

（緊急の危険回避のための治験実施計画書からの逸脱）

第 8 条 院長は、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない事情により治験実施計画書からの逸脱又は変更を行う又は行った場合、「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書（書式 8）」により、その内容、理由の報告を治験責任医師より受ける。また、院長は、治験依頼者に対し「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書（書式 9）」の提出を要請する。

2 院長は、前項の報告書並びに通知書を「治験審査依頼書（書式 4）」とともに治験審査委員会に提出し、治験の継続の可否について治験審査委員会の意見を求め、本手順書第 4 条に準じて治験責任医師及び治験依頼者に通知するものとする。

3 院長は、「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書（書式 9）」を治験責任医師に提出するものとする。

（重篤な有害事象の発生）

第 9 条 院長は、治験責任医師より「重篤な有害事象に関する報告書（書式 12-1、書式 12-2）」を入手した場合は、「治験審査依頼書（書式 4）」と「重篤な有害事象に関する報告書

（書式 12-1、書式 12-2）」を治験審査委員会に提出し、治験の継続の可否についての意見を求め、本手順書第 4 条に準じて治験責任医師及び治験依頼者に通知するものとする。

2 前項における「重篤な有害事象に関する報告書（書式 12-1、書式 12-2）」は製造販売後臨床試験の場合は「有害事象に関する報告書（書式 13-1、書式 13-2）」、医療機器の治験の場合は「重篤な有害事象及び不具合に関する報告書（書式 14）」、医療機器の製造販売後臨床試験の場合は「有害事象及び不具合に関する報告書（書式 15）」と読み替えるものとする。

（安全性に関する情報の入手）

第 10 条 院長は、治験依頼者より被験者の安全又は当該治験の実施に影響を及ぼす可能性のある情報として「安全性情報等に関する報告書（書式 16）」を入手した場合は、治験責任医師に治験の継続等に関する見解が治験依頼者の見解と同一であることを確認する。院長は「治験審査依頼書（書式 4）」と「安全性情報等に関する報告書（書式 16）」

（治験責任医師と治験依頼者の見解が異なる場合は治験責任医師のコメントが記載された報告書）を治験審査委員会に提出し、治験の継続の可否についての意見を求め、本手順書第 4 条に準じて

治験責任医師及び治験依頼者に通知するものとする。

- 2 治験依頼者、治験審査委員会及び院長の合意が得られている場合においては、医薬品 GCP 省令第 20 条、第 32 条及び第 40 条、医療機器 GCP 省令第 28 条、第 51 条及び第 60 条、並びに再生医療等製品 GCP 省令第 28 条、第 51 条及び第 60 条の規定に従うものとする。

(治験の中止、中断及び終了)

第 11 条 院長は、治験責任医師が治験の終了、又は自ら治験を中止又は中断し、その旨を「治験終了(中止・中断)報告書(書式 17)」により報告してきた場合には、「治験終了(中止・中断)報告書(書式 17)」により、速やかに治験審査委員会及び治験依頼者に通知するものとする。なお、通知の文書には、終了時においては治験結果の概要等、中止時又は中断時においてはその詳細な説明がなされていなければならない。

- 2 院長は、治験依頼者が開発の中止、治験の中止又は治験の中断を決定し、その旨を「開発の中止等に関する報告書(書式 18)」により報告してきた場合には、「開発の中止等に関する報告書(書式 18)」により、速やかに治験審査委員会及び治験責任医師に通知するものとする。また、院長は治験責任医師に通知する際に「治験終了(中止・中

断)報告書(書式 17)」を速やかに提出するよう要請し、前項に準じて治験の終了を通知するものとする。

- 3 院長は、治験依頼者が当該治験薬の製造販売承認の取得又は再審査・再評価結果の通知について、「開発の中止等に関する報告書(書式 18)」により報告してきた場合には、「開発の中止等に関する報告書(書式 18)」により、速やかに治験責任医師に通知するものとする。

(直接閲覧)

第 12 条 院長は、治験依頼者によるモニタリング及び監査並びに治験審査委員会及び国内外の規制当局による調査を受け入れるものとする。これらの場合には、モニター、監査担当者、治験審査委員会又は国内外の規制当局の求めに応じ、原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供するものとする。なお、治験依頼者による直接閲覧を伴うモニタリング又は監査に関しては、本手順書第 29 条及び第 30 条に従うものとする。

(業務の委託等)

第 13 条 院長は、治験実施に係る業務の一部を委託する場合は、次に掲げる事項を記載した文書により当該業務を受託する者との契約を締結しなければならない。

- 1) 当該委託に係る業務の範囲

- 2) 当該委託に係る業務の手順に関する事項
- 3) 前号の手順に基づき当該委託に係る業務が適性かつ円滑に行われているかどうかを当院が確認することができる旨
- 4) 当該受託者に対する指示に関する事項
- 5) 前号の指示を行った場合において当該措置が講じられたかどうかを当院が確認することが出来る旨
- 6) 当該受託者が当院に対して行う報告に関する事項
- 7) その他当該委託に係る業務について必要な事項

2 院長は、治験実施に係る業務の一部を治験施設支援機関に委託する場合は、事前に当該治験施設支援機関の健康被害の補償に関する手順書の写しを入手し、保管するものとする。

