

(重篤な有害事象への対応)

第11条 重篤な有害事象が発生した場合、申請者は別途定める様式により、総長に報告を行う。

2 総長は、前項の報告を受けた場合には、倫理委員会に研究の継続可否について意見を求めるものとする。

3 第1項における重篤な有害事象とは、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等であって、次に掲げるものをいう。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 後世代における先天性の疾病又は異常
- (4) (1) から (3) に準じて重篤であるもの

(倫理委員会の判定)

第12条 倫理委員会の判定は、出席委員全員の合意を原則とする。ただし、委員長が必要と認める場合は、出席委員の3分の2以上の合意をもって倫理委員会の判定とすることができる。

2 前項の判定は、次の各号に掲げる表示による。

- (1) 承認

付記付き承認は誤字脱字などの修正のみを求めることとする。

- (2) 条件付承認
- (3) 不承認
- (4) 非該当
- (5) 継続審議

3 委員長は、前項第2号の条件を可及的に明確にしなければならない。

4 委員長は、該当修正申請書において第2項第2号の条件が満たされたと判断される場合は、その時点で倫理委員会の判定を第2項第1号に変更することができる。ただし、条件が満たされた記録を残すこととする。

(総長への報告)

第13条 委員長は、倫理委員会終了後審議の内容について、遅滞なく文書をもって総長に報告しなければならない。

(申請者への通知)

第14条 総長は、委員長から前条の報告があった場合には、申請者に通知書(様式2)をもって通知しなければならない。

2 前項の通知に当たっては、審査の判定が第12条第2項第3号から第5号の場合には、その理由を記載しなければならない。

(倫理委員会の審査記録)

第15条 倫理委員会の審査経過概要、研究計画、判定結果等は記録として国際臨床研究センターが保存する。

2 倫理委員会の審査概要は、倫理委員会事務局が作成し、審査概要及び判定結果に併せて

委員名簿及び本規程を公開する。

3 委員長が特に必要と認めた場合は、申請者の同意を得て、研究計画を公開することができるが、公開することによって被験者又はその家族等の人権、研究にかかる独創性又は特許権等の知的財産権の保護に支障が生じる恐れがある部分は非公開とすることができる。

(守秘義務)

第16条 倫理委員会及び倫理小委員会の委員は、審査を行う上で知り得た被験者に関する情報を法令又は裁判所の命令に基づく場合等正当な理由なしに漏らしてはならない。また、委員を退いた後も同様とする。

(臨床研究認定証)

第17条 総長は、臨床研究実施に必要な知見を有する者を認定し、臨床研究認定証を発行する。

2 当センターの研究代表者及び協力者は、前項の臨床研究認定証を取得していなければならない。

3 第1項に規定する臨床研究認定証の発行には、次に掲げる要件のいずれかを満たしていることを必要とする。

(1) 国際臨床研究センターが主催する臨床研究認定対象講習会を1年度内に2回以上受講した者

(2) 国際臨床研究センターが主催する臨床研究認定対象講習会を1回受講し、かつ同年度内にICRwebが提供する臨床研究入門初級コースを修了した者

(3) 国際臨床研究センターの講習会と同等であると倫理委員会が認めた、他の団体が主催する臨床研究に関する講習会の受講修了証を取得した者

4 臨床研究認定証の発行は年度当初に行い、認定証の有効期間は認定された日から2年間とする。

5 認定証を更新するためには、有効期間内に国際臨床研究センターが主催する臨床研究認定対象講習会を1回以上受講する必要がある。

(倫理委員の資質向上)

第18条 総長は、倫理審査の信頼性向上を図るため、倫理委員の資質向上に必要な措置を講ずる。

(調査等への協力)

第19条 総長は、厚生労働大臣等が行う臨床研究に係る調査に協力する。

2 総長は、倫理委員会の委員名簿、開催状況その他必要とされる事項を、毎年一回厚生労働大臣等に報告する。

(庶務)

第20条 倫理委員会の庶務は、国際臨床研究センター臨床研究支援部臨床研究支援室において行う。

(雑則)

第21条 総長は、この規程に定める他、この規程の実施に当たって必要な事項は、倫理委員会の意見を聞いて別に定めることができる。

2 第9条第1項第1号の軽微な変更とは研究の意義、目的、構成（以下、研究概要）の実質的な変更を伴うことなく、なおかつ、個々の研究被験者への不利益を増大させない変更をいう。

具体的には、次の各号に定める事項に該当する事由をいう。

- (1) 役割が明確な共同研究施設の追加、変更
- (2) 研究期間の延長
- (3) 妥当な理由のある被験者及び試料等の数の追加
- (4) 共同研究者の追加、変更

3 第1条でいう医療行為とは看護ケア、介護ケアを含むものであり、研究以外の医療に係る臨床倫理的課題は当倫理委員会で扱うものとする。

附 則

この規程は、平成12年11月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成13年4月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成19年7月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成20年4月1日から施行する。

附 則

この規定は、平成21年4月1日から施行する。

附 則

この規定は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成23年2月24日から施行する。ただし、第17条第2項の規定は、平成24年4月1日から施行する。

独立行政法人国立国際医療研究センターにおける臨床研究に係る標準業務手順書（案）

第1章 目的と適用範囲

（目的と適用範囲）

第1条 本手順書は、独立行政法人国立国際医療研究センター（以下、「センター」という。）における臨床研究の実施にあたり、ヘルシンキ宣言及び関連する法律、政令、省令、告示並びに国内の倫理指針等の趣旨に沿って科学的正当性及び倫理的妥当性が図られることを目的に、必要な手続きと運営に関する手順を定めるものである。

2 本手順書は、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、その他の臨床研究に係る倫理指針等に基づいて行われる臨床研究（独立行政法人国立国際医療研究センター受託研究取扱規程に係るものを除く）に対して適用する。

