

2023/12/8 Fri. 9:40~10:30

岡山大学病院 治験・倫理審査委員会委員研修

知っておきたい臨床研究に関する 最近の状況について

岡山大学病院新医療研究開発センター

教授 櫻井淳

臨床研究を取り巻く環境の変化

- 臨床研究に関する様々な不適正事案
- 臨床研究法の施行、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の改定
- 「個人情報保護に関する法律」（**個人情報法**）への対応
- 臨床研究の品質確保、リスクベーストアプローチ



臨床研究を実施する「**組織**」としての**ガバナンス**が求められている

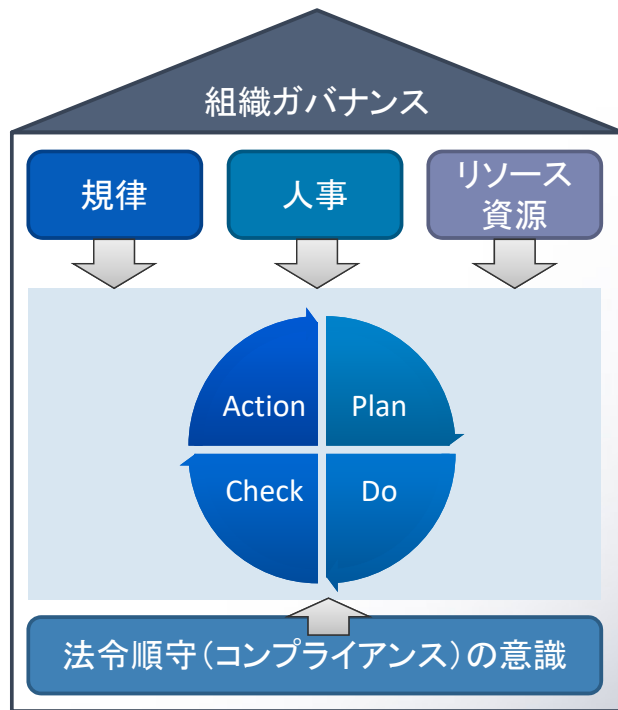
組織ガバナンス

■「ガバナンス」(Governance)

- ✓ 統治のためのあらゆるプロセスのこと
- ✓ 健全な組織運営を行う上で、**必要な管理プロセスを構築し、統治すること**
- ✓ ×「支配」 ×「管理」

■「コンプライアンス」(Compliance)

- ✓ 法令を遵守すること
- ✓ 一人一人の構成員が**法令順守の意識を持ち、維持し、機能させ、改善点を見つけ、改善させるために必要な管理プロセスが「ガバナンス」**



品質リスクマネジメント “Quality risk management”

- 診療も、臨床研究も人が行うことであり、ヒヤリハット、インシデント、アクシデントは生じる。
- 臨床研究の結果に影響を及ぼす「品質リスク」を適切にとらえ、リスク低下の原因を分析し、適切な予防措置を行うこと、同じ事例を繰り返さないこと、生じた場合の影響を最小限に抑えることが重要



臨床研究を実施する際の「品質リスクマネジメント」が求められている

品質とは

■品質

- ✓ 製品やサービスに備わっている特性の集まりが要求事項を満たす程度
(ISO9000: 2015)

■臨床研究の品質

- ✓ 倫理性、科学性、法や規制を遵守するといった特性が、医師/研究者、患者や国民、規制当局、医学雑誌査読者などの要求事項を満たす度合いや水準

品質とは

■目標（例）

- ✓ 診療上の新しい方法（予防法、診断法、治療法など）を開発できる
- ✓ 厚労省、PMDAの審査に適合し、承認される
- ✓ 既存の診療上の方法（予防法、診断法、治療法など）に関する新しい臨床的エビデンスを得ることができる
- ✓ 目指した学術雑誌に論文が掲載される



目的に応じた品質で、成果を出していく必要がある。

品質確保のために品質マネジメント（Quality Management ; QM）が必要となる

達成すべき目標



品質マネジメント

Quality management

品質方針及び品質目標達成のための体系的な活動

品質リスクマネジメント

Quality risk management

- 品質に対するリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する体系的なプロセス
- 「リスク」とは**危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせ**

