

副作用	用量調整の手順
(D) ALTが $> 3.0 \times \text{ULN}$ で、同時にビリルビン値の上昇（総ビリルビン値 $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ または直接ビリルビン値 $> 35\%$ ）または過敏症状（発熱、発疹など）のいずれかがある	<p>肝毒性中止基準</p> <p>(1) 治験薬の投与をただちに中止し、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、肝機能検査及び追跡評価を実施。</p> <p>(2) 消化器専門医/肝臓専門医と相談し、薬物動態用の採血を採取するとともに、以下の評価を実施し、考えられる寄与因子を明らかにする。</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） ・抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗ミトコンドリア抗体 ・血清クレアチニンホスホキナーゼ（肝機能検査値上昇による筋損傷の可能性を検討） ・肝画像検査 ・考えられる化学的/医学的要因を明らかにするための毒性的血液スクリーニングの実施を検討 <p>(3) 臨床徴候・症状がないか被験者を綿密に観察する。肝炎または過敏症の臨床症状（疲労、悪心、嘔吐、右上腹部の疼痛または圧痛、発熱、発疹または好酸球増加症）の発現または悪化を、重要であれば有害事象として記録する。肝機能検査値がGrade Iに回復するまで週1回または臨床的に必要に応じより頻りに肝機能検査を実施。</p>
総ビリルビン値の上昇のみで同時にALT上昇がみられない（ALT $< 3 \times \text{ULN}$ ）	<p>(1) 総ビリルビン値の上昇（すなわちALTは上昇しておらず、他の肝損傷の徴候・症状もみられない）であれば、用量を変更する必要はない。</p> <p>(2) ビリルビン値が$> 2 \times \text{ULN}$でALT上昇がみられない場合、ビリルビン分画検査を実施する。ビリルビンの上昇の大半が間接（非抱合型）ビリルビンによるものであるならば、治験薬は現行用量で投与を継続。ビリルビンの35%超が直接（抱合型）ビリルビンであるならば、更に検査をして胆汁うっ滞の基本的原因を探る。</p>

(3) その他

有害事象が起きた際には、試験薬（治験薬）の休薬や中止を検討するとともに、被験者に対する適切な治療がされるべきである。被験者の安全を確保するために、プロトコールに記載されている有害事象に対するガイドラインがある場合は、必ず事前に確認しておく必要がある。

有害事象を判断する上で用いられるCTCAEは現在v3.0が主流であるが、2009年5月に米国National Cancer Institute (NCI)のCancer Therapy Evaluation Program (CTEP)が公表したv4.0を用いた臨床試験の開始も進められている。v3.0とv4.0では事象名やGradingの内容が変更になっているものが多いため注意を要する。例えば、v4.0において臨床検査値（採血に限る）ではヘモグロビン増加、リンパ球増加、白血球増加が新たに追加となっているだけでなく、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、INR、心筋トロポニンT増加、心筋トロポニンI増加、高トリグリセリド血症などの基準が変更となっている。中でも、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加は最も確認すべき事象に該当する為、より

注意を要する。CTCAEを熟知することも医学的判断による投与基準の逸脱を防止するのに有用である。

2.2.4 観察・検査項目及び実施スケジュール

観察・検査項目及び実施スケジュールにおいて規定される評価項目、検査項目は、適格性確認や安全性・有効性評価のために実施する。

先にも述べたように、がん臨床試験では有害事象の発現が多く、それに伴うスケジュール変更が頻繁に起こる可能性が高い。そのため、観察・検査に関するスケジュールの逸脱は発生しやすいので注意が必要である。

(1) 診療上の都合

観察・検査項目のスケジュールで、祝日、ゴールデンウィーク、年末年始にて検査の実施が困難になることがある。また、許容範囲が狭いことにより調整が困難なこともあるので試験開始前に猶予がある場合にはスケジュールをシミュレーションして開始時期を検討する。観察・検査項目の許容範囲について、規定日の「前後3日」であればほとんどの場合調整が可能である。しかし、「前後2日」である場合は、診察日に対する調整や、週明け・週末に規定日がある場合は調整が難しい。そのため、規定日が連休に重なっているなどあらかじめ逸脱予測される場合は、研究事務局（企業治験の場合は治験依頼者）に報告をし、被験者の安全性に問題がないような対応も検討しておくことが必要である。治験開始前に、連休などを考慮しスタート時期を設定することも逸脱を最小限にするために必要なことである。

(2) 被験者の都合

観察・検査項目のスケジュールは、被験者の都合にて逸脱となることは多く発生する。体調不良（副作用や原疾患の悪化など）によるものであればやむを得ないが、被験者の希望によるものでそれが頻繁である場合には臨床試験に対する被験者の認識をもう一度確認する必要がある。試験を始める前のインフォームドコンセントの時のみならず、実施中にも必要に応じてスケジュールを守ることの必要性を再説明して、被験者の理解と協力をいただき進めていく必要がある。

(3) 医療者側のスケジュールミス

医療者側のスケジュールミスとしてはプロトコルの解釈の違い、確認不足、オーダーミス、検査方法のミスがあげられる。これらの理由で逸脱がないように以下のような工夫ができる。

日付の数え方の問題としては、記載されている日付を0日とするか1日とするかあらかじめ確認する。また、類似した問題としては、薬物動態採血ポイントにおいて投与開始以降、投与開始時点を基準とするか、投与終了時点を基準とするかによる解釈の違いが起りやすい曖昧な記載はないか確認しておく必要がある。

その他、プロトコールの各基準の見落としも起こりうるため、それらの逸脱を防ぐためには、試験を円滑に進めるためのツール（スケジュール表、投与量計算表、チェックリストなど）を作成することは有用である。それらを作成することで、プロトコールの不明点や注意点に気づくこともでき、医師やCRCがこれらを作成・活用することでプロトコールの理解が深まり逸脱が少なくなると考える。

まとめ

「被験者の安全性確保のための逸脱」以外の理由での逸脱を防ぐためには今回紹介したプロトコールの一般的な注意点のほか、各プロトコール特有の注意点も把握することが大事である。注意点を把握するためにはプロトコールの各項目の設定根拠から理解することで試験の特徴や検査の必要性がわかり、必要な対応につながるため逸脱も防ぐことにつながる。防げる逸脱を少なくし、試験の質を保つのはCRCの大きな役割のひとつである。CRCはその役割を果たせるように、常に確認と工夫をしていかなければならない。

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) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）
- 3) 新臨床腫瘍学，日本臨床腫瘍学会編集，南江堂，2009
- 4) 抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン（平成17年11月1日付薬食審査発第1101101号）

研究者主導臨床試験でのCRCの役割

はじめに

国立がん研究センター東病院（以下、当院）では十数名のCRC（Clinical Research Coordinator：臨床研究コーディネーター）が在籍し、臨床試験の支援を行っており、2008年7月からは治験以外の研究者主導臨床試験に特化したCRC部門が設立され、現在4名のCRCが支援業務を行っている。

本稿では研究者主導臨床試験でのCRC業務について治験と比較しながらその特徴を概説する。

臨床研究とは？

臨床研究（図1）とは、人を対象とし、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究のことである。その臨床研究の中で、介入を伴う研究が臨床試験である^{1,2)}。

臨床試験の中で、製造販売承認を得るために主に企業主導で行われるものが治験、製造販売承認後に実施される試験が製造販売後臨床試験であり、これらはGCP（Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令³⁾・GPSP（Good Post-Marketing Surveillance Practice：医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令⁴⁾）に従って実施される。また治験の

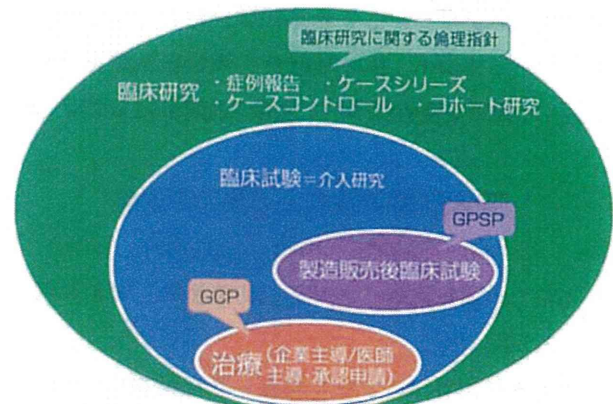


図1 臨床試験の位置づけと該当法/指針

中には製薬企業主体ではなく医師自らが行う医師主導治験もある。これら以外に、研究者が主導する臨床試験が数多く行われており、すべて臨床研究に関する倫理指針に従って実施される。

