

治験って何??

健康な人や患者に実際投与し
効果と安全性を確かめる試験を
「治験」といい、
治験で使われる薬を「治験薬」という。
「治験」＝「治療的試験」の略。

2007年11月14日

4

治験用語①

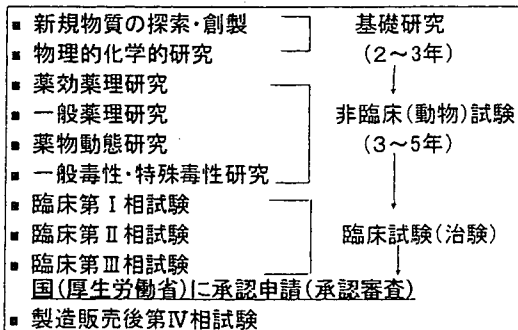
治験とは……。

人を対象として、被験者の臨床的、薬理学的
及びその他の薬力学的効果の検出又は確認、
被験薬の副作用の確認、被験者の安全性及
び有効性を確認するための被験薬の吸収、
分布、代謝及び排泄の検討等を行う試験で、
医薬品の製造(輸入)承認又は承認事項の
一部変更承認を申請するに際し提出すべき
資料の収集を目的とするもの。

2007年11月14日

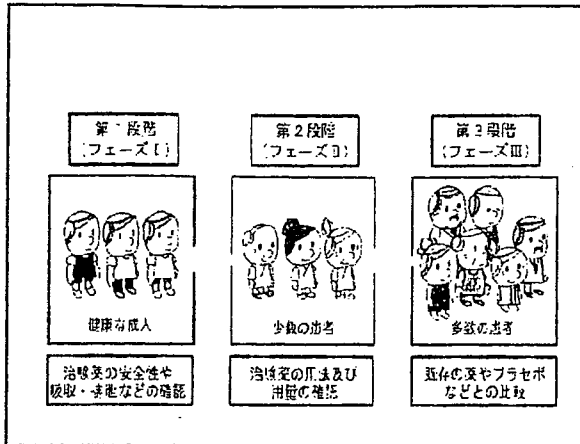
5

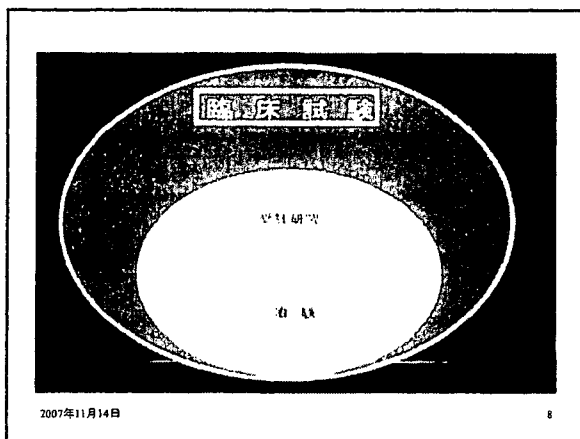
薬の開発と治験



2007年11月14日







治験はなぜ必要か？

治験を経て「くすり」が誕生

動物実験のデータを踏まえ、「くすりの候補」の有効性と安全性をヒトで確認しなければならないため、治験が必要である。

2007年11月14日

9

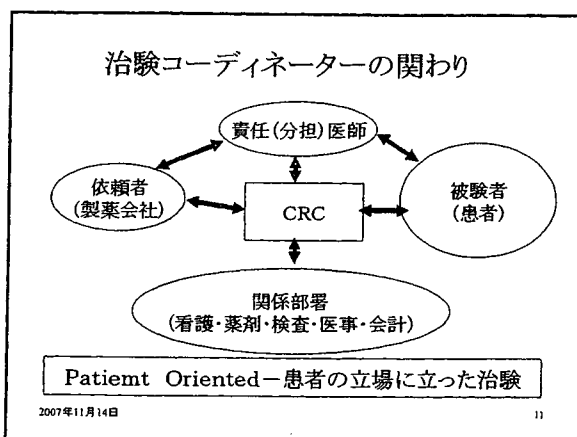
治験用語②

CRC (治験コーディネーター)

