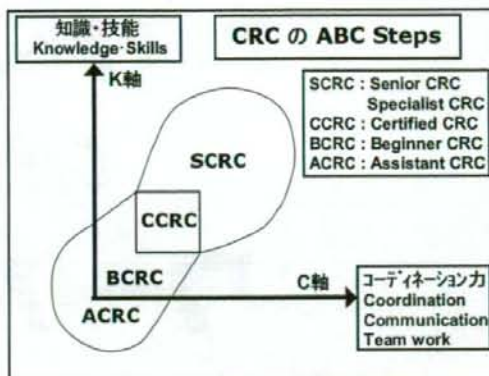


認定CRCのためのワークショップ  
2009年2月14日(土) & 15日(日)、別府

## ワークショップの開催にあたって

国際医療福祉大学大学院 (創薬育薬医療分野)  
大分大学医学部 (創薬育薬医学)

中野 重行



## CRC の ABC Steps

ACRC : Assistant CRC  
次の BCRC になる前のすべてのCRC

BCRC : Beginner CRC  
5団体の合意に基づく minimum requirement  
を満たす研修修了者

CCRC : Certified CRC (JSCPT)  
日本臨床薬理学会 (JSCPT) 認定CRC試験の合格者

SCRC : Senior CRC  
Specialist CRC, Clinical research manager  
教育職、その他必要に応じて幅広い職種が誕生しうる

## 日本臨床薬理学会主催 CRCのための参加体験型ワークショップ (2008~2009年)

- Beginner's course : CRC  
2008.2.16-17 別府  
2008.6.14-15 札幌  
2009.1.24 沖縄
- Advanced course : 認定CRC  
2008.2.10-11 東京 & 福岡  
2008.8.23-24 東京  
2009.2.14-15 別府
- Joint workshop : 医師と認定CRC  
2008.10.18-19 浜松

## ワークショップのキーワード



## 本WSでの **おやくそく** こと

1. まずは、やってみよう!
2. 自分も大事、みんなも大事!
3. 気づくのは自分!
4. 時間を守ろう!
5. よく見て、よく聴こう!
6. みんなで考えてみよう!
7. みんなでやれば、何かができる!



# なぜ臨床研究が必要なのか？

やないかすひこ  
谷内一彦

東北大学医学系研究科機能薬理学分野



## 高木兼寛(1849-1920)の生涯

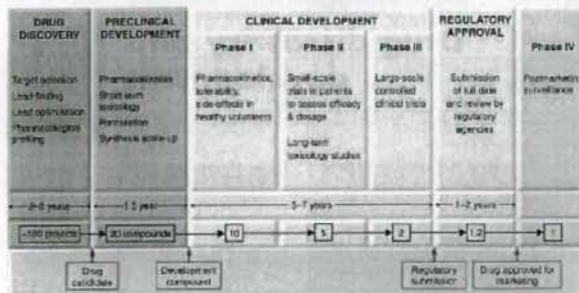
- 誕生 2年(1849) 福島の常陸郡磯原村(現つくば)に生まれる
- 明治 2年(1868) 17歳 東京府立第一、石神井の塾に入学
- 明治 4年(1870) 19歳 成蹊塾塾長、藤原家に家来として従事
- 明治 5年(1870) 21歳 東京府立第二中学校でW.H.K.に数学、算学を学ぶ
- 明治 5年(1872) 23歳 石神井塾の校長で高木兼寛となる
- 明治 5年(1872) 23歳 高田医学、セント・トーマス病院 医学校に入学
- 明治 7年(1890) 21歳 高田のW.H.K.を助けて帰国
- 明治 14年(1881) 32歳 経典を学ぶ、経典を講義する
- 明治 15年(1892) 33歳 東京府立第一病院、Tokyo Charity Hospital 創設
- 明治 17年(1894) 35歳 「東京」の創刊で医術の学術誌を創設
- 明治 19年(1906) 37歳 行方不明(東京府立第一病院で勤務中)



年	1868年(明治3年)	1870年(明治3年)
出生	1868年(明治3年)2月14日	1868年(明治3年)2月14日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日
卒	1894年(明治27年)12月10日	1894年(明治27年)12月10日

官崎県に生まれ海軍軍医。「脚氣」の予防法確立のために介入研究を行い、ビタミン研究の父とも呼ばれ、東京慈恵医大の創立者としても知られている

# 医薬品の開発



仮説が正しいか、スクリーニング法が効率的か、化合物・プロトコールが正しい選択かは予測不能！

## 胃酸分泌におけるH2受容体の発見とシメジンの開発：J. Black博士の業績 (1988年ノーベル医学生理学賞授賞者)

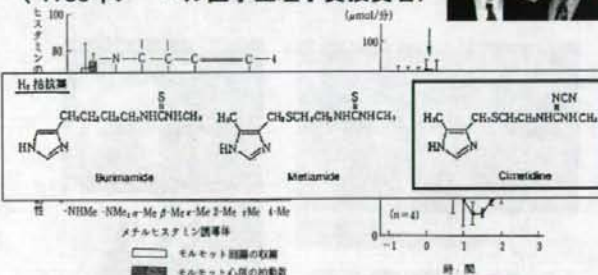


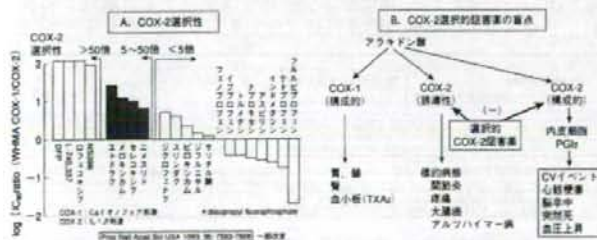
図 1-35. メチルヒスタミン誘導体の薬理作用 (Black, 1977)

図 1-36. シメジジンによる胃酸分泌の抑制効果 (Parsons, 1977)

種々のヒスタミンのメチル誘導体を合成し、そのヒスタミン誘導体の収縮、心臓の活動性の増加を調べた。それぞれがH<sub>2</sub>作用に対応する。

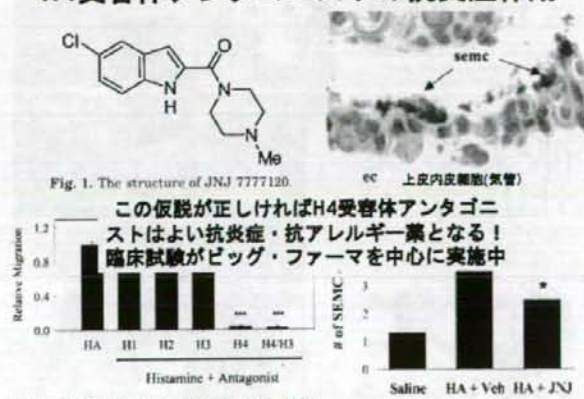
Heidenhain pouch(ハイデンハイン嚢)を作ったイヌに、矢印のところでシメジジン 30 mg/kg を経口投与し、胃酸分泌を測定した。

# COX-2選択的阻害薬の盲点



臨床試験を行うことによって初めて、仮説の真実が判明する。このような事例は多くの新薬の開発に当てはまる「夢の新薬」は存在しない。あるのは現実のみである。

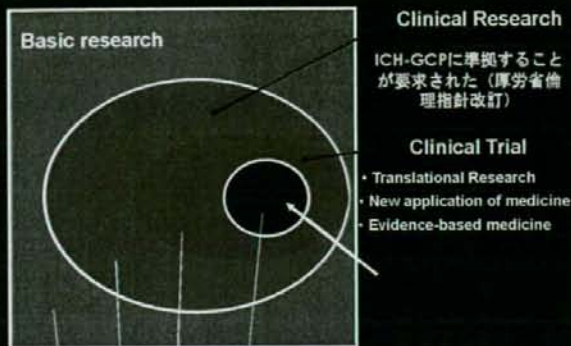
## H4受容体アンタゴニストの抗炎症作用



Thurmond RL et al. JPET 309: 404-413, 2004



# 基礎研究と臨床研究の関係



倫理は共通な考え方になりつつある!

