

シンポジウム2 ● 臨床試験のモニタリングはどうあるべきか？

米国の IND trial, 日本の医師主導治験での
モニタリングの現状

慶應義塾大学医学部 臨床薬剤学教室

今村 知世

1 米国における Research IND 制度

米国では研究として患者に薬物を投与する際には、Food and Drug Administration (FDA: 医薬品食品局) に届出 Investigational New Drug Application (IND) を行うことが基本とされている。IND は製薬企業が承認取得を目指して実施する試験、すなわち治験のための「Commercial IND (販売用 IND)」と医師/研究者が実施する試験のための「Research IND (研究用 IND)」があり、両 IND ともに①動物での薬理試験と毒性試験結果、②試験薬製造に関する情報、③プロトコルと研究者情報、の提出が課せられている。①と②はそれぞれ Good Laboratory Practice (GLP: 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準) と Good Manufacturing Practice (GMP: 医薬品等の製造管理及び品質管理の基準) に基づいて得られたデータであり、また IND 下で実施される試験は Good Clinical Practice (GCP: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準) を遵守し、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH: 日米 EU 医薬品規制調和国際会議) ガイドラインに準拠した有害事象報告や1年経過ごとの年次報告を FDA に行わなければならないことから、Research IND 下で実施される医師/研究者主導試験の質は企業治験と同等であると言える。

なお、がん領域においては FDA による Guidance

for Industry の IND Exemptions for Studies of Lawfully Marketed Drug or Biological Products for the Treatment of Cancer”¹⁾により、既承認薬を用いた臨床試験の一部に対する IND 免除が存在し、「新しい効能・効果取得を目的としない、もしくは結果が添付文書の著しい改訂につながらない試験」、「結果が薬剤情報に著しい変更をもたらさない試験」、「投与経路、用量、対象患者における使用法など、薬剤のリスクを著しく増大させる因子に影響しない試験」といった、いわゆる承認内試験の実施においては IND が不要とされている²⁾。

米国における IND 数は Research IND のほうが Commercial IND より多く(図1)³⁾、Research IND 下で実施されている医師/研究者主導試験は GLP,

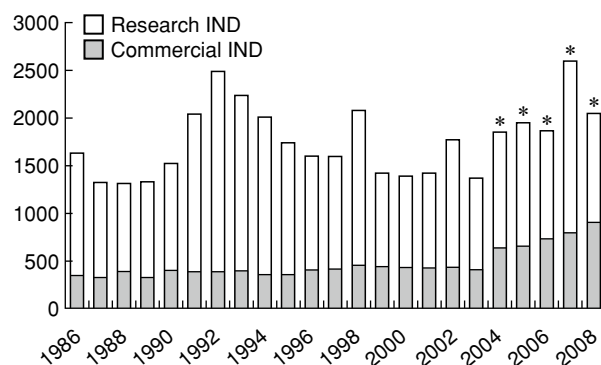


図1 米国における IND 数の推移

*: 2004 年以降は生物製剤も含む

Current Status of Monitoring in Investigator-initiated Trials with IND

Chiyo K. IMAMURA: Department of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, School of Medicine, Keio University

GMP, GCP に準拠しているため良好な結果が得られた場合はピボタル試験として位置付けられ、承認申請 (New Drug Application : NDA) 時にはその結果が審査資料として取り扱われる (表 1)。米国では Compendia に掲載されている治療や Peer Review 雑誌に報告された大規模臨床試験結果に基づく治療においては、抗がん剤の適応外使用に対する保険償還が認められている⁴⁾ため、わが国のように効能追加の承認取得が必須でないにもかかわらず、非常に柔軟性の高い承認申請システムを有していると言える⁵⁾。

2 米国国立がん研究所のがん治療法評価プログラム

米国における Research IND 制度は、医師/研究者が自ら計画・実施する臨床試験を製薬企業による試験と同等の規制下に置くことで医師/研究者主導試験の目的を単なるエビデンス創出の域にとどめず、薬剤の承認 (新規承認もしくは効能追加) を伴う治療開発へと拡大し、その位置付けを高めている。したがって、国は、より優れた治療法を多くの国民に提供するために、医師/研究者による IND 下の試験に対して資金を支給し、National Cancer Institute (NCI : 国立がん研究所) の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP : がん治療法評価プログラム) によって試験が支援・管理されている⁶⁾。

