

スライド22

Benefit

- ・ 被験者に対する直接の利益が期待できない研究であるが、被験者の障害や状態に関する一般的な知見を得ることに貢献する研究
- ・ その研究により被験者に対する直接の利益が期待できる研究
- ・ 金銭や補償は不利益に対する補償と考える

スライド23

問題点

- ・ IRBの審議は質が悪い
- ・ 依頼から治験開始まで12日という外部IRBを利用したクリニックも存在する
- ・ 施設毎に説明は無駄である
- ・ すでに科学性を審議する場ではない

スライド24

理想像

- ・ 科学性と倫理性
- ・ 効率とスピード

スライド22

ベネフィットについては、被験者に対する直接の利益が期待されない場合は、被験者の障害や状態に関する一般的な知見を得ることに貢献する研究であれば、リスクは相当抑えなければならない。これはrisk and benefitの関係から決められる。

一方、直接の利益が期待される研究については、そのリスクは多少上がってもよいと考えられる。その試験がどういうベネフィットを被験者にもたすかということは非常に大きなディスカッションの対象になると考えられる。

もちろん、金銭による補償が患者に対するベネフィットであるというような考えもあるかと思う。しかし一般的にはこれは不利益に対する補償であり、それがベネフィットに貢献するとは言いがたい。

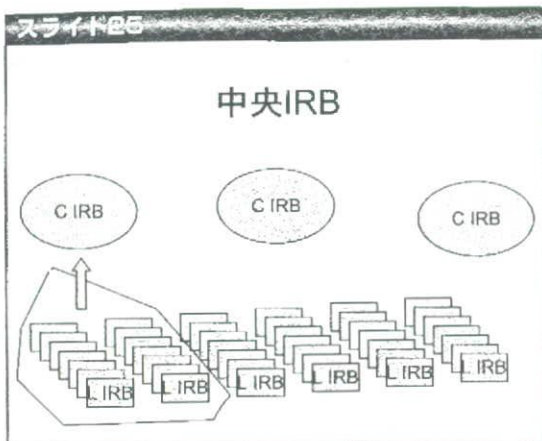
スライド23

IRBの問題として、一般的に①IRBの審議は質が悪い、②依頼から治験開始まで12日という外部IRBを利用したクリニックも存在する、③施設ごとに説明は無駄である、④すでに科学性を審議する場ではない、などがあげられている。

スライド24

では何を指したらよいのであろうか。

科学性と倫理性は当然である。しかしその中でも効率とスピードがわれわれが求めているものではないかと思う。



- スライド26
- ### 予想される課題
- C IRBの権限は限定されているため、審査の形骸化、ジレンマが生じる可能性がある
 - IRB shoppingの可能性
 - 利益相反の可能性
 - L IRBの一層の質の低下
 - 被験者の声が置き去りになる

スライド25

では効率とスピードと言ったときに、今回のGCP改正でどのように変わっていくかが大きな問題だと思う。

Local IRB(L IRB)とCentral IRB(C IRB)の概念がどのように今回の改正に入っているか条文を読んだだけでははっきりしないが、こういうことが将来できるようになったとしたら、ある意味非常に効率的である。

つまり、多くの医療機関でなかなか審議が難しい場合に中央のIRBできちんとした審議をする。L IRBでは、その施設ごとの問題点を十分議論する。特に被験者の安全性確保の審議と対応をすることはL IRBでは不可欠である。そのように役割分担をするのは、ある意味効率的だと思う。

スライド26

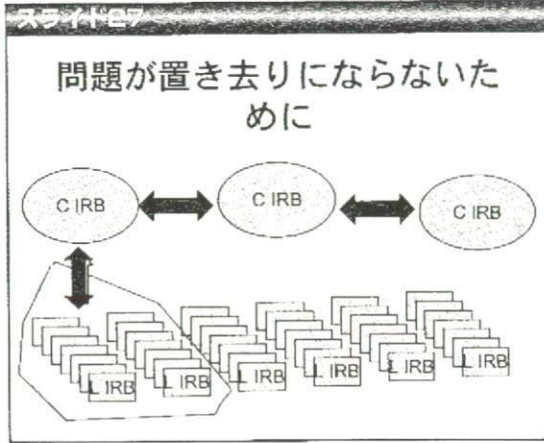
このようなLocal IRBとCentral IRBの関係は、海外ですでに構築されているがこれと比較した場合に、今後、わが国ではどのような問題が予想されるであろうか。まず第一にはC IRBの権限は限定されているため、いくら審査しても審査の形骸化あるいはジレンマが生じる可能性がある。

また逆に、医療機関からIRB shoppingの可能性が出てくる。

さらにIRB自体の利益相反である。IRBの運営をどうするかということで、利益相反が出てくるかと思う。

また、L IRBの質の低下が懸念されている。現在のGCPが施行されて10年経つが、これによって日本中のIRBの質の向上に貢献したという指摘はあると思う。実際、千葉大学でもその通りであるし、おそらくほかの施設でもそうではないであろうか。逆に中央IRBに今後移行した場合に、IRBの質の確保と維持の問題を解決する必要があるであろう。被験者の声が、施設からC IRBに届きにくいということも心配されている。これらを解決しないと、次のステップにはいけないのではないかと思う。

このような疑問に対して、おそらく今回のGCPの中で定められたことが、いくつかそういう問題を解決する方法だと考えられる。IRBに関する設置の条件や情報公開なども定められている。これによって、先ほどの問題点が解決されることを希望するが、医療機関に所属する者として不安も感じる。特にGCPには、IRBの権限の設定について



スライド28

IRBの今後のあり方

- ・ L IRBの形骸化の解消
- ・ C IRBの産官学、被験者を含んだ連携

は何も記載がなく、決してベストとは思われない。

スライド27

イギリスは、C IRBは地域ごとにかくつかあり、それらは中央の規制当局と結び付いていると聞いた。つまり、C IRBでプロトコルがおかしいということになれば、中央の規制当局にもその話は通じて、全体としてプロトコルはきちんと改訂される。そういう権限があるという。

