

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

トランスレーショナルリサーチとの融合に関する研究

分担研究者 小室一成 千葉大学医学部附属病院 循環器内科 教授

研究要旨

千葉大学、千葉大亥鼻イノベーションプラザ及び理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センターから提供されたシーズをもとに臨床研究を行うにあたり、研究計画立案時の助言を目的としたシーズ評価専門部会を設置した。新たに3研究の計画立案を支援した。

A. 研究目的

当院では、医学研究院での基礎研究、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA研究所及び放射線医学総合研究所との連携によりトランスレーショナルリサーチ（以下、TR）を進めている。TRとは、上記施設から提供されたシーズをもとにした臨床研究である。TR実施にあたっては、被験者の安全性及び臨床研究の質を確保するため、「試験薬概要書」「臨床研究実施計画書（プロトコル）」「被験者への説明・同意文書」「症例報告書の見本」「有害事象対応マニュアル」等を作成する必要があり、研究者の業務量は膨大となる。そこで、科学性・被験者の安全性・倫理性を考慮した専門家の助言を目的とし、臨床研究基盤整備推進委員会の下部組織として「シーズ評価専門部会（以下、部会）」を設置し、TRの研究計画立案を支援することとした。

B. 研究方法

(1) シーズ評価専門部会の開催

昨年度はシーズ評価専門部会の位置づけ、業務内容、委員を決定し、部会運営手順書を作成した。今年度は各研究の計画について助言・評価するためシーズ評価専門部会を開催する。

(2) プロトコル評価シート作成

シーズ委員がプロトコル及び同意説明文書の評価を円滑に実施するため、プロトコル評価シートを作成する。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針、ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針に則り計画されるよう助言・評価する。

C. 研究結果

(1) シーズ評価専門部会の開催

第1回シーズ評価専門部会（2008/5/1）では、当部会の位置づけ、業務内容、委員を決定し、運営手順書を作成した。部会の業

務として、計画開始前に2回助言・評価を行い各試験毎に部会の委員数名が症例検討委員会及び効果安全性評価委員会に加わることにした(資料5-1、5-2、5-3)。第2回シーズ評価専門部会(2008/8/6)では「重症虚血性心疾患に対する自己末梢血単核球移植による血管再生治療(循環器内科)」及び「頭頸部癌再発、salvage手術適応症例に対するa-GalactosylCeramideパルス樹状細胞および活性化NKT細胞を用いた臨床研究(耳鼻咽喉科)」2課題の計画内容について助言・評価した(資料5-4)。また、部会開催を円滑に進めるため、委員は「プロトコール評価シート」を用い事前に評価し計画に対する疑問点・注意点を明らかにした。第3回シーズ評価専門部会(2009/1/27)では「脊椎外科手術における多血小板血漿(platelet-rich plasma:PRP)使用による骨癒合促進効果と副作用に関する臨床試験(整形外科)」の計画内容について助言・評価した(資料5-5)。なお、上記2課題については未来開拓センターを利用するため先端医療開発委員会へ報告した。現在循環器内科では30症例中2症例、耳鼻咽喉科では13症例中13症例組入れられている。

(2) プロトコール評価シート作成

試験実施計画書及び同意説明文書について記載すべき項目を整理し、項目毎にチェックするポイントや評価を記載できるシートを作成し、活用した(資料5-6)。

D. 考察

TRは化合物、遺伝子、細胞、組織等を用いた先端生命科学技術応用研究であり、被験者の安全性や研究物質の品質に関する情報が少ないことが特徴である。また、TR実施のためのインフラストラクチャー、研究

の仕組みは我が国ではまだ整備過程にある。部会では、研究デザインだけでなく、非臨床安全性データや研究物質の品質データについても専門家からアドバイスを受けることができ、研究者の計画立案が効率的に進めると考える。今年度は薬事専門家として元厚生労働省大臣官房審議官である黒川委員も参画し承認申請を見据えた助言を得、計画の質が上がっている。また昨年5月に未来開拓センターが新病棟1階に開設されTRを進める場所が確保された。今後も部会を開催し、研究計画を進めるとともに問題点を蓄積し、改善策を立て、より効率的にTRが進められるようにする。

E. 結論

昨年度は計画立案時の助言を目的としたシーズ評価専門部会を設置した。今年度は3課題について助言・評価した。来年度もシーズ評価専門部会を開催し事例を重ねるとともに、臨床研究を効率的に実施できるよう支援する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

