

の手順, 臨床評価, 2008 ; 35 (3) : 529-33. [原本 : European Medicines Agency (EMA), GCP Inspectors Working Group, INS-GCP-3 Annex V to procedure for conducting GCP inspections requested by the EMA- Phase I units, London, 20 September 2007 (EMA/INS/GCP/197215/2005, Procedure no. : INS/GCP/3/V).]

6) 大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 監訳, 栗原千絵子, 齊尾

武郎, 訳, 英国製薬工業協会, 第 I 相臨床試験ガイドライン, 臨床評価, 2008 ; 35 (3) : 535-92. [原本 : The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), Guidelines for phase 1 clinical trials, 2007 edition.]

7) 大橋京一, 栗原千絵子, 齊尾武郎, 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, 2008 ; 35 (3) : 487-97.

* * *

J-CLIPNET 欧州視察事業に関する報告^{*1}

大橋 京一¹⁾ * 2, 3 内田 英二²⁾ * 2, 3 熊谷 雄治³⁾ * 2
 野元 正弘⁴⁾ * 2, 3 稲野 彰洋⁵⁾ * 2, 3 森本 卓哉¹⁾ * 2, 3
 笹栗 俊之⁶⁾ * 3 栗原千絵子⁷⁾

Report of visiting program to Europe by J-CLIPNET

Kyoichi Ohashi¹⁾ Eiji Uchida²⁾ Yuji Kumagai³⁾
 Masahiro Nomoto⁴⁾ Akihiro Inano⁵⁾ Takuya Morimoto¹⁾
 Toshiyuki Sasaguri⁶⁾ Chieko Kurihara⁷⁾

- 1) Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital
- 2) Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital
- 3) Clinical Trial Management Center, Kitasato University, East Hospital * 4
- 4) Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine
- 5) Department of Pharmaceutical Medicine, Faculty of Medicine, Oita University
- 6) Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University
- 7) Rinsho Hyoka Kankokai Inc.

1) 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 2) 昭和大学病院臨床試験支援センター
 3) 北里大学東病院治験管理センター 4) 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学
 5) 大分大学医学部創薬育薬医学 6) 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
 7) 株臨床評価刊行会

* 1 本報告は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金「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」(主任研究者：大橋京一)の事業の一部として作成した。研究班報告書に「資料5」としてより詳しい内容が掲載されているが、本稿は論文として再構成したものである。なお、著者らのうち熊谷はオランダのみ、野元は4. InCROMまで視察に参加、笹栗は視察旅行には参加していないが、全員が本視察の計画立案に関与し、報告論文作成に参画している。臨床評価刊行会は研究班事業の一部を受託した。

* 2 J-CLIPNET メンバー

* 3 平成19年度厚生労働科学研究費補助金「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」参加研究者

* 4 2008年4月からの所属英文は Clinical Trial Center.

Abstract

This is the report of visits to clinical trial facilities in the Netherlands and England, by the members of J-CLIPNET (Japan Clinical Pharmacology Network for Global Trials) and their supportive staff. J-CLIPNET is the academic network established aimed to facilitate early phase global clinical trials, composed of 6 universities in Japan, being represented by clinical pharmacology specialists in each university. This network is developed as part of the activity of the task force study group lead by Kyoichi Ohashi, titled "University hospital network development for promotion of global early phase clinical trials", granted for fiscal year 2007 by the Ministry of Health, Labor, and Welfare.

As the result of this visiting program, we found that in the Netherlands several numbers of typical Academic Research Organization (ARO) have been established and a significant number of global clinical trials of early and late phase and epidemiological studies have been conducted. They emphasized independency from pharmaceutical companies and scientific knowledge generating research, as the mission of academia. In England, we found a practical situation of commercial Contract Research Organization (CRO), and dynamic collaborative projects between industry and academia. Additionally, in England, after the TGN 1412 accident of its Phase 1 trial in 2006, the control system of first-in-human trial seems to have been significantly refined.

We believe this report contributes to the improvement of the quality of early phase clinical trials in Japan and promotion of Japanese active participation in global drug development.

Key words

Global drug development, clinical trial, first-in-human, J-CLIPNET, Academic Research Organization (ARO)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2008 ; 35 : 451-85.

序文

本報告は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金「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」(主任研究者：大橋京一、以下「研究班」という)¹⁾の事業の一部として発足した「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」(Japan Clinical Pharmacology Network for Global trials: J-CLIPNET)²⁾による欧州視察事業の内容をまとめたものである。

本視察事業(訪問スケジュールを下表に示す)の目的は、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、イギリスの施設を調査することによって、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大学病院のネットワークによりグローバル早期臨床試験の実施基盤を構築するという研究班の目的に資することである。J-CLIPNETは、研究班の2007年度事業の成果として成立した、研究班構成員所属大学以外の大学の研究者も含むネットワークである。

本視察事業によって、オランダではアカデミアにおける早期及び後期の臨床開発を、科学、倫理、運営面で支えていく典型的なAcademic Research Organization (ARO)が成立していること、規制面では、包括的で簡潔な被験者保護法制によって、被験者の保護と研究の信頼性が確保されていることが明らかになった。オランダのAROでは、既にグローバルな早期及び後期の臨床開発のネットワークが稼動しており、製薬企業から独立し、商業的CRO(contract research organization: 開発業務受託機関)とは異なる価値を生み出す使命を担うことを自負している。科学者としての公正性を重視し、バイオマーカー開発やPK/PD試験の結果に基づく次の段階の臨床試験デザインの方法論の革新など、アカデミアの事業であることによって新たな価値を付与し、臨床試験のプロセスを改革していこうとする意思が伝えられた。臨床薬理・臨床疫学の研究者・臨床試験実施医師及びスタッフを養成していくシステムも確立している様子であった。