研究者主導臨床試験の特徴

前述のように、研究者主導臨床試験は臨床研究の倫理指針に従って実施されるが、倫理指針自体は法的な強制力を持たないガイドラインであり、実際の研究者主導臨床試験のクオリティには大きなバラツキがある。また、公的研究費による支援を得ている試験から、完全に研究者の手弁当で行われている試験も存在するため、データセンターの有無や参加施設数など実施体制にも大きなバラツキが存在している。特に治験ではほぼ必須と考えられるCRCによる支援についても、実際にはほとんど行われていないと考えられる（表1）。当院では一部の研究

* 独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床試験支援室CRC薬剤師

** 同室長

表1 治験と研究者主導臨床試験の違い

	治験	研究者主導臨床試験
モニタリング	○施設訪問モニタリング	×一部でセントラルモニタリング実施
データマネジメント	○治験対応のデータベース必要	×研究者が行っている場合も多い
監査	○	×一部で実施
有害事象報告(当局)	○PMDAへ	○厚労省へ
有害事象報告(IRB)	○	○
IRB審査(新規/更新)	○年次更新必要	○年次更新必要
同意取得	○	○
必須文書保管	○GCPに基づいて必要	×規定なし
CRCの関与	△実質的には必須	×していない試験が大半

○：必須 △：場合によって必須 or 要件が不明 ×：制度上必須ではない

者主導臨床試験に対して企業治験経験者を含むCRCが支援を行っており、次に研究者主導臨床試験をCRCが支援する際の注意点について試験の段階毎に説明する。

臨床試験の流れとCRCの関与

当院での臨床試験におけるCRC業務と、関与の程度を表2に示した。

主な支援内容は、ツール作成・登録業務支援・CRF (Case Report Form：症例報告書) 作成・文書管理である。それ以外も含め治験と比較して必要となる業務にあまり違いはないが、個々にCRCの支援内容を説明する。

開始前準備

開始前準備として以下の業務を行う。

1) 研究代表者との打ち合わせ

研究者主導臨床試験ではモニターの支援がない状況であり、まずはCRCがプロトコル(試験実施計画書)の概略を理解した上で施設の研究責任者等と打ち合わせし、支援内容の合意と試験中のCRCの対応方法を確認する必要がある。当院では、研究者側より提出されたCRC業務支援依頼票(図2)に基づき、CRCがサポートする内容を決定している。また、依頼を受託する際に実際に面談し、細かな支援内容について研究者とCRCで確認作業を行っている。

2) スケジュール確認表作成

スケジュール確認表はプロトコルを元に症例別に作成し、医師が検査項目の欠測・検査時期のズレなどの逸脱を防ぐために診察時に確認できるようにしており、CRC

は被験者の来院検査等のスケジュール管理をするために使用している。

3) AEテンプレート作成

AE (Adverse Event：有害事象) の確認用に電子カルテのテンプレートを作成している。作成時には、プロトコルで確認が必要な項目がわかりやすいように心がける。試験中は特に短期の研修医などが関与する場合など記載漏れが多くなる傾向にあるため、プロトコルで規定されている評価時期に合わせテンプレート使用を促すよう支援することが重要となる。

4) 検体検査セット作成

検体検査セットは必須検査項目の欠測による逸脱がないように作成するが、日常診療での検査セットと項目が変わらない場合はそれらを流用することも多い。逸脱しやすい項目の一例として、空腹時血糖やアルブミン、 γ -GTP、総コレステロール、中性脂肪などがある。

5) 資材セット準備

資材セット(試験実施計画書・説明同意文書・登録票)は、臨床試験を説明するタイミングを考慮して研究者に確認し、外来・病棟などの設置場所を検討する必要がある。

6) 適格性確認票作成

CRC確認用として登録時の適格性確認票を作成している。この適格性確認票には適格除外規準のほか、登録前に必要な検査項目と検査時期の許容範囲、併用薬などが記載できるようにしており、症例登録時には欠かせないものとなっている。

表2 国立がん研究センター東病院におけるCRCの業務と関与

		治験	臨床試験
1. 開始前準備	依頼者とのヒアリング	○	×
	依頼者が主催する研究会への参加	○	×
	ツール作成	○	○
	医師や他部署と調整	○	△
	説明文書・同意文書作成補助	○	×
	処方箋作成	○	×
	スタートアップミーティング	○	×
	審査委員会審議資料作成補助	○	△
	審査委員会との連絡・調整	△	×
	2. 試験中	スクリーニング	○
IC補助		○	△
同意取得文書のカルテ保管		○	○
被験者対応 (QOL調査)		○	△
症例登録		○	○
スケジュール管理		○	○
検体回収 (処置) とデリバリー手配		○	×
臨床検査値異常に対する連絡・調整		○	○
データ収集・管理		○	○
症例報告書作成補助		○	○
症例報告書とカルテとの整合性チェック		○	○
依頼者対応		○	×
モニタリング対応		○	○
被験者負担軽減費の対応		○	×
3. 有害事象関連		報告書作成補助	○
	依頼者へ報告	○	×
	病院長へ報告	○	△
	研究代表者・研究事務局へ報告	×	△
4. その他	必須文書保管	○	△
	規制当局への対応	○	×
	追跡調査	○	○

○：必須 △：一部 ×：ほとんどなし

7) その他

研究者主導臨床試験では通常の保険診療内での実施となるため、医師以外の他部署との調整が必要となることは少ない。また、企業治験のようなモニターによるヒアリングや研究会、スタートアップミーティングなどは実施されない場合が多い。

審査委員会審議資料や説明文書・同意文書の作成は主に研究者が行っており、処方箋作成は日常診療に合わせるため、どちらも作成支援することはない。

試験中

試験中の業務として以下の業務を行う。

1) スクリーニング・症例登録・カルテ保管

研究者より候補者の連絡を受けCRCが登録適格性確認を行う。この際には適格基準で問題となることは少ないが、除外基準では見落とされやすい基準もあり注意が必要である。例えば、既往歴 (冠動脈疾患の発作時期、糖尿病・高血圧のコントロール状況、重複癌など) や併用禁止薬の使用状況などがあげられる。また、年齢も意外と見落とされがちである。これはプロトコルによって「未満」や「以下」の異なる記載があるためであり注意が必要である。

適格性確認・同意取得終了後、医師の記載した登録票

研究責任者/代表者 _____ PHS _____

試験概要

当院登録予定数 _____ 名
 月間登録数(見込み) _____ 名
 登録期間 _____ 年 月 ~ _____ 年 月 予定
 追跡期間 _____ 年
 追跡調査の頻度 半年ごと/1年ごと/その他 _____

試験内容

CRFの形式 紙/EDC
 CRF提出頻度 コース毎/治療終了時/その他
 データセンター _____
 データセンターからの問い合わせ頻度 ほとんどなし/随時/頻回
 SAE報告義務 あり/なし

* CRC業務依頼内容については、不要なものには×をつけてください。
 必要な業務には、優先順位の高いものより、1から番号をつけてください。

CRC業務内容	依頼希望	コメント内容
1 試験準備		
1) 同意説明文書の作成補助		
2) 検体検査セットの作成		
3) AEテンプレートの作成		
4) 企業提供もしくは研究費負担の治験案の処方 → あり/なし		
5) スケジュール確認ツールの作成		
2 インフォームドコンセントの補助		
6) 登録前、必須検査項目の確認/依頼		
7) 同意説明文書内容について補足説明		
8) 同意書のスキャナ依頼/カルテ保管		
3 登録		
9) 選択・院外基準の確認		
10) 登録(FAX/TEL/WEB)対応 *どれかに○つけてください		
11) 登録確認表の確認/連絡/カルテ保存		
12) QOL調査などの患者対応		
4 CRF作成		
13) CRFの作成、問い合わせに対する対応		
14) SDV対応(依頼者のID申請が必要になります) → あり/なし		
5 その他		
15) スケジュール管理/必須検査項目の依頼		
16) 重篤な有害事象など、安全性情報に関する対応		
<その他 希望内容あれば、記載ください>		

図2 国立がん研究センター東病院で使用しているCRC業務依頼票

を再度確認し登録を行い、最後に登録票・登録確認票、同意書のカルテ保管を確認する。

2) スケジュール管理

治療中は、スケジュールの確認、治療開始・減量・中止規準の確認、AEの確認を行う。当院は電子カルテであるため、メッセージ機能(連絡機能)などを利用して、研究者にスケジュールなどの連絡を行っている。