(緊急時の対応)

第 14 条 院長は、当該治験実施中に被験者に緊急事態が発生した場合は、治験薬との因果関係に係らず、十分な医療を提供する。

なお、当院において対応不可能な場合は、緊急搬送先へ緊急搬送措置の依頼を行う。

第 3 章 治験審査委員会

(治験審査委員会)

第 15 条 院長は、当院での治験実施の適否、治験継続の適否、種々の報告及び通知等について、

GCP 省令の定める条件を満たす治験審査委員会（以下、「外部治験審査委員会」）に調査審議を委託する。

2 院長は、あらかじめ外部治験審査委員会の設置者と治験審査の委受託に関する契約を締結しなければならない。また、院長は、外部治験審査委員会の標準業務手順書（以下、「外部 IRB-SOP」）の写し並びに委員名簿の写しを入手し、以下の事項を確認しなければならない。

- 1) 調査審議を行うための十分な人員が確保されていること
- 2) 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こと
- 3) 治験の開始から終了に至るまで一貫性のある調査審議ができること

3 院長は、治験依頼者から治験審査委員会標準業務手順書及び治験審査委員会委員名簿の提示を求められた場合は、外部 IRB-SOP の写し及び外部治験審査委員会委員名簿の写しをもって、これに応ずるものとする。

4 院長は、調査審議の対象となる治験に関して、外部治験審査委員会の設置者から確認の申し出があった場合、当院の治験事務局に対応させるものとする。

第4章 治験責任医師の業務

(治験責任医師の要件)

第16条 治験責任医師は、以下の要件を満たさなくてはならない。

- 1) 治験責任医師は、教育・訓練及び経験によって、治験を適正に実施しうる者でなければならない。治験責任医師は、このことを証明する最新の「履歴書(書式1)」及び治験分担医師に業務を分担させる場合には当該治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書を院長に提出するものとする。
- 2) 治験責任医師は、治験依頼者と合意した治験実施計画書、最新の治験薬概要書、製品情報及び治験依頼者が提供するその他の文書に記載されている治験薬の適切な使用法に十分精通していなければならない。
- 3) 治験責任医師は、医薬品医療機器等法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びにGCP省令を熟知し、これを遵守しなければならない。
- 4) 治験責任医師は、治験依頼者によるモニタリング及び監査並びに治験審査委員会並びに国内外の規制当局による調査を受け入れ、また、モニター、監査担当者、治験審査委員会又は国内外の規制当局の求めに応じて、原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならない。これが可能であること。
- 5) 治験責任医師は、合意された募集期間内に必要数の適格な被験者を集めることが可能であることを過去の実績等により示すことができなければならない。
- 6) 治験責任医師は、合意された期間内に治験を適正に実施し、終了するに足る時間を有していなければならない。
- 7) 治験責任医師は、治験を適正かつ安全に実施するため、治験の予定期間中に十分な数の治験分担医師及び治験協力者等の適格なスタッフを確保でき、また適切な設備を利用できなければならない。
- 8) 治験責任医師は、治験関連の重要な業務の一部を治験分担医師又は治験協力者に分担させる場合には、「治験分担医師・治験協力者リスト(書式2)」を作成し、あらかじめ院長に提出し、その了承を受けなければならない。また、院長の了承を受けた後に治験分担医師又は治験協力者に変更が生じた場合には、速やかに「治験分担医師・治験協力者リスト(書式2)」を作成して院長に提出し、その了承を受けなければならない。

- 9) 治験責任医師は、治験分担医師及び治験協力者に治験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他治験を適正に行うために必要な情報、治験薬について、当該治験薬の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生等に該当する事項を知った際に通知した事項等、治験分担医師及び治験協力者に、各人の業務について十分な情報を与え、治験実施計画書の遵守、治験薬の使用等の治験実施のあらゆる場面で治験分担医師及び治験協力者を指導、監督しなければならない。
- 10) 治験責任医師は治験実施前及び治験期間を通じて治験審査委員会の審査の対象となる文書のうち、治験責任医師が提出すべき文書を最新のものにしなければならない。当該文書が追加、更新又は改訂された場合には、そのすべてを速やかに院長に提出すべきものとする。
- 2 治験責任医師は、前項の結果に基づき、治験依頼者と治験実施計画書の内容について合意し、このことを証するため、治験依頼者とともに治験実施計画書又はそれに代わる文書に記名・押印又は署名し、日付を記入する。
- 3 治験責任医師は、治験実施計画書が新たな安全性情報等で改訂又は治験審査委員会の意見に基づく院長の指示で修正される場合には、前項に従うものとする。
- 4 前三項の治験実施計画書の改訂については、治験実施計画書の分冊を作成しており、当該分冊に記載された当院以外の他施設に特有の情報を改訂する場合を除いて差し支えない。
- 5 症例報告書の見本を作成する場合は、本条第1項から第3項を準用する。ただし、レイアウト（EDC[Electronic Data Capturing]の利用による症例報告書にあってはその仕様）の変更を行う場合を除いて差し支えない。

