

治験で求められる原資料の考え方

大阪大学医学部附属病院
未来医療開発部
臨床研究センター
特任講師 田尻 貴裕

皆さんが服用している薬や患者さんに渡そうと している薬は信用できますか？



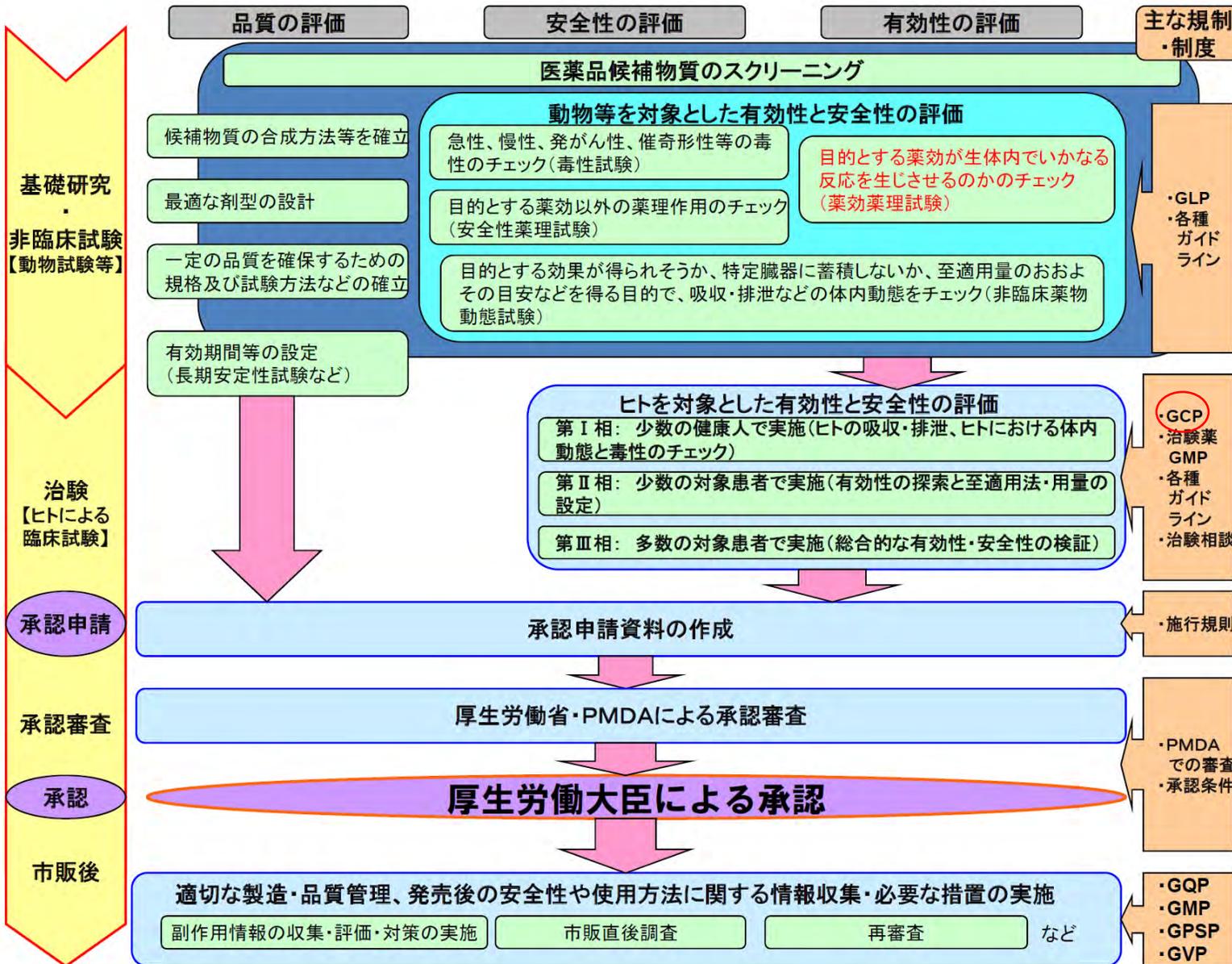
医師が処方して
くれたから？

昔から使われて
いるから？

効いているから？

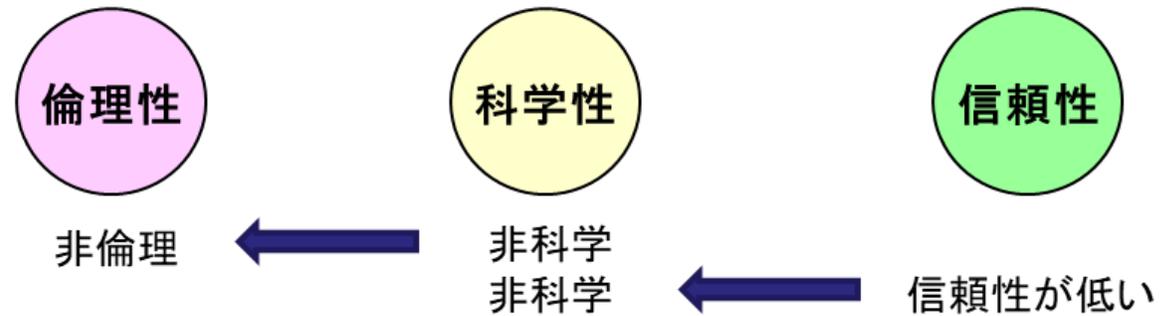
国が認めている
から？

一般的な医薬品の基礎研究から承認審査、市販後までの主なプロセス



GCPとは「Good Clinical Practice」の略で、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

臨床研究の前提（すべての臨床研究に共通）



倫理性・科学性・信頼性は、臨床研究の品質の重要な要素であり、その程度は臨床研究の目標に依存する

品質とは：本来備わっている特性の集まりが要求事項を満たす程度
(ISO9000 用語の定義)

臨床研究の目標は、例えば

- ・既存の診療上の方法に関する新しい臨床的エビデンスを得ること
→ 目指した学術雑誌に論文が掲載される、倫理指針
- ・診療上の新しい方法を開発すること → 治験
→ 医薬品等が、厚労省・PMDAの審査に適合し、承認される、GCP