治験協力者として当院における治験の実施が適正に・安全に・円滑に実施されるように支援・協力しています。

CRC=Clinical Research Coordinator
 「臨床研究コーディネーター」のこと。
 CRCが治験を支援するとき、
 「治験コーディネーター」と呼ばれる。

2007年11月14日 10



関連部署とのコーディネーション

(事前ヒアリング・スタートアップミーティング・治験中)

臨床検査部 → 時間外の外注検体、結果の問い合わせ

医事課 → 保険外併用療養費の連絡(入院・外来)、
補償の立ち会い

薬剤部 → 担当CRCによる服薬指導、治験薬返納表

看護部 → 病棟治験の協力依頼、業務分担表の作成

↓

動きを具体的にイメージ・柔軟な対応

2007年11月14日 12

2. 日本の治験の現状

2007年11月14日

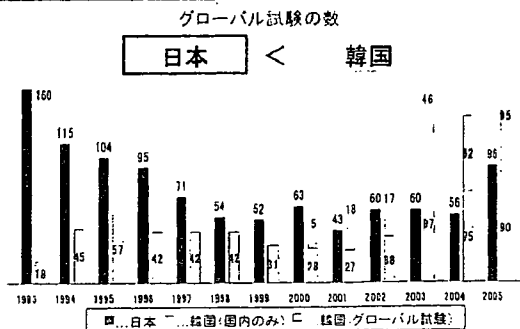
13

- 「ドラッグ・ラグ」・・・欧米で使われている薬が日本で使えない(癌、うつ病・・・)
- アルツハイマー型認知症、神経難病・・・
未だに原因が明らかではなく、研究段階が続く。
- 平成10年の新GCP施行により治験実施体制の強化。
→体制が不十分な医療機関、コストが高い、承認審査に時間がかかる
- 「高い・遅い・質が悪い」と言われ、治験が停滞。
(医療保障制度の違い、中国・韓国で安く早く実施。)

2007年11月14日

14

新薬臨床試験の実施件数比較



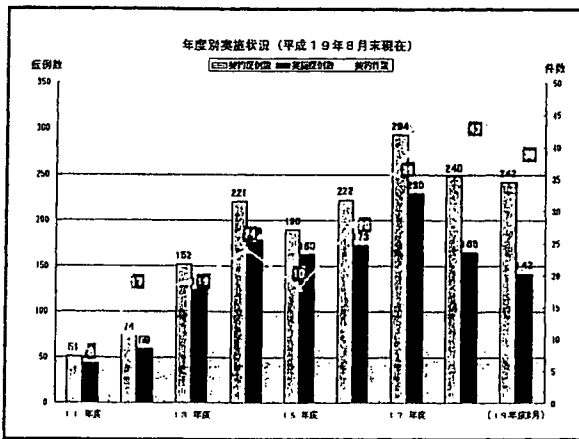
治験における国立病院・療養所の役割

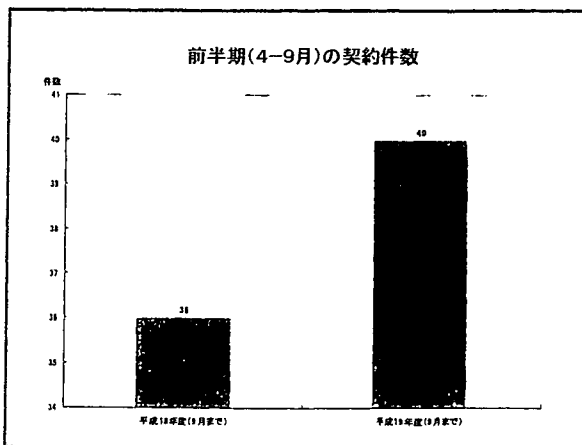
- 治験は国立病院等が果たすべき先駆的な医療政策の一分野である
- 質の高い治験のために治験実施体制の一層の整備が必要となっている
- 公務員として透明性、合理性を確保し、実施する
- 全国的ネットワークを活かした治験等への取り組みが期待される

