

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等 研究事業

遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究における審査・
実施支援体系の開発と標準化に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小俣 政男

東京大学医学部附属病院臨床試験部

平成15（2003）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究における 審査・実施支援体系の開発と標準化に関する研究-----	4
小俣政男	
(資料1) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針	
(資料2) 第3回臨床試験セミナープログラム	
II. 分担研究報告	
1 遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究における審査・ 実施支援体系の開発と標準化に関する研究-----	9
荒川義弘	
2. 遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究における審査・ 実施支援体系の開発と標準化に関する研究 審査・支援の 体系の調査・立案 -----	10
大橋靖雄	
3. 臨床試験支援体系の開発 に関する研究-----	15
山崎 力	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	19
IV. 資料 -----	20

遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究における審査・実施支援
体系の開発と標準化に関する研究

研 究 者 一 覧

	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	小俣 政男	東京大学医学部附属病院臨床試験部	教授 部長
分担研究者	荒川 義弘	東京大学医学部附属病院臨床試験部	助教授 副部長
	大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科健康科学 看護学 専攻生物統計学分野	教授
	山崎 カ	東京大学大学院医学系研究科クリニカルバイオ インフォマティクス研究ユニット	特任教授

總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
総括研究報告書

遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究における審査・実施支援体系の開発と標準化に関する研究

主任研究者 小俣 政男 東京大学医学部附属病院臨床試験部長

研究要旨

疾病関連遺伝子解析や細胞 組織工学などをもとに革新的医療技術の開発の動きが急となっている。東京大学においても、基礎研究を臨床応用しようという研究テーマの審査請求件数が増えてきている。しかしながら、これらに対する審査体制や実施支援体制の整備は遅れているのが現状である。また、臨床研究は大学病院等の使命であり、国際的にも通用する品質の研究を実施する必要がある。したがって、本研究では、これら探索的臨床研究を審査支援する上での指針となる体系を実地に即して開発 試行し（あるいは基盤を実地に即して整備し）、また、他機関との多角的な交流を通じてその標準化を図ることを目的としている。本研究により、先端的医療技術の開発が促進されることが期待される。平成 14 年度は、先ず一般的な医師主導の臨床試験に対し、指針や手引書を整備し、また、計画・審査 実施の支援を東京大学において開始した。また、東京大学および全国の臨床試験関係者 300 人を対象にセミナーを開催した。平成 15 年度以降は他機関への普及拡大を図り標準化へとつなげる予定である。

研究分担者

荒川義弘（東京大学医学部附属病院臨床試験部副部長）

大橋靖雄（東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻生物統計学分野教授）

山崎 力（東京大学大学院医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット特任教授）

本研究では、探索的臨床研究を審査 支援する上での指針となる体系を実地に即して開発 試行し（あるいは基盤を実地に即して整備し）、また、他機関との多角的な交流を通じてその標準化を図ることを目的とする。平成 14 年度は、探索的臨床研究の基盤整備の前段階として、東大病院での試行をもとに一般的臨床研究（医師主導の臨床試験 東大病院では自主臨床試験と称している）の基盤整備（指針 手引き等の整備と支援体制の構築）を行う。

A 研究目的

遺伝子治療 再生医療等の探索的臨床研究が動き始めている。しかしながら、これらに対する審査体制や実施支援体制の整備は遅れているのが現状である。

B 研究方法

自主臨床試験の現状と問題点を探り、また、研究者間の啓蒙を図るため、全国の臨床試験

関係者を対象としたセミナーを開催する。

東大病院をモデルとして、支援体制の試行を開始する。平行して、指針や手引き等の整備を図る。

セミナー等を通じてネットワークを形成し、指針や支援体制の普及、標準化を目指す。

C 研究結果

自主臨床試験の質の向上を図り世界に通用するエビデンスを産み出すことができるような支援体制を整備するには、アメリカ等の現状を考慮し、グローバルスタンダードであるICH-GCPを準用することが適当であるとの基本方針を設定した。

