

1 講義受講、『選択』講義を 4 講義受講することで認定対象となる。今年度の臨床研究講義においても臨床研究入門の第一回と第七回は『基本』講義とし、第二回から第六回の講義を『選択』講義とし、臨床研究応用での講義はすべての講義を『選択』講義として臨床研究マイスター制度に反映させる。また『基本』講義に関しては昨年同様、後日希望者を募り DVD 上映を計 7 回行う。さらに臨床試験部にて運営される e-ラーニングに関しては 2 講義を受講し合格することで『選択』講義 1 回分と換算する。

講義終了後には自由回答形式のアンケートにて、①セミナーの内容、②講義時間、③講義内容の難易度について 5 段階評価の評点と自由記載を依頼し集計する。

(倫理的配慮)

本研究は人材の育成を目的としているため、患者、被験者と接することはない、また診療情報の取得も行わないために倫理的な問題は発生しない。

しかしながら、実施した講義の中で実際の研究データや、著作物の引用があったため著作権に関して必要な配慮を講じた。

C. 結果

(1)CRC 研修等

院内研修については、2 週間コースを一昨年度は薬剤部研修生 1 名に行った。院外の対象者は応募が無かった。

本年度で 4 年目となる試みとして、病棟及び外来看護師を対象とした臨床試験のセミナーを開催した。これは看護部の選択研修として位置づけ、平成 23 年 9 月から 11 月にかけて 3 回シリーズで治験活性化に向けた取り組みについての講義を行った。看護

部全職員向けとしたが、特に 1 回目は看護管理者を意識した内容を盛り込んだ(資料 3-1)。

また、薬学部 5 年生 40 名を対象に、平成 23 年 7 月～平成 24 年 2 月にかけて各々 1 週間の実習を実施した(資料 3-2)。

(2)臨床研究に関する講義等

a) 臨床研究入門

第一回を平成 23 年 10 月 6 日に当院臨床試験部の花岡英紀部長が『なぜ臨床試験は必要なのか』臨床試験の重要性について』と題した具体例を提示した講義を行った(資料 3-3)。

第二回は 10 月 11 日に東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学の小野俊介准教授が『臨床試験・薬効評価と規制の関係』と題した GCP を含んだ新薬ガイドラインを、具体例を提示して講義した。

第三回は 11 月 24 日に国立がん研究センター中央病院の藤原康弘副院長に『医療イノベーションの目指すもの』と題したアカデミアの目指すべき方向性を講義した。

第四回は 11 月 28 日に当院臨床試験部の花岡英紀部長が『TR のシーズ開発品目についての紹介』を講義した(資料 3-4)。また当院と業務提携を行ったラクオリア創薬株式会社の小泉信一取締役と二井智子常務執行役員が新薬開発現場からの Translational Research の実際を講義した(資料 3-5)。

第五回は 12 月 7 日に北海道大学大学院医学研究科の永井栄一特任教授が北海道臨床開発機構の現状をもとに Translational Research について講義した。

第六回は 12 月 13 日に国立がん研究センターがん対策情報センター臨床試験支援部薬事安全管理室の柴田大朗室長が小グルー

ブに分かれた後に模擬臨床試験プロトコルを用いて事前審査を模した実習を行う『臨床研究演習』と題した実習・講義を行った(資料 3-6)。

第七回は当院臨床試験部の花岡部長、青柳氏、丸特任助教が当院の IRB テキストを用いて講義を行った(資料 3-7)。なお、本講義は臨床研究従事者研修記録制度の「基本」単位であり、単位取得の機会を増やすためビデオ上映を実施した(資料 3-8)。

b)臨床研究応用

第一回を平成 24 年 1 月 10 日に当院北田光一教授兼薬剤部長が『創薬と育薬』と題した医薬品開発の重要性を講義し、千葉大学名誉教であり授株式会社アミンファーマ研究所の五十嵐一衛代表取締役社長が『アクロレインによる脳梗塞評価とその除去剤の脳梗塞改善薬としての開発』と題した講義を行った(資料 3-9)。

第二回を 1 月 17 日に国立がん研究センターがん対策情報センター臨床試験支援部薬事安全管理室の柴田大朗室長が『臨床統計』と題した臨床試験に必須となる統計学的解析の講義を行った(資料 3-10)。

第三回を 1 月 26 日に東京大学医科学研究所公共政策研究分野の武藤香織准教授が『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』について講義した。

第四回を 2 月 7 日に当院神経内科学の三澤園子助教が『稀少疾病における日本発のエビデンス確率への挑戦』と題した POEMS 症候群に対するサリドマイド医師主導治験について講義し、当院免疫細胞医学の本橋新一郎准教授が『NKT 細胞を用いたトランスレーショナルリサーチ』と題した講義を行った(資料 3-11)。

第五回を 2 月 24 日に東京大学医科学研究所附属病院医療安全管理部・臨床試験管理推進室の長村文孝部長兼准教授がトランスレーショナルリサーチの現状について講義した。

第六回を 3 月 1 日に千葉大学大学院医学研究院医療行政学の櫻井信豪客員教授が『医薬品製造における法規制について』と題した医薬品等の品質確保のため製造管理及び品質管理の基準(GMP)について講義した。また同日同研究院の宇山佳明客員教授が『医薬品開発の国際化と承認審査』と題した講義を行った(資料 3-12)。

