

での比較となる。よって新規性の高い evidence level を追求する試験とはならないことが多いため参加医師の motivation を低くし、臨床試験基盤の未整備、臨床医の多忙などと相俟って症例集積が進まない大きな原因となっている。

Limitation

ClinicalTrials.gov については 2000 年から運用されており 2004 年 10 月から International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) に公認された臨床試験登録システムであるため広く認知され、主だった臨床試験は既に登録されているものと思われる。一方 UMIN 臨床試験登録システムは 2005 年に運用開始され 2006 年 1 月に ICMJE に公認されたばかりである。従って登録がどの程度浸透しているかは不明であり、本邦実施中の重要な臨床試験の一部が検索できていない可能性がある。

E. 結論

現状では企業による新薬開発の為の世界初の臨床試験が本邦において行われる可能性は低い。従って企業主導の治験による本邦でのエビデンスの創出は期待しがたく、研究者主導臨床試験の重要性が高い。後者を成功させるためには NHLBI に比肩するような研究費による支援、新規性・evidence level の高い試験を二重盲検で実施できるような体制・制度の整備が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

UMIN UMIN-CTR 試験情報の検索結果

[BACK](#)[TOP](#)[● UMIN-CTRホーム](#)[● 用語の説明 \(簡易版\)](#)[● 用語の説明 \(詳細版\) -- 準備中](#)[● F A Q](#)

- [UMIN-CTR登録番号のフォーマット変更について](#)
- [UMINセンターによる登録データの修正等](#)
- 本データベースは、臨床試験に関する情報公開を目的としています。
- 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としません。

表示件数：12件

試験ID/公開日	試験簡略名	対象疾患名	実施責任組織	試験進捗状況	試験問い合わせ窓口	閲覧	履歴
C000000318 2006/02/01	J-DHF	拡張期心不全	J-DHF試験組織	参加者募集中/ Recruiting	大阪大学大学院医学系研究科	閲覧	履歴
C000000426 2006/06/01	慢性心不全に合併した高尿酸血症に対する尿酸低下治療の心保護効果に関するランダム化比較試験	慢性心不全に合併した高尿酸血症	国立循環器病センター	参加者募集中/ Recruiting	国立循環器病センター	閲覧	履歴
C000000428 2006/06/09	PEARL Study (PITAVASTATIN HEART FAILURE Study)	慢性心不全	千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学	参加者募集中/ Recruiting	千葉大学大学院医学研究院	閲覧	履歴
UMIN000000528 2006/11/24	J-MELODIC	うっ血性心不全	J-MELODIC試験組織	参加者募集中/ Recruiting	兵庫医科大学	閲覧	履歴
UMIN000000548 2006/12/13	J-CHF	慢性心不全	J-HF試験組織	参加者募集中/ Recruiting	北海道大学大学院医学研究科	閲覧	履歴
UMIN000000561 2006/12/26	SUPPORT Trial	慢性心不全	東北心不全協議会 SUPPORT試験組織	参加者募集中/ Recruiting	東北大学大学院医学系研究科	閲覧	履歴
UMIN000000562 2006/12/26	CHART-2 study	慢性心不全と慢性心不全のハイリスク患者	東北心不全協議会 CHART-2試験組織	参加者募集中/ Recruiting	東北大学大学院医学系研究科	閲覧	履歴

UMIN000000565 2006/12/27	慢性心不全患者 に対する疾病管 理プログラムの 検証 (J- HOMECARE)	慢性心不 全	北海道大学 大学院医学 研究科循環 病態内科 学	参加者募 集中/ Recruiting	北海道大学 大学院医学 研究科	閲覧	履歴
UMIN000000566 2007/02/01	MOMIJI 試験 (日本の適用基 準下における CRT-D治療の MIRACLE-ICD試 験結果との比 較)	うっ血性心 不全、心室 頻拍	日本メドト ロニック株 式会社	参加者募 集中/ Recruiting	日本メドト ロニック株 式会社	閲覧	履歴
UMIN000000580 2007/01/24	J-PULSE-AS	心肺停止、 心不全、呼 吸不全	国立循環器 病セン ター	参加者募 集中/ Recruiting	国立循環器 病セン ター	閲覧	履歴
UMIN000000622 2007/03/01	HF-COSTAR	慢性心不 全	東京医科歯 科大学大学 院循環制御 内科学	参加者募 集中/ Recruiting	東京医科歯 科大学大学 院	閲覧	履歴
UMIN000000626 2007/03/03	慢性心不全症例 におけるMIBG 心筋シンチグラ フィの予後評価	慢性心不 全	北関東循環 器病院	試験終了/ Completed	北関東循環 器病院	閲覧	履歴

表示件数 : 12 件

お問い合わせは、[こちらの問い合わせフォーム](#) から御願いたします。**UMIN**Infrastructure for Academic Activities
University hospital Medical Information Network

[Home](#)[Search](#)[Listings](#)[Resources](#)[Help](#)[What's New](#)[About](#)

Search results for *drug [TREATMENT] AND "United States" [LOCATION-COUNTRY] AND randomized [ALL-FIELDS] AND ("OTHER" OR "FED" OR "NIH") [FUNDED-BY] AND heart failure [CONDITION]* are shown below.

