

として、(株)日立製作所による Java ベースの web アプリケーション「治験パネルシステム」を基盤ソフトウェアに選定し、これを基盤として本学独自の機能拡張および活用のための周辺ソフトウェアツール開発を行い、臨床試験被験者候補検索システムとして整備した。

続いて、実際の臨床試験プロトコルに即して本システムの機能評価を行った。具体的には、複数の臨床試験プロトコル（実施中のもの、あるいは既に被験者登録を終了したもの）を評価用に選定し、主要な被験者適格基準・除外基準による被験者候補検索の精度確認、および作業効率を評価した。

さらに、現在本学にて実施中の臨床試験のうち、特に症例の組み入れ進捗のはかばかしくないものについて、その理由の検討と対策立案に関し、本システムによる潜在的被験者候補数の調査が有用であるかどうかを評価した。

本システムに格納される情報の流れと利用形態の概略を【図8】に示した。

今回の評価目的に構築したデータベース（格納情報は2007.4月～2008.3月の12ヶ月分）の概要は次の通りである。

- ・病名レコード数： 2,313,260 件
- ・処方薬剤レコード数： 1,760,989 件
- ・臨床検査レコード数： 19,691,966 件

### (3) 結果

#### (A) システムの特徴

本システムはネットワーク上で稼働す

るサーバ・クライアントシステムであり、複数クライアントからの同時アクセスによる並行利用が可能である。

取り扱う情報の保護に配慮して、他の目的に供用する一般のEthernet ネットワークとは接続せず、外部から独立したネットワーク上にシステムを構築した。またサーバ、クライアントとも、アクセス権限は利用者IDおよびパスワードにより厳重に管理した。さらに、本システムの利用者権限は多段階に設定可能とし、例えばシステム管理者、データベース情報管理者、CRC・研究者・医師、一般事務担当者など、必要とする情報の範囲に応じて、細かくアクセス可能な情報の範囲を設定できる仕様とした。加えて、カルテIDなど個人の特定に関わる情報に関しては、原情報抽出後にハッシュ関数による暗号化を施してデータベースへ格納し、匿名化された情報として検索対象となるよう配慮した。

本システムの全体構成を【図9】に示した。

その他、本システムのハードウェアおよびソフトウェアの概要は以下の通りである。

#### 【ネットワーク構成】

100BASE-T Ethernet ネットワーク

#### 【ハードウェア構成】

・サーバ

Hitachi HA8000/270H9 Base Model  
(Intel Xeon 3.73GHz, 4GB RAM)

・クライアント

Hitachi Flora 310W DA6 (Intel Pentium  
4 3.4GHz, 1GB RAM)

## 【ソフトウェア構成】

・サーバ

OS: Windows 2003 R2 Server

DB: Oracle 10gR2

その他: 治験パネルシステムソフトウェア、Microsoft IIS webserver, IBM Data Stage データ統合ツール

・クライアント:

OS: Windows XP Professional

その他: Microsoft Internet Explorer 6

## (B) 利用方法

データベースの検索用フロントエンドとして、サーバ側では web アプリケーションを使用していることから、クライアントには特別なソフトウェアを必要とせず、一般的な web ブラウザ (Microsoft Internet Explorer) から利用可能である。このことは、利用環境の構築や管理が容易であること、直感的で理解しやすいユーザーインターフェイスであること、利用にあたり長時間のトレーニングが必要とされないことなどの特徴につながっている。

システム利用者は、以下のような検索項目について、ドロップダウンメニュー／カレンダー／候補選択肢リストなどからチェックボックス形式で容易に指定可能である。またこれらの条件は、部分的なグループ化や論理式 (AND, OR) による結合などが、画面上での選択により簡単に実行可能であり、検索条件の迅速な設定が可能である。

- ・年齢、性別、入院・外来別、診療科、入院・外来受診期間
- ・病名 (主病名、副病名)

・処方薬 (個別薬、薬効別)

・臨床検査値 (定量、定性)、など

クライアント操作画面の様子を【図 10】に示した。

(C) 実際の臨床試験プロトコルによる機能評価

今回、本システムの評価用データベースに格納した情報は 2007 年度分 (2007 年 4 月～2008 年 3 月) であることを考慮し、この期間に本学において被験者登録が行われた 3 種の実際の臨床試験プロトコルにつき、従来の方法 (医師または CRC による手作業の検索) によってスクリーニングおよび登録された被験者が、本システムによってどの程度の精度で捕捉されるか、その精度を検証した。

結論として、3 種のプロトコルのいずれにおいても、手作業でスクリーニングおよび登録された全ての被験者が、主要な適格基準／除外基準を用いた本システムの一次的被験者検索の結果中に含まれることが確認された。

[例 1] プロトコル A: 低用量アスピリンに関する中枢神経領域の臨床試験

・対象疾患: 脳血管疾患 (脳梗塞、一過性脳虚血発作など)

・主な被験者選択基準:

(1) 低用量アスピリン (330mg 未満) を服用中

(2) 年齢 20 歳以上

・本システムによる検索に用いた条件:  
条件(1): 病名= “脳梗塞” OR “一過性脳虚血発作”

条件(2): 使用薬剤名= “低用量アスピリン”

条件(3)：診療科= “A科” (試験実施科) AND 年齢= “20歳以上”

・本システムによる予備検索結果(各条件ごとの該当者総数、12ヶ月分：2007.4-2008.3)：

条件(1)：病名= “脳梗塞 OR 一過性脳虚血発作”：計8505件

<内訳>アテローム血栓性脳梗塞 8件

脳血管閉塞性脳梗塞	2
小脳梗塞	57
無症候性脳梗塞	9
出血性脳梗塞	20
多発性脳梗塞	496
再発性脳梗塞	3
脳梗塞	5452
脳梗塞後遺症	1995
陳旧性脳梗塞	246
脳梗塞後の片麻痺	2
ラクナ梗塞	25
一過性脳虚血発作	190

条件(2)：使用薬剤名= “低用量アスピリン”：計5372件

<内訳>アスピリン製剤X錠 3688件  
アスピリン製剤Y錠 1684

条件(3)：診療科= “A科” (試験実施科) AND 年齢= “20歳以上”：計10031件

・本システムによる本検索結果(12ヶ月分：2007.4-2008.3)：

“条件(1) AND 条件(2) AND 条件(3)” = 計847件 …(A-1)

