

⑩ 症例報告書の作成

- 症例報告書は「紙」あるいは「電子」のどちらかです。



- 治験データ(有効性・安全性)すべての集約です。

- 電子カルテと症例報告書の整合性

治験実施計画書の遵守を大前提に、収集データの正確性が要求されます。
症例報告書に記載されたデータの根拠は、すべて電子カルテです。

- 再現性のあるカルテ記載(いつでも・誰でも被験者の経過を明確に把握できる)

治験を意識した記録を心がけてください。

- よくある指摘

例① 治験開始時、合併症に対して処方されている薬剤の使用理由を記載してください。

例② 治験期間中、使用薬剤の用法・用量が変更された場合、その理由を記載してください。

例③ 有害事象の発現日および消失(回復)日を明確に記載してください。

注意! 治験業界で使用される「合併症」とは併存疾患を指します。したがって、医療行為によって発生した好ましくない副次的結果とは違います。

⑪ モニタリング・監査・GCP実地調査

1. 治験責任医師は治験に係る文書又は記録（必須文書）を大切に保管・管理して下さい

- 主な医師の必須文書 ・実施計画書（合意を取り交わした）
・病院長からの指示・決定に関する文書
・治験依頼者からの安全性に関する通知・報告文書
・症例報告書の写し
・被験者スクリーニング名簿 等

2. 治験責任医師、治験分担医師は症例報告書を作成します

3. 治験責任医師、治験分担医師はモニタリング・監査・GCP実地調査での立ち会いが要求されます

*モニタリング及び監査 [治験の品質管理・保証のための調査]

治験の倫理性・科学性の保証と治験の質の管理のため、症例報告書と原資料である診療録等の照会が必要であり、治験責任医師、治験分担医師は必要に応じて照合作業に立ち会うことになります。

*GCP実地調査

医薬品医療機器総合機構(PMDA)の担当者が、薬事法等に基づき医療機関の実施体制や治験がGCP省令に従って適正に行われていたかを調べるため、実施医療機関を指定し調査に入ります。

モニタリング、監査、GCP実地調査によって、治験責任医師の適格性が問われます。

⑫逸脱が発生した際の対応

治験担当医師は、事前に治験依頼者の合意やIRBの承認を得ることなく治験実施計画書（プロトコール）からの逸脱や変更はできません。

但し、被験者の緊急の危険を回避するために治験実施計画書に従わないことは許されます。

しかし、総ての逸脱の内容を記録し報告することが必要になります。詳細は下記の表に従って対応して下さい。

	緊急回避の逸脱	重大な逸脱	その他の逸脱
基準	(省令GCP第46条)治験責任医師は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により治験実施計画書に従わなかった場合には、すべてこれを記録し、その旨及びその理由を記載した文書を直ちに治験依頼者及び実施医療機関の長に提出しなければならない。	(省令GCP第46条運用通知6)治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、治験依頼者及び実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由してIRBに速やかに報告書を提出しなければならない。	(省令GCP-6-2-8-2) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず全て記録しなければならない。治験責任医師は、その理由等を説明した記録を作成して治験依頼者に提出し、その写しを保存しなければならない。
文書	<ul style="list-style-type: none"> ●緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書(書式8) 治験責任医師→病院長・治験依頼者 ●治験審査依頼書(書式4) 病院長→IRB ●治験審査結果通知書(書式5) IRB→病院長 ●(IRBの決定と病院長の指示が同じである場合) 治験審査結果通知書(書式5) 病院長→治験依頼者・治験責任医師 ●(IRBの決定と病院長の指示が異なる場合) 治験に関する指示・決定通知書(参考書式1) 病院長→治験依頼者・治験責任医師 		<ul style="list-style-type: none"> ●治験実施計画書からの逸脱(緊急の危険回避の場合を除く)に関する報告書(書式7) 治験責任医師→治験依頼者
	<ul style="list-style-type: none"> ●緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書(書式9) 治験依頼者→病院長 	—	—
保管	上記5種類を「治験に係る文書又は記録」として保管		上記報告書(写)を「治験に係る文書又は記録」として保管
逸脱内容	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による治験実施計画書の逸脱【直ちに報告】	治験実施計画書からの重大な逸脱【速やかに報告】 ・選択・除外・中止基準違反 ・併用禁止療法・薬違反 ・調剤過誤	評価及び解析に重大な影響を与えない治験実施計画書からの軽微な逸脱【終了報告書提出時まで報告】 ・検査項目の欠測 ・治験薬の飲み忘れ
対応	IRBで審議		治験管理室で検討



