

法論を提供することによって地盤を築いていく以外にない。日本に対する助言としては、開発の早い段階からスタートしないとよりいっそう遅れるので、早期からの同時進行による開発の努力をすべきことを進言する、ということであった。

EU 臨床試験指令によりハーモナイゼーションが図られたものの、それでもアメリカ人にとっては様々な国・法律・言語のあるヨーロッパでの臨床試験は負担が大きい。EU 臨床試験データベースは現在のところ十分に機能しているとはいえないが、しかしそれでも将来性はある。オランダ当局のようにデータベースに集積されたデータをレトロスペクティブに解析することが EU 全体で可能になることは期待できる。

オランダでは、EU 指令の国内法化より前に臨床試験の法整備が行われていたので、指令の国内法化それ自体は大きな問題を引き起こすものではない。オランダにおける EU 指令の施行は他の国とは異なるメリットがある。オランダでは臨床試験の承認を倫理委員会に委ねており、規制当局ではない。また、許可当局は CCMO であるが、これは一種の倫理委員会であり、薬事規制当局とは異なる。CCMO は、倫理と科学を軸に判断をする当局としての存在意義がある。

10. 研修等に関する意見交換

教育プログラムについて、また Promasys のワークショップについて、意見交換を行った。教育プログラムは、日本では臨床薬理学会による臨床薬理学の認定医システムはあるが、目標としての項目が記載され、筆記試験・面接試験で認定するものであり、試験責任医師の研修プログラムは無い。現在学会でこれを検討中であるが、J-CLIPNET では、それより上級コースとして advanced investigator, advanced CRC を養成するプログラムを、5年間の事業の期間中に開発する計画であることが伝えられた。

CDHR は種々の研修プログラムを持っているので、今後の連携活動の動向によって、こうしたプログラムを共有化していくことは可能とのことであった。Promasys に関しては既に北里大学で導入することについて合意されており、今回訪問中に契約手続きが行われた。近いうちに、数日間のワークショップを CHDR として来日し提供することは可能であり、異なる職種からなる 4 人（責任医師、CRC、薬剤師、QA 担当者、など）を 1 グループとして、1 グループに 1 台のコンピュータが使えるればよい、ということであった。（ここでの協議に基づき、2 月中に東京都内でワークショップが開催された。）

プロジェクト・マネジメントの養成は、イノベーションが得られるような人材の育成が重要である。目に見える明確な展望を描けるようであればならない。

ネットワークについては、メンバーシップをどうするかが重要である。技術をシェアできることなど、参画することでいかなるメリットがあるか、を明確にする。CHDR では EDEN (Early Drug Evaluation Network) というネットワークを持っている。

■その他

CHDRにおけるCohen氏のプレゼンテーションを中心した意見交換の後、建物内の各施設を見学した。また、同日夕刻にはCohen氏自宅にて夕食会に招かれ、夫人とも交流を持ち、医薬品開発のあり方について種々の意見交換がなされた。

種々の資料を提供されたが、その中で、主たるSOPとして、以下を提供された（非開示資料）。（ ）内は、初版作成年月日および最近の改訂年月日。

- ・有害事象の取り扱い及び防止（00.8.30, 08.1.17）
- ・Promasysデータ入力（96.12.16, 07.6.1）
- ・症状及び合併症の治療についての記録（99.1.18, 07.4.25）
- ・被験者およびスタッフの安全性確保（00.9.4, 07.11.12）
- ・被験者の募集および補償（ここでは負担軽減費を意味する）（95.7.19, 07.4.24）

この他、種々のプレゼンテーション資料、学会発表資料、学術論文、コンセプト・ペーパー等を提供された。下記は、2004年から2007年までの論文リストであり、CHDRホームページからも閲覧できる。一部の論文は全文公開されており、CHDRの研究活動の内容を知るため有用な資料である。

**2 Julius Center for Health Sciences and Primary Care
University Medical Center Utrecht**

■訪問日時：1月15日（火）14：30～16：30

■場所：オランダ、Utrecht

Julius Center for Health Sciences and Primary Care
University Medical Center Utrecht
Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, The Netherlands
P.O. Box 85500, 3508 GA Utrecht, The Netherlands
E-mail : juliuscenter@umcutrecht.nl
Tel : +31 (0) 88 75 68181
Fax : +31 (0)88 75 554 80

（参考）

The Julius Clinical Trial Services Unit
（Julius Center における CRO 的組織）

■受入側：

- ・ Diederick E. Grobbee, MD, PhD, Professor of Clinical Epidemiology, Chairman
- ・ Arno W. hoes, MD, PhD, Professor of Clinical Epidemiology & General Practice
- ・ K.G.M. (Carl) Moons, PhD, MSc, Professor of Clinical Epidemiology
- ・ Margot van der Starre, PhD, Manager Business & Operations
- ・ Leon Bax, Research –PhD Associate, Clinical Epidemiology

■訪問者：

- ・ J-CLIPNET：大橋京一（代表）、稲野彰洋、内田英二、熊谷雄治、野元正弘、森本卓哉
（代表以外五十音順、敬称略）
- ・ 臨床評価刊行会：栗原千絵子

■要約：

Julius Center for Health Sciences and Primary Care は、Utrecht 大学医療センターの一部門であり、CRO 的な役割を担う The Julius Clinical Trial Services Unit (CTSU) を組織し、臨床試験・公衆衛生学的研究におけるあらゆるサービスを提供する典型的な Academic Research Organization : ARO である。

臨床疫学、公衆衛生、総合診療、看護学、栄養学、医療技術評価、生物統計学、医療経済学などの幅広い学問領域をカバーし、疾患領域としては、循環器、感染症、がん、精神疾患などが主たる領域であるが、学内のあらゆる研究のコンサルティングやマネジメントを請け負っている。約 500 名近い教職員とスタッフが勤務し、種々の研修コースをも提供している。

主として臨床開発の後期第Ⅲ相から市販後の第Ⅳ相、公衆衛生分野のアウトカム・スタディやポピュレーション・スタディに重点を置く。資金源は大学、競争的資金、企業からそれぞれ 3 分の 1 ほどずつ得ている。企業から受注する試験においても、臨床試験の実施だけではなく、デザイン、マネジメント、統計解析などを担い、アカデミアの利点を生かした革新性、柔軟性、信頼性を付加価値として提供している。

Academic Alliance for Clinical Trials (AACT) と称する、ヨーロッパ、北米、アジア太平洋地域に広がる国内外の 1000 以上の臨床試験実施施設のネットワークに参画しており、CTSU は、米国ミネソタ州とオーストラリアのシドニーの二箇所の大学研究機関とともに、調整の責任を担う機関となっている。これに限らず、ヨーロッパを中心とした国際的なネットワークを駆使して、企業のグローバル臨床試験や公的機関の大規模研究を遂行してきている。

