

201113005A

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

がん領域におけるアジア随一の臨床研究拠点を  
目指した統合的臨床研究基盤の確立

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤原 康弘

平成 24 (2012) 年 5 月

## <目 次>

### I. 総括・分担研究報告書

がん領域におけるアジア随一の臨床研究拠点を目指した統合  
的臨床研究基盤の確立

藤原 康弘・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

国立がん研究センター中央病院における治験実施の体制整備

寺門 浩之・山本 昇・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19

治験・臨床試験に関連する臨床検査の標準化に関する研究

古田 耕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33

臨床研究に関する倫理指針に対応した倫理審査委員会を中心  
とした研究実施体制整備

山下 紀子・安藤 正志・青 志津男・・・・・・・・・・・・ 35

国立がんセンター東病院内におけるがん臨床研究基盤整備に  
関する研究

佐藤 暁洋・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 111

クリニカルデータマネジメント体制と実施

若尾 文彦・山本 精一郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 183

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 367

III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 371

# I. 総括・分担研究報告書

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  
平成23年度総括研究報告書

がん領域におけるアジア随一の臨床研究拠点を目指した  
統合的臨床研究基盤の確立

研究代表者： 藤原 康弘 国立がん研究センター中央病院

研究要旨：独立行政法人化以降、臨床研究を実施する環境は大きく変化を遂げた。今年度はさらなる治験実施の体制整備を行った。人材として、臨床研究コーディネーター（CRC）の常勤化を進め28名（中央病院25名；東病院3名）、データマネージャー4名（中央病院3名；東病院1名）を雇用し、各種臨床試験・医師主導治験・企業治験のサポート業務に加えて、クリニカルデータマネジメントシステムの開発、研修・各種倫理審査委員会の再編・審査体制の整備等を行った。

研究分担者：

安藤 正志	国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科
山本 昇	国立がん研究センター中央病院 呼吸器腫瘍科
古田 耕	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科
山本精一郎	国立がん研究センター がん対策情報センター がん情報・統計部
佐藤 暁洋	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部
若尾 文彦	国立がん研究センター がん対策情報センター
寺門 浩之	国立がん研究センター中央病院 臨床試験支援室
山下 紀子	国立がん研究センター 学際的研究支援室
青 志津男	国立がん研究センター 企画経営部 知的財産戦略室

**A. 目的**

近年、他アジア諸国の臨床研究基盤整備の向上には著しいものがあり、我が国の癌臨床研究の世界におけるプレゼンスは存亡の危機に瀕している。そこで、高度化・複雑化した早期臨床開発から国際共同第Ⅲ相試験に至るシームレスな臨床開発を促進すると共に、平成20年度先端医療開発特区（スーパー特区）「がん医薬品・医療機器早期開発プロジェクト」傘下の全国のがん臨床研究組織における臨床研究促進と質確保並びに人材供給を行い、アジア随一の臨床研究拠点を構築することを目的に本研究を計画した。

**B. 方法**

1) 臨床研究コーディネーター（CRC）による支援体制の充実・教育研修

従来より抗がん剤の臨床開発ならびに治験を実施しており、そのためには臨床研究コーディネーター（以下、CRC）の人材育成ならびに質の担保が要求される。また増加しつつある、国際共同治験への参画に必要な各種研修を行う。

2) 受託研究課題の出来高制・複数年契約の推進・治験相談依頼窓口の設置

平成22年度に受託研究費の算定要項を見直し、平成22年8月以降の治験課題に関しては、出来高制とした。

### 3) 広報活動・産学連携

企業や患者団体と治験や臨床試験に関する情報提供を行い、研究の必要性、治験の仕組みなど広報活動を行い、患者および患者団体・医師の相互理解をはかり、研究の活性化をはかる。

### 4) クリニカルデータマネジメント (CDM) の体制整備と実施

CDMは院内における早期開発の臨床試験を支援することを目的に組織された。早期開発の臨床試験とはPhIもしくはPhIIに該当するものである。そのため単施設もしくは数施設で実施される小規模な臨床試験であることがほとんどである。単施設で実施される場合、院内のカルテデータがそのまま取得できれば多くの作業を省くことができ、その作業過程で発生していたエラーを排除することができる。そこで、電子カルテから直接データを取得するシステムを検討する。さらに、そのシステム運用に関わる手順を規定する。

さて臨床試験では症例登録を行わなくてはならない。特に多施設臨床試験においてはデータセンターにおいて登録業務を実施し、FAXの受付や問合せに対応しなければならない。しかし、そのためには規定の時間に担当者を待機させておかなければならないなど、その負担は大きい。そこでWebシステムを利用し担当者の待機をなくすことを検討する。また、そのWebシステムをさらに拡張し該当症例の生存調査など追跡調査も実施できるものを検討する。なお、市販されているWebを利用するシステムとしてはEDCが該当するがどのシステムを高額で長期運用や多くの試験で採用することが難しいことが予想できるため、安価に開発できるよう検討する

### 5) 臨床研究支援業務のための人員配置および整備

#### 1. 臨床研究支援業務強化のための人員配置

臨床研究支援業務体制を強化するために、関連部署に、それぞれ経験ならびに適性のある人材を配置した。

バイオバンク研究ならびに試料解析研究等のTRを支援する人員として、試料解析研究のCRC経験があり、ゲノム指針に習熟した常勤職員2名を、センター全体の研究支援を行う部門「学際的研究支援室」(以下、MDR支援室)に配置した。

また、昨年度採用してMDR室に配属した倫理審査委員会事務局支援業務担当の常勤職員1名を、倫理審査委員会事務局を管轄する部署「企画経営部研究企画課」に異動させ、倫理審査委員会事務局業務の専任として再配置した。

なお、臨床試験を支援するCRCについては、

寺門による分担研究報告書を参照されたい。

#### 2. 臨床研究品質保証体制の整備

臨床研究の品質保証体制の整備としては、外部監査・モニタリングの受入れ手順書策定と内部監査実施体制の整備を行った。

##### 1) 外部監査・モニタリングの受入れ手順書策定

治験における監査やモニタリングは、受け入れ体制等について手順書等で明文化かつ公開されているため、治験依頼者はその公開文書や実施計画書に従い、当センターへ監査の申し入れを行う体制がある。一方、治験以外の臨床試験やその他の研究に関しては、受け入れに関するセンター内規定はない。しかしながら、実態としては個別対応にて、多施設共同研究グループ等が行う監査を受け入れている。これら監査は研究者自身が受け入れ窓口となって調整して実施されてきたため、過去の監査受入れ実績や指摘事項の記録の蓄積がなされていない。また、多施設共同研究グループ等の監査担当者より、申し入れ窓口はどこか、という問い合わせを受けることがたびたびある。

そこで、治験以外の臨床研究の監査とモニタリングに対応した「臨床研究に対する監査・モニタリングの受入れに関する標準業務手順書」を策定し、中央病院と東病院のホームページにて公開した。

手順書作成にあたっては、3つの多施設共同研究グループに対してインタビューを行った。インタビューでは、依頼者側が求める受け入れ施設側の要件を確認することに加え、各グループが実際の監査事例を通して知り得ている他施設の受け入れ体制の相場観について情報提供を依頼した。

##### 2) 内部監査実施体制の整備

内部監査については、研究機関内に自前機能として有する場合の在り方について検討した。また、実施すべき監査の内容は、研究デザイン(臨床試験か否か)や適用となる規範(GCPか倫理指針か)により異なるため、大きく以下の2つの体系に整理した。

##### ■GCP監査

医師主導治験や高度医療評価制度臨床試験に対して行う。

##### ■臨床研究内部監査

臨床指針が臨床研究機関の長の責務と規定している臨床研究の自己点検の位置づけで実施する。

#### 3. 倫理審査委員会審査体制ならびに事務局業務の強化・見直し

平成 23 年度は、倫理審査取扱規程は 1 回改訂した。いずれの指針とも適用にならない社会学系研究等について審査が求められた場合の取り扱いについて整理した。

また、研究者目線での倫理審査体制の見直しを行うため、研究者に対して、当センターの倫理審査に関してアンケートを行った。

事務スタッフに関しては、効率的かつ的確な事務処理が可能となるよう、業務分担を整理した。具体的には、研究者ならびに審査委員との繊細なやり取りが必要となる通常審査は倫理審査事務経験の長いシニアクラス 2 名が担当し、他の経験が浅いスタッフは迅速審査や付議不要案件の審査事務を担当させた。

