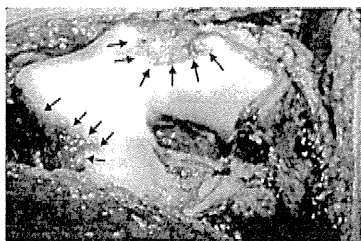
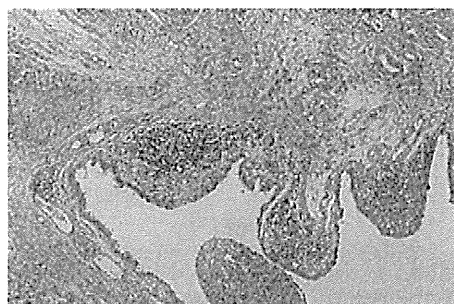


滑膜炎の肉眼所見



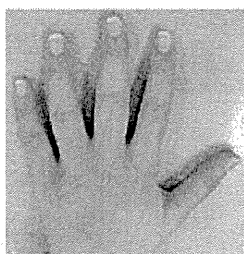
膝関節の手術所見

滑膜炎の組織所見

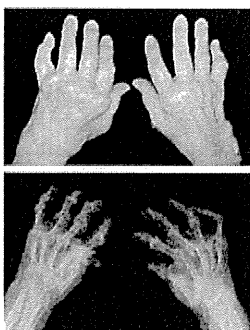


リウマチ患者における膝関節滑膜の病理組織所見

手の関節腫脹および変形



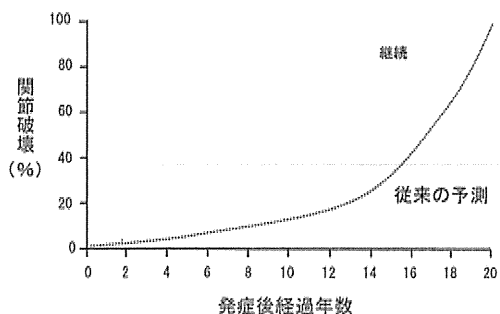
関節腫脹



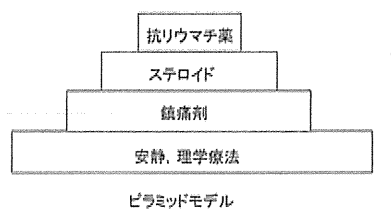
関節変形

1. 関節リウマチとは？
2. 早期診断および積極的介入の重要性
3. アンカードラッグとしてのメトトレキサート
4. 評価方法の確立
5. 生物学的製剤の登場
6. 画像診断
7. 薬効予測

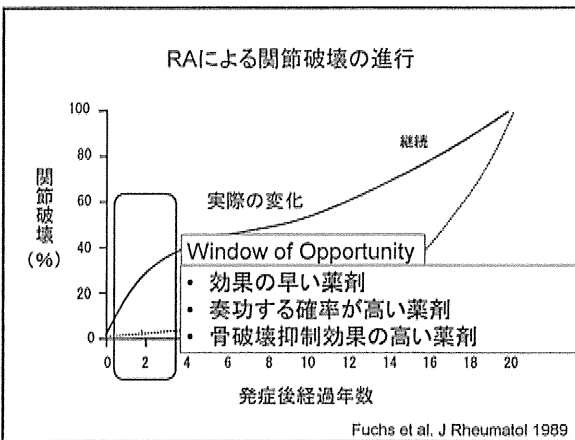
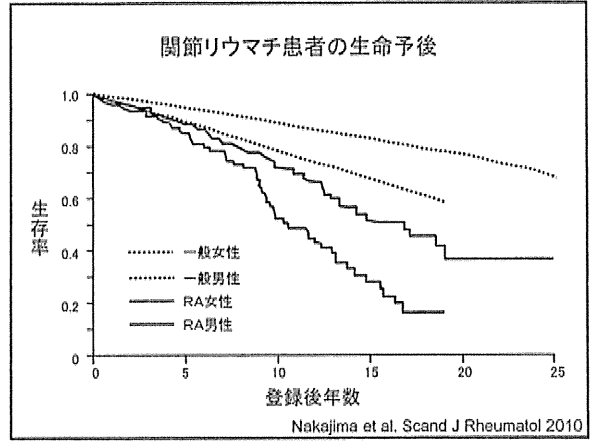
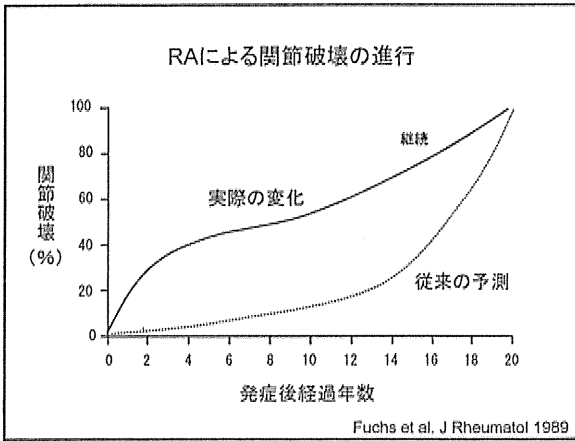
RAによる関節破壊の進行



従来の薬物治療戦略



"RAは緩徐な経過を辿る予後良好な疾患である"

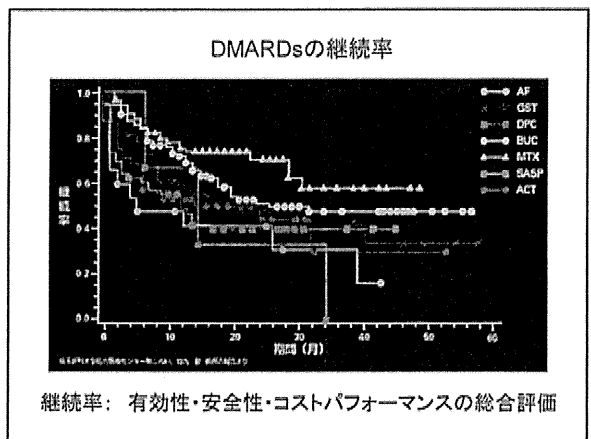


- ### 関節リウマチとは？
2. 早期診断および積極的介入の重要性
 3. アンカードラッグとしてのメトレキサート
 4. 評価方法の確立
 5. 生物学的製剤の登場
 6. 画像診断
 7. 薬効予測

抗リウマチ薬 疾患修飾性抗リウマチ薬 Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs DMARDs

<p>狭義の抗リウマチ薬:</p> <ul style="list-style-type: none"> メトレキサート (MTX) サラゾスルファピリジン (SASP) レフルノミド * ブシラミン 金製剤 (注射・経口) ペニシラミン アクトリット 	<p>免疫抑制剤:</p> <ul style="list-style-type: none"> アザチオプリン ミソリビン シクロスポリン タクロリムス
---	---

生物学的製剤: 抗TNF α 製剤、抗IL-6製剤、CTLA-Ig融合蛋白 *



MTXの特徴

優れている点:

- 有効性が高い(ACR20 53.6-63.0% [1年, ITT])
- 効果発現が速い(3-6週)
- 骨破壊を抑制(1991 Arthritis Rheum [DBRCT])
- 生命予後を改善(2002 Lancet)
- 抗TNFα製剤と併用で相乗効果

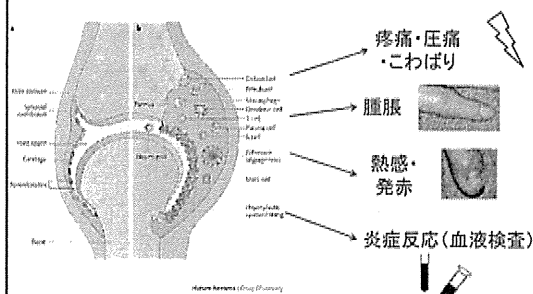
↓
日本, 米国, 欧州, 英国リウマチ学会のガイドラインで第一選択薬の一つとして推奨

欠点:

- 稀に致死的な間質性肺炎
- 骨髄抑制, 肝障害, 胃腸障害
- 腎機能低下症例で蓄積性

1. 関節リウマチとは?
2. 早期診断および積極的介入の重要性
3. アンカードラッグとしてのメトトレキサート
4. 評価方法の確立
5. 生物学的製剤の登場
6. 画像診断
7. 薬効予測

滑膜炎の評価方法



DAS44-ESR

腫脹を調べる44関節

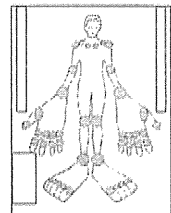
DAS44(オリジナルDAS)

DAS(4項目)

$$DAS = 0.54 \times \sqrt{RAI} + 0.065 \times (\text{腫脹関節数}) + 0.33 \times \ln(\text{赤沈値}) + 0.0072 \times (\text{患者総合評価})$$

RAI(Ritchie関節指数):

欧米で用いられている圧痛関節評価, 26関節部位の圧痛の程度を0~3の4段階に分類し, その総合点で評価する.



