治験におけるインフォームド・コンセントのための 被験者用説明文書の作成とその評価

小池香代*†¹, 近藤勝弘†¹, 江崎哲夫†¹, 樋田治夫†¹, 長谷川信策†¹, 松葉和久†²

名古屋市立大学病院薬剤部†¹

名城大学薬学部†²

A Study of Clinical Trial Management by Pharmacists who Complete and Evaluate a Consent form while Providing Informed Consent

Kayo Koike*†¹, Masahiro Kondo†¹, Tetsuo Esaki†¹, Haruo Toida†¹,

Shinsaku Hasegawa†¹ and Kazuhisa Matsuba†²

The Pharmacy Division, Nagoya City University Hospital†¹

Faculty of Pharmacy, Meijo University†²

[Received April 13, 2001]
[Accepted July 12, 2001]

In Nagoya City University Hospital, pharmacists evaluated the contents of consent forms in approximately 800 clinical trials from October 1990. The results showed different opinions among sponsors, investigators and pharmacists. These different opinions were related to the observation term, wash out time, comparisons with placebos, the gathering of blood samples for monitoring investigational agents and so on. As a result, it was deemed necessary to completely and objectively revise the consent form.

We therefore conducted two surveys via questionnaires regarding informed consent. Investigators tend to spend time explaining clinical trials to patients. However, this resulted in fewer acceptances. Approximately 85% of the examinees asked the investigators about the possible effects and adverse reactions of a clinical trial. Our surveys via questionnaires suggest that the concept of informed consent has now become established in Japan.

In order to conduct high quality clinical trials, it is important that completing a consent form is done by a pharmacist who has a good understanding of the pharmaceutical properties of the investigational agent to be used.

Keywords — clinical trial, pharmacist, consent form, placebo, informed consent

緒 言

医薬品の臨床試験（治験）におけるインフォームド・
コンセント（IC）を得る際に、治験を担当する医師は被験

者が自己決定するために必要な情報を効率よく、かつ必要
十分に提供しなければならない。被験者への説明文書
の内容は、被験者の候補者である患者から治験に参加す
ることの同意を得る手段として、重要な意味をもつ。

* 本論文の一部は第6回および第10回日本病院薬学会年会（仙台市，1996年9月および京都市，2000年10月）で発表。

†¹ 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1；1, Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-shi, Aichi, 467-8602 Japan

†² 名古屋市天白区八事山150；150, Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya-shi, Aichi, 468-8503 Japan

「名古屋市立大学病院(以下、本院と略す)における医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の施行に伴い、薬剤部が治験事務の庶務を担当して、1991年度から1999年度の期間に受け付けた治験受託件数(市販後臨床試験を含む)は791件であった(表1)。その際、治験依頼者(以下、依頼者と略す)が用意するICに利用する被験者用説明文書(以下、説明文書と略す)に被験者の権利と自由意思を尊重していないと考えられる文脈、文言が認められた。これらの問題について、治験事務担当の薬剤師は依頼者および責任医師と協議し、治験の倫理性、安全性、科学性、信頼性の確保を目的として説明文書を検討した。

今後の治験に関与する薬剤師の理念作りの一助とすべく、われわれが協議した問題点および依頼者と治験担当医師の治験への考え方の変化について考察を試みた。また、薬剤師が積極的に関与して編集した説明文書の利用状況と医師による同意取得の傾向についてアンケート調査し、説明文書の在り方について評価を加えた。

表1. 名古屋市立大学病院における臨床試験受託件数の一覧

年度別	第Ⅱ相	第Ⅲ相*	臨床試験合計件数
1991	86	48	134
1992	94	49	143
1993	77	54	131
1994	74	33	107
1995	46	61	107
1996	29	39	68
1997	23	15	38
1998	7	24	31
1999	13	19	32

(*: 市販後臨床試験を含む)

なお、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号、以下GCP省令と略す)施行後、本院治験審査委員会委員の構成委員は10人(臨床系教授4名、薬剤部長、看護部長、医療・臨床試験に関する専門知識を有しない者として本院事務系職員2名および医療機関と利害関係を有しない者として本学他学部教授2名)である。会議における審査資料の説明は薬剤部の治験事務担当薬剤師が行い、補足的に責任医師により説明される。