#### 4. 研究課題審査管理システムの開発

昨年度末に完成した「研究課題審査管理システム」のプロトタイプについて、さらなる改善を行い本格稼働させるために試用・検証を重ねたところ、不具合が見つかり、新たなシステムとして再構築を行った。

#### 5. 臨床研究教育

職員に対する臨床研究教育履修の機会提供として、研究倫理セミナーを年 3 回開催した。本年度より、参加者に対して「セミナー受講票」を発行し、参加者自身がセミナー履修歴を自己管理可能な体制とした。

また、イントラネットに設けた「研究者のためのお役立ちページ」にて、研究者が研究を行う上で必要となる研究許可申請（倫理審査委員会への申請）の手順や、臨床研究に関して知識を深めるための教材や情報の提供ならびに更新を今年度も引き続き行った。

#### 6. 倫理審査委員会事務局スタッフの教育

倫理審査委員会の事務局スタッフの教育は、昨年度同様、着任時のオリエンテーション（当センター研究実施体制と倫理審査に関する各種規程、各種倫理指針の説明、他）、研究倫理セミナーの受講、On the job training (OJT) における研究倫理指針の解説、臨床研究方法論の基礎の解説を行っている。経験の長いシニアクラスの審査事務担当については、外部セミナー「第 2 回 ICRweb 臨床研究機関支援セミナー」に参加させた。参加にあたっては、事例検討セッションに当センターの審査事例を提供するため、過去に経験した複雑な審査事例について再検討を行った。

#### 6) 治験と臨床検査の標準化

治験・臨床試験を遂行する上うえで、臨床検査値の標準化は急務であり、臨床検査の現状把握、

および標準化に関する指針を日本臨床検査医学会標準化委員会、米国製薬協、欧州製薬協、日本製薬工業協会等と共同で策定する。

#### 7) 海外調査

我が国の新薬開発において国際共同治験の実施が推進されており、抗がん剤分野においては国際共同治験の数が顕著に増加している。日本において国際共同治験を実施する際には、言語の問題、医療環境の違い、インフラの整備、高額な費用など、実施医療機関において対応すべき課題が多く存在している。アジア諸国においても国際共同治験が積極的に実施されており、特に韓国においては国際共同治験の実施や医療機関のインフラ整備が急速に進んでいるといわれている。

今回、当院の治験実施体制整備の参考とするために、韓国において数多くの治験を実施している 3 つの医療機関の視察を行った。

#### 8) 診療科横断型 Phase I チームの発足

本年度に採択された早期・探索的臨床研究事業の発足とともに、これまで診療科ごとで分けていた Phase1 研究を医師の診療科ごとに関せず横断型にした。これにより迅速で安全な研究推進をはかる。

（倫理面への配慮）

本研究が目指している臨床試験を支援する組織（平成 20 年 10 月 1 日～平成 22 年 7 月まで臨床試験・治療開発部、それ以降は臨床試験支援室）は、当院における他の研究が各種の研究指針・倫理指針に基づき研究を実施することを支援する組織である。なお、臨床試験支援室において、自らの活動の中で個人情報を取り扱うときには、個人情報保護法に基づき個人情報の保護に努めている。

### C. 研究結果

1) 臨床研究コーディネーター（CRC）による支援体制の充実・教育研修

【中央】

中央病院では、CRC の人材担保、安定的な雇用の確保で従事職員数を定着させ、臨床研究支援体制の強化をはかった。平成 23 年度は新たに常勤職員を 2 名採用し、平成 24 年 3 月末日の時点で CRC 総数は 22 名（常勤 20 名・非常勤 2 名）在籍している。またこれまで診療科ごとに CRC を分けていたが、複数の診療単位に分け、それぞれのグループが診療グループの支援を行う体制に変更した。

No	担当診療グループ	CRC 数
1	呼吸器腫瘍科 放射線治療科 小児腫瘍科	5
2	消化管腫瘍科 緩和医療科	4
3	乳腺科・腫瘍内科 婦人腫瘍科 骨軟部腫瘍科	4
4	肝胆膵腫瘍科 放射線診断科 脳脊髄腫瘍科 泌尿器・後腹膜腫瘍科	5
5	血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 皮膚腫瘍科	4

臨床試験の複雑化、治験（国際共同治験）の増加により、恒常的なCRC教育は必要であり、当該年度においては院内勉強会を5回開催し、日常業務の問題点、疑問点に答える実践的な内容を取り上げた。

また講師は現場で業務に携わる企業専門家に依頼し、より現場のニーズに応える勉強会となり相互理解が計られた。

また、当該年度受託した試験数は〇〇であり、医師主導治験は1試験。開発準備が1試験あった。

#### <院内CRC向け勉強会>

No	勉強会の内容	実施日
1	「グローバルな視点で安全性データの収集を考える～安全性データの基本概念とデータの質」	5/23
2	「英語の症例報告書入力時の留意点」	7/27
3	「日本と海外の違い（原資料の考え方や業務の差等）」	10/31
4	欧米 Oncology Research Site の臨床試験実施のプロセスにおける良い点、良く見られる問題点	12/8
5	「施設あたりの症例数は、なぜ多い方が良いのか？」	2/27

#### 【東】

東病院では臨床研究に対する支援試験の拡大と共に多施設共同臨床試験から早期探索的な臨床試験への支援対象へ重点を移すことを上げた。常勤CRC1名・非常勤CRC2名により支援を行った。

臨床研究および医師主導治験に関する支援業務として、平成23年については48試験のスケジュール管理、・CRF記入・登録支援、説明同意補助を実施した。

また、今後増加が予想される国際共同治験の実施に向け、CRCおよび臨床試験に携わる専門職（10名）に対し、3ヶ月で20時間の英語教育を行った。講師による評価によって各個人で英語能力の向上が認められている。

#### 2) 受託研究課題の出来高制・複数年契約の推進・治験相談依頼窓口の設置

中央病院では、平成22年度に受託研究費算定要項の全面改訂を行い、原則出来高制・複数年契約とした。

これにより治験費用の透明性を高め、企業側のコスト軽減が計られた。また、諸外国との治験契約金額の差異を少なくし、国際共同治験の活性化につながることを期待される。

#### <出来高へ以降させた項目>

費用項目	実施方法
負担軽減費	毎月の被験者の来院実績に応じて治験課題毎に支給額を算出し、治験依頼者への請求を実施した。
画像複写費	複写画像を提供する度に、提供するメディアの枚数に応じた費用の請求を実施した。

また、臨床試験支援室内に治験依頼相談窓口を設置し、当院での治験委託相談、責任医師決定支援、施設要件調査実施などの業務を開始した。東病院では、治験情報をHP上で情報公開を行った。各種問い合わせにも対応し、当該年度においては44件の個別試験のHPを作成、患者などの問い合わせが計141件あり、うち、31名の患者さんが実際に東病院において診療・受診をした。

#### 3) 広報活動・産学連携

今年度はリサーチ・アドミニストレーター1名を採用し、企業及び患者団体と治験推進や情報提供に関する意見交換を開始した。また、広報活動に用いるために当院の早期臨床開発への取り組みに関するパンフレットを作成した。産学連携としてはパートナーシップ契約を締結しているファイザー株式会社の新人CRAを対象に病院見学・研修会を実施した。見学・研修会の

詳細は以下のとおりである。

治験依頼者対象の病院見学・研修会	
実施日	2011年11月10日
参加者	ファイザー株式会社の職員 10名
講義	1. 当院の治験実施体制 2. 当院のCRC業務について 3. 治験に関する費用の流れ 4. CRAに期待すること
見学	1. 計画治療病棟 2. 臨床試験支援室 3. 治験事務局 4. 臨床検査部 5. 放射線診断部 6. 通院治療センター 7. 薬剤部

その他、他の医療機関等よりの見学にも対応しており、平成23年度は以下の6施設よりの見学を受け入れた。

実施日	見学受入施設
7/6	久留米大学 臨床試験センター
8/8	国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター
10/20	国立病院機構 九州がんセンター
12/8	ヒューマンサイエンス振興財団 規制基準委員会
12/5	癌研有明病院
1/19	慶應義塾大学病院

このように、多くの施設からの見学や企業からの見学研修をうけ入れることで、当院での治験実施体制の実態を理解する機会となった。また、医療者側・企業側との理解促進、CRCの業務モチベーションの向上へつながるものとなった。

#### 4) クリニカルデータマネジメント(CDM)の体制整備と実施

電子カルテデータ二次利用のためのツール“Miracle Data Export Tool”を開発した。主な仕様としては、①患者リスト作成機能(カルテ番号、採用期間、匿名化コード)②臨床検査値Grading(CTCAEなど複数の基準を設定可能)③抽出データ仕様(CSV、Excel)である。また、抽出できるデータは臨床検査値とテンプレートによる入力データである。今回テンプレートについては臨床試験において必要になるものを“標準テンプレート”として開発した。さらに、本システムに関わる手順をSOPとして明記した。

