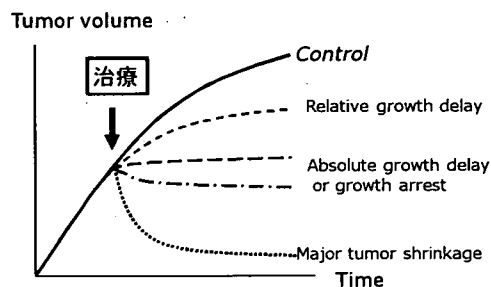


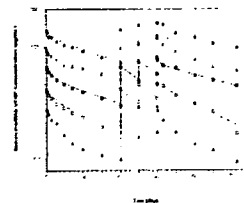
分子標的薬による増殖抑制



Bevacizumab

Phase I Safety and PK Study

- 5 doses from 0.1 to 10.0 mg/kg
- No G3/4 toxicities
- 3 episodes of tumor-related bleeding
- Linear PK
- No objective response, 12 SD



(Gordon MS J Clin Oncol 19:843-850, 2001)

Bevacizumab

Recommended Dose in Phase III

- CRC
 - 1st line: 5mg/kg
 - 2nd line: 10mg/kg
- NSCLC 15mg/kg
- OC 15mg/kg
- Insufficient evidence!

Bevacizumab

Adverse Events

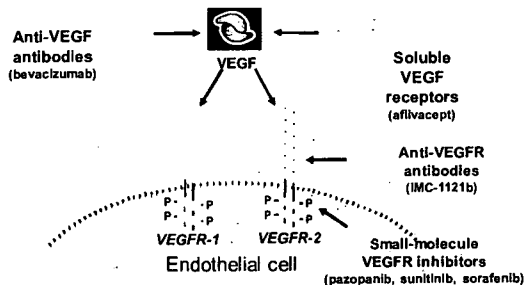
- 非血液毒性
 - 消化管穿孔
 - 創傷治癒遅延
 - 出血
 - 血栓症・塞栓症
 - 高血圧
 - 可逆性後白質脳症症候群
 - タンパク尿
 - 心毒性(うっ血性心不全)
 - 過敏反応

Biomarker Definition

- A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention

(Janet Woodcock M.D. November 4, 2004 www/fda.org)

VEGF Targeting Agents



Sunitinib Malate

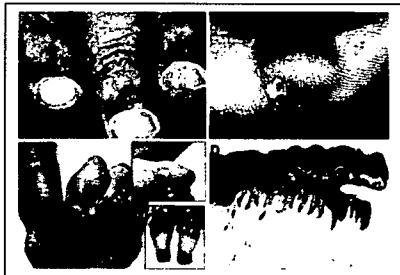
Phase I and PK Study

- Dose: 15-59 mg/m² (50 mg every other day-150 mg/d)
- MTD: ≥ 75 mg/d
- RD: 50 mg/d
- DLTs:
 - Fatigue
 - Hypertension
 - Bullous skin toxicity
- PK: more than potentially active concentration > 50 ng/mL
- 3 objective responders (including 3 RCC pts.)

(Faivre, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Sunitinib Malate

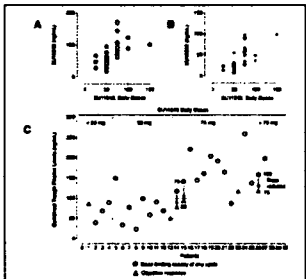
Phase I and PK Study: Skin Toxicity



(Faivre, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Sunitinib Malate

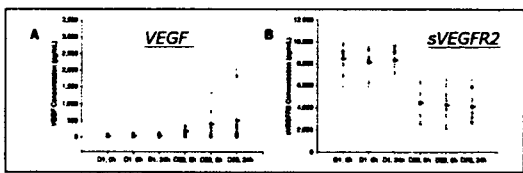
PK Analysis



(Faivre, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Sunitinib Malate

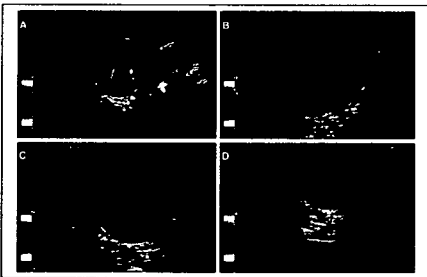
Biomarker Analysis



(Faivre, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

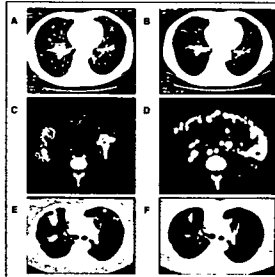
Sunitinib Malate

Antivascular Effects



(Faivre, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

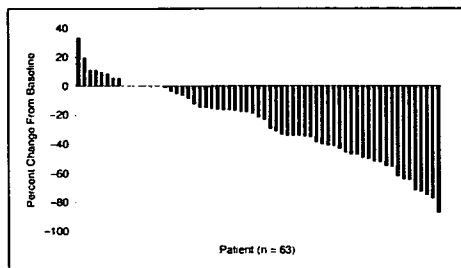
Objective Responses in Patients Treated with Sunitinib



(Faivre, S. et al. J Clin Oncol; 24:25-35 2006)

Sunitinib

Phase II Study in Cytokine Failed RCC



(Motzer, R. J. et al. J Clin Oncol; 24:16-24 2006)

Copyright © American Society of Clinical Oncology

ASCO 2006

Sunitinib

バイオマーカーを用いた至適投与量の決定

□ Biomarkers

- 腫瘍縮小
- 皮膚毒性
- 薬物動態
- Δ VEGF/sVEGFR2
- 機能的画像診断

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第II相試験

- 第I相試験より決定された用法・用量に従って、対象とする癌種における治療薬の臨床的意義のある治療効果、及び安全性を評価する。第II相試験における臨床的意義のある治療効果とは、通常、一定の規準で評価される腫瘍縮小効果を指す。
- 対象とする癌種に対して、治療薬を組み入れた新しい治療と既存の標準的治療との比較を行う第III相試験等のさらなる評価を行うべきかについて判断する。
- 第I相試験で薬物動態と特定の副作用との関連性が示唆されるものについては、第II相試験でもさらに薬物動態と特定の副作用との関連性について検討し評価を行う。
- 治療薬による副作用についてさらなる評価を行う。
- 治療効果を予測するマーカー(分子標的薬等)のさらなる検索を行う。

