

201113014A

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

研究開発を先導する
治験・臨床研究中核拠点整備に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相澤好治

平成24(2012)年3月

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

研究開発を先導する
治験・臨床研究中核拠点整備に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相澤好治

平成24(2012)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 研究開発を先導する治験・臨床研究中核拠点整備 1
相澤 好治

II. 研究開発の枠組みづくり

1. 臨床試験体制開発フレームの開発：アジアとのネットワーク活動を前提に 9
熊谷 雄治

III. 組織・業務処理能力の効率化

1. IRB 関連業務の効率化に関する検討 21
氏原 淳
2. 治験の倫理と啓発に関するシンポジウム開催：治験の効率化と IT 活用を考える
氏原 淳 33

IV. 研究支援（システム整備）

1. 北里大学医学部附属臨床研究センター・ランダム化割付事務局の現況 43
星 佳芳
2. 治験及び臨床研究を支援するためのデータマネジメント業務に関する研究 51
逸見 治

V. 研究支援（研究相談対応）

1. 臨床研究支援に関する検討：臨床研究支援の実績について 63
王 国琴
2. 臨床研究相談に関するアンケート調査 69
王 国琴

3. 研究倫理支援業務に関する検討	89
坂本 泰理	

VI. 人材育成・教育

1. 臨床研究支援に関する検討：臨床研究に関する教育プログラムのあり方について	111
星 佳芳	
2. 臨床研究に関する教育プログラムを開発するための調査：特別講演「オミクス研究のデータ解析の現状と将来」についての検討	179
王 国琴	
3. 臨床研究支援に関する検討：インターネットを用いた臨床研究に関する初学者のための教育プログラムの開発	189
坂本 泰理	
4. 北里大学医学部附属臨床研究センター（KCRC）臨床研究支援業務一覧	
資料 1 KCRC 臨床研究実施計画書の作成手引き作成・提供	204
資料 2 KCRC 質問票調査における研究計画書の手引き	214
資料 3 UMIN への臨床研究・試験登録支援作業	220
資料 4 データマネージメント支援	223
資料 5 KCRC 主催セミナー活動	224
資料 6 KCRC ホームページ	233

VII. 第8回治験中核病院・拠点医療機関等協議会	241
「新たな治験活性化5カ年計画」の総括報告発表ポスター	

VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表	247
資料 7 論文	
「北里大学医学部附属臨床研究センター・ランダム化割付事務局の現況」	

I . 総括研究報告

研究開発を先導する治験・臨床研究中核拠点整備

研究代表者 相澤 好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学

研究要旨

本研究の目的は、研究者・医療機関が医薬品・医療機器の開発力を強化し、自らが企画し、企業に提供するという一連のプロセスを先導する組織の確立と、それを支える人材の育成と持続的供給を行う中核拠点の整備である。この目的を遂行するために、Ⅰ. 研究開発の枠組みづくり、Ⅱ. 組織・業務処理能力の効率化、Ⅲ. 研究支援（システム整備）、Ⅳ. 研究支援（研究相談対応）、Ⅴ. 人材育成・教育のそれぞれにつき事業を実施した。以上の研究実施により、研究支援体制の拡充が進むとともに、セミナー教育や研究相談室の周知と活用が増大され、臨床研究風土の醸成が進むとともに、人材開発・教育の方向性について明らかになってきた。また、ITを活用した、治験や臨床研究の効率化・推進についても当拠点が中心となり新たなアイデアと課題を全国に発信する機会も増加しつつあり、その意味で中核拠点としての存在をある程度示すことができたと考えられる。本拠点の最大の特徴であるアジアとのネットワーク活動を前提とした早期からの研究開発の枠組みづくりについては、順調に進みつつあり、研究最終年度には臨床研究の基盤が形成されることと思われる。

研究分担者

馬嶋 正隆 北里大学医学部
薬理学・教授
和泉 徹 北里大学医学部
循環器内科学・教授
益田 典幸 北里大学医学部
呼吸器内科学・教授
渡邊 昌彦 北里大学医学部
外科学・教授
佐藤 敏彦 北里大学医学部
附属臨床研究センター・教授
熊谷 雄治 北里大学医学部
附属臨床研究センター・教授
竹内 正弘 北里大学薬学部 臨床統計
部門医薬開発部門・教授

田畑 健一 北里大学医学部附属臨床研究
センター・特任講師
王 国琴 北里大学医学部附属臨床研究
センター・特任助教
逸見 治 北里大学医学部附属臨床研究
センター・特任助教
坂本 泰理 北里大学医学部附属臨床研究
センター
氏原 淳 北里大学北里研究所病院
治験管理室・室長
伊藤 勝彦 北里大学臨床試験事業本部
事業推進部長
渡邊 達也 北里大学北里研究所病院
治験管理室

研究協力者

星 佳芳 北里大学医学部
衛生学・講師
天野 英樹 北里大学医学部附属臨床研
究センター・特任講師

A. 研究の背景と目的

「新たな治験活性化5ヵ年計画」の目的は、「国民に質の高い最先端の医療が提供され、国際競争力強化の基礎となる医薬品・医療機器の治験・臨床研究実施体制を確保し、日本

発のイノベーションの創出を目指す」ことである。北里大学では、平成19年度より治験中核医療機関として、治験・臨床研究の効率的な実施とそれを実施するための人材を育成することを目的に「オール北里」体制による治験・臨床研究実施および教育体制の一元化を図り、治験実施の効率化と人材教育に一定の成果を挙げることができた。しかしながら、上記の「新たな治験活性化5ヵ年計画」の目的を達成するためには、治験実施のコスト・スピード・質の向上という治験依頼者（企業）からのニーズに応えるだけでは今や不十分であり、研究者・医療機関が医薬品・医療機器の開発力を強化し、自らが企画し、企業に提供するという一連のプロセスを先導する組織の確立と、それを支える人材の育成と持続的供給を行う必要がある。本研究の目的はこれらを達成することである。