多施設臨床試験において有用となるWeb症例登録システムおよびWeb追跡システムを開発した。登録システムはFax登録に用いる用紙とほぼ同様の画面にて各施設からデータ入力を行う。

その際には適切な論理チェックも実施され適格性の判断もなされる。また、登録情報はデータセンター・研究代表者にメールにて通知される。さらに登録情報を利用して該当症例の生存確認などを実施できるようになった。本システムの最大の特徴は1試験あたり5万円で開発できることにある。

#### 5) 臨床研究支援業務のための人員配置および整備

##### 1. 臨床研究支援業務強化のための人員配置

MDR室にはTR支援経験があるCRCを常勤待遇で2名採用した。両名は、以下の臨床研究支援業務を担当した。

- ・バイオバンク研究のCRC
- ・バイオバンク調整委員会事務局
- ・ゲノム指針適用研究実施上の問題点のセンター

内意見取りまとめ

- ・品質保証体制整備
- ・臨床研究に関する公開シンポジウムならびに内

部カンファレンスの企画運営

- ・企業とのアライアンス契約に基づく研究活性化の

ための支援

その結果、当センターのバイオバンク運用体制が、ゲノム指针对応を含む研究倫理面を中心に整備が進んだ他、TR支援体制の強化が図れた。

MDR室所属から倫理審査委員会事務局業務専任に異動した者には、以下の業務を担当させた。

- ・高度な倫理審査事務処理能力が必要となる通常審査課題の審査事務
- ・研究課題管理
- ・米国FWA/IRB更新
- ・倫理指針適用外研究の取り扱いの運用整理

その結果、昨年度までに行った指針に対応させた体制からこぼれてしまう社会学系研究などの研究領域についても、研究倫理審査の枠組みの利用が可能となった。

##### 2. 臨床研究品質保証体制の整備

###### 1) 外部監査・モニタリング受入れ手順書策定

策定した手順書は別添資料1参照。

本手順書作成に当たり検討した主な事項は、臨床研究は治験のように法令(薬事法・GCP)を根拠として実施されるわけではないため、研究グループの監査担当者等、当センターにとっての第三者が当センターの受診患者のカルテを閲覧することの妥当性、信頼性の根拠をどう規定するかであった。参考のため、3つの多施設共同研究グループに対して以下の項目についてイ



インタビューを行った。

- ・監査関連文書（依頼書等）
- ・監査担当者の要件（医療職か否か）
- ・監査実施に当たり施設に提出を求められた文書（履歴書、守秘義務誓約書、他）
- ・電子カルテへのアクセス ID 発行（可か不可か）

これら調査に加え、治験における監査の実際を参考に、監査受入れの是非は、以下を担保とすることとした。

- ・研究実施計画書、説明同意文書に監査の実施と診療録の第三者閲覧が記載されている
- ・監査依頼状への監査担当者の明記
- ・監査担当者の守秘宣誓書提出

多施設共同研究グループへのインタビュー結果は別添資料 2 参照。

## 2) 内部監査実施体制の整備

内部監査を研究機関内に自前機能として有する場合の在り方については、第三者性の担保のために、病院や研究所ではなく、理事長直下の組織 MDR 室に機能を持たせることが妥当とした。具体的な監査方法は、研究タイプや位置づけ、監査実施を規定する規範により異なるため、医師主導治験や高度医療評価制度臨床試験に対する「GCP 監査」と、臨床指針が臨床研究機関の長の責務と規定している臨床研究の自己点検に対応した「臨床研究内部監査」の 2 つの体系を構築する整理を行った。

### ■GCP 監査

GCP 監査については、以下の整理を行った。

監査対象は、J-GCP あるいは ICH-GCP が適用となる臨床試験であり、かつ、当センターの職員が研究代表者の場合に限ることとした。監査の実施は、研究代表者（治験調整医師等の研究全体の実施責任を有する者）あるいは研究組織の監査に関する責任を有する者からの依頼を受けて行うこととした。

来年度早々に具体的な手順の検討に着手し、年度内の実施体制構築を目標とする。

### ■臨床研究内部監査

臨床研究内部監査については、以下の整理を行った。

監査対象は、臨床指針適用研究に加え、「疫学研究に関する倫理指針」（以下、疫学指針）ならびにゲノム指針が適用になる研究も対象とすることとした。GCP 監査は個別研究の結果を保証することを目的として行うものであるが、臨床研究内部監査は、臨床研究が適切に行われる体制が講じられているか否かを点検する「システム監査」と、研究開始時の手順の適切性を点検する「プロセス監査」を組み合わせる行うこととした。

監査対象研究は、臨床指針、疫学指針、ゲノム指針が適用となる研究を管理する「研究課題審査管理システム」から毎月 1-2 課題抽出する。当該課題に関する以下のシステム監査とプロセス監査に加えて、当該課題を実施する診療科、部門等全体の研究実施体制についてのシステム監査も行うこととした。

#### ○システム監査

・当該課題の重要文書の保管状況（治験でいうとこ

ろの必須文書）

- ・当該課題に係る研究者の研究履修記録
- ・診療科で実施する研究全体の管理
- ・診療科内の臨床研究教育体制
- ・試験対象症例の選定方法
- ・夜間・休日時の緊急対応

#### ○プロセス監査

・研究許可日～第 1 症例目の説明日～同意日～登録日～治療開始日

・第 1 例目+ $\alpha$  のインフォームドコンセントのプロセス

確認

・（重篤な有害事象の発生があれば）報告・情報共

有のプロセス確認

なお、臨床研究内部監査の実施責任は研究機関の長である理事長にある。来年度早々に、上記の実施概要を規定としてまとめ、年度上期中の監査開始を計画している。

## 3. 倫理審査委員会審査体制ならびに事務局業務の強化・見直し

### 1) 審査件数

平成 23 年度の新規課題の申請件数は 245 件（取り下げ含む）、新規課題を含めた審査・許可件数は合計 773 件であった。昨年度の新規申請課題数は 260 件、審査・許可件数は 361 件であったことと比べると、新規申請課題数はほぼ横ばいであるが、新規以外を含めた全体の審査・許可件数が倍増した。

審査の種別毎の内訳は以下の通り。（昨年度の件数）

- ・通常審査 計 83 (79) 件  
新規申請：62 (64) 件、変更申請：3 (4) 件、  
安全性情報報告：16 (11) 件、  
重大な不適合：1 (0) 件
- ・迅速審査 計 637 (217) 件  
実施状況報告：326 (10) 件、  
新規申請：111 (100) 件、  
変更申請：200 (107) 件
- ・付議不要 53 (65) 件

この他、決裁のみを行う終了報告が 276 (23) 件あった。

これらの審査事務は、シニアクラスのスタッフ 2 名が通常審査等の高度な知識と経験を有する案件を担当し、経験の浅いジュニアクラスのスタッフ 3 名が迅速審査や付議不要案件、終了報告を担当した。

なお、申請ではなく承認課題のうち、新規の介入研究(疫学研究除く)は築地キャンパス 30 件、柏キャンパス 23 件の計 53 件であり、介入の種別の内訳は以下の通りであった。(キャンパスごとの内訳は表 1 参照)

- ・医薬品： 42
- ・医療機器： 3
- ・放射線： 2
- ・手術療法： 6

また、過去 5 年間の承認課題数の推移を図に示す。

## 2) 実施状況報告・終了報告によるモニタリング

前項に示す審査件数を見てわかるように、実施状況報告と終了報告の提出件数が格段に増えている。これは、これまで、各種指針で規定されているにもかかわらず、研究者から提出がされてこなかった実施状況報告や終了報告の提出を促す督促メールを事務局が繰り返し行ったことの効果があらわれているものと考えられる。加えて、倫理審査委員会委員長がセンターの幹部職員が参加する会議にて、倫理指針に基づいた提出の必要性を繰り返し説明した効果があらわれたものと考えられる。

実施状況報告や終了報告は研究が適切に行われているかどうかをモニタリングする意味合いもあるため、記載項目にモニタリングに対応した項目を設けているが、これら項目を研究者に記載させ、それを倫理審査委員会が確認することは、研究者自身の「気づき」につながり自己点検の機能を果たすとともに、倫理審査委員会によるモニター効果にもなっていた。モニタリング項目として効果的であったものは、例えば、実施状況報告としては個人情報・試料を計画書通りに取り扱っているか否か、匿名化を行う場所等があげられる。終了報告については、研究終了後に残余試料に関する取扱い(廃棄したか、保管するのか)、等であった。

