

# 新生児ランダム化比較試験ガイドンス

2004

新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究班

分担研究者 藤村正哲

大阪府立母子保健総合医療センター

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

創薬等ヒューマンサイエンス研究 第4分野

課題番号 KH42075

新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究

主任研究者 山崎俊夫

藤田保健衛生大学医学部 小児科

新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究

分担研究者 藤村正哲

大阪府立母子保健総合医療センター

研究課題	研究協力者名	所属
試験計画・組織論		
新生児臨床試験のあり方に関する研究	藤村 正哲	大阪府立母子保健総合医療センター
新生児を対象としたランダム化比較試験の正しい構築に関する文献的研究	中西 範幸	大阪大学大学院医学系社会環境医学
インターネットを活用した新生児臨床試験のあり方に関する研究	青谷 裕文	滋賀医科大学小児科
新生児臨床試験におけるコーディネーションの方法に関する研究	平野 慎也	大阪大学大学院医学系小児科
運営論・倫理		
新生児臨床試験における説明と同意のあり方、および被験者のコンプライアンスに関する研究	近藤 裕一	熊本市民病院新生児医療センター新生児科
新生児ランダム化試験におけるプラセボのあり方に関する研究	梶原 真人	愛媛県立中央病院新生児科
新生児臨床試験における診療当事者のコンプライアンスに関する研究	板橋 家頭夫	昭和大学横浜市北部病院こどもセンター小児科
地域周産期医療センターにおける新生児臨床試験実施の問題点に関する研究	住田 裕	泉佐野市立病院小児科
各論		
新生児臨床試験における症例調査表の設計方法論に関する研究	市橋 寛	県立岐阜病院新生児科
新生児臨床ネットワーク施設の基礎データベース構築と評価方法に関する研究	楠田 聡	大阪市立総合医療センター新生児科
新生児臨床試験における医薬品評価と薬物動態研究の組み込みに関する研究	中村 秀文	国立小児病院治験管理室
新生児への吸入薬の臨床試験において生じる諸問題の研究	中村 友彦	長野県立こども病院新生児科
新生児薬物動態研究におけるpopulation pharmacokineticsの妥当性に関する研究	湯川 栄二	第一薬科大学
新生児臨床試験におけるエンドポイントとしての長期予後評価の方法に関する研究	金澤 忠博	梅花女子大学 人間科学科

本ガイダンスには文献は掲載していません。文献は上の研究報告書をご参照下さい。

# 新生児ランダム化比較試験ガイドンス

## 目次

I. 新生児医療における医師主導の自主的な臨床試験組織構築のためのガイドライン	4
II. CONSORT 声明に基づくランダム化比較試験の構築ガイドライン	8
III. 新生児臨床試験のコーディネーション・ガイドライン	11
IV. インターネット利用／電子化臨床試験支援システム・ガイドライン (臨床試験におけるデータセンター)	16
V. 新生児 RCT におけるプラセボに関するガイドライン	30
VI. 新生児臨床試験における診療当事者のコンプライアンスに関するガイドライン	38
VII. 小規模施設における新生児臨床試験実施ガイドライン	42
VIII. 新生児臨床試験における症例調査表の設計ガイドライン	44
IX. 施設別患者データベース構築ガイドライン	50

はじめに：

本ガイドラインは 2001-2003 年度・新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究（主任研究者 山崎俊夫）の分担研究「新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究班」として、左表の研究者が共同で実施した研究の成果の一部である。わが国で臨床試験を育成するためには、実用的でかつグローバルスタンダードを満たす条件を明確にして、それを目標に構築することが不可欠である。幸い本研究班は、現実に進行している新生児臨床試験とそれを運用しているネットワーク組織の日々の実体験を踏まえつつ、新生児の臨床試験のあるべき姿を追求することができた。本ガイドラインはその集大成である。共同研究者をはじめ、「新生児臨床研究ネットワーク」の臨床試験に参加された各位の共同の成果である。

もとよりこれはスタートであって、内容は未だ試案の段階であることはご了承願いたい。このガイドラインを素材として、臨床現場の各位が実際の試験計画を作成・運用される過程で修正改善していただくことによって、ガイドラインとしての基準を打ち立ててゆくことがこれからの課題である。新生児臨床試験の促進と、質の向上が求められている。その過程に少しでも貢献できることを感謝申し上げる。

2003 年 3 月 10 日 分担研究者 藤村正哲

## I. 新生児医療における医師主導の自主的な臨床試験組織構築のためのガイドライン

新生児医療の場における医師主導の自主的な臨床試験組織の設立と運営が求められている。「新生児臨床研究ネットワーク」は新生児臨床研究を全国的に遂行するネットワークである。新生児集中治療医学の目的である「疾病新生児の救命と予後改善」のために、直接回答を提出できるようなインパクトの大きい研究課題に取り組む。より優れた試験へと改善するためには、研究計画、実施方法、結果解析など、多施設臨床試験を実施するための絶えざる改善が不可欠である。

それらの課題として、試験組織の構成、臨床試験機関のリクルート、研究計画立案のための予備研究のあり方、研究計画書の立案、試験の Quality assurance, Quality control の方法、エンドポイントとして不可欠の発達予後評価方法の確立、研究財政、小児臨床試験の倫理面のあり方、試験機関の特徴と研究の遂行効率などについて着実に経験と評価を蓄積することである。さらに試験実施の過程で生じてくる諸問題自体が研究課題であり、問題を回避して結論を急ぐのではなく、方法論確立のためには積極的にその根本的な解決に向かって取り組むことも大切である。

### ● 新生児臨床研究ネットワークの意義

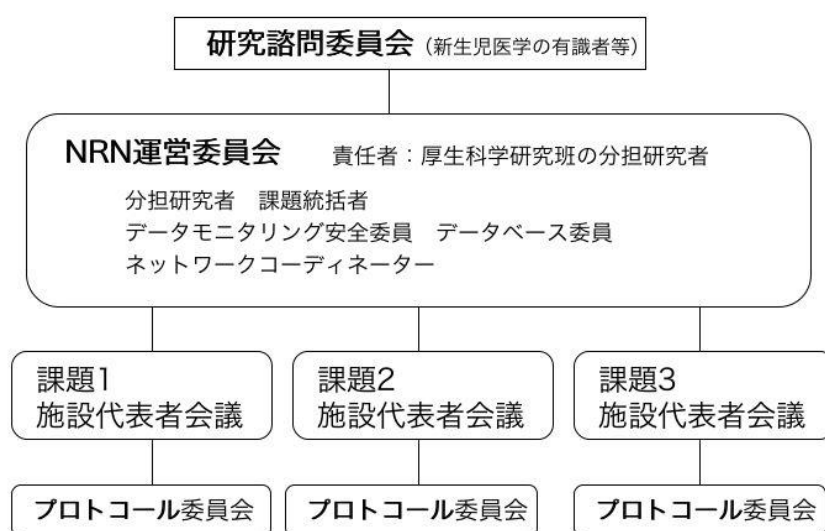
新生児臨床研究ネットワークの意義としては

新生児集中治療施設には医療内容や臨床課題に共通の部分が多い。

1. 新生児集中治療が普及しつつある現段階で、科学的根拠の明らかな治療の確立が求められている。
2. 臨床研究成果を臨床医学へ迅速に適応させる全国展開が可能である。
3. 参加施設における臨床医学実践の意識の向上が期待できる。
4. 参加施設における現状の問題点の把握・比較と、施設間における意見交換の充実が期待できる。
5. 総合周産期母子医療センターの参加により、それら施設では臨床新生児医学発展の牽引車として育成できる。

### ● ネットワーク組織

臨床試験組織（ネットワーク Neonatal Research Network NRN と略称）を中央運営組織と試験参加施設で構成する。中央運営組織として責任者のもと、ネットワーク会議（決定機関）、諮問委員会、運営委員会、課題毎のプロトコール委員会、データセンター、インターネット管理部を置く。



1. 施設代表者会議 課題別に試験参加施設と運営委員の合同会議。特定課題の臨床試験について審議承認。
2. 研究諮問委員会 新生児医学の有識者により臨床試験についての助言と提案を行う。
3. 運営委員会 NRN 責任医師、試験コーディネータ、プロトコール委員会からの代表によって構成。ネットワークの遂行についての計画、執行、評価を行う。
4. プロトコール委員会 NRN 責任医師、試験コーディネータと研究課題専門委員によって構成
5. 試験コーディネータの役割
  - 1) ネットワーク業務進行管理  
NRN 組織の各部分が効率よく機能するように調整

## 2) 研究課題の選定と予備研究

研究班に参加する共同研究者、研究協力者は、研究課題を提案できる事とした。提案された課題は、プロトコール委員会で検討のうえ提案者と改善を重ね、成案を得た段階で研究班会議において討議した。

## 3) 試験施設のリクルート

既に班研究に参加している施設を除き、全国の主要な新生児集中治療施設に研究課題と示して参加を呼びかけた。

## 4) 臨床試験施設における試験実施の承認手続き

実施医療機関による臨床試験の安全性審議を、各施設の倫理委員会又は Institutional Review Board IRB において実施した。

## 5) 研究計画書の作成

研究計画書は提案者が原案を作成した。まず、プロトコール委員会が示す試験計画書見本を示し、提案者がそれを参考に原案を作成した。原案はプロトコール委員会で審議加筆し、班会議に提出して協議し、その後さらに修正を重ねて、最終的に各施設 IRB に提出する試験計画書とした。

## 6) 試験進行中のモニタリング

試験実施中に生じる有害事象はインターネットホームページを用いて即時的に登録し、試験モニタリング委員、コーディネータ、分担研究者に常時（毎日）メールで通報するシステムとした。

## 7) 臨床試験の実施

- ネットワーク会議、諮問委員会、運営委員会、プロトコール委員会
- インターネット・HP管理
- データ・センター、QA、QC
- フォローアップ
- CRN業務指導

## 6. インターネット管理部 インターネットによる試験支援

ーデータ・センター 試験データの収集、点検、入力、精度管理、集計、解析、

- ・独立・中立性の確保
- ・盲検性の管理
- ・プロトコルの遵守
- ・症例登録
- -登録データの妥当性・正確性の確保

- -症例の妥当性のチェック
- -症例の振り分け
- ・進行状況、有害事象、エンドポイントのモニタリング
- ・監査・モニタのための情報提供

#### ホームページ（WWW）

- ・症例登録・各種報告
- ・振り分けと通知
- ・登録状況の参照
- ・最新文書の配布
- ・関連情報の提供

#### メーリングリスト

- ・連絡・通知
- ・ディスカッション
- ・文書の交換

### 7. フォローアップ

試験対象新生児の発達評価、フォローアップ脱落防止

### 8. 試験施設の要員と役割

Clinical Research Nurse 臨床薬剤師

1.患者のリクルート 2.プロトコルの説明 3.文書による同意取得（登録症例の確保） 4.臨床試験の最中や終了後、参加者の疑問や不安への対応 5.定期的なデータ収集、管理 6.症例調査用紙の管理、保存 7.症例調査用紙記入チェック、送付チェック。 8.フォローアップ受診日の連絡 9.対象症例の追跡 10.外来診察前の面接（問診、情報の収集、診療スケジュールの説明） 11.必要なら採血や検査の案内 （医師は診察と医学的判断を伴う部分のみ担当）

