

人為的な誤りを最小限にする

人は過ちを犯すもの

作業の一定性	→作業の標準化・文書化し、それらの定期的な教育・訓練を実施して下さい
製品や環境の微生物汚染は人が原因	→消毒や滅菌方法を設定し、無菌衣(更衣方法も規定)、確実な無菌的操作法を設定して下さい
人を介さない	→なるべく機械やPCソフトの活用を検討して下さい
正確な記録	→直ちに記録、ダブルチェック、ボールペン使用

製品に対する汚染及び品質低下を防止すること

制御しなければ汚染や品質劣化は自然におこる

微生物	→クリーンルームの維持・管理、微生物排除(消毒、滅菌)、人の介在作業など
異物	→クリーンルーム、無菌衣、適切な原材料使用など
不純物	→製造工程(培養、合成、精製等)の一定性、適切な原材料使用など
安定性保持	→保管条件(温湿度、容器)の厳守、時間制限の設定など

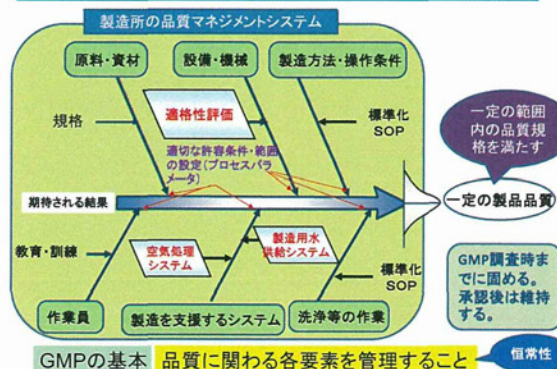
より高度な品質を保証するシステムの設計

品質マネジメントシステム

- 組織管理
- 文書管理
- 自己点検
- 教育訓練
- 衛生管理
- 苦情・回収
- バリデーション
- 変更管理
- 逸脱管理
- 出荷管理
- 設備・機器管理
- 委託先管理
- など



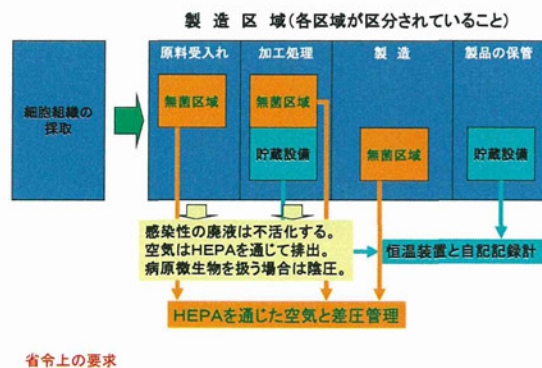
品質の恒常性を確保する上で管理すること

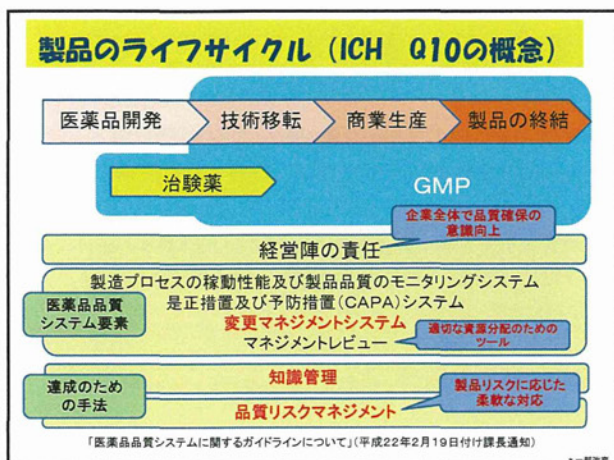


細胞組織医薬品の構造設備上の留意点

- 構造設備規則第八条関係
 - ・清浄区域、無菌区域の構造、排水口の設置条件
 - ・動物、動物組織、微生物を用いるエリアの区分、空気処理システムの別系統
 - ・無菌操作区域の空気清浄、差圧管理
 - ・病原性微生物取扱区域の陰圧管理
 - ・感染性微生物の処理(器具の洗浄・消毒・滅菌、廃液処理)
 - ・空気処理システム(拡散防止、HEPAフィルター等)
 - ・使用動物の管理施設(飼料貯蔵庫の防虫対策等)
- 構造設備規則第八条の第二項
 - ・エリア区分(原料受け入れ、加工処理、製品保管エリア等)
 - ・必要な構造、設備を有すること

細胞組織医薬品の製造所ハード (イメージ)





治験薬GMPは

- 医薬品GMPは承認された医薬品等の品質規格を製品を恒常的に製造する体系を確立することで有効性・安全性を確保する。
- 一方、治験薬GMPは医薬品GMPと本質的に差は無いが変更は多々ある。治験中のロットの品質確保と必要最小限の恒常性確認は求められる。
- 治験薬は、製造の都度の品質を保証し、不良な治験薬の使用を防止することで被験者を守る。
- また、治験薬の品質の均一性を保証することで臨床試験の信頼性を確保する必要がある。

日本の治験薬GMPは

- GMPは自己責任で担保する。
- 治験中に事故等が発生した場合、行政側の立ち入りが行われる(薬事法第80条の2の第7項)。
- PMDAが実地確認するケース
 - (1) 海外で治験を実施する際、海外政府が治験薬GMP証明書を発給を要請する場合
 - (2) 治験を行う者が証明書発給を望む場合
 - (3) 薬事戦略相談枠を使用する場合

開発・治験製造時に考慮すべき点

- 製造法や試験方法の変更が多い
 - 変更管理の手順を作成し、
 - (1) 製法変更前後の品質(暫定規格)の同等性(Comparability)を確保していることを検証し、文書化する。
 - (2) 試験法の変更前後で特定すべきものが検出されていることを検証し、文書化する。

開発・治験製造時に考慮すべき点

- 「開発しているもの」に対する知識が乏しい
 - 知識管理に関する手順を作成し、
 - (1) 些細なことでも実際に起こった現象を記録しておく。
 - (2) その際の評価方法(試験法、条件)もしっかり文書化しておく。

リスクによるアプローチ

品質リスクマネジメントの原則

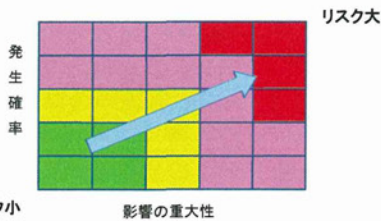
- 品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである。
- 品質リスクマネジメントプロセスにおける努力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである。

- ◆ 有効な品質リスクマネジメントのアプローチは、開発及び製造中に潜在する品質問題を特定し、コントロールする予防的な手段を提供し、より高品質の医薬品を患者に提供することを可能とする。→CAPA(Corrective Action and Preventive Action)を回す。
- ◆ 品質リスクマネジメントの厳密さや形式の程度は、利用できる知識の量を反映すべきであり、また対応する問題の複雑さ及び/又は重大性に比例すべきである。→開発初期の知識は少ないが、蓄積することで将来の大きな宝物に。

具体的な方法論は
品質リスクマネジメントに関するガイドライン(薬食審査第0901004号、薬食監第0901005号:ICH Q9)に記載。

リスク評価、リスクマネジメント

● Risk = Severity × Probability (× Detectability)
 (影響の重大性) × (発生確率) (× 検出力)



● リスクマネジメント: リスクを把握・コントロールし、それを回避・最小化するための活動。

まず、物質(細胞)としての特性を適正に評価する為に GMP的観点

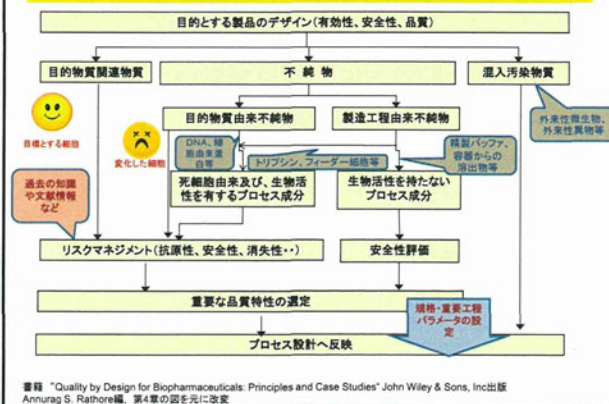
● 物質(細胞)の安全性や有効性を評価、あるいは品質規格を設定するためにも限りなく排除しておきたいもの。