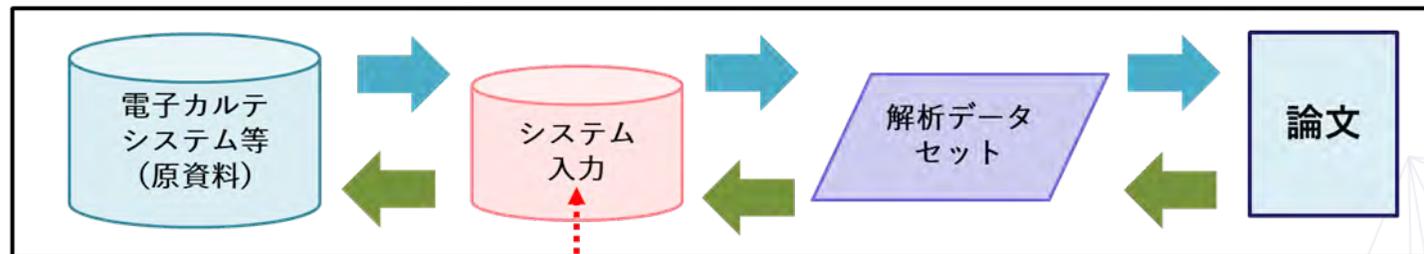
臨床研究におけるデータ管理の最小要件

臨床研究における『データ管理の最小要件』

⇔ 『データの品質とトレーサビリティ確保を実現させるために必要となる行為』

トレーサビリティとは：論文に使用されたデータから原データが再構築できること

- ➡ 青の矢印の流れで操作したことを記録に残して、
- ➡ その記録を辿れば、原データにたどり着けること。



Electronic Data Capture (EDC) システム / Excel など

「原資料」と「原データ」の定義

原資料	原データ
<p>治験の事実経過に係る情報や症例報告書等の元となる文書、データ及び記録 （例：病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び治験に関与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録等）をいう。</p>	<p>治験における臨床所見、観察の記録又はその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、治験の再現と評価に必要なもの。 原データは、原資料（元の記録又はその保証付き複写）の中に含まれる。</p>