(厚生労働省平成17年11月)

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第II相試験

- 乳癌、小細胞肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫、白血病、精巣腫瘍、卵巣癌等では一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法や、さらに場合により第二選択の併用療法も存在するので、初回治療例を対象として治療を行うのは困難な場合が多い。従って、この場合は適当な時期の再発例又は不応例を対象として治療を行う。目標とする
- 期待有効率は、既治療薬との関連(交差耐性等)を考慮して慎重に設定する。
- 有効な既存の抗悪性腫瘍薬が無い癌種、又はそれに相当すると考えられる癌種(既存の抗悪性腫瘍薬の有効率が低く、適切な併用療法もないもの)では、初回治療例を対象として治療を行う。

(厚生労働省平成17年11月)

臨床試験デザイン
倫理的側面

- 臨床的有用性が確立している標準的治療法が存在するがん腫において有効性・安全性に関して不確定要素を有する治療薬を初回治療例に投与することは許容されない。

- 乳がんの一次治療薬としてのアンスラサイクリン系薬剤
- 非小細胞肺癌に対するプラチナ系薬剤併用療法
- 転移性大腸がんに対する5-FU+LV併用療法

(島田安博: 第7回新薬審査部門定期説明会議事録)

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第II相試験

- 治療薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、当該既承認薬等との比較試験により治療薬の臨床的有用性が高いことを示した臨床試験成績を承認申請時に提出しなければならない。
- 単独療法で評価することが困難な場合、治療薬を加えた併用療法による適切な比較試験で評価を行うことも可能である。その結果、治療薬を含んだ併用療法に何らかのすぐれた特長が認められなければならない。

(厚生労働省平成17年11月)

効果判定基準

日本癌治療学会

- EORTC, NCI US, NCI Canada などからなる working group によりWHO基準の改訂が検討され、2000年2月、新たな固形がん治療効果判定のためのガイドラインとしてNew Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors RECISTガイドライン、Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-16,2000が刊行されました。こうした流れを受けて、本学会としても、固形がん治療効果判定は、RECISTガイドラインに添って行うことといたしました

(平成15年5月23日 日本癌治療学会)

効果判定基準

RECIST

固形がんの治療効果判定のための
新ガイドライン
(RECISTガイドライン)

—日本語訳 JCOG版—

SPECIAL ARTICLE

New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors

Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jarmien Wanders, Richard S. Kaplan, Lamy Rubinstein, Jasp Verweij, Martine Van Glabbeke, Alan T. van Oosterom, Michele C. Cristiani, Steve G. Grayher

Journal of the National Cancer Institute, 2000, Vol 92, No. 3, 205-216

(国立がんセンターホームページ: JCOG)

効果判定基準

RECIST

反応	標的病変	非標的病変
完全奏効 CR	すべての標的病変の消失。4週間で確認。	すべての非標的病変の消失と腫瘍マーカーの正常化。4週間で確認。
部分奏効 PR	標的病変の30%以上の縮小。4週間で確認。	
進行 PD	標的病変の20%以上の増大。	明らかな増悪。
安定 SD	PRおよびPD基準を満たさないもの。	
不完全奏効・安定 IR/SD		病変の残存、もしくは腫瘍マーカーが正常化しない。

効果判定基準

RECIST

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD以外	なし	PR
SD	PD以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	PD	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	PD	PD

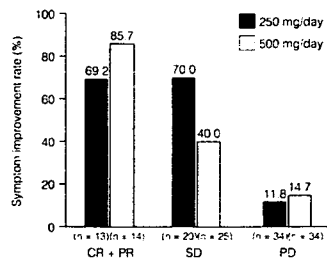
分子標的抗癌性腫瘍薬

第II相試験の課題

- 単剤での腫瘍縮小効果の有無
 - 単剤の第II相試験?
 - 化学療法薬との併用第II相試験
- 至適投与量のさらなる検討
- 対象症例の絞り込み
- 第II相試験の省略?

Gefitinib

Phase II Study: IDEAL1



(Fukuoka, M. et al. J Clin Oncol; 21:2237-2246 2003)

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第Ⅲ相試験

- 第Ⅲ相試験は、より優れた標準的治療法を確立するために行われる臨床試験である。第Ⅱ相試験において安全性と腫瘍縮小効果、又は何らかのメリット(症状緩和効果等)が確認された新規抗悪性腫瘍薬の単独又は併用療法と適切な対照群との比較試験である。
- この比較試験では、新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性が明確に検証できるよう試験を計画しなければならない。従って、第Ⅲ相試験では、生存率、生存期間等をプライマリーエンドポイントとし、他の適切なエンドポイントとして安全性、妥当性の評価された方法による症状緩和効果やQOL(Quality of Life)等に関する評価を行い、これらに対し何らかの有用性が示される必要がある。
- そのためには対象とする腫瘍を指定し、明確に規定された患者集団において、重要な予後因子等を考慮した適切な割付を行い、適切なデータ管理を実施して試験を遂行する必要がある。

(厚生労働省平成17年11月)

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

□ 第Ⅲ相試験

- 患者数が多い癌種を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効果・効果の癌種のうち、その患者数が多い癌種では、それぞれの癌種について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。
- ただし、上記癌種であっても、科学的根拠に基づき申請効果・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。

(厚生労働省平成17年11月)

第Ⅲ相試験 無作為化比較試験

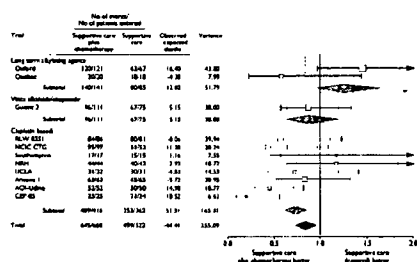
□ 無作為化比較例

- X vs. BSC
- AX vs. A
- AX vs. AB
- ABX vs. AX vs. AB
- そのほか

第Ⅲ相試験 試験形態

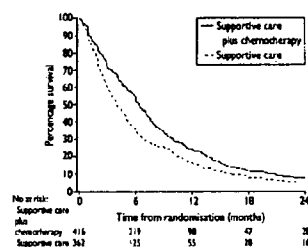
- 治験
- 医師主導型治験
- 医師主導型臨床研究
 - JCOG
 - JALSG

