

び第 10」(研究報告の場合)又は「様式第 11 及び第 12」(措置報告の場合)及び「整理票」を作成する。(フロー:⑧)

6) 【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)：治験調整医師が入手後 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」(国内外症例報告)、又は「様式第 9 及び第 10」又は「様式第 11 及び第 12」及び「整理票」を当局へ提出する。提出された「様式第 7 及び第 8」(国内外症例報告)、又は「様式第 9 及び第 10」又は「様式第 11 及び第 12」(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:⑨⑩)

7) 【治験責任医師：当局報告を入手後】(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」(国内外症例報告)、又は「様式第 9 及び第 10」又は「様式第 11 及び第 12」(写)及び「整理票(番号あり)」(写)を入手した場合には、当該内容を確認し、速やかに実施医療機関の長に報告する。(フロー:⑪) 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。

8) 【治験調整医師：追加報告の入手後】(追加情報が報告された場合のみ該当)

治験調整医師(治験調整事務局)は、当該外国症例情報等に関する追加情報を入手した場合には、本手順書 5.2 1)～6)の手順に従う

## 6 治験調整事務局からのファイルの受領方法

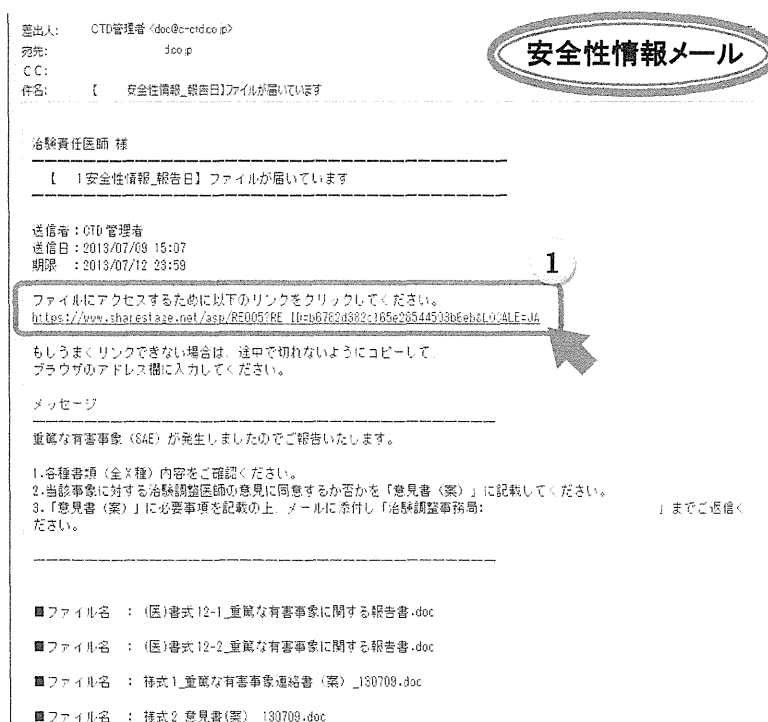
### 6.1 安全性情報システム

短時間で確実にかつ安全にファイルを複数の実施医療機関に送付するために安全性情報システム (Sharestage) を利用する。利用方法は次のとおりである。

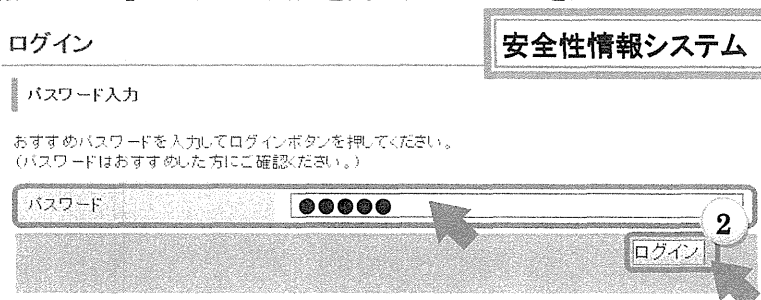
### 6.2 安全性情報システムの利用方法

全実施医療機関の治験責任医師及びその治験関係者(治験分担医師、CRC 等)は、治験調整医師(治験調整事務局)から「安全性情報メール」を受信後、以下の手順に従い内容等を確認する。

- ① 全ての治験責任医師及びその他治験関係者(治験分担医師、CRC 等)は、「安全性情報メール」に記載された期限内に URL をクリックして「安全性情報システム」から該当ファイル入手する。



- ② 「安全性情報システム」のログイン画面を開き、パスワードを入力してログインする。



★ファイルへのアクセスが不可能な場合には、治験調整事務局に連絡する。

- ③ 安全性情報システムにログイン後、ダウンロードする該当ファイルにチェック「✓」を入れ、各報告書類をダウンロードする。

以降は、「4.2 治験中に発生した重篤な有害事象報告の手順」又は「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」の手順に従う。

安全性情報システム

送信されたファイル

送信者 : CTD管理者  
 送信日 : 2013/07/09 15:07  
 期限 : 2013/07/12 23:59  
 件名 : 【 1 安全情報報\_報告日】ファイルが揃っています  
 コメント : 重篤な有害事象(SAE)が発生しましたのでご報告いたします。

1.各種書類(全対象)内容をご確認ください。  
 2.当該事象に対する治験調整医師の意見に同意するか否かを「意見書(案)」に記載してください。  
 3.「意見書(案)」に必要事項を記載の上、メールに添付し「治験調整事務局」までご連絡ください。

チェックしたファイルを  3

[ページ内全選択 | 解除](#)

ファイル名	タイプ	更新日	容量	コメント
<input checked="" type="checkbox"/> (医)様式12-1_重篤な有害事...	document	13/07/09	54KB	
<input checked="" type="checkbox"/> (医)様式12-2_重篤な有害事...	document	13/07/09	128KB	
<input checked="" type="checkbox"/> 様式1_重篤な有害事象の連絡...	document	13/07/09	44KB	
<input checked="" type="checkbox"/> 様式2_意見書(案)_130709...	document	13/07/09	42KB	

- ④ 治験調整医師(治験調整事務局)は、送信した関係者(少なくとも各実施医療機関のいずれか1名)がファイルにアクセスしたかどうか確認する。期限内にアクセスが確認できない実施医療機関に対しては、電話等で個別に速やかなアクセス依頼をする。

## 7 様式見本及びメールテンプレート

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
症例情報等の連絡書	様式 3
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	

