Table II Characteristics of the patients with a genetic mutation

Patient no.	Sex	Age	Age of onset	Episodes of infections prior to detection of the genetic mutation	Genetic mutation
1[a] [14]	F	1 year 7 months	10 months	BCG lymphadenitis and dermatitis Multiple BCG osteomyelitis	*IFNGR1* 811del4
2[a] [14]	M	1 year 9 months	8 months	BCG lymphadenitis, hepatomegaly Multiple BCG osteomyelitis	*IFNGR1* 818del4
3[a] [14]	M	2 years	2 years	Multiple BCG osteomyelitis	*IFNGR1* 818del4
4[a] [14]	M	41 years	3 years	*M. tuberculosis* lymphadenitis (twice) Multiple MAC octeomyelitis	*IFNGR1* 818del4
5[a] [15]	F	12 years	6 months	BCG lymphadenitis Multiple MAN osteomyelitis	*IFNGR1* 774del4
6	M	19 years	4 months	BCG lymphadenitis and dermatitis Multiple BCG osteomyelitis MAC subcutaneous abscess Multiple MAC osteomyelitis	*IFNGR1* E278X
7	M	10 years	10 months	*M. tuberculosis* lymphadenitis Multiple MAC lymphadenitis Sepsis, bacterial pneumonia (four times)	*NEMO* E315Q

Patient 4 is the father of patient 2

MAC Mycobacterium avium complex

[a] These patients were reported previously

significantly higher in those with the genetic mutations (Table III). There were no significant differences in the age at the onset of mycobacterial infection, or in the interval of time between BCG vaccination and the first onset of BCG infection between the patients with and without genetic mutations. One patient diagnosed with BCG dermatitis died of persistent diarrhea of unknown etiology, while the others are still alive.

Discussion

In the present study, we investigated the clinical characteristics and the genetic backgrounds of the patients diagnosed as having MSMD in Japan. We observed that the patients with the genetic mutation were susceptible to developing recurrent mycobacterial infections and multiple osteomyelitis/arthritis, and IFN-γR1 deficiency was the most

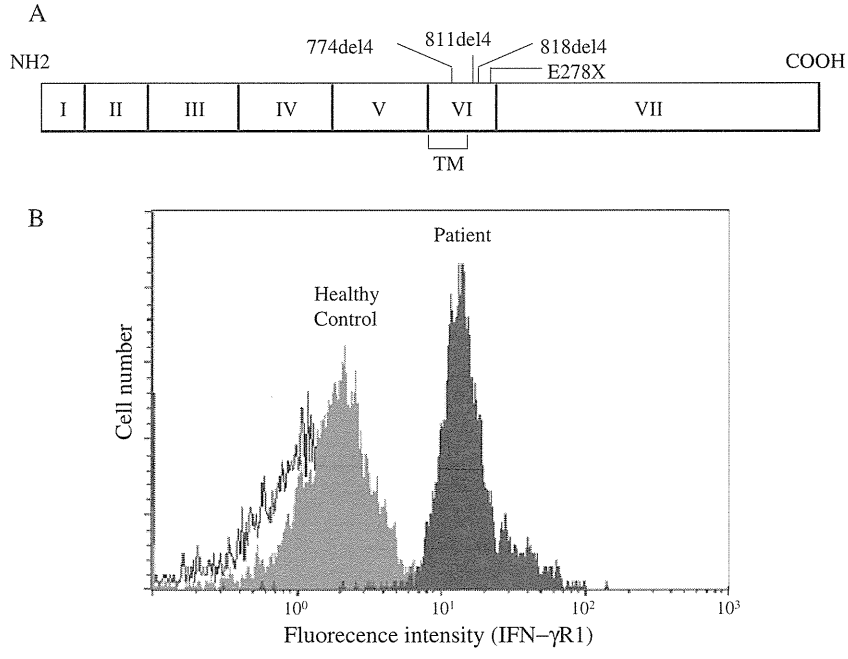

Fig. 2 *IFNGR1* gene mutations and the analysis of IFN-γR1 expression on monocytes. The sites of *IFNGR1* gene mutations in the six IFN-γR1-deficient patients (**a**) and the increased IFN-γR1 expression level on monocytes in patient 2 are shown (**b**)

Table III Comparison of the patients with and without a genetic mutation

	Patients with a genetic mutation (n=7)	Patients without a genetic mutation (n=39)
Age of onset (months)	10 (4–36)	14 (4–75)
Male to female ratio	2.5:1	1.8:1
Familial history (n)	2	0
Median interval between BCG vaccination and the first onset of BCG infection (months)	9.5 (7–15, n=4)	10 (1–46, n=35)
Recurrent cases (%)	85.7*	7.7
Patients with multiple osteomyelitis/arthritis (%)	100* (n=6)	4.2 (n=24)

*p<0.0001

frequent genetic defect identified in these patients. The prevalence of MSMD is estimated to be at least 0.59 cases per million births, and the disease does not seem to be confined to any ethnic group or geographic region, according to a national retrospective study of idiopathic disseminated BCG infection in France [23, 24]. This is the first epidemiological study associated with MSMD in Japan which showed the difference in the clinical manifestation and the genetic background between Japan and Western countries.

