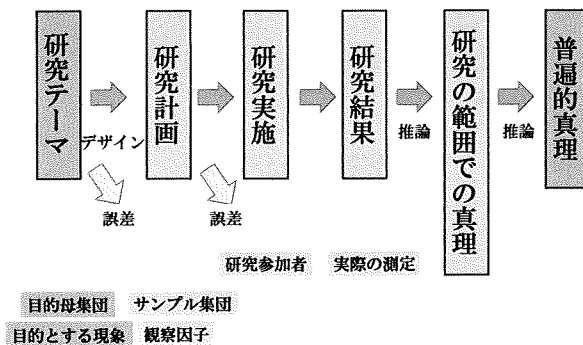


臨床研究のデザイン

2009/7/28
臨床試験部 片山

研究の進め方



研究テーマ research question ～診療上の疑問を実行可能な研究の形へ整える～

疑問の種類	
異常	患者は病気か、健康なのか
診断	病気の診断に用いられる検査はどのくらい正確か
頻度	病気はどのくらいの頻度で発生するか
リスク	病気のリスクを高める要因は何か
予後	病気の結果として何が起るのか
治療	治療によって病気の経過はどのように変わるのか
予防	健康人に何か介入することで病気を予防できるのか 病気を早期に発見し治療することで病気の経過を改善できるか
原因	病気の原因は何か

研究テーマの種類

- ・ 記述疫学研究
 - 有病割合、発生率、自然歴
- ・ 要因と害、要因と益との関連性を分析する研究
 - 予後因子
- ・ 診断法の評価
- ・ 治療法、予防法の有効性、安全性の評価

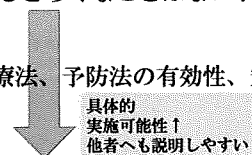
研究テーマの構造化

対象者	誰を対象とするか？ 目的母集団を代表するサンプルをいかに獲得するか？ 選択基準、除外基準
要因・介入	要因Aがあると、要因Aがない集団と比べて 害・益が起りやすいか？ 介入Aを与えると、介入Aがない集団と比べて 害・益が起りやすいか？
比較対照	何と比較するか？ 要因A以外はできるだけ同じ条件にする
アウトカム	何を主要なアウトカムとするか？ 測定できるか？ 臨床的意義があるか？ (relevant) なるべく1つに絞る

研究テーマ例

「高齢者に多剤処方をするところくはない？」

- ・ 診療上の疑問：治療
- ・ 研究テーマの種類：治療法、予防法の有効性、安全性の評価
- ・ 観察研究



研究テーマ：高齢の患者に対して7種類以上の薬を処方すると有害事象の発生率が高くなる（仮説）
 ・ 対象：外来患者、60歳以上、月1回通院以上
 ・ 要因：処方薬の種類7種類以上
 ・ 対照：処方薬の種類6種類以下
 ・ アウトカム：薬剤による有害事象発生率

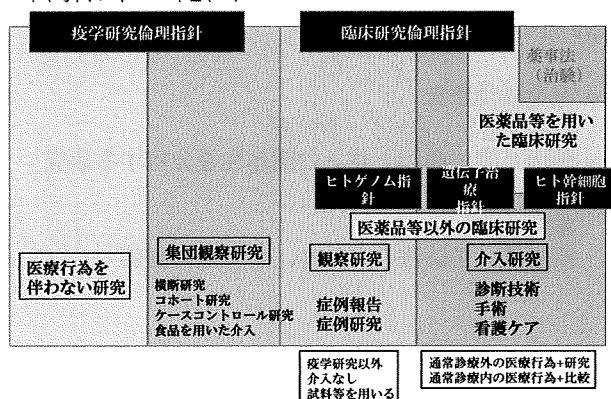
よい研究テーマとは？FINER基準

Feasible 実現可能性	対象者数が適切である 研究を実行できる専門性を有している かかる時間や費用が適切である 複雑すぎない
Interesting 真の興味	研究者自身が真の興味を有する
Novel 新規性	過去の知見を確認もしくは否定する 過去の知見を発展させる 新しい知見を加える
Ethical 倫理性	Respect for persons 人権尊重 principle of beneficence 善行 Principle of justice 公正
Relevant 必要性	臨床医学や保健政策に貢献する 将来の研究の発展に貢献する

研究の種類

観察研究	記述	症例報告 (1例)	対照群なしの臨床データを記述 (集団の特徴、仮説要因の設定)
	記述	症例研究 (複数)	
	分析	横断研究	疾病と要因の保有状況を同時に調査 有病率
	分析	ケースコントロール研究	疾病の原因を過去にさかのぼって追及
	分析	コホート研究	前向きコホート 後向きコホート
介入研究		非ランダム化比較試験	
		ランダム化比較試験	

各指針の範囲



臨床研究の実績 (H20)

- ・医薬品・医療機器介入研究 61
- ・その他介入研究 (手術、リハビリ、検査) 19
(食品1) → 80
- ・観察研究 59
- ・遺伝子解析研究 15

臨床研究等の審査区分

	G	A	B-1	T (薬)	T (機器)	B-2	B-3	C	D	X	E
安全性 レベル	治験 (GCP)	薬物 治療	医療 機器	臨床 使用	臨床 使用	新規 術式	その他の 治療法	診断 法	病態 解析	その他	遺伝子
市販後	EBM 病院 (臨床試験部)				医学部 (医学部総務グループ)						生命 倫理 委員会
a	治験審査委員会 (IRB)				倫理委員会						
b											
c											
d	Ph.1/2										
e	TR										