（説明文書・同意文書の作成）

（治験実施計画書の遵守に関する合意）
第17条 治験責任医師は、治験依頼者から提供される治験実施計画書及び最新の治験薬概要書、その他必要な資料又は情報に基づき、当該治験を実施することの倫理的及び科学的妥当性について治験依頼者と協議し、十分検討すること。

第18条 治験責任医師は、治験実施の申請をする前に治験依頼者の協力を得て、被験者から治験への参加の同意を得るために用いる説明文書・同意文書を作成する。また、これらは、GCP 省令及びヘルシンキ宣言に基づいて作成されるものとする。

(治験の申請)

第 19 条 治験責任医師は、治験の実施を申請しようとする場合、「治験依頼書（書式 3）」に審査に必要な資料を添えて治験依頼者を通じて治験事務局に提出する。なお、治験の申請に先立ち治験責任医師は、治験実施計画書に関して治験依頼者との合意を行わなければならない。

(治験の契約)

第 20 条 治験責任医師は、「治験契約書（院内書式 1）」の内容について確認し、治験契約書が変更される場合も同様に「治験契約内容変更に関する覚書（院内書式 2）」の内容を確認する。なお、治験契約書又は覚書に関して任意の書式を用いた場合も同様とする。

(被験者の選定)

第 21 条 治験責任医師又は治験分担医師は、次に掲げるところにより被験者を選定する。

- 1) 個々の被験者の選定にあたって、人権保護の観点から、治験実施計画書に定められた選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師等との依存関係、他の治験への参加の有無等を考慮のうえ、治験に参加を求めることの適否を慎重に検討すること。
- 2) 同意能力を欠く者については、当該治験の目的上、被験者とするのがやむを得

ない場合を除き、原則として被験者としめないこと。

- 3) 社会的に弱い立場にあるものを被験者とする場合には、特に慎重な配慮を払わなくてはならないこと。

(被験者の同意の取得)

第 22 条 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が治験に参加する前に、被験者に対して説明文書・同意文書を用いて十分に説明し、治験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。

- 2 説明文書・同意文書には、説明を行った治験責任医師又は治験分担医師、被験者が記名・押印又は署名し、各自日付を記入するものとする。なお、治験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該治験協力者も記名・押印又は署名し、日付を記入するものとする。
- 3 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が治験に参加する前に、前項の規定に従って記名・押印又は署名と日付が記入された説明文書・同意文書の写しを被験者に渡さなければならない。また、被験者が治験に参加している間に、説明文書・同意文書が改訂された場合は、その都度新たに前二項に従って同意を取得し、記名・押印又は署名と日付を記入した説明文書・同意文書の写しを被験者に渡さなければならない。

- 4 治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は、治験への参加又は治験への参加の継続に関し、被験者に強制又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- 5 説明文書・同意文書及び説明に際して口頭で提供される情報には、被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、当院若しくは治験依頼者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれていてはならない。
- 6 口頭及び文書による説明並びに説明文書・同意文書には、被験者が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉が用いられていなければならない。
- 7 治験責任医師又は治験分担医師は、同意を得る前に、被験者が質問をする機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。その際、当該治験責任医師、治験分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するよう答えなければならない。
- 8 治験責任医師又は治験分担医師は、治験への参加及びその継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、以下のように対応する。
 - 1) 被験者に当該情報を速やかに伝え、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認する。
 - 2) 被験者に対する説明内容及びその結果を文書に記録する。
 - 3) 当該情報に基づき速やかに説明文書・同意文書を改訂する。
 - 4) 説明文書・同意文書の改訂に関し、治験審査委員会の承認を得る。
 - 5) 治験審査委員会において改訂の承認を得た説明文書・同意文書等を用いて改めて被験者に説明し、治験への参加の継続について自由意思による同意を文書により得る。
- 9 被験者の同意取得が困難な場合、非治療的治験を実施する場合、被験者が説明文書・同意文書等を読めない場合及び緊急状況下における救命的治験の場合については、医薬品 GCP 省令第 50 条第 2 項及び第 4 項、第 52 条第 3 項及び第 4 項並びに第 55 条、医療機器 GCP 省令第 70 条第 2 項及び第 4 項、第 72 条第 3 項及び第 4 項並びに第 75 条、再生医療等製品 GCP 省令第 70 条第 2 項及び第 4 項、第 72 条第 3 項及び第 4 項並びに第 75 条を遵守する。

(被験者に対する医療)

第 23 条 治験責任医師は、治験に関連する医療上のすべての判断に責任を負うものとする。

 - 2 院長及び治験責任医師は、被験者の治験参加期間中及びその後を通じ、治験に関連し

た臨床上問題となるすべての有害事象に対して、十分な医療が被験者に提供されることを保証するものとする。また、治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象に対する医療が必要となったことを知った場合には、被験者にその旨を伝えるとともに、直ちに適切な医療を行う。

- 3 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に他の主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の治験への参加について知らせなければならない。
- 4 被験者が治験の途中で参加を取り止めようとする場合、又は取り止めた場合には、被験者はその理由を明らかにする必要はないが、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の権利を十分に尊重した上で、理由を確認するための適切な努力を払わなければならない。
- 5 治験が何らかの理由で中止又は中断された場合には、治験責任医師は被験者に速やかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療、事後処理、その他必要な措置を講じなければならない。

(治験の実施)

