

# Pre-Information for Participants in Clinical Trials Provided to Medical Doctors other than the Clinical Investigators as Required by Clause 45 of the Welfare Ministerial Ordinance Number 28 of 27 March 1997

Midori NISHIO, Keita NODA, Miki MATSUZAKI,  
Tomoko SATOH, Etsuko MORITA, Ritsuko ASADA,  
Masaya TAKAHIRA, Kaoru HOSOI and Keijiro SAKU

*Clinical Research Assist Center, Fukuoka University Hospital*

**Abstract :** Pre-information for Participants in Clinical Trials Provided to Medical Doctors other than the Clinical Investigators as required by Clause 45 of the Welfare Ministerial Ordinance Number 28 of 27 March 1997. A ministerial ordinance regarding the standards of implementation for clinical tests of pharmaceuticals (Welfare Ministerial Ordinance Number 28 of 27 March 1997) was published in 1997. According to clause 45, a clinical investigator must inform other medical doctors about their patient's participation in the clinical trial under the participant's informed consent. Our university hospital has performed different kinds of clinical trials. Since many patients enrolled in clinical trials are either elderly or have several complications, the pre-information for participants in clinical trials that is provided to out-of-hospital doctors and/or in-hospital doctors who are not involved in the clinical trial is an important issue. Recently, some applicants for clinical trials prepared pre-information and asked the investigators to give it to the participants. However, we found several problems in both its content and form, which were not consistent with the original aim of Welfare Ministerial Ordinance Number 28 of 27 March 1997. Pre-information needs to be essential and reasonable information to ensure that other medical doctors can help maintain the safe of participants in clinical trials.

**Key words :** Welfare ministerial ordinance, Clinical good practice, Clinical research trial, Pre-information

## 厚生省令 GCP 第45条に基づく治験被験者情報の 他科他院への事前通知に関する検討

西尾美登里    野田 慶太    松崎 美樹  
佐藤 知子    森田 悦子    浅田 律子  
高比良誠也    細井 薫    朔 啓二郎

福岡大学病院臨床研究支援センター

**要旨 :** 平成9年3月28日付けで厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(Good Clinical Practice:GCP)が発令された。このGCPの第45条第2項の被験者に対する責務として、「治験責任医師等は、被験者が他の医師により治療を受けている場合には、被験者の同意の下に、被験者が治験に参加する旨を事前に当該の医師に通知しなければならない」と記している。当院においても、多種多様

な治験が稼動しているが、高齢者や合併症のある被験者は、院内他科および他院を受診していることが多く、GCP 第45条第2項に従い、それぞれの主治医への連絡（事前通知）が必要となる。本来は治験責任医師の責務であるにもかかわらず、最近、治験依頼者がこの事前通知に必要な治験情報書を作成し、治験責任医師等から被験者へ手渡すことを望むケースを経験した。治験依頼者が望む治験情報の内容は、治験の目的・概要と、併用禁止薬剤・禁止療法を重要事項としており、治療において治験を優先させるべき必要があるという印象が強い。事前通知の主旨とは、治療において治験を優先させるものではなく、被験者にとって治験期間中の医療上の安全の確保であり、不利益が生じないようにすることである。

索引用語：厚生省令，GCP，治験，事前通知

## はじめに

新薬承認の課程において治験は、最も重要な役割を占めており、この段階で人において治験薬の有効性と安全性を証明することになる。福岡大学病院では平成13年7月に治験管理室が設置され、治験管理センター、臨床研究支援センターと改組され、その中で治験実施体制の整備に取り組んでいる<sup>1)~5)</sup>。

治験の実施に当たっては治験期間中、被験者の安全性を確保することが必須条件となる。

平成9年3月28日付けで厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（Good Clinical Practice：GCP）が発令された<sup>6)</sup>。この中で、GCPの第45条第2項の被験者に対する責務として、治験責任医師等は、被験者が他の医師により治療を受けている場合、被験者が治験に参加することを当該の医師に事前に通知しなければならないと規定している。GCPの発令日と同日の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令について（通知）」の中に第45条第2項の趣旨が記載されている。そこには、「被験者が既に受けている治療において投与されている薬物などとの相互作用などによる被験者の健康被害を防ぐためのものである」と書かれている。

当院においても治験参加の同意説明を行う際、他科・他院にかかっている被験者の同意のもとに、事前に治験に関する情報を提供するようにしている。2003年までの方法は、院内他科の主治医に対しては、院内共通カルテに治験情報頁（カラー紙）を設定し、治験目的、治験の概要、併用禁止薬、副作用等の情報を記載し、不明な点があれば、治験担当科または臨床研究支援センターへ連絡する院内ルールが設定されている。院外の主治医に対しては、治験および治験薬の概要を記載したポケットサイズのパンフレットを被験者より該当医師に提示していただき、不明な点があれば、当院へ問い合わせるよう記載していた。

