

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15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16（2004）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) 第3回東大研究倫理セミナープログラム	
(資料2) 第4回東大病院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-----	12
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 -----	13
大橋靖雄	
3. 臨床試験支援体系の開発に関する研究-----	17
山崎 力	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	20
IV. 資料 -----	22

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 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

総括研究報告

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：

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性がある。本研究では、日本の臨床研究の品質の現状を鑑み、まず、臨床研究全般における申請・審査・実施支援体系を開発し、その後に探索的臨床研究における固有の課題について整備することを旨とする。品質向上には世界標準である ICH-GCP を準用することとした。また、東大病院をモデルに、実地に則して支援体制を構築し、公開して普及を図り、標準化を目指すこととした。平成 14 年度は、薬物治療に関する臨床研究の指針、手順書、手引を整備し、運用を開始した。また、ホームページ等で公開し、意見を聴取した。さらに、臨床試験に関するトピックスを扱う「東大病院臨床試験セミナー」の開催を通じて、メーリングリストの構築を図った。平成 15 年度は、これらに加えて学会や講演を通じて普及を図るとともに、新たに動き出した医師主導の治験の支援体制の整備に着手した。平成 15 年度の「臨床試験セミナー」では、全国の臨床試験関係者約 300 名を対象に、医師主導の治験で中心的に活躍している方々に現状と問題点についてご講演いただいた。平成 16 年度は、医師主導治験体制の整備を行うとともに、探索的臨床研究の審査・支援体制の整備に展開する予定である。

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）

ているのが現状である。

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）を行った。平成 15 年度は、この普及を図るとともに、新たに動き始めた医師主導の治験

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

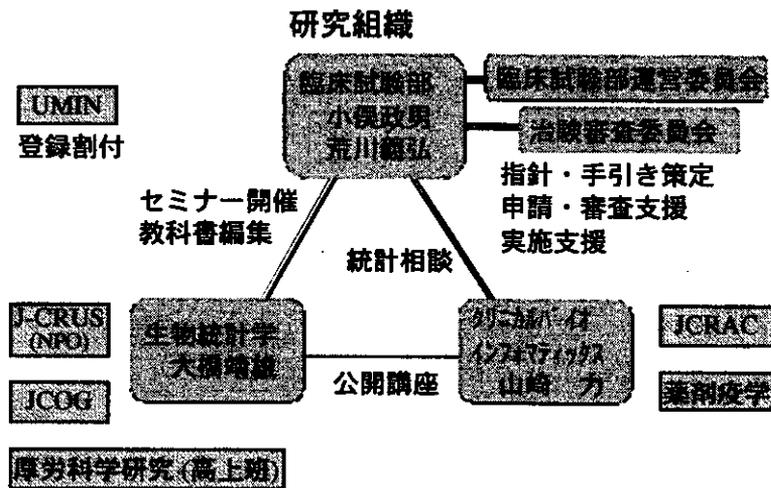


図1. 研究組織内の連携

制度に対する整備を開始する。モデルとする東大病院では、厚生労働省および日本医師会が推進する大規模治験ネットワークによる医師主導の治験の実施、およびこれによらず独自に実施する造血幹細胞移植領域の医師主導の治験の実施が予定されている。

B. 研究方法

東大病院で整備した自主臨床試験の指針・手順書・手引き等を院内および院外へ普及させ、標準化を図るため、平成 15 年度は以下のことを行う。

- 1) 学会、依頼講演等で積極的に紹介する。
- 2) 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。
- 3) 院内の研究者に対しては、倫理委員会との共催により講習会「倫理セミナー」を定期的に開催し、院内の全臨床研究者に受講を義務付ける。

