

	項目	評価	感想
13	治験資材の保管、管理	1 2 3 4 5	
14	インフォームド・コンセント	1 2 3 4 5	
15	登録	1 2 3 4 5	
16	被験者指導	1 2 3 4 5	
17	スケジュール管理	1 2 3 4 5	
18	記録	1 2 3 4 5	
19	モニタリング・監査対応	1 2 3 4 5	
20	重篤な有害事象発生時の対応	1 2 3 4 5	
21	補償	1 2 3 4 5	
22	新たな安全性情報入手時の対応	1 2 3 4 5	
23	逸脱	1 2 3 4 5	
24	治験終了時	1 2 3 4 5	
25	保管文書	1 2 3 4 5	

	項目	評価	感想
26	GCP 実地調査	1 2 3 4 5	
27	交通費等被験者負担軽減費	1 2 3 4 5	
28	フィルムのコピー	1 2 3 4 5	
29	業務見学	1 2 3 4 5	
30	ミラクルの使い方	1 2 3 4 5	

Q1. 研修期間 (時間) は十分でしょうか?

A 短い ・ 十分 ・ 長い

*左記回答の理由を記載してください。

Q2 研修の資料について

A 見やすい ・ 見にくい

*見にくいと思われる点について詳細な見解を記載してください。

Q3 あったらよかったと思う講義があれば記載してください。

Q4 継続研修に期待するものを記載してください。

講義スケジュール

2006年12月18日～12月28日

時間	月	火	水	木	金
	12/18	12/19	12/20	12/21	12/22
9:30	辞令交付 (呼ばれ次第)				
10:00		医療コミュニケーション 担当:広瀬	新しい治療法開発 の流れ 担当:後澤	CRCの業務見学	CRCの業務見学
10:30	入職関連手続き 担当:白井・茂木				
11:00					
11:30	研修の日程について 担当:小林	担当:後澤	担当:小林	担当:治験管理室	担当:治験管理室
12:00	昼食	昼食	昼食	昼食	昼食
12:30					
13:00	オリエンテーション・ ツアー 担当:広瀬	フリープログラム	承認申請に 必要な資料 担当:小林	診療情報保護の手順 診療記録管理規程 ミラクルの使い方(1) 担当:小林	IRB申請前～治験開始 関連部署 治験検査 (マスター変更依頼含 む) 治験資材の保管、管理 ミラクルの使い方(2) 担当:広瀬
13:30					
14:00	CRCの概念と定義 担当:広瀬	ICH-GCP とJ-GCP 担当:笠井	フリープログラム		
14:30					
15:00				ミーティング	
15:30					
16:00					
時間	月	火	水	木	
	12/25	12/26	12/27	12/28	
9:30					
10:00	CRCの業務見学 担当:治験管理室	CRCの業務見学 担当:治験管理室	フリープログラム	原資料および責任医師 保管文書の管理 GCP実地調査 進捗状況の把握 担当:小林	
10:30					
11:00					
11:30					
12:00	昼食	昼食	昼食	昼食	
12:30					
13:00	インフォームドコンセント 登録 被験者指導 スケジュール管理	記録 モニタリング・監査対応 重篤な有害事象発生時 の対応 補償について	新たな安全性情報入手 時の対応 治験実施計画書からの 逸脱時の対応 治験終了時時の対応	交通費等被験者負担軽 減費の説明 フィルムのコピーの説明 担当:広瀬	
13:30					
14:00					
14:30					
15:00	ミラクルの使い方(3) 担当:広瀬	ミラクルの使い方(4) 担当:広瀬	ミラクルの使い方(5) 担当:小林	ミーティング	
15:30					
16:00					

臨床研究専門職のための教育セミナー(各論)

共催) 国立がんセンター中央病院 臨床試験管理・推進グループ
JCOC教育研修委員会

開催日	講義名	講師	診療グループ名
平成18年7月18日	婦人科癌の診断と治療	勝俣範之先生	乳腺・腫瘍内科
平成18年7月25日	乳がんの治療 Loco-regional Breast Cancer	清水千佳子先生	乳腺・腫瘍内科
平成18年7月31日	肺がん	軒原浩先生	肺内科
平成18年8月1日	乳がんの治療 Metastatic Breast Cancer	清水千佳子先生	乳腺・腫瘍内科
平成18年8月7日	食道がん	加藤健先生	消化器
平成18年8月21日	消化器がん 大腸	濱口哲弥先生	消化器
平成18年8月28日	肝・胆・膵癌	奥坂拓志先生	肝胆腫瘍内科
平成18年9月4日	胃癌について	阪 眞 先生	胃外科
平成18年9月11日	小細胞肺癌	軒原浩先生	肺内科
平成18年9月26日	放射線治療	伊藤芳紀先生	放射線治療部
平成18年10月10日	脳腫瘍	宮北康二先生	脳外科
平成18年10月23日	RECIST 固形がん(腫瘍の治療効果判定基準)	福谷美紀先生	北里研究所臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門
平成18年10月30日	CTCAE v3.0	野中美和先生	北里研究所臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門
平成18年11月6日	小児癌の病態と治療 前半	牧本敦先生	小児科
平成18年11月13日	原発不明がん	安藤正志先生	乳腺・腫瘍内科
平成18年12月4日	がん薬物療法における有害事象について	安藤正志先生	乳腺・腫瘍内科
平成18年12月5日	小児癌の病態と治療 後半	牧本敦先生	小児科
平成19年1月15日	Phase I 試験	山本昇先生	肺内科 Phase I チーム
平成19年1月22日	臨床薬理の基礎知識	山本昇先生	肺内科 Phase I チーム
平成19年2月5日	画像診断概論と画像の読み方	女屋昭博先生	がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部 画像診断コンサルテーション推進室長
平成19年2月19日	病理診断の基礎 ーがん診断の管制塔ー	松野吉宏先生	がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部 病理診断コンサルテーション推進室長
平成19年2月26日	悪性リンパ腫	横山洋紀先生	血液内科
平成19年3月5日	骨・軟部腫瘍	川井章先生	整形外科

