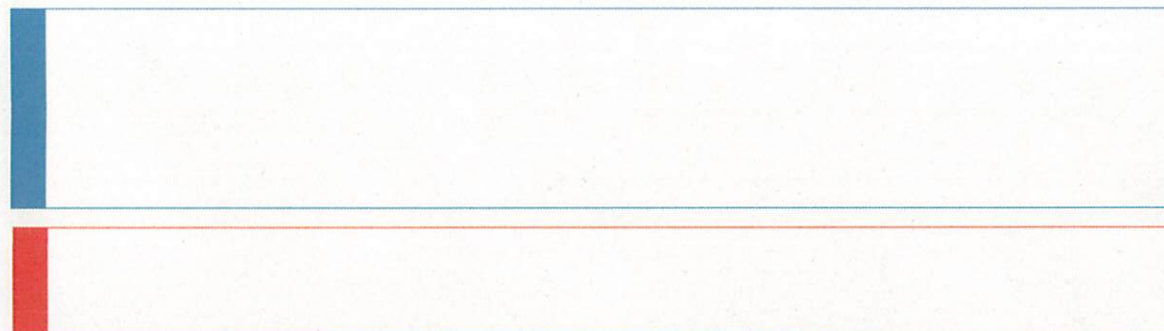


7. 試験実施



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
臨床研究・治験推進研究事業
先端医療開発を担う人材養成のための 標準化教育プログラムの策定と実践研究班

本章では、TRとして臨床試験を準備、実施する際の留意点を中心にまとめる。
そのため、大規模試験についてはほとんど触れない。

研究者の責務・体制構築

- i. 基礎研究から臨床研究に至る研究者の責務
- ii. GCPとその遵守
- iii. 多施設共同試験

TRとして開発型における臨床試験実施について主に
まとめる



研究の記録

- ▶ 基礎研究段から臨床試験に至るまで記録の作成・保管については配慮する必要がある
- ▶ 再現性を意識した記録→質の保証、信頼性
- ▶ 改ざんや散逸を防ぐ記録方法
- ▶ GLP, GMP, GCPの規定に則った記録の作成と保管

▶ 記録の作成、保管の意義についてのまとめ

臨床試験の実施

- ▶ 治験：GCP
- ▶ 再生医療等の安全性の確保等に関する法律
- ▶ 遺伝子治療等臨床研究に関する指針
- ▶ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

責任医師の責務、実施計画書・説明同意文書の記載事項、治験審査委員会・倫理審査委員会の運営・報告等
それぞれ異なる

実施経路による差異の概要

ICH-GCP

- ▶ ICH-GCPの目的
 - ✓ 被験者の権利保障
 - ✓ 被験者の安全確保
 - ✓ 薬剤の有用性評価
- ▶ 試験のデザイン、実施、モニタリング、監査、解析、報告が、データと報告結果が信頼性があり、正確であり、被験者の権利と尊厳と秘密保持が守られていることを保証するために必要

ICH-GCPとJ-GCP

	J-GCP	ICH-GCP
規定	GCP省令と運用ガイドライン	ICH-E6
治験施設支援機関	規定あり	規定なし
契約	実施医療機関と治験依頼者が契約	責任医師と治験依頼者が契約
治験審査委員会	設置者の規定あり 医療機関の長が意見を求める	設置者の規定なし 治験責任医師/医療機関が承認を得る
文書の保存期間	J-GCPとICH-GCPで異なる	

ICHの加盟国感でもGCPに関しては運用が若干異なる
実施に際して一番の懸念は文書の保存期間が異なること

J-GCPとICH-GCPの比較と留意点

研究責任者の責務

医師主導治験 治験の準備

- ▶ 治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務に係わる手順書の作成（第15条の2）
- ▶ 専門的知識を有する者を確保（第15条の2）
- ▶ 品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他の必要な試験の終了（第15条の3）
- ▶ 治験実施計画書の作成（第15条の4）
- ▶ 治験薬概要書の作成（第15条の5）
- ▶ 説明文書の作成（第15条の6）
- ▶ 実施医療機関の長への文書の事前申請（第15条の7）
- ▶ 業務の委託（第15条の8）
- ▶ 被験者に対する補償措置（第15条の9）

GCPの条文で医師主導治験の治験準備に係わる項目の列挙

研究責任者の責務

医師主導治験 治験の管理

- ▶ 治験薬の管理（第26条の2）
- ▶ 治験薬の品質の確保（第26条の3）
- ▶ 委嘱の文書の作成（第26条の4）
- ▶ 効果安全性評価委員会の設置（第26条の5）
- ▶ 副作用情報等の収集と取扱い（第26条の6）
- ▶ モニタリング（第26条の7）
- ▶ 監査（第26条の9）
- ▶ 治験の中止等（第26条の10）
- ▶ 総括報告書（第26条の11）
- ▶ 記録の保存等（第26条の12）



治験に係わる文書

- ▶ 治験実施計画書
 - ▶ 説明同意文書
 - ▶ 治験薬概要書
 - ▶ 症例報告書の見本
 - ▶ SOP
 - ✓ 治験薬の管理
 - ✓ 副作用情報等の収集
 - ✓ 安全性の取扱い
 - ✓ 記録の保存
 - ✓ 補償・賠償
 - ✓ モニタリング
 - ✓ 監査
 - ✓ 効果安全性評価委員会
 - ✓ 総括報告書の作成
 - ✓ 症例報告書の変更又は修正に関する手引き
-

▶
GCPで触れられている文書の抜粋
それぞれの文書の意義等の説明を加えたい

治験届出の項目

▶ 実施医療機関共通

治験成分記号、治験の種類、届出回数、治験薬提供者の名称及び所在地、成分及び分量、製造方法、予定される効能又は効果、予定される用法及び用量、治験計画の概要、治験届出者に関する情報、等

