

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

モニタリング・監査に関する研究

分担研究者 柴田大朗 国立がん研究センター 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、有効性及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昨年度まで臨床研究基盤整備推進研究において、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を導入し、データセンター運営のための整備を実施してきた。しかし、一方で国際標準の臨床研究を実施するためにはデータの信頼性の確保のためのGCP基準のモニタリング・監査システムが不可欠であるものの、組織・人材は決して十分ではなくその整備は急務である。

今年度は、モニタリング・監査体制整備の1年目として、まずモニタリング経験者を1名雇用した。さらに既存のモニタリング及び監査の標準業務手順書(SOP)の内容を見直し、構築したデータセンターに合わせGCPに準拠したSOPを作成した。また、臨床試験におけるモニター業務の効率と効果を向上させるためにEDC(Electronics Data Capture)を導入した。既存のデータセンターについては、データマネジメント実施における業務内容の検討と改善、被験者登録割付アルゴリズムの拡張、データマネジメント教育を実施した。

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。

我々は平成19～21年度にかけ、データセンター運営のための基盤整備を実施してきた。しかし、一方で国際標準の臨床研究を実施するためには、データの信頼性の確保のためのGCP基準のモニタリング・監査システムが不可欠であるものの、組織・人材は決して十分ではなくその整

備は急務である。今年度は、国際基準の試験の実施体制(モニタリング・監査対応)の整備を目指す。

B. 研究方法

(1) モニタリング・監査

本年度は、モニタリング及び監査を実施するための体制や環境を整備するため、モニタリング経験者の雇用、GCP基準のモニタリング及び監査の標準業務手順書の新規作成及びEDCを導入する。

(2) データマネジメント

平成19年度に臨床試験症例データ管理システム（CDM）を導入した際、テストケースで運用していた臨床試験（日本人糖尿病におけるインスリン・デテミルの有用性と体重に対する影響の検討試験、及びPEARL試験）についてデータマネジメント実施に関する内容及び問題点を総括する。

昨年度に作成した運用マニュアル、CDM運用チェックリスト、業務マニュアルに沿って新規の臨床試験においてデータマネジメント業務を実施し、作業の効率化及び業務内容・品質の均一化を図るためにマニュアル等の内容を検討する。

(3) 被験者登録割付システム（PRS）のアルゴリズムの拡張

平成19年度導入の被験者登録割付システムは均等固定割付法にのみ対応していたため、平成20年度に最小化法による均等動的割付を可能とする機能拡張を行った。本年度は、より多様な臨床試験デザインに対応するために固定割付、動的割付のいずれにおいても不均等割付が可能となる機能拡張を行う。

(4) データマネジメント教育

新担当者が、データマネジメントに関する考え方を体系的に理解し実践できるようにデータマネジメント教育を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究では、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) モニタリング・監査

製薬企業等で経験があるモニターを1名雇用した。GCP基準のモニタリング・監査システムが不可欠であるため、まず臨床試験の実施に必要とされるGCPに準拠したSOPを作成した（資料4-1）。本手順書は治験を想定して記されているが、将来的には自主臨床試験の一部にも適用することを念頭に置いている。さらに臨床試験におけるモニター業務の効率と効果を向上させるためにEDCを導入した。本年度は、EDC導入後にキックオフ及びナレッジトレーニングを実施した。次年度以降も継続して実施する。

(2) データマネジメント

・日本人糖尿病におけるインスリン・デテミルの有用性と体重に対する影響の検討試験

予定症例数に達しなかったが、臨床試験部の支援として、登録センターによる症例登録および割付、データセンターによるデータ登録およびクリーニング、解析報告書の作成を行った。プロトコル作成およびデータ管理ロジスティクスにおいて注意が必要な点、支援要員の必要性などの課題を明らかにすることができた。

・PEARL試験

2009年よりPEARL試験（HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の慢性心不全改善効果－多施設共同無作為割付試験－）において

千葉大学医学部附属病院循環器内科のデータマネジメント業務の一部をサポートしてきた。2009年度は、システム構築及びシステムテスト・検証を実施した。2010年度は、業務サポートを開始した。サポート内容としては、6Visit/580症例のデータクリーニングを2010年8月～2011年3月までの期間で実施した。このサポート業務を実施する中で試みた新たな手法は、「サンプリング読み合わせ」であった。手順としては、 $\sqrt{n}$ 例で読み合わせ対象症例を抽出し、読み合わせ後にエラー率を算出し、エラー率が高率であれば全例読み合わせを実施するというものである。