第24条 治験責任医師は、治験審査委員会が治験の実施又は継続を承認し、又は何らかの修正を条件に治験の実施又は継続を承認し、これに基づく「治験審査結果通知書(書式

5)」が発行された後に、その決定に従って治験を開始又は継続すること。また、治験審査委員会が実施中の治験に関して承認した事項を取り消し(治験の中止又は中断を含む)、これに基づく「治験審査結果通知書(書式5)」が発行された場合には、その決定に従うこと。

- 2 治験責任医師は、治験契約の締結前に被験者を治験に参加させてはならない。
- 3 治験責任医師又は治験分担医師は、本手順書第8条及び第26条で規定する場合を除いて、治験実施計画書を遵守して治験を実施すること。
- 4 治験責任医師又は治験分担医師は、承認された治験実施計画書を遵守した方法のみで治験薬を使用すること。
- 5 治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬の正しい使用方法を各被験者に説明、指示し、当該治験にとって適切な間隔で、各被験者が説明された指示を正しく守っているか否かを確認すること。
- 6 治験責任医師は、実施中の治験において少なくとも年1回、院長に「治験実施状況報告書(書式11)」を提出すること。
- 7 治験責任医師及び治験依頼者は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、院長に対して速やかに「治験に関する変更申請書(書式10)」を

提出すること。

- 8 治験責任医師は、治験の実施に係る文書又は記録を院長の指示に従って保存すること。なお、これら保存の対象となる記録には、治験の実施に関する重要な事項について行われた治験依頼者との書簡、会合、電話連絡等に関するものを含むものとする。

(モニタリング、監査及び調査への協力)

第 25 条 治験責任医師及び治験分担医師は、治験依頼者によるモニタリング及び監査並びに治験審査委員会及び国内外の規制当局による調査を受け入れるものとする。

- 2 治験責任医師及び治験分担医師は、モニター、監査担当者、治験審査委員会又は国内外の規制当局の求めに応じて、院長の了承のもと原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供するものとする。

(治験実施計画書からの逸脱等)

第 26 条 治験責任医師及び治験分担医師は、治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ないものである場合又は治験の事務的事項のみに関する変更である場合に

は、この限りではない。

- 2 治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した場合には、その行為を理由のいかんによらず、すべて診療録等に記録するものとする。

- 3 治験責任医師又は治験分担医師が被験者の緊急の危険を回避するため等、医療上やむを得ない事情のために治験実施計画書からの逸脱又は変更を行う予定又は行った場合は、治験責任医師及び院長は以下のように対応する。

- 1) 治験責任医師は、「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書（書式 8）」を作成する。
- 2) 治験責任医師は、治験実施計画書の改訂が適切な場合には、治験依頼者の協力を得て治験実施計画書改訂案を作成する。
- 3) 治験責任医師は、「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書（書式 8）」及び治験実施計画書改訂案を治験依頼者並びに院長に提出する。
- 4) 院長は、治験依頼者に対し、「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書（書式 9）」の提出を要請する。
- 5) 院長は、前二号の報告書と通知書並びに治験実施計画書改訂案を「治験審査依頼書（書式 4）」とともに治験審

査委員会に提出し、治験の継続の可否について意見を求め、本手順書第4条に準じて、治験責任医師及び治験依頼者に通知するものとする。

- 6) 治験責任医師は、治験依頼者が提出してきた「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書（書式9）」を院長より入手し、保存する。

（重篤な有害事象の発生等）

第27条 治験責任医師は、治験実施中に重篤な有害事象が発生した場合（医療機器及び再生医療等製品については、重篤な有害事象の発生のおそれがあると認められた場合を含む）は、速やかに院長及び治験依頼者に「重篤な有害事象に関する報告書（書式12-1、書式12-2）」をもって報告する。この場合、治験責任医師は重篤で予測できない副作用を特定するものとし、治験依頼者、院長又は治験審査委員会から情報提供を求められた場合、これに応じなければならない。

- 2 前項における「重篤な有害事象に関する報告書（書式12-1、書式12-2）」は製造販売後臨床試験の場合は「有害事象に関する報告書（書式13-1、書式13-2）」、医療機器の治験の場合は「重篤な有害事象及び不具合に関する報告書（書式14）」、医療機器の製造販売後臨床試験の場合は「有害事象

及び不具合に関する報告書（書式15）」と読み替えるものとする。

- 3 治験責任医師は、治験依頼者より「安全性情報等に関する報告書（書式16）」を入手した場合、治験の継続等に関する治験依頼者の見解を確認し、自らの見解と異なる場合、備考欄にその旨を記載し（又は別紙等を報告書に付し）、自らの見解を記載した「安全性情報等に関する報告書（書式16）」の写し又は別紙等を院長に提出する。

（症例報告書の作成及び報告）

- 第28条 治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書の規定に従って正確な症例報告書を作成し、その内容を点検し、問題がないことを確認したときに、記名・押印又は署名する。治験責任医師は、治験分担医師が作成した症例報告書についても、その内容を点検し、問題がないことを確認したときに、記名・押印又は署名する（治験分担医師が行った症例報告書の変更又は修正について、治験責任医師が点検し、問題がないことを確認したときを含む）。
- 2 治験責任医師は、前項にて作成したすべての症例報告書を治験依頼者に提出する。なお、治験責任医師は、治験依頼者に提出した症例報告書の写しを保存するものとする。
- 3 治験責任医師又は治験分担医