被験者保護に関する研究

分担研究者 北田光一 千葉大学医学部附属病院 薬剤部 教授

研究要旨

「臨床研究に関する倫理指針」の改訂や「ヘルシンキ宣言」のソウル修正などが象徴するように、研究者と被験者が置かれている状況は急速に変わりつつある。この変化に対応するためにも、被験者を保護する倫理審査委員会の委員教育を進めると共に、若い世代への臨床研究の啓発を行う。また、被験者を保護する制度としてのシステムを構築する。

A. 研究目的

臨床試験が科学的・倫理的であることを確保するのは第一には研究者の責務であるが、それだけでは被験者保護に不十分であることが明らかとなり、例えば米国では国家研究法の制定を通して研究倫理委員会が設けられることになった。とはいえ、倫理委員会が実質的に機能するかどうかは、倫理委員の能力と事務局体制に係っている部分が多い。本研究では倫理委員教育を行い、また事務局で使用する様々な書式の改訂を通じて被験者保護を図る。

また、臨床研究の啓発に関しては、一般市民を対象とした講演などが製薬協や各大学や日本医師会によって行われているが、小・中・高校生を対象とした活動は未だ十分とは言えない。本研究では特に中学生を対象とし、学校の通常の授業一貫として、どのような形であれば臨床研究について授業が可能であるのか、モデル的な授業を作成する。

B. 研究方法

臨床試験を行うにあたっては、プロトコルを審査する治験審査委員会がその科学性及び倫理性について実効性を持って審議する必要がある。しかし、医療系の委員と外部委員から構成される治験審査委員会の各委員は、必ずしも「臨床研究」それ自体や審査それ自体を専門とする者だとは限らない。審査が「臨床研究」の外側から批判的視点を持って行われることは治験審査委員会で審査を行う理由の一つである。ただし、少なくともいかなる基準をもって審査を行うべきであるのかについて、臨床研究がそれに従っていると標榜しているところの「ヘルシンキ宣言」およびGCPもしくは各種の倫理指針について知識を共有しつつ審査にあたらなければ、新しく生じる倫理問題などに対応することができず、結果として被験者の保護が不十分になってしまう可能性が大きい。本研究では前年度から継続し、治験審査委員会の委員を対象とした教育プログラムを実施する。倫理委員会開催前に、改定された倫理指針やヘルシンキ宣言について解説し、また、審査にあつ

て要点となるべきポイントについて解説する。加えて、審査の際にいつでも参照できるように各倫理指針などを収録した資料集を作成することで、委員の中での知識の共有と、新しい倫理問題に対するコンセンサスの形成をめざす。さらに、「利益相反委員会」を作ることで、研究に伴う利益相反を回避する体制を整えるとともに、侵襲を伴う臨床試験を行うにあたって適切に研究を登録したか否か、また研究倫理等について教育を受けたか否かについて確認できる書式を作成する。研究実施状況報告書を改訂することで、現在保存してある試料等についても、どの資料がどこに保管されているのかを毎年追跡できるようにして、個人の自己情報コントロール権に応える体制を構築する。これらの書式についてはホームページで公開することで、他施設においても使用・参照できるようにする。

被験者保護を図るためには、これから被験者になりうる市民へと治験に関して継続的に啓発活動を行う必要がある。というのも、被験者となったときに初めて治験について知る・考えるのではなく、事前に治験について考えるという経験は、被験者に自らを守るすべを提供するだろうからである。そのために中学での出張授業等を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、IRB委員及び医療スタッフへの倫理教育と被験者保護体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。しかし、教育用のマニュアル及び資料集作成にあたっては、各資料の著作権を尊重する必要があり、各著作権者より転載の

許諾を頂いた。

C. 研究結果

前年度より、IRB委員への教育を「IRB委員の研修」として開始した。治験・臨床研究がおかれている現状、新たに生じつつある倫理問題や複雑化している各種倫理指針について簡単に説明し、IRB委員で議論を行った(資料6-1)。このことにより、利益相反の管理や、試料保存の管理の重要性について倫理委員が十分認識し、「千葉大版試料保管マニュアル」の作成に到った(資料6-2 P.20～33)。

