

バーチャル治験における信頼性確保等に係る行政の対応 ～バーチャル治験の実態と海外 G L の調査等を踏まえて

国立大学病院臨床研究推進会議 第10回総会シンポジウム
第1部「臨床研究の電子化・電磁化(DX)の推進」
2022年2月17日(木) 13:05-13:35

厚生労働省 医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課 柳沼 宏

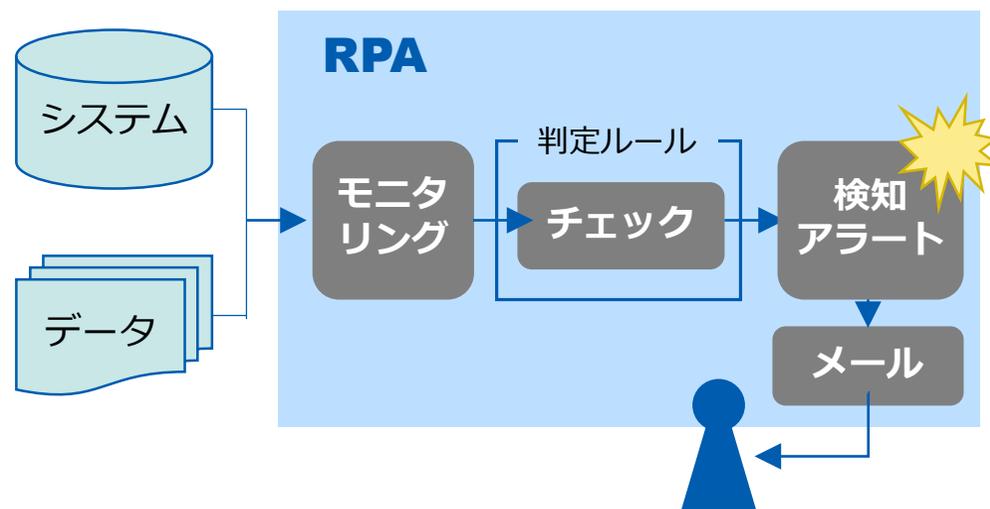
Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

デジタル技術の浸透

WEB会議、ペーパーレス化／クラウド化、RPAの導入など



WEB会議



Robotic Process Automation

そのほか、ペーパーレス／クラウド化、アプリ連携など

ICH E6(R3) GCP Principles

Overarching Principles that Apply across the Board

Draft Principles
published in April 2021

Annex-1

GCP for
Interventional
clinical trials

Considerations
for non-traditional
interventional
clinical trials

Annex-2

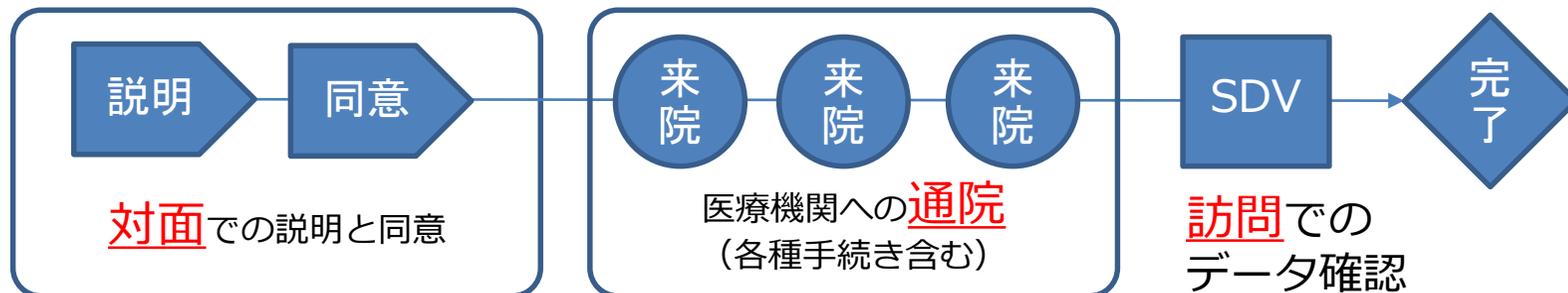
Annex-2
Additional considerations for
non-traditional interventional
clinical trials not addressed in
Annex-1

Annex-1
Reflects the concepts in
E6(R2) (with updates and
refinements as needed)

オンライン技術を用いた治験のイメージ

臨床試験の実施の手法はどんどん進化

従来の治験



オンライン技術を活用した治験



→ 具体的にどのように実施するべきか

→ どのような点に留意点すべきか

治験におけるオンライン技術の活用

現状: 治験依頼者の立場から

- 企業（治験依頼者）が医療機関（治験実施施設）を訪問し、治験データが診療録等の内容を正確に反映されたものであることを確認（SDV: Source Data Verification）
- コロナ影響下、訪問自粛の制限あり。

