

断剤、カルシウム拮抗剤、ACE阻害剤などの様に多数の同種同効薬の存在と特異的な特徴もないことから、国内導入の意義がないと判断されるケース、呼吸器領域にて評価された抗生物質においても、循環器領域と同じ理由にて国内導入に対して多くの医師が否定的である。ほか内分泌領域、代謝領域、アレルギー領域、消化器領域においても、作用機序の新しい1薬剤（内分泌領域）を除いては、既存薬剤との有用性に優位さの見られないとの各領域の医師の判断が全体的な評価において、20%以下の有用性しか認められなかった医薬品45品目（58%）を、さらに10%以下の有用性と判断された医薬品27品目を数えることとなっている。

○実地調査

（1）対象施設；GlaxoSmithKline Research & Development Limited、AstraZeneca、Hammersmith Hospital Central Middlesex Hospital

（2）結果

日本は大きな人口と高い医薬品消費のために魅力的なマーケットであると考えられているため、英国2社はいずれも相互理解を深める努力と機会を重ねて治験実施状況の改善を望んでいる。しかしながら、外国企業が日本において治験を推進するためには、種々の課題の解決が急務となっている。今後、外国製薬企業との関係においても、また、我が国が国際共同治験を通じて、医薬品の同時開発を図り医療の質の向上に貢献するためにも、治験を取り巻く環境改善は重要な課題である。

D. 考察

今回の研究において、欧州にて承認されており国内未承認の医薬品が数多く存在することがわかった。そのような現状の中、国立病院機構を中心とする医師の評価においては、その多く医薬品は国内における同種同効薬の存在等を理由に必ずしも国内承認の必要性を認めるものではないことが分かった。しかし、領域においては、治療薬の選択肢を増やすことにおいて大きな意義のある医薬品やまだ十分治療薬のないことからその国内導入が急がれる医薬品も存在することが分かった。また、今回の各領域の医師へ医薬品のリストと共に提供した薬理作用などの情報が十分と言えなかったため精神科領域や骨・運動器領域の医薬品において、その評価が十分にできないとの報告もあり、今後、医師主導治験を進めていく上で必要となるデータベース作成には更なる情報収集と医師からの評価を得ていく必要があるものとする。

E. 結語

今回の研究において、欧州にて承認されており国内未承認の医薬品が数多く存在することがわかった。今後、医師主導治験を進めていく上で必要となるデータベース作成には更なる情報収集と医師からの評価を得ていく必要があるものとする。

厚生労働科学研究費補助金

治験推進研究事業

国立病院機構大規模臨床試験研究の臨床データの品質保証のための研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 矢崎 義雄

平成17（2005）年 4月

研究要旨

多施設での共同臨床研究を行う際に、各施設における入力される臨床データの品質管理は研究成果を左右する大きな課題である。今回我々は、「国立病院機構が行うEBM推進のための大規模臨床研究」を運営するに当たり、データ・マネジメント・センターとともに、各病院が患者個票を作成する上で、データエラーを防ぐシステムを立案し、プログラムを作成した。また、研究協力者を集めてキックオフ・ミーティングを開くことで多施設大規模研究における臨床データの品質保証の保持に関する試みを行った。キックオフ・ミーティングにおいて、研究責任者及びデータ・マネジメント・センター担当者から、研究計画の詳細と、施設内でのデータ管理に関する説明を行った。また、研究参加医師との直接的な意見交換を行った。各施設の診療状況、施設の実態を踏まえて研究プロトコールとWEB画面の改訂などが提案された。研究の開始に向けての最終的な調整として意義ある会議であったと考えられる。今回の試みを受けて、大規模共同臨床研究を行うに際してのデータ品質管理に関する手続きや研究参加者への研究計画の周知、および情報技術的な工夫を行うことの必要性が示唆された。また、大規模臨床試験を行っているアメリカの医療機関を視察し、日本の治験への要望、国立病院機構大規模臨床試験研究の品質保証のための研究について情報収集及び調査を行った。

A. 研究目的

多施設における大規模臨床研究を運営するに当たっては、インターネットなどによる電子的な対象患者の登録、およびデータの入力などを用いて大規模データを共有化することが望ましいが、一方では各研究者のデータ入力に関する周知や、技術的な問題などを克服する必要がある。患者登録から縦断的な観察データの入力完了に至るまで、データの品質を保持するためには、研究計画および研究事業の進め方をすべての研究に関与するものが周知することとともに、データ・マネジメント・センター（DMC）の役割も小さくはない。今回我々は、「国立病院機構が行うEBM推進のための大規模臨床研究」を運営するに当たり、研究に関与する数十の施設の代表者を研究課題別に集め、キックオフ・ミーティングを開くことで多施設大規模研究における臨床データの品質保証の保持に関する試みを行った。

