

## 症例集積性の向上・ 効率化について

国立病院機構 大阪医療センター  
臨床研究推進室  
副看護師長 木島 かおり

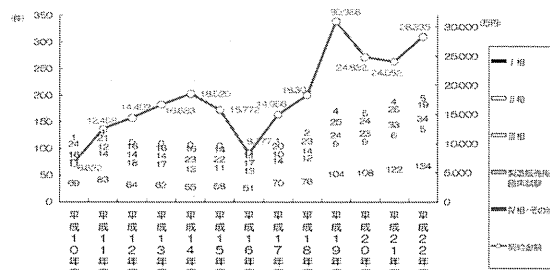
## 今日のお話の内容

- 当院の現状
  - ・ 症例集積性に関すること
  - ・ 治験の効率化に関すること
- 当院の今年度の課題
- 課題に対する今年度の取り組み
- 課題に対する今後の取り組み

## 当院の概要

- 病床数  
医療法病床数 694床（一般694床）
- 診療科目：39療科  
内科、腎臓内科、糖尿病内科、血液内科、呼吸器内科、脳卒中内科、感染症内科、精神科、消化器内科、肝臓内科、循環器内科、小児科、外科、消化器外科、呼吸器外科、乳腺外科、肛門外科、形成外科、整形外科、脳神経外科、心臓血管外科、皮膚科、泌尿器科、産科、婦人科、眼科、耳鼻いんこう科、頭頸部外科、リハビリテーション科、放射線診断科、放射線治療科、口腔外科、麻酔科、救急科、臨床検査科、病理診断科、腫瘍内科、腫瘍外科、緩和ケア内科
- 機能付与（政策医療）  
近畿がんセンター、近畿循環器病センター、西日本災害拠点センター、HIV/AIDS先端医療開発センター

## 当院の概要 -受託契約件数と契約額-



## 医療機関に何が求められているのか

「新たな治験活性化5ヶ年計画の中間見直しに関する検討会」の報告書より

今後、取組みをより加速かつ強化すべき課題として挙げられた事項より3項目を抜粋

- 症例集積性の向上  
各医療機関における症例集積性は必ずしも高くない。
- 治験・臨床試験の効率化  
我が国が治験を実施する場としての国際的な競争力を維持・強化するために速やかかつ確実な取組みが必要である。
- 治験にかかるコスト・スピード・質の適正化  
コストは低下傾向にあるといえるが、全体として欧米と比べて依然として高いので削減の取組みが必要。スピードに関しては、全体として欧米と比較して遜色ないレベルとなっており治験の質も大きな問題はない。

## 当院の現状

- 治験開始後、早く登録が進む治験となかなか登録が進まない治験が2極化しており、登録がゼロで終わる治験もある  
→症例集積性の向上
- CRFやEDCの記載・入力が遅いことについて、依頼者から指摘を受けることがある  
→治験の効率化、スピード・質の適正化

## 今年度の課題～昨年度のレポートから

1. 早期エントリーをめざす
2. エントリーが進まないときにどう取り組むか
3. CRFやEDCの記載・入力を速やかに行う

次頁より、取り組みの成果について、以下でお示ししています



効果があった





今後さらに効果が期待できそう



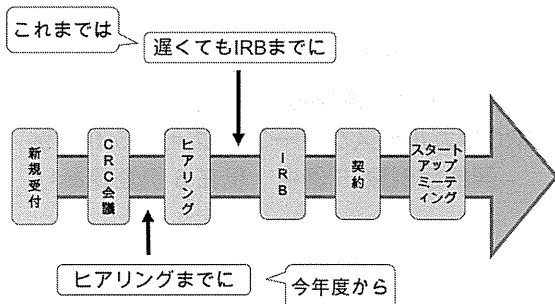
今年度はまだ取り組んでいない

## 課題に対する取り組み

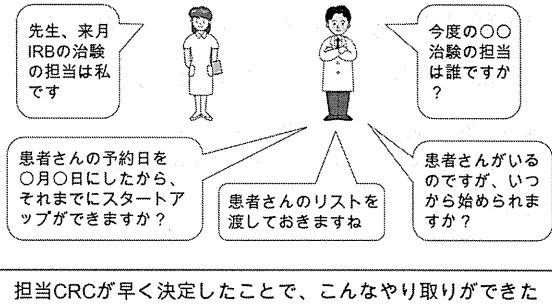
### 1. 早期エントリーをめざす

- (1) 担当CRC決定の時期を早める 
- (2) 治験開始前からの医師との情報交換 

### (1) 担当CRC決定の時期を早める

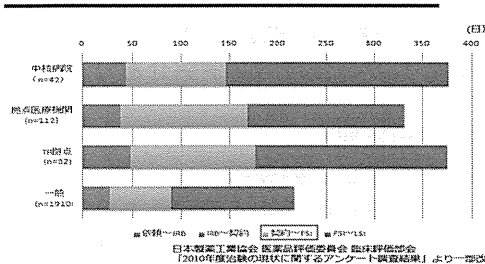


### (2) 治験開始前からの医師との情報交換



## (参考資料)

### 治験体制区分別 治験のスピード




## 今年度の治験課題の進捗状況

開始月	スタートアップ前からの候補者提示	契約日から初回登録 (FPI) までの日数
4月①	なし	108日
4月②	あり	77日
4月③	なし	92日
4月④	なし	42日
5月	なし	まだ
6月	あり	72日
7月	あり	50日
8月	あり	20日
		平均 65.8日




  

期間	契約～FPIまでの日数
H22年度 開始分	122.2
H23年度 開始分 (4～8月分)	65.8

現時点で日数を短縮できている 

## 課題に対する取り組み

### 2. エントリーが進まない時に どう取り組むか

- (1)カルテスクリーニング 
- (2)他施設との連携 
- (3)再スタートアップミーティング 

## エントリーが進まない要因

これまでの経験

- 適格基準が一目で分かりにくい
- 予想に反して、対象となる患者があまりいない

↓

陥る状況

- なかなか1例目の登録がみられない
- ある程度まで登録が進んで以降、候補者が挙がってこなくなる
- 時間がたつと治験の詳細が忘れられがちとなる

### (1) カルテスクリーニング

診察中に適格性が一目で分かりにくい治験で実施すると効果的

- 過去の病歴や治療歴が長い・複雑
- 臨床検査データを計算式にあてはめた値の結果が適格基準になっている

など

### (1) カルテスクリーニング -成功例-

- 内科治験

医師からの候補者提示 = 26例

→その時点で適格者なし

CRCのカルテスクリーニング = 約500例

→契約症例数6例中 現在5例登録あり

### (2) 他施設との連携

医師同士のネットワークを利用する

- 依頼者に許可を得たうえで、他施設に治験の案内レターを送付する
- 医師の研究会の場で、当院で実施している治験の紹介をする

### (2) 他施設との連携 -成功例-

- 外科治験①② (同じ依頼者の別課題)