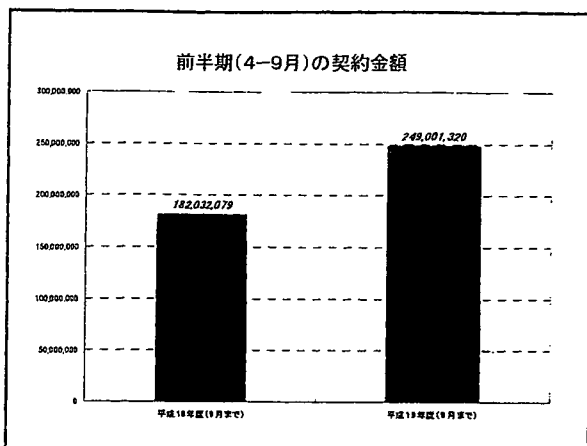
「受託研究の取扱いについて」
(平成10年6月18日国立病院部長通知)

2007年11月14日

16







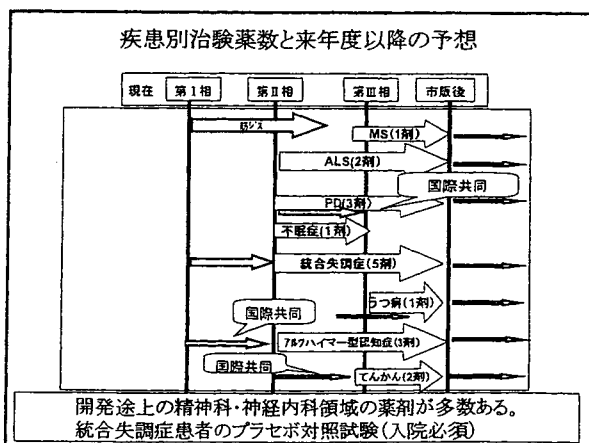
治験と病院の収益

- 平成17年度、歳入額は約57億。そのうち治験の歳入額は1億7千600万。

↓

病院の収入の約3%を占めている。
1症例あたり、120万~140万の契約。

2007年11月14日 20



治験用語③ 国際共同治験とは

- 新薬の世界規模での開発・承認を目指して製薬企業が企画する治験で、1つの治験に複数の国の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行する臨床試験を言う。

※国際共同治験を受け入れて承認した医薬品はこれまでに3つ。

2007年11月14日

22

日本の医薬品開発の遅れ

新たな治験活性化5か年計画

- ▶ 治験を重点的に行う中核・拠点施設を全国に40ヶ所設置
→17億5千万をかけ、スタッフ育成(医師・治験コーディネーター・生物統計家)と情報集約化(IT)により効率的で迅速な治験ができる体制
- ▶ 治験のみならず、医師主導の治験や臨床研究を実施する医師の育成。
- ▶ 国際共同治験への参画を行い、世界同時に承認・発売を目指す。

治験の中核病院とは

- 今年の7月に10施設指定。
- 臨床研究基盤整備推進研究事業として厚生労働科学研究費補助金が交付。
- 精神・神経内科分野では当院が指定され、我が国の精神・神経分野の臨床研究の質・量ともに大幅に向上させることが目的。

2007年11月14日

24

- 定められた基準・法律をもとに、実施される。
- インフォームドコンセントを行い、同意書にサインしてから実施する。
- 治験実施計画書に基づき実施する。
- 有効性・安全性のデータを出すために、試験の方法、投与される患者の基準があり、治験中には投与できない薬・中止の基準がある。また、データを確実に報告書に記載し、依頼者に提出する。