東大病院での臨床研究の現状を調査したところ、薬物治療に関する研究と、ヒトゲノム解析に関する研究が多く、その数は近年急速に増加していた。また、臨床研究の多くは、医学部倫理委員会で審議されているものの一部は病院治験審査委員会で審議されており、その区分は明確でなかった。そこで、自主臨床試験の品質向上を図るうえで、定型的な扱いにより品質向上が可能な薬物治療に関する臨床試験および倫理的検討を要する未承認薬等の臨床使用について、治験審査委員会で審議を行い、他は倫理委員会にて審議することとした。

東大病院臨床試験部では、治験審査委員会で審査する臨床試験等を支援の対象として支援の試行を開始することとした。支援を開始するにあたって、平成14年3月22日に臨床試験部主催で開催した第2回臨床試験セミナー「臨床試験のすすめ」で実施したアンケートの結果、すなわち、自主臨床試験で今後

必要とされる項目として、プロトコール作成支援、臨床研究実施支援、被験者補償制度、財政支援等が高いスコアであったことを参考とした。

臨床試験部では、まず平成14年5月にコンサルテーション部門を新設し、プロトコール、説明同意文書および申請書の作成支援を開始した。また、実施支援を開始するにあたり部内で検討したところ、被験者の健康被害の補償制度が確立していなければ、実施の支援は困難であるとの結論に至り、補償・賠償について識者を招聘して勉強会を開催し、一方、院内の医事課と具体的方策について検討を行った。その結果、現行の校費負担患者規定を運用し、健康被害の医療費もその対象とすることで案を作成し、東大病院の規定として定めた。

臨床試験実施支援も順次開始し、未承認薬等の臨床試験部での管理調剤、試験薬のマスク化（コード化）、安全性情報報告支援、一部の臨床試験での同意説明補助などの支援を開始するとともに、実施状況管理として、同意書の回収・保管、有害事象報告、定期的実施状況報告（年1回）、終了中止報告などを開始した。

これらの支援を試行しながら、下記の指針、手順書、手引き等の整備を行った。

1. 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針
2. 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書
3. 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用に関する様式
4. 自主臨床試験の実施計画書作成の手引

き

5 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き

策定においては常に最新版を実地に適用し、適用可能性について検討を行いつつ改良を行った。さらに、第2回臨床試験セミナー参加者およびGCP会議のメーリングリストを通じてこれらを公開し、広く意見を募った。特に「実施計画書作成の手引き」は他に類似のものがなく、多施設で実施される可能性があるため、ファイルを送付して意見を求めた。その結果、幾人かの専門家からご指摘をいただき、治験審査委員会での指摘事項と合わせて修正し、委員会の承認を得た。また、「自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針」（資料1）についてはさらに病院の規則として定められた。これらは、東大病院臨床試験部のホームページ (<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/gcp/home/index.htm>) に掲載し、公開している。

一方、臨床試験の置かれている環境の著しい変化への対応策を探り、臨床試験の啓蒙と更なるネットワーク形成を目指して、第3回臨床試験セミナー「グローバル化時代の治験・臨床試験」を開催した（平成15年3月14日、資料2）。参加者は東京大学内60名、他の国公立大学病院65名、国立病院29名、その他の医療機関23名、厚生労働省15名、製薬企業80名、CRO等23名の約300名であった。セミナーでは自主臨床試験について、様々な立場からご発表いただき、質の向上にそれぞれ貢献されている様子が紹介された。東大病院での試みも紹介し、普及拡大の一助とした。

D 考察

薬事法改正、医師主導の治験制度の制定、臨床研究の倫理指針等の各種指針の制定など、臨床試験の置かれている環境は急速に変化している。当研究の方針に基づき東大病院をモデルとした臨床試験の質の向上の試みは、ICH-GCPを準用したものではあるが、医師主導の治験として適用するには、モニタリング・監査の方法、安全性情報の取扱いなど従来製薬企業が行っていたことなどさらに多くを取り決める必要がある。一方、臨床研究の倫理指針にはほぼ適合したものとなっている。また、東大病院での試みは公開されていることから、多くの施設より注目を得ており、一部ではすでに取り入れて適用している施設もあると聞いている。今後さらに普及をかけるとともに、対象とする臨床試験の枠も拡大して行きたい。

