

実施医療機関と治験依頼者の相互理解に基づく「治験実施計画書作成の手引き」の作成

— 実施医療機関／治験依頼者連携治験の効率向上プロジェクト —

○丸山秩弘、佐野夕子、田中宏美、大西美穂、大山典子、下辻恒久、土井敏行、徳本麗子、信谷宗平、高島理

これまで、実施医療機関（以下、医療機関）・治験依頼者間（以下、依頼者）の意見交換会は種々開催されているが、その多くは単発的で、1つのテーマについて継続して検討を行う意見交換会は少ない。そこで、大阪共同治験ネットワーク、大阪医薬品協会、治験推進研究会を中心に、本プロジェクトを立ち上げ、約1年間、月1回の頻度で、治験現場で遭遇する様々な問題点について検討、意見交換を行った。今回これらの検討結果がまとまったので発表する。

【目的】

治験は依頼者が作成した治験実施計画書を用いて実施されているが、医療機関は、治験実施計画書作成の背景や計画の意図がよく汲み取れないことがあった。そこで、医療機関と依頼者が意見を交わし、両者が使いやすい「治験実施計画書作成の手引き」を作成する。

【方法】

医療機関側22名と依頼者側7名が、2009年に大阪医薬品協会が作成した「アンケート結果を基にした治験実施計画書作成の手引き」を用いて、医療機関の要望、それに対する依頼者の対応等について意見交換を実施した。

【結果】

治験実施計画書に対する医療機関側の要望のうち、特に多かった以下の3点の検討結果を報告する。

- 依頼者は治験総括報告書の作成を視野に入れて項目を並べていたが、実際の業務の流れと記載の順番が異なり、医療機関では使いにくいものとなっていた
- 治験スケジュール表の記載が不十分であった
- 治験実施計画書の表現が依頼者ごと、試験ごとで様々であり、誤解が生じやすかった

検討1. 治験実施計画書の構成

<医療機関側の要望>

○治験実施計画書に記載されている順序や内容は依頼者ごとで異なるが、治験実施の業務上の流れに沿った構成にすることで、医療機関が理解しやすくなる。

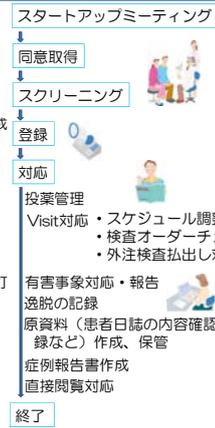
<依頼者側の対応>

○治験実施計画書は、『治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン』に基づき、各依頼者ごとで記載すべき内容や順序を検討しているため、統一されていなかった。医療機関での業務の流れを考慮した順番にすることは可能である。

<Before>

- 目次
- 治験実施計画の経緯
- GCPの遵守
- 治験実施体制
- 治験の目的
- 被験者の選択
- 被験者スクリーニング名簿及び被験者名簿の作成
- 被験者の同意取得及び情報提供
- 治験薬
- 治験の全体的デザイン
- 調査・観察項目及び実施時期
- 被験者の安全性の確保
- 中止基準と手順
- 症例固定
- 統計解析
- 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂
- 治験の終了又は中止及び中断
- 原資料等の直接閲覧
- 治験の品質管理及び品質保証
- 治験の倫理的実施
- 記録等の保存
- 金銭の支払い及び保険
- 公表に関する取決め
- 参考文献

医療機関での業務の流れを考慮した順番に



<After>

- 目次
- 治験実施計画の経緯
- 治験の目的
- 治験デザイン
- 被験者の選択
- 被験者の同意取得の時期と方法
- 被験者の登録
- 治験薬
- 併用薬及び併用療法
- 評価項目
- 調査・観察項目及び実施時期
- 中止基準と手順
- 被験者の安全性の確保
- 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂
- 治験の終了又は中止及び中断
- 症例報告書
- 原資料等の直接閲覧
- 統計解析
- 治験の品質管理及び品質保証
- 治験の倫理的実施
- 記録等の保存
- 金銭の支払い及び保険
- 公表に関する取決め
- 治験実施体制
- 参考文献

「2.経緯」と「5.目的」は並んで記載されているほうが理解しやすい

「14.症例固定」は、「15.統計解析」にまとめ、「19.原資料等の直接閲覧」のあとに記載

「3.GCPの遵守」は本項目にまとめた。

「4.実施体制」は後方へ

検討2. 治験スケジュール表

時期	スクリーニング	Visit 1	Visit 2	Visit 3 (終了時)	中止時
試験日 (許容範囲)	1日目	3日目	4,5日目	8日目 (-2,+1)	(+3)
同意取得	投与前	投与後			
診察	●	●	●	●	●
被験者特性の調査	●				
登録	●				
治験薬投与	← 1日2回, 5日間 (1~5日目) →				
患者日誌	体温測定 ← 1日4回 → (1~3日目)		← 1日2回 → (4~8日目)		
ウイルス罹患症状重症度の評価	●		← 1日2回 (1~8日目) →		
臨床検査	●	●	●	●	●
バイタルサイン	●	●	●	●	●
心電図検査	●	●	●	●	●
有害事象		← ● →			

<医療機関側の要望>

検査実施の有無だけでなく、項目に詳細な注釈を付け、スケジュール表だけで検査方法・項目が分かるように。

<依頼者側の対応>

以下のような注釈を付けて対応する。

(例)