# 倫理的な研究とは？

よい研究とは？  
FINER Criteria

- Feasible
- Interesting
- Novel
- ETHICAL
- Relevant

Cunningham SL, Boyaner WS, Hulvey SL (2001)

- オペレーティング
- ピアレビュー



【日本語版への序】

「責任ある科学研究」の基本は、国により違いがあるわけではない。「誠実」、「正確」、「効率」、「客観性」という中心的な価値観は研究を行う上で、米国と世界の国々と同様に、日本でも重要なものとして認められてい

OHRP: Office for Human Research Protections  
ORI: Office for Research Integrity



米国の公的研究費で行われる米国内外のすべての臨床研究と研究公正を監視している政府機関



## 臨床試験の主な歴史と薬害

- 1747: Lind (英) の壊血病に対するレモン・オレンジ試験
- 1937: Gold, H (米) キサンチン誘導体の二重盲検比較試験
- 1947: 「ニュールンベルグの倫理綱領」
- 1961: サリドマイド事件
- 1964: ヘルシンキ宣言
- 1966: 米国でIRBの必須化
- 1967: 新薬承認方針改正 (日)
- 1970: キノホルムによるスモン病事件 (日)
- 1975: ヘルシンキ宣言にインフォームド・コンセントの追加 (東京で修正)
- 1989: 旧GCP公表 (日)
- 1991: 第1回ICH会議 (ブルッセル)
- 1993: WHO-GCPガイドライン
- 被験者に対する生物医学研究についての国際倫理指針
- ソリブジン事件 (日)
- 1996: ICH-GCPの合憲
- 薬害エイズ問題 (日)
- 1998: 新GCPの完全実施 (日)
- 2003: 改正GCPと臨床研究の倫理指針 (日: 厚生労働省)
- 2007: タミフル事件 (日)
- 2008: 臨床研究の倫理指針改訂と利益相反管理指針 (日: 厚生労働省)

THE INDEPENDENT FOCUS

## A bitter pill

It's 40 years since the world woke up to one of the biggest medical disasters in history. But for many whose lives were blighted by the drug thalidomide, the struggle continues. JULIA STUART meets the victims for whom life is more complex than 'blip over tragedy'.



神と悪魔の薬  
サリドマイド  
Dark Remedy  
The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine

全世界で6000名、日本で300名の被害者が発生。しかしアメリカではFDA (食品医薬品局) の審査官フランシス・ケルシーがその安全性に疑問を抱き承認しなかったため、治験段階で数名の被害者を出したのみ。1962年にケルシー女史はケネディ大統領から表彰。サリドマイド事件は臨床試験に今でも大きな影響を与えている。

サリドマイド製剤販売手続を了  
平成20年9月19日 Yahooニュース

「米国サリドマイド事件の真相」... 1957年、ドイツの薬学博士グレン・ホフマンが、抗がん剤として開発したサリドマイドの副作用として四肢短縮症(フリンゲル症)について報告した。...

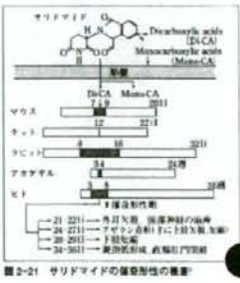
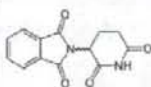


図2-21 サリドマイドの構造と製剤の歴史

サリドマイド (thalidomide) とは1957年にグリュンター社から発売された睡眠薬の名称である。副作用により多くの奇形児が誕生し、販売中止となった。



再評価の経緯：厚生労働省が多発性骨髄腫に承認予定と報道 (9月18日)

- 1) 1965年にイスラエルの医師がハンセン病患者に鎮痛剤としてサリドマイドを処方。ハンセン病特有の皮膚症状の改善がみられた。
- 2) 1989年にがん患者の体力消耗や食欲不振の原因である腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の阻害作用が発見。
- 3) 奇形との関係で「血管新生阻害作用」があることがわかり、癌組織への毛細血管の成長を阻害する。多発性骨髄腫などの癌への治療効果がある。特に鎮痛効果が期待されている。

## アミロイドカスケード仮説

### アルツハイマー病 アミロイド仮説の根拠

- アルツハイマー病では老人斑が最初に形成され、それに続いて神経原線維変化が形成される。
- 認知症症状が顕在化する前からアミロイド $\beta$ 蛋白の沈着が進んでいる。
- アミロイド $\beta$ 蛋白の産生に関わるAPPおよびプレセニリン1,2の突然変異によって家族性のアルツハイマー病を発症する。

## ベルモント・レポートの原則

- 人格の尊重 (respect for persons)  
自由意志による同意に基づく研究への参加。IC。プライバシーや秘密が保護されること
- 善行 (beneficence)  
研究のリスクが個人または社会に対する潜在的なベネフィットによって正当化できる。研究のリスクが最小化。利益相反が適切。
- 正義 (justice)  
弱者を便宜的な理由で研究対象として設定されていないこと。研究参加により利益を得る可能性のあるものを系統的に排除していないこと。

(1974年アメリカ合衆国の国家研究法に基づく国家委員会のレポート)

## アルツハイマー病における脳病理変化

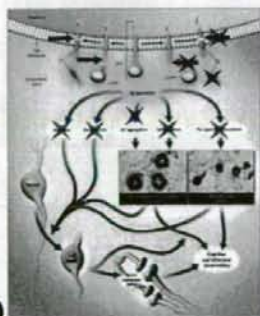


Alois Alzheimer (1864-1915)

1. 大脳の全般性萎縮と大脳皮質神経細胞の減少
2. 老人斑の多発
3. 神経細胞内における嗜銀性線維状構造物 (神経原線維変化) の形成



## 現在開発中のアルツハイマー病治療薬



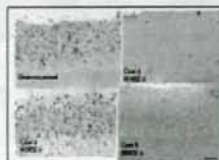
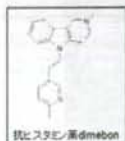
### アミロイド仮説による新規治療法

- ▶  $\beta$ ・ $\gamma$ セクレターゼ阻害薬
- ▶  $A\beta$ 凝集阻害薬
- ▶  $A\beta$ 分解促進薬
- ▶  $A\beta$ 免疫療法 (ワクチン療法、抗体療法)
- ▶ タウ蛋白リン酸化阻害薬

