

# 海外における国際共同治験での 被験者リクルートメント

牧 大輔 (株)クロエ 専務取締役 臨床企画開発本部長

〒171-0022 東京都豊島区南池袋 2-26-4 南池袋平成ビル 9F Tel : 03-5953-2108 Fax : 03-5952-1887

E-mail : maki@croee.com

## 1 はじめに

本稿において海外の被験者リクルートメントについての情報提供を行うに当たり、まず被験者リクルートメントの定義を明確にしたい。被験者リクルートメントとは「被験者を募集し、適格性の確認と同意説明の実施、治験参加の同意を得るまでの一連の活動」の事を言うものである。

日本においては、被験者リクルートメントという「被験者募集」つまり院内および広告等からの被験者募集活動の事を意味するケースが多いが、正しくは被験者リクルートメントの一部であるという点を踏まえて、本稿を読み進めていただきたい。

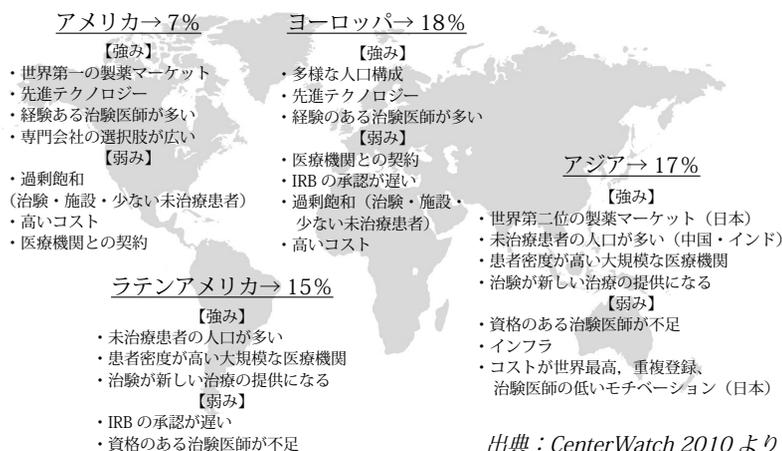
なぜこのような言葉の定義を厳格に行うかという、日本と海外の治験実施環境が異なるので、海外での被験者リクルートメントにおける活動が、日本ではCRC (Clinical Research Coordinator : 治験コーディネーター) によって日常的に実施されているケースもあり、特別な活動と認識されていない事があるためである。

## 2 世界的に高まる被験者リクルートメントの必要性

さて、まず皆さんに知っていただきたいこととして、世界中で実施されている治験の被験者リクルートメントが、計画通りに完了している割合が20%にも満たないということである(図1)。米国にいたっては、たった

### 【現状現状】地域特性 治験実施における強みと弱み

被験者のエントリーが予定通りに完了した治験の割合



出典 : CenterWatch 2010 より

図1 「被験者募集活動における国際共同治験の海外事例より～被験者募集のグローバル・スタンダードから見る国内治験の課題～」 日本臨床試験研究会 第2回学会 一般演題 2011年2月5日

の7%と言われている。つまり、それだけ被験者が集まりづらくなっており、その理由はいくつもの要素が複合的に絡み合っている構成されているので、一概にこれが原因とは言いづらいが、一例を挙げるとすれば、対象疾患の条件を満たす患者が少ない（稀少疾患やニッチな領域、併用薬や症状の条件が厳しい）、国によってはあまりにも多くの治験が特定の医療機関に集中することで、患者が枯渇している、また治験を計画する段階でのエントリー期間の設定や選択・除外基準の検討不足、治験実施医療機関の選定のミスなどが考えられる。

治験に参加する患者の多くが、治験実施医療機関に通われている方が対象となるため、当初予定されていた患者が治験実施医療機関からエントリー出来ないとなると、取られる対策としては自ずと以下の3つに絞られる。

