

# 合併症、侵襲・・・曖昧な認識のまま 使用していませんか？ ～曖昧な用語の検討3～

○松岡 悦子 関西医科大学附属枚方病院 治験管理センター、  
有馬 秀樹 山口大学医学部附属病院 臨床試験支援センター、  
井草 千鶴 町田市民病院 治験支援室  
久保田 篤司 国立国際医療研究センター病院 治験管理室、  
鈴木 千恵子 浜松医科大学医学部付属病院 臨床研究管理センター、  
寺元 剛 信州大学医学部附属病院 臨床試験センター、  
松嶋 由紀子 慶應義塾大学 薬学部、  
水井 貴詞 岐阜市民病院 薬剤部・治験管理センター、  
神谷 晃 宇部フロンティア大学、古川 裕之 山口大学附属病院

0

## 【目的】

「医療機関向けのアンケート調査により現状を知り、効率化等に向けての提案を行う」会(以下、本会)は、効率化を阻む要因として『曖昧な認識のまま使用している用語(以下、曖昧な用語)』に着目し、使用者によって認識の異なる用語についての調査を行い、「第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議」に報告した。その報告の中で、特に解釈のズレによる弊害や業務効率の低下が大きいと思われる用語「侵襲」、「合併症」について、使用実態に関し詳細に調査、検討を企画した。

## 【方法】

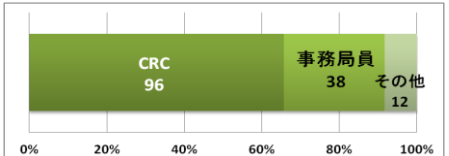
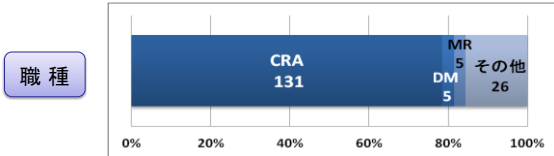
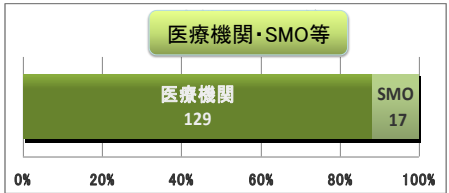
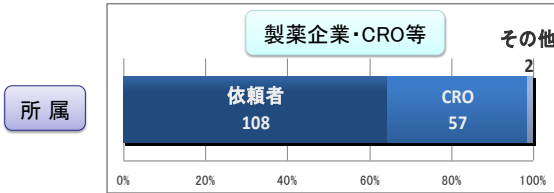
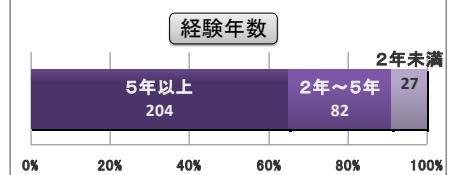
2011年7～8月に無記名WEB方式のフリーアクセスアンケートにて、曖昧な用語「侵襲」、「合併症」の使用に関する調査を行った。各種会合にて調査の実施を公示するとともに、本会が実施する調査への協力を承諾を得ている医療機関担当者にも個別に調査を依頼した。

# 合併症について

## 【合併症のアンケート結果】

### 背景

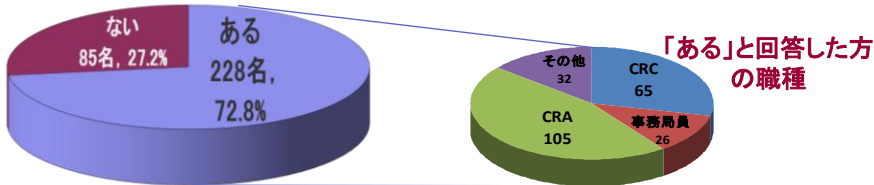
有効回答数 313  
 <内訳>  
 製薬企業・CRO等 167  
 医療機関・SMO等 146



