

## ヘルシンキ宣言（研究のリスク）

- 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に参与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならぬ
- 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行うことができる

## ヘルシンキ宣言(プラセボの使用)

- 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
  - 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
  - やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損傷のリスクが生じないと考えられる場合、この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。

## 臨床研究の科学性と倫理性

- 臨床研究は基本的に”potentially harmful”と認識されているため、倫理性を保つためには高い科学性が要求される
- この場合の「科学性」とは、
  - 当該研究を実施する必要性と目的の科学的価値
  - 目的を達成することのできる研究デザイン
  - 研究参加者が研究の中で受ける医療のレベルの妥当性
  - 研究の危険性に暴露される参加者を最小限に抑制する方法
  - 研究に内在する危険性と、研究から得られる利益とのバランスの適切さ
  - 研究に内在する危険性に関するコントロール 等

## 参考：ヘルシンキ宣言

年月	WMA総会	開催場所
1964年6月	第18回	ヘルシンキ
1975年10月	第29回	東京
1983年10月	第35回	ベニス
1989年9月	第41回	九龍
1996年10月	第48回	サマーセットウエスト
2000年10月	第52回	エジンバラ
2002年10月	ワシントン総会	ワシントン
2004年10月	東京総会	東京
2008年10月	ソウル総会	ソウル

常に最新版が適用されるため計画書に修正履歴の記載は不要

## プロトコルの項目について

## プロトコールの基本的項目

1. 研究の背景と目的
2. 実施場所と期間
3. 対象集団
  - ✓ 選択除外基準
4. 方法
  - ✓ 研究デザイン (介入研究では) 介入方法
  - ✓ 検査項目とスケジュール
  - ✓ 登録・割付方法
  - ✓ 中止・中止基準 等々
5. 評価項目
  - ✓ 主要評価項目
  - ✓ 副次的評価項目
6. 予定症例数と設定根拠
7. 統計解析計画
8. 有害事象の取り扱い
9. モニタリング計画
10. 倫理的事項
11. 研究費の供給源(利益相反を含む)
12. 研究組織
13. 研究責任者名と連絡先

## 臨床研究登録

- 医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)の声明(2004年9月)
  - 臨床試験論文の掲載条件として
  - Non-profitな登録機関への研究実施計画の事前登録を義務付け
  - 現状では、前向き介入試験のみ適用
- WHOによる国際的臨床試験登録プラットフォームの設立(2003年10月)
  - 登録する情報(Minimum data set)の設定
  - 各国の登録サイトを事実上WHOが認定(非公式)
  - 日本国内ではUMIN, JAPIC, 日本医師会
- 臨床研究の倫理指針でも、介入試験は国内3サイトへの登録義務化(2008年改訂より)

## 臨床研究登録の必須項目

WHO登録必須項目	「臨床研究の倫理指針」
研究費、資材の供給源	資金源、利害の衝突等
スポンサー	(研究組織)
対象疾患	意義・目的
介入方法と期間	当該研究の方法および期間
主な選択除外基準	被験者の選定方針
研究デザイン	当該研究の方法
予定症例数	なし
主要評価項目	なし
主な副次的評価項目	なし

これら必須項目を全て倫理審査委員会が審議・承認した上で登録

## プロトコルの基本的項目

(青字がWHO登録必須項目に合致)

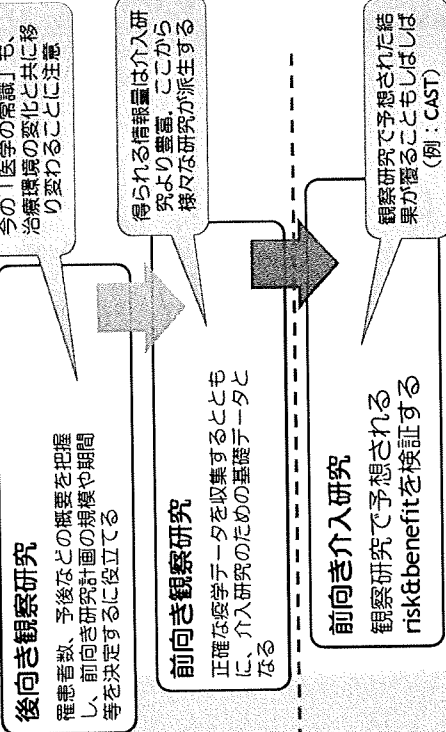
1. 研究の背景と目的
2. 実施場所と期間
3. 対象集団
  - ✓ 選択除外基準
4. 方法
  - ✓ 研究デザイン
  - ✓ (介入研究では)介入方法
  - ✓ 検査項目とスケジュール
  - ✓ 登録・割付方法
  - ✓ 中止・中止基準 等々
5. 評価項目
  - ✓ 主要評価項目
  - ✓ 副次的評価項目
6. 予定症例数と設定根拠
7. 統計解析計画
8. 有害事象の取り扱い
9. モニタリング計画
10. 倫理的事項
11. 研究費の供給源(利益相反を含む)
12. 研究組織
13. 研究責任者名と連絡先

## プロトコルの各項目の見方

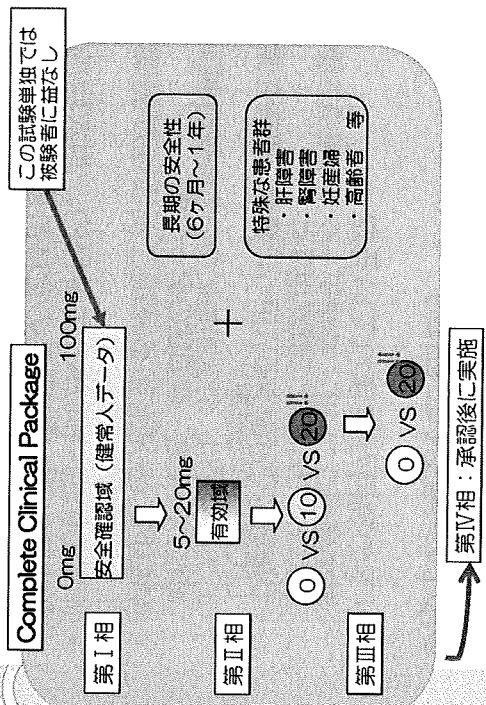
### 研究の背景と目的

- 以下の項目が含まれているか
  - 対象疾患について：療学データ、従来の診断・治療法・予後とその問題点など
  - 当該研究を計画するに至った経緯、研究を実施して得られる成果
  - 介入研究では、介入方法についての説明(開発の経緯、安全性・有効性のデータ等)
- 当該研究を実施する意義と妥当性が説明できているか
- 研究の目的は何か、主要目的、副次的
- 当該研究を含む開発の全体計画
- 参考資料・文献等が適切に引用されているか