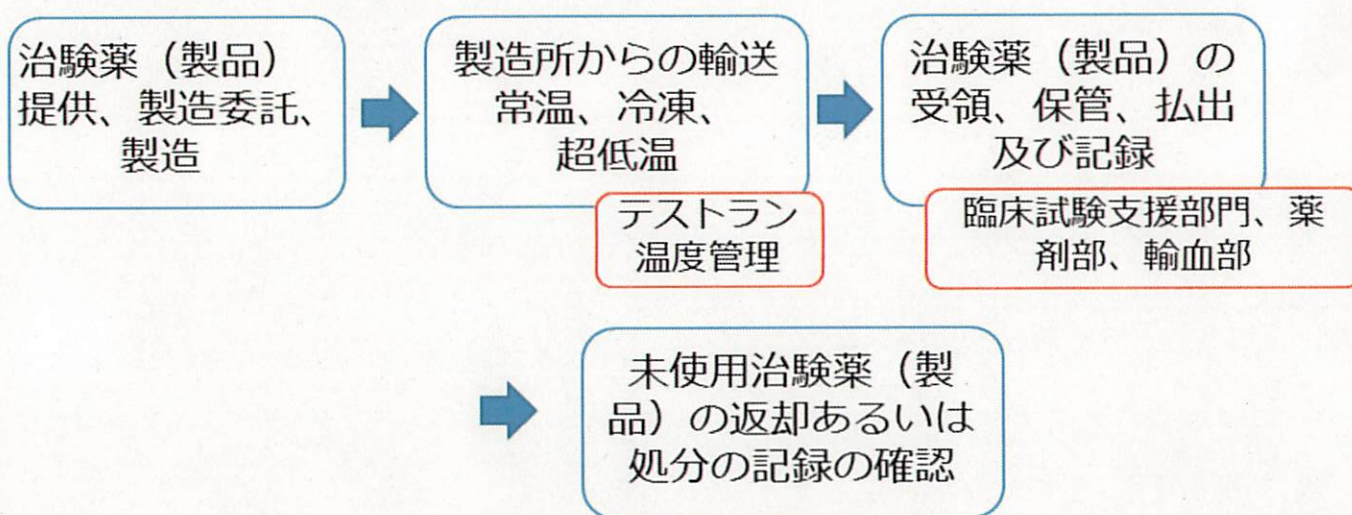
▶ 実施医療機関ごと

実施医療機関の名称及び所在地、治験責任医師の氏名及び職名、治験分担医師の氏名、治験薬の予定交付数量、予定被験者数、被験者数、治験の実施に係る業務の一部を実施医療機関から受託する者（治験施設支援機関（SMO））の氏名、住所及び委託する業務の範囲、治験審査委員会の設置者の名称及び所在地

医師主導治験で必要となる治験届出の共通/医療機関毎の必要事項のとりまとめ

治験薬（製品）の入手

- ▶ 治験薬提供者からの入手
- ▶ 製造委託（企業）
- ▶ 自施設での製造：再生医療等製品



治験薬の入手経路と、自ら確保する場合の段階と留意点の概要

治験薬管理

- ▶ 実施医療機関の治験薬管理者が治験薬の取扱い及び保管、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定める
- ▶ 当該手順書には、治験薬の受領、取扱い、保管、管理、処方並びに未使用治験薬の被験者からの返却及び自ら治験を実施する者による処分が、適切かつ確実に行われるように規定する
- ▶ 治験薬の容器又は被包に次に掲げる事項を邦文で記載しなければならない
 - 1) 治験用である旨
 - 2) 自ら治験を実施する者の氏名及び職名並びに住所
 - 3) 化学名又は識別記号
 - 4) 製造番号又は製造記号
 - 5) 貯蔵方法、有効期間等を定める必要があるものについては、その内容

SOPの準備と治験薬の器・被包の記載事項

記載事項は医薬品と再生医療等製品で異なることにも講習の対象者によっては触れたい

治験薬管理

- ▶ 輸送及び保存中の汚染や劣化を防止するため必要な措置を講じておかなければならない（再生医療等製品の凍結状態）
- ▶ 治験薬に関する次に掲げる記録を作成し、又は入手しなければならない
 - 1) 治験薬の製造年月日、製造方法、製造数量等の製造に関する記録及び治験薬の安定性等の品質に関する試験の記録
 - 2) 治験薬を入手し、又は治験薬提供者から提供を受けた場合にはその数量及び年月日の記録
 - 3) 治験薬の処分の記録
- ▶ 治験の実施の承認後遅滞なく、「治験薬の管理に関する手順書」を作成し、これを実施医療機関に交付しなければならない
- ▶ 必要に応じ、治験薬の取扱方法を説明した文書を作成し、これを治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者に交付しなければならない
- ▶ 自ら治験を実施する者は、厚生労働大臣に治験計画の届出が受理されるまで、治験薬の提供を受けてはならない

医師主導治験においては治験薬管理方法も自ら対応する必要がある。
その際の注意点のまとめ

治験薬の品質の確保

- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所（治験薬GMP適合）において製造された治験薬を用いて治験を実施しなければならない
- ▶ 治験薬の提供を受ける場合には、提供者との間で文書等により明確な取り決めを行う

提供を受ける段階での品質保証のための方策

試験薬管理・投与手順

- ▶ 再生医療等製品、特に細胞製剤では、-150度~-180度での輸送、保管が求められることがある
- ▶ この場合、ラベル、容器、解凍手順等が問題となる
- ▶ 凍結していた場合、凍結保護剤を取り除くため洗浄するか、他の容器に移し替える必要があるか、解凍した場合品質が保たれる時間は、放射線照射は、等の検討事項が存在する