\*その他:QA、QC、マネージャー、監査、学術等

\*\*その他:医師、DM等 2

図1. 臨床試験にかかわる日常業務、打合せや意見交換の場で、認識が曖昧なために困ったり、確認が必要であったりした経験はありませんか？ n=313名



### あると回答した方におたずねします

図2. その経験の対象は誰ですか？(複数回答可)

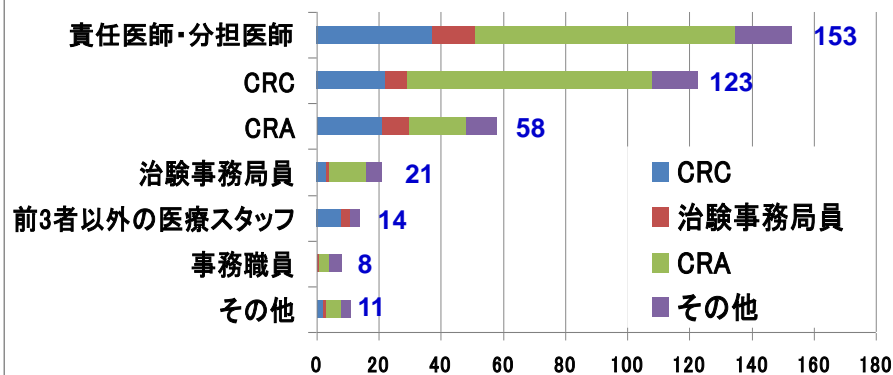


図3. どのようなときですか？(複数回答可)

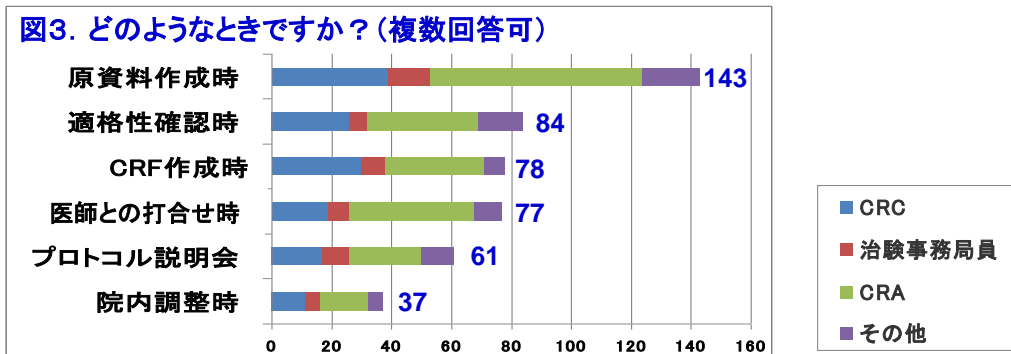
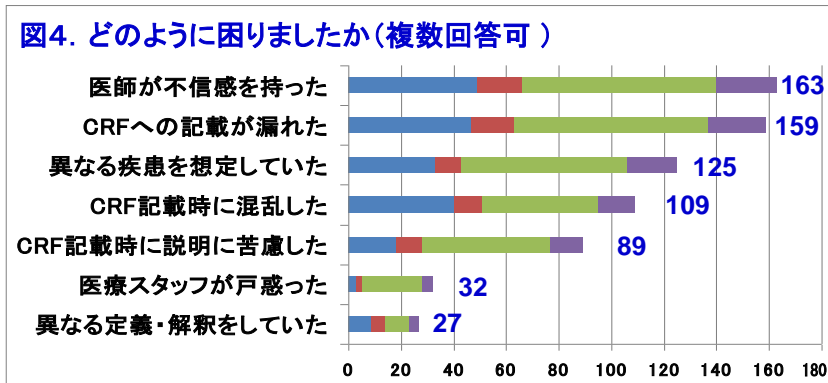


