

表1 臨床研究に関する倫理指針における用語の定義

用語	定義
介入	<p>【介入の定義】 予防、診断、治療、看護ケアおよびリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。 ① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの ② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為または無作為の割り付けを行って、その効果等をグループ間で比較するもの</p> <p>【介入の種類の定義】 ① 医薬品または医療機器を用いた予防、診断または治療方法に関するもの ② ①に該当するもの以外の介入</p>
侵襲性	<p>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として、投薬、医療機器の埋め込み、穿刺、外科的な治療、手術等 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</p>
試料等	<p>臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物およびこれらから抽出したDNA等の人の体の一部、並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液および排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は含まれない。なお、診療情報とは、診断および治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。</p>
匿名化	<p>個人情報から個人を識別することができる情報の全部または一部を取り除き、代わりにその人とかかわりのない符号または番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の、ほかで入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合には、組み合わせに必要な情報の全部または一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。</p>
連結可能匿名化	<p>必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号または番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。</p>
連結不可能匿名化	<p>個人を識別できないように、その人と新たに付された符号または番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。</p>
最小限の危険	<p>日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のもの。 ※アンケートやインタビューによる身体的負荷（長時間の拘束）、心理的負荷（不快な質問内容）も含む。</p>

表2 介入研究の場合に研究の属性に応じて求められる被験者保護対応（予期しない重篤な有害事象・臨床試験登録・補償）

介入の種類	侵襲性	求められる被験者保護対応
医薬品 医療機器 ※対外診断目的を除く	有	<ul style="list-style-type: none"> 予期しない重篤な有害事象の対応（公表、厚生労働大臣への報告） 臨床試験登録 補償措置
<ul style="list-style-type: none"> 医薬品、医療機器以外の介入（手術等の外科処置、放射線治療、看護、リハビリほか） 体外診断目的の医薬品、医療機器 	有	<ul style="list-style-type: none"> 予期しない重篤な有害事象の対応（公表、厚生労働大臣への報告） 臨床試験登録 補償の有無を研究計画書に記載
	無	<ul style="list-style-type: none"> 補償の有無を研究計画書に記載 ※看護やリハビリは、侵襲性を伴う試料の採取等がなければ侵襲性なしとして扱う。

表3 観察研究の場合に研究の属性に応じて求められる被験者保護対応（審査方法、インフォームドコンセントの簡便化・免除等）

利用する試料等の内容	個人情報保護のレベル（匿名化の方法）	侵襲性	単施設研究/多施設協同研究	求められる被験者保護対応
診療情報のみ	連結不可能匿名化	/	単施設/多施設によらない	臨床指針、疫学指針の対象外
	連結可能匿名化		単施設研究 <ul style="list-style-type: none"> 倫理審査委員会への付随が不要な場合がある（既存資料の後ろ向き調査） 条件[※]を満たせばインフォームドコンセント不要 多施設研究 <ul style="list-style-type: none"> 迅速審査が適用になる場合がある 条件[※]を満たせばインフォームドコンセントを免除できる 	
人の体の一部（人体から採取された試料等）±診療情報	匿名化の方法によらない	有	単施設/多施設によらない	<ul style="list-style-type: none"> 最小限の危険を超えなければ迅速審査が適用となる場合がある 文書での説明と同意が必要
		無	単施設/多施設によらない	<ul style="list-style-type: none"> 最小限の危険を超えなければ迅速審査が適用になる場合がある インフォームドコンセントを簡便化できる（文書説明、文書同意に代えて、内容説明と同意の記録）

※条件：既存資料のみの場合：情報公開、既存資料以外を含む場合：情報公開+拒否の機会

研究の場合)に示す。

- ・介入の有無 (介入研究か観察研究か)
- ・介入の種類 (医薬品, 医療機器, 他)
- ・侵襲性 (有・無)
- ・利用する試料等の内容 (診療情報のみか, 人の体の一部を含むか)
- ・個人情報保護のレベル (匿名化の方法)
- ・研究組織 (単施設研究か多施設共同研究か)

これらの属性から, 被験者が負うリスクが最小限以下か否かを勘案して審査方法が決まる。最小限以下の危険とは, 「日常生活や日常的な医学検査で被る身体的, 心理的, 社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって, 社会的に許容される種類のもの」と定義され, 例えば侵襲が採血の場合, 患者であれば日常診療で行われるタイミングで行う少量の採血であれば最小限以下と判断されるが, 患者でなければ採血すること自体が最小限の危険を超えると判断する。

このように, 臨床指針の改正により, 臨床研究に求められる被験者保護のレベルにあわせた要件, 手順がある程度明確となり方針が示されたことは, 倫理審査においても委員会, 研究者双方にとって審査の迅速化, 標準化につながり, 意義深い。

なお, 薬剤師がかかわり, また自ら行う研究は, 臨床試験から診療情報のみを用いた調査研究まで幅広い。実施しようとする研究の属性にあわせて適切に被験者保護に配慮されたい。

おわりに

以上のように, 今回の臨床指針の改正は, 責務強化面の改正はGCPに歩み寄る方向の改変といえ, これにより「治験だけが特別」という我が国独自の風潮は終息に向かうかもしれない。また, 観察研究への対応も考慮した今回の改正は, 研究全体の推進促進に貢献することが大いに期待される。

なお, あまり認知されていないが, 実は観察研究の多くは疫学指針の対象である。平成19年8月16日に全部改正され, 同年11月1日に施行された改正疫学指針は, 今回改正された臨床指針の観察研究に関する規定の基となっており, 観察研究を行う場合は, いずれの指針を適用しても同様の責務が課されるようになっている。ただし, 臨床指針には適用除外として「他の指針の適用範囲

に含まれる研究」という記載があるため, 厳密に言えばこの部分は論理的には矛盾しているし, わかりにくい。現実的対応としては, 疫学指針を適用して支障がない観察研究は, 疫学指針の適用対象として計画して審査を受ける仕組みにするのがよいと思われる。

最後に, 臨床指針の主たる適用対象である介入研究, すなわち臨床試験は“人を対象とした実験”である。このことは, 1984年にポコック (Stuart J. Pocock) が書いた臨床試験の教科書「Clinical Trials」⁷⁾に以下のように定義されている。