根本的治療薬の開発の進展に伴い、AD早期診断の重要性が増している

### 1. アルツハイマー病の成因仮説 2. 最近のAD研究のトピックス

- コリン仮説 (アセチルコリンエステラーゼ阻害薬: ドネペジル、ガラントミン、リバステグミン、タクリン)
- 神経伝達物質仮説 (グルタミン酸NMDA受容体非競合的阻害薬: メマンテン)
- アミロイド仮説 (前スライド)
- カルシウム仮説
- 神経伝達物質仮説: 抗ヒスタミン薬 dimebon がアルツハイマー病の認知機能を改善 (Lancet 2008; 372, 207-215)
- アミロイド仮説: ワクチンによってアミロイドが減少しても認知機能は改善されない! (Lancet 2008, 372, 216-223)
- カルシウム仮説 (Nature 2008, 454, 706-708, Cell 2008, 133, 1149-1161)



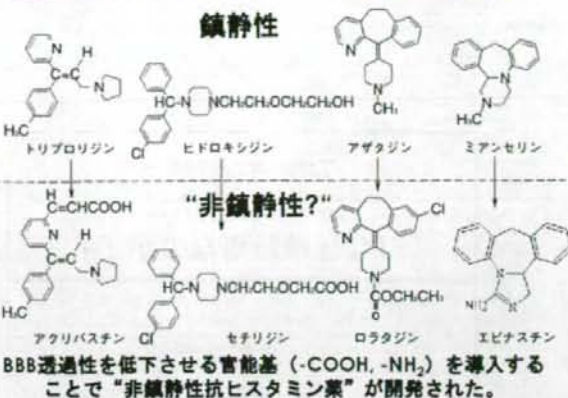




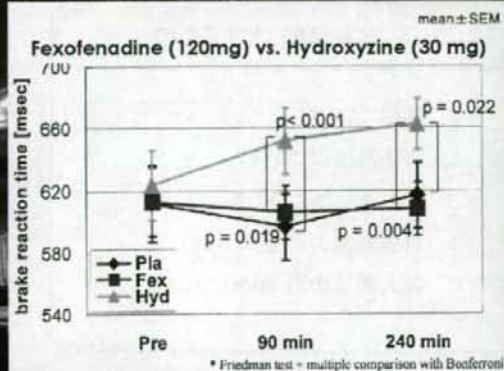
## どのようなPETを用いた機能評価が可能か？



## 構造から見る第2世代抗ヒスタミン薬の進化

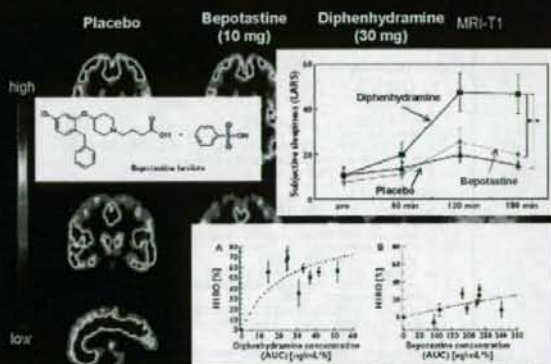


## 自動車運転試験によるインバート・パフォーマンス測定



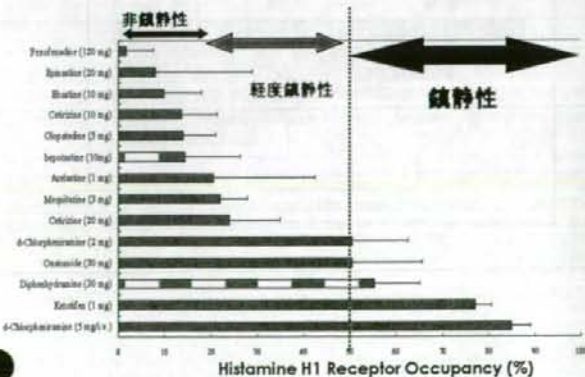
Tashiro M, Yanai K, et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 20: 561, 2005

## ジフェンヒドラミン (30 mg) とベポタステン (10 mg) の比較研究



Tashiro M, Yanai K, et al. Br. J. Clin. Pharmacol. (2008)

## 抗ヒスタミン薬のH1受容体占有率による鎮静性分類



Yanai K & Tashiro M. Pharmacology & Therapeutics 113: 1-15 (2007)





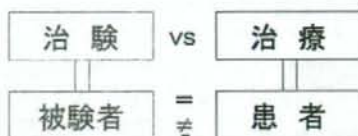
平成21年2月14日(土)  
CRC in 大分  
「なぜ被験者なのか！」

別府ビーコンプラザ

三輪亮寿法律事務所 所長  
弁護士 三輪 亮寿

【昭和30年東大医学部薬学科卒、薬学博士】

「なぜ被験者なのか！」



説明文書(GCP51条)の必要的記載事項  
1項1号: 当該試験が「試験を目的」とするものである旨

弁護士 三輪 亮寿

説明文書の必要的記載事項  
GCP51条1項

1. 当該試験が試験を目的とするものである旨
2. 試験の目的
3. 試験責任医師の氏名、職名及び連絡先
4. 試験の方法
5. 予見される試験による被験者の心身の健康に対する利益(当該利益が見込まれない場合はその旨)及び予見される被験者に対する不利益
6. 他の治療方法に関する事項
7. 試験に参加する期間
8. 試験の参加を何時でもとりやめることができる旨
9. 試験に参加しないこと、または参加を取りやめることにより被験者が不利な取り扱いを受けない旨
10. 被験者の秘密が保全されることと条件に、モニター、観察担当及び試験 審査委員会等が原資料を閲覧できる旨
11. 被験者に係る秘密が保全される旨
12. 医薬従事者が発生した場合における関係医療機関の連絡先
13. 医薬従事者が発生した場合に必要な治療が行われる旨
14. 医薬従事者の補償に関する事項
15. 当該試験の適応等について調査審議を行う試験審査委員会の構成、各試験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該試験に係る試験審査委員会に関する事項
16. 当該試験にかからなければならない事項

弁護士 三輪 亮寿

「試験を目的」とするもの

1. 実態について
2. 存在理由について
3. ICのあり方について  
(インフォームドコンセント)
4. 自由意思の尊重について
5. 個人情報の取扱いについて

弁護士 三輪 亮寿

「試験を目的」とするもの — 実態

- ☆ 「治療を目的」とするものではない。(非医薬品)
- ☆ 治療目的ではないが、治療がベースにある試験である。
- ☆ 「試験」である分だけ未確立要素が存在する。
- ☆ 科学的に未確立である分だけ倫理的配慮を要する。

弁護士 三輪 亮寿

「試験を目的」とするもの — 存在理由

- ☆ 公益的要素がある。
- ☆ 現在の医薬品は先人に負う貴重な知的財産である。



※ 部分に利益をもたらす

弁護士 三輪 亮寿

「試験を目的」とするもの — ICのあり方

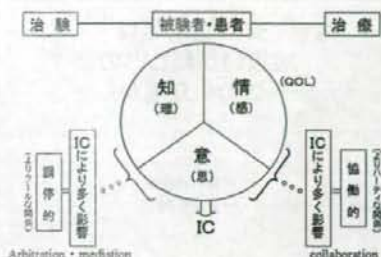
(インフォームド・コンセント)