→ 微生物汚染、異物混入、発熱性物質の混入、その他不純物(製造工程由来、目的物質由来)

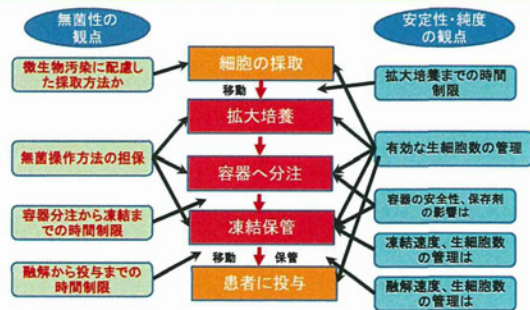
製造工程由来不純物とは: 装置、容器、クロマト担体、培地由来成分、トリプシン、フィーダー細胞、空気、水等、製造に使用するもの由来。

目的物質由来不純物とは: 目的物質が変化したものや死細胞。死細胞由来の酵素、遺伝子、培養中に産生されるサイトカインなど。

プロセス設計の概念



適切な物質評価のための留意点 (例) (細胞採取～投与まで)



※注) 例として、単純に細胞を採取して充填するだけの工程で考えています。

無菌保証

- ◆ 一部の検体による無菌試験で全体の無菌性を担保できない
- ◆ 菌の増殖に必要な条件: 時間、最適な温度、水の存在、pH、塩濃度など。
- ◆ 制御の仕方: 時間制限、凍結、乾燥など。
- ◆ 無菌保証のために
 - (1) 設備 (2) 環境モニタリング
 - (3) プロセスシミュレーションテストによる担保 (局方参考情報)

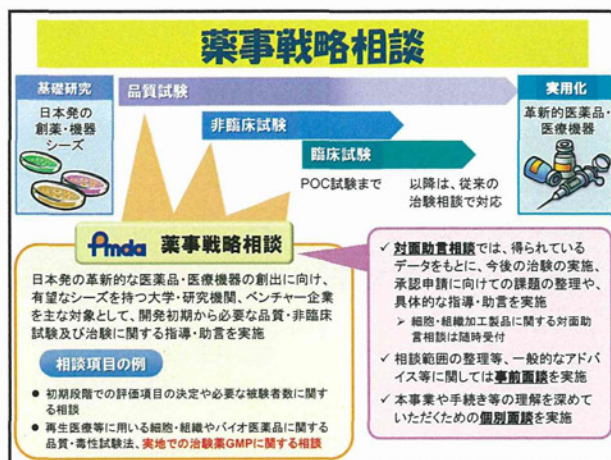
安定性

- ◆ 細胞の安定性: 工程の時間的制限、凍結や融解方法、混在する他細胞や酵素の影響など。
- ◆ 工程の段階的な評価・検討が必須。
- ◆ 最終的に患者に打たれるまで安定性確保が必要。

演者の痛い経験(20年ほど前の話)
 あるバイオ医薬品の精製収率を向上させる目的で、培養-粗精製液を一時的に pH7.2 → pH5.5 に調整し、一晚4°Cで放置したところ、大部分の目的物質が、N末端から数番目のところで切断されてしまった。もちろん活性低下した。pHを5.5にしたため、細胞のライソソーム由来酵素(最適pH範囲である)が活性をもったと推定。

まとめ

- ◎物作りの基本は変わりません。
- ◎品質は、作る人が自らが作り上げるものです。
- ◎品質マネジメントシステムなどは開発→治験→市販まで段階的に整備する必要があります。
- ◎投与される方の保護は絶対的に優先されます。



ありがとうございました。
Thank you!

募集

千葉大学大学院医学薬学府はPMDAの連携大学院です！

細胞組織医薬品のGMPについて一緒に研究しませんか？



「臨床研究入門概論」

臨床研究演習

柴田大朗
独立行政法人 国立がん研究センター
多施設臨床試験支援センター
薬事安全管理室長

2012/12/4 千葉大学医学部附属病院

本日の演習：
— 模擬 Protocol Review Committee —

- プロトコルの**批判的吟味**を行う
- 受講されている皆さんが**reviewer**役
 - プロトコル提案者とは独立な研究者として
 - ただし、質の高い臨床試験を実施することでより良い治療法の開発を目指す等の動機は、提案者と共有している研究者として
 - 提案者の案を質の高いものにするために**徹底的に批判し**、ブラッシュアップするための**代案を提案**する
 - もちろん、もし科学的・倫理的に問題がある・社会的価値がない研究と考えられる場合等、**必要なら研究にブレーキ**をかける
 - ただし人格攻撃はしない。提案者も人格攻撃されたと思わない。

2

Outline

- ① 臨床試験のコンセプトレビュー/プロトコルレビューのあらまし
 - どのようなことをするのか
 - なぜ必要か
- ② 演習の課題となるプロトコルの紹介
- ③ グループディスカッション
- ④ 全体討議
- ⑤ まとめ

3

Sasako et al. N Engl J Med 2008

日本で実施された胃がんのRCT

Gastric adenocarcinoma with subserosal/serosal invasion

↓

intra-operation randomize

D2 LN Dissection

標準治療

D2 + para-aortic LN Dissection

新治療/試験治療

比較可能性・質を高めるための工夫

- 術中登録によるランダム化
- 手術内容の相互レビュー など

Clinical question & 結果に基づく意思決定に耐える試験の質

>> 形式的な統計学的有意差の有無

コンセプトのレビュー、プロトコルのレビュー

- 国内外の臨床研究グループでは、臨床試験を実施する際、試験の意義・試験計画の妥当性などを評価し、より良いものにするためのreviewを行うことが一般的
- 研究計画のどの段階で、どの程度の情報に基づき行うかはまちまち
 - プロトコル（臨床試験実施計画書）がほぼ出来上がった段階でreviewを行うケース
 - プロトコルを作成する前に、数ページからなる骨子（コンセプト）を作成し、その段階でreviewを行うケース

→ 研究グループ内や医局内での多くの関係者のディスカッションを経て臨床試験を実施すること、研究費を得るための手続き等を考えると、後者が現実的

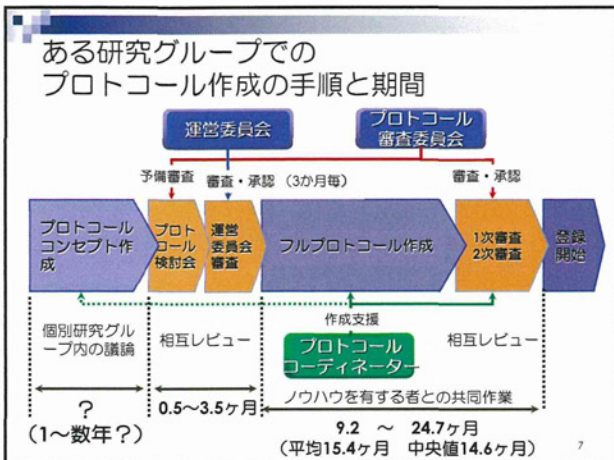
5

ある多施設共同臨床試験グループでの実際

- 研究者（＝研究を提案・実施する者）が臨床試験の骨子を8～10ページほどのコンセプトにまとめる
- コンセプトをreviewerが書面審査しコメント、評価をまとめる
 - Reviewerは、他の専門領域の若手研究者（医師）、専門が近い領域の若手研究者（医師）、データセンターのメンバー、生物統計家、CRCなど、10名程度で構成
- 書面審査結果を踏まえ会議（Protocol review comt.）で討議
 - コンセプト内容をブラッシュアップすることも目的のひとつ
 - 臨床試験を実施する意義があるかどうかを評価
- 臨床試験グループとしてその試験を実施するか否かを判断
- フルプロトコル作成
- フルプロトコルの審査・承認
- 臨床試験開始

理想は、学会発表・論文査読時の外部専門家からの質問・批判が「痛い」と感じない位の厳しい議論を事前しておくこと

6



Activityの高い外国の研究グループの例

- SWOG's SWAT team: Fast-track approval for high priority trials
- The concept that would become S0819 was first approved by the Group leadership in October of 2008. Nine months later, on July 15, 2009, this phase III trial opened to accrual of patients (see the S0819 study update). The **275-day** development term for this protocol contrasts to the SWOG average of **about 600 days**.
- プロトコル作成に時間がかかるのは問題
- しかし、日常診療を変える臨床試験を行うためには一定の質が保たれている必要がある
 - × 期間優先「=日以内に完成するようラフな計画書を作る」
 - 内容優先「書かなければならないこと・決めなければならぬことを書いた計画書を、可能な限り短時間で作る」

