

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤澄信 他		伊藤澄信 他	臨床医学小 辞典	同文書院	東京	2007	
伊藤澄信	同意説明 文書	高久史麿 他	臨床試験の ABC	医学書院	東京	2007	175-179
和泉啓司郎	治験コ ンテ ィネーター	高久史麿 他	臨床試験の ABC	医学書院	東京	2007	206-212
尾藤誠司		尾藤誠司	医師ア タマ	医学書院	東京	2007	

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
伊藤澄信	主観性と客観性	JIM	第 16 巻第 9 号	691	2006
伊藤澄信	新型インフルエンザウイルス スワクチン治験の想定外	JIM	第 17 巻第 1 号	1	2007
尾藤誠司	内科学分野における臨床研 究の進め方	日本内科 学会雑誌	第 96 巻第 2 号	185-188	2007

V 研究成果の刊行物・別刷

3

同意説明文書

伊藤澄信

臨床試験における同意説明文書(以下、説明文書)は最も重要なものの一つであり、かつ、多施設共同臨床試験であっても治験責任医師が医薬品の臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice ; GCP)を満たす範囲で自由に改変できるものである。治験以外の医師主導の臨床試験でも原則として同様の項目をカバーすることが望ましい。ただし、GCPでは「補償」が義務となっているが、GCPに準拠していない臨床試験では「補償」は義務づけられていない。しかし、臨床試験に協力していただいた被験者に不利益が生じたときに全力で対応することは医師の責務であろう。GCPでは説明文書に関する項目は第51～54条に規定されており、巻末資料をご覧いただきたい。

治験に用いられる説明文書は規定されている項目を漏れなくカバーするように書かれているが、GCP第51条第1項の順に従って書かれているわけではない。説明文書の具体例(雛形)を巻末資料に掲載した。詳細に記載さ

れた説明文書は数ページになるが、被験者にわかりやすく記載することが大切である。治験における説明文書は製薬企業の作成した雛形を参考にしたとしても治験審査委員会(Institutional Review Board ; IRB)の意見に基づき治験責任医師が作成する責務がある。

治験に際して作成される同意説明文書の一般的な記載順例を表1に示す。

はじめに

最近、説明文書は内容が多くなっていることもあるため、「はじめに」として内容の要約を記載することが多い。具体的には、治験の対象となる疾患の説明、治験の目的・方法、治験に参加することによる被験者の利益・不利益に関して説明する。

薬の開発と治験について

治験が試験を目的とするものである旨を記載するために、治験や臨床試験についての一般的な記載として、治験を行ってから承認さ

表1 同意説明文書の記載順(例)

- | | |
|--------------------------------|--|
| はじめに | 12. 治験への参加に同意した場合でも、いつでもやめられること。その場合でも不利益を受けないこと |
| 1. 薬の開発と治験について | 13. 治験薬の新しい情報提供について |
| 2. 治験薬について | 14. 治験への参加をやめる場合の条件または理由について |
| 3. 治験の目的 | 15. 診療記録の調査およびプライバシーの保護について |
| 4. 治験に参加できる方の条件 | 16. 他の病院との連絡について |
| 5. 治験の参加人数と予定期間 | 17. 治験にかかわる検査などの費用負担について |
| 6. 治験の方法 | 18. 守ってほしいこと |
| 7. 治験に参加することの利益 | 19. 問合わせ先 |
| 8. 治験に参加するうえでの危険性または不利益 | 同意書 |
| 9. この病気に対する他の治療方法について | |
| 10. 健康被害の補償について | |
| 11. 治験への参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと | |

れるまでの流れを説明する。

◆◆◆ 治験薬について ◆◆◆

疾病の原因を述べ、その疾病のどこにこの治験薬が作用し、どのような機序(メカニズム)で薬剤が有効性を示すかを記載する。また、現在までの時点での治験参加者数や海外での使用(承認)状況を記載する。

◆◆◆ 治験の目的 ◆◆◆

治験の目的について、探索的(どの用量や使用法が最も有効で安全性が高いか調べる)なのか、検証的なのか(プラセボに対して有効であることの確認、既存薬と同等あるいはそれ以上有効であるかどうかの確認)といった目的を記載する。

◆◆◆ 治験に参加できる方の条件 ◆◆◆

治験参加条件を満たしていなかった場合には参加できないことを記載する。参加条件だけでなく、前観察期間後に条件を満たしていなかった場合にも参加できないことを明記する。

治験担当医師だけでなく被験者も確認できるように参加条件を平易な形で記載することが多い。

被験者にも適格基準と除外基準を明示し、間違っ て組み入れられることのないようにしたほうが望ましい。

◆◆◆ 治験の参加人数と予定期間 ◆◆◆

治験全体の参加予定人数と治験が実施される予定期間を記載する。

◆◆◆ 治験の方法 ◆◆◆

治験の方法として、比較対照薬のないシングルアーム試験であるのか、比較対照薬のあ

る比較対照試験であるのかを記載する。比較対照試験であれば、比較対照薬を投与する可能性のあることおよびそれぞれの薬の割り付け確率ならびに、割り付け方法について詳細に説明する。比較対照薬がプラセボである場合にはプラセボについても説明する。また、割り付けられた薬が盲検であるかどうかについても説明する。