2004年から、他科・他院の医師への事前通知を徹底するために、複数の治験依頼者自ら治験情報書（案）を作

成し、該当医師へ渡すよう求められるケースを経験した。この根底には、第45条第2項にもとづく被験者への安全性の配慮を厚生労働省から指導されたことが関係しているようである。依頼者が作成する治験情報書（案）の内容は、事前通知の目的である「被験者の安全の確保」から外れたものであったり、依頼者により形式も異なっていた。問題点としてあがった一つに、必要な治療よりも治験を優先させて欲しいという印象を与えかねないものがあつた。

治験医師等が事前通知を行うことは責務であるが、当院または依頼者より提供された事前通知内容を検討し、よりよい事前通知を作成することを目的に本研究を行った。

## 方 法

治験担当科以外の医師が、治験に参加している被験者にかかわる場面を想定し、治験薬が関与する被験者の安全上の問題点を検討した。

2004年以降、治験依頼者より作成された治験の事前通知書3通をもとに、その構成、内容を検討し、提供情報を比較検討した。

上記の結果とこれまでの経験的問題事象をもとに、よりよい治験参加情報の考察をした。

## 結 果

他科・他院を受診している患者が治験に同意、参加する場合の典型的時系列を図1に、その際の患者情報の入手方法を表1に示す。治験責任医師または分担医師は、自科で治療している患者が、治験の目的に合致し、治験に参加できる要件（選択基準、除外基準）に抵触しなければ、患者へ治験の説明を行う。患者が治験参加に同意すれば、治験を開始することができるが、この過程で他院・他科の主治医が被験者（治験の同意を得た患者）を介して治験にかかわる場面として2つのケースが想定される。

〈ケース 1〉

治験を開始する前に他院・他科に通院しており、治療薬が処方された場合。

他院・他科で薬が処方されている場合、治験においてこの薬を併用薬（図 1 中の①）と定義する。この併用薬①が、実施治験で規定されている併用禁止薬でないならば、治験期間中、併用可能である。もし、併用薬①が、本治験で規定されている併用禁止薬であるならば、2つの対応が考えられる。1つは、併用薬①を中止または併用禁止薬でない代替薬に変更して治験を実施する。他の1つは、その併用薬が中止できない場合は治験を断念する。

〈ケース 2〉

治験中、有害事象が発生し、それに対する治療が必要となり、処置薬（図 1 中の②）が必要となる場合。有害事象とは治験薬が投与されている時に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

この処置薬②が、この治験で規定されている併用禁止薬でないならば、処置薬②を投与されても、治験の継続には問題ない。併用禁止薬であるならば、2つの対応が考えられる。1つは、処置薬②の投与をあきらめ、代替治療を考える。もう1つは、併用禁止薬を併用するという治験実施上の違反（治験実施計画書からの「逸脱」と定義される）を認め、処置薬②を投与することである。

上記の2つのケースでこれまで以下の問題点を経験した。

〈ケース 1〉

- 併用薬の事前調査で併用禁止薬の場合、併用薬の中止・変更が可能であるかどうかを他院・他科の主治医へ事前相談を行う場合、大部分の他院・他科の主治医は治験の実施に協力的であるが、一部に治験の被験者に対する煩雑な対応を心配されることがある。

〈ケース 2〉

突発的な有害事象への対応に治験の主治医および臨床研究支援センター CRC が直接関与する事は極めて困難であり、以下のような問題が発生した。

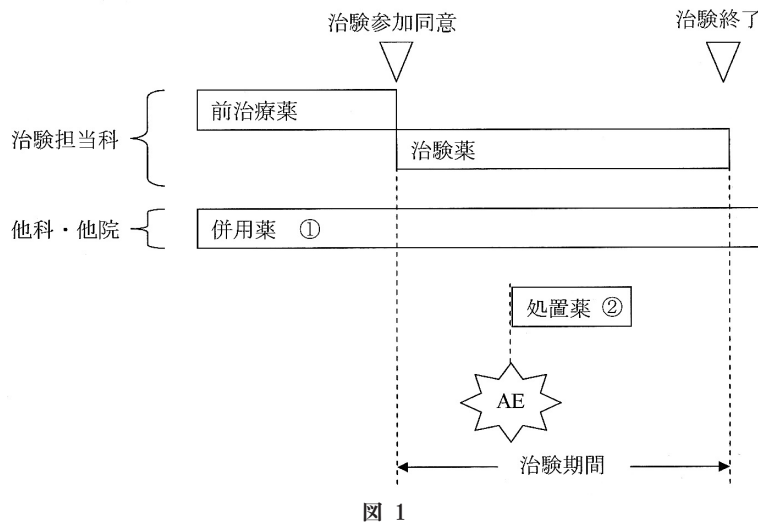


表 1 治験担当科による他院・他科の患者情報の入手時期とその方法

〈情報源〉	治験参加の同意時	治験薬開始前	有害事象発生時*	有害事象の治療後
被検者	聞き取り 処方箋の閲覧			自己報告
院内他科		カルテ閲覧 問い合わせ	自主報告	カルテ閲覧 問い合わせ
他院		問い合わせ (電話・FAX)	自主報告 (電話・FAX)	問い合わせ (電話・FAX)

