

[Original Article]

医師主導治験における標準業務手順書の適切な作成と 効率的な運用に向けた検討

Preparation of Standard Operating Procedures Reflected the Latest Information for Investigator-initiated Clinical Trials



林 宏至^{*1} 岩崎 幸司^{*2} 熊谷いづみ^{*1} 横式 沙紀^{*1}
菊地佳代子^{*3} 清水 忍^{*4} 寺町真由美^{*5} 加賀山祐樹^{*6}
松山 琴音^{*7} 笠井 宏委^{*8} 内山麻希子^{*9} 山本 学^{*10}

ABSTRACT

Objectives Standard Operating Procedure (SOP) is needed to conduct investigator-initiated clinical trials. SOP templates for drug and medical device have been released on website, however, preparation processes for SOP depends on the institutions conducting a clinical trial. Moreover, no templates for regenerative medicine products are released. Here we created of SOP templates for regenerative medicine products, and also revised SOPs for drugs and medical devices.

Methods First, we searched the notifications and guidelines relating investigator-initiated clinical trials. Then SOP templates for drug and medical device were updated to reflect the latest notifications and guidelines as of the end of March 2019. Then, based on them, SOP templates of regenerative medicine products were made.

Results The drug and medical device SOP templates were updated according to the 18 notifications and 7 guidelines from December 2012 to March 2019, and a regenerative medicine product SOP templates were newly created according to the latest notifications and guidelines as of the end of March 2019.

Conclusions The SOP templates for drugs, medical devices and regenerative medicine products were created and released on the JMACCT website. They can be browsed and used by clinical trial personnel. These SOP templates can also be used as an education and training

^{*1}北海道大学病院臨床研究開発センター ^{*2}大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 ^{*3}国立成育医療研究センター臨床研究センター ^{*4}名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部 ^{*5}藤田医科大学研究支援推進本部治験・臨床研究支援センター ^{*6}千葉大学医学部附属病院臨床試験部 ^{*7}日本医科大学医療管理学 ^{*8}京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター ^{*9}九州大学病院ARO 次世代医療センター ^{*10}公益社団法人日本医師会治験促進センター
Hiroshi Hayashi^{*1}, Koji Iwasaki^{*2}, Izumi Kumagai^{*1}, Saki Yokoshiki^{*1}, Kayoko Kikuchi^{*3}, Shinobu Shimizu^{*4}, Mayumi Teramachi^{*5}, Yuki Kagayama^{*6}, Kotone Matsuyama^{*7}, Hiroi Kasai^{*8}, Makiko Uchiyama^{*9}, Manabu Yamamoto^{*10}: ^{*1}Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital, ^{*2}Academic Clinical Research Center, Osaka University Hospital, ^{*3}Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, ^{*4}Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, ^{*5}Center for Clinical Trial and Research Support, Research Promotion and Support Headquarters, Fujita Health University, ^{*6}Clinical research center, Chiba University Hospital, ^{*7}Department of Health Policy and Management, Nippon Medical School, ^{*8}Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University Hospital, ^{*9}Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital, ^{*10}Center for Clinical Trials, Japan Medical Association

material. We hope that the proper use of these templates will help reduce or prevent deviations from GCP and regulations, and help achieve the quality control goals.

(Jpn Pharmacol Ther 2019 ; 47 suppl 2 : s134-47)

KEY WORDS 標準業務手順書 (SOP: standard operating procedure), 医師主導治験 (investigator initiated clinical trial), GCP (Good Clinical Practice)

はじめに

2003 年の GCP 省令改正以降, 医薬品および医療機器の医師主導治験が実施できるようになり, 2014 年には再生医療等製品の実用化に対応できるよう薬事法が改正され, 再生医療等製品の特性を踏まえた承認制度が新設された。これまで, 医師主導治験の結果により承認取得に結びついた件数は日本医師会治験促進センター (以下, JMACCT) が公開しているものを含め 40 件余りと推測され, 2018 年度までに届出された医師主導治験の治験計画届総件数は, 医薬品約 457 件, 医療機器約 66 件, 再生医療等製品 42 件である¹⁾。

医師主導治験を行う場合, 自ら治験を実施しようとする者は標準業務手順書 (以下, 手順書 “SOP: standard operating procedure”) を作成しなければならないと GCP (医薬品の場合, 医薬品 GCP 第 15 条の 2) で規定されている。JMACCT では, 医師主導治験を実施する際, 自ら治験を実施する者が治験の準備・管理をするうえで必要となる手順書の雛形を 2007 年から公開し, GCP の改正ごとに改訂してきた。本ワーキンググループ (以下, WG) の開始時 (2018 年 4 月) において, 2013 年 5 月に作成された手順書雛形 (医薬品 Ver. 4.0/医療機器 Ver. 3.0) (以下, JMACCT 公開版) が公開されていたが, 再生医療等製品に対する手順書雛形は公開されていなかった¹⁾。

再生医療等製品に関する手順書に関する取組みとしては, JMACCT 以外では, 渡邊らによる「治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究」(以下, 渡邊班研究) で健康被害補償²⁾や日本再生医療学会で治験製品概要書³⁾等いくつかの手順書に関する報告がなされているが, 自ら治験を実施する者が治験の準備・管理をするうえで必要となる手順書を包括的に作成したという報告はない。

そこで本 WG では, 再生医療等製品に関する手順書の雛形を新規に作成し, かつ最新の情報を踏まえ, 新たに改訂した医薬品版および医療機器版の手順書雛形と併せて公開することが医師主導治験の効率的な運用に寄与するのではないかと考えた。

対象と方法

Academic research organization (以下, ARO) において医師主導治験に造詣が深いプロジェクトマネージャー (以下, PM) などで WG を結成し, 以下の方法で検討した。

①2013 年以降 2018 年までに発出された関連通知の検索

医薬品医療機器総合機構 (以下, PMDA), JMACCT の Website で関連通知を検索した。関連通知の内容を確認し, JMACCT 公開版に反映すべき内容を抽出した。

②JMACCT 公開版の運用状況および手順書の作成状況の確認

WG メンバーを対象にメールにてアンケート (表 1) を送付し, メール返信での回答を依頼した。アンケートでは, WG メンバーが所属する ARO において, 医師主導治験を実施する際にどのように手順書を作成するのか, また, そのもととなる手順書雛形の作成状況を調査した。

③手順書雛形改訂方針の策定

上記 1 および 2 から問題点を抽出し, 抽出された問題点を解決するための改訂方針を策定した。

④手順書雛形の改訂

改訂方針に従い, 各手順書雛形の改訂を行った。

表 1 医師主導治験用手順書作成に関するアンケート

Q1. 医薬品版及び医療機器版の施設版雛形がありますか? 「いいえ」の場合, どのように作成しているか?
Q2. Q1 で施設版用の雛形を用いて治験ごとの SOP を作成していると回答した人に質問です。 Q2-1. 施設版の雛形は, 何を参考にして作成しましたか? Q2-2. 施設版の雛形を外部の人が活用できるように施設の Web などに公開していますか? Q2-3. 改訂頻度を決めていますか? 「はい」の場合, 改訂頻度は? Q2-4. 施設版を作成している場合の問題点があれば, 教えてください。
Q3. 再生医療等製品の治験を実施したことがありますか?
Q4. Q3 で「はい」と回答した人に質問です。 Q4-1. 再生医療等製品版の施設版雛形がありますか? Q4-2. 再生医療等製品の手順書を医薬品, 医療機器版を参考に作成した場合, 作成が難しいと思った SOP, どのような内容が難しいと思ったか教えてください。