「患者を用いて行われ, かつ, ある特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにすべく企図された『計画的実験』」

すなわち, 臨床試験は将来の患者にメリットをもたらすために行われるが, 多くの場合, 被験者には研究参加によるメリットはほとんどない。このように, メリットはないのにリスクがある研究に参加してくださる被験者の存在があつて成立する仕組みである以上, 臨床試験を行う研究者・組織は責任を持って被験者を保護しなければならない。研究者, 特に研究責任者は, 臨床指針で課される責務の意味, 基本理念を十分に理解し, 被験者保護に努めながら研究を実施しなければならない。

本稿が, 研究者や臨床研究機関の長の改正臨床指針に対する理解を深め, また体制整備の参考となることで, ひいては被験者保護と研究促進の一助となれば幸いである。

引用文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針 (平成20年厚生労働省告示第415号)。
- 2) ヘルシンキ宣言 (平成20年10月ソウル総会で修正)。
- 3) 疫学研究に関する倫理指針 (平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)。
- 4) 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20年2月29日厚生労働省令第24号)。
- 5) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)。
- 6) 「臨床研究に関する倫理指針の改正等について」 (平成20年7月31日医政発第0731001号)。
- 7) ポコック, コントローラー委員会翻訳: クリニカルトライアルよりよい臨床試験を志す人たちへ, 篠原出版, 1989, p. 2 (原著Stuart J. Pocock: Clinical Trials, Wiley Medical Publication, 1984)。

第6回 DIA 日本年会

●Global Development：実践上の課題－臨床上のオペレーション上の問題点(1)

ケーススタディ：施設の取り組み

CRC の立場から

国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 治験専門官 (主任薬剤師) 寺門 浩之
臨床研究コーディネーター 中濱 洋子
部長 藤原 康弘

ご紹介ありがとうございました。国立がんセンター中央病院の寺門です。

さて、私に与えられました課題ですが、CRCの立場からみた国際共同治験ということで、本日は主に国立がんセンター中央病院のケースについて話をさせていただきます。

話の内容は、最初に国立がんセンター中央病院の現状を説明をさせていただいて、その後、当院で国際共同治験を実施してCRCが困っていること、また解決したこと、それと現在取り組んでいること、さらには将来の目標などの話をしたいと思います(表1)。

最初に、簡単に国立がんセンター中央病院の紹介をさせて下さい。当院は、東京の中央区築地にありますがん治療の専門病院です。病床数が600床、病棟数が17病棟で、1日平均の外來患者数が約1,000名、入院患者数が約550名です。がん専門病院ということもありまして、従来より抗がん剤の臨床開発に積極的に取り組んできています。

図1は過去4年の当院における治験実施状況のグラフです。左側のグラフはタイトルが“Local Trials”となっておりますが、当院で実施した2006年から2009年8月までの治験全体の数字を示しています。

2008年は合計144プロトコルの治験を実施し、2009年は8月までで137プロトコルを実施しています。今年度末には160プロトコルくらいになることを予想をしています。ここ数年の傾向としては、国際共同治験の実施増加に伴って、フェーズⅢの治験の割合が多くなってきていること、当院の場合には早期の臨床開発に力を入れていますので、フェーズⅠの割合が多くなっていることがあります。

右側のグラフは、当院の国際共同治験の実施数を示しました。4年前は数プロトコルだったのですが、ここ数年、特に昨年くらいから急激に増えてきていて、2009年は8月の段階で47プロトコルになっています。内訳は圧倒的にフェーズⅢの割合が多くなっています。

表1 Topics

-
- Current conditions at NCCH
 - CRCs issues in Global Trials
 - Matters resolved at NCCH
 - Matters to be resolved at NCCH
 - Issues for the future
-

図2は当院の治験実施体制を示しました。当院では、2008年10月に臨床試験・治療開発部が発足しまして、その中に臨床試験管理室と臨床試験支援室が設けられています。臨床試験管理室には23名のCRCが在職しています。

また、臨床試験支援室には治験事務局がおかれ、IRB事務局や治験の申請業務を行っています。23名のCRCの医療資格は、看護師が14名、薬剤師が6名、臨床検査技師が3名で、CRCは診療科ごとにグループとなって治験を担当しています。最近ではCRC業務を行うには英語の能力が必要となっていますが、CRCの採用に際して「英語ができること」といった条件は設けておりません。一般的なCRCとご理解下さい。

図3はタイトルを「当院での国際共同治験の歴史」としましたが、当院では、2000年に国際共同治験として1プロトコルを開始しています。その後、2005年にEDC (e-CRF) の治験が開始されました。当時はEDC (e-CRF) を導入していた治験のほとんどが国際共同治験でしたので、国際共同治験=EDC (e-CRF) といったイメージがありました。現在は、国内の治験でもEDC (e-CRF) を利用するものが大分多くなってきています。

