

201014012A

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

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の中核としての基盤整備研究

(H22-臨研(機関)-一般-003)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大橋 京一

平成23(2011)年4月

## 目次

### I. 総括研究報告

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の中核としての基盤  
整備研究・・1  
大橋京一

《資料1》 早期臨床試験国際会議 in Beppu 講義録（一部抜粋）

### II. 分担研究報告

1. 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・・・・49

内田 英二

《資料1》 Promasys® プロトコル作成チュートリアル

《資料2》 Promasys® データエントリーチュートリアル

《資料3》 Promasys® アクセスコントロールマニュアル

《資料4》 Promasys® WebCRFユーザーガイド

《資料5》 Syncope Observation Study in Japan (SOS-Japan)

失 神 観 察 研 究 データ入力マニュアル

2. 癌領域におけるグローバル早期臨床試験の基盤整備に関する研究・・・・・・273

白尾 國昭

3. 早期国際共同治験におけるinvestigatorの研修の実施と教育プログラムの作成・277

野元 正弘

4. IRBのあり方とIRB委員教育システムに関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・281

笹栗 俊之

《資料1》 アンケート調査票

5. 総合臨床研究センターの充実の方法論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・299

野口 隆之

《資料1》 「臨床研究推進公開セミナー」開催案内

6. 多施設共同研究の方法論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・303

門田 淳一

7. ネットワークにおける臨床研究倫理審査委員会のあり方・・・・・・・・・・・・307

中野 重行

《資料1》 第8回豊の国臨床試験審査委員会（IRB）連絡協議会 資料

《資料2》 第4回 九州地区臨床研究推進会議 資料

8. 神経学的難病研究における臨床研究のあり方：

神経疾患研究における臨床治験の現状とその問題点・・・・・・・・・・ 327

熊本 俊秀

9. 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の体制整備・333

～薬効評価のためのPET/CT診断の基礎となる各悪性腫瘍の画像診断～

森 宣

10. 生物統計支援体制の整備・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 337

江島 伸興

11. 臨床試験審査・管理体制の整備、マイクロドージング研究など、放射線医学領域  
における臨床試験の体制整備に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 339

森本 卓哉

12. 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整備・・ 341

上村 尚人

《資料1》臨床試験プロジェクトマネジメントセミナー&ワークショップ 資料

13. 臨床研究の指導における方法論の研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 359

小手川 勤

14. 東アジア共同試験の実施に対する問題点の整備・・・・・・・・・・・・ 361

今井 浩光

15. プロジェクトマネジメント教育法の構築・・・・・・・・・・・・・・・・ 363

須崎 友紀

16. Project manager/Advanced CRC養成のための教育プログラムの開発・・・・ 369

稲野 彰洋

17. 共同IRBの構築における諸問題に関する研究・・・・・・・・・・・・ 371

内田 直樹

《資料1》「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)活動基本合意書」案

《資料2》 J-CLIPNETの規約改訂案

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 385

IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 387

# I. 総括研究報告

## 厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究事業)

### 総括研究報告書

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の中核としての基盤整備研究

- 研究代表者： 大橋 京一 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター センター長、教授)
- 分担研究者： 内田 英二 (昭和大学病院臨床試験支援センター長、医学部第二薬理学 教授)
- 白尾 國昭 (大分大学医学部腫瘍内科学講座 教授)
- 野元 正弘 (愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学 教授)
- 笹栗 俊之 (九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学分野 教授)
- 野口 隆之 (大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター長、医学部長、教授)
- 門田 淳一 (大分大学医学部総合内科学第二講座 教授)
- 中野 重行 (大分大学医学部創薬育薬医学講座 客員教授)
- 熊本 俊秀 (大分大学医学部総合内科学第三講座 教授)
- 森 宣 (大分大学医学部附属病院放射線部・放射線科 部長、教授)
- 江島 伸興 (大分大学医学部数学・統計学講座 教授)
- 森本 卓哉 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 副センター長、准教授)
- 上村 尚人 (大分大学医学部創薬育薬医学講座 客員准教授)
- 小手川 勤 (大分大学医学部臨床薬理学講座 准教授)
- 今井 浩光 (大分大学医学部臨床薬理学講座 助教)
- 須崎 友紀 (大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター 助教)
- 稲野 彰洋 (大分大学医学部創薬育薬医学講座 寄附講座助教)
- 内田 直樹 (昭和大学医学部第二薬理学教室 講師)
- 研究協力者： 小林 真一 (聖マリアンナ医科大学薬理学教室 教授)
- 渡邊 裕司 (浜松医科大学臨床薬理学 教授)
- 松本 直樹 (聖マリアンナ医科大学薬理学教室 准教授)
- 岩崎 甫 (大分大学医学部特任教授、グラクソ・スミスクライン(株)常務取締役)
- 兪 剛 (東京医科歯科大学 心臓血管外科)
- 清末 一路 (大分大学医学部附属病院放射線部)

#### 研究要旨：

本研究では、大分大学の中核病院としての機能の充実とともに、医薬品開発の方針決定を行う探索的早期臨床試験を含む早期臨床試験に積極的に関与し、治験の国際化に対応した競争力を増すために研究の遂行を行った。中核病院としてのさらなる基盤整備としては、早期臨床試験が実施可能な臨床試験専用病棟（クリニカル・トライアルユニット：CTU）を有する総合臨床研究センターの機能を充実させ、医学部・附属病院あげて中核病院事業に取り組んでいる。大分大学医学部では倫理委員会、ゲノム委員会が、附属病院では臨床研究審査委員会が設置されている。こ

