

書」(様式 17)により、治験責任医師が治験を中止又は中断したことを共同治験審査委員会と治験依頼者に通知する。(GCP 省令第 40 条第 1 項 第 2 項 第 3 項)

3 治験の中止、中断及び終了にあたっては、治験依頼者は外注検査がある場合の伝票、採血管、検体チューブなど治験に必要な器具等のうち使用されなかったものについて回収する。

4 治験薬の回収については本手順書のⅦ-2-2、Ⅶ-2-4 によるものとする。

Ⅳ-15 モニタリング等への協力

コア 5 治験病院における病院長及び治験責任医師は共同治験審査委員会及び国内外の規制当局による調査の対象医療機関に選定された場合には、これを受け入れる。(GCP 省令第 37 条第 1 項)

コア 5 治験病院における病院長及び治験責任医師は、治験依頼者から、依頼した治験が治験実施計画書を遵守して適正に行われていることを診療の記録を直接閲覧しながら確認するモニタリング及び監査の申し出があった場合は、協力するものとする。(GCP 省令第 37 条第 1 項 第 2 項)

1 治験依頼者がモニタリング又は監査を行う場合には、契約時に提出した「モニター・監査担当者リスト」(様式 22)に記載された担当者のみが行う。担当者の変更がある場合は、新たに作成した「モニター・監査担当者リスト」(様式 22)を希望するモニタリング・監査・直接閲覧の原則として 3 日以上前に中央治験事務局に提出する。(GCP 省令第 21 条)(GCP 省令第 22 条)(GCP 省令第 23 条)電子ファイルによる提出を推奨提出形式とし、文書で提出する場合には、臨床研究中核病院の中央治験事務局において電子ファイルに変換し、治験を実施している前橋・高崎・佐久・深谷コア 5 治験・臨床研究病院の中央治験事務局へ送付する。

2 モニタリング又は監査を希望する場合には中央治験事務局及び治験責任医師に申し出、三者の適当な日時を調整して実施する。モニタリング又は監査担当者は実施にあたり、本人確認を行える身分証を必ず中央治験事務局へ提示すること。中央治験事務局は、本人確認が出来る身分証とすでに提出されている「モニター・監査担当者リスト」(様式 22)を照合した上で、モニタリング又は監査の実施を許可すること。

3 遠隔モニタリングについては、臨床研究中核病院の中央治験事務局の遠隔モニタリング室で前橋・高崎・佐久・深谷コア 5 治験・臨床研究病院の電子カルテを遠隔閲覧することで行う。遠隔モニタリング実施開始前に、モニタリングを受ける前橋・高崎・佐久・深谷コア 5 治験・臨床研究病院の中央治験事務局は、モニタリング担当者について、身分証等のウェブ画像により、本人確認を行い、すでに提出されている「モニター・監査担当者リスト」(様式 22)と照合を行うこと。遠隔モニタリング実施中は、臨床研究中核病院の中央治験事務局の遠隔モニタリング室内の画像をモニタリングを受けている前橋・高崎・佐久・深谷コア 5 治験・臨床研究病院の中央治験事務局へウェブにより同時中継すること。(GCP 省令第 21 条第 2 項)

4 診療録又は指示書の閲覧の要求がある場合は、中央治験事務局で当該治験に関係ある部分のみを閲覧する。複写することはできない。

- 5 モニタリング及び監査は、その当日分を午後5時で終了することを原則とする。
- 6 治験依頼者は、診療録又は指示書から得られた患者情報についての守秘義務を遵守するものとする。
- 7 モニタリング及び監査に要する費用については別に定める。

IV-16 治験責任医師及び治験依頼者への通知と異議申し立て手続き

コア5治験病院における病院長が共同治験審査委員会に求めた意見について、共同治験審査委員会がその判断を「治験審査結果通知書」(様式5)により報告してきたときには、コア5治験病院における病院長は「治験審査結果通知書」(様式5)若しくは「治験に関する指示・決定通知書」(参考書式1)により治験責任医師及び治験依頼者に通知するものとする。(GCP省令第33条第1項 第2項 第3項)

治験責任医師、治験依頼者は共同治験審査委員会の審査結果について異議申し立てをする場合には結果の通知を受領した日から7日以内に電子ファイル等によりコア5治験病院における病院長に申し立てをするものとする。(GCP省令に記載なし)

V 治験責任医師及び治験分担医師の業務等

V-1 治験責任医師及び治験分担医師の要件

前橋・高崎・佐久・深谷コア5治験・臨床研究病院における治験責任医師及び治験分担医師は、以下の要件を満たさなくてはならない。

1 治験責任医師及び治験分担医師は、教育・訓練及び経験によって、治験を適正に実施しうる者であること。治験責任医師及び治験分担医師は前橋・高崎・佐久・深谷コア5治験・臨床研究病院の職員で、原則として3年以上の臨床経験を有するものとする。

(GCP省令第42条第1項 細則1)

2 治験責任医師及び治験分担医師は、治験依頼者と合意した治験実施計画書、最新の治験薬概要書、製品情報及び治験依頼者が提供するその他の文書に記載されている治験薬の適切な使用法に十分精通していること。(GCP省令第42条第1項 細則2)

3 治験責任医師及び治験分担医師は、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びにGCP省令を熟知し、これを遵守しうるものであること。(GCP省令第42条第1項 細則1)

4 治験責任医師は、合意された期間内に治験を適正に実施し、終了するに足る時間を有するものであること。(GCP省令第42条第1項 細則4)

5 治験責任医師は、合意された募集期間内に必要数の適格な被験者を集めることが可能であること。(GCP省令第42条第1項 細則5)

6 治験責任医師は、治験を適正かつ安全に実施するために、治験の予定期間中に十分な数の治験分担医師等の適格なスタッフを確保でき、また適切な設備を利用できるものであること。(GCP省令第42条第1項 細則6)

