

2. 人材育成と施設基盤

次に、臨床研究実施のために必要な施設基盤の内容と人材育成のあり方についての提言を述べる。最も重要なことは、研究的診療を推進する医療機関には臨床試験の下支えをする優秀な医療スタッフを正規職員として多数雇用することである。また、人材育成や施設基盤整備を推進するためには、米国の臨床研究振興法 (The Clinical Research Enhancement Act¹⁴⁾) のような法整備も必要であろう。

この施設基盤を担う組織 (クリニカルトリアルユニットあるいはクリニカルリサーチセンターとでも呼称すれば良い) には、生物統計家に加えて、医師とともに臨床試験実施の中核的役割を果たすリサーチナース (「治験」の領域では治験コーディネーターあるいは CRC などと呼ばれている職種である) やデータの品質管理を担当するデータマネージャー、さらには経理、法務、薬事等を専門とする事務担当スタッフ [日本の現行システムでは事務担当スタッフが数年おきに担当部署を替わったり、退職 (非常勤職員であるため) したりするため専門性の維持が難しい。また、海外企業から直接医薬品・医療機器を導入して臨床試験を実施するために、国際法務にたけた人材も必要である]、生命倫理学、情報工学 (あるいはシステムエンジニア)、臨床薬理学の専門家の配置が望まれる。

施設基盤の整備に当たっては、平成 18 年度から導入された厚生労働省科学研究費 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究「医療機関における臨床研究実施基盤整備研究」(筆者も主任研究者の 1 人として国立がんセンターの基盤整備に当たる) のような公的研究費の充実が本邦でも始まっており、第 3 期科学技術基本計画の実施される今後 3 年間の展開に期待したい。

一方、人材育成については、まず医師の卒前・卒後教育において臨床試験に対する理解を深める努力を、教官ならびに臨床研修の指導医

は心掛けるべきである。米国 NIH では臨床研究を開始する前に、研究者は臨床研究に関する倫理、生物統計の基本、プロトコル立案の基本などを教育するコースの受講を求められている¹⁵⁾。日本でもこのコースにならない、国立がんセンター中央病院で臨床試験管理・推進グループが主催して、平成 17 年 4 月 19 日から 7 月 26 日まで週 1 回 2 時間、合計 11 回の「臨床研究入門」(略称 ICR, <http://www.cancerinfo.jp/ICR/>) を開催した。平成 18 年度から 3 年間、厚生労働科学研究費 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究「臨床研究基盤をつくる教育プログラムの開発研究」の研究費により当該コースのさらなる充実を計画しており、同様の教育システムが全国で始まることを期待したい。

3. 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化

ここまで述べてきた施設整備と人材育成に加えて、日本の臨床試験をめぐるインフラ整備として必要な事項として、研究的診療を禁止している¹⁶⁾ 健康保険診療の枠内で何となく臨床試験や臨床研究を実施している現状を改め、保険医療制度の枠組みの中でしっかりと研究的診療を行える新たな制度の創設があると筆者は考えている¹⁷⁾。臨床試験先進国の米国でさえ、米国政府の研究費で実施される臨床試験においては公的健康保険 Medicare などが routine costs をカバーする仕組みを 2000 年 9 月に導入しており、国策としてライフサイエンス振興を行っている国家の気概を感じさせられる¹⁸⁾¹⁹⁾。規制当局への届け出・許可制 [米国の Investigational New Drug Application (IND) 制度²⁰⁾ あるいは EU の EudarCT²¹⁾ が参考になる] を条件にして、保険診療下 (特定療養費制度の対象を治験以外にも広げる) で研究的診療を臨床試験として行うことを許容する制度の導入を筆者は提唱したい。さらに、特定療養費支給対象外経費 (治験の場合の企業負担部分) を研究費で賄えることを許容したり、併用薬に関しては特定療

養費からの拠出を許容するなどの特定療養費制度の改訂も必要であると考える。

これらの制度の導入に際しては、未承認医薬品・医療機器は臨床試験に参加することでその提供を受けることができるという原則を設ける必要がある。しかし一方で、臨床試験の除外規準に抵触する患者への提供機会を確保する目的で、例外的使用（欧米では compassionate use と呼ばれている）の制度を本邦へも導入する必要があると考える。今年中に EU でも導入される例外的使用の運用に注目しておきたい²²⁾。

おわりに

日本のライフサイエンス分野が国際競争力を獲得できるか否かの正念場を迎えようとしている今、臨床研究の重要性を産・官・学そして民が認知し、その基盤整備を推進しなければ、将来自国民の健康に関する種々の判断を外国データに依存しないとできない悲惨な状況を迎えることは必定である。

文 献

- 1) 藤原康弘: 第1回北里-ハーバードシンポジウム (2000年10月6日 東京) 講演要旨 Global Drug Development Techniques: Bridging Strategies Future Strategies and Challenges Discussant Speech Extrinsic Ethnic Factor. 臨床評価 28 (Suppl 15): 189-195, 2001.
- 2) 第53回総合科学技術会議議事要旨 (平成18年3月22日) <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/giji/giji-si53.htm>
- 3) Ahrens Jr EH: The crisis in clinical research, p40-48. Oxford University Press, New York, 1992.
- 4) The NIH Director's Panel on Clinical Research Report to the Advisory Committee to the NIH Director, December, 1997. (<http://www.nih.gov/news/crp/97report/index.htm>)
- 5) Nathan DG: Clinical Research. Perceptions, reality, and proposed solutions. JAMA 280: 1427-1431, 1998.
- 6) Schechter AN: The crisis in clinical research. Endangering the half-century National Institute of Health consensus. JAMA 280: 1440-1442, 1998.
- 7) Shine KL: Encouraging clinical research by physician scientists. JAMA 280: 1442-1444, 1998.
- 8) Nathan DG, et al: The National Institute of Health and clinical research: a progress report. Nat Med 6: 1201-1204, 2000.
- 9) 藤原康弘: Translational Research を成功させるために-臨床試験の体制整備-. 臨床薬理 35: 129-133, 2004.
- 10) 藤原康弘: トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣-臨床研究のインフラストラクチャー整備-. 医学のあゆみ 200: 544-548, 2002.
- 11) Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subject [日本語訳は丸山英二: 平成9年度~平成11年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」を参照] <http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaru Yam/medical/work/papers/monbu/99monbul.pdf>
- 12) DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (EU 臨床試験指令) (当該指令に関する解説ならびに邦訳は、栗原千絵子: EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価 31: 351-422, 2004 を参照されたい.)
- 13) 臨床研究に関する倫理指針 (国立国際医療センターのサイト内の「臨床研究に関する倫理指針」ホームページ参照. <http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>)
- 14) P. L. 106-505, §§ 201-207, 114 Stat. 2314, 2325-2330, 2000.
- 15) <http://www.cc.nih.gov/researchers/training/ipocr.shtml>
当該コースの教科書の邦訳も参照されたい。
[NIH 臨床研究の基本と実際 (John I Gallin 編, 井

