

多施設共同CRC教育検討チーム
「CRCのためのがん臨床試験入門セミナー」（2009/1/24）

臨床試験で使用する文書

～治験薬概要書、試験実施計画書、説明文書～

静岡がんセンター臨床試験支援室
齋藤裕子



Introduction to Clinical Research

本講義の目標

- 臨床試験において医療機関でCRCが使用（作成/保存）する文書等にはどのようなものがあるかを知り、必要な文書を作成/保存できるようになること
- 治験薬概要書及び臨床試験実施計画書の内容について学び、効果的に活用できるようになること
- 臨床試験の説明文書に記載すべき事項と、患者さんにとってわかりやすい説明文書を作成するためのポイントについて学び、自施設で使用する説明文書を責任医師が作成する際の支援ができるようになること



本日の内容

- 臨床試験においてCRCが使用する文書/記録について
 - ※文書：文字で人の意思を書き表したもの。書きもの。ふみ
 - ※記録：後々に伝える必要から事実を書き記すこと。また、その文書
→document(s)
- 以下の各文書の内容及び活用法/作成法について
 - 治験薬概要書
 - 臨床試験実施計画書
 - 説明文書



臨床試験において CRCが使用する文書/記録



Introduction to Clinical Research

CRCが使用する主な文書

- 治験薬概要書
 - 製造販売後臨床試験の場合、「添付文書」
- 臨床試験実施計画書
- 説明文書
- 各種手順書・マニュアル など



治験で使用する文書/記録

「治験に係る文書または記録について」

厚生省医薬食品局審査管理課長通知

薬食審発第1002002号（平成19年10月2日）

（別添）「治験に係る文書又は記録」一覧

- 各文書等が作成される治験の段階に対応して、Ⅰ）治験開始前、Ⅱ）治験実施中、Ⅲ）治験終了又は中止・中断後の3つの段階に分けて、それぞれの文書等に含まれる内容とその説明及び保存場所を提示
- 文書数は60

ICH-GCPでは「Essential Documents」と呼ばれ、58種類が提示されているところ、日本では1997年の新GCP施行時、「必須文書」と呼ばれ、127種類挙げられていた。



I 治験開始前

I 治験開始前 (注1)

文書の種類			保存場所 (注2)			
			治験依頼者 による治験		自ら治験を実施 する者による治験	
文書の名称	当該文書に含まれる事項	概要	医療 機関 (注3)	治験 依頼者	医療機関 (注4)	自ら治験を 実施する者
1. 治験審査委員会の運営に関する文書	1.1 治験審査委員会の設置記録 [第27条]	実施医療機関の長又は営利を目的としない組織・団体の長が、治験審査委員会(同事務局を含む。)を設置したことを示す記録。	○		○	
	1.2 治験審査委員会の運営に関する文書 [第28条]	治験審査委員会の運営の手続き及び記録の保存に関する事項を定めた文書(標準業務手順書)。	○		○	
	1.3 実施医療機関外治験審査委員会の委員名簿及び標準業務手順書 [第30条]	実施医療機関の長が、自ら又は共同で設置した以外の治験審査委員会に意見を求める場合、当該治験審査委員会から入手する文書。	○		○	
2. 治験審査委員会の設置者が保存する記録	2.1 治験審査委員会の設置者が保存する記録 [第34条]	治験審査委員会の設置者が、規制当局の要請に応じて提示できるように保存する文書。	○		○	



Ⅱ 治験実施中

Ⅱ 治験実施中 （注１）

文書の種類			保存場所			
			治験依頼者 による治験		自ら治験を実施 する者による治験	
文書の名称	当該文書に含まれる事項	概 要	医療 機関 (注２)	治験 依頼者	医療機関（注３）	自ら治験を 実施する者
	3) 被験者登録名簿	被験者組み入れに際し経時的に番号を付したことを示す文書。				
	4) 被験者のスクリーニング名簿	治験開始にあたって、スクリーニングに組み入れられた症例を確認する文書。				
40. 原資料	40.1 原資料 [第 41 条]	症例報告書等の元となる文書、データ及びその他の記録。	○		○	
41. 署名・印影一覧表	41.1 署名・印影一覧表	症例報告書の作成、変更、修正を行う治験責任医師、治験分担医師及び必要に応じ治験協力者の署名と印影を示した文書。	○ (写)	○	○ (写)	○
42. 治験の現況の概要に関する文書	42.1 治験の現況の概要に関する文書 [第 48 条]	治験審査委員会の継続審査を受けるために、治験責任医師が治験の現況の概要を年に 1 回又はそれ以上の頻度で作成する文書。	○		○	
43. 治験責任医師からの有害事象報告	43.1 治験依頼者又は治験薬提供者へ報告された重篤な有害事象 [第 48 条]	全ての重篤な有害事象に関する治験依頼者又は治験薬提供者への報告。	○ (写)	○	○ (写)	