TRに特有の問題点
自施設の経験を含めると分かりやすい

記録の閲覧

- ▶ 自ら治験を実施する者は、当該治験を実施する実施医療機関以外のすべての関連施設及び原資料等のすべての治験関連記録を、自ら治験を実施する者が指定したものによるモニタリング及び監査、並びに治験審査委員会及び規制当局による調査のための直接閲覧が可能であるようにすべての関係者との合意を治験が開始される前に得ておくものとし、これに関する規定が手順書に定められていること

必要な準備の1つ

実施体制 研究チーム

- ▶ 「治験責任医師」：実施医療機関において治験の実施に関して責任を有する医師又は歯科医師。実施医療機関において治験が複数の者からなるチームにより実施される場合には、当該チームを統括する医師又は歯科医師
- ▶ 「治験分担医師」：実施医療機関において治験を実施するチームに参加する個々の医師又は歯科医師で、治験責任医師によって指導・監督され、治験に係る重要な業務又は決定を行う者（分担業務はリストに記載される）
- ▶ 「治験協力者」：実施医療機関において治験を実施するチームのメンバーで、治験責任医師によって指導・監督され、専門的立場から治験責任医師及び治験分担医師の業務に協力する者
- ▶ CRC（Clinical Research Coordinator 臨床研究コーディネーター）は重要な「治験協力者」だが、GCPとしては規定されていない

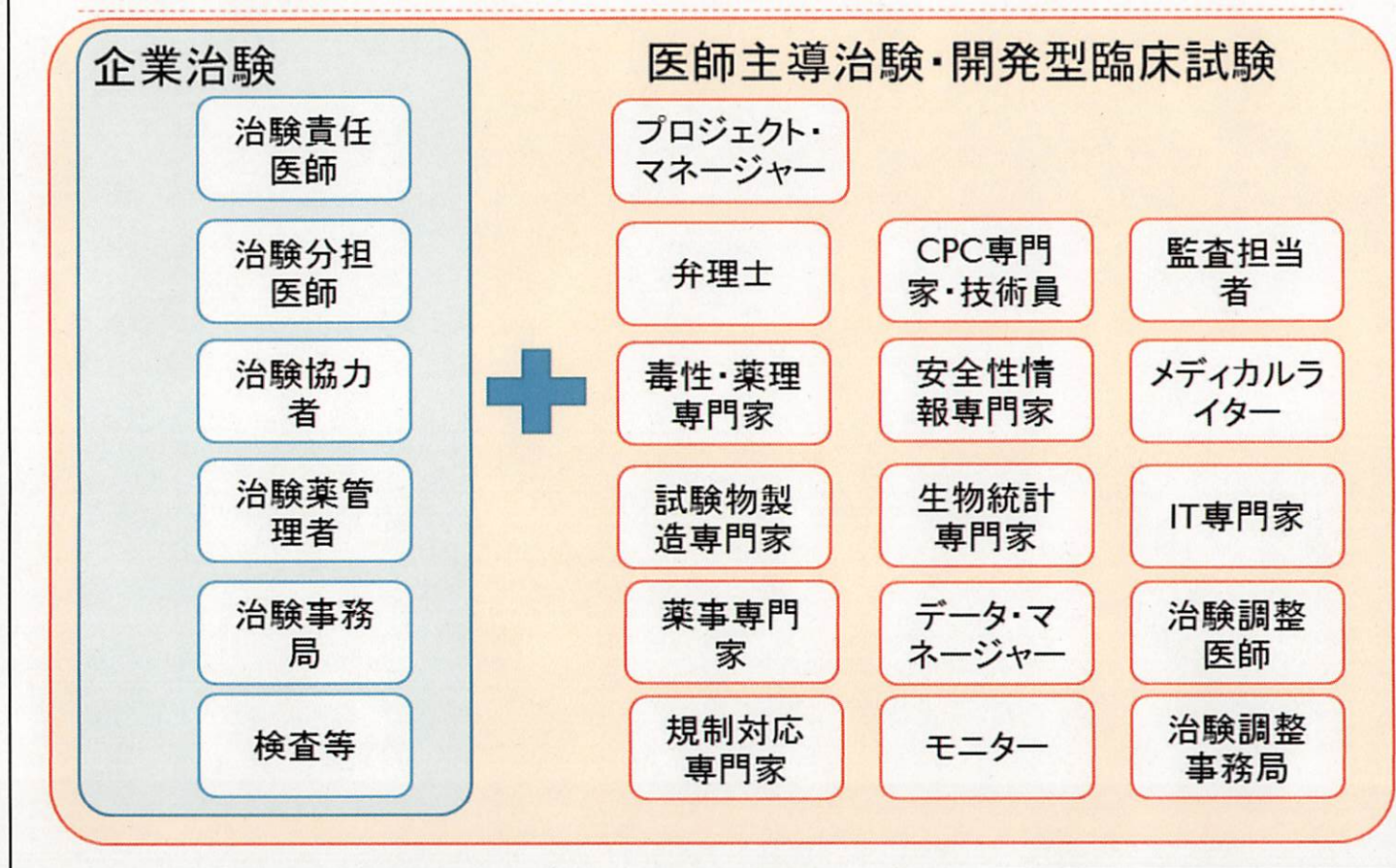
実施体制をチームとして構成することを意識させる

専門的知識を有する者

- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験に関する業務の総括的な監督、治験実施計画書、症例報告書の見本及び治験薬概要書の作成及び改訂、データの取扱い、検証及び統計解析の実施並びに治験の中間報告書（必要な場合）及び総括報告書等の作成等、治験の全過程を通じ、適格な者（例：生物統計学者、臨床薬理学者）を活用すること