- 村裕夫 監修, 竹内正弘, 他 監訳). 丸善出版事業部, 東京, 2004]
- 16) 保険医療機関及び保険医療養担当規則 (昭和 32 年 4 月 30 日 厚生省令第 15 号) 第 18 条では「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については, 厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」とあり, 同規則第 19 条には「保険医は, 厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し, 又は処方してはならない. ただし, 薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) 第 2 条第 7 項に規定する治験に係る診療において, 当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては, この限りでない」とされている.
- 17) 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「適応外使用」の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究 総括・分担研究報告書 (主任研究者 黒川 清).
- 18) Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries, Institute of Medicine: Extending Medicare reimbursement in clinical trials. National Academy Press, Washington, D.C., 2000. (<http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>)
- 19) <http://www.cms.hhs.gov/ClinicalTrialPolicies/>
- 20) Code of Federal Regulation Title 21 Part 312 Investigational New Drug Application
- 21) <http://eudract.emea.eu.int/>
- 22) Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004. DRAFT
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/2717006en.pdf>

Investigator-initiated Clinical Trial in Japan

Yasuhiro Fujiwara
National Cancer Center Hospital

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

国立がんセンター中央病院臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター	後澤乃扶子
国立がんセンター中央病院臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター	笠井 宏委
国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科 医師	安藤 正志
国立がんセンター中央病院通院治療センター医長, 臨床試験管理・推進グループ長, 治験管理室長	藤原 康弘

医薬ジャーナル 43 巻増刊号 別刷

(2007 年 1 月)

⑧ 医薬ジャーナル社

〒 541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル 21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295
〒 101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKi ビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369

新薬展望 2007

第1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

後澤乃扶子*¹⁾・笠井 宏委*²⁾・安藤 正志*³⁾・藤原 康弘*⁴⁾

平成 15 年 7 月、いわゆる改正薬事法の施行により、医師主導型治験の実施が可能となった。医師による厚生労働大臣への治験計画届の提出が許可されたことにより、これまで承認後の市場の小ささにより医薬品・医療機器メーカーが開発に着手しなかったものの医学的には必要性の高い治療法の導入を、医師が主導して行うことが可能となった。一方、治験計画届を提出する医師には薬事法上の責務も加わり、医療機関の負担も大きくなった。

本稿では、医師主導治験で新たに生じる責務と業務について概説し、医療機関における今後の課題について紹介する。

■キーワード：医師主導治験，GCP，薬事法，CRC

1 はじめに

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条に定義される用語）を行う場合のみ、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP：good clinical practice）」（平成9年厚生省令第28号）の遵守のもとで、未承認の医薬品や医療機器の医療機関への提供が認められていた。一方、旧厚生省は平成11年に「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第4号医薬審第104号：いわゆる2課長通知）の中で、「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」は、その結果を承認申請の際に提出する資料とできるという姿勢を示しながらも、医師が臨床試験の計画の時点から未

承認の医薬品や医療機器の承認申請を目指し、厚生労働大臣への治験計画届等を提出して自ら治験を実施することは認められなかった。

しかし、平成15年7月30日に「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（平成14年法律第96号：いわゆる「改正薬事法」）」が施行となり、「医師主導型治験」の実施が可能となった。つまり、医師自ら（以下、自ら治験を実施する者）による厚生労働大臣への治験計画届等の提出が認められ、「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（平成15年6月12日 厚生労働省令第106号）（以下、改正GCP）を遵守すれば、未承認の医薬品または医療機器の提供を受けて（あるいは購入して）、国内未承認薬もしくは新たな効能・効果の追加を目的とした臨床試験が可能となったのである。

* 国立がんセンター中央病院 ¹⁾ 臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター（うしろざわ・のぶこ）

²⁾ 臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター（かさい・ひろい）

³⁾ 乳腺・腫瘍内科 医師（あんどう・まさし）

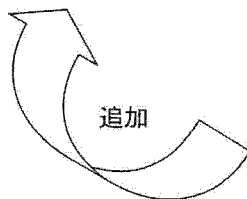
⁴⁾ 通院治療センター医長、臨床試験管理・推進グループ長、治験管理室長（ふじわら・やすひろ）

企業治験での責任医師の責務

- ✓ 被験者の選定
- ✓ 被験者の同意の取得
- ✓ 被験者に対する医療
- ✓ 治験実施計画書の合意及びその遵守
- ✓ 治験審査委員会への文書提出
- ✓ 医療機関の長の指示、決定の遵守
- ✓ 適正な治験薬の使用
- ✓ 治験実施計画書からの逸脱等の報告
- ✓ 症例報告書等の記録及び報告
- ✓ 治験中の治験の現況の概要報告(年1回以上)
- ✓ 重篤な有害事象の報告
- ✓ 治験の中止又は中断の通知
- ✓ 治験の終了の報告
- ✓ 記録の保存

治験依頼者にかかる責務

- ✓ 治験の品質保証及び品質管理
- ✓ 治験実施のための適切な体制整備
- ✓ 治験責任医師及び医療機関の選定
- ✓ 治験実施計画書の作成
- ✓ 治験薬概要書の作成
- ✓ 治験計画届の提出
- ✓ 治験の依頼に当たって医療機関への文書の提出
- ✓ 治験審査委員会による審査結果の確認
- ✓ 治験薬の製造、包装、表示及びコード化
- ✓ 治験薬の交付及び適切な取扱いのための手順書の制定
- ✓ データの管理
- ✓ 多施設共同治験における施設間の調整
- ✓ 被験者に対する補償
- ✓ 安全性情報の管理
- ✓ 副作用報告の取扱い
- ✓ 開発の中止、治験の中止又は中断並びに製造(輸入)承認の医療機関への通知
- ✓ 原資料の閲覧
- ✓ 総括報告書作成
- ✓ モニタリングの方法、手順の作成
- ✓ 適切なモニターの選定
- ✓ モニタリング報告書の作成
- ✓ 監査の方法、手順の作成
- ✓ 監査報告書の作成
- ✓ 監査証明書作成
- ✓ 記録の保存



(医薬品の臨床試験の実施の基準〔中央薬事審議会答申〕
平成9年3月13日付より抜粋、一部改変)

図1 自ら治験を実施する者の責務

自ら治験を実施する者の責務には、企業治験における責任医師の責務に加えて、治験依頼者の責務も加わる。

医師主導型治験が制度化され、それまで、承認後の市場の小ささなどにより医薬品・医療機器メーカーが開発に興味を示さなかった、がん領域などの罹患数の少ない領域にも、医学的には必要性の高い治療の導入を医師自らが推進していくことが可能となった。しかし、一方では、自ら治験を実施する者は薬事法上の責務を負うことになった。(図1)。

