

厚生労働科学研究研究費補助金

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16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17（2005）年 3月

厚生労働科学研究研究費補助金

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16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17（2005）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-----	3
小俣政男	

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-----	11
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-----	12
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 -----	21
---------------------------	----

IV. 資料

(資料1) 東京大学医学部附属病院治験取扱規則 (メモ付き) -----	24
(資料2) 第5回東大病院臨床試験セミナープログラム-----	67
(資料3) 新聞報道記事 -----	68

V. 研究成果の刊行物・別冊 -----	71
----------------------	----

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 インフォマティックス研究ユニット	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目指す。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 年度から 15 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、東大病院にて運用を開始するとともに、メーリングリスト・ホームページ等での公開・意見聴取、セミナー開催や学会・講習会での講演等を通じて普及を図った。特に、「自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針」や「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」は、他に類を見ないものであり、多くの施設で参考にして頂いている。平成 16 年度は、これまでに培ったノウハウをもとに、新たに動き出した医師主導治験の支援体制の整備を行うとともに、探索的臨床研究の審査・支援体制の整備のモデルとして、造血幹細胞移植領域における国内未承認薬の医師主導の治験の準備・管理・実施の支援を行った。特に、ここで整備した「東京大学医学部附属病院治験取扱規則（標準業務手順書）」は、医師主導の治験へ対応するために大幅に拡充し全面改訂したもので、他施設での手順書作成に資するためにメモを付したものをホームページやメーリングリストを通じて公開した。

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）

遺伝子治療・再生医療等の探索的臨床研究も含め、研究者主導の自主臨床研究全般に対する審査体制や実施支援体制の整備は遅れており、質の高い臨床研究はごく限られているのが現状である。

本研究では、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。本研究により、先端的医療技術の開発が促進されること

A. 研究目的

が期待される。

B. 研究方法

基本方針を以下のように設定した。

- 1) 研究者主導の自主臨床試験全般における申請・審査・実施支援体系の開発・整備をまず行う（平成 14 年度～15 年度）。その後、医師主導の治験ならびに探索的臨床研究における整備を行う（平成 15 年度～平成 16 年度）。
- 2) 世界標準である ICH-GCP を準用して品質向上を図る。
- 3) 東大病院をモデルに、実地に即して支援体制を構築する。具体的には、規則・指針・手順書・手引き等の整備と、申請・審査・実施支援体制の整備を並行して行う。
- 4) 整備した規則・指針・手順書・手引きは公開して意見を聴取し、標準化・普及を図る。具体的には、ホームページへの掲載、メーリングリスト、学会発表、講演、公開セミナーの開催等を通じて、意見聴取と普及を図る。

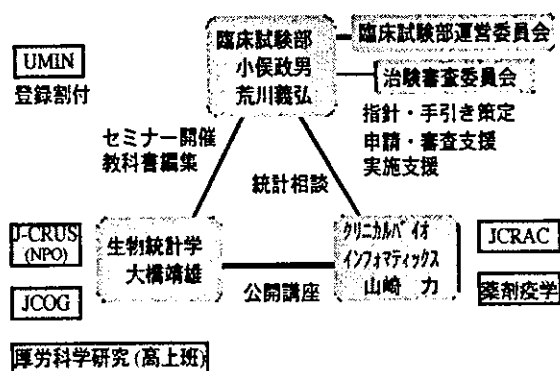


図 1 研究組織内の連携

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。

（倫理面への配慮）

臨床試験の支援では、治験審査委員会または倫理委員会への申請、インフォームドコンセント、被験者のプライバシー保護、有害事象の発生時への対応について指導を行う。

D. 研究結果

（1）医師主導の治験の支援体制の整備

平成 16 年度は、自主臨床試験の支援で整備した基盤を基に、改正 GCP 省令に沿って「東京大学医学部附属病院治験取扱規則」（標準業務手順書）を大幅に拡充し全面改訂した。また、他施設からの要望に応え、他施設での手順書の整備に資するために、省令や通知等との対応を明らかにし、また各施設で独自に定める事項が明らかになるようにメモを付けたものをホームページ上で公開した。

