

201113012A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究

グローバル早期臨床試験を推進するための
大学病院ネットワークの中核としての基盤整備研究

(H22-臨研(機関)-一般-003)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大橋 京一

平成24(2012)年4月

目次

I. 総括研究報告

研究総括・グローバル早期臨床試験体制の構築と拡充の基盤研究・・・1

大橋京一

《資料1》 First-in-Human試験セミナー&ワークショップ

II. 分担研究報告

1. データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備・・・53

内田 英二

《資料1》 Database Definition Acebutolol

《資料2》 Database Definition P-BNSPAL-S01

《資料3》 Database Definition SEACOAST

《資料4》 Database Definition SOSJ

2. 国際共同治験実施体制におけるIRBの整備に関する研究・・・91

内田 直樹

《資料1》 アンケート調査票

3. 癌領域におけるグローバル早期臨床試験の基盤整備に関する研究・・・105

白尾 国昭

4. 介入臨床試験の人材育成プログラムの研究・・・109

野元 正弘

5. ゲノム薬理的臨床試験の基盤整備とモデル研究事業の計画と実施・・・115

笹栗 俊之

6. 医療機関の職員を対象とした臨床試験教育用教材の評価研究・・・119

松本 直樹

7. 総合臨床研究センターの充実の方法論・・・123

野口 隆之

《資料1》 開催セミナー案内

8. 多施設共同研究の方法論	129
門田 淳一	
9. ネットワークにおける臨床研究倫理審査委員会のあり方	133
中野 重行	
10. 神経学的難病研究における臨床研究のあり方： アルツハイマー型認知症の臨床試験に向けての早期診断システムの構築	137
熊本 俊秀	
11. 分子イメージング領域の臨床試験体制整備	143
森 宣	
12. 臨床研究生物統計支援体制の整備	147
江島 伸興	
13. PET臨床研究の体制整備研究	149
森本 卓哉	
14. グローバル早期臨床試験の日米の現状調査研究	151
上村 尚人	
15. グローバル医薬品開発におけるアジア試験の意義	157
岩崎 甫	
16. 医師主導臨床研究の質向上のための実践的教育方法の研究	159
小手川 勤	
17. 東アジア共同試験の実施体制の構築	163
今井 浩光	
18. プロジェクトマネジメント教育法の構築	167
須崎 友紀	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 171

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 173

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究事業)

総括研究報告書

グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワークの中核としての基盤整備研究

- 研究代表者：大橋 京一 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター センター長、教授)
分担研究者：内田 英二 (昭和大学病院臨床試験支援センター センター長、教授)
内田 直樹 (昭和大学医学部臨床薬理学教室 准教授)
白尾 国昭 (大分大学医学部腫瘍内科学講座 教授)
野元 正弘 (愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学 教授)
笹栗 俊之 (九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野 教授)
松本 直樹 (聖マリアンナ医科大学薬理学 准教授)
野口 隆之 (大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター センター長、医学部長、教授)
門田 淳一 (大分大学医学部総合内科学第二講座 教授)
中野 重行 (大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座 客員教授)
熊本 俊秀 (大分大学医学部総合内科学第三講座 教授)
森 宣 (大分大学医学部放射医学 教授)
江島 伸興 (大分大学医学部数学・統計学講座 教授)
森本 卓哉 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 副センター長、准教授)
上村 尚人 (大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座 客員准教授)
岩崎 甫 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 特任教授)
小手川 勤 (大分大学医学部臨床薬理学講座 准教授)
今井 浩光 (大分大学医学部臨床薬理学講座 助教)
須崎 友紀 (大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター 助教)
- 研究協力者：小林 真一 (昭和大学医学部臨床薬理学 教授)
渡邊 裕司 (浜松医科大学臨床薬理学 教授)

研究要旨：

本研究では、大分大学病院の治験中核病院としての機能の充実と共に、我が国が医薬品開発の方針決定を行う探索的早期臨床試験を含む早期臨床試験に積極的に関与し、治験の国際化に対応した競争力を増すために研究の遂行を行っている。中核病院としてのさらなる基盤整備としては、早期臨床試験が実施可能な臨床試験専用病棟（クリニカル・トライアルユニット：CTU）を有する総合臨床研究センターにおいて第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までシームレスに実施可能な体制を整えた。CTUでは、患者対象・病態下における薬物動態試験を含めた早期臨床試験の実施経験をもとに、地域治験ネットワークである豊の国臨床試験ネットワークからの患者集積をCTU

に行う事を実施している。さらに抗がん剤の第 I 相試験も実施するとともに、PET/マイクロドーズ試験などの早期探索的臨床試験の実施を積極的に推進しており、早期臨床試験実施拠点としての整備を行っている。臨床薬理の専門家を有したグローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワーク (J-CLIPNET) では、我が国が主導する GCP に準じた日韓共同早期臨床試験を企画し、実施を行っている。また、Advanced clinical trial staff を養成するフェローシップ制度 (医師、CRC、Project Manager、Data Manager、生物統計学等) において、外国人を含め育成されたほとんどのフェローが実際の臨床研究の現場に参与している。本研究の成果は、我が国が主導的立場でアジア諸国との共同臨床試験を遂行可能にしたものであり、今後、更なる発展が期待される。