師は、症例報告書を変更又は修正する場合には、治験依頼者から提供された手引き等に従う。

- 4 治験責任医師又は治験分担医師は、症例報告書の記載を変更又は修正するときは、これに署名又は押印し、日付を記入する。なお、重大な変更又は修正を行う場合は変更理由も記入する。なお、変更又は修正については当初の記載内容を判読不能なものとしてはならない。

(直接閲覧を伴うモニタリング・監査の申し込み、受け入れ及び報告)

- 第 29 条 モニター又は監査担当者は、直接閲覧の対象となる原資料等の内容・範囲について治験実施計画書等に基づいて確認し、実施希望日時を治験責任医師等と調整した上で、治験事務局、治験協力者の協力を得ながらモニタリング又は監査を実施するものとする。
- 2 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、直接閲覧時にモニタリングの内容及び手順をモニターに確認し、必要な原資料等の準備、手配をする。治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者等の対応者は、被験者のプライバシーの保護の観点から、原資料との照合作業が可能な場所を準備する。
- 3 直接閲覧終了後、治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、当該原資料等がすべ

て適切に返却されていることを確認する。

- 4 監査の申し込みにあたって、治験依頼者は「直接閲覧実施連絡票（参考書式 2）」に必要事項を記載し、治験事務局に E-mail で申し込むものとする。なお、複数の担当者が直接閲覧を実施する場合、すべての担当者の氏名を備考欄等に明記するものとする。

(直接閲覧を伴うモニタリング・監査終了後の対応)

- 第 30 条 治験依頼者は、モニタリングの結果、治験実施計画書からの逸脱等特段の事項があった場合、治験責任医師等に適切に伝えるものとする。この場合、治験責任医師は治験事務局等の関連部門と協議し、対応を決定するものとする。
- 2 治験依頼者は、監査の結果を治験責任医師又は治験事務局等の関連部門に連絡するものとする。監査の結果、治験依頼者より改善勧告等を受けた場合、治験責任医師、治験事務局等は、他の関連部門とも協議し、対応を決定するとともに、治験依頼者から対応結果の確認の要請があった場合、これに応じる。

(治験の終了又は中止・中断)

- 第 31 条 治験責任医師は、治験が終了又は中止あるいは中断した場合、速やかに「治験終了(中止・中断)報告書(書式 17)」を院長に提出するものとする。

(秘密の保全)

第 32 条 治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は、被験者に関する守秘義務を負う。また、治験依頼者から提供された資料、情報及び治験結果に関しても同様である。

第 5 章 治験薬の管理

(治験薬の管理)

第 33 条 治験薬の管理責任は、院長が負うものとする。

- 2 院長は、治験薬を適正に管理させるために治験薬管理者を「治験薬管理者任命書（院内書式 3-1）」により任命し、原則として当院内で実施されるすべての治験に関する治験薬を管理させるものとする。治験薬管理者は薬剤師とし、治験薬管理者として薬剤師を選任できない場合には医師又は歯科医師を選任する。なお、治験薬管理者は必要に応じて治験薬管理補助者を「治験薬管理補助者指名書（院内書式 3-2）」により指名し、治験薬の保管、管理の補助業務を行わすことができる。

なお、治験機器及び再生医療等製品の管理については、以下のとおりとする。

- (1) 治験機器：院長は、治験機器を適正に管理させるために、原則として薬剤師、臨床工学技士、臨床検査技師、診療放射線技師等、当該治験機器の管理に必要

な知識と経験を有する者を治験機器毎に「治験機器管理者任命書（院内書式 4-1）」により治験機器管理者として任命する。治験機器管理者としてこれらの者を選任できない場合には、医師又は歯科医師を選任する。なお、治験機器管理者は必要に応じて治験機器管理補助者を「治験機器管理補助者指名書（院内書式 4-2）」により指名し、治験機器の保管、管理の補助業務を行わすことができる。

- (2) 再生医療等製品：院長は、治験製品を適正に管理させるために、当該治験製品の管理に必要な知識と経験を有する者を治験製品毎に「治験製品管理者任命書（院内書式 5-1）」により治験製品管理者として任命する。なお、治験製品管理者は必要に応じて治験製品管理補助者を「治験製品管理補助者指名書（院内書式 5-2）」により指名し、治験製品の保管、管理の補助業務を行わすことができる。

- 3 治験薬管理者は、治験依頼者が作成した治験薬の取扱い及び保管、管理並びにそれらの記録に際して従うべき指示を記載した治験薬の管理に関する手順書（以下、「治験薬管理手順書」）に従って、また GCP 省令を遵守して適正に治験薬を保管、管理する。

