

# 自主研究の指針を独自に作成

東京大学医学部附属病院では、2001年4月に「臨床試験部」を設立させ、治験と自主臨床試験を体系的に支援する組織として新たなスタートを切った。既に東大病院では、1994年から薬事部に治験管理室を設け、治験の一元管理を開始。98年には治験管理センターを立ち上げるなど、治験の支援体制は順調に整備されつつあった。一方、わが国では診療の判断に必要となるエビデンスが少なく、臨床研究の質が問題とされてきたが、一つには臨床研究を実施するため

## 東大臨床試験部

わが国では、97年に新GCPが施行されると、治験の密着化が顕著な問題として浮き上がってきた。このような背景から、臨床試験のインフラは「治験」を中心に構築されてきた面は否めなかった。一方で、診療の判断材料となるエビデンスが極めて少なく、臨床研究の質が問題とされてきたが、一つには臨床研究を実施するため



荒川 弘氏

## EBM研究推進へ

ば、エビデンスとしては採用されないもので、最初から品質向上を考えた。ICH-GCPを前提とした臨床試験を行う方針をとったと説明する。こうして完成した指針、手引きは、全てホームページ上で公開し、広く意見を求めると

## コンサルテーション実施で申請段階から全面支援

自主臨床試験の申請に当たっては、まずガイダンスを実施し、プロトコルが作成された段階で、院内会議で承認され、ようやく実施開始が可能となる。特に自主臨床試験では、健康被害に対する補償が大きな問題で、「臨床研究の倫理指針」でも補償の有無を明確にすることが記載されている。東大病院では、健康被害時の治療費は補償する方針を打ち出し、同意書に明記する（記載されている手引きも記されている）。

## 医師主導治験の支援も視野に

昨年来、東大病院臨床試験部では、自主臨床試験の支援体制を徐々に整備してきた。現状としては、荒川氏は「ICH-GCPに沿った指針、手引きも完成し、これに基いて臨床試験の手順書を作成すること、手引きを二通り用意する必要がある。その対応として、例えば東大病院

## 倫理セミナーを義務化

一方、東大病院では、自主臨床試験の体制を整備すると同時に、関係者の教育にも力を入れている。3年前にスタートした「東大病院臨床試験セミナー」は、今年1月開始、今年で3回目の開催を迎えた。主に臨床試験に関するピクチャーを扱った内容で、今年3月のセミナーでは、約300人の参加を得るなど活況を呈している。もう一つは、東大研究倫理セミナーの開催で、これは院内における講習会としての意味合いを持つ。倫理セミナーは、医学部倫理委員会、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会、病院治験審査委員会、臨床試験部等の共同で開催されており、試験責任医師、分科医師の要件として義務付けられている。今年5月に初開催、既に10月には第2回のセミナーが実施された。第2回は130人、第3回は400人の参加があったという。参加者には補償が義務付けられている。

ミントは医療機関における治験実施を効果的に支援します。

被験者のために  
わかりやすく親切な説明



医療機関のために 治験依頼者のために  
体制整備から終了まで フルサービスを提供 質の高い症例を迅速に提供

<http://www.mint-smo.co.jp>

株式会社ミント 〒110-0005 東京都台東区上野1-11-9 イマズサニール  
TEL.03-5812-7011 FAX.03-5812-7015  
事業所：仙台・盛岡・郡山

Site Management Organization

**ETHIC**

株式会社 エシック

エシックは、治験を通じて医学の進歩と医療の向上に貢献します。

業務内容・特色

- 医療機関の新GCPに基づいた臨床試験実施体制を構築します。
- 医療機関における臨床試験の準備から終了までの業務を一貫して支援します。
- エシックの臨床試験コーディネーターは、医療機関に常勤し、医療機関の臨床試験事務局員として支援業務を遂行します。
- エシックが契約している医療機関は、大病院が中心です。また、大病院を中核とした病診連携による診療所での臨床試験実施も可能です。

概要（平成15年10月現在）  
代表取締役会長：山内士典 代表取締役社長：荒川 弘  
CRC数：65名（麻酔科17名、臨床検査技師32名、看護士11名、化学系5名）  
契約医療機関数：62施設  
加盟団体：エスエムオーネットワーク協同組合（理事）、日本SMO協会

お問い合わせ先 〒102-0082 東京都千代田区一番町22 一番町セントラルビル  
TEL03-3234-3300 FAX03-3234-3394 URL: <http://www.ethic.co.jp>

従来の治験規則を全面改定し対応

東大病院臨床試験部



である。いずれもドナーからのリンパ球の拒絶、GVHD（移植片対宿主病）の抑制といった二つ

今月にも院内で承認へ

## 規則の改定作業も大詰め

今年6月までに、イマ  
チニエ族から全ての酋長  
が横断相談を終了してお  
り、果大調院でも今月  
には、理直なわっている医  
師連帯機関のち、フエ  
ンタニル・アレックス  
フを先行させて治療審査  
委員会に諮る予定であ  
る。この動きと同時に進  
行で、治療規則の改定も進  
められている。医師主導

既に安定規則のたまたま台つては、7月の1日、月承認されて、その後、関係者、意見を求め、修正を加へ、今月の15日に臨むことになってゐる。そのうえ、安全性情報

このうち、規則を決定して、なお未熟の期間が多く残されている。その大きな理由は、医國正主治のほとんどが改訂正QOPの想定ではない、多施設共同治験として実施されるので、あつた。どの施設でも同様の予

醫師主導の治験は、プロトコルに記載された全ての施設で承認され、初めて治験局を提出できる。そういう意味では、他の施設が同じレベルに

み揃わぬインフラ  
の連携強化で打開も

氏 開設数が多く、  
るほど難しくな  
医師主導の治験  
は、相当の治験  
績がある施設で  
ットワークを組  
ない限り、なか  
か動かない実態  
明らかになって

で及び、ほとんど  
幹部の華仕と書  
い大変な作樂だ。  
でも、多くは献  
助によつて支え  
るもの。

に等し  
音聲設  
的な活  
れてい  
うな状  
りあわ  
一つの  
助会の  
か立ち  
に医館

を兼務して進め  
なるので、支援  
受け身で考えて  
にはいかなら  
る。そこで、臨  
として支援する  
問題もあるが、  
試験の支援の経  
に、東大病院の  
成等を進めてい  
また、医師主

[illegible][illegible]

た。清氏も  
讀でなかつたらうが、  
では公卿といふものか。  
たゞ、そのあひだの  
リットルをいふのは  
ではないか。公卿は  
様であるが、その  
義とては、  
といふことには、  
よるゝと、

は朝から今、  
臣主の義を  
に於けるに  
「や」。

原田主君殿

シ・ニ・ / 24 / 十

## 揺れる資金提供のあり方

に  
で、水南  
企業の主  
可欠とい  
多く不安

いよいよ  
おれは  
下では  
機が不  
見方が  
てき

体制の検討を期し、東大病院附設は実施施設として支援をしてう。アレムツズでは、医師主導きな態とも言われ、治療提供に關ムーズに企業とのられたようだ。

臨床試験部副部長川義弘氏は、「この試験と通つての試験と違つて、試験を実施する費從來の試験依頼

試験部  
 顧問が  
 たとい  
 の例  
 験で天  
 ていた  
 力を得  
 輸入の  
 其の荒  
 主事  
 官の治  
 官が

試験部  
 顧問が  
 たとい  
 の例  
 の至  
 研究  
 治療  
 機構  
 る。  
 者で  
 提任  
 親携  
 行を  
 る。

金提供者とGCC  
にある。現在準備  
この試験は、全て  
実施されるため  
と申請書類は総  
提出することにな

い、契約で決ま  
る（資金提供をけ  
いのではなから  
考えを示す。  
医師主権の治  
ては、種々に因  
を実施し、また  
は企業で十分な  
申請後に上市さ  
当然収益が出て  
れば、均等に  
にあって医師主  
は、金々メリッ  
とは言ひ切れな  
東照、医師主