### 臨床研究はエビデンスの積み重ね



## 医薬品の臨床開発の標準的手法



## 医療技術開発のロジック

- 医薬品
  - 大まかな安全域が確認されている
  - 有効量の選択理由が説明できる
  - 対象となる患者に対する安全性が担保されている
  - これらを複数の臨床試験で立証していく
- 医療機器等、医薬品のように段階的な試験の実施が困難な医療技術もある  
(例：スtent、人工血管等の植込型医療機器)

既に得られているエビデンスとこれから検討すべき事項は何かを把握して、当該研究の目的と方法の妥当性を審査

## 参考：Phase IVの重要性

- Phase IV：医薬品・医療機器等が承認され医療現場で使用開始後に実施される研究
- 承認は「仮免許」、承認用法・用量で多数の患者に現場で使用された場合の有効性、安全性は必ずしも保証されていない
- 研究デザインは比較試験の場合も登録研究の場合もあり得る
- 実施者は企業の場合と研究者の場合がある
- 実施者が誰であっても、COIに対処した上で適切な方法で実施され、成績が適切に公表されることは社会にとって有益

## 対象集団

- 選択基準
  - 年齢幅、性別、疾患名、特定の病状・病期等が、具体的にわかるように記載
  - 通常、列挙された基準「全て」を満たす症例が選択される
  - 除外基準
    - 上記の選択基準に合致するが、倫理的に組み入れるべきでないか、有効性・安全性の評価に影響を及ぼす可能性の高い対象を除外
    - 通常、列挙された基準の「どれか」に当てはまる症例は除外される
- 抽出方法（観察研究の場合）

## 選択除外基準の注意点

- 記載内容が具体的で、どの施設の誰が選んでも均質な症例選択が可能か
    - 例) 重篤な肝疾患→具体的な数値基準を記載
  - 個々の基準の設定根拠は妥当か
  - 未成年、意識障害、精神疾患等、自発同意の困難な症例を含む場合、特に注意
- ※上記のような症例を対象に含む場合、説明同意文書とIC取得プロセスが適切か確認が必要
- 研究の目的を達成するために適切な対象集団が選択できるか

## 方法：研究デザイン

- 観察研究
  - 症例報告/ケースシリーズ
  - 前向き研究/後向き研究
  - 横断研究
  - コホート研究
  - ケース・コントロール研究 等
- 介入研究
  - 対照群の種類
  - 割付方法
  - 盲検化の水準 等

## 研究デザインの注意点

- 研究の目的を達成できる研究デザインを採用しているか
  - ひとつの研究で全ての疑問に対する答えは得られない、各疑問への答えを得るためにそれぞれに対して最適化された研究デザインが必要
  - 観察研究と介入研究では、観察研究の方が一般に得られる情報は多い
  - 治療の有効性の検討が目的であれば、介入研究の方が目的を達成しやすい

## 研究デザインの注意点：介入研究

- 基本デザイン
  - 無対照/並行群/クロスオーバー 等
- 対照群の種類
  - プラセボ/無治療/実薬/既存対照 等
- 盲検化の水準
  - 非盲検/二重盲検/単盲検/評価者のみ盲検 等

「無作為化二重盲検化群間比較試験」がいつも可能ではない。対象疾患の特徴、研究目的、実施可能性等に鑑みて適切なデザインが選択されているかどうかをチェック

## 方法：介入方法

- 介入方法は、誰が読んでも同じように実施可能なほど具体的に記載されているか
- 手技を伴う場合、標準化(の努力)がされているか
  - 事前の"cold run"や、研修の実施 等
- 介入期間中および介入前後の併用禁止治療・併用注意等が具体的に記載されているか
- 治療の中止・中断基準が(必要であれば)具体的に記載されているか 等

## 中止・中断基準

- 当該被験者に対する中止・中断
  - 自発的な中止の撤回
  - 所定の有効性発揮
  - あるレベル以上の有害事象出現時
  - 研究スケジュール完遂の困難 等→ 選択除外基準とは別個に設定(中止後のデータ使用については本人希望を尊重)
- 研究全体の中止・中断
  - 所定の有効性または安全性基準に抵触
  - 新規治療法が新たに出現し研究継続の意義が消失
  - 効果安全性評価委員会による中止の勧告

## 方法：検査項目とスケジュール

- 評価項目と整合性がとれているか
- 検査項目の「中身」が具体的に記載されているか
  - 「心機能」：検査のモダリティは？
  - 「心エコー」：心エコー検査のどの検査値？
- 「侵襲性」のある検査をどの程度含んでいるか、また研究に参加することで検査の侵襲性を含め、患者負担が通常診療よりもどの程度増加するか
  - 侵襲性：採血以上の生体資料収集行為・放射線被曝等
  - 患者負担：身体的負担・心理的負担・経済的負担
- 検査スケジュールは適切かつ実施可能か
  - クリティカルパスでは通常2週間で退院なのに、3週間に検査することになっている 等

## 評価項目とその方法

- 主要評価項目
  - 原則として1項目のみ
  - 研究の目的を最も正しく表すもの
  - 具体的な方法も決める必要がある(例)心機能→検査モダリティと具体的な計測項目まで決める
    - 画像評価→施設評価を採用/中央判定で決定
- 副次的評価項目
  - 主要評価項目以外に設定する項目
  - 副次的目的、主要評価項目を補助

## 予定症例数と設定根拠

以下を考慮して被験者の設定を

- 科学的正当性  
適切に設定された目的に対応した意義のある  
結論を導きうるか → 統計的な算出
- 倫理的正当性  
危険や不利益にさらされる被験者数を最小限に  
し、被験者が試験に参加した結果として科学的  
に意義のある結果をもたらすか
- 経済的正当性  
試験にかかわる人、経費、期間、その他資材を  
最小に

## 有害事象と副作用

### 「有害事象」

研究期間中に研究参加者に起こったあらゆる「好まし  
くない」出来事(研究者の恣意によらない)