7 治験責任医師は、治験関連の重要な業務の一部を治験分担医師又は臨床研究コーディネーターに分担させる場合には、分担させる業務と分担させる者のリスト「治験分担医

師・治験協力者リスト」(様式2)を作成し、予めコア5治験病院における病院長に提出し、その了承を受けること。(GCP省令第43条第1項 細則1)

8 治験責任医師は、治験分担医師、臨床研究コーディネーター等に、治験実施計画書、治験薬及び各人の業務について十分な情報を与え、指導及び監督を行うことができること。(GCP省令第43条第2項 細則1)

V-2 治験責任医師の責務

治験責任医師は次の事項を行う。なお、治験依頼者は、治験責任医師と治験の実施についての合意に基づき、治験責任医師等の指名を記載した「治験依頼書」(様式3)を作成し、コア5治験病院における病院長へ提出する。(GCP省令第10条第1項 細則1)

1 治験責任医師は、治験依頼者から提供される治験実施計画書案、症例報告書案及び最新の治験薬概要書その他必要な資料・情報に基づき治験依頼者と協議し、当該治験を実施することの倫理的及び科学的妥当性について十分検討すること。治験実施計画書及び症例報告書が改訂される場合も同様である。(GCP省令第7条第4項 第5項 細則3)

2 治験責任医師は、治験実施の申請をする前に、治験依頼者の協力を得て、被験者から治験の参加に関する同意を得るために用いる同意文書及びその他の説明文書を作成する。(GCP省令第9条第1項 細則1)(GCP省令第15条の6第1項 細則1)

3 治験責任医師は、治験実施前及び治験期間を通じて、共同治験審査委員会の審査の対象となる文書のうち、治験責任医師が提出すべき文書を最新のものにすること。当該文書が追加、更新又は改訂された場合は、その全てを速やかにコア5治験病院における病院長に提出すること。(GCP省令第31条第2項 細則3 注3)

4 原則として前橋・高崎・佐久・深谷コア5治験・臨床研究病院で当該治験を実施する予定の医療機関における全ての治験責任医師及び治験分担医師の中から1名以上は、当該申請治験が新規に審査される共同治験審査委員会に出席して、その概要を説明し、委員の質問に答えなければならない。(GCP省令第29条第1項 細則4 細則5)

5 治験責任医師は、共同治験審査委員会が治験の実施又は継続を妥当と判断し、又は何らかの修正を条件に治験の実施又は継続を妥当と判断し、及び共同治験審査委員会が実施中の治験に関して承認した事項を取消す判断をした場合(治験の中止又は中断を含む)は、これに基づくコア5治験病院における病院長の指示、決定に従うこと。(GCP省令第36条第1項 第2項 細則2)

6 治験責任医師は、共同治験審査委員会の決定を遵守して治験を実施すること。(GCP省令第36条第1項 第2項 細則2)

7 治験責任医師は、共同治験審査委員会が当該治験の実施を承認し、これに基づくコア5治験病院における病院長の決定がなされる前に、被験者を治験に参加させてはならない。(GCP省令第28条第2項 細則2(7))

8 治験責任医師は、治験実施計画書における被験者の選択・除外基準の設定及び治験を実施する際の個々の被験者の選定にあたっては、人権擁護の観点及び治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師との信頼関係、他の治験への参加の有無を考慮し、治験に参加を求めることの適否を慎重に検討する。(GCP省令第

44 条第 1 項 細則 1)

9 治験責任医師は、同意能力を欠く者については、当該治験の目的上、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なない。(GCP 省令第 44 条第 1 項 細則 2)

10 治験責任医師は、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。(GCP 省令第 44 条第 1 項 細則 3)

11 治験責任医師は、治験薬を承認された治験実施計画書を遵守した方法のみで使用すること。(GCP 省令第 45 条第 1 項 細則 1)

12 治験責任医師は、治験薬の正しい使用法を各被験者に説明、指示し、当該治験薬にとって適切な間隔で、各被験者が説明された指示を正しく守っているか否かを確認すること。また、治験責任医師の指示により、臨床研究コーディネーターにこの業務を代行させる場合は、臨床研究コーディネーターの指導、監督を行うこと。(GCP 省令第 45 条第 1 項 細則 1)

13 治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、治験依頼者及びコア 5 治験病院における病院長に速やかに報告書を提出するとともに、変更の可否についてコア 5 治験病院における病院長の指示を受けること。(GCP 省令第 46 条第 1 項 細則 6)

14 治験責任医師は、治験実施中に重篤な有害事象が発生した場合は、重篤で予測できない副作用を特定した上で速やかにコア 5 治験病院における病院長及び治験依頼者に文書(様式 12 又は様式 13)で報告するとともに、治験の継続の可否についてコア 5 治験病院における病院長の指示を受けること。(GCP 省令第 48 条第 2 項、第 3 項 細則 2)

15 治験責任医師は、治験実施計画書の規定に従って正確な症例報告書を作成し、治験依頼者に提出すること。また、治験分担医師が作成した症例報告書については、それらが治験依頼者に提出される前にその内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印し、又は署名するものとする。(GCP 省令第 47 条第 1 項 細則 1)

16 治験責任医師は、治験終了後、速やかに「治験終了(中止・中断)報告書」(様式 17)をコア 5 治験病院における病院長に提出すること。(GCP 省令第 49 条第 3 項 細則 1)

V-3 被験者の同意の取得

被験者の同意の取得にあたっては、下記の各条項によるものとする。

1 治験責任医師及び治験分担医師は、被験者が治験に参加する前に、被験者に対して同意文書及びその他の説明文書を用いて十分に説明し、治験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。(GCP 省令第 50 条第 1 項 細則 1)

2 同意文書には、説明を行った治験責任医師又は治験分担医師、被験者が署名し、各自日付を記入するものとする。なお、臨床研究コーディネーターが補足的な説明を行った場合には、当該治験協力者も署名し、日付を記入するものとする。(GCP 省令第 52 条第 1 項 細則 1 細則 2)

