

高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援に関する研究 —がん領域における多施設共同試験の課題—

Clinical Trial Coordination under the Evaluation System of Investigational Medical Care in Japan : Operational Challenges in Multi-center Cancer Clinical Trials

青谷恵利子^{1,2)} 秦 友美¹⁾ 川上 温子¹⁾ 坪井 沙絵¹⁾
沼上 奈美¹⁾ 牛谷真由美¹⁾ 宮田かおる¹⁾ 野中 美和¹⁾
竹内 正弘¹⁾ 武林 亨²⁾ 藤原 恵一³⁾

ABSTRACT

The Evaluation System of Investigational Medical Care (ESIMeC) is a new clinical trial system that Ministry of Health, Labour and Welfare authorizes the coverage of medical expenses by Japanese health insurance system for the patients participating in the approved clinical trials with high quality control mechanism. This system became effective in 2008. The Kitasato University Clinical Trials Coordinating Center has supported two randomized, phase III trials being conducted under ESIMeC since 2009. One trial is to evaluate the efficacy and safety of intraperitoneal (IP) chemotherapy of Carboplatin for ovarian cancer patients ; another trial is to evaluate the efficacy and safety of new anticancer agent Bevacizumab for recurrent ovarian cancer patients. Carboplatin is approved for ovarian cancer by intravenous administration, but not for IP administration. Bevacizumab is not approved for ovarian cancer. However, the indication-directed trial has been completed for the first line chemotherapy for ovarian cancer, but not for the recurrent setting.

In this article, we discuss the issues that need to be improved in the future, as well as the importance of the clinical trial coordinating center, so that ESIMeC will work better to accelerate investigator-initiated clinical trials evaluating new agents/medical techniques with no indication approval in Japan. Critical issues in cancer clinical trial coordination under ESIMeC include being familiar with the system itself, development of the clinical trial team, support of the application process for ESIMeC, establishment of serious adverse event reporting procedures, management of the study agents, and cost-effective study monitoring.

(Jpn Pharmacol Ther 2012 ; 40 suppl 1 : S67-79)

¹⁾北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部 ²⁾慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室 ³⁾埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科

Eriko Aotani : Clinical Trials Coordinating Center, Kitasato University Research Center for Clinical Pharmacology, and Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University ; Tomomi Hata, Atsuko Kawakami, Sae Tsuboi, Nami Numagami, Mayumi Ushitani, Kaoru Miyata, Miwa Nonaka, Masahiro Takeuchi : Clinical Trials Coordinating Center, Kitasato University Research Center for Clinical Pharmacology ; Toru Takebayashi : Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University ; Keiichi Fujiwara : Department of Gynecologic Oncology, Saitama Medical University International Medical Center

KEY WORDS Clinical Trial, Evaluation System of Investigational Medical Care (ESIMeC), Clinical Research Management

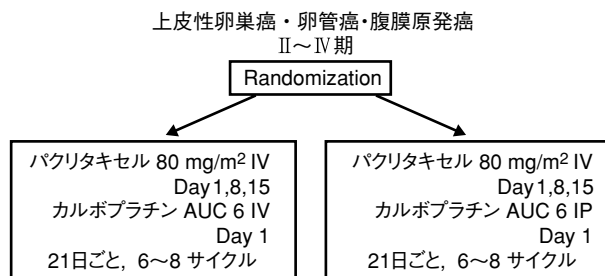
はじめに

平成 20 年に創設された高度医療評価制度は、薬事法上未承認・適応外の医薬品や医療機器の使用を伴う臨床試験を、先進医療の一類型として、保険診療と併用して実施することを可能とした。平成 23 年 12 月現在、35 種類の医療技術が高度医療（第 3 項先進医療）として実施が認められており、このうち 19 試験はがん関連である。制度の対象が未承認・適応外の医療技術であること、ならびに薬事法による申請等につながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を目的としていることから、高度医療を実施する医療機関と試験計画については、厚生労働省より発出された通知にいくつかの要件が定められている^{1,2)}。

本制度下で多施設共同のがん臨床試験を実施するには、通常の臨床試験に加えて、これらの要件を満たすことを目的とした特別な支援が必要と考えられるが、これまでに系統だった支援に関する報告は前例がない。そこで本論文では、われわれが取り組んだ 2 つの多施設共同がん臨床試験をもとに、重要と考えられた支援業務の内容を整理するとともに、今後の課題を明らかにしたい。

I 対象と方法

対象は、平成 21 年 1 月に開催された高度医療評価会議³⁾ならびに同年 4 月の先進医療専門家会議⁴⁾で審議・承認され、同年 4 月の中央社会保険医療協議会総会⁵⁾で保険給付との併用に問題なしと認められ、同年 5 月より実施可能となった 2 つの臨床試験 (iPocc 試験 [UMIN000003670]⁶⁾と GOG-0213 試験 [UMIN000003682]⁶⁾) である。これらの試験概要を図 1, 2 に示すが、両試験とも多施設共同ランダム化第 III 相試験である。いずれも申請医療機関は埼玉医科大学国際医療センターであり、臨床試験コーディネーティングセンターを北里大学臨床薬理研究



プライマリーエンドポイント：無増悪生存期間
セカンダリーエンドポイント：全生存期間, 有害事象, QOL
予定症例数：746 例, 登録3年, 追跡3年

図 1 iPocc 試験の概要

iPocc 試験：上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対するパクリタキセル毎週点滴静注＋カルボプラチン 3 週ごと点滴静注投与対パクリタキセル毎週点滴静注＋カルボプラチン 3 週ごと腹腔内投与のランダム化第 II/III 相試験

