

治験審査委員のための

治験基礎知識

岩手医科大学臨床研究支援センター 治験ユニット

2020年4月1日作成

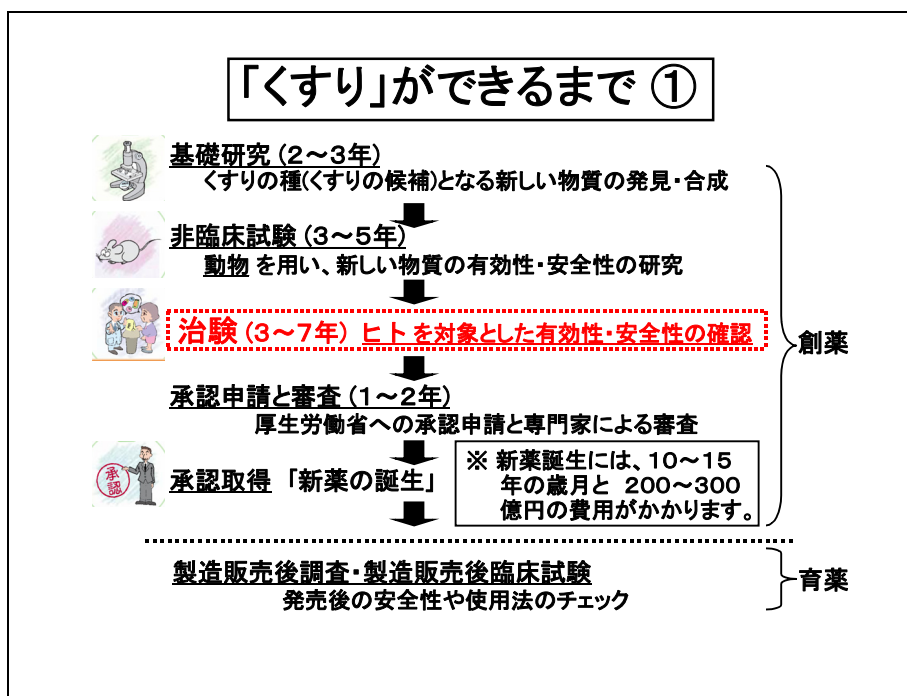
<目次>

☆治験とは？	1
☆治験のルール(GCP)	2
☆ヘルシンキ宣言とは？	3
☆治験審査委員会について	4
☆審査の手順は？	5
☆同意・説明文書	6
☆試験のデザイン	8
☆付録	
・これだけは知っておきたい治験用語	10

☆ 治験とは？

国から「くすり」として承認を得るために、動物における効果や安全性が確認された後に、ヒトでの効き目（有効性）や副作用（安全性）を調べる臨床試験のことを「治験」といいます。

「治験」は、新しい「くすり」を開発するうえで、必要不可欠なステップです。新しい「くすり」が誕生するためには、次のようなプロセスが必要です。



治験では安全性や薬効評価のステップを踏みながら進んでいくため、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相の3つのステップに分かれます。

第Ⅰ相試験は、非臨床試験（動物試験）から初めて治験に入る相で、健康成人を対象に、安全性や薬物動態を調べる試験で、臨床薬理試験ともいわれます。

第Ⅱ相試験は、第Ⅰ相試験の結果を受けて行われ、初めて患者に治験薬を投与する試験で、有効で安全な投与量や投与方法を調べる試験です。

第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験より比較的多くの患者を対象に、標準的な「くすり」、「プラセボ」などと比較し、有効性と安全性を確認する試験です。

「くすり」ができるまで ②

治験 (3~7年) ヒトを対象とした有効性・安全性の確認

第Ⅰ相試験 (臨床薬理試験)

少数の健康成人を対象に、安全性や薬物動態について調べる試験
(臨床安全用量の推定)

※抗悪性腫瘍薬では、患者を対象に試験を行う



第Ⅱ相試験 (探索的試験)

比較的少数の患者さまを対象に、有効で安全な投与量や投与方法などを調べる試験
(治療効果の探索)



第Ⅲ相試験 (検証的試験)

多数の患者さまを対象に、標準的な「くすり」又は「プラセボ」などと比較して、有効性と安全性を確認する試験
(治療上の有用性の証明)

☆ 治験のルール(GCP)