### 「副作用」

有害事象のうち、介入(薬、機器、治療法…)との因果  
関係が否定できないもの(研究者の恣意に影響される)

- 治療でも臨床研究でも報告の基本は「有害事象」ベース
- 因果関係の判断には、現場の医師だけでなく、独立した  
客観的判断の目も必要  
→ 研究の透明性・信頼性確保のための工夫が必要  
→ 独立した委員(会)の評価等

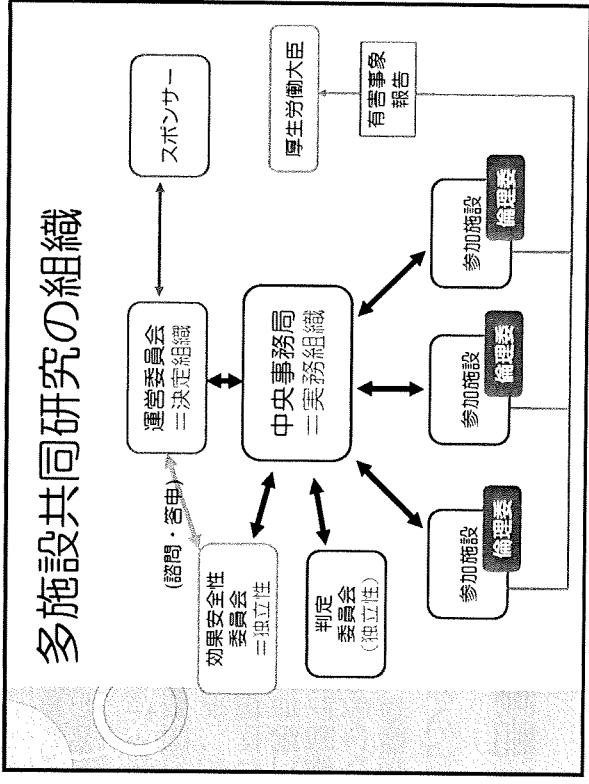
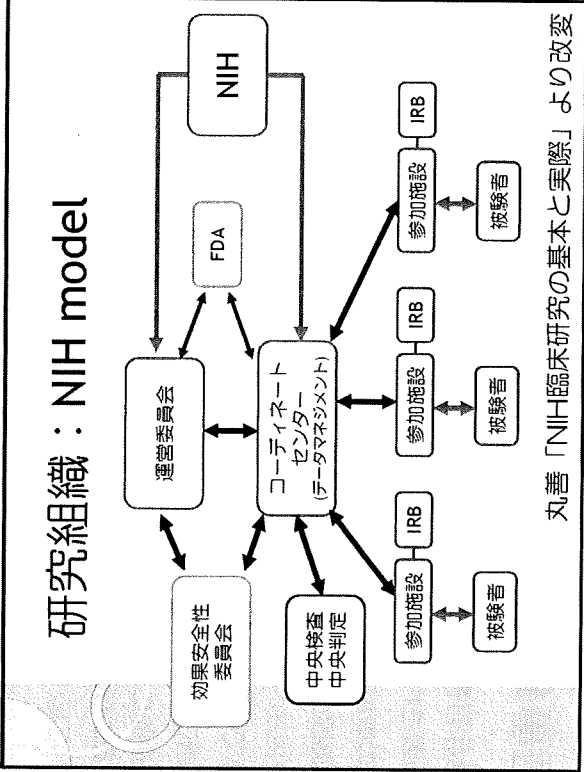
## 有害事象の取り扱いの記載

- 重篤な有害事象発現時には  
(設置されていれば)独立効果安全性委員会に報告  
他の参加施設の研究者に連絡  
各施設の長及び倫理委員会に報告 等  
→ 各施設の長は他施設及び厚生労働大臣に報告義務
- 重篤でない有害事象については  
報告フォームを用意し、記載  
定期的にまとめて評価、研究組織内で共有、施設の  
長および倫理委員会に報告  
→ 必要に応じて研究計画・IC文書の変更

## 有害事象評価の意義

- ヘルシンキ宣言(再掲)
  - 医師は、内在するリスクが十分に評価され、  
かつそのリスクを適切に管理できることを  
確信できない限り、人間を対象とする研究  
に参与することはできない。医師は潜在的  
な利益よりもリスクが高いと判断される場  
合、または有効かつ利益のある結果の決定  
的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中  
止しなければならない

研究実施中もリスク・ベネフィット比を検討し、リスク  
が高いと判断された時点で研究を変更・中止するため



- ### 最後に
- 研究計画書は
    - 研究の科学性と倫理性を示す文書であり
    - 研究を確実に実施するためのレシピでもある
    - 「理念」と「実務」の両方が必要
  - 研究計画書の審査は
    - 論文のpeer reviewに近い(と思う)
    - 若手研究者の小さな研究も、大規模な介入研究も、大小を問わず、医学の進歩に貢献しそうな研究を適切な形で世に出すための行為なので
    - 研究者には厳しく、かつ暖かい審査をお願いします



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
（分担）研究報告書

革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

分担研究者 古谷智洋 国立循環器病センター薬剤部・治験推進室 治験主任  
四宮圭恵 国立循環器病センター看護部・治験推進室 副看護師長

研究要旨： 治験推進5カ年計画に基づき治験依頼から契約締結までの事務手続きの短縮化を図り、平成22年4月の独法化に向け研究経費の算定ポイントの改訂を行った。今後、研究者並びに関連部署にインセンティブの向上が見込まれるよう運用について検討課題である。

A. 研究目的

平成19年年度に中核病院に選定されてから、治験の事務手続きを統一書式に変更し、依頼者の来訪回数の減少、手続きの簡素化等に取り組んできた。また、大阪府創薬推進連絡協議会中核拠点病院等連携分科会に参加し、公開セミナーの開催等を通じて連携を強化した。また、市民啓発活動を実施し、今後の定期開催を予定した。今年度は、平成22年度を持って当センターが独立行政法人に移行するため、H22年度から治験契約の出来高払い制、研究者等への更なるインセンティブ付与を実行することを目的として研究に取り組んだ。

B. 研究方法

- ① 依頼者の訪問回数の軽減を図るため、治験依頼から契約締結までの手続き以外にヒアリングのあり方を考える。
- ② 市民啓発活動の定期化を図る。
- ③ 独立行政法人化に向けて研究経費の改訂を行う。

