

201113001A

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23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23年4月1日から平成24年3月31日まで
(3年計画の3年目)

慶應義塾大学医学部

研究代表者 末松 誠

平成24(2012)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：平成23年度における進捗

(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) 臨床研究と国際化について

(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23年4月1日から平成24年3月31日まで（3年計画の3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23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・教授
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した。

平成２３年度には、平成２１年度に開始した５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）の継続拡充を平成２２年度に続いて行うとともに、平成２２年度に新たに着手した３点、すなわち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について継続的に注力した。

こうした三カ年に亘る努力により、臨床研究への支援・指導体制は着実に改善強化が図れ、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るようになった。しかし、自主研究の活発かつ急速な発展に比較して、企業主導治験は全体にみて二極化傾向（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）があり、治験ならびに広義の臨床研究を委託してくる企業の体制・意識も、同様に二極化する傾向が認められた。また、自主臨床研究も全体的に多様化・複雑化し急増しており、これに対応する支援機能は更なる拡充が求められるが、人力的・財政的にどのように支援機能を維持拡張していくかは今後の喫緊の課題である。

(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2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も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、人間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

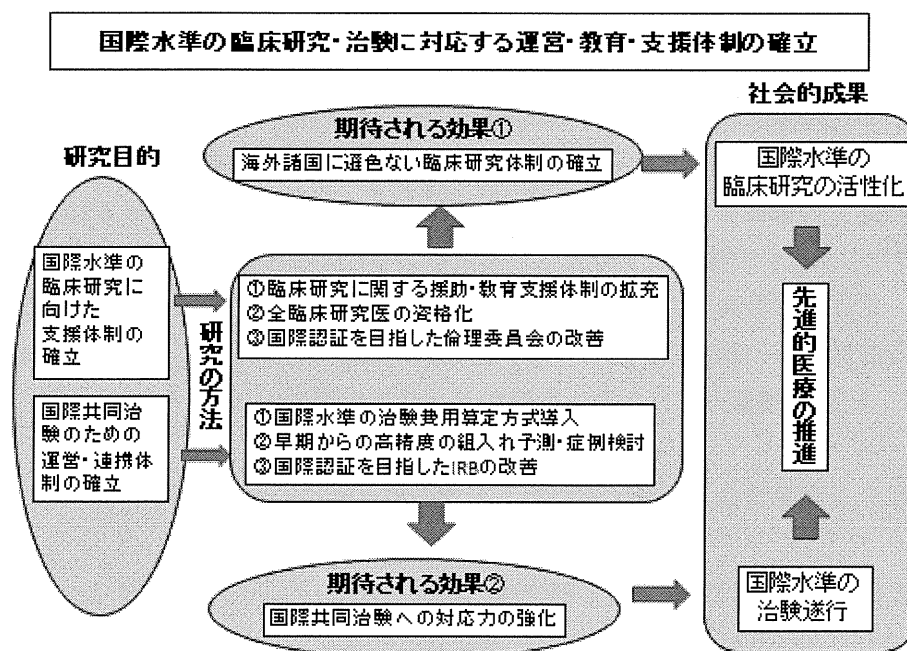
第一に、かねて慶應義塾大学医学部では、米国 Minnesota 大学医学部 Academic Health Center を始め、既に臨床研究支援体制を確立して旺盛な臨床研究を推進している先進的海外諸医学研究機関（いわゆる Academic Research Organisation）との連携を進めてきた。こうした連携と人脈に立脚すれば、国際水準の臨床研究支援体制の運営についての既存の経験や工夫を共有でき、本邦で不明な点に関して示唆を仰ぎつつ事業を進めることができると考えてのことである。

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、薬事対応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るとともに、機構相談やこれに際する照会事項への対応なども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た。

(1) 平成21年度以降3年間を通じて継続中の作業の完成

平成21年度以来、22年度を経て一貫して本事業で継続中の3点①臨床研究支援体制の拡充②臨床研究医の資格化③国際共同治験対応型価格算定を、平成23年度では夫々完成に向けて進捗を図った。

1) 臨床研究支援体制の拡充：データマネジメント部門では、急増する自主臨床試験への支援の円滑化を図って業務の標準化と分担を進めてきたが、支援機能の確立に伴い新規臨床研究の委託はいっそう増えており、これに適切に適応できるよう、新たに data management を補佐できる若手を採用し、on the job training・人材育成を行った。また、実際には狭義の data 管理のみでなく、臨床研究全体の進捗管理、研究費の見積り、placebo の発注など多岐に亘る運營業務を行なっているため、CCR 内部では従来の呼称であった DM 部門を、project management (PM)/DM 部門として、PM 機能の分担を負託することとした。