医療スタッフに向けての被験者保護教育に関しては、「固定型人材育成」「流動型人材育成」の研究と共同して行っている「臨床研究入門概論講義」(24回)のなかで、「生命倫理・研究倫理」に関する講義を複数回行い、ヘルシンキ宣言や個人情報保護法・インフォームド・コンセントの原理と実際などについて理解を促した。

倫理委員教育用マニュアル・資料については、前年度、治験・臨床研究に関わる様々な国内・国際倫理指針をまとめた冊子を作成した。本年度は、いくつかの倫理指針が改定されたので、その部分を変更のうえ増刷することとした(資料6-2)。

被験者保護システムの確立に関しては、「千葉大学医学系倫理審査に関するアクションプラン」に基づき、医学系倫理委員会委員長・担当者連絡会議を発足させた。これは多くの国立大学法人に共通する問題であるが、医学部と附属病院においてそれぞれ倫理委員会が別に開催されることから、研究者にとっては手続きが煩雑になると共に、審査体制のクオリティに差が生まれる

可能性がある。この問題に対処するための医学部と附属病院を横断した会議である。この会議に基づき、利益相反委員会を設置すると共に、利益相反に限らず各種書式の改訂を行った(資料6-2 P.179~187)。医学部と附属病院とで共通の審査申請フォーマットを作成することで、研究者にとっても事務局にとっても審査委員にとっても、無用な手間が省けることになる。

治験の啓発活動に関しては、中学校を対象として計三校において出張講義を行った。臨床研究は義務教育課程で学習する機会がないこともあり、一般的にはまだまだ知られていない。そこで千葉市と野田市の中学校計三校を対象として、臨床研究とは何か、どのようにして行われ、なぜ必要なのかについて出張講義を行った。齋藤康千葉大学学長を講師として迎えた県立千葉中学校での講義では、生徒たちによる臨床研究に関する調査発表について講師がコメントを交えながら、医学の発展してきた歴史や臨床研究の重要性について概説した。また野田市立第二中学校・福田中学校では、循環器内科の進藤哲先生が、運動前後の心臓の働きの違いを心エコーを使うことで見せ、自分の身体の働きを知ると共に比較することに重要性、また比較を差別に結びつけることのないように説明した。どちらも講師が一方向的に話すのではなく、生徒と一緒に授業を作り上げる構成が、生徒や開催校の先生たちに好評であった。その際には、昨年度作成した教育用パンフレットを使用した(資料6-3、6-4)。また、一般市民向け治験啓発ポスターを作成し、それを配布・掲示した(資料6-5)。

D. 考察

IRB委員の教育については、今後も継続的に行ってゆく予定である。昨年度と比べ研修に参加する委員も増え研修の重要性について認識ができてつつある。これまで研修は14回開催しており、徐々に内容が研究倫理の専門的なテーマに入りつつある。米国や韓国など他国での審査体制の紹介など、話題を研究倫理に限定せず、今後の審査体制を考えるにあたって参考となるようなテーマで研修を行うことが必要だと考えられる。

医療スタッフに対する講義についても、倫理を大上段から語るのではなく、いかに身近な問題として被験者保護を考えさせるかについて工夫が必要であるように思われる。今年度は、東京大学医科学研究所における試料保存の問題が年度初めから新聞に取り上げられたこともあり、残念なことではあるがこれによって試料保存についての関心が高まったということは否めない。講義でも東大医科研の報告書をまとめられた武藤香織先生にお話し頂き、実地からの倫理の講義を行うことができた。今後も、身近な話題から倫理について研究者を考えさせる必要がある。

実施機関としての被験者保護システム構築については、「利益相反委員会」を設置するなど審査体制の強化、また事務局で使用する書式の改正など、改正された「臨床研究に関する倫理指針」への対応を進め、これを地域の病院でも参照できるように公開している。また現在でも当院の治験審査委員会はセントラルIRBとしての機能を有

してはいるが、GCPや倫理指針が求める形でのセントラルIRBとして十分機能するよう体制を整える必要がある。

若い世代への臨床研究の啓発活動については、一方の講義は講演の形で、もう一方は実験を交えた形で行った。生徒と一緒に講演を作り上げるという点では前者は大変効果的な啓発活動であったが、実験を交えた講義では、中学校における授業が50分と短いこともあり、臨床研究について伝えたいことを伝えるのが難しいということがわかった。実験そのものは生徒たちに驚きをもたらす素晴らしいものであったが、これを短い時間でいかに臨床研究の話題につなげるかが今後の課題である。また、ポータブル心エコーという通常では入手の難しい機器を用いた実験であったことから、本研究で行った講義を他施設が参考にして行うことは難しく、ある程度少ない予算でも行うことのできる実験授業案を作ることも課題として残った。

