

201214004A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合（臨床研究基盤整備推進）
研究事業

臨床研究の国際化に向けて研究組織の
ハブ機能の拡充と人材育成に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 花岡 英紀

平成 25 年（2013）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究	1
花岡英紀	

II. 分担研究報告

1. 国際共同試験に向けた基盤整備に関する研究	11
齋藤 康	
2. 臨床研究のハブ機能に関する研究	15
花岡英紀	
3. 固定・流動型人材育成に関する研究	23
金澤 薫	
4. モニタリング・監査に関する研究	27
柴田大朗	
5. トランスレーショナルリサーチとの融合に関する研究	31
小室一成	
6. 被験者に対する保護体制の確立	33
北田光一	
7. 臨床研究の国際化に関する研究	36
花岡英紀	
8. 現在の創薬を取り巻く実態調査	38
花岡英紀	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	59
-----------------	----

V. 資料

I	CCRC について	89
II-1-1	臨床研究基盤整備推進委員会議事録	92
II-1-2	POEMS 症候群医師主導治験	99
II-1-3	川崎病医師主導治験	104
II-1-4	糖尿病自主臨床試験	117
II-2-1	海外 ARO 動向調査	121
II-2-2	DUKE 大学訪問資料	319
II-3-1	平成 24 年度 看護部セミナー	322

Ⅱ-3-2	薬学部5年生実習スケジュール	343
Ⅱ-3-3	臨床研究入門講義関連資料	344
Ⅱ-3-4	臨床研究応用講義関連資料	421
Ⅱ-3-5	臨床研究展開講義関連資料	450
Ⅱ-4-1	DM部門 標準業務手順書一覧	451
Ⅱ-4-2	モニタリングマニュアル	453
Ⅱ-5-1	シーズ評価専門部会 議事概要	463
Ⅱ-5-2	TR実施状況一覧	468
Ⅱ-6-1	IRB委員研修	471
Ⅱ-6-2	実験授業報告書(千葉中学)	473
Ⅱ-6-3	実験授業報告書(千葉大亥鼻イノベーションプラザ)	573
Ⅱ-7	大学病院臨床試験アライアンス	591
Ⅱ-8	創薬実態調査関連資料	597

I. 総括研究報告

臨床研究の国際に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究

主任研究者 花岡英紀 臨床試験部 部長/診療教授（講師）

研究要旨

国内外の研究組織グループを結ぶハブ機能の整備と国際化に向けた基盤整備を目的として、本研究では、国内外の臨床研究コーディネーティングセンターとの連携と、国際基準の試験の実施体制（モニタリング・監査対応）のための人材育成と組織構築を行ってきた。本年は研究3年目として以下を実施した。

①【基盤整備】Project Manager（PM）及びPrincipal investigator（PI）を育成し、共同研究実施のため基盤整備及び人材交流を行った。癌や難病、循環器、代謝分野をモデルとしPI連携による推進プロジェクト委員会を設置した。AROは組織が強化され(52名)、試験の積極的な支援を行った。

②【ハブ機能】花岡らがDuke大やサンパウロ大を訪問し、7カ国のAROと交流を図り、各国のAROについて調査を実施した。DCRIへ若手研究者を派遣し、国際共同試験の準備を行った。

③【固定型・流動型人材育成】前年度と同様、年間31回のセミナーを実施する。さらにレギュラトリーサイエンスについて、人材育成のため医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携大学院を構築した。

④【モニタリング・監査・Data Management（DM）】モニターを雇用し、ICH-GCPに基づくモニタリングを実施した。症例データ管理4件、登録割付14件を実施した。Electronic Data Capture（EDC）を導入し、医師主導治験での運用を開始した。

⑤【TRとの融合】PMとPI機能の融合のもと、CPCを利用した高度医療評価制度試験を開始した。学内、理研及び放医研のシーズに加え、早期・探索的臨床試験の実施に向けベンチャー企業と共同研究を開始した。附属病院先進医療開発推進経費募集を実施した。

⑥【被験者保護】被験者保護部門を設置し、倫理委員会の連携強化、IRB委員研修テキスト等の作成、IRB委員研修を継続的に実施した(年11回)。また、中央IRBを運用した。次世代への臨床研究啓発を目的として中学等で実験教室を実施した。

⑦【治験の国際化】治験活性化計画の目標をほぼ達成した。調整事務局として医師主導治験、先進医療制度試験の計画立案及び実施、大学病院アライアンスによる国際共同治験ま

で多くの臨床試験を展開した。

⑧【創薬の実態調査】調査とアンケートを用いて、欧米と本邦の公的創薬支援機関の比較検討を行った。各国のサポートシステムは、本邦での支援方法のあり方の参考となるものであった。本邦においては、ARO の早急な整備と産官学が役割分担を明確にし、早期探索臨床試験への道のりをつけることが重要である。