A. 研究目的

我が国の医薬品開発において国際共同治験が標準的に行われるようになってきたとはいえ、そのほとんどが第 II 相後期および第 III 相の検証的な後期試験である。医薬品開発の方向性を決定する早期臨床試験は重要であるにもかかわらず極めて少ないのが現状であり、その後の後期臨床試験の遅れに直結し、我が国の治験の空洞化並びにドラッグ・ラグの原因となっている。我々はこれまで米国、韓国と同様にアカデミアが早期臨床試験を積極的に実施可能にする環境整備を提案してきた。しかし、国の政策として早期臨床試験活性化の方針が打ち出されていなかったが、治験活性化 5 年計画の中間見直しで早期臨床試験活性化が取り上げられたのは本研究の成果だと確信している。大分大学は厚生労働省臨床研究基盤整備推進研究により平成 19 年度から早期臨床試験基盤整備を行っている。さらに日本国内で臨床薬理専門施設を持ち、臨床薬理学教育と研究実績を豊富に持つ 6 大学病院 (大分大学、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学、北里大学東病院、昭和大学、愛媛大学) の中核として「グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワーク (Japan Clinical Pharmacology Network for Global trials : J-CLIPNET) を設立し、中国 (北京大学、北京協和病院、天津医科大学)、

韓国 (ソウル国立大学、仁済大学、延世大学、アサン医療センター) と連携してアジアのエビデンスを創出する仕組みを構築しながら、ドラッグ・ラグの根本的解決をはかるため早期臨床試験の振興を行っている。また、大分大学附属病院では治験中核病院としての機能充実をはかり、アカデミアにおける早期臨床試験の推進を行ってきた。

本研究では、これまで先行研究で行った大分大学病院の治験中核病院としての機能の充実と共に、萌芽した大学病院ネットワークの整備、グローバル早期臨床試験の推進をさらに発展させることを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、これまで先行研究で行った大分大学病院の中核病院としての機能充実をさらにはかると共に、萌芽したグローバル早期臨床試験の実施を進めるために、次の 5 項目を骨子として実施した。

- 1) 中核病院として体制整備を実施し、中核病院としてのさらなる基盤整備、
- 2) 早期臨床試験 (臨床薬理試験、PK/PD 試験、POC 試験等) の実施体制構築と早期臨床試験を活性化させるインフラ構築、
- 3) フェローシップ制度による次世代の臨床試験従事者への教育拡充、
- 4) 中核病院としての中核・拠点病院連携

の推進、

5) 海外連携を基盤としたグローバル共同臨床試験の実施

C. 研究結果

I) 中核病院としての体制・基盤の整備

1) 総合臨床研究センターの整備

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

大分大学医学部附属病院では平成 20 年 5 月に早期臨床試験が実施可能な臨床試験専用病棟(クリニカル・トライアルユニット:CTU)を有する総合臨床研究センター(センター長:野口医学部長)を新設し、医学部あげて中核病院事業に取り組んでいる。CTU は、大学病院の 1 階西病棟半分および別棟からなり、病床数最大 20 病床が収容可能である。スタッフ教育を併行して進めた結果、すでに患者対象・病態下における薬物動態試験を含めた早期臨床試験を実施している。被験者の集積性が問題となっているが、我々は地域治験ネットワークである豊の国臨床試験ネットワークから難治性呼吸器疾患患者を

CTU に集め、グローバル早期臨床試験を完遂した。また、NEDO プロジェクトの一つとして、世界初の静脈投与と経口投与によるカセット・マイクロドーズ臨床試験を CTU において完遂し、高く評価された。さらに、抗がん剤の第 I 相試験にも積極的に取り組んでいる。今年度 9 月に、サイクロトロンを有し、GMP 基準に対応した先端分子イメージング(PET)センターが開設された。これにより、全国でも数少ない治験レベルの PET 薬剤合成が可能になり、大分大学では放射線科と総合臨床研究センターが共同で、PET を用いた早期臨床試験に取り組む準備を進めており、全国的にユニークな体制として成果が期待される。

大分大学附属病院は治験中核病院としての平成 22 年度の到達目標をほぼ達成しており、今年度は臨床研究の支援体制強化を目的として取り組んだ。昨年度、従来の臨床試験支援部門とデータセンター部門を CRC 部門、臨床研究支援部門に再編成し、臨床研究支援部門にはデータセンター部と自主臨床研究支援部を置き、自主臨床研究の計画、生物統計の相談から、データセンターとしての機能まで支援可能にした。この結果、大分大学が主導する多施設共同臨床研究の数が増加している。また、GCP に準拠した質の高い臨床研究を我が国に定着させるためには、倫理的な配慮とデータの質の担保が必要になってくる。大分大学では臨床研究倫理セミナーを毎年開催し、臨床研究に携わるには聴講を義務づけており、病院長より発行される証明書を IRB に提出義務を付している。これは大分県内の地域治験ネットワークからの研究申請においても同様に対応している。さらに、信頼性保証部門を設け、モニタリング、監査に対応する予定にしている。大分大学附属病院は治験を含む臨床研究の IT 化にも積極的

に取り組んでおり、臨床研究審査申請書類の電子化やIRB支援システムの導入を図っている。今後、IRB審査においても電子化に向けて取り組む予定である。

現在、全国的に治験・臨床研究を担当する研究医が減少しており、国を挙げての対応が求められている。大分大学附属病院では治験・臨床研究の活性化のために実施医師のインセンティブを与える配慮を今年度から行っている。治験貢献賞を設け、病院長が表彰する制度を新設すると同時に、医学部の医師の業績項目に治験・臨床研究の実施を盛り込み、任期更新の資料とすることになった。