イギリスでは、早期臨床開発に抱負な経験を持つ商業的CROにおける多様な臨床試験の実施経験、産学共同で分子イメージング技術やバイオマーカー開発を創薬開発に活用するプロジェクトの実際が伝えられた。特に、TGN1412事件を経て、医薬品医療製品規制庁(Medicines and Healthcare Regulatory Agency: MHRA)で第I相試験の実施施設認証スキーム(任意)が設けられ、現場では救急対応などの体制が格段に整備されていっている様子が明らかとなった(関連資料を、J-CLIPNET代表メンバーによる監訳として本誌499頁以下に掲載した)²⁻⁷⁾。

本視察事業の成果は、研究班・J-CLIPNETによる早期臨床試験実施体制の整備のみならず、日本の医薬品開発全般を革新し、推進するために大きく寄与するものと考えられる。

J-CLIPNET 欧州視察事業訪問スケジュール

訪問先	国・都市	日 時
	オランダ	2008年1月
1. Center for Human Drug Research (CHDR)	Leiden	15日(火) 9:00～13:00
2. Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht	Utrecht	15日(火) 14:30～16:30
3. Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO)	Hague	16日(水) 10:00～12:00
	イギリス	
4. InCROM Europe Clinical Research Unit	London	17日(木) 10:00～13:00
5. The PAREXEL Clinical Pharmacology Research Unit	Middlesex	18日(金) 11:00～12:00
6. GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre	London	18日(金) 14:00～17:30

1. Center for Human Drug Research (CHDR)

1.1 要約:

CHDRは、Leiden 大学に隣接し、大学とは独立採算で運営される財団法人 (foundation) である。早期臨床開発に焦点を置く研究開発型の Contract Research Organization (CRO) であり、その名のとおりの Academic Research Organization (ARO) として機能している。CEO である Adam Cohen 氏が Leiden 大学の臨床薬理学の教授も兼任しており、学生に対する指導・研修、大学その他連携する医療センターとの共同研究などの形で人的・知的交流を行っている。

CHDRは、コンサルティング、バイオマーカー等の研究開発、臨床試験の実施を業務の柱とし、それぞれの業務が相互に連携し補完しあっている。コンサルティングは、臨床試験の企画立案からデータマネジメント、報告書・論文作成までを担う。研究開発は中枢神経系のバイオマーカー開発に特に力点を置いているが、その他、呼吸器、心疾患など種々の分野にわたっており、評価指標の開発とともに企業等から受託して早期開発を主とした臨床試験を実施している。商業的な CRO が「手順」(プロセス) を重視するのに対して、ARO の使命として「知識」(ナレッジ) の生成を重視している。

日本の研究機関との共同により、日本人とコー

カシアンとの民族差、ブリッジングに関する研究も行っている。研修、データマネジメントに同一のシステムを使い、人員、データの質を確保している。

現在の建物は1,800平方メートルほどで、3階建の建物内に約30床ほどの臨床試験ユニット、研究室、事務管理室などが配置されている。近い将来、隣接する形で5,000平方メートルほど、9階建の建物を建設し、フレキシブルに種々の機器を配備し集中的にデータを取得できる個室の臨床試験ラボをも含むユニットを整備する予定である。

300人ほどのボランティア・リストを有しているが、健康な人に限らず、高齢者、腎・肝疾患、喘息、糖尿病、肥満等の様々な患者集団、日本人など異なる民族の集団も含まれる。公募は倫理委員会の承認を得て広告を通じて行われる。

CHDR と J-CLIPNET の連携の具体的な形として、CHDR と提携する Promasys 社によって開発されたデータマネジメント・システムである Promasys® を J-CLIPNET メンバーの大学に導入していくこととし、一部の契約を締結、2月中に Promasys 社よりインストラクターが来日しワークショップが開催されることとなった。また、今後は臨床薬理の専門医、臨床試験に従事する医師などの研修システムを共有化していく可能性についても話し合われた。

今後の課題として、CHDR は EDEN (Early Drug Evaluation Network) と称する早期開発のネットワークを既に持っているが、J-CLIPNET とどのよ

Box 1 CHDR 訪問概要

- 名称: Center for Human Drug Research (CHDR)
- 訪問日時: 2008年1月15日(火) 9:00~13:00
- 場所: オランダ、Leiden
- 受入側:
 - ・ Adam Cohen, MD PhD FFPM, Professor of Clinical Pharmacology; CEO, Center for Human Drug Research (CHDR)
 - ・ Wolf Ondracek, General Manager, PROMASYS
 - ・ 他、研究員、スタッフ等と面会。
- スケジュール:
 - ・ 午前中 Cohen 氏によるプレゼンテーション、議論、施設見学、今後の連携活動につき打ち合わせ、夕方、Cohen 氏宅で懇談会。

うな形で提携していくか、種々の情報交換・知識の共有化を進めながら検討していくべきとされた。J-CLIPNETにおいては、韓国、中国の大学とも連携すべくネットワーク化を進めているところであるが、今後、いかなる条件でメンバーとするか、などの点が定式化される必要性を示唆された。

治験の空洞化問題については、ヨーロッパにおいても東欧・ロシアへの臨床試験流出は以前より問題になっており、最近ではインド、中国などへの流出が倫理的観点からも問題視されているということである。AROの使命としては、東欧・アジアなどの国々と比べてコスト高ではあっても、AROでなければ提供できないような知的な成果物を提供していくことによって存在意義を確立すべきであるとの助言を得た。また、近年の臨床試験は従来どおりの第Ⅰ相からⅢ相までを型どおりに進めていくだけではなく、様々なバイオマーカーを開発し、用量設定や評価指標などについて様々な戦略を描くことの必要性が示唆された。

1.2 組織概要

CHDRは1986年に設立された財団法人であり、早期臨床開発の段階における種々の臨床薬理試験（first-in-human 試験、PK/PD 試験、population kinetics、POC（proof-of-concept）試験など）を受託する、学術的基盤を持つ開発業務受託機関（contract research organization：CRO）、すなわち典型的な Academic Research Organization（ARO）である。受託研究のみならず自主研究としてバイオマーカー開発なども行っており、コンサルティング業務においては、臨床試験デザインの最適化のために知識を提供する。図1-1に示すように、コンサルティング、バイオマーカー開発等研究活動、臨床試験の実施が、相互に連携する形で行われている。