薬物効果の判定基準(EULAR Response Criteria)

判定時のDAS値	判定時のDASの改善値		
	> 1.2	0.6 < and ≤ 1.2	≤ 0.6
疾患活動性・低: ≤ 2.4	Good	Moderate	None
疾患活動性・中: 2.4 < and ≤ 3.7			
疾患活動性・高: > 3.7			

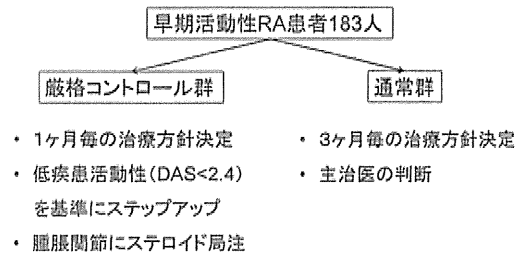
* 寛解: < 1.6

DASの計算方法, DASを用いた薬物効果の判定基準

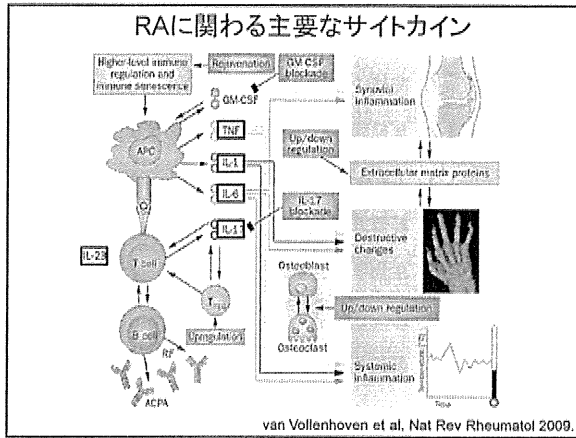
関節破壊の評価方法: Sharp score



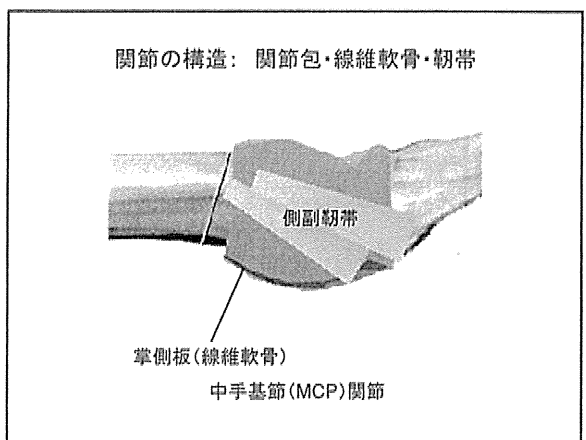
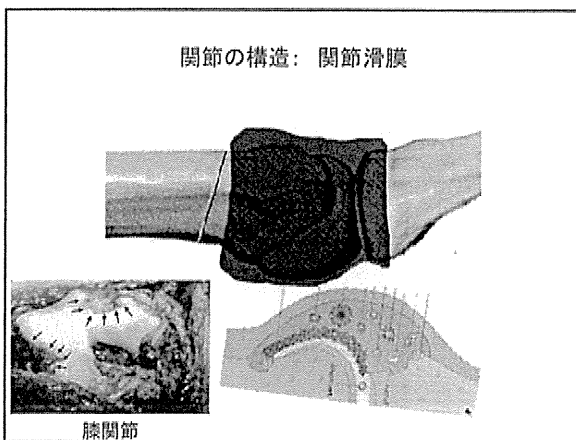
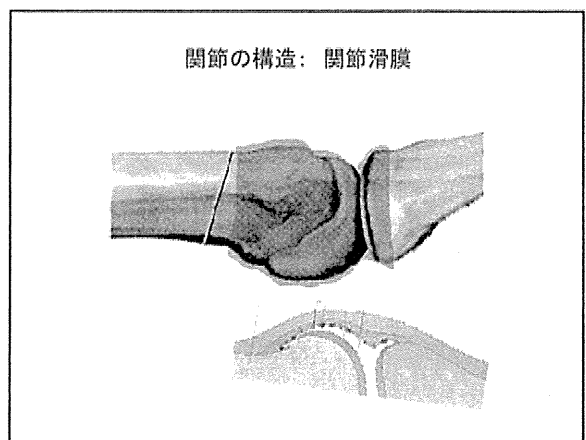
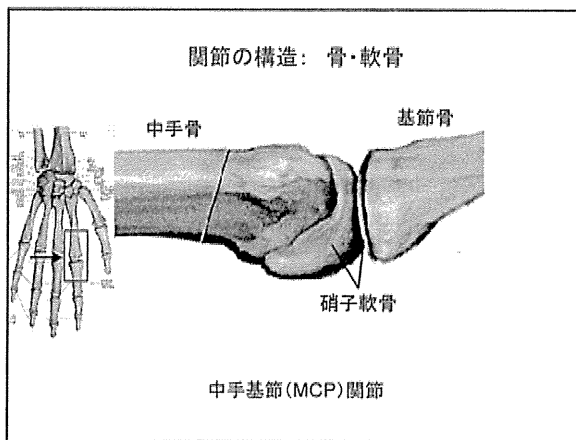
TICORA研究 プロトコール



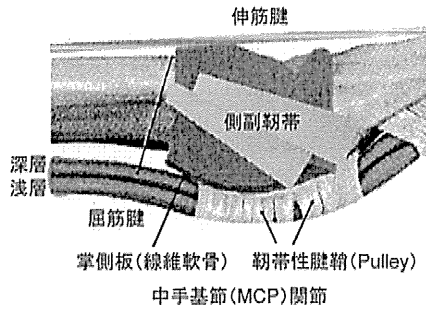
2004 Lancet



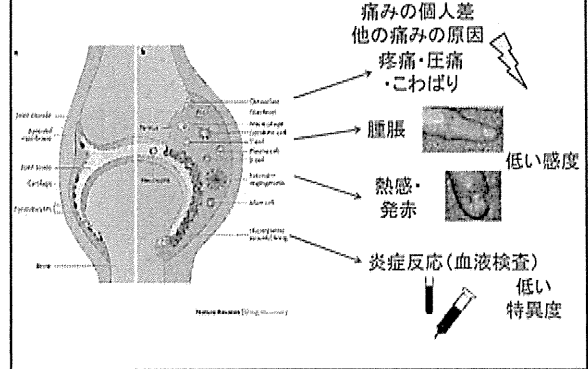
1. 関節リウマチとは？
2. 早期診断および積極的介入の重要性
3. アンカードラッグとしてのメトトレキサート
4. 評価方法の確立
5. 生物学的製剤の登場
6. 画像診断
7. 薬効予測



