

治験依頼者と治験責任医師との契約について

- GCP省令とICH-GCPとの相違点
 - ・ GCP省令: 治験依頼者と実施医療機関が契約しなければならないと規定(GCP省令第13条)
 - ・ ICH-GCP: 治験依頼者と治験責任医師又は実施医療機関が契約しなければならないと規定

- 経緯(平成8年11月「医薬品安全性確保対策検討会^(注)」最終報告書より抜粋)
 - ・ 治験に関する国民の理解を得、治験データの信頼性を確保するためには、治験に関する研究費の算定根拠やその流れなどの透明化を進める必要がある。
 - ・ 治験は、治験依頼者と治験実施医療機関との間の契約に基づき実施される作業である。従って治験に要する研究費は、治験担当医師など個人に対してではなく、全て医療機関に納入されることが妥当である。

(注) 医薬品安全性確保対策検討会について

治験や承認審査のあるべき姿等、医薬品の安全性確保対策について総合的施策を樹立することを目的として、平成6年10月に旧厚生省薬務局に設置された検討会。本検討会における「中間的な意見取りまとめ(平成8年2月)」の提言を受け、平成8年の薬事法改正が行われた。

(問題点)

薬事法に基づくGCP省令として、治験依頼者と治験責任医師との直接契約が認められない理由はあるのか？

治験における契約の形を考える

北里大学東病院
治験管理センター
熊谷雄治

治験契約の現状

- 日本ではGCPの規定に基づき、治験依頼者は医療機関の長と治験実施契約を締結している。その理由は、
 - 治験は医療機関で行われる作業であり、そのことに対して支払われる研究費は、その流れを透明にする上でも、医師個人でなく施設に対し支払われることが望ましい。
 - 治験施行上で生じた事故、トラブルの責任を医師個人で負うことは困難である。

医療機関の長との契約で生ずる問題点

- 書類の増加
 - クリニックにおける治験では責任医師が院長である自分に宛てた書類が多数発生している。
 - 大中規模病院では非常に多い治験関連の書類が院長の十分な吟味の元に処理できる状況か。
- 担当医師のインセンティブ不足
 - 治験における医師のインセンティブはそもそも不足しており、医療機関へ支払われる研究費のあり方もインセンティブを減ずる要因となりうる。

医師との直接契約により生じうる問題

- 施設長の知らない治験の可能性
- 個人にかかる責任の増大
- 利益相反の増大
- 施設と医師の経済的な関係

医療機関の長と責任医師

- 責任医師との直接契約により治験の流れが変わる
 - 手続きを整備すればすむこと
 - CRC等の関わらない治験は考えられず、何らかの形で施設からの援助は必要であるため、院長の知らないところでの治験施行は不可能。
- むしろ機関の長が書類等の吟味を充分に行った上で、治験が施行されているのか、が問題。
- 治験を行う責任医師が責任を負うのは当然であり、そのことによるメリットを持たせるのも当然である。

治験責任医師のインセンティブ創出

- 臨床試験参加による学術的業績
 - 学会発表、論文による評価の増大
 - 現実の論文化は依頼者との関わりで困難なことも多く、医師の学術的興味による部分が多い。
- 治験施行による医師の評価
 - 施設内での研究面、経営面における評価方法の確立
- 研究費
- 医師個人に対する報酬

医師のインセンティブ

—研究費・報酬—

- 多くの大学病院では研究費は講座へ
 - 現実に治験を施行する医局員自身が研究費を自由に使える体制ではない。
- 一般病院の担当医師は研究費としての使用が困難な場合も
- 大学病院等の医師で個人的な報酬を求めているものは多くないのが実情であるが…
 - 勤務時間外まで治験業務を行っていることは何らかの形で評価されるべき。
 - 経済的評価は責任をとるようになることが自覚されれば試験自体の質も向上する。

金銭の流れが透明であることが最低条件である。

またその内容は治験審査委員会で審議されなければならない

責任医師との直接契約の場合には

- 医療機関側の実施体制を変更する必要
- 真に責任を持てる責任医師を選ぶ
 - 責任医師の資格制も考慮の必要
- 研究費(報酬)の流れは今以上に明確かつ透明にする必要がある
- 利益相反に関する審査が必須となる

考慮すべき事項は複数存在するが、
契約形態を考え直す時期に来ているのではないか

第13回治験のあり方に関する検討会

治験依頼者と治験責任医師との 直接契約について

2007年4月20日

東京慈恵会医科大学
総合医科学研究センター 薬物治療学研究室
／糖尿病・代謝・内分泌内科
景山 茂

治験依頼者の認識

治験責任医師 (principal investigator, PI) の治験におけるincentiveは低く、また、PIの治験に対する理解・責任感
は不足している。

この原因(の一つ)は現行のGCPに定められた治験の
契約形態にある。

そこで、治験の契約を依頼者とPIとの直接契約に変更
することによって、これらの点が改善するのではないか。

医療機関の状況

－ 自主研究と受託研究との相違 －

医師は医療機関ではその活動に比較的大きな自由度を有している。研究面では、当該医療機関において加療中の患者を対象として、自らの発案で臨床研究を行うことは倫理審査委員会の承認等のしかるべき手続きを踏むことにより可能であり、今後更に推進されるべき領域である。

しかしながら、製薬企業から依頼された治験を医師個人として受託する形で行うことができる程の自由度や責任能力を有している訳ではない。

直接契約を結んだ場合に考えられる状況

- PIの選定 -

GCP第6条は、治験依頼者に治験実施医療機関およびPIを選定する責務を定めている。

現在は、治験の実施を予定している診療科の長(科長、部長、教授等)に先ず当該治験を紹介し、診療科の長の意向でPIが決まるのが通例である。契約を形式的に依頼者とPIとの直接契約にしても、このような過程を経て選任されたPIに、従来とは異なる意識をどれ程期待することができるか疑問である。

