

201014001A

厚生労働科学研究費補助金事業実績報告書

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 (臨床研究基盤整備推進研究事業))

平成22年度 総括研究報告書

研究課題：国際水準の臨床研究・治験を推進する先進的運営・教育・支援体制の確立
(H21-臨研(機関) -一般-001)

研究実施期間：平成22年4月1日から平成23年3月31日まで
(3年計画の2年目)

慶應義塾大学医学部

研究代表者 末松 誠

平成23(2011)年5月

総括研究報告

国際水準の臨床研究・治験を推進する先進的運営・教育・支援体制の確立

目次

1. 研究要旨

(I) 研究の目的

(1) 研究の目的と必要性について

(2) 研究目的の具体化

1) 国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制の確立

2) 国際共同治験の迅速円滑な遂行を行うための学内外における連携体制の確立

(3) 本研究を慶應義塾大学医学部で担う上での独自性について

(II) 研究の方法

(III) 結果と考察

【A】研究の結果

A-1) 平成 21 年度から継続中の研究項目について

(1) 臨床研究の支援体制の拡充ならびに臨床研究医への教育指導の充実

1) 臨床研究に関する支援体制の拡充

2) 臨床研究医への教育指導の一層の拡充と充実

(2) 国際共同治験の迅速円滑な遂行のための運営・連携体制の確立

A-2) 平成 22 年度に新たに開始した項目について

(1) 倫理委員会ならびに治験審査委員会の機能向上

(2) 臨床試験・治験組入れならびに進捗の更なる改善策の策定について

(3) 海外先進的臨床研究拠点との連携体制の一層の強化

【B】考察

B-1) 研究から明らかになった諸問題点

(1) 急増する臨床研究と倫理審査について

(2) 企業主導の治験の現状を巡る諸問題について

(3) 臨床研究全般を巡る産学連携について

(4) 変貌する臨床研究—理論上・運営上の難点と国際化

B-2) 平成 23 年度に向けた示唆

(1) 倫理委員会ならびに治験審査委員会の更なる機能向上に向けて

(2) 臨床試験・治験組入れならびに進捗の更なる改善策の策定

(3) 海外先進的臨床研究拠点との連携体制の一層の強化

(IV) 結論

(V) 知的財産権・対外的関連発表業績など

2. 参考資料

研究課題名（課題番号）：国際水準の臨床研究・治験を推進する先進的運営・教育・支援体制の確立（H21－臨研（機関）－一般－001）

研究実施期間：平成22年4月1日から平成23年3月31日まで（3年計画の2年目）

研究代表者

末松 誠 慶應義塾大学医学部 医学部長・医化学教授

研究分担者（平成22年度分）

佐藤 裕史	慶應義塾大学医学部	クリニカルリサーチセンター長
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部	内科学教授
武林 亨	慶應義塾大学医学部	公衆衛生学教授
日比 紀文	慶應義塾大学医学部	内科学教授
北川 雄光	慶應義塾大学医学部	外科学教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部	内科学教授
矢作 直久	慶應義塾大学医学部	腫瘍センター低侵襲療法研究開発部門教授

1. 研究要旨

本研究では、国際水準の臨床研究支援体制と、国際共同治験の迅速円滑な遂行のための運営・連携体制とを研究の二つの主軸として推進し、以て国際水準の治験・臨床研究に寄与することを目標とした。

この目標を達成するため、具体的には（1）臨床研究に関する援助・教育の拡充、臨床研究医の資格化、倫理委員会・治験審査委員会の改善、（2）国際水準の治験費用算定方式導入と、高精度の組入れ予測・症例検討とによって海外諸国に遜色ない治験体制を確立し国際共同治験への対応力を強化する、という二面を、三カ年に亘って逐次遂行する。

平成22年度には、平成21年度に開始した五点（①臨床研究講習会の拡大②臨床研究医の資格化③国際共同治験方式の治験価格算定方式の準備④臨床研究 e-learning の完成⑤治験パネルシステムの完成）の継続拡充を行うとともに、新たに①倫理委員会ならびに治験審査委員会の機能向上②臨床試験・治験組入れならびに進捗の更なる改善策の策定③海外先進的臨床研究拠点との連携体制の一層の強化、以上三点の活動を付加して研究を進めた。

これにより、臨床研究への支援・指導体制は前年度に増して改善強化が図れ、また自主臨床研究の活性化、ならびに企業主導治験、特に国際共同治験の円滑迅速な実施を達成することができた。しかし、自主研究の活発な発展に比較して、企業主導治験は全体にみて二極化（進捗・組入れの良好な国際共同治験や先進的治験と、組入れの極めて少ない国内治験）している傾向が看取された。

(I) 研究の目的

(1) 研究の目的と必要性について

慶應義塾大学医学部では、厚生労働科学研究費による臨床研究実施基盤整備事業の一環として「多施設臨床研究ネットワークの中核機能を担うクリニカルリサーチセンターの整備」を平成 18 年度に開始し、実施基盤の中核を担う組織として慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター（以下 CCR）を設立して、CCR の機能の充実を進め、爾後今日に至るまで基盤整備ならびに学内外の臨床研究に対する支援業務の充実に腐心してきた。

CCR では、学内における様々な臨床研究の支援、学内の臨床研究者に対する種々の教育研修の提供、治験依頼企業との協力関係の樹立や実際の連携に基づく業務の推進、他施設を参考にした治験管理機能の平準化を平成 22 年度までに概ね終了した。従来指摘されてきた治験運営・手続き上の難点や問題点についてはこれを一つずつ改善して、治験中核病院として求められる基礎的機能の整備に努めてきた。この間、増加する国際共同治験における日本の参加困難、さらには日本の臨床研究の全般的な立ち遅れという喫緊の国家的課題にあたって、CCR の機能を一層拡充して、国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制と、国際共同治験・臨床試験の迅速円滑な遂行のための運営・連携体制との確立段階に歩を進めることによって、国際水準の治験・臨床研究に寄与できることを目的に、新たに三カ年計画の本研究を企画したものである。

このように、本研究の目的は、①国際水準の臨床研究の推進に向けた支援体制を慶應義塾大学医学部において確立すること、②新薬の国際的同時開発に資すべく、国際共同治験の迅速円滑な遂行に必要な学内外の連携体制を確立すること、の二点にある。もとより先進的医療の基盤としては国際水準の臨床研究の活性化は必須の前提条件であるし、本邦における治験の遅れの帰結としての drug lag は、新たな医薬品を保険適応下で広く国民に提供する上で看過できない障害である。つまり、上記の目的①②は、単に学術研究や治験を活性化するためのみならず、より良い医療、国際水準の診療を国民に提供していくための前提となるので、大きな社会的意義を有するものであり、医学部・病院を挙げて本研究を進めてきた所以である。

