

## 臨床研究に関する倫理指針

## 「臨床研究に関する倫理指針」

### I. 指針策定の背景

臨床研究については、近年の科学技術の進展に伴い、その重要性が一段と増しており、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重しつつ、臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき規範の策定が求められてきた

### II. 指針において定めた内容

ヘルシンキ宣言や我が国において個人情報保護に係る議論等を踏まえ、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を策定

- 被験者に対するインフォームド・コンセントの義務付け、説明事項の規定
- 実施研究機関における被験者の人権保護〔情報保護、等〕
- 倫理審査委員会の機能〔臨床研究実施の適否・継続の審査、等〕
- 実施研究者、臨床研究機関の長等の遵守事項の規定

## 臨床研究に関する倫理指針の見直しについて

平成19年8月より厚生科学審議会科学技術部会(の下)の専門委員会にて「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに向けた検討を開始。

### 見直しに向けた主要な論点

- 臨床研究の形態と倫理指針の範囲
- 倫理審査委員会の充実
- 被験者の健康被害の防止及び救済
- 公的研究費や他制度との関連

臨床研究環境の整備  
臨床研究の  
安全性の向上

平成20年7月31日改正告示  
平成21年4月1日施行

## 指針の改正の要点

## 「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等①

### 1. 倫理審査委員会

- 倫理審査委員会の設置者に、特定非営利法人、国立大学法人等を追加(第1の3(16))。
- 当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審議を依頼することが出来る(第2の3(5))。
- 軽微な事項の審査については迅速審査を付すことが出来る(第3の(9))。
- 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の手順書を作成し、当該手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公開しなければならない(第3の(2)及び(3))。
- 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の名簿、開催状況その他の事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならない(第3の(4))。

## 「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等②

### 2. 健康被害に対する補償、教育、臨床研究計画の事前登録

#### <健康被害に対する補償>

①医薬品・医療機器を用いた介入研究では、健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を講じなければならない(第2の1(4)、第4の1(3))。

#### <教育>

①研究者等は、臨床研究に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならない(第2の1(6))。

②臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない(第2の3(12))。

③倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない(第3の(8))。

#### <臨床研究計画の事前登録>

①研究責任者は、優越性を有する介入研究では、予め公開データベースに臨床研究計画を登録しなければならない(第2の2(5))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等③

3. 適切な実施体制の確保

- ① 臨床研究機関の長は、重篤な有害事象等に対して、研究者等が実施すべき事項の手順書を作成しなければならない(第2の3(3))。
- ② 重篤な有害事象等が発生した場合、研究責任者及び臨床研究機関の長がとるべき対応を明記(第2の2(8)、第2の3(8)(9))。
- ③ 優越性を有する介入研究に関連して、予期しない重篤な有害事象等が発生した場合の臨床研究機関の長がすべき行為を明記(第2の3(9))。
- ④ 臨床研究機関の長は、本指針に対する重大な不適合があると知った場合の措置を明記(第2の3(9))。
- ⑤ 研究責任者は、臨床研究の進捗状況及び終了時の結果等を文書により臨床研究機関の長に報告しなければならない(第2の2(9))。
- ⑥ 臨床研究機関の長は、必要に応じて自己点検をしなければならない(第2の3(10))。
- ⑦ 臨床研究機関の長及び倫理審査委員会の設置者は、厚生労働大臣等が実施する突地又は書面による調査に協力しなければならない(第2の3(11)、第3の(7))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等④

4. 観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用

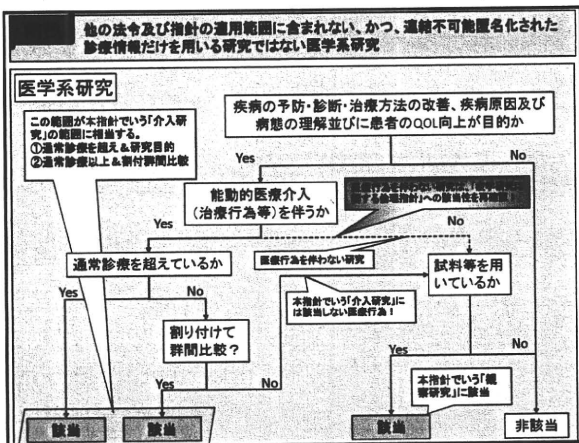
- ＜観察研究＞
- ① 介入研究とそれ以外の研究(観察研究)を定義(第1の3(1)及び(2))。
- ＜観察研究における試料等＞
- ① 観察研究について、人体から採取した試料等を用いる場合と用いない場合のインフォームドコンセントの手続きを明確化(第4の1(2))。
- ＜既存試料、他の機関等の試料等の利用＞
- ① 既存試料等、匿名化、連結可能匿名化等を定義(第1の3(5)(8)(9)(10))。
  - ② 試料等の保存等、臨床研究開始前に人体から採取された試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続きを明記(第5の1)。
  - ③ 他の機関等の試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続きを明記(第5の2)。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等⑤

5. 指針の運用

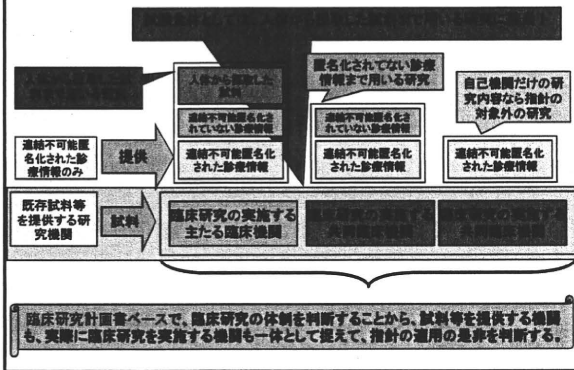
- ① 平成21年4月1日から適用、同日以前に作成された臨床研究計画書に基づく研究は改正前の指針によることができる。
- ② 臨床研究機関の長は、指針の遵守を徹底し、必要に応じて研究者等に是正措置等を講じる。
- ③ 臨床研究機関の長は、臨床研究コーディネータ等の支援スタッフの活用を努める。
- ④ 公的資金(研究費)については当該指針の遵守が交付要件であること。
- ⑤ 臨床研究機関の長は、臨床研究の円滑な遂行が出来るように体制確保に努めること。
- ⑥ e-learningについての情報を明示。
- ⑦ 倫理審査委員会を設置者は、補償等必要な措置の実施に際して、健康被害に関する審議の結果等を第三者に対して提供する等の協力を求めるよう努める。
- ⑧ 厚生労働大臣等への報告については本指針施行後に行う。
- ⑨ 補償保険の加入窓口等及びQ&Aについては後日通知。
- ⑩ 指針運用窓口を研究開発振興課とした。