発達心理師・フォローアップフォローアップ業務進行管理

1. 症例把握
2. 心理発達検査実施
3. サイト援助、検査標準化
4. 治療的介入計画・実施

## Ⅱ. CONSORT 声明に基づくランダム化比較試験の構築ガイドライン

- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials: 臨床試験報告に対する統合基準) 声明

医療の質の評価に対する社会的関心の高まりを背景に、「根拠に基づく医療 (evidence-based medicine: EBM)」は 1990 年代から急速に発展した。そして提供されるエビデンスレベルと強さからランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は生物医学研究における手法として重要な位置を占めている。EBMを通じて適切な方法による患者志向の研究を発展させ、その成果に基づく医療の充実を図るためには、RCTのエビデンスの標準化と内容の向上が不可欠の課題であるが、これまでのRCT関連論文は必ずしも質的吟味に必要な情報が記載されておらず、実践上の障害となっていることが指摘されている。このため 1996 年にRCT報告の質を改善しようとする国際的な臨床試験実施者、統計学者、疫学者、生物医学雑誌編集者のグループが共同して、CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials: 臨床試験報告に対する統合基準) 声明を発表し、2001 年にはCONSORT声明: ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告が発表された。CONSORT声明はインターネット上で公開されており、日本語版も掲載されている ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org))。CONSORT声明を支持する生物医学雑誌、編集グループは、2003 年7月時点で欧米を中心に 150 以上を数え、編集グループの中にはバンクーバーグループとして知られている医学雑誌編集者国際委員会、科学編集者協議会、世界医学編集者協会も含まれている。CONSORT声明は生物医学雑誌の編集者、査読者のみならず、RCT研究を行い、成績を発表しようとする研究者、そしてエビデンスの妥当性を評価し、利用しようとする臨床家にとっても大いに有用であると考ええる。

RCT報告において、臨床試験がなぜ計画され、どのように解析されたかが読者に明解な方法で伝えられる必要がある。ランダム化の方法が適切に記述されていない報告では、介入効果の推定にバイアスが多い傾向にあることが指摘されており、結果の解釈を困難とし、正しい理解を妨げることになる。また方法論的に不十分なRCTは結果を歪め、ときに誇張された治療効果を示すことから、個々の患者の治療のみならず公衆衛生的施策にいたるすべての意志決定の段階において過った方向に導く可能性がある。RCTの強さと限界が正しく評価、理解され、適切に活用されるためにも、読者にそれに必要な試験のデザ



イン、実施、解析、結果の解釈に関する情報が適切に提供されるべきであり、著者には改訂CONSORT声明に基づくRCTの記載と実施が強く求められる。

## ● 22 項目のチェックリスト

改訂CONSORT声明は 22 項目のチェックリストとフローチャートから構成されており、タイトル・抄録においては、1. 参加者はどのように介入群に配置されたか、緒言においては、2. 科学的背景と合理的根拠、の記載が求められている。方法においては、3. 参加者：参加者の適格条件とデータが収集された設定と場所、4. 介入：各群に意図された介入の正確な詳細と実際にいつどのように実施されたか、5. 目的：特定の目的と仮説、6. アウトカム：明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目（当てはまる場合には、測定の質を向上させる方法）、7. 症例数：どのように目標症例数が決められたか（当てはまる場合には、中間解析と中止基準の説明）、8. 順番の作成：割付け順番を作成した方法（ブロック化、層別化により割付けに制限を加えている場合はその詳細を含む）、9. 割付けの隠蔽：ランダム割付けの実施法と各群の割付けが終了するまで割付け順番が隠蔽されていたか、10. 実施：誰が割付け順番を作成し、参加者を組入れて、各群に割付けたか、11. ブラインディング／マスキング：参加者、介入実施者、アウトカムの評価者に対し、群の割付け状況がブラインド化（盲検化）されていたか（ブラインド化されていた場合、成功していたかをいかに評価したか）、12. 統計学的手法：主要アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法（当てはまる場合には、サブグループ解析や調整解析のような追加的解析の手法）、の記述が求められている。結果においては、13. 参加者の流れ：各段階を通じた被験者の流れ（フローチャート図を強く推奨。特に、各群ごとにランダム割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、プロトコルを完了した人数、主要アウトカム評価項目の解析に用いられた人数の報告と計画された研究のプロトコルからの逸脱について、その理由も含めて記述）、14. 募集：参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付、15. ベースラインのデータ：各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性、16. 解析された人数：各解析における各群の参加者（分母）、intention-to-treat（ITT）解析か（可能ならば結果を実数で記述）、17. アウトカムと推定：主要・副次的アウトカムのそれぞれについて各群の結果の要約と介入のエフェクトサイズとその精度、18. 補助的解析：サブグループ解析や調整解析を含め、実施した他の解析を報告することでの多重性と、解析は事前に特定されたものか、探索的なものか、19. 有害事象：各群でのすべての重要な有害事象ないし副作用、の記述が求められている。考察において勧告されているのは、20. 解釈：結果の解釈は、研究の仮説、可能性のあるバイアスや精度低下

の原因、そして解析やアウトカムの多重性に関連する危険を考慮して行う、21. 一般化可能性：試験結果の一般化可能性（外的妥当性）、22. 全体としてのエビデンス：現在入手可能なエビデンスに照らした成績の包括的解釈、である。

### Ⅲ. 新生児臨床試験のコーディネーション・ガイドライン

新生児臨床試験のコーディネーションのあり方について整理、分析する。一般的に、臨床試験コーディネーターの役割は、臨床試験の責任医師、中央運営組織、実施施設の３者の間のスムーズなコミュニケーションを維持することによって、RCT の正確で迅速な遂行を図ることにある。

- 臨床試験開始前

- 1) 研究計画書の立案、作成への参画
- 2) 参加施設のリクルート
- 3) 研究計画書の協議、検討、合意
- 4) 各施設の IRB ないしは倫理委員会承認への準備の援助\*
- 5) 保護者への臨床試験の説明書の準備
- 5) 症例別個別ファイルの準備

- 同意文書

同意文書に含めるべき内容としては(GCP に定められている項目)

1. 研究を目的とするものであること

- (ア) 臨床研究の目的
- (イ) 臨床試験責任者の氏名、職種、連絡先
- (ウ) 臨床試験の方法
- (エ) 予測される薬の効果、および不利益
- (オ) ほかの治療法の有無、およびその際予測される効果、および不利益
- (カ) 臨床試験の期間、予定の被験者数
- (キ) 参加は自由意志であり、随時拒否、または撤回できること、
- (ク) 臨床試験に参加しないこと、参加を取りやめることにより不利益を受けないこと
- (ケ) 参加中止させるための条件または理由
- (コ) エントリー患者の秘密が保持されること
- (サ) 副作用出現時の治療、対処の方法
- (シ) 盲検試験の場合、プラセボや効果がないかも知れない治療をうけることの可能性
- (ス) 疑問が生じた場合の連絡法、連絡先
- (セ) 被健康害の補償 などである。

- 臨床試験実施中～後

- 1) 対象患者のリクルート

- 2) 同意取得率のモニタリング（取得率をあげるためには）

- 3) 中止、有害事象のモニタリング、その後の処置

- 4) ホームページ、メーリングリストを利用した

- 症例の動きの提供
- 症例調査用紙記入願い、送付期限の連絡
- 症例調査用紙の回収状況
- 症例調査用紙未回収の施設への督促（週間、月間 Check 体制をつくる）
- 質問の受付、ならびに回答
- プロトコル遵守のモニタリング

- 5) 症例調査用紙の確認、保管

- 6) Site Visit

- 7) 臨床試験薬の管理

- 8) 患者の追跡（退院後フォローアップ率の増加のために）

- 9) フォローアップ状況のモニタリング

- 10) 新版K式検査員派遣の日程調整

- 11) 解析対象集団の設定と統計解析（中間解析）

- 12) 各施設の評価→施設のリクルートへの反映

- 症例調査用紙の提出状況
- メールに対するレスポンスの状況 など.

- 13) 新生児臨床試験のための Research Nurse の育成

Clinical nurse (research nurse)とは各施設での臨床試験進行をモニタリング、指導する専任の Nurse であり、その職務は、

- 患者のリクルート
- Protocol の説明、文書による同意取得
- 治験の最中や終了後、参加者の疑問や不安への対応
- データ収集
- 症例調査用紙記入 Check、送付 Check。
- 症例調査用紙の管理、保存
- フォローアップ受診日の連絡

- 診療（フォローアップ検診）前に面接
- （問診、患者情報の収集、診療スケジュールの説明）。
- 必要なら採血や検査の案内

であり医師は診察と医学的判断を伴う部分のみ担当する。

米国においては Research nurse のレベルは（表 1）のように分けられている。我が国においては、Research Nurse のシステムは充実しているとは言い難いが、次々に臨床研究が実施されるようになると、各施設での実施状況の把握、確認はその臨床試験の質を高めるためにも非常に重要であると考えられる。

一般に「治験コーディネーター」とは治験実施施設にて、治験責任医師又は治験分担医師の指示のもとで 治験の進行をサポートするスタッフ、あるいは専門的立場から治験責任医師などの業務に協力する治験協力者とされており、現状では薬剤師などがその立場に多くついている。新生児を問わず臨床試験のコーディネーションにおいては、臨床試験の責任医師との接触を密にし、より幅広く、施設を越えて、各施設の臨床試験の実施状況を supervise するような形が理想ではないかと思われる。今後、医師主導型臨床試験の導入にともない、臨床試験のコーディネーターとして臨床医学を経験した医師であることもメリットであると考えられ、さらにカバーする領域が広がるのではと考えられる。

参考に、米国セントルイス大学の公衆衛生学教室のresearch coordinatorに関する記述を見ると、（表2）のようにclinical coordinatorのカバーする領域はかなり幅広いものである。我が国においては、まだまだ新生児領域において臨床試験は完全に軌道に乗ったとは言えないが、コーディネーションの成否は臨床試験の成功の鍵を握るといっても過言ではない。今後も臨床試験の実施にともない、コーディネータとしても経験を積み重ねていく必要がある。

（表 1）米国における Research nurse のレベル

Level 1；正看護婦で 2 年以上の専門医療分野の臨床経験があり、研究プロトコルの内容、用語を理解し、薬物投与、治療、反応モニター、検体採取等ができる。
Level 2；Level 1 を 6 カ月以上経験して、IRB や GCP および GCP 関連ガイドライン、薬効別臨床評価ガイドラインを理解していることが条件。適格規準による登録例の判断と決定ができ、インフォームドコンセントの取得に参加している。

Level 3 ; Level 2 を 1 年以上の経験があつて、教育的指導やプロトコルの評価、論評ができることが要求されており、わが国でいえばほぼ研究分担医師程度の実力。
Level 4 ; Level 3 を 1 年以上経験し、専門医療分野で扱う特殊な疾患やその医学的知識をもつ人である。専門看護師、たとえば oncology nurse や nurse practitioner の資格をもつことが要求される。この nurse practitioner は common disease に対する処方やプロトコルに記載されている処方や検査オーダーができる資格をもっている。（日本では不可能）

（表2 Clinical Coordinator のカバーする領域

<b>特徴的な仕事と責務</b> —以下のすべてあるいは一部を含む
1. 研究や計画の企画、実践、維持。
2. 研究のデザインと施行。ピアレビューの論文の草稿の記述。データの統計解析。
3. 大学、地方、州政府の関連当局、参加施設間との連絡。各種機関へのコンサルトを要する場合の補助。記者会見などメディアとのイベントの組織。
4. データの収集、入力、分析、提出。政府あるいは当該事務局から必要とされた報告書の完成。教育セミナーなどへの参加。
5. 地域社会や関連部署、研究チーム、補助スタッフらとの会議の調整。
6. 研究やプロジェクトの遂行に伴う多種多様な業務における主任研究者、研究マネージャーらの補助
7. 研究協力者らに割当てられた関連業務や仕事の割当と批評、その他業務の遂行
<b>知識、技術、能力および人間性について</b>
*研究デザインに関する知識
*筆記、会話におけるコミュニケーション力
*人間関係におけるコミュニケーション力「
*組織力、分析力
*管理能力
*細部にまで行き届く注意力
*信頼の維持

\*多種のソフトウェアパーソナルコンピューターの使用能力

## IV. インターネット利用／電子化臨床試験支援システム・ガイドライン

（臨床試験におけるデータセンター）

Neonatal Research Network：新生児臨床研究ネットワーク（以下、NRN）は、1998年に新生児領域における多施設共同臨床研究を恒常的に推進するために設立された。NRNでは、臨床試験を推進する方法論のひとつとして、インターネット上に症例登録・振り分けシステムを中心とする臨床試験支援システムを独自に構築した。これは、インターネットに接続されたサーバーコンピュータ上のプログラム群、ホームページ群およびデータベース群からなる仮想データセンターである（図1）。

