

シンポジウム 2 ● 医師主導治験の実際——承認申請に至った成功例から学ぶ

5 調整事務局からみた医師主導治験「成功の鍵」

神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター

久米 学

医師主導治験が実施されるようになり約 10 年が経過した。平成 24 年度までに提出された医師主導治験に係る治験計画届出件数は医薬品 161 件、医療機器 13 件に上り、医師主導治験の実施にかかるノウハウが蓄積されてきている。

神戸大学医学部附属病院では、2014 年 3 月時点で 7 薬剤 (10 治験)、1 医療機器 (1 治験) の医師主導治験を実施し (表 1)、「小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ」(以下、本治験)において、調整事務局業務を経験した。

今回、調整事務局業務の経験に基づき、実施支援の視点から進捗管理や情報共有等にかかる方法論ならびに直面した課題を中心に、医師主導治験「成功の鍵」について考察する。

1 運用の概要

本治験は、プラセボ対照二重盲検比較試験 (01 試験) と薬物動態試験 (02 試験) の 2 試験から構成される多施設共同試験である。実施にあたり、治験調整委員会を調整医師 3 名 (神戸大学医学部附属病院 1 名と国立成育医療研究センター 2 名) で構成し、調整事務局は、神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター内に設置した。モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析およびメディカルライティングは開発業務受託機関 (CRO) へ業務委託した。

2 治験調整委員会・調整事務局の業務

本治験における治験調整委員会の業務は、「治験調整委員会の業務に関する手順書」に定めた (表 2)。治験計画届、副作用情報の取扱い、症例データの取扱い、治験薬の品質確保および管理、CRO への業務委託、効果安全性評価委員会等、業務が多岐にわたるため、実施医療機関、CRO、治験薬提供者ならびに治験調整医師等の関係者との情報共有がきわめて重要である。情報共有は、専用 HP の開設、メール、Web 会議システムを用いたミーティング、班会議の定期的な開催 (年 2 回程度) により行った。

治験期間中に起こった事態への対応例を表 3 に示す。①検体量の不足に関して、本治験は小児患者も対象としているため、治験開始直後から複数の施設で採血量の不足が報告されたことから、プロトコルに記載されている採血量を確認するよう通知した。②Grade 3 以上の有害事象の発現に関して、複数の実施医療機関で Grade 3 以上の有害事象が報告されたことから、被験者の安全性を確保するために検査値や治験薬投与中止基準の確認を通知した。③治験薬不足について、治験薬割付後の登録除外、治験薬調製後の投与中止例が重なり、一時的な治験薬不足が発生した。このことを受けて、プロトコルを逸脱しない範囲で治験薬投与日の調整を実施医療機関に依頼した。④新型インフルエンザの流行について、本治験では、治験薬、ステロイド薬、免疫抑制薬による治療が行われており、免疫機能が低下している状態の被験者が多いことから、新型インフルエンザ

表 1 神戸大学病院における医師主導治験の実績

	対象疾患	治験薬/治験機器*	代表/分担
1	新生児および小児の全身麻酔の補助	フェンタニルクエン酸塩 (1)	分担
2	ヘパリン起因性血小板減少症	アルガトロバン水和物 (1)	分担
3	球脊髄性筋萎縮症	リュープロレリン酢酸塩 (2)	分担
4	MELAS (脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型)	L-アルギニン製剤 (2)	分担
5	小児難治性ネフローゼ症候群	リツキシマブ (2)	代表
6	限局性の膝関節軟骨損傷	自己軟骨細胞加工製品 (1)	代表
7	急性心不全	エプレレノン (1)	分担
8	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	アルベカシン硫酸塩 (1)	代表

* () 内の数字は治験数

表 2 調整委員会の業務

(1) 厚生労働大臣への治験計画届書等の届出
(2) 副作用情報等の取扱いに関する調整
(3) 治験実施計画書の作成等に関する調整
(4) 治験期間中に起こった事態への対応に関する調整
(5) 問題症例の取扱い, 症例データの取扱いに関する調整
(6) 治験薬の品質確保および治験薬の管理に係る調整
(7) 発業務受託機関 (CRO) 等に業務委託に係る調整
(8) 治験の進行に係る調整
(9) 記録の保存等に係る調整
(10) 治験の中止に係る調整
(11) 効果安全性評価委員会に係る調整
(12) 当該治験薬製造販売承認申請に関する当局対応に係る調整
(13) その他必要な治験業務に係る調整

に対してもハイリスクグループであると考えられた。このことから、被験者に対する感染予防法の指導や感染後の対応について、実施医療機関に通知した。⑤東日本大震災に関して、すべての関係者に速やかに被害状況の確認と試験への影響を確認し、情報共有を図った。

上記のように、発生した事態に対して治験調整医師と調整事務局が連携して、関連機関への通知の必要性や対応策を協議し、必要に応じておもにメールを用いて速やかな情報共有を図った。

