

2008/60/2A

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

グローバル早期臨床試験推進のための  
大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究

(H19-臨研(機関)-一般-003)

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大橋 京一

平成21(2009)年4月

## 目次

### I. 総括研究報告

- グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備に関する研究・・・1  
大橋京一  
《資料1》 第20回 日本臨床薬理学会年会教育講演要旨  
《資料2》 治験ネットワークの課題と解決策

### II. 分担研究報告

1. 早期臨床試験実施支援体制の整備：ネットワークにおける効率的なデータマネジメントシステムの構築およびオランダの被験者保護法制に関する研究・・・37  
内田 英二  
《資料1》 プロトコル作成チュートリアル（案）  
《資料2》 データエントリーチュートリアル（案）  
《資料3》 国際共同治験推進会議 in Tokyo
2. 国際共同治験実施体制におけるIRBの整備に関する研究・・・141  
笹栗 俊之
3. Advanced investigator（医師）を養成するフェローシップ（臨床研究教育プログラム）の開発に関する研究・・・147  
野元 正弘  
《資料1》 指導医のための治験・臨床研究推進セミナー
4. Advanced investigator（医師）を養成するフェローシップ（臨床研究教育プログラム）の開発に関する研究・・・157  
熊本 俊秀  
小手川 勤  
《資料1》 臨床研究倫理セミナー
5. Advanced CRC養成プログラムのためのフェローシップの開発に関する研究・・・173  
中野 重行  
《資料1》 臨床研究の倫理とIRBのあり方 開催案内  
《資料2》 第2回九州地区臨床研究推進会議開催案内  
《資料3》 大分地区CRCのためのワークショップ

《資料4》 第2回 大分地区CRCのためのワークショップ

5. Advanced CRC養成プログラムのためのフェローシップの開発に関する研究・・・191

稲野 彰洋

《資料1》 CRCのための臨床研究セミナー

6. 国際的 project manager のフェローシップにおける教育プログラムの開発に関する研究・・・213

上村 尚人

稲野 彰洋

《資料1》 臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー

7. データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備・J-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムの構築研究・・・227

野口 隆之

武山 正治

須崎 友紀

《資料1》 GCRCニュースレター

《資料2》 臨床研究推進公開セミナー

《資料3》 プロマシススタートアップセミナー開催案内

8. マイクロドージング研究など、放射線医学領域における臨床試験の体制整備に関する研究・291

森 宣

森本 卓哉

9. 生物統計支援体制の整備に関する研究・・・293

江島 伸興

《資料1》 臨床試験における生物統計

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・301

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・303

# I. 総括研究報告

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事業)

総括研究報告書

グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備に関する研究

- 研究代表者：大橋 京一 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター センター長、教授)
- 分担研究者：内田 英二 (昭和大学医学部第二薬理学 教授、センター長)
- 野元 正弘 (愛媛大学医学系研究科病態治療内科学 教授)
- 笹栗 俊之 (九州大学大学院医学研究院生体情報科学講座臨床薬理学分野 教授)
- 野口 隆之 (大分大学医学部附属病院 副病院長、教授)
- 中野 重行 (大分大学医学部創薬育薬医学講座 客員教授)
- 熊本 俊秀 (大分大学医学部脳・神経機能統御講座 教授)
- 森 宣 (大分大学医学部附属病院放射線部・放射線科 部長、教授)
- 武山 正治 (大分大学医学部附属病院薬剤部 教授)
- 江島 伸興 (大分大学医学部情報科学講座 教授)
- 小手川 勤 (大分大学医学部臨床薬理学講座 准教授)
- 森本 卓哉 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 副センター長、准教授)
- 上村 尚人 (大分大学医学部創薬育薬医学講座 客員准教授)
- 須崎 友紀 (大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター 助教)
- 稲野 彰洋 (大分大学医学部創薬育薬医学講座 寄附講座助教)
- 研究協力者：小林 真一 (聖マリアンナ医科大学薬理学教室 教授)
- 渡邊 裕司 (浜松医科大学臨床薬理学 教授)
- 今井 浩光 (大分大学医学部臨床薬理学講座 助教)
- 森豊 隆志 (愛媛大学医学部附属病院創薬・育薬センター 准教授)

**研究要旨：**

本研究事業は、国内で臨床薬理学の専門施設と充実した教育体制を有する6大学病院によるネットワークを構築し、さらにグローバル早期臨床試験実施のための基盤整備を進め、実際にグローバル試験を遂行することを目的としている。

平成20年度の研究事業の成果としては、グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワーク(J-CLIPNET)において、日米共同dose escalation第I相試験や国際POC試験治療を開始したほか、昨年度MOUを締結した韓国臨床試験ネットワークとの共同研究も現在具体的に進行している。中国清華大学附属共和病院とも協力関係(MOU)提携を実現した。さらに香港・シンガポールとも協力関係を結ぶ予定であり、アジアにおける共同試験体制の構築を進めている。さらに大分大学附属医学部病院に国立大学病院初となる国際共同治療に対応できる早期

臨床試験実施専用病棟を含む総合臨床研究センターを創設した。また、Advanced clinical trial staff を養成するフェローシップ制度（医師、CRC、Project Manager、Data Manager、生物統計学等）において、on the job training でのフェローの育成を行った。治験支援システムを導入し、治験のIT化を推進した。

本研究事業を契機に、さらに国際共同治験の打診も複数受けており、研究事業の終了後は日本発・日本主導でグローバル開発を行える環境が整えられると期待される。

## A. 研究目的

我が国の治験の空洞化が叫ばれ、またドラッグラグが社会問題になっており、より良い薬をいち早く患者の元に届けることが急務になっている。このためには、グローバル早期臨床試験を我が国で積極的に行える体制整備が求められている。日本はこれまで欧米や韓国におけるごとくアカデミア施設が積極的に臨床薬理試験を含む早期試験を行う施設環境に乏しかった。本研究では日本国内で臨床薬理専門施設を持ち、臨床薬理学教育と研究実績を豊富に持つ6大学病院（大分大学、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学、北里大学東病院、昭和大学、愛媛大学）が共同してネットワークを形成し、アジア（韓国、中国、香港、シンガポール等）と連携しながら、アジア臨床試験ネットワークを構築する。これによりグローバル早期臨床試験（ヒトで有効性を持つことを確認し、医薬品開発の方針を決定するためのエビデンス「proof of concept : POC」を得るために国際間で協力して行う早期臨床試験）を推進するための基盤整備を行い、実際にグローバル早期臨床試験を遂行する。その結果として、早期臨床試験の方法論をグローバルな視点から探索し、我が国におけるグローバル早期臨床試験の活性化を目指す。具体的な基盤整備の目的は以下のとおりである。

