



名古屋市立大学病院 臨床試験管理センターNEWS

編集人：名古屋市立大学病院 臨床試験管理センター センター長 上田 龍三

TEL:052-858-7215,7165 FAX:052-853-8321 e-mail:clinical_research@med.nagoya-cu.ac.jp

<http://igaku.med.nagoya-cu.ac.jp/hosp/cr/index.htm> No. 35 Nov. 2007

国際共同開発と創薬育薬の推進を目指して

神経内科 松川 則之

10月11日、12日の両日に Drug Information Association (DIA) 主催(第4回プログラム委員長 中野重行 国際医療福祉大学)の総合ワークショップ(東京)に参加しました(後援:厚生労働省・医薬品医療機器総合機構・日本製薬工業協会)。本会は米国設立の日本法人で、産・官・学からの参加により毎年1回開催されているもので、今回は製薬会社および治験 regulator を中心に集い、どのように医薬品を開発していくのかを目的としたワークショップでした。話題の中心は、現在計画されている医薬品グローバル開発(国際共同治験)と我が国における効率的医薬品開発のシステムづくりでした。

現在、日本の治験は、US(米国)やEU(欧州)の承認後にそのデータを用いて Phase III 試験が計画・実施される為、およそ数年の Drug Lag が存在すると言われていています。世界資本の製薬会社を中心に同時国際共同開発の重要性が指摘され、各国において臨床研究の基盤整備が進められてきています。その中で、黄色人種を中心としたアジア地区における共同開発の必要性も言われています。今回のいくつかの発表の中で、韓国では国家的指導の中で環境整備され、2000年以降飛躍的に国際共同治験の参加数が増加し、今では年間100件を超え、Local(現地)開発数を凌ぐ程になっていると報告されました。それに比し、日本では非常に整備が遅れている状況(国際共同治験は年間70件以下)にあります。

日本においては、国際共同開発に参加しうるレベルまでの基盤整備を目的に、本年より厚生労働省を中心に「治験活性化の新5ヵ年計画」が進められています。その中で、治験をすべく人的・資金的支援および患者さんの集中を目的として、10の中核病院と30の拠点病院が選定され、人材育成および国民への啓発なども行われています。現在のように、一施設当りの登録症例数が少ない為に多数の施設で行われることは非常に効率およびデータの質が悪いので、治験参加施設を絞り込むことにより、迅速に質の高いデータを創出する考え方です。この計画では、1)中核病院・拠点病院においても専属とした職員に医師が含まれていないケースが多い、2)非常に頻度の低い特別な疾患以外に、対象疾患の患者さんが特定の病院に集中していることはない、3)全ての分野の患者さんが、ひとつの病院に集中している訳ではない、4)抗がん剤分子標的薬の開発ではこれまでと異なる非血液毒性の有害事象(高血圧や消化管穿孔など)にも対応可能な専門の診療科を有する施設が望まれるなど、現状の医療を考慮した場合、拠点病院のみで common disease(ありふれた病気)を含めた、たくさんの患者さんを対象に行う治験を行うことは困難ではないかと考えます。本院は、臨床 oriented(志向)な大学病院として、国際共同治験および医師主導治験に参加可能施設、Translational Research Center(基礎研究の成果を臨床に応用する最初の段階のヒトを対象として行う研究拠点)としても機能するシステム作りを目指して、今以上の努力が必要と強く感じました。今後、1)医学部の臨床薬理学をさらに充実させる、2)国際標準を視野に臨床薬理学の卒業継続教育、3)国際共同開発に参加できる創薬ボランティアの確保と臨床試験管理センターの整備、4)医師主導型臨床研究、Translational Research 創薬育薬を目指した基礎研究などさらに充実させて行く必要があるものと考えます。

【News No.35 の話題】



- 国際共同開発と創薬育薬の推進を目指して
- 第2回 臨床試験管理センター運営委員会報告、臨床試験実施の現状報告など
- 第45回 日本癌治療学会に参加して
- 第12回(平成19年度第3回)臨床試験実施セミナー開催 12月18日(火)
- CRC見聞帖 『国際的な検査の正確性』これが標準業務になりそうです!