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)

平成 18 年度分担報告書

医師主導治験における標準業務手順の構築に関する研究

分担研究者 安藤 正志 国立がんセンター中央病院第一領域外来部 乳腺科医師
後澤 乃扶子 国立がんセンター中央病院看護部 看護師

研究要旨:

国立がんセンター中央病院では、これまでに 6 課題の医師主導治験を実施、または計画をしている。その経験を蓄積し、一部の業務の標準化を検討した。臨床試験管理・推進グループでは、調整事務局として臨床研究コーディネーターを配置し、また委員会部門では独立行政法人医薬品医療機器総合機構への治験届書作成、提出、および副作用報告の諸手続を担うこととした。今年度中に治験届書提出予定であった「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin®) / 化学療法のランダム化第 II 相比較試験」をモデルに、準備をすすめた。また、これまでの医師主導治験における標準業務手順書の見直しを行い、がん領域の医師主導治験における一般的な手順書となる雛型を検討した。

A. 目的

これまで、国立がんセンター中央病院(以下、当院)において実施した医師主導治験は、計画も含めて 6 試験にのぼる(表 1 参照)。そのうち 4 試験は当院の医師が治験調整医師を担い、当院における医師主導治験実施の初めからその業務に当たってきた。その経験を蓄積し、開発業務受託機関(以下、CRO)に委託していた業務のうち一部を臨床研究管理・推進グループ(以下、CRCO)の組織の各種委員会部門が担当し、恒常的に実施していく体制を構築すること、および、医師主導治験の各種業務に対する標準業務手順書のがん領域における一般化を目指した見直し、を目的に本研究を計画した。

B. 方法

分担研究者 安藤正志が計画中の「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin®) / 化学療法のランダム化第 II 相比較試験」(以下、医師主導治験 Trastuzumab)をモデルに、これまでの治験では CRO に業務委託を行っていた以下の 2 項目について当院内で実施できる体制を検討する。

1) 治験計画届書作成および独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)への提出業務

2) 副作用等情報の収集および PMDA への副作用等報告業務

また上記内容に関する研修を、臨床研究コーディネーター(人材育成対象者)に受講させ、体制整備へ活用する。

治験専門の立場として CRO ナイフィックス株式会社(以下、NPKK)に業務委託し、医師主導治験 Trastuzumab のために作成した標準業務手順書を元に、治験の計画に由来しない一般的な標準業務手順書の検討を行う。

C. 結果

医師主導治験における治験計画届書関連業務および副作用棟報告業務の確立

研修委託先:

社団法人北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門

研修内容:

2007 年 3 月 6 日(火) 10:00~14:00

- ・ 北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門の体制および業務の説明
- ・ 医師主導治験 セントラル業務全般の概要
- ・ 治験届について
 - ・ 治験届作成についての説明
課長通知(医薬審発第 0612001 号)とそのポイント
 - ・ 治験届作成 SGML での対応

- ・ 治験届の資料 資料の閲覧

2007年3月8日(木) 10:00~14:00

- ・ 治験届のQC
- ・ 治験届作成システム SGML

2007年3月13日(火) 10:00~14:00

- ・ 安全性情報の取扱注意点
- ・ 医師主導治験におけるセントラル業務とローカル業務
- ・ 現行医師主導治験での対応方法
- ・ 総合機構への報告 様式の説明

2007年3月15日(木) 10:00~14:00

- ・ FAXサーバーの説明
- ・ 安全性情報のQC
- ・ 情報・資料の保管方法
- ・ 総合機構への報告 様式デモ作成

これからの研修を受けて、下記の業務を CRCO において実施できるようになった。

1) 治験計画届書作成および PMDA への提出業務

医薬審発第 0612001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱について」および平成 18 年 8 月 17 日 PMDA からの「薬物の治験計画届書等の提出に際しての留意事項(お願い)」に従い、医師主導治験 Trastuzumab の治験計画届書作成し、平成 19 年 3 月 12 日 PMDA に提出した。