一方、医師主導の治験への体制整備については、改正 GCP や関連通知から想定される

実施体制をイメージし、必要な規則の改訂や手順書の整備項目を明らかにする。

研究組織内の連携については、図 1 に示す。周囲の四角はそれぞれの研究者とのつながりの深い組織を示す。

C. 研究結果

(1) 東大病院で整備した自主臨床試験の指針、手順書、手引等の普及

- 1) 「第 4 回東大病院臨床試験セミナー」(平成 16 年 3 月 22 日開催)を全国の臨床試験関係者約 300 名を対象に開催し、東大病院での試行を紹介した。
- 2) 「東大病院倫理セミナー」(院内向け講習会)を倫理委員会等と共催で 3 回開催し、臨床試験部と治験審査委員会の活動を啓蒙した。のべ約 750 名が受講した(資料 1: 第 3 回東大研究倫理セミナープログラム)。
- 3) 平成 15 年度は、投稿 4 報、学会発表 9 演題、依頼講演 6 回を通じて発表し、普及を図った。

(2) 自主臨床試験支援項目

平成 14 年度に開始し、順次整備・拡大を図った。現在の支援項目を図 2 および図 3 に示す。

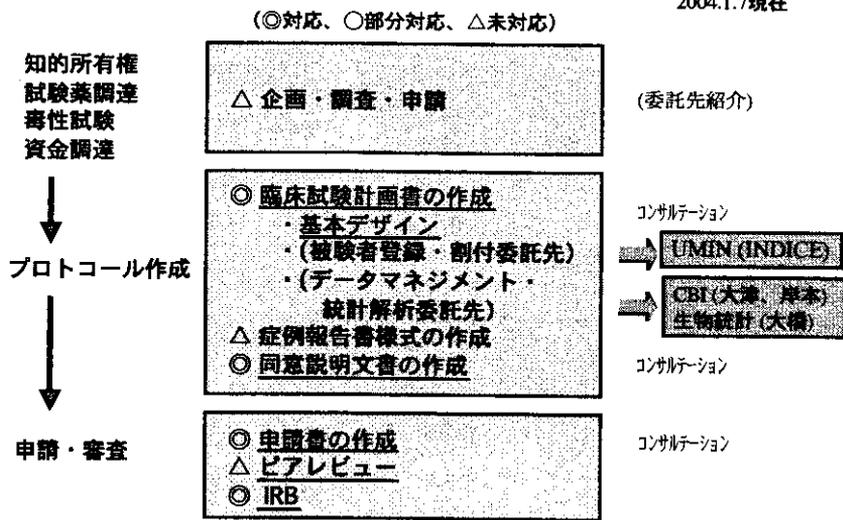


図2. 自主臨床試験支援の具体策 (1)
プロトコール作成・申請支援

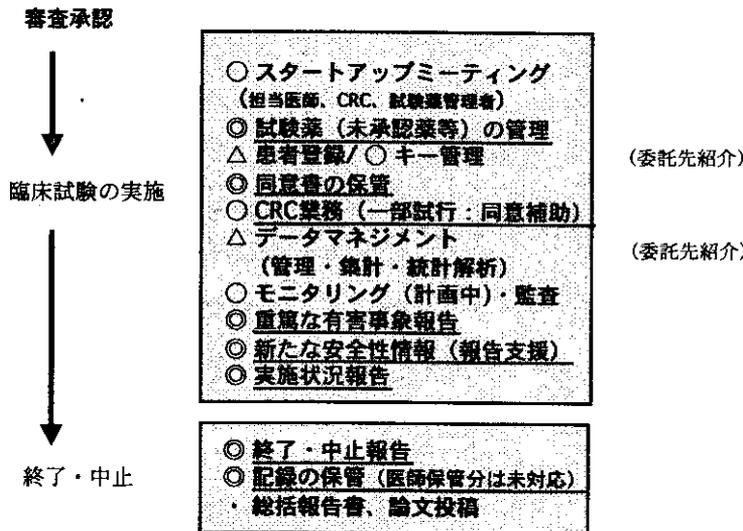


図3. 自主臨床試験支援の具体策 (2)
実施支援

(3) 医師主導の治験への体制整備

具体的作業として、まず改正 GCP および関連通知のうち、医師主導の治験に関連する部分を抜粋し、整理した。

次にこれらから医師主導の治験の実施体制を想定して、必要な規則の改訂や手順書の整

備を明確にすることとした。

その結果、医師主導の治験の制度では、以下の点が明らかではないため、自ら定めていく必要があることが分かった。

1) 多施設共同試験を実施する際、「自ら治験を実施する者」が調整委員会へ委嘱できる業務の範囲。

局長通知の趣旨からすれば、単に厚労省への治験届や重篤有害事象報告の業務にの委嘱に留まらず、広範な業務の委嘱が可能と解釈できる。

2) 「自ら治験を実施する者」または調整委員会と医療機関との契約の主体と内容。日本の医療環境を考慮すると、「自ら治験を実施する者」の代表者または「治験調整委員会」の代表者と

医療機関との間で契約を結ぶのが適当と考える。治験を実施する「治験責任医師」は、同時に、治験の準備および管理をする「自ら治験を実施する者」であるが、従来からの企業主導の治験の体制を準用して円滑に治験を進めるためには、一人二役を演じることが妥当と考えられる。

3) 重篤な有害事象報告における報告者の定