これらの委員会の申請書の統一と、委員会間の意思統一を図るため連絡協議会を設置し、臨床研究倫理審査体制の整備を行った。CTUでは、患者対象・病態下における薬物動態試験を含めた早期臨床試験の実施経験をもとに、地域治験ネットワークである豊の国臨床試験ネットワークからの患者集積をCTUに行いグローバル早期臨床試験を完遂した。さらにマイクロドーズ試験などの早期探索的臨床試験を積極的に実施すると共に、抗がん剤の第I相試験も実施し、早期臨床試験実施拠点としての整備を行っている。臨床薬理の専門家を有した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（J-CLIPNET）において、実際にグローバル早期臨床試験を完遂した。また、アジア・欧州視察の成果を活かして、中国の天津国際循環器病院との連携（MOU）が結ばれ、韓国・中国・オランダの大学と顔の見えるネットワークが実現し、具体的に日韓の共同臨床試験が始まりつつある。また、Advanced clinical trial staff を養成するフェローシップ制度（医師、CRC、Project Manager、Data Manager、生物統計学等）において育成されたほとんどのフェローが実際の臨床研究の現場に関与している。早期臨床試験国際会議 in Beppu の主催、米国JETROでの会議を通して、我が国の早期臨床試験活性化について話し合った。今後は、これらの体制整備・活性化活動をさらに進め、我が国におけるグローバル早期臨床試験の充実を図り、ドラッグラグの解消に寄与し、画期的な新薬が出来るだけ早く患者の元に届く社会的ニーズに応えられるものと期待される。

#### A. 研究目的

近年、国際共同治験の数は増加しているものの、そのほとんどが第II相および第III相の検証的な後期試験であり、医薬品開発の方向性を決定するPOC（proof of concept）試験を含む早期臨床試験は極めて少ないのが現状である。この事がその後の後期臨床試験の遅れに直結し、我が国の治験の空洞化並びに未承認薬の増加の一つの原因となっている。日本はこれまで欧米や韓国におけるごとくアカデミア施設が積極的に臨床薬理試験を含む早期試験を行う施設環境に乏しかったと同時に、国の政策として早期臨床試験の活性化の方針を打ち出せなかった。上記の現状を改善する目的で、平成19年度から、大分大学は厚生労働省臨床研究基盤整備推進研究により早期臨床試験基盤整備を行っている。さらに日本国内で臨床薬理専門施設を持ち、臨床薬理学教育と研究実績を豊富に持つ6大学病院（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）の中核として「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）を設立し、中国（北京大学、北京協和病院）、韓国（ソウル国立大学、仁済大学、延世大学、アサン医療センター）と連携してアジアのエビデンスを創出する仕組みを構築しながら、「ドラッグ・ラグ」の根本的解決をはかるため早期臨床試験の振興を行っている。また、フェローシップ制度により臨床研究担当医師、大学病院初のプロジェクトマネージャー養成、外国人研究者の育成、など総計13名の人材育成を行い、国際共同治験に関与している。さらに、大分大学病院に早期臨床試験専用施設（Clinical Trial Unit：CTU）を創設し、地域治験ネットワーク（豊の国臨床試験ネットワーク）と有機的な被験者集積システムの構築を目指している。

本研究では、これまで先行研究で行った大分大学病院の中核病院としての機能の充実をはかると共に、萌芽したグローバル早期臨床試験実施をさらに発展させることを目的とする。

## B. 研究方法

本研究では、大分大学の中核病院としての機能の充実とともに、我が国が医薬品開発の方針決定を行う探索的早期臨床試験を含む早期臨床試験に積極的に関与し、治験の国際化に対応した競争力を増すために、下記6項目を実施する。

- 1) 中核病院としてのさらなる基盤整備、
- 2) グローバル早期臨床試験（臨床薬理試験で適切な薬物動態や有効性を持つことを確認し、その後の医薬品開発の方針を決定するためのエビデンス（Proof of Principle (POP)や POC を得る段階の試験）の実施体制構築と我が国に早期臨床試験を誘致する仕組み作り、
- 3) 先行研究で開発したフェロウシップ制度による次世代の臨床試験従事者への教育拡充、
- 4) 中核病院としてのコンサルティング業務および中核・拠点病院連携、
- 5) 先行研究で構築した海外連携を基盤としたグローバル共同臨床試験の実施、
- 6) 治験のみならず臨床研究の実施体制が充実している欧米の施設を訪問し、我が国との実施体制の比較検討を行う。

## C. 研究結果

### I) 中核病院としての基盤整備（平成 22 年度）

#### 1) 総合臨床研究センターの整備

我が国のアカデミアにおける治験を含む臨床研究実施体制は貧弱であり、診療の中で

実施している施設がほとんどである。また、治験管理センターが設置されているとしても、その業務は事務局業務がほとんどのため、早期臨床試験を実施できるアカデミアは極めて少ないのが現状である。一方、米国では約 80 カ所の大学病院を含む主要病院に General Clinical Research Center(GCRC)が整備され、臨床試験専用病床、専任の Research Nurse が配置されている。韓国も同様に臨床試験専用病床を有する Clinical Trial Center を 15 カ所整備している。我が国においても、早期臨床試験を活性化するにはアカデミアにおいて臨床試験専用病床を有する施設の整備が急務であると思われる。

大分大学医学部附属病院では平成 20 年 5 月に早期臨床試験が実施可能な臨床試験専用病棟（クリニカル・トライアルユニット：CTU）を有する総合臨床研究センター（センター長：野口医学部長）を新設し、医学部あげて中核病院事業に取り組んでいる。今年度は臨床研究の支援体制を強化する目的で、従来の臨床試験支援部門とデータセンター部門を CRC 部門、臨床研究支援部門に再編成した。この臨床研究支援部門にはデータセンター一部と自主臨床研究支援部を置き、自主臨床試験の計画、生物統計の相談から、データセンターとしての機能まで支援できるようにした（江島、小手川）。さらに、大分大学では医学部に倫理委員会、ゲノム倫理審査委員会が、医学部附属病院に臨床研究審査委員会がそれぞれ独立して設置され、相互に情報共有されることが少なかったため、それぞれの委員会担当者の連絡協議会を設置し、情報共有できるよう体制整備の準備を行った。これらの審査委員会で審議される研究について、各事務局間での統一した申請書を作成し、申請者への支援を充実させ、臨床研究の倫理指針など、最新のガイドラインに沿って、その