⑤WG メンバー相互確認による妥当性確認

改訂した手順書雛形について、改訂方針に従って作成されているか、記載漏れがないか、GCP、通知等との整合性を WG メンバーで分担して確認した。

結 果

1 2013 年以降 2018 年までに発出された関連通知の検索

PMDA, JMACCT の Website (PMDA: 各種関連通知 <https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0007.html>, 治験中の副作用・不具合等報告制度 <https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0011.html>, JMACCT: GCP・その他関連通知 <http://www.jmacct.med.or.jp/plan/gcp.html>) に掲載されている各種関連通知の内容を確認し、JMACCT 公開版に反映すべき通知を抽出した (表 2)。

2 JMACCT 公開版の運用状況および手順書の作成状況

WG メンバーで手順書の構成例 (図 1) を共有したうえで、WG メンバーが所属する医療機関における自ラ治験を実施しようとする者が作成する手順書の作成状況に

ついて調査した (図 2)。国立大学病院が 7 施設、国立病院が 1 施設、私立大学病院が 1 施設で、アンケートの回収率は 100% である。

医薬品、医療機器に関する医師主導治験用手順書の作成について、施設版雛形を用いて手順書を作成しているのは 6 施設であり、施設版雛形はなく、「JMACCT 公開版を用いて治験ごとの手順書を作成している」は 2 施設、「過去に実施した医師主導治験の手順書を参考に作成している」が 1 施設であった。

施設版雛形を作成していた 6 施設において、全施設で JMACCT 公開版を参考に作成していた。しかし、いずれの施設も Website での公開はしていなかった。

施設版雛形の改訂頻度については、「原則 1 年に一度改訂を行っている」が 2 施設、「特に規定していない」が 4 施設であった。

施設版を作成・改訂する際の懸念事項として、以下のことがあげられた。

- ・最新の通知が適切に反映されていない可能性がある。
- ・雛形のうち、修正してよい部分、修正不可な部分かわからない。

表 2 JMACCT 公開版に反映した通知一覧

医薬品		
新たな『治験の依頼等に係る統一書式』の一部改正について	平成 30 年 7 月 10 日, 医政研発 0710 第 4 号, 薬生薬審発 0710 第 2 号, 薬生機審発 0710 第 2 号	安全性情報の取扱いに関する手順書
新たな「治験の依頼等に係る統一書式」	平成 30 年 7 月 10 日, 厚生労働省医政局研究開発振興課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課	安全性情報の取扱いに関する手順書
治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方」の一部改正について	平成 26 年 7 月 1 日事務連絡	記録の保存に関する手順書
治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について	平成 25 年 7 月 1 日事務連絡	モニタリングに関する手順書
リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について	平成 25 年 7 月 1 日事務連絡	モニタリングに関する手順書
治験副作用等症例の定期報告に関する質疑応答集 (Q & A) について	平成 25 年 7 月 1 日事務連絡	安全性情報の取扱いに関する手順書
自ラ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 日一部改正	平成 25 年 5 月 15 日 薬食審査発 0515 第 9 号	安全性情報の取扱いに関する手順書 効果安全性評価委員会に関する手順書
「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正等について	平成 25 年 4 月 4 日, 薬食審査発 0404 第 4 号, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長	治験調整医師への業務委嘱に関する手順書 治験調整医師の業務に関する手順書 安全性情報の取扱いに関する手順書 記録の保存に関する手順書 治験薬の管理に関する手順書
データモニタリング委員会のガイドラインについて	平成 25 年 4 月 4 日, 薬食審査発 0404 第 1 号, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長	効果安全性評価委員会に関する手順書
治験に係る文書又は記録について	平成 25 年 2 月 14 日 事務連絡	記録の保存に関する手順書

再生医療等製品に関する治験を治験調整医師として実施したことがある7施設において、「施設版雛形を作成している」が2施設、「施設版雛形はなく、治験ごとに手順書を作成している」が5施設であった。

再生医療等製品版の手順書を作成している施設においては、以下の懸念事項を抱えながら作成していることがわかった。

- ・「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)や関連通知等に関する記載を再生医療等製品用に変更する必要がある。通知の内容に漏れなく手順書に反映できているか不安

である。

- ・CPC (cell processing center:細胞培養加工施設)で製造する治験製品については、医薬品や医療機器とは管理方法や払出しの手順等が異なるため、それらを新たに検討する必要がある。

3 手順書雛形改訂方針の策定

3.1 問題点の抽出

上記1および2の結果、JMACCT公開版の問題点として以下の内容があげられた。

- ①JMACCT公開版はGCPの改正ごとに改訂され、医

表2 JMACCT公開版に反映した通知一覧(つづき)

医療機器		
医療機器の治験に係る文書又は記録について	平成25年7月30日事務連絡	記録の保存に関する手順書
治験不具合等報告に関する取扱いについて	平成26年6月6日 薬機審マ発第0606001号通知	安全性情報の取扱いに関する手順書
「「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正等について	平成25年4月4日 薬食機発0404第1号	治験調整医師への業務委嘱に関する手順書 治験調整医師の業務に関する手順書 安全性情報の取扱いに関する手順書 記録の保存に関する手順書 治験薬の管理に関する手順書
独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する機械器具等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について	平成25年3月29日 薬食機発0329第14号通知	安全性情報の取扱いに関する手順書
独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する機械器具等に係る治験不具合等報告について	平成25年3月29日 薬食発0329第14号通知	安全性情報の取扱いに関する手順書
薬事法施行規則及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について	平成25年2月8日 薬食発0208第4号	安全性情報の取扱いに関する手順書 説明文書及び同意文書作成に関する手順書
「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて	平成25年2月8日 薬食機発0208第1号	治験調整医師への業務委嘱に関する手順書 治験調整医師の業務に関する手順書 安全性情報の取扱いに関する手順書 記録の保存に関する手順書 治験機器の管理に関する手順書
薬事法施行規則及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令	平成25年2月8日 厚生労働省令第11号	全体
再生医療等製品		
「加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する取扱いについて」の一部改正について	平成28年3月18日 薬機審マ発0318001号	安全性情報の取扱いに関する手順書
加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する取扱いについて	平成26年11月7日 薬機審マ発1107004号	安全性情報の取扱いに関する手順書
加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について	平成26年10月2日 薬食発1002第23号	安全性情報の取扱いに関する手順書
加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点について	平成26年10月2日 薬食機参発1002第1号	安全性情報の取扱いに関する手順書
再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令	平成26年7月30日厚生労働省令第89号	新規作成のため全SOPに反映
再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について	平成26年8月12日薬食発0812第16号	新規作成のため全SOPに反映

