

臨床研究実施において用いた 各種文書の解説・作成の留意点

パイロット試験WG
前田 達志

株式会社 三和化学研究所
臨床開発部

目次

- 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
- 倫理指針と規制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
- 本試験の組織構成と流れ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
- 医療機関への申請書類(資料1～資料9)・・・・・・・・・・・・ 10
- 実施用ファイル・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
- その他の書類・資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30

緒言

欧米人に関するアスピリンの血小板反応性の多様性や個人差を遺伝子レベルで検討した報告は蓄積されつつあるが、日本人に関する報告はほとんどない。

そこで、**SNP (次頁参照)**を指標として、**アスピリンを服用した際の血小板反応性の個人差と関連する遺伝子**を検討するために本試験を計画した。

本結果は、将来的に「**必要な患者に必要な薬剤を必要な期間、必要な投与量を投与する**」といった医療、すなわち個別化医療の達成につながることを期待する。

血小板反応性に関連する分子の遺伝子と解析予定SNP

9 遺伝子、24 SNPs

シクロオキシゲナーゼ - 1(COX1):PTGS1

A-842G

C50T (Pro17Leu)

C22T (Arg8Trp)

C714A (Leu237Met)

C1446A (Val481Ile)

シクロオキシゲナーゼ - 2(COX2):PTGS2

G-765C

C-163G

T10G

トロンボキサンA2受容体:TBXA2R

G179T (Arg60Leu)

C795T

T924C

血小板膜糖蛋白GPIa :ITGA2

C807T (Phe224Leu)

G873A (Thr246)

A1648G (Lys505Glu)

血小板膜糖蛋白GPIb :GP1BA

C-5T

C1018T (Thr145Met)

血小板膜糖蛋白GPIIb/IIIa :ITGB3

T1565C (Leu33Pro)

血小板膜糖蛋白GPVI :GP6

Ser119Pro

Lys217Glu

Thr229Ala

Gln297Leu

His302Asn

凝固系第13因子(FactorXIII):F13A1,F13B

Val34Leu

血小板活性化因子脱水素酵素(PAF-AH):

PAFAH

G994T (Val279Phe)

**パイロット試験を実施した
もう一つの意図は？**

**実際に試験を経験することによ
自社でPG試験を実施するための
ノウハウを獲得する。**

本試験は次の指針等に準じて実施した

「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則

「臨床研究に関する倫理指針」

(2003年7月16日:厚生労働省 告示第255号)

「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」

(2000年6月14日:科学技術会議生命倫理委員会)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」

(2001年3月29日:文部科学省、厚生労働省、
経済産業省)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、
「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」

