

## 《若手研究者紹介》



## 治験の効率化を目指した CRC 業務の国際比較

松 嶋 由 紀 子\* Yukiko Matsushima

慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座

## 1. は じ め に

この度、本コラムの執筆を依頼されたが、恥ずかしながら、本誌については、本原稿執筆にあたり、何を記載しようか途方に暮れ、執筆依頼とともに送付して頂いたものを開いた時が初めてである。内容を拝見する限りでは、ほとんどの方は、学生時代に取り組んだ薬剤学関連の研究テーマを研究者になられた後も発展的に広げられているようである。私はというと、学生時代に取り組んだ研究テーマと現在の研究テーマは全く異なる上に、研究テーマはどちらも薬剤学とは無縁である。もっと言えば、卒業研究も修士研究も論文文化はされていない。また、研究についても開始したばかりである。さて困った…。しかし、「依頼された仕事は断るな」は、私の以前の上司の言葉である。ここは発想を変え、私の経歴と、なぜ研究者としての歩みを進めることになったのかを記載し、「こんなやつもいるんだ」と思っていただければ幸いである。

## 2. 苦難続きの卒業研究 &amp; 修士研究

卒業研究のテーマは、既に記憶の彼方である。修

\*1997年金沢大学大学院薬学研究科卒。外資系製薬企業にて医療用医薬品の臨床開発に従事した後、金沢大学附属病院に転職。以後、約10年薬剤師として治験薬管理、CRCとして治験/臨床試験のコーディネートを実施。2010年4月金沢大学附属病院臨床試験管理センター副センター長、2011年7月慶應義塾大学薬学部臨床薬物評価学講座講師。趣味：旅行、おいしい焼酎・日本酒とそれに合うつまみを見つけること。連絡先：〒105-8562 東京都港区芝公園 1-5-30  
Email: matsushima-yk@pha.keio.ac.jp

士の研究テーマについては、4年生に引き続きお世話になった、当時の金沢大学薬学部放射薬品化学教室、二階堂修教授（現金沢学院短期大学食物栄養学科長）、鈴木文男准教授（元広島大学原爆放射線医科学研究所・ゲノム障害制御部門・ゲノム応答研究分野教授）のご指導の下で、マウス線維芽細胞の不死化における *p53* 遺伝子とテロメラーゼ活性の変化であった。正常細胞は、ある一定回数の細胞分裂を繰り返すと細胞分裂を停止するが、癌細胞は分裂を停止せず不死化することがわかっている。既に、細胞分裂の停止には *p53* が、細胞の不死化にはテロメラーゼが関与していることが報告されていたが、私の研究は、*p53* normal, hetero, null マウス胎児由来線維芽細胞を用いて、細胞分裂に伴う *p53* 遺伝子及びテロメラーゼ活性の変化とその関連を検討するものであった。結果の詳細については割愛するが、ネガティブデータであり基礎研究の難しさを実感した。今でも、当時実施した実験のことはあまり思い出したくない。ただ、この研究に関連して、1週間、奈良県立医科大学第一病理学教室（当時）にお邪魔させていただき指導を受けたことが、その後の私の人生に影響を及ぼしている。当時の奈良県立医科大学医学部第一病理学教室には、多くの臨床医が患者さんの検体を用いて基礎研究を実施していたが、忙しい臨床の合間を縫って実験をしている医師からは自らの研究を患者さんに還元するという意欲が感じられた。病院実習にも行かず4年生の時からハムスターやマウスの細胞を使って実験ばかりしていた当時の私には、自分の実施している研究が患者さんのためになるという認識は薄く臨床医の方々の意欲