- ☆ 治療も試験も共に(準)委任契約である。
- ☆ 試験は試験的要素を含む。
- ☆ 「試験的要素=未確立要素」についての理解が必要。
- ☆ 治療との対比
  - ・被験者には、より知性的判断が必要。
  - ・治療責任医師らには、より倫理的配慮が必要。
- ☆ ICと被験者の「知・情・意」の関係。(次の図)

弁護士 三輪 真由

「試験を目的」とするもの — ICと知・情・意

(インフォームド・コンセント)



弁護士 三輪 真由

「試験を目的」とするもの — 自由意思の尊重

- ☆ 「試験を目的」の不理解で試験は無効となりうる(民法90条)。
  - ☆ 「治療目的」などへの誘導は不可(GCP51条1項1号、14号)。
  - ☆ 最大限表示・過大表示は不可(同条項5号)。
  - ☆ 被験者視点から分かりにくい副作用の表示は不可(同条項5号)。
- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・自覚症状</li> <li>・検査所見</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安心を配慮すべき副作用 → 高発生率と非重篤性</li> <li>・安全を配慮すべき副作用 → 非典型的なヒヤリハット</li> </ul> |
|--|--|

弁護士 三輪 真由

民法95条(錯誤)

「意思表示は、法律行為の要素に錯誤があったときは、無効とする。」

判例[大判大3・12・15民集20-1101]

「合理的に判断して錯誤がなければ意思表示をしなかったであろうと認められる場合において、法律行為の要素に錯誤が存在する。」

弁護士 三輪 真由

「試験を目的」とするもの — 個人情報の取扱い方

- ☆ 原資料:モニターや試験審査委員会による閲覧。(GCP51条1項10号)
  - ☆ 成果:学会・雑誌等への発表。
  - ☆ 成果:医学・医療での活用。
- |   |  |
|---|--|
| } | <ul style="list-style-type: none"> <li>・個人情報の有用性と保護のバランス。</li> </ul> |
|---|--|
- ☆ ICの同意における個人情報保護法の規制。
  - ☆ 経済産業省GL ⇒ 一部制限では済まされなくなった。

弁護士 三輪 真由

経済産業省GL 2-1-10「本人の同意」

「本人の同意」とは、本人の個人情報が、個人情報取扱事業者によって示された取扱方法で取り扱われることを承諾する旨の当該本人の意思表示をいう。

「本人の同意を得(る)」とは、本人の承諾する旨の意思表示を当該個人情報取扱事業者が認識することをいう。

弁護士 三輪 真由



## なぜ、安全性情報は 取扱いが難しいのか？ — CRCの立場から —

町田市民病院  
井草千鶴

## 本日の内容

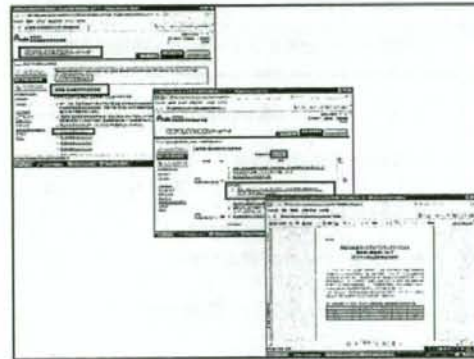
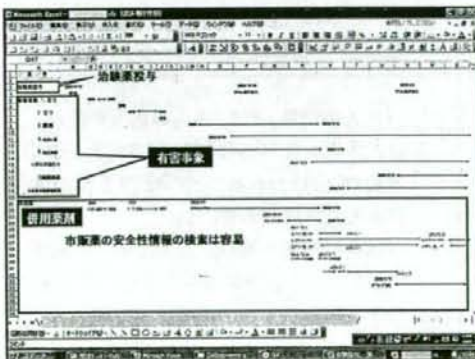
- 市販薬の副作用情報の検索は……
- 治験中に製薬企業から提供される安全性情報は活用できているのか
- 治験中に製薬企業から提供される安全性情報を活用するために
- 副作用等症例の半年ごとの集積報告開始
- 有害事象の取り上げ方は医師間で統一されているのか

## 市販薬の副作用情報の 検索は……

容易

## 市販薬の最新の副作用情報の 検索も……

容易





治験中に製薬企業から提供される  
安全性情報は活用できているのか

YESとは言えない  
(町田市民病院では)



こんなことがあります

この治験薬は最近、どのような副作用が報告されているのだろうか？  
治験薬概要書に記載されていない副作用が疑われる症例について調べたい。...



【当院では】  
治験薬投与の続行？ } 医師が迷う有害事象が発生  
治験の続行？

医師：同様の報告はあるのか

↓  
モニターに問い合わせ

同時に  
CRC or 治験事務局が  
治験薬概要書、  
治験依頼者から提供された安全性情報  
(紙ベース) を検索 ⇒ 応答化

モニターからの回答がなかなか得られないことも

(某治験依頼者の場合)

- 1) モニターが答えられる範囲であればその場で対応
- 2) 開発部(プロトコル責任者)で答えられる範囲であれば回答
- 3) 開発部で調べられない場合は、安全性情報部に問い合わせ、回答

医療機関⇒モニター⇒依頼者(開発部⇔安全性情報部)

⇔モニター⇒医療機関

医療機関⇒CROモニター⇒依頼者モニター

⇒依頼者(開発部⇔安全性情報部)⇒依頼者モニター

⇔CROモニター⇒医療機関

治験に係る文書は  
厳重に管理・保存



1 試験分

有効に活用するには、  
どうしたらよいのだろうか？





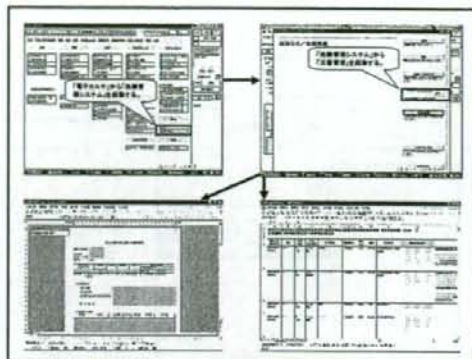
## 治験中に製薬企業から提供される 安全性情報を活用するために

個別症例伝達された  
重篤有害事象の電子ファイルのラインリストを  
電子カルテの治験システムへ！

閲覧の権限

治験責任医師・分担医師、CRC  
治験事務局担当者  
治験薬管理者

試行中



## 電子カルテの治験システム利用（試行中）

### 問題点

- ① ラインリストをWordファイルで作成している試験が多い ⇒ Excelファイルで作成している試験のみ提供を依頼  
⇒ 試験によっては、閲覧は出来ても検索は不可能
- ② ラインリストは、それまでのデータをマージしたものではない ⇒ 一度に検索できない ⇒ 治験事務局でデータをマージする？  
⇒ 取り下げ報告はどうする？
- ③ ラインリストを作成しない試験もある