質を担保してスピードを上げる為に、ノウハウの蓄積と支援体制が重要

SWOG 0819 activated July 15, 2009

<http://swog.org/visitors/newsletters/20090805/swat.htm>
<http://www.asconews.org/anf/News/Research+Issues+%26+Resources>

コンセプトの内容 (例)

- シェーマ
- 目的
- 背景
 - 既存治療の概略と問題点
 - 既存治療・新規治療の利害得失
- 患者選択規準
- 治療計画
- 効果判定の方法と判定基準
- エンドポイントと統計学的考察
- 集積見込み
- 研究グループの体制

作成の目的:
 ・ 試験を実施するかどうかを判断するため
 ・ 臨床試験デザインの適正化を図るため

なぜコンセプトやプロトコルのレビューが必要か？

- 直接的理由:
 - コンセプト段階でのレビューを行うことで、プロトコル作成に要する多大な労力を無駄にしまう事態を回避する
 - 詳細なプロトコルを作成した後に、臨床試験実施の価値が無いとの判断に至ることを避ける
 - プロトコルのピアレビューを受けることで、科学性・倫理性の担保、開発ロードマップを明確化することが可能となる
- 間接的理由:
 - 臨床的な仮説を明確化し、臨床試験の骨子を作るというプロセスにはかなりのノウハウを要する（臨床試験方法論に関する知識、生物統計学に関する知識、臨床試験の実施・運営に関する知識など）が、他の研究者が作成したコンセプトの批判的吟味を通して、reviewer側の若手研究者にも臨床試験計画立案のノウハウが蓄積する
 - 臨床試験の失敗のかかりの部分は、方法論や経験に関するノウハウの欠如に由来する

—ひとりで経験できる試験の数は少ない—

- 直接関与する臨床試験数通常 医師 < 生物統計家
 - 研究仮説を明確にする際、適切な試験デザインを選択する際、ロジスティクスを考える際、多くの臨床試験を知っていることは役に立つ
 - Reviewを通し多くのプロトコルに触れることは、研究者にとっても有益
- 治療法開発の全体の流れを考えたときに、単発の試験の繰り返し・（医局内などの）研究者内の情報共有だけでは、成功確率を高めるための知見は蓄積しにくい

—他の領域の情報には役に立つ—

- 特定分野だけに閉じたノウハウの蓄積では、他分野で用いられている有益な方法に気づかない場合がある
 - ベイズ流の手法: がんの第 I 相試験 → 医療機器の治験
 - ランダム化中止試験: 精神疾患 → がんの分子標的薬
 - 新しい機序のがんの薬剤の用量設定: がん以外の領域の薬剤の (MTD以外による) 用量設定の考え方 → がんの分子標的薬の用量設定 etc.

レビューのポイント 例

- 仮説・目的
 - そもそも何を示そうとしているのか、何がしたいのか
- 対象
 - 対象集団の選択は適切か
 - 対象に対する標準治療は適切か
- 治療
 - 既存治療の利害得失、問題点・限界点(unmet medical needs)は明らかにされているか【ニーズが正しく把握されているか】
 - 試験治療が適切に選択されており、かつその利害得失が明らかにされているか【ニーズが正しく選択されているか】
- デザイン
 - 試験デザインは適切か
 - 試験の実施可能性はあるか
- 貢献度
 - 標準治療確立への貢献度はどのくらいか
- 明確性
 - 当該疾患の専門家以外の研究者にも研究の意義が理解できるか

13

グループディスカッション・全体討論

- 各グループ毎に、提案された計画に対してreviewerの立場でディスカッションして下さい
 - 「レビューシート」を論点の参考として下さい（これ以外の論点を取りあげても構いません）
- ディスカッション後、グループで出た意見を全体討論の場で紹介して下さい
 - どなたかにグループディスカッションの議事進行をお願いします（できるだけ全員が発言されるよう、采配をお願いします）
 - 別の方に全体討論の場での発言をお願いします（もちろん他の方も発言して頂いて構いません）

14

研究組織の内部レビューで得られること

- 臨床的・社会的に価値があり、科学性・倫理性の面で十分吟味された質の高い臨床試験の実施
 - 後になって必要なデータがとられていなかった、結論が導けなかった等という事態の回避
 - 計画時に厳しい視点を通して練られた臨床試験は、学会発表・論文発表時、治療法を社会に広める際の批判的吟味に十分耐えられる
- 複数のプロジェクト間の優先順位づけ
- 見込みのないプロジェクトの中止・見込みなく見えるプロジェクトをうまく進めるための知恵の出し合い
- 臨床試験の計画・実施、治療法開発に係わるノウハウがその研究組織内に蓄積する

15

プロトコルを作成する上での留意点①

- 臨床試験の科学性、倫理性の担保がまず前提
- 臨床試験実施に様々な職種メンバーが関与することを考えると、専門家にとって自明なことであってもプロトコルに明文化しておくことは有益
 - 読み手は誰か？を考えて作成する必要がある
 - <ローカルユーザー>
 - 臨床医、CRC、看護師、薬剤師、臨床検査技師等
 - <セントラルユーザー>
 - 臨床試験の支援機構を担う者（データセンター、各種委員会の事務局担当者等）
 - <レビューアー>
 - 施設の倫理委員会の委員、各種委員会の委員等
- 研究計画を立案する側の人間に自明のことでも、上記の各々の読み手が理解できないと臨床試験の運営に支障がでる
- 読み手として将来の研究者・関係者も想定しておく必要がある（臨床試験は5~10年の長期にわたるプロジェクトである）
- 有能な個人に過度に依存する大規模プロジェクトは破綻する

16

プロトコルを作成する上での留意点②

- 何が書かれるべきか？
 - 試験の意義を示す記述（**声明文的役割**）
 - (1) Rationale
 - (2) 研究者相互の認識の共通化に必要な情報
 - (3) 試験実施 機構 の意思決定の判断材料となる情報
 - (4) 試験実施 施設 の意思決定の判断材料となる情報
 - (5) 患者さんへの説明に必要な情報
 - 試験の実施手順の記述（**マニュアル的役割**）
 - (1) 対象患者の特定、登録手順
 - (2) 治療の内容、評価方法
 - (3) データ収集と管理の方法、解析の方法
 - (4) 責任体制、連絡先

試験中
何度も読む
ところ

17

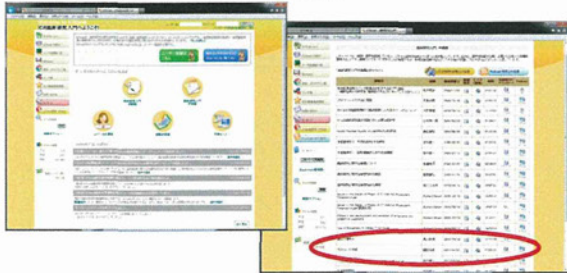
プロトコルの内容（例）

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 概要 ■ 目的 ■ 背景と試験計画の根拠 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 統計的事項 ■ 倫理的事項 ■ モニタリングと監査 ■ 特記事項 ■ 研究組織 ■ 研究結果の発表 ■ 参考文献 ■ 付表 説明/同意文書、CRF一式など |
|--|--|
- ← 試験実施中に臨床現場・データセンターで頻りに参照する部分
- 書くべきことの性格、読み手、使われを意識することで、より質の高いプロトコルになる

参考資料

Webで入手できる情報①

○ ICR臨床研究入門 <http://www.icrweb.jp/icr/>
 臨床研究入門 中級編
 →「プロトコル作成」(Podcastで視聴可能)



20

参考資料

Webで入手できる情報②

○ 千葉大学医学部附属病院臨床試験試験部
 自主臨床試験プロトコル作成ガイドラインver.2.0
<http://www.chiba-crc.jp/info/crc/download.html>

○ 東京大学医学部附属病院臨床試験試験部
 医師臨床試験の実施計画書作成の手引きver.3.2
<http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/doctors/documents/04jishshikeikakusho.doc>
<http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/doctors/news20110524.html>

○ TRI 臨床研究情報センター
 臨床試験実施計画書作成要領
<http://www.tri-kobe.org/references/tool.html>

○ JCOGプロトコルコンセプトマニュアルver1.0,
 プロトコルマニュアル Ver2.3
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>