2) 臨床研究医の資格化：臨床研究の倫理申請の際、有資格者である旨を明記し確認できる手順は平成22年度中に整備した。これを受けて、各臨床研究担当者が常時携帯できる「臨床研究医証」を新たに発行・配布し、その後面に有効期限、受講歴等が明記できるように工夫した。

3) 国際共同治験対応型価格算定：旧来の「ポイント表」に代わる出来高積算方式、実績連動型の国際方式の治験費用算定の治験への適用を平成23年度に開始し、実際の適応上生じた問題点を解決して、これを更に円滑に進められるよう諸手順を整えるべく計画した。本方式と、前述のような委託契約に基づく自主臨床研究とについては、研究者・関連企業に周知し、適用例を増加させることを意図したものである。

(2) 平成22年度に新たに掲げた目標の完遂に向けた作業

①倫理委員会・IRB 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、の3点を平成22年度から新たに目標としており、この3点の完遂を平成23年度に目指した。

1) 倫理委員会・IRB の機能向上：平成22年度に完成・公開した臨床研究 e-learning の広範な活用と、倫理審査に通曉した海外の専門家との交流を促進した（海外の専門家の来日については都合で平成24年度に繰り延べになり、平成24年5月に実施した）。特に、急増する自主臨床研究に対応して強化してきた倫理審査体制（事前相談、review）については、電子化（website を利用した申請・文書管理）を進めて一層の効率化を図った。倫理委員会・IRB の国際認証準備の前提条件の整理、未整備事項の点検については22年中に着

手に至らなかったもので、これについては米国 The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs (AAHRPP)の掲げる整備目標に沿って、国際認証に向けた準備作業の23年度中の開始を検討した。

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(佐藤, 岡本, 大山): 治験事務手続の効率化は20~22年度に亘って一貫して進めてきたが、なお個々の治験で進捗度に大きな差がみられ、殊に、治験契約症例数の達成率はばらつきが大きく、全体として不十分なままに留まっていた。22年度から着手してきた①契約に先行する試験準備と調整②早期からのCRC補助下での候補患事前選定に加えて、23年度には、治験進捗管理の推進、治験の内容・種別に踏みこんだ柔軟な支援計画と人員配備や、進捗不良試験の同定・個別改善策の案出を計画した。また、CRCの知識・能力の向上と国際共同治験対応性の強化のため、海外関連施設のCRCとの指導、交流を進めることとした(下記)。

3) 海外先進的臨床研究拠点との連携体制の一層の強化(佐藤, 岡本, 北川, 竹内, 矢作): 従来連携のあったMinnesota大学Academic Health Center, London大学精神医学研究所, Cambridge大学医学部Addenbrooke's病院, MD Anderson Cancer Center, 韓国延世大学Clinical Trial Centerに加え、22年度中に交流を開始したMassachusetts総合病院, 豪州Wesley research institute及びQueensland大学Centre for Clinical Research等の海外の先進的臨床研究拠点に若手臨床研究者・臨床研究支援者を短期間派遣し、国内で進行中ないし計画中の臨床研究に関する指導助言を仰ぐ企画を進めた。

(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

①CRC・RN

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23年度末現在で常勤・非常勤・派遣を含めて14名の支援要員のもと、23本の医師主導自主臨床試験ならびに130本の企業主導治験(うち平成23年度の新規治験は47本、そのうち国際共同治験は38本、全新規治験の8割)、医師主導型治験4本を支援中である。

②Data management/project management

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23

年度末時点でおおよそ30本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、Data management 業務のうち、電子症例報告書の準備や調整、data warehouse や database の整備など、高度な IT の知識・技量が要求される業務が少なくないので、これに対する専任教員を平成23年度から1名雇用している。