- 1) 新規の治験実施医療機関を追加する
- 2) 既存の治験実施医療機関の患者に対するアプローチ方法を見直す
- 3) 外部（広告・近隣の医療機関からの紹介）から患者を募集する

このうち、2)と3)が被験者リクルートメントの活動に該当する。

これは世界共通の事だが、治験が計画されている段階から被験者リクルートメント、特に被験者募集の手段について検討がなされ、スタートと同時に被験者募集活動が実施されるケースは少ない。どちらかという、前述のように当初の予定通りに被験者がエントリー出来ず、治験全体のスケジュールが遅れることが分かった段階で、対症療法的に実施されるケース（レスキュー・プロジェクトと呼ばれる）が多いのが現状である。

実際問題として治験期間の延長を行うと、治験の規模に比例して掛かるコストは大きくなる。そしてそれは、症例が不足したときに実施する被験者募集活動で使用するコストよりも大きいことが多分にある。

そういった背景から、治験が遅れることが日常化している欧米では、被験者募集活動で使用するコストを前倒しして、計画段階のフィージビリティ（実施可能性調査）に使うことで、より確実な症例のエントリーを達成させる治験実施医療機関の選定と被験者リクルートメント手段の決定を行う動きにシフトしている。

国際共同治験の場合、コスト面でのメリットも大切であるが、特に考慮される点として、国ごとに割り当てられた症例数を指定された期間でエントリーすることに注力される。1国の遅れが全体の申請スケジュールに影響を与える国際共同治験の場合、全ての参加国で足並みを揃え、予定通りに実施・完了することが何よりも求められるからである。

そういった時に、誰がフィージビリティを実施するかというと、海外の場合はグローバルCROや被験者募集専門会社になる。大手グローバルCROには、内部に被験者リクルートメントに関する専門部署を有しているケースもあるが、最近は専門性の高い業務は専門の担当会社に委託するケースが増えており、CROは治験全体の運営と治験データの管理力で選ばれており、一方、被験者募集会社はマーケティング力と患者とのコミュニケーションにおける戦術力で選ばれている。米国には30年近く被験者リクルートメントに関連する仕事のみを行っている会社も存在しており、それらの会社がここ10年、めざましい成長をしていることから、その必要性の高さが伺える。

---

### 3 国際共同治験特有の被験者リクルートメント事例

---

それでは、具体的な事例を紹介しながら、国際共同治験で行われている被験者リクルートメントについて解説する。一般的なメディアを使った被験者募集については、日本も世界も基本的には変わりはない。各国のレギュレーション<sup>1)</sup>に則った正しいメッセージが用いられれば、あらゆるメディア（テレビ・新聞・ラジオ・Web・院内ポスター等）を使うことができる。

特に米国では、新しい被験者募集手段が積極的に試され、世界の被験者リクルートメントに影響を与えてきた。新聞・テレビ・ラジオ・Webサイトなどは現在では当たり前に使われるメディアとなっている。最近では、FacebookやTwitterなどに代表されるソーシャルメディアを活用した被験者募集広告が積極的に実施されている。

海外の特徴として国土が広いので、移動手段として車が頻繁に使われる事から、ラジオCMが使われるケース

が多い。また、日本のように狭いエリアに複数の治験実施医療機関がひしめいている状況も少ない関係から、特定の都市を対象とした狭いエリアで、ローカル局を使ったテレビCMなども行われる。

また海外では、PI (Principal Investigator: 治験責任医師) がスポンサーと直接契約を行う関係から、PI 個人の実績や経歴に影響するので、治験実施医療機関での実施例数を達成させるために責任を持って望む傾向がある。被験者リクルートメントにおいても、メディアを使った被験者募集広告を医療機関主導で行うケースがある。あるケースでは1つの医療機関の為だけに、ローカルのテレビCMが放送されたケースもある。

