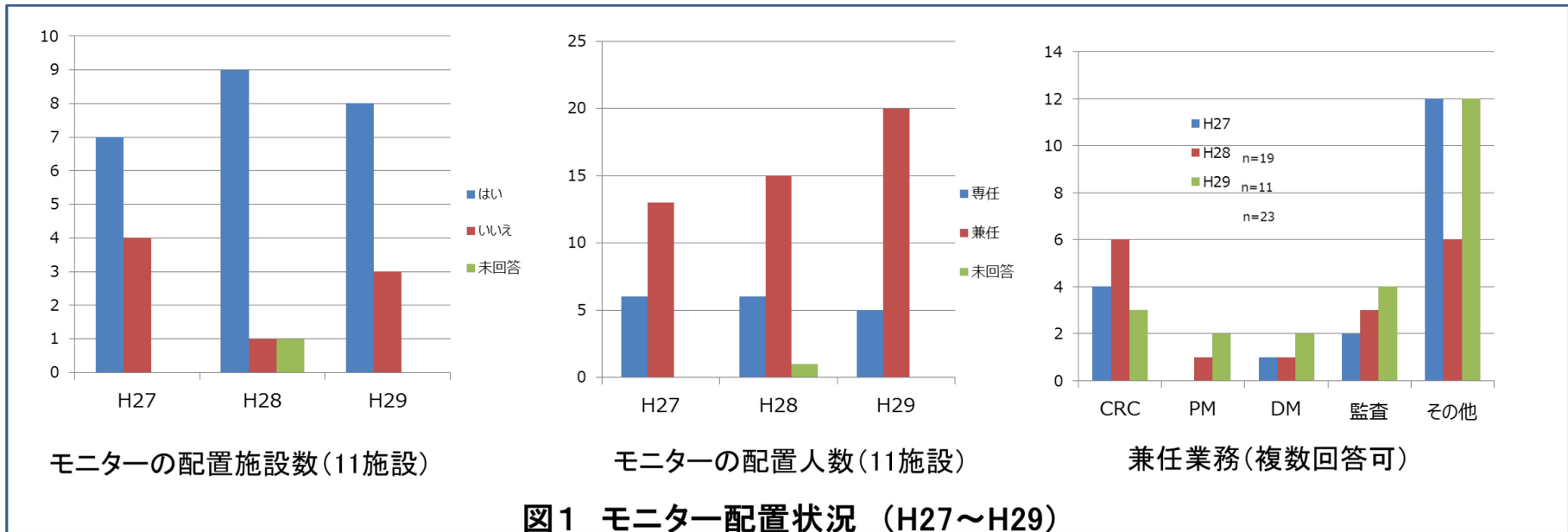


図1 モニター配置状況 (H27~H29)

改善傾向！

地域連携での情報共有とボトムアップが必要



1. モニタリングと監査：現状のまとめ

拠点

- ✓ 拠点は対応できつつあるが、実施中のすべての臨床試験に対する対応は困難を極めている
- ✓ その状況下での他施設の支援は容易ではない

拠点外

- ✓ 徐々に整備されつつあるがまだまだ不十分
- ✓ 拠点病院との連携体制のさらなる強化が必要



2. COIの管理と運用

COI関連事項の審査は、認定IRBが実施

COI情報の管理とマネジメントは、PI所属医療機関の長

COI管理計画については、様式が発出された

(多施設共同研究となると相当なボリュームにはなる)

アカデミアとして重要なことは、PIに対する教育



契約

「企業等の資金を原資に実施する臨床研究契約(雛形)」骨子

- 国立大学病院長会議より発信(2015年10月)
- 国立大学・私立大学・ナショナルセンターの契約書雛形を基盤とする
- すべての責任と権利は研究者側にあることを明記
- 委受託研究契約
(企業は研究資金を、大学は精緻な有害事象情報を提供する)
- COIに関する事項
(企業からの有効性情報の公開は研究者の承認を要す)
- 作成時から国立大学病院長会議・臨床試験学会・製薬協と情報を共有

→ 臨床研究法施行を受けて、改訂中

臨床研究契約書雛形の 臨床研究法対応

研究者主導臨床研究契約 (修正案)

