

201214003B

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22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 大橋 京一

平成25(2013)年4月

目次

I. 総合研究報告

- 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・・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試験実施支援体制の整備・・・・・・・・・・29
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・・・・・・・・・・・・・・33
白尾 國明
3. 早期臨床研究体制の基盤研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35
野元 正弘
4. IRB のあり方と IRB 委員教育システムに関する研究、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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37
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・・・・・・・・・・・・・・41
松本 直樹
6. 総合臨床研究センターの充実の方法論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45
野口 隆之、森本 卓哉
7. 多施設共同研究の方法論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47
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・・・・・・・・・・・・・・51
中野 重行
9. 神経学的難病における臨床研究のあり方・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・57
熊本 俊秀

10. 分子イメージング領域の臨床試験体制整備	67
森 宣	
11. 臨床研究生物統計支援体制の整備	73
江島 伸興	
12. 国際的プロジェクトマネージャーのフェローシップにおける教育プログラムの整備と グローバル早期臨床試験の日米の現状調査研究	75
上村 尚人	
13. グローバル医薬品開発における患者団体活動の動向調査	79
岩崎 甫	
14. 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	81
小手川 勤	
15. 東アジア共同試験の実施体制整備のための研究	83
今井 浩光	
16. プロジェクトマネジメント教育法の構築	85
須崎 友紀	
17. 共同 IRB の構築における諸問題に関する研究 (平成 22 年度) 国際共同治験実施体制における IRB の整備に関する研究 (平成 23 年度)	87
内田 直樹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	107
IV. 研究成果の刊行物・別刷	111

I. 総合研究報告

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）

平成22～24年度（総合）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 客員研究員）

内田 直樹（昭和大学医学部薬理学講座（臨床薬理学部門） 准教授）

森本 卓哉（大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 准教授）

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）

冢入 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）

兪 剛（東京医科歯科大学 心臓血管外科）

清末 一路（大分大学医学部附属病院放射線部）

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、医薬品開発の方針決定を行う探索的早期臨床試験を含む早期臨床試験に積極的に関与し、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。また、Advanced clinical trial staffを養成するフェローシップ制度（医師、CRC、Project Manager、Data Manager、生物統計学等）において育成されたほとんどのフェローが実際の臨床研究の現場に関与している。さらに、米国のアカデミアでは公的資金、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。我が国はこれまで欧米や韓国におけるごとくアカデミア施設が積極的に臨床薬理試験を含む早期臨床試験を行う施設環境に乏しかった。上記の現状を改善するため、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治験中核病院としての整備を行い、国立大学附属病院内に初めて早期臨床試験専用施設（Clinical Trial Unit: CTU）を創設した。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 Clinical Pharmacology Network for Global trials: J-CLIPNET）を設立し、中国（北京大学、北京協和医科大学、天津国際循環器病院）、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きた。また、フェローシップ制度により臨床研究担当医師、大学病院初のプロジェクトマネージャー養成、外国人研究者の育成を実施してきた。本研究では、これまでの研究をさらに進展し、大分大学病院の中核病院としての機能の充実をはかると共に、萌芽したグローバ

ル早期臨床試験実施をさらに発展させることを目的として実施した。

B. 研究方法

本研究では、大分大学の中核病院としての機能の充実とともに、我が国が医薬品開発の方針決定を行う探索的早期臨床試験を含む早期臨床試験に積極的に関与し、臨床研究・治験の国際化に対応した競争力を増すために、下記の項目を実施した。また、本研究の目的を達成するために米国における早期臨床試験、ARO の現状を視察した。

- (I) 治験中核病院としてのさらなる体制・基盤整備、
- (II) 大学病院ネットワークの活動
- (III) 海外連携を基盤としたグローバル臨床研究の実施
- (IV) 海外視察