治験届書に必要な各施設の自ら治験を実施する者、および分担医師等の情報収集は以下の文書の郵送で行った。

- ・ 治験分担医師・協力者リスト
- ・ 治験責任・分担医師履歴書

また、これまでの治験計画届書提出回数や薬剤情報などについては、治験薬提供者である製薬企業へ情報提供を依頼した。

2) 副作用等情報の収集および PMDA への副作用等報告業務

医師主導治験 Trastuzumab 以前に実施した医師主導治験における安全性情報取扱に関する手順を参考に、標準業務手順書を作成し、業務開始の準備を行った。

治験計画届書提出日から副作用報告の義務が発生するが、平成 19 年 3 月 31 日現在、PMDA への報告の必要性のある情報を入手していない。

医師主導治験における標準業務手順書の一般化
医師主導治験 Trastuzumab のために作成した各種標準業務手順書を元に、治験の専門家として CRO の NPKK に見直しを委託した(変更案は巻末の資

料 3 参照)。

変更案の納品を受け、現在、改訂の意図や GCP の解釈について議論を重ねている。

D. 考察

CTCO では当院で現在計画・実施している 6 本の医師主導治験の経験を蓄積しており、がん領域における医師主導治験の運営を支援できる体制を構築しつつある。

E. 結論

CTCO において医師主導治験の経験を蓄積し、企業治験では生じない医師主導治験特有の業務を施設内で実施する体制を構築することで、今後計画する研究者への負担を軽減し、必要な医師主導治験が活発に行われていく体制作り(アカデミック CRO 化)をめざしていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

後澤乃扶子, 笠井宏委, 安藤正志, 藤原康弘: 新薬展望 2007 第 I 部治験を取り巻く環境変化 医師主導型治験の今後のあり方. 241-248. vol. 43, S-1, 2007

2. 学会発表

安藤正志: 医師主導治験は希少がんの新規治療開発を実現できるか?. 第 65 回 日本癌学会学術総会. 2006 年 9 月. 横浜(シンポジウム)

後澤乃扶子: 治験活性化に向けた医療機関の取り組み: 臨床研究基盤を支える
コメディカルへの期待. 日本医師会治験促進センター 治験活性化シンポジウム. 東京. 2007 年 3 月 17 日(シンポジウム)

G. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案特許 | なし |
| 3. その他 | なし |

国立がんセンター中央病院 医師主導治験 課題一覧

治験課題名	研究費	調整医師	自ら治験を実施する者	治験届提出日 (予定含む)	終了 予定日
再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験	日本医師会治験促進センター治験推進 研究事業	藤原 康弘	藤原 康弘	H16/11/2	H19/3/31
難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)の第 I - II 相臨床試験	日本医師会治験促進センター治験推進 研究事業	牧本 敦	牧本 敦	H17/11/14	H20/6
HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin®) / 化学療法のランダム化第 II 相試験	平成 19 年度厚生労働科学研究費補助 金(がん臨床研究事業)「HER2 過剰発現 を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法のランダム化第 II 相比較試験(H18-がん臨床-一般 -007)」	藤原 康弘	安藤 正志	H19/3/12	H22/2
JCOG0604 臨床病期 II / III (T4 を除く) 食道がんに対する S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法の第 I / II 相試験	日本医師会治験促進センター治験推進 研究事業	大津 敦 (東病院)	加藤 健	H19/4 (予定)	H22/4
造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いた HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討	平成 16 年度厚生労働科学研究費補助 金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)	谷口修一 (調整委員会委員長) (虎ノ門病院)	福田 隆浩	H16/11/5 中央病院参加 H19/4(予定)	H19/4 (延長予定)
膠芽腫に対するメシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド併用療法の臨床第 II 相試験	日本医師会治験促進センター治験推進 研究事業	渋井 壮一郎	渋井 壮一郎	2007 年夏以降	登録 2 年 観察 1 年 計 3 年

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)

平成 18 年度分担報告書

倫理審査委員会のあり方・進捗管理システム開発に関する研究

分担研究者 若尾 文彦

国立がんセンター中央病院放射線診断部腹部放射線診断室 医長

佐藤 暁洋

国立がんセンター中央病院薬物療法部薬物療法室 医員

研究要旨:

国立がんセンターにおける受託研究審査委員会、倫理審査委員会については両委員会とも、審査進捗管理や試験の進捗管理等の試験情報がデータベース管理されていない。そのため、関係者間での情報共有が図れず、情報の分散化および最新の情報へのアクセスが困難な状況にあった。センター内の臨床研究管理のシステム化を図るため、要件調査を行い、各種委員会の審査進捗管理、臨床試験管理(進捗管理含む)、研究者管理、安全性情報管理等のシステム化の検討を開始した。

A. 目的

国立がんセンター(以下、NCC)における受託研究審査委員会(治験審査委員会に相当)においては、申請・契約に係る情報と進捗に係る情報が別々に管理されているなど若干の問題点はあるものの、その構成は専門外委員、施設外委員を含み規制要件を満たしており、GCP を遵守した体制は整備されている。

一方、倫理審査委員会では、専門外委員、施設外委員を含み申請課題を審議する形式は整備されているが、継続審査などのシステムが整備されておらず、承認後の臨床研究の進捗の把握、有害事象報告、モニタリングおよび監査機能を持つ第三者的監視機構としては十分機能していない。