一般に臨床試験における「データセンター」とは、臨床試験実施施設（臨床サイト）から独立し、多施設共同臨床試験の支援を行う中央組織をいう。具体的には、データマネジャー、コーディネータ、生物統計家などを擁し、試験計画書（プロトコル）の作成支援、症例登録・振り分け、症例報告書などのデータ管理、統計解析などの支援を行うものであり、ほぼ同義語として「コーディネーティングセンター」、「臨床研究支援センター」などの名称も使用されている。多施設共同臨床試験において必須のものと考えられるこのデータセンターは日本では整備が遅れていたが、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）や国立国際医療センター（IMCJ）をはじめとして、近年ようやくいくつかのデータセンターが活動を開始している。

NRNの開発したデータセンターは“仮想”データセンターである。“仮想”と冠する理由は、このシステムが常駐の専門家や占有する施設を持たず、上記のデータセンターの機能をインターネット技術／コンピュータ技術、いわゆるIT（情報通信技術）を用いて果たしているからである。（ただし、NRNは2003年3月より専任のコーディネータと臨床心理士を擁する。）同様の“仮想”データセンターは、UMIN（大学病院医療情報ネットワーク）が2000年3月よりインターネット医学研究データセンターのサービスを開始している。

仮想データセンターの利点は、低コストで構築が可能であることもさることながら、その構成上作業の電子化を根幹としているため、電子化による迅速性、正確性、効率性の改善を可能とする点にある。質の高いエビデンスを提供する臨床試験を迅速に数多く実行し臨床医学に寄与するためには、そのデータセンターが仮想であるかどうかにかかわらず、仮想データセンターで検証された情報通信技術をその運用に用いることは必然の要請である。このようなデータセンターを本稿では以下、電子化臨床試験支援システムと呼ぶ。



## NRN 仮想データセンターシステムの稼働実績

NRN で開発したシステムは、ソフトウェアによってユーザー、ホームページ、データベース、および電子メール・ファクシミリの動的連携を行い、無人運転ならびに自動情報発信、あるいは研究者／専門家相互の情報交換支援の機能を持つ。これらの機能によって、現在NRNのシステムは症例登録・振り分けのほか、有害事象・ドロップアウト症例などの登録と管理者へのリアルタイム報告、有害事象のリアルタイム中間集計、登録症例の一覧、登録状況や基本統計、試験薬残数及び調査用紙回収状況などの表示、研究プロトコルその他の関連文書公開、担当者情報・施設情報の閲覧・管理、試験コーディネータや統計担当者を含むメンバー間の相互通信などのサービスを行っている。

## インターネット利用／電子化臨床試験支援システムの要件

NRN 仮想データセンターにおいて既に実現された機能を含めて、インターネット利用／電子化臨床試験支援システムにおいて実装することができると思われる機能を表1に示した。現在のコンピュータ技術・情報通信技術の水準において、これらの機能を実装するための新たな技術的課題はほとんど無いといってもよい。ホームページを利用した情報発信などは極めて容易に、むしろ安直に行われる傾向さえあり、次の重要な課題はこれらの技術を利用した臨床試験の質をシステムとしていかに保証するかという点にある。

臨床試験のなかで、特に新薬の当局への承認申請などに用いるために行われるものを臨床治験とよぶ。臨床治験は薬事法によって一定の基準を満たすことが求められており、厳密な基準が具体的に定められ、監査などの検証が厳格に実行されている。その目的とするところは、臨床試験の倫理性と科学性を保証し実施される試験の質を維持することである。従って、臨床治験以外の一般臨床試験においても同様の基準を準用することは、試験の質の保証のための一つの具体的な解となりうる。

新薬承認プロセスの要件に関しては、日米欧3極の協調（ICH: international conference on harmonization of technical requirement for registration of pharmaceuticals for human use）による共通ガイドラインの策定が行われており、我が国を含めて各国の規定は現在これに準拠したものとなっている。この中で、1996年5月に step4 に達した GCP ガイドライ（以下 ICH-GCP）が臨床治験の総合的な規定を提示しており、その中に電子データ処理システム及び（又は）遠隔操作電子データシステム

を用いる場合のガイドラインが含まれている。この ICH-GCP を我が国に導入したものが、1997 年 3 月 13 日の“医薬品の臨床試験の実施基準（中央薬事審議会答申）”（以下、答申-GCP）であり、さらにこれを我が国の従来の規定に反映したものが“医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)”（以下省令-GCP）である。電子データ処理システムに関する ICH-GCP の規定は、答申 GCP にはほぼそのままの形で反映されているが、省令 GCP には該当する記述がほとんどみられない。一方、米国 FDA は、1997 年 3 月に Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule. (21 CFR Part 11)、資料 2) によって ICH-GCP のガイドラインを敷衍するかたちで詳細な規定を示し、さらに 1999 年には Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials によってシステムの要件をさらに具体的に提示している。我が国では、FDA の 21 CFR Part 11 に相当する、“医薬品などの承認又は許可に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針(案)”が 2003 年 9 月にパブリックコメントの募集を終了し、2003 年 11 月現在検討中であるが、内容はほぼ 21 CFR Part 11 に準拠するものになると予想される。

以下該当する記述の出典は巻末に項目毎に表としてまとめた資料 1)。

## 1. セキュリティ（データアクセスへの権限管理）

セキュリティ管理システムは、患者データ保護並びにデータの真正性・完全性保証の観点の両方から、臨床試験において不可欠な構成要素である。

権限のあるユーザーだけが、各自の定められた権限の範囲でのみシステムにアクセスできる管理を行う。ここでシステムとは、すべてのデータ、ソフトウェア、ハードウェア、付属文書、通信などを含む。そのために必要なセキュリティシステムは以下のものを含む必要がある。

権限を持つユーザーのリスト（氏名、役割、ユーザー毎のアクセス権限を含む）を作成し管理すること。このリストは、臨床サイトでいつでも閲覧可能であること。

データへのアクセスは、ログイン、そのほかの安全対策のための手順、監査証跡（後述）を備えたシステムソフトウェアなどによって、制限、監視されていること。また、これをバイパスして変更、閲覧、検索、出力ができないこと。ログインには電子署名（後述）を必要とすること。また、入力用コンピュータがログインしたまま放置され他人が操作しないよう、自動ログオフやパスワード付きスクリーンセーバーなどを使用すること。

コンピュータシステムやデータへの物理的なアクセスのセキュリティ（入退室管理など）を定め、保持すること。データ入力や操作指示の発生源となった装置の正当性を確認できるようにそれらの装置を管理すること。以上のセキュリティに関しては、平成 8 年 8 月 8 日通商産業省告示第 362 号「コンピュータ不正アクセス対策基準」も参照されたい。

当該臨床試験に専用のコンピュータを使用する場合は、そのコンピュータをそれ以外の目的に使用しないこと。他の目的にも使用されるコンピュータを当該臨床試験に共用する場合は、試験用のソフトウェアとそれ以外のものを論理的にも物理的にも隔離すること。また、ソフトウェアが変更された場合には、論理的なセキュリティに関して再評価すること。

## 2. セキュリティ（ウイルス対策）

コンピュータウイルスへの防止、発見、影響軽減のための対策をとること。これに関しては、平成 9 年 9 月 24 日通商産業省告示第 535 号「コンピュータウイルス対策基準」を参照されたい。

## 3. 電子署名

従来の手書き署名と同等の個人の証明として電子署名を使用する。これはユーザー名（識別コード）とパスワードの組み合わせ、アクセスキー（カード、トークンなど）とパスワードの組み合わせ、生体認証（指紋や瞳孔認証など）などが考えられるが、第 3 者（認証局あるいはシステム管理者）がこれらの電子的情報などの組み合わせを特定の個人の署名として認定したものが電子署名であると考えることができる。

電子署名は一人の人間にユニークであることが必須であり、同一の署名を再利用・再割り当てしない。発行の際には発行者は本人の確認を確実に行う。本来の所有者によってのみ使用することが前提であり、他人と共用しない（他人に作業させるために自分でログインするなど）。

電子署名は、従来手書き署名が必要であるところ（症例調査票やその修正時など）でその等価物としてユーザーによって明示的に付される。電子署名は、氏名、署名が行われた日時、意味（作成、修正、閲覧、同意、責任など）を含まなければならない。また、通常の方法で当該文書から削除、修正、コピー、移転ができないことが必要である。当該電子文書のディスプレイ表示やプリントアウトなど、人が読める形態のすべての表示方法にお

いて電子署名は表示されなければならない。

21 CFR Part11 では、生体認証に基づかない電子署名は、少なくとも2つの要素（ID とパスワードなど）で構成されること、としているが生体認証に基づく電子署名については複数の構成要素を必要とはしていない。しかし、実際には生体の特徴のコピーなどを利用して生体認証システムを騙す技術はすでに実証されており、生体情報は一度盗まれると変更のきかない情報であることから、生体認証についてもパスワードなどとの組み合わせが必要と考える。

なお、一連のアクセス中に複数の署名をする場合は、はじめは電子署名のすべての要素を用いて行い、2回目以降は少なくとも1つの要素を用いて行うことが21 CFR Part11 では求められている。

識別コードとパスワードの使用が現状では最も一般的と考えられるが、特にその管理にあたって21 CFR Part11 は、識別コードとパスワードの組み合わせがユニークであることを保証すること、定期的にチェック、回収、改訂されること（パスワードの有効期限など）、識別コードやパスワードを保持するトークンやカードの紛失、盗難の際の失効管理や再発行の厳密な管理手順の確立、及び不正使用を防止、検出、報告する安全対策処理基準の策定と実施を求めている。

また、同じく21 CFR Part11 では、電子署名のもとに開始する行為において個々人が説明義務と責任を負うという趣旨を明文化した文書を作成しておくこと、電子署名システムを従来の手書き署名と同等に用いる旨を当該システム使用開始までに当局に文書で宣言することを求めている（文例は巻末表を参照）。

#### 4. 原資料（source document）の保存

試験の信頼性を客観的に保証するためにすべての原資料は保存されなければならない。試験に対する疑義が生じるか否かにかかわらず、原資料は臨床試験の内容を再現、評価できる証拠資料として保存が義務づけられる。原資料とは、診療録、検査記録、メモ、被験者の症状日記又は評価用チェックリスト、マイクロフィルム、写真のネガ、磁気媒体、エックス線写真、あるいは、試験担当医師と試験統括者や CRO（Clinical Research Organization:臨床試験の管理請負企業）との質疑応答記録、その他の記録などを含む。臨床試験担当医師は、この原本あるいは保証付き複写（certified copy）を保存しなければならない。保証付き複写とは、オリジナルと全く同じ正確な複写であることが日付入りの署

名により保証されたコピーである。

電子化臨床試験においては、データがコンピュータシステムに直接入力された場合、その電子記録が原資料（この場合 eSOURCE と呼ぶことがある）とみなされる。我が国においては、平成 11 年 4 月 22 日健政発第 517 号、医薬発第 587 号、保発第 82 号「診療録などの電子媒体による保存について」によって電子媒体による保存を当局が認める文書などが示されている。

eSOURCE が確定（commit）される時点は、コンピュータ入力の場合、画面上で入力中のどの時点であるか曖昧な場合があるが、Guidance for Industry では、電子記録の作成や修正を保存する、あるいは削除する行為の時点であるとして、たとえば情報を不揮発性記録媒体に保存させるためにキーボードのキー（リターンキーなど）を押す時点であると例示している。

## 5. 監査証跡(audit trails)

原資料の保存という考え方から、電子化臨床試験においては監査証跡（audit trails）が必須となる。なぜなら、電子記録（インターネットなどの電子的（デジタル）通信を含む）はその性質上、痕跡を残さずに変更することが容易である。そのために、すべてのデータ操作はシステムソフトウェアの監視下に行われ、すべて監査証跡として記録されることを保証する必要がある。このシステムソフトウェアをバイパスして（監査証跡を残さず）データを操作することはできないようにシステムを設計する必要がある。操作者のログインも監査証跡として記録する。