治験では、治験に参加される方々の「安全」、「人権」が最大限守られなければなりません。そのために厳格なルールとして、薬事法、GCPがあります。

GCP(Good Clinical Practice「医薬品の臨床試験の実施の基準」)は、医薬品承認申請の際に提出すべき資料の収集のために守らなければならない最低限の規則基準で、1997年3月27日厚生省令第28号により定められております。これは、日米欧三極により最終合意されたICH-GCPを基盤にしています。

GCPは、被験者の人権、安全性及び福祉の保護のもとに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的としています。

GCPでは、被験者の人権保護のために文書にてインフォームド・コンセントを取ること、治験実施計画書(プロトコル)通りに治験を行うこと、カルテ等の原資料と症例報告書のデータを直接照らし合わせ(直接閲覧)、データの信頼性を保証することなどが求められています。

GCPの3本柱

- ① **倫理性** → 被験者の人権保護・安全性確保
- ② **科学性** → プロトコールの遵守
- ③ **信頼性** → データ(試験成績)の保証

「本基準は、医薬品の製造販売承認申請の際に提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験(治験)の計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告等に関する遵守事項を定め、被験者の人権、安全及び福祉の保護のもとに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的とする」(答申GCP)

☆ ヘルシンキ宣言とは？

1964年、フィンランドのヘルシンキで行われた世界医師会総会で、ヒト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が採択されました。これがGCPの倫理的バックグラウンドになっております。

<基本原則一部抜粋>

○患者・被験者福利の優先

「医学研究」においては、患者・被験者福利が科学的・社会的利益よりも優先されなければならない。

○本人の自発的・自由意思〔自由な同意〕による参加

患者・被験者が「医学研究」に参加するのは、本人の自発的・自由意思〔自由な同意〕によることが絶対的な条件である。

○インフォームド・コンセント取得の必要

「医学研究」に参加する患者・被験者から参加の承諾を得る際には、参加者が意思決定をするのに必要な重要情報を十分に提供され、それを理解したうえで意思決定がなされることを要する。

○倫理審査委員会による事前審査、監視の継続

「医学研究」は、実験開始に先立ち、実施計画書(プロトコル)を作成して倫理

審査委員に提出し、科学的・倫理的見地から検討・点検を受けて承認されなければならない。倫理審査委員会は進行中の研究を監視する権限と責務がある。

○研究は科学的原則に従い、動物実験をへて

「医学研究」は、一般に受け入れられた科学原則に従い、科学上の十分な知識・情報、動物実験を含む十分な実験に基づいて行わなければならない。

☆ 治験審査委員会について

医療機関が、治験を実施しようとする場合は、その治験を実施すべきかどうかをあらかじめ医療機関から独立した立場である治験審査委員会による審査を受けなければなりません。

治験審査委員会は、医療機関から独立した、第三者的立場から被験者の「人権」、「安全性」、「福祉」が確保されているかを検討し、治験を実施すること、治験を継続して行うことについて審査する組織です。

治験審査委員会(IRB)とは？

治験審査委員会(IRB:Institutional Review Board)とは？

IRBは、医療機関から独立した委員会で、被験者の「人権」、「安全」、「福祉」が確保されているか等を検討し、治験を実施すること及び継続すること等について問題はないかどうかを審議するための組織。

IRBの責務
被験者の人権・安全の保護

IRBの自施設設置原則が廃止され、医療機関の長の判断により、適切なIRBに調査審議を行わせることができるようになった(H20.2.29GCP改正)。

※IRBの種類には、他に専門IRBもあり、特定の専門的事項の審議について意見を聴くことができる。

治験審査委員会は、治験について倫理的、科学的、医学的観点から審議を行う組織なので、委員構成は、医学、歯学、薬学等の専門家ばかりでなく、

専門的知識を有さない専門外委員、医療機関と利害関係のない外部委員のほか、女性の視点からの審査も考慮する必要があるため、男女両性で構成することが望ましいと考えられています。

治験審査委員会における審議は、治験審査委員会規程に定められた成立要件(委員の過半数以上の出席、かつ外部委員・専門外委員の出席)を満たした会議においてのみ、その意思決定ができ、持ち回りや委任状による採決は認められていません。

治験審査委員会の構成

治験審査委員会は、治験について倫理的、科学的及び医学的観点から審議及び評価するのに必要な資格及び経験を、委員会全体として保持できる適切な数の委員により構成するものとし、次に掲げる条件を全て満たさなければならない。