義と報告期限起算日。

報告者が治験調整委員会であるときは、調整委員会が従来の企業主導の治験の依頼者の立場に立って厚生労働省に報告すればよい。治験責任医師は、従来通り因果関係とは関係なく全ての重篤な有害事象を調整委員会へ報告する。調整委員会は、責任医師と調整委員会の両方で因果関係が否定された場合を除い

て、重篤な有害事象を厚生労働省ならびに治験薬提供者に報告することになる。

しかし、報告者が治験責任医師である場合は、治験責任医師（自ら治験を実施する者）によって「因果関係が否定される」有害事象は報告義務が無くなり、透明性の確保や安全性の適時かつ適正な評価に疑問が生じる可能性がある。また、報告期限の起算日も明確で

表1. 手順書等の整備（1）：プロトコール固有の手順書

（自ら治験を実施する者が用意する手順書等）

1) 治験薬の流れ 治験薬提供者 → 治験調整委員会, 治験薬割付 → <u>各医療機関（治験薬管理者→被験者）</u> (治験薬管理者)
2) 情報の流れ 原資料の定義, 症例報告, 安全性報告, データマネジメント, 症例固定, 統計解析, 総括報告書
3) <u>品質管理・品質保証（モニタリング, 監査）</u>
4) <u>被験者保護（補償・賠償の手当て）</u>
5) 治験調整委員会, 効果安全性評価委員会
6) 記録の保存
7) <u>契約：委嘱の内容等</u>

下線を付した項目：実施医療機関に提供（提出，提示）されるべきもの

表2. 手順書等の整備（2）：実施施設に固有の手順書等

（医療機関側が用意する手順書、最低限必要なもののみ）

1) 治験の受入れに関する規則・手順書 <u>（自ら治験を実施する者から提出されるプロトコールや手順書等に要求する品質水準や手引き）</u>
2) 治験審査委員会に関する手順書 <u>（追補, 改訂＝特に, プロトコール, モニタリング, 監査）</u>
3) 試験事務局に関する手順書 <u>（追補, 改訂）</u>
4) 試験責任医師, 分担医師に関する手順書 <u>（追補, 改訂）</u>
5) 記録の保存 <u>（追補, 改訂）</u>
6) <u>その他：経費負担, 研究費, 管理費等に関する取り決め</u>
7) <u>契約：業務分担, 経費負担, 研究費, 管理費, 知的所有権の帰属と行使, 補償・賠償責任の所在, 変更・解約, 違約金</u>

はなくなる。

これらの問題点については、平成 16 年 5 月ころに予定されている審査課長通知を待つて最終的な解決を図ることとした。

次に、医師主導の治験の実施のために必要となる手順書等について検討したところ、プロトコルに固有な手順書と、医療機関に固有な手順書等に分けて検討するのが適当と考えられた。