治験のスケジュールをわかりやすく説明するために、説明と同意の時期、診察、検査予定などを図として作成しておくとうわかりやすい。

◆◆◆ 治験に参加することの利益 ◆◆◆

治験薬がそれ以外の薬剤に比較してより有効で安全な治療が受けられるという保証はない。プラセボ群では疾病の自然経過をみていることになる。また、どの群に属しどの治療を受けているか不明であることも多いので、無作為化(ランダム化)臨床試験では治験に参加することでより有効な治療を受けられるかのような表現は避けるべきである。未承認の抗悪性腫瘍薬を用い、他の治療薬の有効性が認められていない症例を対象にした治験で治験薬の優位性を期待できる場合もあるが例外的である。治験は通常の診療よりも頻回に診療が行われ、治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator ; CRC)などのサポートを受けられることが最大のメリットである。

経済的には、特定療養費(治験薬投与期間中の検査・薬剤費)による治療費自己負担額の軽減、負担軽減費(交通費)の支給などが得られる場合もある。

なお、通常診療行為の範囲内で行われる臨床試験(たとえば、治療薬Aと治療薬Bの無作為化比較試験)の場合には被験者の利益は認めにくいことが多い。

治験に参加するうえでの 危険性または不利益

治験薬による有害事象について詳細な開示をすべきである。対照薬についての開示もするが、有害事象の件数で表記すると、対照薬が市販薬の場合は使用者が多いために対照薬の有害事象報告件数が多くなり、治験薬のほうが安全であるかのようにみえてしまうことがある。逆に有害事象の割合で表記すると、治験で収集された有害事象と製造販売後調査などで収集された有害事象の割合では報告レベルの閾値に差があり、治験薬の有害事象割合が高くなる。そのため、安全性を対照薬と比較できる形で提供することは容易ではない。

この病気に対する 他の治療方法について

治験は被験者のボランティア精神に基づく協力をいただいた臨床研究であり、治験に参加していただくために治療の機会を奪うようなことがあってはならない。治療法の実施については可能性のある方法をすべて開示し、インフォームド・チョイスとして治験に参加いただくことが肝要である。

健康被害の補償について

治験であれば、健康被害が発生した際には補償を受けることができる。補償は治験に起因した健康被害に対するもので、①無過失責任によること、②被験者側に立証責任がないことが特徴である。治験自体と因果関係が認められない健康被害、つまり明らかに他の原因が説明できる健康被害(たとえば入院中の食事が原因の食中毒など)は対象とならない。すなわち、治験中の健康被害であればすべて責任を負うという絶対責任ではない。また、治験薬の効果がなかったことについては原則

として対象外である。補償の内容は、①医療費、②医療手当、③補償金などがあるが、③は原則として医薬品副作用被害救済制度の給付金に準じることが多い。企業は一般に賠償責任保険に加入している保険会社のオプションとして治験保険に加入している。日本医師会治験促進センターが支援している医師主導治験も治験保険に加入している。最近では説明文書に「健康被害が起こりましたら、担当医師が速やかに診察し、適切な治療を行います。健康被害に対する補償はこの治験の依頼者が適切に行います」という記載だけでなく、補助資料として数ページにも及ぶ治験における補償制度の概要を添付しているものもある。

薬事法上の製造販売承認範囲内で行われる医療用医薬品を用いた臨床試験は、抗悪性腫瘍薬や免疫抑制薬などを除いて医薬品医療機器総合機構の健康被害救済制度(医薬品副作用被害救済制度と生物由来製品感染等被害救済制度)の適応になる(対象外医薬品リストは医薬品医療機器総合機構のホームページ <http://www.pmda.go.jp/>を参照)。しかし、補償対象は「日常生活が著しい制限を受けるか又は日常生活に著しい制限を加えることを必要とする程度」以上の1級あるいは2級の障害で、軽度の障害は対象にならない。また、手続きや判定の基準も治験に比べて敷居が高い。なお、この制度は違法性を前提にせず、社会的救済の側面があり補償額は定額・一律が原則で慰謝料のような精神的損害は補償の対象とはならない。

治験への参加に同意 しない場合でも不利益を 受けないこと

治験への参加に同意しないことも患者の権利であり、参加を無理に勧めてはならない。通常診療を行っていくことを記載する。

治験への参加に同意した場合でも、いつでもやめられること。その場合でも不利益を受けないこと

いったん治験への参加に同意しても途中でやめられること、やめた場合でも通常診療として最善を尽くすことを記載する。

治験薬の新しい情報提供について

治験中に治験薬に関する重要な情報(有害事象の発生や海外での販売中止など)が得られたときには、治験責任医師、実施医療機関の長だけでなく、直ちに被験者にも提供し、これを文書に記録し、継続の意思確認をする必要がある(GCP第54条)。そのため、説明文書には、新しい情報が得られた場合には提供し、再度意思確認をすることがある旨の記載をしておく必要がある。

治験への参加をやめる場合の条件または理由について

前観察期間終了時に治験の参加基準から外れたり、治験を開始後でも、血液・尿検査などが安全性の基準に抵触したり、服薬率が一定の基準以下になったりした場合は治験参加を中止していただくことを事前に説明しておくことは、GCPに規定はないが重要である。

