

200916004B

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

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

平成 19 年度～21 年度 総合研究報告書

主任研究者 齋藤 康

平成 22 年（2010）年 3 月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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 ……………1

齋藤 康

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 25

III. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 27

### IV. 資料

I-1 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 …………… 57

# I . 総合研究報告

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

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

主任研究者 齋藤 康 千葉大学 学長

### 研究要旨

基礎研究を背景とした「新しい治療法」を世界に向けて発信し、本邦における臨床研究センターのリーダーとなることを本研究の最終的な目標とする。このため、本研究において生物統計家、データマネージャーを含む幅広い人材育成を病院全体で行い、その上で、アカデミック臨床研究機関(Academic Research Organization; ARO)の設置、トランスレーショナルリサーチとの融合、臨床研究主体の医療機関の確立、被験者に対する保護体制の確立などを行うものとする。

### 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
柴田大朗	国立がんセンター 薬事・安全管理室長
北田光一	千葉大学医学部附属病院 薬剤部 教授
金澤薫	千葉大学医学部附属病院 看護部 副部長
花岡英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 講師

#### A. 研究目的

臨床研究とは新たな治療方法の確立の第一歩であり、国立大学病院の社会に対する使命である。米国のみならず、近年ではアジア各国でも臨床試験の基盤整備は盛んであり、最近の国際共同臨床試験への参加は、韓国を始めとする他のアジア諸国がアジアを代表し参加をしている。臨床研究の基盤整備の遅延は科学的な損失を生むだけでな

く、日本人の有効性及び安全性データを得る機会を失うという社会的な損失も生むことになる。一方、当院はトランスレーショナルリサーチが実施可能な環境にあり、evidence 確立を目的とした臨床試験を数多く実施してきた。さらに、大学病院アライアンスの副幹事校として積極的な活動を行っている。臨床試験推進の体制としては臨床試験部の設置、専任教官の配置及びIT専門家の招聘をしたものの臨床研究の中心的

役割を担うためには人材育成、データセンターの構築のみならず ARO の設置が不可欠であり、以下 7 項目の実施を目的とすることとした。

- (1) 固定型人材育成
- (2) 流動型人材育成
- (3) ARO の設置
- (4) データセンター及びモニタリングシステムの構築
- (5) トランスレーショナルリサーチとの融合
- (6) 被験者に対する保護体制の確立
- (7) 被験者登録割付センターの設置

## B. 研究方法

### (1) 固定型人材育成

固定的人材に対する教育として、院内外の専門家を招聘してアカデミック臨床研究機関の固定的人材、並びに当院および近隣の医療機関で臨床研究を行う医療スタッフに対し講義を行った。一年目から継続して、臨床研究入門概論講義と題して 1 月から 3 月の 3 ヶ月間、毎週 1 回の講義を実施した。この連続講義に加え、定期的な単発講義と集中講義を組み合わせ、二年目には年間 20 回、三年目には年間 58 回の講義を企画・実施した。連続講義に関しては、講義に関して毎回行っているアンケートの結果から、講義の開催日及び講義内容を検討し、より多くの研究者が受講できるように配慮した。また連続講義に関しては、年を経るにつれて徐々に専門的な講義を企画し、研究機関のスタッフ及び前年度の受講者がさらに知

識を深めることができる構成とした。定期的な講義に関しては、その年々で知る必要があり関心を呼びそうなトピックを基に開催した。二年目には、利益相反やトランスレーショナルリサーチ、倫理指針の改定などを取り上げ、三年目では、トランスレーショナルリサーチの実際についてや先進医療開発についてを取り上げた。講師に関してもそれぞれのテーマについて日本で最先端の研究者を招聘した。e-ラーニングに関しては固定的人材及び流動的人材育成の点から院内の希望者も視聴ができるよう整備している。コンテンツについても徐々に拡充している。さらに、各講義の資料をまとめ冊子を作成し、より効率的に e-ラーニングで学習できるような整備を行った。

その他、院内での症例登録管理システム HITCANDIS を円滑に活用できる DM を育成するため、院内での試験で実務に就くと同時に外部研修として SAS Institute Japan(株)主催の SAS プログラミング研修へと人材を派遣した。特に、固定的人材の育成対象者には千葉大学内のみならず多くの知識を身につけさせるため、可能な限り外部研修に参加させた。

### (2) 流動型人材育成

#### (i) CRC 研修等

千葉大学医学部附属病院および県内の医療機関の看護師および薬剤師を対象とし、CRC 教育研修プランに基づいた研修を実施する。また、病棟・外来看護師を対象としたセミナーを開催し、地域医療機関治験事務局を対象とした研究会を行うとともに、教育研