第七回は 3 月 13 日に塩野義製薬株式会社開発事業部の花輪正明部長が『アカデミアと製薬企業協力による日本の医薬品開発の進むべき道』と題した講義を、また当院臨床試験部の藤居靖久特任講師が『国際共同治験の現状と課題』と題した講義をする予定となっている(資料 3-13)。

講義の受講者数は 3 月 8 日現在で千葉大学内外併せて延べ 830 人であり、一講座受講者数の平均人数は 63.8 人であった。また講義終了後に自由回答形式のアンケートを集計し、アンケート回答総数は 377 件であり、アンケート回収率は 45.9%であった。さらに①セミナーの内容についての 5 段階評価(1:つまらない~5:とても勉強になった)は 3.98、②講義時間について 5 段階評価(1:長い~3:ちょうどよい~5:短い)では 2.73、③講義内容の難易度について 5 段階評価(1:難しい~3:ちょうどよい~5:わかりやすい)では 3.41 であった。

D. 考察

(1)CRC 研修等

院内外のスタッフの教育は今年度4年目を迎え、概ね定着してきたように考える。看護部セミナーは、臨床試験は特別なものという看護師の認識を変えることを目的に実施した。その結果、昨年より出席者数が増加した（昨年56名、本年71名）。しかし、セミナーだけでは、実際の日々の看護業務と臨床試験の関連性について考えるまでには至らなかった。そこで、各部署で実際に実施されている臨床試験を題材にした学習会を検討している。また、昨年に引き続き薬学部5年生を対象とした病院実習を実施した。千葉大学では医学部・看護学部・薬学部を合同の専門職連携教育（IPE）を学部時より導入しているが、1年時よりIPEを受けた学生が実習に来るようになり、よりチーム医療や多職種連携についての意識が高い実習となった。今後も本研修を継続していく予定である。

(2)臨床研究に関する講義等

平成23年度通年で14日間の講義を行い、講義の参加者は千葉大学内外併せて延べ830人であった（3月8日現在）。昨年度の講義参加者数は422人であり、参加者数の著しい増加が認められた。当院研修修了証発行数は平成21年認定で157名分、平成22年認定で263名分、本年は59名分であった。臨床研究マイスター制度は3年で更新を必須としているため、今年度の講義受講者数が著明に増加した背景はそれが要因と考えられる。また本年の修了証発行数は59名分と昨年、一昨年と比較し減少していることから臨床研究従事者数の閾値に達しつつあることが考えられる。しかし今年度

の講義受講者数は著しく増加していることから、来年の修了証発行数は更新目的の発行数が増加することがうかがえる。自由回答形式の考察においては①セミナーの内容については昨年度が4.42だったのに対し今年度は3.98であり、②講義時間については昨年度が2.85だったのに対し今年度が2.73であり、③講義内容の難易度については昨年度が3.35だったのに対し今年度が3.41であった。この数値を統計学的に解析するには基本講義と選択講義の違いや選択講義内容による受講者の目的意識の違いなど、様々な要素が関与するため評価は困難である。しかし全体の傾向としては認定更新希望の受講者が多数いたことが想定されるため、より高度な知識を望む受講者が多かったのではないかと推察される。これは当研究に関しては育成の成熟とも判断出来る結果であり、臨床研究マイスター制度が定着したと解釈できる。

昨年度の講義内容と比較すると昨年のアンケート結果にて評価の高かった講義については今年度も同様に開催し、昨年同様評価が高い傾向を示した。また今年度はレギュラトリーサイエンスについても人材育成を行うべく規制当局（医薬品医療機器総合機構）の講師を招聘し講義を行った。今後これを基盤として連携大学院の構築が検討されると推察される。

今後の当研究の展開の中で、治験中核病院として臨床研究に関する学習の機会を恒常的に提供していくことは不可欠であり、研究者の臨床試験に関する理解と知識を深め、科学的、倫理的に質の高い臨床試験が数多く実施されることが目標となることは自明の理である。臨床研究マイスター制度

における認定更新期を迎え、更なる臨床研究発展のためにアンケートをより活用した系統講義構築を検討すべきと考える。

E. 結論

平成 23 年度は昨年実施した講義内容を継続、発展させ、講義を通して院内のみならず他の医療機関のスタッフに臨床研究に関しての教育活動を継続して行うことができた。臨床研究に関する倫理指針では臨床研究に先立ち必要な教育を受けることとされているが、院内でそのような教育を行うことが困難である医療機関も多く存在すると考えられ、他施設の研究者を含め広く教育活動を行うことで、多くの医療機関での研究活動の一助になると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合(臨床研究基盤整備推進)研究事業)
分担研究報告書

モニタリング・監査に関する研究

分担研究者 柴田大朗 国立がん研究センター 薬事安全管理室長

研究要旨

症例データ管理システム及び症例登録割付システムを導入し、モニタリング・監査手順書の整備も行った。モニタリングおよび監査を世界標準とするためにICH-GCP準拠のSOPを導入し臨床研究の質の向上を行う。初年度は、SOPの見直しとeCRFのシステム導入を行う。次年度はこれを用いた臨床研究を開始し適切なモニタリングおよび監査方法を検討する。