### 7.1 各種様式見本

■(医)書式 12-1 重篤な有害事象に関する報告書

■(医)書式 12-2 重篤な有害事象に関する報告書

重篤な有害事象を報告する治験責任医師



治験調整医師

重篤な有害事象を報告する  
治験責任医師が作成

■様式1 重篤な有害事象連絡書

重篤な有害事象を報告する治験責任医師



治験調整医師

[治療試験：FMU-DF-002] 様式1

重篤な有害事象連絡書

●治験責任医師→治験調整医師

重篤な有害事象に添付する  
治験責任医師が作成

報告日	20 年 月 日	
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	
実施医療機関名		
治験責任医師名		
添付資料	<input type="checkbox"/> (医) 書式 12-1 <input type="checkbox"/> (医) 書式 12-2 <input type="checkbox"/> その他 ( )	
当局報告の必要性	<input type="checkbox"/> 要	<input type="checkbox"/> 7日報告：「未知」死亡・死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 15日報告：「未知」死亡・死亡のおそれ以外 「既知」死亡・死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 追加報告 <input type="checkbox"/> 取下げ
	<input type="checkbox"/> 不要	
コメント等 *当局報告の必要性の判断理由等		

\*治験調整医師記入欄

治験調整医師が作成

報告日	20 年 月 日	
治験調整医師名	菊田 敦、小川千登世	
当局報告の必要性	<input type="checkbox"/> 要	<input type="checkbox"/> 7日報告：「未知」死亡・死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 15日報告：「未知」死亡・死亡のおそれ以外 「既知」死亡・死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 追加報告 <input type="checkbox"/> 取下げ
	<input type="checkbox"/> 不要	
今後の対応 *2試験それぞれ評価すること	治験の状況	FMU-DF-002 [治療試験]    FMU-DF-003 [予防試験] <input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 一時中断 <input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 一時中断 <input type="checkbox"/> 中止
	治験薬概要書の改訂	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
	治験実施計画書の改訂	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
	同意説明文書の改訂	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
コメント等 *当局報告の必要性今後の対応の判断理由等		

■様式2 意見書

治験調整医師	→ 全ての治験責任医師	効果安全性評価委員	→ 治験調整医師
--------	-------------	-----------	----------

[治療試験：FMU-DF-002] 様式2

### 意見書

※ 治験調整医師

治験調整医師が作成

報告日	日付を選択してください。また、 後 yyyy/mm/dd と入力してください。
治験課題名	肝中心静脈閉塞症 (VOD) の治療におけるデフィプロタイド (DF) の有効性および安全性試験
治験調整医師名	菊田 敦、小川 千登世
連絡事項	以下、安全性情報が報告されました。添付ファイルを確認し、治験責任医師は必ず、本意見書に必要な事項を入力の上、治験調整事務局 (CTD) まで送信して下さい。
報告種別	<input type="checkbox"/> 重篤な有害事象 <input type="checkbox"/> 症例情報 <input type="checkbox"/> 措置報告 (外国・国内) <input type="checkbox"/> 研究報告
添付ファイル	<input checked="" type="checkbox"/> 「重篤な有害事象連絡書」(様式1) <input checked="" type="checkbox"/> 「意見書」(様式2)
報告期限	ここをクリックして日付を入力してください。 <u>      </u> まで
送信先	肝中心静脈閉塞症 (VOD) の予防におけるデフィプロタイド (DF) の有効性および安全性試験 治験調整事務局 公立大学法人福島県立医科大学附属病院 治験調整医師代表 菊田 敦 株式会社CTD TEL : 03-6228-4881 E-mail : chousei@fmu-df.jp

※ 全ての治験責任医師記入欄

全ての治験責任医師が作成

報告日	日付を選択してください。
実施医療機関名	施設名を選択してください。
治験責任医師名	医師名を選択してください。
意見	<input type="checkbox"/> 同意 <input type="checkbox"/> 不同意                      * 不同意の場合は、治験責任医師としての見解を必ずコメント欄に記載してください
コメント等 * 不同意と判断した理由等	

※ 効果安全性評価委員 連絡欄 (必要時)

効果安全性評価委員が作成

連絡日	日付を選択してください。
委員氏名	委員名を選択してください。
連絡事項	

以上

★代理で、治験分担医師や治験協力者が「意見書」を送信する場合にも、治験責任医師名を記載する。

■様式 3 症例情報等の連絡書



様式 3

症例情報等の連絡書

●治験調整医師→全ての治験責任医師 治験調整医師が作成

報告日	201 年 月 日		
治験課題名	肝中心静脈閉塞症 (VOD) の治療におけるデフィプロタイド (DF) の有効性および安全性試験 肝中心静脈閉塞症 (VOD) の予防におけるデフィプロタイド (DF) の有効性および安全性試験		
治験調整医師名	菊田 敦、小川 千登世		
報告する情報の種類	<input type="checkbox"/> 症例情報 <input type="checkbox"/> 措置報告 (国外・国内) <input type="checkbox"/> 研究報告		
報告の概要			
報告者の意見			
当局報告の必要性	<input type="checkbox"/> 要	<input type="checkbox"/> 7 日報告: 「未知」死亡・死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 15 日報告: 「未知」死亡・死亡のおそれ以外 <input type="checkbox"/> 「既知」死亡・死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 追加報告 <input type="checkbox"/> 取り下げ	
	<input type="checkbox"/> 不要		
コメント等 * 当局報告が不要と判断した理由等			
今後の対応		FMU-DF-002 [治療試験]	FMU-DF-003 [予防試験]
	治験の状況	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 一時中断 <input type="checkbox"/> 中止	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 一時中断 <input type="checkbox"/> 中止
	治験薬概要書の改訂	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
	治験実施計画書の改訂	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
	同意説明文書の改訂	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要

■様式第7及び8 治験薬副作用・感染症症例報告書

治験調整医師

当局

(別紙様式第7)