分担研究者

齋藤康	千葉大学 学長
小室一成	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科 教授
柴田大朗	国立がん研究センター 薬事・安全管理室長
北田光一	一般社団法人日本病院薬剤師会 会長
金澤薫	千葉大学医学部附属病院 看護部 副部長

A. 研究目的

臨床研究は近年国際化の一途をたどり、欧米のみならずアジア各国も同様である。治験と医師主導型自主臨床試験は共に ICH-GCP 下で実施されており、英国 Oxford 大学 CTSU や米国 Duke 大学に代表されるようなコーディネーティングセンターによって世界的に質の高い臨床試験が実施される傾向がある。欧州各国では、公的予算を投入し積極的な臨床研究のハブ機能の維持および研究推進を行っている。一方、国内では近年の基盤整備にもかかわらず未だ研究基盤の脆弱な中で多くの臨床研究が実施されており、さらなる基盤強化によって「国際化の中で日本は別である」という治験と臨床研究における世界の位置づけを交換する必要がある。本院では臨床研究基盤整備推進研究により ARO による臨床研究支援体制を整備してきた。医師主導治験の調整事務局を担うまでの高度な組織構築と

人材育成がされデータ管理や統計解析に関する組織及び人的配置がされた。また研究基盤を推進する新たな講座と研究を支援する NPO を設立し、被験者保護については多くの独創的な取り組みをしてきた。しかし、一方で国際標準の臨床研究を実施するためには国内外の研究組織グループを結ぶハブ機能の整備とデータの信頼性の確保のための GCP 基準のモニタリング・監査システムが不可欠であるものの組織・人材は決して十分ではなくその整備は急務である。そこで、本院を中心に臨床研究の国際化に向けて研究組織の整備とハブ機能の拡充と人材育成を行うこととした。

B. 研究方法

(1)国際共同試験に向けた基盤整備に関する研究

治験および臨床研究の国際化に向けた臨床研究基盤整備を実施するため、PI の連携

による推進プロジェクト委員会を本院が得意としている分野（癌や難病、循環器、代謝分野など）をモデルとし設置する。初年度に育成した PM を配置し、参加施設それぞれの実施体制の強化を行い、試験構築例を増やしていく。

(2)臨床研究のハブ機能に関する研究

英国の Cambridge 大学、Oxford 大学、スウェーデンの Uppsala 大学および European Medicines Agency (EMA) を訪問し ARO の活動に関して意見交換を行う。

またアジア地域の ARO との意見交換の機会をもつ。

(3)固定・流動型人材育成に関する研究

医師などの医療スタッフ教育、大学院の講義として年間 14 回（1 回 90 分）のセミナー（web でも視聴可）を実施する。さらにレギュラトリーサイエンスについても人材育成のため規制当局（PMDA）との連携大学院を構築する。

(4)モニタリング・監査に関する研究

自主臨床試験のモニタリングの継続、さらに先進医療では GCP に対応したモニタリングを開始し、品質管理について検討する。初年度に導入した EDC システムを用いて、設計、構築と運用・検証を行い、効率的な試験を実施する。外部監査に耐えうる体制と標準業務手順書（SOP）の整備を行う。

(5)トランスレーショナルリサーチ(TR)との融合

シーズ評価専門部会を開催し、各研究の評価と助言を行う。また、患者登録、割付や CRC 等の支援を行う。

(6)被験者に対する保護体制の確立

今年度の倫理委員会委員や IRB 委員会委員に対する教育プログラムは、主に基礎的・普遍的な素材を用いて作成する。若い世代への教育プログラムは、昨年の講義内容を踏まえ、臨床研究の理解を促す、より分かりやすい授業の開発を行う。

(7)治験の国際化

「新たな治験活性化 5 年計画の中間見直しに関する検討会」中核病院における体制整備のマイルストーンに沿って実施する。

(8)創薬の実態調査

大学等の研究機関のシーズが企業での実用化に結びつかない現状について調査を行う。平成 18 年度から平成 22 年度までに厚生労働省、文部科学省、経済産業省からの研究費補助金、委託費等による研究を行った主任研究者対象としたアンケートと国内製薬企業を対象としたヒアリング調査を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究は組織の構築及び人材育成を目的としているため直接的に倫理的問題は発生しない。しかし、本研究に伴い実施される臨床試験については、被験者に対する保護体制の確立にあるように、それぞれの規制に沿って適切にされるよう指導をする。また、人材育成の中で教育対象者となるものに対しての評価については適切に行う。

C. 研究結果

(1)国際共同試験に向けた基盤整備に関する研究

今年度は院内の臨床研究基盤整備推進委員会を2回開催した。また、引き続きPMとPIの育成を行った。両者が連携し、神経内科との合同でPOEMS症候群に対するサリドマイド医師主導治験及び千葉大学医学研究院との合同で川崎病に対する医師主導治験の準備を継続して行っている。代謝内科と合同で実施した糖尿病に対するDPP-4阻害薬自主臨床試験は終了し、評価を行った。その他、先進医療の支援も行った。