B. 研究方法

平成16年度に計画された、「国立病院機構が行うEBM推進のための大規模臨床研究（EBM推進研究）」の5課題は、全国149の機構傘下病院が広く参加する、機構本部が主催する大規模研究である。EBM推進研究における各病院での患者登録、および観察項目のデータ入力に関して、データの質を高めるため、インターネットホームページを作り、ホームページを介してデータ入力を行うこととした。臨床データの品質保証の方法として、まず、そ

れぞれの観察項目入力に関して、最小値-最大値などを設定し、桁数の間違いなど入力エラーを最小限にとどめる工夫をした。第二に、画面のクリックで選択肢を選ぶことができるようにする、もしくは、たとえば患者が摂取した1日カロリー数を測定する場合に、実際の食品を選択肢とすることで、自動的に計算ができるようなプログラムを作成した。第三に、縦断的にデータを入力するプロセスを踏む研究に関しては、メールによる自動リマインダ機能を設け、特定の患者の登録開始から次のデータ入力期日が迫った、もしくは期日を過ぎた場合に、データを入力すべき研究者に対してデータ入力を促すメールが自動的に発行されるシステムを作った。第四に、WEB上でのデータ入力の練習を可能にするため、WEB画面上に入力練習用のサイトを作成し、各研究者に対してデモ入力を促した。

次に、すべての研究課題について、共同研究のための“キックオフ・ミーティング”を企画した。うち2課題については合同でのミーティングを行った。

国立病院機構149の施設に勤務し、5課題研究それぞれに参加予定となっている職員を対象に、キックオフ・ミーティングの参加を通知した。キックオフ・ミーティングにおいては、各課題の研究責任者が、研究計画・倫理委員会への申請・研究者IDの配布・患者の登録・患者IDの管理などについて各研究参加職員に対して説明を行うとともに、DMCのスタッフから、各研究参加職員に対して、WEB画面上でのデータの入力の仕方やデータ入力に関連する勘案事項、データに

問題が出る場合における対処などについて説明を行った。

(倫理面への配慮)

臨床疫学研究ではないが、ミーティングに参加した職員のプライバシー漏洩がないよう配慮を行った。

○実地調査

(1)実地調査

欧州及び米国の医療機関等のうち、今回は米国の治験実施主要医療機関を対象として、国立病院機構において臨床試験、治験実施経験者で臨床試験、治験に精通した医療従事者からなる調査員を米国に派遣し、日本の治験への要望、国立病院機構大規模臨床試験研究の品質保証のための研究について情報収集及び調査を行った。

C. 研究結果

EBM推進研究5課題における患者データ入力に関して、研究方法に準じたデータ入力画面をホームページ上に作成し得た。具体的な画面を資料1に添付する。さらに、リマインダメールなどの試用を行った。デモ画面での入力練習については、1研究課題につき約20名の研究者がデモ画面使用を行った。

5課題のキックオフ・ミーティングのうち4課題について、開催の内容および議事について以下に示す。

「人工栄養（中心静脈栄養もしくは経腸栄養）を行う際の医療行為の安全性、患者予後に関する観察研究」（JAPOAN研究）

研究責任者：東京医療センター臨床研究センター 政策医療企画研究部臨床疫学研究室長 尾藤誠司

【会議内容】

当日は、まず、研究責任者である尾藤から挨拶とタイムスケジュールを説明した。引き続き、尾藤が「人工栄養（中心静脈栄養もしくは経腸栄養）を行う際の医療行為の安全性、患者予後に関する観察研究」（JAPOAN）の概要について説明を行った。また、データセンターを担当する臨床研究データセンター（JCRAC）についての説明も併せて行われた。次に、研究に関する質疑応答・意見交換を行った。

その後、臨床研究データセンターの担当者から、実際のデータ入力画面を示しながらWebを用いた入力手順について解説が行われた。次に入力手法に関する質疑応答を行った。

【参加施設・参加者】

当日の参加施設・参加者は別紙1のとおりである。本部より1名、50施設より52名、JCRACより6名の、計59名の出席があった。

資料2：JAPOANキックオフ・ミーティング 議事まとめ

別紙1：JAPOANキックオフ・ミーティング 参加施設・参加者 一覧

「わが国の高血圧における原発性アルドステロン症の実態調査研究」(PHAS-J)