第2章 総長の業務

（臨床研究計画の審査）

第2条 総長は、臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について、当該臨床研究に基づく倫理指針等により、次に掲げる委員会のうちから適切なものに審査を行わせるものとする。

- （1）独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会
- （2）独立行政法人国立国際医療研究センター遺伝子解析研究に係る倫理委員会
- （3）独立行政法人国立国際医療研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会
- （4）独立行政法人国立国際医療研究センターヒトES細胞研究倫理審査委員会

（研究の申請等）

第3条 総長は、原則として予め年度始めに決めた日程に従って、審査を申請しようとする者（以下、「申請者」という。）より、独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会申請書（様式1）（以下、「申請書」という。）に下記書類を添付し提出させるものとする。

- （1）研究実施計画書
- （2）説明文書・同意文書（当該研究において必要とされる場合）
- （3）多施設共同研究で主研究者が他施設所属の場合、主研究者の所属施設における倫理審査内容と結果を示す書類
- （4）調査票（当該研究において必要とされる場合）
- （5）独立行政法人国立国際医療研究センターにおける臨床研究に係る利益相反自己申告書（以下、「利益相反自己申告書」という。）（当該研究に携わるセンター所属職員全員分）
- （6）その他委員会が必要と認める資料

2 申請書類の提出部数は、予備審査用（初回申請）に1部、本審査用（改訂提出）に1部とする。ただし、添付書類が製本された「冊子」である場合は、予備審査用に10部、本審査用に25部を提出する。また、利益相反自己申告書は、予備審査時から変更がなけ

れば本審査時の再添付は不要とする。

3 申請者は、原則として研究責任者とする。ただし、委員会が認める場合にあっては、センターの当該研究協力者が申請者となることができる。

(研究実施の了承等)

第4条 総長は、申請者に対して研究の実施を了承する前に、申請書及び添付書類を委員会に提出し、研究の実施について委員会の意見を求めるものとする。

2 総長は、委員会が研究の実施を承認する判定を下し、又は申請書及び添付書類並びにその他の手順について何らかの修正を条件に研究の実施を承認する判定を下し、文書により報告してきた場合は、これに基づく総長の指示及び決定を、申請者に独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会審査判定通知書(様式2)(以下、「判定通知書」という。)をもって通知するものとする。

3 総長は、委員会が、修正を条件に臨床研究の実施を承認し、その点につき申請者が申請書等を修正した場合には、修正後の申請書等を提出させるものとする。また、それらを委員会に提出し、委員会は修正事項の確認を行う。委員会が修正事項の確認を行い、条件が満たされたと判断して判定を承認へと変更し、総長へ文書により報告してきた場合、総長は、研究の実施を承認とする旨を、申請者にあらたな判定通知書をもって通知するものとする。

4 総長は、委員会が研究の実施を不承認とする判定を下し、その旨を報告してきた場合は、研究の実施を了承することはできない。総長は、研究の実施を不承認とする旨の総長の決定を、申請者に判定通知書をもって通知するものとする。

(研究の継続)

第5条 総長は、実施中の研究において少なくとも年1回、申請者に対し承認された臨床研究の実施状況を調査し、調査結果を倫理委員会に報告し、継続可否について意見を求めるものとする。

2 前項に定める調査事項は、研究継続の有無、被験者登録数を含む進捗状況及び重篤な有害事象及び不具合等の発生状況とする。

3 総長は、委員会の継続審査結果に基づく総長の指示及び決定を、申請者に判定通知書をもって通知するものとする。修正を条件に継続を承認する場合には、第4条第3項に準じるものとする。

4 総長は、実施中の研究の継続審査等において、委員会が研究の継続を不承認とする判定を下し、その旨を報告してきた場合は、研究の継続を了承することはできない。総長は、研究の継続を不承認とする旨の総長の決定を、申請者に判定通知書をもって通知するものとする。

(研究実施計画書の変更)

第6条 総長は、研究実施期間中に、委員会の審査対象となる文書が追加、更新又は改訂

された場合は、申請者より、申請書にそれらの変更点を明記の上、当該文書及び当該研究に係る前回の判定通知書の写を添付して再申請させるものとする。

2 総長は、申請者より、前項に係る再申請があった場合には、研究の継続の可否について委員会の意見を求めるものとする。

3 総長は、委員会の審査結果に基づく総長の指示及び決定を、第5条第3項及び第4項に準じて、申請者に判定通知書をもって通知するものとする。

(重篤な有害事象の発生)

第7条 総長は、申請者から研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生について、「重篤な有害事象等に関する報告書」(様式3)により通知があった場合は、速やかに必要な対応を行うとともに、研究の継続の可否について、委員会の意見を求める。総長は、委員会の審査結果に基づく総長の指示及び決定を、申請者に判定通知書をもって通知するものとする。

2 総長は、当該研究が他の研究機関と共同して行われている場合には、当該有害事象及び不具合等について、共同研究機関への周知等を行うものとする。

3 総長は、介入を伴う研究であって、侵襲性を有するものにおいて、研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、当院における対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣又はその委託を受けた者(以下「厚生労働大臣等」という。)に逐次報告しなければならない。

3 本手順書における重篤な有害事象及び不具合とは、当該研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等であって、次に掲げるものをいう。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 後世代における先天性の疾病又は異常
- (4) (1) から (3) に準じて重篤であるもの

(重大な安全性に関する情報の入手)

第8条 総長は、申請者から他研究機関で発生した重篤な有害事象等、被験者の安全に影響を及ぼす可能性のある重大な情報について、「重篤な有害事象等に関する報告書」(様式3)により報告があった場合は、研究の継続の可否について、委員会の意見を求める。総長は、委員会の審査結果に基づく総長の指示及び決定を、申請者に判定通知書をもって通知するものとする。