Include trials that are no longer recruiting patients.

[Search-Within-Results](#)[Query Details](#)[Map of locations](#)

27 studies were found.

1. Recruiting [Statin Therapy in Heart Failure: Potential Mechanisms of Benefit](#)
Condition: Heart Failure, Congestive
2. Recruiting [Brain Natriuretic Peptide \(BNP\) to Preserve Renal Function in Hospitalized Patients With Heart Failure](#)
Conditions: Kidney Diseases; Congestive Heart Failure; Cardiomyopathy
3. Recruiting [Effects of Nesiritide in Pediatric Patients With Ventricular Failure](#)
Conditions: Ventricular Dysfunction; Heart Decompensation
4. Recruiting [BOAT: Beta Blocker Uptitration With OptiVol After CRT.](#)
Condition: Congestive Heart Failure
5. Recruiting [A Thyroid Hormone Analog to Fight Heart Failure: Phase II Trial \(DITPA\)](#)
Condition: Congestive Heart Failure
6. Recruiting [Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Infants With Single Ventricle--Pediatric Heart Network](#)
Conditions: Heart Defects, Congenital; Heart Failure, Congestive
7. Recruiting [IMMEDIATE Trial: Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care Trial](#)
Conditions: Angina, Unstable; Cardiovascular Diseases; Heart Diseases; Coronary Disease; Myocardial Infarction; Heart Failure, Congestive
8. Recruiting [Antidepressant Medication Treatment for Depression in Individuals With Chronic Heart Failure](#)
Conditions: Heart Failure, Congestive; Chronic Heart Failure; Depression

9. Recruiting Aldosterone Antagonism in Diastolic Heart Failure
Conditions: Congestive Heart Failure; Diastole
10. Recruiting Intravenous Allopurinol in Heart Failure
Condition: Congestive Heart Failure
11. Recruiting Cardiac Hormone Replacement With Brain Natriuretic Peptide (BNP) in Heart Failure
Conditions: Congestive Heart Failure; Cardiomyopathy
12. Recruiting To Determine if Subcutaneous Injection of Human BNP, Natrecor (Nesiritide), a Hormone Produced by the Heart, Will Improve Kidney and Hormonal Function of People With Abnormal Function of Their Heart.
Condition: Congestive Heart Failure
13. Recruiting Study to Determine if Human BNP (Nesiritide) Will Help Heart, Kidney, and Hormonal Functions in Persons With Lower Heart Pumping Function
Condition: Congestive Heart Failure
14. Recruiting Intravenous Allopurinol to Improve Heart Function in Individuals With Dilated Cardiomyopathy
Conditions: Cardiovascular Diseases; Cardiomyopathy, Dilated; Heart Diseases; Heart Failure, Congestive
15. Recruiting PIE II: Pharmacological Intervention in the Elderly II
Conditions: Diastolic Heart Failure; Heart Failure, Congestive
16. Recruiting Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function
Conditions: Cardiovascular Diseases; Heart Diseases; Heart Failure, Congestive
17. Recruiting To Define in Human Preclinical Diastolic Dysfunction (PDD) the Actions of Chronic Administration of SQ BNP on the Left Ventricular, Renal and Humoral Function and on the Integrated Response to Acute Sodium Loading
Condition: Heart Failure
18. Recruiting Nesiritide Infusion for the Treatment of Decompensated Heart Failure and Renal Dysfunction
Conditions: Congestive Heart Failure; Renal Insufficiency
19. Recruiting Study of Sildenafil in Advanced Heart Failure.
Condition: Congestive Heart Failure

20. Recruiting [Comparison of Surgical and Medical Treatment for Congestive Heart Failure and Coronary Artery Disease](#)
Conditions: Cardiovascular Diseases; Coronary Disease; Heart Failure, Congestive; Heart Diseases
21. Recruiting [Renal Effects of Intrarenal Nesiritide](#)
Condition: Heart Failure, Congestive
22. Recruiting [PREDICT: Eplerenone in Reversing Endothelial and Diastolic Dysfunction and Improving Collagen Turnover in Diastolic Heart Failure](#)
Condition: Diastolic Heart Failure
23. Recruiting [A Fish Oil Supplement to Maintain Body Weight in Patients With Disease-Related Weight Loss](#)
Conditions: Cancer; Cancer Cachexia; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Chronic Heart Failure; Rheumatoid Arthritis
24. Recruiting [Warfarin Versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction \(WARCEF\) Trial](#)
Conditions: Heart Disease; Stroke; Ischemic Heart Disease; Myocardial Infarction; Atrial Fibrillation
25. Recruiting [Evaluating a Low-Literacy Discharge Medication Education Tool](#)
Conditions: Congestive Heart Failure; Coronary Artery Disease
26. Not yet recruiting [Anemia in Heart Failure With a Normal Ejection Fraction \(HFNEF\)](#)
Condition: Anemia
27. Recruiting [HEROIC \(Heparin Requirement in Counterpulsation\)](#)
Condition: Cardiogenic Shock

[Display Selected Studies](#)

