

201214003A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大橋 京一

平成25(2013)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研究体制の構築と拡充の基盤研究・・・・・・1
大橋 京一

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研究実施支援体制の整備・・・・・・79
内田 英二
2. 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・・・・・・97
白尾 國明
3. 早期臨床研究体制の基盤研究・・・・・・101
野元 正弘
4. ゲノム薬理学的臨床試験の基盤整備とモデル研究事業の計画と実施・・・・・・103
笹栗 俊之
5. 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・・・・・・107
松本 直樹
6. 総合臨床研究センターの充実の方法論・・・・・・123
野口 隆之
7. 多施設共同研究の方法論・・・・・・125
門田 淳一
8. 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・・・・・・129
中野 重行
9. 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・・・・・・135
熊本 俊秀

10. 分子イメージング領域の臨床試験体制整備	143
森 宣	
11. 臨床研究生物統計支援体制の整備	145
江島 伸興	
12. グローバル早期臨床試験の日米の現状調査研究	147
上村 尚人	
13. グローバル医薬品開発におけるアジア試験の意義	151
岩崎 甫	
13. 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	153
小手川 勤	
14. 東アジア共同試験の実施に対する問題点の整備研究	157
今井 浩光	
15. プロジェクトマネジメント教育法の構築	161
須崎 友紀	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	165
IV. 研究成果の刊行物・別刷	169

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）

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、医学部長）

分担研究者：内田 英二（昭和大学研究推進室 室長、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 教授）

野口 隆之（大分大学医学部附属病院 病院長、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線医学講座 教授）

江島 伸興（大分大学医学部数学・統計学講座 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（山梨大学大学院医学工学総合研究部臨床研究開発学講座 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（大分大学医学部臨床薬理学講座 客員研究員）

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）

家入 一郎（九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野 教授）

内田 信也（静岡県立大学薬学部臨床薬学第講座実践薬学分野 准教授）

島田 英明（大分大学医学部臨床薬理学講座 大学院生）

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、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て研究の遂行を行った。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1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。また、医師主導臨床研究の支援体制の整備も行った。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、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、研究代表者が主導するGCPに準じた日韓共同早期臨床試験を実施した。さらに、米国のアカデミアは公的資金、企業からの外部資金を活用し、臨床研究・治験をAROの形態をとって組織的に推進を図っている現状を視察した。本研究の成果は今後の早期臨床試験の推進に寄与すると期待される。

A. 研究目的

我が国の医薬品開発において国際共同治験の中心は第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。この結果、治験活性化5か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、早期・探索的臨床試験拠点整備事業につながったのは本研究の成果である。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 C

linical 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) 大学病院ネットワークの活動
- 3) 海外連携を基盤としたグローバル臨床研究の実施
- 4) 米国 ARO の視察

多施設臨床研究・治験を運営するには従来の治験事務局機能のみでは困難である。財政的配慮、プロジェクトマネジメントなどを含め Academic Research Organization (ARO) を構成する必要性が高まっている。本研究では ARO により活発な臨床研究を行っている米国のアカデミアを視察した。

C. 研究結果

- 1) 中核病院としての体制。基盤整備

医薬品開発において早期臨床試験はその後の開発を決定するステップであり、その後の開発に大きな影響を有する。また、早期臨床試験は生命科学の最新の知識を必要とするため、早期臨床試験の衰退は我が国の生命科学の衰退につながりかねない。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。我が国のアカデミアでは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。このような現状で、我が国においても昨年度に早期・探索的臨床試験拠点が 5 カ所選定されたが、非臨床試験のデータからヒト試験へのシームレスな流れを理解した臨床薬理専門家の関与が乏しいのが現状である。大分大学医学部附属病院

では病院創立期より臨床薬理センターが開設された経緯があり、積極的に臨床研究・臨床試験に関与してきた。平成 19 年に治験中核病院に選定され、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を新設し、医学部及び附属病院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。現在、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。昨年 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 23 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。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受講を義務づけており、病院長より発行される証明書をIRB・倫理委員会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、監査に対応できる体制を整えた。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昨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評価項目に治験・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。

2) 大学病院ネットワークの活動

医薬品開発の方向性を検討する薬物動態・薬力学の検討、さらに患者におけるPOC試験などの早期臨床試験を推進することはエビデンスの発信のみならずイノベーションの創出に繋がる。これまでアカデミアにおいて先端医療設備、スタッフ並びに救急体制を整備した早期臨床試験専用施設はほとんど存在しなかった。我々は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、昨年度より九州大学が参加)が「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)を設立した。昨年、昭和大学鳥山病院に早期臨床試験施設が完成し、我が国で早期臨床試験実施可能なアカデミアの病院は大分大学、浜松医科大学、愛媛大学、北里大学を含め全てJ-CLIPNET参加施設である。この5大学病院の臨床試験専用病床は123床であり、2011年度の早期臨床試験実施件数は24である