所に置いた。平成 23 年 12 月現在、iPocc 試験では 25 医療機関、GOG-0213 試験では 12 医療機関が高度医療実施医療機関として承認されているが、さらなる症例登録促進を目指し、協力医療機関の申請を継続している。

iPocc 試験は、国内のがん臨床試験グループ (GOTIC : Gynecologic Oncology Trials and Investigation Consortium と JGOG : Japanese Gynecologic Oncology Group) 主導で実施され、国外の医療機関がこれに参加する臨床試験である。一方、GOG-0213 試験は、米国国立がん研究所の研究助成によって設置されている Gynecologic Oncology Group (GOG) が実施する臨床試験に、国内の医療機関が参加する臨床試験である。

本研究では、試験体制が異なる 2 つの臨床試験を支援した約 2.5 年間の支援内容を整理し、高度医療評価制度下で実施する大規模がん臨床試験において、特に留意すべき「新たなコーディネーション業務」を抽出した。

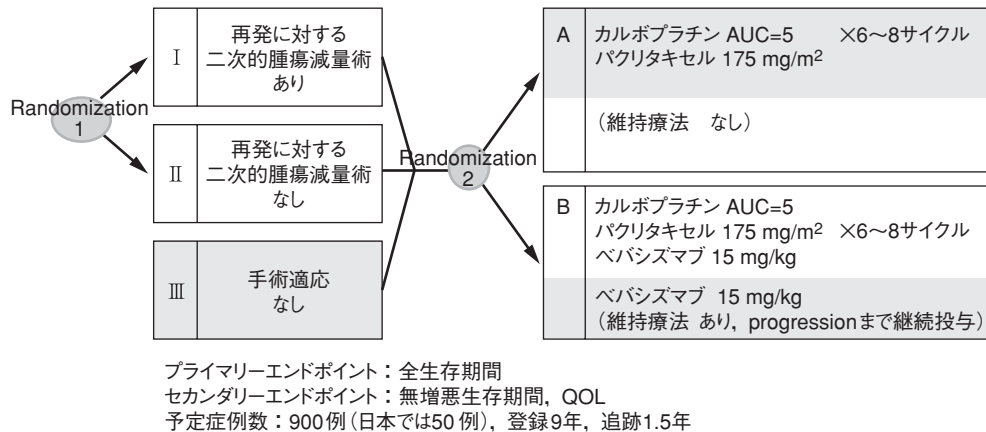


図 2 GOG-0213 試験の概要

GOG-0213 試験：プラチナ感受性の再発卵巣癌，原発性腹膜癌または卵管癌の患者に対する
①二次的腫瘍減量手術の有効性，および②カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法にベ
バシズマブを併用維持療法として使用した場合の有効性を検討するランダム化第Ⅲ相試験

II 結 果

1 事前相談における目的の明確化（なぜ高度医療評価制度を用いるのか）

厚生労働省医政局研究開発振興課の高度医療担当官に事前相談する際は，試験スケジュールに余裕のあるタイミングで申込みを行い，「なぜ高度医療なのか」を薬事承認申請までのロードマップと併せて説明することが必要であった。われわれが最終的に厚生労働省に対して示したロードマップは以下のとおりである。

まず iPocc 試験では，対象疾患に対するカルボプラチンの腹腔内投与は適応外であったことから，当初はカルボプラチン腹腔内投与の薬事法上の承認（ならびに保険適用）につながる臨床試験の実施を目標と定めていた。しかし，パクリタキセルの毎週投与法も適応外であり，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議へ公知申請⁷⁾が妥当として関連学会より要望書を提出中であったため，パクリタキセルの用法/用量の変更を伴う臨床試験を，併せて高度医療として実施することにより，公知申請による薬事法上の承認（ならびに保険適用）につながる有効性と安全性のデータ蓄積を目指すこととした。

次に GOG-0213 試験では，対象疾患（再発卵巣癌）に対するベバシズマブは適応外であった。しかし，

対象疾患に対するファーストライン治療としてのベバシズマブについては，すでに 2 つの国際共同試験が実施済みであった。そのうちの 1 つには日本からも 9 医療機関が参加し，「国際共同医師主導治験」として実施した実績（当時は症例登録終了，追跡期間中）があったため，GOG-0213 試験も医師主導治験として行うべきではないかという疑義照会があった。これに対する回答として，高度医療担当官宛に研究代表者名で「本試験を医師主導治験では実施できない理由書」を作成して提出した。この理由書には，①GOG-0213 試験は，再発患者を対象に，ファーストライン治療として治験実施済みである同一の試験薬を使用する臨床試験であることから，卵巣癌に対するファーストライン治療としてのベバシズマブが承認された場合は，GOG-0213 試験の結果と海外で実施中の別の試験の結果を併せて，ベバシズマブの国内販売企業が公知申請による薬事法上の承認取得を目指す可能性があること，②日本単独で評価可能な症例数を確保することは難しいこと，③高額なベバシズマブを患者負担や研究費で購入して試験を実施するのは困難であるため，米国 NCI（National Cancer Institute）より試験薬が無償提供される本試験にタイムリーに参加して，日本人データを集積することの意義を記載して，高度医療評価制度下で GOG-0213 試験を実施することの妥当性を説明した。

2 試験実施体制

高度医療に係る要件には、臨床データの信頼性確保のために、①データマネジメント体制が確保されていること、②多施設共同研究として実施可能なモニタリング体制等が確保されていること、と明記されている¹⁾。これらの要件を満たす臨床試験実施体制を早期に確立し、具体的な役割分担を決めることが、試験準備期において最も重要なプロセスであった。限りある研究予算内で、効率良く長期的に継続可能な試験実施体制を確立することは、データ収集期間が長期に及ぶがん臨床試験ではきわめて重要である。われわれが構築した支援体制は次のとおりである。

iPocc 試験と GOG-0213 試験の試験実施体制を図 3, 4 に示す。iPocc 試験は、臨床試験グループの既存の組織を最大限に活用しつつ、試験実施体制を整備することが重要と考えた。一方、GOG-0213 試験では、原則として、米国 GOG にある機能は国内には重複して持たず、必要な資料を GOG から入手する方針とした。こちらも既存の GOG-Japan 組織を活用しつつ、国内の臨床試験を安全かつ効率的に実施するために必要となる機能を考慮して試験実施体制を決定した。また、必要に応じて、標準業務手順書やマニュアル等の作成や確認を行った。

