



図2 臨床試験の進捗とデータセンター業務

各臨床試験について、症例登録、CRF回収、CRF目視チェックと問い合わせ、データベース入力、ロジカルチェック施行、等の一連の業務が必要であり、それらの各段階において、臨床試験の科学性を脅かすエラーが発生しうる。

設とのやり取りを通して試験の進捗管理に貢献した。なお、症例登録の進んだ「JRS-1 HR03」と「TCCSG-L0416」に関しては、定期モニタリングを施行して「モニタリングレポート」を発行し、研究会議にてグループに還元した。

モニタリングの実際は、ある時点で提出されているCRFの記載に基づく問い合わせを中心とした「中央モニタリング」である。この作業は各臨床試験において6か月に1回、定期的に行う事としている。この作業により、一旦提出されたデータの信頼性が第三者的に確認されて品質管理になると共に、臨床試験参加施設側への教育効果も期待できる。提出されるべきCRFの督促に始まり、多忙な小児科医師との電話やFAXでの対応にかかる労力は多大であるが、臨床能力のあるデータマネージャーの真価が発揮され、大きな問題なく業務をこなすことが出来ている。

考察

上記4つの臨床試験の準備と実行を通し、小児がんデータセンターの人員、ハード、ソフトを運用した。多施設共同試験のため、参加各施設との間の手続きが、必ずしも円滑に進まない事も経験したが、データ管理の全ての過程（症例登録、データ蓄積、中央モニタリングによる品質管理）において、順調に試験が運営できている。今後、この臨床試験基盤を多分野へ応用する事により、研究者主導の臨床試験の質を高め、かつ、効率的に遂行する事が可能になると考えられる²⁾。

欧米のみならず、国内成人がん領域と比しても著しく遅れていた小児がん領域の臨床試験を根本から考え直し、ヘルシンキ宣言を遵守した世界標準の方法論に則って行う臨床試験の実施を可能ならしめた社会的意義は非常に大きい。小児がんという稀少疾患においては、将来の臨床実践に還元できる質の高いエビデンスを求めめるために、症例数を拡大した国際共同治療開発が望ましい方向性であると考えられるが、本研究で確立した基盤に基づけば世界的な水準のデータ管理が可能となり、国際共同臨床試験の実現への大きな第一歩であると考えている。

倫理性と科学性を確保した小児がん領域の臨床試験の実践を通して、全国参加施設の医師の臨床能力を向上し、かつ、登録患者の質の高いデータの蓄積により、将来の臨床上の意思決定に役立つような治療開発をなし得る基盤を確立した。また、実際の臨床試験運営を通して、この基盤のfeasibilityを確認したといえる。

文献

- 1) 牧本 敦. 我が国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備について. 小児科診療 2004 ; 67 : 577-582.
- 2) 牧本 敦. 臨床試験におけるデータマネージメントと品質管理・品質保証. 小児外科 2004 ; 36 : 846-853.

治験計画と運営について

牧本 敦

国立がんセンター中央病院 小児科

Planning and Steering of Clinical Trial Investigator-initiated Registration-directed Clinical Trials

Atsushi Makimoto

National Cancer Center Hospital, Division of Pediatric Oncology

要旨

医師主導治験の治験計画と運営について、著者が治験調整医師を務めている「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相臨床試験」での経験を基に概説する。治験計画においては、治験実施計画書や標準業務手順書など各種文書の作成と整備、治験運営に関しては、全体会議での治験組織と運営方針の確認、ニュースレターやメーリングリストを通しての進捗報告、安全性情報の共有、各開発業務委託機関との調整、等が重要である。これらを統括する治験調整医師および治験運営事務局の業務量は膨大であり、プロジェクトマネジメントの業務委託など、医師主導治験の計画と運営にかかる負担の軽減が必須である。

緒言

小児悪性固形腫瘍の新規発生患者は年間1200人余りと推定されるが、現在、これらの約70%が長期生存を達成できると考えられており、実際に新薬の治験の対象となる再発・難治群は、日本全国でも多く見積もって年間300~400人であると予想される。このような稀少疾患の治療開発は、製薬企業にとって経済的に不採算であることはいうまでもなく、小児固形がんの分野では、その治療に不可欠な標準治療薬剤ですら効能を持たないままに放置されてきたり。