(2) 研究目的の具体化

1) 国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制の確立

学内で計画される個々の臨床研究に際して、国際誌掲載に足る水準（即ち国際的に最先端の学術水準）を満足するような企画立案、試験デザイン、倫理的配慮、（電子）症例報告書の準備、data 管理と生物統計学的解析、症例組入の調整と促進、臨床試験の coordination、英語論文の medical editing などの全面にわたって、若手研究者に対する指導ならびに中堅研究者に対する援助を、更に広範かつ迅速に提供すべく努める。なお、CCR の支援はまずは学内の臨床研究者を対象としているが、臨床研究は多くの場合多施設共同であること、

また関連学会・研究会・厚労省研究班などの主催する研究への支援について、学内研究者を通じての援助依頼が増えつつあること、中核病院として多施設共同型の大規模臨床研究への援助は重要な公的使命であること、CCR 機能の拡充によって従来より多くの臨床研究への支援が可能になってきたことを踏まえて、対象は必ずしも学内に限定せず、人員的に可能な範囲で学外からの依頼にも応需できるよう工夫する。

加えて、将来的な国際認証を目指して、倫理委員会・治験審査委員会の体制整備（具体的には、必要書類の電子化、review process の確立、全体的な進捗管理による効率化など）と、各々の構成委員に対する研修強化を計画する。

2) 国際共同治験の迅速円滑な遂行を行うための学内外における連携体制の確立

国際共同治験への成功裡の参加には、治験参加施設としての迅速な立ち上げと治験開始、治験開始後早期の組入れ、検体の海外送付と中央測定、英語の電子症例報告書への入力などが不可欠である。他方、中核病院としては、これらの機能に加えて、治験計画の早期段階から依頼企業と密な情報交換を行って、当該疾患領域における日本の医療事情を海外に具申して治験計画策定に関与すること、国内における症例組入の高精度の予想、国内治験施設の選定と参加医師のとりまとめや指導といった役割を担うことも併せて期待される。これらの両面での機能を樹立し、国際共同治験への単なる参加と症例組入れのみにとどまらず、参加日本施設の中核としての機能も担えるように CCR 機能の拡充を図る必要がある。

加えて、世界で最も高価であるとしてかねて問題視されてきた治験症例単価に関しては、治験参加施設側からの改善の一策として、国際水準に則った治験費用算定法（per patient, per visit, 出来高積算方式）の導入準備などを 21 年度に引き続いて行う。

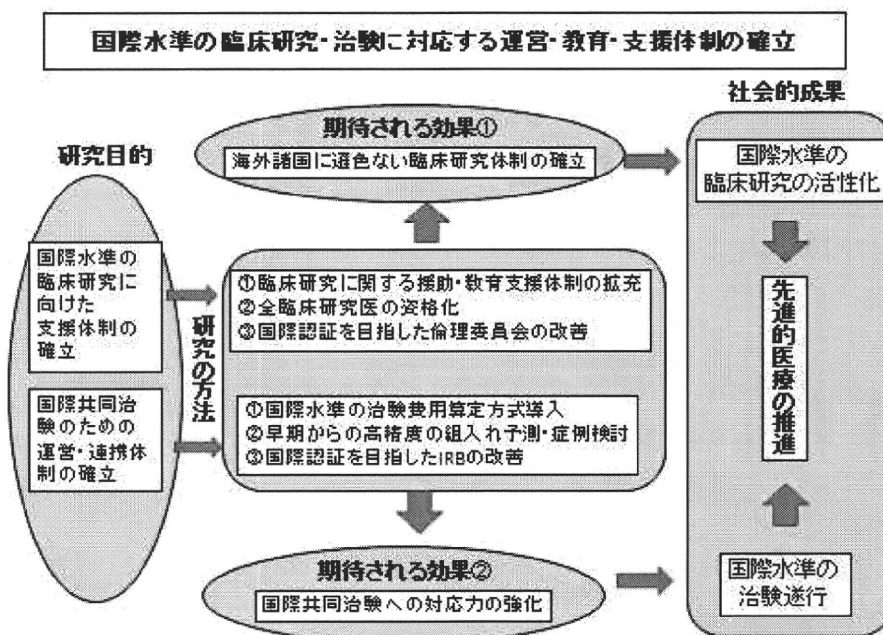
(3) 本研究を慶應義塾大学医学部で担う上での独自性について

第一に、かねて慶應義塾大学医学部では、米国 Minnesota 大学医学部 Academic Health Center を始め、既に臨床研究支援体制を確立して旺盛な臨床研究を推進している先進的海外諸医学研究機関（いわゆる Academic Research Organisation）との連携を進めてきた。こうした連携と人脈に立脚すれば、国際水準の臨床研究支援体制の運営についての既存の経験や工夫を共有でき、本邦で不明な点に関して示唆を仰ぎつつ事業を進めることができると考えてのことである。

第二に、慶應義塾大学医学部では、海外での臨床研究・診療の経験を有する医師を多数擁している。上述のように、国際共同治験や国際的な診断・治療基準などの計画立案の段階から、日本の医療事情や診療の実情について日本を代表して海外での企画会議に参加してきた医師も既に散見される。また、自主臨床研究に関しても、大規模な多施設共同臨床試験を行ってその成果を国際誌に発表している者も少なくない。このように国際水準の臨床研究に積極的に関与してきた諸診療部門の医師を、慶應の臨床研究施設としての最大の特長として活用した上で、臨床研究の支援機能を CCR から提供することができれば、国際共同治験や臨床研究に早期から参加してその円滑な進行と活性化に資することが大いに期待できる。

第三に、CCR の特徴として、産業界での臨床開発実務に通じた経験者を配して指揮、企画立案、project management/data management などにあたらせており、豊富な実務経験、効率意識をもち、国内外の治験依頼者との円滑で対等な連携を進めてきていることが上げられる。この点は、病院・医師と依頼者・企業との間の従来の利害関係からなかなか対等で円滑な産学連携が進捗し難かった臨床医学領域で、今後の産学連携の拡大に重要な貢献を可能にする条件であると思われる。

