

【臨床試験】

抗微生物薬治験での被験者募集のための新しい試み その1

—開業医グループでの治験—

二木 芳人¹⁾・松島 敏春¹⁾・原 宏紀²⁾・宮下 修行²⁾・中村 淳一³⁾
 矢木 晋⁴⁾・渡辺 正俊⁵⁾・守屋 修⁶⁾・兼子 勇⁷⁾・小野 真⁷⁾

¹⁾川崎医科大学呼吸器内科, ²⁾倉敷第一病院内科, ³⁾笠岡第一病院内科,

⁴⁾矢木内科医院, ⁵⁾井上内科医院, ⁶⁾守屋おさむクリニック,

⁷⁾アベンティスファーマ株式会社臨床研究センター感染症プロジェクト

(平成13年2月2日受付・平成13年3月2日受理)

一次医療機関である開業医による治験グループ(開業医グループ)を組織し、抗微生物薬の治験での症例組み入れの促進、および開業医での治験実施の可能性について検討した。開業医グループは、川崎医科大学近隣の2病院、3開業医で組織し、テレビ・新聞による被験者募集の情報提供実施時期に合わせて2000年4月後半～5月上旬に全国58施設で実施中のtelithromycinの肺炎を対象とした多施設共同二重盲検用量確認試験に参画した。治験責任医師および実施医療機関の選定については、川崎医科大学附属病院あるいは同附属川崎病院にて治験の十分な経験のあること、医薬品の治験の実施の基準(Good Clinical Practice, GCP)に適合していることなど、一定の基準を設けた。また、治験の実施に際しては、治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator, CRC)の配備、治験依頼者側からの頻回な訪問などを合わせて行い、治験が確実に安全に行われるように心がけた。症例は2例獲得し、2例とも完全症例であり品質的に問題のないものであった。今回は、きわめて短期間であったため、開業医グループで獲得できた症例数は2例と少なかったが、直前に抗微生物薬による治療のない治験に適した被験者を獲得する手段として、条件を満足する開業医での治験は良好であると考えられた。

Key words: 開業医, 治験, 治験コーディネーター, SMO, 被験者募集

新GCPが施行されて以来、その目的である治験のより層の適正な実施をめざし、実施医療機関および治験依頼者双方で治験環境の整備が行われてきているが、一方で新GCPの導入により、治験自体が停滞しているとの指摘がされている。実際、抗微生物薬の開発においても、その煩雑さや担当医師の治験に対する興味の薄れ、あるいは患者の治験に対する理解度不足などにより、被験者を確保することは困難をきわめている。また、市中感染症を対象とした治験の際、大学病院などの高度医療機関では、患者は重症であったり、すでに前医で抗微生物薬の投与が行われている場合も多く、治験に適した患者が被験者となる可能性は高くないのが現状である。

答申された厚生省「治験を円滑に推進するための検討会」の最終報告書のなかで「(2) 医療機関の体制整備のための施策」の「オ. 診療所医師の治験参加」において、「対象疾患によっては、診療所医師が治験に関与することにより、被験者の参加を得る上で、より円滑な治験の実施が期待できることも考えられる。地域医療支援病院と診療所の連携の強化等病診連携の推進、都道府県医師会等関係団体の活用等による診療所医師の治験への参加も考慮されるべきである。」¹⁾その

ためには、診療所が活用できる治験審査委員会(Institutional Review Board, IRB)の整備、事務的業務の対応等の環境整備が必要である。また、Site Management Organization(SMO)が事務機能等を担える場合はその適切な活用も考えられる。」と提言されている。

今回、われわれは被験者確保の新しい試みとして、開業医での治験の実施の可能性について検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

開業医グループは、別に報告するテレビ・新聞による被験者募集の情報提供実施時期に合わせて2000年4月後半～5月上旬に全国58施設で実施中のtelithromycinの肺炎を対象とした多施設共同二重盲検用量確認試験(Table 1)に参画した。開業医グループは、川崎医科大学近隣の2病院3開業医(Table 2)で組織した。治験責任医師および実施医療機関の選定にあたっては、以下の項目を必要条件とした。

- 1) 川崎医科大学附属病院あるいは同附属川崎病院にて、治験の十分な経験があること。
- 2) GCPの理念を熟知していること。

Table 1. Protocol summary

Primary objective	To evaluate clinical efficacy and safety of HMR 3647 600 mg and 800 mg given once daily in pneumonia in a randomized, 2 arm parallel-group double-blind comparative study
Study design	Multicenter, double-blind, randomized, 2-arm parallel-group comparative study
Subjects	Pneumonia patients at least 16 but less than 80 years old
Number	104