③生物統計

生物統計業務に関しては、大規模臨床試験の計画や解析に通暁した生物統計家を非常勤講師として平成21年度から 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、非常勤であった生物統計家を平成22年度以来常勤の特任講師として雇用し、以上の支援（平成22年度：65試験ほどの新たな統計相談があった）を更に拡充するとともに、大学医学部3年生ならびに大学院博士課程学生に対する卒前・卒後の生物統計学の講義（計34回）も行ってきた。しかし、急増する生物統計の相談・指導・統計解析作業の分担には到底1名では対応が不可能であり（平成23年度：101試験の新たな統計相談）、平成23年度以降には非常勤の生物統計家2名による補助を加えた。更に、常勤の生物統計家の追加確保が日本では極めて困難である現状に鑑み、かねて提携を深め、数回に亘って上記生物統計講師を派遣していた米国 Minnesota 大学医学部 School of Public Health の John Connett 教授（Division of Biostatistics）の推挽により、同校で Master of Public Health を取得し生物統計業務に従事していた皮膚科医を慶應に招聘し、常勤の特任助教として講師の生物統計に関する諸業務の補助に任じている。以上の結果、平成22年度、23年度を通じて14件の臨床研究の医学論文に共著者（統計家）として参画し、医師主導治験（1件）の生物統計家を務めている。

④倫理審査

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23年度で383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22年度に続いて進め、

- i. CCR を中心とした申請後の pre-review
- ii. これに続く予備審査委員会による書面審査
- iii. 委員長・副委員長二名による簡易審査・本審査の別の screening
- iv. 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を平成23年度でも継続してきた。（詳しい流れを図1に示す）。こうした流れの確立によって、時として一ヶ月あたりに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1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2名は23年度も継続して事務作業を進めている。

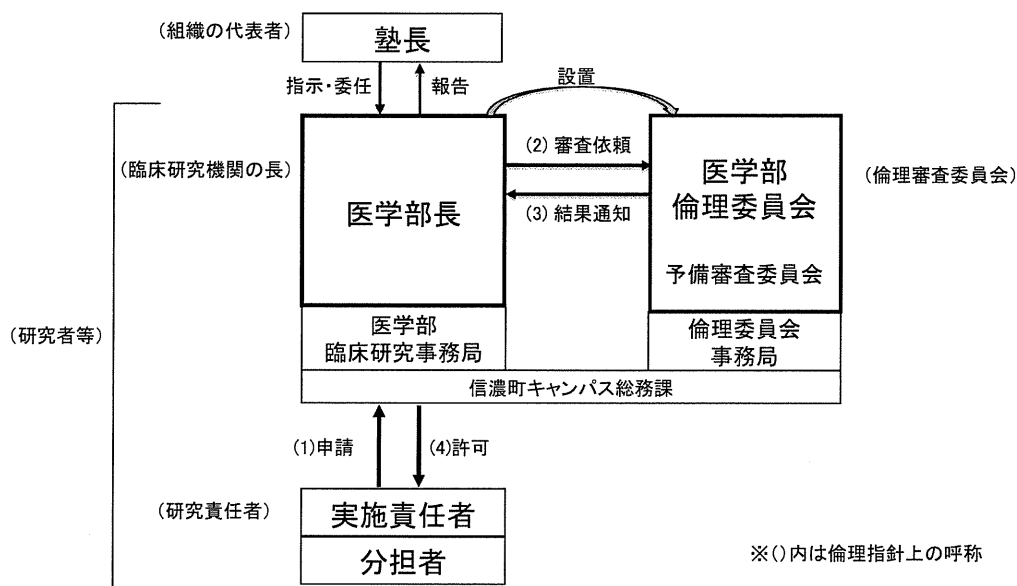


図1 慶應における倫理審査の流れ

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で研究支援活動を進めてきた。しかし、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ようになったことから、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 の専任教員によって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 が行う体制に移行し、治験管理センターを廃止したところである。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・契約にも通暁した、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定時人事異動からみて無理であること、以上2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。しかし、複雑化・国際化する一方の治験の運營業務は年々著しい負担となっており、SMO 一社ではまかないきれないCRC 業務増を背景に、更に多数のSMO との業務提携を検討中である。

2) 臨床研究医への教育指導の一層の拡充と充実

平成22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2回臨床研究講習会を2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23年度中、計171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)は【参考資料(1)】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23年10月17日)。

また、平成23年7月2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暁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、54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)。【参考資料(2)】

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、平成23年3月末までに延べ1475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年中盤には実施予定の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至らず、その後平成23年に入っても、一医療機関だけで、前例と異なる新たな治験費用の算定法を試用することに関しては、依頼者(A社)内でも足並みが揃わず、実行に至っていない。これは、日本製薬工業協会が自ら作成し提案した「業務積上げに基づく新治験費用算定方式」(2009年3月)についても同様で、折角従来のポイント表の欠点を補うものであるにも係らず、公表から2年の間、