Adverse event (AE)	有害事象
Biomarker	バイオマーカー。臨床的有効性を予測する仮の指標
Case Report Form (CRF)	症例報告書。最近では、コンピューターに直接データ入力するe-CRFも登場している。
Clinical Research Associate (CRA)	治験依頼者サイトで働く治験の品質管理を担うモニターをさす。
Clinical Research Coordinator (CRC)	治験コーディネーター
Contract Research Organization (CRO)	開発業務受託機関。治験依頼者から委託を受け治験に係る業務(実施の準備、管理)を行う組織。
Data Clarify Form (DCF)	すでに治験依頼者に提出された症例報告書の修正が発生した場合、その内容を医師が別紙に記載し提出するもの。
Data Manager (DM)	データマネージャー
The Declaration of Helsinki	ヘルシンキ宣言。世界医師会が作成したヒトを対象とした医学研究の倫理指針で、国際的な倫理原則になっている。
Double Masking(Double Blindと同じ)	二重遮蔽法。被験者及び医師の思い込みを除外するため、割りつけられた群を被験者・医師の両者がわからないようにして試験を進行する方法。
Electronic Data Capture (EDC)	医療機関側(治験担当医師やCRC)がコンピューターに直接データ入力(e-CRF)し、治験依頼者がデータ収集を行うシステム。
Endpoint	臨床試験の評価項目。True (Clinical) endpoint と Sarrogate endpoint (biomaker)がある。
Full Analysis Set (FAS)	最大の解析対象集団
Good Clinical Practice (GCP)	医薬品の臨床試験の実施の基準
Good Laboratory Practice (GLP)	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
Good Manufacturing Practice (GMP)	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
Good Post-marketing Study Practice (GPSP)	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
Good Vigilance Practice (GVP)	医薬品などの製造販売後の安全管理基準
Informed Assent	インフォームドアセント。説明と賛意。被験者が小児の場合。
Informed Consent (IC)	インフォームドコンセント。説明と同意。被験者が納得したうえで同意すること。
Institutional Review Board (IRB)	治験審査委員会
Intention-To-Treat (ITT)	割り付けられた症例をすべて解析対象とする統計手法。
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)	国際医薬用語集
Monitor	モニタリング担当者
Monitoring	治験が適正に行われていることを確保するため、治験の進捗並びにGCPや計画書に従って行われているかを治験依頼者が調査すること。
Per-Protocol-Set (PPS)	プロトコール遵守した症例のみを解析対象とする統計手法。
Placebo	プラセボ。活性をもたない物質で、心理的影響をのぞくため、対照薬として用いられる。プラセボによる効果をプラセボ効果と呼ぶ。
Quality Assurance(QA)	治験の品質保証。監査
Quality Control (QC)	治験の品質管理。モニタリング
Query	治験依頼者が治験担当医師に対して行う疑義照会
Randomization	無作為化。バイアスを除くため、ランダムに被験者の割り付けを行うこと。
Randomized Controlled Trial (RCT)	無作為化比較試験
Surrogate Endpoint (biomarker)	臨床試験の仮(代用)の目的。疾患中心のエンドポイント。血圧、コレステロール値など。
Serious Adverse Event (SAE)	重篤な有害事象。
Site Management Organization (SMO)	治験施設支援機関。治験の実施に係る業務の一部を実施医療機関から受託又は代行するもの。
Source Document Verification (SDV)	原資料の直接閲覧。モニタリング担当者が診療録などの原資料と症例報告書の整合性を確認する作業。Direct Accessともいわれる。
True (Clinical) endpoint	臨床試験の真の目的。患者中心(治療目的)のエンドポイント。死亡率や心血管イベント発生率など。