B. 研究方法

国内随一の早期治験施設の他、データセンター、臨床研究センター等、治験・臨床研究にかかわるあらゆる組織と豊富な人材を活かしながら、治験中核施設に求められる各要件を達成するために、それぞれの項目毎に評価・分析し、以下の達成目標を設定した。

1. オール北里治験組織運営によるさらなる治験効率化＝患者集積とコスト削減
2. CRC、データマネジャー、研究医師のキャリアパス開発
3. 早期開発段階から研究開発全体に関わる人材の育成とそれによる研究開発力強化
4. 産官学連携による研究開発フレームの開発
5. IT利用と審査委員人材育成による共同審査委員会の効率よい適正な運営

上記の目標を達成するために、今年度は

- I. 研究開発の枠組みづくり
- II. 組織・業務処理能力の効率化
- III. 研究支援（システム整備）
- IV. 研究支援（研究相談対応）
- V. 人材育成・教育

のそれぞれの項目について下記のような事業を実施した。

C. 研究結果

I. 研究開発の枠組みづくり

1. 臨床試験体制開発フレームの開発 -アジアとのネットワーク活動を前提に-

本研究は、当該申請者と国外研究教育機関との密接かつ実践的な協力関係を活用し、国内外の大手製薬企業からのグローバル臨床試験を受託するための枠組みを、当該申請者が中核となって構築することを目的とするものである。研究初年度の昨年度は国内初の Academic Research Organization である北里大学臨床試験事業本部が海外研究機関とのパートナーシップ契約を交わし、国際共同開発の素地を作ったが、今年度は国際同時開発に向けた具体的な方策の検討を行った。具体的な活動としては、韓国との間で、用語の定義等の統一、被験者の意識調査、さらに薬物動態・薬力学の民族間比較研究を開始している。

II. 組織・業務処理能力の効率化

2. IRB 関連業務の効率化に関する検討

治験の高度化・グローバル化に伴い、IRB では質の高い審査を行える体制が求められる。しかし、審査対象となる治験の特性によっては審査資料が膨大になることがあり、事務局の負荷が大きい。本研究では効率的な IRB 運営のあり方を検討するため、そのモデルとなる中央 IRB において、IRB の電子化による遠隔地からの審議参加・傍聴、議事の電磁的記録、審査資料の電子化等を検討し実践することで、業務の効率化とコストダウン、及び質の高い審査を達成することを目的とした。

昨年度は IRB 資料電子化システムの構築を行ったが、その実績を元に、本年度は中央 IRB 化の前段階のモデル事業として法人内の 1 キャンパスにおける複数の医療機関をモデルとして IRB を中央化し、事務局関連業務の IT 化を行った。IT 化の内容については①会議の電子化、②審議資料の電子化、に分けて

検討を行った。それらの結果、学内の中央 IRB の共同利用において事務局業務の省力化が達成された。また、IT 活用によって効率的な IRB 運営が可能となり、それは北里大学だけではなく、全国の IRB 事務局に提供・応用可能な IRB 電子化の方向性を見いだすことができた

3. 治験の効率化と IT 活用を考えるシンポジウム開催

治験の国際化の流れの中で、日本と諸外国との治験状況が比較される中、治験費用については諸外国との格差が大きく、そのコストダウンのために治験関連手続きの効率化が求められている。治験の効率化には、統一書式や治験ネットワークの積極的な活用が提言されているが、業界全体の業務効率を上げてコストに反映させるためには現状の業務に対する大きな変革が必要である。その方策には IT の活用が必須であり、今後インターネットを中心とした情報通信ネットワークで多くの情報がやり取りされるものと予想される。その際、患者の立場や法律・倫理の立場も交え、治験と情報のあり方を国民と一緒に考える機会が必要になると考え、関係者を集めたシンポジウムを開催した。

参加人数は合計 246 名、参加者の所属の内訳は製薬企業、医療機関、CRO、SMO、大学、IT 企業、映像会社、一般市民（患者団体含む）などであり、活発な議論が展開され、効率化とは何か、何のために効率化するのか、という事を参加者と共にあらためて考えるきっかけとなった。先進的な IT のしくみを取り入れながら、同時に我々が考えるべき被験者保護が何なのかを振り返り、法的な知識も身につけた上で客観的に見ていく必要があると考えられた。

III. 研究支援（システム整備）

臨床研究の普及のためには研究を企画する医師がそれを実践しやすいような体制を整えることが必要である。本中核拠点では、すでに白金地区にデータセンター機能を持つ臨床薬理研究所を有するが、対象は多施設の大規模研

究が主であり、多くの医師が利用する環境ではない。そこで、臨床研究普及のための底上げを目的とし、利用しやすいデータセンター機能を新たに設立することを目的として以下のようなトライアルを実施してきた。

4. ランダム化割付事務局の現況

今後の期待業務量を予測し、設備の拡充計画を立てるために、臨床研究センター業務記録より、ランダム化割付支援業務について調査し、抽出可能であった割付作業量を観察した。割付作業には、割付当日の作業や、その後の開封確認作業なども含めて調査した。