米国においてすら依然臨床試験の段階にある薬剤の場合、小児固形がんに対する効能の拡大のためには、製薬企業に不採算である治験の実施を請願するか、改正薬事法に則った医師主導治験を自ら実施するか、の二者択一しかない。小児用薬剤の開発を促進するための政策が少しずつ動き始めているとはいえ、依然、製薬企業のインセンティブが不足する現状では企業主導の治験は望むべくもない。ここに、稀少かつ多忙な小児がん専門医が、年間300-400人しか発生しない稀少患者を対象に、明らかに実施困難な医師主導治験を推進している現状がある²⁾。

本稿では、医師主導治験の治験計画と運営について、著者が治験調整医師を務めている「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相臨床試験」での経験を基に、上記の新規薬剤の導入手段としての医師主導治験に対して、現場医師が払っている多大な努力の具体的事項について概説する。

治験計画

一口に「医師主導治験の計画」といっても、その活動は大変困難を極める。医師主導治験においては、治験調整医師および治験運営事務局の役割は非常に重要であり、研究費獲得、治験の計画、多施設の治験責任医師との交渉、各開発業務委託機関(CRO)との交渉、当局との交渉を行うと共に、臨床試験計画の策定、実施計画書、症例報告書、説明文書・同意文書、治験薬概要書等の作成を行わなければならない。これらの準備を経て各施設のIRB承認を得た後に、医薬品医療機器総合機構へ治験開始届を提出して治験を開始することになる。

当初は、治験薬提供者となる製薬企業との交渉を開始したが、これは「卵が先か、鶏が先か」という問題があり、すなわち、治験薬提供の目処があるのか、研究費獲得が先か、という話になりかねない。塩酸イリノテカンのケースでは、平成14年の厚生労働科学研究費の獲得がきっかけとなって企業との交渉が進み、治験薬提供と治験終了後の効能拡大申請についての合意に至った。その後、日本医師会治験推進研究事業への移行がスムーズに行えたために、モニタリングやデータマネージメントなどのCROへの業務委託が可能となった。

臨床試験計画の策定、科学的に妥当な試験デザインに基づいた実施計画書、承認申請に必要なデータを網羅的に収集できる症例報告書、各種倫理ガイドラインを満たす説明文書・同意文書、等の作成を行いつつ、改正新GCPが発効するのを待った。また、治験薬提供者の協力により、当該治験の治験薬概要書を作成した。これらの治験計画の内容については、当局との対面相談にて指示を仰いだり、当然、医師にとっては初体験であるため、うまく対応出来たかどうか、今でも不明である。

GCP運用マニュアルが改訂されて法的な整備が進んでも、実際の準備の過程では、その解釈が問題となることが多かった。GCPが求める必須文書の整理と保管、安全性情報の管理と伝達、等に関しては、いくつかの医師主導治験グループから情報を収集しつつ、契約CROとの打ち合わせや意見調整を経て、独自の手順を作り上げた。また、医師主導治験の黎明期においては、このような国立がんセンターを中心とした治験の先進機関における手順作りが後々の活動を牽引することとなった。

さらに、第I-II相臨床試験ではあるものの、もともと稀少な疾患を扱うため、多施設共同臨床試験の体制を取らざるを得ず、それに伴い、各医療機関の治験責任医師、分担医師、治験コーディネータとの打ち合わせ、治験実施計画書や各種手順書などの資料配付、治験準備および実施に係る相談など、多忙な日常診療の合間にこなすには、膨大すぎる仕事量であった。

医師主導治験が複数運営されている現在では、これらに対するノウハウも蓄積され、日本医師会治験推進研究事業の枠組みの中においても、プロジェクトマネジメント業務の委託が可能となっている。我々の治験が開始された当時では、この業務の重要性への認識が少なく委託を行わなかったが、上述のような状況を鑑みると、必須の委託業務であるといつて良いであろう。