3 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が治験に参加する前に、前項の規定に従っ

て署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の説明文書を被験者に渡さなければならない。また、被験者が治験に参加している間に、同意説明文書及びその他の説明文書が改定された場合は、その都度新たに前項の規定に従って、署名と日付が記入された同意文書の写し及び改定されたその他の説明文書を被験者に渡さなければならない。

(GCP 省令第 53 条第 1 項) (GCP 省令第 54 条第 1 項 細則 1) (GCP 省令第 54 条第 2 項 第 3 項)

4 治験責任医師、治験分担医師及び臨床研究コーディネーターは、治験への参加又は治験への参加継続に関し、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。

((GCP 省令第 52 条第 2 項 細則 1))

5 同意文書及びその他の説明文書並びに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、又は治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、医療機関、治験依頼者の法的な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。(GCP 省令第 51 条第 2 項 細則 1)

6 文書による説明並びに同意文書には、被験者が理解可能で、可能なかぎり非専門的な言葉が用いられていなければならない。(GCP 省令第 51 条第 3 項 細則 1)

7 治験責任医師又は治験分担医師は、同意を得る前に、被験者が質問をする機会と、治験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、当該治験責任医師、治験分担医師又は補足的説明者としての臨床研究コーディネーターは、全ての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。(GCP 省令第 50 条第 5 項 細則 1)

8 治験の同意に関連する新たな重要な情報（明らかに治験薬と因果関係のある有害事象等）が得られた場合には、治験責任医師は、速やかに当該情報に基づき同意文書及びその他の説明文書を改訂し、予め共同治験審査委員会の承認を得なければならない。

(GCP 省令第 54 条第 2 項、第 3 項 細則 1)

9 治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、治験責任医師又は治験分担医師は、当該情報を速やかに被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認しなければならない。この場合、当該情報が被験者に伝えられたことを文書に記録しなければならない。

(GCP 省令第 54 条第 1 項 細則 1)

10 被験者の同意取得が困難な場合、緊急状況下における救命的治験の場合及び被験者が同意文書を読めない場合については、被験者となるべき者の代諾者からその同意を得ること。(GCP 省令第 50 条第 2 項 第 3 項) (GCP 省令第 55 条第 1 項) (GCP 省令第 7 条第 3 項) (GCP 省令第 15 条の 4 第 3 項)

11 被験者となるべき者又はその代諾者となるべき者が説明文書を読むことはできないが、口頭又は他の伝達方法ではその内容を理解することができる場合は説明に際して公正な立会人を立ち合わせること。この場合には、立会人も同意文書に署名し、自ら記入すること。(GCP 省令第 52 条第 1 項 細則 2)

12 緊急状況下における救命的な内容の治験であって、被験者となるべき者の事前の同意が不可能で、かつ、被験者となるべき者の代諾者と連絡が取れない場合には、次の全て

に該当する場合に限り治験に参加させることができる。被験者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること、現在の利用可能な治療方法では十分な効果が期待出来ないこと、被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあると認められること、予測される被験者に対する不利益が最小限度のものであること、代諾者となるべき者と直ちに連絡をとることができないこと。(GCP 省令第 55 条第 1 項 第 2 項 細則 1)

13 被験者に対する直接の臨床的利益が予測されない非治療的な内容の治験においては、同意を得る事が困難な被験者となるべき者を治験に参加させてはならない。非治療的な内容の治験において、同意を得ることが困難な被験者となるべき者の代諾者による同意を得て治験を行う場合には、次に掲げる事項が全て満たされていなければならない。治験の目的が、本人による同意が可能な被験者による治験では達成されないこと、被験者に対する予見しうる危険性が低いこと、被験者の福祉に対する悪影響が最小限とされ、かつ、低いこと、代諾者となるべき者の同意に基づいて被験者を治験に組み入れる事を明示した上で、共同治験審査委員会に承認の申請がなされ、被験者の参加を承認することが「治験審査結果通知書」(様式 5)に記載されていること。(GCP 省令第 50 条第 4 項 細則 1 細則 2 細則 3)

V-4 治験責任医師及び治験分担医師の業務

治験責任医師及び治験分担医師は、治験が円滑に実施されるために、次の事項を行うものとする。

- 1 治験を開始する際、原則として中央治験事務局に治験開始の連絡をすること。
- 2 治験概要に記載された必要事項(患者氏名、ID、医師名、年月日、開始日、予定終了日など)を確認すること。
- 3 同意書(3枚複写)による同意を得ること。1枚を診療録に収録し、残りは被験者と治験薬管理者に提出すること。
- 4 上記2の治験概要を診療録に収録するとともに医事会計担当者に提出すること。
- 5 治験薬の処方がある場合は、被験者にその内容を説明し、処方せんを発行すること。
6. 治験薬を患者が戻ってきた場合は、治験薬管理者に返還すること。

V-5 被験者に対する医療

- 1 治験責任医師は、治験に関連する医療上の全ての判断に責任を負うものとする。(GCP 省令第 45 条第 3 項 第 4 項 細則 1)
- 2 コア 5 治験病院における病院長及び治験責任医師は、被験者の治験参加期間中及びその後を通じ、治験に関連した臨床上問題となる全ての有害事象に対して、十分な医療が被験者に提供されることを保証するものとする。また、治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象に対する医療が必要になったことを知った場合には、被験者にその内容を伝えなければならない。(GCP 省令第 45 条第 3 項 第 4 項 細則 2)
- 3 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に他の主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の治験への参加について知らせなければならない。

(GCP 省令第 45 条第 2 項 細則 2)

4 被験者が治験の途中で参加を取り止めようとする場合、又は取り止めた場合には、被験者はその理由を明らかにする必要はないが、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払わなければならない。(GCP 省令第 45 条第 3 項、第 4 項 細則 3)