- a 海外で市販されているもの：安全性データあり
- b 国内・海外で治験中のもの：安全性データあり
- c 過去より、院内製剤等として使用されてきたもの
- d 文献等で臨床使用の報告のあるもの
- e ヒトへの適応のデータのないもの

研究テーマ

研究実施計画書 (プロトコル)

同意説明文書

症例報告書

- 被験者に研究について理解してもらい
- 参加するかきめてもらう
- 臨床研究のデータを集めるひな形
- 1症例ごと
- 正確

ご清聴ありがとうございました

- テーマの組み立て方について知りたい
- テーマがあるが、プロトコールにはどう書けばいいか？
- 症例報告書はどのようにデザインすればいいか？
- どの倫理委員会に申請すればいいか？

ご相談ください。

連絡先

臨床試験部 片山（内線6467 E-mail kayama-k@umin.net）

参考資料

- ・医学研究のデザイン第2版 Stephen B. Hulley ;2004)
- ・リサーチクエスションの作り方（福原俊一;2008)
- ・はじめて学ぶやさしい疫学（日本疫学会;2002)
- ・臨床疫学（Robert H.Flecher;2006)
- ・NIH臨床研究の基本と実際（John.I Gallin;2004)

臨床試験のいろは 健康被害への対応等について

臨床試験部 事務局
青柳 玲子

自主臨床試験の実施計画書作成のガイドライン

Ver. 1.1

平成18年2月27日

千葉大学医学部附属病院
治験審査委員会
臨床試験部

○本手引きには、千葉大学医学部附属病院治験審査委員会において審査を受ける自主臨床試験の実施計画書（プロトコル）作成にあたり最低限、盛り込まれるべき基本的事項がまとめられている。本院治験審査委員会で審査する自主臨床試験とは、ある程度安全性の確保された治療薬に関する臨床試験を示す。

10. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

○「試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える」ことを記載する。

○二重盲検試験において、「緊急避難的に試験薬の識別を行う必要がある場合は、研究代表者等を通じて試験薬割付・コード化担当者に依頼し、当該症例について開封結果の開示を受ける」ことなどを記載する。

(2) 重篤な有害事象の報告

○重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第283条に準じて定義する）

- (例) 1) 死亡または死亡につながるおそれ
2) 入院または入院期間の延長
3) 障害または障害につながるおそれ
4) 後世代における先天性の疾病または異常

治験審査委員会 (IRB)

- 開催日時
毎月第3月曜日（8月は休会）
13時30分～
- 場所
第一会議室
- 構成メンバー 14名
医薬に関連した専門委員（当院教授 9名）
利害関係のない者
専門外の者

自主臨床試験等における費用等の取扱要領

千葉大学医学部附属病院
平成18年7月18日制定

千葉大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を得て実施する医師が自ら実施する治験（医師主導治験）および研究者が主導して行う医薬品及び医療機器の臨床試験（自主臨床試験）等における費用等については、以下のよう
に取扱う。

1. 対象患者

治験審査委員会の承認を得て実施する医師主導治験、自主臨床試験及び未承認薬等の臨床使用（以下まとめて「試験等」という。）に参加中の患者を対象とする。

2. 試験等のために追加となる薬、検査等の費用の取扱い

（1）下記に該当する場合は研究費等により支払う。

1）試験等に用いる未承認薬及び適応外使用の医薬品等の費用

2）試験等のために追加となる検査等の費用

（2）医師主導治験において前項の費用が他の研究費等により支給される場合は、前項に拘わらず、それを優先する

試験開始後の書類

- 同意書
- 重篤な有害事象に関する報告書
- 臨床研究実施経過報告書
- 臨床試験計画等変更申込書
- 臨床研究終了報告書

第19回 臨床試験部主催セミナー

講演1

POEMS症候群の新規治療とサリドマイド

有効性を証明するための医師主導治験

桑原 聡 先生

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学講座 教授

講演2

トランスレーショナルリサーチの現状と課題

ーデータの質管理と統計学的視点からー

手良向 聡 先生

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 副部長

京都大学大学院医学研究科臨床試験管理学講座 准教授

2009年9月29日(火) 18:00～19:30

千葉大学医学部附属病院 第一講堂

本セミナーは臨床研究研修記録制度（選択）の対象です。

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

TEL. 043-226-2616 FAX. 043-226-2629



平成 21 年 9 月 8 日

責任医師、分担医師、協力者
各診療科、中央診療施設等
看護部、薬剤部、事務部 各位

臨床試験部
花岡英紀

第 19 回 臨床試験部主催セミナーについて

標記セミナーに関し、下記のとおり開催しますのでご出席くださるようお願い致します。

今回は、当院神経内科学教授の桑原聡先生のご講演「POEMS 症候群の新規治療とサリドマイド有効性を証明するための医師主導治験」と、京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部副部長・京都大学大学院医学研究科臨床試験管理学准教授の手良向聡先生のご講演「トランスレーショナルリサーチの現状と課題ーデータの質管理と統計学的視点から」を予定しております。当院における医師主導治験と、トランスレーショナルリサーチに関する新しい知見のご発表を期待して頂けると思われます。