修方法について具体的な方法を計画立案する。

#### (ii) 臨床研究従事者研修記録制度

学内においては、臨床研究を行う際の申請書類に臨床研究に関する必要な研修を受けたかどうかを確認する項目を設け、研究者全体がある程度の臨床研究に対する知識を持つことができるよう体制を作り上げる。

#### (iii) 臨床研究に関する講義の単位化

早期に臨床試験の事を理解してもらい、将来の有望な研究者を育成すべく、大学院において当院で行う臨床研究に関する講義を単位化する。

### (3) ARO の設置

ARO を本施設内に設置する上で、既存の組織内での位置付けと設置の根拠が明確になされ病院内外の協力を得て強力な意思決定機関として設置されなければならない。そこで下記について実施することとした。

#### (i) ARO 推進室の設置と運営

当院に既に設置してある臨床試験部内に ARO 推進室を設置し、常勤・非常勤の職員の雇用を行って固定的人材育成を行っていくとともに、被験者保護に関する研究、データセンターの企画と運営、生物統計、下部組織（シーズ評価専門部会、第三者評価専門部会）の事務を行う。

#### (ii) 臨床研究基盤整備推進委員会の設置と開催

大学病院の常設委員会のひとつとして臨床研究基盤整備推進委員会を設置し、その運営を行う。年間 2 回の委員会開催を行い、

ARO の設置に関する活動報告と、下部組織の各委員会からの報告を行う。また ARO の設置に関して病院全体として対応が必要な内容について議論し、病院の執行部門である執行部会への議事提出を行う。

#### (iii) 第三者評価専門部会の設置と開催

臨床研究基盤整備推進委員会の下部組織として第三者評価専門部会を設置する。年 2 回の委員会を開催して病院外の有識者を招聘し、ARO の設置に関する報告と問題点の指摘を受ける。

#### (iv) 海外 ARO 視察

韓国およびヨーロッパでの国際共同治験の実際についてそれぞれ視察を行う。

### (4) データセンター及びモニタリングシステムの構築

#### (i) プロトコールコンセプト検討会

プロトコールコンセプト作成ガイドラインに基づき、プロトコールコンセプトが作成された段階で、実施者、臨床試験部、生物統計学者によるプロトコールコンセプト検討会を行う。必要に応じて専門家の招聘も行う。プロトコールコンセプトの評価は事前に評価シートにて行い、検討会の場で実施者に還元する。実施者は検討した項目について、臨床試験実施計画書作成に反映させる。

#### (ii) 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、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。

#### (iii) 被験者登録割付システム (PRS) の開発

被験者登録割付機能付きの臨床試験症例データ管理システムを構築する。動的割付にも対応できるよう最小化法機能も追加開発する。また FAX による中央登録だけではなく、各臨床試験の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) をできるようにする。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い、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。

#### (iv) 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、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う。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。

#### (v) モニタリング

臨床試験の品質保証のため、監査実施を行う。監査実施にあたり、監査手順書を作成

する。また監査結果を報告書として提出する。また、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、臨床試験部にて内容を確認する。

#### (5) トランスレーショナルリサーチとの融合

##### (i) シーズ評価専門部会の設置・開催

初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する。二年目は、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。

##### (ii) プロトコールコンセプト作成

初年度はプロトコールデザインの骨子となる「対象」「治療計画」「評価方法」を簡略にまとめたプロトコールコンセプトを作成する。

##### (iii) プロトコール評価シート作成

二年目にシーズ委員がプロトコール及び同意説明文書の評価を円滑に実施するため、プロトコール評価シートを作成する。

##### (iv) CRC による研究支援

最終年度に、各 TR について CRC による支援を開始する。

##### (v) 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。

#### (6) 被験者に対する保護体制の確立



臨床試験を行うにあたっては、プロトコルを審査する治験審査委員会がその科学性及び倫理性について実効性を持って審議する必要がある。しかし、医療系の委員と外部委員から構成される治験審査委員会の各委員は、必ずしも「臨床研究」それ自体や審査それ自体を専門とする者だとは限らない。審査が「臨床研究」の外側から批判的視点を持って行われることは治験審査委員会で審査を行う理由の一つである。ただし、少なくともいかなる基準をもって審査を行うべきであるのかについて、臨床研究がそれに従っていると標榜しているところの「ヘルシンキ宣言」およびGCPもしくは各種の倫理指針について知識を共有しつつ審査にあたらなければ、新しく生じる倫理問題などに対応することができず、結果として被験者の保護が不十分になってしまう可能性が大きい。以上をふまえ、治験審査委員会の委員を対象とした教育プログラムを実施し、審査についてのマニュアル・資料集を作成することで、委員の中での知識の共有と、新しい倫理問題に対するコンセンサスの形成をめざす。これは、治験審査委員会委員に対してだけでなく、医師・看護師・薬剤師・その他のスタッフに対しても被験者保護に関する教育を行う。