Leiden（ライデン）大学は1575年設立の歴史ある大学であるが、CHDRは大学のLeiden Bioscience Parkの中にあり、大学とは自転車で5分ほどの距離である。1,800平方メートルほどの敷

地に建設された3階建のビルディングには、以下が含まれる。

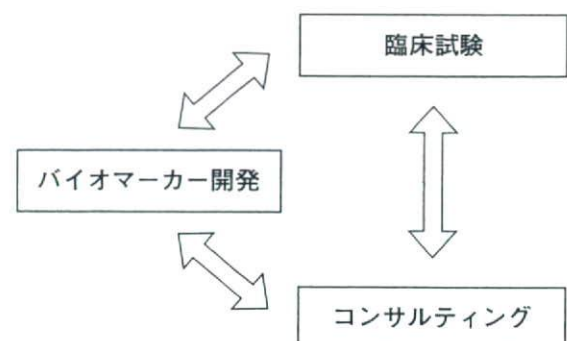
- 3×6床、5×2床の臨床試験用病棟
- 完全設備の研究室5室
- 事務・管理運営関係の部屋

なお、今後新たな研究開発を行っていくためには、現在の施設の3倍の広さが必要であり、現在建設中である。現在ある建物の隣に、5,000平方メートル、9階建の建物を建てる予定である。臨床薬理試験を行う施設の規模は世界ほぼ共通で、25床×2部屋ほどに加えて小さなリビング・ルームがあるのが平均的である。しかし現在CHDRで行っているような集中的にデータを取得する研究を進めるためには、種々の設備を試験の内容に応じてフレキシブルに備えることのできる、被験者1名のみが入る個室が必要である。

組織構成は、CEOであるAdam Cohen氏をトップとし、以下の部門に分かれている。

- 中枢神経系部門
- 心血管・代謝研究部門
- 呼吸器・アレルギー部門
- 臨床試験管理運営部門
- 統計・薬物動態部門
- 教育部門
- 経理・事務部門

図1-1 CHDRにおける業務の相互連携



CHDR ホームページより転載、和訳
（事業コンセプトを示す図）

1.3 大学との連携

CHDRはLeiden大学に隣接し、大学と様々な人的・知的交流を行っているが、現在のところは大学からの資金助成等はなく完全に独立した財団法人である（“Foundation”であるが、日本の「財団法人」と必ずしも同制度とは限らない）。Cohen教授はCHDRのディレクターであるとともに、Leiden大学臨床薬理学教室の教授である。また、CCMO（人を対象とする研究についての中央委員会、本報告466頁以降を参照）の副議長でもある。人的・知的な交流としては、年間2～3人の学生を非常勤で雇用しつつ教育しており、臨床薬理学の学位取得のための教育や、臨床試験実施医師としての実践的なトレーニングを提供している。約半数が学生であり、主要な研究部門である中枢神経系の研究プロジェクトにおいても、多くの非常勤の学生が従事している。

以前は大学からも資金を得て、CHDRは大学に対して知識を提供するという形をとっていたが、3年前に独立採算制となった。これによって大学とは独立に利益をあげることが可能であるとともに、例え経営悪化し破産したとしても大学はリスクを回避できる。

その他の様々な大学とも連携しており、全ての医学領域に対応可能である。特に専門性の高い領域は、中枢神経系、心疾患／循環器系、代謝、肺疾患、アレルギー、免疫系などである。

主な協力・連携機関は以下のようなものである。

- 「ライデン・アムステルダム医薬品研究センター臨床薬理学部門」（Department of Clinical Pharmacology of the Leiden-Amsterdam Center for Drug Research：LACDR）
- 「ライデン大学医療センター」（Leiden University Medical Centre：LUMC）に設立した「教育資源センター」（Teaching Resource Centre：TRC）。臨床薬理学の教育を提供する目的で設立。

1.4 商業的CROと学術的CRO（ARO）の差別化 1986年の設立当時は、既に欧米に多数のCROが

あったが、多くの臨床試験は製薬企業が自ら行っていた。当時Cohen教授はWellcome社にいて社内の臨床試験実施施設で勤務していた。その頃、アメリカで、「オペレーショナル・リサーチ」と言われるような手法が立ち現れ、驚異的であったが良い形態であると考えた。

その頃Leiden大学では、アメリカの研究者と共同で臨床薬物動態学の研究を行っていたが、病院内で患者を対象に薬物動態・薬理試験等を行うのは困難であり、政府と交渉したが、大学ではなく民間ラボで行うようにということになった。こうした背景事情もあって、大学とは独立の機関として設立された。

商業的なCROは「オペレーショナル」な側面に力を入れる。「プロセス」すなわちGCPやSOPなどの「手順」を踏襲することに注力する。看護師や事務職員を1万人規模で雇用しているが科学としての水準はさほど高くはない。これに対し、CHDRのようなAROは、「プロセス」よりも「ナレッジ」すなわち「知識」を重視する。科学の水準を高く維持するために研究者を雇用するとともに、研究者を育てることに注力している。その使命は、「最善の方法論と最善の知識を駆使して、医薬品の早期開発研究に付加的価値を与えること」であり、これは、プロセス（手順）を犠牲にすることのない学術的な環境において獲得しうるものである。大学というところは、通常は資金源は十分でないが、プロセスによって収入を得るよりも、知識によって収入を得ることを目指すべきである。

現在人員は70名である。こうした方針に基づく成果物として、1万人を雇用しているCROと比較して5～10倍ほどの学術論文を発表してきている。国際医学雑誌に350報以上の論文を発表し、博士論文は11報出している。また、オランダ臨床薬理学会から認められた研修機関である。オランダ臨床薬理学会の指定する研修プログラムは2年間のコースである。日本で臨床薬理の部門を持つ大学は20%ほどということであるが、オランダもそれは同様である。

