

**国立病院機構のEBM推進のための大規模臨床研究** NHO独自研究

年度	研究種別	研究対象例数(症例数)	研究デザイン
18年度	1 重症呼吸(重症以上)に対する肺動脈圧測定に関する研究(呼吸器科)	666例	前向きコホート
	2 糖尿病性網膜症発症抑制のための眼底画像解析技術の確立	489例	前向きコホート
	3 高度不安障害患者の臨床経過に関する多施設共同研究	310(症例)	前向きコホート
	4 糖尿病性腎臓病におけるインテンシブ療法の影響について	5216(症例)	前向きコホート
	5 糖尿病に対する治療法の確立に関する研究	2739(症例)	前向きコホート
19年度	6 人工呼吸器装着患者の呼吸器感染と菌血症の発生率に関する研究	223+12(症例)	後ろ向きコホート
	7 糖尿病性腎臓病microalbuminuriaに関する大規模前向き研究	97例	前向きコホート
	8 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	1,999(症例)	前向きコホート
20年度	9 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	43例	前向きコホート
	10 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	1218(症例)	前向きコホート
21年度	11 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	41例	前向きコホート
	12 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	1,180+645+46(症例)	前向きコホート
	13 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	99例	前向きコホート
22年度	14 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	2,211(症例)	前向きコホート
	15 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	51例	無作為化比較試験
23年度	16 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	214例	無作為化比較試験
	17 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	49例	無作為化比較試験
24年度	18 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	14例	無作為化比較試験
	19 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	1188(症例)	前向きコホート
25年度	20 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	44例	前向きコホート
	21 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	1411(症例)	前向きコホート
26年度	22 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	48例	前向きコホート
	23 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究	714(症例)	前向きコホート
27年度	24 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究		無作為化比較試験
	25 糖尿病性腎臓病の進展を遅延させるための介入研究		無作為化比較試験

National Hospital Organization Clinical Research Center H23.9.1現在

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

Diagnosis: Diabetes Mellitus

**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。

**主要評価項目**  
治療開始48週時のプロインスリン/インスリン比の変化量

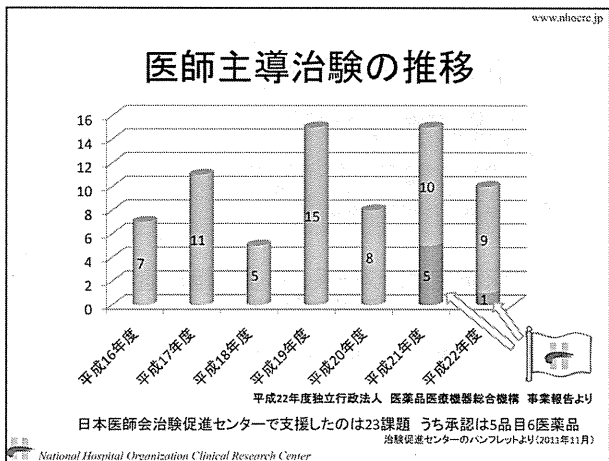
**試験デザイン**  
多施設共同試験(52 NHO病院)

**実施期間**  
2009年12月～2013年6月30日  
(被験者登録締め切り2011年3月31日)

**目標症例数**  
1,200例

**被験者登録: 557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

**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、錯覚など)は脳内アセチルコリンの低下が主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。

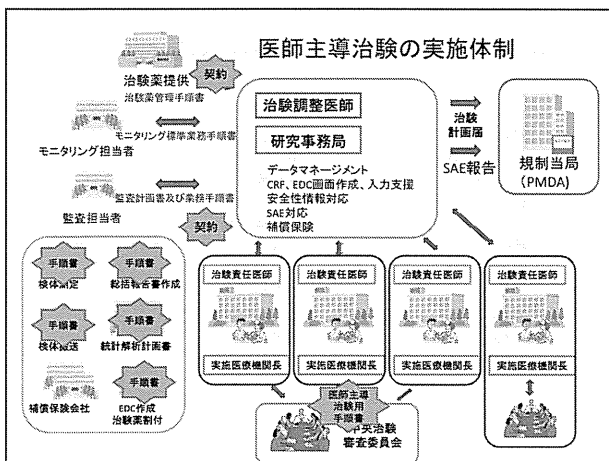
**目標被験者数**  
プラセボ群71名、塩酸ドネペジル群71名

**観察期間**  
プラセボ等 最長96週間

**アーツ等で読者が↑**

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(2011年2月より開始)。

National Hospital Organization Clinical Research Center



**医師主導治験のメリット**

**Publication rightは医師が持つ**

+ cost, speed?

National Hospital Organization Clinical Research Center

### プレパネミックワクチンに関する平成23年度臨床研究 概要

沈黙インフルエンザワクチンH5N1を用いたパネミック対応（異種株連続接種によるパネミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果）の研究

**背景**  
 平成22年度まで4回5回ワクチンに関する臨床研究の結果から、以下の理由が示唆された。  
 ①ベトナム株、インドネシア株、アフリカ株、チンハイ株による基礎免疫誘導効果を確認。（有効性発現に差異あり）  
 ②インドネシア株、アフリカ株、チンハイ株による追加免疫効果を確認。（有効性発現に差異あり）  
 ③同時接種による効果を確認。（同時2回接種後では得られなかった）  
 ④安全性に関しては、20年度の完全性研究1000人に1人以上の発熱で出現する副反応を認め、などと評価することが確認

**目的**  
 ①1回接種と2回接種後、追加接種した際の基礎免疫誘導効果並びに交叉免疫性を確認し、パネミック株出現時に備え、追加接種に対して免疫誘導が可能な可能性を探る。  
 ②1回接種後、半年して同時接種による基礎免疫誘導効果（事前接種量の少量化）の可能性を探る。  
 ③接種の接種の異なる組み合わせによる安全性の検証

**1) 異種株連続接種試験**  
 ② 初期接種単回接種試験

**3) 安全性確認試験**  
 ④ 追加接種試験

**ワクチン接種後の免疫応答**

### 理化学研究所との連携

文部科学省 厚生労働省  
 (独)理化学研究所 (独)国立病院機構

理研のシーズをNHOが臨床応用

日本版NIH構想  
 理化学研究所と国立病院機構  
 死の谷を越える最強のコラボレーション

千葉大学から高度医療として承認

### 国立病院機構における臨床研究の成果

業績発表等（論文・発表数、ポイント）

区分	平成20年度	平成21年度	平成22年度
英文原著論文	1,320	1,388	1,639
上記に係るインパクトファクター	3,255	3,435	4,541
和文原著論文	1,611	1,545	1,545
和文総説	1,812	1,793	2,108
国際学会発表	640	789	860
国内学会発表	11,156	14,057	15,585

※「インパクトファクター」とは、特定の1年間において、ある特定雑誌に掲載された論文が平均的にどれくらい頻りに引用されているかを示す尺度であり、一般にその分野における雑誌の影響度を表す指標とされている。

### 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21年から毎年9月に実施 1泊2日

来年も実施予定

### NHO研究ネットワークグループ

【がん】 大阪医療圏59病院	【感染症】 三重他59病院	【腎臓部】 東京医療圏14病院	【血液疾患】 名古屋医療圏24病院	【消化器疾患】 九州医療圏32病院
【循環器】 京都医療圏45病院	【皮膚疾患】 名古屋医療圏35病院	【骨・運動器】 村山医療圏40病院	【呼吸器疾患】 滋賀中央他65病院	【外科・麻酔科】 大阪医療圏38病院
【脳卒中】 九州医療圏32病院	【感染症】 京都医療圏40病院	【免疫薬学】 相模原圏35病院	【肝疾患】 長崎医療圏40病院	【経営管理】 西園がん他22病院

