

Fig. 4 Clinical trial center infrastructure development and research for creating world-leading innovative drugs and medical devices

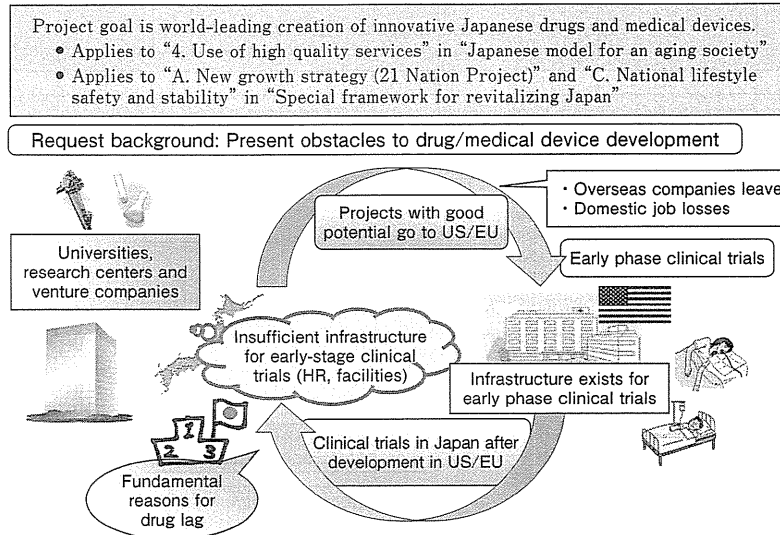


Fig. 5 Life innovation project for health care

FY2011 budget request: about ¥13.1 bn (Joint project among MHLW, MEXT, and METI)

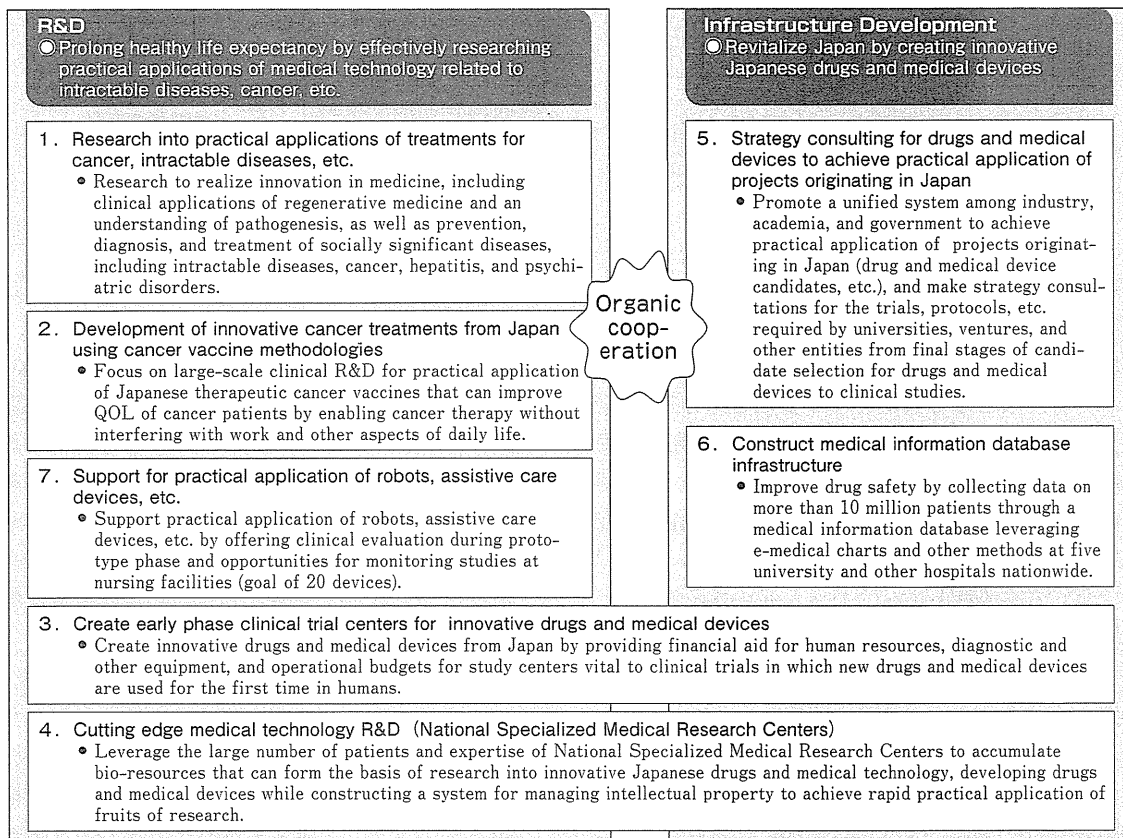
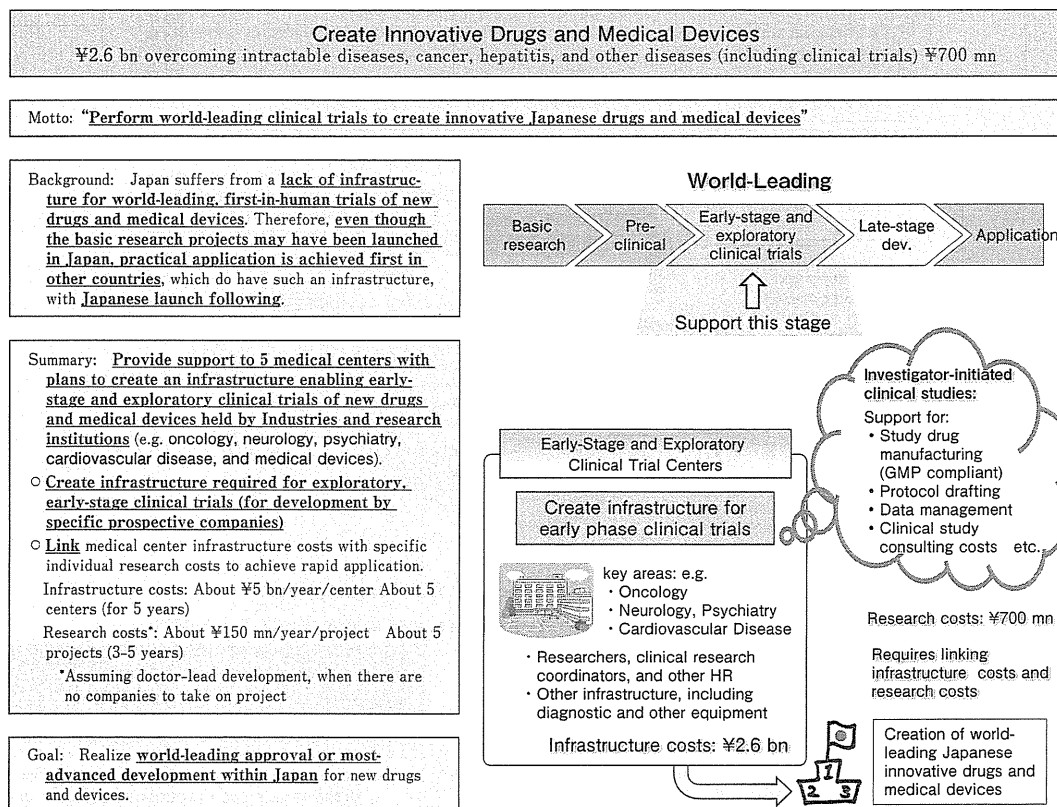


Fig. 6 Infrastructure development for clinical trials for creation of world-leading innovative drugs and medical devices



億円で、厚生労働省の中で従来の予算を削り、新しく生み出した事業です。国会を通過すれば2011年4月から始まります。臨床試験ができるスタッフ、人材とともにきちんとした専門分野で高度な診療もできる施設で、癌領域、精神疾患領域、脳卒中、心不全、動脈硬化、医療機器といった分野ごとに手を挙げていただいて5か所を選定します。

今回の整備費用においては人件費の部分がだいぶ入っています。さらにアカデミアのシーズ、あるいはアカデミックベンチャーのシーズも念頭に置いていますので、非臨床試験にもお金が使えるように工夫をしています。基本的には人材と申しましても、臨床試験に精通する医師で、その医師が診療の片手間ではなく臨床試験に力を注げる体

制が必要で、そうした体制はチェックすることになるだろうと思います。

CRCやデータ管理・生物統計だけではなく、民間企業で薬を使っていこうと思えば薬事部門、プロジェクトマネジャーの部門があるので、これらの人材も必要でしょう。多種多様な人材をそろえてチームとして我が国初のシーズを first in human, POCに乗せていくことがゴールです。世界の中でも日本が一番進んでいる状況を生み出すことを大きな目標としています。

目的とする構想は企業のシーズも必要です、アカデミアのシーズも必要です。両方を行っていただきたいと思います。こういう拠点に応募していただく場合には企業、ベンチャー、大学研究所のマッチングがある程度行われている必要が

あるだろうと考えています。オールジャパンで
きっちりとコンソーシアムを組んでいただいて応
募していただくわけです。オールジャパンでfirst
in human, POCを推進していきたいです。

4. まとめ

アジア、韓国、中国も努力されているわけで、
欧米もかなりされています。日本バッシングなど
と言われて自虐的になってしまいがちですが、も
ともと江戸時代には九州の出島でオランダから医

学を教えてもらい、日本独自に発展させていきま
した。1804年には華岡青洲が世界で初めて全身
麻酔で乳癌手術をしました。我が国はオリジナル
なものを生み出していく伝統はあるわけです。

自信を持ってfirst in human, POCを推進して
いきたい。ぜひ産官学で連携し、成果をアジア各
国、欧米と手をつなぎ、世界に貢献するかたち
になればと思いますし、新成長戦略を推進して
いくことも重要です。ぜひご支援をいただければ
と思います。

