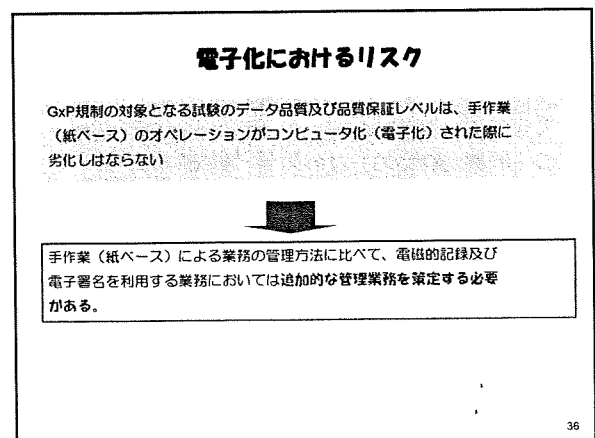
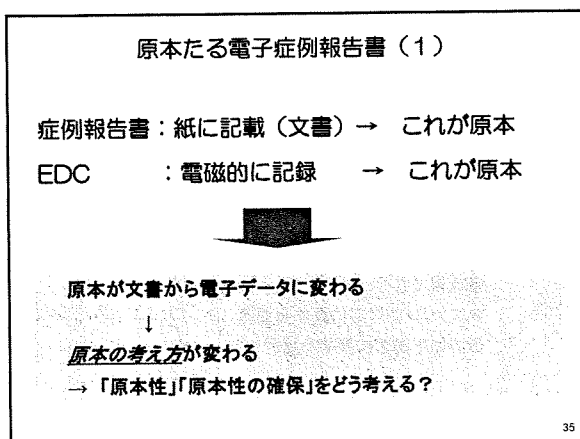


- ### EDC利用の重要ポイント：品質
- コンピュータシステムバリデーション
 - 本来の意図どおりに確実に動作すること。
 - トレーニング
 - ユーザーフレンドリーなトレーニング、タイミングも重要
 - 正確かつタイムリーなデータ入力
 - 医療機関側で正しいデータが随時入力される必要あり。
✓ そうでないと、EDCのメリットが生かせない。
 - 適切なコンピュータロジカルチェックの使用
 - 間違いの可能性が高いデータをきちんと検出できること。
- 32

- ### EDC利用の重要ポイント：セキュリティ
- 不正アクセス対策
 - ユーザ管理、認証(アクセス権、ID・パスワード管理等)
 - 安全なデータ通信(暗号化など)
 - ウィルス、スパイウェア対策
 - セキュリティホールへの対応
 - 物理的なセキュリティ確保、ユーザ教育・サポート体制
 - 行政関係の情報セキュリティ情報
 - 情報処理推進機構セキュリティ <http://www.ipa.go.jp/security/>
 - 内閣官房情報セキュリティセンター <http://www.nisc.go.jp/> など
- 33

- ### 医療機関へのインパクト
- 全体
 - IT環境の整備
 - 手続き上の考慮
 - CRF作成/修正作業
 - 事前のシステム操作トレーニング
 - 記入(紙) → 入力(電子)
 - 記名・捺印又は署名 → 電子署名
 - アカウント管理
 - ユーザID、パスワード等の管理、更新
- 34



真正性、見跡性、保存性

- ・ 電磁的記録の作成者が分からなくなるリスク
- ・ 電磁的記録の承認者が分からなくなるリスク
- ・ 許可されていない者が電磁的記録の入力・変更を行うリスク
- ・ 電磁的記録及び電子署名を誤って書きさされてしまうリスク
- ・ 電磁的記録および電子署名が改ざんされるリスク
- ・ 不適切な者への権限を与えるリスク

真正性

見跡性

- ・ 電磁的記録は直接人の目ではみえないリスク

- ・ 保存した電磁的記録および電子署名が消失・変質・破壊されるリスク
- ・ 保存した電磁的記録および電子署名が読み出せなくなるリスク

保存性

37

原本たる電子症例報告書（2）

電子CRFが原本と認められるためには

- ・ 電子データの持つ改ざんの容易性とその発見の困難性の克服
- ・ 電子データが紙上データと同じ品質を保持する事の保証
 - セキュリティの確保
 - ユーザー管理と権限設定、個人認証
 - 監査証跡
 - 電子的な署名
 - 閲覧性の確保
 - 保存及び写しの提供
 - 信頼性を確保できる電子CRF作成プロセス

38

適正な使用の重要性

- 電子化することで、関係者の倫理道徳観の欠如等により、不適切な運用が意外に容易に実施され、結果として大きな問題となる恐れが潜んでいる。
 - IDやパスワードの管理の徹底
 - 安易な代替行為の禁止（誰かの代わりに入力等）

どのようなシステムも運用する者の考え次第！

39

依頼者からのお願い

- ・ 入力タイムリーに行ってください。
 - 特に、国際共同試験では他国と比較されがちです。
- ・ コンピュータチェックで上がったクエリー（問い合わせ事項）は、内容をよく確認して、適切な対応を取ってください。
 - 間違ったデータのままクエリーを閉じないでください。
- ・ システムのメンテナンス等に関する情報にご注意ください。
 - メンテナンス（定期的、緊急）でシステムが停止することがあります。
- ・ パスワード、アカウントの管理はくれぐれもよろしくお願い致します。

40

最後に

41

データマネジメント業務:

臨床試験の情報について発生時点から集計・解析までの間の品質管理を実施し、その品質を保証する。

生データから質の良いデータベース（クリーンで完全なデータベース）をタイムリーに作成し、（統計解析部門へ）その最終成果物であるデータベースを提供

総括報告書、CTD、添付文書等に含まれるデータの信頼性に貢献

紙CRFでもEDCでも
根本は同じ

42

データの信頼性確保は、医療機関および依頼者双方の重要な責任です。

ご清聴ありがとうございました。

43


質疑応答

44

JPMA

国立病院機構本部主催
「平成21年度治験・臨床研究コーディネーター初任者研修」

治験における補償と賠償



日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会
辻出 清和

1


JPMA

1. 賠償と補償の違い
2. 賠償時の根拠法
3. GCPにおける補償に関する記載
4. 補償ガイドライン
5. 事象発生時のCRCの対応

2

JPMA

1. 賠償と補償の違い




3

JPMA

【賠償】

違法な行為によって生じた損害を填補するもの
過失があり、民法や製造物責任法に抵触
賠償額：財産的損害＋精神的損害（個人差）



過失＝結果（損害の発生）が予見可能であった
にも拘らず適切な結果回避行為をしなかったこと。
・予見可能性の有無
・結果回避義務違反の有無

【補償】

適法な行為によって生じた損害を填補するもの
無過失のため、社会的救済措置
通常は立法措置をして対応（例：予防接種法、医薬品機構法）
補償額：定額（個人差なし）、慰謝料等は対象にならない

4

JPMA

予防接種法

第一条 この法律は、伝染のおそれのある疾病の発生及びまん延を予防するために、予防接種を行い、公衆衛生の向上及び増進に寄与するとともに、予防接種による健康被害の迅速な救済を図ることを目的とする。

第十一条 市町村長は、当該市町村の区域内に居住する間に定期の予防接種又は臨時の予防接種を受けた者が、疾病にかかり、障害の状態となり、又は死亡した場合において、当該疾病、障害又は死亡が当該予防接種を受けたことによるものであると厚生労働大臣が認定したときは、次条及び第十三条に定めるところにより、給付を行う。

第十二条 一類疾病に係る定期の予防接種若しくは臨時の予防接種又は二類疾病に係る臨時の予防接種を受けたことによる疾病、障害又は死亡について行う前条第一項の規定による給付は、次の各号に掲げるとおりとし、それぞれ当該各号に定める者に対して行う。

- 一 医療費及び治療手当 予防接種を受けたことによる疾病について医療を受ける者
- 二 障害児養育年金 予防接種を受けたことにより政令で定める程度の障害の状態にある十八歳未満の者を養育する者
- 三 障害年金 予防接種を受けたことにより政令で定める程度の障害の状態にある十八歳以上の者
- 四 死亡一時金 予防接種を受けたことにより死亡した者の政令で定める遺族
- 五 葬料 予防接種を受けたことにより死亡した者の葬祭を行う者

5

JPMA

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法

（機構の目的）
第三条 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、医薬品の副作用又は生物由来製剤を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図り、並びに医薬品等の品質、有効性及び安全性の向上に資する調査等の業務を行い、もって国民保健の向上に資することを目的とする。

