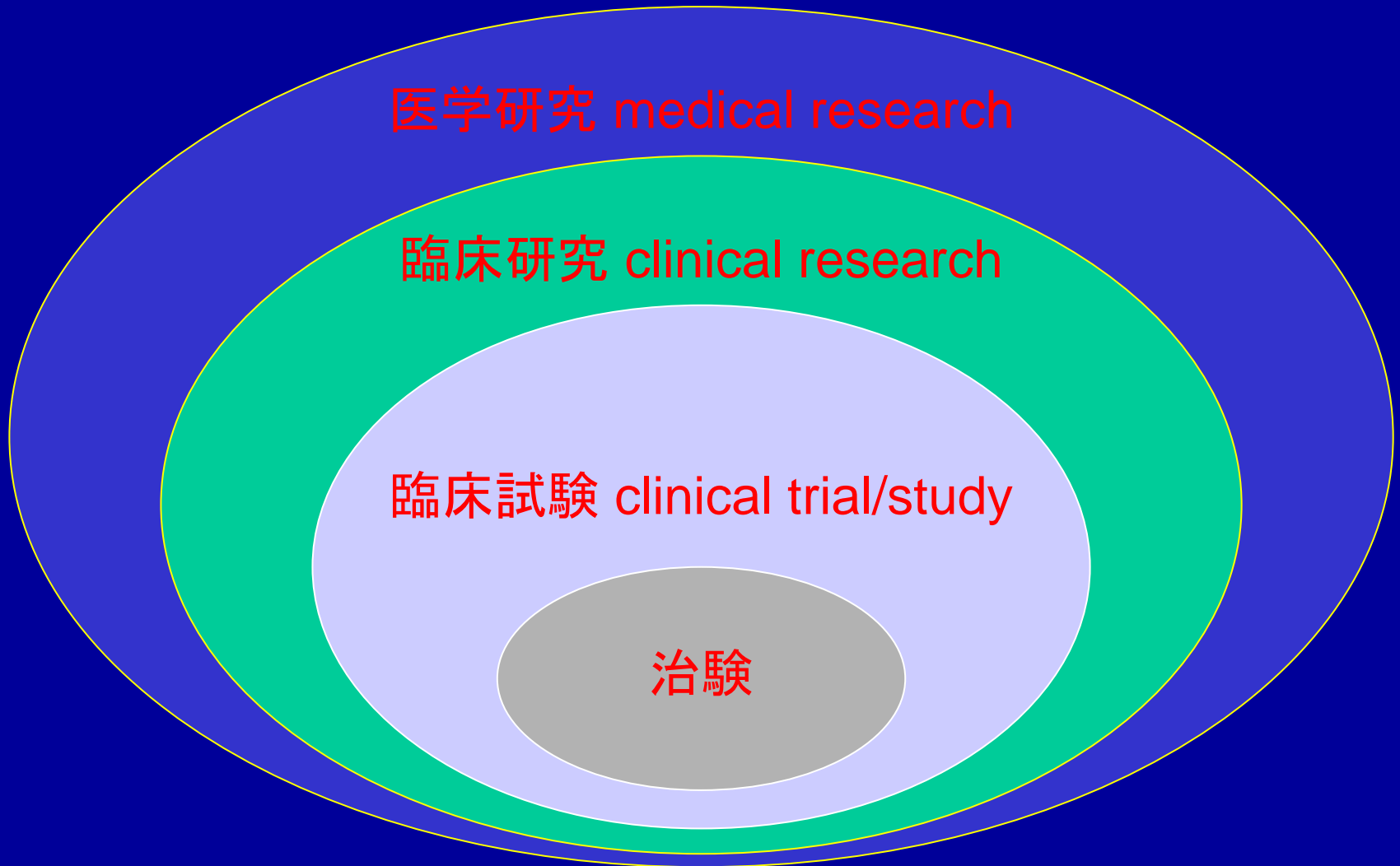


# 臨床試験概論

# 医学研究



# 臨床研究とは？

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医学系研究であって、人を対象とするもの（個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む）

「臨床研究に関する倫理指針」

- 観察研究
  - 症例研究（症例報告、症例集積研究）
  - ケース・コントロール研究
  - コホート研究（アウトカムリサーチ）
- 介入研究
  - 臨床試験

# 臨床試験とは？

- 3つの重要なキーワード
  - 実験単位 (experimental unit)
  - 治療 (treatment)
  - 評価 (evaluation)
- 定義
  - a clinical investigation in which treatments are administered, dispensed, or used involving one or more human subjects for evaluation for the treatment
- 実施主体
  - 製薬企業、臨床研究機関、大学病院など