C: 結果

① 治験の事務手続きを速やかに導入し統一様式に変更し依頼者の訪問回数は治験依頼から契約締結まで3及び4回程度となった。また、手続き以外にもヒアリング及びキックオ

フミーティングも含めヒアリングを事務局と医師・関係部署合同ヒアリングを同日に行い訪問回数だけでなく治験の問題点や実施すべき認識も含め共有し協議している。

② 市民に対する啓発活動については、平成19年に1回、平成20年には2回「治験キャンペーン」を実施した。このキャンペーンを実施するにあたりキャンペーン用掲示ポスター、患者さん用リーフレットを作成し啓発活動を行った。その際アンケート実施し学会にて発表を行った。

③ 平成22年4月1日をもって独立行政法人となるのにあわせて、治験研究経費の算定ポイントを改訂した。従来までは、医療機器の算定ポイントはなく医薬品のポイントを代用していた。そのため医療機器の算定ポイントを作成した。さらに、医薬品治験においては、当センターの特色である急性期あるいは超急性期のための治験をポイント表に記載し差別化を図った。また、医薬品並びに医療機器において、国際共同治験は国内治験に比べ業務が煩雑であることより、国内治験のポイントの1.5倍と設定した。

最後に独法化に伴い受託研究のうち市販

後調査（使用成績調査・特定使用成績調査）  
において、治験推進室のCRCが調査表の記  
載業務を請け負うこととした。

#### D. 考察

ヒアリングの実施方法変更に伴い、コメ  
ディカル間の協力体制が強化できたため、キ  
ックオフミーティングは、再度実施するにあ  
たり何をすべきかを確認するだけとなり簡  
便となった。またさらに治験に対する連携体  
制ができ、当センターの職員に対する啓発活  
動にもなったと考える。また市民啓発活動に  
より被験者へのボランティア意識が高まっ  
たと考える。

研究費算定ポイント改訂に伴い研究費の  
国際共同治験並びに医療機器治験を実施す  
るにあたり業務に見合った研究費を請求で  
きることとなった。また、その研究経費より  
関連部署に対するオーバーヘッドで分配し  
研究者だけでなくコメディカルのインセン  
ティブの向上が見込まれる。

最後に市販後調査に対するメディカルライ  
ティング業務を請け負うこととなり、医師等は、  
調査票記載時間を短縮でき診療に専念でき  
ると考える。また、市販後業務の最大の目的  
である安全性情報の収集も速やかに行うこと  
が可能となり、医療機関の責務だけでなく企  
業にとっても有益なものになると考える。

#### E. 結論

治験推進 5 カ年計画に基づき治験依頼か  
ら契約締結までの事務手続きの短縮化を図  
り、平成 22 年 4 月の独法化に向け研究経費  
の算定ポイントの改訂を行った。今後の課題  
として、研究者並びに関連部署にインセン  
ティブの向上が見込まれるような運用につ  
いて検討を続けて行く。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 学会発表

木下律子：「院内での治験啓発活動への取  
組み ～治験（ちけん）をもっと知ってもら  
うために～」

第 9 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議  
：2009 年 9 月 12 日～13 日パシフィコ横浜

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者：

治験推進室・臨床研究コーディネーター

木下 律子

中原 藤子

田尻 睦子

第9回CRCと臨床試験のあり方を考える会議  
2009年9月12日 パシフィック横浜

## 「院内での治験啓発活動への取り組み」 ～治験(ちけん)をもっと知ってもらうために～

国立循環器病センター 臨床研究開発部  
治験推進室

木下律子、中原藤子、田尻睦子、四宮圭  
恵、古谷智洋、山本晴子

## 治験啓発活動への取り組み

### 目的

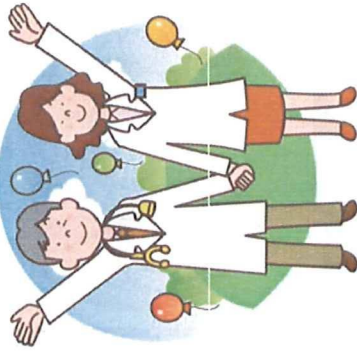
今までの啓発活動は、...  
ホームページ上の治験紹介や、関連記事の掲載の機会  
説明のみに止った

「いい！」

そこで **積極的な治験の啓発活動計画**  
まずは、院内キャンペーンをしてみよう！

①院内では、院内キャンペーンを中心に治験の啓発活動  
に取り組み

②今後の啓発に際しては、キャンペーン時にアン  
ケート調査し、治験に対する興味や反応などの情  
報をみる



## 治験啓発活動の実際

### 方法

#### ☆院内治験キャンペーンの開催

- ①対象：外来・入院患者、職員
- ②場所：外来イベントブース
- ③期間：月～金の5日間、  
午前9：00～12：00の3時間
- ④方法：治験パネルの展示と治験パンフレット  
を使用し、CRCが治験の解説
- ⑤アンケート調査