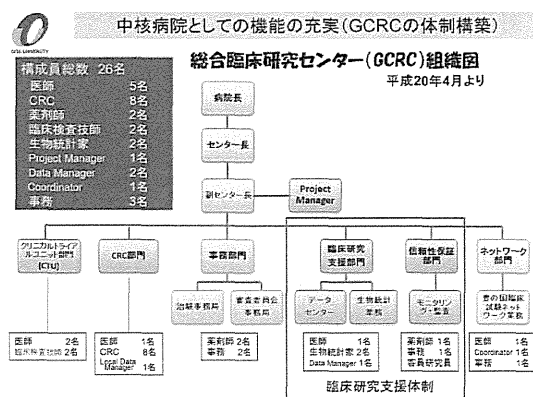
C. 研究結果

(I) 治験中核病院としてのさらなる体制・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、早期臨床試験を企画し実施、マネージメント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、我が国においても平成 23 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、積極的に臨床薬理専門家が臨床研究・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。総合臨床研究センターは附属病院の特殊診療施設の一つに位置づけられており、現在、事務局部門、CRC 部門、クリニカル・トライアル部門、ネットワーク部門、臨床研究支援部門、信頼性保証部門の 6 部門からなっている。(図参照)



1) クリニカル・トライアルユニットの活動

CTU は、大学病院の 1 階西病棟半分および

び別棟からなり、病床数最大 20 病床が収容可能である。分担研究者の野口は大分大学医学部附属病院長であり、麻酔科学・救急医学を専門として、起こりうる有害事象に対して迅速かつ適切に対応できる機能を持つ体制を整えた。スタッフ教育を併行して進めた結果、すでに患者対象の各種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。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、欧米よりも早くグローバル早期臨床試験を完遂した。この業績は日本医師会治験促進センターにおいて高く評価された。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。

平成 22 年 10 月に、我が国最大規模のサイクロトロンを有し、GMP 基準に対応した PET 薬剤合成が可能である先端分子イメージング (PET) センターが開設された。矢野客員教授のもと、先端分子イメージングセンターの SOP を全て作成し、グローバル臨床試験の実施に対応した。これにより、全国でも数少ない治験レベルでの PET 薬剤合成が可能な施設になった。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んでおり、 β アミロイド標識リガンドの PIB、メチオニン、低酸素リガンド等における臨床研究が進められている。

2) 臨床研究倫理審査体制の整備

大分大学では医学部に倫理委員会、ゲノ

ム委員会が、医学部附属病院に臨床研究審査委員会がそれぞれ独立して設置され、相互に情報共有されることが少なかったため、それぞれの委員会担当者の連絡協議会を設置し、情報共有できるよう体制整備の準備を行った。これらの審査委員会で審議される研究については、統一した申請書を作成し、申請者への支援を充実させ、臨床研究の倫理指針など、最新のガイドラインに沿って、その明確化をはかった。

3) 臨床研究支援体制の強化

総合臨床研究センターは治験のみならず、臨床研究の支援体制強化を目的として取り組んだ。平成 22 年度、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た。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、臨床薬理専門家と生物統計家を配置し、自主臨床研究のプロトコール作成支援、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、10 以上の多施設共同臨床研究のデータセンターとして機能している。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聴講を義務づけており、病院長より発行される証明書を IRB 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。

4) 信頼性保証部門の新設

臨床研究や医師主導治験の実施には、臨

床試験の倫理性、データの信頼性を担保する必要がある。総合臨床研究センターでは信頼性保証部門を設け、PMDA の経験を有する大西客員教授のもと、モニタリング、監査に対応できる体制を整えた。

5) 豊の国臨床試験ネットワークの強化

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。その後、豊ネットの事務局強化、疾患別ネットワークの構築などの再構築を図った結果、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 施設からなり、大分大学へ患者の集約が可能となり、これまで 5 件の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、並びに患者集積性を整備してきた。豊ネットは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、平成 24 年度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。

(II) 大学病院ネットワークの活動と法人化

1) 大学病院ネットワークの活動

平成 19 年度から、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 Clinical Pharmacology Network for Global trials : J-CLIPNET）を設立し、中国（北京大学、北京協和病院、天津国際循環器病院）、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）並びにオランダ（ライデン大学（CHDR））と連携し、共通の臨床試験データマネジメント・システム（Promasys™）を導入して、アジアのエビデンスを創出する仕組みを構築しながら、早期臨床試験の振興を行っている。

2) 早期臨床試験専用施設の整備

アカデミアにおける臨床試験専用病床を有する施設の整備が急務であることは、これまで本研究を含めて強調してきた。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 (GCGC) 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 15 カ所整備し、臨床研究・治験の活性化に大きな役割を果たしている。我が国においても、アカデミアにおいて臨床試験専用病床を有する施設の整備が急務であり、J-CLIPNET の参加施設の大分大学、浜松医科大学、北里大学東病院に続いて愛媛大学、昭和大学鳥山病院に

