

[Case Report]

被験者組入れ不良により中止された 介入研究の失敗要因分析：事例検討

Exploration of Failure Causes of an Incomplete Clinical Trial in Enrollment : a Case Study



佐久嶋 研^{*1} 堀江 奈穂^{*2} 天野 虎次^{*2} 茂木 祐子^{*2} 西村千佳子^{*2}
重松 明男^{*3} 大庭 幸治^{*2} 伊藤 陽一^{*4} 佐藤 典宏^{*2}

ABSTRACT

Background Importance of Academic Research Organization in the area of clinical research has been increasing with the advance of building up of clinical study infrastructure in Japan. However, some studies could be terminated due to the insufficiency of subject recruitment.

Objectives To find factors associated with the study failure due to insufficiency of subject recruitment by review of study management and interviews with staff.

Methods A set of two studies of chemotherapy for multiple myeloma patients was analyzed. Review of studies was conducted based on the record of the studies. Four management staffs were interviewed.

Results Review of studies and interview revealed five factors associated with study failure including principal investigator, role of management staff, co-investigator, protocol and trial design, and project management.

Conclusions Factors associated with study failure were found by review of studies and interview. It is important to consider these factors at the planning of clinical study.

(Jpn Pharmacol Ther 2015 ; 43 suppl 1 : s94-8)

KEY WORDS clinical trial, enrollment, interview, incomplete, case study

はじめに

日本の臨床研究に関する発信力は近年低下傾向にあり、日本からのエビデンスの創出、ひいては治験

による新薬開発において世界から後れをとることが懸念されている¹⁾。それに対して、日本の治験・臨床研究の実施体制を整備することを目的として、薬事法改正による医師主導治験の導入(平成14年)²⁾、

^{*1}北海道大学大学院医学研究科連携研究センターレギュラトリーサイエンス部門評価科学分野

^{*2}北海道大学病院臨床研究開発セン

ター ^{*3}北海道大学大学院医学研究科医学専攻内科学講座血液内科学分野

^{*4}北海道大学大学院医学研究科社会医学講座医学統計

学分野

Ken Sakushima^{*1}

Nao Horie^{*2}

Toraji Amano^{*2}

Yuko Mogi^{*2}

Chikako Nishimura^{*2}

Akio Shigematsu^{*3}

Koji Oba^{*2}

Yoichi M Ito^{*4}

Norihiro Sato^{*2}

^{*1}Department of Regulatory Science, Hokkaido University Graduate School of Medicine

^{*2}Translational Research and Clinical Trial Cen-

ter, Hokkaido University Hospital

^{*3}Department of Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

^{*4}Department of

Biostatistics, Hokkaido University Graduate School of Medicine

表 1 研究の概要

	臨床研究 1	臨床研究 2
対象患者	初期治療低感受性の多発性骨髄腫	再発難治性の多発性骨髄腫
予定症例数	用量漸増相：6～12 例 固定用量相：17 例	37 例
最終登録症例数	1 例	3 例
参加予定施設数	8 施設	8 施設
IRB 通過施設	7 施設	7 施設
症例登録施設	1 施設	2 施設

トランスレーショナルリサーチ促進を目的とした橋渡し研究支援推進プログラム（平成 19 年から）³⁾、治験・臨床研究の拠点となる施設の整備を目的とした早期・探索的臨床試験拠点及び臨床研究中核病院整備事業^{4,5)}などが行われてきた。このような取り組みのなかで、医師主導治験や臨床研究を支援することを目的としたアカデミアにおける組織として、academic research organization (ARO) の整備が進みつつある。しかし、製薬企業主導の治験では、企業側の治験に関する部門と clinical research organization (CRO) がプロジェクトマネジメントに関わり、十分な費用と人員での支援体制で実施されてきたが、医師主導治験や臨床研究を ARO が支援する場合、限られた予算・人員で支援しているのが現状である。