負担大

コロナ影響

現状: 治験参加者の立場から

- 患者(治験参加者)が医療機関(治験実施施設)を訪問又は入院して、投薬・診療・検査を受ける。
- 対応する医療機関が限られる希少疾病などの場合、患者や同伴する家族が遠方の医療機関まで通院する負担が大きい。

負担大

オンライン、ICT技術の活用

ブロックチェーン技術の活用等により、治験データと診療録等の内容の一致を技術的に担保。

省力化しつつ、治験データの信頼性を確保

効率化
負担軽減

オンライン診療やウェアラブル検査機器の活用により、**患者が医療機関を訪問する回数等を減らせる可能性**

負担軽減

本年度、国内外におけるオンライン技術を用いた治験の実例を調査。

どのようにデータ等の信頼性を担保したか確認するほか、オンライン技術を用いた治験実施に関連する各国のガイダンスなどの情報を収集予定。

→ **信頼性確保に際して留意すべき点についてのガイダンス作成へ**

P : Patient (患者) 、 Problem (問題) 、 Population (対象)

- ✓ DCTの手法の導入により、従来の臨床試験よりも、患者にとって利便性が高くなるか。
- ✓ DCTの手法の導入により、従来の臨床試験への参加が困難であった地域の患者が臨床試験に参加可能となるか。
- ✓ DCTの手法の導入により、臨床試験計画の中で、被験者にとって困難や負担が生じるような項目はないか。

I : Intervention (介入) と **C** : Comparison (比較対照)

- ✓ DCTの手法の導入により、計画された介入方法や比較対照 (薬) について、懸念すべき事項や難題がないか、対策は十分であるか。

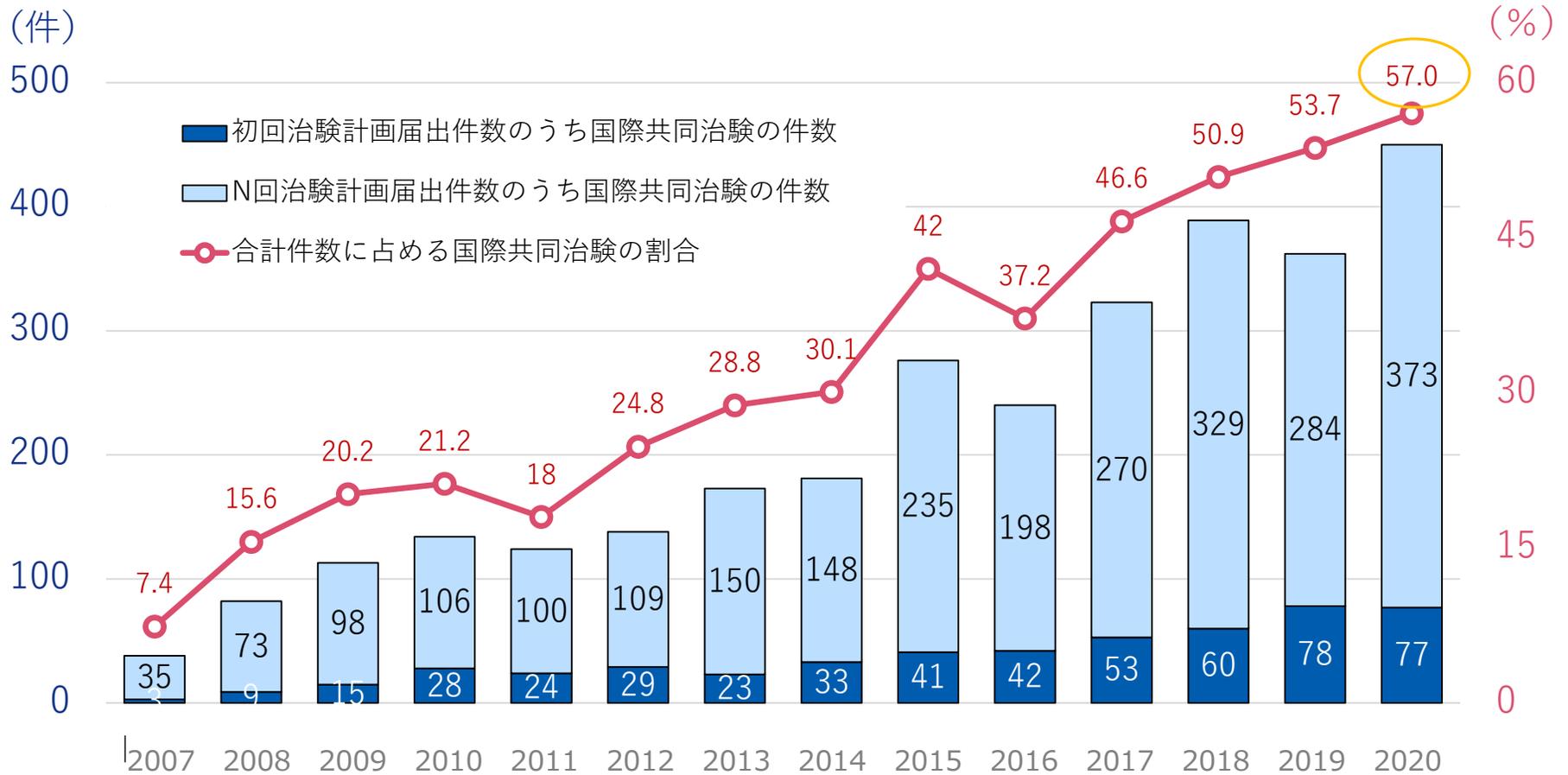
O : Outcome (結果)

