

治験スケジュール

観察ポイント ● 必須項目 ▲ 治験薬投与継続例のみ実施 ○ 該当する場合のみ実施 △ 可能な限り実施	前観察期	プロトコル治療期/後観察期													8) VOD 発症・ 診断時	9) プロトコ ル治療 中止時	9) プロトコ ル治療 中止後	治験 中止時	
		前処置 開始1日前 (治験薬 投与開始日)	前処置 開始日	治験薬 投与後 8日	移 植 日	移植後													
						1週	2週	3週	4週	Day30	6週	7-13週	Day 100	Day 180					
許容範囲	前処置開始 14~2日前	前処置 開始1日前	-	治験薬 投与後 7-10日	Day0	Day 1-7	Day 8-14	Day 15-21	Day 22-28	Day 27-30	Day 36-42	Day 43-91	Day 93-107 (±7日)	Day 173-187 (±7日)	-	投与 中止日	投与 中止後 7日以内	-	
観察頻度(基本)	-	-	-	-	-	少なくとも2回/週				-	-	少なくとも1回/週 (治験薬投与継続例のみ実施)	-	-	-	-	-	-	
同意取得	●																		
患者背景	●																		
登録・割り付け	●2)																		
プロトコル治療(治験薬の投与) 1)		→										→ 6)							
移植前処置			●																
同種造血細胞移植					●														
診察	臨床所見(PS、JCS等)	●	●13)	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
	VOD症状	●	●13)		●	●	●	●	●	●	●	▲	●		●	●	●	△	
	GVHD症状	●	●13)		●	●	●	●	●	●	●	▲	●		●	●	●	△	
身体 測定	身長	●																	
	体重	●	●13)	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●		●	●	●	△	
バイタルサイン(体温、血圧、脈拍、SpO ₂)	●	●13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●		●	●	●	△	
腹部CT	●									○4)			○7)		●	○7)		△7)	
標準12誘導心電図	●3)										○5)						●	△	
臨床 検査	感染症	●3)																	
	血液学検査	●		●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●		●	●	●	△	
	生化学検査	●	●11) 13)	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●		●	●	●	△	
	凝固検査	●10)	●13)	●	●10)	●	●10)	●	●	●10)	●	▲	●10)		●10)	●	●	△	
薬物動態		○		○12)															
予後調査													●	●				●	
有害事象の収集		→										→							
併用薬・療法の調査		→										→							

- 1) DF 予防投与群のみ投与する
- 2) 前処置開始 1 日前も可能とする
- 3) 前処置開始 28 日前から 2 日前までの測定値の代用を可能とする
- 4) 観察日より前に VOD と診断されていない場合のみ実施する。
- 5) 対照群及び移植後 30 日に治験薬の投与を終了した DF 予防投与群のみ実施する
- 6) DF 予防投与群のうち、VOD と診断した症例は最大移植後 100 日まで治験薬の投与を継続できる
- 7) 観察日より前に VOD と診断されていない場合のみ実施する
- 8) 移植後 100 日までに VOD と診断した場合は実施する
- 9) 移植後 30 日以外に治験薬の投与を終了した DF 予防投与群のみ実施する
- 10) トータル PAI-1 測定は、前観察期、移植日、移植後 2 週、Day30、Day100、VOD 発症診断時のみ実施する
- 11) VOD 症状の評価のため T-Bil のみ測定する
- 12) DF 予防投与群において治験薬投与後 8 日(7~10 日可)の 4 回の治験薬投与のうち、いずれか 1 回、治験薬投与前に実施する
- 13) DF 予防投与群は治験薬初回投与開始までに実施する

感染症	HBs 抗原、HCV 抗体
血液学検査	白血球数、血小板数、血中ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値、白血球分画(好中球、リンパ球)
生化学検査	総蛋白、アルブミン、T-Bil、ALT、AST、γGTP、ALP、LDH、CK(CPK)、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca
凝固検査	PT、APTT、Fib、D-ダイマー、トータル PAI-1
薬物動態	DF の薬物動態(治験薬投与開始日: 初回投与前(0 時間)、投与後 2 時間(終了直前)、終了後 15 分、30 分、60 分 治験薬投与後 8 日: 治験薬投与前)

資料2

厚生労働科学研究費補助金
肝中心静脈閉塞症(VOD)の治療における
デフィブロタイド(DF)の有効性および安全性試験
FMU-DF-002

治験実施計画書(抜粋)

《治験調整医師代表》

公立大学法人福島県立医科大学附属病院 菊田 敦

機密情報に関する注意

本文書は機密情報です。本文書中には、治験の直接関係者等に限定して提供される情報が含まれません。このため、治験に参加される被験者から同意をいただく場合を除き、治験調整医師の事前の同意なしに、本治験と関係ない第三者に情報を開示することはできません。