Ⅲ 治験終了又は中止・中断後

Ⅲ 治験の終了又は中止・中断後 （注1）

文書の種類			保存場所			
			治験依頼者による治験		自ら治験を実施する者による治験	
文書の名称	当該文書に含まれる事項	概 要	医療機関 (注2)	治験依頼者	医療機関（注3）	自ら治験を実施する者
51. 治験の中止又は中断の報告書	治験の中止又は中断の報告書	治験責任医師が治験を中止又は中断した場合。				
	51.1 治験責任医師から医療機関の長宛 〔第49条〕	治験責任医師が医療機関の長にその旨を詳細に説明した文書。なお、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肩書きを連記して51.2の文書を通知することで、本報告を行う必要はないこと。	○		○	
	51.2 医療機関の長から治験依頼者及び治験審査委員会宛 〔第40条〕	医療機関の長が治験依頼者及び治験審査委員会にその旨を詳細に説明した文書。	○	○	○	
52. 治験責任医師からの治験の終了報告文書	52.1 治験責任医師からの治験の終了報告文書 〔第49条〕	治験責任医師が医療機関の長に治験の終了と治験結果の概要を報告した文書。なお、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肩書きを連記して53.1の文書を通知することで、本報告を行う必要はないこと。	○		○	



どのような文書を作成/保存するか

- 治験開始前
 - 治験審査委員会に関する文書/記録等
 - 治験の実施に関する手順書
 - 治験実施計画書（記名捺印又は署名入り）
 - 説明文書
 - 治験薬概要書
- 治験実施中
 - 症例報告書（記名捺印又は署名済み）
 - 重篤な有害事象報告書
 - 実施計画書からの逸脱等の記録
 - 治験の現況の概要に関する報告書
- 治験終了又は中止・中断後
 - 治験の中止又は中断、終了報告書
 - 治験の終了通知

など



何のために作成/保存するのか

「治験に係る文書又は記録」一覧より

- ✓ 治験の実施及び得られたデータの質を個々にかつまとめて評価することを可能にする治験実施の過程の記録
- ✓ 文書等を作成し保存しておくことによって、治験の手順の確認、治験の適切な管理及び関係法規等の遵守状況の確認に役立つもの
⇒監査等の際に閲覧に供する



何のために作成・保存するのか

ICH-GCP

加えて、以下の記述がある

- ✓ 適切な時期にファイルしておくことは、治験責任医師、治験依頼者及びモニターによる治験の効果的な管理（successful management）に大きな助けとなる



TAKE HOME MESSAGES

- 臨床試験において、適切な時期に文書を作成し保存しておくことは、単にGCPにより義務付けられているからしななければならないのではなく、臨床試験の管理に有用であり、さらに試験が適正に実施されたことを将来にわたって証明してくれるものである。



各文書の内容及び活用法/作成法



各文書について学ぶこと

効果的に活用するために理解すべきこと

- 何が記載されているか (what)
 - 誰が (who)
 - いつ (when)
 - どこで (where)
 - どのように (how)
- } 使用するか

良いものを作成するために考えるべきこと

- 上記+なぜ必要か (why)



治験薬概要書



Introduction to Clinical Research

16

治験薬概要書

- GCP第8条、第15条の5
- Investigators' broucher = IB
- 治験依頼者が治験の実施に必要な非臨床及び臨床試験の成績をまとめた文書

参考1：治験概要（診療報酬請求書に添付するもの）

参考2：治験実施計画書の概要（治験のサマリー）



何が書かれているか

○治験責任医師及びその他治験に関与する者が、
治験実施計画書の主要項目の合理的根拠を理解し
それを遵守するための情報

○治験実施期間中の被験者の臨床上の管理に必要な
知識

- 被験薬の化学名又は識別記号
- 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項
- 臨床試験が実施されている場合は、その試験成績に関する事項