そのような背景を踏まえ、次に特徴的な3つの事例を紹介する。

### 3.1 カルチャー・アダプテーション (文化合せ)

国際共同治験の場合、参加国が10カ国以上になるとも珍しくない。当然、話す言葉や文化、疾患に対す

る考え方や医療事情も異なる。それを踏まえた上で、それぞれの国において最も効果的な患者に対するコミュニケーションプログラムを提供するために行われるのが、このカルチャー・アダプテーション (文化合せ) の作業である。

具体例として、C型肝炎を対象とした国際共同治験の事例を紹介する。本治験の場合、クリエイティブ・コンセプトを作成するに当たって、参加していた24各国の医師と患者への面談が実施された。また、各国の有病率と診断法、疾患と治療への認識に関する情報収集と分析も合わせて行われた。それらを基に、患者向けメッセージとクリエイティブ・コンセプトを作成し、各国の患者に対して座談会形式で意見を聴取した。

そのときに例示されたのが (図2) のコンセプトである。

結果、患者は2のコンセプトが良いと答えた。理由としては「C型肝炎」という文字が書かれたものは、無意識に目に留まってしまうため、余計な絵や写真があるよりも「C型肝炎」という文字を中心に据え、より目を



図2 「被験者募集活動から見た国際共同治験・海外事例における症例の集積化および被験者保護の現状」第6回J&T治験塾

<http://members3.jcom.home.ne.jp/jaspertsuji/record.html>



図3 「被験者募集活動から見た国際共同治験・海外事例における症例の集積化および被験者保護の現状」  
第6回J&T治験塾  
<http://members3.jcom.home.ne.jp/jaspertsuji/record.html>

引くようにすることが良いということであった。

それに伴って作成された台湾向けの最終コンセプトが(図3)である。

これらは各国の言語に翻訳され、登場する人物や植物、背景の建物なども、国ごとの人種や植生、建造物に合せて修正が行われた。

国際共同治験の場合、全ての国に合せて一からクリエイティブ・コンセプトを作成すれば、莫大な時間とコストが発生してしまう。そこで、全ての国で実施されるキャンペーンとして用いるコンセプトについては、全ての国で共通に使えるものを作成し、文化合せにおいて若干の変更を加える形で、最大公約数を取りに行くメッセージの作成を行う必要がある。

### 3.2 医療スタッフトレーニング

治験のスタートアップにおいて、KOL (Key Opinion Leader: 医学専門家) から症状評価の手順や指標を、治験実施医療機関の医師やコメディカルに教育する場が設けられるのは、世界中で一般化されており、日本も例外

ではない。本事例は、被験者リクルートメントに特化した教育を、被験者リクルートメントの専門家が医師やコメディカル・CRC に対して実施するというもので、日本ではまだなじみの無い方法ではないだろうか。

本治験は、ICUに貧血で担ぎ込まれた患者を対象とした治験で、1年間のエントリー期間で目標例数の20%しかエントリー出来ず、予定よりも大幅に遅延をしていた。そこで、最もエントリー状況の悪い下位3割の治験実施医療機関に対して、トレーニング・プログラムを提供する事となった。

まず始めに、対象となる治験実施医療機関の医師や医療スタッフと面談を行い、被験者リクルートメントにおける障害が何かを明確にした。そこで浮かび上がった一番の障害は、患者の代諾者から同意を得ることが難しいという事であった。

本治験の場合、被験者の対象となる患者自身の意識が無いため、同意を得る対象は家族などの代諾者となる。そのため、代諾者となる家族は自分自身の場合ですら治験参加を決めるのは難しいのに、それが意識のない家族であった場合、いかに同意を得ることが難しいかは想像

に難くない。

そこで医療機関ごとに、代諾者に対するアプローチ率と同意率を分析し、問題のレベルで医療機関をグループ分けし、グループごとにトレーニング・プログラムを提供した。

具体的には、非常に慌ただしいICU（IntensiveCare Unit：集中治療室）の状況下でも、患者の家族に治験の主旨と目的が伝わるためのコミュニケーション・ツールキット（治験の概要やスケジュール・検査内容などが記載された、患者向けパンフレットや説明用の資料等）を用意し、それらツールを使ってどのように声がけしたらよいかについて、ロールプレイングも含めたトレーニングを実施した。