明確化をはかった。

CTUは、大学病院の1階西病棟半分および別棟からなり、病床数最大24病床が収容可能である。スタッフ教育を併行して進めた結果、すでに患者対象・病態下における薬物動態試験を含めた早期臨床試験を実施している。被験者の集積性が問題となっているが、我々は地域治験ネットワークである豊の国臨床試験ネットワークから難治性呼吸器疾患患者をCTUに集め、グローバル早期臨床試験を完遂した。この業績は平成21年度日本医師会治験促進センター「国際共同治験・治験のIT化・治験ネットワーク部門」において高く評価(1位)され、今年度も同様の患者対象の第I相試験を実施した。また、NEDOプロジェクトの一つとして、世界初の静脈投与と経口投与によるカセット・マイクロドーズ臨床試験をCTUにおいて完遂し、高く評価された。さらに、抗がん剤の第I相試験にも積極的に取り組んでいる。今年度末に、サイクロトロンを有しGMP対応の先端分子イメージングセンターが建設される。大分大学では放射線科と総合臨床研究センターが共同で、PETを用いた探索的臨床試験に取り組む予定であり、全国的にユニークな体制として成果が期待される。大分大学は総合臨床研究センターを中心に早期臨床試験の拠点として整備を進めている。

大分大学には国内に先駆けて設置された臨床薬理学講座があり、附属病院には臨床薬理センター、さらに創薬育薬医学講座が共同で治験や臨床研究を実施する人材育成に積極的に取り組んでいる。本研究では医師、CRC、Project Manager、データマネージャなどの人材育成にさらに積極的に取り組んでいる。同時に本研究で育成された人員の定員化をはかる努力を進めており、恒常的な組織の構築につなげる(大橋、野

口)。

## II) 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活動

治験中核病院として実施する早期臨床試験をさらに拡充すると同時に、先行研究において培ったJ-CLIPNETによる臨床薬理専門医および臨床各科専門医が密に連携した臨床試験実施体制を基礎として、日本の強み(優れた医薬品開発技術、超高感度の測定技術、分子イメージングによる標的部位における薬物動態・薬効評価)を生かしたPOP/POC試験を含めた早期臨床試験体制を積み上げている。体制整備にあたっては、臨床研究に造詣が深く、製薬企業においてグローバル臨床試験の経験豊富な担当者を特任教官(研究協力者:岩崎)として雇用し、企業の中から見たJ-CLIPNETの特徴についてHPやパンフレットで周知する活動を行った。グローバル早期臨床試験を実施するために、人材育成、施設間の情報共有システムを実施し基盤整備に努めた。J-CLIPNETの6大学病院では来年度に共同IRBを設置し、臨床研究審査体制の質を担保しながら、効率化をはかる体制を構築するため、準備を進めている(内田直樹、笹栗)。

これまで、J-CLIPNETは韓国臨床試験ネットワークKoNECT/CCCP(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)、中国の清華大学附属北京協和病院、北京大学第1病院と連携を結んできたが、今年度には中国の天津秦達国際循環器病センターと連携の調印式を行った。これにより、中国、韓国の主要なアカデミアの早期臨床試験実施施設と連携関係を構築することになった。今年度、北京において、J-CLIPNETと連携関係を有する中国、韓国の指導的役割を果たしている研究者が一堂に会したThe

Forum for Clinical Trial Center Excellence を開催し、今後の関係強化について話し合った。

韓国の CCCP と J-CLIPNET による日韓共同早期臨床試験を実施することが決定し、来年度にむけて実施体制の確立、研究計画書の作成を行っている。

### (Ⅲ) フェローシップ制度による次世代の臨床研究従事者への教育の拡充

先行研究で、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、生物統計学者等に対して、グローバル早期臨床試験を中心とした On the job training を通じて、13 名の養成を行った。この内 10 名が現在治験を含む臨床研究に携わる職についており、本フェローシップ制度は大きな成果を挙げている。本研究では、上記の教育体制をさらに拡充し、特に Advanced Investigator (治験および臨床試験担当医師 (野元、白尾、小手川)、CRC (中野、稲野)、および Project Manager の養成 (上村、須崎) に力を入れている。具体的には、臨床薬理学講座、臨床薬理センター、創薬育薬医学講座と J-CLIPNET のネットワークが連携し、Advanced Investigator、臨床研究支援を行う CRC、Project Manager にふさわしい知識・態度教育が他の治験拠点病院にも普及するように、ワークショップ等による教育システムを構築している。特に International Project manager の養成はアカデミア初の試みである。平成 20、21 年度には、海外で活躍している investigator, CRC, project manager を招聘し、フェロー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しており、今年度も継続し実施している。この取り組みにより、アカデミアにおける Project Manager の必要性が認識し始めており、アカデミアからの参加者が増加している。

### IV) 中核病院としてのコンサルティング業務

先行研究において、製薬企業から 10 件、中核・拠点病院から 12 件、医薬品開発や臨床研究に関するコンサルティングを行ってきた。本研究では、国内のシーズを臨床応用するための製薬企業、ベンチャー企業およびアカデミア向けのコンサルティングをさらに行っており、日本発のシーズや方法論を含め、臨床開発が実現する支援を積極的に行っている。

### V) 海外視察

平成 19 年度より欧州視察事業によって、既に早期臨床試験の実施経験をアカデミア・産業界において豊富に持つオランダ、イギリス、ベルギーの施設の状況を学び、日本でグローバル早期臨床試験の実施基盤としてのネットワークを成立させるための多くの知識が得られた。今年度は米国でアカデミア内の第 I 相試験施設の現状を視察した。さらに JETRO との共催で在米日系製薬企業と日本での早期臨床試験推進のための特別研究会を開催した。また、アジアにおけるネットワーク構築のために、特に臨床試験の誘致に積極的である中国の 3 施設を訪問し、実情を調査した。また、J-CLIPNET と協力体制を結ぶこと目的として、天津国際循環器病院を訪問した。