A. 研究目的

臨床試験立案、実施に際しては、臨床試験実施計画書の作成のみならず、試験を円滑に計画、実施するための支援体制の確立が重要である。

我々は平成19～21年度にかけ、データセンター運営のための基盤整備を実施してきた。しかし一方で、国際標準の臨床研究を実施するために不可欠な、データの信頼性の確保のためのGCP基準のモニタリング・監査システムのための組織・人材は決して十分ではなく、その整備は急務である。今年度は、国際基準の試験の実施体制(モニタリング・監査対応)のさらなる整備を目指す。

B. 研究方法

(1) モニタリング・監査

本年度は、SUCCESS研究(SUCCESS研究1:インスリン抵抗性改善薬投与中の2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬と α グルコシダーゼ阻害薬の無作為比較

試験による有用性の検討、SUCCESS研究2:SU剤投与中の2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬と α グルコシダーゼ阻害薬の無作為比較試験による有用性の検討)を事例にタイムマネジメント、品質マネジメント及びリスクマネジメントの観点からサンプリングSDVの実施を検討する。監査の手順についても見直しを行う。

(2) データマネジメント

被験者登録割付及び症例データ管理システムを活用したデータセンターについては、昨年度に引き続きデータセンターを運営し、科学的水準の高い臨床試験の推進に向け、来年度も臨床試験を正確かつ効率的に実施できるよう臨床試験実施のための支援を行う。さらに、EDC(Electronic Data Capture)を導入し、この設計・構築に加え、運用・検証を行い、効率的に臨床試験を実施するための体制を整備することを目的とする。

(倫理面への配慮)

本研究では、千葉大学医学部附属病院の自主臨床試験作成ガイドラインを参考に計画された試験で、IRBの承認を受けた上で行われる臨床試験を扱うこととする。

C. 研究結果

(1) モニタリング・監査

経験のあるモニターによるサンプリングSDVと期間内に被験者登録が完了できる様、PM、PIと連携したアクションを展開させた。モニタリングの実施に先立ちSUCCESS研究1, 2のモニタリング計画書を作成した(資料4-1)。本計画書は1)試験開始時モニタリング、2)試験実施中モニタリング、3)試験終了(中止時)モニタリングに分け記載した。今回作成したモニタリング計画書に準じて、SUCCESS研究1, 2に対してサンプリングSDVを実施した。

監査に関しては、QC担当者が主に登録被験者数の多い医療機関中心に監査を実施した。

サンプリングSDVでは、タイムマネジメントの観点から、情報の共有を目的としたサクセス通信を毎月発行し、被験者登録数の多い医療機関ごとに進捗報告と各医療機関の取り組みに関して情報を発信した。

品質マネジメントの観点から、定期的なモニタリングを通じてProtocolからの逸脱を早期に発見し、是正措置を行った。

リスクマネジメントに関しては、期間内での被験者登録が完了するよう施設ごと被験者登録分析とサポート体制を構築し、各医療機関のニーズにマッチしたモニタリングを展開させた(資料4-2)。

(2) データマネジメント

平成19年度より導入した臨床試験症例データ管理システムである日立HITCANDISによる試験は、平成20年度2試験・平成22年度2試験・平成23年度3試験で計7試験である。昨年度までに作成していた運用マニュアル、CDM運用チェックリスト、業務マニュアルに従い実施することにより業務内容・品質の均一化を図っている。受託している試験数が増えることに伴い、増員されていく支援要員においても、常に品質を均一化できるよう今後検討が必要となる。

平成19年度より導入した被験者登録割付システムは均等固定割付法のみに対応であった。機能を拡張することにより、平成20年度には最小化法による均等動的割付を可能とし、昨年度には固定割付・動的割付のいずれにおいても不均等割付を可能とした。被験者登録割付システムにより割付を実施した各年度毎の試験数は、平成20年度2試験(固定割付1・最小化法1)、平成21年度8試験(固定割付2・最小化法6)、平成22年度(固定割付3・最小化法5)、平成23年度11試験(最小化法2・登録のみ2・割付表発行のみ7【層別ブロックランダム化5・ブロックランダム化2】)である。平成23年度より可能となった不均等割付を行う試験は現時点では実施していない。

さらに、EDC (Electronic Data Capture) を導入し、この設計・構築に加え、運用・検証を行い、治験を含め臨床試験を効率的に実施するための体制を整備した。

D. 考察

臨床試験の品質管理・品質保証は、臨床

試験の質に関与する重要な項目である。

アジア地域における自主臨床試験に関して情報収集したところ、品質管理がなされていることで監査担当者によるmajor findings以上の指摘がないとの報告もある。今回サンプリングSDVを通じて、登録期間内にSUCCESS両試験の登録が完了できた。アカデミア主導の臨床研究においても、効率的なサンプリングSDVは有用であった。

今後、更にモニタリング・監査体制の整備を進めていくことにより、千葉大学医学部附属病院における臨床試験の質の向上が期待できる。

また、データセンターにおいては、様々な整備が完了し、実際の臨床試験を円滑に正確かつ効率的な運用が行えるようになったと言える。

E. 結論

国際基準の品質を維持すべく今回採用したモニタリング担当者によるSDVとQC担当者による監査を実施した。特にサンプリングSDVでは、タイムマネジメント、品質マネジメント及びリスクマネジメントにフォーカスしたモニタリングを実施した。

被験者登録割付及び症例データ管理システムを活用したデータセンターについては、昨年度に引き続きデータセンターを運営し、科学的水準の高い臨床試験の推進に向け、来年度も臨床試験を正確かつ効率的に実施できるよう臨床試験実施のための支援を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