医薬品開発研究は、開発コストの増大と成功確率の増大に悩む中で、変革を迫られている。知名度はあるが患者をリクルートできない「オピニオン・リーダー」に頼って、マーケティング目的の「種まき試験」をするというスタイルから脱皮すべきである。今後の臨床試験は、バイオマーカー、ゲノミクス、プロテオミクスなどの新規技術を駆使し、アカデミアを中止に、シンプルなデザインで大規模に早く結果を出し、市販後も継続して評価するというスタイルにモデルチェンジする必要がある。

患者対象の早期臨床開発のネットワークというコンセプトは重要である。そのような J-CLIPNET の試みと連携していくことができれば、日本も国際的なグローバル試験のネットワークで重要な役割を担うことになるだろう。早期臨床開発のネットワークを、後期臨床開発へとつなげていく戦略を明確にすることも重要である。

■詳細：

(Grobbee 氏によるプレゼンテーションとその後の質疑、ホームページ、文献資料等からのまとめ)

1. 組織概要

Julius Center for Health Sciences and Primary Care は、Utrecht 大学の医療センターの一部である。ここにおいて CRO 的な役割を担う The Julius Clinical Trial Services Unit (CTSU) は、あらゆるサービスを備えたアカデミック・CRO (すなわち Academic Research Organization : ARO) であり、この機構を有することによって、臨床試験の計画、実施、

管理、データマネジメント、解析、論文発表など、すべての分野に対応している。専門領域としては、臨床疫学、公衆衛生、総合診療、看護学、栄養学、医療技術評価、生物統計学、医療経済学などを広くカバーし、約 500 名近い教職員とスタッフが勤務している。

Julius Center は、1996 年に Julius Center for Patient Oriented Research として発足した。その設立は、Utrecht 大学医療センターの、臨床疫学・公衆衛生部門と、臨床疫学の病院とが合併した結果である。1999 年にはその名称を Julius Center for General Practice and Patient Oriented Research に変更した。さらに、Utrecht 大学の近年の組織再編により、看護・栄養学部門もこのセンターに合体し、名称を Julius Center for Health Sciences and Primary Care へと変更した。このように領域横断的で大規模なセンターとなったことで、Julius Center はオランダにおける医学研究と教育の象徴的な存在となった。5 年間で著しく発展し、現在では大学の医療センターにおいて「患者中心の研究 (patient oriented research)」を遂行する上での中心的な位置を占めている。大学の外部の研究機関・医療機関に対しても、研究の遂行やヘルスケア・システムの構築について助言し協力する、指導的な役割を担っている。

2. 研究実施体制

Julius Center で実施・管理する研究は、マトリクスの構造を持っている (図 2-1)。一つの軸は Center の部門であり方法論的な軸である、もう一つの軸は疾患領域である。方法論的な軸としては、臨床疫学、公衆衛生、医療技術評価、生物統計学が主要な分野であり、400 人のスタッフ、80 人の PhD、13 人の教授が所属する (表 2-1)。2006 年には 340 の国際的論文と 32 の PhD 論文を出した。疾患領域の軸としては、循環器/心血管系、がん、感染症、メンタルヘルスが主要な分野である。このマトリクス構造を活かして方法論・疾患領域とも、領域横断的にチームを組んでプロジェクトを進めることができる。

図 2-1 Julius Center 研究実施体制のマトリクス構造

	Carciovascular diseases			
	Infectious diseases			
	Oncology / Genes			
	Mental Health			
Clinical Epidemiology	■	■	■	■
Public Health			■	■
Medical Technology Assessment	■	■		
General Practice	■	■		■
Nursing Sciences	■		■	■
Nutrition Sciences	■			

Julius Center ホームページより転載

表 2-1 Julius Center のスタッフ

<p>●Professors Prof. Algra, A., MD, PhD, Clinical epidemiology of thrombosis treatment and prevention Prof. Bonten, M.J.M., MD, PhD, Molecular Epidemiology Prof. Brunekreef, B, PhD, Environmental Epidemiology Prof. Delden, H. van, MD, PhD, Medical Ethics Prof. Graaf, Y. van der, MD, PhD, Clinical Epidemiology of Diagnostic Imaging Prof. Grobbee, D.E., MD, PhD, Clinical Epidemiology, Chair Prof. Grypdonck, M.H.F., PhD, Nursing Science Prof. Hoes, A.W., MD, PhD, Clinical Epidemiology in General Practice Prof. Hout, B.A. van, PhD, Medical Technology Assessment Prof. Moons, K.G.M. , PhD, Clinical epidemiology, with a focus on methodology Prof. Neeleman, J.A., MD, PhD, Psychiatric Epidemiology Prof. Rutten, G.E.H.M., MD, PhD, Diabetology in General Practice Prof. Schrijvers, A.J.P., PhD, Public Health Prof. Staveren, W.A. van, PhD, Nutrition Sciences Prof. Verheij, Th.J.M., MD, PhD, General Practice</p>
<p>●Staff, coordinating Appelman, C.L.M., MD, PhD, General Practice curriculum coordinator Bak, A.A.A., MD, PhD, Head of Research Services Bijl, J.J. van der, PhD, Coordinator Nursing Science MSc-program Bout, A.J., PhD (external), Coordinator Nihes MSc-Program Bruin, M. de, Head of Dietetics Hop, C., PhD (external), Coordinator Imago Research School Program Kluijtmans, M., PhD, Coordinator Research and Education Pieters, H.M., MD, PhD, Head of General Practice Vocational Training M. van der Starre, M.A., Director of business and operations Veen, R.E.R., MSc, Head of ICT and Data-management</p>
<p>●Staff, research & education Bartelink, M.E.L. , MD, PhD, Assistant professor Batenburg, V., PhD, Senior teacher Berkestijn, L.G.M. van, MD, PhD, Senior teacher Boots, J.M.D., MA, Associate professor Bots, M.L., MD, PhD, Associate professor Buskens, E., MD, PhD, Associate professor Fischer, K. MD, PhD, Assistant professor Gamel, C.J. , PhD, Post-doc / junior teacher Geerlings, M.I. , PhD, Associate Professor Gils, C.H. van, PhD, Assistant professor Gorter, K.J., MD, PhD, Assistant professor Iestra, J.A., RD, PhD, Assistant professor Hak, E., MD, PhD, Assistant professor Heijden, G.J.M.G. van der, PhD, Associate professor Kuyvenhoven, M.M., PhD, Associate professor Leeuw, J.R.J. de, PhD, Assistant professor Lendemeijer, H.H.G.M. , PhD, Post-doc / junior-teacher Linden, M. van der, PhD, Assistant professor Linge, R.H. van, PhD, Post-doc / teacher Mol, S.S.L. , PhD, Teacher Noord, P.A.H. van, MD, PhD, Assistant professor Numans, M.E., MD, PhD, Assistant professor Peeters, P.H.M., MD, PhD, Associate professor Roos, N.M. de, PhD, Assistant professor Ros, W.J.G, PhD, Assistant professor Rovers, M.M., PhD, Assistant professor Sachs, A.P.E., MD, PhD, Assistant professor Schouw, Y.T. van der, PhD, Associate professor Schuurmans, M.J. , PhD, Assistant professor Soedamah-Muthu, S.S. , PhD, Assistant professor Uiterwaal, C.S.P.M., MD, PhD, Assistant professor Vergouwe, Y. PhD, Assistant professor Vliet, M.J. van, PhD, Post-doc / junior teacher Weert - van Oene, G.H. de, PhD, Assistant professor Wit, N.J. de, MD, PhD, Associate professor</p>
<p>●Adjunct faculty Prof. Heederik, D., PhD, IRAS, Utrecht University Prof. Rheeder, P., MD, PhD, University of Pretoria Prof. Stolck, R.P. , MD, PhD, University of Groningen</p>