非小細胞肺がん 化学療法は、予後を延長する！



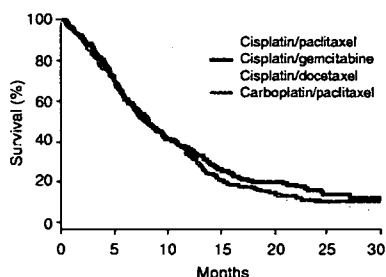
(NSCLC Collaborative Group BMJ 311:899-909,1995)

非小細胞肺がん 化学療法は、予後を延長する！



(NSCLC Collaborative Group BMJ 311:899-909,1995)

非小細胞肺癌に対する4群比較試験
米国臨床試験



(Schiller, JH., NEJM 346:92-98, 2002)

非小細胞肺癌に対する4群比較試験
わが国の臨床試験

Regimen	#Pts	RR(%)	P	MST (m)
CDDP/IRI	145	31.0		14.2
CBDCA/PTL	145	32.4	0.706	12.3
CDDP/GEM	146	30.1	0.806	14.8
CDDP/VRB	145	33.1	0.706	11.4

(Kubota K., PASCO # 7006, 2004)

Non-Small Cell Lung Cancer
ASCO Guideline: Update 2003

- Unresectable Stage III
 - [A] Chemotherapy in association with definitive thoracic irradiation is appropriate for selected patients with unresectable, locally advanced NSCLC.
- Stage IV
 - [A] Chemotherapy appropriate for selected patients with stage IV NSCLC.

(Pfister DG, J Clin Oncol 22:330-353, 2004)

EBMに基づいたがん治療

- 標準治療
- ガイドラインの策定
 - Evidence based guideline
 - Consensus based guideline

診療ガイドライン
「エビデンスのレベル」分類

- I. システマティックレビュー/メタアナリシス
- II. 一つ以上のランダム化比較試験による
- III. 非ランダム化比較試験による
- IV. 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
- V. 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による
- VI. 患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見

(診療ガイドライン作成の手順 京都大学大学院 福井次夫)

診療ガイドライン
勧告の強さの分類

- A) 行なうように強く勧められる
- B) 行なうように勧められる
- C) 行なうよう勧めるだけの根拠が明確ではない
- D) 行なわないよう勧められる

(診療ガイドライン作成の手順 京都大学大学院 福井次夫)

非小細胞肺癌 術後補助化学療法

	CT	No CT
#Pts	932	935
M/F (%)	81/19	80/20
PS 0/1/2 (%)	54/38/8	53/40/7
Sq/Ad/La (%)	46/41/7	47/39/7
St I/II/III (%)	36/25/39	37/24/39

(PASCO 22:#6,2003)

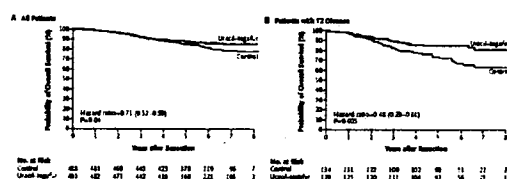
非小細胞肺癌 術後補助化学療法

	CT	No CT
2y survival (%)	70	67
5y survival (%)	45	40
DFS (m)	40.2	30.5

(PASCO 22:#6,2003, NEJM 2004)

非小細胞肺癌

UFTによるI期肺癌に対する術後補助化学療法



(Harubumi Kato NEJM 350:1713,2004)

Gemcitabine

肺癌に対する第III相試験

- A randomized trial of Gemcitabine versus 5FU as first line therapy in advanced pancreatic cancer.

	疼痛緩和率 (%)	生存期間中央値(月)
Gemcitabine	22.2	5.7
5-FU	4.8	4.2

(PASCO #473, 1995)

胃がんに対する化学療法 実地医療で用いられているレジメン

- Single agent S1
- 5-FU by continuous iv infusion
- Irinotecan + Cisplatin
- S1 + Cisplatin
- 5-FU + Irinotecan
- 5-FU + Cisplatin
- 5-FU + Cisplatin + Epirubicin
- 5-FU + Cisplatin + Paclitaxel
- 5-FU + Cisplatin + Docetaxel

胃がん治療ガイドライン(第2版)

日本胃癌学会

- 胃がんに対する標準的chemotherapyとして、フッ化ピリミジン(5-FU等)とcisplatin (CDDP)を含むchemotherapyが有望であるが、国内外の臨床試験成績からも現時点で特定のレジメンを推奨することは出来ない。

JCOG9912
試験計画

未治療
転移・再発
胃がん
(n=704)

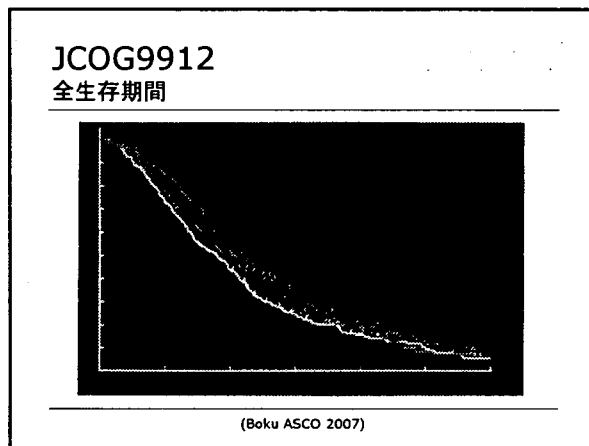
▶ 5-FU continuous infusion

▶ Cisplatin + Irinotecan

▶ S1

全生存期間を比較

(Boku ASCO 2007)



SPIRITS
試験計画

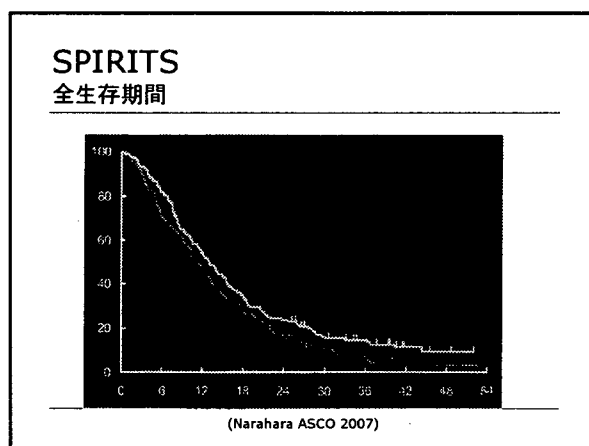
未治療
転移・再発
胃がん
(n=304)