その結果、業務の内容が学内に周知されるに従って、割付事務局作業量は、飛躍的に増加していた。割付を伴う研究の実施が簡単にできることにより、研究実施が可能となる研究計画が数多く存在し、その実施により研究に携わる医師が増大することが予想された。今後は多くの研究に対応できるよう業務負担を軽減できるようなシステムの導入を図っていく予定である。

5. 治験及び臨床研究を支援するためのデータベースの構築と運用に関する研究

昨年度に治験及び臨床研究を支援するためのデータベース機能を構築し、Electronic Data Capturing (EDC) を用いて、治験及び臨床研究を支援するためのデータマネジメントサービスの提供を開始した。今回、2011 年度のデータマネジメント業務の現状について報告し、今後の課題について検討することを目的とした。現在、昨年度から継続して 2 つの多施設共同研究の支援を行っている。1 つは後ろ向き臨床研究、もう 1 つは前向き臨床研究である。この後ろ向き研究については、全国規模の調査であり、2012 年度より EDC を用いてデータ収集が行えるよう準備を進めている。また、この前向き研究については、今年度、EDC を用いてデータ収集を開始した。今後、本センターにおけるデータマネジメントサービスの需要は、本センターで行っている他の研究支援業務と同様に、急増することが予想される。これまでの多施設共同試験の

ような大規模な研究に加え、単施設で行う研究などの支援も含めて、より多くの治験及び臨床研究を支援していくための体制整備のあり方についてさらに検討が必要である。

IV. 研究支援（研究相談対応）

北里大学医学部附属臨床研究センター（KCRC: Kitasato Clinical Research Center）では、治験及び臨床研究を推進するために、研究倫理支援業務に加えて、後述の様々な教育プログラムを提供する他、研究実施を計画する研究者に対して研究に関する相談に対応するために研究相談室を設置している。その相談の実績について検討を行った。

6. 臨床研究支援の実績について

北里大学医学部附属臨床研究センターにおいて、2008年4月から2012年3月までに行った研究支援サービス延べ1933件を分析し、サービス内容、年次推移及び成果より、研究支援の必要性を検討した。また、KCRCスタッフの現状を考慮し、医学、疫学、公衆疫学における支援の更なる効率化を図るための改善点について検討した。相談件数は年々大幅に増大を続けており、その内容もより多岐にわたってきた。臨床研究の質を向上するには、臨床研究相談やその他の臨床研究に関する支援業務の必要性が明らかである一方、持続的に支援サービスが維持するためには、人員の確保、インフラ整備、教育などの要素を考慮にいれ、常に相談サービスのあり方を改善していく必要があることを確認した。

7. 臨床研究相談に関するアンケート調査

臨床研究相談を受けたことのある教員・学生及び、KCRCのセミナーに参加したことのある教員・学生に無記名アンケートを実施した。臨床研究を支援するための臨床研究相談室の役割とそのあり方について検討を行った。本アンケートからは、臨床研究相談室の有用性が示され、研究者に高く評価されることが分かった。一方、今までの相談のあり方を改善すべき点があり、相談内容によって対応の仕方を変える、あるいはITを駆使して、対応策

を効率よく回答するなどの改善が必要であることがわかった。

V. 人材育成・教育

8. 臨床研究に関する教育プログラムのあり方について

平成21年（2009年）4月より、北里大学と病院の学生、及び職員を対象として、「初学者のための臨床研究支援講座」および、「医学文献検索講座」などを開催している。また、平成23年（2011年）度には、これまでのセミナー参加者の要望に応え、更に深い知識とスキルを身につけられる「臨床研究支援講座アドバンスドコース」を開始した。そこで、それらの講座を受講する参加者へのアンケート調査を基に、今後、提供すべきセミナーの内容や運営に対する改善点等に関して、要望や意見を収集し、より良いプログラム作成に資する情報を得ることを目的とした。今年度は、開催された延べ15のセミナーにおいて、延べ20回分のアンケート調査の結果、満足度が高いものが多かった。要望や改善点に関する意見の中には、基礎的な知識が学べるセミナーを希望する意見も根強くみられた。更に、生物統計、疫学・臨床疫学、EBM、文献検索等の情報収集、研究資料の管理、研究倫理、データマネジメント、メディカルライティング等に関してより広く、より深い知識や実践力に対するニーズがあり、今後も、更にプログラムを充実させる必要があると考えられた。

9. 臨床研究に関する教育プログラムを開発するための調査

（特別講演「オミクス研究のデータ解析の現状と将来」についての検討

分析技術の発展に伴い、今後さまざまな臨床研究の展開が予想される。莫大な個人情報を取り扱うオミクス研究の可能性と課題を、米国より専門家を招いて講演を開催し、検討を行った。アンケートの結果、受講者にはオミクス研究に対する知識に関してばらつきがあったようだが、概ね好評であった。このよ

うな最新のテーマの教育も参加者のモチベーションを向上させる意味で必要と思われる、ベーシックな知識取得を目的とするセミナーと補完しながら実施することは有効と思われる、今後の実施形態をさらに検討したい。