(資料1 P3左上スライド参照)。また、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。J-CLIPNET及び海外提携施設とは統一した臨床試験データマネジメント・システム(Promasys™)を導入しており、国際共同試験に運用している。さらに、J-CLIPNETでは臨床研究審査体制の質を担保しながら、臨床研究審査効率化をはかるため共同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

制の整備が終了し、共同IRBが可能な体制とした。これらの活動の衆知をはかるため、昨年2月に福岡においてJ-CLIPNETに参加施設の活動報告会を開催した。

地域治験ネットワークとして豊の国臨床試験ネットワーク（豊ネット）を平成19年に設立し、事務局を総合臨床研究センターのネットワーク部門に設置している。現在、大分県内の参加医療機関は64施設であり、県内の主要な医療機関が全て参加し、総病床数としては7556床の大規模ネットワークを形成している。豊ネットは疾患別ネットワークの整備に力を入れており、呼吸器疾患ネットワークでは21施設から大分大学へ患者の集約が可能となり、グローバル早期臨床試験の実施につながっている。その他、認知症ネットワーク、産婦人科疾患ネットワーク、皮膚科疾患ネットワーク、眼科疾患ネットワーク、透析ネットワークが設立され大分大学を中心として臨床試験の実施体制を整備してきた。事務局の強化を行い、実施可能性調査の迅速化、精度向上のため医療機関情報をデータベース化し日本医師会の「治験実施医療機関情報データベース」への登録も行った。また、第5回日本医師会治験ネットワークフォーラムに出展し、パネリストとして豊ネットの活動を公表した。

3) 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。昨年度より、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、遂行しており、第1報が論文として出版されている。この共同臨床試験では英語のプロトコールを作成し、実施上の条件をほぼ同一にし、また、血中薬物濃度は中央測定を行い、臨床試験を実施した。また、この共同臨床試験ではデータマネージメントシステムのPromasysを使用し、分担研究者の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。

韓国の実施施設であるソウル大学 Clinical Trial Center における試験実施体制のモニタリングを行った。ソウル大学は治験だけでなく臨床研究もリサーチベッドを使って実施可能な体制をとっていた。クリニカルリサーチ部門に46ベッドを有するユニットを持ち、医師、CRC、薬剤師、臨床検査技師等、それぞれ専任のスタッフを確保しており、病棟、薬局、検査部門、それぞれに標準業務手順書を作成し、管理された体制を整えている。GCPに準じた臨床試験実施体制が取られていることが確認された。この共同試験の経験を踏まえて、中国と韓国の提携施設との共同臨床研究を研究代表者の大橋が総括責任者として企画し、実施に向けて進めている段階である。

平成21年に北京において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（The Forum for Clinical Trial Center Excellence 2010）を開催した。これを受けて別府市において第1回早期臨床試験国際会議を開催し、中国、韓国、英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を中心に第3回早期臨床書水圏国際会議を横浜で開催し、大きな成果を挙げた。

4) 米国 ARO 視察報告

米国のアカデミアは公的資金、企業からの外部資金を活用し、臨床研究・治験を大学として取り組んでおり、ARO(Academic Research Organization)の形態をとって組織的に推進を図っている。この背景にはNIH等の公的資金を得るためには、臨床研究の倫理的、科学的並びにデータの信頼性を保証しなければならないこと、ビジネスモデルを構築し次の運営を考慮しなければならないことにある。本研究では米国のアカデミアで活発に活動している中規模のアカデミアにおけるARO体制を視察したので報告する。

1 アイオワ大学

■目的

米国の代表的AROの一つであるアイオワ大学の臨床研究実施体制を視察、調査し、我が国における臨床研究実施支援体制整備に資する情報を収集すること。

■訪問日時

2012年10月29日(月) 10:30~17:00

■訪問場所

米国アイオワ州、アイオワシティ

200 Hawkins Drive, W219-B GH, Iowa City, Iowa Tel: +1 (319)353-8551

■訪問先

- Raymond Hohl, MD, PhD. Professor of Internal Medicine and Pharmacology, the Holden Family Chair
- Michael D. Henry, PhD. Associate Professor of Molecular Physiology & Biophysics and Pathology, Deputy Director for Research
- Sarah A. Holstein, MD, PhD. Assistant Professor of Internal Medicine
- Joel N Kline, MD. Professor of Medicine and Occupational and Environmental Health
- Jean E Robillard, MD. Vice Dean