▶ S1

▶ S1 + Cisplatin

全生存期間を比較

(Narahara ASCO 2007)



がん薬物療法

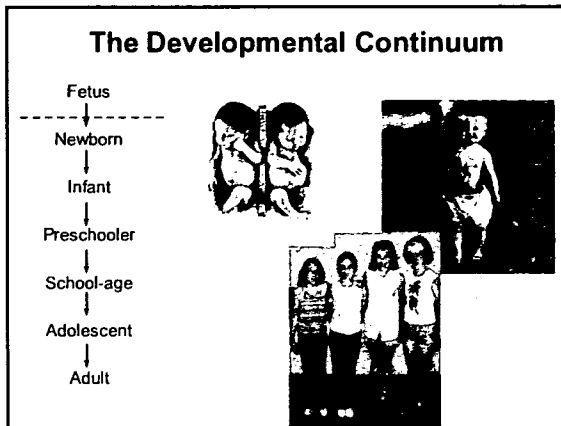
- The right drug
- The right dose
- To the right patients

北里大学薬学部DM教育プログラム講義
平成20年2月27日

セントラルDMに必要な 小児科学入門

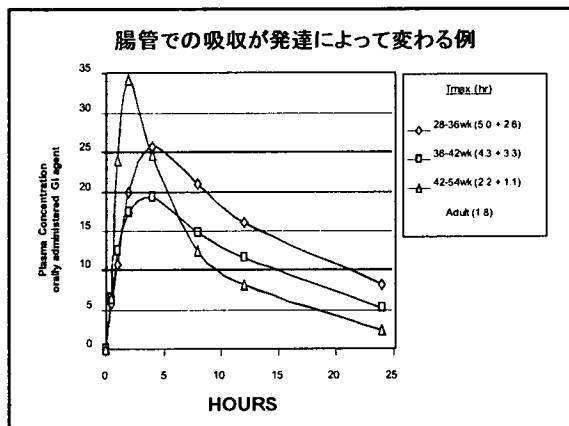
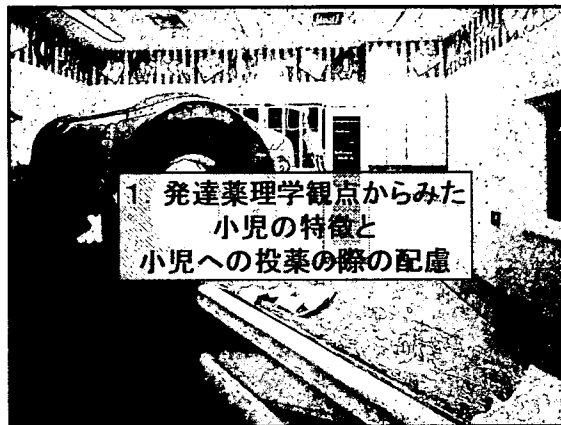
国立成育医療センター
治験管理室長
成育医療臨床研究センター副センター長

中村秀文



今日のお話

1. 発達薬理学観点からみた小児の特徴と小児への投薬の際の配慮
2. 発達に伴う臨床検査値の変化について
3. アセントについて
4. その他、臨床試験に関わってきて思いつく、留意点



服用の際の飲み物が、小児においてのみ吸収に大きく影響した例

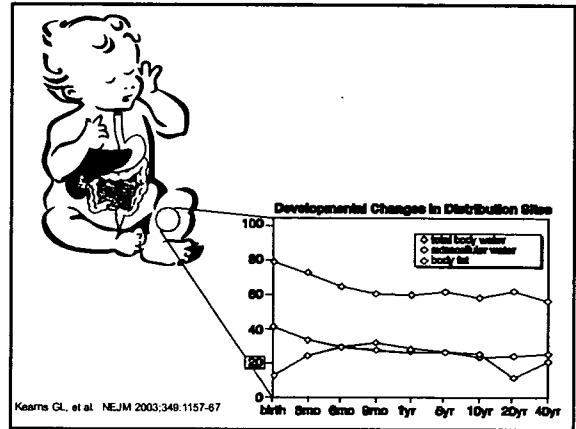
Study design: "study drug will be prepared by emptying the contents of the commercially available capsule into a plastic cup containing either apple juice or infant formula"

Unanticipated Outcomes:

- apple juice resulted in an increase in apparent oral clearance as a result of a decrease in bioavailability.
- multiple crossover bridging BE study required in adults

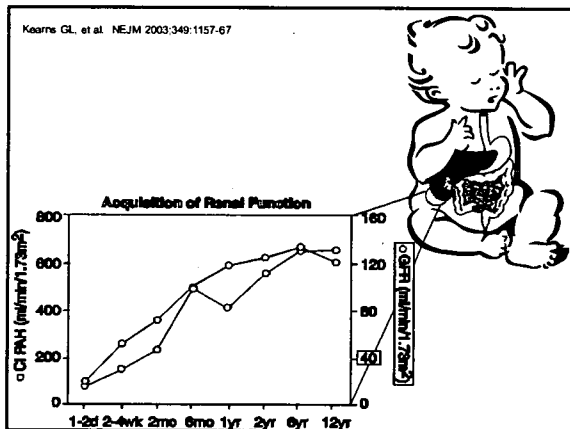
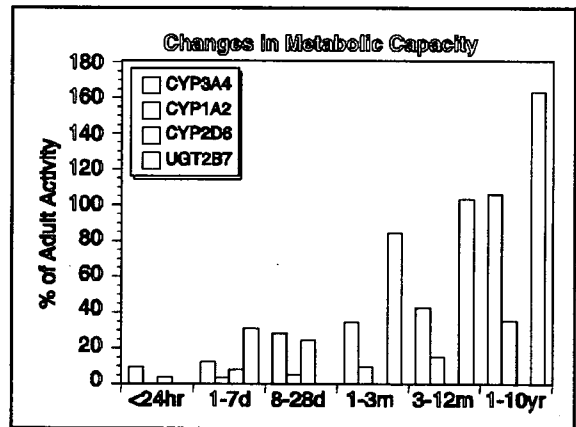
分布 (Distribution)

- 薬の分布に影響する因子
 - 蛋白結合率
 - 薬の分子の大きさ
 - 薬の脂溶性 / 水溶性の程度
 - 体液の pH、薬の酸性度 / 塩基性度
 - 水分、脂肪や筋肉の量
 - 血液、細胞内液、細胞外液の比率



代謝・排泄

- 発達によって代謝・排泄のパターンが変わる薬もある
 - テオフィリン
 - 新生児期では腎排泄が主、成人では肝代謝が主
 - 新生児期ではカフェイン血中濃度が高い
 - アセトアミノフェン
 - 成人では主にグルクロン酸抱合だが、小児では主に硫酸抱合



体重や体表面積で
換算しても、...