結果、2ヶ月という短期間で、トレーニング対象となった医療機関の月平均エントリー数を5倍近くに引き上げる事ができた（図4）。さらに、これらの下位3割だった医療機関は、最終的に月平均のエントリー数が他の7割の医療機関を追い越し、最も優秀な医療機関グループとなった。

### 3.3 iPad を活用した電子的な治験資料の提供

最新のソリューションも紹介しよう。

PIに配布される治験の資料（プロトコールを含むIRB（Institutional Review Board：治験審査委員会）の審議対象資料等）は、膨大な量になる。またプロトコールの改訂が行われれば、再度それらを配布する必要が出てくる。

日本だけの実施であっても、印刷物の製本・配送にはコストもかかるし、手間もかかる。それが世界数十各国のPIを対象に、各国の文字で作成・配送されるのである。何より配布されたPIにとってもそれを保管する場所が必要になるし、膨大な量の紙資料から自分の気になる部分を調べるにも一苦勞である。当然、それらの資料の多くはあまり読まれないまま、保管庫の片隅に眠ることとなる。

また著名なPIは同じ領域の治験を複数実施している事も多い。そこで、他の試験との差別化を目的として、iPadに治験資料を入れて配布する治験も出てきている。新しいものが好きな人種が多い医師の間において、自

【事例①】医療スタッフ・トレーニングが効果的な募集をもたらす



※ PSM = Patient / Site / Month  
1カ月当たり1施設の組入れ例数

図4 「被験者募集活動における国際共同治験の海外事例より～被験者募集のグローバル・スタンダードから見る国内治験の課題～」 日本臨床試験研究会 第2回学術会議 一般演題 2011年2月5日

分専用の iPad が配布されることはとても嬉しいらしく、研究会の会場で iPad が配布されている写真を見たことがあるが、いずれの PI も満面の笑みであった。ちなみにプロトコールは紙でなくてはならないという規定は無いので、iPad で配布されても問題ない。

また治験資材の中には、患者向けの ICF (Informed Consent Form : 同意説明文書) 補助資料として、動画や音声も含めた治験の概要説明資料などを含めることが可能で、同意取得率の向上に寄与する事が可能である。iPad という新しいソリューションを使うことで、治験資材の作成・搬送のコストダウンはもちろん、医師のモチベーション向上と共に、被験者リクルートメントの側面からも効果が見込める手段となっている。

---

## 4 日本の現状と抱える問題

---

2001 年に横浜で開催された「第 4 回 治験の国際化シンポジウム」では、被験者リクルートというテーマで、当時最新の情報提供がなされた。

講演の中で、GSK : Michael Herschel 氏が、現在行われている新しい取り組みと、今後革新的に変わる取り組みについて予見している<sup>2)</sup>。以下に要約を記載する。

### 1) 現在行われている新しい取り組み

- ・潜在的な患者 (データベースやメーリングリストなど) へのアプローチ
- ・ラジオやテレビ、地方紙などを活用した患者への呼びかけ
- ・質の高い募集に対するインセンティブ (PI/CRC/Nurse) の支払い

### 2) 革新的な取り組み

- ・電子的なエントリー方法の強化
- ・インターネットを用いた患者への直接的なアンケート
- ・スポンサーから提供される患者向け Web サイトによる情報提供
- ・クロスメディアの活用 (インターネット+新聞+テレビなど)

実に 10 年前の情報提供だが、現在の日本はやっとここで言う革新的な取り組みが始まったばかりといえよ

う。この段階でも欧米から 10 年近い遅れを取っていることになる。

日本で被験者リクルートメントならびに被験者募集に関する取り組みが進まなかった背景には多くの理由がある。一つに SMO と CRC の過剰な発達が挙げられる。被験者リクルートメントの一連の業務において、日本で重要な役割を果たしているのが CRC の存在である。