本セミナーは、臨床研究従事者研修記録制度（選択）の対象です。

ご多用中とは存じますが、関係者の皆様には是非ご参加をお願い致します。

記

日時 平成 21 年 9 月 29 日(火) 午後 6 時から午後 7 時 30 分
場所 病院 3 階 第一講堂

以上

連絡・問い合わせ先 臨床試験部 ARO 推進室 内線 6467

平成21年度 医薬統計学入門 (全七回)

- 日時 11月11日、18日、25日
12月1日、8日、16日
1月5日
午後6時より7時半まで

- 場所 附属病院第一講堂

- 講師 佐藤泰憲先生(臨床試験部)

※本講義は臨床研究記録制度の選択
講義単位の対象となっております。

問い合わせ先 千葉大学医学部附属病院臨床試験部
千葉市中央区亥鼻1-8-1

Tel 043-226-2616 / FAX 043-226-2629

系統講義

授業科目 (Subject) : 医薬統計概論 (Principles of Biostatistics)			
科目責任者 (Organizer) : 佐藤泰憲 (Yasunori Sato)		単位 (Credit) : 1	後期 (latter)
授業科目の目的 (一般教育目標) : 医学・薬学研究において必要となる統計学の知識を与える。さらに、講義で学んだ医薬統計学の考え方を実際に目で見て、体験することを目的とし、統計パッケージによるデータ集計、データ解析などを実習する。		General Instruction Objective (GIO) : This class provides the knowledge and skills necessary for understanding the basic concepts, theories and application techniques concerning biostatistics in medical and pharmaceutical researches. Emphasis is on the use and interpretation of statistical tools for data analysis by a statistical software package.	
授業内容及び個別目標 :		Content and Specific Behavioral Objectives (SBO) :	
<第1回>11月11日(水) VI時限(18:00-19:30) 担当: 佐藤 泰憲 (千葉大学医学部附属病院) テーマ: 医学・薬学研究における統計学の役割		<No.1> November 11 (Wed) VI hour (18:00-19:30) Lectures : Yasunori Sato; Chiba University Hospital Subject : Introduction to biostatistics in medical and pharmaceutical researches.	
<第2回>11月18日(水) VI時限(18:00-19:30) 担当: 佐藤 泰憲 (千葉大学医学部附属病院) テーマ: 医学研究の方法論		<No.2> November 18 (Wed) VI hour (18:00-19:30) Lectures : Yasunori Sato; Chiba University Hospital Subject: Introduction to design and analysis of clinical trials	
<第3回>11月25日(水) VI時限(18:00-19:30) 担当: 佐藤 泰憲 (千葉大学医学部附属病院) テーマ: 疫学研究の方法論		<No.3> November 25 (Wed) VI hour (18:00-19:30) Lectures : Yasunori Sato; Chiba University Hospital Subject: Introduction to design and analysis of epidemiology studies	
<第4回>12月1日(火) VI時限(18:00-19:30) 担当: 佐藤 泰憲 (千葉大学医学部附属病院) テーマ: 医学・薬学データの統計解析 I 統計的推測: 仮説検定と推定		<No.4> December 1 (Tue) VI hour (18:00-19:30) Lectures : Yasunori Sato; Chiba University Hospital Subject: Biostatistical method I "Statistical inference"	
<第5回>12月8日(火) VI時限(18:00-19:30) 担当: 佐藤 泰憲 (千葉大学医学部附属病院) テーマ: 医学・薬学データの統計解析 II モデルに基づく解析		<No.5> December 8 (Tue) VI hour (18:00-19:30) Lectures : Yasunori Sato; Chiba University Hospital Subject: Biostatistical method II "Model based analysis"	
<第6回>12月16日(水) VI時限(18:00-19:30) 担当: 竹内 久朗 (田辺三菱製薬株式会社) テーマ: 医学・薬学データの統計解析 III 生存時間解析		<No.6> December 16 (Wed) VI hour (18:00-19:30) Lectures: Hisao Takeuchi; Mitsubishi Tanabe Pharma. Subject: Biostatistical method III "Survival analysis"	
<第7回>1月5日(火) VI時限(18:00-19:30) 担当: 長島 健吾 (城西大学 薬学部) テーマ: 医薬統計学演習		<No.7> January 5 (Tue) VI hour (18:00-19:30) Lectures: Kengo Nagashima; Grad. Sch. of Pharma. Sci., Josai Univ. Subject: Course exercises by using a statistical software package.	
教科書 (Textbook) : 適宜、参考書を紹介し、プリント等を配布する。(Reference books are shown, and handouts provided when required.)			
成績評価基準 (Evaluation) : 出席状況、テスト、レポート等で総合的に判断する。(Judged by attendance, examination, reports, etc.)			
留意事項 (Remarks) : None			

臨床試験部主催 平成21年度臨床研究入門・応用講義

日程：1月7日～3月24日 全12回

(毎週火or水or木に1回開催)

時間：18:00～19:30

会場：病院3F第一講堂

内容：生物統計・研究倫理をはじめとして臨床研究に関わる様々なトピックを網羅的に取り上げて解説いたします。

開催日 1月：7日(木)、12日(火)、19日(火)、20日(水)

2月：2日(火)、10日(水)、16日(火)、23日(火)

3月：3日(水)、11日(木)、第3週(未定)、24日(水)

