

輪の各委員，花岡（臨床試験部長），進藤，越坂，片山，根本，種村（以上臨床試験部）

・第5回（予定）

平成22年3月11日（木）16時00分～
千葉大亥鼻イノベーションプラザ1階 セミ
ナールーム

出席者（予定）： 小野委員長，藤原，花田，
関島，花輪の各委員，花岡（臨床試験部長），
野村（総務課），進藤，越坂，安井，片山，丸，
根本，種村（以上臨床試験部）

③第三者評価専門部会での指摘事項

指摘を受けた事項は個別に対応をまとめA
RO推進室内で議論のうえ，必要なものは臨床
研究基盤整備推進委員会での議題とし，次回の
委員会にて報告した。議事については資料3-
3の通りである。

また平成21年12月の日本臨床薬理学会総会
において「大学病院での臨床研究基盤整備にお
ける第三者評価機関設置の効果と課題」と題し
て発表・考察を行った（資料3-4）。

(4) 海外ARO視察

2009年10月27日から11月8日にかけて臨床
試験部員3名が、UHCTアライアンス（大学
病院臨床試験アライアンス・千葉大、東大、東
京医科歯科大、群馬大、筑波大、新潟大、信州
大）とEFPIAJapan（欧州製薬団体連合会）
と共同で、イギリス、フランス、スイス、ドイ
ツ各国の大学病院、臨床研究支援センター、規
制当局、製薬会社等を訪問し、臨床研究の基本
的枠組や多施設・多国間共同臨床試験への取り
組み等について聴取した。

D. 考察

(1) ARO推進室の設置と運営

①ARO推進室の設置に関して

当院では平成12年に治験管理・支援センタ
ーを設置して治験の受託業務を開始し，平成
17年に臨床試験部を置いた。その過程で治験
の事前審査，臨床試験のIRB審査の充実を図
り，臨床試験部を設置してからは，各種ガイド
ラインや標準業務手順書の整備，また自主臨床
試験やトランスレーショナルリサーチにも重
点を置き組織の充実を図ってきた。

特に平成21年5月29日には当院内に先進医
療の研究開発から臨床応用までを一元的に進
める「未来開拓センター」（センター長 小室
一成）をオープンし，同センターの推進部との
並列業務により，院内に設置したシーズ評価專
門部会を通じて積極的に研究支援を行っている。

②ARO推進室を運営する点での問題点

医師，薬剤師，生物統計家などの職種を常勤
として雇用できるようになったことにより組
織整備や委員会の事務の面での幅広い業務が
行えるようになった。人材の適切な配置と，将
来に繋がる意識的な人材育成については課題
が残っており，立ち上げ段階に伴う各種の雑務
などで先見的な業務が行いにくいという点が
問題であったが，本年度も課題が残っている。

この課題は恐らく病院における組織構築と
いう特異的な問題ではなくもっと一般的なチ
ームマネジメントの課題である。定型的な業務
に関してはデータベースの利用，マニュアルの
整備を行い，外注すべき点は外注するなど，人
的資源の効率的な運用が必要となっている。

組織運営と平行して行う人材育成という点
では，医師，薬剤師，生物統計家，データマネ
ージャーが分担して受け持っている定型的な
業務の効率的な遂行を目標とした枠組み作り

の構想を練っていくことが今後必要である。その一旦として、平成20年3月23日に米デューク大学の臨床研究センターから准教授を招き、当院の状況をプレゼンテーションし、組織構築に関する意見交換を行った。今後は海外派遣も含めた、より積極的な人材育成を行い、業務遂行の枠組みに関する知見を蓄積していく予定である（資料3-5）。

(2) 臨床研究基盤整備推進委員会の設置と運営上の問題点

医学部内での基礎と臨床、薬学、法学系の教授がバランスよく参加する組織として設置することが出来た点は評価できると思われる。本委員会は院内の常設委員会のひとつとして設置され、AROの立場から院内業務への働きかけや要望を行っていくという立場にある。開催が年2回程度ということで課題に対する対応が遅れてしまうことが問題点とされていたが、会議は形骸化することも無く積極的に議論され、また委員メンバー相互の連絡がとりやすい状況にあるため、組織構築のスピードも確保されてきたと考えられる。

(3) 第三者評価専門部会の設置と運営

①第三者評価専門部会の設置

委員委嘱は特定の分野に偏らないバランスの取れた形で行われたと考えている。設置当時に委嘱した委員1名（生命倫理）は業務多忙のため平成20年度末で委員を辞任されたが、年2回の開催も頻度としては適切であり、一般には委員の負担も多くないものと考えている。

②第三者評価専門部会の運営

委員の互選により中小企業基盤整備機構か

らの委員に委員長をお願いし、会議は円滑に運営されている。委員からは積極的かつ建設的な意見が出されているものと考えている。特にナショナルセンター所属の委員や他の臨床試験実施主体の顧問も務めている委員からは現場の状況に即した指摘が行われ、また製造業所属の委員からは特に品質管理についての指摘、製薬企業からの委員からは創薬業務全般の視点からの指摘が行われていると考えている。

第三者評価機関の設置により客観性を保った基盤整備と組織運営ならびに治験・臨床研究の推進が可能となり、毎回忌憚無き意見を収集し、基盤整備と研究の推進に具体的に役立てることができている。また組織運営の方法論、クオリティコントロール、カスタマーサービスの視点などで大学病院などアカデミアが他の組織や民間企業から学ぶべき点は数多くあり、今後も積極的に意見を求めていく必要があると思われる。

③第三者評価専門部会での指摘事項

具体的な指摘事項についてはARO推進室に持ち帰ってプロジェクトごとに対応を検討しており、業務自体は円滑に行われている。ただしそれから先の検討項目については個別の課題があるため、時間をかけて対応しているというのが現状である。

E. 結論

大学病院におけるARO設置の意義

大学病院は臨床研究のための基礎的なシーズや基礎から臨床にわたる豊富な人的資源とスキルを確保しており、わが国の治験・臨床研究を活性化していく上で大きな潜在的な可能性を持っている。患者層や地域性を考慮しても大学病院を抜きにしてわが国の治験・臨床研究

