

臨床研究コーディネーター養成カリキュラムの標準化に関する研究  
平成26年度第2回班会議（平成26年8月12日）

発表者：大津 敦氏（国立がん研究センター）

それでは、私のは少しニュアンスが違うかと思いますが、どうしても研究者の立場としての視点が強いと思いますので、その点は割り引いて御理解ください。

（PP）

一般的なCRCに求められる人材像というのは、多分既にかなり議論されていると思いますし、カリキュラム等を拝見させていただいても、我々から見れば大体網羅されているのかなと思います。

もちろん、CRCなしでは試験は進みませんし、臨床試験自体の専門的知識とか、被験者保護、研究倫理、規制案件の理解、コミュニケーションスキルですかね。私も小原さんにどなられながら育てられましたので、教えていただいて。

（PP）

治験登録は、がんセンターの中央病院と東病院の、一般の試験であればほとんど大体できているのかな。

（PP）

次のステップを考えて、いろいろな取り組みを今、開始しているところで、きょうはそちらの我々のところはかなり治験とか早期の開発治験とか、医師主導治験とかをかなりやっていますので、そういうところの話を少しさせていただきたいと思います。

（PP）

今は治験といえば大半が国際共同治験で、我々のところは早期探索の拠点にもなっていますので、いわゆるフェーズ1が両病院合わせると400例というすごい数になっています。

（PP）

我々が目指しているのは世界の最先端のところに入ろうという話で、いわゆるファースト・イン・ヒューマン、世界で最初というところの、がんですので患者さんが対象になりますので、ここのファースト・イン・ヒューマンがやれるかどうかということが、日本が開発のイニシアチブをとれるかどうかになりますので、そこに合うようなチームをつかって、内科の横断的なチームを両病院でつくって、おかげさまで企業さんの協力もあって、18治験のファースト・イン・ヒューマンを既にやっています。

外資とかグローバルの企業だと、同時期に欧米で1本、アジアで1本という感じが結構ありますので、それを入れると30本以上、40本ぐらいになっています。その中で、国際共同でのフェーズ1というところをもう何本もやっています。

（PP）

ここになると、もうフェーズ1ですので、かなり慎重に一例一例ということで、モニタ

リングはかなり頻回になります。2、3は通常は日本支社のほうとか、どこかのCROがマネジメントしますけれども、グローバルのフェーズ1の本当のファースト・イン・ヒューマンのところはほとんどグローバルチームとの直接のやりとりです。だから全て英語。タイムラインが非常に厳しいので、後で小野さんが発表されるのでしょうかけれども、企業からのリクワイアメントが非常にストリクトに来ます。

結局そこをやって、企業さんは厳しいですから、施設内評価をされますので、ちゃんとできなければすぐ話は来なくなりますから、そこは絶えず評価されるという意味合いにおいて何とかやっていかないと話は来ない。

そういう状況下に来ると、結局テレカンとかというと、どうしても海外と同時となると、日本が一番時間的に厳しいところに追いやられますので、早朝だったり、深夜だったりというテレカンによくやらざるを得ない。それで英語で全部やりますし、CRFとかクエリの対応も英語でタイムリーに48時間以内とかという話で来られると、なかなかそこにCRCは現実にはまだ、我々のところのCRCはかなりレベルが高い人が多いと思いますが、それでも難しい。現状は医者が大部分対応してやっている。この辺に何とか入れるような人が少し出てくれるといいかなと。

(PP)

あとは、ゲノムの解析技術が進歩してきて、パーソナルゲノムが間もなく入ってくると思います。いろいろな議論はあると思いますが、いわゆる次世代シーケンサーのある程度ターゲットのパネルであれば、10万円台にもなっていますので、多分普及とともに数万円とか1万円レベルに近いうちになると思いますので、これも間違いなく入ってくる。

(PP)

それから、今、次世代シーケンサーでの世界的なゲノム解析が急速に進んでいて、ここ1~2年ですごい勢いで各臓器のいろいろな遺伝子異常が見つかってきています。一番進んでいるのが肺がんで、肺線がんではごらんとおり。肺がんというと小細胞がん、非小細胞肺がんの2種類だったものが、腺がんだけでも10個ぐらいのカテゴリーになってきて、そうなる、それぞれのRETとかROS1とか小さいものでいうと、オーファンですね。希少がんよりもむしろ頻度が少ないという状況になってきていて、そうすると開発の仕方が根本的に変わってきてしまっているわけですね。