* * *

4. 総合討論「今後我々が行うべきことは何か？」

総合討論「今後我々が行うべきことは何か？」

Plenary discussion

<指定発言>

入江 伸* 本日の先生方のご発表をお伺いして、日本でも基盤整備が達成された段階であると理解しました。平成9(1997)年に新GCPが施行されて治験空洞化が盛んに言われ、治験推進協議会、CRC育成といった活動に、ここにいらっしゃる先生方も関わってこられたことと思います。そのおかげで国際共同治験は相当に進めていける状況になってきたと思います。私自身、早期臨床に長年携わってきて、健常人試験を中心におそらく2,000件以上のprotocolに携わっています。

実施する段階では細かいことで気になることがたくさん出てくるのですが、そうした細かいことが結構重要です。基盤はできて実施となるといろいろな障害が出てきます。ここ1、2年の間で、これはまだ治験ではありませんが、NEDO(独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構)の研究事業でmicrodose試験を実施しましたが、普通の試験と違うところが出てきます。「臨床研究」として実施する際にはスムーズにいても、治験として企業が実施する場合、研究部門の方々が開発に参画する点がこれまでとの違いではないかと思えます。

今後早期臨床試験は絶対に必要ですし、チャレンジングな面も出てきます。そこを考えると、もう一度、医者、研究者の意識を高めるための啓蒙活動も必要ではないでしょうか。

経済産業省、厚生労働省、文部科学省で、共同でlife innovation projectを進めていただいている

ようですが、文部科学省の方々には、医師の教育など、国立大学協会、私立医科大学協会なども一緒をお願いしたり、国家試験に創薬に関するものを入れていったり、具体的な活動を推し進めていただければと思います。

<総合討論>

司会(岩崎) 大変大きな課題なので果たしてこの短い時間にどのぐらいの議論ができるか心許ないところもありますが、日本のシーズをいかに臨床に役立つものに仕上げるかというプロセスの中で、早期の段階の臨床試験は価値あるもので、大事なものであろうということではみなさん意見が一致していると思います。

本日は韓国、中国の先生にも来ていただいておりますが、日本がこれまで培ってきた知識と経験を活かして、シーズを生み出す力をもう1つ進んで患者さんに届けられるものとしてアウトプットを出していきたい、そこに英知を結集させたいという思いもここでは共通していると思います。最近では日本がグローバル開発で第Ⅲ相試験に参加することが通常なこととなってきていますが、第Ⅰ相試験ではfirst in human試験に日本が加わっていない状況があります。この点をどのように考えていくべきか。また一方では最初に薬剤の可能性を見出す試験は極端に言えば世界のどこでも早くできる場所で施行して、早く見つけ出し、それから良い候補品をしっかりと育てることが求められていることも否定できないところです。

今日は産官学のそれぞれの立場の方々に参加し

* 医療法人相生会

ていただいておりますので、壇上に上がっておられる先生方からご意見をいただきます。まず、宇山佳明先生、お考えがあれば教えていただけますでしょうか。

宇山 Regulatoryとしては、欧米などと歩調を合わせてやるためには新しい技術、考え方に対し、PMDAからもう少しpositiveに、あるいは早い段階でガイドラインを出すといったアクティビティは必要だと認識しています。そのためにregulatory scienceを推進していける体制に移行していきたいと考えています。

医療現場サイドでは、先生方が忙しい中で日常診療と治験を同時にやることはもう限界にきています。きちんと治験を医療の中に位置づけ、その重要性を再認識しなくてははいけません。治験専門病院のようなものを整備し、治験で日本の医療がよくなっていく、そういうことを国全体として考えていかななくてははいけません。

司会 (岩崎) Regulatorの立場からアカデミアに対しての注文、企業、産に対しての注文も何かありますか。

宇山 産に対しては、もっと現場と対等な関係を構築すればよいと思います。先生に治験をお願いする時代はもう終わっているはずで、興味のない先生のところで、なんとか治験を実施するためにお願いするのではなく、興味を持ってくれる先生たちと一緒に考え、よい薬を作っていくということです。治験そのものが、日常の医療に関わっているのだという認識を広げていくことが重要だと思います。

司会 (岩崎) 国忠聡先生、内資の製薬企業の立場からいかがでしょうか。現実はなかなか早期の探索的な試験を日本で行っていくことが難しいという状況に対して、お考えがあれば教えてください。

国忠 私の話の中ではethics committeeのパラダイムが変われば少しは変わるかという話をさせていただきましたが、どこからも出なかった視点の1つとしてfirst in human study, POC studyを日本だけでとって、それから海外に出ていったと

きに海外がそのデータをすべて受け入れてくれるかどうかはすごく不安です。POC studyが一番早いどこか1か所でやればよいと言えますので、日本でPOCをやる必要性はいまひとつわかりません。Drug lagをなくするのが最終目標であって、POCをやるかやらないかは本質ではないのでは、という気がします。

質問に答えるとすれば、海外が日本のデータをすべて受け入れ、Phase IIbからスタートできるならば我々もそうしたいですが、そこはいかがなのでしょうか。

宇山 できないとおっしゃる理由は何ですか。

国忠 もちろん日本のデータの質はGCP上まったく何も問題ありません。これもやっていないのに逃げるのかと言われるかもしれませんが、例えばアメリカにおいてすべてアジア人からしか取られていないというデータを持っているときに、それでcaucasianに使うってよいのかと言われるのではないかと私は恐れています。

宇山 日本でのPOC試験の結果をFDAが受け入れないのではないかとおっしゃっているわけですね。ではなぜアメリカでやった試験結果を日本が受け入れることについて、日本企業として抵抗はないのでしょうか。

国忠 少なくともPhase Iは全部やるべきです。Phase IIのPOC, POMをどこでやってもよいと考えております。

宇山 どこでやってもよいとおっしゃったのだったら、日本でやったものをFDAに堂々と出せばよいのではないのでしょうか。FDAが民族的な要因を気にするからアメリカでやるべきなのではないかと思っているのだったら、なぜアメリカでやった試験結果をそのまま自信を持って日本に持ってこられるのですかとお聞きしているのですが。

国忠 幸いなことにそこは受け入れられている経験がたくさんあるからということでしょう。

宇山 今ここで話をしているのは、現状ではなく、今のシチュエーションの中でこれから我々が何をやっていくべきか、日本人に本当にきちんと

したevidenceを持ったよりよい薬を届けるために必要な戦略は何かということであり、だからPOC studyなり、early phaseのstudyにも日本がcommitしていかなくてはいけないのではないかということになるのではないのでしょうか。あともう1つは、日本の強み、つまりqualityなり、CTとか、MRIとか、imaging機器の保有台数は日本が1番であり、そういうものを使いながらcommitすることは、何も日本人のためだけではなく、世界の臨床開発の効率化に寄与できるのではないか。単に日本人のためだけではなく、全体の医薬品開発効率を考えるとこれから日本がやるべきことはあるのではないか、だからここに集まってディスカッションをしていると私は理解しています。

宮田 省内でもなぜ日本でfirst in human, POCをしなくてはいけないのかという点についてはいろいろ議論がありました。日本製薬工業協会からもfirst in human, POCをやっていききたいという要望もありました。

例えば認知症の治療薬にしても言語が違うとなると評価方法もだいぶ変わってきます。特に我が国では、この間も北里大学東病院の熊谷雄治先生のところに見学に行きましたが、すでにしっかりしています。治験のコストが日本は高いのは仕方がないです。ある程度下がってきましたが高いことは高い。ただfirst in human, POCはある程度規模も小さくできるので、その中で日本人の得意な質の担保では勝負できるのではないのでしょうか。

大局的に見れば世界の人口の半分はアジア人なわけで、どの国においてもアジアはキーワードです。その中でアジア人のデータをきっちり取っていけることは日本の大きなインセンティブという

か、武器です。日本でfirst in human, POCを目指していかないのは話としては残念だと率直に思います。日本のGDPが伸びていかないという足立信也前厚生労働大臣政務官の話もありましたが、医療に対する日本全体の期待も大きいですし、臨床試験は将来的に医療の質を決めていきます。患者さん、国民、産業の面でもメリットがあるので、そこは大きく考えていただきたいです。

Q 日本人だけでPhase IとかPOCまでやって受け入れられるかという質問ですが、それは受け入れられます。落ち着いて科学的に考えればよいです。まずPhase Iについては、すでにシンガポールだけでPhase IをすべてやってPhase IIをアメリカに持っていつている会社があります。日本もできないはずがないし、会社の中でも認められています。

次にPOCですが、POCはその機序が効くかどうかを見るのです。100%とは言えないかもしれないけれどもほとんどの場合は人間、ある程度同じですので誰でもよいのです。Dose findingは人種によって違うかもしれないので、それはPhase IIbで見ることができます。そうやって落ち着いて考えればPOCはどこでもよいので、例え外資が日本でPhase IとPOCをやっても受け入れられます。

司会 (大橋) 議論が本質的なところに差し掛かって白熱してきたところで大変残念ですが、そろそろ時間となりました。本日は早期臨床試験の国際会議ということで企画いたしました。産官学の先生方にお集まりいただき有益な情報交換ができました。今後も早期臨床試験をさらに活発化できる体制にもっていききたいと我々は願っています。ぜひご協力をいただけますよう、よろしく願いいたします。