研究責任者：国立病院機構京都医療センター内
分泌代謝センター 内分泌研究部長 成瀬 光
栄

【実施内容の概略】

キックオフミーティングに先立ち、コアメンバーとデータセンター、システム担当者との打ち合わせ会を実施、本研究推進における各施設の環境・実情に関する意見交換を行った。次合計23施設から30名の参加を得て、キックオフミーティングを開催した。まず、主任研究者成瀬が1)平成16年夏の課題選定以後、中央倫理審査委員会での承認(10月30日)、マネジメント研修会での課題の説明(11月17日)、参加施設の募集(12月)を経て現在に至るまでの経過説明、2)第1回班会議(平成17年1月17日開催)において提案された修正案(対象、選択基準、除外基準、ホルモン測定条件など)の説明、および3)PHAS-J研究の背景説明(原発性アルドステロン症の診断の必要性、診断の基本的な考え方など)を行った。次いで、原発性アルドステロン症に関する臨床・研究で、わが国を代表する大村昌夫先生(社会保険中央総合病院 内科・糖尿病内分泌科部長)に依頼し、レニン、アルドステロン測定上の問題点、アルドステロン過剰を証明するための内分泌学的負荷試験の種類と意義、原発性アルドステロンのスクリーニングと実際の成績に関する講演をお願いした。次いでシステム担当者、データセンター担当者によ

りWEB画面の説明と各画面ことの質疑応答を実施した後、高血圧の模擬症例を用いてWEB画面での登録の実践を行い、問題点につき意見交換を行った。

資料3：PHAS-Jキックオフ・ミーティング 議
事まとめ

別紙2：PHAS-Jキックオフ・ミーティング 参
加施設・参加者 一覧

「急性心筋梗塞全国共同悉皆調査による臨床評
価指標とその評価」(STAMINHO研究)

研究責任者：国立病院機構大阪医療センター副
院長 楠岡英雄

「心房細動による心原性脳塞栓予防における抗
血栓療法の実態調査」(J-NHOAF研究)

研究責任者：国立病院機構大阪医療センター臨
床研究部長 是恒之宏

【会議内容】

当日は、まず、国立病院機構本部医療部研究課・福田光課長に、EBM推進のための大規模臨床研究の目的と意義の解説を含めてご挨拶いただいた。次に、北海道地区において実施された心房細動の大規模疫学調査の実施状況と主要な結果について、共同研究者の一人である北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学・横式尚司先生に講演いただいた。

引き続き、「急性心筋梗塞全国共同悉皆調査による臨床評価指標とその評価」(STAMINHO)研究の概要、および「心房細動による心原性脳

塞栓予防における抗血栓療法の実態調査」(NHOAF) 研究の概要について、それぞれの研究責任者である楠岡英雄、是恒之宏から説明を行った。また、データセンターを担当する臨床研究データセンター(JCRAC)についての説明も併せて行われた。

その後、臨床研究データセンターの担当者から、実際のデータ入力画面を示しながら、Webを用いた入力手順について解説が行われた。また、研究参加者のID登録、施設の倫理委員会の研究実施の承認の研究責任者への届け出等、研究実施のための手続きについて説明が行われた。

【参加施設・参加者】

キックオフ・ミーティングには、STAMINHO研究班とNHOAF研究班とで研究責任者が同一の施設からは3名まで、異なる場合は4名までの参加を可とした。

当日の参加施設・参加者は別紙の通りである。本部より1名、50施設より70名、JCRACより6名の、合計77名の出席があった。

資料4：：STAMINHO・J-NHOAFキックオフ・ミーティング 議事まとめ

別紙3：STAMINHO・J-NHOAFキックオフ・ミーティング 参加施設・参加者 一覧

○実地調査

(1) 対象施設

1) CORNELL UNIVERSITY

2) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)

(2) 調査結果

- data baseの充実は、今後日本においても最も重要な点であり、またNHOの規模を生かすことのできる重要な部分でもあると考える。そのためには優秀なdata managerの確保が不可欠と感じた。
- 臨床試験を評価するシステムおよびIRB自体を評価するシステムが構築されており、今後、強化していかなければならないことを痛感し、また非常に参考になった。
- MSKCCでは、臨床試験に関してそれぞれ細分化され質及び量どちらも高いレベルで行っているが、これをNHOに直接取り入れることは難しい。しかし、これらを参考に日本の現状を見据えたいうえで、今まで以上に個々の病院およびNHO全体で研究者およびクリニカルリサーチに対するスタッフの強化を行うことが必要であり、時間はかかるができると感じた。
- 米国も国際的な治験に興味があり、日本とも手を組んでみようとも考えているようである。しかし、そのためには、データベース作りが必要である。日本でもデータベース化が進んでいるが、各施設でそれぞれ別々のものを使用していたり、同じ施設でも疾患が違えば使用できなかったりしているのが現状である。そこで、国立病院機構の施設で統一し、共通のデータベースの作成が急務である。かつ、各疾患別のデータベースものせ、日本版を作れると海外と連携が取れるのではないだろうか。