も臨床試験専用病床が誕生した。J-CLIPNET における早期臨床試験専用病床数は123床であり、早期臨床試験実施数（First in Human 試験を含む）は24件、専任医師数は22名、CRC数は65名の実績を有している。

3) 国際共同治験実施における共同 IRB の整備

J-CLIPNET 加盟 6 大学病院において共同実施の臨床試験（治験を含む）の効率的な実施を目指すため、加盟施設間における IRB 審査・承認事項の相互利用体制の構築を進めた。まず、加盟病院長間との合意書を締結し、必要に応じ個々の施設における受託規定や SOP の改訂を行った。この結果、共同 IRB が運用可能な状況に整備された。

4) フェローシップ制度による次世代の臨床研究従事者への教育

これまで医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、生物統計学者等に対して、グローバル早期臨床試験を中心とした On the job training を通じて、13名の養成を行った。この内10名が現在治験を含む臨床研究に携わる職についており、本フェローシップ制度は大きな成果を挙げている。特に Advanced Investigator（治験および臨床試験担当医師）、CRC、および Project Manager の養成に力を入れてきた。大分大学臨床薬理学講座、臨床薬理センター、創薬育薬医学講座が中心となり、J-CLIPNET のネットワークと共に、Advanced Investigator、臨床研究支援を行う CRC、Project Manager にふさわしい知識・態度教育が他の治験拠点病院にも普及するように、教育システムを構築した。特に International Project manager の養成はアカデ

ミア初の試みである。毎年、海外で活躍している investigator, CRC, project manager を招聘し、フェローシップ対象者に直接指導するセミナーやワークショップを開催している、この活動により、アカデミアにおける Project Management の必要性が認識されるようになってきた。特に早期臨床試験や多施設共同臨床研究においては必須の存在である。

5) 衆知活動

J-CLIPNET についてグローバル企業、一般市民への周知を図る目的で、日本語並びに英語のホームページ（www.j-clipnet.jp/、www.j-clipnet.jp/english/）の改訂を行った。

6) 国際会議の開催

(1) 早期臨床試験国際会議の開催

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 2 回早期臨床試験国際会議を福岡で、第 3 回早期臨床試験国際会議を横浜で開催し、大きな成果を挙げた。これらの取り組みの結果として、J-CLIPNET 代表（大橋）が総括代表者として GCP に準拠した日韓共同早期臨床試験、日中韓共同臨床研究に繋がり本研究の目的を果たしている。

(2) First-in-human 試験セミナー&ワークショップ

First-in-human 試験のガイダンス案が作成されているが、実際に First-in-human

試験を実施するには、毒性、倫理的配慮、計画書作成、臨床薬理学専門家などの人材等多くの問題が存在している。そこで、行政、毒性専門家、企業の開発担当者、臨床薬理学専門家が参加した「First-in-human 試験セミナー&ワークショップ」を開催し、我が国の現在の問題点を含めて、今後積極的に推進するために考慮すべき点について討論を行った。

(3) 日米ヘルスケア研究会特別研究会（大分大学・JETRO 共催）

米国及びグローバルにおける新薬の開発状況の調査を行い、さらに在米の製薬開発担当者とグローバル早期臨床試験を日本で推進するための課題につき討議を行うことを目的に、日米ヘルスケア研究会特別研究会（米国、New York、JETRO 会議室）を平成 22 年度に実施した。

■受入側

鳥井 陽一, Director, JETRO New York
Robert Guinn, JETRO New York

■参加者

大橋京一（代表）、上村尚人、今井浩光、日米ヘルスケア研究会員

■会議内容

日米ヘルスケア研究会とは、在米の国内製薬企業各社の経営責任者及び開発担当者による自主的な研究組織である。国内企業が米国のみならずグローバルでの開発を行う上で共有する問題点の抽出や討議を行うことを目的とするもので、JETRO が支援を行っている。今回は、大分大学医学部と日米ヘルスケア研究会の共催にて、日本での早期臨床試験推進のための特別研究会を JETRO New York 会議室にて開催した。

