

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究

分担研究報告書
治験の安全性情報の伝達・共有に関する研究

研究分担者：小池 竜司(東京医科歯科大学医学部附属病院 准教授)
研究協力者：星 順子((独)医薬品医療機器総合機構)
鈴木 千恵子(浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター)
佐藤 弥生((独)国立長寿医療研究センター 治験推進室)

研究要旨

目的：被験者に発生した有害事象が治験実施医療機関および治験責任医師に伝達されるまでの経路を分析し、情報を中継するポイントおよびその構成者における治験に関する情報共有の実態を調査する。その結果をもとに、安全性情報伝達の遅延のポイントとメカニズムの明確化を試みる。

方法：昨年度、治験実施医療機関の治験コーディネーターに実施した調査の結果を踏まえ、今年度は医療機関の医師を対象に、他施設での治験参加中の患者(以下、「他施設被験者」という)を診療した経験について調査を行った。有経験者に対しては、治験参加の情報取得までのプロセスと治験実施医療機関との連絡に関連して詳しく調査を行った。

結果：日本医師会治験促進センターの協力を得て、電子メールアドレスが登録されている医師・医療機関に対して調査依頼を行い、並行して浜松医師会に所属する診療所医師についても同様の調査を行った。日本医師会治験促進センターを通じた広域な調査は、約 1700 機関、2000 名以上の医師に対して依頼を行ったところ、32 件の回答があり、特に他施設被験者の診療経験があるとの回答は 6 件であった。浜松医師会を対象とした調査では、450 名の診療所医師に依頼し、115 件の回答があり、他施設被験者の診療経験があるとの回答は 30 件で、うち 15 件が二次調査に回答した。診察前に治験参加に関する情報を提示した被験者は少なく、また、治験カード等の文書は必ずしも提示されておらず、口頭での患者による自己申告がなければ想起されなかった例も存在していた。診察した医師は、提供された情報が必ずしも十分とは評価しておらず、特に治験薬自体の薬理作用や併用禁止薬の設定根拠、治験計画の具体的な情報の提供が不十分と感じていた。治験実施医療機関とはすぐに連絡が取れずに、取り直すケースがみられ、安全性の問題が発生する可能性が示唆された。

結論：今回の調査では、他施設被験者の診療経験がある医師はかなり少なかったが、患者が申告しないことで、治験参加中との認識がないままに日常診療が多く行われている可能性も考えられた。被験者からの治験参加情報の提供が不十分であるとともに、治験カード等の情報提供文書には、診療する医師が必要と思う情報が不足しているとの指摘があり、情報のギャップを解消する必要性も示唆された。

A．研究目的

治験実施中の安全性情報（特に有害事象情報）は、治験が安全に実行され、被験薬の有効性が最大限に発揮されて人々に役立てられるためにきわめて重要な情報である。ほとんどの場合、ある被験者に発生した有害事象情報は、まず治験実施医療機関の治験責任医師や治験コーディネーターに伝達され、その後迅速に治験依頼者を通じて、規制当局とすべての治験実施医療機関や被験者に通知される。治験コーディネーターは治験責任医師と共に自身が担当する治験の安全性情報の扱いや流れについて熟知しており、初期対応や情報伝達に際して中心的役割を果たしている。

一方多くの治験対象疾患の診療は外来で行われており、被験者である患者の生活活動の大部分は医療機関と離れたところにある。医療に関しても、複数の疾患や問題を保有する患者は、治験実施機関以外の医療機関や医療者のケアを受けていることは少なくない。さらに治験実施医療機関の中でさえも、複数の診療科や診療部門、多様な職種の医療従事者、非医療系職員等が診療に関わっており、それぞれが治験の安全性情報に接する機会を有している。

このような背景において、被験者に発生した有害事象が治験実施医療機関に伝達されるためには、情報伝達に関与する人々が治験および関連する安全性情報の扱いについての共通認識を有することが必要となる。どこかで情報の流れが滞った場合には、重要な有害事象伝達の遅れにつながり、最終的には全世界の治験被験者や被験薬使用者の健康の安全を脅かすことさえ危惧される。

本研究ではこの問題に注目し、被験者に発生した有害事象が治験実施医療機関およ

び治験責任医師に伝達されるまでの経路を分析し、情報を中継するポイントおよびその構成者における治験情報共有の実態を調査する。そしてその結果をもとに、どのような場面においても安全性情報が効率的で確実に伝達されるための方法や体制の試案を策定し、提示することを目標としている。

B．研究方法

昨年度の本研究では、治験に積極的に取り組む関東信越地区7大学病院を対象に、被験者に対する情報提供状況と治験実施施設の情報受容体制について調査を行った。その結果からは、各施設は被験者に対して治験カードないし相当する情報提供のための文書を提供し、他医療機関の受診時には必ず提示するよう指導していること、治験実施医療機関内で情報を共有し伝達の遅延を最小限とすべく準備していることが判明した。一方で、各施設とも被験者の診療を行った外部医療機関からの情報提供が迅速に行われなかった事例を経験していた。