また臨床研究の実施施設のシステムとしても被験者保護を図ってゆかなければならない。そのために、「効果安全性評価委員会」や「利益相反委員会」といった被験者保護のシステム構築についても検討する。例えば、本学に分散して配置されている倫理委

員会について、それらを統合的にコントロールする IRB Office の構築について検討する必要がある。なぜなら、それぞれの IRB で審査の程度や開催頻度についてばらつきがあることから、“IRB Shopping”が起こる可能性があるからである。IRB Office で各委員会の質をコントロールしつつ、申請窓口を一元化することで“IRB Shopping”を防止するのが賢明だと考えられる。これらについては法学者と連携しつつ検討してゆく。

さらに、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。というのも、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、市民向けの講座や中学・高校での出張授業等を行う。

#### (7) 被験者登録割付センターの設置

症例登録及び静的割付システムを導入し、今年度は多施設共同臨床試験を実施し最小化法による動的割付システムを追加開発する。

#### (倫理面への配慮)

本研究は「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」と組織の構築を目的としているため直接的に倫理的問題は発生しない。しかし、本臨床拠点整備に伴い実施される臨床試験については、被験者に対する保護体制の確立にあるように、



それぞれの規制に沿って適切にされるよう指導をする。また、人材育成の中で教育対象者となるものに対しての評価については適切に行う。

## C. 研究結果

### (1) 固定型人材育成

一年目は講義を3か月の間に24回、二年目は年間20回、三年目は年間58回の講義を行った。連続講義の内容としては、研究デザインを計画するにあたって必須な生物統計や倫理的配慮等の講義をはじめ、臨床研究を行うにあたり従うべき法規、指針の講義、実際に臨床研究を行っている現場の声など臨床研究実施に必要な多くの分野を網羅した教育活動を行った。講義には毎回60～70人程度の聴講者が集まり、講義後には講師との意見交換をするなど積極的な参加があった。本講義のような院内、院外スタッフ向けの連続した講義は他施設でも例が少なく、臨床研究における教育活動の先駆的な存在であるとしてNHKから取材申し込みを受け、講義の様子が全国的に放送された。

定期的に行う講義としては以下の講義を行った。二年目には、臨床研究を行うにあたり倫理的に問われる利益相反の問題として東京大学医科学研究所の長村文孝先生より「臨床研究に関わる利益相反」という題でご講演いただき、利益相反の実例や分かり易いたとえを用いながらどのようなことが問題になるか、どのように対処すればよいかについてご講演いただいた。7月に

は東京大学大学院教授の永井良三先生、(株)イーピーエス取締役の一木龍彦先生、厚生労働省の佐藤大作先生にご講演頂いた。まず佐藤先生からは「先端医療政策と臨床研究の推進」という演題でスーパー特区構想を含めた今後の厚生労働省の舵取りが示され、一木先生からは「グローバル化する日本とアジアの臨床試験」という演題で過去の日本の臨床試験から今後のめざすべき姿まで現場の率直な状況をお伝えいただいた。永井先生からは「トランスレーショナルリサーチと内科学」という演題で、日本の臨床研究の歴史から現在のシーズ開発とその応用まで幅広い視野でお話を頂いた。9月には院内での臨床試験を活発にするため、「臨床試験のいろは」というタイトルで臨床試験を始めるための知識面、実務面での基礎となる4つのテーマで講義を行った。4つのテーマとは「臨床試験に関する倫理指針の改定とIRB」「事前審査検討会」「申請書の提出について」「臨床試験に関する電子カルテ(ER)の新システム」であり、研究者が守るべき倫理指針についての解説の後、IRBや事前審査ではどのようなことが審査され、またどのようなことが求められるか、さらにはどのような試験の申請はどこにどのように提出するかを改めて提示することで臨床研究の申請段階で問題を抱える研究者たちの支援にあたり、また、院内で新しく入った臨床試験に関する電子カルテのシステムの利用を促すことでデータ収集を確実にし、CRCの負担を軽減する事を図った。11月には新しく当院に着任した生

物統計の専門家の佐藤泰憲先生を講師として生物統計の講義を1か月に5回、集中的に行った。生物統計に登場する用語の説明から入り、どのような統計手法はどのような試験の時に用いられ、どう結果が導かれていくか、といった過程を実際の論文を例に取り上げながら解説していただいた。事前に講義内容を医師の目からレビューし、適宜修正を加えて講義に臨んだため、分かり易い講義だったと講義参加者からは好評であった。