2006年には国際共同治験やEDC (e-CRF) へ対応するため、院内的にインフラの整備にかなり力を入れました。

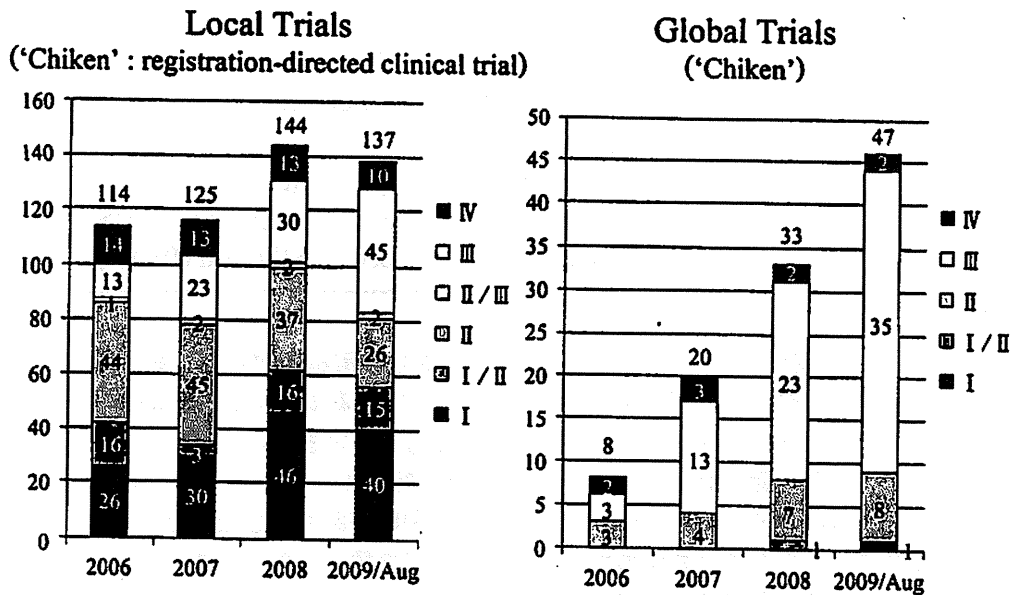


図1 Clinical Trials at NCCH

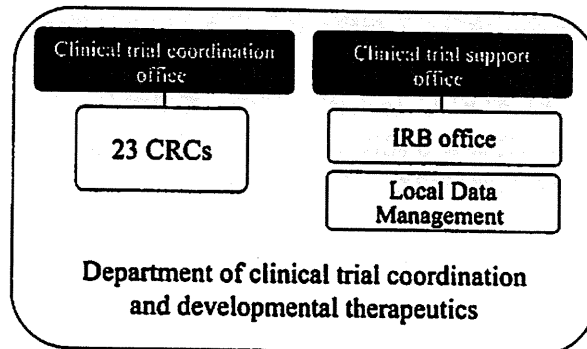


図2 Department of Clinical Trials at NCCH

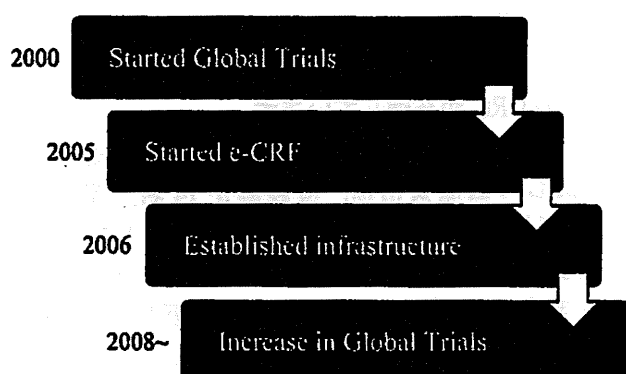


図3 History of Global Trials at NCCH

表2 Issues of differences in language

-
- Protocols and study procedure manuals
 - Usage of translated version
 - Case Report Form (CRF)
 - Reading and data entry in English
 - Applications for IRB
 - Needs for translation into Japanese
 - Clinical records
 - Reports both in English and Japanese
 - Interactive Voice Response System (IVRS)
 - Interactive Web Response System (IWRS)
-

また、2008年くらいからは、国際共同治験の実施数がかなり多くなってきて、この頃からすべてのCRCが国際共同治験を担当しているようになり、国際共同治験といっても特別なものではなく、もう当たり前のように実施しています。

国際共同治験では今までの国内治験では行っていなかったような新しい経験がたくさんあり、施設側が不慣れなために、いろいろな問題がありました。それらに対して、今までに様々な対応をしてきていますので、それらの一部を紹介いたします。

まず大きな問題の一つは、言語の違いでした(表2)。当然、原本は英語のプロトコル、英語の手順書になるわけですが、実際は原本ではなくて和訳版を使って治験を実施しているのが現状です。そのために、まれに誤訳やニュアンスの違いによる逸脱などが起こることがありました。英語の原本に基づいて治験を実施するというのが一番良いのですが、すべてのスタッフが英語を理解して治験を実施するのは、現状ではまだ難しいところです。

もう一つ、CRFやEDC(e-CRF)についてですが、当然ながら両方とも英語で対応しています。それらの入力および記載については、最近では電子辞書やWebの翻訳機能等を利用すれば、それほど英語に堪能でないCRCでも対応ができています。

ただ、EDC(e-CRF)等を操作していて、たまに見慣れない警告等が出ますと、やっぱり自分たちではどうしようもなく、モニターに問い合わせをして対応を教えてもらっているというのも現状です。

また、IRBの審査でもやはり和訳で審査をしているという現状があり、和訳が必要なくなるには、もうしばらく時間がかかるものと思っています。

それから、診療録に対して、モニターより日本語の記録にプラスして英語の記録を書いてほしいといわれることがあります。診療録については、日本語のみの対応が良いと思うのですが、医師、CRCともに苦勞しながら対応しております。

最近では登録や治験薬の搬入などに IVRS, IWRS を利用することが多くなっていますが、どの依頼者さんも日本語のガイダンスを作っていただけていますので、大変参考になりますし、扱いやすくて、大きなトラブルはありません。ただ、回線不良や入力の間違いとか、そういうトラブルのときの問い合わせが英語になってしまったりとか、時間の対応がなかなかスムーズにできなかったりということなどで若干問題になることがあります。言語に対しては、施設側としてももっと慣れていかなければいけないと思っていますし、依頼者側、モニター側にかなりご支援いただいている部分だと思っています。

次は、医療環境の違いによる問題というのがあります(表3)。これもかなり種々問題があります。まず一つは、治験薬の取り扱いに関する違いです。最近では、GCPの改正もありまして、海外からの治験薬の直送も可能ということになり、当院でも受けているものがあります。国際便の配送業者が持ってこられるのですが、当初は病院の受付から直接、責任医師の所に届けられてしまい、保管場所の薬剤部門に届かなくなってしまうことがありました。これは施設側の不慣れというのが大きな原因ですので、院内的な手順をもう少し整備しなければいけないと思っています。

また、治験薬の温度管理についてですが、国際共同治験の薬ですと、日本では通常行われな常温(15~25℃)での保管を要求されるものがあります。日本の室内では対応できないこともありますので、新たな機材が必要となります。もう一つは、容器ラベルですが、最近では英語表記のみでも可ということになっていますが、海外においてはラベルの判読しやすさとか、取り間違いを防ぐとかといったような医療安全の認識があまりないような気がしています。治験薬名や規格がすぐに判読できないものもありますので、独自に表示をつけたりして対応をしています。