(て)も  
一との  
の治験  
「者」  
承認  
の。そ  
提供者  
の治験  
かない  
の治験

採用に関する問合せ:03-5951-0024(総合業務グループ・林)

医療機器開発

TEL 06-6948-0724 • FAX 06-6948-0720

医薬関連ビジネスユニット

# 拡大する医師主導治験

## 東大などが国内未承認薬の治験に着手



同種造血幹細胞移植の前処置に用いられ、欧米で高い治療効果を上げているAlemtuzumabの国内承認を目指す医師主導治験が、東京大学病院血液腫瘍内科・無菌治療部を含む6施設共同でスタート、1月に第1例への投与を開始した。医師主導治験は改正薬事法施行から可能になった新制度だが、これまでに治験届が提出されたのは5件。国内未承認薬の承認を目指すのはこれが第1号となる。

### Alemtuzumab承認へ共同試験

同種造血幹細胞移植は、難治性造血器疾患や重症の再生不良性貧血に対する標準的な治療法だが、ヒト白血球抗原(HLA)が完全に一致するドナーでない限り、移植後にドナー由来の白血球が宿主(患者)の正常細胞を攻撃する移植片対宿主病(GVHD)や拒絶反応が起こりやすくなる。そのため、通常はHLA一致または1座不一致のみの移植が行われてきた。

Alemtuzumabは、リンパ球などの細胞の表面に存在するCD52に対するモノクローナル抗体。移植前処置で抗抗体と併用投与すると、宿主とドナー由来のリンパ球をそれぞれ強く抑制するため、拒絶反応とGVHDを同時に予防できる。米国では慢性リンパ性白血病に対する治療薬として認可されており、英国では移植前処置での併用でも好成績が報告されている。わが国では、東京大学でパイロット試験が行われ、HLA 2座以上不一致血縁者間移植の12例全例にドナー細胞の生着が得られた。それもgrade III以上のGVHDは1例のみと有効に抑制された。

HLAは親子間では少なくとも3座が一致し、HLA不一致の兄弟姉妹間でもハプロタイプは共有していることが多い。そのため、2座あるいは3座不一致の移植が可能になれば、ほとんどの患者で血縁者ドナーからの移植治療を行えることになる。しかし、疾患対象者が少なく、かつ数種類の薬剤を併用するため、企業主導の治験は期待しにくかった。

ター(同=血液内科・鈴木憲史部長)など6施設。施設間の調整は調整委員会(委員長=谷口部長)で行う。

被験者は、HLA 2座以上不一致移植で21~48例を求め、2008年4月までに終了する。再生不良性貧血への移植では17~38例、2009年7月までの終了を予定している。薬剤は日本シェーリング(株)が提供。モニタリングは民間の臨床試験受託機関(CRO)に委託、データマネジメントや報告書作成にはNPO法人の治験支援センターが参画する。

### 新制度の問題点も顕在化

医師主導治験は、欧米などで既に効果が認められている薬剤で、わが国でもニーズが高く、かつ採算面などから製薬企業による治験実施が見込めない治験を医師が主導して実施し、速やかな承認に結び付けようという制度だ。旗振り役の日本医師会では2003年に治験促進センターを設立、治験ネットワークの組織化とともに5年で10薬承認の目標を掲げて、治験の支援と環境づくりを進めている。東大病院臨床試験部も、従来の治験規則を医師主導治験に対応する形で全面改定。ホームページで公開するなどして一役買っている。

一見、医師の裁量が増したように見える医師主導治験だが、いざ実現に向けて動き出した医師や研究者からは、そのハードルの高さ、多さに悲鳴が上がっている。

最大の関門は事務作業だ。医師主

導治験といっても、プロトコル作成や手順、安全性確認などで要求される質は企業主導治験とすべて同じだ。治験の膨大な事務は専門職でなければ難しいうえ、医師が診療の片手間に簡単にやれる量ではない。

今回のalemtuzumabの治験では、造血幹細胞移植に関する治験に実績があり、データベースや入力シートを既に持っていたCROにデータマネジメント業務を委託することができた。報告書作成なども実績のある機関を確保している。

「こうしたノウハウのある機関の存在がなければ、われわれの医師主導治験は実現できなかった」とは同治験のプロトコル責任医師を務める神田特任講師。それでも治験届提出までの労力は膨大だったと振り返る。「Alemtuzumabに関しては、海外でもよい効果を出している」と知っていると、わが国でも必要な薬剤であると考えていたから、高いモチベーションを持って行うことができた。だが、また別の医師主導治験をとっては考えていない。今回の経験を生かしてほかの治験をして欲しいという依頼が来るが、断っているという。

### ノウハウ継承が必要

臨床試験部の荒川義弘副部長は、医師主導治験の制度は単独施設での試験を基本につくられていると説明する。しかし現実には、医師主導治験の対象となる薬剤は稀少疾患用のものが多く、多施設共同で行うことになる。そのうえ、複数のCROなどの外部委託があるから、組織間の調整が非常に重要になってくる。治験の成功には、関係するすべての機関の主体性を持ったかかわりの維持が不可欠だ。

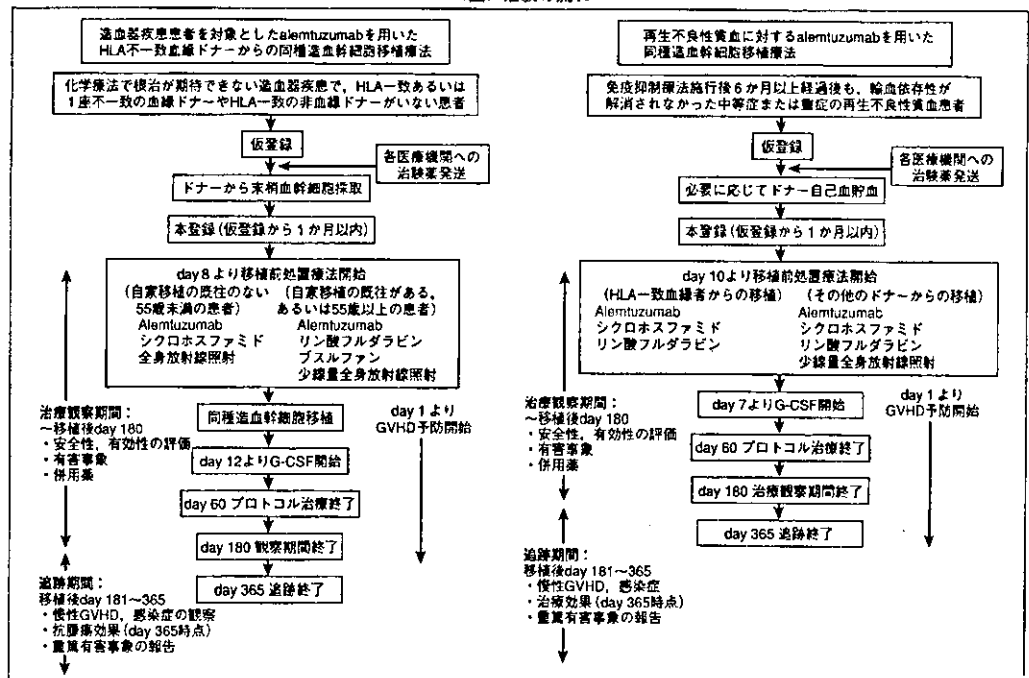
「企業主導の治験では、医師は企業との実質上1対1のやりとりだけでよく、企業が用意したプロトコルと手順書に従って治験を行えばよいが、医師主導治験では施設間の調整を含めすべてにかかわらなければならない。だが、多くの医師にしてみれば、そう何度も医師主導治験をするわけではないから、ノウハウを修得する意欲が低くなるという乖離がある」(同副部長)

