

第I部 各TR拠点からの現状報告

医師主導治験の 終了に向けた取り組みなどについて

The challenging in the end term of
investigator-initiated clinical trials in Kyoto University Hospital

伊藤 達也
Tatsuya Ito

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部
Department of Experimental Therapeutics, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

はじめに

いままで各拠点の先生方のお話を伺っておりましたが、今回我々から発表させていただく内容としては、医師主導治験の終了に向けた取り組みということで、少しスペシフィックな話に致します。

京都大学探索医療センターは、平成13年にトランスレーショナルリサーチを推進する拠点として設置され、これまで多くのシーズについて支援をして参りました。探索医療センターの大きな目的の一つとしては、質の高い臨床研究を産学官の連携の下で推進していくことであり、それを早く一般医療に持っていくことです。我々はその中でトランスレーショナルリサーチを始めて参りましたが、質の高い臨床研究の一つとして治験があげられます。平成14年の薬事法の改正、平成15年のGCP改訂によって、医師が主導的にできる治験ということで、企業しかできなかったものが医師が主体となって行う医師主導治験ができるようになりました。

それらの改正を受け、われわれも医師主導治験の準備を進め、平成17年の7月と12月にそれぞれ一つずつ治験を開始しました。今回は、拠点整備の話とは少し趣が異なりますが、医師主導治験の終了のところまで来ましたので、これまでの取り組み、あるいは作業内容についてご紹介したいと思います。

1. 終了作業の概要

終了作業に関しては、大きくモニタリング、データマネジメント、データ解析、総括報告書の作成、必須文書の整理、あるいは治験薬の廃棄といった業務が発生します (Table 1)。

終了作業には、大きく三つあります。総括報告書の作成と必須文書の整理、あるいは治験薬の廃棄になり、それぞれGCPの監査を受けて、IRBやPMDAの報告をして、治験の終了になります (Fig. 1)。

治験終了に先立って、まず進捗会議、又はワーキンググループを形成して、どのような作業を誰が分担するかをまず決めました。ワーキンググループには研究者グループ、あるいはプロジェクトマネージャー、統計解析責任者、データマネージャー、治験薬廃棄担当者、文書管理担当者などが参加しました (Fig. 2)。

ワーキング会議では担当する作業内容、あるいはスケジュールなどの項目を決めて、月に1度の

Table 1 終了に向けた作業内容

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. モニタリング2. データマネジメント3. データ解析4. 総括報告書の作成5. 必須文書の整理6. 治験薬の廃棄 |
|--|

進捗会議を開催しました。必ず月に1回というわけではなく、差し迫った際は頻繁に会議を開く、あるいは担当者同士で打ち合わせをしました。その主な内容としては、スケジュールの確認、あるいはマンパワーの調整、足りていないところがないかどうか、あるいは問題点の確認などの作業をしていきます。

2. 実際の作業内容 — モニタリングからデータ解析

これからお話をする3枚のスライドは、主にデータの品質管理という項目に関して作業をした内容をお話し致しますが、内容に関しては一連の作業になりますので、どこかが遅れてしまえば、次の作業も遅れてしまうということになります (Fig. 3)。

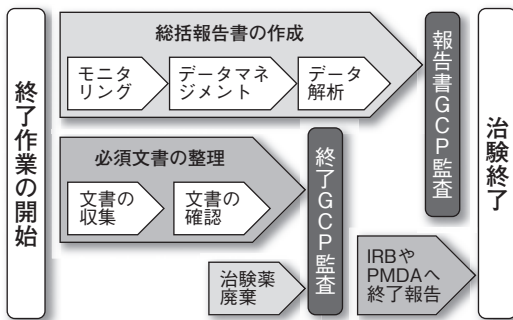
治験責任医師はCRFを作成して、SDVとクエリを探索医療検証部とともに行って、CRFの固定

をします。CRFを固定化すれば、データマネージャーにデータを渡すということになりますし、探索医療検証部のモニタリング担当者が最終的なモニタリング報告書を作成して、IRBに報告するかたちを取っています。

次に、そのデータマネージャーは何をするかというと、データの固定作業です。これも探索医療検証部ですが、データを入力し、有害事象や併用薬のコーディングのレビュー、逸脱症例の検討、あるいはデータの読み合わせ等を行って、データの固定をします。データの固定が終わると、統計解析責任者にデータを渡すという工程になります (Fig. 4)。