VI 臨床研究コーディネーターの業務等

VI-1 臨床研究コーディネーターの役割

臨床研究コーディネーターは、治験の倫理性、科学性、信頼性を保証し、治験を円滑に実施するための活動を行うものとする。臨床研究コーディネーターは、治験協力者として指名され、治験責任医師により指導・監督され、専門的立場から治験責任医師及び治験分担医師の業務に協力する。(GCP 省令第 2 条第 14 項 細則 5)

VI-2 臨床研究コーディネーターの業務

臨床研究コーディネーターは以下の業務に従事する。

- 1 ウェブ会議ヒアリング、共同治験審査委員会への参加
- 2 インフォームド・コンセントへの参加
- 3 被験者のスケジュール管理
- 4 症例報告書の記入補助
- 5 直接閲覧やモニタリングの立ち会い
- 6 中央治験事務局における業務
- 7 その他、治験を円滑に実施するために必要な事項

VII 治験薬の管理

VII-1 治験薬の管理責任

1 治験薬の管理責任は、コア 5 治験病院における病院長が負うものとする。(GCP 省令第 39 条第 1 項 細則 1)

2 コア 5 治験病院における病院長は、治験薬を適切に保管・管理させるために、治験薬管理者をおくものとする。(GCP 省令第 39 条第 1 項 細則 2)

3 治験薬管理者は、必要に応じて治験薬管理補助者及び治験薬調剤担当薬剤師をおき、治験薬の保管・管理を行わせることができる。(GCP 省令に記載なし)

VII-2 治験薬管理者の業務

1 治験薬管理者は、治験依頼者が作成した治験薬の取扱い及び保管、管理等に関する文書に従って適正に治験薬を保管、管理するものとする。治験薬は他の医薬品と区別して保管、管理する。(GCP 省令第 39 条第 1 項 細則 4)

2 治験薬管理者又は治験薬管理補助者は、治験薬の受領に関する文書（任意書式）を治験依頼者と取り交わし、治験薬を受領するものとする。その際、治験薬管理者又は治験薬管理補助者は、治験薬名、数量、ロット番号、有効期限、保管条件等を確認するものとする。治験薬管理補助者又は調剤担当薬剤師は、被験者の同意書の写しを確認した上で処方箋に基づいて調剤し、相互作用や併用禁止を監査・確認した後、患者に交付するものとする。被験者の同意書の写しは治験薬管理表とともに保管する。（GCP 省令第 39 条第 1 項 細則 4）（GCP 省令第 26 条の 2 第 6 項 細則 1）

3 治験薬調剤担当薬剤師は、治験薬を調剤し、交付する際、治験薬管理表（医薬品受払簿）に ID、処方量、処方日、処方日数などを記載するものとする。（GCP 省令第 39 条第 1 項 細則 5）

4 治験が終了し、治験依頼者が未使用の治験薬を回収する時は、治験薬管理者又は治験薬管理補助者との間で治験薬返還に関する文書（任意書式）を取り交わし、速やかに回収するものとする。

Ⅷ 記録の保存

記録の保存については、下記によるものとする。

Ⅸ-1 記録の保存期間

コア 5 治験病院における病院長は、医療機関において保存すべき必須文書を、下記の（1）又は（2）のうちいずれか遅い日までの期間保存するものとする。ただし、治験依頼者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について治験依頼者と協議するものとする。（GCP 省令第 26 条第 1 項 細則 1 細則 2 細則 3）

- (1) 当該治験薬についての製造若しくは輸入の承認を受けた日。開発が中止された場合には、開発中止が決定された日から 3 年が経過した日
- (2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

製造販売後臨床試験においては、当該被験薬の再審査又は再評価が終了した日から 5 年が経過した日までの期間保存するものとする。

Ⅸ 治験の原則

治験は次に掲げる原則に則って実施されなければならない。

- 1 治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び GCP 省令を遵守して行わなければならない。（GCP 省令第 1 条第 1 項 細則 2）
- 2 治験を開始する前に、個々の被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不便とを比較考量するものとする。期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り、治験を開始し継続すべきである。（GCP 省令第 1 条第 1 項 細則 2）

- 3 被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最も重要であり、科学と社会のための利益よりも優先されるべきである。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 4 治験薬に関して、その治験の実施を支持するのに十分な非臨床試験及び臨床試験に関する情報が得られていなければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 5 治験は、科学的に妥当でなければならず、治験実施計画書にその内容が明確かつ詳細に記載されていなければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 6 治験は、共同治験審査委員会が事前に承認した治験実施計画書を遵守して実施しなければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 7 被験者に対する医療及び被験者のためになされる医療上の決定に関する責任は、医師又は歯科医師が常に負うべきである。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 8 治験の実施に関与する者は、教育、訓練及び経験により、その業務を十分に遂行する要件を満たしていなければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 9 全ての被験者から、治験に参加する前に、自由意思によるインフォームド・コンセントを得なければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 10 治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取扱い、及び保存しなければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 11 被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、被験者のプライバシーと秘密の保全に配慮して保護しなければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 12 治験薬の製造、取扱い、保管及び管理は、「治験薬の製造管理及び品質管理に関する基準(GMP)」を遵守して行うものとする。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 13 治験のあらゆる局面の質を保証するために手順を示したシステムを運用しなければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)
- 14 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償されなければならない。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課すことがないようにしなければならない。(GCP 省令第1条第1項 細則2)

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

多施設共同臨床試験における診察支援情報調査票の妥当性評価

研究分担者	林 邦彦	群馬大学大学院保健学研究科	教授
研究協力者	井手野由季	群馬大学大学院医学系研究科	助教
研究協力者	長井 万恵	群馬大学大学院保健学研究科	研究員
研究協力者	清水 里美	群馬大学大学院保健学研究科	技術補佐員