[U.S. National Library of Medicine](#), [Contact NLM Customer Service](#)
[National Institutes of Health](#), [Department of Health & Human Services](#), [USA.gov](#)
[Copyright](#), [Privacy](#), [Accessibility](#), [Freedom of Information Act](#)

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
分担研究報告書

循環器疾患領域における大規模臨床研究の手法に係る研究
倫理審査委員会に関する問題

分担研究者 岸本 淳司 九州大学 デジタルメディシン・イニシアティブ
デジタルオーガン部門 助教授

研究要旨

倫理審査委員会は、重要な任務を果たしながら、システムとしての限界を迎えつつある。委員会にかけべき案件を制限し、一般には Web 事前公開を義務付け効率化を図るべきである。

A.研究目的

臨床研究を計画・実施するためには、その倫理的観点および科学的観点からの適切性を保証する必要がある、そのため研究施設ごとに設置された倫理審査委員会によって研究計画を事前に審査することになっている(臨床研究に関する倫理指針;厚生労働省)。この制度は医学研究の暴走を防ぐ意味で少なからぬ貢献をしてきたが、一方で本来の趣旨を全うできず制度疲労が蓄積しているようにもうかがえる。本論は、筆者が九州大学でプレ審査を行ってきた経験から、倫理委員会制度の問題点を考え、解決策を模索することを目的とする。

B.研究方法

九州大における倫理審査委員会プレ審査の経験等より、倫理審査における問題点を抽出、検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒト・動物を対象としないため倫理面の問題はない。

C.研究結果

倫理審査委員会の指針違反

2007年3月13日、読売新聞に「特定機能病院の倫理委、大半で国の指針違反」と題する記事が掲載された。全国の特定機能病院の倫理委員会を対象に調査を行い、国の研究倫理指針の対象となる156委員会のほぼすべてになんらかの違反があったという。具体的には、『たとえば女性や外部の委員がいない、法律家や倫理の専門家がいらないなど委員構成の不備が目立ち「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」を扱う委員会では76%、「臨床研究」では70%が指針の基準を満たしていなかった』ということである。

この調査は、調査の方法(特に回答者選択)や解析/報告の方法に問題があるものの、医療倫理に対する国民の関心が倫理審査委員会に向いてきた(と読売新聞社が判断し

た)という点で注目に値する。

倫理審査委員会への不満

筆者はプレ審査に携わっている経験の中で、多くの研究者から倫理審査委員会への不満を非公式に聞く機会があった。それらをまとめると次のようになる。

- ・ 倫理審査の必要性について

「日常診療で普通にやっていることでも審査が必要か?」「医療施設のスタッフにアンケートをとるだけで侵襲はないのに審査が必要か?」等、要は面倒だという声があった。また、ゲノム解析で一度とった試料をさまざまな目的に使いまわしするときの、いわゆる「包括同意」について、倫理委員会からの明確な返答がない(2段階同意は認めている)点が実質的に研究を阻害しているという指摘があった。

- ・ 倫理審査委員会の運営について

たとえば九大医学研究院倫理委員会は、1ヶ月に1回開催され、1件につき15分議論される。案件が多いと翌月回しになることもあり、運が悪いと2ヶ月間研究が開始できないということになる。また、小規模な研究施設の倫理審査委員会では、採択は審査委員長の独断で決まってしまう、委員会の開催は形式的だという指摘がある。

- ・ 倫理審査委員の資質について

倫理審査委員の中の特定の人物が臨床研究を全く理解していないので全般的な外れな議論に終始したという声があった。その主張の妥当性は措くとしても、倫理審査委員が業務を遂行するのに必要な資質を満たしているか否かを判断する方法が存在しないのは問題であろう。

科学的審査の不在

臨床研究は人類に意味のあるものでなく

てはならず、多くの方の協力にもかかわらず無意味な研究を遂行することは非倫理的であると考えられる。臨床研究に意味があることを保証するためには、科学的立場からの審査が必要である。たとえば、

- ・ 試験結果へのバイアス混入を最小限にする試験計画

- ・ 妥当な統計解析法

- ・ 必要症例数の見積り

等に数理的立場からの評価が必要である。

このような立場で検討を行うバイオスタティスティシヤンは、わが国では欧米に比べて養成が決定的に遅れている。

臨床研究に係る倫理指針(厚生労働省)では、第1章第1節目的の項で「倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項を定める」と記されている。実際には科学性の議論は十分ではない。一流医学誌に掲載される臨床研究を企画するためには、審査の段階での科学性評価が必要である。

D. 考察

新しい倫理審査法の提案

以上のような問題を踏まえて、倫理審査のあり方について提案したい。まず、「倫理審査委員会」を開催して審議する臨床研究を限定すべきである。たとえば移植治療や薬剤介入試験は審査委員会を開催して審議する必要があると思われるが、単なる患者さんアンケートなどは、研究立案の都度委員会で評価しなくても、個人情報保護についての講習会受講を義務付けることで十分であると考えられる。