以上に述べた研究の目的、進め方、期待される意義について下に図示する。



(II) 研究の方法

(I) に述べた目的を達成するための方法としては、本研究が平成 21 年度～平成 23 年度の三カ年に亘ることに鑑み、下記のように年次別に全体的計画を逐次進める予定を立てた。

まず、平成 21 年度には、臨床研究支援体制の拡充（データマネジメント、生物統計各部門の充実と、相談／支援業務の手順・流れの確立）、臨床研究医の資格化に向けた準備（臨床研究講習会の受講促進と、受講者情報の保持管理）、国際共同治験対応型価格算定の開始の三点を中心に進めた。

これを受けて、平成 22 年度には、平成 21 年度の活動の継続拡充に加えて、以下の三点を新たな基盤整備の焦点として行った。

- 1) 倫理委員会ならびに治験審査委員会の機能向上
 - 倫理審査の質的改善
 - 倫理審査の量的改善
 - 倫理審査の対象の拡充
- 2) 臨床試験・治験組入れならびに進捗の更なる改善策の策定
 - 担当 CRC/RN の担当試験の電子的一元管理
 - 進行中の治験・臨床試験の進捗管理と「督促」
 - 進捗上の難点の洗い出しと対策の立案
 - 臨床試験・治験の一体的で円滑な支援のための組織整備
- 3) 海外先進的臨床研究拠点との連携体制の一層の強化

但し、研究内容の性質上、平成 21 年度および 22 年度に達成した事項はその後も引き続き継続して、刻々変化発展する臨床研究・治験の実情に即応して適切に改善しつつ進めていくものである。

(Ⅲ) 結果と考察

【A】 研究の結果

A-1) 平成 21 年度から継続中の研究項目について

(1) 臨床研究の支援体制の拡充ならびに臨床研究医への教育指導の充実

1) 臨床研究に関する支援体制の拡充

従来企業治験に対する支援を中心に行ってきた臨床研究コーディネーターや **research nurse** が、治験以外の自主臨床研究に対しても十分な支援が提供できるよう、体制の整備や人員増員を平成 21 年度から進めており、平成 22 年度末現在で常勤・非常勤を含めて 11 名の支援要員のもと、16 本の医師主導自主臨床試験ならびに 116 本の企業主導治験（うち平成 22 年度の新規治験は 44 本、そのうち国際共同治験は 23 本）を支援中である（後述の体制整備に伴って、平成 22 年度内に、新たに 4 名の **CRC** を雇用するとともに、看護職以外が採血に対応しにくい状況にも対応できるよう、検査処置を担当する臨床試験専従の非常勤看護師を **CCR** 付きとして雇用している）。また、これらとは別途、**data management** における支援については **data manager** 5 名で提供しており、平成 22 年度末時点でおおよそ 30 本ほどの自主臨床試験に対する **data management** 支援を行い、多忙を極めている。

また、平成 21 年度には、大規模臨床試験の計画や解析に通曉した生物統計家を非常勤講師として **CCR** に迎え、慶應における臨床研究計画ならびに試験結果解析への援助を隔週に提供できる体制を整えて、研究の企画段階におけるデザインや検出力・必要症例数の算出の補助、研究結果の解析への支援に加え、国際誌投稿時の生物統計 **reviewer** との交渉などにも可能な限り対応していた。しかし、急増する臨床研究の生物統計支援業務には非常勤では到底対応しきれず苦慮していた。幸い平成 22 年度にこれまで非常勤であった生物統計家を常勤の特任講師として雇用できたため、以上の支援（一カ月あたりおおよそ 5 試験ほどの新たな統計相談がある）を更に拡充するとともに、大学院修士課程での生物統計学の講義（計 10 時間）も行っている。

治験以外の臨床試験を含む臨床研究の科学的・倫理的妥当性を審査する慶應義塾大学医学部倫理委員会では、急増する申請件数（平成 22 年度で 318 件）に迅速かつ円滑に対応するため、審査体制の整備を平成 21 年度に続いて進めて、

- ① **CCR** を中心とした申請後の **pre-review**
- ② これに続く予備審査委員会による書面審査
- ③ 委員長・副委員長二名による簡易審査・本審査の別の **screening**
- ④ 倫理委員会における本審査

という四段階からなる倫理審査の流れが 22 年度に確立した（詳しい流れを図 1 に示す）。こうした流れの確立によって、時として一カ月あたりに 50 件を超える新規臨床研究の申請処理に対してもどうにか大きな遅滞や支障なくあたることができるようになった。また、平成 21 年度以降、治験・臨床研究の事務業務への円滑な対応のため、2 名の事務員をあらたに雇用し、このうち一名は、山積する倫理審査関連の膨大な文書管理、事務作業に専従