コスト面も問題だ。今回のalemtuzumabのように、厚生労働省科学研究費があればよいが、それでも各施設の常勤職員の人件費、光熱費、管理的経費などは計上できない。特定療養費で支給されない併用薬や検査の費用は研究費などから賄う。科研費などの補助金や企業からの薬剤提供が得られなければ、医師主導治験の実施はかなり難しいと言えるだろう。

また、被験者への補償というハードルもある。日本医師会治験促進センターでは独自の賠償保険を創設したが、これは日本医師会が採択した治験課題に限って使えるものだ。今回のalemtuzumabでは、市販薬でも補償制度のない免疫抑制剤の範疇に入ることもあって、「最大限の治療を行う」とし、補償は行わないとした。

同副部長は「企業にメリットがないとは限らないのだから、企業からの支援を受けることも考えてよいのではないかと」したうえで、「医師主導治験では、治験の経験や知識を持った人材のリクルートが鍵になる。今後は、そのノウハウの継承が医師主導治験の拡大に必要なようになってくるだろう」と指摘した。

〈図〉治験の流れ



## 研究成果の刊行物・別冊

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohyama Y., Funao K., Kawabe E., Hayashi D., Yamazaki T., Iga T., Koide D., Ohe K., Kubota K.	Calcium channel blockers and myocardial infarction: A case-control study in a Japanese hospital	Pharmacoepidemiology and Drug Safety	11	1-6	2002
金井文彦、荒川義弘、小俣政男	「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き（東京大学医学部附属病院版）」について	臨床薬理	34	101-102	2003
荒川義弘、金井文彦、小俣政男	自主臨床試験のガイドラインと補償	癌臨床研究・生物統計研誌	23	40-43	2003
荒川義弘 他	臨床研究・臨床試験のあり方	ジュリスト	1254	174-186	2003
荒川義弘	治験に関する薬事法改正を踏まえた薬剤師としての留意点	Medical Pharmacy	37	56-62	2003
荒川義弘	臨床試験と薬学・薬剤師	薬剤学	63	51-53	2003
荒川義弘、小俣政男	支援組織としての東大病院臨床試験部-世界に通用する高質・迅速な臨床試験を目指して-	臨床評価	30	303-309	2003

Harada T., Imai Y., Nojiri T., Morita H., Hayashi D., Maemura K., Fukino K., Kawanami F., Nishimura G., Tsushima K., Monzen K., Yamazaki T., Mitsuyama S., Shintani T., Watanabe N., Seto K., Sugiyama T., Nakamura F., Ohno M., Hirata Y., Yamazaki T., Nagai R.	A common Ile 823 Met variant of ATP-binding cassette transporter A1 gene (ABCA1) alters high density lipoprotein cholesterol level in Japanese population.	Atherosclerosis	169	105-112	2003
Yamashita T., Ogawa S., Aizawa Y., Atarashi H., Inoue H., Ohe T., Okumura K., Kato T., Kamakura S., Kumagai K., Kurachi Y., Kodama I., Koretsune Y., Saikawa T., Sakurai M., Sugi K., Nakaya H., Nakayama T., Hirai M., Fukatani M., Mitamura H., Yamazaki T. on behalf of the J- RHYTHM Investigators	Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan -The J- RHYTHM Study Design-	Circulation J	67	738-741	2003

Iino Y., Hayashi M., Kawamura T., Shiigai T., Tomino Y., Yamada K., Kitajima T., Ideura T., Koyama A., Sugisaki T., Umemura S., Kawaguchi Y., Uchida S., Kuwahara M., Yamazaki T. for the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators	Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study	Clin. Exp. Nephrol	7	221-230	2003
Nojiri T., Morita H., Imai Y., Maemura K., Ohno M., Ogasawara K., Aizawa T., Saito A., Hayashi D., Hirata Y., Sugiyama T., Yamazaki T., Nagai R.	Genetic variations of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter regions and their associations with susceptibility to myocardial infarction in Japanese	International J Cardiol	92	181-186	2003
金井文彦、荒川義弘、小俣政男	信頼性の高い治験を迅速に実施するための東大病院の取り組み	PharmStage	3	1-8	2004
荒川義弘	GCPおよびICHガイドラインに準拠した試験デザイン	Surgery Frontier	11	407-411	2004
荒川義弘	臨床研究・臨床試験について	ケーススタディ「生命倫理と法」(Jurist増刊、樋口範雄編著), 有斐閣, 東京		116-120	2004
Hagino A. Hamada C. Yoshimura I. Ohashi Y. et al	Statistical Comparison of Random Allocation Methods in Cancer Clinical Trials	Controlled Clinical Trials	25	572-584	2004

大橋靖雄	臨床統計学・臨床試験を中心として	数理科学	3	60-67	2004
大橋靖雄	日本の医療情報伝達分野における問題点	薬理と治療	32	707-710	2004
Iino Y., Hayashi M., Kawamura T., Shiigai T., Tomino Y., Yamada K., Kitajima T., Ideura T., Koyama A., Sugisaki T., Suzuki H., Umemura S., Kawaguchi Y., Uchida S., Kuwahara M., Yamazaki T.	Renoprotective Effect of Losartan in comparison to Amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension-A report of the Japanese Losartan therapy intended for global renal protection in hypertensive patients (JLIGHT) study	Hypetens Res	72	21-30	2004
Nishigaki K., Yamazaki T., Fujiwara H.	Assessment of coronary intervention in Japan from the Japanese coronary intervention study (JCIS) group -Comparison between 1997 and 2000-	Circulation J	68	181-185	2004
Hayashi D, Imai Y, Morita H, Fujita H, Monzen K, Harada T, Nojiri T, Yamazaki Ta, Yamazaki Ts, Nagai R.	Development of the Pioneering clinical supporting system utilizing IT -clinical informatics and genome analysis -	Japanese Heart Journal	45	315-324	2004
Amaki T, Suzuki T, Nakamura F, Hayashi D, Imai Y, Morita H, Fukino K, Nojiri T, Kitano S, Hibi N, Yamazaki T, Nagai R.	Circulating malondialdehyde modified LDL is a biochemical risk	Heart	90	1211-1213	2004
JCAD study Investigators and Operation secretariat headed by Hayashi D. and Yamazaki T.	Design and Rationale of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study	Japanese Heart Journal	45	895-911	2004
山崎力	evidence scoreによるEBMの実践 —ARBの大規模臨床介入試験を用いて—	日本医事新報	4213	43-47	2005



荒川義弘	治験の意義と業務	スタンダード薬学シリーズ 第8巻 医薬品の開発と生産（日本薬学会編）		135-147	2005
------	----------	------------------------------------	--	---------	------

ORIGINAL REPORT

## Calcium channel blockers and myocardial infarction: A case–control study in a Japanese hospital

Yoshiharu Ohyama PhD<sup>1</sup>, Kazuhiro Funao MSc<sup>1</sup>, Eri Kawabe MSc<sup>2</sup>,  
Doubun Hayashi MD, PhD<sup>2</sup>, Tsutomu Yamazaki MD, PhD<sup>2</sup>, Tatsuji Iga PhD<sup>3</sup>,  
Daisuke Koide PhD<sup>4</sup>†, Kazuhiko Ohe MD, PhD<sup>4</sup> and Kiyoshi Kubota MD, PhD\*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

<sup>2</sup>Department of Pharmacoeepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

<sup>4</sup>Hospital Computer Center, University of Tokyo Hospital, Bunkyo-ku Tokyo 113-8655, Japan

### SUMMARY

**Purpose** To examine the relationship of the use of calcium channel blockers (CCBs) in hypertensive patients to myocardial infarction in Japan, where CCBs are prescribed much more frequently than in Europe and America.

**Design** We conducted a nested case–control study using a hospital information system in Japan.

**Subjects** Cases were hypertensive patients who were repeat visitors to Tokyo University Hospital as of April 1996 and had an incidence of fatal or non-fatal myocardial infarction between 1996 and 1999. Controls were hypertensive patients individually matched to cases by sex, age and history of angina pectoris.