■お問い合わせ先

聖マリアンナ医科大学病院 治験管理室
TEL.044-977-8111 〈内線6413〉

平成20年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)事業

《その他》

GCPおよび治験における責任医師の責務

※外資系製薬企業が有する臨床研究責任医師用教育プログラム（翻訳版）

**Good Clinical Practice (GCP) &
Investigator Responsibilities
for A company (A Co.) Clinical Trials**

**医薬品の治験実施に関する基準(GCP)
およびA社の治験における
責任医師の責務**

Learning Objectives

By the end of this module you will:

- Understand A Co. expectations of Investigators for a clinical trial
- Understand what is meant by Good Clinical Practice (GCP)
- Understand how GCP originated
- Understand your responsibilities as an Investigator
- Be able to carry out your responsibilities for a A Co. study

習得目標

この項が終わる際の習得目標は、次の通りです。

- 治験に関して責任医師に期待されている内容を理解する。
- 医薬品の治験実施に関する基準(GCP) とは何かを理解する。
- GCPの成り立ちを理解する。
- 治験責任医師としての責務を理解する。
- A社の治験における責任医師としての責務を実行できる。

**A Co. Expectations for Clinical
Investigators**

- Full compliance with requirements of Good Clinical Practice (GCP)
- Conduct the study in compliance with the protocol
- Acknowledge and retain responsibility for study conduct
- Personally conduct or supervise the clinical study
- Ensure that all study staff are informed of their obligations
- Ensure that mechanisms are in place to ensure that site staff receive the appropriate information throughout the study
- Interact with the A.Co monitor during monitoring visits

治験に関して責任医師に期待すること

- 医薬品の治験実施に関する基準(GCP)の要件を徹底して遵守する。
- プロトコールを遵守して治験を実施する。
- 治験実施に際して、自身の責務を認識し保持する。
- 治験を自ら実施または監督指導する。
- 確実に全ての治験スタッフが各々の責任を把握しているようにする
- 治験期間中、実施施設スタッフが確実に適切な情報を得られる仕組みを設置する。
- モニター視察の際は、A社のモニターと協力して行動する

What is GCP?

Good Clinical Practice (GCP)

GCPとは?

Good Clinical Practice (GCP)

Good Clinical Practice (GCP)

- GCP is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording, and reporting trials that involve the participation of human subjects
- Compliance with this standard provides public reassurance that:
 - rights, safety and well being of trial subjects are protected
 - data resulting from the trial are complete, accurate and unbiased

**医薬品の治験実施に関する基準
Good Clinical Practice (GCP)**

- GCPとは、ヒトが被験者として参加する研究において、その計画、実施、記録および報告のための倫理的・科学的国際品質基準です。
- この基準を遵守することで、次のような公的信頼を得ることができます。
 - 被験者の権利、安全および福祉が保護されている
 - 治験のデータが完全、正確、かつ不偏である

How do investigators comply with GCP?

- Following the guidelines and regulations established by regulatory authorities
- Following the standardized clinical research practices established by the sponsoring company, i.e. A Co.

**治験責任医師は
どのようにGCPを遵守すべきか?**

- 規制当局が規定するガイドラインおよび規則に従う
- スポンサー企業により確立された標準的な治験の慣習に従う

Consequences of Non-Compliance to GCP



- Patient safety compromised
- Regulatory citations, e.g. FDA 483's
- Sanctions & fines imposed
- Data rejected
- Submissions delayed
- Submission may not be approved
- Increased regulatory scrutiny for investigator and A.C.o.

GCPを遵守しないと...

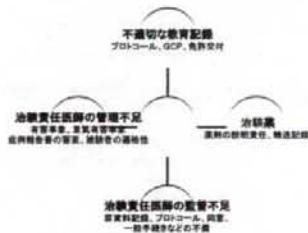


- 患者の安全性が侵害されます。
- FDAの483条のような規制に違反します。
- 制裁措置や罰金を科されます。
- データが却下されます。
- 申請が遅滞します。
- 申請が承認されない可能性があります。
- 治験責任医師およびA社に対する規制監視が強化されます。

Common FDA GCP Inspection Findings



FDAのGCP査察における指摘事項



Historical Background



歴史的な背景



Timeline for International GCP Development

- 1906 Pure Food and Drug Act (US)
- 1938 Food, Drug, and Cosmetic Act (US)
- 1947 Nuremberg Code
- 1962 Kefauver-Harris Amendment (US)
- 1964 Declaration of Helsinki