研究要旨：数多くの臨床試験で、試験実施機関受診後に収集される情報は EDC 利用が進み正確な情報収集が可能となっている。一方で、疾患既往歴や医薬品使用歴といった受診前の診察支援情報においては、問診票などでの情報収集に頼らざるを得ない。そこで、本研究事業の臨床試験群での患者登録情報の基盤整備や統計デザイン支援のひとつとして、疾患既往歴情報を収集するための標準的調査票の開発とその妥当性評価を行った。陽性反応的中度（95%信頼区間）は、悪性腫瘍全体で 0.761（0.725-0.798）、糖尿病で 0.761（0.699-0.823）と 70%を超えていたが、循環器疾患全体では 0.502（0.441-0.563）とやや低い値を示した。

A. 研究目的

質の高い臨床試験では、目的に応じた最適の研究デザインによって計画され、確かな情報収集法とデータ管理法によって得られた高品質のデータに基づくことが必要である。そのため、近年では臨床試験での症例報告書作成における電子カルテ情報の利用など、いわゆる Electronic Data Capture（EDC）が推進されている¹⁾。

このように、対象者が試験実施機関に受診後に測定される情報での EDC 利用は普及してきた。一方で、疾患既往歴や前治療薬使用など「受診前」の情報では、患者本人や家族からの問診などの情報収集に頼らざるを得ない。これら医療機関受診前についての情報は診察支援情報とも呼ばれるが、受診後の情報に比べて、その正確性に関して問題となることが多い。

例えば、臨床試験の質に関する評価指標のひ

とつに、対象者組入基準や除外基準の違反数があげられるが、これら違反例の多くは、受診前情報が誤りであったことが試験組み入れ後に判明するために起きている。特に、新規来院患者からの臨床試験対象候補者の選定では、この診察支援情報を如何に正確に収集できるかが鍵となる。

そこで、本分担研究では、医師主導型多施設共同臨床試験の統計センターとして、研究計画、データ・マネジメント、データ解析を実施するとともに、多施設臨床試験研究事業での情報基盤整備のひとつとして、診察支援情報（特に、受診前の各種疾患の既往歴情報）の収集に活用できる標準的調査票の妥当性評価を行うこととした。また、多施設共同試験で利用可能となる診察支援情報の簡易収集システムを作製することとした。

B. 研究方法

既存の職域コホート研究である日本ナースヘルス研究では、追跡調査において疾患発症スクリーニングの調査票が使用されている。このスクリーニング調査票は、いわゆる標準的問診票の様式であり、各種疾患名を列記して、それぞれの既往歴を有・無で答えてもらうものである。この疾患発症スクリーニング調査票で「有」と回答した例に、各疾患別の本人詳細確認調査票を郵送した。また、本人詳細調査において同意を書面で得た例については、主治医宛に疾患確認調査票を送付することとした。

評価対象疾患は、多くの臨床試験で除外基準としてその既往が問題となる悪性腫瘍（胃癌、大腸癌[結腸・直腸]、肺癌、肝癌、乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌）と、循環器系疾患（心筋梗塞、狭心症、脳卒中[脳出血・くも膜下出血・脳梗塞]、一過性脳虚血、下肢動脈血栓、肺塞栓・静脈血栓症）とした。また、多くの臨床試験対象候補者の集団で既往頻度の高い疾患とされる、糖尿病も評価対象疾患とした。

主治医宛疾病確認調査が完了しておらず確定診断結果がまだ得られていない。そこで、本報告では、問診票で「有」とした対象者のうち、繰り返し本人確認調査で既往が確認できた例を参照標準とした場合の、陽性反応的中度（positive predictive value）とその95%信頼区間を算出した。

C. 研究結果

日本ナースヘルス研究のこれまでの追跡調査において、問診票様式のスクリーニング調査票で「有」と回答した例のうち、問診調査後死亡例や住所不明例を除いた1,167例に疾患別本人詳細調査票を送付した（胃癌39例、大腸癌60例、肺癌41例、肝癌5例、乳癌254例、

子宮頸癌152例、子宮体癌66例、卵巣癌30例、心筋梗塞26例、狭心症80例、脳卒中[脳出血、くも膜下出血、脳梗塞]88例、一過性脳虚血(TIA)57例、下肢動脈血栓症25例、肺塞栓症・深部静脈血栓症19例、糖尿病225例)。これら調査票送付例のうち、2013年1月21日までに、963例から回答が得られた（回答率82.5%）。

表1. 繰り返し調査での疾患別陽性反応的中度

疾患	陽性反応的中度	
悪性腫瘍		
胃癌	23 / 31	0.742 (0.588-0.896)
大腸癌	38 / 48	0.792 (0.677-0.907)
肺癌	25 / 34	0.735 (0.587-0.884)
肝癌	3 / 3	1.000
乳癌	194 / 216	0.898 (0.858-0.938)
子宮頸癌	72 / 122	0.590 (0.503-0.677)
子宮体癌	30 / 48	0.625 (0.488-0.762)
卵巣癌	17 / 26	0.654 (0.471-0.837)
計	402 / 528	0.761 (0.725-0.798)
循環器疾患		
心筋梗塞	6 / 20	0.300 (0.099-0.501)
狭心症	40 / 73	0.548 (0.434-0.662)
脳卒中(除TIA)	54 / 75	0.720 (0.618-0.822)
TIA	22 / 52	0.423 (0.289-0.557)
下肢動脈血栓	5 / 20	0.250 (0.060-0.440)
肺塞栓/静脈血栓	1 / 15	0.067 (0.000-0.193)
計	128 / 255	0.502 (0.441-0.563)
糖尿病	137 / 180	0.761 (0.699-0.823)

回答例を対象に陽性反応的中度(95%信頼区間)を算出したところ、表1に示すように、悪性腫瘍全体で0.761(0.725-0.798)、糖尿病で0.761(0.699-0.823)と70%を超えていたが、循環器疾患全体では0.502(0.441-0.563)と

低い値を示した。

悪性腫瘍を部位別にみると、胃癌、大腸癌、肺癌、肝癌、乳癌では、いずれも70%を超えていたが、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌では60%程度にとどまった。循環器疾患では、脳卒中(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血) 0.720、狭心症 0.548 を除けば、いずれも極めて低値であり、繰り返し質問による陽性反応の再現性は悪いものであった。