関節の構造： 腱・腱鞘



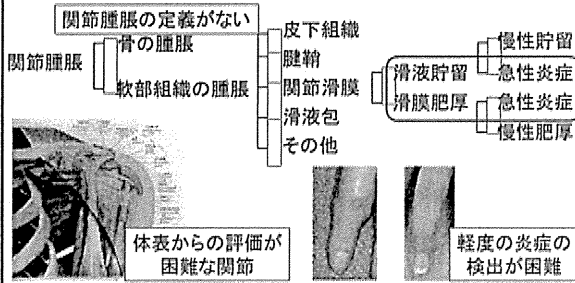
滑膜炎の評価方法



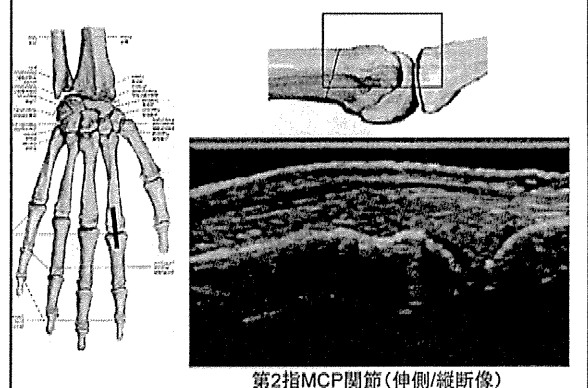
診察手技による関節所見の信頼性

検者間、検者内での再現性が低い

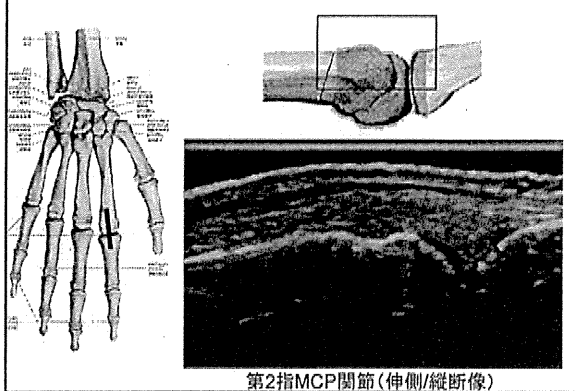
- Thompson et al. J Rheumatol 1991
- Salaffi et al. Rheumatology 2008
- Marhadour et al. J Rheumatol 2010



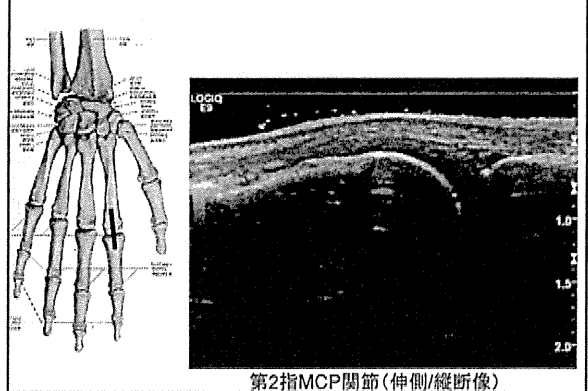
関節の構造： 骨・軟骨

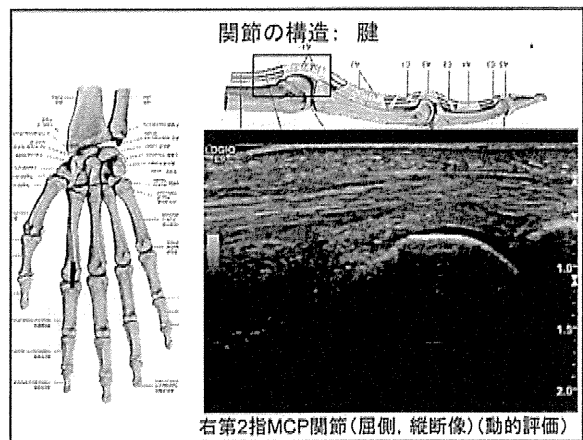
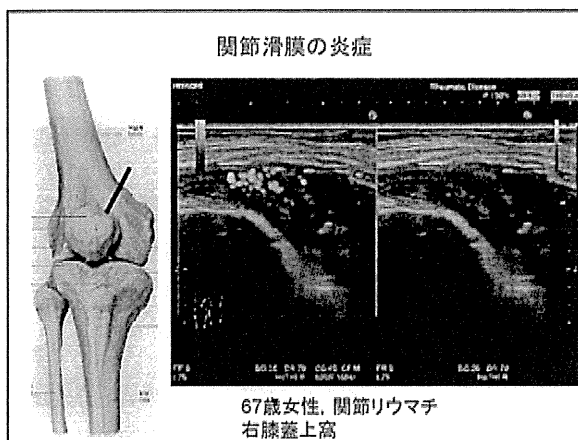
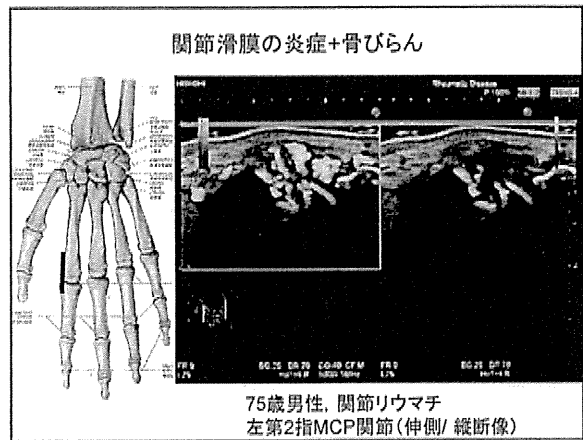
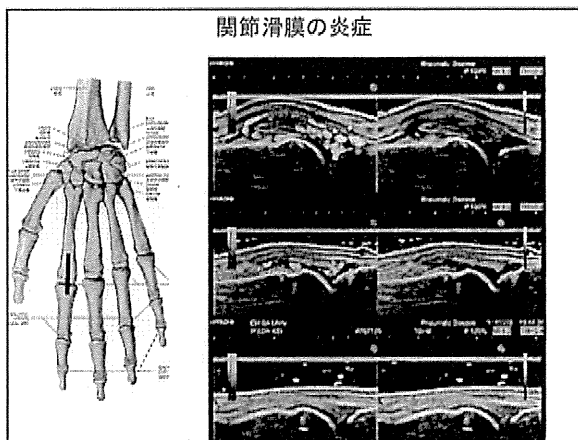
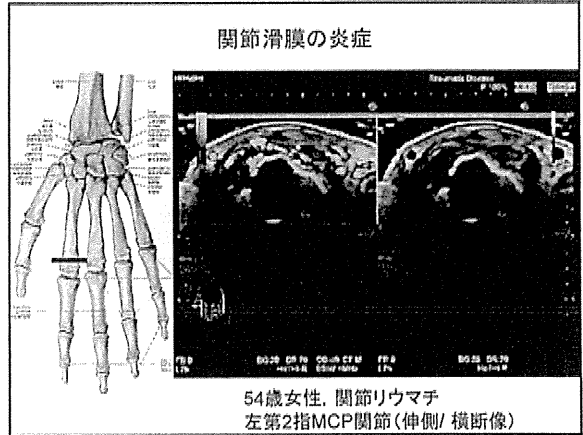
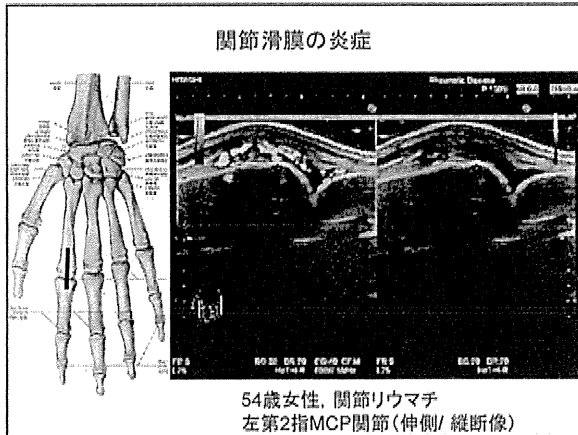


