

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

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
花岡 英紀 北田 光一 小室 一成 金澤 薫 柴田 大朗 齋藤 康	千葉大学医学部附属病院における臨床研究の推進に向けた取組み	臨床薬理	42(3)	161-162	2011
花岡 英紀	中国の治験の実施体制の台頭	医薬ジャーナル	47(7)	67-71	2011
花岡 英紀	医療機器の治験の現場からみた GCP の導入と医療機器治験について	薬理と治療	39(6)	549-550	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

臨床薬理 Vol.42No.3 2011 May

JAPANESE JOURNAL OF
CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

臨床薬理
Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.

日本臨床薬理学会 / 発行

Published by The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics
学会ホームページ URL: <http://www.jscpt.jp>

〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都
シンポジウム14：我国における臨床試験の活性化をめざして

3. 千葉大学医学部附属病院における 臨床研究の推進に向けた取組み

花岡英紀^{*1} 北田光一^{*2} 小室一成^{*3}
金澤薫^{*4} 柴田大朗^{*5} 齋藤康^{*6}

1. 背景

骨太指針にある医薬品イノベーション、新たな治験活性化5カ年計画に示されるように、わが国における治験の活性化についてその必要性は周知のとおりであるが、必ずしもアカデミアあるいは医療機関における体制は十分とは言えず、その整備なくしては目標の達成は難しいと言わざるを得ない。そこで、本院における取組みと将来計画を紹介し、目指すべき方向性について示すものとする。

千葉大学では、古くから基礎研究とともに臨床研究にも広く取り組んできた。しかしながら、これを実践する研究者の教育については、それぞれの研究室にまかされているのが現状であり、昨今の急激な臨床研究の実施体制の変化の中、研究室内でこれに対応するのは容易ではない。本院では、平成12年に治験管理・支援センターが附属病院内に設置され、CRCによる治験の支援が開始されたが、臨床研究全般への対応については、いまだ整備中である。

2. 本院の取組み

千葉大学医学部附属病院は、平成19年に治験中核病院に指定されるとともに、本院において「AROを用いた基盤整備と人材育成」を展開してきた。また、本年より「臨床研究の国際化に向けた研究組織のパフ化と人材育成」を開始したところである。この連続した研究において「人材育成、組織構築、システム導入、実践」の4つをKey wordsとして、研究者教育、専門スタッフの育成、研究組織の再構築とシステムの導入を行い、これらを基盤として医師主導治験を含む臨床試験の活性化を積極的に取り組んできた。本院では現在年間100件の治験（400症例）を契約し実施している（Fig.）。

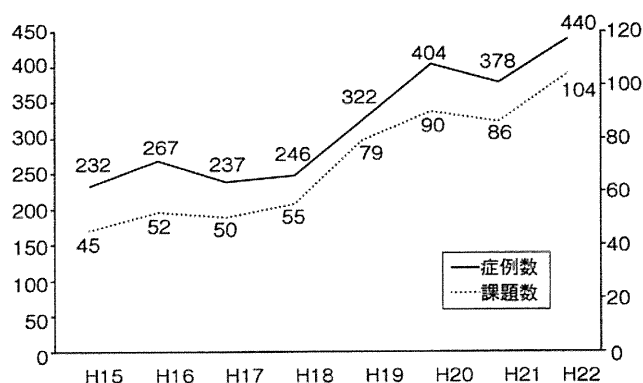


Fig. 治験（症例数と課題数）の推移

1) 研究者教育

研究者に対する教育として、平成19年より系統的な講義を開始した。臨床研究基本、応用および統計の3単位21回より構成し、講師として、学内外の専門家を招聘して実施している。本講義は医学研究院の単位としても認定されており、大学院生となる卒後4年目以降の医師が選択講義として受講をしている。また、「臨床研究従事者研修制度」として研究者に対して講義5回で研修終了書を発行している。本院では、臨床研究を行うすべての研究者は研究を始めるにあたって本研修を受けることを義務づけた。さらに、倫理審査委員会は、若手研究者に対して臨床研究の評価会議の一員として招集し、客観的な評価方法を取得するための実践の場を提供している。

2) 専門スタッフの育成

治験コーディネーター教育としては教育テキストとして「CRC教育研修プラン」を作成し、講義、実践、振り返り、試験による教育を行っている。本教育の対象者は、新規雇用CRC、厚労省CRC実地研修対象者、薬剤部研修生、薬学部5年病院実習生などが対象である。平成22年度の研修対象者は45名となり、研修対象者の実践的な教育の提供に加えて、教育を通してこれを行うCRCなどの実務者の能力向上にも貢献している。また、病棟看護師を対象とした看護部研修（年3回）や、IRB委員を対象とした研

*1 千葉大学医学部附属病院臨床試験部
〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

*2 千葉大学医学部附属病院薬剤部

*3 千葉大学医学部附属病院循環器内科

*4 千葉大学医学部附属病院看護部

*5 独立行政法人国立がん研究センター

*6 千葉大学

修 (IRB 開催ごと毎回 15 分) などを通してそれぞれの専門家の継続的な教育を行っている。

さらに、プロジェクトリーダー、モニター、データマネージャー、統計担当者などの臨床試験専任スタッフの教育についてはいくつかの医師主導治験、自主臨床試験による OJT を通して実施している。