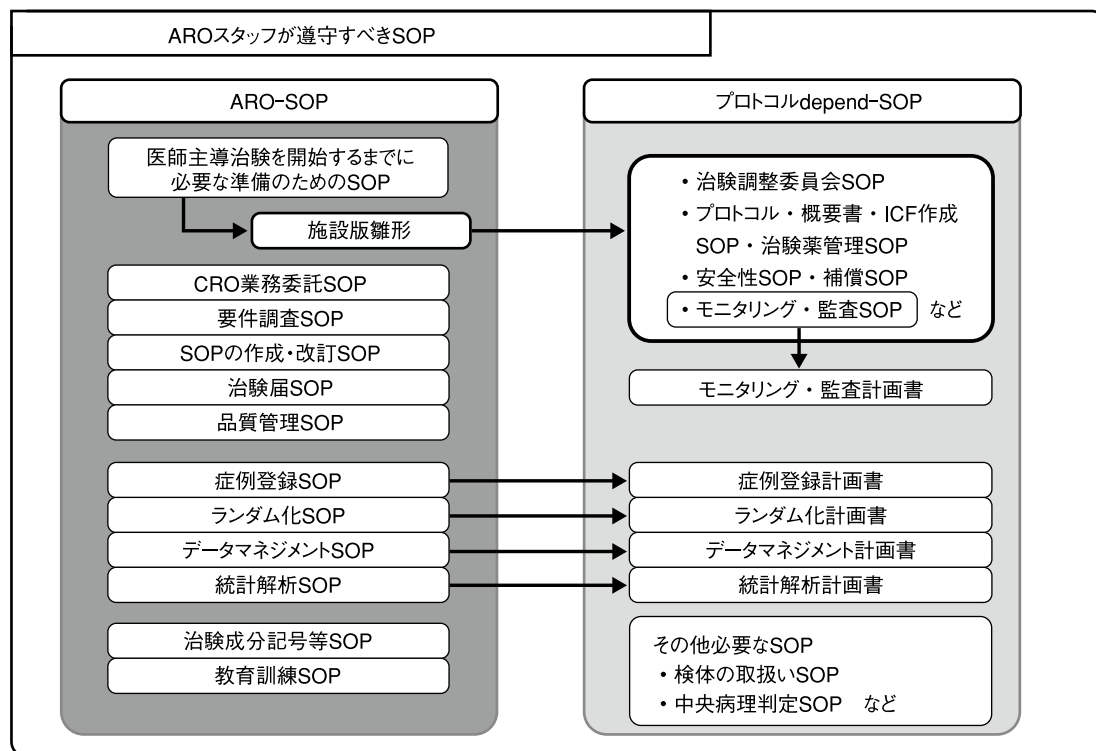


図 1 標準業務手順書 (SOP) の構成例

ARO のスタッフが遵守しなければならない手順書 (以下, ARO-SOP) のなかに「医師主導治験を開始するまでに必要な準備に関する SOP」を作成し、その付録に治験ごとに自ら治験を実施しようとする者が作成しなければならない手順書の雛形 (以下, 施設版雛形) を付けている例がある。

医師主導治験を実施する際、広く活用されているが、2013 年以降改訂されておらず、随時発出される各種通知やガイドラインには対応しきれていない。

②再生医療等製品版が公開されていない。

そのため、ARO によっては、医薬品版、医療機器版について JMACCT 公開版をもとにして、新たな通知等を反映させた施設版雛形を作成している事例や再生医療等製品版を作成している事例があった。ARO で取扱う治験は医薬品、医療機器、再生医療等製品と多種に及び、担当する品目が変わるたびに疾患学習以外に当該分野の規制、ガイドラインなども把握する必要があり、作成者には負荷がかかっている。また、作成者によっては、治験ごとの手順書を作成する際、各種通知および規制要件に関する内容が適切に反映されているか不安に感じていることがわかった。

3.2 改訂方針の策定

これらの問題点を解決するため、JMACCT 公開版に反映されていない通知内容を追加し、JMACCT 公開版の改訂を行ったうえで、再生医療等製品版を作成する方針とした。

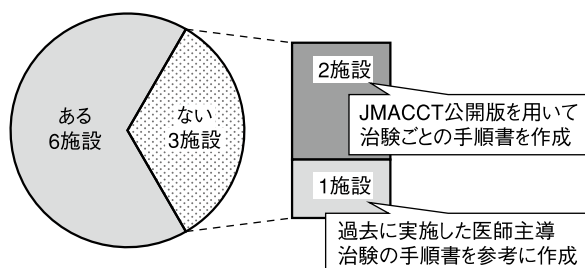
利用者が治験の特性に合わせ手順書雛形を修正する際、適切に修正できるように留意すべき事項、例示、参照する通知、ガイドラインなどを注意事項として記載することにした。

また、手順書改訂の基本的事項として以下の内容を決めた。

①医師主導治験は、単施設/多施設、治験薬等提供者あり/なし（自ら治験を実施しようとする者が製造予定）などさまざまな体制で行われるが、本 WG では JMACCT 公開版にならい、「多施設」、「治験薬等提供者あり」を前提とした。JMACCT 公開版では治験調整委員会を設置した医師主導治験を前提として手順書雛形が作成されていたが、WG メンバーが所属する ARO の事例によると、現在実施されている医師主導治験では、治験調整医師に業務を委嘱する治験が多かったため、今回は「治験調整医師に業務を委嘱する多施設共同治験」として手順書雛形を作成した。

②再生医療等製品の場合、治験製品の原料として細胞・組織の採取を被験者から行うのか、ドナーからなのか、どこで製造するのかなど、製造工程が多様

Q1. 医薬品版および医療機器版の施設版雛形がありますか? (N=9)



Q2-1. 施設版雛形は、何を参考にして作成しましたか?

JMACCT公開版を参考にして作成 6施設

Q2-2. 施設版雛形を、施設のWebsiteなどで外部公開していますか?

いいえ 6施設

Q2-3. 施設版雛形の改訂頻度を決めていますか?