1) プロトコルに固有な手順書(表 1)は自ら治験を実施しようとするものが作成し、このうち、医療機関に関連するものは、医療機関に提供する。今後、この方針で整備を行う予定である。

2) 実施医療機関に固有の規則および手順書(表 2)は、一般的な治験の実施体制を想定し、実施医療機関側で用意する。その際、「治験責任医師」と治験の準備および管理をする「自ら治験を実施する者」を区別することにより、従来からの規則や手順書を改訂することで対応できるものも多いと考えられる。

(4) 「臨床試験セミナー」の開催

平成 16 年 3 月 22 日に、臨床試験部主催により開催した。平成 15 年度のテーマは「医師主導の治験・臨床試験とネットワーク」と題して、医師主導の治験で中心的に活躍している方に講演をお願いした(資料 2)。厚労省ならびに医師会が推進する「大規模治験ネットワーク」が動き始めた所であり、時機を得たトピックスであった。全国の臨床試験関係者約 300 名が参加した。

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。これらの制度や指針に対応した審査・支援体制の整備と実施が急務である。

当研究で行う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 を準用したものであり、「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。しかし、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を手順書として取り決める必要があった。今回、医師主導の治験が動き始めたことにより、これに対応できる体制の整備を開始した。

東大病院での試みは公開し、積極的に普及を図ったことから、多くの施設より注目を得ており、すでに取り入れて適用している施設もある。

一方、臨床試験を実施する者の教育として、「臨床試験セミナー」や「倫理セミナー」を開催しているが、さらに我々は、教科書の編集も進めている。

臨床試験の高質化には、指針や手順書等の整備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ができないものであると考えている。関係機関の理解と支援が期待される。

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、教育体制の充実や医師主導の治験体制の整備を進め、対象とする臨床試験も探索的臨床試験へ拡大する予定である。

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、小俣政男：支持組織としての東大病院臨床試験部－世界に通用する高質・迅速な臨床試験を目指して－. 臨床評価 30 : 303-309 (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 34 : 101-102 (2003).
- 3) 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 : 56-62 (2003).
- 4) 金井文彦、荒川義弘、小俣政男：信頼性の高い治験を迅速に実施するための東大病院の取り組み. PharmStage 3 : 1-8 (2004).

2. 学会発表、依頼講演等

2-1. 学会発表

- 1) 恩田麻加、青木敦、渡部歌織、鎗木真理子、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実施支援～安全性情報管理について～. 日本薬学会主催「医療薬学フ

ォーラム2003」2003.7.5-6(広島)。

- 2) 岡本明子、渡部歌織、佐藤多恵子、鎗木真理子、山下美和、青木優子、青木敦、中原綾子、戸田智恵子、金井文彦、荒川義弘、小俣政男：東大病院ホームページでの治験情報掲載についての意識調査. 第3回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2003 2003.9.5-6(東京)。
- 3) 鎗木真理子、中原綾子、渡部歌織、岡本明子、佐藤多恵子、山下美和、戸田智恵子、金井文彦、荒川義弘、小俣政男：自主臨床試験におけるCRC業務の構築. 第3回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2003 2003.9.5-6(東京)。
- 4) 青木敦、恩田麻加、佐々木麻衣、寺井万里子、中原綾子、渡部歌織、鎗木真理子、金井文彦、荒川義弘、小俣政男：自主臨床試験における薬剤管理・調剤および安全性情報報告支援等の試み. 第13回日本医療薬学会年会 2003.9.27-28(神戸)。
- 5) 渡部歌織、青木敦、鎗木真理子、岡本明子、中原綾子、金井文彦、荒川義弘、小俣政男：東大病院における自主臨床試験へのCRCの関与. 第13回日本医療薬学会年会 2003.9.27-28(神戸)。
- 6) 荒川義弘、金井文彦、青木敦、恩田麻加、佐々木麻衣、渡部歌織、鎗木真理子、小俣政男：自主臨床試験におけるプロトコール作成支援. 第13回医療薬学会年会 2003.9.27-28(神戸)。
- 7) 佐々木麻衣、恩田麻加、青木敦、渡