(2)臨床研究のハブ機能に関する研究

欧州のARO（Cambridge大学、Oxford大学、Uppsala大学）の施設、組織、資金及び人員・人材についてインタビューを行った。EMAに対しては、欧州の薬事規制、国際共同治験、PMDAとの連携についてインタビューを行った。韓国、中国、台湾およびシンガポールの主要AROと連携した臨床研究の構築を図った。

(3)固定・流動型人材育成に関する研究

医師などの医療スタッフ教育、大学院の講義として年間14回の講義（入門7回、応用7回）を開催した。受講者を対象としたアンケート結果から、臨床研究実施のリスクと注意点、スタディデザイン等をテーマとする要望が挙がった。またCRCに関する研修では、看護部セミナーを継続するとともに薬学部5年生40名に1週間、薬剤部研修生2名に2週間の実習を行った。

(4)モニタリング・監査に関する研究

モニターを増員し、多施設共同自主臨床試験において3名体制でサンプリングSDVを実施した。データの取り扱いや不完全症

例に関する検討を行い、モニターとDMが連携を図った。臨床試験、企業治験において症例データ管理システム、被験者登録割付システム、EDCを利用した。システムの利用にあたり、SOPの整備、コンピュータ・システム・バリデーション（CSV）実施のためのベンダー監査を米国にて行った。

(5)TRとの融合

今年度は、附属病院先端医療開発推進経費の募集にあたり、採択する際の評価、前年度採択された8件の中間評価を目的として、2回のシーズ評価専門部会を開催した。今年度は、応募6件中2件を条件付きで採択可能と先端医療評価委員会に答申した。これらの研究には、CRCやCDMの支援を実施している。

(6)被験者に対する保護体制の確立

院内で実施している臨床試験に携わるスタッフ向けの講義をさらに発展させた内容で、倫理委員、IRB委員への教育を実施した。医師だけでなく、法律や倫理を専門とした委員からの積極的な発言があり、被験者保護に伴う倫理的な問題について活発な議論がなされた。若い世代への教育として昨年度と同様、二つのプログラムを行った。
①千葉県立千葉中学校の三年生を対象として、三回にわたり、臨床試験を体験し、実際に研究計画をデザインする連続講義を行った。臨床試験への理解だけでなく科学的な実験へ理解を深めることができた。
②小・中学生を対象とした実験教室は、薬は多くの被験者の参加により安心して使うことができること、被験者に対する倫理的な

保護が必要であること知ってもらうことを目的に、千葉大亥鼻イノベーションプラザにて「からだの仕組みを知ろう～君も研究者だ」と題して11月3日に開催した。

(7) 治験の国際化

治験活性化5か年計画の年度目標に沿って、人材・機能・事務IRB・患者対応いずれも目標をほぼ達成した。本年度は契約課題数112件（新規36件、継続76件）、契約症例数489件（新規152例、継続337例）であった。国際共同治験はH19～H24年度までに41件、今年度は12件実施した。医師主導治験4件、医療機器治験1件を実施している。これらに合わせて人材育成を行った。

(8) 創薬の実態調査

本邦において研究機関のシーズが実用化に結びつかない理由がいくつか挙げられた。

- ・資金面で助成金の規模が小さいこと、助成期間の不足、知的財産確保に対する助成がないことが問題となる。

- ・基礎研究と実用化を結びつける部分での人材が必要である。

- ・設備の規模やGMP対応の問題。

- ・研究者と企業の戦略や認識の違いによる連携上の問題。

これらの問題に対して創薬支援ネットワークに期待が寄せられているが、さらなる機能の充実が求められる。

D. 考察

本年度も固定型及び流動型人材育成として院内・院外の医療関係者の一貫した教育

を行うとともに医学研究院の大学院生・薬学部5年生への講義・研修を実施した。臨床研究に関する講義の参加者は、前年度より大きく増加した。人材育成を継続し、神経内科や小児科と合同で医師主導治験の研究事務局運営や先進医療の支援も行った。代謝内科と合同で行った自主臨床試験は終了し、運営方法の評価や成果の公表に向けた準備の段階にある。一医療機関としての適切な臨床試験の遂行のみならず、プロジェクトマネジメント機能も有することが可能となった。PI及びPMの育成は、ますます重要となるといえる。今後、DM部門ではCDISCによる標準化を進めていく。また研究の質を確保するための内部監査の体制を確立することが重要である。

国際共同臨床研究実施のため、昨年度に引き続き、Duke大学との連携強化を目的としDCRIに医師1名を派遣し、研究計画を立てるとともにDCRIが企画した多くの臨床研究と連携が可能な組織構築をすべくARO機能の再編を継続して行った。TRに関して昨年度に引き続き、附属病院先端医療開発推進経費（制度）を利用した出口戦略を見据えた臨床研究に対して応募が6件あり2件を条件付採択とした。また、有望な学内シーズ数に限りがあることからラクオリア製薬と共同研究契約を締結し早期臨床試験及びPOC試験の計画・立案を実施中である。また、国民への普及・啓発を目的とし、若い世代である中学生に対する授業も実施した。