最新版 作成年月日 : 2014年12月21日

版番号 : Ver.4.0

作成 2014年1月10日 Ver.1.0

改訂 2014年1月17日 Ver.1.1

改訂 2014年3月12日 Ver.2.0

改訂 2014年5月29日 Ver.3.0

治験実施計画の要約

治験課題名	肝中心静脈閉塞症(VOD)の治療におけるデフィブロタイド(DF)の有効性および安全性試験
治験の目的	<p>[主要目的]</p> <p>小児・成人での造血細胞移植後 VOD に対する DF の治療効果を評価する</p> <p>[副次的目的]</p> <p>DF の造血細胞移植患者における安全性を評価する</p> <p>VOD 発症時の小児・成人での DF の薬物動態について評価する</p>
評価項目	<p>[主要評価項目](日数の起算は移植日を Day0 と定義する)</p> <p>造血細胞移植後の VOD 患者における移植後 100 日(Day100)の生存</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>(1) 有効性関連</p> <p>以下の評価を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重症 VOD における移植後 100 日(Day100)、180 日(Day180)の生存および生存期間 ・ 全 VOD における移植後 100 日(Day100)、180 日(Day180)の生存および生存期間 ・ 重症 VOD および全 VOD における移植後 100 日(Day100)までの VOD 寛解 ・ VOD 発症後 2 日以内および 3 日以降 DF 治療開始の VOD における移植後 100 日(Day100)の生存、VOD 寛解および生存期間 <p>(2) 安全性関連</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血発現割合 ・ 有害事象プロファイル ・ 重篤な有害事象 ・ 毒性による投与中止 ・ DF の薬物動態パラメータ <p>(3) 生着日</p> <p>(4) 前観察期、治験薬投与開始後 21 日、移植後 100 日(Day100)、180 日(Day180)の悪性腫瘍患者における原病の寛解/非寛解</p>
治験デザイン	<p>(1) 中央登録制による多施設共同試験</p> <p>(2) 単群の非比較オープン第 II 相試験</p> <p>(3) 臨床薬理試験</p>
治験薬	一般名「デフィブロタイド」(略称 DF)
治験薬提供者	リンク・ファーマシューティカルズ株式会社

対 象	造血細胞移植後の小児・成人の VOD 発症症例(年齢を問わず) なお、本治験における小児は同意取得時の年齢を 18 歳以下とし、成人は 19 歳以上と定義する。
選択基準 除外基準	<p>以下の「選択基準」をすべて満たし、かつ「除外基準」のいずれにも該当しない者を対象とする。</p> <p>[選択基準]</p> <p>(1) 移植後 35 日(Day35) までに黄疸(T-Bil\geq2mg/dL)かつ、以下のうち少なくとも 2 項目以上を満たす例を VOD と定義する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 肝腫大* 2) 腹水* 3) 原因の説明できないベースライン**から 5%を超える体重増加 <p>* 治験責任(分担)医師は臨床症状や超音波検査にて評価し、ベースライン検査として腹部 CT を実施する。</p> <p>** ベースラインの体重は前処置開始 14 日前から 2 日前までの最も前処置に近い日の値とする。</p> <p>(2) 本治験参加について、被験者本人または代諾者から文書による同意が得られている。</p> <p>[除外基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 出血リスクを増強する薬剤を使用している(ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤をアスピリンは治験薬投与開始 7 日前、その他の薬剤は治験薬投与開始 12 時間前までに中止できない。ただし、外用剤及び通常の CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的または持続透析に使用される場合を除く) (2) コントロールできない急性出血がある(出血による血液喪失を補充するために 24 時間で 15mL/kg 以上の赤血球輸血を必要とする、あるいは、量に関係なく例えば肺や脳など生命に危険を及ぼす部位からの出血) (3) 複数の昇圧剤を必要とするような血行動態不安定、あるいは、平均動脈圧(MAP)の維持不能(昇圧剤を 1 剤使用している場合は少なくとも 8 時間 MAP が安定していること。腎のための 2-5μg/kg/min の dopamine 単独の使用は MAP 測定なしに登録可) (4) ウイルス性劇症肝炎合併 (5) 造血細胞以外の臓器移植既往 (6) Grade IV の GVHD 合併 (7) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者、避妊に同意できない患者 (8) その他、治験責任(分担)医師が本治験参加に不相当と判断した(来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など)
目標症例数	最大 20 例 (ただし重症 VOD 症例が 10 例未満の場合、登録期間内は登録を継続する。)

<p>プロトコル 治療計画 (用法・用量)</p>	<p>(1) VOD の診断確定、同意取得後、可及的速やかに、ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤の投与を中止する。</p> <p>(2) アスピリンは治験薬投与開始 7 日前、ヘパリン、トロンボモジュリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤は治験薬投与開始 12 時間前までに中止し、治験薬の投与を開始する。</p> <p>(3) 用法・用量: 6.25mg/kg/回を 1 日 4 回(1 日量 25mg/kg)、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与する。なお、治験薬の投与量は被験者登録時にデータセンターから通知された投与量とし、治験薬投与期間中は投与量の変更はしない。</p> <p>(4) 投与間隔: 原則として 6 時間毎に投与する。(次の治験薬との投与間隔は最低 2 時間あけ、最長でも 8 時間以内に投与する。)</p> <p>(5) 投与期間: 治験薬は少なくとも 21 日間、または、VOD 寛解まで静脈内投与する。なお、治験薬の投与は、最長でも移植後 100 日(Day100)までとする。</p> <p>(6) 調製方法: 希釈は生理食塩水とする。</p> <p>(7) 投与方法: 治験薬は単独ルートで投与する。投与ラインは末梢でも CV ラインでも可とする。ただし、薬物動態の採血を実施する初回の治験薬の投与は、採血ルートと投与ルートは別ルートとする。</p> <p>(8) 治験薬投与初日: 投与初日は少なくとも 1 回以上の治験薬を投与し、1 日 4 回は必須としない。</p> <p>(9) 治験薬の再投与: プロトコル治療中止基準に該当しない被験者に限り、治験薬の再投与を認める。ただし、投与期間は最長でも移植後 100 日(Day100)までとする。</p>
<p>プロトコル 治療中止基準</p>	<p>下記の場合には治験薬投与を中止し、適切な処置を講ずる。</p> <p>(1) 治験薬投与中あるいは投与後、治験薬に対する重篤な過敏症状を発症した場合</p> <p>(2) 重篤な出血をきたした場合</p> <p>(3) 被験者または代諾者が投与中止を希望した場合</p> <p>(4) 被験者が死亡した場合</p> <p>(5) 治験責任(分担)医師が治験薬投与の中止を必要と判断した場合</p> <p>(6) その他、登録後に理由を問わず治験薬投与が開始できない、プロトコル違反や不適格が判明した場合など</p>
<p>プロトコル治療 完了基準</p>	<p>治験薬投与後 21 日までプロトコル治療を実施した場合</p>
<p>併用禁止薬 併用禁止療法</p>	<p>次に示す薬剤・療法は治験期間を通じて併用を禁止する。(2)の薬剤投与時は、治験薬の投与を中止すること。</p> <p>(1) 他の治験薬</p> <p>(2) ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (ただし、外用剤及び通常の CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的または持続透析に使用される場合を除く)</p>
<p>薬物動態</p>	<p>(1) 目的:</p> <p>1) DF の小児・成人における薬物動態を評価する</p> <p>2) 患者背景や有効性・安全性データと薬物動態の関連</p> <p>(2) 採血ポイント:</p> <p>治験薬投与開始日:</p> <p>初回投与前(0 時間)、2 時間(投与終了直前)、終了後 15 分、30 分、60 分</p> <p>治験薬投与後 8 日: 治験薬投与前</p> <p>(3) 測定物質: DF</p> <p>(4) 測定パラメータ: C_{max}、T_{max}、AUC_{0-3}、$T_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、全身クリアランス、分布容積</p>
<p>治験実施期間</p>	<p>2014 年 3 月～2016 年 3 月</p>