GCP上の専門家の例示

実施体制



TRIにおける必要な専門家の例を、企業治験と対比させた概略

実施計画書

自ら治験を実施しようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない

1. 自ら治験を実施しようとする者の氏名及び職名並びに住所
2. 治験の実施の準備及び管理に係る業務の全部又は一部を委託する場合には、当該受託者の氏名、住所及び当該委託に係る業務の範囲
3. 治験の実施に係る業務の一部を委託する場合には、当該受託者の氏名、住所及び当該委託に係る業務の範囲
4. 実施医療機関の名称及び所在地
5. 治験の目的
6. 被験薬の概要
7. 治験薬提供者の氏名及び住所
8. 治験の方法
9. 被験者の選定に関する事項
10. 原資料の閲覧に関する事項
11. 記録（データを含む）の保存に関する事項
12. 治験調整医師に委嘱した場合には、その氏名及び職名
13. 治験調整委員会に委嘱した場合には、これを構成する医師又は歯科医師の氏名及び職名
14. 効果安全性評価委員会を設置したときは、その旨

※作成及び改訂の日付並びに版表示、又は最新版の作成の日付及び版表示を記載

※具体的記載内容は中央薬事審議会答申（平成9年3月13日中薬審第40）を参照

医師主導治験でGCPに記載された実施計画書の項目等の列挙

選択基準（適格基準、除外基準）

- ▶ 被験者の選択基準：適格基準と除外基準の組み合わせで実施計画書に記載される
- ▶ 適格基準：主にどのような被験者を想定するか
 - ・ 対象疾患、ステージ、前治療
 - ・ 臓器能 等
- ▶ 除外基準：有効性あるいは安全性に影響を及ぼし臨床試験結果にバイアスを生じる可能性のある集団を除く
 - ・ 感染罹患
 - ・ 前治療
 - ・ 避妊、授乳、妊娠 等

対象疾患における標準療法とそれをふまえた選択基準

- ▶ がんあるいは難治性疾患を対象としたFIH試験、第一相試験では、標準療法のない段階の被験者が通常対象となる
- ▶ 生存期間の延長やQOL向上が証明されている標準療法を受ける機会を逸することを防ぐ
- ▶ 対象被験者集団の標準療法、標準療法のベネフィットをEBMに基づいて把握し、選択条件とする必要がある
- ▶ 標準療法には、第一選択療法、第二選択療法・・・が存在するが、臨床試験の対象がどこを目標しているのかを明らかにする。また、それぞれの標準療法を実施計画書に記載し明らかにしておく

選択基準設定の際の一般的留意点

症例報告書 (CRF: Case Report Form)

- ▶ 治験依頼者もしくは自ら治験を実施する者に報告することが治験実施計画書において規定されている情報を、記録するための紙媒体あるいは電子媒体とこれらに記録されたもの
- ▶ 最近では、EDC (Electronic Data Capture) systemと組み合わせ電子化されたものが多い
- ▶ 治験審査委員会にCRFの見本を提出するか、実施計画書にCRFに組み入れられる事項を記載する必要がある



治験薬概要書

- ▶ 治験の実施に必要な被験製品の情報、非臨床試験及び臨床試験のデータが記載された文書で、治験実施期間中の被験者の臨床上管理に必要な情報を取り纏める
- ▶ 内容
 - 1) 被験薬の化学名又は識別記号
 - 2) 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項
 - 3) 臨床試験が実施されている場合にあっては、その試験成績に関する事項
- ▶ 中央薬事審議会答申（平成9年3月13日中薬審第40号）に具体的記載事項は含まれる

GCPにおける治験薬概要書の説明

非臨床試験、今までの臨床試験のデータがコンバインされ、一冊でまさに概要がわかる資料とする必要性を触れたい
改訂があまりなされない例が医師主導治験では多いが、改訂による情報のアップデートの必要性も触れたい

説明同意文書（治験）

治験責任医師等は、前条第1項の説明を行うときは、次に掲げる事項を記載した説明文書を交付しなければならない。

1. 治験が試験を目的とするものである旨
2. 治験の目的
3. 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
4. 治験の方法
5. 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（当該利益が見込まれない場合はその旨）及び予測される被験者に対する不利益
6. 他の治療方法に関する事項
7. 治験に参加する期間
8. 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨
9. 治験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
10. 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び治験審査委員会等が原資料を閲覧できる旨
11. 被験者に係る秘密が保全される旨
12. 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
13. 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
14. 健康被害の補償に関する事項
15. 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
16. 当該治験に係る必要な事項（被験者数、治験継続参加への意思決定に影響を与えられとされる情報を入手した場合には直ちに伝えること、参加中止の条件、費用負担、金銭を支払う場合はその内容、被験者守るべき事項）
 - ▶ 説明文書と同意文書の一体化
 - ▶ 被験者となるべき者に権利を放棄させる旨又はそれを疑わせる記載並びに治験依頼者、自ら治験を実施する者、実施医療機関、治験責任医師等の責任を免除し若しくは軽減させる旨又はそれを疑わせる記載をしてはならない

GCP上の記載

説明同意文書

(人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)

1. 研究の名称、当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
2. 研究機関の名称、研究責任者の氏名（共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む）
3. 研究の目的及び意義
4. 研究の方法（試料・情報の利用目的を含む）、期間
5. 研究対象者として選定された理由
6. 研究対象者に生じる負担・予測されるリスク・利益
7. 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
8. 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
9. 研究に関する情報公開の方法
10. 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
11. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法）
12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
13. 研究の資金源等、研究機関、個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反
14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
15. 経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨と内容
16. 他の治療方法等に関する事項
17. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
18. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い
19. 侵襲を伴う研究の場合には、補償の有無及びその内容
20. 試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
21. 侵襲・介入の場合、モニター・監査担当者・倫理審査委員会が、当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