日本の CRC は非常にマルチな働きをしており、治験における医師のサポートだけでなく、治験事務局業務や時には被験者募集広告のプランニングや作成 (院内ポスターの作成等)、被験者候補のコールセンター窓口、同意説明補助資料の作成等々。CRC の働きがあったからこそ、現在の日本の治験環境があると言っても過言ではない。つまり、日本の質の高い治験を支えているのは CRC の働きが大きいと言える。

しかしそれによる弊害もあり、日本の CRC はマルチ・タレントではあるが、スペシャリストではないので、本来の CRC 業務以外の業務、たとえば被験者募集広告のプランニングなどは無難にこなす事はできても、最新のテクノロジーや情報収集を基に行われる専門性の高い業務には対応が難しい。

欧米では CRC をリサーチナース/スタディナースと呼び、看護師資格を持つ専門職と位置づけている。また病院によっては病院専門のマーケティング・スタッフを有しており、病院の集患に関する広告戦略を立案していたりする。その延長で治験広告のプロデュースを行うので、非常に専門性の高い仕事が可能である。つまり、専門家による分業が基本となっている。

一人に複数の役割を持たせ、マルチ・タレントを好む日本と、餅は餅屋にという考えのもと、スペシャリストを育て・尊重する環境の欧米とで、治験の被験者リクルートメントという分野においては開きが出てしまったことは否めない。

---

## 5 海外から学ぶ 被験者リクルートメントが変える日本の治験の未来

---

日本の治験環境の改善に関しては、文部科学省・厚生労働省が 2007 年に策定した「新たな治験活性化 5 カ年計画」の中間見直しに関する検討会の結果<sup>3)</sup>にて報

選択基準を満たす効率的な症例エントリーと被験者脱落防止の取り組み

告されているが、以前はスピードとコストの両面で遅れを取っていたが、最近ではスピードの問題は改善されたが、依然としてコスト面での改善が急務との報告である。特に日本は狭い国土に多くの治験実施医療機関があることから、症例の集積率が低く、それに伴う医療機関側のコストやモニタリングに関わるコストも増加させている。

日本の治験コストは世界一といわれており、これにより国際共同治験の国選択で、日本が外される傾向にある。日本が国際開発の舞台から外されるということは、新しい薬が日本国民にいち早く届けられないという、大きなデメリットを負うことになる。

では、日本はこれから衰退していくのかということ、そうではない。最後に紹介する方法は、日本特有の環境から生まれた被験者リクルートメントの手法である「ボランティア・データベース」を用いた被験者募集である。

ボランティア・データベースとは、治験や臨床試験に対して積極的な参加意欲を持っている被験者候補より、事前に居住地・疾患・服用薬・臨床検査値などの情報を提供いただき、それらを元にその方にあった治験や臨

床研究に関する情報提供を行うものである。その際、事前情報を元に患者分布を地図上に展開することで、特定の医療機関に症例を集積させるプランの立案が可能になる(図5)。

日本国内でも40万人近い方々が登録されているデータベースがあり<sup>4)</sup>、日本国内の治験の効率化に大きな寄与をしている。国際共同治験でもこれらの取り組みからの実績が出てきたことから、海外特に米国から注目を集めており、同じような取り組みが米国でも行われ始めている<sup>5,6)</sup>。

欧米を中心に行われてきた被験者リクルートメントにおける新しい取り組みやテクノロジーは、スピードの面はもちろんだが、コスト面でも大きな寄与をしている。国際共同治験は、世界的な競争の流れに日本も組入れられるということである。世界の標準的な範囲から大きく劣る部分があれば、当然その国は選ばれない。治験実施国を商品と考えていただければ分かりやすい。どれだけ質が良くても高すぎれば、世界市場からは受け入れられないのだ。