また両委員会とも、審査進捗管理や試験の進捗管理等の試験情報管理は、現在手作業で行われ、各部門での情報処理が個別に行われている。そのため、関係者間での情報共有は図れず、情報の分散化および最新の情報へのアクセスが困難な状況にある。

前述のようなハード面の問題に加えて、ソフト面に関しても、欧米で通常実施されている委員への教育・研修などが実施されておらず、一貫した審査の質の確保が困難である、という問題がある。

そこで、限られた人材で恒常的に NCC 内における臨床研究を管理していく第三者監視機構を運営していくためには、電子化登録システム等による試験

進捗管理などを含み以下の点について検討することを今年度の目的にし、本研究を計画した。

- 1) 臨床研究基盤整備システム化方針
- 2) 現状調査・分析
- 3) システム構成要件
- 4) 過去 3 年間の倫理審査委員会審査課題のデータベース化

B. 方法

上記 1)~3)に関しては治験事務局、倫理審査委員会事務局を有する運営局政策医療企画課、および分担研究者からなるプロジェクトチームを発足させた。

臨床研究管理システム化のための要件調査を委託した日本アイビーエム株式会社(以下、IBM)により、平成 18 年 5 月 15 日より 6 月 30 日までの 7 週間、関係部署に対する聞き取り調査および、プロジェクトチームとのワークショップが開催され、臨床研究基盤整備システム化要件調査を行った。

4)に関しては、今後開発する治験・臨床試験進捗管理システムへのデータ移行を想定して、これまでの NCC 倫理審査委員会審査課題の情報を臨床試験管理・推進グループ(以下、CTCO)メンバーにより収集し、電子化を図った。

C. 結果

- 1) 臨床研究基盤整備システム化方針検討

平成 18 年 5 月 15 日より 6 月 2 日までの 3 週間、プロジェクトチーム、および IBM によるワークショップを開催した。ワークショップには、多数の多施設共同臨床試験の管理のノウハウをもつ日本臨床腫瘍研究グループ(以下、JCOG)データセンターの各部門チーフ等にオブザーバーとしての参加を要請した。(「臨床研究基盤整備システム化要件調査報告書」(巻末の資料 4)を参照のこと)

システム化ビジョン

「国立がんセンターにおける臨床試験実施体制を充実させ、がんの治療開発・研究を推進すると共に、そのシステム化のノウハウをモデルとして全国に展開する」

2) 現状調査・分析

以下の通り、IBM より関係部署へ現状調査を行った。

平成 18 年 5 月 18 日

対象： 倫理審査委員会事務局および治験事務局

テーマ： 事務局業務、審査委員会開催手順、および審査の流れについて

平成 18 年 5 月 19 日

対象： 治験管理室 CRC

テーマ： 企業治験の開始から終了までの CRC の役割や業務内容について

平成 18 年 5 月 30 日

対象： 臨床試験管理・推進室

テーマ： 医師主導治験に対する支援業務について

平成 18 年 5 月 30 日同日

対象： JCOG データセンター

テーマ： JCOG データセンター内システムについて

平成 18 年 6 月 2 日

対象： 治験管理室 事務担当者

テーマ： 治験管理室事務担当業務

平成 18 年 6 月 6 日

対象： 倫理審査委員会事務局および治験事務局

テーマ： 5 月 18 日に行った調査を基に作成した業務フローの確認

上記 2 週間におけるヒアリング調査により、現行業務を把握し、業務分析を行った。

3) システム化要件

2)の現状調査・分析をふまえ、システム化要件検討を行った。

システム機能として以下の項目が必要と考えられた。

- ・ 各種委員会の審査進捗管理
- ・ 臨床試験管理(進捗管理含む)
- ・ 医師主導治験管理

- ・ 研究者管理
- ・ 患者進捗情報管理
- ・ 患者登録支援
- ・ 患者データ管理
- ・ 安全性情報管理
- ・ 監査・モニタリング情報管理
- ・ 統計解析支援
- ・ レポート管理
- ・ システム管理
- ・ その他 CRC 業務管理等

上記のように多くのシステムを構築し、それらのシステムを統合・関連付けすることにより情報の共有とともに一元管理が実現されると考える。

システム機能の概要が決定した時点で、プラットフォームや利用者などのシステム基本構造の検討を行った。

4) 過去 3 年間の倫理審査委員会審査課題情報の電子化

実施日： 平成18年11月17日

平成18年12月8日

平成18年12月12日 計3日間

対象： 平成16年4月～平成18年度10月に開催された倫理審査委員会審議課題 計269件

内容： 以下の項目について実施計画書等から情報を収集し、電子的に保存した。

- ・ 研究課題名
- ・ 研究者の氏名、職名等
- ・ 研究期間
- ・ 予定症例数
- ・ 研究の相
- ・ 公的研究資金補助の有無

D. 考察

今回の臨床研究基盤整備システム化要件調査により、目的の再確認と対象範囲が明確になった。臨床試験における審査進捗管理、試験全体の進捗状況の管理を行い、それらの情報を共有することで、臨床試験実績を把握し、その内容の評価・分析に活用できることが示唆された。