## 副作用等症例の 半年ごとの集積報告開始

治験薬重篤副作用等症例定期報告書 重篤副作用等症例の発現状況一覧

項目	内容
試験番号	
試験名称	
試験薬名	
試験薬量	
試験期間	
試験開始日	
試験終了日	
試験責任者	
試験担当者	
試験薬管理者	
試験薬承認番号	
試験薬承認機関	
試験薬承認日	
試験薬承認番号	
試験薬承認機関	
試験薬承認日	
試験薬承認番号	
試験薬承認機関	
試験薬承認日	

### 定期報告作成上の留意点

1. 治験薬重篤副作用等症例定期報告書（新様式）について

① 「集積評価を要する重篤及び安全対策」欄には、当該試験単位期間中に主に国内治験及び外国臨床試験で集積した重篤副作用等症例の集積評価及びその対策内容までの集積評価を要する重篤症の発現を記載すること。

なお、再評価報告書報告等で集積した重篤副作用等症例のうち特に注意が必要と考えられるものについては、集積評価に反映させること。

報告企業の留意点は、以下の内容を必ず含むものであること。

- ① 報告企業が国内安全情報管理課の内容及び今後の安全対策について記載すること。また、当該試験単位期間中の重篤副作用等症例発生状況及び今後の安全対策についても記載すること。
- ② 当該試験単位期間中に発生した重篤副作用等症例の発現、発現上の出来事（発症、診断、治療の要約）の発現（使用上の出来事等）の項目などの記載を行ったか、又は、今後行う予定があるか、その理由を明記すること。
- ③ 外国報告の発生は、外国企業との対応ではなく、日本の報告企業の対応を記載すること。
- ④ 当該試験単位期間中に発生した重篤副作用等症例の発現、発現上の出来事（発症、診断、治療の要約）の項目に記載された重篤副作用等症例の発生状況、発現状況、転帰など。
- ⑤ 患者背景（小児、高齢者など）、投与量、投与期間、投与回数との関係等を踏まえて評価し、その結果を記載すること。

（薬事審判部 1501006 号）

### 2009年4月以降 半年ごとに「顕りになるガイド」が誕生

### 安全性情報の有効活用

項目	内容
試験番号	
試験名称	
試験薬名	
試験薬量	
試験期間	
試験開始日	
試験終了日	
試験責任者	
試験担当者	
試験薬管理者	
試験薬承認番号	
試験薬承認機関	
試験薬承認日	
試験薬承認番号	
試験薬承認機関	
試験薬承認日	

## 有害事象の取り上げ方は 医師間で統一されているのか

### 有害事象の取り上げ方についての記載

試験	プロトコル	症例報告書記入マニュアル
1	記載なし。	既設マニュアルは作成せず。
2	記載なし。	記載なし。
3	記載なし。	記載なし。
4	有害な副作用、症状を1つの症候群または 診断名に分類する。	診断に依存。
5	有害な副作用、症状を1つの症候群または 診断名に分類する。	診断に依存。
6	記載なし。	.....について、同一薬名、同一用量 時の投与であっても、投与経路、投与頻度 を別の薬名に記入の上、併記に分類する。 有害事象名は薬名が特定される場合は、 併記の薬名ではなくその診断名を記入す る。
7	併記となる薬名が特定される場合は、 併記の薬名ではなく、その診断名を記入 する。	併記の薬名ではなくその診断名を記入す る。

2007年12月現在実施していた7試験について調査

診断名を特定できるのに  
個々の症状名で報告すると

1. 診断名:感冒 ⇒ 症状名:せき,発熱,咽頭痛,  
鼻水,頭重感
2. 診断名:静脈炎 ⇒ 症状名:発赤,腫脹,疼痛

↓  
症状の原因(本質)である  
「感冒」「静脈炎」は  
見失われる危険性がある

↓  
添付文書には記載されず

## データの均一化を図る必要があるのでは？

同一症状の有害事象の事象名 ⇒ 医師間で統一性がない

↓  
有害事象の取り上げ方 ⇒ 症例報告書記入マニュアルで  
解説、出来ればプロトコルにも記載  
(CIOMS VIの提案 or 当該試験独自の方法)

↓  
治験責任医師・分担医師、(CRC)に徹底

↓  
データの均一化

↓  
医療機関へ、より質の高い情報を提供



2009年2月14・15日

認定CRCのためのワークショップ (別府)

## メーカーの監査担当者は なぜ厳しいのか？

西村(鈴木)多美子

筑実大学・薬学部 薬理学教室  
Tamiko Suzuki-Nishimura, Ph.D.  
Pharmacy School, Shujitsu University

内容は演者の個人的見解であり、  
(株)医薬品医療機器総合機構の見解ではありません

## 改正医薬品GCP第23条 監査

第1項

1 監査の目的は、治験の品質保証のために、治験が基本  
準、治験実施計画書及び手順書を遵守して行われている  
か否かを通常のモニタリング及び治験の品質管理業  
務とは独立・分離して評価することにある。

注:医師主導の治験ではGCP第26条の9

○モニタリングの目的の一つ目が被験者の人権の保護、安  
全の保持及び福祉の向上が図られていることから……

## 改正GCP第21条 モニタリングの実施

第1項 治験依頼者は、

被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上が図  
られていること、

治験が最新の治験実施計画書、及び基本準を遵守して  
実施されていること、及び

治験責任医師または治験分担医師から報告された治験  
データ等が正確かつ完全で、原資料等の治験関連記  
録に照らして検証できること

を確認するため、モニタリングを実施しなければならない。

注:医師主導の治験にあつては、GCP第26条の7

## メーカーの監査担当者が厳しい理由???

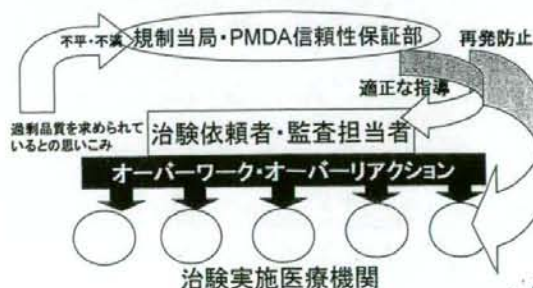
- CRFはきれいなのがよいと誤解している?
- 他社または他医療機関が指導されたいことに対  
して、モニタリングのSOPは各社で同じではな  
いにも関わらず、背景を十分に確認せずに、す  
くに対応したがる?
- 医療機関に迷惑をかけても、モニタリングやSDV  
のための医療機関の訪問回数や滞在時間を多くし  
たがる? SDVは目視による確認であることを理解  
していない。
- 失敗したくない、調査時になにも言われたくないと  
思っている? 調査の目的を理解していない。
- モニタリングや監査の本当の目的のひとつである  
被験者保護を見失っている? 患者を見ていない。

## メーカーの監査担当者の説明???

- PMDAの査察官がそこまで要求するから。
- 調査は、形式的な照合や間違い探しが主で  
CRFの誤字脱字もGCP違反で法律違反で  
罰せられるから。
- 調査が重箱の隅をつつくようなものである  
から。
- 監査や事前準備をしっかりしておけば、  
PMDAの調査を受けるときに楽だから。