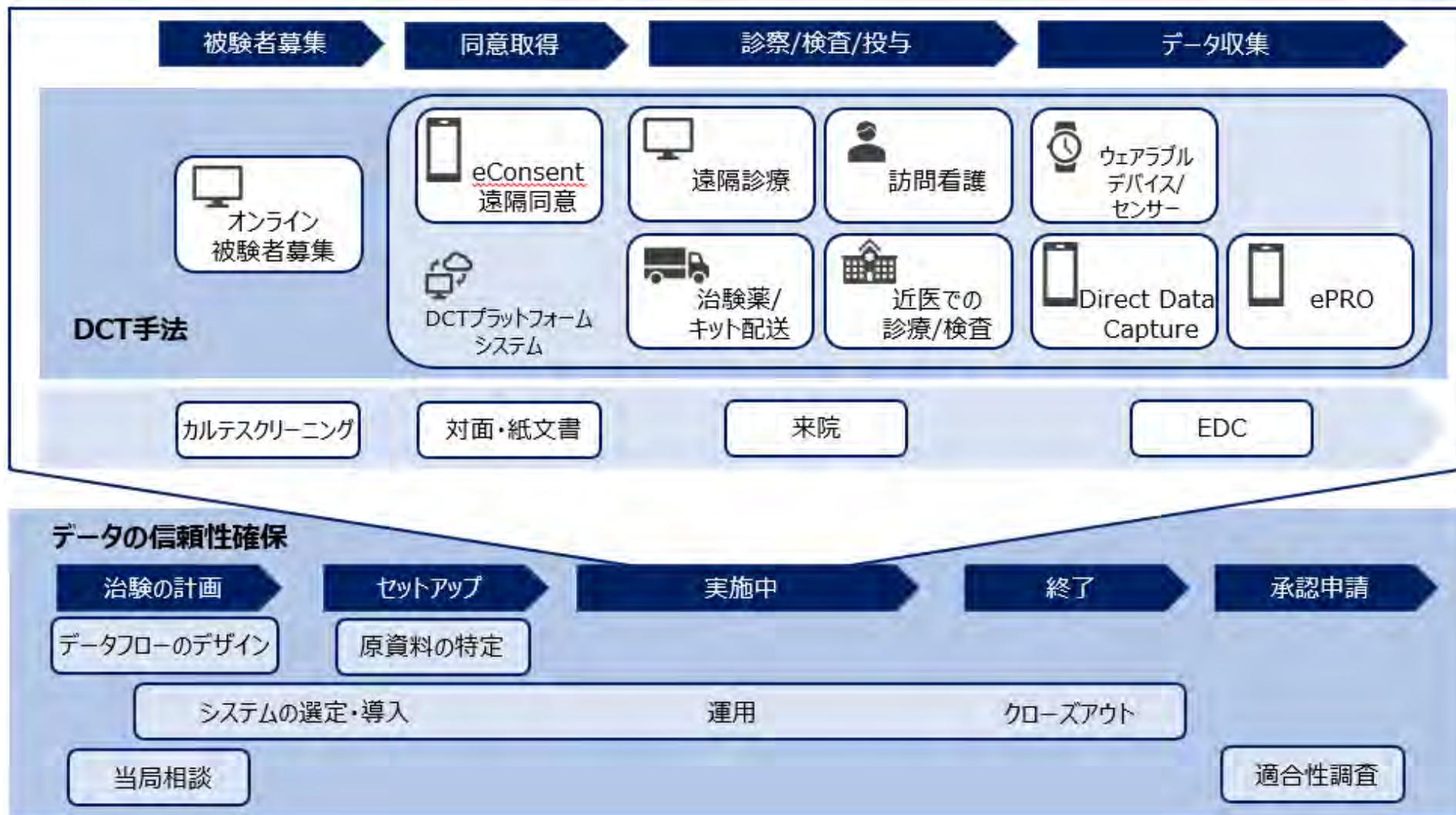
原資料はALCOA(CCEA)に従って作成する。

治験においては、CRA（モニター）、監査担当者、PMDA、FDA、EMAの調査員、査察官などに直接閲覧されることを前提とした記録の作成が必要です。そのため、診察時に記録を残す時は、正確で、矛盾なく、そして対応が完結している記録を残してください。(ICH-GCP E6(R2) 4.9.0にも明記)

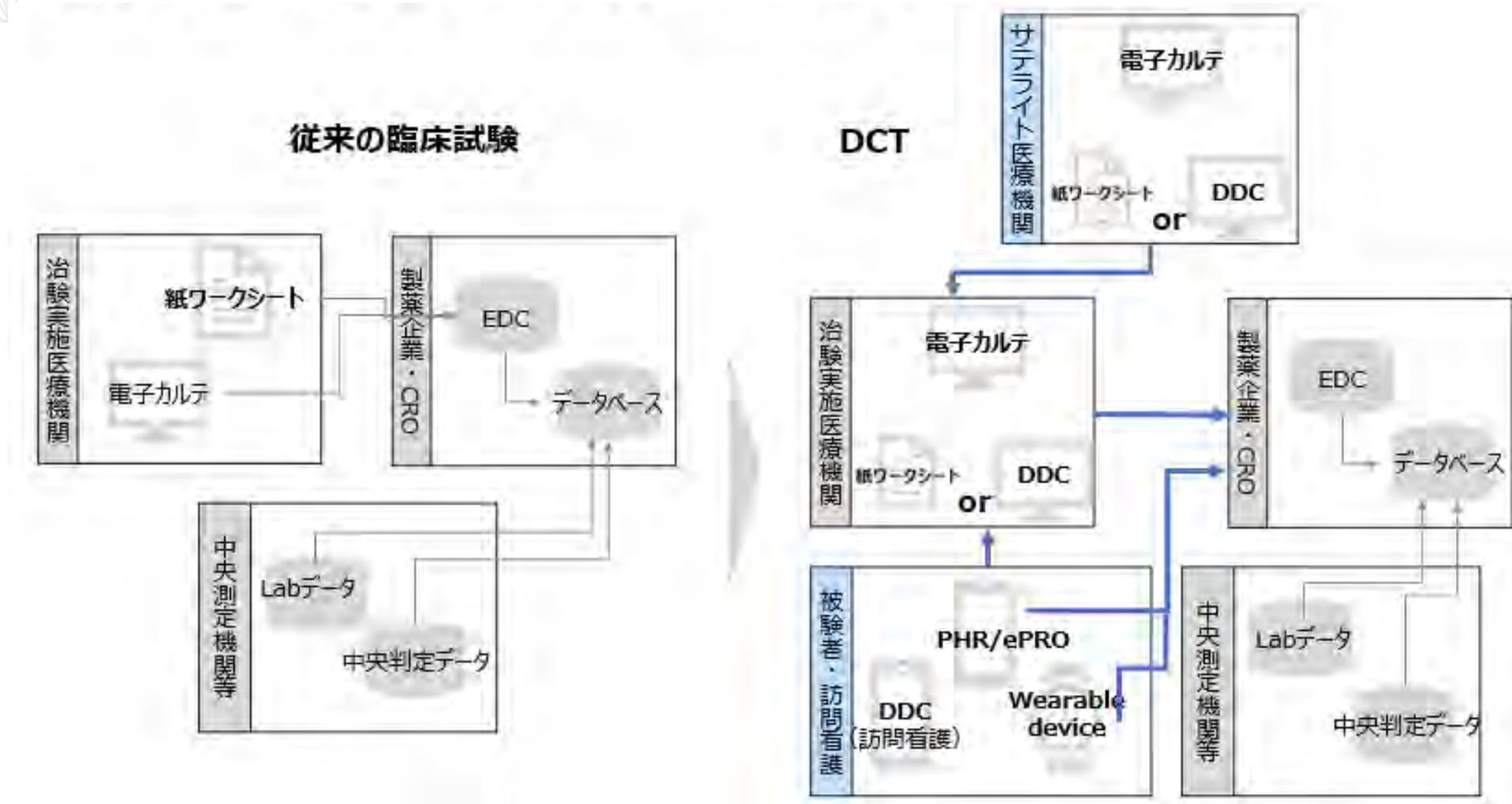
- ✓ **A**ttributable（帰属性）：帰属/責任の所在が明確である。記録者の署名と日付が必要。
- ✓ **L**egible（判読性）：判読/理解できる。
- ✓ **C**ontemporaneous（同時性）：同時である。遅滞なく記録が残っている。
- ✓ **O**riginal（原本性）：原本である。
- ✓ **A**ccurate（正確性）：正確である。
- ✓ **C**omplete（完全性）：完結している。
- ✓ **C**onsistent（一貫性）：原資料間に矛盾がない。紛らわしい記載がない。
- ✓ **E**nduring（耐久性、普遍性）：永続的である。
- ✓ **A**vailable when needed（可用性）：必要時に取り出せる