(研究の中止、中断及び終了)

第9条 総長は、申請者が研究を終了(中止又は中断を含む)した場合には、その旨を「臨床研究終了(中止・中断)報告書」(様式4)により報告させるものとする。

(個人情報の保護)

第10条 総長は、研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるように必要な措置を講じるものとする。

2 総長は、個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的の安全管理措置を講じるものとする。また、総長は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的の安全管理措置を講じるものとする。

3 総長は、苦情・問い合わせ等に適切かつ迅速に対応するため、苦情・問い合わせ等を受け付けるための窓口の設置や苦情・問い合わせ等の対応の手順を定めるなど被験者等からの苦情・問い合わせ等に対応するために必要な体制の整備に努めるものとする。

4 総長は、保有する個人情報の利用目的の通知又は保有する個人情報の開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができるものとする。また、その場合には実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その手数料の額を定めるものとする。

(厚生労働大臣等の調査への協力)

第11条 総長は、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力するものとする。

(厚生労働大臣等への報告)

第12条 総長は、センターにおいて実施している又は過去に実施された研究について、遵守すべき倫理指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに委員会の意見を聴き、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果を厚生労働大臣等に報告し、公表するものとする。

(自己点検)

第13条 総長は、必要に応じ、当院において実施される研究が遵守すべき倫理指針及び本手順書に適合しているか否かについて、自ら点検及び評価を行うものとする。なお、自己点検のためのチェックシート等は別途定めるものとする。

第3章 倫理委員会

(倫理委員会及び倫理委員会事務局の設置)

第14条 総長は、臨床研究を行うことの適否その他の臨床研究に関する調査審議を行わせるため、次に掲げる倫理委員会をセンターに設置する。

- (1) 独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会
- (2) 独立行政法人国立国際医療研究センター遺伝子解析研究に係る倫理委員会
- (3) 独立行政法人国立国際医療研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会
- (4) 独立行政法人国立国際医療研究センターヒトES細胞研究倫理審査委員会

2 総長は、倫理委員会を円滑に運用するため、倫理委員会の下に「倫理審査小委員会」

(以下、「倫理小委員会」という。)を置く。倫理小委員会は病院、国府台病院、看護大学校それぞれに設置する。また、試料等を利用する研究の為の倫理小委員会として、研究所に検体利用委員会を置く。倫理小委員会は、研究計画について専門的立場から予備的審査を行い、その結果を倫理委員会において説明する。

3 総長は、自らが設置した倫理委員会又は倫理小委員会の委員となることはできない。

4 総長は、倫理委員会の庶務として、国際臨床研究センター臨床研究支援部臨床研究支援室に倫理委員会事務局を置く。倫理委員会事務局は、総長の指示により、次の業務を行うものとする。

- (1) 倫理委員会の委員の指名に関する業務（委員名簿の作成を含む。）
- (2) 申請者に対する必要書類の交付と倫理審査申請手続きの説明
- (3) 申請書及び添付書類の受付
- (4) 倫理委員会の開催準備
- (5) 倫理委員会の審査等に関する記録の作成
- (6) 判定通知書の作成と申請者への交付
- (7) 臨床研究の手続きに関する手順書、倫理委員会委員名簿及び会議の記録の概要の公表
- (8) その他臨床研究に関する業務の円滑化を図るために必要な事務及び支援

(厚生労働大臣等への報告)

第15条 総長は、委員会の委員名簿、開催状況その他必要な事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告するものとする。

第4章 研究責任者等の業務

(研究責任者等の要件)

第16条 申請者を含む研究責任者及び研究協力者は、以下の要件を満たさなくてはならない。

(1) 申請者は、教育・訓練及び経験によって、臨床研究を適正に実施しうることを証明する最新の臨床研究認定証を倫理委員会に対し提示するものとする。

(2) 申請者は、臨床研究実施計画書の内容及び研究で計画されている介入についての最新の知見や適切な介入方法に十分精通していなければならない。

(3) 申請者を含む研究責任者及び研究協力者は、倫理指針及び国内関連法令を熟知し、これを遵守しなければならない。

(4) 申請者を含む研究責任者及び分担者は、第11条による厚生労働大臣等の調査へ協力しなければならない。

(5) 申請者は、研究計画書に記載する研究期間内に必要数の適格な被験者又は試料等を集めることが可能であることを過去の実績等により示すことができなければならない。

(6) 申請者は、業務の一部を研究協力者に分担させる場合には、研究協力者の所属及び氏名を申請書に記載しなければならない。

(7) 申請者は、研究協力者等に、研究計画及び各人の業務について十分な情報を与え、指導及び監督しなければならない。

(研究責任者の責務)

第17条 研究責任者は、センターにおける当該研究の代表者であり次の事項を行う。

(1) 研究の被験者の選択・除外基準の設定及び研究を実施する際の個々の被験者の選定に当たっては、人権保護の観点から及び研究の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任者等との依存関係、他の研究への参加の有無等を考慮し、研究に参加を求めることの適否を慎重に検討すること。

(2) 同意能力を欠く者については、当該研究の目的上、被験者とすることがやむを得ない場合を除き、原則として被験者とししないこと。

(3) 社会的に弱い立場にある者を被験者とする場合には、特に慎重な配慮を払わなくてはならないこと。

(4) 被験者から研究の参加に関する同意を得るために用いる説明文書・同意文書が必要とされる場合には、申請をする前に作成しておくこと。

(5) 研究の実施に先立ち、総長に対し申請者を介し（自らが申請者となる場合を含む）、申請書を提出すること。

(6) 研究実施前及び研究期間を通じて、倫理委員会の審査の対象となる文書追加、更新又は改訂された場合は、速やかに再申請すること。

(7) 倫理委員会が臨床研究の実施又は継続を承認し、又は何らかの修正を条件に臨床研究の実施又は継続を承認し、これに基づく総長の指示及び決定が判定通知書で通知された後に、その指示及び決定に従って臨床研究を開始又は継続すること。その前に被験者を臨床研究に参加させてはならない。なお、何らかの修正を条件に臨床研究の実施を承認され、その点につき申請書等を修正した場合には、修正後の申請書等を速やかに総長に提出すること。