大分大学には国内に先駆けて設置された臨床薬理学講座があり、附属病院には臨床薬理センター、さらに創薬育薬医療コミュニケーション講座が共同で治験や臨床研究を実施する人材育成に積極的に取り組んでいる。同時に本研究で育成された人員の定員化をはかり、恒常的な組織の構築を行う。

Ⅱ) グローバル早期臨床試験の実施体制構築と活性化

本研究において、国内の大学病院において臨床薬理専門施設を持ち、臨床薬理学教育と研究実績を豊富に持つ6大学病院（大分大学、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学、北里大学東病院、昭和大学、愛媛大学）のネットワーク「グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワーク（J-CLIPNET）」を設立し、中国（北京大学、北京協和病院、天津医科大学）、韓国（ソウル国立大学、仁済大学、延世大学、アサン医療センター）と連携してアジアのエビデンスを創出する仕組みを構築し、早期臨床試験の振興を行っている。昨年度には北京においてJ-CLIPNETと連携関係を有する中国、韓国の指導的役割を果たす研究者が一同に介して、日中韓臨床試験中核

会議を開催した。これに引き続いて別府市において早期臨床試験国際会議を開催し、中国、韓国の指導者が参加し意見を交わした。これらの一連の会議を通してJ-CLIPNETを中心とした顔の見える連携体制が整ってきた。これらの一連の会議を通してJ-CLIPNET代表（大橋）が総括代表者としてGCPに準拠した日韓共同早期臨床試験を企画し、我が国主導で現在実施中である。

First-in-human試験のガイダンス案が作成されているが、実際にFirst-in-human試験を実施する際には、毒性、倫理的配慮、計画書作成、臨床薬理学専門家などの人材等多くの問題が存在している。そこで、行政、毒性専門家、企業の開発担当者、臨床薬理学専門家が参加した「First-in-human試験セミナー&ワークショップ」を開催し、我が国の現在の問題点を含めて、今後積極的に推進するために考慮すべき点について討論を行った。

治験の効率化が求められている。J-CLIPNETでは臨床研究審査体制の質を担保しながら、効率化をはかる共同IRB体制の構築を進めてきており、各大学病院長とJ-CLIPNET代表（大橋）と協定書を既に結び、各施設の学内体制の整備が終了後に共同IRBを実際に実施する予定である。

Ⅲ) フェローシップ制度による次世代の臨床試験従事者への教育の拡充

先行研究で、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、生物統計学者等に対して、グローバル早期臨床試験を中心としたOn the job trainingを通じて、これまで18名が研修に参加した。ほとんどの研修生が現在治験を含む臨床研究に携わる職についており、本フェローシップ制度は大きな成果を挙げている。今年度も中国の蘇州大学第一病院より研修生を受け入れ、既に先行研究で作成された研修プロ

グラムに沿って英語で研修が行われた。International Project managerの養成はアカデミア初の試みである。毎年海外で活躍しているinvestigator, CRC, project manager を招聘し、フェローシップ対象者に直接指導するセミナーやワークショップを開催しており、アカデミアにおけるProject Managerの必要性が認識されてきており、本研究の成果である。

IV) 早期臨床試験のコンサルティングと中核—拠点病院連携

本研究では、国内のシーズを臨床応用するための製薬企業・バイオベンチャーとの意見交換を積極的に実施し、日本発のシーズや方法論を含め、臨床開発が実現する支援を行ってきた。昨年度、JETRO が支援している在米の国内製薬企業各社の経営責任者及び開発担当者からなる日米ヘルスケア研究会と大分大学医学部との共催で、国内企業が米国のみならずグローバルでの開発を行う上で共有する問題点の抽出や討議を行うことをJETRO New York 会議室にて開催した。今年度はバイオベンチャー企業が参加する日本バイオテック協議会において早期探索的臨床試験について討議を行った。

九州地区臨床研究推進会議を毎年開催して、九州地区の治験を含む臨床研究の交流を図っている。また、早期臨床試験国際会議、First-in-human試験セミナーには拠点病院から多くの研究者が参加して連携を築いた。

V) 海外連携を基盤としたグローバル臨床研究の実施

現在はエビデンスに基づく医療の概念が浸透しているが、民族差があり、疾患背景も大きく異なる欧米での臨床試験結果をそのまま日本に外挿できるか明らかではない。今後の臨床試験のグローバル化を考慮するとき、日本

人と遺伝的に共通性の高い韓国人、中国人などを対象としたアジア人のエビデンスを創出していくことが重要と思われる。今年度の本研究において、GCP に準拠した日韓共同早期臨床試験を研究代表者である大橋が総括責任者として企画、遂行した。英語のプロトコルを作成し、実施上の条件をほぼ同一にして臨床試験を実施した。この共同試験ではデータマネジメントシステムの Promasys を使用し、昭和大学がデータセンターとしてデータの一元的収集を行った。今後、今回実施した日韓共同試験について解析を進める予定である。

D. 考察

国際共同治験が医薬品開発の主流となっているが、POC試験などのグローバル早期臨床試験は数少なく、我が国の製薬企業においても早期臨床試験を海外で実施する傾向が年々強まっている現状であり、第2の治験の空洞化が生じている。このような現状を打破するために、本研究事業を進めてきた。本研究では欧州の先進的な早期臨床開発の実施状況、また中国・韓国・香港・シンガポールでは国際共同治験を積極的に受託するために国を挙げて体制整備を進展させている状況について綿密な情報収集を行うのと平行して、実際に国内6大学によるネットワーク (J-CLIPNET) を稼働させ、グローバル早期臨床試験を実施できた。さらに、韓国・中国の代表的な臨床薬理施設とも顔の見える連携を、本研究を通して実現できたことや、次世代の人材研修システムが構築できてきたことは大きな成果である。