#### ☆治験パンフレットの作成と設置



初回キャンペーンでは...  
日本医師会治験推進センターより治験パネルとパン  
フレットを提供いただき、キャンペーンを実施した

・・・  
初回キャンペーン後  
の検討

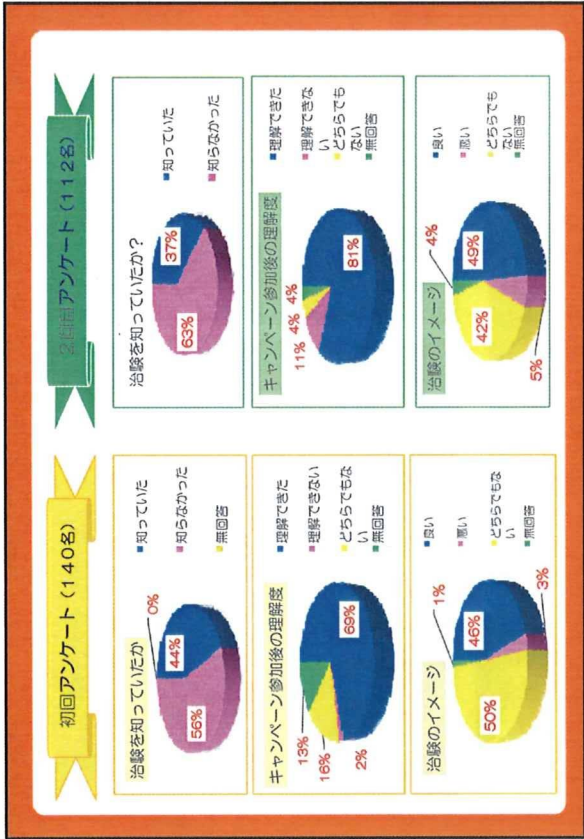
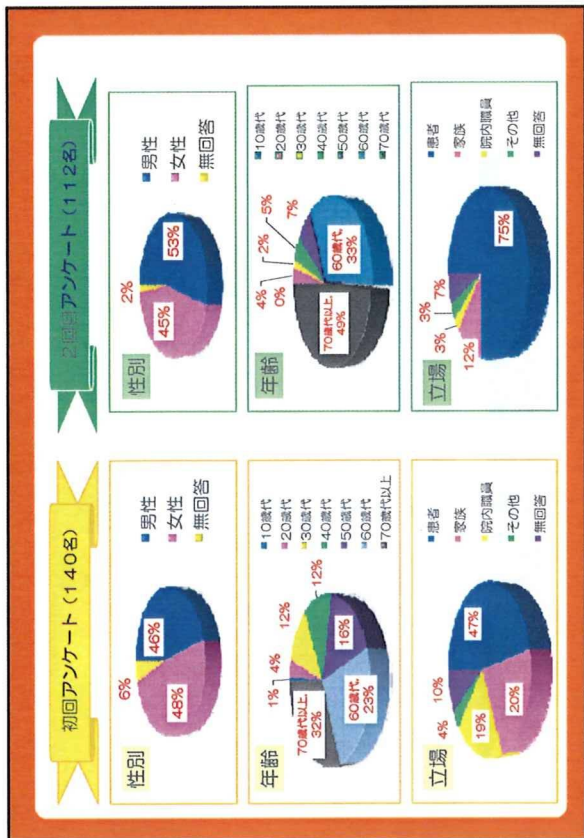
オリジナル資料(治験パンフレットと治験パネル)  
の作成をおこなった



オリジナル資料を使用し、2回目のキャンペーンを  
行った。

## 実際の治験キャンペーンの様子





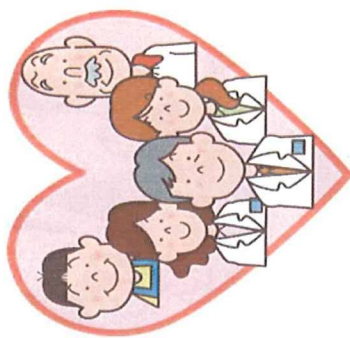
## 結果

**<アンケート内容より>**

- ★今回のキャンペーンにて、70%~80%の方が治療を『理解できた』という良い反応が得られた。
- ★治療のイメージが『悪い』と回答したのは約半数で、『悪い』と回答したのは3~5%だった。
- ★治療の認知度は約60%が『知らなかった』と回答した。
- ★キャンペーン参加後は、声掛けをされたら治療に『参加してもいい』と回答した人が増加し、『参加しない』、『わからない』と回答した人が減少した。
- ★治療参加時の相談は、約70%が『相談をする』と回答し、相談する相手は配偶者が最も多かった。
- ★キャンペーン参加後の内訳は、患者様が最も多く50~70%で、次いで家族の家族、職員の割合は非無回答に少なかった。

**<アンケート自由意見欄>**

- ★副作用が怖い
- ★積極的にキャンペーンを開催すべき
- ★具体的に治療中の状態のことを紹介してほしい
- ★特に高齢な患者からのアピールが足りない
- ★新薬開発によって重要、一般的な理解を深めるためにテレビCM、インターネットのキャンペーンを定期的に行うべき
- ★常に治療のハンドレットも置いてほしい
- ★医療従事者からのアピール不足



## 結果その2

### <解析結果>

【治療認知】

- ☆ 全回答において60代～70代の方では、『知っている』と『知らない』の回答は約半々だった。50歳代以下は治療を『知らない』と答えた人の割合が多かった。
- ☆ 患者さまでは、『知っている』が約1/3で、『知らない』が過半数を占めた。非患者さまでは、『知っている』と『知らない』が約2-3割程度を占めていた。院内職員では、すべて『知らない』と回答していた。

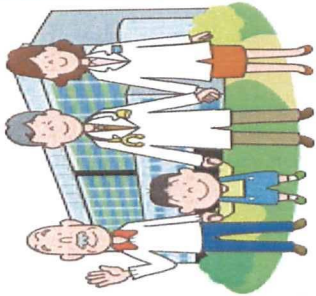
【治療のイメージ】

- ☆ 男性では過半数が『イメージが良い』と回答し、『どちらでもない』と回答した方が1/3程度だった。ところが女性では、『どちらでもない』と回答した方が過半数を占め、『イメージが良い』と回答した方は約1/3に留まった。
- ☆ 全体的にはイメージは、『良い』と『どちらでもない』と回答した方には、各年齢での差はなく、イメージが『悪い』と回答した方は、若年層に多かった。
- ☆ 患者さまでは『イメージが良い』と回答した方の割合が多く、患者さま及び院内職員では、『どちらでもない』と回答した方の割合が多かった。
- ☆ 治療の認知度と治療のイメージの有意な相関性はなかった

【その他】

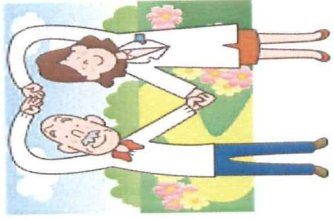
- ☆ 男性は治療参加時の『相談しない』という方の割合が多かったが、女性は『相談する』と『相談しない』という回答の割合は半々だった。
- ☆ キャンペーン参加後の理解度に年齢差はなかった。

