

#### 11.4.1.2.3 医師の総合判定と鎮痛効果判定の関連性

(1) 解析対象集団

PPS

(2) 解析方法

医師の総合判定と、収縮期血圧並びに脈拍数（心拍数）による鎮痛効果判定それぞれについて、分割表を作成し、医師の総合判定との関連性について確認する。

#### 11.4.1.2.4 追加投与に関する有効率

(1) 解析対象集団

PPSのうち、治験薬を追加投与された被験者

(2) 解析方法

治験薬を追加投与した被験者を対象とし、医師の総合判定に基づいた有効率の点推定値、並びに有効率の正確な95%信頼区間を算出する。また併せて、治験薬を追加投与した被験者について、追加投与量と経過時間、追加投与の理由を併記した一覧表を、本解析計画書「16.2.6.2 治験薬追加投与一覧表」の項で示す。

[ 参照 ]

16.2.6.2 治験薬追加投与一覧表

#### 11.4.2 統計・解析上の論点

##### 11.4.2.1 共変量による調整

(1) 解析対象集団

PPS

(2) 解析方法

医師の総合判定（有効又は無効）による有効率について、年齢群を共変量としてMantel-Haenszel型の調整を行った点推定値、並びに有効率のMantel-Haenszel型の95%信頼区間を算出し、主要な有効性の解析結果との差異について検討する。

##### 11.4.2.2 脱落又は欠測値の取り扱い

本解析計画書「5. 被験者及びデータの取り扱い」に従う。

##### 11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング

本治験では、中間解析は実施しない。

##### 11.4.2.4 多施設共同治験

(1) 解析対象集団

## PPS

### (2) 解析方法

医師の総合判定（有効又は無効）による有効率について、各施設を部分集団と想定し、部分集団ごとの点推定値、並びに有効率の正確な95%信頼区間を算出し、各施設での有効率の差異について検討する。

#### 11.4.2.5 多重比較・多重性

本治験では、PPSによる結果を主要な有効性の解析結果とする。FASによる全ての解析結果及び有効性に関する全ての副次的その他の解析結果は参考解析とし、多重性の調整は実施しない。

#### 11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

本解析計画書「11.4.1.1 主要評価項目に関する解析」のPPSによる主要な結果と、FASによる参考の結果の差異を検討する。

#### 11.4.2.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

本治験は該当しない。

#### 11.4.2.8 部分集団の検討

##### (1) 解析対象集団

PPS

##### (2) 解析方法

医師の総合判定（有効又は無効）による有効率について、主要な人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景因子）各カテゴリーを部分集団と想定し、部分集団ごとの点推定値、並びに有効率の正確な95%信頼区間を算出し、各施設での有効率の差異について検討する。

[ 主要な人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景因子） ]

性別（男・女）

出生時のアプガースコア（点）

手術の理由となる原疾患・診断名

手術・手技名

#### 11.4.3 個別反応データの作表

##### (1) 解析対象集団

FAS

## (2) 解析方法

被験者ごとに、最初の外科・処置侵襲開始を基点とした経時的な収縮期血圧、脈拍数（心拍数）の推移、治験薬投与に関する情報、麻酔に使用した薬剤、術中に使用した薬剤、術中に使用した血液製剤・輸血、麻酔時に使用した輸液、医師の総合判定、収縮期血圧に基づいた判定、脈拍数（心拍数）に基づいた判定、追加投与を行った場合は追加投与に関する総合判定を併記した一覧表を、本解析計画書「16.2.6.1 有効性に関する被験者ごとの推移一覧表」の項で示す。

### [ 参照 ]

16.2.6.1 有効性に関する被験者ごとの推移一覧表

## 11.4.4 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

本解析計画書「16.2.6.1 有効性に関する被験者ごとの推移一覧表」にて作成された推移一覧表から、治験薬投与に関する遵守状況を確認する。

## 11.4.5 薬物—薬物及び薬物—疾患の相互作用

### (1) 解析対象集団

PPS

### (2) 解析方法

麻酔に使用した薬剤、術中に使用した薬剤、術中に使用した血液製剤・輸血、麻酔時に使用した輸液、術後からフォローアップまでに使用した薬剤、術後からフォローアップまでに使用した血液製剤・輸血、術後からフォローアップまでに使用した輸液それぞれについて、頻度を算出する。集計は、それぞれ年齢群別並びに合計に対して行う。