そういう意味で、今回の改定でC IRBがもし仮にうまくいったとしても、ここについては今後ディスカッションしなければいけないであろう。

治験届の提出によって、規制当局でプロトコルが承認されたというような説明を治験依頼者は医療機関に行くことが多い。われわれが「これは大丈夫ですか」と言っても、「これは治験届を提出してしまして問題ありません」というような説明をされている。医療機関は、そう言われると「そうですか」と言うが、本当はどうかというと、規制当局でもプロトコルデザインを含む科学性について問題があってもおそらくそれをストップする権限はないのではないかなと思う。

規制当局には安全性についてストップする権限はあるが、有効性について疑問なプロトコルがあったときにストップする権限はないので、C IRBのあり方を根本的に解決するのは難しいのではないかなと思う。

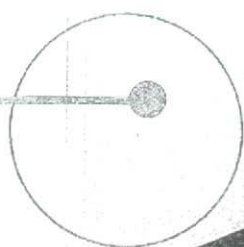
スライド28

IRBの今後のあり方についての希望を示す。まず大事なものは、医療機関のIRB、つまりL IRBの省力化により形骸化を解消することである。今回のGCP改定でいろいろな取り組みがあるが、省力化によって治験依頼者、医療機関ともに無駄な労力をなくす。それによって本質的な問題点を明らかにすることは大事である。そして、被験者の声を忘れない体制とし、より一層、責任を明確化する必要がある。これにより、医療機関、依頼者、規制当局それぞれについて、被験者保護の立場に立った臨床試験が可能になると思う。

またC IRBについても、相互の連携、そしてその中で、産・官・学の連携に、被験者が入ったプレーヤー全員での連携で、C IRBがうまく動いて、きちんとした、本質を見据えた議論ができる。そしてスムーズな治験が実施できるような体制ができればよいと考えている。

CRP Interview

臨床試験を通じて 新たな治療法を確立し、 情報を発信していきたい



臨床試験部
アカデミック臨床研究機関
HRO推進室

千葉大学医学部附属病院臨床試験部副部長／助教

花岡 英紀 先生

はなおか・ひでき 1993年3月千葉大学医学部卒業、1993年5月千葉大学医学部附属病院第二内科医員、1997年同大学大学院（医学研究科内科系専攻）。1999年4月～2000年9月国立佐倉病院内科医師（厚生技官）。2000年10月～2003年3月国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査官（臨床医学審査官）。2003年4月千葉大学助手、千葉大学医学部附属病治療管理・支援センター（2005年「臨床試験部」に改称）所属。2007年5月同臨床試験部副部長に就任、現在に至る。

2年半で40本超の審査報告書を作成

—花岡先生は臨床でのご経験の後、(独) 医薬品医療機器総合機構の前身である国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」）で2年半、審査官を務められました。その経緯について教えてください。

花岡 千葉大学副学長の齋藤 康先生が教授を務めてこられた医学部内科学講座第二（第二内科）は、学内の大学院の再編等に伴い現在は「細胞治療学」に名称変更されています。私は第二内科で膠原病のグループに属していましたが、医局の人事として齋藤先生から審査センターへの異動を打診され、お引き受けしました。詳しい経緯は分からないのですが、当時の厚生省から文部省に対して、審査官としてアレルギー・免疫分野を研究する医師を求めた背景があったようです。

—医薬品開発の流れや申請から承認までのプロセスなどについて、知識やご関心はおありでしたか？

花岡 当時は、キメラ型抗TNF- α 抗体のインフリキシマブの治験が行われており、膠原病治療におけるターニングポイントともいえる時期を迎えつつありました。医薬品開発や承認審査等に関する詳細な知識はありませんでしたが、患者さんに医薬品を投与する立場から、関連情報を知りたいという意識は強くあ

りました。ただし、自分が審査センターに所属し、新薬を審査する立場になるとは思っていませんでしたが（笑）。

—審査官としてのお仕事は、花岡先生にとってどのようなご経験でしたか？

花岡 審査センターでは2年半の間に、40本以上の審査報告書を書きました。これは自ら報告書の作成に携わった数であり、このほかにも目を通した報告書は数倍に上ります。審査官1人にかかる重圧は相当なものでしたが、当時のスタッフは皆同じ状況でしたね。

—審査センター時代の同僚には、どのような方がいらっしゃいましたか？

花岡 国立がんセンター中央病院の藤原康弘先生、国立循環器病センターの山本晴子先生、国立成育医療センターの中村秀文先生、順天堂大学医学部附属順天堂医院の佐瀬一洋先生など、臨床現場で活躍されている先生方が所属されていて、審査データの評価について、きちんとしたものの見方を教えていただきました。

また、大阪市立大学医学部附属病院の平山桂伸先生は審査第1部の部長を務めておられましたが、審査に求められるデータの範囲や、用法・用量の適切性など審査の根幹にわたる事柄について、率直に議論をさせていただく機会を得ることができました。

—多くのご経験のなかでは、再試験を求めるケー

スや、最終的に却下となる申請データなども……。

花岡 一ついえるのは、申請されたデータが順調に承認に至るケースと、問題点を指摘せざるを得ないケースを比較すると、審査側が費やすエネルギーは10倍くらいの違いがあるということです。なぜなら、至適用量の設定や試験の安全性で課題があれば、審査側で科学的なディスカッションを行った上で、そうした課題の解決に必要な追加試験等について、申請者側に説明し、理解していただく必要があるからです。

いずれにしても、そうした議論を含めた審査センターでの業務を通じて、臨床試験の見方を学ぶことができました。

スタッフの専門性が生かせる組織づくりに注力

——花岡先生は2003年春に千葉大学に戻られ、当時の治験管理・支援センターに籍置されました。審査センターにおけるご経験は、ここでのお仕事にも十分に生かされてきたことでしょうか。