(8) 倫理委員会が実施中の研究に関して承認した事項を取消し（中止又は中断を含む）、これに基づく総長の指示及び決定が判定通知書で通知された場合には、その指示及び決定に従うこと。

(9) 実施中の研究について、総長の調査に応じて少なくとも年1回、当該研究の実施状況を報告すること。

(10) 研究実施中に研究と関連した予測できない重篤な有害事象が発生した場合は、速やかに総長に「重篤な有害事象等に関する報告書」（様式3）により報告するとともに、臨床研究の継続の可否について総長の指示を受けること。尚、医療事故レベル3以上に相当する有害事象の場合は同時に医療安全推進委員会に届け出ること。

(11) 研究が終了した場合には、速やかに総長に「臨床研究終了（中止・中断）報告書」（様式4）により報告すること。

(12) 臨床研究が何らかの理由で中止又は中断された場合には、速やかに総長に「臨床研究終了（中止・中断）報告書」（様式4）により報告するとともに、臨床研究の継続の可否

について総長の指示を受けること。また、被験者に速やかにその旨を伝達するとともに、被験者に対する適切な治療、事後処理、その他必要な措置を講じること。

(13) 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）を実施する場合には、あらかじめ、研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておくこと。

(14) 研究協力者等に、研究実施計画書及び各人の業務について十分な情報を与え、指導及び監督すること。

(15) 介入を伴う研究であって、侵襲性を有するものを実施する場合には、委員会が研究の実施を承認後、第1例目の研究開始時までには、登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベース（国立大学附属病総長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。）に当該研究に係る臨床研究計画を登録すること。ただし、知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、委員会が承認し、総長が許可した登録内容については、この限りではない。

(16) 研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるように必要な措置を講じること。

（被験者の同意の取得）

第18条 研究責任者又は研究協力者は、遵守する倫理指針に定められたとおりの手続き、方法により、研究の目的、方法、研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険、参加に同意しない場合や同意を撤回した場合においても何ら不利益を受けることがないこと等、必要とされる事項について十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を取得しなければならない。

2 文書により同意を得る場合、同意文書には、説明を行った研究責任者又は研究協力者並びに被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入するものとする。

3 研究責任者又は研究協力者は、被験者が臨床研究に参加する前に、前項の規定に従って記名捺印又は署名と日付が記入された同意文書の写を被験者に渡さなければならない。また、被験者が臨床研究に参加している間に、説明文書が改訂された場合は、その都度新たに第1項及び第2項に従って同意を取得し、記名捺印又は署名と日付を記入した同意文書の写及び説明文書を被験者に渡さなければならない。

4 研究責任者又は研究協力者は、臨床研究への参加又は臨床研究への参加の継続に関し、被験者に強制したり又は不当な影響を及ぼしてはならない。

5 説明文書及び説明に関して口頭で提供される情報には、被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は研究責任者、研究協力者若しくはセンターの法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれてはならない。

6 口頭及び文書による説明には、被験者が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉が用いられていなければならない。

7 研究責任者又は研究協力者は、同意を得る前に、被験者が質問をする機会と、研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。その際、研究責任者

又は研究協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するよう答えなければならない。

8 被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任者は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、予め倫理委員会の承認を得なければならない。また、研究責任者又は研究協力者は、すでに研究に参加している被験者に対しても当該情報を速やかに伝え、研究に継続して参加するか否かについて、被験者から自由意思による同意を得なければならない。

9 被験者が経済上又は医学上の理由等により不利な立場にある場合には、特に当該被験者の自由意思の確保に十分配慮しなければならない。

10 未成年その他の同意能力がないとみられる被験者が研究への参加についての決定を理解できる場合には、適切な代諾者から同意を得るとともに、当該被験者の理解を得るよう努めなければならない。

第5章 記録の保存

(記録の保存責任者)

第19条 総長は、センターにおいて保存すべき臨床研究に係る文書又は記録（以下「臨床研究に係る文書等」という。）の保存責任者を指名するものとする。

2 文書・記録ごとに定める保存責任者は次のとおりとする。

(1) 診療録、検査データ等：病院又は国府台病院における診療録等保存責任者

(2) 倫理委員会における審査記録：臨床研究支援室

(3) 連結可能匿名化を採用する臨床試験における対応表：企画戦略室長

(4) 研究実施計画書、判定通知書、被験者から取得した同意文書等：研究責任者

3 総長及び臨床研究の記録の保存責任者は、センターにおいて保存すべき研究に係る文書等が第20条に定める期間中に紛失又は廃棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるよう措置を講じるものとする。

(記録の保存期間)

第20条 総長は、センターにおいて保存すべき臨床研究に係る文書等を、当該研究の中止又は終了後3年が経過した日までの間保存するものとする。但し被験者保護などの観点より、これよりも長期間の保存を必要とする場合には、この限りではない。

附則

この手順書は平成23年 2月24日から施行する。

データ解析部門の整備に関わる研究(治験中核病院での CDISC 導入に関する検討)