国立がんセンター中央病院の医師が自ら治験を実施する者として実施している医師主導型治験は、平成16年11月2日に治験計画届を提出した「再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいは

PDGFR^{阻害}陽性肉腫に対するイマチニブの第II相試験」(以下、医師主導型治験イマチニブ)を始めとして、現在実施中の治験2本、準備段階の治験4本である。筆者らは、これら6本の医師主導型治験に、治験調整医師として、また治験調整事務局や自ら治験を実施する者をサポートする臨床研究コーディネーター(CRC)として携わっている。そこで、本稿では、筆者らが行っている医師主導型治験に関連する業務を紹介するとともに、医薬品あるいは医療機器メーカーから依頼を受けて実施する治験(以下、企業治験)と比べて新たに生じる医師の責務、それに伴う業務のいくつかについて

表1 医師主導型治験に関連する法令・通知(抜粋)

(平成18年12月末現在)

- 1) 薬事法
(昭和35年法律第145号)
- 2) 薬事法施行規則
(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
(平成17年12月28日付 厚生労働省令第178号)
医師主導型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
(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
(平成18年4月1日薬食発第0401001号)
いわゆる「改正GCP」と呼ばれているもの「医師主導型治験」に関するGCPの規定, 治験審査委員会の質及び機能の向上が記述されている。
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(平成18年9月21日付 薬食審査発第0921001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。
- 5) 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
(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
- 6) 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
(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
- 7) 「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
(平成15年6月12日付医薬審査発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記6)の医薬発第0515017号の解説
- 8) 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
(平成15年6月12日付医薬審査発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
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
「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
(平成17年10月25日薬食審査発第1025001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 9) 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
(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」
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。
- 10) 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
(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)
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
(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)
「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
(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)
「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
(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)

新薬展望 2007 第1部 治験を取り巻く環境変化

表1 医師主導型治験に関連する法令・通知(抜粋) (つづき)

治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について

(平成18年4月26日付 薬食審査発第0426001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

11) 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

(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)

12) 「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掲示事項等」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

(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)

13) 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

(平成17年10月25日付 付事務連絡)

14) 医薬品GCP実地調査の実施要領について

(平成18年1月31日付 薬食審査発第0131006号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

15) 新医薬品の承認申請資料に係るGCP実地調査の実施手続きについて

(平成18年2月15日付 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部長 事務連絡)

16) 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

(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)

て紹介してみたい。

2 医師主導治験における自ら治験を実施する者の責務

医師主導型治験では改正GCPの中で、自ら治験を実施する者に、企業治験における治験依頼者(医薬品・医療機器メーカー)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1に一部抜粋したような、医師主導型治験に係る法律(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。以下に医師主導型治験において新たに加わる責務の概略を紹介する。

1. 治験薬の確保(改正GCP第26条の2)

医師主導型治験の法制上の整備はされたが、実際にひとつの治験を実施するためには当然のことながら対象となる治験薬(または医療機器)の確保が必須である。しかし、製造工場を持たない医師には製造管理及び品質管理規則(GMP)を遵守した治験薬の製造は不可能である。実際には、医薬品メーカーから提供(もしくは購入)をうけることが必要となる。医師主導型治験イマチニブでは、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し、海外本社のProtocol Review Committeeによるプロトコルコンセプトの審査をパスし、ようやく治験薬の提供を受けることができた。また、他の治験では、すでに当該医薬品の国内承認から長い年月が経過しており当該治験薬を保有する医薬品メーカー内でも企業治験は実施していないため、治験薬製造ラインが確保できず、改正GCP第26条の2の要求を満たす治験薬の提供(いわゆる白箱提供)を受けることができなかった。対応策として、市販薬の容器および被包を変更をして提供を受ける方法を検討中である。

2. 治験の準備段階(改正GCP第2章第2節)**1) 標準業務手順書(SOP)作成**

準備段階で、最も大変な作業は、改正GCP第15条の2に規定される各種のSOPの作成である。医師主導型治験イマチニブ開始前に作成したSOP一覧を表2に示す。このSOPの作成は病院の体制に関するSOPから当該治験特有のSOPまで多岐にわたる。筆者の着任前であるが、当院においても医師主導型治験イマチニブ開始前に、当時の病院長である野村和弘院長の指示により「医師主導型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、

表2 医師主導治験イマチニブの研究申込前に作成した業務手順書一覧

医療機関における業務手順書(1~6)は、当院最初の医師主導治験実施前に作成し、その後の医師主導治験では共通の手順書として使用している。個々の治験のために作成する業務手順書は、治験実施計画書に合わせて作成する(7~22)。

研究申込前に作成した業務手順書一覧	
【医療機関における業務手順書等】	
①	国立がんセンター医師主導治験取扱規程
②	国立がんセンター医師主導治験標準業務手順書
③	医師主導治験における監査の受入に関する標準業務手順書
④	医師主導治験におけるモニタリングの受入に関する標準業務手順書
⑤	医師主導治験における国立がんセンター治験審査委員会標準業務手順書
⑥	国立がんセンター医師主導治験審査予備調査会規定
【医師主導治験イマチニブのために作成した業務手順書】	
⑦	治験実施計画書および症例報告書の作成に関する標準業務手順書
⑧	治験薬概要書の作成に関する標準業務手順書
⑨	安全性情報に関する標準業務手順書
⑩	被験者の補償に関する標準業務手順書
⑪	治験薬の取り扱い標準業務手順書
⑫	モニタリングに係る標準業務手順書
⑬	監査に関わる標準業務手順書
⑭	自ら治験を実施する者に係る標準業務手順書
⑮	治験調整医師に係る標準業務手順書
⑯	効果安全性評価委員会に係る標準業務手順書
⑰	効果判定委員会に係る標準業務手順書
⑱	病理中央診断実施手順書
⑲	登録業務に関する標準業務手順書
㉑	データ取扱いに関する標準業務手順書
㉒	記録の保管に関する標準業務手順書
㉓	総括報告書の作成に関する標準業務手順書

薬剤部も含めたメンバーにより医師主導型治験実施をめぐ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行ったと聞いている。次に続く医師主導型治験からは、これらのSOPを雛型とするそれぞれの治験特有の手順書作成に作業は絞られ負担は軽減した。とはいえ、自ら治験を実施しようとする者は、医師主導型治験の実施は初めてのケースが多く、これらのSOPを臨床現場で働く医師自らが作成することは大変な作業である。

2) 医療機関の長への研究申込

医師主導型治験の特徴のひとつに、薬事法第80条の2の2に規定されている厚生労働大臣への治験計画の届出に先だて、自ら治験を実施する者が³⁾、あらかじめ改正GCP第15条の7に規定