はい 2施設 いいえ 4施設

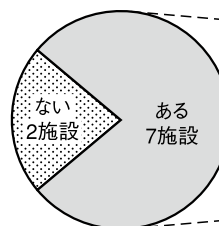
2施設ともに、原則年に1回見直し

0 1 2 3 4 5 6

Q2-4. 施設版雛形の作成および運用に関して問題点があれば、教えてください

施設版雛形の管理に関する問題点
- 施設版雛形は存在するが管理されておらず、最新の通知などが反映されていない。 - 最新の通知、過去の個別試験における事例、JMACCT 公開版の改訂等の情報を集約する作業が煩雑である。 - 手順書ごとに改訂の担当者をアサインしたとしても、全体的に情報収集が十分か、整合性が取れているか、誤りがないか、重複がないかの確認に人手と時間がかかる。
施設版雛形から手順書を作成する際の問題点
- 試験実施計画書や他の手順書との整合性を図ることなど煩雑であり、見直しに時間がかかる。 - 試験ごとに修正が必要な箇所について対応せずに、雛形をそのまま運用している事例も見受けられる。 - 施設版雛形のうち、修正してよい部分、ダメな部分がわからない。雛形から消してはいけない文言が消されている事例が見受けられる。 - 手順書によっては、施設版雛形から大きく修正が必要となる場合がある。(たとえば、効果安全性評価委員会の手順書は、委員会で評価する項目が試験によって異なるので、雛形を大きく変更して作成する必要がある。安全性情報の取扱いに関する手順書においては、治験ごとに、安全性情報の収集の範囲、報告のフローを検討する必要がある。また、試験実施体制や試験薬等の特性でかなり修正が必要になるため固定に時間を要する。)

Q3. 再生医療等製品の治験を治験調整医師として実施したことがありますか? (N=9)



Q4-1. 再生医療等製品版の施設版雛形がありますか?

はい 2施設 いいえ 5施設

Q4-2. 再生医療等製品の手順書を医薬品、医療機器版を参考に作成した場合、作成が難しかった手順書、どのような内容が難しかったか教えてください

安全性情報の取扱いに関する手順書

- ・薬機法や関連通知等の内容を、再生医療等製品用に変更する必要があり、通知の内容に漏れがないか不安である。
- ・不具合が起きた場合の対処について、医療機器に似てはいるが、内容は医薬品の内容に近く記載しないと整合しない点。

治験製品の管理に関する手順書

- ・一般的な医薬品治験における治験薬の管理手順(受領・保管・払い出しなど)とは異なり、再生医療等製品の治験では自施設のCPCで治験製品が製造・調製される、被験者ごとに製品を製造するなどの独特の工程であることが多いため、製品の特性に合わせて工夫や検討が必要となる。たとえば、薬剤部でなくCPCとの保管・処方・払い出しの連携をとる、症例の組入れの都度、製品を製造・出荷するための手順やスケジュールを計画するなどが必要となる。
- ・再生医療等製品治験の場合、治験製品の管理について、製品の特性上品質試験結果判明が投与日だったり出荷後X時間以内に使用等の制限もあったりするので、雛形化が難しくその都度、適切なプロセスを検討のうえ作成する必要がある。

効果安全性評価委員会に関する手順書

- ・再生医療等製品の場合、早期の安全性評価を主目的とした治験であることが多いため、効果安全性評価委員会の設置等、安全管理に関する手順(効果安全性評価委員会の開催タイミング、評価対象等)について治験デザインと絡めて検討する必要がある。
- ・効果安全性評価委員会で評価する項目が試験によって異なるので、雛形を大きく変更して作成する必要がある。

図 2 医師主導治験用手順書作成に関するアンケートの結果

なため、治験製品の管理に関する手順書では、あらゆる治験製品に適合する手順書雛形を作成することには限界があったため、本WGでは、被験者自身から細胞・組織を採取する治験製品を前提とした。

4 手順書の改訂と公表

改訂方針に従い、JMACCT 公開版の改訂および再生医療等製品版の新規作成を行った。以下、手順書ごとにJMACCT 公開版の課題、問題点、それらに対する対応結果、手順書を作成する際の注意事項を記載した。

4.1 治験調整医師への業務委嘱に関する手順書

4.1.1 JMACCT 公開版の課題、問題点

- ①多施設共同治験を行う場合、GCPでは自ら治験を実施する者が治験調整医師または治験調整委員会に委嘱することで、治験計画届や安全性報告を届出代表者が行うことができる。すでに治験調整委員会の手順書はあるが、現在実施されている医師主導治験では、治験調整医師に業務を委嘱する治験が多い。
- ②治験調整医師への業務委嘱に関する手順書の作成者はだれが適切か。
- ③治験調整医師へ委嘱する業務として、GCP (医薬品の場合、医薬品GCP第15条の2第1項ガイダンス3)で規定されている内容(自ら治験を実施する者のうち治験責任医師と治験調整医師で分担して治験の実施の準備及び管理に係る業務を行う場合には、あらかじめ、業務の分担等を手順書に定めておく等により両者が行う業務を明確にしておく)が反映されていない。
- ④WGメンバーが経験した医師主導治験で、治験調整医師に委嘱する業務の例示として追加すべき業務はないか。

4.1.2 JMACCT 公開版の課題、問題点に対する対応

- ①治験調整委員会ではなく、治験調整医師に業務委嘱する場合を想定して、手順書雛形を作成した。
- ②本手順書が作成される時期を想定し、手順書の作成者としてだれが適切であるか検討した。一般的には、治験調整医師の候補が治験の計画を立案し、必要とする症例数を確保するために他の自ら治験を実施しようとする者の候補を選定する。その際、各自ら治験を実施しようとする者が本手順書をそれぞれ独自に作成し、治験調整医師に委嘱するという方法よりは、治験調整医師となるべき者が本手順書を作成し、その手順に従って委嘱を受けるほうが妥当という結論に至った。そのため、委嘱業務として「標準業務手順書の作成」の項目を追加し、治験調整医

師が、本手順書をはじめ自ら治験を実施しようとする者が作成しなければならない手順書の作成を受諾する構造にした。

- ③治験調整医師と治験責任医師の「業務の分担」に関する記載が漏れていたため、新たに項を追加した。

- ④治験調整医師への委嘱業務に「補償保険に係る調整」および「臨床試験登録業務に係る調整」を新たに追加した。

4.1.3 手順書作成時の注意事項

- ①委嘱業務内容は、当該治験の特性に合わせて実際に委嘱する業務を記載する必要があるため、治験開始前に十分検討する必要がある。
- ②委嘱する業務内容は、治験調整業務委嘱書、治験調整業務委嘱受諾書の委嘱業務の範囲および「治験調整医師の業務に関する手順書」にも記載する必要があるため、本手順書と関連資料間で整合性を図る必要がある。

4.2 治験調整医師の業務に関する手順書

「治験調整委員会への業務委嘱に関する手順書」を「治験調整医師への業務委嘱に関する手順書」に変更したことに伴い、すべての手順書では、治験調整委員会を治験調整医師に変更した。また、手順書の作成者も治験調整医師とした。

4.2.1 JMACCT 公開版の課題、問題点

「治験調整医師への業務委嘱に関する手順書」の改訂に伴い、整合性をとる必要がある。

4.2.2 JMACCT 公開版の課題、問題点に対する対応

「治験調整医師が実施する業務の範囲」および「治験調整医師の業務内容及びその実施手順」の項に、「治験調整医師への業務委嘱に関する手順書」で治験調整医師に委嘱する業務として追加した「標準業務手順書の作成」、「補償保険に係る調整」および「臨床試験登録業務に係る調整」に関する内容を追記した。

