

効率的な Feasibility 調査方法の 検討に関する報告書

2016 年 6 月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

目次

1 はじめに.....	3
2 Feasibility 調査の整理.....	4
3 治験実施計画書作成のための調査.....	6
3.1 調査の実態及び問題事例.....	6
3.1.1 治験実施計画書作成のための調査の実態.....	7
3.1.2 治験の実施に影響を及ぼした問題事例.....	17
3.2 調査の問題点.....	23
3.3 調査における留意点.....	25
3.4 今後の活用が期待される調査手法の例.....	28
4 医療機関選定のための調査.....	29
4.1 調査の現状.....	29
4.2 調査の問題点.....	31
4.2.1 医療機関選定調査を行う上での問題点.....	31
4.2.2 公開されている医療機関情報に関する問題点.....	32
4.3 効率的な医療機関選定調査の提言.....	33
4.3.1 各調査段階での医療機関選定調査の手順.....	34
4.3.2 医療機関からの情報発信に関する項目の整理.....	37
4.3.3 期待される効果.....	38
4.3.4 今後の課題.....	40
5 国際共同治験実施のための調査.....	42
5.1 実施国選定調査.....	43
5.1.1 実施国選定の方法.....	43
5.1.2 実施国選定調査の現状と課題.....	45
5.1.3 実施国選定調査に関する提言.....	46
5.2 国際共同治験の医療機関選定調査.....	48
5.2.1 国際共同治験の医療機関選定調査の現状.....	48
5.2.2 国際共同治験の医療機関選定調査の問題点.....	51
5.2.3 国際共同治験の医療機関選定調査に関する提言.....	51
6 まとめ（総括）.....	53
7 別添.....	54

1 はじめに

平成 23 年（2011 年）5 月に治験等適正化作業班から報告された「治験等の効率化に関する報告書」では、日本国内の対象疾患症例数の把握と症例数確保が諸外国と比較して必ずしも高くはないことが問題点として挙げられている¹⁾。日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会（以下、製薬協）が行っている経年調査²⁾では、最終契約症例数に対する実施症例数の割合（2009 年～2013 年）は 64.2～71.0%の一定レベルで推移していた。また、2014 年度の調査結果では実施症例数が 0 例であった医療機関が全医療機関の 5.1%、医療機関の経営体によっては最大で 10.3%の割合で存在したことが示されている。治験等適正化作業班の報告から約 4 年が経過しているが、日本国内の医療機関における実施可能症例数の把握能力は未だ十分ではなく、目標症例数の達成率という面では向上はみられていないことが示唆される。今後、実施可能症例数をより精度高く把握することでこのような達成率が低い医療機関が減少し、日本国内の目標症例数の達成率が向上することが期待できる。

治験依頼者は、通常、治験の開始前や開始する際に「治験実施計画書作成のための調査」や「医療機関選定のための調査」といった Feasibility 調査を行っているが、現時点では現実的な実施可能症例数の把握及び達成率の向上という成果に十分結びついていない。また、国際共同治験を実施する際には、詳細な医療機関調査の前に国として治験参加の可否を考えるための「実施国選定のための調査」が行われるが、この調査では上記に記載した実施可能症例数の指標だけではなく、重要な調査項目として医療機関の体制も迅速かつ効率的に調査できることが必要となってくる。

そこで、製薬協 2015 年度タスクフォース 1（以下、本タスクフォース）では、目標症例数に対する治験開始後の達成率を高めることが日本での医薬品の早期承認及び早期提供を目指す施策の一つと考え、Feasibility 調査の実態・留意点を整理し、効率的な調査を実施するための新たな方策を提言することとした。本報告書を活用することで、より目標症例数の達成率が向上し、かつ治験依頼者、医療機関双方にとってより効率的な Feasibility 調査の実施につながることを期待したい。

- 1) 「治験等の効率化に関する報告書について」平成 23 年 6 月 30 日 医政研発第 0630 第 1 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知
- 2) 製薬企業に対する治験の現状アンケート調査結果 <http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/chikenenquete.html>

2 Feasibility 調査の整理

治験依頼者が医療機関に依頼する Feasibility 調査は、「実施計画の妥当性の調査」や「実施可能例数の調査」等、様々な目的のもとに実施される。しかしながら、医療機関側にとっては、治験依頼者から求められる調査の目的及び調査内容が不明瞭であること、“Feasibility 調査”と一括りの呼び方で実施されることから、調査目的に対する治験依頼者との認識に不一致が生じ、効果的、効率的な調査が行われていない現状があると考えた。

そこで本章では、Feasibility 調査に対する治験依頼者の目的を明確にし、医療機関と共通認識を得るために、Feasibility 調査の概要を目的別に整理することとした。

治験実施計画書の作成段階に応じた Feasibility 調査の種類を時系列に図 2-1 に示した。

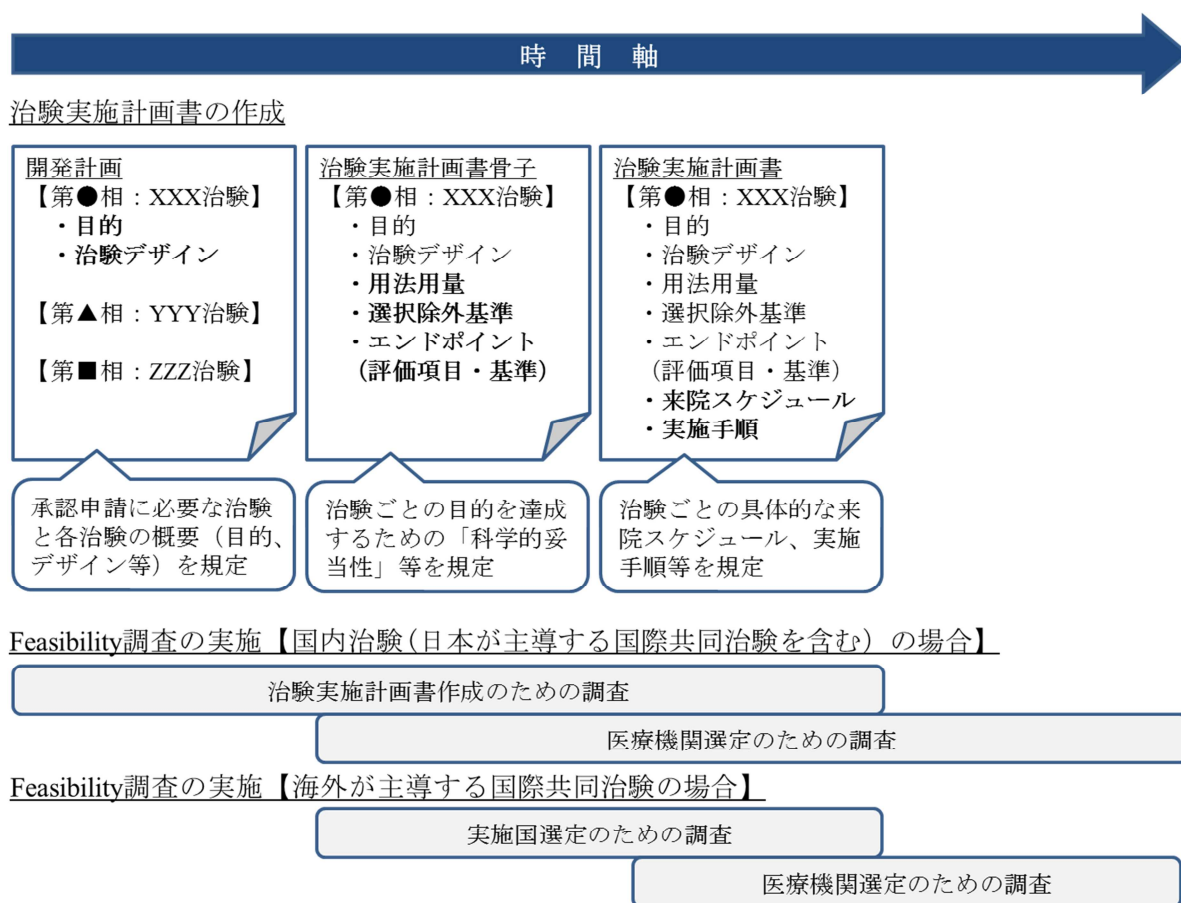


図 2-1 治験実施計画書作成及び Feasibility 調査の流れ

治験依頼者が治験を実施する過程では、はじめに開発計画の策定を行い、承認申請に必要な臨床データパッケージと当該データを得るための各治験の概要（目的、デザイン等）を決定する。次に、治験の重要な規定（用法用量、選択除外基準、エンドポイント等）を加えた治験実施計画書骨子を作成する。その後、来院スケジュールや実施手順等を検討し、治験実施計画書を固定する。

なお、企業によっては定義が異なることがあるが、本報告書では治験実施計画書骨子を、重要なデザイン、選択除外基準、エンドポイント等（以下、規定）は設定されているが、倫理及び科学的妥当性に影響を与えない範囲で来院スケジュールや実施手順の詳細等については検討可能な文書と定義する。

Feasibility 調査は、これらの作業と並行して進めることが一般的であり、開発計画、治験実施計画書骨子、治験実施計画書を用いて実施する。本報告書では、Feasibility 調査を「治験実施計画書

作成のための調査」、「医療機関選定のための調査」と国際共同治験特有の「実施国選定のための調査」に大別した。以下に個々の Feasibility 調査の目的及び調査内容について記載する。

国内治験（日本が主導する国際共同治験を含む）の場合、「治験実施計画書作成のための調査」及び「医療機関選定のための調査」の目的で Feasibility 調査を実施する。

「治験実施計画書作成のための調査」では、主に当該疾患領域の知識が高く影響力のある医師（Key Opinion Leader; 以下、KOL）や治験責任医師候補を対象に、治験実施計画書骨子を提示し、臨床現場の実態、及び規定の妥当性等について意見聴取する。集積された調査結果を必要に応じて治験実施計画書に反映し、科学的妥当性や治験の倫理性が担保される範囲内で、臨床実態に基づいた治験実施計画書となるよう調整する。また、実行可能性に関する懸念については、治験の倫理性及び科学的妥当性に影響を与えない範囲で調整することで、倫理的配慮/科学的妥当性/実行可能性のバランスがとれた治験実施計画書の完成につなげることが重要である。この調査の目的は、科学的妥当性や倫理性を維持しつつ、臨床実態や実行可能性を考慮した治験実施計画書を作成することであるため、調査は比較的早期から開始することが多い。

「医療機関選定のための調査」では、治験責任医師候補や治験事務局を対象に、治験実施計画書骨子や治験実施計画書を提示し、治験の対象となり得る候補の患者数や治験を実施することができる体制が整っているか（医師、医療機関関係者の治験受託可否の意思や実施意欲も含め）等を調査する。この調査の目的は、当該治験を実施する候補医療機関の優先順位付けを行うことであるため、調査は治験実施計画書骨子の固定前後から開始することが多い。

海外が主導する国際共同治験では、日本を含めるかは市場や医療環境等を踏まえた治験依頼者の開発戦略による場合があるが、日本を含めることを検討する時は「実施国選定のための調査」及び「医療機関選定のための調査」の目的で国際共同治験実施のための調査を実施することもある。

「実施国選定のための調査」では、主に KOL を対象に、治験実施計画書骨子が日本の当該疾患の治療実態に合致しているか、選択基準等に合致する患者が国内に十分に存在するかなどを意見聴取する。これらの調査結果を基に、海外主導の国際共同治験に日本が参加するかどうかが決定的される。前述のとおり、国内治験（日本が主導する国際共同治験を含む）では、治験実施計画書の実行可能性向上のために「治験実施計画書作成のための調査」を行うが、「実施国選定のための調査」は、医療機関へ提示した治験実施計画書骨子で治験を実施できる医療機関がどの程度国内で存在するかを調査するケースが多いため、調査目的は大きく異なっている。「医療機関選定のための調査」の調査目的及び調査事項は、国内治験（日本が主導する国際共同治験を含む）とおおむね同様であるが、国際共同治験特有の調査事項が含まれる。また、治験実施計画書の固定後から調査開始するケースが多いことも、国内治験（日本が主導する国際共同治験を含む）と異なる点である。

本タスクフォースでは、Feasibility 調査を目的に応じて以下の3つに区分し、その効率的な実施策について検討することとした。

- ・ 治験実施計画書作成のための調査：3章
- ・ 医療機関選定のための調査：4章
- ・ 国際共同治験実施のための調査：5章

3 治験実施計画書作成のための調査

治験依頼者は一般的に治験実施計画書の作成段階で治験の実施に影響を与える問題となり得る事項をあらかじめ調査している。しかしながら、医療機関選定時、治験開始後や症例組み入れ時に治験実施計画書の規定に起因した問題が生じることは珍しくない。これらの問題は、医療機関選定、目標症例数の達成率の低下、治験期間の延長、実施医療機関追加又は治験実施計画書の変更につながることもあるが、事前に十分な調査を実施することにより回避できたものもあると思われる。

本章では治験実施計画書作成のための調査について現状の調査方法及びその問題点を記載し、適切な調査を行うための留意点について述べる。適切な調査を実施することで、治験実施に関する種々の問題が回避され、効率的な治験の実施につながると考える。

なお、本章で言及する「効率的な治験の実施」とは治験の実施に影響を及ぼす問題が発生することなく、当初の計画通りに治験を終了できることと定義した。また、「治験の実施に影響を及ぼす問題」とは、治験実施計画書の規定に起因し、治験期間の延長、治験実施計画書の改訂等に至った問題と定義した。

3.1 調査の実態及び問題事例

今回、治験実施計画書作成のための調査の実態及び治験開始後に発生した問題の事例を把握することを目的にアンケートを実施した（別添1）。アンケートは、「1. 治験実施計画書作成のための調査の実態」と、「2. 治験の実施に影響を及ぼした問題事例（治験期間の延長、治験実施計画書の改訂を必要としたもの等）」の二部構成とし、対象は本タスクフォース参加会社（21社）とした。なお、同一会社で複数の回答者に回答を依頼する場合は、担当する治験が重複しないよう事前に依頼した。

なお、本文にはアンケート結果のうち重要と考えたものを記載した。全てのアンケート内容及び結果は別添1に記載した。

3.1.1 治験実施計画書作成のための調査の実態

3.1.1.1 アンケート概要

治験実施計画書作成のための調査の実態に関するアンケートの概要を表 3-1 に示した。

表 3-1 治験実施計画書作成のための調査の実態に関するアンケートの概要

目的	治験実施計画書作成のための調査の実態を明らかにする	
対象	本タスクフォース参加会社（21 社）に所属し、治験実施計画書作成に関わり、治験実施計画書作成のための調査の経験がある方	
項目	治験実施計画書の作成手順の有無（1 社 1 名回答）	
	1) 治験実施計画書作成の SOP の有無	
	2) 治験実施計画書作成のための調査手順の規定の有無	
	治験実施計画書作成のための調査の内容（1 社 1～4 名回答）	
	KOL を対象とした調査	KOL 以外を対象とした調査 （治験責任医師候補、CRC、統計家等）
	1) 調査の時期	1) 調査の時期
	2) 調査の内容	2) 調査の内容
		3) 調査の方法
		4) 調査対象者
		5) 秘密保持契約締結の有無
		6) 調査対象への目的の伝達
		7) 調査費用の支払い状況
		8) 調査時の工夫
		9) 調査の好事例
調査実施者の確認調査における課題（1 社 1～4 名回答）		
その他（1 社 1～4 名回答）		

なお、アンケートは国内のみで実施する患者を対象とした治験（国際共同治験、健康成人を対象とした治験は除く）とし、社外の専門家（KOL、治験責任医師候補、CRC、統計家等）に対して行った調査を対象とした。

3.1.1.2 アンケート結果

本タスクフォース参加 21 社の 50 名より回答を得た。なお、治験実施計画書の作成手順の有無は 1 社 1 回答とし、それ以外の設問は 1 社 1～4 名回答とした。

・ 治験実施計画書の作成手順の有無

集計結果を以下に示した。

全ての会社が治験実施計画書作成の SOP を定めていたが、その多くが調査の具体的な手順を SOP 等の正式な手順書として定めていなかった。

- 治験実施計画書作成に関する手順について、SOP で定められていますか

はい	21 社（100%）
いいえ	0 社（0%）
- 治験実施計画書作成の各段階において行うべき調査の手順（調査時期、調査内容、対象等）が、社内で決まっていますか

はい（SOP 等正式な手順書が存在する）	2 社（9.5%）
はい（正式な手順書はないが、社内で共通認識されている 手順が存在する）	1 社（4.8%）
いいえ	18 社（85.7%）

- ・ 治験実施計画書作成のための調査の内容（KOL を対象とした調査）

KOL を対象とした調査の集計結果を図 3-1 に示した。

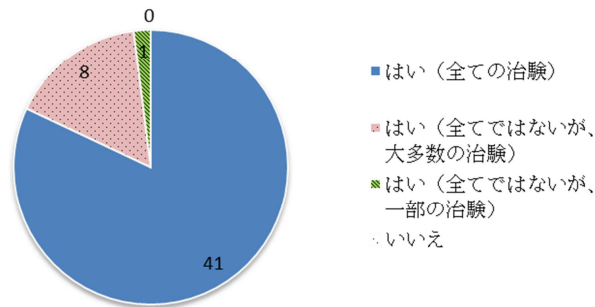
治験実施計画書作成にあたり KOL にアドバイスを求めているかとの問いについては、全ての治験で KOL にアドバイスを求めているという回答が 82%（41/50 名）であった。また、全てではないが大多数の治験、又は一部の治験でアドバイスを求めているとの回答を含めると 100%（50/50 名）となり、全ての回答者の担当治験で KOL にアドバイスを求めている。

KOL を対象に行う調査の開始時期は、前期第Ⅱ相など国内で初めて患者を対象とした治験を実施する場合では、治験実施計画書骨子の作成着手前が 44%（22/50 名）、治験実施計画書骨子の作成中が 48%（24/50 名）であった。また、前相など患者を対象とした治験が存在する場合では、治験実施計画書骨子の作成着手前が 15%（7/47 名）、治験実施計画書骨子の作成中が 60%（28/47 名）であった。

主な調査の内容は国内で初めて実施する患者を対象とした治験、前相など患者を対象とした治験が存在する治験のいずれにおいても、「治験実施計画書の規定案の科学的妥当性〔国内で初めての治験：94%（44/47 名）、前相が存在する治験：87%（41/47 名）〕」、「治験実施計画書の規定案の実行可能性〔国内で初めての治験：89%（42/47 名）、前相が存在する治験：89%（42/47 名）〕」が多かった。

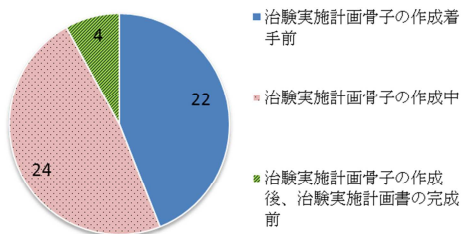
【調査実施の有無（KOL）】

治験実施計画書作成にあたり、
KOLにアドバイスを求めていますか（N=50）

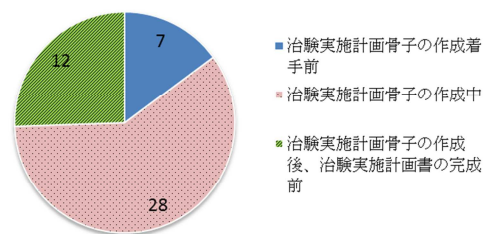


【調査の開始時期（KOL）】

調査の開始時期はどのタイミングですか（N=50）
国内で初めて実施する患者対象治験の場合

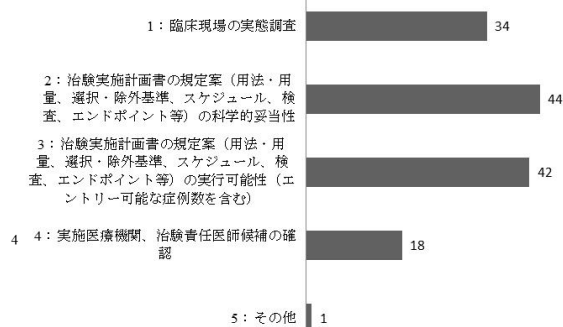


調査の開始時期はどのタイミングですか（N=47）
前相の治験実施計画書が前提として存在する治験の場合



【主な調査の内容（KOL）】

主な調査の内容は何ですか（最大3つまで）（N=47）
国内で初めて行う患者対象試験の場合



主な調査の内容は何ですか（最大3つまで）（N=47）
前相の治験実施計画書が前提として存在する治験の場合

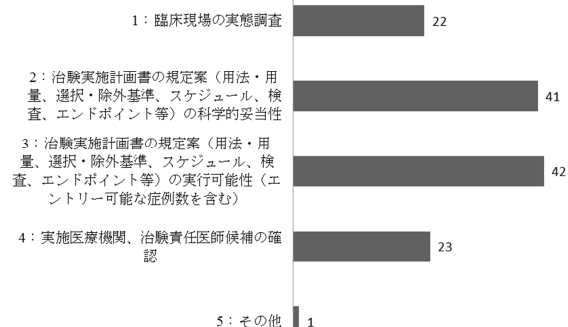


図 3-1 KOL を対象とした調査

- ・ 治験実施計画書作成のための調査の対象（KOL 以外を対象とした調査）

KOL 以外にアドバイスを求めたことがある対象の職種の集計結果を図 3-2 に示した。「治験責任医師候補」が 75%（36/48 名）、「CRC」及び「統計家」がいずれも 27%（13/48 名）であった。