D. 考察

本分担研究では、臨床試験対象者候補のスクリーニングで使われる、各種疾患名を列記し既往歴の有・無で答えてもらう標準的問診票様式の回答について、その妥当性を検討した。このような妥当性評価の研究では、対象者の回答と診断先の医療記録とを照合確認して陽性反応的中度を評価する。しかし、主治医宛疾病確認調査が完了していないため、本年度は本人詳細確認調査での回答を参照標準とし、繰り返し調査の再現性としての陽性反応的中度を算出した。来年度には、診断先の医療機関調査の回答から、本来の妥当性評価としての陽性反応的中度を推定する予定である。

また、糖尿病では、問診票で「無」とした対象者からの無作為抽出例における、陰性反応的中度 (negative predictive value) も推定する予定である。

今回の繰り返し調査の回答を参照標準として算出した陽性反応的中度からは、悪性腫瘍は概ね良好な再現性を示したと言える。より良好な結果を得るためには問診票の改善も必要となる。例えば、デンマークのがん登録では、大腸癌患者登録での化学療法利用についての妥当性評価を行っている²⁾。今回、陽性反応の再現性が他の癌種に比べてやや悪かった婦人科

癌などでは、スクリーニング調査票で単に既往の有無を尋ねるだけでなく、手術や化学療法などの治療歴の有無も合わせて尋ねると、その再現性は大きく改善され、臨床試験候補者登録といった場面では有用な方法になると考えられた。

また、循環器疾患においては、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血を除いた疾患では、いずれも繰り返し調査での陽性反応の再現性は悪いものであった。これらの疾患では、既往の症状や治療歴などを組み込むなどの問診票の改善が必要になると考えられた。

E. 結論

繰り返し調査としての、陽性反応的中度は、悪性腫瘍で0.761、糖尿病で0.761と70%を超えていたが、循環器疾患では0.502と低い値を示した。脳卒中を除く循環器疾患のスクリーニングにおいて、標準的問診票の様式のみでは困難であることが示唆された。

参考文献

- 1) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会：臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス。日本製薬工業協会 2007.
- 2) Lund JL, Frosler T, Deleuran T, Erichsen R, Nilsson T, Pedersen AN, Hoyer M: Validity of the Danish National Registry of Patients for chemotherapy reporting among colorectal patients is high. *Clinical Epidemiology* 5(1): 327-34, 2013.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, Omori G, Yamashita T, Uchio Y, Chiba J, Ideno Y, Kubota M, Kurosawa H, Kaneko K: Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized open-label, non-inferiority trial. *Arthritis Research & Therapy* 16(1), 2014 (in press).

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）

分担研究報告書

マルチモダリティ脳機能画像を用いた精神疾患の病態解明および診断ツールの開発

研究分担者 武井 雄一 群馬大学医学部附属病院 助教

研究要旨：精神疾患の病態研究は、脳機能画像分野で盛んであり、有用な知見も得られつつあるが、未だ精神疾患診断のための保険診療が可能な脳機能画像検査はなく、このため現状ではほとんど問診により疾患診断を特定している。精神科臨床における精神疾患のバイオマーカーの不在は深刻な問題であり、診断が医師間で一致しないという問題につながっている。この問題を解決すべく、我々は、Magnetoencephalography (MEG)、Near-infrared spectroscopy (NIRS)、頭部Magnetic resonance imaging (MRI)を用いたマルチモダリティ脳機能画像により、客観的かつ定量的な診断ツールの開発を目指している。近年のMEGの新しい解析手法の提案により、複数脳部位が同時に活動する複雑な現象も解析可能になってきているが、MEGを用いた高次脳機能の解析が十分検討されているとは言えない状況にある。今後MEGを用いて精神疾患の診断、病態生理を電気生理学的な側面から検討する準備として、表情認知課題、安静時の脳活動を測定し、様々な解析による検討を行った。

A. 研究目的

精神疾患の病態研究は、脳機能画像分野で盛んであり、有用な知見も得られつつあるが、未だ精神疾患診断のために保険診療が可能な脳機能画像検査はなく、主に除外診断としてのMagnetic resonance imaging (MRI)、脳波、血液検査などが行われているのみである。このため現状ではほとんど問診により疾患診断を特定している。精神科臨床における精神疾患のバイオマーカーの不在は深刻な問題であり、診断が医師間で一致しないという問題につながっている。

当科ではNear-infrared spectroscopy (NIRS)を用いた研究により、統合失調症・気分障害の語流暢性課題中の前頭葉の賦活パターンが健常者と異なること発見し、その成果として精神医療分野で初の先進医療を実現し、臨床応用されている。今後は同一の対象に対してマルチモダリティ脳機能画像による評価を行うことが、精神疾患の病態を包括的に理解し、また診断精度を高めていく上で重要と考えている。

当院は神経生理学的な脳機能評価法としてMagnetoencephalography (MEG)を導入し

ている。MEGは脳内の電気活動に伴って発生する磁場活動を記録したものであり、高い時間解像度と空間解像度を同時に持つという他の脳機能検査法にはない特徴を持っている。脳磁図の特性を生かすことで、脳の各部位で起こっている神経活動を、高い時間分解能で検討することが可能であり、精神疾患の病態をネットワークの変化として捉えることができる。かつては、脳磁図で複雑な高次脳機能を捉えても、その複雑な活動の部位を分析することが、非常に困難であった。近年、minimum norm estimation法(MNE)、beamformer法などの解析法の出現により、複数脳部位が同時に活動する複雑な現象も、解析可能になっている。

しかしながら、MEGを用いた精神疾患の脳機能の評価法は未だ確立されていないのが現状である。今後精神疾患の病態生理研究、診断への応用を計る上で、測定、解析の確立が必要である。