指針該当性のデシジョンツリー例

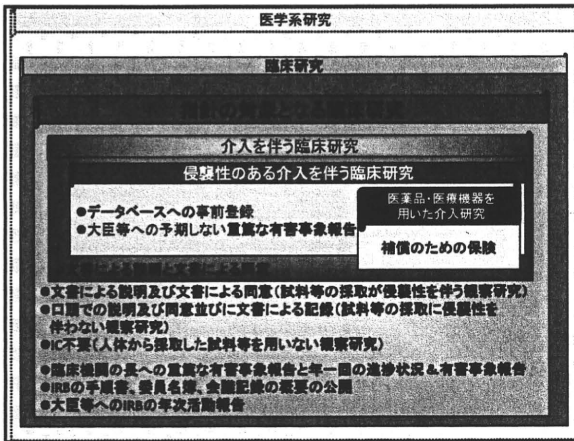


共同研究時のイメージ(案)

### 共同研究機関が存在する場合の整理



### 臨床研究に要求される事項



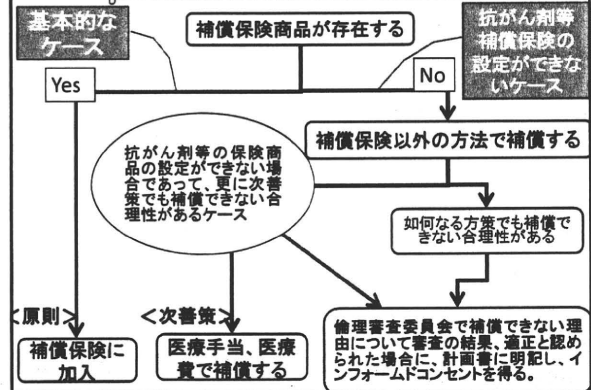
### 補償の考え方

### 臨床研究における補償(補償保険)

臨床研究指針	臨床研究指針		
	医薬品・医療機器	侵襲性	補償
介入研究(能動的医療介入研究)	使用		補償のための措置
	使用せず		補償の有無の説明
観察研究		侵襲性を伴う	補償の有無の説明
		侵襲性を伴わない	

- ①補償とは、過失責任がないものの、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするものであり、補償保険への加入が勧められるが、補償保険によらず自己資金での対応も可能であるため、必ずしも保険加入を義務づけるものではない。
- ②補償内容は、既に治験において実績があると考えられる「医法研補償のガイドライン」程度の内容であれば差し支えない(一般的には補償金を想定)。
- ③重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤については、補償保険の概念に必ずしも馴染まない場合も想定され、医療費・医療手当等の手段を講じることも検討。更にこれらの手段が不可能場合には理由も添えて倫理審査委員会の審査を受けた上で、実際の補償に係る方針や金銭的な事項について被験者に対して予め文書により説明し、同意を得ておくことが必要。

### 臨床研究における補償の考え方



臨床研究における  
倫理的な考え方について

東京医療センター 教育研修部/臨床研究センター  
尾藤誠司

本講義の構成

PART 1: 倫理について考える、議論すること

PART 2: 研究倫理について考える

PART 1:  
倫理について考える、議論すること

医療・生命倫理が扱うテーマ

先端治療、遺伝子操作

インフォームド・コンセント

生殖医療、終末期医療

患者-医療者関係

プライバシーの保護

患者の権利

研究倫理

医療職のプロフェッショナリズム

医療における目的・価値

The Goals of Medicine Setting New Priorities Healing Center Report 1996 Nov-Dec suppl 51-527

疾病、傷害の予防と健康の維持促進

疾病や障害によって引き起こされる苦痛の緩和

疾病や障害を持つ人々の治療とケア、治癒させること  
が可能な疾病や障害を持つ人々に対するケア

寿命のまっとうと穏やかな死

医の倫理、生命倫理上の  
基本倫理原則

自律性の尊重

患者の自由意思に基づいて  
医療が行なわれる。

仁恵

患者が最大限の利益を  
享受できるようにする

無害

患者に害を与えない

公正・正義

どの患者に対しても常に  
公正な医療を行なう

## 倫理的な考え方の 根幹にあるもの



だから、多くの視点(研究の場合は倫理委員会)  
で議論する必要がある。

7

医療は何のためにあるのか？

## 医療の目的

医療は、患者にとって最善の  
健康利益のために行われる。

## 患者の最善利益査定について 考慮されるべき要素

(BMA's handbook of ethics and lawより抜粋)

(事前意思を含む) 患者自身の希望と価値観

患者の希望に影響を与える、宗教的・文化的事項等に関する患者の見解

患者が何を利益とみなすかに関する、患者に近い人々、  
親族、介護者、または代行意思決定者の見解

提案されている治療法と他の選択肢を考慮したうえでの  
相対的效果に関する臨床的評価

治療が行われた場合の改善の可能性と程度の大きさ

治療の侵襲性の正当性

患者が改善不可能な重度の痛みや苦痛を経験している可能性

## PART 2:

## 研究倫理各論 理論編

## なぜ臨床研究において 倫理性がしばしば問われるのか

研究は、通常患者さんに直接の利益を及ぼさない。

研究は、しばしば患者さんに不利益を及ぼす。

研究は、しばしば、世の中のためではなく、研究者

個人の知的好奇心を満たすためにおこなわれる。

## 医学研究に参加する患者の 権利と義務

### 権利

- ・ 医学を進歩させることに寄与する権利
- ・ 実験的医療の前に標準的医療を受ける権利
- ・ 正当な理由なく危険にさらされない権利
- ・ 自由意思で医療を選択する権利
- ・ 自分のプライバシーを不当に利用されない権利

### 義務

- ・ 自由意思に基づいて治験に参加する契約が発生して、  
はじめて発生する。

## 臨床研究の倫理は、個人への不利益と社会の利益とのバランス

倫理的に研究事業が行なわれること

↓  
研究事業のために、個人が被る不利益の最小化

科学的に妥当に行なわれた研究成果

↓  
研究成果のために、社会が得る利益の最大化

“被験者個人の不利益”と“社会の利益”の釣り合いについて、いろいろな視点から議論が必要な部分

同意取得のプロセス  
同意説明文書の理解  
同意説明文書のイクイボイズ  
立場の有利性・不利性  
同意能力を欠くものに対する代諾の妥当性  
介入や観察がもたらしうる直接の害とそれに対する対策  
医療と研究との境目  
通常診療の範囲内か否か  
エンド・ポイントは、患者にとって大切か？  
個人情報の取り扱われ方  
利益相反の大きさ

