

名古屋市立大学病院

臨床試験管理センターNEWS



編集人：名古屋市立大学病院 臨床試験管理センター センター長 山田 和雄

内線 8752, 052-853-8320 FAX: 052-853-8321 e-mail: clinical_research@med.nagoya-cu.ac.jp

<http://igaku.med.nagoya-cu.ac.jp/hosp/cr/index.html>

No. 26 Feb. 2007



臨床試験管理センターと中央臨床検査部

中央臨床検査部 伊藤 嘉規

治験業務を行っている、最近治験件数の増加を実感します。中央臨床検査部はチーム医療の一員として、院内検査および依頼者（企業側）が指定する検査センターへの外注検体に関する採血から引き渡しまでの業務を担当しております。臨床試験管理センター開設当初、週1～2件であった症例数が、現在では、ほぼ毎日かつ1日最大8件に増加しています。このことから、臨床試験管理センターの存在意義の大きさを伺い知ることができます。

治験実施数の増加と共に、依頼先の検査センター数も増え、また、検査項目も多岐にわたっています。採取後の処理も時間、分離・保存方法、標本作成など症例・検査項目ごとに最適な条件があり複雑化しています。検査データが直接治験の継続を左右することもあり慎重に対処しております。

幸い、現在までこれら検査関係の不手際で「実施計画からの逸脱」という事態には至っておりません。これには二つの大きな要因があると思います。一つは、治験実施前に開催されるスタートアップミーティングで十分に打ち合わせが行われていること、二つ目は、治験コーディネーターのきめ細やかなサポートがあげられ、中央臨床検査部にとって臨床試験管理センターは無くしてはならない存在になっております。



法人化された現在、大学および大学病院の運営に治験の果たす役割は大きく、そのためには質の高い治験を実施し治験実施率を高めることにより被験者様および企業（依頼者）の信頼を得ることが不可欠と思います。中央臨床検査部として、治験コーディネーターや臨床試験管理センタースタッフとの関係強化をより一層深め、今後も質の高い治験が実施できるよう努めていきたいと考えております。どうぞ宜しくお願いします。

news

No.26号の話題

- 事前審査会議に参加して思うこと
- 第4回臨床試験管理センター運営委員会報告
- 臨床試験ABC Q&A集
 - “臨床試験を実施したいが、本院（本学）のどの審査機関に申請すべき？”
 - “なぜ臨床試験では全体の症例数を事前に決める必要があるか？”
 - “解析結果が「P=0.10」と惜しい結果のとき、あとで追加してはいけないのか？”
- CRC見聞帖 2/5-6に監査を受諾
- 国際共同治験推進会議に参加して
- トランスレーショナル・リサーチ研修会のご案内

事前審査会議に参加して思うこと

こころの医療センター 奥山 徹

2006年10-12月に、臨床試験管理センター登録医師として事前審査会議に参加しました。事前審査会議は、主任研究者(医師)、薬剤師、登録医師で構成され、医師主導の臨床試験計画書について、書式、倫理的側面、研究デザイン、統計、インフォームドコンセントなど、多くのことを1時間という限られた時間の中で討議し、IRB審査用の資料として不足がないことを確認する場となっていました。多くの場合、臨床研究の施行にあたっては「〇〇であることを証明しよう!」というアイデアよりも、むしろ「どのようにその研究を実施するか」という点に関する知識とスキルがその研究の良し悪しに大きく影響を与えます。すなわち臨床研究では、ヒトを対象とすることから、多くの場合はそれを理想的に実施することはできないので、そこをどうやって現実との折り合いをつけて科学的に実施するかという解決の仕方が重要になります。事前審査会議には、主任研究者と共に考え、共同作業を行うことがよりよい研究への些少なりとも一助となればとも考えて参加をしました。私自身は先に述べたような点について十分な知識やスキルを持ち合わせておらず、登録医師として、事前審査会議で意見を述べる事の困難さを痛感しましたが、臨床試験の知識を得る良い機会となりました。いかなる臨床研究も、患者さんのご負担をお願いして施行するからには、より少ないご負担で、かつ、より有益な結果が得られるような研究を施行する責務が私たちにはあると考えます。そのためには事前審査会議に常時参加できる生物統計学、臨床疫学、倫理学などの専門家の確保が不可欠であり、専門的支援のためのシステムの確立は急務のように思いました。

平成18年度 第4回

臨床試験管理センター運営委員会報告です。

治験・製造販売後臨床試験による貢献度の評価実施

- ★ 治験等の実施状況(確実な実施症例、迅速性)
(A):「実施症例数」×「ポイント1」
- ★ 3段階の実施期間(3ヶ月以内、6ヶ月以上)
(B):「症例数」×「期間(1 or 2 or 4ポイント)」
- ★ 事前審査会議あるいは有害事象評価会議の出席状況
(C):「1回以上出席あり」×「ポイント1」
- ・ 総合評価 ポイント数 = (A)+(B)+(C) により、
上位3G*(最多G4/6、次G1/6、次々G1/6の重み)評価
- ・ 最多症例実施医師に“感謝状”贈呈

※ G: 治験等受託グループ

平成19年度 出来高払い制に移行し重み付け評価実施!