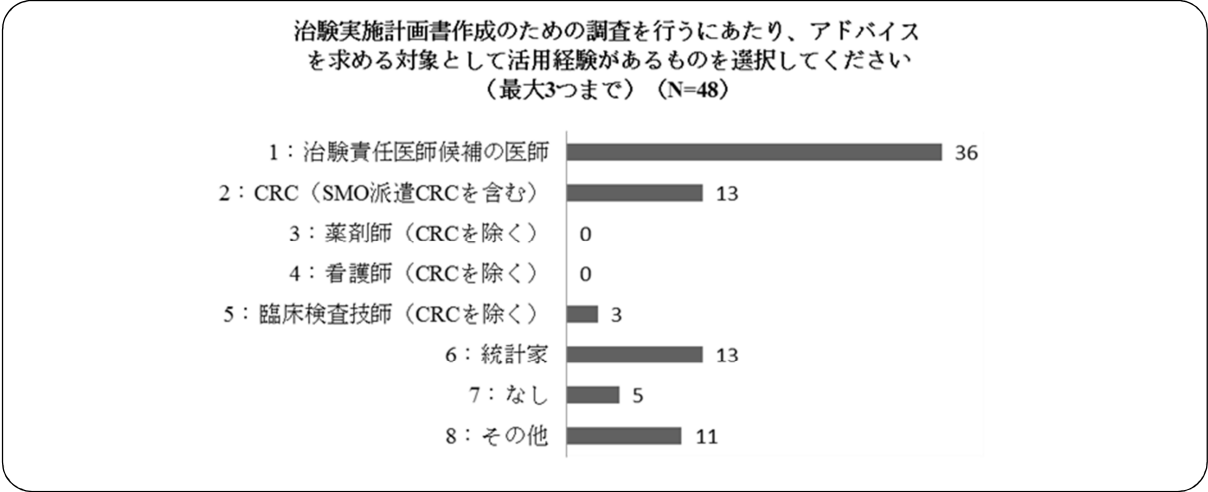


図 3-2 治験実施計画書作成における調査の対象 (KOL 以外)

- 調査の調査時期 (KOL 以外を対象とした調査)
治験責任医師候補、CRC 及び統計家それぞれに対する調査の開始時期について図 3-3 に示した。治験責任医師候補に対する調査の開始時期は治験実施計画書骨子の作成着手前、治験実施計画書骨子の作成中及び治験実施計画書骨子の作成後/治験実施計画書の完成前でそれぞれ、14% (5/36 名)、42% (15/36 名) 及び 44% (16/36 名) であった。また、CRC ではそれぞれ 15% (2/13 名)、23% (3/13 名) 及び 62% (8/13 名) であり、統計家では、それぞれ 8% (1/12 名)、42% (5/12 名) 及び 50% (6/12 名) であった。

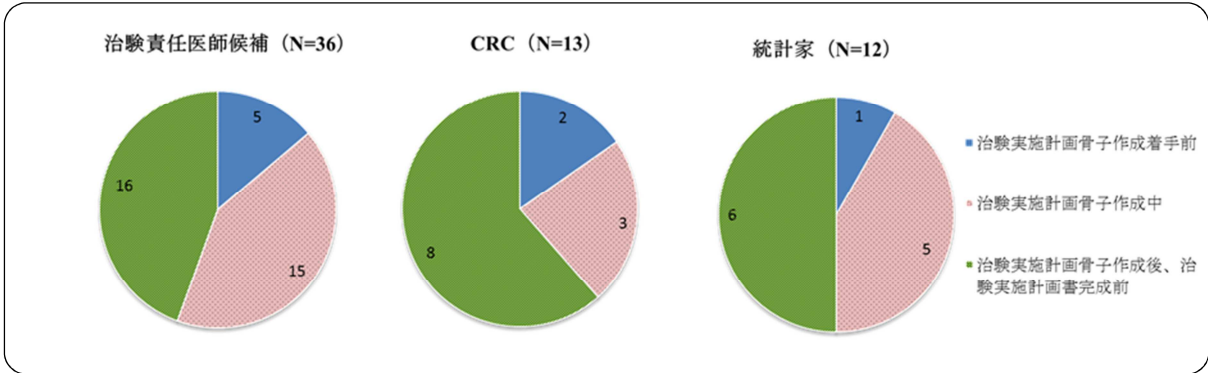


図 3-3 調査の調査時期 (KOL 以外)

- 調査の内容、方法及び調査実施者について (KOL 以外を対象とした調査)
治験責任医師候補、CRC 及び統計家それぞれに対する調査の主な内容について図 3-4 に示した。治験責任医師候補に対する主な調査内容は、「治験実施計画書の規定案の実行可能性」が 92% (33/36 名) 及び「臨床現場の実態調査」が 81% (29/36 名) と多く、CRC においても「治験実施計画書の規定案の実行可能性」が 92% (12/13 名) と多かった。一方、統計家に対しては「治験実施計画書の規定案の科学的妥当性」が 73% (8/11 名) と最も多かった。
調査の方法は「面会して口頭で調査」がいずれの対象でも最も多く、治験責任医師候補で 89% (31/35 名)、CRC で 62% (8/13 名)、統計家で 100% (12/12 名) であった (図 3-5)。
また、調査の実施担当者は「治験実施計画書作成担当者」が最も多く、治験責任医師候補、CRC 及び統計家で、それぞれ 75% (27/36 名)、62% (10/13 名) 及び 50% (7/12 名) であった (図 3-6)。

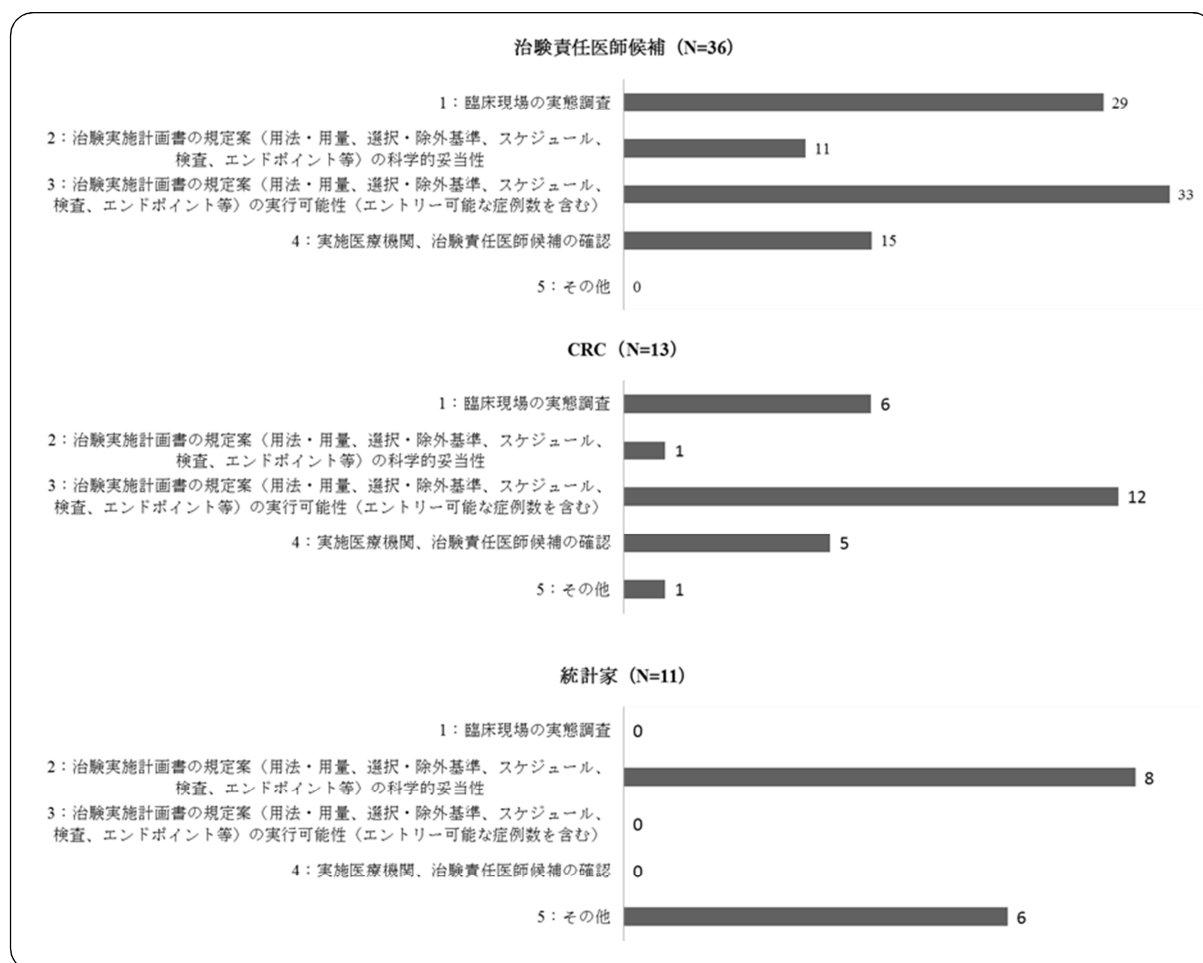


図 3-4 調査の主な内容（KOL 以外）

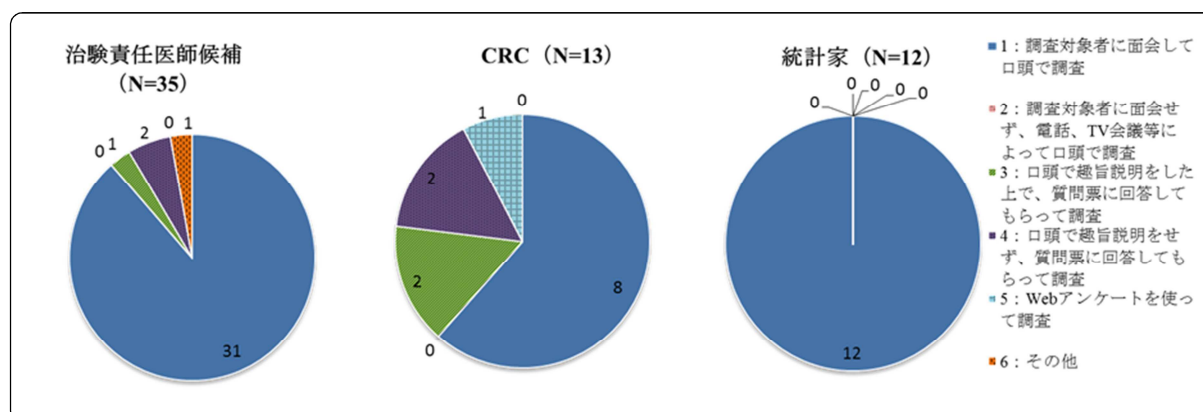


図 3-5 調査の方法（KOL 以外）

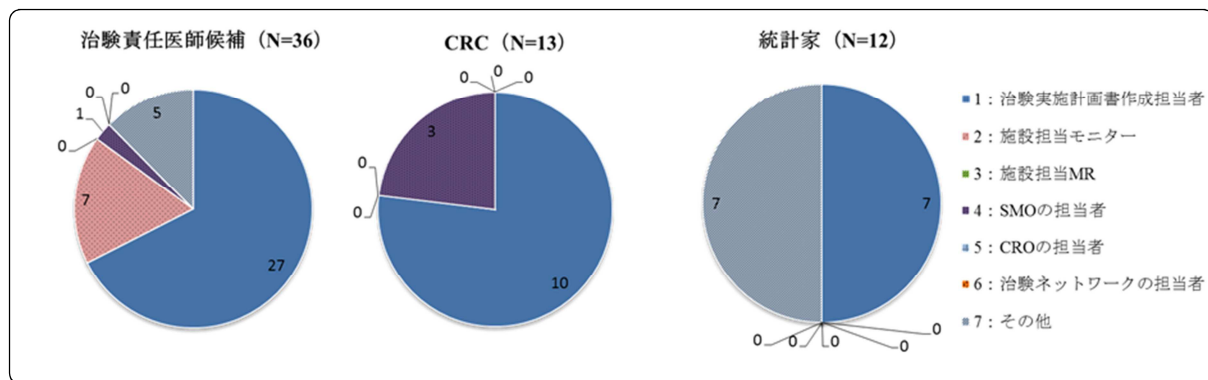


図 3-6 調査の実施担当者（KOL 以外）

・ 調査費用の支払い状況の有無

治験責任医師候補、CRC 及び統計家それぞれに対する調査費用の支払い状況の有無について図 3-7 に示した。統計家に対しては 91%（10/11 名）で所属組織又は個人に対して費用を支払っていた。一方、治験責任医師候補への費用の支払いは 17%（6/36 名）であり、CRC では費用を支払っているとの回答はなかった。

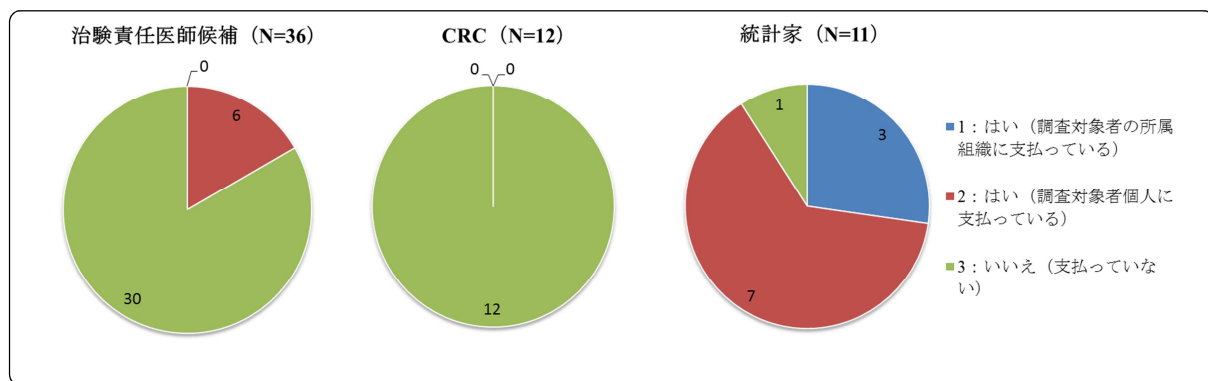


図 3-7 治験実施計画書作成のための調査費用の支払い状況の有無（KOL 以外）

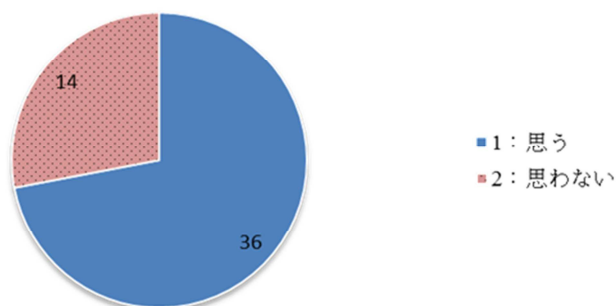
・ 治験実施計画書作成のための調査の課題

KOL 及び KOL 以外を対象とした調査の改善すべき点の有無について図 3-8 及び図 3-9 に示した。それぞれ 72%（36/50 名）及び 63%（31/49 名）が「改善すべき点があると思う」との回答であった。

KOL を対象とした調査において改善すべき点としては、「(治験依頼者として) 限られたスケジュールの中で調査にかけられる時間が短く、十分な調査ができない」が 53%（19/36 名）、「(回答者側の回答が) 信頼できる根拠に基づかない回答であった」が 28%（10/36 名）と多かった。その他、「KOL は当該領域の知識や経験は豊富な一方、臨床現場からは離れている場合も多いため、臨床の実態を踏まえた実行可能性については正確に回答できないことがある」(5/36 名)、「治験計画の大まかな妥当性を確認することが主目的であるため、規定の細部の実行可能性までは確認し切れないことがある」(2/36 名)が複数の回答者から挙げられていた。

KOL 以外を対象とした調査の改善すべき点では、「(回答者側の回答が) 信頼できる根拠に基づかない回答であった」が 55%（17/31 名）、「(治験依頼者として) 限られたスケジュールの中で調査にかけられる時間が短く、十分な調査ができない」が 42%（13/31 名）であった。その他、「調査費用の支払いを含め調査方法について検討する必要がある」10%（3/31 名）が複数の回答者から挙げられた。

KOLを対象とした調査で、改善すべき点（依頼者側、回答者側いずれでも結構です）があると思いますか（N=50）



「思う」と回答した場合、それはどのような点ですか（複数選択可）（N=36）

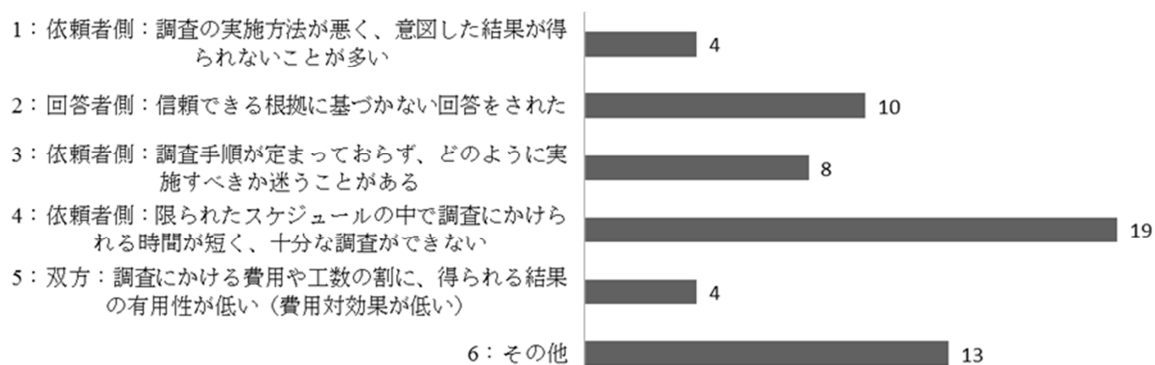
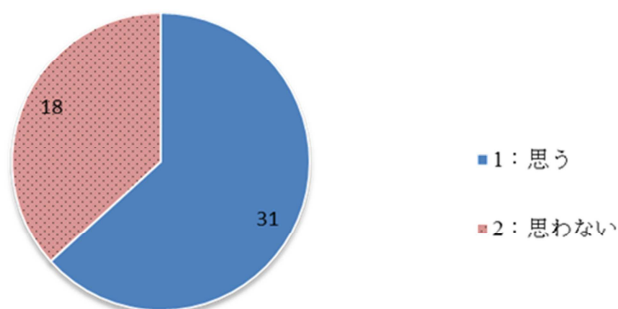


図 3-8 調査の課題（KOL）

KOL以外を対象とした調査で、改善すべき点（依頼者側、回答者側いずれでも結構です）があると思いますか（N=49）



「思う」と回答した場合、それはどのような点ですか（複数選択可）（N=31）

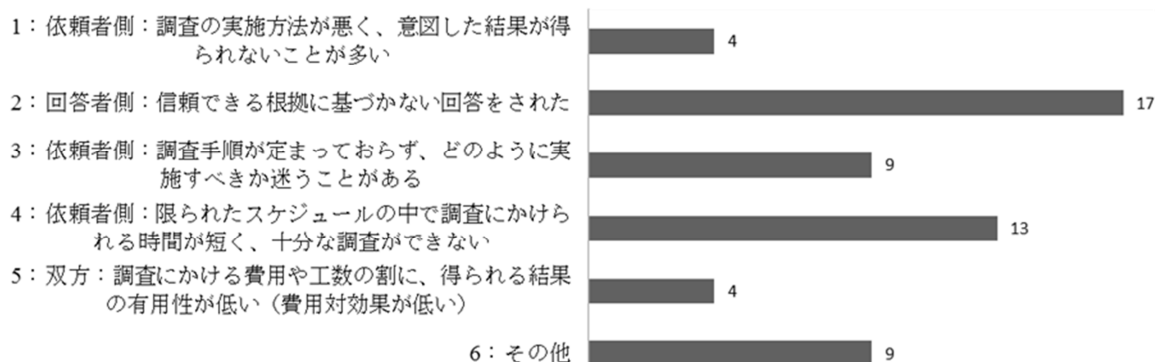


図 3-9 調査の課題（KOL 以外）

・ 治験実施計画書作成のための調査時の工夫

効率的な調査を行うための工夫とこれまでの成功事例の有無について、集計結果を図 3-10 及び図 3-11 に示した。KOL 以外を対象とした調査で、適切な調査結果を効率的に得るために工夫していることの有無では、74%（35/47 名）が工夫していることが「ある」と回答した。