3) CRF作成支援・カルテとの整合性チェック

CRF作成支援としてカルテからの情報をCRCがCRFへ転記しているが、CRCの業務はGCPにて医学的判断を伴わない支援業務と定められているため、転記業務のみとなる。この際に、開始前に作成していたAEテンプレートが重要となり転記業務がスムーズに実施できる。

最終的には研究者の確認(サイン)が必要であり、その際にカルテ内の不整合なども確認する必要がある。

4) その他

当院ではリソースの問題から、研究者主導臨床試験では同意説明文書の補助説明やQOL調査の支援は一部の試験にとどまっている。しかし、被験者保護などの観点からは、可能であればCRCによる支援が望ましいと考えている。

研究者主導臨床試験では画像診断・検査の中央測定(プロトコルで規定された診断・検査の全症例分を判定する機関)はあまり行われなため、検体回収・デリバリー手配は必要がない場合が多い。

また、治験では被験者の交通費等の経済的負担を軽減

するために支払われている被験者負担軽減費の支給は、研究者主導臨床試験においては設定されないことが多いためCRCが対応することはない。

AE関連

緊急報告が必要なAEは試験により規定されている。提出の期日は治験と研究者主導臨床試験では異なり、発現したAEが緊急報告に該当した場合は報告書の作成支援をしている。報告書作成後は、施設研究責任者から研究代表者へ報告するとともに、当該施設の倫理審査委員会へも報告しなければならない。CRCはその報告手順について理解し、必要に応じて研究責任者を支援している。報告が必要なAEの規準/期日については、各試験のプロトコル及び臨床研究の倫理指針を参照されたい。

その他

研究者主導臨床試験では、いわゆる必須文書の保管義務はない。しかし、CRF提出後のクエリー対応等もあるので、実際には症例報告書の写しを保管している。

また、研究者主導臨床試験では生存期間を目的としているものがほとんどで、年1～2回の頻度の追跡調査の依頼を受け対応している。

れる場合もあるが、企業治験のようなモニターによる頻回なモニタリングが行われるわけではないため、各施設で研究者とCRCが協力しながら品質管理を行っていかなければならない。その中でCRCは、逸脱が発生しないようにするだけではなく、科学的・倫理的に問題がないか、被験者の権利は確保されているか、そのような観点でも支援を行っていく必要がある。そのためには、倫理指針やGCPといった規制要件だけではなく、常に疾患や治療法について最新の情報を検索し学ばなければならない。ただし、前述のように研究者主導臨床研究をCRCが支援する体制はわが国では一部の施設に限られており、倫理的・科学的に正しい研究者主導臨床研究が行われていくためには、研究者主導臨床研究に対してCRCが関与する試験の割合を増やしていく必要があると考える。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成20年7月31日改正.
- 2) 日本医師会. ヘルシンキ宣言. 2008.
- 3) 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.
- 4) 厚生労働省令第171号. 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令.

今後CRCとして

研究者主導臨床試験では、モニタリングや監査が行わ

特集

分子標的マーカーに基づいた臨床試験

新薬開発における Proof of concept studyの わが国での現状と問題点*

佐藤 暁 洋**
土井 俊 彦***

Key Words : biomarker, POC study, early development

はじめに

がん分子標的薬の早期臨床開発(第I相~早期第II相試験)では, それ以降の開発(後期開発)を継続するかのgo/no go decisionを判断するために, その新薬が狙った標的に本当に作用しているかどうかをpharmacodynamic markerを用いて評価するproof of concept(POC) studyが後期開発の成功率を高めるために重要となっている。また, 後期開発(後期第II相~第III相試験)段階ではpredictive markerを用いて, その薬の効果がより有効である対象集団に絞り込んで試験を行うenrichment法などの臨床試験デザインなどが採用される場合があり, これらのpredictive markerも早期臨床開発(もしくは前臨床試験段階)段階から探索が行われている。このように, 特にながんの分子標的薬の開発では前臨床~早期臨床段階から新薬の治療開発と同時並行でバイオマーカーの開発が行われることが多くなっており, これらのバイオマーカーを用いた新薬開発についてはその方法論や製造販売承認申請資料への適応などについて近年さまざまな取り組みやガイドライン作成が行われてきている。今後の新規医薬品開発においてはますますバイオマーカーの

重要度が増していくことが予想される。

バイオマーカーと治療開発

米国FDA(Food and Drug Administration)の定義では, バイオマーカーは「正常な生物学的過程, 発病の過程もしくは治療介入による薬理学的反応を反映する測定および評価可能な特性: A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention」¹⁾とされており, 必ずしもC-KIT, KRASなどのgenomic biomarkerのみでなく, 客観的に測定・評価可能な生体情報であれば臨床検査値や腫瘍縮小効果などもバイオマーカーとなる。近年の分子生物学などの発展により, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, molecular imagingなどがバイオマーカーの対象となっている。

バイオマーカーの種類としては, prognostic markers, predictive markers, pharmacodynamic markers, surrogate markers(表1)²⁾などがあり, POC studyではpharmacodynamic markerなどが主に用いられる。また, バイオマーカーはどの程度のエビデンスが蓄積されているかによって, known valid biomarker, probable valid biomarker, exploratory biomarkerに分類される(表2)²⁾。前

* "Proof of concept study" for early drug development in Japan.

** Akihiro SATO, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床試験支援室(〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1); Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

*** Toshihiko DOI, M.D.: 独立行政法人国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科

表1 バイオマーカーの分類1 (使用目的)

	Definition	Example
Pharmacodynamic	Provide evidence that there is a direct pharmacological effect of a drug	Drug-related toxicity, modulation of target protein phosphorylation, alteration of vascular permeability, tumor response
Prognostic	Provide evidence about the patient's overall disease outcome independent of any specific intervention	Performance status, OncotypeDX® test
Predictive	Provide evidence about the probability of benefit or toxicity from a specific intervention	HER2 amplification and effectiveness of trastuzumab ; KRAS mutation and ineffectiveness of cetuximab
Surrogate	Subsets of biomarkers that are intended to serve as a substitute for a clinically meaningful endpoint	Progression-free survival

表2 バイオマーカーの分類2 (エビデンス)

Biomarker qualification	Definition	Example
Known valid biomarker	A biomarker that is measured in an analytical test system with well-established performance characteristics and for which there is widespread agreement in the medical or scientific community about the physiologic, toxicologic, or clinical significance of the results	HerceptTest™
Probable valid biomarker	A biomarker that is measured in an analytical test system with well-established performance characteristics and for which there is a scientific framework or body of evidence that appears to elucidate the physiologic, toxicologic, or clinical significance of the results	Epidermal growth factor receptor mutations in lung carcinoma
Exploratory biomarker	A biomarker that does not meet the criteria for probable or known valid biomarker	Most biomarkers in early development

項でも述べたようにこれらのバイオマーカー開発は医薬品開発と同時並行で行われ、臨床試験の相が進むとともに各相の臨床試験の中でバイオマーカーの開発、検査キットの開発・評価を行う方法論が提案されている(図1)。

また、規制当局側でもバイオマーカーをどのように医薬品開発に用いていくか?についてのガイドラインの整備が進んでおり、FDAからは'Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions(2005)'³⁾などが示されている。この中では(genomic biomarkerの) known valid biomarkerについては申請資料の中に含めるべきと勧告しているのに対して、exploratory biomarkerについては申請資料に含めるかどうかは任意としており、規制当局側の取り扱いがわからない状況でも企業側がバイオマーカーに躊躇せずに取り組めるような配慮を規制当局側でも行って

いる。また、ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)でも、E15「ゲノム薬理学における用語集について」(ステップ5)⁴⁾、E16「薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー」(ステップ3)⁵⁾などで、バイオマーカーを治験で用いる際のガイドラインなどの整備が進んでいる。

バイオマーカーの早期開発試験での適応

前臨床試験～早期臨床開発段階では、その後の開発を行うか?の意志決定のために、a)前臨床試験での有効性および安全性評価、b)早期臨床試験でのコンセプトの確認(POC study)、c)早期臨床試験での用法・容量設定、などを目的としてバイオマーカーが用いられている。

