



# 医師主導治験 治験調整医師の業務 (準備・実施編)

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 国際研究支援室 秦 友美



# 講義内容

- 1. 医師主導治験の準備
  - ① 計画立案~治験骨子確定
  - ② 研究組織構築~各種治験関連文書の作成
  - ③ IRBから治験届提出
- 2. 医師主導治験の実施中
- 3. 医師主導治験の終了時(概要のみ)
- 「医師主導治験」の進め方
- 「治験調整医師」の責務
- 「治験調整医師」と「治験調整事務局等の支援部門」 との役割分担

について、国立がん研究センター中央病院の 臨床研究支援部門における支援内容を元に、説明します。



## 医師主導治験とは?

- ■医師が自ら企画し、実施する「治験」
  - 2002年の薬事法(当時)改正により実施が可能となった
  - GCP省令(Good Clinical Practice)の規制下

- ■対象: 医療上の必要性が高い 医薬品や医療機器
  - 欧米で標準使用されながらも国内未承認・適用外
  - 医療の現場で一般的に「適用外使用」
  - <u>患者数が少ない</u>、薬価が安いなど開発の採算があわず、企業に開発意志 がないもの



## 薬事法改正によるメリット

### 医師主導治験において、

- → 企業から未承認・適応外の医薬品・医療機器の提供を受ける ことが可能となった。
- → 未承認・適応外の医薬品・医療機器と保険診療の併用が 認められた。(保険外併用療養費制度の適用)



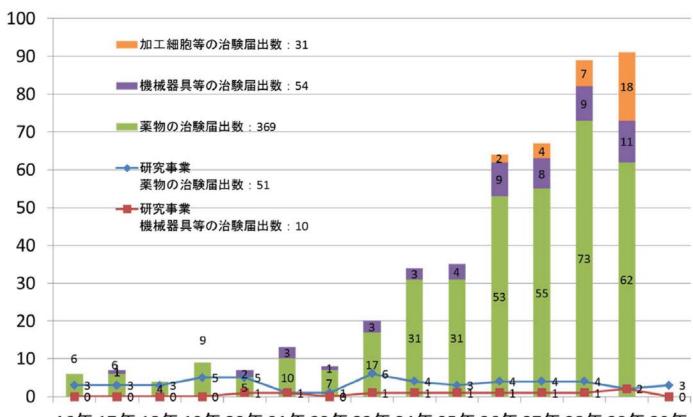
企業による開発が進まない品目で、医師が自ら承認 取得を目的とした治験を実施できるようになった。

※ ただし、最終的に承認申請を行うのは開発企業





(23年度からはプロトコル数として表示)



16年 17年 18年 19年 20年 21年 22年 23年 24年 25年 26年 27年 28年 29年 30年

厚生労働省・PMDA資料より引用

(平成30年6月21日現在)

日本医師会治験促進センターhttp://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/about.html

国がん中央はこれまでに30課題以上の医師主導治験の調整事務局の支援実績がある 5

## 医師主導治験 ロードマップ

モニタリング

·監査

デ

ータの固定

症

例検討会



承認申請

総括報告書の作成 申請資料(CTD)

作成

統計解析

治験終了届

IRB/治験終了報告書

学会/論文発表

初 回IRB

参加医療機関の選定

プロトコー

ル等の関連文書作成

治験計画立案

薬事戦略相談

治験届/臨床試験登録(UMIN等)

治験薬 の搬 入

被験者から の

CRFの作成・モニタリング

同意取得•登録• 投与

5カ月

2カ月

企業治験において、責任医師として関与する部分

約1年

準備

実施中

公表/申請

約1年

日本医師会治験促進センター Project-D より引用(一部改編) http://www.jmacct.med.or.jp/project\_d2011/2003//www.html



# 講義内容

- 1. 医師主導治験の準備
  - ① 計画立案~治験骨子確定
  - ② 研究組織構築~各種治験関連文書の作成
  - ③ IRBから治験届提出
- 2. 医師主導治験の実施中
- 3. 医師主導治験の終了時



## 治験準備①(計画立案~治験骨子確定)

## 治験届(症例登録)開始 1年前~



## 研究計画立案



### 研究者:

- ▶治験計画立案(コンセプト)
- ▶コンサルテーション
- ▶コンセプト検討会
  - 試験デザイン
  - 開発ロードマップの作成
  - 薬事承認状況に応じた試験の 選択(治験、先進医療B等)
  - 試験実現に必要な支援体制の予測

### 支援部門:支援なし

NCCHでは、コンセプト検討会 にて支援内容が検討される (プロジェクトマネジメント、デー タマネジメント, モニター, 監査, 統計等)



## 研究費確保

### 研究者:

- →研究費の目途
- ➤公的研究費(AMED等)
  - :申請手続き
- ▶企業からの研究費
  - :企業への交渉

### 支援部門:

- ▶研究費用概算の算出
- (経費内訳の作成)
- ▶申請書作成支援
- (作業主体は研究者)
- →治験契約締結支援(企業との秘密保持含む)
  - 契約書のレビュー
    - 契約期間や知財権
    - 公表時の条件
    - 企業側の監査有無
    - マイルストーンは適切か
    - 研究費が余った場合の返却有無



## 治験薬の確保

### 研究者:

- ▶企業から提供内諾を得る
- ▶治験デザインの確定
  - 症例数、実施期間、実施医療機関数の確定
  - 対象集団の投与期間の予測 (必要な治験薬数の算出)

### 支援部門:

- ▶企業との治験契約締結の支援
- ▶企業担当者と提供/取り扱い手順の確認
  - 提供スケジュール
  - 提供依頼手順
  - 搬入時期/数量
  - 搬入スケジュール
  - 治験薬ラベルの作成依頼
  - 保管・配送の企業の支援有無
  - GCP第26条の2記載記録の提供
  - 治験薬提供~搬入手順確定における交渉は支援部門が担当