（1）国内外との共同試験実施に即応できる一元化された事務局を持ち、起こりうる有害事象に迅速かつ適切に対応できる機能を持つ

総合臨床研究センターを創設する。

（2）ネットワークを結ぶweb上で統一したデータマネジメント・システムを構築する。

（3）迅速で効果的な有害事象報告システムを構築する。

（4）グローバル早期臨床試験において、高度なレベルの臨床薬理学的知識・臨床技能・倫理性・法令周知・コミュニケーション能力、などが要求されるため、より進んだ臨床試験スタッフを養成することを目的としたフェローシップ制度を創設する。また、実地研修を行うことができる教育プログラムを構築して、臨床薬理試験に精通した専門医（Advanced investigator）・専門クリニカルリサーチコーディネーター（Advanced CRC）、および国内・国際間で臨床試験実施施設の調整を行うことができる国際的プロジェクトマネージャー（International project manager）を育成する。

（5）治験中核病院と拠点病院との連携を進める。

（6）市民公開講座、セミナー、ホームページ、DVDを通して本事業を広く周知させる。

## B. 研究方法

本計画では、主任研究者である大橋が統括を行い、(I) 臨床薬理専門施設を持つ6大学病院（大分大学、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学、北里大学東病院、昭和大学、愛媛大学）が共同してグローバル早期臨床試験を推進する大学病院ネットワーク（J-CLIPNET）を形成し、アジアの施設とも

連携を行う。(II) グローバル早期臨床試験に対応した組織のインフラ整備を行う。(III) J-CLIPNETの組織をベースにしたAdvanced clinical trial staff を養成するフェローシップ制度を設けて人材育成を行うことを骨子とする。

また、事業全体の目的を達成するために中国、香港・シンガポール視察を行った。この視察において、海外での治験現状を把握したので報告する。

### (I) グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワークの結成

これまで日本が参加している国際共同試験のほとんどは、いわゆるLate phase段階にある検証的試験であったが、民族差の科学的な分析、外挿のためには早期の段階から前向きの薬物動態・薬力学的検討を行うべきであるとの認識が高まってきている。しかし、このような医薬品開発の方向性を検討する薬物動態・薬力学的早期臨床試験を行うことの出来る医療施設は国内では限られており、アカデミアにおいて先端医療設備、スタッフ並びに救急体制を整備した早期臨床試験専用施設はほとんど存在しなかった。そこで、臨床薬理学専門家を有し、臨床試験に積極的に取り組んでいる全国の6大学附属病院（大分大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、浜松医科大学附属病院、昭和大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、北里大学東病院）が協力して、「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク

(J-CLIPNET)」を形成する。

### (II) インフラ整備

#### 1) 総合臨床研究センターの設置

国内外との共同試験実施に即応できる一

元化された事務局を持ち、起こりうる有害事象に対して迅速かつ適切に対応できる機能を持ち、早期臨床試験が実施可能な施設(Clinical Trial Unit)を有する総合臨床研究センターを大分大学医学部附属病院に設置し、企業治験のみならず、臨床研究も支援できる体制を整える(大橋、野口)。また、マイクロドージング研究など、アカデミアにおける臨床試験を実際に行える体制を整える(森、森本)。

#### 2) 臨床試験審査・管理体制の整備

グローバル早期臨床試験に対応するために、審議の効率化など国際共同治験実施における審査体制の情報収集、整備を行う(笹栗、森本)。

#### 3) データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備

web上での統一したデータマネジメント・進捗管理・CRF送信システムの構築、および国内外から送られる有害事象報告を迅速に効果的に処理できる臨床試験情報管理の国際標準規格についての情報を収集する(武山、内田)。

#### 4) 生物統計支援体制の整備

総合臨床研究センターにおいて臨床研究に積極的に関与する生物統計部門を整備し、フェローシップ参加者に対する生物統計教育を行う(江島)。本研究終了時には総合臨床研究センターにおいて生物統計家が統計支援、指導、プロトコール作成支援を行える体制を確立する。

### (III) フェローシップの開発

#### 1) Advanced investigator を養成するフェローシップ(臨床研究教育プログラム)の開発

Advanced investigator に対するフェローシップ・プログラム及び教育体制を構築・整備し、on the job training で教育を行う。

教育プログラムは、on the job training を行いながら、臨床試験教育を行う（野元、熊本、小手川）。フェローシップ参加者は分担研究者、研究協力者や海外の協力施設で、臨床薬理試験を実地に学ぶことができる。

### 2)Advanced CRC を養成するフェローシップにおける教育プログラムの開発

Advanced CRCに対するフェローシップ・プログラムを企画し、各共同研究者の所属施設によるon the job training で教育を行う（中野、稲野）。グローバル早期臨床試験に求められる、より迅速で効果的な進捗管理法の探求、英文によるEDCなどに対応したリテラシー教育、などをフェローシップ参加者に行う。

### 3)国際的 project manager のフェローシップにおける教育プログラムの開発

国内・国際間で臨床試験実施施設の調整を行うことができる国際的プロジェクトマネージャーの概念を統一するセミナーを開催し、教育プログラムを開発する準備を整える（上村、稲野）。

## IV) 中国視察

中国の治験における状況を把握し、中国最大の第 I 相試験施設である清華大学協和附属病院臨床薬理基地と、J-CLIPNET と協力関係を結ぶことを目的として訪問した。

現在、特に臨床試験の誘致に積極的である中国を訪問し、実情を調査した。

中国視察事業においては、表 1 のようなスケジュールで、早期臨床開発およびグローバル臨床開発に関与している事業体を訪問し、相互に意見交換・議論した。

表 1 研究班及び J-CLIPNET による中国視察スケジュール

訪問期間：2008年10月30日(木)～2008年11月30日(木)
------------------------------------

2008年10月30日(木)
----------------

午前 日本を出発 北京市へ 現地コーディネイターからの情報提供
------------------------------------

2008年10月31日(金)
----------------

10:00-12:00
-------------

- ・北京大学腫瘍病院

16:00-17:30
-------------

- ・清華大学附属協和病院 第 I 相臨床試験研究室

清華大学附属協和病院の第 I 相試験研究室を見学、Ji Jiang 教授と大橋京一（代表）との間で、MOU (Memorandum of Understanding) 締結。

2008年11月1日(土)
---------------

中日友好病院訪問
----------

2008年11月2日(日)
---------------

午前 日本へ帰国
----------

参加者・関係者

- ・ J-CLIPNET：大橋京一（代表）、笹栗俊之、上村尚人、森本卓哉、稲野彰洋

## V) 香港・シンガポール視察

アジア地域の臨床試験に積極的に活動している施設を有する香港、シンガポールの現状について調査を行い、今後、協力関係を構築することが可能かどうか調査する目的で訪問した。

表 2 研究班及び J-CLIPNET による香港・シンガポール視察スケジュール

訪問期間：2009年2月22日(日)から2月26日(木)まで
--------------------------------

2009年2月22日(日) 香港着
-------------------

18:00～20:00 現地コーディネイターとのミーティング及び香港の背景事情を調査
--

2009年2月23日(月) 香港
------------------

15:00-17:00
-------------

- ・ Chinese University of Hong Kong ; Queen Mary Hospital ; Clinical Trial Centre

2009年2月24日(火) 香港
------------------

9:00-11:00
------------



・Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Phase I Centre and Hospital Central Laboratory Dept

12 : 00-13 : 00

・ELI-LILLY Hong Kong(TBC)

・午後 シンガポールへ移動

2009年2月25日 (水) シンガポール

9 : 30-10 : 30

・NUS-NUH General Clinical Research Center, National University Hospital Clinical Trials Unit

11 : 00-12 : 00

・Clinical Trials and Research Unit (CTRU), Changi General Hospital

14 : 30-15 : 30

・EPS International Singapore office

2008年2月26日 (水)

午前 日本へ帰国

参加者・関係者 (代表以外五十音順、敬称略)

・J-CLIPNET : 大橋京一 (代表)、野元正弘

## VI) 本事業の周知活動

### 1) ホームページ、DVD の作成

本事業をグローバル企業をはじめとして市民レベルにまで広く周知してもらうために、日本語並びに英語のホームページ

([www.j-clipnet.jp/](http://www.j-clipnet.jp/)、[www.j-clipnet.jp/english/](http://www.j-clipnet.jp/english/)) を作成・公開した。また、主として外国人に対して周知活動を行うために、英語の映像DVD を作成した。

### 2) 第3回国際共同治験推進会議の後援

### 3) J-CLIPNET サテライトセミナーの開催

## C. 研究結果

### (I) グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワークの結成

平成19年11月に大分大学を中心として、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学、北里

大学東病院、昭和大学、愛媛大学の臨床薬理学専門施設を持つ6大学病院による「グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワーク (Japan Clinical Pharmacology Network for Global trials : J-CLIPNET) を設立した。グローバル早期臨床試験を実施するために、人材育成、施設間の情報共有システムを実施し基盤整備に努めた。平成20年度にJ-CLIPNETとして日米共同の患者対象第1相試験を開始した。さらに、平成21年度にかけて、グローバル企業から国際共同第1相試験や国際共同POC試験の依頼や打診が複数来ており、現在その実施に向けて具体的に準備中である。

平成20年10月31日には中国北京の清華大学附属協和病院と連携の調印式を清華大学附属協和病院で行った。さらに昨年度連携を行った韓国臨床試験ネットワークKoNECT (国立ソウル大学、ヨンセイ大学、アサン医療センター、インジェ大学) とともに連携しながら、グローバル早期臨床試験・共同研究を実施する体制を構築中である。これにより、韓国 (ソウル大学、延世大学、清華大学附属協和病院、オランダライデン大学病院) と統一した臨床試験データマネジメント・システム (Promasys™) を導入することができ、この運用に今後取り組んでゆく。

本研究事業により、グローバル早期臨床試験その他の臨床試験の実施数が増加することで、各臨床試験支援センターの運営資金収入を確保し、研究助成終了後も自立運営を行い、今回育成した人材を雇用できる体制を整備するための基盤を整える。具体的には、申請者ならび共同研究者の所属施設に、臨床研究に携わる人材を積極的に採用する方針について了承を得ている。本研究終了時には、フェローシップや人材育成対象者への教育効果と合わせて、日本の臨床試験分野の発展に大きく

貢献することが期待できる。

## (II) インフラ整備

### 1) 総合臨床研究センターの設置

我が国のアカデミアにおける治験を含む臨床研究実施体制は極めて貧弱であり、診療の中で実施している施設がほとんどである。また、治験管理センターが設置されているとしても、その業務は事務局業務がほとんどのため、早期臨床試験を実施できるアカデミアは極めて少ないのが現状である。一方、米国では 80 カ所の大学病院を含む主要病院に General Clinical Research Center(GCGC)が整備され、臨床試験専用病床、専任の Research Nurse が配置されている。韓国も同様に臨床試験専用病床を有する Clinical Trial Center を 9 カ所整備している。我が国においても、アカデミアにおいて臨床試験専用病床を有する施設の整備が急務であると思われる。

大分大学医学部附属病院では平成 20 年度に早期臨床試験が実施可能な臨床試験専用病棟（クリニカル・トライアルユニット）を有する総合臨床研究センターを設置した。分担研究者の野口は大分大学医学部附属病院副院長であり、麻酔科学・救急医学を専門としており、起こりうる有害事象に対して迅速かつ適切に対応できる機能を持つ体制を整えた。総合臨床研究センターは、大分大学医学部附属病院における治験を含む臨床研究を推進するために集中化を図った。クリニカル・トライアル・ユニットは、大学病院の 1 階西病棟半分および別棟からなり、被験者最大 24 名が収容可能である。平成 20 年 5 月 30 日に開設記念会を実施し、厚生労働省、文部科学省、韓国ソウル大学、日本製薬工業協会を初めとして全国より多数の参加者が訪れた。スタッフ教育を併行して進めた結果、すでに数件の患者対象・病態下における薬物動態試験を含めた早期臨床試験を実施している。

### 2) 臨床試験審査・管理体制の整備

平成 19 年度にはグローバル早期臨床試験に対応するために、ヨーロッパを中心に海外の視察を行い、20 年度はアジア諸国の対応について調査を行った。臨床研究審査委員（IRB 委員）の研修は中野が主宰する「豊の国 IRB 連絡協議会：平成 19 年度は 3 回、平成 20 年度は 1 回開催」を通じて中核病院として大分県内の医療機関を束ねる形で、講義やワークショップを通して行った。

### 3) データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備

平成 19 年度に web 上での統一したデータマネジメント・進捗管理・CRF 送信システムの構築、および国内外から送られる有害事象報告を迅速に効果的に処理できる臨床試験情報管理の国際標準規格についての情報を収集（武山、内田）した結果、当事業の主任研究者施設、分担研究者施設、および海外の治験基幹病院であり、J-CLIPNET の共同研究実施予定である韓国（ソウル大学、延世大学）、中国清華大学附属協和病院、オランダライデン大学病院と同じ臨床試験データマネジメントシステム（Promasys™）を導入することがもっとも効果的であると判断し導入した。エンドユーザー向けの職員研修を 2 月に実施した。これによりグローバル早期臨床試験が共同で実施できる基盤整備が整ったことになる。平成 21 年度には臨床試験データマネジメントをネットワーク独自で行える体制を整備し、国際臨床研究を韓国、中国などと共同で行う予定である。

治験を含む臨床研究を遂行するにあたり、IT 化を進めることが今後重要点とあげられている。本研究事業においては、共通の臨床試験データマネジメントシステム（Promasys™）の導入を始めとして、治験支援システムのクリニカル・エフォートの導入を進めてき

た。今後の治験を巡る IT 化について資料にまとめしてみた。

#### 4) 生物統計支援体制の整備

平成 20 年度に臨床試験における生物統計アドバイザーとして豊富な経験を持つ江島の指導のもと、総合臨床研究センターにおいて、フェローシップ参加者に対する生物統計教育を開始した。平成 21 年度は総合臨床研究センターにデータセンター部門を設立し、生物統計の専門家が統計支援、指導、プロトコール作成支援並びにデータマネジメントを行える体制を確立する。

### (III) フェローシップ教育プログラム開発

平成 19 年度より当事業により、Advanced investigator (医師) 4 名、Advanced CRC 3 名、International Project manager 2 名、Data manager 1 名の教育を開始している。臨床薬理学の知識と技能を基礎として、各分野におけるエキスパートを教育するシステムはこれまで例がなく、特に International Project manager の養成はアカデミア初の試みである。平成 20 年度には、海外で活躍している investigator, CRC, project manager を招聘し、フェローシップ対象者に直接指導するセミナーやワークショップを開催した。

#### 1) Advanced investigator (医師) を養成するフェローシップ(臨床研究教育プログラム)の開発

Advanced investigator (医師) に対するフェローシップ・プログラム及び教育体制を構築・整備する。教育プログラムは、on the job training を行いながら、臨床試験教育を行う(野元、熊本、小手川)。フェローシップ参加者は分担研究者や海外の協力施設で、臨床薬理試験を実地に学ぶ。分担研究者の野元を Advanced investigator 研修の責任者として、研修計画の作成を行い、大分大学 1 名、愛媛大

学 2 名、九州大学 1 名の参加を得て臨床薬理学教育を開始している。平成 20 年度以降は、フェローシップ参加者の希望に応じて、早期臨床試験において有力な surrogate endpoint となる光、分子イメージング研究や、マイクロドージング研究など、バイオマーカーを用いた臨床薬理試験を学ぶことができる環境を提供する(森、森本、及び研究協力者である浜松医科大学臨床薬理学教授 渡邊裕司)。申請者ならびに分担研究者の施設はいずれも日本臨床薬理学会認定研修施設であり、フェローシップ期間は日本臨床薬理学会認定医取得のための履歴となる。

#### 2) Advanced CRC を養成するフェローシップにおける教育プログラムの開発

Advanced CRC に対するフェローシップ・プログラムを企画し、各共同研究者の所属施設による on the job training で教育を行う(中野、稲野及び研究協力者である聖マリアンナ医科大学薬理学教授 小林真一)。平成 19 年度より大分大学 3 名の養成を開始し、英語学習、臨床研究および臨床薬理学の基礎についての教育を行った。平成 21 年度はグローバル早期臨床試験に求められる、より迅速で効果的な進捗管理法の探求、英文による EDC などに対応したリテラシー教育、などをフェローシップ参加者に行う。これらの経歴は日本臨床薬理学会認定 CRC 取得のための履歴となる。

#### 3) 国際的 project manager のフェローシップにおける教育プログラムの開発

米国における国際共同治験の経験が豊富な上村の指導の下、国内・国際間で臨床試験実施施設の調整を行うことができる国際的プロジェクトマネージャー：国際的 project manager を養成するフェローシップ・プログラムを企画し、各共同研究者の所属施設、韓国延世大学・中国協和医科大学、および協力

施設（国内および米国の製薬企業など。）での on the job training で教育を行う（上村、稲野）。平成 20 年度は国内内外の製薬企業や臨床試験支援企業（SMO や CRO）において、医薬品開発におけるプロジェクトマネジメントを研修させてアカデミアでは日本初の養成となる国際的プロジェクトマネージャー教育のさらなる充実を図った。

#### IV) 中国視察

昨年度は欧州視察事業によって、既に早期臨床試験の実施経験をアカデミア・産業界において豊富に持つオランダ、イギリスの施設の状況を学び、日本でグローバル早期臨床試験の実施基盤としてのネットワークを成立させるための多くの知識が得られた。今年度はアジアにおいて積極的に臨床試験を展開している中国、香港、シンガポールの現状を調査した。

##### 1) 現地コーディネイターからの情報提供

中国は、グローバル企業による臨床試験の誘致に非常に熱心である。2008年4月8日に日・中・韓の局長会談が行われ三国間の協定が結ばれた。この中で、新型インフルエンザ、臨床研究などについて議論され、東アジアが開発フィールドとして重要性を増しているとの認識の上、民族差の明確化など、臨床研究について協力し、医薬品開発の促進をはかることが合意された。この協定を中国政府は歓迎し、協力関係を推進している。

2008年6月2日には、中国衛生部SFDAの国際交流センターにあるChinese Center Pharmaceutical International (CCPIE) と米国US Drug Information Association (DIA) の間で、3年間の協力の覚書が結ばれた。2009年秋には、DIAの第1回中国年会を開催する予定である。

##### 2) 北京大学腫瘍病院

名称：北京大学腫瘍病院（北京腫瘍医院）

Phase I Center and Hospital Central Laboratory Dept

訪問日時：2008年10月31日（金）10:00-12:00

場所・連絡先など：

北京腫瘍医院（北京大学腫瘍病院、Beijing Cancer Hospital）

No. 52 Fu-Cheng Road Hai-Dian District, Beijing China 100036

受入側：

・周心娜（ZHOU Xinna）、他

概要：

・中国の臨床試験の状況、北京大学腫瘍病院における臨床試験管理体制についてスライドプレゼンテーションにより説明を受けた後、周心娜医師を訪ね、研究の動向につき伺い、意見交換を行った。

##### 3) 清華大学附属協和病院第 I 相試験研究室

名称：北京協和病院 第 I 相臨床試験研究室

訪問日時：2008年10月31日（金）16:00-17:30

場所・連絡先など：

北京協和医院（北京協和医院）

受入側：

・Dr. Jiang Jii、他

概要：

北京協和医院の第 I 相試験研究室を見学、Ji Jiang教授と大橋京一代表との間で、MOU (Memorandum of Understanding between) に署名。会議室にて質疑応答を行った。

#### V) 香港・シンガポール視察

現在、アジアにおいてグローバル臨床試験を活発に誘致しているのは、香港、シンガポールである。その体制について調査をおこなった。各訪問先についての状況を以下に記述する。

1) 現地コーディネイターとのミーティング及び香港の背景事情

日時：2009年2月22日（日）18：00～20：00

場所：香港市内にて

受入側：

・Pey Ni Chan, Executive Director, Business Development and Project Coordination Division, EPS International Co., Ltd

概要：

・視察事業の一行が香港に到着後の夕刻、現地コーディネイターのPey Ni Chan氏とのミーティング、香港・シンガポールでの視察計画の詳細につき打合せ、香港・シンガポールの医療・医学研究の状況について予備的な情報提供を受ける。香港には3000床を超える大きな病院が15ほどあり、その中の11は特に大きな病院である。民間病院は20から30ほどである。香港には二つの大学病院が周辺の病院もネットワークして多施設共同の臨床試験を組んでいる。香港では早期臨床試験も行われているが、シンガポールと比べるとさほどさかんであるとはいえない。後期臨床試験のほうがさかんである。シンガポールでは、早期・後期の臨床開発がさかんであり、早期開発に特に力を入れているユニットもある。香港、シンガポールとも、臨床試験実施による収益が研究者に直接支払われることはなく、施設に対して支払われるため、金銭的誘引が医師のインセンティブになることはないが、研究費として扱われ学会などに参加する機会が増えることが十分なインセンティブとなっている。

2) Chinese University of Hong Kong ; Queen Mary Hospital ; Clinical Trial Centre  
名称：Chinese University of Hong Kong ; Queen Mary Hospital ;  
Clinical Trial Centre  
訪問日時：2009年2月23日（月）15：00-17：00  
2009年2月24日（火）14：00-15：30  
(Clinical Trial Centreのみ)

場所：香港、102 Pokfulam Road

連絡先・ホームページ

Tel: 852-2855-4664, [jpelaar@hkucc.hku.hk](mailto:jpelaar@hkucc.hku.hk) (Prof. Karlberg)

Tel: 852-2855-4671, [kcyau@hkucc.hku.hk](mailto:kcyau@hkucc.hku.hk) (Mr. Yau)

Tel: 852-2855-3315, [koonho@hkucc.hku.hk](mailto:koonho@hkucc.hku.hk) (Do Koon-Ho)

Clinical Trials Centre

Li Ka Shing Faculty of Medicine, the University of Hong Kong

8/F Clinical Pathology Building, Queen Mary Hospital,

102 Pokfulam Road, Hong Kong

<http://www.hku.hk/ctc/>

受入側：

・Professor Shu-Leong Ho (Division of Neurology, Department of Medicine, The University of Hong Kong)

・Professor Johan Karlberg (Director, Professor, Clinical Trial Centre, Li Ka Shing Faculty of Medicine, the University of Hong Kong)

・Ms. Selene Tam (Assistant Director & Project Operation Manager, Clinical Trial Centre)

・Mr. Henry Yau (Assistant Director & Business Development Manager, Clinical Trial Centre)

・Dr. Koon-Ho Chan (Division of Neurology, Department of Medicine, The University of Hong Kong)

概要：

・香港大学医学部神経内科のProf. Hoにより Chinese University of Hong Kong、Queen Mary Hospitalの全体の案内を受ける。見学と意見交換。Prof. Hoの紹介で、24日訪問予定の臨床試験センター (Clinical Trial Centre) を23日にも訪問・挨拶、Professor Johan Karlberg を含む4名の同センタースタッフと

質疑応答。24日にも再度訪問、この時にはMr. Yauのみの対応。24日にはClinical Trial Centreの施設見学も含む。

3) Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Phase I Center and Hospital Central Laboratory Dept

名称: Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital

Phase I Center and Hospital Central Laboratory Dept

訪問日時: 2009年2月24日 (火) 9:30-11:00

場所: Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong Flat 6B, Block B, Staff Quarters, Prince of Wales Hospital, Shatin, N.T., Hong Kong SAR

連絡先・ホームページ

T: +852-2632-3377

M: +852-9475-7926

E: [bfok@cuhk.edu.hk](mailto:bfok@cuhk.edu.hk) (Benny Fok)

[http://www.pharmacy.cuhk.edu.hk/research/3\\_drug.htm](http://www.pharmacy.cuhk.edu.hk/research/3_drug.htm)

受入側:

- ・ Professor Brian Tomlinson
- ・ Dr Benny Fok, Manager

概要:

・ Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospitalの中にあるPhase I Unitである、Phase I Center and Hospital Central Laboratory Deptを訪問。会議室において、・ Professor Brian Tomlinson、Dr Benny Fok, Managerと質疑応答の後、Professor Tomlinsonの案内で、ユニット視察及び外来患者の診察状況を視察。

Professor Tomlinsonに対して大橋教授よりMOU (Memorandum of Understanding) 締結の打診、前向きに検討する意向を得た。

4) ELI-LILY Hong Kong (TBC)

名称: ELI-LILY Hong Kong (TBC)

訪問日時: 2009年2月24日 (火) 12:00-13:00

場所: Suites 2501-9, 25/F, Shell Tower

Times Square, 1 Matheson St Causeway Bay, Hong Kong

連絡先・ホームページ

Tel: +852 2105-16 Fax: +852 2104-6103

E: [wang\\_spring@lilly.com](mailto:wang_spring@lilly.com)

<http://www.lilly.com.hk>

受入側:

・ MS Spring Wang

Medical Director, Eli Lilly Hong Kong affiliate Area oncology Clinical Research Physician, AMS

概要:

・ 12:00-13:00 ELI-LILY香港オフィスを訪問、会議室にて同社のグローバル開発戦略、アジアでの臨床試験の状況などについて質疑応答・意見交換。

5) NUS-NUH General Clinical Research Center, National University Hospital Clinical Trials Unit

名称: NUS-NUH General Clinical Research Center, National University Hospital Clinical Trials Unit

訪問日時: 2009年2月25日 (水) 9:30-10:30

場所: National University Hospital

5 Lower Kent Ridge Road, Kent Ridge Wing 2, Level 6, Singapore 119 074

連絡先・ホームページ

DID: (65) 6772 5648

受入側:

・ Ms Celine Loke, Assistant Manager

National University Hospital

5 Lower Kent Ridge Road, Kent Ridge Wing 2, Level 6, Singapore 119 074

概要：

・9:30-10:30、オフィスを訪問、Celine Loke氏によるスライドプレゼンテーションと質疑、その後臨床試験実施ラボを見学。

6) Clinical Trials and Research Unit

(CTRU), Changi General Hospital

名称: Clinical Trials and Research Unit (CTRU), Changi General hospital

訪問日時: 2009年2月25日 (水) 11:00-12:00

場所: Clinical Trials and Research Unit (CTRU)

2 Simei Street 3 Singapore 529889

連絡先・ホームページ

Tel: (65)6850-1900 Fax: (65) 6788-1396

[www.cgh.com.sg](http://www.cgh.com.sg)

Reg No 198904226R

受入側：

・Professor Edmund J.D. Lee

Professor and Clinical Pharmacologist, Visiting consultant, Clinical Trial & Research Unit

・Ms Yew Lay Hwa

Clinical Nursing Education, Manager. Clinical Trial & Research Unit

概要：

・11:00-12:00、Ms Yew Lay Hwa による案内でChangi General hospital内の臨床試験実施ラボを見学、その後Professor Edmund J.D. Lee、Ms Yew Lay Hwaと議論。MOU締結についてのProfessor Leeの意向を伺い、前向きな返答を得る。

7) EPS International Singapore office

名称: EPS International Singapore office

訪問日時: 2009年2月25日 (水) 14:00-15:30

場所: EPS International Singapore office

152 Beach Road #14-01 Gateway East Singa

pore 189721

連絡先・ホームページ

T: +65 6294 - 1678

<http://www.eps-inter.com/>

受入側：

・Ms Pey Ni CHAN, Ms Mahyah YAHYA

概要：

・EPSスタッフ3名とともに昼食をとりながらシンガポールの臨床試験の状況、日本企業のシンガポールでの試験実施状況などについて情報交換、その後EPSシンガポールオフィスを訪問、Pey Ni CHAN氏よりスライドプレゼンテーションによる説明を受けた後、質疑応答と行った。

## VI) 中核一拠点病院連携

中核病院と拠点病院との連携を積極的に図る活動を行った。

まず、九州地区臨床研究推進会議を2009年1月に九州大学百年講堂で実施し、拠点病院の福岡大学、久留米大学を含む九州地区の主要な病院関係者が出席した。さらに、福岡大学とはアドバンスドCRCセミナーを共催し、グローバル試験への教育の一環として実施した。また、J-CLIPNETで行っている国際共同治験には拠点病院である浜松医科大学、聖マリアンナ医大が参加しており、中核一拠点病院連携で実施している国際共同治験の実例である。

## VI) 本研究の周知活動

### 1) ホームページ、DVDの作成

J-CLIPNETについてグローバル企業、一般市民への周知を図る目的で、日本語並びに英語のホームページ ([www.j-clipnet.jp/](http://www.j-clipnet.jp/)、[www.j-clipnet.jp/english/](http://www.j-clipnet.jp/english/)) を立ち上げた。また、映像で、主として外国人に対して周知を図るために、英語でのJ-CLIPNET紹介DVDを作成

した。

### 2)第3回国際共同治験推進会議の後援

2009年2月7日、昭和大学上條講堂において国際共同治験推進のために産官学が集い、具体的な討論を行った。

### 3)セミナーの開催

本研究事業を推進するために、次のセミナーを実施した。プロジェクトマネージャー養成セミナー(2008年2月8日)、指導医のための治験・臨床研究推進セミナーの開催(2008年2月21日)。

## D. 考察

以上のように、本研究事業を通して、欧米の先進的な早期臨床開発の実施状況、また中国・韓国・香港・シンガポールでは国際共同治験を受託しうる体制整備を目覚ましいほどに進展させている状況について、綿密な情報収集を行うことができた。これらの情報収集と平行して、実際に国内6大学によるネットワーク J-CLIPNET を稼働させることができたこと、韓国・中国の大学とも連携を実現できたこと、7大学で共有しうる研修システムが稼働できたこと、そして具体的に複数の国際共同治験の打診が来ていることは、本研究事業による大きな成果である。

しかしながら、韓国、シンガポールにおける国家的プロジェクトとしての臨床試験インフラ整備への投資による設備の充実には目覚ましいものがある。イギリスにおいても、産学連携により、公的資金も導入した研究開発の実施状況は、日本ではみられない規模と継続性を備えたものである。

本研究事業の終了時には、科学・倫理・運営面での独立性を備え、日本主導のグローバル開発を自主独立で運営できる質の高い ARO を確立することが目標であるが、様々な形で、公的・民間の資金を投入し、知識の交流を図り、国際的な開発競争に伍していきける臨床試

験の実施体制を継続的に整備していく必要性も、また明らかになったところである。

## E. 結論

本研究事業によって、臨床薬理の専門家を有した国内6大学病院の連携によるグローバル早期臨床試験推進のためのネットワークである J-CLIPNET が設立された。アジア・欧州視察の成果を活かして、韓国・中国の大学との連携が実現し、オランダの施設と、韓国・中国の連携施設における Data Management System の共有化が実現しつつある。さらに、大分大学において総合臨床研究センターの設置が実現し、グローバル早期臨床試験をはじめとして、POC 試験等が具体的に稼働している。Advanced clinical trial staff を養成するフェロシップ制度を稼働させ人材育成に成果をあげつつある。

今後は、これらの体制整備をさらに進め、我が国におけるグローバル早期臨床試験の充実を図り、ドラッグラグの解消に寄与し、画期的な新薬が出来るだけ早く患者の元に届く社会的ニーズに応えられるものと期待される。

## F. 健康危険情報

本研究では今年度は該当しない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- [1] Hirao A, Kondo K, Takeuchi K, Inui N, Uemura K, Ohashi K, Watanabe H: Cyclooxygenase-dependent vasoconstricting factor(s) in remodeled rat femoral arteries. *Cardiovascular Res* 79(1): 161-168, 2008
- [2] Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Eshima N, Nakano S, Ohashi K: The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. *Br J Clin Pharmacol* 65(5): 701-707, 2008



- [3] Yan D, Yang Y, Uchida S, Misaka S, Luo J, Takeuchi K, Inui N, Yamada S, Ohashi K, Watanabe H: Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1377: 629-636, 2008
- [4] 大橋京一、今井浩光：ファーマコゲノミクスの臨床薬理学からみた最前線、*Human Science* 19(1): 13-17, 2008
- [5] 大橋京一：グローバル早期臨床試験開発の基盤整備—J-CLIPNET活動報告、*臨床評価* 35:435-450, 2008
- [6] 大橋京一、内田英二、熊谷雄治、野元正弘、稲野彰洋、森本卓也、笹栗俊之、栗原千絵子：J-CLIPNET欧州視察事業に関する報告、*臨床評価* 35: 451-486, 2008
- [7] 大橋京一、栗原千絵子、齋尾武郎：第 I 相臨床試験実施施設の質の向上のための翻訳資料について、*臨床評価* 35: 487-497, 2008
- [8] 大橋京一（総監修、監訳）：J-CLIPNET第 I 相臨床試験関連翻訳資料、*臨床評価* 35: 499-592, 2008
2. 学会発表
- [1] 大橋京一：教育講演、国際共同治験の現状：アジア試験の重要性、第 29 回日本臨床薬理学会年会、2008 年 12 月 4 日、東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし

## 教育講演

## 1

国際共同試験の現状：  
アジア試験の重要性

講演

大分大学医学部臨床薬理学  
大橋 京一

12月5日(金)

第1会場  
(本館5階 コンコードA+B)

9:00~9:25

座長

グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部  
岩崎 甫

## EL1

ICH-GCPが我が国で完全実施されるようになって10年が経過した。この間、医薬品の開発はグローバル化の一途をたどってきている。しかしながら、我が国の国際共同試験実施数が数年前には韓国、中国などのアジア諸国より遙かに少なかったことは記憶に新しい。昨年、厚生労働省は「国際共同試験に関する基本的考え方について」を発表し、積極的に国際共同試験を推進する立場に転じた。我が国でこれまで見られたドラッグラグを解消するためには、従来のように後期臨床試験の段階から国際共同試験に参画するのではなく、早期臨床試験の段階から参画しなければならない。特に、探索的臨床試験、POC試験など、医薬品の開発方針を決定する臨床試験が行うことができれば、我が国の科学的水準の低下が大いに危惧される。アジア諸国では2002年までにはほとんどの国がICH-GCPを受け入れており、韓国、台湾などでは国策として医薬品開発の人材育成、Clinical Trial Center、中核病院の整備に力を注いだ結果、国際共同試験の数が右肩上がりに増加している。アジア諸国の経済力の上昇もあるであろうが、国際共同試験におけるアジアの占める割合は確実に増加し、医薬品開発にアジアは必要不可欠の存在になってきている。約2年前に開催した国際共同試験推進会議 in Beppu が口火をきり、数多くのアジア試験に関する会議が開催されている。我が国がアジア試験のイニシアチブを取ることができるのは、早期臨床試験を行える経験を有していることである。実施施設については既に韓国の後塵を拝しているのが現状である。一刻も早く国際共同試験の早期臨床試験を実施する体制を整備しないと、我が国抜きのアジア試験が進められてゆく可能性がある。



目次

1. はじめに
2. 治験ネットワークの現状
  - 1) 治験環境と取り巻く環境
  - 2) 医療施設の現状と課題
  - 3) 治験依頼者の現状と課題
  - 4) 治験ネットワークの現状と課題
3. 治験ネットワークのIT環境
  - 1) 導入されているシステムについて
  - 2) 治験ネットワークにおけるIT環境の課題
4. 治験ネットワークの方向性
5. 治験環境のIT化と治験ネットワーク
  - 1) 治験依頼者・医療施設が求めるシステム
  - 2) 治験ネットワークが目指すべきシステム
6. 治験ネットワークのIT化に向けた提言



はじめに

「治験ネットワーク」という新しい治験の実施体制が国内に誕生して久しいが、ここに来て当初の期待通りに機能していない治験ネットワークの現状とその問題点が見えてきた。

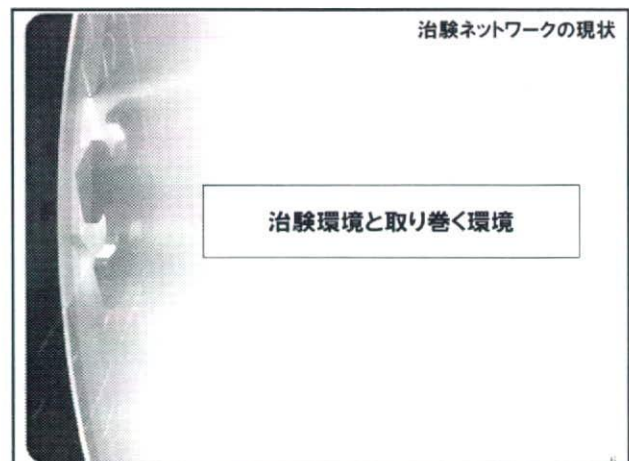
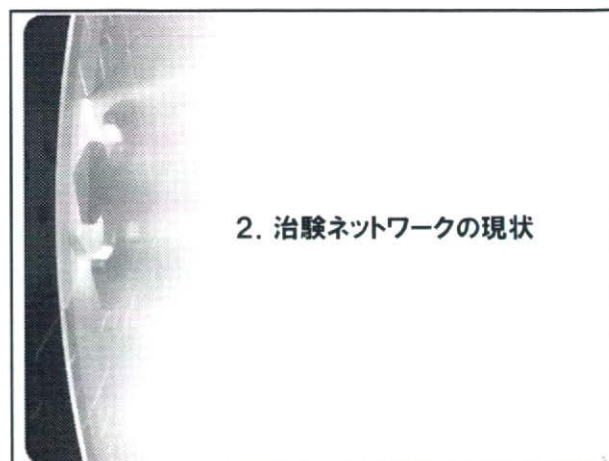
事実、治験ネットワークによる治験の実施件数は伸びておらず、治験依頼者の期待も薄まり、反応も冷やかなものが増えてきている。

治験の実施には様々な要素が関係するため、治験依頼者および治験ネットワークが思うように、多くの施設で多くの被験者が参加するといったスケールメリットを生かした治験の実施には至らないことが多い。

このような治験実施の本質に関わる事情もある中、治験ネットワークは事業運営という面においても岐路に立たされており、実際問題として、現在の状況ではこれから先も十分な役割と機能を治験ネットワークに求めるのは難しいと言わざるを得ない。

この報告書では、治験ネットワークとそれに関わる医療施設および治験依頼者の現状と課題にも焦点を当てつつ、治験ネットワークにおけるこれからの事業の打開策として、「治験ネットワークにおいて、どのようにITを活用すべきか」、「これから必要とされるIT環境とは」という点について、これまでの各治験ネットワークの取り組みとその問題点を踏まえながら、体系的に考えてみたい。

これからの治験ネットワークのあるべき姿を考える上での参考情報の1つになれば幸いである。



### 治験環境と取り巻く環境①

#### 【製薬企業・医療機器企業】

- 日本の医薬品市場(シェア世界で第2位)は、相対的に低下する傾向にある。(国の政策による医療費抑制が大きな要因)
- 国内の臨床開発は海外に比較して、コストが高く、時間がかかるとされている。モニター生産性は、欧米の2分の1以下である。
- 治験可能医療施設が海外に比較すると数も多く、なおかつ分散している。多くの被験者をエントリーするには、多施設で治験を実施しなければならない。
- 求められる症例データの増加、開発期間の長期化など、臨床開発コストは増加しており、製薬企業は経営環境の厳しさから、コスト抑制に本格的に取り組む必要があり、また傾向にある。
- 医薬品開発の国際競争が激しくなっており、医薬品開発のグローバル化(国際共同治験の実施)が進んでいる。



### 治験環境と取り巻く環境②

#### 【医療施設】

- 医療施設の一般診療収入は減少傾向にあり(国の政策による医療費抑制)、経営環境が悪化している。また、各医療施設、医師に助成されてきた科学研究費等も減額傾向にあり、学術的な活動においても、資金難に直面している。
- 医療施設において治験受託は収益性が高く、経営面で期待できる財源の1つになりつつある。(大病院における一般診療の利益率が1%に対し、治験受託の利益率は20%程度ある)
- 治験を実施することで、製薬企業からの最新の医薬品情報・医療技術を手に入れる他、一般患者に対しても先端医療を実践する医療施設としてPRできるなど、治験に対する医療施設の受け止め方が変わってきている。(一昔前は「人体実験」というイメージもあり、治験実施に悲観的な考え方が多数を占めていた)



### 治験環境と取り巻く環境③

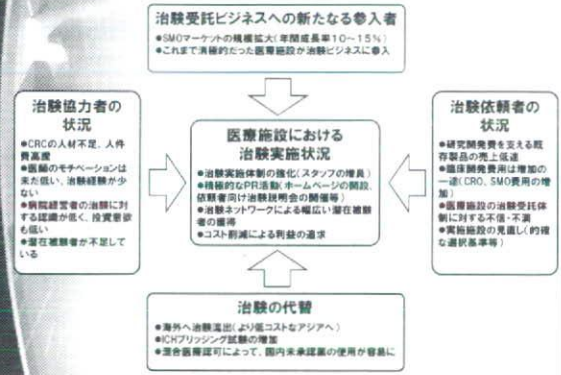
#### 【規制当局の政策・動き】

- 関係省庁においては、近年における医薬品産業の低迷に続いて、治験の空洞化(海外への流出)にかなりの危機感をもっており、2002年より「治験の3ヵ年計画」など国を挙げての政策を打ち出したり、規制緩和の施策としてGCPの改定(ICH-GCPに近づける努力)などにも取り組んでいる。
- 2009年度の「臨床研究の倫理指針」改定により、医師が自ら実施する臨床研究においてもGCP水準に近い試験の実施を求められることになっている。



### 治験事業を取り巻く環境

(治験を受託する医療施設を中心としてみた場合)



### 治験ネットワークの現状

#### 医療施設の現状と課題

### 医療施設の現状と課題

治験の誘致を図る医療施設がここ数年で急速に増えてきた。その背景には、医療業界の財政的な問題があることは疑う余地がないだろうが、治験を望む医療施設の規模や治験の実施体制の違いはあっても、それら医療施設に共通して治験依頼者が期待することは、「効率的に治験が実施できる」である。

そして、治験を誘致を希望する医療施設が増えたことよって、間違いなく治験依頼者と医療施設のこれまでの立場は逆転してきており、実際には治験誘致に当たっては競争の原理が働いてくる。

治験依頼者は、優れた治験施設に優先的に治験を依頼することから、医療施設は、治験の誘致に当たってこれまでにない経営努力(実施体制の整備や誘致に対する営業活動等)をしなければならない。

このような状況を下記の視点でまとめてみた。

- 「医療施設の規模別に見た各々の特徴」
- 「医療施設が直面する業務上の課題」
- 「医療施設が直面する治験の事業性の課題」
- 「システムを前提としたこれからの取り組み」