早期臨床開発段階でのPOC studyでは、新薬の

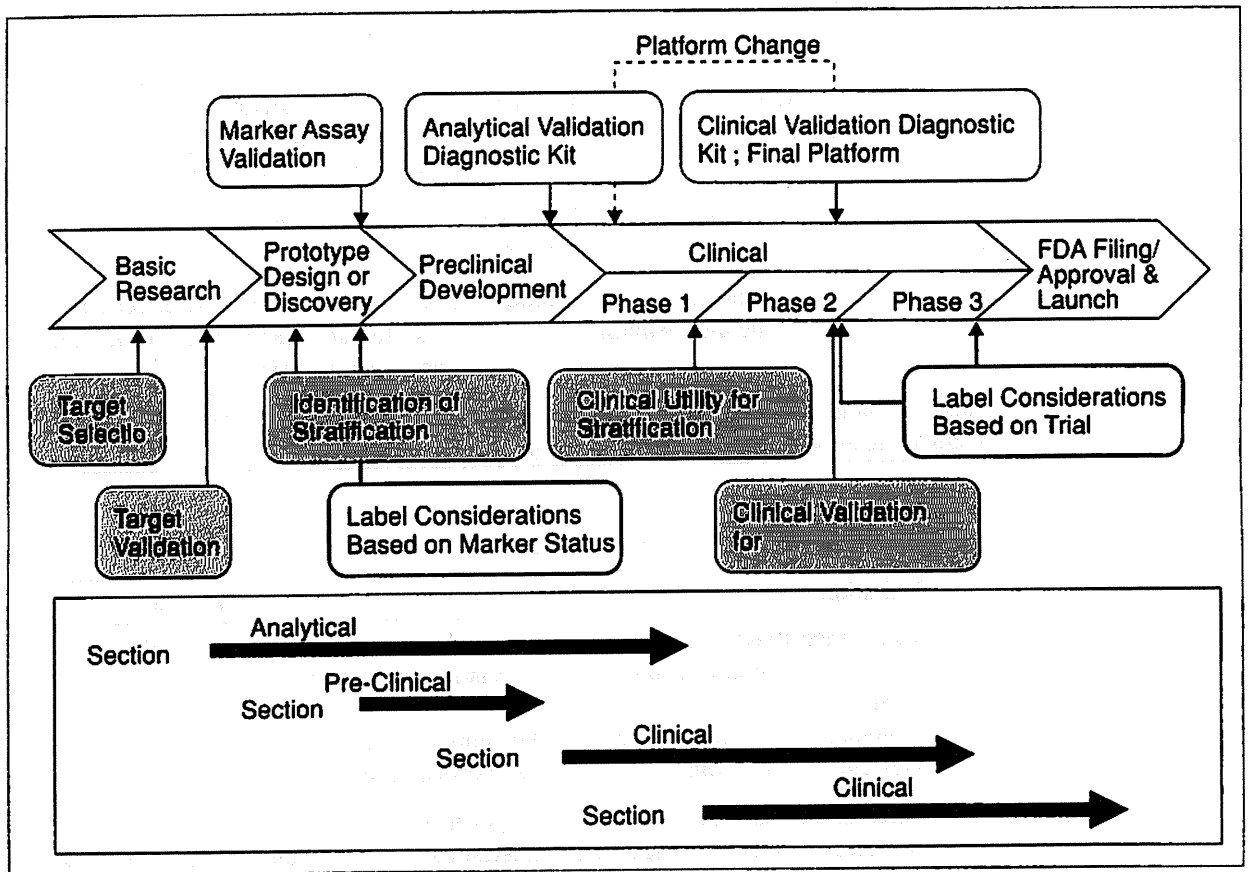


図1 薬剤・バイオマーカー同時開発のプロセス

[Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm116689.pdf>) より引用改変]

投与前後の腫瘍組織を直接サンプリングして標的物質への新薬の作用を直接確認することが理想的であるが、実際には乳腺腫瘍、消化管腫瘍や血液腫瘍などの腫瘍組織が比較的得やすい腫瘍を除くとがん組織からのサンプリングは困難な場合が多く、唾液、尿、血液、皮膚組織、毛根などの非腫瘍性(正常)サロゲート組織を用いたバイオマーカーの評価が行われる場合も多い。また、早期臨床開発段階では測定系が確立していない場合があるなど、POC studyの実施に関しては解決すべき課題も多いのが現状である。これらの問題に関する最近のトピックとしては、循環血液中腫瘍細胞(circulating tumor cells: CTCs)がバイオマーカーの評価・測定に利用可能かどうか注目されている。

バイオマーカーを早期開発試験に適応する場合の理想的な例を次に示す。たとえば、ある新規分子標的薬のPhase I 試験において、①前臨床

の選定および測定系がある程度確立されており、②各投与レベル・投与スケジュールにおける pharmacodynamic marker(たとえば、腫瘍組織もしくはサロゲート組織をサンプリングし、どの程度標的物質に作用しているかなど)を投与前後および投与後の時系列で測定する、③その結果をみてPOC(実際に標的に作用しているかどうか?)を確認するとともに、各容量・投与スケジュールでの標的物質への作用の程度と臨床的な毒性に基づく最大耐用量(maximum tolerated dose: MTD)とを比較する、④そのデータを用いて第II相試験に進むかどうか?第II相試験での推奨容量(recommendation dose: RD)・投与スケジュールをどうするか?などを選択する、といった例が考えられる。ただし、前述のようにバイオマーカーを早期臨床開発に用いるためには、そのバイオマーカーと臨床的な有用性との相関の程度、腫瘍組織・サロゲート組織などのバイオマーカーソース・測定系などのfeasibilityの問

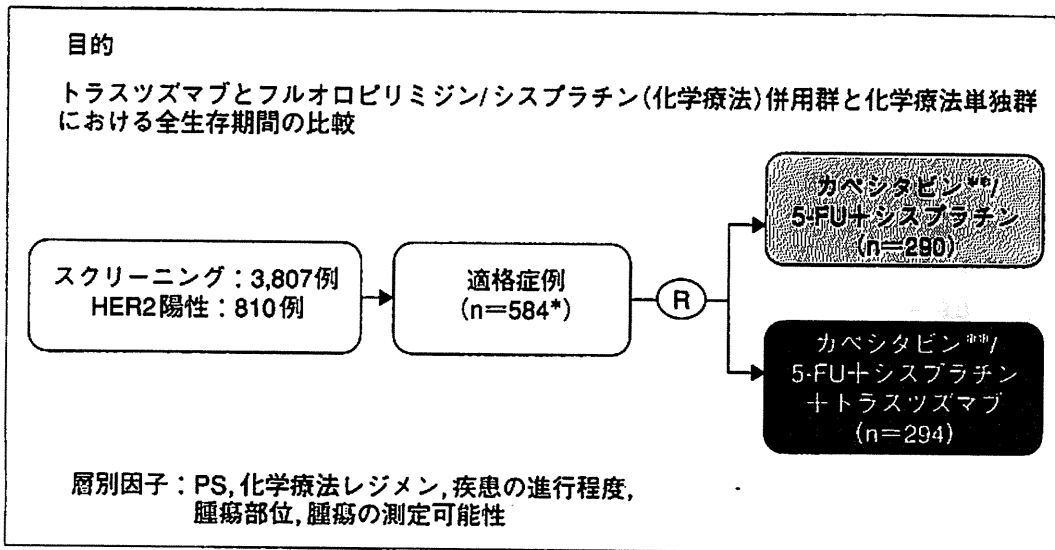


図2 ToGA試験デザイン

* 594例が割付登録, うち10例は治療未施行, ** 国内症例は全例カベシタビンを選択

題, バイオマーカーの測定系の開発に時間がかかるなどの多くの限界が現時点では存在する。

また, 後期開発試験においてはバイオマーカーを用いた3種類の臨床試験のデザイン⁶⁾が提唱されている。バイオマーカーの測定系が確立されていない場合は, 第III相試験のバイオマーカーに関係なく新治療と標準治療にランダム化した上でバイオマーカーを測定して評価するデザイン(all comers design)がある。また, バイオマーカーの測定系が確立しているがバイオマーカーによる治療選択が有用であることがわかっていない場合は, バイオマーカーに基づいて新規治療と標準治療を選択する群とバイオマーカーに基づかずに標準治療を行う群にランダム化してバイオマーカーに基づく治療の有用性を比較するデザイン(marker strategy design)がある。さらに, バイオマーカーの測定系が確立されその治療がバイオマーカー(+)の群でのみ有効であることが示されている場合は, バイオマーカー(+)の群のみを新治療と標準治療にランダム化する方法(marker(+) design, enrichment法もこれに含まれる)などがある。

わが国で実施された バイオマーカーを用いた新薬開発の実際

現在わが国では, アカデミアにおいて種々の臨床研究がなされてきたが, 多くの研究は,

retrospectiveな解析が多く, POC試験に組み込まれてエビデンスを確立したものは少ない。その中でもいくつかの第III相臨床試験の結果にバイオマーカーがプロトコルに明確に記載されている試験での成功例が医師主導のみでなく承認申請試験でも認められている。