本研究を通して日本における早期臨床試験の推進のためには、臨床試験のコストとスピードの問題が重要であることが改めて浮き彫りになった。また、ベルギーや韓国のよう

に早期臨床試験誘致を政策としている国では、製薬企業から規制・審査当局へのアクセシビリティが良好であり、審査のスピードも速い。一方、日本の臨床試験の質の高さについては、既にグローバル展開している企業からも評価する意見が多く、今後はいかに日本の利点を明確に提示し、またPET試験やマイクロドース試験など新たな形の臨床試験の経験を蓄積し、小規模でも緻密な試験によって生み出される質の高さをアピールしていくのが課題であると考えられた。

今回、日韓共同早期臨床試験を企画、遂行した中で、GCPに準拠した自主臨床試験を行う体制が既に韓国では整備されており、治験と臨床研究との区別がほとんどない。今後、我が国においてGCPに準拠した臨床研究を実施できる体制の構築・維持を進める事が、我が国からエビデンスを発信するためには必要である。国としての積極的な対策を求めるものである。

E. 結論

本研究によって、大分大学附属病院は治験中核病院として求められている機能をほぼ満たすことができた。大分大学附属病院ではグローバル早期臨床試験をはじめとして、臨床薬理試験などの早期臨床試験が具体的に稼働している。また、GMP基準を満たしたPETセンターが開設され、PET/マイクロドース試験が可能になった。さらに、臨床薬理の専門家を有した国内6大学病院のネットワークであるJ-CLIPNETを設立し、実際に日韓共同早期臨床試験を企画、実施した。アジア・欧州視察の成果を活かして、韓国・中国・オランダの大学との連携が実現し、オランダの施設と、韓国・中国の連携施設におけるData Management Systemの共有化が実現可能になり、実際に日韓共同試験に使用している。

Advanced clinical trial staffを養成するフェローシップ制度を稼働させ、外国人を含む人材育成に成果をあげつつある。本研究の成果は、我が国が主導的立場でアジア諸国との共同臨床試験を遂行可能にしたものであり、今後、更なる発展が期待される。

F. 健康危険情報

本研究では該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Yoshizato T, Ohyama T, Shirasaka Y, Tamai I, Tateishi T, Ohashi K: The effect of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenetics Genomics* 21:84-93, 2011
- [2] Yoshizato T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Imanaga J, Oyama T, Ohashi K. Itraconazole and domperidone: a placebo-controlled drug interaction study. *Eur J Clin Pharmacol* (in press)
- [3] 大橋京一：早期臨床試験国際会議in Beppu; なぜ今、早期臨床試験なのか？ 臨床評価 39(2): 327-384, 2011
- [4] 大橋京一, 飯島肇：アカデミックCROの現状と課題 韓国の状況について. 臨床評価, 39(1), 120-125, 2011
- [5] 今井浩光、大橋京一：薬物相互作用と電解質異常in 循環器医のための知っておくべき電解質異常、犀川哲典（編）、メディカルビュー、p155-158, 2011
- [6] 今井浩光、大橋京一：その他の薬物による電解質異常in 循環器医のための知っておくべき電解質異常、犀川哲典（編）、メディカルビュー、p159-163, 2011

- [7] 大橋京一:国際共同試験 in 臨床試験ベーシックナビ、臨床試験を適性に行える医師養成のための協議会、p34-36, 2012
- [8] 大橋京一:大規模臨床試験 in 臨床試験ベーシックナビ、臨床試験を適性に行える医師養成のための協議会、p36-37, 2012
- [9] 大橋京一:医師主導臨床試験 in 臨床試験ベーシックナビ、臨床試験を適性に行える医師養成のための協議会、p38-39, 2012
- けるオピオイド μ_1 受容体遺伝子多型 (118A>G) の影響、第32回日本臨床薬理学会年会 浜松 , 2011. 12. 3
- [6] 内田信也, 田中紫茉莉, 乾直輝, 竹内和彦, 渡邊裕司, 大橋京一, 並木徳之、多様な薬物相互作用への挑戦と展望 薬物相互作用検出のためのin vivoでのラットおよび健常人対象試験、第32回日本臨床薬理学会年会 浜松 , 2011. 12. 3

2. 学会発表

- [1] 佐藤京子, 白木志保, 菅野泰子, 森美由紀, 武内祐子, 須崎友紀, 倉成正恵, 今井浩光, 小手川勤, 大橋京一:大分大学医学部附属病院における自主臨床研究支援体制の検討—CRCによる支援を中心に—、第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2011 in岡山
- [2] 伊藤田瑛子, 堤喜美子, 今井浩光, 小手川勤, 大橋京一:HPLCを用いた簡便な血漿中セリプロロール濃度の測定法の確立、第32回日本臨床薬理学会年会 浜松 , 2011. 12. 3
- [3] 須崎友紀, 森本卓哉, 伊藤田瑛子, 高田誠, 今井浩光, 大山哲司, 濱崎一, 上村尚人, 廣田和仁, 稲野彰洋, 立石正登, 大橋京一、オセルタミビル (タミフル[®]) の薬物動態に及ぼすCES1A遺伝子多型の影響、第32回日本臨床薬理学会年会 浜松 , 2011. 12. 3
- [4] 大山哲司, 小手川勤, 堤喜美子, 倉成正恵, 今井浩光, 大橋京一, 中野重行、Quazepamの薬理効果に及ぼす代謝物N-desalkyl-2-oxoquazepamの関与について、第32回日本臨床薬理学会年会 浜松 , 2011. 12. 3
- [5] 今井浩光, 森田美咲, 森田元, 大山哲司, 伊藤田瑛子, 須崎友紀, 森本卓哉, 小手川勤, 田中紫茉莉, 内田信也, 並木徳之, 大橋京一、ブプレノルフィンの薬理作用にお