他の設置主体では必ずしも実施されないおそれのある研究（セーフティネット）

【重症心身障害児(者)】 南九州他59病院	【神経・感染症】 静岡でんかん、東埼玉他64病院	【精神疾患】 久里浦他26病院	【エイズ】 大阪医療圏21病院
--------------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------

2011年3月31日

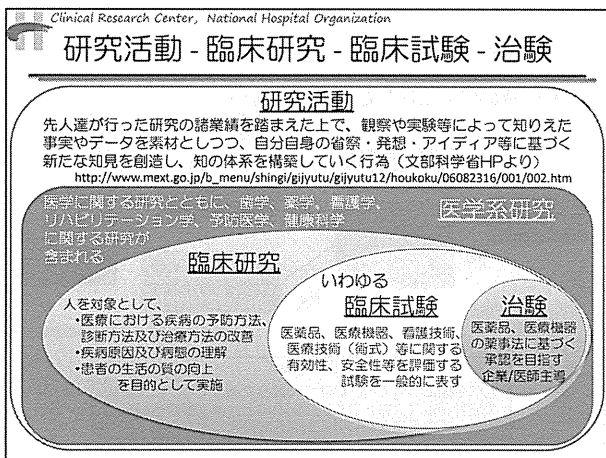
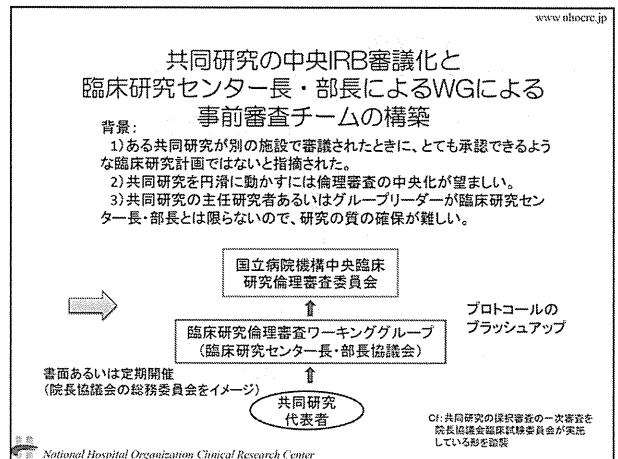
### 平成23年度NHOネットワーク共同研究課題

研究分野別課題数

がん(呼吸器)	4	感覚器	5
がん(消化器)	0	骨・運動器疾患	2
がん(一般)	2	免疫異常	8
循環器	3	血液疾患	5
脳卒中	2	呼吸器疾患	6
精神疾患	1	肝疾患	5
神経・筋疾患	8	消化器疾患	0
感染症	3	外科・麻酔科	1
成育医療	5	重症心身障害児(者)	4
エイズ	4	経営管理	2
糖尿病	8	多施設共同研究	4
		合計	82

平成23年度 NHOネットワーク共同研究課題等の採択課題数

採択課題の種別	領域	新規		22年度		22年度		22年度	
		申請数	採択数	申請数	採択数	申請数	採択数	申請数	採択数
共同研究	EBM介入研究	15	5	1	4	2	1		
	EBM情報研究	11	1	4	0	0	0		
	EBM臨床	26	6	5	1	1	4		
	がん(呼吸器)	9	1	3	2	1	4	2	1
	がん(消化器)	2	0	0	2	1	2	0	0
	がん(一般)	5	1	0	1	1	1	1	4
	循環器	6	1	0	7	6	8	2	1
	脳神経	2	0	0	3	3	1	2	1
	精神疾患	1	0	0	4	3	6	1	1
	神経・筋疾患	11	1	4	2	2	1	7	6
	感染症	1	0	2	8	7	5	3	3
	皮膚医療	4	1	2	3	3	1	4	3
	エイズ	3	2	1	1	1	1	2	1
	糖尿病	3	1	3	5	4	2	8	5
	認知症	5	2	2	5	1	2	3	1
	骨・運動器疾患	7	1	0	5	5	4	1	1
免疫学	5	4	3	4	4	3	5	2	
血液学	6	2	3	0	0	1	5	4	
呼吸器疾患	4	1	2	1	1	1	5	4	
許容性	3	1	1	4	3	4	4	3	
消化器疾患	2	0	0	1	1	0	0	1	
外科・産科	1	0	0	3	2	10	1	1	
遺伝心身障害	5	1	2	6	5	2	4	3	
認知症	8	1	1	0	1	1	1	0	
多施設共同研究	8	1	0				3	2	
共同研究 合計	96	22	29			66	52	62	
新規採択率			23%(22年度28%)					22年度最終89.8%	

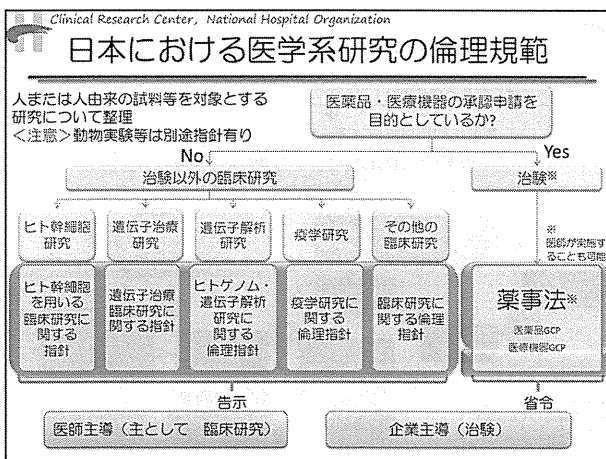


www.nhoocr.jp

### 治験、臨床試験、疫学研究の違い

	治験		臨床試験				疫学研究
	治験 (適応外)	高度医療 (適応外)	自由診療 (適応外)	適応外の混合診療	介入研究 (適応内)	観察研究	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 (科研究を受けるなら)				観察研究	疫学研究に関する倫理指針
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 優遇費制度	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	なし
施設・研究者、計画書申請	届出 GCP	施設・医師・計 画書等に審査	なし				
承認申請 資料	可	不可					