医師主導の治験では、多施設共同試験の実施体制が GCP 上明確でないところが多いため、東大病院で開始予定の治験の研究事務局と協議し各種手順書等の整備を行った。

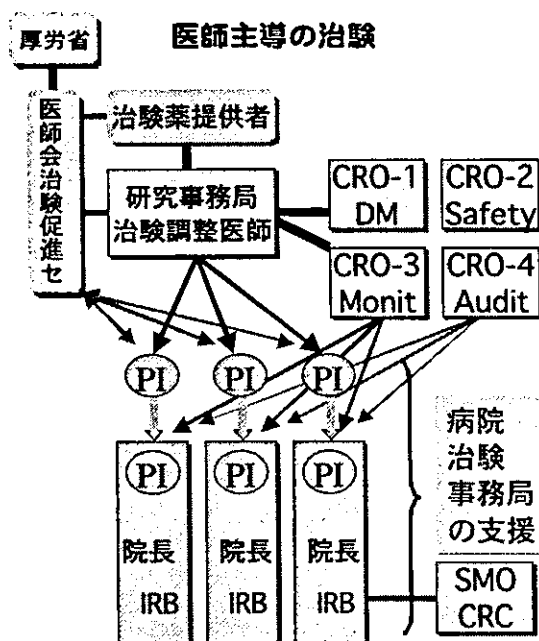


図 1 医師主導の治験の組織体制と報告・通知

組織が多く、役割分担も治験ごとに異なるため、報告・通知などに漏れがないように配慮した。即ち、企業主導の治験になぞらえ、「自ら治験を実施する者」を、準備・管理等の研究事務局側の業務を行う場合は「自ら治験を実施する者」、各施設で治験を実施する場合は「治験責任医師」として定義し、立場を分けて報告・通知する体制を整備した。

また、その他の施設内での各種の取り決め、手順の整備を行った（表 1）。これらの整備において自主臨床試験で整備した指針や手順を利用することができ、共通した基盤を整備することができた。

表 1 治験実施施設内の準備

1) 施設の規則・手順書等の整備
2) 健康被害の補償についての病院の取決め
3) 責任医師と病院との経費負担等の取決め (科研費からの支払い)
4) 責任医師が行う IRB への申請資料の作成 支援
5) 特定療養費支給対象外経費の院内の取扱 方法
6) 医師会と結ぶ契約や科研費の申請内容の 確認
7) 科研費で人の手当てをする場合の手配

（2）探索的臨床研究の支援

未承認薬アレムツズマブ（Campath 1H）を使用した造血幹細胞移植領域での医師主導の治験「造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いた HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討」（治験調整委員会委員長：虎の門病院谷口修一）および「再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞

移植療法の安全性及び有効性の検討」

（同）の支援を実施した。同薬は国内未承認薬であるばかりでなく、海外でも移植領域での適応はない薬剤である。移植領域固有の問題として比較対照や用量の設定の困難さ、他の適応外使用併用薬の存在などの点で薬効評価のあり方が問われる試験であった。機構相談、各施設での審査、治験計画届を経て、平成 17 年 1 月に東大病院で第 1 例目の治験の実施を開始した。後にこの症例が医師主導の治験の日本で最初の症例であることが判明した。

（3）研究成果の公開・普及・啓蒙

平成 16 年度は以下の公開セミナー・講習会の開催や学会発表、招待講演等により普及を図った（表 2）。

表 2 公開セミナー・講習会の開催等を通じた普及活動

1) 「東大病院臨床試験セミナー」（公開、年 1 回、対象：全国の大学の臨床試験関係者など、毎回約 300 名出席） ・第 5 回：平成 17 年 3 月 25 日「臨床試験の新しい展開」
2) 「東大研究倫理セミナー」（講習会、倫理委員会等との共催、年 3～4 回開催、対象：東大医学部内の全臨床研究者、2 年に 1 回の受講義務）平成 16 年度は 4 回開催。平成 15 年 5 月に第 1 回を開始し、第 7 回（平成 17 年 3 月 24 日）までにのべ 1633 名が受講した。
3) 投稿等（7 報）、学会発表（6 演題）
4) 招待講演等（7 回）
5) メーリングリスト（全国の臨床試験関係者、独自に構築、累積計 298 名）