4 治験薬管理者は、次の業務を行う。

- 1) 治験契約が締結されたことを確認した後、治験依頼者より治験薬を受領し、記名・押印又は署名及び日付を記した治験薬の受領書を発行する。治験依頼者より委託された運送業者等が治験薬を搬入した場合においても、同様に文書により記録するものとする。
- 2) 治験薬管理手順書に従った、治験薬の払い出し及び回収等の保管、管理を行う。
- 3) 治験薬の在庫、使用状況、使用期限及び治験進捗状況を把握するために治験薬管理表等を作成する。また、被験者からの未使用治験薬の返却についても記録する。
- 4) 治験薬管理手順書に従い、未使用治験薬（被験者からの未使用返却治験薬、使用期限切れ治験薬、欠陥品を含む）及び治験薬管理手順書に定められている場合には使用済みの治験薬空き箱を治験薬の返却書とともに治験依頼者へ返却する。
- 5) 治験薬の返却に際しては、治験薬受領数、処方数量及び返却数量に整合性があることを確認する。
- 6) その他、前項の治験依頼者が作成した治験薬管理手順書に従う。

第6章 治験事務局

（治験事務局の設置及び業務）

第34条 院長は、治験事務局長を「治

験事務局長任命書（院内書式6）」により任命し、治験の実施に関する事務及び支援を行う治験事務局を設けるものとする。

- 2 治験事務局は、院長の指示により、次の業務を行うものとする。
 - 1) 治験依頼者に対する必要書類の交付と治験依頼手続きの説明
 - 2) 治験依頼書及び治験審査委員会が審査の対象とする審査資料の受付
 - 3) 治験審査結果通知書に基づく院長の決定の治験依頼者及び治験責任医師に対する通知（治験審査委員会の審査結果を確認するために必要とする文書の治験依頼者への交付を含む）
 - 4) 治験契約に係る手続き等の業務
 - 5) 治験終了（中止・中断）報告書の受領及び治験依頼者に対する交付
 - 6) 記録の保存
 - 7) 治験の実施に必要な手順書の作成
 - 8) その他治験に関する業務の円滑化を図るために必要な事務及び支援

第7章 記録の保存

(記録の保存責任者)

第35条 院長は、GCP省令及び本手順書に定められた当院において保存すべき治験に係る文書又は記録の保存責任者（以下、「記録保存責任者」）を「記録保存責任者任命書（院内書式7）」により任命するものとする。

- 2 記録保存責任者は、次に示す記録が本手順書第36条第1項に定める期間中に紛失又は廃棄されることがないように、保存することに責任を有するものとする。ただし、治験実施中、又は治験実施中から治験終了後を通じて別途保管される記録は、次に示す者が責任を持って管理する。

	治験実施中	治験終了後
1) 治験受託に関する文書等	治験事務局長	記録保存責任者
2) 治験の実施に関する重要な事項について行われた治験依頼者との書簡、会合、電話連絡等に関する記録等	治験責任医師	記録保存責任者
3) 治験薬に関する記録	治験薬管	記録保存

(治験薬管理表、被験者からの未使用薬返却記録、治験薬の納品書、未使用治験薬の受領書等)	理者	責任者
4) 検査の精度管理等を保証する記録等	検査担当部署の長	
5) 被験者の説明文書・同意文書、診療記録及び診療に用いた記録等 (X線フィルム等)	診療録等保存担当部署の長	

- 3 院長及び記録保存責任者は、治験依頼者からの求めに応じて当院において保存すべき治験に係る文書又は記録を提示できるように必要な措置を講じるものとする。

(記録の保存期間)

第36条 記録保存責任者は、治験実施医療機関において保存すべき治験に係る文書又は記録を、次の各号に掲げる区分に応じ、当該各号に定める日まで保存するものとする。ただし、治験依頼者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について治験依頼者と協議するものとする。

- (1) 治験（医薬品、医療機器）

被験薬若しくは被験機器に係る製造販売の承認を受ける日（医薬品 GCP 省令第 24 条第 3 項又は医療機器 GCP 省令第 32 条第 3 項の規定により通知を受けたときは、通知を受けた日後 3 年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日のうちいずれか遅い日。

(2) 治験（再生医療等製品）

被験製品に係る製造販売の承認（医薬品医療機器等法第 23 条の 26 第 1 項の規定により条件及び期限を付したものを除く）を受ける日（再生医療等製品 GCP 第 32 条第 3 項又は第 43 条第 3 項の規定により通知を受けたときは、通知を受けた日後 3 年を経過した日）又は治験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日のうちいずれか遅い日。

(3) 製造販売後臨床試験（医薬品）

被験薬に係る再審査又は再評価が終了する日。

(4) 製造販売後臨床試験（医療機器）

被験機器に係る使用成績評

価が終了する日。

(5) 製造販売後臨床試験（再生医療等製品）

被験製品に係る再審査又は再評価が終了する日（医薬品医療機器等法第 23 条の 25 第 3 項（医薬品医療機器等法第 23 条の 26 第 5 項において読み替えて適用する場合に限る。）に規定する資料を収集するために行った製造販売後臨床試験については、製造販売の承認を受ける日又は製造販売後臨床試験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日のうちいずれか遅い日）。

2 治験依頼者は、院長へ前項の承認取得、開発中止あるいは再審査又は再評価の終了等について、「開発の中止等に関する報告書（書式 18）」により報告するものとする。

3 院長は、治験依頼者から前項の報告書を入手した場合は、治験審査委員会及び治験責任医師に対して、本手順書第 11 条第 2 項及び第 3 項に準じて承認取得等を通知するものとする。

