

はじめに

本稿は、平成19年度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)「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)-若手-003)」(主任研究者:大橋京一)(以下、「研究班」という)の研究事業の概要とその成果を報告するものである。本研究事業は、日本国内で臨床薬理学の専門知識・専門施設・教育体制を有する大学によるネットワークを構築し、さらに今後のグローバル開発戦略として重視されるアジア(韓国,中国)との連携体制を、欧米諸国の状況にも学びつつ確立し、実際にグローバル臨床試験を遂行することを使命とする。

その最大の成果として、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、愛媛大学の6大学により「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)」が設立された。さらに、韓国4施設からなる臨床試験ネットワークとの提携を実現するとともに、欧州(英国,オランダ)の実情に学び、オランダ・韓国・中国の施設とのData Management共有化を実現した。また、大分大学附属医学部病院に国際共同治験に対応できる総合臨床研究センターが創設され、Advanced clinical trial staff(医師, CRC, Project Manager, Data Manager, 生物統計学等)を養成するフェロシップ制度を稼働させた。

本研究事業を契機に、実際に国際共同治験の打診も複数受けており、3年間の研究事業の終了後は自主独立の運営が可能な、日本発・日本主導でグローバル開発を行える、質の高いAcademic Research Organization(ARO)が確立することが期待される。本稿では、これら研究班の活動およびその成果として生まれたJ-CLIPNETの活動の具体的内容を報告する。

1. 目的

研究班の事業全体の目的は、以下のようである。

日本国内で臨床薬理学の専門知識・専門施設・教育体制を有する大学によるネットワークを構築し、アジア(韓国,中国)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、日本国内における治験の空洞化を早期臨床試験の段階から改善することを目指す。

具体的な基盤整備の目的は以下のようである。

- (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、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(Advanced clinical trial staff)を養成することを目的としたフェロシップ制度を創設する。また、実地研修を行える教育プログラムを構築し、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・拠点病院との連携を進める。
 (6) 市民公開講座，セミナー，ビデオを通して
 本事業を広く周知させる。

2. 方法

研究班の主任研究者の統括のもと，以下の方法により目的を達成することとした。

- (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形成
 (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
 (III) J-CLIPNETの組織をベースに，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

以下，(I) (II) (III) それぞれについて記す。

(I) 大学病院ネットワーク形成

これまで国際共同試験の関心は第Ⅲ相試験の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，このような薬物動態・薬力学的検討を行う早期臨床試験を実施出来る施設は国内・国外ともに限られている。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，有害事象に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する。また，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体制整備をするために，英

国の Clinical Imaging Centre 視察を行う。

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整備を行う。

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。

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。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，プロトコル作成支援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

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。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。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などに対応したり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。

(IV) 欧州視察

米国・日本と並んで医薬品のシーズ開発から承認に至るまでの開発プロセスを一貫して担える欧州の複数の国の中でも、特に早期臨床開発が先進的な方法論を有し、医薬品開発がさかんに行われているオランダ、英国を訪問し、実情を調査するとともに、今後の連携のあり方を探索することを目的として訪問した。

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、可能な範囲で施設見学し、資料等の提供を受け、研究班事業との関連性を分析・考察した。また、この欧州視察において2006年3月13日に英国ロンドンにある Parexel社臨床試験ユニットで生じた「TGN1412」事件後の各方面から提案された対策についても検討することとした。

(V) 韓国視察

J-CLIPNETと同様に韓国国内の治験ネットワークを持つ韓国の治験における状況を把握し、KoNECT (Korean National Enterprise for Clinical Trials) と協力関係を結ぶことを目的として、表2のようなスケジュールで訪問した。

(VI) 本事業の周知活動

1) 市民公開講座の開催

本事業を市民レベルにまで広く周知してもらうために、市民公開講座を開催することとした。また、市民公開講座では治験の啓蒙活動も行うこととした。

2) 第2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

3. 結果

(I) 大学病院ネットワーク形成

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) の設立記念講演会 (昭和大学上条講堂・出席者約200名) を行い、新聞等メディアに広く取り上げられた。現在、J-CLIPNET事務局には平成20年度、21年度にかけて、グローバル企業から国際共同第I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1月29日には、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) と連携の調印式をソウル大学にて行った。さらに中国 協和医科大学、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™) を導入することにより基盤整備を行った。平成20年度にはこれらの基盤を元に、グローバル早期臨床試験の実施を目指す。

(II) インフラ整備

1) 総合臨床研究センターの設置

平成19年度に早期臨床試験が実施可能な施設 (Clinical Trial Unit: CTU) を有する総合臨床研究センターの設置が大分大学医学部附属病院運営委員会において承認された。研究班の分担研究者である野口隆之 (大分大学医学部附属病院副院長) は麻酔科学・救急医学が専門であり、有害事象に迅速かつ適切に対応できる機能・体制の整備を行うことができる。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。Clinical Trial Unitは、大学病院の1病棟半分および別棟からな