①H21.7 治験開始

H21.10 1例目 → H22.9 (1年後) に2例目

H23.1 レター発送 → 2例紹介あり

②H22.2 治験開始

H23.2 までに5例登録

H23.1 レター発送 → 1例紹介あり

H23.8 再度レター発送 → 2例紹介あり

### (3)再スタートアップミーティング

- 2年近く登録が途絶えていたある治験  
(肝硬変対象、1年 or 半年、週3回の皮下注射)

H19.12 治験開始

H20.9 までに7例 順調に登録あり



この後、カルテスクリーニングや個別の医師への声かけを継続して実施し、候補者が挙がるが先に進まず

H22.5 7例目の治験が終了

他施設でも進捗が悪く、登録期間があと8か月となったこともあり、依頼者と対策を相談

### (3)再スタートアップミーティング

H22.8 再スタートアップミーティングを実施

責任医師   治験開始当初から在籍している医師は4名だけであった

分担医師 (常勤医)        

分担医師 (専修医)        

治験の存在を知らなかったこの医師から候補患者が挙がった



### この診療科の特徴

- 分担医師が多く、例年異動がある
- 責任医師と一部分担医師が主に治験を実施
- 入院患者は専修医が担当医となる

今年度は、実施を検討した課題もあるが結果的には実施していない。すべての治験で必ずしも有効ではないということもある。  
この診療科のような状況下では、再スタートアップミーティングを実施することである程度の効果があるかもしれない。

### 課題に対する取り組み

#### 3. CRFやEDCの記載・入力を速やかに行う

- (1)DMとの連携 
- (2)ワークシートの活用 

### 速やかにできていなかった要因

- 被験者の対応や突発的な事象への対応と、いろいろな調整業務で1日が終わってしまう
- CRFで求められているデータは、通常診療では必ずしもカルテに記載されない項目もあり、診察時にすべて電子カルテ上へ記録することができていない。そのため、カルテに記載がないデータの記載・入力が遅くなる  
(患者背景・有害事象や併用薬の部分)

### (1) DMとの連携

- 新規治験が開始する際に、担当CRCはDMにCRFのどの部分に対応して欲しいのが明確にして依頼する
- 現時点では、バイタルサインや検査データなどの項目は比較的速やかに記載・入力できている

## (2) ワークシートの活用

電子カルテでタイムリーな対応が難しい部分を、紙のワークシートで対応できるように内容を工夫

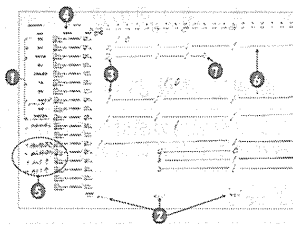
H22年度より一部治験で導入していたが、今年度は積極的に広く導入を試みている



そのまま転記できるような内容で作成してあれば、必要時にはDMに依頼することもできる

## (2) ワークシートの活用

### 有害事象シート



- ① 課題毎に責任医師と相談して、発現頻度の高い事象名をあらかじめリストアップする (EDCが英語の場合は英語の事象名も併記)
- ② 来院日に前回来院以降の状態を記載し、医師が署名
- ③ 重症度 (Grade) を記入
- ④ 因果関係の判断
- ⑤ リストにない他の事象名は追記
- ⑥ 発現日から継続中は線でつなぐ
- ⑦ 消失すればゼロ

併用薬のシートについても現在検討中

## 課題に対する今後の取り組み

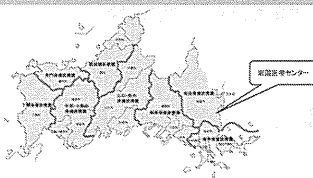
- (1) より早く治験開始前から準備にとりかかる
  - 契約症例数の設定にどうかかわるか
  - 医師と連携した被験者のスクリーニング
  - 原資料として有効かつ実用的なワークシート類の準備 (副担当CRCが分担して準備することについて検討を開始している)
- (2) CRFやEDCをもっと早く記載・入力する
  - DMとの効率的な業務分担
  - 準備したワークシートの活用を広める

## 症例集積性の向上・効率化について ～岩国医療センターの取り組み～

国立病院機構岩国医療センター  
治験管理室CRC  
林 直子

## 岩国医療センター 概要

- 病床数 530 床、26 診療科を有する総合病院で、岩国地域唯一の中核病院
- 山口県東部唯一の救急救命センターを有し、年間約 20,000 人の救急患者に対応
- 地域周産期母子医療センター、地域医療支援病院、地域がん診療連携拠点病院などの指定を受けており、県内だけでなく広島県、島根県など県外からも多くの患者が来院



## 治験管理室の部門と業務

### QA (品質保証) 室

- ・ 治験実施計画書の確認に関する業務
- ・ 被験者同意説明文書の確認に関する業務
- ・ 治験等の開始、終了及び治験等期間の確認に関する業務
- ・ 治験薬投与期間外の処置等の確認に関する業務
- ・ 同種同効薬、併用禁止薬のチェック並びに調剤、交付、服薬指導
- ・ 検査スケジュールの確認に関する業務
- ・ 治験責任医師及び治験分担医師との連携に関する業務
- ・ 被験者への対応に関する業務
- ・ モニタリング・監査への対応
- ・ その他、治験等の実施に関する業務の円滑化を図るために必要な支援業務
- ・ CRCの教育、配置及び管理等に関すること

定 長	田中彰一 (消化器科医長)
CRC	
尾崎誠一 (試験検査主任)	
林 直子 (看護師)	
橋本和子 (看護師)	
窪元ゆみ子 (看護師)	
星川寿雄 (臨床検査技師)	
佐々木 忍 (臨床工学技士)	
元木弘人 (副診療放射線技師長)	
後藤象悟 (臨床検査技師)	
花本公津枝 (臨床検査技師)	
坪野則子 (臨床検査技師)	