部歌織、鏑木真理子、山下美和、佐藤多恵子、赤岡小枝、戸田智恵子、中原綾子、金井文彦、荒川義弘、小俣政男：治験・自主臨床試験における課題調査－医師に対する教育・支援の必要性－。第24回臨床薬理学会 2003.12.11-12 (横浜)。

8) 金井文彦、青木敦、恩田麻加、佐々木麻衣、鏑木真理子、山下美和、赤岡小枝、佐藤多恵子、渡部歌織、戸田智恵子、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。第24回臨床薬理学会 2003.12.11-12 (横浜)。

9) Aoki A., Toda C., Kanai F., Arakawa Y., and Omata M.: Pharmaceutical Services provided for Clinical Trials of Investigational Drugs at the University of Tokyo Hospital. 38th ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibits. 2003.12.7-11 (New Orleans).

2-2. 依頼講演等

1) 荒川義弘：東大病院での医師主導臨床試験の支援体制。第4回関信地区国立病院・療養所治験推進連絡会 2003.4.11 (東京)。

2) 荒川義弘：研究者主導臨床試験(治験)－東大病院のガイドライン－。第31回薬効評価研究会 2003.4.12 (東京)。

3) 荒川義弘：研究者(医師)主導臨床試験の高質化を目指して。日本病院薬剤師会関東ブロック第33回学術大会 2003.8.31 (新潟)。

4) 荒川義弘：臨床研究に関する倫理指針への対応。文部科学省平成15年度国

公私立大学病院治験コーディネーター養成研修 2003.10.3 (東京)。

5) 荒川義弘：東京大学における研究者主導の臨床研究の実際。文部科学省人材養成プログラム「臨床試験方法論」クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット主催。2004.1.7 (東京)。

6) 荒川義弘：IRBにおける審議のポイント。「新GCPのもとでの治験推進研修会(中上級者編)」厚生労働省「治験推進協議会」主催。2004.1.22 (東京)，2004.1.31 (仙台) (2回)。

2-3. 新聞報道

1) 「自主臨床研究の指針を独自に作成(東大病院臨床試験部)」、薬事日報2003年12月5日。

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：医師主導治験の現状と問題点について、治験実施を予定している研究者との集会・意見聴取に基づいて整理を行い、今後の課題をまとめた。日本医師会に設置された治験促進センターの支援機能は未だ不十分であり、しばらくは他の組織による支援が不可欠である。その場合には、参加施設の体制整備以外に、透明性確保と説明責任を果たして上での研究費の確保、効率的なデータマネジメント体制の構築などが必要である。

A. 研究目的

医師研究者が治験を行い、この成果を利用して製薬会社が認可のための申請を行うことが、平成14年の薬事法改正によって可能となった。この医師主導治験（製薬協では「主体」治験とよんでいる）は、平成15年7月30日施行の改正GCPに基づいて行われることになるが、この改正GCPは平成9年から施行されているGCPとほぼ同様である。GCPとして複数の規準を設けることは不可能であるため、原資料照合レベルなど細部の運用はともかく、医師主導であっても、現行の製薬会社主導の治験と同様に高い水準の品質保証が求められることになる。

わが国のGCPは一つの法令でなく、薬事法・省令そして施行のための具体的細則である課長通知からなる複雑な体系である。改正GCPに対する課長通知は平成16年5月ころになされる予定である。そして現在準備が行われている医師主導治験も、この通知を待って最終的な体制を整え、おそらく秋ころまでに開始されよう。筆者が把握

する限り、現時点（2004年3月31日）で表中の5治験が準備中であり、プロトコル骨子はほぼ完成、4治験は医薬品機構の相談をすませている。

医師主導治験のための施設側ならびに研究者側の準備は未だに不十分である。必要な品質保証水準の議論と合意形成と同時に、これらの準備を進めることが医師主導治験の確立ために急務である。そのために現状と問題点を把握し、行政担当者の理解を得つつ、優先順位とともに課題を整理し解決に向かわなければならない。