三年目の講義としては、平成21年7月に「臨床試験のいろは」として臨床研究の倫理と申請手続きに関する基本的な内容と特別講演として千葉大学大学院薬学研究院の黒川達夫先生に「臨床研究の推進にむけて」というテーマで講演頂いた。9月にはトランスレーショナルリサーチに関して京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部・京都大学大学院医学研究科臨床試験管理学分野の准教授である手良向聡先生に「トランスレーショナルリサーチの現状と課題」という演題で、京都大学医学部附属病院探索医療センター内の体制や各部門の役割等の紹介とともに、日本におけるトランスレーショナルリサーチ・臨床研究支援体制の現状と課題について講演頂いた。11月には、千葉大学大学院医学研究院臨床遺伝子応用医学教授である武城英明先生より「重症HDL血症への遺伝子導入脂肪細胞を用いた移植治療の開発」、東海大学医学部基礎診療学系再生医療科学教授である浅原孝之先生より「血管再生療法の現状と未来」

という演題で先進医療開発の現況について講演頂いた。また生物統計に関する講義を本年度も7回実施した。昨年度末に行った週1回の連続講義では、昨年度より引き続いて臨床研究に関する講義を網羅的に行った。内容としては生物統計において、産官学それぞれの立場からどのように生物統計が利用されているかについて講演いただき、倫理面では東京大学医科学研究所の武藤香織先生より、適切なインフォームドコンセント、試料保存のあり方について医科学研究所での「人を対象とした研究の倫理審査と同意取得に関する内部調査報告書」作成の経験から、経緯やその後の対応などを、これから研究を行う者への注意喚起として講演頂いた。その他、臨床研究を先駆的に行っている医師より臨床試験をどのように行うか、といった実務面や、CRC、製薬企業の立場から臨床試験をどのように捉えられるのかといった講演まで内容は多岐にわたり、いずれも盛況であった。こういった臨床研究に関わる連続講義を行う例は国内において少なく、平成20年12月に開かれた臨床薬理学会で演題として発表し、多くの関心が寄せられた。各講義は録画し、復習や、欠席時の補講ができるようにeラーニングシステムにより、インターネット環境下での自習を可能とした。Eラーニングシステムは院内で現時点で約300名の利用登録申請があり、印刷した講義資料集と共に自己学習に利用されている。

固定型人材の外部研修としては、医薬品医療機器総合機構主催のLDM研修に加え、

薬剤師研修センター主催のCRC研修、医科歯科大学の臨床試験部や製薬企業の見学、東京大学の倫理セミナーへ教育対象の人材を派遣した。また、SAS Institute Japan (株) 主催のSASプログラミング研修に加え、教育対象の人材を研修会等へ派遣した。

## (2) 流動型人材育成

### (i) CRC等の院内研修

院内の薬剤師の研修(2週間コース)を初年度に薬剤部研修生8名、二年目に4名、三年目には7名に行った。3週間コースについては、初年度に千葉医療センター、千葉県循環器病センターの看護師各1名、薬剤師1名の計3名、二年目に千葉医療センターの看護師1名、三年目に千葉医療センターの薬剤師1名と国府台病院の看護師1名に行った。

また、外来看護師を対象とした臨床試験と治験に関する小カンファレンスを、初年度は、消化器内科、アレルギー膠原病内科、血液内科、泌尿器科外来看護師を対象として開催した。二年目にも血液内科で、病棟・外来看護師を対象として、医師を交えての勉強会を行った。二年目以降はさらに広く一般に、臨床試験についての理解を深める機会を病棟・外来看護師に提供するために、看護師を対象とした臨床試験のセミナーを実施した。これは看護部主催の教育セミナーの一環としても位置づけられている。講義の内容としては、治験活性化に向けた取り組みについてである。また、看護部と継続的に連携するためにも、セミナー参加者

へと臨床試験部発行のニューズレターを送付している。二年目には、治験コーディネーターの活動を広く浸透させる目的で、院内看護研究発表会に参加し、活動報告を行った。

CRCの研修プログラムとして初年度に「千葉大学CRC教育研修プラン」を作成した。これを実践したところ、いくつかの項目に関して目標達成が困難であることが判明したことから、二年目に達成進度とそれに伴う評価項目について検討し、今年度はプラン内容の改訂を行った。

さらに、地域の医療機関の治験事務局を対象とした研究会についても毎年開催している。書式の統一化に向けた各医療機関の取り組みについて医師会より講師を招いて討議を行うとともに各医療機関での取り組みについて問題点を検討した。