研究者主導臨床研究契約 (現行)

- 4 甲及び乙は、乙が本研究の責任者ではなく、したがって「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)及び関連する指針その他の規制により義務付けられている研究代表者の責任を遂行する責任を負っておらず、研究費の負担等以外には本契約に定める本研究の計画又は実施等の役割を担うものではないことを確認する。
- 5 乙は、本研究が臨床研究法(平成30年4月施行 厚生労働省)に定める特定臨床研究に該当する場合は、これに従って透明性の確保等に努めるものとする。
- 6 本研究は、甲が日常診療に有用な科学的根拠を得るために実施するもので、本研究に使用する医薬品の再審査データを得るために実施するものではない。

(倫理指針等及び研究実施計画書等の遵守と品質管理)

第7条 甲及び甲に依頼された実施医療機関は、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」、 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)及び関連する指針その他の規制を遵守して本研究を実施するものとする。

【ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)の適用を受ける研究を実施する場合、追記すること。】

- 2 甲及び甲に依頼された実施医療機関は、研究実施計画書等を遵守して、慎重かつ適正に本研究を実施する。
- 3 本研究における最初の被験者登録に先立ち、本研究の実施及び結果の概要について、UMIN-CTR、[厚生労働省の定める登録サイト](#)等の臨床試験データベースへの登録を行う。(該当する場合)
- 4 甲は、本研究のデータモニタリング及び統計解析を研究実施計画書にのっとして行い、科学的に公正な結果が得られるよう努めなければならない。
- 5 甲は、本研究のデータ解析について甲自ら行うか前条第1項の規定に基づ

(倫理指針及び研究実施計画書の遵守と品質管理)

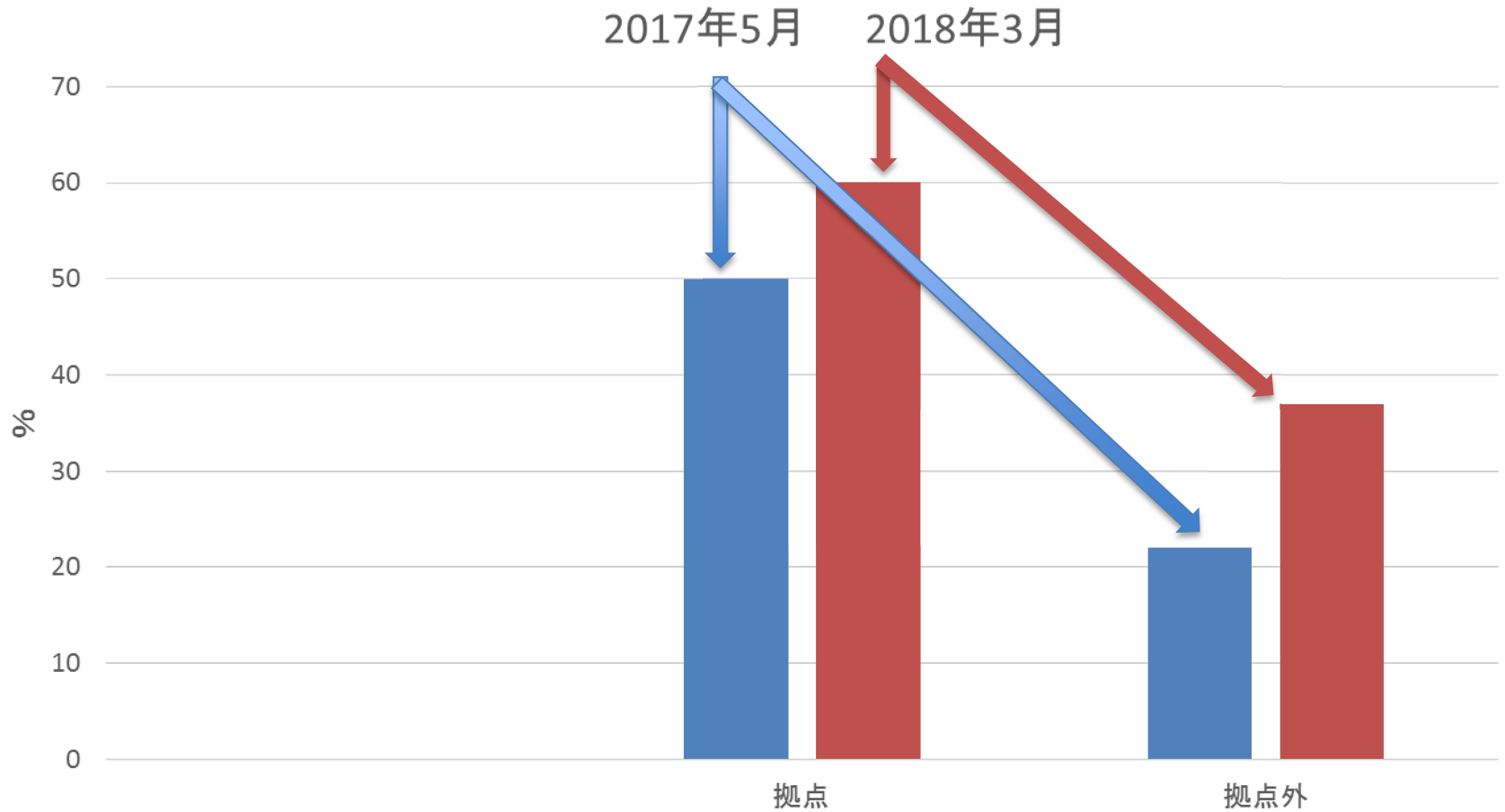
第7条 甲及び甲に依頼された実施医療機関は、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」、 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)を遵守して本研究を実施するものとする。

【ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)の適用を受ける研究を実施する場合、追記すること。】

- 2 甲及び甲に依頼された実施医療機関は、研究実施計画書を遵守して、慎重かつ適正に本研究を実施する。
- 3 本研究における最初の被験者登録に先立ち、本研究の実施及び結果の概要について、UMIN-CTR等の臨床試験データベースへの登録を行う。(該当する場合)
- 4 甲は、本研究のデータモニタリング及び統計解析を研究実施計画書にのっとして行い、科学的に公正な結果が得られるよう努めなければならない。
- 5 甲は、本研究のデータ解析について甲自ら行うか前条第1項の規定に基づ

機関に依
秘密保持
負わせる

契約書雛形の使用状況





認定研究審査委員会の課題(特に拠点外施設)

リソース

- 経験を有する事務職員がいない
- 技術専門員(特に生物統計家)のリクルートが困難
→中核病院からの支援を期待
- 技術専門員の報告書作成に関する負担が不安

コスト

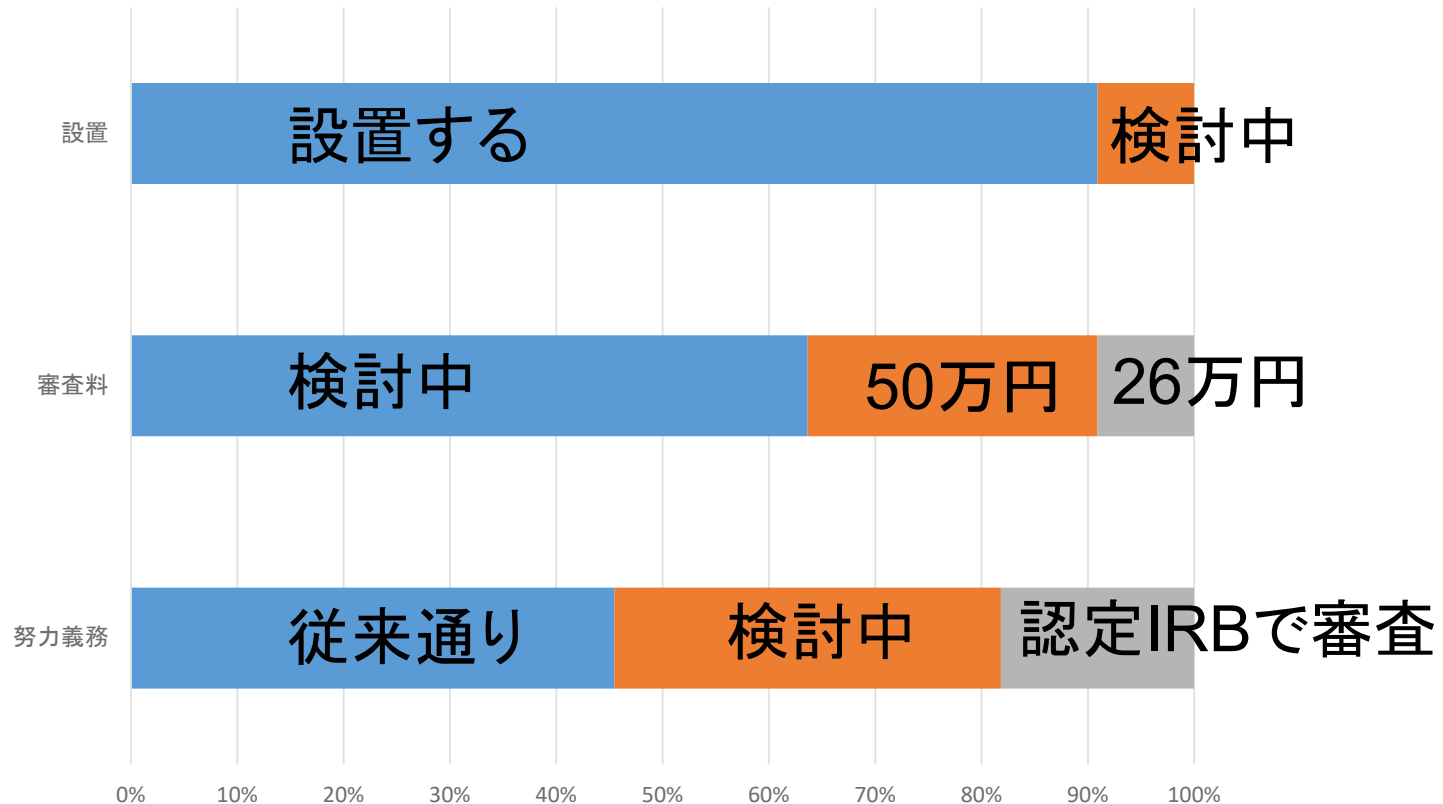
- 4人の事務職員の雇用経費支出が困難
→年間5件の審査コストが人件費のみでも1000万円超?
- 審査コストの高騰・審査料の施設間格差
未承認医療機器臨床試験の危機
安価なIRBに審査依頼が集中する懸念