Julius Center ホームページより転載

Center には画像診断研究に焦点を置く施設もあり、現在急速に発展しつつある。大学内における様々な専門領域の研究のセンター的な役割、コンサルティング的な役割を果たしており、大学内の研究の質を向上させることに寄与している。

後期臨床開発に重点を置いているが、早期臨床試験も規模は小さいが従事しており、双方の連携が可能である。また、臨床疫学的な領域といえる市販後の臨床試験、プライマリ・ケアの実践と連携したアウトカム・スタディ、ポピュレーション・スタディにも力を入れている。臨床疫学の原則と方法論を駆使した質の高い医学研究をリードし実施することで、臨床実践の科学的知識の基盤づくりに貢献することを使命としている。

臨床試験のマネジメント機構としては、EUROPA、ADVANCE、NAVIGATOR、OPAL、LIFT、METEOR、ADDITION などの大規模な多国籍試験において役割を担ってきた。また、10 万人規模の住民データを収集する研究も計画し、現在パイロット・スタディを進めている段階である。これは、大学の他の部門、政府、医療保険支払い機関なども参画する大規模プロジェクトである。

臨床疫学の教室又は臨床疫学分野の研究を実践するグループはオランダに複数あり、マーストリヒト大学にも質の高いグループがあるが、Julius Center が最大である。商業的な CRO の実施する臨床試験は科学的水準が落ちるので、アカデミアとして外部の病院をネットワークし臨床試験を実施していくシステムを作ることは重要である。

研修システムは複数ある。研究者向け、スタッフ向け、病院向けと様々なメニューがある。当局・企業からの学生もいる。卒後研修のコースもある。1年に2～3会回行うレギュラー・コースである。臨床試験、薬剤疫学、統計学的分析などを習得する、英語による国際的な研修コースであり、EU 域内にターゲットを広げている。

ワクチン研究も主要な分野であり、主要なものは表 2-2 のようである。

表 2-2 現在進行中または近年実施した主なワクチン研究

Study	Exposure	Outcome
PRIMAKid RCT among preschool children (2003-2007)	IV and 7v-PnCV (580 participants)	Side effects, influenza, AOM, RTI, costs
MINOES RCT among infants (2006-2009)	2 and 3 times 7v-PnCV (1000 participants)	Serotype specific Pn, HI, S. aureus, RTI, costs, transmission
Mathematical model for influenza in nursing homes (2005-2008)	Preventative/therapeutic options	Probability and size of influenza epidemic
MTA among children, adults, elderly (2006-2007)	Influenza vaccine	Costs, per life-year gained
MTA options influenza pandemic (2007-2008)	None	Costs per life-year gained
Implementation research in Nursing homes (intervention mapping and RCT) (2006-2008)	Influenza vaccine	Vaccination rates among HCW

Julius Center 資料より転載

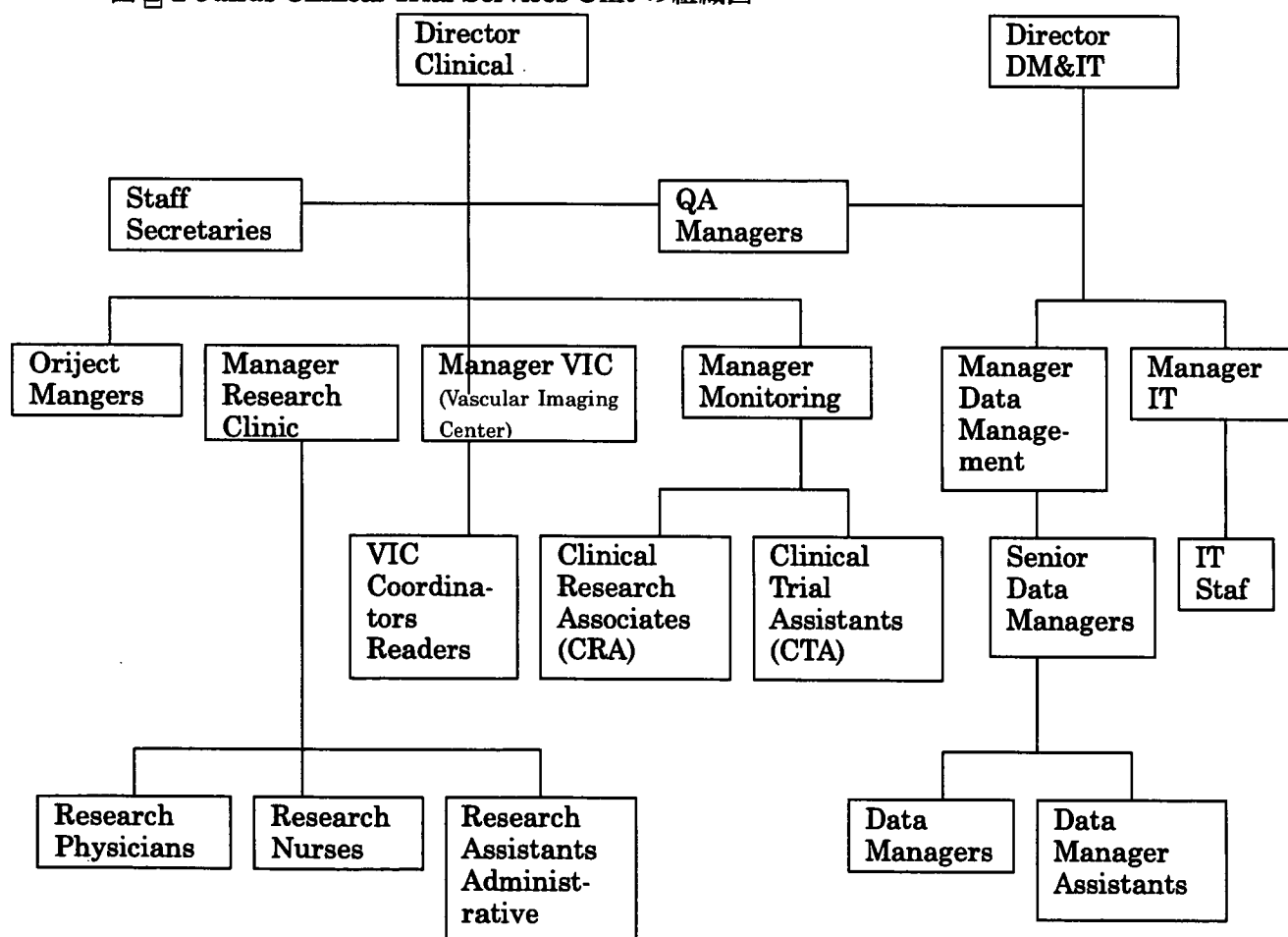
資金源は年間予算の3分の1が大学から、3分の1は競争資金、残り3分の1が製薬企業からである。企業の依頼による個々の臨床試験は完全に契約企業から資金を得る。