フォーラム

ネットワーク治験における「訪問CRC」の有用性
—愛媛大学病院における検討—

山崎 知恵子* 森 豊 隆 志* 山下 梨沙子* 野 元 正 弘*

1. はじめに

愛媛大学医学部附属病院では、2004年度から治験ネットワーク（以下愛ネットワークと略）を立ち上げ、大学病院と関連のある施設との連携を強化した治験実施システムを構築した。このシステムは、大学病院と同一のプロトコルを実施する地域医療機関と連携して、多施設共同治験を実施しようとするものである。ネットワーク参加施設は、治験担当医師が診療や教育において大学病院と協力して活動している施設であり、すでに疾患ごとに診療ネットワークを構築している。さらに2005年度からは、このネットワーク参加施設を、当院臨床薬理センターのCRC（Clinical Research Coordinator）が訪問して治験業務を支援する「訪問CRC」の活動を開始した。その結果、「訪問CRC」活動が地域における治験ネットワークの発展に有用で

あることが確認できたので、具体的方法や結果について報告する。

2. 愛媛大学医学部附属病院治験ネットワークの概要

愛ネットワークの概念をFig.に、参加医療機関をTableに示す。本ネットワーク設立の目的は、愛媛大学医学部附属病院と同一のプロトコルを実施する場合において、大学病院が地域医療機関を統括する役割を果たし、多施設共同治験の実践が可能となる治験ネットワークを構築すること、当院臨床薬理センターのCRCが実施医療機関を訪問して治験業務を支援する「訪問CRC」の活動を実施することにより、スピードと質の高さを両立する治験を推進することである。ネットワークを活用することにより、規模の小さなクリニックで、独自の施設内IRB（臨床研究倫理審査委

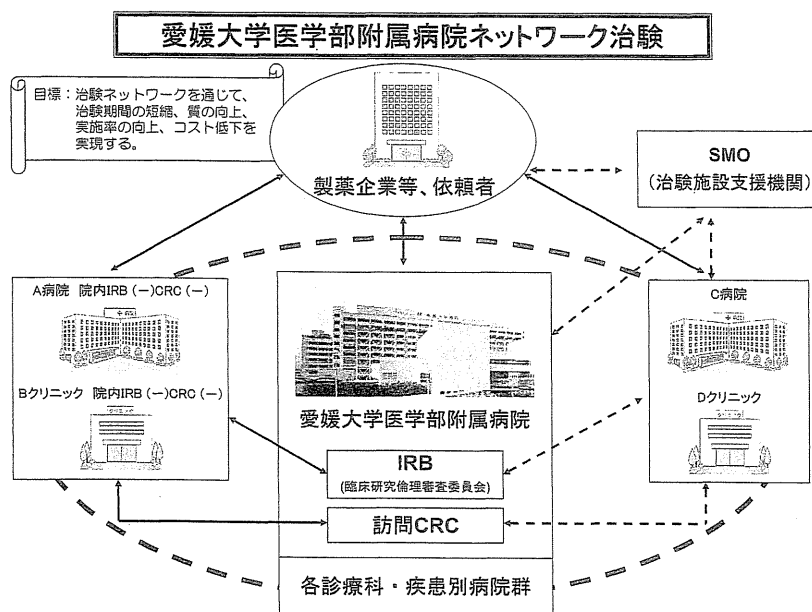


Fig. 愛媛大学医学部附属病院治験ネットワーク概念図

Key words : CRC, Clinical Research Trial Network, Ehime University Hospital, visiting

* 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター

別刷請求先：山崎知恵子 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 〒791-0295 東温市志津川
(投稿受付 2010年2月16日, 第2稿受付 2011年3月8日, 掲載決定 2011年4月7日)

Table 愛媛大学医学部附属病院治験ネットワーク参加施設

伊予病院	浦岡胃腸クリニック	宇和島社会保険病院
愛媛県立今治病院	◎愛媛県立中央病院	医療法人降典会片木脳神経外科
愛媛県立新居浜病院	愛媛県立三島病院	愛媛県立南宇和病院
愛媛十全医療学院附属病院	大洲記念病院	香川県済生会病院
喜多医師会病院	久万高原町立病院	緊愛会石川病院
更生会村上記念病院	国立病院機構愛媛病院	国立病院機構呉医療センター
◎国立病院機構四国がんセンター	◎済生会今治病院	済生会西条病院
◎済生会松山病院	西条中央病院	至誠会梅田病院
滋生会松山城東病院	市立宇和島病院	市立大洲病院
市立八幡浜総合病院	仁清会野本記念病院	真泉会第一病院
聖愛会松山ベテル病院	西予市立野村病院	積善会附属十全総合病院
瀬戸内海病院	千寿会道後温泉病院	大樹会総合病院回生病院
田附興風会医学研究所北野病院	東明病院	中川病院
野口記念会野口病院	広島市立舟入病院	補天会光生病院
松山協和病院	松山市民病院	◎松山赤十字病院
ミネルワ会渡辺病院	和昌会貞本病院	

※五十音順 ◎幹事病院

員会)がなくCRCの人材もない場合にも、大学病院での審議や「訪問CRC」の活用が可能である。また、このネットワークでは自施設のIRBで審議してもSMO(治験施設支援機関)を活用してもよい(Fig.)。一方、緊急時は病診連携により大学病院で対応する。この方法により、大学病院に来院するには距離的に難しい患者も治験への参加が可能となり、各施設が単独で受託するよりも、ネットワーク全体として多くの症例を迅速かつ効率的に登録することが可能となる。この目的を達成させるために大学病院と人的交流のある医療機関が参加し、疾患群ごとに実施グループを構築している。

3. 愛ネットワーク治験実施手順

治験依頼者から愛媛大学医学部附属病院へ治験依頼があれば、愛ネットワーク構成施設全体に参加を呼びかける。愛ネットワーク参加医療機関は、自施設で実施の可能性を検討し、当該治験におけるネットワーク参加の可否を決定する。原則としてIRBの審査は当院で行うが、契約は参加医療機関ごとに行う。CRCのない医療機関では当該施設からの依頼により「訪問CRC」による支援を開始する。

4. 「訪問CRC」活動の実際

「訪問CRC」の業務は、同意説明補助・取得に関する業務、治験実施計画書に沿った来院日・スケジュール管理、症例報告書作成支援、モニタリング・監査等の治験依頼者への対応、治験資材(治験薬を除く)の

管理補助、IRBにおける審査補助、健康被害発生時の対応・補償・報告書作成に関する支援、規制当局の信頼性調査への協力等であり、医療行為を除き大学病院と同様の業務を実施することとした。

訪問の手順は、ネットワーク参加医療機関の医師から活動要請を受けて訪問日や時間を調整する。訪問当日は大学病院に出勤後、2人1組でタクシーを利用して訪問する。訪問先の医療機関では、CRC活動を実施し、帰院後に活動内容を報告書により報告する。被験者のエントリー追加があれば、スケジュールに従って訪問を繰り返す。訪問日には、症例報告書の作成支援や治験資料の保管支援を行い、随時直接閲覧の対応も行う。

5. 結 果

2006年から2009年度までに4プロトコルの治験に対して「訪問CRC」による支援を行った。1件目は前期第Ⅱ相試験であった。この治験には当院のほかにIRBもCRCもない医療機関1施設が参加した。当院治験事務局が治験開始前に標準業務手順書の改訂や契約に関する支援を行い、IRBの審議に関する支援も行った。CRCは実施施設を訪問し、薬剤の管理、治験実施場所の確保などについて打ち合わせを行った。スタートアップミーティングは、実施施設の関連部門に参加を依頼し、治験の概要や実施手順を説明するとともに、各部門の役割、検査や検体採取・処理手順等を確認した。今回の治験は神経疾患で、1症例あたりの来院期間は14週間で、2週間～4週間ごとの来院スケ

ジュールに合わせて訪問を行い、訪問日に合わせてモニタリングにも対応した。

この試験での被験者への対応でとくに注意を払ったことは、治験のCRC担当者が参加者の来院日以外は病院にいないために、不安を感じることはないようにすることであった。そのため、被験者の相談窓口を当院臨床薬理センターとし、有害事象により来院した例もあったが問題なく機能した。夜間の対応については、実施施設が救急患者の受け入れを行っているため、実施施設で対応することとした。この医療機関では、当院と隣接する市にあり、自宅近くの病院であれば治験に参加できるが、大学病院を受診するには遠距離のため難しいといった患者のエントリーが進み、契約症例を追加して実施した。被験者5名の最終来院までに訪問CRCは44週間で24回訪問した。本プロトコルは前期第Ⅱ相試験であり、当院と合わせて愛ネットワークエリアで13例の被験者がエントリーし、全症例数の20%を占めた。

2件目のプロトコルは第Ⅱ相試験であり、当院のほかに自施設のIRBがあり、施設のCRCとSMOが活動する1施設が参加した。治験実施医師の要望と治験実施体制の充実を図る目的から、「訪問CRC」を活用して実施し、継続長期投与試験を3件目のプロトコルとして支援を行った。訪問先医療機関の治験事務局が事務業務を担当し、治験特有の検体検査や生理機能検査等については「訪問CRC」が調整を行い、院内のCRCと協力して実施体制を整えた。キックオフミーティングにおいては、各部門の責任者に周知を依頼した。とくに、これまで使用されなかった検査機器の使用が必要で、マニュアルを基に検査部と協力して検討し、日常の検査に支障のないように実施体制を整える必要があった。1症例あたりの治験期間は、2件目は18週間、3件目の継続長期投与試験は56週間であった。被験者は、一定の期間は毎週来院する必要があり、来院に合わせて訪問を行った。継続長期投与試験においては、約3カ月は毎週訪問し、その後月1～2回の訪問を継続した。継続長期投与試験においては、被験者の支援が重なる場合の対応や書類の管理等は、院内CRCの協力のもとに実施した。1件目と同様に、訪問先医療機関の近隣に住む被験者のエントリーが進み、契約症例を実施することができた。被験者7名の最終来院までの訪問回数は、約84週間で61回であった。当院と合わせて12例の被験者がエントリーした。

