

“ プラセボ対照ランダム化二重盲検比較デザイン ” の 「 治験参加を検討する患者さんのための意思決 定ガイド 」 の開発

著者	藤田 美保
雑誌名	聖路加看護学会誌
巻	25
号	2
ページ	61-64
発行年	2022-01-31
URL	http://doi.org/10.34414/00016556



【第26回聖路加看護学会学術大会：シンポジウム】

“プラセボ対照ランダム化二重盲検比較デザイン”の 「治験参加を検討する患者さんのための意思決定ガイド」の開発

藤田 美保

I. 治験におけるインフォームドコンセントの課題 とシェアード・ディシジョンメイキング

一般的に治験とは、新規医薬品あるいは医療機器の安全性や有効性などを検証し、製造・販売承認を得ることを目的に実施される臨床試験を指す。そのため医薬品の治験ではプラセボを治験薬の対照群とし、二重盲検下でランダムに割りつけるといった研究的手法が採用されることがある。「プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験」は科学的に厳密な手法であるが、一方で、プラセボに割りつけられた患者は自身の治療的メリットをほぼ得られないこととなる。もちろん、既存治療を対照群とするデザインや単群で行われる治験もあるが、基本的に被験者となる患者の利益ではなく、未来の患者の利益、医療の発展を目的としているという点において、治験は実験的な営みであるといえる。したがってヘルシンキ宣言で謳われるように（World Medical Association, 2013）、被験者保護の原則に基づきインフォームドコンセント（informed consent；IC）を得ることは治験実施の大原則である。

IC取得にあたっては「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（good clinical practice；GCP）」を遵守し、各治験の詳細が記載された文書による説明と患者の理解・納得のうえでの文書同意が必須である。しかしGCPの要件を満たし、臨床試験審査委員会等の承認を得た説明文書であっても、その内容は多くの患者にとって非常に難解だといわれている。説明文書に対する患者の理解度を調査した研究は国内外に多数あり、わが国における宮田ら（2014）の調査では「治験の内容が理解できた」と回答した患者のなかにも、「治験に参加しないと病気が悪化すると思った」「治験に対する漠然とした不安や不信感があった」「治験は製薬会社が利益を得るために行うものだと思った」という患者が一定数いたことが報告されている。

さらに、臨床試験の利他的な目的への理解不足から生じる「治療との誤解」（Appelbaum et al., 1987）や、患者の意思決定における「患者—医師関係の影響」（Nielsen

et al., 2019）も指摘されている。実際、筆者の行った調査でも、多くの患者が「自身の治療効果への期待」や「医師の勧め」を治験参加理由として挙げていた（藤田, 2020）。

一方で近年、患者と医療者が協働し、十分な情報と患者の価値観に基づいた意思決定を目指すシェアード・ディシジョンメイキング（shared decision making；SDM）が、患者中心の意思決定プロセスとして着目されつつある。Charlesら（1997）はSDMの必須要素として、①少なくとも医師と患者の双方が治療方針の決定に関与する、②両者は互いに情報を共有している、③希望の治療について合意形成するステップを踏む、④実施する治療法について合意に達する、の4点を挙げている。また、SDMの効果としては、患者の理解や満足度が上がるといった認知・感情への効果や（Aubree Shay et al., 2015）、がん患者のQOL向上への効果（Kashaf et al., 2015）などが報告されている。

以上のような特徴や効果のあるSDMは、実験的側面や研究倫理的な課題が存在する治験においても望ましい意思決定プロセスであり、その普及あるいは促進を検討する意義は大きいと考える。

II. 意思決定ガイドの開発

SDMでは決定事項の合意形成に達するまで多くのステップを経る。Charlesら（1999）はその手順の複雑さや時間的制限がSDM促進の障壁となり得ることを指摘しているが、実際、多忙な臨床の場でSDMを実践することは容易ではない。そのためさまざまなSDM促進への取り組み・研究が行われているが、そのひとつに、意思決定ガイド（decision aid；DA）の開発がある。