臨床試験部、AROの運営、活動は、臨床

研究基盤整備推進委員会と第三者評価専門部会により、適正に推進されている。国内外の ARO や PMDA との連携をすすめて、臨床研究の国際化に向けた組織の整備を継続していくことが重要である。

E. 結論

本年度は臨床研究のハブ機能と人材育成を目的として具体的に7項目を掲げ、その活動とそれらに関連して国内外の ARO や EMA を対象とした調査研究を行った。これらの結果に基づいた、臨床研究実施体制の確立、支援が可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sakuma T, Hanaoka H et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy: a multicenter prospective controlled trial. Spine. 2012. 37(17), 1475-8
- (2) Nagato K, Hanaoka H et al. Accumulation of Activated Invariant Natural Killer T Cells in The Tumor Microenvironment after α -Galactosylceramide-Pulsed Antigen Presenting Cells. J Clin Immunol. 2012. 32 (5). 1071-81
- (3) 花岡英紀 他. 中央IRB等への移行過程で生じた課題とその解決に向けた取り組み. 薬理と治療. 2012. 40 (6) ,457-458

- (4) 加藤啓、花岡英紀 他. 脊椎障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の治療効果. 千葉医学. 2012. 88. 1-9

2. 学会発表

- (1) 花岡英紀. 抗菌薬の臨床試験, 第 87 回日本結核病学会総会 (結核, 87(3), 175, 2012)
- (2) 近藤夏未, 小林えり, 清美玲, 齊藤美和, 加藤えり子, 青柳玲子, 仲佐啓詳, 有吉範高, 花岡英紀. 治験注射オーダーシステム導入の効果と問題点の検討, 第 12 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2012, p104
- (3) 金子洋子, 荒屋敷亮子, 稲又千香子, 小林えり, 近藤夏未, 清美玲, 大野洋子, 石井知里, 青柳玲子, 花岡英紀. 薬学部病院実務実習の臨床試験部カリキュラムの見直し, 第 12 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2012, p156
- (4) 荒屋敷亮子, 金子洋子, 渡辺千穂, マーケン恭子, 押尾一枝, 神崎朗子, 椎名喜三恵, 大木純子, 花岡英紀. CRC の評価指標の検討-CRC用クリニカルラダー作成の試み-第 12 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2012, p165
- (5) 山口宣子, 小林一貴, 横尾英孝, 上元純平, 國信亜美, 三浦あゆみ, 黄野麻子, 藤居靖久, 花岡英紀. 2 型糖尿病患者を対象とした他施設共同臨床試験 (SUCCESS STUDY) におけるプロジェクトマネジメントのクローズドアウト時の評価と意義について, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S312)

- (6) 丸祐一, 楠晴奈, 神崎勝弘, 佐藤理史, 大窪晋, 花岡英紀. 中学校理科授業における治験・臨床研究に関する実験授業の開発, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S281)
- (7) Yasuhisa Fujii, Junpei Kamimoto, Hideki Hanaoka, Manabu Yamazaki, Yuichirou Inagaki, Rie Himuro. Public Drug Development Support Agencies in Western Countries and Research Results on Seed Development in Academic Research Institutions, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S233)
- (8) 花岡英紀, 三澤園子, 桑原聡. ARO によるクロウ・フカセ症候群 (POEMS 症候群) 等を対象とした医師主導治験の計画立案から治験届まで, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S166)
- (9) 青柳玲子, 花岡英紀. 医師主導治験の実施上の具体的事例の問題点とその解決策, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S167)

G. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合(臨床研究基盤整備推進)研究事業)
分担研究報告書

国際共同試験に向けた基盤整備に関する研究

分担研究者 齋藤 康 国立大学法人千葉大学長

研究要旨 本院では ARO による臨床研究拠点整備を学長、臨床試験部長、未来開拓センター長らを中心に、本学医学薬学府の行政経験者(5名)、法科大学院、製薬企業等の有識者とも連携し、院内に臨床研究基盤整備推進委員会等と実務部門を設置した。

治験・臨床研究の国際化に向け臨床研究基盤整備のため初年は Project Manager と PI の育成、国内外医療機関との共同研究の実施基盤の整備及び人材交流を行った。次年度は PI の連携による推進プロジェクト委員会を本院が得意としている分野(癌や難病、循環器、代謝分野など)をモデルとし、PM を配置し、参加施設それぞれの実施体制の強化を行った。計画書作成には PI の参加のもと、外的内的民族的要因の検討を含め実施可能性の高い試験のために計画書作成 WG による積極的な支援を行った。