分担研究者 石塚直樹 国立国際医療研究センター 医学統計研究室長

研究要旨

治験中核病院では、治験の効率的実施のために治験の IT 化が求められている。CDISC 標準に基づいたデータ収集を行えば、規制当局へ標準化されたデータが提出され、また病院電子カルテシステムなどからのデータの収集が容易となる。CDISC の導入の可能性について検討した。国立循環器病研究センターと国際医療研究センター(NCGM)との二つの中核病院の協力体制を構築し、これに日本製薬工業協会からの協力も得て CDISC について検討することを計画した。今年度の目標として、次を考慮した。1) NCGM だけではなく、国立循環器病研究センター、製薬協も含めた協力体制を構築する。2) NCGM の電子カルテで SS-MIX をアクティブ化する。3) 横山班(国立循環器病研究センター研究)を題材に RFD(Retrieval Form for Data capture)を試作して費用と工数を知る。平成 23 年 1 月 29 日に国立循環器病センター内で日本製薬工業協会も含めた検討会を実施し、今後の方向性について検討し、それぞれの取り組みについて意見交換を行った。

A. 研究目的

治験中核病院では、治験の効率的実施のために治験の IT 化が求められている。新たな治験活性化 5 年計画でも、治験に係る情報の電子的な収集・集積が容易になるよう、関連システムの標準化がなされることが、一つの目標とされている。

CDISC は米国 FDA でも標準的なデータ形式とされている。CDISC 標準に基づいたデータ収集を行えば、規制当局へ標準化されたデータが提出される。また病院電子カルテシステムなどからのデータの収集が容易となる可能性がある。

このような CDISC の導入の可能性について検討する。

B. 研究方法

従来から国立循環器病研究センターの研究において、データセンターの役割を JCRAC が担ってきた。このような研究は多施設共同研究であり、EDC を用いている。国立循環器病研究センターと国際医療研究センター(NCGM)との二つの中核病院の協同作業体制を構築し、これに日本製薬工業協会からの協力も得て CDISC について検討することを計画した。

最終的なゴールとして考慮したのは以下である。

1) 医療施設が製薬企業から CDISC を用いる治験を依頼された際に、費用と治験開始までに必要な日数が回答できる。

2) 製薬企業は治験を実施する際に、CDISC を組み込むために必要なコストと開発日数を見積もることができる。

そして今年度の目標として、以下を考慮した。

- 1) NCGM だけではなく、国立循環器病研究センター、日本製薬工業協会も含めた協力体制を構築する。
- 2) NCGM の電子カルテで SS-MIX をアクティブ化する。
- 3) 横山班(国立循環器病研究センター研究)を題材に RFD(Retrieval Form for Data capture)を試作して費用と工数を知る。

C. 結果

平成 23 年 1 月 29 日に国立循環器病センター内で日本製薬工業協会も含めた検討会を実施し、今後の方向性について検討した(添付資料)。それぞれの取り組みについて意見交換を行った。

NCGM では平成 22 年 7 月より新たな病院情報システムが開始されている。SS-MIX の開始が予定されているが、進捗は他の病院情報システムの修正状況に依存している。SS-MIX が開始になれば RFD を試作し、電子的なデータの取り込みが可能かを検討できる。

D. 考察および結論

本年度は共同研究の体制を構築した。CDISC を利用した病院情報システムからの直接のデータ取得ができれば、データ入力や SDV の負担を大きく軽減できる。今後の継続的な検討が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

臨床治験の実績向上に関する研究

分担研究者 川崎 敏克 治験主任

菊池 嘉 治験管理室長

研究要旨 当センターにおける治験の実績向上のための方策を検討・実施した。具体的には、前年度と同様に大規模治験ネットワークより紹介された治験への積極的な参加を担当診療科医師に促した。また、臨床研究医を対象としたコアカリキュラムにおいて治験に関する講義を実施するなどした。さらに、平成 22 年度から独立行政法人への移行に伴い、契約形態の見直し等を行い、治験等依頼者に対しては説明会を開催して周知を図った。

A. 研究目的

当センターにおける治験の実績向上のための方策を検討・実施する。

治験等受託研究取扱いに関する説明会を開催する。上記3の契約形態の説明や当治験管理室の現況報告も行き、依頼者へのアピールとする。

B. 研究方法

1. 大規模治験ネットワークより紹介された治験への積極的な参加

大規模治験ネットワーク(社団法人日本医師会治験促進センター)より紹介された治験を担当診療科へ案内するとともに積極的な参加希望提出を促す。

2. 臨床研究医を対象とした治験に関する講義

若手医師に治験に関する講義を行い、治験を理解し興味を持ってもらう。

3. 独立行政法人移行に伴う契約形態見直し

平成 22 年度から独立行政法人への移行に伴い、治験等依頼者が依頼しやすくなるよう契約形態の見直し等を行う。

4. 治験等依頼者を対象とした説明会の開催
治験等依頼者を対象に、当センターにおける

C. 研究結果

1. 大規模治験ネットワークより紹介された治験への積極的な参加

今年度で大規模治験ネットワークより紹介された治験について、当院で実施困難と想定されたものを除き、約半数に参加希望を提出した。その結果、3 件の依頼を受け実施中である(平成 23 年 2 月 28 日現在)。また、予備調査にも積極的に回答した。

2. 臨床研究医を対象とした治験に関する講義

臨床研究医を対象としたコアカリキュラムにおいて、平成 22 年 8 月 2 日(月)と同 12 月 1 日(水)の 2 回、治験に関する講義を実施した。治験に携わったことがない若手医師が多数聴講している。

3. 独立行政法人移行に伴う契約形態見直し
平成 22 年度から独立行政法人への移行に伴い、契約形態を、単年度契約かつ全額前納であったものから、複数年契約、契約時初期費用及び出来高による請求制度とし、算定要領を公表した。治験等依頼者に対しては、下記4の説明会を開催し、周知を図った。

4. 治験等依頼者を対象とした説明会の開催
・平成 23 年 2 月 4 日(金)