① Young の式 (年齢基準)
 $\frac{\text{年齢 (歳)}}{\text{年齢} + 12} \times \text{成人量}$ (2歳以上は適応)
 年齢 + 12

② Augsberger の式 (I) (年齢基準)
 $\frac{\text{年齢} \times 4 + 20}{100} \times \text{成人量}$ (1歳以上は適応)

③ Augsberger の式 (II) (体重基準)
 $\frac{\text{体重 (kg)} \times 1.5 + 10}{100} \times \text{成人量}$

④ Clark の式 (体表面積基準)
 小児の体表面積 (m²) ÷ 成人の体表面積 (m²) × 成人量 (日本人成人男子体表面積: 1.6m²)

* 体表面積の算出法
 a) DuBois の式 体表面積 (m²) = [体重 (kg)]^{0.725} × [身長 (cm)]^{0.725} × 0.007184
 b) Calzetti の式 体表面積 (m²) = $\frac{\text{年齢} - 6}{7} \times 7$

⑤ von Harnack の換算表

年齢	未熟児	新生児	3ヵ月	6ヵ月	1歳	3歳	7.5歳	12歳	成人
換算率	1/10	1/8	1/6	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	1

3歳児 (95cm, 14kg) におけるテオフィリン投与量
 成人 (170cm, 60kg) 投与量 600mg/日とした場合

換算式		1日投与量 (mg/日)	体重あたりの1日投与量 (mg/kg/日)
年齢基準	Young	120	8.6
	Augsberger (I)	192	13.7
体重基準	Augsberger (II)	186	13.3
体表面積基準	Crawford	208	14.9
	von Harnack	200	14.3
Pediatric Dosage Handbook *1		280-336	20-24
日本の添付文書		224	16

*1 本邦の添付文書に 22mg/kg/日 (毎日約2回) が記載されているが、本邦の添付文書に 20mg/kg/日 (毎日約2回) と記載あり

開原興の外來小児科学 改訂5版

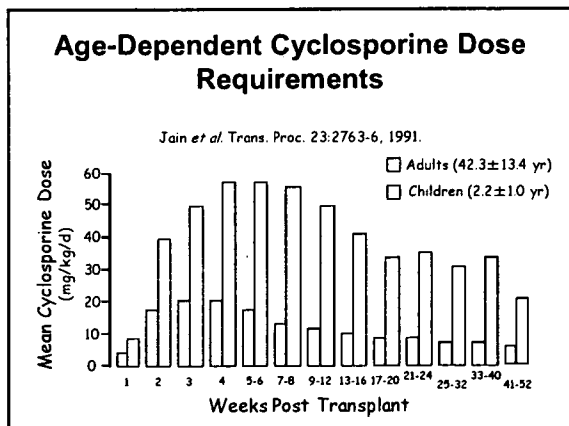
Inadequacy of traditional dosing schema

Comparison of total daily gabapentin (Neurontin®) maintenance doses calculated via "traditional" and current dosing guidelines for a 4-year-old, 17 kg child

	Young	Cowling	Clark	BSA	2003 Peds Dosage Handbook
Fraction of adult dose	25%	21%	25%	N/A	N/A
Total daily dose (mg)	225 - 450		391-783	680	
Total daily dose (mg/kg)	13 - 26		23 - 46	40	

**教科書的な新生児・小児への
ゲンタマイシン投与量**

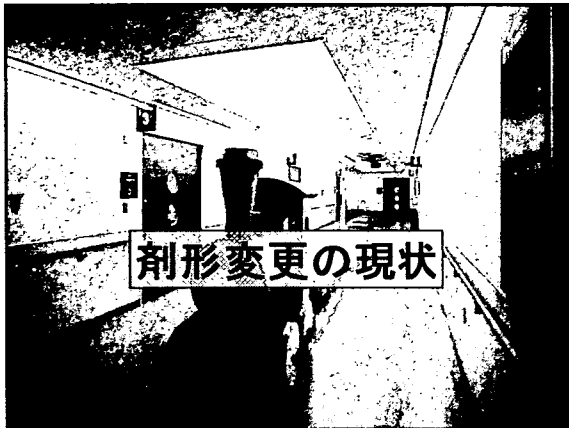
- > 1000 g 未満: 3.5 mg/kg q24h(24時間おき)
- > 0 - 4 週、1200 g 未満: 2.5 mg/kg/回 18 - 24 h
- > 7 生日以内、1200 g 以上: 2.5 mg/kg/回 q12h
- > 8 生日以降
 - > 1200 - 2000 g: 2.5 mg/kg/回 q8-12h
 - > >2000 g: 2.5 mg/kg/回 q8h
- > 成人: 1.5-2.0mg/kg/回 q8h



**体表面積や体重から
小児の投与量を換算できる魔法の
ような式はない**

小児では、試験開始前の用法・用量の検討は非常に重要
 用量が年齢で変わることも!

薬物動態の評価が重要になることも多い
 (一日採血量、総採血量にも配慮が必要)



小児に対する薬物投与量

- 錠剤等で投与する場合は、年齢幅や体重幅での記載が必要
 - 20-30キロでは2錠
 - 5歳未満で4mg錠 など
- 一般的には、成人用量を超えない
- 剤形変更が必要な場合：体重当たりあるいは体表面積当たり投与量
 - 安定性は大丈夫か（遮光などの必要性は）
 - 調剤の際の留意点はないか
 - 投与量は妥当か
 - 飲み物などに注意する必要があるか
- 味も重要

小児科領域で頻用する/された医薬品の副作用の例

- バルプロ酸による肝障害
 - Risk 1/500 in children 0 - 2 years old with polytherapy.
 - Risk declined with age
 - Risk low (1/37,000) in older patients with monotherapy
- ラモトリギンによるスティーブンス - ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症
 - Risks of serious rash in children appears to be significantly higher than in adults (0.8% to 0.3%, GSK)
 - Age <13 years old independent risk factor for serious rash *Epilepsia* 2006; 47: 318-22
- プレドニゾロンの長期治療等では、成長障害や骨折などにも留意が必要