本年度は、MEGを用いて表情認知課題、安静時の脳機能測定を行い、特定の刺激に対する局所の脳反応と、安静時の長距離間連結性(global connectivity)に着目し、waveletを用いたオシレーション解析、phase amplitude coupling解析、envelopeによる脳領域間のcorrelation解析を行い、解析の妥当性につき検討した。

B. 研究方法

・表情認知課題

被検者は、表情認知課題について教示を受け練習を行った後、課題試行中の脳磁図

を記録した。課題は表情刺激(恐れ、怒り、悲しみ、喜び、中立)、対象刺激(家)から構成し、それぞれの刺激を1秒呈示し、その間は十字の固視点を1秒間呈示した。8つの同じ刺激を続けて呈示し、一つのトライアル内で同じ刺激をそれぞれ16回呈示した。1-2分の休憩を挟みながら、計3トライアルを行い、それぞれ48回の刺激を行った。注意をコントロールするために、1/8の頻度で同じヒトもしくは家を呈示し、この際にボタンを押すよう教示された。トライアル内の刺激の種類順番は、ランダムに入れ替えカウンターバランスを取った。

・安静時脳機能測定

座位の状態、スクリーンに呈示された十字の固視点を見ているよう教示し、7分間の計測を行った。計測中は暗算、しりとりなど単純なことの繰り返しはしないよう教示した。

・測定

306chの全頭型脳磁計(Neuromag)を用い、サンプリング周波数1000Hzで測定した。

・頭部MRIの3D構成

FreeSurfer(Martinos Center for Biomedical Imaging)を用いて、1mmスライスの頭部MRI T1画像から、3Dイメージを構築した。

・表情認知課題の解析

各条件(48回)の刺激呈示後0-500msを解析対象とし、baselineは-100ms-0msとした。

Brainstormを用いて、右紡錘状回、扁桃体をRegion of interest(ROI)に設定し、それぞれのROIにおける加算平均波形、オシレ

ーションを解析した。ROIに設定した右紡錘状回は brainstorm の scout の Desikan-KillanyからRT fusiformを使用し、右扁桃体はaseg atlasのstructuresからR Amygdalaを使用した。

オシレーション解析は、Morlet Wavelet法を用い3-120Hzの帯域信号を抽出しbaseline区間でZ値化後、各条件間の差分を計算し、time frequency representation (TFR)として視覚化した。

Phase amplitude couplingに関しては、tortら(2010)らの方法により、amplitudeを40-130Hz、phaseを7-13Hzに設定し、右紡錘状回のmodulation index (MI)を計算した。

・ 安静時脳機能の解析

global connectivityを評価するために、Hippら(2012)の方法により、左体性感覚野をシード領域に設定し、4-24Hzの周波数帯域に関して、他の全皮質領域とのcorrelationを計算した。

C. 研究結果

・ 表情認知課題

右紡錘状回をROIとした加算平均波形は、図1上段のような結果となった。140ms、250ms前後をピークとする反応はいずれの条件でも認められたが、170ms前後では恐怖条件、中立条件でのみ大きな反応が認められ、家条件では反応が小さかった。このことから、従来から報告されている顔認知に関わるN170成分を良く検出できていることが示唆された。また170msの活動の広

がりを見ると、恐怖条件、中立条件では右紡錘状回後部での反応が大きく、紡錘状回の中でも特に顔認知反応に関わりが大きいfusiform face areaで反応が大きくなっていることが示唆された。

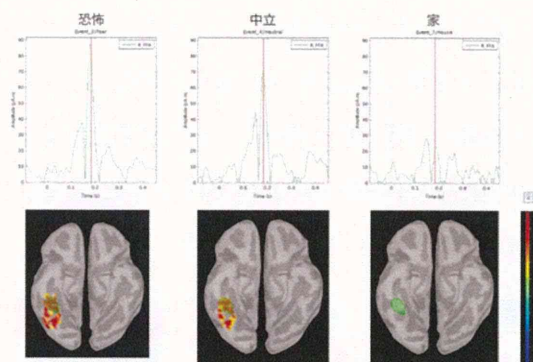


図1 被験者の表情条件(恐怖、中立)、対象条件(家)のソースレベルでの加算平均データの比較。上段:右紡錘状回をROIとした加算平均波形。下段:170msの各条件での全皮質での反応のマップ。

次に右扁桃体をROIとしたオシレーション解析結果を図2に示す。

いずれの条件でも刺激開始後100-400msにかけて α 帯域活動の増加が認められたが、恐怖条件でのみ β 帯域活動の増加が認められた。このことから右扁桃体における β 帯域活動が情動処理に関わりが強いことが示唆された。

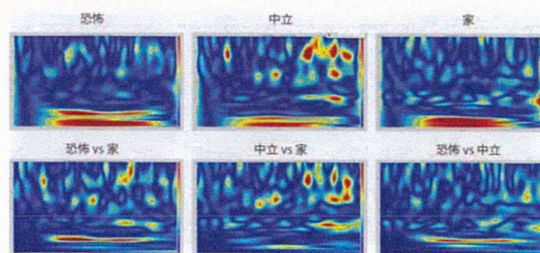


図2 被験者の表情条件（恐怖、中立）、対象条件（家）のソースレベルでのTFRの比較。上段：右扁桃体をROIとした各条件のオシレーション解析結果。下段：各条件の差分TFR。

次に右紡錘状回をROIとして計算したMIを図3に示す。恐怖条件においてphase8-10Hzとamplitude110-130Hz、50-60Hzで高いMIを得ることが出来た。一方他の条件では明らかなMIを得ることはできなかった。