本セミナーは臨床研究入門・応用

本セミナーは千葉大学大学院系統講義「臨床研究入門」
「臨床研究応用」の授業にもなっております

臨床研究基盤整備推進研究事業「アカデミック臨床研究機関(ARO)を用いた臨床研究拠点のための研究」
グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」 共催

お問い合わせ：臨床試験部治験事務局 043-222-71741 内線 6460



平成 21 年度臨床研究入門・応用講義開催のお知らせ

平成 21 年 12 月 15 日

各 診 療 科 長 殿
各中央診療施設の長 殿
薬 剤 部 長 殿
看 護 部 長 殿

千葉大学医学部附属病院臨床試験部
部 長 花 岡 英 紀

拝啓

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

昨年度に実施し、ご好評いただきました臨床研究入門応用講義を今年度も下記の通り行う運びとなりました。今年度より実施されております臨床研究従事者研修記録制度の選択講義にあたり、本講義にご参加の方には受講印を発行いたします。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

敬具

記

日 程：平成 22 年 1 月～3 月の 3 か月の間、週に 1 回開催

時 間：18:00～19:30

場 所：千葉大学医学部附属病院 3 階第 1 講堂

対 象：臨床研究に関わっている、あるいはこれから関わる医療スタッフ

内 容：昨年度に引き続き、治験・臨床研究を計画、実施してゆく医師、CRC、その他コメディカルスタッフを対象に臨床研究を行う上で基礎となる部分の理解を深め、臨床研究の質向上に貢献することを目的としています。臨床研究についての基本的な事から臨床研究の現状についてのお話まで網羅的な講義を予定しております。

プログラム：別途、改めてご連絡差し上げます。

以上

連絡先

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部

安井 ・ 花岡

Tel:043-222-7171(内線 6467)

2009 年度 臨床試験入門・応用講義日程

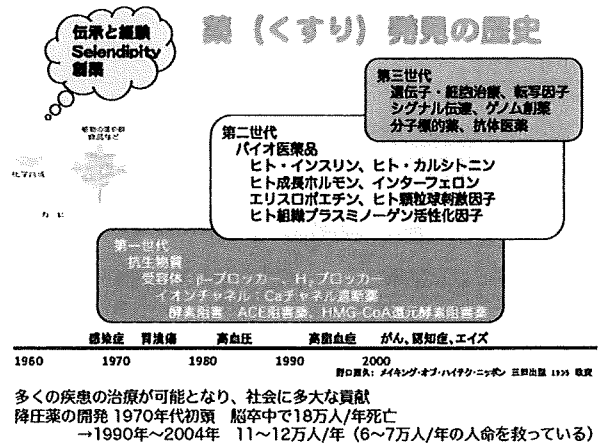
日時		講師	テーマ
2010 年 1 月 7 日(木) 18:00-19:30	前半	北田 光一 薬剤部 教授(部長)	創薬と育薬
	後半	本橋 新一郎 千葉大学大学院医学研究院免疫細胞 医学 准教授	トランスレーショナルリサーチの実際
1 月 12 日(火) 18:00-19:30	前半	片山 加奈子 臨床試験部 ARO 推進室	より良い試験実施のために
	後半	小野 俊介 東京大学大学院薬学系研究科 医薬品 評価学 准教授	治験と GCP のグローバル化を考える
1 月 19 日(火) 18:00-19:30	前半	平川 晃弘 医薬品医療機器総合機構 新薬審査 第二部 審査専門員	統計担当者が担う新薬審査の役割
	後半	村上 真紀 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第 二部 審査専門員	臨床医が担う新薬審査の役割
1 月 20 日(水) 18:00-19:30	前半	丸 祐一 臨床試験部 ARO 推進室	インフォームドコンセント
	後半	長村 文孝 東京大学医科学研究所附属病院 医 療安全管理部 准教授	トランスレーショナルリサーチの現状
2 月 2 日(火) 18:00-19:30	前半	花岡 英紀 臨床試験部 講師(部長)	臨床試験における IRB の役割
	後半	小室 一成 千葉大学大学院医学研究院 循環病 態医科学 教授	先進医療開発
2 月 10 日(水) 18:00-19:30	前半	嶋津 格 千葉大学大学院専門法務研究科 教授	生命倫理・研究倫理
	後半	武藤 香織 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解 析センター 公共政策研究分野 准教授	生命倫理・研究倫理 2

2月16日(火) 18:00-19:30		菅波 秀規 興和株式会社臨床解析部統計解析課 課長	臨床試験のための中間解析.基礎から 実施するまで
2月23日(火) 18:00-19:30	前半	有吉 範高 薬剤部 准教授(副部長)	臨床試験における PGx
	後半	金井 文彦 千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内 科学 講師	現場の視点 責任医師から見た臨床試 験
3月3日(水) 18:00-19:30	前半	中山 俊憲 千葉大学大学院医学研究院 免疫発 生学 教授	トランスレーショナルリサーチ総論
	後半	藤原 康弘 国立がんセンター中央病院 臨床試 験・治験開発部 部長	医師主導治験
3月11日(木) 18:00-19:30	前半	金沢 薫 看護部 副看護部長	現場の視点 CRC からみた臨床試験
	後半	花輪 正明 塩野義製薬株式会社 開発薬事部 部長	我国の国際共同治験の現状と今後の 展望について
3月17日(水) 18:00-19:30		吉村 功 東京理科大学 名誉教授	臨床試験・ヒト試験における統計的デー タ解析の注意点
3月24日(水) 18:00-19:30		柴田 大朗 国立がんセンターがん対策情報センタ ー 臨床試験・診療支援部 薬事・安全 管理室 室長	臨床研究演習