3) 研究組織の再構築

大学病院における一般的な臨床研究センター (治験管理室) は治験を支える治験事務局と CRC 部門、治験薬の払い出しを行う薬剤部を中心に構築されている。本院では治験管理・支援センターとして平成 12 年に発足したが、平成 17 年より治験に加えて自主臨床試験を推進する部門として名称を臨床試験部に変更し組織の改編を行い、さまざまな変更を行ってきた。院内において、臨床試験実施のための教育やシステム導入とともに臨床試験部内の再構築により、臨床試験の実施体制の整備を行ってきた。とくに ARO 推進室を設置し、プロジェクトリーダー、モニター、データマネージャー、統計担当者などの招聘および育成を行っている。さらにオペレーションの責任者を招聘し、自ら臨床試験を展開できる組織として体制の整備を行っている。実際に臨床試験を行うには、たとえば医師主導治験を当院で展開するには、担当診療科の教授、担当教官、大学院生に加えて、臨床試験部より前出の各担当者、CRC、治験事務局 (薬事担当) がチームとなり定期的な会議を開催し、オペレーション責任者、プロジェクトリーダーのもと試験を進めていく必要がある。

また、院内の体制として、臨床研究基盤整備推進委員会、シーズ評価専門部会、第三者評価専門部会、臨床試験評価ワーキンググループ、検体保管検討ワーキンググループなどを設置し、院内外の意見を広く取り入れながら院内に必要とする整備を行う体制としている。

4) システム導入

臨床試験を行うためには IT 技術の活用も重要な課題である。最小化法による動的割付を比較試験において実施することは症例の偏りをなくすためのひとつの方法であり本院では割付手順を作成のうえ、手作業で割付を行ってきた。しかし、この方法は割付担当者の時間的な制約に依存するため、依頼件数の増多には対応が不可能であり、システムの導入を積極的に行った。さらに、臨床試験データの登録管理ならびに web を介したデータ入力等についても多施設共同試験においては重要な課題であり、システムを用いた積極的な運用を図るべく SOP (標準作業手順書) を整備し導入を進めている。

システムの運用においては、本院のデータマネージャーがいくつかのベンダーとともに協力して作業を行っており、実務においては専門家の協力が継続的に不可欠であるが一方でその財源的な裏付けも必要となる。

Table DCRI, Functional Groups (1,000 人)

・ Direct	・ Indirect
1) Faculty	1) Business Development
2) BioSignature	2) Contracts
3) Clinical Data Integration	3) Facilities Service
4) Communications	4) Finance
5) Project Office	5) Human Resources
6) Quality Assurance	6) Information Technology
7) Regulatory	
8) Statistics	

DCRI : Duke Clinical Research Institute

5) 実践 (医師主導治験など)

本院では医師主導治験をはじめとしたいくつかの多施設共同試験を実施している。ここでは、いわゆる治験において施設として試験を適切に実施することのみでなく、研究者とともに計画を立案し、組織を構築、実施施設の選定、予算の確保、治験審査委員会への審議依頼、治験届、CRO との連携などさまざまな事項についてひとつずつ解決をしながら進めていくことが不可欠である。前述の人材育成、組織構築、システム導入を図ったうえで、研究者とともに実施することが継続的に可能となる。現在行われている医師主導治験は、ネットワークとして神経内科領域の大学病院を中心とした連携に基づいている。

3. 考 察

人材育成、組織構築、システム導入、実践のいずれも臨床試験の実施には不可欠であり、現在までの体制整備により今後更なる発展が可能と考える。今後 3 年間、これを発展させるため、海外の臨床試験施設 (Table) を参考にしながら、本院の体制に見合った人材育成と、組織構築を行う方針である。

わが国における研究者教育において研究を主導する医師をどのように教育するかは大きな課題であり、スタッフの教育とともに、アカデミアにおける課題であると考え。治験、臨床試験の国際化の中、第一に解決すべき課題と考える。育成された研究者とプロジェクトリーダーとともに研究を推進可能な組織とし、国際標準の臨床試験体制を目指すことが次のステップであり、現在実践している医師主導治験や自主臨床試験のみでなく、今後さらに研究者主導の臨床試験の実施体制のもとさまざまな試験を展開していくことが必要である。このような取組みは最終的には試験の結果が被験者、患者に還元されるためにその道筋も明確にされるべきであり、具体的なロードマップのうえで進められるべきである。

臨床研究を進めるための体制は必ずしも十分ではないが、一方で明確な将来像のもと我々は次のステップに向け進めていく必要があると考える。

医薬ジャーナル

7 月号 Vol. 47 No. 7 2011
Medicine and Drug Journal

トピックス アジア臨床試験の最前線 ~UHCTアライアンス3カ国視察レポート~

1. はじめに~アジアでの早期臨床試験実施体制~荒川義弘
2. 韓国における産学官連携による臨床試験実施体制 ...吉澤弘久・本間真人
3. 中国の治験の実施体制の台頭藤居靖久・花岡英紀・松本和彦
4. シンガポールにおける臨床薬理試験の実施体制小池竜司ほか

■特集・医療現場における薬剤師の将来戦略 ~5年後を見据えて~

1. チーム医療における医療情報の活かし方大野能之・鈴木洋史
2. 病院薬剤業務の新たなる展開寺田智祐
3. 日本の薬剤師の将来展望
 - 1) 英国医療における薬剤師の役割上田 彩
 - 2) 米国医療における薬剤師の役割錦織淳美
4. 開局薬局薬剤師の将来展望山本信夫
5. 薬剤師の将来展望望月眞弓
6. 世界をリードする日本の薬剤師佐々木 均
7. 中小病院または療養型病院における薬剤師の将来戦略荒木隆一
8. わが国の5年後の医療動向
 - 1) 医師の立場から小山信彌
 - 2) 医療行政の立場から鶴崎泰史
9. 薬学6年制の実務教育面の展望平田收正
10. 医療経済学の観点から川上純一