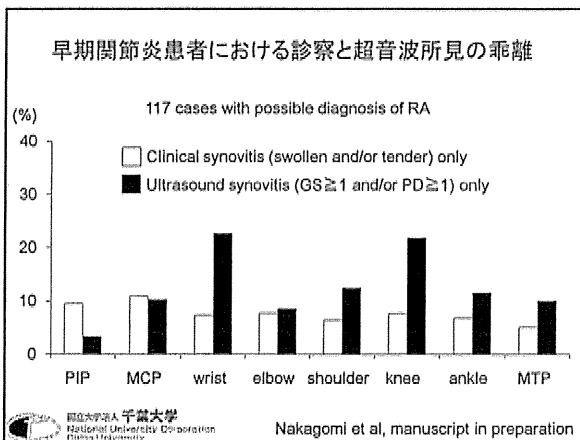
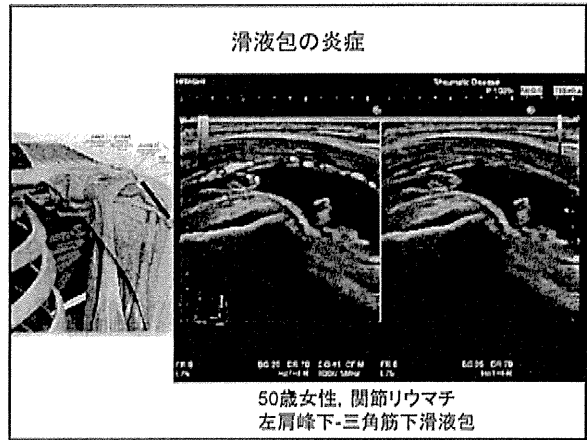
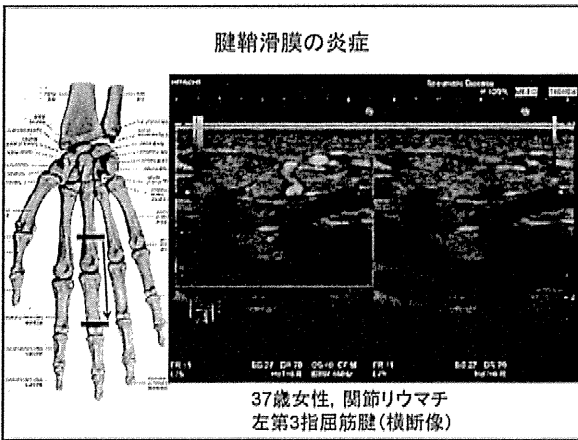
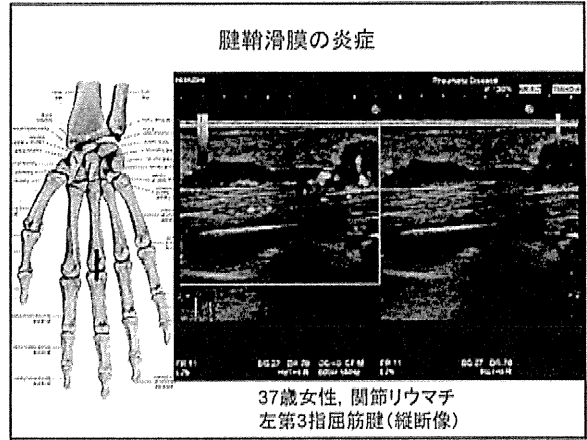
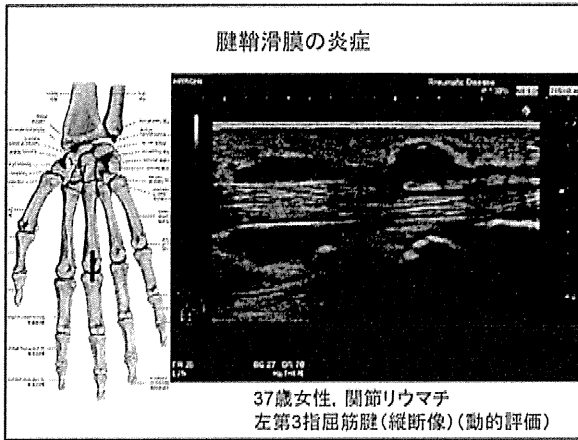
関節の構造： 関節滑膜



関節の構造







ACR/EULAR分類基準に対する超音波所見の影響

	Clinical - RA (-)	Clinical - RA (+)	Total
US - RA (-)	47 cases (40.2%)	12 cases (10.2%)	59 cases (50.4%)
US - RA (+)	11 cases (9.4%)	47 cases (40.2%)	58 cases (49.6%)
Total	58 cases (49.6%)	59 cases (50.4%)	117 cases (100%)

Nagagomi et al, manuscript in preparation

RAを発症した症例の割合

RA is defined as a condition which requires MTX treatment

	Clinical - RA (-)	Clinical - RA (+)	Total
US - RA (-)	8 / 47 (17.0 %)	1 / 12 (8.3 %)	9 / 59 (15.3 %)
US - RA (+)	6 / 10 (60.0 %)	34 / 43 (79.1 %)	40 / 53 (75.5 %)
Total	14 / 57 (24.5 %)	35 / 55 (63.6 %)	49 / 112 (43.8 %)

Nakagomi et al, manuscript in preparation

超音波を組み合わせた場合の精度の向上

ACR/ EULAR criteria	Sensitivity	Specificity
clinical exam only	71.4 %	68.2 %
with ultrasound	81.6 %	79.3 %

Nakagomi et al, manuscript in preparation

An Explanation for the Apparent Dissociation Between Clinical Remission and Continued Structural Deterioration in Rheumatoid Arthritis

寛解患者107名

3. Conaghan,¹ Z. Karim,¹ M. A. Quinn,¹ K. Ikeda,¹ Connor,¹ R. J. Wakefield,¹ P. J. O'Connor,² and P. Emery³

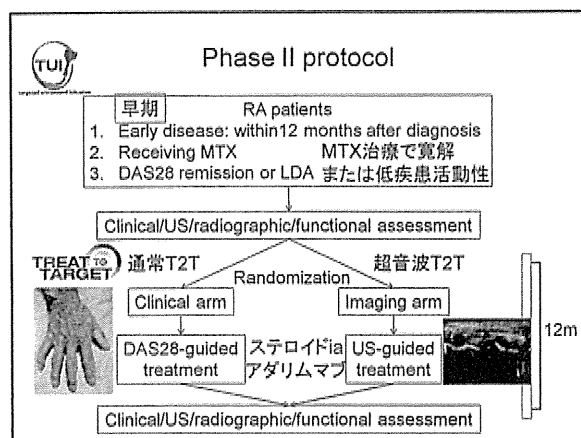
	1 (0-1)	1 (0-2)	2 (1-6, 5.5)	0.03
US SH score, median (IQR)	0 (0-0)	0.5 (0-2)	4.0 (1.0, 5.0)	<0.01
US PD score, median (IQR)	0 (0-1)	2.5 (0-3)	3.25 (1.25, 5.25)	<0.001
MRI SH score, median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	2.25 (0.25, 2.25)	<0.001
MRI PD score, median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	1.75 (0.25, 2.25)	<0.001
No. of US PD sized nodules	28 (0)	2 (50)	12 (21.3)	<0.001
No. of MRI erosions per joint	4 (1.0)	2 (0.5)	2.75 (0.25, 2.75)	0.43
No. of MRI DMG per joint	2 (0)	1 (0)	2.25 (0.25, 2.25)	0.64

* MCP = metacarpophalangeal; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval; US = ultrasonography; SH = synovial hypertrophy; IQR = interquartile range; PD = power Doppler BMR - bone marrow oedema.

UNIVERSITY OF LEEDS Arthritis Rheum 2008

Targeted Ultrasound Initiative (TUI)

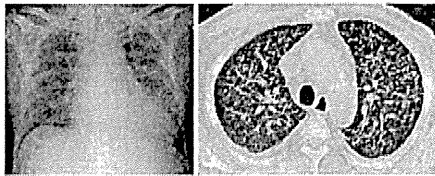
UK (Professor Paul Emery (Leeds), Dr Cristina Estrach (Liverpool))
 France (Professor Maria Antonietta D'Agostino)
 Spain (Dr Esperanza Naredo, Dr Eugenio Migue)
 Italy (Dr Annamaria Iagnocco, Dr Marvín Gutiérrez, Professor Walter Grassi)
 Denmark (Professor Mikkel Ostergaard, Dr Lene Terslev)
 Turkey (Dr Sibel Aydin)
 Japan (Dr Kei Ikeda).