4.2.3 手順書作成時の注意事項

治験調整医師に委嘱するのではなく、治験調整委員会を設置し委嘱する場合、治験調整医師を治験調整委員会に変更するだけでなく、治験調整委員会の委員長の選出方法、構成員の指名方法、委員会の決定・採決に関わる規定等が不足していると考えられるので、それらの内容を追記することを推奨する。

4.3 治験実施計画書および症例報告書の見本の作成に関する手順書

AROでは、治験実施計画書は自ら治験を実施しようとする者やPMなどが作成することが多いが、症例報告書

の見本はデータマネジメント担当者が作成しているという現状に即し、「治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書」を「治験実施計画書の作成に関する手順書」と「症例報告書の見本の作成に関する手順書」に分離した。

4.3.1 治験実施計画書の作成に関する手順書

4.3.1.1 JMACCT 公開版の課題、問題点

- ①ICH E6 の revision2 移行に際しては治験実施計画書の作成等のプロセスに品質管理を行うことが要求される。
- ②治験実施計画書の施設版を作成した場合、版数の付与方法は妥当か。

4.3.1.2 JMACCT 公開版の課題、問題点に対する対応

- ①今回の WG では、「治験実施計画書を固定する前に、品質管理プロセスを適用する」という文言の追記にとどめた。ICH E6 の revision2 以降は各治験実施体制に応じて品質管理を行うための手順を追記する必要がある。品質管理に関しては、JMACCT のお助けツールの「被験者保護、データの質確保を目標とした QbD による実施計画書作成に必要なツール」等を参考にすることができる⁴⁾。
- ②JMACCT 公開版では、版番号に施設番号を含めていたが、治験実施計画書に関しては施設版を作成していることが少ないことから、版数から施設番号の桁を削除した。施設版を作成した場合には、適宜その旨がわかるよう管理する必要がある。版番号の付与方法については、例示として記載した。

4.3.1.3 手順書作成時の注意事項

治験実施計画書を作成する際の参考資料として SPIRIT 2013 声明⁵⁾、CONSORT2010 声明⁶⁾を注意事項に記載した。

また、PM などが治験実施計画書の作成を全面的に支援している現状を踏まえ、「業務支援者」が治験実施計画書を作成することもできるが、その場合、自ら治験を実施する者が最終の承認を行う旨を追記した。「業務支援者」は、それぞれの実施体制に応じて呼称が異なると思われるため、治験ごとに変更する必要がある。

4.3.2 症例報告書の見本の作成に関する手順書

4.3.2.1 JMACCT 公開版の課題、問題点

- ①GCP (医薬品の場合、医薬品 GCP 第 15 条の 4 第 4 項ガイダンス 2, 同 47 条 第 2 項ガイダンス注 2) では、自ら治験を実施しようとする者が「症例報告書の見本」および「症例報告書の記載、変更及び修正に関する手引き」を作成すると記載されている。しかし、実際には自ら治験を実施しようとする者が業務委嘱しているデータマネジメント担当者が作成し

ているという現状を踏まえ、「症例報告書の見本」および「症例報告書の記載、変更及び修正に関する手引き」の作成者として、データマネジメント担当者とするは妥当か。

- ②症例報告書の見本の具体的な作成の手順をどこまで記載すべきか。

4.3.2.2 JMACCT 公開版の課題、問題点に対する対応

- ①データマネジメント担当者が「症例報告書の見本」および「症例報告書の記載、変更及び修正に関する手引き」を作成する場合には、自ら治験を実施しようとする者が承認し、固定する手順にした。
- ②症例報告書の見本の具体的な作成手順は、データマネジメントに関する手順書あるいはデータマネジメント計画書で規定されていることが多いため、本手順書には含めなかった。

4.3.3.3 手順書作成時の注意事項

特になし。

4.4 治験薬 (機器/製品) 概要書作成に関する手順書

4.4.1 JMACCT 公開版の課題、問題点

- ①治験薬等概要書 (以下、IB: investigational brochure) に記載すべき内容がわかりにくく、作成する際の指針を示す必要がある。
- ②既承認薬等の一部変更承認申請の医師主導治験においては、添付文書やインタビューフォームを IB として使用することは妥当か。

4.4.2 JMACCT 公開版の課題、問題点に対する対応

- ①IB に記載すべき事項の参考として、医薬品版については、「中央薬事審議会答申の 11」、医療機器版については、「ISO14155:2011 の附属書 B」を追記した。再生医療等製品版については、WG の活動期間内で該当する事項を見出すことはできなかったため、再生医療等製品 GCP 第 19 条に規定される事項という記載にとどめた。
- ②既承認薬等の一部変更承認申請では、使用方法の変更に関する試験、薬理試験等の根拠となる試験成績に基づいて治験が計画されるため、添付文書やインタビューフォームを IB として使用する場合、これらの文書には当該試験成績に関する情報の記載が不足していると考えられる。そのため、添付文書等とは別に補遺を作成し、IB に含めるべきではないかという意見があった。

4.4.3 手順書作成時の注意事項

GCP ガイダンスでは、治験薬等提供者から IB の提供を受ける場合、自ら治験を実施しようとする者が内容を確認する旨の記載があるため、確認した記録を残すこと

を推奨する。

4.5 説明文書および同意文書作成に関する手順書

4.5.1 JMACCT 公開版の課題, 問題点

- ①医療機器版について、2013 年の GCP 改正内容が反映されていない。
- ②多施設共同治験の場合の同意説明文書の作成手順は妥当か。

4.5.2 JMACCT 公開版の課題, 問題点に対する対応

- ①医療機器版の説明文書に記載すべき事項に、「治験への参加後、治験の参加を取りやめる場合の治験機器の取扱いに関する事項」を追記した。再生医療等製品版にも同様に記載した。
- ②実際の運用に合わせ、治験調整医師が作成した同意説明文書(案)をもとに各自ら治験を実施する者が同意説明文書を作成する手順について記載を整備した。

4.5.3 手順書作成時の注意事項

特になし。

4.6 被験者の健康被害補償に関する手順書

4.6.1 JMACCT 公開版の課題, 問題点

- ①最新の補償保険の内容が反映されていない。
- ②被験者の健康被害補償の内容および条件等の内容は妥当か。

4.6.2 JMACCT 公開版の課題, 問題点に対する対応

- ①2018 年以降、補償内容に「医療費・医療手当」が追加された医師主導治験対象とした保険が出ている。そのため、手順書には加入した保険内容に応じて補償内容および条件等を記載することを追記した。
- ②被験者の健康被害補償の内容および条件等の例示は、医薬品企業法務研究会が公表した「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」(平成 30 年版) ver3.2⁷⁾に記載されている補償の除外、制限等の事例を参考に改訂した。また、再生医療等製品版は、再生医療学会で公表している「再生医療等の治療における健康被害補償に関する手引き」⁸⁾、渡邊班研究で報告している「医薬品・医療機器・再生医療等製品の企業主導・医師主導治験における被験者健康被害補償：共通点・相違点と医法研ガイドライン適用性」²⁾などを参考に作成した。