■第85回日本感染症学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー
HIV感染者における早期治療介入の重要性~ウイルスの変異を見据えて~
.....岡 慎一(演者)・木村 哲(座長)

医薬ジャーナル論壇 ▶“転ばぬ先の杖”としてのビタミンD機能
メディカルトレンド 学会・ニュース・トピックス
▶日本CSO協会「2015年にはコントラクトMR5,000人へ」
▶抗悪性腫瘍剤TS-1, 進行膵癌の全生存期間ゲムシタビンと同等 —ほか
編集長VISITING(332)・「増加の一途辿る卵巣がん 薬剤師も医療チームの重要な一員」
.....宇田川 康博氏

警告欄に見る必須検査とタイミング(31) リツキシマブ(遺伝子組換え)(中村敏明・政田幹夫)
資料・厚生労働省医薬食品局・「使用上の注意改訂情報」(平成23年5月31日指示分)

◆連載◆
薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識(7)(上谷雅孝)／久山
町ものがたり(9)(尾前照雄)／薬と食の相互作用(134)(澤田康文・佐藤宏樹)

トピックス アジア臨床試験の最前線〈3〉

～UHCT アライアンス3カ国視察レポート～

中国の治験の実施体制の台頭

藤居 靖久*¹⁾・花岡 英紀*²⁾・松本 和彦**

2011年2月20～26日の間、大学病院臨床試験アライアンス(UHCTアライアンス)のスタッフと韓国・中国・シンガポールのPhase Iユニットを中心に施設訪問を行った。本稿では、「中国の治験実施体制の台頭」をテーマに、中国のPeking Union Medical College Hospital Clinical Pharmacologic Research CenterおよびBeijing Cancer Hospital, 2施設の臨床試験の実施状況について報告する。

1. はじめに

2001年12月、WTO(世界貿易機関)の加盟に伴い1985年に制定された中国の薬事法は、国際共同治験も視野に入れた改正が行われた。その後、国家食品薬品监督管理局(State Food and Drug Administration: SFDA)による改正が行われ、2002年12月の3次改正、2005年5月の4次改正を経て、2007年10月の5次改正に至る。2005年以降は医薬品の承認申請に加え、テクニカルガイドラインも遵守した承認申請が求められている。(表1)¹⁾。

SFDAによる審査には、国際共同治験を対象とする場合と国内治験とでは審査内容が異なっており、注意を要する。特に国際共同治験におけるSFDAの審査は、主に被験者に関する安全性情報に主眼が置かれており、Center for Drug Evaluation (CDE)から情報がフィードバックされる。主なChina-GCP (Good Clinical Practice) とICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Resistration of

Pharmaceuticals for Human Use)-GCPとの違いを表2に示す²⁾。

2. Peking Union Medical College Hospital Clinical Pharmacologic Research Center

1) Phase Iユニットの設立

中国で臨床薬理試験をできる施設はそれほど多くはない。実施している製薬企業も外資系企業は多くはなく、中国国内のローカル企業がその中心である。

外資系製薬企業が中国国内で早期臨床試験を実施する場合は、

①既に海外で承認になっている薬剤を輸入目的で実施する薬物動態試験、②中国以外の国で既に第II相試験の開発段階に入っている場合、国際共同治験に入ることは可能であるが³⁾、国際共同治験に並行して輸入薬申請用に実施される薬物動態試験——などがある³⁾。

中国のSFDAは中国が参画する国際共同治験を実施する場合、国際共同治験に先駆け、国内で

*千葉大学医学部附属病院臨床試験部¹⁾ 特任講師(ふじい・やすひさ)²⁾ 部長/診療教授(はなおか・ひでき)

**信州大学医学部附属病院臨床試験センター・准教授/副センター長(まつもと・かずひこ)

トピックス・アジア臨床試験の最前線 ~UHCT アライアンス3カ国視察レポート~

表1 中国での薬事法改正の経緯

中国での薬事法改正の経緯を示す。「薬品管理法」を基に、「薬品管理条例」が規定され「薬品登録管理弁法」の下に「薬品臨床試験品質管理規範」がある。

〈Drug Administration Law〉	
1985	1 st version of Drug Administration Law by State Council
Dec 2001	2 nd version of Drug Administration Law issued by State Council
〈Drug Registration Regulation〉	
1985	1 st Regulation Guideline issued by Ministry of Health (MoH)
May 1999	2 nd version of Drug Registration issued by SDA
Dec 2002	3 rd Drug Registration Regulation (provisional) issued by SFDA
May 2005	4 th Drug Registration Regulation (final) issued by SFDA
Oct 2007	5 th version of Drug Registration Regulation issued by SFDA
Jan 2009	Notice of execution of special review process
〈Technical Guideline〉	
Since 2005 continuous issuance of technical registration guideline	

(文献1より)

表2 China-GCP と ICH-GCP との主な違い

China-GCP と ICH-GCP との主な相違点を示す。中国での IND 承認プロセスは CDE での評価を受けた後、SFDA による承認を要する。治験関連文書の保存期間も治験終了後少なくとも5年との記載がある。