1. 関節リウマチとは？
2. 早期診断および積極的介入の重要性
3. アンカードラッグとしてのメトレキサート
4. 評価方法の確立
5. 生物学的製剤の登場
6. 画像診断
7. 薬効予測

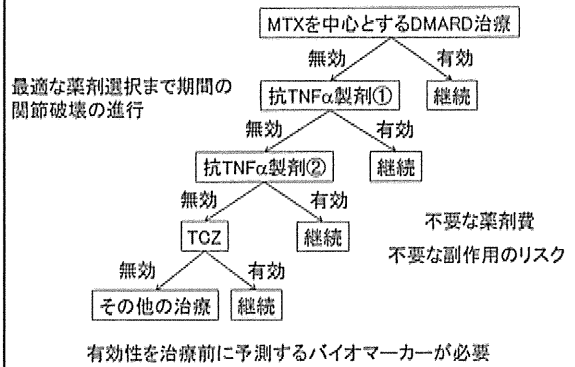
生物学的製剤の欠点

- 生物学的製剤は薬剤費が高い(100-200万円/年)
- 生物学的製剤では、結核などの感染症等、重篤な副作用も比較的高頻度である



抗TNF α 製剤投与中に発症した粟粒結核の症例

RA診療の課題1 薬剤選択の最適化



抗TNF α 製剤の有効性の予測: 臨床情報・血清マーカー

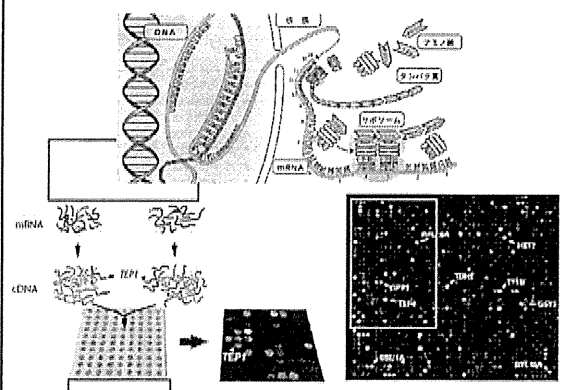
報告年	製剤	有効性判定	効果不良因子
2005	IFX	ACR20	TNF活性低値
2006	IFX	EULAR改善基準	抗CCP抗体高値
2007	ADA	ACR20/50/70	血清COMP高値
2007	抗TNF α	DAS28寛解	高齢、HAQ高値、RF高値
2008	抗TNF α	ACR20	血漿中platelet factor4高値
2008	抗TNF α	ACR50/EULAR改	DAS28/HAQ高値
2008	ETN	Δ DAS28 \geq 1.2	EGF/MCP-1低値
2008	抗TNF α	ACR20/50/70	交感神経優位
2008	IFX	DAS28改善率	コルチゾール/ACTH高値

抗TNF α 製剤の有効性の予測: 遺伝子多型

TNF α 、TNF α 受容体、他のサイトカイン、Fc受容体、ならびにMHCの遺伝子多型を用いた抗TNF α 製剤の効果の予測では、有効とする結果と無効とする結果があり、一致した見解が得られていない

(Ranganathan et al. Pharmacogenomics 2005,
Criswell et al. Arthritis Rheum 2004,
Martinez et al. Arthritis Rheum 2004,
Padyukov et al. Ann Rheum Dis 2003)

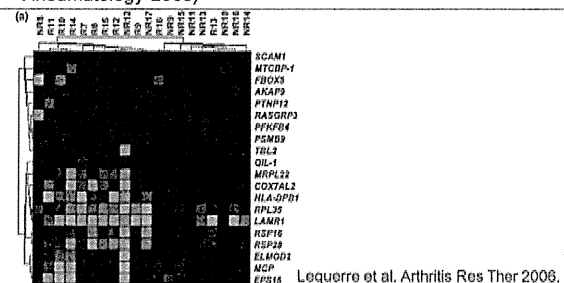
DNAマイクロアレイ



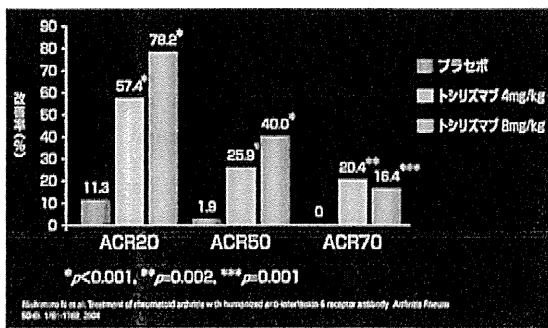
DNAアレイによる抗TNF α 製剤の有効性の予測

患者末梢血での遺伝子発現プロファイルが抗TNF α 製剤の効果予測する可能性が報告されている。

(Lequerre et al. Arthritis Res Ther 2006, Sekiguchi et al. Rheumatology 2008)



TCZの有効性

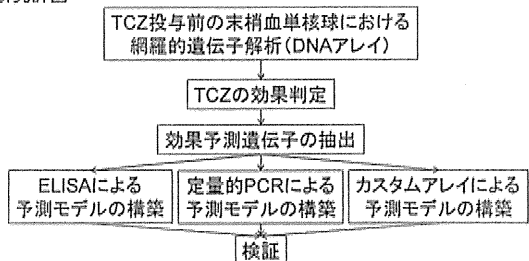


研究目的と研究計画

研究目的

末梢血単核球での網羅的遺伝子発現解析により、TCZの治療効果予測方法を確立する

研究計画



治療効果判定

患者番号	性別	年齢	治療前 CDAI	6ヵ月後 CDAI	ΔCDAI	CDAIカテゴリ変化	医師総合評価	EULAR改善基準	迅速効果発現	追加治療の有無
1	F	69	20.5	7.0	13.5	有効	有効	有効	緩徐	(-)
2	M	70	30.0	12.0	18	有効	有効	有効	緩徐	(-)
3	M	52	25.0	13.8	11.4	有効	有効	有効	緩徐	(-)
4	F	77	12.0	9.0	3	有効	有効	有効	緩徐	(-)
5	F	61	4.0	12.0	N.A.	有効	N.A.	N.A.	緩徐	(-)
6	F	34	20.4	18.4	2	無効	無効	無効	無効	(+)
7	F	76	16.0	10.0	6	有効	有効	有効	緩徐	(-)
8	F	66	19.0	4.3	14.7	有効	有効	有効	緩徐	(-)
9	F	67	11.0	6.0	5	有効	有効	有効	緩徐	(-)
10	F	62	28.0	22.1	5.9	無効	無効	有効	無効	(*)
11	M	69	20.0	N.A.	N.A.	有効	有効	N.A.	迅速	(-)
12	M	27	20.8	4.0	16.8	有効	有効	有効	迅速	(-)
13	F	65	43.5	59.0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	緩徐	(-)
14	M	53	42.5	24.5	18	無効	無効	有効	無効	(+)
15	F	69	32.0	7.1	24.9	有効	有効	有効	迅速	(-)
16	F	67	37.5	14.0	23.5	有効	有効	有効	迅速	(-)
17	F	51	36.9	21.2	15.7	有効	有効	有効	緩徐	(-)
18	F	56	3.2	2.1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	緩徐	(-)
19	F	68	25.9	10.5	15.4	有効	有効	有効	迅速	(-)
20	F	55	64.0	17.0	23	有効	有効	有効	緩徐	(-)

臨床情報を用いた薬効予測1

CDAIカテゴリ変化				医師総合評価			
	無効例 (平均/中央値)	有効例 (平均/中央値)	P値		無効例 (平均/中央値)	有効例 (平均/中央値)	P値
年齢	49.67	61.69	0.184	年齢	49.67	62.13	0.140
圧痛関節数	10	2	0.521	圧痛関節数	10	1	0.426
腫脹関節数	10	11	0.704	腫脹関節数	10	9	0.912
CRP	2.65	2.86	0.704	CRP	2.65	2.86	0.854
ESR	68	59	0.364	ESR	68	59	0.301
IG-G	1242.33	1750.69	0.169	IG-G	1242.33	1738.93	0.151
HAQ	19	11	0.439	HAQ	19	10	0.426
IL-6	79.4	46	0.439	IL-6	79.4	46	0.360
Hb	12.057	11.245	0.531	Hb	12.067	11.4	0.588
MMP-3	173	243	0.439	MMP-3	173	196	0.574
抗核抗体価	80	240	0.439	抗核抗体価	80	160	0.498
CDAI	28	25	0.521	CDAI	28	20.8	0.360
罹病期間	60	60	0.611	罹病期間	60	62	0.738
MTX	7.5	12.5	0.082	MTX	7.5	12.5	0.130
PSL	9	5	0.111	PSL	9	5	0.164