説明同意文書の作成

- ▶ 記載すべき項目をカバーしているか
- ▶ 分量は適切か、読みやすいか
- ▶ 医学専門家以外の一般人でわかる用語、表記となっているか
- ▶ 誘導的になっていないか
- ▶ 図・表などを用いて理解しやすくなっているか
- ▶ 用語・記述に一貫性はあるか



一般的な作成時の留意事項

業務の委託

治験の実施の準備及び管理に係る業務の全部又は一部を委託する場合には、次に掲げる事項を記載した文書により当該受託者との契約を締結しなければならない。

1. 業務の範囲
2. 業務の手順
3. 業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを自ら治験を実施しようとする者又は実施医療機関が確認することができる旨
4. 当該受託者に対する指示
5. 指示を行った場合において当該措置が講じられたかどうかを自ら治験を実施しようとする者又は実施医療機関が確認することができる旨
6. 当該受託者が自ら治験を実施しようとする者又は実施医療機関に対して行う報告に関する事項
7. 当該委託する業務に係る次条に規定する措置に関する事項
8. その他当該委託に係る業務について必要な事項

補償・賠償

- ▶ 補償：医療機関あるいは治験依頼者に違反行為あるいは過誤がなくとも治験参加により被験者に不利益が発生した場合にその補填を行うこと
- ▶ 補償には、医療費、医療手当、補償金が含まれる
- ▶ 抗がん剤を用いた医師主導治験等で保険の引き受け手がなく、金銭的補償を組めない場合には、その旨の説明と最善の医療の提供で補償とすることができる
- ▶ 賠償：医療機関あるいは治験依頼者に違反行為あるいは過誤があり、治験参加により被験者に不利益が発生した場合にその損害を補填すること
- ▶ 医師等の責任賠償保険＋損保会社との補償・賠償契約
- ▶ 再生医療では日本再生医療学会が制度設置

補償、賠償のとりまとめ
各機関において保険をどのように契約しているかを説明に加えたい

臨床試験登録

- ▶ ヘルシンキ宣言（世界医師会）：全ての臨床試験は、事前に、その研究計画に関する情報（対象疾患、方法等が）一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない
 - ▶ ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) : 2004年に第二相試験以降（探索的試験を除く旨）の試験は予め臨床試験登録しないと論文掲載しない旨の生命を公表
 - ▶ 臨床研究に関する倫理指針：予め国内の臨床研究登録機関（3機関）のいずれかに登録する事を求めている
 - ✓ UMIN：大学病院医療情報ネットワーク研究センター
 - ✓ JAPIC：日本医薬情報センター
 - ✓ JMACCT：日本医師会治験促進センター
 - ▶ 世界的には Clinicaltrial.gov
-



被験者募集（レジストリ、患者団体）

- ▶ 臨床試験完遂の最大の問題は被験者のリクルート
- ▶ より迅速に適切な患者を集めるかが課題
- ▶ 特に患者数の少ない疾患においては、予め登録しておく（レジストリ）ことが有用と考えられ、AMED事業等によって進められている
- ▶ レジストリにより作成されたリストは「被験者パネル」とも呼ばれる
- ▶ 患者団体と協力体制を築き、新たな臨床試験の説明等を通じて参加への協力を呼びかけることも促されている
- ▶ 患者団体との連携は、治験審査委員会/倫理審査委員会の委員として委嘱することも行われている



検査体制構築

- ▶ 一般的な血液、尿等の検体は医療機関の検査室であっても精度管理ができていれば可能
- ▶ TRにおいては、免疫反応、細胞機能等通常の検査室もしくは検査受託企業では実施できず、研究室等で測定せざるを得ない場合がある→手順書の整備、精度管理の検討、記録の徹底等が必要
- ▶ 検査室で実施計画書に記載されている検査を実施する場合には、①検査実施体制（担当者の指名）、②検査に関する手順書作成、③制度管理の方法の確立、④記録の方法と保存（改ざん・紛失等の防止）、⑤CRFへの記入方法の確立、⑥検体の保存（再検査、破棄等の方法）等を検討・実施する必要がある

バリデートされた検査とするための留意点

精度管理

- ▶ 治験に係る検体等の検査機関（実施医療機関の検査室等を含む）において、検査が適切に実施されて治験に係るデータが信頼できることを保証するため、当該検査機関における精度管理等を保証する記録等を確認する
- ▶ 検査データの信頼性確保



検体管理

- ▶ TRにおいてはバイオマーカー検索等検体の採取・保管・使用・破棄についても質を保つことが重要
- ▶ 採取・保管等の温度、湿度、採光、接触物（保管容器、保存液等）によりタンパク、RNA等は容易に変化する
- ▶ 検体の二次利用に関して提供者から同意を得て採取し、二次的研究実施の際の手続き（同意の取得方法、研究の公開方法等）を検討する必要がある



多施設共同試験の概要と運用

- ▶ 多施設共同治験で、治験実施計画書の解釈その他の治験の細目について調整する業務（調整業務）を行う医師または歯科医師が「治験調整医師」
- ▶ 多施設共同治験で、調整業務の委嘱を受けて業務を行う複数の医師又は歯科医師で構成される委員会が「治験調整委員会」
- ▶ 自ら治験を実施する者は、調整業務を委嘱する場合にはその業務の範囲、手順その他必要な事項を記載した文書を作成する