また、頻度集計の結果、並びに本解析計画書「11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性」の解析の結果を参照として、必要に応じて、合併症、麻酔に使用した薬剤の組み合わせ、術中に使用した薬剤それぞれのカテゴリー別に、医師の総合判定による有効率の点推定値、並びに有効率の正確な95%信頼区間を算出する。

## 11.4.6 被験者ごとの表示

本解析計画書「16.2.6.1 有効性に関する被験者ごとの推移一覧表」にて作成された推移一覧表を参照する。

## 11.4.7 有効性の結論

本解析計画書には記載しない。

## 12. 安全性の評価

### 12.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

#### 12.1.1 解析したデータセット

##### (1) 解析対象集団

## 登録例

### (2) 解析方法

安全性評価における被験者の取り扱いについて、安全性解析・安全性解析対象外被験者数の内訳を樹形図にて示す。

## 12.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

### (2) 解析方法

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景因子）について、カテゴリーデータについては頻度を算出し、連続データについては要約統計量を算出する。集計は、それぞれ年齢群別並びに合計に対して行う。連続データに関するカテゴリー分けについては、必要に応じ、データ固定前までに、分布を検討して決定する。

#### [ 人口統計学的特性及び他の基準値の特性項目 ]

##### カテゴリーデータ

- 性別（男・女）
- 出生時のアプガースコア（点）
- 手術の理由となる原疾患・診断名
- 手術・手技名
- その他の合併症（無・有：有の場合はその内訳）
- 既往歴（無・有：有の場合はその内訳）
- 薬物治療以外の併用療法（無・有：有の場合はその内訳）
- 手術3日前から術直前までに使用した薬剤（無・有：有の場合はその内訳）
- 手術3日前から術直前までに使用した血液製剤・輸血（無・有：有の場合はその内訳）
- 手術3日前から術直前までに使用した輸液（無・有：有の場合はその内訳）

##### 連続データ

- 年齢（投与時）
- 身長（手術前7日以内）
- 体重（受胎後週数45週未満の場合は手術前2日以内，受胎後45週以上の場合は，手術前7日以内）

## 12.1.3 治験薬投与回数及び用量

### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

### (2) 解析方法

導入期・初回投与・追加投与ごとに、治験薬投与量の要約統計量を算出する。集計は、それぞれ年齢群別並びに合計に対して行い、追加投与については、追加1回ごとの投与量、総投与量、追加投与回数それぞれについて、要約統計量を算出する。また、導入期を含めた総投与量、導入期を除いた総投与量に対しても同様の集計を行う。

## 12.2 有害事象

### 12.2.1 有害事象の簡潔な要約

本解析計画書には記載しない。

### 12.2.2 有害事象の表示

#### 12.2.2.1 有害事象発現率

(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

(2) 解析方法

有害事象（自覚症状・他覚所見等の発現又は悪化、臨床検査値異常変動）について、発現の有無別頻度、発現率の点推定値、並びに発現率の正確な95%信頼区間を算出する。集計は、それぞれ年齢群別並びに合計に対して行う。

#### 12.2.2.2 副作用発現率

(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

(2) 解析方法

副作用（自覚症状・他覚所見等の発現又は悪化、臨床検査値異常変動）について、発現の有無別頻度、発現率の点推定値、並びに発現率の正確な95%信頼区間を算出する。集計は、それぞれ年齢群別並びに合計に対して行う。

### 12.2.3 有害事象の分析

#### 12.2.3.1 有害事象・副作用の事象別、重症度別発現頻度

(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

(2) 解析方法

有害事象・副作用それぞれについて、事象別、重症度別並びに合計に対し、発現頻度を算出する。なお、同一の被験者、同一の事象に対し、複数の発現が認められた場合は、最も重い重症度をもって集計の対象とする。

### 12.2.3.2 有害事象の事象別、因果関係別発現頻度

#### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

#### (2) 解析方法

有害事象について、事象別、因果関係別の発現頻度を算出する。なお、同一の被験者、同一の事象に対し、複数の発現が認められた場合は、最も強い因果関係をもって集計の対象とする。

### 12.2.4 被験者ごとの有害事象の一覧表

#### (1) 解析対象集団

登録例

#### (2) 解析方法

有害事象を発現した被験者の一覧表を、本解析計画書「16.2.7 被験者ごとの有害事象一覧表」の項で示す。

[ 参照 ]