A. 研究目的

この項目では、まず拠点の司令塔となる会議体の設置運営に関する事項について報告する。

次に、治験及び臨床研究の国際化に向けた臨床研究基盤整備状況について報告する。

B. 研究方法

(1) 臨床研究基盤整備推進委員会の設置と開催

ARO 推進室を中心とした ARO の構築の具体的な方法として、齋藤康学長、臨床試験部長、未来開拓センター長らを中心として、病院の常設委員会として臨床研究基盤整備推進委員会を設置し、原則年 2 回の委員会開催を行い、ARO の設置に関する活動報告と、下部組織の各委員会からの報告を行う。また ARO の設置に関して病院全体として対応が必要な内容について議論し、病院の執行部門である執行部会への議事提出を行う。

また本学医学薬学府の行政経験者、法科大学

院、製薬企業等の有識者とも連携する。

(2) 第三者評価専門部会の設置と開催

臨床研究基盤整備推進委員会の下部組織として第三者評価専門部会を設置する。原則年 2 回の委員会を開催して病院外の有識者を招聘し、ARO の設置に関する報告と問題点の指摘を受ける。

(3) PI と PM の育成

千葉大学医学部附属病院臨床試験部に専任の PM を配置し、研究者主導の医師主導治験及び自主臨床試験を支援する。また、各対象試験実施診療科より PI を選出し、PI と PM とが連携しながら試験を円滑に実施できるような実施体制モデルを構築する。

(倫理面への配慮)

本研究が目指す ARO の設置は被験者保護の研究とも協同して研究を行っている。ARO は当院内外の研究者が各種の倫理指針・研究指針・ガイドライン・標準業務手順書により科学的かつ倫理的な研究を行うことを支援・推進す

る組織であり、個人情報保護を啓蒙・推進する立場として全ての活動にわたり倫理面での配慮を行うよう努めている。

また、本研究ではGCP又は千葉大学医学部附属病院の自主臨床試験作成ガイドラインを参考に計画された試験で、IRBの承認を受けた上で行われる臨床試験を扱うこととする。

C. 研究成果

(1) 臨床研究基盤整備推進委員会の運営（資料Ⅱ-1-1）

委員会を開催し、本院における臨床研究基盤整備の必要性と重要性を確認し、生物統計家の活動や、人材育成、データセンターの充実など具体的な活動内容を確認した。またシーズ評価専門部会の代表委員からの経過報告を行った。

開催記録は以下の通りである（第8回、第9回）。また、第9回は臨床研究中核病院整備事業の進捗管理を目的に開催した。

第8回

平成24年6月20日

花岡委員長、山本（恵）、金澤、齋藤の各委員、藤居、片山、丸、根本、山口、鶴澤、種村、志田原、三浦、上元、國信（臨床試験部）、佐川（未来医療教育研究センター）、野村（総務課）

第9回

平成24年11月13日

花岡委員長、中山、岡本、松原、山本、金澤、小賀野、齋藤、石井の各委員、青柳、片山、達田、木村（臨床試験部）、手島（事務部長）、中湖（総務課）、加瀬、岡田、柴田、矢島、小林（経営企画課）

(2) 第三者評価専門部会の設置と運営

臨床研究基盤整備推進委員会の下部組織として第三者評価専門部会を設置した。原則年2回の委員会を開催し病院外の有識者を招聘し、

AROの設置に関する報告を行い、問題点の指摘を受けた。委員名簿は添付資料の通りであり、独立行政法人中小企業基盤整備機構から1名、ナショナルセンターの副院長（経営担当）が1名、法学専攻の大学教授（女性）1名、民間企業（製造業）研究センターから1名、製薬企業部長から2名の計6名に委員を委嘱した。

(3) 多施設共同医師主導治験

1) 千葉大学医学部附属病院神経内科よりPIとなる医師を1名選出し、臨床試験部より専任のPM1名を本治験に配置し、治験全体の運営（治験実施のための推進及び他施設の管理を含む）をマネジメントした。また、新たに開始した医師主導治験（継続投与試験）にてEDCを使用した。さらに、来年度開始予定の医師主導治験につきPMDAへの事前面談を実施した（資料Ⅱ-1-2）。

2) 千葉大学医学研究院よりPIとなる医師を1名選出し、臨床試験部より専任のPM1名を配置し、重症川崎病を対象とした医師主導治験実施に向けプロトコル等作成や研究組織を整備した（資料Ⅱ-1-3）。

(4) 多施設共同自主臨床試験

千葉大学医学部附属病院代謝内科よりPIとなる医師を1名、SIとなる医師1名を選出し、臨床試験部より専任のPM1名を本治験に配置し、試験期間内に試験を終了したので、クロージングアウト時の評価をおこなった。評価項目は1)症例登録完了プロセス、2)リスク管理3)各施設参画者へのアンケートを対象とする（資料Ⅱ-1-4）。