初めに大分大学より、アカデミアの立場からみた日本の早期臨床試験の現況の分析、さらに大分大学が治験中核病院として我が国の早期臨床試験の活性化のために取り組んでいる活動を紹介した。特に地域のインフラストラクチャーの整備から、国内臨床試験施設のネットワーク構築（J-CLIPNET, ANCLiPh）、さらに海外、特に韓国、中国との連携体制の強化により、アジア共同試験実施に向けた体制構築を行っていることを説明し、また今後の我が国における臨床試験のあり方についての提言を行った。

その後、参加各製薬企業担当者からの報告、及び参加者による討議があった。以下はその概要である。

・基本的にグローバル展開するものに関しては米国、欧州のみでしか実施していないが、他社との共同開発で開発地域が日本に限定されているもの、Proof of Concept(POC)試験後に、欧米での自社開発の意思決定がなされることになった場合、あるいはアジア地区での POC 試験を計画した場合に日本で実施した例がある。日本で早期臨床試験を実施しない理由として、第 I 相試験においてはプロトコルの自由度、治験実施のスピード、柔軟性の高さを重視することが挙げられ、いずれも日本では難しい。また、その後の実薬対照試験を行う際に、海外の方が実施が容易である状況も理由に挙げられる。

・化合物として新しいものは欧米に先に出て行く傾向にあり、日本でライセンスアウトしたもの、導入したもののテリトリーが日本であるもののみが日本で実施されている。米国で実施する理由として、米国で

の糖尿病のマーケットが大きいこと、製品化まで至るのに多額の投資が必要になるため、将来の導出を念頭に入れた戦略にならざるを得ない。米国で試験をし、米国でのデータを得ておくことが、将来の導出に有用である。その他、試験のスピードを重視して欧米で行うことなどが挙げられた。

- ・早期臨床試験は日本国内の実施から海外へとシフトしつつある。POC 試験は中米、First in Human(FIH)試験は米国、第 I 相試験は日本というパターンもある。細かい点までを丁寧に実施するのは日本の試験施設である、との認識もある。試験の評価項目が世界共通のものによる試験は、最速で実施可能である米国内で行う。

- ・日本の癌の領域での FIH 実施環境が整っていなかったことにより米国で先行させたというものがある。POC 試験実施ができる国(患者の数、評価する医師の数が多いところ)での早期試験というのが大きな理由。独自の技術を海外に出し、試していくために日本国内よりも海外へということもある。

- ・基本的に日本優先であるが、一例として脳梗塞急性期の試験の場合、医療体制の問題、症例集積性の問題、臨床評価が困難、最新の情報は米国で得られるなどの理由で、米国で実施すべきとなっている。患者対象試験を考えた場合、日本での患者のリクルートに時間がかかるため、海外を先行させて実施する。日本で FIH から POC を実施したケースで、第 I 相試験での軽微な皮膚所見のため日本では用量増が出来ず、効果を見るために米国での高濃度試験を行ったケースもある。早期での海外での導出を考えた場合、海外で臨床試験を行うことになる。

- ・会社として、日本でやる理由がみつからない。欧米でのメリットが大きいために日本での実施がない。欧州で行う理由は、欧州の規制当局がコストも安く、早い段階から相談にのってくれる。ベルギー、オランダは初回調査が 2 週間程度である。また、英語のプロトコールでよい、などが挙げられる。米国では、IND、IRB 申請し同時進行可能、FDA の Pre IND コンサルテーションは基本的に無料、USIND が空いていれば待ち時間がない、当然英語のプロトコールでよいなどがある。一方、日本では翻訳することに時間がかかる。IND、IRB 申請し同時進行は不可能。プロトコールが確定しないと契約ができない、変更があると再審査など、時間がかかる。第 I 相試験事前相談が約 400 万円であるなど、規定上やりにくいことが多い上に、相談しづらく、コストもかかることから日本では実施しない。

- ・当社では、日本での実施例はない。患者数でアジアが圧倒的に多い場合などは、日本での実施が考えられる。しかしながら、例として抗がん剤など、日本では用量用法が違うので、グローバルに使えない、マーケットが大きいところで行うのが通常である。為替で予算が大きく変わってしまう。データベースへのアクセス及びトランスファー体制が整っているのか、グローバルなツールが使えるのかなどの点が考慮される。個人的には Phase の観念がなくなってきたが、日本では変化の対応に非常に時間がかかるであろう。日本の解析データの精密さ、患者のコンプライアンスも高いなどの点をどう活かしていくのかが問題となる。日本で試験を行う際のメリットを明確に提