（副作用救済給付）
第十六条 副作用救済給付は、次の各号に掲げる区分に応じ、それぞれ当該各号に定める者に対して行うものとし、副作用救済給付を受けようとする者の請求に基づき、機構が支給を決定する。

- 一 医療費及び治療手当 医薬品の副作用による疾病について政令で定める程度の医療を受ける者
- 二 障害年金 医薬品の副作用により政令で定める程度の障害の状態にある十八歳以上の者
- 三 障害児養育年金 医薬品の副作用により政令で定める程度の障害の状態にある十八歳未満の者を養育する者
- 四 遺族年金又は遺族一時金 医薬品の副作用により死亡した者の政令で定める遺族
- 五 葬料 医薬品の副作用により死亡した者の葬祭を行う者

2 副作用救済給付は、前項の規定にかかわらず、次の各号のいづれかに該当する場合は、行わない。

- 一 その者の医薬品の副作用による疾病、障害又は死亡が予防接種法（昭和二十三年法律第六十八号）の規定による予防接種を受けたことによるものである場合
- 二 その者の医薬品の副作用による疾病、障害又は死亡の原因となった許可医薬品について賠償の責任を有する者がいることが明らかなる場合
- 三 その他厚生労働省令で定める場合

3 副作用救済給付の額、請求の期限、支給方法その他副作用救済給付に関し必要な事項は、政令で定める。

6

JPMA


通常診療時の健康被害とその責任関係

- ・ 病氣・症状の悪化か？
Yes→ 本人負担(保険等)
- ・ 医療過誤によるものか？
Yes→ 医療機関の賠償責任
- ・ 他に責任を負うべき者がいるか？
Yes→ 第三者の賠償責任
- ・ 薬剤の欠陥によるものか？
Yes→ 企業の賠償責任(製造物責任)
- ・ 副作用被害救済制度の給付案件に該当するか？
Yes→ 救済給付(補償)

7

JPMA

2. 賠償時の根拠法



8

JPMA

①製造物責任法(PL法)

製造業者等は、その製造、加工、輸入又は氏名等の表示をした製造物であって、その引き渡したものの欠陥により、他人の生命、身体または財産を侵害したときは、これによって生じた損害を賠償する責めに任ずる。

但し、その損害が当該製造物についてのみ生じたときはこのかぎりでない、テレビから出火したが、延焼することなく、またやけどをすることなく消火し、結果としてテレビのみが焼失した場合、但し書きによって、製造業者は損害賠償責任を負わない。

欠陥とは、製造物が通常有すべき安全性を欠いている状態

製造物の特性、通常予見される使用形態、製造業者等が製造物を引き渡した時期、その他の当該製造物に係る事情を考慮

9

JPMA

「欠陥の3類型」

設計上の欠陥: 製品の設計そのものに内在する欠陥
→有効性を考慮しても許容されない未知の副作用

製造上の欠陥: 製品が仕様通りに製造されなかったために安全性を欠いてしまったという欠陥
→異物混入

指示警告上の欠陥: 製品についての適切な指示警告がなされていない欠陥
→併用禁忌の記載の欠陥

10

JPMA

「免責」

製造業者が次の証明をした場合には、賠償の責めを負わない。

製造業者が当該製造物を引き渡した時における科学または技術に関する知見によっては当該製造物にその欠陥があることを認識することができなかったこと。(開発危険の抗弁)

「期間の制限(時効)」

損害賠償の請求権は被害者またはその法定代理人が損害及び賠償債務者を知ったときから3年間行わない時は時効によって消滅する。

その製造業者が当該製造物を引き渡した時から10年を経過した時も同様とする。

身体に蓄積した場合に人の健康を害することとなる物質による損害または一定の潜伏期間が経過した後に症状があらわれる損害については、その損害が生じた時から起算する。(蓄積損害は発症から10年)

11

JPMA

「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」最終報告(平成5年5月)

製造物責任を考える上での医薬品の特殊性:

- ①副作用を伴うものであること
- ②臨床試験段階における副作用の予見には限界があること
- ③医師等の医療関係者を通して情報とともに患者に提供されるものであること
- ④既に副作用被害救済のための制度が存在すること

中央薬事審議会「製造物責任制度等特別部会」報告書(平成5年10月)

- ・医薬品の特性を鑑みれば、副作用があることをもって直ちに欠陥であるということはや当ではない。
- ・副作用による有害性の程度がその医薬品の有効性を考慮してもなお許容されない場合は、当該医薬品について欠陥があると解すべきである。
- ・流通に置かれた時点で既に知られている副作用については、医師、歯科医師、薬剤師等に対する指示・警告が適切になされていなければ欠陥に該当しないものと解される。

12

②民法

(不法行為による損害賠償)

第709条 故意又は過失によって他人の権利又は法律上保護される利益を侵害した者は、これによって生じた損害を賠償する責任を負う。

第724条 不法行為による損害賠償の請求権は、被害者又はその法定代理人が損害及び加害者を知った時から3年間行使しないときは、時効によって消滅する。不法行為の時から20年を経過したときは、同様とする。

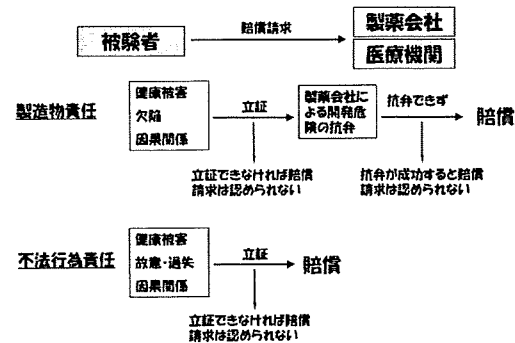
(債務不履行による損害賠償)

第415条 債務者がその債務の本旨に従った履行をしないうときは、債権者は、これによって生じた損害の賠償を請求することができる。

第167条 債権は、10年間行使しないときは、消滅する。

13

賠償のプロセス



14

3. GCPにおける補償に関する記載



15

ICH-GCPにおける補償/賠償

5.8 Compensation to Subjects and Investigators

5.8.1 If required by the applicable regulatory requirement(s), the sponsor should provide insurance or should indemnify (legal and financial coverage) the investigator/the institution against claims arising from the trial, except for claims that arise from malpractice and/or negligence.

治験依頼者は、適用される規制要件が要求する場合には、治療に傷める賠償請求等に備えて保険に加入するか、又は治験責任医師/治験実施医療機関に代わって賠償請求等に対応しなければなりません。ただし、医療過誤及び(又は)不注意により生じたものは除く。

5.8.2 The sponsor's policies and procedures should address the costs of treatment of trial subjects in the event of trial-related injuries in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

治験依頼者は、適用される規制要件を遵守して、被験者の治療に関連した健康被害の治療に要する費用に関する方針と手順を定めておかなければなりません。

5.8.3 When trial subjects receive compensation, the method and manner of compensation should comply with applicable regulatory requirement(s). 被験者に対して補償する際には、適用される規制要件を遵守した方法により行うものとする。

16

J-GCPにおける補償

(被験者に対する補償措置)

第14条 治験の依頼をしようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害(受託者の業務により生じたものを含む。)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。

1 治験の依頼をしようとする者は、治験に関連して被験者に生じた健康被害(治療に係る業務の一部を委託した場合における当該委託業務により生じた健康被害を含む。)の治療に要する費用その他の損失を補償するための手順を定めるとともに、その履行を確保するために、保険その他の措置を講じておかなければならない。(答申GCP)

2 本条は上記1を受けたものであり、()書きの「受託者」は第12条の受託者、いわゆる開発業務委託機関を指す。

注1) 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるかを問わず、被験者の損失は適切に補償されるべきであり、その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課すことがないようにしなければなりません。(答申GCP)

注2) 開発業務委託機関は、治験依頼者とともに、当該委託業務により生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失を補償するための手順を定め、当該手順書に従って健康被害の補償に関する業務を実施しなければなりません。(答申GCP)

17

補償に関するその他の記載



第10条(実施医療機関の長への文書の事前提出)

治験の依頼をしようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出しなければなりません。

4) 説明文書

7) 被験者の健康被害の補償について説明した文書

第13条(治験の契約)

治験の依頼をしようとする者及び実施医療機関は、次に掲げる事項について記載した文書により、治験の契約を締結しなければなりません。

17) 被験者の健康被害の補償に関する事項

18


JPMA

第32条(治験審査委員会の責務)
 治験審査委員会は、審査の対象とされる治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうかその他当該治験が当該実施医療機関において行うのに適当であるかどうかを、次に掲げる資料に基づき審査し、文書により意見を述べなければならない。