本試験でサンプリング読み合わせを実施した結果、少人数制でサポートを実施している我々の現状に対応できるもので効率も良く、今後の新規試験でもこの手法を採用したいと考えている。改善すべき点としては、主要評価項目は全例、臨床検査値データは抜き取りで読み合わせを実施するといったように、項目によるサンプリング基準を定め、より効率的かつ正確に実施できるのかを模索していく必要がある。本試験を実施したことでデータマネジメント業務を実施する上での手順の確認や人員の配置も併せて検討することができた。

・新規2試験

昨年度に作成した運用マニュアル等に沿って、新規の臨床試験（インスリン抵抗性改善薬投与中の2型糖尿病患者に対するDPP-4阻害薬又は α -GI阻害薬併用効果に関する比較研究、スルホニル尿素薬投与中の2型糖尿病患者に対するDPP-4阻害薬又は α -GI阻害薬併用効果に関する比較研究）で臨

床試験立案の段階からデータマネジメント業務を実施した。実施するにあたり詳細の運用マニュアル（資料4-2）や必要なツール、人員体制の整備及び個々の役割を明確化し、円滑に実施できるように準備した。現在、当該試験については運用中である。

(3) 被験者登録割付システム（PRS）のアルゴリズムの拡張

文献調査の結果、現行の割付システムを拡張して不均等割付を可能にする場合、目標割付例数からのずれ（割付比のずれ）が問題になることが分かった。対策として、割付アルゴリズムの改変または割付アルゴリズムで用いられるパラメータ値の最適化のいずれかを想定し、割付シミュレーションによる検討を行った。その結果、割付例数からのずれに実質的な影響を及ぼす割付比・割付因子数・パラメータ値（最小化にあたっての割付確率等）の関係を得て、想定される試験デザインにおける割付比および割付因子数ごとに、適切なパラメータ値を明らかにすることができた。これに伴い、追加の開発費用が必要となる割付アルゴリズムの改変を取りやめた。

(4) データマネジメント教育

限られた人数体制でデータマネジメント業務を円滑に滞りなく実施するためにも新担当者の育成は重要と考える。本年度は、データマネジメントに関する考え方を体系的に理解し実践できるようにOJT（On-the-Job Training）を実施した。

D. 考察

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。アジア地域における自主臨床試験に関して情報収集したところ、品質管理がなされていることで監査担当者によるmajor findingsの指摘がないとの見解もあり、日本の試験事情と差があることが伺われる。今後、更にモニタリング・監査体制の整備を進めていくことにより、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、昨年度までに構築したデータセンターにおいては、様々な整備が完了し、実際の臨床試験を円滑に正確かつ効率的な運用が行えるようになったと言える。今後、統一されたプログラムにより教育を受けられ継続的な人材育成が行えるように、DM部門教育研修計画を策定したいと考えている。

E. 結論

国際基準の試験の実施体制（モニタリング・監査対応）構築のためにモニタリング経験者1名を雇用した。モニタリング及び監査の標準業務手順書の内容を見直し新規作成した。臨床試験におけるモニター業務の効率と効果を向上させるためにEDC導入した。

被験者登録割付及び症例データ管理システムを活用したデータセンターについては、テスト試験における実施内容の総括、業務改善及び新担当者教育を実施した。今後も引き続きデータセンターを運営し、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臨床試験実施のための支援を行う。

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 大阪大学大学院医学系研究科 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、理化学研究所等から提供されたシーズをもとにした臨床研究（トランスレーショナルリサーチ；TR）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する等の整備を行い今年度で4年目となった。昨年度までに6研究、今年度は1研究を支援した。また、未来開拓センター推進部設置3年を迎え、被験者登録割付支援を実施した。

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TRを進めている。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、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、症例報告書の見本等を作成する必要がある、研究者の業務量は膨大となるため科学性・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。また、本研究は4年目を迎え、各研究に合わせた支援も継続して行っている。