示していく必要がある。

・CROの立場から：やはり治験の実施数が多いのは米国、欧州であり、数字だけを見ると中国、インドなどアジアの治験数の伸び率が著しいが、それはもともと何もないところで治験が行われるようになったためである。開発の目的で、どこで試験をするのが良いのかが変わってくる、考慮しなければいけない事柄は、費用とスピードが伴うのかなどをはじめ、(医療機関の受入・患者リクルート体制、承認までの時間、医師の数、言葉・文化、ボランティアの数、喫煙率、HIVやTBの数、遺伝子型の違いなど)各国の状況を把握する必要がある。

アジアにおいて早期の試験をする傾向が増えているが、まだ第I相試験は難しい状態にあるので、実際はPOC、第II相試験でグローバル開発に参加する状態である。承認の時間が違うので、早期段階で試験計画をその国の専門家に相談することが必要である。しっかりした計画がないと、逆に時間とコストがかかってしまう結果にもなりかねない。また、20箇所以上の治験をする場合は欧米に限られてしまう。多くの途上国ではFIH試験を許可していないので、第I相試験は米国、カナダ、シンガポール、オーストラリア、東欧などで行うのが時間的に望ましいとの意見がある。

・年間40から50の第I相試験を行っているが、その一割が日本で行われている程度。第II相試験がどこで行われるのか、誰が担当するのかによって決まる。例えば、放射能を持つ化合物の試験は暴露許容量が高いオランダで行う。日本ではチャレンジスタディーができない。日本の緻密さは非常によく、PET、サイクロトロンなどハード面

と患者、マネージメントとの連携が重要である。それらコーディネーションのよさがあれば日本で試験を実施するメリットとなる。患者、被験者の質、エラーレイトの少なさなど、具体的な質の高さをアピールすべきである。やはりコストと質をつなげることが大事である。

(会議の総括)

以前から指摘されていることではあるが、特に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、途中中止症例やプロトコル違反の少なさなど、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正確なデータ、患者、スタッフ等、あらゆる面での質の高さをアピールしていくのが課題であると考えられた。

(III) 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。平成 23 年度より、J-CLIPNET と韓国の連携施設の間で 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、実施上の条件を同一にした。血中薬物濃度は中央測定を行い、モニタリングを実施した。また、この共同臨床試験では web 上での統一したデータマネジメント・進捗管理・CRF 送信システムの構築、および国内外から送られる有害事象報告を迅速に効果的に処理できる臨床試験データマネジメント・システム (Promasys™) が、J-CLIPNET 連携施設である韓国 (ソウル大学、延世大学)、中国北京協和医科大学、オランダライデン大学病院と同じ臨床試験データマネジメント・システム (Promasys™) を使用した。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い、データマネジメントを行った。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。

今回、日韓共同早期臨床試験を企画、遂行した中で、GCP に準拠した医師主導臨床研究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く実施されていた。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行政、実施医療体制の構築・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。

(IV) 海外視察

先行研究により、欧州視察事業によって、既に早期臨床試験の実施経験をアカデミア・産業界において豊富に持つオランダ、イギリス、ベルギーの施設の状況を学び、日本でグローバル早期臨床試験の実施基盤としてのネットワークを成立させるための多くの知識が得られた。アジアにおいて積極的に臨床試験を展開している中国、香港、シンガポールの現状を調査した。本研究では特に臨床試験の誘致に積極的である中国の 3 施設を訪問し、実情を調査した。また、米国におけるアカデミアの早期臨床試験への取り組み、並びに公的資金、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現状について視察した。

1) 中国視察

(1) 北京協和病院臨床薬理研究センター

■訪問日時

2011 年 1 月 13 日 15:00-17:00

■訪問先

Ji Jiang センター長 (教授)

■訪問者

大橋京一 (代表)、内田英二、野元正弘、兪剛

■概要

北京協和病院臨床薬理研究センターは、本院と西分院に研究施設を有している。西分院は 40 床の第 I 相施設と共に薬物濃度測定のため、LC/MS/MS を 3 台有する分析ラボも併設されている。本院は薬力学試験を主に行う施設である。J-CLIPNET とは既

に協力関係にある施設である。

(2) 秦達国際循環器病センター (天津医科大学)

■訪問日時

2011年1月14日 15:00-17:00

■訪問先

劉晩程院長 (心血管外科教授、中華医学会常務理事)

■訪問者

大橋京一 (代表)、内田英二、野元正弘、兪剛

■概要

秦達国際循環器病センター (天津医科大学) は設立4年目の新しい循環器センターであるが、Clinical Trial Center は病院の1フロア全てを占め、72床の臨床試験専用病床を有する規模である。近年、中国の SFDA より第 I 相実施施設の認定を受けている新しい施設である。以前より、J-CLIPNET の日中国際共同治験の趣旨に賛同しており、J-CLIPNET との協力関係の締結を希望していた。Clinical Trial Center の紹介、今までの実績等の報告を受けた後に、劉晩程院長と MOU を締結した。

(3) 上海医薬臨床研究センター

■訪問日時

2011年1月15日 14:30-17:00

■訪問先

許俊才副センター長

■訪問者

大橋京一 (代表)、内田英二、野元正弘、兪剛

■概要

上海医薬臨床研究センターは上海市が2年前に第3セクターとして設立した研究所である。上海では臨床試験実施施設のネッ

トワーク化に取り組んでおり、ネットワークでの臨床試験検体はここに集められ薬物濃度測定が行われる。近くにビルを建設中であり、数年後に大規模な医薬臨床研究センターが完成するとのことである。

2) 米国視察

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) トーマス・ジェファーソン大学 (米国、Philadelphia)

■訪問日時

2011年2月10日 (木) 10:00-13:00

■訪問先

Walter Kraft, MD, MS, FACP Director, Clinical Research Unit Associate Professor, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics

■訪問者

大橋京一 (代表)、今井浩光

■視察の目的

ARO(Academic Research Organization)のモデルとして米国の代表的施設見学及び研究者との討議を行うこと。

■視察内容

トーマス・ジェファーソン大学は長い伝統を持つ私立の医科大学である。今回訪問を行った同大学病院の臨床薬理試験ユニットは1978年に設立された。設立当時の社会背景として、米国内でも臨床研究組織は非常に少なく、殆どの第I相試験は大学病院で行われていた。ベッド数は当初の2~4床から現在の14床となり、今後さらに6床増やす予定である。設立当初はNIHからの大学への財政的支援を受け、それらはインフラの整備に充てられた。また、ユニットの設立と同じくして米国の製薬企業であるメルク社メルク研究所との間で提携が始まり、現在に至るまで同社との強い連携関係にある。ユニットでの研究の80%が主にメルク社の依頼によるものである。(同社との契約が3年おきに更新される。)残り20%はその他、院内の研究者によるものである。院内の研究者が試験を行う場合は、ユニットの使用コストを研究者が研究費から支払う。

臨床試験の実施状況について、1年間で10~14件の第I相試験を行っている。大学病院内の中にあることから、臨床各科医師との連携が強いことが特徴である。試験の内訳では、First in Human(FIH)試験を始め、早期臨床試験の実施が多い。コスト面ではCROや民間の試験施設と競争できなが、Mass balance試験など特殊な臨床試験を行うことで本ユニットの価値が高くなり、そのインフラストラクチャーが教育、フェロシップ、個人の研究を支援している。他のリサーチユニットの、PPRU(Pediatric Clinical Pharmacology Unit)は、その特殊性からNIHのサポートを受けている。

スタッフについて、臨床薬理ユニットは10人の常勤スタッフ、(ナーシングコーディネータ1名、看護師2名、実験技術者2.5名、リクルーター1名、医師1名、データマネージャー1名、アドミニストレイター1名、および助成金管理者1名)と現在4人のリサーチフェローがいる。

臨床試験実施において、試験スタッフは臨床と研究の違いを十分に理解している必要があり、スタッフ教育の問題は特に重要である。研究者教育システムとして2年間のフェロシッププログラムがあり、修了者の殆どがFDA、アカデミア、あるいは製薬企業の早期臨床試験担当として活躍している。