品質リスクマネジメントの対象

組織としての品質リスクマネジメント対象

個々のプロジェクトでの品質リスクマネジメント対象



組織の体制、ルール、人員配置 など

研究実施体制、予算管理、データ管理
人員配置 など

本日の講演のポイント

- 臨床研究を行う組織としてのガバナンスと品質リスクマネジメントが求められている
 - ✓ 昨今の法規制の状況
 - ✓ 組織としてのガバナンスとは

- 臨床研究を行うプロジェクトごとの品質リスクマネジメントが求められている
 - ✓ 研究におけるRisk-based approachとは
 - ✓ 特に注意すべき、原資料の保存と同意取得



1.

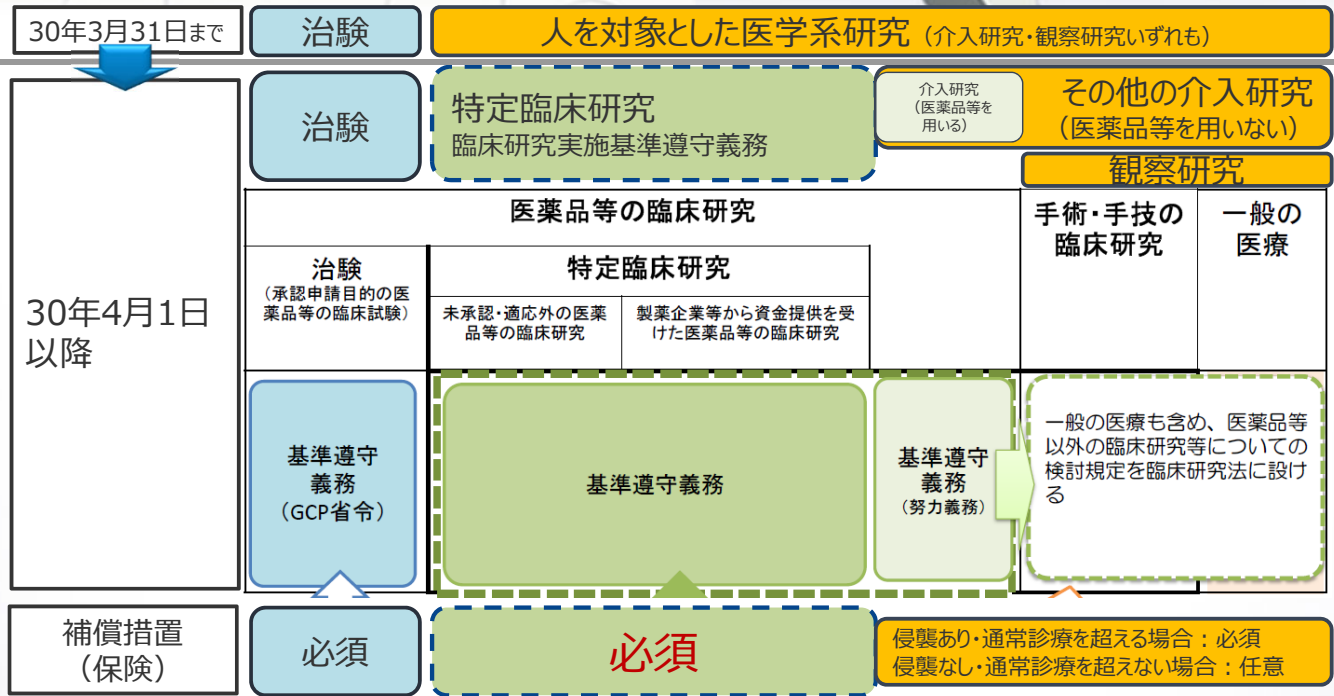
**臨床研究を行う組織としてのガバナンスと
品質リスクマネジメント**

特定臨床研究とは

- 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

医薬品等の臨床研究		手術・手技の臨床研究	一般の医療
治験 (承認申請目的の医薬品等の臨床試験)	特定臨床研究		
	未承認・適応外の医薬品等の臨床研究		
	製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究		
基準遵守義務 (GCP省令)	基準遵守義務	基準遵守義務 (努力義務)	一般の医療も含め、医薬品等以外の臨床研究等についての検討規定を臨床研究法に設ける