E. 結論

被験者保護に関しては、IRB委員や実施者への教育という面と、保護システムそれ自体の構築という二つの方向から検討する必要がある。倫理委員教育については、継続的に研修を行ってゆくことの重要性が認識された。すなわち、年に数回の研修よりも毎月一回短くても開催することが、委員の負担感がなくそれでいてある程度の質を確保した研修を行うことができる。

中学生を対象とした臨床試験の啓発活動については、少なくとも今年度の活動結果から効果的な活動であることは明らかであ

る。義務教育課程の中で出張講義を行うには、指導要領の枠内にいかに講義内容を合わせるかが重要であり、この点、平成24年度より保健体育の枠で行われる「くすり教育」において使用することのできる臨床研究に関する授業について検討を重ねることで、義務教育課程において臨床研究について啓発する機会が得られると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 花岡英紀、丸 祐一、青柳玲子、金澤薫、北田光一、齋藤康、生徒を対象とした「医学と臨床研究」の啓発活動、第29回日本臨床薬理学会年会、2008.12.4、東京、臨床薬理 2008; 39 Suppl: S232.

(2) 青柳玲子、花岡英紀、山崎淳美、有吉範高、北田光一、IRB審査での自主臨床試験プロトコール指摘事項の検討—IRB審査および事前検討会の目指すもの—、2008.12.4、東京、臨床薬理 2008; 39 Suppl:S300.

(3) 丸 祐一、岡田学、安井伸、花岡英紀、小室一成、北田光一、倫理委員への研究倫理教育の試み、第29回日本臨床薬理学会年会、2008.12.6、東京、臨床薬理 2008; 39 Suppl: S306.

(4) 花岡英紀、承認審査の立場から一審査報告書から見た審査の留意点—、第38回薬事エキスパート研修会、2008.12.3.

(5) 丸祐一、ファーマコゲノミクスの利用に際して考慮すべき倫理的論点、第20回日本生命倫理学会、2008.11.29.

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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 なし

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
花岡英紀	GCP改正に期待すること ～C IRB and L IRB～	財団法人 日本公定書 協会	GCP省令改正 への期待と今 後の展望	じほう	東京	2008	39-51

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
花岡英紀	CRP interview	クリニカルリサーチ チプロフェッショナルズ	4	2-4	2008
花岡英紀	事前ヒアリング②	クリニカルリサーチ チプロフェッショナルズ	8	64-67	2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

GCP改正に期待すること ～C IRB and L IRB～

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
副部長

(現 千葉大学医学部附属病院 臨床試験
部長・講師)

花岡英紀 氏



講演者プロフィール

■学歴・職歴等

1993年 3月23日 千葉大学医学部卒業

1993年 5月17日 千葉大学医学部附属病院第二内科研修医

1994年10月 1日 労働福祉事業団横浜労災病院内科研修医

1997年 4月 1日 千葉大学大学院医学研究科内科系専攻 (大学院)

1999年 4月 1日 国立佐倉病院内科 (医員)

2000年10月 1日 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター
(臨床医学審査官)

2003年 4月 1日 千葉大学医学部附属病院 治験管理・支援センター (助手)

2007年 5月 1日 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部副部長

資格：日本内科学会認定医，日本アレルギー学会専門医

学位：医学博士 (千葉大学)

スライド1

実績

・ 入院患者	688名	・ 臨床試験部スタッフ	
・ 外来患者	1862名	CRC	9名
・ 医師	433名	事務局	3名
・ 看護師	507名	他	12名
・ 薬剤師	52名		

スライド2

IRBの現状

スライド3

IRBの出席者

・ 附属病院教授	9名	・ 横須賀 (委員長)
・ 附属病院課長	1名	・ 北田 (副委員長)
・ 外部委員	3名	・ 山本 (前委員長)
・ 成立要件		・ 丹沢
・ 過半数+1名		・ 伊藤
・ 外部委員		・ 生水
・ 非専門家		・ 小室
		・ 野村
		・ 神津
		・ 他4名