一方、自主臨床試験の支援を開始して明らかとなったことは、臨床試験を実施する者の教育体制や教科書の欠如であり、今後この点についても改善を図っていきたい。

臨床試験の高質化には、指針等の制定だけでは不十分であり、教育体制の整備、審査実施の支援体制の整備、財政支援の充実などどれも欠くことかてきないものであると考えている。

E 結論

探索的臨床研究の審査 実施支援体系の開発と標準化を目指した基盤整備の前段階として、一般的な臨床試験の基盤（指針 手引き等の整備と支援体制の構築）を東大病院をモ

デルに開発し、普及を図った。今後教育体制の整備や対象とする臨床試験の拡大について検討していく予定である。

F 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G 研究発表

1 論文発表

- 1) 荒川義弘 治験に関する薬事法改正を踏まえた薬剤師としての留意点
Medical Pharmacy 37(2), 56-62 (2003)
- 2) 金井文彦、荒川義弘、小俣政男 「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き (東京大学医学部附属病院版)」について。臨床薬理 in press

2 学会発表

- 1) 荒川義弘 東大病院における臨床研究支援体制 日本薬学会主催「創薬セミナー」 2002 7 26 (八ヶ岳)
- 2) 荒川義弘 先端医療の開発に期待される薬剤師 静岡県立大学薬学部第11回卒業後教育講座 2002 11 17 (静岡)
- 3) 金井文彦、青木敦、恩田麻加、佐々木麻衣、鏑木真理子、岡本明子、田原裕美子、青木優子、麻生圭子、渡部歌織、中原綾子、荒川義弘、小俣政男 東大病院における自主臨床試験の現状と支援体制の構築 第23回日本臨床薬理学会 2002 12 10 (大阪)。
- 4) 佐々木麻衣、恩田麻加、青木敦、渡部歌織、高柳理早、中原綾子、金井文彦、荒川義弘、小俣政男 自主臨床研究に対する意識調査～今後の臨床試験部の

役割～ 第23回日本臨床薬理学会 2002 12 11 (大阪)

- 5) 荒川義弘 自主臨床のガイドラインと補償 第24回臨床研究 生物統計研究会/第2回研究者主導臨床試験を考える会 シンポジウム「研究者主導治験 臨床試験の今後の展望」 2002 12 13 (京都)

- 6) 荒川義弘 東大病院での自主臨床試験支援体制 筑波大学附属病院臨床試験セミナー「筑波大学における治験の現状と今後の展望」 2002 12 20 (筑波)

- 7) 荒川義弘 東大病院での医師主導臨床試験の支援体制 第43回日本呼吸器学会総会 シンポジウム「先端医療の実用化に向けてのシステム構築」 2003 3 15 (福岡)

- 8) 金井文彦、青木敦、恩田麻加、佐々木麻衣、渡部歌織、中原綾子、荒川義弘、小俣政男 研究者主導臨床試験の高質化をめざして 日本薬学会第123年会 2003 3 29 (長崎)

- 9) 恩田麻加、青木敦、渡部歌織、鏑木真理子、佐々木麻衣、金井文彦、荒川義弘、小俣政男 研究者主導臨床試験における「新たな安全性情報」の取扱いについて 日本薬学会第123年会 2003 3 29 (長崎)

H 知的財産権の出願 登録状況 (予定を含む)

特になし

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究における審査・実施支援体系の開発と標準化に関する研究

分担研究者 荒川 義弘 東京大学医学部附属病院臨床試験部副部長

研究要旨

（主任研究者と同一部署にて連携して研究を遂行しているため、総括研究報告書に同じ）

厚生労働科学研究費補助金 (ヒトゲノム・再生医療等研究事業)
分担研究報告書

遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究における審査・実施支援体系の開発と標準化に関する研究 審査・支援の体系の調査・立案