運用・教育

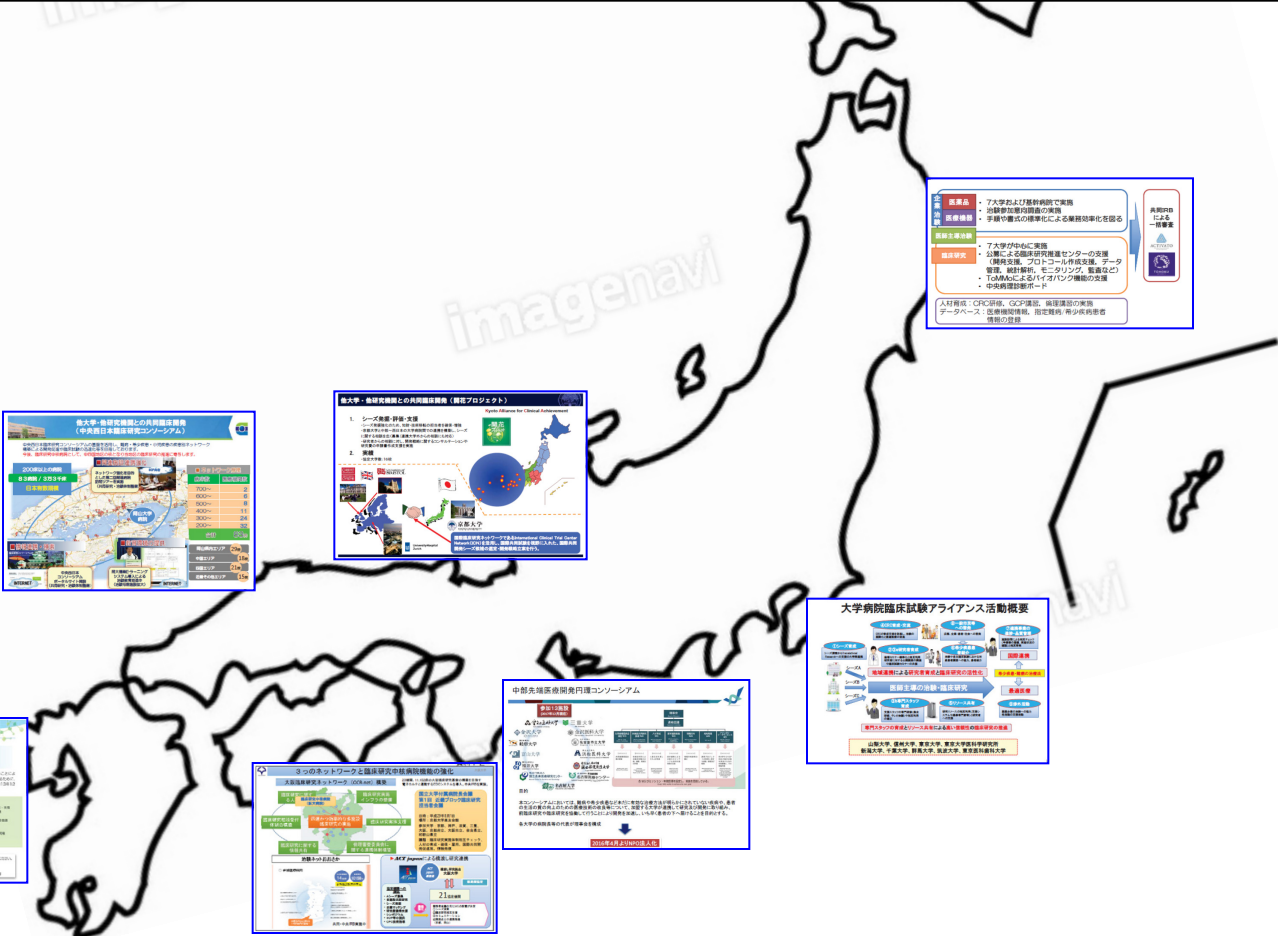
- 施設QAをどうするか?
- 審査水準の標準化をどう達成するか?
→倫理審査員の教育・研修が必要 どうやって?



九州地区11大学病院のアンケート： 認定臨床研究審査委員会の設置予定について



各地域でアカデミアネットワークが活動 臨床研究法にも対応





臨床研究認定制度(4回/年)
 PI認定講座(4回/年)
 講習会・講演会(20回/年)

「PI認定制度(臨床研究認定制度上級コース)」
 をご存知ですか？

九州大学病院において、侵襲を伴う介入研究(医師主導治験を含む)の研究責任者・治験責任医師はこれまでの「臨床研究認定証」に加え、「PI(Principal Investigator)認定証」の取得が義務化されます。

ご注意下さい！

平成28年4月1日より、この認定証を持っていない方は、九大病院で実施する侵襲を伴う介入研究(医師主導治験を含む)の研究責任医師・治験責任医師になることができません。該当される先生は

医師以外にも、こんな方が対象です

臨床研究に関わっている、または興味をお持ちの全ての医療関係者(看護師、薬剤師、検査技師、診療放射線技師、教員、その他)。対象者は学内に限りません。他大学、企業からのご参加も歓迎します。

AMED事業においても対応中

- 1.臨床研究・治験従事者研修(医師・歯科医師)
- 2.上級者臨床研究コーディネーター養成研修
- 3.倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修
- 4.データマネージャー養成研修

できるだけ事前にお申し込みください。

この制度について、詳しくはARO次世代医療センターHP「臨床研究認定制度/PI認定制度について」をご覧ください。