方 法

1. 説明文書作成の手順

治験審査委員会は治験を行うことの適否を審査するにあたり、IC取得に利用する説明文書の記載内容および表現方法の妥当性について審議する。薬剤部治験事務担当の薬剤師は治験実施計画書および治験薬概要書等の申請資料に基づき、会議説明資料となる「治験の要約(A4判2頁)」を作成する。この資料作成過程において、依頼者には①治験薬開発の経緯(海外での開発状況を含む)、②前相までの成績、③治験への参加基準、④治験除外基準、⑤試験方法、⑥治験実施上の注意、⑦治験成績の評価の方法、⑧被験者が受ける臨床検査の種類・時期の8項目について確認を行った。また、医師には①具体的な被験者選択、②治験実施上の注意事項、③被験者が受ける検査の種類・時期、④被験者が採取される検体の種類、⑤同意取得の方法の5項目について確認を行った。

上記資料確認とともに、説明文書(表2)について、薬剤師と依頼者と責任医師との間で15の説明必須項目(省令施行前は6項目)について意見交換を行い、意見が異なる場合はその「理由書」を会議に審議資料として提出した¹⁾。本院の説明文書は、同意書と一連のものとした

表2. 被験者用説明文書の必須項目の比較

◇1994年における説明項目(GCP省令施行前)	◇1998年における説明項目(GCP省令施行後)
1. 治験の目的および方法 2. 予想される効果および副作用 3. 他の治療法の有無およびその内容 4. 治験の参加に同意した場合であっても随時これを撤回できること 5. 治験の参加に同意しない場合であっても不利益はうけないこと 6. 被験者の人権保護に関して必要な事項	1. 当該治験が試験を目的とするものである旨 2. 治験の目的 3. 治験責任医師の氏名、職名および連絡先 4. 治験の方法 5. 予測される治験薬の効果および予測される被験者に対する不利益 6. 他の治療法に関する事項 7. 治験に参加する期間 8. 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨 9. 治験に参加しないこと、または参加を取りやめることにより被験者が不利益な取り扱いを受けない旨 10. 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者および治験審査委員会が原資料を閲覧できる旨 11. 被験者に係る秘密が保全されること 12. 健康被害が発生した場合における医療機関の連絡先 13. 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨 14. 健康被害の補償に関する事項 15. 当該治験に係る必要な事項

書式（3枚複写）で作成している。

2. 同意取得状況のアンケート調査

医師を対象に説明文書の利用状況に関するアンケート調査を1995年12月と2000年4月の2回に実施した。1995年当時の治験参加同意取得は一般に口頭で行うことも認められていたが、本院では文書により同意取得（表3）することと、説明文書1部を被験者に手渡すことを原則としていた。第1回目のアンケート調査は本院の治験を担当する医師60人（14診療科）を対象とし（責任医師は講座責任者の教授であるため除外）、表4に示す設問内容が無記名で行った。第2回目はGCP省令施行後に実施し、アンケート調査は責任医師31人および分担医師49人の合計80人（15診療科）を対象に行った（表5）。第2回調査の設問内容（表6）には、GCP省令施行後の本院における変更点、すなわち①責任医師、薬剤師、依頼者による三者協議、②段階的な説明による同意取得、③他施

設での重篤な有害事象に対する責任医師の意見提出について、新たに追加した。

アンケートの回収率は、1995年の調査では80%、2000年の調査では59%であった。

なお、本院ではGCP省令施行後から、治験担当医師が小冊子『「くすり」と「治験」』²⁾を用いた治験一般に関する説明を行い、さらに説明文書（詳細な情報提供のための補足説明文書がある場合は3段階の説明）を用いて説明を行ったうえで、同意取得を行う（本院には治験コーディネーターは配置されていない）。

結 果

1. 「説明文書」における表現の協議（表7）

1) 薬効の表現

GCP省令施行前の1994年における依頼者が用意した説明文書で依頼者と薬剤師の間で特に意見が相違した表現は、「新しいお薬」「効果が認められている」などであった。これらはすでに「新しい治療薬として」、また「薬効が確認された」という意味を表現する言葉である。このような表現は依頼者との協議で、「開発途中の薬効を調査する物質」であることを考慮し、「開発中の薬」「効果が期待されている」という表現へ変更された。

2) 副作用の表現

副作用の表現では、治験中にもかかわらず、「わずかな副作用」とか「副作用の危険性のない」という表現がとられた場合は、形容詞・副詞の表現を避けて、これまでに観察された副作用の発生頻度を「数値で表現する」ように薬剤師から変更を求めた³⁾。副作用の程度・頻度の表現は、GCP施行前の説明文書A4判1頁から、施