分担研究者 大橋靖雄 東京大学医学系研究科健康科学・看護学専攻 教授

研究要旨 医師/研究者主導の臨床試験を計画 実施する上で、安全性情報の取扱いは重要な課題である。現在実施中の医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（新 GCP）に準じた医師主導臨床試験の現場から得られた問題点を示し、安全性情報管理システムについて検討する。

A 研究目的

医師/研究者主導の臨床試験を計画・実施する上で、安全性情報の取扱いは重要な課題である。医師/研究者主導試験が、医薬品の輸入 販売許可を得るための従来型の企業主導試験と根本的に異なる点は、営利活動を業とはしない医師/研究者が、国民医療に還元することにより福祉の充実を目指し、営利企業が取り上げることの困難な稀少薬、多剤併用療法、あるいは医薬品と医療機器、生物由来製品、放射線や外科手術などの治療手段を組み合わせた集学的治療法を厳密に評価することにある。医師主導臨床試験がその最も重要な任務を果たすべき領域には、がん治療や移植治療、及び現行の保険制度の下では承認が困難な予防法などがあげられる。ここで取り上げる造血幹細胞移植では、前処置薬として日本国内において保険承認が得られている医薬品はメルファラン以外に一剤もないが、長きに渡りこの点が重要視されることなく移植医療が行われてきた異常な現状を、今後研究者自身の力で打開して行かなければならないという使命がある。現在実施中の医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（新

GCP）に準じた医師主導臨床試験の現場から得られた問題点を示し、安全性情報管理システムについて検討する。なお、探索的臨床試験であっても、申請資料の材料として使われる場合、あるいは高い国際的評価を得るためには ICH-GCP 準拠の試験を行うことか今後は必須になると考えられる。

B 研究方法

骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植に関する研究～骨髄非破壊的前処置療法の有用性、ならびに急性 GVHD の予防方法に関する検討（平成 14 年度厚生科学研究費助成金(ヒトゲノム 再生医療等研究事業 「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の開発」高上洋一班長)を検討対象の試験とした。

有害事象発生時の報告方法及び手順

試験期間中に生じたあらゆる有害事象を収集する。重篤有害事象ならびに重要な副作用が発生した場合は、急送報告として速やかに対応する。その他の有害事象は通常報告で対応する。なお、試験薬剤に市販後医薬品が含まれていることから、安全性情報収集は医薬

品の市販後調査の基準に関する省令 Good Post Marketing Surveillance Practice (新 GPMSP) に準拠する。

a 急送報告手順 (緊急 詳細報告)

重篤な有害事象又は重要な副作用が発生した場合、試験責任/ 分担医師は当該事象に関する緊急報告書を作成し、当該医療機関の長及び NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) データセンターへ発生から 72 時間以内に報告する。続いて J-CRSU データセンターより総括責任医師及び当該医薬品製造メーカーに、得られた全ての情報を速やかに報告する。更に、試験責任/ 分担医師は当該事象に関する詳細報告書を作成し、医療機関の長及び J-CRSU データセンターへ発生から 7 日以内に提出する。J-CRSU データセンターは緊急報告書と同様に、総括責任医師ならびに当該医薬品製造メーカーに報告する。総括責任医師は、当該有害事象の取扱い及び試験の中止/ 変更/ 継続に関して効果安全性評価委員会に諮問し、必要な措置についてデータセンターを通じて臨床試験実施施設へ連絡する。臨床試験実施施設の試験責任医師は、臨床試験審査委員会の意見に従い医療機関の長が下した方針に従う。又、発現した有害事象については可能な限り追跡調査を行う。その他「医薬品等安全性情報報告」および「副作用自発報告」に該当するものは、当該施設の規定に従い報告を行う。

