

ランダム割り付けの意義

- 偶然の要素にもとづいて
- プタミフルをランダムに割り付ける
- すべてのブタインフルエンザがよくなる要因
 - ▶ 測定できないものも含めて
- プタミフルを飲むか飲まないかと
 - ▶ 無関係になるので
- 安心して治療効果が調べられる

37

ランダム割り付けをしていないと

- ブタインフルエンザがよくなる要因がことなる
 - ▶ 年齢
 - ▶ 食事
 - ▶ 睡眠
 - ▶ ...
- こういった条件をすべてそろえると
 - ▶ 一方のグループに「治りやすい人」ばかりが偏らない

38

ランダム割り付けなしでも

- ブタインフルエンザがよくなる要因を細かくそろえれば
- そろえた中ではブタインフルエンザが治りやすい人ばかり偏らないので
- ランダム割り付けを行っていない研究でも
 - ▶ 治療効果が調べられます

39

残念ですが問題があります

- すべてのブタインフルエンザがよくなる要因
 - ▶ 調べられません
- 測定できない要因
- 未知の要因
- ランダム割り付けをしていない研究の限界
- これ以上はどうしようもありません

40

Efficacy と Effectiveness

- Efficacy
 - ▶ 理想的な有効性
 - ▶ 臨床試験のような実験的にコントロールされた状況での有効性
- Effectiveness
 - ▶ 市販後の使用実態下での有効性
 - ▶ 併用薬、臓器機能、服薬遵守状況...
 - ▶ 観察研究でないとわかりません

41

安全性の評価

- 市販前のランダム化臨床試験
 - ▶ 有効性の検証が目的
 - ▶ 高々1000名規模
 - ▶ 1万人に1名といった重篤な有害事象はわからない
- 有害な作用を調べる
 - ▶ ランダムに割り付けることは倫理的に問題
- 観察研究からのエビデンスが最も重要

42

研究にはコントロールを！

- 理想のコントロールは観察できない
 - ▶ 佐藤さんがブタミフルを飲まなかった
- 現実のコントロール
 - ▶ 必要最低限の条件
- 治療効果であるためには
 - ▶ 1つのグループの2つの状態の比較
 - ▶ 「ブタミフルを飲む」かどうかをランダムに決める

43

どちらも重要です

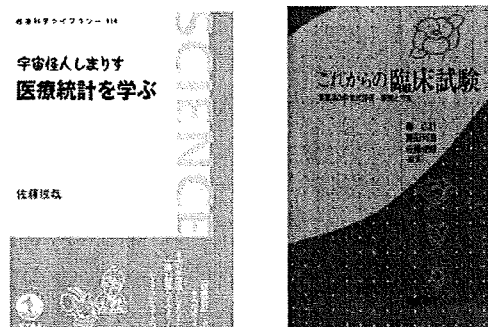
- ランダム化臨床試験
 - ▶ 治療効果の科学的検証
- 観察研究
 - ▶ 使用実態下での有効性の評価
 - ▶ まれな有害作用については唯一の情報源

44

文 献

- 佐藤俊哉. 宇宙怪人しまりす 医療統計を学ぶ. 岩波科学ライブラリー114, 2005.
- 椿広計、藤田利治、佐藤俊哉、編. これからの臨床試験. 朝倉書店, 1999.

45



GCPと基準適合性調査


独立行政法人
医薬品医療機器総合機構(PMDA)
信頼性保証部 山口光峰

1

医薬品医療機器総合機構って？

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

アピール大作戦実施中！！
PMDAと呼んでください。



より有効で
より安全な
医薬品や医療機器を
より早く
患者のみなさまに届ける

2

PMDAの理念

わたしたちは、以下の行動理念のもと、医薬品、医療機器等の審査及び安全対策、並びに健康被害救済の三業務を公正に遂行し、国民の健康・安全の向上に積極的に貢献します。

- 1 国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき、医療の進歩を目指して、判断の遅滞なく、高い透明性の下で業務を遂行します。
- 1 より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く医療現場に届けることにより、患者にとっての希望の架け橋となるよう努めます。
- 1 最新の専門知識と数智をもった人材を育みながら、その力を結集して、有効性、安全性について科学的視点での確かな判断を行います。
- 1 国際調和を推進し、積極的に世界に向かって期待される役割を果たします。
- 1 過去の多くの教訓を生かし、社会に信頼される事業運営を行います。

4

PMDAの業務

- 医薬品医療機器の有効性・安全性の審査・調査
 - 治験相談・申請前相談
 - 有効性・安全性の審査
 - GLP、GCP、承認申請資料の信頼性の基準への適合性調査、GMP調査
- 信頼性保証部
- 医薬品医療機器の安全対策
 - 安全性情報の一元的収集（データベース）
 - 安全性情報の科学的評価・分析と調査・検討
 - 情報の提供（インターネット）・消費者くすり相談
- 医薬品等の副作用・感染による健康被害の救済
 - 医療費、障害年金、遺族一時金等を支給
 - スモン、HIVの被害者に健康管理手当等を支給

PMDAホームページ <http://www.pmda.go.jp>

4

信頼性保証部の組織と業務

担当グループ	業務内容
GCPグループ	GCP実地調査 (新医療用医薬品、後発医療用医薬品、医療機器)
GPMPSPグループ (GPSP)	再審査及び再評価資料適合性調査 ・医療用内服剤形剤別の品質再評価資料適合性調査
GLPグループ	GLP適合性調査 (医薬品及び医療機器)
適合性書面調査グループ	基準適合性書面調査 (新医薬品及び医療機器)

5



東京倶楽部ビル
信頼性保証部

新館ヶ関ビル

(独)医薬品医療機器総合機構信頼性保証部
東京都千代田区霞ヶ関3-2-6 東京倶楽部ビル4階

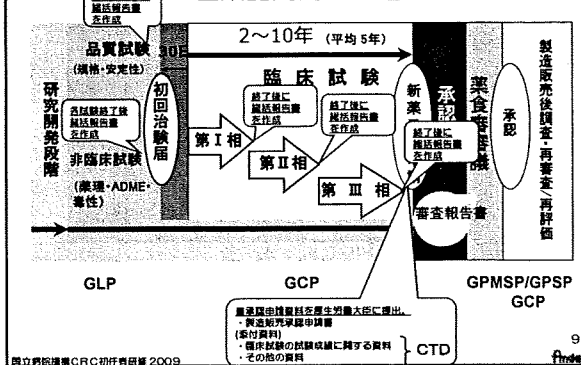
4

本日の内容

1. 承認申請資料とは？
2. 承認申請資料の信頼性保証とは？
3. 臨床試験成績に対する基準適合性調査とは？
4. 実地調査からみた留意点とCRCに期待すること