山口宣子、小林一貴、今井祐美子、黄野麻子、藤居靖久、花岡英紀；SUCCESS STUDY(2型糖尿病患者を対象とした臨床試験)のプロジェクト管理、第32回日本臨床薬理学会年会、2011

根本明日香、種村菜奈枝、中川倫夫、花岡英紀；シミュレーションによる症例割付システムの設定条件の検討、第32回日本臨床薬理学会年会、2011

種村菜奈枝、根本明日香、片山加奈子、越坂理也、中川倫夫、中根由布子、市山紀子、鶴澤哲、柴田大朗、花岡英紀；データマネジメント業務の効率化に関する検討 ～4年間の歩み～、第32回日本臨床薬理学会年会、2011

種村菜奈枝、根本明日香、片山加奈子、越坂理也、中川倫夫、中根由布子、市山紀子、鶴澤哲、柴田大朗、花岡英紀；自主臨床試験での登録割付業務支援方法の確立とその実践 ～4年間の歩み～、第32回日本臨床薬理学会年会、2011

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合(臨床研究基盤整備推進)研究事業)
分担研究報告書

トランスレーショナルリサーチとの融合に関する研究

分担研究者 小室一成 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 教授

研究要旨

千葉大学、千葉大亥鼻イノベーションプラザ、理化学研究所等から提供されたシーズをもとにした臨床研究(トランスレーショナルリサーチ;TR)を行うにあたり、研究計画立案時の助言を目的としたシーズ評価専門部会を設置する等の整備を行い今年度で5年目となった。昨年度までに7研究を支援した。シーズ評価専門部会は、今年度は特に、附属病院先端医療開発委員会のもと千葉大学医学部附属病院先端医療開発経費の採択にあたって評価部門として活動した。また、未来開拓センター推進部設置4年を迎え、被験者登録割付支援を実施した。

A. 研究目的

当院では、医学研究院での基礎研究、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA研究所及び放射線医学総合研究所との連携によりTRを進めている。TR実施にあたっては、被験者の安全性及び臨床研究の質を確保するため、臨床研究実施計画書(プロトコル)、被験者への説明・同意文書、症例報告書の見本等を作成する必要があり、研究者の業務量は膨大となるため科学性・被験者の安全性・倫理性を考慮した専門家の助言を目的とし、臨床研究基盤整備推進委員会の下部組織として「シーズ評価専門部会(以下、部会)」を設置し、TRの研究計画立案を支援することとした。また、本研究は5年目を迎え、新たに附属病院先端医療開発委員会のもとシーズの評価を実施しており、各研究に合わせた支援も継続して行っている。

B. 研究方法

(1) シーズ評価専門部会の開催

今年度も各研究の計画について助言・評価するためシーズ評価専門部会を開催する。

(2) 各研究に対する支援

各研究について、登録・割付等の支援を実施する。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針、ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針に則り計画されるよう助言・評価する。

C. 研究結果

(1) シーズ評価専門部会の開催

昨年度に引き続き、第6回シーズ評価専門

部会を開催し（2011/9/7）、附属病院先端医療開発推進経費の募集に当たってそれを採択する際の評価を行った。評価に当たって、研究を評価するためのシートを作成し（資料5-1）、それに基づき各委員が採点を行い、最終的な決定をシーズ評価専門部会で行った。本募集には院内から9件の申請があり、その中から3件を採択に値するとして親委員会たる先端医療開発委員会に答申した。

（資料5-2）。さらに、第7回シーズ評価専門部会(2012/1/16)では、引き続き先端医療開発推進経費の第2回募集分(応募数8件)につき評価を行い、5件を採択(うち3件は条件付き)に値すると答申した(資料5-3)。つづく第8回シーズ評価専門部会(2012/3/21)では、第1回先端医療開発経費採択3件について中間評価を行い、研究の進捗を確認するとともに研究の評価を行った。継続申請の評価は、採択の際に検討すべき事柄が異なるので別に評価シートを作成し中間評価を行った(資料5-4)。

(2) 各研究に対する支援

研究数は、実施中5件(うち、高度医療1件)、終了1件、相談中1件の計7件であり、症例登録・割付システムを用いた支援、及び高度医療についてはCRC支援、CDM支援も実施している。

なお、実施中の高度医療については、肺癌に対する免疫細胞療法として、2011/8に厚生労働省へ申請し2011/9に高度医療評価会議にて審査・承認を受けた。先進医療専門家会議を経て2012/1に厚生省より告示、医学研究院倫理審査委員会での修正箇所の変更や附属病院内の各種手続きを経てUMINへの臨床試験登録を終え、2012/2に1例目の組入れが行われた。

D. 考察

TRは細胞等を用いた先端生命科学技術応用研究であり、被験者の安全性や研究物質の品質に関する情報が少ないことが特徴である。また、TR実施のためのインフラストラクチャー、研究の仕組みは我が国ではまだ整備過程にある。部会では、研究デザインだけでなく、非臨床安全性データや研究物質の品質データについても専門家からアドバイスを受けることができ、本年度行った3回の研究評価の際のコメントを申請者にフィードバックすることによって、今後の研究計画立案が改善されると考える。

研究数は、実施中5件(うち、高度医療1件)、終了1件、相談中1件の計7件であり、症例登録・割付システムを用いた支援、及び高度医療についてはCRC支援、CDM支援も実施している。