直接契約を結んだ場合に考えられる状況

- PIの選定 -

仮に依頼者がPIとしてふさわしい医師を自ら選定した場合はどうであろうか。依頼者の選定したPIと診療科の長が考えているPIとが同一人物とは限らない。この場合には、依頼者により選定されたPIと診療科の長との関係が気まずいものになることが懸念される。

依頼者の選定したPIと診療科の長が想定したPIとが同一人物であっても、診療科の長が選定する前に依頼者がPIを選定した場合には、診療科の長、依頼者、PIとの間には微妙な関係が生まれることが懸念される。

このような心情的に好ましくない状況が生じることがあれば治験の実施は促進されるどころか、阻害されかねないのである。

治験の契約に関する 診療科および医療機関の長の責任と権限

仮に依頼者とPIとが直接契約を結ぶにしても、当然、当該診療科の長はそのことを知っておくことはもとより、その是非についても権限を有しているべきである。

治験を受託するか否かは、診療科の状況を総合的に判断して決めるべきことであって、単に依頼者と依頼者により選定されたPIが決められることではない。

同様に医療機関の長もそのことを知っておく、ないしは許可の権限を有しているべきである。ただし、大規模医療機関の場合には、医療機関の長の役割は形式的にならざるを得ない。

直接契約を結んだ場合に考えられる状況

－ 重篤な有害事象に対する対処 －

有害事象が生じた場合には、治験実施医療機関が適切に対処することは当然であるが、果して治験を実施している診療科、あるいは他の診療科の医師の積極的な協力と理解を得られるであろうか。周囲の人からはPIの個人的な事柄と取られることが懸念される。

直接契約により生じる経費の支払いの変更(1)

依頼者とPIとが直接契約を結ぶ場合には、解決すべき金銭に関わる問題が生じる。

現行の依頼者と医療機関の長との契約の場合、治験に関わる主な経費は、直接経費、間接経費、治験コーディネーター導入経費および研究費である。依頼者とPIとが直接契約を行っても直接経費、間接経費および治験コーディネーター導入経費の扱いは現在と大きく変わることはないであろう。しかし、研究費の扱いには大きな変更が生じるものと思われる。

直接契約により生じる経費の支払いの変更(2)

現在、研究費は当該診療科の口座に振り込まれる等の方法により、当該診療科や大学においては講座で研究目的に限定して使われている。

PIに直接支払われる場合、これらは非課税の研究費なのか、PIの個人所得なのか等々、様々な意見があるものと思われる。当該医療機関が研究機関か否か等、によっても異なるのかもしれない。

依頼者とPIとの直接契約の場合、医療機関と医師の雇用形態・雇用条件にまで影響し得る大きな課題である。

直接契約により生じる 利益相反 (conflict of interest) とその対処

依頼者とPIとの直接契約を行えば、利益相反が様々な状況で生じ得る。しかしながら、我が国においては利益相反という考え方や概念は社会にまだ認知され定着しているとは言い難い状況である。

利益相反への適切な対処には、開示と管理が必要となるであろう。

利益相反の開示では、金銭面の開示 (financial disclosure) が中心になると思われる。

利益相反への適切な対処には、情報を開示する側のみならず、情報の受け手側が利益相反を正しく理解できることも必要である。

代替案

もし、PIの治験に対する理解と責任感が欠けており、incentiveが低く、そのことが治験の進捗に影響を与えているのであれば、治験の契約形態の変更という間接的な方法ではなく、それらを改善するより直接的、具体的方策を講ずるべきではないだろうか。

代替案

- PIの要件 -

GCP第42条では、PIの要件を3項目定めている。

- 1) 治験を適正に行うことができる十分な教育および訓練を受け、かつ十分な臨床経験を有すること。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書及び第16条第7項又は第26条の2第7項に規定する文書に記載されている治験薬の適切な使用方法に精通していること。
- 3) 治験を行うのに必要な時間的余裕を有していること。

代替案

- PIの要件 -

これらの要件では不十分であれば、PIに更なる要件を求めたらよいのではないか。

- ・ 認定医・専門医制度を設けているので、これらを要件にする
- ・ 治験に関する講習会を開催して、その出席を義務づける等々

代替案

－ PIのincentive －

PIあるいは治験分担医師が治験で得た研究費の使用に関して必ずしも十分な裁量を有していないことはPIのincentive低下の要因の一つになっている可能性はあろう。しかし、治験の契約形態を変更せずとも、医療機関に支払われる研究費は、PIや治験分担医師が当該治験における寄与の度合に応じて使えるよう指導することも一法ではないだろうか。

代替案

– PIのincentive –

PIや治験分担医師の選定が当該診療科の長であれ依頼者であれ、今後、経済的incentiveがPIや治験分担医師にもたらされる場合には、現在予想されない様々な事態を生じる可能性のあることも考慮しなければならない。

まとめ

- PIは治験依頼者と直接契約を結ぶことができる程の自由度や責任能力を医療機関内で有していない。
- 治験依頼者とPIとの直接契約を結ぶことによる治験進捗への好影響は仮にあるとしても極めて限定的と予想され、また、PIの選定に係わる状況によりかえって進捗を阻害する要因にもなり得る可能性がある。
- 治験依頼者とPIとの直接契約を行うには利益相反を適切に扱えることが必要条件であるが、我が国の現状では利益相反に関する理解度は低い。
- PIの治験に対する理解、責任感およびincentiveの向上には治験の契約形態の変更という間接的方法ではなく、具体的な方策を考えることが望ましい。