前者については、実際、研究者が自ら匿名化の方法が計画書通りに行えていなかったことの気づきにつながり、即、倫理審査取扱規程に則り重大な不適合報告の枠組みで報告がなされるとともに改善を講じ、再報告された。後者については、他の研究で利用するために試料を保管

したいと考えた研究者が、計画書では規定していなかったことの気づきにつながった。

## 3) 倫理審査関連文書の改訂

日々の審査経験を通して、倫理審査関連文書の見直しを行った。

倫理審査取扱規程の改訂を 1 回行った。主な改訂内容は以下の通りである。(別添資料 3 参照)

- ・他の研究機関からの依頼審査の対象に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」適用研究を追加(「他の研究機関からの依頼審査に関する細則」の改訂)

- ・社会学系研究等、医学研究ではなく、いずれの倫理指針の適用範囲にも含まれず、当委員会の審査対象ではない研究についても、求めに応じ倫理審査対象とすることを可能とする規定を追加

- ・研究者の記入しやすさと倫理審査上必要な情報の把握しやすさの向上を目的とした様式の改訂(別添資料 4 参照)

また、昨年度、倫理審査委員会事務局と MDR 支援室が倫理審査経験をもとに作成した「説明同意文書作成の手引き」は、今年度は 1 回改訂した。主な改訂内容は試料の取り扱いに関する記載例であった。(別添資料 5 参照)

## 4) 研究許可申請前相談業務

研究許可申請前相談業務については、年度末までに計 68 件対応した。昨年度の本業務件数は、本業務を開始した 9 月度以降の 7 か月分として 109 件であった。1 か月あたりの件数で比較すると、本年度は 5.7 件/月、昨年度は 17.6 件/月であり、三分の一に減少している。これは、研究倫理セミナーでの事務局による説明「当センターの倫理審査に関する説明」、研究実施手順書の位置づけである内部サーバー「研究者のためのお役立ちページ」を通じた情報提供、個々の研究課題審査における事務局チェックのフィードバック等による教育効果が顕れ、問い合わせが減少したものと考えられる。

相談内容の内訳は表 2 に示す。

## 4. 研究課題審査管理システムの開発

昨年度の報告書において、平成 23 年 3 月現在、プロトタイプの段階であり、平成 23 年度半ばに本格稼働を目指しているとしていた「研究課題審査管理システム」は、検証の段階で不具合が見つかり、平成 24 年 3 月現在、再構築中である。

再構築にあたり、研究者の利便性も考慮したシステムとするべく、倫理審査に関する研究者アンケートに、研究者が研究課題管理をどのように行っているかを尋ねる項目を設けたところ、41 名より以下の回答を得た。

その回答結果は以下の通りである。

- ・診療科として管理 11
- ・自分の分のみ管理 25
- ・意識して管理はしていない 3
- ・その他 2

このほか、コメントとしては、自分が関わる研究課題について、実施状況や報告書の提出状況を検索できるようにしてほしい、という回答が複数寄せられた。

また、報告書提出の督促メールや、研究機関が終了する時期を知らせるメールが欲しい、という声が複数寄せられた。

これらの研究者の要望は、本来は、研究者が責務として自己管理すべき事項であるが、多忙な研究者が容易に自己管理できるようなツールがないことも事実である。よって、再構築中の研究課題審査管理システムには、研究者責務を支援する機能を盛り込む予定である。

## 5. 臨床研究教育

### 1) 研究倫理セミナー

本年度に行った研究倫理セミナーは、以下のプログラムにて計3回開催した。

- ・「臨床研究に関する倫理指針」の解説（講師：藤原康弘）・・・第1回目のみ
- ・研究倫理と被験者保護（講師：安藤正志/佐藤暁洋）

・当センターの研究倫理審査に関する説明（担当：倫理審査委員会事務局）

参加者数を表3に示す。

セミナーで用いた資料は、開催後速やかに「研究者のためのお役立ちページ」に掲載し、参加できなかった研究者への情報提供にも務めた。

なお、倫理審査に関する研究者アンケートにおいて、研究者が研究倫理セミナーの履修歴を自ら調べる術を求めていることが分かった。研究許可申請書に臨床研究の履修歴を記載する項があることに対応しての意見であるため、研究者が自己管理できるようにするために「セミナー受講票」を発行するようにしたが、その後も、自身の履修歴をMDR室に訪ねてくる数は減少せず、むしろ増加していた。（平成22年度：7件、平成23年度：42件）。

2) 内部サーバー「研究者のためのお役立ちページ」

「研究者のためのお役立ちページ」は研究者のための研究実施の手順書の位置づけとして、昨年に引き続き、情報提供、情報更新に努めた。

今年度に提供・更新した情報の例は以下の通り。

- ・公開用研究概要原稿作成・公開の手順

- ・内部セミナー資料（研究倫理、包括同意、他）
- ・倫理審査取扱規程関連（改訂時）
- ・「説明同意文書作成の手引き」（改訂時）
- ・臨床研究に関する通知発令時（「臨床研究に関する倫理指針の周知徹底について」他）

### 6. 倫理審査委員会事務局スタッフの教育

倫理指針の解釈、研究デザイン等についての教育は個々の審査課題におけるOJTで行った。その他、シニアクラスの事務局スタッフ2名は「第2回ICRweb臨床研究機関支援セミナー」に参加させた。

また、今年度より、研究倫理セミナーにおける「当センターの研究倫理審査に関する説明」の発表は事務局担当者が行うこととした。自らの言葉で説明し、それに対する研究者の反応を見ることにより、相手に伝わる説明ができていくかどうかを自己点検するトレーニングの機会とした。

### 6) 治験と臨床検査値の標準化

標準化を実現するにあたり、治験・臨床試験に従事する者と現状把握・今後の方策を検討するため、平成22年9月11日に班会議を開催した。現在の問題点および解決法の検討をし、結果、「Pre-analytical」と「Post-analytical」の2つのサブグループを組織し、それぞれのグループごとに検討を行った。Pre-analyticalサブグループでは、参加者から提出を仰いだ治験と臨床検査値の標準化に関する不具合と考えられる事例をまとめ、それをもとにevidenceに基づく指針のdraftを作成することになった。

Post-analyticalサブグループでは、九州大学および国立がん研究センター中央病院より提出されたmeta-dataと呼ばれる国際標準となりつつあるC-DISCとの整合性を検討し、さらにアウトプットのフォーマットとしてSS-MIXの活用を盛り込むこととした。それぞれ平成22年10月末までに指針のdraft最終報告案の作成することとした。

平成22年11月23日にPre-analytical Groupのリーダー、日本臨床検査医学会標準化委員会代表者が集まり、最終報告案について議論し、同年11月24日には厚生労働省医薬食品局へ出向き、治験検査の標準化についての懇談も行った。

### 7) 海外調査

下記日程において、海外視察を行った。

#### 1) 視察日程

2011年12月18日～12月21日

## 2) 視察施設

- ①Seoul National University Hospital  
Clinical Trials Center
- ②Asan Medical Center Clinical Research  
Center
- ③Samsung Medical Center Clinical Trials  
Center

### 3) 韓国の治験実施状況

2004年より、韓国政府は臨床試験に対する支援を開始し、「地域CTCプログラム(Regional Clinical Trial Center Program)」としてインフラ構築資金を複数の臨床試験センターに供与している。また、このプログラムは製薬産業の地域発展と臨床研究における人材および技術開発のため、政府、学会、産業界によって、2007年12月に国家臨床試験事業団(KoNECT; Korea National Enterprise for Clinical Trials)へと拡大された。KoNECTは15施設のClinical Trial Center(CTC)の支援に加え、施設拡充、人材養成等の支援を行っている。KoNECT発足以降、韓国での国際共同治験の件数が急増している。今回視察を行った3つの病院は、この地域CTCプログラムの加盟施設である。

KoNECTの臨床試験専門職育成プログラムの対象者は、臨床研究者、臨床薬理学者、臨床研究コーディネーター(CRC)、臨床試験モニター(CRA)、臨床試験薬剤師、医薬専門医師、医薬疫学者、生物統計学者、およびPK/PDモデル構築家が含まれる。

また、韓国保健福祉家族部(Ministry of Health, Welfare and Family Affairs)が承認した非営利団体である大韓臨床研究審議機構協議会(Korean Association of IRBs)は政府や病院と積極的に協力し、定期的な教育、臨床試験の審査のための標準業務手順書(SOP)、および臨床試験の審査員のための留学資金の管理などを行っている。