## 倫理的考察：理論各論

インフォームド・コンセントと代諾

個人情報の保護

不利益への配慮

## 臨床におけるインフォームドコンセントの手順

適切な情報の開示

情報の患者による理解

患者の自己決定能力の有無

患者が決定を行う際の自由意思、自発性の尊重

患者の同意（いつでも同意を撤回できる保証）

## ヘルシンキ宣言 22条

“ヒトを対象とする研究は全て。それぞれ被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こりえる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究参加により期待される利益及び起こりうる危険、さらに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない”

## 臨床におけるICの中で医療専門職から患者に伝えるべきこと

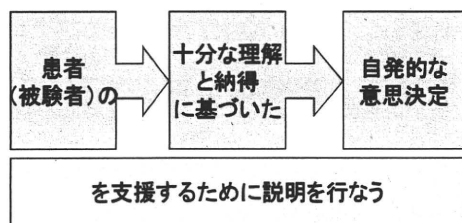
現在の病状

予後を改善するかもしれない治療／検査（その利益とリスク）

患者が選べる他の選択肢について（その利益とリスク）

医師の最善の臨床的判断にもとづく推奨

## 臨床・研究におけるインフォームド・コンセントのアウトカム



## 臨床研究の同意説明文書には何が書かれているか？

- この研究の題目
- この研究の目的について
- 研究の内容について
- この研究によってわが国の医療が得る利益について
- あなたやあなたのご家族が得る利益について
- あなたやあなたのご家族が得る不利益について
- 秘密の保持について
- 質問について
- 参加の拒否、もしくは随時撤回について
- 連絡先について

## 臨床的介入と実験的介入

### 医療者から見た違い

- 臨床的介入では、介入が“医学的によいこと”である確証があるため、しばしばパターナリズムに基づいた推奨が行なわれる。
- 臨床的治療においてはパターナリズムの関係であっても、実験的治療では説明的關係での態度で接する。

### 患者から見た違い

- 実験的介入であっても、“最新の治療”であり、むしろ、現在の臨床的推奨以上の個人利益を期待する。
- 同時に、パターナリズムの関係性の中で、実験的治療に対する抵抗感を発する事ができない状況もある。

## 個人情報保護法の内容

- 利用目的の特定
- 取得の手段と利用目的の通知、公開
- 正確性の確保
- 安全管理措置
- 従業者及び委託先の監督
- 第三者提供の制限
- 開示・訂正・利用停止
- 苦情の適正かつ迅速な処理

## 介入研究が倫理的に妥当であるための条件

実験的な介入について、患者が十分に理解し、同意している。

介入が、その代案に比較して明らかに有害、もしくは有益であることが明らかではない。

介入が、計画された実験計画を逸脱していない。

## CRCは、研究仮説の均衡性を 知る必要がある。

治療Aと治療Bのどちらがよいかについて定かではなく、議論がある。

「あなたには、治療Aのほうが治療Bよりもお勧めである」といえる場合には、介入研究を行なうべきではない。

逆に、治療Bの選択肢が「薬を出さない」という選択肢であれば、プラセボコントロールは適切である。

CRCは、(プラセボを含む)対照となる治療選択肢の効果と限界について知っている必要がある。

## 研究と患者利益について

### 患者への直接利益

- ・ 通常ない(という仮説でなりたっている)
- ・ お金の利益はあってはいけない

### 世の中への利益

- ・ 最大限にしないといけない
- ・ 研究参加は自発的な行い
- ・ 研究結果の公表は研究者の義務

## 不利益の補償と賠償の違い

補償: 過失の有無にかかわらず患者に不幸な出来事が起こった場合にその責任と取ること

賠償: 過失おこり患者に不幸な出来事が起こった場合にその責任と取ること

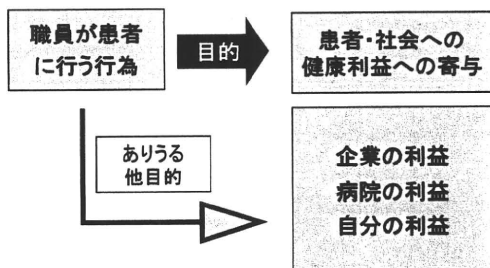
過失による賠償は、研究も臨床も過失を起こした者の責任

研究においては・・・ プロトコルと因果関係があれば原則的に補償はなされるべき >> 不幸な出来事が起こっていないか観察する義務が研究者側にある。

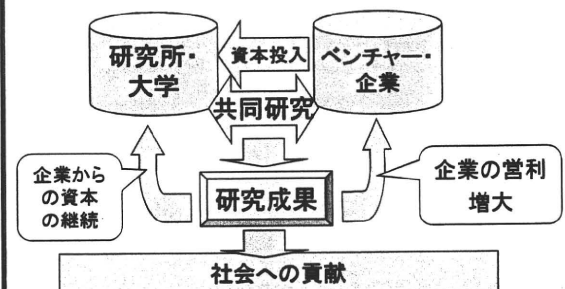
臨床においては・・・

- ・ 治療と因果関係があれば原則的に補償はなされるべき?
- ・ 不幸な出来事が起こっていないか観察する義務が医療者側にある?

## 利益相反の概念



## たとえば 産学連携、寄附講座



## 専門的技術における 怠惰や不正評価の特徴

同じ専門家にしかわからないことが多い。  
出てくる生産物をもてまばっと見にはわからない。  
そのため、その文化は「象牙の塔」になりやすい。  
徒弟制度がそれに拍車をかける。

## データ捏造が起こりうる時

### 動機が存在

- ・ 出てくるデータによって当事者が得る利益が変わる。
- ・ 第三者の圧力がある。

### 余裕のなさ

- ・ 時間的余裕
- ・ 手続き的余裕

### 密室性

- ・ 見張るものの不在
- ・ 評価の困難さ



## 研究における不正の背景

(文部科学省「研究活動の不正行為への対応ガイドライン」より抜粋)

先陣争い

継続的な研究費獲得

研究そのものに対する使命感の希薄化

倫理教育の不在

自浄作用が働きにくい文化

## 不正防止に向けた取り組み

(文部科学省「研究活動の不正行為への対応ガイドライン」より抜粋)

行動規範の提示

第三者機関による監査

匿名告発も含めた告発の受付

罰則の強化

平成22年6月16日

平成22年度治験臨床研究コーディネーター初任者研修

## 治験事務局・IRB事務局業務 について

国立病院機構本部総合研究センター  
治験研究部 治験推進室  
治験専門職 水沼 周市

## What's 事務局 !?

### 治験審査委員会事務局:

GCP第28条に規定(委員会設置者の義務)  
委員会の事務を行う部署

### 治験事務局:

GCP第38条に規定(医療機関の長の義務)  
自施設IRB委員の指名、治験契約、SOP、  
審査資料の受領・発送、記録の保存 といった業務  
を行う部署

→ それぞれ事務を行う者は、業務を「兼ねる」ことができる。

一般的には同じ部署で業務を集約  
(ほぼ同職で解釈)