3番目には、今度はそのできあがったデータに関しては、統計解析責任者が統計解析計画書の作成、解析対象集団および解析上の取り扱いの決定、図表の作成をして、データ解析報告書を作成します。ここまできて、ようやく総括報告書に併合することになります (Fig. 5)。

Fig. 1 終了に向けた作業内容



3. 実際の作業内容 — 報告書の作成から治験薬の廃棄

総括報告書の作成に関しては、品質管理の部分でモニタリング、データマネジメント、データ解析等、いろいろな作業がありますが、一方、研究者グループは、情報の収集、報告書の作成、あるいは付録の作成等を行い、ここではじめて総括報告書の完成が見えてくるかと思います (Fig. 6)。

Fig. 2 終了に向けた進捗会議

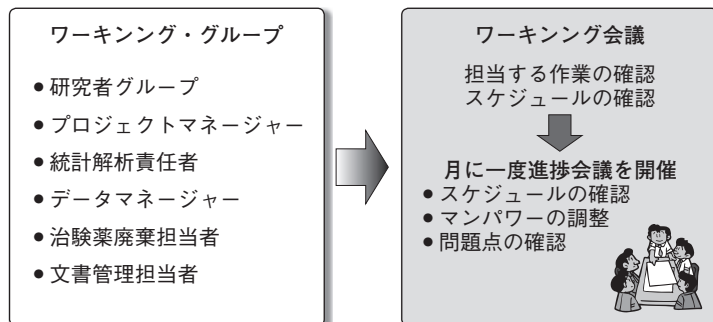


Fig. 3 モニタリング

～データの品質管理①～
(CRF固定作業)

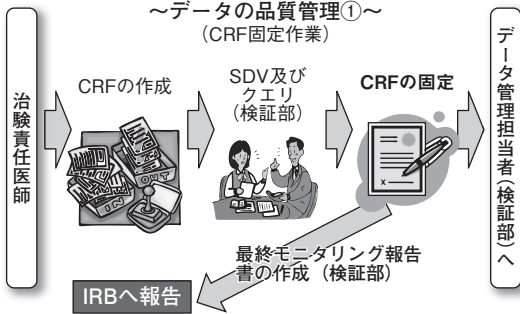


Fig. 4 データマネジメント

～データの品質管理②～
(データ固定作業)

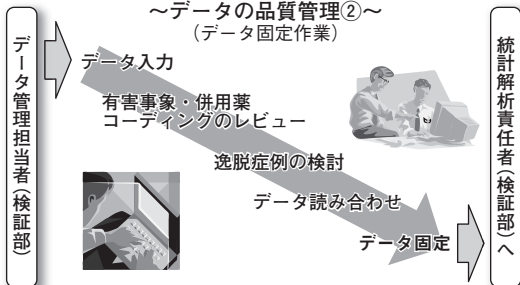


Fig. 5 データ解析

～データの品質管理③～
(データ解析作業)

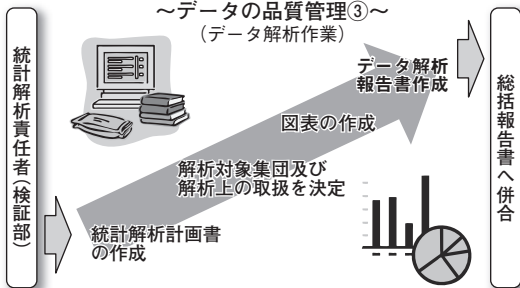
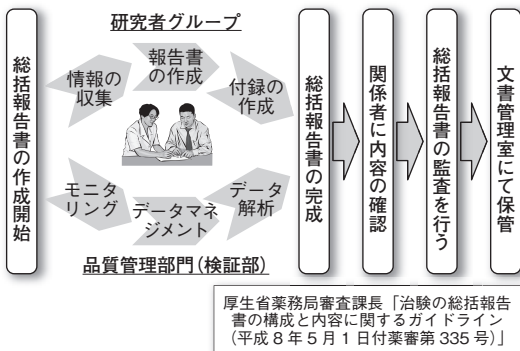