D. 考察

神戸国際フロンティアメディカルセンターは、平成 26 年 11 月に開院したばかりであり、本研究により脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる肝硬変治療の治験を実施するために治験実施体制の構築が急務であった。手順書の第 1 版が出来上がったが、次年度以降再生医療等製品の治験も対象とできるように、文書の作りこみを継続する。

E. 結論

治験実施予定病院である神戸国際フロンティアメディカルセンターに治験実施体制構築の第 1 歩として、「神戸国際フロンティアメディカルセンター治験等に係る標準業務手順書」を策定した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- A) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human somatic stem cells, *Regenerative Therapy 1*, in press
- B) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human somatic stem cells. *Regenerative Therapy 1*, in press
- C) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human induced pluripotent stem (-like) cells. *Regenerative Therapy 1*, in press
- D) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human induced pluripotent stem (-like) cells. *Regenerative Therapy 1*, in press
- E) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, **Matsuyama A**, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of human embryonic stem (-like) cells. *Regenerative Therapy 1*, in press
- F) Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, **Matsuyama A**, Sato Y. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells. *Biologicals*. 2014 Dec 16.
- G) Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, Ichinose A, **Matsuyama A**. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Dec 6
- H) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, **Matsuyama A**, Hayakawa T. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev*. 2014 Sep 15;23(18):2211-24.
- I) Ozasa M, Sawada K, Iwayama T, Yamamoto S, Morimoto C, Okura H, **Matsuyama A**, Komoda H, Lee CM, Sawa Y, Kitamura M, Hashikawa T, Takedachi M and Murakami S. Periodontal tissue regeneration by transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells. *Inflammation and Regeneration*, 2014, in press
- J) Moriyama M, Moriyama H, Uda J, **Matsuyama A**, Osawa M, Hayakawa T.

BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1627-35. doi: 10.1038/jid.2014.11. Epub 2014 Jan 8.

- K) 大倉華雪・松山晃文 細胞医療での申請にあたっての注意点—品質の観点から— 先進医療 NAVIGATOR II 再生医療・がん領域の実用化への TOPICS 2014. pp5-8
- L) 大倉華雪 松山晃文:「再生医療の開発および規制の歴史」再生医療. 情報機構 (印刷中)
- M) 大倉華雪 松山晃文:「再生医療にかかる規制の現状」日本臨床 (印刷中)
- N) 大倉華雪 松山晃文:「再生医療製品の品質管理と規制への対応」再生医療事業の課題解決のための手引書. 技術情報協会 (印刷中)
- O) 田中紘一 山田貴子:「生体肝移植 (小児例) —小児生体肝移植—」日本移植学会 50 周年記念誌 2014 年 10 月 1 日発行 p201-207

2. 学会発表

【松山晃文】

- A) 「ヒト ES/iPS 細胞由来細胞製剤の品質管理」(招待講演) NPO バイオチップコンソーシアム事務局・2014/4/22
- B) 「再生医療からみた規制政策・知財戦略」(独) 医薬基盤研究所・2014/06/06
- C) 「再生医療とレギュレーション」(招待講演) 神戸ポートアイランド創薬フォーラム・2014/6/16
- D) 「先進医療 B とトランスレーショナルリサーチの実際」東京大学 CRC 講習会 2014/06/26
- E) 「創薬支援に向けたヒト由来試料の位置付けについて」厚労科研 (創薬支援のためのバイオリソースデータベースのネットワーク整備と政策・倫理課題に関する研究) 班会議・2014/07/09
- F) 「再生医療のこれから」島津製作所内部セミナー・2014/07/25
- G) 「再生医療のビジネスモデル」(招待講演) ヒューマンサイエンス振興財団・2014/7/22
- H) 「再生医療とレギュラトリーサイエンス」(招待講演) 第 67 回日本酸化ストレス学会学術集会・2014/9/5
- I) 「再生医療法の成立と薬事法の再生医療等製品区分の創設 その展望と課題—アカデミアの立場から—」(招待講演)・2014/9/6
- J) 第 4 回学術大会シンポジウム 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会・2014/9/6
- K) 「再生医療分野における法規制のフレームについて」(招待講演) 第 14 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2014 日本 SMO 協会・2014/10/4
- L) 「再生医療と非臨床試験」(招待講演) 第 10 回霊長類医科学フォーラム 医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター 2014/11/12
- M) 「ヒト由来の生物資源の知財等の環境について」ワークショップ、TKP 品川カンファレンスセンター・2014/11/17
- N) 「再生医療のこれまでとこれから」(招待講演) 第 44 回日本医事法学会大会 日本医事法学会・2014/11/30
- O) 「ヒト多能性幹細胞を用いる再生医療製品での品質管理 A Case Study」(招待講演) バイオリジクスフォーラム第 12 回学術集会・2014/12/12
- P) 「再生医療における品質管理の考え方」(招待講演) 第 1 回再生医療産業化展セミナー・2015/2/4
- Q) 「創薬・再生医療と知財」(講義) 東京

大学大学院教育学研究科・2015/2/14

- R) 「再生医療 その規制と知財」(講義)
東京医科歯科大学セミナー・2015/2/24
- S) 「再生医療 その規制と知財」(招待講演)
熊本大学平成 26 年度臨床研究センター/附属病院総合臨床研究部キックオフ合同シンポジウム・2015/3/6
- 「iPS 細胞由来再生医療等製品の品質と安全性」(招待講演) 第 18 回バイオメディカル研究室・2015/3/17