## 治験管理室の部門と業務

### 治験事務局

- ・ 受託研究依頼予定者に対する対応
- ・ 受託研究依頼者及び治験責任医師からの申請書類等の受付等
- ・ 受託研究審査委員会の運営等に関する業務
- ・ 受託研究契約に関する業務
- ・ 被験者への診療費用請求及び保険外併用療養費に係わる業務
- ・ 治験等のモニタリング・監査に関する業務
- ・ 治験等の進捗状況の管理及び終了 (中止・中断) に関する業務
- ・ 受託研究に係わる記録の保存
- ・ 受託研究取扱規程の作成・見直し等
- ・ その他、受託研究の実施及び受託研究審査委員会の運営に関する業務の円滑化を図るために必要な事務・業務
- ・ 治験事務局の教育・研修に関すること
- ・ 臨床試験の申請書類の受付及び資料の保管等

事務局長	寺谷一信 (薬剤科長)
事務局員	
平 和宏 (業務班長)	
難波和弘 (業務班長)	
佐藤 隆 (経理係長)	
大川隼雄 (外来係長)	
橋本香織 (事務員)	
竹森佳代子 (事務員)	

## 治験管理室の部門と業務

### 治験薬管理室

- ・ 治験薬の受領に関する業務
- ・ 治験薬の保管に関する業務
- ・ 治験薬の調剤に関する業務
- ・ 治験薬の返納に関する業務
- ・ 治験薬管理簿の作成、保存に関する業務

管理者	
寺谷一信 (薬剤科長)	
補助者	
立花広志 (副薬剤科長)、尾崎誠一 (試験検査主任)	

## 岩国医療センターの特徴と 集まりやすい症例と治験

山口県東部唯一の  
【救急救命センター】

虚血性脳血管障害 (脳梗塞・TIA)  
急性冠症候群 (ACS)

抗凝固剤・抗血小板剤・糖尿病薬・他

## 岩国医療センターの特徴と 集まりやすい症例と治験

地域がん診療連携拠点病院

肺癌、中皮腫、大腸癌、乳癌、  
肝癌、膀胱癌、卵巣癌、その他

抗がん剤・麻薬・制吐剤・他

## 平成23年度・岩国医療センターの 主な治験実施診療科の診療状況

循環器科：医師11名→担当患者数3.2人

1日平均入院患者数(35.2人) 月間新規入院患者数(97.2人)

脳神経外科：医師7名→担当患者数7.4人

1日平均入院患者数(52.0人) 月間新規入院患者数(52.5人)

呼吸器科：医師2名→担当患者数16.4人

1日平均入院患者数(32.7) 月間新規入院患者数(41.5人)

耳鼻咽喉科：医師3名→担当患者数4.6人

1日平均入院患者数(13.7人) 月間新規入院患者数(32.3人)

## GCPで求められる治験責任医師の要件

●治験を適正に行うことができる十分な教育及び訓練を受け、かつ、十分な臨床経験を有すること。

●治験実施計画書、治験薬概要書及び第16条第7項又は第26条の2第7項に規定する文書に記載されている治験薬の適切な使用方法に精通していること。

●**治験を行うのに必要な  
時間的余裕を有すること。**

## 多忙な医師の負担を 軽減する取り組み

CRCが電子カルテ等で被験者をスクリーニング

同意説明の補助

来院スケジュールの調整

治験薬オーダー、検査オーダー、看護指示等を  
電子カルテに代行入力（医師は承認作業のみ）

症例報告書の作成（カルテを転記する場合のみ）

## 多忙な医師との協力体制

医局へ治験実施状況をタイムリーに掲示  
責任医師・各科医長へ治験実施状況の報告  
をし、カンファレンスなどで症例登録を推  
進してもらっています。

積極的な情報提供で  
「ひらかれた」  
治験管理室

## 多忙な医師との協力体制

治験管理室にて「医師が候補にしている  
症例」や「CRCが候補と考えている症例」  
をそれぞれ提示しあって同意説明、治験薬  
投与時期、入退院時期を検討しています。

いつでも訪問しやすい  
治験管理室

### 多忙な医師との協力体制

医師が治験に必要な書類を作成する際には、治験管理室も利用できるようにしています。書類作成時にはCRCが助言します。

親切で頼りになる  
治験管理室

### 多忙な医師との協力体制

医師のモチベーションを高める為に、全国で最初の症例登録や実施症例数全国上位を目指したり、分担医師が症例を入れた際に「分担医師が治験目的で使用できる研究経費」を「出来高」で分配しています。

やる気を出させる  
治験管理室

### 病院の治験推進体制

被験者が外来受診をした際、優先的に診察・検査・会計を受けられるよう幹部会議で承認してもらいました。治験参加の同意を取得しやすい環境を提供してもらっています。

病院にあたたかく  
支えられている  
治験管理室

### 関係部署との協力体制

緩和ケア認定看護師をはじめとして、システム委員会などの委員会メンバーと治験に参加できそうな症例の情報交換をしています。必要時には看護師長会議にも参加し、治験の協力を呼びかけています。

病院の人的資源を  
活用できる  
治験管理室

### 安全管理体制

毎週ミーティングで情報交換したり、問題が起こったときは、繰り返さないための対応策をみんなで考えています。  
治験という理由で特別な手順をつくらないように心がけ、日常診療の延長で治験ができる事が安全につながると考えています。

リスクマネジメント  
ができる治験管理室

### スクリーニング実施体制

課題別に被験者のスクリーニング方法・実施間隔を設定し、全CRCが共通にスクリーニング作業を行えるようにしています。

スクリーニング漏れの  
ない治験管理室



## スクリーニング実施体制

電子カルテ、薬剤科部門システム、データウェアハウス（DWH）を利用した効率的なスクリーニング実施

データマネージメント  
のできる治験管理室

## CRCが関与できた逸脱回避

「肝代謝酵素CYP3A4」が関与する薬剤の使用制限がある治験で被験者がCVポートを留置する必要が発生！！

CVポート留置の際には局所麻酔の「キシロカイン<sup>®</sup>」が標準で使われているがCYP3A4で代謝される薬剤であるため、使用すると逸脱となる。

CVポートの留置に使用できるCYP3A4が関与しない局所麻酔薬「ロカイン<sup>®</sup>」が院内に採用されていることを情報提供。

主治医の判断でロカインを使用してCVポートが留置され、逸脱なく処置が実施された。

## 岩国医療センターの症例集積状況

### ★平成23年10月の治験実施状況★

依頼者	課題名	契約症例数 初期	総契約 症例数	治験説明 実施例数	IC取得 例数	実施例数
A社	課題A	10	15	20	15	15
A社	課題B	1	1	1	1	1
B社	課題C	6	6	4	4	4
C社	課題D	2	2	7	3	2
D社	課題E	5	10	12	9	8
E社	課題F	4	5	9	5	5
A社	課題G	12	12	1	1	1
合計		40	51	54	38	36