3. Julius Clinical Trial Services Unit (CTSU)における研究マネジメント

研究のマネジメントは、Julius Clinical Trial Services Unit (CTSU) が担っている。その組織構成は図 2-2 のようである。後期臨床開発や市販後の臨床疫学的領域の研究を中心として担う、典型的なアカデミック CRO (ARO) の実務的組織である。商業的 CRO/SMO と同等の質とスピードで臨床試験を遂行・管理するが、注文を受けて実施するだけでなく、臨床試験のデザインと実施にアカデミックな価値を加え、結果を報告する論文の質を向上させ、臨床現場にメッセージを伝える際のインパクトを大きくするという利点がある。

サービスとしては、ICH-GCP の水準を完全に満たす実施体制であり、2000 年には ISO9000 も取得している。臨床試験のデザイン、実施、サイトマネジメント、データマネジメント、統計解析、論文作成、プロジェクトマネジメント、モニタリング (国内外) などを担う。国内外の医療機関と、臨床試験のアカデミックな連携の構築に注力している。

図 2-2 Julius Clinical Trial Services Unit の組織図



Julius Center 資料より転載

モニタリング業務は、以下のような方針・項目で提供している。

- ・モニタリング・監査の計画と実施（試験の特性に合わせて依頼者と相談して計画）
- ・モニタリング計画には、試験の特性にもよるが、以下が含まれる。
 - 研究実施医師・施設の選択；試験開始前・開始後の会議のセットアップ；被験者募集；
 - 医薬品の説明責任；有害事象報告；SDV（Source Data Verification）の計画と実施
- ・100%オンサイト・モニタリングによる SDV から事前に規定した手順に従ったセントラル・モニタリングなど、依頼者の要望に応じて様々な方式が可能である。
- ・モニタリング計画は必要に応じて柔軟に改訂することが可能である。
- ・モニタリング業務を請け負う場合の 80%ほどはデータマネジメント業務も請け負っており、これによってより効率的に質の高いデータが得られる。
- ・企業主導試験、研究者主導試験の双方に対応できる。
- ・CRA は専門性が高く問題解決のエキスパートである。ヨーロッパの 19 か国で活動している。

現在進行中または近年請け負った中では、表 2-3 に示すようなものが主なものである。

表 2-3 現在進行中または近年請け負った主なプロジェクト

Study		No. Centers	No. Patients
Pine	Herpes Zoster	200 GPs	550
Dream	Abdominal Aortic Aneurysm	23	400
Masterplan	Renal failure/CVD risk management	9	793
EUFEST	Schizophrenia	50	498
Advance	Diabetes/CVD	70	3231
METEOR	Intima-media thickness	10	650
SHAR	Lipid lowering in CKD	9	108
Elise	Gastro-esophageal reflux	26	289
CIRA	Hepatitis C	29	300

Julius Center 資料より転載

4. Academic Alliance for Clinical Trials (AACT) のネットワーク

Academic Alliance for Clinical Trials (AACT) と称する、ヨーロッパ、北米、アジア太平洋地域に広がる国内外の 1000 以上の経験豊かな臨床試験実施機関をネットワークする連携組織があり、Julius Center の CTSU は、米国ミネソタ州とオーストラリアのシドニーの二箇所の大学研究機関とともに、このネットワークの責任を担うコーディネイト機関となっている（表 2-4）。AACT は大規模なアウトカム・スタディを中心的に担っている。これまでに、総計 150,000 人の被験者が参加する 30 件以上の大規模臨床試験に大きな役割を果たし、1000 報を超える論文を出してきている。

表 2-4 Academic Alliance for Clinical Trials (AACT) の中心となる機関

- ・ MMRF Berman Center for Outcomes and Clinical Research & the Coordinating Center for Biometric Research, University of Minnesota, USA;
- ・ The George Institute for International Health, University of Sydney and Peking University, Australasia;
- ・ The Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Europe.

<http://www.academicalliance.com/aboutus.html>

Julius Center ホームページより

糖尿病を標的とする2件の最大規模の臨床試験のマネジメント (ADVANCE、ACCORD) を担ったが、これは、米国、ヨーロッパ、アジア、オーストラリア、アフリカに確立されたネットワークを使って実施されたものである。これらの試験の実行委員会、データ安全性モニタリング委員会 (DSMB)、エンドポイント委員会、諮問委員会 (公的または私的な委員会の双方を含む) のチェア又はメンバーとして、CTSU の医師やスタッフが参加した。

5. アカデミック CRO (ARO) の価値

近年の医薬品開発、特に後期臨床開発においては、アカデミック CRO (ARO) の価値は重要性を増し、再認識されるべきであると考えている。医薬品開発の成功確率が年々低減し、開発コストが増大していることは世界的に問題になっている。医薬品開発への投資を成功させる秘訣は、最も大きな支出割合を占める第Ⅱ、Ⅲ相試験を成功させることである。第Ⅰ相で開発が中止になる理由は主として毒性であるが、第Ⅱ、Ⅲ相においては主として有効性である。過去30年間ほどの間に、新規化合物を市場に出すという意味でのイノベーションと研究開発の効率は落ちてきており、1化合物にかかる研究開発の費用は802million USD であるともいわれている (2000年のデータ)。薬を市場に出すのにかかる時間も増加しており、近年では平均11.8年とされる。後期臨床試験は、有望な新規化合物の減少、市場に出すのにかかる時間の増加、第Ⅲ相でのドロップアウトの増大、FDA、EMA など規制当局においてデータをより厳密に精査する傾向、臨床試験開始時にはヒトに投与した際の反応の予測として十分な知識がないこと、などから危機に直面している。後期臨床試験を成功させるには、品質、信頼性、効率が決定的に重要である。