(PP)

臨床試験を実施するには大規模なスクリーニングが必要になってきて、築地の研究所のほうで見つけた新しい融合遺伝子に対する治療開発で、これは東病院の後藤先生が全国ネットをつくって検体を集めて、医師の治験として参加している6施設に紹介してもらって、そこで医師主導治験をやる。

これは、要するにもうけになりませんので、オーファンよりも小さいところではなかなか企業は手を出さないところがあるので、アメリカと韓国と同じ時期に新しい融合遺伝子が見つかって、同じような試験が世界中で走っているのですが、多分日本が一番先に終わ

る可能性がある。それができると、ストーリーとして、発見した遺伝子異常に対する治療の開発で日本が一番先に行ける。

(PP)

ALKのときは間野先生が見つけたけれども、患者は残念ながらソウルで治療を受けたのです。それを二度と繰り返してはいけないということで、みんな頑張っってこういう形の図式をつくった。

(PP)

今、こういったUmbrella typeと言いますけれども、いわゆる肺がんの場合はゲノムの異常だし、胃がんのほうは免疫染色の異常によって、それによってそれぞれで開発治験が進んでいますので、こうなってくると包括的なプレスクリーニングが必須です。それがないと、一々1つずつチェックしては治療にならないですね。

(PP)

だから、一気に調べられるようなスクリーニングが必須になって、今のLC-SCRUMの検体を利用して、これが全国ネットでやられて成功したことで、いろいろな企業さんが治験に相乗りしてきて、今、3社、4社と契約して、あと5社ぐらい契約予定。そうすると、1つの検体を使って包括的に見て、それぞれの治験の開発が進むという形になってきています。

(PP)

こういったゲノムのシークエンスによって、異常によって薬を選択するという、アメリカが圧倒的に今、進んでいますけれども、こういう時代にだんだん入ってきています。ただ、これはこれで幾つかの問題がございますが、実際にそれだけのドライバーを通して見つかるのは多分全部合わせても2割ぐらいですので、全てがこれでいくわけではないですけども、そういう方向性に間違いなく向かっている。

(PP)

こういう時代が現実になんて近くなっていますと、CRCといってもいろいろなことの知識が必要になってきています。リサーチコンシェルジュとか、遺伝子研究の倫理指針などの理解。IVDという体外診断薬とか、コンパニオン診断薬開発の規制案件に対応できるような人材。先ほどのような大規模なデータ管理をできる人。

多分一番ネックになりそうなのは、Incidental findingといって、検査しているときに見つかってしまう遺伝性の疾患に対してどう対応するか。そのカウンセラーは日本は今、非常に少ない状況で、多分我々のところもそこはある意味ある程度うやむやにしながらやっているところがあるので、このカウンセリングの体制を早く整えないと、アメリカのコマーシャルでもう遺伝子の解析によって、あなたは糖尿病の発症率が3倍高いとか、高血圧が何倍とかという話が出てきていて、その中かなり入ってきてしまっていますので、そこをどうするのかというところの議論が進まないまま、そういったコマーシャルの部分が入ってきてしまうと、いろいろな問題が生じる可能性がある。

(PP)

あとは、我々がいつもプレッシャーをかけられているのは、基礎研究に比べて臨床研究は残念ながら日本は長期低落の一途。これはとり方が、要するにトップジャーナルの3つですので、必ずしもこれが全てをあらわしているわけではなくて、論文の数でいうとそんなには減っていないのかもしれませんが、ニューイングランド、ランセット、JAMAですから、そこに載るということは、実臨床を変えるようなすごいインパクトがないと載りません。でも、逆に言うと、そこを目指さないとならないだろうというのが我々の考え。

(PP)

何でこう長期低落なのかというのは、個人的な見解ですけれども、日本の臨床試験は科学的な新規性が乏しい。先ほど言ったようなゲノムの時代になってきてしまうと、ゲノムの解析がある程度日常の中に入ってきているような施設でやらないと勝負にならないわけです。そういったサイエンスとしての基盤と、rationaleというのは、併用なら併用試験をやって、ちゃんとより高い効果を出すための非臨床試験とか、今はPDXといって実際の患者さんの検体を使ってゲノム解析して、それに対して併用というのはかなり実臨床に近いところでの検査で、そういったものが不十分。