(答申GCP 4-3-1)

1. 少なくとも5人の委員からなること
2. 少なくとも委員の1人は、自然科学以外の領域に属していること(非専門委員)
3. 少なくとも委員(2に定める委員を除く)の1人は、医療機関及び治験の実施に係わるその他の施設と関係を有していないこと(外部委員)
4. 委員のうち、治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者が加えられていること(GCP省令一部改正H18.3.31)

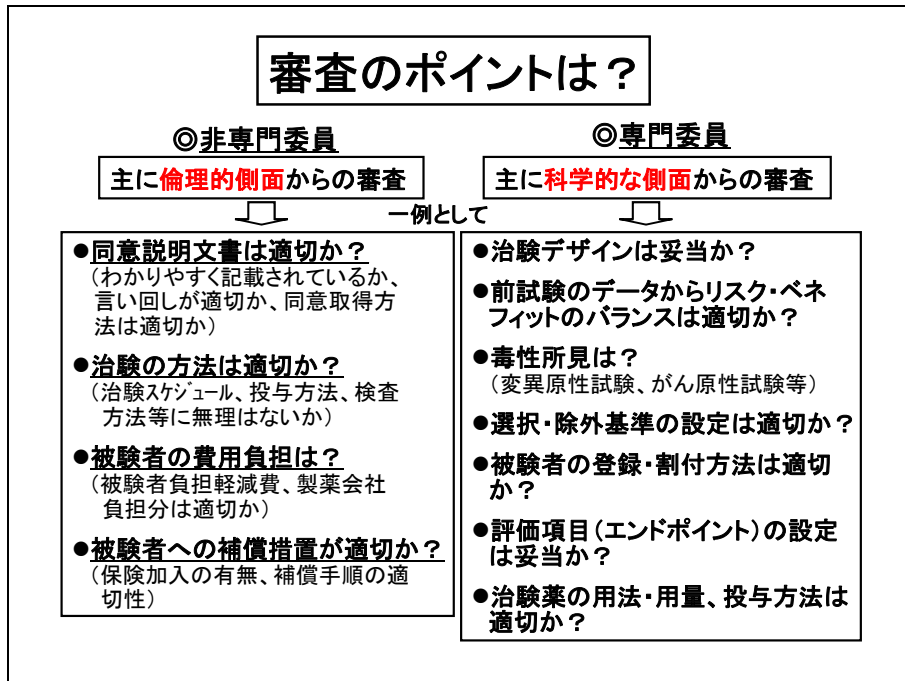
※男女両性で構成することが望ましい



☆ 審査の手順は？

治験の審査資料(初回審査)は、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書、治験責任(分担)医師の履歴書、治験協力者リスト、補償に関する資料、治験経費に関する資料など、膨大なものとなります。

このため、審査を効率的に行うためには、当該治験について平易な表現で、わかりやすく記載されている「同意説明文書」を一読し、治験全体像をつかむことが最適です。その次に、「治験実施計画書の要約」を読み、具体的な治験の内容を個別に「治験実施計画書」や「治験薬概要書」などで確認していきます。



審査のポイントとしては、非専門委員は、被験者の目線で、被験者の人権保護・安全性確保など倫理的側面から、同意説明文書が平易でわかりやすい記載になっているか、同意を得る方法が適切か、来院の間隔、検査の頻度等治験のスケジュールに無理はないか、被験者に支払われる金額が被験者誘導になっていないか、被験者への補償措置が取られているかなど、一方、専門委員は、医学、歯学、薬学などより専門的な立場から、治験の実施計画書、治験薬概要書など科学的な側面から、治験デザインは妥当か、被験者のリスクとベネフィットのバランスは適切か、非臨床・臨床のデータから問題となるような毒性所見はないか、選択・除外基準の設定は適切か、エンドポイントの設定は妥当かなど、各委員の役割に応じた審査が必要となります。

