

2013 日本臨床試験研究会 教育セミナー
「臨床研究におけるモニタリング—Risk Based Approach for Monitoring—」
パネルディスカッション

Risk Based Approach for Monitoring の日本への導入



司 会 大橋 靖雄 (日本臨床試験研究会代表理事・東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野)

パネリスト 吉田 浩輔 (日本臨床試験研究会・株式会社リニカル品質管理部)

樽野 弘之 (日本臨床試験研究会・第一三共株式会社事業推進本部メディカルアフェアーズ部学術渉外管理グループ)

柴田 大朗 (国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター薬事安全管理室)

Joanna Louie (PharmD, CCRC, ACRP Asia Pacific 支部代表)

Yun Jung Choi (Clinical Trial Center, Asan Medical Center)

(発言順)

■ Seeding Trial から EBM 研究へ

大橋 今回の教育セミナー、特にご質問などから受けた印象では、みなさまの関心が必ずしも risk based approach for monitoring だけにあるのではなく、「いかにして研究者主導で臨床試験を進めるか」という全般的な問題を切実なものとしてとらえていることがわかりました。それは、参加者の 1/2 がアカデミア、1/4 が開発業務受託機関 (CRO)、そして 1/4 が製薬会社の関係者との割合からも、ある意味、当然のことかもしれません。

振り返りますと、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) が本格的な活動を開始したのが 1990 年ごろからで、1996 年に今の形のデータセンターができました。活動内容は進歩していますが、基本的には当時と同様の体制を維持しています。2003 年から研究者主導治験が始まり、2005 年には日本癌治療学会で複数の研究者主導のグループの勉強会が始まりました。非公式なセッションで関係者が互いの疑問・悩みなどを議論し、それがのちに正式なセッションにも発展し、今でも連絡会議の形で続いています。

がん領域以外の分野でようやく研究者主導研究を始めてみると、Seeding Trial (種まき試験) に慣れている研究者や医療機関ばかりで、エビデンスをつくる研究基盤が施設側になかった。エビデンスをつくる臨床研究を行おうとすると、金銭面の問題も含め、国際的な競争にはとても耐えられない。十分な条件が施設に整っていない状態でわれわれは議論していて、アカデミック臨床研究支援機関 (ARO) として研究をリードし始めようとしている施設や大学はどうしたらよいのかと困っているし、製薬会社も、これまで営業が実施していた研究をメディカルアフエアーズが主体となって実施することになり、社内での誤解や問題が生じ苦労している。CRO にとって治験は、高価だが安定した「ビジネス」だったが、臨床研究では利益が上がりなくなる。そこで、どのようにしたらよいか。また、どのようなビジネススタイルがあるのかを施設・企業・CRO とも戸惑っている段階であるという感想をもちました。

吉田 そのとおりです。EBM 研究への移行以外にも、非臨床から臨床への橋渡し研究であるトランスレーショナルリサーチに関し、アカデミアにおいては、承認までなかなかもっていけないという問題もあります。

大橋 トランスレーショナルリサーチがうまくいかないのには、さまざまな理由があります。基本的に日本のアカデミアでは、米国国立衛生研究所 (NIH) のような基盤がなく、シードから臨床まで行うという意識があまりありませんでした。これは医学に限らないのかもしれませんが、開発・基礎研究をビジネスまでもっていくというセンスが欠けていた。この遠因は、1967～1968 年の東大紛争までさかのぼります。その詳細は 3 月 14 日、15 日に行われる日本臨床試験研究会 (JSCTR) 学術集会で永井良三先生 (自治医科大学学長) にご講演いただけたと思います。つまり、奨学寄附金という制度がどこから出たのかという歴史的な話です。産と学の連携による研究をビジネス化することが日本では実質上できずに、それが 40 年近く続いています。アカデミアがつくったシードを、臨床研究を通じ商品化することは、いわば禁じられていた。ですから、その遅れを取り戻すために必要なら中国や韓国などから学ぶ必要があり、過去を乗り越えていかなければなりません。

そこで、JSCTR 第二次臨床研究推進ワーキンググループでガイドラインを作成しようとしています。ところで、risk based approach では、品質保証、信頼性の確保の考え方が本質ですよね。

吉田 そのとおりですが、risk based approach についての品質管理は、たいへん難しいです。特に、リスク評価をどのようにするのかは、経験がありません。

大橋 そのあたりは、JCOG やオンコロジーグループの経験が役に立つと思います。このディスカッションは研究者主導の臨床研究における品質管理および品質保証のガイダンスにつながっていけばと考えています。