20

参考資料

Webで入手できる情報③

○ NIH OHSR 倫理審査委員会(IRB)プロトコル審査規準 (訳)
<http://www.icrweb.jp/icr/docs/ReviewStandard.pdf>

○ ONCI CTEP, Protocol Template, Applications and Guidelines etc.
<http://ctep.cancer.gov/guidelines/>
<http://ctep.cancer.gov/forms/>

○ OSWOG Protocol Guidelines
 General Information for Protocol Format, Development and Administration
<http://www.swog.org/Visitors/download/policies/policy13.pdf>
<http://www.swog.org/Visitors/Policies.asp>

21

臨床試験計画を立てる前に・・・

- 仮説・目的を明確にする
 - 試験結果を得たときにどのような判断を下すのかを考える
- 仮説・目的より先に、試験デザインありきで試験を組むとほぼ間違いなくその試験は失敗する
 - 仮想例ですがこういうことはありませんか？
 - 「症例数が少ないので単群で可能な限り登録することにしよう」
 - 「で、何のためにその臨床試験を行うんですか？ 何が判るんですか？」
 - 「頑張ってる人間にケチを付けるな！」
- 臨床試験は日常診療の情報を集めたものではない
 - 患者に肉体的・精神的・心理的な負担がかかります
 - 患者の人生の貴重な時間を割いて買う価値のある臨床試験ですか？負担をお願いしながら何も得られない臨床試験は正当化できますか？
 - 頑張っていれば・患者のためという大義名分があれば何をやっても良いですか？ もう一度基本・初心に戻って考えてみるべきでは？

※その臨床試験を実施する理由、「なぜ」「なんのために」を繰り返し問うこと・考えることが重要

薬事承認取得を目的としている場合の論点

- どういう対象に(≒「効能・効果」)
- どういう使い方をしたら(≒「用法・用量」)
- どういうメリットがあり、それは他の選択肢とどう関係なのか
 - 置き換え/使い分け/上乗せ
- どういう顕在化しているデメリット、潜在的なデメリットがあるのか
- リスク・ベネフィットの比較考量

・・・等を蓄積した試験結果から明らかにする必要がある
 ≒薬事承認の段階での意思決定に必要な情報

23

結果の解釈と臨床試験計画との関係

- 有意差がなかったときの結果の解釈
 - (a)治療法以外の要因で差が隠されてしまった
 - バイアス(系統誤差)の影響：→ランダム化で最小化
 - (b)本当は差があるのに誤差に埋もれた(βエラー)
 - ランダムエラー(偶然誤差)の影響：→サンプルサイズを増やす、試験の質を高くするなどで最小化
 - (c)本当に治療効果に差がなかった

※(c)であると結論づけるためには、(a)や(b)でないことを担保する必要がある
 ※(a)、(b)の可能性を試験デザインとデータ管理により否定し、信頼できる結論を得る

24

対応に困るケースとその問題点

- 研究背景が明確にされていない
 - これまでの研究、現在のunmet medical needsとの関係がきちんと語られていない、語めていてもそれをIRB委員等に伝えようとしていない
- 研究の目的が明確にされていない
 - 臨床的仮説が明確になっていない
 - その研究の結果がどのように利用されるのかはっきり自覚されていない
- 第Ⅲ相試験を実施しようとしているのに、十分な情報（用法・用量の設定や対象の絞り込みetc.の情報）が無い
 - 開発を戦略的に行う必要があるということが理解されていない
 - 高く評価される第Ⅱ相試験と全く評価されない第Ⅲ相試験との線引きには、治療開発のコンテキストを正しく捉えた試験であるか否かも影響を与える

→逆にこれらが十分に吟味された上で実施された臨床試験は、仮に結果が「not significant」であっても高く評価される

25

シーズとニーズを正しく捉えていますか？

- technology-push型開発とmarket-pull型開発
 - marketのことを考えない技術オタク主導の製品開発は失敗する
 - 現状のtechnologyで実現できる範囲を無視した営業アタマ主導の製品開発は実現しない

→新しい治療法の開発・評価も同じです！

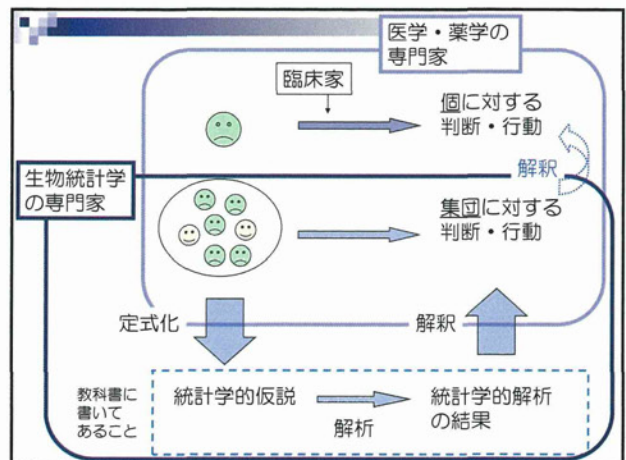
- シーズの特徴を適切に捉え、現在の臨床上のニーズ（unmet medical needsや医学における未解決問題）を正しく捉えないことには治療開発は失敗する
- この両者を共に視野に入れた個別の臨床試験計画と開発計画（ロードマップ）を立案できる能力が、臨床研究を実施する研究者や研究者集団に求められる

26

生物統計学専門家との相談のしかた

- 「これを解析するときには〇〇検定と□□検定のどちらを使えばいい？」という質問は、殆どの場合、質問そのものが間違っている
- 臨床家として何が困っていて、何を調べたいのか、その結果どういう形で問題が解決できるか、その結果どういふ形で問題が解決できるかetc.を臨床的な仮説として整理し、それをデータに基づき検証可能な仮説に翻訳していくことが必要

27



適切なreview体制は研究の質向上につながります

- 理想的な組織：レビューする側・される側・第三者の関での好循環
 - 組織にノウハウが蓄積しており、研究者に対して徹底的に厳しい・けれども必要なレビューコメントを出す審査体制
→研究者側に大きなメリット
 - 審査をする側に関与し、他の研究者が（改善点は多くあっても）真摯に立案した研究計画を多数目することで、個人にノウハウが蓄積していき自らの研究立案能力の向上につながる体制
→審査・レビューする側にもメリット
- うまくいかない組織：関係者間での悪循環
 - 甘い審査しかしない、批判の根拠を説明できない揚げ足取りしかできない審査体制
 - 審査をする側に戻っても、周りの審査担当者から学ぶことが少ない・研究者が審査する側に期待していないためおさなりの態度になる体制
※手間がかかるだけで何も付加価値が生まれない、臨床試験に参加される患者さんにもデメリットを与える可能性がある

→ 各種委員会のレビューワーに、次の世代（臨床試験に関与したことがあり、近い将来自ら臨床試験を計画する年代の人）を複数定めることが有益

29

潰瘍性大腸炎患者に対する
高用量アサコール®錠投与による
寛解維持療法における
探索的ランダム化比較試験

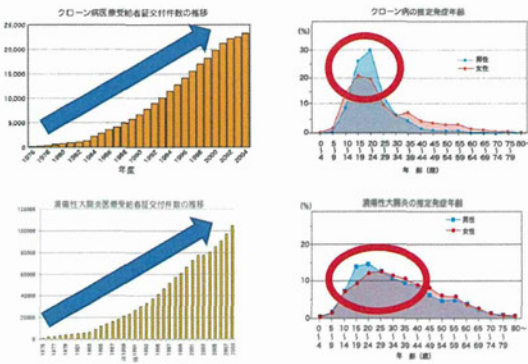
臨床試験部・消化器内科
中川 倫夫

腸に原因不明な慢性的な炎症がおきる病気の総称

えんしょうせい ちょうしつがん
炎症性腸疾患
(Inflammatory Bowel Disease : IBD)

かいようせいだいちょうえん
潰瘍性大腸炎
(Ulcerative Colitis : UC)

びょう
クローン病
(Crohn's Disease : CD)



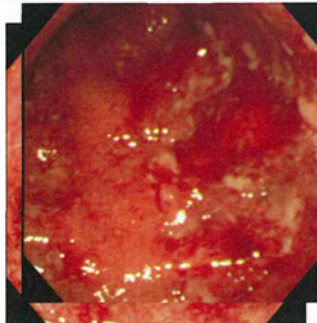
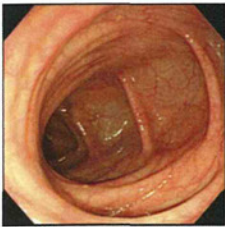
医療情報センターホームページより抜粋 <http://www.nanbyou.or.jp>