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

シンポジウム

厚生労働省治験中核病院 臨床研究基盤整備事業

治験中核病院・拠点医療機関連携セミナー

First-in-Human 試験セミナー&ワークショップ

主催：大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター
大分大学医学部附属病院臨床薬理センター共催：福岡大学病院臨床研究支援センター
徳島大学病院臨床試験管理センター

(2011年9月23日(金) 於：パビヨン24 3階 第12会議室)

First-in-Human Trial Seminar & Workshop:

An MHLW Core Hospital Seminar,
supported by MHLW grant for promoting clinical research

Organized by :

General Clinical Research Center, Oita University Hospital
Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital

Co-organized by :

Clinical Research Assist Center, Fukuoka University Hospital
Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital**Abstract**

Oita University Hospital is one of the few core clinical research centers designated by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). The university organized this “First-in-Human (FIH) Trial Seminar” to promote early clinical development in Japan. Planning FIH studies involves more than designing the study. FIH studies must be conducted not only safely, but also scientifically, with clear scientific objectives and hypotheses driven by the basic and clinical concept for the compound(s) that the program is testing. The primary objective of traditional FIH studies was to evaluate the tolerability of an investigational compound by identifying the maximum tolerated dose (MTD) in human subjects. However, the objectives of the FIH studies are multiple nowadays. For example, “exploratory” clinical studies involve limited human exposure, have no therapeutic intent, and are not intended to examine clinical tolerability. Non-clinical requirements (e.g. non-clinical toxicology studies required by ICH M3 R2) vary based on the FIH strategy with the starting and maximal dose estimated differently. The plan to execute non-clinical studies to support initiating FIH studies must be critically evaluated prior to administering an investigational compound for the first time to humans.

Key words

MHLW core hospital, first-in-human trial, exploratory clinical trial, starting dose, ICH M3 (R2)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2012 ; 39 : 503-46.

(厚生労働省治験中核病院 臨床研究基盤整備事業)
治験中核病院・拠点医療機関連携セミナー
First-in-Human試験セミナー&ワークショップ
プログラム*

司会：上村 尚人
大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座

(本誌頁)

第1部 講義 10:00~12:00

- ①First-in-human試験 行政の取り組み 505
佐藤 岳幸
前 厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室/
現 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
- ②医薬品開発における早期探索的臨床試験の意義
— シーズ探索の現場から — 511
辻 彰
金沢大学/
一般社団法人医薬品開発支援機構
- ③ヒト初回投与における非臨床毒性試験 519
小野寺博志
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構審査センター 毒性領域

第2部 ワークショップ 13:30~18:00

「新たなシーズをヒトに投与するために
— First-in-human試験をどのように考えるか?—」

- ミニレクチャー 13:30~14:30
関節リウマチ 527
岸 潤
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学
- ワークショップ・総合討論 14:30~18:00 536
総括：大橋 京一 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター
ファシリテータ：
家入 一郎 九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野
稲野 彰洋 福島県立医科大学附属病院 治験センター
熊谷 雄治 北里大学東病院治験管理センター
小林 真一 昭和大学医学部臨床薬理学
中野 真子 日本イーライリリー株式会社
中島 創 松永循環器病院
樋口 駿 福岡大学産学官連携センター
松本 直樹 聖マリアンナ医科大学医学部薬理学
渡邊 裕司 浜松医科大学医学部臨床薬理学

* 演題名・所属名の記載は、本誌掲載に伴って変更を加えたものである。

第1部 講義

First-in-human試験 行政の取組み

Government policies for first-in-human study in Japan

佐藤 岳幸*¹ 前 厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室Takeyuki Sato Office of Clinical Trial Promotion Research and Development Division, Health Policy Bureau,
Ministry of Health Labour and Welfare

1. 新たな治験活性化5カ年計画

本日は、前職の厚生労働省医政局研究開発振興課における取り組みについて、個人的な見解を話します。

平成19(2007)年「新たな治験活性化5カ年計画(5カ年計画)」が開始され、本年(2011年)が最終年度、集大成です(Table 1)。治験・臨床研究の実施医療機関の整備、人材育成、国民への普