国際的なGCPの発展の歴史

- 1906 純正食品医薬品法(米国)
- 1938 連邦食品・医薬品・化粧品法(米国)
- 1947 ニュールンベルグ綱領
- 1962 キーフォーバー・ハリス医薬品改正法
(米国)
- 1964 ヘルシンキ宣言

Timeline for International GCP Development

- 1970s US regulation of Institutional Review Boards, Sponsors, and Investigators
- 1980s Japanese, French, British, and Nordic Guidelines
- 1990s European CPMP Guidelines, Australian Guidelines, WHO Draft Guidelines
- 1996 ICH Guideline for GCP
- 2001 EU Directive for European Union

国際的なGCPの発展の歴史

- 1970s 米国における治験審査委員会(IRB)、スポンサー、治験責任医師に関する規制の制定
- 1980s 日本、フランス、英国、北欧でガイドライン制定
- 1990s 欧州CPMPガイドライン、オーストラリアガイドライン、WHOガイドライン草案の制定
- 1996 GCPのためのICHガイドライン制定
- 2001 EU圏内に対するEU指令

ICH Guideline for Good Clinical Practices

- Unified standard for designing, conducting, recording and reporting trials
- Responsibilities of Investigator, Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC), and Sponsor
- Content of Protocol and Amendments
- Content and format of Investigator's Brochure
- Essential Documents to evaluate conduct of study and quality data

GCPに関するICHガイドライン

- 治験の企画、実施、記録および報告に関する基準の統一
- 治験責任医師の責務、治験審査委員会(IRB)／独立倫理委員会(IEC)およびスポンサーの責務
- プロトコールおよびその修正事項の内容
- 治験薬概要書の内容および書式
- 治験の実施法とデータの質を評価するための必須文書

Investigator's GCP Responsibilities



GCPにおける治験責任医師の責務



Investigator's Qualifications and Agreements

- Provide evidence of your qualifications and experience - CV
- Select, train and keep a log of study personnel
- Allow monitoring, auditing & regulatory inspections
- Maintain records of staff qualifications
- Ensure study equipment is adequate

治験責任医師に求められる能力および合意事項

- 自己の能力と経験の証明書を提示する(履歴書)。
- 治験に関わる人員を選定、訓練し、その記録を保管する。
- モニター視察、監査および規制査察を受け入れる。
- スタッフの資格証明記録を保管する。
- 治験に用いる機材が適切であることを確認する。

Adequate Involvement in the Trial

- We need your **ACTIVE** participation in the trial
- **Proper delegation** of tasks, NOT responsibility, to qualified individuals.
- This also includes:
 - Interacting with the A Co. monitor
 - Keeping your staff informed about all study related matters
 - Knowing the Protocol and any amendments
 - Predict recruitment accurately and keep an up to date subject enrolment log

治験への適切な関与

- 治験への積極的な参画が必要とされます。
- 資格を持つ人員に対しては、適切な業務の委任を行います。責務は治験責任医師が負います。
- 治験への関与には次の事項が含まれます。
 - A社モニターと協力して行動する。
 - スタッフに対し、治験に関わる全ての情報を与える。
 - プロトコルとその全ての変更事項を熟知する。
 - 治験への登録数を的確に予測し、被験者登録記録を最新の状態に管理する。

Full Compliance with the Protocol

- Acknowledged and agreed with signature on protocol signature page (original and all amendments)
- Deviations from the protocol must be discussed with the Sponsor (unless there is an immediate safety issue for a patient)
- Documentation of all protocol deviations is required

徹底したプロトコルの遵守

- プロトコルの署名頁(原本および全ての修正事項)に署名にて承認および同意を行います。
- プロトコルからの逸脱については、必ずスポンサーと審議する必要があります(但し患者の安全のための緊急避難はこの限りではありません)。
- プロトコルからの逸脱事項は、全て文書化する必要があります。

Initial and Ongoing Communication with IRB/IEC(1)

- Written documentation from IRB/IEC that "it is organized and operating according to GCP"
- Do not start the trial without written IRB/IEC approval
- The IRB/IEC will review and approve key documents including any patient completed materials or advertising

開始時および治験実施時の治験審査委員会/独立倫理委員会(IRB/IEC)との関わり(1)