### 本当かしら?

## 治験依頼者から医療機関へ求めら れるGCP過剰対応の連鎖



## PMDA信頼性保証部ホームページ

### > 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令) の主な改正内容

[http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai\\_2/file/gcp\\_kaisei.pdf](http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_2/file/gcp_kaisei.pdf)

### > GCP省令に係る留意事項(運用)の主な改正について

[http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai\\_2/file/gcp\\_unyokaisei.pdf](http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_2/file/gcp_unyokaisei.pdf)

## 省令等の改正(GCP省令関連)

- > 平成19年10月2日  
治験に係る文書又は記録について (審査管理課長通知)
- > 平成20年2月29日  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について (医薬食品局長)  
**第一条中「省令は」の下に、「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため」を加える。**
- > 平成20年3月26日  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について (審査管理課長通知)  
(1) 第1条関係  
治験に係るすべての者は、GCP省令が被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保することを目的として制定されたものであることを改めて認識し、適切な治験の実施に努めること。  
注)改正GCP省令は平成20年4月1日から施行された。

## 省令等の改正(GCP省令関連)

- > 平成20年10月1日  
「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について (審査管理課長通知)  
本通知の施行に伴い、旧運用通知は廃止。

### > 平成20年10月1日付け薬食審査発第1001013号

治験審査委員会に関する情報の登録について (依頼)

- ・ 登録事項 (①-⑥をPMDAホームページで公表)

- ① 治験審査委員会の名称
- ② 治験審査委員会の設置者の名称
- ③ 治験審査委員会の設置者の住所
- ④ 治験審査委員会の手続書等を掲載したホームページアドレス。  
一般の閲覧に供している場合には、閲覧場所
- ⑤ 登録依頼担当者の氏名、所属及び電話番号・FAX番号
- ⑥ その他

## 基準適合性調査のPMDAによる実施

### 薬事法第十四条(抜粋)

5 第二項第三号の規定による審査においては、当該品目に係る申請内容及び第三項前段に規定する資料に基づき、当該品目の品質、有効性及び安全性に関する調査を行うものとする。この場合において、当該品目が同項後段に規定する厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、あらかじめ、当該品目に関する資料が同項後段の規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする。

### 同 第十四条の二(抜粋)

2 厚生労働大臣は、前項の規定により機構に審査及び調査(以下「審査等」という。)を行わせるときは、...この場合において、厚生労働大臣は、前条第一項又は第九項の規定による承認をするときは、機構が第五項の規定により通知する審査等の結果を考慮しなければならない。

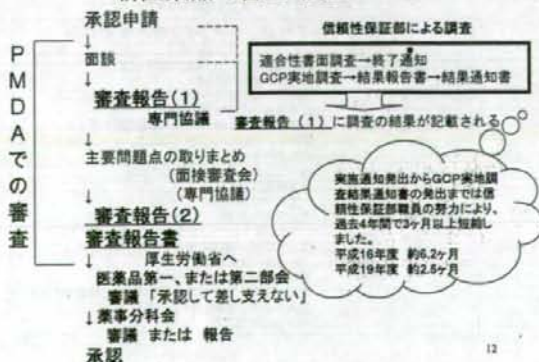
## 医薬品等の有効性・安全性とGCP

申請資料に基づき、有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを評価し、効能・効果、用法・用量、使用上の注意の妥当性が審査される



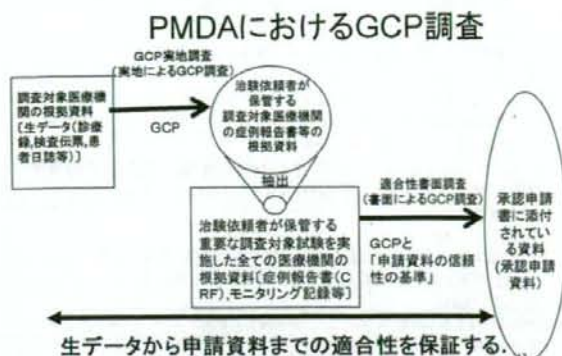
申請の根拠となる試験や治験が倫理的かつ科学的に実施されたかどうか提出された申請資料の内容から再構築して調査される

## 新医薬品の審査・調査プロセス





## 審査報告書の記載例



### 2. GCP実地調査結果に対する機構の判断

例1 薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(・・・)に対してGCP実地調査が実施された。その結果、一部の医療機関において、治験審査委員会の構成において、当該医療機関と利害関係を有していない者が加えられていない施設があったこと、治験薬の投与前の一部の検査の未実施による治験実施計画書からの逸脱(以上、治験実施医療機関)、治験審査委員会の委員指名に関して手続書に従ったモニタリングが行われていなかったこと(以上、治験依頼者)が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、機構は、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

例2 ... その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料(治験期間中の診療録)が確認できない1症例をGCP不適合とすることとした。...

## 逸脱と違反

- 審査報告書のGCP実地調査での指摘は

「逸脱」(deviation)と

「違反」(violation)という

2つのタイプで書き分けられていた。

- 「逸脱」には、治験依頼者や治験実施医療機関における自主的改善が求められていたが、一方、「違反」には、治験依頼者や申請者に対して、症例を削除するなどの対応がなされていた。

表1 GCP実地調査の結果

承認年度	審査報告書数*	調査実施有効成分数	評価1	評価2	評価3
			【適合】	【条件付適合】	【不適合】
2004	27	18	88.9% 16/18	11.1% 2/18	0% 0/18
2005	36	36	75.0% 27/36	25.0% 9/36	0% 0/36
2006	62	58	86.2% 50/58	13.8% 8/58	0% 0/58
2007	53	48	81.2% 39/48	18.8% 9/48	0% 0/48
平均			82.5% 132/160	17.5% 28/160	0% 0/160
合計	178	160			

\* %は調査実施有効成分数に対する割合を示す。

\*\* GCP実地調査を実施しなかった品目は2004、2005、2006及び2007年度で、それぞれ9、0、4及び5品目であった。

表2 審査報告書に記載されているGCPからの逸脱の例

GCPからの逸脱であるため、自主的改善を求めた例	
原資料が確認できない契約	検査依頼の廃棄、心電図記録の紛失など
有害事象報告	契約書の記載内容もれ 治験実施医療機関への有害事象報告の遅延など
プロトコルからの逸脱	有害事象重症度判定の適切性の確認が不十分 併用禁止薬投与など(併用制限薬、治験契約締結前の治験薬投与) 症例報告の記載もれ、または誤記載 検査実施時期のずれ 一部の検査未実施 中止基準の不遵守
モニタリング	手順書を超えたモニタリングが実施されていない モニタリングの実施体制が整備されていない
治験審査委員会(IRB)関係	IRBの委員構成が不十分 手順書を超えた運用がなされていない 審議が必要なプロトコル変更手続きを迅速審査で実施 審議が必要な案件を持ち回り審議で実施 不十分な審議記録