4.6.3 手順書作成時の注意事項

利用者は、実際に加入する保険内容に応じて補償内容および条件等(医療費・医療手当は未知事象のみが対象等)を修正する必要がある。医療機関としても健康被害に対する補償に関する手順を定める必要があるが、これ

は医療機関として作成すべき手順書であるため、WG の対象に含めなかった。医療機関として手順書を作成する際は、渡邊班研究の分担研究「医師主導治験等の効率化に関する研究」補足資料(2016 年 3 月作成)⁹⁾を参考にすることができる。

4.7 安全性情報の取扱いに関する手順書

4.7.1 JMACCT 公開版の課題, 問題点

- ①2013 年以降に発出された多くの関連通知が反映されておらず、最新の様式になっていない。特に医療機器版では定期報告の内容が記載されていない。
- ②項立てと記載内容がわかりにくい。
- ③「妊娠・出産に関する報告」について記載されていない。
- ④既承認薬等を用いた場合の添付文書の取扱いについて記載されていない。
- ⑤医師主導治験が終了した後の安全性情報の報告義務期間について記載されていない。

4.7.2 JMACCT 公開版の課題, 問題点に対する対応

- ①表 2 に示す 2013 年以降に発出された関連通知の内容を反映し、医療機器版では定期報告の内容を追記した。なお、既承認薬等を被験薬等にした場合、定期報告は不要になるため、治験の特性に合わせて記載内容を検討する必要がある。
- ②項立てと記載内容を全面的に見直した。
- ③本手順書で取扱う安全性情報に「妊娠・出産に関する報告」を追加し、参考様式として「妊娠症例調査票」を追加した。
- ④既承認薬等を用いた場合、添付文書に記載されている使用上の注意改訂は安全性情報として取扱う必要があるため、「添付文書の改訂」に関する取扱い手順を追加した。
- ⑤当該医師主導治験が終了した後も安全性情報の報告義務期間があるため、「安全性情報報告義務期間の取扱い」の項を追加した。

4.7.3 手順書作成時の注意事項

JMACCT 公開版をそのまま用いている場合、有害事象および不具合の定義が治験実施計画書と手順書間で不整合を生じる事例があった。そのため、治験実施計画書の定義と同一とするか、治験実施計画書の該当部分を引用し手順書への記載を省略することも可能な旨を記載した。

医療機器ではその特性により妊娠・出産についての調査の必要性が異なるため、本手順書には追記しなかったが、必要な場合は医薬品版を参考に記載する旨を記載した。

「関連通知と様式」については、2019 年 3 月 31 日時点

のものである。安全性に関する通知は随時更新されているため、使用する際に最新の通知を見直す必要がある。

4.8 記録の保存に関する手順書

4.8.1 JMACCT 公開版の課題、問題点

- ①資料の廃棄に関する記載がない。
- ②電磁的記録の保存に関する記載がない。

4.8.2 JMACCT 公開版の課題、問題点に対する対応

- ①保存期間満了後、個人情報保護法を遵守し、治験製品提供者の秘密を侵害しないよう適切に廃棄することを追記した。
- ②「電磁的記録に関する保存」の項を追記した。本手順書では、電磁的記録について最低限の記載にとどめているため、実際に電磁的記録を保存する場合には、適切に運用されるための具体的な手順を別途定め、かつ、事後的に事実経過が検証可能となるよう、記録を残すことが重要である。

4.8.3 手順書作成時の注意事項

製造販売承認申請時に提出する詳細目録を参考に治験開始当初から資料保管を適切に行うことが重要と考え、「医師主導治験における治験調整事務局の標準化・効率化に関する研究～Project-D Team Kasai～」¹⁰⁾、「Trial master file」¹¹⁾を参考資料として記載した。

4.9 治験薬（機器/製品）の管理に関する手順書

4.9.1 JMACCT 公開版の課題、問題点

- ①自ら治験を実施する者を治験責任医師と読替えていることは妥当か。
- ②治験薬等の受領者等に「治験薬等管理者」と「治験責任医師」が併記されていることは妥当か。
- ③実際に本手順書を作成する際に生じている問題はないか。
- ④治験薬管理表に被験者識別コードの記載がない。

4.9.2 JMACCT 公開版の課題、問題点に対する対応

- ①本手順書は、治験薬等を供給する側の自ら治験を実施する者としての業務と、実施医療機関側における治験責任医師として業務の手順が記載されている。同一人物でありながら自ら治験を実施する者と治験責任医師という2つの側面を有しているため、便宜上、これまでどおり自ら治験を実施する者を治験責任医師と読替える旨の記載をすることとした。
- ②治験薬等の受領者等に「治験薬等管理者」と「治験責任医師」を併記していたが、実際に治験薬等を管理するのは「治験薬等管理者」であるため、本文中および様式に「治験責任医師」および/または「治験薬管理者」と併記されていた箇所については、「治験

薬等管理者」のみを記載した。

- ③治験薬等の概要については、治験実施計画書やIBの改訂時に、本手順書と重複する内容を反映し忘れ、不整合が生じることが多い。今回、本手順書では治験実施計画書と重複する「併用薬・併用療法」に関する項を削除した。

ただし、治験薬等管理者が「併用薬・併用療法」を把握していなくてよいという意味ではないので、治験実施計画書等の当該事項を知りえる資料とともに運用されなければならない。

- ④参考様式である治験薬管理表に被験者識別コードの記載欄を追加した。

4.9.3 手順書作成時の注意事項

再生医療等製品においては、細胞・組織提供者（自家/他家）、製造施設（自施設/他施設）が治験製品によって異なる。治験製品製造のための細胞・組織の採取、細胞・組織および治験製品の運搬、治験製品の調製および使用方法に関する手順等は、治験製品の特性に応じて定める必要がある。これらの手順を本手順書内に記載するか、別途手順書を定める必要がある旨を記載した。

指定再生医療等製品に該当する場合等、法令・ガイドラインなどに則り適切に保存を行うこと、保存期間、保存対象資料を明確にする必要がある旨を記載した。

治験薬等のラベルに記載してはいけない事項を注意事項として記載した。

4.10 効果安全性評価委員会に関する手順書

4.10.1 JMACCT 公開版の課題、問題点

- ①「データモニタリング委員会に関するガイドライン」（薬食審査発 0404 第1号 平成25年4月4日）¹²⁾および「中間解析実施とデータ・モニタリング委員会運営のためのガイダンス」（製薬協 2012年6月）¹³⁾から反映する内容はないか。
- ②実態に即しているか。

4.10.2 JMACCT 公開版の課題、問題点に対する対応

- ①ガイドラインを参考に「委員の要件」の項を追加し、委員会設置および審議の目的等全面的に記載整備を行った。
- ②参考様式として、効果安全性評価委員委嘱書（様式1）、効果安全性評価委員委嘱 受諾書（様式2）、効果安全性評価 審議依頼書（様式3）、効果安全性評価委員会 勧告書（様式4）を追加した。あくまで例示であるため、治験ごとに記載内容を修正する必要がある。自ら治験を実施する者からの情報提供については、効果安全性評価委員会に求めている審議事項は治験ごとに異なるため、効果安全性評価審議依

