

## 医師、CRC、IRB 構成員向け教育プログラムに関する研究

分担研究者 松本直樹 聖マリアンナ医科大学 薬理学 准教授

### 研究要旨

臨床研究推進のため、同意取得等、臨床研究を実施するための適切な教育プログラムの必要性が認識されている。しかしながら各医療機関で汎用性のある臨床研究に関する教育プログラムは充実しているとはいえない。臨床研究の教育プログラムとして、若手医師、CRC向けの体験型臨床研究計画を立案した。特に最近増加している遺伝子多型解析にも対応するため、計画も3省の倫理指針に準拠したものとした。さらに多施設でも利用可能なプログラムとするため、2施設で試行するための計画をした。

#### A. 研究目的

臨床研究を通じて新たな治療法を開発することは、「医薬分野における科学技術の振興及び成果の社会への還元」のために重要である。臨床研究に携わる若手医師、治験コーディネーター（CRC）を養成するために体験型学習プログラムが有用であるが、全国で利用可能な汎用性のあるプログラムが十分とはいえない。また、近年遺伝子解析も治験を含む臨床研究で行われるようになった。このため、若手医師、CRC向けの体験型教育プログラムには遺伝子解析についても同意説明を行うことが望まれる。そこで今回、全国の医療機関で利用可能な臨床研究を立ち上げ、教育プログラム構築の基盤整備をおこなった。

#### B. 研究方法

若手医師、CRC向けに多施設で実施可能で3省の倫理指針に準拠した遺伝子多型解析を含む「薬物代謝酵素およびビタミンK合成関連酵素 SNPs とワーファリンの薬効との関係についての研究」の臨床研究を立案し、倫理

委員会の承認を得た。

（倫理面への配慮）

本臨床研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を受けた。

#### C. 研究結果

若手医師、CRC向けに臨床研究の体験型教育プログラム構築のためにモデルとなる臨床研究を計画し、その研究計画書を作成した。

聖マリアンナ医科大学病院だけでなく、多施設での本研究遂行のため横浜市西部病院でも同様の臨床研究を遂行できるよう検体等の取り扱いに関する環境整備を行った。

#### D. 考察

臨床研究推進のため、体験型臨床研究教育プログラムの立案を行った。本教育プログラムは将来、各医療機関でも利用可能となる汎用性が求められる。そこで、対象薬物としては全国の医療機関で用いられているワーファリンを対象とすることとした。ワーファリン

はCYP2C9とビタミンK関連酵素により薬物動態や薬理学的効果が変動する可能性がある。したがって、これら酵素の遺伝子多型がワーファリンの薬効に影響する可能性がある。遺伝子研究に関しては3省の倫理指針を遵守する必要がある。本研究計画書は若手医師、CRCに遺伝子解析研究も含めて同意説明を体験させるためにも遺伝子多型解析を行うこととした。

本研究は今後多施設でも利用して行くことが考えられる。そこで今回、聖マリアンナ医科大学病院だけでなく、横浜市西部病院でも同様の研究が実施できるよう検体の取り扱いなどに関する基盤整備を行った。当該施設で測定可能な臨床検査項目だけであれば、各医療機関ごとのシステムに適合できれば研究実施が可能となるが、遺伝子解析や代謝物の薬物動態などを測定項目に加えると、中央測定機関に検体を送付する必要性が生ずる。そこで、臨床検体の取り扱いに熟練している臨床検査会社に医療機関間の検体の運搬を依頼するとともに、患者の個人情報を守るための基盤整備も行った。

#### E. 結論

臨床研究の教育プログラムとして、若手医師、CRC向けの体験型臨床研究計画を立案した。特に最近増加している遺伝子多型解析研究にも対応するため、計画も3省の倫理指針に準拠したものとした。さらに多施設でも利用可能なプログラムとするため、2施設で試行するための基盤整備を行った