TRが対象なので、多施設共同試験については本スライドを含め2スライドで簡潔にまとめてある

調整医師・調整事務局の役割

▶ 調整業務

- ✓ 治験実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整
- ✓ 治験実施計画書の解釈上の疑義の調整
- ✓ 治験の計画の届出
- ✓ 他の実施医療機関の治験責任医師への副作用情報の通知（安全性情報）
- ✓ 厚生労働大臣への副作用等報告

上記はGCPに記載、実際には

- ✓ SOP、実施計画書等の作成
- ✓ 開発業務受託機関への業務委託
- ✓ 治験薬管理
- ✓ モニタリング、監査の実施
- ✓ 進捗管理
- ✓ 効果安全性評価委員会の運営
- ✓ 記録の保存

- ▶ 治験調整事務局：治験調整医師あるいは治験調整委員会の事務補佐として設置される組織

効果安全性評価委員会

- ▶ 治験の継続の適否又は治験実施計画書の変更について審議し、治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価するために「効果安全性評価委員会」を設置することができる
- ▶ 効果安全性評価委員会と協議の上、審議に関する手順書を作成する
- ▶ 手順書は、治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で適切に評価できるよう手順を定め、自ら治験を実施する者に治験の継続、変更、及び中止又は中断等の提言が適切に行われることを確保するためのもの
- ▶ 自ら治験を実施する者は、すべての審議及び会合の記録を作成し、その記録を保存する

有害事象と副作用 ICH E2A

- ▶ 有害事象（Adverse Event (Experience)）：
医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない
- ▶ 副作用（Adverse Drug Reaction）：
医薬品に対する反応（投与量にかかわらない）のうち、有害で意図しないもの。有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないもの
- ▶ 予測できない副作用（Unexpected Adverse Drug Reaction）：
副作用のうち、治験薬概要に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないもの（肝炎と劇症肝炎、急性腎不全と間質性腎炎、皮膚炎とスティーブンス・ジョンソン症候群）

用語の定義だが、実際の運用での間違いは避けなくてはならないのでICHの例等を挙げて十分に解説したい

重篤な有害事象

- ▶ 重篤な有害事象または副作用とは、医薬品が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のもの：
 - a. 死に至るもの
 - b. 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に死の危険にさらされていたという意味であり、もっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない）
 - c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
 - d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
 - e. 先天異常を来すもの
- ▶ 開発に影響を及ぼす可能性のある場合には、規制当局に速やかに報告されることを目指す

特にb.の解釈は十分居行いたい

また、国内では諸外国に比べ入院しやすい環境にあり、安易な入院がcの取扱いで重大な問題になりかねないことを説明したい

次のスライドと合わせ、報告義務について十分な説明が望ましい

報告が必要な副作用

予測性	重篤性	国内症例 (国内治験)	外国症例 (外国臨床試験・外国 市販後自発報告 等)
予測できない (未知)	死亡・死亡につながる 恐れのある症例	個別 (7日以内) 定期 (1年ごと)	個別 (7日以内) 定期 (1年ごと)
	その他重篤な症例	個別 (15日以内) 定期 (1年ごと)	個別 (15日以内) 定期 (1年ごと)
予測できる (既知)	死亡・死亡につながる 恐れのある症例	個別 (15日以内) 定期 (1年ごと)	個別 (15日以内) 定期 (1年ごと)
	その他重篤な症例	— 定期 (1年ごと)	— 定期 (1年ごと)



有害事象の判断(NCI CTCAE等)

- ▶ 検査値、臨床症状等様々な有害事象を数値化して評価することが必要
- ▶ もともと抗がん剤の有害事象判定を目的とした、NCI（米国National Cancer Institute）のCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）がよく用いられる
 - ✓ Grade 1 軽症；症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
 - ✓ Grade 2 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
 - ✓ Grade 3 重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
 - ✓ Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する
 - ✓ Grade 5 AE による死亡
- ▶ 日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG) が日本語版を公表
- ▶ US FDAによる健常人ワクチン有害事象評価等も存在しており、治験薬により使い分けを

対象疾患等により有害事象判断基準は異なるが、最も用いられているNCI CTCAEを例示

副作用情報の収集

- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験薬の安全性を継続的に評価する責任を有する
- ▶ 被験者の安全に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験継続に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を、実施医療機関の長に速やかに通知する
- ▶ 治験薬に係る品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を治験薬提供者からも収集し、検討する
- ▶ 重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を改訂する

モニタリング

- ▶ 自ら治験を実施する者は、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ていること、治験が最新の治験実施計画書及びGCPを遵守して実施されていること、治験責任医師又は治験分担医師から報告された治験データ等が正確かつ完全で原資料等の治験関連記録に照らして検証できることを確認するため、モニタリングを実施する
- ▶ 治験における品質管理(Quality Control)
- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有するモニターを指名する
- ▶ モニターは、自ら治験を実施する者が作成し治験審査委員会で承認された手順書及び当該治験のモニタリングに関して自ら治験を実施する者が特に定める手順に従う

▶
GCPの規定 QC/QAに係わる箇所は第8章と関連している

モニタリングとその実際

- ▶ 病歴・カルテの状況、それ以外の原資料の存在の確認
(何が原資料か、原資料の保存、原資料の内容)
- ▶ 治験審査委員会の手順書、申請等の書類
- ▶ 施設基準値、機器の保証の確認
- ▶ 作成されたSOPの種類と内容
- ▶ 実施中の確認項目