また、被験者への治験薬の提供ですが、海外製造品は当然のことながらボトル入りで、ボトルがチャイルドロック仕様のものになっています。さらに、治験によっては「1回に3ヵ月分の処方必須です」などといわれることもありますので、医療従事者側も被験者も戸惑ってしまうということがあります。これに対しては、CRCが被験者と密に連絡を取り合いながらケアをしています。

次に、検査等についてですが、国際共同治験の場合には、中央検査——海外に検体を送って、そこで検査をするという仕組みのもの——が多いです。その場合には、検査結果が出るまでに数日かかりますので、診療のために同じような検査項目を院内でも検査をすることにな

表3 Issues of differences in medical environment

-
- Investigational products
 - Differences in handling
 - Provided to patients
 - Central laboratory
 - Double samplings and results
 - Differences in methods and machineries for examinations
 - Differences in survival follow-up information
 - Enrollment speed
-

ります。これは被験者にとっては二重の採血が必要になりますし、さらにはPK採血だったり、遺伝子検査だったりということで、一度に10本以上、50ml以上の採血が必要になるケースもあります。被験者の負担がかなり大きくなっています。また、先ほども少しお話ししましたが、検査の結果が出るまでに数日を要しますので、それを待たないと登録ができないとなったときには、投与開始までに時間がかかってしまうこともあります。

さらにまた検査関係では、検査資材が段ボール数箱分をまとめて送ってこられますので、その資材の保管・管理に頭を悩ませています。

心電図測定についても、専用心電計の使用を求められるものが多くあります。治験ごとに心電計が1台ずつ搬入されますので、当院ですと、20台くらいを臨床試験管理室で保管をしています。スペースの確保に苦労しているところです。さらには、海外に心電図データを送るのに、アナログ回線を使用するため国際電話回線を占領してしまうようなケースもありますので、もう少し何か対応を考えなければいけないと思っています。

もう一つ、検査については、測定方法が海外と同一であることが求められますので、日本ではなじみのない方法だったり、一般の臨床では行われないような方法で行うことがあります。心電図や心エコーで多いのですが、当院のようながん専門病院ですと、循環器の専門医が1人しかおりませんので、その担当医にかなりの負担をかけています。

あとは検査の結果についてもFAXで送られてきますので、時差の関係で、朝、出勤すると、FAX機の中にかかなりの枚数がたまっているという状態になっています。1日で30~50枚くらいが届きますが、それも責任医師名の記載のみで治験名が不明のものが、仕分けに困ることがあります。

また、海外に検体を発送するというので、従来の国内試験ではなかった梱包作業というのでもCRCの業務の一つになっています。

CTとかMRIについても、画像の複写をCD-ROMで海外に送るとき、当初はデータが海外で読み取れないなどのクレームがいくつか発生し、院内的なシステムの改築をして対応したということもあります。

検査については以上ですが、もう一つ、抗がん剤の場合には、生存調査というのが行われません。特にフェーズⅢの場合には必須です。欧米等は、ID管理により簡単に生存がわかるようなことを聞くのですが、日本ではそのようなシステムはありませんので、電話や、手紙、または戸籍調査で対応しています。

来院をしなくなった患者さんに電話をかけて状況を聞くというのが結構大変です。

最後のエントリーのスピードということについては、やはり当院でも問題が指摘されています。IRBの審査に若干時間がかかってしまいますので、フェーズⅢでスピードが速い治験だと、契約締結時には、もうエントリー期間が残りわずかなどということがありました。現在IRB審査期間の短縮を検討しています。

次は、規制の違いによる問題です(表4)。

ICH-GCPやFDAの規制に対応するために必要な書類、記録等が求められます。治験によって様々なものが必要といわれますので、教えていただいてその都度対応していますが、治験毎、依頼者毎にバリデーションの記録、温度の記録等、それぞれ違った依頼がありますので、対応が後手後手に回っているというのが現状です。監査等で、「性能の良い機械を使って、精度管理をして、質の高い検査をして、そういうすばらしいシステムを利用して、治験的には問題はないのだけれども、それを担保できる記録が乏しいです」ということをいわれることがありますので、課題として検討しています。

また、サイン、署名についてですが、これはやはり文化の違いでしょうか、様々な記録にサインを求められます。FAXで送られてくる検査結果へも必ずサインをして保管しておくこと

表 4 Issues of differences in regulations

-
- Documents
 - Differences in handling original data
 - Signature
 - Record retention
 - Serious Adverse Event (SAE)
 - Reports both in English and Japanese + eCRF
 - Report within 24 hours
 - Audit
 - Ready for the near future
-

が求められます。やはり確認をしたという記録が残らないといけないことは理解できますが、1週間で1人の医師で20枚くらいサインをしてもらいますと、うんざりされてしまうことがあります。これも感覚を変えていかなければいけないことと思いつながりながら対応しています。

あともう一つ、保存資料の保管です。日本のGCPですと保管期間は3年ですが、国際共同治験では15年間ということ、当たり前のように要求されます。数年後のことを考えると今のうちに保管場所の対策をしておかないといけないと考えています。

また、SAE報告についてですが、抗がん剤分野では重篤な有害事象が頻発します。SAE報告は、従来は日本の統一様式の報告書を施設長に提出し、それと同じものを依頼者にも提出という形で行ってきたのですが、国際共同治験の場合には、英語の報告書や、EDC入力を要求をされますので、二重に報告を行うことになっています。これが当院の場合にはCRCの大きな負担になっています。

監査については、FDAの監査はかなり大変だとか厳しいとかと聞きます。当院の場合はまだ経験してないのですが、いろいろな情報を収集して準備をしているところです。

かなり細かい話ばかりしてしまいましたが、このような様々な問題に日々対応しながら実施しています。今までに対応してきたことを表5にまとめてみました。海外との通信とか、データの送付とか、検体の搬送とかというところで、どうしても院内的な設備や体制の不備が目立ちましたので、それらの整備に力を入れてきました。光通信で通信ができる部屋や、国際電話の回線を増設し、設備を充実して、さらには国際仕様に対応できるように院内のシステムを変更するといったことも行いました。

また、ソフト面では、治験を実施する前に、薬剤部や検査部、看護部などと打ち合わせをしますが、国際共同治験の場合には今までの手順ではできないところがありますので、そこを綿密に打ち合わせをして、対応しています。その際にはできるだけ統一的な手順で行えるようにし、事前に役割分担を明確にしています。そういうインフラの整備とか、ハード面、ソフト面を整備することでCRCの手間と煩雑さは大分解消できています。