2007年11月14日 28

治験の流れ

2007年11月14日 29

治験依頼者から治験責任医師への治験依頼 (CRC)

治験申請者との窓口対応



(CRC)

治験実施計画書の説明を受け、疑問・不明点を確認します。

医師等の日程調整

事前ヒアリング

2007年11月14日 30

治験用語④

- 治験実施計画書＝プロトコル
治験の目的、デザイン、方法、統計学的な考察及び組織について記述した文書
- CRA＝ Clinical Research Associate
治験モニタリング担当者
依頼者の立場で医療機関の治験の実施状況全般をモニターする担当者。モニターとも呼ばれる。

2007年11月14日 31

事前ヒアリング

CRC

↓

医師・関連部署との話し合い

同意説明文書の作成

治験責任医師（治験の依頼を受けた医師）は、省令GCPに規定されている事項を記載した説明文書を作成します

↓

同意書作成補助

患者が理解しやすい文章を作成しています。疾患毎に病気の説明内容、字の大きさ、患者本人と代諾者(介護者)用文章、18歳以下は学年の各段階でのアセント文書作成をします。

↓

治験責任医師と依頼者との合意

2007年11月14日 32

用語⑤ GCP

: Good Clinical Practice

(医薬品の臨床試験の実施に関する基準)

- 治験が倫理的、科学的に適正に実施されるように、治験に携わる医療機関、医師、企業などの関係者が遵守すべきルールが定められている
- 看護職は治験チームの一員として位置づけられている

2007年11月14日 33

治験チームの編成

○CRC
オブザーバーとして出席

治験審査委員会による審議

承認

治験審査委員会の構成等

- 1) 治験について倫理的及び科学的観点から十分に審議を行うことができること。
- 2) 5名以上の委員からなること
- 3) 委員のうち、医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者以外の者が加えられていること。
- 4) 委員のうち、実施医療機関と利害関係を有しない者が加えられていること。(GCP省令より)

他施設・海外での副作用報告を把握。当院の治験中の患者が重篤な有害事象が発生した場合の担当CRCからの報告。

2007年11月14日 34

用語⑥

IRB(治験審査委員会)

医学・歯学・医療等の専門家及び非専門家によって構成される独立の委員会。責務は、治験実施計画書、並びに被験者から文書によるICを得るのに使用される方法及び資料を審査し、承認し、また継続審査を行うことによって、被験者の人権、安全、福祉の保護を保証する。

2007年11月14日 35

契約の締結

治験薬の搬入

治験の開始

○CRC
スタッフへの治験説明会

スタートアップミーティング

治験が円滑に進むように、医師向け、臨床検査部、各病棟に向かい、関連部署との打ち合わせを行います。

○看護師

実施に向けて、分からない点・この方が実施しやすい等意見ををお願いします。

2007年11月14日 36

用語⑦ 治験責任・分担医師

- 治験責任医師
医療機関において治験の実施に関して責任を有する医師。
- 治験分担医師
医療機関において治験を実施するチームに参加する個々の医師で治験責任医師によって指導・監督され、治験に係わる重要な業務及び決定を行う者。

2007年11月14日 37

例 うつ病用量反応試験

—大うつ病性障害患者に対する の
プラセボ投与群を含む多施設共同二重盲検
ランダム化並行群間固定用量比較試験
(第Ⅱ相)—

2007年11月14日 38

試験デザイン

スクリーニング期(1週) 二重盲検治療期(8週) 後観察期(2週)

スクリーニング期(1週)に IIAMD17 ≥ 18 の患者をランダム化し、二重盲検治療期(8週)にプラセボ投与群、10 mg/day 投与群、20 mg/day 投与群に分け、後観察期(2週)を過ごす。