一切使われておらず、依頼者からも試用の提案は絶えてないまま現在に至る。

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、平成21年度に約20本、平成22年度で23本、平成23年度で38本であった。新規依頼治験の8割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23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し、この点においては平成22年から23年にかけての前進は顕著であったとはいえない。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。このような状況下でも、平成22年度中、豪州ならびに韓国の先進的治験施設を CRC が訪問し、また韓国延世大学 Clinical Trial Center から医師や事務職員が慶應クリニカルリサーチセンターを訪問するなど、治験支援体制における国際交流は発展傾向にある。

平成22年度の報告と同様、国際共同試験に関する慶應独自の特筆すべき支援業務と考えられる Academic Research Organization としての諸機能の提供は、平成23年度も続けて行ってきた。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 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。平成23年度末現在、確立したこの運用方法を用いて、外傷性の急性疾患に対する多施設共同治験（企業主導）において、急性期の組入れに際しての中央判定業務を行なって組入れ症例の均質性の担保を行なう計画が打診され、目下計画中である。

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

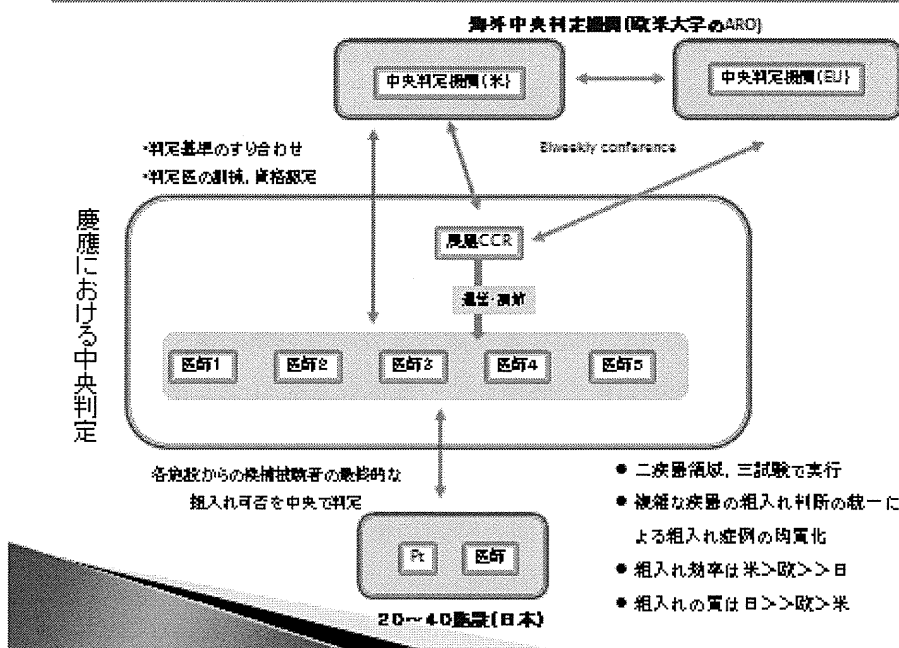


図2 昨今の国際共同治験における、慶應のAROとしての国内参加施設への中央業務

A-2) 平成22年度に新たに開始した項目について：平成23年度における進捗

(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、対応に苦慮しつつ改善に腐心している。

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くなっているので、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年度以来、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、治験審査委員会においても、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時間と時間に相当程度影響していた。そこで、平成22年度には、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）で配布する手順とし、平成23年度からは、USB 配布に代わって、倫理委員会の website に access して、倫理委員会で審議に上程される全研究計画・説明文書などの関連書類の電子閲覧が可能な体制を構築し現在に至っている。治験審査委員会でも、平成24年度には膨大な治験関連資料を電子化し iPad で会議の際容易に閲覧できるよう、平成23年度末に準備を開始した。

（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、医師が多忙のあまり、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つなげている。

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のにもかかわらず、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	2011
New industry-sponsored registration trials (Multinational)	34 (1)	36 (6)	36 (9)	44 (23)	47 (38)
Dossiers in English	Not acceptable	Acceptable			
Initial contact~IRB approval (Minimum)	60 days	8 days	8 days	25 days	45 days
IRB approval-test drug delivery (Minimum)	7 days	0 days	4 days	7 days	9 days
Drug delivery~ First Pt In (Average)	43 days	25 days	7 days	8 days	35 days
Enrollment Achieved/Contract	64%	64%	57%	53%	55%
Trials using EDC	7%	19%	39%	59%	80%
New investigator-initiated clinical research	104	220	312	318	383