- 「GCPに基づき計画され運営されている」というIRB/IECからの承認文書が存在します。
- IRB/IECからの承認文書がなければ、治験を開始することができません。
- IRB/IECは、患者と取り交わされた書面や治験募集要項等の重要書類の査察と承認を行います。

Initial and Ongoing Communication with IRB/IEC (2)

- As the trial progresses, provide IRB/IEC with:
 - Any updated Investigator Brochure & safety information
 - Any Protocol Amendments
 - Regulatory Safety Reports (according to local requirements)
 - Any other change in the study (e.g. increase in target number of subjects to be enrolled at your site)
 - Other information that they may require for your site

開始時および治験実施時の治験審査委員会/独立倫理委員会(IRB/IEC)との関わり(2)

- 治験を進めていく中で、IRB/IECに以下のものを提出して下さい。
 - 治験薬概要書および安全情報の最新版
 - プロトコルの修正事項
 - 規制安全報告書(現場の要請に従って)
 - その他、治験での変更点(例:担当実施施設に登録予定の被験者数の増加)
 - その他、担当実施施設に要求される可能性のある情報

Investigational Product (IP) Accountability

Investigator Responsibilities:

- The investigator(s) should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator's Brochure, in the product information and in other information sources provided by the Sponsor. (ICH 4.1.2)

治験薬 (IP) の説明責任

治験責任医師の責務は次の通りです。

- 治験責任医師は、治験薬の適切な使用法につき精通している必要があります。適切な使用法とは、試験プロトコル、最新の治験薬概要書、薬剤情報、およびスポンサー企業からのその他情報に記載されている内容を含みます。(ICH 4.1.2)

Investigational Product (IP)



治験薬 (IP)



Investigational Product (IP) – Record Keeping

- Records should include dates, quantities, batch/ serial numbers, expiration dates, and the unique code numbers assigned to the investigational product(s) and trial subjects; as well as that subjects were provided the doses specified by the protocol and reconcile all investigational product(s) received from Sponsor. (ICH 4.6.3)

治験薬 (IP) – 記録の保存について

- 記録事項には、日付、数量、製造番号、有効期限、治験薬および被験者に割り当てられた特定番号が必要です。同様に、被験者に対してプロトコルで規定した容量の治験薬が投与されたことを記録し、これがスポンサーから受け取った全ての治験薬と一致しているかを確認する必要があります (ICH 4.6.3)。

Investigational Product (IP) – Record Keeping

- Some of the documents you may use during your study are:
 - Investigational Supply Shipment Order
 - Clinical Trial Supply Return Form
 - IP Accountability Log & Reconciliation
 - IP Dispensing Record
 - Temperature Log
 - IP Destruction Form
 - Drug Transfer Form etc, etc.

治験薬 (IP) – 記録の保存について

- 治験期間中に使用する可能性のある書類は以下の通りです。
 - 治験必要備品発注伝票
 - 治験必要備品返却伝票
 - 治験薬 (IP) 説明責任記録および内容確認
 - IP 投薬記録
 - 温度管理記録
 - IP 廃棄伝票
 - 薬剤移送伝票、他

Investigational Product (IP) – Destruction

- Unused IP can be destroyed at:
 - investigational site if appropriate facilities meet local regulatory requirements
 - local third party contractor if meet local regulatory requirements
 - sponsor facilities
- Facility must be able to safely handle and destroy the IP in accordance with all relevant regulations
With Sponsor approval!

治験薬 (IP) – 廃棄について

- 未使用のIPは以下の場所で廃棄が可能です。
 - 地域条例の条件を満たす適切な設備を持つ、治験の実施設
 - 地域条例の条件を満たす、地域の第三者受託業者
 - スポンサーの施設
- 廃棄施設は、関連する全ての法規に従い、IPを安全に取扱い破棄できる場所である必要があります。

スポンサーの承認が必要です！

Informed Consent

- THIS IS ONE OF THE FUNDAMENTAL ASPECTS OF RUNNING A TRIAL
- Process for meaningful exchange of study information between the investigator and subject
- Must be personally signed and dated by all parties before any study procedures begin
- Documentation in source that the subject signed/ dated the consent prior to study participation
- Any changes to the Informed Consent form need to be signed by study participants