## 岩国医療センターの症例集積状況

### ★課題Eの全国での実施状況★（平成23年9月）

順位	施設名	初回依頼 症例数	追加例数	合計契約 症例数	同意取得	治療 期移行	治療期 進行中	治療期 中止
1	A病院	5	5	10	9	9	9	0
2	B病院	5	5	10	10	8	8	0
3	岩国医療センター	5	5	10	8	7	7	0
4	C医療センター	5	3	8	8	6	6	0
5	D病院	5	2	7	5	5	4	1
57	F病院	5	0					0
58	G病院					0	0	0

58施設中《3位》！

## 症例集積性の向上・効率化の結果

様々な取り組みの結果、症例集積性の向上・効率化につながり、依頼者に評価してもらえ施設となっています。

早期の症例登録により症例追加の依頼がありました。

症例集積性・実績を評価されて、依頼者のリピーターができました。

このような研修会に講師として呼んでいただけました(^\_^;)

将来的には治験を効率的に実施するために…

各病棟・外来に  
「治験リンクナース」  
を持った  
治験管理室

にしたいです！！

◆ 平成23年度 治験・臨床研究コーディネーター スキルアップ研修（本部厚生課研修補償係からのアンケート）

I. 基礎情報

● 職名

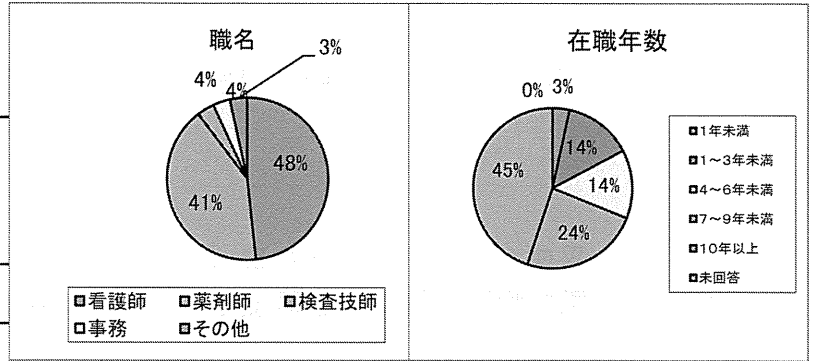
職名	人数	割合
看護師	14	48%
薬剤師	12	41%
検査技師	1	3%
事務	1	3%
その他	1	3%

● 性別

性別	人数	割合
男	6	21%
女	23	79%

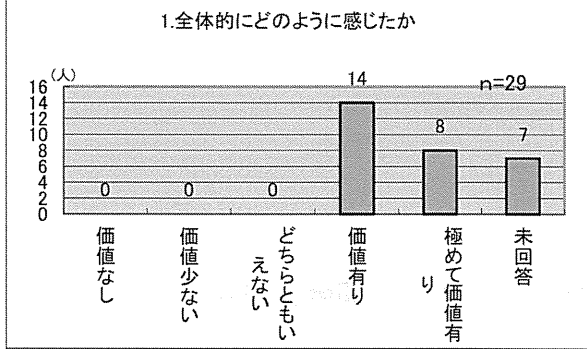
● 在職年数

在職年数	人数	割合
1年未満	1	3%
1～3年未満	4	14%
4～6年未満	4	14%
7～9年未満	7	24%
10年以上	13	45%
未回答	0	0%



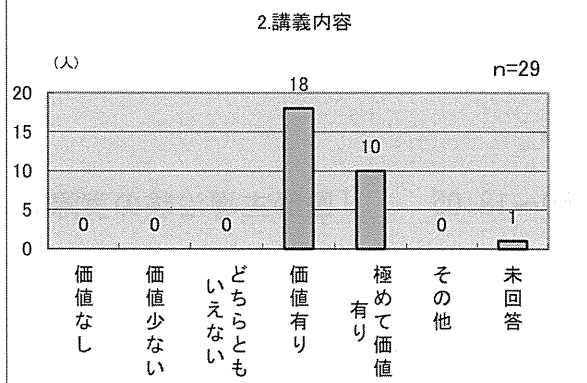
1. 全体的

評価	人数	割合
価値なし	0	0%
価値少ない	0	0%
どちらともいえない	0	0%
価値有り	14	48%
極めて価値有り	8	28%
未回答	7	24%



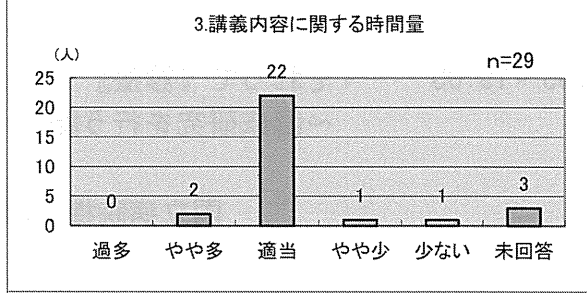
2. 講義内容

評価	人数	割合
価値なし	0	0%
価値少ない	0	0%
どちらともいえない	0	0%
価値有り	18	62%
極めて価値有り	10	34%
その他	0	0%
未回答	1	3%