# 実験単位

- 対象(被験者)
  - 患者
  - 健常者
    - 第 I 相試験
    - 一次予防試験

# 治療

- 試験される介入、あるいは対照となる介入
  - プラセボ
  - 化合物、薬物
  - 食事
  - 術式
  - 診断検査
  - 医療機器
  - 健康教育プログラム
  - 無治療

# 評価

- 効力、有効性 (efficacy)
- 効果 (effectiveness)
- 安全性 (safety)
  
- QOL (quality of life)
- 薬理ゲノミクス (pharmacogenomics)
- 薬剤経済 (pharmacoeconomics)

# 治験とは？

医薬品等の製造販売承認申請の際に提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験

- 企業主導治験・・・企業がsponsor(治験依頼者)、  
医師がinvestigator(治験責任医師)
- 医師主導治験・・・医師がsponsor & investigator  
(自ら治験を実施する者)

# 医薬品規制の歴史(米国)

- 治療の評価と承認を規制する目的
  - to minimize potential risks that they may have for human subjects, especially for those treatment whose efficacy and safety are unknown or are still investigation.
- 1962 Kefauver-Harris Drug Amendment
  - 承認には有効性の証拠が必須

# 医薬品規制の歴史(日本)

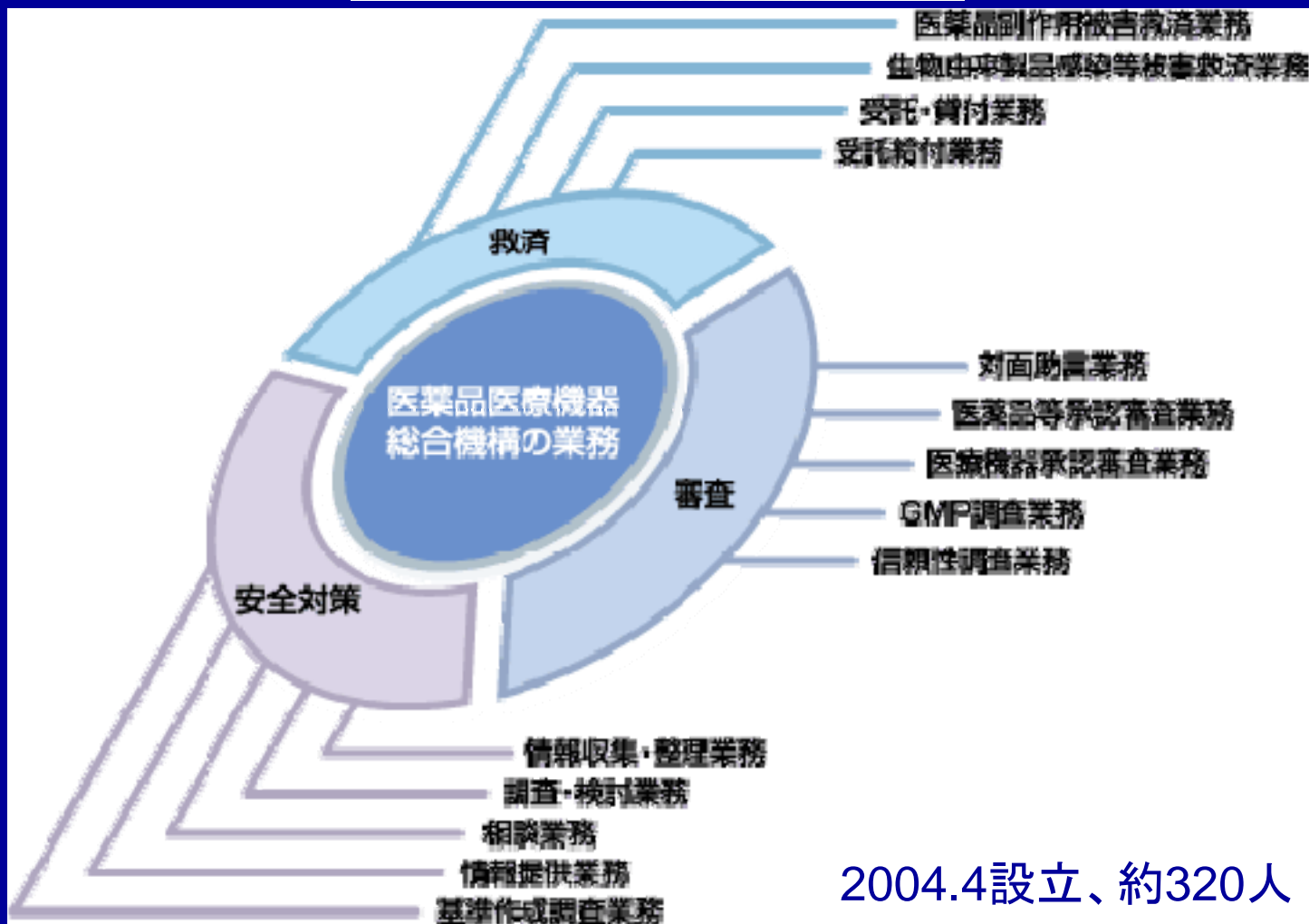
- 1960 現行薬事法施行
- 1979 薬事法大改正
  - 有効性、安全性および品質の確保、再審査制度導入
- 1985 GCP (Good Clinical Practice)案
- 1989 旧GCP(局長通知)
- 1990～ ICH (International Conference on Harmonization)
- **1996 ICH-GCP**
- 1997 答申GCP、新GCP省令
- 2003.7 改正GCP省令
  - 医師主導治験