はじめに

今回は医療機関の立場から、「GCP改正に期待すること」について解説する。

スライド1

最初に、千葉大学の概要について簡単に示す。
千葉大学はスライドに示すように現在、外来患者さんが1日平均1,800人、入院患者さんが700人弱というような医療機関で、この中で医師、看護師、薬剤師が400~500人というスタッフで運営されている。

また臨床試験部では現在コーディネーターが9名在籍しており、新規治験が今年度は、途中ではあるが39件、継続が42件、実施されている。

スライド2

まず当院のIRBの現状や問題点を示しながら、今回の改正への期待ということで話を進めていく。

スライド3

治験審査委員会の委員長は消化器内科の教授である。当院では、治験審議を行うときには責任者の先生に必ず自分で説明をしていただいている。もちろん製薬企業の方が出席することはあり得ない。これに対して各委員の先生方が発言をして、質問をする。また、院外から法律の専門家の方をお呼びして審議をしている。

本スライドに示すIRBのメンバーについてはホームページ上で数年前から公開されている。当院も他の施設同様、委員会の開催及び成立についてはやはりいつも苦勞しているところで、どうやったら皆さんに多く出席していただけるか悩んでいるところである。幸いなことに、IRBが開けない

スライド4

IRBの出席者－2

- ・ 治験責任医師
- ・ 自主臨床試験責任医師
- ・ IRBに指名された専門家
- ・ 治験事務局職員など

スライド5

IRB Institutional Review Board

<ul style="list-style-type: none"> ・ 機関審査委員会 ・ 45CFR46 (連邦行政命令) ヒト被験者の保護に関する規制 ・ FDA: Food and Drug Administration ・ OHRP: Office of Human Research Protection 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験審査委員会 ・ 薬事法、薬事法施行規則、GCP ・ 厚生省 ・ 医薬品医療機器総合機構
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

スライド6

IRBの審査の目的

- ・ 被験者の権利と福祉は科学知識の進歩に先行する
- ・ 研究活動の客観的な審査が最も被験者を保護しやすく、倫理的に妥当な研究を推進しやすい
- ・ 研究を前もって審査をすることは、ヒトの権利と福祉が最優先に考慮されていることの重要な証明である

ということは一度もなく、成立条件等を事務局のほうから説明させていただいているため、委員の方で欠席されるときには前もって教えていただいているような状況である。

スライド4

当院の治験審査委員会では、IRBの委員のほかに治験と自主臨床試験の責任医師にも出席を義務づけている。また、自主臨床試験のプロトコルを審議するにあたっては、その他にもIRBに指名された専門家にも出席を依頼して意見を言ってもらっている。また、治験事務局職員等も出席している。

スライド5

IRBはInstitutional Review Boardの略称であるため、本来は治験という意味は含まれていない。直訳すれば「機関の審査委員会」であり、大きく言えば倫理委員会の一つの形態であり、医療機関で運営している委員会だと言える。

日本ではIRBを治験審査委員会と称しており、薬事法、薬事法施行規則、GCPに基づいて行われており、事実上、厚生労働省と医薬品医療機器総合機構が監督官庁である。一方、アメリカは「機関審査委員会」で45CFR46に基づいて、FDAやOHRPの監督のもと成り立っている。

スライド6

ではIRBでは何を審議すべきか。

まずは、被験者(患者)の権利と福祉について審議をするのがIRBの真の目的である。どうしてこれをしないといけないかと言うと、やはり被験者の保護ということが第一だということを忘れてはならないからである。

スライド7

臨床試験の審査の申請先

安全性レベル	G (S1)	A	B-1	T (薬)	T (器)	B-2	B-3	C	D	X	F
	治験	治験	治験	治験	治験	治験	治験	治験	治験	治験	治験
市販後	E B M										
a	治験審査委員会(HB)			倫理委員会						生命倫理委員会	
b											
c											
d	+1/2										
e	TR										

B: 海外で市販されているもの: 安全性データあり
 b: 国内・海外で治験中のもの: 安全性データあり
 c: 過去より、院内製剤等として使用されてきたもの
 d: 文献等で臨床使用の報告のあるもの
 e: ヒトへの適応のデータのないもの