表3. 名古屋市立大学病院における同意取得状況の一覧

年度別	文書同意の被験者数	口頭同意の被験者数
1991	66	9
1992	333	24
1993	358	1
1994	409	1
1995	309	0
1996	376	0
1997	233	0
1998	140	0
1999	99	0

表4. 1995年の設問 治験における患者への同意取得に関するアンケート

- 1) 貴方は、治験で患者の同意を得るのに「患者用説明文書」を使いましたか？
- 2) 「患者用説明文書」を利用する上で困った経験がありましたか？
- 3) 同意取得に当たり、「患者用説明文書」の取扱いで多いのは次のどれですか？
 - ①「患者用説明文書」で説明する。患者へは渡さない。
 - ②「患者用説明文書」で説明する。患者へ渡す。
 - ③「患者用説明文書」は利用しない。
- 4) 治験をお願いする説明の時に、患者の質問で多いのはどれですか？
 - ①目的および方法に関すること
 - ②効果および副作用に関すること
 - ③その他（具体的に）
- 5) 治験で、患者から「考える時間がほしい」と言われたことがありますか？
- 6) 患者へ治験をお願いする説明に要する時間は、平均してどれ程ですか？
 - ①10分以内
 - ②10分から30分程度
 - ③30分以上
- 7) 治験をお願いする説明で、治験への参加を断られた経験はありますか？
- 8) 「患者用説明文書」は、保存していますか？
- 9) 説明文書および同意取得に関して、ご自由に意見をお書きください。

行後は最大10頁まで増加し、記載される傾向へ移ることが認められた。

3) 観察期間およびプラセボの表現

GCP 省令施行前には、依頼者が用意した説明文書には「(無治療期間となる) 観察期間を設定すること」, 「プラセボ対照群を設定すること」, さらに「プラセボに

代わる有効以下の低用量群を設定すること」に対する説明がまったくなされていなかった。また、GCP 省令施行後には、単に「偽薬」「プラセボを服用」と記載されていたとしても、「プラセボとは有効成分を含まないので、十分な効果が期待できないもの」であるように、被験者がより具体的にプラセボを理解できるような説明がなく、変更を求める必要性を認める事例がほとんどであった。特にプラセボの解釈を不明瞭とする有効量以下の低用量群をプラセボ対照群とする考え方では、1994年度に3件(1件は実施計画書に未記載)、1998年度に1件を協議した。この他、盲検性確保のためのダミー用プラセボ使用や、高血圧症や排尿困難症を対象とする場合の治験薬投与前の観察期用プラセボ使用についても、「有効成分を含まないもの」を使用することが理解できるような説明を加える必要性があることについても協議した。

4) 侵襲的行為の説明

「体内動態試験における被験者からの検体採取の必要性、検体の種類および採取時期・回数」については、GCP 省令施行前にはまったく説明されていなかった。GCP 省令施行後にも説明がないか、あるいは「採血します」というように単に用語の記載に留まった場合、内

表5. アンケートを配布した診療科別医師数

診療科	1995年	2000年
内科 (1,2,3)	21	41
外科 (1,2)	6	2
整形外科	6	7
産科婦人科	7	2
小児科	5	5
眼科	0	3
耳鼻咽喉科	3	2
皮膚科	0	2
泌尿器科	3	5
精神科	3	4
放射線科	2	0
麻酔科	2	4
脳神経外科	2	3
医師数合計	60	80

表6. 2000年の設問内容

治験に関する1998年4月以降の同意取得状況アンケート

- 1) 治験で患者の同意を得るのに「くすりと治験」の小冊子で説明した後、治験審査委員会承認された「患者用説明文書」を使用しましたか?
- 2) 「患者用説明文書」を利用する上で困った経験がありましたか?
- 3) 同意取得に当たり、「患者用説明文書」の取扱いで多いのは次のどれですか?
 - ①「患者用説明文書」で説明し、その日のうちに同意取得する。
 - ②「患者用説明文書」で説明し、考える時間を与えてから後日、同意取得する。
 - ③その他(具体的に)
- 4) 治験をお願いする説明の時に、患者からの質問で多いのはどれですか?
 - ①目的および方法に関すること
 - ②効果および副作用に関すること
 - ③その他(具体的に)
- 5) 患者へ治験をお願いする説明に要する時間は、平均してどれ程ですか?
 - ①10分以内 ②10分から30分程度 ③30～60分 ④60分以上
- 6) いったん治験を同意した患者から「同意を撤回したい」と言われたことがありますか?
- 7) 治験をお願いした患者の中で、同意を得られなかった患者の割合はどれくらいですか?
- 8) 薬剤師が治験協力者となる場合、どのような業務を期待しますか? (複数回答可)
 - ①医師が同意取得を行う前に、治験について一般的な説明を行う。
 - ②医師が同意取得した後に、治験実施について補足説明を行う。
 - ③治験について患者の質問・相談に対して情報提供等を行う。
 上記以外にも具体的に: _____
- 9) 医師、薬剤師、治験依頼者の3者による治験審査委員会開催前ヒヤリングをどう思いますか?
- 10) 安全性情報に対する治験責任医師の意見を治験審査委員会に提出することをどう思いますか?
- 11) 治験に関して、ご自由に意見をお書きください。

