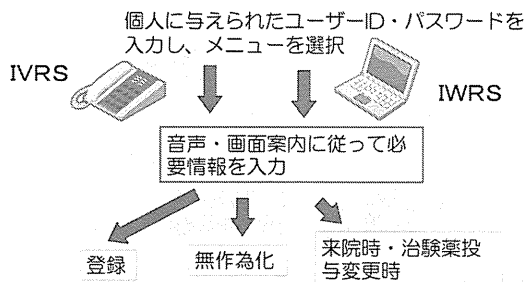


(例2) IVRSによる登録状況の取得



⇒被験者の無作為化を実施し、治験薬の数をコントロールするシステム

(1) IVRS/IWRSの利用内容

プロトコルによって操作が必要な項目はさまざま

- ex.
- ・症例登録
 - ・ランダム化
 - ・薬剤番号の割り付け
 - ・薬剤到着連絡
 - ・検査測定値の入手



◇いつ、どのタイミングで、誰が何をしなければならぬのか確認して整理しておく

(2) IVRS/IWRSの操作上の注意

- ・誤入力は試験に多大な影響を与える
- ・IVRSは音声内容が聞き取りにくいこともある

- ◇複数人数で確認
- ◇操作終了後に受信するメールやFAXで内容を再確認



#FAX内容、メール内容は、保管が必要

(3) 臨床検査中央測定、画像の中央判定

海外の臨床検査中央測定機関における一括測定

- ・日本で使用するものとは異なる採血管や尿採取容器



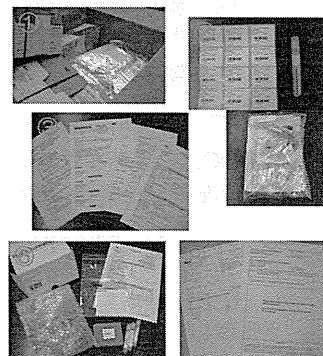
- ・特殊な検体処理方法
- ・煩雑な検体回収手順
 輸送会社の担当者が検体回収に来ることも
 →誰が梱包作業を行うのか? 検体の受け渡し場所は?

◇事前に検査科との十分な打ち合わせが必要

(例) ある国際共同治験における

採血管の搬入から検査結果報告書が届くまで

- ①採血管の搬入
- ②1 Visit・1人分をセット
 バコードラベルの貼付
- ③伝票や必要書類の作成
- ④検体回収依頼の電話・FAX連絡
- ⑤採血、検体処理
- ⑥梱包して輸送会社に受け渡し
- ⑦必要書類のFAX送信
- ⑧海外から最終検査結果報告書のFAX受信



(4) 画像検査などの中央判定

中央判定結果により治験開始・継続が決定されることもある

- ・海外への送付画像媒体 (CD-R、電子) の指定
- ・画像からの被験者情報の削除、必要情報の追加
- ・診療放射線技師による必要書類の記載

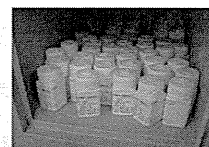
◇撮影から発送までスムーズに作業が進むように、事前に放射線科との打ち合わせが必要



3. 治験薬関連

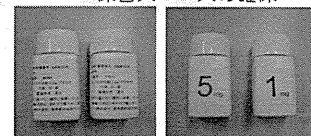
1) 治験薬管理面

- ・ボトル型容器
- 処方毎に変更となる薬剤番号



保管スペースの確保

- ・治験薬ラベル表示の見にくさ



- ・温度管理



- ・英語表記の治験薬管理表

日本人には馴染みのない記載方法

- ・日付の記載「07/NOV/2008」
- ・印鑑ではなくサイン「K.O」



2) 被験者に対して

- ・push down and turn方式ボトルの開け閉めの練習
- ・数ヶ月分の治験薬を一度に交付

コンプライアンス確保のための工夫を



4. 英語のプロトコール

プロトコール・治験薬概要書などは全て英語版が原本

注意：日本語版は参考資料にすぎない

万一、プロトコールの日本語訳が間違っていて、英語原本の内容に従っていない場合は逸脱となる



◇日本語版で解釈に困った時には英語の原本を確認することで解決できることも

◇不明な点が出てきた時には原本の記載に戻る習慣付けを



1) プロトコールの記載内容の曖昧さ

「詳細な理学的検査を行う」？「身体診察」？
「簡単な身体チェックを行う」？「以下」？「未滿」？
何をしなければならないのかわからない・・・

2) プロトコールに明記されていない観察項目

EDC入力画面を見て初めて気付くことも・・・
検体処理時の情報、検体保管庫の温度管理表

◇モニター、院内関連部門と具体的な打ち合わせをしておくこと。

◇事前に症例報告書内容を確認して必要な観察項目を把握しておくこと



3) 英語に慣れる

- ◇読み書きできることがベスト
- ◇苦手意識の中で慣れ親しむ
- ◇英語に携わる時間を設ける

当室では、毎週1回臨床研究推進室ミーティングの後、室長の講師により英文抄読会と医療英会話を30分程度で実施中



5. 気を付ける点

1) 原資料の残し方

有害事象や検査データを確認したこと、臨床的問題ないと治験責任医師・分担医師が判断したことを原資料に残す

Global監査を受けて

- ・ 確認した旨の記録が必要
- ・ 異常値を臨床的にどう判断したかの記録が必要



◇確認した旨の記載を残す習慣付けを



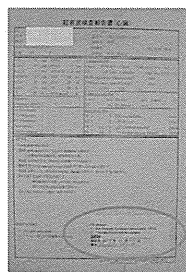
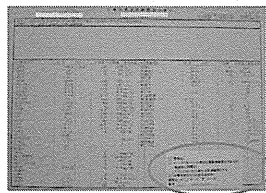
【記録する際の注意点】

ALCOACCEA（アルコアシア）の考え方

- ・ 正確性 (Accurate)
 - ・ 判読可能性 (Legible)
 - ・ 同時性 (Contemporaneous)
 - ・ 原本性 (Original)
 - ・ 帰属性 (Attributable)
- にプラスして、
- ・ 完全性 (Complete)
 - ・ 一貫性 (Consistent)
 - ・ 耐久性 (Enduring)
 - ・ 利便性 (Available when required)



2) 記録に残すための工夫例



- 異常なし
- H.Lがついている項目は施設基準値外であるが臨床的に問題なし。ただしOをつけた項目は経過観察とする
- 有害事象あり(AE経過表参照)

確認日 20 年 月 日
署名

- Normal
- Not Clinically Significant Abnormality
- Clinically Significant Abnormality

コメント:
確認日 20 年 月 日
署名



3) 残し方によっては症例報告書作成のスピードもアップする

ほとんどの治験がe-CRFになっている



e-CRFのメリットとして、どこにいても入力内容をすぐに確認できる。しかし、画面展開に時間を要する。

医師判断の必要な項目を原資料として作成。(有害事象、併用薬、既往症、合併症、評価判定等)

原資料にある情報はCRC、DMが入力することができる。



→ タイムリーな入力ができる

国際共同治験を実施していくにあたり

- ・ 習慣化した実施方法では通用しない
- ・ 実施可能にするにはどうすればいいかを考える
- ・ 基本はICH-GCP
- ・ 他部門との調整を密にし、お互いに実施しやすいようにする



国際共同治験だからといって
特別身構える必要はない！
習うより慣れる！



平成23年度NH0本部主催「初級者臨床研究コーディネーター養成研修」

「承認申請資料の基準適合性調査」

皆さんも、「より有効」、「より安全」な医薬品・医療機器を、「より早く」患者の皆様へ提供するための評価者の一人です。



PMDA信頼性保証部 瀬戸 宏裕

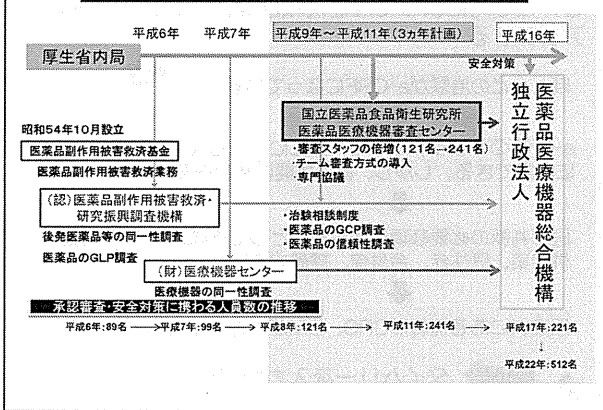
この資料中のICH-GCPの各条文的根拠は、Clin.Eval.24 Suppl.X 1996から引用したものです

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) とは

- ▶ 医薬品、医療機器の承認審査
 - ▶ 市販後安全性情報の収集、分析、提供
 - ▶ 医薬品副作用等の健康被害の救済
- を実施する独立行政法人 (日本版FDA)
- ▶ H16 (2004) 年4月1日設立

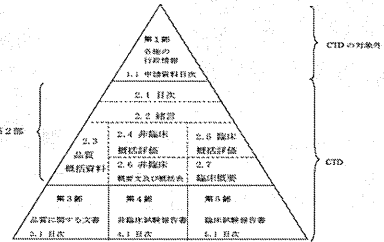


医薬品・医療機器の承認審査体制の変遷



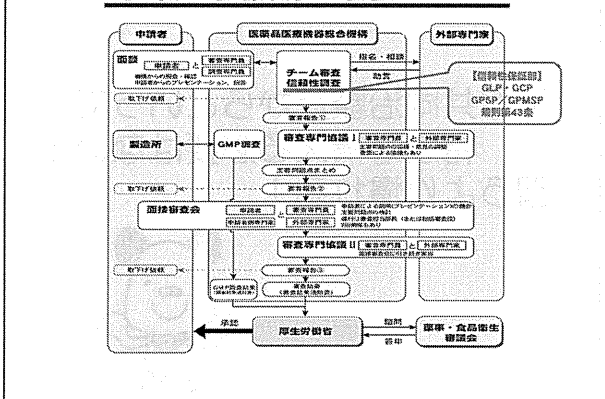
承認申請書に添付すべき資料 (CTD: ICH-M4)