The *IFNGR1* mutations identified in this study were in exon IV, within the transmembrane domain, or the intracellular domain of the *IFNGR1* gene (Fig. 2a), which led to a truncated protein lacking signaling motifs [25]. The truncated protein also lacks the recycling motif, which leads to the overexpression of the mutant protein (Fig. 2b) [25]. These mutations are located in important hot spots in the patients diagnosed with dominant partial IFN-γR1 deficiency [13], and the flow cytometric analysis of IFN-γR1 expression levels may be a useful method for the screening for this disease [15]. The *NEMO* mutation found in patient 7 was in exon VIII within the leucine zipper domain of the *NEMO* gene. A previous study reported that a mutation in this region disrupted a common salt bridge in the leucine zipper domain and impaired T-cell-dependent IL-12 production [22].

The patients with the genetic mutations were susceptible to recurrent mycobacterial infections and multiple osteomyelitis/arthritis as described previously [3], but no fatal mycobacterial infection was observed in this study. Unlike complete IFN-γR1 and IFN-γR2 deficiencies, which often cause fatal mycobacterial infections [13, 16], the patients with dominant partial IFN-γR1 and NEMO deficiencies have been reported to have a relatively mild disease and a better prognosis [13, 22]. These factors might have contributed to the good outcome of the patients in this study. In addition, the low virulence of BCG might contribute to the characteristics of BCG infection in Japan, because the BCG Tokyo 172 strain that is used in Japan for vaccination is the least virulent BCG substrain.

The *IL12RB1* mutation has been reported to be the most common cause of MSMD [4]. However, none of the patients in this study was diagnosed as having an IL-12 receptor β1 deficiency. In Japan, this disease was reported in only one patient with disseminated lymphadenitis caused by *M. avium* complex [18]. It has been suggested that most complete IL-12 receptor β1-deficient individuals may be asymptomatic, and only those that also have a second mutation in another gene may be more prone to infections [26, 27]. These symptomatic IL-12 receptor β1-deficient patients are mainly found in families with consanguineous parents [19, 27]. Consanguineous marriages are uncommon in Japan, and there were no consanguineous families in this study. This might be the reason why no IL-12 receptor β1-deficient patients were observed. Alternatively, it is possible that the causative gene mutations associated with MSMD are different among races, because the number of patients with IL-12 receptor β1 deficiency was also lower than those with IFN-γR1 deficiency in Taiwan [28].

Although another patient had multiple osteomyelitis, and three patients had recurrent disseminated mycobacterial infections in these studies, they did not have mutations in any of the six genes. It was previously reported that no genetic etiology has yet been identified in about half of patients with disseminated and recurrent mycobacterial infections [3, 4]. This suggests the presence of as yet undetermined genetic factors in the development of this disease.

In the present study, the number of patients with genetic mutations might be too small to conclusively indicate the differences in the clinical manifestations and the host genetic backgrounds of MSMD between Japan and Western countries. However, in terms of the genetic etiology and the prognosis, it remains possible that the features of the patients diagnosed as having MSMD in the present study are different from those in previous reports [3]. Further investigations of a large number of patients are therefore warranted to more precisely evaluate the clinical manifestations and the host genetic background of MSMD in Japan.

Conclusions

We found that the patients diagnosed as having MSMD in Japan seem to have different genetic features, as well as

different clinical manifestations, compared with those in Western countries. A few patients with recurrent mycobacterial infections without mutations in the six known genes might suggest a contribution of other genetic, as well as environmental, factors in the susceptibility to recurrent infections.

Acknowledgments We thank the physicians for providing detailed information and allowing us to analyze blood samples of the MSMD patients, and we appreciate the assistance of Dr. Brain Quinn for editing the English usage. This study was supported in part by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and by a grant for Research on Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

1. Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, van de Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria. Tuberculosis. 2005;85:74–5.
2. Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. Nucl Acids Res. 2005;33: D514–7.
3. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1043–51.
4. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, Vogt G, de Beaucoudrey L, Feinberg J, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-γ-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. Semin Immunol. 2006;18:347–61.
5. Alcais A, Fieschi C, Abel L, Casanoca JL. Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. J Exp Med. 2005;202:1617–21.
6. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu Rev Immunol. 2002;20:581–620.
7. Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaah S, Al-Hajjar S, Feinberg J, et al. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. Am J Hum Genet. 2002;70:336–48.
8. Roesler J, Kofink B, Wendisch J, Heyden S, Paul D, Friedrich W, et al. *Listeria monocytogenes* and recurrent mycobacterial infections in a child with complete interferon-gamma-receptor (IFNgammaR1) deficiency: mutational analysis and evaluation of therapeutic options. Exp Hematol. 1999;27:1368–74.
9. Moraes-Vasconcelos D, Grumach AS, Yamaguti A, Andrade ME, Fieschi C, de Beaucoudrey L, et al. *Paracoccidioides brasiliensis* disseminated disease in a patient with inherited deficiency in the beta 1 subunit of the interleukin (IL)-12/IL-23 receptor. Clin Infect Dis. 2005;41:e31–7.
10. Zerbe CS, Holland SM. Disseminated histoplasmosis in persons with interferon gamma receptor 1 deficiency. Clin Infect Dis. 2005;41:e38–41.
11. Sanal O, Turkkani G, Gumruk F, Yel L, Secmeer G, Tezcan I, et al. A case of interleukin-12 receptor beta-1 deficiency with recurrent leishmaniasis. Pediatr Infect Dis. 2007;26:366–8.
12. Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V, Dupuis S, Akçakaya N, Cokura H, et al. HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFNgammaR1 deficiency. J Pediatr. 2004;144:519–23.
13. Doman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, van Dissel JT, Baretto R, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon γ receptor 1 deficiencies. Lancet. 2004;364:2113–21.
14. Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, Takada H, Ahmed S, Obinata K, et al. Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan: identification of dominant partial interferon-gamma receptor 1 deficiency as a predominant type. J Infect Dis. 2002;185:706–9.
15. Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kawaguchi H, Tsumura M, Ohno Y, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-γ receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-γ signal transduction. J Med Genet. 2007;44:485–91.
16. Dorman SE, Holland SM. Mutation in the signal-transducing chain of the interferon-γ receptor and susceptibility to mycobacterial infection. J Clin Invest. 1998;101:2364–9.
17. Altare F, Lammas D, Revy P, Jouanguy E, Döffinger R, Lamhamedi S, et al. Inherited interleukin-12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guerin and *Salmonella enteritidis*-disseminated infection. J Clin Invest. 1998;102:2035–40.
18. Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interluekin-12 receptor β1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against *Mycobacterium avium complex* infection. Blood. 2001;97:2688–94.
19. Raspall M, Da Silva Duarte AJ, Tuerlinckx D, Virelizier JL, Fischer A, Enright A, et al. Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor β1 deficiency: medical and immunological implications. J Exp Med. 2003;197:527–35.
20. van de Vosse E, Ottenhoff THM. Human host genetic factors in mycobacterial and *Salmonella* infection: lessons from single gene disorders in IL12/IL-12-dependent signaling that affect innate and adaptive immunity. Microb Infect. 2006;8:1167–73.
21. Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C, Thomassin N, Rosenzweig S, Harris J, et al. Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. Science. 2001;293:300–3.
22. Filipe-Santos O, Bustamante J, Haverkamp MH, Vinolo E, Ku CL, Puel A, et al. X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in NEMO impairing CD40-dependent IL-12 production. J Exp Med. 2006;203:1745–59.
23. Casanova JL, Jouanguy E. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. Lancet. 1995;346:581.
24. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F, et al. Idiopathic disseminated bacille Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. Pediatrics. 1996;98:774–8.
25. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondanèche MC, Dupuis S, et al. A human IFN-γR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. Nat Genet. 1999;21:370–8.
26. van de Vosse E, Ottenhoff THM. Human host genetic factors in mycobacterial and *Salmonella* infection: lessons from single gene disorders in IL-12/IL-23-dependent signaling that affect innate and adaptive immunity. Microbes Infect. 2006;8:1167–73.
27. Ehlayel M, de Beaucoudrey L, Fike F, Nahas SA, Feinberg J, Casanova JL, et al. Simultaneous presentation of 2 rare hereditary immunodeficiencies: IL-12 receptor β1 deficiency and ataxia-telangiectasia. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1217–9.
28. Lee WI, Huang JL, Lin TY, Hsueh C, Wong AM, Hsieh MY, et al. Chinese patients with defective IL-12/23-interferon γ receptor 1 mutation presenting as cutaneous granuloma and IL12 receptor β1 mutation as pneumatocele. J Clin Immunol. 2009;29:238–45.