**Results** The study consisted of 16 cases, who were matched to 80 controls. Of the 80 control patients, 54 (68%) received CCBs. On the other hand, all but one of 16 cases received CCBs and the crude odds ratio of myocardial infarction associated with the use of calcium channel blockers was as high as 7.0 (0.9–55.3). The odds ratio was reduced to 4.9 (0.6–42.4) when adjusted by diabetes and diastolic blood pressure.

**Conclusions** Although the crude odds ratio of myocardial infarction associated with CCBs was high, the ratio was reduced when adjusted by known confounding factors, suggesting a mechanism of confounding by indication. In addition, the results obtained in this study using records from a single hospital should not be generalized. Copyright © 2002 John Wiley & Sons, Ltd.

**KEY WORDS**—confounding by indication; calcium channel blockers; myocardial infarction; case–control study; hospital information system

### INTRODUCTION

In 1995 Psaty and colleagues investigated the risk of myocardial infarction associated with anti-

hypertensive drug therapies.<sup>1</sup> They conducted a case–control study among enrollees of the Group Health Cooperative of Puget Sound and reported that the adjusted risk ratio of myocardial infarction was increased by about 60% among users of calcium channel blockers (CCBs) when compared with users of diuretics alone. A recent overview of randomized trials of CCBs and other anti-hypertensive drugs reported that there was a 12% greater risk of coronary heart disease events of borderline significance among those assigned CCB-based therapy, when compared with diuretic-based or  $\beta$ -blocker-based

\* Correspondence to: K. Kubota MD, PhD, Department of Pharmacoeepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Tel: +81-(0) 3-3815-5411 (ext 35821). Fax: +81-(0) 3-5802-3323. E-mail: kubotape-ky@umin.ac.jp

†Present address: International University of Health and Welfare, Ohtawara City, Tochigi 324-8501, Japan.

regimens.<sup>2</sup> Another recent meta-analysis of randomized controlled trials reported that the risk of acute myocardial infarction for those assigned CCBs was 26% higher than for patients assigned diuretics,  $\beta$ -blockers, ACE-inhibitors, or clonidine.<sup>3</sup>

The results of these overviews of randomized trials indicate that the difference in the risk of coronary heart disease, if any, is small between CCBs and other anti-hypertensive drugs and is not as large as that indicated by an observational study.<sup>1</sup> It has been noted that 'confounding by indication' may have biased the results of Psaty, thus explaining in part the difference between this study and recent large clinical trials.<sup>2,3</sup> According to this view, physicians may have preferentially prescribed CCBs to patients who appeared to be at added risk of future myocardial infarction.<sup>4-9</sup>

It has been reported that the prescription frequency of CCBs is higher in Japan than in Europe and America.<sup>10</sup> If this phenomenon is associated with the prescription pattern, where CCBs are widely prescribed to hypertensive patients irrespective of their baseline risks, the increase in the risk of myocardial infarction might not be observed in those prescribed CCBs. We conducted a case-control study to test this hypothesis.

## METHOD

We conducted a case-control study using the hospital information system at Tokyo University Hospital.<sup>11</sup> Firstly, it may be helpful to explain the nature of the information which can be obtained in university hospitals in Japan. The university hospitals in Japan have, similar to their counterparts in Western countries, a function to provide tertiary care to cases referred from other hospitals. However, uniquely in Japan, boundaries between various kinds of health-care facilities are vague. Thus, university hospitals and other large hospitals normally have large outpatient units to provide medical services for conditions which would be managed in the medical facilities for primary or secondary care in the community in most Western countries.<sup>12</sup> This feature of the Japanese medical care system has sometimes been criticized for reducing the ability of those large hospitals to provide medical care to more advanced cases. However, it also gives researchers a chance to follow patients with less severe conditions for a long time period, even when the records from a single hospital are used. This is because patients who have developed a condition requiring admission or advanced care are normally allowed to use the medical service provided

by the hospital they have been visiting, as long as the capacity of the hospital permits.

In the late 1990s, only about 50% of all new outpatients were referred from another hospital or private medical office to Tokyo University Hospital, while the other 50% came directly to the hospital for their medical problems. It is possible therefore to identify a 'cohort' consisting of repeat visitors to the hospital and conduct a case-control study nested within that 'cohort'. For instance, a total of 80 846 patients received some type of medical care, mostly as outpatients at Tokyo University Hospital, at least once during a period from 1 April 1995 through 31 March 1996. Similarly, a total of 82 938 patients did so during a period from 1 April 1996 through 31 March 1997. Of those patients, 49 645 may be considered to be repeat visitors as of 1 April 1996 as they received medical care on one or more occasions during each of these two 12-month periods. Of 49 645 patients, 30 032 (60%) received medical care (29 545 patients) even after April 1999 or died (487 patients) during the period between 1 April 1996 and 31 March 1999.

The hospital information system at Tokyo University Hospital contains the accurate records for all of the prescription data for drugs and laboratory test results obtained in the hospital laboratory. The records on diagnoses in the information system, which are used in daily medical practice, as well as in claims for reimbursement of medical care fees to the insurer, may not be very accurate however. The diagnosis of a serious disease such as acute myocardial infarction is normally recorded in the information system, particularly when certain amounts of medical resources are consumed for the patient's medical care. However, when some disease is suspected, but the diagnosis is not finally established, the definitive finding may not be recorded in the information system. Thus, the distinction between whether the diagnosis has been finally established, or whether it has been just suspected but not established, is often possible only after examining the patient's original medical record. The records on other clinical features, such as smoking status and blood pressure, are often not available on the computerized record in the information system. However, they can be obtained directly from the patient's medical record and whether the information is actually available from the medical record is largely dependent on the patient's condition. For example, blood pressures measured in each visit and smoking status are normally given in the medical record for the majority of patients with hypertension. However, the information may often not be available for patients with certain non-cardiovascular diseases.

We conducted a case-control study from data covering the observation period between 1 April 1996 and 31 March 1999 obtained from the hospital information system. The study population included hypertensive patients who were judged to be repeat visitors as of 1 April 1996, meeting the following three criteria:

- (1) The patients were prescribed anti-hypertensive agents on one or more occasions during a period from 1 April 1995 through 31 March 1996 as well as on one or more occasions during a period from 1 April 1996 through 31 March 1997.
- (2) The patients had a diagnosis of hypertension, other than secondary hypertension, before 1 April 1996.
- (3) The patients did not have a history of myocardial infarction before 1 April 1996.

Cases were those who had an incidence of fatal or non-fatal myocardial infarction between 1 April 1996 and 31 March 1999. Patients with myocardial infarction not included in the study population were excluded from cases (e.g. a patient transferred to the emergency room at Tokyo University Hospital because of acute myocardial infarction was excluded if he/she was not a repeat visitor as of 1 April 1996). We identified potential cases from the computerized hospital-based database. The patient's diagnosis was confirmed by an experienced cardiologist, using the criteria of Q-wave and/or ST-segment elevation on the electrocardiogram and elevated serum enzymes (serum aspartate aminotransferase (AST), creatinine kinase (CK), and lactate dehydrogenase (LDH)).<sup>13</sup> The cardiologist was unaware of the hypothesis (i.e. the increase in the risk of myocardial infarction might not be observed in those prescribed CCBs in Japan) but it was impractical to blind the doctor to the information on the exposure to drugs.

Controls were individually matched to the cases by sex, age, and history of angina pectoris using a ratio of 5:1. All subjects had an index date. For the cases hospitalized in Tokyo University Hospital, the index date was the date of admission for the first myocardial infarction. For cases not hospitalized in Tokyo University Hospital, for whom the information was available, the index date was defined as the day when the patient's myocardial infarction was entered on the medical record in any medical institution. The index date for each control was the same as that for the matched case.