花岡 治験を含む臨床試験を進めるにあたっては、まず当該試験で適切なプロトコルが設定されているか否かを見極める必要があります。コンセプトは確立されているか、被験者の安全性は確保されているか、副作用は予見可能か、有害事象の対応は可能か、などの要件を検討する上で、そうした経験は役立ってきたといえるでしょう。とはいえ、ここは治験の現場です。被験者となる患者さんや、依頼者である製薬企業の方々と向き合う最前線であり、審査する側とは立場が異なります。私にとってはむしろ、それ以前の臨床医としての経験や、免疫の機能をテーマとした基礎的研究など、いわば“医療を科学的に捉える視点”が臨床試験では最も重要であると再認識しました。

——治験管理・支援センターは2005年に臨床試験部に改組され、現在、臨床試験を推進する「プロジェクト部門」と、医師主導の臨床研究等を支援する「臨床研究部門」の2つの機能を持って、治験から自主研究、さらにはトランスレーショナルリサーチまで幅広い領域を担当しています。こうした体制づくりで花岡先生の役割には大きなものがあったものと思いますが。

花岡 2000年10月に治験管理・支援センターが設置された際には、第二内科教授の齋藤先生が主導的な

役割を果たしてこられました。その2年半後から一緒にお仕事をさせていただくようになりましたが、齋藤先生は現場のアイデアを積極的に後押ししてくださる方であり、またCRCも育ちつつあった時期で、良いタイミングで関わらせていただけたと思います。

臨床試験部の体制を整備する上で一つ心がけたのは、できるだけフラットな組織にすることでした。現在、臨床試験部の部長は薬剤部長の北田光一先生が兼務してくださり、私が副部長に就いていますが、それ以外のCRC9名や治験事務局4名など計16名のスタッフはすべて同格であり、役職を設けていません。これは、ピラミッド型ではなく、フラットな組織をつくることでお互いに認識を共有していこうという狙いがあります。私自身もフラットな組織の一員です。

——とはいえ、花岡先生は医師として、医局との交渉や他部署との調整など、スタッフから頼りにされる場面もありでしょうか。

花岡 たとえば予定症例の組み入れが遅れている場合、治験責任医師に来ていただいて、モニターの方を交えて対策を検討するなどのケースはあります。私は確かに医師ですが、しかし、意識としては同じチームの対等なメンバーの一人であり、決してスタッフから隔離して上位にいるわけではありません。CRCはCRCとして専門ですし、事務局の薬剤師は事務局員として専門ですから、仕事を進めていく上ではお互いに対等の関係です。実はこれは、医師や獣医師、薬剤師など、さまざまな専門性を持った審査官が真っ向勝負で議論を行っていた、かつての審査センター時代の審査体制を踏襲した形式といえます。

——そうしたスタッフの専門性の発揮に関連して、臨床試験部のCRCは、看護師と薬剤師がペアで1つの試験を担当されているそうですね。

花岡 難易度の高いプロトコルでは人数を増やす場合もありますが、基本的には2名で治験を支援します。看護師と薬剤師では専門性が異なりますから、それぞれの専門性を生かしたコーディネートを行わなければ試験の質が確保できないと考えています。

中核病院指定を契機に6プロジェクトが始動

——千葉大・臨床試験部が関連する、大学病院間と



(写真提供：
千葉大学医学部附属
病院臨床試験部)

地域医療機関の2つのネットワークについて。

花岡 現在、「大学病院臨床試験アライアンス」に参加するとともに、「ちば治験・臨床試験ネットワーク」が稼働しています。

大学病院臨床試験アライアンスは、東京大学・千葉大学・東京医科歯科大学・群馬大学・信州大学・新潟大学・筑波大学の国立大学7校により構築された臨床試験ネットワークであり、新医薬品の世界同時開発・国際共同試験に対応できる試験実施体制の整備を進めています。これらの大学は臨床試験を推進する上で中心となる人材が揃っていることが特徴で、治験実績が豊富で経験値という意味でも均質な集団であり、製薬企業が治験を依頼しやすい環境が整っているといえるでしょう。2006年3月に第1回の総会を行い、同年10月から治験の受託を開始。これまでに20余りの依頼を受けています。幹事校は東京大学で、副幹事校は千葉大学と群馬大学です。

ちば治験・臨床試験ネットワークは、主に市販後の自主臨床試験について地域の医療機関とともにデータを集積し情報を発信することを目的としており、2004年から3年間、「治験推進地域ネットワーク事業」として医薬品医療機器総合機構の助成を受けました。千葉県下の44施設が参画し、代謝・内分泌・糖尿病疾患群や、消化器癌疾患群などの疾患群別ネットワークがあって、臨床試験部のネットワーク室が各医療機関をサポートしています。千葉大学は、IRBのない施設の代理審査や、被験者の緊急時の受け入れ体制を整備。さらに、インターネットを用いた「千葉大学臨床試験支援システム」(Chiba University Clinical Study Support System: CANVAS)はこの地域ネットワークでも利用されており、有害事象関連情報の迅速な共

有などで威力を発揮しています。

——貴院は2007年度、治験中核病院に指定されました。現在の取り組みの状況と、今後の方向性は？

花岡 大学が有する専門性や特徴を生かし、外部機関の協力も得ながら臨床試験・臨床研究を推進していく構想については数年前から検討が進められてきましたが、中核病院の指定を契機として、千葉大学医学部附属病院「アカデミック臨床研究機関」(Academic Research Organization: ARO)のプロジェクトが正式に立ち上がりました。主任研究者の齋藤 康副学長を中心に、北田光一教授、小室一成教授、金澤 薫看護副部長、柴田大朗先生とともにプロジェクトの研究会議を毎月開催しています(写真)。

プロジェクトは、①固定の人材育成②流動的人材育成③AROの設置④トランスレーショナルリサーチとの融合⑤IRB審査と倫理⑥登録、割付、データセンター、モニタリングシステムの構築——で構成されており、臨床試験部内に設置された「ARO推進室」が各プロジェクトの推進を支援しています。このうち教育プロジェクトでは、院内・外の関係者を対象とした臨床研究教育プロジェクト「臨床研究入門概論講義」(2008年1月～3月/12回・24プログラム)がスタートしています。また、自主臨床試験における被験者登録や割付、データ解析などを行うデータセンターの整備が進行中で、2007年度内には稼働する予定です。