#### F. 研究発表

（誌上発表）

特になし

（学会発表）

特になし

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

特になし

## 患者に対する啓発プログラム作成

分担研究者 熊井俊夫 聖マリアンナ医科大学 大学院遺伝子多型・機能解析分野 准教授

### 研究要旨

臨床研究推進のため、同意取得の適切な教育プログラムの必要性が認識されている。また各医療機関ではさまざまな患者啓発のための手法が用いられているが、患者の臨床研究への正しい理解と参加を啓発する教育プログラムが充実しているとはいえない。そこで本年度は一般市民向けに臨床研究（治験）に関する正しい理解をはかるための新しい視点にたった臨床研究（治験）に関する一般市民向け公開講座を試行した。講演内容も臨床研究（治験）の意義からCRCそして高血圧治療の中での新薬の意義について一般市民がわかりやすいストーリーを持たせた公開講座にすることができた。

#### A. 研究目的

臨床研究を一般市民に認知してもらうことは将来の治療法開発のためにも重要である。臨床研究には患者の参加が不可欠である。このため臨床研究推進の上で患者の研究に対する正しい理解が重要である。各医療機関では治験に対するパンフレットなど患者啓発のための手法が用いられているが、患者の臨床研究への正しい理解と参加を啓発する教育プログラムが充実しているとはいえない。そこで本年度は一般市民向けに臨床研究（治験）に関する正しい理解をはかるための公開講座を試行し、啓発プログラム構築の基盤整備をおこなった。合わせて、参加者にアンケートを実施し、教育プログラム構築のための基礎資料とした。

#### B. 研究方法

一般市民向けに臨床研究（治験）に関する公開講座を試行した。公開講座の周知法として地域情報紙への開催案内の掲載および周辺バス内での開催案内の掲載および聖マリアン

ナ医科大学病院内での掲示で行った。また、公開講座の内容として臨床研究（治験）に関する理解のみならず、治験コーディネーター（CRC）への理解も促すため、CRCの紹介のための時間も設けた。

これらの公開講座後、参加者向けにアンケート調査を実施し、臨床研究（治験）に対する意識調査を行った。

（倫理面への配慮）

特になし

#### C. 研究結果

一般市民向けに臨床研究（治験）に関する公開講座を実施した。50名弱の参加者があり、約1時間半の講演であったが終始興味深く聞いてもらった。

はじめに主任研究者の小林真一から人を対象とした臨床研究の倫理性、科学性について講演があり、臨床研究の意義などについて述べた。

次に研究協力者の増原直子よりCRCについて講演があり、臨床研究におけるCRCの

役割について述べた。

最後に分担研究者の木村健二郎より医師から見た高血圧症と最近治療に使われている薬について講演があった。

#### D. 考察

一般市民向けに、臨床研究（治験）に関する正しい理解をはかるための公開講座を試行した。まず公開講座の周知法として地域情報紙への開催案内の掲載を行った。地域情報紙は各新聞にはさんで配布される性格上、地域の情報を集めるために大きな役割を担っている。また、掲載依頼をしたところ編集部よりインタビューの依頼もあり、臨床研究の必要性が徐々に市民に浸透し始めている傾向が伺えた。今後、一般市民向け公開講座を開催する際、市民向けの開催案内の周知法にも工夫をしていく必要性が感じられた。

当日は寒波の来襲にもかかわらず50名弱の市民の参加を得て行われた。さらに参加者を増やし、公開講座を効率的に行うために開催日、開催時間（午後）などの条件も考慮に入れていく必要があるかもしれない。

最初に臨床研究（治験）の倫理性、科学性について講演があった。従来、患者啓発のための公開講座などでは新薬の必要性などに視点を置いているものが多く、臨床研究そのものの意義などに重点を置いている講演は少なかった。今回の講演は臨床研究（治験）の理解を深めるために背景から実際までを一般市民に紹介しており、今後このような内容の講演が一般市民の理解をはかる上でも重要と思われる。

次に研究協力者の増原直子よりCRCについて講演があり、臨床研究におけるCRCの役割について述べられた。実際に治験に参加した人でなければCRCという言葉はなじみが薄く、最初に治験に参加された患者からも

いきなりCRCと紹介されたことについてとまどったという意見も聞かれる。その点でも一般市民向けの公開講座でも今後積極的にCRCの役割を広めていく必要があると思われる。