システム開発については、要件調査の結果をふまえ、1 年目は審査状況のみの管理、2 年目には審査承認フロー管理、3 年目には審査記録・審査委員会開催記録等の文書管理および臨床試験症例登録システムの開発を計画した。

IBM 社による「臨床研究基盤整備システム要件調査報告書」を添付する。

E. 結論

要件調査により、各部門間で共有できる情報があるにも関わらず、個々に情報を保有し、ファイルの電子化さえ行われていない部分があるなど現状の問題点が明確になった。今後、NCC 内における臨床研究の進捗等を一元管理するためには、システム化が必須であることが再認識された。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案特許 | なし |
| 3. その他 | なし |

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤原康弘	トランスレーショナル・リサーチの体制整備	杉山雄一 津谷喜一郎	臨床薬理に基づく医薬品開発戦略	広川書店	東京	2006	293-308
土井美帆子 藤原康弘	悪性腫瘍の治験	高久史麿	日本医師会雑誌. vol. 135. 臨時増刊号 臨床試験のABC	日本医師会	東京	2006	93-97
藤原康弘	治験(治験責任医師・分担医師の責務/医師主導治験の実際)	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2006	159-162
福田治彦	医師主導治験と臨床試験	高久史麿	日本医師会雑誌. vol. 135. 臨時増刊号 臨床試験のABC	日本医師会	東京	2006	34-39
福田治彦	研究者主導臨床試験	大橋靖雄 荒川義弘	臨床試験の進め方	南江堂	東京	2006	42-50
佐藤暁洋 福田治彦	プロトコール作成	大橋靖雄 荒川義弘	臨床試験の進め方	南江堂	東京	2006	82-92
福田治彦	多施設共同試験コーディネーティングセンター	大橋靖雄 荒川義弘	臨床試験の進め方	南江堂	東京	2006	131-137

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤原康弘	臨床ガイドライン解説 医師主導型研究の実施に向けて	分子細胞治療	5巻	80-83	2006
藤原康弘	本邦における医師主導臨床研究	最新医学	61巻	1577-1583	2006
後澤乃扶子, 笠井宏委, 安藤正志, 藤原康弘	第I部治験を取り巻く環境変化 医師主導型治験の今後のあり方	医薬ジャーナル増刊号 新薬展望 2007	43巻 S-1	241-248	2007
山本精一郎	米国NCI臨床試験の有害事象報告について	The MEDICAL Oncologists	7号	34-38	2006
山本精一郎	研究者主導臨床試験におけるデータマネジメントのアウトソーシング	臨床研究・生物統計研究会誌	26巻 1号	1-8	2006
山本精一郎	がん治療研究におけるランダム化第II相試験の意義	血液・腫瘍科	54巻 1号	100-105	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山本精一郎	サブグループに対する治療開発のための臨床試験デザイン	Mebio Oncology	3巻 3号	72-78	2006
Watanabe H, Kunitoh H, <u>Yamamoto S</u> , Kawasaki S, Inoue A, Hotta K, Shiomi K, Kusumoto M, Sugimura K, Saijo N	Effect of the introduction of minimum lesion size on interobserver reproducibility using RECIST guidelines in non-small cell lung cancer patients	<i>Cancer Sci</i>	97巻	214-218	2006
Ueno H, Sato T, <u>Yamamoto S</u> , Tanaka K, Ohkawa S, Takagi H, Yokosuka O, Furuse J, Saito H, Sawaki A, Kasugai H, Osaki Y, Fujiyama S, Sato K, Wakabayashi K, Okusaka T	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C	<i>Cancer Sci</i>	97巻	1105-1110	2006
Nakajima T, Maekita T, Oda I, Gotoda T, <u>Yamamoto S</u> , Umemura S, Ichinose M, Sugimura T, Ushijima T, Saito D	Higher methylation levels in gastric mucosae significantly correlate with higher risk of gastric cancers	<i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i>	15巻 11号	2317-2321	2006

IV. 研究成果の刊行物・別刷

20



トランスレーショナル・ リサーチの体制整備 — 医師主導治験を例として —

藤原 康弘 (国立がんセンター中央病院通院治療センター医長,
治験管理室長・臨床試験管理・推進グループ長,
乳腺・腫瘍内科グループ長)

はじめに

トランスレーショナル・リサーチ (以下 TR) は、「基礎研究の臨床への最初の導入というパイロットスタディ的臨床研究である」(狭義の TR) と解釈されがちである。しかし、「TRとは基礎研究で得られた成果を、臨床研究の各種段階 (Phase)、さらには複数のランダム化比較試験やメタ・アナリシス等を経て、日常診療レベルにまで普及させていくプロセスである」という広義の捉え方 (広義の TR) をすべきだと著者は常々考えている^{1,2)}。(図 20-1) 医学・ライフサイエンス研究領域では、基礎研究の成果が臨床研究を通じて一般社会へ還元されて初めて、その基礎研究は成功したといえるのではないかと思う。しかし、現在の日本の現状をみた場合、狭義の解釈での TR を振興する体制整備は進みつつあり、一定の成果をあげつつあるといえるが、広義の TR を振興させる体制整備は心許なく、世界の診療体系にインパクトを与える臨床研究成果は皆無に近いといえる³⁾。本章では、著者らが 2004 (平成 16) 年 11 月から実施している医師主導治験の準備段階から実施までの経験を踏まえ、広義の TR 振興策への提言を試みたい。