スライド7

千葉大学ではさまざまな審議事項があるため病院と医学部の4つの倫理委員会、つまり治験審査委員会、倫理委員会、生命倫理委員会などが分業をしながら審議を進めている。

治験審査委員会では治験だけではなく、治験以外の医薬品などを使用した介入の臨床試験についても審議をしている。

スライド8

具体的な事例提示

スライド8

次に、当院の治験審査委員会の具体的な事例を紹介する。

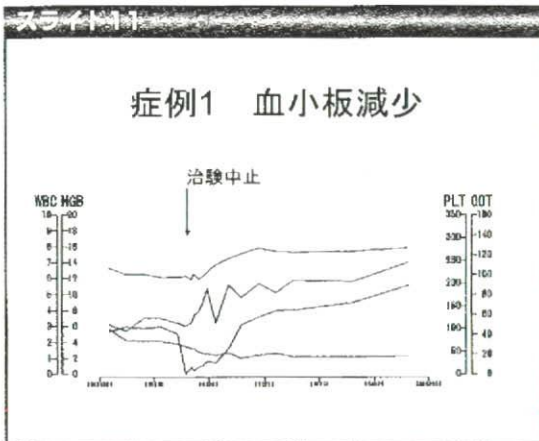
スライド9

審議内容

- 院内発生有害事象
- 新規治験の受け入れ
- 他の施設の有害事象
- 計画書、同意説明文書の改訂

スライド9

治験審査委員会では、①院内発生有害事象、②新規治験の受け入れ、③他の施設の有害事象、④計画書、同意説明文書の改訂について審議をしている。



スライド10

院内発生有害事象について特に事例を示しながら紹介する。

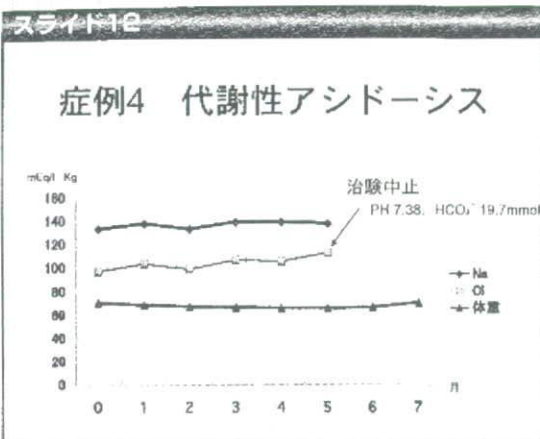
スライド11

実際に当院で起きた血小板減少の患者の症例を示す。

これは、すでに承認になっているインターフェロンについて、製薬企業から依頼のあった治験での有害事象である。グラフで急激に下がっているのは血小板の数値で、10,000/μlを切っている。10,000/μlを切っているということは、突然脳出血あるいはそのほか出血を起こして倒れる可能性があるという状況である。

では、どうしてこんな状況になってしまったのか。

インターフェロンの場合、安全性を確認するために数週間おきに投与前に採血をしながら、その値を確認し、インターフェロンを打つということが現在では添付文書に記載されている。しかし当時は、採血の間隔が非常に長かったのである。そのためその間に血小板が急激に減少してしまったのである。幸いなことにこの患者は、多少血小板の数値が低い時期が遷延したが何事もなく無事に回復して、特に大きな問題にはならなかったが、これ自体はその後大きな問題になった。このときの事例が問題となり、投与の際の採血の間隔が決められたと企業の方から後ほど聞いた。つまり、院内で起きている有害事象は単に院内だけの問題ではなくて、その後の多くの患者の安全性を確保するための大きな情報になる。



スライド13

安全性の確保

- 血液ガス検査 HCO₃⁻低下
- 血清CL値の検査
- 体重測定

スライド12

次に代謝性アシドーシスが発生した事例について示す。

代謝性アシドーシスは添付文書上めずらしい副作用ではない。では何が問題だったのか。

この薬剤の場合、対象となる患者が代謝性アシドーシスを測定することができない医療機関で中止にされることが多かったのである。これは精神神経疾患の薬剤の治験で、専門の医療機関で実施されていたため、血液ガス検査ができないという事実が判明した。