最後に医師から見た高血圧症と最近治療に使われている薬について講演があった。このような一般市民向けの公開講座を開催する上で高血圧などのような身近な疾患に関する講演は参加者を増やす意味でも重要と思われる。今回の講演では高血圧の話の中に新薬の重要性を交えることにより、最初から最後までストーリー性を持った市民公開講座とすることができた。

今後、各講演の中身にも工夫を加え、臨床研究（治験）に関する患者啓発のプログラムの一つにしていきたい。

#### E. 結論

新しい視点にたった臨床研究（治験）に関する一般市民向け公開講座を試行した。講演内容も臨床研究（治験）の意義からCRCそして高血圧治療の中での新薬の意義についてストーリーを持たせた公開講座にすることができた。

#### F. 研究発表

（誌上発表）

特になし

（学会発表）

特になし

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

特になし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

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
該当なし					

## IV. 資料

《教育カリキュラム/プログラム》

医師用

## 臨床研究体験型教育プログラム

### I はじめに

新たな薬物療法を開発するためには患者を対象とした臨床研究が必要であり、近年、わが国でも多くの臨床研究が行われている。しかし、多くの医師の薬効評価に対する意識および知識が十分ではないために、質の高い臨床研究が行われているとは言い難い。なかでも治験を含めた臨床試験が日常的に行われているにもかかわらず、その質を担保する教育・研修体制が十分とは言えない。そこで、このような現状を打開するために、日本臨床薬理学会認定医制度委員会が中心となって薬効評価に関する臨床研究体験型教育プログラムを作成した。今後、本プログラムを活用することによって、臨床試験に関与する全ての医師のレベルアップが計られものと期待される。なお、本プログラムは **Pharmaceutical Medicine** に関する基本的事項を含んでおり、製薬企業内医師も利用可能である。今後、本プログラムの研修修了者が日本臨床薬理学会臨床試験認定医（案）を取得する制度を立ち上げる予定である。

### II 教育内容

（A は臨床試験を行うための必須内容、B はより詳しい内容を意味する）

#### 1 臨床試験

##### 臨床試験の意義

一般目標:EBM( **evidence based medicine** )の基盤となるエビデンス(科学的根拠)をつくる臨床試験の意義を学ぶ

到達目標:

- 1) 臨床試験と一般診療の相違を説明できる。—A
  - ・エビデンスの確立とそれに基づく医療の提供
  - ・実施計画書の必要性
  - ・倫理審査の必要性
  - ・有効性・安全性確立の有無
  - ・同意取得の必要性
  - ・補償の有無
  
- 2) 一般診療における **EBM** の重要性を説明できる。—A
  - ・質が保証された医療の提供
  - ・情報開示に基づく同意取得

- 3) 医学研究の種類を説明できる。—A
- ・介入研究
  - ・観察研究—コホート研究、症例対照研究
  - ・メタアナリシス
- 4) EBM の基盤をつくる臨床研究の重要性を説明できる。—A
- ・エビデンスを確立するための臨床試験の必要性
  - ・質が担保された医療の提供
  - ・良質な医療を受けるための公平性の確保
- 5) 研究者として臨床試験に参加することの意義を説明できる。—A
- ・医療のプロフェッショナルとしての社会的責任
  - ・最新医療情報の学習
  - ・EBM 実践への意識向上
- 6) 臨床研究の事前登録の意義を説明できる。—A
- ・ネガティブな臨床研究結果の公表促進
  - ・実施する意義のない臨床研究の繰り返し防止

### 臨床試験と法令

一般目標：臨床試験の実施に関する法令等を学ぶ。

到達目標：

- 1) 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)を概説できる。—A
- ・GCP の位置づけ
  - ・治験の準備に関する基準
  - ・治験の管理に関する基準
  - ・治験を行う基準

### 臨床試験と倫理・指針

一般目標：臨床研究を実施するときに遵守すべき倫理を学ぶ。

到達目標：

- 1) ヘルシンキ宣言を説明できる。—A
  - ・ニュルンベルク綱領
  - ・倫理的に配慮した、科学的に適正な試験計画書の作成
  - ・第三者的委員会による試験計画書および同意説明書の審査
  - ・文書による被験者からの同意の取得
  
