

# 本院における治験実施上の の注意点について

先端医療開発センター

長瀬克彦

# 治験

医薬品医療機器等法（薬機法）上の製造販売承認を得ることを目的とし、医薬品・医療機器・再生医療等製品の有効性や安全性をヒトで評価する臨床試験

# 治験は「人体実験」？

- 治験は、新しい医薬品の候補に効き目があるかどうか十分な動物実験を経て人に用いられます。
- 患者さんの病気の状態や治療方法、治験の特徴と方法、治験による利益と不利益、治験に参加しなくても、あるいは途中でやめても不利益を受けないこと等の十分な説明が行われた上で患者さんの自由な意思が尊重されます。
- 更に、この様な治療の進め方については、院内の受託研究審査委員会の承認を得て科学性と倫理性を確保しています。

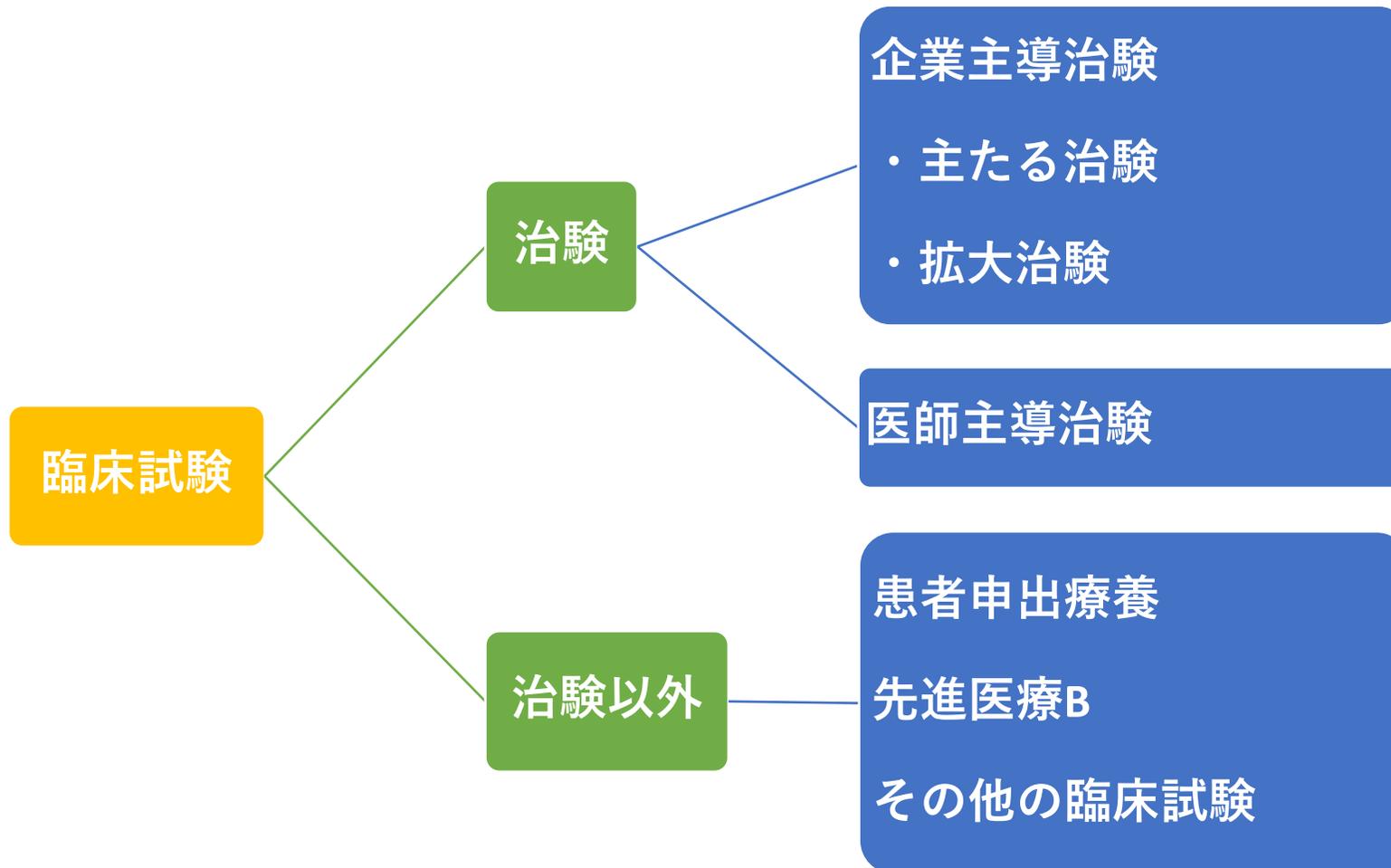
臨床研究  
Clinical Research

臨床試験  
Clinical Study

治験  
Clinical Trial

製造販売承認申請の為に必要なデータを収集するための臨床試験

# 臨床試験の分類



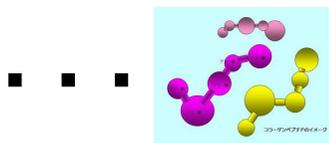
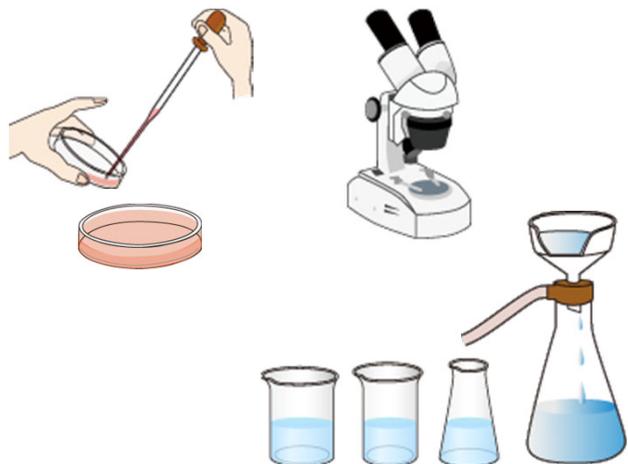
# 本院の治験実施状況

- 契約中治験数 : 約 160 試験
- 医師主導治験数 : 約 20 試験
- 参加被験者数 : 約 120 名
- 追跡中被験者数 : 約 150 名

2025.03時点

# ① 基礎研究

新薬発見？

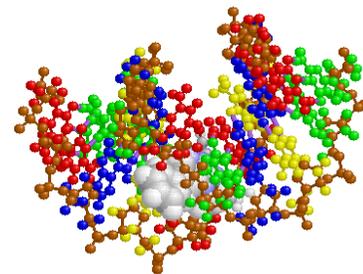


新薬創製 (シーズ探索)

合成研究

分析・スクリーニング

効果が見られる  
化合物を発見？



## ② 非臨床試験

薬理試験

安全性試験



ラット



マウス



ウサギ



イヌ



サル



基礎研究で候補に挙げられた化合物をスクリーニングし、薬効や薬理作用を検討する

臓器移行性や致死率など安全性情報をヒトに近いイヌやサルで検討する

非臨床試験結果

有効性(薬効): +  
安全性 : +



ヒト対象の臨床試験へ

## ③ 臨床試験(治験)

### 第Ⅰ相

#### Phase I [ P I ]

治験薬を始めて人に投与することから開始される。この相では健康成人ボランティアを対象に”安全性”や”薬物動態”等を検討し、治療効果の確認は目的としない。