結局日本の中だけでやっているグループが多過ぎるので、国際的に通用するような試験は非常に限られてしまって、今、研究者主導試験の問題になっている質の保証がされていない。

それから、これはCOIが絡む話で、今のディオバン以降問題になっていますけれども、何でああいう話があるかということ、いろいろなマーケットと結びついて、いろいろな地方とか何地区何大学系列とかでやっている試験というのは、大半がこちらから見るとほとんど収賄で、それが逆に大学の資金源になっていますので、そういう図式があるので、あれをどうやって整理していくか。

それから、海外の最新動向からかけ離れて、何となく内向きの視点が多いのではないかと思います。

あとは、いろいろな外科とか放射線の併用に関しても、がんの場合は治療がかなり標準化して、ガイドラインが整備されて、どのがんのどのステージであればどういう手術をして、バリエーションとかそういうものは大体決まってきたのです。そうになると、なかなかその中で、クリニカルクエスションだけに基づいたものでつくっていくのでは、通常のフェーズ3でポジティブな結果が出ても、あの辺のトップジャーナル3誌には今、もう載りません。科学的な新規性がないと載らないという状況になっているので、そこは大きな違いです。

(PP)

やはり医師主導試験を活性化しないと、日本から本当に開発を目指すのであれば、未承認段階から新規の併用とか適用拡大試験を実施して、とにかく早く日本がイニシアチブをとって、先ほどのRETにしても日本が先にやることによって、その後の併用であるとか、い

ろいろな展開を日本が主導してやっていけるわけです。それを早くつくろうと思うと、承認後にやろうとしたらもう遅いわけです。

あとは希少疾患・希少フラクションですね。希少フラクションというのはたくさん出てきてしまっていますので、それをやろうと思うと、企業任せでは、企業はもうけにならないのでやりませんと言われたらそれで終わりなので、そこをどうやって医師主導治験でやるか。

医師主導治験でやると、こちらがいろいろな主導で検体とかを動かさめますので、そうすると、公的な資金によって動かすことによって、ある程度ゲノムの解析結果等が公的に出せる。企業さんにみんな渡ってしまうと、その企業の中で行ってしまうので、小野さんとかには申しわけないけれども、我々から見るとどうにもならないわけです。それをこちらが主導して、ある程度オープンにした形でいろいろな企業さんも含め、アカデミア等にさらに次の創薬に進む連携をつくるには、ここをやらないとだめだろうと思っています。

(PP)

実際、医師主導治験は十数本やっていますけれども、医師主導治験の対応の場合は、規制案件はもちろんですが、企業治験の場合はモニターさんがある程度サポートしてくれませんが、それなしで充実というところかなりまだ多くのCRCが、こちらがモニタリングとかをするとかなり苦労しているというのはわかります。

(PP)

あとは、医師主導治験といってもいろいろなレベルがありますので、本当にファースト・イン・ヒューマンの話もあるし、我々がやっているところでいうと、いわゆるコンパッションネートユースみたいな形での、今、規制上、医師主導治験でやらざるを得ないので医師主導治験でやっていますけれども、現実にはもう承認間近の薬で、安全性の試験も終わっていてという状況にわざわざ申請用の細かいデータは要りませんので、安全性のチェックだけすればいい話なので、医師主導治験といっても、患者さんにメリット、ベネフィットをいかに早く出すかというためにやっている医師主導治験もありますので、その辺に対応した柔軟な対応力が必要なのだと思います。

あとは、セントラルの業務をやっていますので、プロマネとか、CRAとか、DMなどのセントラル業務の人材ももちろん必要です。

(PP)

あとは、先ほど北澤さんもおっしゃった研究不正の問題で、皆さんもよく御承知のとおりで、STAP細胞で自殺まで出てしまって何とも言葉がありません

(PP)

今、臨床研究の不正に対しては倫理指針、これは今回のに限らず定期的な改訂でこうなったのでしょうが、モニタリング監査が必須の方向ですし、制度のあり方、法制化の検討は楠岡先生がやっておられると思いますけれども、どこまでやるのか。医学界は反対しているようですが。何となくうんそれでよいのか？という感じはします。

来年からつくるといいうわさをされている革新的医療創出拠点で、選定条件にICH-GCPの準拠化。どうなるのだから私もわかりませんが、いずれにしても我々の施設はICH-GCP準拠というものを、どう見てもこれが必須化しようがしまいが関係なく、グローバルの開発のところで勝負していこうという話になると、これがないと相手にされませんので、そこは必ずつくるといいう話で動き出しています。