D. 考察

1) 日本で大幅に立ち後れていた研究者主導の自主臨床試験、医師主導の治験の審査・実施の支援体制の基盤の整備については、モデル事業としてほぼ達成することができた。普及については、ホームページ上に公開し自由に利用できるように図ったため、どのくらい普及したかの調査はしていない。かなりの施設で利用または参考にしているようである。毎年開催している公開セミナー「東大病院臨床試験セミナー」は、全国から毎回 300 人以上の関係者が参加し、大変盛況な会として定着している。今後は、臨床試験支援組織の横の連携を図り、相互に啓発・協力するシステム作りが必要と思われる。

一方、再生医療などの探索的臨床試験では、基本的進め方は今回整備した指針や手順等が適用できた。しかし、薬効評価法や安全性の確保には、疾患のリスクや医療環境の多様性が高いため、領域ごとに具体的なガイドラインをさらに検討する必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義

日本からの質の高い臨床研究のエビデンスの発信のための基盤が整備できた。

3) 今後の展望について

臨床試験の登録と公開の必要性など、絶えず新しい動きが出てきている。世界のトップレベルの臨床研究の成果が出せるように継続して教育や支援体制をアップデートしていく必要がある。

そのためには、支援のための専門知識を有する人材や資金はまだ十分とは言えず、臨床研究のインフラ整備のために人材や資金の拡充が望まれる。特に、人が中心の臨床試験に適した科研費の整備が望まれる。また、幅広く臨床研究者を教育・育成するシステムが必

要である。

E. 結論

日本で大幅に立ち後れていた研究者主導の臨床試験、医師主導の治験の審査・実施の支援体制の枠組の整備については、ほぼ達成することができた。支援の更なる拡充には人材の育成や臨床試験に適した資金の確保など更なるインフラの整備が必要である。

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, 金井文彦, 小俣政男: 自主臨床試験のガイドラインと補償. 癌臨床研究・生物統計研誌 23, 40-43 (2003).

2) 荒川義弘, 佐藤恵子, 早川眞一郎: 臨床研究・臨床試験のあり方. 生命倫理ケース・スタディー Case 7. ジュリスト 1254, 174-186 (2003).

3) 荒川義弘: 臨床試験と薬学・薬剤師. 薬剤学 63, 51-53 (2003).

4) 荒川義弘, 小俣政男: 支援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).

5) 荒川義弘: GCP および ICH ガイドラインに準拠した試験デザイン. Surgery Frontier 11, 407-411 (2004).

6) 荒川義弘: 臨床研究・臨床試験について. ケーススタディ「生命倫理と法」(Jurist 増刊、樋口範雄編著). 有斐閣, 東京, pp.116-120 (2004).

7) 荒川義弘: (第 18 章) 治験の意義と業務.

スタンダード薬学シリーズ 第8巻 医薬品の開発と生産（日本薬学会編），東京化学同人，東京，pp.135-147（2005）。

2. 学会発表、依頼講演、新聞報道

2-1. 学会発表

- 1) 金井文彦，青木敦，恩田麻加，佐々木麻衣，鎬木真理子，山下美和，赤岡小枝，木村恵子，渡部歌織，戸田智恵子，荒川義弘，小俣政男．東大病院における医師主導型臨床試験の現状．第25回臨床薬理学会（2004年9月16～19日，静岡）
- 2) 荒川義弘，金井文彦，戸田智恵子，青木敦，恩田麻加，渡部歌織，大槻秀武，神田善伸，谷口修一，大橋靖雄，小俣政男．医師主導の治験の東大病院での支援体制の整備．第25回臨床薬理学会（2004年9月16～19日，静岡）。
- 3) 佐々木麻衣，鎬木真理子，渡部歌織，山下美和，赤岡小枝，木村恵子，恩田麻加，青木敦，戸田智恵子，金井文彦，荒川義弘，小俣政男．医師主導の治験に関する意識調査－医師主導の治験を行うにあたっての問題点－．第25回臨床薬理学会（2004年9月16～19日，静岡）。
- 4) 渡部歌織，鎬木真理子，山下美和，赤岡小枝，木村恵子，佐々木麻衣，森下純子，齊藤洋美，高柳理早，戸田智恵子，金井文彦，荒川義弘，小俣政男．IRB申請へのCRCの支援．CRC連絡協議会 第4回CRCと臨床試験のあり方を考える会議（2004年10月9日～10日，宇部）。
- 5) 山下美和，渡部歌織，鎬木真理子，佐々木麻衣，木村恵子，赤岡小枝，森下純子，齊藤洋美，恩田麻加，青木敦，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支援経費算定表