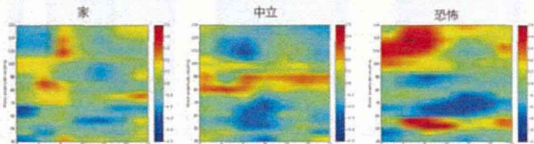


図3 被験者の表情条件（恐怖、中立）、対象条件（家）の右紡錘状回をROIとしたMIの比較。

・ 安静時脳機能

global connectivityを評価するために左体性感覚野をシード領域とし、全皮質領域とのcorrelationを計算した結果を図3に示す。シード領域に設定した左体性感覚野のcorrelation値のみならず、反対側の右体性感覚野でも高いcorrelation値が得られた。

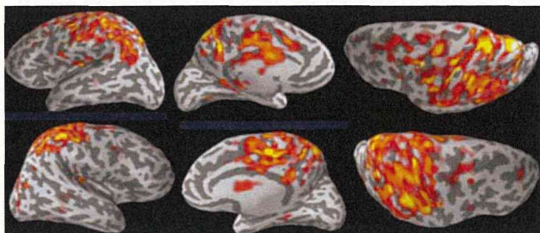


図3 左体性感覚野をシード領域とした全皮質のcorrelationマップ。

D. 考察

高い時間解像度と空間解像度を有するMEGは精神科の診断、病態生理学の研究において高く期待されてきたが、複雑な高次脳機能を捉えても、その複雑な活動の部位を分析することが非常に困難であった。それに加えて解析手法の困難さから精神科領域において十分に利用されてこなかったという経緯がある。しかしながら、近年minimum norm estimation法(MNE)、beamformer法などの空間フィルター法の普及、brainstormなどのユーザーフレンドリーなツールの出現により、比較的容易に解析に取り組める環境が出来てきている。現時点でこれらの技術を生かした精神疾患の研究はまだ少ないが、今後精神疾患の病態生理や診断へとつながる成果をあげることが期待できる。本年度は、精神疾患の高次脳機能を評価する測定法、解析法の確立を目標とし、表情認知課題、安静時脳機能測定を行い、解析を行った。

E. 結論

表情認知は、顔の認識はむろんのこと、相手が怒っているかどうかなどの情動認識を伴い、皮質辺縁系ネットワークの働きが大きく関連している事は以前より示されている。今回の我々の研究においても、顔認識に関わりが深いとされる刺激呈示後170ms前後の反応が、時間的にも空間的にも

はっきりと観察された。また以前は解析が難しいとされていた情動に関わりの深い扁桃体の反応も評価することができ、恐怖表情に対してのみ β 帯域活動が増加するという形で評価することが出来た。Phase amplitude couplingに関しては、恐怖では先行研究での報告と同様の結果を得ることが出来たが、中立に関しては再現することが出来なかった。この原因として事前に顔認識反応に関わる領域を厳密に絞り込むことが必要になるが、この方法を適応せずに計算したためと考えられる。この点に関しては今後修正が必要と考えている。

MEGによる安静時脳機能測定(envelope)によるcorrelation解析は、世界的にまだ始まったばかりであり、スタンダードな方法はまだ確立されていない。今回我々が用いたHippらの方法で解析を行ったところ、体性感覚野ではresting state fMRIで報告されているのと同様のcorrelationマップを得ることが出来た。今後精神疾患に関係の深いFrontoparietalネットワーク、Default modeネットワークなどの解析を行っていく予定である。

本年度の研究において、表情認知課題、安静時脳機能測定いずれにおいても、脳磁図が有している時間解像度、空間解像度の高さを十分に生かした解析をすることを示す事が出来た。これらの測定、解析技術を生かして次年度は健常者の測定・評価、結果のデータベース管理ソフトウェアの開発、レポートシステムの構築を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文

Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. J Psychiat Res 47, 1581-9.

2. 学会発表

須田真史, 武井雄一, 青山義之, 桜井敬子, 成田耕介, 福田正人: NIRSを用いた対人会話場面中の脳機能モニタリング(シンポジウム3). 第43回日本臨床神経生理学学会学術大会, 高知, 2013. 11. 8.

Kasagi M, Fujihara K, Kogure W, Motegi T, Takei Y, Suda M, Suzuki Y, Tagawa M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M: Relationship of structural and resting functional MRI with gambling task performance in human brain reward systems of adolescents and adults. International Symposium of Adolescent Brain & Mind and Self-regulation, Tokyo, 2013. 10. 27.

Fukuda M, Suda M, Takei Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Aoyama Y, Takahashi K, Narita K : Real-world Neuroimaging in Psychiatry using Near-infrared Spectroscopy (Symposium 2: Cognition and Emotion in Schizophrenia and Mood Disorders: Findings from Lab and Real-World). The 15th Anniversary Meeting of Korean Society for Schizophrenia Research “New Horizons of Schizophrenia” , Seoul, 2013.10.25.

福田正人, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介 : 精神疾患についての臨床応用の現状 (シンポジウム 2 : NIRS の最前線). 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013.7.5.

佐藤利正, 成田秀幸, 武井雄一, 須田真史, 桜井敬子, 山口実穂, 成田耕介, 福田正人, 三國雅彦 : 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いた広汎性発達障害の前頭葉機能についての検討. 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013.7.6.

Sato T, Narita H, Takei Y, Suda M, Sakurai N, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Frontal lobe dysfunction in pervasive developmental disorder revealed by multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) (P-26-016). The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.27.

Suda M, Takei Y, Kawasaki S, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Two brain coherence during face-to-face conversation: near infrared spectroscopy study (P-26-017). The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.27.

Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Yamaguchi M, Kameyama M, Fukuda M, Mikuni M : Hemodynamic changes of psychiatric diseases during a face-to-face conversation (P-26-010). The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.27.

Fukuda, M : Real-world neuroimaging in psychiatry using near-infrared spectroscopy (Satellite Symposium SA-05: Schizophrenia as a disorder of adolescent mind and self-regulation). The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.25.

武井雄一, 廣永成人, 山口実穂, 成田耕介, 藤原和之, 鈴木雄介, 須田真史, 飛松省三, 福田正人. ワーキングメモリーとオシレーション解析. 第28回日本生体磁気学会, Niigata, 2013.6.8. invited.