表1 研究班及びJ-CLIPNETによる欧州視察スケジュール

訪問期間：2008年1月14日(月)から19日(土)まで
2008年1月14日(月) 夜オランダ, Leiden着, スケジュール等打合せ
2008年1月15日(火) オランダ <ul style="list-style-type: none"> ・ 9:00～13:00 Center for Human Drug Research (CHDR) [Leiden] ・ 14:30～16:30 Julius Center for Health Sciences and Primary Care [Utrecht] ・ 夕方 CHDRのCEOであるAdam Cohen教授宅で懇談会
2008年1月16日(水) オランダ <ul style="list-style-type: none"> ・ 9:00～13:00 Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO) [Hague] ・ 夕方 英国へ移動
2008年1月17日(木) イギリス <ul style="list-style-type: none"> ・ 10:00～13:00 InCROM Europe Clinical Research Unit [London]
2008年1月18日(金) イギリス <ul style="list-style-type: none"> ・ 11:00～12:00 Parexel (Northwick Park Hospital内) [London] ・ 14:00～17:30 GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre [Middlesex]
2008年1月19日(土) イギリス <ul style="list-style-type: none"> ・ 予備日, 夕方ロンドン発・帰国
研究班・J-CLIPNETからの参加者 <ul style="list-style-type: none"> ・ J-CLIPNET: 大橋京一(代表), 稲野彰洋, 内田英二, 熊谷雄治*¹ [オランダのみ], 野元正弘 [17日まで], 森本卓哉 ・ 訪問は不参加, 研究班より質問提示: 笹栗俊之*²

* 1: J-CLIPNETのメンバーであり, 研究班構成員ではない。

* 2: 研究班構成員であり, J-CLIPNETメンバーではない。

表2 研究班及びJ-CLIPNETによる韓国視察スケジュール

訪問期間：2008年1月28日(月)から29日(火)まで
2008年1月28日(月) <ul style="list-style-type: none"> ・ 午前 日本を出発 ソウル市へ ・ 15:00～17:00 Asan Medical Center 及び同 Clinical Trial Center を視察
2008年1月29日(火) <ul style="list-style-type: none"> ・ 10:00～12:00 Yonsei University 及び Clinical Trial Center を視察 ・ 13:30～15:30 Soul National University 及び同 Clinical Trial Center を視察 ・ 16:00～17:00 KoNECTと提携調印式 (Soul National University) ・ 19:00～ KoNECTスタッフと懇談会
2008年1月30日(水) <ul style="list-style-type: none"> ・ 午前 日本へ帰国
研究班・J-CLIPNETからの参加者 <ul style="list-style-type: none"> ・ J-CLIPNET: 大橋京一(代表), 小林真一*¹, 内田英二, 渡邊裕司*¹, 熊谷雄治*¹, 稲野彰洋, 上村尚人, 森本卓哉

* 1: J-CLIPNETのメンバーであり, 研究班構成員ではない。

り、被験者最大24名が収容可能である。平成20年5月末に完成予定であり、現在インフラ整備とスタッフ教育を進めている。

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った。審査委員の研修は分担研究者の中野重行(大分大学医学部創薬育薬医学)が主宰する「豊の国IRB連絡協議会：平成19年度は3回開催」を通じて講義やワークショップを通して行った。平成20年度にはグローバル早期臨床試験に対応した審査体制の整備、審査委員の教育に努める。

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した結果、研究班主任研究者施設、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施設である、韓国(ソウル大学、延世大学)、中国北京協和医科大学、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™)を導入することが最も効果的であると判断し、平成20年1月に大分大学に導入してエンドユーザ向けの職員研修を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う。平成20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、中国など行う予定である。

4) 生物統計支援体制の整備

平成19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分担研究者の江島伸興(大分大学医学情報科学)の指導のもと、総合臨床研究センターにおいて生物統計部門整備、フェロシップ参加者に対する生物統計教育を開始した。平成20年度には当研究施設が関与する臨床試験データの解析を実際に行い、総合臨床研究

センターにおいて生物統計の専門家が統計支援、指導、プロトコル作成支援を行える体制を確立する。

(Ⅲ) フェロシップ教育プログラム開発

また、平成19年度は当研究により、Advanced investigator(医師)4名、Advanced CRC 3名、International Project manager 2名、Data manager 1名の教育を開始した。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。

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、主任研究者・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。

平成20年度は、海外で活躍しているinvestigator, CRC, project managerを招聘し、フェロ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する予定である。

本研究終了時には、質の高いARO(Academic Research Organization)が創設されることになり、フェロ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。なお、フェロシップ制度は1年おきに更新する予定である。

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

Advanced investigator(医師)に対するフェロシップ・プログラム及び教育体制を構築・整備する。博士号を取得した医師または同等とみなされる実力を有する者を募集した。教育プログラムは、on the job trainingを行いながら、臨床試験教育を行った。平成19年度は、野元正弘(愛媛大

学医学系研究科病態治療内科学)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た。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。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。また、フェローシップ期間終了後に、フェローシップ修了証を発行して、臨床薬理学ならびに臨床試験を本格的に学び、知識経験と技量を身につけたことを国際的に証明する。

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。資格は博士または修士、または同等とみなされる実力を有する医療職(看護師、薬剤師、臨床検査技師、等)の者を募集する。平成19年度は大分大学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20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。また、フェローシップ期間終了後に、修了証を発行して、臨床薬理学ならびに臨床試験を本格的に学び、知識経験と技量を身につけたことを国際的に証明する。