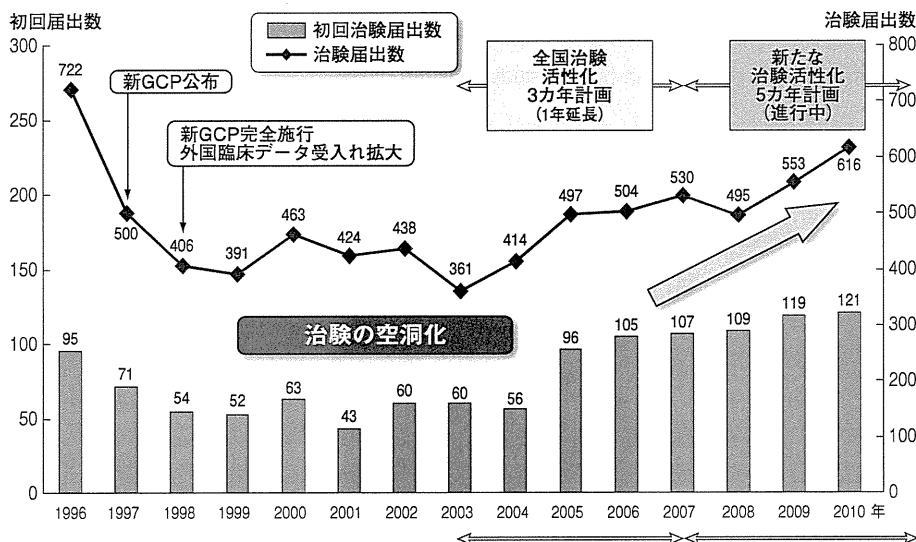
及啓発、参加支援、治験・臨床研究の効率的な実施と企業負担の軽減などの課題への取り組み、ルール改正が進められてきました。実施医療機関として中核病院10病院、拠点医療機関30機関、グローバル臨床研究拠点2機関(北里大学、慶應義塾大学)及び特定領域治験等連携基盤1機関(国立成育医療研究センター)が選定されました。平成21(2009)年度は5カ年計画の中間年にあたり、進捗状況等を踏まえ中間見直しを行いました。中間見直しの報告書は厚生労働省ホームページで公

Table 1 新たな治験活性化5カ年計画の進捗状況

平成23年6月現在	
(1) 治験・臨床研究を実施する医療機関を整備	
▶ 治験中核病院・拠点医療機関を指定。相互の連携を強化する場として、協議会を設置。	
▶ 毎年、治験・臨床研究基盤整備状況調査を実施 → 体制整備の進捗を評価	等
(2) 治験・臨床研究を実施する人材を育成し、確保する	
▶ CRC(初級・上級)養成、ローカルデータマネージャー、IRB研修を実施	
▶ 初級者臨床研究コーディネーター養成研修の内容の見直し	等
(3) 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加を支援する	
▶ 国立保健医療科学院に臨床研究登録情報検索ポータルサイトを設置。	
▶ 平成20年10月に世界保健機構(WHO)により、臨床試験登録のUMIN-CTR、JAPIC、JMACCTとの連携体制を、Japan Primary Registries Networkとして認定	等
(4) 治験・臨床研究の効率的な実施と、企業負担を軽減する	
▶ 治験の依頼等に係る統一書式の作成、統一書式入力支援ソフト作成・公開	
▶ 平成22年～治験等適正化作業班を設置(コスト、共同IRB、治験のプロセスの見直し、症例集積性の向上について検討した)	等
(5) その他の課題	
▶ GCP省令等、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する倫理指針」改正	
▶ 平成20年度～高度医療評価制度施行(臨床研究における保険併用を可能に)	

*¹ 現 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

Fig. 1 治験届出数の推移 (医薬品)



開しています*2。

最終年度は本日の話題の中心である早期・探索的な臨床研究拠点の整備, 次のポスト5カ年を目指した臨床研究治験の活性化の国としての方向性の検討が開始されました。

5カ年計画の実施等の活性化施策により, 我が国における治験の実施状況を治験届出ベースで見ると, 総数, 初回治験届ともに毎年増加傾向にあります (Fig. 1)。この勢いを維持しなければなりません。

2. 政府の政策

我が国の成長を促進させていくための基本政策である新成長戦略が平成22 (2010) 年6月18日に閣議決定されました*3。この新成長戦略に基づき日本発の革新的な医薬品, 医療・介護技術の研究開発を推進します。これまでは医薬品, 医療機器を迅速に開発する環境を整備してきましたが, 今

後は安全性が高く, 日本から発信する優れた革新的な医薬品, 医療技術, 介護技術の研究開発を推進すると規定されました。産官学が一体となった取り組み, 創薬ベンチャーの育成推進, 新薬等の最先端医療技術, 通信技術を駆使したシステム作り, 治験環境の整備, 審査の迅速化を進めることがライフ・イノベーションによる健康大国戦略の基本的な政府の方針です。

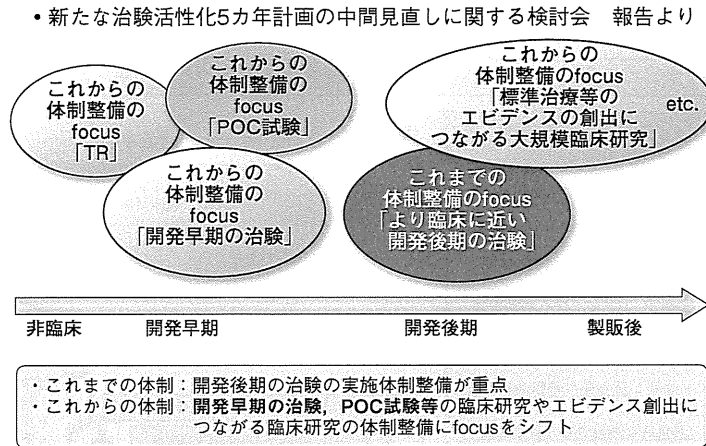
このような日本発の革新的な医薬品等の開発を促進するために, 今年度 (2011年度) は, 早期・探索的臨床試験拠点の整備を行い, 重点領域を定めて5機関を選定しました。

平成21 (2009) 年度に開催された5カ年計画の中間見直しに関する検討会において, 次のような指摘がなされました。これまで我が国では「より臨床に近い開発後期の治験 (後期第Ⅱ相臨床試験, 第Ⅲ相臨床試験等)」に関する体制整備に注力し, おおよその体制整備が完了しました。今後は開発早期の治験, translational research (TR),