同意の取得(時期、保管状況)、適格性の確認、実施計画書の遵守
(検査、来院、併用禁止薬)、被験薬投与(服薬日記、投与記録)、
併用薬の記録、有害事象(漏れは無い、グレードは正しいか、判
断は妥当か、対応は適切か)、原資料の記載は適切か(カルテと看
護記録に矛盾はないか、記録として適切か)、SDVの元データは原
資料のどこに存在するか、CRFのデータとして選択が妥当か(カル
テ、検査報告書等複数存在する場合)、CRFの記載として妥当か
(有害事象の発症・回復時期やグレード、併用薬等の妥当性)



モニターの責務

- ▶ モニターは、モニタリングの結果、GCP、治験実施計画書及び手順書からの逸脱事項を確認した場合には、治験責任医師及び必要に応じて実施医療機関の長に直ちに伝え、逸脱の再発を防止するための適切な措置を講じる
- ▶ モニタリング報告書には、日時、場所（実施医療機関名）、モニターの氏名、治験責任医師・その他の接触した相手の氏名、モニターが点検した内容の要約・重要な発見事項・事実、逸脱・欠陥、結論、治験責任医師等に告げた事項・講じられた/講じられる予定の措置、GCP遵守を確保するために推奨される措置に関するモニターの見解等を記載する



監査

- ▶ 監査の目的：治験の品質保証 (Quality Assurance)のために、治験がGCP、治験実施計画書、手順書を遵守して行われているか否かを通常のモニタリング・治験の品質管理業務とは独立・分離して評価すること
- ▶ 自ら治験を実施する者は、「治験のシステム」及び「個々の治験」に対する監査について、監査の対象、方法・頻度・監査報告書の様式と内容を記述した監査手順書を作成し、監査が当該手順書及び当該手順書に基づいた監査計画に従って行われることを保証する
- ▶ 「治験のシステム」に対する監査：実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設における治験のシステムが適正に構築され、かつ適切に機能しているか否かを評価するために行う
- ▶ 「個々の治験」に対する監査：当該治験の規制当局に対する申請上の重要性、被験者数、治験の種類、被験者に対する治験の危険性のレベル及びモニタリング等で見出されたあらゆる問題点を考慮して、実施医療機関及び治験の実施に係るその他の施設に対する監査の対象及び時期等を決定した上で行う



監査

- ▶ 自ら治験を実施する者は、教育・訓練と経験により監査を適切に行いうる要件を満たしている者を監査担当者として指名する
- ▶ 監査担当者は、監査の記録に基づき監査報告書を作成し、記名押印又は署名の上、自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出する
- ▶ 監査報告書には、報告書作成日、被監査部門名、監査の対象、監査実施日、監査結果（必要な場合には改善提案を含む。）及び当該報告書の提出先を記載する



治験の中止

- ▶ 自ら治験を実施する者は、モニタリング等により指摘を受ける等実施医療機関がGCP又は治験実施計画書に違反し、適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、治験を中止する（被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由のために治験実施計画書に従わなかった場合を除く）
- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験を中断し、又は中止する場合には、その旨及びその理由を実施医療機関の長と規制当局に文書により通知する

個々の被験者の中止/減量

- ▶ 被験者の中止と試験の中止を区別する
- ▶ 被験者の中止を行った場合、評価症例とするか予め実施計画書に規定
- ▶ 被験者の中止：
 - ✓ 原病の悪化等により継続が困難
 - ✓ 選択基準に合致していなかった等重大な逸脱が判明
 - ✓ 一定の有害事象が発生
 - ✓ 被験者からの中止の申出
 - ✓ 治験責任医師が判断した場合
- ▶ 一定の有害事象が発生した場合には減量して継続できるかは、予め治験実施計画書に記載しておく
 - 減量の妥当性、回復を待てる期間を設定するか

総括報告書

- ▶ 自ら治験を実施する者は、治験を終了したとき、又は中止したときは、その結果等を取りまとめた総括報告書を手順書に従って作成する
- ▶ 総括報告書の内容は「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて平成8年5月1日 薬審第335号」に従う
- ▶ 総括報告書は、規制当局の求めに応じて提出できるよう保存する
- ▶ 総括報告書は、当該治験に係る監査証明書を添付して保存する



GCPの規定

記録の保存

- ▶ 自ら治験を実施する者は、次に掲げる治験に関する記録を、治験薬提供者が被験薬に係る医薬品についての製造販売の承認を受ける日又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間適切に保存しなければならない。
 - 1) 治験実施計画書、承認書、総括報告書その他この省令の規定により自ら治験を実施する者が作成した文書又はその写し
 - 2) 症例報告書、治験審査委員会関連文書その他GCPにより実施医療機関の長又は治験分担医師から入手した記録
 - 3) モニタリング、監査その他の治験の実施の基準及び管理に係る業務の記録
 - 4) 治験を行うことにより得られたデータ
 - 5) 治験薬・授受・廃棄の記録
- ▶ 自ら治験を実施する者は、各被験者について報告されたすべてのデータの識別を可能にする明確な被験者識別コードを用いること



データ処理

- ▶ 自ら治験を実施する者は、データの処理に電子データ処理システムを用いる場合には、次の事項を実施すること。
 - (1) 電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての自ら治験を実施する者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること（すなわちバリデーションされている）
 - (2) 使用するための手順書を整備
 - (3) 入力済みのデータを消去することなしに修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者及び修正者が識別されるログとして残せる（すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る）ようにデザインされていること
 - (4) データのセキュリティ・システムを保持する
 - (5) データのバックアップを適切に行う
 - (6) データの修正を行う権限を与えられた者の名簿を作成し、管理する
 - (7) 盲検化が行われている場合には、盲検性が保持されるようにする
- ▶ 自ら治験を実施する者は、処理中にデータの変換を行う場合には、処理前のデータと処理後のデータを常に対比し得ることを保証する