※治療期間を通して、催眠鎮静薬・抗不安薬(ベンゾジアゼピン類に関して1日用量としてジアゼパム換算5 mg以内)の使用を許容する

2007年11月14日 39

観察、検査および評価スケジュール

実施時期 および登録	スクリーニング期 (1週間)		治療期 (8週間)						後観察期 (2週間)
	開始時	終了時	開始時	1週	2週	4週	6週	8週 or 中止時	投与終了後 2週
同意取得	○								
選択基準・除外基準 (M.I.N.I)	○	○							
HAMD21	○	○		○	○	○	○	○	
MADRS			○	○	○	○	○	○	
CGI-S			○	○	○	○	○	○	
CGI-I			○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン	○		○	○	○	○	○	○	
体重・身長	○		○					○	
一般臨床検査	○				○			○	
標準12誘導心電図	○		○		○	△		○	
妊娠検査	○								
有害事象				○	○	○	○	○	○
CYP2C19遺伝型	○								
薬物濃度測定 治療の処方					○	△		○	△

有効性の評価

- 有効性評価指標
 - HAMD21
(HAMD17合計点を算出: 主要エンドポイント)
 - MADRS
 - CGI-S(概括重症度)、CGI-I(全般改善度)

2007年11月14日

41

安全性の評価

- 安全性評価指標
 - バイタルサイン
 - 体重
 - 一般臨床検査
 - 心電図(12誘導心電図)
 - 併用療法の調査
 - その他の有害事象

CRCからの説明を聞いて
測定・観察をお願いします。

血圧測定方法
 臥位…安静3分後
 座位…1分
 立位…3分後

 心電図測定方法
 同じ、ポータブル心電図計にて
 測定。結果を2部出し。

 採血
 集中測定(外注)
 薬物動態(PK採血)
 空腹時採血等

**プロトコル通りに測定
しなければ
ならない!**

2007年11月14日

用語⑧

二重盲検試験 (DB試験)

Double Blind Test

対照群において試験をする場合に、先入観により起こり得る偏りをなくするため、被験者も治療および評価にあたる医師等も、被験者がどちらの治療を受けているのか分からないようにして行う試験

2007年11月14日 43

被験者の選定(医師がリクルート)

試験実施計画書(プロトコル)の選択基準、除外基準に沿って患者さんを選定します

スクリーニング

カルテを確認し、該当するか確認。カルテを読み取ります。

CRC

■ 試験実施計画書

2007年11月14日 44

選択基準(一部抜粋)	除外基準(1) (抜粋)
<p>一次登録時(スクリーニング期開始時)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) DSM-IVによる主診断が大うつ病性障害である患者 2) 少なくとも2週間、DSM-IVの大うつ病エピソードが続いている患者 3) HAM-D17合計点が18点以上であり、SIG-H-Dの第1項目(抑うつ)が2点以上である患者(HAM-Dは構造化面接SIG-H-D日本語版を使用する。) 4) 同意取得時の年齢が20歳以上65歳未満の外来患者 	<p>一次登録時(スクリーニング期開始時)</p> <p>DSM-IVのI軸で下記の疾患に該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 広汎性発達障害 ・ せん妄、痴呆、健忘性障害および他の認知障害 ・ 統合失調症および他の精神病性障害 ・ 双極性障害 ・ 不安障害 <p>DSM-IVのII軸(人格障害および精神遅滞)に該当する患者</p> <p>DSM-IVのI軸で「統合失調症および他の精神病性障害」またはICD-10の「統合失調症、分裂病性障害および妄想性障害」に該当する疾患の既往がある患者</p>

2007年11月14日

被験者の選定 CRC

文書による同意説明補助



2007年11月14日 46

用語⑨

IC = Informed Consent

説明と同意、理解と納得

治験実施医師等による適切な説明と説明文書の交付ののち、被験者が理解し、十分に納得した上で、自由意思による同意の表明が文書により行われる行為全般を指す。

2007年11月14日 47

インフォームドコンセントの重要性

- 1) 環境(場所・時間)
- 2) 担当医からの病状説明の理解度(本人・家族)
- 3) 病気の理解度(本人・家族)→コミュニケーションの中から聞き取る。
- 4) 現在の治療法での病状を聞く。
- 5) 新薬の説明をする。 CRC

理解と選択ができる説明を心がけています。
CRCはプロトコルの理解はもちろん、病態の理解・病状・経過・薬物療法……等、医師と同様な位の勉強が必要。面接の技法も必要!