16.2.7 被験者ごとの有害事象一覧表

### 12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

#### 12.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

##### 12.3.1.1 死亡

#### (1) 解析対象集団

登録例

#### (2) 解析方法

死亡した被験者の一覧表を、本解析計画書「14.3.2.1 死亡した被験者」の項で示す。

[ 参照 ]

14.3.2.1 死亡した被験者

##### 12.3.1.2 その他の重篤な有害事象

#### (1) 解析対象集団

登録例

#### (2) 解析方法

死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を、本解析計画書「14.3.2.2 その他の重篤な有害事象を発現した被験者」の項で示す。

[ 参照 ]

14.3.2.2 その他の重篤な有害事象を発現した被験者

### 12.3.1.3 他の重要な有害事象

本解析計画書「16.2.7 被験者ごとの有害事象一覧表」にて作成された有害事象一覧表を参照する。

### 12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

本解析計画書には記載しない。

### 12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

本解析計画書には記載しない。

## 12.4 臨床検査値の評価

### 12.4.1 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧

(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

(2) 解析方法

各臨床検査項目において、参考値からの逸脱の認められた被験者の一覧表を、本解析計画書「14.3.4 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表」の項で示す。

[ 臨床検査項目 ]

血液学的検査項目

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

血液生化学的検査項目

AST, ALT, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, CRP

尿検査項目

タンパク, 糖, ウロビリノーゲン

[ 参照 ]

14.3.4 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

### 12.4.2 各臨床検査項目の評価

#### 12.4.2.1 治験期間を通しての臨床検査値

(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

## (2) 解析方法

血液学的検査項目，血液生化学的検査項目については，項目別，年齢群別に，術前，フォローアップの2時点の測定値の要約統計量を算出する。また，尿検査項目については，項目別，年齢群別に，術前，フォローアップの2時点の値の頻度表を作成する。

### 12.4.2.2 個々の被験者の変化

#### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

#### (2) 解析方法

臨床検査項目別，年齢群別に，術前，フォローアップの2時点の測定値の推移を，被験者ごとに折れ線で示す。

### 12.4.2.3 個々の臨床的に重要な異常

本解析計画書には記載しない。

## 12.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 12.5.1 バイタルサイン

#### 12.5.1.1 個々の被験者のバイタルサインの変化

##### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

##### (2) 解析方法

被験者ごと，各バイタルサイン項目の推移並びに安全性評価を一覧表に示し，併せて項目別の推移を被験者ごとに折れ線で示す。

[ バイタルサイン項目 ]

収縮期血圧，脈拍数（心拍数），呼吸数，体温

#### 12.5.1.2 バイタルサインの安全性評価

##### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

##### (2) 解析方法

バイタルサイン項目ごと，術前，治験薬初回投与後，治験薬追加投与後，術後の時点ごとに，安全性評価の頻度を算出する。術前については，麻酔導入時の治験薬投与の有無別に集計し，治験薬初回投与後，治験薬追加投与後は，項目別，grade別に集計する。また，術後は，すぐに抜管が可能であった場合と困難であった場合に分けて集計する。さらに，術後については，抜管時（抜管直後）の十分な自発呼吸の有無，チアノーゼの有無，咽頭



反射等の合目的な反射の有無の頻度も算出する。集計は、それぞれ年齢群別並びに合計に対して行う。

## 12.5.2 その他の検査項目

### 12.5.2.1 その他の検査項目異常の有無

#### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

#### (2) 解析方法

SpO<sub>2</sub>低下(90%以下)の有無,心電図異常の有無,呼吸抑制の有無について,年齢群別並びに合計の頻度を算出する。また,悪心・嘔吐・掻痒の有無,排尿・排便の有無について,術後すぐに抜管が可能であった場合と困難であった場合とに分けて,年齢群別並びに合計の頻度を算出する。有の頻度については,最も値の高いgrade別の頻度も併せて示す。