ICHモジュール・テクニカル・ドキュメント構成の概念図

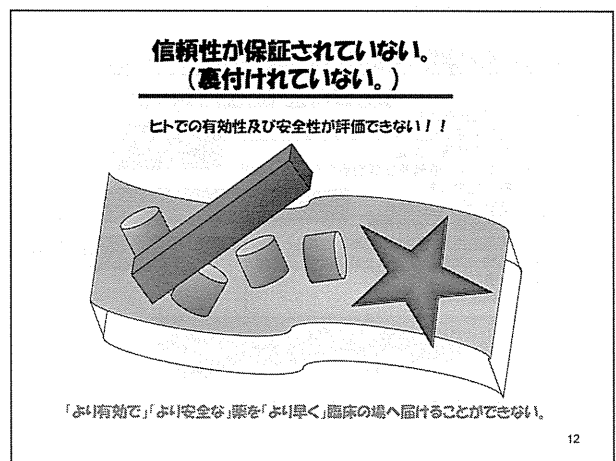
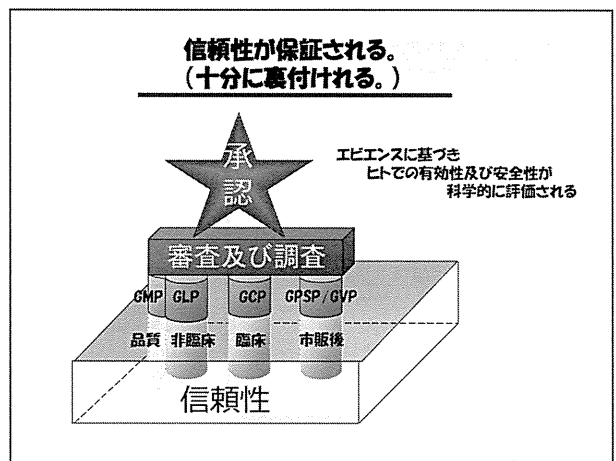
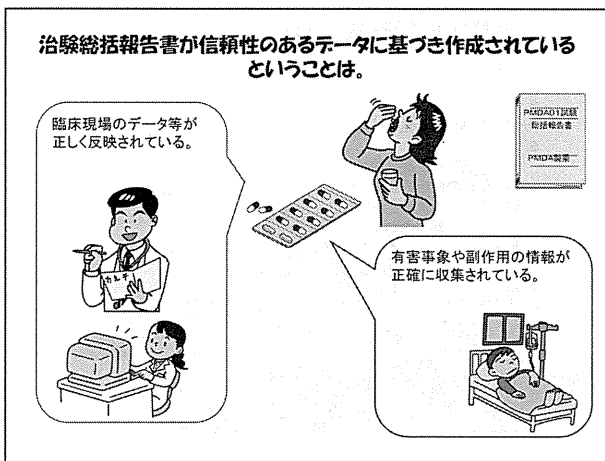
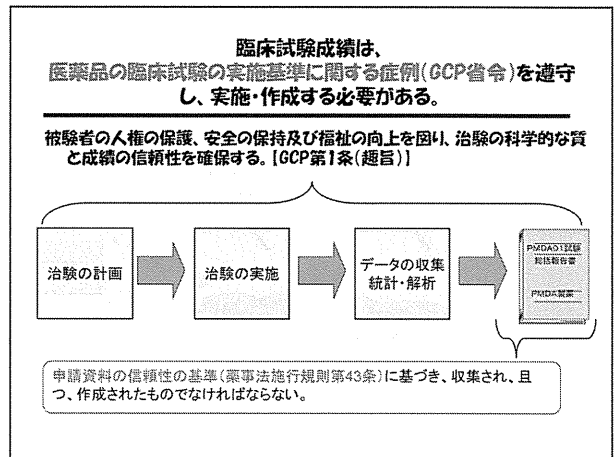
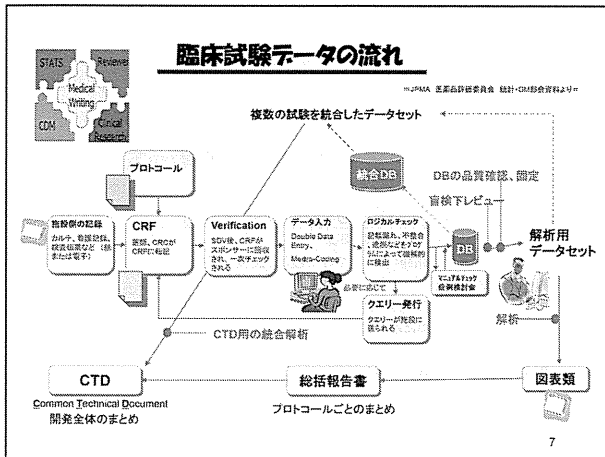


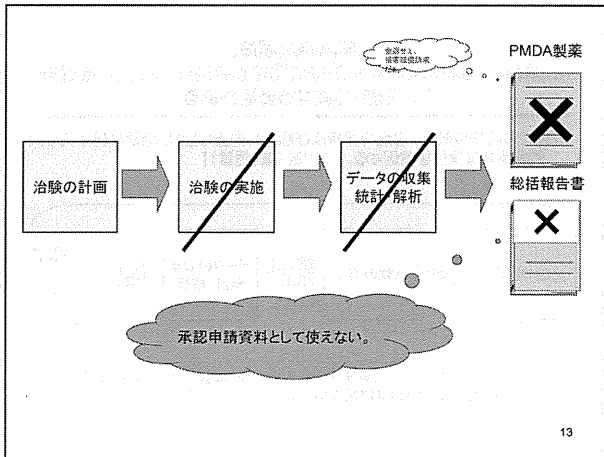
4

医薬品・医療機器の審査プロセス



項目	ICH-M4の構成要素				備考
	A) 製造コントロール・デザイン	B) 品質管理	C) 非臨床試験	D) リスク・ベネフィット	
品質管理	製造プロセスの検証	品質管理の検証	品質管理の検証	品質管理の検証	品質管理の検証
非臨床試験	非臨床試験の検証	非臨床試験の検証	非臨床試験の検証	非臨床試験の検証	非臨床試験の検証
臨床試験	臨床試験の検証	臨床試験の検証	臨床試験の検証	臨床試験の検証	臨床試験の検証
リスク・ベネフィット	リスク・ベネフィットの検証	リスク・ベネフィットの検証	リスク・ベネフィットの検証	リスク・ベネフィットの検証	リスク・ベネフィットの検証





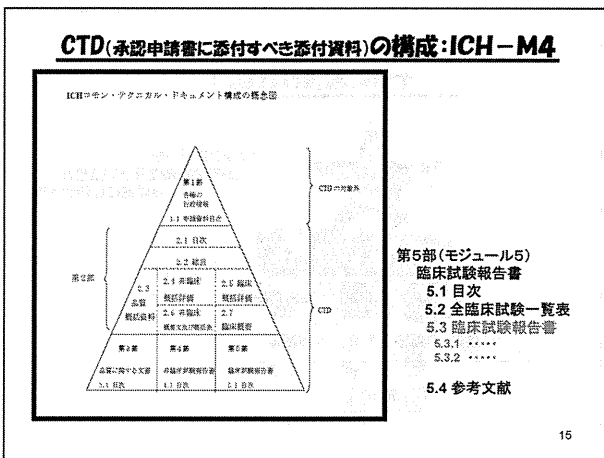
データの信頼性を保証するためには、

- ▶ 故意のデータ改ざん
- ▶ 意図しないデータエラー

の両方を防ぐ必要があります。

臨床試験の結果を歪めるエラーの発生原因

- プロトコルの記載の問題(曖昧...)
- 試験デザインの問題(何かにつけて複雑、面倒...)
- 不適格症例の登録(評価例数の不足、患者背景が不均一)
- プロトコルに規定された治療法からの逸脱(有効性評価...)
- バイアスのかかった治療評価(主観かつ不統一な評価)
- 統計解析の間違い
- 試験結果の解釈の間違い
- etc.



治験の総括報告書の構成と内容(ICH-E3)

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) IRBの審査状況等が記載される
 - 5.2 治験の倫理的実施
 - 5.3 患者への情報及び同意 ICと患者登録(割り付け、事前スクリーニング)との時間的関係が記載される。
6. 治験責任医師等及び治験管理組織
7. 緒言 治験調整医師、効果安全性評価委員会、セントラルラボ、CRO等が記載されるほか、治験責任医師等の氏名、所属、役割、資格の一覧が付録として添付される。さらにスタッフのうち効果に関する主要な又は重要な実験の観察を行った者も含まれる。
8. 治験の目的
9. 治験の計画
10. 治験対象患者
 - 10.1 患者の内訳 組み入れられた全ての症例の内訳を記載する。(無作為に割り付いた患者数、組み入れ患者数、各スケジュール完了患者数)
 - 10.2 治験実施計画書からの逸脱

施設毎に以下の分類で記載される。

- ・ 組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた症例
- ・ 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった症例
- ・ 治療方法や用量が不適切であった症例
- ・ 禁止されている併用療法を受けた症例

治験の総括報告書の構成と内容(ICH-E3)

11. 有効性の評価
 - 11.1 解析したデータセット 有効性の各解析(FAS/PPSなど)に採用した症例が定義される。
 - 11.2 人口統計学的及び他の基礎値の特性 年齢、性別、人種、既往歴、合併症、併用療法、体重、喫煙、飲酒などに関する記載と施設/患者ごとの一覧
 - 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 主要な有効性の測定値(主要評価項目、副次的評価項目、調査された全ての薬力学的エンドポイント)が併用比較される。
 - 11.4.3 個別反応データの作成
 - 11.4.4 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係 11.4.2.2 脱落又は欠測値の取り扱い
 - 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

(参考)
新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針
医薬品の薬物動態試験について
臨床試験の一般指針、ほか

反応と併用療法、反応と既往歴・合併症との間の関連が記載される。

治験の総括報告書の構成と内容(ICH-E3)