することとしてきたが、これら二名は 22 年度も継続して事務作業を進めている。

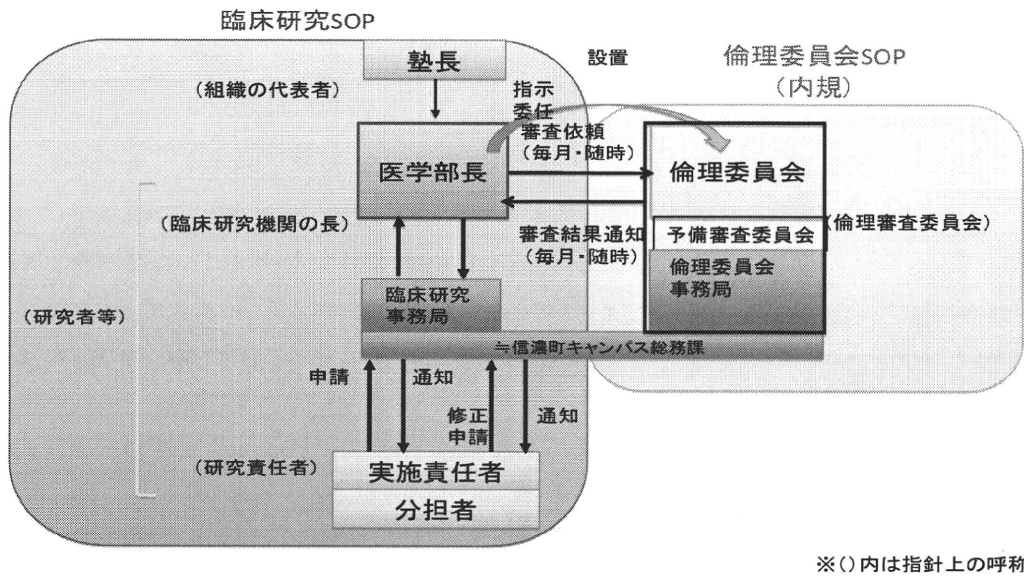


図1 慶應における倫理審査の流れ

従来の我が国における治験と治験以外の臨床研究との二本立ての規制と運用のなかで、慶應でも、治験に関しては治験管理センターが、それ以外の自主臨床研究に関しては CCR が補助に当たる体制を敷いて、研究支援活動を進めてきた。しかし、①医師主導型治験、国際共同治験、海外施設を含む多施設共同の自主臨床試験など、年々臨床研究が多様化をみせていること②臨床研究の倫理指針公布後これに臨床研究が準拠して進められるのに伴って、臨床研究全般の高質化・複雑化がみられ、治験との実務上の懸隔が縮小傾向にあること③多忙な臨床医は、進歩し複雑化する臨床研究の運営面まで到底管理し得ないこと、といった背景に鑑み、広義の臨床研究に関する支援の極力一元化した円滑な提供が、現場の管理上以前にも増して求められることが明らかとなった。諸般の事情でなかなか運営の一元化が進捗しなかったが、漸く平成 22 年 9 月より、治験に関する管理業務も CCR が全面的に担う体制とし、これまで治験管理センターへの病院職員の出向によって主に賄ってきた治験管理に代わって、CCR の専任教員による治験運営を推進することにした。これに伴って関連する院内・学内の諸規定を逐次改訂し、23 年度からは病院長の委嘱により名実ともに治験関連業務を全て CCR が行うよう準備を進めている。ただし、①臨床研究や治験本数は性質上増減が著しいが、これに併せて支援人員を短期間に小刻みに増減するのは到底無理でありまた雇用上不適切であること、②規制要件にも商務・契約にも通曉した、専門性のある事務職員を中長期的に治験・臨床研究の運営に専任させることは、慶應における事務職員の年 2 回の定時人事異動からみて無理であること、以上二点からみて、増大し複雑化する一方の臨床研究・治験関連事務を全て CCR の専任教員のみで賄うのは合理的で

も現実的でもないとの結論に達し、一部の事務機能を **site management organization** に委託して協力を仰いでいる。これにより、進行中の治験に支障をきたすことなく、平成 22 年 9 月を以て、治験管理センターからの業務を **CCR** に移管することが可能になり、現在に及んでいる。

2) 臨床研究医への教育指導の一層の拡充と充実

平成 21 年度に引き続き、臨床研究に関する教育機会の提供のために、年に二回臨床研究講習会を二日ずつ定期的で開催し、臨床研究総論、臨床研究に関連する規制要件、研究のデザイン、統計的配慮、治験・臨床試験の現状と問題点、運営上の注意、倫理的配慮と利益相反について講義を行った。平成 22 年度中、計 141 名の学内外の医師が受講し、試験合格者に対して修了証を発行した。講習会における配布資料 (**PowerPoint slide**) のごとくで、内容的には、例年同一の部分と、逐次改訂し最新の情報を盛り込んだ部分、参加者の **feedback** を活かしてより基礎的な部分を詳論した場合などを含んでいる。こうした定期的開催の講習とは別に、医学部教授会においても、年一回、臨床研究の規制や倫理的問題についての最新情報を報告し周知する機会 (臨床研究 **executive course**) を設け、教授会出席の教授・准教授約 100 名に対して講習を行っている (平成 22 年 5 月 17 日)。

また、平成 22 年 5 月 15 日、ならびに 11 月 20 日には、国際水準の学術誌や学術団体での研究成果の発表が円滑に行えるように、日本人医学研究者の英語論文執筆・口頭発表の指導に通曉した英国人並びに米国人医師を講師として招聘し、医学研究の英語発表 (口頭、論文) 指導のための講習会を開催して、合計 126 名が参加した (参加者は、学内の医師、大学院生、基礎研究者に加えて、関連病院の医師、他学の医師・研究者、製薬企業の研究開発担当者など多岐にわたった)。

提携中の米国 **Minnesota** 大学医学部 **Academic Health Center** で作成された臨床研究に関する **e-learning system** の日本語版は、平成 21 年度中に完成し、平成 22 年度から公開しており、3 月末までに延べ 982 回の利用があった。

(2) 国際共同治験の迅速円滑な遂行のための運営・連携体制の確立

平成 21 年度には、国際水準の治験実務対応型の費用算定方式の確立に向けて外資系製薬企業数社の協力を得て準備を進め、治験関連諸費用全般を勘案して、算出法の一般的な雛型を完成した。これを利用して、平成 22 年中盤に実施予定の A 社の国際共同治験を実際の適用第一例とすべく、実際の費用計算、支払い時期の調節、院内分配の工夫などの実務的な細部の準備に移っている。しかし予定していた国際共同治験の進行が著しく遅れたため、平成 22 年度内に上記細部の実施にはまだ至っていない。

次に、病院の診療データベースから連結可能匿名化を行った上で必要な情報を抽出し、被験者条件に合致する候補患者概数を予測できる、被験者候補絞り込みのデータシステム (「治験パネルシステム」) がほぼ完成した。ただ、実際の試験に際する候補患者検索に援用するにはまだ改善点が多々あったため、臨床研究者の意見をもとに、服薬中の薬剤、臨床検査値などさまざまな側面からも迅速に対応患者数を割り出せるようシステムの改善を更に続けて、実際の諸臨床試験に対する組入れ予測に汎用できるよう更に改良を重ねる作

業を進めた。しかし、software の不具合、さまざまな臨床試験に求められる諸検索条件への対応の技術的困難、経済性、対応企業との交渉の難航などから、実際の多様な臨床試験に汎用性のあるシステムの構築が、当方の労力や支出に見合う範囲で時宜を得て現実化することは現段階では困難であるとの結論に達した。

平成 21 年度に慶應義塾大学病院で受注・施行した国際共同治験の実数は約 20 本であったのに対して、平成 22 年度に新たに受注・施行の国際共同治験は 23 本であった。新規依頼治験の半数以上を国際共同治験が占める状況に至り、病院としての経験も確実に蓄積されつつあり、かつてのように国際共同治験が特筆大書すべき特殊な臨床試験ではもはやなくなっただけのみならず、自主臨床試験においてさえも multinational multisite trials が少しずつ増えているのが近年の傾向である。