通常、下記の一つ又はその組み合わせで実施される。

- a) 初期安全性及び忍容性の推測
- b) 薬物動態
- c) 薬力学的な評価

### 第Ⅱ相

#### Phase II [ P II ]

少数の患者を対象に治療効果の探索を主要な目的とする試験を開始する相である。この相では、第Ⅲ相で行われる試験の用法・用量を決定することが主目的であり、その他、エンドポイント、治療方法、対象患者群等の探索評価も目的となる。

### 第Ⅲ相

#### Phase III [ P III ]

治療上の利益を証明または確認することを主要な目的とする試験を開始する。この相では、より大規模な患者を対象とし、第Ⅱ相で探索された予備的データをもとに「承認のための適切な根拠となるデータ」を得るための有効性や安全性などを検証する。

薬事承認

第Ⅳ相試験  
Phase IV [ P IV ]

# 医薬品開発の流れ



開発期間：9～17年 開発コスト：およそ数百億～数千億円  
基礎研究から新薬になる確率：1/25000

# 治験を管理する法令

① 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）

② **GCP ( Good Clinical Practice )**

**医薬品の臨床試験の実施の基準に関する基準**

---

**GLP ( Good Laboratory Practice )**

- 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令

**GMP ( Good Manufacturing Practice )**

- 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

# GCP

- 被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図る
  - 治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保する
    - 治験の内容を国に届け出ること
    - 治験審査委員会で治験の内容をあらかじめ審査すること
    - 同意が得られた患者さんのみを治験に参加させること
    - 重大な副作用（有害事象）は国に報告すること
    - 製薬会社は、治験が適正に行われていることを確認すること
- など

