

## 研究支援業績一覧

No.	【IRB受付番号】研究課題名	支援 終了	試験 終了	進捗	論文	学会 発表	研究種類	担当セクション	公表形式	時期	学会および雑誌名
56	【2010-120】 KRAS野生型の切除不能進行・再発大腸癌に対する5-FU系、イリノテカン、オキサリプラチン不応不耐症例に対するPanitumumab+イリノテカン療法またはPanitumumab単剤療法の臨床第II相試験			継続			臨床試験	DM			
57	【2010-010】 同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究 低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験 NSTO4			継続			臨床試験	CRC			
58	【2010-074】 「異型腺細胞 (AGC) という細胞診断患者の子宮頸部病変診断におけるCA-IX, p16, 増殖性マーカーとヒトパピローマウイルス (HPV) による比較解析」 (GOG-237)			継続			臨床試験	CRC			
59	肝動脈塞栓療法が不応となった肝細胞がんに対するシラ'ラ'肝動注製剤の第II相臨床試験			継続			臨床試験	DM			
60	【G21-05】 乳癌・卵巢癌患者におけるタキサン誘発性末梢神経障害に関する網羅的 SNPs解析研究			継続			臨床試験	CRC			
61	【21-096】 プラチナ感受性の再発卵巢癌、原発性腹膜癌および卵管癌に対する二次的腫瘍減量手術の有効性、およびカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法にベバシスマブを併用維持療法として使用した場合の有効性を検討するランダム化第III相比較臨床試験 (GOG-213)			継続			臨床試験 (高度医療)	CRC			
62	【T3736】 初発のステージIIIまたはIV期の未治療進行上皮性卵巢がん、腹膜がんに対する「カルボプラチン/パクリタキセルに続くプラセボ投与」と「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシスマブに続くプラセボ投与」と「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシスマブに続くベバシスマブ単独投与」のランダム化第III相試験 (GOG-218)			継続		※	臨床試験	CRC	学会	2010年	ASCO
63	【2011-126】 リンパ節転移陽性もしくはcT3,T4胃癌に対する術前S-1+L-OHP併用療法の安全性確認試験			継続			臨床試験	DM			
64	【2011-093】 A Phase 2 study of trastuzumab in Combination with TS-ONE and cisplatin in firstline human epidermal growth factor receptor2 (HER2)-positive advanced gastric cancer			継続			臨床試験	CRC			
65	【2011-050】 HER2陽性進行・再発胃がんにおけるトラスツマブ療法の臨床効果に関する多施設共同研究			継続			臨床試験	DM			

## 研究支援業績一覧

No.	【IRB受付番号】研究課題名	支援 終了	試験 終了	進捗	論文	学会 発表	研究種類	担当セクション	公表形式	時期	学会および雑誌名
66	【 】前治療歴を有するHER2強陽性(IHC3+または、IHC2+かつFISH+)進行・再発胃癌症例を対象とするトラスツズマブ/パクリタキセル併用療法-第II相試験-			継続			臨床試験	CRC			
67	【2011-080】標準治療に不応・不耐の消化管がんに対するペプチドカクテルワクチンの臨床第I相試験			継続			臨床試験	DM			
68	【 】胃がん術後の補助療法(S-1単独)における味覚障害の実態調査			継続			臨床試験	DM			
69	【 】正電荷リポソーム包埋ヒト・型インターフェロン遺伝子による骨軟部肉腫の遺伝子治療臨床研究			継続			臨床試験	DM			
70	【T22-9】進行・再発大腸がん患者に関するデータプラットフォームの構築および、患者治療実態とアウトカムの分析			継続			臨床試験	CRC			
71	【 】エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するS-1術後療法ランダム化比較第III相試験 (POTENT)			新規			臨床試験	CRC			

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 21-23 年度研究分担報告書

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

研究分担者 古田 耕 国立がん研究センター中央病院 臨床検査部

研究要旨：

臨床検査分野における治験・臨床研究を取り巻く環境の整備・問題点を明らかにし、今後の治験・臨床研究の標準化へとつながる検査指針を提言するべく、調査研究を行う。

A. 目的

臨床研究基盤整備を行うためには、臨床検査も重要な位置を占める。信頼できる治験・臨床試験を行うために、臨床検査の標準化が急務とされている。本研究においては、よりよい治験・臨床研究環境を構築し、維持することが必要である。

臨床検査が治験・臨床試験に関与し、研究を円滑に遂行するために何ができるか、日本臨床検査医学会 標準化委員会と連携することにより、全国規模での臨床検査標準化に関する提言をまとめ、治験・臨床試験の普及および発展へ寄与する。

B. 方法

治験と臨床検査の標準化を考えた際の問題点があるか考察、標準化を促進するにあたり、臨床検査に従事する者からの聞き取りおよび検討を行った。この結果については下記のとおりである。