b 通常報告手順

試験責任/ 分担医師は、被験者に生じた上記以外のあらゆる有害事象を症例報告書に記載することにより報告する。

C 研究結果

登録開始約半年後の 2002 年 8 月 6 日現在までに J-CRSU データセンターに報告された急送報告は 7 症例 25 件であった。7 症例の観察期間は中央値 120 (48-159) 日である。J-CRSU データセンターでは、この 7 症例について 25 件の重篤有害事象及び重要な副作用の緊急報告を受けた。急送報告 25 件の有害事象発現日は移植前処置開始日を 0 日として中央値 18 (2-87) 日であり、うち 22 件は 30 日以内に発現している。25 件の急送報告の内訳は、生化学検査-酵素 (肝機能検査) 1 件、生化学-血清蛋白 (アルブミン) 1 件、生化学-アミノ酸及び窒素化合物 (尿酸) 2 件、生化学-脂質関係 (トリグリセライド (TG), 総ビリルビン (T-Bil)) 3 件、生化学-電解質金属関係 (Na, K, P, Mg, Ca など) 9 件、症状名 (静脈炎、菌血症、口内炎) 9 件であった。重篤有害事象は 2 件のみで、重要な副作用 23 件のうち 16 件 (69.6%) が NCI-CTC grade 2 の毒性であった。

次に、試験責任/ 分担医師が急送報告 25 件の有害事象をどの程度の重篤度であると評価しているかを調査するため、軽微、中等度、重篤の 3 段階から成る重篤度判定基準を用いて意識調査を行った。この重篤度判定基準は医薬品等の副作用の重篤度分類基準についてを基に、グレード 1 軽微、グレード 2 中等度、グレード 3 重篤と定義した。重要な副作用 23 件のうち 16 件 (69.6%) が軽微と評価され、経過観察 8 件、電解質補正 3 件、リハ湿布などの外用剤塗布 5 件の処置で対処されていた。

実態調査より明らかになった安全性情報収集

システムの問題点

本調査により試験薬剤投与 30 日以内に急送報告の対象となる有害事象が多数発現し、その約 70%が軽微なものである事が分かった。これらは、移植前処置関連毒性として十分予見でき、かつ移植医はその対処法にも熟練していたが、以下の点から急送報告の対象とならざるを得ないことが分かった。

第 1 点は「予見性の評価」に関わる問題である。例えば医薬品の場合、開発治験に関する安全性情報報告規定に従えば、有害事象の予見性は治験薬概要書の記載の有無から判断し、予見性に関わらず重篤なもののみが急送報告の対象となる。一方、市販後医薬品に関する安全性情報の報告規定に従えば、予見性は医薬品の添付文書に従って判断し、重篤有害事象及び予期されない副作用のうち軽微でないものは全て急送報告の対象となる。治験薬概要書の一部のみが医薬品の添付文書に副作用として記載されることから、市販後医薬品は予期されない副作用が多く発生することになる。又、多剤併用療法や集学的治療法の評価において有害事象が発生した場合、ほぼ同時期に投与された複数の医薬品や治療手技の中から毒性の原因を特定することは困難であることから、複数の医薬品添付文書のうち、いずれか 1 つでも副作用としての記載がなければ「予見出来ない副作用」として扱わざるを得なくなる。従って、「予期できない副作用」の発生件数は単剤に比し大幅な増大を招くことになる。

第 2 点は「重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でもないもの（中等度）」の評価指標に関わる問題である。医薬品等の副作用の