インフォームドコンセント

- インフォームドコンセントは、治験を実施する上で根幹となる要素の1つです。
- 治験責任医師と被験者間の、治験に関する有意義な情報交換の過程です。
- 治験の手続きが開始される前に、治験の全関係者が日付入りの署名する必要があります。
- 被験者が治験への参加に先立って同意をし、日付入りの署名をしたという文書です。
- インフォームドコンセントの書式に変更があった場合は、治験参加者の署名が必要となります。

Safety Reporting: Adverse Events

- Report all Adverse Events (AEs)
- Report all Serious Adverse Events (SAEs) immediately (within 24 hours of being aware of event) to the sponsor with prompt follow-up information
- Report SAEs to IRB/IEC if required by local /regional regulations
- Do not use subject names (only subject numbers) and do not relay personal information such as addresses, phone numbers next of kin etc.

安全報告: 有害事象について

- 全ての有害事象(AEs)について報告して下さい。
- 重篤有害事象(SAEs)については、スポンサーに対しフォローアップ情報とともに速やかに(覚知から24時間以内に)報告して下さい。
- 地域または地方の規制がある場合は、IRB/IECに対してもSAEsについて報告して下さい。
- 被験者の氏名は用いず、被験者番号のみ使用して下さい。また住所、電話番号、最近親者等の個人情報については回答しないで下さい。

Source Documentation: Purpose

- Verify each subject's existence
- Reported study conclusions can be reconstructed based on documentation
- Document and explain any protocol deviations

原資料: その意味合い

- 各被験者が存在していることを確認します。
- 報告済の試験結論を、これに基づき再構築することができます。
- プロトコルの逸脱について文書化し説明します。

Recommended Contents of Source Documents

- Subject identifiers
- Medical history
- Baseline presentation
- Clear evidence of study participation
- Study treatment information

推奨される原資料の内容

- 被験者の存在を確認できるもの
- 病歴
- 被験者の治験薬投与前の状態
- 治験の参加を示す明確な根拠
- 治験における治療の情報

Recommended Contents of Source Documents (2)

- Clear evidence of study progress and ongoing clinical course/evaluation:
 - Results of diagnostic tests
 - Documentation of adequate care for AE/SAEs & review of lab results
- Notations for each study visit, including:
 - Each visit date and any AE/SAEs occurring
 - Study Medication dose changes
 - Concomitant medication

推奨される原資料の内容(2)

- 治験の経過および進行中の臨床経過・臨床評価の明確な証拠
 - 診断的検査の結果
 - 有害事象・重篤有害事象に対する適切な処置および検査値評価の記録
 - 以下の事項を含む、治験中の訪問記録
 - 訪問日および有害事象・重篤有害事象の発生
 - 治験薬の使用量の変更
 - 併用薬剤

Source Data

- **All information** in original records of clinical findings, observations or other activities in a clinical study necessary for the reconstruction and evaluation of the study.

ICH 1.51

Source data are contained in source documents!

Source Documents

- **Original documents, data, and records;**
 - Hospital records, clinical/office charts, laboratory reports/notes, subject diaries & evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, X-rays, scans, etc.

ICH 1.52

原データ

- 元の記録の臨床所見、観察内容、その他治験での行為に関する全ての情報は、治験の再構築やその評価を行うのに不可欠です。

ICH 1.51

原資料

- 元となる書類、データ、記録;
 - 病院記録、臨床/事務カルテ、検査報告/記録、被験者日誌と評価チェックリスト、調剤記録、自動計測器の記録データ、X線写真、CT、その他

ICH 1.52

原データは原資料に包含されます!