診療記録の調査およびプライバシーの保護について

秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者、規制当局およびIRBがカルテなどの原資料を閲覧できることを説明しなければならない。これらの人には守秘義務が課されているため、個人的な情報が外部に漏れることはないにしても、治験に参加するという

ことはカルテを主治医以外の人が閲覧するということを了解していただく必要がある。また、治験で得られた結果は公表されるが、プライバシーにかかわる個人的な情報は外部に漏れることはないことも記載しておく。

他の病院との連絡について

他の医師により治療を受けている場合には、被験者の同意のもとに、被験者が治験に参加する旨をその医師に通知しなければならない(GCP第45条第2項)。また、被験者が有害事象などで他院に入院した際に他院に連絡をとり、治験についての情報を提供し、また被験者の状況について情報を得る必要が生じるため、説明文書にも他の医師に連絡をとる可能性がある旨を記載しておく。

治験にかかわる検査などの費用負担について

企業治験であれば治験薬投与中の検査費用および治験薬と同様の効能効果をもつ薬剤の費用は特定療養費として治験依頼者が負担するため、被験者負担が軽減される。しかし、製造販売後臨床試験や医師の行う自主研究などでは一般に被験者にとって経済的なメリットはない。そのため通常の診療では必要性の少ない検査、すなわち被験者にとって必要性の少ない検査を被験者の負担で行うことは容認されるべきではなく、IRBで厳重な審査をすべきである。こうした被験者のメリットの少ない研究的要素の強い検査などは研究者負担で行われるべきで、研究者負担と被験者一部負担検査が混在する場合は明記すべきである。

また、治験では参加のための交通費などの負担を軽減するために通院1回当たり7,000円程度の負担軽減費が支払われることが多い。

守ってもらいたいこと

一般的な注意点として、来院・服薬のスケジュール、服薬上の注意、妊娠する可能性がある場合の注意、新しい薬を飲むときの注意、健康上の問題が生じたときの注意、他科・他院を受診する場合の注意を記載することが多い。なお、治験に参加していることを示す「治験参加カード」を被験者に渡すことが多い。

問合わせ先

説明文書の最後には治験責任医師名を印刷

し、治験担当医師は治験分担医師がなることも多いため、後で記入できるようになっていることが多い。CRCは診療日によって変更することも多いため、全員の氏名を説明文書に印刷しておく。

同意文書以外にも患者日誌(感染症で体温や症状などを記載してもらう日誌)、介護日誌(Alzheimer型認知症や神経難病など)あるいは生活の質(QOL)関連調査票を記載してもらう場合もあり、被験者や家族にわかりやすく、記入しやすい日誌や説明文書を作成するのも臨床試験を円滑に行う鍵である。



1

治験コーディネーター

和泉啓司郎・江口久恵

本節では、治験に焦点を絞って記載する。治験は薬事法および医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice ; GCP) に関する省令 (表1 および巻末資料) によって規定されている。

治験コーディネーターは、Clinical Research Coordinator (以下、CRC) の訳語で、直訳すれば「臨床研究コーディネーター」である。日本にCRCが誕生した当初、日米EUの合意〔日米EU医薬品規制調和国際会議-医薬品の臨床試験の実施の基準 (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharma-

ceuticals for Human Use ; ICH-GCP)〕に基づいて法制化された新GCPのもとで、治験を実施する際の基盤整備に焦点があたっていたため、CRCは「治験コーディネーター」と呼ばれている (表2)。したがって、本来の業務範囲は、治験の枠を超えて臨床試験を含む臨床研究全般にわたるものである。GCPに関する省令中の「治験協力者」の位置づけは、表3および図1に示すとおりである。

治験は、医師と治験依頼者と被験者の3者の協力により成立する共同作業である (製薬企業が依頼者となる治験の場合)。CRCは、この3者の間に入って治験が円滑にすすむよう支援するとともに、全体をコーディネートして調整を図る役割を担っている。

CRCは治験の開始から終了までの期間のなかで、いろいろな業務を行っている。関与する業務の内容を表4に示す。以下に、表4に沿って、主な業務内容を記載する。

表1 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

- 第1章 総則 (第1条-第3条)
- 第2章 治験の準備に関する基準
 - 第1節 治験の依頼をしようとする者による治験の準備に関する基準 (第4条-第15条)
 - 第2節 自ら治験を実施しようとする者による治験の準備に関する基準 (第15条の2-第15条の9)
- 第3章 治験の管理に関する基準
 - 第1節 治験依頼者による治験の管理に関する基準 (第16条-第26条)
 - 第2節 自ら治験を実施する者による治験の管理に関する基準 (第26条の2-第26条の12)
- 第4章 治験を行う基準
 - 第1節 治験審査委員会 (第27条-第34条)
 - 第2節 実施医療機関 (第35条-第41条)
 - 第3節 治験責任医師 (第42条-第49条)
 - 第4節 被験者の同意 (第50条-第55条)
- 第5章 再審査等の資料の基準 (第56条)
- 第6章 治験の依頼等の基準 (第57条-第59条)
- 附 則

(改正：平成15(2003)年6月12日，厚生労働省令第106号)