重篤度分類基準は、評価者の主観に左右されやすく、海外との共有情報として安全性情報収集を考えた場合には、適切な評価指標とは言えない。がん領域では標準的かつ客観的な評価指標である NCI-CTC などを用いるべきである。ここで造血幹細胞移植領域において標準的に用いられている前処置関連毒性評価基準を紹介する。1988 年 Bearman SI らにより、移植前処置による毒性評価の為のシステムが構築された。元来、がん化学療法の治療関連毒性は、WHO や NCI-CTC の毒性評価基準が一般的に用いられてきたが、造血幹細胞移植領域の場合は血液毒性が通常 grade IV であることから、移植特有の前処置関連毒性評価指標として開発された。これは、白血病に対し骨髄移植が施行された 195 症例の retrospective な解析に基づいて作成されており、移植特有の 8 つの臓器・症状に着目し、grade 0(正常)~IV(致命的なもの)の 5 段階に分類したものである。解析対象となった全症例で少なくとも 1 臓器に grade I の毒性を認め、30 以上に grade III-IV の致命的な有害事象を認めている。又、移植後 100 日での生存は、全体で 66%(128/ 195)、maximum toxicity が grade I/II/III で 84.8%/ 74.2%/ 10.5%であることが報告されている。更に、この Bearman の毒性規準における grade I は、NCI-CTC においては概ね grade 2 に相当することが示された。以上から、移植領域においては NCI-CTC の grade 2 以上に相当する予期できない副作用が多数発生する可能性と、これが必ずしも試験継続

に関わる決定的な問題にはならない可能性が示される。

D. 考察

今回の調査結果はミニ移植臨床試験を題材にしており、骨髓破壊的造血幹細胞移植に比し毒性の発現は少ないにも関わらず、企業主導の治験や市販後臨床試験において用いられている法規制（新 GCP、新 GPMSP）を適用した場合、急送報告の対象となる有害事象が莫大になる可能性が示された。これは他の先端医療の探索的研究においてもしばしば起こりうる事態と考えられる。本来急送報告とは、生命または生理機能を脅かすような有害事象が発現した場合に、臨床試験の進行に関わる速やかな判断（中止や中断など方針の変更、用法・用量や被験者層など適格条件の変更、必要な観察・検査項目の変更、同意 説明文書の書式の変更（再同意）などの判断）を要することから必要となるが、本調査結果は、必ずしもこれらが試験進行を左右する重要な情報とはなり得ないことを示した貴重なデータであると言える。

医師主導臨床試験が企業主導の治験や市販後臨床試験と大きく異なる点は、先にも述べたように、多剤併用療法や集学的治療を取扱うことが多いことである。例えば、既承認薬を使用した標準的治療法の確立を目的とするのであれば、医薬品、医療機器、生物由来製品、外科手術や放射線治療等の治療手技などを個別に評価せず、多剤併用療法あるいは集学的治療法など治療法全体としての安全性評価を行うことに意味がある。しかし治療法自体が開発途上にある場合は、臨床試験の結果

が公表される時期に多剤併用療法で用いる医薬品の組み合わせや各医薬品の投与量の変更が生じる、あるいは集学的治療法で用いる治療手技が変更されるなどの可能性があり、将来的に共用情報として使用可能なデータを蓄積するためには治療法全体としてではなく、個々の医薬品、医療機器、生物由来製品、治療手技などに関して、因果関係も含めた安全性情報の収集が必須である。現時点ではこの問題に対する十分な根拠となるデータそのものが存在せず、適切な打開策を見出すことができない。被験者擁護の側面からも、予見性の有無は単剤に倣い、因果関係が否定できず、いずれかの添付文書への記載がない有害事象は‘予期できない副作用’として、企業との情報交換を行いつつ参照可能なデータを蓄積していく地道な作業がまずは必要であると考えられる。このようにして得られた情報に基づき、医師主導型臨床試験の運営に見合った法規制を模索していくべきであると考えられる。

E 結論

質の高い臨床試験で得られた安全性情報は、将来的に国内の共有情報としてデータヘース化することにより、規制当局への報告の際の重要なデータソースになると共に、我々自身に重要な意味を持って還元される貴重なデータとなり得る。又、これは抗がん剤を含めた医薬品、医療機器、及び生物由来製品などの臨床開発、適正使用に大きく寄与すると考えられる。更に、International Conference on Harmonization (ICH)の流れから、海外との情報交換を行う必要性が生じることが十分に予想され、交換可能な形式での情報蓄積が必