- ・ 海外の治験の情報(映像等)をリアルタイムに Web上で流したりできると、もっと治験に関心を持つ方(医療関係者は、もちろんのこと被験者や一般の方)も増え、協力が得られやすくなるのではと思われた。

D. 考察

数十の病院が同一の研究計画書で行う多施設臨床研究は、今後我が国におけるEBM推進のためには非常に重要な役割を持つものと考えられる。一方では、個々の病院から集計されるデータについては、その信頼性に対して担保することが単施設、あるいは数施設での共同研究に比較して難しいことが考えられる。

今回の我々の試みは、WEB画面上の入力方法や、リマインダメール、および各施設の分担研究者への周知を系統的にデザインすることによって、個々の臨床データの品質を担保することができるような試みを行った。完成されたデモ画面による入力データは良質なものであり、我々の試みは現時点での成功をみていると思われる。

また、これまで、研究のプロトコールについては、研究参加施設を募集した時などにその概要が説明されたのみで、プロトコールの詳細について説明されたのは今回が初めてであった。その点、参加施設の担当医師も研究実施において必要な事項を把握するのに困難があることが危惧されたが、実際に使用する入力画面を提示しながら具体的に説明を行うことで、研究担当医師も要領が把握できたと思われる。また、質疑応答において具体的な質問が数多くなされ、

それらに対し研究責任者や研究課長から直接に回答がなされたことにより、研究の意義やプロトコールの解釈が明解に伝えられたと思われる。

今回、時期を得て、このような形でキックオフ・ミーティングが行われたことは、研究の進行に極めて有用と考えられる。また、大規模臨床研究を行った経験のある研究者からその体験について講演の機会を得たことにより、今後の臨床試験・治験の実施について有益な情報が提供できたものとする。

E. 結論

今回の試みを受けて、大規模共同臨床研究を行うに際してのデータ品質管理に関する手続きや研究参加者への研究計画の周知、および情報技術的な工夫を行うことの必要性が示唆された。また、NHO機構と臨床研究システムNHO全体で臨床研究を先進的に行う施設(Evidence based medicine(EBM)を作る施設)とEBMを実行する施設に分ける事や、研究の内容をNHO各ネットワークで広く募集し研究レベルの困難さよりABC三段階に分類し、NHOネットワーク内でそれぞれを実行する施設を選択する。研究内容を選択する、ランクをつける、分担施設を決める権限を有する委員は数名で構成する。その委員の選考は主として過去の臨床研究実績によりNHO本部理事会で決定する。選考の最大のポイントは臨床研究の英文ペーパーで、それぞれのインパクト・ファクター(IF)を主著(IF通り)、second nameとlast name(IFの半分)、その他(IFの1/4)で計算する。

等ようなことが行われるようになることが必要
と考える。

1. 論文発表 なし
 2. 学会発表 なし
- G. 知的所有権の取得状況 なし

F. 研究発表

(資料1) WEB上のデータ入力画面システム

(資料2) JAPOAN研究 キックオフ・ミーティング 議事次第

開催日時・場所

- (1) 日時：平成17年2月25日（金）15：00～17：00
- (2) 場所：TRC 東京流通センター（〒143-0006 東京都大田区平和島6-1-1）

プログラム

- 15：00－15：10 挨拶・当日のタイムスケジュールの説明
- 15：10－15：50 EBM推進のための大規模臨床研究 概要説明
- 15：50－16：05 質疑応答
- 16：05－16：45 EBM推進のための大規模臨床研究 入力画面及び手順の説明
- 16：45－17：00 質疑応答
- 17：00－17：10 ご挨拶 国立病院機構本部医療部研究課 福田光課長

(資料3) PHAS-J研究 キックオフ・ミーティング 議事次第

【日時】2005年3月5日（土）15：00～18：00

【場所】京都ホテルオークラ 光舞の間

【参加施設数】合計23施設

【参加者数】30名

【プログラム】

Session 1 (15：00～15：10) 成瀬 光栄

- ◆研究の流れ
- ◆第1回班会議の報告
- ◆PHAS-J研究の背景説明

Session 2 (15：10～16：00) 司会 成瀬 光栄

- ◆特別講演 社会保険中央総合病院 内科・糖尿病内分泌科部長 大村 昌夫
『原発性アルドステロン症の診断とわが国の現状』

Session 3 (16：15～17：45) 司会 長田 太助

- ◆インターネットによるWEB登録の解説 (30分) JCRAC 鈴木 知子
- ◆症例によるWEB登録の実践 (40分) 伊勢 拓之、大谷すみれ
- ◆質疑応答 (20分)

Session 4 (17:45~18:00)