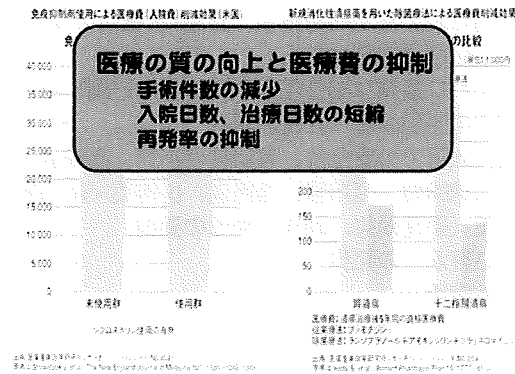
医薬品のライフサイクル

創薬と育薬

2010.1.7



新薬開発による医療費削減効果



医薬品とは？

医薬品とは、身体の構造や機能に影響を及ぼすことを目的に病気の診断・治療・予防に使用される物質で、薬事法で定義されている（第2条）

薬事法における「物質」としての定義に加えて、適正使用に関する情報が付与されて、初めて本来の医薬品となる

物質 + 情報 → 医薬品

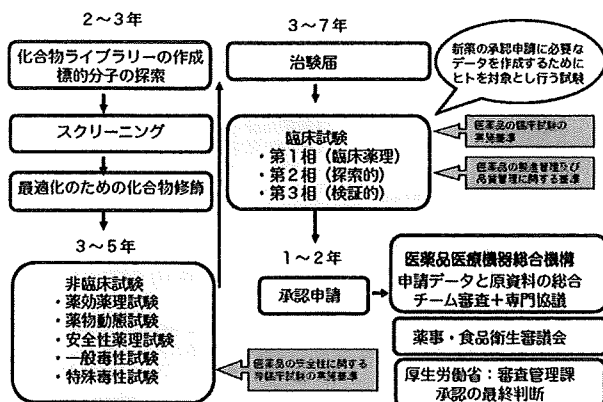
新薬（新医薬品）とは、すでに承認を得ている医薬品と比べて有効性、分量、用法・用量、効能・効果などが明らかに異なる医薬品で、厚生労働大臣によって製造販売承認された医薬品であり、再審査が義務化

薬価基準収載品目数

	内用薬	注射薬	外用薬	歯科用薬剤	計
2007年	8,530	4,184	2,769	37	15,520
2008年	8,605	4,240	3,009	40	15,894

平成19年10月17日現在
平成20年9月12日現在（厚生労働省）

医薬品の開発プロセス（創薬）



臨床試験の分類

試験の分類	試験の目的
臨床薬理試験	・ 認容性評価 ・ 薬物動態、薬理学的検討 ・ 薬物代謝と薬物相互作用の探索 ・ ヒトにおける薬理活性の推測
探索的試験	・ 目的効能に対する探索的使用 ・ 用法用量の推測 ・ 検証的試験デザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得る
検証的試験	・ 有効性の証明/確認 ・ 安全性のプロフィールの確立 ・ 承認取得のための十分な根拠を得る ・ 用法反応関係の確立
治療的試験	・ 一般または特殊患者集団、環境におけるリスク、ベネフィットをより確実にする ・ 出現頻度のより低い副作用の検出 ・ 用法用量をより確実にする

ブリッジング試験

ドラッグラグ
短縮に有用

海外での臨床試験データとブリッジングを成立させるためには両民族間で実施された臨床試験の薬物動態試験 (PK) と薬力学試験 (PD) の類似性を検討する。

外国で得られた臨床データとの間を橋渡しさせて日本人に外挿

日本で新たに実施すべき臨床試験の一部を省略

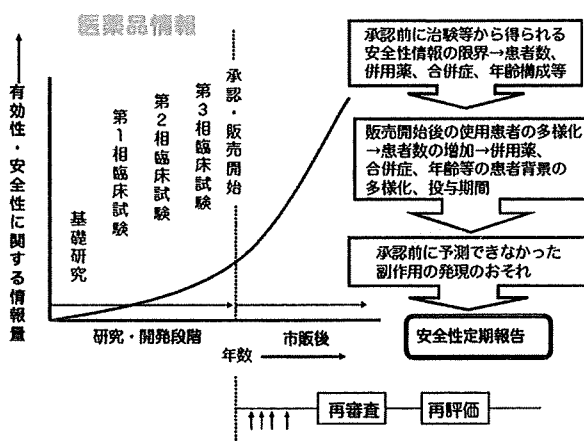
通常、第3相の検証的試験

開発に要する期間の短縮

治験結果は、有効性については意味あるデータが示される

治験結果は、安全性に関する意味あるデータが十分に提供されているか

添付文書等の基本的な医薬品情報のなかに反映されているか
安全性情報が有効に機能しているか



市販後に得られる情報

- ・ 医薬品の真の長期的有効性、長期・次世代に及ぶ遅発性毒性（安全性）
- ・ 極くまれな重篤な副作用、予測できない副作用
- ・ 副作用の発現頻度（経時変化）
- ・ 使用実態下での安全性、有用性（小児、高齢者、肝・腎臓機能、高用量、低用量、併用薬・併用療法）
- ・ 個人差（薬理効果、副作用発現の要因）
- ・ 新しい有効性の発見
- ・ 適応外使用
- ・ 薬剤使用の医療経済的な有用性