要不可欠である。医師主導型臨床試験に企業主導の治験や市販後臨床試験で用いている法規制をそのまま適用することは極めて不適切であり、がん領域、移植領域における安全性情報収集システムの整備が急務であるといえる。

F 健康危険情報

特に記載すべき事項なし。

G 研究発表

1. 論文発表

渡辺 亨、甘利裕邦、大橋靖雄 がん臨床試験と研究者主導臨床試験。臨床評価 2002, 30(1) 35-41

2. 学会発表

齋藤明子、上昌広、酒井淳子、栗原雅明、神田善伸、森慎一郎、高上洋一、大橋靖雄 安全性情報取り扱い ～ミニ移植臨床試験の経験から～ 第2回 研究者主導臨床試験を考える会 2002年12月13日

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

臨床試験支援体系の開発に関する研究

分担研究者 山崎 力 クニカハ インフォマティクス研究ユニット 特任教授

研究要旨 Evidence-Based Medicine (EBM) の概念が日本の医療基盤に定着しつつあり、これに伴い臨床研究の重要性が認識されている。しかし、特に生活習慣病関連における臨床試験では、致死性イベントの発生率が1%前後も言われ、対象患者数で数千から数万人、および追跡期間においても数年以上を必要とし、多大な労力と莫大な費用、多施設による共同作業を避けられない問題が生じ、日本独自の臨床研究の遂行の足かせとなっている。こうした現状を打破すべく、我々は最先端 IT 技術を駆使したデータ収集、管理、解析およびセキュリティ機能を有するシステムの開発を試みた。このシステムを利用して、世界に先駆けて、全国多施設の医療機関をインターネットで接続し、その臨床情報を収集する新しい手法で臨床疫学研究を行ってきた。特に Japanese Coronary Artery Disease (J-CAD) study では、15,000 例を超える虚血性心疾患患者の登録で現在約2年間の追跡を施行中である。さらにインターネット自動割付システムの開発により、介入研究を、日本臨床研究支援センター(Japan Clinical Research Assist Center, JCRAC)にて実施しており、これらの最終結果は今後の日本における診療ガイドラインにも大きな影響を与える可能性が高い。

A 研究目的

本分担研究者の研究は、臨床研究における律速段階である臨床情報の収集、管理、解析およびセキュリティ機能における開発とこれを利用した新しい臨床試験支援システムの体系化を目的とした。癌患者とは異なり、生活習慣病患者の臨床試験では、その致死性イベント発生率が1%未満であるということから、数千から数万人以上の対象患者を数年間以上追跡しなければならない。この結果、単独施設における研究は不可能で、多施設共同のネットワークシステムが要求される。こうした背景の中、個人情報保護し、厳重なセキュリティ管理下で、正確性、妥当性を確保した臨床情報を収集し、これを管理、また臨床的

意義の高い解析を行うためのシステムを開発し、これを実際に臨床試験へ導入することを試みた。

B 研究方法

1 大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)との共同により、Japanese Coronary Artery Disease(J-CAD)study を平成12年4月より開始した。本研究は、心臓カテーター検査により虚血性心疾患の確定診断を得られた患者を、全国213施設から登録症例数18,650名を予定した前向きコホート研究であり、世界でも類を見ない大規模試験である。まず、試験専用サーバーに臨床情報登録画面を作成し、個人識別情報を除

いた各情報をインターネットによる Web 画面で各施設の責任医師により登録を行った。登録時には責任医師に発行した ID 及びパスワードでのみアクセス可能とした。その臨床情報データ登録画面には論理チェック、範囲チェックシステムを網羅してデータの正確性、妥当性を確保した。定期的なデータ入力だけでなく、各患者のイベント発生時にはイベント専用画面にその情報入力可能な画面を用意した。