あとは業界からの自主規制で、契約マターになるのでしょうかから、結局どこの企業さんも、内資も外資もクオリティーの悪いところには金を出さなくなっていますので、多くのグローバル企業は日本の試験のクオリティーが悪ければ、韓国とか中国とか、彼らは物すごくアグレッシブに必死にやりたがっていますから、何でもかという、日本は公的研究費にかなり恵まれているほうで、日本以上に持っているのはアメリカが桁違いですが、除けば、あとはイギリスぐらいで、そんなに公的などで臨床研究費をとれているところはないですから、グローバルにちゃんと競争力がなくて質が高いところに企業も当然行って、その選定条件にはサイエンスとしての臨床試験でないと金を出さないようになってきているように、我々からは見受けられます。

(PP)

院内教育はどこもやっているのでしょうかけれども、右側のとりのいろいろなことを我々のところでもやっています。治験責任医師のGCPトレーニングを必須化しましたし、倫理セミナーももちろんですが、施設内の臨床研究の内部監査を、去年から全てのIRBを通った臨床研究の内部監査をスタートしています。これが研究者の教育に一番ですので、それを。

(PP)

ICH-GCPの一般の研究者主導試験の準拠化に持っていくための最大の問題は、CRCの問題では全くなくて、医者の問題です。研究者の教育が一番の問題です。

もちろん、そのセミナーとかトレーニングを必須化していますが、今の内部監査で教育的な指導をして行く。それから、IRBというか、倫理審査委員会に出されてから直せと言われても、もちろんちゃんとした臨床試験グループ、JCOGとかWJとかから出てくるプロトコルはほとんど直すようなところがないぐらいしっかりしていますが、そうでないものはかなり危ういので、それによってみんな疲れるのです。うちの事務局の子たちも理不尽な研究者とのやりとりに疲れ果てているので、計画支援チームというものをつくって最初の計画段階から介入しないと、根本的に変な方向からやられてもどうしようもないので、それを開始しています。

あとは、客観性というものを出さなくてはならないので、モニタリングは既に義務化。いずれにしても、ここはGCP準拠にする方向に動いています。

(PP)

これは一般の研究者主導試験も準拠化にしていこうとすると、ある意味研究者を、医者を指導できるようなCRCであるとか、我々のところでも一般の試験の場合だと、実質サポ

ートしているのは各診療科のお医者さんとか、研究補助員とか非医療者ですので、その方たちができるデータマネジメントとかのところの教育を今、東のほうは全部調査が終わったので、来月から定期的にかかわっている秘書さんとか補助員の方を集めて、元CRCでそういうところをやっている人たちがいるので、教育を頼んで、そこをスタートします。

あと、監査。我々のところは監査の人員を雇用しているので大丈夫とは思いますが、多分多くの施設が監査ができる人を早くつくらないと、今の指針の改訂だけでも監査が一応入っているので、それをどうするかというのは、この辺はつくっていかなくてはならないと思いますけれども、いろいろこの間のモニタリング監査の基準をつくるような会議とかで話を聞いていても、やはり皆さん、頭を悩ませているのは医者教育です。サポートが幾らよくても、そこに介入して最初からやっていけて、ちゃんとしたものだけはそのかわり目いっぱいサポートするようにしていこうと思っています。

以上でございます。

## CRCに求められる一般的人材像

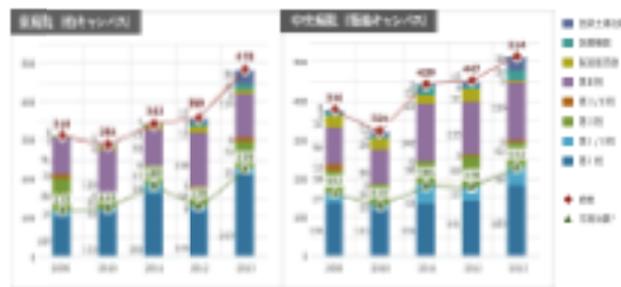
### CRCに求められる人材像:研究者の立場から

国立がん研究センター  
早期・臨床試験研究センター  
大野 健

101-0671 東京都

- ▶ 臨床研究実施チームの重要な一員
- ▶ 臨床研究(試験)の専門的知識
- ▶ 被験者保護、研究倫理、規制要件への深い理解
- ▶ 施設内各部署との連携・コミュニケーションスキル