治験スケジュール

観察ポイント	通常診療			前観察期	プロトコル治療期/後観察期								移植後		9) VOD 寛解	10) プロトコル治療中止時	10) プロトコル治療中止後	治療中止時	
	前処置	移植日	VOD 発症		治療薬投与 [許容範囲(日)]								100日 (Day100)	180日 (Day180)					
					投与開始日 [1]	1週 [2-7]	2週 [8-14]	3週 [15-17]		4週 [22-28]	5週~15週 [29-105]								
● 必須項目 ▲ 治療薬投与継続例のみ実施 ○ 該当する場合のみ実施 △ 可能な限り実施																			
許容範囲 (造血細胞移植後)	-	Day0	Day35 以内	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Day 93~107	Day 173~187		投与中止日	投与中止後 7日以内	-	
観察頻度(基本)	-	-	-	VOD発症後速やかに	CT実施後 7日以内	少なくとも2回/週	少なくとも1回/週			少なくとも1回/週	少なくとも1回/週 (治療薬投与継続例のみ実施)	-	-		-	-	-		
通常診療	●	●	●																
同意取得				●															
患者背景					●														
登録					●2)														
プロトコル治療(治療薬の投与)1)					→														
診察	臨床所見(PS, JCS等)			●	●2)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	
	VOD症状			●	●2)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	
	GVHD症状			●	●2)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	
身体測定	身長			●4)															
	体重			●	●2)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	
バイタルサイン (体温、血圧、脈拍、SpO ₂)				●	●2)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	
腹部CT				●3)									○8)		●	○8)		△8)	
標準12誘導心電図				●4)									○6)				●	△	
臨床検査	感染症			●4)															
	血液学検査			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	
	生化学検査			●	●2) 13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	
	凝固検査			●11)	●2)	●11)	●11)	●	●11)	●11)	●11)	●11)	●11)	●11)	●11)	●11)	●11)	●	△
薬物動態				●		●12)													
予後調査												●	●					●	
有害事象の収集				→															
併用薬・療法の調査				→															

- 1) 治療薬は少なくとも21日間、又はVOD寛解まで投与する
- 2) 治療薬投与開始前までに実施する
- 3) 治療薬投与開始 -7日以内の測定値の代用を可能とする
- 4) 治療薬投与開始前-28日以内の測定値の代用を可能とする
- 5) 観察日以前にVODが寛解していない場合のみ実施する。
- 6) 治療薬投与後21日に治療薬の投与を終了した場合のみ実施する

- 7) VODが寛解していない場合は最大移植後100日(Day100)まで治療薬の投与を継続できる
- 8) 観察日以前にVODが寛解していない場合のみ実施する
- 9) 移植後100日(Day100)までにVOD寛解と診断した場合は実施する
- 10) 治療薬投与後21日以外に治療薬の投与を終了した場合は実施する
- 11) トータルPAI-1測定は、前観察期、治療薬投与後1週、2週、21日、4週、Day100、VOD寛解のみ実施
- 12) 治療薬投与後8日(7~10日可)の4回の治療薬投与のうち、いずれか1回、治療薬投与前に実施する
- 13) VOD症状の評価のためT-Bilのみ測定する

感染症	HBs抗原、HCV抗体
血液学検査	白血球数、血小板数、血中ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値、白血球分画(好中球、リンパ球)
生化学検査	総蛋白、アルブミン、T-Bil、ALT、AST、yGTP、ALP、LDH、CK(CPK)、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca
凝固検査	PT、APTT、Fib、D-ダイマー、トータルPAI-1
薬物動態	DFの薬物動態(治療薬投与開始日: 初回投与前(0時間)、投与後2時間(終了直前)、終了後15分、30分、60分 治療薬投与後8日: 治療薬投与前)

肝中心静脈閉塞症の治療における
デフィブロタイド(DF)の有効性および安全性試験
(治験実施計画書番号:FMU-DF-002)

肝中心静脈閉塞症の予防における
デフィブロタイド(DF)の有効性および安全性試験
(治験実施計画書番号:FMU-DF-003)

安全性情報の管理に関する手順書

治験調整医師代表
公立大学法人福島県立医科大学附属病院
菊田 敦

作成年月日:2014年3月12日
版番号:Ver.2.0

1. 目的及び適用範囲

本手順書は、「肝中心静脈閉塞症の治療におけるデフィブロタイド(DF)の有効性及び安全性試験」(以下、治療試験)及び「肝中心静脈閉塞症の予防におけるデフィブロタイド(DF)の有効性及び安全性試験」(以下、予防試験)の自ら治験を実施する者が、治療試験、予防試験それぞれの、また、両試験共通の安全性情報を適切に取り扱うための手順その他必要な事項を定めるものである。