の活性化は考えられないと思われる。しかし全ての大学病院に同様に大規模な ARO を設置する必要はなく、今後は疾患別のナショナルセンターという系列とは別の、地域別のセンター化を図っていくことが合理的と思われる。

そういった形での緩やかな結びつきは既に首都圏の大学病院による大学病院臨床試験アライアンスとして実現しており、本院はその幹事施設としての役割も果たしている。全国に複数のセンターを設置するという点では、例えば本院は東日本における拠点の中心的な役割を担うことができる施設に成長していく必要がある。本院における ARO の設置はその端緒となるものであると位置づけることができる。

さらに今後は国際共同治験への対応も考えていかなければならない。国際共同治験にしても拠点となる施設は全国に複数必要であり、具体的には国策として治験・臨床研究の拠点センターを大学病院を中心にして全国に複数設置していく方向が望ましい。

また大学病院を中心にして施設間での柔軟な人材交流や協力体制、標準業務手順書やの共通化、データベースや業務プラットフォームの標準化による定型的業務の効率化が望ましいという点は昨年も指摘したが、如何せん大学病院は比較的稀な疾患や就労体制の特殊性により、元來定型業務の効率化という点に関しては得意ではない。その点を考慮して大学病院の長所を生かした発展を模索していく必要があると考える。

以上、課題は多いが本院が大学病院における臨床研究拠点整備のモデルとして発展していけるよう来年度も継続して努力していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

進藤 哲, 片山加奈子, 丸 祐一, 越坂理也, 安井 伸, 中根由布子, 根本明日香, 吉田恵理加, 種村菜奈枝, 佐藤康憲, 花岡英紀、大学病院での臨床研究基盤整備おける第三者評価機関設置の効果と課題、第 30 回 日本臨床薬理学会年会、2009

G. 知的財産の出願・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

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

データセンターおよびモニタリングシステムに関する研究
被験者登録割付センターの設置に関する研究

分担研究者 柴田大朗 国立がんセンター 薬事・安全管理室長

研究要旨

臨床試験における最重要課題のひとつは、有効性および安全性に関する情報を正確かつ迅速に把握し、得られたデータを正しく評価することである。この課題を解決するためには、症例報告書と臨床試験データベースを適正に管理することで、データの品質管理及び品質保証を向上させ、臨床試験の効率化が可能となる。臨床試験を実施する際に、医学、生物統計学及び倫理的側面から臨床試験立案するための支援体制を確立し、被験者登録割付システムを併せもつ臨床試験症例データ管理システムの導入を行い、運営を行っている。今年度は、被験者登録割付システムの運用を軌道に乗せることができた。臨床試験症例データ管理システムについても効果的な運用が行えるよう検討を重ねている。また、臨床試験の質向上のため、支援体制の整備とともに、支援組織の設立を行い、運営を行っている。

A. 研究目的

臨床試験立案、実施に際しては、臨床試験実施計画書の作成のみならず、試験を円滑に計画、実施するための支援体制の確立が重要である。

平成19年度に臨床試験症例データ管理システム(CDM:clinical data management)を導入し、この設計・構築に加え、運用・検証を行い、効率的な臨床試験の実施を試みている。同時に被験者登録割付システム(PRS:patient registration system)の導入を行い、平成20年度は最小化法を含めた登録割付センターの設置を行った。今年度は運用手順を明確にし、さらに臨床試験の実績を重ね、

さらなる効率化を目指すこととした。

B. 研究方法

(1) 自主臨床試験計画立案支援ワーキンググループ(プロトコール検討会)

昨年度立ち上げた臨床試験計画立案から実施終了までを全般的に支援する組織として自主臨床試験ワーキンググループ(プロトコール検討会)について、今年度も引き続き開催する。

(2) 医学・生物統計コンサルテーション

臨床研究を実施する際には、最新のエビデンス及び科学水準に基づいて臨床研究を計画し、適切な統計手法で解析し、

国際的な要求に従って成績を報告することが求められている。臨床研究の結果や信頼性を保つためには、正しくデータが得られる適切な試験計画の立案・臨床試験運営と質の高いデータを正しく統計解析することが最も重要である。そのため、生物統計学的側面から、臨床試験実施計画書作成における助言、患者登録方法、データ管理、統計解析について支援を行う。さらに、保健医療分野の問題解決のための新たな統計手法の開発を行う。

(3) 被験者登録割付システム (PRS) の開発

昨年度までに臨床試験症例データ管理システムに被験者登録割付機能の追加を行い、動的割付にも対応できるよう割付確率可変化、不均衡境界判定、ダブルブラインド機能を持つ最小化法機能の追加開発を行い、FAX中央登録を行ってきたが、今年度は各臨床試験に於いて各研究参加施設でのWebによる登録割付（動的割付又は固定割付）を行う。また、登録割付に関しては、臨床試験の計画立案の段階からコンサルトを行う体制を整備し、作業の迅速化を図る。業務内容・品質の均一化を図るため運用マニュアル、PRS運用テストチェックリスト、業務資料を作成する。

(4) 臨床試験症例データ管理システム (CDM) の開発

様々な臨床試験を効率的に行うために、昨年度までに臨床試験症例データ管理システムの導入を行い、個人情報保護法、厚生労働省情報セキュリティポリシーを遵守可能なシステムの構築を行っている。本年度はPRSと同様に作業の効率化および業務内容・品質の均一化を図るため

運用マニュアル、CDM運用チェックリスト、業務マニュアルの作成を行う。

(5) モニタリング

実施状況報告書に同意取得状況及び安全性情報について記載し、千葉大学医学部附属病院臨床試験部にて内容を確認することとした。

(倫理面への配慮)

千葉大学医学部附属病院の自主臨床試験作成ガイドラインを参考に計画された試験で、IRBの承認を受けた上で行われる臨床試験を扱うこととする。

C. 研究結果

(1) 自主臨床試験計画立案支援ワーキンググループ (プロトコール検討会)