子どもと大人では、
薬物動態のみならず、
薬力学が異なることもある

子どもにおける
安全性、有効性の評価も必要

今日のお話

1. 発達薬理学観点からみた小児の特徴と小児への投薬の際の配慮
2. 発達に伴う臨床検査値の変化について
3. アセントについて
4. その他、臨床試験に関わってきて思いつく、留意点

発達に伴う臨床検査値の 変化について

- > 治験等では、よく施設基準値の上限をもとにグレードが決められているが、
 - > 施設基準値がない施設が圧倒的に多い
- > 国立成育医療センターにおいては、潜在基準値抽出法を用いた、新しい基準範囲を使用(日本小児科学会投稿中)
 - > 総たんぱく、アルブミン、総ビリルビン、LDH、GOT、GPT、ALP、 α -GTP、ChE、CPK、BUN、Cr、UA、Na、Cl、Ca、P、Plat、WBC、RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC
- > こどもの検査値ノート第2版 医学書院 なども参考

総蛋白(ビュレット法)の小児基準範囲

男女	下限値	中央値	上限値
0~1M	4.65	5.42	6.40
1~2M	4.85	5.60	6.55
2~3M	5.00	5.80	6.70
5~6M	5.25	6.18	7.10
6~7M	5.30	6.20	7.15
10~11M	5.55	6.50	7.35
11~12M	5.60	6.53	7.39
6Y	6.20	6.80	7.70
12Y	6.30	7.00	7.75
20Y	6.30	7.10	7.80

JSCC標準化対応法によるGOT(AST) (U/L)の男児基準範囲

GOT男	下限値	中央値	上限値
0~1M	19.9	34.0	62.0
1~2M	21.0	35.0	64.0
5~6M	24.0	38.9	68.0
1Y	23.0	35.2	56.5
2Y	24.0	33.0	49.0
9Y	19.0	24.0	33.0
15Y	14.0	20.0	30.0
20Y	14.0	20.0	32.0

酵素法によるクレアチニン値(mg/dl)の男児基準範囲

CRE男	下限値	中央値	上限値
0~1M	0.16	0.22	0.32
1~2M	0.15	0.21	0.31
1Y	0.16	0.24	0.33
6Y	0.25	0.38	0.50
10Y	0.33	0.47	0.65
15Y	0.42	0.68	0.95
20Y	0.50	0.80	1.00

小児白血球数(/ μ l)の男児基準範囲

WBC男	下限値	中央値	上限値
0~1M	4.80	9.90	18.45
6~7M	4.40	9.60	19.10
11~12M	4.50	9.10	19.51
5Y	4.1	7.5	17.5
10Y	4.0	6.3	11.9
15Y	3.9	6.0	9.8
20Y	3.8	5.8	9.5

赤血球数の男児基準範囲($\times 10^4/\mu$ l)

RBC男	下限値	中央値	上限値
0~1M	290	340	410
5~6M	371	445	519
11~12M	392	459	535
5Y	410	470	528
10Y	410	478	530
15Y	425	490	560
20Y	430	500	580

血中濃度測定の際には、

- 小児での一日総採血量の上限は、概ね1mL/Kg～1.5mL/Kgとされている。
- 微量測定ができるように測定法の検討が必要なことも多い
- 通常は3回測定＋予備、の採血量が規定されている
 - 場合によってはその回数を減らすことも、考えてよいのでは、

今日のお話

1. 発達薬理学観点からみた小児の特徴と小児への投薬の際の配慮
2. 発達に伴う臨床検査値の変化について
3. アセントについて
4. その他、臨床試験に関わってきて思いつく、留意点

インフォームド・アセント

- 「もし適切と考えられるのであれば(中略)アセント(法的規制を受けない小児被験者からの同意)を取得すべきである。」

「小児臨床試験ガイドライン(ICHE-11)」

- 「小児からの、臨床試験に参加することへの affirmative agreement (了解、賛意)」

アメリカ小児科学会倫理委員会前委員長
Dr. Robert Nelson

インフォームド・アセント

- 概ね7歳以上であれば、簡単な説明に対して理解可能と考えられる。
- アセント
 - 概ね7歳以上
 - 口頭でアセントがとられた場合には、代諾者に署名された同意文書に、本人からアセントがとられたことを記載
 - アセント文書(本人の署名と年月日の記入)
 - 概ね中学生以上

Assent in Declaration of Helsinki

- When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorized representative

インフォームドアセント

工夫(1)

アセント文書

- イラストや写真・表を活用
- わかりやすい言葉・表現
- ひな型をもとに年齢・疾患に応じて作成
 - 説明する内容、表現
 - 使用する言葉・漢字を決めておく
- 日常診療での説明とずれないように注意

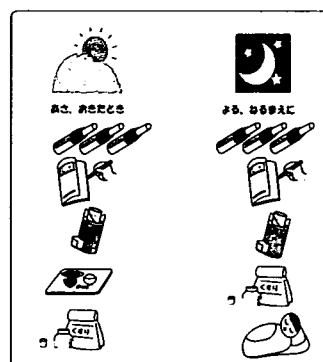
インフォームドアセント

工夫(2)

本人への説明

- ▶ 反応・理解度を確認しながら説明
- ▶ 疾患や理解力を考慮してアセント文書を選択
- ▶ 幼児にはアセント文書の表やイラストを使って説明
- ▶ ツール(人形や塗り絵)を使用

まいにちすること



Risks and Benefits

- ▶ <よいこと>
- ▶ このおくすりをのむと〇〇〇〇〇〇がはやくなるかもしれません。
- ▶ 割合を記入する場合は%表示はしない。
- ▶ □□にんちゅう□□□□にんのこどもにききました。
- ▶ <よくないこと>
- ▶ おなかのちょうしがわるくなったり、からだがかゆくなったりするかもしれません。
- ▶ もしそうになったら、おうちのひとにすぐにいってください。ぐあいをよくするために、しんさつをしたり、おくすりをだしたりします。

今日のお話

1. 発達薬理学観点からみた小児の特徴と小児への投薬の際の配慮
2. 発達に伴う臨床検査値の変化について
3. アセントについて
4. その他、臨床試験に関わってきて思いつく、留意点