もう一つ、教育についてです(表6)。なかなか院内で治験に対する理解が得られないことがありますので、職員に教育を行うことが必要です。幸いにも当院では臨床研究に関するセミナーや勉強会が数多く開かれております。その中で製薬企業の方に来ていただいて、国際共同治験の現状や日本での問題点、またPMDAの方に日本の創薬の現況等を説明をいただいたりして、国際共同治験を実施していく役割を当院が担っていることを職員が認識する機会を設けることでできています。

スペシャルユニットについては、当院には治験や臨床研究参加者のための病棟が2病棟あります。また、外来で治験薬を投与するためには、通院治療センターというものがあります。慣

表 5 Matters resolved at NCCH

-
- **Infrastructure Maintenance**
 - Data communication environments
 - Correspond to global software
 - Expansion of SDV places
 - Made common methods
 - Cooperation with co-medical staff
 - Management of Investigational Products
 - Management of Examinations
-

表 6 Matters resolved at NCCH

-
- **Education on clinical research in hospital**
 - Training programs in clinical research
 - For doctors
 - For nurses
 - For co-medical staff
 - **Special units in hospital**
 - Two clinical trial units for inpatients (64 beds)
 - Conducted clinical trials to develop new treatments
 - Outpatient treatment center
-

れたスタッフによって治験薬が安全に投与できて、適切に観察や検査が実施できますので CRC の負担が軽減できています。

それから、現在取り組んでいる課題です (表 7)。省力化をしていかなければ、手間がかかる国際共同治験を数多くこなしていくことができないと思っておりますので、治験や臨床研究のための支援システムを電子カルテシステム上に構築をしています。被験者のスケジュール管理だとか、簡便な記録入力、または将来的には CDISC での対応というのを見据えて、今、検討を行っています。

もう一つ、システム化としては、審査のスピードアップ、またペーパーレスのために、申請・審査のためのシステムの構築というのもししております。

さらに、英語に強くならなければいけないというのは日々思っておりますので、CRC も英語のプロトコルを読んで理解ができるように努力をしています。

次は、将来的な課題です (表 8)。将来的には英語の原本で試験が実施できるようにしたいと思っております。また、今まではいろいろな経験で対応しているところがあるのですが、その割には知識が若干伴っていない部分がありますので、CRC ももっと知識を得ていかなければならないと思っております。

また、今までの経験を集約して、手順を標準化しなければいけないと思っております。さらには、いろいろなケースにあわせたインフラの整備も引き続き行っていかなければいけないと考えています。

今まで話をしてきましたように、当院ではインフラの整備、およびスタッフの経験によって、国際共同治験も普通の治験として一般的に行えるという環境が整ってきています (図 4)。

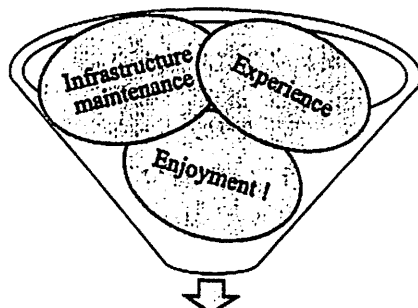
ただ、まだまだ解決できていない問題もあります。依頼者側と施設側とがお互いに協力をし

表7 Matters to be resolved at NCCH

-
- Create an electronic clinical record system for clinical research
 - Management of patients in clinical research
 - Legibility and completeness of original data
 - Output system for CDISC
 - Create an efficient system for IRB
 - Speed up review
 - Move to a paperless system
 - Learn by experience
 - Practice in English
 - Just do it !!
-

表8 Issues for the future at NCCH

-
- Try proprietary tools
 - Expand knowledge
 - Difference in regulations
 - Collection of the know-how from experience
 - Standardization
 - Promotion of efficiency
 - Management
 - Further improvement in Infrastructure Maintenance
-



Do not distinguish
between Local Trials and Global Trial:

図4 Current CRCs at NCCH

て、日本の新薬開発、ドラッグ・ラグの解消のために取り組んでいきたいと思っていますので、今後ともどうぞよろしく願いいたします。

どうもありがとうございました。

抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント

小林 典子、寺門 浩之、中村 直子

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

(株)技術情報協会

「抗がん剤」 抜刷

第7章

がん臨床試験におけるプロトコールと逸脱防止策 ～CRCの立場から～

はじめに

臨床試験は、臨床研究に関する倫理指針¹⁾や医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）²⁾において、被験者の倫理的配慮を第一に、科学的な質及び信頼性を確保して進めることが重要であると記載されている。

臨床試験の実施にあたっては、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、科学的な質及び成績の信頼性を確保するため、プロトコルからの逸脱を最小限にして進める必要がある。

がん臨床試験では、投与方法やスケジュールが複雑であり逸脱を起こしやすいだけでなく、がんに伴う症状の出現や抗がん剤による有害事象が多く発現することから薬剤との因果関係の判断は難しく、被験者の安全性を考慮した判断が求められる。そのため、逸脱の防止策を考えるためには、がん臨床試験のプロトコルの特徴を理解することが必要である。

1. がん薬物療法の臨床試験

1.1 がん薬物療法とは

がん薬物療法とは薬物によるがん細胞の増殖抑制治療であり、殺細胞性抗悪性腫瘍薬、分子標的薬、ホルモン療法薬などがある。

従来の抗がん剤の多くは殺細胞性抗悪性腫瘍薬であり、これらの薬剤は、効果と副作用を示す用量反応曲線が極めて近接しており、副作用の出現は避けられないことが多い。効果を表す量と副作用が出現する量はほぼ同じ、あるいは、これが逆転している場合さえある。

最近では、がん細胞の分化・増殖に関わる、または、がん細胞に特異的な細胞特定を規定する分子が明らかになり、これらを特異的に阻害する分子標的薬が開発されている。分子標的薬は従来の殺細胞性抗悪性腫瘍薬とは毒性のプロファイルが異なり、生体への影響は標的分子以外には少ないとされる。そして、至適投与量は最大耐用量と必ずしも一致しないことなど従来の抗がん剤と比較して違いがあるとされている³⁾。しかし、一方で、分子標的薬は、肝毒性、皮膚毒性、肺毒性などの必ずしも腫瘍細胞に特異的なものでない毒性発現も少なくなく、その毒性により生命を脅かす可能性もある。