## レギュラトリーサイエンス(RS)総合相談・RS戦略相談

### 研究者:

- ▶申請書および相談資料作成
- ▶申込み、関係者の日程調整、 PMDAとの交渉
- ➤PMDAからの照会事項への対応 (回答作成)

PMDA RS総合相談・RS戦略相談 https://www.pmda.go.jp/review-services/f2fpre/strategies/0003.html

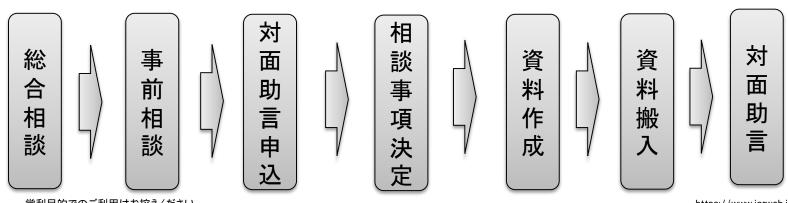
- PMDAのホームページに掲載されている実施要項にて 手順の 確認(規定が多い)
- 申込や紹介事項回答などの期日遵守(スケジュールはタイト)

### 支援部門:

▶申請書および相談資料作成の 支援

(作業主体は研究者)

- ▶相談資料の印刷・製本作成
- ➤PMDA相談への同行

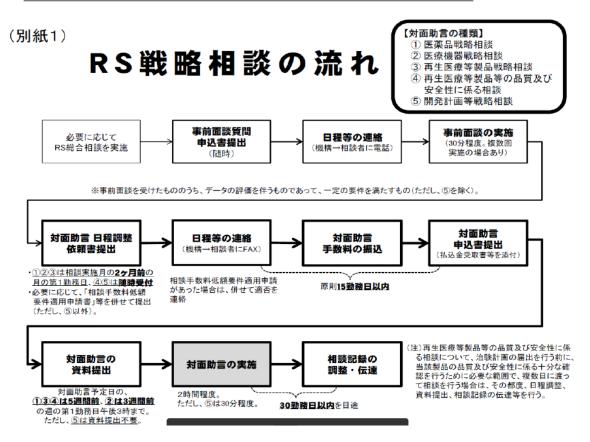




## レギュラトリーサイエンス(RS)総合相談・RS戦略相談

- ▶ 事前面談:申込み~相談まで約2ヵ月
- ▶ 対面助言:申込み~相談まで約3カ月

例)2016/1/5申込、2/1に相談資料提出、3/8対面助言



## チームビルディング



### 研究者:

▶セントラル(治験調整委員会など、治験依頼者側の業務)
チームメンバーの固定

### 支援部門:

- ▶ チームメンバーの検討
- > 役割と責任の明確化
- > スケジュール/情報共有

## <u>自ら治験を実施するもの/治験調整医師(チームリーダー)</u>





#### プロジェクトマネージャー <u>=治験調整事務局</u>

開発介画

モニター

効果•安全性 評価委員会/事務局

薬事

監査

中央画像判定 委員会/事務局

治験責任医師 治験責任医師

ライティング

Control

治験分担医師 中央病理判定

治験分担医師

実施医療機関 B

データマネジメン F(DM)

委員会/事務局

治験協力者 CRC/ローカル DM

実施医療機関A

治験協力者 CRC/ローカル DM

統計解析

治験薬保管 • 配送

治験事務局

治験薬管理者

治験事務局

治験薬中央管理

安全性情報管理

中央検査施設 PK/PD

体集荷、保管、測定

Vendor

治験薬提供者 (製薬企業)

第3者組織

治験薬管理者

•特殊検査

~採取資材手配、検

研究費提供者 (製薬企業/国/財 団)

実施側

**Local Site** 



TMF管理

QC

契約& 研究費管理

準備•管理



準備•管理側 Central Site

「アカデミアにおける医師主 導治験のプロジェクトマネジ メントIARO協議会 より改

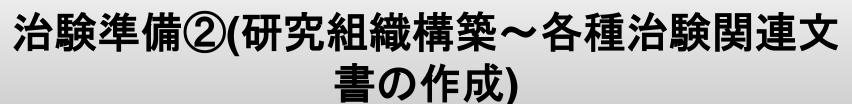
https://www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はお控えください



# 講義内容

- 1. 医師主導治験の準備
  - ① 計画立案~治験骨子確定
  - ② 研究組織構築~各種治験関連文書の作成
  - ③ IRBから治験届提出
- 2. 医師主導治験の実施中
- 3. 医師主導治験の終了時



治験届(症例登録)開始1年前~3か月前

治験体制構築(チームビルディング)
各種文書作成
各種手順の決定
自ら治験を実施するもの全体の合意

17

## 治験実施体制の構築(チームビルディング)

: 多施設



## 研究者:

- ▶調整医師の決定と調整委員会 の設置
- ▶実施医療機関のリストアップ
- ▶効安委員、中央判定委員のメンバー選定

### 支援部門:

- ▶調整医師の決定と調整委員会 (事務局)設置
- ▶実施医療機関の決定(必要時、 施設調査実施)
- ▶治験調整委員会委嘱手続き
- ▶第3者委員会(効安、中央判定 委員会)
- ▶業務委託先(ベンダー)の選定/ 契約手続
- ▶補償/賠償保険の契約手続
  - GCP第15条の2および8に規定 (手順書の作成、業務の委嘱)

## 治験実施体制(多施設)

研究資金 (AMED等)