- 2) インフォームド・コンセント (IC) の説明内容および手順を列挙できる。—A
  - ・ICの説明内容
  - ・IC取得時の適切な環境
  - ・IC取得における適切な手順
  - ・IC取得における試験担当医師と試験協力者の役割
  
- 3) 補償・賠償を説明できる。—A
  - ・補償責任—適法行為に係わる責任。臨床研究・治験を依頼する者が負担。
  - ・賠償責任—違法行為に係わる責任。賠償責任を負う者が負担。
  
- 4) 個人情報の保護について概説できる。—B
  - ・厚生労働省：医療・介護事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（平成16年12月24日通達）
  - ・行政機関個人情報保護法—国立病院
  - ・独立行政機関等個人情報保護法—国立大学法人病院
  - ・個人情報保護法—私立病院
  
- 5) 臨床研究に適用される種々の倫理指針を説明できる。  
—B
  - ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
  - ・疫学研究に関する倫理指針
  - ・臨床研究に関する倫理指針
  - ・遺伝子治療臨床研究に関する指針

## 2 医薬品開発

一般目標：医薬品開発における開発フェーズと試験の種類を学ぶ。

到達目標：

- 1) 第Ⅰ相試験の目的と種類を説明できる。—A
  - ・安全性と薬物動態の評価
  - ・被験者—健康人（一般的に）
  - ・忍容性試験
  - ・薬物動態試験（単回、反復投与試験）
  
- 2) 第Ⅱ相試験の目的と種類を説明できる。—A
  - ・用法・用量の推定・決定
  - ・被験者—当該疾患患者
  - ・用量設定試験
  
- 3) 第Ⅲ相試験の目的と種類を説明できる。—A
  - ・標準薬あるいはプラセボを対照とした有効性・安全性の比較
  - ・比較試験—並行群間比較試験
  - ・長期投与試験
  
- 4) 第Ⅳ相試験の目的と種類を説明できる。—A
  - ・使用実態下における有効性・安全性の評価
  - ・薬物相互作用試験
  - ・用量反応試験（安全性も含む）
  - ・真のエンドポイントを取り入れた大規模臨床試験
  
- 5) 臨床薬理試験の目的と種類を説明できる。—B
  - ・忍容性評価—忍容性試験
  - ・薬物動態学および薬力学的検討—薬物動態および薬力学試験
  - ・薬物相互作用の探索—薬物相互作用試験
  - ・薬物代謝の探索
  - ・薬効の推測
  - ・生物学的同等性試験

- ・特定集団（肝機能障害、腎機能障害、高齢者など）における試験

6) 探索的試験の目的と種類を説明できる。—B

- ・目標効能に対する探索的使用—少数の患者を対象とした比較的短期間の試験
- ・次の試験のための用法・用量の推測—用量反応探索試験
- ・検証的試験のデザイン、エンドポイントおよび方法論の根拠取得

7) 検証的試験の目的と種類を説明できる。—B

- ・有効性の証明・確認—有効性確立のためのよく管理された比較試験
- ・安全性プロファイルの確立—安全性試験
- ・用量反応関係の確立—ランダム化並行用量反応試験

8) 治療的使用の目的と種類を説明できる。—B

- ・一般的な患者または特殊な患者集団におけるリスク・ベネフィットの関係をさらに解明—死亡率/罹患率をエンドポイントにした試験。
- ・出現頻度のより低い有害反応の検出—大規模臨床試験
- ・用法・用量の再検討—有効性比較試験

### 3 臨床試験計画書

#### 臨床試験計画の立案

一般目標：科学的、倫理的な配慮が十分なされた臨床試験計画（プロトコール）を立案することを学ぶ。

到達目標：

1) 薬物動態学の基本的事項を説明できる。—B

- ・吸収
- ・分布
- ・代謝
- ・排泄
- ・個体差・人種差
- ・薬物動態学的パラメータ
- ・薬物相互作用

2) 薬力学の基本的事項を説明できる。—B

- ・用量濃度反応関係
- ・個人差・人種差
- ・薬物有害反応
- ・薬物相互作用

3) 薬効評価学の基本的事項を説明できる。—B

- ・薬効評価変動因子—個体内変動、個体間変動、評価変動
- ・試験法—比較対照試験、ランダム化比較試験、二重盲検試験、クロスオーバー試験
- ・プラセボ
- ・エンドポイント—プライマリー、セカンダリー、サロゲート