年齢ひとつとっても、

- ▶ 未熟児から思春期まで、
 - ▶ どの年齢群を対象とするのかも重要
- ▶ 早期産児については、受胎後週数の評価も必要となることが多い
 - ▶ 在胎24週で生まれた児と40週で生まれた児は、同じ生後2週でも受胎後週数では26週と42週
- ▶ 生後#か月といっても、一月は28日から31日までである(特に生後数カ月までの児では、週数で計算したほうが正確か)

受胎後週数の評価を統一するために

在胎週数の決定方法を決めておく

- 上位の方法の信頼性が低い場合、下位の方法を用いる。信頼性の判断は産婦人科医あるいは新生児科担当医が行う
1. 妊娠第8～11週前後の超音波による胎児頭臀長CRLに基づく在胎期間
 2. 最終月経第一日から起算した在胎期間
 3. New Ballardの評価法による在胎期間

評価の方法も検討が必要

- 子どもは上手に症状を訴えられないことも
 - 保護者の評価も重要となる
- 学校での症状の把握をどうするのか
 - ADHDの治験では教師にスコアによる評価をお願いしたケースもある
- 評価方法を新たに決定する必要もある
 - アレルギー性鼻炎等では、成人の評価をそのまま小児にあてはめることは必ずしも簡単ではない
 - 希少疾病では、評価基準の妥当性から検討
- 欠測となりやすい検査もある
 - 乳児・新生児での採尿、拡張期血圧

長期フォローアップの 必要性があることも多い

- 未熟児無呼吸発作に対するキサンチン誘導体投与
 - 短期有効性は証明されているが、2-3歳の児への(成長や発達への)影響はないのか
- 抗がん剤治療後の成長障害
- ステロイドによる成長障害 など

Balancing Over- & Under-Protection

- In the U.S., "PROTECTIVE INCLUSION" has focused new attention
 - adequacy of existing regulatory framework for protecting children in research
 - FDA adopting Subpart D protections in April 2001
- 子どもでの評価を十分に行わずに、経験で治療を行うことは、厳密な管理のもとで行う臨床試験より危険である！ アメリカ小児科学会薬事委員会



データベースとは

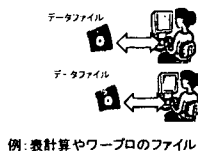
独立行政法人国立病院機構
本部参事(情報化統括責任者(CIO)補佐官
京都医療センター 医療情報部長
北岡 有喜

データベースとは

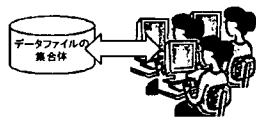
- 『データベースとは、種々の業務またはユーザが利用できるように統合化された共用ファイルのことである。』
(James Martin "Principles of DataBase Management" 1975)
- データベースの概念は1960年代後半、コンピュータ技術が進歩していく中で補助記憶媒体のハードディスク装置が出現し、それ迄のテープ装置では出来なかったデータの保管/管理/利用の面での技術革新として発明された。
- 企業や官庁での大規模なデータを作成し維持するために多くの人手や費用や時間を要し、価値がある重要な情報として効率良く利用する必要が出てきた。

データファイルとデータベース

- データファイルとは：
 - データを個別の目的に対してコンピュータに入力し、特定目的のために保管するもの。
- データベースとは：
 - データファイルを複数の目的のために統合して管理しやすいように構成されたもの。



例：表計算やワープロのファイル



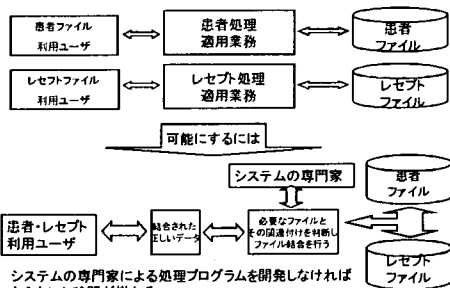
例：電子カルテ、医事会計

データファイル処理の問題点

- データが分離されている
- データの重複が存在する
- 適用業務プログラムのファイル構造に依存している
- ファイル間の互換性が無いことがよくある
- データをユーザの視点に合わせて表現することが難しい。(例えばコード表現だけなど)
- 無用なディスクスペースの存在による無駄
- 最大の問題はデータ・インテグリティがないこと

ファイル処理システムの特徴

ファイル処理システムは単一の業務処理用にデータファイルがあり、複数の業務に必要なデータは別々に処理される為に、例えば同じ患者のデータの道が違ったIDで重複して存在したり、相互利用しようとしても突き合わせることが出来ない。




データベースの必要性

- 業務の統合化
 - 個々の業務がコンピュータ化されている中で、業務処理上共通部分が相当ありそれを統合することによって重複部分を減らす場合、各業務の管理情報を統合化する必要がある時にデータベース構築が必要になります。
- データ処理手順の標準化
 - 共通多目的なデータに標準的処理手段を提供する必要があります。

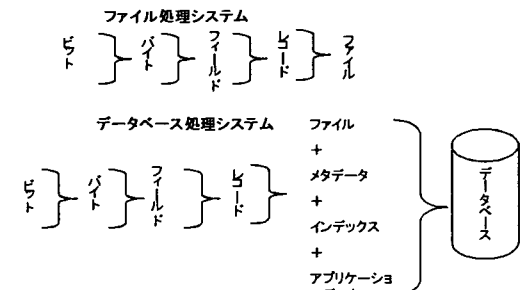
データベースとは何か

- 自己記述的とは

書物は自己記述的なモノの代表的な存在です。
 書物を読もうとしたときに、何について書いてあるのか全くわからないという事態はあまりみられないでしょう。
 何故なら本には題名や、索引によって内部に保存されている情報を整理されてかかっているからです。
 このように自らの内容や構造を説明することが自己記述的といえます。

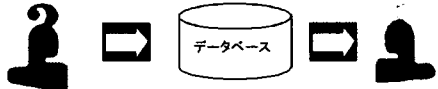


データベースは自己記述的な特徴を保持するためにファイル処理システムとは違う構造を持っています。



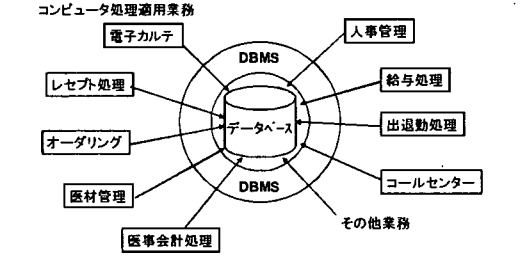
- データベースの目的とは

データベースとはただの無造作に集められた情報の集合体ではなく、データを構成する前に決定されたテーマや目的に沿って作られたものです。
 データの目的・テーマをわかりやすく表示し、ユーザが必要とするデータを検索・抽出し伝達することがデータベースの目的です。