このような状況において、多くの ARO は医師主導治験や臨床研究のサポート経験を積み重ねることにより、経験の蓄積とより効率的な支援体制の構築を図っているところである⁶⁾。北海道大学病院においても、臨床研究中核病院として体制構築および治験・臨床研究支援を行っている⁷⁾。一方で、国内にとどまらず海外においても被験者組入れは臨床試験を実施するうえで大きな障害のひとつとなっており、関連する要因のさまざまな検討および対応策の検討が行われている^{8,9)}。実際に、支援を行った治験・臨床研究のなかには、なんらかの理由により計画どおりに進まず、やむなく計画を変更したり、ときには中止となったりしてしまう事例が存在する。このような事例において、失敗の要因を探索し、今後の改善策を検討する際の材料とすることは非常に重要な意義がある。

そこでわれわれは、北海道大学病院で ARO として治験・臨床研究の支援を行っている北海道大学病院臨床研究開発センターが支援した研究のうち、被験者組入れが進まなかったことにより中止となった臨床研究について、支援内容の振り返りとマネジメントスタッフへのインタビューにより、失敗要因の検討を行ったので報告する。

対象と方法

1 事例概要

事例とした臨床研究は、多発性骨髄腫に対するボルテゾミブを中心とした化学療法に関する 2 つの多施設共同の介入研究（初期治療低感受性の患者を対象とした研究および再発難治性の患者を対象とした研究）である（表 1）。この 2 つの臨床研究は主任研究者・参加施設および支援体制が同一であるものの、対象患者が異なるため別々の臨床研究として同時期に実施されたものであることから、ひとまとまりの事例として分析することとした。

2 支援内容のレビューと運営関係者インタビュー

被験者組入れが進まなかったことにより 2 つの臨床研究がともに中止となった後に、プロトコルを含む臨床研究関連書類、組み入れられた被験者数の経時的推移および支援に関わるメールなどの記録をレビューした。併せて、臨床研究の運営に関わった主任研究者 1 名および臨床研究開発センター職員 3 名（支援のオブザーバー兼アドバイザー的立場にあった臨床研究のマネジメント経験を有する医師 1 名、支援実務・窓口・データ管理を担当したデータマネージャ 2 名）のインタビューを行った。インタビュー実施時期は研究が中止となった 2～3 か月後に 4 名とも実施した。インタビュー内容は半構造化面接にて、①症例登録が少なかった原因、②研究プロジェクトの軌道修正が可能であったとしたら、どの時点でどのような内容の修正ができたか、③次に同様の研究に関わる場合、どう実施するか、④その他、の 4 つとした。インタビューは同意のもとに音声記録し、逐語録を作成した。逐語録の内容を 2 名の評価者がコーディングを行い¹⁰⁾、カテゴリーを構築した。

表 2 年表：研究の開始から終了まで

[illegible]

結 果

1 事例マネジメントの振り返り

事例の経時的な進捗は表 2 に示すとおりであった。北海道大学病院の倫理委員会 (IRB) により研究が承認されてから、1 例目の症例が組み入れられるまで 5 か月間を要していた。また、1 例目が組み入れられてから 6 か月間での被験者の組入れは、2 つの研究を併せても 2 例にとどまっていた。定期的に被験者組入れ状況は参加施設に報告されていたものの、その後も組入れは進まず、研究承認から 2 年後に予定された被験者数に達することは困難と判断され、期間を延長することなく中止となっていた。

2 インタビュー分析

①「症例登録が少なかった原因」については、中心となる施設に対象となる患者が少なかった、適格患者数の見積もりが不十分だったなどの意見が出された。②「研究プロジェクトの軌道修正が可能であったとしたら、どの時点でどのような内容の修正ができたか」については、研究計画立案から開始までの期間を短くすべきであった、開始してから3か月こ

ろ、および年度が変わる時点で軌道修正を検討すべきであったなどの意見が出された。③「次に同様の研究に関わる場合、どう実施するか」については、対象となる患者の見積もりを適切に行い予定症例数とエントリー期間のバランスを適切に設定する、実施可能性が高くなるような試験デザインとするなどの意見が出された。④「その他」では、試験のマネジメントをサポートする人材の必要性、共同研究者・施設における臨床試験参加経験の多寡などの意見が出された。これらをコード化し、カテゴリー分類することにより、1) 主任研究者、2) 事務局の構成と役割分担、3) 共同研究者・施設、4) プロトコル設計、5) 研究マネジメント、という5要因に大きく分類された(表3)。また、主任研究者に特有の意見として、臨床研究が行われる疾患領域における標準的な治療の動向や他の臨床研究との競合などを含む臨床研究の対象となる被験者を取り巻く外的要因が指摘された。