C. 結果

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結果、グループを「Pre-analytical」と「Post-analytical」の 2 つのサブグループを構成し、それぞれのグループごとの問題点の共有化・解決法に関する検討を行った。その結果、Pre-analytical な面では、それぞれの参加者から提出を仰いだ治験と臨床検査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 な面では、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 S S - M I X の活用を盛り込むこととした。それぞれの報告案を統合し、平成 22 年度分担研究の報告書として主任研究者に提出した。さらに報告書の論文化および指針の具体化のための検討を平成 23 年度に行った。

D. 考察

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。

E. 結論と展望

本研究が広く活用できるよう、日本臨床検査医学会などを通じて情報を公開していく。また、臨床検査の標準化を促進することは、日本臨床検査医学会 標準化委員会と連携を深めることにより、全国規模での標準化提言へと繋がるよう努めたい。

日本臨床検査医学会では、長年にわたって、標準化への取り組みを行ってきた。臨床検査特に検体検査は、患者からの検体採取にはじまり、最終的に数値として報告することに終わる。

今、ゲノム解析にかかるコストが急速な勢いで下落し、全ゲノムシーケンスが臨床検査として提供される一歩手前まで来ている。このような技術を基盤として分子標的薬の登場と個別化医療が脚光をあびている。いったんこのような時代に突入した場合、検体の質の評価の標準化、膨大なシーケンス情報取扱いの標準化などは今後の臨床検査分野の大きな課題となるかもしれない。検体の質の評価の標準化のためには、検体の質についての究極のプレアナリティカルな部分ともいえる基礎的検討がおこなわれなければならないであろう。また、人々が忘れてのことであるが、膨大なシーケンス情報だけでは意味をなさない。膨大な情報を意味あるものにするためには、ある種のフィルタリングが必要である。今後膨大化する検査データの有効利用のため検査のポストアナリティカルな部分の標準化も促進されなければならない。そのためには日本臨床検査医学会と情報関連学会を含めた関連諸団体との共同作業がますます重要になっていくであろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- a. 石橋みどり、小宮山靖、古田耕 治験・臨床検査分野における臨床検査標準化についての検討—日本臨床検査医学会標準化委員会報告— 臨床病理 59:978-987, 2011
- b. 石橋みどり、小宮山靖、古田耕 JSLMの動向-標準化委員会の活動を通して— 臨床検査 56:\*-\*, 2012(in press)

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

## 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)

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

「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 平成 21-23 年度 研究分担報告書

分担研究者：

山下 紀子	国立がん研究センター学際的研究支援室室長
安藤 正志	国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍科病棟医長
青 志津男	国立がん研究センター企画経営部 知的財産管理室室長

#### 研究要旨：

研究実施に関するガバナンスの明確化ならびにセンター全体の研究支援体制の強化のため、研究関連組織を再編した。また、平成 21 年 4 月 1 日に施行された「臨床研究に関する倫理指針」（以下、臨床指針）の趣旨・理念に沿った研究実施環境ならびに体制の整備に取り組むとともに、医師主導治験やトランスレーショナルリサーチの研究支援体制の強化を図った。主に新たに人員を配置するとともに、既配置者については効果的に機能し得る適切な場所に配置転換を行うことにより、1) 品質保証体制の整備（研究者主導臨床研究に対する外部監査受入れの明文化・公開化、内部監査実施体制構築にあたる整理）、2) 倫理審査体制の強化・見直し（業務の効率化、研究者目線での改善）、3) 臨床研究教育体制の整理（セミナー開催、受講証の発行、情報提供の強化）等を行った。これら整備を通して、臨床指針に対応した研究実施体制の整備はほぼ完了させることができたと考える。なお、残念ながら実稼働させられなかった臨床研究に対する内部監査は、次年度早々に開始する予定である。

#### A. 研究目的

国立がん研究センターは、平成 22 年 4 月の独立行政法人化以降も、国あるいは国民から求められる責務は“ナショナルセンター”のまま変わらない。そのため、本研究班では、一施設としての整備にとどまらず、他機関の参考となるような研究実施体制を整備し、さらには、アジア随一のがん臨床研究拠点をめざした研究基盤の確立を行う。

本研究班の後期 3 年目（前期を含めて 6 年目）である平成 23 年度において、本分担研究では、平成 21 年 4 月 1 日に施行された「臨床研究に関する倫理指針」（以下、臨床指針）の趣旨・理念に沿った研究実施環境ならびに体制の整備の総仕上げに取り組む。加えて、企業が治験として着手しないあるいは優先順位を低く位置づけている開発リスクの高い研究分野での医師主導治験やトランスレーショナルリサーチ（TR）の研究支援業務の強化を行う。

臨床指針対応の具体的整備内容として臨床研究の品質保証体制の構築が挙げられるが、さらには GCP 対応で行う医師主導治験に対する監査の実施体制整備を行う。また、研究者の臨床研究教育に関する運用、倫理審査委員会事務局業務の総点検を行い、研究者目線での体制改善に取り組む。TR の実施環境整備としては、バイオバンク体制を「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（以下、ゲノム指針）適用研究にも対応した体制に整備するとともに、倫理審査における取り扱いについても整理をする。