とした早期からの研究開発の枠組みづくりについては、順調に進みつつあり、研究最終年度には何らかの成果を出せるものと思われる。

10. インターネットを用いた臨床研究に関する初学者のための教育プログラムの開発

北里大学医学部附属臨床研究センターでは様々な教育プログラムを提供してきたが、対象者は学生から医師・コメディカルスタッフ・教職員と様々であり、全ての受講希望者が開催日に参加出来るわけではない。受講出来なかった者や受講者から、講義内容をビデオ録画し、いつでも学習出来る機会を作りたいという要望が多数寄せられてきた。そこで、本研究は、人気の高い「初学者のための臨床研究支援講座」「医学文献検索講座」受講者への復習機会、および非受講者への教育機会をいつでも提供出来るインターネットを用いた e-learning プログラムを構築し、その実用性を評価することを目的とした。北里大学高等教育開発センターが提供している Moodle システムを用い、過去に実施した「初学者のための臨床研究支援講座」「医学文献検索講座」を題材として試験運用版（β版）e-learning プログラムを構築した。登録者は未だ9名であったが、利用者からは動画やコンテンツの質の向上を求められており、今後はコンテンツ内容や構成、動画の質を向上させ、より有用な e-learning プログラムとして充実させる必要があると考えられた。

D. 成果および考察

以上の研究実施により、臨床研究風土の醸成が進むとともに、人材開発・教育の方向性について明らかになってきた。ITを活用した、治験や臨床研究の効率化・推進についても当拠点を中心となり新たなアイデアと課題を全国に発信する機会も増加しつつあり、その意味で中核拠点としての存在をある程度示すことができたと考えられる。本拠点の最大の特徴であるアジアとのネットワーク活動を前提

Ⅱ．研究開発の枠組みづくり

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）
分担研究報告書

臨床試験体制開発フレームの開発
（アジアとのネットワーク活動を前提に）

研究分担者 熊谷雄治 北里大学医学部附属臨床研究センター
北里大学臨床試験事業本部
北里大学東病院 治験管理センター
研究協力者 伊藤勝彦 北里大学臨床試験事業本部
研究分担者 佐藤敏彦 北里大学医学部附属臨床研究センター
研究代表者 相澤好治 北里大学医学部衛生学・
北里大学医学部附属臨床研究センター

研究要旨

国際共同開発が常識となった現在、我が国における臨床試験を推進し、自国における治療のためのエビデンスを得るためには、質の高い臨床試験を行う施設が必要である。我が国の臨床試験が世界で地歩を得るためには、単に質が高いというだけではなく、伝統的に自国内で行ってきた歴史があり得意分野とも言える早期段階の臨床試験の推進が有用である。科学性と品質で勝負する早期段階国際共同試験の推進とその後に続く国際的検証試験への積極的参加が我が国の目指すべき方向性である。この二つを実現するためにわれわれは既存の臨床研究センターと国内初の **Academic Research Organization** である北里大学臨床試験事業本部を核とする臨床試験システムを構築した。現在、法人内の臨床試験システムの統合と合理化を進めるとともに人材育成を精力的に行っている。また、いくつかの国際臨床研究を自ら行うことにより、問題点の洗い出しも行っている。将来的にはこのシステムを用い、アジア発の新薬を世界へ発出することを目標としている。

A. 研究目的

海外で使用されている薬物が我が国で使用できないドラッグ・ラグは、よりよい治療を求める医師、患者にとって重大な問題である。さらに日本で行われるべき治験が海外で行われる「治験の空洞化」もまた我が国の新薬開発能力、臨床研究能力に深刻な影響をおよぼしている。

この状況には複合的な要因が存在している。まず、臨床試験の国際化に立ち遅れた

ことがあげられる。新薬の臨床開発は伝統的に各国で別々に行われてきたため、他国で有効性と安全性が証明された薬であっても、すべての要求される試験を行わないと自国で薬として承認されないという状況が我が国で長く続いた。しかし、ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、日米EU

医薬品規制調和国際会議)の活動が開始され、1998年にICH-E5ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」¹⁾が通知された結果、海外で行われた臨床試験データを新薬の承認申請時に利用が可能になった。このことが皮肉にも国内治験の数が減少する「治験の空洞化」に拍車をかけることになった。わが国の治験は最近こそデータの質は向上したものの、大規模臨床試験における症例のリクルート速度が遅く、またコストが高いとされている。海外における臨床試験データが使用可能であるならば、製薬企業にとってはコストと時間がかかる日本ですべての臨床試験を行う理由はないのは当然であり、国内企業でも多くの試験を海外で施行する時代が到来した。しかし、治験の空洞化はわが国の新薬開発能力、臨床研究能力の低下を引き起こすのは間違いなく、また日本人における治療エビデンスが希薄な状態で治療を行わなければならないという問題も発生する。このような状況を打開するため、我が国の治験の活性化、グローバル化への努力が行われている。われわれはこのような状況を受け、国際共同開発が常識となった時代における臨床試験のあるべき開発フレームについて検討と推進を行っている。

B. 研究方法

我が国の臨床試験の状況を分析し、問題点および他国に比し優位な部分を明らかにする。それを踏まえ、優位な部分を最大限に生かす開発フレームを構築・試用を行う。

C. 研究結果

現状分析ととるべき方向性

ブリッジング試験と国際共同試験

患者の新薬へのアクセスを迅速化し、資源を節約するために、臨床試験データを各国・地域で共有し、新薬開発を効率化しようというICHの活動に基づいて、ブリッジングと呼ばれる概念が紹介された。まず、異なる環境において得られた海外データを我が国にあてはめる際には民族差を考慮しなければならない。民族差には外的要因と内的要因がある。内的要因は個人特有のものであり、人種、性別、年齢、遺伝多型に加え、臓器障害、疾病等も含まれる。外的要因には気候、環境汚染等の物理的・化学的なもの、食習慣、社会経済的因子、保険制度や医師・患者関係を含めた医療習慣、さらに医薬品の規制状況が含まれている。この民族差を考慮し、既存の情報を新しい地域にあてはめるために行われるのがブリッジング試験である。ICH-E5ガイドラインでは「外国臨床データを新地域に外挿するために新地域で実施される補完的な試験。新地域における有効性、安全性及び用法・用量に関する臨床データ又は薬力学的データを得るために実施される。」と定義されており、その種類は多岐にわたる。これまで多くの薬剤につきブリッジング戦略がとられてきた。しかし、その多くはすでに海外で得られたデータを対象に後ろ向きに行われるものであったため、適用には限界があったし、科学的に類似性を示すと言うより、承認申請に当たって類似性を受け入れることができるかどうかという規制上の問題であるようにも思われる。さらに、後追いのブリッジング戦略を用いる限り、我が国のドラッグ・ラグは幾分縮められることはあ