どのように活用するか（例）

- データの要約及び治験責任医師へのガイダンス
 - 非臨床・臨床データを総合的に考察した結果を記述し、責任医師が治験薬によって起こり得る危険性や必要とされる検査、観察項目及び注意事項を理解できるようにすることが目的で記載されているため、そのまま活用
- 臨床試験成績
 - 有効性・安全性：患者さんに対する、期待される効果や予想される副作用情報の提供に活かす
 - 半減期：有害事象データの収集や副作用マネジメントに活かす



TAKE HOME MESSAGES

- 治験薬概要書は、ほとんど中身を読んだことがないというCRCも少なくないが、ポイントを絞って情報を引き出すことにより、治験のマネジメントに有用な情報を得ることができる。



静岡がんセンター駐車場からの眺め



北に富士山
南に天城
東に箱根
西に駿河湾

臨床試験実施計画書



Introduction to Clinical Research

22

臨床試験（治験）実施計画書

- プロトコール（protocol ; PRT）
- その試験を行う価値があるかどうかの判断材料となる「試験の意義を示す記述」である声明文的側面
- 実際の試験を行う際の「試験の実施手順」



何が書かれているか

- 対象：どのような患者/集団に対して
- 治療：どのような治療を実施し
- 評価：どのように評価するか

背景、目的、対象、投与方法、評価項目、
検査スケジュール、倫理的事項、統計解析、
研究組織、…



実施計画書の記載項目～省令GCP第7条～

1. 治験依頼者の氏名及び住所
2. 業務受託者の氏名、住所及び受託業務の範囲
3. 実施医療機関の名称及び所在地
4. 治験責任医師の氏名及び職名
5. 治験の目的
6. 被験薬の概要
7. 治験の方法
8. 被験者の選定に関する事項
9. 原資料の閲覧に関する事項
10. 記録（データを含む）の保存に関する事項
11. 治験調整医師の氏名及び職名
12. 治験調整委員会の構成医師の氏名及び職名
13. 効果安全性評価委員会の構成医師の氏名及び職名



実施計画書の記載項目～ICH-GCP第6章～

1. 概要
2. 背景情報
3. 試験の目的
4. 試験デザイン
5. 被験者の選択・除外・中止基準
6. 治療
7. 有効性の評価
8. 安全性の評価
9. 統計学的事項
10. 直接閲覧（SDV）
11. 品質管理と品質保証
12. 倫理的事項
13. データの取り扱い及び記録の保存
14. 研究費、保険
15. 公表に関する取り決め
16. 補遺



どのように活用するか（例）

- 概要（通常、冒頭に記載）
 - 試験の全体像を掴む
- 背景
 - 試験の意義を理解する
 - 最低一度、できれば試験開始までに読む
- 目的
 - 試験開始前に読んで理解し、試験実施中も決して忘れない。トラブル発生時等にどうしたら良いかを考える指針となる



どのように活用するか

- 評価項目、評価スケジュール
 - どのような検査を行うのか確認→施設内で実施困難な検査はないか→必要に応じて、関連部署と事前打ち合わせ（交渉）
 - 許容範囲等を確認→治療開始日の調整が必要なことがある
 - 「脚注」に重要な事項が書かれていることがあるので要注意！



TAKE HOME MESSAGES

- 各試験依頼者がそれぞれ独自のテンプレートに則って実施計画書を作成していることが多いが、それらは必ずしもわかりやすいものではない。
試験開始前にどこに何が書いてあるかを確認し、マーキングや見出しシールを活用するとよい。



説明文書



Introduction to Clinical Research

30

インフォームドコンセント

- 患者自身が医療行為について適正な説明を受け、十分に理解した上で、自由意思により同意（もしくは選択、拒否）すること
 - 患者が自分の病状や医療についての情報を得て、これから受ける医療の選択を行うのは基本的人権（知る権利、自己決定権）の一部であり、臨床研究に特化したものではない

自己決定権：対応能力のある成人には、自分の身体・財産について、他人に危害を及ぼさない限り、たとえ本人の利益にならなくても自分で決める権利がある（by J. S. ミル）



説明文書はなぜ必要か

■ GCPの規定：倫理性確保のため

第50条（文書による説明と同意の取得）

治験責任医師等は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。



説明文書はなぜ必要か

- 患者の理解を助け、自己決定を支援する
 - 医師は説明の際に専門用語を使うことがしばしばあり、患者は医学や臨床試験に関して素人であるので、十分に理解できないことが多い
 - 患者は病気や治療に関しての不安を抱えているため、いくら丁寧にわかりやすく説明をされても、聞き落としてしまったり、忘れてしまったりすることがよくある
- ※患者の理解を助けるためのツールとして、説明文書の他にビデオなどを利用するのも良い