された文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない点がある。当院で、医療機関の長への研究申込の際に提出した資料の一覧を表3に示す。企業治験では、治験審査委員会とのやり取りにおいて、審議資料の作成から申請までを企業の臨床開発担当者に大きく依存してしまうのが常であるが、医師主導型治験では、医師やCRC、治験事務局等の医療機関で医師主導型治験実施に携わる者たち自身がすべてその業務を担うことになる。文書の作成が最も大変な作業であることは当然であるが、表3で示した文書を体裁を整えて一塊の資料を作成するにも、相当な作業が発生する。実際、当院では、研究申込時には、数名のCRCと事務担当者が1日かかり

表3 研究申込時提出資料

研究申込時提出資料	
(1) 研究委託申込書 (様式3) ……………	1部
(2) 治験審査用資料 (ファイリングされたもの) ……………	10部 (予備調査用) 16部 (審査委員会用)
【ファイル内容】	
① 治験実施計画書	
② 症例報告書の見本	
③ 治験薬概要書	
④ 被験者への支払い (支払いがある場合) に関する資料	
⑤ 被験者の健康被害に対する補償に関する資料	
⑥ 医師主導治験経費見積書	
⑦ 治験責任医師及び治験協力者リスト	
⑧ 治験責任医師及び治験分担医師の履歴書	
⑨ 同意文書及びその他の説明文書の案 (補償の概要・手順)	
⑩ 被験者の募集手順 (広告等) に関する資料 (ある場合)	
⑪ モニタリングに関する手順書	
⑫ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書	
⑬ 治験薬の管理に関する事項を記載した文書	
⑭ 治験実施に関する業務手順書	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 安全性情報に関する標準業務手順書 自ら治験を実施する者に係る標準業務手順書 治験調整医師に係る標準業務手順書 等 </div>	
⑮ 被験者の安全に係る報告 (必要時)	
⑯ 治験の現況の概要に関する資料 (必要時継続時等)	
⑰ 治験審査委員会が必要と認める資料 (必要時)	

で、資料のコピー、インデックスの作成、ファイリング等の作業を行い、厚さ5cm強の申請資料26冊を作成した。治験責任医師(自ら治験を実施する者)のみならず、治験事務局等の担当者やCRCらの協力と、皆が自ら治験を実施するという意識を持っていないと、これらの業務を完遂することは不可能である。

3) 治験薬概要書の作成

前述した治験薬の確保とも関連するが、治験薬概要書の作成も大きな課題である。平成15年6月12日 医薬発第0612001号(表1)Ⅱ. 2. (4)においては、「治験薬提供者は必要に応じ、必要な資料又は情報を提供すること。」と記述されているため、既存の医薬品を用いる治験の場合には、製薬企業からの治験薬概要書の提供をお願いするのが得策であろう。ただし、前述したとおり当該治験薬に対して治験薬提供者内で企業治験を

実施していない場合、治験薬概要書の提供を得られないこともある。その場合、被験薬の物理的、化学的及び製剤学的性質、製剤組成、薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝に関連する非臨床試験の成績を、それぞれ、様々なソースから情報として提供を受け、自らそれらをまとめて治験薬概要書を作成することも必要となる可能性がある。

3. 治験の計画の届出 (薬事法第80条の2第2項, 薬事法施行規則第269条)

各医療機関の長から治験の実施の承認が得られたら、当該治験に参加する自ら治験を実施する者それぞれから厚生労働大臣宛に治験の計画の届出(治験計画届書の提出)を行う。さらに治験計画変更届書、治験中止届書、治験終了届書、開発中止届書の提出も医師主導型治験においては自ら治験を実施する者が担当する。このような業務を各医療機関内で誰がどう担当していくのか、事前に入

念な打ち合わせが必要となる。

4. 治験の実施(改正 GCP 第3章第2節及び第4章)

治験の実施中に業務上の負担として最も大きなものは、モニタリング(改正 GCP 第26条の7, 第26条の8, 第37条), 監査(改正 GCP 第26条の9, 第37条), 副作用情報の取扱い(薬事法第80条の2第6項, 薬事法施行規則第273条, 改正 GCP 第26条の6, 平成15年5月15日医薬発第0515017号(表1)記Ⅲ(2)ウ)であろう。

1) モニタリング, 監査の実施

モニタリングや監査の要員は改正 GCP 26条の7および9に実施医療機関において, 当該治験の実施(およびモニタリング)に従事してはならない, と定められており, 実施医療機関内からどうやって確保するかは事前によく検討しておく必要がある。とくに監査(臨床試験の品質保証)は, 被験者保護の観点から見ても, 医師主導型治験のみならずあらゆる臨床研究において, その重要性が今後も増すと考えられ, 医療機関内の体制をしっかりと整えておく必要があると思われる。また, 人員の継続的な教育も将来的な課題となると思われる。

2) 副作用情報の取扱い

薬事法第80条の2第6項にある「当該治験の対象とされる薬物について, 当該治験の副作用によるものと疑われる疾病, 障害又は死亡の発生, 当該薬物の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験と対象とされる薬物の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令(薬事法施行規則第273条)で定めるものを知ったときは, その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない」への対応も問題である。具体的には, 表1の10), 11)の通知で規定された要領と解釈にしたがって, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(以下, 機構)への書類(治験薬副作用・感染症症例報告書等)の提出を行うことになる。これらの手順は, これまで医師, 医療機関が行ってきた副作用の自発報告と

は異質の業務であるため, 医療機関にかかる負担は大きい。平成17年10月25日付けの薬食審査発第1025017号により, 国内既承認の医薬品を被験薬とする治験であって, 用法・用量又は効能・効果の承認事項一部変更のための医師主導型治験では, 海外で発生した症例については, 機構に対する報告の対象から除外された。しかし, 国内未承認薬の新規承認を目的とする治験では, 引き続き海外で発生した症例の機構への報告義務があり, その作業量は膨大である。

以上述べてきた本来の医療機関業務ではない業務を外部機関(たとえば開発業務受託機関[CRO])に委託する場合には(改正 GCP 第39条の2), その莫大な経費の捻出にも頭を悩ますこととなる。その上, CROへ業務委託をする場合も, 治験データの品質と完全性に関する最終責任は常に自ら治験を実施する者にあることを忘れてはならない。つまり, 当該治験全体の品質に関する責任を, 企業治験では依頼者である医薬品メーカーが負うが, 医師主導型治験においては自ら治験を実施する者が負うことになる。

5. 治験終了後

治験の終了もしくは中止時に作成すべき総括報告書(改正 GCP 第26条の11)についても, 平成8年5月1日 薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知「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」(ICH-E3 ガイドライン¹⁾の日本版:<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>)に従った作成を求められるので, 医師の負担は大きいと思われる。