B. 研究方法

(1) シーズ評価専門部会の開催

今年度も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) 各研究に対する支援

各研究について、登録・割付等の支援を実施する。

(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5回シーズ評価専門部会を開催し（2011/1/28）、「手術不能進行期ならびに再発非小細胞肺癌に対する・-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法（呼吸器外科）」の計画内容について、対象患者の明確化、注意す

べき有害事象について助言があった。なお、本研究は、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。今後、高度医療評価制度への申請を実施する予定である（資料5-1）。

(2) 各研究に対する支援

研究数は、実施中5件、終了1件、相談中1件の計7件であり、症例登録・割付システムを用いた支援が主である。また、EDCシステムを用いたDM支援を予定した研究がある。なお、胃癌に対する蛍光色素（体内診断薬）を用いた研究についてプロトコルコンセプトに関する相談を受けた（資料5-2）。

D. 考察

TRは細胞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。

研究数は実施中5件、終了1件、相談中1件の計7件であり、症例登録・割付システムを用いた支援が主であるが、今後はEDCシステムを用いたDM支援も予定している。なお、今までは細胞を用いた研究が主であったが、胃癌に対する蛍光色素（体内診断薬）を用いた研究について非臨床試験データ及びプロトコルコンセプトについて相談を受けおり、引き続き部会開催に向け、計画立案に向け支援を継続する。

しかし、有望な学内シーズ数に限りがあるためシーズ発掘・育成は常に課題である。平成20年度より実施中の本学グローバルCOEプログラムである「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」では、未来開拓シーズコンペの試みとして、基礎・臨床合わせ全8課題が採択された。本プログラムと連携し、シーズ育成の支援につなが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今後も本研究を継続する必要があると考える。

E. 結論

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開催し、昨年度までに6研究、本年度1研究を支援した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

片山加奈子,花岡英紀,小室一成;トランスレーショナルリサーチ(TR)実施体制整備に関する取組み,臨床薬理2010,S310

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（臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

被験者に対する保護体制の確立

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

被験者保護部門を病院長のもとに配置し、院内の倫理委員会の連携、アクションプランの発表、倫理テキストの作成と委員教育を行っている。次世代への臨床研究啓発を目的に学長による県立中学等での教育活動(日本医師会治験環境部門賞受賞)も展開しておりさらに発展させる。

A. 研究目的

臨床研究の参加者を保護するには、臨床研究自体が科学的でなければならない。科学的ではない臨床研究は非倫理的である。したがって、研究計画が科学的かつ倫理的にデザインされているかどうか、被験者保護にとっては致命的に重要である。適切なインフォームド・コンセントの実施も臨床研究の倫理性確保には不可欠であるが、実施される研究それ自体の中に組み込まれる被験者保護および、施設としての被験者保護システムの構築とは位相を異にする。本研究は後者の被験者保護システムの構築を目的とする。このようなシステムには例えば、研究計画書作成段階でその研究の適切さについてアドバイスする体制がある。これについては当院を含め多くの施設で、臨床研究計画時の検討会を実施することで研究者支援を行っているところである。また、倫理審査の段階で適切でないと考えられる臨床研究の実施について条件付き承認又は承認しないという判断を適切に下せる倫理委員を教育することが必要である。こ

れについては「臨床研究に関する倫理指針」で倫理委員教育の努力義務が規定されたところであり、いくつかの施設で実施が模索されているところである。本研究では、これらの施策に加え、科学性を担保するためにモニタリング体制を構築すると共に(分担研究: モニタリング・監査に関する研究で実施)、臨床研究が社会にとってどのような意味があるのかについての啓発を若い世代に行い、臨床研究の科学性と倫理性について実験を交えて理解を促すプログラムを作成する。

B. 研究方法

本研究では、倫理委員および若い世代への教育プログラムを作成する。倫理委員への教育プログラムは、米国における研究倫理のテキスト及び最新の医学雑誌から研究倫理に関わるトピックをとりあげ、倫理委員に講義を行う。若い世代への教育プログラムは、理科の出張講義の授業開発を行っている団体といっしょに理科の授業と臨床研究とを結びつけ、臨床研究の理解を促す

授業を開発する。

(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

IRB委員への教育を実施した。今年度は臨床研究における非倫理的な行いについての歴史及び、さまざまな国際的倫理指針に関する議論を紹介した。また、最新の医学雑誌から、現在研究倫理で議論されている問題について簡単に紹介した(資料6-1)。