平成20年10月に千葉大学医学部附属病院臨床研究基盤整備推進委員会の承認を得て、同委員会の下部組織としてワーキンググループの活動を開始した。これは、千葉大学医学部附属病院内で実施される自主臨床試験を立案の段階から試験終了まで支援することを目的とし、プロトコール検討会、倫理審査事前検討会、監査、各種コンサルトを担当するものである。今年度は和漢診療科1件、消化器内科3件に係わる検討を実施した。なお、消化器内科は今後定期的に検討会開催を予定している。

(2) 医学・生物統計コンサルテーション

千葉大学内における統計コンサルティンク件数は84件(2009年度)であるが、そのうち、コンサルテーションに携わる者が共同研究として、自主研究及び医師主導治験などの研究計画及びプロトコール作成に関わったものが18試験であった。さらに、国内外で

の共同研究として、国内4施設、海外6施設で行われている研究に対して、コンサルテーションに携わる者が生物統計家として参加している。

(3)被験者登録割付システム (PRS) の開発

今年度は、各臨床試験に於いて各研究参加施設でのWebによる登録割付(動的割付又は固定割付)を行い、問題なくシステム運用を実施することが可能となった。また、登録割付に関しては、より適切な品質管理を検討するとともに問題点を蓄積し、それに対する改善策を立て、業務改善を行った(資料4-1)。具体的には、臨床試験の計画立案の段階からコンサルトを行う体制とし、登録・割付業務等の受け入れフロー(資料4-2)に従い、作業の迅速化を図った。また各種資料(資料4-3、資料4-4)の作成を行い、これらの統一書類を使用し、作業の統一化、効率化を図った。さらに業務内容・品質の均一化を図るため運用マニュアル(資料4-5)の作成を行った。PRSの運用は、本年度に作成した運用マニュアルと併せてPRS運用テストチェックリスト(資料4-6)に従い、実施している。

被験者登録割付システム (PRS) を利用した臨床試験支援実績としては、現在、稼働待ちのものも含め、11試験(消化器内科3件、小児科3件、糖尿病・代謝・内分泌内科1件、耳鼻咽喉科1件、整形外科1件、他大学泌尿器科2件)の登録割付を行っている。

(4)臨床試験症例データ管理システム (CDM) の開発

PRSと同様に作業の効率化および業務内容・品質の均一化を図るため運用マニ

ュアルの作成を行った(資料4-7)。CDMの運用は、本年度に作成した運用マニュアルと併せてCDM運用テストスケジュール兼チェックリスト(資料4-8)に従い、実施している。

現在、糖尿病・代謝・内分泌内科1件、循環器内科1件の計2件の臨床試験が本システム上で運用されている。

また、統計解析ソフト「SAS」を本システムに連動させ、上記試験での運用を行っている。

(5) モニタリング

今年度は実施中の自主臨床試験142課題について安全性情報と同意取得状況について、中央モニタリング(実施状況報告書の提出)を実施した。

D. 考察

臨床試験立案、実施に際しては実施体制の確立や様々な手続きなどが必要となり、円滑に臨床試験を計画、実施できる環境の整備、支援体制の確立が重要である。また質の高い臨床試験を実施するためには質の高いプロトコルの作成が必要である。プロトコルの質を左右する骨子となる項目については、平成19年度に作成したプロトコルコンセプト作成ガイドラインをもとに、平成20年度はプロトコルコンセプト検討会を立ち上げ、検討内容を試験実施者に還元することを始めたことから、より質の高いプロトコル作成ができたと考えられる。臨床試験に関する書類作成、手続きは、特に初心者において、全体を把握することが困難であり、自主臨床試験における必要書類、手続きについて全体を把握できる資料を作成することで、全体像の把握が

容易となり、円滑に試験が実施できるようになると考えられる。さらに、医学・生物統計コンサルテーション体制を構築し、これを通して、生物統計教育及び実践を行うことで、科学的水準の高い臨床試験の推進につながると考える。

臨床試験の品質管理、品質保証は臨床試験の質に関与する重要な項目である。モニタリング、監査の体制を整備することにより、千葉大学医学部附属病院における臨床試験の質の向上が期待できる。

また、データマネジメント機能の充実を図るため、システムを導入し、データベース体系の統一、症例報告書モジュール作成を行い、運用テストを経て、実際の臨床試験の運用を行っている。

被験者登録割付業務に関しては、業務に関する内容・品質の均一化がなされ、標準化された受入支援体制が出来上がったと考えられ、登録割付センターとして各種臨床試験を支援する体制が完成したと言える。

臨床研究データ管理システムについても、徐々にその成果が形になりつつあるが、今後の目標として、被験者登録割付と同様に正確かつ効率的な運用が行えるような体制の確立を早期に目指す。

上記の通り、計画立案から実施までを含めた各種臨床試験支援体制が一通り整備できたと考える。

E. 結論

平成19年度に作成したプロトコールコンセプト作成ガイドラインを基にプロトコール検討会および医学・生物統計コンサルテーション体制を構築し運用開始した。また、臨床試験の品質保証システムとして、モニ

タリング・監査手順書の整備に加え、臨床試験の登録割付及び臨床研究データ管理システムのマニュアルの作成、業務資料の作成を行った。症例データ管理システムについては今後も引続き整備を進め、より円滑な運用が必要とされている。被験者登録割付に関しては、各種臨床試験での登録割付業務を実施できる体制が整い、計画立案から運用までの業務を標準化された流れで受入支援することが可能となり、一定の成果を上げていると考える。科学的水準の高い臨床試験の推進に向け、来年度も臨床試験を正確かつ効率的に実施できるよう支援を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産の出願・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