DAとはSDMのプロセスを具体化し、医療上の難しい選択肢に直面した人々が質のよい意思決定に至るよう支援するツールである。これらの多くは、患者が使用可能な選択肢を明確にし、その選択肢の特徴やメリット・デメリットを比較検討したうえで、本人の価値観に基づいて意思決定できるよう設計されており、知識の向上・正確なリスク認知・葛藤の減少などの効果が示されている（Stacey et al., 2017）。また、DA開発過程はシステマ

チェックでオープンであることが求められ、対象の適応範囲や開発目的の明確化、意思決定のニーズにおける患者や医療者の視点の評価、選択肢に関するエビデンスの統合、試作版の作成といった開発プロセスもまとめられている (Coulter et al., 2013). さらに、DA の質を評価するためのツール “International Patient Decision Aid Standards instrument (IPDASi)” が開発され (Elwyn et al., 2009), 大坂らの日本語版 IPDASi (Version 4.0) も Web 上で公開されている (<https://www.healthliteracy.jp/decisionaid/ipdas/>).

欧米では通常診療上の治療・検査選択にとどまらず、乳がん、前立腺がんの臨床試験用 DA およびがん領域の臨床試験に特化した DA も開発されている (Juraskova et al., 2014; Politi et al., 2016; Sundaresan et al., 2017). 通常、臨床試験の IC における医療者は「研究者」として患者から適切に同意を得ることを目指すが、臨床試験用の DA を使用することにより、医療者 (研究者) と患者は協働して、当該臨床試験に「参加するか」・「参加しないか」という意思決定を目指すこととなる。そしてこれらの臨床試験用 DA もまた、葛藤の減少や知識の増加などへの有用性が示されている (Gillies et al., 2015).

こういった欧米の臨床試験用 DA の存在は、治験における SDM の促進を検討するにあたり非常に示唆に富むものである。しかし、日本の「治験」と欧米の「臨床試験 (clinical trial)」は定義や法規制が必ずしも一致せず、さらに既存の DA はがん領域に特化したものあるいは特定の臨床試験プロトコルに付随したものであるため、そのまま日本語版を作成し使用することは難しい。そこで筆者は、特に理解が難しいとされる「プラセボ」・「ランダム化」・「二重盲検」というデザインに着目し、そのようなデザインの「治験」であればさまざまなプロトコルで広く使用可能な DA (以下、治験用 DA) を新たに開発することとした。

以下では、治験用 DA の開発プロセスおよび本 DA を用いた SDM の促進に向けた研究の概要を紹介する。

Ⅲ. 治験用 DA の開発プロセス

1. 意思決定ニーズのアセスメント

1) 説明文書の評価

実際の治験および臨床試験で使用された説明文書20件について、質のよい意思決定に必要なとされる項目がどの程度記載されているか定量的評価を行った。評価ツールは DA の質基準 IPDASi を、臨床試験の説明文書評価用に改変した「DQ (decision quality) standards」(Brehaut et al., 2012) を用いた。本ツールは、①意思決定のための、選択肢に関する詳細かつ十分な情報提供、②確率・起こりやすさの提示、③価値観の明確化と表現、④熟考とコミュニケーションのための構造化されたガイダンス、⑤エビデンス情報の使用、⑥透明性と開示、の6領

域32項目で構成されている。

結果、平均スコアは12.6/32点であり、ほぼすべての説明文書において、①に含まれる「参加・不参加療法の利益・不利益の比較」と、③に含まれる「生活への影響をイメージできるような記載」「自分にとって何が最も重要な問いかけ」の記載がなかった (藤田ら, 2019). このような評価結果から、治験で SDM を実施するためには、説明文書のみでは不十分である可能性が示唆された。

2) 治験関係者へのインタビュー

続いて、治験参加経験のある患者や患者会代表者および治験関係者 (治験実施経験のある医師、IRB 委員、治験コーディネーター、製薬会社開発担当者) 16人を対象に、意思決定ニーズをアセスメントするための半構造的インタビューを実施した。インタビューの内容分析により、「治験を治療として期待する気持ち」「治験参加で起こり得る事実を利益と考えるか不利益と捉えるかは患者によって違う」「副作用などの数値情報の理解・解釈は不十分」「医療者に対する自身の気持ちを表現する難しさ」などが抽出された (藤田ら, 2019).