4件目のプロトコルは、訪問と情報提供による支援を行った。本治験は第Ⅲ相試験であり、愛ネットワー

クから4施設が参加した。ネットワーク治験に初めて参加する2施設については、治験開始までに当院臨床薬理センターの医師とCRCが訪問し、治験の開始や準備に関する支援を行った。治験薬投与までの前観察期間が長く、その間に満たすべき選択基準がクリアできず脱落する症例が多かった。治験依頼者も全国の進捗状況を把握して各施設へ適宜連絡を行っていたが、愛ネットワークではCRCが中心となって進捗状況の連絡を行い、4施設の担当医師とCRCに対して月に1回の定期報告を実施した。各施設の治験担当医師は、同じ地域で診療する関連病院の医師であるため日頃より交流があり、進捗報告を行うことで他施設の医師とも被験者エントリーについての情報交換を行うことができた。治験のエントリー終了までに、17回の進捗報告を行った。エントリー条件の厳しい試験であったが、現場での活動を通して今後のプロトコル作成の改善にも貢献できた。

6. 考 察

治験ネットワークの意義は、治験のスピードと質の改善に貢献することであり、試験の実施のみならず、ネットワーク病院同士の連絡体制も迅速でなければならぬ。その手段として、愛ネットワークのホームページ (<http://www.ehime-network.com/>) を立ち上げ、FAXやメールでの連絡システムも構築し、情報の共有や交換を行い効果を上げている。

今回の「訪問CRC」の活用は、当院のような基幹病院への来院は難しいが、自宅に近い医療機関であれば治験に参加可能な患者のエントリーを促進し、一定のエリア内で、被験者をより効率的に短期間で確保することができ、スピードの改善に貢献できた。また、大学病院と同様の治験に関する管理と支援を行うことにより治験の質を担保することができた。1件目は、治験実施の経験が少なく、CRCがいない施設においても、「訪問CRC」を活用することによって、治験の実施が可能であることが実証できた例と言える。2件目は、訪問施設の治験実施体制を理解して支援するとともに、懸案事項は、訪問施設のCRCと連携して解決を図ることで、実施体制そのものの発展にも貢献することができた。治験の経験の少ない施設で実施する場合の医師の負担を軽減することにも有用であった。

また、今回、被験者が安心して参加することができたために、治験の相談窓口を当院臨床薬理センターに置いて、いつでも連絡できる体制を整えたことは効果的であった。被験者だけでなく、被験者が通院する他

の医療機関や有害事象による入院先医療機関との連携も円滑に実施できた。CRCにとっても、大学病院で実施しているものと同じ治験を「訪問CRC」でも実施するため、治験の内容や問題点について、大学病院内の担当CRCと連携を取り確認できることは利点であった。

「訪問CRC」を利用した治験を円滑に実施するためには、実施施設の看護師、検査担当者、事務担当者との連携はもちろんであるが、治験依頼者との協力体制も不可欠であり、治験依頼者に対して、「訪問CRC」の意図を十分に説明し、理解を得ることも必要である。さらに、院内においては、訪問CRC担当者が頻繁に不在となるため、自施設の協力体制と情報の共有も重要な点である。

1997年の新GCP施行後の治験実施体制整備が急速に進められ、ネットワークを活用した連携や研修会等は全国的に行われているが、我々の知るところでは実際にCRCが他施設を訪問して効果を上げている例は少ない。

今後さらにネットワーク治験を推進するとともに、迅速で質の高い治験の実施に貢献できるように工夫を重ねていきたいと考えている。

7. おわりに

今回は、CRCが他施設を訪問して支援する「訪問

CRC」活動の取組みを中心に報告した。愛媛大学医学部附属病院治験ネットワークは、2008年度より愛媛大学と地域の医療機関との先進医療推進会議の活動も行うこととなり、さらに大きく発展している。参加医療機関も増加して47医療機関となり、多くの病院やクリニックが治験実施に積極的に取り組んでいる。このネットワークの目的は、地域における創薬へ参加を推進し、同時に関連病院の相互連携を深めて地域医療の充実と発展を推進して地域社会に貢献することである。今後もネットワーク治験を通して、CRCの活動や連携を広げ地域の医療に貢献していきたい。

参考文献

- 1) 関口光子, 中村哲也, 原佳津行, 松村有香, 金子陽子, 古屋悦子ほか. 大学病院を中心とした多施設共同治験におけるトラベリングCRC業務の構築. *臨床薬理*. 2005; 36(Suppl): S228.
- 2) 森豊隆志, 山崎知恵子, 岡田明美, 西内尚子, 岡本千恵, 山下梨沙子ほか. 愛媛大学医学部附属病院ネットワーク治験の構築. *臨床薬理*. 2006; 37(Suppl): S171.
- 3) 森豊隆志, 森豊浩代子, 西川典子, 矢部勇人, 山崎知恵子, 岡田明美ほか. 神経難病の治験における「訪問CRC」を利用したネットワーク治験の有用性. *臨床神経学*. 2007; 47(12): 1118.
- 4) 山崎知恵子, 岡田明美, 西内尚子, 岡本千恵, 山下梨沙子, 村瀬光春ほか. 愛媛大学医学部附属病院ネットワーク治験における「訪問CRC」の活動. 第6回CRCと臨床試験のあり方を考える会議(抄). 2006; p46.

FORUM

Contribution of Visiting CRC to Clinical Trials in Ehime University Hospital Clinical Research Trial Network

Chieko YAMASAKI*, Takashi MORITOYO*, Risako YAMASHITA* and Masahiro NOMOTO*

* Clinical Therapeutic Trial Center, Ehime University Hospital
Shitsukawa, Toon-shi, Ehime 791-0295, Japan

The Clinical Research Trial Network was established at the Ehime University Hospital in 2004, in collaboration with clinics in the western part of Shikoku Island. This is a network of clinics aiming at performing clinical trials on the same protocol at the same time. Ehime University Hospital provides education and training of investigators, clinical research coordinators (CRCs) and other staff for clinical trials, as well as review of protocols and informed consent documents used at the clinics participating in the network. From 2005, CRCs of Ehime University Hospital have started to visit the clinics of the network to support clinical trial activities and educate the staff. We assist the staff of the clinics in the storage of drugs and documents, in addition to support the procedures of informed consent and entry of volunteers. As a result, the number of clinical trials increased and the duration of trials was shortened. Visiting CRCs is useful to promote clinical trials in the region.

Key words : CRC, Clinical Research Trial Network, Ehime University Hospital, visiting

フォーラム

大学病院医療情報ネットワークが運営する UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) への模擬登録体験を利用した、臨床研究に関する標準化研修教材の作成

松本直樹^{*1} 武半優子^{*1} 張本敏江^{*1}
 渡邊裕司^{*2} 長谷川純一^{*3} 竹ノ下(中谷)祥子^{*1}
 熊井俊夫^{*4} 竹内和彦^{*2} 小林真一^{*1}

1. はじめに

平成 20 年に 7 月 31 日に全部改正された「臨床研究に関する倫理指針」¹⁾では、「臨床研究機関の長は臨床研究の実施に先立ち、研究者などが臨床研究の倫理に関する講習その他必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければいけない」(第 2 項 3) という責務を明確にした。実際に臨床研究を実施する研究者が、倫理的、法科学的の研究の遂行手法などを理解していないことは大きな問題であり、被験者人権の尊重という観点からみれば、研究者に対する教育訓練の実施がなされなくてはならない。しかし現実には簡単ではない。

臨床研究と呼ばれるものの範囲は広く、地域医療を担う中小規模の病院や小規模のクリニックにおいても臨床研究を実施するならば、その教育の義務を免れることはできない。教育を受ける義務を負い、また教育を受ける義務を負う関係者は極めて多数に及ぶはずである。

しかしながら、臨床研究に関する教育を行うことができる専門家の数はいまだ少なく、当然のことながら大学などの教育機関に偏っている可能性が高い。そのため、厚生労働省、日本臨床薬理学会をはじめとする多くの団体は、効果的に教育を行うことができるように、その標準化を含む工夫を続けている²⁾。

前述のような社会的要請を背景に、平成 21 年度厚生労働省医療技術実用化総合研究事業の一環として行われた研究(主任研究者・小林真一)を基に、臨床研究に関する研修教育が誰にでもできる、標準化された

教材の作成を、本検討の目的とした。

2. 教材のコンセプト作成

臨床研究は、薬物や手術などを手段として治療過程に介入する、いわゆる介入研究以外に、たとえば患者の自然経過を観察する、いわゆる観察研究のように、非常に侵襲性が低く、誰にでも行える研究まで含まれる。このことは倫理指針が適用される対象者が、多数かつ多様な形態の医療機関に属している研究者すべてであることを意味する。実際この指針が策定されてから、多くの医療機関の担当者から、どのように講習会などを実施したらよいか悩むことが多いという声が聞かれている。そのような状況は、多忙な病院職員にとって不幸なことであり、そこに講習用教材の求められる素地がある。

教材に必要な特徴は、(1) 初学者にも学習効果があるもの、(2) 誰にでも教えられるように準備されたもの、(3) どのような医療機関でも使える普遍性の高い方法で講習を行えるもの、(4) どのような医療機関にも適応できる普遍性の高い学習内容に標準化されていることに集約されると考える。

3. University hospital Medical Information Network-Clinical Trial Registry (UMIN-CTR) の利用

臨床研究を実施する際、とくに介入研究に関して研究の事前登録が求められるようになった。これは最も排除が難しいと考えられてきた出版バイアスを排除す

Key words : University hospital Medical Information Network, clinical research, education material