ヘルシンキ宣言第27条の原則に従い、全ての試験結果をピアレビュー誌に公表することを目指している。論文作成や学術的プレゼンテーションは、CHDRの研究者の博士号取得のためのトレーニングの一部でもある。職員は定期的に国際学会等にも参加している。

1.5 具体的な業務内容

実施している業務は、コンサルティング/マネジメント業務と、バイオマーカー開発を主とする研究開発業務に大別され、これらを総合する形で臨床試験を行っている。コンサルティング、研究開発の概要は以下のようなものである。

コンサルティング/マネジメント

- 経験のある臨床薬理学者によるプロトコル作成または作成支援から、技術評価、メディカルライティング（論文・報告書等の作成）に至るまでの研究立案・評価・発表
- すべての診療領域における経験豊かで学術的見識ある臨床家が、チームでコンサルティングに応じる。
- 被験者リクルート、生物統計家、データマネージャー、薬剤師、信頼性保証担当者などはチームを構成し業務にあたる。
- 認証されたソフトウェアを利用したデータマネジメント、SASその他のソフトウェアを使った統計解析、PK/PDモデリング、安全性情報分析など。

研究開発

バイオマーカー開発については、CNS検査一式、fMRI、PET、CNSチャレンジ・モデル、アレルギー・チャレンジ・モデル、その他の測定技術がある。

その他の主たる研究領域・関連サービスは、以下のようなものである。

- コーカシアンと日本人のブリッジング/民族差についての共同研究
- アルコール・薬物相互作用
- メタボロミクスおよびゲノミクス
- 肺疾患、心血管系疾患など

- 一般的臨床検査：血圧・脳波・動脈血中酸素濃度（BP/ECG/pO₂）の遠隔地モニタリング；脳波データの電子的保存およびQT分析（Electronic storage of ECG and high resolution QT analysis）など

ボランティア・リスト

過去数年にわたって、CHDRは300人以上の被験者（健康人・患者）候補者のデータベースを有している。CHDRの臨床試験に参加するのは健康な被験者とは限らない。早期開発の被験者は、患者その他の特殊な集団である場合もある。健康な人の他、以下のようなボランティア・リストがある。

- 腎機能・肝機能障害
- 高齢者
- 民族的に異なる集団（日本人）
- 閉経後女性
- 疾患：リウマチ性関節炎、糖尿病、肥満、喘息、アレルギー、COPD、高血圧、虚血性心疾患など

被験者募集は、Web-siteで、臨床試験に関する知識（方法論や安全性に関する情報）を提供するとともに、被験者募集中の全ての試験の概要を紹介している。また、募集広告は、新聞、雑誌、テレビ、ラジオ、大学での広報活動、マラソンなどのスポーツ・イベント、スポーツ・クラブや大学のクラブ活動やチャリティなどの活動への資金援助を通じて行っている。

倫理的・医学的・法的な論拠から、被験者の直接益のない研究への参加は年間4回を超えることを禁じられている。このため、CHDRは、VIP（Volunteer Inclusion Period）Checkに参加している。VIP checkとは、臨床試験に参加する被験者の国際的な中央登録システムである。

1.6 中枢神経系（CNS）の研究開発

中枢神経系の治療薬の開発におけるバイオマーカーの確立はCHDRの主要な研究開発課題であり、Cohen氏が作成した“Biomarkers in early phase development of central nervous system drugs.”と題するコンセプト・ペーパーに研究成

果報告も含めてまとめられている。また、この他にも様々なCHDRオリジナルな発想によるバイオマーカーや検査手法を開発しており、こうした手法を駆使して、従来どおりの phase 1 から 3 へと進める伝統的な医薬品開発プロセスに対して、新しい評価指標、次の phase に進む際の用量設定の新しい方法論などを提案している。

CNSに関する研究の内容・手法等は以下のものであり、これらの方法により、革新的なCNSに作用する化合物についての早期臨床開発研究を行っている。

共同研究機関

中枢神経系の研究は、下記のような他施設との共同研究を行っている。

- Ambulatory and Hospital Polysomnography: Holland Sleep Research Laboratory (ハーグ)
- Functional MRI 3Tesla: Utrecht and Leiden University Medical Centers
- PET: Free University Amsterdam Medical Center

検査手法

検査手法は、下記のような方法を、応用しつつ研究開発・改善をはかっている。

- アイ・ムーブメント分析 (鎮静・調整機能)
- 適応・追跡能力 (眼と手の調整および監視)。
- 脳波および誘発反応
- 網羅的な (広範な) 認知機能検査一式 (記憶その他の高次脳機能)
- 瞳孔その他自律神経機能検査

これらの検査には、「ニューロカート」(Neurocart) と称する検査機器を使う。この機器についても、応用しつつ機器として改善をはかるための研究を行っている。

チャレンジ・テスト/アルコール相互作用試験

CNSのチャレンジ・テストのいくつかのセットがある。これを用いて、医薬品の中枢神経系に対する影響を測定する。PETによる分析も行う場合がある。以下のような項目を実施している。特に、カンナビノイドのヒト投与試験が行えるのはオランダの利点である。GCP・GMP等の薬事規制に準拠

して試験を実施している。

- 5HT 経口投与によるチャレンジ・テスト
- 抗うつ薬に関するメンタルストレス・テスト
- alcohol clamping 相互作用試験
- カンナビノイドのチャレンジ・テスト

また、アルコールを静脈注射し、以下の推移を測定する試験を行っている。

- 呼気中の濃度
- Body sway
- Adaptive tracking
- Smooth pursuit eye movement
- VAS drunkenness