# 治験手続きの流れ

## 企業治験

治験依頼者が実施計画書を作成



治験届提出



治験審査委員会で審査



治験実施



治験依頼者が厚生労働省に承認申請

## 医師主導治験

医師が治験実施計画書を作成



治験審査委員会で審査



治験届提出



治験実施



製薬会社にデータ提供



製薬会社が厚生労働省に承認申請

# 企業治験と医師主導治験の違い

- 資金確保が必要
- 各種手順書、計画書等の作成が必要
- 被験者負担軽減費
  - 医師主導では通常はなし
- 保険外併用療養費
  - 医師主導ではほとんどが保険請求可能

# 被験者の負担軽減

- 服薬指導や患者さんの相談を受ける専任の**CRC**の配置
- 治験や健康などに関する質問や相談に応じる治験相談窓口の設置
- 治験を依頼している製薬会社による治験薬を使用している期間中の検査費用と一部の薬剤費用負担
- 一定の範囲での通院の交通費補助（負担軽減費）

# 負担軽減費とは

## 治験参加により被験者の負担が増える

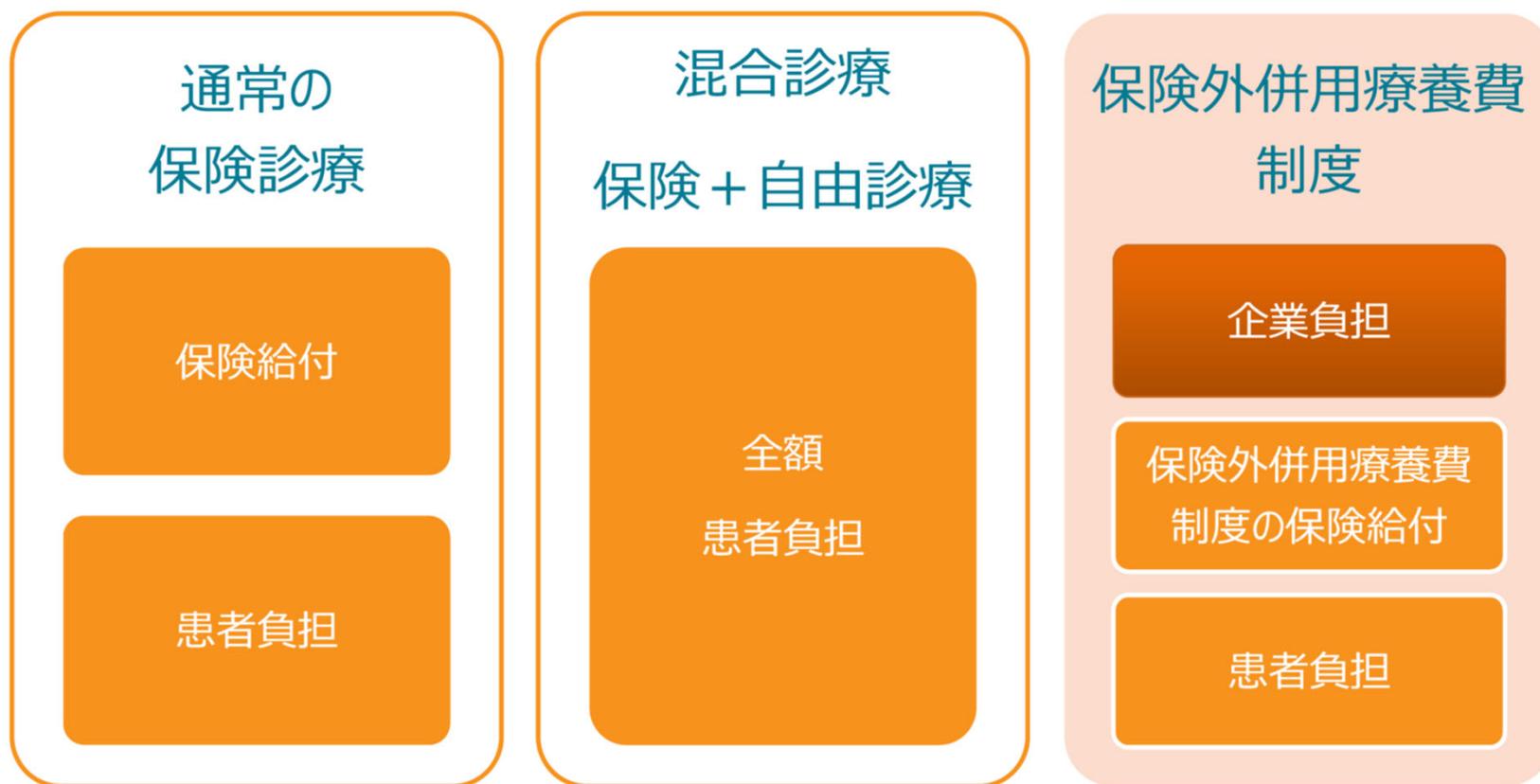
治験薬の有効性・安全性確認のため  
通常よりも多くの来院・検査が必要

- 経済的負担（交通費、食事代等）
- 時間的負担（拘束時間の増加）
- 精神・身体的負担（検査回数の増加、未知の副作用等）

被験者の不利益を救済するための制度であり、  
謝礼や経済的メリットを目的とはしていない。

⇒ 「自発的同意の意思」に影響を与えない

# 保険外併用療養費制度



混合診療を例外的に認める制度

# 「混合診療」を解禁した場合

- 本来は、保険診療により一定の自己負担額において必要な医療が提供されるにもかかわらず、患者に対して保険外の負担を求めることが一般化
  - ⇒患者の負担が不当に拡大するおそれ
- 安全性、有効性等が確認されていない医療が保険診療と併せ実施されてしまう
  - ⇒科学的根拠のない特殊な医療の実施を助長するおそれ

# 保険外併用療養制度について

平成18年の法改正により創設  
(特定療養費制度から範囲拡大)

## ○ 保険診療との併用が認められている療養

- ① 評価療養
  - ② 患者申出療養
  - ③ 選定療養
- ① ② } 保険導入のための評価を行うもの
- ③ → 保険導入を前提としないもの