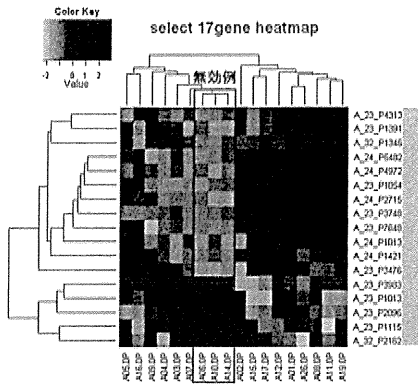
臨床情報を用いた薬効予測2

CDAIカテゴリ変化				医師総合評価					
	無効 (%)	有効 (%)	P値		無効 (%)	有効 (%)	P値		
性別	男性	33.3	25.0	1.000	性別	男性	33.3	26.7	1.000
	女性	66.7	75.0			女性	66.7	73.3	
喫煙	なし	100.0	84.6		喫煙	なし	100.0	80.0	
	喫煙歴あり	0.0	7.7	0.768		喫煙歴あり	0.0	6.7	0.698
	喫煙中	0.0	7.7			喫煙中	0.0	13.3	
ACPA	陰性	100.0	92.3	1.000	ACPA	陰性	100.0	93.3	1.000
	陽性	0.0	7.7			陽性	0.0	6.7	
RF	陰性	100.0	92.3	1.000	RF	陰性	100.0	93.3	1.000
	陽性	0.0	7.7			陽性	0.0	6.7	
抗SS-A抗体	陰性	100.0	84.6	1.000	抗SS-A抗体	陰性	100.0	86.7	1.000
	陽性	0.0	15.4			陽性	0.0	13.3	
関節外症状	なし	66.7	92.3	0.350	関節外症状	なし	66.7	93.3	0.314
	あり	33.3	7.7			あり	33.3	6.7	
関節性肺病変	なし	66.7	91.7	0.371	関節性肺病変	なし	66.7	92.3	0.350
	あり	33.3	8.3			あり	33.3	7.7	
青びらん	なし	66.7	30.8	0.304	青びらん	なし	66.7	33.3	0.528
	あり	33.3	69.2			あり	33.3	66.7	
ハイオ投与歴	なし	33.3	56.3		ハイオ投与歴	なし	33.3	50.0	
	抗TNFから切り替え	33.3	33.3	0.495		抗TNFから切り替え	33.3	35.7	0.720
	抗TNFの投与歴あり	33.3	8.3			抗TNFの投与歴あり	33.3	14.3	

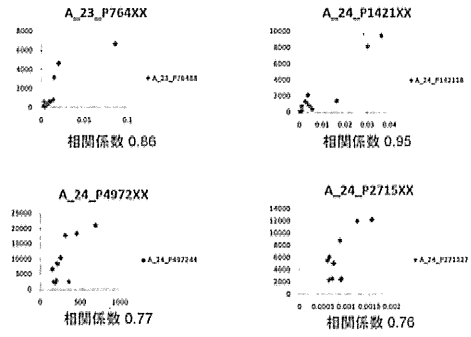
DNAアレイを用いた薬効予測

CDAIカテゴリ変化				医師総合評価			
プローブ	シグナル値(平均)		P値	プローブ	シグナル値(平均)		P値
	無効	有効			無効	有効	
A_23_P3476XX	-0.329	0.446	4.95E-05	A_23_P3476XX	-0.329	0.428	1.19E-05
A_24_P2710XX	2.511	3.122	7.13E-04	A_23_P764XX	-0.855	0.620	2.46E-04
A_32_P2162XX	1.535	0.803	1.12E-03	A_23_P2060XX	1.519	0.811	2.85E-04
A_23_P764XX	-0.855	0.624	1.20E-03	A_24_P2715XX	2.511	3.125	4.63E-04
A_23_P2060XX	1.519	0.907	1.55E-03	A_24_P1421XX	-0.845	0.807	9.68E-04
A_23_P4313XX	-0.487	0.999	1.64E-03	A_32_P2162XX	1.535	0.815	1.04E-03
A_23_P1013XX	1.428	0.321	1.89E-03	A_23_P1013XX	1.428	0.307	1.37E-03
A_23_P858XX	7.120	6.487	2.33E-03	A_23_P4313XX	-0.457	0.970	1.56E-03
A_24_P4972XX	2.687	3.653	2.50E-03	A_23_P1054XX	1.395	2.848	1.60E-03
A_23_P1054XX	1.395	2.895	2.92E-03	A_23_P1381XX	-0.346	0.599	1.78E-03
A_23_P1381XX	-0.346	0.559	3.00E-03	A_32_P1346XX	0.215	1.621	2.61E-03
A_32_P1346XX	0.215	1.699	3.97E-03	A_23_P3683XX	0.878	0.274	2.79E-03
A_23_P374XX	3.116	3.796	4.36E-03	A_24_P4972XX	2.687	3.604	2.95E-03
A_23_P3683XX	0.878	0.280	4.45E-03	A_23_P1115XX	0.382	-0.393	3.05E-03
A_24_P1421XX	-0.845	0.627	4.65E-03	A_24_P5482XX	-0.646	0.079	3.53E-03
A_23_P1115XX	0.382	-0.310	4.94E-03	A_23_P74138	5.176	5.779	3.67E-03
A_24_P5482XX	-0.646	0.088	5.01E-03	A_24_P101XX	1.466	2.454	3.80E-03
A_23_P311XX	-0.630	0.716	5.66E-03	A_23_P2524XX	3.916	4.638	4.10E-03
A_24_P101XX	1.466	2.411	6.09E-03	A_23_P374XX	3.116	3.743	4.19E-03
A_23_P2524XX	3.916	4.641	6.86E-03	A_23_P295XX	0.333	1.499	4.94E-03

抽出された17プローブによるクラスタリング



アレイシグナル値の定量的PCRによる確認



臨床試験に参加する患者の看護

臨床試験部 副看護師長 CRC
金子洋子
2011年11月25日

臨床試験の種類と特徴

臨床試験: ヒトを対象とした試験

1相試験	少数の健康なヒトを対象に、安全性を確認する
2相試験	少数の患者さんを対象に、有効性と安全性、薬の投与方法、投与量を定める
3相試験	多数の患者さんを対象に、既存の薬との有効性と安全性の比較を行う
4相試験	医師主導臨床試験

- ▶ 試験的な側面がある
- ▶ プラセボ対象試験(単盲検、二重盲検)
- ▶ 承認されている薬との比較試験
- ▶ 現在の標準治療との比較試験
- ▶ 必ずしも治療とならない場合もある
- ▶ 無作為割付が行われ、自分で使用薬剤を選べない

臨床試験参加者の気持ち

参加前	<ul style="list-style-type: none"> ・治験薬、治験機器に対して期待している ・医師からすすめられたため ・他の治療方法がないので仕方なく ・後の人のためにとボランティア的参加 ・金銭的にメリットがあるから ・その他
参加中	<ul style="list-style-type: none"> ・参加してよかったのかな ・やはりやめたほうがよいのではないかと悩んでいる ・効いていないのではないかと不安 ・副作用が辛い ・薬が効いて楽になった

当院で実施される試験の対象疾患(1)

- ▶ 消化器内科: 肝癌、肝炎(B型、C型)、膵癌、潰瘍性大腸炎・クローン病、その他
- ▶ アレルギー・膠原病内科: 慢性関節リウマチ、膠原病(SLE、多発性筋炎)
- ▶ 血液内科: 慢性骨髄性白血病、血液疾患
- ▶ 糖尿病・代謝・内分泌内科: 糖尿病、末端肥大症、肥満
- ▶ 呼吸器内科: 肺高血圧症、肺癌、慢性呼吸不全、喘息
- ▶ 神経内科: 多発性硬化症、重症筋無力症、パーキンソン病、クローフカセ症候群
- ▶ 循環器内科: 慢性心不全

当院で実施される試験の対象疾患(2)

- ▶ 眼科: 糖尿病性黄斑浮腫、網膜色素変性症
- ▶ 耳鼻科: 花粉症
- ▶ 精神・神経科: うつ病、双極性障害、統合失調症、多動性障害
- ▶ 整形外科: 慢性疼痛
- ▶ 消化器外科・肝胆膵外科: 消化器癌
- ▶ 泌尿器科: 腎疾患、前立腺癌
- ▶ 婦人科: 子宮癌
- ▶ 小児科: 感染症、免疫不全症候群
- ▶ 救急部: 機器治験、重症感染症など

入院を要する主な治験

- ▶ 肝炎、抗癌剤の初回投与時
- ▶ 内服で入院規定された薬剤
- ▶ 機器治験、重症感染症など
- ▶ PK採血が頻回に規定されているもの、I相試験など
- ▶ 心臓カテーテルや動脈カテーテルなど侵襲の大きい処置のあるとき
- ▶ 肺高血圧症、
- ▶ 肝がん: TACE治療を行う場合など
- ▶ 入院、外来問わない試験もある
大部分は外来で行われることが多い