- ✓ DCTの手法を導入しても、臨床試験の各評価項目の結果に高い信頼性が得られるか。

治験届出の状況

治験の国際化が進み、我が国に届けられる治験届の57%が、国際共同治験。(2020年度)

薬物の国際共同治験の届出件数の推移



承認審査に関連する業務

品目ごとに品質、有効性、安全性の審査を実施。

- ① 提出された申請資料の内容が倫理的かつ科学的に信頼できるかどうかを調査する「**信頼性調査**」

GLP省令、GCP省令、施行規則第43条

- ② 信頼性調査の結果を踏まえて申請された製品の効果や副作用、品質について現在の科学技術水準に基づき、審査を行う「**承認審査**」

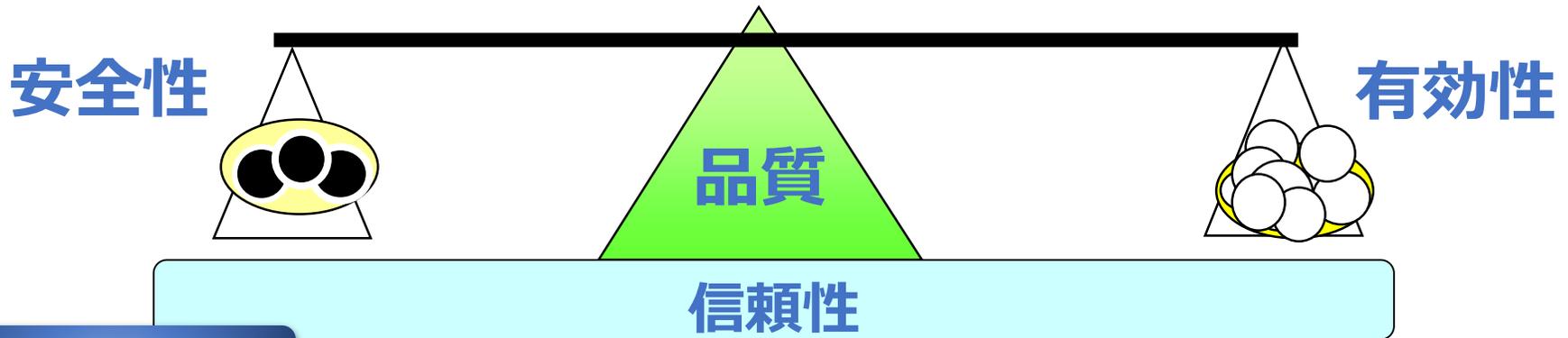
- ③ 申請された製品を製造できる能力を有するかどうかを調査する「**適合性調査**」

GMP省令、QMS省令、GCTP省令 等

医薬品等の評価(品質・有効性・安全性)と信頼性

－機構による信頼性調査の実施－

信頼性が裏付けられた申請資料に基づき、有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを評価することが求められています。



信頼性調査

承認申請書に「添付されている資料（試験成績書）」と、「実際の試験結果（生データ）」との間に齟齬がないか、GCP等の基準を遵守して試験が実施されているかを確認すること

抽出調査として行うとともに、企業におけるデータ管理の方法論の妥当性を評価することをもって実施している。

- 臨床試験においては、臨床試験報告書の基となるケースカード（症例票）と 原資料（カルテやX線フィルム等）の照合。
- 非臨床試験においては、試験報告書と実験ノート等の生データとの照合

医薬品GCP省令 第50条

治験責任医師等は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。

現状

- 具体的な説明の手法等をGCP（治験の実施基準）で定めているものではないが、対面により、被験者からの質問やそれに対する治験責任医師等の回答を織り交ぜながら、説明がなされるのが通例。
- これにより、被験者が治験の内容を十分に理解した上で、治験に参加するかどうかを判断できるようなプロセスが担保されている。
- 従来と異なる手法を用いた場合も、被験者の人権の保護、安全の保持、治験の科学的な質、治験データの信頼性の確保等が損なわれることがないようにする必要がある。

本人確認はどうすべきか

録画した動画での説明で足りるか

認証された電子署名が必要か
タブレットへのサインは？

様々な疑問

例えば、署名者の本人確認...