China-GCP	ICH-GCP
<ul style="list-style-type: none"> ・ A written approved file must be obtained (Clinical Trial Promise) from SFDA before clinical trial ・ Only the national clinical trial center approved by SFDA can conduct the clinical trial ・ Trial documents must be retained for at least 5 years after completion of the trial ・ Clinical trial can be conducted only in the public hospital ・ Principal investigator must be a qualified physician ・ Ethics Committee (IRB) must be set up in the clinical trial center 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Acquiescence means approve, namely “no news is good news” ・ No such requirements ・ Retain at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region ・ Any public or private entity or agency or medical or dental facility can conduct the trial ・ Qualified physician can be as investigator or sub-investigator ・ Not locate in the clinical center

GCP : Good Clinical Practice

ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

IND : Investigational New Drug, CDE : Center of Drug Evaluation

SFDA : State Food and Drug Administration

(文献2より)

第 I 相試験を要求することができる。このような状況下、中国にて薬物動態試験を考慮する場合は、中国のみならずシンガポール、台湾などの中国人をも含めた戦略が考えられる。ただし、本国

以外の中国人の薬物動態試験結果を申請データパッケージとする場合、そのハードルは高く、国内での薬物動態試験も必要となる。

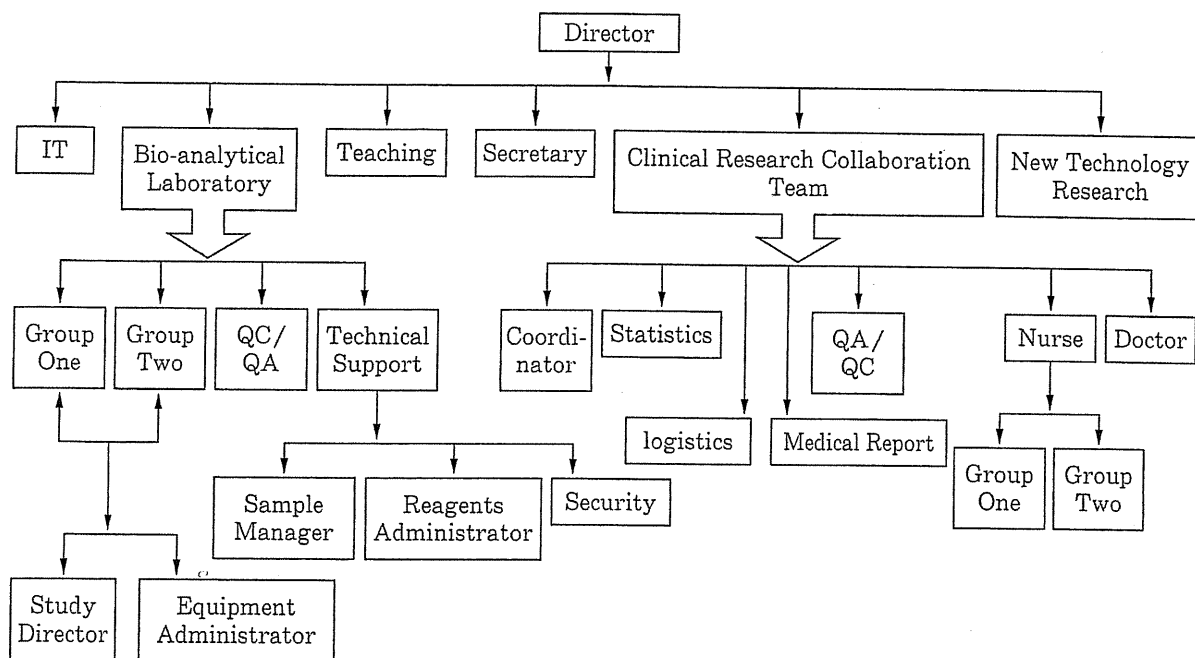


図1 Phase Iユニットの組織図

CPRC の下に Phase II から Phase IV までをカバーできる 25 のグループおよび第 I 相試験を主に担当する Phase I ユニットが存在する。

CPRC : Clinical Pharmacology Research Center

(Pei Hu 教授配布資料より)

2) 北京協和病院

中国では第 I 相試験を実施できる施設として、115 施設が SFDA より認定されている。中国での代表的な第 I 相試験施設である北京協和病院の Phase I ユニットの訪問したので、施設概要と将来への取り組みを中心に報告する。

① 中国では血液サンプルの海外送付は禁止されていることから、施設内で薬物動態を測定できる設備を有している。

② 北京協和病院の設立は 1921 年と古く、プロトコルの立案から Clinical Study Report (CSR) の作成までの多機能を有する中国を代表する Phase I ユニットである。当然ながら、ICH-GCP および Good Laboratory Practice (GLP) に準拠した薬物動態試験の実施が可能であり、中国語はもちろんのこと、多くのスタッフは英語を流暢に

話す。他のアジア諸国との国際共同試験も積極的に受け入れている。

③ 現在主に実施している試験は、bioequivalence (BE) 試験, Traditional PK (pharmacokinetics) 試験のほか、First in Human 試験, Intensive PK/PD (pharmacodynamics) 試験も数多く実施している。

④ 病院の規模を示す。ベッド数は 1,761 床、ベッド占有率は 92%, 外来患者は年間 1,843,000 人。そのうち Phase I ユニットでは 40 床を確保している。

⑤ Phase I ユニットの組織を図 1 に示す。Phase I ユニットでは、これまで 100 件以上の薬物動態試験を実施してきた。特徴的な組織として、治療領域ごとに分けた 2 つのグループをラボおよびナース部門に有する。

SFDA : State Food and Drug Administration (国家食品薬品监督管理局), GCP : Good Clinical Practice

ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Resistration of Pharmaceuticals for Human Use