^{*1} 聖マリアンナ医科大学薬理学 ^{*2} 浜松医科大学臨床薬理学 ^{*3} 鳥取大学医学部病態解析医学講座薬物治療学

^{*4} 聖マリアンナ医科大学大学院遺伝子多型・機能解析学

別刷請求先: 松本直樹 聖マリアンナ医科大学薬理学 〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

(投稿受付 2011 年 1 月 20 日, 第 2 稿受付 2011 年 3 月 10 日, 掲載決定 2011 年 3 月 28 日)

るための手法であり、世界的に著名な雑誌が事前登録を行っていない研究の掲載を認めない方針を明らかにしたことを契機に、一気に世界的トレンドとなった³⁾。世界中に多くの団体が運営する登録機関が設立され、日本にも3つの登録システム、① 社団法人日本医師会治験促進センター、② 財団法人日本医薬情報センター、③ UMIN 臨床研究登録システム、が設立されている。WHOはそのような登録システムの内容を審査し、適合する機関にはWHOによる統一された登録番号を発行できるようにした。結果、日本国内の登録システムに臨床研究を登録しても、他国の登録システムに登録しても、世界保健機構(WHO)による認証を受けている機関であれば、当該研究には一意の番号が交付されることになる。

日本国内の3つのシステムのうち、自主研究を行う研究者が最も利用しやすいものとしては大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)が運営する「UMIN 臨床研究登録システム(UMIN-CTR)」がある⁴⁾。このシステムはWHOから認証を受けており、その内容にも標準化されている。

このように考えると、UMIN-CTRを教育に利用することは、前項に掲げた教材のコンセプトの条件(4)の「内容の普遍性と標準化」の項を充足する。すなわち、UMIN-CTRの登録項目に沿って学習を行えば、臨床研究、とくに研究デザインの基礎学習を、大きな漏れなく行いうるものと考えた。

4. 初学者を対象とした学習効果の保証

対象者が多いことは(A)職種の違いなどからくる基礎知識水準の違い、(B)講習受講に対する熱意の違い、(C)研究そのものに対する熱意の違い等の条件が大きく異なる受講者を対象とすることに他ならない。元来、このような講習等の学習を強制されることなく、自由に、または勝手気ままに研究を行っていた環境が大きく変化したことに、不満を感じる者すらいる可能性もある。そのようなバラエティに富んだ受講者にできるだけ高い教育効果を発揮する教材とするには、通常の座講よりもワークショップなどに近い、参加型の講習のほうが優れていると考えた。

今回の倫理指針では、臨床研究、とくに介入研究の事前登録を強く求めており、研究者はUMIN-CTRなどに登録作業をしなくてはならなくなる可能性がある。すなわち、臨床研究を始めようと考えた研究者が事前登録を面倒なことであると感じたなら、臨床研究そのものを施行する熱意がそがれる可能性があること

も危惧される。

そこで、1人だと面倒に感じ得る「事前登録」を強制的に経験させる「参加型」講習の方法、すなわち「UMIN-CTRへの事前登録の模擬体験型講習」とした。

5. 教材としての普遍性

教材に必要な4つの特徴(条件)のうち、残る(2)、(3)の条件は、教育方法と内容、物理的に供給される教材の形式のいずれもが、普遍的であり平易であることを求めており、さまざまな要素に関連すると同時に、多くの工夫を求めるものである。ただし、物理的条件は比較的容易に結論に到達する。すなわちどのような施設でも利用可能な資材は「紙」と「コピー機、または印刷機」であり、せいぜいこれに加えられるとしてもコンピューターのプレゼンテーションソフトの利用(PC、ソフトウェア、プロジェクター)が限度であろう。とくに紙媒体による教育資材を配布して行う方法は、少人数でも多人数でも対応可能で、とくに多人数の場合の効率の高さは捨てがたい魅力である。内容の普遍性は学習項目と解説をUMIN-CTRの内容に一致させることで担保できる。だれが講義しても同じにできる点はこれで確保できるが、さらに言えば、内容を冗長にせず簡潔なものとすることによって、教授者の力量や経験などから大きな差が出ないようにすることが、今回の教材作成の意図として重要であることから、以下の具体的作業に際して留意した。

6. 講義方法のアウトライン

講義は以下のような方法で進行するように考えた。

- (a) 受講者は配布された模擬プロトコルを読む。
- (b) 配布されたUMIN-CTR登録用紙(試験の答案用紙のようなもの)に内容を記載していく。
- (c) 教授者は受講者の進行度合いを見て、解説に入る。解説にはプレゼンテーションソフトを用いてもよいが、同じ内容の模範回答・解説付きの資料を配付して終了する。またはその資料を配付して、紙媒体のみで解説を行う。

7. 模擬プロトコルの条件

回答用紙にあたる「模擬登録用紙」は、模擬演習である以上、実際のUMIN-CTRの項目を網羅する形式となり、ほとんど検討を要しない。ただし実際の登録に際しては英語での入力が必要であるため、受講者にはその事実を伝え、実際の登録に際してはそのような準備も必要であることは伝達しておく、または「模擬

登録用紙」に付記しておく必要がある。また講義時間節約のために、「正式試験名」の記入項目などは、あらかじめ印字しておくほうが好ましい。

一方、さまざまな工夫が必要であると考えたのは、研究内容を説明する書類（研究計画書）、すなわち、いわゆる「模擬プロトコル」の形式と内容である。過剰に細かい点まで記載された長文のプロトコルでは学習の焦点が不明確になりやすいうえに、臨床研究に不慣れ、またはそれほど興味のない者に長時間の模擬体験授業を行うことは事実上不可能である。また、プロトコルは UMIN 登録の項目に一致させた UMIN 登録親和性の高いものである必要があり、記載方法にも配慮が必要である。さらに、同じ施設で繰り返し講習を行う必要が生じる可能性を考え、模擬プロトコルは複数作成されていないと実際の利用価値が大きく低下するため、どのようなパターンの研究デザインが必要か検討して準備する必要がある。

8. 解説用資料の条件

解説用資料は模範回答として配布する資料と同一であるほうがよい。すなわち、コンピューターを用いても用いなくても解説が可能ないように準備しておくほうが、利用に際しての柔軟性が高い。

解説は UMIN 内にある「用語解説」に準拠して作成することとし、初めの手ほどきとしての講習が終了したら、UMIN を利用した自学自習の基礎教材となる程度の簡潔さが必要と考えた。

9. 実際の作成作業過程

1) UMIN-CTR 登録項目の整理

登録項目を整理するに際して、その内容は (A) 登録した研究を管理するために必要な項目、(B) 研究内容を明示するために必要な項目の 2 種類に分けられることを意識した。いずれの項目も臨床研究を行い、それを登録するためには必要な内容であり、一度は学習してもらう必要があるが、(A) の管理用項目は一度経験してもらっただけで十分な項目であり、一方 (B) は研究の学習に有用な項目であって、講習終了後にも自習してもらいたい項目である。

2) UMIN 登録用の 11 項目の内容

前項の (B) にあたる「研究内容明示用」の登録項目は Table 1 のような 11 個の大項目、その項目の中にある選択肢としての小項目に分けられ、最終的には学習者にはこれらのすべての項目と選択肢について、説明が可能になることが期待されるものである。またこ

Table 1 UMIN による重要登録項目 11 項目と項目内の選択肢

① 試験デザイン	試験の種類	
(1) 介入研究	(2) 観察研究	
② デザイン		
(1) 並行群間比較	(2) クロスオーバー試験	
(3) 要因デザイン	(4) 単群	(5) 継続・拡大投与
③ ランダム化		
(1) ランダム化	(2) 非ランダム化	
④ ランダム化の単位		
(1) 個人	(2) 集団	
⑤ 盲検化の方法		
(1) オープン	(2) 二重盲検	
(3) オープンだが測定者がブラインド化されている		
(4) 試験参加者がブラインド化されている		
(5) 介入実施者/測定者がブラインド化されている		
⑥ コントロール		
(1) プラセボ対照	(2) 実薬/標準薬治療対照	(3) 用量対照
(4) ヒストリカル	(5) 無治療対照	(6) 無対照
⑦ 層別化		
(1) はい	(2) いいえ	
⑧ 動的割付け		
(1) はい	(2) いいえ	
⑨ 実施施設の考慮		
(1) 動的割付において施設を調整因子としている		
(2) 施設をブロックとしている	(3) 施設を考慮しない	
⑩ ブロック化		
(1) はい	(2) いいえ	
⑪ 割り付けコードを知る必要		
(1) 中央登録	(2) 封筒化	
(3) 準ランダム化	(4) 知る必要なし	

れらの項目のうち、重要なものを選択することで、必要性の高いと思われる研究デザインを取捨選択し、多くの臨床研究に関して解説を行っている成書なども参考に Table 2 に示す 7 種類のデザインを教育用に採択した⁵⁻¹⁰⁾。

3) 実際のプロトコル作成

プロトコル（模擬研究の内容提示文）は、初学者が 10 分以内に読めるものである必要があると考え、A4 判用紙 1 枚に入りきる分量が妥当と考えた。この面積の用紙にひと通りの模擬登録経験をしてもらうだけの内容を書き込むには、事実上、項目名と正答だけが書かれているものに近くなり、実際に理解している者には「書き写す」作業と、答え合わせをするような作業を繰り返すだけのようになる。しかし実際には臨床研究登録を行ったことのある者は少なく、臨床研究デザインなどの系統的講義を受けたことのある者も少ないので、ごく簡便な系統的チェックを経験さ