治験の啓発活動に関しては、中学生を対象とした連続講義と、小・中学生を対象とした実験教室を開催した。

前者は、千葉県立千葉中学校の三年生を対象として、10月19日、11月2日、12月16日の三回にわたり、臨床試験を体験し、実際に研究計画をデザインする連続講義を行った。千葉中学校は三年前に設置された中高一貫校であり、その当時、齋藤康千葉大学学長が「新しい治療法の発見」と題して講演を行ったことがある。そのときの一年生が三年生となり、臨床研究についてさらにつっこんだ授業を行ったのが今回の連続講義である。例えば、カフェインの集中力維持効果を調べるために、生徒自身が被験者と検査員となり、カフェインープラセボ対照試験を行った。また、実験をデザインするにはどのようなことに気を付けなければならないのかということについて教え、彼ら自身に臨床試験をデザインさせ、みんなの前で報告するという授業を行った。「ブ

ドウ糖で集中注力がアップするのか?」「ガムを噛むと足は速くなる?」といったテーマで報告があった。彼らの普段の疑問から科学的な仮説を立て、それを実験として成立させるにはどのようなことに気をつければよいのか、という臨床試験への理解だけでなく科学的な実験への理解を深めることができた(資料6-2)。

後者の小・中学生を対象とした実験教室は、千葉大亥鼻イノベーションプラザにて「君も研究者だ」と題して開催した。本教室は本学教育学部を中心とした学生たちを交えて授業案を作成した。運動部の学生をリクルートし彼らの一定の運動負荷をかけ、その際のストレス応答物質について検査をすることで、運動後にどのような活動をすればよりストレス応答物質が減るのか(クールダウンの実験)、について実験を行った。参加者が研究者役となり、彼らが大学生からインフォームド・コンセントを取得するのである。すなわち、研究には必ず被験者が必要であり、現在われわれが使っている薬には多くの被験者の参加があつてはじめて安心して使うことができる、ということを知ってもらうことを目的とした。広報の関係もあり残念ながら参加者は少なかったが、わかりやすい差の出る実験だったこともあり、参加者には公表であった(資料6-3)。

D. 考察

IRB委員の研修は、IRB開催前の時間を使って行っている。今年度の研修内容は、"Oxford textbook of clinical research ethics"の臨床研究の歴史及びさまざまな規則に関する部分を中心に扱った。また、英

米における規制や研究の動向等を医学雑誌の文献調査を通して紹介することで、情報のキャッチアップのための研修を行った。倫理審査の基本的な部分についての知識を教育することも重要であるが、臨床研究が現在世界でどのように取り扱われており、それが今後、日本にどのように適用される可能性があるのかを考えさせる機会を提供できたものとする。歴史や規則の研修についても、通常の教科書レベルの知識よりも若干深い内容を扱うことで興味を持って頂ける内容になったように思われる。一見、審査と無関係であっても、最新の研究成果を伝えることで審査それ自体に関心を持つことができるだろう。

若い世代への臨床研究の啓発活動については、一方は完全に中学校の授業の一環として行ったものであり、理科教育の中で臨床研究を取りあげることができることを示したものだとする。すなわち、通常の理科教育では今回行ったようなヒトを対象とした実験を行うことはないが、カフェイン実験やアルコールパッチテスト、さらには電気泳動を用いた実験を行うことによって、通常学んでいる理科の事柄が、実際の医療へとつながっているということ、科学的に仮説を評価するとはどのようなことであるのか、についての考えさせること、これが可能であることを示すことができた。残念ながらカフェイン実験では有意な差は出なかったが、このことが逆に、仮説を検証・反証するためにはどんなことを考えて実験する必要があるのかを考えさせることになった。それが結果として、彼ら自身による臨床研究デザインの発表において、さまざまなことを考えなければ実験が成立しない

ということを考えさせることになったと思われる。ただし、今回は時間が足りずに彼らのデザインについて十分にレビューし、どういう事項に気をつければさらに研究計画が優れたものになるのかについてフィードバックすることができなかった。実験をやりっぱなしにするのではなく、実験の評価をきちんと伝えることでさらなる理解を促すことが可能であるとする。