12. 安全性の評価
 - 12.1 治療薬が投与された症例数、期間及び用量 バイタルサイン及び臨床検査値の変化を含む全ての有害事象を記載する。重症度、因果関係等の有害事象の分析一覧表添付。
 - 12.2 有害事象
 - 12.2.3 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 【重篤な有害事象報告】等を基に詳細な情報と検討
13. 考察と全般的結論
14. 本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ
15. 引用文献の一覧表
16. 付録
 - 記述の基となったデータを一覧表として添付。

PMDAによるGCP等の基準に対する適合性調査

薬事法第十四条(抜粋)

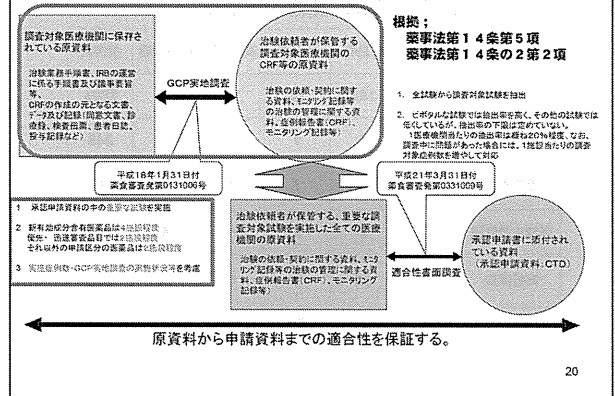
5 第二項第三号の規定による審査においては、当該品目に係る申請内容及び第三項前段に規定する資料に基づき、当該品目の品質、有効性及び安全性に関する調査を行うものとする。この場合において、当該品目が同項後段に規定する厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、あらかじめ、当該品目に係る資料が同項後段の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。

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。

19

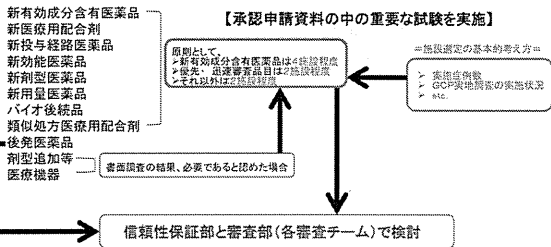
PMDAが行う基準適合性調査



20

GCP実地調査の対象となる申請区分

- 平成18年1月31日付薬食審発第0131006号「新医薬品GCP実地調査の実施要綱について」
- 平成21年3月25日付薬食審発第0321001号「新医薬品GCP実地調査の実施要綱について」の一部改正について
- 平成21年3月31日付薬食審発第0331009号「新医薬品の承認申請資料適合性審査調査の実施要綱について」等の一部改正について
- 平成17年7月15日付薬食審発第0715006号「医療機器基準適合性審査調査及び医療機器GCP実地調査の実施要綱について」



21

現状・実績報告

GCP実地調査件数の年度推移(新医薬品/国内)

年度	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
調査実施件数	47	63	47	70	50	50	51	82	95	74
調査実施施設数	109	119	89	133	114	95	127	134	179	150
調査実施治験依頼者数	52	61	51	78	52	59	66	90	97	76
調査実施医療機関数	123	147	136	164	114	120	104	183	216	180

22

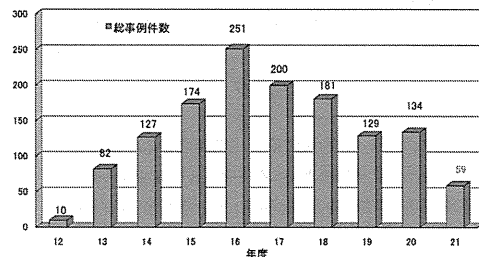
医療機関種別調査件数の推移(新医薬品/国内調査)

年度	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
国立大学病院	18	19	12	13	6	15	7	18	4	10
公立大学病院	7	1	1	2	1	3	2	4	2	4
私立大学病院	24	30	10	25	10	18	7	18	20	12
国立病院機構(NICを含む)	13	15	15	17	12	14	11	14	10	22
公立病院	21	23	20	26	20	17	18	37	32	23
私立病院	23	29	50	42	38	26	30	36	53	46
診療所	17	30	28	39	27	27	25	50	93	63
合計	123	147	136	164	114	120	100	177	214	180

*医師主診治療を除く

23

治験依頼者に「改善すべき事項」として通知した件数の推移(新医薬品/国内調査)



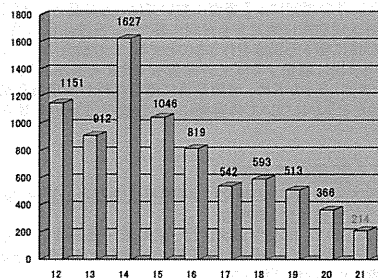
24

平成21年度 GCP実地調査

	件数	品目数	成分数	依頼者数	医療機関	症例数
新医薬品	72	148	72	76	176	2826
従来医薬品	10	9	9	9	9	348
医療機器	1	1	1	1	4	6
医師主導治験	2	2	2	—	4	85
海外調査	7	14	7	7	14	293
総計	92	164	85	93	207	3558

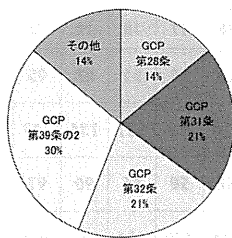
25

実施医療機関に「改善すべき事項」として通知した件数の推移



26

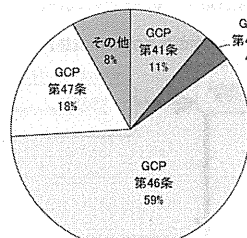
平成21年度に実施医療機関に治験実施体制に関する事項について「改善すべき事項」として通知した内訳



条文	件数
GCP第28条 ・第2項: 審議の不備	4
GCP第31条 ・第1項: 総験審査(1年超) 1件 ・第2項: 最終審査(副作用等) 5件	6
GCP第32条 ・第3項: 審議方法の不備	6
GCP第39条の2 ・委託業務機関との契約不備	9
その他	4

27

平成21年度に実施医療機関に個別症例に関する事項について「改善すべき事項」として通知した内訳



条文	例数
GCP第41条第2項 ・保存不備(診療録、検査報告書等)	21
GCP第44条 ・選択/除外基準違反等	7
GCP第46条第1項 ・投与方法不遵守、服用禁止未使用、治験実施計画書規定項目の実実施	109
GCP第47条第1項 ・個別報告書への記載不備(検査結果、有害事象、併用薬)	33
その他 ・同意取得: 取得の不備、再同意の未取得	15

28

GCP基準適合性調査では

GCP第2条第10項に規定される原資料から、被験者の人権、安全性及び福祉の保護のもとに、被験者の様々な非定型な情報をプロトコルというルールに従い、科学的な質と成績の信頼性が確保された治験が実施されたか、を検証します。



被験者の人権への配慮の基に、主要評価項目等の有効性評価や死亡例等の重篤な有害事象等の安全性評価に関わる項目に影響を及ぼす事例が否かを判断して試験の信頼性を保証します。

29

「原資料」とは

原資料: [J-GCP第2条運用通知3(=ICH-GCP 1.52)]

被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録
例: 病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マクロフィルム、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者フィルム及び治験に関する薬剤部門、検査室、医務技術部門に保存された記録等

原データ: [J-GCP第2.12(=ICH-GCP 1.51)]

治験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録又はその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、治験の事実経過の再現と評価に必要なもの。原データは原資料に含まれる。

原データと解すべき資料: [J-GCP第10.4(=ICH-GCP 6.4.9) 治験実施計画書及びその改訂=治験のデザイン=]

症例報告書に直接記入され(すなわち、その記入以前に文書又は電子的に記録されたデータがなく)、かつ原データと解すべき資料の特定

[治験責任医師/治験実施医療機関における治験依頼者とのコミュニケーション記録の保存]
ICH-GCP 8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL
8.2.20 trial initiation monitoring report
8.3.11 relevant communications other than site visits
- letters
- meeting notes
- notes of telephone calls

30

「保存すべき原資料」はプロトコルではどのように規定されているか？

例：

○原資料の特定

本試験における原資料とは、以下のものをいう。

- (1)被験者の同意文書及び情報提供に関する記録
- (2)被験者スクリーニング名簿
- (3)診療録、看護記録^①の症例報告書の作成の元となった記録
- (4)治験薬の投与に関する記録
- (5)患者日誌

以下の項目は、診療録等の原資料に記載がない場合には、症例報告書の記載内容を原データとみなす。

- (1)……
- (2)……

以下の項目は、症例報告書に記載しないが、○(中央検査機関)より報告された結果を原データとみなす。

- (1)……検査結果
- (2)……

「診療録(カルテ)」は、

【医師法第24条第1項】
医師は、診療をしたときは、遅滞なく診療に関する事項を診療録に記載しなければならない。

【医師法施行規則第23条】
診療録の記載事項は、左の通りである。
一 診療を受けた者の住所、氏名、性別及び年齢
二 病名及び主要症状
三 治療法(処方及び処置)
四 診療の年月日

【医師法第21条第1項】
病院は、厚生労働省令の定めるところにより、次に掲げる人員及び施設を有し、かつ記録を備えて置かなければならない。
九 診療に関する諸記録

【医師法施行規則第29条】
法第21条第1項の二のの規定による記録は、次の各号による。
診察に附する諸記録は、過去2年間の療育日誌、省立診療録、処方せん、手術記録、看護記録、検査所見記録、エックス線写真、……