### 研究代表者

#### 治験薬提供者

- •治験薬提供
- ・治験薬概要書の提供
- 安全性情報の提供
- •承認申請

契約の上、 治験薬や安全性 情報の提供



契約

#### 業務委託先

#### (特殊検査)

- •PK/PD検討
- バイオマーカー検討等(その他)
- •治験薬輸送

#### 治験調整委員会



調整医師(代表者)

築地 太郎

調整医師

東銀座 次郎

柏 花子

様々な意思決定判断の中心となって、治験が円滑にすすむように活動する

#### 実施施設



調整

NCCH

- ·A病院
- •B病院

### NCCH 臨床研究支援部門



#### 治験調整委員会事務局

調整医師業務全般支援 治験届作成支援/提出 安全性情報取扱い 治験薬搬入支援

モニタリング(SDV)

データセンター

データマネジメント 被験者登録(システム)

生物統計

解析計画書作成 統計解析 解析報告書作成 総括報告書作成(外部委託) 監查

#### 各種委員会

委員の選定 委嘱/受諾手続

- 効果安全性評価委員会
- •中央画像判定委員会
- •中央病理判定委員会 等



## 治験実施体制の構築:単施設

### 研究者:

- ▶調整医師の決定と調整委員会 の設置
- ▶実施医療機関のリストアップ
- ▶効安委員、中央判定委員のメ ンバー選定

## 支援部門:

- ▶調整委員会設置記録作成
- ▶実施医療機関選定記録作成 (必要時、施設調査実施)
- ▶調整委員会委嘱/受諾書取交
- ▶各委員会委員委嘱/受諾書取 交
- ▶業務委託先の選定および契約 手続
- ▶賠償保険の契約手続
  - GCP第15条の2および8に規定 (手順書の作成、業務の委嘱)

## 治験実施体制(単施設)

研究資金 (AMED等)



契約

#### 研究代表者

#### 治験薬提供者

•治験薬提供

•治験薬概要書の提供

•安全性情報の提供

•承認申請

契約の上、 治験薬や安全性 情報の提供



#### 業務委託先

#### (特殊検査)

- •PK/PD検討
- バイオマーカー検討等(その他)
- •治験薬輸送

#### 実施施設:NCCH



### 責任医師

築地 太郎

様々な意思決定判断の中心となって、治験が円滑にすすむように活動する

### NCCH 臨床研究支援部門



#### 治験調整委員会事務局

調整医師業務全般支援 治験届作成支援/提出 安全性情報取扱い 治験薬搬入支援

モニタリング(SDV)

データセンター

データマネジメント 被験者登録(システム)

#### 生物統計

解析計画書作成 統計解析 解析報告書作成 総括報告書作成(外部委託) 監查

#### 各種委員会

委員の選定 委嘱/受諾手続

- 効果安全性評価委員会
- •中央画像判定委員会
- •中央病理判定委員会 等

## 各種文書の作成



### 研究者:

- ≻プロトコール
- ▶IC文書ひな形
- ▶特殊検査

(PKやバイオマーカー)の検体処 理手順書

- ▶ EDC画面(収集データ項目)の 確認&決定
  - EDCの構築はプロトコールの確定後に開始される。

特に評価項目、検査スケジュール等 の確定が遅れると、治験開始も遅れる ので注意。

### 支援部門:

#### (PM/CRA)

- プロトコール、IC文書のレビュー 各種規準、評価項目、スケジュールの 整合性や実施可能性、規制要件の遵 守状況などを主にチェック
- 治験薬概要書(治験薬提供者より入手)
- 各種SOPをはじめとする必須文書
- モニタリング計画書

#### (DM)

- プロトコールレビュー
- EDC構築開始(プロトコール確定後に 作業開始:構築期間約4~6か月)
- データマネジメント計画書 等文書

#### (監査)

• 監査計画書、監査手順書

#### (統計)

- プロトコールレビュー
- 統計解析計画書

#### IRB提出書類リスト(例)

RDI定	四言	短リヘ	(ניפר)	
資料番号	IRB 審議	共通/施設	文書名	IRB提出資料
医書式3	0	施設	治験実施申請書	治験実施申請書(医書式3)
医書式2	0	施設	治験分担医師・治験協力者リスト	治験分担医師及び治験協力者リスト (医書式2)
医書式1	0	施設	治験責任医師履歴書	治験責任医師の履歴書 (医書式1)
1	0	共通	治験実施計画書	治験実施計画書
1-1	0	共通	付録1:Performance Status (ECOG)	付録1:Performance Status (ECOG)
2	0	共通	別冊	
3	0	共通	治験薬概要書および追補	
4	0	施設	説明文書·同意文書	説明文書及びその他の説明文書の案
5	0	施設	被験者の健康被害に対する補償に関する文書	被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書
6	0	施設	通知に関する文書 ⇒安全性情報の管理に関する手順書、治験実施計画書、(治験実施施設の標準業務手順書)に記載されている旨	医薬品GCP省令及び医療機器GCP省令の規定により治験責任医師及び実施医療機関に 従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書
7	0	施設	記録の閲覧に関する文書 ⇒治験実施計画書、(治験実施施設の標準業務手順書)に記載されている 旨	実施医療機関が治験責任医師の求めに応じて医薬品GCP省令第41条第2項各号又は医療機器GCP省令第61条第2項各号に掲げる記録(文書を含む。)を閲覧に供する旨を記載した文書
8	0	施設	治験の中止に関する文書 ⇒治験実施計画書、(治験実施施設の標準業務手順書)に記載されている 旨	実施医療機関が医薬品GCP省令、医療機器GCP省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合(医薬品GCP省令第46条又は医療機器GCP省令第66条に規定する場合を除く。)には、治験責任医師は治験を中止する旨を載した文書
9	0	共通	モニタリングの業務に関する標準業務手順書	
10	0	共通	監査の実施に関する手順書	
11	0	共通	監査計画書	
12	0	共通	治験薬の管理に関する標準業務手順書	wordファイルも添付(各種書類作成用)
13	0	共通	安全性情報に関する標準業務手順書	
14	0	共通	医師主導治験の準備及び管理に関する標準業務手順書	
15	Δ	共通	治験調整委員会への業務委嘱に関する標準業務手順書	
16	NCC	共通	治験調整委員会の業務に関する標準業務手順書	
17	Δ	共通	効果安全性評価委員会に関する標準業務手順書	
18	Δ	共通	治験実施計画書と説明・同意文書作成に関する標準業務手順書	
19	Δ	共通	治験薬概要書作成に関する標準業務手順書	
20	Δ	共通	総括報告書の作成に関する標準業務手順書	
21	Δ	共通	記録の保存に関する標準業務手順書	
22	Δ	共通	検体取り扱いに関する手順書	
23	0	施設	治験参加証	その他審査委員会が必要と認める資料
24	0	施設	服薬日誌	その他審査委員会が必要と認める資料
	0		被験者への支払い(支払がある場合)に関する資料 (様式B 医師主導治験費用の負担に関する説明書)→通常なし	
	0		被験者の募集手順(広告等)に関する資料(募集する場合)→通常なし	
	Δ	共通	賠償責任保険 付保証明	
	Δ	共通	EDC入力マニュアル	23