3 高度医療に係る申請書等の作成支援

高度医療申請において、病院事務部門の協力は必須である。われわれは、医師が臨床試験に参加すべく努力して IRB 承認取得には至ったものの、高度医療申請のための院内調整ができず、試験準備が頓挫した医療機関の対応を複数経験した。たとえば、医療機関内の高度医療に関する相談窓口や手続きが明確でない、高度医療に係る費用の算出には薬価や医療材料費等の情報が必要だが事務部門の協力がまったく得られない、薬剤管理や CRC の協力を個人的に依頼しても話が進まない等が、その主な理由であった。また、表 1 に示すように、医療機関において申請準備が完了するまでには想像以上の時間を要したため、申請書類作成の煩雑さを理由に実施医療機関数が増えない状況を危惧し、コーディネーティングセンターは申請書類作成の全面支援を行った。

申請書作成に係る具体的な支援内容は、次のとおりであった。まず、「申請書作成見本」ならびに「高

度医療に係る費用見本（申請医療機関用として作成・承認された、保険外併用療養費の区分を説明した資料）」を作成して医療機関へ提供した。また、医療機関の事務担当者とメールや電話で直接やり取りを行い、申請書類の内容確認と校正を行った。その後、厚生労働省への内容確認の依頼代行、医療機関で押印された正本の副本（9 通）作成、厚生労働省への提出代行、高度医療評価会議の結果を速やかに医療機関へ連絡、医療機関での保管書類の確認等を実施した。

申請書類の作成時に最も多かった質問は、「費用の記載」ならびに「保険外併用療養費」に関するものであった。また、記載不備や不整合、金額の計算ミス等がしばしば散見された。申請書内の不整合のみならず、申請書と他の書類（IRB 申請書や GOG/NCI 登録内容）との間に不整合がないよう注意が必要であった。

ごく稀ではあるが、申請書の記載内容から、臨床研究に関する倫理指針⁸⁾に定められた IRB/倫理審査委員会に関する要件の不遵守（外部委員不在、女性の委員不在、医療機関の長が委員長を兼任、責任医師が審議に参加等）が発覚することがあり、当該医療機関には是正されるまですべての試験準備を停止し、早急に改善を求めた。同時に、研究グループに所属する全医療機関に対して、IRB/倫理審査委員会の要件について注意を喚起するアナウンスレターを発出した。

協力医療機関の担当者には、高度医療評価会議において協力医療機関の追加が承認され、先進医療専門家会議において当該医療機関が算出した保険外併用療養費の区分が承認された月の翌月 1 日付で地方厚生局より「先進医療の届出の受理について（通知）」が発行されるので、これに記載された「算定開始年月日」より試験の実施が可能となる旨を、コーディネーティングセンターからあらかじめ説明しておき、速やかに試験が開始できるようにその他の準備（試験薬搬入の準備等）を同時平行で進めてもらった。

また、申請内容の変更については厚生労働省への「変更の届出」が必要であるため、プロトコルや説明同意文書の改訂、IRB/倫理審査委員会の承認状況、実施者（医師）の追加/削除、事務担当者の変更等の