記録される内容は、操作の日時、操作の種類（作成、変更、削除など）、及び操作者名であることが各ガイドラインなどで指示されているが、加えて操作端末の特定（インターネット利用の場合は IP アドレスなど）も行われることが望ましい。

データが変更・削除された場合、元のデータも保存されなければならない。複数回変更された場合も、データの変更履歴がすべて残るよう実装すること。監査証跡そのものも増分を加える形で保存され、元の記録が残っていくように実装する。

電子記録の作成、修正、あるいは削除に関わる担当者が監査証跡を修正可能であってはならない。そもそも監査証跡の性質上、監査証跡そのものの修正機能は実装する必要がない、あるいは実装してはいけないと考えられる。

監査証跡は当該電子記録の定められた保存期間中は保存され、試験担当医師は、監査証跡のオリジナルあるいは certified copy を保管しなければならない。他の原資料と同じく、

監査証跡も内部あるいは当局を含む外部的監査の対象となり、そのために閲覧可能でなければならない。

## 6. ログイン、監査証跡、電子署名の関係

いずれも、個人を特定するデータが日時や内容とともに記録される点では同様で、それぞれの個人特定データが互いに流用される場合もあるが、操作の流れの中で以下のように区別されると解釈できる。

ログインによって、以後ログアウトまでの一連の操作が当該個人によるものであることがシステムに宣言、記録される。ログイン時に宣言されたこの個人特定データはそれ以後のシステムの操作（閲覧、変更、削除など）に伴って作成される監査証跡の記録に用いられる（ログイン自体も監査証跡の対象となる）。監査証跡はユーザーにあらためて確認を求めず、暗黙のうちに自動的に作成される。それに対して電子署名が必要な場面では、ログイン後で個人特定がすでに行われていても、あらためて明示的にユーザーに署名の意志の確認が行われ、ユーザーは署名という操作を意識的に行う。電子署名が従来の手書き署名と等価のものであると定義するならば、「電子署名」とはこの明示的な電子署名を意味すると思われる。従って、電子署名が必要な場面とは、従来の紙の文書であれば署名が必要であるような場面であって、文書全体の作成時あるいは承認時の署名や一部変更に対する署名などが想定される。ログインも、入館時に来訪者名簿に署名するようなイメージで、電子署名の一種とみることもできる。

Guidance for Industry では、入力開始時及び入力時に電子署名を必要とするとしているが、複数の入力（変更も含む）時に毎回電子署名を行う必要は無く、ひとつの電子署名で複数の入力を管理してもよいと付記している。この場合、ログイン時の電子署名をもってそれ以後の入力操作の（暗黙の）電子署名とする（すなわち以後は監査証跡のみでよい）のか、あるいは一連の入力操作の節目（ページが変わるときなど）で明示的な電子署名を求めなければならないのか不明確である。例えばデータの修正時に、ログイン後であれば監査証跡を残すだけでよいのか、加えてどの段階で明示的な電子署名を必要とするかは、修正の種類や重要性などによって実装時に決定されなければならない。また、暗黙の電子署名が監査証跡と同じものであるかは検討の余地がある。

## 7. 日付・時間の管理（タイムスタンプ）

監査証跡の作成の際には、システムの日時が正確であることが前提となる。これを保証する管理が求められる。

日付・時刻は、データが操作される地域のものを使用し、年月日時分を含まなければならない。許可された担当者だけがシステムの日付と時刻を変更でき、時刻の狂いを発見した場合はその担当者に連絡しなければならない。時刻の変更の記録も監査証跡あるいは文書として記録される。また、第三者により提供される日付と時刻（インターネット上の公共のタイムサーバーなど）に自動的に同期する管理が推奨されるが、その場合にも修正の記録は監査証跡として残す必要があると考えられる。

## 8. オープンシステム（インターネット）の使用

オープンシステムとは、システムへのアクセスがシステム上の電子記録の内容に責任を持つ人間によって管理されていない環境を意味する(21 CFR Part 11)。インターネットを使用する通信はこれに該当する。ちなみに、クローズドシステムとは、システムへのアクセスがシステム上の電子記録の内容に責任を持つ人間によって管理されている環境を言い、インターネットとは隔離された専用線の使用などの場合をいう。

インターネット及びWWWのユーザーインターフェースを利用して臨床試験の支援を行うというアイディアは木内らの検討など早期からみられ、NRNの仮想データセンターも初期の実装の一つであるが、これらのシステムは公衆回線を利用するオープンシステムであるためセキュリティに関して特別の配慮が必要である。

21 CFR Part 11では、オープンシステムの要件として、データの作成時点から受け取り時点まで真正性、完全性、秘密性を保証するため文書の暗号化、デジタル署名などを用いること、としている。

デジタル署名とは、公開鍵暗号化法などを利用してデータの送信者が真正であること（成りすましてないこと）、通信の改ざんが行われていないことを確認する技術である。それに続いて公開鍵暗号化法で秘密鍵（共通鍵）の交換が行われた後、その秘密鍵を使用した暗号化法による暗号通信を行う手順が現在普及しており、この一連の手順はSSL（Secure Socket Layer）として実装されている。これは、ウェブサーバー側であらかじめ第三者認証局に申請してデジタル署名を取得しておけば、臨床サイト側に一般的なインターネット接続環境以外に追加設定を必要としないため可用性が高い。NRN仮想データセンターでは臨床サイトとの通信にSSLを用いている。

また、二つの通信ノード間で仮想的に専用線と同等のセキュリティを構築する VPN (Virtual Private Network) のいくつかの実装もインターネットを利用しながら機密性を守る手段として選択肢となる。

## 9. データ入力操作のイメージ

以上の要件から、実際のデータ入力操作のイメージを描く。

-----

ある臨床サイトのユーザーは、電子的症例報告書の一部修正の必要が生じたので、病院のインターネット接続端末の前に座って、仮想データセンターのウェブサーバーにアクセスした。メニューから修正作業を選択すると、本人確認の ID とパスワードの入力が求められたので、画面上で自分の ID とパスワードを入力する（ログイン）。この時点で、通信は SSL を利用した暗号化通信に自動的に変わっている。以後、画面の一部には常に操作者の氏名などが表示されている。（もし、画面上の表示が自分でない場合はログインし直すことが教育訓練の段階で指示されている。）パスワードの有効期限が切れていたため、画面上でパスワードの再設定を求められ、これを再設定した。当該症例の症例調査票を表示して、必要な修正を何点か行っている間に、病棟から呼び出しがあり 10 分ほど中座した。もどいてみると端末にはスクリーンセーバーが表示されており、解除するには自分のパスワードが必要であった。（教育訓練では中座するときにはいったんログオフすることが指示されていたが、すぐ戻るつもりで放置した。）修正を完了して、ページを確定するキーを押すと電子署名を求める画面が表示されたので、これを承認した。この段階で、修正は確定(commit)された。バックグラウンドでは、ログインの記録、修正の記録などの監査証跡も記録されている。作業を終了しログオフ操作を忘れて端末を離れたが、一定時間スクリーンセーバーが表示された後、自動的にログオフがおこなわれ、これも監査証跡に記録された。

-----

## 10. データ操作インターフェースの実装

データ操作インターフェース（操作画面）を実装する際に留意すべき点を例示する。電子的な入力の利点は、さまざまな誤入力の防止やデータクリーニング（妥当性やデータ間の整合性のチェックなど）を入力時に行える点にある。インターフェースはわかりやすく、



誤操作を誘発しにくく、かつ最小限の労力で正確な入力ができることが必要である。

入力する項目に予め決められた選択肢がある場合や、用語の一貫した使用を指示したいときには、適切に選択肢を表示したり、有効な用語を強制したりする設計とする。許容範囲外のデータなどに警告を発するプロンプトや、修正を必要とする場所を明示するフラッグなどの補助機能を使用する。変更を確認することが必要な場合は、変更、削除されたデータがすぐわかるようにデータタグ（異なる色やフォント、フラッグなど）を使用する。たとえば記入日時など、自動的に入力できる項目を作成してもよいが、フィールドを飛び越えたときに間のデータが自動的に入力されるようにはしない。また、入力項目にカーソルを置いた時点あるいはユーザーの求める時点で当該入力項目に関する説明をポップアップ表示するなどのガイド機能を実装する。

電子患者日誌や電子症例報告書にはアドホックに注釈などの情報を付け加えられるように自由記載項目も設ける。そうすることで、入力画面設計時には予想できなかった重要な情報を収集することができる可能性がある。これにも、日時、記入者が記録され、画面上に明示されるとともに、監査証跡が記録される。

ログイン操作、ページ入力順、項目の優先順位、電子署名などの操作順序が適切であることを強制する操作システムを実装する。また、ユーザーが誤った操作を行った場合は適切な操作手順をガイドする表示を行う。

被験者に関するあらゆる情報が、その被験者に帰属することがわかるような形式で検索できることが必要である。また、盲検性を必要とする試験デザインではどんな操作をしても盲検性が維持されることが必須であることは言うまでもない。

また、データ出力の形式としては、人が読める形式と電子的形式の両方で出力できることが必要である。

## 11. システムの変更時の管理

新システムにバージョンアップする際にも、旧システムのデータが検索、閲覧できること。これは旧システムを維持することによっても、新システムにデータを移行することによってもよい。新システムに移行する際には、データおよび付帯情報（監査証跡、データ導出の計算方法など）を正確にかつ完全に移し替えることが重要である。報告書作成の際に使われた検索ソフトウェア、スクリプト、問い合わせ式も文書化され保存されなければならない。データの取得方法や管理方法を含め、試験全体が再現できるように、アプリケーションソフト、オペレーティングシステム、ソフトウェア開発ツールなどの各バージョ

ンも使用できるように維持することが望まれる。試験統括責任者が保存しても良いし、業者に依頼しても良い。

ソフトウェアのアップグレード、部品の交換、新しい機器の導入など、コンピュータシステムの変更を行う場合にも、データや手順の一貫性が保たれるようにあらかじめ標準手順書を作成しておくこと。どんな変更も、その影響を評価して、再バリデーション（バリデーションについては後述）の必要性を考慮すること。操作制限や設計仕様を超えるような変更は再バリデーションが必要である。また、実際に行ったすべての変更は文書に記録しておく。

## 12. システム付属文書の管理

操作マニュアル、管理マニュアル、セキュリティポリシー、使用者（アクセス権限者）リスト、標準手順書（後述）などのシステム付属文書の配布、アクセス、及び使用の十分な管理を行うこと。システム付属文書の作成と改変の履歴も文書として保存する。

## 13. データバックアップの確保

データの壊滅的な損失をさけるため、データの品質と完全性を保証する方法で定期的にバックアップを行うこと。データのバックアップおよび修復の手順は、標準手順書（後述）に明瞭に書かれること。データのバックアップは、標準手順書で指定された安全な場所（通常、外部の施設や元の記録から離れた別の建物の中）に保管され、必要とされる記録保存期間を通じて正確で容易にデータを復元できなければならない。バックアップ操作及び修復の記録は、システムの故障によって起こるデータの損失の種類と範囲を評価できるように作成・保存する。

## 14. 障害時対策

コンピュータシステムの故障時の代替手段を確保し、手順を文書化しておくこと。

## 15. システムの信頼性確認（システムバリデーション）

電子化臨床試験支援システムに用いるコンピュータシステムは基本的に紙の方式による

ものと同程度（あるいはそれ以上）の信頼性を確保することが求められる。ソフトウェアがユーザーのニーズ、意図された用途に適合しており、それぞれの要求が一貫して満たされていることを検査により確認し、客観的な証拠を整えることをシステムバリデーションと呼ぶ。コンピュータシステムが、データの作成、変更、保守、保管、検索、伝送などの基本機能を正確に実行し、かつ試験実施計画書の要求をすべて満たしていること（例えば、盲検下でのデータができることなど）を実際にテストし、結果をバリデーション保証文書として作成・保存することが必要である。データの作成、収集、維持及び送信に使われたソフトウェアのバージョンは、バリデーション保証文書で記述されたバージョンであることを保証するための措置を講じること（定期的チェックなど）。