Fig. 6 総括報告書の作成



一通り報告書を完成させると、次に関係者に内容の確認を行い、完成版として総括報告書の監査を受けます。これもGCP監査ですが、監査が終了すると総括報告書の最終版として固定し、文書管理室にて保管になります。この総括報告書の内容に関しては、厚生労働省の「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に沿って、実施しています。

総括報告書の完成と同時に、もう一つはGCP必須文書の整理があります。これが非常に大変な作業でしたが、探索医療開発部の文書管理の担当者が必要な書類の収集を行い、この治験で使用した通知に従って整理します。そして、何回も確認したのち、書類の過不足を別の人が調査します。不足の場合は理由書などを作成することになっています。ここまで行くと、治験終了の監査を受けます。監査は2回受けますが、ここで文書の監査がパスできれば、文書管理室としてすべての書類を保管することになります。なお、先ほども申しましたが、治験に関する文書や記録に関しては、この厚生労働省の通達によって整理しています (Fig. 7)。

次に治験薬の廃棄です。治験薬の廃棄は探索医療開発部の担当者が行いますが、まず治験薬の廃棄手順書を作成し、治験薬の管理室より治験薬を回収します。この場合には治験薬の数量や破損の確認を行い、廃棄処分の書類を作成して、治験薬は廃棄になります。それら書類に関しては必須文書へ保管になります (Fig. 8)。

4. まとめ

先ほど2回GCP監査を受けるという話を致しましたが、終了監査の場合だと、探索医療検証部の担当者が外部機関に依頼して、資料の事前提出、監査、ヒアリング、監査後の対応会議を行い、監査報告書の受領をすると、受領書は必須文書への保管となります。もう一つは、受領した内容はIRBへ報告になります (Fig. 9)。

総括報告書の監査も同じ手順で行います。この

場合も外部機関に依頼して、報告書の提出、監査を行い、同じような手順で必須文書への保管とIRBへの報告となります。この外部機関は基本的に同じ機関に行っています。

実際の作業時間を時系列で示します。治験が終了するとこれだけの作業が発生します。その中で、前半に説明したデータの部分に関しては、治験を終了するとおおよそ1カ月でCRFを作成し、SDVに1カ月、モニタリングに3週間、データマネジメントに3週間、データ解析に1カ月かかります。ここまでで4カ月ぐらいになります。総括報告書の作成は、データが得られるのと並行し、レビューします (Fig. 10)。

一方、GCP監査と必須文書ですが、必須文書は3カ月ぐらいで整理し、1回監査を受けて、監査報告書を入手します。総括報告書は関係者のレビューを行い、監査を受けます。監査を受けたら監査報告書を入手して、それに基づいて総括報告書は完成となります。このように様々な報告書、

あるいは総括報告書は、必須文書の中に保管になります。この時点で必須文書の作業は終了になります。

これらの終了と同時に、IRB、PMDAに報告します。監査を終了すると、およその治験の作業は終了しますので、IRBへ終了報告書を提出します。IRBで受理されてPMDAへの終了届の提出となり、ここで治験終了となります。ここまでで約7カ月かかるということになります。

治験の終了作業は、治験開始作業も確かに大変と思いますが、治験の開始以上に細心の注意が必要です。理由の一つは、データは品質管理と品質保証ということ、ここがネックになるかと思えます。必須文書に関しても、経験したことでわかりましたが、やはり周到な整理が必要で、監査においても、書類の有無に関しては必ず指摘されますので、事前の周到な整理が必要ではないかと思えます (Fig. 11)。