(1) 臨床研究における留意事項①～③の報告です。

①治験等の IC の資料のひとつである小冊子“「くすり」と「治験」改訂 4 版”に変更されました。

本院では、被験者候補の患者さんに“治験あるいは製造販売後臨床試験”に参加するか否かを自己決定していただく際の説明、すなわちインフォームド・コンセント (IC) では、3 種類の資料を用いて段階的に行っています。第 1 段階は、小冊子“「くすり」と「治験」改訂 4 版” (医薬出版センター、平成 19 年 6 月) にて、「くすり」ができるまでの開発過程や「くすり」の副作用の見つけ方などをお話します。第 2 段階は、本院病院長が設置する名古屋市立大学病院臨床試験審査委員会 (IRB) 承認の”説明・同意文書”にて、実際に治験等に参加していただいた場合のスケジュールおよび利益・不利益などを説明します。第 3 段階は、依頼者からの健康被害が生じた場合のお支払いの手続などをお話し、患者さんにご理解をいただいた後、患者さんの自由意思にて治験等への参加の可否を決定していただいています。



②“スクリーニング名簿”が本院様式に追加されました (ホームページより入手可)。

日常診療の複数の外来診察室で同時期に研究が実施されていく過程で、研究全体の進捗状況の情報を集約させることは大切なことです。当該実施計画の説明を何名の方にしたのか？お返事待ちの方は何名？何名の被験者さんが現在参加されているのか？実施計画への登録状況は順調なのか？当該実施計画に関する新たな情報を得たので同意書を改訂したが、再同意についての説明が漏れた被験者さんはいないか？スケジュールを完遂せず中止となった被験者さんはいらっしゃるのか？研究事務局から識別コード〇番さんについて詳細確認が送られてきたけれど、担当は？など様々な情報を一元管理するためのツールとして CRC は日常的にスクリーニング名簿を使用しています (スクリーニング名簿の管理責任者は当該研究実施計画書の責任医師の方です)。

③1 年を超えて実施の臨床試験において 1 年に 1 回の“実施状況報告書”提出は必須です。

多くの実施計画では、1 年を超える試験期間が予定されています。臨床試験の実施の基準 (GCP) 省令および本院標準業務手順書 (IRB と医師の標準業務手順書) では、IRB では、責任医師からの 1 年に 1 回の「実施状況報告書」による現状報告を受け、臨床試験実施の継続の適否の審査が行われています。実施状況報告書には、当該実施計画遵守およびインフォームド・コンセントの状況、試験の進捗状況、記録の保管を確認するなどの機会ともいえます。(「実施状況報告書」の指定様式は、臨床試験管理センターホームページ (HP)、文書ダウンロード、臨床研究より入手可。HP の左下部の「ご意見はこちら」へ添付ファイルで送信)。

(2) 臨床試験管理センター主催の会議開催状況(平成 19 年 4 月～10 月末日)

- IRB の開催回数 : 医薬品 IRB は 7 回、医療機器 IRB は 3 回
- 事前審査会議開催実績 : 49 回開催 (医療機器 5 回、抗がん剤使用 8 回を含む)
- 安全性情報の報告受理に伴う有害事象評価会議開催実績 : 9 回開催
 - 治験に関連する報告回数 : 162 回 (4666 例/7578 件)
 - 製造販売後臨床試験に関する報告回数 : 17 回 (510 例/794 件)
 - 副作用・感染症報告 : 12 例 (厚生労働省へ 4 例報告を含む)