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分担研究者の上村尚人(大分大学医学部創薬育薬医学)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。平成19年度は昭和大学1名の教育を開始した。(大分大学は平成20年4月より開始。)アジア太平洋立命館大学(APU)モンテ・カセム学長やオランダライデン大学Adam Cohen教授と連携して、APUやオランダで経営学やデータマネジメント学をすでに学んでいるフェローシップ対象者に臨床研究や治験の基礎知識を学習させている。平成20年度は国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はかる。

(IV) 欧州視察¹⁾

欧州視察は、オランダ、英国の6施設を訪問した。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、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を目指す研究開発を行っている。

イギリスにおいては、早期臨床開発に抱負な経験を持つ商業的CRO(contract research organization: 開発業務受託機関)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、英国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（本基準案他資料につき、大橋らによる翻訳およびその解説を本誌487頁以下に掲載した）²⁻⁷⁾。以下に、各訪問先の概要を示す。

1) Center for Human Drug Research (CHDR)

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。

CHDRとJ-CLIPNETの連携については、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た。

2) Julius Center for Health Sciences and Primary Care

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

Box IV-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。

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。

3) Central Committee on Research

Involving Human Subjects (CCMO)

CCMOはオランダ保健福祉スポーツ省内にありますが、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、医薬品についてのものではない臨床研究や、行動科学研究にも適用範囲が及ぶ。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を作成したが、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

Box IV-2) Julius Center 訪問概要

- 名 称: Julius Center for Health Sciences and Primary Care
University Medical Center Utrecht
- 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.

Box IV-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(水) 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.

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）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。

4) InCROM Europe Clinical Research Unit (ICRU)

ICRUは、日本国内では大阪臨床薬理研究所から発展し国内に6社、英国・中国に各1社を持ちCRO/SMO事業を展開するInCROM Groupの一つである英国InCROM Europe社が、2007年に開設した臨床試験実施施設である。InCROM Europe社は2000年に英国での日本人被験者募集事業を開始したがその後事業が発展し、民間病院であるLondon Independent Hospital内の1フロアにICRUを設立するに至った。同病院は、英国全土に49施設、ロンドンに6施設ある民間病院グループBMIヘルスケア・グループの中の1つである。

ブリッジングのための日本人対象試験の受注も多く、白人・日本人・中国人・韓国人35人の比較試験を1施設内・1プロトコルで実施したこともある。また、日本・英国・中国で事業展開することから、各国の各施設での実施による比較試験も可

能である。

Principal investigatorは、早期臨床試験に12年間従事し300件以上のプロトコル、約60件のfirst-in-human (FIH) 試験の実施経験を持つ。日本の医師免許を持つProject Manager、看護師資格を持つ日本人スタッフなどを置いて、日本人被験者とのコミュニケーションを支障なく行えるようにしている。

TGN1412事件の後、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)では、任意による第I相試験実施施設の認証スキームを導入しつつある(2007年11月最終化、2008年4月施行)²⁾。通常の第I相、FIH試験及びハイリスク化合物、と二段階になっているが、ICRUはFIH試験及びハイリスク化合物試験実施施設としての認証を申請した。事件の後、規制当局も倫理委員会も、新規の作用機序を持つと考えられる医薬品のFIH試験については慎重に審査をするようになっている。

5) The PAREXEL Clinical Pharmacology Research Unit

The PAREXEL International社は米国系で国際的に事業展開するCRO (contract research organization: 開発事業受託機関)として著名である。第I相試験に従事して長い歴史を持ち、日本企業も多くの臨床試験を同社に委託してきている。英国のThe PAREXEL Clinical Pharmacology Research Unitは、London北部のMiddlesexにある総合病院Northwick Park Hospitalの7階に臨床試験実施施設を構えている。

2006年3月13日には、この施設で実施された、

Box IV-4) ICRU 訪問概要

- 名称: InCROM Europe Clinical Research Unit
- 訪問日時: 1月17日(木) 10:00 ~ 13:00
- 場所: イギリス, London
- 受入側:
 - ・ Mr Takeaki, Sayama Managing Director
 - ・ Dr Daryl Bendel, Principal Investigator
 - ・ Ms Marian Farahani, Clinical Operation Manager
 - ・ Mr Yozo Sato, Director
 - ・ Dr Yasuko Owada, Project Manager
 - ・ Mr Tsuyoshi Nakayama, Business Development
- スケジュール:
InCROMによるプレゼンテーション, 議論, 施設見学

新規の作用機序を持つCD28スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体「TGN1412」第I相試験で実薬を投与された被験者6人全員に重篤な有害事象が発生し、英国・国際メディアや学術専門誌での議論を喚起した。これを受けて、first-in-humanすなわち世界で初めて新規の化合物をヒトに投与する臨床試験の実施体制の改善、非臨床データから臨床試験での投与量を設定する方法論など、英国およびヨーロッパを中心に様々な建設的な提案がなされている。

今回の訪問の際に紹介された英国内での種々の対策については、本誌499頁以降に翻訳を掲載した^{2-4, 6)}。

6) GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre (GSK-CIC)