1.7 その他の疾患領域の研究開発

その他、以下のような種々の疾患領域についての研究を行っている。

呼吸器・アレルギー関連

様々な肺疾患関係の研究を組み合わせている。被験者にアレルギー抗原を与えて気管支における反応をみる、片方の腕で血流を測定する、など様々な評価指標で検討している。Ecoscreen と称する機器を使って、呼気の測定を行うが、呼吸器系の疾患のバイオマーカーとしては有用である。

心血管関連

心疾患関連の種々の試験。日本のバイオテクノロジー企業と共同で行った、新規の化合物についての心毒性の可能性を測定する心血管系の試験などもある。

凝固

新規化合物のヒト初回投与試験、薬物相互試験、特殊集団における薬物代謝試験、血栓症患者に対する試験、線溶剤の心筋拘束患者に対するPK試験及び健康人に対するPK/PD試験など。

消化器

LUMCの消化器科との連携により、消化器系疾患のある患者・健康人に対する試験。

代謝およびゲノミクス

脂肪・筋肉バイオプシーによるRNA解析、アイソトープを用いたタンパク・脂質代謝分析、その他の手法を用いた、2型糖尿病や肥満の被験者を

対象とする試験。

筋肉バイオブシーによるバイオインフォマティクス

被験者より筋肉組織をバイオブシーにより採取し、これをコンピュータ・システムにより解析。

食品

食品に関しては、心血管・精神に対する茶の影響、脂質に対するコーヒーの影響、炎症および脂質に対するニンニクの影響、グレープフルーツ・ジュースの影響、肥満についての研究など。

領域横断的研究

(complex multidisciplinary projects)

神経内科、精神科、腫瘍科など、各診療科との連携による研究・バイオマーカー開発など、種々の研究機関との連携による領域横断的な研究。

1.8 日本人・コーカシアン民族差についての研究

昭和大学(内田英二教授)、および株式会社東京臨床薬理研究所 (TRCP) との共同研究で、日本人とコーカシアンの比較試験を行っている。日本人ボランティアは約6人いる。

ブリッジング試験を実施していくためのインフラストラクチャーとなるデータの蓄積を行っている。日本の施設で試験にあたる主要な研究者は Leiden 大学で2年間までの研修を行うこととし、CHDR の品質管理担当者が定期的に日本を訪問し、同一のデータマネジメント・システムを使うことによって、データを共有化し、共同の品質保証システムを維持している。

経口避妊薬について、オランダの女性と日本の女性を対象として実施された試験では、単一プロトコルにより両国で行われ、CHDRと連携する民間事業体である Promasys によって独自に開発されたソフトウェアである Promasys® を使用し、インターネットを介してデータ登録が行われた。得られた結果としては、プロゲスタゲンとエチニール・エストラディオール (EE) の主要な薬物動態的パラメータにおいて、2つのグループ間に顕著な相違が現れることを示したが、体重補正後にこれらの相違は減少したが、消滅することはなかつ

た (CHDR ホームページの解説による)。

1.9 「治験の空洞化」についての意見交換

J-CLIPNET 側からは、日本の状況の説明として、治験の空洞化現象、ドラッグ・ラグ問題などについての説明がスライドプレゼンテーションとしてなされ、議論された。CHDR 側からは、その真の原因は何か、との問題提起がなされた。J-CLIPNET 側からの原因の説明としては、早期臨床開発についてはさほど変わらないがⅡ～Ⅲ相がコスト高であり、製薬企業が日本で開発するインセンティブを持ちにくいこと、などが挙げられた。CHDR 側としては、早期開発については日本の状況を知っており、さほどコスト高ではないのではないかと、という認識であった。

CHDR 側からは、日本と必ずしも同じ状況ではないが、ヨーロッパでも臨床試験がコストの安い東欧、ロシア、ウクライナなどで行われる傾向について以前より問題意識が持たれているとの説明があった。最近ではインドなどにも流出している。最近ではインドのCROが非倫理的な人体実験を行ったと報道された事例もある。こうした地域への流出は倫理的な観点からも問題が大きい。コストが理由となって起こる流出現象は食い止めようがないが、自分たちには、コストが高くても自分たちにはしか出来ない、コストにみあう知識や方法論を提供することによって地盤を築いていく以外にない。日本に対する助言としては、開発の早い段階からスタートしないとよりいっそう遅れるので、早期からの同時進行による開発の努力をすべきことを進言する、ということであった。

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

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

1.10 研修等に関する意見交換

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

CDHRは種々の研修プログラムを持っているので、今後の連携活動の動向によって、こうしたプログラムを共有化していくことは可能とのことであった。Promasysに関しては既に北里大学で導

入することについて合意されており、今回訪問中に契約手続きが行われた。近いうちに、数日間のワークショップをCHDRとして来日し提供することは可能であり、異なる職種からなる4人（責任医師、CRC、薬剤師、QA担当者、など）を1グループとして、1グループに1台のコンピュータが使えればよい、ということであった。（ここでの協議に基づき、2月中に東京都内でワークショップが開催された。）

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

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

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

2.1 要約：

Julius Center for Health Sciences and Primary Careは、Utrecht大学医療センターの一部門であ

Box 2 Julius Center 訪問概要

- 名称：Julius Center for Health Sciences and Primary Care
University Medical Center Utrecht
(参考) The Julius Clinical Trial Services Unit (Julius CenterにおけるCRO的組織)
- 訪問日時：1月15日(火) 14:30～16:30
- 場所：オランダ、Utrecht
- 受入側：
 - ・ Diederick E. Grobbee, MD, PhD, Professor of Clinical Epidemiology, Chairman
 - ・ Arno W. hoes, MD, PhD, Professor of Clinical Epidemiology & General Practice
 - ・ K.G.M. (Carl) Moons, PhD, MSc, Professor of Clinical Epidemiology
 - ・ Margot van der Starre, PhD, Manager Business & Operations
 - ・ Leon Bax, Research – PhD Associate, Clinical Epidemiology
- スケジュール：
 - ・ Grobbee氏によるプレゼンテーション、議論。