2. 試作版 DA の作成

意思決定ニーズのアセスメント結果を基に治験用 DA の試作版を作成した。内容としては、冒頭で治験の利他的な目的を明示したうえで、「治験に参加する」と「治験に参加せず一般的な治療やケアを受ける」という選択肢を提示した。そして「プラセボ」・「ランダム化」・「二重盲検」といった研究的手法を理解するための知識の提供や、副作用等の数値情報の読み解き方について示した。各選択肢の特徴については、医療費の取り扱いの違いや検査・診察の頻度などが異なる可能性などを表に示し、治験参加により想定される一般的な事項を通常診療の場合と比較できるように配慮した。そしてそれらについては開発者側で「メリット」・「デメリット」のラベルづけを行わず、患者自身で価値判断する形式とした。最後に意思決定を行い、決定結果を医療者等と共有する構成とした。

なお本 DA は汎用性を高めるため、各治験で作成される説明文書とともに使用する前提としている。

3. 治験用 DA の内容適切性評価と修正

Coulter ら (2013) の DA 開発プロセスには、患者と医療者に試作版 DA のわかりやすさなどの評価を得る段階がある。治験用 DA についても患者や治験関係者に協力を依頼し、内容の適切性評価を実施した。評価内容は、全体および各項目の情報量、長さ、わかりやすさ、使いやすさ、選択肢の比較のしやすさなどとし、Web 上で公開されているツールを用いて文章の読みやすさ・難易度 (リーダビリティ) の測定も行った。内容適切性評価結果を踏まえ、試作版 DA の修正を行った。