バリデーション保証文書には以下のものが含まれる。

- a.使用目的、使用方法が記述された設計仕様書
- b.構造的及び機能的な分析を含む、設計仕様書に基づくテスト計画書
- c.そのテスト結果と、その評価

既製品のシステムを購入して使用する場合は、そのソフトウェアの製作企業がバリデーションのほとんどを行っていることが必要である。試験統括責任者あるいは CRO は、ソフトウェアの製作企業あるいはベンダーが作成したバリデーション保証文書を保持するとともに、自らシステムを検証して制限、問題点、欠陥とその修正を調査しておくこと。

ただし、この場合使用するデータベースや表計算ソフトが以下の条件を満たす場合は、自ら行うシステム検証は必要であるが、製作企業あるいはベンダーのバリデーション保証文書を保持する必要は無い。条件とは、(1)既製品(2)一般的な用途に幅広く使用できるよう設計されたもの(3)改変を行っていない(4)データの直接入力に使用しない、である

(Guidance for Industry)。

コンピュータシステムおよびハードウェア、ソフトウェアと物理的環境の関係を網羅的に記述した付属文書が各臨床サイトですぐに利用できなければならない。

## 16. 教育・訓練

電子化臨床試験支援システムを開発、保守、使用する人間、データを入力、処理する人間、試験をモニタリング（試験の進行監視）する人間は、その職務を果たすために必要な教育、訓練、経験を有すること。

教育・訓練は、各人が行うことになる業務それぞれについておこなわれること。資格を持つ人間（qualified individual）によっておこなわれること。試験開始前、システム変更時、そのほか定期的に、継続的に行われること。また、これらの教育、訓練、経験について記録しておくこと。

#### 17. プロトコルへの記載

試験実施計画書に、コンピュータシステムが、どの段階でどのように（データの作成、変更、保守、保管、検索、伝送など）に使われるか記述されていること。

#### 18. 試験記録としてのシステム記述の保存

使用したソフトウェア、ハードウェアが特定できる文書を作成し、試験記録の一部として保存すること。

#### 19. 標準業務手順書(SOPs)

臨床試験の質を保証する手段として標準業務手順書（SOP：Standard Operation Procedures）の作成が重視される。これを試験実施前に作成することによって臨床試験全体の手順の予めの検討が可能であり、多数の臨床サイト・担当者間で作業の一貫性を保証する効果が期待できる。電子化臨床試験システムにおいては、すでに本文中で述べた項目を含めて、以下の項目について標準業務手順書の作成が求められる。システムの設置/インストール、データの収集及び処理方法、システムの保守、データのバックアップと障害発生時対策、セキュリティのポリシー及びセキュリティ管理の具体的方法・手順、変更管理（システムの変更）の手順などである。

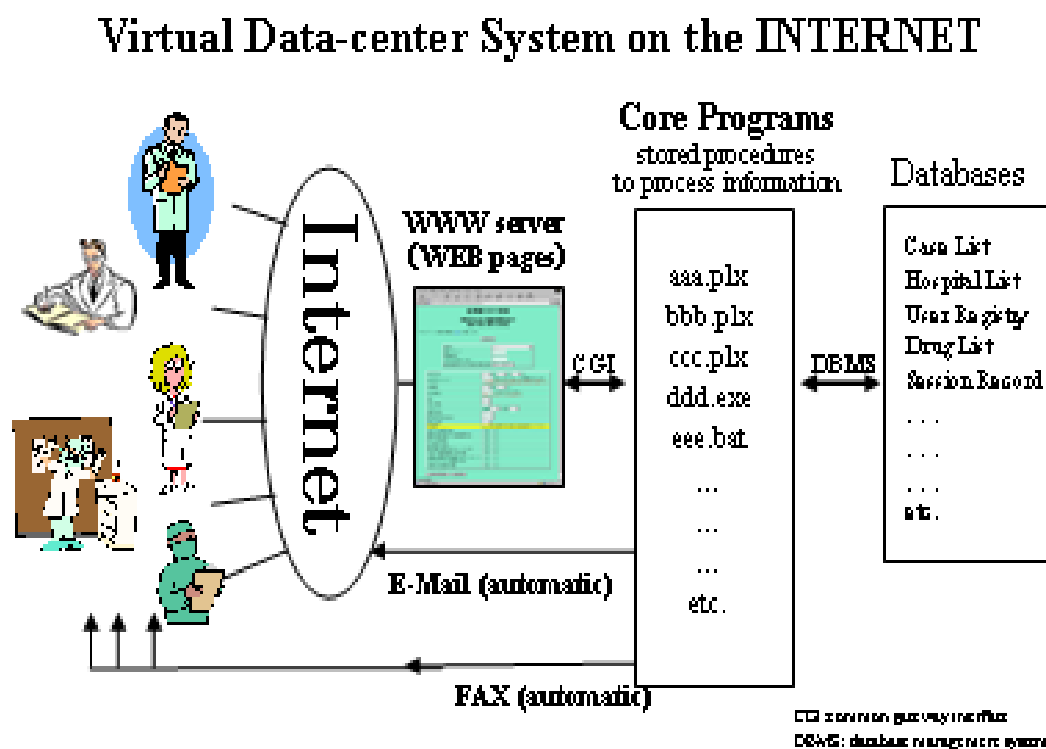
表1. インターネット利用／電子化臨床試験支援システムの機能

1. 研究者・専門家間の情報交換手段の提供（電子メールシステム、メーリングリスト、掲示板、電子会議システム、共通文書庫など）
2. 臨床研究計画の立案、プロトコルの作成支援（プロトコルデータベースあるいは 1. を利用して）
4. ホームページによる参加施設（研究者）及び患者リクルート
5. ホームページによる研究者および患者に対する情報提供・公開
6. ホームページによる症例登録・振り分け
7. 安全性モニタリング（有害事象データのネット上での収集と管理者などへの情報提供・発信）
8. 試験実行の品質管理、進捗管理（CRC\*<sup>注1</sup>や内部モニタリング、内部監査に対する情報提供）
9. 電子症例報告書（eCRF\*<sup>注2</sup>）の収集とデータベース化
10. データ解析、統計解析（自動リアルタイム解析あるいは 1. を利用して）
11. 論文作成の支援あるいは結果の発表・公開
12. 当局に対する申請等資料の作成と電子的提出
13. 当局などによる外部監査への情報提供

注 1：CRC (Clinical Research Coordinator)

注 2：eCRF (Electronic Case Report Form)

図1. インターネット上の仮想データセンター（電子化臨床試験支援システム）の構成



## V. 新生児 RCT におけるプラセボに関するガイドライン

医薬品開発の日米欧三極協調が進み、我が国でも ICH (International Conference on Harmonization) の取り決めに準拠する形で、さまざまな改革がなされてきている。臨床試験を実施していくにあたって ICH topic E10: Choice of Control Group in Clinical Trials. 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」 に準拠した形で実施する必要があり、さらに小児では、ICH topic E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン」を踏まえた形で臨床試験が行われることが求められる。ICH の主導的な役割を果たしている米国においては、Federal regulation として、1991 年、DHHS (Department of Health and Human Services) から、研究においてその対象となる人の権利を守るための規則が発表され、特に小児に対しても別項を掲げて特別に言及されている。米國小児科学会薬事委員会もそれらを踏まえて、小児での医薬品臨床試験での倫理的問題に関するガイドラインを 1995 年発表している。また NIH (National Institutes of Health) も 1998 年、臨床研究へ参加する小児に関してのガイドラインを発表しており、さらに FDA はクリントン大統領の画期的な声明後の FDA (Food and Drug Administration) の「the 1998 pediatric rule」や、すべての臨床試験に小児も含めるべきであるとする「Children's Health Act of 2000」制定、小児医薬品の臨床試験の増加を踏まえ、2001 年の Federal Register には、「Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated Products」として、あらためて、これまでの経緯と FDA の立場を説明し、小児の臨床試験を推進する立場から、試験に参加する小児のセーフガードを打ち出している。こういった背景のもと、医師主導の新生児臨床研究ネットワーク NRN がこれから推進していく臨床試験における、プラセボ対照試験のあり方、プラセボのあり方などに関するガイドラインを、現在国際的に問題となっているプラセボを使用することの倫理性が求められる。

NRN で組み立てられる RCT (Randomized Controlled Trial) が、その方法とくに対照群の選択、プラセボのあり方に関して、国際的な評価にも耐え得るものであるようにデザインされるべく、対照群の選択、プラセボのあり方に関してのガイドラインを提示し、また研究計画書を作成した時点で具体的にそれを検証するためのチェックリストを作成することが目標となる。

ここでは、RCT に関する ICH の文書やヘルシンキ宣言に加え、Pub Med を利用して、

ethics、placebo さらには neonate を key word として、文献検索を行った。同時に米国における小児の臨床試験に対するガイドラインを検索し、一つの範として、参考にした。現在、小児に関する臨床試験に対するあり方、プラセボを使用することに関する国際的な議論がどうなっているかを明らかにし、今後我が国で、新生児の臨床試験をデザインするにあたって、特に RCT における対照群のあり方やプラセボに関して、チェックすべき問題項目を挙げ、ガイドラインを作成。実際に NRN として実施している臨床試験にあてはめて検討している。

#### A.基本となる枠組み

(1) ICH topic E10 : Choice of Control Group in Clinical Trials 多施設共同臨床試験を進めていく上での基本的な考え方としては、2001 年 2 月に厚生労働省から発表された ICH topic E10 :「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」(邦訳)に基づく。すなわち臨床試験の方法には、対照群の種類によって、いくつかの方法(表1)があるが、この中で盲検化とランダム化を可能にし、絶対的な有効性・安全性を測り得て、薬理作用以外のすべての影響をコントロール・除外できるという、placebo-controlled trial プラセボ対照試験を可能な限り追求することが、EBM の観点からは最も望ましいと考えられる。

(2) ICH topic E11 : Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン」として、邦訳が2000 年 12 月に公表されている。小児用医薬品の開発を国際的に支援し、促進すること、小児集団に対し、安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行う方法の概略を示すことがその目的である。2001 年 4 月以降、小児の臨床試験は、これに添った形で進めることが要求されているが、プラセボに関しての記載はなく、危険の最小化という項目で、被験者の被害を防止し、有害事象の評価とそれに対する措置を含めて、臨床試験の危険を最小にするための基本的な注意点が述べられている。

(3) 米国の考え方：

ICH を主導する米国のガイドラインを検討しておく必要がある。米国の考え方としては、1991 年の DHHS の federal regulation、subgroup D:Additional DHHS Protections for Children Involved as Subjects in Research が基礎になっており、それぞれの施設の IRB に対し、DHHS が指導ないしサポートする小児を含めた臨床試験に対しては、その臨床研究が次の4つの risk-benefit category のうちのいずれかにあてはまることを確認してから、承認するように求めている。すなわち、①minimal risk よりも大きくない risk、②minimal risk よりも大きい risk だが、直接の利益が期待される、③minimal risk よりも

大きな risk で直接的な利益も期待できないが、問題となっている疾患や病態に関して重要な、普遍的な知識が得られそうである、④その他、子ども達の健康と幸福に影響を与える深刻な問題を理解し、予防や軽減に役立つと認められる合理的な機会であると IRB が考える時、といった分類である。この考え方は、その後、米小児科学会（AAP）も NIH も FDA もそれを採用して、それぞれのガイドラインを出している。プラセボに関してもその規則があてはまると考えられており、placebo control と被験群とをそれぞれ別々にこの risk-benefit の観点に立った規則に照らし合わせるべきだと考えられている。ちなみに minimal risk とは、日常生活で普通に遭遇する危険よりも大きくない危険とされる。