工夫の内容としては「調査の意図が正しく伝わるよう、回答者に直接面会して調査している」が 74%（26/35 名）、「知りたい情報を知り得る対象を選んで、調査を実施している」が 63%（22/35 名）で多かった（図 3-10）。

また、これまでに適切な調査結果が効率的に得られた調査方法はあるかとの質問に対して「ある」と回答したのは 46%（22/48 名）であった（図 3-11）。

具体的な事例として複数名から回答があったものに、「臨床現場に近く、調査したい内容に詳しい治験分担医師や臨床検査技師等を対象として実行可能性を調査した場合に、実臨床に則した正確な情報を得ることができた（3/22 名）」、「前相治験の実施中に次相治験に関する調査を実施したことで、実施経験に基づく現実的なデータを効率的に得ることができた（3/22 名）」等があった。

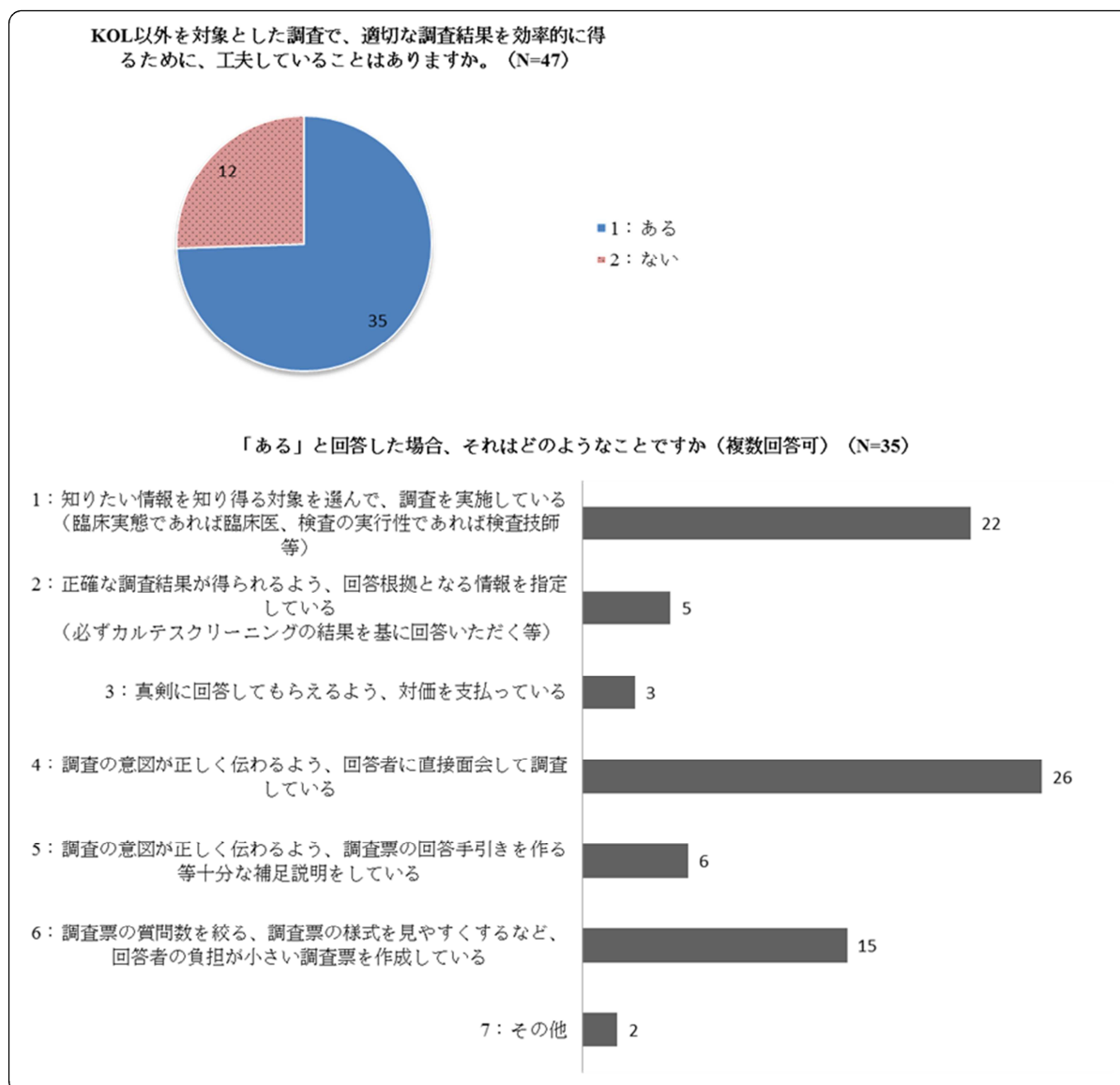


図 3-10 調査時の工夫 (KOL 以外)

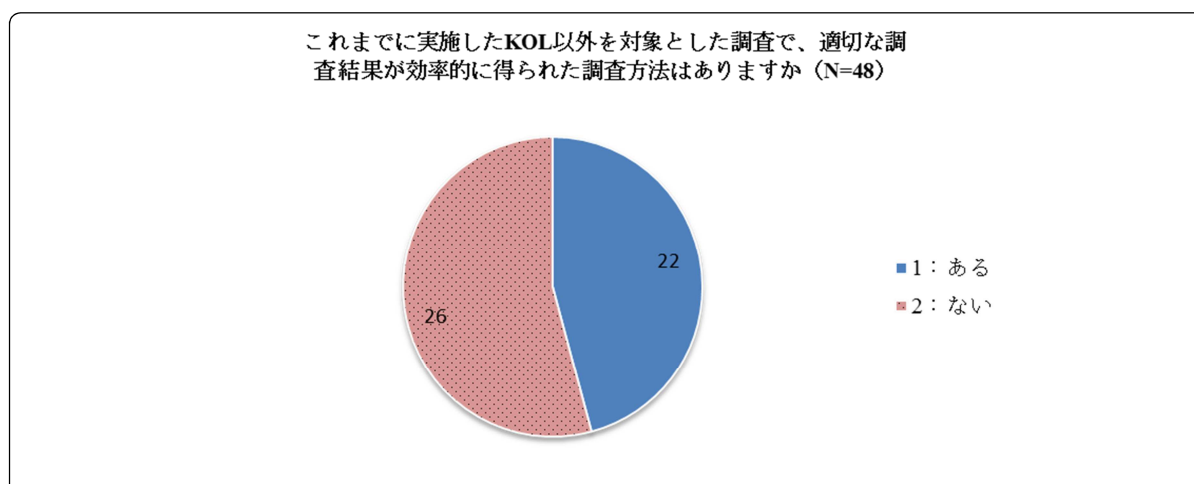


図 3-11 調査結果が効率的に得られた方法の有無 (KOL 以外)

- ・ 治験実施計画書作成のための調査の振り返り

KOL、KOL 以外に関わらず治験実施計画書作成のための調査手順の良し悪しについて治験実施計画書の作成後、あるいは治験の終了後に振り返りを実施しているかとの質問に対し、「実施している」と回答したのは、27%（13/48 名）であった（図 3-12）。

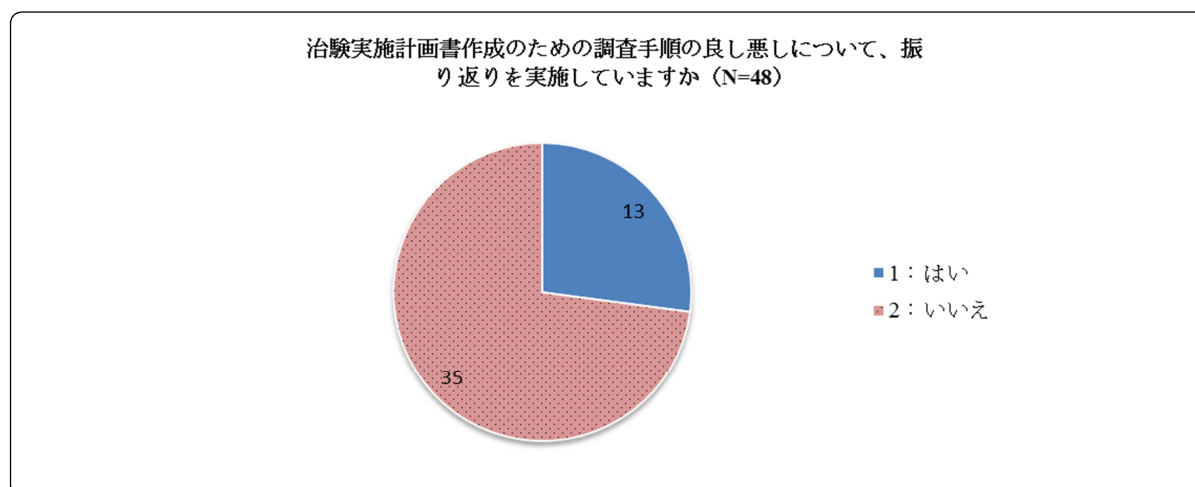


図 3-12 治験実施計画書作成のための調査の振り返りの有無

3.1.1.3 アンケート結果の分析

（見出しの番号は表 3-15 中で使用している）

1-1. 調査の手順

今回のアンケート結果から、治験実施計画書作成の手順は SOP にて全ての会社で規定されているものの、調査の手順（対象や時期等）について正式に定められている会社は少ないことがわかった。調査の対象や時期は治験実施計画書の作成担当者の判断で行われているものと考えられた。

1-2. 調査の対象

KOL への調査はほとんどの治験で行われていた。また、KOL 以外では治験責任医師候補が最も多かった。医療機関関係者では医師への調査は多く行われているが、医師以外を対象とした調査の機会は多くはないことがわかった。

1-3. 調査の開始時期

調査の開始時期は「治験実施計画書骨子作成前」及び「治験実施計画書骨子作成中」が KOL を対象とした調査では大半を占めたが、治験責任医師候補では約半数程度にとどまった。一方、CRC を対象とした調査の開始時期は「治験実施計画書骨子作成後/治験実施計画書完成前」が最も多く、また、統計家では「治験実施計画書骨子作成中」と「治験実施計画書骨子作成後/治験実施計画書完成前」がほぼ半数ずつという結果となった。この結果より、調査の対象により調査の開始時期に違いがあることがわかった。

1-4. 調査の内容

KOL を対象とした調査の内容は、「治験実施計画書の規定の科学的妥当性」及び「治験実施計画書の規定の実行可能性」との回答が多かった。一方、治験責任医師候補への調査では「臨床現場の実態」と「治験実施計画書の規定の実行可能性」が多く、CRC では「治験実施計画書の規定の実行可能性」が多かった。この結果より、調査の内容によりその対象とする相手を選んで実施している実態が示唆された。しかしながら、調査項目の詳細は不明であり、項目によっては調査が行われないことがある可能性が考えられた。なお、統計家を対象とした調査の内容では、治験実施計画書の規定の科学的妥当性がもっとも多く、臨床現場の実態や実行可能性との回答はなかった。

また、KOL 以外の調査対象に対する費用の支払いでは、治験責任医師候補や CRC を対象にした調査を行う場合と異なり、統計家では多くのケースで費用が支払われていた。

1-5. 治験依頼者として改善すべき点

治験実施計画書作成のための調査で改善すべき点の有無では調査対象によらず、約 6～7 割が「あると思う」と回答した。問題点として「時間が限られているため十分な調査ができない」、「信頼できる根拠に基づかない回答であった」との回答が多く、「調査手順が定まっておらず、どのように実施すべきか迷うことがある」との回答もあった。一方、KOL 以外を対象とした調査で 7 割強が調査方法について何らかの工夫をしているとの回答であった。また、全体として調査の内容の振り返りを実施しているのは 3 割弱にとどまっていた。このことは、改善すべき点は明らかに存在しているが、調査終了後に問題点の振り返り検討は行われず、個人個人で調査方法を工夫はしているが全体としての効果的な改善につながっていないという現状を示している。

これらのことから、調査時の回答の根拠や裏づけを確認し信頼性の高い情報を得るためには、限られた時間で必要な調査を行うための工夫や必要な調査期間を捻出する取り組み、さらに個人の対応ではなくプロセスをシステム化する必要があると考えられた。また、調査について振り返りを実施し、改善につなげる必要がある。

3.1.2 治験の実施に影響を及ぼした問題事例

3.1.2.1 アンケート概要

治験実施計画書の規定に起因し治験の実施に影響を及ぼした問題事例（治験期間の延長、治験実施計画書の改訂等を必要としたもの）のアンケートの概要を表 3-2 に示した。

アンケートは問題事例の原因となった治験実施計画書の規定について、治験実施計画書作成時に調査をしたが想定外の問題が起こった事例と、事前に調査を行わなかった治験実施計画書の規定が治験開始後に影響を及ぼした事例を区別して収集した。なお、前者の場合は当該規定に関して実施した調査の内容について回答を得た。

本アンケートは回答者が過去に経験した事例とし、回答者 1 名につき複数の事例の回答を可とした。

表 3-2 治験の実施に影響を及ぼした問題事例のアンケートの概要

目的	治験の実施に影響を及ぼした問題事例を把握する
対象	本タスクフォース参加会社（21 社）に所属し、治験実施上の問題やその原因について把握されている方
項目	治験実施計画書作成時に当該規定について事前の調査を行ったが、その規定が治験の実施に影響を及ぼした事例 1) 治験の開発相 2) 先行治験（同一の適応症を目指した同一薬剤の治験で、データが社内にある治験）の有無 3) 疾患領域 4) 実行性に影響した治験実施計画書の規定の種類 5) 事前の調査の対象（実行性に影響した規定について、確認した相手） 6) 事前の調査の調査実施者（調査対象と直接やりとりした人） 7) 事前の調査の方法 8) 事前の調査時に提示した情報 9) 正しい情報が得られなかった原因として考えられること 10) 問題事例の影響 事前に調査を行なわなかった治験実施計画書の規定が、治験の実施に影響を及ぼした事例 1) 治験の開発相 2) 先行治験（同一の適応症を目指した同一薬剤の治験で、データが社内にある治験）の有無 3) 疾患領域 4) 実行性に影響した治験実施計画書の規定の種類 5) 事前調査を実施しなかった理由 6) 問題事例の影響

3.1.2.2 アンケート結果

本タスクフォース参加会社（21 社）の 50 名より回答を得た。「治験実施計画書作成時に当該規定について事前の調査を行ったが、その規定が治験の実施に影響を及ぼした事例」として 38 件、「事前に調査を行なわなかった治験実施計画書の規定が、治験の実施に影響を及ぼした事例」として 31 件の事例の回答があった。なお、アンケートは国内のみで実施する患者を対象とした治験（国際共同治験、健康成人を対象とした治験は除く）とした。

3.1.2.2.1 事前に調査を行ったが治験の実施に影響を及ぼした事例

回答が得られた 38 件の事例について以下に示した。

・ 治験の開発相

問題事例が起こった治験の相は、前期第Ⅱ相が最も多く 16 件、後期第Ⅱ相が 11 件、第Ⅲ相が 10 件と続いた（表 3-3）。

表 3-3 治験の開発相（事前調査ありの事例）

選択肢	事例数
1-患者対象の第Ⅰ相	1
2-前期第Ⅱ相（Ⅰ-Ⅱ相を含む）	16
3-後期第Ⅱ相	11
4-第Ⅲ相（Ⅱ-Ⅲ相を含む）	10
5-その他（詳細欄に記入）	0

- ・ 先行治験（同一の適応症を目指した同一薬剤の治験で、データが社内にある治験）の有無
先行治験の有無では先行治験なしが 18 件、先行治験あり（国内又は海外で実施された先行する治験のデータを有していた）は 20 件であり、それぞれが約半数を占めた（表 3-4）。

表 3-4 先行治験の有無（事前調査ありの事例）

選択肢	事例数
1-先行治験なし	18
2-先行治験あり（海外治験）	9
3-先行治験あり（国内前相治験）	11
4-先行治験あり（その他）	0

- ・ 治験の実施に影響を及ぼした治験実施計画書の規定の種類
治験の実施に影響を及ぼした治験実施計画書の規定の種類としては「選択・除外基準」が 18 件、「前治療・併用治療」が 10 件であり、この 2 つで 7 割強を占めた（表 3-5）。

表 3-5 治験の実施に影響を及ぼした治験実施計画書の規定の種類（事前調査ありの事例）

選択肢	事例数
1-選択・除外基準	18
2-前治療・併用治療	10
3-治験薬投与	1
4-検査・観察手順	3
5-来院スケジュール	0
6-その他（対象疾患、同意取得、背景因子等）	6

- ・ 事前の調査の対象（実行性に影響した規定について、確認した相手）
当該事例に関して行った事前の調査の対象は、KOL が 23 件で最も多く、ついで治験責任医師候補が 7 件であった（表 3-6）。

表 3-6 事前の調査の対象（事前調査ありの事例）

選択肢	事例数*
1- KOL	23
2-治験責任医師候補	7
3-CRC	1
4-薬剤師	0
5-看護師	0
6-臨床検査技師	1
7-統計家	0
8-その他（医療機器メーカー等）	2

*未回答: 4

- ・ 事前の調査時に提示した情報
当該事例の事前の調査時に提示した情報では、治験実施計画書骨子案又は治験実施計画書案であり、全ての事例で状況提供を行っていた（表 3-7）。

表 3-7 事前の調査時に提示した情報（事前調査ありの事例）

選択肢	事例数*
1-治験実施計画書骨子案	21
2-治験実施計画書案	15
3-提示した情報なし	0
4-その他（詳細欄に記入）	0

*未回答: 2

- 正しい情報が得られなかった原因として考えられること

当該事例の事前の調査で正しい情報が得られなかった原因として考えられることでは、調査対象の印象、希望的観測又は見積りの甘いデータ等に基づくと考えられる「信頼できる根拠に基づかない回答であった」との回答が 22 件と最も多かった（表 3-8）。

表 3-8 正しい情報が得られなかった原因として考えられること
（複数回答可、事前調査ありの事例）

選択肢	事例数
1-調査対象が調査内容に詳しくなかった	7
2-説明不足により、調査実施者に調査意図が正しく伝わらなかった	1
3-説明不足により、調査対象に調査意図が正しく伝わらなかった	5
4-提示した情報が不足しており、調査対象が正しく判断できなかった	7
5-信頼できる根拠に基づかない回答であった （調査対象の印象、希望的観測、見積りの甘いデータ等に基づく回答であった）	22
6-その他（調査時点から環境が変化した、事前調査では把握が難しかった、リップサービス等）	13

- 問題事例の影響

問題事例の影響としては「症例登録期間を延長した」が 17 件、「治験実施のコントロールに負荷がかかった」が 13 件、「実施医療機関を大幅に追加した」が 12 件という結果になった（表 3-9）。

表 3-9 問題事例の影響（複数回答可、事前調査ありの事例）

選択肢	事例数
1-治験開始後に治験実施計画書又は手順書を改訂した	9
2-症例登録期間を延長した	17
3-治験を中止又は中断した	0
4-実施医療機関を大幅に追加した	12
5-治験実施のコントロールに負荷がかかった*	13
6-その他（エントリーの遅れ、症例数変更、中間解析の実施等）	6

*治験実施のコントロールに負荷がかかったとは、問題事例によって起こった影響に対し、担当者の業務量増加（担当者の増員を含む）で対応したこと等が該当すると考えられる

3.1.2.2.2 事前に調査を実施しなかった規定が治験の実施に影響を及ぼした事例

回答が得られた 31 件の事例の内容について以下に示した。

- 治験の開発相

問題事例が起こった治験の相は、第 III 相が最も多く 11 件、前期第 II 相が 9 件、後期第 II 相が 8 件と続いた（表 3-10）。

表 3-10 治験の開発相（事前調査なしの事例）

選択肢	事例数
1-患者対象の第Ⅰ相	3
2-前期第Ⅱ相（Ⅰ-Ⅱ相を含む）	9
3-後期第Ⅱ相	8
4-第Ⅲ相（Ⅱ-Ⅲ相を含む）	11
5-その他（詳細欄に記入）	0