倫理審査委員会には、倫理性を議論すること以外に、研究計画を研究実施前に第三

者に提示するという副次的効果がある。これは重要であり、あらゆる臨床研究で実施すべきである。実際、JAMA,NEJM,Lancet等の一流誌に掲載される臨床研究は、あらかじめWeb等で登録・公開しておくことが義務付けられている(日本ではUMIN臨床試験登録システムUMIN-CTRが認定済み)。この方法を拡大し、すべての臨床研究計画は事前にWebで公開することとし、必要なら審査委員がそれを評価するというシステムなら効率良く諸問題を解決できるのではなかろうか。

E.結論

我々は過去に医学研究の暴走を経験し、それを防ぐため倫理審査委員会等のシステムを考案してきた。考案当時と比べて、現在は研究の総数が爆発的に増加している。効率よく審査するシステムを新しく構築しないと、研究遂行に重大な制限が加わることになるであろう。

F.健康危険情報

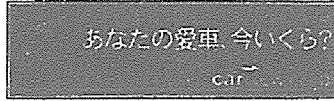
該当なし。

G.研究発表

該当なし。

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし。



教育 医療と介護 住まい 大手小町 旅行・グルメ クルマ ネット しごと 読書 エンタメ 社説 ENG

科学

科学トップ

ホーム 社会 スポーツ マネー・経済 政治 国際 科学 地域 特

ホーム > 科学

天気 地図 買物・交通 映画 写真 動画 データベース サイトマップ

中

特定機能病院の倫理委、大半で国の指針違反… 読売調査

医学研究や医療行為を審査する「倫理委員会」について、読売新聞社は、全国の大学病院など高度な医療を行う「特定機能病院」を対象に審査の実情を調査した。

回答のあった委員会のうち、国の研究倫理指針の対象となる156委員会のほぼすべてに違反があった。委員構成の偏りが目立ち、情報の公開度が低いこともわかった。

調査は、大学病院の本院など計83施設と、その母体の大学医学部などが設置した計205委員会に詳細なアンケートを行い、78施設の計175委員会から回答を得た(回収率85%)。

厚生労働省や文部科学省などは、医学研究の国際原則「ヘルシンキ宣言」をもとに、六つの分野について指針を作り、倫理審査の基準を示している。

その指針の対象となる156委員会について、順守状況を分析すると、女性や外部の委員がいない、法律家や倫理の専門家がいないなど委員構成の不備が目立ち、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」を扱う委員会は76%、「臨床研究」では70%が指針の基準を満たしていなかった。

また、全指針が審査対象となる研究者の審議参加を禁止しているのに、除外しない委員会もあった。

最も違反率が高いのは情報公開。委員名簿や議事要旨、研究計画を「外部に非公開」とし、研究結果の公表も義務付けていない委員会が多く、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」「ヒト幹細胞臨床研究」など4指針を扱う委員会で、違反率は90%を超えた。

(2007年3月13日8時53分 読売新聞)

YOL内関連情報

【ニュース】特定機能病院の倫理委員会、大半で国の指針違反…本紙調査 (2007年3月13日)

【ニュース】[解説]ES細胞研究の国内指針 (2006年1月17日)

【ニュース】移植医に「倫理」徹底、手続きの透明性要請…学会方針 (2006年11月20日)

【ニュース】[解説]韓国のクローン研究 (2005年8月18日)

【ニュース】生命に役立つ機能、ゲノムの7割も…定説は2% (2005年9月2日)

特集

トップ

大学入試 環境ルネサンス

フィギュア・グラフ イラク

管理栄養士 北の核実験

読売新聞 ▶ご購入のお申し込み

yorimo ▶トクする会員サービス

☑ ケタ違いなITシステムをSystem Centerで管理

☑ 【今なら契約料無料】NTTコム
無線LANホットスポット



編集長のおすすめ

トップ

人生案内
同居の親といつも衝突51歳

発言小町
俺は無実だあああ

東京コレクション
イオ・ユウコムラタ

管理栄養士
通常食目指し早期支援

マネー相談室
内縁の妻 年金もらえるか

赤ちゃんABC 泣く
気持ち分かってあげて

ホントの旅
アパッチ族の疾駆 今は幻

桜情報 NEW
各地の名所の開花予想

ほろ酔ひ流
食事に合う辛口 名門の誇り

東京六大学野球07
試合日程

映画評
「約束の旅路」

映像でみる戦後史

Powered by goo

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

臨床研究の支援体制・人材養成に関する研究

分担研究者 濱崎俊光 大阪大学大学院医学系研究科 助教授

研究要旨

高い質をもって、価値のある根拠をうみだすことができる臨床研究を効率的で生産的に実施・遂行するための、支援体制と人材養成について、大阪大学医学部附属病院 臨床治験事務センターの現状を具体例として、考察した。

A. 研究目的

高い質をもって、価値のある根拠をうみだすことができる臨床研究を効率的で生産的に実施・遂行するための、支援体制と人材養成について検討する。

B. 研究方法

大阪大学医学部、附属病院臨床治験事務センター（以下、治験センター）による臨床研究、治験の実施状況、実施体制を調査し、高い質をもって、価値のある根拠をうみだすことができる臨床研究を実施・遂行するための体制について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒト・動物を対象としないため倫理面の問題はない。