図4. どのように困りましたか(複数回答可)



4

図5. 合併症はどのような定義で使用されてきましたか？(複数回答可)

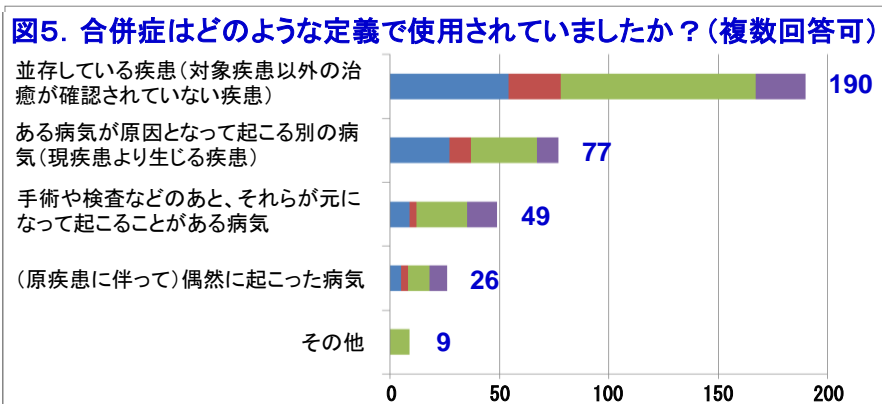
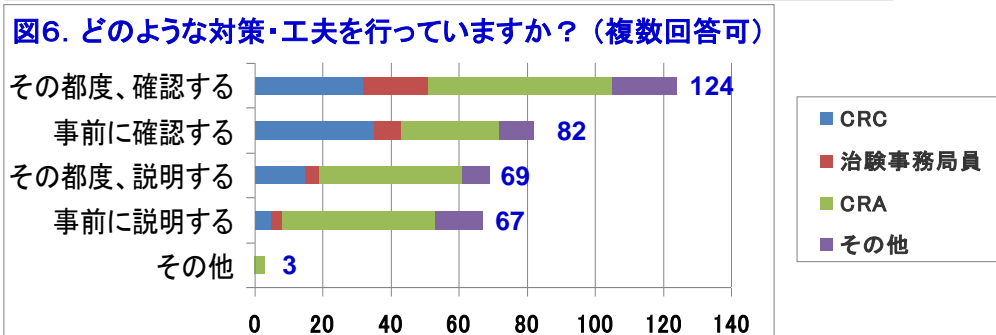


図6. どのような対策・工夫を行っていますか？(複数回答可)



5

## 【合併症に関するコメント（抜粋）】

### ない

- ・医師は手術や病態に伴う症状と理解していることが多い。治験開始時にある症状を「合併症」と呼ぶのは、治験関係者に特有な使い方であると考える。CRC/5年以上
- ・既往歴、合併症、有害事象の切り分けは、治験における基点日(同意日、1st visit等)との前後関係(消失日→基点日=既往歴、発現日→基点日=合併症、基点日→発現日=AE)で定義すれば曖昧さは消失する。CRO管理職/5年以上
- ・「合併症」=「治験薬や治験機器の適用対象となる疾患以外に持ち合わせている疾患」で通じると思っていたが、薬剤部でプロトコル説明会を行った際、「合併症」=「ある疾患に併発する症状」(例:糖尿病に併発する網膜症、腎症、神経障害など)ではないのか、と言われ、自分たちと普通の業務の従事者とはやはり感覚が違ってきていると実感した。事務局員/5年以上

### ある

- ・合併症と既往の定義がプロトコル(依頼者)によって様々で、混乱することが度々ある。CRA/5年以上
- ・手術などによって起こる事象は、通常の診療など医療スタッフが用いる用語では「合併症」だが、治験では「有害事象」として捕らえる部分について、見方によってはどちらも正しいために、ずれが生じる原因になる。CRA/5年以上
- ・医師と看護師が臨床で使用している定義と、臨床試験で意味する定義の違いは、医師判断や原資料、CRFを取り扱う上で、混乱を引き起こしている。CRC/2年未満
- ・SDVの際やCRFに記載する際に、この治験の疾患に対して「関連性があるもの」だけ記載するのか、すべて記載するものなのかという点に困った。(例:水虫) CRC/5年以上