1. HER2陽性進行再発胃がんに対する1st-line としてのトラスツズマブ+化学療法のラン ダム化第III相試験(ToGA試験)(図2, 3)

HER2陽性胃がんに対する進行再発胃がんは5年生存率が約20%と予後不良であり, 前臨床の結果よりHER2選択的阻害剤の臨床応用が期待されていた。トラスツズマブ(ハーセプチン[®])は, HER2/neu蛋白に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体である。乳がんに対する治療薬として開発されたが, 胃がんにおいてもHER2が過剰発現している症例が認められ, fluorescence *in situ* hybridization(FISH)法, immunohistochemistry(IHC)法により胃がんにおけるHER2陽性率は約20%であることが確認されている。種々の前臨床や基礎研究よりHER2陽性胃がんへの有効性が期待されていた。本試験は, HER2陽性進行再発胃がん, 胃・食道接合部がんに対するフッ化ピリミジン系薬剤とシスプラチン併用レジメンへの上乗せ効果を検討した国際共同ランダム化第III相試験(ToGA試験)であり, 化学療法単独群に比べて併用群では生存期間を有意に延長し

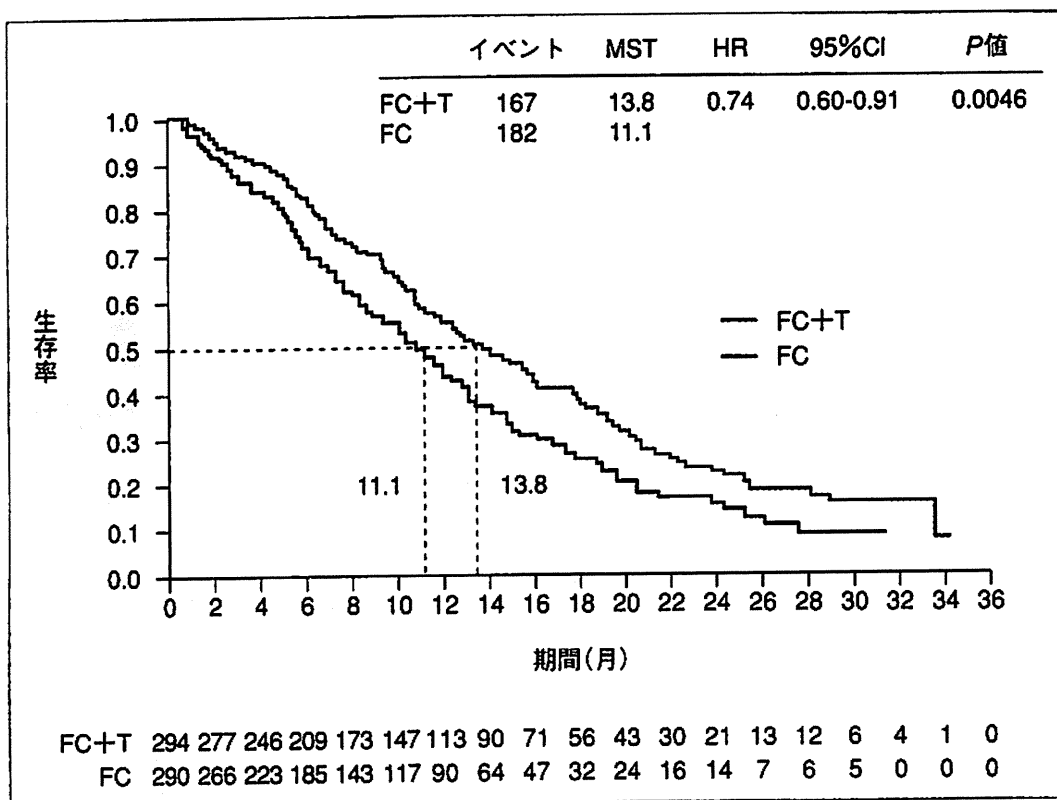


図3 ToGA試験 OS

F: 5-FU系抗がん剤(5-FU, もしくはカペシタビン), C: シスプラチン, T: トラスツズマブ

た(MST 13.8か月 vs. 11.1か月, ハザード比(HR) =0.74(95%CI: 0.60-0.91), P=0.0046). さらに, HER2高発現例では, トラスツズマブのより高い延命効果も報告された(MST 16.0か月 vs. 11.8か月, HR=0.65(95%CI: 0.51-0.83)). 本試験については, すでに乳がんで確立されていたPOCをバイオマーカーを用いて胃がんに展開した臨床試験であり, HER2分子の発現をバイオマーカーとしたenrichment trialの成功例である. また, HER2分子発現については, 本試験の開始前に標準化され, 参加主要国においての一致性・再現性を検証していることもqualityの高い結果として評価されている. しかしながら, 1st approvalを目指した早期臨床試験からの検証試験にはなっていない.

2. EGFR遺伝子変異を有する肺がんに対してのgefitinib(ゲフィチニブ/イレッサ®)

ゲフィチニブについては, 非小細胞肺がんではEGFR遺伝子変異症例においての有効性が複数の大規模臨床試験で証明されている. WJTOG3405 第III相臨床試験では, EGFR変異(エクソン19欠失, エクソン21 L858R)があり, 75歳以下, 未治

療でステージ3B/4または術後再発の非小細胞肺がん患者を対象に, ゲフィチニブ群の化学療法群に対する優越性を検証している. PFS中央値はゲフィチニブ群が9.2か月, 化学療法群が6.3か月で, HRは0.489(95%CI: 0.336-0.710, P<0.0001)と, ゲフィチニブ群で有意に延長を認める結果を得ている. 同様に, ゲフィチニブと化学療法を比較したNEJ002試験ではゲフィチニブ群の全生存期間中央値は28.0か月, 化学療法群(カルボプラチン+パクリタキセル)は23.6か月と報告されている. ゲフィチニブについては, pivotal試験において有効であったバイオマーカーを検証する形であり, 後期開発としての成功と考えられる.

今後のわが国でのバイオマーカーを用いたPOC studyの展望

現在, 早期第I相臨床試験においてバイオマーカーの探索的研究を付随するものは9割近く存在する. しかしながら, 第II相臨床試験以降, enrichmentや計画的に層別化されて開発されているものは, 非常に少ない.

わが国において、基礎研究のレベルは高く、承認市販後の臨床研究の発表や論文文化は数多く存在し、バイオマーカーの探索的研究も多い。しかしながら、POC試験を成功させるための探索的バイオマーカーの方法論や検証方法について新薬を開発する研究者が十分検討して進めているとは言いがたい。従来と異なりわが国においても1st in humanを含む多くの早期開発臨床試験が行われ始めている。探索的バイオマーカー研究を行うためのインフラ整備についてオンコロジー・トランスレーショナル・メディシンとしてもう一度検証することが必要と思われる。

文 献

- 1) Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints : Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001 ; 69 : 89-95.
- 2) Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, et al. Guidelines for the development and incorporation of biomarker studies in early clinical trials of novel agents. Clin Cancer Res 2010 ; 16 : 1745-55.
- 3) Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. Available from : URL : <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126957.pdf>
- 4) ゲノム薬理学における用語集. 薬食審査発第0109013号, 薬食安発第0109002号(平成20年1月9日). Available from : URL : http://www.pmda.go.jp/ich/e/e15_08_01_09.pdf
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「ICH E16 : 薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー(案)」に関するご意見・情報の募集について. Available from : URL : http://www.pmda.go.jp/ich/e/step3_e16_09_07_31.pdf
- 6) Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 2020-7.