◆まとめ・・成瀬 光荣

(資料4) STAMINHO/J-NHOAF研究 キックオフ・ミーティング 議事次第

開催日時・場所

(1) 日時：平成17年3月12日(土) 13:00~16:30

(2) 場所：ホテル日航大阪(〒542-0086 大阪府中央区西心齋橋1-3-3)

議事次第

13:00-14:00

特別講演：本邦における大規模疫学調査 HOKKAIDO AF STUDYから学ぶこと

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

横式尚司先生

14:15-15:15 EBM推進のための大規模臨床研究 概要説明

15:15-16:00 EBM推進のための大規模臨床研究 入力画面および手順の説明

16:00-16:30 質疑応答

(別紙2) キックオフ・ミーティング 参加施設・参加者 一覧

本部医療部研究課	課長	福田 光
札幌南病院	神経内科医長	奥水修一
西札幌病院	副院長	河田哲也
道北病院	臨床研究部長	藤内 智
八戸病院	院長	及川隆司
青森病院	臨床研究部長	塩谷 晃
釜石病院	院長	土肥 守
	主任栄養士	小原 仁
西多賀病院	臨床研究部長	今野秀彦
山形病院	院長	圓谷建治
福島病院	外科医長	吉田典行
いわき病院	院長	時田 博
宇都宮病院	外科医師	増田典弘
西群馬病院	呼吸器科医長	渡邊 覚
東埼玉病院	神経科医長	布施 滋
千葉医療センター	外科医師	森嶋友一
千葉東病院	神経内科医師	伊藤喜美子
東京医療センター	消化器科医長	田中 伸
災害医療センター	統括診療部長	高里良男
横浜医療センター	外科医師	佐藤靖郎
甲府病院	消化器科医長	角田 元
東長野病院	副院長	大久保喜雄
中信松本病院	呼吸器内科医師	坂口伸樹
北陸病院	神経科医長	林 眞弘
金沢医療センター	外科医長	桐山正人
石川病院	内科医長	小泉一郎
静岡富士病院	副院長	石原重樹
三重中央医療センター	外科医長	佐々木英人
宇多野病院	外科医長	元廣高之
南京都病院	副院長	宮野前健
兵庫中央病院	療育指導科長	三谷真紀
米子医療センター	内科医長	山本哲夫

浜田医療センター	神経内科医師	瀧川洋史
岡山医療センター	消化器外科医長	野村修一
南岡山医療センター	臨床研究部神経病理室長	高田 裕
呉医療センター	小児外科医長	富永春海
関門医療センター	外科医長	坂田晃一郎
岩国医療センター	外科医長	安井義政
柳井病院	内科医長	松本信夫
徳島病院	内科医師	斉藤美穂
九州医療センター	小児外科医師	山内 健
福岡病院	臨床研究部長	麻生博史
大牟田病院	内科医長	若松謙太郎
長崎病院	副院長	平松公三郎
長崎医療センター	救命センター医師	大住元秀明
熊本医療センター	外科医師	松崎法成
熊本南病院	神経内科医師	小阪崇幸
大分医療センター	外科部長	穴井秀明
西別府病院	内科部長	杉崎勝教
宮崎東病院	外科医長	白間康博
指宿病院	診療部長	橋口一英
東京医療センター	研究責任者	尾藤誠司
東京医療センター	研究秘書	菅原千賀子
JCRAC		岩本智子
JCRAC		小野敬子
JCRAC		小林知子
JCRAC		田熊美千代
JCRAC		鈴木知子
メビックス (株)		前崎史朗

(別紙2)

2005年3月5日(土) キックオフミーティング 出席者

	病院名	氏名
1	西札幌病院	河田 哲也
2	函館病院	米澤一也(代理 阿保 信義)
3	高崎病院	飯島 徹 (代理 福田 延昭)
4	東埼玉病院	布施 滋
5	南横浜病院	大谷 すみれ
6	南横浜病院	小里 将也
7	甲府病院	渡邊 吉康
8	松本病院	小宮山 斎
9	金沢医療センター	伊勢 拓之
10	三重中央医療センター	田中剛史
11	米子医療センター	宮田 誠
12	南岡山医療センター	岡田 千春 (代理 岡本 亨)
13	東広島医療センター	小出 純子
14	岩国医療センター	宮地 禎幸
15	徳島病院	野崎 園子
16	徳島病院	馬木 良文
17	小倉病院	田中 公貴
18	佐賀病院	尾関 伸一郎
19	嬉野医療センター	波多 史朗
20	長崎神経医療センター	品川 達夫
21	データセンター	鈴木 知子
22	データセンター	石塚園子
23	データセンター	前崎 史朗
24	国立国際医療センター研究所	石塚 直樹
25	京都医療センター	成瀬 光栄
26	京都医療センター	長田 太助
27	道北病院	藤内 智
28	講演者 (社会保険中央総合病院)	大村 昌夫
30	三重病院	荒木 里香
	国立病院機構本部	福田 光