### 支援部門:

(調整委員会事務局)

- ▶ 安全性情報取扱手順治験薬提供者からの情報提供時期や方法、実施医療機関への提供方法等
- ➢ 治験薬取扱い手順 治験薬提供者から実施医療機関への搬入や管理手順、管理書類テンプレートの作成
- ▶ 特殊検体取扱手順 検体採取後から処理条件、保管方法の規定、検体提出時期、提出手順 や提出書類様式の作成

#### (DM)

- ➤ EDCトレーニング (e-learning or 説明会の開催等)
- ➤ EDC入力マニュアルの作成

<u>各種手順書は各業務の担当者が作成</u> 研究者は確認&承認!



## 安全性情報対応

### 支援部門:

■ 治験開始前



自らの治験以外での当該治験薬における 副作用等情報の取り扱いについて、 薬機法等で規定されている

治験薬提供者に提供してもらう安全性情報の種類と提供時期、提供方法を取り決め、手順書を作成

- →企業との交渉と契約が必要
- 治験開始(治験計画届提出~終了/中止届) 安全性情報収集と担制当局等への報告
  - ✓ 本治験で発生したSAE
  - ✓ 治験薬提供者から提供された情報

多施設共同試験では、<u>全責任医師の合意の上、届出代</u> 表者が当局報告を行うため、全責任医師の見解の確認 が必要(意見書の作成)



## GCP第26条の6 副作用情報等

#### 自ら治験を実施する者は、治験の安全性を継続的に評価する責任を有します

自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、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を収集し、検討するとともに実施医療機関の長に対し、これを提供しなればならない。 (第1項)



#### 治験薬提供者との情報共有(必要な情報の収集・情報収集への協力)



#### **法80条の2第6項**に規定する事項を

知った場合、直ちに・・・

- 実施医療機関の長への報告
- 多施設共同治験の場合には各治験責任医師 に報告

(第2項)

被験薬の品質、有効性及び安全性に関する 事項その他の治験を適正に行うための重要 な情報を知ったときは、<u>必要に応じ、</u>

- 治験実施計画書の改訂
- 治験薬概要書を改訂

(第3項、第15条の5第2項参照)

被験者が治験継続して意思に影響を与えるような情報の場合、

- 被験者に情報提供・意思の確認
- 必要がある場合、説明文書の改訂

(第54条第1及び2項参照)



## GCP第26条の6第2項 副作用情報等

被験薬について**法第80条の2第6項**を知ったときは、**直ちに実施医療機関の長**(共同で治験を実施する場合には、**他の実施医療機関の治験責任医師**を含む)に通知しなければならない。(第2項)

#### 「法第80条の2第6項に規定する事項」とは、施行規則第273条第1項に規定

#### (治験の取扱い)

**第八十条の二** 治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、厚生労働省令で定める基準に従ってこれを行わなければならない。

6 治験の依頼をした者又は**自ら治験を実施した者**は、当該治験の対象とされる薬物又は機械器 具等について、**当該薬物又は機械器具等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、当該薬物又は機械器具等の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験 の対象とされる薬物又は機械器具等の有効性及び安全性に関する事項**で厚生労働省令で 定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより<u>厚生労働大臣に報告</u>しな ければならない。この場合において、厚生労働大臣は、当該報告に係る情報の整理又は当該報 告に関する調査を行うものとする。

医師主導治験実施に必要な基礎セミナー21JUN2014 桑木多佳子





■ 厚生労働大臣(規制当局)への個別症例報告(副作用)と期間

	予測できない (未知)	予測できる (既知)	
個別症例情報 (死亡/死亡のおそれ:LT)	7日	15日	
個別症例情報 (その他重篤)	15日	_	
研究報告	15日		
措置報告(外国)	15日		

#### \* 因果関係の否定できない事象(副作用)が対象

- \* 重篤:入院または入院期間の延長、永続的または顕著な障害・機能不全、先天異常、 その他医学的に重要な事象
- \* 既知・未知の判断根拠:治験薬概要書に記載してあるもの、規制当局への報告済みのものを「既知」として扱う
- \*「予測できる」とする時点は、治験薬概要書の作成日/改訂日、または、厚生労働大臣への報告日とする
- \*上記情報は、医療機関の長への速やかな通知も必要です