各疾患の特定疾患医療受給者証交付件数割合(平成23年度)



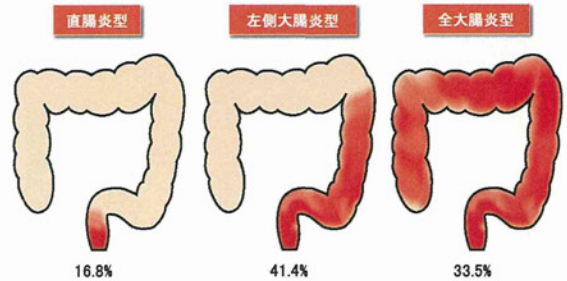
※ 平成23年3月31日現在、医療情報センターホームページより。
※ 平成17年度以降の交付件数は「厚生労働省発表」による。

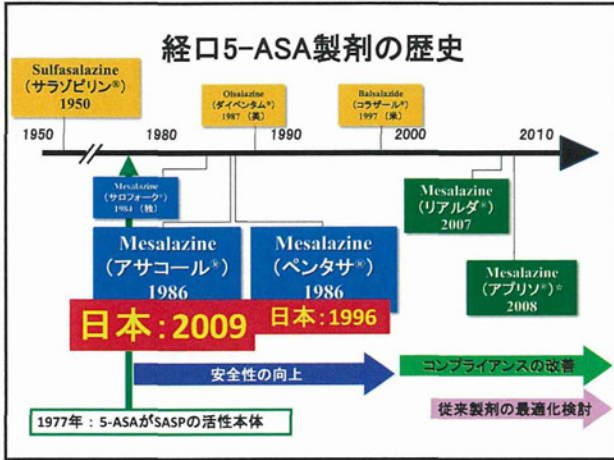
潰瘍性大腸炎 内視鏡像



- ① むくんで赤い
- ② 血管網が見えない
- ③ 小潰瘍多発
- ④ 出血しやすい

潰瘍性大腸炎のタイプ





※2012年4月改訂 (第4版)
 ※2011年2月改訂

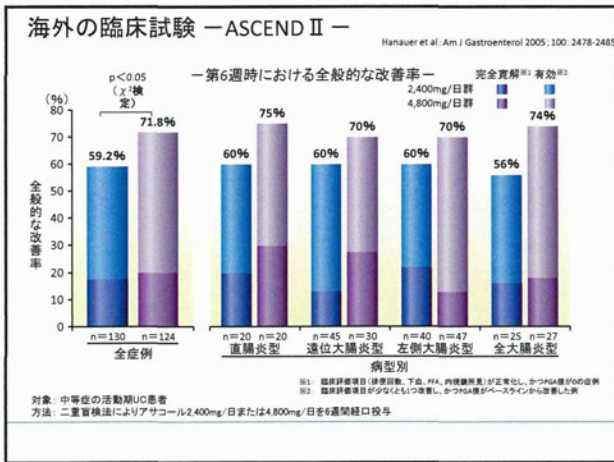
BD
 日本標準商品分類番号
 872399

漢方せん医薬品
 漢方せん医薬品 **アサコール錠400mg**
ASACOL® tablets 400mg
 メサラジン錠

承認番号	22100AMX02265000
薬価収載年月	2009年12月
販売開始年月	2009年12月
国際誕生年月	1984年11月

■用法・用量
 通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
 1. 1日3,600mgを、8週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
 2. 患者の病態を十分観察し、重症度、病変の広がり等に応じて適宜減量を考慮すること（「臨床成績」の項参照）。



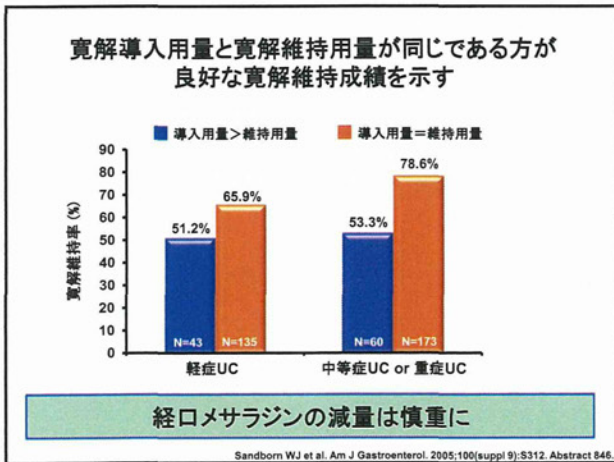
海外の臨床試験 - ASCEND II -

Hanauer et al. Am J Gastroenterol 2005;100:2478-2485

—有害事象の要約—

	2,400mg/日群 (n=139)	4,800mg/日群 (n=129)	合計 (n=268)
全体	49 (35.3)	57 (44.2)	106 (39.6)
頭痛	9 (6.5)	11 (8.5)	20 (7.5)
腰痛	7 (5.0)	6 (4.7)	13 (4.9)
下痢	4 (2.9)	6 (4.7)	10 (3.7)
感染	3 (2.2)	7 (5.4)	10 (3.7)
消化不良	4 (2.9)	4 (3.1)	8 (3.0)
インフルエンザ様症状	5 (3.6)	3 (2.3)	8 (3.0)
直腸障害	4 (2.9)	4 (3.1)	8 (3.0)
鼻炎	7 (5.0)	0 (0.0)	7 (2.6)
目眩	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
発熱	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
悪心	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
直腸炎	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (1.1)

対象: 中等症の活動期UC患者
 方法: 二重盲検法によりアサコール2,400mg/日または4,800mg/日を6週間経口投与



- ### 計画書の仮説
1. アサコール4.8g投与は3.6g投与と比較し、有効であり、且つ安全性も問題ないであろう。
 2. 4.8g長期投与は3.6g長期投与より高い寛解維持効果があるだろう。
 3. 4.8g長期投与は3.6g長期投与より粘膜治癒率は高いだろう。
 4. 局所療法を併用している場合は4.8gに増量することで休薬可能だろう。

【プロトコールレビューシートに沿った項目】（以下についてご討議ください）

	項目	要点
1	1. 試験の背景	今回の臨床研究において、アサコール®4.8g を投与する試験背景として説明は十分か？
2	4. 対象患者 除外基準	安全性の配慮は十分か？
3	5. 被験者に説明し同意を得る方法	被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる情報が得られた場合、手順としてはこれでいいのか？
4	6. 試験の方法 (1)試験の種類・デザイン	『非盲検非対照無作為化比較試験』で正しいか？
5	6. 試験の方法 (2)試験のアウトライン	ランダム化の方法はこれで正しいか？またランダム化を行う際、必須となる書類は何か？
6	6. 試験の方法 (7)症例登録、割付方法	管理番号についての記載はこれで十分か？また【(2)試験のアウトライン】と同様にランダム化の方法はこれが適当か？
7	7. 評価項目 (1)有効性に関する評価項目	主要評価項目はこれが適当か？26 週後の評価ではないのか？
8	10. 有害事象発生時の取扱い	報告方法、または報告先はこれでよいのか？
9	13. 試験実施期間	実施期間は適当か？
10	14. データの集計および統計解析方法	『7. 評価項目』に変更がある場合、こちらの項目の変更も必要となるのではないか？
11	16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護	文章は適当か？
12	18. 健康被害の補償および保険への加入	保険はこれでよいのか？
13	21. 研究結果の公表	研究計画の内容を登録する必要はないのか？
14	22. 研究組織	研究組織はこれでよいのか？

【プロトコールレビューシート以外の項目】（時間があればご討議ください）

	項目	要点
A	8. 観察及び検査項目	スケジュール表は適当か？
B	9. 中止基準	タイトル『中止基準』は明確な表現か？
C	10. 有害事象発生時の取扱い	「試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象」との表記は適切か？
D	11.実施計画からの逸脱の報告	逸脱報告書の写しの取り扱いについては適当か？

平成 24 年度臨床研究応用講義開催のお知らせ

平成 24 年 11 月 19 日

各 診 療 科 長 殿
 各中央診療施設の長 殿
 薬 剤 部 長 殿
 看 護 部 長 殿

千葉大学医学部附属病院臨床試験部
 部 長 花 岡 英 紀

拝啓

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

昨年度に実施し、ご好評いただきました臨床研究応用講義を今年度も下記の通り行う運びとなりました。臨床研究従事者研修記録制度の選択講義を行います。本講義にご参加の方には受講印を発行いたします。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

敬具

記

日 程：1月11日（金）、1月16日（水）、1月31日（木）

2月6日（水）、2月21日（木）

3月5日（火）、3月15日（金）

時 間：18:00～19:30

場 所：千葉大学医学部附属病院3階 第1講堂

対 象：臨床研究に関わっている、あるいはこれから関わる医療スタッフ

内 容：昨年度に引き続き、治験・臨床研究を計画、実施してゆく医師、CRC、その他コメディカルスタッフを対象に臨床研究を行う上で基礎となる部分の理解を深め、臨床研究の質向上に貢献することを目的としています。臨床研究についての基本的な事から臨床研究の現状についてのお話まで網羅的な講義を予定しております。また当連続講義は全て『臨床研究マイスター制度』における選択講義に相当いたします。

以上

連絡先

千葉大学医学部附属病院

臨床試験部 治験事務局

川瀬・山崎・貞光

Tel:043-226-2616(内線 6460)

臨床試験部主催

平成24年度臨床研究応用講義

日程：平成25年1月11日～3月15日（全7回）

時間：18:00～19:30

会場：病院3F第1講堂

1月

11日（金） ①創薬と育薬 日本病院薬剤師会 会長 北田光一先生
②アクロレインによる脳梗塞評価とその除去剤の脳梗塞改善薬としての開発
千葉大学名誉教授 株式会社アミンファーマ研究所代表取締役社長
五十嵐一衛先生

16日（水） ①ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
東京大学医科学研究所 公共政策研究分野 准教授 武藤香織先生
②生命倫理・研究倫理（仮）
千葉大学医学部附属病院臨床試験部 講師 川瀬貴之先生

31日（木） 臨床統計 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター
薬事安全管理室 室長 柴田大朗先生

2月

6日（水） ①ニッポンの新薬開発活動のおかれている状況
東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学 准教授 小野俊介先生
②革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業について
医薬品医療機器総合機構 規格基準部 鹿野真弓先生

21日（木） 個別化医療とコンパニオン診断薬
国立がん研究センター中央病院国立がん研究センター執行役員企画戦略局長
同 中央病院 乳腺科・腫瘍内科 科長 藤原康弘先生

3月

5日（火） トランスレーショナルリサーチの現状
東京大学医科学研究所附属病院 医療安全管理部 部長 教授 長村文孝先生
15日（金） ①創薬・開発における産業界のアカデミアへの期待
塩野義製薬株式会社 開発事業部 部長 花輪正明先生
②国際共同治験の現状と課題
千葉大学医学部附属病院臨床試験部 特任講師 藤居靖久先生

本セミナーは臨床研究研修記録制度《選択講義》の対象です

本セミナーは千葉大学大学院系統講義「臨床研究応用」
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



授業科目:臨床研究応用 (Subject: Application of clinical research)		単位: 1 (Credit: 1)	後期 (Second)
科目責任者:花岡 英紀 (Organizer: Hideki Hanaoka)			
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応用的な事項について学ぶ。		Clinical research is essential for the development of new treatment methods. Evidence Based Medicine (EBM) consists of the conduct of numerous clinical trials. Understanding the basis of clinical trials is significant for medical researchers and doctors. In this lecture, students will learn about applied topics in clinical research.	
授業内容および個別目標:		Contents and Specific Behavioral Objectives(SBO)	
<第1回①> 1月11日(金) 18:00~18:45 講師:北田 光一 (日本病院薬剤師会 会長)		<No.1-1> January 11th. (Fri) 18:00-18:45 Lecture: Mitsukazu Kitada (Chairman, Japan Society of Hospital Pharmacists)	
テーマ: 創薬と育薬 医薬品が開発される治験(創薬)までの過程を概説し、医薬品が安全かつ有効に使用されるために市販後に得られる医薬品情報集積(育薬)の重要性を解説する。		Topics: Drug Creation and Development This lecture will summarize the process of clinical trials leading to drug creation, and discuss the significance of drug development in gathering post-marketing drug information obtained for the safe and efficient use of drugs.	
<第1回②> 1月11日(金) 18:45~19:30 講師:五十嵐 一衛 (株式会社 アミンファーマ研究所 代表取締役社長 千葉大学名誉教授)		<No.1-2> January 11th (Fri) 18:45-19:30 Lecture: Kazuei Igarashi (GEO, Amine Pharma Inc. / Professor Emeritus, Chiba University)	
テーマ: アクロレインによる脳梗塞評価とその除去剤の脳梗塞改善薬としての開発 細胞増殖因子ポリアミンからの代謝毒性物質アクロレインが脳梗塞のバイオマーカーとして有効であることと、その除去剤が梗塞巣を縮小することについて口述する。		Topics: Evaluation of Cerebral Infarction through Acrolein and the Development of the Eliminator of Acrolein as an Improving Drug for Cerebral Infarction The lecture will discuss the efficacy of acrolein, a toxic metabolized substance from the cell growth factor polyamine, as a biomarker for cerebral infarction. In addition, it will discuss the effectiveness of the eliminator of acrolein in reducing the infarction.	
<第2回①> 1月16日(水) 18:00~18:45 講師:武藤 香織 (東京大学医科学研究所 公共政策研究分野 准教授)		<No.2-1> January 16th. (Wed) 18:00-18:45 Lecture: Kaori Muto (Associate Professor, Department of Public Policy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)	
テーマ: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 現在、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改正作業が行われている。解析技術の進展に応じた変更点のほか、解析データの開示をめぐる議論について解説する。		Topics: Ethical Guidelines on the Human Genome/Gene Analysis Research Currently the "Ethical Guidelines on the Human Genome/Gene Analysis Research" is undergoing a revision process. The lecture will discuss the changes adapted to the advance of analysis technology, and the debate on the disclosure of analysis data.	
<第2回②> 1月16日(水) 18:45~19:30 講師:川瀬 貴之 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 講師)		<No.2-2> January 16th (Wed) 18:45-19:30 Lecture: Takayuki Kawase (Lecturer, Clinical Research Center, Chiba University Hospital)	
テーマ: 臨床試験をめぐる倫理的問題 臨床試験についての国際的倫理指針について、その内容を紹介するだけではなく、その欠陥や問題点を、倫理的観点から解説する。		Topics: Ethical Issues Related to Clinical Trials In this lecture we will not only introduce the contents of international ethical guidelines but also discuss the issues and flaws in them from an ethical viewpoint.	
<第3回> 1月31日(木) 18:00~19:30 講師:柴田 大朗 (国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター 薬事安全管理室 室長)		<No.3> January 31th (Thu) 18:00-19:30 Lecture: Taro Shibata (Section Head, Regulatory Science Section, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center)	
テーマ: 臨床統計 臨床試験における臨床統計学に関して、臨床統計学専門家が解説する。		Topics: Clinical Statistics A professional on clinical statistics will lecture on clinical statistics in clinical trials.	