国際共同治験に参加してみよう!

世界の被験者登録スピードに乗り遅れないで

“担当医師のやる気”から臨床試験の高品質とスピード化へ

- 国際共同治験が日本でされることの利益には世界の標準薬が日本で使用できないことを解消できることなど下記1~4が考えられています。
- 国際共同治験を実施する場合、下記①~④などの相違があることへの留意が必要です。
- 大学病院の社会的使命の一つとして、国際共同治験への参加が期待されています。
 - ・ 世界的な研究者の育成
 - ・ 多くの症例を確保できる
 - ・ 迅速な対応ができること など



国際共同治験の実際

- 外国の当局(FDA)の現地調査に対応が必要。
- 和訳付の英語版実施計画で試験に特有なことを理解。
- 症例報告への記載は英語のため、英語で対応可能な医師およびCRCの育成必須(EDC使用など)。
- 同意取得の説明文書は日本語である。
- 安全性情報の報告頻度が増加する(現在、17件実施に対して、毎月30回、1000データ受理審議)。
- 試験への組み入れに国別の割り当てはなく、登録順。
- 初期の試験であるため、突然の中止の可能性が有り。
- 国外業者との連携および利益相反がない旨の申請が必要。

国際共同治験は必要?

1. Drug Lag の解消
 2. 最先端の創薬技術の開発を理解
 3. 開発方法、承認審査など世界標準の共有化
 4. 新規な治療法に対する国際社会への貢献
-
- ① 対照薬の用法用量の相違(1日1回と3回など)
 - ② 体重差と暴露量の相違(AUCの差)
 - ③ 標準療法、医学習慣の相違
 - ④ 治癒判断の相違

(副センター長 小池 香代)

Q 19 臨床試験を実施したいが、学内のどの審査機関に申請すべき？

A 本院（本学）での臨床試験（臨床研究）実施に関する審査機関には次の3つがあり、それぞれが分担する原則的審査区分が定められています。

審査機関	事務局	原則的審査区分
① 医薬品等臨床試験審査委員会 (IRB)	病院 臨床試験管理センター	医薬品・医療機器を用いた介入研究
② 倫理審査委員会	医学部 医学部事務	IRBの審査区分に該当しない臨床試験
③ ヒト遺伝子解析研究倫理審査委員会		未知のヒト遺伝子解析を実施する臨床試験

- ①・②の審査区分の詳細な分担基準は4項目（「使用物質」「対象」「必要性」「目的」）よりなります。[本NEWS No.2 \(Dec. 2004\)](#) をご参照下さい。
- ① or ②と③が重複する臨床試験の場合、まず最初に③の審査・承認を得る必要があります。
- 「治験」又は「市販後調査」の場合（①に相当）は、2001年3月「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」において「…より規制されているので本指針の対象としない」と明記されていることから、「ヒト遺伝子解析研究倫理審査委員会」の対象から除外され、IRBにおいてヒト遺伝子解析に関する部分も同時に審査されます。

（薬剤師 近藤 勝弘）

Q 20 なぜ臨床試験では全体の症例数を事前に決める必要があるか？ 解析結果が「 $P=0.10$ 」と惜しい結果のとき、あとで追加してはいけないのか？

A 前向き研究の場合は、症例数を事前に設定することが重要です。
（症例報告や症例集積研究、あるいは他の後ろ向き研究の場合、“手元にある症例を漏らさず使う”方法で良いことももちろんあります。）

『臨床研究デザイン（富山医科薬科大学 教授 折笠 秀樹著、1995）』では、症例数を事前に決める理由として、以下の3点を示しています。

1) 目的と予想（期待）を明確にするため

：研究目的が具体的でなければ予想（予想差）を明確にできない。

<例> 「目的：血圧を下げる効果を検証する」

⇒ どれだけ下げれば臨床的に意味があると認めるかを事前に明確にしておく。

2) 試験のパワーを試算するため

➢ パワー：予想が真実として、それを検出できる確率。

➢ せっかく実施するのだから“成功する十分な確率”（通常、80%以上のパワー）が欲しい。
（自分の研究に保険を掛ける。）

3) 実施可能性を考察するため

統計学的アプローチによる症例数設定だけでなく、「実施可能か？（期間、労力、費用）」、「倫理的に妥当か？（ランダム化やプラセボ対照試験にあまりにも多くの患者に参加してもらうことは好ましくない）」等についても考察が必要

また、同書では、解析結果によって事後的に症例を追加することについて、選択バイアスが生じる（あるいはその疑惑を抱かせる）恐れがあるため避けるべきとしています。

たとえば、“全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害”などのように、患者（被験者候補）さんの意識レベルが低下している場合にも、治験へのご参加をお考えいただくことがあります。そういった場合は、代諾者（被験者候補のご本人に同意能力が無い場合に、ご本人に代わって同意することが正当であると認められる方で、ご本人の最善の利益を図りうる方）に治験の参加について説明を行い、代諾者から同意をいただいて治験を勧める流れになります。