施設内の見学を行い各部屋において説明を受けた。試験ユニットのドアの施錠はマグネット式となっており、セキュリティーの確保を行い、また停電時への対応も可能となっている。すなわち、非常時には部屋から出るとは可能だが、部外者の入室はできない。安全性について、試験ユニットが救命センターと同一建物内にあり、アクセスが良好であり安全性確保の上で大きな点となっている。被験者データベースは電子化されているが、試験のソースドキュメントやチャートは紙媒体による運用である。

ユニット内の配置に関して、試験室など被験者用スペースに比し、各種保管室や検査室など管理エリアが広く充実している。カメラは廊下、食堂、ナースステーションにあるが、被験者の部屋には設置していない。この理由について、少人数での試験は個人的なコンタクトが必要でありまた被験者への信頼に基づく試験実施が重要であるためである。参加被験者からは家庭的な雰

困気が評価されているとの説明を受けた。

(2) TKL Research (米国、Paramus、NJ)

■訪問日時

2011年2月11日(金) 9:45-12:00

■訪問先

Jon C. Anderson, PhD : President

Maureen Damstra : Director of Clinical Studies

■訪問者

大橋京一(代表)、上村尚人、今井浩光

■視察の目的

薬剤による光アレルギー、光毒性の評価を行う、世界でも数少ない施設の視察を行い、今後の我が国における同領域の研究の可能性につき検討を行うこと。

■視察内容

TKL Research は、ヒトにおける薬剤の光アレルギー、光毒性の評価を行う臨床試験を専門とする、世界でも数少ない施設である。1944年に皮膚アレルギーテストキットを販売する会社として設立された。その後業務の変遷を経て、70年代には臨床研究を行うようになり、80~90年代の業務拡大を経て現在の会社に成長した。組織は二部門より成る。一つはリサーチクリニック部門で、五つのクリニック(外来患者用)をニューヨーク近隣に有する。第I相からIV相までの臨床試験ができ、入院患者、外来患者対象で主に皮膚科の試験を行っている。もう一つの部門は臨床試験管理部門である。多施設臨床試験を管理しており、これまでは北米が主であるが、欧州、アジア、オーストラリアでの展開を計画している。従業員は約200名であり、臨床研

究関連の組織としては中規模に該当する。迅速な患者リクルートを可能としており、迅速な試験への登録、質の高い試験の実施が当施設の特徴である。製薬企業と化粧品企業の両者の試験を請け負っている。

光毒性試験、光アレルギー試験のプロトコルを例として、実際の試験実施プロセスの説明を受けた。当施設で行う臨床試験の倫理審査については複数の外部のIRBを利用している。当企業は製剤がヒトにとって安全であることを証明するために試験をし、企業の薬剤開発を支援しているという意識を持っている。Fitzpatrick scale を基準とした皮膚の色調評価法についての説明を受けた。

施設には、光に関する薬力学評価機器が装備されていた。具体的にはUVA-UVBテスト用機器であるSOLAR LIGHT Co.のMULTIPOINT 及び光による皮膚損傷を微細レベルk7まで視覚化できる特殊なカメラであるVISIA-CRのデモンストレーション、使用法の説明を受けた。施設には被験者への試験説明のために十分なスペースが確保され、専門のリクルーター、テレホンアポインターを配置し、被験者リクルーティング機能が充実していることが確認された。

(3) California Pacific Medical Center (米国、San Francisco)

Clinical Research Addiction and Pharmacology Research (APRL)ユニット

■訪問日時

2011年2月14日(月)

■訪問先

John Mendelson, Director

■訪問者

今井浩光

■視察の目的

我が国ではおそらく行われていない、薬物依存の臨床試験専門施設の視察を行い、今後の我が国における新たな臨床試験の可能性につき検討を行うこと。

■視察内容

California Pacific Medical Center の Clinical Research Addiction and Pharmacology Research (APRL) ユニットは、国際的にも数少ない、薬物依存研究の専門施設である。同ユニットの研究責任者である John Mendelson 医師は、中枢神経作動薬、特に向精神薬、麻薬、覚醒剤の依存についての世界的権威であり、薬物依存の疫学、リスク要因、治療法、及び臨床試験について豊富な研究歴及び経験を有している。今回は、我が国においてこれまでほとんど取り組まれていない、薬物依存に関する臨床研究の方法論と今後の我が国における研究の可能性につき検討することを目的に訪問を行った。