分子標的薬の臨床的評価の方法論はまだ検討段階で確立されていないが、臨床試験による有効性、安全性、臨床的有用性を明らかにする点では従来の抗がん剤の開発と一緒にいるため、抗がん剤の開発過程は殺細胞性抗悪性腫瘍薬、分子標的薬も同様に行われている。

がん臨床試験では評価基準の設定に特徴がある。がんの有効性の評価としては世界共通規準で

使用される「固形がんの腫瘍縮小効果判定規準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors；RECIST）」を用いる。安全性の評価としては世界共通規準で使用される「有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events；CTCAE）」を用いる。

1.2 第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）

がん臨床試験では第Ⅰ相試験から患者が対象となる。予測できない毒性が発現する可能性も高い中で、治療効果があるかどうかは不確実であるため、対象患者は標準治療が存在しないか、標準治療では効果がなくなった患者に限定される。そして、患者が希望する場合にのみ行うことが必須条件である。また、毒性を考慮すると、前治療の影響が残っておらず、主要な臓器の機能が正常である必要がある。第Ⅰ相試験の主な目的は毒性の種類と程度の検討であり、用量制限毒性（DLT）の発現状況や最大耐用量（MTD）の推定にて次相への推奨量（RD）の決定をする。薬物動態（PK）や薬力学（PD）の検討、治療効果の観察や治療効果の予測マーカーの探索を行う。

1.3 第Ⅱ相試験（探索的試験）

第Ⅱ相試験は第Ⅰ相試験によって決定された用法用量に従い、特定のがん腫に対して臨床的意義のある治療効果の確認、蓄積毒性を含む毒性の評価、PK/PDのさらなる検討であり、通常は第Ⅲ相に進めるかどうかの判断をする。有効性については、一般的に腫瘍縮小効果（奏効率）をみるため対象患者は測定可能病変を有する必要がある。有効性や安全性の評価を正確に実施するためには減量規準や支持療法など十分に規定された上で試験を実施することが重要である。

1.4 第Ⅲ相試験（検証的試験）

第Ⅲ相試験では標準的治療法との比較試験をし、優れた標準的治療法を確立する。この段階でのプライマリ・エンドポイントは「延命効果」である。そのため、試験薬の投与が終わった後の追跡調査が非常に重要となってくる。特定のがん腫を対象とし、ここで得られた結果は臨床の現場に直接反映されるので試験参加の適格除外基準は前相に比べ緩和されることが多い。

1.5 抗がん剤の臨床試験のまとめ

第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験の目的、主な腫瘍評価、実施施設、被験者数、対象疾患を表1にまとめる⁴⁾。

表1 がん臨床試験第Ⅰ相試験～第Ⅲ相試験のまとめ

	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験
目的	主に安全性 用法・用量の検討	有効性と安全性	臨床的有用性と安全性
主な 評価項目	毒性, PK	毒性, 腫瘍縮小効果	毒性, 生存期間, QOL
実施施設	少数施設 (単施設)	中規模 (専門病院が多い)	大規模 (一般病院も含む)
被験者数	少ない	やや多い	多い
対象疾患	広い (特定しない)	狭い (特定する)	狭い (特定する)

2. プロトコールと逸脱

2.1 プロトコール逸脱

プロトコールには計画された試験が科学的、倫理的であるための方法と、その実施手順が記載されている。プロトコールの規定に従って実施されなかったものを逸脱という。

プロトコール逸脱は内容によっては試験の結果に影響を及ぼすことや被験者の安全を脅かすこともあるので単なる人為的ミスによる逸脱は避けなくてはならない。しかし、緊急回避的な逸脱やスケジュール都合などによりやむを得ない逸脱も起こりえることも理解をして、逸脱が発生する（発生した）際には試験結果や被験者の安全性を考慮し適切な対応をすることが必要である。

2.2 逸脱の発生しやすいポイントとその対策

国立がん研究センター中央病院においては、平成21年度に158試験、平成22年度は10月までに137試験の治験を実施しているが、同期間中（平成21年8月～平成22年10月）に206件（図1）の逸脱（緊急回避医以外）が発生した。逸脱の内容は、スケジュール関連153件、治験薬投与関連29件、併用薬関連9件、検査方法関連6件、インフォームドコンセント（IC）関連5件、その他4件である。本章においては臨床試験を実施するにあたり、逸脱が発生しやすいスケジュール関連、治験薬投与関連について紹介する。また、選択・除外基準確認時や登録時は逸脱すると、試験の進行においても、被験者の安全性を確保する上でも大きな影響を与えかねない重要な所であるため、選択・除外基準、登録、試験薬の投与、スケジュールの4項目について紹介する。

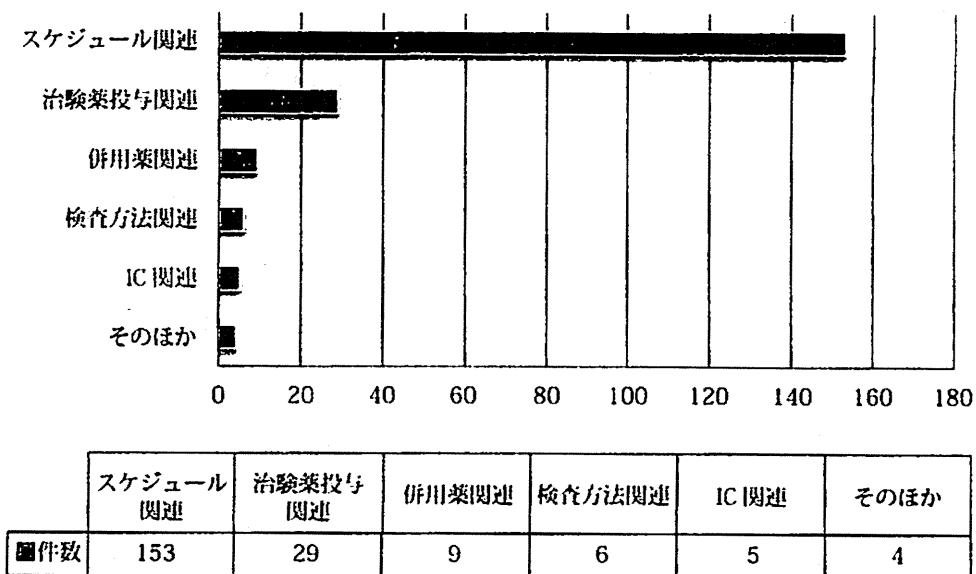


図1 国立がん研究センター中央病院における治験の逸脱内容 (206 件)