Table 2. Clinical sites and investigators

Clinical site	Investigator (M. D.)
Kurashiki Daiichi Hospital	Hiroki Hara
Kasaoka Daiichi Hospital	Junichi Nakamura
Yagi Clinic	Susumu Yagi
Inoue Clinic	Masatoshi Watanabe
Moriya Osamu Clinic	Osamu Moriya

3) 現行のGCPで求められている治験責任医師および実施医療機関としての要件を満たしていること。

4) 治験において被験者を選択する際に必要な検査が自施設で実施できること。すなわち、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法¹⁾」により症例選択時にCRP、WBCなどの炎症所見を確認するための検査項目は、必ず実施することとなっているためにこの項目を設けた。

5) 緊急時に必要な措置を講じることのできる川崎医科大学附属病院へ、被験者を搬送できる場所に医療機関が位置していること。

6) 日本化学療法学会会員であること。

また、開業医グループを運営する上で、各医療機関をGCPに適合させ、かつ安全に治験を実施するために以

下の項目について実行した。

1) SMOを活用して、IRBを倉敷第一病院内に設置し、グループの審査を一括して実施した。

2) SMOを活用して、各医療機関に治験にかかる業務に関する手順書(Standard operating Procedure, SOP)を設置するとともに、治験を実施する上での環境整備を行った。

3) CRCを配置し、煩雑な治験業務の補助ができるようにした(Fig. 1)。

4) 治験責任医師に対して各種の勉強会を開催し、治験への理解度を深めるようにした。

・GCPに関する勉強会

・インフォームド・コンセント(Informed Consent, IC)のとり方に関する勉強会

5) 治験を円滑に進めるため、臨床検査会社との連携を図り、検査もれのないようにした。

6) 治験依頼者による頻回訪問により、GCP違反のない症例の獲得をめざした。

II. 結 果

今回の検討による結果をTable 3に示した。

参加期間は治験薬の設置日の2000年4月18日から治験における最終症例組み入れ日の2000年5月1日ま

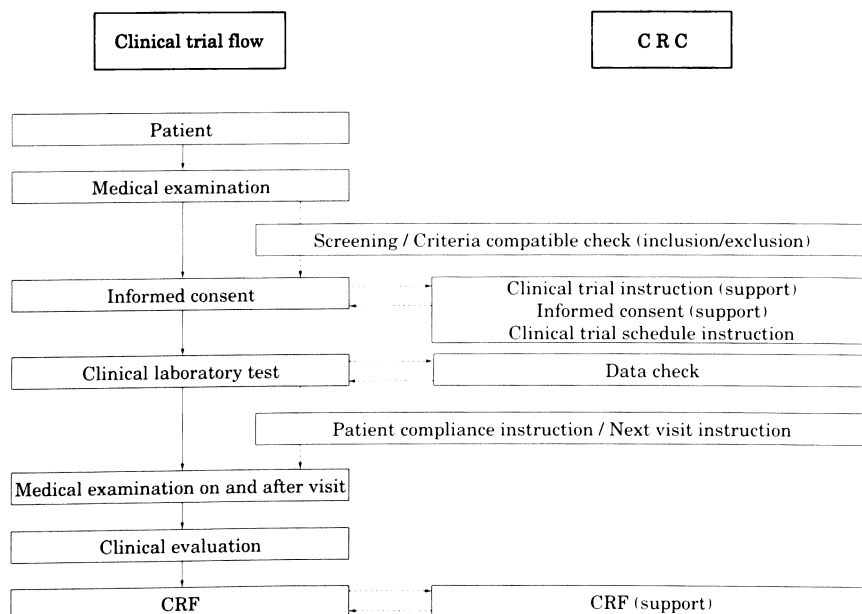


Fig. 1. CRC role flowchart.