製薬企業(治験等依頼者)を対象とした治験等受託研究取扱いに関する説明会を開催した。

特別講演:「治験事務局業務 -IT を駆使した臨床試験の効率化-」

講師:氏原 淳

(北里大学北里研究所病院 臨床試験部)

参加者:約 80 名

D. 考察

大規模治験ネットワークより紹介された治験件数は少ないながら、3 件の受託契約締結に至った。一度受託した依頼者から別の治験を直接依頼されるケースが増えてきており、今後も積極的に参加希望を提出し、予備調査にも回答することにより、治験依頼者にアピールして行きたい。

臨床研究医に対する治験講義では、これまで直接治験に携わっていなかった若手医師が、治験の基礎知識を得る機会として有用であったと考える。

今年度から契約形態を変更したことにより、治験の新規受託件数は前年度 10 件であったところ今年度 14 件へと着実に増加した。国際共同治験の受託件数も今年度は 6 件あり、年々増加してきている。実施率は 70~80%で推移している。治験申請から症例登録(First

patient in;FPI)までの期間は平均 110 日であり、今後も更なる短縮に努める。また、治験事務に関する窓口は治験管理室に一元化したところであるが、今後とも手続きの簡素化を図りたい。(以上、平成 23 年 2 月 28 日現在)

E. 結論

当院における治験の実績向上のため、各種の方策を検討・実施した。平成 22 年度に独立行政法人に移行したこともあり、新たな視点を持って、柔軟な対応を心掛け、今後とも実績向上のための方策を検討・実施する必要がある。

F.健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1.論文発表 なし 2.学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得 なし 2.実用新案登録 なし
3.その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Niikura R, Nagata N, Yamada A, Shimbo T, Uemura N.	Recurrence of colonic diverticular bleeding and associated risk factors.	Colorectal Dis	号		In press
Nagata N, Kobayakawa M, Shimbo T, Hoshimoto K, Yada T, Gotoda T, Akiyama J, Oka S, Uemura N.	Diagnostic value of antigenemia assay for cytomegalovirus gastrointestinal disease in immunocompromised patients.	World J Gastroenterol.	17(9)	1185-91	2011
Goto M, Yamamoto-Honda R, Shimbo T, Goto A, Terauchi Y, Kanazawa Y, Noda M.	Correlation between baseline serum 1,5-anhydroglucitol levels and 2-hour post-challenge glucose levels during oral glucose tolerance tests.	Endocr J.	58(1)	13-7	2011
Katagiri D, Hagiwara S, Minami E, Katsuma A, Masumoto S, Hoshino T, Inoue T, Shibata M, Tada M, Nakamura T, Shimbo T, Hinoshita F.	Factors associated with recovery of renal function in patients with multiple myeloma who were treated with hemodialysis.	Nephron Clin Pract.	117(1)	c28-32.	2011
Takeuchi F, Kato N et al.	Evaluation of pharmacogenetic algorithm for warfarin dose requirements in Japanese patients.	Circ J.	74	977-82	2010

Takeuchi F, Kato N et al.	Association of obesity susceptibility genetic variants with type 2 diabetes in the				In press
Ohara-Imaizumi M, Kato N et al.	Deletion of CDKAL1 affects mitochondrial ATP generation and first-phase insulin exocytosis.	PLoS ONE	5(12)	e15553	2010
木村 昭夫	我が国における鈍的外傷患者の生存予測ロジスティック回帰式の検討 第2報	日外傷会誌	24	321-326	2010
Nakahara S, Ichikawa M, Kimura A	Simplified Alternative to the TRISS Method for Resource-Constrained Settings	World J Surg	35	512-519	2011
Hagiwara A, Kimura A, et al	Hemodynamic reactions in patients with hemorrhagic shock from blunt trauma after initial fluid therapy	J Trauma	69	1161-1168	2010

Diagnostic value of antigenemia assay for cytomegalovirus gastrointestinal disease in immunocompromised patients

Naoyoshi Nagata, Masao Kobayakawa, Takuro Shimbo, Kazufusa Hoshimoto, Tomoyuki Yada, Takuji Gotoda, Junichi Akiyama, Shinichi Oka, Naomi Uemura

Naoyoshi Nagata, Masao Kobayakawa, Takuji Gotoda, Junichi Akiyama, Department of Gastroenterology and Hepatology, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjyuku-ku, Tokyo, 162-8655, Japan

Takuro Shimbo, Department of Clinical Research and Informatics International Clinical Research Center Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjyuku-ku, Tokyo, 162-8655, Japan

Kazufusa Hoshimoto, Department of Clinical Laboratory Pathological Division, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjyuku-ku, Tokyo, 162-8655, Japan

Tomoyuki Yada, Naomi Uemura, Department of Gastroenterology and Hepatology, National Center for Global Health and Medicine, Kohnodai Hospital, 1-7-1 Kohnodai, Ichikawa city, Chiba, 272-8516, Japan

Shinichi Oka, Division of Aids Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjyuku-ku, Tokyo, 162-8655, Japan

Author contributions: Nagata N participated in the design of the study, data acquisition and interpretation, performed endoscopy, and wrote the manuscript; Kobayakawa M participated in the design of the study and performed endoscopy; Shimbo T participated in the design of the study and contributed to evaluation for statistical analysis; Hoshimoto K made the pathological diagnosis and contributed to the writing of the manuscript; Yada T and Akiyama J performed endoscopy and contributed to the writing of the manuscript; Gotoda T, Oka S and Uemura N contributed to the writing of the manuscript; all authors read and approved the submitted version of the manuscript.