【保健師助産師看護師法第42条第1項】
助産師が分娩の介助をしたときは、助産に関する事項を遅滞なく助産録に記載しなければならない。

【保健師助産師看護師法施行規則第42条】
助産録には、次の事項を記載しなければならない。
一 分娩の経過及び胎児
二 分娩前後の有無、経過及び処置
……

GCP基準適合性調査の対象としての診療録

> 診療録は、法律上の名称で、狭義には医師法で定める医師が患者の診療内容・経過などを記載する文書を指します。

> 広義には医療法施行規則第20条に示される診療に関する諸記録を含むものと解釈します。

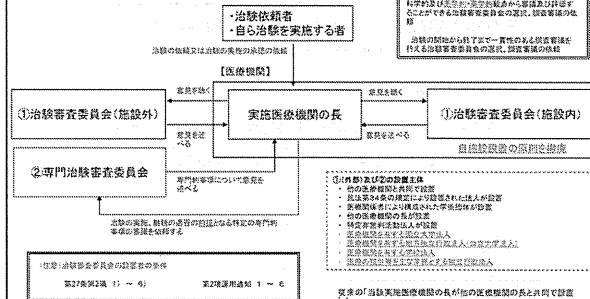


現状では医療事故の明瞭等から、

医師等の医療従事者が作成・記載する診療録、看護記録、処方内容等の被験者に係る臨床所見、観察及び検査等の記録で、治験の事実経過の再現と評価に必要な事項が記載された書類。

と、理解するのが一般的です。

治験審査委員会の設置の要件は？
【GCP第27条第1項】



適切な治験審査委員会を設置するための手段等の確保
治験に当たり、十分な人員が確保され、かつ、倫理観、科学的誠実性及び公正性・客観性から選任及び評価することのできる治験審査委員会の選任、職責等の確保

①(外部)及び②の設置主体
・法人若しくは他の組織
・法人若しくは他の組織の役員若しくは職員
・治験実施の経験が豊富である者
・治験審査委員会の設置に必要と認められる者
③の設置主体
・治験実施の経験が豊富である者
・治験審査委員会の設置に必要と認められる者
④の設置主体
・治験実施の経験が豊富である者
・治験審査委員会の設置に必要と認められる者

医師の「当該実施医療機関の長が他の医療機関の長と共同で設置した治験審査委員会」(他の医療機関の長が設置した治験審査委員会)は、「当該実施医療機関の長が設置した治験審査委員会」に当たらない。当該医師は、治験審査委員会の設置者である。

治験審査委員会の会議の記録は？
【GCP第28条第2項】

会議の記録とその概要の作成を義務化

当該(第28条第2項)は、既に承認された治験の実施に関する経歴な変更に関して、迅速審査と承認を行う場合の条件を定めること、併せて当該(第28条)は、迅速審査と承認の具体的な手続、記載すべき事項の範囲を示す。

> 迅速審査の対象となる事項の例示を削除し、各実施医療機関において軽微な変更の範囲を規定し適切に運用

【J-GCP第28条第2項運用通知 2(3)④】
【軽微な変更】治験の実施に影響を与えない範囲で、被験者の精神的及び身体的危険の可能性がなく、被験者への危険を増大させない変更をいう。
【ICH-GCP 3.3.5】
IRBにより既に承認された治験に関する軽微な変更に関して、適用される規制要件に従って迅速審査と承認を行うこと。

> 会議の記録には、開催日時、開催場所、出席委員名、議題及び審議結果を含む議論の概要

- 【ICH-GCP 3.4 Records】
…… all relevant records (e.g. written procedure, membership lists, lists of occupations/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings and correspondence) ……
……(業務手順書、委員の職業/所属のリスト、提出書類、出席議事録及び書簡等の全ての関連記録を……)
- 【J-GCP第4.5-1-12】
……会議の議事録を……
- 【J-GCP第28条第2項運用通知 6】 【J-GCP第28条第2項運用通知 8】
……議事録を……

治験審査委員会の会議の記録等の公表はしなければならない？
【GCP第28条第3項】

IRBの審議の透明性の向上及び質の確保のために、設置者にIRBの手順書、委員名簿、会議の記録の概要の公表を義務化

- > IRBの設置者は、IRBの手順書、委員名簿、議事の概要をホームページなどで公表。
- > 公表内容は治験依頼者・治験薬提供者たる製薬企業と必要に応じて事前に相談。
- > 第51条の運用の改定で、被験者同意説明文書中にIRBのSOPなどを閲覧できること、インターネットを介して情報公開している場合にはその旨も反映させること。

このための目的
文書の記録は
必要ありとする。



治験副作用等の定期報告及び治験審査委員会の会議の記録の概要の作成等に関するQ&A 2_017.018
(平成21年2月5日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

治験審査委員会に関する情報の登録について(平成20年10月1日付食薬審査発第001013号)

治験審査委員会に関する情報のPMDAホームページへの登録は、法令に基づき義務付けられているものではないが、治験実施者等が治験審査委員会に関する情報を入力し、その内容を公表するとともに、広く国民に開示されるよう努める。

PMDA治験審査委員会登録情報提供サイトについて

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren.html>

平成23年4月30日現在で1,116施設が登録されています。

IRBの情報公開について

- IRB登録情報 (PDF形式)
- IRB登録情報 (Excel形式)

※登録状況: H23.4.30現在までに登録依頼があったもの、前回の内容と変更があったものは、*をつけております。次回の更新は平成23年6月上旬を予定しています。

【治験審査委員会の設置者の方へ】

治験審査委員会に関する情報について、治験関係者等が入手しやすい環境を充実するとともに、広く国民に周知されることを目的に、治験審査委員会の名称、設置者の名称、所在地及びホームページアドレスの登録をお願いしています。

平成20年10月1日付け薬食審査発第1001013号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「治験審査委員会に関する情報の登録について」(PDF形式)

平成21年10月1日付け薬食機発1001第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「治験審査委員会に関する情報の登録について」(PDF形式)

37

治験審査委員会の会議で治験依頼者に説明させることは！！ 【GCP第29条】

審議の内容を充実と
7プロトコルに合意した
責任を明確にするために

IRB審議の際、治験者に出席して説明を受ける機会も多い(84%、n=548)
※治験実施計画書に添付された説明書(治験者署名)

- 審議品目の説明は、治験責任医師(治験責任医師の出席が困難な場合には治験分担医師)が行うことが望ましい。
- 必要がある場合には、治験依頼者が治験審査委員会に出席し、補足説明等を行うことも可能。
- 多施設共同治験において、各実施医療機関が一つの治験審査委員会(いわゆる「セントラルIRB」)に調査審議の依頼を行う場合には、当該治験に参加する実施医療機関より治験調整医師等の適切な治験責任医師を選出し、その者が各実施医療機関の治験責任医師を代表して治験審査委員会において説明することが可能。

38

病院長は治験審査委員会を選択できる？ 【GCP第30条】

第27条の改定とセットで医療機関の長の判断により最も適切なIRBに自由選択し審査を依頼できる。

- 従来どおり、2つ以上の治験審査委員会の意見を聴くことは可能
- 当該実施医療機関の長が他の医療機関の長と共同で設置した治験審査委員会に意見を聴く場合には、当該実施医療機関の長は、当該治験審査委員会の設置者及び当該専門治験審査委員会の設置者との契約の必要なし

【J-GCP第27条第1項運用通知2】

実施医療機関の長は、適切なIRBを選択するために必要な手順書を定めるとともに、調査審議を行なうために必要な人員が確保され、かつ、倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から審議及び評価することができるIRBを治験ごとに適切に選択し、調査審議の依頼を行なうこと。
また、実施医療機関の長は、IRBに関する必要な情報を入手するなどして、治験の開始から終了に至るまでの一貫性のある調査審議を行なうことができるIRBを選択し、調査審議の依頼を行なうこと。

39

治験審査委員会の継続審査等とは？ 【GCP第31条】

治験審査委員会は、承認した治験実施計画書について、その実施期間中に、計画通りに治験を続けることが適当かどうか、治験実施計画書の変更や被験者に対する説明文書の変更の必要性などについて調査審議する必要がある。

- 1年に1回の継続審議 ← 第48条第1項
- 安全性情報の調査審議 ← 第20条第2項及び第3項、第26条の6第2項、第48条第2項及び第3項
- 説明文書の改訂 ← 第54条第1～3項
- モニタリング又は監査の報告 ← 第26条の8第2項及び同条の9第2項
- 中止・終了の通知 ← 第40条第2～4項

40

治験審査委員会に関する「改善すべき事項」の通知事例

- 「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。
- 医師が全員欠席した状況で開催されていた。
- 外部委員として「実施医療機関と利害関係を有しない」と言えない委員が出席していた。
- 審議の記録が結果のみの記載であり、議事要旨が記載されていなかった。
- 別の診療科で同一の治験を実施している責任医師・分担医師が委員として審議及び採決に参加していた。
- 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、審議が行われていなかった。
- 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、これについて審議されていなかった。
- 治験依頼者から通知された重篤で予測できない副作用について、治験を継続して行うことの適否について審査していなかった。



41

治験に係る副作用等症例の実施医療機関への通知 【GCP第20条】

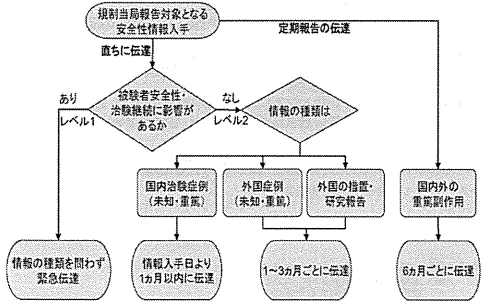
予測性	重篤性	国内症例	外国症例 (外国臨床試験・外国市販後自発報告等)
予測できない (未知)	死亡・死亡につながる恐れ	個別(直ちに) → 個別(直ちに)・定期(6か月毎)	個別(直ちに) → 個別(直ちに)・定期(6か月毎)
	その他重篤	個別(直ちに) → 個別(直ちに)・定期(6か月毎)	個別(直ちに) → 個別(直ちに)・定期(6か月毎)
予測できる (既知)	死亡・死亡につながる恐れ	個別(直ちに) → なし・定期(6か月毎)	個別(直ちに) → なし・定期(6か月毎)
	その他重篤	なし → なし・定期(6か月毎)	なし → なし・定期(6か月毎)

赤字:平成21年4月1日から施行

42

治験実施医療機関への安全性情報の伝達例

J. OISHI et al. Pharm. Regul. Sci. 40(5):259~272, 2009



実施医療機関の長が果たすべき責務は？ [GCP第36条]