C. 研究結果

治験センターは、モニタリングを行うための専用スペースとして「モニタリング室」、外来治験患者用の来院管理・医事会計・相談の専用窓口として「臨床治験コーナー」、治験の患者専用の診察、処置、同意説明等に使用する専門の外来として「治験専門外来」を設置していた。審査体制として、治験審査委員会は、GCP で求められている者に加えて、法律、医学倫理、医学統計学などの専門家3名の計19名から構成されていた。また、有害事象は必要に応じて、審査委員会への報告が義務付けられており、緊急を要する場合は迅速審査に諮ら

れていた。審査委員会は1カ月に1度程度開催されていた。さらに、セミナーを通して、院内外の治験関係者への教育を実施していた。

一方、医学部による臨床研究では、開始時に、医学部附属病院審査委員会にてその科学的妥当性と倫理性が審査されていたが、開催頻度は年4回程度であった。また、有害事象の報告・モニタリングシ体制はとくに設けられていなかった。

D. 考察

治験センターの実績は、国内トップクラスであり、優秀な人材を確保し、豊富な実践的経験を有していた。また、倫理的に、かつ科学的に高い水準の審査が可能な治験審査委員会を有していた。しかし、これらの蓄積された技能・経験・知識を臨床研究に適切に活用できていなかった。データマネジメントや統計解析、臨床研究の企画・実施のコンサルティングといった業務や人材育成・教育を行なう部門を治験センター内に設置し、臨床研究を支援できる体制をつくる必須であると考えられた。

E. 結論

治験で蓄積された技能・経験・知識を臨床研究に還元し、治験と臨床研究を一元管理できる体制を迅速に構築することが求められる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

小山 司・吉野 英・竹内正弘・Martin Keller・新野伊知郎・濱崎俊光(2006). 大うつ病を対象としたプラセボ対照ランダム化治療中止試験における独立データモニタリング委員会の活用. 臨床精神薬理 9, 1641-1646.

2. 学会発表

Hamasaki T.: Professional and continuing

education for biostatisticians in Japan: An academic perspective. The DIA Third Multi-track Workshop in Japan, Shinagawa, Tokyo, October 5-6. 2006.

H.知的財産権の出願・登録状況
該当なし

大うつ病を対象としたプラセボ対照ランダム化治療中止試験における独立データモニタリング委員会 (IDMC) の活用

小山 司¹⁾ 吉野 英²⁾ 竹内 正弘³⁾
Martin Keller⁴⁾ 新野 伊知郎⁵⁾ 濱崎 俊光⁶⁾

抄録：これまで本邦ではうつ病を対象とした臨床試験において、プラセボ使用による自殺の危険性をはじめとした被験者に対する倫理的な懸念から、プラセボを使用せずに標準薬を用いて比較試験が実施されてきた。本試験計画時の調査によると、本邦の精神科医はプラセボを対照とした臨床試験の実施は困難とほしつつも、条件次第では実施可能と考えていた。このような状況のもと、選択的セロトニン再取り込み阻害薬の sertraline hydrochloride の臨床試験では、プラセボが投与されるうつ病患者に対し不必要または不当な危険を可能な限り少なくし、かつ薬効評価が適切に行われる試験デザインとしてプラセボ対照のランダム化治療中止試験を選定した。また、被験者に対する危険性を最小限にする配慮をし、試験から得られたデータについて盲検性を維持したまま定期的に安全性を検討するために、独立データモニタリング委員会 (IDMC) を設置した。その結果、試験期間中、5回の IDMC 会議を開催したが、いずれの会議においても、両薬剤群ともに中止率・中止理由、有害事象、自殺関連の評価項目について、試験期間を通して被験者の安全性が危惧されることはなく、中止勧告をすることはなかった。

臨床精神薬理 9:1641-1646, 2006

Key words: sertraline, major depressive disorder, placebo, IDMC, randomized withdrawal study

I. 緒言および背景

これまでの本邦におけるうつ病を対象とした臨床試験 (治験) では、プラセボを使用することによる自殺の危険性の増大などをはじめとした被験

者に対する倫理的な懸念があり、プラセボを対照として使用せずに標準薬を用いた二重盲検比較試験が実施されてきた。一方、外国においては数多くのプラセボを対照とした臨床試験が実施されている。

最近、本邦においても、対面助言等で規制当局

2006年6月1日受理

Use of Independent Data Monitoring Committee for protocol entitled "double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study to evaluate the acute efficacy of sertraline in depression".

1) 北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学分野 (〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目)

Tsukasa Koyama: Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North15 West7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8638, Japan.

2) 徳州会グループ治験センター Hiide Yoshino: Center for Clinical trial, Tokushu-kai.

3) 北里大学大学院臨床薬学センター臨床統計部門 Masahiro Takeuchi: Center for Clinical Pharmacy and Clinical Science, Kitasato University Graduate School.

4) Martin Keller: Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine.

5) ファイザー株式会社 Ichiro Arano: Pfizer Global R & D, Tokyo Laboratories.

6) 大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学医学統計学 Toshimitsu Hamasaki: Department of Biomedical Statistics, Osaka University Graduate School of Medicine.