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

トランスレーショナルリサーチとの融合に関する研究

分担研究者 小室一成 千葉大学医学部附属病院 循環器内科 教授

研究要旨

千葉大学、千葉大亥鼻イノベーションプラザ及び理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センターから提供されたシーズをもとに臨床研究を行うにあたり、研究計画立案時の助言を目的としたシーズ評価専門部会を設置し、現在までに5研究を支援した。また、未来開拓センター推進部を設置し、CRCによる支援、被験者登録割付支援、手順書・ガイドラインの整備を実施した。

A. 研究目的

当院では、医学研究院での基礎研究、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA研究所及び放射線医学総合研究所との連携によりトランスレーショナルリサーチ（以下、TR）を進めている。TRとは、上記施設から提供されたシーズをもとにした臨床研究である。TR実施にあたっては、被験者の安全性及び臨床研究の質を確保するため、「試験薬概要書」「臨床研究実施計画書（プロトコル）」「被験者への説明・同意文書」「症例報告書の見本」「有害事象対応マニュアル」等を作成する必要があり、研究者の業務量は膨大となる。そこで、科学性・被験者の安全性・倫理性を考慮した専門家の助言を目的とし、臨床研究基盤整備推進委員会の下部組織として「シーズ評価専門部会（以下、部会）」を設置し、TRの研究計画立案を支援することとした。

B. 研究方法

(1) シーズ評価専門部会の開催

昨年度はシーズ評価専門部会の位置づけ、業務内容、委員を決定し、部会運営手順書を作成した。今年度は各研究の計画について助言・評価するためシーズ評価専門部会を開催する。

(2) CRCによる研究支援

各TRについて、CRCによる支援を開始する。

(3) 未来開拓センター推進部の設置

2008年5月の未来開拓センター（ひがし棟1階）開設に伴い、臨床部門、検証部門、推進部門が置かれた。推進部門の活動として、シーズ探索、手順書の整備等を実施する。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針、ヒトES細胞の樹

立及び使用に関する指針に則り計画されるよう助言・評価する。

C. 研究結果

(1) シーズ評価専門部会の開催

昨年度に引き続き、第4回シーズ評価専門部会を開催し（2009/5/19）、「標準治療後の進行期下咽頭癌症例に対する α -Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いたアジュバント療法の有効性に関する2群間ランダム化第II相臨床試験（耳鼻咽喉科）」及び「手術不能進行期肺癌ならびに再発症例を対象とした α -Galactosylceramideパルス樹状細胞の気管支鏡下投与に関する臨床研究（呼吸器外科）」2課題の計画内容について助言・評価した（資料5-1）。なお、上記2課題については、未来開拓センターを利用するため先端医療開発委員会へ報告した。

(2) CRC等による研究支援

H21年度より、TR専任のCRCを雇用し支援を開始した（資料5-2）。研究毎に支援を希望する業務内容について研究者と話し合い、それぞれの研究に適した支援を実施している。

(3) 未来開拓センター推進部の設置

学内のシーズ発掘を目的とし、シーズコンペを開催した。TR実施可能性の高い4課題について採択し、研究者との定期的なミーティングを実施している。

また、TR取扱手順書（案）、同意説明文書作成ガイドライン（案）を作成した（資料5-3、5-4）。

D. 考察

TRは化合物、遺伝子、細胞、組織等を用いた先端生命科学技術応用研究であり、被験者の安全性や研究物質の品質に関する情報が少ないことが特徴である。また、TR実

施のためのインフラストラクチャー、研究の仕組みは我が国ではまだ整備過程にある。部会では、研究デザインだけでなく、非臨床安全性データや研究物質の品質データについても専門家からアドバイスを受けることができ、研究者の計画立案が効率的に進めると考える。今年度は3試験についてCRCによる支援、また2試験について登録割付業務を支援した。しかし、有望な学内シーズ数に限りがあり、どのように発掘し育てていくかは今後の課題である。さらなる学外連携も視野に入れ、幅広くTRを受け入れる体制を整備するとともに、効率的にTRが進められるようにする必要がある。

E. 結論

TRを円滑に実施するにあたり、研究計画立案時の助言を目的としたシーズ評価専門部会を設置し、現在までに5研究を支援した。また、未来開拓センター推進部を設置し、CRCによる支援、被験者登録割付支援、手順書・ガイドラインの整備を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産の出願・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

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

被験者保護に関する研究

分担研究者 北田光一 千葉大学医学部附属病院 薬剤部 教授

研究要旨

「臨床研究に関する倫理指針」の改訂や「ヘルシンキ宣言」のソウル修正などが象徴するように、研究者と被験者が置かれている状況は急速に変わりつつある。この変化に対応するためにも、被験者を保護する倫理審査委員会の委員教育を進めると共に、若い世代への臨床研究の啓発を行う。また、被験者を保護する体制を構築する。

A. 研究目的

臨床試験が科学的・倫理的であることを確保するのは第一には研究者の責務である。

しかし医学研究の歴史を振り返れば、医師・研究者の自主的な倫理規範だけでは患者・被験者を十分に保護することができないのは明らかである。このような反省を受けてベルモント・レポートにより、被験者へのインフォームド・コンセントの確保および研究倫理委員会による審査が被験者保護の防波堤として確立された。しかしながら、倫理委員会が実質的に機能するかどうかは、倫理委員の能力と事務局体制にかかっている。本研究では倫理委員教育を行い、また事務局で使用する様々な書式の改訂を通じて被験者保護を図る。

また、臨床研究の啓発に関しては、一般市民を対象とした講演などが製薬協や各大学や日本医師会によって行われているが、小・中・高校生を対象とした活動は未だ十分とは言えない。本研究では昨年度に引き続き、特に中学生を対象として、どのよう

な形であれば臨床研究について授業が可能であるのか、モデル的な授業を作成する。

B. 研究方法

臨床試験を行うにあたっては、治験審査委員会が審査対象の研究の科学性及び倫理性について十分に審議する必要がある。しかし、治験審査委員会の委員は、必ずしも審査対象の研究の専門家ではなく、さらに倫理性に関していえば研究倫理の専門家はそもそも日本にほとんど存在しないというのが現状である。このような状況において審査を適切に行うためには、倫理委員の教育ならびに研究を立案する研究者への教育が不可欠である。研究の科学性については、「流動的人材育成に関する研究」(分担研究者 金澤薫)を中心として教育を行っているところである。当研究では、特に研究倫理に関する教育を倫理委員及び研究者に行う。