そこで今年度は、他施設被験者を診療した経験を有する医師を対象とし、安全性情報の伝達に関する意識や遅延につながる要因について調査を行うこととした。具体的には、一次調査として他施設被験者の診療経験の有無について調査し、経験ありと返答した医師に対して二次調査を行った。内容としては、被験者からの情報入手の手段、タイミング、内容の過不足および治験実施医療機関との連絡状況について調査した（別紙1）。当該経験を有する医師は多くないことが予想されたため、可能な限り調査対象を広く設定することとし、日本医師会治験促進センターに協力を仰ぎ、同センターの有するメーリングリスト（大規模治験

ネットワーク登録医療機関としてのニューズレター送付先)を利用して回答を募ることとした(以下、「広域な調査」という)。調査期間は平成26年10月20日から同年12月25日とした。通知と時期は以下の通りであった。

10月20日 1675 組織 2184名

12月2日 1703 組織 2214名

12月17日 1711 組織 2258名

さらに研究分担者(小池)が所属する日本内科学会総合内科専門医会 ML(12月1日)、米国内科学会日本支部 ML(総合内科専門医と大部分重複 12月8日)からも情報提供を行った。

一方で、地域を絞って集中的な調査を並行して行うこととし、浜松市医師会に所属する診療所医師を対象に同様の調査を行った(別紙2,3)。

回答を負担なく集めるために、まず一次調査として、他施設被験者を診療した経験の有無について、医師会広報誌に挿入した調査用紙で Fax 回答を依頼し、「経験あり」と回答した医師に対して、並行する広域な調査と同じ内容で郵送若しくは Web により二次調査を行った。

調査期間は一次調査を平成26年10月5日から同年10月31日とし、二次調査を11月14日から11月30日とした。

(倫理面への配慮)

医療機関を対象としたアンケート調査であり、患者や被験者の情報は扱わない。集計や解析にあたっては施設名も伏せた状態で行い、倫理的問題は発生しない。

C. 研究結果

調査回答の概要は以下のとおりであった。

回答数

<広域な調査>

・Web 調査における全回答数 32件(うち他施設被験者の診療経験あり 6件; 18.8%)

<浜松医師会への調査>

・一次調査回答数 115件(うち他施設被験者の診療経験あり 30件; 26.1%)

・二次調査移行数 22件(うち15件が回答)

以下、他施設被験者の診療経験ありと回答した「広域な調査」の6件、及び、「浜松医師会への調査」で回答が得られた15件の二次調査結果について記載する。

治験に関する情報提供

他施設被験者の診療において、治験参加中であることは「本人」若しくは「家族」から得ているケースが、「治験実施医療機関」からの情報提供の約2倍であった。

情報の入手方法は、「口頭のみ」が最も多く、次いで「医師からの情報提供書」、「治験カード等の文書」であった。

医師が当該患者の治験参加を知ったのは、多くが「診察中」で、「診察前」に提示されるケースは少なかった。

提供された情報について、「浜松医師会への調査」では半数が「ほぼ十分」と回答したが、「広域な調査」では、「ほぼ十分」は一件もなかった。

提供された情報のうち、不足する情報として「治験スケジュール」、「併用禁止薬とその設定根拠」、「治験薬・機器の作用機序や取り扱い」、「選択・除外基準」の順に多かった。「不足なし」の6件の情報提供方法は、「医

師からの情報提供用紙」が4件で、「医師からの電話」「治験カード等の文書」が各1件であった。

治験実施医療機関との連絡について

治験参加中の患者を診察した際に、約4割が治験実施医療機関と連絡を取っていた。

連絡は診察当日がほとんどで、翌日以降は1件であった。

連絡の内容は、「併用禁止薬・禁止療法の確認」「薬剤の追加・変更、処置などの可否」が最も多く、「副作用」の確認、「入院連絡」「治験実施医療機関から求められた情報の提供」であった。

連絡先の確認方法は「治験カード等の文書」若しくは「患者又は家族を通して」であった。治験実施医療機関との連絡は、3件が「すぐに連絡がついた」が、2件は「取り直した」であった。

治験実施医療機関と連絡を取らなかった理由としては、「必要がないと判断」が半数以上を占め、「面倒であった」「連絡先や方法が分からなかった」「患者情報は安易に外部に出せない」との回答もあった。

上記「必要がないと判断した」理由は「診療上、特に問題がなかった」「もともと受診している患者」が多かった。

詳細な結果と自由記載のコメントについては、別紙4に記載する。

D．考察

今回の医師会治験促進センターを通したWebによる調査（広域な調査）では、2000名以上の医師を対象とした調査で6名の医師のみが他施設被験者の診療経験を回答した。本調査自体が多くの医師の関心を引か