データベースを支える管理システム

その様なデータベースを間違いなくコンピュータでより簡単に操作させ、またデータ整合性を管理するものがデータベース管理システム (Data Base Management System : DBMS)と呼ばれ、データベースと適用業務を結びつける大事な役目をしています。



データベース管理システムの種類

- データベースの利用目的に応じて次の3種類の構造形式のDBMSがあります。
 - 階層型データベース
 - ネットワーク型データベース
 - 関係データベース (Relational Data Base: RDB)

身近では関係データベース (RDB) が多いので、このRDBについて説明します。

リレーショナル・データベースとは

- 表形式でデータを格納して扱うデータベースです。

患者ID	患者氏名	生年月日	住所
1	橋本 功		
2	石川 蓮		
3	上田 結子		

疾病コード	疾病名称
M512	慢性脳ヘルニア性腰痛症
I219	急性心筋梗塞
D27	脚氣

情報請求ファイル(テーブル)

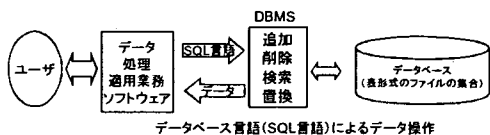
レセプト番号	患者ID	疾病コード	診療報酬点数
R001	1	M512	xxxx
R002	2	I219	yyyy
R003	3	D27	zzzz

項目(フィールド)

ひとつのデータベース内に複数のファイル(表、テーブル)を定義し、その中にデータを格納し、キーとなる項目で関連付けられて管理されます。

関係データベースと リレーショナル・データベース管理システム(RDBMS)

- ・ RDBMSの役割
 - ▷ データベースを管理するためのソフトウェアで、データベース定義、データベース操作、データベース制御などの機能を備える
 - ▷ データベース言語によるデータ操作
 - ▷ データ整合性の保持
 - ▷ セキュリティ
 - ▷ データベース管理
 - ▷ データベースの分散



データベースに蓄えられる情報

- ・ 数値情報
- ・ 文字情報
- ・ イメージ画像情報
- ・ 音声情報
- ・ 動画情報

データベース化の利点(まとめ)

- ・ データを共同利用できる
 - 大量のデータを複数の人と共有でき、データ管理コストを削減できる。
- ・ 膨大なデータを最小限にまとめることができる。
 - 各部門に散在している同種類のデータをまとめることができる。
- ・ データ間の矛盾を無くすことができる。
 - 個人・部署ごとに管理すると、データ相互間に矛盾が生じることが間々あるが、これらの矛盾を排除し、データの信頼性向上を図れる。
- ・ 色々なデータアクセスが可能になる。
 - 判りやすいデータベース操作限度を用いて、色々なデータアクセスが可能になる。
- ・ データの機密保護と安全確保が可能にする。
 - データを暗号化したり、データアクセスのためのパスワードをつけて、機密保護と安全対策を可能にする。
- ・ データアクセス管理の強化
 - 複数のユーザから1つのデータへのアクセスを調整し、正確な更新を可能にする。
- ・ 業務の標準化を測る。
 - データベース化はコード化、書類の用語統一、作業の標準化を伴って推進されるので、業務の標準化、合理化に大きく貢献する。

データベース活用により医療経営にも効能があります。

患者側の立場から

- 診察の待ち時間を短縮してほしい
- 診察の待ち時間や予約のキャンセルがスムーズにできるようにしてほしい
- 個人情報や病歴が漏れてほしくない
- 診察の待ち時間が短縮してほしい

関係者・事務員の立場から

- 患者の待ち時間を短縮してほしい
- 個人情報を漏れずに管理してほしい
- 患者の病歴を正確に管理してほしい
- 患者の待ち時間を短縮してほしい

医師の立場から

- 診断: 医師-スタッフとの連携を促進してほしい
- 診断: 医師-スタッフとの連携を促進してほしい
- 診断: 医師-スタッフとの連携を促進してほしい
- 診断: 医師-スタッフとの連携を促進してほしい

看護士・スタッフの立場から

- 診断: 医師-スタッフとの連携を促進してほしい
- 診断: 医師-スタッフとの連携を促進してほしい
- 診断: 医師-スタッフとの連携を促進してほしい
- 診断: 医師-スタッフとの連携を促進してほしい

経営課題

- 患者満足度の向上
- 一人当りの削減
- 業務効率の向上
- コスト削減
- 収益分析
- 安全管理の確保
- セキュリティ対策
- 人材育成
- 施設管理

**データマネジメントのための
症例報告書**

北里研究所・臨床薬理研究所
臨床試験コーディネーティング部門
野中 美和

1

今日のお話

- 症例報告書とは
- CRFの要件
- CRFの形態
- CRFの作成手順
- CRF作成時の注意事項
- CRFの記載の手引きについて
- CLFについて
- その他

2

症例報告書とは

CRF : Case Report Form
Case Record Form
Data Collection Form などの様々な名称

目的: プロトコルで規定された臨床試験データを
正確にかつ完全に収集するためのツール

臨床データを正確に把握し、
正しい薬効評価を行うための情報源

3

CRFの要件

- プロトコルに規定されている有効性・安全性
の評価に必要な情報は全て網羅されている
必要がある
 - 無駄が少なく不必要なデータがない
 - 理解しやすく、間違えにくい
 - 使用するデータベースとの整合
 - データベースへの入力がしやすい
 - 集計・解析しやすい
 - 保存性に優れる

4

CRFの形態

• Bookタイプ • Visitタイプ • 分冊タイプ

試験のデザイン、期間、観察頻度・項目
治験薬の特徴
試験の目的
などにより検討

5

Book型 vs Visit型 (1)

	Book型	Visit型
使用状況	従来より日本で	欧米で使用
構成	項目ごと	来院ごと
評価	経時的な変化を重視	ポイントでの評価
写し	コピー	もともとカーボン複写タイプ
回収	全ての観察項目終了後	来院ごと
修正方法	CRF上に修正	CLFを使用