★ SNPs関連研究を含む遺伝子解析研究(試験)は、上記倫理指針及び基本原則を遵守することが求められている

・ 要点

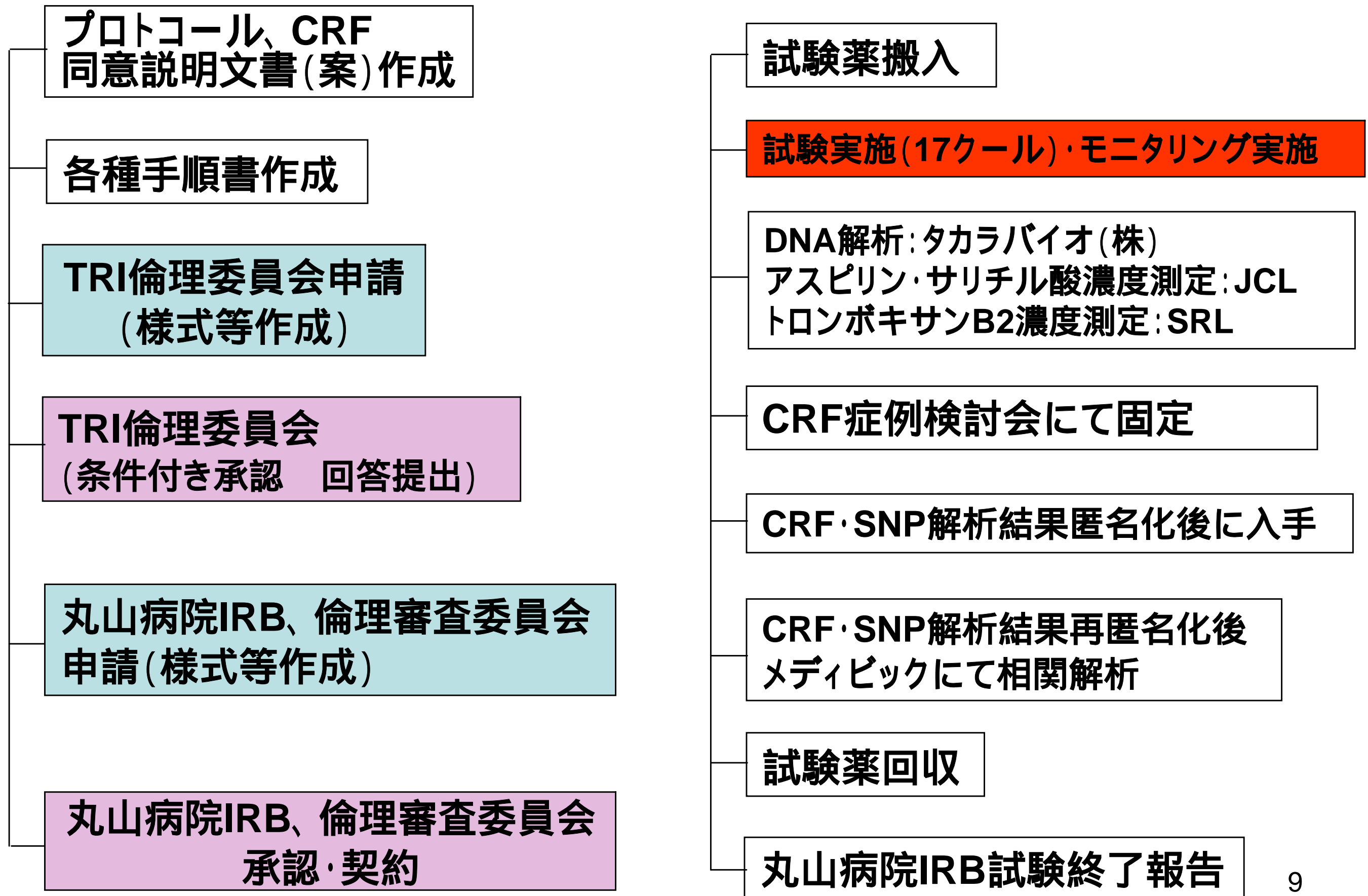
- インフォームドコンセント
- 個人情報情報の保護
- 倫理審査委員会
- 守秘義務
- 遺伝カウンセリング体制の整備

臨床研究・治験・市販後臨床試験に適応される規制

		臨床研究	治験	市販後臨床
全般的な倫理に関する	ヘルシンキ宣言			
	薬事法			
薬事法	省令GCP			
	局長通知 課長通知			
	答申GCP			
	市販後調査GPMSP		×	
遺伝子関連	ゲノム研究基本原則			
	ヒトゲノム3省指針			
	個人情報保護法			

- ・倫理面では昨年7月の倫理指針「臨床研究に関する倫理指針」(2003年7月16日:厚生労働省 告示第255号)
- ・基本原則および3省指針は臨床研究向けに策定されたものであり、現状で治験(市販後臨床)は対象外。
- ・治験はGCP遵守の姿勢であるが、遺伝子関連を網羅していないため基本原則および3省指針をとりあえず遵守。しかし全てを遵守すると作業は煩雑となり、現実的には困難となる。

試験実施経過の概要



丸山病院治験審査委員会、丸山病院倫理審査委員会 に提出した審査用資料

資料1：試験薬概要：アスファネート錠81mg使用上の注意

資料2：臨床研究実施計画書 (TRI倫理委員会で承認を得たもの)

資料3：症例報告書

資料4：同意文書 及びその他の説明資料
(TRI倫理委員会で承認を得たもの)

