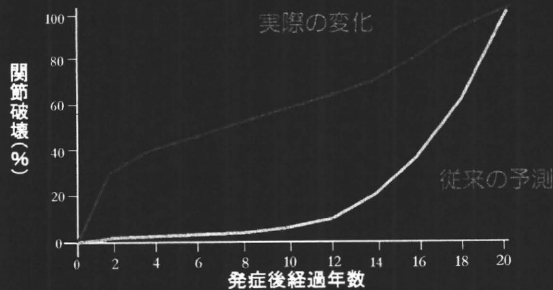


## RA早期にみられる関節破壊



Fuchs HA et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis with The first 2 years disease. J Rheumatology / 16(5): 585-591, 1989

## RA治療戦略の変化

- 早期から抗リウマチ薬（関節破壊抑制効果あり）を用いるべし。
- 疾患活動性がない場合や禁忌以外は抗リウマチ薬を試用すべきである。

## 有効な抗リウマチ薬の開発に 必要な事項

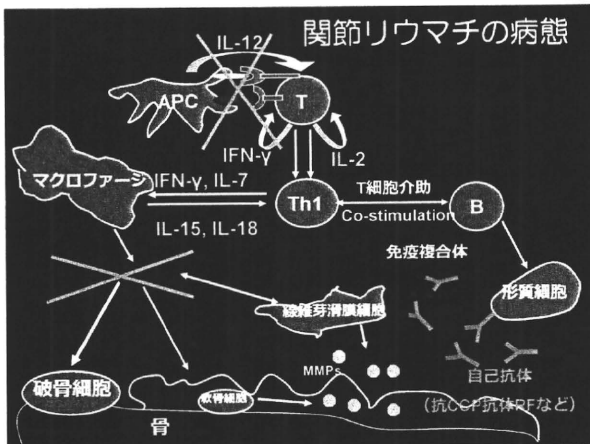
- 診断基準の統一性  
→ RA分類基準の策定（ACRによる改定分類基準）
- 病態の解明とその制御法に関する基礎的な研究  
→ サイトカイン等（IL-1、TNF、IL-6、CTL4lg、etc）標的分子の同定と治療介入法の開発研究
- 適切な薬効評価法の確立  
→ ACRコアセット作成、GOPの整備、そして治験プロトコルの正確な遂行による薬効の評価

## RAの診断基準

(米国リウマチ学会1987年)



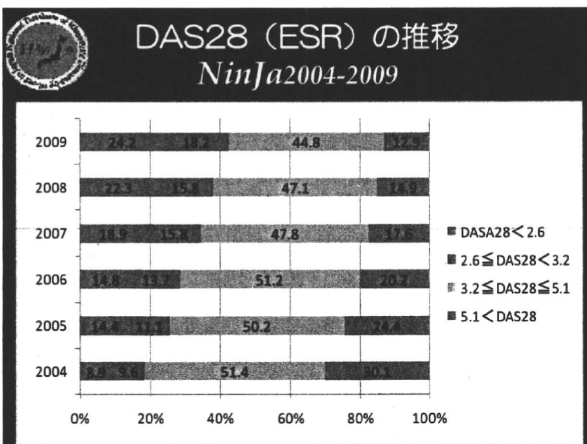
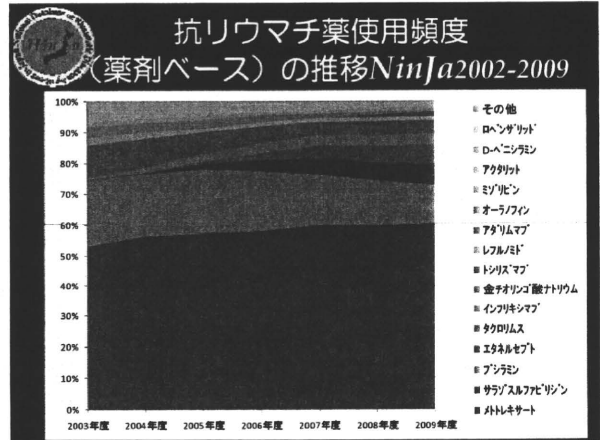
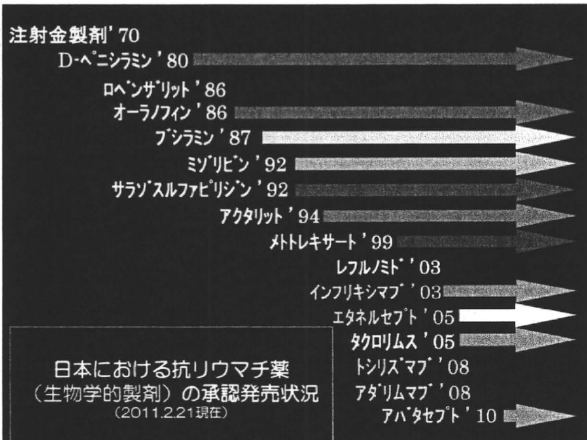
以上の7項目中、4項目以上を満たすものをRAと診断します



## ACR 改善基準 ACR20 / ACR50 / ACR70

1. 圧痛関節数 20,50,70%以上の改善
  2. 腫脹関節数 20,50,70%以上の改善
- 必須
- +
3. 以下の5項目のうち3項目以上が20,50,70%以上改善
    - 1) 患者による疼痛の評価
    - 2) 患者による疾患活動性の全般的評価
    - 3) 医師による疾患活動性の全般的評価
    - 4) 患者による身体機能評価
    - 5) 急性期反応物質
- 改善した患者%で薬効をあらわす

Arthritis Rheum 38 : 727, 1995



関節リウマチ治療における  
治験の役割

病因そのものは不明であるが、関節局所における病態が詳細に解明された結果、関節リウマチの病態形成に関与する細胞や生理活性物質の制御により治療が可能であることが治験により証明された。

治験による利益

- ・ 研究費の確保
- ・ 臨床レベルの向上
- ・ 被験者の疾患コントロール改善
- ・ 承認後、疾患治療に広く貢献

治験による不利益

- ・ さらに多忙になる

## 治験を推進するために必須なこと

- ・ 治験薬の開発状況
- ・ 適格被験者の人数
- ・ 治験環境の整備

## 治験環境の整備

- ・ 総患者数の確保→病診連携やHP発信が重要
- ・ CRC機能の充実→当院においては十分成熟
- ・ 治験用外来ブースの確保
- ・ 治験専門医師の配属

## 結語（治験に興味がある医師へ）

- ・ 治験には旬がある  
→常に全ての診療科に推進をお願いするものではない。
- ・ 新規治療法が検討されている時はチャンス  
→アンテナを張るべし。
- ・ 治験は経験、経験は履歴、履歴は治験依頼を呼ぶ  
→質のいい治験をすると、次々と依頼が来る（はず）。
- ・ 治験は経験がないから不安、面倒、時間がない  
→当院CRCの支えがあるので大丈夫。  
(治験手続き、被験者への説明、スケジュール管理、CRF作成、EDC入力等、大部分の作業を行っていただけます。)