臨床試験の実施状況について、韓国(Seoul)は、世界の都市別の件数において2006年以前は上位にあがることはなかった。しかし、2007年以降のKoNECTの取り組みにて、韓国の臨床試験の件数が明らかに増加していることがわかった。その結果は、全世界において2007年は第17位、2008年は第11位、2009年にはアメリカのヒューストン、ニューヨーク、ボストンに続く第4位へとなった。

KFDAへの臨床試験の申請数も、2007年には年間282件(うち国内試験134件、国際試験148件)であり、2010年には439件(うち国内試験229件、国際試験210件)と実施件数が増加傾向である。

また、Korean Good Clinical Practices(KGCP)

は、ICH-GCP(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practices)に合わせて改訂されていることから、韓国では国際化に向け積極的に取り組まれていることが分かる。

### 4) Seoul National University Hospital Clinical Trials Center(SNUH CTC) における治験実施体制 ソウル大学病院について

ソウル大学病院は、1885年に韓国初の国立病院として開院し、国立ソウル大学医科大学・歯科大学の附属病院となり、1978年、特殊法人ソウル大学病院となった。

本病院は世界水準の医療を提供する研究志向の病院であり、臨床試験のための世界水準の基盤の整備を実施している。そのため、トランスレーショナル・リサーチに取り組む多くの研究者を有している。

ヘルスシステムは、Main Hospital、Cancer Hospital、Dental Hospital(ソウル大学病院から分立した形の国家中枢の歯科医療機関)、Children's Hospital(小児疾患に関連する専門的な治療機能)、Biomedical Research Institute、SNUH Healthcare System Gangnam Center(疾病の予防や健康の維持・増進)、SNU Boramae Hospital(市民向けの保健医療と医療救護活動)、SNU Bundang Hospital(老人医療に対する需要と地域住民向け)で構築されている。

病床数は全体で3457(Main Hospitalでは1748)、入院患者は全体で年間149,961人(Main Hospitalでは約7万人)、外来患者は全体で年間約380万人(Main Hospitalでは約200万人)である。世界の大学ランキング(Life science and biomedicine)において24位となっている(2009年)病院である。

### SNUH CTCについて

#### 《概要》

Clinical Trials Center(CTC)は効果的なClinical Research systemや個々のClinical trialsのサポートのための必要性の高まりに答えるために1997年にオープンした。そして、2004年に韓国政府によって地域CTCとして指定された。

CTCは臨床研究における倫理的、科学的成果を高めるために、最先端の研究環境を提供している。また、アカデミアや産業のために後期開発よりも早期開発への取り組みを強化し、監査や査察に対するプロジェクトの開発、薬剤開発の相談、他施

設のコーディネーションなど幅広いサービスを提供している。

CTCはソウル大学の臨床研究所の主要な部門の一つであり、4部署、10部門によって構成され、薬剤部門、栄養部門、臨床検査部門との協力体制を構築している。

#### 《設備》

バイオアナリシスやジェノタイピングのための設備を有し、PK/PD解析用ソフト(Phoenix WNL、NONMEM、PDXPop、Trial Simulator)やデータマネージメントソフト(Promasys、Clinical Trial 4.5、Oracle clinical)、MeDRAを使用している。心臓血管系や熱痛、128チャンネルの脳波検査、胃内のpH測定、神経認知機能などを測定するPDバイオマーカーのための機器も完備している。その他、無停電電源装置やバンキング、保管庫やモニタリングスペースなども完備している。

CTC内には採血室、薬剤室、外来診察室8部屋、点滴用のベッドが46台、CRCの部屋、SDV室17部屋がある。その他、光の影響を受ける薬剤に対応できるよう遮光設備や正確な試験の実施のために電波時計を完備している。

IT面では、各SDV室にインターネットを完備し、電子カルテと同じ末端でEDCが利用可能となるセキュリティ設定となっている。

各ベッドにはモニタリングシステムがあり緊急時にも対応できるようになっている。また、患者さんへの環境の配慮も整備され、コンピュータ、テレビ、DVDプレイヤーなどを完備し、入院生活に対するストレスを軽減するよう工夫をしている。

CTCとは別に、Cancer Clinical Trial Centerが病院棟にある。CTCと同様に、採血室、薬剤室、CRCの部屋、SDV室6部屋がある。また、点滴用ベッドが10台、リクライニングチェアが20台あり24時間の対応が可能である。

#### 《スタッフ》

CTCのスタッフはProfessor10人、薬剤師9人、検査技師8人、CRC35人、リサーチナース23人、Administration6人、Res. assistant1人、Part-time employee6人(2012年では合計98人)である。そのうち、CRCは90%以上が看護師である。CRCとリサーチナースの役割は違い、CRCは一つの研究の初めから終わりまで全ての責任を持つ役割(自分の研究担当)であり、リサーチナースはClinical trial Centerの病棟で行われる全ての研究に対してデータ収集や支援を役割(全ての研究担当)とする。

また、CRCのうち英語、日本語、中国語対応可能なスタッフを雇用している。

#### 《SOPs & IRB》

SOPはKGCP、ICH-GCP、および他の国際的なガイドラインに従って作成されている。

IRBはICH-GCPに準拠して1993年に設立された。そして、被験者保護の保証のために米国OHRP

(Office for Human Research Protections)、DHHS (Department of Health and Human Services)に登録され、またWHO (World Health Organization) / FERCAP (Forum for Ethical Review Committees in Asia & the Western Pacific)にも認められている。

また、IRB審査に関しては、初回reviewは申請書の提出から20日以内に実施され、審査をWebベースで月4回実施されている。

#### 《監査や査察》

外資系製薬企業やCROでのトップ20のほとんど企業での監査を受けている。また、KFDAの査察については多くの経験があり、FDA(アメリカ)からの査察は2007年から2011年までに4回の経験がある。PMDA(日本)の査察も1回の経験があり、クリティカルな指摘やメジャーな指摘はなかった。

#### 《臨床試験の実施数》

臨床試験の実施状況は、2010年では、全Phaseで139試験であり、Phase別においてPhase1は26試験、Phase2は45試験、Phase3は68試験である。また、Phase1の中でも、oncologyの試験の実績は、2008年では11試験(国内企業2試験、外資系企業9試験)、2009年では9試験(国内企業3試験、外資系企業6試験)、2010年では12試験(国内企業3試験、外資系企業9試験)である。

SNUHでは多くの患者を有し、診療科全体で試験へ参加しているため自施設にて必要な患者を確保すること可能である。また、統計チームによって電子カルテシステムで患者をスクリーニングや候補者一覧の抽出をすることも可能であり、登録のスピードを保つことができる。リクルートについては、がん以外は広告を利用するなど積極的に周知をしているが、がんについては広告などの広報活動はしていない。

#### 《早期開発の経験》

現在のPhase1試験は、First-in-Man、Drug-drug interaction、Multi-ethnicity、Special Population、Biologics、Vaccine、Pharmacogenomicsである。また、臨床試験の技術開発やMicrodosing studyにも取り組んでいる。

#### 5) Asan Medical Center Clinical

Research Center (AMC CRC) の治験実施体制アサン病院について

#### 《概要》

アサン病院は、1977年に設立されたアサン財団の一部であり、医療、社会福祉、奨学金など、R&Dサポートなどの分野で非営利事業を展開している。また、広大な敷地面積を持つ韓国で最大の病院である。1989年6月に開院し、2002年にClinical Research Center開設、2009年4月にがんセンターを開設した。

本病院は、医療サービスを最優先として、躍進する医術、最新技術、そして最先端の技術を有する医療関係者を確保し、病床数は約2700床で、外来患者数は一日平均約10000人である。また、ライフサイエンスのためにアサン研究所との研究や研修、新しい治療法の開発、がん治療の臨床試験の根拠として機能する臨床研究センターを設立した。更に、ハーバード・メディカル・スクールの提携医療センターとして協力関係を結び、交流を通じて医療の発展に取り組んでいる。2007年2月にはインペリアル・カレッジ・ロンドンと契約のパートナーシップを通じて、臨床と基礎医学の分野でのアクティブな臨床交流と共同研究を推進している

#### AMC CRC について

##### 《設備》

被験者保護センター、外来クリニック、コンサルテーションルーム、臨床検査室、薬剤室、モニタリングルーム、品質保証部門、データマネージメント部門、コーディネーター部門を完備している。