(別紙3)

キックオフ・ミーティング 参加施設・参加者 一覧

本部医療部研究課長	福田 光	
北海道がんセンター	循環器科医長	竹中 孝
西札幌病院	循環器科医師	別役徹生
函館病院	副薬剤科長	遠藤雅之、臨床研究部長 米澤一也
仙台医療センター	循環器科医長	平本哲也
水戸医療センター	内科系診療部長	田口修一
茨城東病院	循環器疾患部長	悦喜 豊
高崎病院	循環器科医長	山内康彦、循環器科医師 間仁田守
西群馬病院	内科医長	澤村守夫
西埼玉中央病院	循環器科医長	小野寺達之
埼玉病院	臨床研究部長	鈴木雅裕
千葉医療センター	循環器科医長	山田善重、循環器科医師 高見徹
千葉東病院	循環器科医長	中里毅
東京医療センター	循環器科医員	高木英爾、循環器科医師 山田康隆
災害医療センター	循環器科医師	田原敬典
村山医療センター	内科医長	上里雅史、内科医師 星 大介
横浜医療センター	循環器科医長	田中直秀、副院長 青崎正彦
	循環器科医長	岩出和徳
相模原病院	循環器科医長	根本豊治
甲府病院	内科医師	小船達也、安藤英之
長野病院	循環器科医師	笠井俊夫、
	循環器科医長	佐々木康之
金沢医療センター	循環器科医師	佐伯隆広
石川病院	診療部長	関 雅博
名古屋医療センター	第二循環器科医長	富田保志、
	第一循環器科医長	北野知基
東名古屋病院	第二循環器科医長	嶋内明美
三重中央医療センター	循環器科医長	川崎 敦、循環器科医長 北村政美
福井病院	循環器科医長	見附保彦
京都医療センター	循環器科医師	稲田秀郎

大阪医療センター	循環器科医師 副院長	廣岡慶治、臨床研究部長 楠岡英雄	是恒之宏
近畿中央胸部疾患センター	循環器科医長	石川秀雄	
大阪南医療センター	循環器科医師	橋本克次	
姫路医療センター	循環器科医長	門屋 誠	
米子医療センター	内科医長	野村哲志	
浜田医療センター	循環器科医長	飯田 博	
岡山医療センター	宗政 充		
呉医療センター	循環器科医師	篠原主一	
東広島医療センター	循環器科医長 循環器科部長	小野裕二郎、 柳原 薫	
関門医療センター	脳神経外科医師	田中信一郎	
岩国医療センター	循環器科医長	白木照夫	
柳井病院	副院長	原田 暁	
東徳島病院	内科医師	大石佳史	
高松東病院	循環器科医長	友廣敦文	
善通寺病院	循環器科医長	篠原尚典	
九州医療センター	副院長	冷牟田浩司、循環器科医長	中村俊博
嬉野医療センター	循環器科医長 神経内科医長	岡 浩之、 入江克実	
長崎医療センター	循環器科医長 脳神経外科医長 循環器科医長	白石嘉憲、 陶山一彦、 伊藤達郎	
長崎神経医療センター	循環器科医師	恒任 章	
熊本医療センター	循環器科医長	藤本和輝、循環器科医長	宮尾雄治
熊本再春荘病院	内科医師	蛭原賢司	
別府医療センター	循環器科医師	一瀬正志	
西別府病院	内科医長	天田浩司	
九州循環器病センター	診療部長	中村一彦、循環器科部長	皆越真一
JCRAC		松尾里佳、小野敬子、佐藤安希、石塚園子、小林知子、 前崎史朗	

厚生労働科学研究費補助金

治験推進研究事業

国際共同治験実施のためのデータベース作成研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 矢崎 義雄

平成17 (2005) 年 4月

研究要旨

国際共同治験を実施するために必要な医療機関の情報等を米国及び欧州諸国で収集し、日本国内医療機関と比較可能なデータベースを構築するべく研究を行なった。米国、欧州（イギリス、ドイツ、フランス）の医療機関や治験状況については、その情報に精通している調査会社に委託して米国の公的機関（National Institute of Health:以下NIH）及び米国並びに欧州の医薬品の実態等について調査を実施した。また、実際に国際共同治験を積極的に行なっていると思われる欧州（ドイツ）の治験実施主要医療機関、開発業務受託機関（Contract Research Organization:以下CRO）等依頼者を対象として、国立病院機構において臨床試験、治験実施経験者で臨床試験、治験に精通した医療従事者からなる調査員をドイツに派遣し、日本の治験への要望、国立病院機構の国際共同治験参加の可能性等について情報収集及び調査を行った。欧米における主要5領域（アレルギー・喘息、神経系疾患、循環器病疾患、糖尿病、悪性腫瘍）の治験等を積極的に実施している上位5施設の情報並びにドイツにおける治験環境、医療機関情報が入手できたので、今後国立病院機構が国際共同治験を円滑に行う際の有用な情報となると思われる。