*「観察研究」は「特定臨床研究」に該当しません。



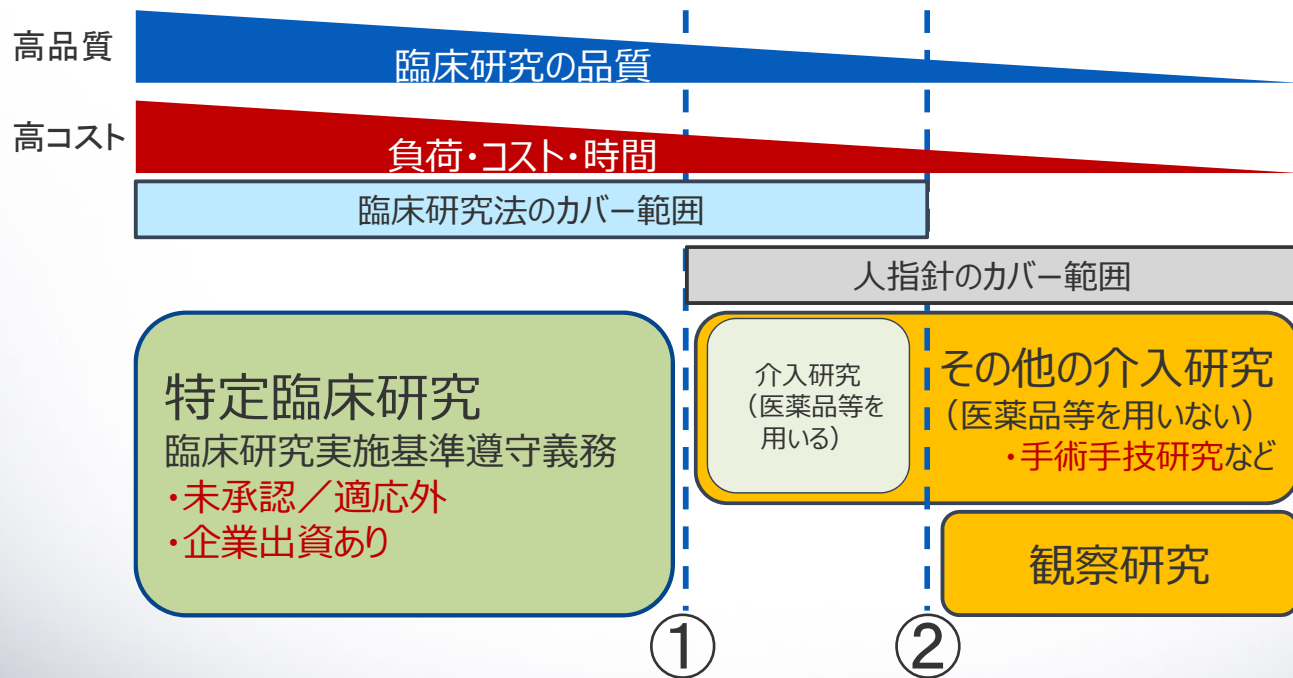
有効性・安全性が確認されておらず、**薬事承認が目的の研究** (臨床試験)