# 規制当局(米国)

- FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))・・・約9,000人
  - HHS (Dept. of Health and Human Services)内の組織
  - 長官の下に6つのセンター
    - CDER (Center for Drug Evaluation and Research)
      - 1995年にユーザーフィー制度導入、再編
      - 約2400人
    - CBER (Center for Biologics Evaluation and Research)
    - CDRH (Center for Devices and Radiological Health)
    - NCTR (National Center for Toxicological Research)
    - CVM (Center for Veterinary Medicine)
    - CFSA (Center for Food Safety and Applied Nutrition)

# 独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構

<http://www.pmda.go.jp/>



2004.4設立、約320人

京大病院探索医療検証部

# 薬事法

- 最終改正：H15.7.2、法律第102号 -

- 第14条（医薬品等の製造販売の承認）
  - － 第3項 承認申請書に臨床試験の試験成績に関する資料を添付して申請しなければならない。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。（企業）
- 第80条の2（治験の取扱い）
  - － 第2項 あらかじめ、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。（企業／自ら治験を実施する者）
  - － 第6項 治験中の副作用等について、厚生労働大臣に報告しなければならない。（企業／自ら治験を実施する者）

# 薬事法施行規則

- 最終改正：H17.3.23、厚生労働省令第35号 -

- 承認申請関連

- 第42条(厚生労働大臣の定める基準に従って資料が収集され、かつ、作成される医薬品又は医療機器)
- 第101条(資料の保存)

- 治験関連

- 第268条(薬物に係る治験の届出を要する場合)
- 第269条(薬物に係る治験の計画の届出)
- 第273条(薬物に係る治験に関する副作用等の報告)
  - 未知(死亡・死亡につながるおそれ)・・・7日以内
  - 未知(その他重篤)・・・15日以内

# GCP (Good Clinical Practice) 省令

- H15.6.12、厚生労働省令第106号 -

- 被験者の人権保護
  - プライバシーの保護
  - インフォームドコンセント
    - 文書による説明および自由意思による同意
  - 治験審査委員会/施設内倫理委員会 (IRB: Institutional Review Board)
  - 健康被害に対する補償

# GCP (Good Clinical Practice) 省令

- H15.6.12、厚生労働省令第106号 -

- 科学的な質と成績の信頼性
  - 標準業務手順書 (SOP: Standard Operating Procedure) の準備
  - 治験薬概要書、治験実施計画書、説明・同意文書の作成
  - 品質管理
    - モニタリング、データマネジメント、統計解析
  - 品質保証
    - 監査

# GPSP (Good Post-marketing Practice) 省令

- H16.12.20、厚生労働省令第171号 -

- 製造販売後調査等の実施基準
  - － 使用成績調査
    - 診療において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査
  - － 特定使用成績調査
    - 小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者などを対象とした使用成績調査
- 製造販売後臨床試験はGCP準拠

# 有害事象

- 有害事象とは、医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係があるもののみを指すわけではない。
- すなわち、有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（例えば、臨床検査値の異常）、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

# 副作用（薬物有害反応）

- 副作用とは、医薬品に対する有害で意図しない反応をいう。
- 「医薬品に対する反応」とは、医薬品と有害事象との間に、少なくとも合理的な因果関係の可能性のあるものをいう。

# 重篤な有害事象または副作用

- 重篤な有害事象又は副作用とは、投与量にかかわらず、医薬品が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものをいう：
  - (1) 死に至るもの
  - (2) 生命を脅かすもの
  - (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
  - (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
  - (5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
  - (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