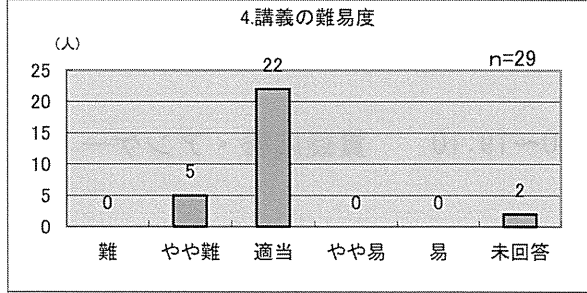
3. 講義内容に対する時間量

時間量	人数	割合
過多	0	0%
やや多	2	7%
適当	22	76%
やや少	1	3%
少ない	1	3%
未回答	3	10%



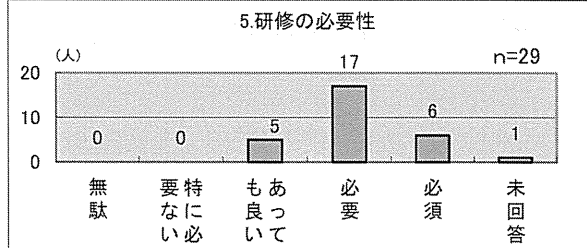
4. 講義の難易度

難易度	人数	割合
難	0	0%
やや難	5	17%
適当	22	76%
やや易	0	0%
易	0	0%
未回答	2	7%



5. 研修の必要性

必要性	人数	割合
無駄	0	0%
特に必要ない	0	0%
あっても良い	5	17%
必要	17	59%
必須	6	21%
未回答	1	3%



平成23年度 治験・臨床研究に関する医師等対象研修 プログラム

日 時：平成23年 7 月26日（火） 17：45～19：15

場 所：国立病院機構北海道医療センター 大会議室

司会 国立病院機構北海道医療センター  
臨床研究部長 新野 正明

17:45～17:50 開会の挨拶

国立病院機構北海道医療センター  
副院長 菊地 誠志

17:50～18:05 「医師主導治験の実際」

国立病院機構北海道医療センター  
臨床研究部長 新野 正明

18:05～19:00 「それって『診療』ですか？『研究』ですか？」  
～臨床研究を行う際には、どのような倫理的配慮が必要でしょう～

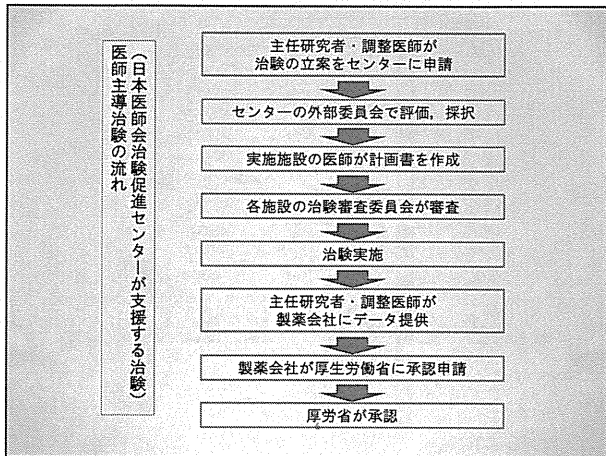
国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 治験推進室  
主査 後澤 乃扶子

19:00～19:10 質疑応答・アンケート

19:10～19:15 閉会の挨拶

国立病院機構北海道医療センター  
副院長 菊地 誠志





## 神経内科で参加している医師主導治験

- Crow-Fukase症候群（POEMS）に対する FPF300の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験（千葉大学神経内科）
- パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験（EDAP）（NHO宇多野病院神経内科）

7

## 神経内科で参加している医師主導治験

➤ Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する FPF300の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験（千葉大学神経内科）

- パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験（EDAP）（NHO宇多野病院神経内科）

8

## \*PDの幻覚・妄想はなぜ起こる？

- \*PD治療薬の副作用か？
  - \*PD治療をやめることが治療に大切
- \*PDの進行によるものか？
  - \*進行そのものは仕方ないが、治療はできるかもしれない
  - \*PDは進行するとアセチルコリンも減る
  - \*アセチルコリンを補充すれば治療できるかもしれない

9

## \*なぜ企業治験にならないか

- \*PDの治療の副作用についての研究という側面
- \*これまでの海外RCTでの失敗

10

## \*EDAPの研究デザイン

- \*予防効果をみる
  - \*幻覚・妄想のない患者さんを対象とする
  - \*「生存分析」という方法を用います。
- \*観察期間2年
- \*症例数142名（実薬71名、プラセボ71名）
- \*幻覚・妄想の定義
  - \*PPQという質問票

11

## \*EDAPの仮説

\*アセチルコリンを増やすクスリでPDの幻覚・妄想を予防できるかもしれない。

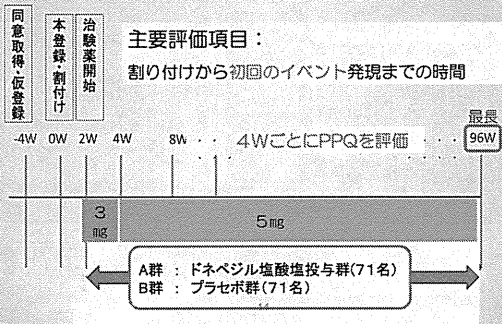
12

## \*アウトカムの定義

- \*精神症状の定義に必要とされる項目
  - \*Inter-rater agreement (判定者間一致) が高いこと
  - \*臨床の実感に合致すること
  - \*先行研究と対比可能であること
- \*これらが満たされることが本研究結果が一般化可能
- \*PPQ (Parkinson Psychosis Questionnaire) を用います

13

## 治験スケジュール概略



## \*EDAPの実施体制

- \*プロトコル作成
  - \*宇多野病院臨床研究部
- \*統計解析
  - \*京都大学 保健管理センター
- \*EDC・DM
  - \*NHO総合研究センター
- \*各種手順書作成
  - \*治験調整事務局
  - \*NHO治験推進室
  - \*治験薬配送・管理
  - \*東邦薬品 開発本部
- \*モニタリング
  - \*NHO治験推進室
- \*治験薬割付責任者
  - \*東京女子医科大学 衛生学II
- \*遺伝子解析センター
  - \*宇多野病院臨床研究部
- \*治験薬提供・監査
  - \*エーザイ株式会社
  - \*賠償・補償保険 (株) 損害保険ジャパン
  - \*治験審査
  - \*NHO CRB

15

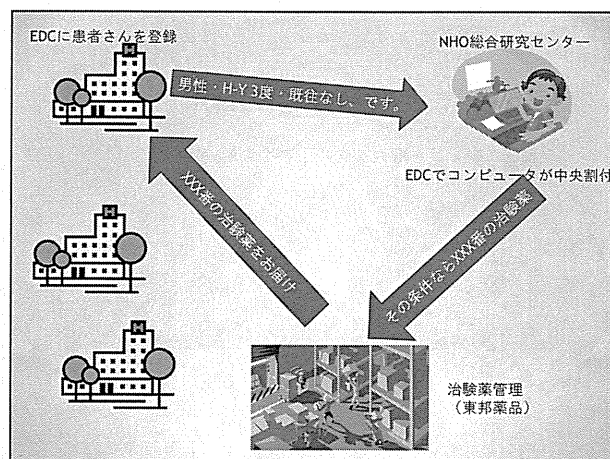
## \*参加8病院の「自ら」さん

- \*北海道医療センター 菊地誠志先生
- \*相模原病院 長谷川一子先生
- \*静岡てんかん・神経医療センター 溝口功一先生
- \*京都医療センター 中村道三先生
- \*南京都病院 杉山博先生
- \*刀根山病院 藤村晴俊先生
- \*長崎川棚医療センター 松尾秀徳先生
- \*宇多野病院 大江田知子先生