治験薬副作用・感染症症例報告書

受付番号	受付番号	試験報告回数	第一報入手日 年 月 日	本報告の最終情報入手日 年 月 日	緊急報告の発生 基準がつか 7日、15日
治験成分	治験成分番号	一般的名称			
副作用・ 感染症 報告の 概要	情報源	発現国	報告の種類		
	当該症例	性別	年齢	疾患名	
	副作用・感染症名				
	重篤性・転帰	重篤性	転帰		
国内 治験 薬	承認記・既承認	新医薬品等の区分 1:未承認 2:一審治験中 (既承認品番号: )			
	治験の概要	対象疾患	試験種	試験中の症例の有無	
添付書類					
備考	副作用・感染症の症例の詳細は別紙添付書類のとおり。 パッチテスト番号 検査室の承認番号 本報告と関連する報告の受付番号 取り下げ報告の場合の取り下げ理由 追加報告の具体的な内容 漢字表記の名称 同一の実験計画書で実施している他施設の治験責任医師の氏名及び所属 連絡先: 連絡担当者等の氏名、所属先、電話番号及びFAX番号				

上記のとおり治験薬副作用・感染症の症例報告をいたします。  
年 月 日

住所: (法人にあつては、主たる施設の利用地)  
氏名: (法人にあつては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

機構記入欄	受付者
担当審査部	
受付時の指示事項	無・有( )
受付者意見	
指示・コメント	

(様式第(一))  
治験薬 副作用・感染症 症例表

1/6

受付番号・報告回数	試験報告回数	第一報入手日	報告日	重篤・重篤度	治験	試験期間の開始 年・月・日	終了日	報告日	報告期間	治験薬及び医薬品の使用理由	副作用・感染症の有無状況、重症及び転帰等の経過
01											
02											
03											
04											
05											

重篤性	副作用・疾患名 (MedDRA-PT)	副作用・疾患名 (MedDRA-LLT)	持続期間	発現日	終了日	投与開始から 発現までの 持続期間	投与終了から 発現までの 持続期間	転帰
01								
02								
03								



■様式第9及び10 治験薬研究報告書

治験調整医師

当局

(別紙様式第9)

### 治験薬 研究報告書

受付番号	受付番号	機構報告回数	第一輸入年月日 年 月 日	本報告の最終情報入力日 年 月 日	研究報告の標準 を満たすか ?日 15日
治験成分	治験成分記号	一般的名称			
国内 治 験 薬	承認/ 承認	新医薬品等の区分 1:承認済 2:一実治験中 (医薬品販売名: )			
	治験の概要	対象疾患	試験相	試験中の症例の 集積	
送付期間					
備考	研究報告の詳細は別紙調査報告書のとおり。 パシテ/ロ/ト番号 報告者の電話番号 本報告と関連する報告の受付番号 取り下げ報告の理由の取り下げ理由 追加報告の具体的な内容 変更理由等の名称 同一の実験計画で実施している他施設の研究責任医師の氏名及び所属 連絡先:連絡担当者の氏名、所属先、電話番号及びFAX番号				

上記のとおり治験薬研究報告の報告をいたします。  
年 月 日

住所: (法人にあっては、主たる施設の所在地)  
氏名: (法人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

機構記入欄	受付者
担当審査部	
受付時の指示事項	無・有 ( )
受付者意見	
指示・コメント	

(別紙様式第10)

### 治験薬 研究報告 調査報告書

受付番号・報告回数	報告日 年 月 日	第一輸入年月日 年 月 日	新医薬品等の区分 1:承認済 2:一実治験中	機構処理欄
一般的名称	研究報告の公表状況	公表国		
治験薬名及び販売名 (企業名)	<input type="checkbox"/> がん等の発生 <input type="checkbox"/> 発生傾向の変化 <input type="checkbox"/> 効果を有しない 問題点( )			使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
研究報告の概要	報告者の意見	今後の対応		

■様式第 11 及び 12 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

治験調整医師

当局

(別紙様式第 11)

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

受付番号	受付番号	機構報告回数	第一輸入手日 年 月 日	本報告の最新情報入手日 年 月 日	緊急報告の須臾 を待たずか 7日、15日
治験成分	治験成分記号	一般的名称			
国内 治験 薬	承認 既承認	新医薬品等の区分 1:未承認 2:一実治験中 (医薬品販売名: )			
	治験の概要	対象疾患	開発相	投薬中の症例の 有無	
添付書類					
備考 外国における措置の詳細は別紙調査報告書のとおり。 パシフィック小委員会 報告者の管理番号 本報告と関連する報告の受付番号 取り下げ報告の理由の取り下げ理由 追加報告の具体的な内容 薬剤提供者の名称 同一の実験計画書で実施している他施設の治験責任医師の氏名及び所属 連絡先:連絡担当者等の氏名、所属先、電話番号及びFAX番号					

上記のとおり治験薬の外国における措置の報告をいたします。  
年 月 日

住所: (法人にあっては、主たる施設の所在地)  
氏名: (法人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

機構記入欄	受付者
担当審査部	
受付時の指示事項	無・有 ( )
受付者意見	
指示コメント	

(別紙様式第 12)

治験薬 外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置 調査報告書

受付番号・報告回数	報告日 年 月 日	第一輸入手日 年 月 日	新医薬品等の区分 1:未承認 2:一実治験中	機構処理済
一般的名称	外国における措置の公表 状況	公表国		
治験薬名及び販売名 (企業名)				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
外国における措置の概要 <input type="checkbox"/> 製造・輸入の中止 <input type="checkbox"/> 販売中止 <input type="checkbox"/> 回収・廃棄 <input type="checkbox"/> その他 問題点( )				
報告者の意見	今後の対応			

■整理票

治験調整医師



当局

別紙1

## 治験副作用等報告整理票

(自ら治験を実施した者)

報告の種類

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> ① 国内副作用報告 (第一報)  | <input type="checkbox"/> ⑤ 国内・外国感染症報告     |
| <input type="checkbox"/> ② 国内副作用報告 (追加報告) | <input type="checkbox"/> ⑥ 研究報告 (副作用、感染症) |
| <input type="checkbox"/> ③ 外国副作用報告 (第一報)  | <input type="checkbox"/> ⑦ 外国措置報告         |
| <input type="checkbox"/> ④ 外国副作用報告 (追加報告) | <input type="checkbox"/> ⑧ 取り下げ報告         |

報告方法

- 面談  
 持参  
 郵送

受付日

提出/送付日

\_\_\_\_\_

報告者名						
連絡先名称						
連絡先電話番号						
報告の種類	性別	年齢	治験成分記号	副作用名	7/15	受付番号

(注意)