特集：臨床研究実施の現状と課題

第1部 医師主導臨床試験の推進：各大学の臨床試験支援体制

京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験サポート体制

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部[1)] 同探索医療検証部[2)]
伊藤達也[1)] 新美三由紀[2)]

はじめに

わが国では，基礎研究から臨床応用への橋渡し（以下，トランスレーショナルリサーチ）は新規医薬品や適応外医薬品を用いてヒトへ使用するため，臨床応用研究（以下，臨床試験）の実施の際には守るべき指針や準備必要項目などの規制に従う必要がある。一方で，再生医療のなかで代表される細胞製剤などは技術開発のスピードが速く，技術と並行してガイドラインや法律も整備中であり，臨床試験を実施する環境はこれまでになく複雑である。また，質の高い臨床試験を実施するためにはデータマネジメントや統計解析などで質を担保する必要があり，診療業務を抱える医師を中心とした少人数のグループで質の高い臨床試験を実施することは簡単なことではない。近年，大学や医療機関内などに臨床試験を支援する拠点が設立され，質の高い臨床試験やトランスレーショナルリサーチの実施のための支援体制整備が進められている。本稿では，京都大医学部附属病院探索医療センターにおけるトランスレーショナルリサーチのサポート体制について紹介する。

1 京都大学病院探索医療センターのミッション

京都大学医学部附属病院探索医療センター（以下，当センター）は，わが国初のトランスレーショナルリサーチ（TR）を支援する基盤組織のひとつとして2001年に設立された。当センターは，出口を見据えた開発研究と，科学的にも倫理的にも正当性が高く，質の高い臨床試験，Proof of Concept（POC：概念実証）取得研究の円滑な実施を支援しており，2007年より文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムに採択されている。これまで学内外の多くの臨床試験を支援し，特に国内外未承認医薬品や医療機器の医師主導治験を4つ実施した実績がある。

特に探索型研究を進めることを掲げ，基礎研究で発見されたものを早く臨床応用することが目標である。そのため，当センターでは既存の枠を越えた横断的に研究を進めるため，研究者の基礎研究も支援を行い，臨床支援スタッフとの連携により臨床応用も可能とする。若手研究者のオリジナリティや発想を育成し，新たなシーズを発掘する全国拠点を目指している。われわれのねらう臨床開発は，フェーズの浅い段階における探索的治験，厚生労働省の制度下で行う先進的な臨床試験など，POCを取得することや次に臨床展開できるためのエビデンスを立証することである。

2 京都大学病院探索医療センターの体制

支援組織は，探索医療開発部，探索医療検証部，探索医療臨床部の3部より構成され（図1），「探索医療開発部」では試験計画書や概要書の作成，規制当局との折衝，臨床試験文書の管理・保管，および試験の進捗管理などを，「探索医療検証部」では試験

Management and Support of Investigator-Initiated Clinical Trials in Translational Research Center, Kyoto University Hospital
Tatsuya Ito：Department of Experimental Therapeutics, Translational Research Center, Kyoto University Hospital；Miyuki Niimi：Department of Clinical Trial Design & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

