

枠組みに関する知見を蓄積していく予定である。

#### (ii) 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。

#### (iii) 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うものと考えている。

##### 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。

#### (iv) 海外 ARO 視察

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。今後、韓国の状況を考慮し本院で効率的に実施できる方法を模索するとともに、Duke 大学との連携も進めていく予定である。

#### (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、当院における臨床試験の質の向上が期待できる。

また、データマネー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。

#### (5) トランスレーショナルリサーチとの融合

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。二年目からは薬事専門家として元厚生労働省大臣官房審議官である黒川委員も参画し承認申請を見据えた助言を得、計画の質が上がっている。また2009年5月には未来開拓センターが新病棟1階に

開設され TR を進める場所が確保された。最終年度より 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開始した。ただし、有望な学内シーズ数に限りがああり、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。

#### (6) 被験者に対する保護体制の確立

IRB 委員の教育については、これからも継続的に行ってゆく予定である。開始当初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も、倫理を大上段から語るのではなく、いかに身近な問題として被験者保護を考えさせるかについて工夫が必要であるように思われる。また、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。そもそも日本の生命倫理学は、診療・治療に関わる倫理について議論の蓄積があるものの、研究倫理に関する議論の蓄積がほとんどなく、海外の研究を参照するほか無いという現状があり、日本での研究に適合させるにあたって未だ研究途上であるという問題がある。これについては地道に研究を続けるほかない。

若い世代への臨床研究の啓発活動については、二年目の実施では、一方の講義は講演の形で、もう一方は実験を交えた形で行った。生徒と一緒に講演を作り上げるという点では前者は大変効果的な啓発活動であったが、実験を交えた講義では、中学校における授業が 50 分と短いこともあり、臨床研究について伝えたいことを伝えるのが難しいということがわかった。実験そのものは生徒たちに驚きをもたらす素晴らしいものであったが、これを短い時間でいかに臨床研究の話題につなげるかが今後の課題である。また、ポータブル心エコーという通常では入手の難しい機器を用いた実験であったことから、本研究で行った講義を他施設が参考にして行うことは難しく、ある程度少ない予算でも行うことのできる実験授業案を作ることも課題として残った。最終年度での実施では、千葉大亥鼻イノベーシ

ヨンプラザには(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

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して7つの目標を掲げ、その活動としてそれぞれ具体的な方策を立案しこれを達成した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 花岡英紀、GCP 改正に期待すること～C IRB and L IRB、GCP 省令改正への期待と今後の展望、39-51、2008
- (2) 花岡英紀、CRP interview、クリニカルリサーチプロフェッショナルズ、2-4、2008/2
- (3) 花岡英紀、事前ヒアリング②、クリニカルリサーチプロフェッショナルズ、64-67、2008/10
- (4) 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
- (5) 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

##### 2. 学会発表

- (1) CRC と治験を考える会議  
本院における CRC 教育について  
金子洋子、花岡英紀 他
- (2) 臨床薬理学会  
学習理論に沿った CRC 教育研修プランの計画について  
花岡英紀 他
- (3) 山口大学医療 GP セミナー  
臨床研究チームの育成を現場から考えるー医師の立場からー  
花岡英紀
- (4) 斎藤美和、金子洋子、谷岡恭子、金澤薫、