- Gary E Rosenthal, MD. Professor of Internal Medicine and Health Management and Policy, Director of Institute for Clinical and Translational Science
- Ali Salem, PhD. Associate Professor of Pharmaceuticals and Chemical and Biochemical Engineering
- Janet A Schlecte, MD. Professor of Internal Medicine, and Interim Director of the Division of Endocrinology-Metabolism
- Debra A Schwinn, MD. Dean of the University of Iowa Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine
- George Weiner, MD. Professor of Internal Medicine, Director of the Holden Comprehensive Cancer Center
- David Wiemer, PhD. Professor of Chemistry and Pharmacology
- Joseph Zabner, MD. Professor of Internal Medicine, Director of Pulmonary, Critical Care, and Occupational Medicine

■訪問者

J-CLIPNET: 大橋京一(代表)、渡邊裕司、今井浩光、(上村尚人:電話会議により参加)

■訪問スケジュール

10:30-15:00 International Clinical Pharmacology Seminarに参加

15:00-17:00 アイオワ大学医学部及びアイオワ大学病院の臨床研究施設の視察

■視察内容

(背景) アイオワ大学は米国中部に位置する大学であるが、その臨床研究実施体制はユニークである。特にDepartment of Chemistry(我が国で言う理学部化学科)所属の医薬品化学者(Medical Chemistry)との共同研究体制を有し、化合物の合成・最適化、非臨床試験、臨床試験と

連携して研究を進める体制を有し、大学の有する基礎研究シーズを臨床応用する段階まで進める、トランスレーショナル研究システムを有する点が、本施設の特徴である。また米国内で多数規模のがん研究センターを有し、がんのトランスレーショナル研究を支援する点及び臨床薬理学の専門家が臨床研究支援組織に深く関わる点も本施設の特徴である。

1. 概要

International Clinical Pharmacology Seminar

標記のセミナーを組み、セミナーを通して、日米双方より各国の臨床研究をめぐる状況の情報交換及び今後のあり方についての討議、アイオワ大学病院における臨床研究支援体制の概要の情報収集などを行った。なお、セミナーには大阪大学医学部循環器内科学赤澤宏特任准教授も参加した。セミナーを通じて収集した主な情報を以下に記す。また当日のプログラム (agenda) を資料として付す。

1) 米国のClinical and Translational Science Award (CTSA) について

米国NIH (National Institute of Health) がトランスレーショナル研究を推進するために実施する戦略的な研究資金である。この資金の目標は、トランスレーショナル研究推進のために学際的な協力体制の構築を促進し、インパクトの高い研究を推進することである。具体的には、トランスレーショナル研究を、

T1 (Translation to Humans) ヒト疾患の動物モデルの作成、臨床第1相及び第2相試験

T2 (Translation to Patients) 臨床第3相試験、観察試験

T3 (Translation to Practice) 臨床第4相試験、有効性比較試験

T4 (Translation to Populations) 健康政策分析、健康についての社会的決定要因の分析の各段階に分け、それぞれの段階での研究を推進する。またスタッフ及び学生への教育、研修も目的とする。

2) CTSAによるアイオワ大学の整備状況

アイオワ大学は2007年にこの予算より3,410万ドルの資金を受け、施設の整備を進めた。また、510万ドル/年の資金を、教育及び研究支援体制整備、地域社会に根差した研究支援、情報科学や新たなトランスレーショナル研究の方法論開発等の目的のために提供を受けている。

これらの巨額の資金提供によりアイオワ大学では以下のような体制整備を行ってきた。

①学際的研究体制の構築

医学部、公衆衛生学部、歯学部、看護学部、薬学部、教養学部、工学部、教育学部、法学部の各学部を融合した教育プログラムを作成し、学生及び研究者の教育を実践している。また大学に属するHolden Cancer Centerと他のセンターとの研究協力体制を構築した。

②学内のコンサルト体制の整備

研究の支援体制を充実させ、研究各段階の連続性の推進を行った。具体的には、研究計画、規制認可、研究コーディネート、データマネジメント、統計解析、バイオインフォマティクス、研究成果公表等について、研究者がコンサルトできる体制を整備した。

③地域の医療機関との連携体制構築

アイオワ州内の四つのエリアの地域医療を実践する基幹医療センターとの診療・研究の連携体制を構築した。

④新たなトランスレーショナル研究法の開発

バイオサンプルの保管・ライブラリー化を行うシステムを創設した。また、化学部、医学

部、歯学部との共同研究により、ナノテクノロジーを応用した新素材の開発を行い、2件の特許を取得した。

⑤情報科学整備

遺伝的情報や画像情報などのサイズの大きい研究情報を保存する高効率情報ネットワークを学内に整備した。また倫理委員会への研究申請の自動化システム構築や疾患登録システムのプロトタイプを開発した。