今年度は附属病院先端医療開発推進経費(制度)を設け、出口戦略を見据えた臨床研究を立案するに至った。また、有望な学内シーズ数に限りがあることからラックオリア製薬と共同研究契約を締結し早期臨床試験及びPOC試験の計画・立案を行っている。

E. 結論

附属病院先端医療開発推進経費の募集に当たってそれを採択する際の評価を目的としてシーズ評価専門部会を開催し応募18件中、8件(3件は条件付き)採択した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

被験者に対する保護体制の確立

分担研究者 北田光一 千葉大学医学部附属病院 薬剤部 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

臨床研究の参加者を保護するには、臨床研究自体が科学的でなければならない。科学的ではない臨床研究は非倫理的である。したがって、研究が科学的かつ倫理的にデザインされていることが被験者保護にとっては決定的に重要であるのはいうまでもない。臨床研究の研究計画それ自体の科学性・倫理性についてはこれまで臨床試験部が事前検討会を開催することでその質を向上させてきた。現在はこのような事前検討会を踏まえて、治験審査委員会における審査が行われている。事前検討会においては臨床研究を専門とする研究者やCRCといった臨床研究の専門家が検討に携わっている。これに対して、治験審査委員会は医学や社会科学の専門家として委員が審査をしているわけであるが、必ずしも臨床研究を専門としているわけではない。したがって、ある程度のレベルまでは臨床研究とは何か、研究倫理とは何か、について倫理委員を教育することが必要となる。これについては「臨床研究に関する倫理指針」で倫理委員

教育の努力義務が規定されたところである。本研究では、このような教育を実施するとともに、臨床研究が社会にとってどのような意味があるのかについての啓発を若い世代に行い、臨床研究の科学性と倫理性について実験を交えて理解を促す。

B. 研究方法

本研究では、倫理委員および若い世代への教育プログラムを作成している。昨年度の実績を踏まえ本年度も継続的に、倫理委員への教育プログラムは、米国における研究倫理のテキスト及び最新の医学雑誌から研究倫理に関わるトピックをとりあげ、倫理委員に講義を行う。治験審査委員会に対してはこれまで約3年にわたって教育を行ってきたが、本年度は多くの倫理委員が交代してこともあり、再び、研究倫理の基礎的な知識の講義から始めている。若い世代への教育プログラムは、昨年の講義内容を踏まえ、理科の出張講義の授業開発を行っている団体といっしょにより分かりやすい内容の臨床研究の理解を促す授業を開発す

る。

(倫理面への配慮)

本研究は、IRB委員及び医療スタッフへの倫理教育と被験者保護体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。

C. 研究結果

IRB委員への教育を実施した。今年度は倫理委員の多くが退任したので、総括となるような講義を行うとともに、新しく着任した倫理委員向けに臨床研究における非倫理的な行いについての歴史及び、さまざまな国際的倫理指針に関する議論を改めて紹介した。(資料6-1)。

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

前者は、千葉県立千葉中学校の三年生を対象として、1月19日、1月20日、2月6日の三回にわたり、臨床試験を体験し、実際に研究計画をデザインする連続講義を行った。千葉中学校は四年前に設置された中高一貫校であり、その当時、齋藤康千葉大学学長が「新しい治療法の発見」と題して講演を行ったことがある。今回は前年までと異なり、臨床試験について何も教育を受けたことのない三年生を対象とした。カフェインの集中力維持効果を調べるために、生徒自身が被験者と検査員となり、カフェイン-プラセボ対照試験を行った。また、実験をデザインするにはどのようなことに気をつけなければならないのかということについて教え、彼ら自身に臨床試験をデザイン

させ、みんなの前で報告するという授業を行った。彼らの普段の疑問から科学的な仮説を立て、それを実験として成立させるにはどのようなことに気をつければよいのか、という臨床試験への理解だけでなく科学的な実験への理解を深めることができた(資料6-2)。

後者の小・中学生を対象とした実験教室は、千葉大亥鼻イノベーションプラザにて「君も研究者だ」と題して11月5日に開催した。本教室は本学教育学部を中心とした学生たちを交えて授業案を作成した。運動部の学生をリクルートし彼らの一定の運動負荷をかけ、その際のストレス応答物質について検査をすることで、運動後にどのような活動をすればよりストレス応答物質が減るのか(クールダウンの実験)、について実験を行った。参加者が研究者役となり、彼らが大学生からインフォームド・コンセントを取得するのである。すなわち、研究には必ず被験者が必要であり、現在われわれが使っている薬には多くの被験者の参加があってはじめて安心して使うことができる、ということを知ってもらうことを目的とした。今年は昨年と違い多くの参加者を得ることができた(資料6-3)。いずれに講義も昨年度の講義の反省点を踏まえ改善を目指した。

IRBでの審査に当たって参考とするための書籍「IRBテキスト」については、本年度に附属病院における各種手順書を変更したことと、ER上での匿名化システムの使用方法や補償保健への加入方法を周知するために今年度に第三版を発行した。

D. 考察

IRB委員の研修は、IRB開催前の時間を使って行っている。今年度の研修内容は、4月は倫理委員が交代するタイミングであったので研究倫理の総集編として有名なNEJMの論文を扱い、5月以降は新しく着任した倫理委員向けに大学が置かれている現状と日本の臨床研究倫理指針などの基礎的な講義を行った。これによって、新しく着任した委員が倫理審査を行うに当たって最低限必要な知識を提供できたと考える。今後の講義では、治験活性化5カ年計画に続いて今後度のように治験・臨床研究の状況が変化していくのか、米国の45CFR46の改正過程、日本におけるヒトゲノム指針の改正など、最新の情報を提供しつつ、審査の基礎となる知識に関する講義も継続的に行ってゆく予定である。