### 12.5.2.2 痛み顔スコア

#### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団のうち,術後,すぐに抜管が可能であった被験者

#### (2) 解析方法

抜管後10~15分後の痛み顔スコア排尿・排便の有無について,年齢群別並びに合計の頻度を算出する。

### 12.5.2.3 麻酔期間中の総合評価

#### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

#### (2) 解析方法

麻酔期間中の安全性の総合評価について,年齢群別並びに合計の頻度を算出する。

## 12.6 安全性の結論

本解析計画書には記載しない。

## 13. 考察と全般的結論

本解析計画書には記載しない。

## 14. 本文中には含めないが,引用する表,図及びグラフ

### 14.1 人口統計学的データ

必要に応じ,本解析計画書「11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性」で作成された

解析図表を本項に添付する。

## 14.2 有効性データ

必要に応じ、本解析計画書「11.1 有効性の解析を行ったデータセット」で作成された解析図表を本項に添付する。

## 14.3 安全性データ

### 14.3.1 有害事象の表示

必要に応じ、本解析計画書「12.2.2 有害事象の表示」で作成された解析図表を本項に添付する。

### 14.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

#### 14.3.2.1 死亡した被験者

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

死亡した被験者の一覧表を示す。

[ 表示項目 ]

被験者識別コード、医療機関、性別、年齢、身長、体重、手術の理由となる原疾患・診断名、手術・手技名、その他の合併症、医師の総合判定、有害事象に関する情報、死亡日時、死亡理由他

#### 14.3.2.2 その他の重篤な有害事象を発現した被験者

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を示す。

[ 表示項目 ]

被験者識別コード、医療機関、性別、年齢、身長、体重、手術の理由となる原疾患・診断名、手術・手技名、その他の合併症、医師の総合判定、死亡以外の重篤な有害事象に関する情報、処置、転帰他

### 14.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述

本解析計画書には記載しない。

#### 14.3.4 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

##### (1) 解析対象集団

安全性解析対象集団

##### (2) 解析方法

各臨床検査項目において、参考値からの逸脱の認められた被験者の一覧表を示す。

##### [ 表示項目 ]

被験者識別コード，医療機関，性別，年齢，身長，体重，手術の理由となる原疾患・診断名，手術・手技名，その他の合併症，医師の総合判定，参考値からの逸脱の認められた臨床検査項目に関する情報，異常変動の有無他

#### 15. 参考文献

- 「治験総括報告書作成の手引」（平成9年2月，日本製薬工業協会）

#### 16. 付録

##### 16.1 治験に関する情報

本解析計画書には記載しない。

##### 16.2 被験者データ一覧表

###### 16.2.1 中止した被験者

###### 16.2.1.1 治験薬未投与の被験者

###### (1) 解析対象集団

登録例

###### (2) 解析方法

登録後，治験薬が投与されなかった被験者の一覧表を示す。

###### [ 表示項目 ]

被験者識別コード，医療機関，性別，年齢，手術の理由となる原疾患・診断名，手術・手技名，未投与理由他

###### 16.2.1.2 治験薬投与後に中止した被験者

###### (1) 解析対象集団

登録例

###### (2) 解析方法

治験薬投与後に中止した被験者の一覧表を示す。

[ 表示項目 ]

被験者識別コード, 医療機関, 性別, 年齢, 手術の理由となる原疾患・診断名, 手術・手技名, 中止日時, 中止理由他

### 16.2.2 治験実施計画書から逸脱した被験者

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

治験実施計画書から逸脱した被験者の一覧表を示す。

[ 表示項目 ]

被験者識別コード, 医療機関, 性別, 年齢, 手術の理由となる原疾患・診断名, 手術・手技名, 逸脱内容, 逸脱分類, 各解析対象集団への採否

### 16.2.3 有効性の解析から除外された被験者

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

FAS 対象外となった被験者, あるいは PPS 対象外となった被験者については, その除外理由と主要な背景情報を併記した一覧表を示す。

[ 表示項目 ]

被験者識別コード, 医療機関, 性別, 年齢, 手術の理由となる原疾患・診断名, 手術・手技名, 各解析対象集団への採否, 不採用理由

### 16.2.4 被験者一覧表

(1) 解析対象集団

登録例

(2) 解析方法

登録された被験者について, 主要な背景情報を一覧表に示す。

[ 表示項目 ]

被験者識別コード, 医療機関, 性別, 年齢, 身長, 体重, 手術の理由となる原疾患・診断名, 手術・手技名, その他の合併症, 既往歴, 医師の総合判定, 麻酔期間中の安全性の総合判定, 痛み顔スコア, 各解析対象集団への採否