## B. 研究方法・結果

### 1. 臨床研究支援業務強化のための人員配置（増員/配置換え）

臨床試験を支援するCRCについては、体制整備全般の報告参照。

その他の増員/配置換えについては以下の通り。

- ・TR/研究体制整備担当CRC

常勤1名（山下紀子）

⇒常勤4名（山下 +山上須賀、友田茉莉、小林いずみ）

※山上・友田・小林の雇用費は中央経費からの支出であるが、藤原班の研究活動の結果獲得したポストであり、かつ、藤原班の活動の実務を担っているため、カウントした。

- ・倫理審査委員会事務局担当者

非常勤3名（野沢、岸田、高橋）

⇒常勤1名（矢野郁、体制整備担当からの配置換え）

+非常勤4名（高橋邦子、大河内雅幸、櫛引隆士、大倉早紀）

※3名から5名体制となったのは平成21年4月からである。

業務の増大を見込んで増員要求したのは前年度であるが、今期（平成21-23年度）の実績とした。

- ・委嘱業務「研究審査委員会委員長補佐」を新設

受託研究審査委員会委員長補佐 寺門（中央病院臨床試験支援室長）

倫理審査委員会委員長補佐 山下（学際的研究支援室長）

- ・倫理審査委員会リエゾンパーソンを各組織から選定

中央病院：安藤正志、東病院：佐藤暁洋、がん対策情報センター：山本精一郎、研究所：河野隆志、がん予防・検診研究センター：寺内隆司

### 2. 臨床指針に対応した研究実施体制整備

#### 1) 倫理審査委員会体制整備

- ・倫理審査体制の変更

-各種研究審査委員会を再編し、受託研究審査委員会と倫理審査委員会の2つの委員会に整理・統合（倫理審査委員会は、臨床指針、疫学指針、ゲノム指針に対応させた）

-委員の再編（構成の見直し）

-予備調査員の再編（専門領域グループの規定・追加）

-倫理審査取扱規程の改正/改訂（付議不要のスキーマ追加、社会学系研究も対象可能とする規定追加、他）

-各種申請書の改正（審査取扱要件を明確化するため、研究属性等の管理情報を取得できるようにするため）

-申請書様式記載例作成（研究者が作成しやすくするため）

-倫理指針適合性確認書作成（倫理審査に用いるとともに、研究者向けに内部サーバーでも公開）

-依頼審査に関する規定「他の研究機関からの依頼審査に関する細則」策定・公開

-ゲノム指针对応の個人情報管理に関する規定「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」適用研究における個人情報取扱細則」改定・公開

-審査証跡管理（審査経緯をトラッキング可能な文書管理）

-研究審査管理データベース作成（審査進捗管理と研究実施状況管理の双方が可能なデータベース）

研究のタイプ別、組織別実施件数、研究のステータス別件数等の統計データを集計可能とするため、平成20年に実施した研究課題状況一斉調査（ベースライン調査）に引き続き、平成23年に一斉調査を実施し、データベースを整理した。

-実施状況報告、終了報告の提出の必要性の周知。

- ・ 各種手順書、手引き作成
  - 委員会手順書: 倫理審査取扱規程
  - 委員向け: 倫理審査委員のための手引き
  - 事務局向け: 委員会事務局運用マニュアル
  - 研究者向け手引き: 内部サーバー「研究者のためのお役立ちページ」

## 2) 安全性情報報告体制整備

- ・医療安全管理室と相談し、院内報告手順を整理し、下記手順書を策定/改訂
  - 独立行政法人国立がん研究センター研究における安全性情報の報告に関する手順書（築地キャンパス版）
  - 独立行政法人国立がん研究センター研究における安全性情報の報告に関する手順書（柏キャンパス版）
- ・研究実施計画書の重篤な有害事象報告の章の記載文例を作成（倫理審査事務局より研究者に提供、近日中に内部サーバーにて公開予定）

## 3) 補償方針

センター補償方針を整理するため、臨床指針で補償が義務付けられていない放射線療法の臨床試験とホルモン療法の臨床試験について保険会社に補償の試算依頼。その結果、保証は成立しないとの回答を得た。計画書と説明文書に補償をしない旨の記載が適切になされているかを倫理審査委員会が確認することとした。

## 4) 臨床研究教育・研究者支援

- ・研究倫理セミナー開催
  - 3年間の開催実績は表参照。
  - セミナー資料の内部サーバー公開
  - 履修歴管理データベース作成（履修問い合わせ対応に活用）
  - 受講証発行（自己管理用、外部提出用（共同研究グループ等））
- ・教材・便利ツール作成
  - 内部サーバー「研究者のためのお役立ちページ」開設（倫理審査に関する情報、教材、有益な情報の提供、他）
  - 説明同意文書作成の手引き
  - 説明同意文書を書く際の表現上の注意事項
  - 臨床試験登録の解説
  - 臨床試験登録方法
- ・一斉メールを用いたタイムリーな情報発信（研究関連通知発出時等）