IT面や電波時計の設置はSNUH CTCと同様であった。

##### 《スタッフ》

CRCの専任スタッフは、臨床薬理学者11名、Labo技術者5名、CRC30名、薬剤師2名、DM3名、他19名(2012年では合計70人)である。そのうち、CRCは100%が看護師である。臨床試験に関わるスタッフの教育プログラムは、CRC、研究者、その以外の分野が別々に実施している。そのうち、共通になる項目はGCP教育、IRBセミナーなどである。

教育プログラムの実施にあたっては、テキストがありそれを用いて実施されている。

CRC養成教育プログラムの詳細は、段階別として初級(1年以下)、中級、マネージャー(2年以上)に分かれ、期間はそれぞれ1週に1日、4週間程度実施している。また、プログラムの講師は院内からはCCRPやCCRCを取得した者や薬理学科教授などが行い、院外からはKFDAや製薬会社が実施している。

##### 《SOPs & IRB》

IRBの審議に関しては、IRB提出から承認までの期間は3週間以内であり、定期審査は月平均8

回実施されている。

##### 《監査や査察》

確認できず。

##### 《臨床試験の実施数》

臨床試験の実施状況(第Ⅲ相試験が多い)は、企業治験に関して、2009年では255件(うち、国際共同治験は117件)、2010年では238件(うち、国際共同治験は107件)である。

##### 《早期開発の経験》

確認できず。

#### 6) Samsung Medical Center Clinical Trials Center (SMC CTC) の治験実施体制

##### サムスン医療院について

サムスンは、サムングループ傘下の医療関連機関を運営し、その医療機関として、サムスンソウル病院、カンボクサムスン病院、サムスンチャンウォン生命科学研究所、サムスン社会精神健康研究所などがある。

サムスンソウル病院は、最善の診療、先端医学研究、優秀な医療人材の養成により、国民の健康向上に寄与することを設立理念として、1994年11月9日に開院し、病床数1,960と41の専門診療科、2の特性化センターと120のクリニックにて構成されている。また、2008年にはがんセンターを開設し、2010年にはサムスン・ドバイ・メディカルセンターを設立するなどグローバル医療機関となっている。

そして、総合医療情報システム(SMIS)、医学映像保存転送システム(PACS)、電子カルテ(EMR)、臨床病理自動化システムなどの最新医療インフラで高度な手術を多数実施し、患者中心の医療サービスを提供している。

サムスnergんセンターは、病床数655(重患者室40、無菌室36、通院治療センター67)、手術室20を備えた世界水準の癌専門医療機関として、包括的な癌治療を提供し、世界的なレベルのがん治療システムの構築を目指している。また、がん臨床と基礎研究において韓国で最も優秀なレベルを誇っており、2002年からのMD Anderson Cancer Centerとの協力関係により様々ながん研究と治療の最新動向に関する相互発展を図り、2009年にはMayo Clinicとパートナーシップ契約を締結して、病院の国際化を目指している。更に、2010年には未来医学センターを設立した。医療機器面では、CT12台、MRI8台、PET-CT4台、ガンマカメラを6台、動物実験のためのマイクロイメージングMRI1台、PET-CT1台、オプションイメージング1台を完備している。

##### サムスンCTCについて

##### 《概要》

1999年設立し、2001年にOHRPに登録、2002年にFWA(Federal Wide Assurance)の承認を取

得している。そして、2003年にクリニカルトリアルトレーニングセンターを設立し、2004年には韓国で最初にKFDAやKAIRB (Korean Association of IRB) やKSCPT (Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics) によって臨床試験のプロフェッショナルトレーニングプログラムの承認システムとして承認された。2008年にはPhase1とPhase2を実施するための中核的実施医療機関施設となり、政府から地域臨床試験センター、臨床試験プロフェッショナルトレーニングをする団体、医療機器の臨床試験センターとして3つの表彰を受けた5年間で2000万ドルを受け取った。

そして、2009年には医療機器の臨床試験の日韓共同フォーラムを開催した。

そのほか、アカデミックCROの部門も1年前から稼働している。

#### 《設備》

CTCはPhase1センターであり、ベッド(ベッド数不明)、薬剤室、臨床検査室、CRCの部屋、SDV室、レクリエーション室がある。

がん臨床試験はCTCとCancer Centerで実施されるが、Cancer Centerのユニットには医師の部屋があるため、何かあった際も医師がすぐに対応できるメリットがある。また、Cancer Center内の外来/入院点滴センターには点滴用ベッドが82台があり、21:30までオープンしている。6時間以内の点滴と6時間以上の点滴とでスペースを分けている。

IT面や電波時計の設置はSNUH CTCと同様であった。

#### 《スタッフ》

CTCのスタッフはFaculty Physicians 12人、統計家やデータマネージャ6人、医療機器4人、品質管理1人、ラボアシスタント2人、Clinical Research Unit 19人、Academic CRO 6人、CRC 93人(うち49人がOncology担当)、渉外/広報活動2人、行政担当7人、合計152人である。そのうち、CRCについての採用は100%看護師で、看護師経験者を採用している。また、CRC業務を担当診療科別に分け、がん臨床試験は肺・消化管・血液・乳腺、がん以外では、循環器・消化器・内分泌・中枢神経系・手術に分けている。

CRCのサポート状況は、SMCの全臨床試験の50%、がん臨床試験は100%となっている。また、品質管理としては、プロセスマネージメントを行っている。具体的には、修正措置や予防処置、SOPの更新や、プロセスの工夫などである。

教育プログラムが充実しており、プログラムの実施は教育専門担当やシニアマネージャーが行う。プログラムの内容は、医師用、CRC用、研究管理

者用、CRA用、その他があり、薬物の臨床試験と医療機器の臨床試験に分けても実施している。Medicine分野別では疾患によるトレーニング(がん、内分泌疾患、循環器疾患、中枢神経系疾患など)やGCP Training、バイオ産業における東洋医学研究の健康補助食品やクリニカルトリアルシンポジウム(医薬品、医療機器、国際シンポジウム)がある。

CRC教育について詳細を確認した。2年間のトレーニングプログラムを実施している。

CRCのベーシックコースから始まり、40時間のプログラムによって構成されている。

内容は、CRCの役割、被験者マネージメント、ドキュメント、CRF、有害事象、重篤な有害事象、中央測定のプロセス及びハンドリングなどについて学ぶ。

続いてCRCのアドバンスコースに続き、30時間のプログラムによって構成されている。臨床試験の概要や、KGCPやICH-GCPや生命倫理、CRFの作成や監査・査察などによって構成されている。

その後、CRCのプロフェッショナルコースAに続き、30時間のグループでディスカッションや他の医療機関の施設モニタリングなどを学ぶ。最後に、CRCのプロフェッショナルコースBで、6か月間学ぶ。

#### 《SOPs & IRB》

IRBは週2回のペース(年間100回)で開催される。IRBメンバーは82名であり、IRBに申請してから承認まで約30日、スポンサーが資料提出をしてから試験開始まで4-6週間である。

IRB電子審査システムの開発も行い、5大学病院がシステムを利用している。

#### 《監査や査察》

査察は、KFDAやFDAやAAHRPP(Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs)の経験がある。クリティカルな指摘は受けていない。

#### 《臨床試験の実施数》

試験数は2007年では540試験(211試験)、2008年では756試験(264試験)、2009年では811試験(232試験)、2010年では982試験(261試験)、2011年では1025試験(289試験)であり、分野別ではがん臨床試験が最も多い(カッコ内は企業治験の数)。

企業治験の受託状況は、ファイザー、GSK、ノバルティス、クインタイルズ、パレクセルの順に多い。被験者リクルートについては、AMCへの治療希望とする患者の数が多いため、困難をきたすことはなく。また、韓国では少ない費用で治験の実施ができかつ質が劣っていないとのこと。

## 《早期開発の経験》

具体的な内容は確認できず。

### 8) 診療科横断型 Phase1 チームの発足

早期臨床試験の推進のために、診療科横断型 Phase1 チームを発足させた。Phase1 チームの発足により、固形癌対象 Phase1 試験への患者集積性向上、各種有害事象への迅速対応、トランスレーショナルリサーチ (TR) 推進などが期待されている。