若い世代への臨床研究の啓発活動については、一方は完全に中学校の授業の一環として行ったものであり、理科教育の中で臨床研究を取りあげることができることを示したものだとする。すなわち、通常の理科教育では今回行ったようなヒトを対象とした実験を行うことはないが、カフェイン実験やアルコールパッチテスト、さらには電気泳動を用いた実験を行うことによって、通常学んでいる理科の事柄が、実際の医療へとつながっているということ、科学的に仮説を評価するとはどのようなことであるのか、について考えさせた。前回は、審エコーを使った実験を行ったが、今回は、より薬の開発に近い腎臓・肝臓をエコーで見つつ、肝臓による代謝の役割の講義を行った。心エコーの実験は、医療機器としてのエコーの面白さを伝えることができたが、

今回の腎・肝臓エコーの実験は、薬物動態を教えるに当たっての導入としては非常に有用であると考えられる。前回は期待した結果の出なかったカフェイン実験であるが、今回はデザインを変更して有意な結果を得ようとした。しかし今回も残念ながら期待した結果は得られなかった。とはいえ、前回と同じく、このことが逆に、仮説を検証・反証するためにはどんなことを考えて実験する必要があるのかを考えさせることになった。それが結果として、彼ら自身による臨床研究デザインの発表において、さまざまなことを考えなければ実験が成立しないということを考えさせることになったと思われる。この講義についても、前回の反省を踏まえ、カフェイン実験について事後に考えさせる学習シートを配布した。

E. 結論

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

若い世代への臨床研究の啓発活動については、昨年度の反省を踏まえ大きくブラッシュアップをはかったが、科学面だけではなく生徒からのアンケートから伺えるように臨床研究の倫理面についての関心も高く、これを教えることのできる講義内容となるよう検討を重ね、来年度の講義につなげる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

丸祐一、今井奈津子、和田紗織、近藤麻紀子、深川愛子、吉川亮、花岡英紀、インフォームド・コンセント取得体験を交えた治験・臨床研究啓発授業の開発, 臨床薬理, 2011: 42 Supple:S257

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合 (臨床研究基盤整備推進) 研究事業)
分担研究報告書

臨床研究の国際化に関する研究

分担研究者 花岡英紀 臨床試験部 部長・診療教授 (講師)

研究要旨 年間 90-100 試験 (30%が国際共同試験)、癌、難病、精神神経分野等高度の治験が多くを占め、実施率は 80%を超える。医師の業績評価と 15 名の認定 CRC/CRP の常勤化、契約変更による出来高払いを実施し、費用の見直しを行った。また POEMS 症候群に対するサリドマイドの医師主導治験 (治験推進研究事業) を実施中である。大学病院臨床試験アライアンスでは、実施率 80%以上、依頼 50 試験 (癌、難病など) の症例数調査平均 5.4 日、合同 TV 説明会 36 回と効率化を図っている。国際試験が 52%を占め、外資 5 社より 19 件の依頼がされている。本院では治験活性化 5 年計画の年度目標をほぼ達成しており計画に沿って実施していく。

A. 研究目的

治験活性化 5 年計画の年度目標について計画に沿って実施する。

B. 研究方法

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

(倫理的配慮)

臨床研究に関する倫理指針等を遵守する。

C. 結果

(1) 治験・臨床研究の実績

本年度は契約課題数 117 件 (新規 37 件、継続 80 件)、契約症例数 489 件 (新規 152 例、継続 337 例) であった。新規課題 37 件中、相別はⅡ相 7 件、Ⅱ/Ⅲ相 1 件、Ⅲ相 25 件とⅡ～Ⅲ相が主であった。

国際共同治験 H19～H23 までに 33 件、今年度は 8 件実施した。医師主導治験 4 件、医療機器治験 2 件を経験した。なお、がん、特定疾患、精神・神経疾患、小児疾患、生物学的製剤等の高度な治験が多く、試験期間も半年以上の長期投与が多いことが特徴である。また、医薬品及び医療機器介入研究に関しては、プロトコル検討会及び事前検討会など年間約 76 回開催し試験計画の立案から実施までの支援体制が整備された。

(2) 人材

臨床試験部の設置及び人材の育成を行っており、CRC17 名、事務局 5 名、生物統計家 2 名、DM4 名、医師 4 名、法学的研究員 1 名、オペレーション 1 名、PM4 名、モニター 1 名、IT1 名他総勢 42 名で活動し、そのうち CRC 認定者は 15 名である。認定 CRC 取得者については非常勤職員より常勤職員へと雇用している。また、医師に対しては

任期制更新の評価項目として治験の受託数を含める等の対応により、人事考課への考慮がなされている。

(3)機能

現在、神経内科との合同により POEMS 症候群に対するサリドマイド医師主導治験の調整医師/事務局運営を行うとともに川崎病の医師主導治験の調整医師/事務局設置の準備を進めている。また、代謝内科と合同で糖尿病に対する DPP-4 阻害薬の有用性に関する自主臨床試験の研究事務局運営も実施している。