#### (4) 2000 年ヘルシンキ宣言第 29 項：

1996 年のヘルシンキ宣言においてもすでにプラセボ使用については、議論のあるところではあったが、placebo-controlled trials は、その第 24 項において「いかなる医学研究においても、患者は（対照群があれば、その患者も含めて）立証されている最善の診断法および治療法を受ける保証がなければならない。これは、立証された診断法や治療法が存在しない場合の不活性プラセボの使用を拒むものではない」、といった形で認められていた。2000 年のヘルシンキ宣言第 29 項においては、「新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラセボまたは治療しないことの選択を排除するものではない」といった形で、一段と厳しい表現になっている。この背景には、公に議論されたことにもよるが、HIV 母子感染のタイにおける RCT においてプラセボの倫理性が問われたことを契機とする世界的な議論があった。しかし placebo-controlled trials に関しては、このヘルシンキ宣言が出された後も、議論は続いている。NIH 側の見解に対し、市民人権擁護派ともいうべき人々のプラセボに対する疑念あるいは、RCT の際の informed consent そのものに対する疑念は根深いものがあり、ヘルシンキ宣言の精神の完全なる履行すなわち、すでに証明された治療法あるいは標準的な治療がある限り、対照群にはその治療を選択すべきであるという主張が、強く展開されている。

### B. ガイドライン

以上の、国際的な枠組みの進展、議論を踏まえて、本研究において、下記のような項目に分けて、ガイドラインを考案し、それぞれの項目毎にチェックリスト（表 2）を作成した。

I. 研究方法の確認：ICH topic E-10 では、臨床試験における対照群によって、プラセボ同時対照試験、無治療同時対照試験、用量反応同時対照試験、実薬対照試験、外部対照試験、複数の対照群をもつ試験と大きく 6 つに分類される（表 1）が、NRI の臨床試験計画



書を準備するにあたっては、いずれの対照群を選択しているかを明確にし、研究計画書に明記することが重要である。またランダム化と二重盲検法による割付がなされることも明記しておくことも重要である。さらにプラセボ同時対照試験であることの意義、長所と短所を研究参加施設に確認してもらうステップが研究計画の中で組まれているかどうかも重要なポイントとなる。二重盲検が守られる道徳性を確保することにつながるからである。

Ⅱ. risk-benefit の観点からの評価：米国における小児の臨床試験に関する IRB 承認のための連邦規則は、risk-benefit の観点に立つものであり、DHHS が 1991 年に打ち出したものが、AAP、NIH、FDA のガイドラインの基礎になっている。すなわち、その研究が、①minimal risk、②minimal risk よりは大きい risk だが、直接の利益が期待される、③minimal risk よりは大きな risk で直接的な利益も期待できないが、問題となっている疾患や病態に関して重要な、普遍的な知識が得られそうである、④その他、子ども達の健康と幸福に影響を与える深刻な問題を理解し、予防や軽減に役立つと認められる合理的な機会であると IRB が考える時、といった4つのカテゴリーのどれに属するかを、検討すべきであろう。またプラセボ対照群と被験群と、それぞれ別々に評価しているかどうかも重要であろう。

Ⅲ. 対照群のあり方：特定の集団に対して死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことが知られている有効な治療が存在する場合には、通常、その集団でプラセボ対照試験を倫理的に実施することはできない。そこで、研究計画書において、死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことが知られている有効な治療が存在していないことを確認しているかどうかをチェックしなければならない。すでに証明された治療法あるいは標準的な治療法がないことを検討し、確認しているかどうかも問題である。さらに、標準的な治療に上乘せする、プラセボ対照上乘せ試験は検討されたかどうか。新生児の試験においてあり得る形として「早期離脱」・レスキュー治療のデザインが組まれているかどうか、また非釣合型ランダム化（例えば被験薬対プラセボを 2：1 に割り付ける）などの、デザイン上の考慮で、さらなる安全性を追求できないかどうか、などの検討があっても良いと考える。

Ⅳ. プラセボ自体のあり方：プラセボ群が選択され、治療しないことで、治験者に不利益・危害をもたらさないかどうか。特に死亡あるいは回復不能な障害をきたすような不利益は生じないかどうかを十分に検討する必要がある。またプラセボ自体の安全性は確認されているかどうか、プラセボ自体の盲検性は確保されているかどうかなどのチェックが必要である。また病状の進行により、標準的な治療に切り替えることができるかどうか、レスキュー治療のデザインとも関係するが検討されておくべきことである。

Ⅴ. 問題が起こった時の準備の有無：試験の途中で、プロトコール委員会が有害事象の把

握を行えるデザインとなっているかどうかは極めて重要なポイントである。そのシステムがあって初めて、試験の途中で不都合が生じた時に、試験を中止できるデザインを組むことができる。

VI. プラセボ同時対照試験についての説明、インフォームドコンセントの内容：プラセボ同時対照試験であることで、各施設の倫理委員会の承認を得るようにデザインされているかどうか。NIH のガイドラインでは、先に述べた risk-benefit の分類によって、子どものアセントや片親または両親の承諾といった必要とされる事項も変わっている。新生児の場合には児本人のアセントさえも取れないので、両親への説明は重要である。プラセボ同時対照試験であることの説明、その意義についての説明がデザインされているかどうか。プラセボ群あるいは対照群の意味についての説明がなされるようにデザインされているかがポイントになろう。インフォームドコンセントのとり方、その内容のチェックが必要となる。

#### C.チェックリストを作成し、NRN の各臨床試験の研究計画書にあてはめて検討する

以上のようなガイドラインに沿って、臨床試験計画書をデザインする段階でのチェックリストを別表 2 のごとく作成してみた。その内容は、前項に従い、6 項目 20 問にわたる。現在、NRN として取り上げている、臨床試験は、1.「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」、2.「超低出生体重児における超早期授乳の検討」、3.「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」、そして計画中の臨床試験として、4.「極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究」がある。それぞれの臨床試験に対するチェックリストは表2のごとくであるが、1.「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」に関しては、その研究計画書において、多施設による無作為割付盲検試験との記載はあるが、プラセボ同時対照試験であることの記載が不十分であること、その意義、プラセボの盲検性を守る工夫は十分になされているが、参加施設の道徳性に関しては、すでに事務局でアンケート調査をした結果からも明らかなように、問題が残っており、道徳性を守らせるための事前の教育が必要であったと考えられる。2.「超低出生体重児における超早期授乳の検討」に関しては、その臨床試験の方法に関しての記載が不明瞭であるが、内容を検討してみると薬物ではないものの用法対照試験と考えられるものであり、プラセボ同時対照試験ではなかった。3.「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究」に関しても、プラセボ同時対照試験をする前段階の薬物動態学的研究であった。4.「極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究」に関しては、まだその研究計画書の立案中であつたが、このチェックリストが生かされてデザインされることが望まれる。

## 総括

臨床研究における対照群の種類とその選択が、その RCT の科学性を決める基盤となる。しかし、それを求める ICH E-10 に相対してヘルシンキ宣言の厳格な実施を求める人権派とも言うべき人々のプラセボやインフォームドコンセントに対する不信は世界的なものであり、これからはさらに無視できない主張となる。しかし、EBM に基づいた治療や、Evidence に基づいて認可された医薬品が少ない新生児医療の分野にあって、それを放置しておくことは、さらに非人道的な問題であることは明白であり、可能な限りの科学性を求めるプラセボ対照試験をベースに臨床試験を計画実施していくことが求められている。その際、対照群の選択と意味はもちろん、プラセボの意味、内容、安全性などを可能な限り明らかにして、研究計画書に盛り込むことが重要であり、情報開示が求められる現代社会における臨床試験の望まれるあり方であろう。そういった意味で医師主導の NRN の関与する臨床試験のガイドライン、チェックリストを作成し、あらかじめ自らがチェックしておくことはきわめて重要な方法であると言える。すでにスタートした NRN の臨床研究の研究計画書をチェックしてみると、あらためて、こういった視点にたった、事前のチェックが重要であることが示唆されたと考える。新生児に関しては、これからの議論の部分もあるが、さまざまな治療・医薬品の使用が EBM と言えない新生児医療の分野では、これまで以上に倫理性を検討した上での臨床試験を推進していくことが求められている。特に、対照群における治療・プラセボ使用の有無・上乗せ試験などについて慎重に検討の上に、試験方法を決めていく必要がある。

表 1 臨床試験における対照群の種類

1	プラセボ 同時対照 Placebo concurrent control
2	無治療同時対照 No-treatment concurrent control
3	用量反応同時対照 Dose-response concurrent control
3'	用法対照試験 (regimen-controlled trial)
4	実薬対照 Active concurrent control
5	外部対照試験 External control (including historical control)
6	複数の対照群 multiple control groups

表2. チェックリスト		I	II	III	IV
		脳室内出血と動脈管の発症予防に関する研究	超低出生体重児における早期母乳の検討	低出生体重児の無呼吸に対するプラザチン吸入の臨床薬理学的研究	極低出生体重児の慢性肺障害に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究
I. 研究方法の確認					
1	その臨床試験がどういった方法によるものか明確になっているかどうか、	不十分	不十分	OK	不十分
2	プラザチン 同時対照試験という言葉で表示がなされているか	不十分	用法対照試験	-	不十分
3	ランダム化と二重盲検性が組み込まれているか	OK	-	-	OK
4	プラザチン 同時対照試験であることの意義をサイトに確認してもらうステップが組み込まれているか	OK	-	-	不十分
5	二重盲検を守る道徳性が確保されているかどうか	不十分	-	-	不十分
II. risk-benefit の観点からの評価					
6	DHHS の4つの category のどれに該当するか検討されているか。プラザチン 群と被験群と別々に。	不十分	-	-	不十分
III. 対象群のあり方（プラザチン 同時対照試験だとすると）					
7	死亡あるいは回復不能な障害を防ぐことができる有効な治療が存在していないことを確認しているか	-	-	-	-
8	すでに証明された治療法あるいは標準的な治療法がないことを確認しているか	-	-	-	-
9	プラザチン 対象上乗せ試験は検討されたか、不可能かどうか	-	-	-	-
10	「早期離脱」・レスキュー治療のデザインが組み込まれているかどうか	OK	-	-	OK
11	非釣合型ランダム化などの、デザイン上の考慮で、さらなる安全性を追求できない	-	-	-	-

	いかどうか				
Ⅲ. placebo 自体のあり方					
12	プラセボ群が選択され、治療しないことで、治験者に不利益・危害をもたらさないかどうか	OK	-	-	OK
13	特に死亡あるいは回復不能な障害をきたすような不利益は生じないかどうか	OK	-	-	OK
14	プラセボ自体の安全性は確認されているかどうか	OK	-	-	不十分
15	プラセボ自体の盲検性は確保されているかどうか	OK	-	-	不十分
16	病状の進行により、標準的な治療に切り替えることができるかどうか	OK	-	-	-
Ⅳ. 問題が起こった時の準備の有無					
17	試験の途中で、プロトコル委員会が有害事象の把握を行えるデザインとなっているかどうか	OK	-	-	不十分
18	試験の途中で不都合が生じた時に、試験を中止できるデザインがなされているかどうか	OK	-	-	不十分
Ⅴ. プラセボ 同時対照試験に関する説明、インフォームドコンセントの内容					
19	プラセボ 同時対照試験であることで、各施設の倫理委員会の承認は得られているかどうか	OK	-	-	未
20	プラセボ 同時対照試験であることの意義、プラセボ群の意味についての説明がデザインされているかどうか	OK	-	-	未

## VI. 新生児臨床試験における診療当事者のコンプライアンスに関するガイドライン

わが国では新生児臨床試験に対する機運は高まっているものの、二つの RCT に参加している診療従事者の視点から見ると日常の診療に追われている状況下では医師不足のため臨床試験が荷重となっている傾向がよみとれた。二つの RCT のテーマはいずれも超低出生体重児を対象としているため、参加しているほとんどの施設が三次レベルであり、非参加施設に比べれば新生児医療に専従できる医師数が多いにも関わらずこのような意見が大勢を占めていた。これは現在行われている RCT に参加していない施設でも同様に、医師不足が臨床試験への参加を困難にしている主要な要因と考えられる。