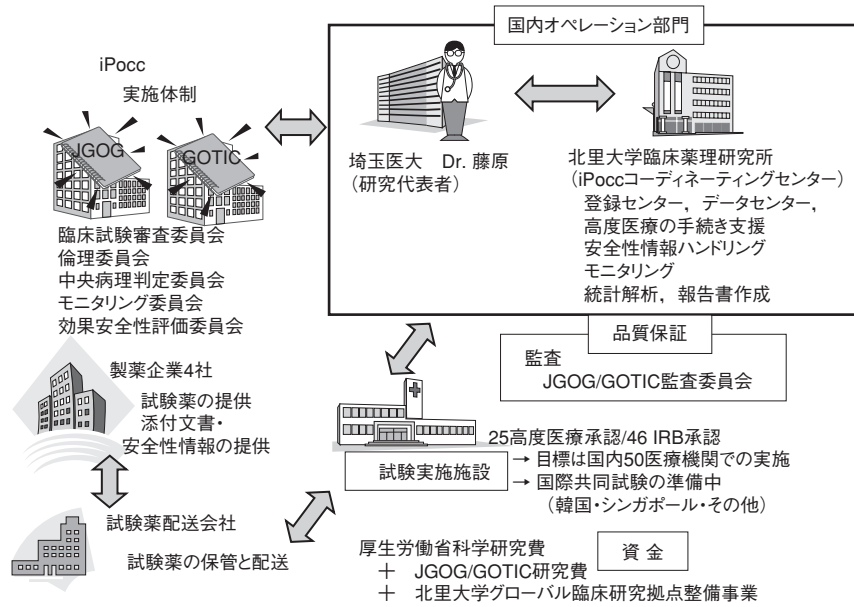


図 3 iPocc 試験実施体制

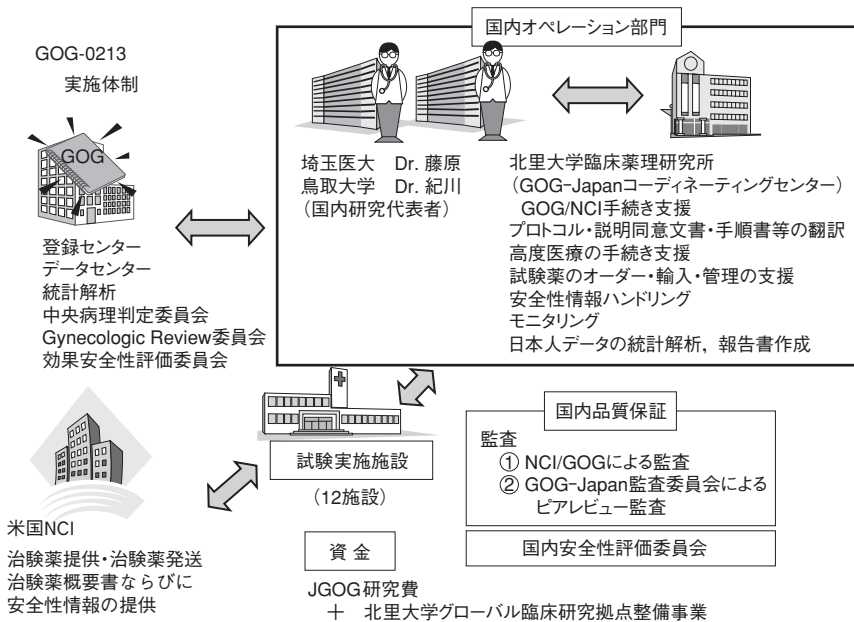


図 4 GOG-0213 試験実施体制

表 1 高度医療実施医療機関数の推移 (2011 年 12 月 15 日現在)

iPocc 試験	GOG-0213 試験
ー事前相談：2009/8 ーIRB 承認数：46 ・申請医療機関 2009/9 ・2 施設目 2010/1 ー高度医療承認数：25 施設【目標 50】 ・高度医療評価会議 2010/1 →先進医療専門家会議 2010/4 (申請医療機関での実施承認) →受理通知 2010/5 ・2010/11 (5 施設追加承認) ・2011/1 (5 施設追加承認) ・2011/4 (5 施設追加承認) ・2011/6 (4 施設追加承認) ・2011/7 (3 施設追加承認) ・2011/11 (2 施設追加承認) ー1 例目症例登録： 2010/7	ー事前相談：2009/8 ーIRB 承認数：12 ・申請医療機関 2009/9 ・2 施設目 2010/1 ー高度医療承認数：12 施設【完了】 ・高度医療評価会議 2010/1 →先進医療専門家会議 2010/4 (申請医療機関での実施承認) →受理通知 2010/5 ・2010/9 (6 施設追加承認) ・2010/12 (6 施設追加承認) ・2011/2 (3 施設追加承認) ー1 例目症例登録： 2010/9

情報を実施医療機関とコーディネーティングセンターとで共有し、報告漏れのないよう取りまとめを行った。治験ではプロトコルが改訂されても(届出内容に変更がない限り)治験計画変更届は必須ではないが、高度医療評価制度では、高度医療実施申請書に試験計画の詳細が記載されているため、変更の届出が必要なので注意が必要であった。

さらに、高度医療実施医療機関は、年に一度(提出時期は 8 月)、実施状況(症例登録数、症例ごとの医療費、重篤な有害事象等)について地方厚生局への「定期報告」が必要であるため、コーディネーティングセンターが報告書の記載見本を作成して提供し、すべての実施医療機関で報告完了が確認されるまで支援を行った。

高度医療申請までの院内手続きは医療機関によりさまざまであり、所要日数の差が大きかった。なかには、IRB 承認後にさらに複数の院内会議の承認を得なければならない医療機関もあり、施設の事情を理解した柔軟な対応が求められた。

このように事務手続きにマンパワーと時間を要し、加えて国際共同試験としての対応も必要であったことから、iPocc 試験では、平成 22 年度以降、厚生労働科学研究費補助金(研究課題：進行卵巣：腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究、課

題番号：H21-がん臨床一般-014、研究代表者：藤原恵一)より、試験の円滑な実施に必要な経費として、実施医療機関に対する症例登録料の支払いを開始した。iPocc 試験の研究代表者が所属する医療機関の長(すなわち当該厚生労働科学研究費補助金の口座管理責任者)と協力医療機関の長との間に「研究協力契約」を締結し、1 症例あたり 10 万円の症例登録料を支払うこととした。また、契約書には、協力医療機関の長は、当該医療機関における iPocc 試験実施に係る品質管理を監督する旨を記載し、試験実施体制整備への協力を依頼した。一方、GOG-0213 試験では、研究グループより、実施医療機関の責任・分担医師が米国で開催される GOG ミーティングや国内会議に参加する際の必要経費補助等を行った。このように、煩雑な事務手続きを理由に、実施医療機関における試験参加意欲が低下することのないよう、継続的に対応策を検討していった。

4 重篤な有害事象 (SAE: serious adverse event)

報告の管理

高度医療評価制度下で実施する臨床試験の重篤な有害事象報告には、「薬事法第 77 条の 4」「臨床研究に関する倫理指針」「先進医療」「高度医療」「厚生労働科学研究費」など複数の通知や指針が関連している。試験の種類により報告先や報告対象となる事象

表 2 安全性情報に関する規制当局への各種報告

規定・制度	報告すべき内容	報告期限	報告様式/報告先	報告者
倫理指針	臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合 a. 死に至るもの b. 生命を脅かすもの c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの e. 先天異常を来すもの	速やかに	厚生労働大臣またはその委託を受けた者	医療機関の長
先進医療	《安全性報告》副作用に限る		様式第 4 号 地方厚生（支）局長 保険局医療課医療係	先進医療を実施している保険医療機関（SAE 発生施設）
	①死に至る又はそのおそれのある症例 ②次に掲げる症例であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないもの ア) 入院又は入院期間の延長 イ) 日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例 ウ) ア)、イ) のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア) 若しくはイ) に掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例 集中治療を要する症例等)	①7 日 ②15 日		
	《健康危険情報に関する報告》 国内外を問わず、自ら実施する高度医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係わる危険情報の収集に努め、健康危険情報を把握した場合は報告	速やかに	様式第 5 号 厚生労働省医政局長	
高度医療評価制度	《安全性報告》 先進医療制度 同	①7 日 ②15 日	様式第 5 号 厚生労働省医政局長 地方厚生（支）局長 を経由して厚生労働大臣	高度医療実施医療機関（SAE 発生施設）
	《健康危険情報に関する報告》 先進医療制度 同	速やかに	様式第 6 号 厚生労働省医政局長	
厚労科研	国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報	速やかに	厚生労働省健康危機管理調整官	各主任研究者
薬事法 77 条	保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるとき		厚生労働大臣	病院開設者、医師その他の医療関係者