有効性・安全性が確認されておらず、**将来の承認申請や適応拡大につながる研究**
企業の広告に利用される可能性がある研究

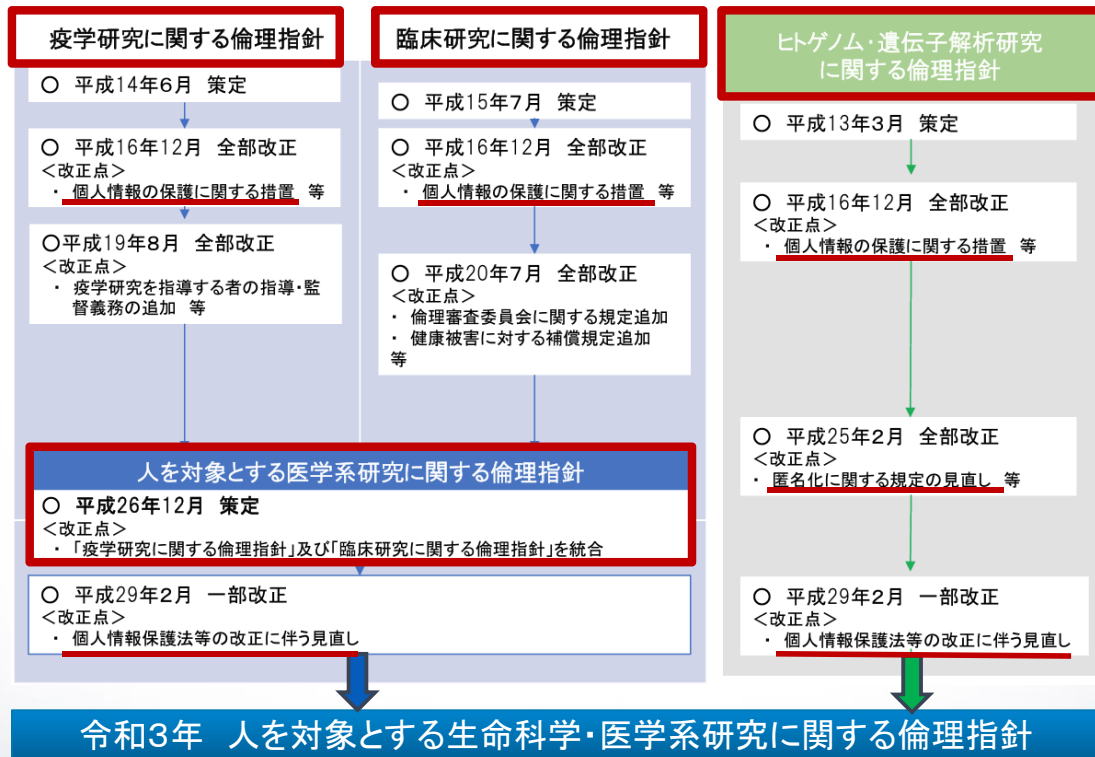
診療ガイドライン作成等、医療の方法の変更や患者のQOL向上を目的とした研究

FAQ: 臨床研究法と人指針の境界はどこですか？

- 研究自体の品質（学会発表、論文投稿）、かけられるコストによって判断されるのが一般的
- 人指針でも法でもどちらでも実施できる研究（いわゆる**努力義務研究**）を、法で行うか、指針下で行うか



臨床研究に関する指針の統合



「同意取得」に関する昔と今

研究者目線

疫学研究に関する倫理指針

平成14年6月17日

疫学研究の方法及び内容、研究対象者の事情その他の理由により、これによることができない場合には、**倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けた**ことに限り、必要な範囲で、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続を**簡略化すること若しくは免除すること**又は他の適切なインフォームド・コンセント等の方法を選択することができる。

研究対象者・患者目線

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

研究者等が研究を実施しようとするとき又は既存試料・情報の提供のみを行う者が既存試料・情報を提供しようとするときは、当該研究の実施について**研究機関の長の許可を受けた**研究計画書に定めるところにより、それぞれ次の(1)から(5)までの手続に従って、**原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けるとともに**、外国(個人情報保護委員会が個人情報保護法施行規則第15条第1項各号のいずれにも該当する外国として定めるものを除く。以下同じ。)にある者に提供する場合にあつては、(1)、(3)又は(4)の手続によるほか、(6)の手続に従わなければならない。ただし、法令の規定により既存試料・情報を提供する場合又は既存試料・情報の提供を受ける場合については、この限りでない。