*2 厚生労働省医政局長通知。新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会報告について (周知依頼)。平成22年2月22日 医政発0222第6号。Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0119-10a.pdf>

*3 新成長戦略～「元気な日本」復活のシナリオ～。平成22年6月18日 閣議決定。Available from: <http://www.kantei.go.jp/jp/sinseichousenryaku/sinseichou01.pdf>

Fig. 2 国が注力すべき開発のフェーズ



POC (proof of concept) 試験等の臨床研究やエビデンス創出につながる臨床研究の体制整備にシフトすべきである (Fig. 2). さらに、日本発のシーズであるにもかかわらず、欧米での臨床試験や開発が先行し、我が国の患者がその恩恵を受けるのが欧米より遅くなるという現状があり、我が国において、新規の化合物を世界で初めてヒトに投与する試験 (first-in-human study) を可能とするインフラの整備が求められてきました. このような状況を踏まえ、今年度 (2011年度) から早期・探索的臨床試験拠点の整備を行い、重点領域を定め5機関を選定しました.

3. 早期・探索的臨床試験拠点

日本は基礎研究が強く、有望なシーズが大学、研究所、ベンチャー企業等にあると言われます. しかしながら、先述のように、世界に先駆けて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験体制 (人材及び設備) が不十分であるため、日本発の成果を世の中に出そうと思っても、インフラの整備された海外で先行して実用化された後、我が国に導入される状況にあり、drug lagの要因の1つと考えられます. このような状況を打破し、世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発の革新的な医薬

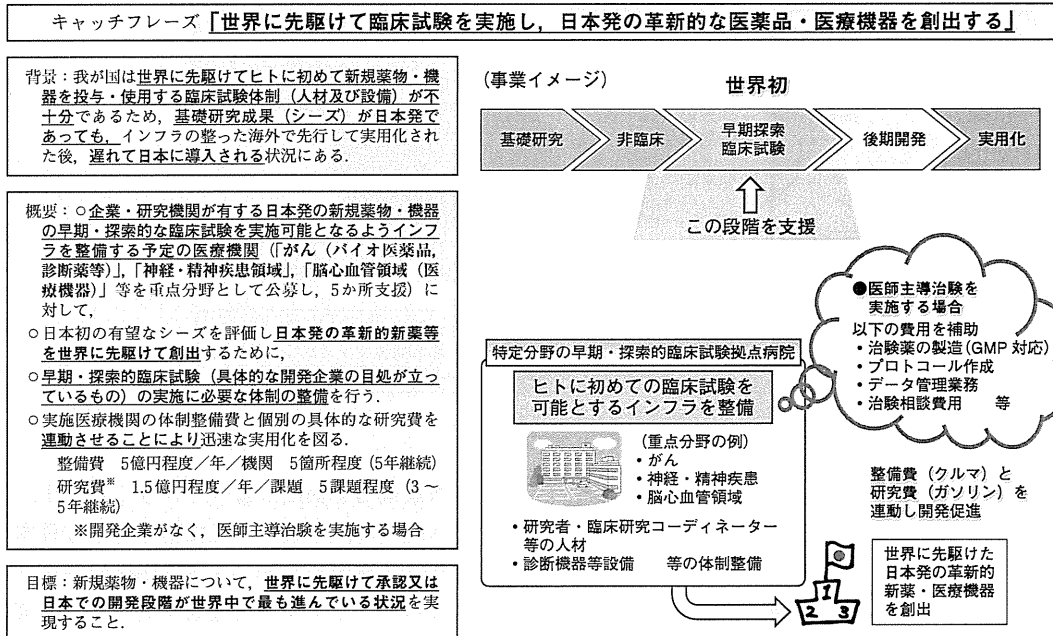
品・医療機器を創出しようということです.

具体的には、企業や研究機関が有する日本発の新規薬物・機器の早期・探索的臨床試験を実施可能となるようインフラを整備する予定の医療機関を重点分野 (がん、神経・精神疾患領域、脳心血管領域等) ごとに選定 (初年度は5機関) し、当該機関に対して研究者、臨床研究コーディネーター (CRC) 等の人材、診断機器等の整備等の体制整備を行うとともに、個別の具体的な研究費を当該期間の体制整備費と連動させることにより、迅速な実用化を図ることとしています (Fig. 3). これらの整備費と研究費はクルマとガソリンに例えることができますが、さらに、PMDA (医薬品医療機器総合機構) が薬事戦略相談を開始し、ナビゲーション機能により、迅速に最終ゴールまで進める体制を構築します.

我が国では、早期・探索的臨床試験、第I相臨床試験を多数行っているという話を聞くこともあります. しかしながら、我々が考えたいのはfirst-in-Japanese (FIJ) 試験ではありません. あくまでもfirst-in-human (FIH) 試験が重要です. イノベーションを推進するためにはFIJ試験の推進ではなく、FIH試験の推進が重要と考えます. この点を強調したいと思います.