## 研究者、支援部門:

- ➤全体のKick offミーティングの開催
  - 日程決定、関係者への通知、開催場所の確保、資料作成、会議備品の準備、出席者の交通費手続など、研究者、医局秘書、支援部門等で分担して準備

### 自ら治験を実施するもの(治験責任医師、治験調整医師):

- ▶プロトコールの確認→合意
- ➤ 治験開始までのスケジュールの確認(IRB申請→治験届)



IRB申請、承認後治験届提出



# 講義内容

- 1. 医師主導治験の準備
  - ① 計画立案~治験骨子確定
  - ② 研究組織構築~各種治験関連文書の作成
  - ③ IRBから治験届提出
- 2. 医師主導治験の実施中
- 3. 医師主導治験の終了



## 治験準備③(IRBから治験届提出)



31



## IRB申請資料作成

## 治験責任医師としての仕事

企業治験では企業が準備していますが、医師主導治験は 責任医師が作成。

- ▶(医)書式1~3の作成
- ➤施設版IC文書等(参加証など含む) の作成
- ▶IRB申請資料作成

#### (院内の実施体制整備も責任医師が担当)

院内各部署(CRC、薬剤部、看護部、検査 部、医事課等)のスタートアップミーティン グの開催

> 院内の部門間調整は、 担当CRC等と相談し進める。

支援部門:支援なし



## IRB審査

## 治験責任医師としての仕事:

- ▶事前(事後)審査における指摘事 項への回答
- ➤IRB当日の責任医師説明
  - IRB申請後の審査の流れは、企業治験の場合と同様。(事前審査への対応や当日の説明)

### 支援部門:支援なし

原則支援を行いませんが、プロトコール等の改訂指示に関連するものは、情報共有をお願いします。



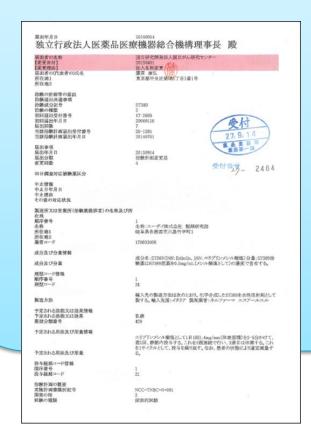
## 治験計画届作成~提出

### 研究者:

- ▶添付資料:治験実施を妥当とした理由(対象疾患における治験 変の位置づけや開発に至った経緯、当該治験計画の妥当性)の作成
- ▶治験計画届出書類の確認

### 支援部門:

- ▶治験計画届出書類の作成
- >添付資料一式の準備



34

https://www.icrweb.jp





## 研究者:

- ➤照会事項に対する回答書の 作成(プロトコール等改訂の 可否判断)
  - 当該治験薬において、国内で初めて 治験を実施する場合(初回届)
    - →30日間の照会事項調査
      - ◆届提出2週前後に、PMDAより照会 事項(指摘事項)が届く。
      - ◆返答期限(通常は約1週間)迄に、回答書と改訂プロトコールを提出
      - ◆提出した回答が受理された場合は、 30日間経過以降、治験開始が可能
  - それ以外の場合
    - →14日間の照会事項調査(通常指 摘は少ない)

### 支援部門:

- ➤ 回答内容を反映したプロトコールやIC文書の改訂 (指摘事項により改訂が必要な場合)
- ▶PMDA担当者との対応窓口



# 講義内容

- 1. 医師主導治験の準備
  - ① 計画立案~治験骨子確定
  - ② 研究組織構築~各種治験関連文書の作成
  - ③ IRBから治験届提出
- 2. 医師主導治験の実施中
- 3. 医師主導治験の終了時





臨床試験登録

契約締結(必要な場合)

治験薬配送/管理

症例登録開始

調整医師(委員会)として治験全体の管理



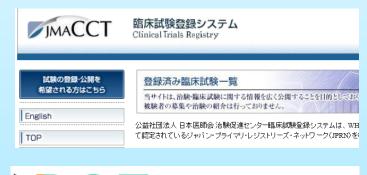
# 臨床試験登録(JMACCT等)

#### 研究者:

- ▶登録原稿の作成
  - 症例登録開始前までに情報公開
  - 日本医師会臨床試験登録システム (JMACCT)に登録
     →今後は、臨床試験情報登録センター (jRCT: Japan Registry of Clinical Trials)へ移行中

#### 支援部門:

- ▶登録作業
- ▶治験実施中の変更作業





塩床研究実施計画・研究概要公開システム

このシステムは、医療機関等で実施される臨床研究について、臨床研究法の規定に基づき、 享生労働大臣に対して、実施計画の提出などの届出手続を行うためのシステムです。 また、同法に規定する臨床研究実施基準に基づき、世界保健機関(WHO)が公表を求める 事項や研究過程の透明性確保及び国民の臨床研究への参加の選択に資する情報について公開しています。

38



# 契約締結(多施設)

#### 支援部門:

- ▶ 調整医師(代表者)の施設と各実施医療機関との契約
  - 施設への研究費の支払い(ある場合)、治験薬の提供、知的 財産権、記録の保存等についての内容
- ▶契約書案の作成
- > 各実施医療機関への確認依頼
- > 契約締結、契約書原本の保管

https://www.icrweb.jp



# 治験薬配送/管理

#### 支援部門:

- > 各実施医療機関への治験薬配送手配
- ▶治験薬在庫管理(追加搬入手配等)
- ▶使用期限切れの治験薬の処理対応(廃棄指示等)
- > 治験薬管理SOPに則り、全体の治験薬管理を支援

営利目的でのご利用はお控え〈ださい https://www.icrweb.jp



# 治験調整医師(委員会)としての業務治験全体の管理

- <u>治験責任医師としての役割(企業治験と同様)に加え、調整</u> 医師(委員会)として、治験全体の管理を行う
  - 治験全体の進捗管理
  - 問い合せ対応
  - FAQ等の更新
  - 安全性情報対応
  - モニタリング実施状況確認
  - 治験届の管理
  - 各委員会開催(例:効安)
  - 各種文書の改訂
  - 監査対応
  - 研究費の継続に関する手続き 等

作業主体は支援部門だが、 医学的判断や最終確認は、研究者の責務!