は、本当に新鮮であった。私自身が、動物を使用した実験よりもヒトを対象とした研究に魅力を感じるようになったのは、この時以降である。

### 3. 製薬会社時代

研究結果は、ネガティブではあったが、二階堂先生、鈴木先生のご指導の下、何とか修士を取得後、某外資系製薬メーカーの臨床開発部に就職した。最初に配属されたのはモニタリング部門であった。この部門は、企業内で、治験薬をヒトに投与した際のデータに触れる最初の部署である。モニターとして、GCPが省令となる前に実施された治験のデータを回収した際は驚きの連続であった。基礎研究においては実施計画書に1時間後、2時間後のデータを取得すると規定した場合は、その時間のデータを取得することは当たり前のことである。しかし、当時回収した被験者のデータが記載された症例報告書には、治験実施計画書上は投与開始時のデータ取得が必須とされているにもかかわらず、投与開始12週間前のデータが記載されているもの、投与期間が52週間と設定されているにもかかわらず、なぜか投与終了時に48週目のデータが記載されているものがあった。また、治験の対象となる被験者の選択・除外基準に合致していない患者の組み入れもあり、治験薬の評価データとして使用できないものも多々あった。リスクを承知で治験に参加された患者さんのデータが、治験薬の評価に使用できないというのは納得がいかない一方で、基礎研究とは異なり、多忙な診療の合間に実施される治験では欠測値が発生するのは仕方がないと思うしかないかと半ばあきらめかけていた頃、厚生労働省から「臨床試験のための統計的原則」が通知された。この通知は、日・米・EU三極医薬品規制調和国際会議（ICH）の合意に基づき、主として承認申請のための臨床試験（治験）に適用する統計的方法論の原則の調和を進めるために書かれている。当時、新規プロジェクトの治験実施計画書作成チームのモニタリング部門担当者となっていたこともあり、このガイドラインを読み進めていったところ、「5.3 欠測値と外れ値」に、「欠測値は、臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因である。したがって、データ収集及びデータマネジメントに関しては、治験実施計画書が要求する事項について、すべてを満たすようあらゆる努力を

すべきである」とあった。この記載から、臨床研究においても、できるだけ欠測値を減らす努力が必要ということ再認識し、心のもやもやが取れたことを覚えている。その後、省令GCPが適用された新規の治験を最初の段階から担当した際には、可能な限り治験実施計画書からの逸脱がなく、データに欠測が発生しないよう、治験担当医師や、少数ではあったが当時医療機関に配置され始めたClinical Research Coordinator（以下、CRC）と頻繁にコミュニケーションを取りながら進めていき、私の担当であった数施設において、2カ月間のうち、1例も選択・除外基準違反を出さずに数十例の組み入れを行うことができた。ただ、不測の事態に備えるため、症例組み入れの度に担当医療機関（以下、担当施設）への立ち会いが必要だったため、この間は毎日全国を駆けずり回っていた。基礎研究と異なり、臨床において実施計画書からの逸脱なしに治験を実施する大変さが身に染みたと同時に、医師単独による省令GCP下の治験実施に限界を感じた日々であった。

### 4. 製薬会社から医療機関へ

組み入れも無事に終了し、被験者の経過をモニタリングするため、少し落ち着いて担当施設を訪問する日々を過ごしていたある日、当時金沢大学附属病院薬剤部副薬剤部長であった古川裕之先生（現山梨大学医学部附属病院薬剤部長）から、金沢大学附属病院でモニターの経験を活かしてCRCとして働いてみないかとお誘いを受けた。モニタリング時に、被験者の診療記録の記載や治験責任/分担医師との面談の中から、自分が担当している治験薬の治療効果を間接的に知ることはできてはいたが、やはりこの目で直接効果を確かめたいという思いもあり、二つ返事で転職した。結果的に大学病院に転職はしたが、この時点では研究者になろうとは全く思っていなかった。ただ、転職してしばらくは、誕生して日が浅く認知度も低かった日本のCRCの存在意義を明確化するため、CRC業務と並行して、金沢大学附属病院で実施する治験の質が、CRC関与により、どのように変化するのか調査を行った。

まず、治験データの質について調査した。治験のデータは、モニターが担当施設を訪問しカルテ等の原資料と、医師が被験者のデータを記載し治験依頼者に提出する症例報告書の内容との整合性を確認す