今回の調査で、参加施設の試験実施医師の半数以上が調査表の記入漏れや検査を失念した経験を持つことが示され、同様に責任者もその点を認知している。研究プロトコルの内容の如何に関わらず、その計画を遵守し、調査表を漏れなく記入することは臨床試験の精度や結果に大きく影響を及ぼす可能性があることのみならず、被験者に対する不利益になることを考えると、看過することができない問題である。また、これをチェックする立場の責任者においても繁忙さゆえに調査票を通じて臨床試験の実施状況をきめ細かくチェックする体制がほとんど取られていない。これは、多くの施設で忙しい日常診療の中で臨床試験を行う体制が十分に整っていないことの反映である。新 GCP には「責任医師には時間的余裕が十分にあること」という一項がある[2]が、このような体制であっても、施設内治験審査委員会（IRB）や倫理委員会では、しばしば研究計画の内容や倫理性を中心に審査することに重点がおかれ、申請者の部署の体制や過去の臨床試験のコンプライアンスはあまり重要視されていないのではないかと推測される。わが国の新生児医療の現状を照らせ合わせてみると、臨床試験に関わる医師がすぐに増える可能性はなく、実際には極めて困難な問題であろう。

だが、臨床試験のための医師数が少ないことだけを問題に新生児領域における臨床試験が制限されるならば、今後必要な多くの臨床試験を実施することは困難であるとともに、それによる患者の利益も損なわれることも事実である。そこでその対応策として、clinical research coordinator (CRC) や、各症例の調査表のチェックなどのモニターを中心として責任医師をサポートする人材の投入が最も実現可能な方法ではないかと考えられる。そのためには経済的なバックアップが優先すべき課題である。特に後者の人材については、医学的な判断を要する場合もあることから、当直や夜勤を行うことが困難なために病院勤務

ができない小児科医（新生児科医）がふさわしいのではないかとと思われる。各施設独自でこのような立場の人材を確保することが理想的であるが、それが困難な場合には臨床試験ごとに各都道府県あるいは各地域単位で新生児医療にある程度精通している人材をリクルートし、彼らが定期的に各施設を巡回することも一法であると考えられる。

また、診療当事者のコンプライアンスの向上を目指すためには、人的余裕を作り出すこと以外に、卒前・卒後教育に臨床試験に関する項目を積極的に取り入れるとともに、IRB や倫理委員会の主導のもとに、臨床試験責任者や実施者の臨床試験に関する知識や能力などを評価する[3]などの方策も有効であると思われる。その他、新生児臨床試験において診療当事者の視点から見ると、研究プロトコルの単純化も重要な課題で、被験者および実施者の負担を軽減するためのガイドライン作りも必要である。今後より多くの施設が新生児臨床試験に参加できるようにするためには、上記の点に加えて、一次～二次施設が参加できるような研究プロトコルの提示と参加公募のためのシステム作りも必要であると思われる。

診療当事者は新生児臨床試験にあたり、研究計画はもちろんのこと、GCP、薬事法などの法規制、適用される規制要件を遵守し、高いコンプライアンスを維持しなければならない。診療当事者の高いコンプライアンスが、臨床試験の精度を高めるとともに患者の利益を守ることにつながることを認識する必要がある。

診療当事者のコンプライアンスを向上させるためには、以下のような対応が必要である。

- ・ 新生児臨床試験に参加しようとする施設の責任者は、GCP や関連する法規制、臨床試験の方法論（二重盲検試験、比較対照試験など）について十分に理解しておくとともに、日ごろよりスタッフに対する教育を行うようにする。
- ・ 施設の責任者は、実施者とともに新生児臨床試験の目的や研究計画を十分に理解し、自施設の体制や能力に照らし合わせ、参加を決定する（参考）。
- ・ 施設の責任者は、研究が実施計画を遵守しているか否かを、日ごろより監視する責任がある。そのためには、これをサポートするための体制（あるいは経済的援助）が必要である。
- ・ IRB や倫理委員会は、新生児臨床試験の実施を許可する場合、これまでの臨床試験のコンプライアンスも考慮すべきである。
- ・ 新生児臨床試験においてより高いコンプライアンスを得るためには、調査表の内容はアウトカムにとって必要最小限度にする必要がある。

- ・ 過去の新生児臨床試験において、診療当事者のコンプライアンスが低い場合には、新たな臨床試験への参加が制限されるなどの対応が望ましい。

#### 《参考》

◎：必須項目

- ◎ IRB（治験委員会）がある
- ◎ 倫理委員会がある
- ◎ 組織内で申請から終了までの流れが明確化されている
- ◎ 問題発生時の連絡網が明確になっている
- ◎ 臨床試験に関わる医療従事者に対する定期的な教育が実施されている
- ◎ 臨床試験開始前に実施者（医師、看護師、その他）に十分な説明が行われている

○：望ましい

- 院内に臨床試験支援センターがある
- 診療録が中央管理となっている
- CRC のサポートを受けることができる

新生児臨床試験において、新生児医療を行っている施設およびに従事している診療当事者が臨床試験に参加することができ、さらに研究計画を遵守し、かつ円滑に実施するための指針を策定することは、今後わが国に新生児臨床試験を定着させ、質の高い臨床研究が行われるために重要な課題の一つである。わが国では新生児臨床試験に対する機運は高まっているものの、診療従事者の視点から見ると日常の診療に追われている状況下では医師不足のため臨床試験が荷重となっており、この対策が急がれる。また、今後より多くの施設が新生児臨床試験に参加できるようにするためには、一次～二次施設が参加できるような研究プロトコルの提示と参加公募のためのシステム作りも必要である。

近年になって急速な広がりをみせている evidence based medicine（EBM）の導入は新生児領域とて例外でなくその機運も高まっている。しかしながら、わが国ではその歴史が浅く、新生児領域において多施設共同で行った無作為比較対照試験（randomized controlled trials; RCT）で唯一国際的な評価を得たのは呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタント補充療法のみである[1]。今後、質の高い新生児臨床試験を実施し、国際的にも評価される研究成果を得るためには多くの解決すべき問題があるが、新生児医療施設あるいは診療当事者が臨床試験に参加することができ、さらに研究計画や GCP（good



clinical practice) を遵守し高いコンプライアンスで臨床試験が実施されるための指針を策定することも重要な課題の一つである。

## VII. 小規模施設における新生児臨床試験実施ガイドライン

新生児の臨床試験を実施するにあたって、中規模・小規模の NICU を有する地域型の周産期医療センターがかかえる問題点を明らかにすることが必要である。そして、新生児臨床研究実施ガイドラインを作成するに際して、地域周産期医療センターに対するある一定の方向性を示唆できるようにすることが目的である。

### ①倫理的な観点から

新生児の臨床試験に関して、まず倫理的な観点から報告された論文は極めて少なく、調べられた範囲では一つの論文のみであった。Allmark らは、“Is it in a neonate’s best interest to enter a randomized controlled trial?” と題する論文において、次のように述べている。新生児の健康のみの観点に立てば、その答えは微妙であるが、我々がもっと広い視野に立って新生児の最良の利益を追求していくのならば、その答えは通常イエスであろう。その鍵となるのは、医学の進歩における新生児の利害関係である。医学の進歩のために、という大義名分のもとで新生児に危険性もしくは不利益を課するのもしやむをえない、ということではない。新生児の健康に関する利益と不利益のバランスが、RCT に参加した場合、参加しなかった場合、それぞれの状況にあって上手くバランスが取れていれば、RCT への参加は新生児の最良の利益を追求できることとなろう、と以上のように述べている。我々は、RCT への参加が対象児の不利益につながるのではないかと時に感じることもあるが、決してそうではなく、RCT に参加しなかった場合にも、対象児の不利益について考慮する必要がある、ということを念頭に置かなくてはならないだろう。

### ②RCT のデザインおよびサンプル数の観点から

より適切な医療を求めてゆくための Evidence based medicine では、研究や臨床試験の質が重要である。質の高い論文は、正しく計画された盲検法による前方視的無作為比較試験から導き出された事象、そしてその内容が死亡率や罹病率に関する報告であるものの方が論文としての質が高いとされる。

サンプル数については、盲検法による前方視的無作為比較試験の優れた報告がいくつか発表されており、それらのサンプル数は多くの報告で 200 例以上であった。統計学的に明らかな有意差をしめすためには、RCT に参加する症例数は 100 以上が必要であるとする報告がある。検討する試験の内容やその施設の生存率にもよるのかもしれないが、最終的に 100 の例数を維持するためには、恐らく 120~150 人程度が RCT エントリーの登録が必要と思われる。また、一つの臨床試験を終えるにはその期間は短い方がよい。時間が

かかりすぎると、既にケアの方向が別の方へと進んでいってしまうこともあり、そのために RCT を中止せざるを得ないことも起こってくる可能性がある。

#### 地域周産期医療センターにおける新生児臨床試験実施に向けての方向性

地域型の周産期医療センターが新生児臨床試験を行う上での問題点は、アンケート結果から明らかであり、NICU の病床数が少ないために症例数も少なく、またスタッフも少ないために臨床試験の遂行まで手が回らない、というのが現状である。

また、優れた臨床試験の条件として、統計的処理を行えるに十分な症例数があること、無作為割付法であること、二重盲検法であること、複数の施設が参加していること、などがあげられる。これらの条件と地域型周産期医療センターの現状を合わせてみれば、地域型周産期医療センター個別に、もしくは地域型周産期医療センター同士で行える新生児臨床試験は極めて少ないといえる。恐らく、分娩件数の多い施設では、成熟新生児を対象とした臨床試験ぐらいであろう。

スタッフの少ない施設が新生児臨床試験を行えるようにする一つの方策として、臨床試験コーディネーターを派遣して、その人を中心に臨床試験を遂行していく方法が考えられる。また、臨床試験を行う意思のある施設を登録制にして、それらの施設に臨床試験コーディネーターを優先的に派遣する方策などを考慮していけば、中小規模の地域型周産期医療センターが新生児臨床試験に参加することもより可能となっていくのではないかと考える。まずは今後のシステム作りが重要課題の一つであろうと思われる。

# Ⅷ. 新生児臨床試験における症例調査表の設計ガイドライン

Evidence Based Medicine を得るために、無作為割付比較試験が行われる。症例調査表への記載事項の選択はこれらの試験を検討する上できわめて重要な事項である。そこで、過去数年間の無作為割付比較試験の行われた論文の記載事項の検討結果を基に、症例調査項目について、無作為割付比較試験において必須な項目とそうでない項目のランク付けを行った。

PubMed を利用し、Journal of Pediatrics、New England Journal of Medicine、Lancet、Pediatrics の4誌において randomized controlled trial と newborn infant のキーワードを用いて検索を行い、各々の雑誌における最近の10編の論文を選出し、これらの論文のうち新生児医療とかけ離れた内容のもの、症例数が極端に少数のものを除いた26編と、本邦における代表的な多施設共同比較試験であるサーファクタントの使用に関する論文について症例調査表の作成のうえで必要と考えられる調査事項を選択し検討した。

2) これらの症例調査項目を、

A ランク（普遍的項目）、

B ランク（すべての試験においては普遍的ではないが、重要視される項目）、

C ランク（普遍的でなく重要性に乏しい項目）

の3ランクに分けた（表3）。

症例調査項目をランク付けすることにより、症例調査票を作成する上で A ランクを選択すれば必要最低限の症例調査項目を漏らす恐れはなくなると考えられる。さらに試験によってはこれだけでは不十分と思われた場合にもどこまでのどの項目を選択する上で、このランク付けは有用であると考えられる。ランク付けされた症例調査項目の選択を行うことにより試験者のコンプライアンスを高め、症例調査票の回収率の向上、記載データ精度の改善が期待される。

	調査 27 論 文中	NRN 試験中の RCT		NRN 試験予 定の RCT
--	---------------	--------------	--	-------------------