考 察

今回の事例検討において、支援内容のレビューか

表 3 インタビューの分析により得られた被験者組入りに影響した要因

		カテゴリー				
		主任研究者	事務局の構成	共同研究者・施設	プロトコル設計	研究マネジメント
対象者	主任研究者	研究の進捗に対する的確な見積もりと把握 研究の意義の十分な理解と積極的な取り組み	NC	介入研究の経験が豊富な共同研究者・施設の存在	日常診療に加えて研究に参加することで生じる作業量の増加	中心的な施設での組入れ症例数
	データマネージャ (データ管理)	主任研究者の影響 力	ARO が支援する内容の適切な配分と役割分担 ARO の支援経験	多施設共同研究の経験値 事務局における各参加施設の状況把握・働きかけ	NC	症例報告書の設計
	データマネージャ (連絡・調整)	被験者組入れに対する積極的な取り組み	進捗報告の適切な活用 主任研究者によるマネジメントを補助する役割の存在	研究事務局と各参加施設における業務連携の活用（出張医療等） 組入れが進まない場合の負の連鎖（横並び意識）	予定症例数と選択除外基準のバランス 予定症例数に到達する時期の見積もり	潜在該当患者の見積もり 中心的な施設での組入れ症例数
	オブザーバー	主任研究者の影響 力 臨床研究の方法論に関する知識以外の要因	ARO の支援する内容の適切な配分 マネジメントと問題対応能力を有した人材 主任研究者と ARO との十分な意見交換	共同研究者の研究への姿勢把握	参加施設の状況を踏まえて、実施可能性を考慮したプロトコル設計	研究組織としての経験不足 潜在該当患者の見積もり

NC：特にコメントなし

ら、被験者組入れペースは研究開始当初から予定症例数と比較すると大幅な遅延があり、研究中止に至るまで組入れを促進させることができなかったことが示された。運営関係者のインタビューでは、臨床研究の被験者組入れにおけるマネジメントにおいて考慮すべき要因として 1) 主任研究者、2) 事務局の構成と役割分担、3) 共同研究者・施設、4) プロトコル設計、5) 研究マネジメント、の 5 つの要因が明らかとなった。また、主任研究者が特に注意すべき情報として、臨床研究を行う疾患領域における標準的な治療および競合する臨床研究の動向が明らかとなった。

被験者組入れにおいて考慮すべき要因として、Campbell らの報告では、プロトコル設計、研究事務局と共同研究者との関係性、主任研究者などがあげられており、本研究と共通した要因が抽出されている¹¹⁾。これらの要因は、介入試験として実施する際の被験者組入りに影響する要因として普遍的なものと考えられることから、試験を成功に導くためには

十分に内容を吟味しておくことが望ましい。また、主任研究者から指摘された臨床研究が行われる疾患領域における動向は別の視点で大きな意義があると考えられる。先にあげた 5 つの要因は研究実施サイド（主任研究者、事務局、ARO）により改善策を検討することが可能であるが、疾患領域における動向は外的要因であることから研究実施サイドにはコントロールできない要因である。以上のことを踏まえると、研究計画立案時に被験者組入りに影響するような疾患領域における動向を十分に検討したうえで、1) 主任研究者、2) 事務局の構成と役割分担、3) 共同研究者・施設、4) プロトコル設計、5) 研究マネジメントを考慮した実施体制を構築することが望ましい。

本研究の限界として、共同研究者・施設にて対応する責任医師・分担医師および CRC らの試験協力者へのインタビューは実施できなかった。被験者組入れにおいて、CRC は被験者のスクリーニングからエントリープランの作成、登録された被験者のフォ

ローなど多くの役割を担っている^{12,13)}。CRC の適切な関わりによって、組入れのペースが改善したとの報告もある¹⁴⁾。今回の事例分析では CRC の役割に関する分析は行っていないが、支援体制の構築において臨床現場にて CRC が被験者組入れにおいて、重要な役割を担っていることは支援体制の構築において十分に考慮する必要がある。