## 用語について(復習)

「6.15『臨床試験、治験にまつわる用語の解説』」参照

- **IRB:** 治験審査委員会
- **CRC:** 治験・臨床研究コーディネーター
- **GCP:** 「医薬品の臨床試験の実施の基準」、  
治験で必須の厚生労働省令
- **プロトコール:** 実施計画書(いわば治験計画の全て)
- **ICE:** 同意説明文書
- **CRF:** 症例報告書  
電子的な記録様式についてはEDC、eCRFと表現
- **NHO-CRB:** NHO本部中央治験審査委員会
- **症例ファイル:** 治験のスケジュールを被験者毎に管理できるように作成したファイル。治験来院日毎に診察・検査項目等が確認でき、逸脱の防止に役立つ
- **SOP:** 標準業務手順書  
(治験実施の・・・、IRBの・・・、モニタリングの・・・)

## 業務の全般

- **法令、ガイドライン等の概要と範囲の分類**  
GCP、各種指針(臨床研究、疫学、ヒトゲノム、遺伝子治療、ヒト幹細胞)
- **治験関連資料・資料の管理**  
IRB: 審査資料の受領、委員向けの発送、契約書等の発行、保管  
被験者向け: ICF、被験者日誌、スπιツ、治験参加カード  
院長・責任医師用の保管資料への対応
- **院内関係スタッフへの対応**  
治験担当医師、外来・病棟、検査科、事務局、薬剤科
- **依頼者側への対応**  
実施可否の相談、実施方法の調整
- **院内外への啓発活動**  
院内各部署への説明会、市民公開講座、近隣の診療所・クリニック

## 医療機関でどうしても理解が必要なGCP条文

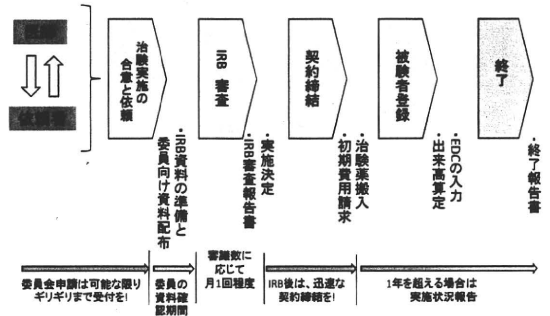
- 第27条～第34条(**IRBについて**)  
設置の方法、委員の構成、会議と審査の方法、記録の保存
- 第35条～第41条(**実施医療機関について**)  
病院としての責任、モニタリングへの対応、事務局の設置、  
治験薬の取り扱い、業務の委託、中止の取り扱い、記録の保存、
- 第42条～第49条(**治験責任医師が求められる業務**)  
治験を行う技能、分担医師の配置、被験者への対応方法、  
実施計画書の位置づけ、被験者に関する報告の方法、  
治験中止の判断
- 第50条～第55条(**被験者の治験参加について**)  
説明と同意取得の方法、情報提供のあり方

## GCPからみる治験依頼者の立場

- 第1条 趣旨(目的)
- 第2条 言葉の定義  
「治験薬」、「原資料」、「モニタリング」、「監査」・・・とは?
- 第3条 当局に提出するための取り決め  
「GCPに従って行った試験」によって資料を作成すること  
GCPを遵守したと言わないと資料にすらならない
- 第4条～第15条(治験の準備の仕方)  
試験のやり方(SOP)、最低限行っておく試験、  
実施計画書・治験薬概要書の作り方、業務委託の方法、  
医療機関への対応方法  
医療機関の選定、説明文書の作成依頼、治験薬の交付の仕方、補償の取り扱い、)  
治験薬の品質は?  
毒性、薬理作用のチェック
- 第16条～第26条(治験の運用の仕方)  
治験薬の取り扱い、関係委員会(試験の調整、効果・安全性の評価)の設置運営、  
モニタリングと監査のやり方、治験の情報取り扱い、記録の保存  
医療機関、医師が治験をできるか判断するのは?  
治験薬交付のタイミング、「補償」の必要性。
- 第27条～第34条(治験の運用の仕方)  
治験薬に「書くこと」、「書いてはいけないこと」、副作用等の情報入手時の対応方法、  
モニタリングと監査の業務(モニターの医師対応)  
医療機関への治験中止義務。

それでは、  
その実際の業務とは？

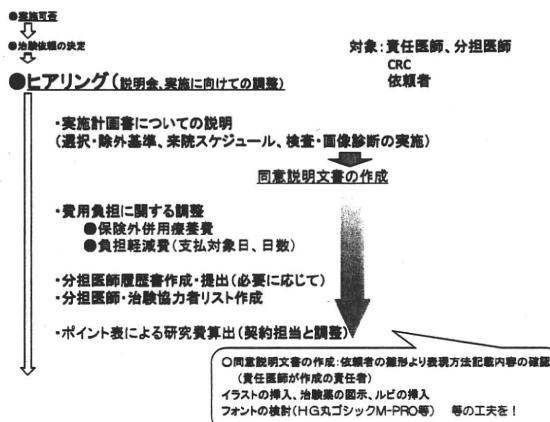
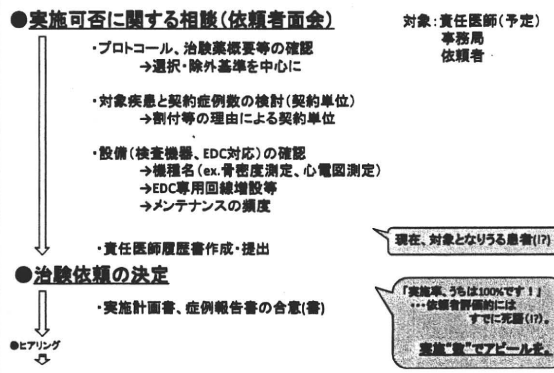
## 治験の依頼から終了まで