Correspondence to: Naoyoshi Nagata, MD, Department of Gastroenterology and Hepatology, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjyuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan. nnagata_ncgm@yahoo.co.jp

Telephone: +81-3-32027181 Fax: +81-3-32071038

Received: October 13, 2010 Revised: January 5, 2011

Accepted: January 12, 2011

Published online: March 7, 2011

(CMV) antigenemia assay for the diagnosis of CMV gastrointestinal disease (GID).

METHODS: One hundred and thirty immunocompromised patients were enrolled in this study. Patients with a history of anti-CMV treatment and who had not undergone examination using the antigenemia assay were excluded. CMV-GID was defined as the detection of large cells with intranuclear inclusions alone or associated with granular cytoplasmic inclusions by biopsy. Biopsy sections were stained with hematoxylin and eosin and immunohistochemically stained with anti-CMV. We evaluated the association between CMV-GID and patient characteristics (symptoms, underlying disease, medication, leukocyte counts, and antigenemia assay). All patients were checked with an human immunodeficiency virus (HIV) antibody test before endoscopic examination. White blood cell (WBC) counts were obtained from medical records within 1 wk of endoscopy. Leukopenia was defined as a total WBC count < 5000 cells/mm³. For HIV patients, we also checked CD4+ counts from medical records.

RESULTS: A total of 99 patients were retrospectively selected for analysis. Of the immunocompromised patients, 19 had malignant disease, 18 had autoimmune disease, 19 had disorders of biochemical homeostasis, three had undergone transplantation, and 45 had HIV infection. A total of 50 patients had received immunosuppressive therapy. No patients had inflammatory bowel disease. Fifty-five patients were diagnosed as having CMV-GID. Univariate analysis indicated an association between HIV infection, leukopenia, and positive antigenemia and CMV-GID ($P < 0.05$). Multivariate analysis using logistic regression revealed that HIV infection and positive antigenemia were the only independent factors related to CMV-GID ($P < 0.01$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of antigenemia for CMV-GID were 65.4%, 93.6%, 91.9%, and 71.0%, respectively. In a subgroup analy-

Abstract

AIM: To investigate the utility of the cytomegalovirus

sis, patients with leukopenia displayed low sensitivity and high specificity. Minimal differences in accuracy were seen among patients with or without leukopenia. HIV-infected patients displayed low sensitivity and high specificity. Accuracy barely differed between HIV-positive and -negative patients. In HIV-infected patients, CD4 count < 50 cells/ μ L resulted in low sensitivity and high specificity. Differences in accuracy among patients were minor, regardless of CD4 count. In patients who had undergone both quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) and antigenemia assay, real-time PCR was slightly more accurate in terms of sensitivity than the antigenemia assay; however, this difference was not statistically significant ($P = 0.312$).

CONCLUSION: If the antigenemia test is positive, endoscopic lesions are acceptable for the diagnosis of CMV-GID without biopsy. The accuracy is not affected by HIV infection and leukopenia. Either PCR or the antigenemia assay are valid.

© 2011 Baishideng. All rights reserved.

Key words: Cytomegalovirus; Gastrointestinal disease; Antigenemia assay; Real-time polymerase chain reaction; Human immunodeficiency virus infection

Peer reviewer: Beata Jolanta Jabłońska, MD, PhD, Department of Digestive Tract Surgery, University Hospital of Medical University of Silesia, Medyków 14 St. 40-752 Katowice, Poland

Nagata N, Kobayakawa M, Shimbo T, Hoshimoto K, Yada T, Gotoda T, Akiyama J, Oka S, Uemura N. Diagnostic value of antigenemia assay for cytomegalovirus gastrointestinal disease in immunocompromised patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17(9): 1185-1191 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i9/1185.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i9.1185>

INTRODUCTION

As the number of patients with immune deficiency has been increasing dramatically in recent years, the number of patients with cytomegalovirus (CMV) disease has also been increasing. CMV gastrointestinal disease (CMV-GID) frequently occurs in immunocompromised patients, particularly among those with human immunodeficiency virus (HIV) infection, transplantation, autoimmune diseases, or secondary immunodeficiency^[1-6]. CMV-GID has also been described following the use of steroids, immunosuppressants, or cancer chemotherapy^[1,2]. In immunocompromised patients, CMV-GID in the absence of therapy is a major cause of morbidity and mortality due to events such as massive bleeding or perforation. Therefore, diagnosis at an early stage is essential^[1,2,9-12]. However, diagnosis of this infection is difficult because of wide variations in symptoms and endoscopic features depending on the infected organs^[1,2].

Although the utility of various diagnostic tests for

CMV-GID has been reported, the best approach is to conform the presence of CMV by histological analysis, including immunological staining by endoscopy^[1-3,5,13,14]. Endoscopic examination is generally tolerated, but tissue biopsy can possibly lead to hemorrhage or perforation after endoscopic examination^[10,11,15]. Endoscopists therefore hesitate to perform biopsy when deep, large, and bleeding ulcerous lesions are encountered. Patients receiving anti-thrombotic drugs or with thrombocytopenia also require careful consideration before biopsy.

On many occasions in recent years, noninvasive methods such as the CMV blood antigenemia assay have been applied instead of biopsy to avoid adverse effects^[3,16-22]. However, few reports have examined the diagnostic value of the CMV antigenemia assay for CMV-GID, and the clinical utility of this method in immunodeficiency remains unclear^[3,20-22]. Moreover, the CMV antigenemia assay requires sufficient granulocytes, and leukopenia and low CD4+ counts in patients with HIV infection could thus be expected to influence assay accuracy^[3]. However, no reports have yet clarified this issue.

The aims of this study were to clarify the utility of the CMV antigenemia assay for diagnosing suspected CMV-GID, and to evaluate the accuracy of this assay under different clinical settings.