が若干異なるため、注意しなければならない。各々に規定されている報告義務（報告内容、報告期限、報告様式と報告者）については、表 2 にまとめて示す^{1,2,8~12)}。

がん領域の臨床試験では、有害事象は通常 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)¹³⁾ という共通の判定規準を用いて Grade 1~5 で評価される。したがって、CTCAE の Grade 評価と「報告対象となる重篤な有害事象」の関係を整理する必要があった。「副作用か否か」と「予期で

きる事象か否か（既知/未知）」の情報を「CTCAE Grade 評価」と統合して、報告対象に該当する事象を整理して表示する（表 2, 3）。

場合によっては、倫理指針に則り、全実施医療機関から直接厚生労働省への報告が必要となる有害事象もあるが、実施医療機関の多くは、治験ではない研究者主導臨床試験における当局等への報告に関する理解は十分とは言えない状況であった。コーディネーティングセンターにおいても、各通知を隔々まで読んで表にまとめるまで、状況は同様であった。

表 3 臨床研究に関する倫理指針における報告対象ならびに先進医療および高度医療における報告対象

1) 倫理指針による当局への報告対象

	Grade 1		Grade 2		Grade 3				Grade 4 & 5	
	未知/ 既知	未知	既知	未知		既知		未知	既知	
				入院/入院の 延期を要する	入院/入院の 延期を要さない	入院/入院の 延期を要する	入院/入院の 延期を要さない			
関連なし	不要	不要	不要	要	不要	不要	不要	要	不要	
関連を否定 できない	不要	不要	不要	要	不要	不要	不要	要	不要	

上記以外で

- ・永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・先天異常を来すもの

2) 先進医療および高度医療評価制度による当局への報告対象

	Grade 1		Grade 2		Grade 3				Grade 4 & 5	
	未知/ 既知	未知	既知	未知		既知		未知	既知	
				入院/入院の 延期を要する	入院/入院の 延期を要さない	入院/入院の 延期を要する	入院/入院の 延期を要さない			
関連なし	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	
関連を否定 できない	不要	不要	不要	15 日以内	不要	※15 日以内	不要	7 日以内	7 日以内	

※発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないもの

Grade 4 の報告対象は非血液毒性のみ

被験者の安全確保には、試験全体の安全性情報を一元管理することが重要である。特に重篤な有害事象の発生頻度が高いがん領域の臨床試験では、安全性情報の収集、報告対象か否かの確認、タイムリーな当局報告、すべての関係者や IRB への伝達、迅速な対応策の検討と周知徹底、記録の保管までがスムーズに流れる体制整備とプロセス管理が必須といえる。

今回の 2 つの臨床試験では、コーディネーティングセンターが実際に安全性情報の管理を担当しているが、その支援を通じて、副作用の発現が多いがん領域の臨床試験であるにもかかわらず、CRC が担当していない施設が多く、医師に相当の負担がかかっていることがわかった。

5 試験薬の管理

試験薬の搬入・保管・廃棄を適切に行うには、高度医療に係る申請前に、担当医師が実施医療機関内において試験薬管理が可能な部署（薬剤部または臨床試験管理室等）の協力体制を築いておくことが必

須であった。

また、試験薬の提供に関する交渉は、試験の実施可能性を大きく左右するものであった。iPocc 試験では、カルボプラチンとパクリタキセルの両試験薬が「高度医療」に該当したため、2 つの試験薬を研究費で購入するか、製薬企業に無償提供してもらうか、あるいは患者に薬剤費を全額自費請求するかを検討しなければならなかった。しかし、総額数億円の試験薬経費を研究費で賄うことは無理であった。これを、患者に自己負担してもらうにも高額となるため、試験計画が頓挫していた。そこで、製薬企業 4 社（ブリストル・マイヤーズ株式会社、サンド株式会社、日本化薬株式会社、沢井製薬）に本試験の重要性を説明して試験薬の無償提供について依頼したところ、承諾を得ることができた。医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の承認を得た後に、各社と試験薬の無償提供に関する覚書を締結した。また、保管・配送業者については、アルフレッサ株式会社に委託した。コーディネーティングセンターは医療

機関における試験薬オーダーから搬入までの流れが円滑に行われるように支援した¹⁴⁾。

また、コーディネーティングセンターは、実施医療機関へ搬入済の試験薬の使用期限についても定期的な確認を行った。iPocc 試験では予定よりも進捗が遅れたため、せっかく提供を受けた試験薬が使用期限切れとなる事態が発生した。使用期限間際となった試験薬は医療機関へ搬入できず、廃棄処分にはせざるをえなかった。通常、抗癌剤の有効期限は2～3年と短いため、症例登録スピードを十分に考慮したうえで、試験薬の受領計画を立てることが重要であった。

一方、GOG-0213 試験では、試験薬であるベバシズマブは米国 NCI (National Cancer Institute) より無償提供された。臨床試験薬を輸入するために、「医薬品等輸入監視要領の改正について (薬食発 1227 第 7 号) 別添 医薬品等輸入監視要領」¹⁵⁾に則り、関東信越厚生局または近畿厚生局にて「薬監証明」(輸入する医薬品等の内容・数量等が妥当であること、および販売、賃貸、授与を目的とした輸入でないことが確認された場合に交付される証明書)の交付を受け、通関業者がこれを税関に提示して、試験薬の輸入を行った。

コーディネーティングセンターの担当者は、臨床試験薬の輸入者となる実施医療機関の試験責任医師より委託を受け、薬監証明の申請と受領を代行し、これまでに 25 回の輸入を実施した。輸入に際し、特に調整を要したのは、以下の 5 点であった。