E. 結論

被験者保護に関しては、実際の現場でインフォームド・コンセントを取得する医師や診査を行う倫理委員への教育による保護の方策と、米国における倫理委員会の認証(accreditation)ならびに、被験者保護プログラム(Human Research Protection Program)のようにシステムとして被験者保護を推進するという方策がある。本研究では、前者については継続的に教育活動を行ってきた。しかし被験者保護プログラムについては、例えば、東京大学医科学研究所の研究倫理支援室のような活動はあるものの、被験者保護プログラムを実際に運用している施設はないように思われる。当面は、アメリカにおける実際のあり方を文献調査することで検討し、今後日本へのその適用可能性について検討する必要がある。

若い世代への臨床研究の啓発活動については、単に情報を与えるだけでなく、生徒たちに考えさせそれをアウトプットし、それに対してまたフィードバックできるような講義を考えてゆく必要がある。来年度も同じ中学校で連続講義を実施することを計画しており、今年度の経験を踏まえ、講義のブラッシュアップを目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

丸祐一、進藤哲、横田匡彦、吉川亮、花岡英紀.研究施設見学を交えた中学生を対象とする治験・臨床研究に関する授業開発,臨床薬理,41,S323,2010

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

臨床研究の国際化に関する研究

分担研究者 花岡英紀 臨床試験部 部長・診療教授（講師）

研究要旨 年間 90-100 試験（30%が国際共同試験）、癌、難病、精神神経分野等高度の治験が多くを占め、実施率は 80%を超える。医師の業績評価と 10 名の認定 CRC/CRP の常勤化、契約変更による出来高払いを実施し、費用の見直しを検討した。また POEMS 症候群に対するサリドマイドの医師主導治験（治験推進研究事業）を開始した。本院では治験活性化 5 か年計画の年度目標をほぼ達成しており計画に沿って実施していく。

A. 研究目的

治験活性化 5 か年計画の年度目標について計画に沿って実施する。

B. 研究方法

「新たな治験活性化 5 か年計画の中間見直しに関する検討会」中核病院における体制整備のマイルストーンに沿って実施する。

(倫理的配慮)

臨床研究に関する倫理指針等を遵守する。

C. 結果

(1)治験・臨床研究の実績

本年度は契約課題数 104 件（新規 40 件、継続 63 件）、契約症例数 440 件（新規 163 例、継続 277 例）であった。層別では、Ⅰ相 1 件、Ⅱ/Ⅲ相 3 件、Ⅱ相 18 件、Ⅱ/Ⅲ相 9 件、Ⅲ相 61 件、機器 3 件とⅡ～Ⅲ相が主であった。

国際共同治験 H19～H21 までに 29 件、今年度は 12 件実施した。医師主導治験 4 件、医療機器治験 4 件を経験した。なお、がん、

特定疾患、精神・神経疾患、小児疾患、生物学的製剤等の高度な治験が多く、試験期間も半年以上の長期投与が多いことが特徴である。また、医薬品及び医療機器介入研究に関しては、プロトコール検討会及び事前検討会など年間約 68 回開催し試験計画の立案から実施までの支援体制が整備された。

(2)人材

臨床試験部の設置及び人材の育成を行っており、CRC13 名、事務局専任 4 名、生物統計家 2 名、DM1 名、医師 4 名、法学的研究員 1 名、PM2 名、モニター 1 名、IT 担当 1 名他総勢 32 名で活動し、そのうち CRC 認定者は 12 名である。認定 CRC 取得者については非常勤職員より常勤職員へと雇用している。また、医師に対しては任期制更新の評価項目として治験の受託数を含める等の対応により、人事考課への考慮がなされている。

(3)機能

現在、神経内科との合同により POEMS 症候群に対するサリドマイド医師主導治験の

調整医師/事務局運営を行っている。また、代謝内科と合同で糖尿病に対する DPP-4 阻害薬の有用性に関する自主臨床試験の研究事務局運営も実施している。

(4)事務・IRB 等

大学病院臨床試験アライアンス（資料 7-1）から依頼された治験における症例数調査は平均 5 日にて責任医師に確認し回答している。

(5)患者対応

当院臨床試験部ホームページにて治験結果の提供が可能となっている。また、当院ホームページ「治験・臨床試験サイト」内に治験・臨床試験・疫学研究について情報を公開している。