* * *

治験コーディネーター

Clinical research coordinator

国立がん研究センター東病院臨床開発センター 臨床試験支援室

大久保靖子・佐藤暁洋*

治験コーディネーター (clinical research coordinator : CRC) は、新医薬品を承認するための基準である「医薬品の臨床試験の実施に関する省令 (good clinical practice : GCP) が 1998 年に新 GCP として大きく改訂され、治験支援スタッフの養成の必要性が高まり誕生した職種である。GCP 省令のなかでは「治験協力者」(GCP 省令第 2 条 14) という位置づけではあるが、現在、治験を実施するためにはなくてはならない存在であり、CRC が治験に関わることで治験のスピード、品質等が大きく改善されたといっても過言ではない。

治験におけるコーディネーターの役割は、“コーディネートする = 各部を調整し全体をまとめる” ことである (図 1)。治験を円滑に実施していくために医療機関内では被験者と医師、各部門の担当者とのコーディネートが必要となり、また医療機関と治験依頼者との連絡役を CRC が務める。また、CRC は GCP 省令をはじめ臨床研究に関する倫理指針等の省令やガイドラインを理解することが治験のクオリティを確保するために必須とされている (図 2)。

現在、CRC の多くは医療職の有資格者 (看護師、薬剤師、臨床検査技師等) であるが、CRC として就業

するための資格要件は法律などでは規定されていないため、CRC が所属する各医療機関または実施医療機関支援施設 (site management organization : SMO) が CRC の要件を独自に規定している。ただし、CRC の認定制度を各団体が独自に作り、CRC 養成研修を実施している (表 1, 2)。

日本病院薬剤師会の調査によると 1998~2005 年における 5 団体 (厚生労働省、文部科学省、日本看護協会、日本臨床衛生検査技師会、日本病院薬剤師会) の CRC 養成研修会受講者の累計は 4,524 人と発表されており、そのほか SMO が独自で実施している CRC 養成研修を含めるとさらに多くの人数が CRC 養成研修を受講し臨床現場で活躍しているものと推測される。

CRC が関与することで治験のクオリティが高くなるのが臨床現場で認識され、さらに治験以外の臨床試験全般にも積極的に CRC が関与する医療機関も出てきている。筆者が所属する国立がん研究センター東病院でも、臨床試験支援室が研究者主導の臨床研究を主に支援する CRC 部門として稼働している。

また、2007 年より文部科学省および厚生労働省で治験実施体制の整備を目指し「新たな治験活性化 5 年計画」が策定され CRC の呼称が「治験コーディネーター」から「臨床研究コーディネーター」に改められている。

本稿では、CRC の業務内容について概説する。

CRC 業務 (図 3)

1. 治験開始前の CRC 業務

治験は、治験依頼者である製薬企業が GCP 省令で定められた実施医療機関と責任医師の要件に該当した医療機関を選定して治験を依頼し、責任医師および実施医療機関と合意したのち、責任医師が当該医療機関の倫理審査委員会 (institutional review board : IRB) に審査依頼を行う。以下に、倫理審査委員会への審査依頼までの各ステップにおける CRC 業務について述べる。

(1) 治験依頼

CRC に新規治験の情報が伝達されるのは、治験依頼者と責任医師との合意前後であることが多く、候補症例の対象となる疾患の患者数等医学的部分は責任医師が判断するが、治験に必要な他部門との関連事項については、治験依頼者と CRC を含めた各担当者との間で協議が行われる。

各担当者との協議なしに治験依頼者と責任医師のみで治験実施の合意がされる場合があるが、治験開始にあたり数々のトラブルが生じることもあるため CRC は常に新規治験の情報を収集することが必要となる。

(2) 倫理審査委員会

合意後、治験開始に向け支援業務がはじまり、この時期は治験を円滑に進めるための準備が主な業務となる。責任医師が IRB に治験実施を申請するが、これに必要な提出資料作成の支援業務、なかでも被験者への説明同意 (インフォームド・コンセント) に使用する説明・同意文書作成の協力も CRC の重要な業務である。説明文書の記載事項については、GCP 省令で定められており、

* Yasuko Ohubo・Akihiro Sato
Clinical Trial Section, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East

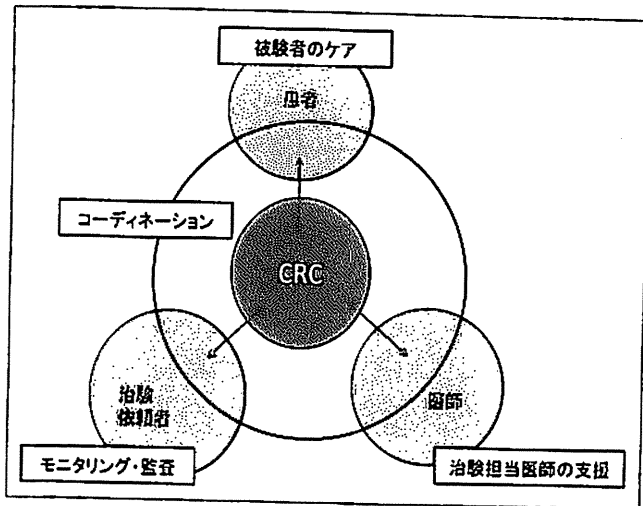


図1 CRCの役割

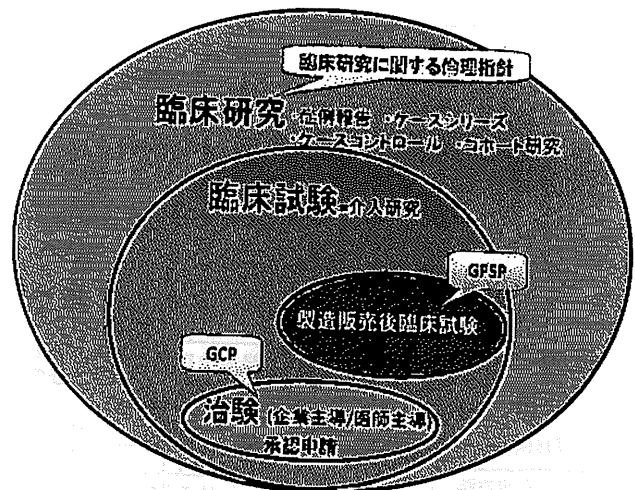


図2 臨床試験の位置づけと該当法/指針

表1 CRCの養成研修

	対象者	期間
厚生労働省 (日本薬剤師研修センター)	上級者: 5年以上の病院勤務歴 (選考基準あり) 初級	講義2日 講義5日間 実習3週間
文部科学省	国公私立大学病院勤務	講義4日間 グループワーク1日
日本看護協会	実務経験5年以上の看護師 (参加条件あり)	講義5日間 オプション実習5日間
日本病院薬剤師会	会員の病院薬剤師	講義3日間 フォローアップ研修2日間
日本臨床衛生検査技師会	会員	講義3日間

表2 CRC認定制度

日本薬理学会認定CRC	日本薬理学会	2002年に制定。医薬品の臨床試験の支援スタッフとして広い知識と練磨された技能をそなえたすぐれたCRCを育成し、社会一般の人々がより有効かつ安全な薬物治療の恩恵を受けられるよう貢献できることを目指している。
SoCRA CCRP	SoCRA 日本支部	臨床試験専門職に対してトレーニングと継続教育を提供し、国際的な認定プログラムを確立・維持する非営利団体
日本SMO協会公認CRC	日本SMO協会	2005年4月1日に発足。会員会社の所属CRCのスキルアップを目指している。

その内容を大きく変更することは不可であるが、説明文書の案を吟味し被験者が治験の内容を十分に理解しやすい説明文書となるように支援している。

IRBに提出する書類のなかで治験協力者リストへ記載されている治験分担医師、治験協力者を最終確認するのもこの時期である。治験は、治

験分担医師、CRCを含むその他の治験協力者(特殊検査の対応が必要な場合には検査技師等)がIRBにて承認されることが必要であり、承認後当該治験業務に直接携わることが可能となる。

(3) スタートアップミーティング

IRBの提出資料の支援が終了後、スタートアップミーティングの準

備に取りかかる。スタートアップミーティングの目的は、治験関連部署の業務手順と業務役割の明確化である。関連部署すべてのスタッフが参加しその場で治験に必要な業務調整ができることが理想的であるが、さまざまな事情により現実的には難しく、多くの実施医療機関では部署ごとに開催しているのが実情であるが、治験を円滑に進めるために重要度はかなり高いといえる。

CRCは、治験実施計画書(プロトコル)ごとに関連部署との協力が必要な内容を整理し、重要と思われる部署へはスタートアップミーティングへの参加を促すために日時の調整等も行う必要がある。治験関係者合同のスタートアップミーティングが開催できずに各部署での開催になった場合にはCRCが全体を把握し各部門のスタッフに治験情報の連絡/伝達をすることが必要となる。

(4) 資材管理

治験は症例報告書、同意説明文書を含む多くの書類や資料等を扱うことになるため書類の準備・整備保管等を行い、治験を開始するにあたり不足が生じないようにすることも重要である。また、治験開始後、プロトコル・同意説明文書改訂が生じた場合には、IRBで変更の承認を受け