【方法3】最新の被験者募集対策における具体例

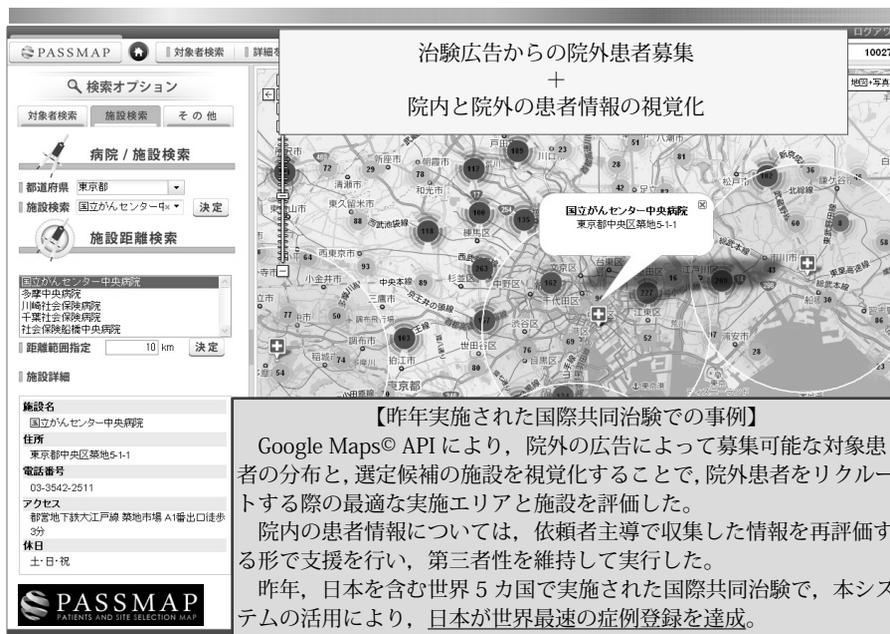


図5 「被験者募集活動における国際共同治験の海外事例より～CRCの経験から見た被験者募集活動の課題について～」 第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 一般演題 2011年9月24日

医薬品開発は安全性やデータの品質の関係から保守的にならざるを得ない側面を持つてはいるが、このまま保守的でいいのだろうか。過去10年以上、世界で実績を持っている被験者リクルートメントに関する取り組みがあるのであれば、それらを積極的に取り入れるスポンサーの意識改革と、柔軟に受け入れる医療機関の体制が求められている。

日本国民にとって、早く良い薬が手に入る環境を維持するためにも、国際共同治験に参画し続ける必要がある。この流れはもう止めることはできない。そのために、被験者リクルートメントの効率化と改善は、大きなメリットを出す事ができる。「日本は欧米から遅れている」と考えず「日本は改善の余地を大きく残している、成長要素が豊富にある」と前向きに考え、業界全体で被験者リクルートメントの改善に取り組めれば、国際共同治験の舞台で、日本が主導的な立場に立つことも、決して夢ではない。

#### 参考文献

- 1) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会「治験に係わる被験者募集のための情報提供要領<改訂版>」平成20年11月 <http://www.jpma.or.jp/about/basis/guide/pdf/200811-information.pdf>
- 2) 株式会社メディカル・パブリケーションズ「第4回治験の国際化シンポジウム録」2001年P10～P18
- 3) 厚生労働省「新たな治験活性化五カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告 添付資料2 平成22年1月19日 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0119-10.html>
- 4) 「生活向上Web」会員数36万人（2012年6月末現在）<http://www.seikatsu-kojo.jp/>
- 5) 「Calling All Types. com」米国での糖尿病を対象としたデータベース化の取り組み <http://www.callingalltypes.com/>
- 6) 「patientslikeme」希少疾患を中心とした患者コミュニティ。会員数約15万人 <https://www.patientslikeme.com/>