実施計画書の中で知っておくこと

- ▶ 開発の経緯、背景
- ▶ どういう治験薬、試験薬か
(期待されている効果・有害事象・用法用量など)
- ▶ 対象疾患・対象患者はどのような人か
- ▶ 治験のスケジュール
- ▶ 併用禁止薬・注意薬

その他臨床試験の特徴に合わせて

臨床試験の概要を理解する方法

- ・実施計画書(プロトコル)
- ・同意説明文書
- ・看護スタッフ説明用紙
- ・試験の責任医師・分担医師に聞く
- ・CRCに聞く



同意説明文書について(1)

～同意説明文書に必ず含まれている項目～

- 1) 治験が研究を伴うこと
- 2) 治験の目的
- 3) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名および連絡先
- 4) 治験の方法(治験の試験的側面、被験者の選択基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む)
- 5) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便(被験者にとって予期される利益がない場合には、被験者にその旨を知らせること)
- 6) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性

9

同意説明文書について(2)

～同意説明文書に必ず含まれている項目～

- 7) 被験者の治験への参加予定期間
- 8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって不利な扱いを受けないこと。
- 9) モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又は代諾者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 10) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は守られること
- 11) 被験者が治験に関連する事柄の照会又は連絡する相談窓口
- 12) 治験に関連する健康被害が発生した場合の補償及び治療

10

同意説明文書について(3)

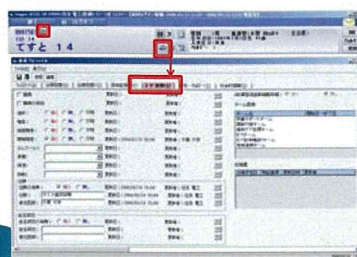
～同意説明文書に必ず含まれている項目～

- 13) 治験に参加する予定の被験者数
- 14) 治験参加継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者又はその代諾者に伝えること
- 15) 治験への参加を中止させる場合の条件または理由
- 16) 被験者が費用負担する必要がある場合にはその内容
- 17) 被験者に金銭などが支払われる場合にはその内容
- 18) 被験者が守るべき事項

医薬品の臨床試験の実施に関する基準
(GCP: Good Clinical Practice)より

電子カルテの治験システムについて

当院で行われている治験・自主臨床試験はIRB(治験審査委員会)で承認されたあと、電子カルテの治験システムに登録することになっています。また、患者から治験・自主臨床試験参加の同意が得られた場合には、参加登録を行うことになっています。それにより、カルテ上でも患者がどのような試験に参加しているか検索できるようになっています。



- ・参加登録後、参加登録情報が患者プロフィールのオーダーに反映します。
- ・患者パネルに治験マークを表示します。

2012/4/7

12

添付文書について

- ▶ 内容が多すぎて、どれが副作用なのかわからない
- ▶ 何が一番大事なの？
- ▶ どこに注意したらいい？
- ▶ もっと単純に書いてあればいいのに
- ▶ え、これにしか効かないの？

効能を載せるためには治験を実施しないとできません。
治験や製造販売後の臨床試験の結果が添付文書です。
新薬だけでなく、適応拡大のための治験も実施されます。

事例1 プラセボ対象の関節リウマチ治験

- ▶ 患者さんは痛みが強く、とにかく早く楽になるならと即日参加に同意し、スクリーニング開始。
- ▶ 2週間おきに治験薬を投与したが、3回使用した後にも痛みは緩和せず、あと1カ月以上も我慢できないと治験中止の希望あり。
- ▶ 鎮痛剤を少し増量したが、根本的には改善せず。
- ▶ つらい思いだけならと担当医師も中止を決めた。

事例2 プラセボ対象の関節リウマチ治験

- ▶ 患者さんの痛みは強く、注射薬の抗リウマチ薬を使いたいが、金銭的に厳しく使用できない
- ▶ 治験に期待して紹介受診し、治験に参加、投与開始したものの痛みは変わらない
- ▶ プラセボと実薬の割付は1対1であった
- ▶ しかし、中止した場合は実薬が投与できないため、14週間我慢し早期脱落、継続試験に移行し実薬を投与した

事例3 プラセボ対象の関節リウマチ治験

- ▶ 4週間隔の投与試験、2回投与し痛みは改善したが、肝機能異常が出現し治験中止となる
- ▶ ととてもよく効いていたため、本人も残念がっていた
- ▶ しかし、同様の注射剤は使用せずに2年後も痛みのコントロールができています
- ▶ 最近承認されたが、薬剤費が高いため、治験終了後治験参加していた人は継続使用を断念し、経口薬、湿布などで経過している

プラセボは本当に必要なの？

- ▶ プラセボとはラテン語に由来する言葉で、「特に患者を満足させるが、実験において対照としての役割を果たすために、心理的効果を期待して与えられる活性を有しない物質」を意味する。
- ▶ 種々の病態像に対して、プラセボによる有効率かなり高く、これまで報告された文献を検討すると、不安、緊張、頭痛、術後疼痛、咳、狭心症、乗り物酔いなどに対し、平均35%の有効率(プラセボ反応)が認められている。このような反応は、良い反応のみ起こるのではなく、悪い反応(ノセボ反応)を起こすこともある。

治験コーディネーターの業務の流れ

- ▶ ヒアリング(事前審査)参加と同意説明文書の作成補助
- ▶ IRB前ミーティングの実施と医師・依頼者との打ち合わせ
- ▶ 治験審査委員会(受託研究審査委員会)への出席
- ▶ 受け入れが承認された後、治験開始前の準備(他部門への依頼や担当部署への説明、依頼者との打ち合わせと種々のトレーニング、資材の受取り、その他)

治験コーディネーターの業務の流れ

- ▶ 治験実施時
 1. リクルートの支援、スクリーニングの補助
 2. 同意補助説明
- ▶ 同意が得られたら
 1. 事務手続き: 同意説明文書の取り扱い、口座振替の手続き
 2. 治験概要の提出
 3. 登録票の送信と受信
 4. 治験の前準備(採血・採尿スピッツの準備、その他)
 5. 診察時外面接と服薬状況確認
 6. 診察時同席しスケジュール確認、検査の予約依頼
 7. 症例報告書の作成補助(CRFの記入)
 8. 直接閲覧への対応
 9. その他

臨床試験に参加している患者の看護

- ▶ 患者さんの背景(試験の概要・予想される不利益など)を知って、通常の看護をお願いします。
- ▶ 臨床試験の特殊な部分については、医師又はCRCが行います。他の患者さん同様に、ケアをお願いします。
- ▶ 試験薬、投与方法、検査のスケジュールなどでわからない事がある場合は、プロトコル、同意説明文書などで確認いただくか、又は責任医師・分担医師、担当コーディネーターに聞いてください。

ご静聴ありがとうございました

実務実習スケジュール

	月	火	水	木	金
8:00 ~ 12:00	オリエンテーション 【講義】 研修について	CRC 見学 【実習】 呼吸器内科	CRC 見学 【実習】 精神神経科	CRC 見学 【実習】 泌尿器科	CRC 見学 【実習】 消化器内科
13:00 ~ 17:00	CRC 見学 【講義・実習】 電子カルテ・臨床試験 支援システムについて 症例報告書作成について	治験薬管理業務 【講義・実習】 治験薬管理について	IRB 資料作成 【実習・演習】 新規受入れ 安全性情報 計画書変更等	事前審査 【実習】 代謝内科	ロールプレイ 【実習・演習】 同意説明のロールプ レイ
17:00 ~ 18:00	レポート作成 GCP、ヘルシンキ 宣言、倫理指針	レポート作成 医薬品の承認申請 について	レポート作成 インフォームドコン セントについて	レポート作成 プロトコールについ て	レポート作成 研修のまとめ
18:00 ~ 20:00	自己研修	自己研修	全体講義	全体講義	自己研修