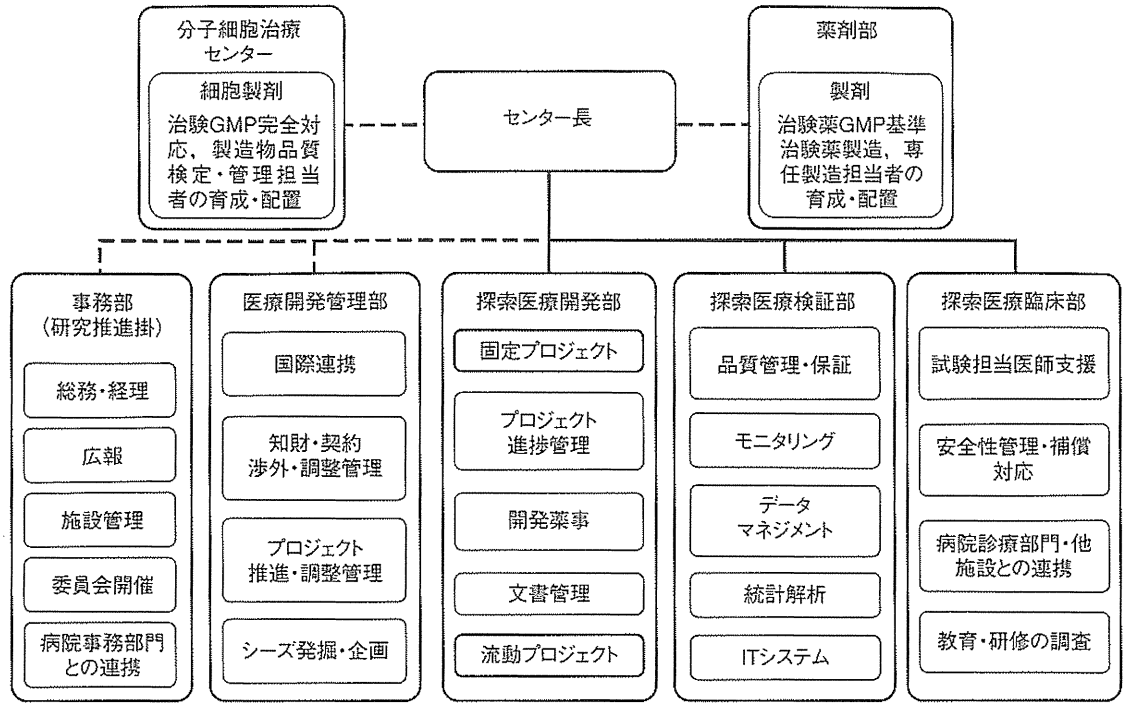

図 1　トランスレーショナルリサーチ（TR）の組織

計画策定時からの統計学的支援，試験データの品質保証とデータ解析を，「探索医療臨床部」では診療科や研究者との連携・調整，被験者の保護，安全性情報などを担当している。さらに TR を推進する 3 つの病院部門，すなわち，知的財産・契約・渉外の調整管理などを担当する「医療開発管理部」，GMP 基準の細胞製剤の調製や品質管理を担当する「分子細胞治療センター」，治験薬管理や治験薬（治験薬 GMP 基準）製造を担当する「薬剤部」とも連携している。

当センターは，支援施設基盤の整備だけでなく，これまでに医師主導治験の手引きおよび当センターにおける業務標準手順書やマニュアルの作成など，円滑な業務遂行をするためのシステム整備が推し進めている。また，研究者の種（シーズ）の採択の際には，当センターは厳選な審査を経て支援を決定する。すなわち，研究者が探索医療センターの要領に従った申請書類を作成し，支援申請の窓口である医療開発部管理部へ提出する。探索医療センター内で協議し，センター長が最終的な採否を決定する。決定後は，3 部により形成した支援チームが研究者側と一体となり臨床試験を進める。また，当センターの 3 部と連携部門を合わせた機能は，単なる「臨床試験調整支援機関」ではなく，実務担当者を設置し育成する「院内完結型支援機関」の位置づけである。

以上のような支援体制により，当センターはハード面とソフト面から研究者（医師）側をサポートし，それぞれのシーズを推進している。

3　質の高い臨床試験実施に必要なもの

当センターは，質の高い臨床試験を実施するために，心がけていることが 2 つある。1 つ目は研究者側とのコミュニケーションである。臨床試験自体は決して短いものではなく，年単位での事業であるため，研究者の熱を冷まさせないようにプロセスとゴールを確認することを常に意識している。2 つ目はチームとしての役割の明確化である。試験の開始から終了までは，多くの業務が発生するため，チームの一人一人が業務に責任をもち，チーム内で連携する。当センターは，これら 2 つのことがうまく機能することを通じて，臨床試験の準備段階から試験スタート，試験の進捗に至るまで円滑な連携を行っている。