### (ii) 臨床研究従事者研修記録制度

臨床研究をおこなう際に臨床研究に関する研修を受けていることを求める「臨床研究従事者研修記録制度」を二年目に設け、平成20年7月に改正された倫理指針が実際に施行される前から運用を始めることができた。具体的には、臨床研究を行う者として必須の知識に関する講義をA(基本講義)、臨床研究に関する知識に関する講義をB(選択講義)とし、それぞれいくつかの種類の講義内容の受講機会を提供し、研究者は「Aの講義を1回、Bの講義を4回」を受講し「研修記録カード」に捺印、さらに研修修了証を発行することとした。本年度までに、148名が修了証の発行を受けた。開始当時

は医学部及び附属病院所属の医師等が対象であったが、園芸学部やフロンティアメディカル工学開発センターの研究者も本制度を利用することとなった。また、本制度は学内のみならず教育の機会を体系的に得ることが難しい学外の研究者も参加が可能であり、本年度までに 8 名の研究者が認定書の発行を受けた。

この臨床研究従事者研修記録制度を設けたことをうけ、臨床試験の実施に際し提出する倫理審査申請書に研修認定番号を記入することとした。これにより研修に対する意識を向上させ、結果として臨床研究の質の底上げを図るとともに、「研究を行うものは皆、臨床研究に関する研修を受けている」という指針の求めに応じることができた。

#### (iii) 臨床研究に関する講義の単位化

最終年度に、医薬統計概論 1 単位、臨床研究入門 1 単位、臨床研究応用 1 単位、計 3 単位を臨床研究に関する講義を千葉大学大学院医学薬学府博士課程の講義として単位化した。医薬統計概論においては 26 名、臨床研究入門においては 8 名、臨床研究応用においては 4 名の大学院生が履修登録し、各講義を受講した。

### (3) ARO の設置

#### (i) ARO 推進室の設置と運営

##### ① ARO 推進室の設置

本院の中央診療部門の一部門である臨床試験部の下部組織として ARO 推進室を設置した。ARO 推進室には下部組織も含め、医師 3 名（消化器内科、循環器内科、代謝内

分泌内科）、薬剤 1 名、法医学研究者 1 名が常勤で、また事 1 名が非常勤で勤務しており、各種事務などの組織運営を行うとともに固定的人材育成として実務経験を積ませた。またデータセンターには海外での実績も積んだ生物統計家 1 名を配置し、平成 21 年 4 月からは更に生物統計 1 名と、大学 ARO の経験を積んだデータマネージャー 1 名を配置した。

##### ② ARO 推進室の運営

雇用した職員はそれぞれ、被験者保護に関する研究、データセンターの企画と運営、自主臨床試験計画立案支援ワーキンググループの運営、下部組織の運営、教育・広報活動の運、NPO 法人との連絡調整を担当した。また臨床研究に関する倫理指針で示された（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）に示されたように、研究者等が臨床研究の倫理に関する講習その他必要な教育を受けることを確保するための必要な措置として、「臨床研究マイスター制度」（研修制度）を立ち上げ、その企画運営と事務管理を行った。週 1 回ないし 2 回の推進室内のミーティングを行い、進捗状況の確認と、推進室内での業務調整を行った。また月 2 回は臨床試験部の CRC を含めた全体ミーティングを行い、個別の治験業務を含めた情報共有を行った。

##### (ii) 臨床研究基盤整備推進委員会の設置と運営

##### ① 臨床研究基盤整備推進委員会の設置

大学病院の常設委員会のひとつとして臨床研究基盤整備推進委員会を設置している。

本研究の研究者のうち院内在籍の者が委員として参画するとともに、基礎医学系の教授、臨床医学系の教授、薬学系の教授、法律に関する専門家（法学部教授、民法）がバランス良く参加している。設置にあたっては既存組織との調整と規程の整備を行い、本院の現状に即した設置を行った。臨床研究基盤整備推進委員会の設置は大学病院における臨床研究体制の整備と活性化において有効に機能している。

#### ②臨床研究基盤整備推進委員会の運営

年間2回の委員会を開催し、本院における臨床研究基盤整備の必要性和重要性を確認し、生物統計家の招聘やデータセンターの充実など具体的な活動内容を確認した。またシーズ評価専門部会の代表委員からの経過報告、第三者評価専門部会による指摘事項の報告を行った。

#### ③執行部門への議事提出

臨床研究基盤整備推進委員会にて議論した内容を本院の執行組織である執行部会への議事提出を行い、治験・臨床試験における病床の利用、外来設備拡充の交渉を行った。

(iii) 第三者評価専門部会の設置と運営、指摘事項への対応

#### ①第三者評価専門部会の設置

臨床研究基盤整備推進委員会の下部組織として第三者評価専門部会を設置した。年2回の委員会を開催して病院外の有識者を招聘し、AROの設置に関する報告を行い、問題点の指摘を受けた。委員名簿は添付資料の通りであり、独立行政法人中小企業基