っても解消されることはない。そこで、より効率的な手法として注目を集めているのが世界同時開発であり、あらかじめ国際展開を前提とした開発戦略のもと同一の試験計画を用いて複数の国・地域で同時に試験を行う国際共同試験である。

国際共同試験への二つのアプローチ

国際共同試験は海外と同じ試験へ参加することによって日本における必要例数の減少をはかるとともに、申請までの期間を短縮し、ドラッグ・ラグを解消することが最終的な目的である。国際共同試験の有用性がまず期待されるのは大規模な検証的試験である。例えば高血圧、脂質異常症治療薬における虚血性心疾患による死亡や骨粗鬆症治療薬における骨折などのように、発生頻度が小さい真の評価項目の検出のために、必要とされる症例数が膨大で単一の地域では施行困難な臨床試験も、国際共同試験により施行可能となる。また抗がん剤やオフアンドラッグの開発においても国際共同試験は考慮されるべき選択肢である。医薬品総合機構の発表資料²⁾によれば、国際共同試験に関する治験相談、治験届が急速に増加しており、かなり我が国でも国際共同試験が行われるようになってきている。現在行われている国際共同試験は領域としては癌、循環器関連が多く、開発段階としては検証試験が多いと考えられている。これはある意味で、これまで国内で行われていたいわゆる第I相試験から、II相試験、III相試験の順に定まった工程で進めていく手法の一工程を国際共同試験で置き換える考え方であり、一足飛びに国際検証試験への参加を目指す傾向の現れのように思われる。実際、

国際共同検証試験の中には、我が国での承認用量を超える用量の対照薬の使用や、薬物動態・薬力学の民族差に関して十分な検討が行われたかについて疑問があるものも多い。しばしば治験依頼者が主張することがある「国際共同試験は海外で決められた用法用量と厳格に同一でなければならない」という考え方は、民族差の存在を無視したものであり、あらかじめ十分な検討を行った後に主張できるものである。適切な試験計画には、早い段階からの国際共同開発を前提としたデータの収集が不可欠であり、対象となる被験者の背景、薬物動態、薬物濃度-反応関係、用量反応性の民族差をできるかぎり早期の国際共同試験で検討することにより、多民族における適切な新薬開発が可能となるものと思われる。そして、症例数の多寡で評価される検証的試験とは別に、早期段階の試験は日本では伝統的に自国内で行ってきた歴史があり、得意分野とも言えるものである。科学性と品質で勝負する早期段階国際共同試験の推進とその後続く国際的検証試験への積極的参加が我が国の目指すべき方向性である。

D. 考察

今後の展開

我が国は自国内のみで新薬開発を完結させることのできる数少ない国の一つである。それはある意味で幸福なことではあったが、逆に隔離された地域で開発を行い続けることにより、他地域と異なる開発戦略と手法が形成され、それはいわば隔離された小集団における小進化を促進することとなったといえる。このままでは、グローバル化から取り残され、ガラパゴス化した日本国内

のみで後追いの開発を細々とする状況になる可能性が高い。試験の施行を決定するのはグローバル化した製薬企業である。もし、我が国がグローバル開発に積極的に関与したいのであれば、我が国が新薬開発とその後の営業戦略にとって魅力的な場所となる必要がある。これは、決してグローバル企業の意向に従って粛々と症例数という目方勝負の試験をこなすことを意味しない。我が国の治験が他国に比して優れている部分を生かすこと、日本の得意分野で海外をリードすることである。それは前述のように緻密な品質と科学性を要求される早期段階の試験、たとえば用量反応試験や薬物動態・薬力学試験である。また、我が国で見いだされたシーズを自国内で開発を開始することである。このような超早期から比較的早期の国際共同試験の中心的存在となることが日本の方向性であろう。これを実現するためには、世界をリードする医師の養成が急務である。優秀な臨床家が治験の科学性のみでなくオペレーションの重要性も認識した上で、経験を積んでいくことが重要である。また、臨床家、基礎研究者、統計学者、ファーマコメトリシャン、レギュラトリーサイエンスの専門家など多くの関係者が自由に議論できる場を創出すべきである。海外展開する上で、まずパートナーとして考えられるのは、遺伝的、環境的な要因が欧米に比し類似しており、臨床試験の体制が整った東アジア諸国であろう。