表2 CRC (治験コーディネーター)とは

- 直訳は「臨床研究コーディネーター」となるが、日本にCRCが誕生した当初、日米EUの合意 (ICH-GCP) に基づいて改定され法制化された新GCPのもとで、治験を実施する際の基盤整備に焦点があたっていたため「治験コーディネーター」と呼ばれている。よって本来の守備範囲は治験の枠を超え臨床試験を含む臨床研究全般にわたる。
- CRCの多くは、薬剤師・看護師・臨床検査技師などの医療職のバックグラウンドを有している。
- CRCは、施設職員である場合と、治験施設支援機関 (Site Management Organization ; SMO) に帰属する場合とがある。

表3 GCPによるCRCの位置づけ

- * CRCは「治験協力者」である
 - * 専門的な立場から治験関連の重要な業務の一部を分担する
 - GCPに関する省令において「治験協力者」とは、実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者をいう（GCP省令第1章第2条14項）
 - 第14号の「治験協力者」とは、実施医療機関において治験を実施するチームのメンバーで、治験責任医師によって指導・監督され、専門的立場から治験責任医師及び治験分担医師の業務に協力する者である（答申GCP2-22）
 - 治験責任医師は、治験関連の重要な業務の一部を治験分担医師又は治験協力者に分担させる場合には、分担させる業務と分担させる者のリストを作成し、予め医療機関の長に提出し、その指名を受けなければならない（答申GCP6-1-8）
- * 答申GCPとは、平成9(1997)年3月13日付で中央薬事審議会が答申したGCPの内容をいう。

スタートアップ・ミーティング

治験開始前に、治験責任医師・分担医師、CRC、関連部署のスタッフが集まり、治験実施上の問題点と改善策、各々の役割分担、および治験スケジュールの最終確認を行うための会議をいう。CRCはミーティングのための事前準備を行い、ミーティングに備える。

被験者リクルート

医療機関内に限らず、簡単な治験内容を広報し、対象となる被験者を募集すること、または組み入れ基準から被験者候補となりうる患者を選択することをいう。CRCは医師とともに候補者の確認を行う。

被験者の適格性の確認

— 適格基準・除外基準の確認 —

治験実施計画書(プロトコル)の組み入れ基

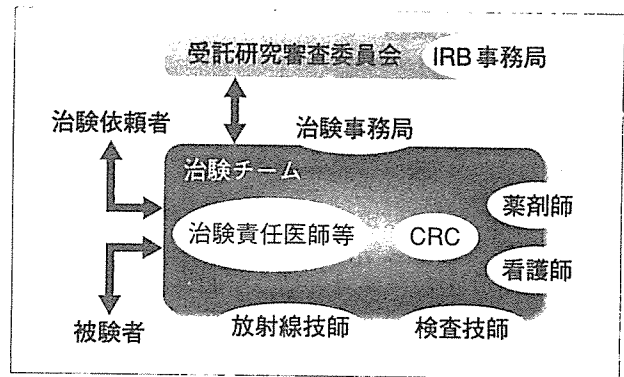


図1 治験の組織 (CRCの位置づけ)

準(選択基準・除外基準)をもとに、事前に候補患者が、要件を満たすか否かの確認を行い、組み入れ違反を防止し、治験の質を確保するために実施する。CRCは医師とともに適格性の確認作業を行う。

症例登録

被験者の選定が適格であるか、治験実施計画書からの逸脱はないかを、治験依頼者または、治験を登録するセンターなどの第三者機関が確認を行うことをいう。

被験者識別コード リストの作成

倫理面への配慮から個人が特定できないように、被験者名を識別コード番号に置き換えた後に把握できるように一覧表を作成する。CRCや治験担当医師は、治験依頼者との連絡には被験者個人名を使用せず、識別コードを使用する。