< 以上は無料ソフト:imo使用 >



## 考察

- 1 今回の結果から、キャンペーンの開催は治療の啓発に有効であると確認できたため、主な治療啓発活動として、今後も定期的にかつ継続的キャンペーンを開催していく必要性がある。また、パンフレットなどオリジナルの資料を使用することにより、キャンペーンへの興味をさらに良くすることができるがわかれた。
- 2 若年層や興味がない方々にも治療を理解してもらうため、院外活動も試みる価値があると考ええる。
- 3 重要なアナウンスにも関わらず、院内職員の参加者が少なく、治療認知度も低い結果が確認できたため、職員向けの治療講座など関係的な働きかけが大きな課題である。
- 4 キャンペーンをする際には、アンケート調査や意識調査して頂いた方々の意見などを積極的に取り入れ、働き手をしながら行っていく必要がある。
- 5 治療に馴染める機会を増やすため、パンフレットは持ち帰りできるような常設設置し、ホームページを改定し作成した治療パンフレット掲載するなども効果的であると考ええる。
- 6 治療参加時には誰かに相談をするという方が大半を占めたため、同意説明の際には、家族などへ相談する時間を設け、同意の意思をしっかりと話し合ってもらうことの必要性を再認識した。



## まとめ

- 1 キャンペーンは治療の啓発に有効なため、定期的にかつ継続的に開催する。また、オリジナルの資料を使用することにより、キャンペーンへの興味をさらに良くする。
- 2 若年層や興味がない方々にも治療を理解してもらうため、院外活動も試みる
- 3 職員向けの治療講座など、院内職員への働きかけをする。
- 4 キャンペーンをする際には、色々な意見を取り入れ、働き手をしながら行っていく。
- 5 治療に馴染める機会を増やすため、パンフレットは持ち帰りできるような常設設置する。また、ホームページを改定し、作成した治療パンフレット掲載するなど工夫する。
- 6 同意説明の際は、必要に応じて家族への相談時間を設け、同意の意思をしっかりと話し合ってもらおう。



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
（分担）研究報告書

革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

分担研究者 土井香 国立循環器病センター看護部・臨床研究開発部 副看護師長

研究要旨： 基盤整備推進事業の一環として臨床研究コーディネーター（以下CRC）を雇用し、臨床研究に関する研修の実施、治験OJTの実施、自主臨床研究の支援モデル研究の実施にかかわる中で、CRCの育成、支援の実際と支援体制の検討と充実を図り、最終年度は、DM/統計部門の育成対象者とともに、臨床研究全体に関わる新しい研修プログラムの実施、さらに実際の自主臨床研究の支援を開始した。現在は具体的に臨床試験の実施支援を通し、CRCの育成と支援体制の整備を行っている。今後も多様な研究デザインや課題に対応できうるCRCの育成と体制整備を行っていく必要がある。

A. 研究目的

臨床試験が円滑に推進し、質の高い臨床試験の計画と実施を支援するために、臨床試験を支援するコーディネーター（以下CRC）の育成と支援体制の整備を実践を通して行う。

B. 研究方法

これまでの3年間でCRC育成と支援体制のために以下のような研修等を実施した。

1年目：当センター治験推進室で実施している薬剤師研修センター認定のCRC養成研修の研修カリキュラムを基とし、研修期間3週間で、人材育成対象者に省令GCP習得並びにCRC業務のための17事項の講義、被験者対応（スクリーニング、インフォームドコンセントなど）時の同行またインフォームドコンセントのロールプレイングを行った。

2年目：院内での研修を実施したのち、実際に支援モデル研究の募集を行い、これらを通して自主臨床試験における標準業務手順書の作成などの整備を行う。

3年目：新たな研修を実施したのち、支援を希望する研究の募集を行い、実際の臨床試験を通して自主臨床試験におけるCRCのより具体的で質の高い支援について検討する。

この3年間を経て現在は実際の臨床研究の

支援を行っている。今回それぞれの支援の実際について報告する。

C: 結果

1. 課題名：動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究 (NADESICO study)

研究概要

1) 目的

冠動脈CT検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標を共通検査項目として設定した上で、男性を参照として女性の冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標の関連因子を明らかにすることを主要目的としている。さらにそのコホートを追跡することにより冠動脈狭窄・冠動脈石灰化を有する女性の予後を明らかにする。

2) 対象

冠動脈疾患の疑いで冠動脈単純CTスキャン及び冠動脈造影CT検査（64列またはチャンネル以上）を施行した50歳以上70歳未満の患者で、患者自身により文書で同意を得られる者とした。

なお、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とした。

- 冠動脈血行再建術の既往がある者。ただし、これから冠動脈血行再建術を予定し

ているものは除外しない。

- 川崎病の既往
- 冠動脈奇形を有する者
- 家族性高コレステロール血症の患者
- 明らかに予後が制限される担癌患者
- 現在、透析療法を行っている者
- 重篤な精神・神経疾患で治療中の者

### 3) 研究方法

冠動脈 CT 検査を実施した患者を対象に、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない症例を選択し、文書を用いて同意説明を行う。

同意を得られた被験者に対し、登録時のデータとして、身長・体重・腹囲、血圧・脈拍の測定、服薬内容、高血圧症・糖尿病・高脂血症の有無、臨床検査値などのデータおよび血清サンプルの収集、生活習慣および女性に特有な因子等に関する自記式アンケート調査などを実施する。追跡調査については、登録時から1年毎に3年目まで、年1回循環器疾患の発症イベントの有無を調査を行う。

### 4) 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究（観察研究）

### 5) 参加施設等

全国で少なくとも5つの地域の16施設が参加、全国で2000症例を目標。

### 6) 研究経費

平成20年度厚生労働省科学研究費補助金

### 7) CRCのコーディネート内容

倫理委員会提出前（2008年6月～）は、同意説明文書・研究計画書に対する意見の提示を行った。倫理委員会承認後（2008年12月～2009年春頃）は、質問表や、症例報告書およびEDCの構成や入力方法などについて意見の提示を行った。エントリー開始後（2008年12月～）は、被験者のスクリーニング、同意説明補助、登録時の情報収集およびEDC入力、スクリーニング表の管理、同意書管理、外注検査結果のカルテ内貼付等を行っている。また、追跡調査に関して、今年のみ他施設への連絡、当センター

に対する追跡調査の補助を行った。

その結果、4月12日現在、306名スクリーニングを行い、230名同意説明、内214名同意取得している。（当センターの目標症例数は400例）

## 2. 課題名：ワルファリン至適用量に対する遺伝子多型と食事の影響の検討（多施設共同研究） 研究概要

### 1) 目的

ワルファリン投与量が概ね安定している患者において、遺伝子多型、臨床的要因、食事内容等の種々の要因がワルファリン維持投与量に与える影響を調査し、維持投与量の予測可能性について検討する。