CSR : Clinical Study Report, GLP : Good Laboratory Practice, BE : bioequivalence

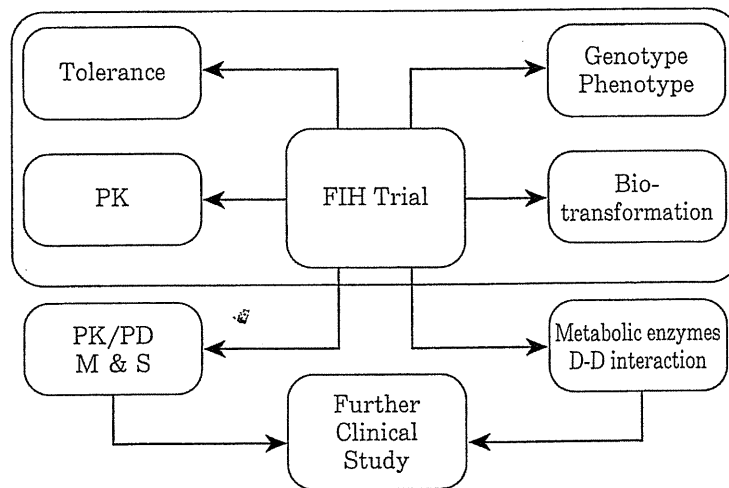


図2 Phase I clinical research platform

Phase I ユニットでは FIH 試験に平行して種々の動態を確認後、探索的試験の立案を行っている。

FIH : First in Human, PK : pharmacokinetics

PD : pharmacodynamics

(Pei Hu 教授配布資料より)

現在 42 名のスタッフを配置し、PI (Principal Investigator) を含む医師は 5 名、看護師は 9 名、スタディーコーディネーターは 2 名、バイオアッセイラボスタッフは 18 名と多く、その他 QA スタッフが 5 名、アシスタントが 3 名という布陣である。

First in Human の薬物動態試験の依頼があると、PK/PD 試験のみならず、通常薬物耐容能などの種々の薬理試験を実施している。(図2)。

3. Beijing Cancer Hospital

1) 中国におけるがん領域の治験

China GCP では、SFDA によって承認された Clinical Trial Center のみで治験を実施することができる。これら治験は限られた公的病院でのみ実施が可能である。2008 年のデータによると、中国国内で SFDA から承認された Clinical Trial Center は 251 件で、最近に至ってもその数はあまり増えてはいない。この理由は、国策により特定の限られた病院にのみ、予算を集中投下し、国際的にも質の高い臨床試験が実施できる体制をとっているためである。現在、95 種類の抗がん剤がこれらの治験センターで治験を実施中である。その代表的な北京大学腫瘍医院を紹介する。

2) 北京大学腫瘍医院の規模

1976 年に開院され、年々患者数は増加傾向にある。2010 年の入院患者数は 21,326 人、外来患者数は 275,242 人である。805 名の院内スタッフのうち、メディカルスタッフは 87% と、その頻度はかなり高い。128 名の教授を含めた指導教官と 500 名の看護師が治験に関わっている。

SFDA により承認された治験センターであっても、病院における治験の質には差があり、特に Investigator の教育は重要である。北京大学腫瘍医院では、Duke 大学と包括的な契約を結び、2008 年より医師の教育・認定も行っている。

3) 日本との交流

2009 年以降、国立がんセンター、北里大学の Phase I 施設との交流を通じ、米国のみならず、日本の施設とも共同した臨床試験を実施している。

2009 年における国際共同治験の実施件数は第 II 相試験が 7 件、第 III 相試験が 40 件と、全体の 38% を占め、日本とのアジア試験もこの中に含まれる。

4) 中国でのアライアンス活動

Clinical Oncology Trial Alliance (COTA) として北京大学腫瘍医院を中心に 15 施設の大学病

院、がん専門病院がアライアンスに参加している。これらのアライアンス参画施設では、Phase I から Phase IV までの治験の実施はもとより、Investigator の適格性調査、合同 Training などと一緒に実施している。

5) 製薬企業との連携

外資系企業では主に、Sanofi-Aventis, Roche, Janssen, Merck, Eli-Lilly, Novartis など 8 社と、国内企業は 40 社以上と共同して臨床研究を実施している。

文 献

- 1) 藤居靖久：日本での申請をふまえたアジアスタディと各国の相違。サイエンス&テクノロジー株式会社，東京。p.83, 2010。
- 2) SDA : Drug Good Clinical Practice. http://www.chinafdc-law.com/laws/detail_140.html
- 3) 早川智久，江花莉華，大橋恭一：日本での申請をふまえたアジアスタディと各国の相違。サイエンス&テクノロジー株式会社，東京。p.139-149, 2010。



やさしい ウイルス性慢性肝炎の自己管理 — インターフェロン療法を中心に —

大阪厚生年金病院内科部長 片山 和宏 編

A4判 72頁 定価 1,680円 (本体 1,600円 + 税 5%) 送料実費
ISBN978-4-7532-2230-8 C0047

おもな内容

- ① ウイルス性慢性肝炎ってどんな病気？
- ② ウイルス性肝炎と血液検査，画像検査
- ③ B型慢性肝炎ってどんな病気？
 - <1> ウイルスについて
 - <2> 自然経過について
 - <3> ウイルス検査について
 - <4> 診断方法
 - <5> 自己管理のポイント
- ④ C型慢性肝炎ってどんな病気？
 - <1> ウイルスについて
 - <2> 自然経過について
 - <3> ウイルス検査について
 - <4> 診断方法
 - <5> 自己管理のポイント
- ⑤ ウイルス性慢性肝炎の治療方法
 - <1> 各治療方法の特徴
 - <2> B型慢性肝炎の抗ウイルス治療
 - <3> C型慢性肝炎の抗ウイルス治療
- ⑥ トピックス
瀉血療法とは？
- ⑦ インターフェロン治療にかかる費用ってどのくらい？
- ⑧ インターフェロンの副作用と患者さんの声
～情報誌「ひまわり」より～