1. 承認申請資料とは？

医薬品開発の経過

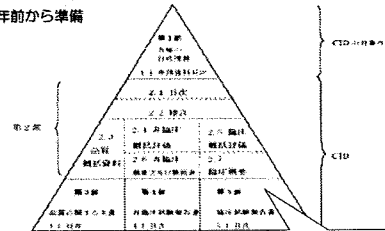


CTD : Common Technical Document

ICH-4 : 新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について

ICD (ICH-4) の構成の概要図

申請の1~2年前から準備



治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (ICH-E3)

(平成8年5月1日付け薬審第355号厚生省薬務局審査課長通知)

1. 標題ページ
2. 概要
3. 目次
4. 略号及び用語の定義一覧
5. 倫理
 - 5.1 治験審査委員会 (IRB)
 - 5.2 治験の倫理的实施
 - 5.3 患者への情報及び同意
6. 治験責任医師等及び治験管理組織
7. 緒言
8. 治験の目的
9. 治験の計画

IRBの承認状況が記載されている

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (ICH-E3)

10. 治験対象患者
 - 10.1 患者の内訳
 - 10.2 治験実施計画書からの逸脱
11. 有効性の評価
 - 11.1 解析したデータセット
 - 11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性
 - 11.3 治療の遵守状況の測定
 - 11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表
 - 11.4.1 有効性の解析
 - 11.4.2 統計・解析上の論点
 - 11.4.3 個別反応データの作表
 - 11.4.4 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係
 - 11.4.5 薬物-薬物及び薬物-疾患の相互作用
 - 11.4.6 患者ごとの表示
 - 11.4.7 有効性の結論

通常、重要な治験実施計画書からの逸脱が記載されている

有効性の評価にどのようなデータセットを用いたか記載されている

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (ICH-E3)

- 12. 安全性の評価
 - 12.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量
 - 12.2 有害事象
 - 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
 - 12.3.2 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
 - 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
 - 12.4 臨床検査値の評価
 - 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
 - 12.6 安全性の結論
- 13. 考察と全般的結論
- 14. 本文中には含まないが、引用する表、図及びグラフ
- 15. 引用文献の一覧表
- 16. 付録

重篤な有害事象報告等を基に詳細な情報が記載されている

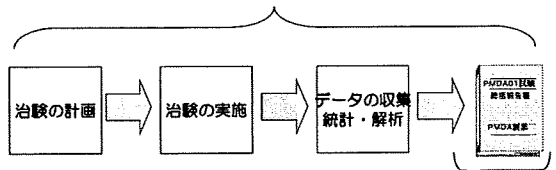
被験者個別の情報が添付されている

13

2. 承認申請資料の信頼性保証とは？

14

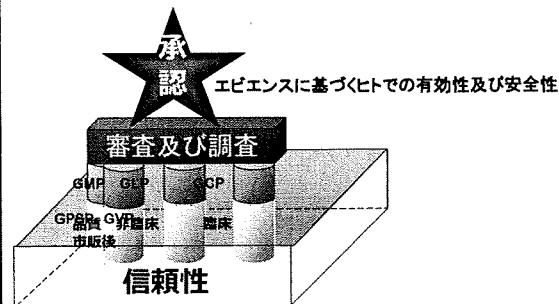
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令) を遵守し、実施・作成する必要がある。



申請資料の信頼性の基準 (薬事法施行規則第43条) に基づき、収集され、且つ、作成されたものでなければならない。

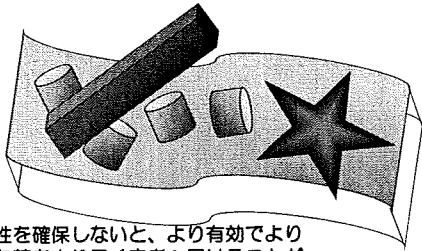
総括報告書は、信頼性のあるデータに基づき作成されている。

信頼性の裏付け



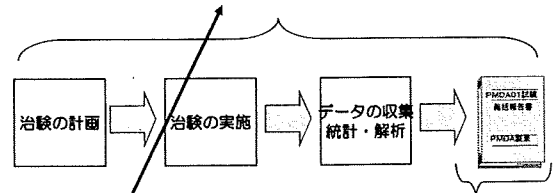
もし信頼性のないデータに基づき総括報告書が作成されていたら.....

信頼性の裏付けが脆弱であると・・・
ヒトでの有効性及び安全性が評価できない



信頼性を確保しないと、より有効でより安全な薬をより早く患者へ届けることができない

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令) を遵守し、実施・作成する必要がある。



基準に適合して作成されているか？

申請資料の信頼性の基準 (薬事法施行規則第43条) に基づき、収集され、且つ、作成されたものでなければならない。

3. 臨床試験成績に対する基準適合性調査とは？

2つの調査があります

基準適合性調査のPMDAによる実施

薬事法第十四条 (抜粋)

5 第二項第三号の規定による審査においては、当該品目に係る申請内容及び第三項前段に規定する資料に基づき、当該品目の品質、有効性及び安全性に関する調査を行うものとする。この場合において、当該品目が同項後段に規定する厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、あらかじめ、当該品目に係る資料が同項後段の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。

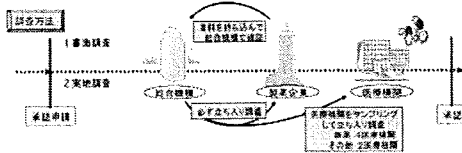
同 第十四条の二 (抜粋)

2 厚生労働大臣は、前項の規定により機構に審査及び調査(以下「審査等」という。)を行わせるときは、…。この場合において、厚生労働大臣は、前条第一項又は第九項の規定による承認をするときは、機構が第五項の規定により通知する審査等の結果を考慮しなければならない

日本における治験の信頼性調査の現状について

治験の信頼性調査とは
医薬品の承認申請に提出される臨床試験に関する資料において、「医薬品の臨床試験の実施の基準」に定める省令(平成9年厚生労働省令第4号等、GCP省令)に反して収集されたか、作成されたものであるかどうか、厚生労働大臣の委託を受けた(独)医薬品医療機器総合機構が調査するもの(薬事法第43条第4項及び第44条の2第1項)