り、CRO的な役割を担うThe Julius Clinical Trial Services Unit (CTSU)を組織し、臨床試験・公衆衛生学的研究におけるあらゆるサービスを提供する典型的なAcademic Research Organization: AROである。

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

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

Academic Alliance for Clinical Trials (AACT)と称する、ヨーロッパ、北米、アジア太平洋地域に広がる国内外の1,000以上の臨床試験実施施設のネットワークに参画しており、CTSUは、米国ミネソタ州とオーストラリアのシドニーの二箇所の大学研究機関とともに、調整の責任を担う機関となっている。これに限らず、ヨーロッパを中心とした国際的なネットワークを駆使して、企業のグローバル臨床試験や公的機関の大規模研究を遂行してきている。

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

で大規模に早く結果を出し、市販後も継続して評価するというスタイルにモデルチェンジする必要がある。

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

2.2 組織概要

Julius Center for Health Sciences and Primary Careは、Utrecht大学の医療センターの一部である。ここにおいてCRO的な役割を担うThe Julius Clinical Trial Services Unit (CTSU)は、あらゆるサービスを備えたアカデミック・CRO（すなわちAcademic Research Organization: ARO）であり、この機構を有することによって、臨床試験の計画、実施、管理、データマネジメント、解析、論文発表など、すべての分野に対応している。専門領域としては、臨床疫学、公衆衛生、総合診療、看護学、栄養学、医療技術評価、生物統計学、医療経済学などを広くカバーし、約500名近い教職員とスタッフが勤務している。

Julius Centerは、1996年にJulius Center for Patient Oriented Researchとして発足した。その設立は、Utrecht大学医療センターの、臨床疫学・公衆衛生部門と、臨床疫学の病院とが合併した結果である。1999年にはその名称をJulius Center for General Practice and Patient Oriented Researchに変更した。さらに、Utrecht大学の近年の組織再編により、看護・栄養学部門もこのセンターに合体し、名称をJulius Center for Health Sciences and Primary Careへと変更した。このように領域横断的で大規模なセンターとなったことで、Julius Centerはオランダにおける医学研究と教育の象徴的な存在となった。5年間で著しく発展し、現在では大学の医療センターにおいて「患者中心の研究 (patient oriented research)」を遂

行する上での中心的な位置を占めている。大学の外部の研究機関・医療機関に対しても、研究の遂行やヘルスケア・システムの構築について助言し協力する、指導的な役割を担っている。

2.3 研究実施体制

Julius Center で実施・管理する研究は、マトリクスの構造を持っている。一つの軸はCenterの部門であり方法論的な軸（臨床疫学、公衆衛生、医療技術評価、総合診療、看護学、栄養学）、もう一つの軸は疾患領域（循環器科、感染症科、腫瘍科、精神科）である。このマトリクス構造を活かして方法論・疾患領域とも、領域横断的にチームを組んでプロジェクトを進めることができる。400人のスタッフ、80人のPhD、13人の教授が所属し、2006年には340の国際的論文と32のPhD論文を出した。

Centerには画像診断研究用の施設もあり、現在急速に発展しつつある。大学内における様々な専門領域の研究センター的な役割、コンサルティング的な役割を果たしており、大学内の研究の質の向上に寄与している。

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

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

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

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

ワクチン研究も主要な分野であり、主要なものは表2-1のようである。

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

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

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

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

床試験のアカデミックな連携の構築に注力している。

モニタリング業務は、以下のような方針・項目で提供している。

- モニタリング・監査の計画と実施（試験の特性に合わせて依頼者と相談して計画）
- モニタリング計画には、試験の特性にもよるが、以下が含まれる。

研究実施医師・施設の選択；試験開始前・開始後の会議のセットアップ；被験者募集；医薬品の説明責任；有害事象報告；SDV (Source Data Verification) の計画と実施

- 100%オンサイト・モニタリングによるSDVから事前に規定した手順に従ったセントラ

ル・モニタリングなど、依頼者の要望に応じて様々な方式が可能である。

- モニタリング計画は必要に応じて柔軟に改訂することが可能である。
- モニタリング業務を請け負う場合の80%ほどはデータマネジメント業務も請け負っており、これによってより効率的に質の高いデータが得られる。
- 企業主導試験、研究者主導試験の双方に対応できる。
- CRAは専門性が高く問題解決のエキスパートである。ヨーロッパの19か国で活動している。現在進行中または近年請け負った中では、表2-2に示すのが主なものである。

表 2-1 現在進行中または近年実施した主なワクチン研究

Study	Exposure	Outcome
PRIMAKid RCT among preschool children (2003-2007)	IV and 7v-PnCV (580 participants)	Side effects, influenza, AOM, RTI, costs
MINOES RCT among infants (2006-2009)	2 and 3 times 7v-PnCV (1,000 participants)	Serotype specific Pn, HI, S. aureus, RTI, costs, transmission
Mathematical model for influenza in nursing homes (2005-2008)	Preventative/ therapeutic options	Probability and size of influenza epidemic
MTA among children, adults, elderly (2006-2007)	Influenza vaccine	Costs per life-year gained
MTA options influenza pandemic (2007-2008)	None	Costs per life-year gained
Implementation research in Nursing homes (intervention mapping and RCT) (2006-2008)	Influenza vaccine	Vaccination rates among HCW

Julius Center 資料より転載

表 2-2 現在進行中または近年請け負った主なプロジェクト

Study		No. Centers	No. Patients
Pine	Herpes Zoster	200 GPs	550
Dream	Abdominal Aortic Aneurysm	23	400
Masterplan	Renal failure/CVD risk management	9	793
EUFEEST	Schizophrenia	50	498
Advance	Diabetes/CVD	70	3,231
METEOR	Intima-media thickness	10	650
SHAR	Lipid lowering in CKD	9	108
Elise	Gastro-esophageal reflux	26	289
CIRA	Hepatitis C	29	300