3) アイオワ大学の今後の活動方針

①今後5～10年間に重要となる研究領域の重点的整備

比較有効性研究や新規薬物開発研究のための基盤整備

②有望な研究シーズのビジネス化支援の活性化
研究成果の公表や特許申請、知的財産保護に関する教育やコンサルテーション体制の充実を図る。

③臨床試験ユニットのビジネスモデル強化

人件費削減や新たなコスト回収モデルを構築する。

④トランスレーショナル研究の障壁の克服

IRB審議の効率化、バイオインフォマティクスの機能強化などを図る。

⑤情報伝達及び財務体制強化

2. 研究施設視察

アイオワ大学内には多くの臨床研究支援組織があるが、その中のClinical Research Unit (CRU) とHolden Comprehensive Cancer CenterのClinical Research Servicesの視察を行った。なおアイオワ大学における研究者主導型臨床試験と治験など企業がスポンサーとなる臨床試験の比率は、1：2で後者が多いとのことであった。

1) Clinical Research Unit (CRU)

アイオワ大学の臨床試験支援組織であるInstitute for Clinical and Translational Science (ICTS) に属する臨床試験ユニットである。創設は45年前に遡る。入院病床は9床であり、その他に外来型の試験実施スペース（点滴用ユニット7室など）と、心血管系、呼吸機能、骨代謝等各種専門検査のための試験室16室、被験者との面接室を6室有する。構成スタッフはディレクターとして医師1名、ナースマネージャー1名、リサーチナース5名、看護助手3名、臨床検査技師3名が常駐し、大学内の専門医がユニットを使用して臨床試験を行う際に、ユニットが有する研究デザイン立案、研究のコーディネート、被験者管理、サンプル収集や処理、安全性情報管理、規制対応などの機能による支援を受けることができる。病床サイズは我が国の臨床試験施設と比しても小型であるが、一昨年に本研究の一環として視察を行った米国Thomas Jefferson大学の臨床試験ユニットも同規模であり、専門検査室と面接室の充実が米国アカデミアの臨床試験ユニットの特徴であると考えられた。First in Human試験など未知のリスクを有する早期臨床試験もしくは侵襲度の高い試験は少数の被験者を対象に行われるため、アカデミアの臨床試験ユニットのあり方としてモデルになると考えられた。

2) Clinical Research Services-Holden Comprehensive Cancer Center

同センターで行われる研究者主導型研究や企業治験、共同研究、トランスレーショナル研究など各種試験の支援を行う。機能単位として以下のような組織を有する。

①Clinical Research Steering Committee
センター全体の運営を管理する。

②Protocol Development and Monitoring Office

プロトコル作成、科学的レビュー、データ・安全性モニタリングなどの研究実施支援を行う。また、Protocol Review and Monitoring Committee (PRMC) 及び Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) の事務局機能を有する。

③Clinical Trials Support Core (CTSC)

臨床試験の規制への対応、臨床試験の開始から終了までのマネジメントなど、試験実施に関する幅広い支援を行う。規制対応、プロトコル開発、研究マネジメントなど各機能部門に専任のコンタクトパーソンを置き、専門的事項への対応を行うと同時に他部門との連携を図る。

④Clinical Trials Management Systems (CTMS)

ネットワークを通じて行われるプロトコルマネジメント、モニタリング、報告、データの品質保証等に対応する。臨床試験のプロトコルレビュー、モニタリング、データ管理などが電子的に行われることが増えているが、これらに対応する電子的マネジメント支援を行う。

⑤Multidisciplinary Oncology Groups/Tumor Boards

臨床試験を含めて、センターにおける患者の治療体制について討議を行ったり、センターの有する多様な患者サービスのコーディネートをを行う。

3. 総括

米国の大学における臨床研究体制整備のための資金が手厚いことが知られているが、アイオワ大学においても2007年の整備資金が3,410万ドル（平成25年3月の為替レートで約31億円）と巨額の政府資金が投入されている。これに基づいて整備された臨床研究の支援組織も巨大で、

多くの専門スタッフを擁する組織となっている。特徴は、専門分化と同時に統合を図る点であり、基礎研究シーズから臨床応用へとつながる臨床研究の各段階に応じて必要となる専門的支援機能が、ポイントの支援でなく一貫性、連続性を持つ。学部を超えた連携もアイオワ大学の大きな特徴であり、理学部の医薬品化学者が臨床研究者と共同して研究を行う体制を確認し、大学内で特許化した技術を有し、また大学からスピンアウトしたベンチャー企業で新規の抗がん剤開発が進む状況も確認できた。米国型AROの一つの形として、今後の我が国のアカデミアにおける医薬品開発体制整備のために有用なモデルになり得ると考えられた。

2 シンシナティ小児病院医療センター

■目的

米国の有力な小児専門病院を視察して、小児における臨床研究の実施体制について視察、討議を通じて、今後の我が国における小児臨床研究の推進のための実施支援体制整備に資する情報を収集すること。また日米の研究者間の連携を深めること。