(4)事務・IRB 等

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

千葉大学、信州大学、新潟大学の参加する医師主導治験において千葉大が中央 IRB を担当する取り組みを通して、中央 IRB の問題点の検討を行っている。

(5)患者対応

病院のトップページに「臨床試験情報サイト」を新たに設置し、被験者専用の HP を作成した。

当院臨床試験部ホームページにて治験結果の提供が可能となっている。また、当院ホームページ「治験・臨床試験サイト」内に治験・臨床試験・疫学研究について情報を公開している。(資料 7-2)

D. 考察

当院で実施している治験 100 件を超え、Ⅱ/Ⅲ相、癌・特定疾患、半年以上の投与期間という特徴を持ち、生活習慣病とは異なり CRC は高度なスキルが要求される中、実

施率約 80%を維持している。医療機関として適切に治験実施ができるとともに、ARO としての機能も有し、データマネージャーや PM 等の人材育成を積極的に行うことにより、医師主導治験や自主臨床試験のマネジメントも可能となった。治験活性化 5 か年計画の年度目標をほぼ達成していると考えられ、今後も計画に沿って実施していく予定である。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 花岡英紀,金澤薫,北田光一,柴田太郎,小室一成,齋藤康.千葉大学における治験中核病院としての取り組み,臨床薬理,42,S294,2011

(2) 青柳玲子,花岡英紀:医師主導治験での中央IRBについて-大学病院臨床試験アライアンスでの取り組み-,臨床薬理,42,S328,2011

(3) 花岡英紀,青柳玲子,松本和彦,小池竜司.中央IRB等への移行過程で生じた課題とその解決にむけた取り組み:第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2011 in 岡山抄録集,69,2011

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合(臨床研究基盤整備推進)研究事業)
分担研究報告書

現在の創薬を取り巻く実態調査

分担研究者 花岡英紀 臨床試験部 部長・診療教授(講師)

研究要旨 各国(米国、カナダ、英国、ドイツ等)の公的創薬支援機関を調査し、我が国の公的創薬支援機関が、諸外国の創薬支援機構の各機能が備わっているのか調査する。併せて、各国の創薬支援の仕組みおよび最近の動向も調査する。国内調査として、全国の大学のシーズの実態把握を行う。方法としては、文科省、厚労省、経産省の創薬に係る科研費の過去5年の採択課題をリスト化、種別化し、シーズの分析を行う。さらに、大学のシーズが創薬に結びつきにくい我が国の現状について、その問題点および解決策をアンケート調査し、臨床現場・産業界のニーズ動向の把握を行う。これらの調査により現状と課題を見出し、本邦で革新的な医薬品創出し優れた創薬シーズを新薬開発へ円滑につなげるために必要な在り方を提言する。本調査に関しては、本学の専門家以外にこれらの創薬分野に精通しているシンクタンクの専門家と連携することで効率的かつ質の高い調査の実施、結果分析および課題の抽出、提言まで行うことが可能になると考える。

A. 研究目的

この項目では、アカデミアから導出された革新的な創薬シーズを実用化に向け橋渡しするための公的創薬支援機関の在り方を、海外の公的創薬支援機関を調査することにより、我が国の創薬支援機関の設立に関する提言をとりまとめ報告する。

B. 研究方法

(1) 欧米公的創薬支援機関の実態調査

ヨーロッパおよび北米の代表的な公的創薬支援機関を訪問し、日本の革新的な創薬シーズをタイムリーに臨床フェーズに進めるために必要な公的創薬支援機構の在り方を調査し提言する。特に化合物ライブラリーを備えたスクリーニングセンターの機能を中心に取りまとめを行う。

(2) 国内公的創薬研究の機能集約と強化

医薬基盤研究所の機能・設備を強化し、既存の理化学研究所、産業技術総合研究所との機能統合および連携強化に向けた新たなコントロール機能を有する創薬支援機構の在り方に関して調査・検討を行う。

C. 研究成果

(1) 欧米公的創薬支援機関の実態調査(資料8-1)

イギリスでは2015開設予定の Frank Crick Institute、ドイツでは設立4年経過し4個のシーズを臨床フェーズに導出させている Lead Discovery Center、アメリカでは、癌領域における創薬開発で抜きん出ている National Institute of Health (NIH)が昨年設立した The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)および National Institutes of Health of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD)、カナダ

では、アカデミアと産業界との連携を重視する The Center for Drug Research and Development (CDRD)の4施設を中心に訪問し日本の創薬支援機構の在り方に関する調査を行った。

同時に、イギリスの Association of the British Pharmaceutical Industry、ドイツの Desitin Arzneimittel GmbH、アメリカの Pharmaceutical Research and Manufactures of America などの業界団体を訪問し、公的創薬支援機関への期待などを意見徴集した。

1) Frank Crick Institute 実態調査 (資料 8-2)

当機関は 2015 年開設予定であるが、既存の Medical Research Council, Cancer Research UK, Wellcome Trust, University College London, Imperial College London, King's College London の6機関が統合・発展させるための新たな創薬支援機関として計画された大規模医学研究機関である。この合同事業への投資額は 800 億円以上で、年間の運営資金も 125 億と高額で、1500 人 (内科学者 1250 人) の規模を有する一大創薬支援機関である。

本施設の設立目的は、財団およびアカデミアが連携して成果を出している Cancer Research UK と UCL の統合を成功事例に、より創薬にシフトできる体制を構築した。この体制は、リサーチに主眼は置くものの、橋渡し機能も強化させる体制をとっている。