表 7. 説明文書に使われていた表現における治験依頼者・治験責任医師と薬剤師との認識の差

検討を必要とした内容	依頼者・医師側の表現	病院側薬剤師の求めた表現
客観性に欠ける表現の排除	新しいお薬	開発中の薬
	優れた効果が認められている	効果が期待されている
	わずかな副作用	下痢が5% (60人中3人)
	高用量と低用量	80mg 群と 40mg 群
観察期を設定する場合 (wash out 期間を含む)	説明の記載なし	服用中の治療薬が中断される
		治療の開始が遅れる
		無治療となる期間ができる
		観察期用プラセボを服用する
プラセボ対照群の場合	説明の記載なし 効果が少ないお薬 偽薬 プラセボ	有効成分を含まないので十分な効果が期待できないもの
有効量以下の低用量群の場合	高用量か低用量のうちいずれかの量を服用	60mg あるいは 6mg (十分な効果が期待できない量) を服用
血中濃度測定の場合 (抗体測定)	説明の記載なし 採血します	検体採取の必要性、測定時期・回数の説明
		治療に直接関係しませんが、あなたに投与された治験薬が血液中にどのくらいあるのかを調べさせていただくために、服用後◇日に□回、採血させていただきます
		免疫反応の検査を行わせていただきますので 3ml を余分に採血します
検体採取の場合	説明の記載なし	測定の必要性、測定時期・回数の説明 治験薬を1回飲んだ後、手術で取り除かれる△△組織の一部をいただきます

視鏡検査など治験に伴う侵襲行為を行う必要性の是非や、痛みや危険を伴う検査を受ける被験者側の利益、時期・回数を明示しない事例についても協議した。

5) 協議を必要とした頻度

「不適切な表現」や、「被験者の理解が困難」と考えられる文脈・文言は、依頼者が用意したすべての説明文書に認められた。特に、各アンケート調査時の前年 (GCP 省令施行後は2年分) について「説明の記載がない」、あるいは「十分な説明をしていない文章がある」として検討された説明文書は、1994年度総受託件数107件中48.6%であった。1998年および1999年度の2年間の総受託件数63件では71.4%であった。検討を要した主な項目には、「観察期間の設定」と「プラセボ対照群の設定」があり、順に、GCP 省令施行前の30.8%と19.6%から、GCP 施行後の57.1%と31.7%に増加していた (表 8)。

この他、GCP 省令施行後、依頼者と薬剤師の二者協議から責任医師を加えた三者協議に変更したことにより、上記1)～4) 以外にも依頼者と協議・確認された件数が、2年間の受託件数のうち25% (16/63件) あった。依頼者へ問い合わせた事例としては、wash out 後の被験者組み入れの適否や、副腎ステロイド製剤使用制限

の程度など被験者の選択に関する事項、治験薬の安全性情報の評価、被験者への支払に関する事項など5件 (8%) であった。また、実施計画書の記載を詳しく確認する必要性が認められたのは、国外で実施された用法・用量と同一に設定されたブリッジング試験に関する事項7件、プラセボ群未評価のまま実薬投与と長期試験への移行が計画されていた試験に関する事項1件などの11件 (17%) であった (表 9)。これらは説明文書の書き換えを伴うものではないが、治験審査委員会の検討資料として作成された。

2. アンケート結果からみた説明文書の利用状況

1995年第1回アンケート調査および2000年第2回アンケート調査の結果から、治験審査委員会事務担当の薬剤師が協議・調整・編集して治験審査委員会が承認した同意取得に利用される説明文書の医師による利用状況は次の通りであった。