B. 研究方法

平成14年11月29日に開催された「第3回研究者主導臨床試験を考える会」において、シンポジウム「研究者主導型（医師主導）治験のゆくえ」を主催開催した。講演者は以下のとおり：大橋靖雄（東京大学・NPO 日本臨床研究支援ユニット）、藤原康弘（国立がんセンター中央病院）、牧本敦（国立がんセンター中央病院）、

中村秀文（国立生育医療センター）、芹生卓（日本シェーリング）、鈴木英明（協和発酵）

このシンポジウム並びに筆者が参画しているフェンタニル・イリノテカン・アルムツズマブの治験のための準備会や医薬品機構相談でなされた議論、研究者への直接の意見聴取、ならびに製薬会社において医師主導治験に関わる担当者からの意見聴取により、医師主導治験の現状と問題点について、整理を行い、今後の課題をまとめた。

C. 結果

表に、現在準備中の 5 治験の状況をまとめた。

現状をまとめると以下のようなだろう。

- ・表に示したように、5 治験が具体的準備にはいつている。
- ・いずれも少数施設、少数例の第 II 相試験である。
- ・治験実施にあたって、プロトコル・同意文書の他に必要な手順書を整え、厚生労働省への治験届けの前に施設長の承認を得なければ成らない。データマネジメント、統計解析、モニタリング、安全性情報管理、監査、報告書作成の機能を、必要に応じて（CRO などの）外部組織との受委託契約の下に用意しなければならない。
- ・医師主導治験支援のために日本医師会に治験促進センターが設置された。表中の 3 治験は当センターの支援を受けることが決定している。当センターは、支援する治験に対する研究費の支給、補償のための保険加入、参加施設に対する標準手順書の準備を行うものの、データマネジメントやモニタリング・監査の体制が整うかは不明である。また、研究成果の帰属は厚生労働大臣と日本医師会の協議によるとされている（平成 15 年度疾患

別治験ネットワーク治験実施医療機関の募集について（日医治促セ発第 10 号平成 16 年 2 月 17 日）。

研究者のインセンティブはどう保たれるのだろうか？ また、当センターが支援する治験への参加施設は公募からの選択によるが、体制が整っている施設がほとんど存在しない現状では選択の余地はほとんどない。参加を決意した施設が、鋭意体制準備にはいることになる。

・支援組織は上記の治験促進センターのみで十分か？ 私見であるが、多様な形態が許されるべきであろう。現実には、センターの機能が十分ではないため、表に示したように、NPO や大学が支援を行う形で治験が開始される。

・申請にあたっては製薬会社の協力は必須である。これまでの研究者・企業内あるいは両者間の議論を経て、会社の協力は、治験薬の提供・治験薬概要の準備・研究事務局（あるいはデータセンター）と連携した安全性情報管理・最終的な申請の 4 点に落ち着いている。

・当初問題となった特定療養費の問題については、会社主導の治験と同様となり問題は研究費の確保に落ち着いた。

・研究費をどこから確保するか。治験促進センターの支援を受けない場合には、班研究費、寄付を組み合わせる形で実施されよう。製薬会社からの寄付を受ける場合には conflict of interest（利益の相反）に関して透明性と説明責任が要求されるが、何らかの規定と社会のコンセンサスが必要となろう。

・104 号通知あるいは 2 課長通知とよばれる厚生省健康政策局研究開発振興・医薬安全局審査管理課長 連名通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号・

医薬審第 104 号)」により、公的研究により科学性・倫理性・信頼性が保証された臨床試験データがあれば、企業の一変申請(適応拡大)は可能な状態となっている。この仕組みと研究者主導治験をどのように使い分けるのか?さらに抗がん剤の場合には、平成 15 年度から「抗がん剤併用委員会」が、標準的教科書や学会ガイドラインにより公知の治療とされている併用治療に対して一変申請の道を開くこととなった。併用に関してはこちらを活用すべきか?