4) 試験計画法の基本的事項を説明できる。—B

- ・仮説の設定
- ・エンドポイントの設定
- ・サンプルサイズの設定
- ・割り付け方法
- ・中止・脱落・プロトコール不遵守例の取り扱い方
- ・解析手法

5) 観察研究の基本的事項を説明できる。—B

- ・前向き研究と後向き研究
- ・コホート研究
- ・症例対照研究
- ・地域相関研究
- ・断面研究

6) 臨床研究における倫理的配慮に関する基本的事項を説明できる。—A

- ・ヘルシンキ宣言
- ・GCP
- ・IC

・各種研究指針

臨床試験計画書のレビュー

一般目標：臨床試験計画書をレビューすることを学ぶ。

到達目標：

- 1) 科学的、倫理的および関連法規の観点から、臨床試験計画書の適切性を説明できる。—B  
(1 臨床試験—臨床試験と法令、臨床試験と倫理・指針および 3 臨床試験計画書—臨床試験計画の立案を参照)
- 2) 治験薬概要書の内容を説明できる。—B
  - ・序文—治験の意義
  - ・物理的・化学的および薬剤学的性質ならびに製剤組成
  - ・薬理、毒性、薬物動態および薬物代謝
  - ・臨床試験成績—第 I 相試験（安全性、薬物動態）、第 II 相試験（探索的試験）、第 III 相試験（検証的試験）、海外臨床試験（民族差）
  - ・データの要約および治験責任医師に対するガイダンス

臨床試験計画の助言

一般目標：臨床試験計画書および説明文書に対して適切に助言することを学ぶ。

到達目標：

- 1) 作成された臨床試験計画書および説明文書に対して、臨床薬理学的に適切な助言を行うことができる。—B  
(1 臨床試験—臨床試験と法令、臨床試験と倫理・指針および 3 臨床試験計画書—臨床試験計画の立案を参照)

4 施設内倫理審査委員会（IRB）

一般目標：IRB の役割および審査項目を学び、さらに実際の IRB での審査を傍聴し理解を深める。

到達目標：

- 1) IRB の構成を説明できる。—B

IRB 事務局の業務内容を説明できる。—B

(5 研究体制・運営 1) 治験事務局の業務内容を説明できる、を参照)

2) IRB の業務内容を説明できる。—B

- ・倫理的、科学的および医学的妥当性の観点に立った治験の実施および継続等の審査
- ・審査資料—治験実施計画書、症例報告書、説明文書、被験者の募集手順に関する資料、治験薬概要書、被験者への支払いおよび健康被害に対する補償に関する資料、治験責任医師および治験分担医師の履歴書、治験費用に関する資料、治験の現状に関する資料、被験者の安全等に係わる報告

3) IRB 事務局の業務内容を説明できる。—B

(5 研究体制・運営 1) 治験事務局の業務内容を説明できる、を参照)

4) IRB での審査を傍聴し理解を深める。—B

## 5 研究体制・運営

一般目標：適切な研究体制および運営法を学ぶ。

到達目標：

1) 臨床試験（治験）の事務的業務内容を理解できる。—B

- ・審査に関する業務
- ・責任医師や治験依頼者に対する医療機関の長の指示・決定の通知
- ・契約に係わる業務
- ・実施中に対応すべき業務
- ・記録の保存

2) 責任医師の要件および業務内容を説明できる。—A

- ・治験を行うための十分な教育、訓練および臨床経験
- ・治験実施計画書、治験薬概要書および治験薬の適切

な使用法への精通

- ・ 治験を行うための時間的余裕
- ・ 被験者の選定
- ・ 被験者に対する諸責務
- ・ 治験逸脱例の対応
- ・ 症例報告書等の作成
- ・ 副作用等の報告
- ・ 治験の中断・中止

3) 分担医師の業務内容を説明できる。—A

- ・ 責任医師が作成した業務一覧表に基づく業務

4) 臨床試験コーディネーター（CRC）の業務内容を説明できる。—A

- ・ 治験依頼者に対するヒアリング
- ・ 被験者のリクルート
- ・ 被験者の適格性の確認
- ・ 同意説明文書の作成補助と説明補助
- ・ 同意書や検査データの保存の確認
- ・ 被験者への各種支援
- ・ 症例報告書の作成支援
- ・ 有害事象のチェック・報告
- ・ 試験計画書逸脱への対応
- ・ モニタリング・監査への対応
- ・ 施設内の各部署との調整

5) 開発業務受託機関（CRO）の位置付けおよび業務内容を説明できる。—B

- ・ CRO の位置付け
- ・ 実施医療機関と治験責任医師の選定
- ・ 被験者リクルート支援
- ・ 登録センター
- ・ モニタリング
- ・ 監査
- ・ データマネジメント
- ・ 統計解析

- ・総括報告書の作成

6) 治験施設支援機関 (SMO) の位置付けおよび業務内容を説明できる。—B

- ・SMO の位置付け
- ・治験事務局の設置・運営
- ・治験の実施に関する手順書の作成
- ・治験審査委員会に関する業務支援
- ・CRC 派遣による実施の支援
- ・副作用報告に関する支援

## 6 臨床試験実施

一般目標：適切な臨床試験実施法を学ぶ。

到達目標：

1) 同意の取得過程が説明できる。—A

- ・文書による説明と同意の取得
- ・被験者（あるいは代諾者）の説明文書等に対する十分な質問の機会の設定
- ・被験者（あるいは代諾者）の自由意思による同意
- ・被験者（あるいは代諾者）に対する署名した同意文書の保管および写しの交付

2) 計画書逸脱時の対応を説明できる。—A

- ・逸脱項目の症例報告書への記載
- ・逸脱とその理由、および対応策を記載した文書の作成と実施医療機関および治験依頼者に対する報告

3) 有害事象発生時の対応を説明できる。—A

- ・当該被験者への対応（連絡、救済、支援など）
- ・診療録および症例報告書への記載
- ・実施医療機関の長および治験依頼者への報告
- ・他の被験者への情報伝達

4) 症例報告書 (CRF) の作成を説明できる。—A

- ・原資料のデータの正確な転記と整合性の確認
- ・原資料の適切な保存と特定

・CRCによる作成支援の範囲

5) モニタリングへの対応事項を列挙できる。—B

- ・実施機関に対する品質管理業務
- ・治験開始前のモニタリング
- ・治験実施中のモニタリング
- ・治験終了時のモニタリング

6) 監査への対応事項を列挙できる。—B

- ・治験全体に対する品質保証業務
- ・治験実施体制に対する監査
- ・各治験に対する監査（GCP実施調査も含む）

7) データマネジメントを説明できる。—B

- ・臨床試験データを取り扱うための品質管理と、その結果としての品質保証
- ・エラー制御—ランダムエラー、システムティックエラー
- ・データ洗浄—データの情報の質の向上

8) 治験モニタリング担当者（CRA）の業務内容を説明できる。—B

- ・治験開始前の業務
- ・治験実施中の業務
- ・治験終了時の業務

## 7. 臨床試験成績

一般目標：臨床試験成績の解析、評価およびまとめ方を学ぶ。

到達目標：

1) 試験成績の解析に関する要因を説明できる。—B

- ・帰無仮説
- ・危険率
- ・信頼区間
- ・検出力
- ・ $\alpha$ および $\beta$ エラー

- ・ 解析バイアス
- ・ ITT( intention to treat )解析

2) 試験成績の批判的評価ができる。—B

- ・ ランダム化
- ・ 盲検化
- ・ 比較対照試験
- ・ プラセボ
- ・ エンドポイント
- ・ 交絡因子

3) 試験報告書（研究論文）の作成過程を説明できる。—B

- ・ CONSORT 声明