①関東信越厚生局と近畿厚生局では申請時に必要な書類が異なり、通知には記載されていない書類も準備が必要であった。

②米国 NCI の規定により週末にかかる試験薬の輸出、日本と米国の時差、および厚生局の受付時間の都合により、輸入スケジュールには時間的猶予が全くなかったため、輸入プロセスの厳密な管理が必要であった。

③コーディネーティングセンターの担当者が薬監証明の代行申請を行うため、書類の不備不足等による輸入トラブルが発生しないよう、試験薬輸入に関する手順書ならびにチェックリストを作成して確認を行った。

④試験薬は冷蔵保存 (2～8℃ 管理) を要したため、

コーディネーティングセンターでは必ず規定の期日前に配送されるように調整を行い、医療機関では受領時にチェックリストを用いて試験薬の確認を行った。

⑤試験薬の配送状況については、通関・配送業者 (FedEx) と随時情報を共有し、配送遅滞のないよう注意した。

このような調整により、温度管理が必要な臨床試験薬であっても、薬監証明により頻回に輸入して医療機関に直接搬入することが可能であった¹⁶⁾。

6 モニタリング体制

高度医療評価制度下で実施する臨床試験においては、モニタリング体制の整備が要件の 1 つに定められている¹⁾。関連通知には、モニタリングの具体的な方法については規定されていない。したがって、試験ごとに目的、デザイン、複雑さ、規模、エンドポイント等のリスクを考察して、具体的なモニタリング方法や確認対象とする項目を決定した。

具体的には、モニタリング方法としては、iPocc 試験と GOG-0213 試験のいずれにおいても、医療機関の試験実施体制・支援体制が治験とは異なり医療機関間差が大きいこと、さらに、公知申請による薬事法上の承認申請を目指すデータであることから、データセンターにおいて臨床データの確認作業を行う「セントラルモニタリング」単独ではなく、症例登録のあった全医療機関を実際に訪問してデータの確認を行う「オンサイトモニタリング」に「セントラルモニタリング」を併用する方法を選択した。

また、確認対象とする項目については、IRB 承認状況や説明同意文書の内容、試験薬の保管状況、ならびに全症例の同意書および必須文書の保管状況を、iPocc 試験と GOG-0213 試験のいずれにおいても、全実施医療機関における確認必須項目とした。さらに、被験者の臨床データについては、GOG-0213 試験では、原則として全データ項目について全症例の確認 (診療録等の原資料の照合) を実施した。一方、iPocc 試験では、“特に重要なデータ”のみ全症例の確認を行い、その他のデータについては、あらかじめ選択した症例でのみ確認を行う「サンプリングモニタリング」を実施した。iPocc 試験において選択した“特に重要なデータ”は、エンドポイントの評価ならびに被験者の安全性に大きく影響する可

能性がある、増悪日 (RECIST 判定¹⁷⁾) と死亡日、各サイクル開始時の投与量と投与前検査値、試験治療終了時の情報、および重篤な有害事象の情報であった。

III 考 察

高度医療評価制度により、未承認薬や適応外使用薬を用いた臨床試験を、保険診療の枠組みの中で実施することが可能となった。しかし、実際に新薬や適応外使用の抗がん剤を用いた臨床試験を計画する時、医師主導治験、高度医療、通常の保険診療下で実施する臨床試験のいずれが適切なのか、その線引きはいまだに明確とはいえない。最も単純な対応は、薬事法上の承認申請を目的とした試験であれば、医師主導治験を選択することであるが、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」¹⁸⁾の遵守には膨大な人手と資金が必要で、その遂行は困難を極める。(なお、米国においても GOG-0213 試験は薬事規制対象外、すなわち IND exemption¹⁹⁾の臨床試験として実施されている。) 一方、後 2 者の選択方法にも難渋する。その理由は、すべての適応外使用の臨床試験は高度医療への申請が必須というわけではない点である。

たとえば、再審査期間が終了し、医学上公知の薬効が認められている市販薬であれば、厳密には適応外使用であっても保険支払を認めるとした、いわゆる「55 年通知」²⁰⁾を活用して、通常の研究主導臨床試験として実施する選択肢は残されている。ただし、この場合、診療報酬支払いを拒否されるリスクがゼロではない。保険査定された医療機関ならびに同じ都道府県内の医療機関では、当該臨床試験が実施不能となるリスクもある。このリスクと、臨床試験の実施により治療エビデンスを確立して患者さんの利益につながる可能性の両面について、実施医療機関に理解を求めなければならないが、これも非常に困難な作業である。厚生労働省医政局研究開発振興課の高度医療担当官と高度医療に係る事前相談を行う際には、本件に関する十分な議論を行う心構えでのぞむことが必要である。

これら、どの方法で試験を行うべきかという判断の助けとして、過去の事前相談において「医師主導

治験として実施すべき試験」「高度医療評価制度で実施すべき試験」「通常の臨床試験として実施すべき試験」としてアドバイスされた事例リストを理由付きで公開されることをお願いしたい。

高度医療評価制度下で実施する臨床試験では、高度医療申請手続きに時間がかかるため、特に試験準備期間をいかに短縮できるかが課題といえる。そのためには、高度医療としての試験実施をできるだけ早く決定して準備に取り掛かること、ならびに申請書類作成の支援により負担感を軽減することが重要と考える。しかし、コーディネーティングセンターで実施できるのは書類上の支援にすぎず、限界がある。医療機関の IRB/倫理審査委員会が臨床研究に関する倫理指針の要件を満たすように改善策を講じることや、医療機関の事務部門や薬剤部に高度医療評価制度下で臨床試験を実施する際の協力を依頼する交渉等の院内調整は、当該医療機関内の担当者が行わざるをえない。この担当者は必ずしも医師である必要はないのだが、多くの実施医療機関の主たる担当者は医師であった。医師自らが院内調整に奔走しなければならない医療機関の体制が改善されなければ、高度医療評価制度の発展はないのではないだろうか。高度医療評価制度下で実施する臨床試験においても、治験と同様に CRC の協力が必須と考える。