治験責任医師を柱とする欧米の基本的な仕組みと異なり、日本では医療機関が治験実施単位であり、治験に係るさまざまな業務の責任のほとんどを医療機関の長に擔する構成となっている。

- 治験の業務に関する手順書を作成
- 適正かつ円滑に行われるよう「必要な措置」を講じる。

怠ると！！

違反、GCP第36条で規定より設置、選任される治験業務局長は、医療機関の長を代表し、医療機関の治験業務全体の管理を担う。

[J-GCP第24条] (治験の中止等)

治験依頼者は、実施医療機関がこの省令、治験実施計画書又は治験契約に違反することにより適正な治験に支障を及ぼすと認める場合には、当該実施医療機関との契約を解除し、当該実施医療機関における治験を中止しなければならぬ。

[J-GCP第24条運用通知 1]

治験依頼者は、モニタリング及び監査によって治験責任医師、実施医療機関又は治験に係るその他の施設による重大な違反が発見された場合には、当該治験責任医師、実施医療機関又は治験に係るその他の施設の治験への参加を打ち切る。

[ICH-GCP 5.20.2]

治験依頼者は、モニタリング及び監査によって、治験責任医師/治験実施医療機関による重大及び(又は)軽微した不遵守が発見された場合には、当該治験責任医師/治験実施医療機関への参加を打ち切る必要はない。不適切なため治験責任医師/治験実施医療機関への参加が打ち切られた場合には、治験依頼者は、規制当局に速やかに報告しなければならない。

治験実施医療機関での治験薬の管理は？ [GCP第39条]

治験薬の管理責任は実施医療機関の長が負うこととされている。

- 実施医療機関の長は、……、実施医療機関で全ての治験薬を適正に管理するため、原則として当該実施医療機関の薬剤師を治験薬管理者として選任すること。

治験薬の管理(第39条)に関する「改善すべき事項」の通知事例

- ◆盲検期に誤って非盲検期の治験薬を交付した。
- ◆オープン試験で被験薬を交付するところ誤って対照薬を交付した。
- ◆処方箋に記載された割付番号を読み間違え、あるいは治験薬に記載された割付番号を読み間違え、誤った番号の治験薬を交付した。
- ◆治験薬を用いるところ誤って治験薬と同一成分の市販薬を用いて調製した。
- ◆回収した使用後の治験薬(バイアル)を誤って再度交付し、投与された。
 - 臨床的有効性を評価することができない可能性。
 - 被験者保護に重大な悪影響があった可能性。

実施医療機関への治験薬の搬入方法は？ [GCP第17条]

治験依頼者の責任で、治験薬の品質管理、運搬及び受領を確実にを行うことを前提に、医薬品の販売業者その他第三者を介した治験薬の交付が可能

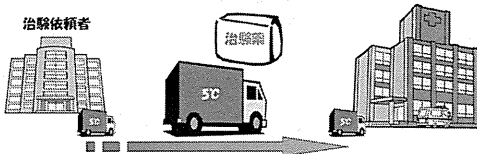
- 昔の薬事法施行規則の時代から、治験依頼者は、直接治験実施医療機関に治験薬を交付しなければならぬとされてきた。
- 適切な契約を締結するなど必要な措置を講じることにより、運搬業者などを用いて治験薬を交付することが可能であることが明示された。治験依頼者は、治験薬の品質管理、運搬および交付を確実にするための必要な手順書を定める。

海外から製造されている薬剤は、ボトル中の薬剤が割れていたり、錠剤が多かったり不足していたり、することがあり、信用できない？

でも、大事なのは？

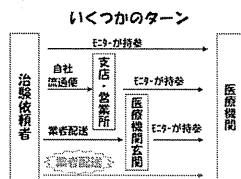
配送業者による医療機関への治験薬直接配送・交付

JPMA医薬品評価委員会医薬品評価部 平成21年度薬事法改正大綱解説(第2章)治験薬のモニタリング/監査から見た医療機関側の対応



- 適切な温度管理
- 治験スケジュールに応じた配送
- モニタースケジュールに依存しない

医療機関の理解に基づく
治験薬直接配送・交付システムの普及



実施医療機関での記録の保存は？ [GCP第41条]

治験責任医師、医療機関の長、治験事務局などの文書の保存期間を規定し、記録保存責任者の指定が求められている。

- e-文書法、厚生労働省令第44号、ER/ES指針に基づき作成されているのであれば、紙媒体で作成された診療録、その他の診療に関する記録についても、スキャナーなどで取り込んだものを電子的記録として保存できる。

基本的には、条件を満たせば全ての文書は電子化して保存できる。

- 原本定稿
- 電子化の手続きの規定
- 当該文書を電子化した記録

記録の保存(第41条)に関する「改善すべき事項」の通知事例

- ◆同意文書、診療録、検査伝票、画像フィルムが保存されておらず、得られたデータの信頼性が確認できない。
- 承認申請資料の複製データと照合できない可能性。

治験の実施に関する記録の保存

治験における臨床所見、観察、その他の活動に関するあらゆる記録、情報で、治験の事実経過の再構築と評価に必要なもの。

1. 病歴記録	9. マクロフィッシュ
2. 診察録	10. 写真のネガ
3. 検査ノート	11. マイクロフィルム又は紙質媒体
4. メモ	12. コピー録写等
5. 被験者の日記又は詳細用チェックリスト	13. 被験者フィルム及び治験に関する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存された記録
6. 投与記録	14.
7. 自動計器の記録データ	
8. 正確な複製であることが保証によって保証された複製物又は転写物	

保存されていない場合は、得られた試験成績の信頼性が判断できず、貴施設のデータが解析対象集団から削除される可能性があります。

- ◆ 『診察録』が保存されていない。
- ◆ 『同意文書』が保存されていない。
- ◆ 『患者日誌』が保存されておらず、有効性評価、安全性評価の根拠が確認できない。
- ◆ 『OOSソフトウェア』が保存されておらず有効性の副次評価項目の根拠が確認できない。
- ◆ 『治験薬の投与時刻、採血時刻』、『未変化体及び代謝物の測定のための安定化剤の添加』が確認できず、得られた動態解析結果の信頼性が判断できない。
- ◆ 大腸内視鏡検査が保存されておらず、治験責任医師等の有効性評価の根拠が確認できない。

49

被験者となるべき者の選定について [GCP第44条]

治験責任/分担医師が被験者を選定するにあたっての考え方を示している。社会的に弱い立場にある者が例示されている。米国では精神病院入院患者、服役中の者が例として挙げられる。

- 倫理的及び科学的観点から、治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、同意の能力等に留意すること。また同意の能力を欠く者にあたっては、やむを得ない場合を除き選定しない。
- 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規定されており、治験への参加の適否は慎重に検討しなければならない。

被験者の選定(第44条)に関する「改善すべき事項」の通知事例

- ◆ スクリーニング検査の結果が選択基準を満たしていなかった。
 - 被験者選定に重大な過失があった可能性。
- ◆ 他院/他科で処方されている併用禁止薬があるにもかかわらず、治験に組み入れていた。
 - 臨床的有効性を評価することができない可能性。
- ◆ 除外基準に抵触しているにもかかわらず、治験に組み入れられていた。
 - 例) 治験開始前○週間以内に△△が投与された患者
 - 併用禁止薬を使用する予定のある患者
 - 臨床的有効性を評価することができない可能性。
 - 被験者選定に重大な過失があった可能性。

50

被験者となるべき者の選定

選択基準: 試験の結果、試験治療の有効性が示された場合にその治療を適用できる対象集団

除外基準: 選択基準で示される対象集団に属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、試験に必要な有効性・安全性の影響を及ぼすと判断される集団

プロトコルの規定事項だけでなく、その設定根拠を理解して下さい。

GCPの精神から、この遵守状況と中止基準の不遵守は、特に重要です。
(異なるプロトコルからの逸脱にとまらざるものではありません。)

- ◆ スクリーニング検査の結果の未確認。
- ◆ スクリーニング検査が選択基準を満たしていない。
- ◆ 併用禁止薬の投与及びwash-out期間の不遵守。
- ◆ 除外されるべき既往症、合併症の未確認。
- ◆ 当該治療と他の医薬品候補物質を投与する臨床研究が同時に実施されている。
- ◆ 被験者の登録時までには実施すること定められている染色体異常試験が実施されていない。
- ◆ 治験責任医師等が被験者となっている。

51

治験実施計画書からの逸脱は何か問題か? [GCP第46条]

- 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すべて記録しなければならない。
- 治験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するためその他医師上やむを得ない理由により治験実施計画書に述べなかったものについてのみ、その理由を記載した文書を作成し、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。

[参考]
逸脱に関する記録のあり方について -GCP運用通知の改正を要して-
T. Nakashima et al, Clinical Research Professions, No.10, 5~13, 2009/2

52

治験薬の有効性評価を行う解析対象集団は?

臨床試験は、被験者の様々な不定型な特徴をプロトコルとルールに従ってCRFにより一元として収集され、解析対象集団が定義、評価される。

ITT: Intention-To-Treat
試験グループにランダムに割り付けられた被験者は、予定したコースを遵守したか否かにかかわらず、割り付けられたグループのまま追跡され、解析される。理論だが脱落しなくても解析対象症例とされる。

FAS: Full Analysis Set
ITTの考え方は変たという議論から未投与や大きなプロトコルからの逸脱は除外する部分集団

PPS: Per Protocol Set
大きな治験実施計画書違反ではなく、違反治療の効果をよく示すと考えられる程度に治験実施計画書を守った部分集団

2つの解析集団が若くは重なるのは、7000人が遵守していない場合、7000人に不備がある場合で試験の信頼性を損なっていると判断されます。

一般的に、第Ⅲ相試験では医療機関は市販薬に使用された事例に最も近いとされるFASを主要解析対象集団にすることが推奨されるが、同群性試験、非劣性試験では必ずしも推奨されない場合があります。

53

逸脱と解析対象集団と有効性評価

無作為に割り付けられた全患者集団 ITT

最大の解析対象集団 FAS

プロトコルに適合した集団 PPS

主要な種別逸脱を伴った場合も許していない理由

逸脱を伴った理由

無作為に割り付けられた患者のデータが全くない被験者

事前に定められた最低限の試験治療規定を完了

主要な評価変数の測定値が利用可能

重大なプロトコル違反がない

逸脱の記録により、適切な解析集団に割り付ける根拠が得られ、より多くの症例による臨床的有効性を評価することが可能となる。

適用の改正で「年報さしおいて、説明期間」が長くならない「毎組ごと考えないで、根絶逸脱」

根本的に「逸脱」が少い、今後、普及するであろう「On-site monitoring」、「Sampling - SDV」にも影響する!