2007年11月14日 48

同意の取得



2007年11月14日 49

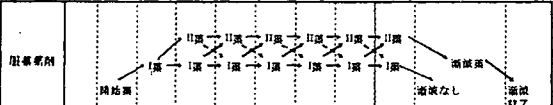
被験者の登録と関係部署への連絡 CRC

被験者対応

- インフォームドコンセントの補助
- 状態観察、診察(評価)の補助
- 検体採取や検査の説明・介助
- 服薬確認と指導
- 治験スケジュールの管理
- 相談等(夜間・休日の対応)

2007年11月14日 50

投与スケジュール

服薬時刻	
予定 評価日	0週 1週 2週 3週 4週 5週 6週 7週 8週 9週 10週 12週 (最終評価)
評価期間	有効性評価期間 (12週間)

(増量基準)
 HAM-D17の合計点が13点以上であり、安全性の問題ないと判断された場合

2007年11月14日 51

用法・用量

1日2回朝食後・夕食後に服薬

		有効成分製剤名			試験群
		原形薬	175	175	
1日投与量	18.75 mg	18.75 mg	18.75 mg	18.75 mg	プラセボ
	● △ ○	△ ● ○	△ ● ○	△ ● ○	
1日投与量	18.75 mg	18.75 mg	18.75 mg	18.75 mg	プラセボ
	● △ ○	△ ● ○	△ ● ○	△ ● ○	
1日投与量	37.5 mg	75 mg	150 mg	75 mg	75 mg
	● △ ○	△ ● ○	△ ● ○	△ ● ○	
1日投与量	37.5 mg	75 mg	150 mg	150 mg	75 mg
	● △ ○	△ ● ○	△ ● ○	△ ● ○	
1日投与量	75 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg
	● △ ○	△ ● ○	△ ● ○	△ ● ○	

● : 有効成分製剤名
△ : 175
○ : 175

2007年11月14日 52

決められたスケジュールに沿って実施します。

CRC

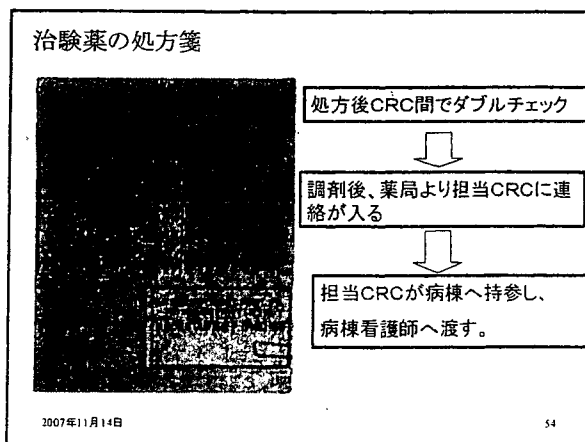
医師・関連部署
→プロトコルに定められた評価・検査が実施できるように支援。
被験者→安心して治療が受けられるように支援。コミュニケーションを通じて服薬状況・有害事象の聞き取りを行う。依頼者
→経過を報告。SDVの対応。