人指針変遷の社会的な背景

■ 日本と諸外国の規制ギャップの解消

- ✓ 臨床研究や治験のグローバル化

■ 個人情報管理の国際標準化

- ✓ 2016年～ 欧州「**一般データ保護規則**（General Data Protection Regulation ; **GDPR**）」
- ✓ 狭義の「個人情報」から、「プライバシー保護」への意識の変化
- ✓ 外国への個人情報提供リスク

参考：GDPR（一般データ保護規則）

EU域外適用に関する影響

GDPRは、EU域内の事業者だけでなくEU域外の事業者にも適用されます。各組織・企業等の業務への影響について、あらかじめ備えておく必要があります。

GDPRの前文及び条文の仮日本語訳を掲載します。

■ [一般データ保護規則（GDPR）の前文（PDF：656KB）](#)

■ [一般データ保護規則（GDPR）の条文（PDF：981KB）](#)

GDPRに関するガイドラインのうち次に掲げるものの仮日本語訳を掲載します。

■ [管理者及び処理者の概念に関するガイドライン（PDF：2109KB）](#)

■ [データポータビリティの権利に関するガイドライン（PDF：1105KB）](#)

■ [データ保護オフィサー（DPO）に関するガイドライン（PDF：906KB）](#)

■ [管理者又は処理者の主監督機関を特定するためのガイドライン（PDF：596KB）](#)

■ [データ保護影響評価（DPIA）及び取扱いが2016/679規則の適用上、「高いリスクをもたらすことが予想される」か否かの判断に関するガイドライン（PDF：1152KB）](#)

■ [規則における制裁金の適用及び設定に関するガイドライン（PDF：304KB）](#)

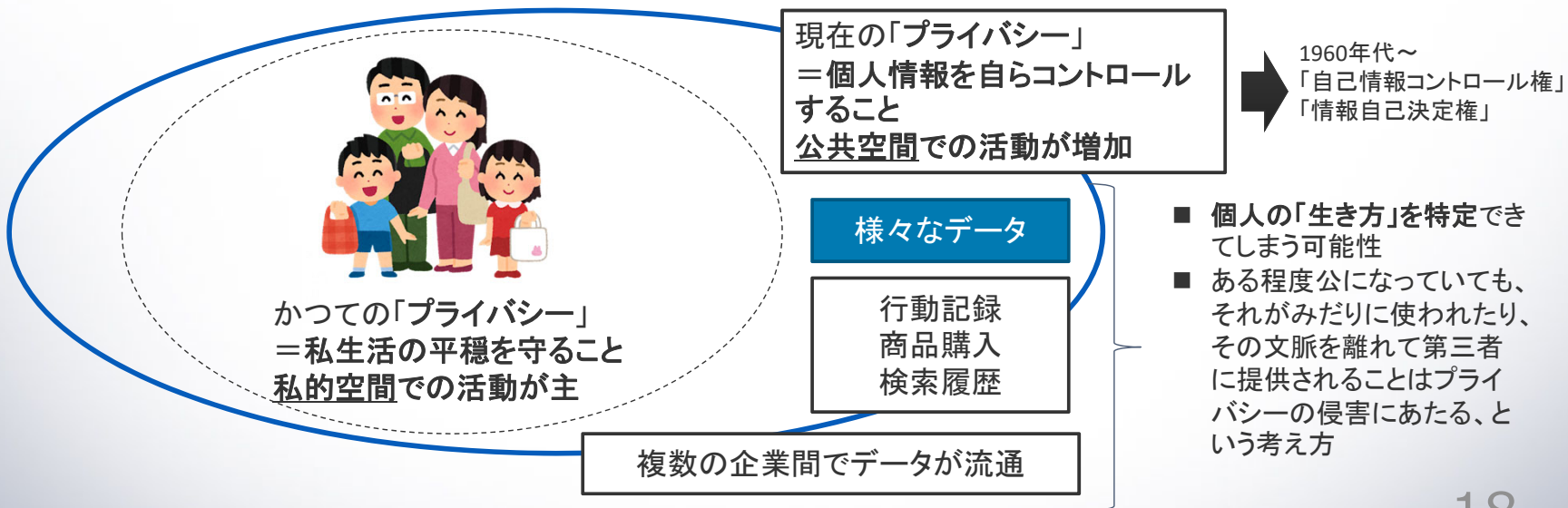
■ [規則に基づく個人データ侵害通知に関するガイドライン（PDF：521KB）](#)