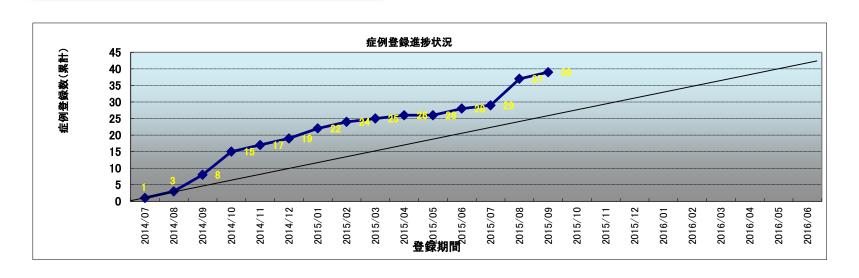


### 治験全体の進捗管理(主に多施設の場合)

#### 研究者:

- ▶進捗状況の確認
- ▶登録進捗推進(登録遅延時には メールやweb会議も検討)

- ▶進捗一覧の作成
- →治験関係者への報告(実施医療機関、研究費提供先)





# 問い合せ対応/FAQの更新(主に多施設の場合)

#### 研究者:

▶問い合せ事項の回答

- <u>適格性や投与基準等に関する</u> 施設からの問い合せは、速やか に回答が必要
- 出張等で不在の場合は、事前に 対応方法(連絡方法や代役の指名)

- ▶問い合せ事項の受付と回答
- ▶FAQやメモランダムの作成

- よくある質問事項をFAQとして配 信することで、プロトコル解釈の統一、逸脱の回避が可能。調整事務 局の業務も軽減。
- 重要な事項、特に注意喚起すべき内容は、"メモランダム"等を発行



# 安全性情報対応

#### 支援部門:

- 治験開始(治験計画届提出~終了/中止届) 安全性情報収集と規制当局等への報告
  - ✓ 本治験で発生したSAE
  - ✓ 治験薬提供者から提供された情報

多施設共同試験では、<u>全責任医師の合意の上、届出代</u> 表者が当局報告を行うため、全責任医師の見解の確認 が必要(<u>意見書の作成</u>)

営利目的でのご利用はお控えください https://www.icrweb.jp



1. 本治験において発生した重篤な有害事象(SAE)

営利目的でのご利用はお控えください https://www.icrweb.jp

# 安全性情報の報告方法・流れ



SAE発生

本治験で発生したSAE



①TEL/E-mail (一次報告)

②様式12(詳細記載用書式含

む)を作成し提出



治験調整委員会/事務局

xxxx@ml.res.ncc.go.jp

⑤´全てのSAEを 随時速やかに 報告



治験薬提供者

#### 治験責任医師

(治験分担医師) (CRC)

自施設SAEは 通知必須

·様式12(詳細記 載用書式含む)

#### 実施医療機関の長

自施設SAEは ② ' 審議必須

**IRB** 

③様式12と意見書 を提供

④2日以内に意見書を提出

⑥当局報告の写しを提供

③様式12と意見 書を提供 42日以内 に意見書を 提出 ⑥当局報告 の写しを提供

他の実施医療機関

⑦ 医療機関の手順に 則り、通知

⑤当局報告(様式7/8)

■未知死亡·LT:7日

■その他未知重篤と既知死

亡·LT:15日

**PMDA** 

⑤´SOPに 則り必要に 応じて、諮問

効果·安全性評価 委員会

実施医療機関の長

46



# **意見書**(多施設の場合は必須)

#### 全責任医師は、安全性情報と意見書受領後、2日以内※に 「同意or不同意」の回答を調整委事務局へ提出

引紙4	《治験調整医師および治験責任医師意見書》
	% (201409 年 201409 年 201409 年 201409 年 201409 年 201409 日本 201409 日本 201409 日本 201409 日本 201409
治験調整医	
医師判断	◆因果関係 : □ 有 □ 無 □ 不明
	◆予見性 : □ 有 □ 無
	◆重篤性 : □ 重篤 □ 非重篤 □ 不明
	◆規制当局への副作用報告 : □ 要 □ R
く報告者の意	◆上記「要」と回答した場合報告の種類: □ 7日 □ 15日
	スン 共者より2014年9月改訂ハラヴェン® の添付文書を受領した。
	Tは、腎機能障害の患者に対して本剤を使用することでAUCおよびCmaxの増加が認められた
	武験結果を反映したものである。治験薬概要書は定期的な改訂(2015年1月末)の時期に改訂予定である。
く今後の対応	
	Sいてはクレアチニン値が1.5mg/dL以下が登録基準となっているため、重度腎機能障害患者
	ると考えるが、中等度腎機能障害患者が登録される可能性はある。添付文書に基づき、 の投与時は毒性に十分留意し、治験を継続していく。
	事項>(累計報告件数、使用上の注意記載状況など)
	場合にチェック 実施計画書の変更 IC文書の変更 効安への報告 治験の中断
	4年9月3日(ただし、紀入日と同日の場合記載不要) 4年9月4日 治験調整医師 藤原 康弘 印
	Charles Charles and Charles an
	ちが要の場合に記入【治験調整医師 使用欄】
報告の種類	[   自発報告   試験か5の報告   その他   報告者に情報が得られず(不明)   死亡   生命を得かす   入院・入院期間の延長   永統的障害・機能不全   先天異常   その他
転帰 :	□
追加報告Jの 告取り下げの	D場合に記入【治験調整医師 使用欄】 有無 : □ 無 □ 有 (取り下げ理由: )
自加の情報	有無 :  無
MAN OF INTE	
A. W.A. selection from	
治験責任医	師コメント】
	開整医師の意見に : □ 同意 □ 不同意  必ず規制為局への報告の有象、7日・15日報告、報告者の意見および今後の対応についてコメントをご記入後早急に治験期格英価にご連絡(だない)
任医師判断 ◆訴	の 1 000mm 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
任医師判断 ◆訴	
任医師判断 ◆訴	
任医師判断 ◆前 不罰意の場合には	1年4月8日 治験責任医師 山本 孫 母 印