治験は医師・患者・病院を  
進化させるツールでもある！

## GCP実地調査でNO!と 言われないカルテ

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 志賀 朋恵

## 本日の内容

- GCP実地調査とは
- 臨床試験データマネジメントについて
- 診療録の記載方法

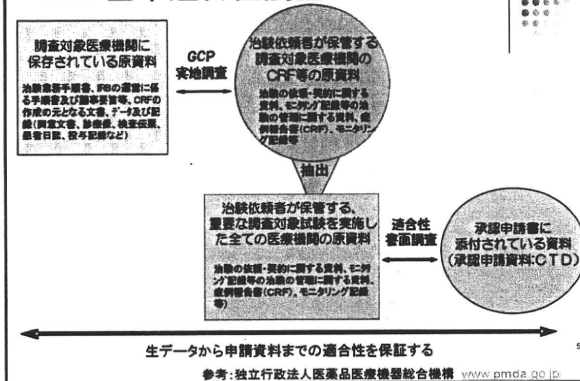
## GCP実地調査とは

- 薬事法
- 第14条第三項 第一項の承認を受けようとする物は、厚生労働省で定めるところにより申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならぬ。この場合において当該申請に係る医薬品又は医療機器が厚生労働省で定める医薬品又は医療機器であるときは、当該資料は厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。
- 第14条第五項 第二項第三項の規程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(既に製造販売の承認を与えられている品目との成分、分量、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能等の同一性に関する調査を含む。)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、当該品目に係る資料が同項後段の規程に適合するかどうかについての書面による調査又は実施の調査を行うものとする。

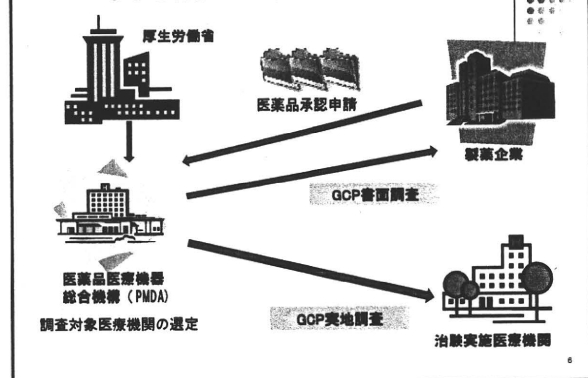
## 承認申請書に添付すべき資料の内容

左欄	右欄
イ 総括又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 総括又は発見の経緯に関する資料 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 2 製造方法 3 規格及び試験方法
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 2 加速試験 3 その他
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 2 副次的薬理・安全性薬理 3 その他
ホ 吸収、分布、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 生物学的同等性 7 その他の薬物動態
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、蓄積毒性その他の毒性に関する資料	1 単剤投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 がん原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績

## GCP基準適合性調査



## GCP実地調査の流れ



## 調査対象

- 製薬企業及び治験実施施設
- 治験実施施設の選定基準
  - ・新有効成分含有医薬品は4施設程度、それ以外の医薬品(追加効能等)は2施設程度
  - ・調査対象試験の中の重要な試験を実施し、かつ症例数の多い施設
  - ・GCP実施調査を過去又は最近実施していない施設

7

## 調査内容

- 医療機関の概要
- 治験審査委員会について
- 治験責任医師等について
- 治験の管理について
- 被験者への対応について
- 症例報告書

医薬品GCP適合性調査チェックリスト(医療機関用)

[www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/.../sigcplist\\_h.pdf](http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/.../sigcplist_h.pdf)

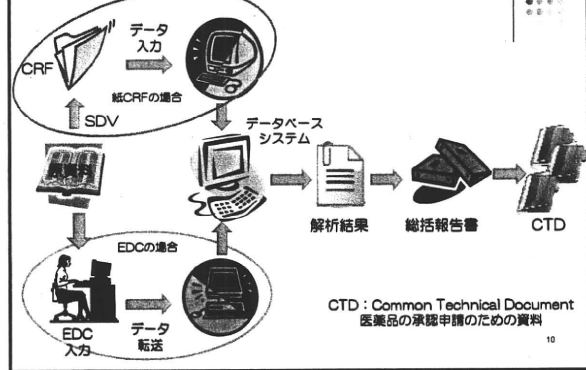
8

## 症例報告書

- ① 治験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成し、記名捺印又は署名(第47条第1項)
  - 原資料との整合性(照合・確認)  
矛盾がある場合は、理由を説明する記録を作成
- ② 症例報告書の記載変更又は修正一日付けを記載し、捺印又は署名[重大な変更・修正は説明記載](第47条第2項)
  - 適
  - その他( )
- ③ 治験責任医師は、治験分担医師が作成した症例報告書を点検し、内容を確認した上で、記名捺印又は署名(第47条第3項)
  - 適
  - その他( )

9

## 臨床試験データの流れ



10

## モニタリングとは

- Quality Control(品質管理)
- 治験が適正に行われることを確保するために、治験の進捗状況並びに治験がGCP及び治験実施計画書に従って行われているかどうかについて治験依頼者が行う調査(GCP第2条16)
- 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本基準を遵守して実施されていること、治験責任医師又は分担医師から報告された治験データ等が正確かつ完全に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すること(GCP第21条第1項)

11

## SDVとは

(Source Document Verification)

- 原資料との照合
- 直接閲覧

治験を評価する上で重要な記録や報告を、治験を依頼した製薬会社の担当者、病院の臨床試験審査委員会等が医療機関が保存する原資料(カルテなど)を照合、確認すること

12

## Data Management (DM)とは

臨床試験の流れの中のすべての段階で、良質なデータが得られるように、データ収集、確認、コンピュータによるデータ管理などを行うこと

「臨床試験の質の保証」

院内のデータマネジメントが重要

13

## 必要なデータとは？

- プロトコルの正確な理解
  - ・要求されるデータは？
  - ・試験の目的は？
  - ・主要評価項目は？
  - ・副次評価項目は？
  - ・有効性、安全性各々の解析対象集団の定義は？

14

## 原資料

- 被験者に対する治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与及び診療により得られたデータその他の記録をいう(GCP第2条第10項)
- 被験者に係る診療録、検査ノート、治験薬等の投与記録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す。具体的には、症例報告書の元となる文書、データ及び記録(病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投薬記録、自動計測の記録データ、保証付き複写又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び治験に関与する薬局、検査室、医療技術部門に保存されている記録等)をいうものである。(GCP第2条運用通知3)

15

## 診療録とは

【医師法第24条第1項】  
医師は、診療をしたときは、遅滞なく診療に関する事項を診療録に記載しなければならない。

【医療法第21条第1項】  
病院は、厚生労働省令の定めるところにより、次に掲げる人員及び施設を有し、かつ記録を備えて置かなければならない。  
九 診療に関する諸記録

【保健師助産師看護師法第42条第1項】  
助産師が分娩の介助をしたときは、助産に関する事項を遅滞なく助産録に記載しなければならない

16

## 診療録記載の一般的原則

- 情報共有できるようにするために
- 誰もが読める字で、多職種からも理解される用語を用いて、一般的に通用しない造語や符号等は使用しない
- 診察、指示、診断・診療を行った場合、遅延なく記載する。その結果や問題を把握して記録に残す(思考過程が明確になるように記載することに努める)
- 検査結果・所見と解析・分析の記録
- 記載者とその職種が判断できるように配慮

日本診療情報管理学会 www.jhim.jp HPより抜粋

17

## 診療録記載の一般的原則

- 開示請求の対象となる公的文書であることを踏まえて
- 必ず日付けを付して真実を正確に記載し、署名して記載者の責任を明確にする
- 行間や余白を残すことは推奨されない。訂正は、見え消しとし、追記は日付を明確に末尾に記載
- 予期せぬ出来事、意図しない事態が発生した場合は、事実を時系列的に正確に記載

日本診療情報管理学会 www.jhim.jp HPより抜粋

18

## 原資料の残し方について

【申請資料の信頼性の基準】(薬事法施行規則 第43条)

- 正確性
- 完全性・網羅性
- 保存性

電子上の書類については プラス

【ER/ES指針】

(医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について  
平成17年4月1日 薬食発第0401022号 厚生労働省医薬食品局長通知)

- 真正性
- 見読性
- 記録の保存性

19

## GCP信頼性調査の国際化

- すでに新薬の審査は国際化している
- ある施設では・・・  
グローバル法人からの企業監査受け入れ
- ある製薬会社では・・・  
PMDAが海外の治験実施施設および海外の現地法人に査察を行った。今後、FDAが日本の施設で査察を行う  
→PMDAは海外へ、FDAは日本へ



J-GCPだけでなくICH-GCPの審査・信頼性調査の要件に準拠した質が求められる

20

## ALCOACCEA

- FDA/EMAから求められている原資料の整備

*Attributable* : 帰属性(監査証跡)

*Legible* : 判読可能性

*Contemporaneous* : 同時性

*Original* : 原本性

*Accurate* : 正確性

*Complete* : 完全性

*Consistent* : 一貫性・一貫性

*Enduring* : 永続性・耐久性

*Available when required* : 利用可能性

21

## よい治験文書とは ALCOACCEA

*Attributable* : 帰属性(監査証跡)

誰がいつ記録したか分かるように、治験文書に署名および日付を記入すること。

*Legible* : 判読可能性

モニターまたは監査/調査担当者が文書を容易に判読かつ理解できること(元の記載内容を不明瞭にしてはならない)。

*Contemporaneous* : 同時性

データの記入は観察時に行うこと。記入は決して後日に行わないこと。

22

## よい治験文書とは ALCOACCEA

*Original* : 原本性

紙媒体であろうと電子媒体であろうと、最初に記録したものが原本であり、モニターまたは監査/調査担当者に対しては最初の記録を提示すること。

*Accurate* : 正確性

文書中の情報は正確であり、事実により裏付けられていること。

*Complete* : 完全性

症例報告書(または電子症例報告書)に使用されるのが情報の一部のみであっても、原資料の情報は完全であるようにすること。

23

## よい治験文書とは ALCOACCEA

*Consistent* : 一貫性・一貫性

原資料は論理的で他の記録と矛盾せず、かつ長期的に論理的矛盾がないようにすること。

*Enduring* : 永続性・耐久性

原資料の情報を記録する際、決して一時的な媒体を使用しないこと(感熱紙、ポストイット、鉛筆書きは不可)。

*Available when required* : 利用可能性

原資料は厳重に保護しなければならないが、モニタリング、監査および査察にいつでも利用可能であるようにすること。

24

## 質問事項

- カルテ、カルテシールの記載内容が訂正されている箇所がありますが、いつ誰が訂正したのですか？
- 登録票に記載された同意取得前の検査は、どのような目的で実施したのですか？
- 同意説明に要した時間はどのくらいですか？
- 被験者がどこの病院に通院していたかを把握していましたか？その情報をカルテに記載していましたか？
- 臨床検査異常値をAEとする判断基準は何ですか？

25

## 監査指摘事項より

➢ カルテに血圧値の修正が行われていましたが、誰がいつ修正を行ったか分かりませんでした。

➢ カルテ、カルテシールの記載内容が訂正されている箇所がありますが、いつ誰が訂正したのですか？

26

➢ 最初に記録した資料を原資料として保管していませんでした。  
➢ 自動血圧計からのデータ結果の打ち出しをカルテに記載後に廃棄していました。

➢ 原資料間に不整合が見られました。  
➢ 被験者コードリスト(被験者名)とカルテに不整合がみられました。  
➢ 心電図チャートの測定時刻とカルテに記載している測定時刻に不整合がみられました。

27

➢ 原資料に記載のないデータがありました。  
➢ 治験実施計画書で、血圧測定は坐位で行うことになっていますが、実際に坐位で行われたことがカルテで不明確でした。

➢ 監査時に患者日誌が紛失していました。  
➢ SDV時に、モニターは患者日誌を確認していましたが、監査時には確認できませんでした。

28

検査報告書に医師のサインがなく、医師が結果を確認しているか不明確でした。

検査結果報告書に対して、医師の結果確認に不適切な点が認められました。

ケース1: 検査報告書(日付の逆転)  
報告日: 13 AUG 2010  
医師署名日: 9 AUG 2010

ケース2: 検査報告書(月の記載ミス)  
報告日: 2 JUL 2010  
医師署名日: 2 JUN 2010

29

## 有害事象について (Adverse Event :AE)

- 治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候(臨床検査値の異常を含む)、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。(答申GCP 2-54)

30



## 有害事象

### カルテ記載の確認をしていたら

- 9/1 治験薬投与
- 9/10 投与翌日に発熱、咽頭痛あり。  
治験薬は継続中。  
ロキソニン 頓用で3回使用。
- 9/30 特に問題なし

どこが問題？  
不足な情報は？

31

## カルテ記載のもれに注意

- 有害事象の出現日の記載はあるが、消失日の記載はぬけてしまいがち
- 医師、CRCから積極的に情報収集し、記載を！  
記載漏れがあった場合、早めに担当者に確認し必要があれば追記依頼をするか、確認した事を記録

32

## 因果関係なしの理由

### 『倦怠感』

- × 軽度のため因果関係なし
- ○ 投与後7日に出現した事象で、治験薬の作用時間から判断しても治験薬との因果関係はなし

### 『不眠』

- × 1日で消失したため因果関係なし
- ○ 治験薬開始前からあった事象で、頻度、重症度に悪化はないため、治験薬との因果関係はなしと判断した

**理由がカルテから読み取れることが前提！**

33

## DCF (Data Clarification Form) クエリ(query)

- 依頼者のデータマネジメント部門が、報告されたCRFデータに不整合を発見した場合の修正、確認の依頼や、病名や有害事象名をコード化する際に、適切なコードを割り振るために必要な情報を治験実施機関に求める際に発行される照会事項のこと。

MedDRAコーディング  
報告事象名を世界共通のコードにおきかえる

34

目標は・・・

**誰が書いても、入力しても  
同じCRFができること**

35

## 引用・参考文献、参考URL

- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 [www.pmda.go.jp/](http://www.pmda.go.jp/)
- 日本診療情報管理学会 [www.jhim.jp/](http://www.jhim.jp/)
- 医薬品製造販売指針 2010 一般財団法人 レギュラトリーサイエンス学会 じほう
- CRCテキストブック 第2版第1刷 編集 臨床薬理学会 医学書院
- CRCのための臨床試験スキルアップノート 第1版第1刷 編集 中野重行 中原綾子 医学書院
- 臨床試験データマネジメント - データ管理の役割と重要性 - 第1版第4刷 監修者 大橋靖男 著者 辻井敦 医学書院
- CRCのための治験110番 Q&A 2010 監修 古川裕之 神谷晃 じほう
- GCP治験とモニタリングの基礎知識 第2版 西川隆 佐藤淳子 荒木二夫 昭和情報プロセス株式会社
- 看護記録および診療情報の取り扱いに関する指針、2005年、日本看護協会

36

平成22年度（医師対象）研修アンケート集計表（全施設集計） アンケート回収率：228/349 (65.3%)

開催日：月 日（ ）

アンケート数 228

I. 基礎情報（受講者の属性調査）

職名	性別		経験年数				
	男	女	1年未満	1～3年	4～6年	7～9年	10年以上
医師							
看護師							
薬剤師							
診療放射線技師							
臨床検査技師							
事務							
その他							
	63.6%	36.0%	10.5%	15.8%	14.5%	7.0%	51.3%
	46.1%						

II. 研修内容に関するアンケート

全体評価	講義内容			講義時間			講義難易度					今後も必要か									
	価値なし	価値少ない	価値有り	極めて価値有り	価値有り	価値少ない	どちらともいえない	どちらともいえない	多い	適当	少ない	難しすぎる	やや難しい	適当	やや易い	易すぎる	全く無駄	いかに必要無	いかに必要	必須	
価値なし																					
0.4%	3.9%	11.8%	68.4%	9.2%	71.5%	7.9%	4.4%	21.1%	64.9%	6.1%	0.9%	1.8%	24.1%	66.2%	3.1%	1.3%	0.4%	4.8%	46.1%	38.2%	4.4%

## 平成22年度 治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修 プログラム

日時:平成22年12月10日(金)

時間 (質疑応答含む)		内容	講師(敬称略)
9:45~10:10		受付	
10:10~10:20	10分	オリエンテーション	
10:20~10:25	5分	開催挨拶	国立病院機構本部 医療部 部長 梅田珠実
10:25~11:05	40分	治験・臨床研究の必要性と治験・臨床研究におけるNHOの目指す方向性	国立病院機構本部 臨床研究統括部 部長 伊藤 澄信
11:05~11:10	5分	休憩	
11:10~12:00	50分	審議のポイント(倫理的=被験者保護の視点)	慶應義塾大学医学部 感染制御センター 教授 岩田 敏
12:00~13:00	60分	昼食	
13:00~13:50	50分	治験・臨床研究倫理審査委員会と委員の役割	国立病院機構 大阪医療センター 院長 楠岡 英雄
13:50~13:55	5分	休憩	
13:55~14:45	50分	審議のポイント(科学的審査の視点)	国立国際医療研究センター 国際臨床研究センター 医療情報解析研究部 部長 新保 卓郎
14:45~14:50	5分	休憩	
14:50~16:30	100分	ワークショップ	
16:30~16:40	10分	閉会	

# Clinical trials with surprising outcomes

- 1 Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
- 2 Inotropic agents for congestive heart failure
- 3 Liberal v. restrictive red blood cell transfusions
- 4 Bone marrow transplant for breast cancer
- 5 Hormone replacement therapy

<http://www.wikipedia.org>

治験・臨床研究の必要性と  
治験・臨床研究におけるNHOの目指す方向性

国立病院機構本部総合研究センター  
臨床研究統括部・治験研究部  
伊藤澄信



# 薬害の歴史

- ・ サリドマイド 睡眠剤1958年1月20日に「イソミン」の名称で販売を開始 四肢の欠損症と耳の障害
- ・ スモン 整腸剤「キノホルム」 1967~8年の大量発生 中枢神経麻痺、末梢神経麻痺・感覚麻痺 薬事法の改正と副作用被害者救済制度の創設
- ・ ソリブジン 1993年9月の発売後1年間に15人の死者
- ・ 薬害エイズ 全血友病患者の約4割にあたる1800人がHIVに感染し、うち約400人以上がすでに死亡
- ・ 薬害ヤコブ病 ヒト乾燥硬膜 若年発症（通常60歳以下）で61名
- ・ 陣痛促進剤
- ・ MMR
- ・ クロロキン
- ・ イレッサによる間質性肺炎

# Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)

Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)

CASTは心筋梗塞後のventricular ectopyの抑制が突然死を減少させるという仮説のもと、無作為に抽出した患者を対象にencainideかflecainideかmorizizineによってventricular ectopyを抑制した群とプラセボ群について死亡率と罹患者率を比較した臨床試験。試験の終了を待たずしてencainideとflecainideは死亡率過剰により途中で中止された。

1498人の患者のうち857人を対象にencainideを試験し(encainide群432人、placebo群425人)、641人を対象にflecainideを試験した(flecainide群333人、placebo群318人)。その結果平均10ヶ月のフォローアップ後に死亡した89人の患者のうち59人は不整脈死(drug43:placebo5)、22人は不整脈以外の心疾患死(drug17:placebo5)、8人は心疾患以外による死亡(drug3:placebo5)であり、不整脈死以外の心疾患死のほとんどはショックを伴う急性心筋梗塞か慢性心不全によるものであった。

encainideとflecainideを内服した患者は対照に比し不整脈死か急性心筋梗塞再発後のショック死が過剰に起こる。

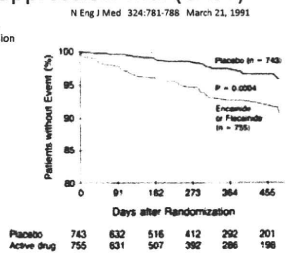


Figure 1. Actuarial Probabilities of Freedom from Death or Cardiac Arrest Due to Arrhythmia in 1498 Patients Receiving Encainide or Flecainide or Corresponding Placebo. The number of patients at risk of an event is shown along the bottom of the figure.

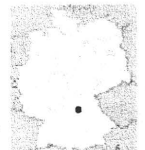
# ニュルンベルク綱領 (Nuremberg Code)

ドイツのニュルンベルクにて第二次世界大戦中のナチスによって行われた残虐かつ非人道的な人体実験を載く為、「ニュルンベルク裁判」が開かれた。

この判決に基づき、ナチスの人体実験に対する反省を踏まえ、1947年、人体を用いて試験を行う際に遵守すべき十項目の基本原則を定めた「ニュルンベルク綱領」が生まれた。

<被験者の自発的同意が本質的に絶対に必要>

ニュルンベルク(Nürnberg):ドイツ連邦共和国バイエルン州の郡独立市。人口50万人を超えるバイエルン州第2の都市。



# アラバ錠 安全性情報

sanofi aventis

アラバ錠を服用中の患者様へ

7年間7,143例のうち95例に間質性肺炎(1.33%)

海外とわが国で  
間質性肺炎の  
副作用の発現率に10  
倍以上の差(60倍)

海外の間質性肺炎の発現率は0.1%未満(70カ国で約40万人に使われ、間質性肺炎の全体の発現率は0.02%)

### ヘルシンキ宣言

「ニュルンベルク倫理綱領」採択後、世界医師会は、ドイツのナチスが犯した医療犯罪を憂慮して、医療における人道的目標に向けての医師の奉仕の宣言として最初の重要な宣言として1948年に「ジュネーブ宣言」を採択。

その後、一部修正されたのち、1964年にヘルシンキで開催された第18回世界医師会総会において、「ヘルシンキ宣言」が採択された。

<医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するもの>

最新版：2008年 ソウル改訂

日本医師会HPよりダウンロード可能  
(<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008j.pdf>)

### タスキギー事件

1932年～72年 米公衆衛生局が、アラバマ州タスキギーにおいて人体実験を実施

人体実験の目的：梅毒の進行過程の観察。

治療をしなればどうなるかを知るために実施。

米公衆衛生局が、貧しい黒人小作農夫600人(実験群:399人、コントロール群:201人)に梅毒を注射して梅毒の進行過程を観察した。無料で治療を受けられるとの宣伝で集められた600人の被験者は、「治療」の名の下に梅毒が注射された。

一般にペニシリンが治療に使われるようになった1950年代以降も、実験群の399人にペニシリンは使用されず経過観察された。

1972年 「ニューヨーク・タイムズ」の記事で報じられ、タスキギー梅毒人体実験は一般に知られるようになった。

1997年 クリントン米大統領は生存している被験者5人らをホワイトハウスに招き、正式に謝罪した



### ベルmont レポート (Belmont Report)

1974年、米国において国家研究法(National Research Act)が制定され、生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会 (the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research)で取りまとめられたガイドライン。研究と診療との区別、3つの基本的倫理原則についての検討、倫理原則の適用にあたっての覚え書きで構成されている。

<人を対象とする研究のための倫理原則とガイドライン>

#### A. 診療と研究の境界

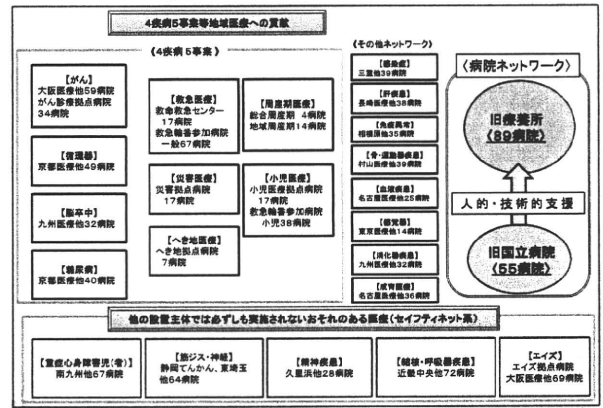
#### B. 基本的倫理原則

1. 人格の尊重 respect for persons
2. 善行 Beneficence
3. 正義 Justice

#### C. 適用

1. インフォームド・コンセント
2. リスク・ベネフィット評価
3. 被験者の選択

### 国立病院機構が提供する医療



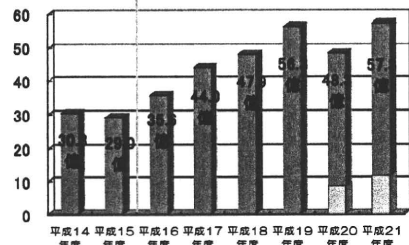
### 平成21年度独立行政法人評価委員会 国立病院部会 8月23日 個別項目に関する評価結果 集計表

評価項目	平成21年度評価結果					評価結果	理由
	A	B	C	D	E		
1. 診療事業：患者の利益に合った診療の提供	4	4	4	1	4	A	2
2. 診療事業：安心・安全な診療の提供	4	4	4	1	4	A	4
3. 診療事業：高い医療の提供	4	4	4	1	4	A	4
4. 診療事業：地域医療・連携による医療の提供	3	3	3	1	3	S	3
5. 研究開発事業	3	3	3	1	3	S	3
6. 教育研修事業	4	3	3	1	4	A	3
7. 総合的支援	4	4	4	1	4	A	4
8. 国際的な連携推進	4	4	4	1	4	A	4
9. 医療提供の質、中核施設による改善	4	4	4	1	4	A	4
10. 医療提供の質、中核施設以外の改善	4	4	4	1	4	A	4
11. 医療提供の質、中核施設以外の改善	3	3	3	1	3	S	3
12. 経営の効率	4	4	4	1	4	A	4
13. 経営の効率の改善、医療提供・診療改善、関連する改善	3	3	3	1	3	S	3
14. 人財の確保と育成、人材の確保	4	4	4	1	4	A	4

### 国立病院機構受託研究実績の年次推移

単位：円

#### 独法化



本部主導 (CRB含) 20年度：17.5%、21年度19.9%



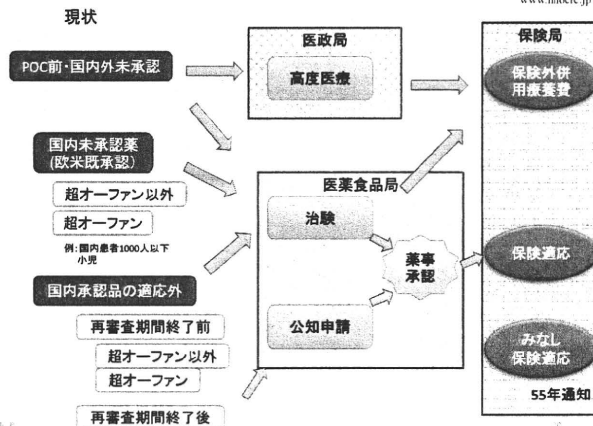
# 臨床研究デザイン研修会

科研費・厚生労働科研費  
がとれる研究デザインを作るために

臨床研究センター長、部長を指導者とする  
ワークショップ形式で開催

本部研修として22年9月に実施 1泊2日

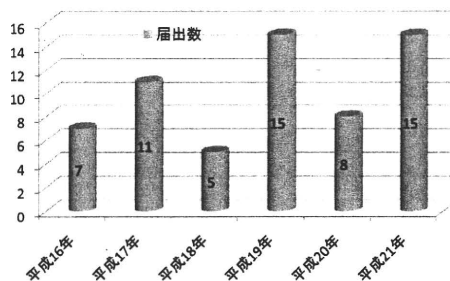
来年も  
実施予定



# 治験、臨床試験、疫学研究の違い

	治験 (治験 (適応外)	高度医療(適 応外)	自由診療(適 応外)	臨床試験 適応外の混合 診療 (適応内)	介入研究 (適応内)	疫学研究 疫学研究
法規制・指針 (臨床)	GCP (薬事法)			臨床研究に関する倫理指針(科研費を受けるなら)		疫学研究に關 する倫理指針
法規制(非臨床)	GMP GLP			規制なし		-
倫理審査	治験審査委 員会			倫理審査委員会		
モニタリング、監 査等	必要			必ずしも要さない		
保険診療	保険外併用 療養費制度	高度医療部分 を除いて保険 診療	なし	適応外を保険 で請求		保険診療
補償保険			必要			不要
被験者負担(保 険診療自己負 担分を除く)	なし	高度医療 部分自費	全額 自費	なし	なし	なし
治験・研究者、 計量者要件	届出 GCP	施設・医師・計 量者毎に審査		なし		
承認申請 資料	可			不可		

# 医師主導治験の推移



日本医師会治験促進センターで支援したのは18課題のうち承認は5品目6医薬品

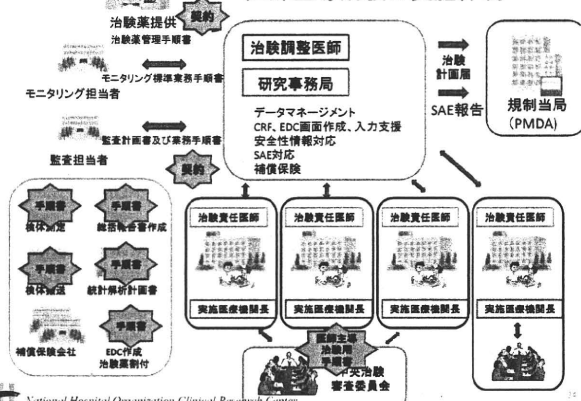
平成21年度独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 事業報告より

# NHO職員が主任研究者の医師主導治験

治験薬	治験薬 提供者	対象者	主任 研究者	事務局	モニタリ ング	監査
H5N1インフ ルエンザワ クチン(パト ナム株)	阪大ビケン	健康成人	神谷 斎	日本医師会治 験促進セン ター	日本医師 会治験促 進センタ ー	CROメディ ポート
	阪大ビケン 北里	健康小児		東京CRO (現日揮)	東京CRO (現日揮)	ビケン 東京CRO (現日揮)
タルク	ノーベル ファーマ	悪性胸水	坂 英雄	SMO (CRCジャ パン) + 名古屋医療セ ンター	MICメディ カル	MICメディ カル
H1N1インフ ルエンザ (十季節 性)	阪大ビケン	健康成人	庵原俊昭	NHO本部	NHO本部	北里
	北里	健康小児	伊藤達博	クリニカルラ スト+NHO東 京医療セン ター	クリニカル トラスト	EPS
	化血研 デンカ生研					

CRO・SMOなどが事務局 → 医療機関に事務局運営のノウハウが定着しない

# 医師主導治験の実施体制



# 医師主導治験のメリット

## Publication rightは 医師が持つ

+ cost, speed?

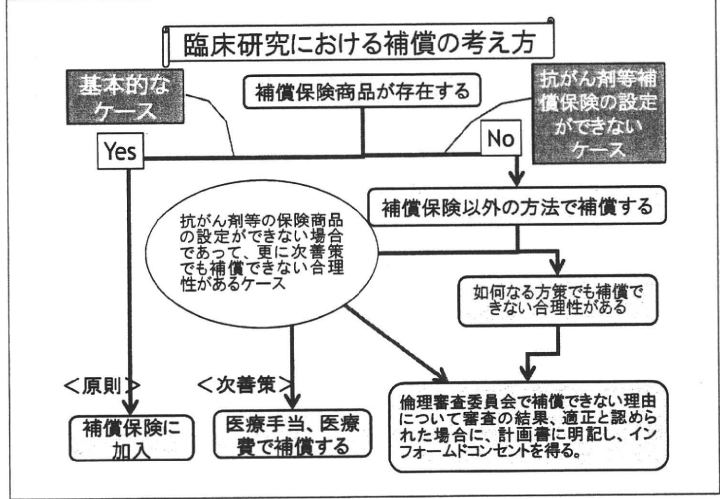
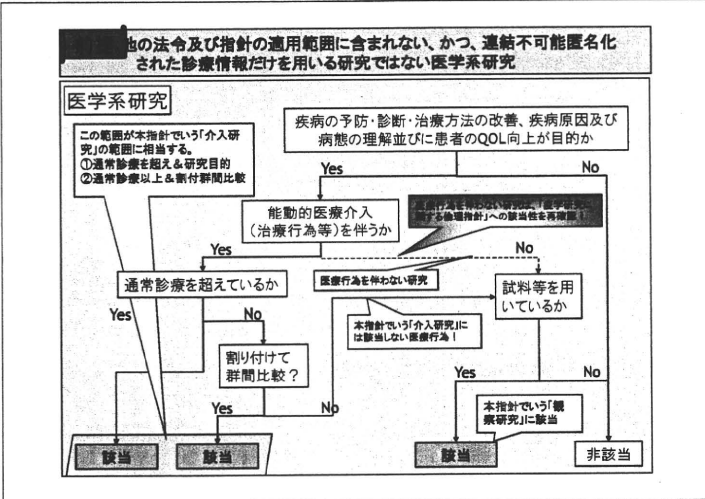
# 有害事象の因果関係判断

関連あり：  
有害事象が本臨床試験薬の使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由による可能性がほとんどない場合、あるいは時間的な関連性が示唆される場合。

有害事象が他の理由により合理的な説明が成り立たない場合、あるいは時間的な関連性が高く示唆される場合。

有害事象が本臨床試験薬の使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由が確定でない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合。

関連なし：  
その有害事象の発現と本臨床試験薬との因果関係があるとする妥当性がないもので、次のようなもの。  
本臨床試験薬以外の要因により明瞭な説明ができるもの  
(たとえば、手術部位からの機械的な出血)  
その有害事象と本臨床試験薬との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの  
起こり得ないもの  
(少なくとも本臨床試験薬の薬理作用からは絶対に起こり得ないと判断されるもの)  
と定義する。



臨床研究における補償(補償保険)

臨床研究指針			
	医薬品・医療機器	優遇性	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		優遇性を伴う	補償の有無の説明
		優遇性を伴わない	

- 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、必ずしも義務づけられるものではない。
- 医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用被害救済制度については、その適用の可否が事後的に判定されるものであるため、あらかじめ講じることが求められている補償の措置には該当しない。
- 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。
- 補償は金銭的なものに限定されるものではなく、医療給付という形態のものもあり得る。
- 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、医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完可能と考えられ、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

# 臨床研究保険の照会先

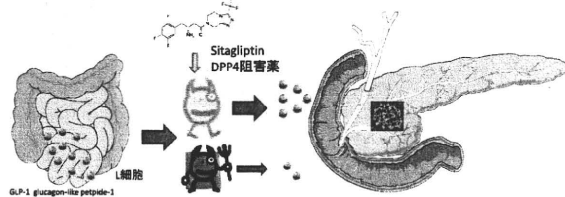
事項	会社名	東京海上日動火災 保険株式会社	三井住友海上火災 保険株式会社	株式会社 損害保険ジャパン
照会先の名称	アクティブ・ 保険センター	三井住友海上火災 保険株式会社 公務 第二部営業第一課	株式会社損害保険 ジャパン 営業開発第二部 第二課	
電話番号	03-3841-1201	03-3259-3017	03-3349-4034	
FAX番号	03-3841-1202	03-3293-8609	03-3348-4623	



国立病院機構本部主導臨床研究  
DPP4阻害薬による膵β細胞保護効果の検討

www.nhocrc.jp

Dipeptidyl peptidase IV



GLP-1 glucagon-like peptide-1

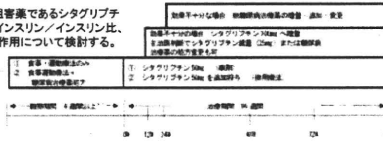
臨床試験の目的

2型糖尿病患者を対象とし、DPP-4阻害薬であるシタグリプチンを投与した際の有効性およびプロインスリン/インスリン比、C-ペプチドを指標とした膵β細胞保護作用について検討する。

試験デザイン

多施設共同試験(52NHO病院)

目標症例数  
1,200例



National Hospital Organization Clinical Research Center

国立病院機構本部指定臨床研究(医師主導治験)  
パーキンソン病に合併する精神症状に対する塩酸ドネペジルの有用性:  
多施設共同プラセボ対照二重盲検試験

www.nhocrc.jp



背景と目的

パーキンソン病患者の2割程度に生じる精神症状(幻覚、譫妄など)は脳内アセチルコリンの低下が生因と考えられている。塩酸ドネペジル(アリセプト®)の適応外使用により、精神症状の発現が予防できるかをプラセボ対照試験で検証する。

目標被験者数

プラセボ群100名、塩酸ドネペジル群100名

観察期間

最長96週間

アーテン等で譫妄が↑

プラセボ等の提供ならびに試験結果で有効性が証明された場合の承認申請についてはエーザイ株式会社が引き受けていただけた(2011年1月より開始予定)。

National Hospital Organization Clinical Research Center

将来

新しい治療法の開発  
医療の質の向上  
医療政策の提言へ

未承認医薬品解消のための治験の推進  
診療情報分析を通じた医療の質の向上  
臨床評価指標の策定・政策医療の検証・医療政策立案に貢献  
国立病院の診療機能の可視化

現状

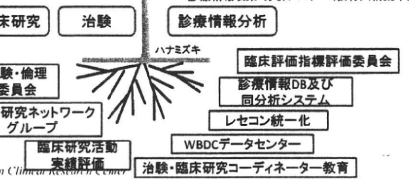
標準医療の提供

国の要請による臨床試験  
H1N1ワクチン成人治験  
H1N1ワクチン安全性の研究  
H1N1ワクチン小児治験

治療の実施  
19~21年度に承認された268品  
目的のうち57.5%にNHOが参画

臨床評価指標の計測  
診療情報収集・分析システム(仮称)(構築中)

基盤



National Hospital Organization Clinical Research Center

### 審議のポイント (倫理的=被験者保護の視点)

慶應義塾大学医学部感染制御センター  
岩田 敏

### 本日も話している内容

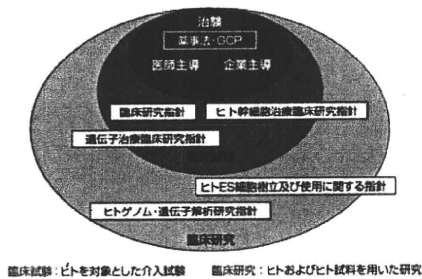
- 臨床研究・臨床試験・治験とは
- 臨床研究・治験の倫理性
- 事例:小児の治験における同意説明文書

### 臨床研究・臨床試験・治験とは?

### 臨床研究・臨床試験・治験とは?

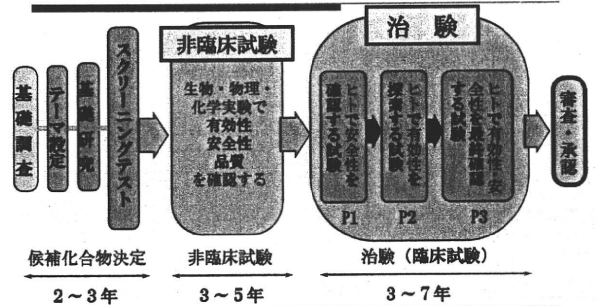
- 臨床研究 (Clinical Research/Study)  
臨床と結びついた医学研究全体
- 臨床試験 (Clinical Trial)  
薬剤・手術・放射線などのあらゆる治療法や  
診断法・予防法・看護技術などの評価の目的で  
行われるヒトを対象とした臨床研究
- 治験 (Registration Trial)  
新薬・医療機器等の製造販売の承認を得るた  
めに行われる臨床試験(企業主導、医師主導)

### 臨床研究・臨床試験・治験とは?



臨床試験: ヒトを対象とした介入試験 臨床研究: ヒトおよびヒト材料を用いた研究

### 医薬品開発のすじみち



**GPSP (Good Post-marketing Study Practice) における製造販売後調査**

- 製造販売直後調査
- 使用成績調査
- 特別調査
- 製造販売後臨床試験

7

**臨床医として知りたい新薬のデータ**

- 治験から分かる臨床データ
  - 適応疾患に対する有効性(代替エンドポイント)
  - 至適用法・用量, PK-PD
  - 比較的頻度の高い副反応に関する安全性情報
  - 問題となる副反応を予測する糸口
- 製造販売後から知りたい臨床データ
  - 適応疾患に対する有効性(真のエンドポイント)
  - 併用による有効性, 安全性
  - 頻度の低い副反応に関する安全性情報
  - 使用実態下での相互作用

8

**治験では**

- 第 I 相試  
が承認申  
効性と安
- 経済  
時
- 薬剤によ  
ントを治  
ドボ
- ...

**高血圧の薬の場合**

新薬の申請から承認までの期間  
 1993年: 27ヶ月  
 VS  
 2001年: 14ヶ月

承認後に市場から回収される薬剤  
 1993~1996年: 1.56%  
 VS  
 1997~2001年: 5.35%

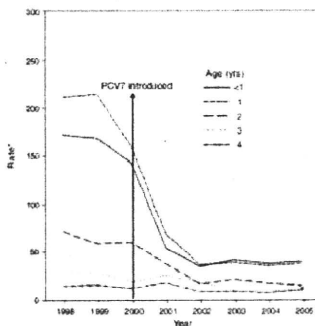
(Fontanarosa PB. JAMA. 2004)

**製造販売後では**

- 代替エンドポイントにより評価された有効性が真のエンドポイントに反映されているかの検証(長期間の大規模臨床試験、サーベイランス)

10

FIGURE 1. Changes in incidence rate\* of invasive pneumococcal disease (IPD) among children aged <5 years before and after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), by age and year—Active Bacterial Core surveillance, eight states, 1998-2005



**PCV7開始後の5歳未満の小児におけるIPD罹患率の推移**

Total: 77% reduction  
 IPD罹患率は、1歳児及び1歳未満の乳児において特に著明に減少した

\* Per 100,000 population. California (one county); the state of Connecticut, Georgia (20 counties); Maryland (six counties); Minnesota (seven counties); New York (seven counties); Oregon (three counties); and Tennessee (four counties).

CDC-MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Feb 15;57(6):144-8.

**製造販売後では**

乳児、発熱児へのデオフィリン投与によるH1N1  
 NSAIDsとキノン系薬の併用によるH1N1  
 マクロライド系薬とデオフィリンの相互作用  
 マクロライド系薬とテルフェナジンの相互作用  
 カルバペネム系薬とバシルロ酸の相互作用

- 使用実態下での様々な症例に対する使用や併用による副反応、相互作用の検出

12

## 育薬とは

- 治験により薬の候補が新薬に…
- 製造販売後の試験や調査により得られた情報により、新薬から熟薬に…
- さらに薬の改良、開発に活かされる



13

## 臨床研究・治験の倫理性

14

## 臨床研究・治験の倫理性（1）

### 生命倫理に関する代表的な規範

- ヒポクラテスの誓い
- ジュネーブ宣言
- ヘルシンキ宣言
- リスボン宣言

15

## 臨床研究・治験の倫理性（2）

### □ ヒポクラテスの誓い

私は自分の能力と判断に従い、医術の療法を病める人を助けるために用いますが、決して人を傷害したり、悪いことをする考えでは用いません。

また、たとえ頼まれても有害なものを誰かに投与したり、そのようなことをするようにと誰かに指示したりもしません。

16

## 臨床研究・治験の倫理性（3）

### □ ジュネーブ宣言

- 1948年9月、スイス、ジュネーブにおける第2回世界医師会総会で採択
- 1968, 1983, 1994, 2005, 2006年修正

医師として心得ておくべき道を示している

17

## 臨床研究・治験の倫理性（3）

### □ ジュネーブ宣言(抜粋)

医師として心得ておくべき道を示している

- ・ 私は、患者の健康と利益を常に最優先の関心事とする。
- ・ 私は、患者の尊厳を尊重し、患者の同意なくしては、患者の身体に介入しない。
- ・ 私は、患者のプライバシーを保護し、患者の秘密を保持する。
- ・ 私は、患者の利益を最優先とし、患者の利益を損なうような行為をしない。
- ・ 私は、患者の利益を最優先とし、患者の利益を損なうような行為をしない。

インフォームド・コンセントの考えが見られない

18