## 【合併症に関する結果】

- ・困ったり、確認が必要であった経験有は228名、無は85名で、経験年数には関連なく、また医療機関・依頼者ともに経験していた(図1)。
- ・その経験の対象は責任医師・分担医師153名(35%)が最も多く、次いでCRC123名(28%)であった。「ある」のCRA105名の内、84名、79名のCRAが医師、CRCに対して困った等の経験をしていることがわかった(図2)。
- ・その経験は「原資料作成時」が最も多く、「適格性確認時」「CRF作成時」「医師との打合せ時」「プロトコル説明会」「院内調整時」の順であった(図3)。
- ・『どのように困りましたか?』の質問には、「医師が不信感を持った」が最も多く、「CRFへの記載がもれた」「異なる疾患を想定していた」「CRF記載時に混乱した」「CRF記載時に説明苦慮した」等の順であった(図4)。CRF記載時の経験が半数を占めた。
- ・定義は「併存している疾患(対象疾患以外の治癒が確認されていない疾患)」が190名(55%)と最も多く、「ある病気が原因となって起こる別の病気(原疾患より生じる疾患)」「手術や検査などの後、それらがもとになって起こることがある病気」「(原疾患に伴って)偶然に起こった病気」の順であった(図5)。
- ・対策・工夫としては、「その都度、確認する」が最も多く、「事前に確認」「その都度、説明」「事前に説明」の順であった(図6)。

「合併症」は、治験を含む臨床研究(以下、臨床研究)では「併存症:併存している疾患(対象疾患以外の治癒が確認されていない疾患)」、日常診療では「罹患している疾患に起因して発症する別の疾患」、と異なる定義や解釈がなされている。また、コメントによれば、臨床研究において「有害事象」との混乱も見られる。こうした状況から、臨床研究を実施する際にCRFの記載がもれたり、医師の不信感や医療関係者の戸惑いにつながった等の問題が挙げられた。そのため、事前に確認する、その都度説明する等、円滑な臨床研究実施のための対策や工夫が必要と考えられ、なされている。

## 【合併症に関する考察】

「合併症」について、困ったり、確認が必要であった経験は経験年数や職種には関連なく、また医療機関・依頼者ともに経験していた。①試験実施計画書やCRF作成マニュアルに明確に定義を記載する。②プロトコル説明会やスタートアップ・ミーティング等で説明する等の対策や工夫が必要である。また、「合併症」は、プロトコルの観察項目：患者背景の必須項目であり、英語のCRFでは“Medical History Ongoing”等と記載され、わかり易い。従って、日本語では『治験開始時点において並存している疾患』等の表現の使用を本会から提案したい。同一の用語が複数の意味を持っていることは多く、重要な問題に発展させないために医療機関・依頼者双方が互いに知識として持つ必要がある。そして、双方で十分な話し合いをすることが効率的な実施につながると考える。

## 侵襲について

### 侵襲とは-臨床研究倫理指針Q&Aより-

-「臨床研究に関する倫理指針」(改訂)についてのQ&A(H21. 6. 12)より-

#### ①被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為を行うもの

➢投薬、医療機器の埋込み、穿刺、外科的な治療、手術等

※治療行為の結果として随伴して発生した試料については、「侵襲」を伴うものとは考えない

#### ②被験者から試料等の採取のために行われる採血や穿刺を伴う行為

➢採尿、唾液等による検査は「侵襲」を伴うものにはあたらない

※当該試料の採取を主目的として単独で実施されるものか、あるいは、治療行為の結果として随伴して発生するかどうかで異なる

➢『手術等で切除された標本、毛髪・つめ、咽頭うがい液、胎盤』は、患者の治療のための治療行為に随伴して切除されたものとして試料が採取されたものとして「侵襲性を有しない場合」に該当