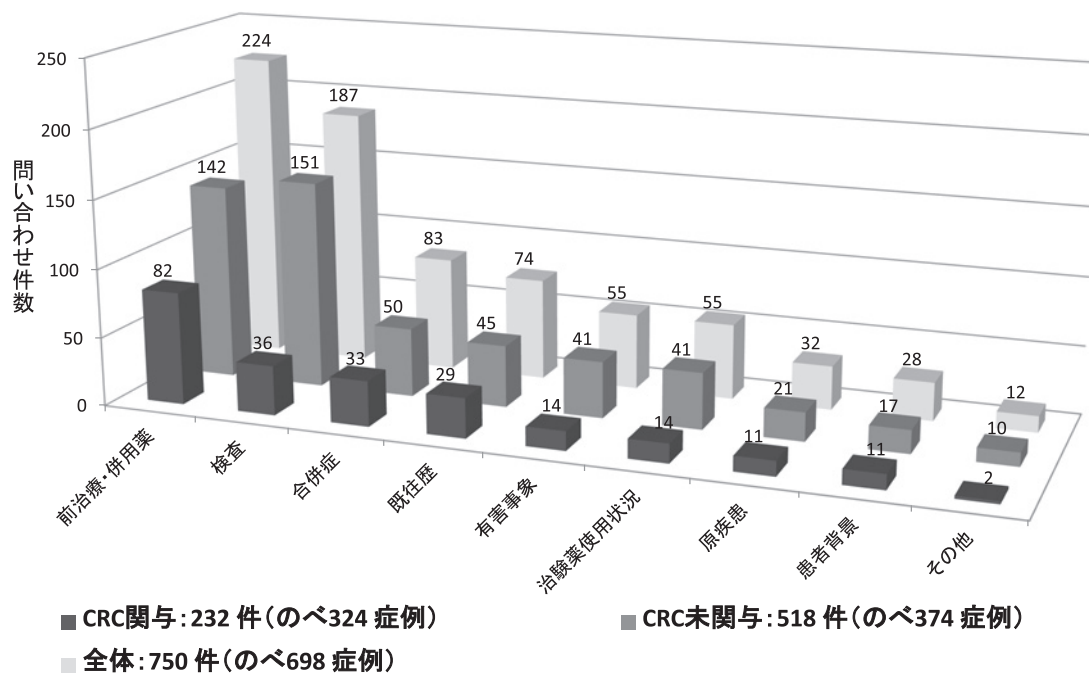


図1 SDV時におけるモニターからの問い合わせ件数

ること (Source Data Verification:SDV) により信頼性が確保される。モニターが原資料と症例報告書の記載に不整合を発見した場合は、治験責任/分担医師またはCRCへの確認が発生する。そのため、CRCの関与によるデータの信頼性の変化は、モニターによる確認回数を指標に評価できると考え、CRCが関与した治験と関与していない治験で、確認回数を比較した。結果は、CRCが関与した治験で、モニターによる確認回数の減少が認められた (図1)<sup>1)</sup>。また、治験実施計画書違反の件数についても調査したところ、CRCが被験者の来院時被験者に同行した場合及び来院時と帰院時に面談した場合は、被験者来院時に全く同行しない場合と比較して治験実施計画書違反の件数が少なく (表1)、CRCが、治験データの質の向上に重要な役割を果たしていることがわかった。

次に、治験の科学性・倫理性確保への影響を調査した。金沢大学附属病院のCRCは、治験審査委員会前の事前ヒアリングに参加し、治験の運用及び被験者保護の観点から治験実施上の問題点を指摘し、治験審査委員会に報告していたため、その指摘内容を調査した。CRCが指摘した問題点は、治験実施計画書中の選択・除外基準、検査、併用禁止薬、服薬コンプライアンス確保等の治験運用上の問題だけでなく、評価方法や用法・用量、盲検性・対照薬・目

表1 治験実施計画書違反件数

	症例数	プロトコル違反【件数 (%)】
被験者同行	371	9 (2.4)
被験者面談	354	24 (6.7)
関与せず	401	53 (13.2)