\*有害事象が発生し、治験担当科以外を受診した場合

表2 治験依頼者より提供された治験事前通知書（A，B，C）の内容とその有無

治 験 薬		A	B	C
治験開始案内		○	○	○
被験者情報（氏名，生年月日）		○	○	○
治験課題名		○	○	
治験薬名		○		
治験の目的		○	○	
治験期間		○	○	○
治験除外基準				○
併用禁止薬	リスト	○	○	○
	理由	×	×	×
	定期処方継続可否	×	×	×
	併用希望時の対応	不可*	×	×
連絡依頼	新たな併用薬の発生時		○	○
	入院時	○		
問い合わせ先		○	○	○

\*：「新規併用薬」

- ・被験者が事前通知を受けていない病院（救急病院など）で，被験者が治験参加を告げずに治療を受けた。
- ・事前通知を受けている他院・他科の主治医でも，新たな治療に併用禁止薬が使用された。この場合，被験者が治験に参加していることをその主治医が認識しているかどうかは不明である。
- ・治療に先立ち，事前に問い合わせをしようとしたが，治験担当科および臨床研究支援センターと連絡がつかない。これは，当院の開院時間以外で事故が発生しており，担当科の当直医に連絡がついても治療に関して十分な対応できない場合に見られた。

次に，2004年以降に依頼者より提供された事前通知書3通に記載された項目の内容をまとめた。表2の治験Aは，原発性肝癌の再発防止を目的とした内服薬の外来通院治験である。治験Bは，不安定狭心症を対象とした内服治療薬で入院後治験を開始し，その後外来で継続治療を行う治験である。治験Cは，軽症の気管支喘息が対象疾患で，喘息予防を目的とした外来での吸入薬の治験である。

共通事項として，治験開始の通告，被験者の詳細，併用禁止薬リスト，連絡先（治験担当科，当院臨床研究支援センター）等が挙げられる。一方，事前通知の本来の目的に必要なと思われる併用禁止薬の禁止理由，併用禁止薬の使用に際しての対応，併用可能薬についてはまったく記載されていない。

## 考 察

事前通知の主旨は，GCP 第45条第2項に記載されて

いるように被験者が既に受けている治療において投与されている薬物などとの相互作用などによる被験者の健康被害を防ぐためのものである。つまり，事前通知とは被験者への安全性の確保を目的としたものである。

上記で述べたケース1は，治験担当科およびCRCにて事前に併用薬が調査されており，問題は起きにくい。ところが，ケース2に関しては多くの問題点を含んでいる。このことを当院での経験と3通の事前通知書とに基づいて整理し問題点をあげた。

### 1. 事前通知書の意義

事前通知の提供の意義が冒頭で明らかにされていなければ，回避できる薬物相互作用で生じる被験者の被害を未然に食い止めることはできない。このことの理解が十分でなければ，他院・他科の主治医は，事前通知書を「新薬開発の研究を優先し，被験者の治療を制限する。」との宣言文と誤解してしまう。

### 2. 併用禁止薬の位置付け

有害事象で投与される併用禁止薬は，患者にとって治験薬よりも優先されるケースがある。これが行われれば，治験上逸脱となるが，被験者の緊急回避に伴う治験の逸脱は治験上も認められている。よって，一律に併用禁止薬を使用してはいけないというものではない。

併用禁止薬を用いた場合，二つの問題点が出てくる。一つは，事前通知の主旨に述べられているように，薬物相互作用による被験者の健康被害であり，もう一つには治験薬の有効性判定への支障である。前者の場合，治験薬の副作用発現が問題となり，治験薬に精通していない



他の医師が併用禁止薬として用いた場合、予期せぬ事態を招く可能性もある。しかし、被験者が直面している有害事象に対する治療が優先されるべきである。

つまり、併用禁止薬といえども被験者の総合的安全性を考慮すれば緊急回避においての使用は可能であり、禁止理由にも2種類あり、治験薬の有効性評価のみに問題のある場合は患者の安全性を損なうことなく投与可能なのである。