		IVH と PDA	超早期授乳	ドキサプラム	フルチカゾン 吸入療法
<b>基本的児固有情報</b>					
出生体重	23+		+	+	+
出生身長	2+		+	+	+
出生頭囲	2+		+	+	+
在胎週数	20+		+	+	+
SFD	1				
性別	15+		+	+	+
人種	8				
院内出生	4		+		+
分娩前超音波検査		+		+	+
胎児心拍監視		+		+	+
蘇生スコア		+		+	
1分アプガールスコア	2+		+	+	+
五分アプガールスコア	9+		+	+	+
CRIB(Clinical risk index for babies)	1				
臍帯血 pH		+	+	+	+
臍帯血 BE		+	+	+	+
出生時 IgM					+
胎児仮死			+		
酸素投与	4			+	
人工換気療法	6			+	
HFO	3				
サーファクタント療法	7+		+	+	+
胎児数	5+		+	+	+
絨毛膜数			+		
出生順位			+	+	
<b>基本的母体固有情報</b>					
年齢	11+		+	+	
体重	1				
社会的経済的背景	4				
人種	4				
教育レベル	3+		+		
母乳栄養	2				

アルコール	0				
喫煙	2				
結婚の有無	1				
妊娠中毒症		+	+	+	+
前子癇 or 子癇	1				
分娩前ステロイド投与	9+		+	+	+
分娩前インドメタシドン投与	4+		+	+	+
分娩前抗生剤投与	2				
分娩前マグネシウム投与		+	+	+	
7日以上の分娩継続治療	1				
分娩前リトドリン投与			+		
分娩様式	9+		+	+	+
分娩時胎位		+	+	+	+
前期破水	5		+	+	+
破水期間					+
絨毛膜羊膜炎		+	+	+	+
胎盤病理					+
分娩時感染症			+		
母体発熱					+
Hb	1				
WBC			+		+
CRP			+		+
児の治療に関する項目					
交換輸血		+		+	
血液製剤使用		+		+	
経静脈栄養		+	+	+	
抗生剤投与日数	1				
人工換気日数	10		+		+
CPAP	2				+
酸素投与日数	7		+		+
在宅酸素療法	2		+		+
(児への薬物療法)					
ステロイド			+		+
カテコラミン			+		
インダシン			+	+	+

ミオブロック		+		+	
モルフィン		+		+	
セルシン		+		+	
ビタミンE		+		+	
テオフィリン		+	+	+	
利尿剤（乏尿以外時）		+	+	+	
ジゴキシン		+		+	
カルシウム		+		+	
完全静脈栄養		+		+	
重炭酸ソーダ		+		+	
フェノバルビタール		+		+	
インスリン					+
合併症と結果					
NEC		8+	+	+	+
Localised bowel perforation		4		+	+
敗血症		8+	+		+
DIC			+		
IVH		12+	+	+	+
PVL		3+	+	+	
RDS		5+	+	+	+
肺出血		3+	+	+	+
肺炎		+	+	+	
気胸・気縦隔		+	+	+	+
無呼吸発作		+	+		
BPD (CLD)		9+	+		+
PDA		6+	+	+	+
先天性心疾患		+	+	+	
心停止のエピソード		+		+	
腎機能異常		+		+	
胆汁鬱滞			+		
胎便排泄障害			+		
ROP			+		+
高血糖					+
出生体重復帰日数		1	+		

full enteral feeding 日数	3	+		
体重増加 (g/d)	2	+		
身長増加 (g/d)	1	+		
頭囲増加 (cm/d)		+		
修正 34 週時の体重	1			
修正 6 ヶ月時の体重	2			
出生後 36 週時の体重	1			
出生後 6 ヶ月時の体重	2			
出生 12 ヶ月時の体重	1			
在院日数	3	+		+
予後				
死亡	15+	+	+	+
CP	2			
MR	1			
難聴	2			
ROP	4+			
両側盲	2			
てんかん	2			
水頭症	2			
DQ (IQ)	1			
PDI (ANOVA)	1			
MDI	1			
Disability (GCAS)	1			

	A ランク	B ランク	C ランク
基本的児固有 情報	出生体重 在胎週数 性別 5分アプガールスコア	人種 サーファクテン補充療法 胎児数 人工換気療法	酸素投与 出生身長 出生頭囲 1分アプガールスコア
基本的母体固有 情報	年齢 分娩様式 社会的経済的背景 or 人種	分娩然ステロイド投与 分娩然インドメサジン投与 教育レベル 分娩体位	分娩前マグネシウム投与



		縦毛羊膜炎 前期破水	
児の治療	人工換気日数 酸素投与日数	CPAP 敗血症	在宅酸素療法 気胸 or 気縦隔 心停止のエピソード HFO 陣機能異常
合併症と結果	IVH NEC PDA RDS	BPD ROP PVL 在院日数	先天性心疾患 肺炎 無呼吸発作
予後	死亡		

## IX. 施設別患者データベース構築ガイドライン

Vermont-Oxford Network、National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)などに代表される機関では、共通のプロトコールで作成されたデータベースを基に、数多くの臨床データが収集され、そのデータを疫学的に解析したり、大規模な randomized clinical trial (RCT) の予備解析データとして活用され成果を収めている。わが国では個々の施設内だけで臨床データを集計していることが多いが、これでは施設間の互換性が失われ、大規模臨床研究に取り組む際の障害となっている。つまり全施設で利用可能な統一されたデータベースの構築は必須であり急務である。

データベースを作成するにあたり、NICHD、Vermont Oxford Network、British Association of Perinatal Medicine の database を海外参考資料として活用した。データベースの作成に使用したソフトは互換性ももたせるためにマイクロソフト社のアクセスを用いた。また本邦では一部施設で既に利用されている厚生省中村班が作成した「ハイリスク新生児入院基本情報」があるので、これまでに蓄積されたデータベースも活用することを考慮に入れ、中村班用のデータシートを設けた。

データベースの作成の際には、以下の点に留意している。

### ① 省略化・効率化

作業の省略化のためにかえって入力の仕事が増えて時間がかかるのでは、作業が二重になり意味がない。入院要約を書いて別にデータを入力するのではなく、データベースからそのまま入院要約が出力できる。

### ② 簡素化

画面上に配置したボタンをマウスでクリックするだけで行えるようにした。簡素化によって、入力ミスや表記の不統一の排除にもなる。その他の項目においてもリストをあらかじめ表示しておいてマウスで選択する方式として入力時間を短縮できるようにした。

### ③ 柔軟性

将来、項目の追加や変更が必要になる可能性があり、データに変更や変換が必要となってくることもある。そのときに対応できるような設計とソフトの選択をした。

### ④ 入力項目

疾患の定義、重症度の判定などは施設間によっては差があるため、これらについては文献上の定義などを元にしてガイドラインを作成した。また必要な場合には新たな基準を設けた。

今回データ項目としてあげたものを表に示す(表)。これら入力項目は、NICHD、Vermont-Oxford Network、British Association of Perinatal Medicine、厚生省中村班などに表記されている項目から抜き出したものと、今回 NRN でデータベースを作成する上で必要であると考えられる項目を新たに付け加えた。

データを入力する際に、新たに作製した NRN のデータシート以外に、これまで自施設で従来どおり入力していた項目、そして厚生省中村班用データシート、Vermont Oxford Network、NICHD 用データシートの計5つを設けた(図2)。この形式にすることで、Vermont Oxford Network、NICHD で行われる共同研究や疫学的研究に参加する際には、いつでもデータを容易に抽出することが可能であるように工夫した。各シートで入力データが重ならないようにするために、例えば一つの情報があれば、データシートのどれかに入力できる箇所を設けてそこに入力すればよいようにした。また、個々の NICU ではすでに独自の情報データベースが構築されている施設もあることを考えて、ここの施設のデータベースは従来通り、入力可能となるようにした。

退院時も同様に、5つのデータシートに残りの項目を入力することになり、結果的に、入院時、退院時の2段階方式でデータの入力を行うことにした。

データベースに登録されたデータは、各施設で保管し、何らかの解析をする際には NRN のセンターに一括して送信できることになる。

これらデータベース作成により、以下に掲げるような集計が可能になり、得られる恩恵は大きいと考えられる。

#### ○施設別の医療や体制の水準評価

施設別の年間入院患者数

入院患者数・疾患頻度の推移

施設別の治療法の比較

施設別の死亡率の比較

#### ○極・超低出生体重児の死亡原因の分析

○多施設の情報が同一のフォーマットで集積され、サンプルサイズが大きいので臨床疫学的研究を行うことが可能である。

現在行われている医療の調査、分析、評価そして臨床へのフィードバックが重要である。できるだけ多くの施設で共通の病歴情報を持ち、多数の新生児医療の対象者を長期間観察し、そのデータを蓄積する必要がある。そしてその情報を長期にわたって保存するための

統一されたデータベースの構築が是非とも必要となってきた。今後データベースを作成、運営していくためには様々な問題があると考えられる。データベースの管理の際に必要な費用と人力の問題、新生児医療技術の進歩とともに変化する情報内容、病歴内容の追加変更の問題、患者登録の際のプライバシーの問題、個人情報でもあるデータベースの内容の利用にあたっては必要となってくる評価・統計委員会、NRNでの承認を必要とするような新たな組織の問題などがそれに当たる。この点に関しては今後検討すべきである。

【一般項目】	【母体情報】	【出生時状況】	(Apgar score)	【入院経過・治療】	(PPHN に対する治療)	【診断】	【退院時】	(退院時 所見)
施設コード	母体入院年月日	出生年月日	1 分	出生体重 復帰日齢	NO 吸入日数	RDS の有無	退院年月日	特になし
施設名	妊娠期間	在胎期間	5 分	ミルク 100ml/kg/日	血管拡張剤の使用	気胸の有無	退院日齢	要酸素療法
患児 ID	院内 or 院外	出生時間	10 分	酸素投与日数	カテコラミン投与の有無	肺出血の有無	入院期間	気管切開
主治医	緊急母体搬送 or 非緊急	分娩予定日	蘇生術の有無	人工換気日数	インダシン投与の有無	MAS の有無	コット移床日齢	要理学療法
	【妊娠・分娩歴】	分娩体位	酸素投与	人工換気の種類	インダシン投与目的	慢性肺疾患の有無	(退院時計測)	要人工換気療法
(患者)	妊娠中毒症	分娩方法	Mask/baging	Nasal DPAP 施行日数	インダシン投与量	病型	体重	養育上の問題
氏名	IDDM	適応	挿管	開始時期	光線療法の有無	PDA の有無	身長	要経管栄養
性別	母体出血	NICU 入院年月日	心臓マッサージ	最高酸素濃度	交換輸血の有無	NEC の有無	頭囲	
胎児数	その他母体合併症	NICU 入院時間	薬物投与の有無	STA 投与の有無	適応	HIE の有無	胸囲	
第何子	母体感染症	生後時間	ボスミン	生後早期 or 救命目的	回数	程度	(転帰)	(哺乳状況)
(母)	抗菌薬投与	入院時日齢	メイロン	初回投与時間		IVH の有無	軽快退院	母乳
氏名	tocolysis	出生体重	その他	投与回数	日齢 28 の酸素投与	stage 分類	転科	人工
年齢	不妊治療	身長	胎児仮死 (non-reassuring fetal status)	適応	修正 36 週時の酸素投与		転院	混合
身長		頭囲	胎児心拍モニター施行		手術の有無	Cystic PVL の有無	死亡	特殊
体重	(産科的合併症の有無)	胸囲			PDA 結紮術	けいれんの有無	(退院先)	哺乳量

妊娠回数	切迫早産				NEC	眼底異常の有無	自宅	退院処方の有無
分娩回数	前置胎盤				網膜症治療	stage 分類	出生病院	転院になった理由
自然流産回数	前期破水				その他	早期敗血症	他院 NICU	フォローアップ機関
人工流産回数	絨毛羊膜炎				ECMO の有無	晩期敗血症	自院小児科	
最終学歴	胎盤早期剥離					染色体異常の有無	他院小児科	
(父)	羊水過少					その他合併症	障害児施設	
氏名	羊水過多						乳児院	
年齢	羊水混濁						その他	
身長	使用薬剤の有無							
入籍の有無	ステロイド						入院中	
国籍	投与方法							
自宅住所	その他							
電話番号								
連絡先住所								
電話番号								