の検討．CRC連絡協議会 第4回CRCと臨床試験のあり方を考える会議（2004年10月9日～10日，宇部）。

- 6) 渡部歌織，佐々木麻衣，鎬木真理子，恩田麻加，青木敦，高柳理早，戸田智恵子，金井文彦，荒川義弘，小俣政男．治験審査委員会（IRB）への支援体制の構築．第14回日本医療薬学会（2004年10月16日～17日，幕張）。

2-2. 依頼講演等

- 1) Yoshihiro Arakawa; Medical Writing: From the Point of View of a Participating Institution and IRB. 5th DIA Workshop for Medical Writing. May 18, 2004, Tokyo.
- 2) 荒川義弘：研究者主導研究の実際（東京大学における実際）．平成16年度専門講座（公開）「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．2004.8.3（東京）。
- 3) 荒川義弘：栄養管理部門における臨床試験．文部科学省主催「平成16年度国公立大学病院栄養士研修会」．2004.10.7（東京）。
- 4) 荒川義弘：臨床試験の進め方．シンポジウム「眼科における臨床試験」．第24回日本眼薬理学会（2004年10月10日（八王子））。
- 5) 荒川義弘：公開フォーラム「がん先端医療を速やかに患者に届けるには」．コメンテーター．日本臨床研究支援ユニット・血液情報広場つばさ共催．2004.11.6（東京）。
- 6) 荒川義弘：大学病院で行なわれる臨床試験の現状と問題点．シンポジウム「大規模臨床試験」．第58回日本臨床眼科学会。

2004.12 (東京).

- 7) 荒川義弘：治験事務局の役割. (財)日本科学技術連名主催「臨床試験セミナー入門コース」. 2005.3.9 (東京).

2-3. 新聞報道

- 1) 荒川義弘：「医師主導治験の支援を開始 (東大病院臨床試験部)」, 薬事日報 2004年9月10日.
- 2) 荒川義弘(取材)：「拡大する医師主導治

験 東大などが国内未承認薬の治験に着手」, Medical Tribune 2005年2月10日.

- 3) 「臨床試験の新しい展開」東大病院がセミナー開催. 薬事日報 2005年3月4日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
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：医師主導治験において「自ら治験を行うもの」の責務は膨大である。会社主導の治験であれば製薬会社の複数部署の複数スタッフが分担して行う作業が、この「自らさん」の責務となる。医師会治験促進センターの支援を受ければモニタリング・データ管理・統計解析・監査・総括報告書作成は外注できるものの、準備・進捗管理は「自らさん」が行うこととなる。今後も医師主導治験が継続されるとすれば、このプロジェクトマネジメントを代行できる組織が必要である。NPO 日本臨床研究支援ユニットでの実例を踏まえて、プロジェクトマネジメントの必要性と要件をまとめた。

A. 研究目的

平成 15 年 7 月 30 日施行の改正 GCP に基づいて医師主導治験が行われることになり、現在、3 つの医師主導治験において症例登録がなされている（アルガトロバンについてはプロトコル決定、イリノテカンについてはプロトコル検討中）。

医師主導治験において「自ら治験を行うもの」（以下「自らさん」）の責務は膨大である。会社主導の治験であれば製薬会社の複数部署の複数スタッフが分担して行う作業が、この「自らさん」の責務となる。医師会治験促進センターの支援を受ければモニタリング・データ管理・統計解析・監査・総括報告書作成は外注できるものの、準備・進捗管理は「自らさん」が行うこととなる。現在上記の支援を受け実施されている医師主導治験は、旧審査センターでの経験を有する医師研究者によって運営されているため実施可能であったが、今後も医師主導治

験が継続されるとすれば、このプロジェクトマネジメントを代行できる組織が必要である。アレムツズマブ(Campath-1H)の医師主導治験においてプロジェクトマネジメント機能を果たしているNPO日本臨床研究支援ユニットでの実例を踏まえて、プロジェクトマネジメントの必要性と要件をまとめることとした。