1) 第10号各号に掲げる文書
 (キ) 被験者の健康被害の補償について説明した文書

第51条(説明文書)
 治験責任医師等は、前条第1項の説明を行うときは、次に掲げる事項を記載した説明文書を交付しなければならない。

14) 健康被害の補償に関する事項




19

JPMA

4. 補償ガイドライン

(医薬品企業法務研究会が1999年3月に発表)



20

JPMA

【補償の原則】


- 治験に起因して被験者に健康被害があった場合には、治験依頼者は、治験依頼者に法的責任がなくとも、ガイドラインに従って補償する。
- 治験に起因した健康被害とは、治験と健康被害との間の因果関係が認められるもの、若しくは否定できないもの。
- 被験者の損害賠償請求権を妨げるものではない。
- 補償は、健康人を対象とする試験と患者を対象とする試験に分けて対応する。
- 補償内容は、「医療費」「医療手当」及び「補償金」とする。

21

JPMA

【除外】

- 機会原因(治験中でなくとも発生した事故原因のこと)に起因するものには補償しない。
- 因果関係が否定されるものには補償しない。
- 製造販売後臨床試験において、市販薬を投与したことによる健康被害については補償しない。但し、白ラベル品を使った比較試験はこの限りでない。
- 治験終了後、治験薬の継続投与に係る健康被害にあっては、治験薬の供給者は製造物責任上の損害賠償責任を負うが補償責任を負わせないものとする。



22

JPMA

【制限】

- 患者に対して薬剤の予期した効果またはその他の利益を提供できなかったとしても原則として補償しない(効能不発揮には補償しない)。
- プラセボを投与した患者に治療上の利益を提供できなかったとしても、原則として補償しない。
- 次の健康被害は補償しない(場合により減額される)
 - 治験実施計画書から著しく逸脱したための事故
 - 第三者の違法行為または不履行によるもの
 - 被験者側に故意または重大過失がある場合

23

JPMA

【補償基準】

| 補償内容 | 補償範囲 | |
|------|------------|---------------------------|
| | 患者対象試験 | 健康人対象試験 |
| 医療費 | ○(被験者負担分) | ○(全額) |
| 医療手当 | ○(原則入院の場合) | ○(原則入院の場合) |
| 補償金 | 支払基準 | 副作用被害救済制度 政府労災給付 |
| | 障害補償金 | ○(障害等級1級、2級) ○(障害等級1~14級) |
| | 休業補償金 | - ○ |
| | 疾病補償金 | - ○ |
| | 通旅補償金 | ○ ○ |
| 葬祭料 | ○ ○ | |

休業補償金: 休業を要する場合
 疾病補償金: 1年6ヶ月を経過しても治癒しない場合
 障害補償金: 症状が固定した場合

24

医薬品副作用被害救済制度における種類別給付額

| 給付の種類 | 区分 | 給付額 | |
|---------|------------|--------------------------|-----------|
| 医療費 | | 健康保険等による給付の額を除いた自己負担分 | |
| 医療手当 | 通院の場合 | 1ヵ月のうち3日以上 | 月額35,800円 |
| | | 1ヵ月のうち3日未満 | 月額33,800円 |
| | 入院の場合 | 1ヵ月のうち8日未満 | 月額35,800円 |
| | | 1ヵ月のうち8日未満 | 月額33,800円 |
| | 入院と通院がある場合 | 月額35,800円 | |
| 障害年金 | 1級の場合 | 年額2,720,400円(月額226,700円) | |
| | 2級の場合 | 年額2,175,600円(月額181,300円) | |
| 障害児養育年金 | 1級の場合 | 年額850,800円(月額70,900円) | |
| | 2級の場合 | 年額680,400円(月額56,700円) | |
| 遺族年金 | 10年間を限度として | 年額2,378,400円(月額198,200円) | |
| 遺族一時金 | | 7,135,200円 | |
| 葬送料 | | 199,000円 | |

遺族年金：生計維持者が医薬品の副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直し等を目的として給付されるもの
 遺族一時金：生計維持者以外の人が医薬品の副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付されるもの

平成18年4月1日現在

医薬品副作用被害救済制度における障害の程度

| 等級 | 障害の状態 |
|----|--|
| 1級 | 1. 両眼の視力の和が0.04以下のもの 2. 両耳の聴力レベルが100デシベル以上のもの 3. 両上肢の機能に著しい障害を有するもの 4. 両下肢の機能に著しい障害を有するもの 5. 体幹の機能に著しい障害を有するもの 6. 前各目に掲げるもののほか、身体の機能の障害又は長期にわたる安静を必要とする病状が前各目と同程度以上と認められる状態であって、日常生活の用を弁ずることを不能ならしめる程度のもの 7. 精神の障害であって、前各目と同程度以上と認められる程度のもの 8. 身体の機能の障害若しくは病状又は精神の障害が重複する場合であって、その状態が前各目と同程度以上と認められる程度のもの |
| 2級 | 1. 両眼の視力の和が0.08以下のもの 2. 両耳の聴力レベルが90デシベル以上のもの 3. 片上肢の機能に著しい障害を有するもの 4. 片下肢の機能を欠くもの 5. 首又は背の機能に著しい障害を有するもの 6. 一上肢の機能に著しい障害を有するもの 7. 一下肢の機能に著しい障害を有するもの 8. 体幹の機能に著しい障害を有するもの 9. 前各目に掲げるもののほか、身体の機能の障害又は長期にわたる安静を必要とする病状が前各目と同程度以上と認められる状態であって、日常生活の用を弁ずることを不能ならしめる程度のもの 10. 精神の障害であって、前各目と同程度以上と認められる程度のもの 11. 身体の機能の障害若しくは病状又は精神の障害が重複する場合であって、その状態が前各目と同程度以上と認められる程度のもの |

補償額の制限(補償額の減額又は除外)

- ・ 疾患の重症、副作用が起こり得る蓋然性、並びに何らかの警告が与えられ、被験者又は代諾者の同意を得ている場合
- ・ 治験薬の危険性と効用に関し、現在確立している治療法の危険性と効用を比較衡量し、有用性が勝る場合で、被験者又は代諾者の同意を得ている場合

医薬品救済制度対象外医薬品の取り扱い

抗がん剤、血液製剤、免疫抑制剤は別途対応

【補償ルール】

- ・ 補償責任が明らかになった段階で、治験依頼者は自発的に責務を果たす。
- ・ 医療費の支払にあたっては、治験と健康被害の間に「合理的な可能性があり、少なくとも因果関係が否定できない」とレベルで支払いを開始する。
- ・ 医療機関側の責に帰すべきことが明らかの場合を除き、被験者保護の見地から治験依頼者が医療費を当面負担する。
- ・ 因果関係が否定される場合には補償しない、高額医療費や補償金は因果関係がある事実のみ支払う。

公的制度における障害等級の違い

| 障害の種類 | 身体障害者手帳 | 国民年金・厚生年金 | 政府労災 |
|---------------------|---------|-----------|------|
| ペースメーカー | 1級 | 3級 | 第9級 |
| 人口弁 | 1級 | 3級 | 第9級 |
| 体内埋込式除細動器 | 1級 | 3級 | 第7級 |
| 人工肛門 | 4級 | 3級 | 第7級 |
| 人工膀胱 | 4級 | 3級 | 第7級 |
| 人工肛門(排便処理が著しく困難な場合) | 3級 | 2級 | 第5級 |
| 人工膀胱(排尿処理が著しく困難な場合) | 3級 | 2級 | 第5級 |

5. 事象発生時のCRCの対応



治験中に発生した健康被害に対する補償についてのアンケート調査

対象: 日病薬主催「第2回 認定CRCのためのアドバンスセミナー2007」に参加した日本臨床薬理学会認定CRC 168名

調査日: 2007年2月17日

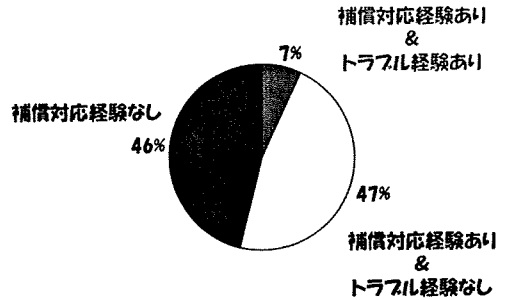
回答率: 91.7% (154/168)