■ [自動化された個人に対する意思決定とプロファイリングに関するガイドライン（PDF：493KB）](#)

■ [同意に関するガイドライン（PDF：2493KB）](#)

プライバシーに関する考え方の変遷

- 2022年4月からの改正個人情報保護法施行に伴い、アカデミアも民間企業と同様の個人情報保護に関する体制、手順が求められている
- 「プライバシーを守る」という考え方が急速に広まっている。



医療現場におけるプライバシーと法・ガイドライン

診療

■ 医師法等

- ✓ 医業をする者は、正当な理由がある場合を除き、**その業務上知り得た人の秘密を他に漏らしてはならない**。同項の規定により医業をする者でなくなった後においても、同様とする。（医師法第17条の3など）

■ 医療法

- ✓ 患者又はその家族からの医療に関する相談に応ずるための措置、医療の安全を確保するための措置、**個人情報**の適正な取扱いを確保するための措置その他の当該助産所の管理又は運営に関する事項（第6条の5）
- ✓ 療録若しくは助産録の提出又は同条第一項若しくは第三項の規定による診療録若しくは助産録の検査に関する事務に従事した公務員又は公務員であった者が、**その職務の執行に関して知り得た医師、歯科医師若しくは助産師の業務上の秘密又は個人の秘密を正当な理由がなく漏らしたときは、一年以下の懲役又は五十万円以下の罰金に処する**。（第86条）

研究

■ ヘルシンキ宣言

- ✓ 被験者の生命、健康、尊厳、全体性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることが医学研究に關与する医師の責務である。被験者の保護責任は常に医師またはその他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者に移ることはない。（一般原則 9）
- ✓ **被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密保持を厳守するためあらゆる予防策を講じなければならない**。（一般原則 24）

■ 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

- ✓ 研究者等及び研究機関の長は、個人情報の不適正な取得及び利用の禁止、正確性の確保等、安全管理措置、漏えい等の報告、開示等請求への対応などを含め、個人情報等の取扱いに関して、この指針の規定のほか、**個人情報保護法に規定する個人情報取扱事業者や行政機関等に適用される規律、条例等を遵守しなければならない**。

■ 個人情報の保護に関する法律

- ✓ 学術研究では、個人情報の利用目的による制限、取得、第三者への提供については、**法の規制から除外**されている
- ✓ ただし、学術研究機関は、民間機関と同等の安全管理措置を講じることが必要（第23条、59条等）

参考：臨床研究における自己決定権—「同意取得」の2つの意味

①研究の同意取得

- ✓ 臨床研究への参加のため、倫理指針上求められるインフォームド・コンセント

②個人情報取得及び第三者提供に関する同意取得

- ✓ 個人情報保護法で求められる、個人情報を取得して良いかどうかの同意と、それを第三者へ提供してよいかの同意
- ✓ 大学病院などの「学術研究機関」であれば、「学術研究目的」に個人情報を取扱う場合の「特例」として**後者の同意取得は不要**とされている（前者は必要）。
- ✓ * 臨床研究に参加する場合、①、②の同意は同時に取得することが一般的

研究における組織ガバナンス —個人情報管理体制—

■ **診療**では、個人情報管理は比較的厳格に行われている

■ **研究**では・・・

- ✓ 研究を実施しているグループ、研究者に依存？
- ✓ 個人情報保護法でも、学術研究は「例外」扱い（安全管理措置は必要）
- ✓ ヘルシンキ宣言、人指針は「法」ではない