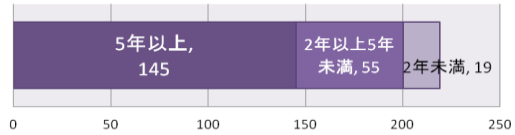
➢手術の目的が試料の採取の為であれば、「侵襲性を有する場合」に該当

## 【侵襲のアンケート結果】

### 背景

有効回答数 219  
 <内訳>  
 製薬企業・CRO等 114  
 医療機関・SMO等 105

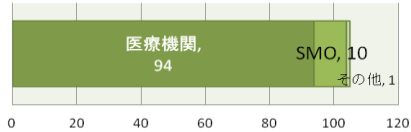
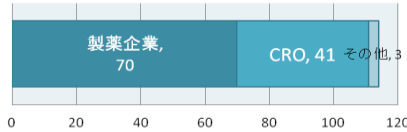
#### 経験年数



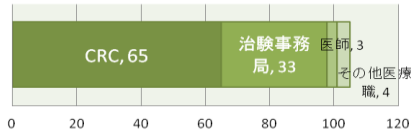
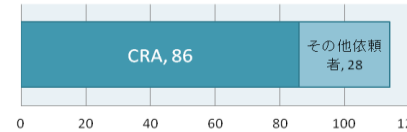
#### 製薬企業・CRO等

#### 医療機関・SMO等

#### 所属



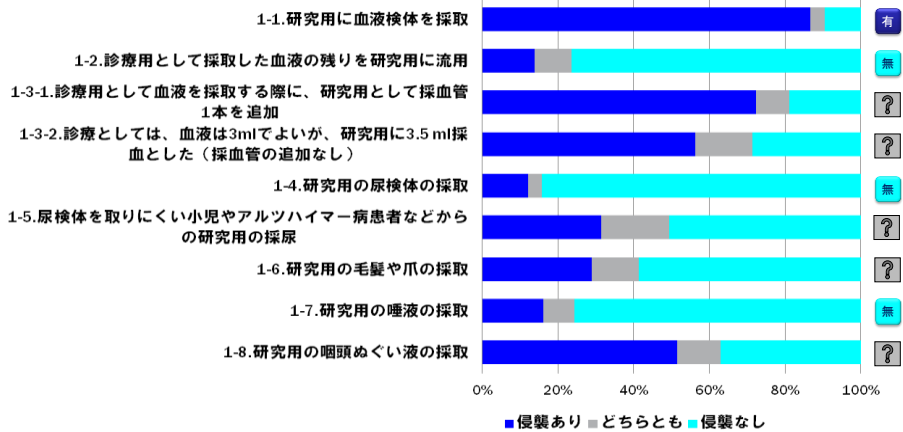
#### 職種



## 【侵襲の有無；検体採取】

### 全体

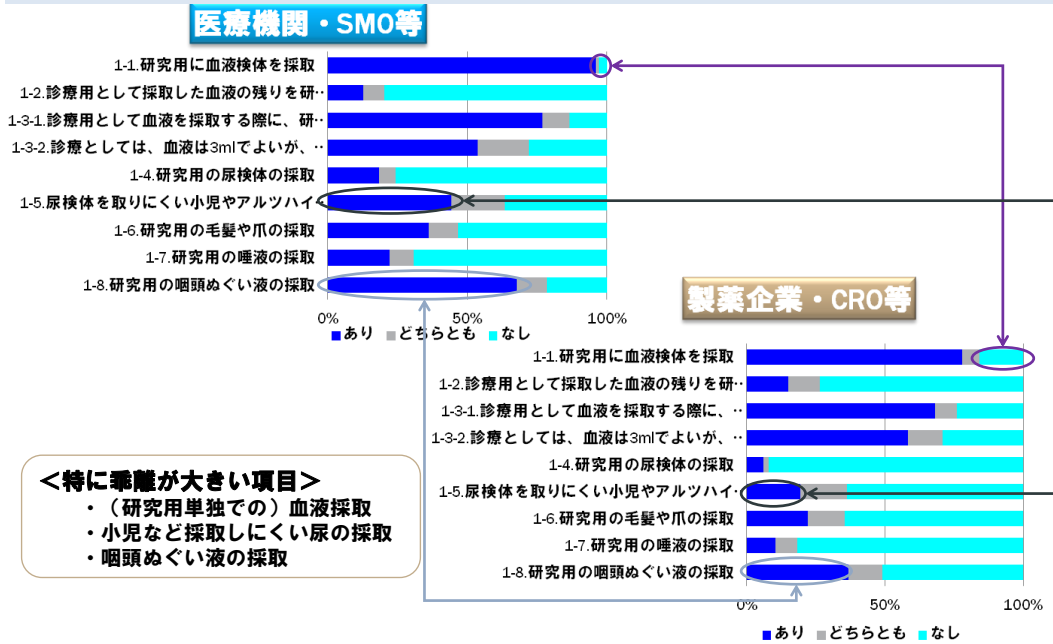
#### 倫理指針上の判断



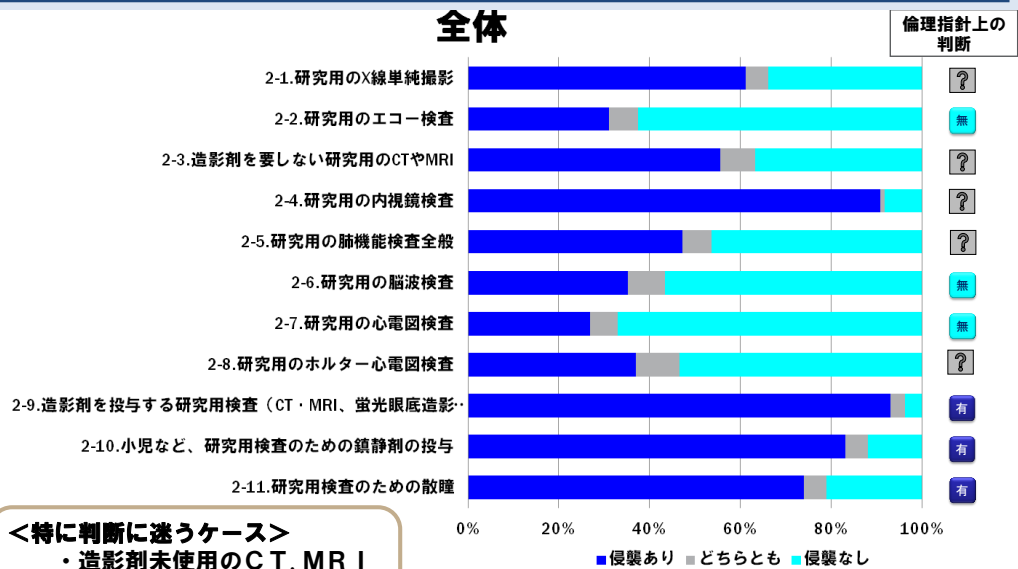
#### <特に判断に迷うケース>

- ・ 診療に必要な採血に追加した少量の研究用採血
- ・ 小児などの採取しにくい尿の採取
- ・ 毛髪や爪の採取
- ・ 咽頭ぬぐい液の採取

# 【侵襲の有無；検体採取〔比較〕】

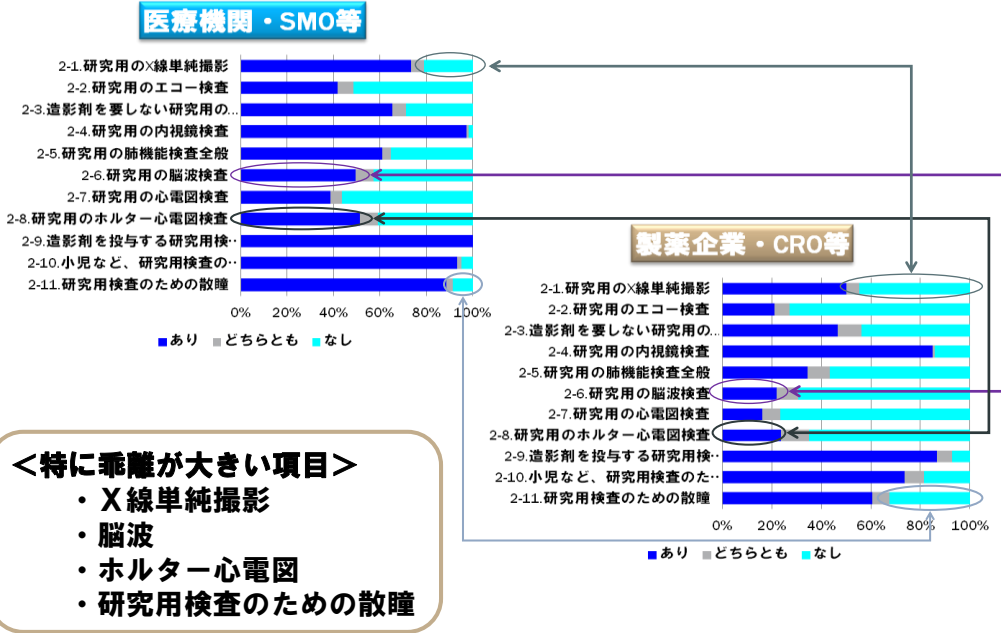


# 【侵襲の有無；検査内容】

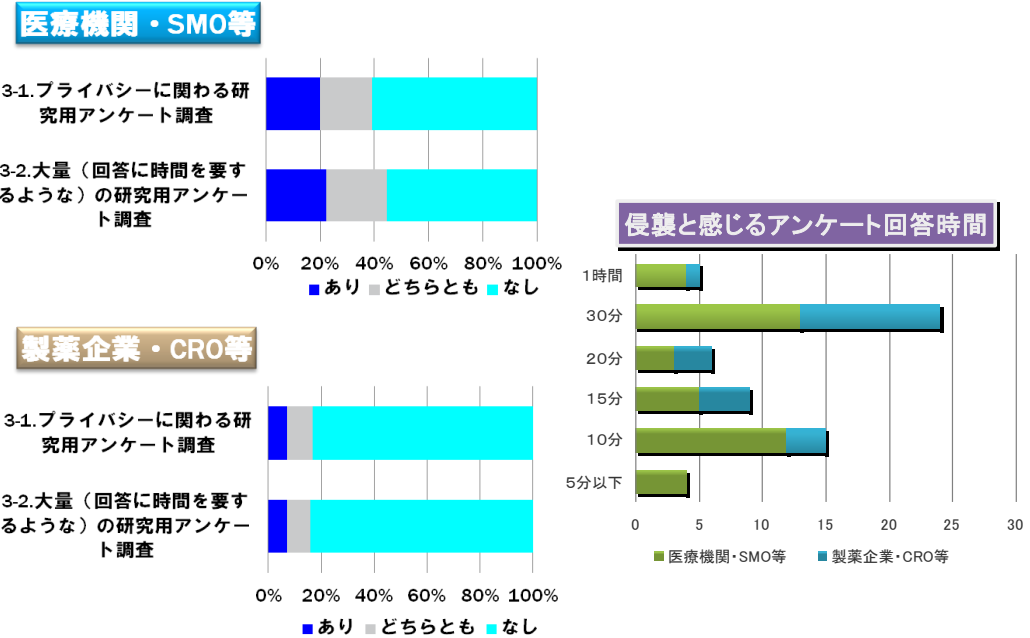




## 【侵襲の有無；検査内容〔比較〕】



## 【侵襲の有無；アンケート調査】





## 【「侵襲」に関するコメント（抜粋）】

### 製薬企業・CRO等

- ・何をもち『侵襲』とするか、ポイント計算のときに非常に悩みます。針を刺したりする行為はわかりやすいですが、患者さん自身には特に痛みや苦痛を伴わないレントゲンやCTなどについては、医療機関によって考え方が分かります。（中略）結局は、医療機関の考え方に合わせざるを得ないのが現状です。
- ・製薬会社から見ると「侵襲」はポイント算出表の算定上の定義と同義のことが多いと思います。ポイント算出表の解釈は医療機関においても様々ですので、医療機関と治験依頼者でガイドラインを策定し関連組織へ啓蒙する必要を感じます。
- ・アンケートに回答して、「侵襲」について細かな規定が自身になかったことに気づきました。治験依頼者では、プロトコル変更をプロトコル検討会で審議するか否かの判断基準に、「新たな侵襲の有無」としているところもあるかと考えます。「侵襲」の定義の明確化は必要な取り組みだと考えます。
- ・今回のアンケートを見た感想として、「侵襲」が拡大解釈されているように感じました。痛みを伴わない検査等は数や量が増えたとしても、それを「侵襲」に区別するのは違和感があります。

### 医療機関・SMO等

- ・被験者がどう感じるか、の視点が重要で、プロトコル、対象となる被験者層、IRBなどによってさまざまな判断があると思います。
- ・倫理指針上、侵襲の有無の判断によって文書同意や補償の要否が変わるため、その判断が微妙なケースの場合に審査要件にも影響をおよぼすことがあり、明確に規定してもらえるとありがたいと思います。
- ・臨床研究の倫理審査委員会事務局業務において、審査を本審査か迅速審査かを決める際に、研究内容が侵襲ありのものかどうかの判定に迷う時があります。
- ・侵襲と介入を混同している人がいるようなアンケートですね。
- ・普段あまり悩みませんでしたでしたが、このアンケート調査を実施してみて、改めて「侵襲」の意味を考えさせられた感じがします。
- ・臨床研究の書類を作成される先生によっても考え方が違うので、侵襲を伴うかどうかを判断するのが難しいように思います。

## 【考 察】

臨床研究の倫理指針では、「侵襲」を伴うか否かで、研究登録や未知SAEの届出、観察研究でもインフォームドコンセントの受け方が異なり、そのQ&Aで、具体的な事例を用いて解説されているが、今回の調査で、医療現場のさまざまな要因や対象となる集団の特殊性などから、一律に線引きできず、判断に悩むケースが多いことがわかった。

対象者（患者や被験者）の時間的拘束、精神的苦痛をどう判断するか、X線被爆を少量でも「侵襲」と判断するかなどは、意見の分かれるところであった。

全般的に、被験者に近い存在である医療関係者の方が「侵襲あり」の回答が多かった。これは、被験者の苦痛を身近で共感しているからではないかと思われる。

以上より、研究者は、対象者の状況を充分考慮した研究計画の策定や、十分なインフォームドコンセントに心がけ、また、倫理審査を担当する委員・事務局は、被験者保護の観点から、「侵襲性」についても十分に検討し、適切な判断をすることが求められる。

## 【結 論】

今回の調査で「合併症」「侵襲」については、使用する者の認識が異なり、判断の差異が発生していることが明らかになった。

また、このように周知することで、曖昧な用語を意識せずに使用することへの警鐘と、起こりうるトラブルの回避に役立つと考える。

なお、本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

## 【謝辞】

アンケート調査にご協力くださった医療機関及び企業各社の皆さまに深く感謝いたします。