2.2.1 被験者の選択・除外基準

選択基準には試験の結果、有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定するものや、適格基準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、試験で必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定するものが記載されている。

(1) 前治療歴

抗がん剤の前治療について規定されていることが多い。規定されているレジメンのカウント方法に注意する必要がある。例えば、術前・術後補助化学療法は含まれるか、途中で減量したケースや、4 剤併用療法が途中から 3 剤に変更していた場合にどのように取り扱えばよいかなど、悩ましい事例が少なくない。

また、前治療からの wash out 期間の数え方についても注意する。規定日が治療開始日を基準としているか登録日を基準としているか注意が必要である。プロトコル毎に wash out 期間中のスクリーニング検査の可否が違うため確認をして進めていく。

(2) 標的病変の有無

標的病変の有無は、第 I 相試験では問わないが、第 II 相試験では標的病変が必要であり、第 III 相試験では必要な場合と必ずしも必要ではないものがある。RECIST と合わせてプロトコルに記載されている標的病変の定義を確認し、正確に評価する。

(3) 臨床検査値

臨床検査値は一定の臓器機能を有することの確認のために必要である。選択基準において臨床

検査値の規定が設けられているため、その基準に注意が向けられがちだが、臨床検査値データすべてに目を通し、選択・除外基準の見落としを防止するため自他各症状と総合的に判断すると共に、検査値すべてに対してその Grade をチェックしておくといよい。

被験者選定の際に設定されている臨床検査値は、一般的には骨髄機能（好中球，血小板，ヘモグロビン），肝機能（血清総ビリルビン，アラニン・アミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ），腎機能（血清クレアチニン）などである。その中では，ヘモグロビンとクレアチニンは特に注意を要する検査値である。

ヘモグロビン (Hb) については「 $Hb \geq 9.0\text{mg/dl}$ 」の基準が一般的だが，前治療の影響による有害事象が CTCAE の基準で Grade2 以上が除外基準になっていることも一般的である。そのような場合には前治療の影響で Hb の低下がある時には $Hb \geq 10.0\text{mg/dl}$ でなければならない。

腎機能については，通常血清クレアチニン（血清 Cr）の基準が設けられているが，合わせてクレアチニン・クリアランス (CCr) についても確認が必要とされる場合がある。プロトコールに「血清 Cr または CCr」であるか「血清 Cr かつ CCr」であるか注意する。

(4) 併用禁止薬

併用禁止薬の詳細は，選択除外基準には詳細が書かれていないが，プロトコールの別の箇所に記載されていることが多い。そして，併用禁止薬の使用期間について投与開始時から使用不可とされる場合や，投与開始前のある一定期間から使用不可の場合もあるため早めの確認が必要となる。

(5) 病理診断

試験に参加できる患者の「対象疾患」は病理学的に診断されていることが前提だが，通常の診療で既に病理学的診断がされている場合でも，病理中央診断が必要な場合は標本を提出する必要がある。スクリーニング検査にてすべての適格基準を満たしていても標本が提出不可であればエントリーできないため，保管検体があるか，患者が他院から紹介されている場合は標本の取り寄せが可能か早めに確認する必要がある。

(6) その他

不適格な患者が組み入れられることを防ぐためには医療者側の確認のほか，被験者のセルフチェックも有用である。説明文書作成時に，重要な基準を記載することや除外基準に該当する既往歴や家族歴を記載することで，登録時の逸脱を防ぐのに有用である。

2.2.2 症例の登録

ランダム化比較試験の場合には，症例登録において，割り付け因子を元に各被験者の受けるプロトコール治療が割り付けられる。

適格性の判断や割り付けのために必要となる「スクリーニング検査」においては，検査の有効

期限切れに注意する。検査時期は被験者の安全性を確保するためのものからプライマリーエンドポイントに影響するものもある。

(1) 適格性の確認

適格性の確認をする際、医師がその部分に注目して適格であるか否かを確認できるように特徴的な選択除外基準を一覧にしておくといよい。

不適格な症例のエントリーは試験結果に影響を与え、試験の質を問われるだけでなく、不適格の内容によっては被験者が臨床試験を中止せざるをえなくなるため見逃しがないう確認が必要である。

(2) スクリーニング検査

スクリーニングのために実施する検査は、治験開始時期と予約が必要となる検査や検査結果に時間のかかる特殊検査を基準に組み立て、その他の検査のスケジュールを設定することで登録や投与開始が遅れないようにする。また、がん臨床試験のスクリーニング検査は被験者にとって負担のかかる検査も少なくない。そのため、治験開始時期と特殊検査の調整の際、既に実施されている検査データが利用できるようにし、被験者への負担を最小限にするよう努める。

(3) 割り付け因子

割り付け因子は、被験者の状態や前治療歴が必要になることが多い。そのため、背景情報を正確に把握して登録する。割り付け因子の間違いの影響は、試験の質を問われるので注意する必要がある。

2.2.3 試験薬（治験薬）の投与

がん薬物療法は、先に述べたように効果と副作用の用量反応曲線が極めて近接しており、有害事象の出現は避けられない場合や、特有の有害事象が多く発現することがある。そのため、抗がん剤の投与量や投与方法の間違いは被験者にとって致命的になることもあり、細心の注意を払う必要がある。

また、がん薬物療法は有害事象が多く認められることより休薬、減量は頻繁に起こりえる。そのため、投与量の計算ミス、休薬・減量基準の見落とし、コース開始基準の見落としなどがないよう注意する必要がある。