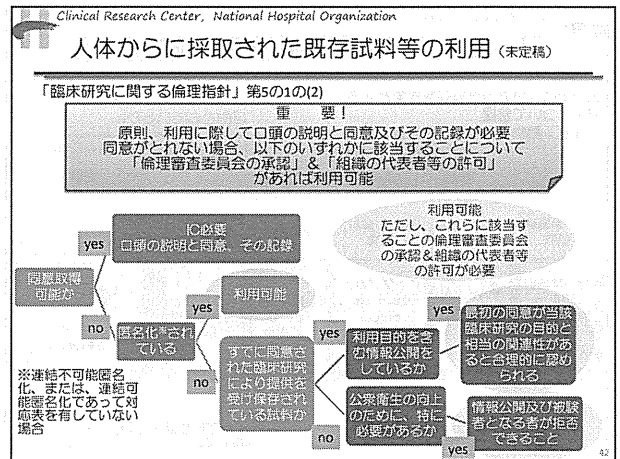
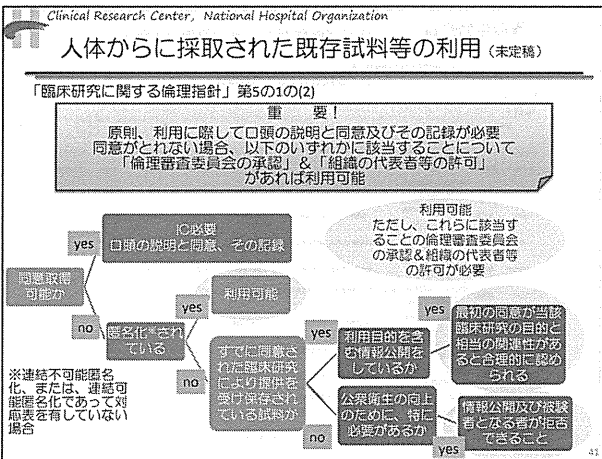
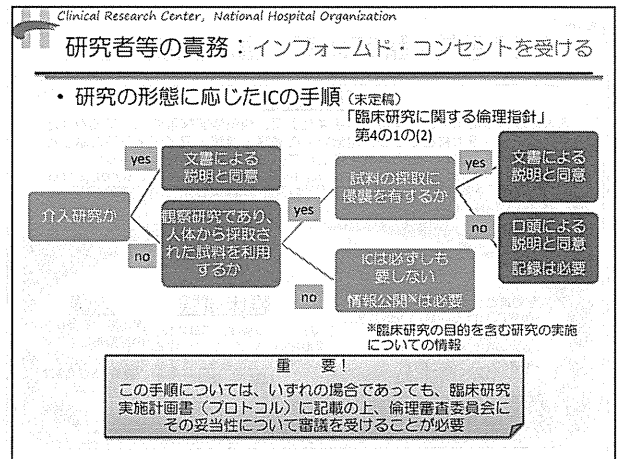
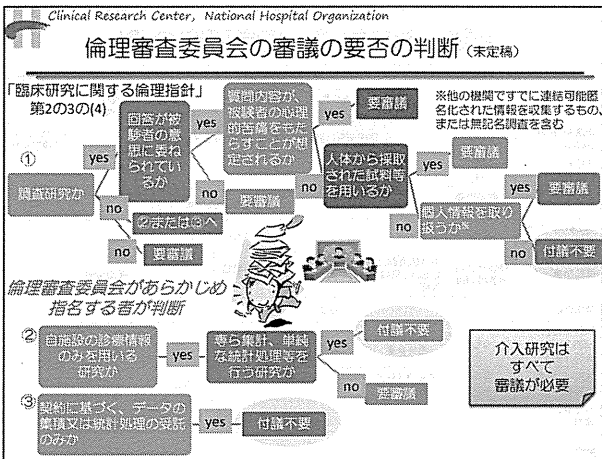
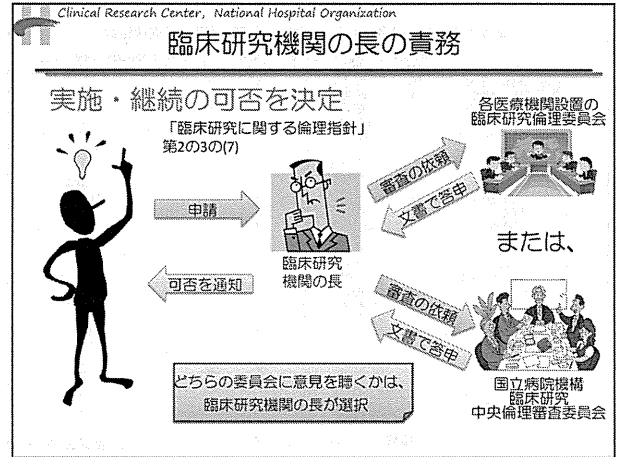
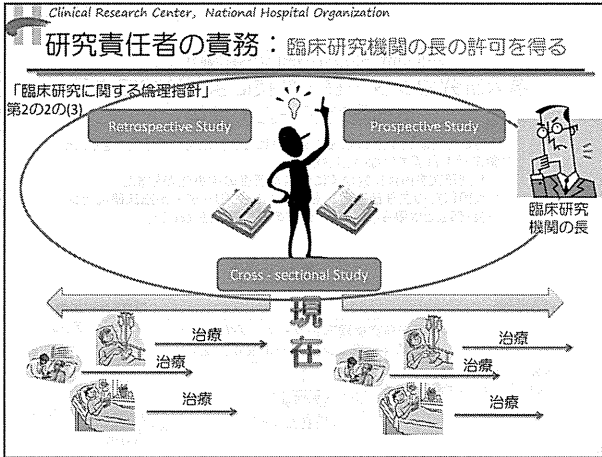
National Hospital Organization Clinical Research Center

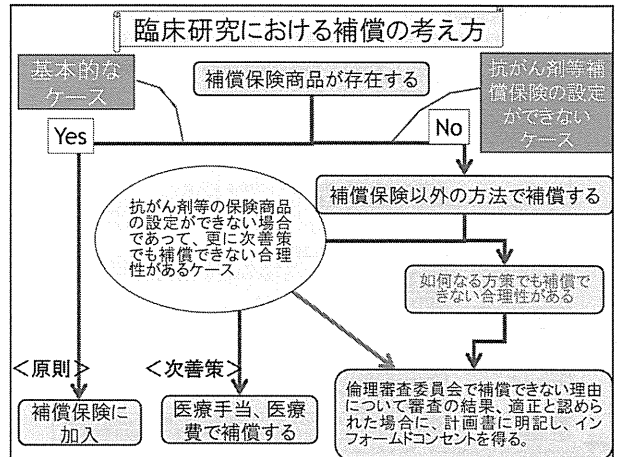
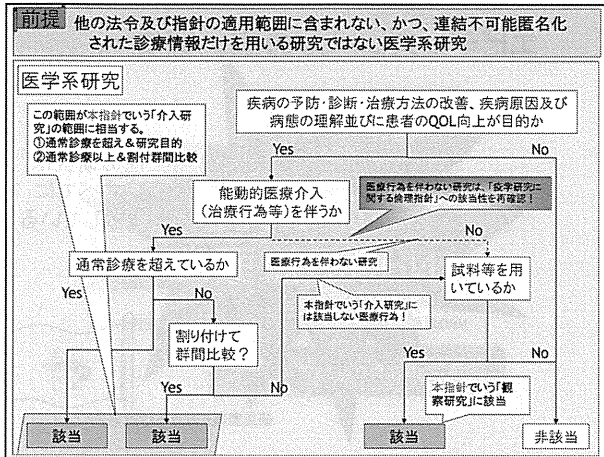


厚生労働省 臨床研究倫理審査委員会報告システム

臨床研究倫理審査委員会検索

報告年度	報告月	報告日	報告機関	報告種別	報告内容	報告種別	報告内容	報告種別	報告内容
1997/12	12月	12月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/01	1月	1月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/02	2月	2月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/03	3月	3月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/04	4月	4月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/05	5月	5月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/06	6月	6月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/07	7月	7月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/08	8月	8月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/09	9月	9月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/10	10月	10月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/11	11月	11月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験
1998/12	12月	12月15日	国立病院機構中央臨床研究倫理審査委員会	治験	治験	治験	治験	治験	治験





**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	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	

- 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、あらかじめ請願す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ずることにより実質的に補償可能と考えられ、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	

National Hospital Organization Clinical Research Center

**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現実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と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確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(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ものと判断されるもの)と定義する。

National Hospital Organization Clinical Research Center

**因果関係判断基準の例**

下記条件は、因果関係を判断する際利用するもので、これらの判定条件と各基準(該当する項目数または程度)の相互関係が強いほど、治験薬が有害事象を引き起こした可能性が高い。