Fig. 3 新薬・医療機器の創出（臨床試験拠点の整備事業／研究事業）

世界に先駆けた革新的新薬・医療機器創出のための臨床試験拠点の整備事業 26億円
 難病、がん、肝炎等の疾患の克服（うち 臨床試験） 7億円



4. ガイドラインの整備 (Table 2)

インフラの整備や補助金だけでなく、早期・探索的臨床試験に向けたガイドライン等の整備を進

めています。既に2つのガイダンスが出ています。「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」が平成20（2008）年に医薬食品局審査管理課長通知で出ています。非臨床では「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全

Table 2 早期・探索的臨床試験に向けたガイドライン等の整備

<p>○ <u>マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス</u> （平成20年6月3日薬食審査発第0603001号）</p> <p>⇒ MD試験実施の留意点及び基本の方針を示したもの</p>
<p>○ <u>医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス</u> （平成22年2月19日薬食審査発0219第4号）</p> <p>⇒ ヒト初回臨床投与量の算出、早期探索的臨床試験実施に向けた非臨床試験の考え方を示したもの</p>
<p>○ <u>治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス（案）</u> （意見募集：平成23年5月11日～7月11日）</p> <p>⇒ 被験薬をヒトに初めて投与する際のリスク要因を予測し、さらに、被験薬の品質、非臨床・臨床試験の進め方及びヒト初回投与に関する計画について、基本的な考え方を示そうとしているもの</p>

性試験の実施についてのガイドンス」が平成22(2010)年2月に医薬食品局審査管理課長通知で出ています。これはFIH試験に対する内容のみではありませんが、その中でヒトの初回臨床投与量の算出の考え方や、早期・探索的臨床試験実施に向けた非臨床試験の考え方も併せて示しています。

「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイドンス(案)」は今年(2011年)5月から2カ月間意見募集しました。被験薬を初めてヒトに投与する際のリスク要因を予測し、さらに被験薬の品質、非臨床・臨床試験の進め方、ヒト初回投与の計画について基本的な考え方を示そうとするものです。寄せられた意見等を踏まえ、通知化の最終段階にあります。

5. 今後の我が国における臨床研究・治験の活性化について

5カ年計画の推進により、治験の実施に関する体制はほぼ整備できました。今後は、実施医療機関と治験依頼者の努力に期待をしたいと思います。しかしながら、臨床研究に関しては整備途上であり、臨床研究にもっと重点的な力を入れて、一定の質の高い研究を進めていただくことがカギ

になります。その1つの構想が臨床研究中核病院です。GCP水準での臨床研究が実施可能な体制を有する病院というイメージです。臨床研究は早期・探索的なものに限定したわけではありませんが、早期における臨床研究を実施するならヒトに初めて新規薬物等を投与する体制が整備されているということです。一定の水準が保持されたもとで実施された臨床研究は、その成果を将来の承認申請に使えるようにすべきではないかということも行政の中で議論しています。これらの臨床研究中核病院は、がん、再生医療、医療機器、個別化医療等を重点分野として整備する予定です。

さらに、我が国における臨床研究・治験の活性化政策に関して、本年度(2011年度)で終了する5カ年計画の次期計画として「ポスト5カ年計画」が議論されています。ここでは、5カ年計画で残った課題への取り組み、新成長戦略、特にライフ・イノベーションや税と社会保障の一体改革への対応、注力すべき研究機関の選択と集中、3月に発生した東日本大震災への対応等が議論されており、これらをにらんでポスト5カ年の取り組みをしていきます。基本方針作成のため、臨床研究・治験活性化に関する検討会が8月から開催されており、本年度末までに取りまとめる予定です(Table 3)。

Table 3 臨床研究・治験活性化に関する検討のための論点について

第1回検討会資料より
<p>9年間の活性化計画を踏まえたさらなる飛躍</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験に関しては、実施医療機関及び治験依頼者の間での完全自立の確保 ● 新たな治験活性化5カ年計画で残った課題の完全解決に向けた取り組み
<p>イノベーション(革新的な医薬品等の日本からの発信)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床研究(及び治験)の実施体制の整備(早期、中核病院、グローバル等) ● 臨床研究における倫理性及び質の向上 ● その他(小児・難病・オーファン、医療機器、COI、資金提供等)
<p>復興に向けた取り組み</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 大規模災害が発生した際の迅速な対応 ● 中長期的な日本経済の復興の集団としての臨床研究等の積極的な活用

<質疑応答>

稲野 First-in-humanに対応する国の制度は治験、高度医療評価制度ですが、まだ臨床研究が厳然としてあります。大学研究の場で「これは何ですか」と聞くと「試薬を投与しています」といったものがまれにあります。大学の倫理委員会が承認すれば臨床研究でfirst-in-humanは普通に行える状況です。臨床研究のIRBは今登録制度になっていますが、査察や審査内容のチェックをしないとイケないとか、そういう動きは将来的に出てくるのでしょうか。

もう1つは高度医療評価制度の中でfirst-in-humanを行おうとした場合、治験とするべきか悩みます。戦略相談を使ってという気持ちもあります。実際に適用される非臨床データ、GMP、供給される医薬品のグレード、質の違いは2つの制度の中で発生するのでしょうか。

佐藤 IRBの機能強化の議論もあります。平成25(2013)年度までに臨床研究に関する倫理指針の改正作業が今後進む一方で、今医薬食品局に薬事法の改正制度部会があり、治験に限らず臨床研究の被験者の保護が患者団体等から問題提起されています。モデル事業として倫理指針の順守状況についての調査などをしながら情報を把握し、今後1、2年の間の動きの中に取り込んでいくのではないかと思います。

高度医療か医師主導治験かは難しいです。開発化合物の特性と今後の戦略をどう考え、かつ最終的に企業にどの段階でバトンタッチできるのかを見極めないと二者択一のアドバイスはできません。これまでは高度医療は医政局、治験相談はPMDAとある意味分離をしていたところがあります。今回は戦略相談ということでPMDAが一応上流から下流まで対応できるようになります。

* * *