

国際共同臨床試験の モニタリングを経験して

山本 晴子[†]第66回国立病院総合医学会
(平成24年11月17日 於神戸)

IRYO Vol. 68 No. 5 (245-249) 2014

要旨

現在、日本では治験以外の臨床試験は通常「臨床研究に関する倫理指針」が適用されるが、臨床試験データの品質管理に関する具体的記載がない点が治験の Good Clinical Practice (GCP) と大きく異なることが知られている。高度医療制度下で行われる臨床試験等ではデータの品質管理が要求されるが、具体的な水準は示されず、研究者の裁量で行われている。一方、米国および EU 圏内では臨床試験（一部地域では医薬品による治療介入試験のみ）は治験か否かを問わず GCP とほぼ同等の法制度が適用され、データの品質管理が必須である。われわれは、米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health：NIH）助成の国際共同臨床試験に参加し、日本国内施設の参加準備からモニタリング等の体制整備を経験した。具体的には、筆者の所属部署で自施設を含む国内参加施設の参加準備支援および国内モニタリングの実施体制を整備することになった。参加に必要な各種文書については、事前に確認すべき文書類の内容等を米国側と協議した上で実施した。モニタリングについては、日本側のモニタリング担当者のほとんどが未経験者であるため、米国側から2日間のモニタリングトレーニングの提供を受けた。必要文書類やモニタリングについての要求水準はほぼ国内における治験と同レベルであったが、直接閲覧は予算等の関係もあってか100%ではないことがわかった。今後、国内でも、臨床試験の品質管理の方法とそれにかかるコストについて真剣に検討すべき時にきている。

キーワード ICH-GCP, 国際共同臨床試験, モニタリング

はじめに

日本の臨床試験に関する規制は、大きく2つに分かれている。一つは薬事法とその関連法令で、もう一つは臨床研究に関する倫理指針を筆頭とする、各

種「倫理指針」である。昨今、治験以外の臨床試験においてもグローバル化が進みつつあり、その中で国内規制の状況と海外、とくに欧米の状況との違いが際立ってきている。一般的に「臨床研究」全体をどのように分類し、規制するかという点につ

国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 [†]医師

e-mail: harukoya@ncvc.go.jp

(平成25年3月28日受付, 平成26年3月14日受理)

The Experience of Monitoring Global Clinical Trials in Accordance with ICH-GCP

Haruko Yamamoto, National Cerebral and Cardiovascular Center

(Received Mar. 28, 2013, Accepted Mar. 14, 2014)

Key Words: ICH-GCP, global clinical trial, monitoring



図1 米国保健福祉省内の臨床試験に関与する組織図およびその仕組み

いては国際的なコンセンサスはなく、法規制も国によってさまざまである。しかし、臨床研究の中でも、医薬品を用いる臨床試験の法規制は米国とEUではかなり類似した扱いになっており、いずれの地域でも日本の薬事法でいうところの治験とそれ以外の臨床試験がほぼ同等の扱いになっている(ちなみに、医療機器を用いる臨床試験の扱いは各国バラバラであり、日本のように薬事法内で医薬品とほぼ同等に扱う国の方がむしろ少数ではないと思われる)。筆者らは米国衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)が助成する国際共同臨床試験(国内規制では治験以外の医師主導臨床試験に該当)に参加する機会を得た。その中で、International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice: ICH-GCP下で実施する臨床試験の規制やモニタリングの実務に触れたので、その経験を報告する。

国際共同臨床試験参加までの経緯

この始まりは、2008年の春に届いた1通のメールだった。サウスカロライナ医科大学生物統計学講座のYuko Palesch 主任教授が、米国で実施する脳卒中関連の臨床試験に日本の施設が参加しないか打診してこられたのである。Palesch教授はその2カ月後には来日され、国立循環器病研究センターほか数施設を訪問してまわられた。その後、メールでのやりとりや、米国および日本での数回のミーティングの後、ATACH-IIという臨床試験に日本の施設

も参加することとなった¹⁾。ATACH-IIは、超急性期の高血圧性脳出血患者における至適血圧値を検証する臨床試験である²⁾。脳出血発症4.5時間以内に患者を登録し、標準的降圧群(収縮期血圧140-180 mmHgの範囲で血圧管理)と積極的降圧群(収縮期血圧110-140 mmHgの範囲で血圧管理)の2群に無作為割付し、24時間厳格に血圧管理を行う。使用する降圧薬はどちらの群も同じであり、薬剤ではなく治療法の比較試験のため、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)へのIND(Investigational New Drug: 治験薬)申請は免除されている。