6. 記録の保存

さらに治験に関する記録の保存についても, 自ら治験を実施する者は, 当該被験薬に係る製造販売承認日から5年(再審査を受けなければならない医薬品でかつ再審査終了までの期間が5年を超えるものについては実際に審査が終了する日)(改正 GCP 第26条の12)まで, と企業治験以上の保管文書を長期にわたり保管する義務が生じる。その期間と保管場所の確保についても, 医療機関内での入念な打ち合わせが必要となる。

3 おわりに

医師主導治験の実施においては、企業治験における依頼者の責務の部分も含めて治験を一から実施していくために、自ら治験を実施する者となる医師の努力のみならず、医療機関の体制整備（教育、設備）および各医療機関の体制に精通した協力者のサポート（人員）も不可欠である。



- 1) 星 北斗, 小林史明, 内田毅彦: 治験ネットワークの構築と医師主導型治験. 月刊薬事 **46**: 907-910, 2004.
- 2) NIH: 臨床研究の基本と実際. John I. Gallin 編 井村裕夫 監修 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺 亨 監訳. 丸善株式会社, 東京 (2004)

- 3) 藤原康弘: Translational Research を成功させるためにー臨床試験の体制整備ー. 臨床薬理 **35**: 129-133, 2004.
- 4) 藤原康弘: 医師主導型治験 別冊 医学のあゆみ. 乳腺疾患 state of arts. 医歯薬出版, 東京 (2004) p520-523.
- 5) 藤原康弘: 医師主導型治験の今後の発展と問題点. 小児科外科 **36**: 855-860, 2004.
- 6) 小林史明, 冠 和宏: 医師主導型治験による適応症拡大. 薬局 **56** (9): 2563-2567, 2005.
- 7) 安藤正志, 藤原康弘: 医師主導型治験の現状 メジール酸イマチニブの再発あるいは治療抵抗性の c-kit, あるいは PDGFR 陽性肉腫に対する治療. 薬局 **56** (9): 2569-2575, 2005.
- 8) 藤原康弘, 安藤正志: 医師主導型治験の現状と問題点. 血液・腫瘍科 **51** (1): 113-120, 2005.

米国 NCI 臨床試験の有害事象報告について

山本精一郎

国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部
JCOG データセンター統計部門チーフ

はじめに

筆者は 2003 年 7 月から 2004 年 12 月まで、米国 National Cancer Institute (NCI) の Division of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD) に在籍していた。DCTD は NCI の治療に関する extramural research を行う部門であり、自分たちは研究を行わない。NCI/DCTD はスポンサーとして国内外の研究施設や多施設共同臨床研究グループ (Cooperative group) が実施するすべての臨床試験のプロトコルレビュー、研究進捗確認、有害事象 (Adverse Event [AE]) 報告や有効性に関する情報の管理を行い、がん治療開発臨床研究の方向性をリードする。

その中で中心的な役割をする Clinical Trial Evaluation Program (CTEP) や Biometric Research Branch での経験から、NCI 試験において、研究者からの有害事象報告がどのように行われているかについて紹介したいと思う。

NCI/CTEP における Monitoring と Reporting

NCI/CTEP の CTMB (Clinical Trial Monitoring Branch) では、NCI/DCTD がスポンサーであるすべての試験 (以降 CTEP 試験と呼ぶ) の有害事象報告の管理と監査 (audit) を行っている。そこで以下の事項を中心にどのようなことが行われてい

るか順に紹介する。

1. CTEP 試験における有害事象報告 (expedited, routine reporting, AdEER) について
2. CTEP 試験に対する audit について
3. 以上の点における Food and Drug Administration (FDA) の規制との関係
4. 移植の試験など、AE が非常に多い場合に重要でない報告を減らせる可能性はあるか

まず前提として、CTEP 試験の多くは IND (Investigational New Drug) trial である。つまり、その後の「New Drug Application (NDA: 新薬承認申請) のために必要な要件 = FDA の要求する要件」を満たしている必要がある。その意味で製薬会社のものと同じ質、少なくとも FDA の要求水準以上を満たしていると考えられる。

CTEP 試験の有害事象報告と audit の方法は、AE の Grade、AE は un/expected (予期されない/される) のどちらか、研究の相、薬剤が IND かどうかによって異なっている。簡単に言うと、IND を用いた CTEP Phase I trial は CTMS (Clinical Trial Monitoring Service) によって、それ以外は CDUS (Clinical Data Update System) によってモニタリングされる。AE 報告のサマリーは NCI guidelines: Expected adverse event reporting requirements for NCI investigational agents を参照されたい。

Monitoring/Reporting は外部委託機関が行っている

CTMS とは、CTEP の外部委託機関（現在は Theradex 社）が行うモニタリングのことである。CTEP はこの委託機関と 4 つの契約を結んでいる。1 つ目の契約（契約 1）は、CTEP の IND Phase I trial のモニタリングを行うことである。具体的には以下の通りである。

- ・各施設研究者より、2 週間ごとに AE に関する CRF (Case Report Form) が送られてくる
- ・委託機関はそれに対して不明点や missing に対する query/cleaning を行い、月に 1 回 CTEP に対し、レポートを送る
- ・CTEP の drug monitor はそれを検討する

これらを通常報告 (routine reporting) と呼ぶ。要は、on-site でなく in-house monitoring である。

2 つ目の契約（契約 2）は、各施設に対し、年に 3 回 audit を行うことである。1 回は委託機関のスタッフである PharmD/MD によるもので、あとの 2 回は同スタッフである PharmD/CRA によるものである。

各 audit において行うことは、sampled subjects の全報告の SDV (Source Document Verification) である。Unexpected のみとか、Grade 3-4 のみとかではなく、全て行う。もちろん毒性だけでなく、response や eligibility のチェック、IRB 書式関係の確認なども行う。ここで特筆すべきは、CTEP の IND Phase I trial の CRF の書式は委託機関がすべて作成している（というか、委託機関が作成したものを使っている）ことである。もちろん研究ごとに適格規準などの adaptation は行うものの、他の項目については基本的に同じで、研究によっては関係ない項目も含まれた CRF を用いている。これによって、2 週間ごとの報告の管理や画一した audit が可能となるとともに、施設研究者の手間を省き、かつ CTEP の IND Phase I trial の質を担保していると言える。また、この CRF の

electronic version として ACES というソフトがあり、施設研究者はこれに直接入力し、それを送ることもできる。また、施設で独自の clinical trial database を持っているところは、そこから ACES へのデータ変換を行うことによって、electronic submission をしているそうである。さらに施設独自の clinical trial database の中には、診療データベースの Lab データを自動抽出できるものもあるそうだ。

3 つ目の契約（契約 3）は、Phase II や Phase III を実施する米国の Cooperative group が自ら行う audit に同行することである。全体の 10% にあたる audit に参加し、問題があったときに行う re-audit にも参加する。

4 つ目の契約（契約 4）は、Non-Cooperative group の audit を行うことである。Cooperative group や契約 4 の audit の内容は契約 2 の audit (sampled subjects、全ての項目の SDV など) と同じだが、試験でなく施設を対象とし、3 年に 1 回行う点が異なっている。