- 花岡英紀、北田光一、CRC 教育研修プログラム見直しとその評価について、第 8 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議。2008.10.11.
- (5) 丸祐一、ファーマコゲノミクスの利用に際して考慮すべき倫理的論点、第 20 回日本生命倫理学会、2008.11.29.
- (6) 花岡英紀、承認審査の立場から一審査報告書から見た審査の留意点一、第 38 回薬事エキスパート研修会、2008.12.3.
- (7) 花岡英紀、丸祐一、青柳玲子、金澤薫、北田光一、齋藤康、生徒を対象とした「医学と臨床研究」の啓発活動、第 29 回日本臨床薬理学会年会。2008.12.4, 東京。臨床薬理 2008; 39 Suppl: S232.
- (8) 進藤哲、片山加奈子、越坂理也、安井伸、岡田学、丸祐一、中根由布子、花岡英紀、北田光一、アカデミック臨床研究機関 (ARO) の構築における効果と課題、第 29 回日本臨床薬理学会年会。2008.12.6, 東京。臨床薬理 2008; 39 Suppl: S296.
- (9) 岡田学、片山加奈子、丸祐一、越坂理也、花岡英紀、金澤薫、北田光一、齋藤康、連続講義による臨床研究教育の普及について、第 29 回日本臨床薬理学会年会。2008.12.6, 東京。臨床薬理 2008; 39 Suppl: S298.
- (10) 青柳玲子、花岡英紀、山崎淳美、有吉範高、北田光一、IRB 審査での自主臨床試験プロトコール指摘事項の検討—IRB 審査および事前検討会の目指すもの—、2008.12.4, 東京。臨床薬理 2008; 39 Suppl: S300.
- (11) 丸祐一、岡田学、安井伸、花岡英紀、小室一成、北田光一、倫理委員への研究倫理教育の試み、第 29 回日本臨床薬理学会年会。2008.12.6, 東京。臨床薬理 2008; 39 Suppl: S306.
- (12) 片山加奈子、丸祐一、青柳玲子、金澤薫、北田光一、花岡英紀；治験中核病院としての治験実績とその取り組み、第 30 回日本臨床薬理学会年会、2009.12.3、横浜。臨床薬理 2009; 40 Suppl: S169.
- (13) 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 Suppl: S175.
- (14) 花岡英紀、荒川義弘、中村哲也、小池竜司、吉澤弘久、本間真人、松元和彦、青木敦、鈴木由加利、寺本剛、広岡和美、青柳玲子；大学病院アライアンスの 3 年間の取組みと今後の課題、第 30 回日本臨床薬理学会年会、2009.12.5、横浜。臨床薬理 2009; 40 Suppl: S266.
- (15) 丸祐一、片山加奈子、越坂理也、柴田大朗、花岡英紀、金澤薫、齋藤康、臨床研究マイスター制度と教育者教育、第 30 回日本臨床薬理学会年会、2009.12.5、横浜。臨床薬理 2009; 40 Suppl: S280.
- (16) 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、佐藤泰憲、花岡英紀、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、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

H. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

## Ⅱ. 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

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
花岡英紀	GCP改正に期待すること ～C IRB and L IRB ～	財団法人 日本公定書 協会	GCP省令改 正への期待 と今後の展 望	じほう	東京	2008	39-51

①

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	CRP interview	クリニカルリサー チプロフェッショ ナルズ	4	2-4	2008
花岡英紀	事前ヒアリング②	クリニカルリサー チプロフェッショ ナルズ	8	64-67	2008
花岡英紀	～UHCTアライアンス-E FPIA 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

②

③

④

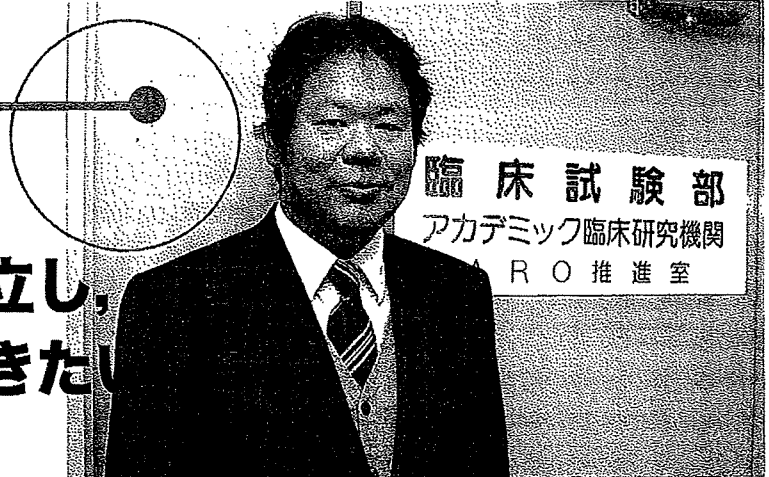
⑤



### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

## 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



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、知識やご関心はありましたか？

花岡 当時は、キメラ型抗TNF- $\alpha$ 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・支援センターに籍を置かれました。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は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下さる方であり、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下さり、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ませんか。

**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つ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固定的人材育成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をしている。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、