A 'current' user of a CCB was defined as a subject who used the drug not only on the index date, but also for at least 30 days before the index date; this compares with a previous study where this definition

was used to exclude recent starters.<sup>1</sup> For all subjects, we collected information from the computerized hospital information system regarding baseline risk factors including smoking, diabetes mellitus, blood pressure, serum creatinine and total cholesterol.<sup>1</sup> If the information concerning risk factors was not in the computerized hospital information system, it was extracted from the medical records.

#### *Statistical analysis*

Excluding 21% of patients lost to follow-up, data were complete for case-control status and the variables defining current drug use. Laboratory data were available for 80–100% of the subjects. We compared demographic and clinical features between case and control subjects using the Student's two-tailed *t*-test for continuous variables and a chi-squared test for categorical variables. We used conditional logistic regression to control for potential confounders and to obtain the adjusted odds ratio, with 95% confidence intervals for the occurrence of the first myocardial infarction with respect to the index date (SAS statistical software Version 6.12).<sup>14</sup>

In addition to matching for age, sex and history of angina pectoris, we also adjusted for features that, when added to this model, changed the matched odds ratio by at least 10%.<sup>15</sup>

#### RESULTS

Initially the data included 4504 repeat visitors with the diagnosis of hypertension. Those patients were extracted from 4911 patients with a diagnosis of any type of hypertension, for whom an anti-hypertensive agent had been prescribed at least once from 1 April 1995 through 31 March 1996. Of those 4911 patients, 4504 were judged to be repeat visitors as of 1 April 1996, as they had a record that an anti-hypertensive was also prescribed at least once during the period 1 April 1996 to 31 March 1997. On the other hand, 407 patients were prescribed an anti-hypertensive on 31 March 1996 or earlier, but never later than 1 April 1996 and were excluded from the group of study patients. We further excluded 183 patients whose diagnosis was secondary hypertension, and 190 patients who had a computerized record of myocardial infarction before 1 April 1996. As a result, patients for this investigation consisted of 4131 subjects. In this study population, 66 patients had a diagnosis of myocardial infarction as recorded by the hospital database during the observation period. After a search of the original medical records it was confirmed that 13

patients had definitely (11 patients) or potentially (two patients) a history of myocardial infarction before 1 April 1996 although the information was not recorded in the information system. In addition, it was judged that myocardial infarction was suspected but not confirmed for 37 of the remaining 53 patients from the records, including those on the diagnostic procedures such as coronary angiography and echocardiography. Finally, 16 patients remained as eligible cases, all of whom were hospitalized in Tokyo University Hospital, where a diagnosis of acute myocardial infarction was established, except for the following one patient: a 69-year-old female patient who had been treated in Tokyo University Hospital for rheumatoid arthritis and who was admitted to the nearby hospital; in this case a diagnosis of acute myocardial infarction was made according to the results of the electrocardiogram, coronary angiography and serum enzymes. When the patient left the hospital, wishing to come back to Tokyo University Hospital for treatment of rheumatoid arthritis, the doctor was asked to give those details in the referral letter and the diagnosis was entered into the information system at Tokyo University Hospital in accordance with the referral letter.

Of 4131 patients included in the study population who were considered repeat visitors as of 1 April 1996 and visited Tokyo University Hospital at least once during the observation period, 885 patients (21%) never came to the hospital after a certain time point during the observation period and were considered lost to follow-up. For the remaining 3246 patients, a record was available indicating he/she visited the hospital at least once after 1 April 1999 or died during the observation period. There was no difference in the fraction of patients prescribed a CCB among those who were lost to follow-up and those who were not: 652 (74%) of 885 patients lost to follow-up and 2418 (74%) of 3246 patients not lost to follow-up had been prescribed a CCB. Prognosis factors such as diabetes mellitus did not differ significantly between patients lost to follow-up and those who completed the follow-up, irrespective of whether or not they had been prescribed a CCB. No patients diagnosed as non-fatal myocardial infarction were lost to follow-up.

Cases and controls were similar in terms of BMI and duration of hypertension. The levels of current smoking, systolic blood pressure, total cholesterol and serum creatinine were higher in cases than in controls although the difference did not reach a statistically significant level. The mean diastolic blood pressure in cases was significantly higher than that in controls and the fraction of diabetics among cases was significantly larger than that in controls (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of cases and controls

Characteristic	Cases (n = 16)	Controls (n = 80)
Age, years (range)	70.0 (58–81)	70.0 (58–81)
Males, n (%)	8 (50%)	40 (50%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 3.2	23.7 ± 4.5
Duration of hypertension, years (range)	11.3 (3–35)	11.0 (1–50)
Current smoking, n (%)	3 (25%)	12 (15%)
Blood pressure		
Systolic (mmHg)	147.3 ± 14.2	140.8 ± 16.2
Diastolic (mmHg)	86.8 ± 9.3	80.9 ± 10.6*
Angina, n (%)	5 (31%)	25 (31%)
Diabetes, n (%)	7 (44%)	15 (19%)*
Total cholesterol (mg/dl)	214.4 ± 51.1	201.7 ± 35.2
Serum creatinine (mg/dl)	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.4

Values are expressed as means (± SD) unless otherwise indicated.

\**p* < 0.05 for the comparison between cases and controls.

The prescription frequency of CCBs was high; on the index day, 54 of 80 controls as well as 15 of 16 cases were current users of a CCB. Of 54 controls and 15 cases who were current users of CCBs, 47 controls and all of the 15 cases used a dihydropyridine, while seven controls but no cases used diltiazem. Dihydropyridines used by 15 cases and 47 controls were those known to be longer-acting (e.g. nilvadipine) or slow-release preparations of nifedipine and nicardipine. The crude odds ratio of myocardial infarction associated with current use of a CCB with or without one or more other anti-hypertensives (e.g. diuretics,  $\beta$ -blockers and ACE-inhibitors) compared to current use of other anti-hypertensives with no CCB was 7.0 (95%CI: 0.9–55.3; *p* = 0.06). When compared to the crude odds ratio, the odds ratio did not change, even if any one of the potential confounding factors was added to the model, except for diabetes mellitus and diastolic blood pressure. The fraction of diabetics among cases (7/16, 44%) was twice that among controls (15/80, 19%) as shown in Table 1. Of 15 controls with diabetes, 12 (80%) were prescribed a CCB; of the remaining 65 controls without diabetes, 42 (65%) were prescribed a CCB. It seemed therefore that a CCB was selectively prescribed to hypertensives with diabetes. Similarly, the mean diastolic blood pressure in cases was higher than that in controls. When adjusted for the two factors, diabetes mellitus (given as a 0/1 dichotomous variable) and diastolic blood pressure (given as a continuous variable), the odds ratio was decreased to 4.9 (0.6–42.4). The crude odds ratio of myocardial infarction associated with the current use of anti-hypertensives other than CCBs was < 1 when all of

them were grouped (0.5: 0.2–1.5) as well as when the ratios for ACE-inhibitors (0.4: 0.1–1.6),  $\beta$ -blockers (0.6: 0.1–5.2) and diuretics (0.8: 0.1–4.9) were individually estimated. The adjusted odds ratios of anti-hypertensives other than CCBs of myocardial infarction were similar to the crude odds ratios.

## COMMENT

The current case-control study was nested within a 'cohort' consisting of repeat visitors to Tokyo University Hospital who were prescribed an anti-hypertensive agent at least once between April 1995 and March 1996 and also at least once between April 1996 and March 1997.

It is difficult to determine whether those repeat visitors with hypertension differ from the hypertensives in the general population. The condition they have is not necessarily severe, as many of them came first directly to the hospital by themselves, without referral letters. The patients are also not in any way privileged, as the medical care fee is officially fixed to be the same throughout the nation in Japan, and Tokyo University Hospital does not have any criteria to decline the patients who want to visit the hospital. However, it would be prudent not to generalize from the results of the current study, which were obtained by using the records from a single hospital, as we do not have any evidence indicating that the patients are representative of those in the general population.