回答者背景: 医療機関所属73%、SMO所属22%、その他5%

日本病院薬剤師会雑誌, 43(12):1597-1599, 2007

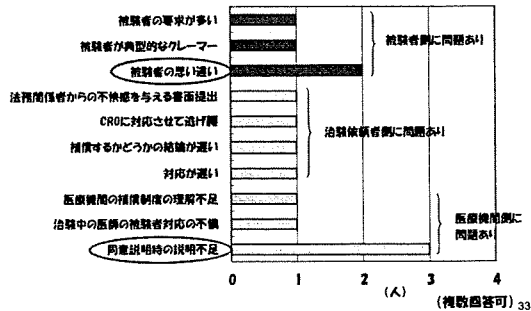
31

補償対応及びトラブル経験の有無



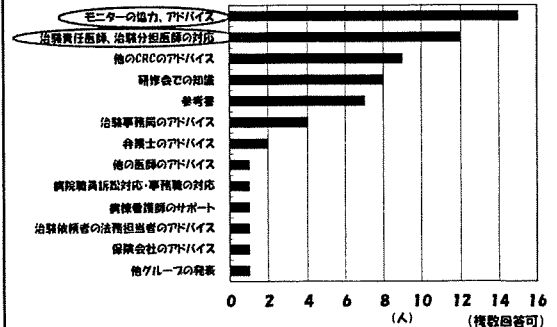
32

トラブルが生じた原因



33

トラブル解決に役立ったもの



34

健康被害が発生した際のCRCの対応 (治験責任・分担医師の補助として)

被験者のケアと治験依頼者への報告

被験者への補償対象であるか否かの伝達 (治験における補償ルールの詳細説明)

被験者の補償請求の補助

治験依頼者の補償対応に関する被験者へのフィードバック

同意取得時の補償に関する適切な説明



JPMA



ご存知ですか 治験119

治験119は、治験の円滑かつ適正な実施の推進に貢献する目的で、治験やGCPに関する疑問等に対して製薬協の見解を示すチームです。

治験やGCPに関して、業務推進中に発生する様々な疑問、迷い等
 ◎ GCPを見たけど、この場合、どう対応したら良いかわからない...
 ◎ こんな対応、間違っていないかな...

※ 質問、医師主導の治験、個別特有の案件は、お断りしています。

まずは、製薬協HPへアクセス!!

質問/見解集をご覧ください。

該当する質問がなければ、質問の背景を具体的に記載し、所属・氏名を添えて、電子メールで質問して下さい。

回答は、質問受付より2週間程度を目途に、質問者へ電子メールで回答します。

質問/見解集
<http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/iken119>
 質問受付
 chiken119@jpma.or.jp

治験薬概要書と治験実施計画書の 読み方

独立行政法人国立病院機構本部研究課

伊藤澄信



GCP 医薬品の臨床試験実施の基準

Good Clinical Practiceの目的

- ★ 臨床試験・治験データの品質と信頼性の確保
- ★ 被験者の人権保護と安全の確保



倫理性・科学性・信頼性



医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

(治験審査委員会の責務)

第三十二条 治験審査委員会は、第三十条第一項又は第二項の規定により実施医療機関の長から意見を聴かれたときは、審査の対象とされる治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうかその他当該治験が当該実施医療機関において行うのに適当であるかどうかを、次に掲げる資料に基づき審査し、文書により意見を述べなければならない。

- 一 第十条第一項各号又は第十五条の七各号に掲げる文書
- 二 被験者の募集に関する資料
- 三 第七条第五項又は第十五条の四第四項に規定する情報その他治験を適正に行うために重要な情報を記載した文書
- 四 治験責任医師等となるべき者の履歴書
- 五 その他治験審査委員会が必要と認める資料

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

(実施医療機関の長への文書の事前提出)

第十条 治験の依頼をしようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出しなければならない。

- 一 治験実施計画書(第七条第五項の規定により改訂されたものを含む。)
- 二 治験薬概要書(第八条第二項の規定により改訂されたものを含む。)
- 三 症例報告書の見本
- 四 説明文書
- 五 治験責任医師及び治験分担医師(以下「治験責任医師等」という。)となるべき者の氏名を記載した文書
- 六 治験の費用の負担について説明した文書
- 七 被験者の健康被害の補償について説明した文書

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

(実施医療機関の長への文書の事前提出等)

第十五条の七 自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない。

- 一 治験実施計画書(第十五条の四第四項の規定により改訂されたものを含む。)
- 二 治験薬概要書(第十五条の五第二項の規定により改訂されたものを含む。)
- 三 症例報告書の見本
- 四 説明文書
- 五 モニタリングに関する手順書
- 六 監査に関する計画書及び業務に関する手順書
- 七 治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書
- 八 治験薬の管理に関する事項を記載した文書
- 九 この省令の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書
- 十 治験の費用に関する事項を記載した文書
- 十一 被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書
- 十二 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第四十一条第二項各号に掲げる記録(文書を含む。)を閲覧に供する旨を記載した文書
- 十三 実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼすと認める場合(第四十六条に規定する場合を除く。))には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書
- 十四 その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書

治験薬概要書

(治験薬概要書)

第八条 治験の依頼をしようとする者は、第五条に規定する試験により得られた資料並びに被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報に基づいて、次に掲げる事項を記載した治験薬概要書を作成しなければならない。

- 一 被験薬の化学名又は識別記号
- 二 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項
- 三 臨床試験が実施されている場合にあっては、その試験成績に関する事項
- 2 治験の依頼をしようとする者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験薬概要書を改訂しなければならない。

まず どこを読む 治験薬概要書

✓要約を探す

施設によっては治験薬概要書の概要を2ページ程度の別紙に作ってもらっているとこもある。

✓海外で承認されている医薬品なら海外添付文書の邦訳

✓構造式を見てわかる人は少ない(と思う)。

✓薬理作用ぐらいは理解したい。

毒性試験

- ✚ 単回投与毒性と反復投与毒性試験
- ✚ 生殖発生毒性試験
- ✚ 抗原性試験
- ✚ がん原性試験

実施の細則はICHのsafetyの各種ガイドラインで規定されている。

ADME・薬理 など

- ✚ 肝代謝(脂溶性)ならCYP1からむ相互作用、肝機能障害時のAUC↑、Cmax↑
- ✚ 腎排泄(水溶性)なら腎機能障害時のadjustを
- ✚ T1/2はβ相で表記して長いとみせかけることがあるから要注意(α相は短い)
- ✚ Bioavailabilityの低い薬剤は個体間の違い、薬物相互作用などが多いので危険なことがある
- ✚ 注射剤ではよく使用する薬剤との配合変化

Absorption(吸収)、Distribution(分布)、Metabolism(代謝)、Excretion(排泄)

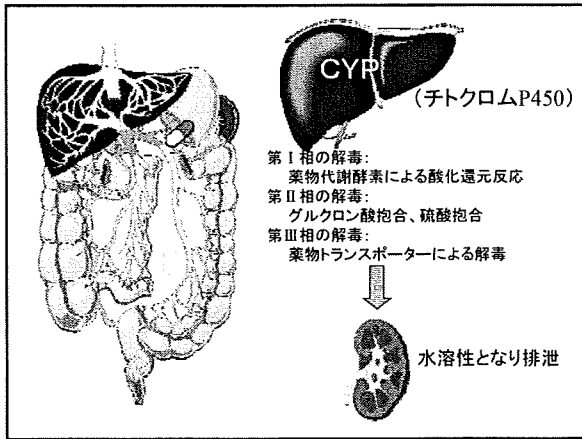
バイオアベイラビリティ(生体利用率)

- ✚ 生体で利用される薬は投与された薬の量と同じではない。消化管などから吸収され、肝臓などで代謝された(初回通過効果)後に、標的臓器で活性を示す。生体で利用される薬物量と投与された量の比をbioavailabilityという。一般に生体利用率が低い薬は個人間変動が大きく、臨床的に使いにくい。

脂溶性と水溶性の区別の仕方

- ✚ 物理化学的性状の項に記載されていることもないこともある。
- ✚ 薬物代謝の項で排泄経路:
 - 糞中排泄 ⇒ 吸収されないか胆汁排泄
 - 尿中排泄 ⇒ 水溶性か肝臓で代謝後排泄
- ✚ 水溶性なら尿に未変化体で検出される。