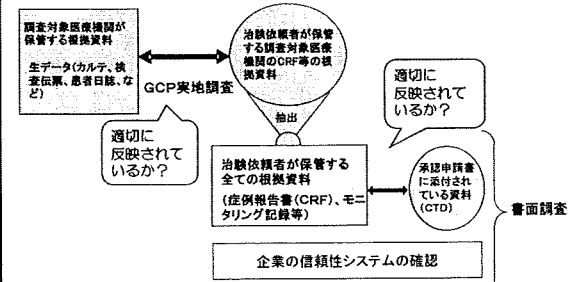
平成21年度より、総合機構職員が製薬企業等に訪問するよう書面調査も実施。



第3回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会資料より

PMDAによる基準適合性調査

生データから申請資料までの信頼性を確認する。



IRBに関する指摘事項の例(1)

- ◆「医学、歯学又は薬学の専門的知識を有する者以外の委員」に該当する委員が欠席した状況で開催されていた。

非専門委員のこと

- ◆「医学、歯学又は薬学の専門的知識を有する者以外の委員」及び「実施医療機関と利害関係を有しない委員」については、それぞれ1名以上が出席して開催すべきところ、両条件を兼ねる委員1名のみ出席で開催されていた。

31

国立医薬品管理センター 2009

IRBに関する指摘事項の例(2)

- ◆出席した5名のうち1名が治験責任医師であったため、4名の委員で審議及び採決を行っていた。

- ◆治験審査委員会の記録が議結果のみの記載であり、不十分なものであった。



32

国立医薬品管理センター 2009

IRB開催に関する留意点

- ◆IRBの手順書に、成立要件を明確、かつ、妥当に規定しておく。
- ◆IRB開始前に成立要件に必要な委員が参加しているか確認を。
- ◆実施医療機関の長、当該治験に関与する治験責任医師等は審議及び採決に参加することはできない。
- ◆持ち回り審議は認められない。
- ◆審議及び採決に参加した委員名簿を含む議事要旨あるいは議事録を作成しなければならない。

CRCも

治験責任医師等が情報提供することはよい

33

国立医薬品管理センター 2009

GCP第31条（継続審査等）とは？

- ・ 治験の期間が1年を超える場合
- ・ 重篤で予測できない副作用等について治験依頼者から通知を受けた場合
- ・ 重篤な有害事象について治験責任医師から通知を受けた場合
- ・ 被験者の同意の意思に影響を与える情報により、説明文書を改訂した場合、等

治験の継続についてIRB審議しなければならない

34

国立医薬品管理センター 2009

継続審査に関する指摘事項の例(1)

- ◆治験期間が1年を超える場合の治験継続の適否の審査（年1回以上）について、IRBが開催されていなかった。

1年を超えてから開催されていた

複数年契約をしている医療機関でよく見られる

- ◆治験実施計画書の変更に関する情報を受けて説明文書が改訂されたが、これについてIRBで審議されていなかった。

35

国立医薬品管理センター 2009

継続審査に関する指摘事項の例(2)

- ◆治験依頼者から重篤で予測できない副作用が報告されたが、当該医療機関で治験を継続して行うことの適否についてIRBは迅速審査により行われていた。

治験受託数が多い医療機関、IRB開催が不定期あるいは数ヶ月に1度開催の医療機関でよく見られる

36

国立医薬品管理センター 2009

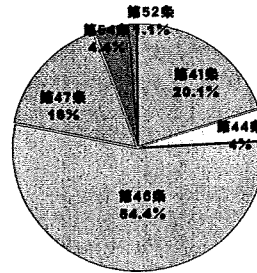
継続審査、迅速審査に関する留意点

- ◆迅速審査では行えない事例
 - 治験を行うことの適否 ← 1番最初のIRB
 - 説明文書の改訂
 - 安全性情報（治験依頼者からの報告、自施設で発現した重篤な有害事象）報告による治験継続の適否
- ◆軽微な変更に関して、迅速審査で承認を行う場合の条件を明確に規定しておくこと。

国立病院機構GRC初任者研修 2009

37

医療機関の個別症例に関する指摘について(平成19年度)



- GCP第41条第2項 (55件)
 - ・保管の不備（診察録、検査伝票等）
- GCP第44条 (11件)
 - ・適時及び除外基準の違反
- GCP第46条第1項 (149件)
 - ・検査関係未実施、検査記録・方法の不遵守等
- GCP第47条第1項 (44件)
 - ・併用薬、検査関係及び有害事象等の記録不備
- GCP第54条第3項 (12件)
 - ・再発症の未記録
- GCP第52条第1項 (3件)
 - ・同意文書の署名不備

GCP第46条=54.4%

国立病院機構GRC初任者研修 2009

38

平成20年10月1日運用通知改正 GCP第46条 (治験実施計画書からの逸脱) とは？

緊急の危険回避による逸脱の場合、治験依頼者及び実施医療機関の長に文書を直ちに提出しなければならない。
(医師主導治験の場合は、医療機関の長へ提出)

実施計画書からの逸脱について、理由のいかんによらず（軽微な逸脱も）すべて記録しておくこと。

国立病院機構GRC初任者研修 2009

39

逸脱に関する指摘事項の例

- ◆治験実施計画書で規定されている〇〇の検査が実施されていなかった。
- ◆治験実施計画書で△△の有害事象が発現した場合は中止することと規定されているが、△△発現後も継続して治験薬が投与されていた。
- ◆他院で併用禁止薬が投与されていた。
- ◆治験実施計画書からの逸脱について、その理由等を説明した記録を作成していなかった。

国立病院機構GRC初任者研修 2009

40

GCP第44条（被験者となるべき者の選定）とは？

被験者の人権保護、安全性確保

選択・除外基準は、対象となる疾患や被験者の安全性を考慮して設定されており、治験への参加の適否は慎重に検討しなければならない。



国立病院機構GRC初任者研修 2009

41

被験者選定に関する指摘事項の例

- ◆選択基準では「軽度の高血圧」と規定されているが、被験者は「中等度の高血圧」であった。
- ◆除外基準では「肝障害または腎障害を有している患者」と規定されているが、投与開始前の臨床検査が未実施であり、治験参加の適格性を確認せずに治験に組み入れていた。
- ◆除外基準では「NSAIDの常用者」規定されているが、NSAIDが投与されている被験者が治験に組み入れていた。

国立病院機構GRC初任者研修 2009

42

選択・除外基準不遵守、逸脱症例データの取扱いについて

- ◆ 選択・除外基準に抵触する不適格症例の登録。
- ◆ 投与規定（増量・減量基準等）や中止基準の不遵守
- ◆ 併用禁止薬の投与



最終的には、その被験者のデータが採用されないケースがある（治験依頼者が判断する）。

FAS解析とPPS解析

「臨床試験のための統計的原則」について
（平成10年11月30日医薬審第1047号）より

FAS=Full Analysis Set

Intention-to-treat の原則*に可能な限り近づけた被験者集団。最大の解析対象集団は、ランダム化が行われた全被験者から、除くべき理由のある最低限の被験者を除外した集団である。