#### 1) 中国視察

##### (1) 北京協和病院臨床薬理研究センター

■訪問日時：2011 年 1 月 13 日 15:00-17:00

■受入側：Ji Jiang センター長 (教授)

■訪問者：大橋京一 (代表)、内田英二、野元正弘、兪 剛

■概要：北京協和病院臨床薬理研究センターは、中国における代表的な第 I 相試験施設であり、本院と西分院に研究施設を有している。

西分院は40床の第I相施設と共に薬物濃度測定のため、LC/MS/MSを3台有する分析ラボも併設されている。中国は血液サンプルの海外への持ち出しが困難なことから薬物動態測定施設を有している。J-CLIPNETとは既に協力関係にある施設であり、早期臨床試験国際会議 in Beppuでの交流等について話し合い、今後の協力関係の強化を再確認した。

(2) 秦達国際循環器病センター(天津医科大学)

■訪問日時：2011年1月14日15:00-17:00

■受入側：劉晚程院長(心血管外科教授、中華医学会常務理事)

■訪問者：大橋京一(代表)、内田英二、野元正弘、兪剛

■概要：秦達国際循環器病センター(天津医科大学)は設立4年目の新しい循環器センターであるが、Clinical Trial Centerは病院の1フロア全てを占め、72床の臨床試験専用ベットを有する規模であり、昨年、中国のSFDAより第I相実施施設の認定を受けている。以前より、J-CLIPNETの日中国際共同治験の趣旨に賛同しており、J-CLIPNETとの協力関係の締結を希望していた。Clinical Trial Centerの紹介、今までの実績等の報告を受けた後に、劉晚程院長とMOUを締結した。

(3) 上海医薬臨床研究センター

■訪問日時：2011年1月15日14:30-17:00

■受入側：許俊才副センター長

■訪問者：大橋京一(代表)、内田英二、野元正弘、兪剛

■概要：上海医薬臨床研究センターは上海市が2年前に第3セクターとして設立した研究所である。上海では臨床試験実施施設のネットワーク化に取り組んでおり、ネットワークでの臨床試験検体はここに集められ薬物濃度測定が行われる。近くにビルを建設中であり、数年後に大規模な医薬臨床研究センターが完

成するとのことである。

2) 米国視察

(1) トーマス・ジェファーソン大学(米国、Philadelphia)

■訪問日時：2011年2月10日(木)10:00-13:00

■受入側：Walter Kraft, MD, MS, FACP

Director, Clinical Research Unit

Associate Professor, Department of

Pharmacology and Experimental

Therapeutics

■訪問者：大橋京一(代表)、今井浩光

■視察の目的

ARO(Academic Research Organization)のモデルとして米国の代表的施設見学及び研究者との討議を行うこと。

■視察内容

トーマス・ジェファーソン大学は長い伝統を持つ私立の医科大学である。今回訪問を行った同大学病院の臨床薬理試験ユニットは1978年に設立された。設立当時の社会背景として、米国内でも臨床研究組織は非常に少なく、殆どの第I相試験は大学病院で行われていた。ベッド数は当初の2~4床から現在の14床となり、今後さらに6床増やす予定である。設立当初はNIHからの大学への財政的支援を受け、それらはインフラの整備に充てられた。また、ユニットの設立と同じくして米国の製薬企業であるメルク社メルク研究所との間で提携が始まり、現在に至るまで同社との強い連携関係にある。ユニットでの研究の80%が主にメルク社の依頼によるものである。(同社との契約が3年おきに更新される。)残り20%はその他、院内の研究者によるものである。院内の研究者が試験を行う場合は、ユニットの使用コストを研究者が研究費から支払う。

臨床試験の実施状況について、1年間で10～14件の第I相試験を行っている。大学病院内の中にあることから、臨床各科医師との連携が強いことが特徴である。試験の内訳では、First in Human (FIH) 試験を始め、早期臨床試験の実施が多い。コスト面ではCROや民間の試験施設と競争できなが、Mass balance 試験など特殊な臨床試験を行うことで本ユニットの価値が高くなり、そのインフラストラクチャーが教育、フェローシップ、個人の研究を支援している。他のリサーチユニットの、PPRU (Pediatric Clinical Pharmacology Unit) は、その特殊性からNIHのサポートを受けている。

スタッフについて、臨床薬理ユニットは10人の常勤スタッフ、(ナースングコーディネータ1名、看護師2名、実験技術者2.5名、リクルーター1名、医師1名、データマネージャー1名、アドミニストレイター1名、および助成金管理者1名)と現在4人のリサーチフェローがいる。

臨床試験実施において、試験スタッフは臨床と研究の違いを十分に理解している必要があり、スタッフ教育の問題は特に重要である。研究者教育システムとして2年間のフェローシッププログラムがあり、修了者の殆どがFDA、アカデミア、あるいは製薬企業の早期臨床試験担当として活躍している。

施設内の見学を行い各部屋において説明を受けた。試験ユニットのドアの施錠はマグネット式となっており、セキュリティーの確保を行い、また停電時への対応も可能となっている。すなわち、非常時には部屋から出るとは可能だが、部外者の入室はできない。安全性について、試験ユニットが救命センターと同一建物内にあり、アクセスが良好であり安全性確保の上で大きな点となっている。被験者データベースは電子化されているが、試

験のソースドキュメントやチャートは紙媒体による運用である。

ユニット内の配置に関して、試験室など被験者用スペースに比し、各種保管室や検査室など管理エリアが広く充実している。カメラは廊下、食堂、ナースステーションにあるが、被験者の部屋には設置していない。この理由について、少人数での試験は個人的なコンタクトが必要でありまた被験者への信頼に基づく試験実施が重要であるためである。参加被験者からは家庭的な雰囲気の評価されているとの説明を受けた。

## (2) TKL Research (米国、Paramus、NJ)

■訪問日時:2011年2月11日(金)9:45-12:00

■受入側:

- ・Jon C. Anderson, PhD: President
- ・Maureen Damstra: Director of Clinical Studies

■訪問者:大橋京一(代表)、上村尚人、今井浩光

■視察の目的

薬剤による光アレルギー、光毒性の評価を行う、世界でも数少ない施設の視察を行い、今後の我が国における同領域の研究の可能性につき検討を行うこと。

■視察内容

TKL Research は、ヒトにおける薬剤の光アレルギー、光毒性の評価を行う臨床試験を専門とする、世界でも数少ない施設である。1944年に皮膚アレルギーテストキットを販売する会社として設立された。その後業務の変遷を経て、70年代には臨床研究を行うようになり、80～90年代の業務拡大を経て現在の会社に成長した。組織は二部門より成る。一つはリサーチクリニック部門で、五つのクリニック(外来患者用)をニューヨーク近隣に有する。第I相からIV相までの臨床試験

ができ、入院患者、外来患者対象で主に皮膚科の試験を行っている。もう一つの部門は臨床試験管理部門である。多施設臨床試験を管理しており、これまでは北米が主であるが、欧州、アジア、オーストラリアでの展開を計画している。従業員は約 200 名であり、臨床研究関連の組織としては中規模に該当する。迅速な患者リクルートを可能としており、迅速な試験への登録、質の高い試験の実施が当施設の特徴である。製薬企業と化粧品企業の両者の試験を請け負っている。

光毒性試験、光アレルギー試験のプロトコールを例として、実際の試験実施プロセスの説明を受けた。当施設で行う臨床試験の倫理審査については複数の外部の IRB を利用している。当企業は製剤がヒトにとって安全であることを証明するために試験をし、企業の薬剤開発を支援しているという意識を持っている。Fitzpatrick scale を基準とした皮膚の色調評価法についての説明を受けた。

施設には、光に関する薬力学評価機器が装備されていた。具体的には UVA-UVB テスト用機器である SOLAR LIGHT Co. の MULTIPORT 及び光による皮膚損傷を微細レベル k7 まで視覚化できる特殊なカメラである VISIA-CR のデモンストレーション、使用法の説明を受けた。施設には被験者への試験説明のために十分なスペースが確保され、専門のリクルーター、テレホンポインターを配置し、被験者リクルーティング機能が充実していることが確認された。

(3) 日米ヘルスケア研究会特別研究会(米国、New York、JETRO 会議室)

■日時：2011 年 2 月 11 日(金) 15:00-18:00

■受入側：

- ・鳥井 陽一, Director, JETRO New York
- ・Robert Guinn, JETRO New York

■参加者：大橋京一(代表)、上村尚人、今井浩光、日米ヘルスケア研究会員

■開催の目的

米国及びグローバルにおける新薬の開発状況の調査を行い、さらに在米の製薬開発担当者とグローバル早期臨床試験を日本で推進するための課題につき討議を行うこと。

■会議内容

日米ヘルスケア研究会とは、在米の国内製薬企業各社の経営責任者及び開発担当者による自主的な研究組織である。国内企業が米国のみならずグローバルでの開発を行う上で共有する問題点の抽出や討議を行うことを目的とするもので、JETRO が支援を行っている。今回は、大分大学医学部と日米ヘルスケア研究会の共催にて、日本での早期臨床試験推進のための特別研究会を JETRO New York 会議室にて開催した。

初めに大分大学より、アカデミアの立場からみた日本の早期臨床試験の現況の分析、さらに大分大学が治験中核病院として我が国の早期臨床試験の活性化のために取り組んでいる活動を紹介した。特に地域のインフラストラクチャーの整備から、国内臨床試験施設のネットワーク構築(J-CLIPNET, ANCLiPh)、さらに海外、特に韓国、中国との連携体制の強化により、アジア共同試験実施に向けた体制構築を行っていることを説明し、また今後の我が国における臨床試験のあり方についての提言を行った。

その後、参加各製薬企業担当者からの報告、及び参加者による討議があった。以下はその概要である。

・基本的にグローバル展開するものに関しては米国、欧州のみでしか実施していないが、他社との共同開発で開発地域が日本に限定されているもの、Proof of Concept(POC)試験後に、欧米での自社開発の意思決定がなさ

れることになった場合、あるいはアジア地区での POC 試験を計画した場合に日本で実施した例がある。日本で早期臨床試験を実施しない理由として、第 I 相試験においてはプロトコルの自由度、治験実施のスピード、柔軟性の高さを重視することが挙げられ、いずれも日本では難しい。また、その後の実薬対照試験を行う際に、海外の方が実施が容易である状況も理由に挙げられる。

・化合物として新しいものは欧米に先に出て行く傾向にあり、日本でライセンスアウトしたもの、導入したもののテリトリーが日本であるもののみが日本で実施されている。米国で実施する理由として、米国での糖尿病のマーケットが大きいこと、製品化まで至るのに多額の投資が必要になるため、将来の導出を念頭に入れた戦略にならざるを得ない。米国で試験をし、米国でのデータを得ておくことが、将来の導出に有用である。その他、試験のスピードを重視して欧米で行うことなどが挙げられた。

・早期臨床試験は日本国内の実施から海外へとシフトしつつある。POC 試験は中米、First in Human (FIH) 試験は米国、第 I 相試験は日本というパターンもある。細かい点までを丁寧に実施するのは日本の試験施設である、との認識もある。試験の評価項目が世界共通のものによる試験は、最速で実施可能である米国内で行う。

・日本の癌の領域での FIH 実施環境が整っていなかったことにより米国で先行させたというものがある。POC 試験実施ができる国（患者の数、評価する医師の数が多いところ）での早期試験というのが大きな理由。独自の技術を海外に出し、試していくために日本国内よりも海外へということもある。