盤整備機構から1名、ナショナルセンターの治験管理室長1名、法学専攻の大学教授（女性）1名、民間企業（製造業）研究センターか1名、製薬企業部長から2名の計6名に委員を委嘱した。

#### 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ARO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。

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。

#### (iv) 海外ARO視察

二年目に韓国のヨンセイ大学セベランス病院を視察した。韓国は米国等諸外国並みの設備・人材が整備され国際共同治験を多数実施している要因が理解できた。また、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EFPIA Japan（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・多機関共同臨床試験への取り組み等について聴取した。

(4) データセンター及びモニタリングシステムの構築

臨床試験症例データ管理システム

「HITCANDIS」を導入した。このシステムを機能させる為に、医薬品名、病名、有害事象名などのマスターおよびキーワードの準備を行い、更に、症例報告書およびプロトコールを収集しデータベースを構成する変数などの標準化の準備および症例報告書標準モジュールの準備を開始した。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を併せ持たせる準備を開始した。

(i) プロトコールコンセプト検討会

初年度には、プロトコールコンセプト作成のためのガイドラインを作成し、受託研究契約のための手順書を作成した。その上で、プロトコールコンセプト評価シートに基づき、臨床試験実施者、臨床試験部、生物統計学者によるプロトコールコンセプト検討会の実施を開始した。現在までに糖尿病・代謝・内分泌内科 1 件、神経内科 2 件（医師主導治験含む）、消化器内科 1 件のプロトコールコンセプト検討会を実施している。

(ii) 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活動を開始した。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している。これまで和漢診療科 1 件、消化器内科 3 件実施した。なお、消化器内科は今後定期的な検討会開催を予

定している。

(iii) 医学・生物統計コンサルテーション  
学内における統計コンサルティング件数は二年目 31 件(2008/10～2009/1)、三年目 84 件(2009 年度)、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二年目 5 試験、三年目 18 試験であった。さらに、国内外で共同研究を行っており、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。

(iv) 被験者登録割付システム（PRS）の開発

初年度に導入した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を併せ持たせる準備を開始した。二年目には、臨床試験症例データ管理システムに割付機能を追加し、運用テストにてシステム動作を確認した。また、動的割付機能として、割付確率可変性、不均衡境界判定、ダブルブラインド機能を持つ最小化法での登録割付機能のアドオン開発を行い、最小化法でのスタンダードな割付登録を行うことが可能となった。実際の臨床研究での運用テストを行いシステム機能が正しく運用可能であることを確認した。臨床研究のスケジュールを考慮し、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、改善策を立て、試験の登録割付を開始した。最終年度には、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。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い、登録・割付業務等の受け入れフローに従い、作業の迅速化を図った。また各種資料の作成を行い、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、現在までに、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。

(v) 臨床試験症例データ管理システム (CDM) の開発  
初年度に導入し、テストを行うシステム動作を確認した。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。CDM の運用は、最終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。

#### (vi) モニタリング

二年目に、監査手順書、報告書およびセルフチェックシートを作成した。最終年度に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。

#### (5) トランスレーショナルリサーチとの融合

##### (i) シーズ評価専門部会の設置・開催

初年度に、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。

第 1 回シーズ評価専門部会 (2008/5/1) では、当部会の位置づけ、業務内容、委員を決定し、運営手順書を作成した。部会の業務として、計画開始前に 2 回助言・評価を行い各試験毎に部会の委員数名が症例検討委員会及び効果安全性評価委員会に加わることとした。第 2 回シーズ評価専門部会 (2008/8/6) では「重症虚血性心疾患に対する自己末梢血単核球移植による血管再生治療 (循環器内科)」及び「頭頸部癌再発、salvage 手術適応症例に対する a-GalactosylCeramide パルス樹状細胞および活性化 NKT 細胞を用いた臨床研究 (耳鼻咽喉科)」2 課題の計画内容について助言・評価した。また、部会開催を円滑に進める



ため、委員は「プロトコール評価シート」を用い事前に評価し計画に対する疑問点・注意点を明らかにした。第3回シーズ評価専門部会（2009/1/27）では「脊椎外科手術における多血小板血漿（platelet-rich plasma：PRP）使用による骨癒合促進効果と副作用に関する臨床試験（整形外科）」の計画内容について助言・評価した。第4回シーズ評価専門部会（2009/5/19）では、「標準治療後の進行期下咽頭癌症例に対する $\alpha$ -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 $\alpha$ -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。なお、上記課題については、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。