## 保険外併用療養費の仕組み [評価療養の場合]



保険外併用療養費として 医療保険で給付

患者さんから料金徴収可  
(全額自己負担※)

※保険医療機関は、保険外併用療養費の支給対象となる先進医療等を行うに当たり、あらかじめ患者さんに対し、その内容及び費用に関して説明を行い、患者さんの自由な選択に基づき、文書によりその同意を得る必要があります。また、その費用については、社会的にみて妥当適切な範囲の額としています。

## ○ 評価療養

- ・ **先進医療**(先進A:36技術、先進B:69技術 平成29年9月時点)
- ・ 医薬品、医療機器、再生医療等製品の**治験**に係る診療
- ・ 薬事法承認後で**保険収載前**の医薬品、医療機器、再生医療等製品の使用
- ・ 薬価基準収載医薬品の**適応外使用**  
(用法・用量・効能・効果の一部変更の承認申請がなされたもの)
- ・ 保険適用医療機器、再生医療等製品の**適応外使用**  
(使用目的・効能・効果等の一部変更の承認申請がなされたもの)

## ○ 患者申出療養

## ○ 選定療養

- ・ 特別の療養環境(差額ベッド)
- ・ 歯科の金合金等
- ・ 金属床総義歯
- ・ 予約診療
- ・ 時間外診療
- ・ 大病院の初診
- ・ 大病院の再診
- ・ 小児う蝕の指導管理
- ・ 180日以上入院
- ・ 制限回数を超える医療行為

# 治験における患者の費用負担

通常の診療										
保険給付		基本診療料	検査	画像診断	投薬		注射		処置、手術麻酔等	
患者負担		基本診療料	検査	画像診断	投薬		注射		処置、手術麻酔等	
企業治験										
依頼者負担		基本診療料	検査※	画像診断※	投薬	投薬 (同種同効薬)	注射	注射 (同種同効薬)	処置、手術麻酔等	治験薬
保険給付		基本診療料			投薬		注射		処置、手術麻酔等	
患者負担		基本診療料			投薬		注射		処置、手術麻酔等	
※治験薬投与中										
医師主導治験										
研究者負担		基本診療料	検査	画像診断	投薬		注射		処置、手術麻酔等	治験薬
保険給付		基本診療料	検査	画像診断	投薬		注射		処置、手術麻酔等	
患者負担		基本診療料	検査	画像診断	投薬		注射		処置、手術麻酔等	