Julius Center 資料より転載

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

Academic Alliance for Clinical Trials (AACT) と称する、ヨーロッパ、北米、アジア太平洋地域に広がる国内外の1,000以上の経験豊かな臨床試験実施機関をネットワークする連携組織があり、Julius CenterのCTSUは、米国ミネソタ州とオーストラリアのシドニーの二箇所の大学研究機関とともに、このネットワークの責任を担うコーディネイト機関となっている(表2-3)。AACTは大規模なアウトカム・スタディを中心的に担っている。これまでに、総計150,000人の被験者が参加する30件以上の大規模臨床試験に大きな役割を果たし、1,000報を超える論文を出してきている。

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

2.6 アカデミックCRO (ARO) の価値

近年の医薬品開発、特に後期臨床開発においては、アカデミックCRO (ARO) の価値は重要性を増し、再認識されるべきであると考えている。医薬品開発の成功確率が年々低減し、開発コストが

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

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

表2-3 Academic Alliance for Clinical Trials (AACT) の中心となる機関

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

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

Julius Center ホームページより

る。一方、ランダム化をしない観察研究の方法論を改善することも重要である。ゲノミクス/プロテオミクスに基づくリスク要因により層別化することで、市販後の実地診療における患者集団のリスクのプロファイリングをする。これらの戦略を描くことによって、条件付きで早期に承認するという当局の方針を支えることになるが、この場合の条件をより優れたものとするのが重要である。

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

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

2.7 第Ⅲ相試験のモデルチェンジの必要性

薬の安全性・有効性についての説明責任を社会が求めている今日、製薬産業は信頼に足るパートナーと共同作業を行うことがますます重要になってくる。Vioxxの第Ⅲ相試験はメルク社の社内で完全にデータ・マッサージされていた、このために何千人もの死者を出した、と報じられている。臨床試験の質と意義は疑問視されるようになってきている。製薬企業が、医学界の「オピニオン・リーダー」の中から、科学とマーケティングの両

方に奉仕するような研究者を採用するという単純な構図は棄て去るべきである。「種まき試験」(seeding trials, 有効性・安全性の検証のためというよりは、一般の医師らに薬の名前を知ってもらうために行う臨床試験)は禁止すべきである。企業は、アカデミアとブリッジングして、マーケティングのためではなく医学の革新とヘルスケアの向上のための臨床試験を行うべきである。

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

一方、製薬企業は、患者をリクルートしないが各国で影響力のあるオピニオン・リーダーを著者に入れたがる傾向がある。彼らは、研究のアドバイザリー・ボードに出席して、意見を言うことはあるけれども、患者をリクルートするのは彼らではなくクリニックの医師であり、クリニックの看護師が協力しているのである。臨床試験を開始するときにはこのようなことは想像しなかったにも関わらず、進行してみても明らかになることもある。

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

2.8 ヨーロッパの潜在的可能性

2001年から2004年までの、人口1万人あたりのRCT論文の比率はヨーロッパが最も高い。あるデータによれば、デンマーク:1.25、スウェーデン:1.18、フィンランド:1.09、オランダ:1.08、スイス:1.05、英国:0.67、ベルギー:0.63、オーストラリア:0.56、カナダ:0.56、米国:0.55、イタリ

ア：0.52, ドイツ：0.45, フランス：0.35, スペイン：0.27, 日本：0.15とある (Source: FIGON, NL, Grobbee 氏の発表スライドより)。

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

中でも、オランダは日本と比べて人口は約10分の1ほどであるが (オランダ：1,500万人, 日本：1億3,000万人) RCT論文の数が日本とほぼ同数で推移している (1995-2004, Source: FIGON, NL, Grobbee 氏の発表スライドより)。

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

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

2.9 早期臨床開発ネットワークの利点

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

助言したいことは、第Ⅰ相、第Ⅱ相でネットワークを組むのだったら、これを第Ⅲ相につなげ

ていけるような体制を整備したほうがよい、ということである。商業的なCROは、クリニックをネットワークして生活習慣病などの患者をリクルートすることはできるが、患者対象の早期臨床開発や、難治性疾患などは、大学病院のネットワークのほうが有利である。

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

3. Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO)

3.1 要約：

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

CCMOは地域の倫理委員会 (MREC: Medical Research Ethics Committee) の認定も行う。法律施行前は100を越えるMRECがあり数も把握されていなかったが、現在は、統廃合され、すべてのMRECが専門家 [医師、倫理の専門家、法律家、研究の方法論の専門家、研究対象者 (一般人) の代表、(医薬品試験の場合) 臨床薬理学者、薬剤師]

Box 3 CCMO 訪問概要

- 名称：Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO)
(人を対象とする研究についての中央委員会)
c/o Ministry of Health, Welfare and Sport
- 訪問日時：1月16日(休) 10:00～12:00
- 場所：オランダ, Hague
- 受入側：
 - ・ Marcel Kenter, PhD, Executive Director, Central Committee on Research Involving Human Subjects
 - ・ J.L.H. Evers, Professor, Chairperson of Central Committee on Research Involving Human Subjects
- スケジュール：
 - ・ Kenter氏によるプレゼンテーション, 議論.