なお、治験審査資料は、事前にじっくり読んでもらうため、治験審査委員会開催の原則として1週間前に配布しております。

資料についての疑問点、追加の詳細資料の要望等がございましたら、治験ユニット(019-613-7111(内線6092))までご連絡下さい。

☆ 同意・説明文書

同意・説明文書は、「説明文書」と「同意書」からなり、同意・説明文書の作成は、治験責任医師の責務です。

説明文書は、治験参加への決定を左右する重要な文書ですので、出来る限り平易な表現で図、イラストなどを入れて作成する工夫が必要です。

説明文書の作成にあたっては、GCPで規程されている次の18の項目を盛り込まなければなりません。

<説明文書の記載項目>

1. 治験が**研究**を伴うこと
2. 治験の**目的**
3. 治験の**方法**
 - ・試験的側面
 - ・被験者の選択基準
 - ・無作為割付の場合の**割り付けられる確率**
4. 被験者の治験への**参加予定期間**
5. 治験に参加する予定の**被験者数**
6. 予期される臨床上の**利益及び危険性又は不便**
7. 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
8. 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる**補償及び治療**
9. 治験への参加は被験者の**自由意思**によるもので、治験への参加を**随時拒否又は撤回することができる**こと。治験への参加の拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、受けるべき利益を失うことがないこと
10. 治験への参加の継続について**被験者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**速やかに被験者に伝えられる**こと
11. 治験への参加を**中止させる場合の条件又は理由**
12. 治験モニター、監査担当者、IRB及び規制当局が**原医療記録を閲覧**できること。その際、被験者の秘密は保全されること
13. 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の**秘密は保全される**こと
14. **費用負担がある**場合には、その内容
15. 被験者に**金銭等が支払われる**場合にはその内容
16. 治験責任医師又は分担医師の**氏名、職名、連絡先**
17. 実施医療機関の**相談窓口の連絡先**
18. 被験者が守るべき事項

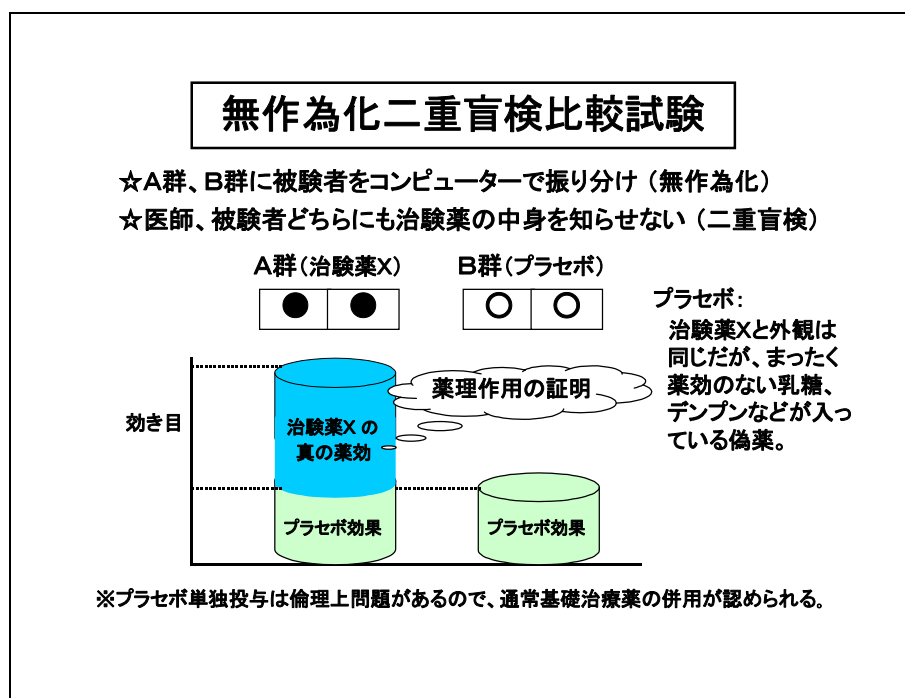
☆ 試験のデザイン

信頼性の高い試験結果を得るためには、プロトコール作成段階での試験デザインの工夫が必要です。

治験薬の安全性、薬効の評価を行うためには、標準的治療薬やプラセボ（治験薬と外観は同じだが、全く薬効のない乳糖などが入っている偽薬）と比較する必要があります。

そのためには、被験者を選択バイアス（偏り）が入らないように平等に割り付けたり（無作為化）、治験薬に対する期待などを排除するために外観を同一にしたり（盲検化）する必要があります。なかでも、医師、被験者の両者に、治験薬投与群、プラセボ投与群のいずれに割り付けられているのかを伏せておく方法を「二重盲検比較試験」と呼びます。