からプラセボを対照とする臨床試験の実施が推奨されることもある。本試験計画時の調査によると、本邦の精神科医は、プラセボを対照とした臨床試験の実施を困難としつつも、薬剤評価の科学的妥当性を高めるためのプラセボ使用の重要性を鑑み、自殺の危険性に対して何らかの配慮を講じることで実施可能になると考えている。このような状況から、本邦でうつ病を対象としたプラセボ対照試験を実施するには、被験者に対する危険性を最小にするような試験デザインを設定することが必須であった。

今回、ファイザー株式会社が、抗うつ薬である sertraline hydrochloride の臨床評価の一環として、大うつ病を対象にプラセボを対照とした二重盲検比較試験を本邦において実施した²⁾。本試験では上記の問題を克服するために、試験デザインとして、ICH (International Conference on Harmonization) -E10ガイドライン「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」³⁾に示されている、「ランダム化治療中止 (randomized withdrawal) 試験」を用いた。ランダム化治療中止試験は、被験薬の投与によって効果が認められた患者のみを対象とし、症状が再燃した時点で試験を中止するため、効果が不十分な患者のプラセボ投与期間を短くできるという利点を有する。さらに、本試験では、本試験に組み入れられた被験者のデータを適時に監視し、そのデータから被験者に不必要な危険性が増大した場合に中止を勧告できる、独立データモニタリング委員会 (Independent Data Monitoring Committee: IDMC) を設置することで、被験者に対する危険性を最小にするように配慮した。本稿では、この IDMC の内容とそこで得た経験を、IDMC の設立、委員の構成、会議形式、実施手順および実施内容にわけて紹介する。

II. 独立データモニタリング委員会 (IDMC) の運営手順

IDMC は ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」⁴⁾では、「臨床試験の進行状況、安全性データおよび重要な有効性評価項目を

数回にわたって評価するとともに、試験依頼者に試験の継続、修正、または中止を勧告できる、試験依頼者とは独立した委員会」と定義され、重篤な疾患を対象とした試験あるいは試験期間が長期にわたる試験で設置されることが多い。これまで、本邦では、臨床試験において、類似した目的で効果・安全性評価委員会が設置されることがあったが、試験依頼者と独立であるという点で、IDMC の果たす責任と役割は効果・安全性評価委員会とは大きく異なる。「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」⁵⁾では、有効性と安全性の見地から臨床試験の継続の可否について検討する機関として、IDMC を必要に応じて設置することを推奨している。しかしながら、精神疾患の分野では、IDMC に関して公表されているものはなく、実際に活用されているか否か不明である。

本試験では、ICH-E9 ガイドライン⁴⁾、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration) のガイドライン案 “Draft Guidance for Clinical Trial Sponsors: On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees”⁶⁾を参考にして、IDMC を設立し、運営した。以下に、その詳細を示す。なお、これらの詳細は IDMC 運営手順書として事前に作成した。

1. 責任および役割

1) IDMC 委員の責任および役割

IDMC 委員は試験に組み入れられた被験者が試験薬の投与により不必要または不当なリスクに曝されていないこと、試験が科学的および倫理的に高い水準で実施されていることを試験依頼者に対して保証する責任をもち、主として次の役割を果たした。

- ・試験薬の投与による安全性と有効性に関するデータのモニタリングを行い、被験者が不必要または不当なリスクに曝されていると示唆される結果が現れた場合、速やかに試験の中止を試験依頼者に勧告する。データのモニタリングでは、有効性データよりも安全性データの検討を主として行う。ただし、当該試験においては、主要評価項目である「効果不十

分であること（再燃）」を評価することが安全性と倫理的な問題の評価となり得ることから、有効性の傾向と比較検討して有害事象の傾向を評価することとした。

- ・ IDMC は、試験依頼者が重篤な有害事象またはその他の安全性について新しく情報を知り得た場合、試験依頼者の要請により、それらのデータを評価する。そのデータモニタリングに基づき、試験依頼者に対して試験の中止、または試験実施計画書の修正を勧告する。
- ・ IDMC は、被験者の組み入れ、進行状況およびフォローアップなど、試験実施計画書の遵守、データの質と完全性に関して試験経過を観察し、試験が問題なく、適時に終了できるよう監視する。

さらに、IDMC 議長は、主として次の責務を果たした。

- ・ IDMC 会議での議論が円滑にすすむように配慮し、異なる意見を統合し、試験依頼者への勧告とするよう合意へ近づける。
- ・ 試験期間中は会議に参加することを確約する。

なお、IDMC 委員は、次の基準により試験依頼者によって選出された。

- ・ 当該薬剤の試験責任（分担）医師、試験依頼者または試験のモニタリングを行う委託機関（Contract Research Organization : CRO）の雇用者を含まない。
- ・ 精神神経疾患領域の専門家を含む。
- ・ 試験の統計的手法および試験の逐次解析に関する知識をもつ生物統計学者を 1 名含む。
- ・ 試験のデザイン、実施、解釈に関して、倫理的な知識を有する医学専門家を含む。
- ・ IDMC 会議の運営には経験が役立つため、IDMC の運営経験のある者を 1 名以上含む。