そこで、投資すべき先は以下であると考えている。すなわち、バイオマーカーの使用法の改善と活用方法の確立、より大規模な試験をより短期に行うという戦略、適格基準において被験者集団の制限を少なくすること (一般化可能性を高める)、被験者募集計画を革新すること、グローバル化をすすめること、である。第Ⅳ相の、市販後臨床試験についても改善すべき点は多い。市販後にもランダム化比較試験を実施し、有効性・安全性のプロファイルを市販後に確立していくことも重要である。一方、ランダム化をしない観察研究の方

法論を改善することも重要である。ゲノミクス／プロテオミクスに基づくリスク要因により層別化することで、市販後の実地診療における患者集団のリスクのプロファイリングをする。これらの戦略を描くことによって、条件付きで早期に承認するという当局の方針を支えることになるが、この場合の条件をより優れたものとするのが重要である。

こうした戦略立案のためには、従来のようなルーチン・ワーク的に第Ⅰ相からⅢ相のスケジュールをこなすという臨床開発ではなく、アカデミック CRO を活用し、臨床開発についての知識と方法論を革新していくことが必要不可欠である。

多施設共同臨床試験は様々な方式で行われるが、一つは、製薬企業、時には政府や他の施設と契約して、我々はデザインに関与し、我々が選択した施設で実施する、というものである。科学的なマネジメントに関与するときとそうでないときがある。データマネジメント、統計解析を担うこともある。企業が解析することもあるが、企業が解析する場合には、信頼性を向上させるため、我々がパラレルに解析する。一方、科学的なマネジメントとコーディネイトに関与するが、企業が自分のデータベースシステムを持っている場合などには、データマネジメントをしない場合もある。また、より大規模な試験の一部の参加施設として関与することもある。

6. 第Ⅲ相試験のモデルチェンジの必要性

薬の安全性・有効性についての説明責任を社会が求めている今日、製薬産業は信頼に足るパートナーと共同作業を行うことがますます重要になってくる。Vioxx の第Ⅲ相試験はメルク社の社内で完全にデータ・マッサージされていた、このために何千人もの死者を出した、と報じられている。臨床試験の質と意義は疑問視されるようになってきている。製薬企業が、医学界の「オピニオン・リーダー」の中から、科学とマーケティングの両方に奉仕するような研究者を採用するという単純な構図は棄て去るべきである。「種まき試験」(seeding trials、有効性・安全性の検証のためというよりは、一般の医師らに薬の名前を知ってもらうために行う臨床試験)は禁止すべきである。企業は、アカデミアとブリッジングして、マーケティングのためではなく医学の革新とヘルスケアの向上のための臨床試験を行うべきである。

第Ⅲ相試験に参加する医師のインセンティブは、収入を得ることである。このインセンティブは合理的な範囲であれば悪いことではない。論文著者になることもインセンティブにはなるが、例えば 100 の施設が参加する臨床試験では、1 人か 2 人の、最も多く被験者をリクルートした医師を論文の著者に入れることはできるが、大部分の施設は論文の著者に挙げられることはない。科学知識の生成に貢献するというインセンティブを提供できないのである。

一方、製薬企業は、患者をリクルートしないが各国で影響力のあるオピニオン・リーダーを著者に入れたがる傾向がある。彼らは、研究のアドバイサリー・ボードに出席して、意見を言うことはあるけれども、患者をリクルートするのは彼らではなくクリニックの医

師であり、クリニックの看護師が協力しているのである。臨床試験を開始するときにはこのようなことは想像しなかったにも関わらず、進行してみても明らかになることもある。

今後の臨床試験は、より大規模、短期間、革新的でありかつシンプルなデザインで、IT技術を駆使し、効率的に質の高いデータを生み出す設計である必要がある。

7. ヨーロッパの潜在的可能性

2001年から2004年までの、人口1万人あたりのRCT論文の比率はヨーロッパが最も高い。あるデータによれば、デンマーク：1.25、スウェーデン：1.18、フィンランド：1.09、オランダ：1.08、スイス：1.05、英国：0.67、ベルギー：0.63、オーストラリア：0.56、カナダ：0.56、米国：0.55、イタリア：0.52、ドイツ：0.45、フランス：0.35、スペイン：0.27、日本：0.15とある（Source：FIGON, NL. Grobbee氏の発表スライドより。）

ヨーロッパの強みは、人口密度が高いこと、ヘルスケア・システムの質が高いこと、規制が統一されている、インターネットが普及している、スタッフがよく訓練されている、研究者が経験豊かである、アカデミック・リーダーシップがある、などの点である。

中でも、オランダは日本と比べて人口は約10分の1ほどであるが（オランダ：1500万人、日本：1億3000万人）RCT論文の数が日本とほぼ同数で推移している（1995-2004、（Source：FIGON, NL. Grobbee氏の発表スライドより。）

オランダは国際交流のさかんな国であり、80%以上が英語を問題なく話すことができるという点では他のヨーロッパ諸国と比べても最高率である。多言語を使うことができるという意味でも、ヨーロッパをリードしている。

オランダのメリットは、小規模から中規模の臨床試験に適している。人口統計学的データやコホートのデータが当局のデータベースに蓄積され、充実している点も大きな利点である。様々な意味で、ヨーロッパにおける臨床研究をコーディネートしていける基盤がある。日本との連携も、期待される場所である。

8. 早期臨床開発ネットワークの利点

J-CLIPSNETが、早期臨床開発の国際的なネットワークを今後構築していこうとする意向に対しては支持したい。今後連携をしていけることが望まれる。なぜ早期臨床開発でネットワークを構築する必要があるのか、1施設で多数の被験者を集めるほうが効率的ではないか、という疑問に対しては、患者対象、または適格基準の厳格な早期臨床試験について、1施設で被験者を集めるのは困難であるためネットワークで実施するメリットがある、という点は合意できる。

助言したいことは、第I相、第II相でネットワークを組むのだったら、これを第III相につなげていけるような体制を整備したほうがよい、ということである。商業的なCROは、クリニックをネットワークして生活習慣病などの患者をリクルートすることはできるが、患者対象の早期臨床開発や、難治性疾患などは、大学病院のネットワークのほうが有利で