■訪問日時

2012年10月31日（水）9:00~17:00

■訪問場所

米国オハイオ州、シンシナティ
MLC 6018, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati,
OH Tel: +1(513)803-0428

■訪問先

- Alexander A Vinks, PharmD, PhD. Professor of Division of Clinical Pharmacology
- Tsuyoshi Fukuda, PhD. Associate Professor of Clinical Pharmacology
- Thomas F Boat, MD. Vice President of Health Affairs, Christian R Holmes Professor,

Executive Associate Dean of University
of Cincinnati College of Medicine

• Tracy A Glauser, MD. Associate Director of CCRF for Clinical Translational, Outcomes and Health Services Research, Professor of Pediatrics

• Sheri Selk, MS, MBA, CCRP. Clinical and Regulatory Affairs Manager

• Scott Powers, PhD. Director of Office for Clinical and Translational Research, Professor of Department of Pediatrics

• Catherine D Krawczeski, MD. Director of Quality Improvement & Clinical Effectiveness, Associate Professor of Department of Pediatrics

■訪問者

J-CLIPNET : 大橋京一 (代表)、渡邊裕司、今井浩光

■訪問スケジュール

9:00-12:00 シンシナティ小児病院医療センターの臨床研究実施体制についての情報収集

13:30-14:30 シンシナティ大学Boat副学長と情報交換及び討議

14:30-15:15 シンシナティ小児病院における呼吸器疾患臨床研究実施体制についての情報収集および討議

15:15-17:15 シンシナティ小児病院の臨床試験ユニットの視察

■視察内容 (背景)

小児の臨床試験の推進は我が国の大きな課題の一つである。小児を対象とする臨床試験は、特に発達への影響など安全性への懸念や当人の同意能力の問題など、成人対象の試験と異なる特殊性があり、特に我が国では遅れている領域である。

シンシナティ小児病院医療センターは全米の小児病院のベスト3に選ばれる、米国の代表的な小児専門病院であり、診療と並んで研究の実施体制も充実している。今回我々は、小児における臨床研究の実施施設のモデルとして、本院を訪問、視察を行った。

1. 概要

シンシナティ小児病院医療センター

シンシナティ小児病院医療センターはシンシナティ大学の関連であるが独立した組織であり、1883年に設立された長い歴史を有する、小児医療に特化した病院である。病床数約520床であるが、11の隣接関連施設を有する。小児科に属する41の診療部門と外科に属する11の診療部門、麻酔科、放射線科、及び学際的センターより成る。2012年のデータでは、年間延べ外来患者数約106万人、年間救急外来受診者約12万人、年間手術数約3万3千件、年間入院患者約3万人、年間予算18億ドル、スタッフ数1万3千名と非常に高い診療パフォーマンスを有する。

病院の機能は診療、教育の他に、基礎研究、応用研究、臨床研究、トランスレーショナル研究、アウトカム研究など多様な研究実施体制を有する。874名のフルタイム勤務医師のうち、教育担当7%、臨床担当25%に比し、研究担当医師が68%と研究に従事する医師が最も多い。

2. 研究実施体制

1) Cincinnati Children's Research Foundation (CCRF)

当院で行われるすべての研究を管理し、運営する組織である。すべての小児科所属診療・研究部門と外科所属のうちの研究組織が傘下に入る。研究予算は年間で2億5900万ドルであり、このうちNIHからの資金は1億1100万ドルで全米の小児病院中2番目の獲得額である。研究資金は各

研究者が獲得する外部資金をCCRFで管理を行い、施設の基盤整備費用など共通インフラストラクチャーの整備費用を賄う。そのため研究室が完全に独立して研究体制を組むのに比し、資金の有効活用が可能となる。

臨床研究支援スタッフも多く、CRCの数は病床数520床に対して約650名配置されている。研究者は、臨床研究を開始するにあたり、研究関連の膨大な書類を自ら準備する必要がなく、すべて支援スタッフが行う。CRCやリサーチナースには院内の認証制度があり、4から5段階にレベルが認定される。試験の難易度や研究資金の多寡により雇用できるスタッフの質が変わる。生物統計家もPhDレベルや修士レベルなどのレベル分けがある。

データマネジメントも非常に重要であり、NIHもデータマネジメントに対する要求レベルが高い。データマネジメント用のソフトウェアは、年間25万～50万ドルのコストを要する。