GSK-CICは、2002年にGlaxoSmithKline社(GSK社)が、Hammersmith Hospitalに隣接する形で設立に着手、2007年6月に開設した、画像診断・イメージング技術による創薬開発研究のための研究所である。同病院には画像診断のエキスパートが多数おり、また病院と隣接する大学 Imperial

College, London (ICL)とも連携し、また英国王立医学研究協会(Medical Research Council's: MRC)の臨床科学センター(Clinical Sciences Centre: CSC)からもスタッフが参画し、産官学の連携が強化された形で複数のプロジェクトが進められている。

GSK社は4,400万ポンドの初期投資をし、年間1,100万ポンドをCICの運営予算にあてている。このうち1,600万ポンドはMRI、PETなどの最新技術の設備に投資しており、年間にMRIは1,500回、PETは1,000回のスキャンが実施可能である。常勤職員は75名で、イメージング技術、放射化学、放射薬学、生物学、物理学などの専門家、サイクロトロン技術者、医師・臨床研究者、看護師、データマネージャー、運営スタッフなどの専門職が勤務している。

イメージング技術を駆使してGSK社における創薬・臨床開発を効率化すること、イメージング技術のエキスパートのセンターを確立すること、などを目標として複数のプロジェクトが遂行されている中、CIC、GSK、Imperial Collegeは、10年

Box IV-5) PAREXEL 訪問概要

- 名称: The PAREXEL Clinical Pharmacology Research Unit
- 訪問日時: 1月18日(金) 11:00～12:00
- 場所: イギリス, Middlesex
- スケジュール:
 - ・ 施設見学, スライド・プレゼンテーション, 議論.

Box IV-6) GSK-CIC 訪問概要

- 名称: GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre
- 訪問日時: 1月18日(金) 14:00～17:30
- 場所: イギリス, London
- 受入側:
 - GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre
 - ・ Paul M. Matthews, Vice President, Imaging, Neurology and Genetics, GSK Clinical Imaging Centre; Clinical Pharmacology and Discovery Medicine
 - GlaxoSmithKline
 - ・ Jonathan Palmer Director Ethnopharmacology & Japan Liaison
 - ・ Tomoko Kitaoka Japanese Lieson, Implementation Manager
- スケジュール:
 - ・ Matthews氏他計3名の研究員よりプレゼンテーション, 議論, 施設見学.

計画の共同研究計画に合意した。

(V) 韓国視察

韓国政府は2004年から5年間に46億円を投じて大学病院や総合病院にグローバル臨床試験を実施できる臨床試験体制を15か所整備する計画が進んでいる。このような背景において、韓国は2000年から徐々に国際共同治験が増え始め、2005年ではほぼ半数の臨床試験を国際共同治験が占めるようになってきている。我々は、本研究事業を契機に、日本発・日本主導でグローバル開発を行える、質の高いAROの確立を目指している。韓国ではアカデミアにおけるClinical Trial CenterがAROとして整備されつつある。以下に、各訪問先の概要を示す。

1) Asan Medical Center

Asan Medical CenterのClinical Research Centerは、2002年に韓国政府および韓国巨大資本からの支援を受けて設立されDongho Lee氏がDirectorを務める。スタッフは6名の臨床薬理学専門家と統計学者1名、2名の専属CRC（リサーチナース）と研究者ごとに雇用されているCRC8名である。レジデント、研修医が5名、大学院生が1名配置されている。リサーチベッドは60床である。臨床試験はClinical Trial Centerが全てコーディネートし、Clinical Trial CenterはAsan Medical Center内のClinical Research Center内に設置されている。Clinical Research CenterがAROの中心的役

割を果たしている。2006年は治験を18件行っており、1件は国際共同治験であった。2007年のPhase I実施実績は5件で内訳はDrug Intension Study 1件、Formulation Equivalence 1件、New Salt Form 2件、NME First in Human/Tolerability 1件、Bioequivalence Studyは3件実施している。CRCは患者あるいは被験者サイドに立って業務を行っており、病院の姿勢は被験者または患者を中心とする形となっている。Clinical Trial Centerは関連病院と連携して臨床試験を実施しており、関連各病院の診療科に試験を依頼し、各臨床科は報告書にて情報をフィードバックするシステムが確立している。1,376名のボランティアリストを保有しており、主にインターネットを介して募集している。Data Management SystemとしてPromasysとOpenClinicaを導入している。

2) Yonsei University 及び同 Clinical Trial Center

Clinical Trial CenterはMin Soo Park氏がDirectorを務める。医学部附属病院として5病院を有し、その一つであるSeverance Hospital内の1フロアすべてを使用したClinical Trial Centerが設置されている。

Severance Hospitalは2,064床、そのうち29床と26床（集中モニタリング装置が完備、GE muse systemに連動されている）の臨床薬理試験ユニットと外来ユニットが4つ、IRB資料専門保管室および通常の資料保管室など充実した設備を有して