16

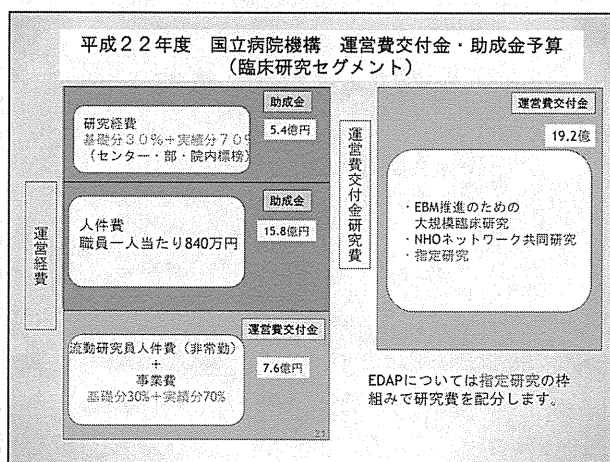
## EDAP EDCログイン方法





## \*EDAP治験調整事務局 (+α) ご紹介

<ul style="list-style-type: none"> <li>* 村島CRC           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 手順書作成</li> <li>* スケジュール管理</li> <li>* 各施設対応窓口</li> <li>* 症例ファイル用意</li> </ul> </li> <li>* 脳CRC           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 各種書類作成</li> <li>* 症例ファイル用意</li> </ul> </li> <li>* 岡本さん           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 事務補佐</li> </ul> </li> <li>* 大江田医長           <ul style="list-style-type: none"> <li>* プロトコール作成</li> <li>* 統計解析計画</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 綱本CRC           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 症例ファイル案作成</li> <li>* 症例組み入れ準備</li> </ul> </li> <li>* 小林CRC           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 併用制限薬・禁止薬</li> </ul> </li> <li>* 松井治験主任           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 書式用意</li> </ul> </li> <li>* 後藤講師・川村教授           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 統計アドバイス</li> </ul> </li> <li>* リサーチフェロー・スタッフ医師           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 梅村、富田、林、田原</li> </ul> </li> <li>* 遺伝子解析           <ul style="list-style-type: none"> <li>* 森研究補助員、梅村、大江田</li> </ul> </li> </ul>
--	---



National Hospital Organization

## それって『診療』ですか？ 『研究』ですか？

～臨床研究を行う際には、どのような倫理的配慮が必要でしょう～

本部 総合研究センター  
治験研究部 治験推進室  
後澤 乃扶子

26th July 2021 治験・臨床研究に関する倫理的配慮の取組推進センター 1

National Hospital Organization

## 用語の定義：「臨床研究」とは

「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）  
第1 基本的考え方 3 用語の定義

(1) 臨床研究  
医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究※であって、人を対象とするものをいう。

- ① 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もの
- ② 介入を伴う研究（①に該当するものを除く）
- ③ ③介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究を含まないもの

※「医学系研究」には、医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。

26th July 2021 治験・臨床研究に関する倫理的配慮の取組推進センター 2

National Hospital Organization

## 用語の定義：「介入」とは

「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）  
第1 基本的考え方 3 用語の定義

(2) 介入  
予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について次の行為を行うことをいう。

- ① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの
- ② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えたと考えられる要因に関する作為又は無作為の割り付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの

この研修では、「臨床試験」と呼ぶ場面もあります

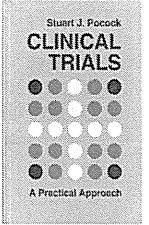
26th July 2021 治験・臨床研究に関する倫理的配慮の取組推進センター 3

National Hospital Organization

## 参考 CLINICAL TRIALS – S.J.Pocock

• Clinical trial :  
planned experiment which involves patients and is designed to elucidate the most appropriate treatment of future patients with a given medical condition.

ヒト（患者）を用いて行われ、かつ、ある特定の医学的條件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにすべく企図された「計画的実験」



26th July 2021 治験・臨床研究に関する倫理的配慮の取組推進センター 4

National Hospital Organization

## 用語の定義：「治験」とは

薬事法第2条第15項  
この法律で「治験」とは、第14条第3項の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。

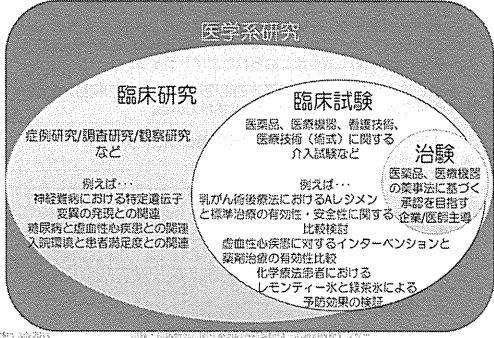
医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について  
(平成18年9月21日薬食審査発第0921001号)

第1条第1項  
医薬品の製造販売承認申請の際に提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験

26th July 2021 治験・臨床研究に関する倫理的配慮の取組推進センター 5

National Hospital Organization

## 臨床研究 - 臨床試験 - 治験



医学系研究

臨床研究  
症例研究/調査研究/観察研究など  
例えば…  
神経痛における特定遺伝子変異の発現との関連  
糖尿病と虚血性心疾患との関連  
入院環境と患者満足度との関連

臨床試験  
医薬品、医療機器、看護技術、医療技術（術式）に関する介入試験など  
例えば…  
乳がん術後療法におけるAレシメンと標準治療の有効性・安全性に関する比較検討  
虚血性心疾患に対するインターベンションと薬物治療の有効性比較  
化学療法患者におけるレモンティー水と緑茶水による予防効果の検証

治験  
医薬品、医療機器の薬事法に基づく承認を目指す企業/医師主導  
例えば…  
レモンティー水と緑茶水による予防効果の検証

26th July 2021 治験・臨床研究に関する倫理的配慮の取組推進センター 6



National Hospital Organization

26th July 2011 26 臨床研究に関する医師等対象研修の北海道医療センター

そもそも・・・  
 どうして臨床研究が必要なのか？

26th July 2011 26 臨床研究に関する医師等対象研修の北海道医療センター

National Hospital Organization

ヘルシンキ宣言 世界医師会 (日本語訳: 日本医師会訳)

A-5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.  
 医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。

A-7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.  
 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為(手法、手順、処置)を改善することである。現在最良の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならぬ。

A-8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens. 医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う。

[http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)

26th July 2011 26 臨床研究に関する医師等対象研修の北海道医療センター

National Hospital Organization

研究すべきならば、どう研究すべきか？

- 正しい知識を得るために、正しい方法(正しく結論を導き出せる方法)で、臨床研究が行われなければならない  
 →臨床研究の科学性
- 少数の個人が他人あるいは社会の利益のために、研究の被験者として負担/リスクを背負わされる(搾取の可能性)  
 →倫理的配慮が必要

26th July 2011 26 臨床研究に関する医師等対象研修の北海道医療センター

National Hospital Organization

「診療」だって、Evidenceに基づき科学的な方法で行うのに・・・  
 「診療」だって、倫理的配慮は非常に重要。  
 いまやインフォームド・コンセントなんて常識です・・・  
 「研究」ってそんなに特別???