2) 対象非弁膜性心房細動等の塞栓源となる心疾患もしくは血栓塞栓症を有し、ワルファリンを内服している患者。また、概ね2ヶ月に1回以上の頻度でPT-INRのデータが存在し、屋内自立の状態であり経口で普通食を食べている患者。

### 3) 方法

食物摂取頻度調査票を用いて、ビタミンKを含む各種栄養摂取量（推測値）を収集する。季節変動を調査するため、患者1名につき、原則として春・夏・秋・冬の4回食事調査を実施する。また、食物摂取頻度調査票記載時期のPT-INR検査値を含む血液検査データの収集と、研究期間内に1回VKORC1及びCYP2C9の遺伝子多型検査とビタミンKの血中濃度測定を実施。

### 4) 研究デザイン

多施設前向き観察研究

### 5) 参加施設の規模

当センターの他、国内3施設との共同研究であり、合計400例の対象患者を目標。

### 6) 研究資金の種類

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「降圧治療

および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究」(総括研究代表者 河野雄平) 等より支出される。なお、遺伝子多型検査に必要な資材は、共同研究者である理化学研究所林崎良英主任研究員より提供される。

#### 7) CRC 支援の実際

倫理委員会前から支援を行い、同意説明文書の作成補助に関わった。倫理委員会承認後は、スケジュール表などの研究に必要なツールの作成・物品の準備を行った。また、EDC 作成補助を行い、入力ミスのないような意見を言うなどデータマネジメント担当者とも関わった。本研究は当施設のみでの先行研究があり、その担当者と関わることで、その際の問題をふまえ、今回支援する際にはそれらを予防するような工夫を行った。2009 年 1 月から登録を開始し、先行研究参加者とその他に新規で脳血管内科と心臓血管内科からの患者を登録した。同意説明補助を行い、来院時期に応じて食物摂取頻度調査票を配布・説明し、次回来院時に回収・確認する被験者対応を行っている。また、期間内に採血データが得られるように、医師にオーダー依頼をしている。食物摂取頻度調査票は他施設の分と合わせ、業者に解析依頼を行い、栄養摂取量(推測値)の結果を被験者に報告している。適宜、研究者やデータマネジメント担当者とのミーティングを行い、問題点などの対応策・支援方法を検討している。当センターでは目標症例数 200 名に対し、181 名の同意取得を行った。順調に研究が進み、約半数の被験者が研究を終了している。

#### 3. 研究課題名：胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床研究

#### 研究の概要

##### 1) 目的

経胎盤的治療の方法を統一し、その治療方法の胎児頻脈性不整脈に対する有効性及び安全性を評価する。

##### 2) 対象

単胎妊娠 22 週以降 37 周末満のものであり、胎児が頻脈性不整脈(上室性頻拍 shortVA longVA・心房粗動)と診断されたもの。また、その胎児心拍 180 以上が胎児心拍数モニタリング 40 分持続する、あるいは、胎児心エコーの 30 分であるいは 50%以上に頻脈が認められた場合の母体より同意を得てから行う。母体の精神疾患合併、母体の重篤な危険の恐れ(抗不整脈薬の禁忌)、主治医が不適格と判断した症例(生命を脅かす重篤な合併奇形など)の場合は除外。

##### 3) 方法

経胎盤的抗不整脈薬投与を手順に沿って実施する。そして、胎児治療有効性を、治療前後の胎児頻脈の改善を検討評価し、周産期安全性・新生児不整脈の評価(早産率、帝王切開率、入院期間、新生児不整脈の有無、新生児不整脈に対する治療)で行う。また、胎児治療を受けた児の評価(1 歳半、3 歳時の発達評価)も行う。

##### 4) 研究デザイン

他施設共同・単一群・介入試験

##### 5) 参加施設の規模

高度医療申請施設基準を満たす 3 施設 50 症例

##### 6) 研究資金の種類

研究責任者である池田智明の研究費 厚生労働科学研究費補助金、医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究(左合班)」

##### 7) CRC 支援の実際

H21 年 6 月 27 日 研究者より研究についての説明を受ける。プロトコルの内容に基づく同



意説明文書の改善について意見交換しながら行った。診断による複雑な投薬内容およびスケジュール、胎児治療ということで健康な母体への禁忌や慎重投与の薬物を増量して投与すること等 配慮しながら図や表を作成し解りやすく、そして、必要な情報が盛り込まれた説明文書になるように改訂した。12 月高度医療に条件付き承認および院内倫理委員会にも承認され、同意説明文書にも高度医療についての説明を解りやすく制度の内容及び費用負担について説明を加えた。今後の実施に向けての支援についてイメージしながら具体的な動きなどについて検討を開始。現在、病棟スタッフ用の説明文書について作成検討中である。2010 年 6 月をめどにエントリー開始予定。

#### 4. 研究課題名 (Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting vers Everolimus-eluting stent Trial) : RESET

##### 研究の概要

新規承認される薬剤溶出性ステント (DES) である XIENCE V の有効性及び長期安全性を、XIENCE V 承認直前の実地臨床におけるスタンダードケアの DES である CYPHER との前向き無作為化オープンラベル比較試験において評価する。DES を用いた PCI が予定されている患者で、研究参加の同意が得られている患者を対象とし、除外基準を設けない実地臨床でのオールカマートライアルとする

##### 1) 目的

新規承認される薬剤性溶出性ステント (DES) である XIENCE V の有効性及び長期安全性を評価する

##### 2) 対象

DES を用いた PCI が予定されている患者

3) 方法 : XIENCE V 承認直前の実地臨床におけるスタンダードケアの DES である CYPHER との他施設前向き無作為化オープン

ラベル非劣性比較試験であり、特別な選択・除外基準は設けず、薬剤性溶出ステント治療の対象となりえる患者全般を登録する

##### 4) 研究デザイン

多施設前向き無作為化オープンラベル非劣性化比較試験

5) 参加症例数 : 3200 例

6) 研究資金 : Abbott Vascular Japan, Co, Ltd

7) CRC 支援の実際

本研究は患者に PCI 治療を行う際、PCI 手技前、PCI 手技時、PCI 手技後退院前において様々なデータを収集しなければならない。その際 CRF の作製とデータ入力 (PCI フォーム) を行う予定であったため、実施の手順、コーディネート内容の確認のミーティングを開催した。その後 CRF の作製にあたった。