1) 症例登録達成において、まず施設選定が重要であり、その後各責任医師または分担医師が症例を登録するための継続的な情報提供等が重要と考えた。

2) リスク管理では、目的の達成を阻害する要因を管理するという観点から、影響度・発生可

能性の高い中止・逸脱に着目したが、今回データ解析の障害となるような中止・逸脱は見られなかった。

3) アンケートは試験に参画した施設の医師、看護師、CRC、事務局担当者に調整事務局の取り組みについて行った。逸脱防止等にクリニックでは事務局からのメールや手紙等の連絡が有用であったが、比較的大きな病院では、モニター訪問が特に有用であったとの結果が得られ、今後の連絡方法に生かしたいと考える。また、書類手続きの補助も各施設で試験を実施する上で有用であったとの回答を得た。臨床試験を専門に補佐するスタッフを確保するのが困難な場合は特にその傾向が強い。

サクセス試験に参画して、約 10%が今後の治療方針に関して、かなり影響があったとの回答を得ている。また 3/4 の回答者から症例登録に貢献できたことがよかったとの回答も得ており、これも目標症例を達成できた結果による、多い回答であったと考える。

(5) 先進医療

1) 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法

重度麻痺脊髄損傷患者を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験（第Ⅲ相）実施に向け、プロトコール作成、治験審査委員会(IRB)承認、施設間の調整及び先進医療評価制度への申請を行った。

2) 非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療

2011 年度より、NKT 細胞免疫治療の臨床試験(Phase II)を先進医療として実施している。今年度競争的資金を獲得し、症例登録を順調に進めている。

D. 考察

(1)臨床研究基盤整備推進委員会の設置と運営上の問題点

医学部内での基礎と臨床、さらに隣接する科学として薬学、法学系の教授がバランスよく参加する組織として運営している点が評価できると思われる。また本委員会は院内の常設委員会のひとつであり、大学病院の重要な機能となっている臨床研究推進の立場から院内業務への働きかけを行なう立場にあり、病院全体の経営・企画に対する影響も大きく、活動の成果が評価できる。なお、今年度より臨床研究整備事業の進捗管理の役割も担っている。

(2) 第三者評価専門部会の設置と運営

特定の製薬企業や団体の意見に左右されず会議運営を実施している。委員からは現場の状況に即した指摘や国益全体をまで考えた意見交換が行われ、創薬業務全般についての国際的な視点からの指摘が行われていると考えている。

(3) PI と PM の育成とモデル構築

臨床試験の進捗管理の観点から PM の存在は重要であり、今回 PM を多施設共同自主臨床試験において、SUCCESS1, 2 試験ともに試験期間内に終了できた。他部門の担当者がお互いの責任を全うして計画通りの臨床試験の進捗が可能となる。これらの担当者を束ね、当初の目標通りの運営・進捗ができるよう種々の方策を展開していくのが PM の責務である。タイムマネジメントや多施設共同試験におけるデータの品質確保の観点からも PM の存在は欠かせない。グローバル化が進めば、関係する施設や機関が多くなり、種々のニーズに対応できるような統括性や専門的観点知識を有する PI 及び PM などの人材育成はますます重要になると言えよう。

E. 結論

大学病院は臨床研究のための基礎的なシーズや豊富な人的資源を確保しており、わが国の治験・臨床研究を活性化する上での大きな実力

を保持している。大学病院はわが国の治験・臨床研究の核となっていくべきものである。しかし全ての大学病院に同様に大規模な ARO を設置するような人的・予算的資源は限られている。本年、中核病院として外部創薬ベンチャー企業と包括契約を締結し、メディカルニーズの高いシーズ 2 つを選択し、PoC 試験の実施に向けた体制整備を行ってきた PoC 試験に向けてプロジェクトを実施中である。DCRI のみならず EU、米、アジア地域の ARO との連携を視野に入れ、臨床研究に重点をおいた大学病院となるべくハブ機能を有する ARO として発展させていきたい。当院の ARO はその役割を担って行くにふさわしい実績を積み重ねている施設であると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

山口宣子, 藤居靖久, 花岡英紀. 2 型糖尿病患者を対象とした他施設共同臨床試験 (SUCCESS STUDY) におけるプロジェクトマネジメントのクローズドアウト時の評価と意義について、臨床薬理学会, 43, 2-P-44, 2012

G. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合(臨床研究基盤整備推進)研究事業)
分担研究報告書

臨床研究のハブ機能に関する研究

分担研究者 花岡英紀 臨床試験部 部長・診療教授(講師)