Table 2 選択したプロトコル分類

プロトコル番号の付け方 (Ver. 3.0)
項目 ①-②-③-④-⑤-⑥-⑦-⑧-⑨-⑩-⑪
#1. (1)-(1)-(1)-(1)-(2)-(1)-(2)-(2)-(2)-(2)-(1)
#2. (2)-(1)-(2)-(×)-(1)-(2)-(×)-(×)-(×)-(×)-(×)
#3. (1)-(2)-(1)-(1)-(2)-(2)-(2)-(2)-(2)-(2)-(1)
#4. (1)-(1)-(1)-(1)-(1)-(2)-(2)-(2)-(2)-(2)-(1)
#5. (1)-(1)-(1)-(1)-(2)-(2)-(2)-(2)-(2)-(2)-(1)
#6. (1)-(1)-(1)-(1)-(2)-(1)-(2)-(2)-(2)-(2)-(2)
#7. (1)-(1)-(1)-(1)-(2)-(1)-(1)-(2)-(2)-(2)-(1)
#1. 基本形
① 介入—② 並行群間比較—③ ランダム化—④ 個人—
⑤ 二重盲検—⑥ プラセボ対照—⑦ 層別なし—
⑧ 動的割付なし—⑨ 施設をブロック化している—
⑩ ブロック化なし—⑪ 中央登録
#2. 観察研究 (後向き研究は解説必要)
① 観察—② 並行群間比較—③ 非ランダム化—④ ×—
⑤ オープン—⑥ 実薬/標準薬治療対照—⑦ ×—⑧ ×—
⑨ ×—⑩ ×—⑪ ×
#3. クロスオーバー
① 介入—② クロスオーバー—③ ランダム化—④ 個人—
⑤ 二重盲検—⑥ 実薬/標準薬治療対照—⑦ 層別なし—
⑧ 動的割付なし—⑨ 施設をブロック化している—
⑩ ブロック化なし—⑪ 中央登録
#4. オープン
① 介入—② 並行群間比較—③ ランダム化—④ 個人—
⑤ オープン—⑥ 実薬/標準薬治療対照—⑦ 層別なし—
⑧ 動的割付なし—⑨ 施設をブロック化している—
⑩ ブロック化なし—⑪ 中央登録
#5. 実薬/標準薬治療対照
① 介入—② 並行群間比較—③ ランダム化—④ 個人—
⑤ 二重盲検—⑥ 実薬/標準薬治療対照—⑦ 層別なし—
⑧ 動的割付なし—⑨ 施設をブロック化している—
⑩ ブロック化なし—⑪ 中央登録
#6. 封筒登録
① 介入—② 並行群間比較—③ ランダム化—④ 個人—
⑤ 二重盲検—⑥ プラセボ対照—⑦ 層別なし—
⑧ 動的割付なし—⑨ 施設をブロック化している—
⑩ ブロック化なし—⑪ 封筒登録
#7. 層別化
① 介入—② 並行群間比較—③ ランダム化—④ 個人—
⑤ 二重盲検—⑥ プラセボ対照—⑦ 層別あり—
⑧ 動的割付なし—⑨ 施設をブロック化している—
⑩ ブロック化なし—⑪ 中央登録

太字: 変更可能項目

下線表示: 変更項目 (←教育項目)

せることは、高い教育効果を発揮する可能性が高い。とくに、UMIN 上では Web ページ上のラジオボタンによる選択肢の選択作業にあたる「チェックボックス選択」作業を行うと、受講者自らの知識の正確さがセルフチェックできることになり、この程度でも「自覚

Table 3 臨床試験登録を教材とした臨床研究学習用プロトコル (#5)

1) 試験名: 高血圧症患者に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)「マリアサルタン」の心血管イベント抑制効果についてカルシウム拮抗薬「マリジピン」を対照とした二重盲検ランダム化並行群間比較試験
2) 試験簡略名: ARB「マリアサルタン」による心血管イベント抑制効果
3) 対象: 東洋医科大学内科外来にて高血圧症治療が必要な 50 歳以上、80 歳未満の患者
4) 選択基準: 外来測定血圧が収縮期 150 mmHg 以上、拡張期 90 mmHg 以上の両方を満たす者
5) 除外基準: 外来測定血圧が収縮期 210 mmHg 以上、又は拡張期 120 mmHg 以上の者
6) 目標症例数: 100 例
7) 目的: 既に発売されている ARB「マリアサルタン」による心血管イベントの抑制効果を既に発売されている Ca 拮抗薬「マリジピン」との二重盲検ランダム化並行群間比較試験により、主にその有効性について検証する
8) 評価項目: 心血管イベント発生率 【以下のいずれかの新規発生: 脳血管障害 (脳出血, 脳梗塞), 心筋梗塞, 解離性大動脈瘤を含む大動脈瘤】
9) 観察期間: 投与開始から 2 年間
10) 割付け方法: 同意取得後、本研究の担当医ではない割付け担当者に電話をかける。その割付け担当者は予め乱数表を用いて作製しておいた割り付け表に従って、順番に「マリアサルタン群」または「マリジピン群」のいずれかに割り付ける。
11) 資金の出所: 日本学術振興会科学研究費補助金 (文部科学省科研費)
12) 倫理審査: 東洋医科大学倫理審査委員会にて 2009 年 10 月 1 日に承認済み 住所: 神奈川県川崎市●●区●●町 1-2-3 電話: 044-●●●-△△○○ E-mail: rinri@toyomed-u.ac.jp
現時点 (2010 年 2 月 19 日) での研究の進捗状況と予定: 2010 年 3 月から患者登録開始予定

平成 21 年度厚生労働省医療技術実用化総合研究事業の助成を受け作成しました。

させて自習に導く」効果は高いと考えた。参考にプロトコル分類 #5 として作成した「実薬/標準薬治療対照」プロトコルと命名したものを例示する (Table 3)。

4) 解説の作成

先にも述べたとおり、この回答・解説書は受講者にとって自学の導入部である必要があることから、過剰な解説は好ましくない。しかし、教授者が不慣れな者である場合には、予習や多少の予備知識が必要である

Table 4 臨床試験登録ワークショップ参加後のアンケート

あなたの職種： 医師 薬剤師 看護師 臨床検査技師 その他（ ）
 (2010/2/19 鳥取大学・プロトコール #5/Ver.3.1T)

(1) 「ワークショップ実施前」と「解説実施後」での項目毎の理解度について該当するところに○を付けてください

<選択肢>

【ワークショップ実施前】
 「ワークショップ実施前から・・・」
 1. 大変良く知っていた 2. 良く知っていた 3. 少し知っていた 4. 全く知らなかった

【解説実施後】
 1. 大変良く理解できた 2. 良く理解できた 3. 少し理解できた 4. 全く理解できなかった

	ワークショップ実施前				解説実施後			
	1 大変良く 知って いた	2 良く 知って いた	3 少し 知って いた	4 全く 知らな かった	1 大変良く 理解 できた	2 良く 理解 できた	3 少し 理解 できた	4 全く 理解でき なかった
(1) 基本情報	1	2	3	4	1	2	3	4
(2) 対象	1	2	3	4	1	2	3	4
(3) 目的	1	2	3	4	1	2	3	4
(4) 評価	1	2	3	4	1	2	3	4
(5) 試験デザイン	1	2	3	4	1	2	3	4
(6) 適格性	1	2	3	4	1	2	3	4
(7) 介入	1	2	3	4	1	2	3	4
(8) 責任研究者	1	2	3	4	1	2	3	4
(9) 試験問い合わせ先	1	2	3	4	1	2	3	4
(10) 研究費提供組織	1	2	3	4	1	2	3	4
(11) IRB連絡先	1	2	3	4	1	2	3	4
(12) 試験実施施設	1	2	3	4	1	2	3	4
(13) 試験スケジュール	1	2	3	4	1	2	3	4

本資料は大学病院医療情報ネットワークによる、UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) を参考にして作成しました。

また、平成 21 年度厚生労働省医療技術実用化総合研究事業の助成を受け作成しました。

ことから、「誰でも教えられる」ことを達成するためには、解説書に多少の追加情報を加えた「解説の解説書」も必要になる可能性はある。ただし簡便な内容としておけば不要である可能性も高く、また UMIN のホームページにアクセスすれば、より詳細な解説が閲覧可能なことから、今回は簡潔なものとするように注意して 1 種類の作成にとどめた。

10. 講義の試行方法とアンケート実施

実際に倫理指針が施行されており、すでに講習会開催の必要性は生じているため、本検討によって作成した教材を複数施設において試行した。やり方は施設ごとに多少の違いはあるが、模擬登録演習に先立って、「倫理指針の概要」、「試験方法の基本的考え方」、「事前登録が必要になった理由」などの解説を行った後、本模擬演習を行う形をとり、受講者が自分で演習を行った後、かつ本演習の解説を施行する前と、解説終了後