同意説明文書の説明補助

- 被験者負担軽減費、特定療養費制度、補償の説明を含む —

CRCは治験責任医師・分担医師によるGCPを遵守した同意説明および同意取得の支援を行う。被験者にわかりやすく説明し、参加の可否を判断できるよう支援する。

表4 CRCの業務

治験の流れ	治験コーディネーター業務内容
依頼者からの治験依頼およびヒアリング	<ul style="list-style-type: none"> 依頼者または自ら治験を実施する者との打ち合わせのセッティング(場所/日時/責任医師/各担当者への連絡)
医療機関へ治験依頼書(申請書)の提出	<ul style="list-style-type: none"> 申請書提出の支援および同意説明文書作成補助
治験開始前	<ul style="list-style-type: none"> 責任医師・分担医師が作成する申請書の作成補助 IRBへの同席(治験の説明が必要な場合、補足説明) IRBからの医師・治験依頼者に対する指摘対応協力
	<ul style="list-style-type: none"> 依頼者・責任医師へ決定の連絡
IRBで承認後、医療機関の長による決定	
治験の契約(依頼者と医療機関の長)	<ul style="list-style-type: none"> 契約書作成の支援
開始前の打ち合わせ	<ul style="list-style-type: none"> 会議の設定(出席者の特定、日程調整、会議室手配、会議資料の作成など)および会議の進行
(スタートアップ・ミーティング)	
被験者(治験参加者)のリクルート	<ul style="list-style-type: none"> 被験者のリクルート用資料の作成(院内ポスター・広告など)
	<ul style="list-style-type: none"> 被験者のスクリーニングおよびスクリーニング名簿の作成
被験者の適格性の確認と登録	<ul style="list-style-type: none"> 登録のための適格基準・除外基準の確認
同意取得	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時、被験者の理解度に合わせた補足説明、および同意書保管の確認
	<ul style="list-style-type: none"> 症例登録手続きおよび被験者識別コードの作成
治験の実施スケジュール	<ul style="list-style-type: none"> 被験者の治験スケジュール(検査・観察項目)の調整と来院時期の説明
検査(臨床検査、X線、CT、MRIなど諸検査)	<ul style="list-style-type: none"> 検査依頼方法および外注検体提出方法の打ち合わせおよび伝票および検査用資材の管理
	<ul style="list-style-type: none"> 検体処理、保管、提出(外部検査機関への送付を含む)の確認および結果伝票の整理および保管 臨床検査値異常値の確認と再検査要否の医師への連絡
併用禁止薬、併用薬の確認	<ul style="list-style-type: none"> 当該施設採用の併用禁止薬一覧表・同種同効薬一覧表の作成
	<ul style="list-style-type: none"> 当該診療科、他診療科/他院などで処方された併用薬の確認
服薬指導、服薬状況の確認	<ul style="list-style-type: none"> 治験薬の用法・用量および未使用薬剤の返却方法、服薬日誌記載方法についての説明
	<ul style="list-style-type: none"> 被験者からの服薬状況の確認および未使用薬剤の回収、返却量の確認
治験薬管理	<ul style="list-style-type: none"> 処方および返却方法の治験薬管理者との打ち合わせ 治験薬管理者へ返却するまでの治験薬の保管・管理および治験薬管理表への記録補助
被験者ケア	<ul style="list-style-type: none"> 治験観察日ごとの被験者の状況確認および患者日誌の記載内容の確認
	<ul style="list-style-type: none"> 被験者への緊急連絡体制の確認と整備
	<ul style="list-style-type: none"> 治験参加カードの被験者への説明および他科・他院受診時の被験者への説明
	<ul style="list-style-type: none"> 被験者の相談窓口(苦情・問題点の抽出・対応) 健康被害補償に関する連絡・対応への協力

表4 (つづき)

治験の流れ	治験コーディネーター業務内容
<p>有害事象のチェック・報告</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 観察日ごとの被験者へのインタビューからの有害事象の把握および原資料から有害事象を把握 ・ 知りえた有害事象を医師および治験依頼者(モニター)へ報告 ・ 重篤な有害事象を医療機関の長・治験依頼者(モニター)へ緊急連絡および報告書の作成補助 ・ 有害事象報告書作成のもととなったデータ類の確認・管理・保管(カルテに添付されていないX線フィルム、心電図チャートなどの記録も含む)
<p>逸脱への対応</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験実施計画書逸脱の有無(状況)の医師への報告・治験依頼者への報告 ・ 医師が作成する逸脱報告書の作成補助
<p>経費(患者負担軽減費など)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 負担軽減費、特定療養費ほか、補償の手続き方法の担当部門との打ち合わせおよび被験者への説明と支援
<p>治験実施中 治験依頼者のモニタリングへの対応</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者エントリーの連絡および治験進捗状況の報告(来院状況、服薬状況、検査実施状況など) ・ 治験責任医師が保存すべき必須文書の整備・保管状況の確認 ・ 施設内治験体制の変更(治験責任医師の変更など)の連絡
<p>症例報告書作成</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症例報告書の作成手引きを参考に特定データの転記および症例報告書の作成を医師へ依頼 ・ 原資料との照合(誤記、転記ミス、原資料などの記載内容との矛盾などの検出) ・ 記載内容の変更・修正に対する変更・修正記録の作成補助 ・ 治験依頼者に提出する症例報告書の写しの保管(変更・修正の履歴も含む)
<p>直接閲覧の対応</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 直接閲覧のセッティング(場所/日時/責任医師/各担当者への連絡) ・ 当日までに直接閲覧対象資料を準備および直接閲覧への立ち会い
<p>監査、GCP調査の対応</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 監査・GCP調査のセッティング(場所/日時/責任医師/各担当者への連絡) ・ 当日までに監査・GCP調査対象資料を準備および監査への立ち会い
<p>治験終了後 治験終了・中止時の書類作成</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験の中止または中断の通知文書を受け、その対応作業への協力 ・ 医師が作成する書類(実施状況報告書、終了通知文書、中止または中断報告書)の作成補助

10 臨床試験を支援する職種と業務

同意書保存の確認

GCP 第41条第2項で、記録の保存が規定されているため、適切に保管する。

被験者との面談記録

CRCは治験における被験者の一連の状況を把握し、担当者以外の急な対応にも役立つ記録をとっておく。

検査データ

有害事象(Adverse Event ; AE)の早期発見や検査漏れの防止、原資料としての保管状況の確認を行う。

他科・他の医療機関 受診時の被験者への 説明と院内・院外の 連絡体制の整備

被験者が他科・他の医療機関を受診する場合、被験者がスムーズに受診できるように援助するとともに、有害事象に対する適切な対応を行う。治験に関する必要な情報が、関連部署間で滞ることなく円滑に周知できるようにする。投与された薬剤との相互作用による健康被害を防ぎ、被験者の治験実施における心身の負担を軽減する(GCP 第45条第2項)。