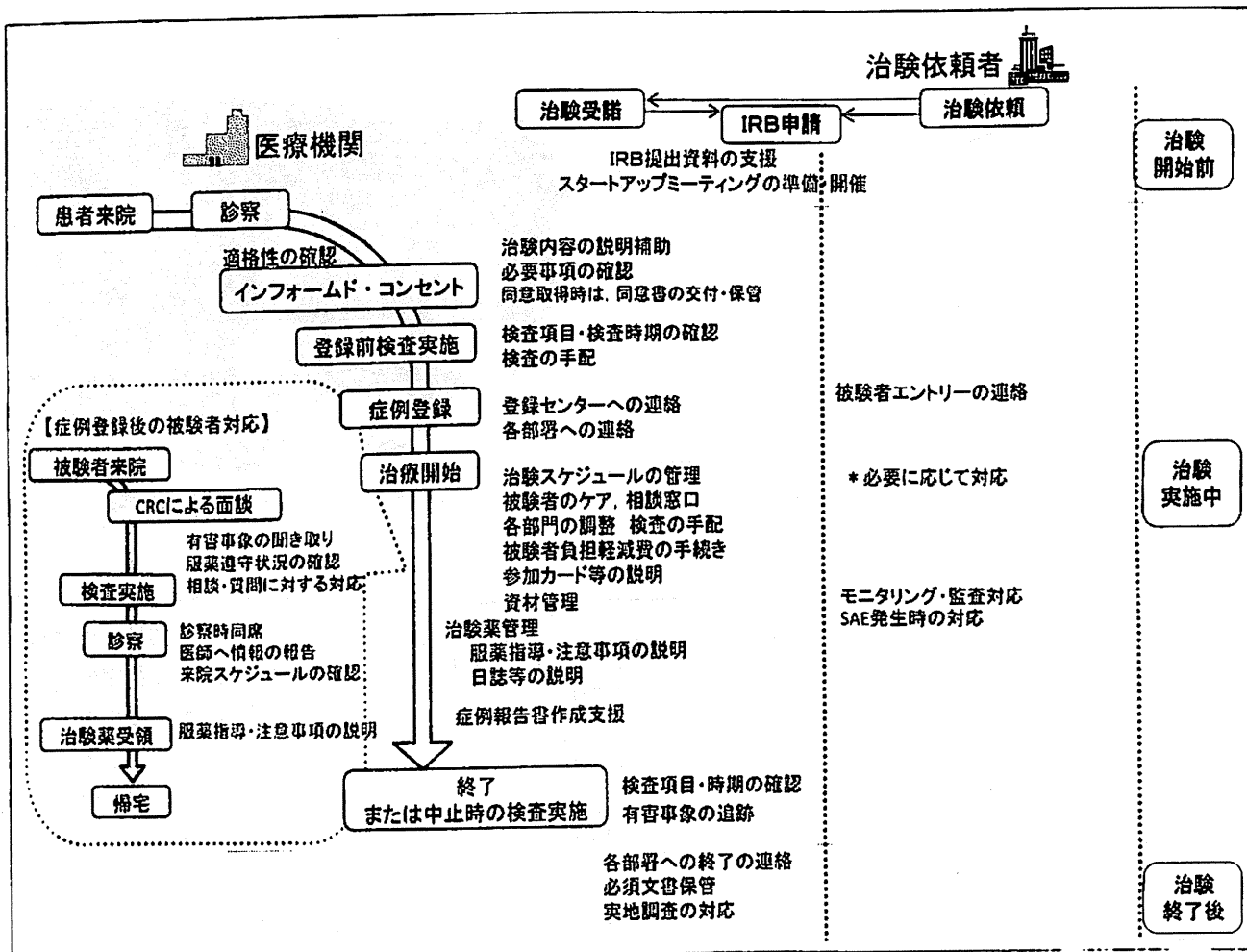


図3 CRC業務

た資材を使用しなければならないため設置場所の管理も必要である。

2. 治験実施中のCRC業務

スタートアップミーティング後、患者登録からすべての登録症例の治験スケジュールが終了し、発現した有害事象(adverse event: AE)の追跡調査終了後までのCRC業務について以下に示す。

(1) 症例登録

治験は治験参加施設すべてがプロトコルに則り治験を実施しなければならない。プロトコルには、適格・除外基準、登録方法、治験薬投与方法、検査項目、スケジュール、中止基準等治験を実施するために必要な事項、終了後の解析方法、各種報告の手順等治験で必要とするすべての内容が記載されている。このプロト

コルによって定められた方法から外れた場合は「逸脱」となり、報告書作成が必須とされ逸脱の重大さによっては治験の実施継続の検討もされることがある。

症例登録までの支援業務は、まず治験責任医師または治験分担医師(以下「医師」という)より治験の候補者としての被験者の情報を入手し適格性のスクリーニングを行う。適格基準・除外基準等の医学的判断を伴う項目については医師が確認し適格か否かの判断を下すが、CRCは全般にわたり再確認を実施する。確認漏れのために不適格患者が登録された場合は、データは解析の一部分のみの採用、もしくはデータそのものが使われないこともあり、また医学的に不適切な患者が登録されると倫理的にも問題となるため、特に

逸脱が起りそうな項目(既往歴、検査データ、併用薬等)については慎重に確認していくことが必要である。

スクリーニング終了後、インフォームド・コンセントの補助説明を実施する。CRCは医師の説明内容を確認し実施するが、患者が自分の意志で参加が決定できるようにするために、患者の理解度によって1時間前後またはそれ以上の時間を費やし、説明文書に記載されている内容を説明し、患者と家族からの質問等に対応する場合もある。この際に既往・合併症、他院通院歴等必要な情報も入手し、治験では祝日・年末年始も可能な限りのスケジュールの遵守が必要とされるためプロトコルのスケジュール通りに来院が可能かどうかの被験者の都合を確認するこ

とも重要である。

(2) 症例登録後

① スケジュール管理

症例登録後は、来院・検査・投薬などのスケジュール管理が重要となる。治験はスケジュール通りに実施することが重要であるため、臨時診察などが生じた場合等も検査実施も含めてスケジュール管理を調整することが必要とされ、各来院日には、必ず次回の来院日・検査予定などを被験者に確認することがデータの欠測や来院のズレによる逸脱を防ぐことができ治験の質を保つことにつながる。

② 被験者来院時

被験者の来院時は診察前に被験者と面談し、AEの発現状況、治験薬の服薬遵守状況、被験者の相談などの対応を行う。入手した情報は診察時に医師に報告しAEの重症度やAEによる治験継続の可否の判断を確認する。また、治験に必要な情報として他覚症状(評価項目)、治験薬の遵守状況は必ず記録として残すことが必要である。

症例報告書で報告される事項は、カルテに記載された内容を原資料として作成される。原資料として扱われるものは医師の診療録、すべての検査結果、入院した場合には看護師記録等治験期間中に発生した被験者に関するすべての情報であり、治験依頼者によるモニタリングにて症例報告書記載内容との整合性を確認されるため正確な情報を記録していくことが大事である。治験登録中の被験者のカルテ記録は、通常診療より記載内容が多くなるが、被験者の状態を正確に記載するためにあらかじめ治験薬に応じて発現しやすいAEシールや電子カルテの場合にはAEテンプレート等を使用する工夫なども取り入れられている。

被験者の対応は、治験の候補症例

となってからの関わりであり、短時間で被験者とのラポール(信頼関係)を形成することの難しさや医療コミュニケーション技術の技量が関与してくることもあるが被験者保護の観点からはCRCが関与する必要性は高いとされるところでもある。

③ 治験薬管理

治験薬の取り扱いは、GCP省令にて治験薬管理者の指名が規定されており、治験開始前に検討された業務手順に沿って医師が治験薬を処方し調剤後被験者に手渡すこととなる。治験薬は国内での未承認薬(適応拡大を除く)が使用されるため薬剤管理は厳重であり投与後または服用後の空瓶・空シートの回収を必須とすることが多い。そのため治験薬に関わるCRC業務は、治験薬が内服薬の場合には被験者に空シートの回収・保管・返却等に関わる注意事項を説明、注射剤においては空瓶の返却が必要な場合は関係部署への周知徹底、プロトコルにて服薬日誌が設定されているときは被験者に記載方法の説明等の支援を行う。

また、被験者には飲み忘れ、AE出現時の対処方法等も説明し治験薬投与開始後も安全が確保されるように支援をしなければならない。内服薬の場合に最も注意しなければならないことは、治験薬の服薬によって被験者が不安になり自己中止・減量をしたり、有害事象発生後も症状を我慢して服薬を継続することなどがないようにすることである。

④ 症例報告書の作成支援

CRCの症例報告書の作成支援は、GCP省令にて医学的判断を伴わない転記業務とされている。診療録を確認しながら必要項目を症例報告書へ転記し、不明点や医学的判断を伴う部分、特に発現した有害事象と治験薬との因果関係については医師に確認し症例報告書の作成を支援して