国際競争力を有する臨床試験環境の確立
臨床研究と新薬開発のための治験は相補的な関係にある(図1)。治験において要求される品質管理の概念は臨床医が行う研究

において軽視されがちな部分であるが国際的に評価されるためには不可欠なものである。また治験において厳密に行われる薬効評価の手法は臨床研究でも共通のものであり、これらの重要な事項を治験に参加することで実地に学ぶことができる。さらに治験のために整備された試験環境はそのまま臨床研究へ使用可能である。治験で培われた経験と知識により、質の高い臨床研究を行う環境が整う。臨床研究の豊富な経験と、学術的背景はまた企業、行政当局の高い信頼をもたらし、さらに質の高い治験を行うことが可能となる。このような正の連関を可能とするシステム作りがアカデミアの義務である。また将来的にはアカデミア発のシーズ開発も視野に入れた体制整備を急ぐ必要がある。すなわち、臨床研究、治験のいずれかに偏るのではなく、双方を推進する体制の必要性から我々は北里大学医学部臨床研究センターと北里大学臨床試験本部を中心とする推進体制を構築している(図2)。

臨床研究支援の核として臨床研究センターは教育・研修を行うとともに学内臨床研究の計画作成、実施、統計解析、論文執筆の支援を行う体制を整えた。臨床試験事業本部は学校法人北里研究所内の治験を一元管理し、適切な支援を行うとともに内外の治験ネットワークを通じ日本発の新薬を世界に発出する目的で設置され、活動を開始している。

臨床試験事業本部の構成と活動

我々は北里大学臨床試験事業本部(Kitasato Academic Research Organization, KitARO)は国際的に通用す

る臨床研究・治験実施体制を構築する目的で、2010年11月に国内初の本格的 ARO を目指し設立した（図3）。2010年度は活動準備を主に行い、2011年度より本格的な活動を開始した。法人内には医療機関として4病院1研究所が存在し、その病床数は2,000床以上、臨床試験専用病床105床にのぼる。これを医療機関ごとに管理している体制を一元化するために、治験審査委員会の整理と中央管理体制の整備、さらに契約体制、費用体形の統一、SOPの共通化等の作業を行っている。将来的には治験管理部門を KitARO の下に統合し、東京治験センター、埼玉治験センター、神奈川治験センターの3拠点および国内ネットワークを単一医療機関のように活用できる体制の確立を目指している。また、これまでに構築してきた海外との協力関係をもとに KitARO を中心とした国際共同試験の実行を目標に国際的なネットワークをブラッシュアップする目的で、海外戦略室を設置した。ここにはアジア、北米、欧州の3部門をおき、それぞれの部門がネットワーク構築のための実作業を開始している。

国際共同試験は国内企業よりむしろ、海外大手製薬企業、海外大手 CRO から直接依頼されることが予想され、海外の担当者と対等にコミュニケーションできる人材育成のために臨床研究センターにおける講演・研修を施行している。また、英語によるセミナーの開催、英文試験計画書の作成などを行っている。データマネジメント部では、国際共同試験の症例の割付、データマネージメントを施行しており、国際的な知名度も上昇してきた。

アカデミアの使命の一つとして国内外の

優れた創薬シーズを見いだし育薬することがあげられるが、これについても活動を開始している。一つは学内他学部において研究されている化合物の可能性について検討する委員会を設置し、定期的な協議を開始した。法人内には First in human 試験を行う体制が整っており、きわめて早い段階から proof of concept を取得する臨床試験まで施行することが可能である。これらにより付加価値の高いものを大手製薬企業に移管することを視野にいれて活動を行っている。現在、臨床試験へ移行が可能な段階に至ったプロジェクトは二つ存在している。

将来的に企業からの治験受託、シーズへの付加価値の付与等による収益により、補助金に頼らない運営体制が可能である。

具体的な活動例

国際共同試験を行う際にまず問題となるのは民族差である。内的要因、外的要因とも試験計画策定時に重要な問題であり、試験計画自体が日本で受け入れ可能なものである必要がある。すなわち、有効性・安全性に関する民族差の有無、デザイン、有効性の評価項目や解析方法の我が国への受け入れ可能性、参加地域全体での安全性評価の手法の統一などが上げられる。

有効性評価は薬物動態・薬力学、医師・患者の哲学、医療環境など種々の要因から地域ごとに異なる可能性が高く、少なくとも判定の標準化は必須である。また、安全性評価も地域ごとに異なる傾向があることはよく知られており、ある程度のコンセンサスをもとに有害事象の抽出、用語の統一が必要である。これらを踏まえ、現在、臨床試験に参加する被験者の意識調査を韓国

国立ソウル大学との共同研究を開始した。また薬物動態・薬力学の民族間比較研究のモデルケースとして、韓国インジェ大学とモキシフロキサシンの心電図 QT 間隔延長作用の民族間比較研究を開始している。これらはいずれも英文によるプロトコルを作成し、これを原本として用いるもので、標準的な国際共同治験を踏襲したものである。また、いずれも研究者による臨床試験ではあるが、GCP 準拠で行っている。

試験実施にあたっては我が国の規制に従うことは当然であるが、データが提出される地域の規制を遵守する必要があることも忘れてはならない。すなわち、日本国内で行われた試験であっても、データが提出される地域の規制当局、たとえば FDA の査察を受ける可能性があるがことは銘記する必要がある。法人内の東病院では FDA 査察を受けた経験があり、今年度は開催ができなかったが、来年度には FDA 査察に向けた講習を行う予定である。

今後の展開

ここで述べたシステムにより、臨床試験の一元管理と支援体制への方向性は定まり、人材育成および自らの試験体制整備も開始されたが、いずれも端に着いたばかりものであり、実際の成果が得られるまでには至っていない。よりよいシステムの構築のためには、実際に本システムを運用し、その上で見いだされた問題点の改善が必須である。シーズからの創薬には現在の候補物質をできるだけ早期に臨床試験を行える状況へ移行させること、ネットワークを用いた大規模試験の施行のために、医師主導型治験および多施設臨床研究の事務局業務