表

年度	開催日	プログラムタイトル・講師	参加者数
平成 21 年度	平成 21 年 4 月 23 日	研究倫理と被験者保護 (安藤正志) 臨床研究に関する倫理指針の説明 (藤原康弘) 当センターの研究倫理審査に関する説明 (倫理審査委員会事務局)	129 名
	平成 21 年 7 月 2 日	研究倫理と被験者保護 (佐藤暁洋) 臨床研究に関する倫理指針の解説 (藤原康弘) 疫学研究に関する倫理指針の解説 (祖父江友孝) 当センターの研究倫理審査に関する説明 (倫理審査委員会事務局)	221 名
	平成 21 年 11 月 2 日	研究倫理と被験者保護 (佐藤暁洋) 有害事象の報告の変更点について (安藤正志) 当センターにおける有害事象報告の手順について (倫理審査委員会事務局)	58 名
平成 22 年度	平成 22 年 4 月 28 日	研究倫理と被験者保護 (安藤正志) 臨床研究に関する倫理指針の説明 (藤原康弘) 当センターの研究倫理審査に関する説明 (倫理審査委員会事務局)	129 名
	平成 21 年 10 月 6 日	研究倫理と被験者保護 (佐藤暁洋) 研究実施計画書の書き方 (福田治彦) 当センターの研究倫理審査に関する説明 (倫理審査委員会事務局)	217 名
	平成 23 年 3 月 24 日	研究倫理と被験者保護 (佐藤暁洋) 説明同意文書を書く際の文章表現について (岸本葉子) 当センターの研究倫理審査に関する説明 (倫理審査委員会事務局)	180 名
平成 23 年度	平成 23 年 4 月 27 日	臨床研究に関する倫理指針の説明 (藤原康弘) 研究倫理と被験者保護 (安藤正志) 当センターの研究倫理審査に関する説明 (倫理審査委員会事務局)	254 名
	平成 23 年 11 月 17 日	研究倫理と被験者保護 (安藤正志) 当センターの研究倫理審査に関する説明 (倫理審査委員会事務局)	102 名
	平成 24 年 3 月 15 日	研究倫理と被験者保護 (佐藤暁洋) 当センターの研究倫理審査に関する説明 (倫理審査委員会事務局)	104 名

## 5) 臨床研究品質保証体制の整備

### ・外部監査・モニタリングの受入れ手順整理

「独立行政法人国立がん研究センター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、中央病院並びに東病院のホームページにて公開。センター内サーバーでも公開。

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。

・内部監査実施体制の整備

研究機関内で自前で内部監査機能を有する場合の在り方について検討。以下の2つの機能に整理。

■ 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。

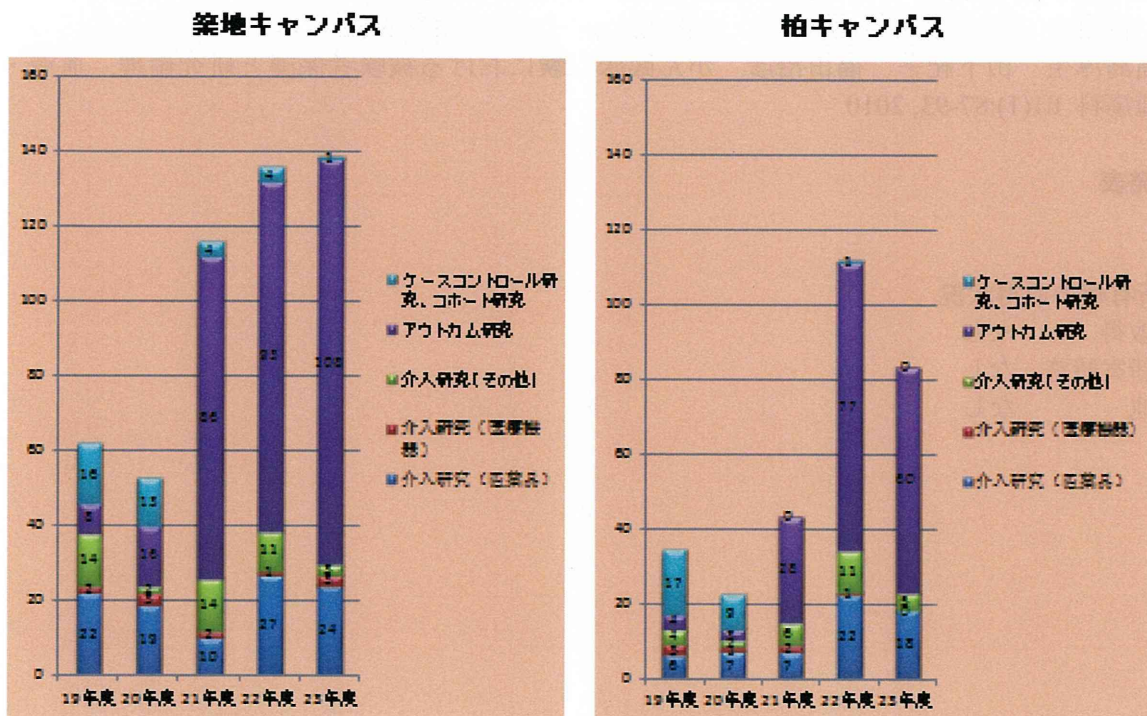
■ 臨床研究内部監査

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. 倫理審査委員会で承認された課題数の過去5年間推移

下記の通り。(平成23年度報告書と同じ)