いる。

現在の症例報告書のデザインは、情報を1冊にまとめる冊子型、ある条件のもとにわけられている分冊型、医療機関よりインターネットなどを通じて電子的に情報を取得する(electronic data capture: EDC)がある。症例報告書のデザインに応じて、提出期限も異なるため治験ごとに対応していかなければならない。

⑤ 有害事象報告

新薬開発において安全性の観点からは有害事象情報が重要であるため、被験者の対応が最も多いCRCは、被験者の観察を充分に行い被験者からの訴えもしっかりと聞くことが必要である。

有害事象は、その時点までに実施された治験で観察されている事象を「既知」として扱い症例報告書の報告とするが、「既知」の事象であっても重症度の高いものについては、治験依頼者への報告が義務づけられておりその対応が必要となる。また、その時点までに観察されていない事象は、「未知」として報告の緊急性は高く、場合によっては治験の中止に至ることもあり得る。

CRCは治験薬の情報を治験薬概要書から入手し発現した事象が既知または未知の事象かの確認を行う。未知の場合には、医療機関内の報告手順に応じて、病院長および治験依頼者に連絡を行い対応しなければならない。また治験では重篤な有害事象(serious adverse events: SAE)の項目が定められており該当するものはすべて報告が義務づけられている。

【重篤な有害事象の定義】 薬事法施行規則第273条

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある
3. 治療のために入院または入

院期間の延長が必要となる

4. 障害
5. 障害のつながるおそれのある
6. 上記1.~5. に準じて重大なもの
7. 後世代における先天的疾病または異常など

⑥ 検査実施時

治験で設定されている検査実施については、スケジュールと同様に検査項目の欠測防止と実施時期のズレ等に細心の注意をしていく必要がある。血液検査が中央測定として設定されている治験では、治験開始前に検体採取から外注検査提出までの手順を整備しておくことが重要である。検体が中央測定の場合には、提出先が国内、海外に問わず検査結果の確認が数日後になってしまうため、その場合の検査結果による薬剤の投与や院内同時検査実施時の被験者の負担を考えた対応を予め検討しておく必要がある。

検査項目は、通常の対象疾患で実施している検査項目と異なる項目もあるため治験用の検査セットを組むなどの欠測防止のための工夫が必要である。この他、実施医療機関内における検査(画像検査、心電図等)についてもプロトコルにて検査実施条件が規定されていることがあるため

必要に応じて関係部署への依頼が必要となる。

⑦ 治験依頼者への対応

治験には、製薬企業または開発業務受託機関(contract research organization : CRO)のモニターが各医療機関を担当している。CRCは、治験が円滑に進行することとクオリティを保つために担当モニターとコミュニケーションを十分に図ることが重要である。またCRCはモニターと医療機関の連絡係となることも多く、治験が進むにつれ信頼関係を築いていくことが治験実施中におけるポイントでもある。

3. 治験終了後のCRC業務

治験終了後は、GCP省令にて定められている必須文書の整備と保管が義務付けられており、保管期間はGCP省令にて規定されているため破棄することがないように関係部署への周知徹底が必要とされる。また、治験終了後、当局の現地調査を受けることもあるため治験関連の必須文書の管理は実施医療機関内で所定の保管場所等を決めておくことが必要である。

おわりに

国内におけるCRCの支援内容

は最近まで治験に限定されていたが、CRCの存在による臨床試験の質の確保が認識されるにつれ、治験に限らず臨床試験全般への関わりを期待されている。しかし企業の合併や国公立病院の規定などにより、CRC認定を持っていたとしてもほかの医療職にくらべて常勤化が難しいといった環境による高い転職率などが問題となっており、実際には治験の支援だけで精一杯であるのが多くの施設での現状である。臨床試験全体へ活動範囲を広げていくためには、常勤化などの環境整備が今後必要となってくる。

現在、行政を含めての治験実施体制の基盤作りに取り組んでいるが、治験に従事するCRCの環境を整備することがわが国における実施体制の基盤作りに大きく関与することは確かであるといえよう。

文献

- 1) 中野重行・他：日本薬理学会 CRC テキストブック第2版。医学書院、2007。
- 2) 新見美由紀・他：ナースのための臨床試験入門。医学書院、2010。
- 3) 厚生労働省：新たな治験活性5カ年計画中間見直しに関する検討会報告平成22年7月6日
- 4) 日本病院薬剤師会：補遺版 治験事務局担当者のためのガイドブック改正GCPに対応するために。メディカ出版、2009。

モニタリングと監査

Study Monitoring and Audit

国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床試験支援室 長谷川裕美・佐藤 暁洋*

綿密に練られた臨床試験実施計画書(プロトコル)の重要性は、研究者の間でも認識されていることであろう。また臨床試験を実施するにあたって倫理審査委員会での審査を経て臨床試験実施施設の長の許可を得なくてはならないこともすでに常識となっている。しかし臨床試験により信頼できる結果を導くためには、これだけでは不十分である。

臨床試験は人を対象に人が行うものなので、患者の都合があわずに検査スケジュールが規定をオーバーした、患者の体調がわるかったため薬剤を変更したなど、計画通りには進まない事態が必ず生じる。また臨床試験は人が実施するので、手順間違いやデータの転帰ミスなど、ヒューマンエラーも必ず発生する。

このように不確実な状況のもとで実施された臨床試験の結果は、当初計画していた問いに答えるものなのか? これに答える方法がモニタリングおよび監査である。モニタリングは実施状況を確認し、問題点の把握と再発防止を行う品質管理のための活動で、試験の計画段階から終了後まで全般的に実施する。監査は試験が計画に基づいて実施され、試験結果が信頼できるものであることを保証する品質保証のための活動で、主に試験終了後に行われる。

本稿では、モニタリングと監査について実施方法の概要を紹介する。

モニタリングとは

ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)のガイドライン(臨床評価 24 巻別冊 1996)によると、モニタリングとは「治験の進行状況を調査し、治験が治験実施計画書、標準業務手順書(standard operational procedure: SOP)、GCP および適用される規制要件に従って実施、記録および報告されていることを保証する行為」と定義されている。実際には、これらを確認する過程で、予め決められた手順に従わずに試験が実施されていたり、誤った記録や報告がなされているケースが発見されるため、それを修正し再発防止策を施すことも合わせて行っている。これらは試験から正しい結果を導くための科学的な正確さを担保する活動であり、同時に患者の安全や人権が尊重されているかといった倫理面についても担保する。

モニタリングにはつぎの三つの方法がある。

- ① 施設訪問モニタリング
- ② 中央モニタリング
- ③ 効果安全性評価委員会による監視

適用される規制要件(GCP や臨床試験に関する倫理指針など)、予算や人員などのリソースに応じて、一つもしくは全部など、どの方法を実施するかを選択することになる。各モニタリング方法については後に詳述する。

各種倫理指針、適用される規制、

プロトコル、SOP の四つの規準に従って、これらの規定に従って試験が実施されたかを確認し(逸脱の有無)、これらに従っていない場合はその理由を精査する。逸脱が発生していた場合は実施施設において逸脱を繰り返さないためのフィードバックも重要となる。個々の患者の逸脱だけでなく、全施設および全症例の集計データから逸脱の傾向を確認することも大変重要で、他施設関係者には注意喚起となる。同様の逸脱が頻発するようであれば、試験依頼者からニュースレターなどで注意喚起を促したり、場合によっては逸脱の発生原因がプロトコルの不備による(説明が不足していた、非現実的な実施手順やスケジュールであったなど)ことが判明し、プロトコル改訂や補訂文書を発行したりする場合もある。

逸脱が生じること自体はわるいことではない。はじめに述べたが、患者の安全を優先させるために逸脱しなければならない場合もあるだろうし、ヒューマンエラーをゼロにすることは不可能だからである。大切なことは、逸脱が生じた場合に実施施設ではその事実を隠さずに記録し報告し、再発防止に努めることである。またモニタリングを実施する側は逸脱を摘発し追求するのではなく、事実確認と再発防止策を実施施設の関係者と共に考え、他施設の関係者と共有し再発防止に努めることである。

なお、国内外を問わず治験の場合には、モニタリングの定義、実施内容、モニターの要件などがGCPなどの関連法規により細かく規定されているのでそれらに従って実施しなければならない。詳細は関連法規(社団法人日本医師会治験促進センター http://www.jmacct.med.or.jp/report/d_gcp.html 2010年12月10日

* Hiromi Hasegawa・Akihiro Sato
Clinical Trial Section, Research Center
for Innovative Oncology, National Cancer
Center Hospital East