研究は実施しやすい、一方で、**個人情報漏えいリスクは高まる**可能性はないか？
組織としてのリスクマネジメントは適切に実施されているか？

特に品質リスクが高いとされる対象

- 個人情報保護に関する安全管理措置
- 契約、倫理審査等の体制
- 研究に関する様々な不正が起きた場合の対応（法人監査や研究インテグリティ）
- 研究者教育・研修の機会の提供

臨床研究を行うために必要な組織のガバナンス

■組織的にガバナンスを発揮できるよう、組織のトップが

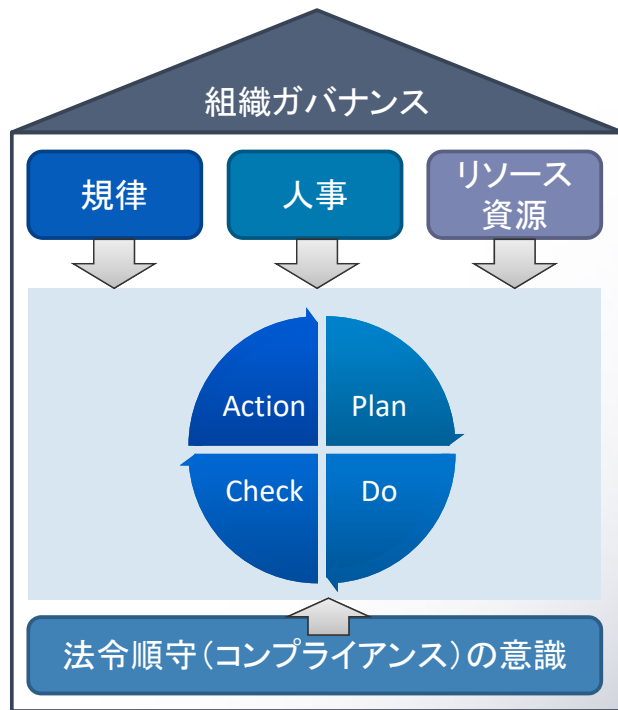
- ✓ **世の中の動向・情勢を把握**して
 - ✓ **方針（品質目標・規則・規律）**を決める
 - ✓ **達成すべき目標に応じたリソースを投入**する
-
- ✓ 人に依存させない（人の異動等で体制が損なわれるリスクあり）
 - ✓ 投入するリソースは、ある程度ボリュームは必要。**長期分散投資**も必要

研究における組織ガバナンス

- 研究者、グループが「**法令順守**」の意識をもち、組織がリソースを投入して、**品質リスクマネジメント**を行う体制が求められている。
- **リソースは有限**。品質リスクの大きさに応じた適切な対応が必要



品質リスクに応じたアプローチ
(Risk-based approach)





2.

臨床研究を行うプロジェクトごとの 品質リスクマネジメント

データの**管理と記録の保存** “Documentation”

- 臨床試験では、正しく適切に保管されたデータ・記録等により、行われた試験の再構築を可能とすることが求められる。



- 同じ条件下で実施された場合、**試験結果に再現性がある。**
- 試験結果の再現性を保証するために必要な原資料



“ALCOAの原則”

ALCOAの原則

■原資料の要件（FDA）

- ✓ **A**tributable : 帰属／責任の所在が明確である
- ✓ **L**egible : 判読／理解できる
- ✓ **C**ontemporaneous : 同時である
- ✓ **O**riginal : 原本である
- ✓ **A**ccurate : 正確である

Guidance for industry computerized systems used in clinical investigations, 2007, FDA.