B. 研究方法

医師主導治験を実施している研究者および医師会治験促進センターへの問い合わせにより、現在の医師主導治験の実施体制に関する調査を行った。アレムツズマブの医師主導治験に関しては、関係者間の協議（事務局会議）を平均して月 1 回、計 10 回以上行い調整を行いながら、安全性情報管理を含む組織の準備、プロトコルの完成、参加施設の SOP の雛形準備、参加施設での IRB 審議資料準備と対応、そして厚生労働省への治験届けを行った。届け自体は 2004 年 10 月中に行ったが、最終的には 11 月 4 日に受

理され、治験が開始された。

C. 結果

表1に、現在進行が進んでいる5治験の状況をまとめた（アルガトロバンについてはプロトコル決定、イリノテカンについてはプロトコル検討中）。イマニチブ、フェンタニル、アルガトロバンに関しては総括を務める治験責任医師が審査センター経験者であり、医師およびその周辺に近くに組織された事務局がプロジェクトマネジメントとコーディネーション機能を果たしている。アレムツズマブに関しては、図1の組織図に役割分担を示すように組織を作り、仮想的なプロジェクトマネジメントオフィスをNPO日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）、NPO日本薬剤安全性研究ユニット（DSRU）、モニタリングを対応するナイフィックス社で構成し、前記の事務局会議という形でプロジェクトマネジメントを行った。この会議には可能な限り、治験責任医師・協力医師および治験薬提供会社からの参加、ならびに中心的な実施施設である東京大学医学部附属病院から臨床試験部の参加も得た。なお、図中の調整委員会は治験医師8名からなり、モニタリングには若手医師5名からなるモニタリング委員会が協力することとした。プロジェクトマネジメントオフィスの業務は以下の通りである：

1. 治験 specific SOP案の作成

治験の準備及び管理に関するSOP、治験実施計画書の作成に関するSOP、治験薬の管理に関するSOP、モニタリングに関するSOP、副作用情報収集に関するSOP、記録の保存に関するSOP、監査に関するSOP

2. 治験関連資料の作成（治験調整委員会と共同）

治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書、症例報告書、重篤有害事象報告書など

3. 治験計画届出、重篤有害事象の報告

治験調整委員会と連携し、治験参加施設及び当局へ報告書を提出、重篤有害事象の当局への報告書はDSRUが準備

4. 患者登録、データマネジメント、統計解析、データ保管（J-CRSUが担当）

5. 治験モニタリング、SDVの実施（ナイフィックスが担当）

6. 治験監査（QA）の実施（J-CRSUが担当）

参加施設（東大病院）からの貢献と治験提供会社からの協力的な情報提供により、治験届けまでのプロセスは、時間は要したものの順調に進行した。また、この経験は東大病院のSOPという形にも反映された。なお準備を通じて、医師主導治験に対する治験責任医師の理解はまだ十分ではないこと、予想とおり、プロジェクトマネジメントとコーディネーションの機能を担当する組織の必要性が明らかとなった。

試験開始後は、これも当初の懸念通り、安全性情報の取り扱いの負荷は極めて大きなものであることが明らかとなった。図2は本治験における重篤安全性情報の流れであり、表2にこの流れによって処理された報告件数をまとめた。

問題点は以下の通り：

1. 未承認薬の場合には当局報告にCIOMSフォームの日本語訳が必要であり、これが負担を増加させる。

2. すべての治験責任医師へ情報提供を行い判断を促し、それを当局報告に反映させる作業は

膨大であるが、製薬会社が開発中・販売中の薬剤については、会社からの報告との2重手間となる。被験者の保護という観点が重要であることは理解できるものの、これが医師主導治験の負担を過度に高めている。

3. 情報を受け取るIRBについても、これを十分に消化できる体制はとっていないように思われる。むしろ情報の氾濫の中で重要な情報がまぎれる怖れさえある。形式ではなく、真に被験者保護を目指した体制を構築する必要がある。