# 費用の注意点

- 治験とは関係のない通常診療の検査・画像費用も依頼者負担になる。
- 治験薬開始前、治験薬終了後の検査・画像費用は保険診療（の場合もある）。
- 他院で行った検査については治験薬投与中でも通常の保険診療扱いになる。
- 治験に関する患者の自己負担分は高額療養費制度の対象にはならない。（所得税の医療費控除を受けられることは可能）
- 負担軽減費は雑所得に該当

# 治験の関係者

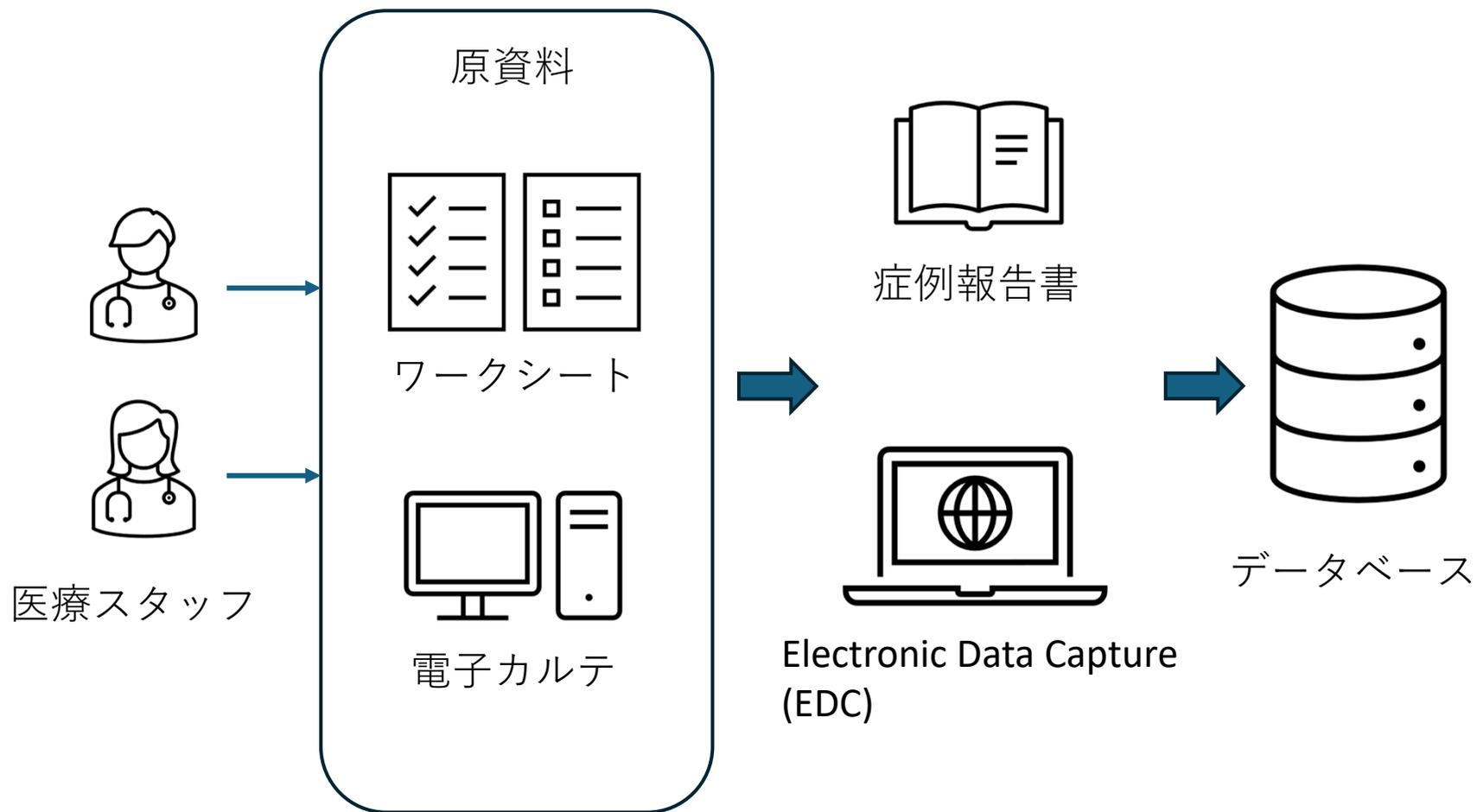
- 実施医療機関の長（SOP、契約、記録の保管）
- 治験責任医師
- 治験分担医師
- 治験協力者（CRC）
- 治験事務局（IRB、SOP、記録の保管）