多施設共同試験の実施体制について、協力医療機関を随時追加していく方法はタイムロスを生じて効率が悪いことがわかった。各医療機関内の調整・準備に多大な日数を要する等の事情を考慮して、随時準備が整った医療機関を追加する方法をとったが、症例登録の遅延、廃棄試験薬の発生、コーディネーティングセンターの業務量増加が明らかになった。可能ならば、準備段階で実施医療機関を決定し、短期間に多くの医療機関の申請準備を進めるほうが効率が良いであろう。また、研究組織を一から構築するには膨大な費用とマンパワーと時間を要することから、臨床試験グループの既存組織を活用して、高度医療評価制度運用のノウハウを蓄積していくことが期待される。

高度医療評価制度下で実施する臨床試験を推進するうえで、実施医療機関への研究費配分は重要な課題である。医療機関では、「たとえ医学上重要な臨床

試験であっても、実施医療機関側の負担が大きすぎる」「治験ならば受託研究費があるが、高度医療では業務量に見合う研究費配分がないので、CRC による支援はできない」等の意見があった。たとえば、高度医療の実施が病院機能評価において実績として評価されることは、高度医療評価制度下で実施する臨床試験参加のインセンティブになりうるが、それだけでは不十分である。実施医療機関に対して、必要経費を賄えるだけの研究費配分がなければ、高度医療評価制度下で実施する臨床試験の推進、ならびに医療機関におけるデータの品質管理は困難である。公的研究費の運用については、①高度医療の承認と公的研究費の採択を一本化する、②高度医療として実施する大規模第Ⅲ相試験の研究費は、実際の研究計画に即した長期複数年度にわたる予算計画申請ができる枠組みを作る、などの対応を要望したい。また、今後は研究者が研究費を準備してくるのを待つだけではなく、「研究費確保と予算管理」も大事な研究支援であるという認識が、コーディネーティングセンターや医療機関の担当者にも必要なのではないかと考える。

安全性情報の管理については、重篤な有害事象報告の流れをシンプルにすることが最大の課題である。そのために、複数の関連通知を見直し、報告先の一歩化に向けた検討を当局に依頼したい。

具体的には、まず、副作用と健康危険情報の報告様式の統一を望む。高度医療と先進医療の通知^{1,2)}では、様式は全く同じであるにもかかわらず、様式番号が異なるため、同一の副作用ならびに健康危険情報の報告を、別々の様式に記載して報告しなければならない。これが統一されれば、多少なりとも実施医療機関の業務効率化につながると考える。さらに、将来的には、報告すべき安全性情報の統一と報告先の一歩化を望む。表 2, 3 に示したように、先進医療および高度医療の通知^{1,2)}と臨床研究に関する倫理指針⁸⁾において、厚生労働省へ報告すべき安全性情報と報告先が若干異なっている。すべての臨床試験において、厚生労働省へ報告すべき安全性情報が統一され、報告先が一歩化されるように、各通知の見直しを希望する。

重篤な有害事象報告は、迅速にコーディネーティングセンターに届かなければ、タイムリーな当局報

告や他の医療機関への連絡等の対応はスタートしない。したがって、実施医療機関からの報告漏れの防止対策が重要となる。まずは、複雑な安全性情報の取扱いを表 2, 3 に例示したように整理し、プロトコルまたはマニュアルに明記する必要がある。そして、高度医療評価制度下の臨床試験を実施するすべての実施医療機関の責任医師・分担医師・CRC 等の関係者に、「研究者主導臨床試験における安全性情報の取扱い」について周知徹底していくことが今後の課題である。

試験薬の入手交渉は、試験の実施可能性を大きく左右する。特に大規模な第Ⅲ相試験において未承認・適応外薬を試験薬として用いる場合に、薬剤が無償提供されず患者の自己負担となった場合には、試験そのものが成り立たない。長期展望として、研究者個人が製薬企業と直接交渉するのではなく、国（または公的事業として委託された機関等）が戦略的な新規治療法の開発や適応拡大のために、企業との交渉に積極的に関わる新たな仕組みを望む。また、これらの交渉にコーディネーティングセンターの担当者等も加わり、「臨床試験チーム」として試験薬の入手交渉を含む試験準備を進める体制を構築していく必要がある。

さらに、iPocc 試験のように、すでに同一疾患に対して承認されている薬剤と同一の試験薬を用いて用法・用量の変更のみを検証する試験では、高度医療に該当する用法・用量についても一定の条件下では健康保険の使用を許可する等、より柔軟な高度医療評価制度の運用が期待される。

GOG-0213 試験では米国 NCI より無償提供された「臨床試験薬」の抗がん剤を、薬監証明により輸入して医療機関に直接搬入するシステムを確立した。これには申請書類準備や配送手配など多くの調整業務を伴うため、コーディネーティングセンター等による中央管理体制が必須と考える。今後、試験薬の輸入をより円滑に行うために、薬監証明に関連した要望を以下に記す。①関東信越厚生局と近畿厚生局では、薬監証明を申請した時に提出を求められる資料が異なるが、通知や「医薬品等輸入監視要領」にはこれらの提出書類の詳細について記載されていないので、例示を望む。

②公的な審査を受けて高度医療として承認された

臨床試験であるにもかかわらず、基本的な追加資料（輸入者の医師免許証、全ての IRB 申請書類と承認書等）の提出を求められる点について検討を望む。例えば、高度医療として承認された試験については、試験薬輸入に際し、地方厚生局長より当該医療機関の設置者宛に保険診療との併用を許可する旨を通知した「先進医療の届出の受理について（通知）」の写しを薬監証明の申請書類に添付すれば、高度医療評価会議の審査時に提出した書類と重複する追加資料等の提出は、原則として求められないような仕組みを期待する。