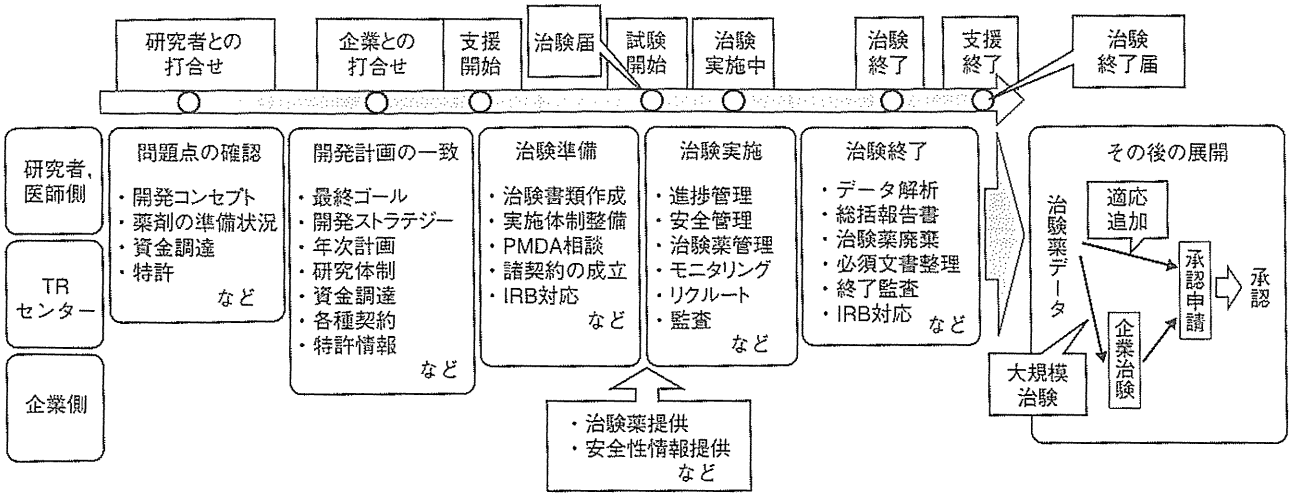

図 2　治験の主な流れ

4　支援の流れ（図 2）

①研究者側との調整

研究者からのシーズ支援の相談があった場合には，探索医療開発部がまず研究者とテーマについて十分な時間をかけて議論する。開発内容が現治療の問題点や競合する医療技術との差別化など，開発根拠を双方が理解したうえで開発を進める。そして，研究の位置づけに基づき，治験，先進医療，高度医療などのいずれのトラックを用いてゴールをめざすのか議論し，ゴールへ向かうために最短ルートを模索する。なお，臨床試験を実施する場合には，探索医療開発部が中心となり，年単位でのスケジュールやプロジェクト経費，そして試験の準備～実施～終了までの実施項目を考えうるものすべてをあげ，その実施時期と作業時間を考慮して，およそのスケジュール表など試験規模を捻出する。また，将来的な開発ロードマップは，臨床研究後の開発方針を企業とも打合せ，一般医療化までの全体の開発ストラテジーのなかで，臨床試験の位置づけを明確にしていく必要がある。また，研究者側が公的資金への申請を検討している場合に，臨床が目標であるのであれば，当センターは積極的に申請計画に加わり共同申請となるようにする。

②企業との折衝

企業とあらかじめ連携している場合には，探索医療開発部が企業側と研究者を交えて早急に折衝をしてプロジェクトとしてのゴールを議論する。企業との共同研究が可能となれば，医療開発管理部が中心となり契約をまとめる。最終的な開発する物が医薬品や医療機器であれば，企業側が臨床研究を引き継ぐこととなるため，企業側がどのような研究成果を期待し，どのように活用するかを最初の時点で製品化までのルートを議論しておくことは非常に重要である。契約内容で特に注意が必要なのは，共同研究のなかで得られた成果の取扱いであり，事前に十分な議論をしたうえで共同研究契約をまとめる。なお，当センターにかかる研究費や成果報酬についても議論が重要である。

③臨床研究のチーム形成と進捗管理

ゴールや目標が決まれば，次に支援組織と研究者側を交えて，具体的な今後のスケジュールや実行項目などを議論し，担当者を決定する。チームによる支援が本格的に開始となる。研究者側を中心に当センターの 3 部とともに試験実施計画書，説明文書・同意文書，概要書の作成などを行う。試験計画書は，臨床試験中で計画の根幹をなすものであり十分な熟慮が必要である。この試験計画書の良し悪しが試験の質を決める。当センターでは，探索医療検証部が統計学的な思考やデータマネジメントなどを中心に担当し，試験計画書の質を担保している。一方では医学部附属病院の各診療科および各部門との協力関係は重要であり，探索医療臨床部が中心となり，準備段階からの綿密な打合せをして臨床試験の効率的な遂行に支援をしている。さらに，臨床研究用製剤

（院内製剤）が必要の場合には，研究者側と相談のうえ，薬剤部が治験薬 GMP 製剤を，分子細胞治療センターが細胞製剤（GMP 基準）を調製・出荷をする。

試験デザインが決定し，実施計画書もほぼ固定できる段階になれば，対象患者も明確になる。実際に試験が始まると被験者リクルートに苦労することが多いため，実施計画書作成段階から組み入れられそうな被験者を調査する。試験の成功のカギは被験者リクルートを進捗にかかっている。

④規制当局との折衝

「治験」であれば，医薬品や医療機器の承認申請をめざすものであり，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）との折衝は必要不可欠である。PMDA との対面助言でどのようなことを相談するのか，相談資料の準備も別途必要となるため，当センターは資料作成から対面助言への参加なども支援する。

⑤院内における審査

試験実施計画書，説明文書・同意文書，概要書などが完成できた場合には，研究者側が倫理委員会や治験実施審査委員会などの審査委員会へ申請を行う。当センターは審査委員会からの意見に対する対応も支援する。承認が得られれば開始可能となる。治験の場合には，院内の治験審査委員会にて承認が得られれば，研究者は PMDA へ治験計画届書を提出し，治験が開始となる。

⑥試験期間中～試験終了時の進捗管理

臨床試験がいったん開始となれば，被験者リクルートの進捗管理が重要となる。探索医療臨床部が中心となり，試験期間と被験者リクルート状況について研究者側と定期的に打合せ，今後の対応などを協議している。

臨床試験が順調な進捗をたどり，目標症例数に達成し観察期間など試験期間が終了した場合，あるいは中止した場合には，研究のまとめ作業となる。データマネジメント，統計解析，報告書作成など，研究者側と当センターと今後のスケジュールを立てて，開始段階と同様にチームを形成し作業を打ち合わせる。また，審査委員会などへの報告を行う。さらに，院内関係部署への終了報告を行う。

⑦企業への継承

臨床試験の開発段階で企業とあらかじめ契約された内容を達成可能な場合には，試験終了前に企業を折衝し，今後の動きを具体的に議論する。研究のまとめ作業と並行し，企業へ円滑な移管を行う。