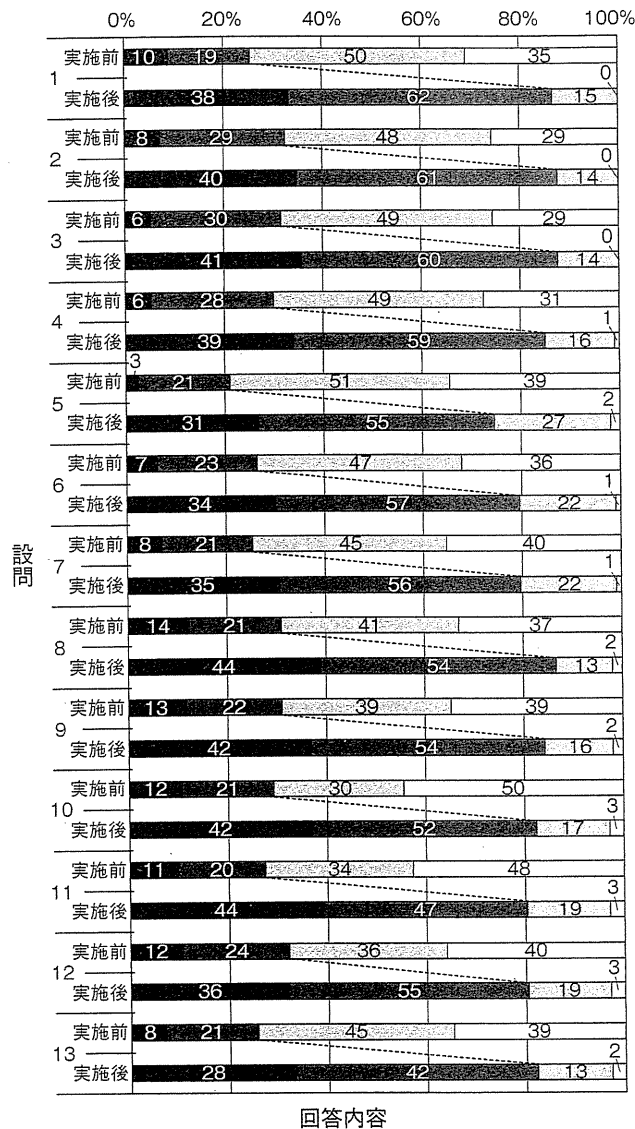
に、Table 4 に示すアンケートを施行した。

11. 作成した教材の試行とアンケート結果

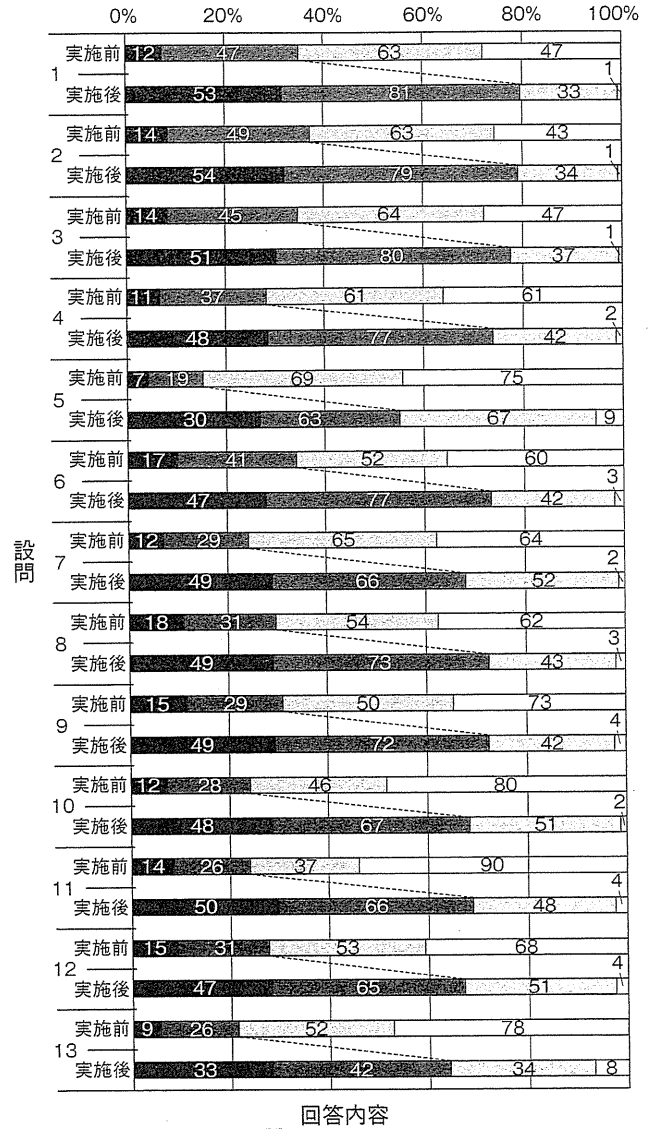
教材は平成 21 年度から 22 年度にかけて、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学、鳥取大学において、教職員を対象に数次にわたり試用され、アンケートを併せて行った。

対象者は、医師 115 人、薬剤師 24 人、看護師 66 人、臨床検査技師 18 人、これら職種に該当しない事務員等 46 人であり、多くの異なる事前知識水準の教職員 (大学職員および病院職員) 合計 269 人を対象に講習が行われた。今回のアンケートが行われた試行模擬登録講習は本報告の報告者が担当して行ったものであり、本報告に例示したプロトコール番号 # 5 の模擬プロトコール (Table 3) と、同一の解説資料をプレゼンテーションソフトで映写して解説したうえで、同一内容の配付資料を併せて配布する形で行われた。対象で

A 医師のみ



B 医師以外



■実施前：大変良く知っていた 実施後：大変良く理解できた
 ■実施前：良く知っていた 実施後：良く理解できた
 ■実施前：少し知っていた 実施後：少し理解できた
 □実施前：全く知らなかった 実施後：全く理解できなかった

設問項目：1. 基本情報, 2. 対象, 3. 目的, 4. 評価, 5. 試験デザイン, 6. 適格性, 7. 介入, 8. 責任研究者, 9. 試験問い合わせ, 10. 研究費提供組織, 11. IRB 連絡先, 12. 試験実施施設, 13. 試験スケジュール

Fig. アンケートによる講習会参加前後の理解度

最多の職種は医師であり、とくに浜松医科大学にて行われた講習は、研修医のみを対象としていた。

アンケートの結果は Fig に示した。A には医師のみを、B には医師以外の職種をまとめて示した。1 から 13 までの項目について上段に解説実施前、下段に解説実施後を示し、濃く表示された部分を理解度が高い者、白に近いほど理解度が低い者とした。実施前の認知度の割合は医師および医師以外で同じ傾向を示した

が、いずれの項目についても理解度は解説後のほうが高く示され、「実施前に全く知らなかった、または実施後も全く理解できなかった」を示した白いバーが、講習によってほとんど見られなくなった。講習実施後に、「大変良く理解できた、または良く理解できた」と答えたものは、どの項目についても医師では 80% に達する一方、医師以外では 60% 以上ではあるものの、やや低い傾向にあった。

12. 考 察

実際に講習の講師を担当した様子と感想を以下に記す。「プロトコルを読んで、自分で記入する作業」10分程度の中に、何もしないでいる者はほとんどいなかった。試験ではないので近隣の同僚と話をしながら行うことは許可し、堅苦しい講習にならないよう配慮したが、それでも一心不乱という集中力を見せる人もおり、多くの受講者が普通の座講より充実した時間を過ごしていたことが印象的であった。看護師などからの感想は「難しいです」との返答も多く、作業に手がつかない者も見られたが、それでも参加していない者はほとんどおらず、むしろ強制されて参加していることを態度に示すのは医師であったりすることも予想どおりであった。総じて体験学習型とすることの意義は高いと感じられた。

今回のプロトコルは、研究者、とくに医師が興味を持って自主的に研究をしたいと思いうようなデザインとして、#5の「実薬/標準治療薬を対照薬として用いる、二重盲検・ランダム化・並行群間比較試験」を選択したので、ある程度の知識を有する層には、想像しやすかったと予想される。しかし実際に試験を行う際には、解説には難しい点が含まれることになり、単純な「答えあわせ式」の解説部分以外に、「二重盲検化とプラセボの意味」¹¹⁾、「実薬を対照薬として扱う際のダブルダミー法の実際」についての解説も加えることとした。

質問が多く寄せられる傾向が見られたのは、項目の中でも内容が難しく、実際には相当凝った臨床研究、または治験などでしか用いられないような、⑧ 動的割付、⑨ 実施施設の考慮、⑩ ブロック化などであった。比較的易しい項目については質問が出なかった理由は不明であり、また本当に難しい点以外よく理解してもらえたかも不明である。しかし、この点は、アンケート結果の解説後には、「全くわからなかった」とした者が極めて少なかったことを併せ考え、「初学者の導入講習」としての役割は果たせていると解釈した。

しかし、講習実施後のアンケートから高い理解度を得られているのは医師が多く、医師以外の職種に対して理解度の向上に向けてさらに基本的知識に関する講習内容の充実が必要であると考えた。

ただし、解説資料に関しては、最終的な教育効果を大きく左右すると感じられた。基本的に模擬登録作業に10分から15分程度、解説に15分程度となるように作成した解説は、すでに述べたような多様な受講者対象には適当なレベルであると確認はできたが、とくに

② 並行群間比較試験、③ ランダム化、⑤ 二重盲検、⑥ プラセボ対照についてはできるだけ多くの受講者に理解してもらえるような配慮は必要で、かつ⑦ 層別化、⑧ 動的割付、加えて⑪ の登録方法におけるランダム化と準ランダム化の手法と意義¹²⁾については、とくに医師に対して解説を行うように配慮しないと、受講者に満足してもらえない可能性が感じられた。

13. 今後の具体的利用方法

本検討は多くの非専門家の教授者（講師）によって、簡便に、特段の努力なしに利用可能な教材とすることを目標とした。すでにプロトコルは7種類が完成しており、すぐに利用可能な状態にあるが、やはり問題は講師が使用して解説を行う資料にある。考察の項の最後にも述べたが、この資料が適切でない、最後は実際に講義を担当する者の負担が増える。最終的には各プロトコルに最適化された「配布用解説資料」と、さらにそれを利用する講師に向けた、簡単な解説を付記した「講師用解説付き解説資料」までをセットとしたものを、「コピーすればすぐに利用可能な状態」にする必要がある。

また、このような方法による講習では、すでに相当の知識を有する者を対象としては利用しにくいかもしれないが、本教材の発展的利用方法として、以下のような方法も想定しているので付記しておく。

- (1) 作成してある7つの模擬プロトコルのすべてを受講者に配布する。
- (2) 受講者にはどのような分類にあたるプロトコルが配布されたか、本稿のTable 2に相当するものも併せて配布する。
- (3) それぞれのプロトコルがTable 2のうち、どの番号分類に相当するか、考えてもらう。