「ヘルシンキ宣言」およびGCPもしくは各種の倫理指針の様々な規定を知ること、各人の主観的な倫理感覚に頼ることなく、

ブレのない判断を導くに当たって必要不可欠である。ただし、様々な規定の知識だけでは、研究によって生じるriskとbenefitの計算という、研究審査の中で最も重要で難しい作業に対応するのは難しい。様々な規定についての知識を共有しつつ、しかも実体的な倫理判断を下さなければならないという難しさがここにある。本研究での倫理委員教育は3年目を迎え、改定された倫理指針やヘルシンキ宣言について解説するとともに、審査にあたって要点となるべきポイントについて解説した。今年度は特に、ハーバード大学で行われている研究倫理教育を参考として教育を行った。

被験者保護を図るためには、これから被験者になりうる市民へと治験に関して継続的に啓発活動を行う必要がある。被験者となったときに初めて治験について知る・考えるのではなく、事前に治験について考えるという経験は、被験者に自らを守るすべを提供するだろうからである。そのために中学生を対象とした実験教室を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、IRB委員及び医療スタッフへの倫理教育と被験者保護体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。

C. 研究結果

前々年度より、IRB委員への教育を「IRB委員の研修」として開始した。治験・臨床研究がおかれている現状、新たに生じつつある倫理問題や複雑化している各種倫理指針について簡単に説明し、IRB委員で議論を行った(資料6-1)。

医療スタッフに向けての被験者保護教育

に関しては、「固定型人材育成」「流動型人材育成」の研究と共同して行っている「臨床研究入門概論講義」のなかで、「生命倫理・研究倫理」に関する講義を複数回行い、ヘルシンキ宣言や個人情報保護法・インフォームド・コンセントの原理と実際などについて理解を促した。

被験者保護システムの確立に関しては、昨年度「千葉大学医学系倫理審査に関するアクションプラン」に基づき、医学系倫理委員会委員長・担当者連絡会議を発足させた。これは多くの国立大学法人に共通する問題であるが、医学部と附属病院においてそれぞれ倫理委員会が別に開催されることから、研究者にとっては手続きが煩雑になると共に、審査体制のクオリティに差が生まれる可能性がある。この問題に対処するための医学部と附属病院を横断した会議である。本年度はこの会議に基づき、各倫理委員会での議事の概要公開の方針を決定した。また、インフォームド・コンセントを得ることが難しい研究に関して、それでもなお研究する重要性がある場合に、どのような手続きとって研究を許可するのかに関して、疫学研究倫理指針等に基づき、一致した対応を取ることとした。

治験の啓発活動に関しては、中学生を対象として実験授業を行った。臨床研究は義務教育課程で学習する機会がないこともあり、一般的にはまだまだ知られていない。そこで「くすりができるまで」をテーマとして、千葉大亥鼻イノベーションプラザに入居している企業の社長を招き、臨床研究が新しい薬を作るために必要であること、そしてその活動に企業が重要な役割を果た

すことを、体験談や実験や施設見学を通して子どもたちに紹介した。独立行政法人中小企業基盤整備機構と共催し、千葉市の後援を得て行った（資料6-2）。

D. 考察

IRB委員の教育については、今後も継続的に行っていく予定である。以前と比べ研修に参加する委員も増え研修の重要性について認識ができてきた。ただし、教育内容が研究倫理の専門的なテーマに入りつつあることから、内容が難しいとの反応も見られる。また、講義の際には興味深い内容であるが、講義が終わってしまうと内容を忘れてしまうという声も聞かれた。教育開始から複数年たっていることから、内容を見直しつつ、再び入門的な内容から講義することを検討する必要があると考えられる。

医療スタッフに対する講義については、研究が倫理的であることで初めてその研究を実施することが可能となり、それによって新しい治療法を患者に還元できる、という事実を重視して講義を行った。莫大な研究費を必要とする現在の研究は、研究者の知的好奇心だけでは行い得ず、社会的信頼の調達が不可欠であるということを認識させることが重要である。しかしながら同時に、倫理を研究への重すぎる足かせとはしないような体制を作る必要もある。

若い世代への臨床研究の啓発活動については、実験を交えた形で行った。千葉大亥鼻イノベーションプラザには(株)ウェザー・サービスが運営している国内最大級の花粉暴露試験室があり、千葉大学医学部附属病院と連携し抗アレルギー薬に関する臨床試験を実施している。実験教室ではその

施設見学を予定していたことから、アレルギーをテーマとした実験を企画した。最初はアレルギーと免疫の仕組みについてわかりやすく解説し、弁当からアレルゲンを検出する実験、そして最後に花粉暴露試験室の見学を行った。実験は、ハンバーグ・はんぺん・ポテトサラダといった料理の中からアレルゲンとなりうる卵白アルブミンを検出しようというものであった。中学校の授業では普段使わない遠心機やボルテックスに目を輝かせ、卵白アルブミンの検出に一喜一憂する子どもたちの姿が見られ、座学だけの授業よりも、このような実験を交えた授業の方が理解を促すように思われる。この実験は「臨床研究」それ自体を扱った実験とはいえないが、臨床研究施設見学と連動しているという点で意味があった。中学生等を対象とする限り、尿や血液を使った実験を実施するのは、恥ずかしいということや侵襲性の点で難しい。今後は「臨床研究」それ自体を扱うことのできる実験を検討するのが課題である。

E. 結論

被験者保護に関しては、IRB委員や実施者への教育という面と、保護システムそれ自体の構築という二つの方向から検討する必要がある。倫理委員教育については、継続的な研修とその復習の重要性が認識された。

中学生を対象とした臨床試験の啓発活動については、昨年度の活動が、日本医師会治験促進センター「治験の効率的な実施のための医療機関等における取組み」において「治験環境部門賞」を受賞し注目されている。来年度も、別の実験授業を行うことを予定しており、子どもたちにわかりやす

く医学並びに臨床研究の重要性を認識させることのできる授業を検討してゆく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 進藤哲、丸祐一、片山加奈子、中根由布子、越坂理也、安井伸、根本明日香、吉田恵理加、種村菜奈枝、佐藤泰憲、花岡英紀、北田光一、若い世代を対象とした治験・臨床研究の啓発活動、臨床薬理2009: 40 Supplement;S175.