Diabetes mellitus is a known risk factor for myocardial infarction,<sup>16,17</sup> compatible with our observation that the fraction of patients with diabetes among cases was significantly higher than that among controls. Our results suggest that patients with diabetes were preferentially prescribed a CCB. When the 80 controls were subdivided into 15 patients with diabetes and 65 without, the fraction of patients prescribed a CCB tended to be higher among the former than among the latter, and diabetes mellitus was found to be a confounder in a multivariate model.

It was probably not a chance observation that the prescription frequency of a CCB in hypertensives with diabetes was higher than that in those without diabetes. For instance, in the *Guidelines for the Management of Hypertension* issued in 2000 by the Japanese Society of Hypertension, a longer-acting dihydropyridine was recommended as one of first-choice drugs for hypertensive patients with diabetes.<sup>18</sup> A similar recommendation had already been made in a widely distributed monograph on the management of hypertension published in 1990, edited by the Ministry of Health and Welfare and the Japan Medical Association.<sup>19</sup>

In the above two documents published in Japan in 1990 and 2000,<sup>17,18</sup> a CCB was also shown to be the drug selected for hypertensives with angina pectoris. In our study, we individually matched controls to cases by history of angina, as well as by age and sex. It was nevertheless possible that angina experienced by the five cases might have been more severe or more active than that experienced by their 25 controls and this difference might have been associated with the probability of a patient being prescribed a CCB. Even for 11 cases and their 55 controls with no record of a history of angina, it was possible that a physician had not recorded some manifestation of angina pectoris (e.g. vague chest pain) in the medical record. Cases without a recorded history might have had such a vague manifestation of angina more often than controls and this difference might have been associated with the probability of those patients being prescribed a CCB. However, the observation in our study that diltiazem was used in none of the cases, but in seven of the controls, may make these explanations rather unlikely. In Japan diltiazem has been used since 1987 and is often selected as a drug for patients with ischaemic heart disease (IHD). For instance, of our 4131 hypertensive patients set up as a study population, 690 of those in the hospital database had a history of IHD. Of these, 537 (78%) used a CCB during the period between 1 April 1995 and 31 March 1996. Among the 3441 patients who did not have a history of IHD, 2533 (74%) used a CCB. Diltiazem was used by 96 of 537 (18%) patients with a history of IHD while it was used by 201 of 2533 (8%) without a history of IHD. Similarly, of 54 controls with a CCB in the current case-control study, diltiazem was used by five of 21 (24%) controls with a history of angina and by two of 33 (6%) controls without a history of angina. One may expect that if any of the 11 cases without a history of angina had been suspected of having angina, or any of the five cases with the history had been suspected to have more severe or more active angina, a physician might have prescribed diltiazem to at least some of those 16 cases. However, none of cases were prescribed diltiazem.

Although this observation may make the explanation for the physician prescribing a CCB preferentially to a patient with the manifestation of angina, or the patient with more severe or more active angina, rather unlikely, it is still strongly suspected that the odds ratio tended to be high (the crude ratio was 7.0 with 95% CI: 0.9–55.3) due to confounding by indication. Contrary to our hypothesis, a CCB was not prescribed indiscriminately, as shown by the prescription frequency of a CCB in hypertensives with diabetes

## KEY POINTS

- The prescription frequency of calcium channel blockers (CCBs) is high in Japan. This may affect the association between CCBs and myocardial infarction observed in a previous case-control study in the USA
- We conducted a case-control study nested within a small cohort identified by using a hospital information system in Japan to examine the relationship of the use of CCBs to myocardial infarction
- The crude odds ratio was 7.0 (95% CI: 0.9–55.3) but the ratio was reduced to 4.9 (0.6–42.4) when adjusted by diabetes and diastolic blood pressure, suggesting confounding by indication

and/or blood pressure higher than that in those without these factors, even though these two are known risk factors for myocardial infarction.<sup>16,17</sup> Although the difference between the adjusted odds ratio (4.9: 0.6–42.4) of myocardial infarction associated with the current use of a CCB and the crude odds ratio (7.0: 0.9–55.3) was not large, it is possible that the adjustment was incomplete. For example, we used only one value of blood pressure measured on the last occasion prior to the observation period, because the number of blood pressure measurements varied between patients in the records obtained in day-to-day clinical practice. Similarly, to adjust the odds ratio for diabetes, we used a 0/1 dichotomous variable disregarding the severity of diabetes, because information such as HbA1c or the blood glucose level was often not available for non-diabetic patients. Therefore, the adjusted odds ratio could become smaller if sufficient quantity and quality of data were available on diabetes, blood pressure and other possible confounders.

In conclusion, this case-control study conducted in a Japanese hospital where CCBs were frequently prescribed to hypertensive patients as in other medical institutions in Japan,<sup>10</sup> indicated that the odds ratio of myocardial infarction associated with the current use of a CCB tended to be high in a group of hypertensive patients. It was, however, not possible to exclude an odds ratio of 1, or even protective effects of CCBs, because of the small number of cases. In addition, results were found to be confounded by diabetes and diastolic blood pressure and there could be residual confounding by these two factors and other unmeasured confounders that were not taken into account

in the results. It may be also prudent not to generalize the results obtained in this study which used records from a single study only.

## REFERENCES

1. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, *et al.* The risk of myocardial infarction associated with anti-hypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–625.
2. Neal B, MacMahon S, Chapman N, *et al.* Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.
3. Pahor M, Psaty BM, *et al.* Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line anti-hypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949–1954.
4. Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Calcium channel blockers and myocardial infarction. A hypothesis formulated but not yet tested. *JAMA* 1995; 274: 654–655.
5. Messerli FH. Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse: putting the calcium antagonist scare into context. *Ann Intern Med* 1995; 123: 888–889.
6. Barnett AA. FDA committee rules calcium channel blockers safe. *Lancet* 1996; 347: 313.
7. Leor J, Battler A. Calcium channel blocker debate: true lies. *Cardiovasc Drug Ther* 1996; 10: 413–415.
8. Opie LH. Calcium channel antagonists should be among the first-line drugs in the management of cardiovascular disease. *Cardiovasc Drug Ther* 1996; 10: 455–461.
9. Chobanian AV. Calcium channel blockers: lessons learned from MIDAS and other clinical trials. *JAMA* 1996; 276: 829–830.
10. Muratani H, Fukuyama K, Kamiyama T, *et al.* Current status of anti-hypertensive therapy for elderly patients in Japan. *Hypertens Res* 1996; 19: 281–290.
11. Ohe K, Kaihara S. Implementation of HL7 to client-server hospital information system (HIS) in the University of Tokyo Hospital. *J Med Systems* 1996; 20: 197–205.
12. Campbell JC, Ikegami N. *The Art of Balance in Health Policy: Maintaining Japan's Low-Cost, Egalitarian System*. Cambridge University Press: Cambridge, 1998.
13. Gong L, Zhang W, Zhu Y, *et al.* Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1227–1245.
14. *SAS/STAT User's Guide Version 6 Fourth Edition*. SAS Institute Incorporated, 1992.
15. Kernan WN, Viscoli CM, *et al.* Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1827–1832.
16. Haffner SM, Lehto SL, *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
17. Miwa K, Nakagawa K. Risk factors that discriminate 'high-risk' from 'low-risk' Japanese patients with coronary artery disease. *Jpn Circ J* 2000; 64: 825–830.
18. Guideline Subcommittee of Japanese Society of Hypertension. *Guidelines for the Management of Hypertension*. Japanese Society of Hypertension: Tokyo, 2000 (in Japanese).
19. Ministry of Health and Welfare, Japan Medical Association. *Guidance for the Management of Hypertension* Nihon-Ijishinpo: Tokyo, 1990 (in Japanese).