症例登録状況 (01 試験) と班会議の開催時期との関連を図 1 に示す。症例登録開始直後の 2008 年 9 月から 2008 年 12 月までと比較して、班会議開催後は継続して症例登録が進む傾向が認められたことから、症例集積性を向上させるためには、メールによ

表 3 治験期間中に起こった事態へのおもな対応

発生した事態	対応
①採血量不足	プロトコルに記載されている採血量を確認するよう、実施医療機関へ注意喚起
②Grade 3 以上の有害事象の発現	検査値と治験薬の中止基準を確認するよう実施医療機関へ通知
③治験薬不足	治験薬提供者と協議して、登録日、治験薬投与日を調整するよう実施医療機関へ通知
④新型インフルエンザの流行	感染予防方法を実施医療機関へ通知
⑤東日本大震災	実施医療機関、CRO ならびに治験薬提供者に対して状況を確認するとともに、試験への影響を関係者へ通知

る実施医療機関への定期的な通知に加えて、班会議によって定期的に進捗状況を伝えることが重要であると考えられた。また、プロトコルに関する疑義や治験薬管理の運用等、試験の進捗に合わせた運用上の注意点を班会議で繰り返し説明することで、プロトコルに対する理解がより深まると考えられた。

本治験は、2008 年 8 月に治験届を提出し、同年 11 月に 1 例目を登録した。2010 年 11 月に症例登録を完了し、2012 年 6 月に治験終了届を提出した。その後、2013 年 12 月に承認申請し、2014 年 6 月に GCP 適合性調査が実施された。

3 まとめ

医師主導治験が行われるようになって約 10 年が経過した。これまでの経験によって多くのノウハウが蓄積され、医師主導治験に対する“現場の抵抗感”

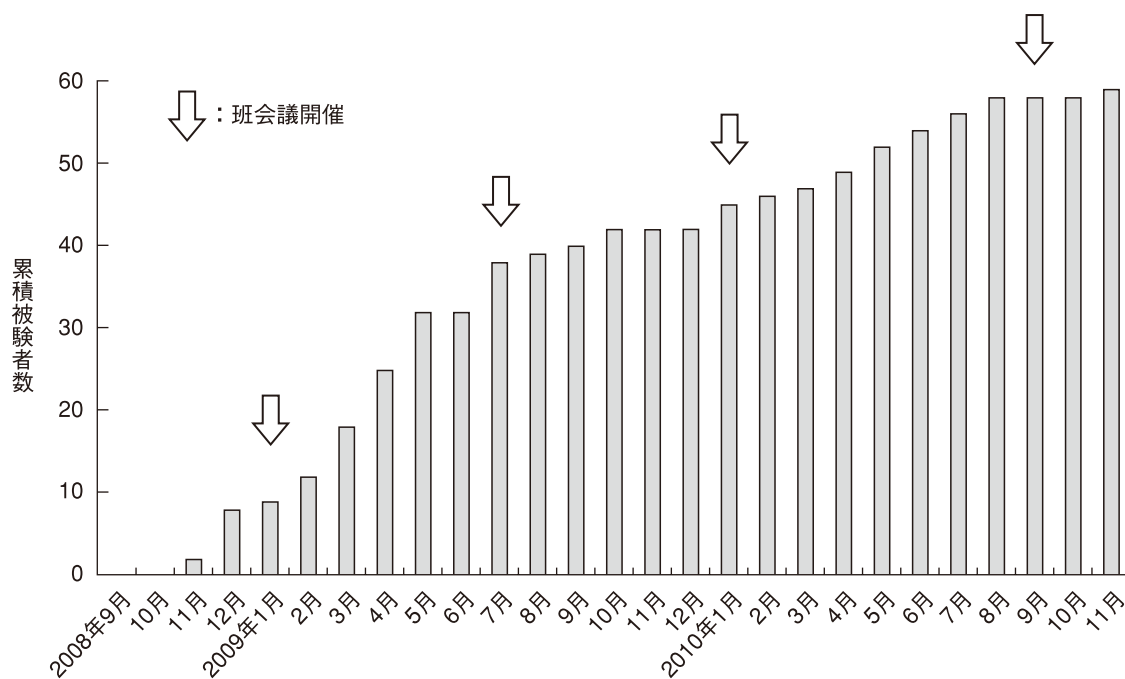


図 1 症例登録状況 (01 試験) と班会議

もかなり薄れてきたと思われる。本治験では、治験調整医師の強力なリーダーシップのもと、必要な情報が適切に共有され、実施医療機関、治験薬提供者および CRO と相互理解を深めることができた。

治験調整医師のリーダーシップのもと、調整事務

局が支援して、実施医療機関、CRO、治験薬提供者および調整委員会が「チーム」として機能するような実施体制を構築することが、医師主導治験「成功の鍵」であるとする。