(1) 抗がん剤の投与量



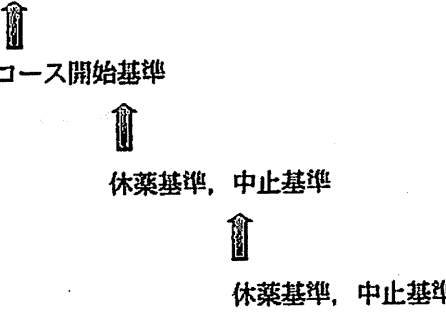
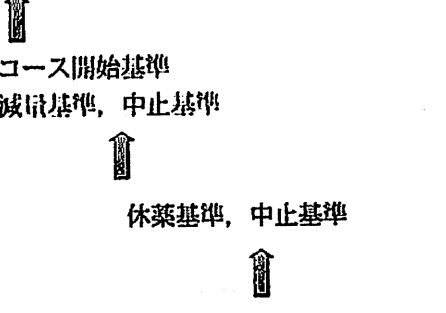
抗がん剤の投与量の計算方法は、体表面積によって投与量を決定するもの（体表面積にも複数計算方法があるので注意）やクレアチニンの値が必要なもの（カルボプラチン：カルバート式）や体重によって投与量を決定するものなどがある。そのため、プロトコール毎に規定された計算方法を確認することが必要である。

また、投与量を算出する際、プロトコルによって体重や算出された投与量に対して小数点以下切り捨て、四捨五入などの規定があり、注意が必要である。投与量をオーダーする前に複数名によるチェックを行うことは逸脱防止に有効である。

(2) コース開始基準、休薬・減量・中止基準

上記3つの基準内に重複している内容、それぞれに設けられている基準があるので注意をする。特にコース開始時には、その日にコース開始基準を満たされているかチェックし、開始ができるようなら次に前コースの有害事象によって減量基準に抵触していないか確認をする。コース開始ができないようなら、コース開始の延長なのか、中止基準に抵触しないか確認する。コース内の休薬基準のチェックはその日に休薬すべきかどうか、また、中止基準に抵触するのか確認をすることが重要となってくる。以下、確認方法を表2にまとめる。

表2

1コース (週1回3週投与, 1週休薬)	2コース (週1回3週投与, 1週休薬)
	
	
	※コース内での減量がないプロトコルの場合

また、有害事象による休薬・減量・中止基準について、有害事象に対する特有の対応が要求されるものもあるので注意する。

がん臨床試験で用いられるCTCAEにて、すべての有害事象に対して一律に「Grade2以上は休薬」など明確な基準としているものもあれば、ある特定の有害事象に対する基準を設けて、その他はGrade2以上の場合休薬などの基準を設けているものもある。特有の有害事象への対応(用量調整や検査など)について表3にて例をあげる。

表3では肝毒性が発生した際の対応を具体的に示している。肝毒性の程度、発現時期(初発時、再発時)によって試験薬の対応と必要な検査が詳細に規定されている。分子標的薬では有害事象毎にこのような基準を設けているプロトコルも少なくない。そのため、ひとつでも見落としがないよう慎重に確認する必要がある。

表 3 肝毒性の場合

副作用	用量調整の手順
(A) ALT $\leq 3.0 \times$ ULN	治験薬の投与を現行用量で継続。
(B) ALT が $> 3.0 \times$ ULN から $\leq 8.0 \times$ ULN で、ビリルビン値は上昇しておらず（総ビリルビン値 $< 2.0 \times$ ULN または直接ビリルビン値 $\leq 35\%$ ）かつ過敏症状（発熱、発疹など）がない	<p>肝毒性観察基準</p> <p>(1) 治験薬の投与を現行用量で継続。臨床的に重大とみなされる場合は有害事象として記録。</p> <p>(2) 以下の評価を実施して過敏症およびその他の寄与因子の可能性を排除する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好酸球 ・血清ウイルス検査（A 型、B 型、および C 型肝炎） ・肝画像診断 <p>(3) 臨床徴候・症状がないか被験者を綿密に観察し、ALT/AST が Grade I に回復するまで週 1 回または臨床的な必要性に応じより頻繁に肝機能検査を実施。</p>
(C) ALT が $> 8.0 \times$ ULN でビリルビン値の上昇がなく（すなわち総ビリルビン値 $< 2.0 \times$ ULN または直接ビリルビン $\leq 35\%$ ）、かつ過敏症状（発熱、発疹など）がない	<p>初発時—肝毒性中断基準</p> <p>(1) 毒性が Grade I 以下に軽快するか以前の状態に回復するまで治験薬の投与を中断。事象の発現を知ってから 24 時間以内に重篤な有害事象として報告し、EDC に入力する。可能な限り 24 ~ 72 時間以内に被験者を医療機関に来院させ、肝機能検査及び追跡評価を実施する。</p> <p>(2) 薬物動態用の検体を採取するとともに、以下評価を実施して過敏症及びその他の寄与因子の可能性を除外する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好酸球 ・血清ウイルス検査 A 型、B 型、C 型及び E 型肝炎、サイトメガロ・ウイルス、エプスタイン・バーウイルス（IgM 抗体、異好抗体、または凝集試験） ・肝画像検査 <p>(3) 臨床徴候・症状がないか被験者を綿密に観察し、ALT/AST が Grade I に回復するまで週 1 回または臨床的な必要性に応じより頻繁に肝機能検査を実施。</p> <p>(4) 治験薬の投与が被験者に効果をもたらしている場合は治験責任者及び医学専門家に連絡し、治験薬投与を再開できるかどうか協議をする。以下の基準がすべて満たされた場合に投与再開を検討してよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ALT/AST が Grade I に回復 ・総ビリルビン値が $< 1.5 \times$ ULN または直接ビリルビン値が $\leq 35\%$ ・過敏症の徴候・症状がない ・被験者で治療の効果がある <p>投与再開が承認されたならば、被験者から（肝毒性について具体的に説明したうえで新たな同意書を用いて）同意を再取得しなければならない。投与再開及び／または同意書が地域の規制当局または倫理委員会で拒否された／承認されなかった場合、再投与を要請すべきでない。</p> <p>再発時—肝毒性中止基準</p> <p>治験薬の投与を完全に中止し、事象の発現を知ってから 24 時間以内に重篤な有害事象として報告し、EDC に入力する。可能な限り 24 時間以内に被験者を医療機関に来院させ、肝機能検査を及び追跡評価を実施する。肝毒性が再発した際には、薬物動態用の検体を採取し、EDC に入力する。</p>