2007年11月14日

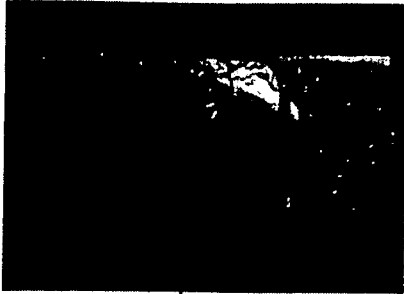
看護師

- 試験デザインを理解し、病状を観察してください。
- プラセボ対照の治療では、病状悪化が予想されます。
- 不明な点等はいつでもCRCに連絡を！

53



実際の治験薬



看護師

記録してください。

治験によっては、空シートも回収します。

2007年11月14日

55

治験中は、プロトコルによっては、
治験以外の薬で、
併用制限薬や併用禁止の薬があります。

不明
1%

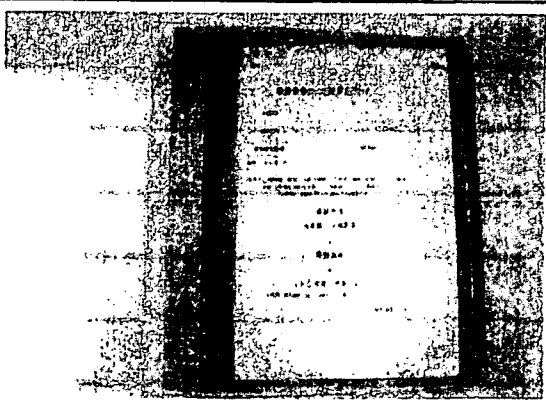
併用制限薬
併用禁止薬

看護師

- 開始前説明でCRCが説明します。
- 医師から指示が出ます。
- 11月からカルテを変更したので、確認をお願いします。

2007年11月14日

56



2007年11月14日

57

副作用(有害事象)発現時や夜間・休日に当直医師が治験患者対応に関してわからないことがあった場合、担当CRCへ連絡する体制があります。

不明 1%

夜間の連絡体制

2007年1月 58

用語⑩有害事象(AE)

治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。

看護師

- ✓便秘・口渇を訴えている。(いつから...看護記録に記載!)
- ✓不安を訴え眠れていない。(不眠時頓用は使用可?CRCに連絡!)
- ✓病状が改善せず、悪化しているようだ。(医師・CRCに連絡!)
- ✓風邪をひいたようだが、風邪薬を医師は処方したが....。(担当医は、併用できる薬をチェックした?CRCに確認!)

症例報告書作成

- 症例報告書
- CRF=Case Report Form

治験依頼者に治験の実施結果を報告するため、各被験者の結果を一度に報告する冊子型CRFと、来院時ごとに結果報告を行う分冊型CRF。数年前からは、EDC(電子症例報告書)がある。

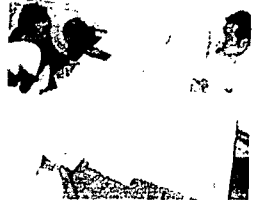
CRC

医学的判断を伴わない箇所を、原資料から転記します。データマネージャーとして、データを記載・入力する専門CRCもいます。

2007年11月14日 60

モニタリング・監査への対応

CRC



・カルテに記載されていない箇所についての依頼者からの問い合わせ等に対応します。
 ・CRCはVisit毎の対応を被験者背景用紙・対応記録に記載しています。
 ・CRFの誤記等がある場合、対応します。

看護師

バイタル等の記録不備がないよう
 お願い致します！

2007年11月14日 61

用語①
モニタリング (SDV)

治験依頼者により指名されたモニターが、
 治験の進行状況を調査し、治験が治験実施
 計画書等薬事法に規定する基準に従って実
 施、記録及び報告されていることを保証する
 活動。

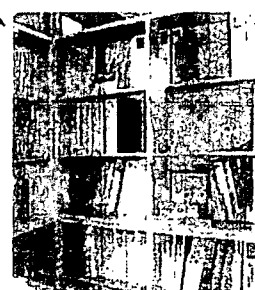
看護師

カルテを閲覧するため、病棟にカルテ・フィルム等を借りに行きます。
 カルテ貸し出しの連絡が入った時には、対応をお願いします。

2007年11月14日 62

記録の保存

- カルテ、画像フィルム
- 治験に係る文書
- 保存期間：
承認を受ける日か
治験の中止・終了後
3年間保存しなければ
ならない



2007年11月14日 63