このような方法によれば、20分程度の作業、および講習時間に利用可能と考えられ、さらにディスカッションをすることによって、臨床薬理学教育に利用可能と考えられる。また、Table 2の内容そのものを配布して考えさせるのではなく、本稿のTable 1に相当する内容のみを配布して、どのパターンに相当するか考えさせれば、さらに難度は高くなるので、すでに高い知識を有する者に対する講習用としても利用可能であろう。

14. 結 語

できるだけ標準化された臨床研究に関する教育を、少ない労力で施行できるようにすることを目標として

教材を作成した。初学者には導入として施行し、臨床研究に対する興味を持ってもらえるように、また相当の知識を有する者にも応用可能なように、利用可能なものとなったと考える。

謝辞

本教材は、大学病院医療情報ネットワークによる、UMIN臨床試験登録システム (UMIN-CTR) の画面を参考に作成した。

また、本検討は平成 21 年度厚生労働省医療技術実用化総合研究事業の助成を受けて行った。同研究の研究者、研究協力者、講習参加者の多くの方々のご協力とご助言によって多くの改善が加えられた結果であり、ここに謝意を表する。

文 献

- 1) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成 15 年 7 月 30 日 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正. 平成 20 年 7 月 31 日全部改正). <<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>>
- 2) 川合真一. 治験の教育 (1). 医薬品開発と臨床試験: 治験のあり方を考える. ライフサイエンス出版, 1995: 73-8.
- 3) Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med.* 2004: 141(6): 477-8.
- 4) UMIN 臨床試験登録システム <<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>>
- 5) 砂原茂一. 臨床医学研究序説—方法論と倫理. 医学書院, 1988: 65.
- 6) 浜島信之. 研究デザイン. 無作為割付臨床試験. 癌と化学療法社, 1993: 25-95.
- 7) 中村絏一, 中野重行. 治験の教育 (2). 医薬品開発と臨床試験: 治験のあり方を考える. ライフサイエンス出版, 1995: 79-87.
- 8) アレクサンダー・ポール・ローゼンブローグ. 治験デザイン. 医師のための治験ハンドブック, 第 6 版. エルゼビア・ジャパン, 2005: 43-52.
- 9) 安原一. CRC に必要な試験計画法のポイント. CRC テキストブック, 第 2 版. 中野重行ほか (編). 医学書院, 2007: 200-13.
- 10) 景山茂. 臨床研究における科学的考え方. 創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック, 初版. 中野重行ほか (編). メディカルパブリケーションズ, 2009: 29-34.
- 11) 中野重行. プラセボ反応. 臨床薬理学, 第 2 版. 中野重行ほか (編). 医学書院, 2003: 97-100.
- 12) 津谷喜一郎. 医学研究デザインの基礎. *EBM* のための情報戦略. 津谷喜一郎ほか (編). 中外医学社, 2000: 22-47.

FORUM

Development of Training Materials for Clinical Research Education Utilizing Simulated Registration to UMIN-CTR Operated by the University hospital Medical Information Network (UMIN)

Naoki MATSUMOTO^{*1}, Yuko TAKEBA^{*1}, Yoshie HARIMOTO^{*1}, Hiroshi WATANABE^{*2}, Junichi HASEGAWA^{*3}, Sachiko TAKENOSHITA-NAKAYA^{*1}, Toshio KUMAI^{*4}, Kazuhiko TAKEUCHI^{*2} and Shinichi KOBAYASHI^{*1}

^{*1} Department of Pharmacology, St. Marianna University School of Medicine
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan

^{*2} Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine

^{*3} Division of Pharmacotherapeutics, Department of Pathophysiological and Therapeutic Science, Tottori University Faculty of Medicine

^{*4} Department of Pharmacogenomics, St. Marianna University Graduate School of Medicine

The 'Ethical Guidelines for Clinical Studies' of Japan, which was totally revised in 2008, requires the presidents of institutions to provide investigators engaged in clinical studies the opportunities to study about clinical research. Many institutions are considering to hold some in-house lecture meetings, but resources are usually limited. With the support from the Ministry of Health, Labour and Welfare Sciences Research Grant, we aimed to produce 'easy-to-use' training materials, especially for use in workshop style meetings and not for didactic lectures. We utilized the University hospital Medical Information Network-Clinical Trial Registry (UMIN-CTR) created by UMIN, and organized workshops in which the students experienced simulated registration of a clinical trial. We produced 7 mock protocols and explanatory materials used in post-exercise sessions. We tested one of the materials in three different institutions on students from various job categories including physician, nurse, and clerk. The questionnaire revealed that the materials and workshop style sessions at least helped beginners to become accustomed to clinical research.

Key words : University hospital Medical Information Network, clinical research, education material

(記録) 第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都
シンポジウム18: 病態時の薬物動態試験推進における臨床薬理の役割

3. 病態時薬物動態試験の現状と課題

野元正弘*

I相, II相, III相の治験を終了しても治療薬として応用するには, 最小限の限られた情報しか得られていない。治験にエントリーされる被験者は, 選択されたごく一部の患者のみである。エントリーの条件には年齢制限を設けており, 健康であっても高齢者は不可とされる。治験期間は数カ月間の短期ではあるが, 高齢者では治験中の健康障害が起こるリスクが高く試験薬の評価には不都合なため被験者からは除外されている。しかし, 多くの場合, 病気をして薬を必要とするのは高齢者が多い。また腎機能障害例は除外されるが, 70歳になると健常成人に比べて腎機能は約半分以下となるために, 日常生活には特別な障害はなくても除外されやすい。同効薬で加療中の被験者も除外される。私たちは生涯で半数以上がガン患者となるが, 再発等の健康障害を考慮してガン経験者も除外されることが多い。当然のことであるが, 治験参加に同意の得られた患者が対象となる。治験の対象となる疾患に罹っていても, 以上の条件に合致することは, むしろ少なく市販後に治療対象となる症例の数分の1以下となる。承認されても選択された対象例で検討された限られた情報しか得られていない。

このために治療薬として用いるためには, I, II, III相という3つの臨床試験パッケージのみでは不十分である。また, 健常人であってもAUCには数倍の差が見られ (Fig. 1), 合併症や併用薬はなく, 除外基準をクリアして選ばれた一部の症例であっても10倍以上の個体差を認める (Fig. 2)。このために治療の現場で用いるときには合併症等により除外された患者, 高齢者, 併用薬使用時の情報が必要となる。さらに治療に応用するときには10倍以上の個体差を考慮することが必要となる。現在使用されている治療薬の添付文書は, 国内で得られた情報が少なく, また, 日本人のデータがあっても表示していないことが多い (Table)。病態時の使用は常時であるが, 特殊な例として

500 mg(力価)投与 (n=5)

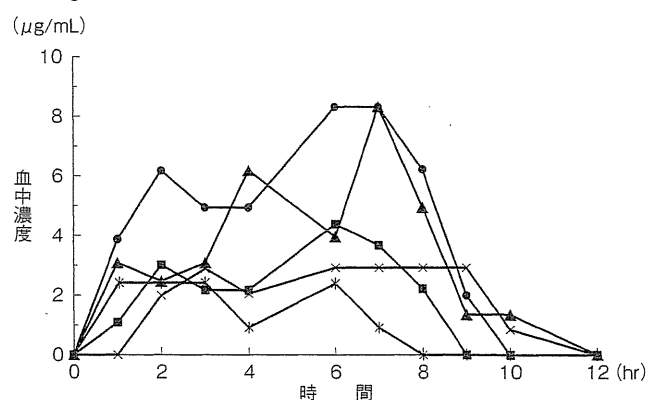


Fig. 1 健常人におけるAUCの比較
健常人5人で数倍のAUCの差を認める。
(L-ケフレックス®の添付文書から)

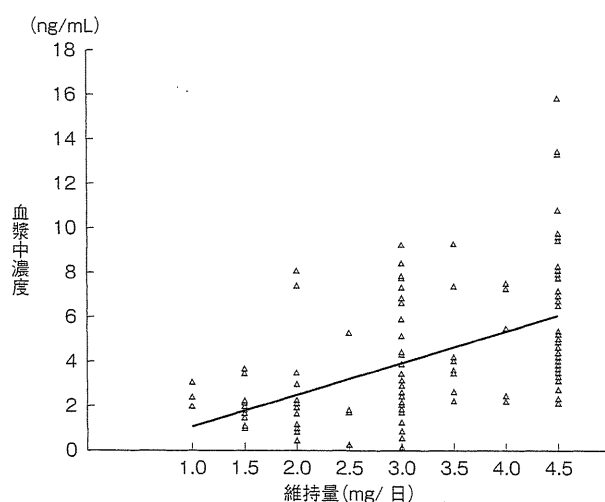


Fig. 2 治験時の薬物血中濃度のトラフ値
10倍以上の差の個体差を認めている。
(ピ・シフロール®の添付文書から)

取り扱われ, かつ, 海外のデータを用いており必要な情報が医療現場に届きにくいことも少なくない。

これに対応するためには, I相, II相, III相という単純な臨床試験パッケージのみでは不十分であり, II

* 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター
〒791-0295 東温市志津川

Table 国内のデータを使用していない例

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。〔禁忌〕、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」、【薬物動態】の項参照

〈参考〉クレアチニンクリアランスと投与間隔の目安

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73 m ²)	投与間隔 (100 mg/回)
>75	12 時間
35~75	1 日
25~35	2 日
15~25	3 日

注) 上記は外国人における試験に基づく目安であり、本剤の国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

高齢者の多くは 35~75 mL/min/1.73 m² となり、承認用量と矛盾する。
(シンメトレル®の添付文書から)

相での取組みとして、少ない症例でⅢ相試験では除外される例を検討すべきである。このような試験はⅢ相と並列して行い、検証試験の情報を補うものとして位置づけられる。