【判定条件】	患者が実際に治験薬に曝露したという事実の有無: 信頼できる記録の記録、信頼できる観察記録、信頼できる記録
時間的関連性	有害事象の発現と、治験薬の投与との時間的関連性に矛盾はないか? 有害事象の発現のタイムラインは、治験薬の投与と一致しているか? 矛盾がないか?
原因の合理性	有害事象発現の病態が、治験薬以外の要因(基礎疾患、他の薬剤/ワクチン、あるいは他の病態)で説明できないか? 下位病態は、因果関係を判断する際に利用可能。
投与中止(寛解) Dechallenge	治験薬投与中止または減量したか? 投与中止(寛解)で有害事象が消失または改善したか? → 「はい」の場合を投与中止(寛解)陽性とする。「いいえ」の場合を投与中止(寛解)陰性とする。注: この判定条件は以下の場合適用されない。(1) 有害事象の発現が死または永続的な障害の場合 (2) 重症度の高い有害事象の場合 (3) 有害事象が治験薬の投与にもかかわらず消失/改善した場合 (4) 併投薬の投与の場合
再投与試験 Rechallenge	治験薬を再投与したか? 再投与で有害事象が再発したか? → 「はい」の場合を再投与試験陽性とする。「いいえ」の場合を再投与試験陰性とする。注: この基準は以下の場合適用されない。(1) 有害事象の発現が死または永続的な障害の場合 (2) 重症度の高い有害事象の場合 (3) 併投薬の投与の場合 (4) 有害事象が治験薬の投与に際して再投与が許される場合、あるいは治験薬の再投与が患者にさらなる重大な危険性をもたらす場合は、再投与はあらかじめ治験医および治験管理委員会の事前承認を受けなければならない。
治験薬のプロファイロとの適合性	有害事象発現パターンは、治験薬または関連薬の薬理学的または毒性学的なこれまでの知見と一致するか?

National Hospital Organization Clinical Research Center

**【因果関係判断】**

www.nhoecr.jp

治験担当医師は、上記の判定条件を考慮した上で臨床判断に最善を尽くし、症例報告書にその因果関係の判定を記載する。  
以下の基準を手引きとして用い、1つを選択する(治験薬との因果関係を示す判定条件のすべてに適合していなければならないということではない)。

関連あり (因果関係を否定できない) ; 治験薬との因果関係に合理的な可能性がある。 治験薬に曝露した事実がある。治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的である。有害事象は、他の要因 (他剤や併用薬等) より治験薬が原因であるという説明の方が合理的。 さらには以下の基準に区分する。
確実にあり (Definitely related)
たぶんあり (Probably related)
どちらともいえない (Possibly related)
関連なし (因果関係を否定できる) ; 治験薬との因果関係に合理的な可能性がない。 治験薬の投与を認めた事実がない。または、治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が認められない。または、他に有害事象発現の原因となる明確な要因がある。(有害事象を伴わない過量投与も「関連なし」とする)
考えにくい (Probably not related)
確実になし (Definitely not related)



National Hospital Organization Clinical Research Center

エビデンスレベルの高い研究へ

観察研究  
臨床研究を  
NHOの旗頭に

企業治験はあきらめず  
NHOが実施する臨床研究は  
企業治験はあきらめず  
NHOが実施する臨床研究は  
企業治験はあきらめず  
NHOが実施する臨床研究は

研究実績がなければ認定されない

## 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

楠岡 英雄

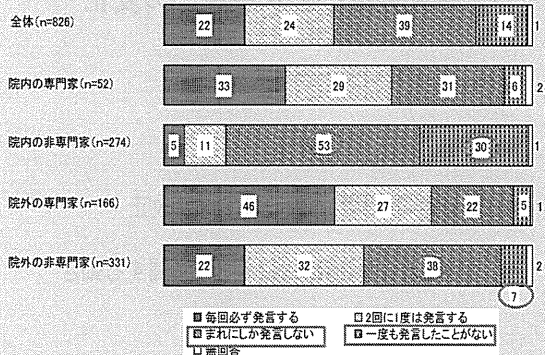
2011.12.08

## 治験・臨床研究倫理審査委員研修の経緯

治験を実施する人材に関する現状調査  
「新たな治験活性化5ヶ年計画」策定のため実施  
報告書：平成18年10月

IRB委員826名より回答。4割が「院外の非専門家」

## 審議の際の意見・質問の頻度 (%)



## 発言しない理由

	事前に疑問点を提出し、解決できている	質問や意見が思い浮かばない	自分の役割がわからない	病院や研究者に遠慮がある	会議そのものが発言しにくい雰囲気である	その他	無回答
院内の専門家 (n=19)	37	37	5	5	5	21	0
院内の非専門家 (n=225)	16	52	8	10	2	24	4
院外の専門家 (n=45)	24	24	7	18	0	44	4
院外の非専門家 (n=148)	15	36	3	11	3	47	4

## 新たな治験活性化5カ年計画

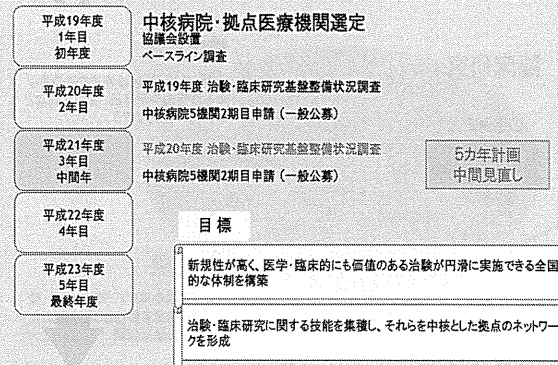
### Ⅱ. 治験・臨床研究の活性化の課題

#### 2. 治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保

##### (6) その他治験・臨床研究支援スタッフの養成の課題

IRB等の委員の中には「質問や意見が思い浮かばない」ことを理由に、会議での発言頻度が少ない者がいる等、IRB等の委員向けの教育の必要性も指摘されている。これまで系統的な養成コースがなかったIRB等の委員を対象にしたモデル的な研修を実施することも国は検討するべきである。

## 「新たな治験活性化5カ年計画」のスケジュール



## 「新たな治験活性化5カ年計画」の進捗状況等

(2) 治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保

計画本文	進捗状況等	検討結果等
国の取組		
平成19年度より開始		
○ 経験を積んだCRCの上級研修、データマネージャー、IRB等の委員を対象とした新規研修をモデル的に実施する。	【平成19年度以降】 ・上級者CRC、ローカルデータマネージャー、IRB等委員(年1回)を対象とする新規研修を開始  ・対象及びのべ受講者数 治験・臨床研究倫理審査委員 180名	育成のみならず、優れた人材の確保の観点から医療機関内で安定して雇用される体制の整備が望まれる。  人材の確保にあたっては、国際共同治験の増加に伴う業務量の増大、臨床研究への支援の拡大等を踏まえ、各機関に置ける治験・臨床研究の実施状況の分析に基づく適正なCRC等の人材の配置を検討する必要がある。  ローカルデータマネージャーの研修は、どちらかという治験を対象とした研修であるが、臨床研究の質を向上させるために研究全体のローカルデータマネージャーを担う人材の育成も求められる。  研究者の育成のためには、治験者保護等の研究倫理、臨床研究の方法論等に関する教育が重要である。特に医師においては、治験・臨床研究を通して医療の進歩を目指すことが「医師」として求められる資質であるという点に鑑み、卒前・卒後・生涯教育を通じて恒常的に研究に必要な知識を身につけることが重要である。
○ 中核病院・拠点医療機関において、医師、IRB等の委員、事務職員に対して教育プログラムが実施されるよう促す。	【平成19年度以降】 中核病院・拠点医療機関等協議会 治験・臨床研究基盤整備状況調査結果より (平成20年度状況) ・教育実績 平均開催回数 9回/機関 (最大回数41回/機関)	