CTEP が支援する試験は NCI, 大学, ベンチャー企業等で創成された新規化合物の first-in-human 試験, 早期探索試験, 併用療法試験, 稀少がんに対する治療開発であり, ECOG や SWOG などの NCI's Clinical Trials Cooperative Groups (表 2) の試

験も CTEP の管理下で実施されている。CTEP は医師/研究者から提出された試験計画案 (Letter of Intent : LOI) の審査と採択, 試験実施計画書と説明同意文書の作成支援, IND 関連書類の作成と FDA への提出, 試験薬の無償提供 (NCI と製薬企業との契約 Cooperative Research and Development Agreement : CRADA, Clinical Supply Agreement : CSA などに基づき, 製薬企業が NCI に試験薬を供出している), 安全性情報の収集と有害事象の因果関係判定と FDA への報告, モニタリングおよび監査, データマネジメントなどといった試験実施を全面的に支援している。

3 米国における NCI/CTEP によるモニタリング

NCI/CTEP sponsored 試験は, Clinical Data Update System (CDUS) という EDC システムにより症例情報が収集され, モニタリングは Clinical Trials Monitoring Branch (CTMB : 臨床試験モニタリング部門) が統括している。なお, 実務は Clinical Trials Monitoring Service (CTMS) が担当しており, 現在, CTMS 業務は CRO の Theradex に委託されている。

モニタリング, 症例報告法および監査は, 試験の相や実施組織 (グループ) によって表 3 のように規定されている。すなわち, 第 I 相試験と一部の第 II 相試験においては, 症例報告書が 2 週間ごとに CTMS に提出されて中央モニタリングが行われ, CTMS は毎月モニタリングレポートを提出し, そして CDUS は毎月固定される。なお, これら試験の on-site モニタリングは CTMS と CTEP の CTMB によって年に 3 回実施され, その報告書が CTEP に提出されたうえで, 各施設にフォローアップがなさ

表 1 米国における Research IND 下の医師主導試験結果を含めた承認申請の流れ

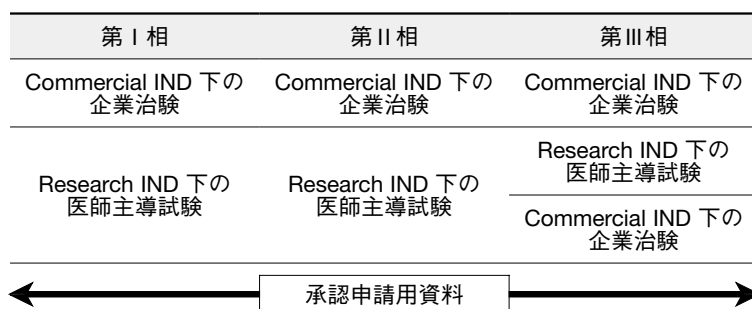


表 2 NCI's Clinical Trials Cooperative Groups

ACRIN (American College of Radiology Imaging Network)
ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group)
CALGB (Cancer and Leukemia Group B)
COG (Children's Oncology Group)
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
GOG (Gynecologic Oncology Group)
NCIC CTG (National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group)
NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)
NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)
SWOG (Southwest Oncology Group)

NCI : National Cancer Institute

表 3 CTEP におけるモニタリング, 症例報告法, 監査

Phase of Study	Study Monitoring	Reporting Mechanism	Auditing
Phase I & Select Phase II	CTMS + CTEP	• Bi-weekly CRFs to CTMS • Monthly CTMS reports, downloads to CDUS	• CTMS Pharm.D./M.D. once per year • CTMS/CRA Twice per year
Phase II & III Cooperative Group	Cooperative Group + CTEP	CDUS quarterly	Group physicians, CRAs, nurses once every 3 years
Phase II & III Cancer Center/ Single Institution	CTEP	CDUS quarterly	CTEP + CTMS + peer physicians once every 3 years