ATACH-IIへの参加

1. FWAの取得

米国では、国家研究法(National Research Act)および関連法令によって、日本でいうところの治験かどうかにかかわらず、GCP遵守で行われる。実際に参加してみて感じたのは、要するに日本の治験と同じくらいの手続きをするということだった。しかし、試験に参加する際の登録手続きでFederal Wide Assurance (FWA)が必要というところで、国内の施設はつまづくことになった。図1に米国の臨床試験に関わる国家機関とその役割を示す。臨床試験に参加したい医療機関は、まず米国保健福祉省内の被験者保護局(Office for Human Research Protections: OHRP)に自施設のIRBを登録しなけれ

表1 ATACH-II で施設登録に必要な regulatory documents

文書の種類	役割	文書
施設用	(非該当)	<ul style="list-style-type: none"> ・ Federal Wide Assurance ・ CAP Certification (米国病理学会による臨床検査室の認定) ・ CLIA Certification (米国の臨床検査室改善法に基づく認定) ・ Delegation of Authority Log (施設の各研究者および研究協力者の作業分担リスト) ・ 倫理審査委員会承認書 (承認した研究計画書の版番号が明記されるべき) ・ 倫理審査委員会承認済み説明文書 ・ Protocol and MoP Attestation Form (試験参加に必要な各種トレーニング等を全て実施したことを示す主任研究者の宣誓書)
個人用	研究者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 履歴書 ・ 医師免許 ・ FDA Form 1572 (Statement of Investigator) (主任研究者がFDAに提出する様式：倫理審査委員会名や共同研究者リスト等を含む) ・ Protocol and MoP Certification (研究計画書および手順書の理解度を確認するテストの合格証) ・ NIH Stroke Scale Certification (脳卒中症状評価指標の理解度を確認するテストの合格証) ・ Modified Rankin Scale Certification (脳卒中の予後評価指標の理解度を確認するテストの合格証)
個人用	CRC	<ul style="list-style-type: none"> ・ 履歴書 ・ FDA Form 1572 ・ Protocol and MoP Certification ・ Data Training Certification (試験で使用されるデータ入力サイトの使用方法のトレーニングの受講票)

ばならない。治験審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) を登録すると、OHRP は登録された IRB に対して FWA を発行する。一方、臨床試験の研究費を助成するのは NIH であるが、NIH は FWA を有する施設にしか研究費を助成しない。そのため、医療機関は OHRP に IRB を登録せざるを得ないのである。NIH はこのルールを国内外を問わず適用するため、米国以外の施設であっても、NIH 助成の臨床試験に参加する場合は FWA を取らざるを得ない。実際の手続きとしては OHRP の登録サイトに所定の項目を入力していただけたのだが、すべて英語であることに加えて、米国の法令関連用語など

ある程度知識がないとわかりにくいこともあり、多くの国内施設が登録手続きに難渋した。

2. Regulatory documents の登録

FWA を取得した後、施設は臨床試験に参加するために各種文書を ATACH-II の試験事務局に提出しなければならない。表1に必要な文書類を示す。当施設を含め CRC (治験コーディネーター) 支援のある施設では、当初は英語で戸惑っていた CRC たちが治験で慣れた手続きであることに気づいて作業が円滑に行われるようになった。いくつかの文書については、米国内の法令等に基づくものであった

表2 米国の公的研究費助成による臨床試験における研究の質の確保方法

<p>【研究参加施設の「品質」】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 倫理委員会；米国保健省への登録 ・ 臨床検査部；外部組織の認定 ・ 現場確認；事前のサイトビジット 	<p>米国政府による運営</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 倫理委員会管理システム ・ 臨床検査部認定システム
<p>【研究者（医師，CRC等）の「品質」】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 履歴書（職歴含む），医療職免許 ・ 研究毎の「標準化」 ・ 研究計画書その他の手順の学習と「認定」 ・ 診断関連の「認定試験」の実施 	<p>公的助成による運営</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アカデミックデータセンター ・ 臨床研究コーディネートセンター
<p>【研究の「品質」】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究事務局とデータセンターの「分離」 ・ 定期モニタリングの実施 ・ 査察（FDAが査察することがある） 	<p>多数の支援人材</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ モニター ・ データマネージャー ・ プロジェクトマネージャー ・ ITチーム等