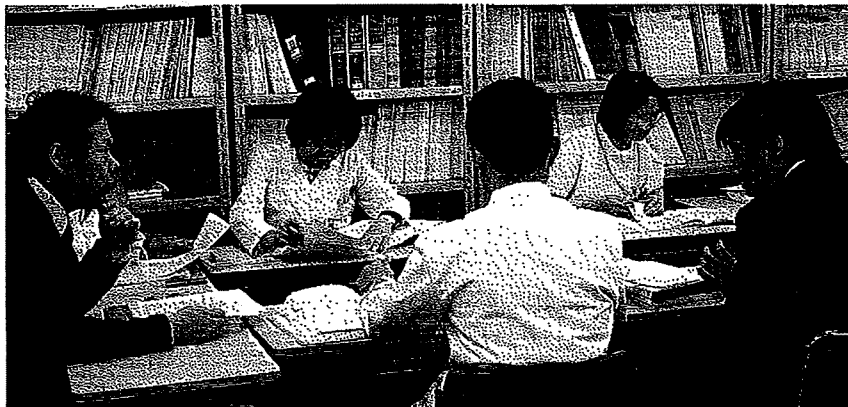


写真1. 事前ヒアリングの様子

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労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<sup>2</sup>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<sub>1c</sub>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

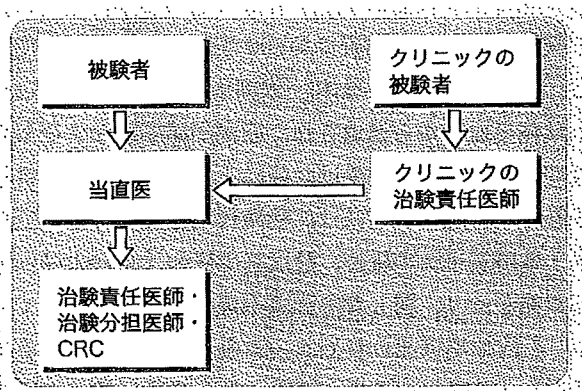


図1. 緊急時の受け入れ体制

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。



# GCP改正に期待すること ～C IRB and L IRB～

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部  
副部長

(現 千葉大学医学部附属病院 臨床試験  
部長・講師)

花岡英紀 氏



## 講演者プロフィール

### ■学歴・職歴等

1993年 3月23日 千葉大学医学部卒業

1993年 5月17日 千葉大学医学部附属病院第二内科研修医

1994年10月 1日 労働福祉事業団横浜労災病院内科研修医

1997年 4月 1日 千葉大学大学院医学研究科内科系専攻 (大学院)

1999年 4月 1日 国立佐倉病院内科 (医員)

2000年10月 1日 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  
(臨床医学審査官)

2003年 4月 1日 千葉大学医学部附属病院 治験管理・支援センター (助手)

2007年 5月 1日 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部副部長

資格：日本内科学会認定医，日本アレルギー学会専門医

学位：医学博士 (千葉大学)

スライド1

実績

- ・ 入院患者 688名
- ・ 外来患者 1862名
- ・ 医師 433名
- ・ 看護師 507名
- ・ 薬剤師 52名
- ・ 臨床試験部スタッフ
  - CRC 9名
  - 事務局 3名
  - 他 12名

スライド2

IRBの現状

スライド3

IRBの出席者

- ・ 附属病院教授 9名
- ・ 附属病院課長 1名
- ・ 外部委員 3名
- ・ 成立要件
- ・ 過半数+1名
- ・ 外部委員
- ・ 非専門家
- ・ 横須賀 (委員長)
- ・ 北田 (副委員長)
- ・ 山本 (前委員長)
- ・ 丹沢
- ・ 伊豫
- ・ 生水
- ・ 小室
- ・ 野村
- ・ 神津
- ・ 他 4名

はじめに

今回は医療機関の立場から、「GCP改正に期待すること」について解説する。

スライド1

最初に、千葉大学の概要について簡単に示す。千葉大学はスライドに示すように現在、外来患者さんが1日平均1,800人、入院患者さんが700人弱というような医療機関で、この中で医師、看護師、薬剤師が400~500人というスタッフで運営されている。

また臨床試験部では現在コーディネーターが9名在籍しており、新規治験が今年度は、途中ではあるが39件、継続が42件、実施されている。

スライド2

まず当院のIRBの現状や問題点を示しながら、今回の改正への期待ということで話を進めていく。

スライド3

治験審査委員会の委員長は消化器内科の教授である。当院では、治験審議を行うときには責任者の先生に必ず自分で説明をさせていただいている。もちろん製薬企業の方が出席することはあり得ない。これに対して各委員の先生方が発言をして、質問をする。また、院外から法律の専門家の方をお呼びして審議をしている。