資料5：被験者の募集手順に関する資料

資料6：被験者の健康被害に対する補償に関する資料

資料7：試験責任医師及び試験分担医師の履歴書

資料8：予定される試験費用に関する資料

資料9：被験者への支払いに関する資料

資料1：試験薬概要：アスファネート錠81mg 使用上の注意

使用薬剤が **治験薬であれば治験薬概要書**
市販後臨床試験であれば添付文書

アスファネート錠を試験薬として使用することを中北薬品(株)へ
文書にて報告し、面談にて了承も得た。

試験終了後、安全性について報告すべき重篤な有害事象はなかつたことを報告する。

資料3：症例報告書

通常の治療と異なる点1 被験者同意の欄が3箇所

- ・ アスピリンに関する臨床研究
- ・ 遺伝子解析に関わる同意の留意点
 - 遺伝子解析の内容に関する同意
 - 試料の保存, 廃棄, 匿名化のレベルに関する同意
- ・ 本臨床研究における同意の方法, 内容
 - 狭義の同意
 - ・ 遺伝子解析研究(本研究)への協力について
試料は連結可能状態である. 包括的同意がなければ試験終了後に廃棄される.
 - 包括的同意
 - ・ 本研究に関連する遺伝子解析研究への利用の協力
 - ・ 試料は連結不可能状態である. 永久保存される. (使いきるまで)

資料3：症例報告書

通常の治験と異なる点2

- ・被験者識別コード欄は、CRF固定後に個人情報管理者(丸山病院)により匿名化コードラベルを貼付することにより匿名化(第一次匿名化)される。
- ・症例報告書に貼付される各種検査伝票に被験者個人が特定されるもの(次頁参照)がある場合はそれらをマジックインク等でマスキングする。
- ・相関解析実施機関へ提出する際は、第一次匿名化コードを試験依頼者側の個人情報管理者により再匿名化(第二次匿名化)するというより厳格な手法を選択した。
- ・匿名化作業は多大となるが、試験中の症例識別が容易(CRFが分冊であったり、一時的にコピー取る際に)であり、転記ミス等を防ぐためにも、全ての頁に被験者識別コードを付けるのが望ましい。

資料3：症例報告書

通常の治験と異なる点3

CRF固定後に個人情報管理者によりマスキングしなければならない項目

- 被験者イニシャル
 - － 被験者識別コード
 - － スクリーニング番号
 - － 被験者の生年月日
 - － 年齢
 - － 各伝票の固有の識別番号(受付番号など)

資料3：症例報告書

通常の治療と異なる点4

薬効(フェノタイプ)とSNP(ジェノタイプ)との相関関係を解析する

- ・薬効(フェノタイプ)のデータは症例報告書
- ・SNP解析結果はSNP解析実施機関よりSNP解析検査結果報告書として提出される

症例報告書中には遺伝子情報は一切含まれない

医療情報(症例報告書)と遺伝子情報(SNP解析結)は別々の報告書とする

CRF作成に関するプロトコール中の記載

24.1. 症例報告書の作成について

24.2. 遺伝子情報について

遺伝子情報については、上記の症例報告書とは別

に報告書を作成し、実施医療機関の個人情報管理者が管理する。

資料4：同意文書及びその他の説明資料 (基盤整備WGで作成)

- ・アスピリンに関する臨床研究について
- ・遺伝子解析研究への協力について
- ・本研究に関連する遺伝子解析研究への利用の協力
- ・「遺伝子解析研究への協力」の同意撤回文書

試験責任医師は試料廃棄指示書を作成し、個人情報管理者の管理表に基づき該当する資料を速やかに廃棄する。

資料5：被験者の募集手順に関する資料

ボランティアの人権や福祉

試験計画の概要

ボランティアの管理

ボランティアへの謝礼金

具体的行動のフローシート

資料6：被験者の健康被害に対する補償に関する資料

生産物賠償責任保険の付保証明書 (試験PL保険及び試験補償責任保険)

本試験がPGxを用いた試験であることや、コンソーシアムという法人格を持たない研究組織であることが、保険加入の障害となったり、保険料上乘せの要因とはならなかった。

むしろ保険会社側は、今後この分野の進展をビジネスチャンスと捉え積極的な姿勢であった。

三井住友海上火災保険株式会社と東京海上火災保険株式会社の2社で交渉したが、前者は対応可という回答のみであり、後者と契約した。

資料6：被験者の健康被害に対する補償に関する資料 (つづき)

- ・ **JPGCで準備した資料**
 - ・ **試験実施計画の概要**
 - ・ **臨床研究における被験者の補償に関する基準**
- ・ **金額：賠償保険と補償保険合わせて約50万**
試験薬がアスピリンで安全性のリスクが少ないため
通常の第Ⅰ相試験と変わらない金額であった。

(三井住友火災からは金額の提示は受けていない)
- ・ **保険期間：2004年4月～2005年3月**

資料7：試験責任医師及び試験分担医師の履歴書

本試験で必要な検査(出血時間・血小板凝集能)が実施でき、個人情報管理者と倫理審査委員会の設置が施設選定のポイント

担当医師が遺伝子に関する専門性を有するかを考慮した施設選定はしていない。

試験実施施設の選定については、実際には予算的な要因が大きく、相見積りをとって選定した。

(丸山病院、日本臨床薬理研究所、新日本科学)