様々な手法が存在。程度の差もいろいろ。

医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する 電磁的記録・電子署名利用のための指針（ER/ES指針）

（2005年4月1日、厚生労働省医薬食品局長通知）

- 電子署名法に基づく、電子署名の管理・運用
- 電子署名は、各個人を特定できる唯一のものとし、他の誰にも再使用、再割り当てしないこと

行政手続におけるオンラインによる 本人確認の手法に関するガイドライン

（2019年2月25日、各府省情報化統括責任者(CIO)連絡会議決定）

必要な保証レベル		オンラインによる保証レベル
身元確認保証レベル	当人認証保証レベル	
レベル3 対面での身元確認	レベル3 耐タンパ性が確保された ハードウェアトークン	レベルA
レベル2 遠隔又は対面での身元確認	レベル2 複数の認証要素	レベルB
レベル1 身元確認のない自己表明	レベル1 単一又は複数の認証要素	レベルC
該当しない	該当しない	レベルD

米国FDAの電子的インフォームドコンセントのQ&A

(Use of Electronic informed Consent, Questions and Answers)

- 使用する電子システムは、同意プロセスが遠隔で行われ研究者が立ち合えない場合に、電子署名を行う者が本人であることを担保する方法を備えていなくてはならない。
- 様々な方法が取り得るが、例えば、公的IDによる確認、秘密の質問、生体認証、目視確認。

欧州の eIDAS規則（2016年7月発効）

- 「単純な電子署名」、「高度な電子署名」、「適格電子署名」の3カテゴリー

臨床試験プラットフォーム企業が、この水準の電子署名サービスを提供することも

First Topics for Drafting



- **Data Management / Data Governance**

- 233 stakeholder comments
- E.g., digital data flow

- **Responsibilities**

- 170 stakeholder comments
- E.g., responsibilities of the concerned parties in relation to new technology

- **Monitoring**

- 69 stakeholder comments
- E.g., different types of monitoring, on-site, central, and remote

Considerations for Data Management

- **Systems and Data, missing/lack of details regarding**
 - Data Management and Statistical Analysis (5.5)
 - Adding text to bridge between E6 and E9 and include essential documents regarding these processes
 - New technology and data types (e.g., wearables, artificial intelligence)
 - More process and dataflow driven
 - IT security, user management and validation

Considerations for Responsibilities

- **Clarifying investigator and sponsor responsibilities in new trial types (e.g., decentralised clinical trial settings)**
- **Increasing amount of investigator systems**
- **Contracts and agreements – clarification of requirements in relation to investigator or sponsor responsibilities (complex trial landscape)**
- **Acknowledgement of the diverse knowledge now required for trials**
- **Prequalification and performance evaluation of vendors/CROs**

オンライン治験における信頼性等の確保（新たな考慮事項の例）

被験者保護、治験の信頼性確保等の本質は変わらないが、その実施の方策、留意点には違いがあるのではないか？

関係する主体等の拡大

システムベンダー、サテライト医療機関・訪問診療、治験薬・検体等の運搬業者、自己検査用デバイスの管理者 など

責任の所在

治験依頼者の責任の範囲と治験実施施設の責任の範囲、システムの提供者、サテライト医療機関、患者の行動等の把握、関係者間の取決め、情報のフロー など

新たな論点

情報セキュリティ、ベンダーの評価新しい手法への慣れ・トレーニング、参加国/地域毎のベンダーのサービスの利用可能性、など

規制面の課題

電子的同意取得

- eCONSENTの活用

治験準備

- GCP省令等規制への適合性判断
- IRB(倫理審査委員会)のオンライン開催
- 各種手続きのオンライン化

データの取り扱い

- データの信頼性とバリデーション
- データのセキュリティ
- 原資料のALCOA-C(-CEA)への対応
- 安全性情報報告

体制整備

- サテライト医療機関・訪問看護のGCP対応
- サービス業者との連携

国際共同治験への対応

- 海外規制との整合性
- 使用可能なツール・デバイスの違い

治験薬・デバイスの直接配送

治験計画・デザイン

- VCTに適する対象疾患の選定
- バーチャルと訪問の適切な組み合わせ
- VCTで用いられる評価項目の少なさ

技術面の課題

システム・ツール・デバイス

- 導入コストと
デメリットのバランス
- 患者、家族、訪問看護師への
トレーニング
- ツール使用者のサポート体制
- ツール・デバイスの不具合対応
- 電子カルテとの接続
- 測定した大量データの保管

運用面の課題

医療機関対応

- 医療機関関係者や患者の理解(マ
インドセット)
- バーチャル治験費用の算定基準

被験者収集(被験者募集活動)