その場合でも、被験者ご本人の意識レベルが回復した場合は、その時点でご本人に説明して同意に関するお返事をいただくこととなります。被験者候補さんの病状は刻々と変化しうるので、昨日まで満たしていた治験参加の基準（選択基準（全ての条件を満たしている必要がある基準）、および除外基準（一つでも該当することがあってはいけない基準））の両方の基準を満たすという条件を、1日経過した今日は満たさないということも起こってきます。治験によっては、治験参加の基準を満たしてから、24時間以内に治験薬を投与しなければならない場合もあります。

一方、説明を受けた方は、他の説明を受けていない家族などとも相談して治験参加のお返事をしたいと申し出られる場合があります。疾患の重症度によっては、患者（被験者候補）さんの病状を受け止めるだけで精一杯という状況も考えられます。そういった中でも時間は経過していきますので、代諾者から「参加します」の意思表示をいただいても、その時点では治験参加にはいたらない症例もでてきています。治験を開始する前に、医師およびCRCは連携して治験参加の基準への適否を調べるために多くの時間を費やしています。

（CRC 吉川 寿江）

治験の『 監査 』が無事に終了しました



2月5日（月）、6日（火）の2日間にわたり、現在ほぼ治験薬の投与が終わり、終了を来月にも迎えようとしている治験の監査が実施されました。監査とは、国への承認申請の手続きの前に、治験の「品質の保証」の確認をする機会であり、依頼者の“信頼性保証本部 臨床監査室”の方々が医療機関を来訪し、治験の全てのデータを確認して実施状況を保証することです。通常、治験のデータの信頼性は、治験を本院に依頼している企業（依頼者）あるいは治験受託機関（CRO）の本院担当者（モニター）さんが被験者さんの受診毎に電子カルテを閲覧することのモニタリングにより行われています。監査は、医療機関の実施状況の評価であり、本院の担当モニターさんの評価の機会でもあるわけです。当該治験には、10名の被験者さんが参加されていました。既往歴の確認に使用した紙カルテ、治験の報告書に記載した医療記録、症例報告書10冊、議事録6冊、治験薬の保管記録簿、GCPに基づいた適正な事務手続きの実施に使用した病院長および責任医師の書類12冊、本院の治験実施に関わる各種手順書などワゴン3台に満載の書類を揃え準備しました。また、電子カルテの端末増設の準備などには情報処理室の方々にもご協力いただきました（m()m）。

監査は無事終了し、本院治験実施に関する事務手続きの指摘事項はほとんどありませんでした。書類の整理がとてもし行き届いているとのコメントまでいただくことができました。症例報告書との整合性の確認作業の中では、「治験薬を投与した実施入力（外来・注射）の時刻と治験薬を投与したという診療録中の記載時刻の2分の差の意味は？」、「診療録の修正履歴の内容確認」、「電子的バックアップの有無？」、「保存期間は？」など電子カルテ特有の記録に関する質問を多く受けました。当該治験は、外来で実施されたことから、看護記録の閲覧はほとんど行われませんでした。また、直接、責任/分担医師の方へのインタビュー、薬剤部における治験薬管理室の視察およびインタビューが行われました。

責任医師及び分担医師の方々には、各々の被験者さんの症例報告書の記載に関する確認が行われました。その後、責任医師の方には、「どのように被験者さんに治験の説明を行っていますか？」、「説明に要した時間はどのくらいですか？」、「分担医師の教育はどのように行っていますか？」、「被験者募集のための工夫と手順は？」、「被験者さんが他科・他院を受診されている場合、他主治医との連絡・状況の確認の方法は？」などの質問にも丁寧にご対応いただきました。

日常の被験者さん対応業務と並行して、監査に立ち会う時間を捻出するという負担はあるものの、本院の状況を新鮮な目で第三者の方に確認をいただき意見を頂戴することは、有意義なことでした。この2日間にいただいたご意見・ご指摘等をまた本院の治験実施環境のステップアップの糧とできればと思います。

（CRC 鈴木 美世子）

★ 研修会のご参加希望をいただきありがとうございました ★

先端医療振興財団の研修会（神戸市、3月2日、3日）の案内をさせていただきましたところ、4名の方から、参加する旨のご連絡をいただきました。ありがとうございました。なお、申込みの締め切りは2月23日ですので、再度ご案内させていただきます。 <http://www.tri-kobe.org/DCTM/event.html>

【 編 集 後 記 】

平成18年度は、出来高払い制にて製造販売後調査（臨床試験が終了して新薬として発売された時に実施される調査）を受諾してきました。平成19年度からは治験も出来高払い制となります。臨床試験管理センター開設5年目を前に、臨床研究への取組みが前進しているのを実感するこの頃です。