(3)臨床試験実施の現状報告

1 日でも早く患者さんに新薬を提供できるよう

世界共通の手順にて臨床試験が実施されています。

以下がその現状説明となりますので院内各科・部署の皆様にはご理解・ご協力をお願いいたします。



項 目	説 明 内 容
温度管理記録 (治験薬、検体)及び機器のメンテナンス記録、電子カルテの有効化等	治験薬・検体の温度管理や機器のメンテナンス等、適切なシステムが構築されていますが、企業監査や FDA 調査時にはその管理・メンテナンスや、Validation が適切に実施されていることを証明する必要があります。このため、これらの記録が適切に保管されていることが重要となりますので、記録を保管しています。
Financial Disclosure (財務状況の開示) 	Financial Disclosure とは、FDA が「治験医師と治験依頼者間での金銭的な利害から、臨床試験の結果にバイアス(偏り)が入らないか」について判断するために 1999 年 2 月 2 日より施行されているものです。試験開始時(1 例目の同意取得)から試験終了(最後の患者様さんの最後の来院)1 年後までの間の治験の評価に関わる医師に対する依頼者からの臨床試験以外の報酬・謝礼金等及び依頼者株の保有に関する報告が求められます。本院での「臨床試験の利益相反マネジメント」は、医師主導型臨床試験の実実施計画書に記載をお願いしています。また、その内容は、説明同意文書に記載して、被験者さんにもご理解いただいています。
記録の保管期間	医薬品として承認されるタイミングが各国毎に異なることから、治験に関わる必須文書の保管期間を承認が最も遅い国の承認日を想定し、15 年間という長めの保管期間が実施計画書に記載される場合があります。本院では、実施計画を遵守して治験を実施することを契約書に記載しています。臨床試験管理センターでは、長期間保管が分かるように印を付して管理しています。
Obvious Correction (明白な誤りの修正)	症例報告書に記載されている他のデータを基に一定の公式で計算できるもの及び原資料を確認しなくとも記入ミスであることが明らかなものについては、予め Obvious Correction として規定し責任医師からの合意を得ることで、依頼者側で修正を行うことができます。GCP 第 4 条 課長通知第 4 条開設 第 1 項 なお、Obvious Correction を実施した項目は、試験終了時に責任医師より確認をいただくことになっています。 
EDC ;Electrical Data Capture Form: e-CRF (電子症例報告書システム) 	治験実施医療機関よりネットワークを介し電子的に臨床試験データを取得するシステムのことで、修正の履歴を電子的に記録することで、修正の際の訂正印や署名・日付が不要となること、またデータ入力時間を省略することで Data Base Lock までの期間が短縮され試験終了から申請まで期間が短縮されることから、EDC 対象試験が増加しています。また EDC に限らず、症例報告書の記入が英語での入力となることもあります(EDC はコメントについても英語での記載となります)。
検査・評価方法の統一	各種検査・評価等の評価手順(機器等を含む、特に主要評価項目)にいても、他国データとの類似性の検討もしくは、他国での承認申請データへの使用のため世界共通の手順にて評価をすることがあります。機器の Set-up のためのボランティア及び Set-up に要する時間へのご協力をお願いすることがあります。
各種記録(Log)等 	様々な Log(Monitoring Visit Log、Training Log 等)として、出席者全員のご署名をいただいています。特に、依頼者から説明をいただいた場合は「Training Log」を残すこととなります。説明の内容を明らかにするとともに、参加者全員の治験参加の意識を高めていただくとともに、その内容を十分に理解していただくことを目的としています。
Start-up Meeting (治験開始前会議)	臨床試験の質を保つためには、開始前の Start-up Meeting(関係部署全員による申し合わせ事項確認会議) が非常に重要です。この会議では、治験実施に際して必要な事項全ての準備が整っていることの確認が行われています。 

45 回日本がん治療学会に参加して (平成 19 年 10 月 24 日～26 日)