図：過去5年間の承認課題数推移



C. 考察

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。

## D. 結論

今後も、国内に限らず、海外も含めた研究環境の変化に即してセンターの研究実施体制を適正化するとともに、当センターで経験し、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う予定である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表・書籍

- 1) 山下紀子 藤原康弘 改正された「臨床研究に関する倫理指針」の解説. 分子細胞治療 8(3):49-53, 2009
- 2) 山下紀子 福田治彦 新しい「臨床研究に関する倫理指針」. 腫瘍内科 3(5):585-590, 2009
- 3) 山下紀子 藤原康弘 臨床試験登録と結果の公開. 腫瘍内科 4(3):256-264, 2009
- 4) 山下紀子 臨床研究における臨床研究専門職の役割. がん化学療法・分子標的治療薬 update : 中外医学社, 2009年
- 5) 山下紀子 藤原康弘 シリーズ臨床研究と倫理指針. ①改正された臨床研究に関する倫理指針の基本理念. 日本病院薬剤師会雑誌 46(3):343-346, 2010
- 6) 中村健一 山下紀子 福田治彦 CTCAE ver4.0. 腫瘍内科 5(5):494-499, 2010
- 7) 高島淳生 山下紀子 福田治彦 がん臨床試験における被験者保護と研究倫理. 血液・腫瘍科 61(1):87-93, 2010

### 2. 学会発表

なし

## F. 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

## 国立がん研究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

研究分担者：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 臨床試験支援室

研究要旨：国立がん研究センター東病院にて実施されている臨床研究に対して、CRC 支援、データセンター、メディカルライティング/プロジェクトマネジメント支援体制、病院ホームページ上での治験情報の提供及び問い合わせ体制の構築を行った。

### A. 目的

国立がん研究センター東病院（以下、東病院）には、早期治療開発を担うことを使命とした臨床開発センターが設置され、DDS 製剤・ペプチドワクチン・画像診断機器などを初めとする開発研究が行われている。平成 20 年度からは、先端医療開発特区（スーパー特区）に「がん医薬品・医療機器早期臨床開発プロジェクト」（代表者 江角浩安）、平成 23 年度からは早期・探索的臨床試験拠点整備事業「国立がん研究センター Phase I センター整備事業」にも中央病院と共に採択され、早期臨床開発を推進することが求められる。

東病院にて実施されるこれらの臨床研究に対して、臨床研究コーディネーター（CRC）による試験実施支援やデータセンターによるデータマネジメントなどの体制整備を平成 20 年度より開始しており、平成 23 年度までに持続可能な体制にする必要がある。特にアカデミア・医療機器メーカー発の早期臨床開発では、高度医療評価制度、医師主導治験などの各種制度での臨床試験の実施体制の整備が必須となる。また、セントラル機能としてメディカルライティングに加えて、プロジェクトマネジメントの導入が必要となる。

その為、研究目的として、臨床研究（医師主導治験含む）に対する実施支援体制（CRC 業務）、臨床研究を取り扱うデー

タセンター、メディカルライティングおよびプロジェクトマネジメント手法の導入、治験情報の HP での情報公開及び問合せ体制、産学連携機能の整備を目標とした。また、海外視察の視察により先端施設の知見を得ることを目標とした。

### B. 方法

#### 1) CRC による支援体制の拡充

臨床研究に対する支援試験の拡大を目指し、常勤 CRC1 名、非常勤 CRC3 名で支援体制の確立を図った。

#### 2) 臨床研究データセンターの拡充

単施設～数施設で実施する早期臨床試験の支援を行うデータセンターの構築を目標とした。H23 年度からは未承認薬を用いた医師主導治験の支援体制の構築を目標とした。

#### 3) メディカルライティングおよびプロジェクトマネジメント体制整備

プロトコール・説明同意文書の作成などを支援するメディカルライター育成とそれによる支援体制の構築を目標とした。また、H23 年度からは臨床試験のプロジェクトマネジメント体制の構築を目標に加えた。

#### 4) 治験情報の HP での情報公開及び問い合わせ体制整備

治験 HP による対象疾患、適格規準、治験責任医師などの情報提供体制を構築することを目標としてあげた。

- 5) 産学連携機能の整備  
治験事務局柏支局内にて、知財および共同研究契約の支援体制を構築することを目標としてあげた。
- 6) 海外施設の視察  
研究者主導の医師主導治験（research IND）を数多く実施している米国 National Cancer Center Clinical Research Center(NCI-CRC) およびコーディネートをを行っている Clinical Trial Evaluation Program (NCI-CTEP)の視察および、民間で第 I 相試験を多数行っている START Phase I Center の視察を行い、今後の施設整備の参考情報を得ることを目標とした。