私たち大学病院の役割は、世界に通用する臨床試験を実施し、新薬を世に送り出すことにあります。整備が進められているこうしたインフラを最大限に生かし、新たな治療法に関する情報を千葉から積極的に発信していきたいと考えています。

シリーズ

事前ヒアリング

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部長・講師

花岡 英紀

2

医師の視点からみた 事前ヒアリング

1 はじめに

本稿では、「シリーズ／事前ヒアリング」の2回目として、「医師の視点からみた事前ヒアリング」というテーマで、現在、千葉大学で行われている事前ヒアリングを例として取り上げ、その問題点と解決策を解説する。千葉大学では事前ヒアリングに、治験責任医師、治験依頼者、臨床試験部のスタッフ（医師、薬剤師、事務局、CRC）、検査部スタッフなどが参加している。現在の形の事前ヒアリングを2003年4月より行っており、治験と自主臨床試験を合わせて2007年度は80余件のヒアリングを行っている（写真1）。そのなかではさまざまな問題点が散見されるが、いくつかのポイントに絞ってみるものとする。

2 治験責任医師の立場

治験を医療機関で実施するにあたり重要なのは、医師の役割というのは異論はないはずである。治験責任医師や治験分担医師がその治験に対していかに積極的か否かということは、治験の成否にかかわる重要な問題である。当院でも、全くやる気のない医師が治験責任医師として登場し、CRCが非常に困ったというような構図は最近まで決して珍しいことではなかった。時として診療科のトップにおいても、企業からどうしてもといわれて治験を実施しているため、業務の支障にならない程度に行えばいいという認識を持ち、これに対して依頼する企業も、これに同調するというようなこともある。このような状況で治験が進行すると、

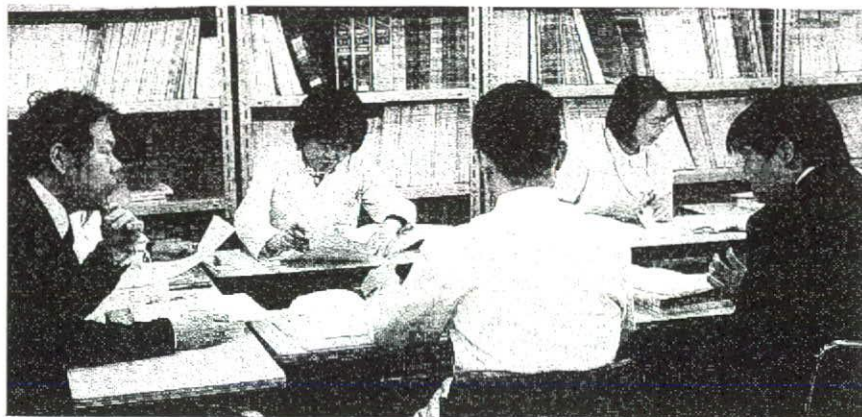


写真1. 事前ヒアリングの様子

治験責任医師および治験依頼者（写真手前中央と右）が質問に対する説明を行う。
写真奥右側は当院のCRC

無駄に時間が経過し、はき違いを修正することは至難の業である。

昨今の実施率の向上や契約方法の出来高払いへの移行は、このような状況の打開を目指した方策であるが、このような問題点が必ずしも治験責任医師に対して切実な問題点となっているわけではなく、むしろ治験事務局の苦勞が増えているというほうが適切である。では、どのようにして、治験開始前にこのはき違いを解決するかということに、事前ヒアリングの持つ重要な側面があるといえる。つまり事前ヒアリングは、一義的にはその名前のおり、治験を行うにあたってIRB前に聞き取り調査²を行い、治験を行うためのさまざまな準備を行えるようにすることが目的であるが、その前に、治験責任医師に対して、医療機関での治験の実施責任はその医師にあることを明確に認識してもらうことにあるといっても過言ではない(表1)。このため、当院のヒアリングでは、医師は治験依頼者とともに申請者の立場として臨床試験部からの質問に回答をする必要がある。

表1. 事前ヒアリングにおいて確認すべき治験責任医師の立場

1. 治験の依頼を企業から受ける立場
2. IRBに治験実施を申請する申請者としての立場
3. 患者に対して治験責任医師として治験を説明する立場
4. 有害事象発生時に前線に対応をする立場
5. インセンティブを受ける立場

しかし、どうしてこのようなはき違いが生じるのか、そもそもの原因は何であろうか。これは、わが国と欧米で置かれている治験責任医師の立場の違いの一つの原因があると考えられる。つまり、わが国では治験を行うことが必ずしも評価の対象とならず、過酷な労働状況のなかでさらに仕事を増やすことになり、新しい医薬品を使用できること、わずかな研究費が手に入ることを励みに治験を行っている場合が少なくない。たとえば、治験に参加することによって欧米の学会に発表者として名を連ねることができた、あるいは有名な雑誌に名前を載せることができたということは、わが国ではまだまだ稀であり、これは治験責任医師にとって大きなインセンティブになる。当院でも、

ASCO(アメリカ臨床腫瘍学会)に発表をすることができた治験責任医師が非常に積極的に治験を受け入れている。

現在、千葉大学では医師はすべて任期制となっており、任期更新の評価の一つとして科研費獲得と治験責任医師が同等に扱われている。また、そもそも治験・臨床試験については医学教育のなかに含まれないため、当院では臨床試験を行う医師に対する教育プログラムを用意している。

さて、当院の事前ヒアリングでは、医師から治験依頼者への質問を禁止するわけではないが、ヒアリングでは前日に質問用紙を作成し、これに沿って質疑応答がされるため、この回答を治験依頼者と治験責任医師が行うことになる。特に当該治験薬の存在意義については、専門的立場から十分な説明が求められることはいうまでもない。これは治験責任医師として選定される条件に不可欠ともいえるが、一般的には、それぞれの専門的分野の最先端の研究、診療を行っている医師にとって回答することは容易であると推察される。

3 質問のポイント

次に、実際に事前ヒアリングでの質問のポイントについて説明をする(表2)。当院では、前日までに質問事項をとりまとめ、治験依頼者にFAXで送付している。当日は回答可能な範囲で口答での説明をお願いしており、回答が難しい内容については後日メールで回答を頂いている。