「診療」と「研究」との違いとは？

26th July 2011 26 臨床研究に関する医師等対象研修の北海道医療センター

National Hospital Organization

ヘルモント レポート (Belmont Report)

1974年、米国において国家研究法(National Research Act)が制定され、生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会 (the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research)で取りまとめられたガイドライン。

研究と診療との区別、3つの基本的倫理原則についての検討、倫理原則の適用にあたっての覚え書きで構成されている。

<人を対象とする研究のための倫理原則とガイドライン>

A. 診療と研究の境界  
 B. 基本的倫理原則

1. 人格の尊重 respect for persons
2. 善行 Beneficence
3. 正義 Justice

C. 適用

1. インフォームド・コンセント
2. リスク・ベネフィット評価
3. 被験者の選択

26th July 2011 26 臨床研究に関する医師等対象研修の北海道医療センター

National Hospital Organization

人を対象とする研究のための倫理原則とガイドライン

A. 診療と研究の境界

- 「診療」とは、個々の患者または診療を受ける人の福利を高めるためにのみ考案された介入を意味しており、このため成功への期待を伴ってしかるべきものである。
- 医学あるいは行動学的な診療行為の目的は、特定の個人に対して診断を与え、予防的処置や治療を加えることを意味する。
- 「研究」とは、仮説を検証し結論を導き出せるようにし、そこから一般化できる知見を見いだす、もしくは見いだす契機となるように考案された行為。

26th July 2011 26 臨床研究に関する医師等対象研修の北海道医療センター

National Hospital Organization

## 「診療行為」と「臨床研究」

医療技術の成熟度

純粋な診療行為

成熟した医療技術であっても明らかに研究目的であれば臨床研究

未成熟な医療技術であること自体が、臨床研究を意味するものではない

医療技術の成熟度、他事目的の意図の強さの兼ね合いではあるものの、診療以外の目的意図をもった段階で新たな倫理的配慮が求められる。

未成熟な技術・先端技術の臨床研究

他事目的・研究性

26th July 2011 医師・臨床研究に関する倫理的規範の策定と実施に関する調査研究センター

National Hospital Organization

臨床研究を行うときの「新たな倫理的配慮」って???  
何を規準にして倫理的配慮を行えばいいの???

## 臨床研究の負（非倫理的な臨床研究）の歴史と規準の制定

26th July 2011 医師・臨床研究に関する倫理的規範の策定と実施に関する調査研究センター

National Hospital Organization

## ナチス・ドイツの非人道的な人体実験

ドイツのニュルンベルクにて、第二次世界大戦中にナチス・ドイツが各強制収容所の囚人を対象に行った残酷かつ非人道的な人体実験の罪を裁いた裁判「ニュルンベルク裁判」が開かれた。

<人体実験の例>

- 超高度実験： 高度20,000mに該当する低気圧にさらす実験、約80名が死亡
- 低体温実験： 低体温状態に陥った人間を蘇生させる実験、約90名が死亡
- マラリア実験： 1,000名をマラリアに感染させ、予防薬や治療薬の実験をした300~400名が死亡
- 断種実験： 多数の人間に断種可能な方法を検討する実験、数千名がX線や薬剤で不妊となり、副作用で苦しんだ。

(Manuel El et al. Ethical and Regulatory Aspects of Clinical Research)

26th July 2011 医師・臨床研究に関する倫理的規範の策定と実施に関する調査研究センター

National Hospital Organization

## ニュルンベルク綱領（Nuremberg Code）の制定

- 1947年8月 判決  
「今回の人体実験という行為は、諸国家の基本原則に反して行われ、それも文明人に、公的良心や人権に背いて行われた、まさにその結果である」
- この判決に基づき、ナチスの人体実験に対する反省を踏まえ、1947年、人体を用いて試験を行う際に遵守すべき十項目の基本原則を定めた「ニュルンベルク綱領」が制定された。

被験者の自発的同意が本質的に絶対に必要

26th July 2011 医師・臨床研究に関する倫理的規範の策定と実施に関する調査研究センター

National Hospital Organization

## ヘルシンキ宣言（Declaration of Helsinki）の制定

- 「ニュルンベルク倫理綱領」採択後、世界医師会は、ドイツのナチスが犯した医療犯罪を憂慮して、医療における人道的目標に向けての医師の奉仕の宣言として最初の重要な宣言として1948年に「ジュネーブ宣言」を採択。
- その後、一部修正されたのち、1964年にヘルシンキで開催された第18回世界医師会総会において、「ヘルシンキ宣言」が採択された。
- その後、これまでに8回の改定を経て、2008年にソウルで開催された第59回世界医師会総会において改定された宣言が最新版となっている。

医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するもの

日本医師会HPよりダウンロード可能  
<http://di.med.or.jp/di-med/vma/helsinki2008j.pdf>

26th July 2011 医師・臨床研究に関する倫理的規範の策定と実施に関する調査研究センター

National Hospital Organization

## 米国におけるガイドライン制定の経緯

- 米国の医学研究は戦争により政府による大規模な国家プロジェクトに発展
  - 前線の兵士のための囚人を対象とした実験（イリノイ州の刑務所での蚊によりマラリアを感染させ、治療薬を試す実験など）
- 1966年 Harvard大医学部教授Beecher HKによる1950~60年代実施の22例の非倫理的な研究報告 (N Engl J Med 274:1354, 1966)