代謝経路によって腎機能障害、肝機能障害者に影響を考える。



代謝第Ⅰ相

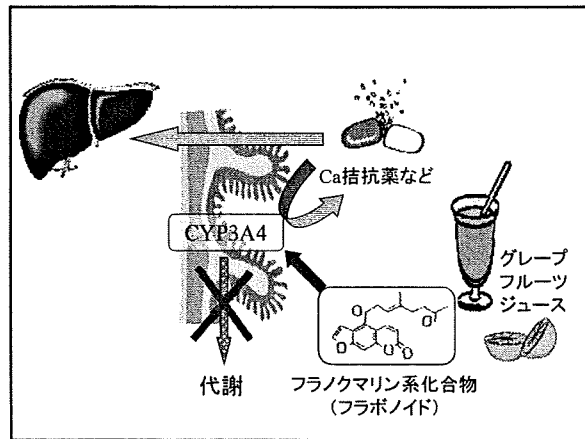
酸化、還元、加水分解などによって薬物の化学構造を変化させること

チトクロムP450 (CYP)

- 肝ミクロソームにある薬物代謝酵素で酸化反応(第Ⅰ相)
- 現在使われている薬物の80%以上がチトクロムP450による代謝を受ける。
- 20種類程度だが、何百万という化学物質を代謝することができる。
- CYP1からCYP4まで分類されるが主なサブファミリーは1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4などがある。
- 酵素を阻害したり(エリスロマイシンやケトコナゾールが3A4を阻害)、酵素を誘導(リファンピシリンやSt.John's wortが3A4を誘導)、基質として競合することで相互作用を起こす。
- チトクロムP450は肝臓の活性が他の臓器の5-30倍高いが、小腸のCYP3A4だけは高い活性を持っている

of 第Ⅱ相は親水性にするために大きな極性の高い分子を結合させる反応。グルクロン酸結合、アセチル化、グリシン結合、硫酸結合など

| チトクロムP450の分子種 | CYPで代謝される薬剤 | CYPを強く阻害する薬剤 | チトクロムP450の分子種 | CYPで代謝される薬剤 | CYPを強く阻害する薬剤 |
|---------------|--|-----------------------|---------------|--|--|
| CYP1A2 | カフェイン、テオフィリン | キノロン系抗菌剤(シプロフロキサシンなど) | CYP2D6 | 抗鬱薬(アミトリプチンなど) 抗精神薬(ハロペリドールなど) 抗不整脈(フレカイニドなど) β遮断薬(プロプラノロールなど) コチンなど35以上 | 同一基質(同じ分子種で代謝される薬物を併用すると競合阻害を起こす) |
| CYP2C9 | 非ステロイド性消炎薬(ジクロフェナクなど) トルブタミド フェニトイン ワルファリン フルバスタチン | サルファ剤 | CYP3A4 | アミオダロン エリスロマイシン、クラリスロマイシン カルバマゼピン グリベンクラミド シンバスタチン ケトコナゾール シタスタチリン、タクロリムス サキナビル ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬 ジルチアゼム ベンゾジアゼピン系(CPZアゼラム、トリアゾラム)など100以上 | 同一基質 アゾール系抗真菌薬 マクロライド系抗菌薬 シメチジン リトナビル グレープフルーツ(他種CYP3A4を阻害) |
| CYP2C19 | オメプラゾール ジアゼパム プロプラノロール ヘキソバルタール | オメプラゾール ランソプラゾール | | | |

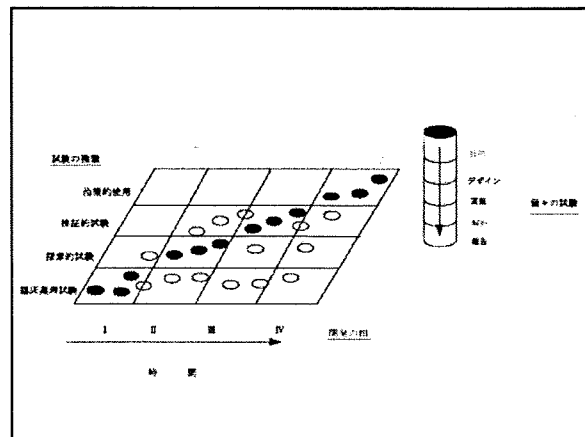


グレープフルーツジュース

⇔ CYP3A4基質の薬物

フラボノイドが腸管壁内のCYP3A4を阻害する

CYP3A4の主な基質薬物
ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(ニフェジピン、ニソルジピンなど)
シタスタチリン、タクロリムス、トリアゾラム、ミダゾラム、テストステロンなど



第Ⅰ相試験

(最も代表的な試験:臨床薬理試験)

↓ 第Ⅰ相は、治験薬を初めてヒトに投与することから開始される。最も代表的な試験の種類としては、臨床薬理試験があげられる。臨床薬理試験は通常第Ⅰ相と同一であるが、一連の開発の過程の中で他の相で行われることもある。第Ⅰ相の目的には通常以下の一つあるいは組合せが含まれる。

- ① 初期の安全性及び忍容性の評価
- ② 薬物動態の決定
- ③ 薬力学的な評価
- ④ 初期の薬効評価

臨床薬理試験(第Ⅰ相)

- ↓ 単回投与、反復投与における忍容性
- ↓ AUC,Cmaxの線形性、Tmax,t1/2などをみて投与間隔の妥当性
- ↓ T1/2の5倍で血中濃度は定常状態になる。

第Ⅱ相試験

(最も代表的試験:探索的試験)

↓ 第Ⅱ相は、通常患者において治療効果を探索することを主要な目的とする試験を開始する段階である。典型的な第Ⅱ相は、明確に定義された基準に従って選択され、その状態を観察されている患者群を対象として行われるもので、代表的な試験として探索的試験があげられる。この相の重要な目的は第Ⅲ相で用いる用法・用量を決定することである。この相の試験では標的とする適応における用量-反応関係を評価・確認するために用量反応検討デザインが用いられることが望ましい。第Ⅱ相で実施される試験のその他の目的としては、その後を実施する第Ⅲ相や第Ⅲ相試験において用いられるエンドポイント、治療方法(併用療法を含む)、標的となる患者群等を評価することがあげられる。

第Ⅱ相

- ↓ プラセボに対して有効そうか?
- ↓ 投与量と効果に関連がありそうか?
- ↓ 海外データの投与量と比較可能か?
- ↓ 重篤な有害事象がでていないか?

第Ⅲ相試験

(最も代表的な試験:検証的試験)

↓ 第Ⅲ相は治療効果の検証を主要な目的とする試験である。第Ⅲ相の主要な試験は、意図した適応や投与される患者群においてその薬剤が安全で有効であるという第Ⅱ相で蓄積された予備的な根拠を検証するためにデザインされる。この試験は製造承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。

治験実施計画書 1

(治験実施計画書)

第七条 治験の依頼をしようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない。

- 一 治験の依頼をしようとする者の氏名及び住所
- 二 治験に係る業務の一部を委託する場合にあっては、当該業務を受託した(以下この章において「受託者」という。)の氏名、住所及び当該委託に係る業務の範囲
- 三 実施医療機関の名称及び所在地
- 四 治験責任医師となるべき者の氏名及び職名
- 五 治験の目的
- 六 試験薬の概要
- 七 治験の方法
- 八 被験者の選定に関する事項
- 九 医薬料の調製に関する事項
- 十 記録(データを含む。)の保存に関する事項
- 十一 第十八条の規定により治験調整医師に委嘱した場合にあっては、その氏名及び職名
- 十二 第十八条の規定により治験調整委員会に委嘱した場合にあっては、これを構成する医師又は歯科医師の氏名及び職名
- 十三 第十九条に規定する効果安全性評価委員会を設置したときは、その旨

治験実施計画書 2

- 2 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が被験者に対して治療薬の効果を有しないこと及び第五十条第一項の同意を得ることが困難な者を対象にすることが予測される場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。
 - 一 当該治験が第五十条第一項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明
 - 二 当該治験において、予測される被験者への不利益が必要な最小限度のものであることの説明
- 3 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が第五十条第一項及び第二項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしている場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。
 - 一 当該被験薬が、生命が危険な状態にある傷病者に対して、その生命の危険を回避するため緊急に使用される医薬品として、製造又は輸入の承認を申請することを予定しているものであることの説明
 - 二 現在における治療方法では被験者となるべき者に対して十分な効果が期待できないことの説明
 - 三 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあることの説明
 - 四 第十九条に規定する効果安全性評価委員会が設置されている旨

治験実施計画書 3

- 4 第一項の規定により治験実施計画書を作成するときは、当該治験実施計画書の内容及びこれに従って治験を行うことについて、治験責任医師となるべき者の同意を得なければならない。
- 5 治験の依頼をしようとする者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験実施計画書を改訂しなければならない。この場合においては、前項の規定を準用する。

臨床試験は
試験デザイン
がすべて

エビデンスのレベル分類と推奨グレード

- エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)
- I システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
 - II 1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
 - IVa 分析疫学的研究(コホート研究)
 - IVb 分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
 - V 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
 - 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