##### 5. 急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究

##### 研究の概要

##### 1) 目的

心原性脳塞栓症の患者さまの自己骨髄単核球を静脈内に投与し、その安全性と有効性を評価する。

##### 2) 対象

- 心原性脳塞栓症と診断されている。
- 年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- NIHSS が 10 点以上である。
- 発症後 10 日以内に骨髄単核球細胞採取が可能と考えられる。
- 来院時に比し、登録時の NIHSS 改善度が 5 点以下である。
- 本人または代諾者から文書による同意が得られている。

以下の場合には除外とする

- CT にて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。

- CTにて、脳内出血、クモ膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる場合
- 開頭減圧術を予定している
- 急性心筋梗塞を併発している。
- 出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。
- 血小板減少症を有する。(発症後の検査で血小板数 $\leq 10$ 万/mm<sup>3</sup>)
- 腎機能障害を合併している。(発症後の検査で血清クレアチニン $\geq 2.0$ mg/dl)
- 治療を要する悪性腫瘍を有する。
- コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある
- 感染性心内膜炎が疑われる。
- HBV, HCV, HIV, HTLV 陽性である。
- 他の臨床試験に参加している。
- 担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる。

### 3) 方法

7日目のNIHSSの結果で対象となったら、各種スクリーニング検査を開始する。除外基準に抵触しなければ実施となる。

手術室で骨髄を24mlまたは50ml骨髄穿刺で採取し、セルプロセッシングセンターにて、単核球成分のみに精製する。(約10mlまたは20mlとなる)これを静脈内投与する。

以後、通常の脳梗塞の治療にのっとり、経過を追って各種検査で安全性・有効性について評価する。

### 4) 研究デザイン

介入研究、単施設

### 5) 対象数

低用量 6例

高用量 6例

### 6) 支援の実際

計画前からかかわったが、他施設でのプロトコル作成であったため、すでにあるものをわかりやすくする作業などから担当した。また、

各種検査の外注に関する調整、物品や実施に関するすべての関連部署の調整、日程調整を担当、CRFの記入や、試験全般の一時的なモニタリングを行っている。また、同意取得に関しては、突然の発症による家族の混乱と、その急性期の段階での説明であること、トランスレーショナルリサーチであることを踏まえて、リサーチナースの同席を決めており、さらに医師の説明後に家族と話す時間を持つことを心がけている。

病棟や関連部署での説明会・勉強会などの啓発活動も行っている。

### 6. コーディネーター勉強会

コーディネーター勉強会を2週間に一度、輪番制で開催している。

これまでの勉強会で取り上げたトピックスは以下のとおりである。

コホート研究について

遺伝子治療について

遺伝子の取り扱いについて

高度医療評価制度について

質問調査について

胎児医療について

臨床研究の倫理指針の整理

臨床試験の保証賠償

再生医療について

臨床研究の倫理について

家族性高コレステロール血症について

それぞれ担当者を決めてパワーポイントを用い、約20分から30分間のプレゼンテーションを行う。(これは病棟や関連部署での研究の勉強会や説明会を行う際の練習も兼ねている)

### D. 考察

以上のように各課題を支援することでそれぞれの管理ツールの作成、スケジュール管理の方法や倫理面などを学んでいる。

しかし、現在、支援している研究の中心は観察研究であり、担当課題の課題数だけではなく、

そのほかの面(倫理面や他部署とのやり取りなど・・・)でも経験が少なく、コーディネーターとして全体を見渡すというところには至っていない。今後は勉強会や多くのデザインの研究を担当してどのような研究の支援の依頼にも対応できるような知識と柔軟さを身につけていく必要があると考える。

【研究協力者(育成対象者)】

臨床研究基盤研究員	古川あけみ
〃	平瀬佳苗
〃	大原博美
〃	魚谷美保子

E. 結論

- ・各研究の支援を行いながらコーディネーターの育成や支援の整備を図った。
- ・各試験を通して、実施に関する知識や技術は身につくつつあるが、支援課題も少ないために、十分な知識が身につけているとはいえない。
- ・今後は勉強会や研修、あるいは実際の支援をとおして、多くの研究デザインに接し、さらなる知識を身につける必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

平瀬佳苗：「自主臨床研究におけるCRCの支援業務の現状と今後のあり方について

～観察研究に対する支援の実際を通して～

第30回日本臨床薬理学会：2009年12月3日

～12月5日パシフィコ横浜

土井香：「トランスレーショナルリサーチにおけるリサーチナースの活動」

第63回国立病院総合医学会：2009年10月23・

24日仙台国際センター／仙台市民会館／せん

だいメディアテーク／東京エレクトロンホー

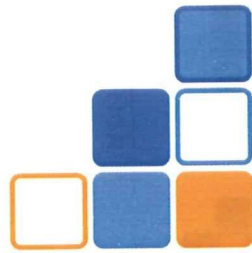
ル宮城（宮城県民会館）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

第63回国立病院総合医学会2009年10月23・24日仙台

## 0-09-1 トランスレーショナルリサーチにおける リサーチナーズの活動



国立循環器病センター  
看護部・臨床研究開発部  
副看護師長/リサーチナーズ  
土井香



## 国立循環器病センター

- 循環器疾患の高度医療と研究を行う
- 病院、研究所、運営局の3セクションで成立
- 研究所・病院合わせて約70課題の自主臨床研究を実施している



## リサーチナーズとは

- ☞ 国立循環器病センターでは、トランスレーショナルリサーチ (TR) を担当する専門の看護師を指す
  - ☞ トランスレーショナルリサーチ (TR) 実施の際に、研究対象者の安全性の保護と円滑で倫理的な試験運営のために活動する
- ※トランスレーショナルリサーチ (TR) とは…  
基礎研究で見出された新規発見を臨床に役立つ応用として翻訳するために、必要で一連の研究を立案・実行する過程



## リサーチナーズの業務全般

1. 臨床研究、主に自主臨床試験、トランスレーショナルリサーチの計画、実施運営に関わる
2. 自主臨床試験 研究相談
3. 看護研究 研究相談
4. 院内研修「看護研究」、「研究における倫理」を担当
5. 臨床研究コーディネーターの育成
6. 院内の臨床研究計画実施に関する体制整備