CTEP の IND Phase I trial 以外の in-house monitoring を行う CDUS は、CTEP 試験と DCP (Division of Cancer Prevention) が行う臨床試験の primary data source のことである。つまり、CTEP 試験と DCP でサポートする全ての臨床試験の基本データがここに集められている。試験の相や治療試験かどうか、IND を使うかどうか、研究実施主体 (Cooperative group かどうか)、スポンサー (DCTD か、DCP か) によって、簡易 (abbreviated CDUS) か完全 (complete CDUS) かの違いがある。

CTMS trial は CTMS から CDUS ヘデータが送られるので、CDUS を行う必要はないが、他の試験はこのシステムを通して、通常の定期的な有害事象報告が行われている。CTMS と CDUS が NCI trial に対して NCI が管理する基本的な定期的な reporting/monitoring システムである。

有害事象の急送報告

次に CTEP 試験の急送報告システムである AdEERS (Adverse Event Expedited Reporting System) について説明する。これは CTEP IND trial の AE 急送報告の electronic submission system である。急送報告の対象となるのは unexpected で attribution が possible 以上の Grade 2-3 とすべての Grade 4-5 で、いつまでに報告すべきかというのが Phase I と Phase II-III で異なっている。登録時から AE があつた人はそれ以上悪くなるかいったん回復してさらに悪くなった場合以外、報告しなくてよいこと (厳密には should NOT report) になっており、commercial agent (市販薬) についても別扱いになっている。Commercial agent と IND の combination の場合は IND 扱いであるが、commercial agent の場合には (それのみのアームなど)、FDA に MedWatch を通して報告し、そのコピーを NCI に送ることになっており、AdEERS は使わないようである。ちなみに、Cooperative group の班会議に行くと、NCI から人が出向いて AdEERS の使い方の講習会を行っている。

IND の場合、すべて FDA の規制に則っている。企業の治験は、全ての audit が施設でなく試験が対象となることと、in-house でなく、site-visit monitoring をしていることが大きく異なる点で、monitoring や audit でチェックすることは原則同じである。企業の場合、site-visit monitoring の際に全項目について SDV を行うのが原則であるので quality は当然高くなると思われるが、NCI が IND でも in-house monitoring しか行っていないということは FDA がそれでよいとしていると解釈できる。IND のうち、unexpected や重篤なものについては AdEERS を通して情報を得たあと、FDA に報告する。それとは別に IND の義務として、情報をまとめて annual report を FDA に提出する。Commercial agent の AE については前述の

通り (施設研究者から MedWatch 直接でなく、CTEP を介しているのかどうかは不明)。NCI/CTEP の CTMB の担当官に FDA の audit との違いについて聞いたところ、彼らはいろいろな audit を行っているし、施設研究者との電話の記録が残っているか、あるいはインキュベーターの温度管理表が残っているかとか “off the wall” な感じだ、との印象を持っていた。直接 FDA の担当官に聞かないと詳しいことはわからないが、NCI のこれまでの方法で特に問題ないようである。

重篤でない有害事象報告を減らす工夫

ここまでの一般論に加えて、造血幹細胞移植の臨床試験など毒性が頻発し、そのうちの重篤でないものに対して作業を減らせる可能性があるかについての NCI の考え方も紹介したい。

まず、ガイドラインであるが、NCI CTC ver. 2 では BMT trial について別の毒性規準があつたが、CTCAE ver. 3 では削除された。理由は FAQ に記載されている (JCOG/JSCO の日本語訳には少ししかないが、改訂 FAQ でより詳しく記載されている)。

具体例を示してみよう。現在計画中の移植の CTEP 試験では、IND agent として vaccine、commercial agent としてフルダラズンを用いるものがある。その場合、commercial agent には関係あるが IND agent には関係のない AE の報告は行わなくてもよいかと FDA と交渉したが、FDA はどの AE がどの治療に attribute するかを決めるのは難しいので unwilling と言われたそう。しかし FDA は、protocol specific に報告が不必要な AE を事前に決めればよい、とは言っている。ただ、たくさん試験を行う NCI としては “protocol-specific” だと管理しきれないことから、protocol-specific に記載することは行っていないようである。そこで妥協案として、IND が commercial agent による expected event を悪化させた場合 (頻度や重

症度が増した場合)のみ急送報告することを次回の改訂 AE guideline に含めようとしたらしいが、FDA との合意が得られず、2005 年 1 月 release の改訂版からは削除された。Protocol への事前記述に関しては後述する。

Protocol への予期される有害事象の記述

予期される AE に添付文書や治験薬概要書以外のものでも論文報告があったものなどを含める、という考え方について解説したい。いったん FDA に承認され、妥当な研究や論文があれば、off label でも保険会社が reimburse するという彼らの EBM 土壌において、「添付文書」にあるものだけが予想できるもの、という考え方はそぐわない。もっとも、添付文書が right time に right way に update されているなら話は別である。CTEP 試験では、このような迅速な update が実現されている。

実際の protocol の記載例で確認すると、protocol に事前に書くことによって作業を減らしているのは程度の軽い expedited reporting であり、routine reporting ではないことがわかる。Routine reporting についての(一括)軽減は FDA が No とやっているようである。Expedited reporting については、expected であれば報告しなくてよいわけであり、expected list に expected なものを手間をいとわずたくさん載せればよいわけである。どのような場合 expected と扱うのかであるが、端的に言うとな CI が知りうる限りの情報を使って日々 update しているリストに載っているものが expected ということになる。CTEP では CTMS や AdEERS によって過去の試験も on-going trial の AE も全て管理している。そこで IND に対して新しく挙がってきた(あるいは新しい頻度) AE を CTEP のスタッフが review し、attribution を評価し、必要な場合はただちにそれを CAEPR (Comprehensive Adverse Events and Potential Risks

List) に追加する(これは私が在籍当時に移行中であったリストで、これまでは ASAEL という名称であった)。もちろん論文情報も同様である。protocol を作る際には、expected としてこのリストに載っているものをコピーして転載することになる。研究途中でもリストが update されれば protocol 上の記述を update する。この update の前後で当然 expedited reporting すべきかどうかが変わってくる。試験実施者側が勝手に expected かどうかを update していくことを FDA は認めているのかについては、“More on the other side”であり、もっと早く update すべきとのことであった。Make sense である。

Expected と報告する元々の意義は、予期される AE を事前に予想して、実際に起こったときにしかるべき対処が取れるようにしておくためのもののはずである(報告するものを減らすためではない)。この意味で、すでに情報があるのに、治験薬概要書や添付文書に載っているもののみが予想される AE という考え方があるとすれば、それこそ本末転倒と言えるのではないだろうか。