ため，試験事務局と協議して，国内に存在する同等の書類に置き換える等の対応を行った。

3. サイトビジットとモニタリング

先述のように，米国の研究者は当初から参加（予定）施設への直接訪問を行っていた。その後，統計家の Palesch 教授（ATACH-II のデータセンターの責任者でもある）に加えて主任研究者であるミネソタ大学医学部神経内科の Adnan Qureshi 教授も一緒に来日され，大阪，名古屋，岐阜，東京の計8施設を訪問された。これは NIH が推奨しているサイトビジットである。サイトビジットでは，研究者が参加施設の医療環境を実際のみて臨床試験が滞りなく実施されそうか（または実施されているか），被験者の組み入れは順調か，順調でなければどのような問題があるのか，それを解決する方法はないか等をチェックし，参加施設の研究者たちと話し合う。国内施設は2012年2月に国立循環器病研究センターが被験者組み入れを開始したのを先頭に，2013年3月までに13施設が被験者組み入れを開始したが，Qureshi 教授と Palesch 教授はこのうち9施設のサイトビジットを行い，残り4施設についても，今後機会をみつけて行きたいとのことである。

ATACH-II ではモニタリングも行われる。データセンターによる中央モニタリングに加えてモニターが施設を訪問するサイトモニタリングも実施されなければならない。米国からモニターを派遣するの

は困難であるため，筆者の部署がモニタリングを担当することとなり，国立循環器病研究センターについては，台湾からモニターが派遣されることとなった。国内のサイトモニタリングを担当するのは筆者の部署に属するデータマネージャーおよびCRCだが，未経験者ばかりのため台湾のモニターに来てもらい2日間にわたる研修を行った。国内の治験とは異なり，100%の直接閲覧は行わず，各施設とも最初の3例についてはデータを100%確認するが，その後はインフォームドコンセント，主要評価項目関連，有害事象関連の箇所を重点的にモニタリングすることで，約4割のカバー率を目指すようである。モニタリングの際も，データセンターが提供するEDCシステムのウェブサイトにはモニタリングに必要な箇所が示され，モニタリング結果は現場でウェブサイトに入力できるなど，可能な限りペーパーレスかつ一元的なデータ管理が行われている。

おわりに

米国 NIH 助成の臨床試験に参加するという経験から，米国における臨床試験の管理方法と，「ICH-GCP 準拠」が意味する数々の文書手続きを述べてきた。日本では，治験以外の臨床試験の品質管理についてようやく議論が始まったところである。お手本が治験であることは自明であり，ICH-GCP 準拠でやればよいという意見が多いように思うが，実際

には本稿で述べたごとく、書類を管理する試験事務局でも各参加施設でも相当な量の事務作業が発生する。ATACH-IIでは regulatory documents をウェブサイトで電子的に登録・管理するシステムを使用しているが、これはサウスカロライナ医科大学のデータセンターが長年かけて開発したシステムであり、開発および運用に多大な研究費が費やされていることを忘れてはならない（データセンターにはIT技術者が4名配属されている³⁾。表2に示すとおり、米国では臨床試験の品質を管理するため、さまざまなレベルで品質のチェックをしているが、そこには必ず公的資金が投入されている。「ICH-GCP 準拠」の臨床試験を国内で実施するためには、資金と人材の裏付けが必要であることを関係者はしっかりと認識する必要がある。

〈本論文は第26回国立病院総合医学会シンポジウム「ICH-GCP に準拠した大規模臨床研究を推進するために」において「国際共同臨床試験のモニタリングを経験して」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 佐藤祥一郎, 山本晴子, Qureshi AI ほか. わが国における Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) II 試験の開始: デザインと国内研究体制の構築. ATACH-II 国内研究グループ. 臨神経 2012; 52: 642-50.
- 2) Qureshi AI, Palesch YY. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. Neurocrit Care 2011; 15: 559-76.
- 3) 山本晴子, 峰松一夫. 神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性: 米国の cooperative group の仕組みより. 臨神経 2011; 51: 612-6.