PPS=Per Protocol Set

データの集合であり、そのデータは基礎となる科学的モデルに従い試験治療の効果をよく示すと十分考えられる程度に治験実施計画書を遵守した部分集団から得られる。遵守には、試験治療への曝露、測定値の利用可能性及び大きな治験実施計画書違反がないことが含まれる。

*Intention-To-Treat の原則 Intention-To-Treat Principle

治療に用いる治療方針により得られる効果は、実際に受けた試験治療ではなく、被験者を治療しようとする意図（予定した試験治療）に基づくとより適もよく評価できる。ということを中心とする原則。この原則から、一つの試験治療グループに割付けられた被験者は、予定した試験治療のコースを遵守したかどうかにかかわらず、割付けられたグループのまま追跡され、評価され、解析されるべきであることが求められる。



FAS解析とPPS解析

「臨床試験のための統計的原則」について
（平成10年11月30日医薬審第1047号）より

一般に、二つの解析集団が著しく乖離するのは、治験実施計画書が遵守されていない場合、治験実施計画書に不備がある場合などが考えられる。どちらも試験の信頼性を損なうものであることから、試験の計画、実施に当たっては二つの解析集団ができるだけ一致するよう努力すべきである。このためには、すべての被験者を可能な限り追跡することも重要である。また、何らかの原因により二つの解析対象集団に乖離が生じた場合には、乖離の原因を明らかにしてそれが結果の偏りをもたらす可能性を吟味し、さらに二つの集団で解析結果がどのように異なるかを検討する必要がある。

臨床データの取り扱い例

1. 0%違反

症例番号	内容	遵守			担当医のコメント
		FAS	PPS	安全性	
###-1	問意を取付しなかった	x	x	x	失念した。

2. 選択・除外基準違反

症例番号	内容	遵守			担当医のコメント
		FAS	PPS	安全性	
###-2	心疾患のある患者	o	x	o	安全性に影響はないと考え、エントリーした。

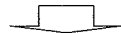
3. 併用禁止薬の投与

症例番号	内容	遵守			担当医のコメント
		FAS	PPS	安全性	
###-6	併用禁止薬である××××を投与した	x	x	o	失念した。

4. 服薬コンプライアンスの不遵守

症例番号	内容	遵守			担当医のコメント
		FAS	PPS	安全性	
###-5	規定では期間中80%以上の服薬率とされているが、77%であった	o	x	o	被験者の都合で服薬できず、未服薬が発生した。

- ◆ 画像検査、臨床検査等の欠測の取扱い（治験依頼者が判断）



投与開始前の検査データがない場合

治験薬投与による変化は、治験薬投与と開始前のデータと比較するため、投与開始前のデータがないと比較できない。

投与開始後のデータがあっても欠測した検査項目すべて解析から除外される場合が多い。

投与開始後の検査データの一部がない場合

欠測した項目のみ解析から除外する場合が多い。



逸脱の背景を考えてみましょう

- ◆ 不適格症例の登録

・スクリーニングでのチェック漏れ。

- ◆ 投与規定（減量、増量）、中止基準の不遵守

・症例ファイル等の準備不足。

・チェック漏れ

・「あくまでも試験である治験」と「治療」の混同。

抗がん剤の治験でよく見られる

気持ちはわかるが・・・

◆併用禁止薬の投与

- ・チェック漏れ。
- ・他院で処方されてしまう。
- ・入院中の夜間・休日に処方されてしまう。
- ・わかりにくい併用禁止薬

外用剤は含む？
傾用の定義は？

◆検査項目欠測

- ・エントリー時は多くの検査があり、オーダーしたつもりが抜けていた。
- ・ルーチンでは測定しない項目のオーダー漏れ
- ・採血量不足による欠測

まれですが

49
国立病院機構GRC研修センター 2009

被験者選定、逸脱に関する留意点

◆急性疾患でない場合は、スクリーニングに時間をかけましょう。選択・除外基準や併用禁止薬については、診療録のチェックとともに被験者の方からの聞き取りも重要。

◆他院や入院中の夜間・休日での併用禁止薬投与については、情報提供を徹底するしかない。

なかなか難しい問題。
永遠のテーマかもしれません・・・

50
国立病院機構GRC研修センター 2009

◆短期間に頻回の来院スケジュールの場合は、同意時に具体的な来院日をカレンダー等で示し、来院可能かどうか確認しておく。
(カレンダーで来院日を示すと、予定している旅行の話等が思い出されることがある)

◆逸脱の記録は、再発防止、症例の取扱いのために必要です。

モニタリングで逸脱の有無確認

治験責任医師及び治験分担医師
全ての逸脱について記録作成

治験依頼者

プロトコル検討
再発防止策
プロトコルの検証

症例の取扱い
有効性・安全性に係るデータの評価・取扱い

治験依頼者への提出前に、治験責任医師は点検しなければならない。

EDCも

51
国立病院機構GRC研修センター 2009

GCP第47条（症例報告書等）とは？

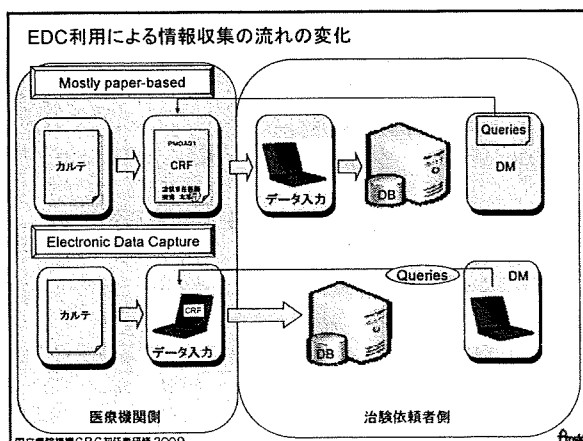
治験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成しなければならない。

変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。（監査証拠として保存）

治験依頼者への提出前に、治験責任医師は点検しなければならない。

EDCも

52
国立病院機構GRC研修センター 2009



CRF作成に関する指摘事項の例

- ◆ 臨床検査の異常変動を認めていたが、有害事象として取り扱っていなかった。
- ◆ CRFに記載された検査日や検査値が、原資料（検査伝票）と異なっていた。
- ◆ 有害事象〇〇が発現し、△△が投与されていたが、CRFに記載されていなかった。

54
国立病院機構GRC研修センター 2009

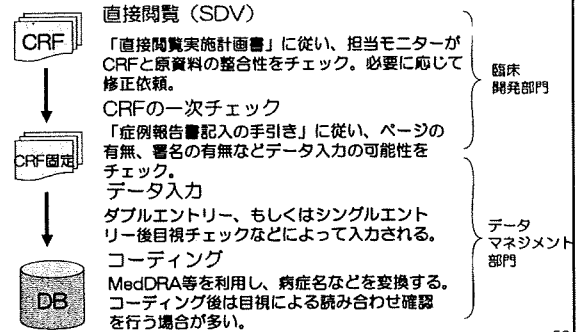
CRF作成もデータマネジメントの一部と考えよう

- ◆ CRFをある程度記入して、あとは治験依頼者まかせにいませんか？
- ◆ 正確でないCRFの場合、治験依頼者からの問い合わせ（DCFやクエリー等）が増え、直接閲覧（SDV）が増える。
- ◆ 治験責任医師の確認がないまま、CRFを治験依頼者に提出してませんか？

55

国立医薬品情報CRF担任者研修 2009

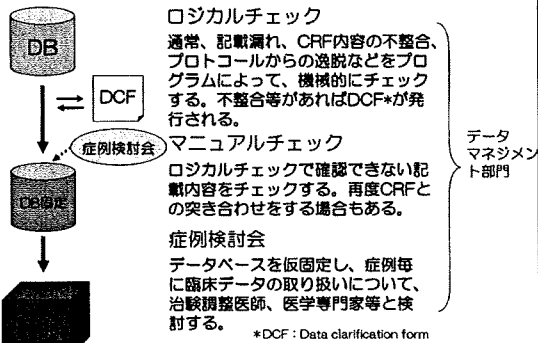
治験依頼者（申請者）によるQC業務例



56

国立医薬品情報CRF担任者研修 2009

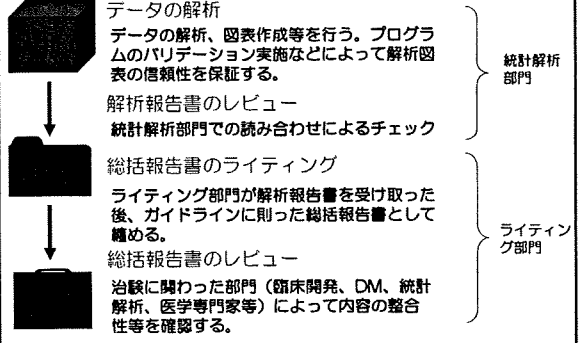
治験依頼者（申請者）によるQC業務例



57

国立医薬品情報CRF担任者研修 2009

治験依頼者（申請者）によるQC業務例



58

国立医薬品情報CRF担任者研修 2009

CRF記載不備があると・・・

- ◆ 症例報告書回収後、治験依頼者によるSDV
 - ◆ GCP実地調査
- などにより、CRFの記載内容を修正する

治験依頼者が作成している承認申請資料（総括報告書等）のデータを再入力し、再解析しなければならないこともある。

59

国立医薬品情報CRF担任者研修 2009

CRF作成に関する留意点

- ◆ 原資料（診療録）に必要な事項が記載されているか？

ex) 自覚症状等の有害事象の消失日。
「ない」場合は「ない」と記載。



- ◆ CRFの中で不整合はないか？

ex) 新たに薬剤が投与されているが、併用理由の疾患が有害事象とされていない。
有害事象回復日と併用薬投与期間が異なる。

60

国立医薬品情報CRF担任者研修 2009

- ◆ CRFの修正をおそれない。
修正の履歴（誰が、いつ修正したか）がわかるようにしておく。
- ◆ 細かいことは時間とともに忘れてしまう。
早い時期に原資料の記載確認、CRF作成とSDV実施を。欠測が早く発見できる。
- ◆ 正確なCRF作成をすることで、回収後の治験依頼者の作業や問い合わせが減り、その結果、治験責任・分担医師やCRCのDCF、SDV対応も減る。

61
ftr

国立病院機構CRC研修センター 2009

GCP第50条、第52条 (文書による説明と同意の取得)とは？

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。
<GCP第50条第1項>

第50条第1項又は第2項に規定する同意は、…説明を行った治験責任医師等及び被験者となるべき者（第3項に規定する立会人が立ち会う場合にあっては、被験者となるべき者及び立会人…）が日付を記載して、これに記名なつ印し、又は署名しなければ、効力を生じない。
<GCP第52条第1項>

62
ftr

国立病院機構CRC研修センター 2009

GCP第54条 (被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合)とは？

被験者の治験参加継続の意思に影響を与える可能性のある情報

第54条第1項
速やかに被験者へ伝え、参加継続意思の確認とともに文書に記録

第54条第2項
(必要に応じて)速やかに説明文書の改訂。医療機関の長へ報告

IRBからの承認。 治験責任医師

第54条第3項
改訂された説明文書による再同意

63
ftr

国立病院機構CRC研修センター 2009

同意・再同意に関する指摘事項の例

- ◆ 治験実施計画書に規定された投与前検査が同意取得に先立って実施されていた。
- ◆ 選択基準を満たすための前治療薬のwash outが同意取得に先立って実施されていた。
- ◆ 同意文書には、説明を行った治験責任医師の日付の記載がなかった。
- ◆ 説明文書を改訂したが、治験参加中の被験者に対して、文書による再同意を得ていなかった。

64
ftr

国立病院機構CRC研修センター 2009

同意、再同意に関する留意事項

- ◆ 治験のためのスクリーニング検査やwash out等も同意取得後に。
- ◆ 忘れがちな同意日の記入・・・
- ◆ 被験者の意思に影響を与える情報が得られたために説明文書を改訂した場合、治験参加中の被験者の再同意取得を忘れずに。
- ◆ 改訂したら、古い説明文書と混在しないよう注意。

65
ftr

国立病院機構CRC研修センター 2009

EDC利用に関する留意事項

- ◆ ユーザー管理について
 - IDを交付されたユーザーは治験依頼者による教育訓練を受講しているか？
⇒ 利用方法を熟知しているか否か。
 - ユーザー認証が適切に運用されている。
⇒ IDを交付されたユーザーはID、パスワードを適切に管理しているか否か。
 - 電子症例報告書への入力が適切な者により行われている。
⇒ 利用権限がないユーザーが入力していることはないか。
- ◆ 電子症例報告書(写)の保存について
 - 電子症例報告書と監査証跡が見読性を保持して保存されているか？
⇒ 電子症例報告書(写)は、GCP省令の保存期間中、見読性が維持された状態で保存されているか否か。

66
ftr

国立病院機構CRC研修センター 2009

GCP評価上の視点
(主に、治験実施計画書からの逸脱に関して)

- ◆倫理面及び被験者の安全面から見た重大性。
- ◆逸脱原因(背景)。
 - ・被験者の安全確保のため、あるいは被験者側の都合…
 - ・医師の確認不足、治験責任医師の適格性…
 - ・治験実施計画書の記載に問題…
 - ・治験実施体制上の問題…
- ◆逸脱に対する対応状況や、逸脱の継続・再発の有無。
 - ・被験者の安全確保のための措置
 - ・逸脱の記録作成
 - ・防止策や改善策が講じられているか?
 - ・再発、治験依頼者のモニタリング状況。

(41条違反・47条違反等に関して)

- ◆データの信頼性に対する影響。

単に、逸脱の事実の有無を吟味するわけではありません!

44条(エントリー違反)、50~54条(同意取得関連)等の指摘は、倫理性(被験者の人権)・安全性確保の観点から、重大なGCP違反に繋がる恐れがあります!

67
国立医薬品管理センター 2009

第17条 治験薬の交付

(改正前) 原則、治験依頼者が直接実施医療機関へ交付。
やむを得ない事由がある場合に限り、第三者が交付。

↓

(改正後) 治験依頼者の責任のもとで、治験薬の品質管理、運搬及び受領を確実にこなうことが可能であれば、第三者を介在した治験薬の交付を認める。

厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」平成20年2月29日薬食発第0229007号より

68
国立医薬品管理センター 2009

第27条第1項、第28条第2項、第3項、第30条 治験審査委員会の設置に関する規定

- ・実施医療機関毎にIRBを設置しなくてもよい。
→実施医療機関の長の判断により、適切なIRBに調査審議を行なわせることができる。
- ・IRBの設置者として、以下の法人を追加
医療機関を有する学校法人及び国立大学法人、地方独立行政法人、医療の提供等を主な業務とする独立行政法人
- ・第三者治験審査委員会の規定削除
- ・IRB設置者は、IRB手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表しなければならない。
- ・自施設IRB以外のIRBへ意見を聴く場合は、実施医療機関の長は、IRB設置者と契約を締結しなければならない。

厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」平成20年2月29日薬食発第0229007号より

69
国立医薬品管理センター 2009

会議の記録の概要とは？

- ◆開催日時、開催場所、出席委員名、議題、審議結果を含む主な議論の概要
- ◆単に審議結果のみを記載するのではなく、質疑、応答などの主な内容を簡潔に記載。ただし、特に議論がなかった場合は、審議結果のみでよい。

手順書、委員名簿、会議記録の公表

- ◆公表するための必要な手順を定めておく。
- ◆IRB開催毎にその会議記録の概要を公表。
- ◆必要があればマスキングなどの措置を講じる。
- ◆変更があった場合には直ちに更新。
- ◆IRB開催後2か月以内を目処に公表。

厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について」平成20年3月26日薬食審発第0326001号より

70
国立医薬品管理センター 2009

その他の留意事項：第51条

- ◆被験者に交付する説明文書に下記内容を記載。
- ・IRBの手順書等を確認することができること。HPで公表している場合にはHPアドレスを記載、HPで公表していない場合には一般の閲覧に供している旨を記載。
- ・IRBの手順書等を確認したい場合には申し出て欲しい旨を記載。

厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について」平成20年3月26日薬食審発第0326001号より

71
国立医薬品管理センター 2009

そして、第1条：GCP省令の主旨

- ◆治験に係わるすべての者が改めて認識し、適切な治験の実施に努めることが重要であることからGCP省令の主旨に下記内容を追記。

被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため

厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」平成20年2月29日薬食発第0229007号より

72
国立医薬品管理センター 2009

最後に

↓

73

国立病院機構CBC初任者研修 2009

GCP実地調査に立ち会うことになったら

調査員からの確認やコメントがすべて指摘事項になるわけではありません。疑問に思ったことは遠慮なくその場でご質問ください。


調査員は実施医療機関の問題点を掘り出しに行っているわけではありません。共に改善点を探り、より良い治験の実施を目指しています。

GCP実地調査は意見交換できる貴重な場です。

74

国立病院機構CBC初任者研修 2009

医療機関、治験依頼者、行政機関が協力し合って
適切な治験を実施していきましょう！



平成22年度GCP研修会のお知らせ（予定）

10月19日（月）：東京
10月23日（金）：大阪

75

国立病院機構CBC初任者研修 2009

製薬協

治験依頼者の役割と 医療機関・CRCへ期待すること

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会
山田 滋久

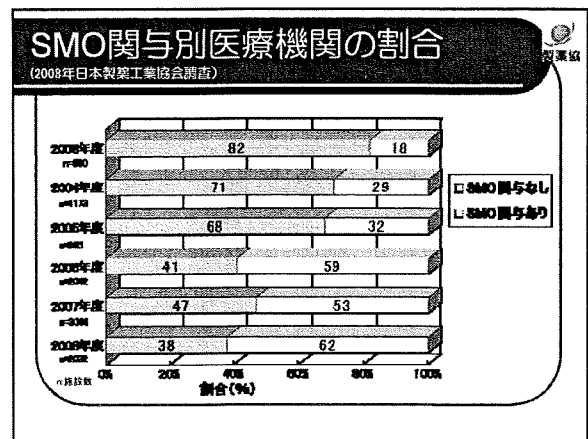
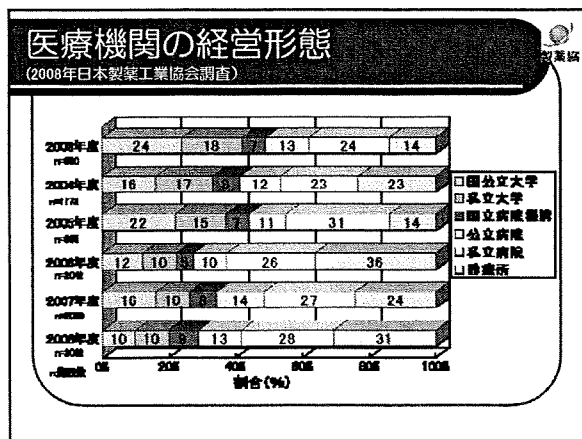
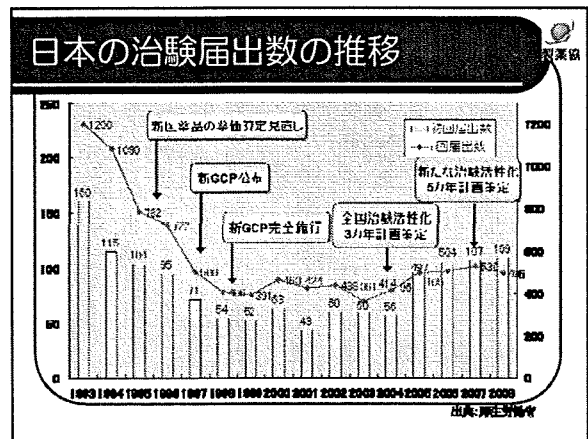
製薬協

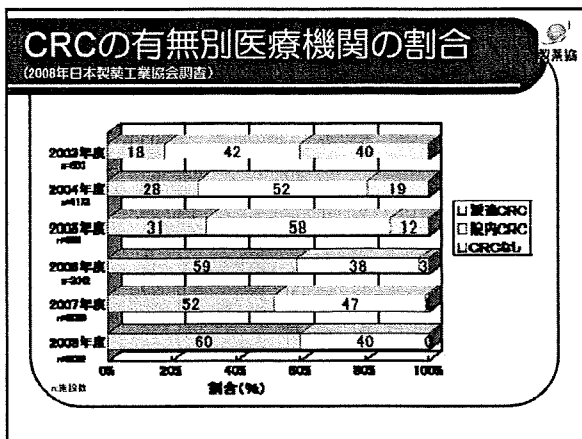
本日の内容

- 日本の治験の現状
- 治験依頼者側の治験に係る人々
 - 治験依頼者の主な社内組織
 - 開発業務受託機関（CRO）
- モニタリングと監査の実際
 - モニタリングとは
 - 監査とは
- 医療機関及びCRCへの期待

製薬協

日本の治験の現状



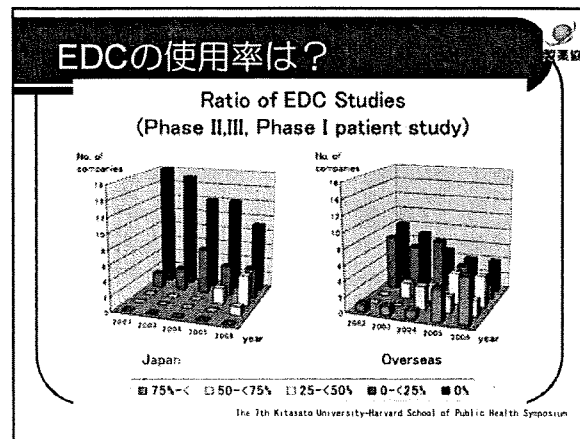
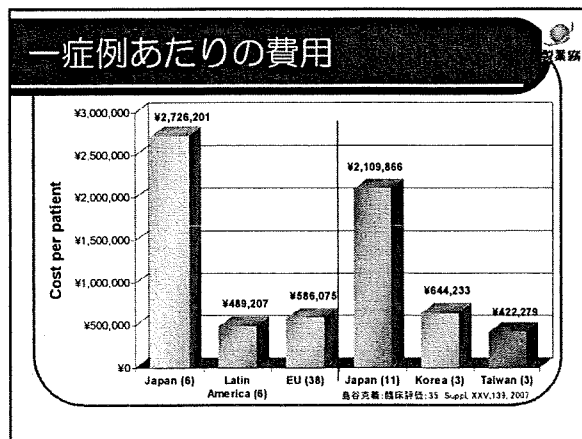
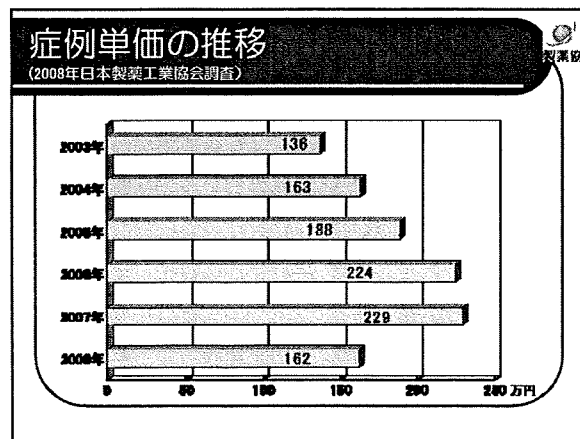
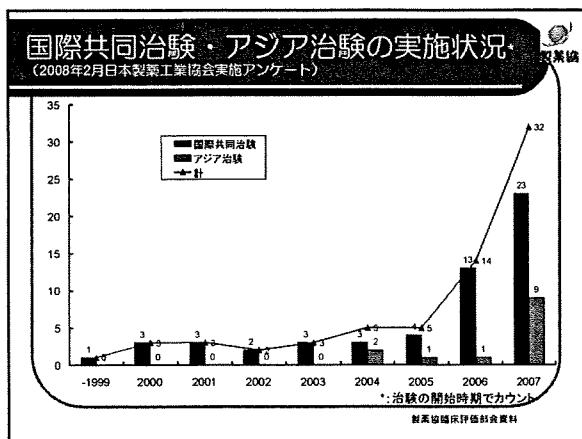


CRCの普及

- 各団体でのCRC研修
 - 国立病院機構
 - 日本病院薬剤師会
 - 日本薬剤師研修センター
 - 日本臨床衛生検査技師会
 - 日本看護協会
 - 文部科学省
 - 等

2005年までに5000人の研修
(治験活性化3カ年計画)

2011年までに新規3000人の研修
(新たな全国治験活性化5カ年計画)



日本の治験環境の変化

- 治験実施施設の変化
 - ※ 疾患の特性に応じた施設選定
 - ※ SMOの関与
 - ※ CRCの存在
- 国際共同治験やアジア治験の増加
- 費用の増加
- EDCの導入

治験依頼者側の治験に係る人々

治験依頼者側の治験に係る人々 治験依頼者の主な社内組織

実施医療機関にとって治験依頼者とは

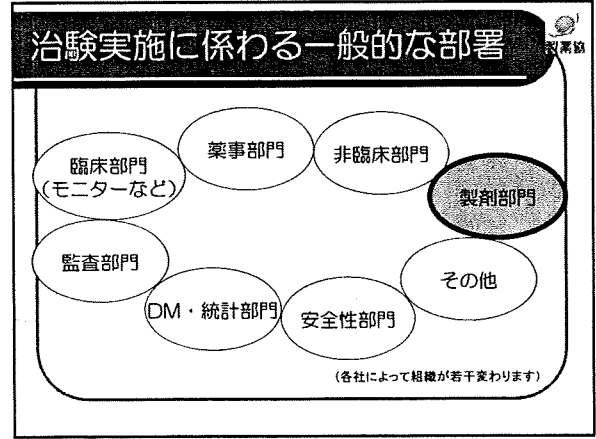
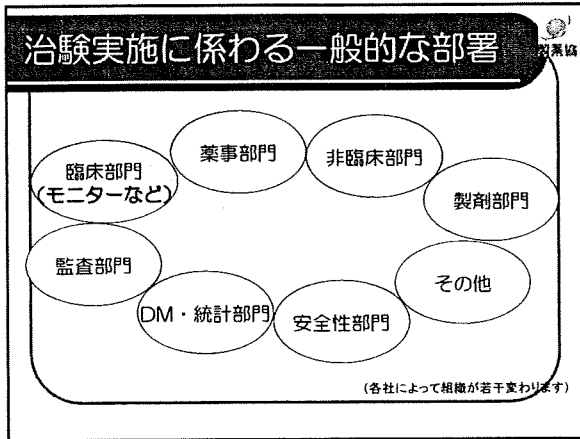
この図は、実施医療機関内での関係を示しています。中央には「CRC」として描かれた人物がいます。その左には「モニター」として描かれた人物が、右には「監査」として描かれた人物がいます。モニターとCRCの間、CRCと監査の間には双方向の矢印が描かれています。

モニターは治験依頼者の代表

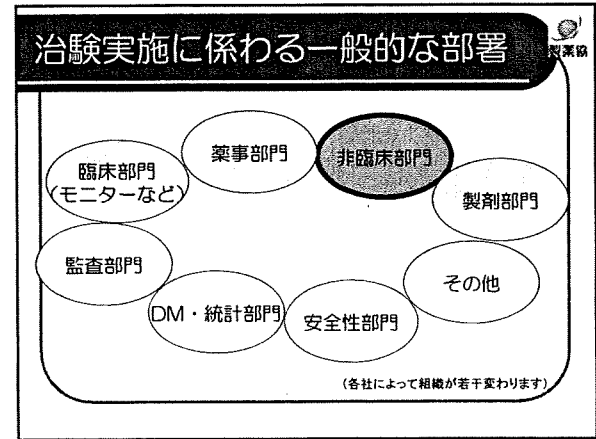
この図は、モニターの役割を示しています。左側には「製薬会社」のロゴと人物のイラストがあります。中央には「モニター」として描かれた人物がいます。右側には「医師・CRC」として描かれた人物と、「治験事務局」として描かれた人物がいます。製薬会社とモニターの間、モニターと医師・CRCの間、モニターと治験事務局の間には双方向の矢印が描かれています。

ところが製薬会社の中では

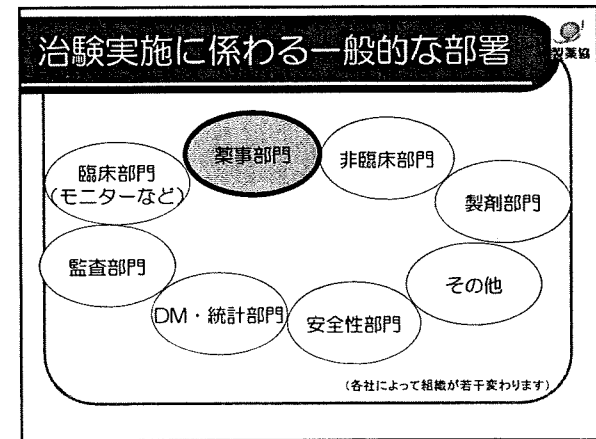
この図は、製薬会社内の組織構造を示しています。最上層には「社長」がいます。その下に「生産部門」、「研究開発部門」、「営業部門」、「管理部門」が並んでいます。研究開発部門は他の部門と比べて影が濃く塗られています。下部には「... など」とあり、その下に「(各社によって構成が若干変わります)」と注釈が記されています。



- ### 製剤部門
- 物理的・化学的性質、薬剤学的性質の検討
 - 治験薬の剤型・規格の検討
 - 賦形剤を含む製剤組成
 - 保存条件や保存期間
 - 治験薬の製造/輸入
- (各社によって業務が若干異なります)



- ### 非臨床試験部門
- 動物を用いて有効性と安全性を確認する
 - ・ 薬理試験
 - ・ 毒性試験
 - ・ 薬物動態試験など
- (各社によって業務が若干異なります)

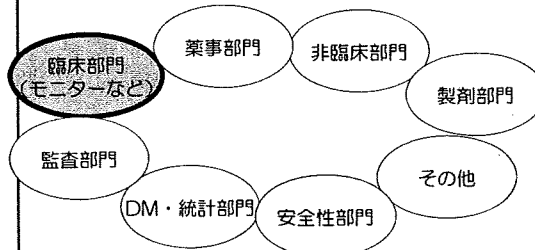


薬事部門

- 申請/承認に係わる規制当局との窓口業務
- 薬事法改正、規制の変化の情報収集と評価
- CTDの作成/取りまとめ

(各社によって業務が若干異なります)

治験実施に係わる一般的な部署



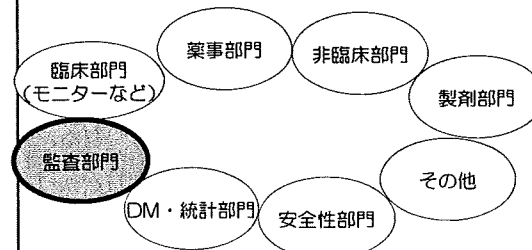
(各社によって組織が若干異なります)

臨床部門

- Phase I ~ III 治験の実施
- 治験の計画・立案
- 治験実施計画書、症例報告書などの作成
- 医療機関への訪問 (モニタリング)
- 症例報告書の収集
- 治験の品質管理

(各社によって業務が若干異なります)

治験実施に係わる一般的な部署



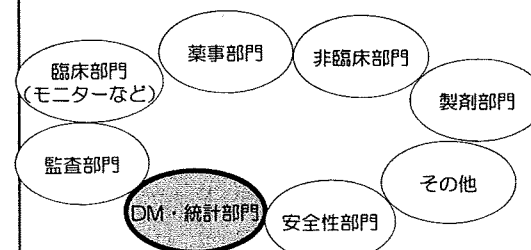
(各社によって組織が若干異なります)

監査部門

- 治験に使用される成績がGCPを遵守し行われていることを検証・評価
- 医療機関におけるOn-site Auditの実施
- 治験実施手順/体制を通じて、依頼者内および医療機関へ改善提案を行い、GCP遵守の徹底を図る

(各社によって業務が若干異なります)

治験実施に係わる一般的な部署



(各社によって組織が若干異なります)