G. 知的財産の出願・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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
花岡英紀	～UHCTアライアンス・EFPIA Japan 共同欧州施設訪問から学ぶ～ 欧州における臨床試験の安全な実施と被験者保護体制	医薬ジャーナル	46(3)	941-946	2010
花岡英紀	千葉大学における実践と経験を踏まえ新たな提案と展望	臨床医薬	26(1)	23-35	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

耳炎に有効を有する国内初の小児用ニューキノロン系抗
菌薬で、ペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌やインフルエンザ
ウイルス、モラクセラ・カタラリスに優れた抗菌力を示す。
同社は、大正製薬と富山化学工業が共同出資で2002
年10月に設立した医薬用医薬品の国内販売会社で、薬
学特許、炎症、免疫領域を重点領域としている。
<薬価>580.90円/g

学会・団体

参加者募集
第3回ジェネリック医薬品
安心使用促進セミナー
3月14日(日)、くびきメッセ7階国際会議場

一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会と厚生労
働省は3月14日、「第3回ジェネリック医薬品安心使用
促進セミナー」を、鳥取県のくびきメッセ7階国際会議場
で開催する。後援は鳥取県、松江市、社団法人鳥取県医
師会、同全国自治体病院協議会、同松江市医師会。
セミナーは医療関係者を対象に、実際の導入法や問題
点の解決法など4つの講義とパネルディスカッションを
通じて、ジェネリック医薬品の使用促進につなげること
が目的。

▷開催日時：3月14日(日)13:30～17:00(13時
受付開始)
▷会場：くびきメッセ(鳥取県立産業交流会館)国際会
議場。所在地は、〒690-0826 鳥取県松江市寺園町1
丁目2番1号
▷参加資格：医療機関関係者ほか(医師、薬剤師、研究
者、学生、医療保険者など)
▷参加費：無料
▷申し込み方法：ホームページにて申し込み受付 http://www.ge-academy.org/anshin_info201003.html
▷申し込み受付期間：3月5日(金)締め切り

PhRMA 在日執行委員会委員長に
ファイザー社長梅田氏が就任

米国研究製薬工業協会 (PhRMA: Pharmaceutical
Research and Manufacturers of America) は1月7
日、在日執行委員会 (BBEC: Japan Based Executive
Committee) の委員長にファイザー代表取締役社長梅田氏の
梅田一昭氏が、1月1日付で就任したと発表された。前委員
長の四口雄氏の任期満了に伴うもので、同日付で日本

【医薬関連ホームページ】

●メルセロノール・成長障害情報サイト「おおきく
なあれ」とイージーボット®利用者向け製品サイトを
開設。メルセロノールは、成長障害に罹患患者やそ
の家族を対象とした、成長障害情報サイト「おおきく
なあれ」(<http://ookikumare.com>)と、遺伝子組換
えヒト成長ホルモモン製剤サイゼン® S mg皮下注(レ
ジェン®)の電子式医薬品注入器
「イージーボット®」利用者向け製品サイト (<http://www.easypod.jp/>) を開設した。

「おおきくなあれ」では、成長ホルモモンに関する情
報や治療に關する費用などのほか、医療従事者向け
の情報も提供する。「イージーボット®」利用者向け製
品サイトでは、詳しい使い方の動画も配信している。
●中外製薬：ウエブサイトをリニューアル。中・外製
薬は、企業情報や病名とくすりに関する最新かつ有
益な情報をより多く提供するために、6年ぶりに
ウェブサイトをリニューアルした。チャットやサイ
ト検索を一覧し、利用者が目的とする情報へ容易に
到達できるようにアクセシビリティと操作性や情報檢
索性等のユーザビリティを向上させた。

「産業界情報サイト」(<http://www.chugai-pharm.co.jp/>)は、会社情報、ニュースリリース、CSR情
報、株主・投資家向け情報、採用情報等を提
示。病名と薬に関する情報や同社の活動を紹介。
その他医療従事者専用には、同社医薬品の適正使用
のための情報を提供する。

イーライリリー社長のアルフォンソ・G・ズルエッタ (Al-
fonso G. Zulueta) 氏が副委員長に就任した。ジェリン
グ・ブラウ会長は島尻正男氏が副委員長に就任する。
梅田氏は1988年に吉野ファイザー(現ファイザー)
に入社、取締役として経営企画、人事、総務、医療営業
の各部門を務めた後、常務執行役員ブライマリー・ケア
事業部門長を経て、2009年12月にファイザー代表取締
り社長に就任した。
ズルエッタ氏は1988年にイーライリリー・アンド・ソ
カンパニーに入社、セールスエグゼクティブ(中野神
津綱城、ファミリーヘルス領域、創薬部部長) 担当バイ
ス・プレジデント(米国)、アジア担当プレジデント(香
港)を務めた後、2008年7月に日本イーライリリー代表
取締役社長に就任した。島尻氏は1985年にジェリン
グ・ブラウに入社、代表取締役社長を務めた後、2010
年1月に会長に就任した。

短期集中連載 欧州臨床試験の最前線〈4〉

~UHCT アライアンス-EFPIA Japan 共同欧州施設訪問から学ぶ~

欧州における臨床試験の
安全な実施と被験者保護体制

花岡 英紀*

EU(European Union)の規制当局 EMEA(The European Agency for the Evaluation
of Medicinal Products) が提供する臨床試験のデータベースには、試験の登録のための
EudraCT (European Clinical Trials Database) の他に安全性情報の監視のための Eu-
draVigilance というデータベースがある。ここでは予期しない重篤有害反応(Suspected
Unexpected Serious Adverse Reactions:SUSARs) や、安全性の年次報告等 (Annual
safety report) の情報を、27カ国の規制当局の間で共有している。安全性情報は規制当
局と倫理委員会に報告されるが、倫理委員会や責任医師での評価にはやや温度差が感じら
れた。わが国の医療機関にとっては今後導入される DSUR (The Development Safety
Update Report) への期待もある。

1. はじめに

医薬品の開発において治験中の「安全性情報」(Safety report) は、有効性の評価とともに重要な情報であり、安全性情報は新薬の開発はあ
り得ない。つまり有効性の評価と安全性の評価は
ともに等しく重要である。医療機関においては、
治験中に発生した有害事象を報告する義務がある
ことと、製薬企業から提供された情報に基づく
用し、被験者の安全性を確保することが必要であ
る。しかしながら、企業から提供された安全性情
報については必ずしも有効利用されてはおらず、
むしろ情報の流れしとなる傾向が強く、その利
用については改善の余地がある。そこで、わが国
での臨床試験の安全な実施と被験者保護体制のあ
り方を、欧州と比較しながら安全性情報に関する
問題の解決策を提示する。

2. 欧州の規制の現状

欧州の規制に関しては、「DIRECTIVE 2001/
20/EC」と「Detailed guidance on the collec-
tion, verification and presentation of adverse
reaction reports arising from clinical trials on
medicinal products for human use」に詳細に定
められている。(表1)¹⁾²⁾

DIRECTIVE 2001/20/EC Article 16 は Noti-
fication of adverse events であり、この中で研究
者(責任医師)はすべての重篤な有害事象を直ちに
スポンサー(製薬企業)に報告しなくてはならな
いとされている。また、スポンサーは研究者から報
告されたすべての有害事象を詳細に記録する必要
があり、必要に応じて規制当局に提出する。さら
に、被験者の死亡について、研究者は倫理委員会
やスポンサーの要求に応じていかなる情報も提供
する必要がある。(表2)。

表1 安全性に関する規制

欧州における規制は次の2つによって定められており、研究者はこれに従う必要がある。

1. DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
2. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use

(注：規制に関する法律のため、原文のまま掲載した)

(文獻1, 2より)

表2 有害事象の報告

有害事象に関する具体的な対応等について、第16章に以下のよう示す。

1. The investigator shall report all serious adverse events immediately to the sponsor except for those that the protocol or investigator's brochure identifies as not requiring immediate reporting. The immediate report shall be followed by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports shall identify subjects by unique code numbers assigned to the latter.
2. Adverse events and/or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations shall be reported to the sponsor according to the reporting requirements and within the time periods specified in the protocol.
3. For reported deaths of a subject, the investigator shall supply the sponsor and the Ethics Committee with any additional information requested.
4. The sponsor shall keep detailed records of all adverse events which are reported to him by the investigator or investigators. These records shall be submitted to the Member States in whose territory the clinical trial is being conducted, if they so request.

(注：規制に関する法律のため、原文のまま掲載した)

(Article 16, DIRECTIVE 2001/20/EC より)

Article 17 では「死亡あるいは死亡の恐れのある」予期しない重篤有害反応 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions; SUSARs) について直ちに規制当局に報告するとともに、倫理委員会への報告を必要としている。さらに追加情報も8日以内に報告する必要があるとされている。また、それ以外の予期しない重篤有害反応については15日以内に報告する必要があるが、規制当局はこれを収集しなくてはならないとされている。またスポンサーはすべての研究者にSUSARs を提供する必要がある。さらに、すべての重篤有害反応 (all suspected serious adverse reactions) については、リストとして一年に一回

SUSARs : Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (予期しない重篤有害反応)

表3 重篤有害事象の報告

重篤有害事象が発生した時、以下に示す手順に従い、報告する義務が生じる。

1. (a) The sponsor shall ensure that all relevant information about suspected serious unexpected adverse reactions that are fatal or life-threatening is recorded and reported as soon as possible to the competent authorities in all the Member States concerned, and to the Ethics Committee, and in any case no later than seven days after knowledge by the sponsor of such a case, and that relevant follow-up information is subsequently communicated within an additional eight days.
- (b) All other suspected serious unexpected adverse reactions shall be reported to the competent authorities concerned and to the Ethics Committee concerned as soon as possible but within a maximum of fifteen days of first knowledge by the sponsor.
- (c) Each Member State shall ensure that all suspected unexpected serious adverse reactions to an investigational medicinal product which are brought to its attention are recorded.
- (d) The sponsor shall also inform all investigators.
2. Once a year throughout the clinical trial, the sponsor shall provide the Member States in whose territory the clinical trial is being conducted and the Ethics Committee with a listing of all suspected serious adverse reactions which have occurred over this period and a report of the subjects' safety.
3. (a) Each Member State shall see to it that all suspected unexpected serious adverse reactions to an investigational medicinal product which are brought to its attention are immediately entered in a European database to which, in accordance with Article 11(1), only the competent authorities of the Member States, the Agency and the Commission shall have access.
- (b) The Agency shall make the information notified by the sponsor available to the competent authorities of the Member States.