資料8：予定される試験費用に関する資料

試験実施施設(丸山病院)への費用のうち倫理審査委員会の費用が加算されている。

別途: TRI倫理委員会費用

SNP解析費用: タカラバイオ(株)

アスピリン・サリチル酸濃度測定: JCL

トロンボキサンB2: SRL

相関解析費用(メディビックとTRI相関解析ソフト使用料)

その他: 服薬記録器(コンプライヤー)使用に関わる費用

(入院期間外の服薬状況管理のため中島先生の推奨を受け使用した。)

資料9：被験者への支払いに関する資料

遺伝子解析の可否、承諾範囲を査定としない。

試験実施のために試験担当医師、試験事務局へ提出した書類・資料(実施用ファイル)

- 臨床研究実施計画書、症例報告書、同意説明文書
- 選択基準・除外基準・年齢早見表
- 調査・検査・観察スケジュール・業務分担表
- 出血時間測定方法
- 血小板凝集能測定方法
- 試験薬の管理に関する手順書
- 重篤な有害事象に関する報告用紙

・SNP解析に係る資料(実施用ファイルその2)

検体匿名化依頼書 / 遺伝子検査依頼書(3枚綴り)

その1: 検体匿名化依頼書; 試験責任医師控

その2: 検体匿名化依頼書; 個人情報管理者控

その3: 遺伝子検査依頼書; タカラバイオ送付用

丸山病院個人情報管理者 (小杉晃弘 薬局長) タカラバイオ(株)遺伝子検査センター

- ・試験責任医師が被験者の文書同意取得を記名・捺印にて確認する欄を設定。(その3)
- ・被験者識別コード欄は、その上に個人情報管理者により検体匿名化番号コード(タック紙)を貼付。

・SNP解析に係る資料(実施用ファイルその3)

検体・症例報告書匿名化の手順書 (基盤整備G菅原氏が詳細に報告)

1. 検体(血液)の連結可能匿名化
2. 症例報告書の連結可能匿名化
3. 連結不可能匿名化
4. 同意撤回時の手順

・SNP解析に係る資料(実施用ファイルその4)

遺伝子解析における検体採取および搬送手順書

(基盤整備G畹田氏が作成)

1. 採血およびラベル記入
2. 遺伝子検査依頼書および個人情報管理
3. 採血後の全血保存条件
4. 検体受領書
5. 搬送条件
6. 契約搬送会社
7. タカラバイオでの搬入
8. タカラバイオからのSNP解析検査結果報告書

実施用ファイルその5

TBxB2濃度測定用検体の採取及び搬送手順書

SRL作成

(採血・ラベル記入・検査依頼書・サンプル保存条件・検体受領書・搬送条件・搬送担当者)

アスピリン・サリチル酸濃度測定用検体の採取及び搬送 手順書 JCL作成

(採血・ラベル記入・血漿の保存条件・検体の授受・搬送条件・JCLでの受領)

本パイロット試験実施のために 丸山病院にて準備・作成された書類・資料

- ・丸山病院：個人情報管理者の手順書
(基盤WG菅原氏が作成した匿名化手順書を充当)
- ・丸山病院におけるヒト遺伝解析試験に関する規則
(2004年2年1月)
- ・丸山病院倫理審査委員会手順書

本試験で使用されたその他の書類・資料

1. 試験依頼者

試験依頼関係

- ・試験依頼書(JPGGC代表 丸山病院長) 2004年2月17日付け
- ・契約書(JPGGC代表 丸山病院長)
- ・費用に関する覚書(JPGGC代表 丸山病院長)
- ・臨床研究実施計画書についての合意書 2004年2月10日付け
(JPGGC代表 丸山病院試験責任医師)

今回は臨床研究ということで規制当局への届け出(治験届)は実施していない。

2. 医療機関

丸山病院治験審査委員会(丸山病院IRB)に関する書類

治験審査結果報告書(写)(IRB委員長 病院長)