## ● CORRESPONDENCE

自主臨床試験の実施計画書作成の手引き  
(東京大学医学部附属病院版) について金井文彦<sup>\*1</sup> 荒川義弘<sup>\*1</sup> 小俣政男<sup>\*1,2</sup>

## 1. はじめに

研究者主導臨床試験は、先端医療技術の開発、既存薬・既存技術の新規適応の開発、科学的に裏付けのある効率的な医療の確立などのさまざまな分野で経済原理にはとらわれない独自の活動により、人々の健康福祉と医学の発展に貢献する重要な位置づけにある。米国では、公費で行われる研究者主導臨床試験はGCPを準用して実施されており、日本でも一部の研究者主導臨床試験がグローバルに展開され始めている。一方、日本においてはEBMの遅れ、トランスレーショナルリサーチなどの先端医療技術の開発推進、新規適応の開発等、研究者主導臨床試験の重要性が認識され、その質の向上が急がれる次第である。

## 2. 東大病院における自主臨床試験等の実施支援体制

このような時代の要請から、東大病院臨床試験部は、2001年4月に文部科学省から正式に予算化され、治験に加えて研究者主導臨床試験（東大病院では自主臨床試験と称している）をも支援する組織としてスタートした。2002年3月に「臨床研究のすすめ」と題し開催したセミナーでのアンケート調査結果も参考に、臨床試験部運営委員会で検討を行い、自主臨床試験実施支援の基本方針として、以下をあげた。

1) 世界的標準であるICH-GCPおよびヘルシンキ宣言に準じて臨床試験を計画・実施し、世界に通用する品質への向上を目指す。

2) 試験実施計画書については、科学性・倫理性・実施可能性について、あらかじめ十分吟味を行う。

3) 試験実施については、倫理性・信頼性の確保に必要な支援を行う。

これらの方針のもと、2002年5月に部内にコンサルテーション部門を新設して、プロトコル作成支援を開始し、また実施上の各種支援を順次開始した。支援を行いながら、以下に示す指針や手引書等の整備を進めてきた。

「自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針」、

「自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順」、「申請書類様式」、「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」、「自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き」。

これらは2002年12月の東大病院治験審査委員会にて承認され、さらに指針については病院の規則として2003年2月の病院会議で承認されている。なお、これらは当院臨床試験部ホームページ(<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/home/index.htm>)に掲載されているので参照されたい。

また治験においては、健康被害の補償は依頼者である企業にその責任があることが規定されているが、研究者主導の臨床試験ではそのような規定がなく、その責任能力から補償は困難とされてきた。臨床研究は大学病院の使命であり、そこで審査され実施される臨床試験に対しては、病院が一定の責任を有するものと解釈される。そこで当院では、「自主臨床試験等における患者の費用の取扱要領」を定め、治験審査委員会および病院会議の承認を得て運用を開始した。

2002年度は32件の自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用<sup>\*1</sup>が治験審査委員会に申請された。臨床試験部ではこれらを対象に、申請書、試験実施計画書・同意説明文書の質の向上をめざしたコンサルテーションを実施してきた。また、実施状況報告、有害事象報告および終了・中止報告の受付、同意書回収・保管、試験薬管理・調剤、カルテ用試験情報紙作成、安全性情報提供、患者相談窓口などを実施している。さらに、一部の試験ではスタートアップミーティングの開催、同意説明補助、患者来院時対応などの実施支援を行っている。

## 3. 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き

臨床試験の実施に当たっては、試験の科学性のみならずインフォームド・コンセントや被験者の健康に対する配慮がとくに重要である。コンサルテーションを始めて感じたことは、申請される自主臨床試験の実施計画書の多くは、これらに対する配慮が不十分であり、GCPに準じた質の高い計画書が少ないことであった。その原因の1つには、実施計画書作成のための適当なマニュアルが存在しないことが考えられた。そこで我々は、申請者の利便性をも考慮

<sup>\*1</sup> 東京大学医学部附属病院臨床試験部  
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

<sup>\*2</sup> 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学



Table 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き (項目を抜粋)

1. 試験の背景	8. 観察および検査項目	13. 試験実施期間
2. 試験の目的と必要性	(1) 患者背景	14. データの集計および統計解析方法
3. 試験薬の概要	(2) 試験薬投与	15. 目標症例数および設定根拠
4. 対象患者	(3) 試験薬および併用薬の服薬状況の確認	16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮
(1) 選択基準	(4) 自他覚症状の確認	(1) 人権への配慮
(2) 除外基準	(5) 有害事象と副作用の確認	(2) 安全性・不利益への配慮
5. 被験者に説明し同意を得る方法	(6) 血圧・脈拍数	17. 患者の費用負担
6. 試験の方法	(7) 血液学的検査	18. 健康被害の補償および保険への加入
(1) 試験の種類・デザイン	(8) 血液生化学検査	(1) 健康被害の補償
(2) 試験のアウトライン	(9) 尿検査	(2) 賠償保険への加入
(3) 被験者の試験参加予定期間	(10) その他の特殊検査	19. GCP 及びヘルシンキ宣言への対応
(4) 試験薬の用法・用量, 投与期間	9. 中止基準	20. 記録の保存
(5) 試験薬の剤形・含有量, 性状, 包装, 表示, 貯法	10. 有害事象発生時の取扱	21. 研究結果の公表
(6) 併用薬(療法)に関する規定	(1) 有害事象発生時の被験者への対応	22. 研究組織
(7) 休薬の方法	(2) 重篤な有害事象の報告	23. 研究資金および利益の衝突
(8) 試験薬の管理・交付手順	(3) 重要な有害事象の報告	24. 実施計画書等の変更
(9) 服薬指導情報	(4) その他の有害事象	25. 参考資料・文献リスト
(10) 症例登録, 割付方法	11. 実施計画書からの逸脱の報告	
7. 評価項目	12. 試験の終了, 中止, 中断	
(1) 主要評価項目	(1) 試験の終了	
(2) 副次的評価項目	(2) 試験の中止, 中断	

した手引きを作成することとした。

このたび当院にて作成した「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」(Ver.1.4.2 臨床試験部ホームページよりダウンロード可)は、東大病院・治験審査委員会において審査を受ける自主臨床試験<sup>※2</sup>の実施計画書に盛り込まれるべき基本的事項をまとめたもので、Table に示す項目よりなる。

実施計画書の記載内容は試験ごとに多様であり、記載項目も適宜取捨選択する必要がある。内容によっては記載順序を変更したほうがよい場合もあると考えられる。各項目の配列はあくまで例であり、基本的な必要項目が理路整然と盛り込まれていればよしとしている。また、手引きは臨床試験実施計画書の作成経験の浅い研究者を対象としたものであり、統計解析手法等の詳細については他の書物、文献を参照するようにしている。なお、これを「医師主導の治験」に適用するには、モニタリングや安全性報告の手順をはじめとして、さらに多くのことを詳細に定める必要があり、現段階では「医師主導の治験」を対象としたものではない。

また、この手引きは2002年12月までに明らかとなった

指針やガイドライン等に基づき作成されたものである。今後のGCPの改正や臨床研究の倫理指針等の制定の内容によっては、更新を行うことも検討している。今後、ますます多施設共同の臨床試験の増加が見込まれることから、本手引き作成に当たっては、案の段階から外部に公開し、大橋靖雄(東京大学大学院医学系研究科)、山崎力(東京大学大学院医学系研究科)、津谷喜一郎(東京大学大学院薬学系研究科)諸先生をはじめ、多くの方々から貴重な意見をいただいた。ここに謝辞を申し上げる。なお、指針、手引書の作成に当たっては、厚生労働科学研究費補助金(H14-生命-002)の援助を受けた。

<sup>※1</sup> 未承認等の臨床使用とは、通常特定の患者さんに未承認薬あるいは適応外で薬剤を使用するもので、倫理的検討を要するものであり、研究ではないもの。臨床使用の場合は、実施計画書は審査には不要としている。