・実際の被験者候補スクリーニング(分担医師・CRCによるカルテ等を用いた手作業)：計11例を適格として症例登録…(A-2)

・検証結果

A-2(手作業による検索・登録例、全11例)の症例は、全てA-1(主要適格基準を用いた本システムによる検索結果、全847例)の検索結果に含まれることが確認された。

[例2]プロトコールB:子宮頸部前がん病変に関する臨床試験

・対象疾患：外来での子宮頸部擦過細胞診にて日母分類クラスIIIまたはIVの異常を認めた症例

・主な被験者選択基準：

(1)子宮頸部組織診にて「異形成」の診断

(2)年齢20歳以上、50歳以下

・本システムによる検索に用いた条件：  
条件(1)：病名= “上皮異形成(子宮頸部 OR 膣)”

条件(2)：診療科= “B科(試験実施科)”  
AND 入院・外来分類= “外来”

AND 年齢= “20歳以上、50歳以下”

・本システムによる予備検索結果(各条件ごとの該当者総数、12ヶ月分：2007.4-2008.3)

条件(1)：病名= “上皮異形成(子宮頸部 OR 膣)”：計1234件

<内訳>

・子宮頸部上皮異形成・異型度1	2
・子宮頸部上皮異形成・異型度2	0
・子宮頸部上皮異形成・異型度3	106
・子宮頸部異形成	387
・膣上皮異形成・異型度1	0
・膣上皮異形成・異型度2	0
・膣上皮異形成・異型度3	4
・膣上皮異形成	735

条件(2)：診療科=“B科(試験実施科)”  
AND 入院・外来分類=“外来”  
AND 年齢=“20歳以上、50歳以下”；  
計4591件

・本システムによる本検索結果(12ヶ月分：2007.4-2008.3)：

“条件(1) AND 条件(2)” = 計1174件  
…(B-1)

・実際の被験者候補スクリーニング(分担医師・CRCによるカルテ等を用いた手作業)：計17例を適格として症例登録  
…(B-2)

・検証結果

B-2(手作業による検索・登録例、全17例)の症例は、全てB-2(主要適格基準を用いた本システムによる検索結果、全1147例)の検索結果に含まれることが確認された。

[例3]プロトコルC：進行脾臓に対する抗がん剤の臨床試験

・主な被験者選択基準：

(1)病理学的に確定診断された切除不能脾臓

(2)登録時年齢 20歳以上

・主な除外基準：

(1)肺線維症または間質性肺炎の併発

・本システムによる検索に用いた条件：

条件(1)：病名=“脾臓”

条件(2)：病名=“肺線維症” OR “間質性肺炎” [←除外基準として用いた]

条件(3)：診療科=“C科(試験実施科)” AND 年齢=“20歳以上”

・本システムによる予備検索結果(各条件ごとの該当者総数、12ヶ月分：2007.4-2008.3)

条件(1)：病名=“脾臓”：計1326件

<内訳>脾頭部癌 35件

脾体部癌 14

脾尾部癌 7

脾管癌 2

脾癌 1268

条件(2)：病名=“肺線維症” OR “間質性肺炎”：計2278件

<内訳>

・放射線性肺線維症 1件

・肺線維症 230

・リウマチ性間質性肺炎 1

・薬剤性間質性肺炎 4件

・特発性間質性肺炎 21

・急性間質性肺炎 1

・間質性肺炎 2020

条件(3)：診療科=“C科(試験実施科)” AND 年齢=“20歳以上” = 計16033件

・本システムによる本検索結果(12ヶ月分：2007.4-2008.3)：

“[条件(1) NOT 条件(2)] AND 条件(3)” = 計713件 …(C-1)

・実際の被験者候補スクリーニング(分担医師・CRCによるカルテ等を用いた手作業)：計2例を適格として症例登録  
…(C-2)

・検証結果

C-2(手作業による検索・登録例、

全2例)の症例は、いずれもC-1

(主要適格基準を用いた本システム

による検索結果、全713例)の

検索結果に含まれることが確認

された。

(D)実地応用

本システムを実地に用いた1例を以下に示す。

本学にて計画され、2008年秋に開始された臨床試験プロトコルDは、試験開始後4ヶ月を経て症例登録がなく、研究の進捗に著しい遅れを生じていた。その原因を検討するため、本システムを用いた被験者候補の概数把握についての依頼が研究グループより寄せられ、実際に調査を行った。

プロトコルDの主要な被験者適格基準は、以下の通りである。

条件(1): C型ウイルス感染に伴う肝炎または肝硬変の患者、かつ

条件(2): 登録前2ヶ月間以内に測定した血清アルブミン値(g/dl)が3.6以上、3.9以下

この2つの条件に合致する被験者候補は、概ね2ヶ月に1回程度の外来受診頻度であるため、参考値として「2007年4月～5月の2ヶ月間に上記の条件(2)を満たし、続く2007年6～7月の2ヶ月間に試験実施科外来を受診した患者の数」を、被験者候補数の推定目的に調べた。

その結果、該当者数は、条件(1)を「主病名」として満たす場合で120例であり、該当期間の診療日数および当該科の外来枠担当数を考慮すると、外来1枠あたりの被験者候補数は平均1.50例と推定されることが判明した。試験実施科の外来診療体制は、通常、1枠あたり5～6名の担当医が延べ数百名の受診者の診療を担当する体制であることを考慮すると、上記の推定被験者候補数は相対的に極めて少数であり、積極的な被験者スクリーニン

グの実施その他の方策を講じない限り、大きな現状の改善は見込めないことが判明した。

この調査結果を受けて、研究グループは検討を重ねた結果、試験内容の本質に大きく影響しない範囲でのプロトコル変更として、条件(2)の血清アルブミン値に関する基準を「3.6-3.9 g/dl」という狭い範囲設定から、「3.9 g/dl 以下」と緩和することを決定した。本システムによる再調査では、この変更により、当該科外来1枠あたりの推定被験者候補数は平均2.41例と、約60%の増加が見込めるものと推定された。さらに研究グループでは、被験者候補への積極的なアプローチを促進するため、外来日前日に、条件(1)に該当する患者について、カルテ確認によるスクリーニングを一部の外来枠について実施することとした。これらを含む総合的な対策により、プロトコルDでは早速2例の症例登録があり、目下研究は進行中である。

#### 【結論と考察】

診療報酬請求情報(レセプト情報)と臨床検査結果を統合したデータベースを作成し、これを柔軟かつ容易に検索可能なソフトウェアを開発して組み合わせることによって、臨床試験の被験者候補を主要適格基準により絞り込む一次スクリーニングのプロセスは大幅に効率化できる可能性があることを本研究は示した。実際、臨床試験プロトコルに規定された被験者適格基準・除外基準に従って検索を実施した評価試験の結果は、担当医の記憶や煩雑なカルテ確認に頼った従来の

手作業による被験者検索プロセスと同等の精度を、本システムは大幅な省力化および迅速化の下で実現可能なことを示している。

一方で、臨床試験被験者候補の検索が、現状、本システムのみで完結しないことは明らかである。診療報酬請求情報は、そのデータの出自に由来する限界のため、純粋な医学的情報としては一定水準以上の精度を本来期待し得ない。さらに診療録の記述的情報や、画像診断結果など、本システムが依拠する機械的検索にそもそもなじまない情報が、現状では医療情報として多々存在することは自明である。本システムは、種々の一次的診療情報を直接確認することが必須となる二次スクリーニングが不可欠であることをあくまで前提として、その前段となる一次スクリーニングを効率化する手法として捉えた場合に、有効な手段であると考えられる。

今後の課題としては、全般的な検索能力の向上（反応時間、精度）、あるいは外来受診予定データや担当医データなどの情報との連携による一層の利便性向上などが、臨床試験の効率化および推進に向けての活用の鍵となるであろう。

#### 4. 人材教育（臨床研究入門コース）の実績と課題

クリニカルリサーチセンターでは、平成18年度から平成20年度の3年間に様々な臨床研究・治験に関する教育を行ってきた【表3】。学内外からは延べ約850名が

受講した。以下に概略について述べる。

##### 1. 臨床研究入門コース

本セミナーは平成18年度より臨床研究・治験に関する初級教育として本臨床研究基盤整備推進研究事業の助成を受けて開講された。臨床研究概論、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床研究の倫理、臨床研究特論などを学び、研究の計画、実施、解析に必要な基本的知識を身につけることを目的とする本セミナーは、本医学部・病院に所属する臨床研究・治験・トランスレーショナルリサーチをすでに実施、計画中あるいは今後実施予定の医師、その他臨床研究に関係する職種、薬剤師、看護師、リサーチコーディネーター、データ管理者等を対象として開講された。平成18年度開講当初は募集人数を30名として公募を始めたが、それを大幅に上回る97名の受講者を迎えての開講となった。講師は、学内は衛生学公衆衛生学、医療政策・管理学、薬剤部から配し、また学外講師は北里大学薬学部臨床統計学、順天堂大学大学院医学研究科臨床薬理学、国立がんセンター、製薬企業など各方面から迎えた。平成19年度以降については、受講希望者の増加に応じて年2回のセミナーを開講した。

3年間の延べ受講人数は446名であり、特に学外受講者の増加が著しい。学外からの受講者は他大学（北里大学、順天堂大学、東京医科歯科大学、杏林大学など）、他医療機関、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、医薬系企業などから、幅広く集まっている【図11,12】。本セミナーの全課程において所定の成績を修めた者に対しては、修了証書が全受講者の約8割の

367名に対して発行された。

本セミナーでは全課程修了後に受講者に対し、アンケートによる今後の開講を希望するセミナーを調査したところ、中級コースとして臨床研究デザイン、医療統計などの臨床研究者専門コースの開講希望が多く、その要望に応えるため平成19年度からは以下のコースが開講されることとなった【図13】。

## 2. 臨床研究者専門コース

### a) 夏季集中：臨床研究者専門コース

本コースは、北里大学、順天堂大学との共催により2週間に渡る夏季集中コースとして平成19年に行った。臨床研究を実施中ないし実施予定の者を対象に発展的な内容を講義と演習で学ぶ。講師は慶應、北里、順天堂の各大学から配した。

### b) 臨床研究デザインコース：観察研究コース・臨床試験コース

本コースは、すでに平成18年度から開講している『臨床研究入門コース』を修了した（もしくは同等レベル）臨床研究者を対象として、平成20年度、観察研究のデザイン立案に不可欠な知識とスキルのポイントについて、講義と実習からなる2日集中コースを年2回開講した。講師は、学内の衛生学公衆衛生学、外科、医療政策・管理学から配し、また人材育成対象者であるクリニカルリサーチフェローもチューターとして参加した。延べ受講人数は165名であり、臨床研究入門コース修了者である学内外の多くの受講者が集まった。講義と演習を伴う内容であるため、受講に際しては事前学習とし

て予め課題が配布された。演習は各グループに分かれて行われ、活発な意見交換がなされた。

### c) 医療統計学基礎

平成19年度より、データ解析を自らの手で行う、あるいは論文に用いられる統計手法を正しく理解するために、実際に統計ソフトを動かしてその出力を読むようになると同時に、その背景にあるbiostatistics（生物統計、医療統計）の理論を理解することを目的として、臨床研究・疫学研究の手法を必要とする方を対象に、ハーバード公衆衛生大学院修士課程の必修科目「Introduction to biostatistics」のコースで使用されている教材を用いて開講された。講師は北里大学薬学部臨床統計学部門から招き、講義と演習の組み合わせで開講された。本コースも他の臨床研究教育コースと同様に受講希望者が当初の募集人数を大幅に上回ったため、本セミナーは年2回の開講となった。受講人数は平成19年～H20年の2年間で延べ104名であった。また人材育成対象者であるクリニカルリサーチフェロー数名やデータ管理者がチューターとして参加し、統計ソフトの使用等についてのアドバイスをを行った。

## 3. 人材育成の今後の課題

臨床研究者は、自らのクリニカルリサーチクエストに基づいて臨床研究を企画、実施する。また実施にあたっては臨床研究を支援する人材と連携した研究チーム全体を統括することができる人材であることが求められる。そのためには

臨床研究の基盤理論である臨床疫学、臨床統計学、レギュラトリーサイエンス等の知識の習得は必須である。

本学においては、自主臨床研究・治験共に件数は多いものの、多忙な臨床医はこれらに関する基礎的・先進的知識を系統的に習得する機会が少なく、各自苦心している場合が少なくなかった。平成18年度から20年度のこの3年間における本プログラムでの臨床研究教育は、大学医学部・病院として臨床研究の推進力たる人材育成・教育システムの確立たる責務を果たしたといえよう。

今後は、多忙である臨床医が基礎研究領域をテーマとしている現状を進展させ、日常の臨床活動と密接に関連した臨床研究を実践できるように、e-learning等で臨床研究・治験の中核医療機関である本学での人材育成教育を学ぶ機会を作り、臨床研究者だけでなく臨床研究支援人材や、慶應以外の医療機関等に所属する人材が本学の臨床研究教育に参加できる機会を作る。そして国際レベルでの臨床研究に関する基礎知識と専門性の高い実践的スキルを併せ持った、臨床研究の現場で実際に質の高い研究を実施・リードするできる臨床研究者、研究支援人材の養成を目標とする。

## 5. クリニカルリサーチフェローの活動報告

本研究事業における7名のクリニカルリサーチフェローのこれまでの臨床研究・治験に関する研究活動については表2の通りである【表3】。

## 6. 国際共同治験・医師主導治験プロジェクトの報告

### (1) AZ社

AZ社は、悪性腫瘍に対する新薬を研究開発事業の主軸としており、重要な抗癌剤の開発を遅滞なく安全に行うため、米国 National Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, MD Anderson Cancer center, 英国 Manchester Cancer Centre, Royal Marsden Hospital, オランダの Netherlands Cancer Institute, 韓国の Seoul National University Hospital, 中国の Asian Medical Center など、各国を代表する悪性腫瘍専門医療機関と包括合意を結び守秘義務下で研究開発状況を共有し、この network を利用して国際共同治験を進めてきた。AZ社は2005年から日本国内でも包括合意の打診を試みてきたが難航していた。慶應が国際水準の oncologist を多数擁し豊富な患者数を有すること、中核病院としてクリニカルリサーチセンターを新設し治験・臨床研究の活性化に注力していることから、2006年から慶應でも包括合意の検討が進められていた。2007年5月、oncology 領域における慶應の診療・研究の機能や実績についてAZ社英国本社から調査を受け、その結果同社の国際施設基準に合致するものと評価された。これを受けて2007年9月18日、慶應義塾大学医学部と同社は包括合意を締結し、AZ社の開発候補化合物の早期治験実施を支援するとともに、治験の契約締結や遂行に要していた期間の短縮を図り、日本における臨床開発の早期開始と効率化に寄与するものとした（本包括合



意に関して2007年9月25日付でpress releaseを行った)。加えて、慶應とAZ社双方の各治療領域における専門家間の交流も始め、治験のみならず探索研究・橋渡し研究における関係構築も進めることとなった。

この包括合意に基づいて、平成20年度までに以下が検討ないし達成された。

### 1) 包括合意に基づく steering committee 開催

包括合意では、AZ社日本支社長および同研究開発本部長、AZ英国本社 oncology 担当副社長と、慶應側（医学部長、院長ら）とで定期的に会合を開き治験運営について検討協議する旨が定められ、これに従い2008年2月27日に、合意締結後第1回の steering committee が開催され、国際共同治験の円滑で迅速な実施体制を慶應で構築すること、基礎研究における交流をも進めることについて合意がなされた。

### 2) 迅速で精度の高い組入れ候補患者情報の調査(feasibility study)

先ず、2007年秋～冬にかけて、AZ社の開発候補品目から、血液疾患を対象とした一化合物が検討された。対象が稀少疾患であったため、国際共同治験に際して日本における global protocol に合致する組入れ可能患者の精度の高い予測が必要とされた。従来はこうした場合、製薬企業は医師や医療機関に個別に接触し、守秘契約未締結のため十分治験計画を提示できないまま、相当な手間をかけて精度の十分でない組入れ候補患者情報を得ざるを得なかった。そこで今回は、包括合意が守秘契約を含むことに鑑み、詳

しい化合物の性状や治験の組入基準を慶應の当該領域の専門医が検討して、同医師が学会等を通じ協力関係にある全国の専門医にクリニカルリサーチセンターから質問紙等を送付し feasibility study を行った。その結果、2週間で40施設から精度の高い候補患者概数に関する報告を受領できた。なおこの治験計画は、各医療機関から候補患者を慶應に紹介来院させ、詳細を診察した上で入院の上治験に組み入れる画期的なものである（目下継続検討中）。

### 3) 治験費用算定方式の国際化

従来、日本における治験費用は、症例単価で米国の2倍、アジア他国の5倍と著しく高額で、国際共同治験への日本の参加の大きな障害であった。他方、これほど治験費用が高額であるにも関わらず、治験に関与する医師や治験コーディネーターに対する直接的 incentive が乏しいという奇妙な現状もあり、多忙な医療従事者の治験への関心を鈍らせる一因とされてきた。こうした日本の治験価格は、日本中で慣習的に用いられてきた「ポイント制」と称する日本独自の算定方式に由来する。日本以外で用いられている、必要な手順と実績に比例した積算方式（milestone-based, per patient per visit 方式、以下 PPPV 方式）と異なり、「ポイント制」は、治験の実際の手間や複雑さを十分反映しない上、治験費用の治験施設内における柔軟な配分を難しくし、依頼者・実施者双方にとって改善を要するものであった。こうした認識は外資系製薬企業団体を中心に指摘されているものの、外資内資問わず国内の臨床開

発担当者自身が「ポイント制」以外の治験費用算定に習熟していないという難点もあった。そこで、PPPV方式の本邦導入に向けて2008年からAZ社と慶應で鋭意準備を進めてきた。AZ社は算定方式の準備を2008年内で概ね終え、慶應でも同方式をAZ社の国際共同治験に導入することで病院長、医学部長（クリニカルリサーチセンター長）の合意を得、2009年第2～第3四半期に開始予定の国際共同治験でPPPV方式を開始する見込みである。これによって、治験に関与する病院職員へのincentiveを増額するとともに、治験費用全体を従前に比べ抑制することを目的としている。

4) 固形腫瘍における国際共同治験準備  
上述のごとく、PPPV方式を利用して、surgical oncology領域での固形腫瘍の第一相試験（国際共同治験）の準備を2009年から進めつつあり、2009年半ばの開始を目標として鋭意検討中である。

5) 非臨床での安全性早期把握に関する translational collaboration

今般のAZ社との包括合意自体は治験を対象とするものであったが、慶應の最先端の基礎研究に鑑み、基礎医学領域においても連携を図っていくことが上記 steering committee で提案された。これにもとづいて、非臨床での安全性指標の改善を具体例としてAZ社英国本社の非臨床、安全性の担当者と慶應側とで検討が開始されたところである。

6) Manchester Cancer Centre との協力

AZ社との包括合意による network を利用して、Manchester Cancer Centre の臨床部門 Christie 病院に Malcom Ranson

教授 (Medical oncology and pharmacology) を訪ね、包括同意下の治験運営や、National Health Service 下における診療と臨床研究の共存、予算や人事面の工夫などについて詳しい情報を得た（詳細は平成20年度分報告書に記載）。

## (2) E社

### 1. 治験概略

治験名称：重症セプシス患者における Eritoran Tetrasodium のプラセボ対照比較試験 (ACCESS 試験 : A Controlled Comparison of Eritoran Tetrasodium and Placebo in Patients with Severe Sepsis)

治験実地計画書番号：E5564-G000-301

開発のフェーズ：第 III 相

治験薬名：E5564 (eritoran tetrasodium)

EudraCT 番号：2005-005537-35

適応疾患：重症セプシス

### 治験概略

重症セプシスに伴って多臓器不全が発症すると死亡率は30-70%に及び、集中治療室において死亡原因の主要なものとなっている。米国においては約70万例/年の発症があり、死亡例は21万5000例と推定されている。

重症セプシスにより多臓器不全が発症する原因は、グラム陰性菌の外膜成分であるリポ多糖 (LPS) などにより強力かつ複雑な免疫反応を惹起されることにあると考えられている。当治験薬 eritoran tetrasodium は LPS のアンタゴニストとして、セプシスにおける多臓器不全への端緒となる免疫反応を抑制する治療薬と

して開発された。

前臨床試験及び毒性試験、第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験の結果に基づき、当治験薬が重症セプシスに有効であることが示唆されたため、目標症例数 2000 例、28 日間の絶対死亡率低下を検討する前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験が実施される運びとなった。

## 2. 治験実施体制

本試験は、日本、アジア（韓国、台湾、香港）、北米（アメリカ、カナダ）、南米（アルゼンチン、ブラジル、チリ）、欧州（ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、チェコ、ポルトガル、オランダ、英国、スペイン、スイス、）、南アフリカ、オーストラリア、イスラエルの 23 カ国、約 270 の治験実施施設で行われている国際共同治験である。症例組み入れ開始は海外では 2006 年 6 月、本邦においては 2007 年 8 月から開始されている。

## 3. クリニカルコーディネーティングセンター(CCC)の設置

この治験では、米国（ロードアイランド病院、ブラウン大学医学部）、ベルギー（ルーク大学病院）、日本（慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター）の三極にクリニカルコーディネーティングセンター(CCC)が設置されている。CCC は治験依頼者からは独立した医師、看護師、アシスタントからなる専従グループであり、参加施設との窓口の役割を果たす。CCC は主に患者組み入れに関する検討に関わり、その他にプロトコル実施に伴う指示、併用薬に対する質問、安全性に関わる問題等について関わる。これらの業務を一元

化して行うことで、参加施設が複数であっても、個々の組み入れ症例についてプロトコルに沿った質の高く均一な症例をそろえることが可能であり、海外では治験依頼者が CCC に治験を依頼して行うのが一般的である。

治験依頼者、CCC、CRO(Contact Research Organization; 開発業務受託機関)、SMO(Site Management Organization; 治験施設支援機関)等が定期的に会合を持ち密に連携をとりつつ治験を進行させていく中で、CCC は症例組み入れに関して特に中心的な役割を担っている。参加施設はプロトコルに基づいて症例を選定すると、CCC の医師に症例の経過と状態について報告し、CCC の医師の確認に基づいて症例の適格性が判断される。臨床の現場における症例の経過は千差万別であり、その症例がプロトコルに適合するかどうかを統一的に判断することは治験の精度を保つ上で非常に重要である。このため三極の CCC 合同で隔週のテレカンファレンスを開き、組み入れ症例や組み入れ判定が困難であった症例について議論をし、検討を重ね、常に組み入れ判定についてコンセンサスを維持し、各国で組み入れ判定の判断に差が生じることのないように留意している。治療方法や臨床的なコンセンサスは各国によって異なっており、テレカンファレンスによる適格基準のコンセンサス形成は非常に重要である。また理解の乏しい参加施設があれば治験依頼者や CRO を通じて、再度治適格性基準について理解を求めている。なお組み入れた症例は全て CEC(臨床評価委員会)にてレビューされ、組み入れ症例の妥当性が

確認されている。

#### 4. 本邦での進捗状況

本邦では北米、欧州よりも実質的に1年近く後から症例組み入れが開始された。しかし症例組み入れ率（実際に組み入れた症例数/症例組み入れ要請の総症例数）は日本が最も高く、本邦の治験参加施設のプロトコルの理解度の高さが伺われる。実際 Investigator's meeting（参加施設の医師を対象にした説明会）におけるプロトコル理解度のテストでも、日本の医師のほうが適格性基準の理解度は優れていた。本邦における治験実施施設の人的資源は、必ずしも海外に比して優れているわけではなく、医師の多忙に加えCRCなどco-medicalの資源も不足しているにもかかわらず症例の組み入れ数は健闘しているといえる。今後臨床研究に対する体制が充実すれば、更に質の良い大規模な臨床研究や治験の実施が可能と思われる。

#### 5. 国際共同治験の特徴

国際共同治験は、全世界的に同時に進行するため、その後の各国での承認においても時間差が少なく、いわゆるドラッグラグを短縮することが可能であり、患者への恩恵が大きいことが第一に挙げられる。治験依頼者側からみると、個々の国、或いは地域で個別に治験を実施するよりも、治験が全世界的に同時に完了することによる費用対効果の改善も見込まれる。CCCとして症例組み入れを中心とした業務を一元的に受託することで、治験に組み入れられる症例の精度の改善が期

待できるだけでなく、治験組み入れ症例数の増加、治験終了までの期間の短縮を期待できる。また本邦においても国際共同治験が増えてくれば世界的な潮流に遅れることなく新薬の開発を進め得るというメリットもある。

#### 6. 国際共同治験の日本における現状と今後のクリニカルリサーチセンターの役割

今回の国際共同治験において、日本のCCCとしての役割を担い、治験依頼者および治験実施施設の両方の立場から今回の国際共同治験の実施を眺めることで、今後の（国際共同）治験を主導していく上での重要なノウハウを学ぶことができ、また今後の改善点が明らかにされてきた。良い治験のためには、偏りのない症例を、厳格な統計解析によっても有意な差を示すに足るだけの十分な数集めることが最も重要である。その実現のためには多施設間で症例の適格性の判断を統一し、また迅速な症例組み入れと信頼できる臨床データ収集のためにCROやSMOと有機的に協調していくことが必須である。実際のところ、治験依頼者、治験実施施設の両者とも、患者のために一刻でも早く新薬が承認されるように願っている点では一致しているが、治験を実施していくにあたっては両者の志向性は同一ではない【図14】。治験依頼者とCRO、治験参加施設とSMOとの協調も必ずしも良好に機能しているとは言えない施設もある。その一因には治験実施施設で中心となって治験を推進していく医師自身の治験に対する認識と、医師を取り巻く環境が良好でないことが挙げられる。クリニカルリサ

ーチセンターには、治験や臨床研究に専従する医師が存在するため、多施設の研究中核として、こうした問題に対しても先導的役割を果たし、両者の要求をすり合わせ、志向性を近づけることでより効果的な治験、臨床研究を支援していくことが可能と思われる。

### (3) GOG

クリニカルリサーチセンター（以下CCR）は、平成19年3月30日に厚生労働省・文部科学省から告示された「新たな治験活性化5ヵ年計画」において提示された“中核病院に期待される体制・機能”を加味し、国際共同治験・医師主導治験・質の高い臨床研究への取り組みを行ってきた。本稿ではGOG治験への参加を例に、国際共同治験・医師主導治験におけるCCRの取り組みを述べる。

CCRでは2007年の治験開始前段階から当院婦人科の協力要請を受け、婦人科との協力のもと、米国GOG（Gynecologic Oncology Group）試験の枠組みで適応外薬剤を使用した国際共同・医師主導治験に取り組んできた。本試験の特長は、我が国初の国際共同・医師主導治験であること、及び、卵巣がんの適応外薬剤の効能追加に対する日米同時承認取得を目指しており、試験結果により順調に承認申請が進めば、Drug lagが回避できるとともに、日本の卵巣がん患者に米国との時間差なく新薬を提供できるとの大きなメリットがある。日本では目標症例数90例、9施設が登録している。当院でも目標症例数10例のうち既に3症例登録しており、

次の候補症例をもれなく登録できるように日々治験担当医師と連絡を取り合っている。

本治験においてCCRが担っている役割は、施設事務局機能とCRC業務の実際の2点がある。

施設事務局機能としては、事務的業務支援をはじめとし、治験調整事務局、NCIやGOG等の米国関連部門、当院婦人科、治験管理センター、IRB等とのコーディネーションを担っている。本治験遂行のためのプロジェクトマネジメントを行う支援組織とも言える。CRC部門のCRC1名が本治験のマネジメント全体を行うとともに、医学的判断が必要な個所および英文SAE報告書の確認等はCCR所属の医師、安全性情報の一括管理はDM部門が担当するなどの役割分担を行い、CCR全体で本治験遂行を支援している。

2007年の治験開始前・立ち上げの段階から現時点までの本試験におけるCCRの具体的支援内容を以下に述べた。

#### 治験開始前

- ・ 当院婦人科とCCR間の打ち合わせ
- ・ 班会議への出席と施設内説明会の準備・施行
- ・ 諸手続き等に関する治験調整事務局との連絡・調整
- ・ 院内関連部門への協力要請依頼と調整（治験管理センター事務局、薬剤部、関連病棟、外来など）
- ・ IRBへの提出書類の準備
- ・ NCI、GOG、CTEP、OHRP等、米国関連部門からの要請書類の作成・提出
- ・ 治験申請書などのIRB提出書類、治験

意識版説明同意文書などの資材作成、SOPのすり合わせや作成などを含めた症例ファイル（12部）の作成

- ・ 安全性情報配信への対応の打ち合わせと役割分担（婦人科医師、CCR、特にDM部門）
- ・ 当局への治験届提出から当院でのFPIまでの各種必要書類や資材の準備
- ・ 倫理教育受講に関する調整と手配
- ・ 治験責任医師必須保管文書の整理支援など

#### 治験開始後

- ・ 調整事務局およびGOG、OHRP等からの要請書類の作成と提出
- ・ 調整事務局、婦人科との事務的連絡・調整
- ・ 症例登録促進に向けた婦人科との連絡・連携
- ・ IRBへ「安全性情報の取り扱いに関する報告書」（毎月）、「改訂・変更事項に関する報告書」、「実施状況報告書」などの提出
- ・ GOG-Japan 監査、治験調整事務局によるモニタリング・SDV対応
- ・ 治験薬輸入に際し、書類の英文和訳や搬入時立会等、薬剤部との連携・調整・協力
- ・ 画像提出に関する放射線診断部との調整など

CRC業務支援面では、本治験が我が国初の国際共同・医師主導治験であることから、学びも兼ねて、当初はCRC部門のCRCほぼ全員が担当CRCとなっていたが、現在は経験豊富なCRC3名を実働担当して配置している。

担当CRCは、治験担当医師より症例候補者の連絡があった時点からカルテによる適格・除外基準の確認を行い、調整事務局と連絡を取り、被験者登録を行う。その後、関連病棟・外来での説明会実施と協力依頼、外来受診時の立会い、治験薬投与日における治験薬の払い出しから投与終了までの被験者対応、SAE発生時の対応など、被験者の安全性確保を第一とした入念な被験者ケアを行う。また、EDCシステムによるe-CRF入力支援、監査・モニタリング対応等、治験を遂行していく中でCRCが介入できる事項においては全般に携わり、被験者の倫理性と科学性の確保に十分な注意を払いながら業務を遂行している。

これら1つ1つの業務の積み重ねが我が国初の国際共同・医師主導治験の成功へとつながるとともに、質の高い臨床研究、今後の国際共同・医師主導治験の発展へ寄与すると考える。今後はGOGでの経験を今後も増加するであろう国際共同・医師主導治験へ生かしていくことが重要な課題であり、そのために‘臨床研究用CRC作業予定表’を国際共同・医師主導治験にも適用できるよう、加筆・修正しているところである。

#### D 結論

クリニカルリサーチセンターによる治験・臨床研究実施環境の整備、研究実施体制の強化、データ管理システムの運用、人材育成・信頼性保証の仕組み整備などを行い、治験・臨床研究の実施基盤確立を図った。

とくに「新たな治験活性化5カ年計画」に示される「中核病院」としての体制および機能の整備を図り、その結果として国がアクションプランとして示す実施目標、改善指標を達成することを目指した。

治験においては、新規国際共同治験（新規治験総数）が1件（42件中）から6件（43件中）へ、英文 protocol・monitoring・監査への対応が可能に、治験手続き関連書類の郵送が一部のみ可から全て可へ、治験依頼～IRB開催期間が最短60日（モニター訪問4回）から最短8日（1回）、IRB承認～契約締結期間が最短3日から最短0日へ、契約～治験薬搬入期間が最短7日から最短0日へと改善した。また、電子症例報告書(EDC)使用率も7%から19%へと上昇した。

臨床研究においては、自主臨床研究へのCRCの支援が可能となり、コストを抑えたデータ管理システムの開発とあわせ、質の高い臨床研究基盤を整備した。

## E 研究発表

本研究事業により研究発表については、表3の通りである【表4】。

## F 知的所有権の取得状況

特になし

<表1>

(単位:日)	治験数	依頼 ~ FPI	依頼~IRB承認	IRB承認 ~ FPI (IRB承認~治験承認)
'07 4月~10月	27	144	71	70 (42)
'07 11月~	3	-	36	- (13例1治験のみ)

<表2>

	平成18年度	平成19年度
新規国際共同治験(新規治験総数)	1件(12件中)	6件(13件中)
英文protocol・monitoring・監査への対応	なし	あり
治験手続き関連書類の郵送	一部のみ可	全て可
治験依頼~IRB開催	最短60日(モニター訪問4回)	最短8日(1回)
IRB承認~契約締結	最短3日	最短0日
契約~治験薬搬入	最短7日	最短0日
平均症例単価	約183万円	約149万円
被験者へのincentive	なし	会計順序を優先
電子症例報告書(EDC)使用率	7%	10%
自主臨床研究へのCRCの支援	なし	あり



<表 3 : 臨床研究教育セミナー開催一覧>

年度	レベル	セミナー名	日程	内容
H18	初級	臨床研究入門コース	2006/10/2～ 2007/03/09	臨床研究概論、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床試験の実際、治験・臨床研究の倫理、臨床研究特論
H19	初級	臨床研究入門コース	A 日程: 2007/06/16,17 B 日程: 2008/01/26,27	臨床研究概論、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床試験の実際、治験・臨床研究の倫理、臨床研究特論
	中級	臨床統計学基礎コース	A 日程: 2007/10/30～12/05 B 日程: 2008/01/09～03/12	統計基礎、仮説検定、分散分析、多重比較、ノンパラメトリック法、割合に関する推測、分割表、相関と回帰、ロジスティック回帰、生存時間解析
	中級	臨床研究者専門コース	2007/7/23～8/6	研究デザイン、開発薬事、データ管理、データ解析、臨床疫学、臨床試験各論、演習
H20	初級	臨床研究入門コース	A 日程: 2008/06/21,28 B 日程: 2008/11/29,12/06	臨床研究概論、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床試験の実際、治験・臨床研究の倫理、臨床研究特論
	中級	臨床研究デザイン: 観察研究コース・臨床試験コース	A 日程: 2008/07/27,8/24 B 日程: 2009/02/22,3/1	リサーチクエスチョンの作り方、コホート研究、症例対照研究、臨床試験総論、介入研究、安全性評価、有害事象評価、スクリーニング、プロトコール作成演習
	中級	臨床統計学基礎コース	2008/10/15～12/17	統計基礎、仮説検定、分散分析、多重比較、ノンパラメトリック法、割合に関する推測、分割表、相関と回帰、ロジスティック回帰、生存時間解析

【表4 クリニカルリサーチフェローの実績報告 H18年度-H20年度】

クリニカルリサーチフェロー①	内科医（腎臓・内分泌・代謝内科）
臨床研究教育受講歴	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床研究入門コース受講</li> <li>臨床研究専門家コース受講</li> <li>医療統計基礎コース受講</li> <li>臨床研究デザインコース TA</li> <li>医療統計基礎コース TA</li> <li>臨床研究・治験活性化のための国際セミナー受講</li> </ul>
主たる臨床研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>透析患者におけるプロカルシトニンの血中濃度と貧血の関連の解析</li> </ul>
治験	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACCESS 試験(国際共同治験)</li> <li>イトラコナゾール内容液の深在性真菌症及び発熱性好中球減少症に対する適応拡大治験</li> <li>血液透析患者のヘモグロビン値が心・血管系合併症におよぼす影響に関する多施設共同臨床研究</li> </ul>
業績発表	<ul style="list-style-type: none"> <li>・丸山達也、大野洋一他 インスリン抵抗性を有する非肥満高血圧症例における、腫瘍壊死因子 <math>\alpha</math> 受容体 2(TNFR2)のマイクロサテライト多型は可溶性受容体 TNFR2 よりも可溶性受容体 TNFR1 に関連する 2008.10 第31回日本高血圧学会</li> <li>・佐藤敦久、丸山達也 本態性高血圧症患者における選択的アルドステロンブロッカー(SAB)、エプレレノンの臨床効果 2008.10 第31回日本高血圧学会</li> <li>・佐藤敦久、丸山達也 腎保護薬としての抗アルドステロン薬 どこまで適応か? 2008.10 第31回日本高血圧学会</li> <li>・丸山達也 山口慎太郎他 胆汁性閉塞性肝硬変に Fanconi 症候群を合併した一例 2008.10 月第38回日本腎臓学会東部学術大会</li> <li>・丸山達也 山口慎太郎他 胆汁性閉塞性肝硬変に Fanconi 症候群を合併した一例 2008.10 月第38回日本腎臓学会東部学術大会</li> <li>・山口慎太郎、丸山達也他 低リン血症、病的骨折を契機に明らかになった、胆汁性閉塞性肝硬変に Fanconi 症候群を合併した一例 2009.2 月 第9回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会</li> </ul>
クリニカルリサーチフェロー②	皮膚科医

臨床研究教育受講歴	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床研究入門コース受講</li> <li>臨床研究専門家コース受講</li> <li>医療統計基礎コース受講</li> <li>臨床研究デザインコース TA</li> <li>医療統計基礎コース TA</li> </ul>
主たる臨床研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>PDAI(Pemphigus Disease Area Index)と新しい天疱瘡病勢評価法の検討</li> <li>稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班</li> <li>天疱瘡・類天疱瘡治療におけるリツキシマブの有効性・安全性の検討</li> </ul>
治験	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド療法により臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者を対象とした NPB-01 の第 II 相探索試験</li> </ul>
業績発表	<ul style="list-style-type: none"> <li>清水智子, 谷川瑛子, 天谷雅行: PDAI(Pemphigus Disease Area Index)と新しい天疱瘡病勢評価法の検討. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 20 年度第 2 回総会, 東京, 2008, 12</li> </ul>

クリニカルリサーチフェロー③	内科医(消化器内科)
臨床研究教育受講歴	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床研究入門コース受講</li> <li>臨床研究専門家コース受講</li> <li>医療統計基礎コース受講</li> </ul>
主たる臨床研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>早期胃癌または胃腺腫に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後潰瘍に対する H2 受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬による治療効果の非盲検比較試(UMIN000001069)</li> <li>早期胃癌内視鏡治療後のサーベイランス(UMIN000001057)</li> <li>NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対するボラプレジンクによる治癒促進作用の臨床的検討(UMIN000001538)</li> <li>大腸内視鏡検査前処置薬における患者受容性の比較検討(UMIN000001566)</li> <li>大腸内視鏡検査前処置薬における患者受容性の比較検討</li> </ul>
治験	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
業績発表	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naoki Hosoe, Hiroyuki Imaeda, Kazuhiro Kashiwagi, et al. Clinical results of endoscopic hemostasis using a short transparent hood and short hemoclips for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: Dig. Endoscopy 21(2) in press.</li> <li>胃腫瘍性病変に対する低侵襲を旨とした ESD の工夫とクリニカル</li> </ul>

	<p>パス 細江直樹, 今枝博之, 井田陽介, 他 Progress of Digestive Endoscopy(1348-9844)73 巻 2 号 Page58-61,2(2008.12)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 細江直樹, 杉野吉則, 日比紀文: 消化器の X 線診断 6. 胃粘膜下腫瘍, 総合臨床 57 巻 7 号 Page2023-2031(2008.07)</li> <li>● 細江直樹, 今枝博之, 柏木和弘, 長沼誠, 中溝裕雅, 相浦浩一, 岩男泰, 緒方晴彦, 日比紀文。シングルバルーン小腸内視鏡システムを用いた小腸および大腸内視鏡検査の検討, 第 25 回日本大腸検査学会総会, 東京, 2007 年 9 月</li> <li>● 細江直樹, 今枝博之, 柏木和弘, 諸星雄一, 岩男泰, 相浦浩一, 水上健, 小松弘一, 今村清子, 熊井浩一郎, 緒方晴彦, 日比紀文。内視鏡診断・治療を安全に行うための工夫 胃腫瘍性病変に対するロック付き把持鉗子による安全を目指した ESD の検討, 第 85 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 東京, 2007 年 11 月</li> <li>● 細江直樹, 今枝博之, 柏木和弘, 市川仁志, 中溝裕雅, 長沼誠, 岩男泰, 相浦浩一, 緒方晴彦, 日比紀文。シングルバルーン小腸内視鏡システムを用いた小腸内視鏡検査の検討, 第 45 回小腸研究会, 東京, 2007 年 11 月</li> <li>● 細江直樹, 今枝博之, 日比紀文: 胃腫瘍性病変に対する ESD クリテカルパス(4 日間)の検討, 第 94 回日本消化器病学会総会, 福岡, 2008 年 5 月</li> <li>● 細江直樹, 今枝博之, 日比紀文: 非静脈瘤性上部消化管出血に対するクリップ止血法の工夫, 第 75 回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 2008 年 5 月</li> <li>● 細江直樹, 今枝博之, 岩崎栄典, 菅沼和弘, 井田陽介, 岩男泰, 相浦浩一, 緒方晴彦, 北川雄光, 日比紀文 胃 ESD 時代における内視鏡治療の位置づけ 胃腫瘍性病変に対する低侵襲を目指した ESD, 第 86 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 東京, 2008 年 6 月</li> <li>● 細江直樹, 今枝博之, 長沼誠, 井田陽介, 別所理恵子, 柏木和弘, 中溝裕雅, 相浦浩一, 岩男泰, 緒方晴彦, 日比紀文: カプセル内視鏡施行例の後ろ向き検討, 第 46 回小腸研究会, 東京, 2008 年 11 月</li> <li>● 細江直樹, 今枝博之, 井田陽介, 菅沼和弘, 津和野伸一, 鈴木秀和, 和田則仁, 才川義朗, 相浦浩一, 杉野吉則, 緒方晴彦, 岩男泰, 熊井浩一郎, 北川雄光, 日比紀文: 残胃早期癌内視鏡診断治療の工夫 残胃早期胃癌に対する内視鏡的治療の検討, 第</li> </ul>
--	--