なかったことはやむを得ないが、現在本邦で実施されている治験件数から推測すると、この確率はあまりに低いものであり、かつ今回の回答者の大部分が早々に治験実施機関と連絡をとっていることを勘案すると、多くの被験者がそれとは認識されずに様々な医療機関で診療を受けていると推測される。このような現状であっても、大部分は深刻な健康問題には至らないため看過されていると思われるが、重篤であっても頻度の低い有害事象や一見因果関係を想定しにくい事象については、報告や対応の遅れにつながる可能性がある。特に日本の治験や新規医療薬開発における問題として、治験段階や欧米での市販後にも顕在化しなかった有害事象が本邦での市販開始後に問題化する事案が複数指摘されており、その解消策の一つとしても治験における安全性情報の検出感度を上昇させることが重要である。

一方、地域を限定して浜松市医師会に所属する診療所医師に行った調査は、まず、「他施設被験者の診療経験」の有無をFaxにて回答を求め、次いで「有」の対象者に絞って二次調査を行ったため、一次調査の回収率は約25%（115/450）であった。

これは、「浜松医師会」が研究代表者の所属する地域であり、良好な病診連携の下で、調査に協力的であったためと考えられるが、一方で、この結果は地域性というバイアスを含んでいる。

これらを踏まえて今回の調査結果を検討すると、少数の偏った回答ではあるが重要な問題点を示唆するものであった。

一つは、現状の治験カード等の文書による情報提供手段は、診療を行う医師の必要とする情報との間にギャップがあり、特に

治験薬の基本的な情報や研究計画をあいまいにしたまま、参加基準や除外基準のみを強調している可能性がある。この点は、治験薬が開発段階にあり知的財産の権利に抵触する情報を回避しようとするニュアンスに由来する可能性が考えられる。

一方で、治験情報に「不足なし」との回答も6件見られた。このうち5件は「医師からの情報提供用紙」(4件)、「医師からの電話」(1件)により、情報を得ていた。被験者が他施設で診療を受ける場合には、医師から直接情報提供することで、ギャップを軽減できる可能性がうかがえる。

もう一つは、いかに詳細な治験カード等の文書を作成しても、被験者である患者が指示どおりにそれを提示している可能性は低いという点にある。多くの治験実施医療機関では、治験カード等の文書を提供する際に、他の医療機関受診時に一律に提示するように説明していると思われる。しかし、診療前に治験情報が提示されていた例は少なく、その原因は不明であるが、単なる持参忘れだけではなく、被験者自身が受診事由と治験参加との因果関係を自己判断してしまっている可能性も考えられる。即ち安全性情報検出の漏れを減らすためには、被験者の治験参加情報提供をルーチン化し、漏れを減らすための方策が必要と思われる。

しかしながら、今回の調査における回答率はあまりに低く、また、地域に限定しているため、本結果をもって安全性情報伝達の障害となる問題を考察するには尚早でもある。同様の調査を異なる対象集団で実施し、さらに多様な背景の医療者からの情報を収集する必要がある。それらを集積し、より精度を高めた情報に基づいて現状の問題点を検討したい。

E. 結論

今回の調査は回答者へのインセンティブが乏しく、高い回答率を求めることが難しいものであったことは推測される。しかしながら、当該診療経験を有する医師が少ない可能性とともに、国内で実施されている治験や被験者数を勘案すると、多くの治験被験者が、その情報を提示することなく他の医療機関で診療を受けている可能性も示している。さらに本調査の回答も、治験に関する知識や関心を持ち、積極的に情報にアクセスする姿勢を有する医師にバイアスを有していることが推測される。

一方で昨年度の調査からは、大部分の治験実施医療機関は被験者に治験カード等の携帯型文書を提供し、他施設での診療の際に提示するよう指示していた。それにもかかわらず患者からの情報提供は口頭が大部分で、当該文書は携帯していない又は提示していないことが判明した。そしてそのタイミングも、診療中ないし診療終了後であり、診察前に提供された例は少なかった。診療する医師の立場からは、たとえ治験カード等の文書が提示されていても、提供されている情報は不十分であり、医師の要求を満足できるものとはなっていないことも示唆された。

以上より、治験の安全性情報の円滑かつ迅速な伝達において、本調査結果から導出される重要なポイントは以下のように要約されると思われる。

- ・ 医療従事者、特に医師全般が、治験・臨床試験に関する理解を高め、常時関心を持つこと。
- ・ 治験実施医療機関と一般医療機関の間の情報のギャップを解消する、即ち治験カード等の文書の記載内容、活用方

法をあらためて見直す必要があるとともに、情報提供を被験者任せにせず、他施設受診時には情報提供用紙を活用して、担当医師から確実に伝達される方策を検討すること。

F．健康危険情報

なし

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

なし