主なメンバーは以下のとおりである。

診療科横断型 Phase I チーム・メンバー	
中央病院	呼吸器内科病棟医長
中央病院	消化管内科外来医長
中央病院	乳腺科・腫瘍内科通院治療室 医長
中央病院	脳脊髄腫瘍科副科長
中央病院	肝胆膵内科外来・病棟医長
中央病院	血液腫瘍科外来医長
中央病院	小児腫瘍科長
中央病院	泌尿器・後腹膜腫瘍科医員
中央病院	骨軟部腫瘍科医員
中央病院	皮膚腫瘍科長
中央病院	総合内科科長
中央病院	臨床試験支援室長
研究所	研究所所長
研究所	研究所上席副所長・分子診 断・個別化医療開発グループ
研究所	研究所副所長・コアファシリ ティーター
研究所	ゲノム生物学研究分野・研究 分野長
研究所	がんゲノミクス研究分野・分 野長
がん対策情報センタ ー	がん対策情報センター室長

## D. 考察

米国の臨床研究支援組織の体制を参考として、「人材(研究者、CRC等)」「データ管理」「第三者監視機能」の臨床研究を支える3本柱を中心にした組織を構築することを目指した。臨床研究の支援について、研究デザインの相談、データマネジメントを実際に行い、さらに、限られたリソースで臨床研究を支援するために、CDMおよび標準的データベース構築、臨床研究コーディネーター(CRC)業務の構築および各種教育プログラムの充実、「臨床研究に関する倫理指針」に対応した倫理審査委員会の審査規準案の作成・倫理審査委員会の運用の見直しを行った。以下に、本基盤整備で掲げた目標につ

いて考察する。

### 1) 臨床研究コーディネーター(CRC)による支援体制の充実・教育研修

平成23年度は治験実施体制を雇用の安定を図ったため、ソフト・ハードともに質の安定を図ることに重点をおくことができた。

その結果昨年度より治験実施数を大きく増加させることが出来た。

以下に平成22年度と平成23年度の治験実施数を示す。

治験実施課題数			
	22年度	23年度	増減
新規課題	46	57	+24%
継続課題	109	120	+10%
合計	155	177	+14%

治験契約・実施症例数			
	22年度	23年度	増減
契約症例数	371	553	+49%
実施症例数	321	435	+36%

東病院においては、CRCによる支援体制は、研究支援数が増加傾向にあり、目標は概ね達成したと考えられる。ただし、CRCリソースに限りがあり依頼された新規試験をすべて支援するには至っていない。今後は、早期探索的な臨床試験および未承認薬の医師主導治験に対する支援を優先し、JCOGなど後期開発の試験については診療科毎に支援体制を構築してそれに対して教育プログラムを提供すると言った形での支援体制に移行していく事を目標とする。増加する国際共同治験への対応をするためCRC等への英語教育を導入したが、各個人の英語能力には向上が見られた。今後は業務評価への活用や、継続プログラムの実施などが今後の課題となる

### 2) 受託研究課題の出来高制・複数年契約の推進・治験相談依頼窓口の設置

これまで契約金が割高であった治験契約の単価の見直しを行い、契約を出来高制・複数年としたことで、コストの適正化をはかることができた。結果、治験受託数の増加に転じ病院への収入貢献にも役立ち、多くの試験を受託することで、他の病院との差別化を図ることができたといえる。治験相談窓口の設置は、窓口の一元化をすることが病院契約の透明性、信用性につながり責任医師の選定、契約～受託研究審査までの時間短縮をはかることができた。

治験のスピード化、準備期間の短縮につながり、スタートまでのスケジュールの大幅短縮がはか



られた。

また、東病院にて行った HP 上での治験情報の提供は問い合わせが多い結果となったが、治験参加までの実績には至っていない。今後は情報提供のあり方を考察するとともに、新たな情報発信の手段、ツール作成をする必要があると思われる。

### 3) 広報活動・産学連携

今年度はリサーチ・アドミニストレーター(製薬企業出身者) 1名を採用し、企業及び患者団体と治験推進や情報提供に関する意見交換を開始した。

独立行政法人下においては、当院も少なからず自立した病院としての機能を果たし、かつ政策立案を推進する立場であることから、他の施設ならびに治験依頼企業側の見学の受け入れは、情報発信と諸問題の解決を図る機会となりうる。

また、治験、国際共同治験の中核病院としての機能を果たし、宣伝活動となり、今後の治験受託につながるものである。今後の創薬開発、ならびに Phase1 試験への研究事業への発展へとなる。

### 4) クリニカルデータマネージメント(CDM)の体制整備と実施

中央病院においては、今回構築したシステムは臨床検査値とテンプレートのデータを抽出できるシステムである。臨床検査値は既に構造化されたデータであって問題なく抽出することができた。しかし、テンプレートデータについてはいくつかの問題があり、その解決のために“臨床試験のための標準テンプレート”を作成しデータ抽出の検証を合わせて実施した。今後は試験開始前に標準テンプレートを基に臨床試験毎に適切なテンプレートを開発していくことが重要であることが認識できた。

さらに系統的に安全性を確保しているが利用手順を順守することも重要であり、利用状況の適切な管理を行っていく予定である。当面、前向き臨床試験においてのみ利用するが、適切なテンプレートによるデータが蓄積されていけば、後向きの臨床研究にも十分に活用できる可能性がある。また、抽出の経験を重ねていき、どのようなデータが取得でき、どのようなテンプレートが適切であるかを今後検証していく必要がある。

また、治験においてはコンピュータシステムバリデーション(以下、CSV)が求められている。本システムは治験での利用を当面は予定していないが、治験における基準を満たすよう対応した。CSVが求める結果として多くのドキュメントが必要となる。ドキュメントを用意するには多くの作業(コスト)が必要になるため、今後

CSVの必要性和程度を検討していかなければならない。

CDM業務について既存のものは安定した作業を行っており、多くの試験が追跡調査期間となり、試験終了に近いものもある。新規試験についてはこれまでの作業方法を見直し、標準業務手順を改定し更なる業務改善が必要である。そのためにも今後とも増員が必要であろう。

東病院においては、臨床試験の支援は平成23年度、早期・探索的臨床試験拠点整備事業に選定されたこともあり、システム面で目標以上の大きな向上が認められた。しかし、その分データマネージャーの負担は増加しており、今後更にデータマネージャーの増員およびレベルアップが課題となる。

また、タブレット端末を用いた EDC システムの開発は検証及び環境構築を開始している。今後は、多施設試験で実際に運用して EDC システムとしての信頼性を確立していく事が課題となる。メディカルライターの育成はほぼ終了し、プロトコール・説明同意文書の作成支援等を継続して実施可能な状況が確立された。また、プロジェクトマネージメントについても導入を開始しており目標は達成されていると考えられる。

### 5) 臨床研究支援業務のための人員配置および整備

当センターの臨床指針に対応した研究実施体制整備は、疫学指針、ゲノム指針にも対応した形にて、本年度行った B.研究方法および C.研究結果の章に記載した1~6の取り組みならびにそれ以前より取り組んできた体制整備により、品質保証体制の構築と、臨床研究業務手順書の作成を除いて、ほぼ完成した。

品質保証体制については、GCP 監査は製薬企業の監査部門経験者の採用・配属が内定しており、そのものが中心となり体制を構築する予定である。臨床研究内部監査については、各種倫理指針に習熟した CRC 経験者が中心となり、監査の実務手順もほぼ策定済みであり、文書化作業を残すのみである。実際の監査は、2つのタイプの監査の担当者が協力しあって実施することにより、多様なノウハウを共有・蓄積することが可能であるため、個々の研究に即した監査を提供できる体制を目指している。

臨床研究業務手順書については、実態としては、内部サーバーの「研究者のためのお役立ちページ」として研究者に提供され、活用されているが、臨床研究機関の長の責務の文書化がまだなされていない。早急に手順書の策定を行う予定であるが、手順書には、臨床研究機関の長の責務の項を設け、監査ならびに研究倫理を中心とした臨床研

究教育の実施についても規定する予定である。

来年度は、研究者から要望のあった研究倫理セミナーの履修歴を検索できる機能を「研究課題審査管理システム」に組み込む等の研究者目線での体制改善を試みる予定である。

#### 6) 治験と臨床検査の標準化

質の高い治験・臨床試験を遂行するために臨床検査が占める重要性は高く、標準化された指針が必要であり、それをまとめ、提言をするためには、様々な側面から問題を検討し、考察しなければならない。当院のみならず多くの施設が十分な環境であるといえない現状である。

#### 7) 海外調査

今回、韓国のメガ・ホスピタルといわれるソウル市内の3つの医療機関の治験実施体制視察を実施した。各医療機関とも自施設内に Clinical Trial Center (CTC) を設置し、国家臨床試験事業団 (KoNECT ; Korea National Enterprise for Clinical Trials) からの支援を受けてインフラ整備、人材養成等を積極的に行っていた。治験は、健常人対象 Phase I 試験から Phase III 試験まで、各種疾患を対象として数多く実施されており、抗がん剤の治験についても院内に設置されているがんセンターと CTC とが連携しながら多くの試験が実施されていた。