<p><第4回①> 2月6日(水) 18:00~18:45 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: ニッポンの新薬開発活動の置かれている状況</p> <p>世界の新薬開発活動の中での日本人患者・研究者・企業・政府の状況について説明する。これら当事者間の、そして世界と日本の当事者間の利害を俯瞰するための枠組みを解説する。</p>	<p><No.4-1> February 6th (Wed) 18:00-18:45 Lecture: Shunsuke Ono (Associate Professor, Department of Pharmaceutical Regulatory Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)</p> <p>Topics: The Current Situation of New Drug Development in Japan</p> <p>The lecture will discuss the situation of Japanese patients, researchers, corporations, and government among global drug development. In addition, the framework to objectively understand the interests of the involved global and domestic parties will be discussed.</p>
<p><第4回②> 2月6日(水) 18:45~19:30 講師:鹿野 真由美 (医薬品医療機器総合機構 規格基準部長)</p> <p>テーマ: 新しい技術を応用した臨床試験の留意点</p> <p>個別化医療推進を目指したバイオマーカーの探索、マイクロドーズ臨床試験、ナノ医薬品や細胞組織利用製品等、新たな技術を応用した臨床研究の留意点等を紹介する。</p>	<p><No.4-2> February 6th (Wed) 18:45-19:00 Lecture: Mayumi Shikano (Office Director, Office of Standards and Guidelines Development, PMDA)</p> <p>Topics: Points to Consider in Application of New Technology in Clinical Trials</p> <p>Introduction of clinical trials which apply new technology and aim to promote individualized medicine, such as biomarker search, micro dose clinical trials, nano medicine, and cell system products.</p>
<p><第5回> 2月21日(木) 18:00~19:30 講師:藤原 康弘 (国立がん研究センター 執行役員 企画戦略局長 同 中央病院 乳腺科・腫瘍内科 科長)</p> <p>テーマ: 個別化医療とコンパニオン診断薬</p> <p>コンパニオン診断薬とは体外診断薬("診断キット")のうち、ある薬剤の有効性や安全性に関する患者集団を特定するための患者層別マーカー(バイオマーカー)を測定するものである。コンパニオン診断薬の臨床応用を巡る諸問題を論じ、我が国における個別化医療の将来展望を試みる。</p>	<p><No.5> February 21st (Thu) 18:00-19:30 Lecture:Yasuhiro Fujiwara (Director General of Corporate Planning Strategy Division, National Cancer Center/Division Chief, department of Breast Oncology, National Cancer Center Hospital)</p> <p>Topics: Individualized Medicine and Companion Diagnostic Product</p> <p>Companion Diagnostic Products (a type of extracorporeal diagnostic agents) measure the biomarkers of patients to specify the efficacy and safety of particular drugs for patient groups. We will discuss issues related to the clinical use of Companion Diagnostic Products, and the future of individualized medicine in Japan.</p>
<p><第6回> 3月5日(火) 18:00~19:30 講師:長村 文孝 (東京大学医学部附属病院 医療安全管理部 臨床試験管理推進室 部長・教授)</p> <p>テーマ: トランスレーショナルリサーチの現状 基礎研究の成果を臨床応用するためのトランスレーショナルリサーチについて、主としてアカデミアの観点から、国内外の現状と取り組み及び問題点を中心に解説する。</p>	<p><No.6> March 5th (Tue) 18:00-19:30 Lecture: Fumitaka Nagamura (Professor, Clinical Trial Management and Promotion Office Head, Safety Management Department, Institute of Medical Science, The University of Tokyo)</p> <p>Topics: Current Situation of Translational Research</p> <p>From an academic standpoint, we will discuss the current domestic/international efforts and issues in translational research, for practical clinical use of achieved results of basic research.</p>
<p><第7回①> 3月15日(金) 18:00~18:45 講師:花輪 正明 (塩野義製薬株式会社 Global Development Office統括 開発薬事部 部長)</p> <p>テーマ: 創薬・開発における産業界のアカデミアへの期待</p> <p>超高齢化社会に対応した国民が安心して利用できる最新の医療環境の整備は極めて重要である。その為の医療イノベーションには産学連携が益々重要となり、産業界のアカデミアに対する期待は大きい。</p>	<p><No.7-1> March 15th (Fri) 18:00-18:45 Lecture: Masaaki Hanawa (Manager, Development Pharmaceutical Affair Division, Global Development Office Headquarters, SHIONOGI & CO., LTD.)</p> <p>Topics: Expectations from Academia to the Industry on Drug Development and Creation</p> <p>It is extremely significant to organize the latest medical environment which citizens can use comfortably, and which corresponds to an aging. Collaboration among academia and the industry has become even more significant for such medical innovation, and the expectation from the industry to academia is high.</p>
<p><第7回②> 3月15日(金) 18:45~19:30 講師:藤居 靖久 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 特任講師)</p> <p>テーマ: 国際共同治験の現状と課題</p> <p>国際共同研究の現状について解説する。</p>	<p><No.7-2> March 15th (Fri) 18:45-19:30 Lecture: Yasuhisa Fujii (Lecturer, Clinical Research Center, Chiba University Hospital)</p> <p>Topics: The current situation and issues in global clinical trials</p> <p>The current situation of global clinical trials will be discussed.</p>
<p>教科書 (Text book): John Gallin (2005) NIH臨床研究の基本と実際、Lawrence Friedman,(1998) Fundamentals of Clinical Trials、花岡英紀 (2012) 千葉大学医学部附属病院IRBテキスト 成績評価基準 (Evaluation): 出席状況、レポート等で総合的に判断する。 留意事項 (Remarks): 講義は基本的に医学部附属病院3F第一講堂にて行う。</p>	

医薬品のライフサイクル ライフタイムマネージメント

創薬と育薬

2013.1.11

伝承と経験
Serendipity
創薬

薬(くすり) 発見の歴史

第三世代
遺伝子・細胞治療、転写因子
シグナル伝達、ゲノム創薬
分子標的薬、抗体医薬

第二世代
バイオ医薬品

ヒト・インスリン(1982)、ヒト・カルシトニン
ヒト成長ホルモン、インターフェロン(1985日本)
エリスロポエチン、ヒト顆粒球刺激因子
ヒト組織プラスミノゲン活性化因子

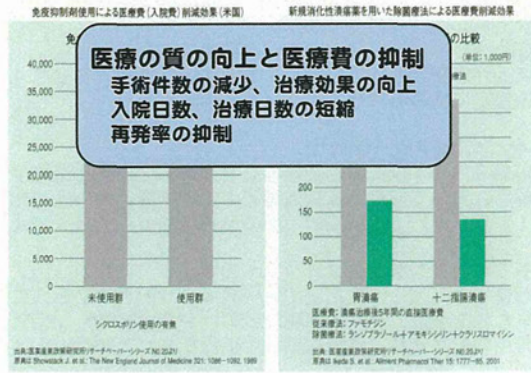
第一世代
抗生物質

受容体: β-ブロッカー、H₂ブロッカー、PPI
イオンチャネル: Caチャネル遮断薬
酵素阻害: ACE阻害薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、DPP-4阻害薬



多くの疾患の治療が可能となり、社会に多大な貢献
降圧薬の開発 1970年代初頭 脳卒中で18万人/年死亡
→1990年~2004年 11~12万人/年 (6~7万人/年の人命を救っている)

新薬開発による医療費削減効果



医薬品の定義

医薬品とは、身体の構造や機能に影響を及ぼすことを目的に病気の診断・治療・予防に使用される物質で、薬事法で定義されている(第2条)

薬事法における「物質」としての定義に加えて、適正使用に関する情報が付与されて、初めて本来の医薬品となる

物質 + 情報 → 医薬品

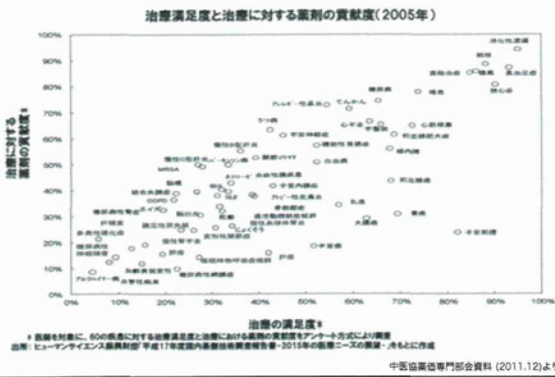
新薬(新医薬品)とは、すでに承認を得ている医薬品と比べて有効性、分量、用法・用量、効能・効果などが明らかに異なる医薬品で、厚生労働大臣によって製造販売承認された医薬品であり、再審査が義務化

薬価基準収載品目数(医療保険制度のもとで使用できる医薬品目数)

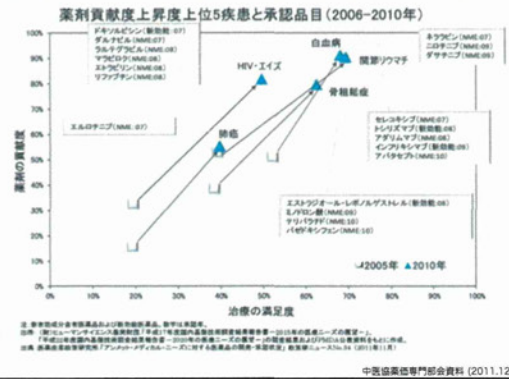
	内用薬	注射薬	外用薬	歯科用薬剤	計
2008年	8,916	4,450	3,147	42	16,555
2010年	8,815	4,085	2,786	36	15,722
2012年	9,148	3,914	2,480	27	15,569

成分数としては約3,100成分 (厚生労働省)