ある。

韓国、中国との民族差試験を進めることも重要である。Julius Center の強みは、グローバルに通用するシステムと方法論を持っていることである。巨大製薬会社と交渉して、自分のところに任せれば中国、インド、ヨーロッパの国々とグローバル試験ができる、とすることができる。J-CLIPNET と連携すれば、こうしたグローバル試験に日本も入れることができるので、今後、双方のプロジェクトを拡大していくためにも連携することに意義はあると考える。

3 Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO)
(人を対象とする研究についての中央委員会)

■訪問日時：1月16日(水) 10:00~12:00

■場所：オランダ、Hague

Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO)

c/o Ministry of Health, Welfare and Sport

Parnassusplein 5, 2511 VX The Hague, The Netherlands

Tel : +31 (0) 70 340 67 00

Fax : +31 (0) 70 340 6767

E-mail : ccmo@ccmo.nl

URL : www.ccmo.nl

■受入側：

・ Marcel Kenter, PhD, Executive Director, Central Committee on Research Involving Human Subjects

・ J.L.H. Evers, Professor, Chairperson of Central Committee on Research Involving Human Subjects

■訪問者：

・ J-CLIPNET：大橋京一(代表)、稲野彰洋、内田英二、熊谷雄治、野元正弘、森本卓哉、(代表以外五十音順、敬称略)

・ 臨床評価刊行会：栗原千絵子
(研究班：笹栗俊之(視察事業不参加)より質問提示)

■要約：

CCMOはオランダ保健福祉スポーツ省内にあるが、任務は同省から独立して人を対象とする医学研究を科学・倫理の面から管理する公的機関である。オランダにおける人を対象とする医学研究についての法律は、企業主導・研究者主導の臨床試験(日本の「治験」のように承認申請目的のものに限らない)のみならず、医薬品についてのものではない臨床研究や、行動科学研究にも適用範囲が広がっている。CCMOはこれら全ての研究についての情報を中央のデータベースで一元管理している。

CCMOは地域の倫理委員会(MREC: Medical Research Ethics Committee)の認定も行う。法律施行前は100を超えるMRECがあり数も把握されていなかったが、現在は、統

廃合され、すべての MREC が専門家〔医師、倫理の専門家、法律家、研究の方法論の専門家、研究対象者（一般人）の代表、（医薬品試験の場合）臨床薬理学者、薬剤師〕を揃えるようになり、MREC の数は 31 となった。実施されている研究は、2006 年に 1816 件、そのうち医薬品試験は 616 件である。CCMO では審査マニュアルを作成したが（200 頁以上に及ぶ。一部を翻訳企画中。）、研修はマーストリヒト大学が作成しているコースが公開され活用されている。研究者の研修コースや認定については現在検討中である。

多施設研究は 1 つの MREC で審査が行われる。研究申請者（スポンサー）²はどの委員会に申請してもよいが、実際には研究者主導の場合は主任研究者の所属施設の委員会に申請している。審査料の設定は自由で、概ね、企業の試験は審査料を要求、自施設の研究者の申請には要求していない。委員会構成メンバーの専門領域により得意とされる研究領域があり、申請者は自主的判断で申請先を選ぶ。

法律の対象となる人対象研究のうち医薬品を使う臨床試験は、EU 臨床試験の導入によって、CCMO が許可当局の役割を担うことになった。しかし、科学・倫理面からの実質的審査は MREC が包括的に行い、CCMO は EU 臨床試験データベースで重大な安全性情報をチェックするのみであり、自らが認定した MREC の判断を尊重する。MREC の審査は 60 日以内（EU 指令による）、CCMO のチェックは 14 日以内に行われる。MREC の審査結果について不服審査請求があった場合のみ CCMO が再審査を行う。

この他、胚研究、遺伝子治療研究など、科学・倫理両面で特に専門的判断を要する 11 類型の研究のみ、MREC ではなく CCMO が個別の研究申請に対する審査を行う³。子ども・同意能力を欠く人を対象とする非治療的研究は、法律施行時には CCMO が審査する研究の主たる類型であったが、その後の制度改正で、MREC が審査し、CCMO に審査を委ねる必要があると判断された場合のみ CCMO が審査することとされた。

以上から、オランダの医学研究管理体制は、科学の原則と倫理（被験者保護）の原則に基づき、簡潔で合理的な判断方式が築かれており、法設計としては厳格な公的管理体制が構築されている一方で、実質的な運営は現場（研究者・審査委員会）の自治的活動を信頼し、その活動を支援し促進することを主軸として運営されている様子が伺われた。

¹ Manual for the review of medical research involving human subjects 2002.

² 欧米に共通の制度で、「スポンサー」の語は企業（日本の治験依頼者）、研究者（日本の自ら治験を実施する者、または臨床研究の主任研究者の意味を持つ。つまり、申請者の属性に関わらず、研究全体に責任を持つ 1 人の個人または法人である。

³ すなわち、日本における医薬品医療機器総合機構、ES 細胞・遺伝子治療など審議会審査を行っている委員会の役割を一括して CCMO が担っており、日本ではそれぞれについて専門家集団が審査にあたるのに対し、CCMO では必要とみなされた場合に各専門分野のエキスパート 1 名が審査に加わるという形式である。

■詳細

(Kenter 氏によるプレゼンテーションとその後の質疑、資料からのまとめ)

1. CCMO の概略:

Kenter 氏は CCMO における Executive director である。委員会の委員長は Professor Evers が務めている。CCMO は 1999 年に「人を対象とする医学研究についての法律」(オランダ語の略語: WMO、以下日本語では「被験者保護法」と略称する⁴) が制定 (12 月施行) ⁵される以前の同年 4 月に、保健福祉スポーツ省内に設置された、国に 1 つの研究審査委員会である。2001 年 9 月には「胚研究法」も作られ、この法律の対象となる研究も CCMO の審査対象である。2006 年には EU 臨床試験指令を国内法化する形で、被験者保護法が改正された⁶。

CCMO を中央の委員会として、この他に CCMO が認定する地域の委員会 (Medical Research Ethics Committees: MREC) が現在全国に 31 ある (まもなく 30 になる予定)。米国の研究審査機関の呼称は Institutional Review Board: IRB で、施設内審査が一般的であるのに対し、ヨーロッパの審査委員会は一般に施設から独立した審査機関であり、オランダも同様である。

CCMO の任務、審査対象は表 3-1 のようである。

任務のうち「医薬品試験の当局の役割」とあるのは、EU 臨床試験指令が当局の許可と倫理委員会の承認を臨床試験の実施条件として定めているため、指令の要求する当局の役割も担うこととされたことを意味する。このため、CCMO の審査対象となる特定の種類の臨床試験については、CCMO が日本で医薬品医療機器総合機構が行っているような実施前の科学的調査と、IRB/倫理委員会が行うような倫理審査との両方を一つの委員会で行うことになる。と同時に、再審査機関 (appeals body) でもある。これはすなわち、CCMO の審査対象ではない研究について倫理委員会が承認しなかった場合に、研究計画の申請者は、CCMO に対して不服申し立てとして再審査請求を行えるということである。CCMO は、申請者と倫理委員会の両方から意見を聴き、最終的な判断をする。