治験運営

多施設共同臨床試験として行う医師主導治験においては、各医療機関において治験責任医師を中心に治験実施体制を整えた後、それぞれの医療機関の治験審査委員会（IRB）の承認を得、その後に医薬品医療機器総合機構への治験開始届提出へと進む。このIRB審査での指摘事項への対応、治験実施計画書などの内容変更によって、治験開始がさらに遅れることもある。これを防ぐため、我々の治験では、治験実施計画書などを配布する前に全体会議を行い、文書の内容や各種治験運営手順について合意形成を行った。また、この合意形成の後に、モニタリング担当CRO、データマネジメント担当CROや統計解析担当CROと協議して、治験実施計画書の内容がそれぞれの業務に反映されるように議論を詰めなければならない。

各医療機関のIRB承認が得られ、治験開始届後の医薬品医療機器総合機構からの問い合わせ対応の後、モニタリング担当CROや監査担当CROと協議の上、各医療機関における治験体制や準備状況のモニタリングや監査を行う。問題点が発見されれば、治験調整医師と各治験責任医師の間で、早期に解決が図られなければならない。

医薬品医療機器総合機構からの問い合わせへの対応が終了し、候補症例が発生したら、いよいよ登録準備である。本治験は、典型的な3例コホートデザインの第I相臨床試験部分から始まるため、3例毎に登録の制御が必要となる。このため、治験への本登録に先だって、候補症例のスポット予約を行い、症例が重なった場合には治験調整医師が調整を行う事とした。対象が難治性小児悪性固形腫瘍という希少疾患であるために、登録が重なる心配は少ないと考えていたが、実際には3例の枠に4症例の相談が重なることを経験し、適格性を重視して調整を行った。

実際の治験の進捗の中では、治験経験の豊富なモニタリング担当CROと定例会議を持って、問題点と進捗状況について話し合うことによって、運営の微調整を行っている。また、治験の進捗の中で絶えず疑義照会が生じるが、治験調整医師とそれぞれの業務の担当CROで窓口を定め、この疑義事項のとりまとめを行うこととした。

安全性情報の共有と当局への報告は、医師主導治験における最も重要な問題であった。これに関しては、他の医師主導治験でも同業務を経験しているAcademic Research Organization（ARO）に業務委託を行っている。基本的には、治験薬提供者、各医療機関、AROとの間のメールを介した通信によってリアルタイムの情報共有を確立している。

当該治験における重要な安全性情報と薬剤投与レベル移行時の評価に関しては、速やかに運営事務局から効果・安全性評価委員会へ審査依頼を行い、3名の効果・安全性評価委員が基本的には持ち回り審議によって審査を行う。このシステムも非常に有効に機能している。

このように、治験調整医師の多彩な業務は、治験準備期間から始まり、症例登録が継続している現在でも決してとぎれる事はない。小児悪性固形腫瘍をはじめとする、稀少疾患の患者さんに新たな光をもたらすべく、実地臨床医でもある治験調整医師の戦いは今日も続いている。

まとめ

平成14年から計画を進めてきた「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相臨床試験」は、平成17年11月に治験届を提出し、翌12月から症例登録が開始された。この間、本稿で述べたように、当該治験の計画と運営に係る関係者の業務量は膨大なものがあり、日常臨床を行いながら医師主導治験を計画・運営することは人間業ではないといっても過言ではない。将来の患者のために福音をもたらすべく開始した医師主導治験であるが、その推進のためには計画と運営にかかる医師の負担の軽減が必須であり、薬事法・GCPの見直しからプロジェクトマネジメントの業務委託に至るまで、様々なレベルでの議論と実務的な改善が必要である事を強調したい。

文献

- 1) 牧本 敦, 陳 基明, 永利義久. 小児科分野の抗がん剤併用療法への適応拡大 月刊薬事 2005; 47: 1150-1160.
- 2) 牧本 敦. 医師主導治験の現状 難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I・II相試験 薬局 2005; 56: 2593-2599.