表1 2007～2011年の臨床試験関連の機能実績の量的変遷

なお、治験審査委員会において、同一領域・同一疾患に対する新規治験申し込みの審査時には、その領域で進行中の治験とその進捗状況一覧を検討して、新規治験が承認後実際に適切な組入れが行い得るかどうかを質す手順を平成23年度から導入している。また、2011年度における企業の打診から IRB 承認期間の延長は、①慎重審議のため、基本的に一回の IRB における新規治験審議件数は4件に上限を設定したこと②国際共同治験の増加に伴い、依頼者側にも治験審査の対応に際して手順の混乱や誤りが目立つようになり、IRB 委員の正当な疑義に対して適切な回答や対応のない場合当然承認は遅れること、以上のような理由によるものであり、かつて依頼者から指摘されていたような旧弊な事務局の手順や対応による遅延とは明らかに理由の異なるものであることを付記する。

(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、平成22年度・23年度を通じて、Harvard 大学 Massachusetts General Hospital Clinical Trial Network Institute (CTNI) と提携し、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続行しており、同試験は平成24年度一杯を終了に要する予定である。CTNI からは、現在進行中の試験に加えて、他試験に関しても同等の協力体制が構築できるよう、慶應義塾大学医学部との包括契約の依頼が平成23年度末に寄せられており、平成24年4月に入り契約を締結したところである。

【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機会の増大、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、臨床研究案件の倫理審査申請数はこの4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、急増する申請案件の審査、承認後の臨床研究の監視は膨大な業務負荷となり、これは慶應のみならず日本の教育病院では何処も大きな問題である。これに対して、欧米や韓国では、いわゆる中央 IRB を利用した中央倫理審査や、臨床研究支援体制の整った施設における multi-track IRB など、複数の倫理審査機関の機能の運用によって、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。平成22年度の総括研究報告書に述べたごとく、臨床医の極端な多忙と、これにもとづく倫理委員会開催頻度の制約とは、倫理委員会活動の充

実にとって大きな制約である。加えて、倫理委員会活動（新規申請の受理、pre-reviewならびに review、審議、承認、承認後の監視、申請者との連絡など）を支えるための人的・物的・予算上の不足が大きな問題として今なお残っている。申請に際する資料の電子化の推進は、従来に比べれば確かに倫理委員会活動の効率化につながってはいるものの、これを相殺するほど多数の臨床研究計画が提出されており、人的体制の大幅な増強なくしては到底対応できない事態に及んでいる。これに関しては、倫理申請に際しての課金によって財源を確保しこれを原資とした専従者の新任が強く望まれるところである。しかし、全国の教育病院全てでこうした水準・規模での倫理審査機能を個別に準備・維持することは實際上不可能に近いので、中長期的な対策の案出——中央倫理審査機能の公的設置、中規模以上の教育病院における倫理審査機能の拡大、小規模医療機関における臨床研究実施の場合のこれらの他所の倫理審査機能の使用といった方向性の検討が早晚必須になるものと思われる。

（２）企業主導の治験の現状を巡る諸問題について

平成23年度の企業主導治験に対する支援活動を通じて浮き彫りになってきた傾向は、治験の運用の複雑化・多様化に集約されるように思われる。これには、具体的には、国際共同治験の増加、対象疾患の複雑化・重症化、試験デザインの複雑化、有効性・安全性の評価項目の中央判定・中央測定の増加、日常診療と異なる試験独自の機器・手順の使用、といった変化があり、こうした一連の変化は、何れも治験の効率的運営（多国間・多施設間での治験の推進による重要な新薬の早期承認・一国あたりの施設負担の減少）や drug lag の解消という大所高所の目的にはかなっていないようにみえる。しかし、他方、こうした変化は、治験コーディネーターや病院関連部署（看護部、薬剤部、中央検査部、放射線部など）の業務の複雑化、依頼者である製薬企業の開発担当者・治験実務を担う CRO のモニター・病院側の CRC との交渉・連絡の増大と表裏一体であるので、誤解・連絡の遅れや手違いの危険は、従来よりも却って大きいといわざるを得ない。臨床研究実施基盤整備を通じて、CRC の増員、CRC 個々の OJT や経験の蓄積、人材育成を進めてきたにもかかわらず、CRC 実務の複雑化・業務量の増大は、CRC 増員を相殺する程度に至っているようにみえる。実際、治験の活発な医療機関における CRC の定着率が必ずしも改善していないのは、従来問題視されてきた待遇上の問題（常勤枠がないあるいは少ない、所属・進路・従来の院内の職位との関連が不明確であるなど）が少しずつ改善されてきていても、業務の複雑化・多様化・業務量の増大が著しく、著明な負担増があることが要因であろう。個人の経験増や業務手順の効率化はこうした原理的問題を抜本的に解決するものではなく、治験の複雑化・国際化・迅速化により従来よりも多数の治験関連人員が必要になるのは不可避である。医療機関のおかれた厳しい財政状況を考えると、ここでも、高水準の治験に対応できる人員・施設・設備を維持し得る医療機関と、そうでない機関との二極化に至るように思われる。