研究要旨 生物統計家、DM など 11 名を組織の根幹を担う人材として育成した。

R&D マネージャーのもとに、国際拠点管理、ネットワークサイト管理などの部門を設置し専門職員を配置する。世界一規模の Duke 大 ARO と連携し国際標準のハブとしての機能を整備する。初年度は花岡らが米国 Duke 大を訪問しハブ機能の問題点を明らかにするとともに継続的な人的交流により組織再編を行った。またブラジルサンパウロ大を訪問し 7 カ国の ARO メンバーとの会議に参加した。今年度は各国 ARO につき調査を実施し、今後も継続的に各国 ARO と連携した人的交流を行い新たな国際共同試験の計画・実施をめざす。

A. 研究目的

臨床試験の国際化に向けた、PM、CRA および QA 担当者の雇用は、ハブ機能を有するアカデミック臨床研究機関として必要な条件である。その構成員に関する教育研修カリキュラムの充実は、欧米やアジア地域の ARO と連携を視野に入れた「医師主導治験」および「大規模イベント試験」を企画・実施する上で極めて重要である。ARO のハブ機能の整備・充実を米国の Duke 大学、英国の Oxford 大学、Cambridge 大学およびアジアの主要 ARO との連携を強化し、国際共同試験実施体制の組織構築と種々の臨床研究の実施を通じて組織の再編、整備を目的とする。

B. 研究方法

日本における国際共同試験の現状は、製薬企業主導の国際共同治験がほとんどであり、アカデミアが自ら企画・立案した国際共同試験の実施状況は海外の主要大学と比

較して、多いとは言えない。今回は、英国の Cambridge 大学の CCTU (Cambridge Clinical Trials Unit)、Oxford 大学の CTSU (Clinical trial Service Unit)、スウェーデンの Uppsala 大学の UCR (Uppsala Clinical Research Center) および EMA (European Medicines Agency) を訪問し ARO の活動に関して意見交換を行った。

アジア地域に関しては韓国の Dong-A 大学病院の臨床薬理センターのオープニングセレモニーに参画し、Seoul National University, Taipei Medical university, Hong Kong University の各 ARO と意見交換を行った。

また DUKE 大学との人事交流も引き続き実施した。

C. 研究結果

I. 海外 ARO 動向調査(資料 II-2-1)

1. Cambridge University Hospitals NHS

Foundation Trust, Cambridge Clinical Trials Unit (CCTU)

1. 沿革・組織・施設について

1.1. CCTU は Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust の一部であり、設立は 2010 年 7 月である。

1.2. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust はさらに National Institute of Health Research(NIHR) Cambridge Biomedical Research Centre (BRC) を構成する。NIHR Cambridge BRC のその他のメンバー機関は、University of Cambridge School of Clinical Medicine, NIHR, Wellcome Trust Clinical Research Facilities, CRUK Cambridge Research institute, MRC Centers and Units である。BRC には、病院、上記の施設の Coordination をアレンジすることにより、臨床試験、Cell phenotyping hub, Bio-repository, Assay Lab., Tissue Bank, Brain and Mind Sciences Building Radiochemistry, PET CT, Microarray Facility, Sequence & Informatics Hub, Hematology Lab., GMP Stem Cell Facility 等の施設が存在する。

1.3. CCTU は医師主導治験を積極的に実施している。大学と病院の窓口を CCTU で一本化している。プラシーボを作製する施設は自前では保有していないので外部から購入している。

2. 活動内容について

2.1. 自分たちで臨床試験計画、プロトコールのデザイン等 Academic 主導の臨床試験を最重要と考えている。

Pfizer、GSK、Merck と長い間提携関係にあり、特にここ 3~4 年製薬企業との提携が増えている。知的財産をシェアする動きも盛んになっている。製薬企業と提携する場合、IP、コストの配分を協議するのに時間はかなり要する。

2.2. 機密情報の取り扱いは特に取決めはないが、契約のテンプレートは NHS が提供している (Association of British Pharmacy Industries, ABPI で策定したもの)。

施設内に GSK などの製薬企業があり、企業の創薬活動にアクセス可能であること、人材の交流が可能であることなどのメリットがある。GSK のための臨床試験も行っている。

2.3. Phase III、Phase IV の Contract Research は 80 社とパートナーシップを結んでいる。

CCTU では、病院との連携が非常にうまくいっており、各種の手続きも窓口が一本化されている。基本的に、大学は初期研究に興味があり、医療機関は実用段階に興味があることから、視点は異なるものの、考え方の違いを理解している。

2.4. General Practice Research Database(GPRD)を用いた Registry Study を行っている。MRC でも GPRC を使用している。

現在では、ヨーロッパ諸国との協働も大事にしている。アジアの国との臨

床試験のネットワークは持っていない。

- 2.5. 現在までに 45 の新薬の臨床試験、300 のランダム化比較試験、800 件の Contract Research を行っている。

現在は、1200 人の健常者に対する研究を行っている。これにより、遺伝子情報を収集し、臨床試験に最も適した治験者を、少数ねらいうちで募集することが可能になる。また、必要な情報をいつでも取り出せるように、広範にデータを集めている。具体的には、コントロール以外にも、様々な病歴をもった患者のデータを収集している。