的といった治験薬の評価に関わることや安全性・wash out・プラセボ、治験終了後の対応といった倫理性に関わることも及んでおり、CRCが治験の科学性・倫理性を確保する上でも重要な役割を果たしていることがわかった (図2)。しかし、治験依頼者より、事前ヒアリングの方法が医療機関ごとにまちまちであり、必ずしも治験の効率化につながっていないと指摘されている。そこで、治験実施医療機関の治験事務局担当者の有志が集まり、日本の医療機関を対象にWebアンケートを用いた「事前ヒアリングの効率化に向けた実態調査」を実施した。回答施設149のうち、94.6%の施設で事前ヒアリングが実施されており、事前ヒアリングは、医療機関側が、治験実施計画書を把握しスタッフに周知することで、治験全体の円滑な進捗につながり有用と認識していることがわかった。しかし、その一方で、治験依頼者に頻回な施設訪問を求める施設もあり、実施方法の改善が必要であることも明らかになった<sup>2)</sup>。

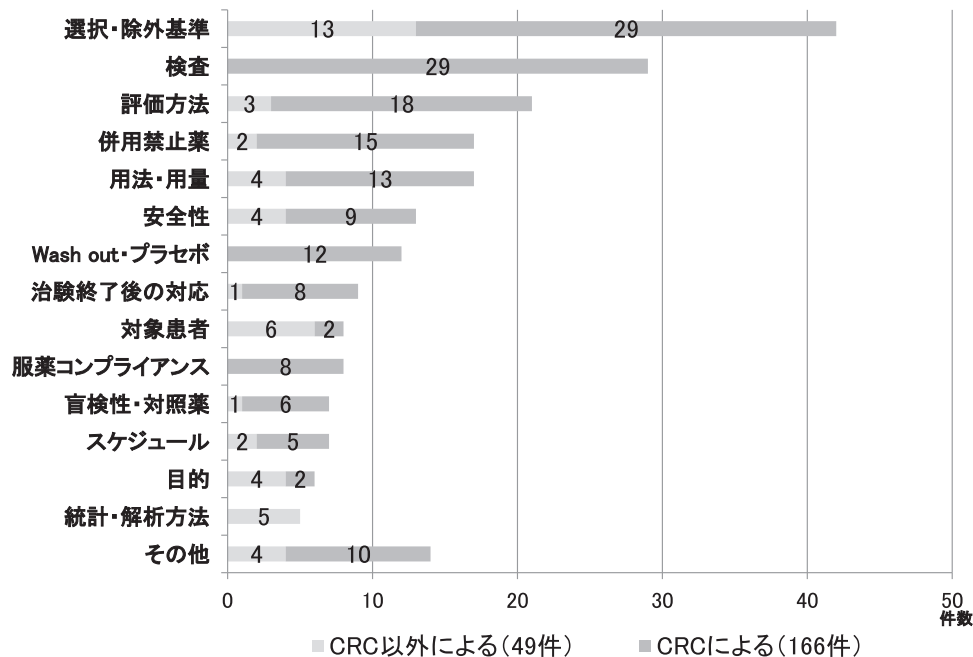


図2 事前ヒアリングにおける治験実施計画書に関する指摘内容

これ以外にも、個人情報保護の観点からみた製造販売後調査の調査票記載項目の評価<sup>3)</sup>や、企業から医療機関に報告される有害事象報告の取扱いについての調査<sup>4)</sup>等、現場で発生している問題点を踏まえ、様々な調査を実施したが、誌面の都合上、割愛する。

### 5. 何故研究者になったのか？

ここまで、これまで私が実施してきた研究もどきを紹介した。本書に投稿されている研究とは全く異質であり、人によっては研究ではないという人もいるだろう。実際、私自身も、研究を実施したという認識は薄く、研究者が通常行う、学会発表後の論文文化は考えもしなかったし、そもそも研究者になろうという気持ちも全くなかった。実際、研究者になる直前には、金沢大学附属病院臨床試験管理センター副センター長として、CRC業務のみならず現場全体をマネジメントしており、それなりにやりがいも感じていた。では、何故、こんな私が研究者となったのだろうか？その理由は、日本のCRCのプレゼンスを、きちんとしたエビデンスとして出したいと思ったからである。近年日本では、治験の国際化が急速に進行している。厚生労働省の発表では、日本における国際共同治験の実施件数は、2007年度前期では、治験全体の5.0%程度だったものが、2011年度には17.6%に達している。国際共同治験の増加と