他方、平成 22 年度もなお FDA の監査などは依然未経験であり、英語文書への対応、英語での症例報告書入力などに関しても、職員により習熟度はなお十分とはいえず（医師に関する限り本学は若手でも海外での臨床経験・研究歴を有する者が少なくなく、国際共同治験に対する運営上の抵抗や困難は極めて少ない）、向後一層の改善を要するものと思われる。多忙な臨床医を補佐して、企業毎に細部や使い勝手のまちまちな英語の Electronic Data Capturing System に煩雑な内容を逐一入力し、queries に対して迅速に対応する支援業務に携わるコーディネーターらの負担は増大する一方で、一日の勤務時間が 12 時間を超える者も少なくない。英語や電子環境への適応習熟にとどまらず、増大する一方の臨床研究支援業務をどのように中長期的に維持するかは極めて難しい問題である。

なお国際共同試験に関する支援業務としては、上記のような一参加施設としての研究支援とは異なり、慶應独自の特筆すべき実績がある。即ち、国際共同治験において、日本からの参加施設数十か所を統率し、組入れ基準などについての示唆、評価法の研修を慶應が行い、評価水準の標準化に寄与し、症例の組入れに際しての中央判定を提供する業務である（業務の流れの概略を下に図示する）。既に二治療領域・三試験（何れも国際共同治験）でこの機能を慶應 CCR で提供しており、米国および欧州の担当 ARO(academic research organization)と定期的に電話会議などで判断基準の国際的標準化を行いながら、参加国の医療環境、参加研究者毎の判断の微細な違いを考慮しつつ、迅速で正確な試験遂行を担保するものである。各参加施設との timely な連絡が双方向で確保されるように、外部業者に委託して所謂 call centre を設け、これを仲介して電話取り次ぎを円滑に進めてきた。異なる治療領域で複数試験で成功裡にこの業務は進捗しており、今後慶應 CCR が ARO として担うべき重要な一機能であると思われる。

海外AROとの協力による国際共同臨床試験における中央判定業務

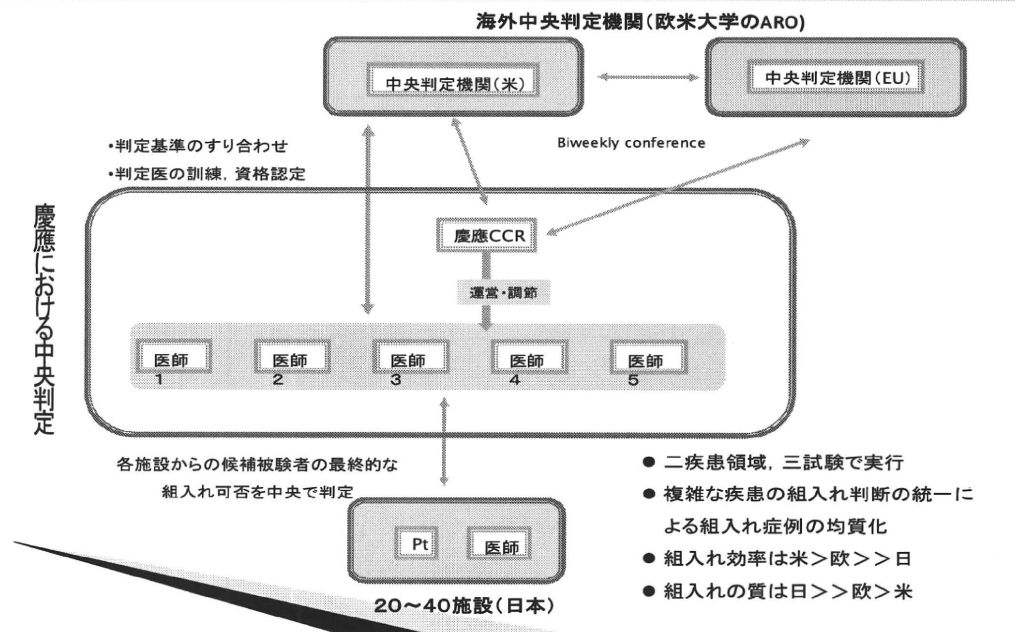


図2 昨今の国際共同治験における、慶應の ARO としての国内参加施設への中央業務

A-2) 平成 22 年度に新たに開始した項目について

(1) 倫理委員会ならびに治験審査委員会の機能向上

これらの委員会における臨床研究の倫理的・科学的妥当性の周到的な検討は、国際水準の臨床研究の推進からみて極めて必須である上に、特に昨今の自主臨床研究の急増と複雑化、治験の複雑化・国際化という変化に即応した全体的な効率化・迅速化をも同時に求められるものである。厳密な審議・処理と迅速化・効率化とは二律背反であり、対応に苦慮しつつも、少しでもよい方向性を巡って試行を続けているのが現状である。

①倫理審査の質的改善

予備審査委員会の構成員として、各診療科の中堅医師を rotation で任命し、臨床研究の留意点について OJT を兼ねて経験を重ねて貰い、予備審査の迅速化（研究計画の申請から審議、承認までの cycle time reduction）と習熟（これによってその後の倫理審査の円滑化が図れる）に務めている。また、慶應内にその臨床研究の申請者しか当該 subspecialty の専門家がおらず、科学的倫理的に複雑度の高い研究計画に関しては、慶應の倫理委員会の審議と並行して、学外の第三者で当該領域の専門家に意見提供を求め、これをもとにして更に倫理委員会で最終審議を行う流れも試行しつつある。着床前診断など、高度の科学的・専門的知識と、前例の乏しい極めて高度の倫理的判断とを求められる案件が少ないので、こうした難易度の高い臨床研究の倫理審査の経験を蓄積しつつある。平成 22 年度には、中核病院の活動を通じて面識を得た、癌患者団体の代表で drug lag 問題に極めて造詣の深い方に倫理委員会の一般（非専門）委員を委嘱して、審議の質の向上を図っている。また、治験審査委員会についても、抗癌剤の薬学を専門とする慶應薬学部教授を新たに委員に任じるとともに、他所での IRB 運営に経験の豊富な事務員（委託）を中心にして IRB の運営

体制を改善し、効率的議事を進めている。

②倫理審査の量的改善

臨床研究の倫理審査にあたっては、新規申請の増加、数度に亘る修正の度に繰り返し提出される案件の増加に際して膨大な文書が行きかう。このため改定版の異同や混乱、複写配布などの事務作業に膨大な手間と時間を要し、審査の円滑な進行上深刻な問題となっていた。このため、website を利用し可能な限り倫理審査関係書類の電子化を進めるべく、本事業において interactive website の構築とその逐次改善を行ってきた。倫理委員会委員は一月あたりときに 30 件を超える新規臨床研究案件の膨大な文書を参照する必要があるが、これまでは全て紙媒体の打ち出しでこれを行ってきたため、印刷・配布・回収に要する時間が、倫理審査に要する全体の手間と時間に相当程度影響していた。そこで、事前の研究申請案件の内容閲覧に際しては、これを全て電子媒体（USB に格納）で配布することにしていく。何れはこの配布も全て不要とし、website に access しこれを介して閲覧、comment の入力ができるところまで進める予定である。