製造販売後臨床試験（第4相）治療的使用

市販後臨床試験と呼ばれていた試験

医薬品の製造承認に際して評価するのは、第3相までの成績対象患者数も多くて数千名であり、しかも比較的軽症、中等症患者群で、妊婦や高齢者は除外され、併用薬も限定的

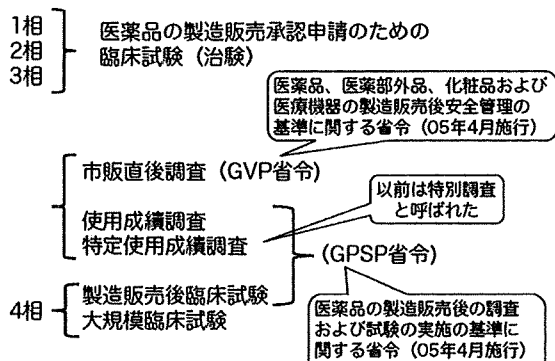
承認後は、多数の患者に使用され、重症例や多剤併用例など多様な患者に、年余に渡り長期に使用されることも多い

そこで

市販後の多数例での有害反応
長期投与時の有効性、安全性
特殊患者での有効性、安全性
薬物相互作用、適用量の確認

などを目的に
製造販売後臨床試験が行われる

臨床試験の第1相～第4相の関係



市販後の調査制度

市販後調査 (PMS, post marketing surveillance)

新医薬品は市販後の一定期間は試用期間
近年、海外とのブリッジング試験の頻度増加で、承認前の臨床試験が減少し、安全性評価継続が必要

市販直後調査 (承認後6ヶ月間)

'01年から'97年の新GPMSP改正し実施、05年からGVP
承認後6ヶ月間の注意深い使用と重篤有害事象等の情報収集義務化

製造販売後
安全管理

副作用報告制度

- ①副作用モニター制度：厚労省へ医師の自発的副作用報告制度
- ②薬局モニター制度：副作用情報収集に薬局を活用する制度
- ③企業報告制度：厚労省へ製薬企業の報告義務
- ④WHO国際医薬品モニタリング制度：
WHOの国際間副作用情報交換制度

市販後の再審査・再評価制度

再審査制度

新医薬品承認後一定期間 (6年間) 使用成績調査を
製薬企業に義務付け、報告書に基づいて再度安全性、
有効性を審査

オーファンドラッグ (希少疾病用医薬品) などは
10年を越えない範囲で期間延長

再評価制度

再審査を受けた後、5年毎に再評価
現在の医学・薬学の学問水準から、有効性と安全性を
再評価

重篤な有害事象に対する対応

有害事象に対する対応

臨床試験計画時に行う準備

試験開始前に行う準備

有害事象発生時に取るべき緊急対応

有害事象発生時に求められる待機対応

(事務的対応など)

試験開始後に行う継続的・予防的努力

有害事象の定義 (参考GCPによる)

治験薬・試験薬が投与された際における

あらゆる

好ましくない

あるいは

意図しない

徴候 (臨床検査値の異常を含む)

症状 または

病気

のことであり、

当該治験薬・試験薬との因果関係は問わない

試験開始前までに行う準備

患者の安全確保

緊急時対応方法の確認 (緊急時の対応システム)

院内関係部署への周知と依頼

試験実施診療科内での周知

補償体制の確認と整備 (治験と自主臨床研究では大きく異なる)

試験責任医師不在時の対応など、特殊な状況を含む、
細部の確認など

①治験計画書の確認、②使用禁止薬等の確認、③試験中止の判断および
中止方法・中止時検査等の確認、④院内の試験統括部署への連絡・治験
依頼者への連絡

臨床試験に関する倫理指針：補償について

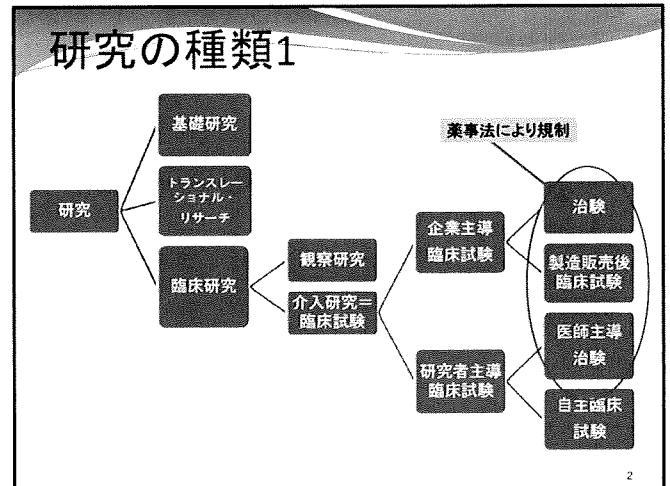
(平成21年4月1日施行)