20-1



我々の行っている医師主導治験

20-1-1 準備

2003 (平成 15) 年 7 月 30 日をもって“改正薬事法” (薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律 2002 (平成 14) 年法律第 96 号) が施行となり、いわゆる“医師主

広義のトランスレーショナル・リサーチ

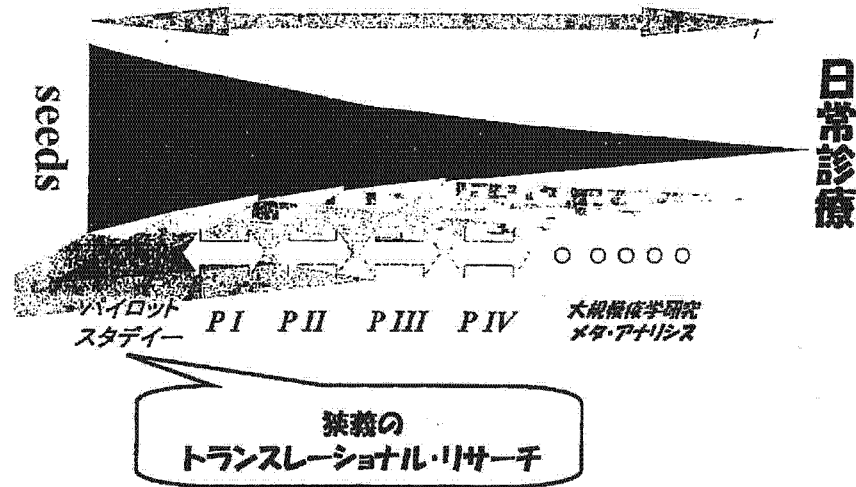


図 20-1 トランスレーショナル・リサーチの捉え方

導治験”の実施が可能となった。従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験（薬事法第2条に定義されるもの）を行う場合には、GCP（1997（平成9）年）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」の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし、医師等が主体となって行う臨床研究（臨床試験を含む）の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具を提供することは認められていなかった（既承認品についてメーカーからの無償提供を受ける場合、医薬品であれば医療用医薬品製造業公正取引協議会（“メーカー公取協”）の基準のうち「公益的研究活動に提供する医療用医薬品」に記載されている内容を満たすことが要求されている）。そこで、医師等が企業とは独立して行っている臨床研究の成果をもう少し医薬品・医療機器の承認申請に生かす方策はないものだろうかと考えられ、導入されたのが、いわゆる医師主導治験である。つまり、厚生労働大臣への治験計画届等の提出といわゆる“改正GCP”（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令2003（平成15）年6月12日 厚生労働省令第106号）を遵守すれば、未承認の薬物・機械器具のメーカーからの提供が可能となったのである。

国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科グループでは、2002（平成14）年7月31日に“改正薬事法”が公布されたのを受けて医師主導治験の実施にチャレンジすることを決め、「再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」をその課題とするべく準備を開始した。まず、プロトコルコンセプトの策定とイマチニブを製造・販売している日本法人との接触を開始、海外本社のProtocol Review Committee（PRC）によるプロトコルコンセプトの審査をパスし、治験薬提供に向けての協力を製薬企業から頂けることになったのは2002（平成14）年10月末であった。その後、プロトコル本体、症例記録（CRF）、同意説明文書の作成を開始した（プロトコル本体；海外本社用に英文プロトコル、国内治験用に日本語プロトコルをそれぞれ作成；海外本社のPRCによりプロトコル本体への承認が

出たのは2003（平成15）年10月である）。一方、この作業の過程で平成15年6月“改正GCP”が発出されたことを受け、国立がんセンター中央病院に野村和弘院長の指示により「医師主導治験に対する国立がんセンターの対応に関する検討会」が設置され（事務局長は西條長宏 薬物療法部長（当時）が担当）、運営部、看護部、薬剤部も含めたメンバーにより医師主導治験実施を巡る実務的な問題点の洗い出しと、それらへの対応策の検討を開始した。この検討の中であがった多くの問題点のうち対応に苦慮したのは、補償問題への対応措置と特定療養費制度への対応を含む臨床試験実施に伴う諸経費の捻出であった。このような中、2003（平成15）年度厚生労働科学研究費「治験推進研究事業」の治験薬のひとつに「メシル酸イマチニブ」（肉腫に対する効能追加：推薦学会 日本小児科学会、日本整形外科学会）が選定され、2004（平成16）年2月3日づけで筆者が当該薬を使用した治験の治験調整医師となることを日本医師会治験促進センターから依頼されたことを受けて、大規模治験ネットワーク⁴⁾傘下で我々が計画していた医師主導型治験を実施できることとなり、前述の問題（とくに資金面）解決が大きく前進した。