- ・ 先行治験（同一の適応症を目指した同一薬剤の治験で、データが社内にある治験）の有無
先行治験の有無では先行治験なしは 11 件、先行治験あり（国内又は海外で実施された先行する治験のデータを有していた）は 20 件であり、先行治験がある場合での事例が多かった（表 3-11）。

表 3-11 先行治験の有無（事前調査なしの事例）

選択肢	事例数
1-先行治験なし	11
2-先行治験あり（海外治験）	9
3-先行治験あり（国内前相治験）	10
4-先行治験あり（その他）	1

- ・ 治験の実施に影響を及ぼした治験実施計画書の規定の種類
治験の実施に影響を及ぼした治験実施計画書の規定の種類としては「検査・観察手順」が 9 件と最も多く、次いで「選択・除外基準」が 8 件、「前治療・併用治療」、「来院スケジュール」及び「治験薬投与」がそれぞれ 5 件、4 件及び 3 件と続いた（表 3-12）。

表 3-12 治験の実施に影響を及ぼした治験実施計画書の規定の種類（事前調査なしの事例）

選択肢	事例数
1-選択・除外基準	8
2-前治療・併用治療	5
3-治験薬投与	3
4-検査・観察手順	9
5-来院スケジュール	4
6-その他（評価項目、登録手順）	2

- ・ 事前の調査を実施しなかった理由
事前調査を実施しなかった理由としては「先行する治験の規定を参考にしたため、実行性を阻害すると考えていなかった」が 16 件と最も多かった。また、「KOL の意見聴取で問題とされなかったため、実行性を阻害するとは考えなかった」との回答も 11 件あった（表 3-13）。

表 3-13 事前の調査を実施しなかった理由（複数回答可、事前調査なしの事例）

選択肢	事例数
1-先行する海外治験、他社の治験等、過去に実施された治験を参考に規定したため、実行性を阻害するとは考えなかった	16
2-当該疾患領域での治験経験が少なく、実行性を阻害する可能性を想像できなかった	8
3- KOL の意見聴取で問題とされなかったため、実行性を阻害するとは考えなかった	11
4-その他（実行可能性に影響を及ぼすことを想定していない、海外主導であるため等）	8

- ・ 問題事例の影響
問題事例が起こした影響としては「治験開始後に治験実施計画書又は手順書を改訂した」が 14 件と最も多く、「治験実施のコントロールに負荷がかかった」が 10 件、「症例登録期間を延長した」

が 5 件、「実施医療機関を大幅に追加した」が 4 件であった。また、「治験を中止又は中断した（治験開始後の来院スケジュールに大きな問題が判明したため）」という事例もあった（表 3-14）。

表 3-14 問題事例の影響（複数回答可、事前調査なしの事例）

選択肢	事例数
1-治験開始後に治験実施計画書又は手順書を改訂した	14
2-症例登録期間を延長した	5
3-治験を中止又は中断した	1
4-実施医療機関を大幅に追加した	4
5-治験実施のコントロールに負荷がかかった*	10
6-その他（解釈の変更、継続する逸脱等）	5

*治験実施のコントロールに負荷がかかったとは、問題事例によった起こった影響に対し、担当者の業務量増加（担当者の増員を含む）で対応したこと等が該当すると考えられる

3.1.2.3 アンケート結果の分析

（見出しの番号は表 3-15 中で使用している）

2-1. 治験の開発相及び先行治験の有無

問題事例は事前の調査を行った場合では前期第Ⅱ相治験が最も多く、事前の調査を行わなかった場合では第Ⅲ相治験が最も多かった。また、事前調査を行った場合では、行わなかった場合に比べ先行治験なしの割合が大きかったものの、問題事例はどの開発相においても発生し先行治験の有無に関わらず起こると考えられた。

2-2. 治験の実行性に影響を及ぼした治験実施計画書の規定の種類

治験の実行性に影響を及ぼした治験実施計画書の規定は、事前に調査を行った場合では、「選択・除外基準」、「前治療・併用治療」2 つで大半を占めた。一方、事前に調査を行わなかった場合では、前述の 2 項目の他に「検査・観察手順」、「来院スケジュール」等、検査業務・作業の実行性に関わる問題も発生する可能性が示唆された。全体として「選択・除外基準」や「前治療・併用治療」の項目で問題が起こることが多く、これらは事前の調査が行われたにも関わらず問題が起こりやすい項目であることが示された。また、「検査・観察手順」や「来院スケジュール」に起因する問題が起こることもあり、これらは、事前の調査項目から漏れたことにより発生した可能性が考えられた。

2-3. 事前の調査の調査対象及び提示した情報

事前調査の対象としては KOL が最も多く、治験責任医師候補等を対象とした事前調査は限られていた。また、調査時には全てのケースで治験実施計画書骨子案又は治験実施計画書案が提示されており、これらの情報を提示して調査を実施した場合でも問題事例は発生していた。

2-4. 正しい情報が得られなかった原因として考えられること

事前の調査を行った事例で、正しい情報が得られなかった原因として考えられることでは、「信頼できる根拠に基づかない回答であった」との回答が最も多かった。これは、調査時点では回答の信頼性が低いことに気づくことができず、問題が発生した後に判明したものと推測された。

2-3.の結果も踏まえ、KOL を対象に情報を提供して調査を行った場合でも問題の発生を避けられなかったケースが多数あり、KOL の意見のみではなく、KOL 以外の関係者からも幅広く意見を聴取した上で、治験依頼者としても得られた情報を精査し根拠の有無も考え計画に反映させる必要があると考えられた。

2-5. 事前調査を実施しなかった理由

事前に調査を行わなかった事例では、その理由として「先行する海外治験、他社の治験等、過去に実施された治験を参考に規定したため、実行性を阻害するとは考えなかった」が最も多かった。つまり、先行する治験や類似した治験を参考に設定した項目であったために事前の調査項目とならず、問題発生の原因となってしまったケースが多数あることが示唆された。先行例や類似

例がある場合でも、問題事例までは把握できていないことを理解し、実施国や実施時期の違いによる臨床実態等の影響も十分に考慮し慎重に検討することで問題を回避できた可能性が考えられた。

2-6. 問題事例の影響

今回のアンケートで回答のあった全ての問題事例は、症例登録期間を延長、実施医療機関の大幅な追加や治験実施計画書又は手順書の改訂、問題への対応のための業務量の増加等、いずれも治験の実施上の大きな問題につながっていた。更に、「治験を中止又は中断した」という開発上重大な事例もあることがわかった。これらの問題事例の多くは、大幅なコストや業務量の増加、又は承認申請の遅延につながると考えられ、治験依頼者に重大な影響を及ぼす。また、治験実施計画書や手順書の改訂、又は治験の中断・中止などは医療機関の負担にもなると考えられた。

3.2 調査の問題点

ここでは、治験実施計画書作成のための調査を対象としたアンケート（治験実施計画書作成のための調査の現状及び治験の実施に影響を及ぼした問題事例）の結果を考察し、そこから浮き彫りとなった、又は推察された現状の主な問題点を以下に示した。

表 3-15 治験実施計画書作成のための調査の主な問題点と関連するアンケート結果と考察

関連するアンケート結果と考察 ()内は 3.1.1.3 及び 3.1.2.3 アンケート結果の分析の見出し番号を示す	問題点
標準的な調査方法がなく調査方法は担当者の経験に委ねられていると考えられた。そのため、治験担当者が調査手順について迷っている例もあった。 (1-1、1-5、2-4、2-5)	調査の手順が定まっておらず、調査方法についてノウハウが蓄積されていない。
KOL に対する調査と比較し、KOL 以外の調査の開始時期は遅く、医師以外を対象とした調査は限られていた。また、調査対象によってその内容と時期が異なっていた。調査内容によっては、医師以外への調査が最も適切な項目もあると思われ、項目によっては調査漏れが生じている可能性が考えられた。 (1-2、1-3、1-4、2-2)	- 調査の内容により対象を選択して調査がなされているが、医師以外への調査は少なく、調査漏れが生じている。特に「検査・観察手順」や「来院スケジュール」は医師以外への調査が疎かになっている。 - 調査項目により適切な対象への調査が適切な時期に行われていない。
KOL に適切と考えられる資料を提示した上で調査を行った場合でも、問題事例が起こっていた。治験の実行可能性を調査する対象として、KOL が適切かどうか検討する余地があると考えられた。 (2-3、2-4)	KOL への調査だけでは不十分なことがあり、適切な対象への調査が行われていない。
前相など過去の治験実施経験に関わらず問題事例は発生していた。また、過去の経験を理由に調査が行われないことが、問題の発生につながっている事例があった。 (2-1、2-4、2-5)	環境の変化に気づかない、又は過去の治験や他社の経験を過信し、問題が生じる可能性を見逃している。
改善すべき点として、時間が限られているため十分な調査ができないが多く挙げられていた。治験開始までのタイトなスケジュールの中で、調査に時間をかけられない実態が浮かび上がった。事前に得たい回答の優先順位や根拠資料のレベルなどを検討した上で調査スケジュールを立案し、限られた時間で調査を行うための工夫が必要と考えられた。 (1-5)	- 限られた調査期間で結論を出す必要があるため、十分な裏付けなく調査を終了している。 - 限られた調査期間で十分な結果を得られる無駄のない調査の手順が確立されていない。
問題事例が発生した原因として、調査での回答が信頼できる根拠に基づいていなかったとの回答が多数あった。また、この点を改善すべき点とした回答も多く、調査時に回答の根拠や裏づけを確認することや、調査対象が正確な情報を知り得るのかを検討することで回避できた可能性が考えられた。 (1-5、2-4)	- 得られた情報の根拠や信頼性を確認するための調査の手順が確立されていない。 - 適切な調査対象が選定されていない。 - 信頼性の高い回答を得るための工夫が必要。
治験実施計画書のための調査は改善すべき点があると考えている担当者は多いが、振り返りを行い改善する試みが行われることは少ない現状が浮き彫りになった。 (1-5)	振り返りが行われていないため、良い事例、悪い事例の経験が蓄積されずに同じことを繰り返している。

3.3 調査における留意点

治験は十分に倫理的配慮がなされた前提のもと、科学的妥当性を検討して計画される。しかしながら、倫理的配慮と科学的妥当性を適切に考慮したうえで各項目を設定していても治験の実行可能性の観点から問題が生じる場合がある。そのため、実行可能性に関する懸念は治験の倫理及び科学的妥当性に影響を与えない範囲で調整、対策を行う必要がある。そのことが、倫理的配慮/科学的妥当性/実行可能性のバランスのとれた治験実施計画書の完成につながる。そのためには、治験実施に際し生じる可能性のある問題点を治験の計画段階で的確に把握しておくことが必要である。

以下に、アンケート結果から推察された問題点を基に、治験実施計画書作成のための調査における留意点について述べる。

- ・ 治験実施計画書骨子作成の段階

この段階では、一般的に当該疾患のガイドライン作成に関わった医師などの KOL を対象とし、選択・除外基準や前治療・併用治療など治験の目的に直結する規定を検討し、治験計画が科学的に妥当であることを確認する時期となる。

治験実施計画書作成のための調査から得られる情報の信頼度が治験の成否に大きく影響することから、信頼度の高い情報を得るためには、治験の検討段階で速やかに調査を開始し、限られた時間で有効な調査を行うことが必要である。さらにタイトなスケジュールの中で必要な調査を行うための工夫や必要な調査期間を捻出する取り組みも必要である。

幅広く情報を求めることが重要であるため、調査対象として KOL の他、治験領域の臨床現場に精通した医師、CRC 又は臨床検査技師等のその他医療スタッフを可能な限り早い時期にリストアップし、十分な調査を行えるよう準備する。適切な回答を得るために調査事項の絞り込みや優先順位付け、前相の試験や他剤の経験を確認し重複して調査することを避けるなどの工夫が必要である。

また、KOL により考えや方針が異なる場合があることを理解し、当該領域における複数の KOL や状況に応じてこの時期より治験実施に精通した医師への調査を行うことが重要である。

- ・ 治験実施計画書案作成から完成までの段階

作成した治験実施計画案について、臨床実態に基づいた実行可能性の確認調査を行う時期であり、治験実施計画書完成前の修正可能な最終段階となる。この段階では KOL の他、治験領域の臨床現場に精通した医師など治験の業務を実際に行う機会の多い調査対象を選択し、作成した治験実施計画案の科学的妥当性を損なわない範囲での治験実施計画書案の実行可能性を検討することが重要である。過去の治験や他社の経験などで実施例がある場合でも、実施当時との治験背景等が異なっている可能性もあるため、先例を過信せずに以前と治験環境や医療環境が変わっていないかを再確認し、必要に応じて再調査を検討することが望ましい。

また、検査、観察項目や来院間隔などの治験スケジュールは、実行性に直結する規定であるが、調査が疎かになりやすい項目である。これらの項目は、医師だけでなく CRC や看護師、臨床検査技師など、検査、観察の実態に詳しい医療関係者から意見を聴取することが有用であり、治験実施計画書案の修正可能な時期に調査を実施する必要がある。治験で実施する検査、観察の中心的役割を担う担当者の意見は大きな意味をもち、治験実施計画書で規定した検査、観察などが通常診療と並行して実行可能であるか、医療現場のスタッフにとって過度な負担とならないかといった点からの調査も加える。

- ・ 治験終了後

治験終了後には作成した治験実施計画書が適切であったか、治験計画書作成時にどのような調査を行っていたかの振り返りを実施すべきである。治験の実施に影響を及ぼした問題について、事前の調査で回避できた可能性や、それらの調査方法の良し悪しも含めてノウハウを蓄積し、以降の治験実施計画書作成にあたって調査方法の改善につなげることが重要である。

- 全ての期間を通じて留意すべき事項

適切な調査が適切な時期に必要な項目について十分な精度を持って行われるよう、調査内容、調査対象及び調査時期についてその手順を定めておくことが望ましい。無駄のない調査の効率的な手順は限られた調査期間で十分な結果を得るにことにつながる。

調査により得られた情報については、KOL、治験領域の臨床現場に精通した医師、CRC 等、情報元がいずれであっても、根拠の確認や文献等で裏付けをする、又はカルテやレセプト等の確認など、信頼性や判断の根拠を整理しておくことが必要である。異なる専門性をもった複数の関係者、又は同じ専門性であっても複数の医療関係者を調査対象とするなど、幅広く調査を行うことも重要である。幅広く調査を行うことは、情報の信頼性を向上させる手段となるほか、偏りを避けることにもなる。また、調査の際の意思疎通が不十分なことで、得られた情報の信頼性が低下することから、背景情報等を誤解のないよう伝えるなど、十分なコミュニケーションを図ることは、信頼性の高い情報を得る上で重要である。

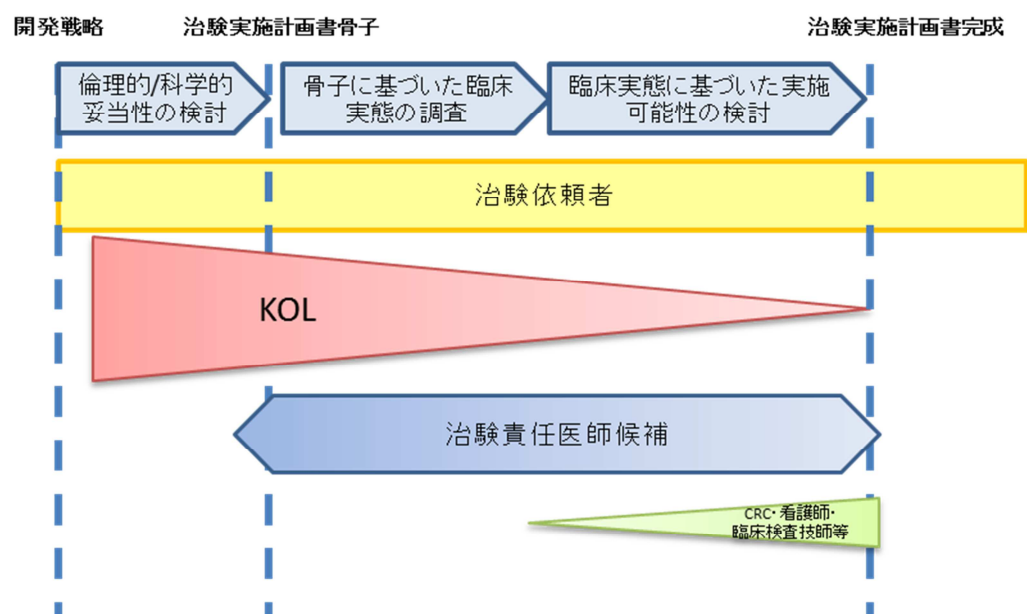
- 留意点のまとめ

治験実施計画書作成のための調査の現在と今後の理想イメージを図 3-13 に示した。現在の調査は、KOL を対象とした調査に重点がおかれ、医師以外を対象とした調査が行われることは多くない。今後、調査をより適切に行うためには、調査内容を勘案し「適切な対象」に対して、「適切な時期」に「複数の関係者」へ調査を行うことが重要である。特に、調査内容により、医師以外の CRC、看護師、臨床検査技師などを対象とした調査がもっとも有用な場合があることに留意する必要がある。また、治験実施計画書の完成後の適切な時期に振り返りを行うことで、継続的な改善につなげることも大切である。

調査は治験全体のスケジュール的に限られた期間で実施せざるを得ないことも多く、正確に効率よく調査を行うため、また、経験の少ない担当者による調査不足を防ぎ、調査の質を一定に保つためにチェックリスト等を用いることも一案である（別添 2）。

治験実施計画書の作成担当者は、調査項目の欠如や不十分な調査のまま実施計画書を作成することで、治験依頼者のみならず医療機関又は治験に参加する被験者等、全ての治験関係者に重大な影響を与えることを十分に認識する必要がある。適切な調査を行うことは、これを回避し、症例集積性の向上や治験実施の迅速化につながる。

現在のイメージ



今後の理想イメージ

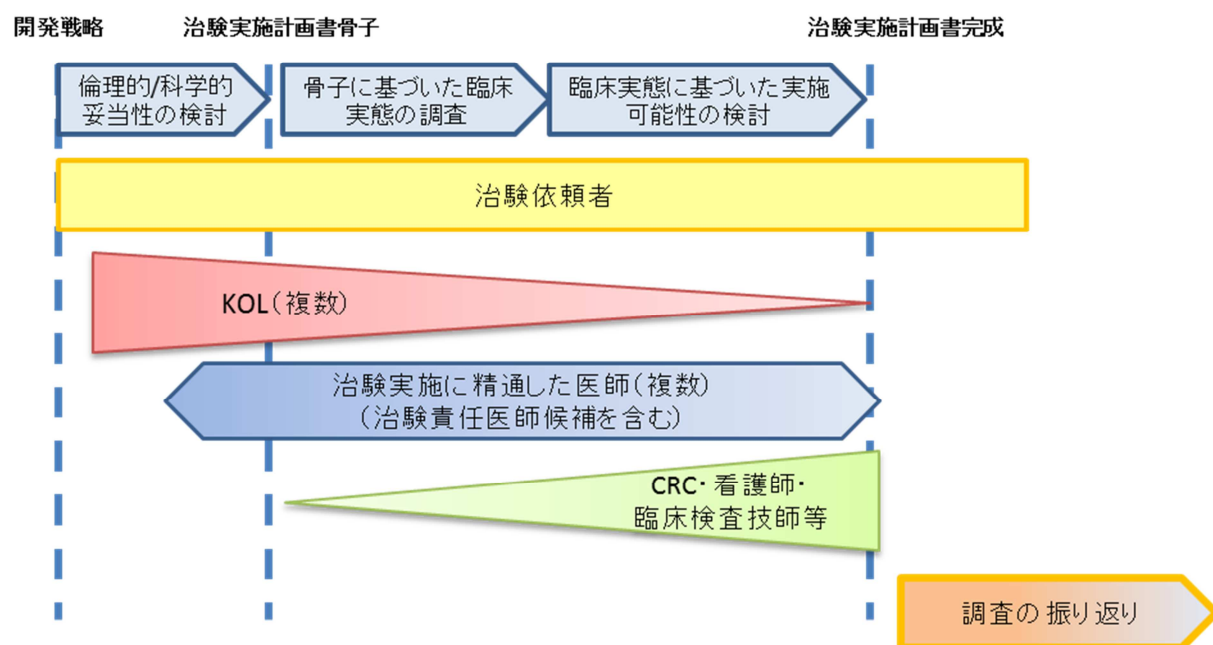


図 3-13 治験実施計画書作成のための調査イメージの現在と今後の理想

3.4 今後の活用が期待される調査手法の例

調査段階で治験実施計画の科学的妥当性と実行可能性を確認する手段として、今後、広く活用が期待される調査手法の例を実例とともに示す。

- アドバイザリーボード

治験を計画する際に、治験依頼者主導で専門家から成るアドバイザリーボードを組織し、意見を得ることがしばしばある。一方、アカデミアが主導するアドバイザリーボードも存在する。これらは、アドバイザリーボードは医学的、科学的見地から適切な助言を得ることができ、同時に経験豊富な複数の医師の意見を反映できる。そのため、科学的妥当性において質の高い治験実施計画書の作成につながることを期待される。アカデミア等が、治験依頼者主導ではないアドバイザリーボードを活用できる環境が整うことは望ましい姿であり、アカデミア等と協力関係を構築した上で治験が実施できることにも意義がある。すでに、活用が可能になっているこのようなアドバイザリーボードもあるが、現時点では少ない。今後、より広い領域で活用できるようになることは、治験依頼者が治験計画を作成する際の大きな手掛かりとなるだろう。