治験に関する評価・治験薬  
オーダーが可能

院内スタッフが日常診療の一環として  
対応することは問題なし

- 治験依頼者
- モニター（モニタリング、SDV）

# 治験データの収集・報告



# 原資料とは

治験の事実経過の再現と評価に必要な記録

- 診療録
- 処方せん
- 看護記録
- エックス線写真 etc...

一般診療以外でも

治験実施計画書が求める一般診療では得られない治験固有データの記録（治験カルテ、ワークシート、治験薬処方記録、CRCメモ、患者日誌など）も原資料となります。

# データの信頼性

**「治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため」にはデータの信頼性が必要**

- ▶ プロトコルや手順書をしっかりと守って集められたデータ（各種トレーニングの実施）
- ▶ カルテや検査記録などの原資料との齟齬がないデータ（ALCOA）
- ▶ 科学的妥当性があるデータ（精度管理、校正記録）

⇒ モニタリングで確認

⇒ 監査で保証

# 診療録の作成

## 医師法 第24条 第1項

医師は、診療をしたときは、遅滞なく診療に関する事項を診療録に記載しなければならない。

## 診療情報の提供等に関する指針（医政発 第0912001号）の第5項 「診療記録の正確性の確保」から引用

- 診療記録を正確かつ最新の内容に保つように努めなければならない
- 診療記録の訂正は、訂正した者、内容、日時等が分かるように行わなければならない
- 診療記録の字句などを不当に変える改ざんは、行ってはならない

# 記録の作成（ALCOAの原則）

- **Attributable**（帰属性）：帰属／責任の所在が明確である。追記したら「追記」と記載。
- **Legible**（判読性）：判読／理解できる。症状、所見、因果関係、治療計画を簡潔、明瞭に記載。
- **Contemporaneous**（同時性）：同時である。診察、指示したら遅滞なく記載。追記したら日付を明記。
- **Original※**（原本性）：原本である。複製物や転記したものではない。元の記録がわかるように訂正。
- **Accurate**（正確性）：正確である。事実を正確かつ客観的に。

# 治験でよく求められる記載事項

- 各種検査結果についての見解
- 効果判定等の医師判断
- 併用薬の使用目的
- 薬剤の投与経路
- **PS**
- 有害事象の因果関係・**Grade**・転帰確認日
- 使用した説明文書・同意書の版数
- 逸脱の記録

# 逸脱とは

- GCP、実施計画書、その他の規制要件を守らなかったこと

記録と再発防止策

## 通常の逸脱

- ミスなどによる実施計画書等からの逸脱
- 検査漏れ、併用禁止薬の投与、処方ミスなど

## 緊急回避の逸脱

- 被験者の緊急の危険を回避するためやむを得ないもの
- 被験者の容体悪化による検査の中止など

報告書、合意、IRBの承認

## 重大な逸脱

- 被験者の人権や安全性、治験の信頼性に影響があるもの
- ICの未実施、データの改ざん

治験の中止も

# 健康被害が起きた場合

- 適切な治療を行う
- 治験に係る※被験者に生じた健康被害の場合、補償を受けられることができる。

補償は治験依頼者が行う

## ※治験に係る

- ◆ 治験薬の投与
  - ◆ 治験実施計画書で定めた薬剤の投与、検査等の臨床上の介入及び手順により生じた健康被害
- かつ
- ◆ 「治験」との因果関係が否定されない健康被害

治験依頼者が判断

# 補償と賠償

	賠償	補償
定義	<p>違法性を前提とする責任</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 民法<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 不法行為</li><li>➤ 債務不履行</li></ul></li><li>• PL法<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 製造物責任</li></ul></li></ul>	<p>違法性を前提としない責任</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 社会的救済 違法性や過失がないにもかかわらず生じた被害者の損失の穴埋め・救済</li></ul>
事例	<p>依頼者側の過失</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ 製造ミス</li><li>➤ プロトコルの不備</li></ul> <p>医療機関側の過失</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ プロトコルからの重大な逸脱</li></ul>	<p>治験薬または治験実施計画書に定めた計画の実施と因果関係が合理的に否定されない健康被害</p>