終了作業のミスの一つは、治験の知的価値に

Fig. 7 GCP必須文書の整理

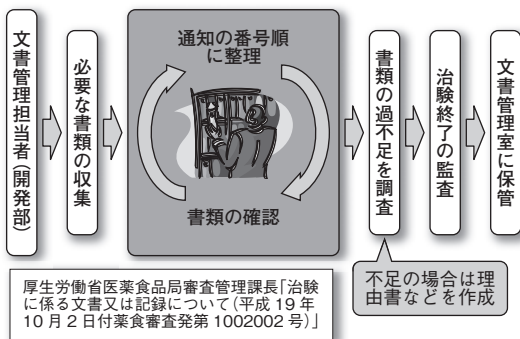


Fig. 8 治験薬の廃棄

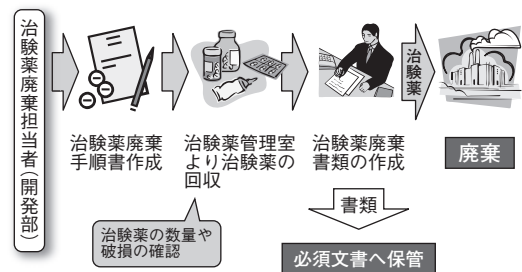


Fig. 9 GCP監査

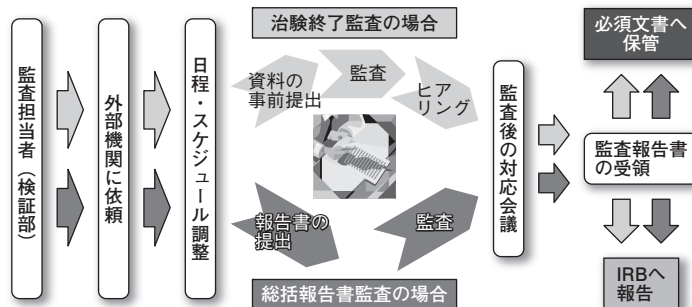


Fig. 10 実際の作業期間

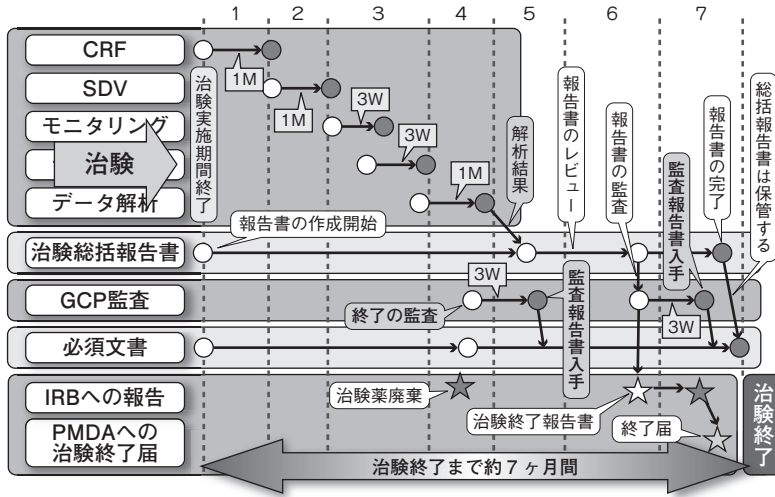


Fig. 11 まとめ

治験終了作業は、治験開始作業以上に細心の注意が必要である。

1. データは品質管理と品質保証
2. 必須文書は周知な整理

終了作業のミス1つは、治験の知的価値にとって命取りになる。

かと思えます。確実な着陸ができてはじめて治験の価値が見いだせるのではないかと考えています。

<Q&A>

座長 (川真田) いままで医師主導の治験を始めているところではありますが、終了させるということに対しては、先陣を切っておられると思います。医師主導の治験が終わったら、当然、別の会社が申請しないといけなくなりますので、そのへんの医師主導治験から企業への橋渡しでもし何かいいアドバイスがあれば、一言いただきたいと思っています。

伊藤 私の意見というのはあまりはっきりとは言えないところがあります。センターとしての意見もありますので、明確なことは言えませんが、やはり飛び立つと同時に着陸のほうはかなり重要だというのが印象として非常に残っています。その活路をどのように見極めていくか、始める段階からそれを構想しておかないといけな。治験は終わりがなくなってしまうというかたちにはできませんので、ここが非常に重要ではないか。かなり意識してやっていくことが大事ではないかと思っています。

とって命取りになるということに思い、結局のところ、トランスレーショナルリサーチセンターは最終的に治験の申請を行うことは不可能なので、治験の知的価値というのは、企業がどのように我々が実施するような治験に対しての価値を見いだすかということになります。従いまして治験の作業が6割や7割の精度ではいけないと思います。治験に知的価値とするのであれば、非常に重要なポイントになってくると思いますので、一つのミスが命取りになると思っています。

最後に、飛行機の例えで恐縮ですが、離陸(治験の開始)するときも緊張しますが、着陸する(治験の終了)ときもかなり緊張するかと思います。治験の開始や終了の作業もそういうことではない