以上のプロセスを経て作成した治験用 DA は、医療広

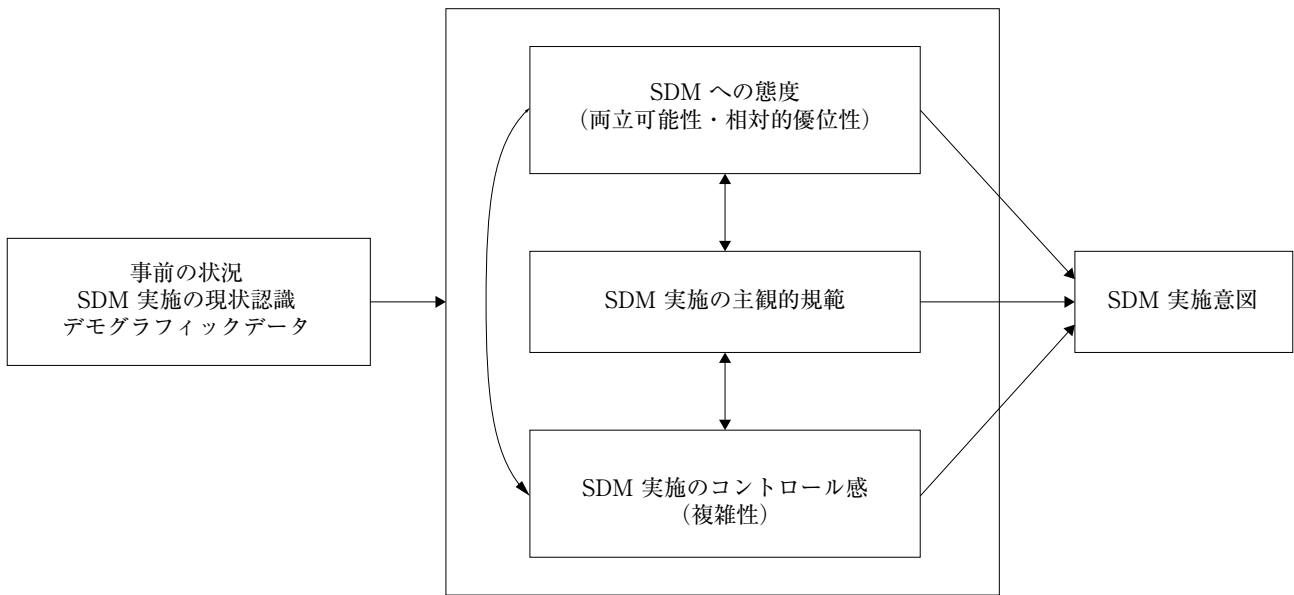


図1 治験用 DA を用いた SDM 促進を目指す研究の概念枠組み

告等を手掛けるデザイナーの協力を得てフォントや配色，図表の配置等の修正・校正を加えて最終版とした。最終版の DA は「治験参加を検討されている患者さんのための意思決定ガイド」として Web にて公開しているので参照されたい (<https://www.healthliteracy.jp/decisionaid/>)。

IV. 治験用 DA を用いた SDM 促進を目指す研究の概要

治験用 DA 開発の目的は，治験の IC における課題解決のため SDM を促進させることである。そこで，IC の際に説明補助業務を行う治験コーディネーター (clinical research coordinator ; CRC) を対象に，治験用 DA は CRC の SDM 実施意図促進に有用であるか，また本 DA を用いた SDM 実施意図促進への影響要因はなにかを明らかにすることを目的に，質問紙調査を実施した。

本 DA を使用した SDM 実施には，新規イノベーションによる行動変容を伴うと考えられたため，研究の概念枠組みは Ajzen の計画的行動理論 (Ajzen, 1991) およびロジャースの「イノベーション決定過程 5 段階モデル」(Rogers, 2007) に基づき作成した (図 1)。目的変数は「SDM 実施意図」であるが，具体的には「治験用 DA 使用を想定した場合の SDM 実施可能性増加の意識」を質問することとした。

調査期間 1 か月で約 370 人から回答を得た。CRC の職業的背景は多様であるが，今回調査対象者のほぼ半数は看護師であり，次いで薬剤師，臨床検査技師が 2 割程度，医療資格をもたない者も 1 割程度含まれた。対象者の所属は約 8 割が医療機関所属，残り 2 割が CRC 派遣を行う企業団体 (site management organization ; SMO) 所

属であった。

調査結果では，SDM 実施の現状認識として約 6～9 割以上が「普段から SDM を実施している」と回答したことから，CRC は患者中心の意思決定への意識が高い集団であることがうかがえた。また約 7 割が，「治験用 DA 使用を想定した場合に SDM 実施可能性は増える」と回答しており，本 DA は SDM 促進に有用である可能性が示唆された。

概念枠組みに基づくモデルを用いた共分散構造分析では，「SDM への態度」が「SDM 実施意図」の促進に直接影響する要因であることが示された。今回の調査対象者の「SDM への態度」はおおむね好意的であったが，本 DA を用いた SDM 促進には「SDM への態度」がより好意的になるようなアプローチが有用であると考えられる。さらに，資格別や所属別の分析結果等も踏まえ，より具体的な普及策を検討していく必要がある。

V. おわりに

筆者自身 CRC として活動するなかで，年々複雑さを増す治験説明文書や実際の IC プロセスのあり方に疑問を抱き，この治験用 DA 開発に取り組むに至った。

システムチックに DA 開発プロセスをたどる過程は，患者や治験関係者の視点を客観的に捉え直す機会となり，臨床で抱いていた問題意識を「治験特有の意思決定ニーズ」という形で明確にすることが出来た。そして今回紹介した DA には，各開発プロセスにおいてご協力いただいた方々のニーズを最大限盛り込んだつもりである。

しかし DA は常にブラッシュアップしていく必要がある。また，世界的にも SDM や DA の普及には課題が山積している。今後も治験関係者や関係団体，国内外の

DA 開発者とも連携をとり、患者中心の意思決定とその支援のための研究を進めていきたいと考える。

謝辞

第26回聖路加看護学会学術大会のシンポジストとして発表の場を与えてくださった大会長の中山和弘先生をはじめ、大会開催・運営に奔走されたスタッフのみなさまに心より感謝申し上げます。