D. 考察

当院で実施している治験 100 件を超え、Ⅱ/Ⅲ相、癌・特定疾患、半年以上の投与期間という特徴を持ち、生活習慣病とは異なり CRC は高度なスキルが要求される中、実施率約 80%を維持している。医療機関として適切に治験実施ができるとともに、ARO としての機能も有し、データマネージャーや PM 等の人材育成を積極的に行うことにより、医師主導治験や自主臨床試験のマネジメントも可能となった。治験活性化 5 か年計画の年度目標をほぼ達成していると考えられ、今後も計画に沿って実施していく予定である。

E. 結論

本院では治験活性化 5 か年計画の年度目標をほぼ達成しており今後も計画に沿って実施していく。

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

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	大学病院から見たレギュラトリーサイエンスと人材育成	レギュラトリーサイエンス学会誌	1(1)	35-38	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

レギュラトリーサイエンス学会誌

REGULATORY SCIENCE OF MEDICAL PRODUCTS

「レギュラトリーサイエンス学会誌」発刊に寄せて……………	1
桐野 豊	
ごあいさつ……………	2
豊島 聰	
レギュラトリーサイエンスの提唱者の立場から……………	3
内山 充	
臨床医学の枠組みと考え方……………	7
永井 良三	
産業界が望む教育と研究……………	11
竹中 登一	
レギュラトリーサイエンス学会への期待……………	15
花井 十伍	
レギュラトリーサイエンスへの期待と産官学国民との連携……………	21
近藤 達也	
レギュラトリーサイエンスへの期待と産官学国民との連携 医薬行政の立場から……………	25
平山 佳伸	
産業界の立場から：世界同時開発における課題……………	29
桑原 雅明	
大学病院から見たレギュラトリーサイエンスと人材育成……………	35
花岡 英紀	
医療界からの提言……………	39
熊谷 雄治	
PMDAの国際戦略……………	45
富永 俊義	
規制当局の立場から 新薬審査における留意点……………	51
赤川 治郎	
規制当局の立場から 抗悪性腫瘍薬における取扱い……………	55
浦野 勉	

レギュラトリーサイエンス学会

Society for Regulatory Science of Medical Products

講演録

大学病院から見たレギュラトリーサイエンスと人材育成

花岡 英紀*

私は大学病院の立場から見たレギュラトリーサイエンスと人材育成ということで話をさせていただきます。

大学病院の機能と現状

皆さまご存じかと思いますが、大学病院の機能は、診療、研究、そして教育の三つです。ただ、実際、今の大学の置かれている現状はかなり厳しいもので、最近では採算性を求められることが多いのも事実です。私としては、一人でも多くの難病患者さんを救うことが、私たち大学に求められることだと考えています。

また、研究においては、私たちはこれを積極的に進めなければいけないと考えています。基礎研究・臨床研究の論文の数が年々減っていますが、私たちは、考える医療人の創成、考える時を持つ医療環境の創成が必要だと考えています。医療人の行為には、お金に代えられない何百倍もの医療行為が存在すると思います。

そこで、私は今日は、先ほどの診療、研究、教育という三つの面から、レギュラトリーサイエンスと臨床研究について、大学病院の医師としての現場の立場からお話をさせていただきたいと思います。

診療：現場の視点から

まず診療面です。実際、私たち医療機関は患者さんと直接毎日対峙する最前線であり、日々新しい治療法を求めています。世界標準の治療がわが国においてできないという事態は、やはり目の前の患者さんの生命にかかわることになります。医療機関では、一刻でも早く新しい治療法を、医療機器も含めて、手に入れたいと常に願っているわけです。

このためにも、私たち千葉大学では積極的に治験を実施しています。私どもの大学の特徴として、特定疾患あるいは難病を中心とした治験やがんの治験を多く実施しております。そして長期にわたる試験が多くを占めます。

この中で、最近では国際共同治験が非常に増えており、平成19年より、およそ50件の試験を実施しています。ただ、その中の一つ問題として、積極的な治験への参画のためには、わが国の医療環境に合致した計画書が必要だと私は思っています。企業のお力をお借りしまして、計画書を作成する会議へも研究者を参加させていただく、そんな体制の変革が必要だと常々考えているところです。