特に、施設のあり方は重要なポイントです。ARO も大きな問題になります。

■セントラルモニタリングの難しさ

大橋 他の方々はいかがでしょうか。

樽野 事例報告などを聞き、海外と日本ではセントラルモニタリングにおける意識に差があると感じました。また、日本での導入は、時期尚早かなという印象も受けました。

大橋 そもそもセントラルモニタリングを製薬会社は、治験で行っているのですか。

樽野 会社によっては、少しずつ進めているところもあります。

大橋 セントラルモニタリングには、生物統計学的な視点も含め、種々の観点からの「予測」が必要となります。データが何を語っているのかを抽出し、医学的な意味づけもしなくてはなりません。これまでの治験のモニタリングでは、そういった意識が薄いのではないのでしょうか。治験では、モニターの方々の職責にモニタリングの内容が任せられています。医師主導試験で設置される中央事務局の役割の重要性を認識する必要があるかと思います。私も NPO での試験支援の仕事を通じ、医師の目でみてもらわないと気が付かない事が多々あることを感じています。データを読む際には内科医の意見を取り入れています。それは、JCOG の特徴でもありますね。

柴田 JCOG のデータセンターのデータマネージャーは、専門分化されておりいろいろな臨床経過を判断できるようになり訓練されています。です

が、それでも医師でないといけないことが出てきます。そのため、JCOG の中央機構には専属の医師がいて、モニタリングに関与しています。また、実際に臨床試験を計画し実施している側の医師の意見も非常に重要です。

大橋 その人たちがセントラルモニタリングの要になっていくと効果的です。補足すると、データマネージャーが、経験を積んでいることは、がん領域の特色でもあります。NCI が主導する研究者主導の臨床試験の体制は 1970 年代に米国で導入され、おそらく 1980 年代からは、データマネージャーが分野別に配置され、治療内容を十分に把握した形でデータマネジメントが実施されています。投稿論文にデータマネージャーの氏名を載せるほどです。そういった人々がセントラルマネジメントを行うからうまくいくのかもしれませんが。

■資金調達と情報収集

大橋 Joanna 先生はどのように思われますか。

Joanna 当施設では 25 年前に臨床試験センターを設立しました。それ以前は 2 つの試験しか行えませんでした。それ以降、400 を超える試験をしています。研究者主導の臨床研究・臨床試験を実施するにあたり、資金面の充実が非常に重要だと思います。ただ、政府が資金を出してくれるかという点、臨床試験の予算を縮小しているものであてになりません。そこで私たちは、製薬会社主導の治験に参加し、そこから支払われる資金を研究者主導試験のために蓄え、それを使って、たとえば必要なスタッフを雇用するなどしてきました。

次に、臨床研究・臨床試験をしたいと思っている若手医師への対応が、問題になりました。ある程度の知名度がないと、製薬会社の行う試験に参加することも容易ではありません。そういった場合には、臨床試験センターに積極的に働きかけてほしいと思います。というのは、臨床試験センターは、さまざまな情報をもっています。たとえば、私は薬剤部で仕事をしていましたが、薬剤部のなかにも治験薬だけを扱っている部門があります。若手医師には、積極的に情報を収集していただき、臨床試験に参加してもらいたいと思います。

大橋 治験によって病院が得た収入を、研究者主導

研究の基盤にすべきだという議論もあります。しかし、日本の多くの病院ではそこまで割り切れずに、治験の費用が病院赤字の補填になったり、ほかの部分に流用されたりしています。

また日本の場合、病院長は医師のトップという位置づけで、真の意味の管理者ではないことが多いようです。病院運営の一環として臨床研究を考えないと、この問題は解決できないと思います。病院の運営者と契約を結ばないといけないという教条的な現在の GCP も問題ですが、病院間競争や病院運営のなかでの臨床研究の位置づけを考えていくべきではないでしょうか。

樽野 企業の立場からいえば、同じ部署が治験から継続して市販後の臨床研究を支援または実施するケースは少なく、業務分担されています。もしその病院のスタッフを育成するつもりなら、継続して同一病院にお願いできるのですが、部門によって依頼先が変わってしまうのが現状です。とはいえ、質の高い病院に依頼することは間違いのないのですが、必ずしも臨床研究と治験が同じ施設で行われないということが問題なのかもしれません。