Box V-1) Asan Medical Center 訪問概要

- 名称：Asan Medical Center
- 訪問日時：2008年1月28日(月) 15:00～17:00
- 場所：韓国，ソウル
- 受入側：
 - ・ Dongho Lee, MD PhD, MBA Executive Director of Clinical Research Center, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
 - ・ Hyeong-Seok Lim, MD PhD, Assistant professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
 - ・ Ha-Yeong Koo, External affairs/Clinical Research Center
 - ・ San Heon Cho, MD resident of Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
- スケジュール：
 - ・ Dongho Lee氏によるプレゼンテーション，議論，施設見学。

いる。Clinical Trial Centerの2006年度の実績は国際共同治験93件、国内治験36件、自主臨床試験212件であった。そのうちPhase Iが8件、Phase IIが34件、Phase IIIが65件、Phase IVが34件、その他193件であった。

Trial Support部門にCRCが6名、薬剤師4名配置されている。医師は17名である。その他のサービスとして、PK/PDモデリング、PK/PD Study、populationモデリングを行っている。治験専任の薬剤師3名が調剤および治験薬管理を行っている。

3) Soul National University 及び同 Clinical Trial Center

ソウル大学医学部を母体とする Clinical Trial Centerは1995年に設立され、韓国で最初の Clinical Trial Centerである。国立大学ではあるが、韓国有数の巨大資本から資金の提供を受け、極めて大規模な臨床試験センターを形成している。韓国臨床薬理学のトップである Sang Goo Shin氏が案内を務めた。Clinical Trial CenterのDirectorは KU Min氏である。Clinical Trial Centerは学内の別施設として立地している。Clinical Trial Centerが

Academic Research Organizationの中心的役割を果たしている。Phase I～Vまでの治験がシームレスに可能である。Clinical Trial CenterにはGLP対応のラボ施設など7つの部門に常勤スタッフ37名、CRC20名を有する。クリニカルリサーチ部門に46ベッドを有するユニットを持ち、7ユニットを Outpatient Clinic に持つ。12人の Registered Nurse と4人の Nurse Aides がいる。寄付依頼者専用のモニタリングルームを完備している。

2007年10月までの治験実績はPhase Iが14件、Phase IIが22件、Phase IIIが47件である。内訳はOncologyが全体の3分の1を占める。Data Management Systemとして、Promasys, CLINFO system, Clin Trial4を使用している。医薬品開発のコンサルテーションを行っており、医薬企業のみならずKFDAからのコンサルテーションも受けている。マルチセンターのスタディにおけるデータマネジメント、他施設のコーディネーション、統計業務も行っている。ソウル大学や他の大規模な臨床試験実施施設はスタッフへの教育カリキュラムを有しており、CRCや医師に常時提供してい

Box V-2) Yonsei University 及び同 Clinical Trial Center 訪問概要

- 名称：Yonsei University, 同 Clinical Trial Center
- 訪問日時：2008年1月29日(火) 10:00～12:00
- 場所：韓国, ソウル
- 受入側：
 - ・ Min Soo Park, MD, Director of Clinical Trials Center, Department Head of Clinical Pharmacology
 - ・ Dae Ryong Kang, PhD, Chief, Division of Clinical Data Management and Bioinformatics Clinical Trials Center
- スケジュール：
 - ・ スケジュール：Min soo Park氏によるプレゼンテーション, 議論, 施設見学。

Box V-3) Soul National University 及び同 Clinical Trial Center 訪問概要

- 名称：Soul National University, 同 Clinical Trial Center
- 訪問日時：2008年1月29日(火) 13:30～15:30
- 場所：韓国, ソウル
- 受入側：
 - ・ Sang Goo Shin, MD PhD President of the KSCPT
 - ・ Kyung-Sang Yu, MD PhD, MBA
 - ・ In-Jin Jang, MD PhD

る。このようなスタッフへの教育は韓国において主にソウル大学の Clinical Trial Center が ARO として機能していることを意味する。ボランティアリストは 1,212 名で、CYP や ATIR, MDR, UGT など 40 種類の遺伝多形を解析している。

4) Soul National University

KoNECT は Korean National Enterprise for Clinical Trials の略称であり、Asan Medical Center の Dongho Lee 氏が Director を務め、4 つの大学 (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) から構成される、Secretary General 部門で治験や臨床試験の誘致、企画・立案を行っている。Technical Advisory Committee や Evaluation Committee があり、Ko-NECT の事業を補佐している。

J-CLIPNET とのネットワーク提携内容は、日韓両国の臨床研究や教育の推進をはじめ、日韓を含む国際共同治験を受託した際に、それぞれのネットワークを優先的に紹介することである。具体的には 2008 年度に J-CLIPNET と KoNECT と国際共同臨床試験を行い、両ネットワークの共通の Data Management System である Promacys を使用して、治験進捗の検証を行う予定である。

(Ⅴ) 本事業の周知活動

1) 市民公開講座の開催

2008 年 3 月 15 日、「くすりをよく知ろう」と題した市民公開講座を開催した。講演には約 100 名の市民の参加が得られた。本研究の概要をポスターにして掲示し、治験の啓蒙活動として、DVD 上映、ポスター掲示、講演においても治験を意識した内容であった。今後も市民を対象とした治験啓蒙活動を続けていく予定である。

2) 第 2 回国際共同治験推進会議の後援

2008 年 1 月 26 日、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) J-CLIPNET サテライトセミナーの開催

本研究事業を推進するために、次のセミナーを実施した。

- Microdosing セミナー (2008 年 3 月 7 日)
- eIND セミナー (2008 年 3 月 7 日)
- プロジェクトマネージャー養成セミナー (2008 年 3 月 8 日)
- 国際共同試験に対応する CRC セミナー (2008 年 3 月 16 日)

Box V-4) Soul National University における調印式

- 名 称 : Soul National University
- 訪問日時 : 2008 年 1 月 29 日(火) 16 : 00 ~ 17 : 00
- 場 所 : 韓国, ソウル
- 受 入 側 :
 - ・ Sang Goo Shin, MD PhD President of the KSCPT
 - ・ Min Soo Park, MD, Director of Clinical Trials Center, Department Head of Clinical Pharmacology
 - ・ Dongho Lee, MD PhD, MBA Executive Director of Clinical Research Center, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
 - ・ Inkyu Kim, PhD, Team Director, Chemistry & Cardiovascular Team, Drug Evaluation Department of KFDA
 - ・ Jae-Gook Shin, MD, PhD, Chair/Professor, Department of Pharmacology/Clinical Pharmacology, Inje University College of Medicine Busan Paik Hospital
 - ・ Yun-Sook Jang, Secretary General
 - ・ Ji-young Pi, Public Affairs Manager
- スケジュール :
 - ・ スケジュール : KoNECT と提携調印式。

5. 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・韓国では国際共同治験を受託しうる体制整備を目覚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、各大学間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、韓国における国家的プロジェクトとしての投資による設備の充実には目覚しいものがある。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、商業的なCROとは一線を画する、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を確立しうることはほぼ確実になったが、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。

6. 結論

本研究事業によって、国内6大学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、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た。Advanced clinical trial staffを養成するフェローシップ制度 (investigator, CRC, Project Management, Data Management, 生物統計学等) を稼働させ、大分における地域間IRB連携も実現した。

今後は、これらの体制整備をさらに進め、具体的に臨床試験を遂行し、早期グローバル開発から後期開発、承認に至るまでのプロセスを担えるAROを日本に確立できることが期待される。

文献

- 1) 大橋京一, 内田英二, 熊谷雄治, 野元正弘, 稲野彰洋, 森本卓哉, 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. 2008;35(3): 451-85.
- 2) 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. 医薬品医療製品規制庁. 第I相臨床試験認証スキーム. 臨床評価. 2008; 35(3): 501-7. [原本: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Phase I accreditation scheme. Final version 1, 16th November 2007.]
- 3) 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. 医薬品医療製品規制庁. 第I相臨床試験実施施設認証スキーム申請書式. 臨床評価. 2008; 35(3): 509-22. [原本: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Accreditation scheme application for phase I clinical trials units. Final version 1, 16th November 2007.]
- 4) 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. 医薬品医療製品規制庁. GCP 査察部門. 第I相臨床試験認証スキームに関するパブリック・コンサルテーションに対する応答. 臨床評価. 2008; 35(3): 523-8. [原本: MHRA GCP inspectorate. Responses to public consultation of the phase I accreditation scheme, October 2007.]
- 5) 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, 高石 勝, 伊藤勝彦, 訳. 欧州医薬品庁GCP 査察グループ. 欧州医薬品庁が求めるGCP査察実施

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.

* * *

●特集／治験の新しい潮流

6. 国際共同治験 —グローバル早期臨床試験の推進—

大分大学医学部臨床薬理学

大橋 京一

1. はじめに

昨年、日本製薬工業協会が発表した我が国の国際共同治験実施数は衝撃的であった。2006年に国際共同治験413件が実施され、これらに組み込まれている国は合計87カ国であった。このうち日本が参加した国際共同治験は、わずか6件にすぎなかったのである。この、国際共同治験実施件数は欧米と比較してはもちろんのこと、アジア諸国の韓国、台湾、中国よりもはるかに少ないのが現状である。これでは、我が国は医薬品開発の国際化の波に乗り遅れ、「治験の孤児」と呼ぶべき状況に陥りかけているといっても過言ではない。医薬品開発の後退は国の科学技術水準を下落させることにつながる。平成19年度より厚生労働省・文部科学省は新治験活性化5カ年計画を打ち出しており、この重要項目の中に、国際共同治験の推進が述べられており、国際共同治験に関する基本的考え方を打ち出している¹⁾。しかしながら、欧米では国際共同治験は当たり前のものであり、むしろ我が国が積極的に参加できるようにするために、現在ある障壁を取り除く必要がある。このため、近年国際共同治験に関連した数多くのセミナーが実施されており、昨年の第28回日本臨床薬理学会年会においても取り上げられていたのは記憶に新しいことである。臨床薬理学は臨床研究・臨床試験に大きく関与する領域であるが、とくに早期臨床試験は臨床薬理学の専門領域であろう。従来、国際共同治験とは第Ⅲ相の後期臨床試験が主体であったが、今後はグローバル早期臨床試験への参画が求められてくるであろう。本稿ではグローバル早期臨床試験を中心に述べたい。

2. 臨床研究の充実

我が国は基礎医学領域において多くの業績を挙げて

いるが、臨床研究となると欧米との間に大きな格差を生じているばかりか、近隣のアジア諸国にも追い越されかねない状況になってきている。この原因として、我が国の医学教育にその一因があることが指摘されている²⁾。明治以来、日本の医学教育は基礎研究重視の姿勢であり、臨床研究は単にその応用であると軽視されてきた経緯がある。これが端的に表れているのが医学部教官の業績であり、治験を含む臨床試験の実績が評価されていない大学が数多くある。このため臨床系の教官でも比較的短時間に結果が得られる基礎研究に走り、臨床研究を軽視する傾向がある。臨床薬理学は臨床研究・臨床試験に大きく関わる学問領域であるが、我が国の医学部において臨床薬理学講座を有している大学は僅かに18% (14校)にとどまっているのが現状である。一方、英国では臨床薬理学はヘルスケア分野と学問専門分野で認められており、臨床薬理学講座あるいは部門を有しなければ、完全な医学校とは認められないとまで述べられている³⁾。我が国の医学教育の改善・充実について文部科学省は「医学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議」を開き、検討を重ねてきた。昨年(2007年)3月に最終報告書が出され、臨床研究の推進、臨床研究についての学部教育の活性化が述べられている。今後、臨床薬理学講座の増加が、臨床研究・臨床試験の活性化には必須であることは疑いのないことである。

3. 早期臨床試験の重要性

医薬品開発において早期臨床試験の段階で多くの候補化合物が開発中止になることは知られている。医薬品開発の効率化のためにできるだけ早い時期に薬物動態のプロファイル、臨床薬理遺伝学的情報、薬物相互作用の評価、薬理学的機序の検証、薬力学的評価などを検討するため探索的早期臨床試験を実施することの

Key words : global clinical trial, Asian trial, drug development
〒879-5593 由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

意義が討論されてきた。また、できるだけ少ない用量での薬物動態試験が行えるように、薬物濃度測定のために超高感度アッセイ法やバイオマーカー情報の蓄積が進められている。

2003年に欧州医薬品庁 (EMA) はマイクロドーズ試験のポジションペーパーを発表し、微量用量 (100 μg 以下) でのヒト試験の可能性が提案された⁴⁾。米国では未承認薬を用いた臨床研究を開始する際に、FDA に対して、臨床試験許可申請 (Investigational New Drug Application : IND) が必要である。2006年1月、FDA は、探索的な目的で未承認薬を用いた臨床試験を迅速に開始するための新たなガイダンス (Exploratory IND Studies : e-IND 試験ガイダンス) を公表し、従来の第 I 相ヒト初回投与試験 (First-in-man) よりも早い時期の投与を可能とする非臨床試験データのあり方を提示した⁵⁾。これを受ける形で EMA も早期第 I 相試験を可能にするコンセプトペーパーを2006年に発表した⁶⁾。このように欧米の規制当局は早期臨床試験を重要視して動いてきた。これらの動きに呼応し、ICH-M3 (医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン) においても必要とされる非臨床試験についての見直しが進められてきた。ICH-M3 の見直しに伴い、我が国でマイクロドーズ試験ガイダンス案が発表された。これにより、探索的早期臨床試験の実施に向けた第一歩が踏み出されることになったが、はたして欧米と同じ歩みをとれるのであろうか。20世紀後半の医学の発展は、分子生物学の飛躍的な進歩に加えて、さまざまな工学テクノロジーが医学と融合した結果である。とくに近年では、疾患の発症や進展のメカニズムをより分子レベルで探求可能となってきており、それに伴い新しい創薬ターゲットが誕生している。その中で、早期臨床開発での概念検証 (Proof of Concept) から一気に第 III 相での検証試験に進むという強行ともいえる開発手法が、とくにグローバル医薬品開発の主流となってきている。

医薬品開発の早期の段階では、候補化合物がはたして医薬品として開発ルートに乗せられるのか不確定な部分が多い。マイクロドーズ試験や e-IND 試験は従来の第 I 相試験より早期に健常人を対象とし、主に薬物動態学的視点であるいにかげようとするものであるが、さらに FDA では Proof of Concept (POC) 試験の概念を発表し、患者対象に question-based の早期臨床試験を推奨し、医薬品開発の方向性をできるだけ早く決定する方策を打ち出している。我が国の医薬品開発

の流れを見てみると、探索的臨床試験、POC 試験などの医薬品開発の方向性を決定する早期臨床試験の段階が抜け落ちており、欧米で既に方向性が決まった候補化合物の臨床試験を単に承認申請のために相を重ねてゆくように見える。我が国で発見された画期的な候補化合物であっても、欧米で早期臨床試験が実施され、開発の方向性が固まった段階で国内の開発が開始されるのが現状となっている。これではいくら国際共同治験を推進し、drug-lag を短縮しようとしても無理である。真の早期臨床試験が実施できる体制整備を進めない限り日本は新薬開発の国際化の波に乗り遅れ、「治験の孤児」と呼ぶべき状況に陥ってしまう。