もに、日本と他の国々の治験実施体制が比較され、例えばクリゾチニブのように日本で発見されたエビデンスに基づき開発された画期的薬剤の治験であっても、日本よりも国際共同治験実施環境が整備されている韓国で実施されるという事態も発生している。そのため、現在、国を挙げて日本における治験実施環境の改善が叫ばれているが、日本のCRC業務の質も改善が必要なレベルなのであるだろうか？私の中には、これまで、米国、韓国、台湾・オランダの現地のCRC業務内容を視察した経験から、他国と比較し、日本のCRC業務の質は高いという漠然とした感覚があった。しかし、これはあくまでも感覚でありエビデンスではない。治験の世界の常識は、記載がないものは「ない」と判断されるが、この常識に従えば、日本のCRC業務の質については「？」になってしまう。日本のCRC業務の質に関するエビデンスを示すためには論文文化が必要であるが、現場は多忙を極め論文を作成する余裕など全くない。しかし、必死で献身的に仕事をしている現場のCRCのためにもエビデンスは是非出したい、どうしたものかと考えていたところ、慶應義塾大学薬学部臨床薬物評価学講座諏訪俊男教授から、オーストラリアと日本のCRC業務の比較研究を実施しないかとお誘いを頂いた。いろいろ考えた末、一度現場を離れ日本のCRC業務を客観的に評価することも必要と思

い新人研究者としての歩みを進めることを決め、今日に至っている。新米研究者のため足取りはおぼつかないが、現在、オーストラリア・クイーンズランド州の公立病院ネットワークと共同で、日本とクイーンズランド州のCRC業務調査を実施する準備を進めている。CRC業務は多岐にわたり、全ての業務を含む調査票作成には大変苦勞したが、なんとか着手できそうである。また、2011年度は4名、2012年度は2名の日本のCRCが、1週間クイーンズランド州の施設で研修を行い、現地のCRC業務と日本のCRC業務の違いを観察した。今後、これらの結果をまとめ、論文化することを予定している。

## 6. おわりに

ヘルシンキ宣言では、「医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである」とされ、また「医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う」とされている。基礎研究と異なり、状態が日々変化する患者さ

んを対象とする治験を適切に実施するためには、瞬時に状況を把握し適切な決断を下すCRCの現場力が必須である。CRC出身の研究者として今後も現場力を忘れず、日本のCRCのプレゼンス向上のためのエビデンスを出していけるよう努力していきたい。

## 引用文献

- 1) 松嶋由紀子, 横井祐子, 横山英子, 長田幸恵, 石崎純子, 鉄野和美, 越野みづ子, 松田静枝, 古川裕之, 分校久志, 宮本謙一, 症例報告書「患者背景情報項目」の標準化, 臨床薬理, **34**, 47S-48S (2003).
- 2) 寺元 剛, 有馬秀樹, 井草千鶴, 久保田篤史, 鈴木千恵子, 松岡悦子, 松嶋由紀子, 水井貴詞, 医療機関を対象とした事前ヒアリングに関する調査報告と治験実施の効率化に向けた検討, 日病薬誌, **48**, 51-55 (2012).
- 3) 佐藤美佳, 古川裕之, 松嶋由紀子, 横井祐子, 宮本謙一, 臨床データ利用における個人非特定化に潜む危険性—イニシャルは非特定化のために有効か?—, 医療薬学, **33**, 245-250 (2007).
- 4) 高月公博, 古川裕之, 松嶋由紀子, 宮本謙一, 製造販売後調査における調査票の現状と標準化の提案, 医療薬学, **34**, 1105-1112 (2008).