2) 第三者機関の職務および責任

独立性に加えて、試験の盲検性を維持するため、IDMC のためのデータモニタリング報告書に含まれる集計・解析は、試験の依頼者および責任医師から独立した CRO の統計担当者が作成することとし、データモニタリング報告書は CRO の

統計担当者から直接に IDMC 委員へ提供された。

CRO の統計担当者は下記の責任を有した。

- ・ データモニタリング報告書を適切に作成し、IDMC 委員へ適切な時期に提供する。
- ・ IDMC 会議に参加しデータモニタリング報告書の内容を説明する。
- ・ データ集計・解析手順書（品質管理計画を含む）を作成し、これに沿って業務を遂行する。
- ・ 試験結果の漏洩を防ぐため、試験データの盲検解除までデータモニタリング報告書をセキュリティが十分に確保されるように、保持する。

以上の業務のほかに、IDMC の事務局としての、議事録作成や保管なども、第三者機関（IDMC 事務局）に委託され、試験の盲検性を維持するため最善の方法がとられた。

2. IDMC 会議

IDMC の会議は、次の方法と形式で実施した。

1) 会議の開催と方法

被験者が試験の二重盲検期に組み入れられた後、IDMC 会議を約 3 ヶ月毎に 1 回の割合で定期的で開催することとした。ただし、実際には、IDMC 会議の開催日程は、二重盲検期に組み入れられた被験者数を考慮して決定した。

2) 会議形式

IDMC 会議は、試験依頼者も参加する公開セッションと、IDMC 委員、CRO の統計担当者および IDMC 事務局のみが参加する非公開セッションから構成した。

会議は、公開セッション、非公開セッション、公開セッションの順で行われた。最初の公開セッションでは、盲検性が維持された状態で、試験依頼者から試験の進行状況、集積された被験者のベースライン、安全性に関するデータが報告・協議された。非公開セッションでは、IDMC 委員がコード化された割付情報（薬剤 A および薬剤 B）で集計されたデータモニタリング報告書を検討した。非公開セッション後の公開セッションで、IDMC の勧告を試験依頼者に伝えることとした。

3) 議事録の作成および保管

IDMC 事務局は、IDMC 会議の議事録を作成した後、IDMC 委員へ配布して検討・校閲を求めたようにした。その後、IDMC 事務局は試験データの開鍵まで、会議議事録をセキュリティが十分に確保された状態で管理した。

3. データモニタリング報告書

1) データモニタリング報告書に含まれるデータ

本試験の IDMC の主要な役割は、被験者への倫理性および安全性の観点から、被験者が不必要な危険に曝されることを防ぐことであった。これを十分に検討するために被験者背景、ベースライン、中止率・中止理由、有害事象などの要約情報に加えて、うつ病を対象とした臨床試験であるため、自殺関連の評価項目の情報が、データモニタリング報告書として CRO から IDMC 委員に提供された。なお、これらの情報は、IDMC 委員が十分に検討できる時間を確保するために、会議開催の少なくとも 1 週間前に提供した。

2) データ提示の形式および治療コードの使用

IDMC には、コード化された割付情報（薬剤 A および薬剤 B）のみが提供され、これによって IDMC は治療群間でデータを比較することができるが、いずれの治療群がいずれの治療を受けたのかは明らかにすることはできないようにした。これによって、結果に対する恣意性を除くことができると考えた。また、IDMC 委員は、被験者が不当な危険に曝されていないことを確認するうえで特定の被験者の試験薬割付コードを明らかにする必要がある場合には、必要な被験者についての試験薬割付コードの開示を依頼できるが、すべての被験者の試験薬割付コードの開示を依頼することはできないようにした。

3) データモニタリング報告書の機密性を保持するための手順

データモニタリング報告書および報告内容の機密性を保持するため、CRO の統計担当者のみが盲検を解除されたデータへアクセスできるようにした。また、試験結果の漏洩を防ぐため、試験データの盲検解除までデータモニタリング報告書のセキュリティが十分に確保される管理体制

を確立した。

4. IDMC による試験中止の勧告

データモニタリング報告書の検討結果に基づき、IDMC は試験依頼者に対して、試験の中止を勧告できる。そして、その勧告を受けて、試験依頼者は、試験を中止するかどうかを決定するようにとり決めた。

データの検討が十分に行われた後、非公開セッションの終了時に、IDMC 委員は試験継続が倫理的であるかどうか、得られた安全性および有効性データから試験継続が正当化されるかどうかを票決した。IDMC による勧告および要請は、委員 4 名の多数決に基づいて行われた。投票結果が可否同数であった場合は、IDMC 委員長の判断に委ねられた。

非公開セッション終了後の公開セッションで、IDMC は試験依頼者に対して明確に口頭で勧告を説明した。口頭による勧告に加えて、その後速やかに IDMC は試験依頼者に対して、IDMC 勧告を文書にて提供した。データモニタリングの結果、試験が被験者に不必要な危険をもたらしていると IDMC が判断し、試験依頼者にその旨を勧告し、試験依頼者がそれに同意した場合、試験依頼者は速やかにこの勧告を試験責任医師に報告することとし、その手順を確立した。