<sup>※2</sup> 当院では2002年4月より、薬物治療に関する臨床試験および臨床使用を治験審査委員会が審査し、医療機器に関する臨床研究など他の研究は倫理委員会が審査を行っている。したがって、本実施計画書作成の手引きは、薬物治療に関する臨床試験を対象としている。

## 大学病院での試み：自主臨床のガイドラインと補償

東京大学医学部附属病院臨床試験部

荒川 義弘、金井 文彦、小俣 政男

### I. はじめに

東大病院臨床試験部は、従来からの治験に加えて研究者主導臨床研究（当院では自主臨床研究と呼んでいる）をも支援する組織として平成13年4月に群馬大学とともに文部科学省から正式に予算化された組織である。その背景には、EBM研究の遅れ、トランスレーショナルリサーチなど先端的医療技術開発の推進、新規適応の開発など、大学病院等が果たすべき使命を推進する必要性が挙げられる。

東大病院で審査されている自主臨床研究の内訳をみると、薬物治療に関する研究と遺伝子解析に関する研究が多く、その数は平成12年度に比べ平成13年度は倍増しており、臨床研究の重要性の認識とゲノム解析技術の進展がそれぞれ大きく寄与しているものと思われる。

一方で、厚生労働省の治験・臨床研究の推進策により、医師主導臨床研究へのメーカーからの医薬品供給を可能とする薬事法の改正、医師主導の治験の制度の導入、大規模治験ネットワークの組織化、臨床研究全般に対する倫理指針等が次々と具体化されている。また、アメリカでは公費臨床研究はGCPを準用して実施されており、日本でも一部の医師主導臨床研究がグローバルなレベルで展開されつつある。これらのことから、臨床研究自身の高質化が急がれる次第である。

また、東大病院で自主臨床研究の支援を開始するに当たり、平成14年3月「臨床研究のすすめ」と題して院内・院外の関係者の参加のもとセミナーを開催した。その際実施したアンケー

トでは、支援の必要な項目として、プロトコル作成支援、臨床研究実施支援、被験者補償制度、財政支援等が高い得点で挙げられた。これらのことから、計画の段階から支援が必要であり、また、被験者の補償の問題も避けては通れない問題との認識が確認された。

### II. 支援の基本方針

以上のような背景から、臨床試験部運営委員会ならびに同小委員会で検討を行い、支援の基本方針を以下のように掲げた。

- 1) ICH-GCPおよびヘルシンキ宣言に準じて臨床試験を計画・実施するように支援することで、世界に通用する品質への向上を目指す。
- 2) 試験実施計画書においては、科学性・倫理性・実施可能性について、予め十分吟味されたものでなくてはならない。そのために必要なコンサルテーションを行う。
- 3) 試験実施においては、倫理性・信頼性の確保に必要な支援を行う。

これらを具体的に実施するために、実際には以下の事項を平成14年4月以降順次実施してきた。

- 1) 医学部倫理委員会と治験審査委員会の機能分担
- 2) プロトコル作成や実施の支援
- 3) 健康被害の治療費の補償制度の整備
- 4) 指針、手順書、手引き等の整備

以下これらの順に説明する。

### III. 医学部倫理委員会と治験審査委員会の機能

## 分担

東大病院で実施する自主臨床研究を審査する委員会として3つの委員会がある。医学部倫理委員会、医学部ヒトゲノム倫理委員会および病院の治験審査委員会である。このうち、ヒトゲノム委員会は、ヒトゲノム遺伝子解析研究を審査する委員会であるが、倫理委員会と治験審査委員会の機能分担は必ずしも明確ではなかった。また、倫理委員会で扱う件数が増加し、審査待ちが増加していたという実態もあった。

そこで、倫理委員会との協議の上、治験審査委員会ではGCPを準用して定型的な扱いにより品質を向上させることが可能な薬物治療に関する自主臨床試験を審査することとし、平成14年4月より実施した。なお、薬物治療に関する研究であってもヒトへの適用経験が少ないものは、倫理委員会で審査することになっている。

## IV. プロトコール作成や実施の支援

平成14年4月以降プロトコール作成支援や実施の支援を順次開始した。5月には部内にコンサルテーション部門を新設し、申請までの支援をする部門として位置づけた。

申請までの支援の項目としては、試験実施計画書の作成、同意説明文書の作成、申請書の作成が含まれる。症例報告書は審査の対象とはしておらず、実施までに作成することとしている。また、未承認薬（適応外で使用する薬剤を含む）の臨床使用（研究ではなく、特定の患者さんに緊急避難的に使用される場合）では、実施計画書は原則必要なく、概要を申請書に記載することになっている。

実施計画書や同意説明文書では、GCPで規定される項目を可能なかぎり採用する方向でコンサルテーションを行っている。また、臨床研究に経験の浅い申請者の場合は、試験デザインそのものをコンサルテーションすることがしばしばである。

実施時の支援項目としては、実施状況管理（同意書の回収、実施状況報告、有害事象報告、終了・中止報告等）と実施支援（スタートアッ

プミーティングの開催（一部）、試験薬の管理・調剤、同意説明補助（一部）、安全性情報報告支援、他科への通知等）である。後者についてはまだ試行段階であり、特にCRCの関与する業務範囲については、長期的視野に立ったさらなる検討が必要である。

## V. 健康被害の治療費の補償制度の整備

治験においては、健康被害の補償は依頼者である企業にその責任があることが規定されているが、医師主導の臨床試験では、そのような規定もなく、その責任能力から補償は不可能であると考えられることが多かった。しかし、現在検討中の医師主導の治験の制度では、補償の条項を取り入れる見込みであることから、その他の医師主導の臨床試験で補償の問題をあいまいにしておいて良いかという問題がある。当院でも、自主臨床研究を支援するにあたっては、この問題を解決しておく必要があった。たとえば、コーディネーターや薬剤師が患者さんに説明する場合には、患者さんは補償について説明を求めてくることがあり、あいまいな返答はできないからである。

臨床研究は大学病院の使命であり、したがって、そこで審査し、実施される臨床研究に対しては、病院は一定の責任を有するものと解釈される。当院では、この問題を現実的に少しでも解決する方向を医事課と探り、以下のようにすることとし、治験審査委員会ならびに病院会議（病院の意思決定機関）の承認を得て、運用を開始したところである。

1) 治験審査委員会で審査した臨床試験等の患者の医療費は当院の校費負担患者規定に従い病院負担とする。医療費には健康被害の治療費を含むものとする。ただし、試験薬を適応内で使用する試験の場合は、通常の保険適用とするなどいくつかの例外規定を設けた（当院ホームページ<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/home/index.htm>より、「自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」参照）。

## ESTABLISHMENT OF UNIVERSITY HOSPITAL GUIDELINES FOR INVESTIGATOR-INITIATED CLINICAL TRIALS AND COMPENSATION TO SUBJECTS

Yoshihiro Arakawa, Fumihiko Kanai and Masao Omata

Clinical Research Center, University of Tokyo Hospital, University of Tokyo

*Key words: Investigator-initiated clinical trial, Guidelines, Compensation*

To improve the quality of investigator-initiated clinical trials(ITT), we adopted ICH-GCP as a standard. Practical support was started in April 2002 with consultation on the preparation of protocols, written informed consent forms and IRB application forms.

Support was further extended to the management of investigational drugs, assistance in obtaining informed consent(at present, in some protocols), support in safety reporting, preparation of notices to other physicians of patients enrollment in trials ( at present, in some protocols). We also handle periodical progress reports of individual trials and safety reports submitted to IRB by principal investigators.

An institutional guideline, an SOP, application forms, a manual for preparation of protocols and a manual for preparation of written informed consent forms were drafted, improved while applied, and finally approved by IRB. Rules were also made to supply medical treatment of health injuries arising from the trials at the expense of the hospital.

More than 20 protocols were so far supported. The following issues need to be solved in future: 1) education of clinical research, 2) priority among items to be supported by CRC, 3) method for quality assurance, and 4) financial charge to applicants.