での約2週間であった。

この間に開業医グループ全体で候補となった肺炎患者は4症例であったが、実際に本治験に組み入れることのできた症例は2症例であり、両症例とも本治験に組み入れる前に抗微生物薬の投与がなく、臨床評価に影響を与えるような合併症がなく、治験実施計画書からの逸脱のない完全症例であった。

詳細な症例の内訳を Table 4 に示した。1例はマイコプラズマ、クラミジアによる肺炎、1例は細菌性肺炎であった。細菌性肺炎の症例については、軽症のアレルギー性鼻炎を合併していたが、その他、臨床評価に影響を与えるような合併症はなかった。両症例とも、3日後には、体温が37℃未満となり、また7日後には体温、CRP、WBC、胸部X線陰影ともに正常化しており、臨床効果は有効であった。また、細菌性肺炎の症例では、喀痰性状がP痰からM痰へ改善し、原因菌の黄色ブドウ球菌およびインフルエンザ菌ともに消失した。副作用として、投与初日に一過性の嘔気、頭痛が発現したが、いずれも軽度であり治験薬を中止することなく、翌日には事象が消失した。

組み入れることのできなかった2症例について、1例は担当医師の診察時には治験への参加に前向きであったが、CRCが同意説明を行ったところ、参加を拒否された。

もう1例についても担当医師の診察時には治験への参加に前向きであったが、CRCが同意説明文書をもっていなかったために、同意取得ができなかった。

III. 考 察

米国において、開業医がSMOと契約、治験担当医師で形成されている治験ネットワーク、あるいは単独で参加するなど、治験への参加の形態は多岐にわたっている。

また、SMOについては、比較的新しい組織ではあるが、IRBや、治験特有の煩わしい治験事務局業務を担当するなど、医療機関側の治験管理機関としては、重要な役割をはたすようになってきている⁹⁾。さらに、治験参加患者の募集、スクリーニング、ICの取得、症例報告書の管理などの業務を行うCRCも必要不可欠な存在となっている。

本邦においては、いくつかの地域で中核病院が中心と

なり、複数の診療所が参加して治験ネットワークを形成して、治験を実施している。いずれも、それらの中核病院が、IRBや治験事務局を担当しており、また重篤な有害事象発現など緊急時の対応も行うこととなっており、診療所では治験のうち医療に専念できる体制となっている。また、数社のSMOにおいては、医療機関と提携し、地域ごとの治験ネットワークを構築し、製薬企業からの依頼に対応している⁹⁾。

今回のわれわれの検討においても、地域の中核病院において、IRBを設置し、治験事務局業務については、SMOに委託した。また、緊急時の対応については、川崎医科大学附属病院にて行うこととした。

開業医での治験を実施する上で、もっとも危惧されることは、GCPにも実施医療機関の要件として明記されているように緊急時の対応である。

開業医において、安全に治験を実施するためには、近隣に緊急時の搬送し、対応のとれる中核病院があり、できればその病院においても当該治験に参加しており、治験薬について精通している医師あるいは薬剤師がいることが望ましい。

呼吸器感染症を対象とした抗微生物薬の治験の場合には、治験薬投与の前にWBCあるいはCRPのような炎症所見を確認しておく必要があるものの、患者の状態を考慮すると結果を入手するまで何時間も待たせておくことは倫理的に許されるものではない。

したがって、自施設で測定できるようにするか、近隣の臨床検査会社と連携をとり、少なくとも1時間以内には結果を入手できる策を講じるべきであろう。

今回の検討で、CRCの経験不足、または患者との信頼関係不足により、ICを取り損ねたケースがあった。

答申された厚生省「治験を円滑に推進するための検討会」の最終報告書のなかで、「(2) 医療機関の体制整備のための施策」の「イ. 治験コーディネーターの育成・確保」において、「治験コーディネーターは、治験を円滑に進めるに当たって極めて重要な役割を果たすものであり、実施医療機関にあっては、その養成及び確保を図ることが望ましい。」とある通り、開業医で治験を実施する場合には、CRCは必要不可欠であると思われ、CRCの育成・教育が急務である。

今回の検討では、感染症の少ない時期の実施であり、参加期間も約2週間ときわめて短かったにもかかわらず、4例の被験者候補があり、うち2例を獲得できたことは、十分評価に値すると考えている。この背景には、参加開業医の積極的な取り組み姿勢が挙げられるが、治験への参加を通じて最新の情報に接することの科学的な満足感が得られることや、直接に十分な報酬が得られることなどが要素として大きいものと考えられる。

このことは、肺炎のような市中感染症においては、開業医での治験の実施の有用性を示唆するものであり、厚

Table 3. Results

Study period	Apr. 18, 2000 (study drug set on) - May 1, 2000 (last patient enrolled)
Subjects	
Screened	4
Enrolled	2
Completed	2