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。

- ・医師主導治験に対する医師の理解の向上
- ・プロジェクトマネジメントあるいはコーディネーションを行う組織と人材の育成
- ・IRBを含む施設体制の整備
- ・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
- ・安全性情報管理のあり方
- ・モニタリングや監査をどのように行うか、治験責任医師がこれらをどのように統括するのか経験の蓄積
- ・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をどうするか、の議論

今後とも医師主導治験というシステムを維持すべきか、維持するとすれば現在進行中の医師主導治験の経験を踏まえどのような制度へ育てていくべきかの議論がなされるべきである。なお、関係者の大きな努力で医師主導治験が何と

か実施されている現在の状況に鑑みると、医師主導治験事務局に審査センター職員を派遣することがわが国の審査レベルと効率の向上のために貢献することは明らかであろう。

E. 研究発表

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.

大橋靖雄：日本の医療情報伝達分野における問題点。薬理と治療 2004；32(10)：707-710.

表1 進行中の研究者主導

	イマチブ	フェンタニル	7β-トコナ	イリテカン	アムス・マフ
領域	がん	小児	循環器	小児がん	同種幹細胞移植
適応	肉腫 適応拡大	手術麻酔 適応拡大	血小板減少 適応拡大	難治性 固形癌適応拡大	再生不良性貧血・ 2座不一致 新薬
症例数	40	100	30 -50	30	17 -38, 21-48,
施設数	5-10	3 -5	10 -15	5	6
データセンター	社団	CRO,NPO	CRO	CRO	NPO,NPO
統計	社団	CRO	CRO	CRO	CRO
モニター	CRO	CRO	CRO	CRO	CRO+医師
監査	大学	CRO	CRO	CRO	NPO
報告書	CRO	CRO	CRO	CRO	CRO
補償	無し	ネットワーク	ネットワーク	無し	無し