CCMO は、医薬品の臨床試験に限らず、行動科学研究なども含み、国内のあらゆる医学研究の登録機関であり、一つの大規模なデータベースを保有している。

CCMO は、倫理委員会 (MREC) の認定機関でもある。MREC は認定を受けないと法に基づく倫理審査を行えない。認定された MREC は政府機関であり、CCMO の傘下で政府の仕事を実施するという位置づけである。CCMO は MREC を監督し審査の質を評価しそれが向上し、他の委員会との質が均等になるように、すなわちある一つの計画がある委員

⁴ この略称は、同法の設計がこの名称で呼ぶのに適した内容であることによる。

⁵ Regulations on medical research involving human subjects (Medical Research (Human Subjects)) Act 26 Feb 1998

⁶ Regulations on medical research involving human subjects (Medical Research (Human Subjects)) Act March 1, 2006

会では承認されるけれども他の委員会では完全に却下されるということがないように、取り計らう。このため、CCMO から MREC に対する命令を発行することがある。

表 3-1 CCMO の任務および審査対象

<p>CCMO の任務</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ オランダにおける医薬品試験の当局の役割も担う。 ・ 特定の種類の医学研究（医薬品試験に限らない）を審査する ・ 再審査機関（appeals body） ・ 全ての研究データを収集し国の登録システムに登録する。 ・ 倫理委員会（Medical Research Ethics Committee : MREC）を認定する政府機関 ・ 認定を受けた MREC の監督 ・ MREC の審査の質の向上及び調和の促進 ・ MREC に対して法的拘束力のある命令を公布
<p>CCMO が審査する研究の種類</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 未成年者又は同意能力を欠く成人を対象とする非治療的研究 2. 遺伝子治療 3. 遺伝子改変生物 genetically modified organisms (GMOs) 4. RNA-interference 5. アンチセンス・オリゴヌクレオチド anti-sense oligonucleotides 6. 細胞治療 7. ワクチン 8. 異種移植（現在はモラトリアム） 9. ヘロイン試験 10. 生殖母細胞（臨床試験は禁止） 11. 余剰胚（臨床試験は禁止）

CCMO プレゼンテーションスライドより作成

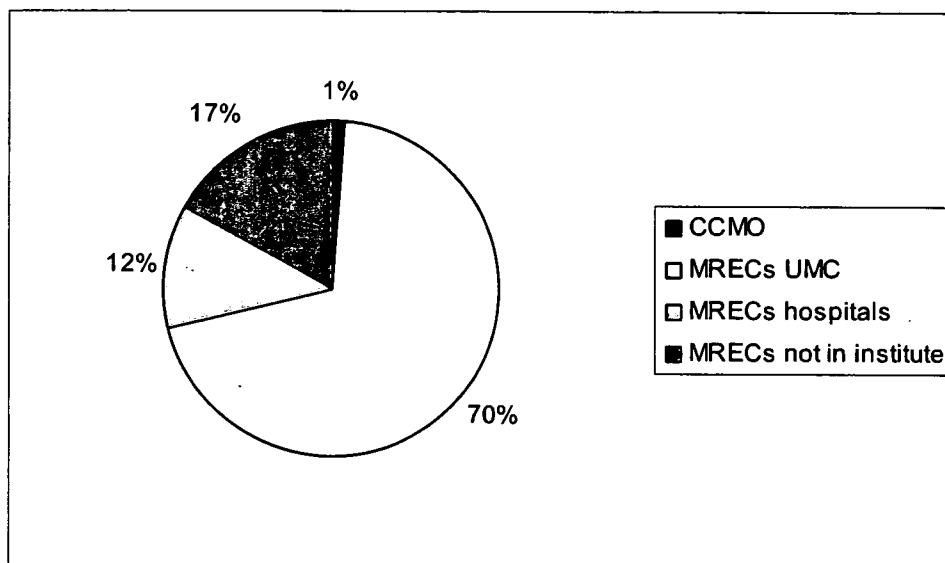
2. 2006 年の審査状況

2006 年の研究は 1816 件あり、これらを審査した委員会の内訳は図 3-1（大学病院又は大学医学部の倫理委員会：70%、病院の倫理委員会：12%、施設外設置の倫理委員会：17%（民間・会議ベースの委員会、商業的な委員会もある）、CCMO：1%）、研究類型の内訳は図 3-2（医薬品試験：34%、その他の介入研究（医療機器も含む）：24%、観察研究：42%）のようである。

医薬品臨床試験は 616 件であり、その内訳は、図 3-3（第 I 相：20%、第 II 相：19%、第 III 相：34%、第 IV 相：9%、その他＝承認申請を目的とせず、多くはアカデミア主導の既承認薬の臨床試験：18%）のようである。

図 3-1 2006 年中に申請された研究の審査を行った委員会の内訳

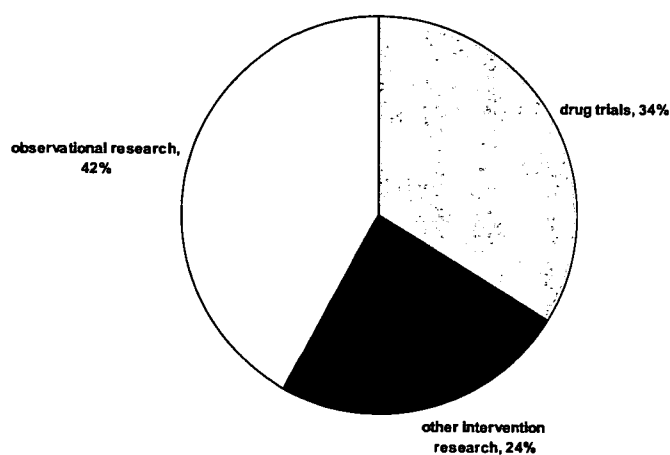
Decisions in 2006 per committee (tot. 1816)