## C. 結果

- 1) CRC による支援体制の拡充  
臨床研究および医師主導治験に対する支援（CRC 業務）として、平成 21-23 年度として延べ 48 試験(医師主導治験 2 を含む)の支援を行った。新規登録患者数は H21 年度が 151 名、H22 年度が 158 名、H23 年度が 184 名であり、H20 年度以前からの引き継ぎ 456 名を含めて、3 年間の合計患者数は 988 名となった。
- 2) 臨床研究データセンターの拡充
  - a) 臨床試験の支援  
H21 年度末から未承認薬・医療機器などを用いた早期開発の臨床試験を開始した。H21 年度は 1 試験、H22 年度は 2 試験、H23 年度は 2 試験（内 医師主導治験 1）を開始している。また、臨床試験ではセントラルモニタリングを、医師主導治験ではセントラルモニタリング＋サンプリングによる（モニターによる）直接閲覧による SDV を組み合わせたモニタリング体制を構築した。
  - b) タブレット端末を用いた EDC システムの開発

H22 年度から iPad などのタブレット端末を用いた Electric Data Capturing System の開発を行い、H23 年度には実際の試験での試用の準備を行った。

- 3) メディカルライティングおよびプロジェクトマネジメント体制整備  
メディカルライター 1 名を育成対象者として雇用し、その後常勤として採用した。プロトコール・説明同意文書の作成に加えて、英文での UMIN-CTR への登録なども支援可能な段階まで育成を行っている。また、H23 年度にはプロジェクトマネジメントの導入に関する研修を実施した。
- 4) 治験情報の HP での情報公開及び問い合わせ体制整備  
HP の治験情報作成及び問い合わせ体制を SOP を含めて整備した。H21-23 年度で 142 件の個別試験の HP を作成し、患者などからの問い合わせが合計 225 件あり、53 名が実際に東病院を受診した。
- 5) 産官学連携機能の整備

治験事務局柏支局内にて知財および共同研究契約に関する支援を当センター築地キャンパスの知的財産戦略室と連携しながら整備した。

- 6) 海外施設の視察  
23 年度に NCI-CRC/NCI-CTEP、START Phase I Center の視察をし、研究者主導の医師主導治験を実施していくために必要な組織（NCI-CRC）、および効率的な治験実施体制（START）についての情報を得た。

## D. 考察

- 1) CRC による支援体制の拡充  
CRC の支援数は年々増加傾向にあり、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今後の目標とする。
- 2) 臨床研究データセンターの拡充
  - a) 臨床試験の支援  
医師主導治験を実施可能なデータセン

ターの構築という目標は達成された。しかし、データマネージャーのリソースが限られており、更に充実させ試験数を増やしていくことが今後の目的となる。また、サンプリングモニタリングについても精度・運用面の問題について更に検証が必要となる。

b) タブレット端末を用いた EDC システムの開発

試用を開始する段階まで開発を進め、目標は達成されたと考えられる。今後は、実際の運用と改修を重ねて 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。

3) メディカルライティングおよびプロジェクトマネジメント支援体制整備

メディカルライター育成はほぼ終了し、プロトコル・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。

4) 治験情報の HP での情報公開及び問い合わせ体制整備

H21-22 年に比べて、23 年度は問合せ数が大きく増加したが、まだ治験のリクルートに大きく貢献できているという状況ではない。更に問い合わせ数の向上が今後の課題となる。

5) 産学連携機能の強化

業務は順調に遂行されており、目標はほぼ達成されている。

6) 海外施設の視察

NCI-CRC では、当院と同様の整備方針で組織が編成されており、当院でも将来的に同等規模を目指しての整備が課題と思われた。また、START Phase I センターでは、第 I 相治験が効率よく運用されており、この方式を取り入れていくことが今後の課題と考えられた。

早期・探索的臨床試験拠点整備事業などを活用し、これまで作り上げた体制を更に強化していくことが目標となる。

## E. 結論

各機能の構築目標はほぼ達成されていると考えられ、早期試験を支援可能な体制がほぼ整ったと考えられる。今後は、

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)

国立がん研究センター中央病院における  
クリニカルデータマネジメント  
平成 21-23 年度研究分担報告書

研究分担者： 若尾 文彦 国立がん研究センター がん対策情報センター  
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

研究要旨

中央病院におけるクリニカルデータマネジメントの基本インフラ整備とそれを活用したデータマネジメントの状況を報告する。院内の臨床試験のデータ品質管理・品質確保を目指し活動を行うため、単施設臨床試験のためのインフラ、多施設臨床試験のためのインフラをそれぞれ整備する。単施設臨床試験においては電子カルテデータを有効に利用するため2次利用システムを開発し、カルテからの転記や症例報告書のデータ入力を省くことができ、大きなコスト削減と転記ミスなどを防ぐことなどから品質向上が期待できる。多施設臨床試験においては、Webを利用した症例登録および追跡調査のためのシステムを市販されている既存の高額なEDCシステムを利用せず、独自開発することにより、容易な導入を可能にする価格での構築を可能にする。