大橋 国立がん研究センター (NCC) では戦略的に早期・探索臨床研究センター (NCC-EPOC: Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center) というシステムをつくりましたが、これは病院全体としての取り組みです。早期の phase I から JCOG の phase II～III まで、一貫して行うわけです。他の病院でこのような体制を構築するのは難しいかもしれません。病院長は変わるし、事務方はそれほど戦略的ではありません。

Risk based approach for monitoring に関しては、次の日本臨床試験研究会学術集会で、柴田先生が統計的観点からシンポジウムを主催されるので、是非ご参加ください。

■セントラルモニタリングを成功させるためには

大橋 どなたか、ご質問はございますか。

樽野 日本でセントラルモニタリングを成功させていくためには何が必要か、海外の 2 人にお聞きしたいと思います。

Chai 個人的には、それほど多くの経験をしているわけではありませんが、セントラルモニタリングを

成功させるには、リスク評価がどこまでできるのかだと考えています。これに関しては二つの側面があります。

まずは、治験薬をファースト・イン・ヒューマンで初めて人体に投与する段階ではリスク評価ができないので、セントラルモニタリングは適切ではありません。実際に副作用がどの程度出て、どのような作用があるのかがまだわかっていないからです。ただ、phase I の研究をふまえ十分な知識や経験がある程度蓄積できた段階になれば、セントラルモニタリングのパイロット試験をしてもよいと思います。

また、臨床試験のプロトコルが、通常行っている治療に近かったり、標準的なものであったりしていれば、セントラルモニタリングはしやすいと思います。プロトコルの逸脱も少ないでしょうし、被験者の権利を侵すことも少ないと考えられます。

一方、プロトコルが特別な場合や複雑な場合には、やはり研究者とコーディネーターが対面してチェックを行うオンサイトモニタリングが適しているかと思います。

大橋 リスクの分類が重要ということですね。

Joanna 私自身の NIH や COG (U. S. Children's Oncology Group) など働いた経験からいえば、どちらにもオンサイトモニターはいませんでした。いかに複雑な試験であっても、がんのグループごとにワーキングコミッティーをもっていて、そこがガイダンスを出していました。NIH でも NCI (米国国立がん研究所) でも同様で、2 年ごとにモニターではなくて、監査をしています。そこでプロトコルの逸脱がないかをみて、質の担保をしています。

製薬会社主導の場合には、セントラルモニタリングをするためには、モニタリングチーフがいるか、そのチーフには医学的な知識があるか、一方、研究者のほうでも、GCP の知識があるか、予算はどのようなかなど、かなり厳しい要件を FDA が出しているので、製薬会社主導の臨床試験におけるセントラルモニタリングは、米国でも徐々にしか進んでいません。

大橋 大規模で長期のエビデンスをつくらなくては

ならない臨床研究では、セントラルモニタリングを採用しないと動かないこともあるので、リスクや状況に応じた裁量も必要になってくるのでしょうか。“実施施設の指導”は永遠のテーマだと思います。ところで、会場からご質問はありますか。

フロア セントラルモニタリングをする際に、やはり入力するデータが“きれい”であったほうがよいと思うのですが、“きれい”だということを保証するために、どういったチーム体制で各サイトはデータのエントリーを工夫すべきなのでしょう。

大橋 それは単に検査データを転記するというレベルではなくて、たとえば、イベントの評価がしっかりできるということが非常に大事です。私たちが実施しているある大規模臨床試験で、病院から「これは有害事象ですか」と質問されることが起きています。そういった情けないことが起きているのです。評価がきちんとできる施設であることが重要で、それは体制の問題になります。それを「きれい」という単語で表すこともできますが、電子データキャプチャー (EDC) とセントラルモニタリングをしていくうえで根幹に関わることだと思います。

大津 (順天堂大学大学院医学研究科) “きれい”という単語の定義は即時性だと思います。つまり、時間があると、だれかが考えてしまって、そこに価値判断が入ってしまう。それは“きれいなデータ”とはいえません。今までは、すべての情報をそろえるということを経営会社は推奨してきましたが、そうではありません。データは早く出すことが必要で、間違った場合にはクエリーで直すのが一般的になってきています。なにしろデータがこないと決定できません。決定できるということのほうが大事だと思います。

大橋 大規模・多施設の研究者主導試験を実施してみると、最大の問題は「データが入力されない」ことであることがわかります。その意味でも、施設の体制が重要になってくるでしょう。もう少し現実的で具体的なディスカッションを重ねていく必要がありますね。みなさま、ありがとうございました。