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)

<http://www.iyaku-j.com/>

書籍・雑誌/バックナンバー検索，ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

薬理と治療 (JPT)

JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS (国際文献略号 *Jpn Pharmacol Ther*)

2010年6月20日発行 vol.39 no.6 別刷

第10回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2010 in 別府 / 2010年10月2日・ビーコンプラザ

●シンポジウム3 / 医療機器治験のポイントー現場からの報告 / 講演2

医療機器の治験の現場からみた GCP の導入と 医療機器治験について

千葉大学医学部附属病院臨床試験部 大野 洋子 花岡 英紀

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

●シンポジウム3 / 医療機器治験のポイントー現場からの報告 / 講演2

医療機器の治験の現場からみた GCP の導入と 医療機器治験について

千葉大学医学部附属病院臨床試験部 大野 洋子 花岡 英紀

背景

「医療用具の臨床試験の実施に関する基準」が平成4年に局長通知として施行され、その後、平成14年より医療用具の治験に対して特定療養費が適応されることとなり、当院では、CRCによる医療機器の治験の支援を開始した。しかし、その実施体制は旧態然とした状況であったが、平成17年に「医療機器の臨床試験の実施に関する省令」(以下省令GCP)が施行され医療機器治験の環境にさまざまな変化をもたらされた。

目的

当院で実施されている医療機器治験について省令GCPの施行によってもたらされた変化について検討を行い、改正に伴う影響を明らかにする。

対象

平成14年以降に当院で実施された医療機器治験。

方法

各治験の症例数、治験コーディネーター(以下CRC)業務、試験デザインなどについて比較検討を行う。

結果

本院で実施された医療機器治験は9試験であった(図1)。整形外科領域2試験、集中治療室(以下ICU)領域3試験を含む9試験が実施されていた。省令GCP下で実施された試験は3試験であり、1試験は実施中に省令GCPが施行された。予定症例数は3~33例、実施症例数は0~33例、実施率は0~100%であった。また、承認に至った機器は2件、治験中は3件である。

本院消化器内科では炎症性腸疾患(IBD)を対象としたさまざまな治験を実施しており、クロー

支援内容	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9
治験提案の提出	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ヒアリング・IC文書作成補助	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IC文書の回収	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IC補助説明	■	■	■	■	■	■	■	■	■
医療報告書作成補助	■	■	■	■	■	■	■	■	■
患者支援	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SDV対応	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GCP、通知との対応	■	■	■	■	■	■	■	■	■
局長通知(平成14年以降)	→								
特定療養費(平成14年以降)	→								
省令GCP(平成17年以降)	→								
主要評価項目と試験デザイン	■	■	■	■	■	■	■	■	■
臨床症状	■	■	■	■	■	■	■	■	■
バイオマーカー、検査所見	■	■	■	■	■	■	■	■	■
安全性	■	■	■	■	■	■	■	■	■
オープン試験	■	■	■	■	■	■	■	■	■
単盲検	■	■	■	■	■	■	■	■	■

図1 医療機器試験一覧(支援内容, GCP等の対応, 試験デザインについて)

ン病を対象とした血液吸着カラムの医療機器治験(No.1)では4例の症例が組み入れられた。試験デザインとしては有効性と安全性を確認する試験とされ、主要評価項目等の設定はされていない。また本試験は平成16年に終了したが、特定療養費の対象となっておらず、CRCの支援はなく、省令GCPは非適応である。

癌の焼灼を目的とした医療機器治験(No.2)では、平成14年以後に契約されており、特定療養費の対象となっている。本治験以降の治験については、同様の取扱いであった。

人工股関節の医療機器治験(No.3)は整形外科領域の医療機器治験であり、一施設で実施する症例数が非常に多いというのが特徴であった。これは改良にあたって本院の整形外科の医師のアイデアやサポートが大きいことも影響していることや、改良版の医療機器ということで被験者にも受け入れやすい側面もあった。本医療機器は現在承認されている

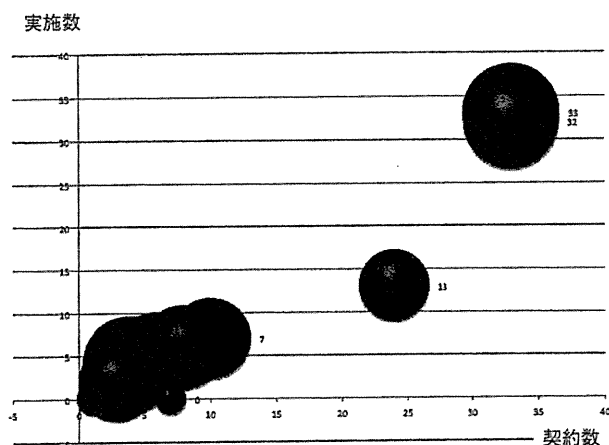


図2 医療機器治験の実施数, 契約数, 実施率について

高脂血症患者を対象とした血液吸着カラムの治験 (No.4) は契約をしたものの、対象となる被験者がおらず組み入れがなかった治験である。

人工膝関節の医療機器治験 (No.5) については、本院の整形外科の医師が機器の改良に大きく関わっているために、本院で多くの症例数を実施することになった。省令GCPの適応以前であるが、この頃よりCRCが積極的に治験にかかわるようになった。