2) Clinical and Translational Research Unit

臨床試験を実施する試験ユニットである。随時約2000件の研究プロトコルが動いているとのことであった。実施する臨床試験には、健康小児を対象とする試験もあるが、これは安全性が高い試験が中心である。小児対象第1相試験はがんの試験のみである。新規化合物の小児における薬物動態や薬力学評価においては、ファーマコメトリクスの方法論が応用され、採血や病態評価を少ないタイムポイントで行うために最適な方法を検討して行う。また臨床薬理学者のサポートやバイオメディカルインフォマティクスの積極的導入も行う。

小児領域では遺伝性疾患も多く、検体や臨床情報を集積するバイオバンクが重要であるが、

当院では患者の約80%がバイオバンク登録に同意をする。

3) 研究ネットワーク

研究者が他院の研究者ネットワークを形成して実施する臨床研究が多い(Multi Center Pediatric Research)。例えば、嚢胞性線維症の研究について、25から30件のプロトコルが動いており、75の施設が共同研究に参画している。NIHは全米で9か所のネットワークのコアとなる医療センターを選ぶというシステムにより、施設間の競争原理を導入している。NIHは申請された研究プロトコルを審査し、採択された研究プロトコルについて、そのネットワークの運営委員会に研究資金の提供を行い、主任研究者(PI)が参加施設を選定する、という形でネットワークが形成される。当院のCCRFが規制への対応、SDV、品質保証などを行うため、共同研究のマネジメントに関してCROに委託する必要がなく、当院のCCRFがAROとして機能していることを示している。

4) その他の研究支援基盤

小児領域では遺伝性疾患も多く、検体や臨床情報を集積するバイオバンクが重要であり、当院でもバイオバンクの整備に力を入れている。患者の約80%がバイオバンク登録に同意をするとのことであった。

また、新たな治療薬の開発を行う際に必要となる化合物ライブラリーも自施設内に保有しており、約30万の候補化合物を保有している。

3. 総括

米国においても、臨床使用される薬物の約80%は適応外使用(off label use)である。そのため、小児の臨床試験推進は米国でも大きな課題

である。当院は小児専門病院であるが、年間の研究予算は2億5900万ドル（平成25年3月の為替レートで約238億円）と潤沢な研究資金を有している。これは政府からの集中的な研究資金の投資も大きい、寄付が収入で大きな割合を占める米国社会の特徴もある。特に小児病院は地域社会との繋がりが深く、地域住民からの信頼と期待が臨床研究を支えている側面も大きいと考えられる。当院ではこの潤沢な研究資金をCCRFが集中管理することによりさらに有効な利用を行っていた。また当院に限らないが、米国では複数の出所の異なる研究資金を合わせて一つの臨床研究に使用することができ、この点も資金の有効利用に資すると考えられた。

また小児科領域では多施設共同研究が米国でも多いことが確認された。研究ネットワークを形成することは、被験者の組み入れが難しくまた試験の実施上の制約も多い小児の臨床試験推進のためには有効であろうと考えられた。（資料2参照）

D. 考察

我が国では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、国内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る。まさに第2の治験の空洞化が生じている。この様な現状を打破するために、本研究事業を進めてきた。本研究では欧米の先進的な早期臨床開発の実施状況を調査し、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、実際に早期臨床試験に携わる国内7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において実現でき、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、また我が国が優れている領域であるPET試験やマイクロドーズ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事の積み重ねが課題であると考えられた。

本研究において日韓共同早期臨床試験を実施した中で、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。

米国のアカデミアは公的資金、企業からの外部資金を活用し、臨床研究・治験を大学として取り組んでおり、AROの形態をとって組織的に推進を図っている。この背景として、NIH等の公的資金を得るためには、臨床研究の倫理的、科学的並びにデータの信頼性を保証しなければならないこと、ビジネスモデルを構築し次の運営を考慮しなければならないことにある。このために多数の人が雇用され、臨床研究に関与して

いる。我が国においても人的リソースの確保が今後の課題である。

E. 結論

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、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て研究の遂行を行った。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1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。また、医師主導臨床研究の支援体制の整備も行った。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、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、研究代表者が主導するGCPに準じた日韓共同早期臨床試験を実施した。さらに、米国のアカデミアは臨床研究・治験をAROの形態をとって組織的に推進を図っている現状を視察した。

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]Itohda A,Tsutsumi K,Imai H,Iwao M,Kotegawa T,Ohashi K : Determination of celiprolol in human plasma using high performance liquid

chromatography with fluorescence detection for clinical application : Journal of Chromatography B 904 : 88-92, 2012