を開始する予定である。

E. 結論

我が国の臨床試験の状況を分析した結果、科学性と品質で勝負する早期段階国際共同試験の推進とその後続く国際的検証試験への積極的参加が我が国の目指すべき方向性である。この二つを実現するためにわれわれは既存の臨床研究センターと国内初の Academic Research Organization である北里大学臨床試験事業本部を核とする臨床試験システムを構築した。現在、法人内の臨床試験システムの統合と合理化を進めるとともに人材育成を精力的に行っている。また、いくつかの国際臨床研究を自ら行うことにより、問題点の洗い出しも行っている。将来的にはこのシステムを用い、アジア発の新薬を世界へ発出することを目標としている。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 <原著>

1. K Maeda, J Takano, Y Ikeda, T Fujita, Y Oyama, K Nozawa, Y Kumagai and Y Sugiyama. : Nonlinear pharmacokinetics of oral quinidine and verapamil in healthy subjects: A clinical microdosing study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(2):263-270, 2011.
2. Kusuhara H, Ito S, Kumagai Y, Jiang M, Shiroshita T, Moriyama Y, Inoue K, Yuasa H, Sugiyama Y. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 89(6):837-44. 2011
3. Asano Y, Inoue Y, Ikeda Y, Kikuc

- hi K, Hara T, Taguchi C, Tokushige T, Maruo H, Takeda T, Nakamura T, Fujita T, Kumagai Y, Hayakawa K.: Phase I clinical study of NMK36: a new PET tracer with the synthetic amino acid analogue anti-[18F]FACBC. *Ann Nucl Med.* 25(6):414-8,2011
4. Maeda K, Ikeda Y, Fujita T, Yoshida K, Azuma Y, Haruyama Y, Yamane N, Kumagai Y, Sugiyama Y.: Identification of the Rate-Determining Process in the Hepatic Clearance of Atorvastatin in a Clinical Cassette Microdosing Study. *Clin Pharmacol Ther.* 90:575-581,2011.
 5. Uchimura N, Kuwahara H, Kumagai Y, Mishima K, Inoue Y, Rayner CR, Toovey S, Davies BE, Hosaka Y, Abe M, Prinssen EP.: Absence of Adverse Effects of Oseltamivir on Sleep: A Double-Blind, Randomized Study in Healthy Volunteers in Japan. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 109(4):309-314,2011
 6. Yuji Kumagai, Tomoko Hasunuma, Desmond Padhi: A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab administered subcutaneously to postmenopausal Japanese women. *Bone.* 45(5):1101-1107,2011.

< 準原著 >

1. 熊谷雄治: 2. 薬剤性肝障害への臨床からの取り組み-臨床試験における薬剤性肝障害早期検出の努力-, 谷本学校 毒性質問箱, 13号: 56-59, 2011.

< 総説 >

1. 熊谷雄治: 第7回DIA日本年会 グローバル開発における日本の役割・日本の貢献・研究機関・企業での臨床試験の実際 アカデミアにおける臨床試験・研究支援体制の構築. *臨床医薬*, 27(5):323-330, 2011.
2. 熊谷雄治: 第1回DIAカーディアック・セイフティ・ワークショップ THOROUGH QT試験: QT/QTc評価試験の現状と課題 Challenges in Performing Thorough QT Studies in Japan: Recent Experience (QT/QTc評価試験を日本でを行うために-最近の経験から-). *臨床医薬*, 27(11):3-8, 2011.

< 著書 >

1. 熊谷雄治: 第1部新薬創出をめぐる新環境 1. 治験のグローバル戦略 1) アカデミアの立場から, 19-23, 医薬ジャーナル 新薬展望 増刊号Vol.47, 2011
2. 熊谷雄治: 第2章3 非臨床試験から臨床試験への移行, 臨床薬理学 第3版, 37-41, 2011
3. 熊谷雄治: 分担執筆, ポケット版 臨床医薬品集2012, 薬事日報社 2011
4. 熊谷雄治: 5第I相試験(中心的な試験: 臨床薬理試験), 6第II相試験(代表的な試験: 探索的試験), 7第III相試験(代表的な試験: 検証的試験), 「クリニカルクエストにこたえる!」臨床試験ベーシックナビ, 20-26, 医学書院 2012
2. 学会発表

< 学会発表 シンポジウム >

1. 熊谷雄治: 北里大学におけるアカデミア CRO-Ki TARO. バイオ医薬の開発戦略フォーラム, 2011. 07. 19. 大阪市.
2. 熊谷雄治: 国際共同試験における民族差-外的要因の影響- (シンポジウム 国際共同試験と開発戦略-過去・現在・未来-). 第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2011. 09. 03. 東京 (学術総合センター), レギュラトリーサイエンス学会誌, 1 (Supple.): p20, 2011
3. 熊谷雄治: ヒト初回投与に際して担当医師が留意すること (シンポジウム First In Man の臨床試験の前に確認すべきこと). 第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2011. 09. 03. 東京 (学術総合センター)
4. 熊谷雄治: 2. 臨床試験における心電図QT/QTcを用いた心臓安全性評価, 第4回日本ファーマコメトリクス研究会, 2011. 9. 2-3, 東京, プログラム・講演要旨集: p12-13, 2011
5. 熊谷雄治: THOROUGH QT試験: QT/QTc評価試験の現状と課題, 2nd DIA Cardiac Safety Workshop In Japan, 2011. 9. 5-6, 東京 (タワーホール船堀)
6. 熊谷雄治: 我が国における早期臨床試験の展開. 2011年度薬物動態談話会特別例会, 2011. 11. 11, 浜松
7. 熊谷雄治: 日本の早期・探索的臨床実現に向けてのアカデミアでの取り組み. 第16回医薬品開発基礎研究会, 2011. 11. 25, 昭和大学烏山病院
8. 熊谷雄治: 有害反応予測のための臨床試験-QT/QTc評価試験を中心に-. 第32回日本臨床薬理学会年会, 2011. 12. 2, 浜松, Vol42 supplement:p152
9. 熊谷雄治: 薬物間相互作用を検討する臨