Table 4. Clinical results

No.	Gender, Age (yrs), Weight (kg)	Diagnosis (severity)	Combination therapy/ Chemotherapy before HMR 3647 administration	Progress note				Microorganism test				AE (severity) causality	Remarks			
				item	day	day	day	before administration	after administration	causative organism	causative organism/ microbe substitute					
1	male	mycoplasma pneumoniae	no	max. body temp.	37.5	36.8	36.5	-						antiserum dilution titer <i>Mycoplasma</i> (+) <i>Chlamydia</i> (+)		
				min. body temp.	36.3	36.3	36.0									
	46	chlamydial pneumoniae	no	cough	++	+	+	sputum		cannot collected						
				sputum vol.	-	-	-									
	64	(mild)	no	sputum char.	-	-	-									
				dyspnea	-	-	-									
	Apr. 28, 2000	no	no	stethalgia	-	-	-	cancellation/dropout								no
				rales	+	+	-									
		no	no	CRP	2.17	0.42	≤0.05	clinical efficacy								good
				ESR	23	18	12									
			WBC	6,300	5,600	7,200	bacterial efficacy								unknown	
			chest X-ray point	2	1	0										
2	female	bacterial pneumoniae (moderate)	yes	max. body temp.	38.0	36.8	35.3	<i>S. aureus</i>								
				min. body temp.	36.6	-	-									<i>H. influenzae</i> (0.12)
	57			cough	+	-	-	sputum								
				sputum vol.	++	+	+									
	53			sputum char.	P	PM	M									
				dyspnea	-	-	-									
	Apr. 28, 2000	no	bronchitis	stethalgia	+	-	-	cancellation/dropout								no
				rales	-	-	-									
				CRP	0.11	0.43	≤0.05	clinical efficacy								good
				ESR	17	32	23									
		allergic rhinitis (mild)	WBC	11,900	6,700	5,400	bacterial efficacy								eradicated	
			chest X-ray point	1	1	0										

生省「治験を円滑に推進するための検討会」最終報告書中の提言を肯定するものであると考える。今後さらに参加開業医や施設を増やして、この試みを継続したいと考えているが、開業医からの患者紹介システムを導入することにより、注射用抗微生物薬の臨床開発にも応用できるのではないかと考えている。

文 献

1) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器

系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案) 日本化学療法学会雑誌 45: 762~778, 1997

- 2) 中野重行 日本語版監修: SMO と契約する。米国最新治験事情—臨床研究者の成功までの道のり—(David Ginsberg, Robert Whitaker 著), p.32~33, ライフサイエンス出版, 東京, 1998
- 3) Japan Medicine No.107, p.10~11, じほう, 東京, 2000

Recruiting subjects for an antimicrobial agent clinical trial

—Report 1: Private-practice group participation—

Yoshihito Niki¹⁾, Toshiharu Matsushima¹⁾, Hiroki Hara²⁾, Naoyuki Miyashita²⁾, Junichi Nakamura³⁾, Susumu Yagi⁴⁾, Masatoshi Watanabe⁵⁾, Osamu Moriya⁶⁾, Isamu Kaneko⁷⁾ and Makoto Ono⁷⁾

¹⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan

²⁾ Kurashiki Daiichi Hospital

³⁾ Kasaoka Daiichi Hospital

⁴⁾ Yagi Clinic

⁵⁾ Inoue Clinic

⁶⁾ Moriya Osamu Clinic

⁷⁾ Clinical Research Center, Aventis Pharma Ltd.

We organized a group of physicians in private primary medical care practice (private-practice group) to take part in an antimicrobial agent clinical trial with higher-level medical institutions to determine their ability to recruit trial subjects and conduct clinical trials effectively. With timely TV and newspaper advertising recruiting trial subjects, the private-practice group of 2 hospitals and 3 clinics near Kawasaki Medical School took part from mid-April until early May in an ongoing multicenter, double-blind, dose-finding clinical trial of telithromycin in patients with pneumonia at 58 trial sites nationwide. Investigators and institutions of the private-practice group were selected by qualification criteria including sufficient clinical trial experience at Kawasaki Medical School Hospital or its affiliate, Kawasaki Hospital, and suitability to requirements of Good Clinical Practice (GCP). For effective, safe conducting of the clinical trial, Clinical Research Coordinators (CRCs) were allocated and trial sponsor monitors visited these institutions frequently. The private-practice group recruited 2 subjects who completed trial treatment with reliable, evaluable data. Because their participation was very short, the private-practice group recruited only 2 subjects, we confirmed that qualified private practitioners may participate effectively in an antimicrobial agent clinical trial and recruit subjects not previously treated with another antimicrobial agent and therefore suitable for such a trial.