左4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

図1 研究組織

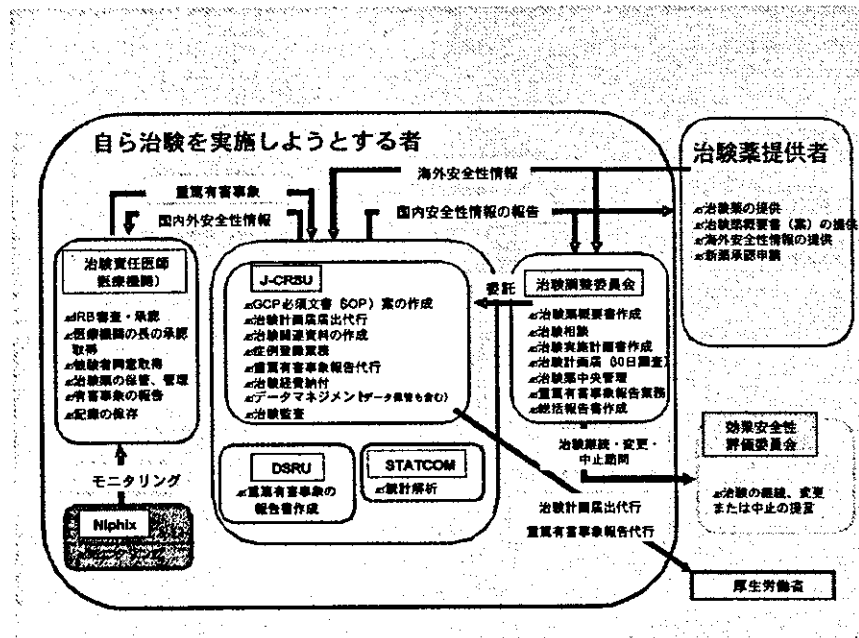


図2 重篤有害事象情報の流れ

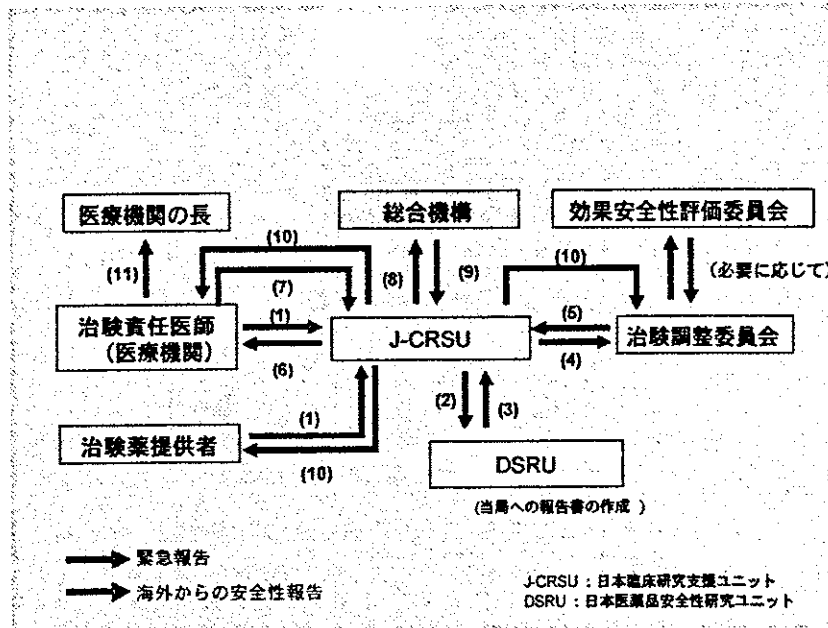


表2 有害事象発生と報告状況

◆重篤有害事象情報入手件数

	2004 年11 月	2004 年12 月	2005 年1 月	2005 年2 月	合計
情報入手件数	47	34	33	28	142
(PDR)					
当局報告対象	19	23	19	17	78
当局報告対象外	28	11	14	11	64

◆未知・既知情報の当局報告状況

	重篤度	当局報告件数	(報告対象外)
未知	死亡・死亡の恐れ	18	1
	その他重篤	12	2
既知	死亡・死亡の恐れ	57	2
	その他重篤	11	75

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%前後とも言われ、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、15,628 例の虚血性心疾患患者の登録で現在追跡期間が終了しデータ解析中である。さらにインターネット自動割付システムを用いた介入研究を、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. 研究方法および結果

1. 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) との共同で、Japanese Coronary Artery Disease (J-CAD) study を平成 12 年 4 月より開始した。本研究は、心臓カテーテル検査により虚血性心疾患の確定診断を得られた患者を、全国約 200 施設から登録症例数 16,000 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疫学研究である。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。イベントの妥当性を確保する為、イベント再評価を行った。追跡データの登録がない症例に関して別途生存イベント確認を行った。最終的に登録されたのは 15,628 例であり、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、追跡期間が終了し、2005 年 1 月にデータ登録を完了し、データ解析中であり、2005 年 4 月に最終結果解析の報告を行う予定である。

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、臨床研究支援業務の指導を行い、3 件の平成 16 年度厚生科学研究および前年度までに厚生科学研究期間を終了したが継続して支援業務を行っている研究を含む、合計 17 の研究プロジェクトについて下記に示す I)~III) の 3 つの臨床研究の段階に分け、それぞれの段階に必要な支援を検討、実行した。

I) 現在試験開始準備段階にある試験

II) すでに試験は開始しており、症例登録を進めている段階の試験

III) すでに症例登録が終わり、主に追跡の段階にある試験

I) の準備段階では i) プロトコル作成支援、ii) 研究組織運営相談、iii) 事務局業務支援プログラムを重点に検討を進めた。具体的には、i) プロトコル作成支援では、プロトコルを科学的、倫理的な側面から検討し、実現可能性についても主任研究者と討議を重ね、ii) 研究組織運営相談では、研究組織の中に必要な委員会（イベント評価委員会、データモニタリング委員会など）が役割を果たせる形態で配置されているか、試験の計画段階で研究の質・客観性を保ち、標準化を進める役割で設置することを規定し、iii) 事務局業務支援プログラムは、試験を支える重要な役割を果たす事務局が、新しく試験を開始するに当たって、これまでの経験も生かし、アドバイスをを行った。

II) では症例登録の進捗を確認し、プロトコル遵守、症例登録の進捗、各専門委員会の活動とその結果、中間解析の実施、イベント評価など注目し、円滑に動いていない原因があれば改善策を討議し、提案した。また、積極的に企画したものとしては、試験を円滑かつ活発に進める目的で、事務局と共同編集したニュースを発行、中央モニタリングを行った結果のモニタリングレポートも定期的に発行し、試験の質を上げるよう、検討した。