CTEP : Cancer Therapy Evaluation Program, CTMS : Clinical Trials Monitoring Service,
CDUS : Clinical Data Update System

れる。一方、その他の第Ⅱ相試験ならびに第Ⅲ相試験では、CDUS が 3 カ月ごとに提出され中央モニタリングが行われる。なお、on-site モニタリングは Cooperative Group 試験の場合には CTEP に加え Cooperative Group 内でも実施される。また、監査の間隔や担当者も各試験の位置付けによって規定されている (表 3)。

4 日本における NCI/CTEP とのコラボレーションによる医師主導治験でのモニタリング

慶應義塾大学医学部と聖路加国際病院はテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターと姉妹関係にあり、現在、NCI/CTEP とのコラボレーションによ

る医師主導治験「Phase II study of lapatinib and trastuzumab followed by concurrent lapatinib, trastuzumab, and paclitaxel followed by surgery for primary HER2-positive (HER2+) breast cancer ; HER2 陽性乳癌に対する術前 Lapatinib (Tykerb)/Trastuzumab (Herceptin)/化学療法の第Ⅱ相試験」を実施している。本試験には主要評価項目が 2 つ存在している。すなわち、CTEP コラボレーション試験として「薬剤曝露前後における癌幹細胞 (CSC) マーカー CD44 変異型 (CD44v) 陽性腫瘍細胞率およびアルデヒドデヒドロゲナーゼ 1 (ALDH1) 陽性率の変化を評価する」といったバイオマーカー探索試験としての評価項目、そして日本においてラパチニブ

(タイケルブ®：グラクソ・スミスクライン株式会社)の効能追加を申請するための治験として「HER2陽性乳癌に対するラパチニブ/トラスツズマブ/パクリタキセル併用術前療法の病理学的完全奏効率(pCR rate)を求める」という評価項目である。

したがって、本試験はCTEPとのコラボレーション試験といった位置付けのみならず、日本における医師主導治験といった側面も有しているため、そのモニタリング方法については、事前にCTEPのCTMBと綿密な協議を行い合意事項に則って実施している。本試験は既承認薬の第Ⅱ相試験であるため、CTEPの規定(表3)ではCDUSを3カ月ごとに提出する試験に分類される。そこで、日本の承認申請用データとしての質を確保するために日本のCROにモニタリング業務を委託し、on-siteモニタリングによってカルテ記載内容とCDUS入力内容が照合され適宜修正が加えられたうえで、3カ月ごとのCDUS提出を行っている。なお、CROによるモニタリング報告書は日本語と英語で作成され、CTEPにも提出をしている。

おわりに

米国のNCI/CTEP sponsored 試験は、FDAにINDが提出されGCP準拠により実施されている試験であり、そのモニタリングの基本はEDCシステムを用いた3カ月ごとの中央モニタリングである。ただし、第Ⅰ相試験と一部の第Ⅱ相試験においては頻繁な中央モニタリングの実施が規定され、これら

試験を実施している施設のみが年に3回のon-siteモニタリングの対象とされている。このような「リスクに基づくモニタリング」は、日本における医師主導治験においても導入が検討され、モニタリング業務の効率化が図られていくことが望まれる。

文 献

- 1) US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): Guidance for Industry: IND Exemptions for Studies of Lawfully Marketed Drug or Biological Products for the Treatment of Cancer. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126837.pdf> (2004).
- 2) Imamura CK, Takebe N, Nakamura S, et al. Investigator-initiated cancer trials with INDs for approval in Japan. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 127-8.
- 3) US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM165257.pdf>
- 4) American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: Coverage of off-label drug indications. *J Clin Oncol* 2006; 19: 3206-8.
- 5) 今村知世. 日本における Research IND 制度の可能性? *腫瘍内科* 2011; 7: 116-20.
- 6) 今村知世. 日米のがん臨床試験環境の違いと今後の展望. *腫瘍内科* 2009; 4: 162-7.