## 16.2.5 服薬遵守及び薬物濃度データ

必要に応じ、本解析計画書「11.3 治療の遵守状況の測定」で作成された解析図表を本項に添付する。薬物濃度データの検討に関しては、本解析計画書には記載しない。

## 16.2.6 個々の有効性反応データ

### 16.2.6.1 有効性に関する被験者ごとの推移一覧表

#### (1) 解析対象集団

FAS

#### (2) 解析方法

被験者ごとに、最初の外科・処置侵襲開始を基点とした経時的な収縮期血圧、脈拍数（心拍数）の推移、治験薬投与に関する情報、麻酔に使用した薬剤、術中に使用した薬剤、術中に使用した血液製剤・輸血、麻酔時に使用した輸液、医師の総合判定、収縮期血圧に基づいた判定、脈拍数（心拍数）に基づいた判定、追加投与を行った場合は追加投与に関する総合判定を併記した一覧表を示す。

#### [ 表示項目 ]

最初の外科・処置侵襲開始を基点とした経時的な収縮期血圧、脈拍数（心拍数）の推移、治験薬投与に関する情報、麻酔に使用した薬剤、術中に使用した薬剤、術中に使用した血液製剤・輸血、麻酔時に使用した輸液、医師の総合判定、収縮期血圧に基づいた判定、脈拍数（心拍数）に基づいた判定、追加投与を行った場合は追加投与に関する総合判定他

### 16.2.6.2 治験薬追加投与一覧表

#### (1) 解析対象集団

PPSのうち、治験薬を追加投与された被験者

#### (2) 解析方法

治験薬を追加投与した被験者について、追加投与量と経過時間、追加投与の理由を併記した一覧表を示す。

#### [ 表示項目 ]

被験者識別コード、医療機関、性別、年齢、手術の理由となる原疾患・診断名、手術・手技名、その他の合併症、投与ごとの医師の総合判定、鎮痛効果、治験薬追加投与に関する情報他

## 16.2.7 被験者ごとの有害事象一覧表

#### (1) 解析対象集団

登録例

#### (2) 解析方法

有害事象を発現した被験者の一覧表を示す。

[ 表示項目 ]

被験者識別コード, 医療機関, 性別, 年齢, 手術の理由となる原疾患・診断名, 手術・手技名, その他の合併症, 医師の総合判定, 有害事象に関する情報他

### 16.3 被験者記録

本解析計画書には記載しない。

## 17. 治験実施計画書に記載した解析に関連する事項に対する改変

治験実施計画書に記載した解析に関連する事項に対して, 本解析計画書で改変した内容を示す。ただし, これらは本治験で検証すべき仮説に影響を及ぼす変更ではないことから, 治験実施計画書の変更は行わない。

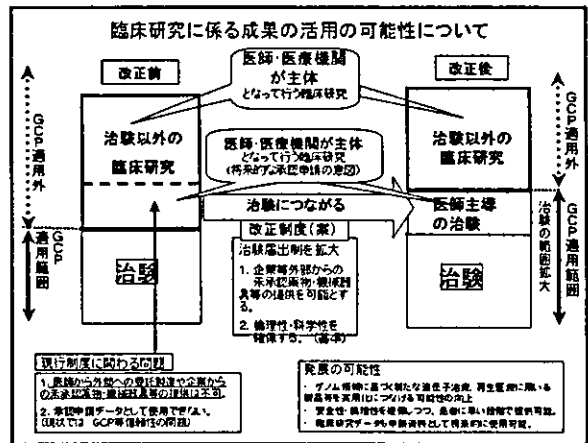
- 治験実施計画書 11.2.3.2-4)において, 医師の総合判定を目的変数としたロジスティック回帰分析を実施すると記載していたが, 総合判定のためのガイドラインより, 医師の総合判定は収縮期血圧, 脈拍数(心拍数)との関連が非常に高いことから, 結果は明らかであり, また血圧と脈拍数の関連性の点からも, 本解析は実施しなくても薬効評価に影響しないと判断し, 実施しないこととした。
- 治験実施計画書 11.2.3.2-6)において, 年齢群別に収縮期血圧及び脈拍数の推移を検討すると記載していたが, 被験者ごとの推移から判断することとした。
- 治験実施計画書 11.2.4-2)において, 臨床検査項目の年齢群内変動を Wilcoxon 符号付順位検定で検討, 年齢群間の変動を Wilcoxon 順位和検定で検討し, ボックスプロット, 散布図を作成すると記載していたが, 被験者間の変動が大きいことが予想されるため, 群内変動, 群間変動ともに検定は実施せず, 要約統計量から検討することとした。また, 同様の理由並びに測定時点が少ないことから, ボックスプロット, 散布図は作成しないこととした。