実例として、筑波大学医学部附属病院（いばらき治験ネットワーク）では実診療担当医の視点から実施計画書の実行可能性にコメントする「セカンダリーオピニオン調査」の受託を標榜している¹⁾。

- 疾患登録システム

現在、国立高度専門医療研究センターでは、「クリニカルイノベーションネットワーク構想」として難治性・希少疾患などを対象とした疾患登録システムの構築が進められている²⁾。疾患ごとに多くの患者情報が蓄積され、患者の実態を把握することが容易になることは、治験計画の科学的妥当性の決定に大きな役割を担える可能性がある。治験実施計画書作成段階で、設定しようとしている基準（選択・除外基準、併用薬など）と登録情報を比較することで、適格な患者数や割合を正確に把握することができれば、事前の予想を大きく下回る等の事態を回避する方策として期待できる。今後、多くの疾患領域においても同様のシステムが構築され、情報が充実することで、治験実施計画書作成のための調査の重要な手段となり得る。

- 治験手順のシミュレーション

治験実施計画書完成前に臨床現場の実態に基づいた実行可能性の確認を行うことを目的として、実施医療機関候補のスタッフと協力し治験実施計画書案を用いて治験手順のシミュレーションを行い、問題点を洗い出し、改善策を治験計画に反映する試みが行われることがある。これは、治験実施計画書で設定した検査手順やスケジュールの詳細が、実行可能な範囲から乖離していることを、治験依頼者が事前に把握しないまま治験が開始されることを未然に防ぐことにつながる。臨床現場に精通している人が、治験手順をシミュレーションし、事前に正確な臨床現場の状況把握と問題点の抽出をすることができれば、それに基づく治験実施計画の設計が可能になる。治験手順のシミュレーションの精度を高めるためには、CRC・看護師・臨床検査技師など医療機関関係者の協力が不可欠であるが、治験を開始してから予期せぬ問題発生を回避できることは治験依頼者・医療機関の両者に望ましいことであり、協力関係を構築する意味でも実施が推奨される。

実例として、第15回CRCと臨床試験のあり方を考える会2015で日本イーライリリー株式会社が、治験実施計画書作成の早期段階から医療機関スタッフと協働する取り組みのパイロット導入について報告している³⁾。

上述のような手段をはじめ、治験実施計画書作成段階において、実際に活用できる多様な手段が整い、それらを製薬企業が効果的に活用していく体制づくりがなされることで、日本の治験全体の活性化に加え、高い質の確保にもつながることが望まれる。

- 1) 製薬協臨床評価部会 治験ネットワーク活性化活動に関する報告書 2015年5月
- 2) 厚生労働省 第1回臨床開発環境整備推進会議議事録
- 3) 第15回CRC臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE 抄録集 2015年9月(131ページ)

4 医療機関選定のための調査

本章ではまず、医療機関選定のための調査について、現在多くの治験依頼者が実施している医療機関選定手順についてまとめた。その後、調査手順に関する現状の問題点を述べ、治験依頼者、医療機関双方にとって効率的で望ましい手順を検討した。

4.1 調査の現状

本タスクフォースで整理した医療機関選定調査の方法

医療機関選定の細かな調査手順や調査項目は治験依頼者ごと、治験ごとに異なっていると考えられるが、本タスクフォース参加会社で検討し、おおむね共通と考えられた事項を「医療機関選定調査項目」（表 4-1）及び「医療機関選定調査手順」（図 4-1）に示した。

表 4-1 医療機関選定調査項目

	調査項目
実施体制	・ 医療機関の治験実施体制 ・ 基本的な医療機関の設備要件（インフラ） ・ 治験実施計画書特有の医療機関の設備要件 ・ 十分な人員（リソース） ・ 医師の治験に対する興味、受託の意向があるか ・ 治験依頼者特有の要求事項 等
実施可能症例数	当該疾患領域における ・ 過去の実績/患者数の情報 ・ 実施可能症例数 等

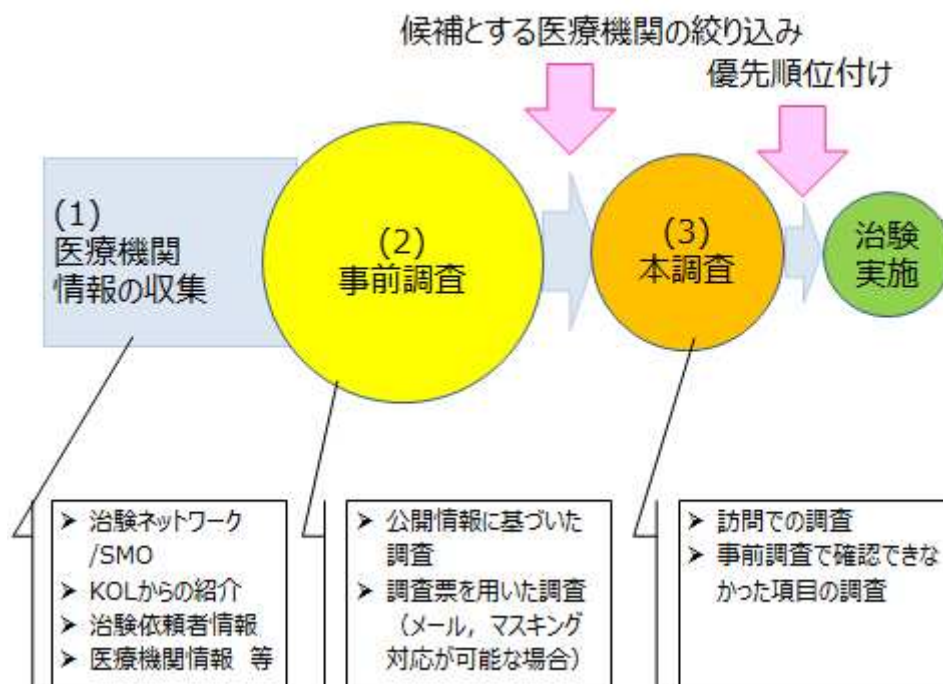


図 4-1 医療機関選定調査手順

治験の実施にあたっては、当該医療機関に治験を実施するための規制で求めている実施体制が整っていることが必須である。GCP 第 35 条及びガイダンスで規定される要件（十分な設備・人員、緊急時の措置、適切な治験薬管理・記録保存）が満たされた上で、治験実施計画書特有の設備・人員要件や実施可能症例数、手続きの効率性及び委託研究費等を勘案して、依頼者は医療機関を選定する。医療機関選定の優先順位は治験依頼者や治験実施計画書により異なるが、一般的には、過去の実績が示されている等、実施可能症例数算出の根拠が明確で、多くの症例登録が見込まれる医療機関が優先して選定される。また、リスクに基づくモニタリング（Risk Based approach to Monitoring）の導入を始める治験依頼者も増えてきており、半数（56 社中 28 社）の治験依頼者が医療機関のリスク評価を実施又は実施を検討しているとの報告¹⁾もある。

昨今、試験データの信頼性に関する様々な事例も報告されており、治験依頼者としても医療機関に「データの信頼性を確保する体制」が構築されていることは選定の優先度を決める上で重要な因子になると考えている。

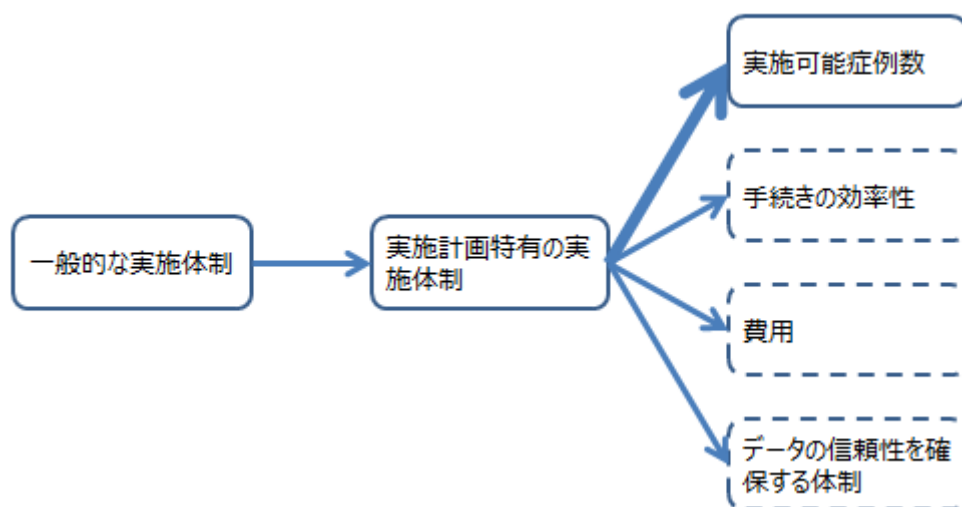


図 4-2 医療機関選定における調査項目の優先順位

本章では、事前調査と本調査を下記の定義で使用することにした。

- 事前調査
 - 様々な方法で収集した医療機関の候補から本調査の対象とする医療機関を絞り込み・優先順位付けすることを目的とした調査。
- 本調査
 - 主に医療機関と面談し、実施医療機関を決定することを目的とした調査。

また、医療機関選定調査手順（図 4-1）に示した各調査段階の概要を以下に示す。

(1) 医療機関情報の収集

下記に示す方法等により選定の候補となる医療機関の情報を収集する。本段階は、候補になると考えられる医療機関を可能な限り多く収集し、更に以降の詳細な調査を実施するための準備段階である。

- 治験ネットワーク、SMO からの紹介

治験ネットワークや SMO に調査を依頼し、当該疾患領域の治験が実施可能な医療機関の紹介を受ける。
- KOL となる医師からの紹介

当該疾患領域の KOL に依頼し、治験に協力的な医師、当該疾患患者が多い医療機関等の紹介を受ける。
- 治験依頼者及び/又は CRO の情報活用

治験依頼者及び/又は CRO が過去に実施した治験経験等の情報をもとに候補とする医療機関の情報を収集する。

➤ 医療機関公開情報の活用

医療機関がホームページ、日本医師会の治験実施医療機関情報データベース等で発信している情報をもとに、候補とする医療機関の情報を収集する。

(2) 事前調査

上記で収集した医療機関を対象に、以下に示す方法により表 4-1 で示す項目を調査し、本調査を実施する医療機関の優先順位づけを行う。

➤ 治験依頼者情報、医療機関公開情報の確認

医療機関情報の収集の際の情報を基に、実施体制や実施可能症例数を調査する。

➤ 調査票を用いた調査

メール等を用いて治験実施計画書に基づく調査票を医療機関に送付し、実施体制や当該医療機関での実施可能症例数を詳細に調査する。可能な場合は、調査対象者に対して治験依頼者名や治験薬名等をマスキングした状態で調査する。

(3) 本調査

事前調査後に主に医療機関と面談し、医師、治験事務局等の各部門を対象に治験実施計画書骨子等、治験内容の詳細を提示して、治験を依頼するかどうかの最終判断を行う。本調査では、主に事前調査だけでは収集できない情報（詳細な実施可能症例数、治験実施計画書特有手順への対応可否、候補医師の治験に対する興味など）を調査する。

4.2 調査の問題点

4.2.1 医療機関選定調査を行う上での問題点

医療機関選定調査について、本タスクフォース参加各社に対して意見聴取し、治験依頼者の考える問題点を抽出した。また、本タスクフォースメンバーにより複数の医療機関に対しても医療機関選定調査に関する問題点を聴取した。医療機関に対する意見聴取は、本タスクフォースメンバーが治験事務局担当者及び CRC を対象に面談で実施した。

調査の結果得られた主な問題点を表 4-2 に示す。事前調査に関する問題点が、双方から特に多く挙げられた。

表 4-2 効率的に医療機関選定調査を行う上での主な問題点

治験依頼者の考える問題点	医療機関より聴取した問題点
➤ 医療機関が公開している情報で事前に十分な医療機関情報を収集することができない ➤ 治験経験のない疾患領域の場合、医療機関情報の収集手段が限られる ➤ 治験ネットワークや SMO と提携していない医療機関の場合、事前調査で十分な情報を調査できない ➤ 治験依頼者名をマスキングした調査が不可の場合、医師との関係性から実施不可と判断しづらい ➤ 事前調査の精度が低く、本調査時や治験実施後にギャップが見られることがある	➤ 治験実施計画書作成のためか医療機関選定のためか、調査目的が不明である ➤ 治験受託に至るか不明であり、調査に十分なりソースをかけられない ➤ 調査項目が多く、その回答優先度も不明である ➤ 不要と思われる項目まで回答を求められる ➤ 調査を行うために十分な情報が提示されていない、又は情報が不十分・不明瞭である ➤ 実施体制や設備要件に対する調査であっても治験依頼者により調査内容が異なる ➤ 与えられる調査期間が短い ➤ 事前調査に回答しても治験依頼者からの返事がない、返事が遅い ➤ 治験依頼者間で調査票や調査項目の標準化がされていない

治験依頼者側では「医療機関が公開している情報で事前に十分な情報が入手できない」「治験ネットワークや SMO と提携していない医療機関の場合、事前調査で十分な情報を調査できない」といった医療機関情報収集、「治験依頼者名をマスキングした調査が行えない」といった事前調査時の調査手法、及び「調査結果と実態にギャップがある」といった事前調査時の調査精度を問題視していることが明らかになった。

一方、医療機関側では、「調査目的が不透明である」、「多数の項目で調査を求められるものの優先度や調査をする上で十分な情報が提供されない」といった事前調査時の治験依頼者が提供する情報に対する問題や、「治験依頼者間で調査項目の標準化がなされていない」といった事前調査時の調査手法に関する問題が挙げられた。

4.2.2 公開されている医療機関情報に関する問題点

4.1 項で述べた通り、治験依頼者は選定の候補となる医療機関情報の収集、事前調査の際に医療機関の公開情報を参照することがある。医療機関情報の公開に関しては、過去に製薬協で「医療機関からの治験体制等の情報発信に関する検討」を行い、「治験依頼者にとって有益な発信情報」を報告²⁾している。その後、「治験等適正化作業班」で疾患・インフラ等に関するデータベースに求められる項目が整理され、「治験等の効率化に関する報告書」³⁾では、医療機関が積極的に公開すべき「医療機関の実施体制」に関するデータベースの項目と、その情報を集約するために Excel を用いた実施医療機関情報入力支援システムの利用が提言されている。

現在では、上記提言を基に、日本医師会治験促進センターのホームページで、「治験実施医療機関情報データベース」⁴⁾が公開されている。

治験依頼者による「治験実施医療機関情報データベース」及び各医療機関のホームページで公開されている医療機関公開情報の活用状況について実態を把握する目的で本タスクフォース参加会社にアンケートを実施した。アンケート調査の概要を表 4-3 に示す。また、治験実施医療機関情報データベース」の登録情報の検討結果を別添 4 に示す。

表 4-3 医療機関公開情報の活用状況に関するアンケート調査

目的	医療機関選定の際の治験依頼者による医療機関公開情報の活用状況について実態を把握する
対象	本タスクフォース参加会社（21 社）に所属し、医療機関選定を担当・経験している方
項目及び回答	別添 3 参照

アンケートを行った結果、現時点では治験依頼者による積極的なホームページ調査は行われていないことが明らかとなった。「治験実施医療機関情報データベース」や各医療機関のホームページに情報を公開している医療機関があることは認識していても、情報公開している医療機関が少ない、公開情報の更新頻度が低い、公開している情報量（項目数）が少ない等の理由により十分な情報が得られず、利点を感じていない割合が約 7 割あり、積極的に公開情報を利用する環境になっていない。また、「治験実施医療機関情報データベース」に関しては、そもそも存在を認識していない治験依頼者の担当者が約半数存在した。その結果、一般的な実施体制も含めた多数の調査項目への回答を調査票等により医療機関に求める状況となっていることが推測される。

一方、一部の医療機関に対して意見聴取を行ったところ、求められる公開情報の項目数が多いこと、更に定期的に更新することは大きな負担であるとの声が挙げられている。求められる情報公開項目に関しては、過去に製薬協から公開情報の効率的な活用のために「治験依頼者にとって有益な発信情報」を提言しているが、その内容は全 106 項目（事前に入手を希望する事項：32 項目、治験依頼の際の一般的な質問事項：74 項目）、「治験等の効率化に関する報告書」による提言でも全 52 項目が挙げられている。このことから考えると医療機関情報の公開・管理が進まない大きな理由の一つは、求められる公開情報の項目数の多さである可能性が考えられる。

また、治験依頼者側としては、情報公開を行う医療機関が少ないと各医療機関の公開情報の事前確認を行っても情報が得られない可能性が高くなり、各医療機関に調査票による回答を求める方向になっていく傾向がある。日本医師会治験促進センターの「治験実施医療機関情報データベース」の認識率が低いのも、全登録医療機関のうち約4分の3は医療機関の住所、治験実施可能な診療科、IRB 開催頻度といった基本的な情報が入力されておらず、治験依頼者が公開情報の利用に価値を見いだせていないことが一因と考えられる。

一方、医療機関側としては、公開情報を利用すれば省略可能と思われる基本情報についても全て治験依頼者から調査票への回答を求められる、又は情報を公開しても治験実施の打診がないという状況が続き、情報公開を継続する意欲が低下すると推察される。

このような状況の積み重ねにより、情報の公開又はタイムリーな更新を行う医療機関が少なくなり、治験依頼者側もますます公開情報の情報収集を行わなくなり、医療機関を疲弊させる原因になるという、治験依頼者/医療機関双方に対する悪循環が発生していると考えられる。

4.3 効率的な医療機関選定調査の提言

本項では、前項で明らかとなった問題点を解決し、治験依頼者、医療機関の双方にとって効率的に選定調査を実施するための、各調査段階での「医療機関選定調査項目」（表 4-4）及び「医療機関選定調査手順」（図 4-3）を提言する。

表 4-4 医療機関選定調査項目

調査手順		(1)選定候補となる 医療機関情報の収集 (2)-1)事前調査 医療機関公開情報の確認	(2)-2)事前調査 調査票を用いた調査	(3)本調査
調査項目	実施体制	一般的な事項 ・医療機関の治験実施体制 ・インフラ ・実施可能な診療科・疾患領域	一般的な事項 (公開情報で確認できない事項) 治験実施計画書特有の事項 ・機器等	事前調査で調査した事項の確認
			医師の治験に対する興味、医療機関の受託可否(リソース)	
	実施可能症例数	・疾患別患者数 ・過去の実績	根拠に基づく患者数	
			治験実施計画書の基準に関する精度:低	治験実施計画書の基準に関する精度:高

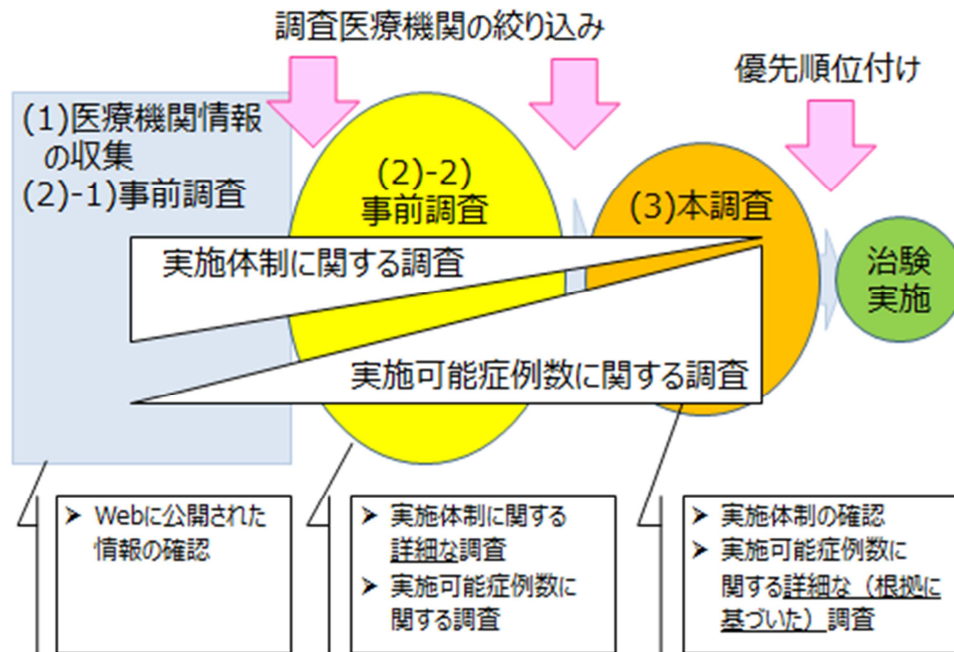


図 4-3 医療機関選定調査手順

4.3.1 各調査段階での医療機関選定調査の手順

(1) 選定候補となる医療機関情報の収集

治験ネットワーク、SMO 及び KOL 等より紹介された候補となる医療機関情報を収集する以外に、医療機関ホームページ、治験実施医療機関情報データベース等の公開情報からの情報収集を積極的に利用し、候補となりうる医療機関情報を幅広く収集することを推奨する。この段階で収集されている情報を基に、これ以降の調査の対象とする医療機関の絞り込み・優先順位付けを行う。

【留意点】

<治験依頼者>

- ✓ 医療機関公開情報や医療機関からの治験案内資料、又は過去に集積した医療機関情報等を十分に活用した上で、以降の調査の優先順位付けを行う。
- ✓ 以降に実施する調査内容が公開情報と重複しないよう情報を整理する。

<医療機関>

- ✓ 医療機関は、治験に共通して必要とされる実施体制に関する基本情報と疾患別患者数や過去の治験実績等を医療機関ホームページ、治験実施医療機関情報データベース等の治験依頼者がアクセス可能な場所に公開し、治験依頼者が事前調査を実施できる環境を整える。公開が望ましい情報は 4.3.2 項に示す。
- ✓ 治験に関する医療機関情報の公開場所、治験依頼者が問い合わせ可能な窓口の連絡先を明示する。
- ✓ 公開情報は、その項目に応じて、適切な頻度で更新する。
- ✓ その他、医療機関ホームページ、治験実施医療機関情報データベース、又は治験事務局等が開催する治験説明会や治験案内資料等を通じて、医療機関としての治験への取組み（治験を実施可能な診療科・疾患領域、疾患別患者数や過去の治験実績、患者スクリーニングの実施方法、各部門の治験への協力体制、治験の費用等）が発信されると、治験依頼者にとって医療機関情報の収集や調査の優先順位付けの貴重な情報となる。

(2) 事前調査

1) 医療機関公開情報の確認

上記(1)で示した医療機関情報を確認した上で、公開情報では確認できない項目について、2)に示す「調査票を用いた調査」を実施する。

【留意点】

< 治験依頼者 >

- ✓ 医療機関の一般的な実施体制等の調査に必要な内容が医療機関ホームページや治験実施医療機関情報データベース等の公開情報から収集できないかを事前に確認する。

2) 調査票を用いた調査

1)の「医療機関公開情報の確認」により実施可能性が高いと治験依頼者が判断した医療機関を対象に、治験依頼者はメール等の手段で調査票を用いた調査を依頼する。治験依頼者は、SMOや治験ネットワーク、又は治験事務局を治験依頼者との窓口として、調査票に基づいた調査を依頼する。

調査の依頼方法として、治験依頼者は治験実施計画書骨子等の治験概要と治験実施計画書ごとに作成した調査票を医療機関に提供する。調査票には、1)の医療機関公開情報で収集可能な一般的な事項は含めず、治験実施計画書特有の設備要件等の実施体制に関する調査項目と実施可能症例数に関する調査項目を設ける。また、治験依頼者は回答の優先順位を明確にした段階的な調査方法を一手法として検討する。例として、1次調査で実施計画上の特有又は重要な実施体制と対象疾患の総患者数などを中心に調査することで、主に実施体制の観点で実施可能性の高い医療機関を絞り込み、2次調査では絞り込まれた医療機関に対して、治験実施計画書に合致する患者数など、主に実施可能症例数の観点でより詳細な調査を依頼する。

【留意点】

➤ 調査票・調査項目

< 治験依頼者 >

- ✓ 調査票は共通のフォーマットを使用する等、各治験依頼者内で共通で調査すべき項目の標準化を検討する。
- ✓ 医療機関が公開している情報は調査項目から外し、重複回答を求めない
- ✓ ※調査票を医療機関ごとに修正することを意図したものではない。調査票のフォーマットは共通であるが、医療機関からの回答がなくても許容する（公開情報参照、という回答を許容する、又は公開情報からの更新がないことの確認に留める）。
- ✓ 本調査への移行可否を判断するにあたり、事前調査の段階で必須と考える項目（治験実施計画書特有の設備要件等の実施体制に関する調査項目と実施可能症例数に関する調査項目）に絞り、調査を依頼する。
- ✓ 医療機関側の調査に費やす時間や労力を考慮した上で、調査項目に対する回答優先度を示す（該当項目が対応（回答）不可の場合、治験依頼は不可能である項目がある場合などは、はじめにそれら回答優先度が高いもののみ聴取し、それ以降の回答は不要であることを明確にする等）。
- ✓ 実施可能症例数の調査にあたり、治験依頼者は、できる限り精度が高い（医療情報等の根拠に基づいた）調査結果の回答を医療機関に依頼する。調査票の中に調査の根拠を記載する回答欄（カルテスクリーニング、薬剤情報、レセプト情報など）を設けることも有益である。また、場合によっては、どのような検索条件を設定することが重要かつ効率的かを医療機関に提示することも必要である。

なお、精度の高い実施可能症例数の見積もりには、対象疾患の患者数のみでなく、同意取得数なども見越した見積もりが必要となり、医療機関側の多くのリソースが必要となることに留意する（図 4-4）。

また、精度の高い調査を依頼する一方で、治験依頼者側の治験実施計画書の作成状況次第では、医療機関に提示できる情報が制限されることや、医療機関調査の進捗や調査時期により、調査回答期限を早期に設定、又は早期に終了せざるを得ない状況も考えられる。精度の高い調査を実施するためには、ある程度の時間が必要であることに留意し、事前調査の段階でどの程度の情報・期限を提示し、どの程度の精度をもった調査を依頼することが妥当であるか十分に検討する。それを医療機関に伝え、医療機関のリソースに配慮した上で事前調査を実施する。

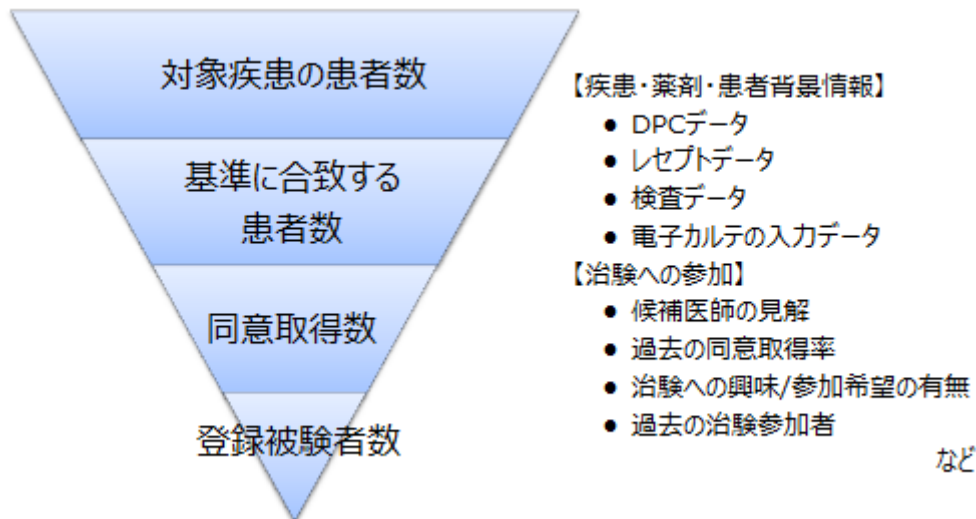


図 4-4 実施可能症例数調査に必要と考えられる情報（例示）

➤ 調査方法

＜治験依頼者＞

- ✓ 医療機関でも実施可能性を判断できるように、ポイントとなる情報（選択・除外基準、スケジュールなどの治験概要）を提示する。
- ✓ 実施可能症例数に関する事項等、精度を重要視する情報については、どの程度の精度を必要としているのか、調査方法や検索条件及び期限を医療機関と協議する。
- ✓ 調査に対する回答のあった医療機関に対しては、本調査への移行可否や調査終了の連絡を行う。

＜医療機関＞

- ✓ メール等による調査票を用いた調査を受け入れる体制を構築する。
- ✓ 医療機関内の情報を速やかに収集し、医療情報等の根拠に基づいた調査が実施できる体制を整える。
- ✓ 調査受託窓口を一元化し、治験依頼者名や治験薬名など治験依頼者を特定できる情報をマスキングした上での調査を許容する（例えば、調査窓口が SMO 等の他組織の場合には医療機関に対するマスキング、調査窓口が医療機関内の治験事務局等の場合には医師等に対するマスキング）。
- ✓ その他、医療機関としての治験への参加意欲（又は参加が難しい場合はその旨）やアピールポイントが発信されると、治験依頼者にとっては貴重な情報となりうる。

(3) 本調査

本調査では、調査結果と治験実施後の実績とのギャップを最小化するため、医師の治験に対する興味等、事前調査では十分に確認できない事項を確認する。特に実施可能症例数に関しては、以下の観点で再度確認を行う。

- 治験実施計画書・調査票の記載と調査方法・回答に認識のズレはないか。

- 過去の治験経験や臨床現場を考慮した医師の見解、医師の判断を伴う選択・除外基準等は考慮されているか。

本調査は、主に治験依頼者の医療機関への訪問により実施することが好まれるが、調査目的や調査項目の事前共有により両者での事前準備が整えられれば、電話会議や web 会議等による面談でも対応可能となる。

【留意点】

＜治験依頼者＞

- ✓ 事前調査の回答事項の再確認は、治験実施後の実績とのギャップを最小化するために、調査において重要とされる項目に絞り最小限とする。
- ✓ 調査目的や調査項目を事前に医療機関と共有し、実施体制と実施可能症例数の両面から実施可能性を検討するにあたり、複数の医療機関スタッフが必要と考えられる場合は事前に調査への回答を依頼する。

＜医療機関＞

- ✓ 実施可能症例数に関する確認では、調査の根拠を明示するとともに、選択・除外基準等を正しく理解し、正確な情報提供を行う。
- ✓ 情報の正確性を高めるため、複数の医師に参加してもらうことも有益であるとする。また、特殊な治験手順がある場合は、その他必要な医療機関スタッフからも調査回答を得ることを検討する。

4.3.2 医療機関からの情報発信に関する項目の整理

本タスクフォースでは、情報公開が進まない大きな要因と考えられる膨大な公開情報量（項目）を解消し、情報公開を促進すべく、過去に報告²³⁾⁴⁾された「治験依頼者にとって有益な発信情報」及び「医療機関の実施体制」の項目等から、医療機関選定のために特に重要であり、医療機関が積極的に情報公開すべきと考えられる項目の再検討を目的に本タスクフォース参加会社にアンケートを実施した。アンケート調査の概要を表 4-5 に示す。

表 4-5 治験依頼者にとって有益な発信情報一覧の検討に関するアンケート調査

目的	現在の治験環境において、治験依頼者が医療機関選定の際に必須・特に重要と判断している情報を整理・把握すること
対象	本タスクフォース参加会社（21 社）に所属し、医療機関選定を担当・経験している方
項目	別添 5 参照 合計 130 項目
方法	回答は、各項目について医療機関の回答によって医療機関選定・治験の依頼に影響するかどうかという視点で「治験依頼に影響する」・「治験依頼に影響しない」の 2 択で回答を得た。（医療機関の回答内容に拠らず選定・治験依頼可能と考えられる場合は「治験依頼に影響しない」を回答） 注 1) 「治験依頼者にとって有益な発信情報」及び「医療機関の実施体制」の情報において重複する項目は「医療機関の実施体制」の項目より削除した。 注 2) 本アンケートでは情報公開の方法ではなく、医療機関選定・治験依頼の判断に必須・重要な情報を精査することが目的であり、一部の質問項目について表現の修正を行った。

【結果】

アンケートを行った 130 項目のうち、本タスクフォース参加会社 21 社の半数以上である 12 社以上が治験の依頼に影響すると答えた 25 項目を抽出し、関連・類似する項目を整理し下記 20 項目にまとめ、これらを重要な項目と判断した（表 4-6）。なお、アンケート項目及び結果の詳細については、別添 5 に示す。

製薬協の「治験依頼者にとって有益な発信情報」全 106 項目（事前に入手を希望する事項：32 項目、治験依頼の際の一般的な質問事項：74 項目）について、今回のアンケート回答で半数以上

が治験の依頼に影響すると答えた項目は、事前に入手を希望する事項では 32 項目中 10 項目、治験依頼の際の一般的な質問事項では 74 項目中 10 項目であった。

本アンケートの結果、「治験依頼者にとって有益な発信情報」において「事前に入手を希望する事項」と規定された 32 項目の全てが治験の依頼に影響する項目として選択されているわけではなかった。この乖離の主な理由として、本アンケートは医療機関選定・治験の依頼に影響するかどうかという視点に特化して回答を行っており、「治験依頼者にとって有益な発信情報」とは主旨が異なることが考えられる。なお、一部の項目（第三者による治験薬の交付の受け入れ、EDC 利用時の院内インフラの提供、英語による EDC 入力・クエリー対応など）については、当該報告の発行時点（2010 年）から時間が経過しており、この当時は確認が必要であったが、すでに一般化してきたことにより治験依頼者の重要度が下がったものもあると考える。

表 4-6 アンケートより抽出、整理した 20 項目

項目	設問
実施可能症例数	疾患別の治験実績（実施診療科、目標（契約）例数、実施例数、実施率（%）、対象病名など）
実施体制	治験に関する手順書（様式類を含む）の記載内容確認の可否
	原資料と治験関連記録の保管期間について、治験依頼者の求める保管期間への対応の可否
	治験依頼者が求める治験責任医師、治験分担医師、CRC の教育研修（GCP、プロトコル、EDC トレーニング等）の受講可否
	緊急時の対応の可否及び対応方法（院内対応又は緊急搬送先有）の有無
	治験専用の検査器具（心電図計など）を受け入れの可否
	医療機関内で実施可能な検査一覧・基準値リストの提供の可否
CRC・SMO	医療機関内 CRC の有無（無の場合、外部 CRC の受入可能か）
	SMO の社名
検体処理・保管	治験用臨床検体保管のための冷蔵庫・冷蔵庫の有無
	臨床検査検体保管用冷蔵庫が規定幅内の温湿度に保持可能か、また停電などの異常に対する対応の有無
	遠心分離、分注、遮光条件下で検体の処理実施の可否
	外注検査受入の可否
治験手続き	契約書（覚書を含む）の内容確認の有無
治験審査委員会（IRB）	IRB に関する手順書の内容、委員名簿及び会議議事録の概要確認の可否
	IRB 設置の有無（有の場合：IRB 名称、設置者）
	外部設置 IRB との契約状況の有無
治験薬管理	冷凍保管の可否
特殊治験のみ	実施体制
	小児の臨床検査基準値一覧の提供の可否
	治験薬管理
	麻薬の保管庫の有無

4.3.3 期待される効果

4.3.1 項では効率的な医療機関選定調査手順について、(1)選定候補となる医療機関情報の収集、(2)事前調査、(3)本調査の各段階に分けて提言を行った。また、4.3.2 項では(1)選定候補となる医療機関情報の収集について、医療機関の積極的な公開を望む項目を整理した。

4.3.1 項で述べた通り、医療機関選定を効率的に実施するためには実施体制に関する調査と実施可能症例数に関する調査を段階的に実施することが効果的と考えた。

治験依頼者が共通で調査する医療機関の実施体制に関する事項は、ホームページ上への情報公開等によって、事前に把握することが可能な情報が多い。

今回の調査結果より、公開する項目の多さが医療機関の情報公開や情報のメンテナンスの妨げとなる要因ではないかと考えた。医療機関の情報公開に関する負担を軽減し、かつ、治験依頼者

が必要な情報を効果的に収集できるように、公開する項目を必要最低限に絞ることで、まずは情報公開を行う環境が浸透することを期待する。環境が浸透していった結果、治験依頼者も積極的に公開情報を検索・参照し、その結果、情報を公開する医療機関が更に増加する、また、公開項目も増加するという好循環が発生することが期待できる。そのための最初の段階として、医療機関選定の観点から利用頻度が高く、公開を強く期待する情報を 20 項目に整理し表 4-6 に示した。

しかし、上記 20 項目以外にも治験ごとに調査項目は様々であり、治験実施状況や実施可能な疾患領域等を考慮し、各医療機関において追加で必要な項目を判断し公開することも重要と考える。例として、医療機関としての治験への取組み（治験を実施可能な診療科・疾患領域、疾患別患者数や過去の治験実績、患者スクリーニングの実施方法、各部門の治験への協力体制、治験の費用等）に関する情報は、治験依頼者が医療機関情報の収集や医療機関の絞込み・優先順位付けをする上で、貴重な情報となりうる。今回の提案は、まずは上記 20 項目の公開を述べているが、これは情報公開の第一段階であり、各医療機関で必要と考える項目を増加させていくことを推奨する。

医療機関がこのような情報を医療機関ホームページ、治験実施医療機関情報データベース、又は治験事務局等が開催する治験説明会や治験案内資料等を通じて公開することにより、ホームページ上などで多くの情報収集が可能になることは、治験依頼者にとってメリットがあるのみでなく、医療機関にとっても、治験依頼者からの不要な問い合わせがなくなることに加え、治験実施医療機関の候補となる可能性が高まり、治験の受託数が増える機会につながる。現在積極的な情報公開を行っていない医療機関に対しては、今後積極的に情報公開を行うことを期待する。

また、医療機関に情報の公開を求めるにあたっては、治験依頼者も医療機関の公開情報を必ず確認することを徹底する必要がある。4.3.1 項(2)事前調査 2)調査票を用いた調査の留意事項でも述べた通り、医療機関が公開している情報は重複回答を求めない（回答を必須としない、公開情報からの更新がないことの確認に留める等）ようにする必要がある。

治験依頼者が公開情報によって、必須項目を調査した上で医療機関選定を実施することにより、候補となり得ない医療機関に調査を依頼することがなくなり、治験依頼者のみならず、医療機関（治験ネットワーク、SMO を含む）にとっても、調査にかかる対応を大幅に削減することができると考えられる。更に、医療機関全体としての対応量を考えた場合、依頼者が調査票を工夫し、実施に必須な条件などを明確にすることで、医療機関で実施不可能な治験の調査は早期に終了するなど早い段階で取捨選択することにより、実施可能な治験の調査に注力して対応することができ、全体的な対応量は削減しつつもより精度の高い実施可能症例数調査を行うことも可能になると期待される（図 4-5）。

従来の事前調査対応(総対応量:30)

	実施体制の調査			実施可能症例数の調査			
	一般的	実施計画書特有		疾患別	実施計画書に合致		
A治験	NG						← 実施不可
B治験			NG				← 実施不可
C治験						NG	← 実施不可
D治験							← 実施
E治験							← 実施

本TFが提言する事前調査対応(総対応量:18)

実施体制の調査

一般的

実施計画書特有

疾患別

実施可能症例数の調査

実施計画書に合致

A治験 NG

B治験

C治験 公開

D治験

E治験

公開

NG

実施不可

実施不可

実施不可

実施

実施

実施不可となる調査結果は対応不要

実施可能症例数調査へのさらなる注力が可能

事前調査への対応

医療機関情報の公開

対応不要な調査

NG: 実施不可となる調査結果

図 4-5 医療機関選定調査への対応量の変化 (例示: 事前調査時)

適正な対応により精度の高い実施可能症例数調査を行うことは、医療機関自身が正確に治験の受託可否の判断をすることができるようになるだけでなく、調査結果と治験を実施した場合の実績の乖離を縮小することにもつながる。調査に基づく登録計画と登録実績に乖離が生じた場合は別途登録の推進策を検討、策定、実施することが必要となるため、当初想定していなかった業務の発生を抑えることにもつながると期待される。

また、前述の通り治験依頼者又はCROは、過去の治験を情報として蓄積し、新たな治験の医療機関選定調査時にその情報を活用している。そのため、精度の高い調査を行い調査結果と乖離しない実績を残すことで、医療機関に対する治験依頼者やCROからの信頼度は高まり、更なる治験受託数の増加に結びつくことも期待される。そのためにも、医療機関内で対象疾患患者の情報をいかに効果的に確認する手段を構築できるかが重要になる。

4.3.4 今後の課題

日本国内の治験実施環境を考慮すると現時点ですぐに解決することは難しいが、本提言で述べたより効率的な医療機関選定調査を行うにあたり、将来的に医療機関情報を一元的に管理できる環境の整備を検討すべきと考える。今後、情報の一元管理について検討、改善され、より良い治験実施環境が整備されることを期待したい。

4.3.1 項及び 4.3.2 項で、医療機関の実施体制等の情報を公開することを提言した。しかし、現実的な問題として、各医療機関のホームページで情報を公開しても、調査対象となり得る医療機関の数が非常に多く、結果として治験依頼者が医療機関情報を検索しきれず、治験依頼に結びつかない可能性がある。そのため、将来的には医療機関に関する治験設備、スタッフ数、実績等の公開情報の一元管理を行うための体制が構築されることが理想的と考える。

治験依頼者が理想と考える医療機関情報管理体制の例としては、医療機関の公開情報を一つのデータベースに集約し、必要な情報を検索できるシステムの構築をすること（現在取り組まれている事例の一つとして、前述の通り日本医師会治験促進センターのホームページがある）や、現在、治験ネットワークや SMO と協力しておらず、単独で治験を実施している医療機関が治験ネットワークと協力する、又は既存の治験ネットワーク同士が協力し、大規模な治験ネットワークを構成することで医療機関情報の更なる集約化を行うことが想定される。

また、治験依頼者は治験を開始する際に対象疾患の患者数が多い医療機関の情報を確認したいと考えるため、疾患別に情報が管理されることも理想と考える。

医療機関情報を一元管理する場合、常に最新の情報が参照できるよう適切な頻度で情報更新が行われることが効率的に調査を行う上で重要となる。そのため、情報の一元管理を行う組織等が中心となり、各医療機関の情報入力・更新を主導する体制が同時に構築されることを期待する。また、同様に全ての医療機関の情報が同一のルールで入力されていることが医療機関情報を検索する上で重要となる。特に、疾患名は国際疾病分類（ICD）など共通のルールに従い情報を蓄積することで、より効果的な活用が可能となる。

このような体制が構築されることで、治験依頼者にとって各医療機関のホームページで個別に情報公開を行うよりも更に医療機関情報の検索が容易になるだけではなく、医療機関にとっても医療機関選定調査の候補となる可能性が格段に高くなることが期待される。また、入力内容についてルールを作成した上で全ての医療機関が情報を公開することにより、不要な治験依頼者からの個別の問い合わせが減り、医療機関の業務量削減につながることを期待される。

- 1) 「リスクに基づくモニタリング（Risk Based Monitoring）の導入状況と課題に関する実態調査結果」日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2014 年度継続タスクフォース 5
- 2) 「医療機関からの治験体制等の情報発信に関する検討」日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2009 年度タスクフォース 4、Clinical Research Professionals 2010 年 4 月号 No.17 23-30
- 3) 「治験等の効率化に関する報告書について」平成 23 年 6 月 30 日 医政研発第 0630 第 1 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知
- 4) 公益社団法人日本医師会治験促進センター 治験実施医療機関情報データベース <http://www.jmacct.med.or.jp/network/institutions.html>

5 国際共同治験実施のための調査

厚生労働省が策定した「国際共同治験に関する基本的考え方」が平成 19 年 9 月 28 日に発出された以降、日本を含めた国際共同治験の実施数は年々増加している。日本が治験実施国として早期から国際共同治験に参画して日本人症例を集積することは、日本人の有効性及び安全性に影響を及ぼす民族的要因を開発早期から検討でき、結果的に日本での医薬品の早期承認につながると考える。すなわち、欧米とのドラッグラグを解消し、新薬をより早く日本の患者に提供できることにつながる。近年、国際共同治験の実施が当たり前になってきている企業及び医療機関も増えてきたが、経験がまだ十分でない企業及び医療機関も存在し、今後ますます日本を含めた国際共同治験が増加することを考えると、より多くの医療機関が国際共同治験に参加できる体制が整うことが望まれる。

国際共同治験に日本を含めるかは、市場や医療環境等を踏まえた治験依頼者の開発戦略による場合があるが、その場合でも日本が国際共同治験に参画するためには、選定調査の段階で海外基準の調査要件、調査スピードに対応することが求められる。特に、諸外国と同様の位置付けで実施国を調査するような場合にはこれらの要件は重要である。

治験依頼者の拠点が国内か海外かの違いにより調査方法が異なる場合があるが、海外主導の場合は海外で治験実施計画書が作成され、治験の実施判断も海外で行われるため調査方法にもその違いが反映されている。

本章では、海外主導型の国際共同治験にフォーカスを当て、日本で選定調査を実施する際に考慮すべき点について記載する。

海外主導型の国際共同治験の選定調査は、実施国選定調査と医療機関選定調査の大きく 2 つの段階に分けられる（図 5-1）。

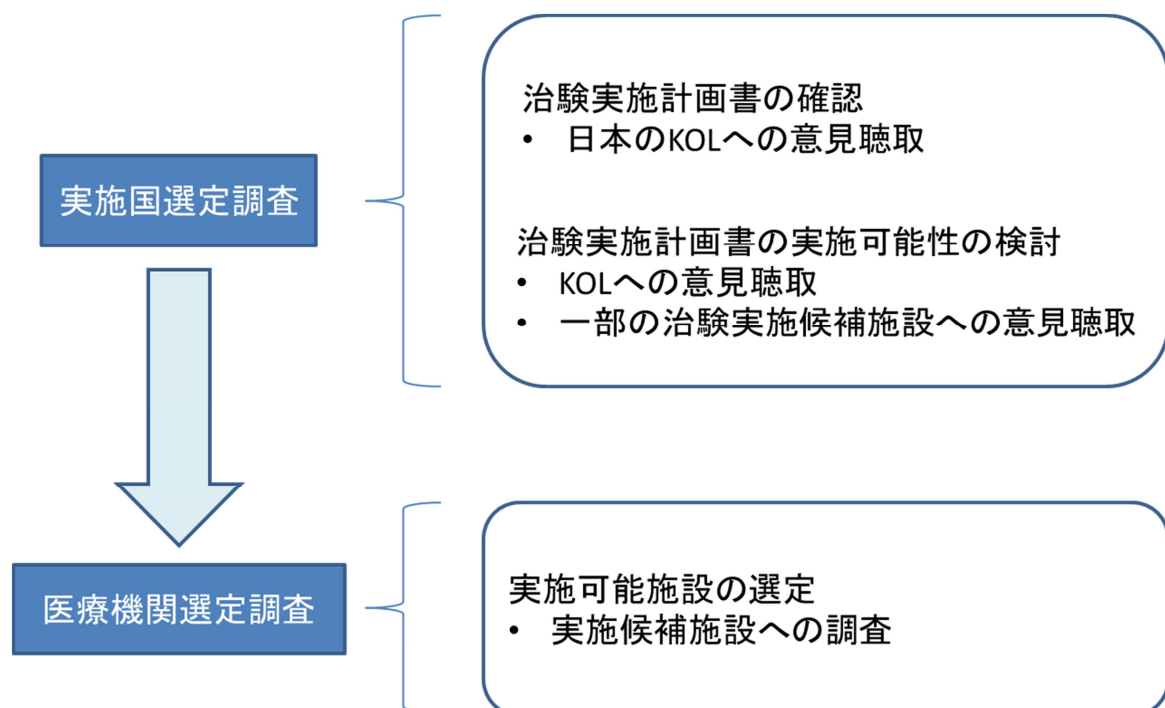


図 5-1 実施国選定調査及び医療機関選定調査の流れ

海外主導型の国際共同治験では、治験実施計画は海外規制、海外ガイドライン及び欧米での標準治療等を考慮して策定されることが多いため、実施国選定の段階で治験の対象疾患が日本での診療指針や治療実態に合致するかを KOL から意見聴取する。また同時期に、治験実施計画書の選択基準を満たす被験者が十分に存在するか、治験実施計画書規定の運用が実施可能かを KOL や一

部の医療機関の治験責任医師候補から意見聴取する。治験依頼者は、これらの調査結果を総合的に検討し、日本を治験実施国とするかを決定するが、実施国選定の調査はグローバル全体で同じタイムラインで実施され、目標とする全体の症例数もグローバルで設定されているため、調査に時間を要すると他国が治験実施国として選択されてしまい、日本が国際共同治験に参加する機会を逸してしまう。したがって、実施候補国の中から日本が選ばれるためには、国内治験での調査と同様の精度・信頼性を維持しつつ、より迅速な調査対応が求められる。

日本の参画が決定された場合、続いて医療機関選定調査が実施される。実施医療機関は海外のグローバルチームで決定される場合があるため、海外と同一手法による調査への対応及び根拠資料に基づいた定量的な調査結果が求められる場合があり、国際共同治験に特有の調査項目が含まれることも多い。

海外主導型の国際共同治験に関する選定調査を実施する際に治験依頼者又は医療機関が注意すべき点を洗い出すために、実施国選定調査、医療機関選定調査それぞれについてアンケートを実施した。それらのアンケート結果を基に治験依頼者、医療機関双方がどのような点に注意することで選定調査を効率的に実施できるかを検討した。

5.1 実施国選定調査

5.1.1 実施国選定の方法

国際共同治験の実施国は、市場や医療環境等を踏まえた治験依頼者の開発戦略によって決定される場合があるが、様々な国や地域が候補となり、費用、症例集積性、症例登録スピード等の条件によって選定される。人種構成等を考慮すると、日本が比較されるのはアジア各国と考えられる。海外主導型の国際共同治験では、実施国選定の決定権は内外資問わず海外のグローバルチームが持つ場合も多く、日本は他の国や地域と同様に調査され、比較される。したがって、治験実施に求められる最低条件を満たすだけでなく、他の国や地域よりも費用、症例集積性、症例登録スピード等の治験環境面で優れた要素を持つことが重要であり、更にこれらの情報を速やかに提示することも重要である。これらの努力が日本での国際共同治験の実施可能性を高め、結果的に日本の患者へより速く新薬を届けることにつながる。

(1) 実施国選定の進め方

KOL やいくつかの医療機関への意見聴取、治験依頼者や CRO が所有する過去治験の実績に関するデータベースの検索等により、選定要件を満たすかを調査する。

(2) 実施国選定の選定要件

実施国を選定する際の主な要件は一般的に以下の 3 点であると考えられるが、一概にここまでの要件を満たせばよいという基準はなく、治験依頼者ごと、治験実施計画書ごとに最も重要視される要件が変わる。しかし、下記主要 3 点に関しては、諸外国において、特にアジア各国よりも優位でなければ今後日本が国際共同治験の実施国として遅れをとる可能性がある。

- スピード
その国で治験を実施するまでに必要な規制当局対応や医療機関立ち上げにかかる時間や、症例登録等にかかる時間
- 症例数
その国の人口構成や疫学、臨床実態等を考慮した症例数
- 費用
医療機関へ支払う研究費だけではなく、その国で治験を管理するために CRO や現地法人等にかかる人件費等の費用

(3) 実施国選定で調査される主な内容について

国際共同治験の実施国選定で調査される内容について、本タスクフォース参加会社にアンケート（表 5-1）を実施し、整理した。アンケートの結果、国際共同治験に特有の調査項目及び調査内容として以下が挙げられた（表 5-2）。また、表 5-2 に示す項目を調査した結果、問題として挙

げられた事例のうち、今後改善を図ることで調査の効率化へ結びつくと考えられる事例を表 5-3 に示した。

表 5-1 国際共同治験の実施国選定調査の実態に関するアンケートの概要

目的	実施国選定において特有の調査項目を精査する
対象	本タスクフォース参加会社（21 社）
調査内容	・ 国際共同治験に特有と考えられる調査項目及び調査内容 ・ 国際共同治験の実施国選定調査で問題となった事例

表 5-2 国際共同治験の実施国選定調査に関する調査項目・調査内容の事例

項目	調査内容
対象疾患の治療実態	対象疾患の確定診断の方法、標準治療の確認 【事例】 - 治験実施計画書で規定された診断基準の普及状況 - 国内では一般的ではない治療方法の受け入れ可否
	薬剤に関する調査 【事例】 - 国内未承認の薬剤が対照薬の場合の受け入れ - 国内で一般的に併用される薬剤の併用禁止又は併用制限
	緊急時の対応に関する調査 【事例】 - アナフィラキシー発生時の対処方法（使用できる薬剤や設備、対応できる人員等） - レスキュードラッグとなりうる医薬品の用法用量
	民族的要因に関する調査 【事例】 - 代謝酵素（CYP など）の遺伝子多型を考慮した用法用量の妥当性
対象疾患の実態調査／実施可能性／組み入れ	国内での医療ニーズに関する調査、治験実施計画書の選択基準該当患者数、実施可能症例数
	組み入れに影響しうる治験デザイン（選択・除外基準、併用薬、治験スケジュール、検査）の調査
治験環境	評価項目の実行可能性に関する調査 【事例】 - 有効性、安全性評価項目の評価経験 - 海外中央判定の実施可否 - 評価指標（QOL 評価など）の日本語版バリデーションの有無
	国内規制に関する調査 【事例】 - 検査検体や画像データの国外への持ち出し可否 - 記録の保存期間 - 採血量や X 線/CT 等における被ばく量の制限
	臨床検査や画像検査などの検査機器及び検査方法の統一性に関する調査

表 5-3 国際共同治験の実施国選定調査で問題となった事例

- 医療機関調査票を日本語に翻訳する必要がある、費用と時間がかかる。また医療機関によっては複数の部署に確認が必要な場合があり、同日のアポイントが難しい場合には数回に分けて訪問・確認が必要なケースがある。
- Global の Questionnaire とは別に、日本独自のものを別途準備する必要がある、日本独自の方法（訪問調査）で実施したため、手間と時間がかかった。
- 海外ではメールベースの選定調査が普及しているが、日本では訪問しなければならないケースが大多数であり、海外と比較して時間がかかる。
- 国際共同治験で使用予定の QOL 調査票において日本語版が存在していなかった。
- 日本で未認可の添加剤が治験薬に含有されている、日本にはない機器を使う場合、日本が参加できない可能性がある。

5.1.2 実施国選定調査の現状と課題

日本を含めた国際共同治験の実施数は年々増加しているが、国際共同治験の実施国選定調査では、以下に挙げるような課題が存在している。

(1) KOL への意見聴取

調査内容によっては、KOL の認識と医療現場の現状に相違があり、治験依頼者が求める情報を KOL から入手しにくい場合もある。KOL から聴取することと、医療現場から聴取することを治験依頼者は見極める必要がある。

(2) 医療機関への意見聴取

1) 実施国選定調査に対する理解

実施国選定のために調査が行われることが、日本の医療機関に広く認知されていない。

治験依頼者は、医療機関に対し調査の目的、その位置付け、及び重要度についてより丁寧に説明する必要がある。医療機関の実施国選定調査への理解と協力も求められる。

各治験依頼者の過去の実績や、CRO が所有する過去治験の実績に関するデータベースの情報から、実施国選定に必要な情報を入手することもある。そのため、実績のない医療機関や実施国は、選定調査の候補になりにくいとも考えられる。

実施可能症例数の見積もりは、対象疾患や治験実施計画の内容によっては難しい場合もあるが、他国と同様の精度が求められる。

調査時に英語対応できない場合、国際共同治験を実施する際にも英語に対応できないとの印象を与え、実施国選定において不利になる可能性がある。

2) スピード

調査開始から調査結果を得るまでの時間が実施国選定の参考となる場合や、治験依頼者が定めた期限内に調査が終了しないことから実施国候補を外される場合もあり、日本が実施国として選定されるためには、短期間で多くの情報を収集する工夫が必要である。

• E メール、電話、FAX、郵送等を利用した調査への対応

日本では、治験依頼者又は CRO が医療機関を訪問し調査（訪問調査）を行うことが一般的であるが、欧米等では E メール、電話、FAX、郵送等を利用した調査が主流である。訪問調査は、治験依頼者、医療機関双方の日程調整、医療機関内の面会場所の確保、関連部署の調整等が必要なため、訪問調査が主流の日本は、E メール、電話、FAX、郵送等を利用した調査を行っている国に比べて同じ情報量を得るのに時間がかかる可能性が高い。

• 調査窓口

日本では治験事務局が調査の窓口になることが多いが、調査内容（実施可能症例数、検査項目等）によっては治験依頼者から治験責任医師候補、薬剤部及び検査部等へ直接問い合わせるよう指示される場合がある。欧米では治験責任医師候補に調査を依頼すると、医療機関内で調査結果

をまとめた上で治験責任医師候補から回答されることが一般的である。治験依頼者が医療機関内の複数の部署とやり取りをすると、調査に時間がかかると考えられる。

- 使用言語

実施国選定時の調査票に使われる言語は一般的に英語である。日本では、英語の調査票をそのまま使用することは難しい医療機関もあり、治験依頼者が日本語に翻訳して使用する場合も多い。一方、欧米の医療機関では一般的に翻訳は不要であり、アジア各国でも国際共同治験の拠点となる医療機関では、ほぼ問題なく英語の資料が受け入れ可能との報告もある¹⁾。一般的に調査期間は決められており、治験依頼者が調査票の日本語への翻訳及び日本語の調査回答の英語へ翻訳に時間を取った場合は、その分医療機関の調査時間が削られ、結果として求められる精度の調査が行えないことも考えられる。

E メール、電話、FAX、郵送等での調査が受け入れ可能となり、調査の受け入れ窓口が一元化され、英語での調査票をそのまま受け入れることができれば、海外のグローバル拠点やCROがアクセスしやすくなり、他の国や地域と同様に現地（日本）の拠点を介さずに直接調査することも可能になる。

このような調査対応は、他国では通常行われており、通信インフラの整った日本でも実施可能性は高いと考えられる。治験依頼者自身が医療機関に対し、あらかじめEメール、電話、FAX、郵送等を利用した調査や英語の対応可否を確認することで、訪問での調査や日本語の調査票を作成する等が不要となることも考えられる。医療機関の可能性を阻害しない意味でも、治験依頼者自身の意識改革も必要と考えられる。

3) 調査の質及び費用

現在、訪問調査において回答の質に問題のない医療機関であっても、今後他国と同様にEメール、電話、FAX、郵送等を利用した調査や英語での調査が行われた場合でも、訪問調査での回答と同様の質が求められる。

訪問調査は訪問するための交通費や人件費がEメール、電話、FAX、郵送等を利用した調査よりも余分にかかるため、訪問調査が主流の日本は他国に比べて調査費用が高くなる可能性がある。

5.1.3 実施国選定調査に関する提言

国際共同治験の実施国選定調査に関して、前項に挙げた問題点のうち現在日本で最も改善すべき事項は、調査期間の短縮であると考えた。実施可能症例数の見込みに対する精度向上等、調査の質の面での更なる改善点はあるものの、調査への回答内容や治験実施体制の質は他国と比べても遜色ないレベルにあると考えられる。したがって、まずは調査のスピードを重視した対応を行うことが重要であると考え（図 5-2）。そこで、国際共同治験の実施国選定調査のスピードを向上させるために、医療機関及び治験依頼者に対し以下を提言したい。

(1) 医療機関への提言

1) 実施国選定調査に対する理解

治験実施において、他の国や地域を質やスピードで圧倒できる可能性があっても、実施国として選定されなければ、治験を行うことができない。日本で治験が実施できなければ、日本での医薬品の承認申請が遅れ、薬剤治療を必要としている患者への不利益（ドラッグラグ）につながることになる。今後、国際共同治験がより一般的に実施されていく環境下で、医療機関ごとの実施国選定調査に対する対応が、今後の日本全体の治験参加への道筋を作ると言っても過言ではない。ライバルである世界中の医療機関が、同時に調査を受けていることを意識して回答することが望まれる。

2) 調査方法

スピードを意識した調査をしなければ実施国として選定されない可能性が高くなるため、以下に挙げる体制を整える必要がある。

- Eメール、電話、FAX、郵送等を利用した調査受け入れ

- 調査時の英語対応
- 調査窓口の一元化
- 治験事務局等が定期的に更新された情報を把握
- 医療機関選定調査における重要な項目については情報を公開
- 国際共同治験に特有の項目等（例として表 5-2 参照）について、院内の情報収集ルートを予め確立

3) その他

実施国選定調査の内容が、医療機関選定の参考になることもあるため、国際共同治験の医療機関として適格であることを治験依頼者にアピールすることも重要である。

将来的には、調査回答の根拠を明確化することや、診療科横断的な調査への対応が必要である。

(2) 治験依頼者への提言

1) 実施国選定調査に対する理解

KOL や医療機関へ実施国選定調査を依頼する際、国際共同治験の重要性や、調査の位置付けについて理解頂けるよう、十分な説明が必要である。

調査対応の課題を調査結果とともに医療機関へ適切なタイミングでフィードバックする機会を設け、医療機関と協力してより良い治験実施体制を構築することで、日本での治験実施可能性を高めることも重要である。

2) 調査方法

調査を行う前に、誰を対象に調査すべきかをよく考え、調査対象者ごとに調査内容を整理する必要がある。

治験依頼者自身も意識改革を行い、医療機関に対して E メール、電話、FAX、郵送等を利用した調査や英語での調査を積極的に導入するとともに、調査項目も必要最低限に厳選して回答者の負担軽減に努め、調査のスピードアップを図るべきである。E メール、電話、FAX、郵送等を利用した調査を行う際は、必要な箇所には補足を付ける等、回答者が回答しやすいよう、調査項目を工夫することも重要である。

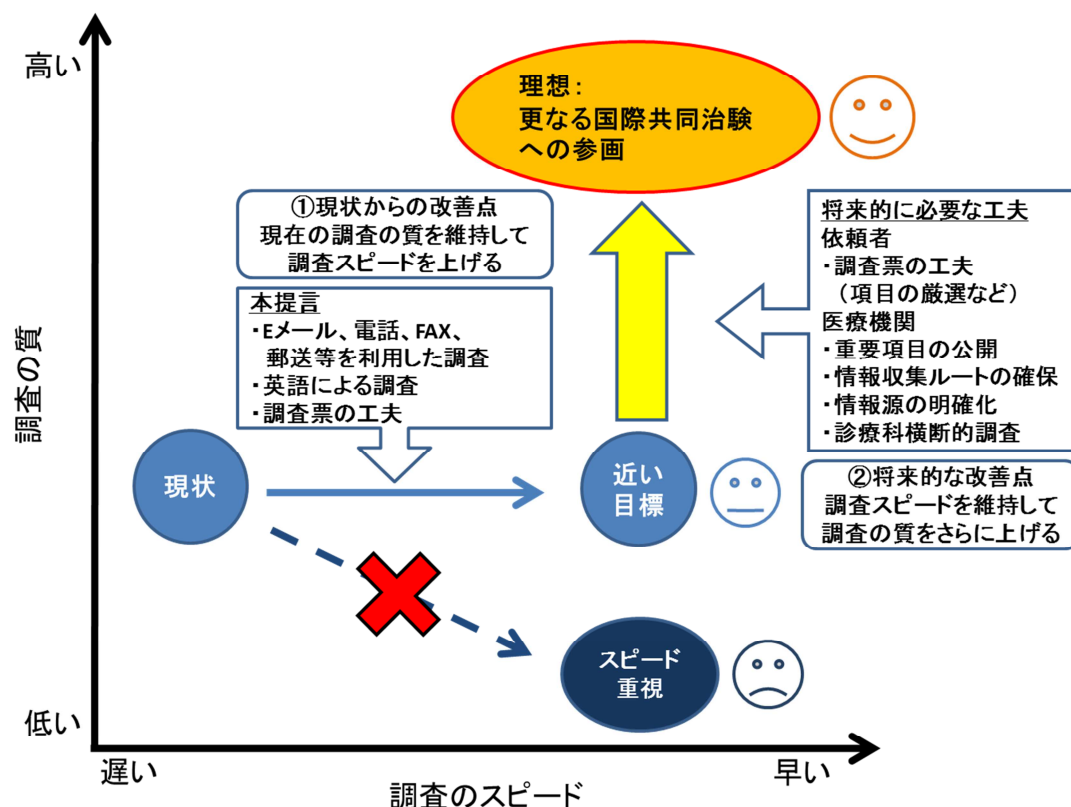


図 5-2 実施国選定調査の質とスピード

5.2 国際共同治験の医療機関選定調査

国際共同治験の実施国として日本が選ばれた後、治験実施計画書ごとの要求事項に基づいて、医療機関選定が行われる。

国際共同治験では、参加している全ての国がひとつの治験実施計画書に従い、評価や検査等は統一された項目・手順で実施する必要がある。そのため、国内の医療環境に必ずしも合致しない基準や国内治験では通常規定されない手順で実施が求められる場合がある。医療機関選定では、治験依頼者、医療機関双方が、国際共同治験特有の事項について意識し、調査内容の背景・目的について共通の認識を持った上で、質問及び回答を行うことが重要である。

5.2.1 国際共同治験の医療機関選定調査の現状

国際共同治験の医療機関選定において、本タスクフォース参加会社にアンケート（表 5-4）を実施し、整理した。アンケートの結果、国際共同治験に特有の調査項目及び調査内容として以下が挙げられた（表 5-5）。また、表 5-5 に示す項目を調査した結果、問題として挙げられた事例のうち、今後改善を図ることで調査の効率化へ結びつくと考えられる事例を表 5-6 に示した。

表 5-4 国際共同治験の医療機関選定調査の実態に関するアンケートの概要

目的	国際共同治験に特有の調査内容を精査する
対象	本タスクフォース参加会社（21 社）
調査内容	・国際共同治験に特有と考えられる調査項目及び調査内容 ・国際共同治験の医療機関選定調査で問題となった事例

表 5-5 国際共同治験の医療機関選定調査に関する調査項目・調査内容の事例

項目	調査内容
対象疾患の治療実態	治験実施計画書で規定された対照薬、併用薬等の使用状況 【事例】 - 当該薬剤の治療上の位置付け - 投与対象となる病態 - 用法用量 - 使用頻度 - 国内未承認薬の場合は使用経験 - 国内で一般的に併用される薬剤の併用禁止又は併用制限の受け入れ
検査/評価	国内の医療環境では一般的でない検査/評価の実施や医療機器の取扱い 【事例】 - 海外で規定された有効性又は安全性評価指標の実施経験 - 海外から輸入した医療機器や器具の使用 - 海外と統一した医療機器の条件設定やソフトウェア Version
	医学的検査、臨床検査等の精度管理に関して、海外と共通した証明書の提示 【事例】 - 米国臨床病理協会（CAP）の公認 - ISO15189 の認定
	海外中央判定/測定の対応 【事例】 - 海外への医療記録又は検体の持ち出しの可否 - 時差や輸送による結果入手までに生じるタイムラグへの理解 - 海外で規定された方法による測定
言語	英語対応の可否 【事例】 - 英語での原資料、CRF の作成、クエリー対応 - 英語による電話、E メール、FAX での報告、問い合わせの対応 - 英語でのトレーニング受講 - 医療機関で英語対応可能な医師、スタッフの人数
海外規制	海外規制への対応の可否 【事例】 - Form FDA 1572 の提出 - Financial disclosure の提出 - 英語での履歴書の提出 - 英語でのデリゲーションリストの提出 - 国内治験よりも長期間の記録の保管 - FDA や EMA による査察受け入れの可否
治験環境	責任医師が治験のために割ける日/週あたりの具体的な時間
	国際共同治験の経験の有無

表 5-6 国際共同治験の医療機関選定調査で問題となった事例

- 実施計画書記載の治療方針について、選定時には納得していたが、実施してみると、実は医療機関では治療目標を海外より更に安全なところを目標に設定していることがあった。
- 海外では問題視されなかったが、国内では症例の適格性を確認するために設定されたスクリーニング期間が短いとの意見が複数の医療機関で挙がり、理解を得ることが難しかった。
- 有害事象の収集方法、考え方が異なり、欧米では同意取得後、日本は治験薬服用後とされていたため、調整に時間を要した。
- 治験に割ける時間が、全体の 5%~10%の医師がほとんどであり、治験依頼者が求める要件を十分満たさない。
- 医師免許の写しが必要であったが、拒否する医師がいた。最終的には医師免許番号を記載したリストを作成し、治験責任医師の署名をもらうことで対応した。
- 海外と比較して国内はタイムリーに症例数調査の協力が得られにくい。

(1) 対象疾患の治療実態（対照薬及び併用薬）

国際共同治験では、治験実施計画書で規定された対照薬あるいは併用薬が国内未承認薬である場合がある。医療機関選定の調査では、医療機関に対して、当該国内未承認薬の使用経験や当該未承認薬を含めた計画の実施可能性について調査が行われる。また、国内既承認の薬剤であっても、国内承認範囲外の用法・用量が規定されている場合は、国際的な用法・用量の受け入れ可否について調査が行われる。その他、対照薬及び併用薬については、全般的に治療上の位置付け、介入時期、使用頻度等について、海外と使用状況に差異がないか、更にそれらの薬剤の使用禁止あるいは制限の受け入れ可否について調査が行われる。

(2) 検査/評価

国際共同治験では、国内の医療環境では一般的ではない検査や評価が治験実施計画書に設定されている場合があり、中央測定/評価は海外で実施されることが多い。

臨床検査では海外の検査キットを使用するが、採血及び検体処理の条件が細かく指定されていることが多い。また、CT や MRI 等を用いる放射線画像検査では、多くの場合、海外と共通の撮影条件が指定されており、医療機関内で通常実施している条件や手順と異なる場合がある。更に、検体や画像を医療機関から海外へ直接発送することが規定されている場合や、検体の出納、温度管理記録の作成を求められる場合がある等、医療機関内での事前の準備や関連部門との調整において、国内治験と比較して業務負荷が大きい場合がある。GCP で規定されている検査精度・精度管理については、米国臨床病理協会（CAP）や ISO など国際的な機関から発行される精度証明書を要求される場合がある。

医療機関選定の調査では、国内の医療環境では一般的でない検査及び評価の受け入れ可否、海外での中央測定/評価に対応するための実施体制、人的・時間的リソースを考慮した実施可否について調査が行われる。

(3) 言語

国際共同治験では、共通言語として一般的に英語が用いられる。治験責任（分担）医師及び治験協力者は、英語版の治験実施計画書や手順書等を使用して治験を実施する必要があり、症例報告書の作成、国際共同治験を主導する海外チームや海外ベンダーからの問い合わせ対応、及び各種トレーニングの受講等を英語で対応する必要があり、一定の英語力が求められる。現状、治験依頼者から和訳資料の提供や症例報告書作成時の英訳サポートが行われていることが多い。しかしながら、今後一層国際共同治験が増加することを踏まえると、本質的には医療機関単独で対応できることが望ましい。

医療機関選定調査では、治験責任（分担）医師及び治験協力者の英語能力に関する調査が行われる場合がある。

(4) 海外規制

国際共同治験では、日本以外の実施地域/申請予定国の規制への準拠も求められる場合があり、国内治験では不要な対応、書類等が発生する可能性がある。例えば、国内のみの治験では不要とされる治験分担医師の履歴書が国際共同治験では必要となり、治験プロセスの適切性に関する記録として **Delegation list^{a)}**や、原資料の適切性に関する記録として **Signature log^{b)}**の作成が求められる。また、FDA や EMA による査察を受け入れる必要があるため、医療機関選定調査では、これら海外当局査察の受け入れや海外規制への対応の可否について調査が行われる。

(5) 治験環境

国際共同治験では、治験実施医療機関にとって海外基準での運用が求められ、多くの場合、国内治験よりも時間と労力を要する。治験責任医師は治験を行うために必要な時間的余裕を国内治験以上に確保しておく必要があり、医療機関選定調査では、治験に割くことができる時間やこれまでの国際共同治験の実績の有無等について調査が行われる。

5.2.2 国際共同治験の医療機関選定調査の問題点

(1) 調査の正確性

医療機関選定調査で事前に調査を行ったにも関わらず、治験開始後に、調査に関連した問題が発生する場合がある。例えば、調査時に設定した目標症例数を達成できない、治験実施計画書からの逸脱が多発する、治験依頼者、医療機関双方において想定を大きく超える業務負荷（例えば医療機関側では海外中央測定への対応、治験依頼者側では英語のサポート等）が発生するといったことが挙げられる。問題発生の一因のひとつとして、治験開始前の医療機関選定調査が十分な精度を持って実施されなかったことが考えられる。特に国際共同治験では、国際共同治験特有の事項に関して、治験依頼者から、医療機関の国際共同治験の経験度に応じた適切かつ十分な説明が行われていないことが多く、治験依頼者と医療機関が個々の調査の目的を十分に共有できていないことが問題として考えられる。

(2) 調査に要する時間

国際共同治験における医療機関選定の調査は、他の実施国と同時に進行する。日本での調査に時間を要すると、先行して調査を完了した他のアジア諸国等の医療機関で実施が優先的に決定して、日本の実施医療機関数が限られてしまうことや、治験開始が遅れることで日本の症例登録期間が短くなってしまうことにより、治験全体に対する日本の症例数が当初予定より減少する可能性がある。これは、日本として国際共同治験を経験する機会を失うのみでなく、治験から得られる日本人集団におけるデータ量が限られてしまうことで、日本における承認審査に影響を及ぼす可能性が考えられる。

5.2.3 国際共同治験の医療機関選定調査に関する提言

国際共同治験の医療機関選定調査を効率的に実施する方策は、4 章で述べた内容と同様であるところが多いが、国際共同治験の医療機関選定調査をより効率的に実施するために、医療機関及び治験依頼者に対し特に以下を提言したい。

^{a)}: **Delegation list** は、医療機関において誰が何の業務を担当するかという「担当者とその責任範囲」(Role and Responsibility) を明確にするために作成される。日本の GCP では「治験分担医師・治験協力者 リスト」が該当する。**Delegation list** は、第三者に各担当者の業務内容の詳細がわかるように記載する必要がある、海外当局による査察等でも提出を求められる。

^{b)}: **Signature log** は、どの原資料を誰がいつ作成したかを特定するために用いる。日本の GCP では「署名・印影一覧」が該当する。通常、**Signature log** では症例報告書作成者だけでなく、治験担当業務実施者のサイン（原資料作成時に作成者自身が利用しているサインや署名）を記録することで、症例報告書だけでなく原資料の適切性判断に用いられる。

(1) 医療機関への提言

1) 調査の正確性

国際共同治験では、医療環境や規制当局の要求が異なる中、各国が共通の基準や手順に基づき実施する必要があるため、日本の医療環境では通常用いない基準や手順が規定されていることがある。このような基準及び手順について、可能な限り柔軟に対応する姿勢が望まれるとともに、医療機関選定の調査への回答にあたっては、医療機関内の実情を踏まえ対応が可能か、国際共同治験に特有の規定が症例集積にどの程度影響を及ぼすか十分に検討した上で、根拠に基づく回答が必要である。

2) 調査に要する期間

5.2.1 項「現状」で示した内容は、国際共同治験の医療機関選定で調査される代表的な調査項目である。したがって、これらの調査項目について、あらかじめ医療機関としての見解を有しておくことは、調査期間の短縮につながる。また、言語対応の可否や海外当局の査察及び規制への対応可否、国際共同治験の実績といった情報をあらかじめ公開しておくことで、国際共同治験の受け入れが可能な医療機関として認知されやすくなるとともに、依頼者からの重複した問い合わせが減り、治験依頼者、医療機関双方の人的・時間的リソースの削減にもつながる。

日本では訪問での調査が一般的であるが、海外と同様に E メールや FAX 等を利用した調査に対応する体制を整備することで、面会による時間の拘束を受けず、調査全体の効率化が期待される。更に、医療機関選定調査の資料等について、世界共通で使用される言語（英語）で受け入れることが翻訳により新たに発生する時間の削減につながる。

(2) 治験依頼者への提言

1) 調査の正確性

効率的かつ精度の高い医療機関選定調査を行うためには、医療機関に治験実施計画書の内容を正確に理解してもらう必要がある。そして、医療機関が正確に回答できるように誤解が生じにくい明白な質問を準備することが重要である。国際共同治験特有の事項として、調査の目的等の背景を含めて治験依頼者が医療機関へ積極的に情報開示及び説明すべき事項を以下に示す。

- ・ 海外の規制や規制当局の意向を考慮して設定された基準や手順
- ・ 日本の臨床実態及び文化的習慣との相違が予想される基準や手順
- ・ 国内治験と比較して医療機関における業務負荷が大きくなると考えられる基準や手順
- ・ 求められる英語能力

2) 調査方法

実施国選定と同様に、調査内容の妥当性を確認した上で、他の実施国における調査に遅れることなく情報を収集する意識が重要である。

1) 「アジアの治験環境に関する調査団の派遣」 JPMa News Letter No.128(2008/11) p.25-27

6 まとめ（総括）

本報告書では、治験依頼者が治験開始前に実施する“Feasibility 調査”を一括りにせず、それを紐解き、その調査の目的ごとに整理し、効率的な Feasibility 調査をいかにして達成するのかを検討した。

まず、Feasibility 調査に対する治験依頼者と医療機関の認識の不一致を解消するため、Feasibility 調査を、薬剤の開発計画から治験実施計画書の固定までの時系列に従い、その目的別に「治験実施計画書作成のための調査」と「医療機関選定のための調査」の 2 つに整理した。このことが Feasibility 調査に対する治験依頼者、医療機関双方の共通認識につながることを期待する。

本タスクフォースでの調査・検討により、治験実施計画書作成のための調査では、治験開始後に生じる可能性のある問題を計画段階で的確に把握できていないことが明らかとなった。問題の把握が不十分な事が、治験開始後に症例登録の遅れや治験期間延長につながっていくものと考えた。今後、このような問題を発生させないためには、治験実施計画書作成のための調査をより適切に行うことが重要である。そのためには、調査内容に応じた適切な対象者を選択し、適切な時期に調査を行い、調査により得られた情報について信頼性や根拠を整理しておく必要があり、また、調査終了後には振り返りを実施することを留意点としてまとめた。

医療機関選定のための調査では、治験依頼者が医療機関の公開情報を十分に活用できていない点、治験依頼者、医療機関双方に過剰な対応業務が発生している点、医療機関からの情報の正確性が欠けている点が問題点として明らかになった。医療機関からの適切な情報発信及び治験依頼者のその効果的な利用方法に加えて、治験依頼者、医療機関双方にとっての効率的な調査及び精度の高い実施可能症例数調査の実施を提言した。

海外が主導する国際共同治験では、医療機関選定のための調査の前に実施国選定調査が行われる事があるが、この調査に関しては広く認知されていないと考えた。そこで、実施国選定調査の現状と課題をまとめ、実施国選定調査のスピード向上につながる施策を提言した。更に、国際共同治験時の医療機関選定のための調査は、調査の正確性及び調査に要する時間に問題があると考え、その問題解消に向けた施策についても提言した。

一方、医療機関や候補患者に関する情報の一元化やその活用方法と、医療機関が Feasibility 調査に必要な能力及び要した労力に対する治験依頼者からの対価の支払いは、全ての調査に共通する課題であることも考えられ、解決するための具体策に関して検討の余地があると言える。これらにフォーカスした検討を行うことで、Feasibility 調査の更なる充実につながると考える。

Feasibility 調査結果は、その後の治験進捗や治験の成功に影響を及ぼす一因であることは言うまでもない。今回の Feasibility 調査の整理・Feasibility 調査に関連する調査結果及び我々の提言が、治験依頼者や医療機関のみならず、あらゆる治験関係者の共感を得て、良好な治験進捗や治験の成功に資することとなり、国内治験の活性化につながることを期待したい。

7 別添

別添 1：治験実施計画書作成のための調査アンケート

別添 2：治験実施計画書作成のための調査を行う場合の留意点チェックリスト

別添 3：医療機関公開情報の活用状況に関するアンケート調査

別添 4：日本医師会治験促進センター「治験実施医療機関情報データベース」の分析結果

別添 5：治験依頼者にとって有益な発信情報一覧の検討に関するアンケート調査

臨床評価部会 タスクフォース 1 効率的な Feasibility 調査方法の検討

資料作成者

武田薬品工業株式会社	田之頭 淳一	(リーダー)
大正製薬株式会社	川島 隆之	(サブリーダー)
MSD 株式会社	井上 智二	(サブリーダー)
大日本住友製薬株式会社	佐藤 貴之	(サブリーダー)
持田製薬株式会社	足立 淳	
生化学工業株式会社	安藤 公美	
トーアエイヨー株式会社	伊藤 縫	
藤本製薬株式会社	瓜生 徳恵	
丸石製薬株式会社	應矢 宣代	
EA ファーマ株式会社	大石 博朗	
ファイザー株式会社	大橋 久長	
アステラス製薬株式会社	蒲 和明	
杏林製薬株式会社	小寺 宏実	
大塚製薬株式会社	高橋 光	
帝人ファーマ株式会社	平田 真之	
千寿製薬株式会社	星野 満	
第一三共株式会社	山川 悟	
日本新薬株式会社	山口 伸也	
Meiji Seika ファルマ株式会社	山本 彰彦	

監修

部 会 長	中島 唯善	武田薬品工業株式会社
担当		
推進委員	井本 匡則	アステラス製薬株式会社
推進委員	藤岡 慶壮	富山化学工業株式会社
監 事	藤井 あゆみ	興和株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 国忠委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。