○性別、生年月日、身長、体重、迅速診断キット、血清抗体価評価を記録する

○治験薬の投与時刻を記録する

○腋窩温を測定する。中止時は、中止時点までの体温を測定する

○血圧 (座位)、脈拍 (座位) を測定する

<医療機関側の要望>

Visitごとに実施する詳細な説明を追加して欲しい。

<依頼者側の対応>

以下のような説明を追加可能だが、治験実施計画書内の他の箇所との重複が増え、結果として整合性にミスが出やすくなることはご理解ください。

(例)

1. 1日目 (Visit 1、スクリーニング)

1.1 投与前

- 同意取得
- 診察
- 被験者特性の調査：性別、生年月日、身長、体重
- 臨床検査
 - 血液学的検査：WBC、RBC、Hb、Ht、PLT、好中球…
- バイタルサイン：血圧、脈拍
 - 水銀血圧計使用、安静時座位にて測定
- 12誘導心電図検査
 - 心電計を用いて測定、中央測定機関へ伝送する (心電図マニュアルに従う)
- 登録
- 患者日誌記載：体温測定 [1日4回 (朝、昼、夕、夜)]

検討3. 誤解を生じやすい表現

<医療機関側の要望>

1. 併用禁止薬

- 薬効分類で記載されていることが多いが、特に代謝系では成分で記載して欲しい。
- 抗生剤や消炎鎮痛剤について、外用薬が併用禁止の場合は明記して欲しい。
- 併用禁止薬・療法について「除外基準」欄と「併用禁止薬・療法」欄の両方に記載されている場合、両方の記載内容が整合するようにして欲しい。

2. 治験依頼者間で定義が異なるので明記、可能なら依頼者間で統一して欲しい内容

○日数の数え方や定義

- (例) ・一番初めのVisitはVisit 0か、Visit 1か
 - ・治験開始日は0日目か、1日目か
 - ・1ヶ月は28日か、30日か

<依頼者側の対応>

状況によって異なることもあるが、そのような問題があることは認識した。今後の課題としたい。

3. 選択/除外基準

- 対象疾患の組み入れ条件に重症度の区別がある場合は、その定義を明確にして欲しい。(検査測定値、合併症等)
 - ・患者除外基準が臨床にそぐわない場合がある
 - ・臨床の重症度とGradeが異なる場合がある

※以下のような場合、判断できないため依頼者への問い合わせが発生する

- (例1)「甲状腺機能亢進症等の重篤なホルモン異常のある患者」
 - ⇒何が「重篤なホルモン異常」なのか？
- (例2)「鬱病、統合失調症等の精神疾患により入院歴を有する患者、又は薬物治療をうけている患者」
 - ⇒精神疾患にも適応のある薬剤 (睡眠薬等) を別の目的で使用している場合は？
 - 診断がついていないが薬物療法を行っている場合は？

4. 具体的に記載して欲しい内容

- 投与期間、投与量、投与時期および投与方法
 - (例) ・飲み忘れ時の対応、飲み忘れ期間の許容範囲
 - ・投与スケジュール：1日目のスクリーニング検査後投与を開始する場合、1日2回朝夕の服薬にあたり朝の服薬が遅くなる。その後の服薬スケジュールはどうなるのか。
- 投与量の変更や被験者への指示事項
 - (例) ・増量可否の判断
- 検査項目
 - (例) 院内検査 or 集中検査、検体種類、定性 or 定量、画像診断の種類・部位・撮影条件、使用機器について院内 or レンタル、検査実施にあたり実施者認定の要否 (特に眼科)
- 治験薬の保管・管理方法で、「室温」と記載するより温度を明記して欲しい。

【結語・今後の方針】

医療機関側は、治験実施計画書に対する要望を依頼者側に伝えるだけでなく、依頼者側の作成意図を知ることができ、依頼者側も医療機関側の要望を知ることができた。さらに、両者で対応可能な範囲について意見交換ができ、今回の検討会は非常に有意義であった。

これらの検討結果を踏まえ、「治験実施計画書作成の手引き」を現在作成中であり、完成後公開する予定である。依頼者が本手引きを参考に治験実施計画書を作成することにより、より効率的な治験実施の一助になることを期待する。今後はさらに、本手引きを発展させ、医師主導試験実施時にも医療機関が活用できるようにしていきたい。

検討参加者

丸山秩弘、佐野夕子、田中宏美 (大阪大学医学部附属病院)、大山典子、安井麻里子 (大阪府立急性期・総合医療センター)、下辻恒久 (大阪府立成人病センター)、土井敏行 (国立病院機構 東近江総合医療センター)、木島おどり (国立精神・神経医療研究センター)、北川智子 (国立病院機構 南和歌山医療センター)、石山薫、小野恭子、辻本有希 (国立病院機構 大阪医療センター)、徳本麗子 (株式会社イービーメント)、大西美穂 (サイトサポート・インスティテュー株式会社)、信谷宗平 (大阪共同治験ネットワーク)、舟橋恵子 (松原メイフラワー病院)、高島理、高井和子 (塩野義製薬株式会社)、鈴木昌尚、奥村薫 (シミックホールディングス株式会社)、應永宣代 (丸石製薬株式会社)、樋口律子 (扶桑薬品工業株式会社)、他7名

本演題発表に関連して、開示すべきCOI (Conflict of Interest) 関係にある企業等はありません