A. 研究目的

臨床試験におけるクリニカルデータマネジメント（以下、CDM）のためのインフラ整備を行う。単施設臨床試験および多施設臨床試験のそれぞれにおいて効率的なシステムを検討し導入を図る。また、導入するシステムを利用し、これまで支援を行ってきた臨床試験とともに新規に臨床試験の支援を行う。

B. 研究方法

我々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。

C. 研究結果

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。

#### D. 考察

電子カルテデータ二次利用のためのツールは現在の電子カルテでは十分な機能を発揮できるが、今後電子カルテ自身に変更された場合、その機能が失われてしまう可能性がある。また、多施設臨床試験では他の施設からのデータを電子的に受け入れることができないためメリットが薄れる。そのため本システム開発の経験を活かし、多くの電子カルテからデータ抽出ができ、かつ出力データの統一を図る必要がある。いくつかの機関から電子カルテデータ利用に関して各種提案が今後なされているようであるが、医療現場での経験を活かした標準仕様が作成されるよう提案していくことが必要であろう。

Web システムに関して、症例登録業務の負担が安価なシステムによって軽減できること、さらにシステム利用による適正な症例管理など多くの利点があげられる。しかし、1点課題となるものとしてシステムバリデーション（以下、CSV）が実施されていない点がある。機能・性能の面で運用上の問題がないことは明らかであるが、CSVが実施されていないことが客観的な品質に懸念をもたらすのであれば今後対応が必要であろう。Web システムは既に数試験において利用されその有用さが実証されている。また本システムは通常の EDC とは異なり、治療データが保存されておらず、個人を特定する情報が全く存在していないため、たとえデータが漏えいするようなことがあっても悪用されることは極めて少ない。

#### E. 結論

電子カルテデータ利用は重要な個人情報であるためその取扱いは慎重である必要がある。そのため運用手順を明確にし、システムを利用する必要がある。手順に従った厳格かつ煩雑な取扱いを行ったとしても臨床試験を実施する際、電子カルテデータ二次利用は有用かつ迅速な手段である。今回開発した Web 症例登録システムは安価

に利用ができ、登録情報を正確に管理できることにより適切なデータマネジメントが実施されているためのひとつのツールとして多くのメリットがある。

本研究の6年間に於いて20試験の支援を行ってきた。受託試験の全目標症例数合計約1300症例をデータマネジメントを実施（実施中）した。また、受託試験の一部においては公知申請されるものやJCOGにおける次相へ順次進展している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表・書籍

若尾文彦. 相談支援センターの機能日本医師会雑誌138. 327-328, 2009

若尾文彦. がん対策基本法とがん医療. 診断と治療 97. 2182-2187, 2009

若尾文彦. 患者さんががんをわかりやすく理解するために-「がん情報サービス」と「がん患者必携」. CLINICIAN 585. 68-74, 2010

若尾文彦. わが国のがん対策の動向: 新臨床腫瘍学、日本臨床腫瘍学会（編）南江堂、東京、163-167, 2009

若尾文彦. がん診療の現状と地域連携-わが国のがん対策について。パスでできる！がん診療の地域連携と患者サポート、岡田晋吾、谷水正人（編）医学書院、東京、9-17, 2009

若尾文彦他. 地域連携コーディネーター養成講座-地域連携クリティカルパスと退院支援、2009

山本精一郎. 分子標的治療薬の評価. 日本臨牀. 67. 430~437. 2009

山本精一郎. バイオマーカーを用いた臨床試験計画. 腫瘍内科. 4. 40~47. 2009

山本精一郎. 個別化治療開発の臨床試験デザイン. 最新医学. 64. 1874~1879. 2009

山本精一郎. バイオマーカーを用いた臨床試験デザイン. がん化学療法・分子標的治療 update. 359~363. 2009

山本精一郎. 研修医からの質問 Q&A. 臨床腫瘍プラクティス. 5. 426~427. 2009

山本精一郎. がん臨床試験の生物統計学. 産科と婦人科. 77(5). 495-502. 2010.

山本精一郎. 研究倫理と被験者保護: 国内外における現状と今後の方向性. 血液・腫瘍科. 60(5). 667-672. 2010.

吉村健一, 山本精一郎. 免疫療法の臨床試験 a. 方法論、バイオマーカー. がん免疫療法の進歩と問題点-ペプチドワクチン療法、抗体療法、細胞療法-. Mebio. 27(12).

## 2. 学会発表

山上須賀、山下紀子、多田三千代、小林典子、中村直子、吉村健一、安藤正志、柴田大朗、福田治彦、藤原康弘、山本精一郎. 臨床研究ポータルサイト ICRweb を通した研究者教育の試み. 日本癌治療学会第 47 回学術集会.