本スライドに示すIRBのメンバーについてはホームページ上で数年前から公開されている。当院も他の施設同様、委員会の開催及び成立についてはやはりいつも苦勞しているところで、どうやったら皆さんに多く出席していただけるか悩んでいるところである。幸いなことに、IRBが開けない

スライド4

IRBの出席者－2

- ・ 治験責任医師
- ・ 自主臨床試験責任医師
- ・ IRBに指名された専門家
- ・ 治験事務局職員など

ということは一度もなく、成立条件等を事務局のほうから説明させていただいているため、委員の方で欠席されるときには前もって教えていただいているような状況である。

スライド4

当院の治験審査委員会では、IRBの委員のほかにも治験と自主臨床試験の責任医師にも出席を義務づけている。また、自主臨床試験のプロトコルを審議するにあたっては、その他にもIRBに指名された専門家にも出席を依頼して意見を言ってもらっている。また、治験事務局職員等も出席している。

スライド5

IRB Institutional Review Board

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 機関審査委員会</li> <li>・ 45CFR46 (連邦行政命令) ヒト被験者の保護に関する規制</li> <li>・ FDA: Food and Drug Administration</li> <li>・ OHRP: Office of Human Research Protection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験審査委員会</li> <li>・ 薬事法、薬事法施行規則、GCP</li> <li>・ 厚労省</li> <li>・ 医薬品医療機器総合機構</li> </ul>
--	--

スライド5

IRBはInstitutional Review Boardの略称であるため、本来は治験という意味は含まれていない。直訳すれば「機関の審査委員会」であり、大きく言えば倫理委員会の一つの形態であり、医療機関で運営している委員会だと言える。

日本ではIRBを治験審査委員会と称しており、薬事法、薬事法施行規則、GCPに基づいて行われており、事実上、厚生労働省と医薬品医療機器総合機構が監督官庁である。一方、アメリカは「機関審査委員会」で45CFR46に基づいて、FDAやOHRPの監督のもと成り立っている。

スライド6

IRBの審査の目的

- ・ 被験者の権利と福祉は科学知識の進歩に先行する
- ・ 研究活動の客観的な審査が最も被験者を保護しやすく、倫理的に妥当な研究を推進しやすい
- ・ 研究を前もって審査をすることは、ヒトの権利と福祉が厳重に考慮されているということの重要な証明である

スライド6

ではIRBでは何を審議すべきか。

まずは、被験者(患者)の権利と福祉について審議するのがIRBの真の目的である。どうしてこれをしないといけないかと言うと、やはり被験者の保護ということが第一だということを忘れてはならないからである。

スライド7

臨床試験の審査の申請先

審査性 レベル	G 治験 (GCP)	A 治験 治験	B-1 治験 治験	T(調) 治験	T(治験) 治験	D-2 治験 治験	B-3 治験 治験	C 治験 治験	D 治験 治験	X 治験 治験	E 治験 治験
市販後	EBM										
a	治験審査委員会(IRB)										
b	倫理委員会										
c	倫理委員会										
d	Ph.I/2										
e	IR										

- a: 海外で市販されているもの：安全性データあり
- b: 国内・海外で治験中のもの：安全性データあり
- c: 過去より、院内製剤等として使用されてきたもの
- d: 文献等で臨床使用の報告のあるもの
- e: ヒトへの適応のデータのないもの

スライド7

千葉大学ではさまざまな審議事項があるため病院と医学部の4つの倫理委員会、つまり治験審査委員会、倫理委員会、生命倫理委員会などが分業をしながら審議を進めている。

治験審査委員会では治験だけではなく、治験以外の医薬品などを使用した介入の臨床試験についても審議をしている。

スライド8

具体的な事例提示

スライド8

次に、当院の治験審査委員会の具体的な事例を紹介する。

スライド9

審議内容

- 院内発生有害事象
- 新規治験の受け入れ
- 他の施設の有害事象
- 計画書、同意説明文書の改訂

スライド9

治験審査委員会では、①院内発生有害事象、②新規治験の受け入れ、③他の施設の有害事象、④計画書、同意説明文書の改訂について審議をしている。