③倫理審査の対象の拡充

上述のように、学内で主催される臨床研究の倫理審査だけで処理に難渋するに足る案件数に達しており、慶應の全く関与しない研究で、倫理審査機能を有しない医療機関の主催する臨床研究の倫理審査に応じること（いわゆる「中央 IRB」に相当する機能の提供）にまでは到底手が及ばないのが実情である。しかし、慶應が一参加施設として加わり他研究機関（倫理審査機能をもたないもの）が主導ないし参加する臨床研究で、慶應の倫理委員会に審査を求め、その審査結果（承認）を以て、他施設における倫理審査の代替とする場合は漸増しており、これは所謂中央 IRB の機能の提供に実質的に相当するものとみることができよう。また、倫理委員会における本審査に先立っての pre-review、細部の問い合わせや議論・修正という一連の作業（つまり高度な倫理審査ほど双方向性の interactive な過程であるという内実）を考えると、学内に一切分担研究者を有さないような臨床研究に関しては、十分な倫理審査は事実上極めて困難であるともいえる。従って、倫理審査に関する詳細な打ち合わせや交渉の窓口になりうる分担研究者を学内に置けば、こうした実質的な中央倫理審査機能は拡充することも検討できるであろうとの認識に現在達している。

（2）臨床試験・治験組入れならびに進捗の更なる改善策の策定について

表 1 に示すように、臨床研究実施基盤の整備に伴って、企業主導治験に関するさまざまな指標は改善傾向にあるが、契約症例の組入れ達成率に関してはなお低迷が続いている。これにはさまざまな要因（「考察」に詳述）があるが、ひとつは、医師が多忙で候補患者を事前に洗い出しておき、診察時に候補患者に対して研究への参加を適切に提案し、十分に説明した上で同意を取得するという一連の過程に割く時間がなかなか確保できないのが重大な要因であることには疑いを入れない。また、治験に加えて増大の一途の自主臨床研究への支援業務を抱える CRC からみても、こうした所謂「事前カルテスクリーニング」は依然十分提供し得ていない。

これには熟練した CRC の恒常的な不足という難点があるが、現行の人員を最大限活用す

る目的で、臨床試験の担当者割り振りの効率化のための、担当 CRC/RN の担当試験の電子的一元管理を平成 22 年度より開始したところである。これにより、試験開始時など極端に労力を要する時期と、組入れ終了後など比較的業務量の少ない時期などを全試験横断的に事前に十分把握して、担当者の効率のよい配置と、より適切な労務管理に繋げている。

更に、開始から相当時間が経過しても一症例も入っていない治験・臨床試験に関しては、その旨を責任医師に CCR センター長名で通知し、中核病院として一定以上の組入れ達成を求められている以上、組入れを進めるか、あるいは諸般の事情で実施が困難であれば契約を打ち切り中止するかの対応を促す作業を平成 22 年度後半から開始した。これには、治験を依頼する企業によっては、治験への症例組入れによる実質的貢献を望んでいないにもかかわらず、新薬が承認・上市された後の販売のための足がかりとすることを狙って、国内有数の患者数・処方量を有する慶應義塾大学病院に対して名目的な治験参加を打診してくる憂慮すべき場合が今なお見受けられるという背景がある。しかしこうした意図は通常明言されることはないので事前に明瞭にならないから、あくまで薬事法上必要とされる治験準備を当方では進め、担当 CRC にも相応の業務は発生してしまう。このように、実質的に意味のない休眠状態の治験の存在によって、全体としての組入れ達成率が低く算出されている面（あるいは、組入れを意図していない治験への手続きや対応によって CRC や事務局の労力が浪費されるという問題）も看過できない。こうした状況を踏まえて、企業からの治験の打診時に、当院への治験依頼の意図や理由、進行中の同一領域の他試験との競合、問題点、組入れの予想などをあらかじめ明らかにする作業を平成 22 年度後半から進めてきたところである。

	2007	2008	2009	2010
New Industry-sponsored registration trials (multinational)	34 (1)	36 (6)	36 (9)	44 (23)
Dossiers in English	Not acceptable	Acceptable		
Initial contact ~ IRB approval (minimum days)	60 days	8 days	8 days	25 days
IRB approval-test drug delivery (minimum days)	7 days	0 days	4 days	7 days
Drug delivery~ First Pt In (average)	43days	25days	7 days	8 days
Enrollment achieved/contract	64%	64%	57%	53%
% of trials using EDC	7%	19%	39%	59%
New Inv.-initiated clinical research	104	220	312	318

表 1 2007～2010 年の臨床試験関連の機能実績の量的変遷

(3) 海外先進的臨床研究拠点との連携体制の一層の強化

既に米国 Minnesota 大学医学部 Academic Health Center とは、教授陣の招聘と臨床研究・倫理審査に関する講習、慶應からの医師・データマネジャー・統計家・CRC の派遣などの人材交流を一貫して続けており、国際水準の臨床研究の運営および支援についての貴重な情報を交換している。

これに加えて、既に上に述べたように、平成22年度には、Ocean State Clinical Coordinating Center, Rhode Island Hospital(Brown 大学教育病院), ならびに Harvard 大学 Massachusetts General Hospital Clinical Trial Network Institute と提携し、いくつかの国際共同治験における日本からの参加施設に対する症例組入れ時の最終中央判定業務を開始し現在に至る(試験は進行中)。凶らずもこれらの個別的な尽力の経験の結果、米国を中心に生じてきた概念である academic research organisation に相当する機能を慶應 CCR で着実に確立してきたということができよう。さらに Oxford Clinical Trial Service Unit や European Clinical Research Infrastructures Network との交流も開始しており、海外の ARO との連携・交流が一層広がっているところである。