今後、ARO として、適切な研究支援体制を構築していくためには、支援した研究および支援のプロセスに内在する問題点を明らかにし、今後の研究支援に活用していくことが重要であると考え。

結 論

被験者組入れが進まなかったことにより中止となった臨床研究の支援内容の振り返りとマネジメントスタッフへのインタビューにより、臨床研究を完遂させるために注意すべき点が明らかとなった。

日本語抄録

わが国では近年の治験・臨床研究の体制整備に伴い、アカデミアによる研究支援体制 (academic research organization : ARO) に大きな役割が求められつつある。しかし、実際に ARO が支援した臨床研究において、被験者組入れが進まないことにより中止となってしまう事例が存在する。そこで、われわれは北海道大学病院が ARO として支援した研究で被験者組入れ不良により中止となった臨床研究の事例分析を行った。事例は、多発性骨髄腫に対するボルテゾミブを中心とした化学療法に関する 2 つの多施設共同の介入研究とした。分析の内容は ARO として支援した内容のレビューと運営関係者に対するインタビューとした。臨床研究の被験者組入れにおけるマネジメントにおいて考慮すべき要因として、1) 主任研究者、2) 事務局の構成と役割分担、3) 共同研究者・施設、4) プロトコル設計、5) 研究マネジメント、の 5 つの要因が明らかとなった。今後の適切な研究支援体制を構築するために、研究マネジメントにて考慮すべき要因が明らかとなったことから、今後の研究支援に活用していくことが重要である。

【Conflict of Interest】

著者全員は本稿作成に際し、開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) 福原俊一, 佐久嶋研, 西村正治. 急がば回れ: 臨床研究医の厚い層の育成は, 将来の創薬研究を支える (特集 アカデミアから新規治療の実現へ: トランスレーショナルリサーチの現状). Brain and nerve: 神経研究の進歩 2012; 64: 225-8.
- 2) 佐久間敦. 医師主導の治験への期待—改正薬事法がめざすもの. 月刊薬事 2004; 46: 865-9.
- 3) 菱山豊. 基礎研究の成果を臨床へ—橋渡し研究の支援—, 実験医学 2008; 26: 583-5.
- 4) 臨床研究中核病院整備事業の公募結果 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200000304vd.html> (アクセス日 2014 年 9 月 7 日)
- 5) 伊藤澄信, 矢崎義雄. 【臨床研究推進のための公的研究枠組み作り, インフラ整備および人材育成事業】厚生労働省の臨床研究基盤整備事業 (事例). 医学のあゆみ 2007; 221: 199-203.
- 6) 伊藤達也, 新美三由紀. 各大学の臨床試験支援体制 京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験サポート体制. 薬理と治療 2011; 39: s166-9.
- 7) 佐藤典宏. 北海道大学における橋渡し研究と臨床研究支援体制. 薬理と治療 2013; 41: 743-5.
- 8) Grunfeld E, Zitzelsberger L, Coristine M, et al. Barriers and facilitators to enrollment in cancer clinical trials: qualitative study of the perspectives of clinical research associates. Cancer 2002; 95: 1577-83.
- 9) Ross S, Grant A, Counsell C, et al. Barriers to Participation in Randomised Controlled Trials: A Systematic Review. J Clin Epidemiol 1999; 52: 1143-56.
- 10) 佐藤郁哉. 質的データ分析法. 新曜社. 2009.
- 11) Campbell MK, Snowdon C, Francis D, et al. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrollment and participation study. The STEPS study. Health Technol Assess 2007; 11: iii, ix-105.
- 12) 京谷みよ子. III. MEGA Study 推進の基盤と実際 3. CRC 業務, PROGRESS IN MEDICINE 2006; 26: 3023-6.
- 13) 湯川絢子. 症例エントリー促進—モニターと CRC の協働作業による症例エントリー成功事例について—. 薬理と治療 2012; 40: 347-8.
- 14) 矢野紋子, 田中真紀. 医師主導臨床試験の支援—エントリー促進の工夫—. 乳癌の臨床 2012; 27: 122-3.