各医療機関ともに CTC が治験実施のための各種の機能及び人材を有しており、CRC による治験支援以外にも、①医師による診察、②薬剤師による治験薬管理・調製、③検査技師による各種検査、検体採取・処理、④リサーチナースによる被験者ケア、治験薬投与、⑤放射線技師による画像撮影などと、治験実施のほとんどが CTC 内で完結できるようになっていた。また、CRC をはじめとする治験関連職員の教育に力を入れており、充実した各種プログラムによる教育・研修が実施されていた。

当院は日本全国 10 施設の治験中核病院として厚労省より採択され、治験実施体制の整備を行ってきているが、韓国メガ・ホスピタルと比較をすると、症例集積性、インフラ整備、人材育成、教育研究など様々な面で更なる整備が必要であることを再認識した。治験の実施方法、質の高さ、被験者に対する配慮などは勝っていても劣ることはないと考えますが、がん領域において当院がアジアにおける治験・臨床研究の拠点施設として国際共同治験等を数多く実施していくためには、韓国の医療機関に見習うべきことが数多くあった。

#### 8) 診療科横断型 Phase 1 チームの発足

平成 23 年度より早期・探索的臨床試験拠点整備事業の交付を受けて、先駆けてヒトに初めて投与・使用する臨床試験の実施体制を国内日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するために、我が国の基礎研究成果 (シーズ) による薬物・機器について、世界に整備する必要がある。施設の整備も必要であるが、人員の再配置も必要となり、これまで診療科で分けられていた人員配置を各診療科・研究所を含めた人員をチームとした。診療科、あるいは病院、研究所 (基礎と臨床) の垣根を越えたチームを発足させた。この試みは、患者集積性の向上や各種有害事象への迅速対応、トランスレーショナル・リサーチの推進が期待される。これまで基盤整備事業で人員を育成しシステムの構築をはかってきた土台を活用し、さらなる試験、研究の活性化が図られることが期待される。また、臨床研究分野での国内企業の活性化や雇用創出を推進し、新薬開発、創薬は患者さんへの還元につながることを期待される。アジアにおける早期開発中心的施設としての地位確立が期待される。

#### E. 結論

昨年度の独立行政法人化以降、当院における臨床研究ならびに治験実施環境が大幅に変化した。これは、独立行政法人というミッションと政策目標により、当院のあるべき姿 (診療と研究) が確立され、治験・臨床試験の重要性があると認識されたものである。

大きく変化したのは、CRC の安定的な雇用にある。これまで、国立病院下においては厚労省・国立病院機構における定員要求を経た人材確保しかできず、恒常的な雇用安定が図れなかった。そのため、CRC 教育システムも試験の受託も数名のスタッフで複数受託することとなり、1 人あたりの負担が多かった。現在は雇用の安定 (任期付き常勤) が保たれ、結果として、中央・東とも人材は一定程度確保された結果となった。しかし、人員が増えればこそ、CRC としてのキャリアの差、経験が顕著となり、是正とキャリアアップが必要である。今後は人材育成をさらに充実させ、複雑な試験にも対応できる職員の教育が必要であると考えます。

しかし、CRC 以外の職種 (DM、臨床心理士) についてはまだまだ安定的な雇用ができず、CRC に比べ認知度も低いことから、非常勤職員としての雇用継続しかできなかつた。今後は政府の医療イノベーション 5 年戦略に準じ、CRC 同様の雇用確保を行い、継続した安定雇用を推進することが必要である。

CDM については、電子カルテからデータを抽出できることによって、データの転記作業や転記ミスの確認などが不要になり品質の向上が

望める。今後は臨床試験において活用し、その有用性をさらに検証する必要があるが、開発段階からデータの抽出性に関して大きな期待が得られている。しかし、抽出の元となるカルテ記載が臨床試験に対応した適切なものでなければならぬ。そのため今後のカルテ記載に関してデータ抽出を意識したものである必要がある。さらに本システムは重要な個人情報を電子的に大量にデータとして取り出せるシステムであるため、その取扱いは慎重でなければならない。そのためハード・ソフトの両面において今回強化を行ったことにより、信頼が得られるものであると考えられる。

CDM部門では人員が1名増員され、組織としての体制の安定性が図られた。特に、本年度においてはデータ処理のためSASシステムの研修および新規導入されたEDCシステム“RAVE”に関するトレーニングなど積極的にスキルアップのための教育を実施した。今後はデータ処理の分担や作業の妥当性検証の効率化がさらに望める体制となった。

今回の事業研究において臨床研究を取り巻く環境整備、人員配置は概ね達成できたと考えている。しかし、研究事業の範疇での実施には限界があり、病院組織としての事業発展ならびに共通認識が必要ではないだろうか。臨床検査値の標準化や倫理審査委員会の整備は国内の臨床研究施設へのモデル構築となるよう今後の渉外活動によって還元されることが期待される。

今後も国内に限らず、アジアを含めた諸外国へ研究環境の変化に即した当院の研究実施体制を適正化するとともに、当院で経験し蓄積したノウハウが他機関の参考となるよう、極力公開する仕組みづくりを行いアジア諸国との治験・臨床研究実施数を短縮することが国内の有益をもたらすよう期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表・書籍

1. Yonemoria K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Fujiwara Y  
Do investigators show selection biases when enrolling patients in phase I oncology registration trials?  
J Geriatric Oncology 2:25-30, 2011 (Jan)
2. Furuta K, Yokozawa K, Takada T, Fujiwara Y.  
De-identification Procedure and Sample Quality of the Post-clinical Test Samples at the Bio-repository of the National Cancer Center Hospital (NCCH) in Tokyo.  
Jpn J Clin Oncol 41:295-8, 2011 (Feb)
3. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Fujiwara Y.  
Compliance with Good Clinical Practice in Oncology Registration Trials in Japan  
Ann Oncol 22:1451-6, 2011 (June)
4. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Yunokawa M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, Fujiwara Y.  
The notorious “drug lag” for oncology drugs in Japan  
Invest New Drugs 29:706-12, 2011 (Aug)
5. Fujiwara Y.  
Genomics, health care, and society.  
N Engl J Med 365:2339, 2011 (Dec 15)
6. 藤原康弘  
特別発言：日本における医薬品開発と国民皆保険制度とのかかわり合いの抜本的見直し私案  
腫瘍内科 7(1): 125-130, 2011 (1月号)
7. 藤原康弘  
千葉大学, 京都大学(医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学), 慶應義塾大学共同シンポジウム  
治験と臨床研究の統一は可能か  
—臨床試験の科学性と倫理性の向上, 新たな制度と環境を求めて—  
臨床医からの提言：国民皆保険制度下での治験, 高度医療評価制度と従来型医師主導臨床研究の協同システムの確立が必須

臨床医薬 27(1):49-56, 2011 (1月号)

8. 藤原康弘  
我が国のドラッグラグ問題、その解決法をどう考えるべきか  
日本医事新報 4533: 50-51, 2011 (7月号)
9. 藤原康弘  
先進医療と高度医療評価制度と治験  
臨床血液 52:1721-1726, 2011 (10月号)

## 2. 学会発表

1. 藤原康弘  
わが国における適応拡大試験の諸問題  
第9回 日本臨床腫瘍学会学術集会  
横浜  
2011年7月23日  
(会長シンポジウム4)
2. 藤原康弘  
先進医療と高度医療評価制度と治験  
第73回日本血液学会学術集会  
名古屋  
2011年10月14日  
(教育講演)
3. 藤原康弘  
臨床試験の将来と課題  
わが国の臨床試験の現状と課題、解決策の提言  
第49回日本癌治療学会学術集会  
名古屋  
2011年10月29日  
(第17回教育セミナー 講演)
4. 藤原康弘  
考えよう、臨床試験と治療  
第49回日本癌治療学会学術集会  
名古屋  
2011年10月28日  
(PAL ランチョンセミナー 2)
5. 藤原康弘  
医療イノベーション推進室の目指すもの  
第38回日本小児臨床薬理学会  
滋賀  
2011年11月3日  
(特別講演)
6. 藤原康弘  
医師主導治験の実際と課題ー当院での経験を踏まえてー  
第63回日本泌尿器科学会 西日本総会  
久留米  
2011年11月11日

(特別講演)

7. 藤原康弘  
国際共同治験のネクストステップー参加型からリード型へー  
第32回日本臨床薬理学会 浜松  
2011年12月3日  
(ランチョンセミナー15)

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし