

200816004B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
(臨床研究基盤整備推進研究)

がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した
個別医療機関基盤モデルの開発

平成18～20年度 総合研究報告書

研究代表者 藤原 康弘

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
(臨床研究基盤整備推進研究)

がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した
個別医療機関基盤モデルの開発

平成18～20年度 総合研究報告書

研究代表者 藤原 康弘

平成 21 (2009) 年 4 月

＜目 次＞

I. 総括研究報告書

がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデル
の開発

藤原 康弘 1

資料 1：臨床試験・治療開発部 組織図

資料 2：平成18～20年度 人材育成対象者

資料 3：平成18～20年度 臨床試験(医師主導治験含む)に関する業務支援一覧

国立がんセンター東病院内におけるがん臨床研究基盤整備に関する研
究

佐藤 暁洋・久保田 馨 23

資料 1：臨床応用開発室 試験分担

資料 2：国立がんセンター東病院 臨床試験サポート標準業務手順書(Ver. 1.0)

資料 3：臨床応用開発室CRC業務支援依頼票

資料 4：資材保管List

資料 5：臨床応用開発室 導入研修プログラム

資料 6：データマネージメントワークフロー

II. 研究成果の刊行に関する一覧表(平成18～20年度) 49

III. 研究成果の刊行物・別刷 55

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究)

平成18～20年度 総合研究報告書

がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した
個別医療機関基盤モデルの開発

研究代表者： 藤原 康弘 国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部長

研究要旨：3年間で合計23名（中央19名（臨床研究コーディネーター11名、データマネージャー7名、医師1名）；東4名（臨床研究コーディネーター3名、データマネージャー1名））の人材育成対象者の雇用・教育を行った。このうち研究期間終了時に当センター常勤スタッフに1名（看護師）が移行できた（平成21年度には更に1名（臨床検査技師）が常勤スタッフに移行予定）。各研究者は院内各医療職及び事務職、人材育成対象者と協力して各種臨床試験、医師主導治験、企業治験のサポート業務（研究期間中、計56試験（中央40試験；東16試験）を支援）、クリニカルデータマネージメントシステムの開発、CRC業務の標準化とCRC導入研修プログラムの開発、CRC等の教育と各種講習会の開催、医師主導治験に関する各種標準業務手順書の作成・改変、倫理審査委員会の審査基準案の作成を行った。

初年度には米国2施設の臨床試験支援体制の調査を行い、その結果等を踏まえて組織・増員要求を行ったところ、平成20年10月1日付けで国立がんセンター中央病院に臨床試験・治療開発部（薬物療法部の改組）が設置された（医長2名、看護師2名、薬剤師2名の増員）。さらに、研究最終年度には外部評価機関と共同し、平成22年度に予定されている独立行政法人化を前提とした国立がんセンター中央病院におけるの受託治験及び臨床研究業務の強化に向けた具体的改善策とその実行計画の策定を行った。

研究分担者：

福田 治彦	国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部	(平成18年度のみ) 高山 京子 国立がんセンター中央病院 看護部
山本精一郎	国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部	(平成19年度のみ) 南 博信 国立がんセンター東病院 病棟部
若尾 文彦	国立がんセンター中央病院 放射線診断部	(平成18・19年度) 後澤 乃扶子 国立がんセンター中央病院 看護部
小林 典子	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部	
中村 直子	国立がんセンター中央病院 看護部	
安藤 正志	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部	
佐藤 暁洋	国立がんセンター東病院臨床開発センター がん治療開発部	
久保田 馨	国立がんセンター東病院 病棟部	

A. 目的

これまで国立がんセンターでは、商業的な恣意の入らない質の高いエビデンス作りに貢献する多施設共同臨床試験の多くは、がん研究助成金等による日本臨床腫瘍グループ(JCOG)等のデータセンターを有する組織傘下で行われることが多く、多施設共同臨床試験では臨床試験の実施に問題は少なかった。しかし、臨床研究コーディネーター(以下、CRC)や担当事務職員が非常に少な

いことで、被験者管理・スケジューリングなど試験の遂行については多忙な日常診療の合間に試験を行う医師の献身的な努力に支えられていたのが実態である。

一方、ライフサイエンスの急速な進歩の元では、臨床開発早期から Proof of Concept 試験をはじめとする後期開発への移行判断に大きな影響を与える“小規模だが複雑な試験デザイン”の臨床試験を迅速かつ倫理的に行うことが求められるようになってきている。現時点で、当院での企業主導治験についての対応はかなり充実・改善しつつあるが、欧米や韓国、シンガポール等と比べると劣っている現状にある。さらに、政策医療実施機関としてのナショナルセンターに求められる開発リスクの高い研究分野での小規模臨床試験（企業主導治験以外）体制についても脆弱と言わざるをえない現状である。特に、データ管理体制と倫理委員会によるモニタリング・監査機能といった臨床試験の進捗管理については早急な改善をする必要があると考えている。

そこで、本研究は、当センターにおける臨床研究の円滑な遂行と促進を目的とすると共に、人材養成を通じて全国のがん臨床研究の促進と質の確保をもたらすことを目的として計画した。

B. 方法

1. 臨床試験支援体制の調査

当センターにおける臨床研究の基盤を支援する組織の体制を検討するにあたり、既に施設内の臨床研究支援組織が十分に機能している海外の施設(米国:Memorial Sloan-Kettering Cancer Center / Office of Clinical Research / MD Anderson Cancer Center)を視察し、参考にすることとした。

2. 臨床試験支援組織の構築

まず、中央病院に臨床試験管理・推進グループ(Clinical Trial Coordinating Office) (以下、CTCO)を組織し、中央病院における臨床研究の支援にあたることとした。また2年度からは東病院での臨床研究支援も開始することを計画した。

(以下は中央病院のみの記載：東病院については別記 総合研究報告書(東)を参照)

CTCO 各部門においては、以下の人員配置を計画した。

1) データセンター部門

業務内容：

研究者主導臨床試験・臨床研究、医師主導治験におけるデータ管理、および登録・モニタリ

ング業務、研究コンセプト・プロトコール審査委員会と共同でプロトコール作成支援および審査、各臓器グループ調整部門と共同での研究進捗状況管理

人員構成：生物統計家 3名

(がん対策情報センター併任)

システムエンジニア 1名

データマネジャー 5名

クリニカルデータマネジメントおよび標準的データベース構築：

(株)システムサプライへの業務委託によりクリニカルデータマネジメントシステム(CDMS)マスタを作成後、個別の臨床試験対応のCDMSを構築する。また、同社に委託して倫理審査委員会事務局用に倫理審査データ登録システムを作成後、データ入力を開始する計画とした。

2) 各種委員会

① プロトコール審査委員会

業務内容：

研究コンセプト、およびプロトコールの審査(プロトコール検討会議を定期開催)、プロトコール作成支援

人員構成：医師 6名

(各臓器グループより選出)

生物統計家 3名

(データセンター部門と併任)

データマネジャー 5名

(データセンター部門と併任)

② 監査部門

業務内容：臨床研究の監査業務

人員構成：医師 1名

臨床研究コーディネーター

(以下、CRC) 1名

③ 安全性情報収集部門

業務内容：

研究者主導臨床試験における安全性情報の収集、臨床試験の安全性情報を各研究者へ伝達、医師主導治験における安全性情報の収集、および規制当局への報告業務

人員構成：医師 1名

CRC 1名

④ 教育部門

業務内容：

データセンター部門、研究コンセプト・プロトコール審査委員会、倫理審査委員会と共同で臨床研究の方法論、規制当局のガイドライン、GCP 省令、倫理などに関する教育・啓蒙活動(院内のCRC、医師など臨床試験に関わるスタッフに対する講義を定期的で開催)、倫理審査委員に対する教育活動

人員構成：薬剤師 1名
人材育成対象者 1名

⑤ 倫理審査委員会事務局

業務内容：

運営局がん対策企画課により組織され、2つの審査委員会の調整業務を行う。

- ・受託研究審査委員会
(治験などの受託研究の倫理性を審査)
- ・倫理審査委員会
(研究者主導臨床試験・臨床研究の倫理性を審査)

人員構成：薬剤師 1名
事務 3名
(下記、事務部門には含まず)

3) 各グループ調整部門

業務内容：

研究者主導臨床試験・臨床研究、治験の進捗状況管理、診療データベースと臨床研究の電子登録の連携システム、臨床研究の進捗管理システムの開発、治験におけるCRCの配分、研究者主導臨床試験・臨床研究における臨床研究コーディネーターの配分、人員の電子管理システムの開発、トランスレーショナル・リサーチの啓蒙、促進(がんセンター研究所 各部門と臨床研究グループの合同会議を定期的開催)、各研究グループとの調整業務

なお、各グループとは、

- ① CRC
- ② 呼吸器グループ
- ③ 薬物療法開発グループ
- ④ 遺伝子・細胞医療開発グループ
- ⑤ 消化器グループ
- ⑥ 肝胆膵グループ
- ⑦ 血液グループ
- ⑧ 乳腺・腫瘍内科グループ
- ⑨ 研究支援施設
- ⑩ がん予防・検診研究センター、および
- ⑪ 研究所 各部門

を指す。

人員構成：グループ長補佐が併任
医師 1名 (人材育成対象者)
CRC 8名

CRC 業務の構築および各種教育プログラムの開発：

臨床試験業務支援に関する業務フローの明確化の後、CRCによる臨床試験支援業務に関する標準業務手順書の作成を行う。一方、治験管理室(企業主導治験担当)所属のベテランCRCへのアンケート調査の後、CRC導入研修プログラムを作成する。

医師主導治験の実施に関する標準業務手順書の構築：

これまで当院において実施した医師主導治験で用いてきた各種業務に関する標準業務手順書の改訂を(株)ナイフィックス社に委託して行い、その後、現在実施中の医師主導治験において当該改訂の妥当性を検証し、汎用性の高い医師主導治験業務手順書の作成を試みる。

我が国に即した倫理審査委員会の審査規準案の作成：

米国 NIH の OHSR (Office of Human Subject Research) から提供されている NIH の倫理審査委員会委員向けの教育コースに掲載されている審査規準を、我が国の臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針の内容に沿って改訂し、我が国の倫理審査委員会での審査規準案を作成した。

4) 事務部門

業務内容：

データセンター部門、各種委員会事務局、各グループ調整部門における事務業務

人員構成：2名

年次計画

人材整備計画については、以下の通りとした。

初年度：CTCO 組織の最終構成の決定、人材確保および安全性情報部門の運用開始

2年度：プロトコール作成支援等のデータセンター部門と監査部門の運用開始

3年度：他医療機関(がん政策医療ネットワークを形成する医療機関群等)より人材を受け入れ、当センター設置予定のがん対策情報センター(仮称)のスタッフの支援を受けつつ、人材育成を開始

また、恒常的な基盤の維持に必要な職種の組織定員要求を毎年度試みる。システム整備については、初年度は臨床試験・治験プロセスの解析およびデータ定義の調査を行い、電子化登録システム等の開発に着手、2年度、3年度はこれらシステムの拡充と改変を行うことを計画した。

(倫理面への配慮)

本研究が目指した臨床試験を支援する組織(平成20年9月末までは、臨床試験管理・推進室(CTCO)；平成20年10月1日以降は臨床試験・治療開発部)は、当院における他の研究が各種の研究指針・倫理指針に基づき研究を実施することを支援する組織である。なお、CTCO及び臨床試験・治療開発部は自らの活動の中で個人情報を取り扱うときには、個人情報保護法に基づき個人情報の保護に努めている。

C. 研究結果

1. 臨床試験支援体制の調査

自施設内の臨床研究支援組織が機能している以下の米国の2施設を訪問した。

訪問期間：平成19年2月10日～18日

訪問場所：米国

- ・ ニューヨーク
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (以下、MSKCC)
Office of Clinical Research (以下、OCR)
- ・ ヒューストン
MD Anderson Cancer Center

OCRでは、MSKCC内で実施されているすべての臨床研究（治験も含む）の管理する部門を設置している。

- ・ プロトコル作成支援部門
- ・ 研究管理部門
(診療グループごとの活動を把握)
- ・ データマネジメント部門
- ・ 臨床研究品質保証部門（監査部門）
- ・ 製造品質管理部門
- ・ 倫理審査委員会 / Privacy Board
管理部門

職員数は常勤52名。OCRでは、個々の試験の実施に関する研究者支援は行わず、施設内における研究全体を管理している。

個々の研究者の支援は、それぞれの診療グループ内に所属する複数名の Research Support Staff が行う。MSKCC内の Research Support Staff の数は、約300名程度とのことであった。MSKCCにおけるOCRの職員、および Research Support Staff には医療資格は不問とのことであり、実際医療免許を持つ職員はいなかった。

一方、MD Anderson Cancer Centerでは、施設の規模も大きく、各診療グループ内に臨床研究支援組織を設置していた。倫理審査委員会、および症例の登録情報のみ施設全体で管理していた。また、研究者の支援においてもMSKCCとは異なり、Research Nurseと呼ばれる看護師資格を持つ専門スタッフと Study Coordinator と呼ばれる医療資格不問のスタッフがペアで個々の研究を担当しているとのことであった。

2. 臨床試験支援組織の構築

研究開始に先立ち当院内において、平成18年8月1日および3日の両日、それぞれ2時間に渡り、各診療科グループに対し本研究の主旨および臨床試験支援体制の説明会を開催した。説明会后、各診療科で行われている臨床試験の体制について聞き取り調査による現状把握を

行った。聞き取り調査の結果に応じ、各部門への業務支援・人材配置を開始した。

人材雇用：

人材育成対象者として、研究期間内(平成18年～20年度)に以下の人材を雇用した。

- ・ 臨床研究コーディネーター (CRC)
14名
(国立がんセンター中央病院 11名
同 東病院 3名)
- 内訳) 臨床検査技師 4名
看護師 6名
薬剤師 2名
臨床心理士 2名
- ・ データマネージャー (非医療職含む)
8名
(国立がんセンター中央病院 7名
(うち製薬企業経験者 1名)
同 東病院 1名)
- ・ 研究者 医師 1名

CTCOの整備に関して1)～3)の各部門の活動における成果を以下に記す。

1) データセンター部門

診療グループから臨床研究支援に対する要望について調査を行い、胃がん、および食道がんの臨床試験に対する臨床試験データ管理システム(以下、CDM)をプロトタイプとしてシステムを構築した。

① CDMの実施：

多施設共同臨床試験(これらの試験には日本臨床腫瘍グループ(JCOG)が実施主体の臨床試験は含まれていない)8試験、単施設臨床試験2試験についてCDMを行った。

② クリニカルデータマネジメントシステム(CDMS)の構築：

CDMSマスタの作成を(株)システムサプライに委託して実施。その後、各試験毎に作成したマスタをもとにプロトコル単位でのCDMSを構築している。

さらに、平成20年度は、臨床研究を含め、14試験に関わることとなった。14試験において10試験は多施設臨床試験、4試験が単施設臨床試験である。なお、1試験はPhI/II試験であるが、PhIIにおいては多施設臨床試験となっている。また、2試験はローカルデータマネジメント業務であったため、本年度より順次CRCへ業務を移管した。

On the job trainingにより、CDMに必要なであるデータマネジメント手法や概論が習得され、適切なデータ取得のための症例報告書デザイン、デ

ータクリーニングに必要なチェックリスト作成や統計解析を考慮したデータベース構築を行えるスキルの取得がなされた。

コンピュータシステムについては、独自開発の症例報告書データ入力システムを中心に開発業者との意見交換を繰返し、今後は短期間でのシステム開発が行えるよう委託側としての準備、受託側の作業や成果物についてコンセンサスが得られるようになった。

システムの概要としては、症例報告書データ入力システム、グラフ作成ツール、ロジカルチェック構築システム、CRF トラッキングシステムである。

また、付随して倫理審査委員会情報管理システムおよびCRC業務支援システム、電子カルテデータ抽出システムも合わせて開発をおこなった。

CRC業務支援システムにおいては、これまで多くの作業を各個人の手順に任されていた情報管理や業務量の把握、さらに被験者への対応の迅速かつ適切に実施できるよう組織として手順が明確にされるとともに利便性が向上した。

③ グラフソフトの開発：

データ集計用システムを独自に開発すると共に、症例報告書（CRF）データクリーニングのためにCDMSのデータからグラフを作成するツールを（株）システムサプライに委託して開発し、運用を開始した。

④ 倫理審査データ登録システムの開発

がんセンター内の臨床研究管理のシステム化を図るため、治験事務局、倫理審査委員会事務局を有する運営局政策医療企画課、および研究分担者によるプロジェクトチームを発足し、日本アイビーエム株式会社に要件調査を業務委託した。その結果をふまえ、システム化の優先順位を検討した。結果、システム開発後のデータ移行を円滑に進めるため、まず初めに過去3年間の倫理審査委員会審査課題情報の電子化を行った。

（株）システムサプライに委託して倫理審査委員会事務局用の倫理審査データ登録システムを開発し、平成19年4月～平成20年3月までに国立がんセンター倫理審査委員会にかかった臨床研究に関する各種情報の入力を完了した。

また、同一臓器の同様なデザイン試験では、統計解析の目的も同様なため、統計解析を見越したデータベースとした。異なる臓器、試験デザインでも同じ質で、データマネジメントや統計解析が行えるよう変数、またはフォーマットの標準化をしたシステム開発を行った。さらに、倫理審査委員会情報管理システムは、その後Web対応のシステムへ移行し、CRC業務支援システム、電子カルテデータ抽出システムについて

も、Web対応開発会社と同一の業者によって開発された。

2) プロトコール審査委員会

平成18年～20年度において、人材配置の理由より、プロトコール審査委員会の設置を行うことはできなかった。

3) 監査部門

平成18年～20年度において、人材配置の理由より、監査部門の設置を行うことはできなかった。

4) 安全性情報収集部門

平成21年3月に国立がんセンターにおける臨床研究の安全性情報に関する手順書の作成を行い、研究者より臨床研究に関する重篤な有害事象報告を受け、倫理審査委員会にて審査を行うシステムを構築した。平成21年4月より運用予定である。

5) 各グループ調整部門

①臨床研究コーディネーター（CRC）業務の構築および各種教育プログラムの開発

(1) 臨床研究支援の体制作り

臨床研究支援のためのCRCの配置により3年で40試験の支援をするに至った。この間、依頼までの手順を整備し、SOPを作成することにより、より効率的となった。また、新規依頼があった際にもスムーズに取り掛かることができるようになった。

実際に臨床研究に介入したところ、倫理委員会への対応やCRF作成、説明文書・同意書の管理などは研究者の負担になっていることが明確であり、研究者の負担の軽減にも繋がった。研究者とCRCでのダブルチェックにてプロトコール遵守にも働きかける事ができ臨床研究の質の確保や被験者の安全性の確保に繋がった。

(2) CRCの導入研修プログラムの作成

本研究開始後2年間は当院の導入研修の確立に向け取り組み始めた。新人からシニアCRCに至るまでさまざまな角度から研修プログラムを評価することで現場に即した研修が実施できた。

平成20年度には導入研修プログラムの完成に先駆け、当院のみならず多施設でも利用できる教育プログラムのコンテンツを作成した。国立がんセンター中央病院において17名の看護師対象に「専門プログラム がん看護『臨床試験看護コース』」を開催した。また、センター内向けに新たに改変された「RECISTの講習セミナー」を実施、中央病院40名、東病院30名の

参加があった。

さらに、国立がんセンター外のCRCを対象とした「がん臨床試験入門セミナー」を開催し、66名の受講者に講習を実施した。このセミナー内容はビデオ録画したうえ、e-learningのサイトへ掲載した。セミナー参加者からのアンケートにて導入研修プログラムとしての満足度を確認してみたところ受講者の約90%が満足していたとの回答を得た。

本セミナーがe-learningとなった際、自己学習や新人の教育として利用可能と考える人は約92%と回答を得た。

②医師主導治験の実施に関する標準業務手順の構築

当院で実施してきた6つの医師主導治験において、これまで用いてきた「医師主導治験の各種業務に係る標準業務手順書」を(株)ナイフックスに委託して改訂を行い、その改訂版を現在進行中の医師主導治験の中で検証した。改訂したSOPは下記の通りである。

- ① 治験調整業務に関する標準業務手順書
- ② 効果安全性評価委員会の設置および審議に関わる標準業務手順書
- ③ モニタリング標準業務手順書
- ④ 医師主導治験の安全性情報に関する標準業務手順書
- ⑤ 医師主導治験の治験薬の取り扱い標準業務手順書
- ⑥ 医師主導治験の被験者の補償に関わる標準業務手順書
- ⑦ 医師主導治験の監査に関わる標準業務手順書
- ⑧ 医師主導治験の治験薬概要作成に関わる標準業務手順書
- ⑨ 医師主導治験の治験実施計画書および症例報告書見本作成に関わる標準業務手順書
また、新たに
- ⑩ 記録保管・管理に関する標準業務手順書

③我が国に即した倫理審査委員会の審査規準案の作成

作成した審査規準案の項目は以下の通りである：

- ① 申請された研究デザインは、科学的根拠に基づいており、かつ、不必要に被験者をリスクにさらすものではない。
- ② 被験者へのリスクは、予測される被験者に対するベネフィット(利益)がある場合はそれと比較して、また研究の結果として予想される結果から得られるであろう

知見の重要性と比較して許容できる範囲である。

- ③ 被験者へのリスクが最小化されている。
- ④ 被験者選択は公平である。
- ⑤ インフォームド・コンセントが、被験者本人ないし法的に権限のある代理人(法的代理人、代諾者)から取得されている。
- ⑥ 強制や不当な圧力に弱い立場に置かれやすい被験者に必要な追加保護措置(特別な規定)。
- ⑦ 被験者のプライバシーと秘密保持には、最大限の対策が講じられている。

平成21年4月1日施行「改正 臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日)」に対応するため、平成20年12月26日に当該指針のQ&Aが厚生労働省医政局研究開発振興課から発出されたのを受け、国立がんセンターにおける倫理審査取扱規程と予備調査規定の改訂作業に着手し、平成21年3月13日国立がんセンター運営会議での了承を経て確定した。

6) 国立がんセンター東病院における臨床研究の体制整備状況

(1)CRCによる支援体制の構築およびCRC教育プログラムの検討

a)臨床研究に対する支援の開始

平成18、19年度は治験管理室にて臨床試験の支援を行っていたが、平成20年度からは治験管理室から独立して、臨床研究および医師主導治験に対する支援体制(CRC業務)を構築し、平成21年3月までに16試験(内、医師主導治験1){登録患者数419名(治療中103名、追跡中251名、追跡終了65名)}のスケジュール管理・CRF記入(全試験)、登録支援(6試験)、説明同意補助(3試験)を実施した。

b)臨床研究支援に関する標準業務手順書の整備

臨床試験の支援に関して、標準業務手順書、業務依頼票(CRC業務専用)、資材保管リストなどを作成した。

c)院内でのCRC教育プログラムの検討と試験の実施

平成20年度より着任時導入研修のプログラムを策定して2名のCRCに対して導入研修を実施した。CRC教育プログラムとしては、中央病院(研究分担者：中央病院 小林典子)と共同して教育プログラムの開発を行った。東病院内の研修としては、育成対象者および他の臨床研究に携わっているCRCを対象として、講義形式での臨床研究に関する研修を5回(内3回はDVDなどの映像教材を活用)実施した。

(2)臨床研究データセンターの構築

a) データマネジメントシステムの構築

平成20年11月より整備を開始し、サーバー・クライアントシステム上に臨床試験データベースシステムを構築した。標準業務手順書を作成中であり、平成21年度以降に開始予定の試験に関してのデータマネジメントのワークフローを作成し、データマネジメント計画書を準備中である。

d) 試験実施計画書のレビュー、CRF作成などの支援

平成20年度に、計画中の3試験に関して、データマネジメントの観点から試験実施計画書のレビューを行い、1試験に関してはCRFのひな形となるCRFドラフトを作成した。

(3) 効率的な治験審査の為の治験事務局（支局）の設置

平成20年10月より、治験事務局柏支局を開設し治験事務局業務を開始した。申請書の受付・問い合わせ、契約の締結など殆どの業務を柏支局内で実施しており、柏・築地共通課題以外の治験の受託研究審査委員会の事務局作業も柏にて行う体制が確立されている。依頼者となる製薬企業などからも「利便性の向上」や「柔軟な対応」について好意的な意見が得られている。

7) 外部評価

平成20年6月30日～8月22日の期間、業務委託を行った大手コンサルタント会社（6名のチーム）による国立がんセンター中央病院の臨床研究及び治験に関するパフォーマンスの外部評価を受けた。調査の多くは、病院関係者ならびに有識者からのインタビュー調査で行われ、外部評価の資料としたところである。（中央病院関係者 計52名・センター外の有識者や製薬企業関係者、海外の臨床研究拠点などの専門家計18名）

それら評価を元に、治験については、

- ・治験のスピード、質、生産性改善のための業務改善策の立案

- ・受託治験本数拡大の必要性の検討と、治験受託業務から得られるベネフィットを最大化するための具体的な施策の立案について班研究メンバーおよび病院幹部で行った。

また、臨床研究については、臨床研究の支援体制の現状の課題を抽出し、成果最大化に必要なあるべき姿とのギャップを特定し、具体的な改善策を策定することを同様に行った。

研究代表者との討議等を経て、病院およびセンター幹部を対象とした中間報告会を平成20年8月7日に開催し、中央病院の課題とそれに対する改善策の提示がなされた。

平成20年8月25日に開催した最終報告会を経て、平成20年9月1日に報告書（勧告を含む）を完成した。その後報告書の微修正が行われ、平成20年10月15日に最終報告書を完成した。

8) 臨床研究の支援状況

平成20年度新たに依頼を受けた臨床試験は25（中央10；東15）、医師主導治験2治験（うち、調整事務局業務は1治験）であった。

平成20年度末時点で、

臨床試験 47（中央31；東16）、

医師主導治験 6（中央5；東1）

を支援中である。

9) その他

平成20年10月1日付けで、国立がんセンター中央病院に臨床試験・治療開発部（薬物療法部の改組）が発足し、看護師5名、薬剤師2名の定員増が実現した。それに伴い、本研究での教育対象者から1名が常勤職員へと移行した。

「改正 臨床研究に関する倫理指針」に対応した「倫理審査委員会事務局の各種取扱規程ならびに手順書」は他医療機関への提供可能である。また、医師主導治験関連の標準業務手順書及び各種取扱規程等をじほう社の協力を得て「医師主導治験業務の実際」の書籍（CD-ROM付き）として平成20年度に出版した。

D. 考察

米国の2施設の視察を通して、異なるタイプの臨床研究支援組織の体制を学ぶことができた。組織の設置の仕方は異なるものの、登録状況についてはどちらの施設も共通して施設の中央管理部門で管理していた。「人材（研究者、CRC等）」「データ管理」「第3者監視機能」の臨床研究を支える3本柱を中心とした組織のあり方について示唆を得た。このため、本研究においても、臨床研究を支える3本柱「人材（研究者、CRC等）」「データ管理」「第3者監視機能」をCTCOの部門として設置した。各診療グループからの支援業務に関する調査の結果、研究デザインの相談、データマネジメントなどの要望が高く、これらは研究者自身にノウハウがない部分であり、専門的な支援を必要としていることを示していた。さらに、各部門において、限られたリソースで臨床研究を支援するために、CDMおよび標準的データベース構築、臨床研究コーディネーター（CRC）業務の構築および各種教育プログラムの開発、医師主導治験の実施に関する標準業務手順の構築、および我が国に即した倫理審査委員会の審査規準案の作成が必要

であることがわかった。

以下に、本研究で掲げた目標について考察する。

1) CDM および標準的データベース構築

当院では、多施設（10施設程度まで）であるが小規模の早期開発に対するCDMについての要望が多いことが分かった。単施設臨床試験に対して要望があまりないことの理由を積極的に調査していないが、おそらく研究者独自でデータ管理ができることで融通が利きやすい、といったことが背景にあるのではないかと考えられた。

CDMを運用していくためには標準的な手順が必要となる。単施設臨床試験の場合、いくつかは試験進捗に応じたきめ細かな対応が必要であり、データマネジメントを研究者自身で実施することの方が有効であるのかもしれない。今後はこのような状況を考慮したCDMの体制整備の検討が必要であると考えられる。

平成19年度は、プロトコル立案・CRFデザインに参画し、その後CDMで必要となるCRFチェックリスト作成やデータベース構造に問題を生ずることが少なくなった。今後も積極的にCDMとしての意見を提案していくことにより、CDMの目的が果たされることと考えている。

さらに、平成20年度にはCRFの電子化を踏まえたCRFでの取得項目とそのレイアウトについても検討し、臨床試験におけるEDCの有用性について検討した。さらに次期開発として、ロジカルチェックおよびEDC化についても検討を行う必要があると考えている。

実際の試験毎のCDM活動（CRFチェック、データ入力）は、現在、標準業務手順書を作成していないが、各試験の研究者と打合せによって順調に業務は遂行されている。今後においては、これまでの経験と状況を踏まえた標準業務手順書を検討および作成していく予定である。

また、データ集計作業が必要となることも多く、CRFデータクリーニングにおいてグラフ作成ツールを開発したことは、症例毎の進捗が視覚的に確認することができ、そのためエラーデータ（記載ミス、矛盾データ）などの発見につながり、目視チェックの際に十分に役に立つことがわかった。

臨床試験データベースについては、今後、進捗管理のできるものへと改変を行って行く必要があると考えている。

2) 臨床研究コーディネーター業務の構築および各種教育プログラムの開発

臨床研究はEvidence Based Medicineを確立するため治験同様に重要である。そのため、医師とCRCでのプロトコル基準のダブルチェッ

クをするだけでも臨床試験の質の向上や被験者の安全性の確保ができ、更に倫理審査委員会への資料提出やCRF作成業務から研究者が解放され、医学的に重要な事項に専念できるメリットがあるなどCRCの支援は必要であると考ええる。今後も支援をしていく中で、多くのプロトコル支援をするためにもサポート範囲を絞る事で実施可能と考える。

当院で導入研修が確立することは中核病院として他の医療機関に教育の場の提供が可能となるため、導入研修から継続研修に至るまで幅広い教育の機会を作ることも課題である。

当院においての本研究における臨床試験支援の実績は徐々に拡大しており、臨床試験へ少しでもCRCが関与していく事で、症例選択やスケジュール管理などの場面において、プロトコル遵守率が向上し、臨床試験の質が向上する効果が認められるようになっている。

また、CRCの臨床試験への介入は、試験データの品質確保ならびに、被験者保護の向上に繋がるだけでなく、CRF作成業務から臨床研究者が解放され、真に医学的な重要な事項に専念できるようになるメリットもあると考える。

一方、今後支援対象の臨床試験が増加するにつれ、人材の確保とCRCの業務内容の均一化が大きな課題となり、CRC教育の重要性が高くなると考えられる。今年度実施したCRC教育プログラムを巡る各種体制の大幅改訂により、今後より効果的な研修成果を期待するところであるが、現状においては、新人のバックグラウンドがさまざまであり、いかなるバックグラウンドの人にも対応できるプログラムを構築する事が今後の課題である。

一方、継続教育に関しては、臨床腫瘍学を学ぶだけでは専門病院におけるCRC教育は不十分と考えられる。導入研修段階からがん領域専門CRC教育にまで、専門教育に限らず、幅広い内容の研修プログラムの充実・継続した教育活動が今後も必要となると考える。

3) 医師主導治験の実施に関する標準業務手順の構築

本研究にて改訂した標準業務手順書により医師主導型治験の円滑な実施が可能となり、GCP省令の遵守による臨床試験の質を担保することが可能であった。

ただし、治験調整業務を担う当院CTCOの業務（モニタリング担当者との連絡・調整業務、データ・マネジメント部門との連絡・調整業務、安全性情報の取り扱い業務、治験薬提供者との連絡・調整業務、治験薬の取扱い業務、治験実施施設との連絡・調整業務など）は膨大なものと

なった。

今後、医師主導型治験の普及を目指し、中央モニタリング方式の導入などによる医師主導治験における業務の簡略化をデータの共有化かどを検討する必要があると考える。

4) 我が国に即した倫理審査委員会の審査規準案の作成

今回、平成21年4月1日施行「改正 臨床研究に関する倫理指針」に対応するため、国立がんセンターにおける倫理審査取扱規程と予備調査規定の改訂作業を行った。同時に、臨床試験における重篤な有害事象などの安全性情報の倫理審査委員会への報告手順を定めた臨床研究の安全性情報に関する手順書を作成した。

これらの倫理審査取扱規約の改定により、臨床研究に関する倫理教育の継続や安全性情報の報告等の体制が構築された。今回の倫理審査取扱規程と予備調査規定の改訂は、「改正 臨床研究に関する倫理指針」に対応しており、今後、改訂された規程の運用を通じて、我が国に即した倫理審査委員会の審査規準としての妥当性について検討して行く。

E. 結論

1) CDMおよび標準的データベース構築

研究期間内、データマネジャー（非医療職含む）8名（国立がんセンター中央病院7名（うち製薬企業経験者1名）；同 東病院1名）を雇用。

4つのCDM関連システムの開発を実施。

- ・ロジカルチェック構築システムは、1試験での試験の運用であるが、GUI（Graphical User Interface）による操作でのロジックの構築のため、迅速なプログラム開発が可能となり、データ品質への貢献を確認。

- ・CRFトラッキングシステムは、試験毎に各症例のCRF回収・問合せ・固定などについて管理していたが、CDM全体としての業務量や進捗状況の把握が困難であった。このシステムの導入により、業務量及び進捗状況が明確化。

- ・電子カルテデータ抽出システムは、検査データを匿名化しデータを外部利用可能なように電子カルテ上にシステムを開発。

- ・CRC業務支援システムは、各個人の手順に任されていた情報管理や業務量の把握が可能となった。さらに、被験者への対応の迅速かつ適切な実施が可能となるよう組織として手順が明確にされるとともに、利便性が向上。

2) 臨床研究支援人材の配置と研究支援

研究期間内、臨床研究コーディネーター（CRC）

を14名雇用し、それぞれに配置した。

（国立がんセンター中央病院11名；

同 東病院 3名）

また、業種の内訳については下記のとおりである。

看護師 6名（中央6名）

薬剤師 2名（中央1名；東1名）

臨床検査技師 5名（中央2名；東3名）

臨床心理士 2名（中央2名）

いわゆるCRC業務に加え、医師主導治験の調整事務局業務を中心とした臨床試験全体のマネージメントを担当するものもおり、臨床研究にとどまらず、サポート範囲が多岐にわたり拡充された。さらに、臨床心理士CRCによる精神腫瘍学的研究のサポート業務、臨床検査技師CRCによる細胞医療サポート業務など多彩な支援業務を実施。

研究期間内に依頼を受けた総数は、臨床試験47（中央31；東16）であった。さらには、医師主導治験6（中央5；東1）も支援した。

3) 臨床研究コーディネーター（CRC）の教育プログラムの開発

- ・臨床研究支援の体制整備

臨床研究支援のCRCの配置により3年で40試験の支援をするに至った。この間、依頼までの手順を整備し、SOPを作成した結果、効率が図られるとともに新規依頼があった際もスムーズに取り掛かることができるようになった。

それぞれの臨床研究に介入したところ、倫理委員会への対応、CRF作成、説明文書・同意書の管理などは研究者の負担になっていることが明確であった。これらを支援することで、研究者の負担の軽減にも繋がった。さらには、研究者とCRCでのダブルチェックにてプロトコル遵守を促し、臨床研究の質の確保や被験者の安全性の確保に繋がった。

- ・CRCの導入研修プログラムの作成

本研究開始後2年間は当院の導入研修の確立に向け取り組んだ。新人からシニアCRCに至るまでさまざまな角度から研修プログラムを評価することで現場に即した研修が実施できた。

平成20年度には導入研修プログラムの完成に先駆け、当院のみならず多施設でも利用できる教育プログラムのコンテンツを作成した。導入研修セミナーを開催しビデオでの録画を行い、e-learning化した。

4) 医師主導治験の実施に関する標準業務手順の構築

医師主導治験の実施に関する各種業務の標準業務手順書の改訂及び新規策定を行った。本研究にて改訂した標準業務手順書により医師主導

型治験を円滑に実施することが可能となり、GCP省令の遵守による臨床試験の質を担保することが可能であった。

今後、医師主導型治験の普及を目指して、当院では、中央モニタリング方式の導入などによる医師主導治験業務の簡略化を検討していきたい。

5) 我が国に即した倫理審査委員会の審査規準案の作成

臨床研究の安全性情報に関する手順書の作成及び倫理審査取扱規程と予備調査規定の改訂を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表・書籍

- 1) 藤原康弘.
医師主導臨床試験 [I] ——総論. 中野重行監修. 創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック. メディカル・パブリケーションズ. (印刷中)
- 2) 中濱洋子, 玉置一栄, 藤原康弘.
外来での治験実施の実際. 西條長宏編. 実例から学ぶ安全で有効な外来化学療法の実践 146-149 先端医学社 2007年.
- 3) 藤原康弘.
臨床研究を巡る各種基盤整備の必要性. 木村廣道監修. 医療経営イニシアティブ. かんき出版 2007年. (分担執筆)
- 4) 後澤乃扶子, 笠井宏委, 安藤正志, 藤原康弘.
治験を取り巻く環境変化 医師主導治験の今後のあり方. 新薬展望 2007. 医薬ジャーナル 43 増刊 241-248, 2007
- 5) 藤原康弘.
イントロダクション「フォーラムの目指すところ: 未承認薬へのアクセスを例に」. 癌と化学療法 34:281-283, 2007
- 6) 藤原康弘.
臨床試験 (医師主導治験) 遂行の課題. 新しい創薬を支援する薬剤疫学の役割. 臨床評価 34:503-513, 2007
- 7) 藤原康弘.
Cancer Therapy: Recent Topics on Health Policy and Pharmaceutical Affairs in Japan. 臨床評価 35(suppl XXV): 237-244, 2007
- 8) 米盛勸, 安藤正志, 藤原康弘.
抗悪性腫瘍薬の臨床評価法に関するガイドライン
呼吸器科 12:371-376, 2007.
- 9) 藤原康弘.

治験推進のためのインフラストラクチャー整備 —国立がんセンター中央病院の試みについて—.

医薬品研究 38:646-650, 2007

2. 学会発表

- 1) 山本精一郎, 安藤正志, 藤原康弘, 福田治彦, 吉村健一, 後澤乃扶子, 山下紀子, 多田三千代, 柴田大朗.
臨床研究基盤整備の均てん化を目指した多目的教育プログラムと普及システムの開発. 第45回日本癌治療学会学術総会 2007/10/24-26
- 2) 藤原康弘.
日本における臨床研究システムの後進性. —これでは患者さんを守れません—. 臨床現場における課題と改革への取り組み. 第7回ライフサイエンス・サミット 東京. 2007年6月4日.
(パネルディスカッション)
- 3) 岩田広治, 戸井雅和, 藤原康弘, 伊東良則, 藤井博文, 中村清吾, 青儀健二郎, 佐々木康綱, 高嶋成光.
Lapatinib 国内臨床試験におけるトランスレーショナルリサーチ.
第15回日本乳癌学会総会 横浜. 2007年6月30日. (シンポジウム)
- 4) 藤原康弘.
審査におけるリスクとベネフィットの比較考量 —臨床医の視点から—. 科学を薬事に如何に活かすか?. 第11回薬事エキスパート研修会 (日本公定書協会) 東京. 2007年7月5日.
(招請講演)
- 5) 藤原康弘.
国立がんセンター中央病院の取り組みについて. 治験推進のためのインフラストラクチャー整備.
第3回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム 東京. 2007年7月21日 (招請講演)
- 6) 藤原康弘.
医師主導治験の経験を踏まえて考える日本の臨床研究を巡る基盤整備の必要性.
第23回創薬セミナー (日本薬学会) 八ヶ岳. 2007年7月26日 (招請講演)
- 7) 藤原康弘.
臨床研究の基盤整備と人材育成 —国立がんセンター中央病院の取り組みについて—. 京都大学・近畿大学 遺伝カウンセラー・コーディネーターユニット シンポジウム 京都. 2007年8月18日.
(シンポジウム)

- 8) 藤原康弘.
医師主導治験の現状と今後.
第5回抗がん剤に関する東京フォーラム
東京. 2007年8月31日(招請講演)
- 9) 藤原康弘.
Pharmacogenomics-based breast cancer
treatment: when should we use it in a
clinical practice setting?
バイオジャパン2007 横浜. 2007年
9月20日.(招請講演)
- 10) 藤原康弘.
検証 治験環境の改善がいかにも有効にド
ラッグラグの解消に役立つか?
第66回日本癌学会総会 横浜. 2007年
10月3日.(Meet the Expert)
- 11) 藤原康弘.
国立がんセンター中央病院における臨床
研究コーディネーターの育成を巡る諸問
題. がんの臨床試験を巡る諸問題.
第45回日本癌治療学会総会 京都.
2007年10月24日(シンポジウム)
- 12) 藤原康弘.
がん領域における医師主導治験の実際と
将来.
第87回慶應医学会総会・シンポジウム
「臨床研究・治験の現状と将来」 東京.
2007年11月9日(シンポジウム)
- 13) 藤原康弘.
未承認医薬品: 医師の立場から-1(がん
領域). 有効で安全と思われる未承認医薬
品を如何にして早く医療現場に届けるよ
うにするか? -Drug Lagの解消及び未承
認医薬品の Compassionate Use 等につい
て-
第20回薬事エキスパート研修会(日本公
定書協会) 東京. 2007年11月19日
(招請講演)
- 14) 藤原康弘.
医師主導治験. 平成19年度厚生労働科学
研究費治験中核病院臨床研究教育プロジ
ェクト.
臨床研究入門概論講義 千葉.
2008年1月15日(招請講演)
- 15) 藤原康弘.
未承認薬問題の本質はなにか.
SoCRA (Society of Clinical Research
Associate) 日本支部教育セミナー 東京.
2008年2月16日(招請講演)
- 16) 藤原康弘.
医師主導治験の現状とその経験を踏まえ
ての本邦がん臨床研究体制への提言.
第3次対がん10ヶ年総合戦略 第2回合
同シンポジウム 東京.
- 2008年2月29日.(シンポジウム)
- 17) 藤原康弘.
医師主導治験の実際と将来.
第4回アライアンスプロモーション
東京. 2008年3月3日(招請講演)

G. 知的所有権の取得状況

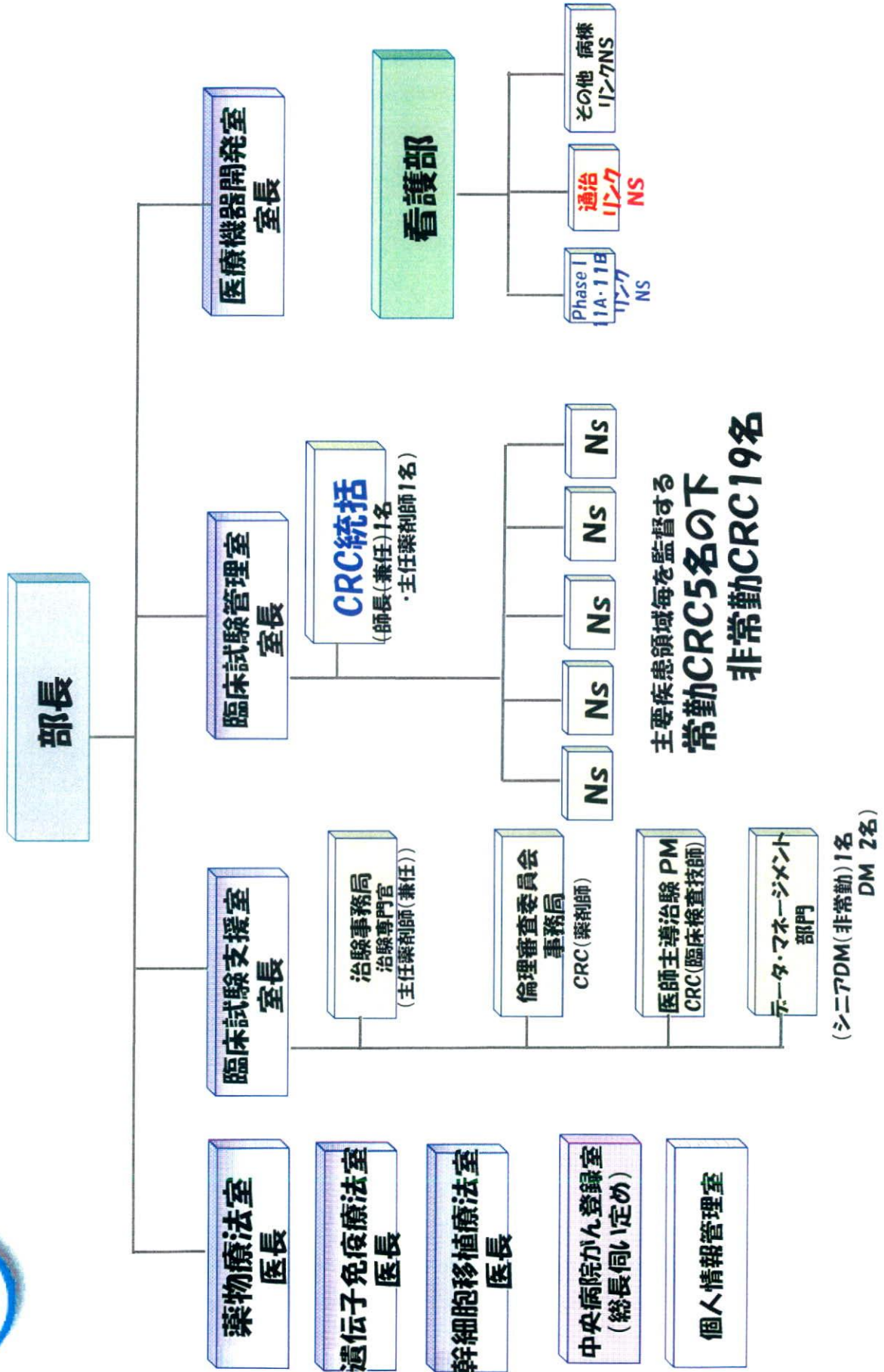
1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

資料①

臨床試験・治療開発部 組織図



臨床試験・治療開発部



臨床試験・治療開発部

部長(医師)

臨床試験管理室

室長(医師) 1名

統括CRC

看護師 1名
薬剤師 1名

CRC

看護師 15名
薬剤師 5名
臨床検査技師 2名
事務員 2名

臨床試験支援室

室長(医師) 1名

治験事務局

治験専門官 1名
事務員 5名

倫理審査委員会事務局

薬剤師 1名
事務員 3名

データマネジャー 3名

医療機器
開発室

薬物療法室

遺伝子
免疫療法室

幹細胞
移植療法室

資料②

平成18～20年度 人材育成対象者

平成18～20年度人材育成対象者

中央病院

No.	担 当（有資格）	氏 名	所 属	雇用期間	雇用期間終了後
1	医師主導治験 調整事務局 (医師)	たかはし まさみち 高橋 正道	臨床試験管理・推進室	平成18年10月～ 平成19年3月	他院へ
2	臨床研究 コーディネーター (看護師)	こばやし のりこ 小林 典子	臨床試験管理・推進室	平成18年10月～ 平成20年3月	当院スタッフ
3	臨床研究 コーディネーター (看護師)	ひろせ まりこ 広瀬 真里子	臨床試験管理・推進室	平成18年11月～ 平成19年6月	当院 治験 非常勤CRC
4	臨床研究 コーディネーター (看護師)	むろや まいこ 室屋 麻衣子	臨床試験管理・推進室	平成18年11月～ 平成20年3月	他業種への就職
5	臨床研究 コーディネーター (臨床心理士)	わだ まりこ 和田 真理子	臨床試験管理・推進室	平成19年4月～ 平成20年3月	心理士として 企業へ就職
6	臨床研究 コーディネーター (臨床検査技師)	かさい ひろみ 笠井 宏委	臨床試験・治療開発部 臨床試験管理室	平成18年10月～ 平成21年3月	当院スタッフ
7	臨床研究 コーディネーター (看護師)	いさか ゆきこ 飯坂 由紀子	臨床試験・治療開発部 臨床試験管理室	平成18年10月～ 平成21年3月	当院 臨床研究 非常勤CRC
8	臨床研究 コーディネーター (看護師)	すぎはら るみこ 杉原 るみ子	臨床試験・治療開発部 臨床試験管理室	平成20年4月～ 平成20年12月	当院 治験 非常勤CRC
9	臨床研究 コーディネーター (看護師)	やまがみ すが 山上 須賀	臨床試験・治療開発部 臨床試験管理室	平成20年4月～ 平成21年3月	当院 臨床研究 非常勤CRC
10	臨床研究 コーディネーター (薬剤師)	さかもと あさこ 坂本 麻子	臨床試験・治療開発部 臨床試験管理室	平成20年6月～ 平成21年3月	当院 臨床研究 非常勤CRC
11	臨床研究 コーディネーター (臨床心理士)	いしばし ゆき 石橋 有希	臨床試験・治療開発部 臨床試験支援室	平成20年4月～ 平成21年3月	心理士として 他大学病院へ
12	臨床研究 コーディネーター (臨床検査技師)	くろだ るい 黒田 留以	臨床試験・治療開発部 臨床試験支援室	平成20年6月～ 平成21年3月	当院 臨床研究 非常勤CRC