26th July 2011 医師・臨床研究に関する倫理的規範の策定と実施に関する調査研究センター



## 米国における非人道的な人体実験

### < Tuskegee梅毒研究 >

1972年、New York Timesの一面トップにセンセーショナルな記事が掲載され一般に知られた。「連邦政府による研究の梅毒罹患者、40年間も治療されず」

- 1931年 公衆衛生局(PHS)はタスキギーのアフリカ系米国人男性399人の梅毒の自然経過をみる実験を開始  
梅毒に罹患していない同年代の男性200人を対照群として経過観察
- 1946年～ 梅毒の治療にペニシリンが用いられるようになったが、この実験の患者や対照群には用いられず。
  - スタッフはアフリカ系米国人の看護婦1名のみで医師は増設せず、薬品の研究計画書はなかった。
  - 患者には梅毒に罹患しているとの説明はされず、ただ「悪い血」を持っていると説明され、治療として継続的に骨髄穿刺が行われ、梅毒の進行状態が調べられた。
  - 被験者は梅毒以外の医療費や葬儀費用の提供を受け、死後解剖許可された。
  - 研究成果は1936～72年まで17本の報告論文が公表されたが皆に批判は受けます。
  - 399名のうち、28名が梅毒で死亡し、約100名が失明や精神障害を求めた。
- 1997年 クリントン米大統領は生存している被験者5人らをホワイトハウスに招き、正式に謝罪した



## National Research Actの制定

ウィローブルック肝炎研究、タスキギー梅毒研究が報道され、医学研究に対する世論の批判が活発化

- 1974年 米厚生省(現DHHS)が資金援助する臨床研究に対する国家研究規制法 National Research Act成立  
→生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会の設置、IRB設置義務など
- 1979年 Belmont Report (生物医学および行動科学研究の被験者保護のための国家委員会による報告)  
→研究における被験者保護のための倫理原則とガイドライン
  - A. 診療と研究の境界
  - B. 基本的倫理原則
    1. respect for persons 人格の尊重
    2. beneficence 善行
    3. justice 正義
  - C. 適用
    1. インフォームド・コンセント
    2. リスク・ベネフィット評価
    3. 被験者の選択



これまでの臨床研究ガイドラインは、それぞれ個別の“スキヤングル”に対応して作られてきた。

このため、必ずしも網羅的・系統的ではない

↓  
系統のかつ網羅的、わかりやすい倫理ガイドラインが必要

「What Makes Clinical Research Ethical?」  
Emanuel EJ, et al. JAMA 283:2701-11, 2000



## 臨床研究における7つの倫理的要件 Emanuel EJ, et al, 2000, 2004

- 社会的・科学的価値 (Social or Scientific Value)
- 科学的妥当性 (Scientific Validity)
- 適正な被験者選択 (Fair Subject Selection)
- 適切なリスク・ベネフィットバランス (Favorable Risk-Benefit Ratio)
- 第三者による独立した審査 (Independent Review)
- インフォームド・コンセント (Informed Consent)
- 候補者および被験者の尊重 (Respect for Potential and Enrolled Subjects)



## 臨床研究における7つの倫理的要件①

- 社会的・科学的価値 (Social or Scientific Value)
  - 将来の診断法、治療法や公衆衛生の進歩・発展に貢献する結果/結論を導くことができる。
  - 研究を実施しようとする分野について、網羅的、公平な知識(標準治療、標準的な方法)は何か?
  - 既に分かっていることしか導き出せない研究は×
- 既知のエビデンスに基づく研究計画の立案
- 臨床試験の登録制度 など



## 臨床研究における7つの倫理的要件②

- 科学的妥当性 (Scientific Validity)
  - 一般的に正しいと認められた科学的原則に基づいて研究を実施
  - 研究者は臨床研究の方法論を十分に習得
    - 臨床研究の支援体制(生物統計家、データ管理などの関与)
    - 正しく結果を導き出せる方法に基づかない研究は非倫理的
- 適正な被験者選択 (Fair Subject Selection)
  - 適切な適格規準・除外規準の設定
  - 不適格例を登録しない仕組み・適格性の事後チェック
  - 社会的弱者の不当な勧誘(囚人、学生など)は×



### 臨床研究における7つの倫理的要件③

- 適切なリスク・ベネフィットバランス  
(Favorable Risk-Benefit Ratio)  
被験者のリスクとベネフィットの明確化  
被験者のリスクの最小化・被験者の利益の最大化
  - 適切な治療方法の規定（治療変更規準・支持療法含む）
  - 適切な毒性評価・有効性評価
    - どの指標を用いてどのように有効/安全と評価するか
  - 臨床試験のモニタリング（有害事象、プロトコル遵守）



### 臨床研究における7つの倫理的要件④

- 第三者による独立した審査 (Independent Review)  
研究と利害関係を持たない独立した第三者による研究デザイン、対象、リスク・ベネフィットの評価
- インフォームド・コンセント (Informed Consent)  
研究目的、方法、リスク・ベネフィット、代替治療に関する十分説明を行い、それらの情報を理解した上で、臨床研究に参加するか、または継続するかについての自発的な決定を行うこと
  - 臨床研究の開始時だけでなく、参加中にも継続の意思確認が必要



### 臨床研究における7つの倫理的要件④

- 候補者および被験者の尊重  
(Respect for Potential and Enrolled Subjects)
  - 同意撤回の自由の保証
  - プライバシーの保護
  - 試験中に得られた新たな知見（リスクやベネフィット）の情報提供
  - 臨床研究の結果の提供
  - 被験者に対する福利の保証



### 臨床研究における7つの倫理的要件のまとめ

- 社会的・科学的価値
  - 科学的妥当性
  - 適正な被験者選択
  - 第三者による独立した審査 → 「研究者の個人的好みのみ」で計画されるものではない。
  - 適切なリスク・ベネフィットバランス
  - インフォームド・コンセント
  - 候補者および被験者の尊重 → 「IC取得のみ」が倫理的要件ではない。
- 倫理要件には「科学性」も含まれる



それって偽りの話じゃ無いの???

## 臨床研究に関する倫理指針

平成20年厚生労働省告示第415号



## 臨床研究に関する倫理指針

- I. 指針策定の背景
  - 臨床研究については、近年の科学技術の進展に伴い、その重要性が一段と増しており、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重しつつ、臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき規範の策定が求められてきた。
    - 平成15年策定
    - 平成16年個人情報保護法施行に伴い一部改正
    - 平成20年全部改正
- II. 指針において定めた内容
  - ヘルシンキ宣言や我が国において個人情報保護に係る議論等を踏まえ、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を策定
    - 被験者に対するインフォームド・コンセントの義務付け、説明事項の規定
    - 実施研究機関における被験者の人権保護（情報保護、等）
    - 倫理審査委員会の機能（臨床研究実施の適否・継続の審査、等）
    - 実施研究者、臨床研究機関の長等の遵守事項の規定