Minds推奨グレード

- | 推奨グレード | 内容 |
|--------|----------------------------------|
| A | 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。 |
| B | 科学的根拠があり、行うよう勧められる。 |
| C1 | 科学的根拠はないが、行うよう勧められる。 |
| C2 | 科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。 |
| D | 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。 |

観察研究 Observational study (descriptive study)



調査の方向なし

時間
↑
調査開始

質問:「今、何が起きているのか?」

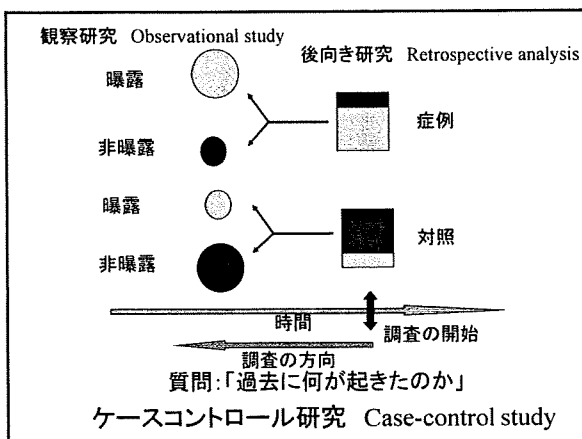
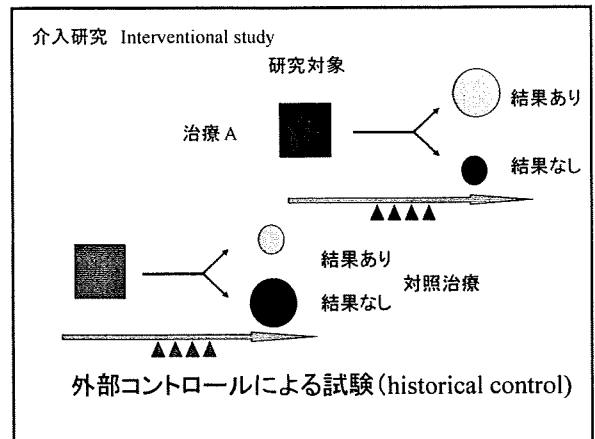
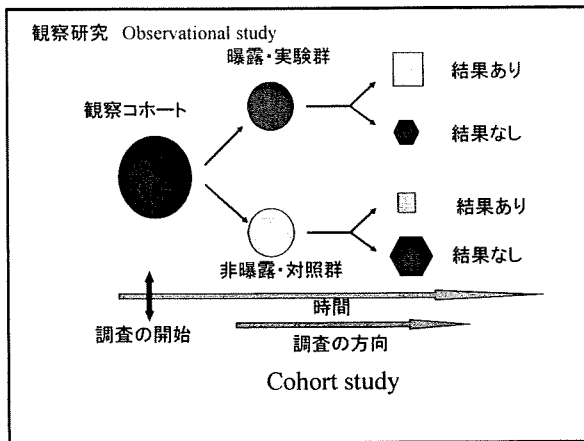
横断的研究 Cross-sectional study

疫学研究の交絡因子 Confounding
男性は肺癌になりやすいか?

| | | 肺癌患者数 | 頻度 |
|----|--------|-------|-------|
| 男性 | 10,000 | 10 | 0.1% |
| 女性 | 10,000 | 2 | 0.02% |

| | | | 肺癌患者 | 頻度 |
|----|------|-------|------|-------|
| 男性 | 喫煙者 | 5,000 | 9 | 0.18% |
| | 非喫煙者 | 5,000 | 1 | 0.02% |
| 女性 | 喫煙者 | 1,000 | 2 | 0.20% |
| | 非喫煙者 | 9,000 | 0 | 0% |

男性 \leftrightarrow 肺癌 \rightarrow 喫煙 \rightarrow 肺癌

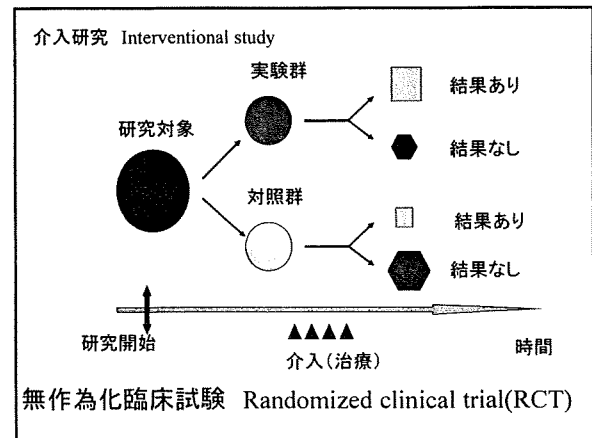
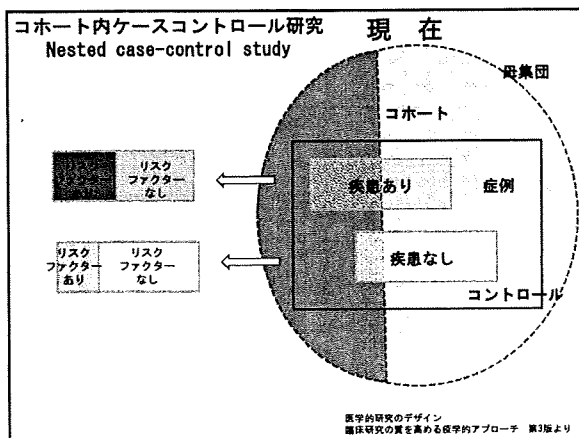


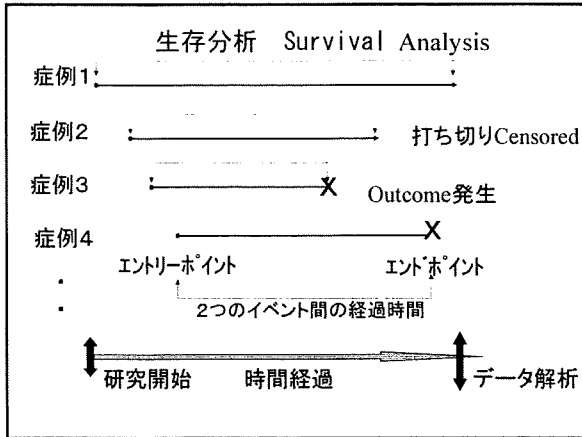
治療研究の交絡因子 confounding factor

悪性リンパ腫治療5年生存率

| | 治療A | 治療B |
|-----------|-------------|-------------|
| 全体 | 45/100(45%) | 36/100(36%) |
| 病期 I・II | 40/80(50%) | 12/20(60%) |
| 病期 III・IV | 5/20(25%) | 24/80(30%) |

?





PC解析とITT解析

↓ がんで手術と化学療法と5年生存率を比較


| ITT解析 | | | PC解析 | | | |
|-------|------|-----|------|------|----|----|
| | 化学療法 | 手術 | | 化学療法 | 手術 | 脱落 |
| 生存 | 20 | 20 | 40 | 18 | 15 | 7 |
| 死亡 | 80 | 80 | 160 | 72 | 40 | 48 |
| | 100 | 100 | 200 | 90 | 55 | 55 |

20% vs 20%
20% VS 27.3% ~~X~~

PC解析とITT解析

↓ PC (Protocol compatible) 解析
 プロトコルに沿った症例を集めた解析
 途中脱落やエントリー基準違反などを除いて解析
 一般に差を出しやすくなる。都合の悪い症例が除かれている危険がある

↓ ITT (Intention to treat) 解析
 振り分けが行われた症例すべてについての解析
 一般に差が出にくくなる



評価指標は適切か

| 症例数 | 目安基準による判定 | | | | |
|-------|-----------|----|------|----|----|
| | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 |
| 担当医判定 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 著効 | 3 | 4 | 3 | 1 | 1 |
| 有効 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 無効 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪化 | | | | | |

| | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 判定不能 | 合計 | 改善率 |
|----------|-------|-------|-------|------|------|------|--------|-------|
| 担当医の判定 | 9 | 12 | | 1 | 0 | 0 | 22 | 21/22 |
| 判定 | 40.9% | 54.5% | | 4.5% | 0.0% | 0.0% | 100.0% | 95.5% |
| 目安基準による判 | 10 | 6 | 3 | 2 | 1 | 0 | 22 | 16/22 |
| | 45.5% | 27.3% | 13.0% | 9.1% | 4.5% | 0.0% | 100.0% | 72.7% |

有効性の評価指標

有効性の評価は IIEF ((International Index of Erectile Dysfunction、国際勃起機能スコア)を用いた。IIEFの15の質問のうち、NIHの勃起不全の定義に従い、患者が性交のために十分な勃起を達成し維持する能力を問う、「ここ4週間、性交を試みた時、何回挿入することができましたか(挿入の頻度)」及び「ここ4週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することができましたか(勃起の維持)」の2つの質問をプライマリーエンドポイントとし、この質問に対し、以下のスコアにて評価した。

スコア

性交の試み一度も無し 0
 毎回又はほぼ毎回(10回中9回以上) 5
 おおた毎回(半分よりかなり上回る回数: 10回中7回程度)・4時々(10回中5回) 3
 たまに(半分よりかなり下回る回数: 10回中3回程度) 2
 全くなし又はほとんどなし(10回中1回以下) 1

症例数の設定根拠

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{r(1-p)} - Z_{\beta} \sqrt{r p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{r(p_2 - p_1)^2}$$

P < 0.05, Power = 90%としての必要な症例数

| P2 | 0.10 | 0.15 | 0.20 | 0.25 | 0.30 | 0.35 | 0.40 | 0.45 | 0.50 | 0.55 | 0.60 | 0.65 | 0.70 | 0.75 | 0.80 | 0.85 | 0.90 | 0.95 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 0.05 | 821 | 207 | 114 | 75 | 55 | 42 | 34 | 28 | 23 | 20 | 17 | 15 | 13 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 0.10 | 957 | 266 | 146 | 97 | 65 | 49 | 38 | 31 | 26 | 21 | 18 | 16 | 13 | 12 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 0.15 | 1251 | 354 | 174 | 107 | 73 | 54 | 42 | 33 | 27 | 22 | 19 | 16 | 14 | 12 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 0.20 | 1503 | 412 | 198 | 119 | 80 | 58 | 44 | 35 | 28 | 23 | 19 | 16 | 14 | 12 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 0.25 | 1713 | 455 | 216 | 128 | 85 | 61 | 46 | 36 | 29 | 23 | 19 | 16 | 13 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 0.30 | 1881 | 488 | 230 | 134 | 89 | 63 | 47 | 36 | 29 | 23 | 19 | 16 | 13 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 0.35 | 2007 | 522 | 240 | 139 | 90 | 63 | 47 | 36 | 29 | 23 | 19 | 16 | 13 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 0.40 | 2091 | 538 | 244 | 140 | 90 | 63 | 46 | 35 | 27 | 21 | 17 | 15 | 13 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 0.45 | 2133 | 543 | 244 | 138 | 88 | 61 | 44 | 33 | 26 | 20 | 16 | 14 | 12 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 |
| 0.50 | 2133 | 538 | 240 | 134 | 85 | 58 | 42 | 31 | 24 | 18 | 14 | 12 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 |
| 0.55 | 2091 | 522 | 230 | 129 | 80 | 54 | 38 | 28 | 21 | 15 | 12 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 |
| 0.60 | 2007 | 496 | 218 | 119 | 73 | 49 | 34 | 24 | 17 | 13 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 |
| 0.65 | 1881 | 455 | 198 | 107 | 65 | 42 | 31 | 21 | 14 | 10 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 0.70 | 1713 | 412 | 174 | 97 | 54 | 38 | 26 | 18 | 12 | 9 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 0.75 | 1503 | 354 | 146 | 80 | 42 | 31 | 21 | 14 | 10 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 0.80 | 1251 | 266 | 114 | 65 | 34 | 23 | 15 | 10 | 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.85 | 957 | 174 | 75 | 42 | 23 | 15 | 10 | 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.90 | 821 | 114 | 42 | 23 | 15 | 10 | 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

差の信頼区間

差の95%信頼区間の計算式 「効果が同じ」というために必要な症例数
 $(P_1 - P_2) \pm 1.96 \sqrt{\frac{P_1(1-P_1)}{N_1} + \frac{P_2(1-P_2)}{N_2}}$ 有効以上を同数としたときの差の95%信頼区間(±)

| 一群の 症例数 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.8 | 0.9 |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 50 | 11.76% | 15.68% | 17.96% | 19.20% | 19.60% | 19.20% | 17.96% | 15.68% | 11.76% |
| 100 | 8.32% | 11.09% | 12.70% | 13.58% | 13.86% | 13.58% | 12.70% | 11.09% | 8.32% |
| 150 | 6.79% | 9.05% | 10.37% | 11.09% | 11.32% | 11.05% | 10.37% | 9.05% | 6.79% |
| 200 | 5.88% | 7.84% | 8.98% | 9.60% | 9.80% | 9.60% | 8.98% | 7.84% | 5.88% |
| 250 | 5.26% | 7.01% | 8.03% | 8.59% | 8.77% | 8.59% | 8.03% | 7.01% | 5.26% |
| 300 | 4.80% | 6.40% | 7.33% | 7.84% | 8.00% | 7.84% | 7.33% | 6.40% | 4.80% |
| 350 | 4.44% | 5.93% | 6.79% | 7.26% | 7.41% | 7.26% | 6.79% | 5.93% | 4.44% |
| 400 | 4.16% | 5.54% | 6.35% | 6.79% | 6.93% | 6.79% | 6.35% | 5.54% | 4.16% |
| 450 | 3.92% | 5.23% | 5.99% | 6.40% | 6.53% | 6.40% | 5.99% | 5.23% | 3.92% |
| 500 | 3.72% | 4.98% | 5.68% | 6.07% | 6.20% | 6.07% | 5.68% | 4.98% | 3.72% |
| 550 | 3.55% | 4.73% | 5.42% | 5.79% | 5.91% | 5.79% | 5.42% | 4.73% | 3.55% |
| 600 | 3.39% | 4.53% | 5.19% | 5.54% | 5.66% | 5.54% | 5.19% | 4.53% | 3.39% |
| 650 | 3.26% | 4.35% | 4.99% | 5.33% | 5.44% | 5.33% | 4.99% | 4.35% | 3.26% |
| 700 | 3.14% | 4.19% | 4.80% | 5.13% | 5.24% | 5.13% | 4.80% | 4.19% | 3.14% |
| 750 | 3.04% | 4.05% | 4.64% | 4.96% | 5.06% | 4.96% | 4.64% | 4.05% | 3.04% |
| 800 | 2.94% | 3.92% | 4.49% | 4.80% | 4.90% | 4.80% | 4.49% | 3.92% | 2.94% |
| 850 | 2.85% | 3.80% | 4.35% | 4.66% | 4.75% | 4.66% | 4.35% | 3.80% | 2.85% |
| 900 | 2.77% | 3.70% | 4.23% | 4.53% | 4.62% | 4.53% | 4.23% | 3.70% | 2.77% |
| 950 | 2.70% | 3.60% | 4.12% | 4.41% | 4.50% | 4.41% | 4.12% | 3.60% | 2.70% |
| 1000 | 2.63% | 3.51% | 4.02% | 4.29% | 4.38% | 4.29% | 4.02% | 3.51% | 2.63% |

GCPにおける副作用情報

↓ GCP第20条 副作用情報など

法第80条の2の第6項、薬事法施行規則第66条の7
7日報告(死亡、死亡につながるおそれ)

15日報告(重篤、未知)

↓ GCP第48条 治験中の副作用報告

↓ GCP第54条 被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合

有害事象と副作用

- 有害事象(adverse event)とは医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、当該医薬品との因果関係は問わない。
- 副作用とは薬物の使用によって生じる主作用以外の薬理作用を副作用(side effect)呼んでいる。

試験デザインの問題点

- 何を知りたいのか、明確に 仮説は？
 - プライマリ・エンドポイントは明確か？
 - どの程度の差があるのかを予測し必要な症例数が設定されているか
- (誤って差があるという結論を出すのがαエラー、差があるのにないと結論を出すのがβエラー)

説明文書に記載すべき内容

- 1 当該治験が試験を目的とするものである旨
- 2 治験の目的
- 3 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
- 4 治験の方法
- 5 予測される治験薬の効果及び予測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 治験に参加する期間
- 8 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 9 治験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
- 10 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び治験審査委員会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 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
- 13 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- 14 健康被害の補償に関する事項
- 15 当該治験に係る必要な事項

治験において薬剤師が 関わる意義について

(平成21年度 治験・臨床研究コーディネーター 初任者研修)

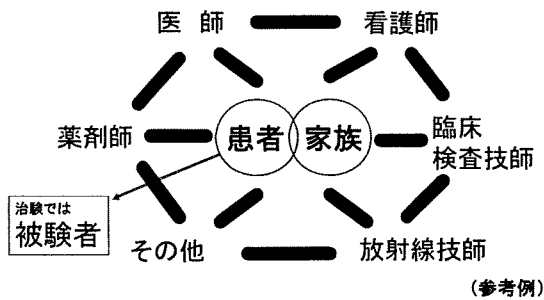
平成21年6月19日(金)

国立病院機構本部
医療部 医療課
横山 康孝

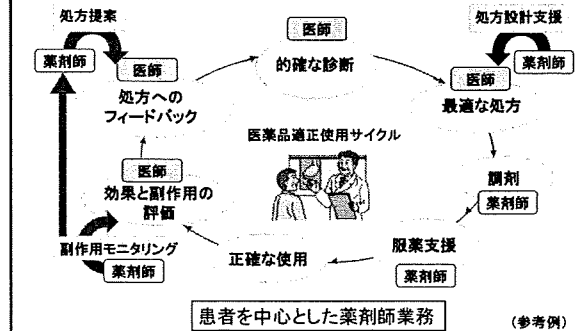
チーム医療と薬剤師の 関わっている業務

- ・薬剤管理指導
- ・感染症予防対策
- ・がん化学療法
- ・栄養サポート
- ・糖尿病教室
- ・その他
- ・医療安全対策
- ・褥瘡対策
- ・緩和ケア
- ・栄養サポート
- ・治験

患者を中心としたチーム医療



チーム医療における薬剤師が果たす役割 (医師と薬剤師の役割分担)



医師と他の医療従事者等 との役割分担の推進

医療従事者間の役割分担の見直し

「経済財政改革の基本方針2007」より抜粋

- 引き続き一層の勤務医の負担軽減策を講じる必要がある。
- 医師と看護師等の医療関係職種等との間での適切な役割分担がどうあるべきかについて十分な検討を行い、順次、速やかに必要な措置を講じる。

各職種が専門性を発揮し、治験全体を円滑に行うには、CRCが不可欠

治験の円滑な実施を支援するCRC

- ・ GCP、治験実施計画書等の遵守
- ・ 被験者(患者)の倫理性、安全性の確保
- ・ コミュニケーション、コーディネーション、リスクマネジメント等の能力

CRC ⇒ 薬剤師、看護師、臨床検査技師など

治験は研究としての側面があり、通常診療では行われない検査の実施、治験薬の投与があるため、被験者は心身とも負担を課せられることもあり、CRCは被験者の複雑な気持ちを受け止め、和らげる等のケアにあたる。

治験担当医師を支援し、他職種が協力しあって患者対応にあたる

CRCの役割

- ・ 治験責任医師、治験分担医師、他の治験協力者、被験者とその家族との調整を図り、専門的に治験の実施を管理すること
- ・ 治験の倫理性・科学性・信頼性を保証し、被験者の安全・人権・福祉を保護すること

【代表的なCRC業務】

- ・ 治験チームの調整と関連部門との連携
- ・ 治験責任医師等の業務を全プロセスでサポート
- ・ 被験者の観察とケア(経過観察及び追跡調査)
- ・ スケジュール管理
- ・ 治験データの収集と管理
- ・ 治験関連記録、文書、書類等の管理保管



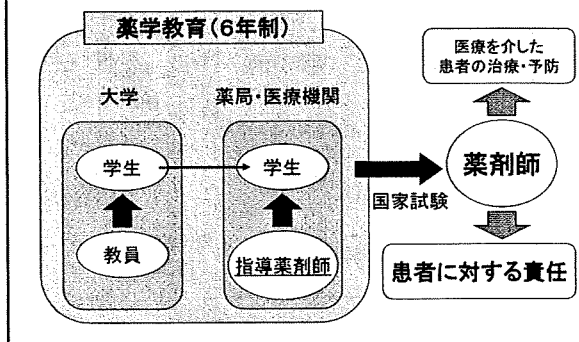
治験チームに携わるスタッフの充実化 (質的、量的にも)

- ・ 治験のチーム医療
倫理性、科学性、高質性が求められる
- ・ チーム医療の一員 → 薬剤師の役割として
人間性等に優れた、専門性の高い薬剤師の育成



薬学教育(6年制)

薬剤師養成の体制イメージ



薬学教育モデル・コアカリキュラム

平成14年日本薬学会・作成

C: 薬学専門教育(抜粋)

[医薬品をつくる]

C17 医薬品の開発と生産

- (1) 医薬品開発と生産の流れ
- (2) リード化合物の創製と最適化
- (3) バイオ薬品とゲノム情報

(4) 治験 一般目標 と 到達目標

- (5) バイオスタティスティクス

(4) 治験

[一般目標]

医薬品開発において治験がどのように行われるかを理解するために、治験に関する基本的知識とそれを実施する上で求められる適切な態度を取得する。

[到達目標]

【治験の意義と業務】

【治験における薬剤師の役割】

【治験の意義と業務】

到達目標

- 1) 治験に関してヘルシンキ宣言が意図するところを説明できる。
- 2) 治験(第Ⅰ、Ⅱ、及びⅢ相)の内容を説明できる。
- 3) 公正な治験の推進を確保するための制度を説明できる。
- 4) 治験における被験者の 人権保護 と 安全性の確保、および福祉の重要性について討議ができる。
- 5) 治験業務に携わる 各組織の役割 と責任を概説できる。



CRC(薬剤師、看護師など)などの治験協力者
↓
治験担当医師を支援

【治験における薬剤師の役割】

到達目標

- 1) 治験における薬剤師の役割(治験薬管理者など)を説明できる。
- 2) 治験コーディネーター(CRC)の業務と責任を説明できる。
- 3) 治験に際し、被験者に説明すべき項目を列挙できる。
- 4) インフォームド・コンセント(IC)と治験情報に関する守秘義務の重要性について討議する。

(参考)

患者から同意を取得する行為は、医師の独占業務たる医行為(医師法17条)
 治験における同意の取得を円滑にする行為は、医行為ではない
 (弁護士:三輪亮吾先生)
 但し、治験協力者としての責任が生じてくる

治験にかかわるコメディカルの役割

1. 薬剤師の役割
2. 看護師の役割
3. 臨床検査技師の役割
4. 放射線技師の役割
5. 事務職員の役割

治験における薬剤師の役割について (薬の専門家として)

- ・ 被験者の倫理性、安全性を担保する
- ・ 治験薬を適切に管理、調剤する
- ・ 治験に関わる全ての人達がGCPのルールを逸脱しないよう監督する
- ・ 質(信頼性)の高いデータを迅速に供給し、優れた新薬を臨床現場に早く供給できるよう支援する

医療機関における治験薬の管理・調剤

管理 実施医療機関における治験薬管理責任者は原則として薬剤師とする。(GCP)

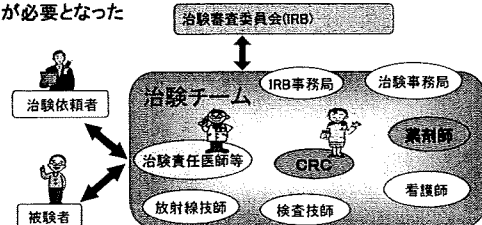
治験薬授受の記録(受領書、納入書等)
 調剤時の注意点をチェック
 被験者からの残薬等の回収
 治験依頼者への残薬等の返却

調剤

- ・ 治験実施期間の確認
- ・ 処方せん内容の確認
 (患者名、治験名、組番、処方医、併用薬禁忌等)
- ・ 管理表記入(在庫量のチェック)
- ・ 治験調剤薬の監査(調剤者とは別の薬剤師)
- ・ その他

治験における他部門との関わり

- ・ 治験実施の主な担い手が医師個人からチームへ移行(各部門が専門性を発揮させることが重要)
- ・ 各部門をつなぎ、治験全体をコーディネートするCRCの存在が必要となった



治験における看護師の役割について

被験者(患者)のケア

- ・ バイタルサイン測定
 - 期間通して統一した方法
- ・ 採血・採尿・処置など
 - 時間が厳密(例・・・±5分以内に採血)
- ・ 投与(注射・内服)
 - 治験薬のバイアルや残薬の返却
- ・ 副作用の観察
 - 予測できない事象が起こりうる
 - 報告義務(タイムリミットがある)
- ・ 精神面の観察(不安・疑問)
- ・ 看護記録や資料の保管(原資料)
- ・ モニタリングや監査時のカルテ貸し出し対応
- ・ 外来、入院、救急時の対応(緊急性・スケジュール)

・ 患者のそばにいて直接的な実施者であり援助者である
 ・ 医師やCRCとの情報共有が重要