1) 説明文書の利用状況

1995年の調査では12% (6/48人) が「説明文書 (A4判1頁以内)」を利用していないとの回答であった。この理由は「口頭で説明するので必要としない」というも

表 8. 治験依頼者・治験責任医師が用意した説明文書について検討を要した項目と割合

検討を要した項目	1994 年	1998～1999 年
観察期間	33 件 (30.8%)	63 件 (57.1%)
プラセボ群* との比較	21 件 (19.6%)	20 件 (31.7%)
侵襲行為	14 件 (13.1%)	7 件 (11.1%)
延べ合計件数	68 件	63 件
総治験受託件数	107 件	63 件
総治験数に対する割合	52 件 (48.6%)	45 件 (71.4%)

(*: 有効量以下投与群を含む; 1994 年 3 件、1998 年 1 件)

表 9. GCP 省令施行後に治験依頼者・治験責任医師と薬剤師との協議で確認を必要とした項目と受託件数

確認を必要とした項目	1998 年～1999 年総受託件数	63 件
被験者の選択基準*	本人同意が不可能の症例 副腎皮質ステロイド薬の投与量 症例の組み込み前 8 週間の wash out	3 件
安全性情報の評価*	抗体出現に対する詳細な安全性情報	1 件
被験者への食材提供*	評価の方法	1 件
ブリッジング試験	海外での用法・用量の日本人への適用 海外での試験成績から低い効果が予知可能 臨床推奨用量決定前における長期投与試験	7 件
統計解析	主な併合解析の方法	2 件
プラセボ群の未評価	二重盲検試験から長期実薬投与試験への移行	1 件
侵襲を伴う検査の必要性	内視鏡検査および組織学的検査の妥当性	1 件
合計受託数		16 件 (25%)

(*: 治験実施計画書への記載の無)

のであった。2000年には説明文書（A4判3～10頁）の写しを交付することは義務化されていたがその中で、72%（34/47人）が段階的な説明による同意取得を行っていた。小冊子²⁾を利用して「治験」とは何かを説明してから同意取得の説明を行うことについては、「口頭説明で十分」あるいは「内容が理解しにくい」との理由から19%（9/47人）の医師が必要なしという回答であった。

一方、「説明文書の利用で困った経験があるか」の設問には、1995年には75%（36/48人）、2000年には77%（36/47人）が問題なしとの回答であった。困った経験として、1995年には「患者を実験対象にするという印象が強い」、「副作用が強調されている」、「外来患者に説明するのに時間がかかりすぎる」との意見であり、両年ともに「患者にその場で理解させるには量が多い」という意見であった。

1995年の調査では、「説明文書で説明するが、文書は患者に渡さない」との回答が40%（19/48人）、「説明後に患者に渡す」が48%（23/48人）、「説明文書は利用し

ない」と回答した医師は12%（6/48人）の割合であった。患者へ説明した後、「考える時間がほしいと言われたことがある」と回答した医師が54%（25/48人）いた。その時、患者の挙げた理由は「家族と相談して決めた」、「説明文書をよく読んで返事したい」などであった。一方、2000年には、「考える時間を与えて後日に同意取得する」との回答は49%（23/47人）であり、説明文書を利用して説明し、「その日のうちに同意取得する」医師の40%（19/47人）を上回っていた（図1）。

2) 説明に要した時間と被験者の不同意、質問

治験への参加依頼に要する時間は、1995年の調査では医師の58%（28/48人）が「10～30分程度」の時間を説明にかけていた。60分以上の長時間の説明を行うという医師も2%（1/48人）いた。2000年の調査でも同様な傾向であったが、「30分以上」が17%から26%へと増加するなど、一般に説明時間は長くなる傾向にあった。

しかし、治験への参加を断られた経験がない医師は1995年の調査では約33%であったが、2000年では約20%に減少していた。

図1. 説明文書の取り扱い方法

図2. 同意取得状況の比較 (■ 1995年, ■ 2000年)

図3. 被験者からの質問 (■ 1995年, ■ 2000年)

また、「同意を撤回したいと言われた経験」がある医師は23% (11/47人) であり、同意撤回の理由は「有効でも治験終了後は使用できないため」、「手続きなどで長く時間がかかるので仕事に影響するため」、「副作用が心配になった」、「家族に反対された」、「観察期間に症状が悪化したため」などであった。治験への参加に同意を得られにくい傾向や同意取得後にも断られることがあることが明らかとなった (図2)。