ではどうやって発見したらよいかというのがかなり問題になった。そこで代謝性アシドーシスの原因について責任医師とともに院内の腎臓内科と代謝内科の専門医を交えて議論をした。その結果、代謝性アシドーシスの症状としてはだんだん気持ちが悪くなってきて、患者の食欲が落ちてくる。それに伴って血液中のCO₃²⁻が下がり、CL⁻も上がって減り、体重が減少することが検討の結果判明した。

スライド13

陰イオンのHCO₃⁻とCL⁻を足すと、要は陽イオンと同じであるため、一方が増えれば他方が減るので、CL⁻の値を見れば精神科専門の医療機関でも、血液ガスを測らなくても安全性が確保できるのではないかということがわかった。

個々の症例をきちんと見た上で、IRBでどのようにすべきかという指示を出すということが非常に大事だということが、当院での治験審査委員との議論を通してわかった。

スライド14

新規治験の審議

■ スライド14 ■

次に大学で新規治験の審議がどのように行われているかを紹介する。

千葉大学では、IRB前にヒアリングを行っている。ヒアリングというよいイメージを持たないかと思うが、演者と薬剤部副部長と事務局、コーディネーターがいろいろな質問をさせていただくというものである。しかし、質問を受ける責任医師は質問を受けても回答が難しい場合がほとんどであるため、仕方がないので依頼企業の方が一生懸命答えているという、そういう構図になることがある。そのためIRBでは責任医師にはヒアリングの内容をふまえて自分で全部回答することをお願いをしている。

スライド15

質問項目

- ・ プロトコルコンセプト
- ・ 試験デザイン
- ・ 用法用量
- ・ 主要評価項目
- ・ 症例数
- ・ 登録および割付け

■ スライド15, 16 ■

次に具体的な質問項目を示す。ヒアリングでは当然のような内容が議論されている。この内容は、依頼者、製薬企業が医薬品の承認申請にあたって規制当局から細かく聞かれる内容であるため、医療機関に対する通りいっぺんな説明というのはそれほど大変ではないのかなと思いながら質問させていただいている。

このような機会を通して責任医師は、ということが自分が臨床試験をしていく上で大事なのかということをも十分理解して、患者の安全性を確保しながらやっていくということになる。

スライド16

- ・ 安全性の確保
- ・ 試験薬の管理
- ・ モニタリング
- ・ 効果安全性評価委員会
- ・ 有害事象報告
- ・ 補償、賠償
- ・ 同意説明文書と署名

用法用量の妥当性

- 国内前相の試験結果より本試験での高用量の設定の妥当性に疑問がある
- 被験者の安全性をどのように確保するのか？
- 海外成績をもとに設定している
- 医薬品医療機器総合機構に治験届けをすでに提出している
- グローバル試験のために海外で試験デザインを決定している



そうは言っても、たまに困ったことが発生する。これは実際のヒアリングのときに用法用量の妥当性について起きたことである。

国内前相の臨床試験で安全性が確認された用量よりも、今回行う試験での用量が高用量で妥当性に問題があるのではないかというものである。そこで「患者さんの安全性はどうやって確保するのですか」ということを疑問に思ったのであるが、これについては、「海外の成績をもとに設定されている」という回答であった。そして、「この治験はすでに総合機構に届出をして承認を取っています」「グローバル試験のために海外で試験デザインが決定しています」という治験依頼者のコメントであった。

最近のグローバル試験は、Phase I をやって、Phase II をいろいろな国でやって、Phase III をまとめて実施するという形が多いので、まさにこういう開発の臨床試験だったのであるが、「本当に大丈夫かな」というのが、演者と一緒にヒアリングをしていた薬学の専門家のコメントであった。

依頼者は、この試験について用量は変更しないという説明であったが、その後しばらくして、「実は本社から改訂の指示がありましたので、プロトコルを全部変えますので一時ストップしてください。今回のグローバル試験では高用量は安全性が確保されていませんのでやりません」というような連絡があり、そのあとのIRBには改訂したプロトコルが提出された。このようなことも、たまにはあるが問題になったことがある。

アライアンスのテレビ会議による治験説明会

- テレビ会議での合同説明会
- 施設選定はアライアンス事務局を介した調査のみ
- IRBへの書類提出のために来院1回

千葉大学では現在、試行錯誤をしながら大学病院アライアンスの一員として活動を行っている。その特徴を二点あげる。

ここではまず、テレビ会議での合同説明会を開催している。これによって、先ほど示したような事前のヒアリングがそれぞれの大学に行かないで済むというようなことを目指している。