Source Data – Vitally Important

- **First place** where the clinical observations were recorded
- Part of the subjects medical records or study participation notes
- Property of the investigator/hospital (and/or subject)
- Should be written in real time, not weeks or months after an event

原データ : 極めて重要です

- **まず最初に**、臨床観察が記録される場です。
- 被験者の医学的記録、もしくは治験参加記録の一部です。
- 治験責任医師・病院(および被験者)の所有物です。
- **すぐに**記録するべきであり、出来事の発生から数週、数カ月の経過後に書くものではありません。

The Case Report Form (CRF) as a Source Document

- The CRF may suffice as the source document for data needed solely for trial purposes (i.e., not essential to the clinical care of subjects and not routinely recorded in clinical practice). Examples are:
 - patient self-rating assessments
 - visual analogue scales
 - repeated vital signs, etc
- The Protocol would define what can be source in the CRF

原資料としての症例報告書(CRF)

- 症例報告書(CRF)は、治験の目的にのみ必要なデータに関しては、原資料としての要件を満たせる場合があります(即ち、被験者の臨床ケアには重要でない場合、臨床現場で習慣的には記録されないものである場合)。具体例は以下の通りです。
 - 患者の自己採点型評価
 - 視覚的アナログスケール(VAS)
 - 繰り返しのバイタル測定、その他
- CRFにおいて何が情報源となり得るのか、プロトコルが定義していることがあります。

Source Documentation Verification (SDV)

- Verification of CRF data entries against information in the subject's medical records and other available source documents fulfils several purposes:
 - Determines completeness & accuracy of CRF data and authenticates it
- Per ICH, a documented agreement between site and investigator on which source documents are to be accessed to verify CRF data should be in place
 - SDV Agreement

原資料の検証(SDV)

- 被験者の医療記録やその他の入手できる資料からの情報に対し、症例報告書(CRF)の入力データが異なる場合、原資料の検証には次のような目的があります。
 - CRFデータの完全性と正確性を確定し、信頼性を保障する。
- CRFデータの照合目的で原資料にアクセスできるという同意文書が、ICHを通じて実施施設と治験責任医師の間で締結されることが望まれます。
 - 原資料の検証に関する同意

Why is SDV important?

- *"It is the responsibility of the investigator to make all data available to the sponsor/monitor and relevant authorities for verification and audit and inspection purposes"*

Ref. Applied clinical trials
Sept 1994, 3:9-38-45.

原資料の検証が重要な理由とは?

- 「治験責任医師は、評価・監査・査察の目的において、スポンサーやモニター、関連機関に対し、全てのデータを利用できるようにする責務がある」

Ref. Applied clinical trials
Sept 1994, 3:9-38-45.

SDV

- To be completed by the monitor on an ongoing basis throughout the study
- MUST be completed before the CRF is completed and finalized
- Should be performed at every monitoring visit
- Monitors will keep a log of which patients they have performed SDV on

原資料の検証:SDV

- 治験期間を通じて継続的に、モニターが検証します。
- 症例報告書が完成しまとめられる前に、完了している必要があります。
- モニター訪問の都度、実施する必要があります。
- モニターは、どの患者の原資料に検証を行ったか記録をつけます。

Electronic Subject Records

- Data must be retrievable and reproducible in a readable form
- Direct access to the relevant data must be available at all times
- Printouts (signed & dated) are required of the electronic data if:
 - The monitor cannot view subject data directly, or
 - The reliability of computer system is in question

被験者の電子記録

- データは、解読可能な状態で検索および複写ができる必要があります。
- 関連データへの直接アクセスが常時できる必要があります。
- 以下の場合、電子記録を印刷(日付および署名入り)することが義務付けられます。
 - モニターが直接被験者データの閲覧ができないもしくは
 - コンピューターシステムの信頼性に疑問がある

Electronic Source Documentation

- Required features
 - Secure, limited access
 - Passwords, User names
 - Regular backups
 - Audit trail
 - User manual/Upgrade information
 - Deployment/Installation documentation
 - Validated/ tested
 - Re-viewable by monitor, auditor and FDA

原資料の電子化

- 要件
 - 安全性、限定的なアクセス
 - パスワード、利用者氏名
 - 定期的なバックアップ
 - 監査証跡(オーディット・トレール)
 - 利用者マニュアル/アップグレード情報
 - 展開/設定資料
 - 有効確認/ 検査済確認
 - モニター、監査員およびFDAによる査察が可能