2. 日本臨床研究支援センター (Japan Clinical Research Assist Center, JCRAC) において、その運営委員として、平成 13 年度厚生労働科学研究費の助成を受けた 7 つの研究課題である臨床試験の支援に携わった。これらの試験のいくつかには、単なる観察研究だけでなく、割付一介入研究が存在し、ここではインターネット自動割付システムを開発して各試験毎に要求される条件に対し順応して運行した。ここで割付された症例に対して、24 時間リアルタイムにその割付された内容を電子メールで通達し、急性期疾患への対応も可能とした。以下に 7 課題研究をあげる。

- (1) 厚生労働省多目的コホート班との共同による糖尿病実態及び発症要因の研究
- (2) 軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物治療に関する介入研究 【J-MILDDM 研究】
- (3) 専門医療機関受診者と一般人口集団双方を対象とした危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究 【J-ARC 研究】

(4) 虚血 再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験 【J-WIND 研究】

(5) 我が国の冠動脈疾患に対する薬物 インターベンション治療の予後とコスト 【J-SAP 研究】

(6) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療が高血圧及び高血圧による臓器障害進展阻止に及ぼす効果の臨床的研究

(7) 多施設による大腿骨頸部骨折の長期機能予後及び生命予後に対する在宅リハビリテーション による介入効果の検討 【J-MISSHIP 研究】

C 研究結果

1. J-CAD study において、最終的に登録されたのは 15,249 例であり、追跡期間として約 2 年間を経ている。この中間報告は第一回 (6ヶ月)、第二回 (18ヶ月) の解析データを発表してきた。現在、追跡進行中であり、3 年間追跡の最終結果解析を行う予定である。

2 厚生労働科学研究 7 課題について、開始間もない状態で、現在その臨床データ登録が行われている。特に (5) J-SAP 研究では、自動割付におけるランダム化が行われ、介入試験としてインターネットを利用した世界で初めての大规模試験として順調な登録が行われている。

D 考察

これまでの臨床研究では、カルテ情報から必要な情報を抜き出し、多くは医師またはコーディネーターのチェックによりその正確

性、妥当性を保つことで行われてきた。しかし、このシステムは大規模な試験では通用せず、統計学的有意差を示す症例数に達するまでには至らない場合が多かったが、本研究によるインターネット登録管理システムの導入により、全国多施設のリアルタイムかつ 24 時間登録が可能となった。さらにインターネット自動割付システムでは、急性心筋梗塞患者のような緊急に治療を必要とする急性期疾患に対するランダム化割付試験も可能となり、大規模試験の対象疾患の幅の拡大が得られる。また、登録データの正確性、妥当性は論理・範囲監査機能を登録画面に配備し、コンピューター機能によって完備することで人件費を大幅に削減することに成功した。しかし、データモニタリングやダブルデータエントリーといった監査機能は不可能であり、現段階では GCP に対応するシステムではなく、臨床試験に対応する考案が今後の課題である。

E 結論

インターネットを最大限に活用した臨床試験支援システムを開発、実際に運行した。その結果、試験の大規模化、多施設化が容易となり、生活習慣病などの多数の症例数を

必要とする試験を可能とするだけでなく、ランダム化割付試験においても、24 時間リアルタイムにその治療群を迅速に決定できるため、急性心筋梗塞等の急性期疾患に対しても試験の実施を可能とした。さらに今後は GCP に対応すべく、臨床試験への設定を開発する予定である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

なし

2 学会発表

1) 第 1 回 J-CAD study 学術講演会

2) 第 2 回 J-CAD study 学術講演会

3) 日本心臓病学会 (2002 年 9 月)

4) 日本循環器学会総会 学術集会 (2003 年 3 月予定)

H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1 特許取得 なし

2 実用新案登録 なし

3 その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡辺亨 甘利裕邦 大橋靖雄	がん臨床試験と研究者 主導臨床試験	臨床評価	30 (1)	35-41	2002
金井文彦 荒川義弘 小俣政男	「自主臨床試験の実施 計画書作成の手引き(東 京大学医学部附属病院 版)」について	臨床薬理			in press