※NCCHの医師主導治験でのルール

#### 治験調整医師の医学的判断

- •因果関係
- •予見性(既知•未知)
- •重篤性
- ・当局報告の必要性
- ・報告者の意見
- 実施計画書/IC改訂の必要性など

各施設の治験責任医師の判断 治験調整医師の意見に対する 同意・不同意(理由も含)を記載

意見書のIRB提出は必須としないが、 各責任医師が確認した証拠として、 他の文書と供に保管が必要



2. 治験薬提供者から提供される安全性情報と DSUR



治験のtype(未承認or適応外)によって、 治験調整医師や責任医師の業務量は異なる

営利目的でのご利用はお控え〈ださい https://www.icrweb.jp



# 1.治験薬提供者から提供される安全性情報と DSURの取扱い例(未承認/企業開発有)

国内では未承認であり、現在国内外において開発中(治験実施中)の場合

区分	提供資料	提供時期	発生頻度(予想)	施設への配信	医療機関 長/IRB	PMDA ※
国内外の 症例情報	CIOMS+当局報告様 式	企業入手時	数件/日 or 週 (治験件数による)	資料+意見書	必須	<u>不要</u>
研究報告	<b>周整委員会は</b> 、企業から受領		、施設への	資料+意見書	必須	<u>不要</u>
措置報告	配信を行う。 <mark>報行</mark> 当局報告様式やDSUR(年次報告)の作成は不要。 (業務量は多いが、毎回決まった手順で対応)			資料+意見書	必須	<u>不要</u>
DSUR (年次報告)	DSUR(企業治験に おける医療機関提供 情報)	企業作成時	年1回	資料+意見書 全責任医師は	必須	不要
				全責任医師は、	提供された副	削作用情報を

<u>チェック</u>する。 「頻度・毎日~调毎 治験薬埠供企業の手順に

(頻度:毎日~週毎、治験薬提供企業の手順による)

※「「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」(平成25年7月1日付け薬食審査発0701第21号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)別添13. (3) カに該当するものについて、その報告を省略する。」 →本治験は、当局報告の省略には該当するため、企業からの提供情報は当局報告不要

営利目的でのご利用はお控えください https://www.icrweb.jp



# 2.治験薬提供者から提供される安全性情報と DSURの取扱い例(未承認/企業開発無)

- ① ベンチャー企業らが作成したシーズでの医師主導治験である場合(FIH、POC)
- ② 海外では何らかの疾患に承認済みであるが、現時点で日本をはじめ世界中で開発を実施していない場合

区分	提供資料	提供時期	発生頻度(予想)	施設への配信	医療機関 長/IRB	PMDA ※
国内外の 症例情報	CIOMS+当局報告 様式	企業入手時	①発生せず ②月に数~数十件	資料+意見書	必須	<u>必須</u> (7or15日) 既知重篤例は DSURで報告
	会は、副作用発生時の当局 SUR(年次報告)の作成を行		0~数件/年	資料+意見書	必須	<u>必須</u> (15日)
措	<u>(作業多い)</u>	時	0~数件/年	資料+意見書	必須	<u>必須</u> (15日)
DSUR (年次報告)	治験調整委員会で作 成した本治験薬の DSUR	<u>自らさんが作</u> <u>成</u>	年1回	資料+意見書	必須	必須(別途提出期限あり)
				全責	任医師の作	業は、少ない。

※「「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」(平成25年7月1日付け薬食審査発0701第21号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)別添13. (3) カに該当するものについて、その報告を省略する。」 →本治験は、当局報告の省略には該当しない(治験薬提供者が、本治験薬の治験を実施していないため)

営利目的でのご利用はお控えください https://www.icrweb.jp

# 3.治験薬提供者から提供される安全性情<sup>∞</sup> 報とDSURの取扱い例(一変治験)

区分	提供資料	提供時期	発生頻度(予想)	施設への配信	医療機関 長/IRB	PMDA
国内外の 症例情報	ラインリスト(未知重 篤)※※	1ヶ月毎	<u>1ラインリスト(数〜</u> 数十症例)2週間〜 <u>1ヶ月</u>	資料+意見書	必須	<u>不要</u>
研究報告	当局報告書	企業入手時	0~数件/年	資料+意見書	必須	<u>不要※</u>
措置報告	当局報告書	企業入手時	0~数件/年	資料+意見書	必須	<u>不要※</u>
DSUR (年次報告)	DSUR(企業治験に おける医療機関提供 情報)	企業作成時	年1回	資料+意見書	必須	不要

※「「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」(平成25年7月1日付け薬食審査発0701第21号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)別添13.(3)カに該当するものについて、その報告を省略する。」 →本治験は、当局報告の省略には該当するため、企業からの提供情報は当局報告不要