被験者からの質問の大部分は「効果・副作用」であり、1995年、2000年ともに、それぞれ85% (41/48人)、83% (39/47人) であった。その他の質問として、1995年は「なぜ自分が選ばれたか」、「プラセボ群になった時の心配」であり、2000年は「有効であっても治験終了後に治験薬の提供はないのか」などであった (図3)。

3) 説明文書作成への薬剤師関与の是非

設問9の治験事務担当の薬剤師が説明文書を整備・編集する最終調整として行う依頼者や責任医師との「ヒアリングに対する意見」では、「医師が治験内容を認識して責任感が向上する」、「薬剤師の意見に考えさせられることがあり医師の独善を防ぐことができる」、「三者間の意思統一が図れる」などの理由から、77% (36/47人) の医師がそのあり方を肯定していた。しかし、設問8の「薬剤師が治験協力者となることへの期待」に関しては、「患者からの治験に関わる質問・相談に対して情報提供を行う」、「医師が同意取得した後に補足説明を行う」ということについて、それぞれ44% (28件/複数回答63)、32% (20件) と消極的意見となっていた。

2000年の調査では、情報提供以外による治験実施計画の逸脱回避や被験者ケアなどの関与への希望はなかった。

4) 治験担当医師の治験全般についての意見

アンケートに記載された治験担当医師の自由な意見を記載する欄では、1995年時には副作用を記載することへの賛否の異なる意見が、また、2000年には治験体制の整備を求める意見が寄せられた (表10)。

考 察

1. 薬剤師の貢献

薬剤師による事前審査・依頼者とのヒアリングが重要であるということの報告は多い⁴⁻⁹⁾。われわれの調査研究でもこれらの過程の重要性を証明した。説明文書の表

表 10. 治験に関するアンケートにおける治験責任
医師および治験分担医師の意見

◇1995 年 12 月
<ul style="list-style-type: none"> ・副作用が明記されている説明文書は使いやすい。 ・病名告知など情報伝達の程度を同じにできないので、文書で説明することはできない。 ・副作用など危険性が強調してあるので、文書を渡すと治験はできなくなる。 ・抗がん剤の場合、長時間かけて家族に説明して希望された場合に本人へ説明する。 ・痴呆がある患者の場合、同伴家族に説明して希望された場合に本人へ説明する。 ・説明文書と同意文書は 1 枚とし、説明した医師名と同意した患者名を記載する。 ・担当医師と連絡がとれるように、電話番号を記載するべきと思う。 ・一般に説明文書は長すぎると思う。 ・治験への参加は患者にとって利益がないので、医師との信頼関係によるところが大きい。 ・治験の説明中に、他の治療法の説明になり、治験を断られたことがある。 ・患者がインフォームド・コンセントになっていない。 ・外来診療の現場で、時間をかけた説明は困難である。 ・治験を行うことは新任医師教育（薬の開発過程の理解）に良い。
◇2000 年 4 月
<ul style="list-style-type: none"> ・副作用を強調しすぎる傾向がある。 ・被験者への利益が必要である。 ・治験手続きが複雑化しているため、治験外来を置く必要がある。 ・治験コーディネーターをおいてほしい。 ・病院玄関などに治験の広告を行う。

現の検討における、依頼者、責任医師、薬剤師の三者協議における考え方の基準は、「客観性に欠ける表現を排除して妥当なものにする」ことであった。薬剤師から積極的に被験者への配慮を求めた事例の全受託件数に対する割合は GCP 省令施行前の 48.6% から、施行後は 71.4% に増加した(表 8)。これは、「観察期間 (wash out 期間を含む)、プラセボ対照群、有効量以下の低用量群、血中濃度測定、組織内濃度測定、内視鏡検査」など、いわゆる「被験者が不利益を受ける可能性についての説明」が増加してきたことが原因として挙げられる。これらの説明を被験者が理解できるように書き改めることについて意見交換することは、依頼者と責任医師に改めて問題点を注目させ、治験への認識を向上させる方向へ働いた点で効果があったと考えられる(表 7)。また、三者ヒアリングでは、治験薬および実施計画を詳細に理解して三者間の認識の差を埋める形で説明文書を作成するため、新薬開発について体系的に学び、臨床試験ガイドラインについて精通する薬剤師は適任であり⁴⁾、その役割は効果的であった。そして、これは治験審査委員会の審議を効率的に行うための事前ヒアリングとしての意味を持った。医薬品開発の世界基準が日本に定着するに従い、表 7 に掲げたような被験者への配慮を十分に検討する必要性のある、より科学的な治験成績を得るための治験デザインが重要視される。今後、治験薬の評価とともに、説明文書の検討の意義はより重要性を増すといえる。