引用文献

- Ajzen I (1991) : The theory of planned behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 50 (2) : 179-211.
- Appelbaum PS, Loren HR, Lidz CW, et al.(1987) : False Hopes and Best Data ; Consent to Research and the Therapeutic Misconception. *The Hastings Center Report*, 17 (2) : 20-24.
- Aubree Shay L, Lafata JE (2015) : Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Medical Decision Making*, 35 (1) : 114-131.
- Brehaut JC, Carroll K, Elwyn G, et al.(2012) : Informed consent documents do not encourage good-quality decision making. *Journal of Clinical Epidemiology*, 65 (7) : 708-724.
- Charles C, Gafni A, Whelan T (1997) : Shared Decision-Making in the Medical Encounter ; What does it mean? (or it takes at least two to tango). *Social Science & Medicine*, 44 (5) : 681-692.
- Charles C, Gafni A, Whelan T(1999) : Decision making in the physician-patient encounter ; Revisiting the shared treatment decision-making model. *Social Science & Medicine*, 49 (5) : 651-661.
- Coulter A, Stilwell D, Kryworuchko J, et al.(2013) : A systematic development process for patient decision aids. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13 (Suppl 2) : S2.
- Elwyn G, O'Connor AM, Bennett C, et al.(2009) : Assessing the quality of decision support technologies using the International Patient Decision Aid Standards instrument (IPDASi). *PLoS ONE*, 4 (3) : e4705.
- 藤田美保 (2020) : 患者ブログ記事を使用した治験参加における意思決定支援のニーズアセスメント. *薬理と治療*, 48 (7) : 1097-1100.
- 藤田美保, 米倉佑貴, 中山和弘, 他 (2019) : デイジション・エイドの質基準から見た説明文書の現状と課題 ; 治験関係者へのインタビュー調査を含めて. *臨床薬理*, 50 (6) : 247-257.
- Gillies K, Cotton SC, Brehaut JC, et al.(2015) : Decision aids for people considering taking part in clinical trials. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11 : CD009736.
- Juraskova I, Butow P, Bonner C, et al.(2014) : Improving decision making about clinical trial participation ; A randomised controlled trial of a decision aid for women considering participation in the IBIS-II breast cancer prevention trial. *British Journal of Cancer*, 111 (1) : 1-7.
- Kashaf MS, Mcgill E (2015) : Does Shared Decision Making in Cancer Treatment Improve Quality of Life? A Systematic Literature Review. *Medical Decision Making*, 35 (8) : 1037-1048.
- 宮田かおる, 佐藤恵子 (2014) : 治験参加者の治験に対する意識調査 ; 治験参加に影響する要因. *臨床薬理*, 45 (1) : 11-15.
- Nielsen ZE, Berthelsen CB (2018) : Cancer patients' perceptions of factors influencing their decisions on participation in clinical drug trials ; A qualitative meta-synthesis. *Journal of Clinical Nursing*, 28 (13-14) : 2443-2461.
- Politi MC, Kuzemchak MD, Kaphingst KA, et al.(2016) : Decision Aids Can Support Cancer Clinical Trials Decisions ; Results of a Randomized Trial. *The Oncologist*, 21 (12) : 1461-1470.
- Rogers EM (1962)/三藤利雄訳 (2007) : *イノベーションの普及*, 翔泳社, 東京.
- Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al.(2017) : Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4 : CD001431.
- Sundaresan P, Ager B, Turner S, et al.(2017) : A randomised controlled trial evaluating the utility of a patient Decision Aid to improve clinical trial (RAVES 08.03) related decision-making. *Radiotherapy and Oncology*, 125 (1) : 124-129.
- World Medical Association (2013) : World Medical Association Declaration of Helsinki ; Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310 (20) : 2191-2194.