20-1-2 治験の概略

A 試験デザイン

試験の主評価項目は腫瘍縮小率、副評価項目は無増悪生存期間、有害事象の頻度である。また、附随研究として青年期症例（12～18歳）におけるイマチニブの薬物動態の解析（血中濃度測定を米国Pittsburg大学 Egorin教授（Medicine and Pharmacology）へ委託）、およびc-kit関連の遺伝子発現状況と腫瘍縮小効果の相関の検討を行うこととしている。

症例選択基準は、①組織学的に転移性あるいは切除不能の局所進行肉腫であることが確認されている、②組織免疫学的検査にてc-kitあるいは、PDGFR陽性が確認されている、③対象組織型は、ユーイング肉腫/PNET、滑膜肉腫、神経芽細胞腫、線維性小円形細胞腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、血管肉腫、悪性線維組織球腫、悪性末梢神経鞘性腫瘍、骨肉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫および明細胞肉腫、④免疫染色の検討が可能な病理組織ブロックが得られる症例、⑤各組織型に応じた標準的化学療法に治療抵抗性、あるいは治療後の再発例、⑥計測可能病変を有する症例、⑦Performance status 0～2、⑧年齢は12以上75未満、である。治療レジメンは、イマチニブ600mg/日、1日1回内服を28日間継続し、6か月間まで継続する。600mg/日を内服中に腫瘍増悪を認めた場合、800mg/日、1日2回へ増量することとしている。

評価基準は、腫瘍縮小効果はRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216, 2000）で評価し、さらに有害事象はNCI-CTC version 2.0日本語版（National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, 癌と化療2001; 28: 1993-2027）を用いて評価する。

遠隔転移を来した肉腫に対する既存の抗がん剤単剤の奏効率は10～30%であることから、本試験では、期待奏効率を30%、閾値奏効率を10%と設定し、必要症例数を35例と算出。若干の不適合例を見込んで、目標症例数は最終的に40例と設定した。また、本試験の対象となる症例は少ないため、多施設共同試験で行うこととし、実行可能性の観点から症例集積帰還を2年、

追跡期間を1年、総試験期間3年と設定した。

B 治験の実施体制

本治験の実施体制は以下に示すとおりである。

- 1) 治験調整業務（国立がんセンター中央病院）：治験実施計画書の作成，各種標準手順書の作成，有害事象報告の受領，およびその対応の判断，治験薬管理，病理検体の受領，業務の外部委託（データマネージメント，モニタリング，監査，および治験総括報告書作成）に関する契約，治験薬提供に関する契約，治験実施施設との連絡，および契約業務など。
- 2) 治験実施施設9施設（新潟大学医歯学総合病院，慶應義塾大学病院，日本大学医学部附属病院板橋病院，千葉県がんセンター，神奈川県立がんセンター，愛知県がんセンター，岡山大学医学部・歯学部附属病院，国立病院機構九州がんセンター，および国立がんセンター中央病院）
- 3) 治験薬提供者（ノバルティス株式会社，安全性情報の提供も行う）
- 4) データマネージメント業務（社団法人北里研究所 臨床薬理研究所）：試験への登録，安全性情報の各施設への重篤な有害事象の規制当局への報告業務，試験に関するデータ管理，CRF（Case Report form）作成，説明・同意文書作成，モニタリング業務の補助および有害事象/治験届の規制当局への提出の業務
- 5) モニタリング業務：CRO（Contract Research Organization）へ外部委託
- 6) 監査業務：公立機関へ外部委託
- 7) 治験総括報告書の作成業務：CROへ外部委託
- 8) 病理中央診断パネル（国立がんセンター中央病院外の病理医3名）：病理組織，c-kit，およびPDGFRの染色状況の中央診断
- 9) 効果・安全性評価委員会（国立がんセンター中央病院内の医師1名，および外部の医師2名）：重篤な有害事象に関する審査，治験の継続，変更，および中止に関する助言
- 10) 効果判定委員会（国立がんセンター中央病院内の医師1名，および外部の医師1名）：腫瘍縮小効果に関する画像評価
- 11) 日本医師会 治験促進センター：研究費の配分，業務の外部委託に関する公募など

C 治験の進捗状況

2004（平成16）年5月19日治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院 受託研究審査委員会へ本治験の審査申請を提出し，2004（平成16）年6月28日同委員会の承認を取得した。その後，本治験の参加各医療機関における倫理審査委員会への審査申請手続きが行われ，平行して各種の業務手順書（SOP）の作成や業務の外部委託内容や委託先の選定を行った。2004（平成16）年11月2日 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構へ7施設分の治験届を提出，国立がんセンター中央病院が治験薬提供者より海外での有害事象報告（CIOMS form）の受領とそのハンドリングを開始した。その後，2004（平成16）年12月14日 治験変更届の提出（2施設分追加）を行い，2005（平成17）年1月18日 国立がんセンター中央病院薬剤部への治験薬の搬入が行われ，同年3月9日 国立がんセンター中央病院より他施設へ治験薬の納入が完了，同年