表2. 質問のポイント

1. 臨床的位置づけについて
2. 主要評価項目について
3. 用法・用量について
4. 試験デザインについて
5. 薬物代謝・相互作用について
6. 安全性について

質問の内容は、臨床試験のレビューをする上では非常にオーソドックスといえるが、果たしてこの内容が一般的であるかは、他の医療機関との比較をしていないため不明である。実際に、大学病院アライアンスの共同の説明会での質問をとりまとめたときにはさまざま

まな角度からの質問があり、一概ではないことは明らかであるが、本稿で取り上げる質問事項は当院での方法と理解をしていただきたい。

3-1. 臨床的位置づけについて

質問の第一は治験薬の臨床的位置づけである。つまり、新しい医薬品として市場に出たときにどのようなメリットがあるのか。その疾患の治療方法の中でどのように位置づけられるのかという内容の質問である。疾患に対する新しい治療方法として、治験薬が有効と証明されることは重要である。回答にあたって治験責任医師は、この点を十分に理解しなければならない。また、この点が不明確な治験を行うことは、患者さんに治験に入ることを説明する上でも大きな難点となり、治験そのものの意義が問われることになり得る。

3-2. 用法・用量について

治験薬の用法・用量は、基本的に前相の試験結果に基づいて決定される。したがって、第3相試験を行う場合、日本人を対象とした第2相の用量設定試験のデータに基づいて決定されていることが一般的である(表3)。この過程は安全性の面から非常に重要であり、科学的根拠に基づいて用法・用量が決定されているか、事前ヒアリングでは確認をする必要がある。また、時として日本人ではなく、欧米人を対象とした用量設定試験のデータを基に国内試験が計画されている場合もあるため、日本で治験を行うにあたって安全性の確保が可能かを確認する必要がある。最近では国際共同試験が増加したため、さまざまなデータを基に用法・用量が決められている場合もあり、より複雑で理解しにくいケースもある。

表3. 用法・用量設定について

非臨床試験	毒性、薬理、ADME	
臨床試験	国内試験 (日本人)	海外試験 (コーカシアン)
第1相	健常人対照	健常人対照
第2相	用量設定試験	用量設定試験
第3相	検証試験	検証試験

3-3. 主要評価項目について

治験では、主要評価項目で標準的でない項目が選択される場合は少ない。これは、基本的に確立された評価項目を使用する必要があるためである。そのため、必ずしも一つの数値によらない場合もある。たとえば糖尿病の医薬品の場合、HbA_{1c}を使用するケースが多いが、一方で、関節リウマチではACR20という複合的な評価項目を使用する。また、がんの領域では第2相試験ではがんの縮小効果、第3相試験では生存期間を主要評価項目とするのが一般的である。イレッサの第2相の治験でがんの縮小効果を認め、承認されたが、その後実施された海外のプラセボ対照第3相試験で生存期間の延長を認めなかったという結果が示されている。つまり、いずれの評価項目も真のエンドポイントにいかにつながっているかという点が重要なのである。

3-4. 安全性の確保について

治験では残念ながら、既知の有害事象は決して多くない。むしろ、市販前にどのような副作用が生じるのかを明らかにすることが治験の目的の一つである。このため、治験を行う治験責任医師の責務は重要である。これは第3相より第2相ではさらに重要といえる。予想外の有害事象が生じることについて、臨床的な力量が治験責任医師を含めた診療チームに問われることになり、CRCもその一翼を担うことになる。このため、非臨床試験の結果から予測される有害事象を含め、どのような有害事象が考えられるか、事前ヒアリングでは確認が必要である(表4)。

さらに、これを予見するための方策も準備しておく必要があるのはいうまでもない。たとえば、アナフィラキシー・ショックの生じる可能性のあるキメラ抗体については、救急カートを含めて緊急時の処置についてもあらかじめ確認しておくことが望ましい。また、血液検査が中央測定の場合、その結果がパニック値であっても連絡が数日後になるため、迅速な対応が容易ではない。このため、どのような体制が必要かについて、治験ごとに取り決めをする必要がある。

治験実施計画書(プロトコール)で予定されている検査計画のみで十分なのか、安全性を確保するために医師が他にも検査をする必要があるのかも確認する必

要がある。当院では、プロトコルに従って採血を行っていた症例では有害事象の発見が後手に回り、血小板数が極端に低下して初めて事態に気づいたような、非常に危ない事例も経験をした。結果的には被験者には何も起きなかったのだが、本事例は、この医薬品が承認されるにあたっての使用上の課題とされ、定期的な血液検査が義務づけられるようになった。

表4. 安全性の確保

1. 非臨床試験、臨床試験の結果から予想される副作用は何か
2. 予想外の副作用が生じたときの対応は問題ないか
3. アナフィラキシーなどの緊急時の対応は問題ないか
4. 血液検査など、副作用を予見するための検査は十分か

医療機関で有害事象が発生することは被験者にとって不幸なことであるが、避けて通れないため、治験を行う関係者は治験責任医師のみでなく、治験を行う医療スタッフの連携、治験依頼者との情報交換が不可欠であり、事前ヒアリングで検討する事項のなかで非常に重要な事項であるといえる。

4 有害事象の対応と緊急時の受け入れ体制

治験を行うにあたって有害事象の対応を行うこと、緊急時の受け入れ体制を整えることは、治験を行う医療機関の責務である。診療科での緊急時の受け入れ体制は、それぞれ当直医が直接対応をするが、最終的には治験責任医師・治験分担医師が判断をする必要がある。事前ヒアリングでは、診療科の受け入れ体制を必