III. 結 果

試験期間中、5 回の IDMC 会議を開催した（表 1）。いずれの会議においても、公開セッションにおいて、試験依頼者から治験の進行状況、集積された被験者のベースライン、安全性に関するデータが報告された。その後、非公開セッションで、被験者背景、ベースライン、中止率・中止理由、有害事象などに加えて、自殺関連の評価項目について検討した。その結果、当該試験においては、試験期間を通して被験者の安全性が危惧されることはなかった。とくに懸念された自殺関連の評価については、有害事象として、自傷例 3 例（因果関係が否定されなかった例数：1 例）、自殺企図例 1 例（因果関係が否定されなかった例数：

表1 IDMC開催日、組み入れ例数、検討例数

	開催日	二重盲検期 組み入れ 例数	検討例数
第1回	2002年6月8日	3例	1例(33.3%)
第2回	2002年11月23日	64例	43例(67.2%)
第3回	2003年2月25日	138例	76例(55.1%)
第4回	2003年6月7日	183例	139例(76.0%)
第5回	2003年9月26日	235例	198例(84.3%)

() : 組み入れ例数に対する検討例数の割合

0例)が認められたが、HAM-D項目3(自殺)、9(激越)のスコアの推移において、いずれの薬剤群においても自殺の危険性を増大するような徴候や投与期間中の自殺既遂例もなく、中止勧告をすることはなかった。

IV. 考 察

今回、sertralineの大うつ病を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、IDMCを設置し、臨床試験が実施された。本試験では、プラセボを投与されるうつ病患者が不必要または不当な危険に曝されないように、試験デザインとしてランダム化治療中止試験—Randomized Withdrawal Study—が選定され、さらに、本試験から得られたデータをIDMCで試験期間中定期的に検討することによって、倫理的な配慮がなされた。結果的に、IDMCが検討したデータから、実薬およびプラセボのいずれの薬剤群においても、中止率・中止理由、有害事象、自殺関連の評価項

目について、試験期間を通して被験者の安全性が危惧されることはなく、中止勧告をすることはなかったため、IDMCの設置は当該試験の科学性、倫理性の向上に寄与したと考えられた。また、IDMC会議開催時点での症例の組み入れ数に対する検討例数の割合が大きかったこと、すなわち、適時にデータモニタリングできたことは、検討結果の信頼性を確保するうえで重要であったばかりでなく、臨床試験の質の向上という観点からも意義あることであった。

今後、国内において、うつ病を含む精神疾患を対象とした臨床試験において、被験者が不必要または不当な危険に曝されないような試験デザインを選定するとともに、適時に収集したデータを監視するIDMCを設置することは、科学的、倫理的な臨床試験の実施に有用と考えられた。

文 献

- 1) Food and Drug Administration : Draft Guidance for Clinical Trial Sponsors : On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. Nov 15, 2001. (<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>)
- 2) Kamijima, K., Burt, T., Cohen, G. et al. : A placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for major depressive disorder in Japan. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 21 : 1-9, 2006.
- 3) 厚生労働省 : 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. 平成13年2月27日 医薬審発第136号, 2001.
- 4) 厚生労働省 : 臨床試験のための統計的原則. 平成10年11月30日 医薬審発第1047号, 1998.
- 5) 厚生省 : 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 平成3年2月4日 薬新薬第9号, 1991.

abstract

**Use of Independent Data Monitoring Committee for protocol entitled
"double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study
to evaluate the acute efficacy of sertraline in depression"**

**Tsukasa Koyama¹⁾, Hiide Yoshino²⁾, Masahiro Takeuchi³⁾,
Martin Keller⁴⁾, Ichiro Arano⁵⁾, and Toshimitsu Hamasaki⁶⁾**

In the clinical studies in depression that have been conducted in the past in Japan, because the disease itself carries the risk of suicide, and concerns that the use of placebo could increase this risk, placebos have not been used; instead, clinical studies involving comparisons versus standard drugs have been conducted. Although recent research indicates that it remains difficult to conduct placebo-controlled clinical studies in the field of psychiatry in Japan, we believe that they can be conducted under certain conditions. In light of this situation, in order to ensure that depressed patients receiving placebos in a clinical study of sertraline hydrochloride were not exposed to unnecessary or unjustifiable risks, we used a randomized withdrawal study design, and had an independent data monitoring committee regularly review the data obtained from the study under a blind in order to minimize the risks to the subjects. Five IDMC meetings were held during the term of the study, none of which found any signs that the risk of suicide had been increased in either of the treatment groups for any of the suicide-related events about which there had been concerns had been, nor were any discontinuations recommended.

Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., 9: 1641-1646, 2006

1) Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15 West 7, Kito-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-0838, Japan.

2) Center for Clinical trial, Tokushu-kai.

3) Center for Clinical Pharmacy and Clinical Science, Kitasato University Graduate School.

4) Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine.

5) Pfizer Global R & D, Tokyo Laboratories.

6) Department of Biomedical Statistics, Osaka University Graduate School of Medicine.