・基本的に日本優先であるが、一例として脳梗塞急性期の試験の場合、医療体制の問題、

症例集積性の問題、臨床評価が困難、最新の情報は米国で得られるなどの理由で、米国で実施すべきとなっている。患者対象試験を考えた場合、日本での患者のリクルートに時間がかかるため、海外を先行させて実施する。日本で FIH から POC を実施したケースで、第 I 相試験での軽微な皮膚所見のため日本では用量増が出来ず、効果を見るために米国での高濃度試験を行ったケースもある。早期での海外での導出を考えた場合、海外で臨床試験を行うことになる。

・会社として、日本でやる理由がみつからない。欧米でのメリットが大きいために日本での実施がない。欧州で行う理由は、欧州の規制当局がコストも安く、早い段階から相談にのってくれる。ベルギー、オランダは初回調査が 2 週間程度である。また、英語のプロトコルでよい、などが挙げられる。米国では、IND、IRB 申請し同時進行可能、FDA の Pre IND コンサルテーションは基本的に無料、USIND が空いていれば待ち時間がない、当然英語のプロトコルでよいなどがある。一方、日本では翻訳することに時間がかかる。IND、IRB 申請し同時進行は不可能。プロトコルが確定しないと契約ができない、変更があると再審査など、時間がかかる。第 I 相試験事前相談が約 400 万円であるなど、規定上やりにくいことが多い上に、相談しづらく、コストもかかることから日本では実施しない。

・当社では、日本での実施例はない。患者数でアジアが圧倒的に多い場合などは、日本での実施が考えられる。しかしながら、例として抗がん剤など、日本では用量用法が違うので、グローバルに使えない、マーケットが大きいところで行うのが通常である。為替で予算が大きく変わってしまう。データベースへのアクセス及びトランスファー体制が整っているのか、グローバルなツールが使えるの

かなどの点が考慮される。個人的には Phase の観念がなくなっているが、日本では変化の対応に非常に時間がかかるであろう。日本の解析データの精密さ、患者のコンプライアンスも高いなどの点をどう活かしていくのが問題となる。日本で試験を行う際のメリットを明確に提示していく必要がある。

・CRO の立場から：やはり治験の実施数が多いのは米国、欧州であり、数字だけをみると中国、インドなどアジアの治験数の伸び率が著しいが、それはもともと何もないところで治験が行われるようになったためである。開発の目的で、どこで試験をするのが良いのかが変わってくる、考慮しなければいけない事柄は、費用とスピードが伴うのかなどをはじめ、（医療機関の受入・患者リクルート体制、承認までの時間、医師の数、言葉・文化、ボランティアの数、喫煙率、HIV や TB の数、遺伝子型の違いなど）各国の状況を把握する必要がある。

アジアにおいて早期の試験をする傾向が増えているが、まだ第 I 相試験は難しい状態にあるので、実際は POC、第 II 相試験でグローバル開発に参加する状態である。承認の時間が違うので、早期段階で試験計画をその国の専門家に相談することが必要である。しっかりした計画がないと、逆に時間とコストがかかってしまう結果にもなりかねない。また、20 箇所以上の治験をする場合は欧米に限られてしまう。多くの途上国では FIH 試験を許可していないので、第 I 相試験は米国、カナダ、シンガポール、オーストラリア、東欧などで行うのが時間的に望ましいとの意見がある。

・年間 40 から 50 の第 I 相試験を行っているが、その一割が日本で行われている程度。第 II 相試験がどこで行われるのか、誰が担当するのかによって決まる。例えば、放射能を持

つ化合物の試験は暴露許容量が高いオランダで行う。日本ではチャレンジスタディーができない。日本の緻密さは非常によく、PET、サイクロトロンなどハード面と患者、マネジメントとの連携が重要である。それらコーディネーションのよさがあれば日本で試験を実施するメリットとなる。患者、被験者の質、エラーレイトの少なさなど、具体的な質の高さをアピールすべきである。やはりコストと質をつなげることが大事である。

#### （会議の総括）

以前から指摘されていることではあるが、特に日本における早期臨床試験の推進のためには、臨床試験のコストとスピードの問題が重要であることが改めて浮き彫りになった。また、ベルギーや韓国のように早期臨床試験誘致を政策としている国では、製薬企業から規制・審査当局へのアクセシビリティが良好であり、審査のスピードも速い。一方、途中中止症例やプロトコル違反の少なさなど、日本の臨床試験の質の高さについては、既にグローバル展開している企業からも評価する意見が多く、今後はいかに日本の利点を明確に提示し、また PET 試験やマイクロドーズ試験など新たな形の臨床試験の経験を蓄積し、小規模でも緻密な試験によって生み出される正確なデータ、患者、スタッフ等、あらゆる面での質の高さをアピールしていくのが課題であると考えられた。

#### （4）California Pacific Medical Center（米国、San Francisco）

Clinical Research Addiction and Pharmacology Research (APRL) ユニット

■日時：2011 年 2 月 14 日（月）

■受入側：John Mendelson, Director

■訪問者：今井浩光

## ■視察の目的

我が国ではおそらく行われていない、薬物依存の臨床試験専門施設の視察を行い、今後の我が国における新たな臨床試験の可能性につき検討を行うこと。

## ■視察内容

California Pacific Medical Center の Clinical Research Addiction and Pharmacology Research (APRL) ユニットは、国際的にも数少ない、薬物依存研究の専門施設である。同ユニットの研究責任者である John Mendelson 医師は、中枢神経作動薬、特に向精神薬、麻薬、覚醒剤の依存についての世界的権威であり、薬物依存の疫学、リスク要因、治療法、及び臨床試験について豊富な研究歴及び経験を有している。今回は、我が国においてこれまでほとんど取り組まれていない、薬物依存に関する臨床研究の方法論と今後の我が国における研究の可能性につき検討することを目的に訪問を行った。