治験の省力化とは

我が国ではどうであろうか。治験ではスポンサーによる site visit monitoring が行われており、医師主導治験でも site visit monitoring を実施している。Site visit monitoring が必要な場合もあると思うが、over quality でお金がかかりすぎるといった批判も常にある。On-site と in-house monitoring を併用したり、NCI のように治験全体、あるいは医師主導治験全体に対し、外部委託のようなシステムを導入しての省力化は不可能であろうか。

厚生労働省・文部科学省が平成 15 年に公表し、17 年 4 月 1 日から施行されている「臨床研究の倫理指針」には治験以外の臨床試験に対しても、「研究責任者は、臨床研究機関の長に対し、重篤な有害事象その他の臨床研究の適正性及び信頼

性を確保するための調査に必要な情報を報告しなければならない」「研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、臨床研究に起因する重篤な有害事象を報告しなければならない」とあり、研究機関の長はこれら AE 報告が提出された場合には、「臨床研究の実施又は継続の適否その他の臨床研究に関し必要な事項について、速やかに倫理審査委員会の意見を聞かなければならない」となっている。また、厚生労働科学研究費補助金やがん研究助成金では、研究の過程で健康危険情報を把握した場合には厚生労働省に報告することになっている。個々の研究者の力量に頼る形でこのような情報を集めるだけでは、個々の研究者にとって過大な負担となり、報告漏れにもつながってしまう。それよりも、国としてシステムティックに管理する仕組みが必要であろう。国としてシステムティックに安全性や有効性を把握しておくことは、研究開発の流れを把握することにもつながる。

似た様な観点ではあるが、予期される AE をリストにしておくのも素晴らしい考えだと思う。もちろんこれは、AE 情報を一括管理して、必要ときに利用するということから始まったのであろう。管理はできても、それを必要ときに利用することまではなかなか難しい。多施設共同臨床研

究グループで研究を行っているような場合には、新しい研究計画を考えたり protocol 作成のためだけでなくさらに一歩進んで、予期される AE をリスト化し、開示するなりして、皆で共有するようにはどうであろうか。そうすれば protocol に載せる情報の管理もその update も効率化できる。将来、効果安全性評価委員会の AE リストから予期される AE リストを更新、ということが routine になればよいと思う。

おわりに

臨床試験は、臨牀的・科学的に重要な研究をすることがもっとも大切だが、それらから正しい結果を導き出すためには、いろいろなインフラの整備が必要であることは論を待たない。これには費用も手間、人もかかる。なるべく効率よく共有できるような仕組みが必須と考えるが、他人任せで待っていても進まない。人の仕事だと思わずに研究者自らが、グループそれぞれがシステムティックな把握システムをどのように構築するかを自分の周りの問題として捉えていただきたいと思う。

この原稿を書くにあたっては、厚生労働科学研究費補助金、並びに特定非営利活動法人日本臨床研究支援ユニットの移植医療臨床研究支援事業若手研究者派遣プログラムの支援を受けた。心より感謝申し上げます。

山本精一郎 Seiichiro Yamamoto

東京大学大学院医学系研究科保健学専攻博士課程を修了後、平成 8 年より、国立がんセンターにて、厚生労働省がん研究助成金指定研究班を中心とする多施設共同臨床試験グループである JCOG (Japan Clinical Oncology Group) データセンターの統計チーフとして、がん臨床試験のデザインや解析に従事。データの取り扱い方により無再発生存期間の推定にバイアスを与えることを明らかにした研究 (Jpn J Clin Oncol 2002) 等の成果は JCOG 臨床試験の方法論的整備、質的向上に貢献した。また、厚生労働省多目的コホート研究として、みそ汁やそれに含まれるイソフラボン摂取が女性の乳がんリスクの減少と関係があることを明らかにした研究 (J Natl Cancer Inst 2003) 等を行ってきた。

平成 15~16 年に米国 National Cancer Institute に客員研究員となり、米国でのがん臨床研究、疫学研究、予防研究の NCI の funding agency としての機能についての研究も行った (New Engl J Med 2005)。

臨床試験の方法論的研究並びに他分野研究者との共同研究、基盤整備に関する研究によって、がんの予防、診断、治療の各分野で、今後も独自の貢献を目指している。

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

¹国立がんセンターがん予防・検診研究センター、²国立がんセンター中央病院、
³京都府立医科大学分子標的癌予防医学、⁴東京大学医学系研究科・NPO日本臨床研究支援ユニット

山本精一郎¹、福田 治彦¹、濱口 哲弥²、奥坂 拓志²、
牧本 敦²、石川 秀樹³、大橋 靖雄⁴

1. 研究の背景と目的

がんの治療開発は、主に製薬企業による治験によって行われるが、化学療法以外の治療法（手術や放射線など）やこれらの組み合わせ治療の開発は製薬会社に頼るだけでは達成されず、研究者主導の臨床試験を実施することが必要である。臨床試験は実施施設とインフラの点から、安全性の綿密なモニタリングが必要なために単（少数）施設で行う第Ⅰ相～第Ⅱ相試験などの早期開発、より実臨床に近い状況で行うことが必要のために多施設共同研究グループ（Cooperative Group）などで実施する第Ⅱ相～第Ⅲ相試験などの後期開発に分けられる。また、法規制という面からは、治験とそうでないものに分けられる。しかし、それが人間を対象とした実験である以上、どのような臨床試験であっても、科学性と倫理性を担保するためには、研究者グループ、データセンター、独立監視機構といった機能が必須となる。研究者主導の臨床試験では、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）や西日本胸部腫瘍臨床研究機構（WJTOG）など独自に恒常的なデータセンター機能や独立監視機構を有しているところもあるが、試験単位、あるいは施設単位でそのような機能を実現することは難しい。その場合、一つの可能性として、商業的あるいは非営利のCRO（Contract Research Organization, 開発業務受託機関）にデータセンター機能や独立監視機構を委託することが考えられる。本稿では、

自ら研究者主導臨床試験を実施する場合に、CROにそのような委託をした経験のある研究者、あるいは委託先であるCROの方、あるいは自分たちで苦勞しながら臨床試験をやっている研究者と研究者主導臨床試験データマネジメントのアウトソーシングの経験と今後の可能性について議論したい。

以下の議論では、主に①行っている（委受託している）研究の種類と内容、②スタッフおよび役割分担（データマネジメントやデザイン、解析を誰がやっているか、委託しているか）、③抱えている問題、などに焦点を当てる。

2. 研究者グループのみで臨床試験を行う際の 問題点

① 行っている研究の種類と内容

本稿著者の一人である濱口が属する国立がんセンター中央病院消化器内科では、製薬会社の治験やJCOG臨床試験のほかに、自分たちで自主臨床試験を行っている。研究の種類としては、各癌種（食道癌、胃癌、大腸癌）のPhase I/II、Phase IIと、研究所との共同研究として行っている抗癌剤感受性におけるバイオマーカーに関する探索的研究（マイクロアレイ）3種（食道癌・胃癌・大腸癌）などこれまで10以上の自主研究を行ってきた。