依頼者や責任医師には治験と治療を混同している者が多いため、「被験者の候補者である患者が治験参加を自己決定するために必要十分な情報を提供する」、「治験は研究を伴うものであるということを理解させたうえで治験参加への同意を得る」という認識が低いことが考えられる。このような考え方は、「治験を成功させたい」、「治験に参加させたい」というそれぞれの立場をバイアスがかかったものとして理解すべきであろう。さらに、末廣ら⁵⁾は「依頼者は最終的には説明文書は責任医師が作成するものと考えているため十分なものではないこと」、「依頼者は説明文書作成上の最大の問題点としては、情報量が多すぎることでありと考えていること」を報告している。このような観点から、提出されたままの説明文書では被験者に十分な情報提供ができない。この傾向を是正する立場として、薬剤師は依頼者である医薬品開発担当者と治験を担当する医師の双方から情報を得やすい立場を利用して、第三者としての視点から被験者の権利を考えることができる。薬剤師が、被験者に対して実質的に重要な意味を持つ説明文書の作成に関与することの意義は大きいといえる。

2. プラセボに対する考え方

特にプラセボに対する認識に、薬剤師の第三者としての考え方が反映される。

今回の調査で、「有効量以下の低用量群をプラセボ群

とする」と依頼者が考えた4件については、提出された説明文書には「高用量か低用量のうちいずれかの量を服用します」と記載されていた。低用量群では期待される有効性が少ないことが予知できるのに、その結果を説明しない表現ではプラセボの説明とはならないとして協議の対象とされた。協議の過程で、依頼者からは「被験者に十分説明すると治験参加への同意が得られないという危惧」、「医師が説明する際の困難な状況を避けたい工夫として責任医師に配慮する考え方」が説明された。また、責任医師には「治療が行えないことを説明するためには患者との信頼関係が不可欠」との消極的認識から、「説明を避けることはできない」と積極的に臨床試験を認識できるように変化が認められた。実薬に対するプラセボ対照比較試験でありながら、「低用量群」にプラセボとしての役割を担わせて有効性の低い群として説明しようとする、また、用量非依存性の過敏反応の危険性を持つことになるなど、プラセボの代わりに低用量群を設定する比較臨床試験は今後考えるべき課題である。光石¹⁰⁾は、専門家としての医師の意識には薬は効くものとの思い込みがあり、プラセボ対照は非倫理的との考えが強いこと、臨床試験を治療とみなす考えがあることを指摘した上で、プラセボ対照臨床試験では生命権・平等権など被験者の人権の基層をなす権利を保障した上でのICでなければならないと主張している。つまり、プラセボ対照群の被験者に対してICは当然であるが、それ以前の問題として標準的治療を受けられないことで平等の原則に反しないかの考えなどから、公正な審査を求めている。これは治験審査委員会の責務の重大性を指摘するものであるが、治験デザインを治験審査委員会が承認しないことは当該施設での治験実施を否定することに繋がるという問題が生じるため、被験者に対しては治験の本質を理解できるような説明や、被験者が質問しやすい環境整備が重要である。治験に対する立場の違いによる認識の相違を考えれば、薬剤師が中立的な立場で説明文書の作成に積極的に参加することは意義があり、かつ治験審査委員会の質的向上に寄与することができる。

また、薬剤師が説明文書の作成に参画することにより、治験参加を考える上で必要な情報を、被験者の候補者が理解しやすい文脈・表現の文書として手渡すことができた。そして、説明文書作成の過程において、依頼者・責任医師・薬剤師との間における治験への認識の共有化が、治験の質の向上に大きく貢献することが示唆された。

3. ICにおける説明文書の利用状況とその在り方

ICにおける説明文書の利用状況は、1995年には医師

の約10%が副作用の記載された説明文書は利用できないという意見であったが、2000年には有害作用の説明が入った文書が必ず被験者へ交付されるようになった。このことは、1997年のGCP省令第51条～第55条における被験者の人権保護に関する規定の影響が大きいといえる。

この他にも、1995年の国際調和会議GCP(案)の公表後に厚生省がん研究助成金指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班において、がん臨床研究のインフォームド・コンセントの指針が改訂され、ICの前提にはすべての情報開示(治療関連死も含む)があり、患者が医師に臨床試験を行うことを許可することがICであり、十分な説明と文書同意を必須条件としたことが、がん告知を普及させたと考えられる¹¹⁾。