表3 審査報告書に記載されているGCP違反の例

原資料が確認できない有害事象報告	診療録の廃棄、診療録の紛失 治験依頼者から報告された全ての副作用について、IRBでの審議を求めている
プロトコルからの逸脱	除外基準・選択基準違反 併用禁止薬投与・治験薬投与違反(併用制限薬、治験契約締結前の治験薬投与) 全てまたは大部分の症例での検査未実施 少数の症例であっても、すべての検査の未実施、安全性確保のための検査を未実施
インフォームド・コンセント	未成年者の本人のみの同意
IRB関係	IRBでの審議が行われたかどうかの疑義
その他	医療機関において根本的な治験実施体制が整っていない 治験の準備及び管理に関する治験依頼者の社内体制が整っていない 医療機関が被験者の安全性を確保するための責務を果たしていない

GCP調査は、形式的な照合や間違い探しではなく、調査の結果から、被験者の人権への配慮を土台として主要評価項目、副次評価項目等の有効性及び死亡例や重篤な有害事象等の安全性に関わる項目に影響を及ぼす事項が否かを判断して、試験の信頼性を評価し保証する（PMDAのホームページ）とあり、審査報告書の逸脱と違反の記載の相違は、被験者の人権への配慮を土台とした観点からなされていることが裏付けられた。

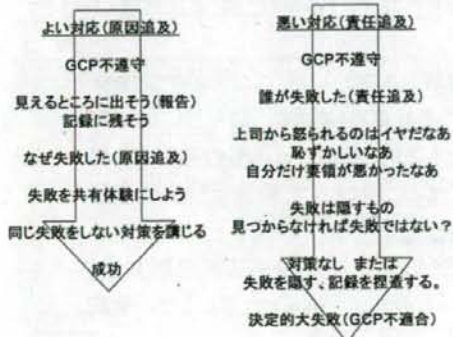
19

## GCP等査察または調査担当者の日米欧での共通認識

- コンプライアンスの査察や調査では、生データから申請資料までの信頼性を保証する。
- GCPで重要なことは、被験者の保護や、倫理的・科学的なプロトコルに基づく治験の実施及び管理である。
- 査察や調査で、違反や逸脱が認められた場合、一番大切なことは、再発防止のための「カイゼン」である。

20

## 「トヨタ流」の考え方を応用すると



21

## 厚生労働省は医師主導の治験、国際共同治験及び臨床研究のCRC業務を担当できる上級者の育成を開始しました。

PMDAは厚生労働省の指導の下、日本薬剤師研修センターの協力を得て、上級者臨床研究コーディネーター養成研修を実施します。

PMDA信頼性保証部は、本研修に講師を派遣するなどして協力しています。

22

## 治験の品格

### 被験者保護を大切に

GCPを守るために治験を実施するのではなく、被験者保護と科学的データを確保する治験の実施のためにGCPがある。

23

## 参考文献・Web

- 信頼性保証部の業務に関するホームページ  
[http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai\\_1.html](http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_1.html)
- 西村(鈴木)多美子:新医薬品国内臨床試験におけるGCP遵守の方策—医薬品医療機器総合機構のGCP調査結果より— 医薬品研究 2008;39:388-395。(別添頁を参照してください)
  - Suzuki-Nishimura T.: GLP inspection of global drug development. Nippon Yakurigaku Zasshi 2007;30:408-411.
  - Kanal M, Suzuki-Nishimura T.: Performing clinical trials efficiently in Japan - independent clinical trials and GCP. Nihon Kokyaku Gakkai Zasshi 2007;45:449-454.
  - 西村(鈴木)多美子:ゲノム薬理学 四方山ばなし ヒトゲノム薬理学データを新薬申請に活かすための倫理性 日本薬理雑誌 2006;128:1911-194(補足 日薬理誌 2006;128:349.)
  - 西村(鈴木)多美子:新しいバイオ医薬品である抗体医薬品における品質と非臨床に裏付けられた治験の安全性、特にヒト治療に用いられるキメラ型及びヒトモノクローナル抗体製剤を中心に 医薬品研究 2004;39: 407-415.

24



## 第6章 倫理原則と倫理指針

倫理審査には「羅針盤」が必要です。委員の「感性」も大切ですが、それだけに頼るのは危険です。羅針盤、すなわち倫理原則と倫理指針に基づいて、合理的な審査がなされるべきです。倫理原則とは、研究倫理の根幹をなす基本的概念を特定したもので、これにより合理的な思考の枠組みが提供されます。一方、倫理指針は、倫理原則に基づいて定められた規則集と言ってよいでしょう。日本では、倫理指針は数多く作られました。肝腎の倫理原則がないため、多くの問題が残されています。早急に、倫理原則の確立と、これに基づく倫理指針の整理が望まれます。

### 1. ベルモント・レポートと「原則主義」

1974年、米国では、臨床研究全般の規制を目指す法律として国家研究法が成立しました。ベルモント・レポートは、この法の下に設置された「生物医学および行動学研究的対象者保護のための国家委員会」が1979年4月18日に提出した報告書で、正式には「研究対象者保護のための倫理原則および指針」といいます。あくまで米国内の倫理綱領ですが、ベルモント・レポートが研究倫理の歴史に与えたインパクトの大きさは計り知れません。

なぜインパクトが大きかったのでしょうか。それは、倫理的考察の基本的枠組みを、簡潔かつ極めて的確に示したからです。それまでの綱領は、いわば「規則の寄せ集め」に過ぎませんでした。しかし、ベルモント・レポートは、いかなる倫理的問題も、普遍的な3原則、すなわち「人格の尊重」「恩恵(善行)」「正義」のいずれかに当てはめることができること、そうすることによって、臨床研究に関する問題ならどのようなものでも筋道を立てて合理的に考察できることを示したのです。

ベルモント・レポートの凄いところはこの「原則主義」だけではありません。第2章に示すように、研究という行為を明確に定義づけ、倫理審査の対象とすべき行為の範囲を明示した点にもその徹底ぶりが表れています。この、徹底した議論と考察の後に生まれた研究倫理のエッセンスは、CIOMSとWHOによる「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」など、後に発表される国際綱領に多大な影響を与えました。

ベルモント・レポートの全文(日本語訳)を第10章に掲載していますので、ぜひ、味わいつつ読んでいただきたいと思います。

### 2. 日本にも倫理原則を

ベルモント・レポートの原則は、倫理的な問題を考える枠組みを提供します。ほとんどの倫理的問題が3原則のいずれかに当てはまるため、そこを考察の出発点とすればよいのです。

しかし、残念ながら、日本では、ベルモント・レポートのような研究倫理の原則が定められていません。日本は、倫理原則という研究倫理の「根幹」を築くことなく、何らかの現実的問題が起きる度に、倫理指針という「枝葉」を乱発してきました。その結果、いったい何に従えばいいのか、倫理審査の現場には混乱がもたらされています。日本では、倫理的問題にぶつかった時、乱雑に伸びた枝葉の中から、当てはまる一枝一葉を手探りで見つけねばなりません。それでも探し出せばいいのですが、複

雑な現実的問題にびったり当てはまる項目は見つからないことがしばしばあります。すなわち、倫理指針のみに依存する倫理審査は、応用が利かないのです。

本来ならば、欧米並みに、臨床研究全体を包括する法制度を設け、そのもとに日本の倫理原則を作るべきです。しかし、その時がいつ来るのか分かりません。ベルモント・レポートがあるからいいではないか、と言われるかも知れません。たしかに、ベルモント・レポートの3原則のコンセプトは、我々も支持します。しかし、日本の倫理原則を改めて作った方がいいと考える理由があります。第一には、ベルモント・レポートはあくまで米国の原則であり、日本で考えられたものではないこと、第二に、ベルモント・レポートは、若干古くなった部分があり、特に第三原則のコンセプトはもっと拡大した方がよいこと、第三に、「人格の尊重」「恩恵(善行)」「正義」という表現は、日本語として必ずしも根付きやすいと思えないからです。そこで、本書で、日本の倫理原則を提案することにしたと思います。