資料5. 東京大学病院臨床試験セミナー  
医師主導の治験：現状と課題

平成17年3月25日  
第5回東大病院臨床試験セミナー  
第2部 医師主導の治験：現状と課題

## 医師主導治験の調整・管理 クエン酸フェンタニルの治験

プロジェクト責任者  
治験調整医師  
国立成育医療センター治験管理室長  
中村秀文



### 医師主導治験の前提

- 製薬企業に治験実施の意思がない医薬品
  - 開発しても利益が上がらない、あるいは赤字となるものがほとんど
  - 治験のインフラが脆弱な領域も多い
  - 治験の方法論の確立していない領域も多い
    - プロトコルの立案は多くの場合非常に困難
    - 治験の方法論の確立にも医師主導治験は活用可能
- まさに小児の多くの適応外使用医薬品は、このような領域の医薬品である

### 日本医師会治験促進センター 治験推進研究事業の概略

- 厚生労働科学研究費補助金による研究事業
- 厚労省からの治験推進研究事業実施要綱に基づき、同実施要領を作成し実施
- 研究課題の種類
  - ① 治験の計画に関する研究
  - ② 治験の調整・管理に関する研究
  - ③ 治験の実施に関する研究

### 本治験の目的

- 適応は、全身麻酔時の鎮痛
- 海外で承認され、また国内外で推奨されている小児の用法・用量とその有効性の確認
- 小児、特に新生児を含む2歳以下における安全性の評価
- 欧米における小児データとあわせて、小児に対する適応拡大を行い禁忌をはずすことを目的とする

### 進行状況

- 平成14年4-5月：製薬企業にコンタクト
- 平成14年秋～：プロトコル作成開始
- 平成15年7月30日：改正薬事法施行(課長通知の発出は1年近く遅れる)
- 平成16年1月14日：医薬品機構治験相談
- 平成16年7月～：各施設の治験審査
- 平成16年12月13日-16日：副作用報告予行演習
- 平成16年12月17日：治験届提出
- 平成17年2月28日：第1症例エントリー
- 平成17年3月24日現在：20症例エントリー完了
  - 各施設の症例に対するモニタリング開始



### プロトコル作成上の困難

- ▶ 治験としてのプロトコルやCRF作成経験がなかった
  - ▶ 規制当局の審査経験が役立つ
  - ▶ 今後、医師や薬剤師の教育と支援体制の充実が必要
- ▶ 新GCPでの小児麻酔領域の治験実施なし
  - ▶ プロトコル作成や治験実施のノウハウが日本にない
  - ▶ 麻酔領域での治験はきわめて難しい
- ▶ 小児での評価法の検討なし
  - ▶ 安全性評価のグレードの決定ひとつとっても大変
- ▶ 新生児も含む小児での評価は複雑
- ▶ 現場で一般的に適応外使用されているため、現場での使用実態にあわせないと実施が不可能
- ▶ ほとんど医師、臨床薬理学者と生物統計家の相談で作成
- ▶ 先生方が忙しく、会議の開催が困難

### 初期のその他の問題点

- ▶ 治験提供依頼のために三井株式会社のみならず、治験業としての使用の承諾を得るために米国Johnson & Johnson社とのコンタクトが必要
- ▶ 補償・賠償の問題はまったくクリアされていなかった
- ▶ 必要な体制についても経費についても、十分な理解がなかった
  - ▶ DM、モニタリング、監査、メディカルライティング、副作用報告支援など
  - ▶ プロジェクトマネジメント、関係各部門や施設との調整も大作業
- ▶ 病院側の理解がなかなか得られなかった
  - ▶ 医師主導治験は病院全体で取り組むべきもの
- ▶ 委託先も、医師主導治験の特殊性を理解していなかった
- ▶ 委託先との業務分担、契約等も不明な点が多かった
- ▶ 改正薬事法の解釈にも不明な点が多かった
  - ▶ 手順書等の本格的作成は平成16年となった

### 自ら治験を実施しようとする者(治験責任医師)は

- ▶ 治験実施計画書(プロトコル)等を作成
- ▶ 治験の実施の準備及び管理の業務手順書の作成
- ▶ モニタリング、監査等の業務手順書の作成
- ▶ 補償に関する準備 (医療費・医療手当の拠出)
- ▶ 特定療養費の企業負担分の拠出
- ▶ 治験の計画の届出に先立って、実施医療機関の長の承認を得る(治験審査委員会での審査も必要)
- ▶ モニタリング、監査の実施
- ▶ 副作用報告(治験薬副作用・臨床症例報告書、医療機関の長)
- ▶ 総括報告書作成