【B】考察

B-1) 研究から明らかになった諸問題点

(1) 急増する臨床研究と倫理審査について

臨床研究に対する教育研修の積み重ね、CCR による臨床研究支援体制の樹立、臨床研究の倫理指針の周知などが相俟って、従来よりも臨床医の臨床研究に対する意識が高まってきたことは、既に慶應における臨床研究講習会受講者が累積で 800 人を超える今、明らかに実感できるところである。しかし、この結果、上述のように、臨床研究案件の倫理審査申請数はこの四年で3倍以上に急増している。これは倫理指針の遵守、臨床研究者の増加、臨床研究に対する意識の向上と活性化の結果に他ならず、臨床研究実施基盤整備事業の確実な効果ではあるものの、欧米韓国などの臨床研究支援体制の整った施設をみると、multi-track IRB など複数の倫理審査機関が同時並行で機能し得るがゆえに、活発な臨床研究の倫理審査が時宜を得て円滑に進められている現状がある。われわれのこれまでの経験では、倫理委員会/IRB の機能向上(ことに開催頻度の増加や、multi-track system の導入)に関して最も大きな障害となっているのは以下のような事情である。

①臨床医の極端な多忙：倫理審査に当たるのに適切な臨床医は、当該専門分野で一定以上の学識経験を有し、なおかつ臨床研究の倫理審査についても一定以上の知識を有する者である必要があるが、こうした条件に該当するのは、慶應義塾大学医学部内では診療科の教授・准教授または講師であるから、日常診療と教育、研究に多忙を極めるのみならず全員が国内外関連学会で指導的立場にあるので、資料の事前審査や数時間におよぶ会議への常時の出席は極めて困難である。他先進国と比較した場合の日本の臨床医の圧倒的な多忙と不利な労働条件は、当然ながら研究にも影を落としているが、倫理審査においても同様である。この点は医療制度・医療体制と表裏一体をなしている以上、短期的な改善の見込みは乏しいものといわざるを得ない。

②一般公衆の臨床研究への意識の問題：医学の専門家でない，一般市民からの倫理委員の参加が極めて高度かつ活発であることは，英国 Cambridge 大学医学部付属 Addenbrooke's 病院 Clinical Research Centre における倫理委員会訪問時に，多数の一般知的公衆の委員としての参加ならびにその臨床研究に関する理解の深さに強く印象づけられたことであった．臨床研究なくして医療の進歩がないという認識や，臨床研究への参加・支援が患者や一般市民の尊い貢献であるという意識が，高度で活発な臨床研究の裾野を支えていることに他ならない．これに対して日本の現状を考えると，慶應の倫理委員会への一般（非専門）委員を，医療関係でない大学その他の教育機関の教員，引退後の教職員などに委嘱を試みてきたが，多忙や知識不足を理由にした拒絶が少なくない．こうした実情は，患者一般の臨床試験に対する理解や協力，ひいては臨床試験の進捗の彼我の懸隔と表裏一体をなすものであろう．新薬の薬害や臨床試験への不安が報道で専ら喧伝され，臨床研究なくして難病，稀少疾患の治療の展開可能性がないことを堅実に一般公衆に教育啓蒙することが少ない本邦の問題点であると思われる．

（２）企業主導の治験の現状を巡る諸問題について

日本における所謂 drug lag の要因としては，専ら承認審査の遅れと，治験実施医療機関の体制の不備（開始から終了までに著しい時間を要し非効率であること，症例単価が極めて高額であること，医療従事者の治験への理解が不十分であることなど）とが強調されてきた．これらの問題については官，学それぞれにこの数年でさまざまな取り組みがなされており，決して十分ではないにせよ治験実施医療機関でも相当な注力をしてきたところである．他方，「結果」欄に記したように，治験依頼者によっては，営業上の目的を臨床開発の実質よりも優先させて治験を一種の営業の機会として利用している場合，刻々変化する臨床試験のさまざまな側面への対応に難渋している場合，国際共同治験に不慣れなモニタリング担当者が病院あるいは海外との連絡に手間取り治験進捗が停滞する場合，CRO, ARO, SMO, 外部測定機関などさまざまな関連団体が連携しつつ進める新たな治験運営体制に支障が生じる場合など，「産」側にも改善すべき点が散見されるといえるだろう．厚労省と医薬品医療機器総合機構，治験中核病院と拠点医療機関など，官・学ではそれぞれ関連諸機関が連携して共通した課題を認識し解決法を探る試みがなされるのに対して，産業界をみると，企業間はもとより同一企業内でも異なる開発チーム間で情報の共有が不十分であるのが稀ではなく，日本の治験の在り方の改善に向けた協調においてはなお不足が目立つように思われる．

治験費用をとっても，慶應では従来のポイント表の使用の仕方を改善し，費用の再検討を進めてきており，またポイント表に代わって治験の難易度，手間，実績をよりよく反映する費用算定方法の検討も続けてきた．この間，日本製薬工業会医薬品評価委員会臨床評価部会も既に 2009 年 3 月に「業務積上げに基づく新治験費用算定方式」を提案しているが，爾来 2 年を閲する 2011 年 5 月現在に至るまで，同方式が試用された治験は寡聞にして知らない．2009 年に慶應の医学部長，病院長，CCR センター長で，国内の代表的製薬企業の研究開発部門の責任者と意見交換の場をもった折に，治験費用の点を議題として取り上げた

のに対して、「日本における治験費用が格別高価とは思っていないし、改訂の必要もあまりないのではないか」という意見が企業側から寄せられた。つまり、治験費用の最適化という問題ひとつをとっても、現状の問題点の洗い出しや改善、改善策の推進という点からは、産業界側の認識や取組が十分とはいえない面があるように思われる。国内での諸問題の改善が十分進まないままに、既にアジア他国での高質の治験体制が活発になっている現状を考えると、企業主導治験の改善に対する国内企業の取組に関しては憂慮される点なしとしない。

（３）臨床研究全般を巡る産学連携について

新薬の製造販売承認を目的とした狭義の治験ではなく、さまざまな形の高度の自主臨床研究を通じた所謂 **evidence** 創出に関する産学連携は、試験薬供給、研究結果の社会への還元（適応拡大など）、**academia** への適切な研究助成などからみて極めて重要である。慶應 CCR はこうした適切で円滑な産学連携に関する支援も、臨床研究の活性化のための重要な一寄与とみなして、本事業における体制整備を通じて尽力を続けてきている。しかし、利益相反の理解や管理に関する旧弊な見解・誤解、医療領域における産学連携（治験の枠外での）への不慣れ、大口顧客としての病院に対する営業活動と研究機関としての大学医学部との連携との混同などの運営上の諸問題が、この数年で特に明らかになってきた。臨床研究の最終成果産物が医療の進歩として広く国民全体に還元されるものであることを考えると、臨床研究の推進に際しての適切で公正な産学連携の確立と推進は社会的責務であるから、今後この点での双方向での改善が必須であろう。特に、大規模臨床試験に通暁した支援人材の確保にあたっては、また、年々発展し複雑化・多様化する臨床研究の最先端の知見を大学において学ぶという点でも、産学の人材交流の更なる活性化が求められる。