GCPの規定

製薬企業主導治験と医師主導治験の差異

企業主導治験

治験依頼者による実施計画書、
説明同意文書等の作成



治験依頼者から厚生労働大臣
(PMDA) への治験届の届出

30日調査



治験実施施設の治験審査委員会
審議、医療機関の長の承認



治験開始

医師主導治験

自ら治験を実施しようとする者（医
師・歯科医師）による実施計画書、
説明同意文書等の作成



治験実施施設の治験審査委員会
審議、医療機関の長の承認



自らさんから厚生労働大臣
(PMDA) への治験届の届出

30日調査



治験開始

必要に応じて治験
審査委員会で審査



IRB審査と治験届出のタイミングの差異

倫理審査 委員構成

GCP	指針
5名以上	5名以上
少なくとも委員の1人は、医学・歯学・薬学等の自然科学以外の領域に属している（専門家委員、1号委員）	医学・医療の専門家等、自然科学の有識者が含まれていること
委員のうち、医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者以外の者（非専門家委員、3号委員）	倫理学・法律学の専門家等、人文・社会科学の有識者が含まれていること
実施医療機関と利害関係を有しない者が加えられている（4号委員）	倫理審査委員会の設置者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること
治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者が加えられている（5号委員）	
男女両性で構成されることが望ましい	男女両性で構成されていること



実施医療機関の長への事前提出（IRB審議資料）

▶ 企業主導治験

- ① 治験実施計画書
- ② 治験薬概要書
- ③ 症例報告の見本
- ④ 説明文書
- ⑤ 治験責任医師・分担医師の氏名を記載した文書
- ⑥ 治験の費用の負担について説明した文書
- ⑦ 被験者の健康被害の補償について説明した文書

▶ 医師主導治験

- ①～④ 企業主導治験と同じ
- ⑤ モニタリングに関する手順書
- ⑥ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書
- ⑦ 治験分担医師の氏名を記載した文書
- ⑧ 治験薬の管理に関する手順書
- ⑨ GCPにより治験責任医師、医療機関が行う通知に関する事項を記載した文書
- ⑩、⑪ 企業治験の⑥、⑦と同じ
- ⑫ 記録の閲覧に関する文書
- ⑬ 実施計画書への違反により治験を中止することができる旨の文書
- ⑭ その他、治験が適正・円滑に行われることを確保するために必要事項を記載した文書

医師主導治験でIRB審議資料となるものを企業治験と対比させて示す。

治験審査委員会への報告

自ら治験を実施する者
(治験責任医師)

医療機関の長

治験依頼・審査 (医書式 3)
実施計画書等修正 (医書式 6)
緊急危険回避のための逸脱通知書 (医書式 9)
変更申請書 (医書式 10)
実施状況報告 (継続審査) (医書式 11)
SAE報告 (医書式 12-1, -2 医書式 14) *
安全性情報 (医書式 16) #
終了 (中止・中断) (医書式 17)
開発の中止等 (承認、再審査) (医書式 18)

審査依頼 (医書式 4)

- ・実施の適否
- ・継続の適否
- ・重篤な有害事象等
- ・安全性情報
- ・治験に関する変更
- ・緊急の危険を回避するための逸脱
- ・継続審査
- ・その他

IRB

* 他の医療機関の治験責任医師、治験薬提供者にも
医療機器は医書式 14 を用いる

他の医療機関の治験責任医師、IRBにも

IRBへの報告について簡潔にまとめるために統一書式を例に用いた
時間があれば個別のスライドとし、対応を解説したい

必須文書と作成

- ▶ 治験の実施及び得られたデータの質の評価を可能にする文書、対象の種類と保存場所に注意

必須文書一覧：

〔第1部〕治験実施前 (注1)

文書名	関連する一連の文書	説 明	保存場所			
			治験依頼者 による治験		自ら治験を実施 する者による治験	
			医療 機関 (注2)	治験 依頼者	医療機関 (注3)	自ら治験を 実施する者
治験審査委員会の運営に関する文書 〔第27条、第28条、第30条〕	1.1 治験審査委員会の設置記録 〔第27条、第28条〕	医療機関の長又は営利を目的としない組織・団体の長が、治験審査委員会(同事務局を含む)を設置したことを示す。1.3 治験審査委員会の運営に関する文書に記載することができる。	○		○	
	1.3 治験審査委員会の運営に関する文書 〔第28条〕	治験審査委員会の運営の手続き及び記録の保存に関する事項を定めた文書(標準業務手順書)。	○		○	
	1.8 医療機関外治験審査委員会の委員名簿及び標準業務手順書 〔第30条〕	医療機関の長が、自ら又は共同で設置した以外の治験審査委員会に意見を求める場合、当該治験審査委員会から入手する文書。	○		○	
治験審査委員会の設置者が保存する記録 〔第28条、第31条、第32条、第34条〕	1.2 治験審査委員会委員の指名記録 〔第28条〕	治験審査委員会の設置者が治験審査委員会委員を指名した文書。1.4 1)、2)に記載することができる。	○		○	
	1.4 治験審査委員会の設置者が保存する記録 〔第34条〕	治験審査委員会の設置者が、規制当局の要請に応じて提示できるように保存する文書。1.2 治験審査委員会委員の指名記録を本文書に記載することができる。	○		○	
	1) 委員名簿(資格を含む) 2) 委員の職業及び所属のリスト 3) 提出された文書(第32条参照) 4) 会議の議事要旨 5) 書簡等	1) 及び 2) は通常同一の文書として作成される。 2.1 治験審査委員会の治験の実施状況調査記録を含む。 2.2 治験審査委員会の継続審査記録を含む。				

▶ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0518-7u.pdf>

文書の作成だけではなく、保管体制も確立・確認する必要がある