	対応
臨床研究 機関の長 の責務	・・・臨床研究に起因する被験者の健康被害等に 対する補償その他の必要な措置が適切に講じら れることを確保しなくてはならない
研究責任 者の責務	・・・当該臨床研究の実施にともない被験者に 生じた健康被害の補償の有無を臨床研究計画書 に記載しなければならない
研究者の 責務	・・・あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い 被験者に生じた健康被害の補償のために、保険 その他の必要な措置を講じておかなければならない

必要な措置とは、例えば、健康被害に対する医療の提供およびその他の物または
サービスの提供をいう。

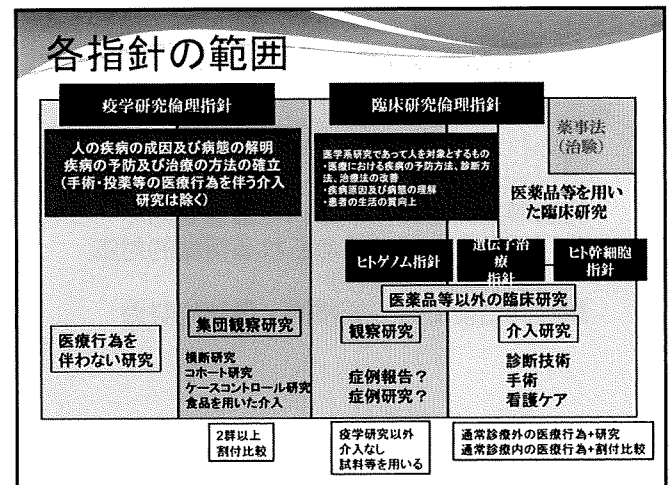
より良い試験実施のために ～研究実施計画書等の作成について～

臨床試験部 片山加奈子 2010/1/12



研究の種類2

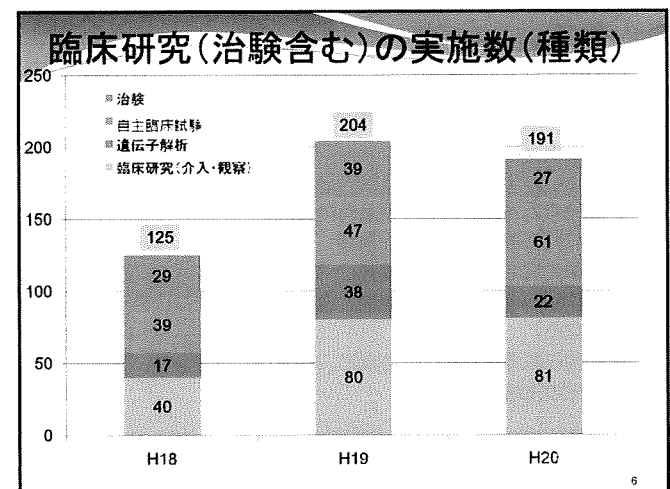
	記述	症例報告(1例)	エビデンスレベル
	記述	症例研究(複数)	対照群なしの臨床データを記述 (集団の特徴、仮説要因の設定)
観察研究	分析	横断研究	疾病と要因の保有状況を同時に調査 有病率
	分析	ケースコントロール研究	疾病の原因を過去にさかのぼって 追及
	分析	コホート研究	前向きコホート 後向きコホート
		非ランダム化比較試験	
介入研究		ランダム化比較試験	



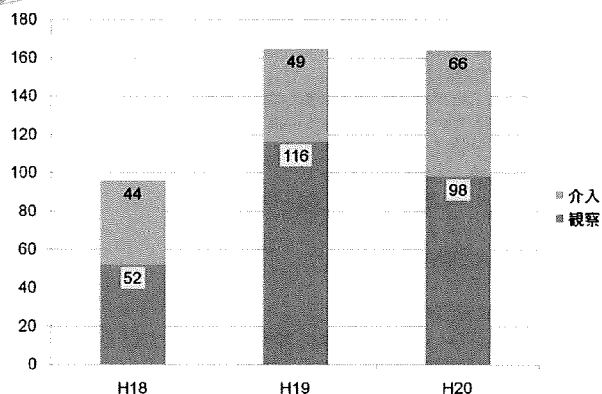
千葉大での臨床研究の審査区分

安全性 レベル	Q 治験 (GCP)	A 薬物 治療	B-1 医療 機器 使用	T(薬) 臨床 使用	T(機器) 臨床 使用	B-2 新薬 術式	B-3 その他の 治療法	C 診断 法	D 病態 解析	X その他	E 遺伝子
市販後	EBM										
a	治験審査委員会(IRB)										
b	倫理委員会										
c	生命倫理委員会										
d	Ph.1/2										
e	TR										

a 海外で市販されているもの：安全性データあり
b 国内・海外で治験中のもの：安全性データあり
c 過去より、院内製剤等として使用されてきたもの
d 文献等で臨床使用の報告のあるもの
e ヒトへの適応のデータのないもの



臨床研究実施数(介入・観察)



7

実施にあたり大切なこと

1. 証拠を残す＝文書にする
 - ・記録がないと、起こった事実を証明できない
 - ・記録がないと、やっていないことと同じ
2. 研究実施計画書に従って研究を行う
 - ・事前に文書で宣言、計画書のとおりを実施する
 - ・直接実施した以外の人が継続的に監視する（モニタリング、監査）
3. 従う指針を決める
 - ・疫学研究、臨床研究、GCP