を揃えるようになり、MRECの数は31となった。実施されている研究は、2006年に1,816件、そのうち医薬品試験は616件である。CCMOでは審査マニュアル⁸⁾を作成したが(200頁以上に及ぶ、一部の仮訳を研究班報告書に掲載、将来その一部を「臨床評価」誌に掲載予定。)、研修はマーストリヒト大学が作成しているコースが公開され活用されている。研究者の研修コースや認定については現在検討中である。

多施設研究は1つのMRECで審査が行われる。研究申請者(スポンサー)^{*5}はどの委員会に申請してもよいが、実際には研究者主導の場合は主任研究者の所属施設の委員会に申請している。審査料の設定は自由で、概ね、企業の試験は審査料を要求、自施設の研究者の申請には要求していない。委員会構成メンバーの専門領域により得意とされる研究領域があり、申請者は自主的判断で申請先を選ぶ。

法律の対象となる人対象研究のうち医薬品を使う臨床試験は、EU臨床試験の導入によって、CCMOが許可当局の役割を担うことになった。しかし、科学・倫理面からの実質的審査はMRECが包括的に行い、CCMOはEU臨床試験データベ-

スで重大な安全性情報をチェックするのみであり、自らが認定したMRECの判断を尊重する。MRECの審査は60日以内(EU指令による)、CCMOのチェックは14日以内に行われる。MRECの審査結果について不服審査請求があった場合のみCCMOが再審査を行う。

この他、胚研究、遺伝子治療研究など、科学・倫理両面で特に専門的判断を要する11類型の研究のみ、MRECではなくCCMOが個別の研究申請に対する審査を行う^{*6}。子ども・同意能力を欠く人を対象とする非治療的研究は、法律施行時にはCCMOが審査する研究の主たる類型であったが、その後の制度改正で、MRECが審査し、CCMOに審査を委ねる必要があると判断された場合にのみCCMOが審査することとされた。

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

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

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

3.2 CCMO の概略

Kenter氏はCCMOにおけるExecutive directorである。委員会の委員長はProfessor Eversが務めている。CCMOは1999年に「人を対象とする医学研究についての法律」(オランダ語の略語:WMO,以下日本語では「被験者保護法」と略称する*7。)が制定(12月施行)⁹⁾される以前の同年4月に、保健福祉スポーツ省内に設置された、国に1つの中央研究審査委員会である。2001年9月には「胚研究法」も作られ、この法律の対象となる研究もCCMOの審査対象である。2006年にはEU臨床試験指令を国内法化する形で、被験者保護法が改正された¹⁰⁾。

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

CCMOの任務、審査対象は表3-1のようである。任務のうち「医薬品試験の当局の役割」とあるのは、EU臨床試験指令が当局の許可と倫理委員会の承認を臨床試験の実施条件として定めているため、指令の要求する当局の役割も担うこととされたことを意味する。このため、CCMOの審査対象となる特定の種類の臨床試験については、CCMOが日本で医薬品医療機器総合機構が行っているような実施前の科学的調査と、IRB/倫理委員会が行うような倫理審査との両方を一つの委員会で行うことになる。と同時に、再審査機関(appeals body)でもある。これはすなわち、CCMOの審査対象ではない研究について倫理委員会が承認しなかった場合に、研究計画の申請者は、CCMOに対して不服申し立てとして再審査請求を行えるということである。CCMOは、申請者と倫理委員会の両方から意見を聴き、最終的な判断をする。

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

表3-1 CCMOの任務および審査対象

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

CCMO プレゼンテーションスライドより作成

*7 この略称は、同法の設計がこの名称で呼ぶのに適した内容であることによる。

CCMOは、倫理委員会 (MREC) の認定機関でもある。MRECは認定を受けないと法に基づく倫理審査を行えない。認定されたMRECは政府機関であり、CCMOの傘下で政府の仕事を実施するという位置づけである。CCMOはMRECを監督し審査の質を評価しそれが向上し、他の委員会との質が均等になるように、すなわちある一つの計画がある委員会では承認されるけれども他の委員会では完全に却下されるということがないように、取り計らう。このため、CCMOからMRECに対する命令を発行することがある。

3.3 2006年の審査状況

2006年の研究は1,816件あり、これらを審査した委員会の内訳は図3-1 (大学病院又は大学医学部の倫理委員会:70%、病院の倫理委員会:12%、施設外設置の倫理委員会:17% (民間・会議ベースの委員会、商業的な委員会もある)、CCMO:1%)、研究類型の内訳は図3-2 (医薬品試験:34%、その他の介入研究 (医療機器も含む):24%、観察研究:42%) のようである。

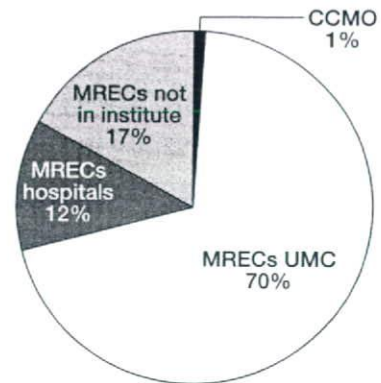
医薬品臨床試験は616件であり、その内訳は、図3-3 (第I相:20%、第II相:19%、第III相:34%、第IV相:9%、その他=承認申請を目的とせず、多くはアカデミア主導の既承認薬の臨床試験:18%) のようである。

3.4 MREC 認定の要件

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

図3-1 2006年中に申請された研究の審査を行った委員会の内訳

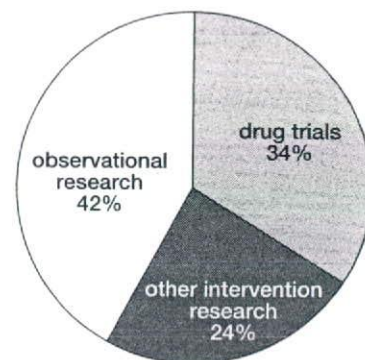
Decisions in 2006 per committee (tot. 1816)



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

図3-2 2006年中に申請された研究類型の内訳

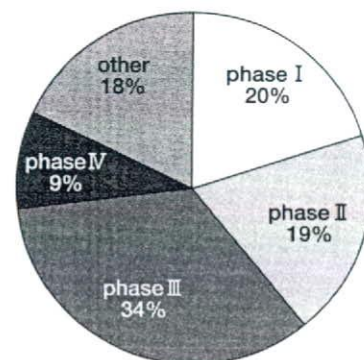
Medical research protocols reviewed in 2006 (tot. 1816)



CCMO プレゼンテーションスライドより転載

図3-3 2006年中に申請された医薬品臨床試験の各相の内訳

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



CCMO プレゼンテーションスライドより転載