個人情報保護に配慮した管理状況のチェック

文書はきちんと管理していないと、**紛失します**。
研究者自身の異動によって、文書の所在がわからなくなると、
研究を引き継ぐこともできません。

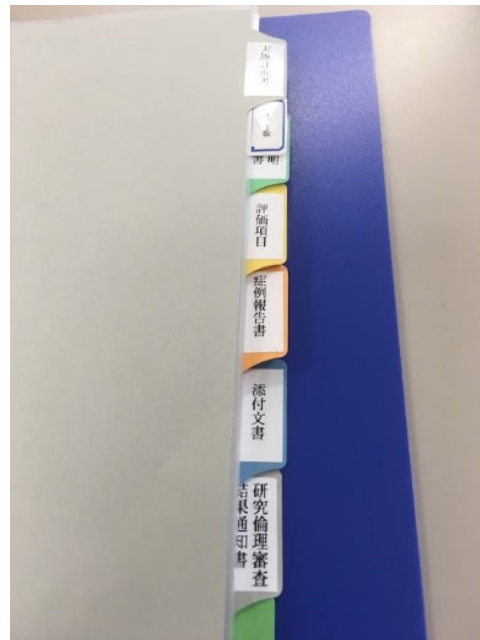
鍵のかかるキャビネットに保管してください。



個人情報保護に配慮した管理状況のチェック

文書はきちんと管理していないと、**紛失します**。
研究者自身の異動によって、文書の所在がわからなくなると、
研究を引き継ぐこともできません。

ポケットファイルが便利。見出しをつけます。



研究自体に存在する、その研究特有の品質リスク

- 研究そのものにも、品質を低下させるリスクが存在する
- 複数の目で研究のプロセスを確認する。「**重要なプロセスやデータ (Critical to Quality; CtQ)**」は何であるかを特定してからリスクマネジメントをおこなう



例示：重要なプロセス及びデータ (CtQ)



試験共通の重要なプロセス及びデータ

● 重要なプロセス

- 同意の取得
- 適格性基準の確認
(特にリスクが高いため設定されている除外基準)
- 盲検性の維持
- 治験使用薬の管理
- SAEへの対応、報告プロセス
- SAE、中止に至ったAE、重要なAEの転帰確認 等

● 重要な安全性データ

- SAE
- 治療の中止に至ったAEや他の重要なAE 等

試験特有の重要なプロセス及びデータ

● 重要な有効性データ

- プライマリーエンドポイント、キーセカンダリーエンドポイント 等

● 重要な安全性データ

- 過去の安全性情報から特定される重要な有害事象 等

多くの試験に
共通する部分
(医療機関ごとの
標準的な部分)

特定の試験の
実施に関わらず
準備が可能

試験の都度
短期間で準備
が必要

個々の試験に
特有な部分

11

特定されたCtQに関連するリスクを洗い出す





まとめ

品質リスクマネジメントの対象

組織としての品質リスクマネジメント対象

- 個人情報保護に関する安全管理措置
- 契約、倫理審査等の体制
- 研究に関する様々な不正が起きた場合の対応（法人監査）
- 研究者教育・研修の機会の提供

個々のプロジェクトでの品質リスクマネジメント対象

- 遵守すべき法規制の理解
- 研究を行う者としての研修の受講
- 研究実施体制の確保（人員、時間、研究資金など）
- 組織のガバナンス下での臨床研究の遂行
- 研究そのものに存在する品質リスク

達成すべき目標

組織

- ルール（個人情報保護、契約、倫理審査）
- 人員配置・リソース投入

- 品質目標達成のために**組織として重要なプロセス**は何かを特定し、対応

品質マネジメント

Quality management
品質方針及び品質目標達成のための体系的な活動

品質リスクマネジメント

Quality risk management

個々のプロジェクト

- 研究者教育を受講
- 研究グループとしてのマネジメント体制
- プロジェクト全般にかかるデータ管理方針 等

- 研究特有の**重要なプロセスとデータ (CtQ)**は何か特定し、対応

参考資料

- 令和3年度 医療技術実用化総合促進事業「Risk-based approach実装のための取り組み」教育資料
- 臨床試験データの品質管理. 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 統計・DM 部会. 発行 医薬出版センター (平成 21 年6 月)
- 薬生薬審発0705第5号令和元年7月5日. 治験における品質マネジメントに関する基本的考え方.
- 薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知平成8年5月1日. 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
- 岡山大学病院新医療研究開発センター「Risk Based Approachに関する手順書」. 岡山大学病院新医療研究開発センター 2022年 10月 28日改訂 第1版