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

図 3-2 2006 年中に申請された研究類型の内訳

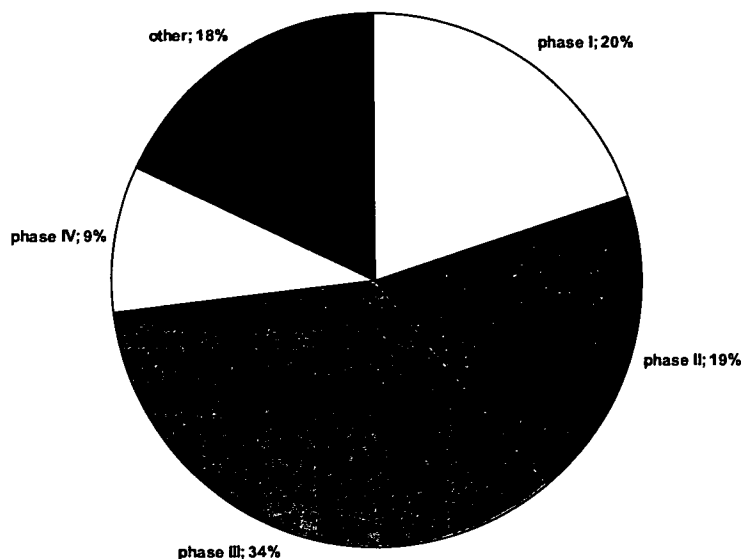
Medical research protocols reviewed in 2006 (tot. 1816)



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

図 3-3 2006 年中に申請された医薬品臨床試験の各相の内訳

Drug trials in the Netherlands in 2006 (tot. 616)



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

3. MREC 認定の要件

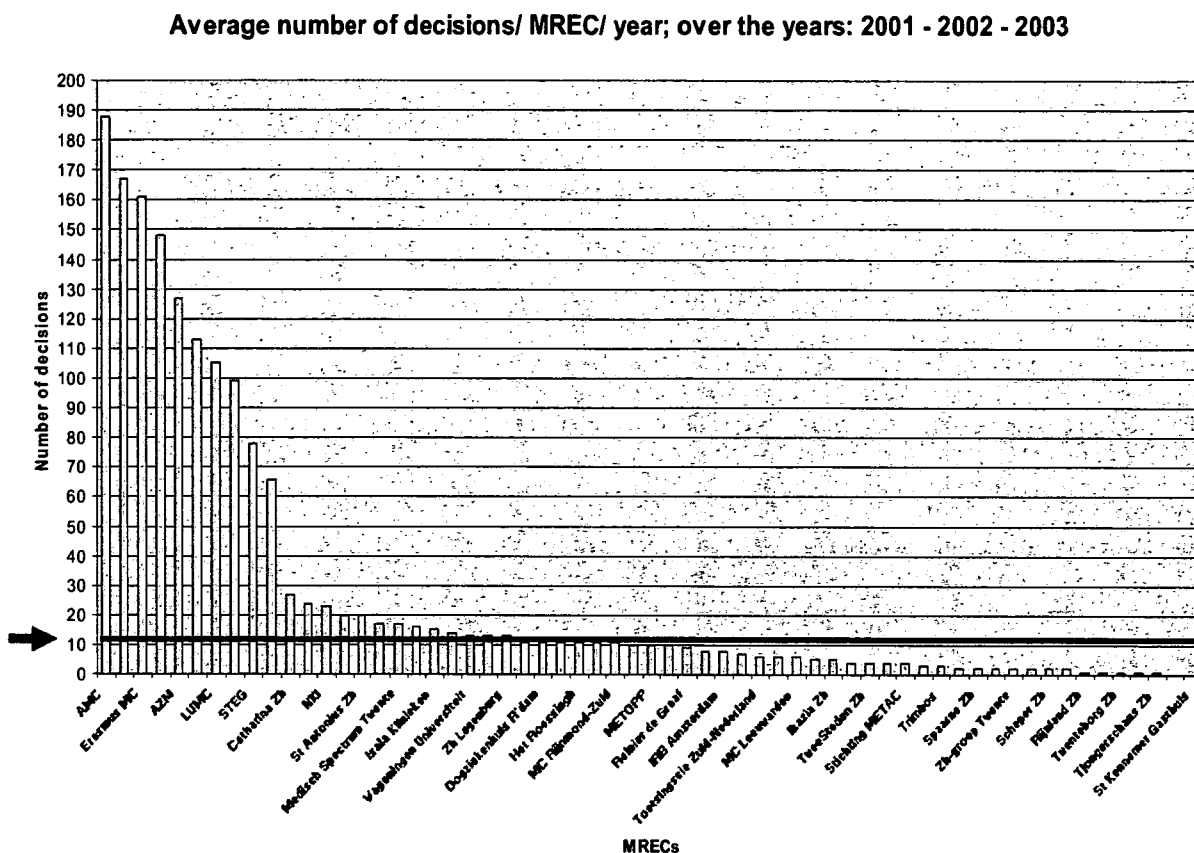
必要最小限の要件は表 3-2 のようであるが、多くの MREC はより多種・多数のメンバーで構成されている。「3. 審査する計画の最小限の数を設定すること」とは法律の要請であるが、何をもって正当な最小限の数とするかが問題となる。現在法律の経過措置期間にあるためこの数は確定していないが 1 年以内に定められるものと思われる。研究データベースに蓄積されたデータから判断することが可能で、おそらく年間 10 件ほどが最小限の件数とされると思われる。2001 年から 2003 年までの間の、1 つの MREC が年間に審査する研究申請の数は図 3-4 のようである。このように多くの MREC が年間僅かな数しか審査していないことから、10 件を最小限とすることを考えている。

表 3-2 MREC 認定の要件

必要最小限の要件

1. 必要最小限の構成メンバー要件（以下各 1 名）：
 - ・ 医師、倫理の専門家、法律家、研究の方法論の専門家、研究対象者（一般人）の代表
 - ・（医薬品試験の場合）臨床薬理学者、薬剤師
2. 適切な規則（標準業務手順種：SOP を含む）を有していること
3. 審査件数が最小限の数を下回らない

図 3-4 2001 年から 2003 年までの間の 1 つの MREC が年間に審査した研究申請の数



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

法律が施行された 1999 年から 2006 年までの間で MREC の数が最も多いときは 81 あった。1999 年以前は 100 以上あり、数さえ把握されていなかった⁷。現在は 31 が正式の認定を受けた委員会として機能している。小規模な委員会は、自発的に活動をやめたり他の委員会と合併したりして統廃合された。当局が命じて活動停止させたのは 1~2 件である。この統廃合により個々の委員会に専門家が配置されるようになった。新たに設立された委員会もある。図 3-5 はその数の変遷、図 3-6、図 3-7 は 2002 年と 2006 年の状況を表す⁸。

⁷ 日本は福岡県だけで 170 ほどあるといわれているが正確な数は把握されていない。

⁸ 図 2-4, 2-5, 2-6 は、Kenter 氏による以下の既発表論文に少し前のバージョンが掲載されている。Kenter MJH. 訳：内田直樹，内田英二。オランダ王国における Medical Ethical Review システムの発展に関する報告。臨床評価 2003；30(2.3)：397-405。