8

臨床研究を行うのに必要な資料

- ・標準業務手順書 (SOP Standard operating procedure)
 - ・臨床研究を誰が実施しても適切で均質に遂行できるように基本的な業務手順を体系的にまとめた手順書
 - ・厳重に遵守しなければならない手順について規定したもの
 - ・すべての研究に共通
- ・研究実施計画書 (プロトコル)
 - ・臨床研究の目的・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
- ・研究薬 (製品) の概要書→添付文書でOK
 - ・薬剤あるいは移植細胞に関する品質試験、非臨床試験及び先行する臨床研究の結果をまとめた文書
- ・同意・説明文書
 - ・インフォームドコンセントの際の説明に用いる文書
- ・症例報告書 (CRF Case Report Form)
 - ・臨床試験の結果を正しく収集できる様式

9

研究実施計画書(プロトコル)

ヘルシンキ宣言

B. すべての医学研究のための基本原則

13. すべてのヒトを対象とする実験手続の計画と作業内容は、**プロトコル**の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言、および適切な場合には、承認を得るために特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。

研究実施計画書 (プロトコル)

10

プロトコルを書くのは誰か？

- ・治験・企業主導の臨床試験
 - ・依頼者
- ・医師主導治験・臨床研究
 - ・医師
- ・共通するのは？
 - ・生物統計家、DM、メディカルライター

11

プロトコルを読むのは誰？

- ・ローカルユーザー
 - ・患者さんの診療にあたる人
 - ・医師、CRC、看護師、薬剤師、臨床検査技師
- ・セントラルユーザー
 - ・多施設で実施する場合、取りまとめの立場の人
 - ・依頼者、研究事務局、データセンター、登録センター
- ・レビューアー
 - ・IRB委員、倫理委員会委員

プロトコルを書く立場には明らかなことでも読み手が理解できないと実施に支障がでる

12

プロトコル記載のポイント

- ・ シューマ（図）または概要
- ・ どうしてこの研究が必要か？（意義）
 - ・ 背景、目的
- ・ 実施の手順（マニュアル 取り扱い説明書）
 - ・ 試験薬の概要、対象患者、同意を得る方法、試験の方法、評価項目、観察検査項目、中止基準、有害事象の取扱い、逸脱報告、試験の終了・中止、実施期間、データの集計・解析方法、目標症例数、安全性への配慮、費用、補償、記録の保存、結果の公表、組織、資金、計画書変更、参考資料
- ・ 論文・研究報告書に何を書きたいか？
- ・ 5W1H

13

プロトコルは

他人が読むための文書

- ・ 解釈の違いが生じない
 - ・ 原則としてA薬は併用禁止：
 - ・ よほどのことがない限りA薬は使えないのかな？
 - ・ 原則、なんだからA薬併用はOKだよね？
- ・ 図や表を盛り込む
- ・ 目次 章構成 1→1.1→1.1.1
 - ・ 項目名とページ数が合っているか確認
- ・ 略語一覧
 - ・ 専門外の人も読むから
- ・ 参考文献
 - ・ 文章中に文献番号を入れる
- ・ 誤字・脱字がないか？文章中の整合性は取れているか？
 - ・ 間違えが多い文章は読んでもらえない

14

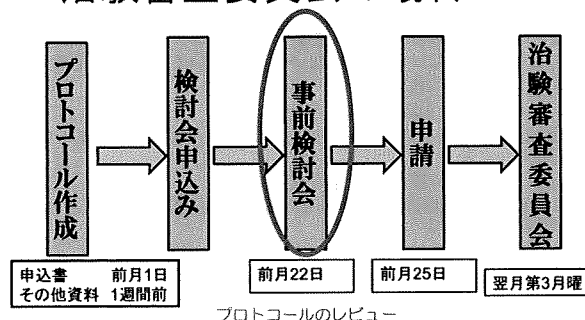
プロトコルレビュー

- ・ 実施の価値があるのかどうかを吟味
 - ・ ニーズ
 - ・ 現場の問題点→改善の見込み
- ・ 治験審査委員会での議論の整理
 - ・ 科学性、倫理性
- ・ 自分が計画立案するためのノウハウを学ぶ

15

試験開始前の流れ

～治験審査委員会の場合～



16

プロトコルの位置づけ

- ・ プロトコルに書いてあること
 - ・ 決まっていること
- ・ プロトコルに書いていないこと
 - ・ 決まっていないこと
 - ・ 必要に応じて決める
 - ・ 取り決め文書？マニュアル？プロトコル改訂？
- ・ 絶対命令ではない
 - ・ 患者さんの安全のために逸脱する場合もある
 - ・ 記録を残す
 - ・ その逸脱についてプロトコルの改訂が必要か否かを検討する
- ・ はじめから完璧なものはない
 - ・ 実施中に改訂していく

17

プロトコル作成 参考資料

- 自主臨床試験のプロトコル検討会（臨床試験部）
 - 代謝内科2件、神経内科1件、消化器内科1件 実施
 - 随時ご相談ください
- 自主臨床試験の実施計画書作成ガイドライン
 - 千葉大学医学部附属病院IRBテキスト P. 121
 - 臨床試験部HP 様式17
 - <http://www.chibacrc.jp/info/crc/download.html#research>
- プロトコル評価シート（同上URL）
- JCOGプロトコルマニュアル
 - <http://www.jcog.jp/basic/policy/index.html>

18