- [2]Yoshizato T,Kotegawa T,Imai H,Tsutsumi K,Imanaga J,Ohyama T,Ohashi K : Itraconazole and domperidone: a placebo-controlled drug interaction study : Eur J Clin Pharmacol 68 : 1287-1294, 2012
- [3]Kotegawa T,Tsutsumi K,Morita H,Imai H,Morita M,Yoshizato T,Ohyama T,Uchida S,Watanabe H,Namiki N,Ohashi K : Effects of dosing interval on the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the oral adsorbent AST-120 and triazolam in humans : Eur J Clin Pharmacol 68 : 1605-1610, 2012
- [4] Suzaki Y, Uemura N, Takada M, Itohda A, Morimoto T, Imai H, Ohyama T, Hamasaki H, Inano A, Hosokawa M, Tateishi M, Ohashi K. The effect of carboxylesterase 1 (CES1) polymorphism on the pharmacokinetics of oseltamivir in humans. Eur J Clin Pharmacol (published online: 07 June 2012)
- [5]Jeon H, Jang IJ, Lee SH, Ohashi K, Kotegawa T, Ieiri I, Cho JY, Yoon H, Shin SG, Yu KS, Lim KS. Apple juice greatly reduces systemic exposure of atenolol. Brit J Clin Pharmacol 75(1): 172-179, 2012
- [6] Moritoyo T, Hasunuma T, Harada K, Tateishi T, Watanabe M, Kotegawa T, Nagai M, Kumagai Y, Fujitani T, Okura T, Fukuoka T, Miyoshi K, Matsuura B, Furukawa S, Kobori T, Moritoyo H, Nishikawa N, Tsujii T, Iwaki H, Nakamura M, Makino S, Ohnuma K, Yuji K, Hashimoto M, Takasu M, Hashizume Y, You K, Matsunuma T, Tanaka Y, Matsumoto N, Nakamura J, Tamazawa N, Miura J, Akazawa T, Kitazawa K,

Shibata T, Kuroki A, Honda H, Mukai M, Ohashi K, Morimoto T, Imai H, Okudaira T, Sato F, Imanaga J, Tanaka K, Nomoto M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of memantine. *J Pharmacol Sci* 119: 324-329, 2012

- [7] 上田貴威,野口剛,石井稔浩,加島尋,阿部航,宮崎英士,白石憲男,大橋京一: 大分県における地域中核病院との病診連携に関するクリニックへの意識調査: 地域医学 26 (11): 1046-1053, 2012
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 大橋京一、藤村昭夫、渡邊裕司 (編) 疾患からみた臨床薬理学 (第3版)、じほう、2012
- [12] 菓子野元郎、林和孝、加納史也、堂原一将、森宣、野口隆之、大橋京一、矢野恒夫: 大分大学医学部附属先端分子イメージングセンターにおける PET 分子イメージング施設と GMP バリデーション. *Pharm Tech Japan* 28(9): 1813-1817, 2012
- [13] 大橋京一: 臨床試験と臨床薬理学. 臨床評価 39(3): 451-453, 2012

2. 学会発表

- [1] 菓子野元郎,矢野恒夫,加納史也,堂原一将,林和孝,森宣,大橋京一: 大分大学医学部附属先端分子イメージングセンターにおける PET 分子イメージング施設と GMP バリデーション

日本分子イメージング学会第7回学会総会・学術集会 静岡 2012.5.24-25

- [2] 全身性エリテマトーデスの維持療法におけるタクロリムス血中濃度と CYP3A5 遺伝子多型との関連: 浜崎一,今井浩光,石井宏治,前島圭佑,鈴木陽介,大山哲司,小手川勤,大橋京一 第33回日本臨床薬理学会学術総会 沖縄 2012.11.29-12.1
- [3] 臨床研究の実施体制とプロジェクトマネジメントの必要性における日米アンケート調査による探索的比較研究: 須崎友紀,上村尚人,島田英明,藤田朋恵,内田直樹,福田剛史,大橋京一 第33回日本臨床薬理学会学術総会 沖縄 2012.11.29-12.1
- [4] セリプロロールの薬物動態及び薬効に及ぼすアップルジュースの影響に関する研究: 島田英明,今井浩光,浜崎一,堤喜美子,小手川勤,大橋京一 第33回日本臨床薬理学会学術総会 沖縄 2012.11.29-12.1

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



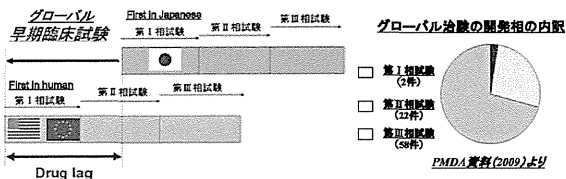
国際共同開発の活性化には何が求められているのか？

- 開発の早期段階への積極的な参加
 - 開発初期におけるPK dataの把握
 - ✓ 民族的・地域的な特徴の理解
 - ✓ 欧米との差異の認識
 - 早期のPK/PD試験、PoC試験の実施
 - ✓ PKの差と、その臨床的な意味合いの把握
 - ✓ PK/PD理論を用いた有効性の認識
 - ✓ 安全性の確認
 - 遺伝子情報、Biomarkerなどの検討
 - ✓ Ethnicityの研究・解明と医薬品開発への貢献
- 第三相国際共同試験への積極的な参加
 - プロトコル作成からの参加、Academiaとの連携、ネットワーク
 - 治験参加施設の基盤整備、教育・研修制度の充実