中枢神経系薬物は、以前よりその依存性が問題とされることが多い。これは、精神疾患や疼痛性疾患等に対して治療的に処方されるものの他に、麻薬・覚醒剤の違法使用を含む。これらの依存、不適切使用は、二次的な健康被害を及ぼすことが多く、医療、医療経済的にも大きな問題である。Mendelson 氏からは、世界の各地における薬物依存の現状、特に非合法薬物による依存形成について、地域により大きな違いがあることが示された。一つの特徴は、先進国は主に覚醒剤による依存形成、発展途上国では麻薬による依存形成が多いということである。これは、文化・社会的影響が大きいと考えられる。我が国においては、覚醒剤の違法使用の蔓延が起こっていることは報道その他で推定できるが、その実態は未だ明らかでない。潜在的に多数の依存形成者がいることが推測される。

続いて、依存形成の機構について、すべての中枢移行薬物は情動への作用が想定され、依存形成のリスクを有することが示された。また、そのリスクには、個人差の存在が確認されつつあり、一例として、オピオイド  $\mu 1$  受容体の遺伝子の違いにより、依存形成及び治療効果に違いが生じる可能性があることが示された。現在、依存の薬物による治療法として有力視されている抗うつ薬他を用いた治療効果を検証する個々の臨床試験について説明を受けた。その上で本領域の今後の研究課題について討議を行った。

午後からは試験施設の見学、視察を行った。施設は、試験の特性より安全性への配慮、プライバシーへの配慮が特になされている。被験者の募集方法や管理方法などの実務に関わることも担当者より説明を受けた。特に違法薬物についての臨床試験が本邦で可能となるかは不明であるが、その潜在的な人数や健康被害の大きさから、研究をすすめるべき領域と考えられた。

これまで薬物依存に関する臨床研究はあまり進んでおらず、従って有効な治療法の開発も遅れており、大きな社会的問題に至っている。また、中枢神経領域はがんと並んで今後の薬物開発の中心領域となると考えられるが、この領域の薬物の精神機能への影響は、依存性も含めて評価が難しい。今後、当該領域の新薬開発においても、特に早期の開発段階において、薬物の効果のみならず、安全性に関する情報として、依存形成についての検討が重要となる可能性が高い。今回の視察では、我が国における薬物依存研究の立ち上げを行うための有用な情報の収集を行うことができた。今後の研究に応用できると考える。

## (5) 総括

日本における治験の空洞化及びドラッグラグ



は様々な要因の結果として生じているものであるが、その一因として、日本では国際共同治験、中でも POC 試験などの早期臨床試験の実施が少なく、その後の臨床試験実施の律速因子となっていることが挙げられる。グローバル早期臨床試験を推進する基盤整備を行い、日本国内での早期から後期試験への流れを促進することにより、治験の空洞化やドラッグラグを根本的に解決することが期待できる。今回の視察を通して、グローバルの基準となるアメリカの代表的なアカデミアに存する臨床試験施設や専門性の高い施設から学んだこととして、大学病院でなければ対応困難な、またはオリジナリティの高い臨床試験を行うことが、治験の空洞化やドラッグラグの解決に導く一つの方向性であるということがある。質とオリジナリティの高い臨床試験が施設に価値をもたらし、ひいては日本における臨床試験実施の誘致に繋がっていくと考えられる。また日本国内での早期臨床試験の実施の支障となっている問題点を知る上で、在米の日本製薬企業担当者との討議を通じて、開発担当者からの忌憚のない意見を聴取し、また現状の認識を共有し、日本のプレゼンス、アカデミアの可能性・問題点などについて、再考する機会を得た。今回、指摘された問題点の改善とともに、今後、いかにハード・ソフトの両面で日本独自の利点を活かし臨床試験実施体制を構築するのかについて、アカデミアのリソースの有効利用や、また行政とも連携を取りながら新たな体制作りが必須であると考えられた。

#### (VI) 中核一拠点病院連携

九州地区臨床研究推進会議を毎年開催して、九州地区の治験を含む臨床研究の交流を図っている（中野、笹栗、大橋）。今年度は 2011 年 1 月に九州大学で実施し、

拠点病院の福岡大学、久留米大学を含む九州地区の主要な病院関係者が出席した。また、J-CLIPNET で行っている患者対象のグローバル第 I 相共同治験には拠点病院である浜松医科大学、聖マリアンナ医大が参加しており、中核一拠点病院連携で実施している国際共同治験の実例である。

#### (VI) 本研究の周知活動

##### 1) ホームページの改訂

J-CLIPNET についてグローバル企業、一般市民への周知を図る目的で、日本語並びに英語のホームページ（[www.j-clipnet.jp/](http://www.j-clipnet.jp/)、[www.j-clipnet.jp/english/](http://www.j-clipnet.jp/english/)）の改訂を行った。

##### 2) 早期臨床試験国際会議 in Beppu の開催

2011 年 1 月 29 日、別府市ビーコンプラザにおいて早期臨床試験国際会議 in Beppu を実施した。この会議には産官学が集い、我が国における早期臨床試験の活性化に向けた具体的な討論を行った。

##### 3) ポスター等による周知活動

Bio Japan、EIA においてポスター展示を通して周知を図った。また、ベンチャー企業連合会、製薬協とも連絡会を開き、情報交換を実施した。

#### D. 考察

我が国では従来国際共同治験の参画が極めて少ない状況であったが、厚生労働省や文部科学省の努力もあり、近年では国際共同治験が主流となっている。しかしながら、POC 試験などのグローバル早期臨床試験は数少なく、日系製薬企業においても海外に早期臨床試験を移している現状であり、第 2 の治験の空洞化が生じている。この様な現状を打破するために、本研究事業を進めてきた。欧州の先進的な早期臨床開発の実施状況、また中国・韓国・香港・シンガポール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、グローバル早期臨床試験を実施できた。さらに、韓国・中国の代表的な臨床薬理施設とも顔の見える連携を実現できたこと、6大学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。