・抗癌剤の臨床試験情報交換会/COTEC会員に対する第 3 回アンケートによれば、がん分野の医師主導治験を現在の治験と同様に行った場合の費用は3億2千万円あまりになるという(症例数50、登録2年、追跡2年)。その費用の60%は原資料閲覧(SDV)と書類処理を中心とするモニタリングコストであり、データマネジメント費用が15%である。すなわち、研究者主導治験を効率的に行うためには、原資料照合レベルの行政との合意とともに、施設のデータマネジメント体制の見直しが必要である。

D. 今後の課題・予定

以上の現状・問題点の把握から、今後解決すべき課題は以下のようにまとめられる。

- ・ IRB を含む施設体制の整備
- ・ 治験促進センターが支援する以外の治験に対する補償、がん分野の補償をどうするか
- ・ 効率的な(施設)データマネジメントのあり方、品質管理のあり方
- ・ 監査をどのように行うか、監査の質の確保
- ・ 治験促進センター以外の支援組織をどう育成するか、そもそも必要か
- ・ 治験結果の知的所有権帰属の問題

・ 申請パッケージとしてどこまで必要か(たとえば薬理試験)、2 課長通知との使い分けは

E. 研究発表

- 1) 大橋靖雄:臨床統計学・臨床試験を中心として。数理科学 2004; 3(489): 60-67.
- 2) 大橋靖雄:「市販後臨床試験」と「市販後の臨床試験」。薬剤疫学 2003; 8(1): 45-50.
- 3) 黒田龍彦、丹澤和雅、木内貴弘、大橋靖雄、他:医師主導研究における多施設臨床データ収集方法の開発。-A-TOP研究会の事例より- 医療情報学 2003; 23(4): 325-331.

表 準備中の医師主導治験

	イマチブ	フェンタニル	アルカトロバン	イリテカン	アラムツスマブ
領域	がん	小児手術	循環器	小児がん	同種幹細胞移植
対象	肉腫	全身麻酔補助	ヘパリン起因性 血小板減少	難治性固形癌	再生不良性貧血・2座以上不一致
申請	効能追加	効能追加	効能追加	効能追加	新薬
症例数	40	100	30-50	30	それぞれ10-20
施設数	5-10	3-5	10-15	5	それぞれ4-5
データセンタ	大学	CRO	CRO?	NPO	NPO
モニター	CRO	CRO	CRO	CRO	CRO+医師
監査	大学	CRO?	?	NPO	NPO
報告書	CRO?	CRO?	調整医師	CRO	CRO
補償	無し	ネットワーク	ネットワーク	無し	おそら無し
中心の研究者	藤原康弘	中村秀文	佐瀬一洋	牧本敦	神田善伸（東大）

左3試験は大規模治験ネットワーク支援決定

製薬会社の支援はいずれも治験薬提供・概要書・安全性情報管理・申請

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

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、対象患者数が数千から数万人、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追跡中である。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、個人情報を保護し、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)、および第三回 (24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、2004 年 9 月でデータ登録を完了し、2005 年 4 月に最終結果解析の報告を行う予定である。
2. 厚生労働科学研究 7 課題について、順調にデータ登録が行われており、2004 年 3 月には、その中間報告会も行われた。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規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、臨床治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、臨床治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

- 1) Hayashi D, Imai Y, Morita H, Fujita H, Monzen K, Yamazaki Ta, Yamazaki Ts, Nagai R. Development of the pioneering clinical supporting system utilizing IT –clinical informatics and genome analysis– Japanese Heart Journal 2004 in press.

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)
- 6) 第 3 回 J-CAD study 学術講演会
- 7) 日本心臓病学会 (2003 年 9 月)
- 8) 日本循環器学会総会・学術集会 (2003 年 3 月)

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 |