### 治験登録症例数:NCC(2009-2013)



◦CRCを中心とした多部門連携の体制構築が重要である

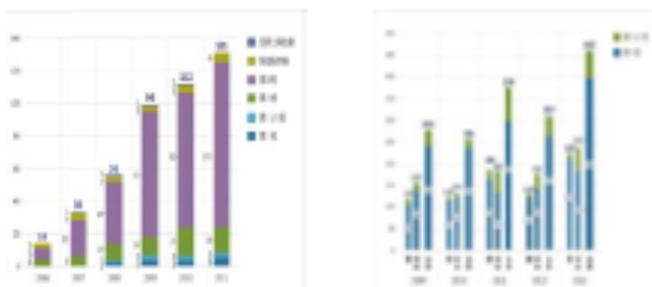
### 次のステップに向けた取り組み

- ▶ 臨床試験の国際化対応と国際競争力の向上
- ▶ 臨床研究の多様化への対応
- ▶ 医師主導治験への対応
- ▶ 研究者主導試験のICH-GCP準拠への対応

### 国際治験と早期開発治験の増加:NCC

国際治験数 (2009年10月1日-2011)

早期開発治験数 (2009年10月1日-2011)



### First-in-human試験の実施チームの役割: 国際臨床試験 (ICH-GCP)

◦ 国際臨床試験 (ICH-GCP) への対応

- Phase I trials for solid tumors (all cases)
- Phase II trials



- NCC Clinical Research
  - S. Ota (International center)
  - M. Nakano (International center)
  - H. Takahashi (International & Paris, Clinical)
  - S. Nishida (International Medical center)
  - M. Yano (Phase II center)
  - H. Nishida (Phase II and Phase III center)
- NCC Clinical Research
  - T. Nishida (Phase II center)
  - M. Nakano (Phase II and Medical center)
  - T. Nishida (Phase II center)
  - H. Nishida (Phase II and Paris, Clinical)
  - S. Nishida (International Medical center)
  - T. Nishida (Phase II and Medical center)

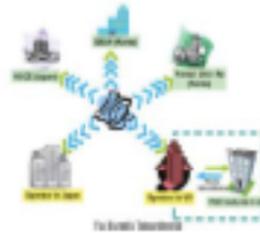
### 国際臨床試験の実績

	2014	2013	2012	2011
国際臨床試験	0 (0)	0 (1)	0 (1)	0 (0)
早期開発	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
計	1 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (1)

国際臨床試験の実績 (2014年10月1日-2015年9月30日)

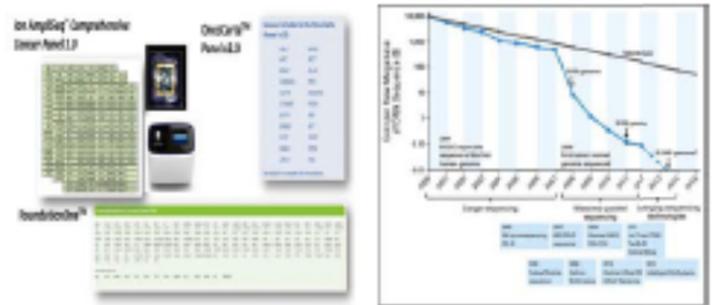
## 国際共同第I相試験への対応

- ▶ 全米グローバルチームとの連携を円滑に
- ▶ タイムラインの短縮
- ▶ 最新知見の迅速な共有
- ▶ CRCにも求められる対応
- ▶ 時間とT/Cへの配慮と英語での会話
- ▶ 英語での最新知見の共有