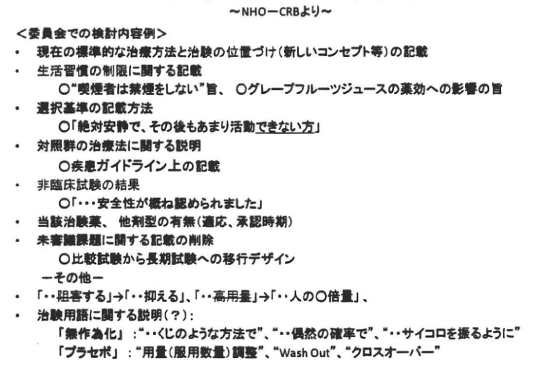
## 治験の依頼から終了まで



## ① 治験実施の調整



## ICFの記載で注意する事項(例)





## 治験審査における資料

### 【新規の治験審査時の資料】

- 治験審査依頼書(書式4)
- 治験依頼書(書式3)
- 治験責任医師の履歴書(書式1)
- 治験分担医師指名リスト(参考書式5:NHO)
- 治験関係書類  
治験概要書、治験実施計画書、症例報告書、同意・説明文書、  
補償に関する資料、予定される治験費用に関する資料(研究費積算書)、  
被験者への支払に関する資料、被験者の募集広告、安全性に係わる報告、  
被験者日誌、治験参加カード 等

「書式」:「治験の依頼等に係る統一書式」  
(厚生労働省 医政局 研究開発振興課)

## 治験審査における資料②

### 【契約後の治験審査】

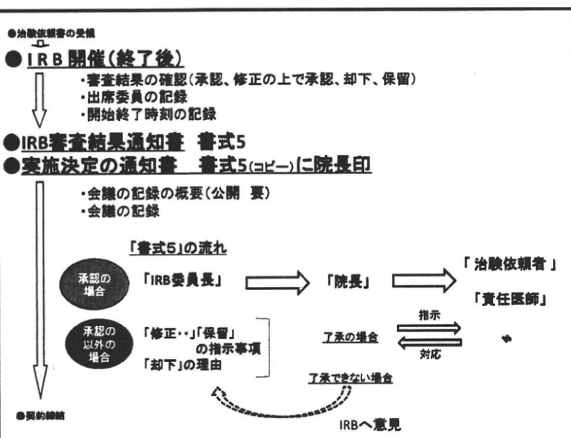
- 治験に関する変更(書式10)  
実施計画書、治験概要書、同意説明文書、責任(分担)医師、契約書 等
- 新たな安全性に関わる報告書(書式16)  
国内外からの安全性情報
- 重篤な有害事象の報告(書式12)  
自施設被験者で発生した事象の報告。臨時の開催も視野に。
- 逸脱報告書(書式8)  
緊急の逸脱(やむを得ない)報告(SAE発生による緊急の対処事例等)
- 継続審査(書式11)  
治験の実施が1年を超える場合の実施状況報告。  
(実施症例数、効果・安全性、GCPの遵守状況 等)

## IRBの議事内容

1. 新規治験の審査
2. 治験の継続に関する審査  
(治験実施計画書等の変更、安全性報告、  
実施状況報告)
3. 報告事項  
(迅速審査結果、治験の中止・終了)
4. その他  
(委員向け研修会の開催のアナウンス、進捗状況の確認  
次回開催日時の確認)

## 審議のポイント ~NHO-CRBより~

- ・ 試験デザイン
  - 対照群がないデザインに関するエンドポイント、効果判定。
  - 症例数設定の根拠
  - 標準的な治療法との関係
  - 対照群の設定(対照薬の適応内容)
  - 原文(英文)プロトコルと邦文(プロトコルとICF)記載の齟齬
- ・ 試験の位置づけ
  - 先行、平行して実施される試験との関係
- ・ 承認申請時の適応(予定)
  - 承認申請の際、予定される用量、適応に関する条件
- ・ PGxの位置づけ、取扱い
  - 通知上解釈と被験者への説明
  - 測定データの取り扱い
- ・ 分担医師変更の理由
- ・ CRO契約の必要性
- ・ ICFの記載方法
- ・ 重篤な有害事象に関する報告
  - 発症前の診察状況、医師の見解(開議の要否等)、治験依頼者側の見解



## 会議の記録

平成 年度第 回 治験審査委員  
会議記録

日時:平成22年6月 日(14:00~16:00)

場所:国立病院機構本部4階第1会議室

出席者:

議題名

(1)「○○○○○」-の実施について  
【治験依頼者名、開発の種、対象疾患名○、治験薬名(成分名)】

(事務局) 本件は○○を対象とした治験で、治験依頼者は…。

(責任医師) この疾患の標準治療としてはこれまで…。

今回、新しい概念が…

(委員長) では、質問等をお願いします。

(委員) この対照群に対しては…

(責任医師)…

(委員長) では審議に入ります。

(責任医師退席)

(委員) ご質問等いろいろいただきましたが、いかがでしょうか。

議題には問題ないと考えますので承認としてよろしいでしょうか。

(質問等 なし)

(委員長) では承認とします。

## 会議の記録

平成 年度第 回 国立病院機構本部中央治験審査委員会  
会議記録の概要

日時:平成22年6月 日(14:00~16:00)

場所:国立病院機構本部4階第1会議室

出席者:

欠席者:

課題名

(1)「〇〇〇〇〇〇」-の実施について

【治験依頼者、開発の相、対象疾患名、治験薬名(成分名)】

【当該試験に関係のある委員(手順書第5条第6項に該当する委員)】:無

【審査内容(概要)】

(実施の可否・実施医療機関・施設)  
現在の標準治療と治験の位置づけについて確認し、  
被験者の負担等について審議を行った。

【審査結果/承認する  
理由等(承認)以外】:

## 定期のIRB以外の対応

【迅速審査】:

実施中の課題について被験者への影響が少なく、軽微な内容について実施。実施する内容についてはSOPによる規定が必要。

~NHO-CRBでは~

○実施計画書の体制変更、○分担医師変更(追加・削除)、  
○症例追加、○契約期間延長で実施。

公開は?

:定期のIRBで迅速審査の実施について報告。  
その会議の記録上に報告事項として掲載した上で行う。

【臨時審査】:審査を行っている医療機関でのSAE発症時等、必要に応じて開催。

## 「IRB」まとめ

●開催の準備

- ・審査資料の受付と内容の確認
- ・開催の通知、審査資料の発送と開催要件の確保
- ・責任(分担)医師の出席依頼(必要な場合)
- ・説明補助資料の作成(必要な場合)
- ・会場の設営(マイク、録音設備、座席表)

●審議中

- ・議事進行
- ・審議事項の説明
- ・審議の結果の確認

●審議終了後

- ・審査結果の通知
- ・会議の記録(および概要)の作成
- ・公開の手続き(会議記録の概要)  
治験依頼者へマスキングの要否を確認

●その他

- ・委員会窓口、委員名簿、SOP(IRB分)、開催予定日の公開(ホームページ等)
- ・審査資料、記録等の保管

●IRB等変更内容

●実施決定通知

●契約締結

・甲乙(丙)の捺印と責任医師の確認(印)