※※既知死亡・LT情報の提供が可能かどうか、治験薬提供者に確認する

51



## モニタリング実施状況確認

#### 研究者:

- ▶モニタリング状況の確認
- →調整事務局/モニター/DMとの 定期ミーティング
  - 開催頻度:1回/1~2週間

モニタリング報告書 <u>来施医療機関の長</u> 国立研究開発法人 国立がん研究センター 理事長 殿 <u>治幹責任医師</u> 米盛 動 殿

報告者国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部 企画支援室 阿部 洋子 印

治験課題名	トリプルネガティブ乳がんに対する術前化学療法における Eribulin→FEC 療法
	の第川相臨床試験
プロトコール番号	NCC-TNBC-N-001
医療機関・実施診療科	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
モニタリング実施日時	2015年8月18日10:00-17:15 手段 訪問
モニタリング実施場所	NCC 研究支援センター 研究企画部 企画支援室
モニタリング相手	国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究支援センター
	治験管理室 宮野 千恵氏(CRC)
モニタリング実施者	国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究支援センター
	研究企画部 企画支援室 阿部 洋子
同行者	なし

(在例モニタリング) (美能したモニタリング間所のか記載)
対象企例 被称者識別ニアドイ回99-002 (在側部号 NeoE-13)

東海県日 | 出鉄者情報(登録・同意取得・中止等)の確認
□満核性の確認
□方トコール通守状況の確認
□法ស事項への対応
■有著事業情報の確認
□が、記載状況・起熱内容確認 (記載方法の妥当性・SDV)
■ 105F 回収 (日本の 1)
□ 105F 回収 (日本の 1)
□

#### 支援部門:モニターが担当

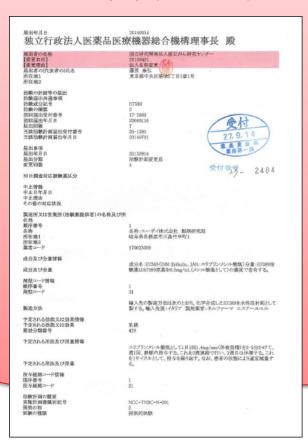
- <u>医師主導治験のモニタリングは、</u>
  原則は企業治験と同様の体制
  - ✓オフサイトモニタリング
    - : IRB審議状況(IRB文書の写し)の確認
  - ✓オンサイトモニタリング
    - :SDV(原資料の閲覧)
- ▶モニタリング報告書作成
  - モニタリングにて、問題を認めた場合には、研究者に報告し、対応方法を相談。



# 治験計画届の管理

#### 研究者:

▶治験計画変更届の内容確認



- ▶届出情報(例:分担医師等)の 変更確認
- ▶治験計画変更届の作成



# 各委員会開催(例:効安)

#### 研究者:

- ➤審査資料や結果等の確認 (効安への審議事項:SOPに 規定)
  - プロトコール改正
  - SUSAR等の重大な安全性情報
  - MTD確定時(第 I 相試験)

#### 支援部門:効安委員会事務 局を担う

- ▶審議資料一式の作成
- ▶効安委員への審議資料送付
- ▶効安の審議結果のとりまとめ
- ▶議事録や結果通知書等の作成
- >調整医師/責任医師への結果報告



# 各種文書の改訂

#### 研究者:

▶改訂文書の内容確認

- ▶改訂文書および変更一覧表の 作成
  - √プロトコール
  - ✓IC文書
  - ✓プロトコール別冊(組織体制ー 覧)
  - ✓IB(<u>年に1度見直し</u>、治験薬提供者からの提供)
  - ✓その他SOP等
- >実施医療機関への提供



## 監査対応

#### 研究者:

➤監査結果の確認、指摘事項に対 する回答

(指摘された場合)

#### 支援部門:

#### 【監査実施前】

- ➤監査の準備に必要な文書提供 (プロトコール、SOP等)
- ▶監査施設決定に必要な情報提供 (登録状況、逸脱一覧等)
- ▶監査対象施設の支援

(日程調整や準備)

#### 【監査実施後】

- ▶指摘事項に対する回答
- (治験実施体制についての指摘)
- ➤CAPAの検討 (プロトコール改訂、モニタリングの 強化等)



# 研究費継続に関する手続き

#### 研究者:

- ▶当該研究費(AMED等)規定に て定められた諸手続き
  - 進捗報告(進捗状況報告書作成、研究代表者会議、面談による進捗ヒアリング等)
  - 次年度の申請

- ▶次年度研究費用の算出(経費 内訳の作成)
- 次年度申請書作成支援(作業 主体は研究者)



# 講義内容

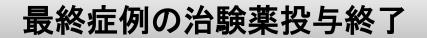
- 1. 医師主導治験の準備
  - 1 計画立案~治験骨子確定
  - ② 研究組織構築~各種治験関連文書の作成
  - ③ IRBから治験届提出
- 2. 医師主導治験の実施中
- 3. 医師主導治験の終了時

今回の講義では、全体の流れのみ紹介します。

# 投与終了後~治験終了届①



# 投与終了後~6か月



治験薬回収/廃棄

データクリーニング

(クリーニング完了後)症例検討会

データ固定

治験終了届提出



# 投与終了後~治験終了届②



60



# 最後に・・・ 医師主導治験を行う 治験責任医師/治験調整医師に必要な心構え

- 治験責任医師には、企業治験と異なり、 「自ら治験を実施する者」(治験の準備、管理を 行う者)としての責務があります。
- 業務の一部を支援部門等に委託していても、 治験責任医師ひとりひとりが「試験の責任者」です。
- 特に、治験調整医師は、当該治験プロジェクトチームリーダーとして、試験進捗全体を把握し、「適切なタイミング」で、「適切な行動・指示を出す」ことが何よりも重要です。