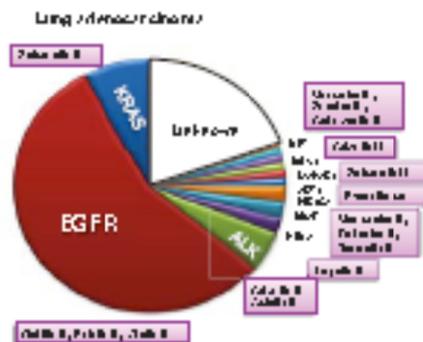
日本のACC参加機関が国際共同試験

## ゲノム解析技術の進歩とコストの低下：パーソナルゲノム時代の到来



McQuinn, et al. JCO Oncol, 2018

## 多数の治療候補(druggable)遺伝子の変異と治療薬開発：肺癌がん



多変異遺伝子の変異  
→ 多変異遺伝子変異に対することによりスクリーニングが容易

3. J. Li et al., Cell Press, et al. Cell, 2012

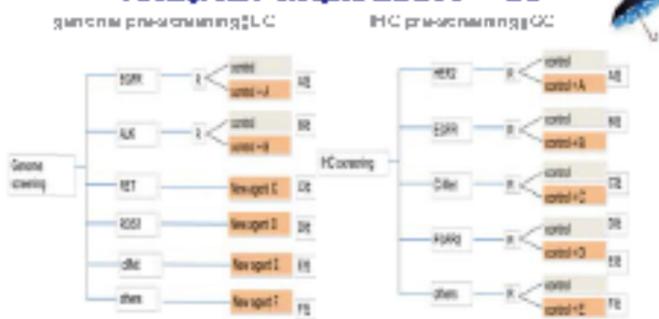
## 肺癌がん患者の遺伝子変異と治療薬開発：肺癌がん



肺癌がん患者の遺伝子変異と治療薬開発

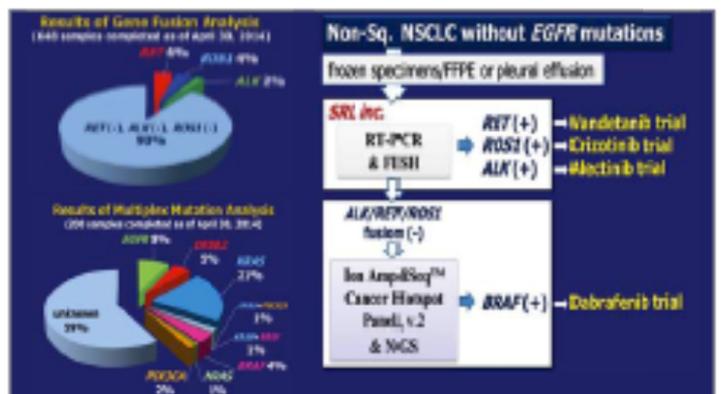
McQuinn, et al. JCO Oncol, 2018

## ゲノム・分子診断情報に応じた異病治療(umbrella type study) 共同試験ですべてに両方の治療と参加できる



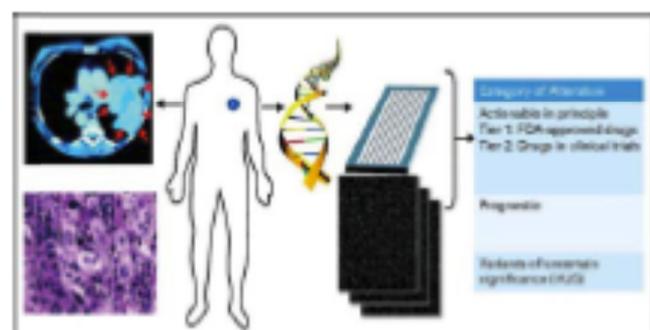
共同試験によるスクリーニングが容易

## UG-Scrumを用いた肺癌がん患者に対する異病治療のスクリーニング



McQuinn, et al. JCO Oncol, 2018

## Clinical sequencing: genomic-driven cancer medicine.

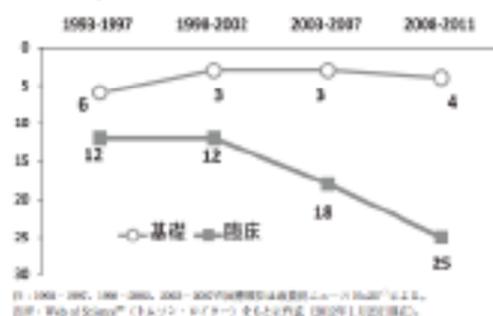


Cheney J, et al. *N Engl J Med* 351:1003-1008

## ゲノム医療導入に伴う研究支援体制構築に必要な人材養成

- > リサーチコンセルティウムなどの創設
- > 遺伝子検査技術者などへの研修会の開催
- > TVDやCoD、同僚などの医師会内に対応できる人材の養成
- > 大規模ゲータ管理者の養成
- > Textual finding に対する遺伝カウンセラーなどの養成

## 基礎・臨床研究(トップジャーナル3誌)論文数:日本の世界ランク



1993-1997, 1998-2001, 2002-2007, 2008-2011年間の基礎・臨床研究論文数(トップ3誌)