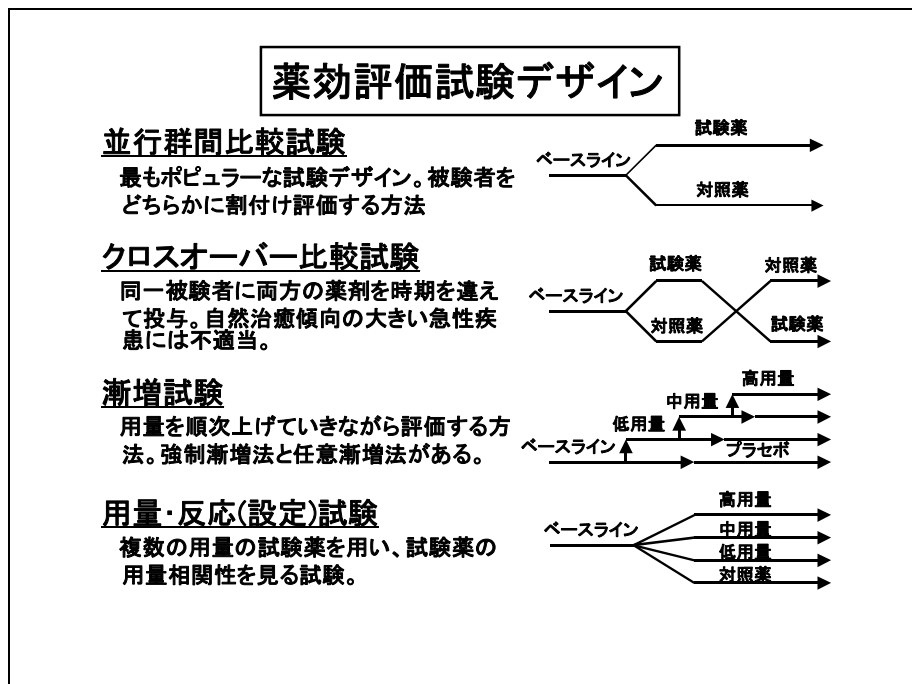
最も科学的な臨床試験の試験デザインは、無作為化と盲検化を組み合わせた無作為化二重盲検比較試験といわれています。



プラセボとの無作為化二重盲検比較試験では、図のように A 群の効果から B 群のプラセボ効果（薬効成分を含まないプラセボを薬だと偽って投与された場合の治療効果）を引くと A 群の真の薬効が確認できます。

薬効評価に一般的に用いられる試験デザインとしては、被験者を試験薬と対照群のどちらかに割り付け評価する並行群間比較試験、同一被験者に両方の薬剤

を時期を違えて投与するクロスオーバー比較試験、用量を順次上げていながら評価する漸増試験、複数の用量の試験薬を用い、試験薬の用量相関性を見る用量・反応試験などがあります。



これだけは知っておきたい治験用語

治験

治験とは、国から医薬品又は医療機器の製造販売の承認を受けるために行う臨床試験(ヒトを対象とする試験)のこと。

GCP (Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準)

医薬品の製造販売承認申請の際に提出すべき資料の収集のために治験を行う上で治験依頼者と実施医療機関が守らなければならない最低限の規則基準(1997年新GCP省令交付)。

GCPには、被験者の人権と安全が厳格に守られること、また、医薬品の開発が科学的に行われ、開発中の医薬品の情報が正確に収集されるための基準が定められている。

2003年7月の改正GCPでは、「医師主導の治験」の規定追加。

CRC (Clinical Research Coordinator : 治験コーディネーター)

被験者の人権や安全性が守られ、GCPやSOPを遵守したルール違反のない信頼性の高い治験や臨床研究がスムーズに行われるよう、全体をコーディネートする専門スタッフ。(欧米では Research Nurse、Study Nurse ともいわれる)

CRF (Case Report Form : 症例報告書)

各被験者に関して、治験依頼者に報告することが治験実施計画書において規定されている全ての情報を記録するための印刷された又は光学的若しくは電子的な記録様式及びこれらに記録されたもの。

ICH (International Conference on Harmonization : 日米欧医薬品規制調和国際会議)

日米欧三極の新医薬品承認審査関連規制の調和を図ることにより、データの国際的な相互受入れを実現し、臨床試験や動物実験の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化するとともに、新医薬品の研究開発を促進し、優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けることを目的にする会議。