# 予測できない(未知の)副作用

- 副作用のうち、その性質、重症度、特異性又は転帰が各国又は地域の添付文書(治験の場合は治験薬概要書)の記載内容に一致しないものは、予測できない副作用とみなすべきである。

# 市販後の安全対策

- 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理に関する省令
  - H16.9.22、厚生労働省令第135号
- 承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について
  - H17.3.28、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知
- 医薬品安全性監視の計画について
  - H17.9.16、厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知)

# ICH

日・米・EU医薬品規制調和国際会議

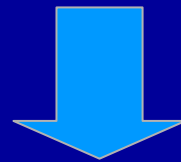
International Conference on Harmonisation  
of Technical Requirements for Registration  
of Pharmaceuticals for Human Use

ホームページ

<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>

# ICHの目的と意義

- 日米EU三極の新医薬品の承認審査資料関連規制の整合化を図る
- データの国際的な相互受入れを実現
- 新医薬品の研究開発を促進



優れた新医薬品をより早く患者の手元に届ける

# ICHの成果

- Quality (品質)
  - Q1, ...
- Safety (安全性)
  - S1, ...
- Efficacy (有効性)
  - E1, ...
- Multidisciplinary (複合領域)
  - M1, ...

# ICHガイドラインおよび通知 (E)

2005年10月現在

- E1 : 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間
- E2A: 治験中に得られる安全性情報の取扱い
- E2B: 個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様
- E2C: 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告
- E2D: 承認後の安全性情報の取り扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準
- E2E: 医薬品安全性監視の計画
- E3 : 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
- E4 : 新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針

# ICHガイドラインおよび通知 (E)

- E5 : 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱い
- E6 : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)
- E7 : 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン
- E8 : 臨床試験の一般指針
- E9 : 臨床試験のための統計的原則
- E10: 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題
- E11: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン
- E12A: 降圧薬の臨床評価に関する原則

# 臨床試験の相

- Phase I（第I相）
  - 目的
    - 人における薬物の代謝と薬理活性、用量を増加したときの副作用、有効性の初期の証拠を見積もる
    - 第II相試験をデザインするための薬物動態、薬理学的効果に関する情報を得る
  - 薬物代謝、生物学的利用能、用量範囲、複数用量の試験を含む
  - 20～80名の健常者あるいは患者を対象

# 臨床試験の相

- Phase II（第II相）

- 目的

- 特定の効能に関する臨床的エンドポイントに基づいて薬物の有効性を最初に評価する
- 第III相試験での用量範囲と用量、短期の副作用、薬物に関連するリスクを見積もる

- 通常、数百名未満の患者を対象

# 臨床試験の相

- Phase III（第III相）

- 目的

- 薬物の総合的なベネフィットーリスクの関係を評価するために必要な効果と安全性に関する情報を集める
- ラベリング(効能・効果)に十分な根拠を与える

- 数百名～数千名の対象

# 臨床試験の相

- Phase IV（第IV相、市販後）
  - 目的
    - 有害反応の発生率、疾患発生率または死亡率への薬物の効果を確認する
    - 小児などの特殊な集団に対する効果を調べる
  - 市場志向の比較試験（競合品との比較）

# 抗がん剤の臨床試験

- 第I相
  - 目的: 最大耐用量\* (maximum tolerated dose: MTD) の決定
    - \*用量規制毒性 (dose limiting toxicity: DLT) が一定の割合で出現する用量
- 第II相
  - 目的: 腫瘍縮小効果、バイオマーカーの評価
- 第III相
  - 目的: 延命効果、再発予防効果の評価

# 臨床研究に関する倫理指針

- H16.12.28, 厚生労働省 -

- 全ての臨床研究(薬事法の規制外の研究も含む)に適用
- 研究者等の責務
- 臨床研究機関の長の責務等(倫理審査委員会の設置など)
- 臨床研究期間を有する法人の代表者及び行政機関の長等の事業者及び組織の代表者の責務等(個人情報保護など)
- 倫理審査委員会
- インフォームド・コンセント

# 重要な倫理指針

- 疫学研究に関する倫理指針
  - H16.12.28 全部改正(文科省・厚労省)
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
  - H16.12.28 全部改正(文科省・厚労省・経産省)
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針
  - H16.12.28 全部改正(文科省・厚労省)
- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
  - H18.7.3 (厚労省)