MATERIALS AND METHODS

Patient selection

One hundred and thirty immunocompromised patients with endoscopic findings who had undergone biopsy were enrolled in this study at the National Center for Global Health and Medicine (NCGM) from January 2002 to September 2009. Patients with a history of treatment with anti-CMV therapy were excluded, as were cases not examined using the CMV antigenemia assay test within 1 wk of endoscopy. Written informed consent was obtained from all patients prior to endoscopy and biopsy. All study protocols were approved by the ethics committee of NCGM.

Immunocompromised patients

Immunocompromised patients are associated with secondary immune deficiency, particularly HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation, autoimmune diseases, malignancy, disorders of biochemical homeostasis, and use of steroids, immunosuppressants, or cancer chemotherapy.

Underlying autoimmune diseases included Rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, Still's disease, Behcet's disease, Polymyositis, and Dermatomyositis. Diabetes mellitus, renal insufficiency/dialysis, and hepatic cirrhosis were included among the disorders of biochemical homeostasis. All patients were checked with an HIV antibody test before endoscopic examination.

Clinical manifestations

Gastrointestinal symptoms were collected from medical records written by the doctor who interviewed each per-

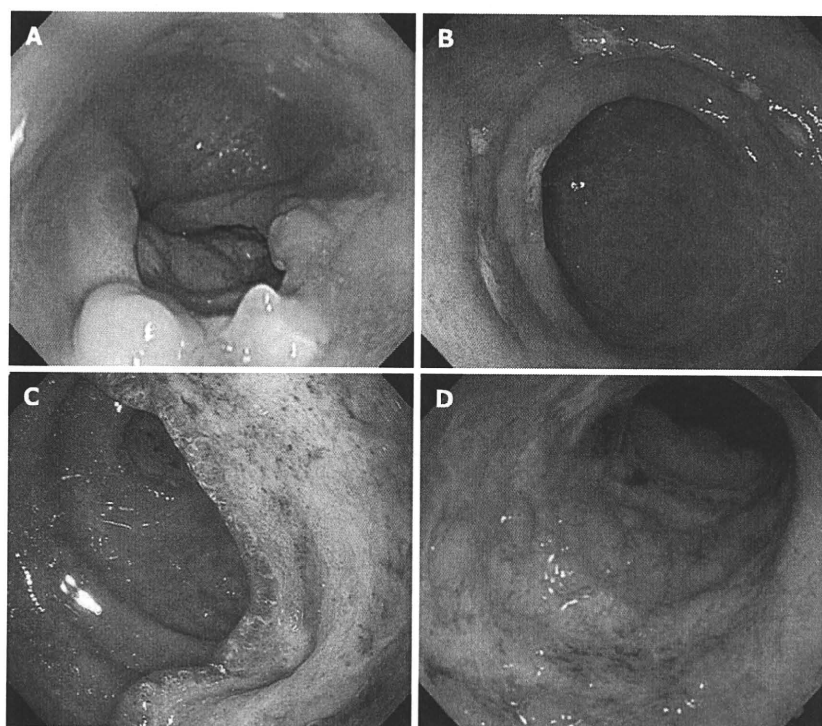


Figure 1 Endoscopic features in cytomegalovirus gastrointestinal disease. A: Deep, punched-out ulcer in the esophagus; B: Multiple, shallow ulcers in the gastric antrum; C: Large, deep ulcer in the duodenum; D: Multiple erosions and edematous mucosa with ulcer in the sigmoid colon.

son face-to-face before endoscopy. Those without records were treated as symptom free. Gastrointestinal symptoms included compromised odynophagia, epigastralgia, nausea, lower abdominal pain, diarrhea, and hematochezia. White blood cell (WBC) counts were obtained from medical records within 1 wk of endoscopy. Leukopenia was defined as a total WBC count < 5000 cells/mm³. For HIV patients, we also checked CD4+ counts from medical records.

Antigenemia assay and quantitative real-time polymerase chain reaction

Antigenemia assay using C10/C11 monoclonal antibodies (Mitsubishi Chemical Medience, Tokyo, Japan) was performed as previously reported^[16,19,20]. A positive result for the CMV antigenemia assay was defined as ≥ 1 CMV-positive cell per 150 000 granulocytes applied.

A total of 47 patients underwent additional examination with real-time polymerase chain reaction (PCR), performed basically as previously reported^[3,23,24]. The minimum detection level was 200 copies/mL of plasma. A positive result for real-time CMV PCR was defined as > 200 copies/mL.

Diagnosis of CMV-GID

CMV-GID was suspected based on endoscopic findings, such as patchy erythema, edematous mucosa, multiple erosions, and ulcers (Figure 1)^[25,26]. Biopsy was therefore performed when such endoscopic findings were encountered. CMV-GID was defined as the detection of large

cells with intranuclear inclusions alone or associated with granular cytoplasmic inclusions by histological testing of biopsy specimens^[1]. Biopsy sections were stained with hematoxylin and eosin, and immunohistochemically stained with anti-CMV (Figure 2). The results were considered positive when the above-mentioned cells showed marked brown coloration in both nuclei and cytoplasm.

Statistical analysis

We divided patients into two groups based on the presence or absence of CMV-GID. Patient characteristics and clinical findings were then compared between groups. Fisher's exact test was used to compare frequencies for patient characteristics and clinical findings, and Mann-Whitney *U* test was used for comparing age and CD4 counts. To identify clinical factors independently associated with a diagnosis of CMV-GID, stepwise logistic regression modeling was used. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of CMV antigenemia for diagnosing CMV-GID were calculated. The difference in accuracy between CMV real-time PCR and CMV antigenemia assay was compared according to the area under the curve (AUC). Values of $P < 0.05$ were considered significant. All statistical analyses were performed using Stata software (version 10, Stata Co., USA).

RESULTS

Clinical features

We excluded 10 patients who had received anti-CMV