なお、自ら治験を実施する者は、安全性情報の取扱いに係る業務を治験調整医師に委嘱することができる。

本手順書においては、自ら治験を実施する者又は治験調整医師を「自ら治験を実施する者等」という。また、治験責任医師及び治験分担医師を併せて「治験責任医師等」という。

2. 用語の定義

2.1 有害事象及び副作用

治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を「有害事象」といい、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものを「副作用」という。

2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、次のいずれかに該当するものとする。

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡につながるおそれのある症例
- (4) 障害につながるおそれのある症例
- (5) 治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- (6) (1)～(5)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病または異常

2.3 安全性情報

治験中に取り扱う安全性情報は、次のものとする。

- (1) 治験中に認められた重篤な有害事象情報
- (2) 外国症例情報

CIOMS Form(国際医学団体協議会:The Council for International Organizations of Medical Sciences)あるいは文献より入手した外国での有害事象情報

- (3) 措置報告(外国・国内)

外国及び国内における次の措置報告

①外国での措置

外国で使用されているものであって当該被験薬と成分が同一性を有すると認められるもの(治験中のものを含む)に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置が実施された場合

②国内での措置

当該被験薬が国内で既に承認されており、かつ承認事項の一部変更等の申請のための治験を実施している場合において、当該治験又は申請の内容に影響を及ぼすと考えられる措置が、国内で製造販売されている同一成分の医薬品に対してなされた場合

(4) 研究報告

次の研究報告

- ①当該被験薬等の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること
- ②当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病等若しくはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したこと
- ③当該被験薬等が治験の対象となる疾患に対して効能若しくは効果を有しないこと

(5) 安全性に関する年次報告

治験調整医師が厚生労働大臣に対し、国際開発誕生日から起算して1年ごとに、その期間の満了後2か月以内に報告するもの。年次報告には、以下の内容が含まれる。

- ①治験安全性最新報告概要
- ②国内重篤副作用等症例の発現状況一覧
- ③治験安全性最新報告(DSUR: Development Safety Update Report)

(6) 同一被験薬の他治験での安全性情報

国内で本治験と同一の被験薬について実施されている治験で得られた治験副作用等報告

2.4 予測可能性

当該事象等の発生、あるいは発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該治験薬の治験薬概要書(但し、既に各治験責任医師及び厚生労働大臣へ報告した副作用を含む)から予測できないものを「未知」、予測できるものを「既知」とする。

なお、「予測できる」とする時点は、治験薬概要書の作成日又は改訂日とする。また、実施医療機関へ副作用等症例を通知する文書の作成日を治験薬概要書の改訂日と見なす。

3. 厚生労働大臣への副作用等報告

厚生労働大臣への副作用等報告の対象、方法及び報告期限等は薬事法施行規則第273条の他、関係通知に規定される。なお、報告期限の起算日は、当該治験中に認められた重篤な有害事象については当該事象の発現を当該実施医療機関の治験責任医師等が知った日とし、外国情報等(外国症例情報・措置報告・研究報告)については当該情報を自ら治験を実施する者等が知った日とする。

また、厚生労働大臣への副作用等報告に用いられる様式は以下のとおりであり、その各様式の略称を「」内に示し、本手順書では今後この略称を用いる。

- ・治験薬副作用・感染症症例報告書別紙様式第7及び第8:「様式第7及び第8」
- ・治験薬研究報告書別紙様式第9及び第10:「様式第9及び第10」
- ・治験薬外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告書別紙様式第11及び第12:「様式第11及び第12」

式第 11 及び第 12」

・治験副作用等報告整理票:「整理票」

4. 安全性情報の取扱い手順

4.1 治験中に認められた重篤な有害事象

4.1.1 有害事象発生時の対応

治験薬投与中の被験者において有害事象が発生した場合、当該実施医療機関の治験責任医師等は、被験者の治療及び安全確保を行うとともに、発現事象について次の項目を判断する。有害事象が複数発現した場合には事象毎に判断する。

- (1) 発現事象の重篤性
- (2) 治験薬との因果関係の有無
- (3) 被疑薬の特定
- (4) 予測可能性

4.1.2 重篤と判断された有害事象情報の取扱い

治験薬投与中の被験者において有害事象が発生し、治験責任医師等が当該事象を重篤と判断した場合、次の手順に従い当該有害事象情報を取り扱う。なお、当該有害事象情報は、それが発生した治験(治療試験又は予防試験)において取り扱うが、両試験の治験調整医師及び治験責任医師が同一であることから、治験の継続等に関する協議(3)は両試験並行して実施する。

- (1) 治験責任医師は、因果関係に関わらず、当該有害事象情報を直ちに実施医療機関の長に報告するとともに、治験調整医師及び治験薬提供者に報告する。
- (2) 治験調整医師は、治験責任医師から入手した有害事象報告の内容を確認し、各実施医療機関の治験責任医師に当該有害事象情報を通知する。
- (3) 各実施医療機関の治験責任医師は、治験調整医師から入手した報告内容を確認し、必要に応じ治験調整医師と協議し、治験責任医師としての意見(厚生労働大臣への報告の必要性を含む)を治験調整医師に報告する。
- (4) 治験責任医師が厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、治験調整医師は、「様式第 7 及び第 8」及び「整理票」を作成し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という)に報告する。
- (5) 治験責任医師は、他の医療機関において発生した重篤な有害事象について、厚生労働大臣への報告がなされた場合には、治験調整医師より入手した「様式第 7 及び第 8」の内容を、直ちに実施医療機関の長に報告する。
- (6) 当該有害事象が発生した実施医療機関の治験責任医師は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、直ちに実施医療機関の長に追加報告を行うとともに、治験調整医師及び治験薬提供者に報告する。当該追加情報の取扱いは、「4.1.2.重篤と判断された有害事象情報の取扱い(3)～(5)」の手順に準ずることとし必要に応じ総合機構への報告等を行う。

4.2 本治験中に入手した外国情報等(外国症例情報・措置報告・研究報告)

4.2.1 外国情報等の入手

治験調整医師は、治験薬提供者から入手した治験薬に関する外国情報等(外国症例情報・措置報告・研究報告)の内容を確認し、各実施医療機関の治験責任医師に当該外国情報等を通知する。なお、この通知は、治療試験及び予防試験それぞれにおいて行う必要があるが、両試験の治験調整医師及び治験責任医師が同一であることから、両試験共通のものとして取り扱う。

4.2.2 外国症例情報の取扱い

- (1) 各実施医療機関の治験責任医師は、治験調整医師から入手した情報の内容を確認し、必要に応じ治験調整医師と協議し、治験責任医師としての意見(厚生労働大臣への報告の必要性を含む)を治験調整医師へ報告する。
- (2) 治験責任医師が厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、治験調整医師は、「様式第7及び第8」及び「整理票」を作成し、総合機構に報告する。なお、この報告は、治療試験及び予防試験それぞれから行う。
- (3) 治験責任医師は、当該外国症例情報が厚生労働大臣に報告された場合には、治験調整医師より入手した「様式第7及び第8」の内容を、可能な限り速やかに実施医療機関の長に報告する。
- (4) 当該情報の追加情報の取扱いは、「4.2.2.外国症例情報の取扱い(1)～(3)」の手順に準ずることとし必要に応じ総合機構への報告等を行う。

4.2.3 措置報告(外国・国内)及び研究報告の取扱い

- (1) 各実施医療機関の治験責任医師は、治験調整医師から入手した情報の内容を確認し、必要に応じ治験調整医師と協議し、治験責任医師としての意見(厚生労働大臣への報告の必要性を含む)を治験調整医師へ報告する。
- (2) 治験責任医師が厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、治験調整医師は、「様式第9及び第10」(研究報告の場合)あるいは「様式第11及び第12」(措置報告の場合)及び「整理票」を作成し、総合機構に報告する。なお、この報告は、治療試験及び予防試験それぞれから行う。
- (3) 治験責任医師は、当該外国情報等が厚生労働大臣に報告された場合には、治験調整医師より入手した「様式第9及び第10」あるいは「様式第11及び第12」の内容を、可能な限り速やかに医療機関の長に報告する。
- (4) 当該情報の追加情報の取扱いは、「4.2.3.措置報告(外国・国内)及び研究報告の取扱い(1)～(3)」の手順に準ずることとし必要に応じ総合機構への報告等を行う。

4.3 安全性に関する年次報告

治験調整医師は、当該治験薬の調査単位期間に準じて1年ごとに、安全性に関する年次報告書を作成する。作成にあたっては、必要に応じて治験薬提供者から情報を入手する。治験調整医師は、各対象期間の満了後2か月以内に、年次報告を規制当局に提出する。

治験調整医師は、規制当局へ提出した年次報告書を、全ての治験責任医師に提供する。

4.4 本治験中に入手した同一被験薬の他治験での治験副作用等報告

- (1) 治験調整医師は、他治験の自ら治験を実施する者から入手した本治験と同一被験薬に関する治験副作用等報告の内容を確認し、各実施医療機関の治験責任医師に当該安全性情報を通知する。
- (2) 治験調整医師が、この安全性情報を入手した時点で、既に他治験の自ら治験を実施する者によって規制当局へ報告されているため、この情報について当局報告を要しない。
- (3) 治験責任医師は、治験調整医師より入手した他治験での安全性情報を、可能な限り速やかに実施医療機関の長に報告する。なお、この報告は、4.1.2(5)と同一内容となるため、1通の報告を両試験共通のものとして取り扱うことができるものとする。

5. 治験実施計画書等の改訂

自ら治験を実施する者等は、新たな安全性情報の入手により治験実施計画書、治験薬概要書及び説明文書の改訂が必要であると判断した場合、「治験実施計画書の作成に関する手順書」、「症例報告書の作成に関する手順書」、「治験薬概要書の作成に関する手順書」、「説明文書及び同意文書の作成に関する手順書」に従い改訂を行う。

6. 治験への参加の継続についての意思確認

治験責任医師等は、当該治験に継続して参加するかどうか被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある安全性情報を入手した場合、当該情報を速やかに被験者又はその代諾者に伝え、当該治験に継続して参加するかどうかの意思を確認する。

6.1 説明文書が改訂されない場合

治験責任医師等は、当該情報を、すでに参加している被験者又はその代諾者に速やかに伝え、治験に継続して参加するか否かについての意思を確認し、文書により記録する。

6.2 説明文書が改訂される場合

治験責任医師等は、すでに参加している被験者又はその代諾者に改訂された説明文書を用いて改めて説明し、当該治験へ継続して参加するか否かについて自由意思を確認し、文書により同意を得るものとする。

7. 資料等の保存

自ら治験を実施する者等は、別途定める「記録の保存に関する手順書」に従い、本手順書に規定された手順に係る様式及び関連資料を保存する。

8. 作成・改訂履歴

版番号	作成・改訂日	作成・改訂理由／内容
Ver.0.1	2014年1月6日	ドラフト作成
Ver.1.0	2014年1月9日	新規作成
Ver.2.0	2014年3月12日	①年次報告の追加 ②2試験で個別あるいは共通に 取り扱う情報を区別

肝中心静脈閉塞症の治療における
デフィブロタイド(DF)の有効性および安全性試験
(治験実施計画書番号:FMU-DF-002)

肝中心静脈閉塞症の予防における
デフィブロタイド(DF)の有効性および安全性試験
(治験実施計画書番号:FMU-DF-003)

安全性情報取扱いマニュアル

治験調整医師代表
公立大学法人福島県立医科大学附属病院
菊田 敦

作成年月日:2014年5月2日
版番号:Ver.2.0

1 目的

本マニュアルは、安全性情報の取扱いに関して、薬事法、GCP 省令並びに関連規制を遵守し、迅速かつ正確な情報伝達を行うことを目的としている。

2 本治験中に取り扱う安全性情報の範囲及び手順

本治験中に取り扱う安全性情報の範囲と手順は、「安全性情報の管理に関する手順書」に基づくこととする。

3 本治験における安全性情報報告等に使用する各種様式

3.1 安全性情報の報告

本治験中における安全性情報の報告に使用する様式と略称は以下の通りである。

様式	略称
重篤な有害事象に関する報告書	(医)書式 12-1、12-2
重篤な有害事象連絡書	様式 1
意見書	様式 2
症例情報等の連絡書	様式 3

3.2 医薬品医療機器総合機構への報告

本治験中における医薬品医療機器総合機構(以下、「当局」という。)への治験副作用等報告に用いる様式と略称は以下の通りである。

様式	略称
治験薬副作用・感染症症例報告書	様式第 7 及び 8
治験薬研究報告書	様式第 9 及び 10
治験薬外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告書	様式第 11 及び 12
整理票	

4 治験中に発生した重篤な有害事象報告の取扱い

4.1 治験中に発生した重篤な有害事象報告の流れ

治験中に重篤な有害事象が発生した際の報告フローを図1に示す。

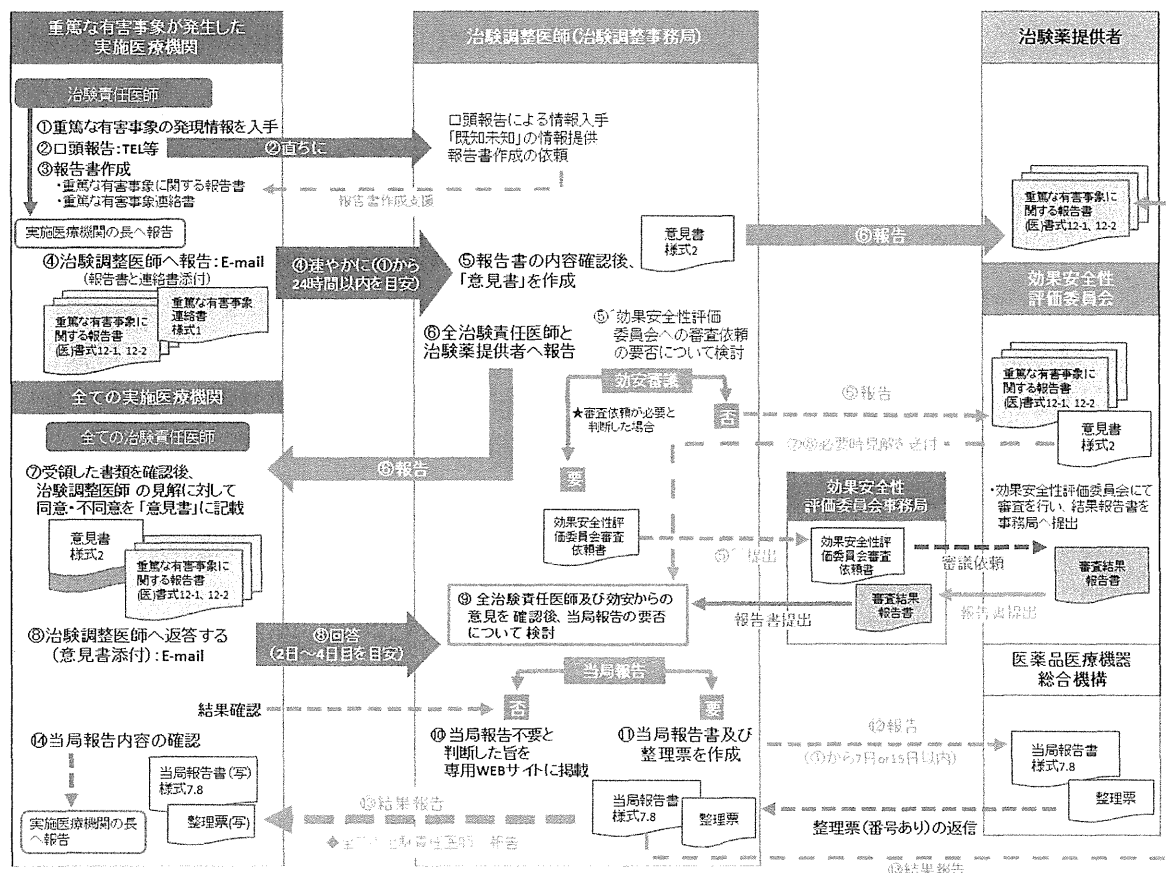


図1. 治験中に発生した重篤な有害事象報告の流れ

4.2 治験中に発生した重篤な有害事象報告の手順

本治験の「安全性情報の管理に関する手順書」に定義された重篤な有害事象が発生した場合は、以下の手順に従い報告する。

1) 【治験責任医師：重篤な有害事象を入手した時】

(報告期日)：直ちに

治験責任医師は、治験薬との因果関係にかかわらず、重篤な有害事象の発現を入手した場合には、直ちに治験調整医師(治験調整事務局)に口頭報告する。(フロー:①②)

2) 【治験責任医師：重篤な有害事象を入手後】

(報告期日)：入手後 24 時間以内を目安

当該事象が発生した実施医療機関の治験責任医師は、重篤な有害事象を入手後速やかに実

施医療機関の長に報告するとともに、「重篤な有害事象に関する報告書((医)書式 12-1、12-2)」及び「重篤な有害事象連絡書(様式 1)」を作成し、治験調整医師(治験調整事務局)にメールにて提出する。(フロー:③④)

3) 【治験調整医師：重篤な有害事象報告の入手後】

(報告期日)：事象が発生した実施医療機関の治験責任医師が入手後 1～2 日目を目安

治験調整医師(治験調整事務局)は、治験責任医師から受領した重篤な有害事象報告の内容を確認後、「意見書(様式 2)」を作成する。その後、「重篤な有害事象に関する報告書((医)書式 12-1、12-2)」「重篤な有害事象連絡書(様式 1)」及び「意見書(様式 2)」を、全ての実施医療機関の治験責任医師及び治験薬提供者へ安全性情報システムにて報告する。(フロー:⑤⑥)

また、治験調整医師は、当該事象に関して効果安全性評価委員会への審査依頼の要否について検討し、必要と判断した場合には、「効果安全性評価委員会審査依頼書」を作成し、提出する。(フロー:⑤⑤′)なお、効果安全性評価委員会による審議手順については、「効果安全性評価委員会の審議に関する手順書」を参照する。不要と判断された場合は、治験責任医師等と同様に効果安全性評価委員会へ安全性情報システムにて報告する。(フロー:⑤⑥)

4) 【治験責任医師：重篤な有害事象報告の入手後】

(報告期日)：事象が発生した実施医療機関の治験責任医師が入手後 2～4 日目を目安

全ての実施医療機関の治験責任医師は、治験調整医師(治験調整事務局)から受領した報告内容を確認し、当該重篤な有害事象における治験調整医師の意見に同意するか否かを検討する。その後、治験責任医師の意見等必要事項を「意見書(様式 2)」に記載した上で、治験調整医師(治験調整事務局)へメールにて返答する。(フロー:⑦⑧)

5) 【効果安全性評価委員会：重篤な有害事象報告の入手後】

(報告期日)：事象が発生した実施医療機関の治験責任医師が入手後 2～4 日目を目安

治験調整医師にて効果安全性評価委員会による審議が不要と判断された場合は、効果安全性評価委員会の委員は、治験調整医師(治験調整事務局)から受領した報告内容を確認し、当該重篤な有害事象における治験調整医師の意見に対して助言等がある場合には、「意見書(様式 2)」に記載した上で、治験調整医師(治験調整事務局)へメールにて返答する。(フロー:⑦⑧)

6) 【治験調整医師：意見書の受領後】

(報告期日)：事象が発生した実施医療機関の治験責任医師が入手後 5～6 日目を目安

治験調整医師(治験調整事務局)は全ての実施医療機関の治験責任医師及び効果安全性評価委員会からの「意見書(様式 2)」を確認し、当局報告の要否等について検討する。(フロー:⑨)なお、治験実施計画書、同意説明文書等の改訂が必要と判断された場合は、各文

書作成に関する手順書に従い、改訂作業を行う。

当局報告不要と判断した場合 → 6)-1

当局報告必要と判断した場合 → 6)-2

6)-1 当局報告が不要と判断した場合は、専用 WEB サイトにその旨を掲載し、全ての実施医療機関の治験責任医師は必要時に確認する。(フロー:⑩)

6)-2 当局報告が必要と判断した場合には、「様式第 7 及び第 8」及び「整理票」を作成する。(フロー:⑪)

7) 【治験調整医師：当局報告】(当局報告が必要と判断した場合のみ該当)

(報告期日)：事象が発生した実施医療機関の治験責任医師が入手後 7 日 or15 日目

治験調整医師(治験調整事務局)は、「様式第 7 及び第 8」及び「整理票」を当局へ提出する。その後、提出された「様式第 7 及び第 8」(写)と「整理票(番号あり)」(写)を全ての実施医療機関の治験責任医師及び治験薬提供者へ安全性情報システムにて報告する。

(フロー:⑫⑬)

8) 【治験責任医師：当局報告の入手後】(当局報告が必要と判断した場合のみ該当)

全ての実施医療機関の治験責任医師は、当局報告「様式第 7 及び第 8」(写)と「整理票(番号あり)」(写)を入手した場合には、当該報告内容を確認し、速やかに実施医療機関の長に報告する。(フロー:⑭) なお、この報告は、治療試験及び予防試験それぞれから行う。

9) 【治験責任医師：追加報告の入手後】(追加情報が得られた場合のみ該当)

当該事象が発生した実施医療機関の治験責任医師は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、速やかに実施医療機関の長に追加報告を行うとともに、治験調整医師(治験調整事務局)に報告する。当該追加情報の取り扱いは、本手順書 4.2 1)～7)の手順に従う。

5 治験中に外国情報等を入手した場合の取扱い

5.1 治験中に外国情報等を入手した場合の流れ

治験中に外国情報等を入手した際の報告フローを図2に示す。

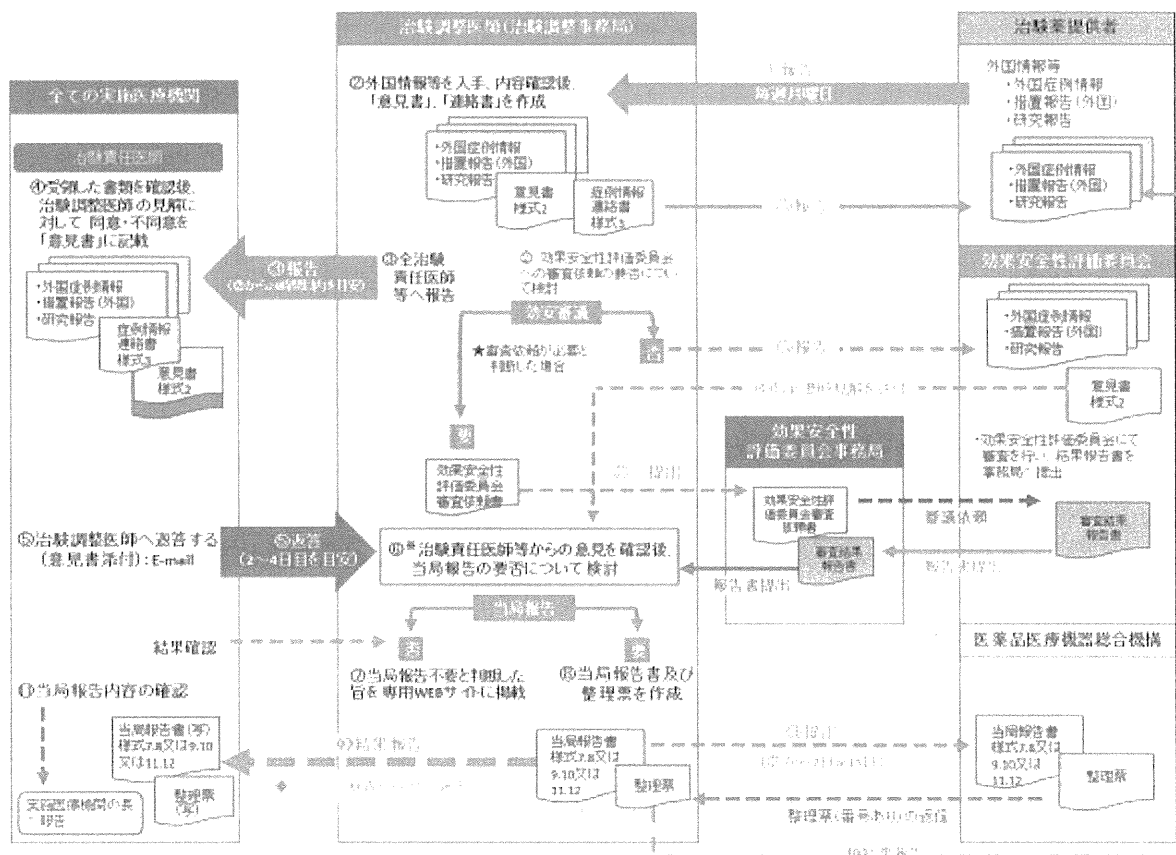


図2. 治験中に外国症例情報等を入手した際の流れ

5.2 外国情報等(国内外症例報告、措置報告(国内・国外)、研究報告)報告の手順

本治験の「安全性情報の管理に関する手順書」に定義された安全性情報を入手した場合は、以下の手順に従い報告する。

1) 【治験薬提供者：外国情報等の報告】

治験薬提供者は、入手した外国情報等を定期的に(1回/週程度)治験調整医師(治験調整事務局)に報告する。(フロー：①)

2) 【治験調整医師：外国情報等を入手後】

(報告期日)：入手後24時間以内を目安

治験調整医師(治験調整事務局)は、独自に又は治験薬提供者から「外国情報等」の内容を入手し内容を確認する。(フロー：②)

治験調整医師(治験調整事務局)は、外国情報等入手後速やかに「意見書(様式2)」及び「症

例情報等の連絡書(様式 3)」を作成する。その後、「外国情報等」、「意見書(様式 2)」及び「症例情報等の連絡書(様式 3)」を、全ての実施医療機関の治験責任医師及び治験薬提供者へ安全性情報システムにて報告する。(フロー:②③)

また、治験調整医師は、当該事象に関して効果安全性評価委員会への審査依頼の要否について検討し、必要と判断した場合には、「効果安全性評価委員会審査依頼書」を作成し、提出する。(フロー:②'②')なお、効果安全性評価委員会による審議手順については、「効果安全性評価委員会の審議に関する手順書」を参照する。不要と判断された場合は、治験責任医師等と同様に効果安全性評価委員会へ安全性情報システムにて報告する。(フロー:②③)

3) 【治験責任医師：外国情報等を入手後】

(報告期日)：治験調整医師が入手後 2～4 日目を目安

全ての実施医療機関の治験責任医師は、治験調整医師(治験調整事務局)から受領した報告内容を確認し、外国情報等における治験調整医師の意見に同意するか否かを検討する。治験責任医師の意見等必要事項を「意見書(様式 2)」に記載した上で、治験調整医師(治験調整事務局)へメールにて返答する。(フロー:④⑤)

4) 【効果安全性評価委員会：外国情報等の入手後】

(報告期日)：治験調整医師が入手後 2～4 日目を目安

治験調整医師にて効果安全性評価委員会による審議が不要と判断された場合は、効果安全性評価委員会の委員は、治験調整医師(治験調整事務局)から受領した報告内容を確認し、外国情報等における治験調整医師の意見に対して助言等がある場合には、「意見書(様式 2)」に記載した上で、治験調整医師(治験調整事務局)へメールにて返答する。(フロー:④⑤)

5) 【治験調整医師：意見書を受領後】

(報告期日)：治験調整医師が入手後 5～6 日目を目安

治験調整医師(治験調整事務局)は全ての実施医療機関の治験責任医師からの返答を確認し、当局報告の要否等について検討する。(フロー:⑥)なお、治験実施計画書、同意説明文書等の改訂が必要と判断された場合は、各文書作成に関する手順書に従い、改訂作業を行う。

当局報告不要と判断した場合 → 5)-1

当局報告必要と判断した場合 → 5)-2

5)-1 当局報告が不要と判断した場合は、専用 WEB サイトにその旨を掲載し、全ての実施医療機関の治験責任医師は必要時に確認する。(フロー:⑦)

5)-2 当局報告が必要と判断した場合には、「様式第 7 及び第 8」(国内外症例報告)、「様式第 9 及