3月14日 第1例目の登録が行われた。平成17年12月現在で、登録例は14例である。

20-1-3 医師主導治験の実施上の問題点・検討課題

医師主導治験は製薬企業が行っている治験と全く同じ事務手続きと品質保証（監査）・品質管理（モニタリング）を要求されており、実施に際しては表20-1に示すような法律（薬事法）、政令（薬事法施行令）、省令（薬事法施行規則、改正GCP）、通知（局長通知、課長通知）、事務連絡に十分に目を通して、その内容を理解しておく必要がある。以下に改正GCPの条文に沿って医師主導治験の実施にあたり各医療機関で対応・準備すべき事項を紹介する。なお表20-2に自ら治験を実施しようとする者（治験責任医師）に求められている作業をまとめたものを示す。

表 20-1 医師主導型治験に関連する法令・通知（2005(平成17)年12月末現在）

-
- 1) 薬事法
（1960（昭和35）年法律第145号）
 - 2) 薬事法施行規則
（1960（昭和35）年厚生省令第1号）
治験の届出、副作用報告等に関して薬事法の詳細を定めたもの。
薬事法施行規則の一部を改正する省令
（2005（平成17）年12月28日付 厚生労働省令第178号）
医師主導治験の副作用等の報告に係る改正。（薬事法施行規則第273条）
 - 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
（1997（平成9）年厚生省令第28号）
いわゆる「GCP省令」。
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
（2003（平成15）年6月12日付厚生労働省令第106号）
「改正GCP」と呼ばれているもので、「医師主導型治験」に関するGCPの規定が記述されている。
 - 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について
（1997（平成9）年3月27日付薬発第430号厚生省薬務局長通知）
いわゆる「局長通知」とよばれるもの。企業主導の治験に対する規定であるが、その趣旨は医師主導治験においても適用されるため、下記6)の運用通知においても医師主導治験に対する規定として引用されている。
 - 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について
（2003（平成15）年6月12日付医薬発第0612001号厚生労働省医薬局長通知）
いわゆる「改正局長通知」と呼ばれているもので、上記4)の局長通知に加え、医師主導治験に対する規定が記載されている。
 - 6) 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について
（2005（平成17）年10月25日付薬食審査発第1025009号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
改正GCPの運用に関する詳細な規定。
 - 7) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について
（2004（平成16）年10月18日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）
GCPでの必須文書に関する説明と合理化の例を示したもの。
 - 8) 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について
（2003（平成15）年5月15日付医薬発第0515017号厚生労働省医薬局長通知）
治験計画届書などの記載要領について説明。
 - 9) 「薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
（2003（平成15）年6月12日付医薬発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
上記8)の医薬発第0515017号の解説。
-

表 20-1 つづき

-
- 10) 自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて
(2003 (平成 15) 年 6 月 12 日付医薬審発第 0612001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記 8) 及び 9) の詳細を規定したもの。自ら治験を実施しようとする者の治験の計画の届出に関する規定。
- 11) 治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準 (治験薬 GMP) について
(1997 (平成 9) 年 3 月 31 日付薬発第 480 号厚生省薬務局長通知)
いわゆる「治験薬 GMP」とよばれるもの。自ら治験を実施する者は、使用する治験薬が「治験薬 GMP」に準拠したものであることを証明する必要がある。
- 12) 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて
(1996 (平成 8) 年 5 月 1 日付薬審第 335 号厚生省薬務局審査課長通知)
総括報告書の作成ガイドライン。医師主導治験においても本ガイドラインに準拠した総括報告書の作成が求められる。
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による薬事法の一部改正等について
(2004 (平成 16) 年 3 月 25 日付薬食発第 0325013 号厚生労働省医薬食品局長通知)
医薬品医療機器総合機構 (略称 “総合機構”) への各種薬事関連業務の移管に関する通知別添として、薬事法施行令の一部を改正する政令 (2003 (平成 15) 年 12 月 17 日 政令第 520 号) および薬事法施行規則規則の一部を改正する省令 (2004 (平成 16) 年 3 月 25 日 厚生労働省令第 39 号) が添付。
- 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について
(2004 (平成 16) 年 3 月 30 日付薬食発第 0330001 号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 15) 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について
(2005 (平成 17) 年 10 月 25 日付薬食審査発第 1025005 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 16) 「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「選定療養及び特定療養費用に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の制定に伴う実施上の留意事項について」の一部改正について
(2005 (平成 17) 年 3 月 31 日付保医発第 0331011 号厚生労働省保険局医療課長通知)
- 17) 自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて
(2005 (平成 17) 年 10 月 25 日付薬食審査発第 1025017 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 18) 「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
(2005 (平成 17) 年 10 月 25 日付薬食審査発第 1025001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 19) 自ら治験を実施する者による医薬品の臨床試験の実施の基準に関する Q&A について
(2005 (平成 17) 年 10 月 25 日付事務連絡)
- 20) 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」の改正について
(2005 (平成 17) 年 10 月 25 日付薬食審査発第 1025013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 21) 薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について
(2005 (平成 17) 年 12 月 28 日付 薬食発第 1228001 号厚生労働省医薬食品局長通知)
-