## 「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告

### 3 今後の取組み

また、倫理性・科学性・社会的価値の高い臨床研究が行われるために、研究計画の適切な作成と審査、計画に沿った確実な実施、データの室の管理等、研究者のみならず臨床研究に携わる全ての関係者による積極的な取組みが望まれる。

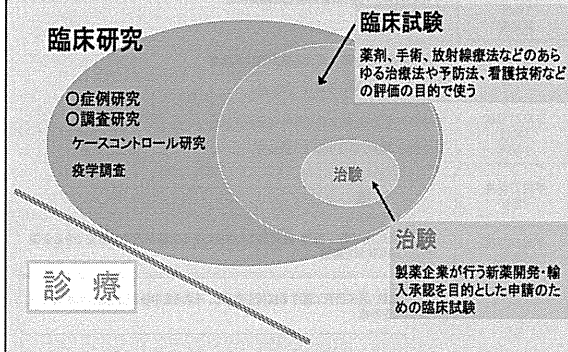
## この研修の目的

- ・「物言う」IRB委員の養成
- ・IRB委員を型に填めるべきではない
- ・「物言い」の視点を学ぶ
- ・「世間の常識」感覚が重要

## 研究倫理に関する最近の変化

- ・「ヘルシンキ宣言」の改正
- ・「省令GCP」の改正
- ・「臨床研究に関する倫理指針」の改正
- ・ Conflict of Interest(利益相反)に関する動き

## 臨床研究



## 研究倫理

### ○臨床研究の原則

1. 科学性
2. 倫理性
3. 信頼性

## ヘルシンキ宣言



## ヘルシンキ宣言

### 人間を対象とする医学研究の倫理的原則

- 1964年 6月 フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択  
1975年 10月 日本、東京の第29回WMA総会で修正  
1983年 10月 イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正  
1989年 9月 香港の第41回WMA総会で修正  
1996年 10月 南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正  
2000年 10月 スコットランド、エジンバラの第52回WMA総会で修正  
2002年 10月 第53回WMAワシントン総会で修正(第29項目明確化のための注釈が追加)  
2004年 10月 第55回WMA東京総会で修正(第30項目明確化のための注釈が追加)  
2008年 10月 第59回WMAソウル総会で修正

## ヘルシンキ宣言

### A. 序文

1. 世界医師会(WMA)は、個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。
2. 本宣言は、総合的に解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れず適応されるべきではない。  
本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、WMAは人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。

## ヘルシンキ宣言

### B. すべての医学研究のための諸原則

15. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため、研究開始前に研究倫理委員会に提出されなければならない。  
この委員会は、研究者、スポンサーおよびその他のあらゆる不適切な影響から独立したものでなければならない。  
当該委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国々の法律と規制を考慮しなければならないが、それらによってこの宣言が示す研究被験者に対する保護が縮小あるいは撤廃されることは許されない。  
この委員会は、進行中の研究を監視する権利を有するべきである。  
研究者は委員会に対して、監視情報、とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。  
委員会の審議と承認を得ずに計画書を変更することはできない。

## ヘルシンキ宣言

- ・ 対象者・社会への利益と危険・不便の比較考量、正当化
- ・ 対象者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最重要
- ・ 実施を支持するのに十分な事前情報の確保
- ・ 科学的妥当性、実施計画書の記載
- ・ 倫理審査委員会が承認した実施計画書を遵守
- ・ 医療上の決定に関する責任は医師・歯科医師が負う
- ・ 関与者の教育、訓練及び経験
- ・ 自由意思によるインフォームド・コンセント
- ・ 情報の解釈・検証が可能な記録、取扱い、保存
- ・ 対象者のプライバシーと秘密の保全

## 臨床研究の原則

1. 科学性
2. 倫理性
3. 信頼性

GCP: Good Clinical Practice

ヘルシンキ宣言

## ICH

医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)のガイドライン

### 序文

医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)は、人を対象とする治験の計画、実施、記録及び報告に関し、その倫理的、科学的な質を確保するための国際的な基準である。本基準を遵守することによって、被験者の権利、安全及び福祉がヘルシンキ宣言に基づく原則に沿った形で保護されること、また臨床試験(治験)データが信頼できることが公に保証される。

### 序文

- |                       |                 |
|-----------------------|-----------------|
| 1 用語の定義               | 5 治験依頼者         |
| 2 ICH-GCPの原則          | 6 治験実施計画書及びその改訂 |
| 3 治験審査委員会<br>/独立倫理委員会 | 7 治験薬概要書        |
| 4 治験責任医師              | 8 治験実施のための必須文書  |

## Good Clinical Practice : GCP

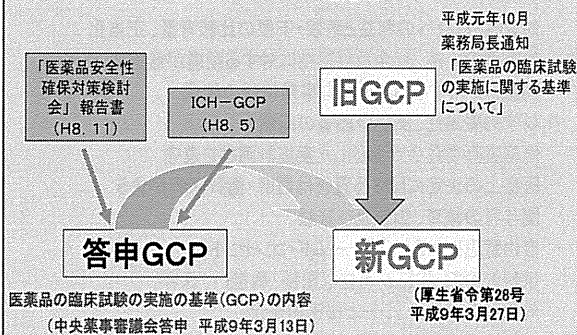
- 日本: 治験にのみ適用  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
- 米国:  
治験 — FDAの規制  
公的臨床研究 : National Research Act (1974)  
— Office for Human Research Protections (OHRP)  
• U.S. Department of Health and Human Services

日本: 各種の倫理指針

## 我が国における被験者保護の手だて

- 法的な保護  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令  
(1997年3月:「新GCP」)
- 倫理指針  
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針  
(2001年3月 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)  
疫学研究に関する倫理指針  
(2002年6月 文部科学省・厚生労働省告示第2号)  
臨床研究に関する倫理指針  
(2003年7月 厚生労働省告示255号)  
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針  
(2006年7月 厚生労働省告示425号)  
ヒト受精卵の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針  
(2010年12月公布、2011年4月1日施行、文部科学省・厚生労働省告示第2号)

## GCPの流れ



## ICH-GCP 倫理審査委員会

- 独立倫理委員会  
Independent Ethics Committee (IEC)  
— 欧州型
- 治験審査委員会  
Institutional Review Board (IRB)  
— 北米型

## 独立倫理委員会

- 医学・科学の専門家及び医学・科学の非専門家によって構成される独立の(医療機関内、地域的、国単位または複数国にまたがる)委員会。
- 責務は被験者の人権、安全及び福祉の保護を保証すること。特に治験実施計画書、治験責任医師の適格性、施設、並びに被験者から文書によるインフォームド・コンセントを得るのに使用される方法及び資料を審査し、承認することによって、かかる保護に公の保証を与えること。
- 法的地位、構成、機能、運営及び規制上の要件は、国によって異なる場合もあるが、本ガイドラインに規定するGCPに従って活動できることを保証するものでなければならない。

## 治験審査委員会 (IRB)

- 医学・科学の専門家及び非専門家によって構成される独立の委員会。
- 当委員会の責務は、特に、治験実施計画書、並びに被験者から文書によるインフォームド・コンセントを得るのに使用される方法及び資料を審査し、承認し、また継続審査を行うことによって、被験者の人権、安全及び福祉の保護を保証することである。