もう一点は、施設選定をするにあたって、通常であれば依頼者が施設に行って実施可能性を確認した上で選定をするのであるが、この過程を簡略化し、企業の負担を減らすために、中央のアライアンス事務局から各大学に責任医師や被験者数の調査が依頼され、一週間以内に回答が示されるといものである。

スライド19

他施設の有害事象、安全性情報のデータについて

- ・ 報告の形骸化
- ・ 様式2の症例の経過
- ・ コントロール群がないのではなく、臨床的経験による比較が重要

また先日、IRB終了まで治験依頼者が一度しか千葉大学に来ないで手続きが可能であった事例もあったが、一方で当院の責任医師が誰に決定したかわからずアライアンス事務局に問い合わせをしたという笑い話もあった。

現在までに30件ほどの治験の依頼があり、当院でも10件ほど実施をしている。アライアンスによる治験は、同じレベルにある大学病院が企業とともに連携して行うことが重要であり、今後の取り組みが重要である。

スライド19

他施設の有害事象、安全性情報のデータについて説明する。

報告の形骸化、伝達が足りないのではないかと、あるいは内容が理解されていないということが問題になっている。今回のGCP改正にあたって、その負担が医療機関にとって軽減されるというのは歓迎される面である。ただし一つ忘れてならないのは、その中で、では被験者保護の観点からその適切な情報が伝達されるかということがやはり気になる場所である。

有害事象の様式2の端に症例の経過が書いてある。例えば、ある事例では、「肺がんと診断され手術をされた患者が、×月×日に治験薬を開始した。○月○日より咳と息苦しさを自覚して、CTを撮ったら肺炎と診断された。(中略)そして△月△日に死亡した。解剖の結果、病理所見では、乾酪壊死を伴った肺炎像を認めた」と書かれていた。この事例の有害事象は肺炎であるが、治験依頼者は「これでは情報不足で関連性がわからない」と判断をされる場合が多いのではないかとと思う。もっと情報が少なくて判断に困るものもあるし、もっと多くてたくさん書いてあるものもあるが、そもそも困る原因は有害事象報告の場合には比較対象がないこと、つまりコントロールがないことだと思う。

統計学的なデータであれば、例えば事象名だけの集計であれば統計的な差がわかるということからデータとしては拾いやすいのかもしれないが、一般に有害事象の経過というのは統計学的な差がないのでわかりにくいのだと考える。

では、どのように普通は判断するのか。

実は、コントロール群がないのではないのである。どこにあるかと言ったら、医師の場合であれば、これまでの多くの経験が頭の中にあって、そ

スライド20

科学性のない試験は倫理性はない

- 科学性のない試験とは・・・
- 結果が期待されない試験に患者さんを組み入れることは非倫理的である
- 試験にかかわる多くの人の努力と時間が無駄になる

スライド21

Riskとは

- Minimal Risk-日常生活もしくは日常診療上で行われる身体的、精神的な診察より大きくないこと
- Minimal Risk以外の危険はない
- Minimal Risk以上の危険がある
- わずかに増加している
- わずかな増加以上に相当する

の自分の経験の中のいろいろな積み重ねがコントロール群となっていて、それを基に有害事象と治験薬との関連性を判断するのである。そうするとこの症例は、有害事象名は肺炎ではなくて結核となる。この乾酪壊死というのは結核の典型的な病理所見である。しかし、「これはあくまでも肺炎」というように、主張された企業もいた。

スライド20

IRBの審議においてプロトコルを検討する上で大事なものは、科学性のない試験は倫理性がないということである。

科学性のない試験がなぜ倫理性がないかというと、科学性がなく試験の結果が期待されないまま、試験に被験者を組み入れることは被験者に無駄なことを強制することになるためである。さらに試験に関わる多くの人の努力と時間が無駄になるため倫理性がないということになる。

スライド21

この中で、ではどういうものが問題なのであろうか。最大の問題はリスクである。

リスクの定義にはさまざまなものがあるが、一般的にはMinimal Riskを超えるものは治験を実施する医療機関にとっては十分に注意しなくては行けない。医療機関では患者と一対一で対応しているので、被験者の安全性を確保するためにどのようなリスクがあるかということを十分注意しなければいけない。