5 課 題

当センターはこれまでの実績から，臨床試験の実施のノウハウは積み上げ，研究者のニーズにあった支援体制を整備してきた。しかし，実際に一般医療まで到達したシーズはなく，企業への継承を含め，最終結果が判明するまでに時間を要する。また，臨床試験の実施に際してのマンパワーが現在不足している。今後当センターの支援体制の質を保つには人材育成が急務の課題である。今後は，これまでの当センターの経験から，今後は他の医療機関とも連携を模索し，さらなる臨床研究のネットワークと人材育成の場を広げ，質の高い臨床試験を次々と実施していくことである。

おわりに

当センターは，学内の有望シーズの臨床開発を通じて，現有の優れた支援機能を増強・拡充・整備し，人材の実地教育による育成をすることによって，学内はもとより外部からのプロジェクトを受け入れて支援する体制を確立すること，さらに，より円滑かつ効率的な橋渡し研究・臨床開発を可能にし，創薬・新規医療開発の国内におけるアカデミア拠点となることが目標としている。また，これらの目標を達成することで，欧米に比し遅れているわが国の臨床試験・治験を推進し，国際競争力の強化に貢献できるものと考える。

〈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6：これからのCRC：臨床試験を支援するスタッフの教育

2．未承認薬・未承認機器の臨床試験を支援するために

新　美　三由紀*　　多　田　春　江*　　伊　藤　達　也*

1．はじめに

アカデミアで行う研究者主導臨床試験（臨床研究）は，市販薬を用いてエビデンスを創成する，いわゆる育薬を目的としたものが多い．しかし当学では，産学連携のもとに，基礎医学研究の成果を臨床応用まで一貫して行う，いわゆるトランスレーショナルリサーチを実行する大学病院における先端医療開発拠点として探索医療センターを設置し，未承認薬・未承認機器の臨床試験を多く手がけている．

今回，CRCの専門性やスキルアップを考えるにあたり，企業治験以外の未承認薬・未承認機器を用いた臨床試験における支援という観点から，CRCとしての役割や業務の広がり，さらにはCRCに限らず広く臨床試験専門職（Clinical Research Professionals：CRP）としての役割や業務の広がりを紹介する．とくに，当センターで行っている医師主導治験，高度医療の臨床試験，通常の臨床研究という3つのタイプの違う臨床試験の支援体制を比較しながら，臨床試験支援スタッフぞれぞれのミッションと業務内容，CRCがキャリアアップ，キャリアチェンジとしてそれらの業務を行うために必要なトレーニングについて紹介する．

2．トランスレーショナルリサーチのプロジェクト支援の特徴

当院は全国に7つある橋渡し研究拠点の1つである．これは，医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に，シーズの開発戦略策定や，薬事法を目指した試験物製造のような橋渡し研究の試験を行うアカデミアの機関である．当センターでは，おもに流動プロジェクト[1]，橋渡し研究プロジェクト[1]，スーパー特区（難病創薬スーパー特区，医療機器開発スーパー特区，iPS細胞スーパー特区）[2]という研究プロジェクトの特徴から，医師主導治験，高度医療評価制度下での臨床試験，臨床研究というさまざまな方法で，未承認薬・未承認機器を用いた試験を計画・運営しなければならない．

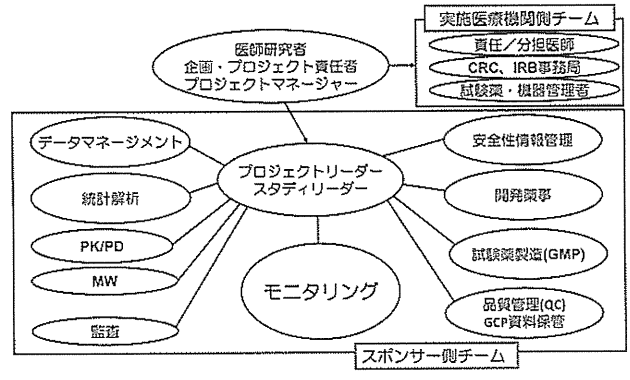

Fig.　シーズ・革新的技術開発試験の支援スタッフ

最も大きな特徴は，企業治験では明確に分かれているスポンサー（製薬・医療機器企業側）と実施医療機関が，1つの大学内に存在するということである．Fig.のように，プロジェクトおよび企画の責任者である医師研究者や，プロジェクトマネージャーから，実施医療機関側のチームと，スポンサー側のチームに指示が出される．しかし，この2つのチームは1つの臨床試験において業務上は明確に役割が分けられており，たとえばモニタリングやデータマネジメントのスタッフがCRCを兼任することは決してない．これは，臨床試験における品質を保証するための前提条件であり，リスクの高い試験であるほど，重要となる．仮に，医師やCRCがモニタリング担当者を兼任した場合，実施者がモニタリングという品質チェックをすることになり，公平・公正な第三者的視点が欠如するため，重要な問題点を看過する可能性が高くなるだろう．また，医師やCRCがデータマネジメント担当者を兼任した場合，解析データセットを作成するまでのデータバリデーションの過程で，無意識にバイアスを生じさせているかもしれない．