### 3. 他科・他院との連携

事前通知は、予期せぬ有害事象を想定して作成されなければ、他科・他院での緊急対応に役に立たない。患者の安全性に基づいて規定された併用禁止薬の明記と、具体的な使用方法を明記すべきだ。また、使用に際して判断が出来ない場合、連絡窓口は24時間体制でなくてはならない。その際、対応した者がその疑問に端的に答えられるか、併用禁止薬による治療が被験者の安全性に問題がある場合、被験者を移送・対応できる体制を整えておく必要がある。

### 4. 患者教育

他科・他院の主治医と連携がうまく行ったとしても事前通知の出来ていない病院へ被験者が受診し、事前通知書を提示しなかった場合、被験者の安全性はまったく考慮されずに治療されることとなる。その場で行われる問診上、被験者が治験に参加していることを伝えたとしても果たしても、そのことがどのような意味を含んでいるかを正しい理解してもらえないか疑問であり、ましてや安全性に問題のある併用禁止薬が認識されることはあり得ない。よって、被験者には事前通知書の意義を納得してもらい、他の医師にかかる場合、事前通知書または最低限、治験に関する問い合わせ先を常に携帯するように指導する。

上記の結果をもとに、よりよい治験参加情報として以下の事項を追記または考慮することが望ましいと考える。

1. 事前通知書の目的を明記
2. 緊急事態回避にともなう併用禁止薬の使用許可
3. 併用禁止薬と被験者の安全性とのかかわりを説明
  - ・併用禁止薬の禁止理由には多様性がある。
  - ・被験者への安全性、治験薬の有効性または両者にかかわる理由で設定されている。
4. 被験者への安全性にかかわる併用禁止薬の使用時の注意
  - ① 被験者の安全性にかかわる緊急回避のための使用は可能
  - ② 治験薬の重要な副作用情報
  - ③ 24時間対応可能な治験薬に関する問い合わせ先

- ④ 用法・用量により禁止条項に抵触しない場合の有無とその使用法

### 5. 携帯可能な事前通知書の形態

コンパクトな大きさと、耐久性、防水性に優れており、重要項目が明確である。

## おわりに

治験を行う側である治験依頼者、治験担当科、治験支援施設（CRCを含む）にとって被験者の安全性確保は必須である。被験者が治験実施サイドの領域外で治験薬にかかわり、危険にさらされる場合は、治験担当科以外の治療行為を受ける時であり、そこへ事前に治験にかかわる安全情報を提供しようとするものが事前通知書である。

近年、事前通知の周知徹底が行われてきた反面、その簡略化に力点が置かれ、受け取り側の誤解を招くことが問題視されている。事前通知書のみで膨大な治験薬情報と複雑な治験実施計画書を他院・他科の主治医に理解していただくのは不可能である。必要最低限の情報を漏れなく伝えるためには、その目的を明らかにし、被験者の安全性を確保できるように記載するべきである。従って治験の逸脱を防止するための警告書であってはならない。

更に、治験実施病院の24時間にわたる治験の問い合わせや有害事象発生時の緊急受け入れ体制の確立などが今後の問題と考えられる。またCRCとして治験被験者へ事前通知書の目的を十分説明し理解していただくようコーディネートすることは、治験期間中の初診医師への安全な医療行為の助けになる。

今後も、治験実施機関の支援組織として治験における事前通知書の重要性を考慮し、被験者の安全性に絶えず配慮した事前通知書の整備に努力したい。

## 文 献

- 1) 崎山悦子, 朔 啓二郎: 治験管理室と治験コーディネーターの役割と分担について— [第一報]. 福岡大学医学紀要, 29(2): 101-105, 2002.
- 2) 高瀬久光, 崎山悦子, 野田慶太, 小野信文, 朔 啓二郎: 福岡大学病院治験管理室における事前ヒアリングの実態— [第二報]. 福岡大学医学紀要, 29(4): 221-229, 2002.
- 3) 高瀬久光, 崎山悦子, 井上知子, 野田慶太, 小野信文, 朔 啓二郎: 治験実施率に経時的要素を考慮した新たな指標— 充足指数その意義と応用— [第三報]. 福岡大学医学紀要, 30(2): 91-96, 2003.
- 4) 野田慶太, 高瀬久光, 崎山悦子, 朔 啓二郎: 臨床治験の実態 Part 1. 内科専門医会誌, 15(2): 264-267, 2003.
- 5) 崎山悦子, 高瀬久光, 野田慶太, 朔 啓二郎: 福岡大学病院の治験における臨床検査の実態調査 [治験管理室— 第四

報]. 福岡大学医学紀要, 30(4): 254-258, 2003.

- 6) 新 GCP ハンディ資料集 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 編集・発行 1997.

(平成18.10.17受付, 18.12.27受理)