全身性炎症反応症候群患者を対象とした血液吸着カラムの医療機器治験 (No.6) については、本試験はICUでの治験であり、ICUチャートが煩雑であることや症例報告書がすみやかに提供されないため、担当CRCは症例報告書作成に多くの時間を費やした。

体外循環補助システム (No.7) は平成20年にスタートしたため当院では省令GCP下でモニタリング (以下SDV)、監査が実施された最初に試験となった。過活動性膀胱を対象とした医療機器治験 (No.8) は9つの試験の中で唯一対照群としてシャム群を置いた試験である。医療機器の特性によって医療者側の盲検性が破られるため単盲検として実施された。各治験の契約数、症例数、実施率を比較すると、整形外科領域の医療機器は症例数が大きいのが特徴であり、一方、血液濾過や吸着等の医療機器の症例数は10以下であった。いずれの試験においても、参加医療機関の数は、多くて14施設で、一桁の治験も半数を占めており、少数の医療機関で実施さ

れていた (図2)。

CRCの支援内容 (特定療養費のための治験概要の提出, IRB前のヒアリング, 同意説明 (以下IC) 文書の回答, ICの補助説明, 症例報告書作成補助, 外来での患者支援, SDV対応) について試験ごとに比較をすると、「治験概要の提出」は平成14年以後に開始されたNo.2の医療機器治験から開始している。治験審査委員会前のヒアリングなどについては医薬品の省令GCPに準拠して平成12年頃より実施している。症例報告書作成補助等は、平成17年の省令GCP施行に向けて徐々に開始されてきた。平成17年の省令GCP施行後はSDVが実施されるようになった。各試験の主要評価項目については、臨床症状とするものが3試験であり、他はバイオマーカーや安全性を評価項目とした試験であった。試験デザインについてはNo.8以外の治験についてはすべて1群のオープン試験であった。

考 察

平成14年以降のCRC業務は、おもに事務手続きと同意書等の管理が中心であったが、一部被験者支援や症例報告書作成なども実施していた。特定療養費の適応が開始したばかりであり、院内での運用は容易ではなく、さらに、医療機器の開発において臨床試験という意識の定着が当初は乏しく、被験者への説明も十分ではない状況であった。

いくつかの試験ではバイオマーカーを主要評価項目としており、比較試験として対照群を設定している治験は1試験のみで二重盲検試験は存在しなかった。医療機器の治験は、平成14年の特定療養費の適応と平成17年の省令GCP改正により、実施体制や責任医師の認識が医薬品の治験に近づいたといえる。省令GCP施行後は同意説明の補助からSDV対応までフルサポートを実施している。これに伴い責任医師の認識も大きく変化をした。とくにCRCのサポートと、モニタリングは、責任医師以外の第三者が試験に介入することになり大きな変化となった。CRCによる厳密な試験の管理なしでも、十分なデータを収集可能な試験も存在する。これは、医療機器そのものの持つ特性などによるものと考えられる。一方で、重篤な疾患を対象とした医療機器治験においてこのような改善は被験者保護や治験のデータの質の向上に貢献をしたと予想される。

V. 資 料


Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

千葉大学医学部附属病院（治験中核病院） の取組

一臨床研究の国際化に向けて研究組織の ハブ機能の拡充と人材育成に関する研究一

花岡英紀（千葉大学医学部附属病院臨床試験部長）
齋藤 康（千葉大学 学長）
小室一成（大阪大学医学部附属病院循環器内科教授）
北田光一（千葉大学医学部附属病院薬剤部教授）
柴田大朗（国立がんセンターがん対策情報センター薬事・安全管理室長）
金澤 薫（千葉大学医学部附属病院看護部副看護部長）

研究会議/毎月開催



臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

プロジェクトの目標

- 本院では臨床研究基盤整備推進研究により高度な組織構築と人材育成がされデータ管理や統計解析に関する組織構築がなされ、新たな講座の設置及び研究支援を目的としたNPOを設立し、被験者保護に関しては独自の取組みをしてきた。一方、国際標準の臨床研究を実施するためには、国内外の研究組織グループを結ぶハブ機能の整備と国際化に向けた基盤整備は急務である。
- 本研究では、現在の創業を取り巻く実態調査、国内外の臨床研究コーディネーティングセンターとの連携と、国際標準の試験の実施体制（モニタリング・監査対応）のための人材育成と組織構築を行い、臨床試験を展開することを目標とする。

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

治験中核病院

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

① 治験年度別契約症例数と課題数



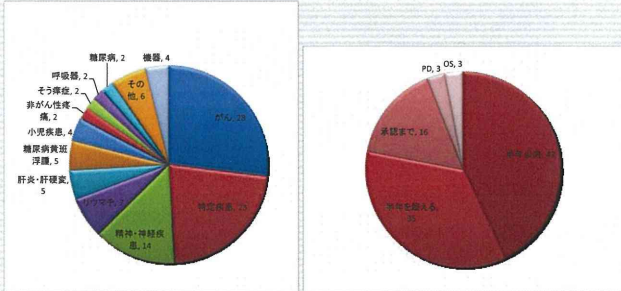
年度	課題数	症例数
H15	45	232
H16	52	267
H17	50	237
H18	55	246
H19	79	322
H20	90	404
H21	86	378
H22	104	440
H23	111	461

