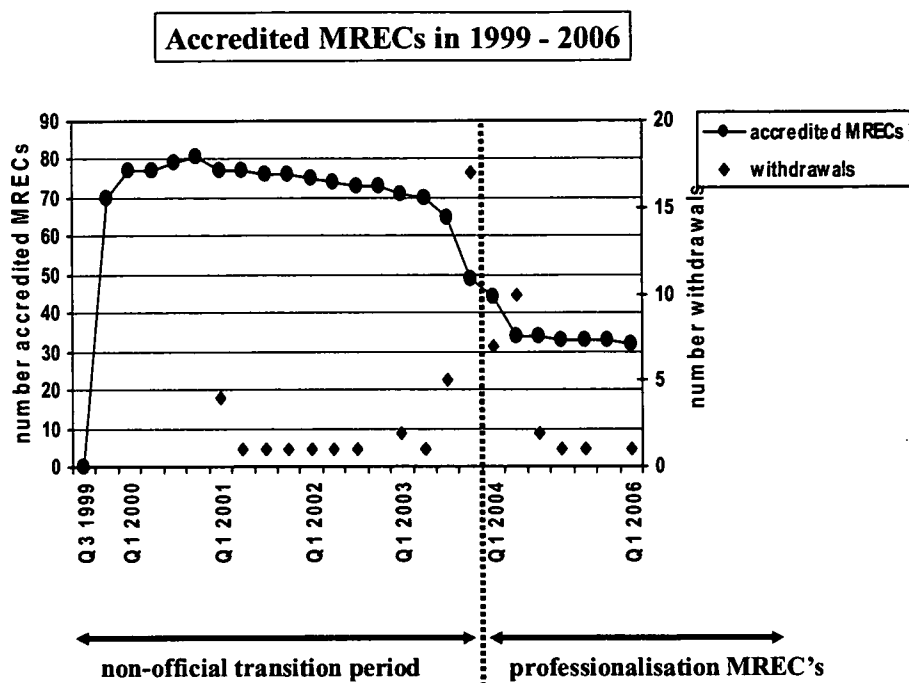
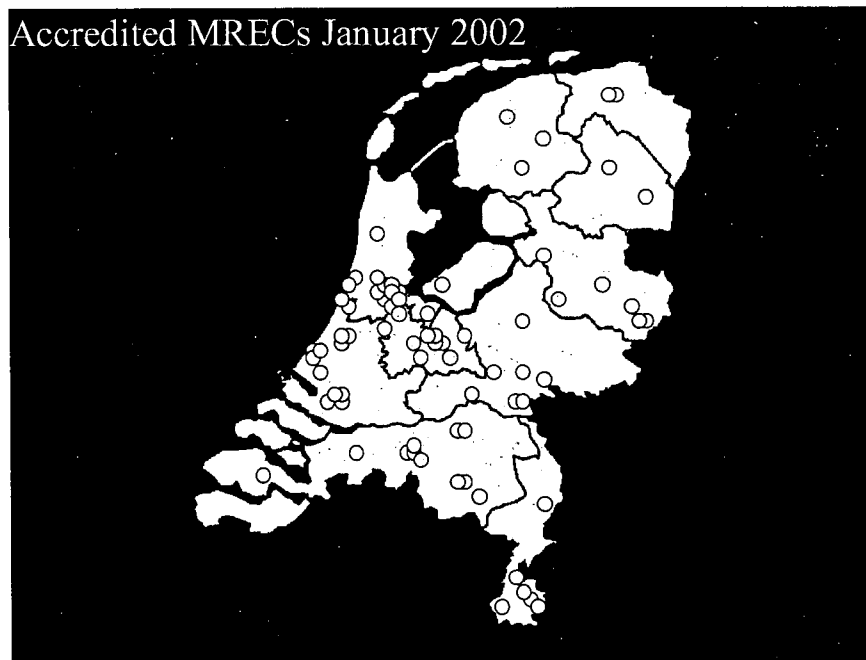


図 3-5 認定を受けた MREC の数の変遷



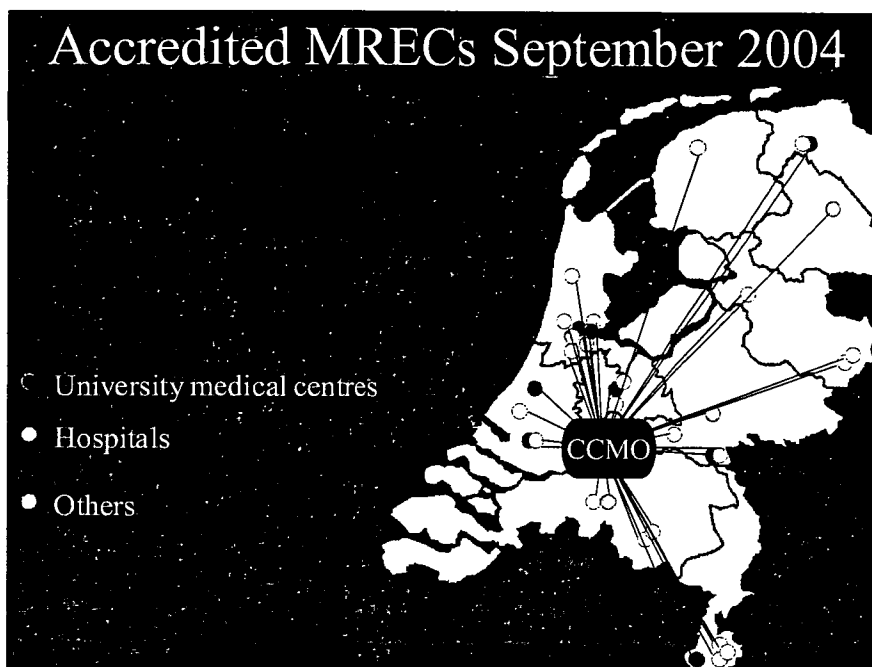
CCMO プレゼンテーションスライドより転載

図 3-6 2002 年の MREC の状況



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

図 3-7 2004 年の MREC の状況



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

4. CCMO と MREC の審査システム

申請者は、研究実施計画書、特許情報、補償の方針、試験薬概要書、GMP 関連文書、その他あらゆる情報を、EU の形式に従って CCMO と MREC に申請することになる。審査は当局・倫理委員会とも 60 日以内に行わなければならない。これは EU 臨床試験指令による。当局では 14 日以内に最小限の審査 (marginal review) を行う。これは、EU 臨床試験データベースを参照し、重篤な有害事象や安全性に関わる情報がないかどうかを確認することである。倫理委員会は、申請された文書を、医学・薬学的、倫理・法的側面から包括的に審査する (図 3-8)。このように、「地方分散型」の (decentral、各 MREC の審査)、「管理」され (controlled、CCMO が全体を管理する)、「統合」された (integrated、1 つの研究計画を 1 つの委員会で審査する)、「ピアレビュー」 (peer-review、全ての MREC メンバーは専門家として審査をする) による方式 (図 3-9) をオランダは構築した。多施設研究の場合には、各施設の責任者が研究に参加する決定をする前に、1 つの委員会に諮問し意見を聴くという方式である。どの委員会に申請するか選定するのは申請者であり、法律上は自由に選定できることとされているが、実際には申請者が自分の所属施設の委員会に申請している。

図3-8 認定MRECとCCMOによる審査の流れ

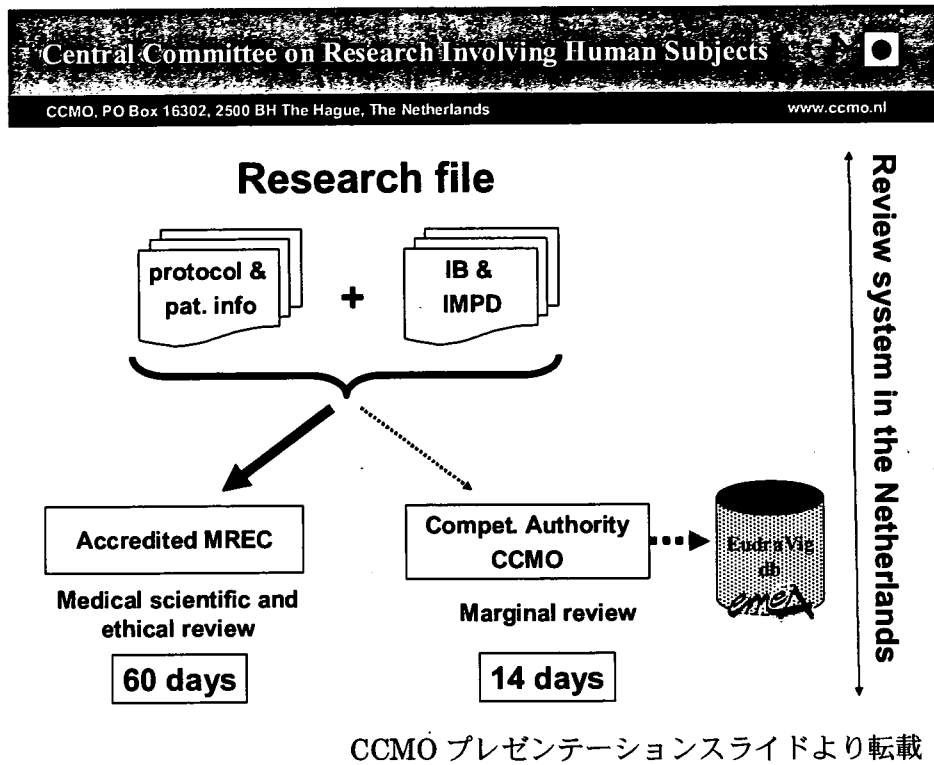
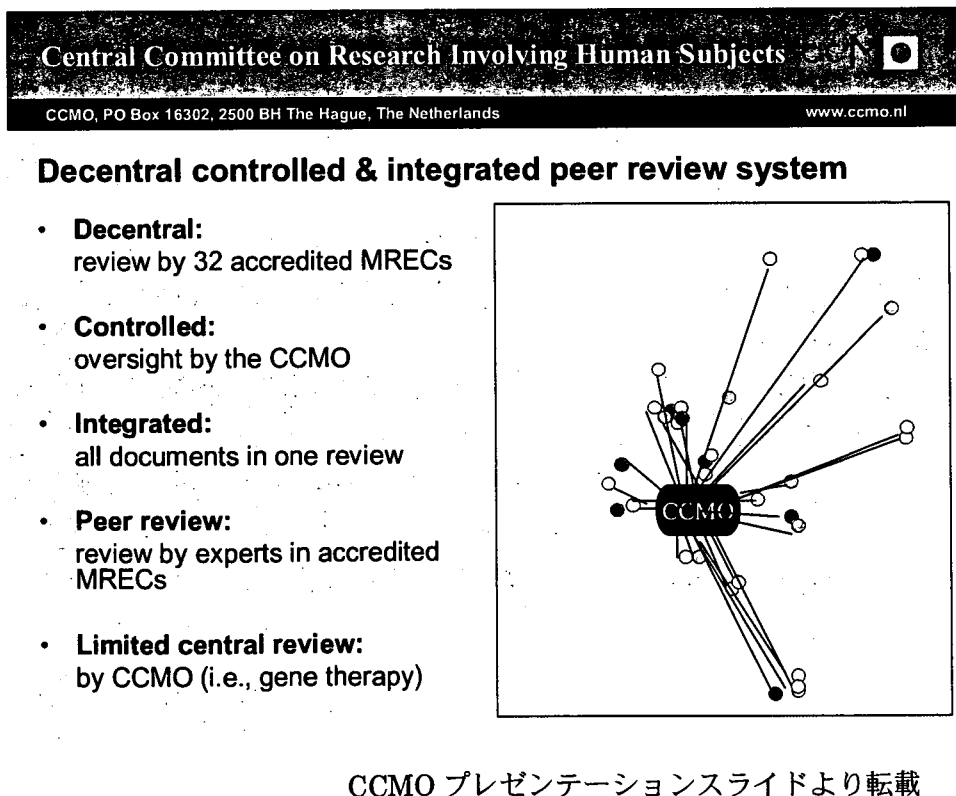
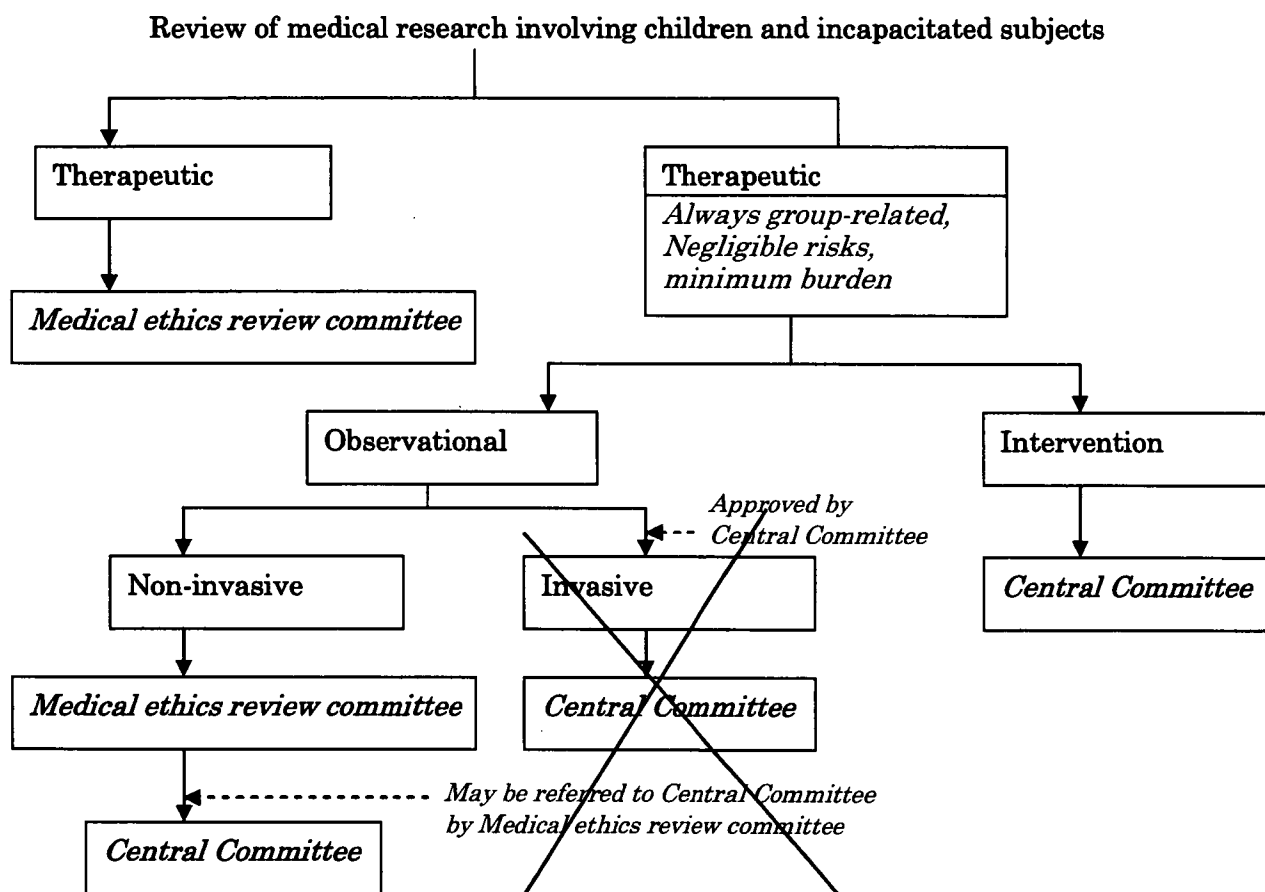


図3-9 認定MRECとCCMOによる審査システムの利点



以前に刊行した論文（脚注8参照）にあるスキームはほとんど変わっていないが、1箇所変化したのは、未成年者・同意能力を欠く成人の非治療的な研究について、侵襲性のないものはMREC、侵襲性のあるものはCCMOで審査するとされていたのが、すべてMRECで審査するものとして、MRECの判断でCCMOで審査すべきとされたものがCCMOに委ねられるという方式に変わった（図3-10）。

図3-10 オランダにおける子どもまたは同意能力を欠く人を対象とする医学研究の審査システム



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

5. CCMOの役割

CCMOは英国のMHRA、米国のFDAなどの当局と同じ役割を担うことになるわけだが、FDAやMHRAは製造物の登録と臨床試験の審査を1つの当局が行っているのに対し、オランダでは、製造物の登録は登録のみを別の当局が管理し、CCMOは登録とは別個に、医学研究の管理を担っている。従ってCCMOは毒性データの評価など科学的審査も行う。科学審査と倫理審査は別個に分けて行えるものではない。

査察はCCMOでは行わない。オランダには3つの異なる査察機構がある。1つは製造物の

登録を扱う当局であり、これは当然市販後についても取り扱う。2つめは、保健医療についての査察、3つめは倫理委員会であり臨床試験についての査察に該当する調査を行う。

MRECが却下してCCMOが承認するというケースは、審査結果に対する不服審査請求があったときに限る。審査は当局とCCMOが重複して行うことはない。当局としてのCCMOは研究申請を却下するということは原則としてない。当局が行うのはEU臨床試験データベースで安全性に関する情報をチェックするだけである。仮にMRECの審査結果が好ましくないことがあったとしても、その審査結果を却下することはなく、審査の業務が適切に行われていないこと、改善をはかるべきことを忠告するのみである。こうしたケースは過去8年間の間に2～3件経験している。

1つの委員会が審査する件数は大きな問題ではない。小さな委員会は僅かな研究を審査し、専門家やスタッフも揃っている大きな委員会は多くの研究を審査する。CCMOはMRECを認定しているのだから、MRECの審査結果は適正であるとみなし、審査を任せている。

ガイドラインを作成することも考えているが、既に多くの規制があるので、規制を増やすことよりは、MRECの審査が適切に行われるように支援、教育することに重点を置いている。臨床試験のポータル・サイトの構築もその一つであり、これによって臨床試験も審査もより適切に行えるものになる。

6. 委員会の構成と運営

CCMOには12～13人のスタッフがおり、自分のように学術的経歴を持つ者から、事務局のようなスタッフ、コンピュータ・プログラミングの技術者などもある。MRECにはこれほど多くのスタッフはいない。4～5人のところもあれば、2人だけのところもある。

「方法論の専門家」は、多くは統計または疫学の専門知識を持つ臨床家である。CCMOには臨床疫学と統計家がそれぞれ1名ずついる。「一般人の代表」は、施設から独立した外部の人でなければならない。研究対象となる疾患の患者は研究から独立しているといえないので、一般人とみなされない。

CCMOの審査は月に1回ほどである。この他に、複雑で判断の難しい研究などの場合に申請とは別に相談を受けることがある。地域の倫理委員会は毎週または2週間に1回委員会を開催している。

CCMOの委員は、優れた能力を持つ者が選ばれ、女王によって指名された荣誉ある尊重されるべき地位である。第I相試験、幹細胞研究など、それぞれの分野で国内トップレベルの専門家を招聘しようとしている。多くの専門家がこの荣誉ある地位につくことを切望している。これら専門家は審査対象の研究に関与している場合には審議の前にそのことを宣言し部屋から退出し、審査結果が出た後に部屋に戻ってくる。経済的な利益相反も開示しなければならない。委員は毎年利益相反について記載する書式を更新する。支払いを受けている金額を開示することは求められず、審査に影響するかどうかを第三者が判断できるように関与の仕方を開示することが求められる。多くの人々は製薬会社から受けている

支払いの額に着目するが、判断に影響する利益相反はそれだけではなく、施設との関係が相当に強い要素となるので、こうした要素についても開示が求められる。

7. 委員の報酬

CCMOの委員は政府から報酬の支払いを受けている。医療機関の職員である委員は、医療機関からの報酬を受けながら委員の任務を履行している。このため医療機関側は委員が審査のために使う時間を提供する。これは各医療機関の自主的判断である。法律・倫理の専門家など施設の職員でない委員は多くの場合医療機関から支払いを受けている。

審査料は申請者が支払う。研究者主導の場合は、研究者がその施設に所属していれば多くの場合委員会は審査料を要求しない。製薬企業の臨床試験であれば審査料を要求する。審査料は正式審査か迅速審査かなどによっても様々であるが、ホームページで公開され、透明性が確保されている。審査料が自由であるというのは、西洋的な競争原理に基づく。

8. 審査・研究の質の確保と教育研修

認定のための評価方法の詳細は現在検討中であるが、4～5年に1度CCMOが現地を訪問して委員会の機能をチェックする監査方式を導入するつもりである。例えば監査は5年ごとに実施し、合格しなかった場合には残り1～2年間のみ審査を継続できる、といった方式にする可能性もある。現在行っているのは、2種類の会議形式である。1つは年に2回、CCMOとMRECの委員長との会議で一般的な事柄を話し合い、もう1つは年に3～4回、CCMOと事務局との会議で運営上の事柄、臨床試験の実施に関する事柄を話し合う。

研究の審査申請は、国で共通の電子申請方式によるARB Formで申請する。現在は書式をweb-siteから入手する形だが、将来はCD-ROMで申請させ、審査経過がポータル・サイトで申請者から閲覧可能になるようにシステムを整備している。

教育プログラムは存在するが、CCMOによるものではなく、マーストリヒト大学によって運営されており、それは全ての倫理委員会メンバーが使うことができる。CCMOとしては、薬剤師や臨床薬理学者に対する研修コースを提供している。時間に余裕ができれば、臨床試験の方法論の専門家に対するコースも提供したい。

委員に対するマニュアルはCCMOで作成している。2002年に公表され、英語版がweb-siteにのっている。時間に余裕がなく十分に更新できていないところが難点である。

MRECには、放射線医学、がん治療、第I相試験、医療機器、など、専門特化したものもある。MRECは自主的判断で、ある種の研究を審査する専門的能力を欠いていると思えばその研究の審査を受けないか、または外部の専門家の意見を聴く。これは法律に規定されていることによって可能である。

個々の委員もCCMOによって認定を受ける。各自の専門性と独立性について、経歴書や論文などで評価する。秘密保持契約を結んでいることも認定の条件である。

委員会と委員の認定は4年ごとに更新するので、途中で認定を取り消すことはない。認定期

間中は委員は経歴書の更新情報を提出する。

研究者主導臨床試験は質のよいものもあまりよくないものもあるが、計画書の書式を提供するなどして支援している。研究者の認定制度も今後はつくることを考えている。ウィーンには、研究者主導の研究についての研修を提供する機関がある。

ヨーロッパにおけるハーモナイゼーションとしては、規制当局によるclinical trial facilitation group, the CTFGがある他、EFGCP(ヨーロッパGCPフォーラム)などがあり、EFGCPでは倫理委員会の連携をはかっている。EFGCPは最近、EU内の倫理委員会の制度について調査した報告書を発行した。ビジネスやサービスの流通についてはEUが管理し共通システムとすることができるが、倫理は国ごとに異なるので、EUレベルで詳細を統一することはできない。

9. インフォームド・コンセント取得のための説明文書

近年、インフォームド・コンセント取得のための説明文書をより簡潔な記載にするための取組みを行った。いくつかの意味論的研究が行われた結果から明らかになったことだが、人は20ページ以上の文書を理解するのは困難であり、研究の被験者が理解できるのは3ページほどであると考えられる。このため、説明文書を見直すためのグループを構成し、理想的な説明文書のスタイルを示すガイドラインを作成した。企業の研究は製造物責任の観点から多くの情報を盛り込みすぎるので、有害事象情報の詳細は別紙に記載し説明文書には研究の重要な概要のみ記すように指導している。

CCMOは規制当局という立場の人が少ない。研究者、医師、その他の専門家が委員会に入っている。このため法律家や公務員が大勢を占める保健省よりも効率的に業務を遂行することができる。規制当局の構成員は法的な観点からものを見るが、CCMOの構成員は科学または人間的な観点からものを見る。

10. 制度導入に対する異論と受容

2001年のLancet (Volume 361, Number 9376)に、「EU臨床試験を恐れる者は誰か? (Who's afraid of the European Clinical Trial Directive?)」と題する論説が掲載された。Nature medicine (February 2007)にはニュースとして「ヨーロッパの臨床試験は赤いテープが張り巡らされて絶滅してしまう (Tied up in red tape, European trials shut down)」という記事が出た。新制度の導入によって官僚主義が支配し、研究者主導の臨床試験が実施できなくなることを懸念する人々がいる。結果としてそういう側面もあるが、例えばオーストリアでは研究者主導の臨床試験が増加した。オランダでは、EU臨床試験の導入以前から法律・制度を持っていたので、影響はさほど大きくはない。指令によって変わった部分もあり、それは当局の許可が必要とされた点である (CCMOがこれを担っている)。この点は、これ以前のオランダにはなかった制度である。

新しい制度に対する国内での反論もたくさんあった。このためCCMOがスタートしたと

きには仕事は非常に困難であった。しかも活動を開始したときにはまだ法律がなかったのである。最初の数年は、研究者や既存の倫理委員会と交渉を重ね、理解しあうことが非常に困難であった。しかし、研究計画の書式を作成したり研修のためのフォーラムを組織したり、事務を支援するためのポータル・サイトをつくるなど、研究の実施を支援することで理解されるようになった。これは非常にデリケートなプロセスで、4～5年を要した。今でも研究者の中にはCCMOの仕事を好まない人がいる。しかし全的な雰囲気としては受け入れられている。重要なことは、CCMOの仕事は、人間が主導することで構築された専門機関であることである。これがCCMOが受け入れられる最大の理由である。しかしここまで来るには大変に困難な道りであった。CCMOは保健省と研究者の間をつなぐ役割である。保健省には研究についての専門家がないので、CCMOの意見を非常に重視する。

11. 子どもを対象とする非治療的研究

子どもを対象とする非治療的研究（ここでは主として第Ⅰ相試験を意味する。試験の内容次第で、患者対象の第Ⅱ相が非治療的研究とみなされる場合もある。）⁹の是非についての論争は立法過程で10年の間続いた。これは国会議員が非治療的研究の重要性とリスクについて理解することが困難だったからである。CCMOや保険福祉スポーツ省に入った議員がその重要性を唱えることによって議員も理解するようになった。それ以前は、何が重要かということを公的に述べる中央機関がなかったことが問題であった。

法制官僚は法律に詳細な体系を書き込もうとするが、生物医学研究、特に胚研究などは、非常に早く進展するので、できるだけ詳細を書き込まないように要望した。

⁹日本では12歳以下の子どもは第Ⅰ相試験の被験者となることを機構が認めない(法的に禁じられてはいない)。最近では患者対象の第Ⅱ相試験が治療的試験として行われるケースも増えつつある。

4 InCROM Europe Clinical Research Unit

■訪問日時：1月17日（木）10:00～13:00

■場所：イギリス、London

InCROM Europe Clinical Research Unit

2nd Floor London Independent Hospital

1 Beaumont Square Stepney Green London E1 4NL, United Kingdom

Tel : +44 (0) 20 7791 5500

Fax : +44 (0) 20 7395 6044

Email : uk-info@incrom.com

URL : <http://www.incrom.com>

(参考：経営母体)

InCROM Europe plc

10 Long Acre, Covent Garden, London, WC2E 9LH, United Kingdom

Tel : +44(0)20 7395 6040

Fax : +44(0)20 7395 6044

Email : uk-info@incrom.com

URL : <http://www.incrom.com>

■受入側：

InCROM Europe

- Mr Takeaki, Sayama Managing Director
- Mr Yoza Sato, Director
- Dr Daryl Bendel, Principal Investigator
- Dr Yasuko Owada, Project Manager
- Ms Marian Farahani, Clinical Operation Manager
- Mr Tsuyoshi Nakayama, Business Development

The BMI London Independent Hospital

- Kevin Worthley, Hotel Services Manager

GlaxoSmithKline (meeting の arrangement)

- Jonathan Palmer, Director Ethnopharmacology & Japan Liaison
- Tomoko Kitaoka, Japanese Lieson, Implementation Manager

■訪問者：

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

臨床評価刊行会：栗原千絵子

■訪問スケジュール：

Time	subject
10:00-10:20	Introductions
10:20-10:40	Presentation from InCROM Europe
10:40-11:00	Presentation from J-CLIPNET
11:00-11:30	ICRU Tour
11:30-12:00	BMI Tour
12:00-13:00	Lunch

■要約：

InCROM Europe Clinical Research Unit (ICRU) は、日本国内では大阪臨床薬理研究所から発展し国内に 6 社、英国・中国に各 1 社を持ち CRO/SMO 事業を展開する InCROM Group の一つである英国 InCROM Europe 社が、2007 年に開設した臨床試験実施施設である。InCROM Europe 社は 2000 年に英国での日本人被験者募集事業を開始したがその後事業が発展し、民間病院である London Independent Hospital 内の 1 フロアに ICRU を設立するに至った。同病院は、英国全土に 49 施設、ロンドンに 6 施設ある民間病院グループ BMI ヘルスケア・グループの中の 1 つである。英国は皆保険制度であるが、入院や手術までの待ち時間が長いこと等からこのような民間病院を受診する患者層がある。

InCROM Europe 社では、ロンドン在住の語学留学生等を中心とする国外最大約 2100 人の日本人第一世代被験者パネルを持ち、日本人対象の健康成人第 I 相試験を中心に受注してきた。ブリッジングのための日本人対象試験の受注も多く、白人・日本人・中国人・韓国人 35 人の比較試験を 1 施設内・1 プロトコルで実施したこともある。また、日本・英国・中国で事業展開することから、各国の各施設での実施による比較試験も可能である。

Principal investigator は、早期臨床試験に 12 年間従事し 300 件以上のプロトコル、約 60 件の first-in-human (FIH) 試験の実施経験を持つ。日本の医師免許を持つ Project Manager、看護師資格を持つ日本人スタッフなどを置いて、日本人被験者とのコミュニケーションを支障なく行えるようにしている。

ICRU には、3 床×1 区画（スクリーニングエリア）、6 床×3 区画、ドアの閉まる病棟は 6 床×1 部屋及び 3 床×1 区画の計 30 床がある。すぐ上の階が London Independent Hospital の救急治療室であり、緊急事態が発生すれば 1 分以内に搬送することができる。

2006年3月、ロンドンのCROであるParexel社で、第I相試験で実薬を投与された被験者6人全員に重篤な有害事象が発生したTGN1412事件の後、英国医薬品医療機器管理局(MHRA: Medicines and Healthcare Regulatory Agency)では、任意による第I相試験実施施設の認定制度を導入しつつある(2007年11月最終化、2008年4月施行)¹。これには通常の第I相、FIH試験及びハイリスク化合物、と二段階になっているが、ICRUはFIH試験及びハイリスク化合物試験実施施設としての認定を申請したところである。

英国では、2001年のEU臨床試験指令を2006年国内法化し、それまでは当局が管轄する臨床試験の枠組みに入らなかった健康人対象の臨床試験が法的規制を受けるようになった。研究者主導の臨床試験も従来は多くが法的規制の例外規定の枠組みで実施されてきたが、製薬企業の実施する臨床試験と基本的に同等の枠組みで実施されるようになった。この制度改正と同時にTGN1412事件が起きたことになるが、事件の後、規制当局も倫理委員会も、新規の作用機序を持つと考えられる医薬品のFIH試験については慎重に審査をするようになり、倫理委員会は通常の審査に加えて専門家委員会を設置し審査を委託するケースも出てきている。CROの中には、病院の救急担当医と契約して投薬時の管理を強化しているところもある。一部で米国に試験が流出する傾向もあり、少なからぬ影響を受けている。

こうした事件の影響はあるものの、英国の臨床試験規制は制度的には許可制であるが、運用上は特別な問題がない限り不許可とはせず、多くの場合に申請してからほぼ14日以内で実施の許可が得られる。倫理委員会への承認申請は当局への申請とどちらを先にしてもよいが、多くの場合は当局に先に申請されている。

■詳細:

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

1. 組織概要

InCROM Europeは2000年にロンドン郊外のサリー州に事業所を開設した、英国で初めての日系CRO(contract research organization: 開発業務受託機関)である。2000年「医学ボランティア協会」(Medical Volunteer Association: MVA)を発足、日本人ボランティアの迅速な募集に特化した組織、日本の外で日本企業のために被験者を募集し、臨床試験実施施設に派遣するCROとして発展した。さらに、看護師などクリニカル・スタッフの派遣事業も拡大したことを受けて、2005年に募集を促進するため事務所をロンドンの中心に移した。その後相当な投資をし、民間の病院グループであるBMIヘルスケア・グループの

¹ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Phase 1 Accreditation Scheme. 16 November 2007.

一部である London Independent Hospital を臨床試験実施施設として選択し、InCROM Europe Clinical Research Unit (ICRU) を設立することを 2006 年に決定、2007 年に、FIH 試験を初めとする第 I 相試験から POC 試験までの受注を中心として、完全サービス・パッケージの提供を開始した。ベッドは 30 床、うち 9 床は集中的な試験を行う設備がされている。

InCROM Europe は日本最大の SMO/CRO である InCROM Group の完全子会社である。現在は表 4-1 のようなグループ企業に発展し事業展開している。英国では上位 20 位までのグローバル企業と仕事をしており、ブリッジング試験のリーディング・カンパニーとして経験を積んできた。

表 4-1 InCROM のグループ企業

<p>【日本】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ InCROM Institute, Inc. : SMO 全般 (東京、大阪) ・ ToCROM クリニック : 第 II ~ IV 相 (東京) ・ OCROM クリニック : 第 I ~ IV 相 (大阪) ・ OPHAC(大阪治験病院) : 第 I ~ IV 相 (大阪) ・ CRO RABITON : CRO (大阪) <p>【英国】</p> <p>InCROM EUROPE plc. : CRO/SMO 全般 (ロンドン)</p> <p>【中国】</p> <p>InCROM CHINA Ltd. : CRO/SMO 全般 (上海)</p>
--

出典 : InCROM Europe 社資料

もともと大阪臨床薬理研究所として I 相 ~ IV 相までを実施してきたが、大阪治験病院 (OPHAC-Hospital) 開設により、大阪治験病院では第 I 相試験を、OCROM クリニックでは患者対象の第 II 相以降を実施している。東京には ToCROM クリニックを開設。大阪の RABITON Institute では非臨床試験を受託、CRO RABITON では主としてメディカルライティング、統計解析、データマネジメントなどを受託している。中国では公的施設にしか臨床試験実施施設許可がおりないため、InCROM CHINA は臨床試験施設を持っていないが、中国に 50 箇所以上の提携施設があり、中国及び日本の製薬会社から試験受託が入っている。

London Independent Hospital は英国全土に 49 施設、ロンドンに 6 施設ある BMI ヘルスケア・グループの中の 1 つである。BMI との契約によって、ICRU は 180 人のコンサルタント (表 4-2 参照)、25 万人の入院患者、75 万人の外来患者とのアクセスが可能になった。英国は皆保険制度であるが、NHS の待ち時間が長いとため、早く受診したい患者がこうした民間病医に来るケースが主である。

表 4-2 BMI との契約によりアクセス可能となったコンサルタントの専門領域と人数

<ul style="list-style-type: none"> ・ Allergy (1) ・ Anaesthetics ・ Breast Surgery (1) ・ Cardiac Surgery ・ Cardiology (30) ・ Cardiothoracic Surgery (11) ・ Chest Medicine (3) ・ Colorectal Surgery (8) ・ Cosmetic Surgery ・ Dental Surgery / Implantology (1) ・ Dermatology (2) ・ Endocrinology (3) ・ ENT surgery (8) ・ Gastroenterology (8) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ General Medicine (5) ・ General Surgery (21) ・ Genitourinary medicine (1) ・ Geriatric Medicine ・ Gynaecology (20) ・ Haematology (3) ・ Histopathology ・ Immunology ・ Microbiology ・ Nephrology (3) ・ Neurology (4) ・ Neurophysiology (2) ・ Neurosurgery (5) ・ Obstetrics 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Oncology (4) ・ Ophthalmology (3) ・ Oral/maxillofacial surgery (5) ・ Orthopaedic surgery (23) ・ Paediatric Medicine (1) ・ Paediatric Surgery (5) ・ Pain Relief (2) ・ Pathology ・ Plastic and Reconstructive Surgery ・ Radiology (16) ・ Respiratory Medicine ・ Rheumatology (9) ・ Thoracic medicine / surgery ・ Urology (10) ・ Vascular Surgery (6)
--	---	---

出典：InCROM Europe 社資料

2. ICRU のスタッフ

ICRU のコアメンバーは以下のようなものである。

- ・ 臨床試験責任医師 (principal investigator)
- ・ 臨床試験担当医師／協力医師 (日本人医師を含む)
- ・ 看護師 (白人、日本人を含む。必要に応じて中国人、韓国人看護師も参画。) 日本人看護師は全員バイリンガルである。
- ・ プロジェクト・マネージャー
- ・ 臨床試験協力者
- ・ 臨床検査技師／技術者
- ・ 品質保証部門 (QA)
- ・ CRA(Clinical Research Associate)
- ・ 被験者募集チーム

今回のミーティングに参加しているクリニカル・スタッフを紹介する。

Principal investigator の Daryl Bendel 氏は、早期臨床試験に 12 年間従事しており、のべ 300 件以上プロトコル、60 件の FIH 試験の実施経験を持つ。チャータハウス・クリニカルリサーチユニットというロンドンの臨床試験実施施設にいたが、縁があって ICRU の PI

に就任した。それ以前にはロシュ社に勤務していたこともある。

Project Manager である大和田康子氏は、日本の医師免許を持つ。

Clinical Operation Manager である Marian Farahani 氏は、看護学をバックグラウンドとするが、SOP、GCP など管理運営面のマネージャーをしている。

中山剛氏は薬剤師及び臨床検査技師免許を持ち、中国、英国、日本三国にまたがるリエゾン・スタッフとして営業を担当するが、日本の InCROM 社に所属しており、現在半年間の研修中で、2007 年秋より ICRU に勤務し、2008 年春には日本に帰国予定である。以前は CRC をしていた経験もあり、それ以前は製薬企業に勤務していた。

3. 実施している試験の概要

これまでに実施している試験の例は、表 4-3 に示すようである。日本人および白人を対象とする臨床試験においては、「1 プロトコル 1 サイト」として 1 つのプロトコルに日本人コホートと白人コホートの両方を組んで、同じ検査タイミング、同じ PK スケジュールで実施する方法、「1 プロトコル 2 サイト」として、白人試験は英国、日本人試験は大阪治験病院で、またはグループ病院内の別の施設で白人、日本と分けて実施することもできる。

Multi-ethnic comparison study も経験がある。すなわち、2006 年に実施したものだが、1 プロトコル 1 サイトで、日本人・白人・中国人・韓国人の 4 人種、各 35 人の比較試験を実施したことがある。イギリスには様々な人種の人々が在住しているので、複数民族の参加する試験を 1 プロトコル 1 サイトでもできるのは効率がよく、依頼者のニーズも高い。

患者対象の PK/PD を含めた第 II 相前期試験では、BMI の外来患者及び外部提携医療機関の協力を得ている。FIH、画像診断、反復投与、POC、QTC、薬物相互作用、同等性試験など、幅広いメニューがある。

また、日本では健康成人対象の第 I 相試験の実施が当局に認められにくい分野、すなわちモルヒネなど麻薬製剤、抗血小板剤などの試験を実施することもできる。

昨年秋までに終了しているプロトコル数は 32 件である。表 4-3 の一番左がスポンサーを示し、グローバル、ジャパニーズとあるが、グローバルまたは日系大手からの日本人試験の受託が多い。

表 4-3 InCROM Europe で実施している試験の例

InCROM

EXAMPLE STUDIES*

SPONSOR	STUDY START MONTH/YEAR	THERAPEUTIC AREA	PHASE	STUDY DESIGN	JAPANESE VOLUNTEERS RECRUITED	CAUCASIAN VOLUNTEERS RECRUITED	KOREAN VOLUNTEERS RECRUITED	CHINESE VOLUNTEERS RECRUITED	SMOKERS	SEX	STUDY DURATION
Japanese	Jan 04	Antispasmodic	I	3 way cross over	32	32	0	0	No	M	7 rcs 6days x 3way
Japanese	Feb 04	Controlled Drug	I	BE 3 way cross over	77	0	0	0	Yes	MF=1:1	7 rcs 6days x 3way
Global	Apr 04	COPD	I	Ascending Single Dose	32	32	0	0	Yes	M	4 rcs 5days / step x 5 steps
Global	May 04	Diabetes	I	Single & Multiple Dose 2 way cross over	40	40	0	0	Yes	M	2 rcs 3days x 2way x 5 visits
Global	Jun 04	Anticoagulant	I	Ascending Single Dose	32	32	0	0	Yes	M	4 rcs 5days / step x 3 steps
Global	Oct 04	Hypertension	I	Single dose Combination of 3 & 2 way cross over	48	0	0	0	Yes	M	2 rcs 3 days x 5 visits 3 & 2 ways
Japanese	Feb 05	Anticoagulant	I	Single Dose 2 way cross over	26	26	0	0	Yes	M	2 rcs 3 days x 2 way
Japanese	Sept 05	Controlled Drug	I	Ascending Single and Multiple Dose	77	0	0	0	Yes	MF=1:1	11 days 12days x 4steps
Global	Nov 05	Anticoagulant	I	Ascending Single 3 way cross over & MD Parallel	72	0	0	0	Yes	M	SD 2 rcs 3days x 3way MD 10 rcs 17 days
Global	Jun 06	Controlled Drug	I	Open Label, Randomised, 4 periods, escalating Single Dose	45	0	0	0	Yes	MF=1:1	2days x 3 rcs (x4)
Global	Aug 06	Anticoagulant	I	Open Label, Randomised, descending Multiple Dose	35	35	35	35	Yes	MF no preference	2days x 3 rcs (x3)
Global	Oct 06	CNS	I	Double blind, placebo-controlled, 5 way cross over study	98	0	0	0	Yes	MF=1:1	2days x 2 rcs (x5)

*A full list can be provided on request

In addition to the 60+ FIH studies our PI has experience with, he also has PII / PIII experience with the following therapeutic areas:

Alzheimer's disease, Asthma, Anti-viral, Analgesic, Hypertension, Hyperlipidemia, Hypercholesterolaemia, Insomnia, Liver disease, Obesity, Osteoporosis, Ulcerative colitis, Dyslipidaemia

07

出典：InCROM Europe 社資料

4. ボランティア・パネル

約 12,500 人の白人ボランティア・パネルを活用する事が可能である。重複参加を避けるため、TOPS というシステムを使っている。ロンドンには学生の人口が多く、約 30 万人以上とされる。また、様々な国から、ワーキング・ホリデーのビザで滞在している。特にオーストラリア、南アフリカ、ニュージーランドからが多い。これらの人々が補足的な収入を得るために臨床試験に参加することになる。中国人パネルは 50 人、韓国人パネルは 40 人、男女比はいずれも 1 : 1 である。

日本人ボランティア・パネルは、日本国外の第一世代の最大パネルを有している (表 4-4, 表 4-5)。現在男女あわせて 2170 人、男女比はほぼ半々である。その大部分が語学留学生、20~30 代が大部分である (年齢構成 21~25 才 : 24% ; 26~30 才 : 46% なので、20 代が 7 割、31~35 までがほぼ 9 割ということになる)。喫煙者・禁煙者も概ね半々である。

BMI は、男性のみで 19 から 21 である。食生活が変わり体系が変わる人も多いが、一般的な日本人とほぼ同様のデータである。日本にデータを外挿するとき、日本人と同様の被験者背景であるかどうかを当局に確認されることがあるため、同じ背景を保てるように努めている。

2007 年の外務省統計では現在イギリスに住む日本人は約 6 万人、ロンドン大使館では約 5 万 2~3000 人が把握されているということである。その約 8 割はロンドン在住である。

表 4-4 InCROM Europe の日本人ボランティア・パネル (1)

InCROM

VOLUNTEER DATA

Japanese Data 12-Oct-07

	All	%	White	%	Female	%
Whole Panel	2170	100	1022	47	1148	53
Last 200 volunteers registered	200	100	106	53	94	47
Age range of volunteers (male/female)						
18-20	5	0.2	2	0.2	3	0.3
21-25	363	17	228	22	135	12
26-30	905	42	468	46	437	38
31-35	554	26	206	20	348	30
36-40	227	10	77	8	150	13
41-45	68	3	18	2	50	4
46-50	32	1	17	2	15	1
51+	16	0.7	6	0.6	10	0.9
TOTAL	2170	100	1022	100	1148	100
Average BMI						
Average BMI	20.64					
Under 18.5	129	6	23	2	106	9
18.5-19.9	261	13	95	10	186	16
20.0-24.9	455	22	209	21	246	22
25.0-29.9	458	22	236	24	222	20
30.0-34.9	320	15	157	16	163	14
35.0-39.9	210	10	111	11	99	9
40.0-44.9	120	6	73	7	47	4
45.0-49.9	63	3	36	4	27	2
50.0-54.9	35	2	18	2	17	2
55.0+	44	2	27	3	17	2
TOTAL	2115	100	985	100	1130	100

05

出典：InCROM Europe 社資料

表 4-5 InCROM Europe の日本人ボランティア・パネル (2)

InCROM

VOLUNTEER DATA

Japanese Data (cont.)

Smoking habit:						
Smokers	852	39	489	48	363	32
Non-Smokers	1178	54	448	44	730	64
Ex-Smokers	140	6	85	8	55	5
TOTAL	2170	100	1022	100	1148	100
Cigarettes:						
Unsure	389	46	208	43	181	50
0-10	351	41	213	44	138	38
11-15	51	6	25	5	26	7
16-20	37	4	24	5	13	4
21-25	7	1	7	1	0	0
26+	17	2	12	2	5	1
TOTAL	852	100	489	100	363	100
Body Weight (kg)						
Under 45.00	153	7	1	0	152	13
45.01-50.00	427	20	24	2	403	36
50.01-55.00	496	23	151	15	345	31
55.01-60.00	459	22	296	30	163	14
60.01-65.00	303	14	257	26	46	4
65.01-70.00	160	8	145	15	15	1
70.01-75.00	70	3	67	7	3	0
75.01-80.00	30	1	29	3	1	0
80.01+	17	1	15	2	2	0
TOTAL	2115	100	985	100	1130	100

06

出展：InCROM Europe 社資料

5. 被験者とのコミュニケーション

英国では、看護資格が無くとも、臨床試験実施施設にて一定の研修を受けるとCTA(Clinical Trial Associate)が取得でき、その施設内に限り採血や臨床検査等を行うことが可能である。しかしInCROMでは、高い質での臨床試験実施という観点から、看護資格及び(英国の看護師資格でなくともよい)看護実務経験を有し、ボランティアの母国語国出身で英語に堪能な看護師が従事している。被験者に対するケアも、医学分野に精通している人でないと難しい。採血、心電図を含めた臨床検査、ガイダンスミーティング、ボランティアの母国語による説明と同意取得などに従事している。特に日本人ボランティアは外国の臨床試験施設に入ると語学的問題、文化的な問題から、現場スタッフとの意思疎通が難しいことがあるが、ここでは日本人スタッフが間をつなぐリエゾン的な役割を果たしている。

臨床試験開始時に当局に提出する書類は公用語である英語だが、同意説明文書については、英語を原本とする文書から日本語に訳して、その日本語から英語に翻訳するバックトランスレーション(再翻訳)をすることで正確性を担保している。バックトランスレーションは、InCROM Europe から独立した翻訳専門会社と組んで行う。実際のプロセスは非常に複雑だが、簡略に説明すると、英語版の同意文書を日本語版に翻訳、これをまた日本語から英語に再翻訳、その再翻訳した英語とオリジナルの意味が一致してれば、日本語が正しく英語から訳されていると判断する、という方式である。これをプロジェクト・マネージャー (PM) 監督のもとに(外部施設にて行われる試験の場合は、InCROMのPM及びパートナーCROのPMが協力して)行っている。

6. 施設詳細

施設の構成は以下のものである(図4-1、表4-6~9参照)。

- ・通常ベッド：3床×1区画(スクリーニングエリア)、6床×3区画、ドアの閉まる病棟：6床×1部屋、3床×1部屋、計30床
- ・ボランティアのスクリーニング/診察室
- ・ボランティア娯楽室
- ・トイレ、シャワー室
- ・臨床検査ラボ
- ・薬剤管理室
- ・資料保管室
- ・スタッフルーム

緊急対応は、レベル1、2、3の分類があるが²、LIHはレベル3の緊急体制がとれる(最

² 英国の救急体制には、日本の1次~3次救急のように、レベル1・2・3の3段階がある。LIHはレベル3を取得している。ただし民間病院は高所得者層の限られた人しか利用出来

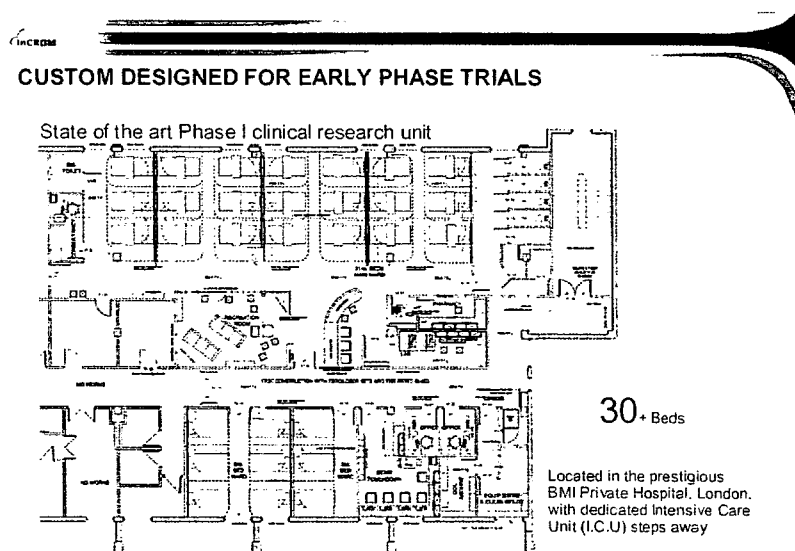
もリスクの高い試験に対応できる)。TGN1412 事件以来、英国においては第 I 相臨床試験、特に FIH 試験やハイリスク化合物試験での緊急体制が重視されるようになってきている。すぐ上の階に病院の救急治療室 (ITU : intensive therapy unit) があり、緊急時には ICRU の緊急ボタンを作動させると 2 つのドアが同時に開き、ITU チームをはじめ院内の全医師が駆けつける他、1 分以内にストレッチャーを使って ITU に搬送することができる。病院の通常診療による緊急対応でベッドが埋まっていれば通常診療を優先せざるを得ないが、完全に埋まっているということはめったにない。

病院の画像診断機器等は、病院の通常診療で埋まってさえいなければ、自由に使うことができる。循環器を専門とする病院なので、心臓カテーテル検査室、CCU (Coronary Care Unit) 等の循環器系機器類をはじめ、ガンマカメラ、ガストリックファイバーなどもとりそろえている。

時間管理は電波時計で行っており、中央に元になる時計があり、各スタッフがこれと一致した時刻を指す腕時計を持っているので、スケジュールにぶれがない形で検査等を行うことができる。検体は、多くの場合にラボで一次処理をした後(PK 検体については遠心分離にかけて上澄みをとって保管)、分析は提携先の臨床検査会社に依頼する。英国ではこのように臨床検査は外注するケースが多いが、検査データは当日中にあがってくる。データマネジメントについては、大阪のラピトン研究所で実施可能である。

被験者の管理は、写真のついたネームカード (首から下げる方式) で行っているの取り違える心配がない。バーコードは導入しようと検討しているところである。

図 4-1 InCROM Europe Clinical Research Unit 施設の見取り図



出典 : InCROM Europe 社資料

ないため、日本の救急施設のように忙しくはない。

表 4-6 InCROM Europe Clinical Research Unit 施設の設備 (1)

InCROM

EQUIPMENT AT ICRU

No.	Item	Quantity
1	Nurse Call System	38
2	Laerdal Suction Unit	1
3	Auto blood pressure machine (dinamap)	5
4	Lion Alcometer 500 Breath Unit	3
5	-20C Freezer	2
6	-80C Freezer	1
7	Lab Fridge	1
8	Temp Control	1
9	Auto dial	1
10	Pharmacy Fridge	1
11	Centrifuge	2
12	ECG (Mac1200)	5
13	Smokerlyzer breath CO monitor	2
14	Seca764 Medical Scale	1
15	Balance 400g 220VAC	2
16	Ohaus Adventurer Pro Analytical 260gx0.1mg	1
17	Philips Defibrillator	1

11

出典：InCROM Europe 社資料

表 4-7 InCROM Europe Clinical Research Unit 施設の設備 (2)

InCROM

EQUIPMENT AT LIH

No.	Item	Installation Date
1	GE Proteus XR/a System	Oct 2007
2	Advanto 18 Channel Siemens MRI	Apr 2007
3	Siemens Antares 4D U/S	Sept 2007
4	GE SenoDS Mammography System+ADW Windows	Apr 2006
5	GE Innova2100 Catheter Lab	Feb 2006
6	Centricity PACS System (soon to be updated to PACS/RIS)	Feb 2006
7	GE AMX4 Plus Mobile	Mar 2006
8	Gendex Orthoralix 9200 OPG	Oct 2006
9	GE Innova 2100 Catheter Lab	Feb 2005
10	GE Logic 5 U/S	Mar 2005
11	Trophy Elitys Dental Unit	Jun 2005
12	GE Infinia Gamma Camera system+Xeleris Workstation	Nov 2005
13	GE Prodigy Oracle Dexa scanner	Apr 2004
14	GE Precision MPi Multipurpose Interventional Digital Fluoroscopy	Oct 2004
15	Agfa ADC Compact Plus CR System	Jun 2003
16	GE Hi Speed Ix/1 Spiral Scanner (to be replaced by 64 slice CT in 2008)	Dec 1999
17	ZIEHM Exposcop Image Intensifier (to be replaced in 2008)	Jun 2000

13

出典：InCROM Europe 社資料

表 4-8 InCROM Europe Clinical Research Unit 施設の設備 (3)

No.	Item	Quantity
1	Nurse Call System	38
2	Laerdal Suction Unit	1
3	Auto blood pressure machine (dinamap)	5
4	Lion Alcometer 500 Breath Unit	3
5	-20C Freezer	2
6	-80C Freezer	1
7	Lab Fridge	1
8	Temp Control	1
9	Auto dial	1
10	Pharmacy Fridge	1
11	Centrifuge	2
12	ECG (Mac1200)	5
13	Smokerlyzer breath CO monitor	2
14	Seca764 Medical Scale	1
15	Balance 400g 220VAC	2
16	Ohaus Adventurer Pro Analytical 260gx0.1mg	1
17	Philips Defibrillator	1

11

出典：InCROM Europe 社資料

表 4-9 InCROM Europe Clinical Research Unit 施設の設備 (4)

No.	Item	Installation Date
1	GE Proteus XR/a System	Oct 2007
2	Advanto 18 Channel Siemens MRI	Apr 2007
3	Siemens Antares 4D U/S	Sept 2007
4	GE SenoDS Mammography System+ADW Windows	Apr 2006
5	GE Innova2100 Catheter Lab	Feb 2006
6	Centricity PACS System (soon to be updated to PACS/RIS)	Feb 2006
7	GE AMX4 Plus Mobile	Mar 2006
8	Gendex Orthoralix 9200 OPG	Oct 2006
9	GE Innova 2100 Catheter Lab	Feb 2005
10	GE Logic 5 U/S	Mar 2005
11	Trophy Elitys Dental Unit	Jun 2005
12	GE Infinia Gamma Camera system+Xeleris Workstation	Nov 2005
13	GE Prodigy Oracle Dexa scanner	Apr 2004
14	GE Precision MPi Multipurpose Interventional Digital Fluoroscopy	Oct 2004
15	Agfa ADC Compact Plus CR System	Jun 2003
16	GE Hi Speed Ix/1 Spiral Scanner (to be replaced by 64 slice CT in 2008)	Dec 1999
17	ZIEHM Exposcop Image Intensifier (to be replaced in 2008)	Jun 2000

13

出典：InCROM Europe 社資料