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究委託費（再生医療実用化研究事業）委託業務成果報告(業務項目)

臨床試験（治験）プロトコール策定・薬事戦略相談
—再生医療等製品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の
実施にかかる基本的考え方の提示に関して—

業務主任者 松山晃文 （（独）医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部）

研究要旨

再生医療等製品の開発において、平成24年5指針に基づいて規制適合性を確認しつつ進めていくことは必須であるが、5指針に記載の非臨床試験規制は抽象的であり、実践的でなかった。本研究では、幅広く再生医療等製品をターゲットとすることとし、臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施にかかる基本的考え方を示した。

A. 研究目的

再生医療等製品の開発において、平成24年5指針に基づいて、規制適合性を確認しつつ進めていくことは必須である。しかしながら、5指針に記載されている非臨床試験に関しては抽象的な規制であり、実践的でなかった。本研究では開発製品のみを対象とするのではなく、幅広く再生医療等製品をターゲットとし、臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施にかかる基本的考え方を示すことを目的とした。

B. 研究方法

国際展開を見据え、平成24年5指針をベースに、ICH規定とFDAのguidanceを涉猟し、わが国の規制としてあるべき姿として取りまとめる。

（倫理面への配慮）

1. 非臨床試験（研究）において遺伝子改変動物、プラスミドDNAあるいは遺伝子導入ウイルス等を用いる場合は、使用に際して遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約等各種法令・告示・通知に基づき研究を実施する。
2. 動物操作に当たっては、（独）医薬基盤研究所の動物実験規定に従って行なう。
3. 臨床試験の実施にあつては、計画書（プロトコール）に関して医学倫理委員会での承認を受け、本人の書面によるinformed consentを取得した患者のみを対象とする。

C. 研究結果

本基本的考え方の目的

本基本的考え方の目的は、ヒト臨床試験の範囲と期間に応じて、また、製造販売承

認を得るために推奨される、再生医療等製品の非臨床安全性試験についての基本的考え方を提示することにある。

各種非臨床安全性試験によって、現在の科学的水準に基づく合理的な要求事項が明らかにされると期待される。

この基本的考え方は、臨床試験の各相の実施時期を適正化し、3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って動物の使用を抑え、再生医療等製品の開発のための資源を有効利用することに寄与する。そのため、安全性評価のための新しい *in vitro* 代替法の利用について考慮すべきである。これらの代替法は、バリデーションが科学的合理的に実施されれば、現在の標準試験法の代わりに利用可能である。この基本的考え方によって、再生医療等製品の安全で倫理にかなった開発が促進され、新たな再生医療等製品を一層早く患者に届けられるようになると期待される。

背景

ここに示す基本的考え方は、再生医療等製品の臨床開発の各段階を実施するのに必要な非臨床安全性試験の範囲を明確にするものである。この基本的考え方は、臨床試験の実施及び製造販売承認を行うために必要な非臨床安全性試験の種類と期間、そして実施時期について示すものである。

治験依頼者は、臨床試験の際、治験薬剤の投与に先立って、治験依頼者が提案する臨床試験が合理的に安全だという結論の根拠となるような安全性に関する適切な情報を提供しなければならない。必要とされる動物試験 (*in vivo*) および他の試験 (*in vitro*) の種類、期間、範囲は、提案された臨床試験の投与回数、期間や投与後の細胞動態など細胞特性に応じて異なるため、早期から

規制当局と相談を行うことが望ましい。非臨床安全性試験 package の組み立ては、ヒトにおける再生医療等製品の治験薬剤投与の安全性を予測するのに役立てるものである。したがって、該細胞製剤の有効成分である細胞の特性や作用機序 (Mode of Action; MOA) を理解した上で、適応疾患の病理病態を適切に反映した動物モデルを選択し、当該動物モデルにおいて臨床での投与方法・投与手段および投与経路での安全性を議論できるか検討を加え、当該投与方法でモデル動物にて Proof of concept (POC) が取得され、POC の取得において当該細胞の MOA が病態改善に適切に寄与しているかを検討できるよう、package として組み立てることが望まれる。これら非臨床試験の結果は、臨床試験計画における適応症および用法用量あるいは治験デザインを明確化する上で参考になる。なお、再生医療等製品は新しい製造工程・手法により製造られる場合が多いと想定され、ヒトへの使用経験のない薬剤の多くは正式な安全性試験や臨床試験が行なわれていない成分を含んでおり、それらが工程由来不純物として最終製品に残存することが想定される。

再生医療等製品の評価が必要としているのは、入念なリスク・ベネフィット分析であり、低分子医薬品等の審査経験でえられる知見や、さまざまなガイドライン、ガイダンスを合理的に援用することで、過不足ない安全性および有効性の評価を行うことにある。

本基本的考え方の適用範囲

再生医療等製品の製造販売承認のための非臨床安全性評価には、通常、効能裏づけ試験、一般安全性試験、体内動態試験（運命試験）、要に応じて実施すべき安全性薬理試験、およびそのほか特殊安全性試験が