54

ところで、「サンプリングSDV」って、知ってますか？

	SDV process	Comparison of assumptions
~this time	100%	<ul style="list-style-type: none"> > Sites 'CRF completion of CRA's support > Lack of training for errors at sites
Tomorrow	Sampling	<ul style="list-style-type: none"> > Sites 'own CRF completion without CRA's support > Intensive training of errors at sites

55

臨床データの取り扱い例

1. GCP違反					
症例番号	内容	FAS	採否 PPS	安全性	担当医のコメント
###-1	同意を取得しなかった	X	X	X	失念した。
2. 選択・除外基準違反					
症例番号	内容	FAS	採否 PPS	安全性	担当医のコメント
###-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	FAS	採否 PPS	安全性	担当医のコメント
###-6	併用禁止薬である××××を投与した	X	X	O	失念した。
4. 投薬コンプライアンスの不遵守					
症例番号	内容	FAS	採否 PPS	安全性	担当医のコメント
###-5	規定では期間中80%以上の投薬とされているが、75%であった	O	X	O	被験者の都合で来院できず、未投薬が発生した。

56

治験実施計画書からの逸脱(第46条)に関し、「改善すべき事項」の通知事例

- ◆ 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い。
- ◆ 投与開始の指標となるデータ (WBC, Neu, etc.) が基準を満たしていないにもかかわらず投与が開始されている。
(抗がん剤のn回投与とサイクルのコース/スケジュール開始時に多い。)
- ◆ 増量規定、減量規定、中止基準が遵守されていない。
- ◆ 併用禁止薬が投与されている。
 - ・ 他院/他科で処方されてしまった。
 - ・ 併用禁止薬と認識していなかったため投与された。
 - ・ 治験前に投与されていた併用禁止薬の指示止めすることを失念し、治験開始後も継続投与された。

- 臨床的有効性を評価することができない可能性。
- 被験者保護に重大なリスクがあった可能性。

高血圧治療薬の投与で、高血圧領域の承認(効能・効果)を有しておらず、病原治療薬としてのみ承認を有している『〇-遊離薬』の併用は認められるか？
(効能・効果を有していないため治験被験者より提供された併用禁止薬リストに掲載されていない。)

57

治験実施計画書から逸脱した結果

通常、有効性の評価は『FAS』により行われます。
『FAS』と『PPS』の2つの解析集団が著しく乖離するのは、プロトコルが遵守されていない場合、プロトコルに不備がある場合、などと判断され試験の質に問題があるとして、やり直しになったケースもあります。
さらに、被験者への倫理性、安全性の確保に関する逸脱の事例は、解析集団からの除外にとどまらない場合があります。

- ◆ スクリーニング検査が被験者の同意に先立って実施されている。
- ◆ 中止基準の判定のために定期的に定められた心電図検査が一部の時期に実施されていない。
- ◆ Dose-Limiting-Factorとして規定された検査値が中止基準又は休薬基準に達しているにも関わらず、試験が継続されている。
- ◆ 継続投与の条件と定められている、白血球数の維持範囲が遵守されていない。
- ◆ ヘモグロビン値により投与量の増減が規定されているにも関わらず遵守されていない。
- ◆ 休薬期から再投与に移行するための条件を満たしていない。
- ◆ 臨床所見スコアが中止基準に達しているにも関わらず、試験が継続されている。
- ◆ 減量基準が遵守されていない。
- ◆ 主要評価項目である観察項目が一部の時期に実施されていない。
- ◆ 主要評価を実施するためのCT撮影が一定の撮影条件(スライス厚)で実施されていない。
- ◆ 対照薬投与すべき期間に被験薬が投与されている。

58

GCP第47条(症例報告書等)について

症例報告書の記載責任(正確で、完全で、読み易く、適切な提出時期)は治験責任医師である。

- 治験実施計画書に従って正確な症例報告書を作成。
- 変更又は修正は当初の記載内容が不明瞭でない。
- 治験依頼者への提出前に、治験責任医師は点検。



症例報告書等(第47条)に関する「改善すべき事項」の通知事例

- ◆ CRFに記載された検査値が、原資料(検査報告書)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。
- ◆ 有害事象治療のための予定外来院による診察を受けていたが、CRFに当該有害事象が記載されていなかった。
→ 承認申請資料の根拠データ(正確性)と判断できない可能性。

59

GCP第48条(治験中の副作用等報告)について

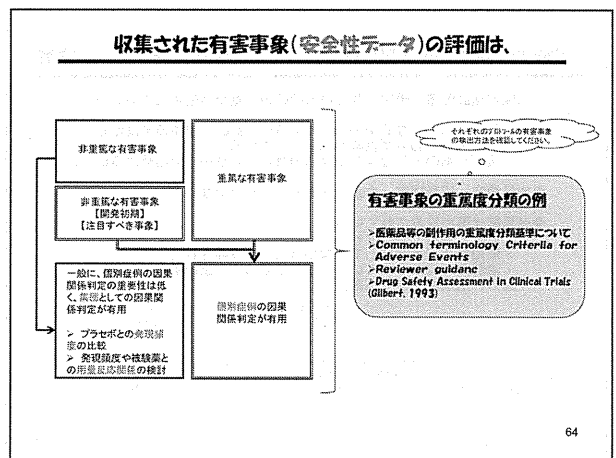
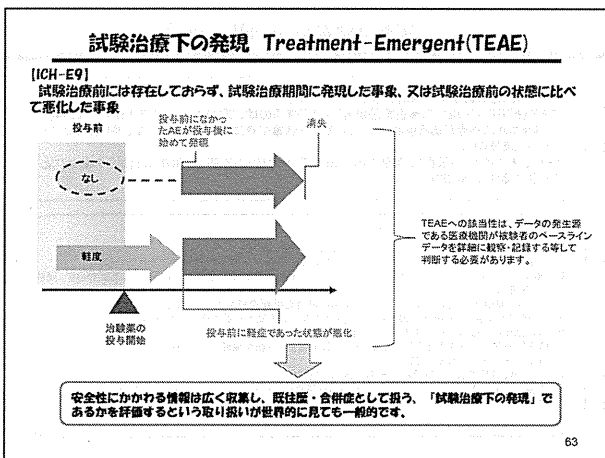
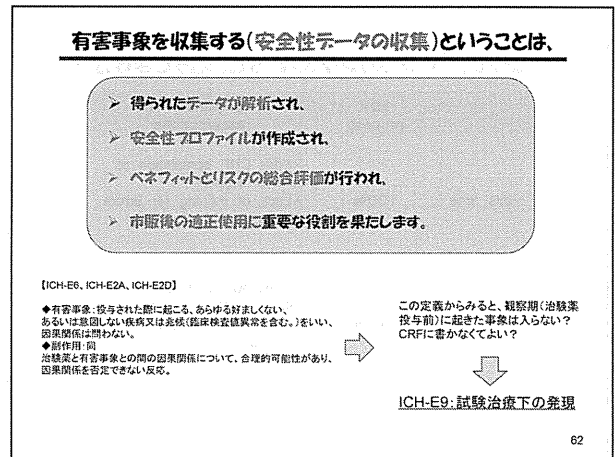
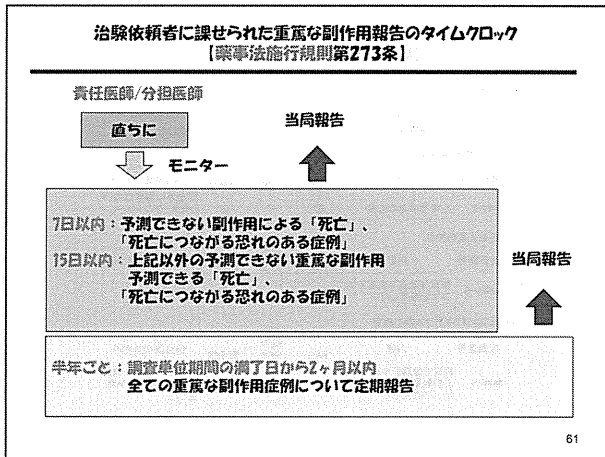
治験責任医師は、治験薬との因果関係を問わずすべての重篤な有害事象を実施医療機関の長に文書により直ちに報告する必要があり、また治験依頼者にも通知しなければならない。

治験依頼者は、以下のとおり重大有害事象が認められたら、
【ICH-GCP 5.19.1】【J-GCP第20条第1項運用通知1】
治験薬の安全性を継続的に評価する責任を負う。
【ICH-E2E (4.2)】
試験上のイベントと特定されたリスクとのバランスについて検討し、それに基いた場合には臨床前計画に基づき事象を評価しなければならない。
【CTD 2.5.6】
承認申請書までに得られた生物薬理学、臨床薬理、有効性、安全性に関する試験のすべての結果、事後追跡において発生した場合のイベント及びその結果の評価が求められる。

治験中の副作用等報告(第48条)に関する「改善すべき事項」の通知事例

- ◆ 治験実施計画書に重篤な有害事象が発現したにもかかわらず、報告されていない。
→ 承認申請資料の根拠データ(正確性)と判断できない可能性。

60

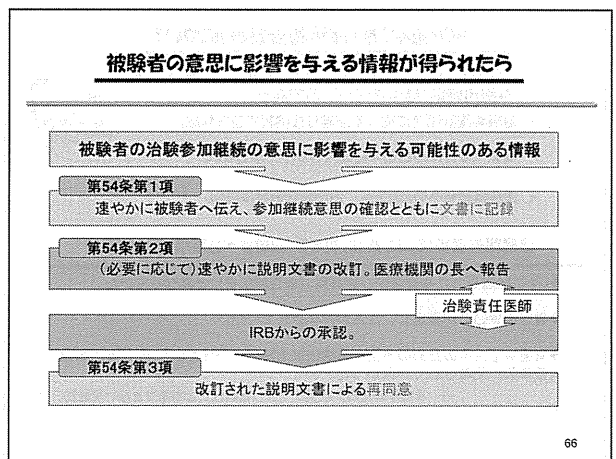


被験者の同意(GCP第50, 51, 52, 53, 54, 55条)について

GCPの根幹であり、その重要性は誰もが認めるところ。

- 第50条：代諾者への説明及び同意を得る必要がある場合は、被験者との関係を含めた記録が必要。
- 第51条：第28条の改定と合わせた対応が必要。
- 第52条：被験者、治験責任(分担)医師、治験協力者、立会人など説明と同意に関与した全員の記名捺印又は署名、日付の記載が必要。
- 第53条：同意文書・説明文書は、通常一体化した文書として被験者・代諾者に直接交付。
- 第54条：被験者保護の立場から慎重な対応を求めため、意思決定にかかわる重要な事項が発生した場合は、被験者から再度同意を取得する。説明文書を改訂すべき場合には、所要の改訂手続きを行い説明する必要がある。
- 第55条：被験者・代諾者いずれの事前同意も得ずに実施する特殊な状況下で満たすべき厳しい条件を規定。

65



同意・再同意に関する事例

- ◆ 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した。
- ◆ 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した。
- ◆ 同意文書の被験者日付欄を被験者本人が未記載であった。
- ◆ CRCが補助説明をしていたにもかかわらず、同意文書に署名していなかった。
- ◆ 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。また、新たな被験者の登録に際し古い説明文書が使用されていた。

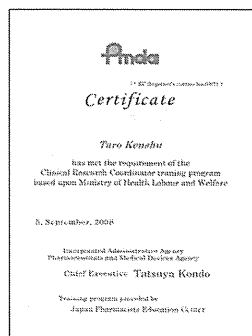
※ 説明文書に下記の事項が記載されていないケースが見られます。

- ・他の治療法の予測される重要な利益及び危険性
- ・治験の方法の一部
- ・同意文書の版又は作成日(どれで同意取得?)
- ・治験責任医師の職名
- ・問い合わせの連絡先や治験責任医師名が空欄となっており、説明時に記載するようになっている、書き忘れ。
- ・IRBの名称と所在地
- ・補助説明したCRCの同意文書の日付記載欄が元々なく、欠落。

67

PMDAは「CRC養成研修会」や「GCP研修会」を開催しています。

- CRC養成研修(初級コース)
座学+実習
 - ローカルテータマネージャー養成研修
 - 上級者臨床研究コーディネーター養成研修
- GCP研修会



68

【参考】治験に係る文書又は記録について

- ◆ 治験に係る文書等は、別添の「文書の名称」欄ごとに文書等を作成することを基本とするが、必要な記録等が適切になされるのであれば、これに限定するものではないこと。
- ◆ 実施医療機関の長と治験責任医師が同一人物である場合には、実施医療機関の長と治験責任医師の間の文書のやりとりを行う必要はないこと。また、この場合にあつては、治験依頼者と実施医療機関の長及び治験責任医師の文書のやりとりについては、肩書きを連記することによって一の文書として差し支えないこと。

※厚生労働省医薬食品局管理課長通知「治験に係る文書又は記録について」平成19年10月1日医薬食審発第1002002号より

69

JPMA

「平成23年度初級者臨床研究コーディネーター養成研修」

治験における補償と賠償

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会
岡田 俊之

1

JPMA

1. 賠償と補償の違い
2. 賠償時の根拠法
3. GCPにおける補償に関する記載
4. 補償ガイドラインの内容
5. 補償の実態と事象発生時のCRCの対応

2

JPMA

1. 賠償と補償の違い

3

JPMA

【賠償】
 違法な行為によって生じた損害を填補するもの
 過失があり、民法や製造物責任法に抵触
 賠償額：財産的損害＋精神的損害(個人差)
 過失＝結果(損害の発生)が予見可能であったにも拘らず適切な結果回避行為をしなかったこと。
 ・予見可能性の有無
 ・結果回避義務違反の有無

【補償】
 適法な行為によって生じた損害を填補するもの
 無過失のため、社会的救済措置
 通常は立法措置をして対応(例：予防接種法、医薬品機構法)
 補償額：定額(個人差なし)、慰謝料等は対象にならない

4

JPMA

通常診療時の健康被害とその責任関係

- ・ 病気・症状の悪化か？
Yes→ 本人負担(保険等)
- ・ 医療過誤によるものか？
Yes→ 医療機関の賠償責任
- ・ 他に責任を負うべき者がいるか？
Yes→ 第三者の賠償責任
- ・ 薬剤の欠陥によるものか？
Yes→ 企業の賠償責任(製造物責任)
- ・ 副作用被害救済制度の給付案件に該当するか？
Yes→ 救済給付(補償)

5

JPMA

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法

(機構の目的)
 第三条 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)は、医薬品の副作用又は生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図り、並びに医薬品等の品質、有効性及び安全性の向上に資する審査等の業務を行い、もって国民保健の向上に資することを目的とする。

(副作用救済給付)
 第十六条 副作用救済給付は、次の各号に掲げる区分に応じ、それぞれ当該各号に定める者に対して行うものとし、副作用救済給付を受けようとする者の請求に基づき、機構が支給を決定する。
 一 医療費及び医療手当 医薬品の副作用による疾病について政令で定める程度の医療を受けける者
 二 障害年金 医薬品の副作用により政令で定める程度の障害の状態にある十八歳以上の者
 三 障害児養育年金 医薬品の副作用により政令で定める程度の障害の状態にある十八歳未満の者を養育する者
 四 遺族年金又は遺族一時金 医薬品の副作用により死亡した者の政令で定める遺族
 五 葬祭料 医薬品の副作用により死亡した者の葬祭を行う者

2 副作用救済給付は、前項の規定にかかわらず、次の各号のいずれかに該当する場合は、行わない。
 一 その者の医薬品の副作用による疾病、障害又は死亡が予防接種法(昭和二十三年法律第六十八号)の規定による予防接種を受けたことによるものである場合
 二 その者の医薬品の副作用による疾病、障害又は死亡の原因となった許可医薬品について賠償の責任を有する者がいることが明らかである場合
 三 その他厚生労働省令で定める場合

3 副作用救済給付の額、請求の期限、支給方法その他副作用救済給付に関し必要な事項は、政令で定める。

6

2. 賠償時の根拠法



①製造物責任法(PL法)

製造業者等は、その製造、加工、輸入又は氏名等の表示をした製造物であって、その引き渡したものの欠陥により、他人の生命、身体または財産を侵害したときは、これによって生じた損害を賠償する責めに任ずる。

欠陥とは、製造物が通常有すべき安全性を欠いている状態

製造物の特性、通常予見される使用形態、製造業者等が製造物を引き渡した時期、その他の当該製造物に係る事情を考慮

- 設計通りの製造品質
- 使用目的、使用方法が正しく表示
- 有効性・安全性が的確に表示



副作用 ≠ 欠陥

「欠陥の3類型」

設計上の欠陥: 製品の設計そのものに内在する欠陥

→有効性を考慮しても許容されない未知の副作用

製造上の欠陥: 製品が仕様通りに製造されなかったために安全性を欠いてしまったという欠陥

→異物混入

指示警告上の欠陥: 製品についての適切な指示警告がなされていない欠陥

→併用禁忌の記載の欠落

「免責」

製造業者が次の証明をした場合には、賠償の責めを負わない。

製造業者が当該製造物を引き渡した時における科学または技術に関する知見によっては当該製造物にその欠陥があることを認識することができなかったこと。
(開発危険の抗弁)

「期間の制限(時効)」

損害賠償の請求権は被害者またはその法定代理人が損害及び賠償債務者を知ったときから3年間行わない時は時効によって消滅する。

その製造業者が当該製造物を引き渡した時から10年を経過した時も同様とする。

身体に蓄積した場合に人の健康を害することとなる物質による損害または一定の潜伏期間が経過した後には症状があらわれる損害については、その損害が生じた時から起算する。
(蓄積損害は発症から10年)

「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」最終報告(平成5年5月)

製造物責任を考える上での医薬品の特殊性:

- ①副作用を伴うものであること
- ②臨床試験段階における副作用の予見には限界があること
- ③医師等の医療関係者を通して情報とともに患者に提供されるものであること
- ④既に副作用被害救済のための制度が存在すること

中央薬事審議会「製造物責任制度等特別部会」報告書(平成5年10月)

- ・医薬品の特性を鑑みれば、副作用があることをもって直ちに欠陥であるということとは妥当ではない。
- ・副作用による有害性の程度がその医薬品の有効性を考慮してもなお許容されない場合は、当該医薬品について欠陥があると解すべきである。
- ・流通に置かれた時点で既に知られている副作用については、医師、歯科医師、薬剤師等に対する指示・警告が適切になされていれば欠陥に該当しないものと解される。

②民法

(不法行為による損害賠償)

第709条 故意又は過失によって他人の権利又は法律上保護される利益を侵害した者は、これによって生じた損害を賠償する責任を負う。

第724条 不法行為による損害賠償の請求権は、被害者又はその法定代理人が損害及び加害者を知った時から3年間行使しないときは、時効によって消滅する。不法行為の時から20年を経過したときも、同様とする。

(債務不履行による損害賠償)

第415条 債務者がその債務の本旨に従った履行をしないときは、債権者は、これによって生じた損害の賠償を請求することができる。

第167条 債権は、10年間行使しないときは、消滅する。

3. GCPにおける補償に関する記載



GCPにおける補償

(被験者に対する補償措置)

第14条 治験の依頼をしようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害(受託者の業務により生じたものを含む。)の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。

1 治験の依頼をしようとする者は、治験に関連して被験者に生じた健康被害(治験に係る業務の一部を委託した場合における当該委託業務により生じた健康被害を含む。)の治癒に要する費用その他の損失を補償するための手順を定めるとともに、その履行を確保するために、保険その他の必要な措置を講じておくこと。

2 本条は上記1を受けたものであり、()書きの「受託者」は第12条の受託者、いわゆる開発業務受託機関を指す。

注1) 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失を適切に補償すること。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課すことがないようにすること。

注2) 開発業務受託機関は、治験依頼者とともに、当該委託業務により生じた健康被害の治癒に要する費用その他の損失を補償するための手順を定め、当該手順書に従って健康被害の補償に関する業務を実施すること。

補償に関するその他の記載



第10条(実施医療機関の長への文書の事前提出)

治験の依頼をしようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出しなければならない。

- 4) 説明文書
- 7) 被験者の健康被害の補償について説明した文書

第13条(治験の契約)

治験の依頼をしようとする者及び実施医療機関は、次に掲げる事項について記載した文書により、治験の契約を締結しなければならない。

- 17) 被験者の健康被害の補償に関する事項

第32条(治験審査委員会の責務)

治験審査委員会は、審査の対象とされる治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうかその他当該治験が当該実施医療機関において行うのに適当であるかどうかを、次に掲げる資料に基づき審査し、文書により意見を述べなければならない。

1) 第10号各号に掲げる文書

- ④ 説明文書
- ⑦ 被験者の健康被害の補償について説明した文書

第51条(説明文書)

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。

- 14) 健康被害の補償に関する事項

4. 補償ガイドライン

(医薬品企業法務研究会が2009年11月に改訂)



【補償の原則】

治験依頼者は、治験に起因して被験者に健康被害があった場合は、治験依頼者に賠償責任が無くとも自ら定めた補償制度にしたがって補償する。

治験に起因した健康被害とは、治験と健康被害との間に因果関係があるもの(否定できないものを含む)。

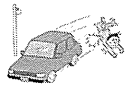
本ガイドラインの補償は被験者の損害賠償請求権を妨げるものではない。

治験依頼者は、健康被害が治験薬及び治験目的のために治験実施計画書で使用することを定めた薬剤投与に因るもの、治験実施計画書に定めた臨床上の介入、又は手順に因るものであれば、その蓋然性も考慮の上補償する。

補償の内容は、同一の治験実施計画書において一律とする。ただし、補償の内容及び範囲は、治験特性を考慮し、事前に治験実施計画書毎に設定することができる。

JPMA

【補償の対象外】



- ・機会原因(治験中ではなくとも起きたであろう偶発的な事故原因)に起因するもの。
- ・治験依頼者及び実施医療機関の責に帰すべき場合。
- ・第三者の違法行為又は不履行に因るもの。
- ・治験と健康被害との因果関係が否定される場合。因果関係の否定は、治験依頼者の責務とする。立証の程度は、合理的に否定できればよい。
- ・被験者自身の故意によって生じた健康被害。

19

JPMA

【補償の制限】

- ・薬剤の予期した効果又はその他の利益を提供できなかった場合(例:効能不発揮)は、原則として補償しない。
- ・プラセボを投与した被験者に治療上の利益を提供できなかったとしても、原則として補償しない。
- ・被験者の重大な過失により発生した健康被害に対しては、補償額を減じるか又は補償しない。

20

JPMA

【補償基準の詳細】

補償内容	補償範囲		
	患者対象試験	健康人対象試験	
医療費	○(被験者負担分)	○(全額)	
医療手当	○(原則入院)	○(原則入院)	
参考とする基本的制度	副作用被害救済制度	政府労災給付	予防接種健康被害救済制度(一類疾病)
障害補償金(18歳以上)	○(障害等級1級、2級)	○(障害等級1～14級)	○(障害等級1～3級)
障害児補償金(18歳未満)	○(障害等級1級、2級)	治験依頼者で検討	
休業補償金	-	○	○
傷病補償金	-	○(障害等級1～3級で1年6m以上を経過しても治癒しない場合)	-
遺族補償金	○	○	○
葬祭料	○	○	○

21

JPMA

【支払いに関する原則】

- ・補償制度の対象は、治験参加の同意取得以降に発生した健康被害とする。
- ・医療費、医療手当は、被験者救済の観点から「治験と健康被害の間の因果関係に合理的な可能性があり、少なくとも因果関係を否定できないと判定したとき」に速やかに支払いを開始する。後に治験との因果関係が否定された場合は、その時点で補償の対象外とする。
- ・補償金は、因果関係の判定に必要な情報がそろった後に改めて判定を行い、補償に関わる委員会等で補償の要否を検討する。

22

JPMA

【特別な場合の取り扱い】

- ・被験者が受け入れ得る危険の度合いによるが、次の要因が考慮されるときは、補償金を減じるか又は補償しない。
 - 疾患の重症度、副作用が起こり得る蓋然性、及び何らかの警告が与えられ、被験者又は代諾者の同意を得ていること
 - 治験薬の危険性と効用に関し、現在確立している治療法の危険性と効用を比較衡量し有用性が勝る場合で、被験者又は代諾者の同意を得ていること
- ・777チン(健康人を対象とする予防接種薬): 医療費は、健康保険使用の有無を問わず、被験者の自己負担額を治験依頼者が負担する。医療手当、補償金は、原則として患者を対象とする治験と同様とする。
- ・製造販売後臨床試験: 市販薬による健康被害は原則として補償しない(医薬品副作用被害救済制度の給付申請対象)。
- ・抗がん剤、免疫抑制剤: 薬剤や対象疾患の特性、被験者の受ける便益や負担するリスク等を評価した上で、治験実施計画書毎に補償基準を定める。

23

JPMA

【治験依頼者の補償に不服の申出があった場合】

- ・治験依頼者は、被験者側の同意を得て中立的な第三者の判定を求めるものとし、双方これを尊重する。判定に要する費用は治験依頼者の負担とする。
- ・中立的な第三者の判定に不服がある場合は、通常の民事責任ルールに拠る。
- ・中立的な第三者は、賠償責任問題には関与しない。

24

補償請求の状況(調査対象:依頼者)

■補償請求試験 **31% (56/183試験)**

■補償請求案件 **0.7% (251/32,318件)**

↓

補償対応率99%

医療費・医療手当のみ: **92%**
補償金: **8%**

疾患分類	試験数	補償件数/ 発生件数(補償率)
悪性新生物	42	40/259(15.4)
感染症・寄生虫症	29	6/352(1.7)
内分泌・栄養・代謝疾患	16	10/299(3.3)
精神疾患	13	19/168(11.3)
循環器系疾患	12	26/350(7.4)
神経系疾患	11	10/102(9.8)
筋骨格系・結合組織疾患	10	20/278(7.2)
呼吸器系疾患	7	5/153(3.3)
消化器系疾患	6	9/158(5.7)
皮膚・皮下組織疾患	6	9/65(13.8)
眼科疾患	6	0/20(0)
腎臓病を伴った疾患	5	1/135(0.7)
免疫系疾患	4	1/73(1.4)
泌尿器系疾患	2	6/356(1.7)
血液・造血器疾患	2	0/7(0)
婦人科系疾患	1	1/16(6.2)
歯周病疾患	1	0/6(0)
その他	19	20/317(6.3)

27
佐藤卓雄 他. 治験依頼者向け補償アンケート結果に関する研究:治験に係る健康被害発生時の被害保護に関する研究 分担研究報告書, 2011年4月

健康被害発生時の補償説明者 (CRC対象調査)

健康被害が発生したときの補償説明 行うべき者	行っている者
治験責任医師・分担医師	39.3% 18.3%
担当(責任)医師が説明した後にCRC(半々)	33.8% 22.1%
治験依頼者と医療機関が半々	17.0% 2.9%
CRC	3.5%
治験依頼者	3.3% 0%
治験事務局	1.3% 1.3%
その他	1.2% 0.4%

(回答者:769件)

28
横岡英雄 他. 実証医療機関の対応に関する研究:治験に係る健康被害発生時の被害保護に関する研究 分担研究報告書, 2011年4月

被験者への補償の説明に関する意識 (CRC対象調査)

被験者への補償の説明がどの程度できているか (調査説明者(健康被害発生時)*)	十分説明できている	まあまあ説明できている	あまり説明できていない	ほとんど説明できていない	治験の説明経験がない
5.3%	34.3%	36.0%	5.1%	1.8%	

施設での補償内容、支払い金額についての把握状況	把握している	把握していない	把握していない理由(複数回答あり)
24.2%	62.2%	2.3%	

被験者への補償説明時の不安や懸念	割合
補償事例の経験がなくイメージがつかない	32.8%
過去にトラブルとなった補償事例の経験がある	2.5%
当該治験薬との因果関係があると想定できる健康被害の具体例がわからない	14.6%
他の重要項目が多い中で、補償についてどれだけ理解を得ることができるか自信がない	22.2%
患者から具体的な質問を受けても、実際の補償の流れや補償金額がわからない	32.0%
同意前の患者に「お心を取りえなさい」という不安がある	35.9%

29
横岡英雄 他. 実証医療機関の対応に関する研究:治験に係る健康被害発生時の被害保護に関する研究 分担研究報告書, 2011年4月

被験者に対する補償の説明 (調査対象: CRC・被験者)

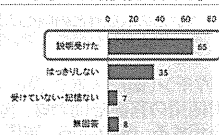
CRC

57%が「説明できている」

被験者への補償の説明がどの程度できているか (調査説明者(健康被害発生時)*)	十分説明できている	まあまあ説明できている	あまり説明できていない	ほとんど説明できていない	治験の説明経験がない
5.3%	34.3%	36.0%	5.1%	1.8%	

被験者

57%が「説明を受けた」



質問: 自身の治験参加の説明時に「健康被害の補償制度」について説明を受けましたか
小野原介 他. 治験に関する患者の認知度に関する研究:治験に係る健康被害発生時の被害保護に関する研究 分担研究報告書, 2011年4月

30