本研究を通して日本における早期臨床試験の推進のためには、臨床試験のコストとスピードの問題が重要であることが改めて浮き彫りになった。また、ベルギーや韓国のように早期臨床試験誘致を政策としている国では、製薬企業から規制・審査当局へのアクセシビリティが良好であり、審査のスピードも速い。一方、日本の臨床試験の質の高さについては、既にグローバル展開している企業からも評価する意見が多く、今後はいかに日本の利点を明確に提示し、またPET試験やマイクロドーズ試験など新たな形の臨床試験の経験を蓄積し、小規模でも緻密な試験によって生み出される質の高さをアピールして、早期臨床試験を推進していくのが課題であると考えられた。

中国、韓国、シンガポールにおける国家的プロジェクトとしての臨床試験インフラ整備へ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。早期臨床試験は医薬品開発の方向性を決める重要な試験である。この段階の臨床試験のノウハウを我が国は豊富に有しており、アジア諸国の先頭に立っている。今後、早期臨床試験の整備、活性化を進めない

ならば、我が国は科学立国どころか二流国に成り下がってしまう危険性を含んでいる。国としての積極的な対策を求めるものである。

## E. 結論

本研究事業によって、治験中核病院として求められている機能をほぼ満たすことができた。大分大学病院では総合臨床研究センターの設置が実現し、グローバル早期臨床試験をはじめとして、POC試験等が具体的に稼働している。さらに、臨床薬理の専門家を有した国内6大学病院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を設立し、実際にグローバル早期臨床試験を実施した。アジア・欧州視察の成果を活かして、韓国・中国・オランダ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。Advanced clinical trial staffを養成するフェローシップ制度を稼働させ人材育成に成果をあげつつある。

今後は、これらの体制整備をさらに進め、我が国におけるグローバル早期臨床試験の充実を図り、ドラッグラグの解消に寄与し、画期的な新薬が出来るだけ早く患者の元に届く社会的ニーズに応えられるものと期待される。

## F. 健康危険情報

本研究では該当しない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- [1] Misaka S, Uchida S, Imai H, Inui N, Nishio S, Ohashi K, Watanabe H, Yamada S: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered intravenously and orally at low doses to healthy volunteers. Clin

- Exp Pharmacol Physiol 37:209-295, 2010
- [2] Harada K, Hasunuma T, Kotegawa T, Uchida E, Tateishi T, Kawanishi T, ANTCIph Trial 01 Study Group: Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of disopyramide and its metabolite and serum insulin level: a single dose study. Jpn J Clin Pharmacol Ther 41: 35-42, 2010
- [3] Uchida S, Shimada K, Misaka S, Imai H, Inui N, Katoh Y, Inui N, Takeuchi K, Ishizaki T, Yamada S, Ohashi K, Namiki N, Watanabe H: Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 genotypes. Drug Metab Pharmacokinet 25(6): 605-610, 2010
- [4] 大橋京一: 医薬品開発と臨床試験 in 実践臨床薬理学、中谷晴昭、大橋京一、越前宏俊 (編)、朝倉書店、p42-50, 2010
- [5] 小手川勤、大橋京一: 薬物動態学 in 実践臨床薬理学、中谷晴昭、大橋京一、越前宏俊 (編)、朝倉書店、p20-34, 2010
- [6] 山田浩、大橋京一: 非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ薬、痛風治療薬 in 実践臨床薬理学、中谷晴昭、大橋京一、越前宏俊 (編)、朝倉書店、p211-220, 2010
- [7] 山田浩、大橋京一: ビタミン薬 in 実践臨床薬理学、中谷晴昭、大橋京一、越前宏俊 (編)、朝倉書店、p288-293, 2010
- [8] 早川智久、江花莉華、大橋京一: アジア試験を視野に入れた早期臨床試験の立案と留意点 in 日本での申請をふまえたアジアスタディと各国の相違—中国・韓国・台湾、サイエンス&テクノロジー、p137-150, 2010
- [9] 今井浩光、大橋京一: 薬物相互作用と電解質異常 in 循環器医のための知っておくべき電解質異常、犀川哲典 (編)、メディカルビュー、印刷中
- [10] 今井浩光、大橋京一: その他の薬物による電解質異常 in 循環器医のための知っておくべき電解質異常、犀川哲典 (編)、メディカルビュー、印刷中
2. 学会発表
- [1] 大橋京一 (特別講演). 早期臨床試験における PK/PD アプローチ. 第 24 回日本薬物動態学会 東京 2010. 4. 22-4. 23
- [2] 大橋京一 (特別講演). Introduction of J-CLIPNET and 5 Year Activation Plan of Clinical Trial in Japan. The Forum For Clinical Trial Center Excellence 北京 2010.4.24
- [3] 大橋京一. 医学部における医薬品開発に関する教育. 第 31 回日本臨床薬理学会年会 京都 2010. 12. 3
- [4] 小手川勤. カボス果汁の血小板凝集および血液凝固系に及ぼす影響. 第 63 回日本薬理学会西南部会 鹿児島 2010. 11. 26
- [5] 小手川勤. 短腸症候群における薬物の消化管吸収: 患者の病態および薬物動態学的特性を考慮した薬物治療の個別化の重要性. 第 31 回日本臨床薬理学会年会 京都 2010. 12. 1
- [6] 大橋京一. 臨床薬理試験におけるネットワーク: J-CLIPNET. 第 10 回東大病院臨床試験セミナー 東京 2011. 3. 11
- [7] Ohashi K. New streams for early clinical trials in Asia; Japan's perspective. Asian Clinical Trial Update Okinawa 2010.11.20
- [8] 大橋京一. 大分大学附属病院の早期臨床試験の取り組み. 地域における治験ネットワーク活性化・推進フォーラム 長崎 2010.12.5

- [9] 大橋京一、飯島肇、阿蘇九重臨床薬理カンファランス 松山 2010.8.21
- [10] 大橋京一、アカデミアにおけるクリニカルトリアルセンターの役割. 第14回長崎化学療法研究会、長崎、2010.10.1
- [11] 大橋京一、アジアを視野に入れた早期臨床試験の活性化にむけて. 第9回バイオ統計フォーラム、福岡 2010.10.2

#### H. 知的財産権の出願・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