(注：規制に関する法律のため、原文のまま掲載した)

(Article 17, DIRECTIVE 2001/20/EC より)

有害事象だけでなく、市販後の有害事象についてで情報を提供する規制当局や企業のあり方についても調査を行う体制が構築されている。(表5)。

3. 問題点

欧州における安全性情報報告の報告体制について、規制当局や企業は法を作り、あるいはこれに従うという状況が見られたが、一方で医療機関や倫理委員会での評価にはやや温度差が感じられた。特に研究者にとつて、わが国同様に有害事象報告は必ずしも有益な情報となり得ず、右から左へと流れているような印象であった。ある大学の研究者が紙を捨てようとしたことは、とてもこれを象徴している出来事であった。

情報の有効活用をしないことについて、研究者に大きな責任があることは否定できないが、一方

でもパフォーマンスからは高い状況であると言わざるを得ない。これはわが国と同様であり、最近のわが国でのGCP (good clinical practice) 改正は企業の実績を減らすべく、欧米と同様にSUSARsのみを医療機関へ提供をする方向へ大きく舵を切ったところである。しかし、世界同時開発、国際共同試験の時代に必ずしもそぐわない改訂である。特に早期相での開発において発生した有害事象についても、1例ある事象が報告されると、同じ治療で同様の報告が多発しているも(1例報告を治療実施計画書の補遺とすることが可能なため)、既知事象と取り扱われタイムリーな情報がその後提供されず、繰り返されるような事態が生じ続けるような事態にも見られるのである。

GCP : good clinical practice

表4 SUSARs (予期しない重篤有害反応)の基本フォーマット

SUSARsの基本フォーマットは次の1から7で構成される。本稿では特に第5項目を詳細に示す。

1. Clinical trial identification :
2. Subject's details :
3. Suspected investigational medicinal product (s) :
4. Other treatment (s) :
5. Details of suspected Adverse Drug Reaction (s) :
 - Full description of reaction (s) including body site and severity, as well as the criterion (or criteria) for regarding the report as serious should be given. In addition to a description of the reported signs and symptoms, whenever possible attempts should be made to establish a specific diagnosis for the reaction.
 - Reaction (s) in MedDRA terminology
 - Start date (and time) of onset of the reaction,
 - Stop date (and time) or duration of the reaction,
 - De-challenge and re-challenge information,
 - Setting (e.g. hospital, out-patient clinic, home, nursing home),
 - Outcome : information on recovery and any sequelae ; what specific tests and/or treatment may have been required and their results ; for a fatal outcome, cause of death and a comment on its possible relationship to the suspected reaction should be provided. Any autopsy or other post-mortem findings. (including a coroner's report) should also be provided when available.
 - Other information: anything relevant to facilitate assessment of the case, such as medical history including allergy, drug or alcohol abuse, family history, findings from special investigations.
6. Details on reporter of event/suspected adverse reactions :
7. Administrative and Sponsor details :

(筆者注：規制に関する法律のため、原文のまま掲載した)

(文献2より)

表5 EudraVigilance

安全性に関する情報について、承認前と承認後、それぞれを規制に基づいて、適切な体制のもと収集・管理が行われている。

The EudraVigilance	Clinical Trial Module (EVC/CTM) to facilitate the electronic reporting of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) as required by Directive 2001/20/EC.
The EudraVigilance Post-Authorisation	Regulation (EC) No 726/2004, Directive 2001/83/EC as amended, and Volume 9A of the "Rules Governing Medicinal Products in the European Union : Pharmacovigilance for medicinal products for human use".

(筆者注：規制に関する法律のため、原文のまま掲載した)

(EudraVigilance より)

我々は実際にこのような事例に最近見舞われた。このようなSUSARsのあり方に対して米国FDA (Food and Drug Administration) は2009年1月にGuidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IREs Adverse Event Reporting 対応が困難なSUSARsについては十分な情報提供を行うという、本来の視察者保護のあり方が見失われているとも言える状況である。

表6 SUSARsの定義

米国FDAによるSUSARsの定義が2009年ガイドラインで示されている。

1. A single occurrence of a serious, unexpected event that is uncommon and strongly associated with drug exposure (such as angiodema, agranulocytosis, hepatic injury, or Stevens-Johnson syndrome).
2. A single occurrence, or more often a small number of occurrences, of a serious, unexpected event that is not commonly associated with drug exposure, but uncommon in the study population (e.g., tendon rupture, progressive multifocal leukoencephalopathy).
3. Multiple occurrences of an AE that, based on an aggregate analysis, is determined to be an unanticipated problem. There should be a determination that the series of AEs represents a signal that the AEs were not just isolated occurrences and involve risk to human subjects (e.g., a comparison of rates across treatment groups reveals higher rate in the drug treatment arm versus a control). We recommend that a summary and analyses supporting the determination accompany the report.
4. An AE that is described or addressed in the investigator's brochure, protocol, or informed consent documents, but occurs at a specificity or severity that is inconsistent with prior observations. For example, if transaminase elevation is listed in the investigator's brochure and hepatic necrosis is observed in study subjects, hepatic necrosis would be considered an unanticipated problem involving risk to human subjects. We recommend that a discussion of the divergence from the expected specificity or severity accompany the report.
5. A serious AE that is described or addressed in the investigator's brochure, protocol, or informed consent documents, but for which the rate of occurrence in the study represents a clinically significant increase in the expected rate of occurrence (ordinarily, reporting would only be triggered if there were a credible baseline rate for comparison). We recommend that a discussion of the divergence from the expected rate accompany the report.
6. Any other AEF or safety finding (e.g., based on animal or epidemiologic data) that would cause the sponsor to modify the investigator's brochure, study protocol, or informed consent documents, or would prompt other action by the IRE to ensure the protection of human subjects. We recommend that an explanation of the conclusion accompany the report.

SUSARs：予期しない重篤有害反応，FDA：Food and Drug Administration
(筆者注：規制に関する法律のため、原文のまま掲載した)

(文献3より)

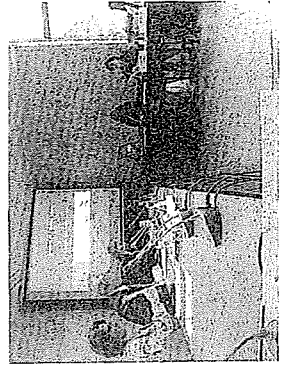


図1 AFSSAPS (フランス規制当局)でのミーティングの様子 (撮影：花岡)
AFSSAPS メンバーとUHCTアライアンス、EFPIA Japanのメンバーによる議論が約3時間行われた。規制を厳格から安全性情報まで幅広いテーマが取り上げられた。
(注：筆者提供)

ASR : annual safety report, DSUR : The Development Safety Update Report, AFSSAPS : フランス規制当局