② 内部スタッフと委託、臨床試験における役割分担

スタッフとして医長2名と医師3名がおり、1日25-50人の外来患者を担当している。チーフレジデント・レジデントは2-5名おり、スタッフとともにチームで入院患者10-15名を担当している。また、研究補助員が5名おり、3名が自主研究とJCOG研究のデータマネジメント・登録およびグループ秘書兼務、残り2名がJCOG研究のCRF (Case Report Form) 記入を行っている。その他には、実験補助員4名でトランスレーショナル・リサーチの検体処理などを担当している。治験に関しては病院の治験管理室のCRCが治験ごとに2-3名サポートしてくれている。外部への委託は行っていない。

研究計画・実施の流れとしては、スタッフやチーフレジデントがコンセプトを出し、グループカンファレンスで討議した後に、主にチーフレジデントが中心になってプロトコルを作成してスタッフが指導するという体制である。病棟業務がスタッフとチーフまたはレジデントとの2人1組のチーム制であるため、そのペアでプロトコル作成からデータのまとめまでを一緒にやることが多い。プロトコル作成はPhase IIに関しては自分たちが中心となって行ったJCOG研究など過去のプロトコルを元に作っている。研究事務局は、チーフもしくはレジデントと研究補助員がやっており、登録とCRF管理(データベースへの入力まで)は研究補助員、CRF記入およびデータ解析は担当のチーフもしくはレジデントがやっている。学会発表にあわせてデータをまとめることが多いといえる。

③ 抱えている問題点など

多忙な臨床をしながらの研究であり、治験やJCOG試験のようにCRCやデータマネージャーがいるわけではないので、さまざまな点でチェック機構が働いていない。

他の治験やJCOG試験などが複数同時進行

していて混乱してしまうこと、とくに外来治療がメインとなった最近ではプロトコルを確認しながらオーダーするだけの余裕がないことから、採血項目が抜けていたりCTが規定通りにとられていない(C T予約を取りにくいことも災いしている)、減量規定なども守られていないこともある。また、データ入力したものの二重チェックやロジカルチェック、PR例のレビューも十分できていないのが現状である。また、固有の問題として、担当チーフレジデントが修了して他院で勤務することになった場合に論文化されずそのままになってしまう、という問題もある。

3. 研究者主導臨床試験におけるCRO委託の経験

① 行っている研究の種類と内容

本稿著者の一人である奥坂が属する国立がんセンター中央病院肝胆膵内科では、これまで多施設で行ってきた臨床試験のいくつかにおいてその業務の一部分をCROに委託した。委託した研究は「ラクトフェリン含有食品のC型慢性肝炎に対する臨床試験」、「小肝細胞がんに対する肝切除術と経皮的局所壊死療法」などがある。ここではその一部を紹介する。

② 内部スタッフと委託、臨床試験における役割分担

日本CRO協会パンフレットによると、CROの業務は様々あるものの、表1に挙げたものが主なものとなっている。このうち、「患者調査票等書式作成(デザイン)及び施設への送付」、「試験錠菓の割付及び施設への送付」、「登録事務局(登録受付、終了時受付)」、「データマネジメントに関わる業務(入力システムの作成・入力、データセット作成)」、「中間解析に係る業務(データセット作成)」などを試験ごとにそれぞれ別のCROに委託した。

研究班の中に統計家がいたため、研究計画書作成や統計解析、中間解析審査などはCROに委託せず研究班主体で行ったが、データマネジ

表 1. CRO (開発業務受託機関) の主な業務

- 1) 臨床試験・市販後調査などのプロトコール・治験(調査)薬等概要書・症例報告書(調査票)書式の作成や、作成に際しての専門的アドバイス業務
- 2) 臨床試験・市販後調査などの実施医療機関の選定や、医療機関に対する治験(調査)依頼・治験(調査)契約締結に関する業務
- 3) 実施医療機関における、臨床試験・市販後調査などのモニタリング(調査)業務、治験(調査)薬の交付・管理・回収、症例報告書(調査票)の回収とチェック業務
- 4) 実施医療機関に対する治験(調査)終了・中止に関する業務
- 5) 症例検討などのデータマネジメント業務や、症例の統計解析業務
- 6) 治験総括報告書・投稿論文・安全性定期報告(案)などの作成や、作成に際しての専門的アドバイス業務
- 7) 治験(調査)監査業務

日本CRO協会パンフレット(<http://www.jcroa.gr.jp/>)より

メント業務の主な部分は委託した。各施設とCROとの関係などの臨床試験オペレーション業務(クリニカルトライアルマネジメント)は研究代表者とその秘書による研究事務局が行った。

④ 抱えている問題点など

委託契約費に関しては、公的研究費の総額や委託費上限(研究費の50%以下)という制約の中では、CROにこれ以上の業務を委託することは不可能であった。錠菓の割付や患者さんの要求に合わせた登録業務など、研究者では対応できないようなことをしてもらえた反面、結果的にはCRFデザインなど研究者側でも同じレベルのものができた、こちらが期待したとおりのデータマネジメントが行われていなかった、各施設と研究事務局、CROとの間の関係などの臨床試験オペレーション業務などについて、予想していたよりも研究事務局の負担がずっと多かった、同じ業務を頼んでも業者によって価格設定がかなり違う、などの感想を持った。

これらの予想と現実との乖離は、委託費に制約があったこととも当然関係するが、臨床試験実施に対する研究事務局側の知識が不十分であったことにも由来する。CRO側が研究者主導臨床試験に不慣れであったこともあるかもしれな

い。いずれにしろ、CROに業務を委託する前に必要な臨床試験業務を洗い出し、CROと研究事務局で業務をどう分担するか、委託する部分については内容を詳細に詰め、自ら担当する部分についてはその対応をあらかじめ周到に準備する必要がある。また、委託業務の拡大が可能となるよう委託費上限の見直しや、公的研究に適した新たな契約形態の開拓、研究者主導臨床試験に適したCRO業務の内容を明らかにしていくことも重要な課題である。

4. 小児がん多施設共同臨床試験を支援するデータセンターの活動

① 行っている研究の種類と内容

小児がん領域の臨床研究は、長く臨床実践データの調査研究レベルを超えず、仮説検証に基づく治療開発を行うための十分な方法論と支援を行う機構が存在しなかった。平成14年度厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)において、小児分野に初めて大型補助金が交付された事をきっかけに、本稿著者の一人である牧本を中心に主に小児固形腫瘍に対する臨床試験の支援を行うための「小児がんデータセンター」が設立された。

現在受託している研究は、高リスク横紋筋肉腫、限局性ユーイング肉腫、急性リンパ性白血