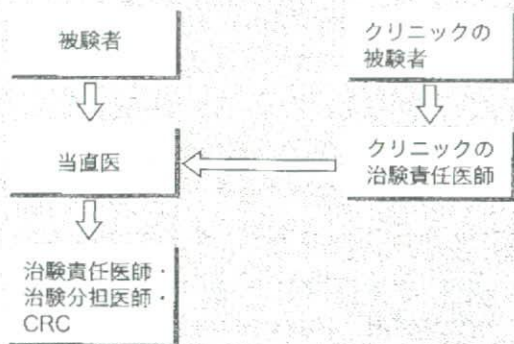


図1. 緊急時の受け入れ体制

ず確認をする必要がある。

また、千葉大学では地域の小規模の医療機関のIRB審議を代理で行っているが、開業医からの緊急時の受け入れも行っている。受け入れにあたっては、同一治験を行っている院内の診療科が対応の責任を持つという取り決めを行い、患者さんが突然受診しても困らないような連絡体制をとっている(図1)。ほとんどの場合、開業医は患者さんに対して個人の携帯電話の番号を知らせて対応をしているため、実際に大学病院まで患者さんが来て入院となるような事態には至らないが、適切な準備は必要である。

5 自主臨床試験について

最後に、当院で行っている自主臨床試験の事前ヒアリングについて説明をする。自主臨床試験に関して事前ヒアリングで確認すべき事項は、治験と基本的には異なる。しかし、大きな違いは臨床試験実施計画書自体を医師が作成し、自らすべて説明をする必要がある。これはある意味、医師にとってはかなりの負担ともいえる。特に計画書を書いたことのない者にとっては、どのように書いたらよいか全く分からないというのが現状である。このため、当院では計画書作成ガイドラインを公開し、医師に対してこれを基に計画書の作成をお願いしている。その上で、計画の説明を行い、ディスカッションを行っている。

ディスカッションでは治験の事前ヒアリングのメンバーに、他の診療科の者を1名加えて行っている。この1名はIRBから指名され、IRBではさらにIRB専門家として意見を述べるのが求められる。たとえば肺がんの自主臨床試験の申請がされる場合、試験責任医師とともにがんを専門としている他の診療科の医師を指名し、IRB専門家としてIRBに出席し意見を述べることになる。IRBではこの意見を踏まえて議論を行い、承認を与えている。

このようなプロセスは、治験・自主臨床試験に詳しい医師を院内で育てることに大いに貢献をしていると考えられる。全く試験の経験のない医師も、このようなプロセスを経ることによってIRBに申請が可能となる。このように、千葉大学では事前ヒアリングを通して医師の教育となることを目指している。

V. 資 料

資料 I

医療技術実用化総合研究事業

アカデミック臨床研究機関(ARO)を用いた臨床研究拠点整備のための研究

齋藤 康(代表:国立大学法人千葉大学 学長)

小室一成(分担:国立大学法人千葉大学医学部附属病院循環器内科教授)

北田光一(分担:国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部教授)

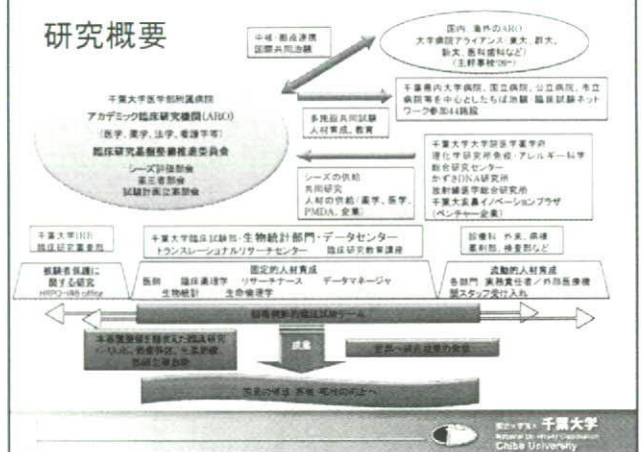
柴田大朗(分担:国立がんセンターがん対策情報センター薬事・安全管理室長)

金澤薫(分担:国立大学法人千葉大学医学部附属病院看護部副部長)

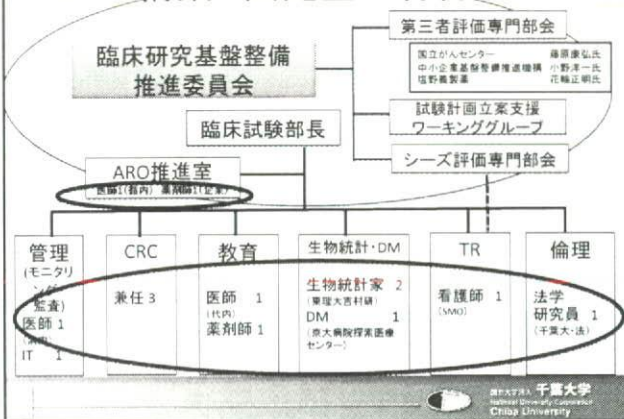
花岡英紀(分担:国立大学法人千葉大学医学部附属病院臨床試験部講師)



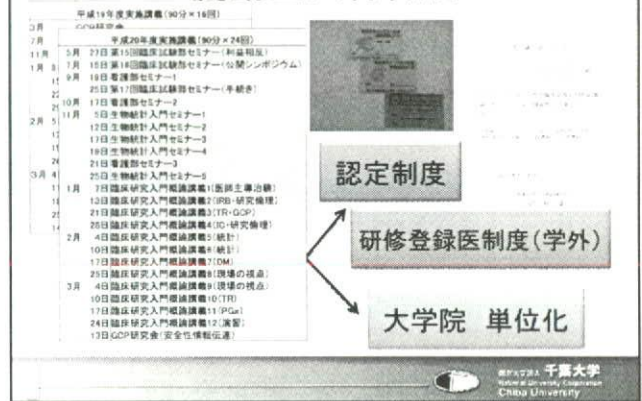
研究概要



AROの構築と固定型人材育成

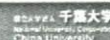


流動型人材育成



登録割付・データセンター・生物統計

- HITCANDIS/DM(日立製作所)を導入
- 被験者登録割付機能(最小化法による動的割付を含む)を追加開発
 - 4試験実施中
- 統計コンサルテーション
 - 千葉大34試験、千葉大外4試験
- モニタリング・監査
 - 手順書整備
 - 実施状況報告 91試験