A. 研究目的

国際共同治験を実施するために必要な医療機関の情報等を米国及び欧州諸国で収集し、日本国内医療機関と比較可能なデータベースを構築する。

B. 研究方法

1 委託調査 米国及び欧州の製薬業界に精通した調査会社に委託して、米国の公的機関

(National Institute of Health:以下NIH) また米国及び欧州の医薬品の実態等について調査を実施した。

2 実地調査 欧州及び米国の医療機関、製薬会社等のうち、ドイツの治験実施主要医療機関、開発業務委託受託機関 (Contract Research Organization:以下CRO) 等依頼者を対象として、国立病院機構において臨床試験、治験実施経験者で臨床試験、治験に精通した医療従事者からなる調査員をドイツに派遣し、日本の治験への要望、国立病院機構の国際共同治験参加の可能性等について情報収集及び調査を行った。

(倫理面への配慮)

個人情報に関するものについては、本人の了解を得て記載した。

C. 研究結果

1. 米国の公的機関 NIH (National Institute of Health) 及び米国並びに欧州の医薬品の実態等について調査を実施した。① NIHにおいては、

コンサルタント会社が所有するNIH Grant獲得研究テーマ・データベースから Grant を獲得した臨床研究テーマについて、本邦の医薬品開発動向・市場の大きさなどから過去3年にさかのぼりアレルギー・喘息、神経系疾病、高脂血症、糖尿病、悪性腫瘍の5領域を調査した。2003年度、2004年度の主要領域別 Grant は以下のとおりであった。アレルギー・喘息領域：\$28,551,842 (2003年度)、\$32,267,814 (2004年度)、神経系疾病：\$64,444,352 (2003年度)、\$55,889,866 (2004年度)、循環器系疾病：\$47,891,101 (2003年度)、\$55,331,005 (2004年度)、糖尿病：125,664,315 (2003年度)、160,961,405 (2004年度)、悪性腫瘍：476,474,264 (2003年度)、430,066,090 (2004年度)。

②米国における、主要治療領域・疾患別の代表的治験可能施設のリストを作成し、同様に、日本における国立病院機構の同様な治療領域・疾患別の代表的治験可能施設のリストを加え、本邦主体に国際臨床治験を計画・実施する場合において、治験参加可能施設情報に基づくより具体的かつ実現可能な計画を作成できるよう、円滑な国際臨床治験実施のための資料を作成した。大学病院 191施設、一般病院 237施設でアワード申請者 (PI)、テーマ、NIH Grant 金額、Grant 番号、治療領域、施設名で分類した。主要領域別上位5施設は次のとおりであった。

○アレルギー・喘息：

University of Wisconsin Madison, Washington University St. Louis, New York Presbyt

erian Hospital Cornell Columbia, Johns H
opkins University, University of Californ
ia, San Francisco

○神経系疾患：

Washinton University St.Louis, Johns H
opkins University, New York Presbyterian
Hospital Cornell Columbia, Massachusetts
General Hospital, University of California,
San Francisco

○循環器系疾患：

Washinton University St.Louis, Johns H
opkins University, Mayo Clinic,
New York Presbyterian Hospital Cornell
Columbia, University of Pennsylvania

○糖尿病：

University of Minnesota, University of
Washington, Washinton University St.Louis,
Stanford University, University of Penns
ylvania

○悪性腫瘍：

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,
Mayo Clinic, Massachusetts General Hosp
ital, UCLA Medical Center, Office of Clini
cal Trials, University of Pennsylvania

③欧州（イギリス(UK) 6施設、ドイツ3施設、
フランス2施設）における施設について、コン
サルタント会社が所有する欧州治験データベ
ース(InnTrax[®])から治験実施施設に関する情報と
国立病院機構25施設の同様な情報を集約し、調
査報告書を作成した。治験実績に基づく施設の
ランク表を作成し、上位5位までの施設名をリス

トアップした。施設名、住所、臨床試験担当職
の担当者名(コンタクトパーソン)、電話、FAX、
メールアドレスなど、施設の規模を示す指標
(ベッド数)、CRCの人数で分類した。

○アレルギー・喘息：CH Intercommunal (フラ
ンス)、南岡山医療センター、金沢医療センター、
道北病院、相模原病院、岡山医療センター

○循環器系疾患：Boenninghoff, EvaMaria(ドイ
ツ)、Royal Liverpool Hospital(イギリス)、
Gower Medical Practice(イギリス)、Verhill
e, Yannick(フランス)、Old School Surgery(イ
ギリス)、静岡医療センター、九州医療センター