3. 資金について

- 3.1. 政府から多くの助成金を受けている。政府は臨床試験、橋渡し研究に多くの資金を投入している。

その他 Wellcome Trust、NPO 等からも資金提供がある。

- 3.2. 以前は保健省から病院へ助成金が出る形だった。現在は BMC 全体で助成金を受け、運営費と研究費用に分配している。

4. 人員・人材について

- 4.1. 大学、病院、GSK など、複数の雇用主と契約している人材がおり、柔軟に対応している(兼業禁止規定などはない)。製薬企業に勤務しつつ、大学院にも所属するといった、企業とアカデミアの橋渡しとなる人材を多数抱えている。

現在 27 名の教員、統計専門家とデータマネジメント担当が 3 名、品質保証担当者、法律担当が 7 名、臨床試験の調整を行う Ph.D.が 30 名在籍

している。

- 4.2. 臨床試験の調整に関わる人材教育については、卒論時点から臨床試験に携った人、データマネジメント経験者の社会人も居るが、大部分は新人から OJT により教育を行っている。

GCP コース、データマネジメントコースの研修を受けさせ、標準的な業務手順書 (Standard Operation Procedure) の理解させている。

2. Oxford University Clinical Trials Services Unit(CTSU)

1. 活動内容について

- 1.1. 中国に臨床試験のセンターを作り、専門家を送り込んでいる。また、中国からも若手医師を CTSU に派遣し、臨床研究の実情を学びに来ている。CTSU が、臨床研究のスポンサーという形態をとっている。

- 1.2. GCP や EU 指令に縛られて、本質的でない部分にコスト・手間を取られ、患者の利益になっていない。そこで、20 程度の少ない施設数で臨床試験を行っている。また、ランダム化比較試験については大規模な試験が可能な様に体制を整えている。ただし、規制が厳しくなっていることから、費用も上がり、大規模臨床研究が難しくなっている。この費用の増大により、製薬企業のリスク判断も厳しくなっている。

- 1.3. Sensible Guidance Committee という委員会を組織し、規制当局とは話し合いを続けており、ルールではなくサイエンスが重要だという理解が受け

入れられつつあり、ガイドラインの修正に貢献していた。ランダム化比較試験とモニタリングに関する GCP も変更を提案中である。

規制当局は、アカデミアだけでプロジェクトを行うことに消極的であり、製薬会社と協働させたがる傾向にある。例えば、ファーマコビジランスのランダム化比較試験のモニタリングにおいて、実施施設への訪問は重要視していない。内容もどのみちエラーもあるので、むしろコストを削減し、大規模にして統計的に処理することが重要と考えている。

- 1.4. EDC に自動的に血液サンプルを関連付け、問題がありそうな場合には患者に対してコンタクトを取る仕組みを構築している。
その結果、コストは以前に比べて 1/10~1/100 になった。

3. Uppsala Clinical Research Center (UCR)

1. 沿革・組織・施設について

- 1.1. UCR は Uppsala 大学と Uppsala 大学病院の独立した組織である。BMC (Biomedicine center) とも連携をしている。Clinical Research、Clinical Trials、Quality Registries、Epidemiology and biostatistics、UCR Laboratory、Uppsala Bio-bank のセクションで構成されている。
- 1.2. 設立は 2001 年。運営委員会では、大学の幹部、病院の幹部、Uppsala 県の代表(県会議員)が委員となっている。その他 Scientific Advisory Board がある。UCR Laboratory には、Clinical

Chemistry、MRI、CT、PET 等の施設がある。

- 1.3. CEC (Clinical Endpoint Committee) は独立した立場で査定を行うとともに、ドキュメント管理、他機関との調整なども行う。これは DSMB に近い役割である。

VIGOUR、SWECRIN (スウェーデンの ARO 組織)、ECRIN (EU の ARO 組織) 等との連携も行う。

2. 人員・人材について

- 2.1. 設立当初 5 名~10 名程度であった。現在 100 名を雇用している。各セクションの人数は、Quality Registries 35 名、Clinical Trials 33 名、Epidemiology and Biostatistics 25 名である。
- 2.2. Clinical Trials に関わる人材には、プロジェクトリーダー、品質管理、データマネージャー、統計の各担当から構成されている。

Clinical Data Management に関しては、web 化された EDC-system、SAS の PheedIt を用いており、CRF のデザインを行う。

Statistician は 6 名在籍し、統計分析の計画、サンプルサイズ計算、ランダムサイズ、プロトコールへの貢献などを行う。

プロジェクトリーダーのは、製薬会社、生物学者、化学者、看護師、Ph.D.などの経験者から構成される。

3. 活動内容について

- 1.1. 臨床研究は、全体の 60%が循環器系、13%が腫瘍学(オンコロジー)関係の研究であった。
- 1.2. EMA と UCR の関係については、治療