また、ソリブジン事件(1993年)後の自分の服用薬への関心の高まりやエイズ薬害問題が誘引となって医療における情報開示が社会的に浸透した結果、説明文書への副作用明記を医師が受け入れるように変化したという背景要因も考えられる。

2回の調査とも、治験参加依頼に要する時間は、約60%の医師が10～30分と答えていた。1995年には10分以内とした医師が約1/4であったが、2000年には30分以上が約1/4となったことからみて、少数ではあるが、より長い時間を説明に費やす医師がいることは今後さらに好ましい傾向である(図2)。また、同意を得る手順として、段階的な説明を行う医師が約3/4、被験者が望む「考える時間がほしい」に対して1日以上余裕を持たせて行う医師が約1/2いたことは、医師が患者の声に耳を傾け、真に治験を理解できるまで説明しようと努力していることを示すものであり、同意の自発性を重要視するICが医療現場で着実に定着しつつある事実といえる。そして、治験参加を断る患者の増加は、説明文書が治験に参加する者が意思を決定するための情報としての役割を担っていることを裏付けている。

被験者からの約85%の質問が「効果と副作用」であることは、被験者の候補者である患者の関心が「治療」にあることを示唆し、また、治験の具体的な方法が理解された結果とも考えられる。その他の質問として、「自分がプラセボ群になった場合の心配」をしていることは、この危惧に対する理解を関係者はより考慮すべきである。

説明文書は単に同意書に署名することを促すために利用するのではなく、被験者の候補者が繰り返し読んで内容を実質的に理解し、自己決定するための情報として手渡すことが重要である。特に不利益の項に記載される有害事象については、副作用の早期発見に役立つ情報とし

て活用されるべきである。

治験における説明文書は、被験者の医療への信頼感と満足感を高め、治験の質的向上の一助として重要な役割を担うものである。

今回の調査研究では、説明文書がコミュニケーションを図るための情報源として、また治験審査委員会および臨床試験実施における倫理性、安全性、科学性、信頼性の確保に有用であることを確認することができた。薬剤師が依頼者、責任医師とは異なる視点から、治験における説明文書作成に参画することが意義あることを明らかにした。

引用文献

- 1) 小池香代, シンポジウム新 GCP の進め方—薬剤師のできることに, 日本病院会雑誌, **46**, 896-902 (1999).
- 2) 日本製薬工業協会企画・編集, “「くすり」と「治験」”(平成10年10月以降, 改訂版).
- 3) 小池香代, 江崎哲夫, 樋田治夫, 松葉和久, “第6回日本病院薬学会年会講演要旨集”, 1996, pp. 508-509.
- 4) 尾崎淳子, 乾賢一, 治験審査委員会の体制作り, 月刊薬事, **40**, 2245-2248 (1998).

- 5) 末廣勉, 藤戸博, 森昌斗, 治験被験者用説明文書の問題点の検討, 医薬ジャーナル, **34**, 117-123 (1998).
- 6) 二神幸次郎, 定金典明, 川上英治, 荒木博陽, 川崎博己, 五味田裕, 治験薬管理の実際, 日本病院薬剤師会雑誌, **34**, 879-882 (1998).
- 7) 川上英治, 二神幸次郎, 定金典明, 西原茂樹, 荒木博陽, 川崎博己, 五味田裕, 治験薬の一元管理, 病院薬学, **25**, 69-75 (1999).
- 8) 杉山正, 安田浩二, 後藤千寿, 片桐義博, 治験実施における薬剤師の係わりとその重要性に関する検討, 臨床薬理, **30**, 675-679 (1999).
- 9) 石塚良子, 深津祥央, 丸山志穂子, 中桐真樹子, 尾崎淳子, 石津雅弘, 乾賢一, 篠山重威, 京都大学病院における適正な治験実施のための取り組み, 医療薬学, **27**, 57-62 (2001).
- 10) 石光忠敬, プラシーボ対照と被験者・患者の人権, 臨床精神薬理, **2**, 137-144 (1999).
- 11) 下山正徳他, 厚生省がん研究助成金指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班における臨床試験計画の作成と実施, 並びに結果の統計解析とその評価に関するガイドライン (改訂第3版) 第II部がん臨床研究のインフォームド・コンセントの指針, 癌の臨床, **42**, 339-352 (1996).