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

② 試験の内訳（平成22年）



呼吸器, 2
そのほか, 2
小児病態, 4
糖尿病, 2
肝臓・肝臓系, 5
精神・神経系, 14
その他, 4
がん, 6

PD, 3
OS, 3
承認まで, 16
承認後臨床, 23

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

③ 実績（業務等）

- 治験に対する医師の業績評価を実施
- 認定CRC/CRPの常勤化を実施
- 国際共同試験への対応を実施
- 契約変更による出来高払いを実施
- 医師主導治験（POEMS症候群）と高度医療評価制度（Chiba-NKT細胞）の調整事務局を運用
- 大学病院臨床試験アライアンス、ちば治験臨床試験ネットワークの中央IRBを運用

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

④実績(臨床試験数など)

- 終了治験の実績(課題数:22・症例数:137・実施率:85%)
- 諸手続きにかかるスピード:申請書類提出-IRB開催日最短期間15日
- 臨床研究の実績(研究の種類・課題数等)医師主導治験6件、高度医療評価制度による試験3件、その他の医薬品、医療機器を使用した介入試験60件



①～④の説明文

- ① 千葉大学では新たな治験活性化5カ年計画に基づく目標をほぼ達成するとともに治験の活性化に努力をしている。
- ② 年間の治験契約件数、症例数は平成18年と比較すると倍増し、およそ3割が国際共同試験である。
- ③ 治験実施領域としては癌、特定疾患、精神神経分野など大学病院としての特有の分野が中心であり、試験期間は長期にわたるものが多い。一方で、舌下免疫療法や眼科領域で20-30症例の組み入れ試験も実施されている。ネットワークに関しては県内および関東信越地域の機関病院との連携を継続している。
- ④ 医師主導治験、高度医療評価制度に基づく試験を展開するとともに、自主臨床試験の実施体制については、平成24年1月に厚労省の調査を受けた。現在年間およそ新規60試験が事前検討会を経てIRBで承認を受けている。

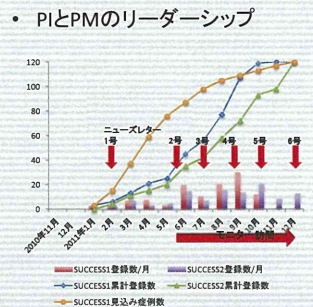


臨床研究基盤整備事業



1. 国際共同試験にむけた基盤整備

- AROによる国際化に向けた臨床研究基盤整備
- PIの連携による推進プロジェクト委員会
- オペレーション、プロジェクトマネージャ、データマネージャ、生物統計家、CRCなど40名の体制で組織化



2. 臨床研究のハブ機能に関する研究

Duke Universityとの人材交流と長期派遣

- Clinical Research Fellowとして若手医師を派遣中



Global study with DCRI and other ARO



3. 固定・流動型人材育成に関する研究

医師、薬剤師、看護師、IRB委員教育、関連病院スタッフ教育(2007-)

- 臨床研究入門・応用講義 14回/年
- 医療統計学 7回/年
- IRB委員研修 11回/年
- 看護部研修 3回/年
- 公開シンポジウム 1回/年
- 連携病院シンポジウム1回/年



4. モニタリング・監査に関する研究

- 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
- ICH-GCPIに基づくモニタリング・監査手順書を整備
- Medidata RaveのWEB電子症例報告書(EDC)を導入
 - システムバリデーション及び監査を実施
 - 医師主導治験での運用開始



メディデータ社での監査

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)



5. トランスレーショナルリサーチ(TR)との融合

- 肺癌に対するNKT治療
- 頭頸部癌に対するNKT療法
- 急性背髄損傷のGCSF治療
- 心筋損傷に対する細胞療法
- 食道がんに対する免疫ワクチン療法
- LCAT遺伝子導入療法



臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)



6. 被験者に対する保護体制の確立

院内、学内

- 被験者保護部門を設置
- 院内の倫理委員会の連携
- アクションプランの発表
- IRB委員研修テキスト及び倫理テキストの作成
- IRB委員教育

学外

- 次世代への臨床研究啓発を目的とし小学生を対象とした授業
- 県立千葉中学等で臨床研究と実験教室を結びつける授業
 - ①カフェイン実験による集団医療
 - ②遺伝子発現による個別医療
 - ③仮説と試験計画の立案

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)



7. 現在の創薬を取り巻く実態調査

- 世界的な医療開発動向把握
 - 米国、カナダ、イギリス、ドイツ等
- 全国の大学のシーズの実態把握
- 臨床現場・産業界のニーズ動向の把握



臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

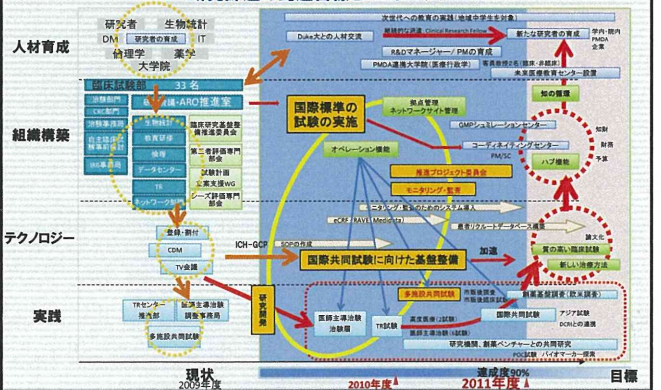


将来像

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)



臨床研究の国際化に向けたハブ機能とその人材育成に関する研究 ~研究課題の到達目標とロードマップ~



臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