4. ブリッジング試験から国際共同治験へ

我が国の医薬品の承認時期は、欧米で承認されてから約4年の drug-lag がある。この原因としていくつか指摘されているが、第 I 相試験を含めたグローバル早期臨床試験が我が国で行われていないことも大きな理由である。現在、医薬品の効率のよい開発のためには国際的な協力が不可欠になっている。新規医薬品の承認審査における海外データの使用は ICH により、海外で得られたデータを医薬品製造承認申請時に使用できるようになったことから始まったものである。時間とコストを要する日本で試験を行うより、海外データを用いた方が効率的であれば、日本での臨床試験が減少するのは当然である。海外データを日本のデータの不足している部分に外挿する手法はブリッジングと呼ばれ、かなりの医薬品がこの手法を利用し承認を受けている。しかし、その一方で後ろ向きにデータを用いるブリッジング手法の限界も次第に明らかになってきており、最近では開発当初から、海外データの使用を前提とした前向きのブリッジング、とくに国際共同試験が注目され、欧米のみでなくアジアにおいても盛んに行われるようになってきた。とくに、韓国、中国、台湾、シンガポールなどは ICH-GCP をいち早く承認して、国内のインフラ整備に国を挙げて取り組んできた⁷⁾。

5. 早期臨床試験実施体制の整備

韓国は2004年から国を挙げて9カ所の大学病院や総合病院にグローバル臨床試験を実施できる臨床試験センター (Clinical Trial Center : CTC) を整備している⁸⁾。韓国のこれらの CTC を見学した人は一様に素晴らしい施設に驚いている。この CTC を核とした臨床試験実施体制の整備により、徐々に国際共同治験が

増え始め、最近ではほぼ半数の臨床試験を国際共同治験が占めるようになってきている。一方、我が国では、ほとんどの医療機関に治験管理部門が設置されているが、治験の事務管理業務とコーディネーター業務が主たるものであり、臨床試験実施の専用施設を有している医療機関は極めて稀であるのが現状である。

グローバル早期臨床試験を促進するためには、我が国において第 I 相ヒト初回投与試験が行える体制整備が求められる。2006年に英国でおきた TGN1412 事件は、我々に救命救急体制を有する医療機関での実施の重要性を認識させた⁹⁾。我が国は欧米と共に医薬品のシーズを開発できる能力を有しているが、臨床開発はほとんど欧米で行われてきている。自国で早期臨床試験を行えない国は科学面で衰退の道をたどってゆくことは目に見えている。これに歯止めをかけるためには韓国と同様にアカデミアにおける CTC を早急に整備・充実すべきである。熊谷らが指摘しているように、CTC の役割は単に早期臨床試験の実施だけではない¹⁰⁾。CTC を中心として臨床研究・治験全体の質の向上、担当する医師、研究者の意識、スキルの向上が期待できるであろう。臨床研究を行うことにより優秀な研究者の育成が期待できるのである。

6. おわりに

これまで医薬品の世界同時開発は欧米中心で進められてきた。このため、アジア人における適正な投与量の検討はほとんど実施されず、ともすると過量投与にさらされがちであった。しかし、アジアの経済発展により、アジア人を対象とした臨床試験が注目されつつある。韓国、中国、台湾、シンガポールなどは国策として、臨床試験実施体制の整備に乗り出している。今後、アジア人を対象としたエビデンスの収集が不可欠

になりつつある現状で、できるだけ速やかに我が国も対応が求められつつある。このような状況下で昨年、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) が設立された¹¹⁾。今年、韓国の CTC ネットワークと協力関係が築かれ、アジア人におけるエビデンス構築に共同歩調を歩むことが可能になった。これは反面、韓国と常に比較される立場になったことになる。グローバル早期臨床試験を我が国で推進するためには CTC の整備・充実が必須であり、国として早急に取り組む必要がある。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品審査管理課長：国際共同治験に関する基本的考え方について。薬食審査発第 0928010 号、2007。
- 2) 川上浩司。臨床研究と医学教育。 *Human Science* 2008 ; 19 : 18-22。
- 3) 大橋京一、小林真一、橋本敬太郎 (監訳)。ローレンス臨床薬理学。西村書店。2006。
- 4) EMEA/CPMP : Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. EMEA/CPMP/SWP/2599/02/Rev 1. 2004。
- 5) FDA : Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies. FDA/CDER, 2006。
- 6) EMEA/CPMP : Concept paper on the development of a CHMP guidance on the non-clinical requirements to support early phase I clinical trials with pharmaceutical compounds. Doc.Ref. EMEA/CHMP/SWP/91850/2006。
- 7) 山本実。アジアにおける臨床試験の現状と将来。 *臨床評価* 2006 ; 33 : 371-85。
- 8) Park MS. Global clinical trials in Korea. *臨床評価* 2007 ; 35 : 259-61。
- 9) Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Eng J Med* 2006 ; 355 : 1018-1028。
- 10) 熊谷雄治、大橋京一、高田寛治。アカデミアにおける Clinical Research/Trial Center はどうあるべきか；将来への提言。 *臨床薬理* 2007 ; 38 : 77-80。
- 11) <http://www.j-clipnet.jp/>

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) ㈱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.