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

# 臨床研究の必須文書

- 試験薬の概要書または添付文書
- 臨床試験(研究)実施計画書
- 説明・同意文書
- 症例報告書(CRF:Case Report Forms)

# 臨床試験の流れ

倫理審査委員会への申請/承認



被験者スクリーニング/インフォームドコンセント



被験者登録/割付



治療/評価/データ収集/統計解析

# プロトコルとは？

- Clinical study protocol
  - 臨床試験(研究)実施計画書
- 作成の目的
  - 研究の質を管理するため
  - 関係者に研究内容・手順を伝達するため
  - 倫理審査委員会などの外部審査を受けるため

# プロトコルに必要な項目

- シェーマ
- 目的
- 背景と根拠
- 試験薬/試験製品情報
- 診断基準と病期・病型分類
- 適格規準
- 登録・割付
- 治療計画
- 有害事象の評価・報告
- 観察・検査・報告項目とスケジュール
- 目標症例数と試験期間
- エンドポイントの定義
- 統計学的考察
- 症例報告書の記入と提出
- モニタリング
- 倫理的事項
- 試験の費用負担
- プロトコルの改訂
- 試験の終了と早期中止
- 記録の保存
- 研究成果の帰属と結果の公表
- 研究組織
- 文献

# プロトコルに必要な項目

## －アウトカムリサーチ－


- シェーマ
- 目的
- 背景と根拠
- 診断基準と病期・病型  
分類
- 適格規準
- 調査方法
- 調査項目
- 目標症例数と研究期間
- 統計学的考察
- 倫理的事項
- 研究組織
- 研究結果の発表
- 文献

# プロトコル作成要領

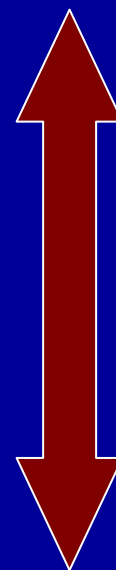
## - 京大&TRI版 (2005.1.31) -

- [http://www.kutrc.org/protocol/protocol\\_summary.html](http://www.kutrc.org/protocol/protocol_summary.html)
- [http://www.tri-kobe.org/DCTM/data/kanren\\_pdf\\_data/Protocol050208.pdf](http://www.tri-kobe.org/DCTM/data/kanren_pdf_data/Protocol050208.pdf)
- プロトコル作成支援ソフトウェア「Study Designer」
  - 2005年3月第1版完成

# プロトコルの核心—科学的妥当性

- 背景と根拠
  - 目的
  - 対象
  - プロトコル治療
  - エンドポイント
- 
- 試験デザイン

臨床家主導



統計家主導

# 試験デザインとは？

- 対照の選択
- ランダム化
- 盲検化
- 試験期間
- 目標症例数設定
  - 主要エンドポイント
  - 検出したい差または推定精度
  - 帰無仮説、 $\alpha$  エラー、 $\beta$  エラー

# 質管理とは？

- 治療の質管理
  - 治療計画
    - プロトコル治療
    - 用量・スケジュール変更規準
    - 治療中止規準
    - 併用治療・支持療法
- 評価の質管理

# 評価の質管理

- 登録・割付
- 有害事象の評価・報告
- 観察・検査・報告項目とスケジュール
- エンドポイントの定義
  - 主要と副次に分類
  - 妥当性・信頼性の評価
- 統計学的考察
- 症例報告書の記入と提出
- モニタリング

# 倫理・法的配慮

- 倫理的事項
  - 臨床研究に関する倫理指針(全ての臨床研究)
  - GCP(治験)
- 試験の費用負担
- プロトコルの改訂
- 試験の終了と早期中止
- 記録の保存
- 研究成果の帰属と結果の公表

# 実現可能性の低いプロトコル

- リソース(患者、資金、人員、設備)の不足
  - 患者数調査の未実施
  - 不十分な資金計画、人員配置
- 実施計画の不備
  - 厳しすぎる適格規準
  - 参加同意を得難い試験デザイン
  - 実施可能性の低い治療計画
  - 無理のある観察・検査スケジュール

# 参考文献

## (臨床試験)

- これからの臨床試験. 椿広計、藤田利治、佐藤俊哉編. 朝倉書店、1999.
- NIH臨床研究の基本と実際. 井村裕夫監修. 丸善、2004.
- Fundamentals of Clinical Trials. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Springer, 1998.
- Design and Analysis of Clinical Trials. Chow SC, Liu P. Wiley, 2004.

## (治験)

- 臨床試験2003. 内藤周幸編. 薬事日報社、2003.
- GCPと新しい治験. 改訂版. 薬事日報社、2006.