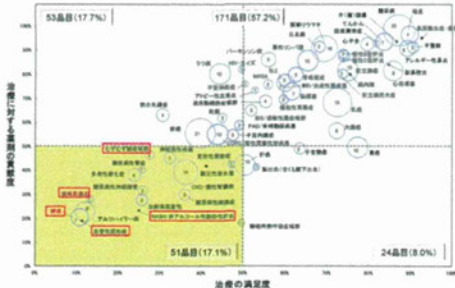
新薬開発の促進が望まれる疾患も依然として存在



アンメット・メディカル・ニーズへの取り組みによる新薬開発の薬剤貢献度、治療満足度への影響

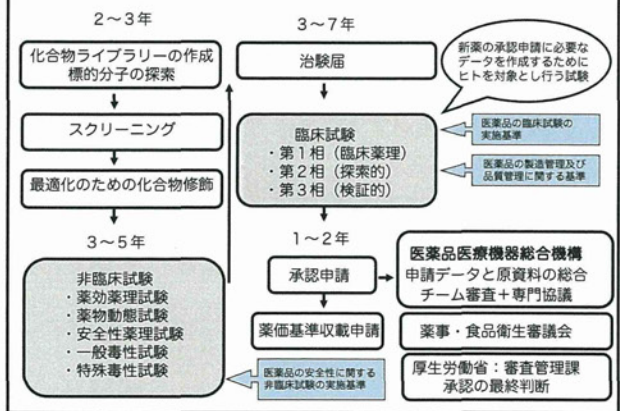


治療満足度（2010年）別にみた新薬の開発状況
(2011年6月時点)



※ 2010年度新薬開発品目数と前年度に比べ、2011年度新薬開発品目数は前年度に比べ増加している。
 ※ 2010年度新薬開発品目数と前年度に比べ、2011年度新薬開発品目数は前年度に比べ減少している。
 ※ 2010年度新薬開発品目数と前年度に比べ、2011年度新薬開発品目数は前年度に比べ増加している。
 ※ 2010年度新薬開発品目数と前年度に比べ、2011年度新薬開発品目数は前年度に比べ減少している。
 中国医薬品専門調査資料 (2011.12)より

医薬品の開発プロセス（創薬）



医薬品開発の成功率

段階	化合物数	前の段階から移行できた確率	累積成功率
合成（抽出）化合物数	673,002	-	-
前臨床試験開始決定数	216	1 : 3,116	1 : 3,116
臨床試験開始数	83	1 : 2.60	1 : 8,108
承認申請（自社）	25	1 : 3.32	1 : 26,920
承認取得（自社）	22	1 : 1.14	1 : 30,591

製薬協会研究開発委員会メンバー国内企業での最近5か年（2005-2010年）の例
 出典：日本製薬工業協会

成功率は1/19,817 (2006)、1/21,677 (2007)、1/25,482 (2008)、
 1/31,064 (2009)、1/30,591

医薬品と知的財産：特許権と商標権
 物質特許（新物質創製、基礎研究）、製法特許（製法研究、非臨床試験）、
 用途特許・製剤特許（臨床試験）、商標権（販売名、承認申請）

市販後に大きな被害が発生した例

ノスカル錠（トログリタゾン）：
 販売わずか半年余の間に、推定使用患者数20万人中
 74人が肝機能障害を発症し、うち4人が死亡（1994年）
 治験段階で認められなかった（販売中止）

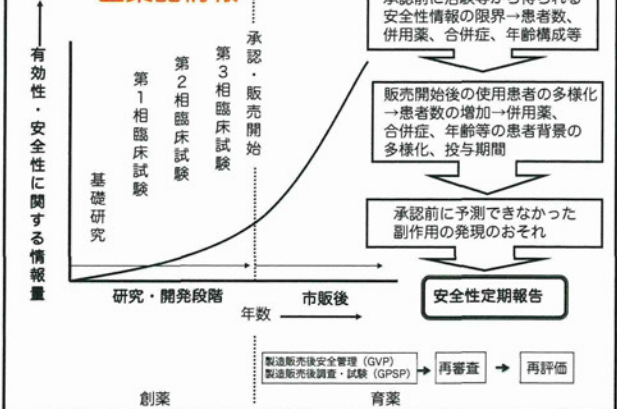
ウインセフ点滴用（硫酸セフォセリス）：
 市販後3ヵ月以内に、透析患者を含む腎不全のある患者や
 高齢者において痙攣、意識障害等の中枢神経症状の副作用
 （1998年）；治験段階で認められなかった（販売中止）

ガチフロ錠（ガチフロキサシン水和物）：
 市販後1年以内に、推定使用患者数420万人中75人に
 重篤な低血糖症、14人に高血糖症（2003年）；海外での
 副作用報告が有り、重大な副作用に記載されていた

市販後に得られる情報

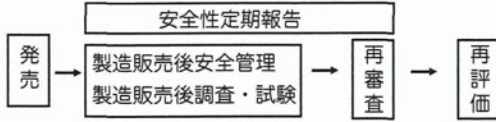
- ・ 医薬品の真の長期的有効性、長期・次世代に及ぶ遅発性毒性（安全性）
- ・ 極くまれな重篤な副作用、予測できない副作用
- ・ 副作用の発現頻度（経時変化）
- ・ 使用実態下での安全性、有用性（小児、高齢者、肝・腎臓機能、高用量、低用量、併用薬・併用療法）
- ・ 個人差（薬理効果、副作用発現の要因）
- ・ 新しい有効性の発見
- ・ 適応外使用
- ・ 薬剤使用の医療経済的な有用性

医薬品情報



再審査、再評価（育薬）

市販後ではより多くの幅広い患者に使用されるため、開発段階で発見できなかった副作用などの適正使用情報の収集や対応が義務づけられている。



- ・副作用自発報告などの安全性情報を収集し、検討のうえ、安全対策をとるための基準
- ・製造販売後に実施する使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験のための基準
- ・承認後一定期間に収集された情報により有効性・安全性の再審査義務
- ・今日の医学・薬学レベルで有効性・安全性などを再評価
- ・日本での承認後、原則として再審査期間の終了まで国内外の安全性に関する情報の報告義務

製造販売後臨床試験（第4相）治療的使用

市販後臨床試験と呼ばれていた試験

医薬品の製造承認に際して評価するのは、第3相までの成績対象患者数も多くて数千名であり、しかも比較的軽症、中等症患者群で、妊婦や高齢者は除外され、併用薬も限定的

承認後は、多数の患者に使用され、重症例や多剤併用例など多様な患者に、年余に渡り長期に使用されることも多い

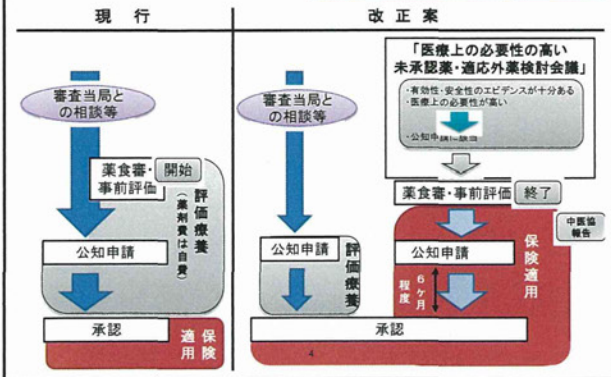
そこで

市販後の多数例での有害反応
長期投与時の有効性、安全性
特殊患者での有効性、安全性
薬物相互作用、適用量の確認

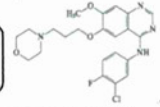
などを目的に
製造販売後臨床試験が行われる

適応外薬[※])に係る保険上の取扱い

※) 医薬品として承認されている(薬価基準収載)が、当該適応については承認されていないもの。



ゲフィチニブ



- ・上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤
- ・手術不能又は再発非小細胞肺癌
- ・1日1回250mg 経口投与

肺癌に対する初めての分子標的薬で、内服薬であることに加えて、重大な副作用の頻度も少ないと予想されていた

発売後3ヶ月の間に、推定使用患者数7,000人で関連性を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が22例（うち、死亡例11）（2002年10月）

治験段階でも因果関係を否定できない症例

服用後1～2週間で急速に進行する症例が約半数でみられた

「使用上の注意：重大な副作用の項」欄に記載

治験結果では、有効性については意味あるデータが示される

治験結果から、安全性に関する意味あるデータが十分に提供されているか



添付文書等の基本的な医薬品情報のなかに反映されているか
安全性情報が有効に機能しているか
活用されているか