床薬理試験の実施体制と留意点、第32回日本臨床薬理学会年会、2011.12.2、浜松、Vol42 suppl:p158

<学会発表 一般講演>

1. 熊谷雄治：本邦におけるE14ガイドライン関連臨床試験の現状. バイオメディカル・システム日本ワークショップ-Practical Implications of ICH E14 Guidelines for TQT Studies and Future ICH E14 の三極における解釈とその臨床試験への適用-TQT 試験と将来への展望、2011.5.26、東京（目黒雅叙園）
2. (ポスター) Momma T, Iijima H, Sekine M, Arisawa N, Nakabayashi K, Higa shihara F, Mabuchi Y, Kumagai Y.: A subject management system for safety and reliability in the early clinical trials in Japan by JACIC. 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Budapest (Hungary), 26-29, June, 2011. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 109(Supple. 1):86, June 2011.
3. (ポスター) Kumagai Y, Ikeda Y, Fujita T, Sasaki K, Saikawa T.: Confirmation of QT prolongation by oral moxifloxacin in healthy Japanese subjects for thorough QT/QTc studies in Japan. 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Budapest (Hungary), 26-29, June, 2011. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 109(Supple. 1):102, June 2011.
4. (ポスター) Y. Murakawa, Y. Kumagai and O. Kobayashi.: Favipiravir, A Novel Anti-Influenza Virus Compound Inhibits Viral RNA Polymerase: Effect on QT Prolongation. American Society for Microbiology annual meeting, September 20, 2011. New Orleans, USA
5. 熊谷雄治、蓮沼智子、Desmond Padhi：日本人閉経後女性におけるデノスマブ単回皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価、並びに外国人閉経後女性との薬物動態及び薬力学プロファイルの比較。第13回日本骨粗鬆症学会、2011.11.04、神戸国際会議場
6. (ポスター) 美藤隆二、坂口周子、二村泰行、熊谷雄治、高橋伯夫、千葉勉、堤康央、眞弓忠範、宮田久嗣、山元弘、中島光好：健康な成人喫煙者及び非喫煙特異性のあるBiomarkerの探索 I-肺上皮障害、酸化ストレス-、第32回日本臨床薬理学会年会、2011.12.1、浜松、Vol42 suppl:276
7. (ポスター) 坂口周子、美藤隆二、二村泰行、熊谷雄治、高橋伯夫、千葉勉、堤康央、眞弓忠範、宮田久嗣、山元弘、中島光好：健康な成人喫煙者及び非喫煙特異性のあるBiomarkerの探索 II-脂質代謝、炎症、凝集/凝固-線溶、血管内皮機能、糖代謝-、第32回日本臨床薬理学会年会、2011.12.1、浜松、Vol42 suppl:276
8. (ポスター) 中谷比呂志、蓮沼智子、麻生雅子、福嶋邦昭、西脇真実子、高附真樹子、桑又真由美、熊谷雄治、飯島肇：血漿ビルビン酸濃度と採血方法および測定条件に関する検討、第32回日本臨床薬理学会年会、2011.12.2、浜松、Vol42 suppl:314
9. (ポスター) 中村智美、石崎沙織、前田実花、新井万理子、黒山政一、田ヶ谷浩邦、池田康彦、藤田朋恵、熊谷雄治：臨床薬理試験参加希望者の検査データの年次調査-血圧、脈拍数-、第32回日本臨床薬理学会年会、2011.12.2、浜松、Vol42 suppl:315
10. (ポスター) 池田康彦、熊谷雄治、有永照子、佐田通夫、廣木忠行、宮田久美子、江本裕美、大西明弘：Open-label, Multicentre, Single Dose Study of Eldecalcitol Pharmacokinetics in Patients with Impaired Liver Function、第32回日本臨床薬理学会年会、2011.12.3、浜松、Vol42 suppl:340
11. (ポスター) 藤田朋恵、安田修一、野村今日子、萩原久美子、入野野和代、高村雅美、佐橋邦彦、小林真美、丸岡奈穂、中原いちみ、熊谷雄治、馬嶋正隆：日本人での尿中ナトリウム排泄量の個体差要因としてのカリクレイン遺伝子多型検索、第32回日本臨床薬理学会年会、2011.12.3、浜松、Vol42 suppl:352

<特別講演>

1. 熊谷雄治：早期臨床試験の国際展開の中で日本の進むべき方向性。第2回早期臨床試験 国際会議-世界をリードする効率的な開発戦略-、2012.2.18、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

KitARO
Kitasato Academic Research
Organization

臨床試験と治験の相互補完関係

臨床開発プラットフォーム
を提供（臨床研究→治験）

臨床研究の豊富な経験と、
学術的背景は企業、行政
当局の高い信頼をもたら
す。アカデミア発のシー
ズ開発も可能となる。



治験へ参加することにより、
薬効評価の基本、品質管理の概念を
学ぶことができる。治験のために整
備された環境はそのまま臨床研究へ
使用可能である。

図 2

学校法人北里研究所の臨床研究・治験体制