データの信頼性確保→誰が、いつ見てもわかる原データの記載が不可欠

DCTの全体像



従来の臨床試験とDCTにおけるデータの流れの比較



「DCTにおけるデータの流とその信頼性確保」
日本製薬工業協会

例) 治験で求められるデータについて

【Vital Signs】バイタルサイン

1. Vital signs measured on (time optional) バイタルサインの測定日 (時間は任意)	20 / / at :
2. Temperature 体温	_____ °C
3. Heart rate (ventricular response)心拍数	_____beats/min
4. Blood pressure 血圧	/ mm Hg
5. Respiratory rate 呼吸数	_____breaths/min

【Body measurements】患者背景の調査

6. Height 身長	_____ cm
7. Weight 体重	_____ kg
8. O2 saturation (most recent before randomization) 酸素飽和度	_____% <input type="radio"/> room air (室内気) <input type="radio"/> on oxygen therapy (酸素療法)

<サテライト機関からの情報>

2024/2/2
8:30測定
 BP: 115/70、P: 58
 体温: 36.8度
 呼吸数: 12回/分

身長: 178.2cm
 体重: 68.5kg
 SpO2: 98% (室内気)

例) 治験で求められる有害事象のデータについて

No.	
有害事象名	
発現日	/ /
重症度 (最悪時) (CTCAEグレード)	<input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4 <input type="checkbox"/> Grade 5
重篤性	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤
重篤な有害事象	<input type="checkbox"/> 1. 死に至るもの <input type="checkbox"/> 2. 生命を脅かすもの <input type="checkbox"/> 3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの <input type="checkbox"/> 4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの <input type="checkbox"/> 5. 先天異常・出生異常を来すもの <input type="checkbox"/> 6. その他の医学的に重要な状態
治験薬との因果関係	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> 関連なし
治験薬に関する処置	<input type="checkbox"/> 投与中止 <input type="checkbox"/> 投与量変更せず <input type="checkbox"/> 休薬 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず
転帰	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 回復したが後遺症あり <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明 不明の場合の理由:
転帰日	/ /