頼書(様式3)に具体的な資料を記載することとし、本文中からは削除した。なお、中間解析したデータを情報提供する場合、中間データの解析に関する手順、盲検解除に関する手順、盲検解除された中間データを閲覧できる者についても記載する必要がある。

4.10.3 手順書作成時の注意事項

治験ごとに効果安全性評価委員会に求めている審議事項を明確にし、審議に必要な資料の特定、審議方法等を個別に検討し、実行可能性のある手順書に仕上げる必要がある旨を記載した。

4.11 モニタリングに関する手順書

4.11.1 JMACCT 公開版の課題, 問題点

- ①モニターの要件の記載は適切か。
- ②モニタリングで確認する事項、様式の内容は適切か。

4.11.2 JMACCT 公開版の課題, 問題点に対する対応

- ①「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」(厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業『治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究』班および大学病院臨床試験アライアンス, 平成27年3月)¹⁴⁾を参考に、モニターの要件の記載を修正した。
- ②「治験実施中モニタリング」の項に、精度管理の記録を追加した。精度管理については、「治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について」(平成25年7月1日, 事務連絡)¹⁵⁾を参考にすることがある。また、「治験実施中モニタリング」の項の「被験者の登録状況・同意取得等の確認」に、治験実施中の説明文書・同意文書改訂時の対応を追加した。様式を実際の運用に合わせて記載整備した。

4.11.3 手順書作成時の注意事項

特になし。

4.12 監査の実施に関する手順書

4.12.1 JMACCT 公開版の課題, 問題点

- ①監査担当者の要件の記載は適切か。
- ②監査対象資料、様式の内容は適切か。

4.12.2 JMACCT 公開版の課題, 問題点に対する対応

- ①「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」(厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業『治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究』班および大学病院臨床試験アライアンス, 平成27年3月)¹⁴⁾を参考に、監査担当者の要件の記載を修正した。
- ②監査対象資料の例として「治験薬の品質に関する試

験の記録・授受・管理に関する記録」、「被験者登録に関する記録」、「臨床検査・画像検査等に関する資料」を追記した。様式を実際の運用に合わせて記載整備した。

4.12.3 手順書作成時の注意事項

特になし。

4.13 総括報告書作成に関する手順書

4.13.1 JMACCT 公開版の課題, 問題点

- ①総括報告書(案)の作成をCROに委託する場合の手順となっており、AROで総括報告書(案)を作成する場合の記載がない。
- ②「治験総括報告書(案)の作成に関する品質管理」の項の記載内容は十分か。
- ③総括報告書を作成する際のガイドラインとして、医薬品版については、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(平成8年5月1日 薬審第335号)¹⁶⁾を参考にする旨記載されているが、医療機器版には記載がない。

4.13.2 JMACCT 公開版の課題, 問題点に対する対応

- ①総括報告書(案)の作成者を、「開発業務受託機関」から「総括報告書作成担当者」に変更した。
- ②総括報告書を作成するための要求事項、品質管理目標に関する記載を補足し、「ガイドライン等が要求する記載項目の充足性、内容の適切性および自ら治験を実施する者等から入手した資料と治験総括報告書(案)との整合性等の品質管理目標を設定すること」を記載した。品質管理目標は治験ごとに適切に設定し、品質管理を実施することが求められる。
- ③医療機器版について、総括報告書の構成を「ISO14155:2011の付属書D」を参考にする旨を追記した。再生医療等製品版については、医薬品と同じ「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(平成8年5月1日 薬審第335号)¹⁶⁾を参考にする旨を記載した。

4.13.3 手順書作成時の注意事項

総括報告書の付録には監査証明書を添付することになっているが、JMACCT 公開版では監査について特に触れられていなかった。本手順書に総括報告書の監査の実施に関する記載を追加するか否かを検討したが、監査の実施に関する手順書に記載されているため、本手順書では、「適切に作成されていることおよびそのデータの信頼性が十分に保たれていることを確認するために、品質目標に応じて監査を行うこと。」という注意事項の記載にとどめた。

5 WGメンバー相互確認による妥当性確認

WGメンバーでJMACCT公開版の改訂すべき事項、改訂案等をあげた後、4つのグループに分け手順書の改訂作業を行った。治験調整委員会への業務委嘱に関する手順書、治験調整委員会の業務に関する手順書、治験実施計画書および症例報告書の見本の作成に関する手順書、効果安全性評価委員会に関する手順書については、医薬品版と医療機器版がほぼ共通しているため、グループ1が担当した。安全性情報の取扱いに関する手順書、治験薬の管理に関する手順書、総括報告書作成に関する手順書については、医薬品の治験に精通しているメンバーをグループ2、医療機器の治験に精通しているメンバーをグループ3に分けて、それぞれ担当した。それ以外の手順書は、グループ4が担当した。その後、各グループで修正された改訂案について懸念事項を検討し、改めて担当グループ内で改訂作業を継続し、仮固定した。仮固定された医薬品版、医療機器版を参考に再生医療等製品の治験経験者で再生医療等製品に関する通知等を反映した再生医療等製品版の作成を行った。医薬品、医療機器、再生医療等製品版が揃ったところで、改訂方針に従って作成されているか、記載漏れがないか、GCP、通知等との整合性を同じ担当グループ内での確認に加えて異なる担当グループでの確認を行い、医薬品版、医療機器版、再生医療等製品版間の整合性、妥当性を確認し、WGメンバーで分担して確認し最終化した(図3)。

本WGで作成した手順書雛形は、多くの治験関係者が利用できるように、JMACCTのWebsiteに掲載した(<http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/enforcement.html>)。

今回、安全性情報の取扱いに関する手順書、治験薬等管理に関する手順書等大幅に見直している手順書があることから、変更対比表ではなく主な改訂理由を掲載した。

考 察

本研究において、既存の医薬品および医療機器に関する手順書雛形を現状に対応できるように改訂するとともに、これまで存在しなかった再生医療等製品に関する医師主導治験の手順書雛形を作成した。その作成過程で実際に医師主導治験を実施しているWGメンバーの実務上の改善点を取入れることができたことにより、医薬品、医療機器および再生医療等製品の具体的な共通点と相違点がある程度は明確にすることができた。

1 AROにおける手順書の作成状況

WGのメンバーのみを対象とした限定的なアンケートであった。また、治験の手順書作成に関する経験年数は

5年以上を有するメンバーでWGを構成しているため、手順書作成に関する理解が深い利点はあるが、検討過程を理解していない利用者の状況を推定するには限界があると考えられる。今回得られた結果からは、多くの施設で、JMACCT公開版をそのまま活用していたり、JMACCT公開版をもとに作成した施設版雛形を活用していたり、各施設それぞれ工夫しながら医師主導治験の手順書を作成していることがわかった。