授業科目:臨床研究入門 (Subject:Introduction of clinical research)		
科目責任者:花岡 英紀 (Organizer:Hideki Hanaoka)	単位:1 (Credit:1)	後期 (Second)
授業科目の目的(一般教育目標):	General Instruction Objective(GIO)	
臨床研究は新しい治療方法の確立に不可欠であり、現在多くの臨床試験に支えられてEBM(Evidence based medicine)が成り立っている。このような臨床試験を理解することは医学研究者及び医師にとって重要である。本講義では臨床研究に関する基本的な事項について系統的に学ぶことを目的とし、演習を通して実際の計画書の立案に携わり理解を深めるものとする。	The clinical studies are indispensable for the establishment of a new therapy. Today, EMB(Evidence Based Medicine) is built up and understood by many clinical trials and it is important to understand those for medical researchers and doctors. The aim of this lecture is that participants are able to learn about basics of clinical trials systemically and to understand deeply through practice of actual planning clinical research.	
授業内容および個別目標:	Contents and Specific Behavioral Objectives(SBO)	
<p><第1回> 10月6日(木) 18:00~19:30 講師:花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長)</p> <p>テーマ: 『なぜ臨床試験は必要なのか』 臨床試験の重要性について</p> <p>臨床試験の科学性と倫理性、更にその重要性について具体的な事例を紹介する。</p>	<p><No.1> October 6th (Thu) 18:00-19:30 Lecture: Hideki Hanaoka</p> <p>Subject: "Why clinical trial is necessary?" about the importance of clinical trial</p> <p>Science and ethics in clinical trial, and the importance of the study, expert demonstrates giving a concrete example.</p>	
<p><第2回> 10月11日(火) 18:00~19:30 講師:小野 俊介 (東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学 准教授)</p> <p>テーマ: 臨床試験・薬効評価と規制の関係</p> <p>臨床試験に適用される薬事規制(GCPを含む。)や新薬開発ガイドラインを紹介する。それらが、日本での臨床開発活動や個々の医薬品の評価とどのように関係しているのかを具体例で説明する。ルールは従うものではなく、作るものであるという感覚を身につける。</p>	<p><No.2> October 11th (Tue) 18:00-19:30 Lecture: Satoshi Shindo</p> <p>Subject: Relation between clinical trial and evaluation of drug efficacy and restriction</p> <p>Pharmaceutical affairs restrictions (GCP is included) applied to the clinical trial and the new medicine development guideline, an expert lectures. And it explains how they are related to the evaluation of a clinical development activity in Japan and an individual medicine by the concrete example.</p>	
<p><第3回> 11月24日(木) 18:00~19:30 講師:藤原 康弘 (国立がん研究センター中央病院 副院長 (経営担当) 乳腺科・腫瘍内科 科長)</p> <p>テーマ: 医療イノベーションの目指すもの</p> <p>政府は内閣に医療イノベーション室を設置しその推進を強力に進めている。アカデミアにおいて目指すべきものを示すとともに、今後の方向性を解説する。</p>	<p><No.3> November 24th (Thu) 18:00-19:30 Lecture: Yasuhiro Fujiwara</p> <p>Subject: The aim of medical innovation</p> <p>The government founds a medical innovation room in the Cabinet, and is advancing the promotion powerfully. While what to be aimed at in Academia is shown, an expert explains future directivity.</p>	
<p><第4回①> 11月28日(月) 18:00~18:45 講師:小泉 信一 (ラクオリア創薬株式会社 取締役 常務執行役員)</p> <p>テーマ: 探索研究ステージでのTranslational Researchの考え方</p> <p>Translational Researchは前臨床と臨床をどうつなげるかが鍵になります。薬理、動態、安全性について臨床をどのように予測していくのかの一般的な内容と、translational biomarkerの考え方について理解を深めることを目的とします。</p>	<p><No.4-1> November 28th (Mon) 18:00-18:45 Lecture: Shinichi Koizumi</p> <p>Subject: How to consider about translational research at the stage of search research</p> <p>As for translational research, how to tie between preclinical development and clinical becomes a key. It aims to deepen understanding of the idea of translational biomarker ,and a general content how to forecast clinical of the pharmacologic, pharmacokinetics, and safety.</p>	

<p><第4回②> 11月28日(月) 18:45~19:30 講師:二井 智子 (ラクオリア創薬株式会社 常務執行役員)</p> <p>テーマ: 新薬開発ステージでのTranslational Researchの使い方</p> <p>新薬の開発計画全体の中で、Translational Researchをどのような目的で組み込むか、得られた結果を開発戦略や意思決定にどう活かすかを、事例を交えて説明します。</p>	<p><No.4-2> November 28th (Mon) 18:45-19:30 Lecture: Tomoko Nii</p> <p>Subject: How to use translational research at the stage of search research</p> <p>What purpose to build translational research in the entire development plan of the new medicine, and how to make the best use of the result of obtaining for the developmental strategy and the decision making, an expert explains.</p>
<p><第5回①> 12月7日(水) 18:00~18:30 講師:花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長)</p> <p>テーマ: 本院のTRのシーズ開発品目についての紹介</p> <p>千葉大学では先進医療開発推進経費によるTRの支援を開始したのでこれを紹介する。</p>	<p><No.5-1> December 7th (Wed) 18:00-18:30 Lecture: Hideki Hanaoka</p> <p>Subject: Introduction of seeds development article of TR in Chiba University Hospital</p> <p>Chiba University started to support of translational research by the promotion cost for advanced medical development, an expert explains this.</p>
<p><第5回②> 12月7日(水) 18:30~19:30 講師:永井 栄一 (北海道大学大学院医学研究科 特任教授)</p> <p>テーマ: TRについて</p> <p>北海道臨床開発機構は5年前に設置され、シーズ開発を積極的に展開している。開発のスキームとその取組について紹介する。</p>	<p><No.5-2> December 7th (Wed) 18:30-19:30 Lecture: Eiichi Nagai</p> <p>Subject: About translational research (TR)</p> <p>The Hokkaido Organization for Translational Research is founded five years ago, and is promoting to translate the findings in basic research positively. The scheme and measure of development are introduced by an expert.</p>
<p><第6回> 12月13日(火) 18:00~19:30 講師:柴田 大朗 (国立がん研究センター がん対策情報センター 臨床試験支援部 薬事安全管理室 室長)</p> <p>テーマ: 臨床研究演習</p> <p>参加者の方々には臨床試験部で用意したプロトコールをお読み頂き、どのような点に注意して、試験を組み立てればよいかについての検討会に参加して頂きます。</p>	<p><No.6> December 13th (Tue) 18:00-19:30 Lecture: Taro Shibata</p> <p>Subject: Training class on clinical trial</p> <p>Participant would read a protocol as educational material prepared by Clinical Research Center and would simulate protocol review meeting in order to understand where to note in a process of protocol planning.</p>
<p><第7回> 12月22日(水) 18:00~19:30 講師:花岡 英紀、青柳 玲子、丸 祐一 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部)</p> <p>テーマ: 千葉大学臨床試験の諸手続きについて 千葉大学医学部附属病院IRBテキストを用いて</p>	<p><No.7> December 22nd (Wed) 18:00-19:30 Lecture: Hideki Hanaoka, Reiko Aoyagi, Yuichi Maru</p> <p>Subject: About the clinical research application in Chiba University Hospital according to the IRB textbook</p>

臨床試験部主催

平成23年度臨床研究入門講義

日程：平成23年10月6日～12月22日（全7回）

時間：18:00～19:30

会場：病院3F第三講堂

10月 6日（木）「なぜ臨床試験は必要なのか」臨床試験の重要性について **（基本講義）**

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長 花岡英紀先生

11日（火）臨床試験・薬効評価と規制の関係

東京大学大学院薬学系研究科 准教授 小野俊介先生

11月 24日（木）医療イノベーションの目指すもの

国立がん研究センター中央病院 副院長 乳腺・腫瘍内科 科長 藤原康弘先生

28日（月）①探求研究ステージでのTranslational Researchの考え方

ラクオリア創薬株式会社 取締役 常務執行役員 小泉信一先生

②探求研究ステージでのTranslational Researchの使い方

ラクオリア創薬株式会社 常務執行役員 二井智子先生

12月 7日（水）①TRのシーズ開発品目についての紹介

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長 花岡英紀先生

②TRIについて（仮）

北海道大学大学院医学研究科 特任教授 永井英一先生

13日（火）臨床研究実習 国立がん研究センターがん対策情報センター

臨床試験支援部薬事案年管理室 室長 柴田大朗先生

22日（木）千葉大学臨床試験の諸手続きについて

～千葉大学医学部附属病院IRBテキストをもちいて **（基本講義）**

千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長 花岡英紀先生

千葉大学医学部附属病院臨床試験部 青柳玲子先生

千葉大学医学部附属病院臨床試験部 特任助教 丸祐一先生

本セミナーは臨床研究研修記録制度の対象です

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



お問い合わせ：臨床試験部治験事務局 043-222-7171 内線 6460