<サテライト機関からの情報>

① 最近、風邪気味とのこと。薬を服用したとのこと。

② 3/2より、風邪気味、頭痛、のどの痛みがある。現在も継続中。PL顆粒、メジコン錠、ムコダイン錠を服用した。

有害事象とは？



- 有害事象とは？

治験薬又は製造販売後臨床試験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候を言う。

※治験薬との合理的な可能性、因果関係の有無に係らず報告が必要です。

- 副作用とは？

治験薬と有害事象との間に、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

※添付文書に反映されるのは、副作用です。

**副作用は、有害事象の中に含まれます。
そのため、合理的な可能性、因果関係の有無に係らず、被験者にとって好ましくない又は意図しない疾病/徴候はすべて有害事象としての報告が必要です。**

例) 治験で求められる併用薬のデータについて

No.					
薬剤名					
投与開始日	<input type="checkbox"/> 治験薬投与開始日以前から使用 <input type="checkbox"/> / /				
投与終了日	<input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 48週時点又は中止時以降も継続				
投与経路	<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> 経皮				
	<input type="checkbox"/> その他 →その他詳細： []				
用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th>用量</th> <th>単位</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	用量	単位		
	用量	単位			
使用理由 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> 併存疾患 →併存疾患No. () <input type="checkbox"/> 有害事象 →有害事象No. () →その他詳細： <input type="checkbox"/> その他 []				

<サテライト機関からの情報>

① 3/2より、風邪気味、頭痛、のどの痛みがある。現在も継続中。PL顆粒、メジコン錠、ムコダイン錠を服用した。

② 3/2より、風邪気味、頭痛、のどの痛みがある。現在も継続中。3/4よりPL顆粒(1g)、メジコン錠(15)、ムコダイン錠(500)を1日3回服用している。

整合性のとれたデータとは

V1 V2 V3 V4 V5

有害事象			3/2		3/9							
感冒			←————→									

				3/4	3/8	3/12						
併用薬	使用理由											
PL顆粒	感冒		←————→		?							
メジコン錠	感冒		←————→									
ムコダイン錠	感冒		←————→									
ロキソニン錠	感冒		■ ■	■								
ムコスタ錠	感冒?		■ ■	■								

クエリ

クエリ

整合性のとれたデータとは

V1 V2 V3 V4 V5

有害事象			3/2		3/9					
感冒			←————→							

＜医師の記録例＞
20XX/3/2発現の感冒について、被験者聴取の上、回復日を20XX/3/12に修正

20XX/3/20
サイン

併用薬	使用理由									
PL顆粒	感冒		3/4	3/8	3/12					
メジコン錠	感冒		←————→							
ムコダイン錠	感冒		←————→							
ロキソニン錠	感冒		■ ■	■						
ムコスタ錠	胃炎予防									

＜医師の記録例＞
ムコスタ錠の使用理由を胃炎予防に修正

20XX/3/20
サイン

記載内容の修正のルール

- ✓ 修正前の記録を一重線もしくは二重線で消し、修正理由とともに、元のデータの近くに分かりやすく、修正後の記録を記載する、もしくは「削除」と記載する。決して、修正前の記録を見読できない状態（修正液の使用や塗りつぶし等）にしてはいけません。「消せるボールペン」の使用もできません。
- ✓ 修正理由は、単純誤記等、修正理由が明らかでない場合を除いて必ず記載する。誤記でも、被験者の適格性・有効性・安全性が疑われる場合は記載する。修正者名、修正日が修正された記録の近くに記載されている。

記載内容の修正例

Legible (判読性) : 判読/理解できる。

2022年7月9日

修正

~~2022年7月9日~~

2022 7 9

誤記修正 2022年7月9日 T.T

~~2022年7月9日~~

2022 7 9

誤記修正 ~~2022年7月9日 T.T~~

2022年7月9日

誤記修正 2022年7月9日 T.T

ご清聴ありがとうございました。