中枢神経系薬物は、以前よりその依存性が問題とされることが多い。これは、精神疾患や疼痛性疾患等に対して治療的に処方されるものの他に、麻薬・覚醒剤の違法使用を含む。これらの依存、不適切使用は、二次的な健康被害を及ぼすことが多く、医療、医療経済的にも大きな問題である。Mendelson 氏からは、世界の各地における薬物依存の現状、特に非合法薬物による依存形成について、地域により大きな違いがあることが示された。一つの特徴は、先進国は主に覚醒剤による依存形成、発展途上国では麻薬による依存形成が多いというこ

とである。これは、文化・社会的影響が大きいと考えられる。我が国においては、覚醒剤の違法使用の蔓延が起こっていることは報道その他で推定できるが、その実態は未だ明らかでない。潜在的に多数の依存形成者がいることが推測される。

続いて、依存形成の機構について、すべての中枢移行薬物は情動への作用が想定され、依存形成のリスクを有することが示された。また、そのリスクには、個人差の存在が確認されつつあり、一例として、オピオイド $\mu 1$ 受容体の遺伝子の違いにより、依存形成及び治療効果に違いが生じる可能性があることが示された。現在、依存の薬物による治療法として有力視されている抗うつ薬他を用いた治療効果を検証する個々の臨床試験について説明を受けた。その上で本領域の今後の研究課題について討議を行った。

午後からは試験施設の見学、視察を行った。施設は、試験の特性より安全性への配慮、プライバシーへの配慮が特になされている。被験者の募集方法や管理方法などの実務に関わることも担当者より説明を受けた。特に違法薬物についての臨床試験が本邦で可能となるかは不明であるが、その潜在的な人数や健康被害の大きさから、研究をすすめるべき領域と考えられた。

これまで薬物依存に関する臨床研究はあまり進んでおらず、従って有効な治療法の開発も遅れており、大きな社会的問題に至っている。また、中枢神経領域はがんと並んで今後の薬物開発の中心領域となると考えられるが、この領域の薬物の精神機能への影響は、依存性も含めて評価が難しい。今後、当該領域の新薬開発においても、特

に早期の開発段階において、薬物の効果のみならず、安全性に関する情報として、依存形成についての検討が重要となる可能性が高い。今回の視察では、我が国における薬物依存研究の立ち上げを行うための有用な情報の収集を行うことができた。今後の研究に応用できると考える。

(総括)

日本における治験の空洞化及びドラッグラグは様々な要因の結果として生じているものであるが、その一因として、日本では国際共同治験、中でも POC 試験などの早期臨床試験の実施が少なく、その後の臨床試験実施の律速因子となっていることが挙げられる。グローバル早期臨床試験を推進する基盤整備を行い、日本国内での早期から後期試験への流れを促進することにより、治験の空洞化やドラッグラグを根本的に解決することが期待できる。今回の視察を通して、グローバルの基準となるアメリカの代表的なアカデミアに存する臨床試験施設や専門性の高い施設から学んだこととして、大学病院でなければ対応困難な、またはオリジナリティの高い臨床試験を行うことが、治験の空洞化やドラッグラグの解決に導く一つの方向性であるということがある。質とオリジナリティの高い臨床試験が施設に価値をもたらし、ひいては日本における臨床試験実施の誘致に繋がっていくと考えられる。また日本国内での早期臨床試験の実施の支障となっている問題点を知る上で、在米の日本製薬企業担当者との討議を通じて、開発担当者からの忌憚のない意見を聴取し、また現状の認識を共有し、日本のプレゼンス、アカデミアの可能性・問題点などについて、再考する機会を得た。今回、

指摘された問題点の改善とともに、今後、いかにハード・ソフトの両面で日本独自の利点を活かし臨床試験実施体制を構築するののかについて、アカデミアのリソースの有効利用や、また行政とも連携を取りながら新たな体制作りが必須であると考えられた。

(4) 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

■訪問先

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

■訪問先担当者

- 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 Pharmaceutics 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 (我が国で言う理化学部化学科) 所属の医薬

品化学者(Medicinal 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。また米国内で有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。

(概要)

1. 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