#### (ii) プロトコールコンセプト作成

初年度に、プロトコールコンセプトを作成した。

#### (iii) プロトコール評価シート作成

二年目に、試験実施計画書及び同意説明文書について記載すべき項目を整理し、項目毎にチェックするポイントや評価を記載できるシートを作成し、現在活用している。

#### (iv) 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。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。

#### (v) 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。

#### (6) 被験者に対する保護体制の確立

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。このことにより、利益相反の管理や、試料保存の管理の重要性について倫理委員が十分認識し、「千葉大版試料保管マニュアル」の作成に到った。

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」（24回）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。

教育用マニュアル・資料については、治験・臨床研究に関わる様々な国内・国際倫理指針をまとめた冊子を作成した。二年目には、いくつかの倫理指針が改定されたので、その部分を変更のうえ増刷した。

被験者保護システムの確立に関しては、

「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。この会議に基づき、利益相反委員会を設置すると共に、利益相反に限らず各種書式の改訂を行った。医学部と附属病院とで共通の審査申請フォーマットを作成することで、研究者にとっても事務局にとっても審査委員にとっても、無用な手間が省けることになる。

治験の啓発活動に関しては、一般市民向けポスターを作成しそれを配布・掲示した。さらに、若い世代への教育については、教育用パンフレットを作成した。本パンフレットをもとに出張授業を行うことを計画している。二年目には、中学校を対象として計三校において出張講義を行った。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。そこで千葉市と野田市の中学校計三校を対象として、臨床研究とは何か、どのようにして行われ、なぜ必要なのかについて出張講義を行った。齋藤康千葉大学学長を講師として迎えた県立千葉中学校での講義では、生徒たちによる臨床研究に関する調査発表について講師がコメントを交えな

がら、医学の発展してきた歴史や臨床研究の重要性について概説した。また野田市立第二中学校・福田中学校では、循環器内科の進藤哲先生が、運動前後の心臓の働きの違いについて心エコーを使うことで見せ、自分の身体の働きを知ると共に比較することに重要性、また比較を差別に結びつけることのないように説明した。どちらも講師が一方向的に話すのではなく、生徒と一緒に授業を作り上げる構成が、生徒や開催校の先生たちに好評であった。その際には、初年度に作成した教育用パンフレットを使用した。最終年度には、「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。

#### (7) 被験者登録割付センターの設置

被験者登録割付システムの導入を臨床試験症例データ管理システムと連動して構築し、現在 12 試験実施中である。また、最小化法の機能を追加開発した。

#### 考察

##### (1) 固定型人材育成

講義後のアンケートでは、臨床研究における各フィールドについて、教科書的でなく、より実践的で、現場で即座に応用でき

のような講義をしてほしいとの意見が見受けられた。院内スタッフの臨床研究に対する理解度についてアンケートを取るなどして改めて認識することが必要に思われた。

平成20年度通年で37題目、20日間の講義を実施した。参加者は千葉大学内外併せて延べ1,000人(2月19日時点)に上り、平成19年度実施講義参加者の1.5倍以上と増加している。平成21年度通年では58日間の講義を行うことができた。講義の参加者は千葉大学内外併せて延べ1,794人(2月26日時点)であった。これは過去3年間、継続してきた臨床研究に関する啓発活動により、研究者の中でも臨床研究の重要性が理解され、定着してきたものと考えられる。できるだけ多くの研究者に受講の機会が与えられるように講義の日程を調整したが、それでも受講の機会が得られない研究者も存在することから、eラーニングによる講義録画の配信で学習機会を担保している。その登録者は経年的に増加していることから、効果的な手段であると考えられる。

## (2) 流動型人材育成

流動型人材育成という臨床現場のスタッフの教育は臨床研究の質の確保、被験者の保護という点から重要である。一方で、医療現場の日常業務は非常に忙しく研修を継続して実施していくことは容易いことではない。本研究では院内のスタッフの研修を開始するとともに院外の看護師、薬剤師などの研修を開始した。これによって円滑な臨床研究が実施可能な環境の整備を行って

いく。また、作成したCRC教育研修プランは、従来のCRCの教科書とは大きく異なり現場のCRCの日常業務に根ざしたものとして作成されており、臨床現場のCRC研修に非常に有効である。これを広く公開し他施設でも利用可能とした。

流動型人材育成という臨床現場のスタッフの教育は臨床研究の質の確保、被験者の保護という点から重要である。一方で、医療現場の日常業務は非常に忙しく研修を継続して実施していくことは容易いことではない。本研究では院内のスタッフの研修を継続するとともに院外の看護師、薬剤師などの研修も継続している。これによって円滑な臨床研究が実施可能な環境の整備を行っていく。また、作成したCRC教育研修プランは、従来のCRCの教科書とは大きく異なり現場のCRCの日常業務に根ざしたものとして作成されており、臨床現場のCRC研修に非常に有効である。これを広く公開し他施設でも利用可能とした。実施に伴い問題点もみられたため、さらに利用しやすく充実したものとなるように最終年度に改訂を行った。