本書が提案するのは、「尊厳性」「有益性」「公正性」の3原則です。これらは、それぞれ、ベルモント・レポートの「人格の尊重」「恩恵(善行)」「正義」に相当しますが、単に表現を変えただけではなく、それらが包含する内容を拡大し、今日の状況に適合させています。

### 第1原則 尊厳性

ベルモント・レポートにいう「人格の尊重」は、主として人間の自律性を扱っていますが、この「尊厳性」には、「命の尊厳と人の尊厳を守る」という思いが込められており、その対象は、生きた人間のみならず、遺体、人体由来の臓器・組織・細胞・蛋白質・DNA・その他の物質、遺伝情報、診療録情報など、個人を識別しうるあらゆる物および情報を包含します。

適用:インフォームド・コンセント、個人情報保護

### 第2原則 有益性

ベルモント・レポートの第二原則(beneficence)は、ふつう「恩恵」や「善行」と訳されていますが、ここではもっとドライに「有益性」としました。なぜなら、利益とリスクは、本来できる限り定量化して評価すべきであるにもかかわらず、「恩恵」や「善行」という言葉からは、厳格な比較考量を連想しにくいからです。また、「恩恵」や「善行」という言葉からは、厳しく求められる義務ではなく、それを超えた「慈善行為」を連想しがちですが、ここで言おうとしているのは「必ず果たさなければならない義務」のことだからです。

なお、第2原則の扱う利益には、被験者への利益のみならず社会への利益も含まれ、研究の科学性・合理性に関する判断は、この第2原則に照らしてなされなければなりません。

適用:利益とリスクの評価、科学性

### 第3原則 公正性

ベルモント・レポートにいう正義とは、概して「分配の正義」です。すなわち、被験者が公平に選ばれているか、リスクを背負う者と恩恵に浴する者が異なっていないかということで、これは、米国



のマイノリティー差別を念頭に置いた概念です。国家研究法の成立に最も影響を与えたのは、黒人労働者を対象としたタスキギー梅毒研究だったので、無理もありません。

もちろん、日本にも差別は存在します。しかし今日、社会的に公正と見なされる研究とは、被験者選択が公平であるだけでは不十分です。たとえば、捏造・偽造・盗用などの不正行為はもちろん、研究結果の発表方法や、利益相反の扱いも、大きな倫理的課題です。この第3原則は、あらゆる観点から、研究を行う状況や諸条件が公正さを保つことを求めています。

適用:対象者の選択、責任ある遂行、結果の発表、利益相反

### 3. 法令・綱領・指針をどう適用するか

倫理審査に際して、いつでも参照できるように、臨床研究の倫理審査に必要な法令・倫理綱領・倫理指針等を、第10章にまとめて掲載します。この内、ニュルンベルク綱領は歴史的なものです。他は現行の規則です。

#### ニュルンベルク綱領

第二次世界大戦前にも、見るべき綱領がいくつか発表されていますが、本格的に研究倫理が発展しはじめるのは、ナチスの人体実験への反省によって1947年に生まれたニュルンベルク綱領からです。今日から見ると非常にシンプルで、このままの形では使えない部分もありますが、研究倫理の原点とも言える倫理綱領なので、あえて掲載しました。

第1項で、インフォームド・コンセントの理念についてのほぼ完全な記述がなされ、「同意の取得」という生命倫理の基本的手続きが、ここで初めて世界的に発信されたのです。

#### 国際人権規約

「国際人権規約」は、1948年の国連総会で採択された世界人権宣言を基礎として、これを条約化したもので、人権諸条約の中で最も基本的かつ包括的なものとされています。この中で、1958年の国連総会で採択され、日本も1979年に批准した「市民的及び政治的権利に関する国際規約」(自由権規約または国際人権B規約ともいう)の第7条は、現在、日本で唯一、臨床試験全般を被験者の同意なしに行ってはならないとする法的拘束力のある規制と読み取れます。

ただし、この規約は医学研究に特化したものではなく、「医学的又は科学的実験」が何を意味するのか説明していないため、実効性を求めるには抽象的すぎます。

#### ヘルシンキ宣言

臨床研究の倫理審査に従事する前に必ず読んでほしいのは、言うまでもなくヘルシンキ宣言です。1964年以來 6回にわたる改訂を経て、練りに練って作られた、もちろん現行の、「臨床研究の憲法」です。

名前だけなら誰でも知っていますが、中身を読んだことのある人は意外に少ないものです。しかし、倫理審査を行う人が「憲法」を知らずにすむわけはありません。それほど長くはないので、未読なら一度は必ず通読していただきたいと思います。

## 人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針

ヘルシンキ宣言は「憲法」なので、あまり細かい記述はありません。しかも、ベルモント・レポートのような「原則主義」に基づいて書かれていないため、羅列とまではいいませんが、必ずしも系統立った構成になっていません。1982年以來、国際医科学団体協議会(CIOMS)が世界保健機関(WHO)と共同で作成してきた「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」は、これらヘルシンキ宣言の不足を補うとともに、世界のあらゆる国々や地域で通用するよう、詳細に記述された指針です。これはかなりの長文で、一息に読むのは大変ですが、判断に悩んだ時の参照用として用いれば、問題解決の糸口が見つかるのではないかと思います。

この指針は全21項目で構成され、系統的に配置されています。第1項は全般的事項、第2項と第3項は倫理審査に関する項目、第4-7項が「尊厳性」、第8-11項が「有益性」、第12項以降が「公正性」の各原則にほぼ該当する項目です。いずれの項目にも充実した解説文が付けられており、指針を理解する上でたいへん役に立ちます。

## 日本の各種法令・指針

前章で申しあげたように、臨床研究は、研究方法論により系統的に分類されます。法令や指針などは、この分類に沿って作られるべきです。ところが日本ではそうではなく、研究方法論別カテゴリーに基づく規制と、研究分野別カテゴリーに基づく規制が混在しています。その結果、研究によっては、いくつもの指針にまたがってしまうことがあり、何に従えばいいのかわからない、という混乱を招いています。

合理的な規制がなされるように、法令や指針が整理されることを強く望みます。極めて特殊な研究を扱う「遺伝子治療臨床研究に関する指針」などは別としても、「疫学研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」は、「臨床研究に関する倫理指針」と統合されるべきです。

しかし、今のところは、下に示す数多くの法令・指針から、当該研究に当てはまるものを探し出すことから始める必要があります。本書には、参照する頻度の高いもののみ全文を第10章に掲載していますが、ページ数の都合で全ての法令・指針を掲載することはできませんでした。

- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
- 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令
- 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令
- 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令
- 臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)
- 疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針(文部科学省・厚生労働省)
- ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針(文部科学省)
- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(厚生労働省)