また、実際にこの中で私たちは、やはり迅速な承認・審査への期待と、安全性のための試験の確保ということを期待しています。グローバルスタンディになってきますと、本邦でのわずかな症例数の経験で承認となるケースが今後増えてくることは当然予想されます。市場に提供されたときに、今まで以上に使用経験が乏しく、専門医であって

*千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
レギュラトリーサイエンス学会設立記念シンポジウム～
レギュラトリーサイエンスへの期待～、2010年10月4日、講演録

も経験のない場合が増えてくるわけで、日本人の安全性データが乏しいというのは、やはりそれなりの問題となるわけです。

過去に、Bridgingで幾つかの医薬品が承認されました。Leflunomideの臨床試験のときは、日本ではわずか200~300例での承認でした。また、同様にInfliximabの治験でも、Bridging studyということでわずかな症例数で承認されています。この二医薬品については市販後の安全性対策が十分取られたということで、特にInfliximabについては臨床現場に非常によく根付いていますが、このような対策が不可欠だと思います。

そのほか国際共同試験として認可されたものとしては、ニューロタンというものがございします。これについては、糖尿病性腎症において非常に期待される薬剤です。FDAのホームページを見ると、有効性があるということで書いてあります。もちろんこの中で人種差のことも書いてあります。ただ、私たちが考えなければいけないのは、この場合は既に承認された薬剤ですので、新たな安全性についてさしたる心配はないのですが、これがほかの薬剤になってきますと、やはり日本人200例ぐらいで、すべてのものは言えません。そうなるとうかがう大事かというと、グローバルスタディにおいて、やはり市販後（第Ⅳ相）調査を含めた安全性の確保も、その中で必要になるということです。これについては、規制当局と企業だけでなく、私たちアカデミアも一緒になって十分に考えていかなければいけません。そうしないと、医薬品がこの国際化の中で我が国で育っていかないという状況になるかと思っています。

研究：エビデンスの確立と体制の整備

次に研究面について、エビデンスの確立と体制整備ということでお話をしたいと思います。

先日、私はノースカロライナ州のデューク大学を訪問しました。ノースカロライナ州はアメリカの東海岸にある田舎町です。ダーラムという所に

デューク大学がございします。非常に環境のいい所ですが、その中に大きな臨床研究センターがございします。そのビルの中で1,000人の人が働いておりまして、データマネジャーが100人おり、アメリカの中でも有数の臨床研究機関だと伺いました。そこの医師に中を案内していただいたのですが、皆さん積極的に臨床研究に取り組んでいる姿があります。

その組織としては、ファンクショングループとして、ダイレクト、インダイレクトの部分がございしました。ダイレクト部門では、ファカルティによるリーダーシップが非常に重要だということを一つ伺いました。臨床研究を基本とした研究体制の構築の中で、新しい臨床試験のデザインのアイデアを出すことがファカルティの使命だということを書いていました。同時にダイレクト部門としてはオペレーション部門、あるいはプロジェクトリーダーの人たちが多く存在していました。

そのほかに監査部門がございしました。これは世界中の医療機関を監査するということでした。安全性部門もございしました。もちろん統計の部門もございまして、統計スタッフ40名が所属して、それぞれ解析をしており、マスターとドクターの役割分担もしっかりしている、そんな組織でした。

非常に面白かったのが事業開発部門です。ビジネスディベロップメントの責任者がいて、きちんと臨床試験についてのお金のお勘定をしているということでした。また、それ以外のビジネスのこともしているということでした。ここはなかなか日本の大学ではないところかと思っています。

私たちはどうかというと、なかなかそうはいかなくて、千葉大学に治験センターができたのは2000年です。当時、医師1名からスタートして少しずつ発展させていったということです。現在は少しずつ発展して、およそ三十数名のスタッフになっています。その中でARO推進室というものを作って、臨床試験を進めようというプロジェクトに取り組んでいます。

そうは言っても、先ほどのデューク大学みたい

な組織は、なかなかそう一朝一夕にはできません。今回私たちは組織替えを今後していこうということで、オペレーション部門、あるいは事業開発部門という名前だけ一応作ったのですが、それに向けて人も新たに起用したところです。