健康被害補償に関する 被験者・他部門等への 連絡・対応への協力

治験に参加した後に発生した健康被害が補償の対象になると判定された場合には、補償関連の手続きをスムーズに実施し、被験者に対して速やかな対応を行う。CRCは関連部署との混乱を避け、業務を妨げないように調整する。

症例報告書の作成支援

症例報告書(Case Report Form ; CRF)とは、「原資料のデータ及びそれに対する治験責任医師若しくは治験分担医師又は製造販売後臨床試験責任医師若しくは製造販売後臨床試験分担医師の評価を被験者ごとに記載した文書」と定義されている。「原資料」とは、「被験者に対する治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与及び診療により得られたデータその他の記録をいう」(GCP 第2条)。CRCは治験責任医師・分担医師が、治験実施計画書の規定(記載手順など)に従ってCRFを作成できるよう支援する。CRCの作成支援範囲は、原資料からの転記(医学的判断を伴わない記録)である。

直接閲覧

モニターおよび監査ならびに規制当局担当者が治験の評価をするうえで重要な記録や報告を調査、分析、確認する行為である。「必須文書の直接閲覧」、「原資料等の直接閲覧」、「症例報告書と原資料等の照合」の3つに分類できる。

製薬企業から依頼された治験の場合、GCP 第21条に「治験依頼者は、被験者の人権、安全及び福祉が保護されていること、治験が最新の治験実施計画書、及び本基準を遵守して実施されていること、及び治験責任医師又は治験分担医師から報告された治験データ等が正確かつ完全で、原資料等の治験関連記録に照らして検証できることを確認するため、モニタリングを実施しなければならない」と記載されている。CRCは、直接閲覧を伴うモニタリングが円滑に実施されるよう協力する。

験やGCPに関する啓発・教育活動を行いながら治験への積極的な協力を依頼するとともに、それぞれ専門性を生かしたチーム医療として治験を実施できるようにコーディネートすることが必要である。

以上CRCの業務内容について列記したが、

治験を含めた臨床試験を倫理的および科学的にかつ円滑に行っていくうえでは、CRCはなくてはならない職種であり、実施医療機関の体制を考慮してCRCの支援をいかに受けるかが、臨床試験の実施においては重要なことである。

Editorial

主観性と客観性

伊藤澄信

J I M

第16巻 第9号 別刷
2006年9月15日 発行

医学書院

主観性と客観性

伊藤 澄信

国立病院機構本部医療部

私は正座が苦手である。正座をすると足がじんじん「しびれ」てきて、正座を解除した後に襲ってくる痛みとも感覚のなさともいいようのないあの感覚は耐え難い。しばらくすると治るとわかっているからよいものの、もしあの感覚がずっと続くとしたら死んだほうがましと思う気持ちも宜^{ちべ}なるかなと思う。

しびれとはよくわからないものである。この特集を企画した時は「客観的にはわかりにくい不快な皮膚感覚」を念頭においていた。しかし、日本語の「しびれる」には異常に心地よい興奮でうっとりする状態という意味もある。苦痛への辛さの感じ方は人によりさまざまである。マゾと呼ばれる人たちもいるので、多少の痛みなどは快感に通じているのかもしれない。もしかするとしびれも程度によっては快感なのだろうか。少々の苦痛が快楽なら、多すぎる仕事も快楽となるのだろうか。

しびれに対する治療がこれほど多くあるとは、本号を読むまで思っていなかった。治療法がたくさんあるということは決定的な治療法がないともいえるが、抗うつ薬のNNT(number needed to treat)が2といわれるとギョツとする。エンドポイントの評価指標によるが、主観的評価のプラセボの有効率は30～50%程度あるのが普通である。プラセボとの差が50%ということだから、もしプラセボの有効率が30%なら有効率が80%だし、プラセボの有効率が50%なら100%有効な薬ということになる。高コレステロール治療薬のNNTは心血管系事故の危険率の高い集団であったとしても10以上になること

を考えると、しびれに対する抗うつ薬の有効性を異常に高く感じる。

人間の感情を客観的に量ることは難しい。また、認知機能を1つのスケールに乗せて評価することも大変である。研修医に入院症例のプレゼンテーションをしてもらおうと「珍しい症例」に出会うことがよくある。

「35歳の女性。主訴は右の側腹部痛。左の肋骨脊椎角に叩打痛があるが、尿にも腹部エコーにも異常所見がない」とプレゼンされると、尿路結石の可能性が高そうですね、エコーに所見がないですか、とカンファランスの俎上^{くさ}にのぼる。みんなで腹部エコー写真を見直すと、立派な水腎症がある。

微熱のある85歳の女性が不明熱で入院したという。しかしプレゼンを聞く限り入院理由が釈然としない。指導しているレジデントはあわてて、一人暮らしで認知機能に障害があり、夜間救急で帰せなかったのが真の理由と説明する。

研修医が指導医と同じ医学的判断スケールに当てはめて患者さんを見てくれるようになるのにそれほど時間はかからない。しかし、人の感じ方を標準化して「あなたの心の痛みは3ですね」などというスケールは存在しない。同じ経験をして心を受け止め方とその後の影響は人によりさまざまである。気持ちの持ち方ひとつで疾病との付き合い方が変わるかもしれないし、人生が変わるかもしれない。医師として人の気持ちを変えることをしてよいのかいけないのかは議論のあるところであろう。しかし、医師の一言は患者さんの人生を左右する。

Editorial

新型インフルエンザウイルスワクチン治験の想定外

伊藤澄信

J I M

第17巻 第1号 別刷
2007年1月15日 発行

医学書院

新型インフルエンザウイルスワクチン治験の想定外

伊藤 澄信

国立病院機構本部医療部研究課

インフルエンザの季節になった。インドネシアなどでトリ-ヒト感染(フェーズ3)と濃厚な接触でのヒト-ヒト感染(フェーズ4)が疑われている新型インフルエンザ(高病原性鳥インフルエンザ)は、通常のA型インフルエンザと同じA型なので抗原キットでは区別がつかない。東南アジア帰りのインフルエンザ患者は要注意である(潜伏期は2~8日)。高病原性鳥インフルエンザH5N1型ウイルスが中国のアヒルで検出されたのが1996年、97年には香港でトリからヒトへの感染が報告された。流行地はベトナムからインドネシアに広がり、2006年4~5月にはスマトラ島でトリ型のままヒトからヒト、さらに別のヒトに広がり、H5N1型がヒト-ヒト感染を起こしやすくなっている可能性が示唆されている。

2006年9月から新型インフルエンザのプロトタイプワクチン(H5N1)の治験を国立病院機構の病院を中心に実施した。通常のインフルエンザワクチンは鶏卵に接種して培養するが、鳥インフルエンザウイルスを摂取すると鶏卵が死んでしまう。そこでベトナムで流行した鳥インフルエンザウイルス(クレード1)を遺伝子組換えで弱毒化して鶏卵に接種して培養した。現在インドネシアなどで流行している高病原性鳥インフルエンザはクレード2と呼ばれる別系統であるが、こちらのほうがよりヒト-ヒト感染を起こしやすいと予想されるため、現在はクレード2を弱毒化したウイルスでワクチン製造が開始されている。

新型インフルエンザワクチンの接種者としては、医療機関職員を優先することもあるので治

験には病院の職員を中心として600名の方に協力していただいた。通常のインフルエンザワクチンはH1N1、H3N2とB型の3つの抗原を含んだ不活化ワクチンである。インフルエンザの抗原性が変わるとはいても多くの人がこれらの型に曝露しているので、免疫反応を惹起することはそれほど困難ではない。それに対して、H5N1に対しては曝露歴がないので抗体産生能が低い。そのためウイルスの全粒子を用い、アルミニウムのアジュバントを入れている。通常のインフルエンザワクチンに比べて、皮下投与で発赤をきたす人が多いのは想定内であった。

本特集「帰してはいけない外来患者」ではヒヤリとした経験をご披露いただいた。臨床現場では想定外のことが往々にしてある。想定外ばかりに注意を払うと効率が悪いが、頭の片隅におかなければならない想定外が本特集である。

第Ⅰ相試験はヒトに最初に薬を投与するもので、胎児に対する安全性が確認されていないことが多いので主として若い男性が対象である。今回の第Ⅱ・Ⅲ相試験は、ワクチン接種の優先順位も勘案したが20~64歳の健常人が対象であった。もちろん女性も含まれている。3週間隔で2回接種したのだが、接種後、妊娠が判明した人が2人も出た。ワクチンの接種時点で仮に尿の妊娠反応を行っていても陰性が予測されるのでプロトコール上の問題はないし、生殖毒性試験という非臨床試験でとくに問題がないことは確認しているが、治験で妊娠が2例もというのは想定外であった。少子化が叫ばれている今、喜ばしいことではあるが、元気な赤ちゃんであることを念願している。

内科学分野における臨床研究の進め方

尾藤 誠司

日本内科学会雑誌 第96巻 第2号別刷

2007年2月10日

内科学分野における臨床研究の進め方

尾藤 誠司

〔日内会誌 96：381～384, 2007〕

わが国の内科診療における臨床研究の必要性

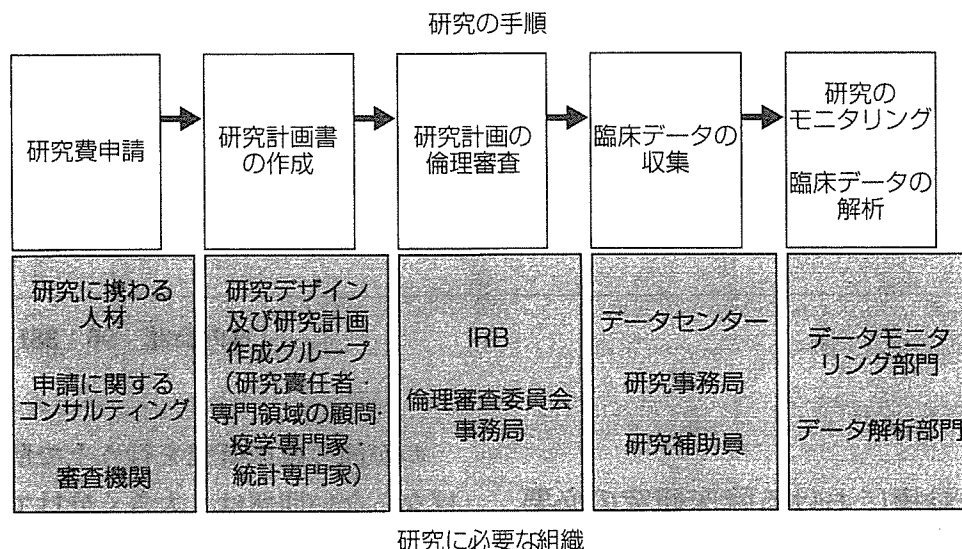
わが国の医学研究において、基礎研究に比較し臨床研究の活動性が弱いといわれて久しい。ただ、ここ数年は、明らかにわが国においても臨床研究を推進するための動きが、政策的にも、現場での草の根的にも起きつつあるようだ。各種の学会は、特定の疾患に関するガイドライン作成にあたり、臨床研究によって得られたエビデンスを基に推奨ステートメントを発信するようになった。また、EBMの隆盛によって、若い医師が、臨床研究論文を日常的に、しかも好学のためというよりは、実際に患者への最善ケアを行う上での「道具」として読むようになってきたことも、臨床研究に対する理解を急速に推し進めた一因となっていると考えられる。一方で、わが国における臨床研究のニーズの高まりに比較し、実際のわが国における臨床研究事業の活動性は、がんや循環器など一部の疾患分野を除いては未だ十分なものであるとは言えない。特に、内科学分野においては、国内ガイドラインが急速に整備されるなか、国内における良質な臨床エビデンスの欠如が明らかとなり、高いレベルでの臨床根拠を提示できる臨床研究が切望されている。

わが国の臨床研究を行う上で解決されなければならない問題は、大きく分けて2点と考えられる。一つは、ラボラトリーではなく臨床現場で研究活動を行う医師が、臨床研究を行う上での計画を立案し、実行するにあたっての技術と手順について習得するチャンスがないため、念入りにデザインされた自主研究が生まれにくいことであり、もう一つは、研究を実際に進める上での基盤整備が、現状のわが国においてはまだまだ脆弱なことにある。本稿では、その点を踏まえ、臨床医が臨床研究を行う場合に必要な進め方について簡単に解説する。

臨床研究における研究デザインの重要性

わが国の臨床研究において、最も改善されるべき重要な点は、計画された臨床研究が、臨床疫学的方法論に基づいた明確な研究デザインとしての構造を持っているかどうか、ということである。臨床研究計画が持つ一定の構造のことを「臨床研究デザイン」と呼び、このデザインの種類をもって、いわゆるエビデンスのレベルが決定されるわけであるが、最近までの医師が行う自主研究においては、この臨床研究デザインを明確に意識して研究計画が作成されていないことがしばしばあった。特に、わが国でしばしば発表される、同一疾患をもつ症例の集積を基にした研究結果では、比較対照群を持たないことが多く、非常に多くの労力と歴史を刻んだ結果であったとしても、エビデンスレベルと

びとう せいじ：国立病院機構本部医療部研究課臨床研究推進室長



図． 臨床研究の手順と必要な組織

しては「ケース・シリーズ」という、比較的低いところに位置付けられてしまう。また、臨床上の観察によって得られたデータを用いる臨床研究の場合、しばしば、明確な研究計画を立てないまま、網羅的に患者データを収集することから始めてしまう場合が見受けられるが、この方法では、臨床上本当に知りたい患者群を対象としているのか、本当に知りたい健康上のアウトカムはどのようなものなのかということについて検討がなされないまま臨床データの収集が行われるため、多くの場合本当に明らかにしたい仮説を検証できない。臨床研究が、質の高い科学的な根拠を生み出すことが出来るかどうかの大半は、研究デザインをしっかりと組み立てた上、綿密な研究計画を作成する段階にかかっている。

臨床研究に必要な手順と基盤

臨床研究は、発見の作業ではなく検証の作業である。そのため、一人の天才によるひらめきよりは、地道な手続きの積み重ねこそがよい結果を生む。しばしば多施設が共同で行い、多くの患者データを集積することで結果を出すのが臨床研究である。

質の高い臨床研究を進めるためには、しっかりと手順を踏むことと、その手順を確実に実行できるような基盤となる組織が必要となる。その手順と、必要となる組織についてまとめたものを図に示した。研究費を取得した後、研究実行のための詳細な研究計画書を作成することから臨床研究は始まるが、前述の通り、適切な研究デザインをもった研究計画書を作成するにはかなりの時間と労力を有する。また、臨床疫学の専門家や統計学の専門家などのコンサルティングを受ける必要があるが、最近までは、臨床医とそれら専門家とを連絡する手段がなかったため、臨床医が自己流で研究デザインを考えざるを得ない状況であった。最近では、わが国にも公衆衛生大学院がようやく出来つつあり、大学であれば、公衆衛生学や社会健康医学、疫学などの教室で、臨床研究デザインに関する技術的援助を行うことが可能な人材も増えつつある。研究計画書作成にあたっては、論文化も見据えた上、コアとなる研究グループを組織し、役割分担を決めておく必要があるため、主任研究者の強いリーダーシップも必要となる。

研究計画書が確定したら、次の段階は、倫理審査委員会への申請である。研究事業を行うものが、施設内で健全に臨床研究を行うことを守