Essential Documents for the Conduct of the Clinical Trial

ICH Section 8



治験実施のための 必須文書

ICH Section 8



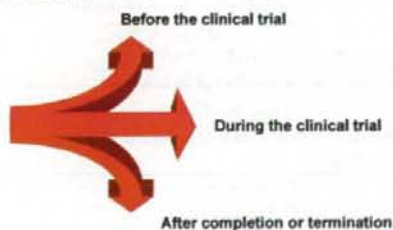
Essential Documents

- Permit evaluation of trial conduct and data quality
- Demonstrate compliance of the investigator and the sponsor
- Assist in trial management
- Confirm validity of trial conduct and integrity of data during audit / inspection
- Important to have these documents during the trial and as an archive after the trial

必須文書

- 治験の実施およびデータ精度について評価されることを容認します。
- 治験責任医師およびスポンサーのコンプライアンスを明示します。
- 治験の運営を支援します。
- 監査や査察の間、治験実施の妥当性とデータの完全性を保証します。
- 治験中に必須文書を保持すること、そして治験後に保管記録として維持することが重要です。

Documents are grouped in three sections



文書の3グループへの区分



Before the Trial - Required in Site Files:

- Investigator's Brochure
- Signed protocol and amendments
- Sample CRF
- Consent form, any other Information given to subjects & advertisements
- Financial aspects & Insurance statement (if required)
- Signed agreements
- Dated IRB/IEC approvals
- IRB/IEC composition
- Regulatory Authority approvals
- CVs of investigator & sub-investigators
- Lab normal ranges & procedures
- Instructions for handling investigational products
- Shipping records for IP(s)
- Decoding procedures for blinded trials
- Trial initiation monitoring report
- 1572 if study under an IND

治験前 — 実施施設に必要な書類

- 治験薬概要書
- 署名済のプロトコルおよび変更事項
- 症例報告書のサンプル
- 同意書の書式、その他被験者や募集要項に提供した情報
- 経理状況、保険説明(要求される場合)
- 署名済の同意書
- 日付確認されたIRB/IECの承認書
- IRB/IEC 組織図
- 規制当局の承認書
- 治験責任医師および副責任医師の履歴書
- 検査値の正常範囲および手順
- 治験薬の取り扱い説明書
- 治験薬の輸送記録
- 盲検化試験における検号手順
- 治験開始時のモニター報告
- 製薬治験である場合には治験責任医師の誓約書(FDA Form 1572)

During the Trial - Required in Site Files:

- Investigator's Brochure updates
- Revisions to:
 - Protocol/CRF
 - IC / Advertisements
- Dated & documented IRB/IEC approvals & continuing review of trial
- CVs of new sub-investigators
- Updates to lab normal ranges & procedures
- Documentation of IP shipment
- Relevant communications
- Signed informed consent forms
- Source documents
- Copies of CRFs and corrections
- Notification to sponsor/IRB/IEC of SAEs
- Notification by sponsor of safety information
- Subject Screening Log
- Subject Identification Code List
- Subject Enrolment Log
- IP accountability at the site
- Signature sheet
- Record of retained samples

治験中 — 実施施設に必要な書類

- 治験薬概要書の最新版
- 以下の書類の改訂版
 - プロトコル、症例報告書
 - インフォームドコンセント、募集要項
- 日付証明されたIRB/IECの承認書および治験の継続審査
- 新たな副責任医師の履歴書
- 検査値の正常範囲および手順の最新版
- 治験薬の輸送証明
- 関連部署との情報交換
- 署名済のインフォームドコンセント
- 原資料
- 症例報告書のコピーおよび訂正項目
- スポンサー、IRB、IECに対する重大有害事象の通知書
- スポンサーによる安全情報の通知
- 被験者の予備選別記録
- 被験者の識別コード一覧
- 被験者の登録記録
- 治験薬の現場における説明責任
- 署名用紙
- 保管サンプルの記録

After the Trial - Required in Site Files:

All the previous documents and:

- Investigational Products accountability at site
- Documentation of investigational product destruction (if done at site)
- Completed Subject Identification Code list
- Final report to IEC/IRB
- You need to retain these documents until A Co. tell you that you may destroy them.

治験後 — 実施施設に必要な書類

前述した全ての書類、および以下の書類

- 実施施設における治験薬の説明責任
- 治験薬の破棄証明(実施施設で破棄された場合)
- 治験を終了した被験者の識別コード一覧
- 独立倫理委員会/治験審査委員会(IEC/IRB)への最終報告書
- A社がその破棄を許可するまで、これらの書類を保管している必要があります。