2009 年 10 月. 東京

小林典子、齊藤裕子、堅田早紀子、中村美波理、佐藤聡子、山本精一郎、藤原康弘. がん臨床試験における現場で使える CRC の教育プログラムの構築に対する取り組み (導入研修編). 第 9 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2009 年 9 月 横浜.

多田三千代、山上須賀、山下紀子、小林典子、吉村健一、安藤正志、柴田大朗、福田治彦、藤原康弘、山本精一郎. 臨床研究ポータルサイト ICRweb によるユーザーニーズ調査. 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 年 10 月 京都

Yamamoto S. Comment to Progression-free survival as surrogate endpoint of overall survival in Patients with

Advanced/Recurrent Gastric Cancer:

Individual Patient Data Analysis on 4102 patients from 20 Randomized Trials. 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2011/7/23, 横浜.

山本精一郎. 臨床試験の方法論と結果の解釈. 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2011/7/23, 横浜.

山本精一郎. 臨床家が知っておくべき生物統計学的知識と生物統計家へのコンサルトの方法. 第 52 回日本肺癌学会総会. 2011/11/3-4, 大阪.

## H. 知的所有権の出願・登録状況

なし



## II. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		佐藤 隆美、藤原 康弘 他編	がん治療エッセンシャルガイド	南山堂	東京	2009	
藤原康弘	最新がん治療の光と影	木村 廣道 監修	東京大学医学・薬学・工学系公開講座⑤ 医療イノベーション日本の実力	かんき出版	東京	2009	54-61
藤原康弘 (分担執筆)	産官学から見た新規抗がん剤の開発状況のまとめと問題点	日本がん分子標的治療学会編	がん分子標的治療研究実践マニュアル	金芳堂	東京	2009	22-31
若尾文彦	わが国のがん対策の動向	日本臨床腫瘍学会編	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	163-167
若尾文彦	がん診療の現状と地域連携－わが国のがん対策について	岡田晋吾、谷水正人編	パスでできる！がん診療の地域連携と患者サポート	医学書院	東京	2009	9-17
若尾文彦 他	地域連携コーディネーター養成講座	武藤正樹著・編	地域連携クリティカルパスと退院支援	日本医学出版	東京	2010	161-169
山本精一郎	分子標的治療薬の臨床試験	西條長宏編	インフォームドコンセントのための図説シリーズ 分子標的治療薬	医薬ジャーナル社	東京	2011	118-123

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
佐藤暁洋、近藤直樹、 藤原康弘	臨床研究倫理指針の改正について	腫瘍内科	3	233-237	2009
山下紀子、藤原康弘	改正された「臨床研究に関する倫理指針」の解説	分子細胞治療	8	217-221	2009
藤原康弘	高度医療評価制度について	Cancer Frontier	11	214-217	2009
平田泰三、藤原康弘	改正臨床研究に関する倫理指針について	Cancer Frontier	11	218-221	2009
藤原康弘	Medical writing への期待 医療従事者の立場から	臨床医薬	26	541-550	2009
山下紀子、藤原康弘	臨床試験登録と結果の公開	腫瘍内科	4	256-264	2009
山下紀子、藤原康弘	改正された臨床研究に関する倫理指針の基本理念	日本病院薬剤師学会誌	46	343-346	2010
Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, Hirakawa A, Kouno T, Tamura K, Ando M, Katsumata N, Fujiwara Y.	Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer.	Br J Cancer	101	1529-1536	2009
Shien T, Akashi-Tanaka S, Miyakawa K, Hojo T, Shimizu C, Seki K, Ando M, Kohno T, Taira N, Doihara H, Katsumata N, Fujiwara Y, Kinoshita T.	Clinicopathological features of tumors as predictors of the efficacy of primary neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer.	World J Sur	33	44-51	2009
若尾文彦	相談支援センターの機能	日本医師会雑誌	138	327-328	2009
若尾文彦	がん対策基本法とがん医療	診断と治療	97	2182-2187	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
若尾文彦	患者さんががんをわかりやすく理解するために-「がん情報サービス」と「がん患者必携」	CLINICIAN		585-687	2010
Tanai C, Nokihara H, <u>Yamamoto S</u> , et al.	Characteristics and outcomes of patients with advanced non-small-cell lung cancer who declined to participate in randomised clinical chemotherapy trials	Br J Cancer	100	1037-42	2009
Yoshikawa T, <u>Yamamoto S</u> , et al.	Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer	Br J Surg	96	1015-22	2009
Okusaka T, <u>Yamamoto S</u> , et al.	Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial	J Hepatology	51	1030-6	2009
Itoh K, Kinoshita T, <u>Yamamoto S</u> , et al.	Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan.	Int J Hematol.	91(3)	446-455	2010
<u>山本精一郎</u>	分子標的治療薬の評価	日本臨牀	67	430~437	2009
<u>山本精一郎</u>	バイオマーカーを用いた臨床試験計画	腫瘍内科	4	40~47	2009
<u>山本精一郎</u>	個別化治療開発の臨床試験デザイン	最新医学	64	1874~1879	2009