受付番号は、機構で記入するので空欄とすること。ただし、追加報告の場合は必ず第一報報告時に付与された受付番号を記入すること。

## 8 メール送付先

治験調整医師(治験調整事務局)にメールにて報告する際には、以下のアドレスに送付する。

【治験調整事務局】

株式会社 CTD

TEL :03-6228-4881

E-mail:chosei@fmu-df.jp

## 9 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23日	ドラフト作成
Ver.1.0	2014年2月2日	新規作成
Ver.1.1	2014年2月17日	誤記修正
Ver.1.2	2014年3月3日	①当局報告後の手順の見直し ②メールテンプレート削除
Ver2.0	2014年5月2日	①図1と図2改訂(効果安全性評価委員会への情報提供について追加) ②当局報告が不要となった場合の情報提供方法をメールから専用WEBサイトへ変更 ③様式2の改訂(効果安全性評価委員会の見解記載欄を追加)

# 資料4

資料1

平成24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)

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症(VOD)に対する本邦未承認薬defibrotideの国内導入のための研究:第I相および第II相試験(医師主導治験)  
(H24-被災地域-一般-006)

代表研究者  
福島県立医科大学附属病院小児腫瘍科  
菊田 敦

平成26年12月21日 平成26年度第1回班会議 東京

## 未承認薬Defibrotideの開発計画

欧米: 予防・治療オーファン指定  
コンパッションート使用

EMA申請中  
FDA申請予定  
保険承認間近

EMA: 治療は保険承認  
予防は追加試験要求  
FDA: 申請準備中

国内未承認薬  
VOD予防・治療の唯一有効薬剤  
国内開発企業無し

医師主導治験  
成人、小児の両者を対象  
第I相からの完全開発

PM DA 事前相談

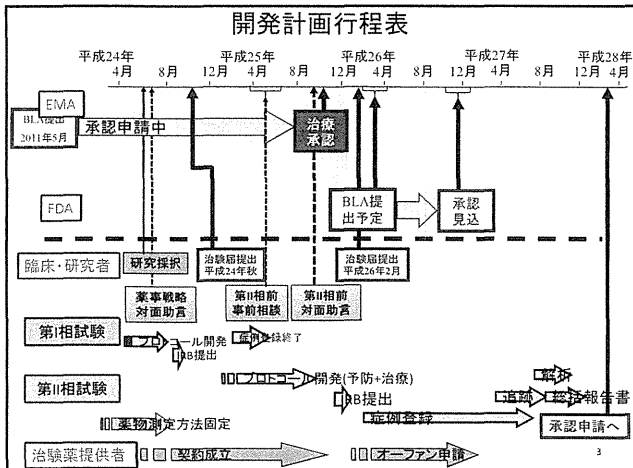
- オーファン指定
- ICH-E5によるFDA承認申請パッケージを利用
- 日本人における薬物動態・安全性確認
- 日本人における一定制度の有効性確認

ブリッジング試験

国内承認

国内における会社設立など

被災地の復興貢献

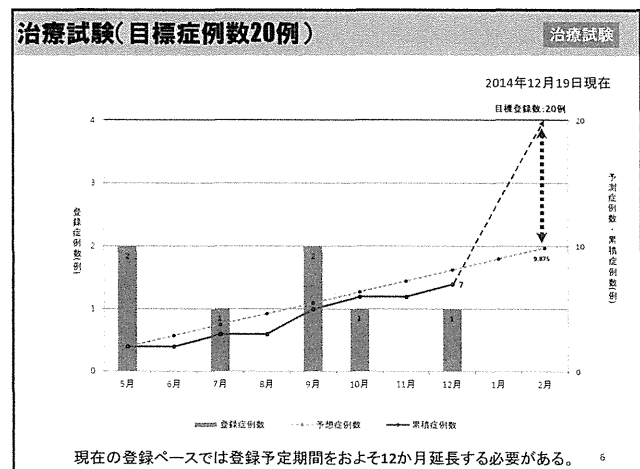
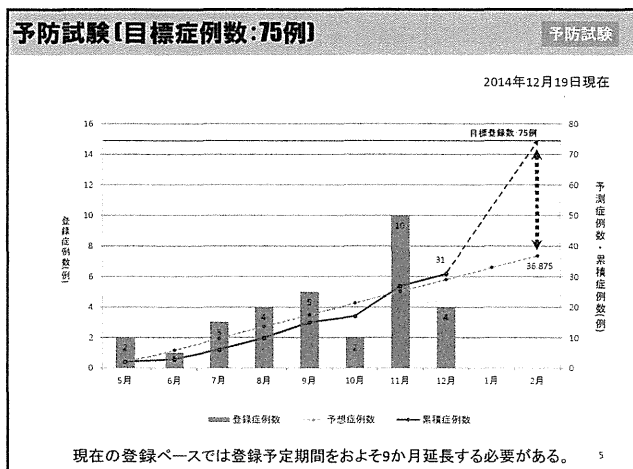


資料1

## 第II相試験 進捗状況

DF医師主導治験 平成26年度 第1回 班会議(菊田班)  
2014年12月21日

福島県立医科大学附属病院  
菊田 敦



## 医療機関別登録症例数

2014年12月19日現在

No.	治験実施医療機関	治療試験			予防試験		
		予定	登録	実施率	予定	登録	実施率
1	福島県立医科大学附属病院	2	0	0%	8	4	50%
2	国立がん研究センター中央病院	5	2	40%	18	6	33%
3	虎の門病院	4	3	75%	13	12	92%
4	神奈川県立こども医療センター	2	0	0%	5	1	20%
5	名古屋大学医学部附属病院	2	1	50%	1	0	0%
6	名古屋医療センター	2	0	0%	8	3	38%
7	大阪市立大学医学部附属病院	3	1	33%	13	3	23%
8	兵庫医科大学病院	4	0	0%	13	2	15%
9	都立駒込病院	3	-	-	15	-	-
		24	7	29%	79	31	39%

7

資料1

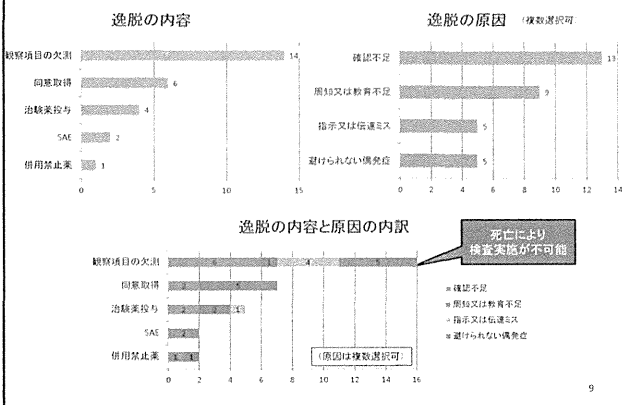
## 逸脱報告/Q&A

DF医師主導治験 平成26年度 第1回 班会議(菊田班)

2014年12月21日

福島県立医科大学附属病院  
菊田 敦

## 逸脱の発生状況(全27件)



9

## 逸脱の詳細(1):検査欠測の原因

### 発現状況

- 主担当レジデントの不在期間、治験に関する伝達はされたが、細かなオーダー漏れがあったことに気付く関連スタッフがいなかった。
- 前処置開始日には通常診療に必要な検査項目のみが実施されたため、治験での検査の欠測を生じた。担当医師の勘違い、治験スケジュールの確認不足によるが、CRCを含めグループスタッフの確認も不十分であった。

### 逸脱防止策等

- セットアップオーダーにより逸脱防止策が講じられている施設が多いが、それを使用せずに検査オーダーをした場合に逸脱が発生しているケースがある。
- 特に担当医師不在時やプロトコル治療中止時、VOD発症時などのイベント発生時に逸脱が発生する傾向にある。
- セットアップオーダーを過信せず、規定通り検査オーダーが入っているか、CRCによるダブルチェックの徹底をお願いしたい。

10

## 逸脱の詳細(2):体重測定

### 発現状況

- 意識障害があり、立位での体重測定ができない状態であった。
- スケールベットを確保することができなかった。
- 被験者の安全性を考慮し体重測定見送った。

### 逸脱防止策等

- 治療試験においては、立位での体重測定ができない被験者が登録される可能性がある。
- 治療薬を投与する病棟においてスケールベットが確保できるか予め確認しておく。

VODの評価で体重測定は重要となるため、欠測とならないよう予め準備が必要

11

## 逸脱の詳細(3):SAE報告の遅延

報告遅れ

### 発現状況

- SAE報告書の作成は期日内に作成し、実施医療機関の長への報告も期日内に完了していた。
- モニターへの報告時に治験調整事務局をメールアドレスのCCに入れたつもりだったが、CCが入っていなかった。
- 安全性報告のメールが届かないことに疑問を感じたが、治験調整事務局に確認しなかった。

### 逸脱防止策等

- 治験調整事務局にSAE報告書提出後、通常2日営業日以内には全治験責任医師への報告を完了している。
- SAE報告書提出後、治験調整事務局から安全性報告のメールが届くことを必ず確認してください。

SAE報告の遅延はGCP違反になりますので、ご注意ください。

12

## 逸脱の詳細(4):CTの撮像条件

### 発現状況

- 前観察期の腹部CTとしてPET-CTを撮影していた。
- 撮像条件に気づいた時には、PET-CTのオリジナルデータは削除されており、PET-CTから出力できる腹部CT画像は、スライス幅2mmであった。

### 背景情報

- 前観察期の腹部CTとしてPET-CTも許容するが、出力条件をプロトコルにある5mm幅が原則。
- 画像提出時にはPET側情報を削除して、提出。
- PreとPostの画像比較検討をするので、Preが2mmスライスであれば、Postも2mm。

### 再発防止策等

- PostにPET-CTの撮影が難しいことが予想される場合は、Preに腹部CTを撮影する。

特にVOD発症時などのイベント発生時には、緊急で検査する必要があるため、PreにPET-CTを採用すべきかを施設内で検討してください。

## 逸脱の詳細(5):治験薬の投与

### 発現状況

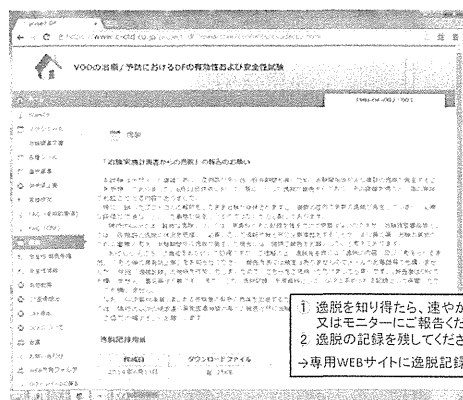
- 治験薬の初回投与で2時間で投与しないといけないところ、治験薬のトータル量の認識間違いのまま、シリンジポンプの設定ミスで1時間で投与してしまった。また投与終了後に気づいたので投与終了直前の薬物動態が実施できなかった。
- 治験薬の投与間隔を2時間以上空けずに次の投与を開始した。
- 治験薬を単独ルートで投与しなかった。

### 再発防止策等

- 投与者の勘違いによる投与時間の逸脱が散見された。治験開始時(KOM)だけでなく、新規症例登録の度に、治験関連スタッフへの周知徹底を繰り返し実施する。
- 週末や夜間など、治験関連スタッフによる投与ができず、当直医等による投与時に逸脱が発生している。治験関連スタッフ以外に投与を依頼せざる負えない場合は、しっかり引き継ぎをお願いしたい。

14

## 逸脱が起きたら・・・



15

## 骨髄破壊的前処置

- CIBMTRのRIC定義以外。CIBMTRのRICレジメンの定義は下記の内一つ以上含むものとなっています。
  - TBI  $\leq 5\text{Gy}$ (一回照射)、 $\leq 8\text{Gy}$ (分割照射)
  - BU  $\leq 9\text{mg/kg}$
  - MeI  $\leq 140\text{mg/m}^2$
  - TEPA  $\leq 10\text{mg/kg}$

もともとRICの予定であるが、治験登録できるように薬剤の投与量を若干調整した。

16

## PET-CTの代用は可能か？

- 原則、単純CTでの検査をお願いしたい
- やむを得ない場合は、PET-CTでの対応も可能  
ただし、  
5mmスライス  
PET-CTのPET側情報は削除して提出
- スライス厚は前後で統一する  
投与前が2mmであれば、投与後も2mm

17

資料2

## SAE報告

DF医師主導治験 平成26年度 第1回 班会議(菊田班)  
2014年12月21日

国立がん研究センター中央病院  
小川 千登世

### 治験期間中に報告された安全性情報

- 2014年2月21日に治験届提出後、現在までに39回(63症例78事象)の安全性報告業務を実施しました。
- そのうち、40事象において、当局へ報告を完了しました。
- 現在、ほぼ週に1回ペースで報告事項が発生しています。
- 皆様のご理解・ご協力により滞りなく安全性情報の業務が完了できています。

有害事象報告件数(事象数) 78

### 当該治験で報告された重篤な有害事象

**治療試験** 3症例 5事象

ID	性別	年齢	事象名	重篤性	予見性	転帰	因果関係
C-03	男	68	多臓器不全	死亡の恐れ	既知	死亡	関連なし
C-04	男	67	肝中心静脈閉塞症の悪化	死亡の恐れ	既知	死亡	関連なし
C-05	女	36	(1)呼吸不全 (2)腎不全 (3)敗血症性ショック	死亡の恐れ	(1)(2)既知 (3)未知	死亡	(1)~(3)関連なし

**予防試験** 4症例 5事象 (うち当局報告2事象\*)

ID	性別	年齢	群付	事象名	重篤性	予見性	転帰	因果関係
Y-04	男	7	DF予防投与群	y-GTP上昇*	上記に準じて重篤	未知	回復	関連あり
Y-13	男	13	DF予防投与群	呼吸不全	上記に準じて重篤	既知	回復	関連あり
Y-14	男	20	DF予防投与群	肺動出血	上記に準じて重篤	既知	未回復	関連あり
Y-23	男	36	DF予防投与群	(1)呼吸不全 (2)下部消化管出血*	死亡	(1)既知 (2)既知	死亡	(1)関連なし (2)関連あり

### 重篤な有害事象とは？ <再確認>

治験実施計画書より

- 死亡
- 死亡につながるおそれのあるもの
- 治療のため病院又は診療所への入院、または入院期間の延長が必要とされるもの
- 障害
- 障害につながるおそれのあるもの
- (1)から(5)に掲げる症例に準じて重篤であるもの  
例えば、CTCAE v4.0に基づき判定された、Grade3以上の未知の副作用など。
- 後世代における先天性の疾病又は異常

**★重篤な有害事象は、治験薬との因果関係を問いません。**  
**★予見性(既知/未知)も問いません。**

予防試験の対照群においても、上記事項に該当する事象が発生した場合には、重篤な有害事象として報告する必要がありますのでご注意ください。

### 年末年始の対応について

- 年末年始にかけ、治験薬の投与している症例は5例、(対照群も含め)安全性情報報告対象期間に該当する症例は、8例です。(該当施設: 虎の門病院、兵庫医科大学)
- 年末年始においても重篤な有害事象が発生したら、通常通り、治験調整事務局への報告及び報告書の作成をお願いします。
- 治験調整医師、治験調整事務局は年末年始も通常通り、対応します。
- 院内での年末年始の連絡体制を改めてご確認ください。

### 安全性に関する副作用等症例の定期報告(年次報告)について

**年次報告について**

- 当該治験薬の開発国際誕生日に準じて1年ごとに、安全性に関する年次報告書を作成する必要があります。
- 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します。

**当該治験の年次報告時期について**

開発国際誕生日: 2012年11月20日  
報告期限\*: 2015年1月19日

年明けには年次報告書の内容について協議いただく予定です。  
協議内容: プロトコル、同意説明文書等の改訂の要否

\* 報告計算日は、自ら治験を廃止する者が提出した初回の治験計画届提出日で、国内の第1相試験の治験計画届を提出した日



## 合併症について

治験薬投与前より発現している症状や疾患あるいはスクリーニング時に認められた事象は、全て合併症として報告(=CRFの記載)してください。

- 特に治療試験においては、VODを発症しているため、多数の症状、臨床検査値異常が認められている可能性があります。
- 合併症として報告いただかないと、治験期間中の有害事象の判断が困難となります。
- なお、臨床検査値異常については、別途挙げられた合併症の症状に付随すると推測できるものについては、必ずしもすべての項目において合併症として挙げる必要はありません。

### 合併症の有害事象評価について(参考)

有害事象の観察期間に合併症のGradeが、治験薬投与後に1段階以上悪化した時(一度軽快・消失してGradeが少なくなっていた場合は最小の時を基準にする)は有害事象が発生したものととして扱い、悪化が確認された日をその有害事象の発現日とする。

7

## 臨床検査値の異常変動(有害事象) <プロトコル改訂のお知らせ>

### 現行

臨床検査値の異常変動は、以下の基準に該当する場合は異常変動(有害事象)と評価しない。なお、白血球、好中球、リンパ球、ヘモグロビン、血小板は、生着と判定されるまでの期間は、低下も含めて異常変動(有害事象)と評価しない。ただし、治験責任(分担)医師が臨床的に問題があると判断した場合は、異常変動(有害事象)と評価する。

### 改訂

臨床検査値の異常変動は、以下の基準に該当する場合は異常変動(有害事象)と評価しない。なお、白血球、好中球、リンパ球、ヘモグロビン、血小板は、十分な造血機能の回復(Grade0を目安)と判定されるまでの期間は、低下も含めて異常変動(有害事象)と評価しない。ただし、治験責任(分担)医師が臨床的に問題があると判断した場合は、異常変動(有害事象)と評価する。

8

## Back Up

## 当局報告が必要な重篤な有害事象と報告期限について

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象のうち、次のいずれかに該当する場合は、期限内に当局に報告する必要があります。

	予測/報告期限	
	未知*	既知*
(1) 死亡	7日	15日
(2) 死亡につながるおそれのあるもの	7日	15日
(3) 治療のため病院又は診療所への入院、または入院期間の延長が必要とされるもの	15日	不要
(4) 障害	15日	不要
(5) 障害につながるおそれのあるもの	15日	不要
(6) (1)から(5)に掲げる症例に準じて重篤であるもの <small>例: CTCAE v4.0 に基づき判定された、Grade3以上の未知の副作用など。</small>	15日	不要
(7) 後世代における先天性の疾病又は異常	15日	不要

\* 未知・既知の判断は治験薬試験書の記載に基づく。10

## 治験薬との因果関係

### 因果関係あり

- 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、患者の状態や治験薬以外の要因(原病、合併症、併用薬など)によると判断することが妥当ではなく、治験薬との関連性を否定できない場合
- 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、治験薬または類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合

### 因果関係なし

- 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関がない場合、または有害事象発現が患者の状態や本剤以外の要因(原病、合併症、併用薬など)によると判断することが妥当であり、治験薬との関連性を否定できる場合

11

## 治験中に取り扱う安全性情報と当局報告期限

① 治験中に認められた重篤な有害事象情報 (7or15日)

② 外国症例情報 (7or15日)

CIOMS Form\* 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: 国内外 (15日)

外国で使用されているものであって被験薬と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、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の実施

④ 研究報告 (15日)

- 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

\* 国際医学団体協議会 The Council for International Organizations of Medical Sciences 12

**例えば、次のような有害事象が発現した場合、重篤な有害事象に該当しないか慎重に判断してください。**

★判断に困った場合は、治験調整事務局までご連絡下さい。

- 移植後の敗血症ショック  
(循環動態が不安定となり高度な全身管理が必要となる状態)
- 抗がん剤(CY etc)投与による重症不整脈
- 抗がん剤(CY, BU etc)投与による重症な呼吸障害  
(挿管による呼吸管理が必要となる状態)
- 骨髄抑制に伴う脳出血や消化管出血など  
(意識レベルの低下や出血性ショックにより全身管理が必要となる状態)
- ベッドからの転倒による大腿部骨折
- (退院後)交通事故等での死亡

明らかな治療関連毒性や併用薬の有害反応、全く治験とは関連のない事象であっても、重篤な有害事象の基準に該当する場合は、報告の対象となります。

**有害事象の観察期間(治験実施計画書に規定されている事項)**

**治療試験** 12-3 有害事象の観察期間(p45)

- 治験薬投与開始日から治験薬投与後21日まで
- 21日以降に治験薬を継続投与する場合は、治験薬投与終了日まで
- 観察期間終了後に、治験薬に関連している可能性があると思われる重篤な有害事象を入手した場合には、観察期間を延長する。

**予防試験** 12-3 有害事象の観察期間(p45)

- 前処置開始1日前から移植後30日(Day30)まで
- 移植後30日以降に治験薬を継続投与する場合は、治験薬投与終了日まで
- 観察期間終了後に、治験薬に関連している可能性があると思われる重篤な有害事象を入手した場合には、観察期間を延長する。

追跡期間中に発生した新たな重篤な有害事象は報告する必要はありません。  
また、原疾患の増悪は有害事象とはしません。

**結局、重篤な有害事象が発生した時、安全性情報を入手した時、治験責任医師は何をするの？**

- 被験者へ適切な処置をお願いします。
- 重篤な有害事象が認められたら、速やかに治験調整事務局へ連絡して下さい。
- 速やかに重篤な有害事象報告書を作成して下さい。
- 安全性情報に関するメールが届いたら、すぐに確認して下さい。

**安全性情報のポイントとお願い**

- 当局報告となった場合、治験責任医師が重篤な有害事象を知り得てから、7日or15日以内に、一連の作業を終わらせなくてはなりません。
- 一連の業務を治験責任医師自ら実施する必要があります。(報告書等の作成支援はモニター業務には含まれていません。)
- 一箇所でも滞ってしまうと報告することができません。
- この報告の義務は治験届提出から治験終了届まで続きます。
- 院内での連絡体制を事前に検討して下さい。
  - 治験責任医師の海外出張期間や夏休み期間も治験責任医師の役割を果たしてもらう必要があります。
  - 治験分担医師の代役は認められません。

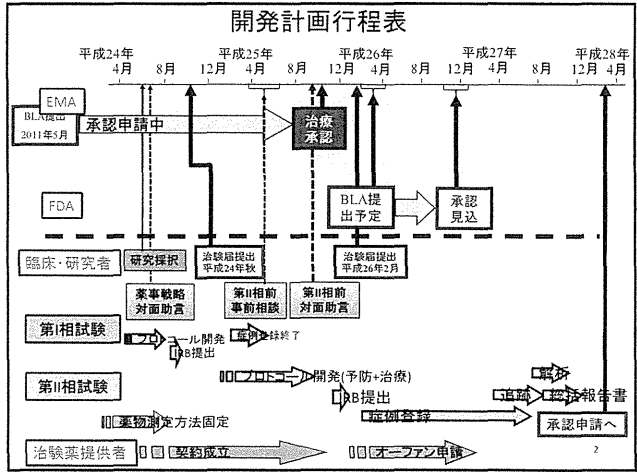
資料3

平成24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)

**造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症 (VOD) に対する本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のための研究: 第I相および第II相試験 (医師主導治験)**  
(H24-被災地域-一般-006)

代表研究者  
福島県立医科大学附属病院小児腫瘍科  
菊田 敦

平成26年12月21日 平成26年度第1回班会議 東京



**【日本での開発計画】**

**当初**

- EPP試験及び2005-01試験結果を最大限に利用した開発
- 日本人(健康成人)における薬物動態と安全性確認
- 日本人における一定精度の予防投与の有効性確認と治療投与のデータ集積

**現在**

- EPP試験を参考資料とし、2005-01試験結果は利用した開発
- 国内第I相試験(終了)
- 国内症例で予防投与の有効性評価
- 国内症例で治療効果の有効性評価

**学会発表**

- 第35回日本臨床薬理学会  
医師主導治験における日本人健康成人男性を対象としたdefibrotideの安全性、薬物動態学的並びに薬力学的検討  
梅村和夫、岩城孝行、菊田敦、小川千登世、福田隆浩、谷口修一、堀部敬三、後藤裕明、吉村健一、渡邊協孝、木村利美、仁谷千賀
- EBMT 2015, Istanbul  
Phase I study evaluating the pharmacokinetics and safety of Defibrotide for the treatment of veno occlusive disease in healthy male volunteers in Japan  
Toshimi Kimura, Kazuo Umemura, Takayuki Iwaki, Chitose Ogawa, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Keizo Horibe, Hiroaki Goto, Kenichi Yoshimura, Yasutaka Watanabe, Chica Nitani, Atsushi Kikuta

Results Of The Large Prospective Study On The Use Of Defibrotide (DF) In The Treatment Of Hepatic Veno-Occlusive Disease (VOD) In Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). Early Intervention Improves Outcome - Updated Results Of a Treatment IND (T-IND) Expanded Access Protocol

Paul G. Richardson, MD, 55<sup>th</sup> ASH 2013

対象: T-INDに登録された severe VOD/MOF, non-severe VOD  
期間: 2007年12月-2012年12月  
診断: Bartimore criteria(TB $\geq$ 2mg/dL + 肝腫大、腹水、5%以上の体重増加)  
治療: DF 6.25mg/kg IV q6h(25mg/kg/d)  
結果: 症例数: 470 VOD(425; HSCT(alloHSCT 376; 89%), 45; CTx), 284 sVOD  
年齢 中央値15歳(0.1-70)  
基礎疾患 白血病 57%  
前処置 CY(66%), BU(50%), TBI(36%)  
VOD発症日 中央値15日(HSCT)

**結果**

CR: TB<2mg/dL(+MOF軽快), 100日生存 (Kaplan-Meier)

	CR	p値	100日生存	p値
全HSCT	35%		55%	
severe VOD	29%		48%	
Non-severe VOD	47%		69%	
診断-治療>2日	25%		38%	
診断-治療 $\leq$ 2日	39%	0.0052	61%	<0.0001
年齢 $\geq$ 16歳	27%		49%	
年齢<16歳	41%	0.0038	60%	0.02

毒性: 全体23%  
肺出血6%、消化管出血7%、鼻出血3%、血尿2%、血圧低下4%  
全GVHD: 11%

## Case report

J Ped Hematol Oncol 2014;36:76

5歳、女児

診断: 髄芽腫

治療: COG protocol ACNS0332

CDDP 75mg/m<sup>2</sup> day1

VCR 1.5mg/m<sup>2</sup> day1, 8

CPM 1000mg/m<sup>2</sup> day2, 3 six 29-day cycles

経過: 2cycle目の治療中にparainfluenza virus感染

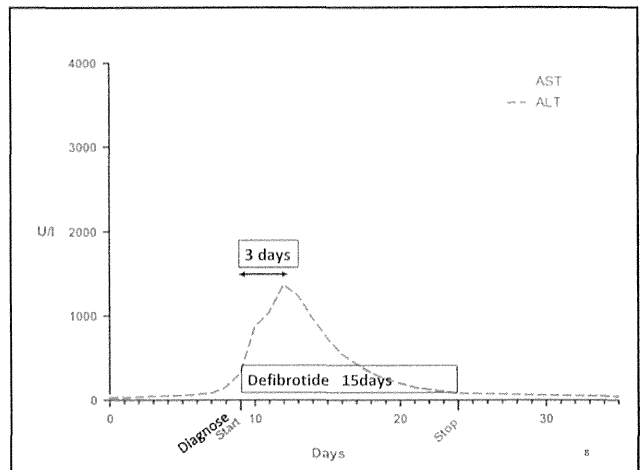
day6: 軽度肝腫大、肝臓痛

day8: 11%体重増加、腹水、肝腫大、血小板減少

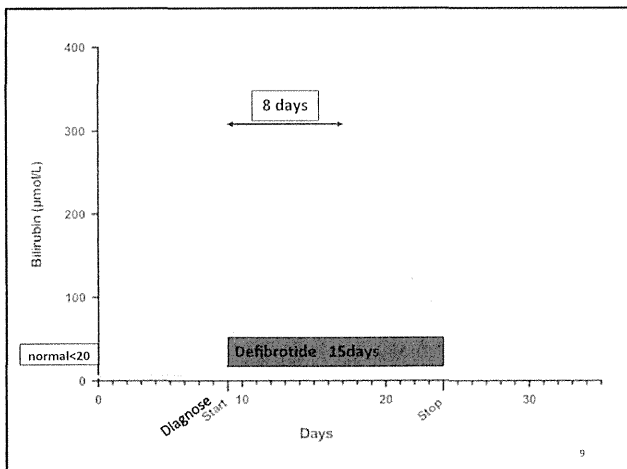
黄疸、AST、ALT上昇、胸水: 肝VOD診断

day9: Defibrotide 25mg/kg/d開始

7



8



9

## Successful treatment of SOS despite multiple organ failure with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation

J Med Case Report 2009, 3; 6164

症例: 64歳、女性、Aggressive lymphoplasmacytoid immunocytoma

ドナー: HLA一致同胞, BM

前処置: TBI 7Gy+Flu 120mg/m<sup>2</sup>+CY60mg/kg

Day3 FN発症、抗生剤、抗真菌剤投与

Day7 浮腫、右上腹部痛、TB上昇

Day10 SOS診断: Seattle criteria、Defibrotide開始(800mg/day→3200mg/day)

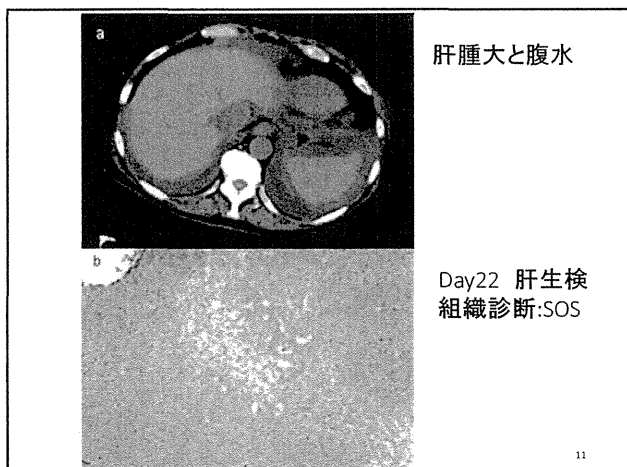
その後、腎不全、呼吸不全となり、利尿剤、透析、人工呼吸器使用

Day 22 肝生検(組織診断:SOS)

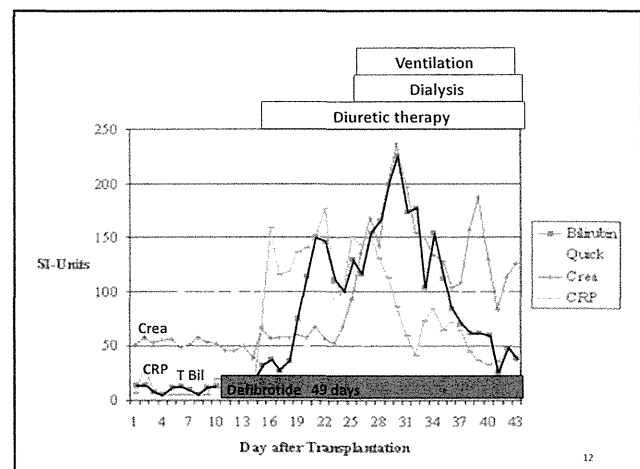
Day 25 肝機能改善傾向

Day 59 Defibrotide中止、SOS軽快

10



11



12