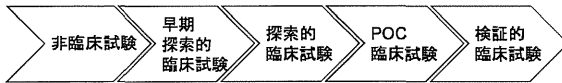
岩崎市:早期臨床試験国際会議in Beppu

早期臨床試験推進の意義

グローバル早期臨床試験に参画できないことによるDrug lag



我が国における医薬品開発を方向づける早期臨床試験の推進



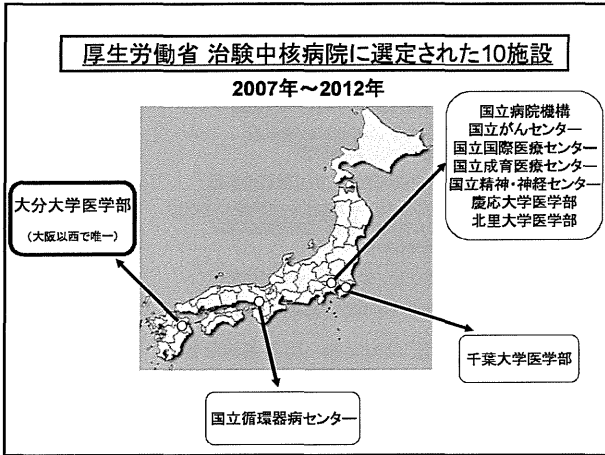
臨床研究・治験の推進についての取り組み

- ＊経済財政運営と構造改革に関する基本方針2006（骨太の方針）
医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化のため、治験環境の充実等を推進するとともに、平成18年度中にアクションプログラムを策定する。
- ＊国際共同治験推進会議 in Beppu(2007年1月13日)
- ＊新治験活性化5か年計画(厚労省・文科省)(2007年～2011年)
治験中核病院10カ所、治験拠点病院30カ所の決定
「臨床研究・臨床への橋渡し研究」が戦略重点科学技術に選定される。
- ＊厚労省「国際共同治験に関する基本的考え方について」(2007年9月28日)
- ＊橋渡し研究プログラム(文科省)(2007年～2011年、2012年～2016年)
- ＊早期・探索的臨床試験拠点整備事業(厚労省)(2011年)
- ＊臨床研究・治験活性化5か年計画2012(厚労省・文科省)(2012～2016)
- ＊医療イノベーション5か年戦略(医療イノベーション会議)(2012年6月)
- ＊「日本再生戦略」閣議決定(2012年7月)



J-CLIPNETメンバーを中心とした国際会議の開催

- 2007年 国際共同治験推進会議 in Beppu 大橋京一
- 2008年 国際共同治験推進会議 in Hamamatsu 渡邊裕司
- 2009年 国際共同治験推進会議 in Tokyo 内田英二
- 2010年 国際共同治験推進会議 in Matsuyama 野元正弘
- 2011年 早期臨床試験国際会議 in Beppu 大橋京一
- 2012年 早期臨床試験国際会議 in Hakata 内田英二
- 2013年 早期臨床試験国際会議 in Yokohama 松本直樹



大分大学治験中核病院の取り組み

- 優れた医薬品を迅速に国民の元に
- 早期臨床試験実施のための臨床薬理学専門家の存在
- 全国的な臨床薬理試験のネットワーク構築
- 健康被験者並びに患者が対象となる早期試験の実施

治験中核病院としての整備

グローバル早期臨床試験実施体制の整備

J-CLIPNET設立にあたって

これまで我が国の国際共同治験への関心はいわゆる第三相試験の段階にある検証的試験であり、探索的臨床試験、Proof of Concept (POC)試験などの医薬品開発の方向性を決定する早期臨床試験の段階が抜け落ちていました。とくにアジアにおける共同試験は、世界同時開発の中で軽視されがちであった「人種差による反応性」、「有害反応に関する情報」を得ることが可能であり、ともすると過量投与にさらされがちなアジア人における至適薬物療法法の確立に有用であることから、臨床薬理学専門家を有し、臨床試験に積極的に取り組んでいる全国の6大学附属病院が協力してネットワークを組むことになりました。

早期臨床試験推進のための大学病院ネットワークの構築

MOU with CHDR
2009 in Leiden

The Forum for Clinical Trial Center Excellence 2010 In Beijing

中日韓臨床試験機関国際研究会
The Forum For Clinical Trial Center Excellence
—Cooperation and Trust of China, Japan and Korea
28th April 2010 Beijing, China

