P-094

# 「治験119番」に寄せられた質問から 最近のトレンドを読み解く！

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会　臨床評価部会
2020年度・2021年度継続課題対応チーム3（治験119番）

實 雅昭、上野 峻太郎、塩見 輝朗、鈴木 智則、瀧口 真人、細川 かをる、五弓 朋子、古岡 純、
小林 活人、中村 恵美子、宮沢 俊次、中野 康尚、西尾 省吾、土井 佐知子、小島 僚太郎、
木村 茂、桑原 加世子、目黒 康子、友川 剛己、一ノ瀬 栞、民部田 智宏、天野　利行

監修 ： 松澤 寛、高杉 和弘、鈴木 和幸

本演題発表に関連して、開示すべき COI 関係にある企業等はありません。

# 背景・目的

- 2018年度より治験119番に寄せられた新たな分類の質問として、リモートモニタリングによるSDV手順の妥当性、ウェブポータルサイトを用いた治験薬の温度管理の記録、治験関連文書の保管など、デジタル技術等の活用に対する質問が挙がってきた。**治験を実施する現場では昨今の治験環境の早い変化を受け様々な疑問や問題が生じ、判断に困っていることがうかがえた。**
- 2020年初頭からの世界的なCOVID-19の蔓延により従来の方法による治験実施が困難となり、オンライン技術を用いた治験審査委員会の開催、被験者への治験の説明、質疑応答の適切性など、GCP省令／ガイダンスの文言だけでは回答できない質問が増加している。**今後も治験の複雑化や新しい技術の導入により、参考となるガイドラインや手順の定められていない事案が増えていくことが想定される。**
- **治験を実施する現場で生じた課題に対し、治験関係者のGCP省令に適合した治験等の円滑な実施にあたり、GCPガイダンスの文言に縛られることのない弾力的運用に役立てていただくため、**治験119番では次の三点について分析及び検討を行った。

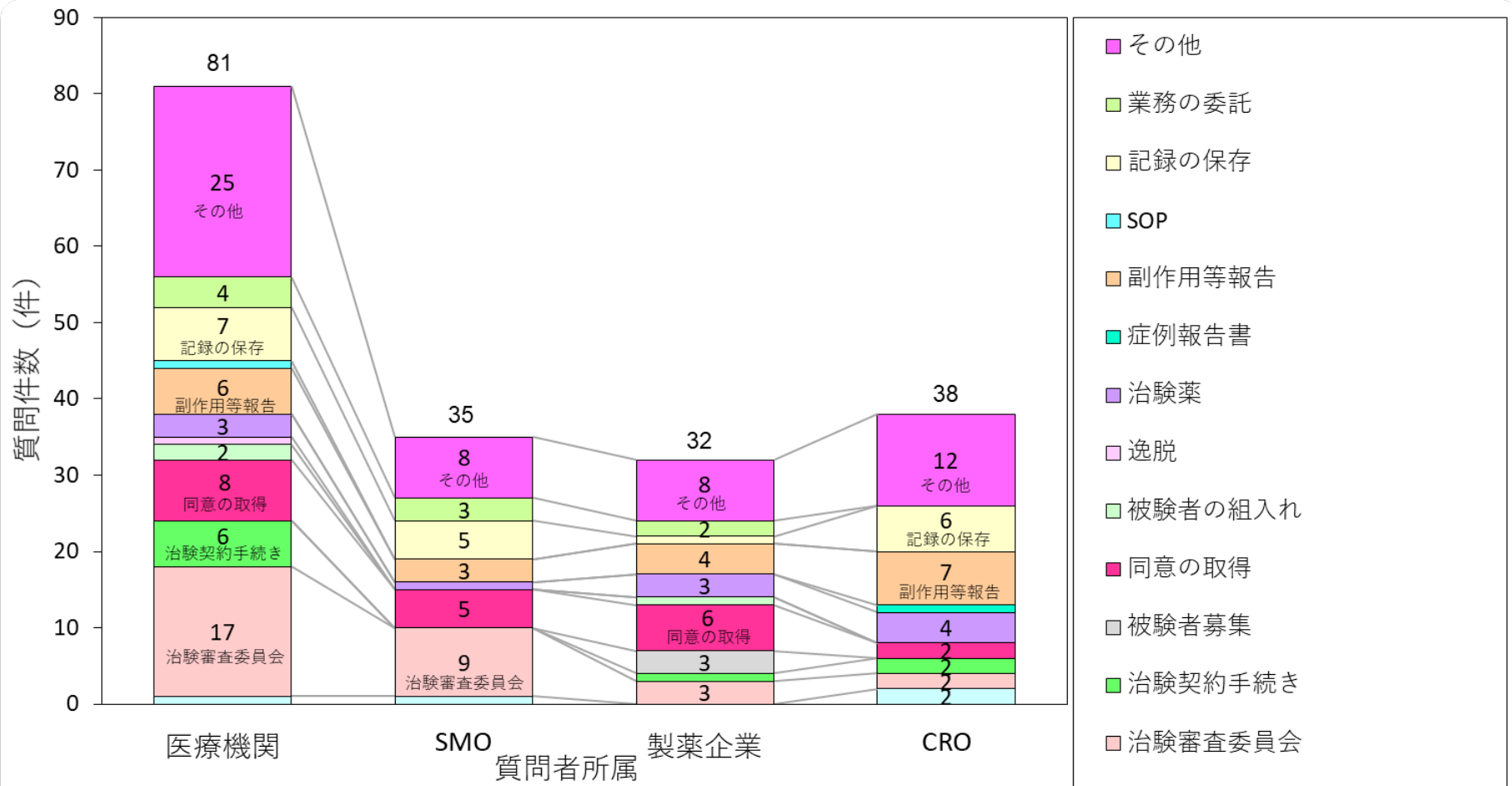
① **治験119番に寄せられた質問の集計と分析：**
2018年度から2020年度までに治験119番に寄せられた質問の集計と分析を行い、最近の治験の実施現場での課題を示す。

② **治験119番の見解作成の考え方を例示：**
過去の質問を事例として見解ができるまでの過程と治験119番チーム内での議論や製薬協見解決定の判断基準を示すことにより、見解作成の考え方を示す。

③ **治験119番の課題解決への思考のプロセスを提示：**
GCP省令／ガイダンスの文言だけでは回答できない質問例として、「実施医療機関から治験使用薬を被験者へ配送する仕組みの実装における留意点」を設定し、見解作成のための治験119番の思考のプロセスを示す。

# ① 質問の集計と分析：質問者所属と質問の分類

治験119番に2018年度から2020年度までに寄せられた質問を質問者の所属ごとに質問の分類別に集計した。

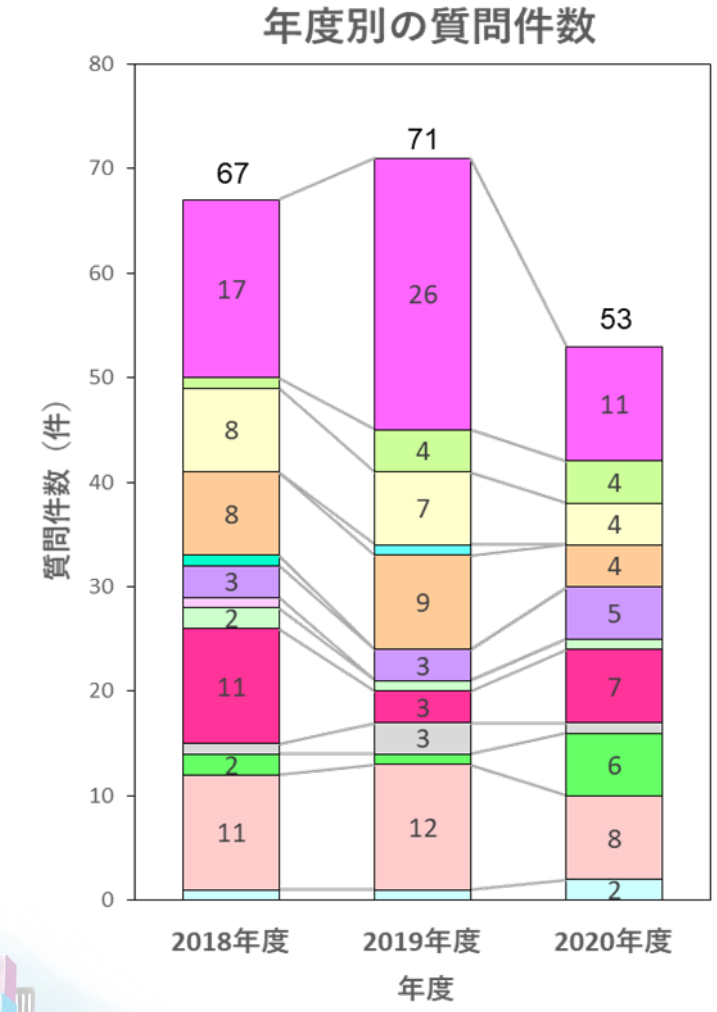


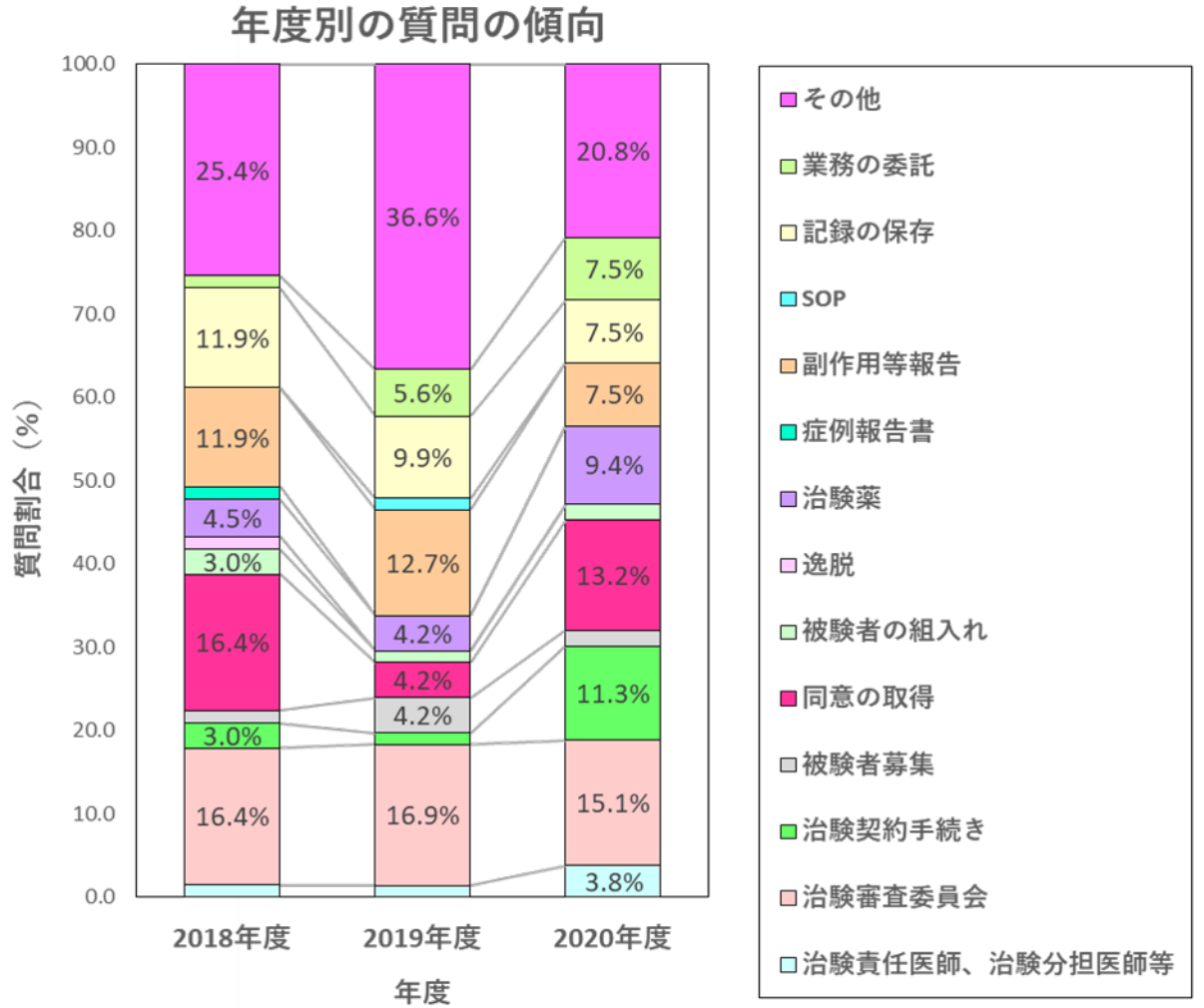

グラフは質問者所属「その他」の5件（匿名、ヘルスケア関連各2件、医薬品卸1件）を除き作成した。
「その他」5件の質問分類は、被験者募集2件、被験者の組入れ、副作用等報告、その他各1件であった。

2018年度から2020年度までの3年間に191件の質問が寄せられた。質問者の所属の内訳は「実施医療機関」81件、「SMO」35件、「製薬企業」32件、「CRO」38件及び「その他」5件であった。
質問分類「その他」は、治験119番でお受けできない質問や質問分類に当てはまらないものが含まれる。

# ① 質問の集計と分析：年度別の質問件数と傾向

治験119番に2018年度から2020年度までに寄せられた質問を年度ごとに質問の分類別に集計した。




年度別の質問件数は、2018年度67件、2019年度71件、2020年度53件であった。

# ①質問の集計と分析：結果と考察

- 2018年度から2020年度までの3年間に寄せられた191件の質問分類の内訳は「治験審査委員会」31件、「同意の取得」21件、「副作用等報告」21件、「記録の保存」19件、「治験薬」11件、「治験契約手続き」9件、「業務の委託」9件、「被験者募集」5件、「治験責任医師、治験分担医師等」、「被験者の組入れ」各4件、「逸脱」、「症例報告書」、「SOP」各1件、「その他」54件であった。
- 集計データとして示していないが、リモートモニタリングによるSDV手順の妥当性、ウェブポータルサイトを用いた治験薬の温度管理記録や治験関連文書の保管など、デジタル技術等の活用に対する質問がこの3年間に12件あった。またCOVID-19の蔓延により従来の方法での治験実施が困難となったことより、オンライン技術を用いた治験審査委員会の開催、被験者への治験の説明・質疑応答の適切性などについての質問が7件あった。デジタル技術等の活用については以前からコンスタントに質問が寄せられているが、オンライン技術関連の質問は2019年度の終わり頃から増加した。
- 2018年度、2019年度と比較し、2020年度は質問数が2割程度減少した。その一方で2020年度では2018年度、2019年度と比較して「治験薬」「治験契約手続き」に関する質問の割合が増加した。2020年初頭からのCOVID-19の蔓延やそれを受けた緊急事態宣言等により、治験に対するそれらへの対策に追われたこと、リモートワークなど働き方の改革により、職場での気軽な議論の機会が減少するなどして、問題が顕在化しにくくなったことなどが、2020年度の質問数の減少に影響している可能性を考えた。

# 【治験119番】見解作成プロセスとチーム構成

**治験119番に寄せられた質問の見解作成プロセス**

必要な情報を特定・収集し（Step1）、参考情報が無い場合はメンバーで議論する（Step2）。必要に応じてこのStepを繰り返す。

**Step1**

- GCPに記載されている内容であるかを確認
- 過去見解・その他の根拠資料（治験関連通知）を確認
- 必要に応じて製薬協公開資料との一貫性を確認

**Step2**

- Step1の手順で対応しきれない内容は、GCPの趣旨から考え、メンバーで議論

治験119番
見解作成フロー

日本製薬工業協会事務局
E-mailにて受付、治験119番へ転送

お受けできない質問
- 治験費用、保険外併用療養費
- 医師主導治験、治験以外の臨床研究
- 個別特有の事案

専門案件は臨床評価部会内で連携

Aチーム
見解検討
最終案作成

連携

Bチーム
見解検討
最終案作成

連携

Cチーム
見解検討
最終案作成

質問者へ連絡
質問受付から
1ヵ月以内に返信

臨床評価部会の見解として
最終確認

**治験を実施する現場で広く役立つ質問・見解は匿名の公開を判断**

治験119番
ホームページへ
参考事例として公開

## チームメンバー編成

- 各チームは6－7名構成
- チーム編成は、メンバー所属企業の資本形態や専門分野、経験分野を考慮してバランスよく配置
- 内資系企業、外資系企業
- Clinical operation、Quality control、監査、Pharmacovigilance、Data management、などの経験や専門知識

Step1

Step2

# ② 見解作成の考え方 1-1
## 過去見解を事例とした見解作成の事例

| **2019-02：安全性情報に対する治験責任医師の見解の確認時期** | |
|---|---|
| 質問内容 | ある治験依頼者の治験では、安全性情報が2週間に1回発行されます。ある実施医療機関では、安全性情報は郵送にて治験責任医師に提供され、治験継続の可否及び被験者への説明文書の改訂の要否についての見解がFAXにてCRAへ通知される運用です。また、この実施医療機関では治験審査委員会（外部）へは治験依頼者から直接安全性情報が提供されています。治験審査委員会は月に2回開催されており、安全性情報提出から最短で2週間後の治験審査委員会で審査が行われます。<br>この実施医療機関では、治験責任医師の見解確認が治験審査委員会開催よりも後になってしまった事例がありました。このような場合、治験責任医師が見解を記録する期限はいつになりますでしょうか？<br>・治験審査依頼書の作成日まで<br>・治験審査委員会の開催日まで<br>・治験審査委員会の開催日を過ぎてもかまわない |
| 関連する規制等 | GCP第20条（副作用情報等）第3項 治験依頼者は、前項に規定する事項のうち当該被験薬の治験薬概要書から予測できないものを知ったときは、直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知しなければならない。 |

Step1

Step2

# ② 見解作成の考え方 1-2
## 製薬協見解ができるまでの議論過程

**2019-02：安全性情報に対する治験責任医師の見解の確認時期**

（製薬協公開資料　モニタリング業務のPrinciple(あるべき姿)30頁から引用）
GCP第20条第3項より、モニターは治験責任医師へ適切なタイミングで副作用報告を実施していれば、モニターの最低限の責務は果たしていると考えられる。
しかしながら、当該副作用情報が被験者及び治験継続に与える影響について、治験責任医師の判断が適宜実施されず、モニターが確認するまで判断されないような状況は好ましくない。

**【製薬協部会資料との一貫性を確認】**
モニターが治験責任医師に見解を都度確認することが重要ではなく、治験責任医師が自発的に IRB 前までに治験の継続等を判断し、実施医療機関の長及び治験依頼者に見解を伝達するように意識づけることが必要。

治験審査委員会の開催日を過ぎても構わない。もし、治験責任医師による見解で同意説明文書等の改訂が必要と判断された場合は、速やかに次回の治験審査委員会で改訂した文書を審議することになる。
SOP等で規定しているようであればそれに従う必要がある。

**【GCPの趣旨から検討】**
GCPでは安全性情報に対するIRB審議について治験責任医師の見解確認を前提にしていないので、IRB開催日と見解確認の前後は問わないのでは？

安全性情報提供のプロセス上やむを得ないことではあるが、治験審査委員会では当該安全性情報に対する措置が被験者保護の観点から十分であるかどうかを審査するため、それまでには治験責任医師は判断を行い、必要な措置を講じるべきものと考える。

**【GCPの趣旨から検討】**
被験者保護の観点から十分に審査するためにも、IRB開催日までには治験責任医師の判断がなされるように、対応すべきでは？

一つ前の意見の「必要な措置を講じるべきもの」を「必要な措置を講じることが理想的な姿」に修正。

**【GCPの趣旨から検討】**
見解確認の時期については，実施医療機関，IRB，治験依頼者の手順書に特段の要求事項がなければ問題ないのでは？

# ② 見解作成の考え方 1-3
## 公開している製薬協見解

| **2019-02：安全性情報に対する治験責任医師の見解の確認時期** | |
|---|---|
| 製薬協見解 | 治験中に治験依頼者から提供される安全性情報は、治験責任医師及び実施医療機関の長、加えて予め合意が得られている場合には、治験審査委員会へ三者同時に提供することができます。したがいまして、治験審査委員会が当該安全性情報を受領した時点では、まだ治験責任医師が治験実施計画書及び/又は被験者への説明文書の改訂の必要性を判断していない可能性があります。これは、提供のプロセス上やむを得ないことではありますが、治験審査委員会では当該安全性情報に対する措置が被験者保護の観点から十分であるかどうかを審査するため、それまでには治験責任医師は判断を行い、必要な措置を講じることが望ましいと考えます。<br>なお、安全性情報毎に治験責任医師が見解を記録に残すこと及び治験審査委員会へ提供することはGCP上に規定された手順ではありませんので、治験依頼者、実施医療機関又は治験審査委員会の手順書等に従い実施すればよいものと考えます。 |

Step1

Step2

# ② 見解作成の考え方 2-1
## 過去見解を事例とした見解作成の事例

| **2017-34：同意文書への署名の順序** | |
|---|---|
| 質問内容 | 医師（治験責任医師又は治験分担医師）、治験協力者、被験者による同意文書への署名の順番に規定はありますでしょうか。<br>（1）医師が治験を説明し、医師が同意文書へ署名、（2）治験協力者が説明し、治験協力者が同意文書へ署名、（3）被験者が参加を納得し、被験者が署名。（1）～（3）の順番が通常実施医療機関で行われている同意取得の流れかと思います。被験者が同意文書に署名をする前に、医師や治験協力者の署名があることで、被験者に対して圧力となり、GCP第52条「治験責任医師等に強制され、又はその判断に不当な影響を及ぼされたものであってはならない」に対して違反となると考えられてしまうのでしょうか？<br>FDAやEMAの査察では同意文書への署名の順番が指摘された例があると聞いています。同意文書への署名の順番について、（1）～（3）の順番では問題がありますでしょうか？ |
| 関連する規制等 | GCP第52条第2項（被験者の同意が治験責任医師等に強制され、又はその判断に不当な影響を及ぼされたものであってはならない）<br>GCP第52条第1項ガイダンス1として「同意文書には、説明を行った治験責任医師等並びに被験者となるべき者又は代諾者となるべき者が説明文書の内容を十分に理解した上で、治験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に記名押印又は*署名し、各自日付を記入すること。なお、治験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該治験協力者も記名押印又は*署名し、日付を記入すること。 |

＊：ガイダンス引用箇所は見解作成当時のもの、【治験119番】の見解は通知の改訂等を踏まえて適宜見直しを行います。

Step1

Step2

# ② 見解作成の考え方 2-2
## 製薬協見解ができるまでの議論過程

### 2017-34：同意文書への署名の順序

同意文書の署名欄等の書式については、各企業において当該プロトコル単位で調整するべきもので、製薬協として統一する必要は無いと考える。FDAやEMA等の海外規制当局の方針への対応は、あくまでもOptionalと考える。今後、PMDA等が海外規制当局の意向を組み入れて、国内における方針を変更するのであれば、その際に基本的な対応方針を変えればよいと考える。

**【根拠資料を確認】**
サイレントプレッシャーに関する明確な規定はない。

GCPに記載はないが、同意文書の署名はどのようなプロセスで行うべきかを記載してはどうか？医師の署名は説明した日で、被験者の署名は了承した日等々、そもそも誤解があるように思う。

**【GCPに記載されている内容であるかを確認】**GCPに署名順序についての記載はないが、本来の署名プロセスを回答することが良い。

Global試験では、署名の順序にこだわっている治験依頼者もいるようだ。担当医に治験の参加を頼まれたら断りにくい関係性は避けるべきだが、署名の順番が患者へのプレッシャーに影響するのか？

**【GCPの趣旨から検討】**
大切なことは、被験者の自由意思による同意であることが記録されていること。

同意文書に関係者が（同じ日に）カウンターサインするというのが、国にかかわらず基本。この上に、地域・国の文化・習慣が加わり、多少の違いが出る。欧米では、医師が先にサインすると「患者にプレッシャーを与える」と考えるのが大勢のようで、一旦患者に持ち帰って考えさせる場合には、サインをせずに渡すのが良いようだ。一方、日本では「医師としての姿勢を見せるために、先に医師にサインをして患者に渡し、次の診察日に持ってくるよう依頼する」というようなことをよく聞く。大事なことは、本来どうあるべきかを明らかにすることと、文化・習慣が異なる者が見てもトレースできるように、インフォームドコンセントのプロセスを記録しておくことだ。

**【GCPの趣旨から検討】**
署名順は、大きな問題ではない。GCPの条文だけで説明を済ませるのは避けたい。

弊社では医師の署名は被験者の後に行うように依頼している。これはサイレントプレッシャーを防ぐ意味と、適切な手順で同意取得されたことを医師が最終確認する必要があるとの考え方からだ。同意文書の医師署名は、説明したことの記録のみならず、被験者からの質問にすべて対応し、その上で被験者が同意した旨を確認したことを証する意味合いがあると解釈する。また、文化の違いもあるが、ICFは治験参加に関する契約書なので、そもそも自宅で署名してくるものでなく、関係者のいるその場で署名するものだとの考えが他国にはあるようだ。

**【GCPの趣旨から検討】**
プロセスが大事であること、そのプロセスの証として記録が残ることが大事との理解が得られるような見解が良い。

# ② 見解作成の考え方 2-3
## 公開している製薬協見解

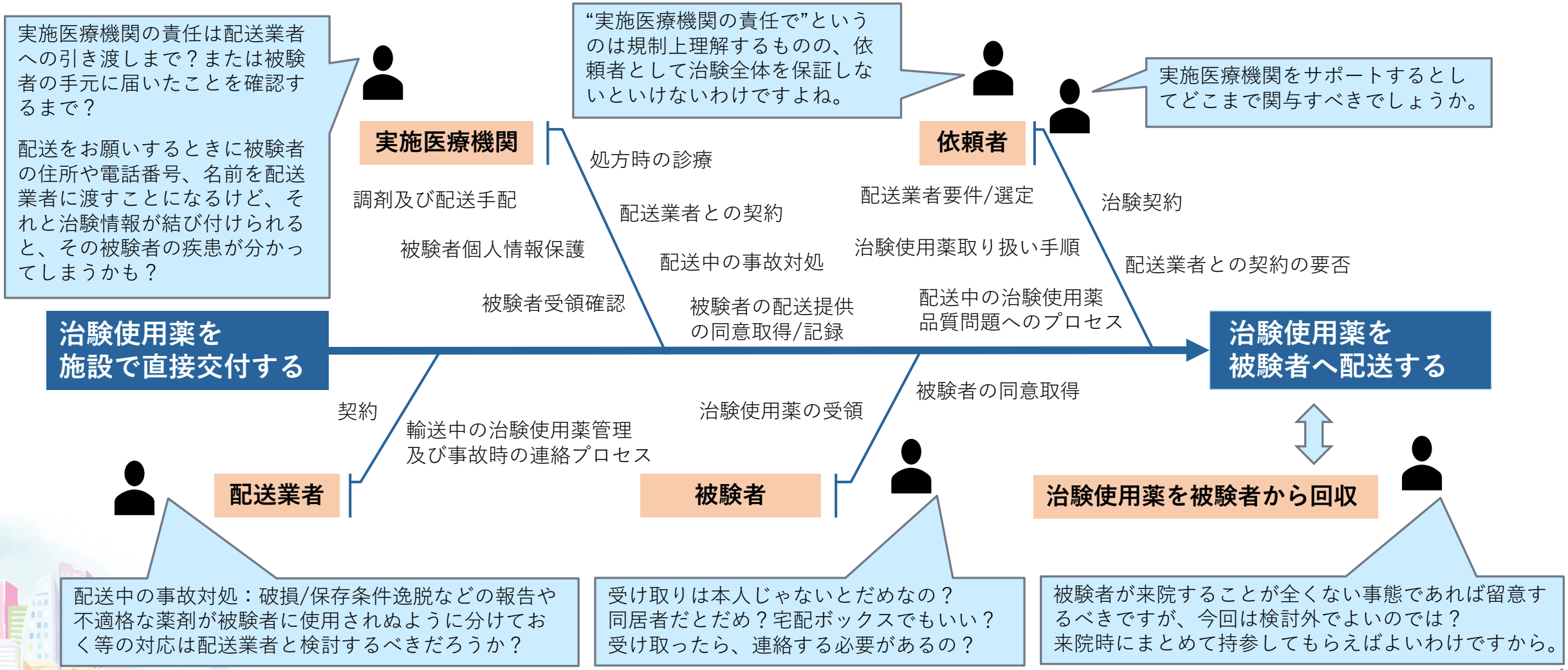
| **2017-34：同意文書への署名の順序** | |
|---|---|
| 製薬協見解 | GCPには同意文書への署名の順番に関する規程はなく、ご質問の順番であっても、必ずしもGCP第52条第2項（被験者の同意が治験責任医師等に強制され、又はその判断に不当な影響を及ぼされたものであってはならない）に抵触するとは考えられません。<br>一方、GCP第52条第1項ガイダンス1として「同意文書には、説明を行った治験責任医師等並びに被験者となるべき者又は代諾者となるべき者が説明文書の内容を十分に理解した上で、治験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に記名押印又は*署名し、各自日付を記入すること。なお、治験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該治験協力者も記名押印又は*署名し、日付を記入すること。」と説明されています。<br>したがいまして、治験責任医師等及び必要に応じて治験協力者が十分な説明を行い、被験者が治験へ参加することについて本人の自由意思により同意した時点で、それぞれが確認したことの記録として日付及び署名を同意文書に記入します。ご質問の順番のように、上記の方法で同意が取得されていない場合は、治験責任医師等が被験者本人の自由意思により同意文書に署名されていることを確認し、その旨を記録することが望ましいと考えます。<br>なお、海外の規制当局によっては、治験責任医師等が被験者よりも先に同意文書に署名した場合には、被験者の自由な意思に影響を与える（サイレントプレッシャー）可能性があると判断されることがあります。このようなことからも、被験者の自由意思により同意が取得されていることが明確になるよう、被験者への説明と同意取得のプロセスが同意文書や診療録等から確認できるように適切に記録しておくことが重要と考えます。 |

＊：ガイダンス引用箇所は見解作成当時のもの、【治験119番】の見解は通知の改訂等を踏まえて適宜見直しを行います。

Step1

# ③ 課題解決への思考のプロセス１
# 関与者毎の検討事項MAP：質問に対して検討する事項を洗い出す

例：実施医療機関から治験使用薬を被験者へ配送する仕組みの実装における留意点



Step1

# ③ 課題解決への思考のプロセス 2
## 規制遵守義務と配慮事項を治験における責務者毎にまとめる
### 例：実施医療機関から治験使用薬を被験者へ配送する仕組みの実装における留意点

| | 治験依頼者 | 実施医療機関 |
|---|---|---|
| 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令上の要求 | • 省令第16条6項に従い、治験使用薬の取り扱い及び保管、管理並びにそれらの記録に際して従うべき指示を記載した手順書を作成し実施医療機関に交付する。配送業者を使用して交付したケースの記録や、被験者の受領確認及びその記録について言及する必要性を考慮すること<br>• 省令第9条に従い、治験使用薬を被験者に配送交付する場合に必要となる説明事項を説明文書に加え、事前に同意を取得するよう治験責任医師に依頼すること | • 省令第39条に従い、配送で交付する場合に要求される記録、輸送中の管理等について依頼者へ確認の上、その要求に対応する体制を構築すること<br>• 当該業務を遂行することができる適切な業者であることを保証するとともに、省令第39条の２に従い、契約を締結すること<br>• 省令第51条に従い、治験使用薬の配送に関連する必要な事項を説明文書に記載し、治験審査委員会の承認を得た後、被験者の同意を得ること。<br>• 省令第45条に従い、治験使用薬の適正な使用方法を被験者に説明した上で、治験使用薬が被験者交付されること |
| 予め考慮することが望ましいこと | • 治験使用薬の投与や、管理方法等を考慮し、被験者への配送によるリスクを許容できるか否かを検討しておくこと<br>• 省令第16条6項に関する文書を作成し、実施医療機関がこの直送を行う場合には、治験使用薬配送に関わる実施医療機関の関係者への事前トレーニングも考慮すること | • 治験依頼者の承諾が得られていること<br>• 治験薬を被験者に処方/調剤/交付することは実施医療機関の責務であること<br>• 服薬指導が行われた上で、治験薬が提供されていることが分かるよう記録すること<br>• 被験者本人との手交を配送業者に要求する場合、被験者の本人確認方法を被験者や配送業者と事前に合意する必要がある |
| | • 被験者への配送を担当する配送業者が適切に治験使用薬を被験者に届けるために必要な情報を提供すること<br>• 被験者への配送過程で温度管理記録を要する場合等は、その方法や温度逸脱があった場合の実施医療機関（必要な場合、治験依頼者）への連絡方法等をあらかじめ決めておくことが望ましい<br>• 依頼者と配送業者との契約、実施医療機関を含めた３者契約の要否については、あらかじめ検討しておくとよい<br>• 治験使用薬の使用方法の説明やその方法/時期は依頼者と治験責任医師の間で事前に協議し、必要に応じて文書に定めておくことが望ましい。また、来院による直接交付と比べ、治験使用薬の服薬状況などを治験使用薬の返却等で確認する頻度が下がる可能性があるため、服薬コンプライアンスの確認についても予め考慮することが望ましい | |
| 参考規制事項 | • 経済産業省「グレーゾーン解消制度」　見解<br>• 医療用医薬品の通販を実質的に解禁する事務連絡（0410通知）<br>• 新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係るＱ＆Ａについて | |

# まとめ：GCP省令/ガイダンスの文言だけでは解決しない治験実施現場での課題への取り組み方

- GCP ガイダンスでは、「GCP省令の規定に合致し、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図られ、治験の科学的な質及び試験の成績の信頼性が確保されるのであれば、本ガイダンス以外の適切な運用により治験を実施することができます」とされ、弾力的運用が可能となっている。
- このことは、「運用の自由度」が認められたと同時に、「治験薬や治験の特性を考慮した適切な方法を、自らが考え・遂行していく責任」が課せられたことを意味するものと考える。
- 弾力的運用が認められたことを前向きにとらえると、今後は治験の更なる効率化を図るため、治験環境の急激な変化に対応するために、GCPガイダンスの主旨に沿った、必要な品質や信頼性の確保、その説明責任を担保したうえで行う治験の運用手順の見直しに柔軟性が増したことになる。
- これに伴い、見直した運用手順の実装には、治験依頼者と実施医療機関で、その考え方を明確にしたうえでの積極的な討議により、互いに理解を深めることがこれまで以上に重要となる。

昨今の想定されない状況（COVID-19の蔓延等）やデジタル技術やオンライン技術等の新規技術を活用した治験においても、根本にあるGCP原則の考えは不変であるが、回答に一定期間を要する一般化した治験119番の見解を治験を実施する現場での迅速な判断に用いるには限界がある。
本資料で示した治験119番の治験課題への見解作成の考え方や議論のプロセスが治験を実施する現場で自ら課題に対処する際の一助になることを切に願う。