平成21年4月に施行された臨床研究に関する倫理指針の中で研究実施前の講義等の受講が求められていることから院内で臨床研究に関する講義をさらに積極的に提供してゆくことが治験中核病院たる当院の役割の1つと考えられる。研究者へ教育活動に関して、研究者本人のモチベーションに頼らざるを得ない部分があったが、今回学内の制度として臨床試験前の講義の受講を

義務付けたことにより急速に臨床研究に関する講義への関心が高まり、各講義から得る最新の知識により学内臨床試験の質は高まるものと思われる。最終年度より本講義は大学院の単位認定の対象となり、臨床研究に関する教育の機会が増えたといえる。本制度が定着してきたが、講義回数の増加に伴い運用・管理に人手がかかること、講師に依存した講義内容であり、受講者のニーズや臨床研究実施背景を鑑みた講義内容まで踏み込めないことが問題である。今後は固定的人材と講師との間で講義内容を充実させる方策を検討する必要がある。

### (3) ARO の設置

#### (i) ARO 推進室の設置と運営

##### ① ARO 推進室を既存組織に設置する利点と問題点

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 I R B 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専門部会を通じて積極的に研究支援を行っている。

ARO 推進室を既存部局の下部組織とすることの利点としては、大学病院として治験の分野で実績を積んできた組織の中に ARO 推進室を設置することにより ARO 業務に対して院内の他部門からの理解と協力を得やすいという利点があり、この点は非常に重要である。また現実的にも院内の既存組織から離れたところで ARO を立ち上げるということは無理がある。

問題点としては、組織として院内での独立性を維持しにくいという点がある。ハード面で、欧米の ARO は組織自体も大きく、また病院内の組織としては通常の診療部門や事務部門から独立した組織であるという特徴があるが、日本の場合は大学病院においてもナショナルセンターにおいても治験・臨床試験の支援組織は実務を補う形で後付で成長してきたという経緯がある。また従来予算などに拘束されて思い切った先行投資がしにくい状況にあり、どうしても院内全体の予算に拘束された範囲の活動しか許されない。ソフト面では、既存組織の下部組織であるという点から病院全体の指示系統の範疇に組み込まれ、実質的な病院の決定機関である執行部会や診療科長会議から独立した意見を持つことは難しい。殊に昨今の個人情報保護や被験者保護の立場からの臨床研究におけるパラダイムシフトに対して病院上層部から理解を得られない場合には対応に苦慮する場面もある。今後はソフト面での課題が具体的に出てくる可能性が予想されるが、それに対応する意味でも組織体制の整備充実により独立性を

確保した ARO の活動を維持し、科学的かつ倫理的な臨床研究を実現することが大切であると思われる。

## ② ARO 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幅広い業務が行えるようになった。問題は人材の適切な配置と、将来に繋がる意識的な人材育成にある。現在は立ち上げ段階ということで各種の雑務が多いことは致し方ない点もあるが、現状では医師や薬剤師といった専門職がその専門性を十分発揮できず、また十分な自主研修の時間がとれていない。例えば本院の臨床試験部主催の各種セミナーは一般業務の終了した夜間に行われる事が多く、その運用のために臨床試験部員はある意味で強制残業となっていながら、実際には受付業務に対応しなければならない ARO 推進室員や、臨床試験部所属の CRC ですら当日の講演に集中できず、結果的に自主研修の割合が減っている。今後の課題としては、定型業務に関して独自の業務データベースを構築するなどして出来るだけ業務内容を簡素化し、また外注可能な部分は外注し、1 年後 2 年後に必要な知識を得て先行的な準備を行うための時間をもっと作るべきである。

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。

また将来に繋がる人材育成という点では、常勤雇用が維持できなくなった場合にスタッフ確保をどうしていくか、スタッフにどういった研究活動上のインセンティブを与えていくかという点が問題となる。例えば医師は元の診療科から臨床試験部に移籍して業務を行っているが、それはある意味で本来のサブスペシャリティで経験を積むことを犠牲にしているという面がある。本来であればサブスペシャリティでの経験から発展させて科をまたがる業務を推進することが望ましいが、現状ではまだ活躍の場が少ないように思われる。本研究においては医師それぞれに専門性にもとづいた臨床試験を行うことを求めており、将来各分野での臨床試験のリーダーとなることを期待している。また、医師や薬剤師が臨床研究という分野において将来リーダーとなるべくキャリアプランを設定し、意識的な人材育成を行っていく必要がある。

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