このように、残念ながら平成 21 年度の総括研究報告書に記した産学連携上の問題は、22 年度でも本質的には大きく変わっていないといわざるを得ないものの、企業からの委託臨床研究への支援業務は着実に増加しており、ごく緩徐ではあっても産学連携の前進は認められるように見える。治験以外の臨床研究に際してどのような点に留意すべきかについての企業からの問い合わせが CCR に対して寄せられることが増えつつあり、これは産業界側の認識が徐々に生じつつあることの証左であろう。

（４）変貌する臨床研究—理論上・運営上の難点と国際化¹⁾⁵⁾

この数年来、英国を嚆矢として、二重盲検比較試験の理論的制約、また非商業的（即ち研究者主導型）臨床研究に対して商業的（製造販売承認目的の）臨床試験・治験と同等の規制をあてはめた場合の運営上の難点（費用、手間、巨大化）が、異口同音に指摘されつつある。研究結果の普遍妥当性の確保と、国によらずより良い医療の提供に資する公益性の点とからみて、臨床研究がより国際的な多施設共同型のものになっていく趨勢は歓迎すべきものと思われるが、臨床研究の国際化は、同時に、各国間の体制の違い、それぞれの社会体制に根差した医療に照らした患者・医療従事者の見解・認識の違い、高額で複雑で高度な研究に対する参加が途上国では到底不可能であることなど、従来あまりとりあげら

れなかった諸問題を浮き彫りにしつつあるように見える。そもそも現在の臨床試験の諸規制のよって立つ ICH-GCP 自体も、製造販売承認目的の新薬の臨床試験を主軸に据えたものであって、より多様な臨床研究の全体に適用するには適切でないことを指摘する声もあり、RCT の理論的制約や運営上の過剰な負担からみて、非商業的臨床試験に対しては ICH-GCP と異なる規制を別途作成すべきであるとする見解も OECD global science forum 等で論じられている。

日本では、所謂新 GCP 下で高質の治験が求められるようになったことに応じ、drug lag の解消にも寄与できるよう意図した施策の一つが、治験中核病院・拠点医療機関を通じた体制整備であった。他方、臨床研究の倫理指針改定前の自主臨床研究にみるような質のばらつきが並存する状況もみられたので、GCP 下の治験の活性化と、別枠で倫理指針を遵守した自主臨床研究の推進とを同時に進めて現在に至っている。今後この両者を欧米のように包括的な法整備によって統一的に質を担保し規制する方向に進むべきとする意見も聞かれるまさにそのときに、上述のような欧米の、いわば逆方向の展開が見られつつあることは興味深い。われわれはまだまだ不備な日本の現状の改善をめざして基盤整備を進めているが、同時に、更なる国際化の方向にある臨床研究をどのように位置づけるかを巡る、理論的・規制要件上ならびに運営上の国際的な議論に対しても、是非注意を払いつつ貢献していくことが必要である。この数年「治験」と「治験以外の臨床研究」の二本立てで、困窮する医療現場の中で苦心して体制整備を進めてきた経験から、量的にはともかく質的には稀ならず国際水準の臨床研究成果を発信しつつある日本が、欧米ならびにアジア諸国を包含した上述の議論に対して寄与するところは決して小さくないと思われるからである。

- 1) Rawlins, M: De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Lancet 372, 2152-61, 2008
- 2) Chalmers & Glasziou: Stages of waste in the production and reporting of research evidence relevant to clinicians and patients. Lancet 374: 86-89, 2009.
- 3) Martin DF et al. : Identifying and Eliminating the Roadblocks to Comparative-Effectiveness Research. New Eng J Med 363:105-107, 2010
- 4) Young, RC: Cancer Clinical Trials — A Chronic but Curable Crisis. N Eng J Med 363:306-309, 2010
- 5) Lang T et al.: Clinical research: time for sensible global guidelines. Lancet 377: 1553-1555, 2010.

B-2) 平成 23 年度に向けた示唆

(1) 倫理委員会ならびに治験審査委員会の更なる機能向上に向けて

引き続き一層の効率的運用のために審議資料の電子化を推進し、国際的認証を目指した機能評価の準備に入る。

(2) 臨床試験・治験組入れならびに進捗の更なる改善策の策定

担当 CRC/RN の担当試験に対する組入れ援助を更に進め、併せて進行中の治験・臨床試験の進捗管理と「督促」を継続する。また、本年度までで明らかになった治験依頼に関する問題点の改善のために、受諾治験の絞り込み、大学病院としての機能と使命からみて

適正な種類・内容の治験への特化を進めたい。

(3) 海外先進的臨床研究拠点との連携体制の一層の強化

22年度までに連携が確立した Minnesota 大学, Massachusetts 総合病院の ARO に加えて, Oxford 大学 CTSU との連携の強化, 更に OECD を通じての欧州の臨床研究支援組織であるドイツの KKS Netzwerk(Koordinierungszentren für Klinische Studien, Heidelberg)やフランスの European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) に対しても連携体制を模索し, より国際的な臨床研究への応需体制を構築したい。これは, 欧米主導の国際共同臨床研究に対する日本の参画を促進し円滑化するのみならず, 遠くから日本発の臨床研究に対して海外からの協力参加を求めるためにも必要な架橋としてこれらの連携が有効であると考えられるからに他ならない。

(IV) 結論

既存の CCR の機能を元に、国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制の確立と、国際共同治験の迅速円滑な遂行を行うための学内外における連携体制の確立とを目指した本研究の目標に沿って、平成 21 年度、22 年度に亘って一貫して体制整備を進めてきた。国際共同治験においては受注数の増加とともに、日本からの参加全施設に対する中央判定業務の提供を欧米の ARO との連携のもとに行うという、ARO 業務の経験も増えつつある。国際共同の自主臨床試験、国際水準（国際誌掲載水準）の臨床研究への支援体制は充実しつつあり、これらに関しても海外の ARO との連携のもとで、更に国際的に遜色ない体制構築を継続していくべきものと思われた。しかし、広義の臨床研究に関する本邦の産学連携に関しては依然種々の改善すべき点が散見され、今後更なる注力を要することがことに本年度の体制構築を巡って明瞭になった。