・「スタートアップミーティング」の開催

- ・EDC取り扱い説明
- ・症例ファイル
- ・外注用スピッツ
- ・治験用機材の搬入  
(電子日誌、心電図、スパイロメトリー、登録用パソコン等)

・治験薬搬入

治験薬管理責任者 { 授受記録(治験薬番号、数量等)  
治験薬管理手順書、治験薬管理表  
保存条件、記録の要否の確認 等  
治験薬登録(オーダーリングシステム等)

・治験ポスター掲示

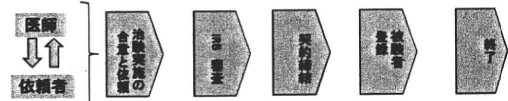
●被験者の登録

## ○スタートアップミーティング

○医師他、関連部署との最終的な打ち合わせ

1. 責任・分担医師
  - ・選択・除外基準
  - ・有害事象の取り扱い
  - ・登録期間、契約症例数
2. 関係する外来、病棟
  - ・対象としている疾患、実施期間
  - ・検査項目・頻度
  - ・有害事象発生時の対応方法
3. 検査科
  - ・夜間・休日対応 → 保存の可否、実施項目
  - ・外注測定に関する確認(項目、対応方法)
4. 薬剤科
  - ・治験薬に関する説明(処方単位)
  - ・抽出・記録方法の説明
  - ・保管方法の説明
5. 事務
  - ・負担経費、保険外併用療養費
  - ・治験薬位号期間の確認、来院回数確認)

## 治験の依頼から終了まで



- ① 治験実施の調整
- ② IRBと治験の契約
- ③ 症例登録と進捗の管理
- ④ 治験終了

### ③症例登録と進捗の管理

●被験者の登録

- 責任(分担)医師と被験者の登録計画を。  
CRC：カルテスクリーニング  
処方薬検索
- 治験ポスターによるアピール  
来院患者のみならず、医療機関内の職員へもアピールにも。
- 院内会議への進捗報告  
(院内の啓発・周知、意識の高い医師の立場をバックアップ)
- 地域連携(室)の協力依頼を検討  
近隣のクリニック、診療所へ紹介依頼

～普段から～

- 一般向け治験説明会
- 院内職員への治験研修会(特に医師への啓発！)
- 治験のパフレット作成配布
- 治験参加者への感謝状

業務をサポート  
(治験依頼者からの情報、他院の登録事例入手)

●症例登録の終了  
●治験の終了

等の活動も重要。

### ●治験実施中の対応

【モニタリングの対応】

- ・モニターによる被験者登録状況の確認
  - 選択・除外基準のチェック
  - CRFと原資料(カルテ、画像等)との確認
  - 責任(分担)医師とのコメント取得
- ・IRB実施状況の確認
  - 開催要件、審議内容
  - IRB関連資料の保管、会議記録等の確認

実施の時期は、  
初回IRB後(被験者登録前)、1例目登録時、毎月1回・・・等々、課題毎でそれぞれ対応  
→ ～2, 3課題～/日できるようなスペース  
複数の選定(高速)回線(治験依頼者用)  
パソコン端末の設置(電子カルテ等)

【監査の対応】

- ・治験依頼者側の監査部門の担当者により実施。モニタリングの実施状況等からGCPの遵守状況を確認。
- ・各課題に参加する医療機関の一部で実施。

### 治験の依頼から終了まで

①治験実施の調整 ②IRBと治験の契約 ③症例登録と進捗の管理 ④治験終了

### ③治験の終了

●症例登録、観察終了

【終了報告書(書式17)】

「責任医師」 → 「院長」 → 「治験依頼者」「IRB委員長」

- ・実施症例数、有害事象発現、GCP遵守状況等について報告
- ・治験薬の回収
  - ・未使用分、回収分の数量チェック
  - ・白箱の封印
  - ・治験薬管理表(写)
  - ・治験薬管理責任者による確認

●IRB報告

- ・最終のモニタリング実施と保管資料の確認  
院長保管資料、責任医師保管資料、IRB関連保管資料  
原資料(カルテ、画像等)

●保管期間に関する連絡

### その他

【資料の保管の方法】

- カルテ、画像データ等:「治験」の旨、マーク、シール等(診療録委員会への了承)
- 院長、責任医師、IRB資料:最終的には一元的に保管

【治験事務局内における意見交換】

- 治験管理室 ミーティング(研究部長、事務局員、CRC等)
- CRC ミーティング(被験者情報の共有や協力体制)

【院内の被験者対応に関する工夫】

- カルテ上の表記(治験参加中の旨)
- 被験者用の診察券
- 夜間対応(救急外来へのアナウンス、緊急連絡先)

### 国際共同治験のインフラ整備

- ・英語力(プロトコル、CRFの対応)
- ・EDCへの対応(電子データ提出等も)
  - 専用端末・高速の回線  
(eCRF入力、SDV用に複数の設定を)
- ・国際通話・・・特にFAX国際通話(送受信)の可否は要確認
- ・IVRS(音声被験者登録システム)への対応
- ・資料保管場所の確保(長期保管の必要性)
- ・検体の海外搬送対応  
(手順、作業の繁雑さ、英語対応)
- ・検査機器の品質管理(精度管理記録の有無、治験用として搬入するケースも)  
スパイロメーター、ECG、血圧計、体重計 等

## 依頼者からの要望、コメント

- 「参加意向調査」の回答は正確に…。
- 各疾患に対する患者数の把握を。
- 「審査依頼書」等の作成は本来の作成者側で。
- 「統一書式」をmodifyしないで(ヘッダーの追加…等)。
- 「eCRF」の入力を早くしてほしい(遅い)。
- 依頼者側のIRB出席の要否
- 治験関連書類 郵送の可否
- ヒアリング実施(各部署の対応)、Dr.アポイント  
…一元的な対応を。
- 症例ファイル、併用禁止薬リストのカスタマイズ  
…業務の分担・範囲を一度ご検討下さい。

## 身につく知識や技術

- 医師や他部門に対するコミュニケーションスキル
- 法令的、専門的な用語の解釈  
(代諾者、立会人、補償・賠償、親権者…)
- 他部門の業務や院内運用ルールの理解
- 委員会等の運営  
(設営方法、説明、レクチャー、起案等の書類手続き)
- パソコン他周辺機器に関する最新の知識
- 英語(!?)

最後に…

## たよられる事務局に

○医師からは、

「こんな研究したいんだけど…」  
「研究費で〇〇払えないかな？」  
「夜間の検査できるかな？」

○CRCからは、

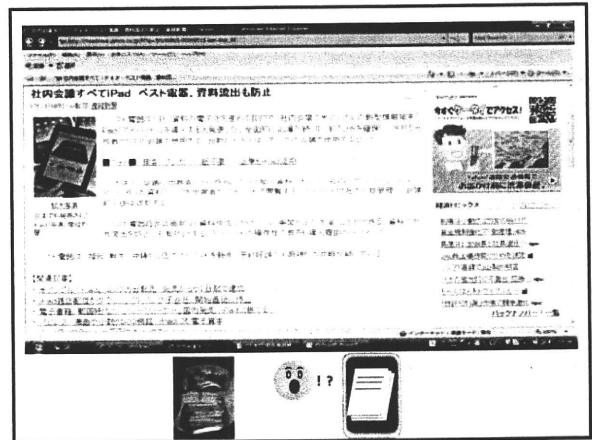
「先生の認識が低くて…」  
「みんな治験って、わかってくれません！」

○治験依頼者からは、

「こんなスケジュールですが、治験できますか…」  
「先生が会ってくれません…」  
「何とか症例登録を進めてもらえないでしょうか…」

この他、

病院として「治験の安定した実施(課題数、実施症例数)」、「適正な治験の実施」、  
IRBからは「一般的な見解」、「円滑な進行(説明資料、補足)」  
といったことが求められ、また期待されています。





## 臨床薬物動態の基礎

東京医科歯科大学医学部附属病院薬剤部

安原真人

$$E = f(A, C, S)$$

E: Effect

A: Activity

C: Concentration

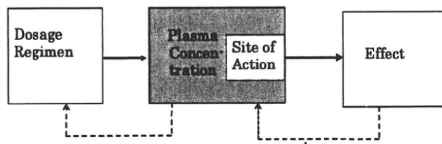
S: Sensitivity

$$C = f(A, D, M, E)$$

A: Absorption, D: Distribution,

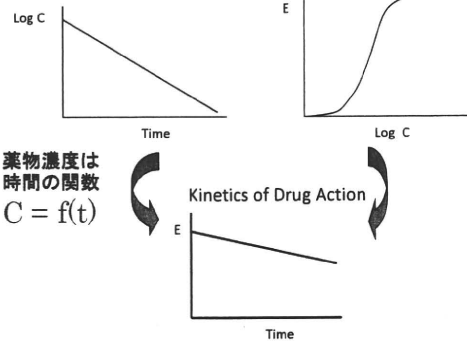
M: Metabolism, E: Excretion

### Pharmacokinetics (PK)      Pharmacodynamics (PD) 薬物動態学                      薬力学

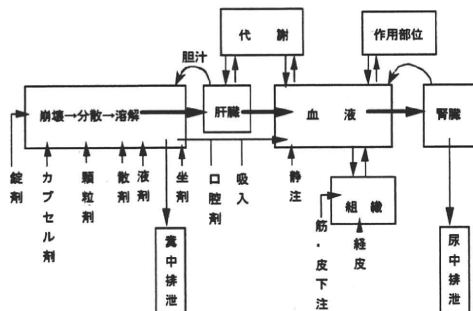


The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the drug are first defined. Then either the plasma drug concentration-time data or the effects produced, via pharmacokinetics, are used as a feedback to modify the dosage regimen to achieve optimal therapy. (Rowland and Tozer, 1980)

### Pharmacokinetics                      Pharmacodynamics



## 薬の投与剤形と体の中の動き



(堀了平, 1971)

### 臨床薬物動態学 (Clinical Pharmacokinetics)

- ヒトにおける薬物体内動態と薬効
- 薬物の用法・用量の設定
- 薬物治療の適正化  
(薬物動態の変動因子の解明と個別化)
- 病態の影響
- 薬物相互作用
- Therapeutic Drug Monitoring
- 人種差・民族差
- Pharmacogenomics
- ドラッグデリバリーシステムの開発と評価

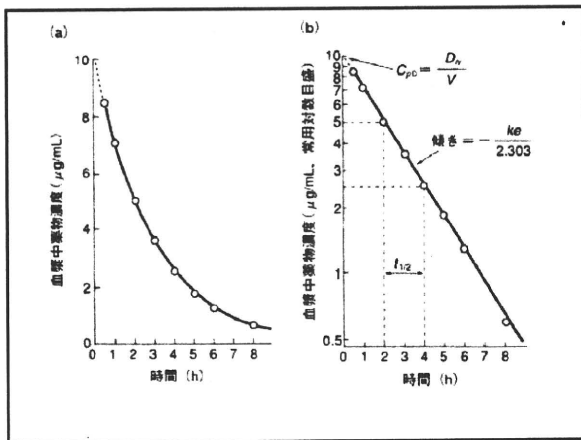
$$C = f(t)$$

- 採血時間、採血ルート
- 分析試料の分離、保管
- 投薬時間、食事の影響
- コンプライアンス

ゲンタマイシン(2mg/kg) 静脈内投与後の血漿中薬物濃度

時間(h)	薬物濃度 (μg/ml)
0.5	8.41
1	7.07
2	5.02
3	3.53
4	2.50
5	1.80
6	1.26
8	0.80

患者体重:60kg



### 基本的な薬物動態パラメータ

- クリアランス(CL)
- 分布容積(V)
- 半減期( $t_{1/2}$ )
- バイオアベイラビリティ(F)

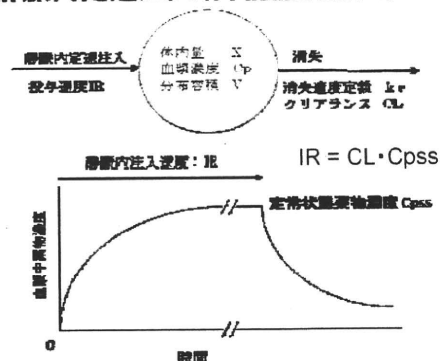
### クリアランス(CL)

クリアランスは体内からの薬物消失速度と薬物濃度を関係づける比例定数であり、身体全体の薬物処理能を表す。

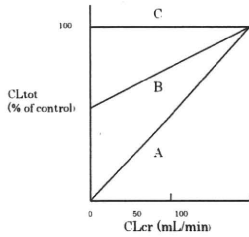
$$\text{静脈内注入速度 (IR)} = C_{pss} \cdot CL$$

$C_{pss}$ : 定常状態での薬物血中濃度

### 静脈内定速注入(持続点滴静注)



全身クリアランスは薬物の消失に関わる腎クリアランス(C<sub>Lr</sub>)と肝クリアランス(C<sub>Lh</sub>)とその他の臓器クリアランス(C<sub>Loth</sub>)の和として表される。  
 $CL_t = CL_r + CL_h + CL_{other}$



$CL_t = a \cdot CL_{cr} + CL_h + CL_{other}$   
 a: 比例定数 CL<sub>cr</sub>: クレアチニンクリアランス

## 分布容積(V)

体内の薬物量(X)と血中濃度とを関係づける比例定数であり、薬物血中濃度を速やかに目標濃度にまで到達させるための投与量(初回負荷量)を定めるのに用いる。

$$X = V \cdot C$$

## 半減期(t<sub>1/2</sub>)

薬物血中濃度が半分になるのに要する時間を表し、薬物を繰り返し投与するときの投与間隔を定める指標となる。

## 半減期と体内薬物残存量の経時変化

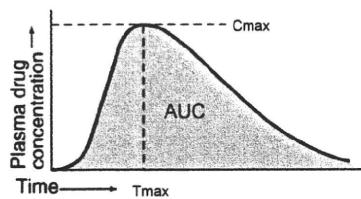
経過時間 (h)	体内薬物残存量 (%)
0	100
t <sub>1/2</sub> × 0.5 (1h)	71
t <sub>1/2</sub> × 1 (2h)	50
t <sub>1/2</sub> × 2 (4h)	25
t <sub>1/2</sub> × 3 (6h)	12.5
t <sub>1/2</sub> × 4 (8h)	6.3
t <sub>1/2</sub> × 5 (10h)	3.1
t <sub>1/2</sub> × 6 (12h)	1.6

(半減期2時間の場合)

## バイオアベイラビリティ(F)

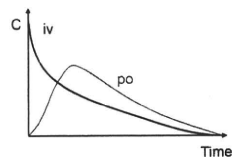
Bioavailability: Extent to which—and sometimes rate at which—the active moiety (drug or metabolite) enters systemic circulation, thereby gaining access to the site of action.

Assessment of bioavailability: C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC



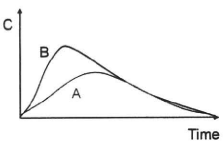
Absolute bioavailability

$$F = \frac{[AUC]_{po} * dose_{iv}}{[AUC]_{iv} * dose_{po}}$$



Relative bioavailability

$$relative\ bioavailability = \frac{[AUC]_A * dose_B}{[AUC]_B * dose_A}$$



後発品：既承認医薬品と有効成分が同一であって、投与経路、用法、用量、効能および効果が同一である医薬品 (generic drug)

	2008年	2010年
メパロテン錠10	124.4円	112.2円
マイバスタ錠10mg	86.9	75.4
リダックM錠10	61.8	54.8
タツプラミン錠10mg	50	37.9
ブラバスタチンナトリウム錠「隔進」10mg	40.4	35.9
ブラマン錠10	35.7	31.3

承認申請時に必要な添付資料

添付資料	内容	新薬	後発品
イ：薬理または作用の経路および作用における使用状況等に関する資料	1. 経路または作用の経路	○	×
	2. 作用における使用状況	○	×
	3. 管位および他の医薬品との比較検討等	○	×
ロ：物理的・化学的性質並びに製剤および製剤方法等に関する資料	1. 構造決定	○	×
	2. 物理的・化学的性質等	○	×
	3. 製剤および試験方法	○	○
ハ：安定性に関する資料	1. 長期安定試験	○	△
	2. 短期試験	○	×
	3. 加速試験	○	○
ニ：急性毒性、緊急毒性、慢性毒性、遺伝毒性その他の毒性に関する資料	1. 薬理毒性	○	×
	2. 急性毒性	○	×
	3. 慢性毒性	○	×
	4. がん毒性	△	×
	5. 生殖発生毒性	○	×
	6. 免疫毒性	△	×
	7. その他の毒性	△	×
ホ：薬理作用に関する資料	1. 効力を示す試験	○	×
	2. 薬効の薬理・安全評価	○	×
	3. その他の薬理	○	×
ヘ：薬理、中毒、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収	○	×
	2. 分布	○	×
	3. 代謝	○	×
	4. 排泄	○	×
	5. 生物学的同等性	○	○
	6. その他の薬物動態	△	×
ト：臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績	○	×

Cmax: バイオアベイラビリティの速度の指標  
AUC: バイオアベイラリティの量の指標  
Tmax: バイオアベイラリティの速度の指標となるが、実測値がばらつきやすいため、生物学的同等性評価には用いられない。

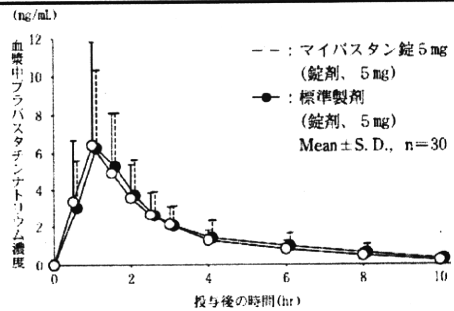
生物学的同等性の許容範囲 ( $\theta_1, \theta_2$ ): (0.80, 1.25)

$$\theta_1 < \frac{\mu_t}{\mu_r} < \theta_2$$

$\mu_t$ : 試験製剤の平均値  $\mu_r$ : 標準製剤の平均値

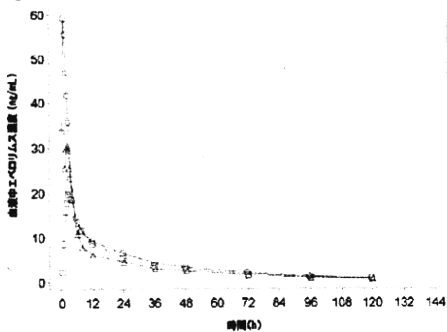
対数変換後の許容範囲: (-0.223, 0.223)

$$\ln \theta_1 < \ln \mu_t - \ln \mu_r < \ln \theta_2$$

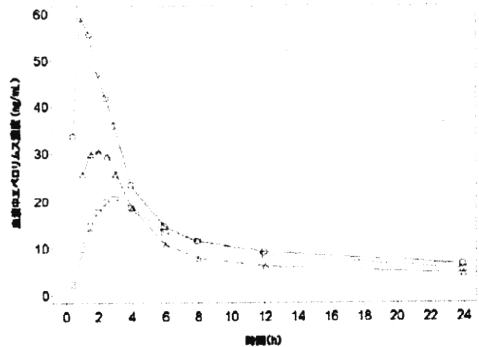


マイバスタ錠5mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ブラバスタチンナトリウムとして5mg)健康成人男子(n=30)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出速度が同等であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

Figure 2-1 エベロリムの血漿中濃度推移に対する食事の影響



幾何平均値 (○: 空腹時, □: 高脂肪食摂取後, △: 低脂肪食摂取後)



幾何平均値 (○: 空腹時, □: 高脂肪食摂取後, △: 低脂肪食摂取後)