等々 膨大な作業を強いられる

### 実施医療機関の長へ提出すべき文書 ①

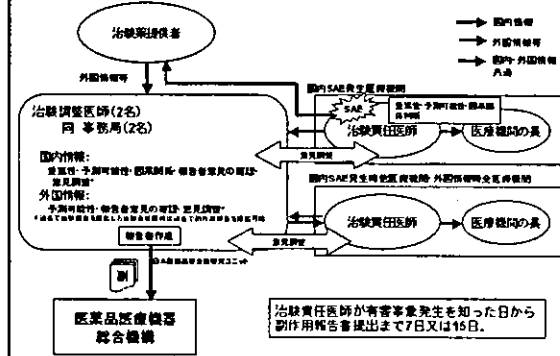
(改正GCP第15条の7)

- 1) 治験実施計画書
- 2) 治験薬概要書
- 3) 症例報告書の見本
- 4) 説明文書
- 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) 治験分担医師となるべき者を記載した文書
- 8) 治験薬の管理に関する事項を記載した文書
- 9) 改正GCPの規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書

### 実施医療機関の長へ提出すべき文書 ②

- 10) 治験の費用に関する事項を記載した文書
- 11) 被験者の健康被害の補償について説明した文書
- 12) 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録(文書を含む)を閲覧に供する旨を記載した文書
- 13) 実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合(第46条に規定する場合を除く)には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書
- 14) その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書

### 副作用報告の流れ



### 実際の開始に向けての困難

- ▶ 複数の委託先との間の調整に膨大な時間を要する
- ▶ 委託先も医師主導治験の特殊性を理解していない
- ▶ 調整事務局にはプロジェクトマネジメントと各施設や委託先との調整(あるいは代行業務)に膨大な労働が発生する
  - ▶ この理解が十分に得られていない
  - ▶ 人材確保が非常勤では非常に困難
- ▶ 単年度会計の厚生労働科学研究として実施する歪み
- ▶ 特定療養費としてどの程度の額が必要か算定
- ▶ 医療費、医療手当てをどうするか
  - ▶ 病院負担とする? 実際の医療のみを提供する?
- ▶ 各実施施設にも大きな負担が生じるが、實際上それを既存のスタッフで処理している施設が多い
- ▶ 施設にとってのインセンティブは弱い
  - ▶ 実施医師のおかれた立場は厳しい

### 今後想定される問題

- ▶ 治験経験の少ない医師がどこまで頑張れるか
  - ▶ 今のところ、6施設とも問題なし
- ▶ 副作用報告が遅滞なく出来るか
- ▶ 必須文書の長期保存等が確実になされるか
- ▶ プロトコルなどに予知できなかった欠陥がないか
- ▶ 各委託先の連携体制に穴はないか
- ▶ 詳細については、走りながら変更していくしかない
  - ▶ 頻回のIRB審議が必要
  - ▶ Q&A等で随時対応
- ▶ 規制当局への査察への対応
  - ▶ 忘れた頃にやってくる。特に調整事務局で今のサポートスタッフがなくなった時に十分に対応が可能か?
- ▶ 知的財産としての扱い、対価
- ▶ 治験終了後も膨大な作業が、...

### 医師主導治験を根付かせるために

- ▶ 製薬企業の開発部門に匹敵する支援体制の整備
- ▶ 人材を集中的に配置し、中央施設からの各種支援体制を確立
  - ▶ ノウハウの蓄積が可能
- ▶ 各施設及び医師の理解、支援体制の充実
- ▶ GCPその他のルールの見直し
- ▶ 研究費の見直し
- ▶ どのような薬に医師主導治験を行うかの見極め

等、いろいろとやるべきでしょう。

### 医師主導治験のメリット

- ▶ 医薬品承認への新しい道筋
- ▶ 医師、医療施設の治験・臨床試験に対する理解レベルの向上とインフラ整備
- ▶ トランスレーショナルリサーチのインフラとしても活用可能
- ▶ 製薬企業も手を出さない治験が困難な領域が多い
  - ▶ 治験の方法論の開拓のためにも重要
- ▶ CROにとっても現場医師とのインターアクションにより、レベル向上が可能

# 分担総合研究報告

# 分担総合研究報告

国立成育医療センター  
手術集中治療部  
部長 宮坂 勝之