説明文書はなぜ必要か

- 患者さんがご家族、友人、主治医などに相談する際に利用可能
- 説明内容に関する証拠資料になる



何を書くか

■ GCPの規定

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。

ー以下に具体的な項目(16項目)が挙げられている



何を書くか

- 患者さんが知りたい情報
 - 自分が患者だった場合に知りたいと思うことを考えると良い（GCPの15項目も満たしていれば十分とはいえないことも）
- 患者さんに伝えるべき情報
 - 医療行為を受けるかどうか・臨床試験へ参加するかどうかを判断するための情報
 - 患者さんの権利に関すること



患者さんが知りたいこと（例）

- 治験に参加しなくても本当に不利益を被らないのか
- 治験に参加したらどうなるのか
 - 治療法、検査等の内容、スケジュール、費用、
...
- 治験はどのくらい続くのか（どのくらいの期間参加することになるのか）
- 途中でやめられるのか、途中でやめたらその後はどうなるのか



患者さんが知りたいこと（例）

- どのような治療を受けるのか
- どのくらいの効果が期待できるのか
- どのくらいの副作用が予想されるのか
- 試験に参加すると何かメリットがあるのか
- 参加した場合のデメリットは何か
- 重い副作用が起きたら補償してくれるのか



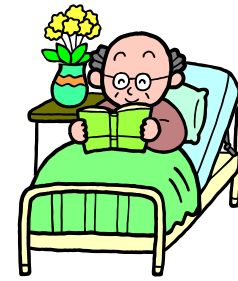
患者さんに知らせるべきこと

- 患者さんに守っていただきたい事項
- 相談窓口、連絡先
- プライバシーの保護
- 試験への継続参加の意思に影響を与え得る、新たに得られた情報（GCP第54条）
⇒必要に応じて追加・修正を行い、再同意を得る



どのように作成するか

- 患者さんが読んで理解できるように
 - 読みやすく
 - わかりやすく



第51条(説明文書)

3 説明文書には、できる限り平易な表現を用いなければならない



まずは患者さんの視点で読んでみよう！

できれば

- プロトコールの中身を知る前に読んでみる
- 一般の人（家族・友人など）に読んでもらってみる
 - ・ わかりにくい箇所、不快な表現などを確認
- プロトコールを十分に理解した後で、プロトコールと齟齬がないか、説明は十分かを確認



チェックポイント：内容

- 試験実施計画書と齟齬がないか
- 説明が十分であるか
 - 試験に参加した場合の負担
 - 侵襲の大きい検査・処置
 - 入院
 - 併用治療・二次治療に関する制限
 - 追跡調査 など
- 規制要件（GCP第51条等）を満たすか



チェックポイント：禁忌事項等

- 「症例」、「～例」という表現を使用していないか
 - 人格が欠落している表現であり不快感を与えるので、説明文書では避けた方が良い
- 試験参加者に権利を放棄させるような語句、研究者（試験責任医師・分担医師・協力者）や試験依頼者の法的責任を免除するような語句が含まれていないか（GCP第51条 2）



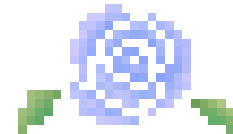
読みやすい、わかりやすい文書 作成のポイント

- 文字は12ポイント以上
- 文章を長くしすぎない（30-50字）
- 見出しをつける
- 段落で区切る
- 図表を用いる
- 中学2-3年生くらいの人が理解できる
くらいの文章レベル



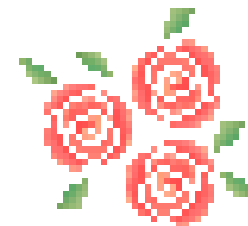
ある患者さんの言葉

患者は薬がないって言われるのが一番辛いんです。効くか効かないかはいいんですよ。それは仕方のないことですからね。薬がないっていうのが辛いんです。これからも良い薬が世に出るようがんばってください。



これからのCRCの皆様へ

- 使命感（mission）をもって
- 熱意（passion）をもって
- 本質を見極めて
- 向上心をもって
- 感謝の気持ちをもって



臨床試験で使用する文書