試験依頼者、試験責任医師宛ての通知書

その他試験実施に際し入手した書類

- ・試験責任医師・試験分担医師 署名・印影一覧 (2004年2月25日)
- ・試験協力者 署名・印影一覧 (2004年2月25日、2004年4月2日)
- ・臨床検査の基準値一覧 (2004年3月16日)
- ・業務分担表 (2004年4月2日、2004年5月8日)
- ・臨床研究担当者 指名リスト (2004年4月2日)
- ・試験薬確認書:試験開始前(納品時:試験薬管理者 JPGC)
(2004年4月14日)

2. 医療機関つづき

丸山病院倫理審査委員会

(本試験依頼に先立ち、丸山病院内に設置して頂いた)

通常の治験と同様事前に構成委員、活動状況を確認した

入手資料:丸山病院倫理審査委員会活動記録(写し) 2004年2月25日付け
(委員長 病院長)

委員の適格性(専門性:遺伝子に係る科学的知識及び倫理的知識)
について基盤整備WG佐々木氏により評価され問題ないと判断された。

・丸山病院倫理審査委員会 審査結果報告書(写)

(倫理審査委員会委員長 病院長)

試験依頼者、試験責任医師宛ての通知書はなし

(同じ内容であり治験審査委員会の通知書で対応される)

治験審査委員会と倫理審査委員会のメンバー表

治験審査委員会

委員長: 古橋三義(丸山病院 内科医長)

坂口周吉(無職:元浜岡病院長、院外)

大橋善三郎(無職:元会社役員、院外、非専門)

原田すず子(丸山病院総看護師長)

松村久之(丸山病院事務次長、非専門)

原陽三郎(弁護士、院外、非専門)

西村英利子(丸山病院内科医師)

小杉晃弘(丸山病院薬局長)

倫理審査委員会

委員長: 古橋三義(院内;人文社会学面有識者に相当)

坂口周吉(院外;自然科学面有識者)

原陽三郎(院外;人文社会学面有識者)

水野邦子(幼稚園副院長:院外;一般立場)

原田すず子(院内;自然科学面有識者に相当)

小杉晃弘(院内:個人情報管理者)

3. TRI倫理委員会

・ SOP: 臨床研究情報センター倫理委員会規定 (2003年9月25日施行)

・ 委員名簿 (2004年4月1日現在)

委員長

青文字は出席者

氏名	所属・職名	備考
丸山英二 ()	神戸大学大学院法学研究科教授	人文社会分野
後藤昌司	医学統計研究会代表世話人	自然科学分野
妹尾美智子	神戸市婦人団体協議会専務理事	一般
中原和之	弁護士	人文社会分野
中山健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康 医学系専攻健康情報学分野助教授	医学分野
西田芳矢	神戸市医師会副会長	医学分野
西森三保子	神戸大学大学院医学系研究科 保健学専攻非常勤講師	人文社会分野
森崎隆幸	国立循環器病センター研究所 バイオサイエンス部長	医学分野
西尾利一	先端医療振興財団	医学分野
川崎裕昭	先端医療センター長代行・病院長 先端医療振興財団事業化推進部長	一般

審議内容の概略も含めHP上で公開され閲覧可能

3. TRI倫理委員会への申請

様式1: 研究の審議申請について(表紙) 2004年1月13日付け
(JPGC代表 臨床研究情報センター長)

様式2 - 1: 研究審議申請書(課題名、期間、概要、実施施設)

様式2 - 2: 研究における倫理的配慮その他について

個人の人権擁護、同意取得方法、利益・不利益・危険性・貢献、
負担軽減費の支払い

添付資料; 臨床研究実施計画書、同意文書及びその他の説明文書
被験者への支払いに関する資料

様式2 - 3: 個人情報保護について

- ・ 個人情報を取り扱う業務を所掌する組織の名称と体制
- ・ 個人情報の収集方法、利用目的、項目及び処理の方法
- ・ 個人情報の提供を行う予定がある場合の、目的、当該情報の受領者又は受領者の組織の種類及び属性

3 . TRI倫理委員会の対応

- 第5回倫理委員会は、2004年1月29日に開催。
- 倫理委員会では以下の問い合わせがあったが、文書回答にて承認を得られた。
 - 1 . 丸山病院の概要について書面で提出
 - 2 . JPGCとTRIとの関係について書面で提出

入手資料

- 審議結果通知書（倫理委員長 JPGC代表:2004年2月19日）
- 議事録

ノウハウとは？

臨床研究(治験・市販後試験)を実施
するための指針や規制を、

具体的な書類・資料の作成と行動へ
適応および反映させる判断力。