医師主導治験の手順書を作成する際の課題は、以下のよう考えられた。

- ・JMACCT公開版をそのまま使用する場合、最新の通知が反映されていない。
- ・JMACCT公開版をもとに施設版雛形を作成した場合、最新の通知が適切に反映されているか不安である。
- ・施設版雛形を作成しても定期的に見直しをしないと最新の通知が反映されていない。
- ・最新の通知等に対応した手順書雛形が公開されていればそれを活用することができるが、自ら治験を実施しようとする者が作成しなければならない手順書を公開しているのは、限定的である。

以上のことから、自ら治験を実施しようとする者が作成する手順書を適切に作成するためには、最新の通知等が反映された手順書雛形を利用できることが利用者の負担が軽減され、効率的であると考えられる。そのため、今後もJMACCT公開版の定期的な見直しが求められる。

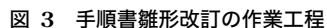
2 成果物の活用方法

今回、これまで整備されていなかった再生医療等製品版についてGCP、通知等の内容を適切に反映した雛形を新規に作成したことで、自ら治験を実施しようとする者が作成する手順書が適切かつ効率的に作成できるようになることが期待される。また、手順書作成時の留意点、例示や参照通知等を記載したことによって、以下の効果が期待される。

- ①利用者がこれらの通知等を参照する機会に繋がり、教育トレーニング資料としても活用できる。
- ②通知やガイドラインなどは随時、発出されるものであるため、今回作成した手順書雛形をもとに定期的に通知等を確認し、適切に施設版雛形を見直す品質管理システムの契機としてとらえることも可能である。

3 手順書雛形からの手順書作成について

今回、再生医療等製品版の手順書雛形を新規に作成したが、手順書によってはさらなる工夫が求められる。特



に治験製品の管理に関する手順書については、治験製品の特性に応じて、治験製品製造のための細胞・組織の採取、細胞・組織および製品の運搬や管理、調製の手順等の修正が必要になるため、本WGでは手順書に汎用的な要素を記載するにとどめた。治験開始前に、実際に治験を行うことをシミュレーションし、あらゆる手順が適切に行えるよう、手順書の記載内容に不足がないか検討する必要がある。

手順書雛形を作成する際に留意したことは、手順書を修正した場合、当該内容の他の手順書への影響を相互に確認し、影響を与える場合には、影響範囲を特定して反映したことである。また、用語については、基本的にGCPに記載されている用語を用いたが、GCPに記載されていない場合には、通知で用いられている用語を用い、手順書間で用語の整合性を図った。実際に手順書雛形を使用する際には、治験実施体制によってplayerの名称や用語の定義を独自に用いていることも多く、手順書間で混乱をきたさないよう用語を適切に用いる必要があると考える。

治験を実施する際、今回提示した手順書雛形以外にも検体の取扱いに関する手順書、画像評価に関する手順書等の治験実施計画書に合わせて作成しなければならない手順書が多々存在する。これらの手順書雛形を作成することはできなかったが、今回、手順書の作成および改訂の作業方針を示したことで、新たな手順書を作成する際に参考にすることができると考える。

今回はWGメンバーで検討した結果をまとめたが、今後は2019年5月に公開したJMACCT公開版(医薬品Ver. 5.0/医療機器Ver. 4.0/再生医療Ver. 1.0)の利用者を対象にアンケートを実施するなど、実効性を確認する手立てを考えている。また、今回は作成することができなかった手順書雛形については、アンケートの結果などを踏まえて個別に必要性を検討し、作成の可否を検討することを考えている。

結 論

本WGにおいて、医師主導治験で必要な手順書を適切に作成できるようにするため、JMACCT公開版の改訂を行い、2019年3月時点で最新の通知等を反映した医薬品版、医療機器版、再生医療等製品版の手順書雛形を作成した。さらに、これらの手順書雛形を治験の特性に合わせて適切に修正できるよう、使用する際の注意事項、例示、参考資料を記載した。自ら治験を実施する者をはじめ治験関係者が、今回作成したJMACCT公開版を活用し、適切な手順書を作成することにより、GCPや規制等からの逸脱を減少あるいは防止することができ、品質管

理目標を達成する一助になることを期待している。

文 献

- 1) 日本医師会治験促進センター Website 医師主導治験, <http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/>
- 2) 栗原千絵子, 小池竜司, 岡田潔ほか. 医薬品・医療機器・再生医療等製品の企業主導・医師主導治験における被験者健康被害補償: 共通点・相違点と医法研ガイドライン適用性, Clin Eval 2018; 46: 335-60.
- 3) 一般社団法人 日本再生医療学会. 再生医療等の治療における健康被害補償に関する手引き, 2016年10月: <https://www.jsrm.jp/cms/uploads/2016/11/20161107.pdf>
- 4) 日本医師会治験促進センター Website 治験・臨床研究の実施に役立つお助けツール「被験者保護, データの質確保を目標としたQbDによる実施計画書作成に必要なツール」, http://www.jmacct.med.or.jp/information/kyouiku_dwg.html#h29
- 5) An-Wen Chan, Jennifer M Tetzlaff, Douglas G Altman, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. British Medical Journal, 346, e7586. (日本語翻訳: 折笠秀樹, 津谷喜一郎, 上岡洋晴, SPIRIT 2013 声明: 臨床試験のための標準的なプロトコル項目の規定, Jpn Pharmacol Ther 2017; 45: 1895-904.)
- 6) Kenneth F Schulz, Douglas G Altman, David Moher, et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. (日本語翻訳: 津谷喜一郎, 元雄良治, 中山健夫, CONSORT 2010 声明 ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン, Jpn Pharmacol Ther 2010; 38: 939-47.)
- 7) 医薬品企業法務研究会, 「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」(平成30年版) Ver3.2, https://www.ihoken.or.jp/htdocs/index.php?page_id=137
- 8) 一般社団法人 日本再生医療学会. 再生医療等の治療における健康被害補償に関する手引き, 2016年10月: <https://www.jsrm.jp/cms/uploads/2016/11/20161107.pdf>
- 9) 「治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究」分担研究「医師主導治験等の効率化に関する研究」補足資料(2016年3月作成)
- 10) Project-D Team Kasai, 日本医師会治験促進センター Website お助けツール 医師主導治験における治験調整事務局の標準化・効率化に関するツール http://www.jmacct.med.or.jp/project_d2011/index.html
- 11) DIA TMF Reference Model. <https://tmfrefmodel.com/about/>
- 12) 「データモニタリング委員会に関するガイドライン」(薬食審査発0404第1号 平成25年4月4日)
- 13) 「中間解析実施とデータ・モニタリング委員会運営のためのガイダンス」(製薬協2012年6月)
- 14) 「臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン」(厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業『治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究』班及び大学病院臨床試験アライアンス, 平成27年3月)
- 15) 「治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について」(平成25年7月1日, 事務連絡)
- 16) 「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインという」(平成8年5月1日 薬審第335号)