IRB (Institutional Review Board : 治験審査委員会)

医学・歯学・薬学等の専門家及びそれ以外の者によって構成される病院長、治験

責任医師及び治験依頼者から独立した委員会。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等を審査し、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確保すること。

規制当局

厚生労働省及び厚生労働大臣が薬事法に基づき調査を委託した者（医薬品医療機器総合機構）。

治験責任医師 Investigator

医療機関において治験の実施に関して責任を有する医師又は歯科医師。医療機関において、治験が複数の者から成るチームにより実施される場合には、治験責任医師は当該チームの責任者たるリーダーである。

治験分担医師 Sub investigator

医療機関において治験を実施するチームに参加する個々の医師又は歯科医師で、治験責任医師によって指導・監督され、治験に係わる重要な業務及び決定を行う者。

SOP (Standard Operating Procedure : 標準業務手順書)

各々の業務ごとに、その業務を均質に遂行するための手順を詳細に記述した文書。治験業務を誰が実施しても適切に遂行できるようにまとめられた、基本的な業務手順マニュアル。

被験者負担軽減費

各被験者が治験に参加することによって生じる、通院回数増加による交通費の増加や院内滞在時間延長による外食費等の余分な経費など、被験者のデメリットを解消するために支払われる費用。

治験実施計画書 Protocol

治験の目的・デザイン・方法、統計学的な考察及び組織について記述した文書（正式な手続きを踏んで改訂されたものを含む）。

治験薬概要書 Investigators Brochure

治験の実施に必要な、治験薬に関する非臨床試験及び臨床試験の成績を編集したもの。

原資料 Source Document

元となる文書、データ及び記録。

(例えば、病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び治験に關与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録等)

SDV (Source Document Verification : 直接閲覧)

厚生労働省やその関連機関及び製薬会社の担当者が医療機関に赴き、治験関連記録を直接見て、「カルテ等の原資料」と治験の個人データを記載している「症例報告書」の内容が一致しているかどうかを調査・確認すること。

モニタリング Monitoring

治験依頼者より指名されたモニターが、治験の進行状況を調査し、治験が治験実施計画書、標準業務手順書(SOP)、GCP等に従って実施、記録及び報告されていることを保証する活動。

モニター Monitor

治験依頼者又はCROに属する職員で、GCP教育を受け、医療知識などモニタリングを適切に行うための要件を満たしている者で、治験依頼者より任命され、治験実施計画書に記載された者。CRA(Clinical Research Associate)と呼ぶ場合もある。

監査 Audit

治験が治験実施計画書、標準業務手順書、薬事法、GCPに規定する基準に従って実施され、データが記録、解析され、正確に報告されているか否かを確定するため、治験依頼者によって指名された監査担当者が治験に係る業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること。

被験者 Subject

治験(臨床試験)に参加し、治験薬の投与を受けるか又はその対照となる個人。

AE (Adverse Event : 有害事象)

治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)症状または病気のことであり、当該治験薬との因果関

係の有無は問わない。

SAE (Serious Adverse Event : 重篤な有害事象)

有害事象のうち、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤先天異常をきたすもの、⑥その他の重大な医学的事象。

必須文書 (Essential documents)

治験の実施状況、及び得られたデータの質を個々にまとめて評価することを可能にする文書等の記録。

プラセボ (Plasebo)

有効成分を含まず治療効果の無い「偽薬」で、外見、包装、味など見分けがつかないように、製造されたもの。

盲検化 (Blinding)

薬効評価に対する偏りの介入を避ける目的で、治験に参加する単数又は複数の当事者が、治療方法の割付けについて知らされないようにする措置をいう。

無作為化 (Randomization)

バイアス(偏り)を軽減するために、被験者を無作為に処置群(被験薬群)又は対照群に割り付ける方法。

保険外併用療養費 (旧特定療養費制度)

保険診療と保険外診療の混在した診療に保険給付を認める制度。治験を含め高度先進医療などで適用され、基礎的な診療部分に対する保険給付が行われる。「治験薬投与期間の全ての検査・画像診断、治験薬と同等の効能・効果を有する医薬品の費用」は、治験依頼者の負担となり、「全ての期間の基本診察料、処置、手術、麻酔」及び「治験薬投与期間外の検査・画像診断、医薬品の費用」は保険給付。