○悪性腫瘍：Krankenhaus Grosshansdorf(ドイ
ツ)、Clatterbridge Hospital(イギリス)、Un
iversitaetsklinikum Essen(ドイツ)、Royal
Marsden Hospital(イギリス)、Newcastle Gen
eral Hospital(イギリス)、四国がんセンター、
九州がんセンター、呉医療センター、大阪医療
センター、近畿中央胸部疾患センター

2. 実地調査 ドイツにおいて、開発業務受託機
関 (Contract Research Organization: 以下C
RO PAREXEL GmbH (Klinikum Westend))と
CROが所有するフェーズI施設 (Phase I U
nits) 及び2つの医療機関 (Charite Hospita
l (Campus Charite Mitte)、Helios Kliniku
m) の治験実施状況を調査した。実施中の国際共
同治験についての情報は乏しかったが、国民の
認識やスピードなど治験の実情については、わ
が国のそれとは大きな差はなく、逆に治験を実
施する施設の協力体制に関しては、勝っている
部分も散見された。

D. 考察

日本でGCPが完全施行された1998年以来、日・米・欧の新薬開発環境は年々地域的障壁が低くなってきている。その流れの中で日本における治験の立ち後れが目立ってきているのが現実である。1970年代にGCPを施行した米国においては、自国の治験の質に厳しい姿勢で望んだことからICH-GCPを批准してからも日本の質を上回ると一般的には認識されている。米国に進出した30社を超える日系製薬企業のうち米国で治験を開始している数は20数社に上っている。これらの企業が米国で計画あるいは実施している治験のプロトコル数は90を超える勢いである。最近の傾向としては、米国と欧州との同時進行治験のプロトコル数が増加しており、90余りの治験の30%に達しているが、その反面日米同時進行の治験はほとんどない現状である。

米国には現在500～600社の製薬企業と300社前後のバイオ創薬企業があると推定されている。米国研究製薬工業協会（PhRMA）には、製薬・バイオ関連企業が60数社会員登録しているが、これらの企業だけで年間約3兆円に上る金額を研究開発費として費やしている。その内約60%の1兆8千億余が治験費用にさかれている（Tufts及びPhRMA資料による）。

これ以外に米国に置いてはNIHを通じた政府の資金による医師主導型治験もあり、全体の金額規模は産業・政府を合計すると2兆5千億円から3兆円に達すると推定される。また、国内で新薬として上梓された総数の約40%が欧州に本社を

持つ製薬企業の製品が占めている（欧州製薬団体連合会：EFPIA）。このような状況の中で1998年に施行されたICH-E5ガイドラインのブリッジング試験の導入によって、製薬企業は開発期間の短縮が促進されるような治験計画を組むようになってきている。Phase Iを米国または欧州、Phase IIを日・米・欧、Phase IIIを米国で実施という計画が検討されている。日本での治験を推進するためには、国際共同治験の誘致を促進するべく努力も必要と考える。

E. 結論

今回調査をした5疾患は地域と特性、疾病の社会的重要度等を指標として考えた場合、十分に意義のある選択であったと考えられるが、欧州に置いては高脂血症治療薬についての情報は2004年という時期で限定した場合十分な情報を入手することは出来なかった。ICH-GCP後、ブリッジング戦略により、海外と試験データの相互利用が可能になったが、わが国での承認は、海外から遅れること2～5年といわれている。よりよい医薬品を速やかに世に出し患者の病気を治すことは重要な課題であり、そのためには、国際共同治験を実施する必要があり、国際共同治験実施のためには、海外と同様のスピード、質の確保が必要である。

新GCP施行後、わが国においては、治験の停滞・空洞化が叫ばれ、治験に関する教育、啓発、CRCの養成事業が行われ、着実に成果を上げていると思われる。

今回訪問したドイツにおいては、実施中の国際共同治験についての情報は乏しかったが、国民の認識やスピードなど治験の実情については、わが国のそれとは大きな差はなく、逆に治験を実施する施設の協力体制に関しては、勝っている部分も散見された。

国際共同治験に関しては、人種差や疾患によって、診断基準、効果判定が国ごとに異なるケースもあるが、「まず参加し経験すること。」がPAREXELのアドバイスであり、そこから、現状について検証することが重要でないかと思われた。

また、CROが医療機関にベッドを保有したり、同敷地内に第 I 相施設を併設し治験を実施する体制は、わが国においては困難である。しかし、国立病院機構施設において、第 I 相対応施設を整備し実施することは可能であり、国内の治験実施に大きなインパクトを与えるものではないかと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得状況 なし