# 治験における補償

(医薬品企業法務研究会 (医法研) ガイドライン)

項目	対象	内容
1.医療費		健康保険からの給付を除く 患者の自己負担額
2.医療手当	入院を必要とする健康被害	<ul style="list-style-type: none"><li>• 病院往復の交通費</li><li>• 入院諸雑費の補填など</li></ul>
3.補償金	死亡・後遺症が残る場合	後遺障害 <ul style="list-style-type: none"><li>• 障害補償金</li><li>• 障害児補償金</li></ul>
		死亡 <ul style="list-style-type: none"><li>• 遺族補償金</li><li>• 葬祭費</li></ul>

(2.3.は医薬品副作用被害救済制度の内容に準じる)

# 有害事象と副作用

## 有害事象（Adverse Event（or Experience））

- 医薬品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，当該医薬品との**因果関係の有無は問わない**。

## 副作用（Adverse Drug Reaction）

- 病気の予防，診断もしくは治療，または生理機能を変える目的で投与された（投与量にかかわらない）**医薬品に対する反応**のうち，有害で意図しないもの。
- 医薬品に対する反応とは，有害事象のうち当該医薬品との**因果関係が否定できないもの**を言う。

# 重篤な有害事象・副作用

- 重篤な有害事象または副作用とは，医薬品が投与された（投与量にかかわらず）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち，以下のものを言う。
  - a. 死に至るもの
  - b. 生命を脅かすもの
  - c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
  - d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
  - e. 先天異常を来すもの

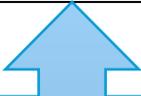
# 報告の期限

## 死亡または生命を脅かす予測できない副作用

- 治験依頼者は、その副作用が緊急報告の必要条件に当てはまると知った日から7日以内
- 可能な限りの完全な報告書をさらに8日以内（計15日以内）

## その他の重篤で予測できない副作用

- 治験依頼者は、その副作用が緊急報告の必要条件に当てはまると知った日から15日以内



実施計画書では知り得てから24時間以内に治験依頼者に報告と規定されていることが多い。

臨介中

表示 治験情報表示画面

コード: 05933 区分: 臨床介入研究

プロトコール名称: 【先進A】LDLアフェリシス療法の重度尿蛋白を伴う糖尿病性腎症に対する多施設臨床試験

略称: 5933 先進A LICENSE研究 プロトコール診療科: 腎臓内科1

責任医師: 和田 隆志 契約開始日: 2014/12/01

担当医師: エントリー開始日: 2014/12/01

古市 賢吾, ●原 章規 エントリー終了日: 2017/12/31

北島 信治, 坂井 宣彦 契約終了日: 2019/12/31

岩田 恭直, 清水 美保 効能: 効果

相良 明宏, 上川 康貴 対象疾患名

担当CRC: 医事取り込みDR

担当CRC: PHS

副作用 併用禁止薬

併用制限薬 プロトコールコメント

閉じる

「治験中」: 治験の場合  
「臨介中」: 介入研究の場合  
「臨観中」: 観察研究の場合  
終了後は「歴有」に変わる

# 治験のメリット

- 治療の選択肢が増える
- 現在の標準的治療と同程度、もしくはより良い効果が得られる可能性がある
- ご自身で治療を選択し生き方を積極的に決める機会になる
- 治験や臨床試験にご参加いただくことは、今後の治療を受ける患者さんのためにもなり治療の進歩に貢献する

# 治験のデメリット

- 予測しない副作用がみられる可能性がある
- 新しい治療法が、かならずしも標準的治療と同等又は優れているというわけではない
- 診察や検査のための来院回数が多くなる可能性がある
- 併用してはいけない薬や代替療法を禁止されるなど、治験には守らなくてはならない細かな取り決めがある

# 医療機関としては

- 新薬開発の現状にいち早く対応し、先端医療の一環として実施することが可能
- 治験により得られる収入は病院の大きな収入源として期待でき、各診療科へ研究費として配分
- 治験推進により、新しい薬が正しく評価され、良い薬が世界中の患者の元に早く届くことになり、社会的な貢献度は高い

# まずは同意取得

## 同意取得前の

- 選択基準を満たすことを確認するための検査
- 適格基準を満たすための薬剤の中止は不可！
- IRB承認前の同意取得は不可

質の高い治験の実施のため  
今後とも皆様のご協力を  
お願いします