Researcher は原則 6 年雇用され、12 年まで延長が可能。途中で UK 内の研究所に外向することもできる体制が組まれていた。従来、基礎研究に主眼が置かれていたが、TR および Innovation を強化するために 4 名の臨床に経験のある Liaison Manager を置き病院、業界との連携強化を模索している。

組織構築中のため現時点では成果が出ていないものの、旧組織を集約させフラットな組織に移行のためリストラの機能は果たせている。

2) Lead Discovery Center (LDC) (資料 8-3)

優れた基礎研究を利用し創薬につなげるため新たな組織として Max Planck Innovation (MI) によって 2008 年に設立された。LDC は有望な compound を GLP に準拠した創薬を育成する公的機関として機能しており、「商品化創薬センター」として位置づけられる。

ドイツでも日本と同様基礎研究は活発に行われているが、創薬に移行させる TR は遅れていた。アカデミアと協力して創薬開発できる公的な創薬支援機関として LDC が設立された組織は 47 名と少ないスタッフで運用している。特に、スクリーニング、バイオロジー、ケミストリーと薬理にフォーカスさせた研究体制が特徴的である。

アカデミアの基礎研究から導出される compound は GLP に照らし十分なレベルではない。LDC で動物実験による PoC 試験を実施し、臨床フェーズに移行しうる compound を導出している。LDC はマックス・プランク研究所など公的医療機関とタイアップし初期段階のプロジェクトを開発している。現在まで 4 つの compound を製薬企業、アカデミアと包括契約を締結し臨床フェーズに移行させている。LDC の創薬プロセスにおいてスクリーニングされる compound の内、約 5%しか産業界に導出できないという厳しい現状報告があった。

3) The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) (資料 8-4)

昨年 NIH から、基礎研究の成果を臨床フェーズに橋渡しするために設立された公的創薬研究センターである。官民センターと協力し、新薬のみならず新しい診断法、医療機器の開発に取り組んでいる。

NCATS の研究取り組みは、創薬の観点から医薬品の細胞組織チップの設計、薬剤標的の特定・評価を行うことである。同時に、医薬品開発には多大な時間・金・労力を要するため、承認済み医薬品、未承認薬の新たな治療法開発も

行う。

4) National Institutes of Health of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD) (資料 8-4)

NIH の一部門で、NCI と協力して活動している。は数年前から抗がん剤の臨床研究を活性化させる目的で、既存の 11 の組織を 3 つの組織に集約させ、FDA に承認させるため第Ⅲ相試験および大規模臨床試験のグループ化（日本の JCOG の様な組織）を組織し、主な製薬企業と 80 以上のクラダ（コラボレーションアグリーメント）を締結している。

公的支援機関、製薬業界、医療機関が参画するコラボレーションモデルとして Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) と立ち上げ、1991 年以降多くの抗がん剤の大規模臨床試験を実施してきた。CTEP には臨床試験の提案と管理を行う CGCB 部門、薬剤の管理を行う PMB 部門、臨床試験のモニタリングを行う CTMB 部門、新規化合物を開発する IDB および各部門を統括する OAD 部門などがある。

5) The Center for Drug Research and Development (CDRD) (資料 8-5)

カナダにおいても、2010 年からの特許切れを皮切りに、大手製薬企業の収益は落ちてきていることから、公的資金は投入されているものの創薬ベンチャー企業も含め、製薬企業の創薬活動は活発ではない。

このような状況下、創薬可能な compound を導出し、臨床フェーズにまで育成し、投資家を呼び寄せることを目的に設立された。

非臨床レベルでの PoC パッケージを作成し、公的資金を投入することにより、カナダでのアカデミアから発見されたシーズのリスクを抑えることにより、創薬企業とのパートナーシップを構築し、臨床試験での Target Product Profile(TPP)を作成する。

このパートナーシップには日本のアカデミアも参画しており、日本の compound も含め、海

外で導出されたシーズが日本も含めたアカデミアで臨床開発まで持って行けるシステムが構築されている。この機能は今後日本の公的支援機構設立のモデルとなり得る。

(2) 国内公的創薬研究の機能集約と強化

海外の公的支援機構は、Frank Crick Institute、DCTD を含め分散されていた創薬研究機能の効率化を目的に集約化されてきた。

日本でも同様の組織化が必要である。

D. 考察

(1) 欧米公的創薬支援機関の実態調査

海外の公的支援機構で実際に compound が臨床フェーズに移行でき、創薬に向け機能している機関は未だ少ない。LDC では 4 年間で 4 個の導出に成功しているが、臨床段階までには至っていない。現実的な対応がとられているのが NCI/DCTD であり CDRD である。この 2 機関は公的支援機関、製薬産業、医療機関との包括契約を締結し、創薬リスクの大きな discovery での投資を公的支援機関が行い、産業化が見込める段階から製薬ベンチャーを含めた体制で探索開発を実施する体制整備が必要であると考えられる。

(2) 国内公的創薬研究の機能集約と強化

特に創薬研究に必要な、HTS、化合物評価系の構築、創薬化学、薬効薬理、スクリーニングのプロセスは集約すべきであろう。

医薬基盤研究所のバイオ創薬プログラム、タンパク探索プログラム、理化学研究所の化合物スクリーニング、産総研の化合物スクリーニング、化合物ライブラリーの機能は集約の方向で検討すべきであろう。