TRとの融合



被験者保護

倫理審査委員会
生命倫理審査委員会

IRB委員研修

**医学系倫理委員会
委員長・担当者
連絡会議**

アクションプラン

治験審査委員会
応用子治験臨床研究審査委員会

研修テキスト

- 審査委員会の見直し
- 承認後のフォローの実施
- 事務局体制の整備
- 補償体制の整備

- 利益相反審査体制の確立
- 疫学研究情報公開体制整備
- 試料保管マニュアル作成

千葉大学
Chiba University

次世代の啓発活動

中学生を対象とした医学の発展と臨床試験についての授業を実施








千葉大学
Chiba University

研究成果1

治験契約件数の推移

新規自主臨床試験数の推移 (コンサルタント)

UHGアライアンス エントリーが完了した治験の実績(2008年12月末時点)

治験番号	治験名	実施期間	実施地	実施人数	実施期間	実施地	実施人数
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

千葉大学
Chiba University

研究成果2

Duke Clinical Research Institute
Harvard School of Public Health

千葉大学医学部附属病院
アカデミック臨床研究機関(AROI)
臨床研究基盤整備推進委員会
シーズ評価部会
第三者評価部会
試験計画立案部会

千葉大実業イノベーション
プラザ

- ・高信化学(株)
- ・ウェザーサービス(株)
- ・(株)アミンファーマ研究所
- ・セルジェンテック(株)

・理化学研究所免疫・アレルギー共同基盤研究センター
・かずさDNA研究所

先端医療開発特区

- 中脳神経の再生医療のための先端医療開発プロジェクト
- 生体融合を可能とする人工関節の患者別受生体モデルの開発

実験31/33例

大学病院アライアンス
(東大、計大、新大、医科歯科等)
(主幹専科'09~)
40試験実施中

多施設共同自主臨床試験
H19 30試験
H20 30試験

医師主導治験計画
(神経内科)

グローバルCOEプログラム
免疫システム制御治療学の国際教育研究拠点
先進医療(新規)
提出中

JST 独創的シーズ展開事業委託開発
(1) 抗癌剤治療効果遺伝子診断キット
(2) 癌スクリーニング用癌自己抗体測定試薬

厚生労働省科学研究費補助金
(1) 川崎病の病原関連遺伝子の探索と遺伝子型に基づく治療法の確立
(2) 末期血癌転移細胞による血管再生治療と次世代の再生治療を目的とした基礎研究
(3) 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)による急性心筋梗塞治療の効率と安全性に関する臨床研究
(4) 急性性髄膜炎に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法 エビデンスの確立をめざした臨床試験

千葉大学
Chiba University

資料 1

第15回 臨床試験部主催セミナー

1 臨床試験部活動報告
「治験」と「自主臨床試験」

2 特別講演
「臨床研究に係る利益相反」
東京大学医科学研究所
准教授 長村 文孝 先生

日時

平成 20年 5月 27日 (火)

午後 5 時 30分

場所

千葉大学医学部附属病院

3F 第一講堂

平成20年6月3日

責任医師、分担医師、協力者
各診療科、中央診療施設等
看護部、薬剤部、事務部 各位

臨床試験部
北田光一

第16回 臨床試験部主催セミナーについて

標記セミナーに関し、下記のとおり開催しますのでご出席くださるようお願い致します。

今回は、東京大学医学部附属病院 循環器内科教授の永井良三教授と、イーピーエス株式会社 常務取締役の一木龍彦先生、ならびに厚生労働省医政局の先生に基調講演としてご講演を頂いたのちに、齋藤康学長の司会によりパネルディスカッションを予定しております。

いずれの方々も現在の日本がおかれておりますトランスレーショナルリサーチや治験・自主臨床試験の状況にお詳しい第一人者の方々であり、新しい知見をご発表頂けるとともに、活発な討論が行われると思われる次第です。

本セミナーは、治験および自主臨床試験の実施のための研修を目的としております。

ご多用中とは存じますが、関係者の皆様には是非ご参加をお願い致します。

記

日時 平成20年7月15日(火) 午後5時半から午後8時
場所 病院3階 第一講堂

以上

連絡・問い合わせ先
臨床試験部 花岡英紀
内線 6460

第16回 臨床試験部主催セミナー 公開シンポジウム

基調講演

トランスレーショナルリサーチと内科学

永井良三先生 (東京大学医学部 循環器内科教授)

グローバル化する日本とアジアの臨床試験

一木龍彦先生 (イーピーエス株式会社 常務取締役)

先端医療政策と臨床研究の推進

～厚生労働省の立場から

佐藤大作先生 (厚生労働省医政局研究開発振興課 課長補佐)

パネルディスカッション

司会：齋藤康先生 (千葉大学学長)

パネリスト：

小室一成先生 (千葉大学医学部 循環器内科教授)

北田光一先生 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部長)

ご講演の先生 ほか

2008年7月15日(火) 17時30分～20時

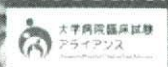
千葉大学医学部附属病院

第一講堂

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

TEL. 043-226-2616 FAX. 043-226-2629

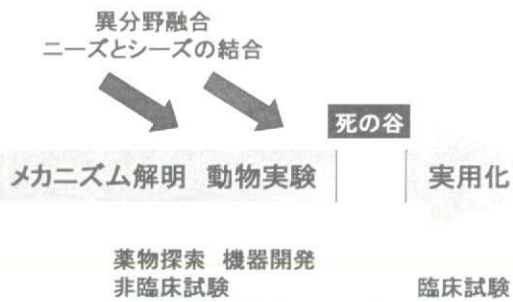


内科学と トランスレーショナルリサーチ

東京大学医学系研究科内科学専攻
永井良三



メカニズムのトランスレーション 診断と治療への展開



1980年代における臨床研究の転換

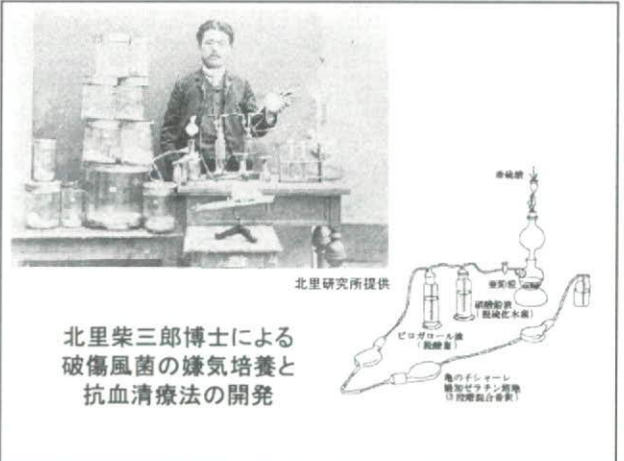
- 検査値の改善ではなく、重大な事象(生命予後、心臓発作など)による判定
- 大規模臨床試験のためのコストの上昇、インフラ整備
- 研究倫理 自己決定権の再認識