したがって，これらの役割を明確に分離することが品質保証に繋がるが，大学・医療機関という1つの組

* 京都大学医学部附属病院探索医療センター
〒606-8507　京都市左京区聖護院川原町 54

織の中でこれらすべての業務を行うためには，人材（人財）を育成して，その人を適切な役割として効果的に使う必要がある．このため，試験によって実施医療機関側のスタッフからスポンサー側のスタッフへ，つまりCRCから別の役割へ変わることもあるだろう．

3．CRCとしての役割・業務の広がり

当センターのスタッフの中にはCRC経験者は多い．しかし，わが国のCRCはもともと企業治験から臨床試験領域に入る者が多いため，CRCが役割や業務を広げるには，大学内でスポンサー（データセンター・運営管理）機能と，実施医療機関機能の両者を同時に担うという特殊な環境を理解することからはじめる必要がある．また，その基本となるのが，創薬育薬医療チームと創薬育薬医療スタッフ[3]という試験組織全体の理解である．とくに，普段見ることのないスポンサー側にはどのような専門家がいるのか，どのような役割分担をしているのかを詳細に知ろうと努力しなければならない．

CRCの中には，それまでCRC業務には含まれないと思ってきた役割を積極的に担い，場合によっては同じ病院所属で変更はないものの，データマネジャーやモニター等，他の業種にキャリアチェンジしていく人もいるかもしれない．一方，CRC業務をそのまま担う場合でも，企業治験とはアプローチを変えていく必要がある．

説明同意文書の作成を例にとってみよう．企業治験と異なり，トランスレーショナルリサーチをアカデミアで行う場合は，見本として提供される説明同意文書はない．また，すでに海外で販売されている医薬品の国内導入や，適応外使用の場合は，ある程度参考になるものがあるかもしれないが，全く初めてのシーズの場合は，ゼロからの作成となる．また，試験実施計画書と平行作業で作成し，同時完成を目指さなければならないが，もし説明同意文書作成中に試験実施計画書や試験薬概要書に問題があれば修正することも可能である．また，未承認薬・未承認機器の試験であるという点から，補償や医療費の支払いについても交渉しながら説明同意文書を作成していくことになる．

試験薬・試験機器の管理という点では，必ずしもできあがった試験薬を受領するだけとは限らない．院内GMP施設で試験薬を製造する場合もあり，その場合は，トラブルによる追加製造の必要性を判断する情報伝達が重要である．取扱い手順書の策定もゼロからとなるだろう．

できることが広がる分，責任も重くなり，同時にやり甲斐も増え，キャリアアップにも繋がる可能性がある．

4．CRPとしての役割・業務の広がり

次にCRPとしての役割や業務の広がりを考えてみよう．未承認薬・未承認機器を用いたアカデミアベースの臨床試験の場合，スポンサー機能と，実施医療機関機能の両者を院内で同時に担うため，さまざまな役割が生まれる．このような環境では，ゼネラリスト（オールラウンドプレイヤー）は重宝されるだろう．しかし，何でも屋は責任の分散化というリスクに繋がる恐れがある．常に，スポンサー側と医療機関側を明確に分けたうえで，自分の役割の明確化が必要になる．

データマネジメント，モニタリング，プロジェクトマネジメント，メディカルライティング，薬事，品質管理，文書管理，安全性情報管理等々の専門領域で活動することは，役割の明確化としては重要である．しかし，これらのスペシャリストは，その領域に特化した教育とトレーニングを受ける必要がある．これらの専門領域は，CRCの経験は活かせるが，それだけでは足りない．必ず専門家としてのトレーニングが必要である．

5．まとめ

これからのCRCは何を目指すべきだろう．CRCとして極めるのも選択肢の1つである．その場合は，企業治験だけでなく，さまざまな試験を担当することがキャリアアップに繋がるはずである．たとえアカデミア発の臨床応用を目指す未承認薬・未承認機器の臨床試験を担当しなくても，研究者主導臨床試験には自分たちでゼロから作り出す「可能性」が秘められている．

また，CRCからCRPとして展開することも1つの「可能性」である．この場合，より広い概念の臨床試験・研究チームとしてのプレーヤーを意識するだろう．

文　献

1）京都大学医学部附属病院探索医療センター：
http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/～trc/project/index.html
2）内閣府．文部科学省，厚生労働省．経済産業省：「先端医療開発特区」（スーパー特区）の創設について．平成20年5月23日．
http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/05/h0526-1.html
3）中野重行．創薬育薬医療チームと創薬育薬医療スタッフというコンセプトの重要性．*臨床薬理*．2008：39(4)：75S-76S.