### 治験審査委員会/独立倫理委員会の責務(ICH-GCP)

- ・治験審査委員会/独立倫理委員会(以下、治験審査委員会とする)はすべての被験者の権利、安全及び福祉を保護しなければならない。社会的に弱い立場にある者を被験者とする可能性のある治験には特に注意を払う必要がある。
- ・治験審査委員会は、その責務の遂行のために、以下の資料を入手しなければならない。  
治験実施計画書、同意文書(及びその最新版)、被験者募集手順(広告等)、被験者への説明文書、治験薬概要書、安全性に関する情報、被験者への支払い及び保証に関する情報、治験責任医師の最新の履歴書及び(または)その資料を説明するその他の文書、その他治験審査委員会がその責務を全うするために要求する資料。

### 治験審査委員会/独立倫理委員会の責務(ICH-GCP)

- ・治験審査委員会は、提案された治験の実施について、適切な期間内に審査を行い、その意見を文書で表明しなければならない。その文書には、審査対象の治験、審査した資料、審査日が明記され、治験審査委員会の意見が次のどれに該当するかが明らかにされていなければならない。  
承認する、修正の上で承認する、却下する、すでに承認した事項を取り消す/保留する
- ・治験審査委員会は、治験責任医師が当該治験を実施する上で適格であるか否かを、その最新履歴書及び(または)治験審査委員会が要求する他の適切な文書に基づいて検討しなければならない。
- ・治験審査委員会は、進行中の各治験について、被験者に対する危険の程度に応じ、1年に1回以上の頻度で継続的に審査するものとする。

### 我が国における被験者保護の手だて

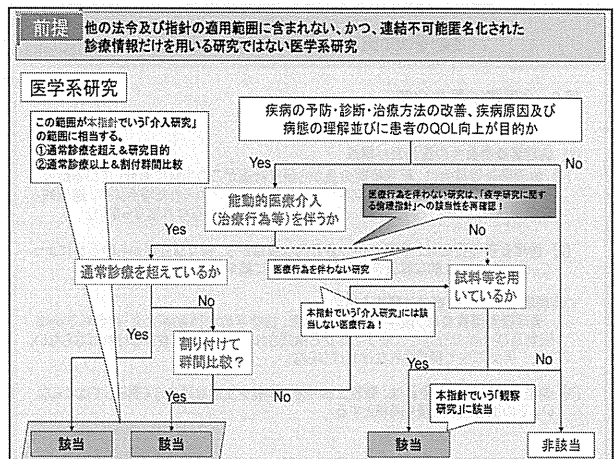
- ・法的な保護  
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(1997年3月:「新GCP」)
- ・倫理指針  
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(2001年3月 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)  
疫学研究に関する倫理指針(2002年6月 文部科学省・厚生労働省告示第2号)  
臨床研究に関する倫理指針(2003年7月 厚生労働省告示255号)  
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(2006年7月 厚生労働省告示425号)  
ヒト受精卵の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針(2010年12月公布、2011年4月1日施行、文部科学省・厚生労働省告示第2号)

### 疫学研究と臨床研究

- ・疫学研究: 明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究
- ・臨床研究: 医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするものをいう。  
① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの  
② 介入を伴う研究(①に該当するものを除く。)  
③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究(明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。)を含まないもの(以下「観察研究」という。)

### 臨床研究

- 医学系研究: 医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。
- 観察研究: 通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた検体等を利用する研究
- 介入: 予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。  
① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの  
② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれ異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えようと考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの



## 臨床研究に関する倫理指針

### (16) 倫理審査委員会

臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するために、次に掲げる者が設置した合議制の機関(次に掲げる者が合同で設置した場合を含む。)をいう。

- ① 臨床研究機関の長
- ② 一般社団法人又は一般財団法人
- ③ 特定非営利活動法人
- ④ 医療関係者により構成された学術団体
- ⑤ 学校法人(医療機関を有するものに限る。)
- ⑥ 独立行政法人(医療の提供等を主な業務とするものに限る。)
- ⑦ 国立大学法人(医療機関を有するものに限る。)
- ⑧ 地方独立行政法人

## 臨床研究に関する倫理指針

### 第3 倫理審査委員会

(1) 倫理審査委員会は、臨床研究機関の長から臨床研究計画がこの指針に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について意見を求められた場合には、倫理的観点及び科学的観点から審査し、文書により意見を述べなければならない。

(2) 倫理審査委員会の設置者は、委員会の手順書、委員名簿並びに会議の記録及びその概要を作成し、当該手順書に従って倫理審査委員会の業務を行わせなければならない。

(3) 倫理審査委員会の設置者は、(2)に規定する当該倫理審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表しなければならない。

(4) 倫理審査委員会の設置者は、(2)に規定する当該倫理審査委員会の委員名簿、開催状況その他必要な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。

## 臨床研究に関する倫理指針

### 第3 倫理審査委員会

(5) 倫理審査委員会は、学際的かつ多元的な視点から、様々な立場からの委員によって、公正かつ中立的な審査を行えるよう、適切に構成され、かつ、運営されなければならない。

#### <細則>

1. 倫理審査委員会は、医学・医療の専門家等自然科学の有識者、法律学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、かつ、外部委員を構成員として含まなければならない。また、その構成員は男女両性で構成されなければならない。

2. 審議又は採決の際には、自然科学分野だけではなく、人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員が1名以上出席していなければならない。

3. 臨床研究機関の長など審査対象となる臨床研究に関与する者は、当該臨床研究に関する審議又は採決に参加してはならない。ただし、倫理審査委員会の求めに応じて、会議に出席し、説明することはできる。

4. 臨床研究機関の長は、必要に応じ、会議に出席することはできる。ただし、当該者は倫理審査委員会の委員になると並びに審議及び採決に参加することはできない。

## 臨床研究に関する倫理指針

### 第3 倫理審査委員会

(6) 倫理審査委員会の委員は、職務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その職を退いた後も同様とする。

(7) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会がこの指針に適合しているか否かについて、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない。

(8) 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。

(9) 倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができる。迅速審査の結果については、その審査を行った委員以外のすべての委員に報告されなければならない。

(10) 倫理審査委員会は、実施されている、又は終了した臨床研究について、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うことができる。

## 疫学研究に関する倫理指針

### 第2 倫理審査委員会等

#### 1 倫理審査委員会

(1) 倫理審査委員会の責務及び構成

[1] 倫理審査委員会は、研究機関の長から研究計画がこの指針に適合しているか否かその他疫学研究に関し必要な事項について意見を求められた場合には、倫理的観点及び科学的観点から審査し、文書により意見を述べなければならない。

[2] 倫理審査委員会は、学際的かつ多元的な視点から、様々な立場からの委員によって、公正かつ中立的な審査を行えるよう、適切に構成されなければならない。

#### <倫理審査委員会の構成に関する細則>

倫理審査委員会は、医学・医療の専門家、法律学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、外部委員を含まなければならない。また、男女両性で構成されなければならない。

[3] 倫理審査委員会の委員は、職務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その職を退いた後も同様とする。

## 疫学研究に関する倫理指針

(2) 倫理審査委員会の運営

[1] 審査対象となる研究計画に関係する委員は、当該研究計画の審査に関与してはならない。ただし、倫理審査委員会の求めに応じて、その会議に出席し、説明することを妨げない。

[2] 倫理審査委員会の運営に関する規則、委員の氏名、委員の構成及び議事要旨は公開されなければならない。ただし、議事要旨のうち研究対象者の人権、研究の独創性、知的財産権の保護又は競争上の地位の保全のため非公開とすることが必要な部分については、この限りでない。

[3] 倫理審査委員会は、研究機関の長が学会等に設置された他の倫理審査委員会に対し、研究計画がこの指針に適合しているか否かその他疫学研究に関し必要な事項について付議することができる旨を定めることができる。

<学会等に設置された他の倫理審査委員会に関する細則>(略)

[4] 倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができる。迅速審査の結果については、その審査を行った委員以外のすべての委員に報告されなければならない。

<迅速審査手続に関する細則>(略)

## GCP省令

### 第四章 治験を行う基準

#### 第一節 治験審査委員会

- 第27条 治験審査委員会の設置
- 第28条 治験審査委員会の構成等
- 第29条 治験審査委員会の会議
- 第30条 治験審査委員会の審査
- 第31条 継続審査等
- 第32条 治験審査委員会の責務
- 第33条 治験審査委員会の意見
- 第34条 記録の保存

## 治験審査委員会の構成 (第28条)

- 5人以上で構成
- 医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者以外の者
  - － 専門家以外の参加
- 実施医療機関と利害関係を有しない者
  - － 院外委員の参加
- 治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者

## ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針

### 第4章 研究の体制

#### 第1 研究機関

##### 1 研究機関の基準等

- (1) 研究機関は、次に掲げる基準に適合するものとする。
  - ④ 倫理審査委員会が設置されていること。

##### 4 研究機関の倫理審査委員会

- (1) 研究機関の倫理審査委員会は、次に掲げるすべての要件を満たすものとする。

#### 第2 提供機関

##### 3 提供機関の倫理審査委員会

- (1) 提供機関の倫理審査委員会は、インフォームド・コンセントの取得が適切に実施されている旨の確認...とともに、提供機関の立場から、研究機関が行う研究計画の科学的妥当性及び倫理的妥当性について審査を行うものとする。
- (2) 提供機関の倫理審査委員会は、次に掲げるすべての要件を満たすものとする。

## 倫理委員会の構成要件

- GCP
  - － 5名以上、非専門委員、外部委員
- 疫学研究に関する倫理指針
  - － 医学・医療の専門家、人文・社会科学の有識者、一般の立場を代表する者、外部委員、男女両性
- 臨床研究に関する倫理指針
  - － +審議/採決には人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員が1名以上出席
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
  - － +外部委員を半数以上、外部委員の半数以上は人文・社会科学面の有識者又は一般の立場の者

## ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針

### 第4章 研究の体制

#### ○倫理審査委員会

- 研究機関の倫理審査委員会は、次に掲げるすべての要件を満たすものとする。
- ① 研究計画の科学的妥当性及び倫理的妥当性を総合的に審査できるよう、生物学、生殖医学及び法律に関する専門家、生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有する者並びに一般の立場に立つて意見を述べられる者がそれぞれ含まれていること。
- ② 研究機関に所属する者以外の者が2名以上含まれていること。
- ③ 男性及び女性がそれぞれ2名以上含まれていること。
- ④ 研究責任者及び研究実施者との間に利害関係を有する者並びに研究責任者の三親等以内の親族が審査に参加しないこと。
- ⑤ 倫理審査委員会の活動の自由及び独立が保障されるよう適切な運営手続が定められていること。

## 非専門家委員の役割

- 判らないことを「判らない」と言って訊くこと
- 判らない点を、他者にも判るように、修正させること

## 倫理審査委員会委員長の役割

非専門家委員に発言させること

病院の言葉を  
分かりやすく  
工夫の提案

国立国語研究所  
「病院の言葉」委員会 (編者)

「病院の言葉」を  
分かりやすくする提案

国立国語研究所  
(2009年3月)

<http://www.ninjal.ac.jp/byoin/>

### 倫理審査委員会の価値

価値を決めるもの

- 審査の内容
- 委員の権威ではない
- 委員会がどれだけ検討したか
- 審査と審議に時間を割くこと、割けること

### この研修が終わったときに

- 「物言う」IRB委員になって下さい
- IRB委員に雛形はありません
- 視点がしっかりしていれば、「物言い」OK
- 「世間の常識」感覚が最も重要  
「病院の言葉」

（以下、非常に薄い文字の印刷された内容が複数行にわたって表示されています。内容はほとんど読み取れず、主に「倫理審査委員会」に関する文脈の文章と見えます。）

（以下、非常に薄い文字の印刷された内容が複数行にわたって表示されています。内容はほとんど読み取れず、主に「倫理審査委員会」に関する文脈の文章と見えます。）

（以下、非常に薄い文字の印刷された内容が複数行にわたって表示されています。内容はほとんど読み取れず、主に「倫理審査委員会」に関する文脈の文章と見えます。）

## 審議のポイント —被験者保護の視点から—

1. 臨床試験を実施する際には、科学的及び社会的利益よりも被験者の福利に対する配慮が優先されなければならない、被験者の人間の尊厳及び人権を守ることを念頭に置き、その上で、臨床研究が社会に貢献するため研究者らがより円滑に臨床研究を行うことが出来るよう配慮する。
  
2. インフォームド・コンセント（「被験者となることを求められた者が、研究者等から事前に臨床研究に関する十分な説明を受け、その臨床研究の意義、目的、方法等を理解し、自由意思に基づいて与える、被験者となること及び試料等の取扱いに関する同意をいう。」（臨床研究に関する倫理指針第1の3(17)））の問題点
  - ① 説明文書が難解で理解しにくい。

「説明文書には、できる限り平易な表現を用いなければならない。」（G C P 5 1 条 3 項）

    - ・ 専門用語をそのままの形で多用する。
    - ・ 専門家にしか分からない略号を用いる。

etc.
  - ② 説明文書に臨床試験実施計画書の内容と異なる記述がある。
    - ・ 過去の類似試験の結果について人数や期間の数値が一致しない。
    - ・ 被験者自己負担費用の金額が異なる。

etc.
  - ③ 説明文書中、臨床研究に関する倫理指針細則に規定されている要説明事項に不備がある。

- ・ 被験者として選定された理由
- ・ 予測される当該臨床試験の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に関する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- ・ 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- ・ 当該臨床研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報
- ・ 当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置

### 3. 臨床研究の利益相反ポリシーの理解と遵守

- ① 利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう（厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針）。

☆ 同指針によれば、経済的な利益関係とは、「研究者が、自分が所属し研究を実施する機関以外の機関との間で給与等を受け取るなどの関係をもつこと」とされる。給与の外、コンサルタント料、謝金等のサービス対価、産学連携活動に係る受入れ、株式、知的所有権といった、何らかの金銭的価値を持つもの総てが対象となる。

#### ②利益相反関係が存在する場合の対応

- ・ 経済的な利益関係の一般への開示（説明文書中に記載を要する。）
- ・ 独立した評価者による研究のモニタリング
- ・ 研究計画の修正
- ・ 研究者の研究への参加形態の変更



- ・研究者の研究への参加の取りやめ
- ・経済的な利益の放棄 etc.

#### 4. 被験者への補償

- ①補償と賠償の相違
- ②補償を要する臨床研究への対応

#### 5. 被験者の相談窓口の設置

臨床研究に携わらない部署の窓口の必要性

平成23年度 治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修

平成23年12月9日(金)  
国立病院機構本部1階講堂

## 審議のポイント (科学的審査の視点から)

国立成育医療研究センター 病院 総合診療部  
土田 尚

### 考えたいこと1

- Think Different
  - いつもと違った立ち位置から  
ものごとを眺めてみたいと思う
- よりよい小児医療の進歩のためには、  
相互理解の下での  
よりよい臨床試験が欠かせない。  
結果、それが医療安全につながる
  - Mutual Understanding is the Best Way for  
Medical Safety. Advancement of medicine  
and Good Clinical Trials in Pediatrics are  
Two Wheels on a Single Cart.

### 考えたいこと2

- 医療の進歩は臨床研究に依存せざるを得ないことが多い
- 臨床研究のうち、医薬品などの介入を伴う臨床試験について知ることは大切
- 医薬品または医療機器などの介入を伴う予防、診断や治療方法に関する臨床試験のうち、薬事法の承認申請を目的としたものが治験。そこには最も厳しいルールがあるはずなので、それらを知れば、他への応用が利くはず

### 考えたいこと3

- 臨床試験の意義
- 科学的(審査)ということばはどこにあるのか
- 医薬品開発のプロセス
- 科学性と倫理性 ☆ この研究から得られる成果が臨床に還元できるか
- プロトコルの理解 ☆ トレードオフ
  - 背景・目的
  - 有効性
  - 安全性(有害事象と副作用、重篤性、重症度)
- 説明文書・同意文書の確認
- 目指すところ ☆ 確かな知識の下、理解ができているか  
☆ 判断する時間は充分であるか

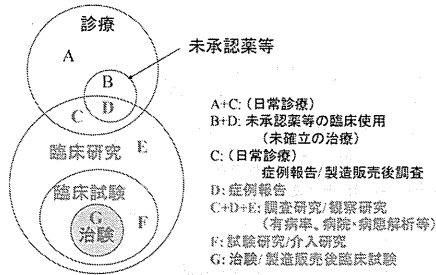
### 成育のレジデントに話していること (小児領域の医薬品・医療機器開発概論)

- 医薬品開発の話は、良き診療と切り離せない
- したがって、臨床医も医薬品開発の話は一度は聞いたことがある方がよい(と思う)
- 医薬品開発の話は、臨床研究、特に臨床試験の根幹
- 医薬品(開発)の安全性を考えることは絶対的に必要。医薬品の諸評価にはトレードオフという考え方も必要
- 日常診療でも、安全で有効な医薬品を使うよう(が使えるよう)、考えていくことが大切

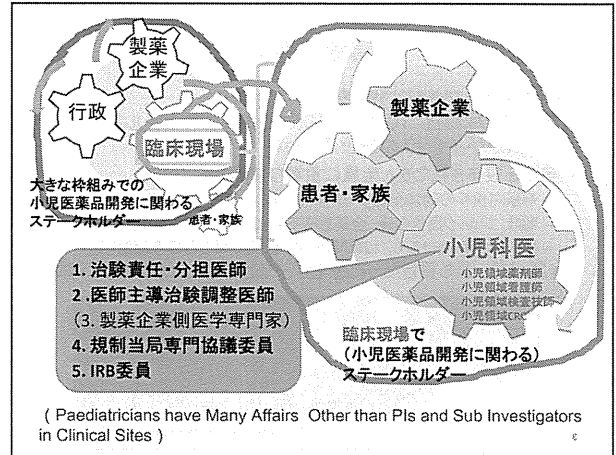
### 審査と審議

- 「審査」とは、詳しく調べて、適否などを決めること
- 「審議」は、会議での議決を伴うもの

## 治験・臨床試験、日常診療と臨床研究



「臨床試験の進め方」大橋靖雄・荒川義弘編集 南江堂 東京 2006を改変



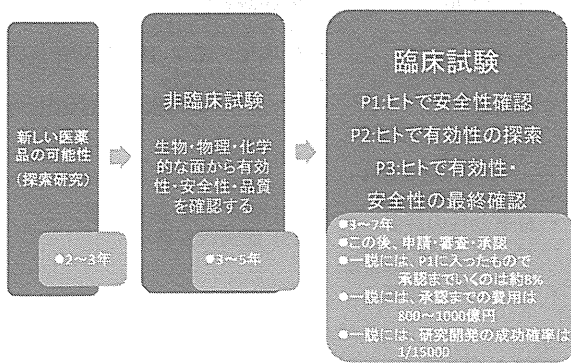
## 科学的(審査)ということばはどこにあるのか

- GCP第一章第一条「この省令は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため、薬事法第14条第3項並びに法第14条第4項及び第14条の6第4項に規定する厚生労働大臣の定める基準のうち医薬品の臨床試験の実施に係るもの並びに第80条の2第1項、第4項及び第5項に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする」

## ICH Harmonised Tripartite Guideline Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1)

- Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

## 創薬のプロセス



## TGN1412事件

モノ(ヒト以外)でヒトでの反応が予測できないこともある

- ヒト化抗CD28モノクローナル抗体 TGN1412のヒトへの初めての投与試験で、薬剤を投与された6名全員にサイトカインストームが起こってしまった(2006年3月、英国)
  - P1(無毒性量の1/500)ではサイトカインシンドロームの発生はないと予測していた
- 非臨床試験成績からヒトでの反応が予想できなかった(ヒトの特異的免疫賦活作用)

## 事故の概要

(抗CD28モノクローナル抗体による冷感事故)

- 2006年3月13日、TGN1412(抗CD28モノクローナル抗体)のPh1試験がイギリスの施設で行われた
- 実薬を投与された6人全員に重篤な副作用
  - 静脈内投与の約20分後から灼熱感、激しい頭痛、背部痛
  - 嘔吐、ショック症状の後、全員意識不明(2名が一時危篤状態)
  - ICUで治療を受けるも、12時間以内に心、肺、腎などの多臓器不全
- 4月17日、最も重症だった患者が一般病棟に。他の5名は退院



Introduction to Clinical Research

ICRweb(<http://icrweb.jp>)より引用

27

## バイオ医薬

医薬品開発はバイオ医薬品にシフトしつつある

- 抗体、サイトカインやこれらの改変タンパク
- ヒト型の分子が多い抗体等がヒト以外の動物でどのように作用するかということは考えるのが難しい、やっても意味がない
- 低分子化合物との違いは
  - 培養法が未確立(確立していても海外特許が多い)
  - 品質管理が難しい
  - 製造に高度な技術が必要で、早期臨床の段階で高額な投資判断を求められる  
(バイオ医薬品分野を取り巻く現状:2009年11月経産省)

14

## ICH Harmonised Tripartite Guideline Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1)

- Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

19

## What Makes Clinical Research Ethical?

- Collaborative partnership
- Value
- Scientific validity-the research must be methodologically rigorous.
- Fair subject selection
- Favorable risk-benefit ratio
- Independent review
- Informed consent
- Respect for enrolled subjects

Emanuel EJ, Wendler D and Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? *JAMA*. 2000; 283: 2701-2711.

16

## Characteristics of a Good Research Question (FINER)

- Feasible
- Interesting
- Novel
- (Good for Your Career)
- Ethical
- Relevant

Designing Clinical Research Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG and Newman TB Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2007. 17

## プロトコルの構成(骨格)

- 1) タイトル
- 2) 背景情報
- 3) 研究の目的
- 4) 研究デザイン
- 5) 対象
  - 選択基準・除外基準
  - 中止基準
  - 対象数の設定根拠
  - 対象の募集の方法
- 6) 有効性の評価
  - 主要・副次評価項目
  - 評価項目の設定根拠
- 7) 安全性の評価
- 8) 統計解析
  - 種々の設定根拠
- 9) 倫理的配慮・個人情報保護関係
- 10) 補償や保険
- 10) データの取扱い・記録の保存
- 11) 実施体制
- 12) 研究費
- 13) 公表
- 14) 同意文書・説明文書
- 15) 症例報告書

15