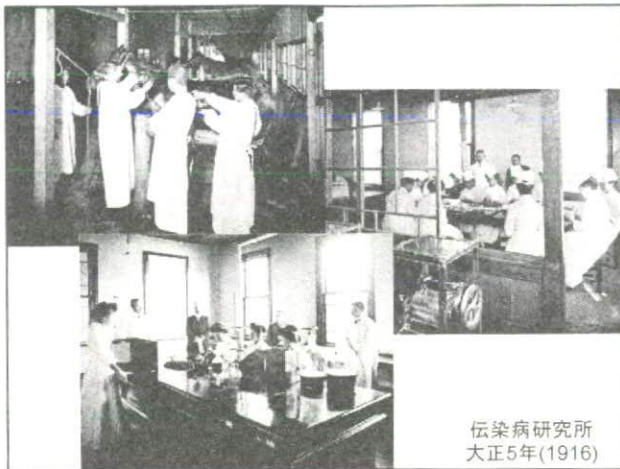
↓

国際製薬企業の合併
研究ガイドラインの策定
EBM教育
臨床研究者の育成

わが国の臨床研究体制

- 小規模な研究
- 製薬企業の整理統合の遅れ
- インフラ整備の遅れ
- 基幹病院 治験管理が主(推進は従)
(1998年 群馬大学で臨床試験部発足)
- 2002年 疫学研究ガイドライン
臨床研究ガイドライン
- 2007年 橋渡し研究拠点、先端融合研究拠点





伝染病研究所
大正5年(1916)

世界に誇る腹中カメラ



「腹中カメラ・グループ」の面々が撮影の成果を東大分
院外科医長林田健男助教授に報告している。左から宇
右衛門 林田医長 杉浦経路 深海祐徳 今井研究員

HIGH CREATINE PHOSPHOKINASE ACTIVITY OF SERA OF PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY

J Biochem, 1959

Creatine phosphokinase is one of the most abundant soluble enzymes in skeletal muscle (1). Considering the fact that the aldolase activity in serum increases remarkably in patients with progressive muscular dystrophy (2,3), it might be reasonable to examine the creatine phosphokinase activity in sera of this disease.

As shown in Table I, about seventy per cent of patients with progressive muscular dystrophy showed a remarkable increase in creatine phosphokinase activity. This is in sharp contrast with other subjects, in which a marked activity of the enzyme was not observed except for two cases with spinal progressive muscular atrophy of rather atypical type.

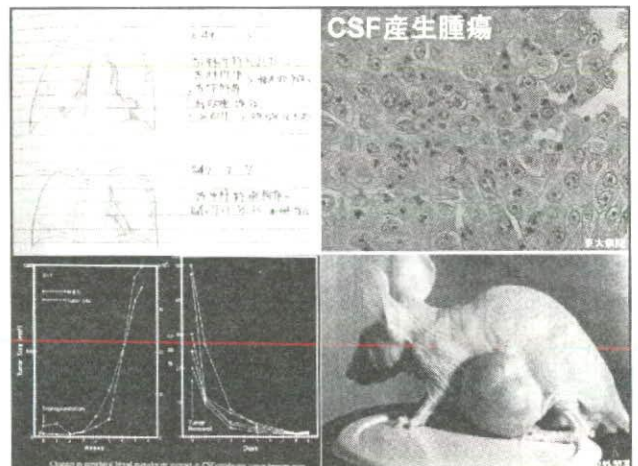
The formation of creatine phosphate by serum of progressive muscular dystrophy from creatine and ATP was also examined by other methods (4,

Department of Pharmacology
Faculty of Medicine
University of Tokyo, Tokyo

SETSURO EBASHI

Okinaka's Clinic, Faculty of Medicine
University of Tokyo, Tokyo

YASUO TOYOKURA
HIRONAO MOMOI
HIDEO SUGITA



CSF産生腫瘍

For Research Use Only

human Colony Stimulating Factor



Features and Advantages

- Highly purified, free from endotoxins
- Highly effective (10⁴ IU/ml)
- Highly stable (1 year at 4°C)
- Highly pure with original activity

Human CSF is produced from the plasma of normal donors. It is highly purified and contains no endotoxins.

中外製薬 1982

G-CSFの開発の経緯(1)

- 1960代 functional tumorの概念
- 1962 ヌードマウスの発見(GlasgowのGriest)
- 1968 ヌードマウスにおける胸腺欠損の発見(イギリス)
- 1968-69 東大紛争
- 1968-72 大澤 実験動物中央研究所へ出向
- 1970頃 ヒト癌のヌードマウスへの移植(デンマーク)
- 1970代 コロニーアッセイ系の確立
- 1972 ヌードマウスが実中研へ到着、無菌飼育施設設置
- 1974 肺癌の患者で白血球増多症(東大病院第三内科)
担当医 近藤(大澤に師事、癌研究を希望)
Virchowリンパ節生検にて病理診断。白血球浸潤+
ヌードマウスへ腫瘍移植(抗癌剤の感受性試験目的)
白血球増多(50万/mm³)を確認(実中研)
大澤(伸昭)、玉置、上山、近藤(OTUK株)
- 1975頃 中外製薬が支援、実中研でタンク培養、精製開始
- 1976 国際nude mouse学会(東京)にて発表(大澤)
- 1977 Bloodに報告(浅野)
- 1982 試薬としてhuman CSFを発売(中外製薬)