・トップ3誌に論文発表するレベルの高い臨床研究は欧米の論文に比べて少ない  
 ・欧米の論文発表するレベルの高い基礎研究は欧米の論文に比べて少ない

## わが国の臨床研究の問題点:なぜ長期停滞なのか?

- > 研究の質と量が低く (local to global) の競争が不十分、国際的に通用する研究を主導する立場が弱い
- > 研究者主導が原則の意識ができていない
- > 製薬(治験のステップ)が見えない/意識が薄いため競争が激化する
- > 海外製薬企業から受け取れた自己開発の投資が減少の兆候
- > すでに治験の標準化とガイドライン整備が世界例に進んでおり、clinical questions に基づいた rational だけでインパクトある研究の数は少ない

## 医師主導治験活性化の必要性

- > 欧米製薬企業との競争で有利な立場に立脚を必要とし、そのためのグローバル共同のイニシアチブを確立し、全米製薬企業には最先端研究開発者グループへ参加を促す
- > 患者会連・ブレイクワンでの関係の構築
- > 次の国連へ向けたアカデミアおよび企業とのTV協定での連携

## NOCCEROCが管理する臨床試験の国内市場状況(2014/06)

試験ID	試験名	試験種別	試験種別	試験種別	試験種別
101	Phase III	治験	1	治験	100%
102	Phase III	治験	1	治験	100%
103	Phase III	治験	1	治験	100%
104	Phase III	治験	1	治験	100%
105	Phase III	治験	1	治験	100%
106	Phase III	治験	1	治験	100%
107	Phase III	治験	1	治験	100%
108	Phase III	治験	1	治験	100%
109	Phase III	治験	1	治験	100%
110	Phase III	治験	1	治験	100%
111	Phase III	治験	1	治験	100%
112	Phase III	治験	1	治験	100%

## 医師主導治験対応に求められるCRC人材像

- ▶ 規制要件への十分な理解
- ▶ 企業CRAの手を借りない自立した対応力
- ▶ 試験の位置づけ(申請用か否かなど)に応じた柔軟な対応力
- ▶ プロマネ、CRA、DMなどセントラル業務の人材

## わが国で相次ぐ研究不正: 研究の質の保証の欠如

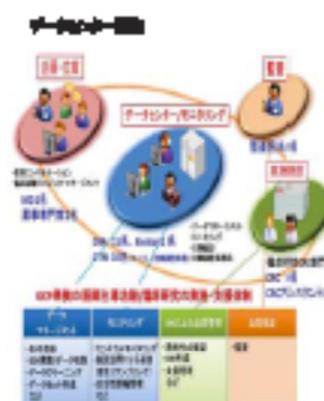


- ・マイナビ事件
- ・JCOM論文
- ・J-ACME論文
- ・GTAP論文発表
- ・論文が先行するみのデータ盗撮

## 昨今の臨床研究不正に対する動向

- ▶ 「臨床研究倫理委員会」の設置
  - 倫理委員会設置の義務化
  - 倫理委員会設置の義務化
- ▶ 「臨床研究不正防止のための研究不正防止法」の制定
  - 研究不正防止のための研究不正防止法
- ▶ 次年度より早期・段階的・段階的研究不正防止法を施行し、「早期の臨床研究不正防止」へ
  - 研究不正防止のための研究不正防止法
- ▶ 臨床研究不正防止法の制定
  - 研究不正防止のための研究不正防止法

## 臨床研究不正防止法の取り組み: ロールモデルの普及教育



- ▶ 治験責任医師のGCPトレーニング・認定試験義務化
- ▶ 臨床研究センター、基礎編・上級編
- ▶ 治験センター
- ▶ 研究倫理センター
- ▶ 治験臨床研究内製薬
- ▶ 治験センター、治験専門化などによるサポート



## 介入試験ICG-GCP標準化への最大の課題=研究者の教育

- ▶ 臨床研究センターでGCPトレーニング義務化
- ▶ 治験内のすべての治験研究の内製薬による教育の義務
- ▶ 臨床研究センターチームによる治験研究からの介入
- ▶ 治験研究への介入管理でモニタリングの義務化

## 研究者主導試験ICG-GCP標準化に必要なサポート人材像

- ▶ 臨床研究センターから研究者を指導できるCRC
- ▶ ローカルサポートのためのデータ管理ができる人材 (治験センター) の育成
  - 治験研究の教育ができるCRC
- ▶ 監査ができる人材