高度医療評価制度下で実施する臨床試験のモニタリングについては、検討すべき課題が多い。研究者主導臨床試験では、オンサイトモニタリングに、治療のように高額な経費をかけない体制作りが求められる。したがって、①セントラルモニタリングのみでデータの信頼性に問題を生じないか、②モニタリング業務は外注がよいか、自前でモニター養成を行う方がよいか、③効率的なモニタリングの実施方法は何か等について更なる検討が必要である。

今後の課題は、試験ごとに作成したモニタリング計画書を、試験終了後にコストと効果の両側面から評価することである。オンサイトモニタリング不要を決断するには、実施医療機関内での CRC 支援と内部監査の実施体制の確立が大前提と考える。

最後に、このようなコーディネート業務のノウハウ共有と人材育成の重要性について強調したい。高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援では、通常の臨床試験支援とは異なるスキルの必要性がクローズアップされた。例えば、申請書等の文書作成、関連通知の情報収集と解釈、安全性情報の管理等のタスクに加え、プロジェクトマネジメント（人/物/予算/時間の管理）、交渉力、モニタリング等の業務評価能力、制度上の問題点の指摘と代替案を提示できる能力を持つ人材が求められる。今後は、これらを取得するための系統的な教育研修プログラムの開発、ならびにコーディネート業務に関する情報共有の場が広がることを望む。

結 論

本研究では、高度医療評価制度を用いたがん臨床

試験支援の経験をもとに、運用上の問題点を抽出した。通常のがん臨床試験では、複雑なプロトコルや長期にわたる試験全体の品質管理を目的として、試験単位の「研究事務局」を設置することが多いが、その業務をだれがどこまでやるかは試験ごとに大きく異なる。このような継続性のない体制では、高度医療評価制度のように、複雑な手続きと高品質のデータ管理が要求される場合に、個別に対応することは困難であり、極めて非能率的であるように思われる。したがって、本制度下で多施設共同がん臨床試験を実施する場合は、経験を積んだコーディネーティングセンターの役割が非常に重要であると考えられた。様々なコーディネート業務の中でも、特に、高度医療評価制度を用いて臨床試験を実施する理由の明確化と薬事承認までのロードマップの作成、試験実施体制の整備、高度医療に係る申請書等の作成支援、重篤な有害事象報告の管理、試験薬の管理、およびモニタリング体制の整備については、欠くことのできない重要な支援業務が存在することが明らかになった。

文 献

- 1) 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について（平成 21 年 3 月 31 日付 医政発第 0331021 号 厚生労働省医政局長）
- 2) 「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（平成 22 年 4 月 9 日付 保医発 0409 第 7 号 厚生労働省保険局医療課長および厚生労働省保険局歯科医療管理官）
- 3) 第 13 回 高度医療評価会議 議事次第・議事録
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0129-8.html>
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/txt/s0129-11.txt>
- 4) 第 47 回 先進医療専門家会議 議事次第・議事録
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0416-6.html>
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/txt/s0416-8.txt>
- 5) 10/04/21 平成 22 年 4 月 21 日中央社会保険医療協議会総会議事録
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/txt/s0421-6.txt>
- 6) UMIN 臨床試験登録システム, UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
- 7) 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 厚生省医薬安全局審査管理課

- 長)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9r.pdf>
- 8) 臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省告示 平成 20 年 7 月 31 日全面改正)
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>
- 9) 先進医療に係る健康危険情報の取扱いについて (厚生労働省保険局医療課長および厚生労働省保険局歯科医療管理官 平成 20 年 8 月 20 日付保医発第 0820001 号)
- 10) 医療機関等からの医薬品又は医療機器についての副作用、感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について (厚生労働省医薬食品局長 平成 22 年 7 月 29 日付薬食発 0729 第 2 号)
- 11) 厚生労働科学研究費補助金取扱細則 (厚生労働省告示 平成 23 年 3 月 31 日科発 0331 第 8 号一部改正)
<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/>
- 12) 薬事法第 77 条の 4 の 2 副作用等の報告
<http://www.houko.com/00/01/S35/145.HTML#s10>
- 13) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0)
[CTCAE v. 4.03/MedDRA v. 12.0 (日本語表記: MedDRA/J v. 14.0) 対応-2011 年 12 月 17 日]
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217.pdf
- 14) 青谷恵利子, 久木野しのぶ, 野中美和, 長尾昌二, 藤原恵一. 高度医療評価制度を用いた大規模第Ⅲ相がん臨床試験への取り組み, Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療, 日本臨床試験研究会雑誌), 38: S59-64, 2010
- 15) 医薬品等輸入監視要領の改正について (厚生労働省医薬食品局長 平成 22 年 12 月 27 日付薬食発 1227 第 7 号)
- 別添 医薬品等輸入監視要領)
http://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/gyomu/bu_ka/shido_kansa/iyakuhin_yunyu.html
- 16) 牛谷真由美, 青谷恵利子, 川上温子, 坪井沙絵, 竹内正弘, 藤原恵一, 紀川純三. 国際共同臨床試験の試験薬輸入の支援. 日本臨床薬理 (Jpn J Clin Pharmacol Ther) 42 Suppl: S-335, 2011.
- 17) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) -改訂版 version 1.1-日本語訳 JCOG 版 ver. 1.JCOG 運営委員会承認 2010 年 6 月 14 日.
http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf
- 18) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について (厚生労働省医薬食品局審査管理課長 平成 23 年 10 月 24 日薬食審査発 1024 第 1 号)
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T111026I0030.pdf>
- 19) Guidance for Industry: IND Exemptions for Studies of Lawfully Marketed Drug or Biological Products for the Treatment of Cancer. (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, January 2004)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM071717.pdf>
- 20) 保険診療における医薬品の取扱いについて (厚生省保険局長 昭和 55 年 9 月 3 日 保険発第 51 号)
<http://www.sypis.jp/goui.pdf#search='55年通知とは'>

* * *