抗がん剤の開発過程 (5%程度が誕生) では、第Ⅲ相比較試験 (延命効果) まで終了して承認されることは少なく、希少疾患では各施設で第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施するに等しい現状があります。これまでに何が分かっていることかを調べて研究実施計画を作成すること、多施設共同試験に参加することの意義は大きいといえます。米国 National Institute of Health (JAMA 2000) 公表の研究倫理の 7 要件のうち、「①社会的/科学的価値 (重複する試験ではないこと)」と「②科学的妥当性 (適切な統計手法)」は将来の患者さんに対する倫理に関係するもので、研究初期に十分検討され、「医学の進歩に貢献しない研究」や“誤った結果を導く研究”は排除されることが望まれています。今の患者 (被験者) さんの保護として、「③適格基準の遵守」、「④最大利益で最小不利益」、「⑤IRB 承認」、「⑥IC 取得」、「⑦継続的な研究の監視」を満足させたとしても、『意味があり正しい結論を導く』科学に対する配慮がない場合は臨床試験の「前提」条件を満たさないといえます。介入試験では、「実施計画の審査」と共に、「施設のデータの信頼性 (CRC の支援)」や「中央のデータマネジメント」など計画段階から結果を導くまでの全てにおいて品質管理が求められます。(副センター長 小池 香代)

「第 12 回 (平成 19 年度第 3 回) 臨床試験実施セミナー」開催のご案内

日時・場所：平成 19 年 12 月 18 日 (火曜日) 17 時～18 時、3 階 大ホール

講師・演題：村上 信吾 IRB 委員長 『医学・医療における倫理と臨床試験』

吉川 寿江 CRC 『事例を通してより質の高い臨床試験を考える』

なお、第 13 回セミナーは、2 月 13 日、川合眞一教授 (臨床薬理学会会長) です。ご予約願います。



CRC 見聞帖

『国際的な検査の正確性』これが標準業務になりそうです！

2007 年 9 月末より本院で多発性硬化症の治験が開始されました。多発性硬化症はとて稀な疾患のため、治験のご説明 (インフォームド・コンセント; IC) をさせて頂ける患者さんも限られてしまいます。このため治験実施の契約締結日以降で最初に来院される患者さんの来院日に IC が行えるように院内調整を行うことは CRC (臨床研究コーディネーター; 協力者) の重要な役割といえます。今回の治験は海外で先行して実施されているもので、通常は 1~2 種類である検査等に係わるマニュアルが 7 種類あり、これらに則って日常の検査とは異なる体制を整えなければなりません (関連部署の皆様へ感謝申し上げます)。通常とは異なるホルター心電図測定機種が指定されており、この指定機器の搬入・指定機器によるボランティアの方の心電図測定・測定データをインドの研究所へ送付する等を実施し、当院の検査手技の正確性確認が行われました。同様に、MRI 検査も日常診療とは異なる条件設定で撮影し、中央の判定機関へデータ送付し、データの正確性確認が行われました。さらに治験薬・検体の温度管理状況確認等、当院が世界共通の手順で実施できる施設であると証明する準備が必須でした。また、治験薬の特性から、神経内科・眼科・皮膚科・呼吸器内科といった複数の診療科における準備 (通常は 1 診療科のみ) も必要でした。治験の国際化に伴い、医療機関で実施する検査等の正確性を中央判定機関で確認する手順が必要となり、治験の実施がどんどん複雑になっています。新しい薬を早く世の中に出すためには、短期間にこれらの準備を整えなければなりません。今まで以上に複雑なものを迅速に、正確に実施する必要があり、日常業務と共に日々の研鑽が重要になります。これらの手順は実施中の国際共同治験の経験と合わせて、今後の治験のスタンダードになると思っています。(CRC 嶋野 佳代)

【編集後記】

今回は臨床試験管理センター運営委員会報告を中心にお伝えしました。臨床試験を取り巻く環境は世界の基準を視野に変化しています。安全性に配慮された管理下での試験の実施や、科学的検証を行う真髄は変わらないものの、時代の要求する付随業務や配慮すべき事項はより確実であることが重視される傾向にあります。臨床試験管理センターでは、臨床試験を実施される方々のやる気の維持・向上に繋がる具体的支援実現に向け努力しています。