(3) 臨床研究全般を巡る産学連携について

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産学連携上の諸問題は，平成21年度，22年度の総括研究報告書に記したときからほとんど変わらないまま現在に至る。しかし，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，狭義の治験ではない，広義の臨床研究における運営支援への企業からの需要に対して，質・量ともに高い応需をCCRは続けてきており，今後も重要な機能として拡充が必要であろう。

他方，製薬企業の委託による臨床研究に際して，必要な安全性情報の管理，監査，検体の送付や処理などの業務を，CCRでとりまとめてCROに委託し円滑な運営を行なう経験は既に相当蓄積されている。上述のように複雑化する一方の臨床研究を円滑に運営するためには，より多数の stakeholder・職種・業者が如何に対等・公平に共同し，必要十分な費用や知識を分担し得るかが鍵であるものと思われる。

(4) 臨床研究と国際化について¹⁾⁴⁾

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であるが，臨床研究の国際化は，同時に，各国間の体制の違い，規制要件に関する認識の違いなどの諸問題を浮き彫りにしつつある。実際，2011年3月8日，9日の両日フランスでOECD sub-working group on risk-based approach to clinical trial regulationが行なわれ（Chair: Jacques Demotes (France), Co-chair: Yuji Sato (Japan), Mary Smolskis (USA)），非商業的（製造販売承認に関与しない）臨床試験に関しては，包含される risk に応じて異なった手順，安全性情報取り扱いなどを定めるべきとする OECD recommendation 草案が起草されたところである。

「治験」と「治験以外の臨床研究」の二本立てで体制整備を進めてきた日本の産官学の経験が，こうした国際的趨勢の中での有意義な貢献につながる可能性も期待される。

- 1) Rosalind L Smyth: A risk adapted approach to the governance of clinical trials-The research community needs to support a new initiative to reduce the regulatory burden. *BMJ* 2011;343:d6756
- 2) Neil A. Goldenberg, Alex C. Spyropoulos, Jonathan L. Halperin, Craig M. Kessler, Sam Schulman, Alexander G. G. Turpie, Allan M. Skene, Neal R. Cutler, and William R. Hiatt, for the Antithrombotic Trials Leadership and Steering Group: Improving academic leadership and oversight in large industry-sponsored clinical trials: the ARO-CRO model. *Blood* 2011 117: 2089-2092
- 3) Oana Brosteanu, Peggy Houben, Kristina Ihrig, Christian Ohmann, Ursula Paulus, Beate Pfistnerd, Gabriele Schwarz, Anke Strenge-Hesse, and Ulrike

Zettelmeyer: Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in noncommercial clinical trials. *Clinical Trials* 2009; 6: 585-596

- 4) Paul M Stewart, Anna Stears, Jeremy W Tomlinson, Morris J Brown: Regulation-the real threat to clinical research. *BMJ* 2008;337:a1732

(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、23 年度の三カ年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 業務の経験も増加の一途である。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も充実しつつあり、国際的に遜色ない ARO としての基本機能はこの 3 年でほぼ構築しえたものといえる。しかし、例えば Oxford 大学における Clinical Trial Service Unit は実に 100 人の専任教職員を有しており、彼我の体制・規模の懸隔はなお圧倒的である。

今後の永続的な国際水準の臨床研究・治験の推進にあたって、CTSU 規模の支援組織が必須であるとすれば、日本における支援組織はやっと国際水準の組織下でいくつかの協力に応じられる状態に達したにすぎず、日本の研究組織が中心となって国際的な臨床研究を主体的に組織するには、なお相当な人的・経済的注力が不可欠であるといわざるを得ない。加えて、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残っており、円滑公正に協力できるような体制と意識を整えた企業・大学と、そうでないところとの二極分化が顕著になってきたのがこの数年であったともいえる。

三カ年の注力で達成したところは決して少なくないものと思われるものの、諸外国の同様の機関の水準との懸隔ならびに産学連携の不如意の二点は、短期的解決の困難な課題として明確になったものと思われる。