大学としましても、きちんと臨床試験をできる環境を作ろうということで、新外来棟に新たなスペースを造るということを考えています。そうは言いましても、なかなか実際の道のりは遠いというところです。

教育：研究者教育、レギュレーション、および連携

次に、教育についてお話をさせていただきます。教育について、前半のプログラムで医薬品の評価学の講座がある大学は少ないということがありました。千葉大学でも黒川先生がそのような講座を持って活動しておられますが、私たちはそれに加えて教員・研究者の教育をしており、年間30回ぐらい講演・公開セミナーを開催しております。臨床研究をする者は、この講義を受けない限り、IRBあるいは倫理委員会で臨床研究を受け付けることはできません。それ以外にも、IRB委員の教育等も実施しております。

このような教育をしても、なかなかそう簡単にはいきません。実は先日、POEMS症候群に対するサリドマイドのプラセボ対照臨床試験を医師主導治験で開始したのですが、ここで一番問題なのは、規制当局の対面助言にあたり、レギュレーションを知っている人間があまりいないということなのです。これを進めるのに私たちは非常に苦労しまして、いろいろな方のご助言を頂いてやっと進んだというところです。やはりレギュレーションを含めた知識が大学においても必要ですし、また、そのようなことを大学から外に発信することも必要だと思っています。

デューク大学はどうかと見てみますと、デューク大学は非常にシステムチックな教育をしていま

した。開発の段階に合わせてきちんと定量化して、フィードバックしながら教育をする。その中で修士を得るようなコースが設定されていました(表1)。統計入門から始まって、臨床研究の原則、遺伝子学入門、統計解析等、いろいろあります。免疫学入門がどうして入っているのか私としてはちょっと不思議だったのですが、さまざまな分野について教育をされているということでした。

また、一つ特徴的なのが循環器のフェローシップです。大学教育の中で臨床研究を勉強する場がない、これはもう皆さんご承知のとおりですが、デューク大学では、研究者を育てるフェローの中で、後半2年については必ず皆さん臨床研究をするプロジェクトに入ります。それはもちろんそんな大きなものではなくて小さなプロジェクトですが、その中できちんと臨床研究について勉強する機会を与えられています。それによって、医師として、研究者としての視点を得ていく。非常にこれは私たちに将来参考になるものと考えたわけですから。

教育におきましては、臨床試験を行う研究者の育成、臨床試験をコーディネートする人材の育成など、さまざまな専門家の育成が必要だと思えます。さらに、規制当局や企業への人材供給の役割を大学として担う必要もあると思えます。ただ、先ほどから申していますように、このような人材は一朝一夕には育成することは難しく、教育機関として規制当局、企業とともに人材交流を含めた長期展望の下、人材育成を行う体制を構築する必

表1 Clinical Research Training Program

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Master of Health Science in Clinical Research <ul style="list-style-type: none"> – 大学院講義24単位 – 臨床研究プロジェクト(12単位に換算) • Non-Degree Option <ul style="list-style-type: none"> – 専門家に対する一部の教育の提供を行う – 教官やポスドク、他の分野の専門家を対象とする • 費用 675\$/単位(250万円/2年) |
|---|

要があると考えます。

PMDA、企業、アカデミアの三つにおいて人材交流をどうしていくかということが今後の大きな課題ではないかと思います。もちろんアカデミアとして、まだまだ力不足だということは否定しません。これについては、皆さま方にいろいろな知識を頂いて、そして私たちも自ら努力して、その中で人材を育てていかなければいけないと思います。これによって、今後日本の臨床試験が活性化するのではないか、そして国際共同試験も日本がリードできるような立場になるのではないかと考えております。

レギュラトリーサイエンスへの期待

本日示しました問題の根幹に存在する基本的な考え方として、レギュラトリーサイエンスが存在すると思っています。国際共同試験の推進には不可欠ですし、レギュラトリーサイエンスの発展に大いに期待するとともに、大学病院として、その一端を担うことが必要と考えています。千葉大学では積極的に臨床試験、特に国際共同試験をしていきたいと考えています。今後とも皆さまと一緒に考えながら、そしてこのレギュラトリーサイエンス学会が発展することを願っています。ご清聴どうもありがとうございます。