

相談は可能だが、利益相反の問題のため人材交流等深い関係はない。

- 1.3. Uppsala Biobank では、患者の組織サンプルを保存している。患者データは生年月日+4桁の番号で全て管理されている。但しゲノムデータを取る場合は二重の識別番号で管理される。必要に応じ、ゲノム情報は被験者にフィードバックされる。
- 1.4. Quality Registry はスウェーデンの Registry のセンターとなっている。循環器系、老人医療、胆石等 22 の Registry で、スウェーデン全土では、80 の Registry が存在する。循環器系の登録が最も多く、Quality Registry には、全国の患者の 90%の患者情報が登録される。Quality Registry には、インフォームドコンセントを行わなくても登録されるが、途中で患者が拒否をすることは可能である。

Quality Registry に登録された情報を分析することにより、標準治療法の比較検討を行うことが出来る。

例えば TASTE trial では、2年で7300人の患者に対してランダム化比較試験を行った。費用は、一般的な製薬企業が2年間で300名の治験を行った場合の100分の1のコストでできる。

Quality Registry をもとに、毎年分析結果のレポートを出しており、医師は全国平均の治療成績と自分の成績を比較し、改善できるようになっている。Quality Registry に登録されている患者に UCR が直接コンタクトを取るとは法律的に禁じられており、必要な場合には病院にコンタクトを取るこ

とになる。

#### 4. European Medicines Agency

##### 1. 欧州の薬事規制

1.1. EMA は米国の FDA や日本の PMDA と比べあまりアカデミアと積極的な治験相談を実施していない。たとえば、中小企業に対する助成制度はあるものの、アカデミアに対する助成制度は存在しない。アカデミアとの連携のあり方については、EMA の検討課題である。

1.2. アカデミアからの治験相談は、コストの問題で事例が少ない。

SME (Small and medium size enterprise) に対してはディスカウントが存在する。

1.3. EMA は利益相反の問題で、治験相談は受けるものの、人材交流を深めることはない。

一方、PMDA は関係学会と積極的にコミュニケーションをとっているが、EMA はあまり学会と密なコミュニケーションをとることは認められていない。特に、特定製品に関与は許されていない。

1.4. 当初アカデミア発の臨床試験であっても、途中で製薬会社主導に変わってしまうことが多い。

1.5. Oxford 等 ARO の活動も増えているので、連携をしようという動きもある。情報公開請求が一般化する流れで、臨床に関わる生データも公開しようという動きがある。ただし、FDA から苦情が寄せられるなど、今後の方法については検討中である。

1.6. Parallel Scientific Advice というシステムも一部機能しているが、実際は実益が少ない印象であった。

## 2. 国際共同治験

2.1. 国際共同治験は進んでいるが、仮に FDA が出した回答に対して、EMA や PMDA などがそれを覆すような発言をすると、研究そのものがうまくいかなくなるといった側面もある。

2.2. 民族性 (ethnicity) の問題があり、異なる Phase で異なる国を対象とすることには議論がある。

以前、アフリカや南米だけの臨床データで、ヨーロッパ人に投与しようとしたら、民族性 (ethnicity) の問題で危険性を指摘されたことがあった。日本人のデータも、民族性 (ethnicity) の議論の対象になりうる。

2.3. 中国では上海、北京において、Oxford への留学経験を有する若手医師が国際共同試験を主導している。

## 3. PMDA との連携

3.1. 日本とヨーロッパでの国際共同試験は少なく、日米間での実施が多い。さらに、ヨーロッパでは地域格差もあり、各国ごとの承認取得が EU での取得よりも重要視される。臨床研究においても臨床研究の実施可能な国でのエビデンス構築が優先される。

3.2. PMDA と EMA の連携に関しては、オーファンドラッグ指定のフォーマットの共通化、ナノメディスンのガイドラインの作成を行った。

3.3. 企業が EMA と PMDA の両方に相談を持ちかけてくることがあるが、この

ようなケースは、EMA と PMDA が連携を保つ上で重要である。具体的な案件があることで、相互に意見交換の機会が創出されるようなこともある。

3.4. EMA では、GCP に関する規制の違いを埋めるために、会合を行っている。特に、EU の後発加盟国については、レベルの底上げが必要であると認識している。

3.5. ファーマコビジランスの科学的評価に関して、2012年7月に新しい規制の委員会 PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) が組織された。PRAC はファーマコビジランスのリスクマネジメントとモニタリングの効果に関して責任を持ち、勧告を行う。

3.6. FDA は生データを自分達でも解析する。EMA でも同様の取り組みを議論しており、CTD の 1 から 50 までを公開、module3 ははずす方向で検討中である。

## 5. アジア諸国 ARO との連携

### 1. 臨床薬理試験

1.1. 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。日本を除くアジア諸国にはメガファーマは無く、臨床薬理試験の依頼は CRO から依頼されるケースが多い。アカデミアのみならず日本の製薬企業が保有する新薬の新規化合物に興味を寄せている。臨床薬理試験もアジア試験で実施出来る様、日本の ARO に寄せる期待は大きい。

### 2. 大規模臨床研究

2.1. アジアの ARO ではすでに多くの大規模イベントスタディーが実施されている。韓国、中国のように国策により治験、大規模臨床試験を実施できる施設を制限し、限られた施設での臨床試験のサイトパフォーマンスを欧米並みにあげている ARO も多い。

#### D. 考察

##### 1. Cambridge Clinical Trials Unit (CCTU)

CCTU の医師主導治験の進め方は日本の ARO と同様、製薬企業との積極的な連携を視野に入れ進めており、大規模イベントスタディーの実施を含め我々の参考になる ARO 機能を構築していた。特にアカデミアの ARO は早期探索試験を、一般の医療機関は後期 Phase の試験を中心に展開しており実施施設としてのすみわけが出来ていた。CCTU のシステムは、日本での臨床研究ネットワーク構築のモデルになり得る。

アジア地域の ARO との連携は今のところなく、日本の ARO が CCTU と連携していく必要がある。

##### 2. Oxford University Clinical Trials Services Unit(CTSU)

CTSU はユニット内に International Coordinating Centre(ICC)を整備しその下部組織を世界で 7 つの Regional Coordinating Centres を置いている。アジアパシフィック、中国はそこに入っているが日本や韓国は臨床試験のコスト高が理由で入れていない。CTSU は企業治験には興味を示さず、大規模臨床研究を中心に展開し、エビデンス発信を行っている。特に FDA と Sensible

Guideline の提案を行い、Oxford 大学、Duke 大学などが中心となって、より効率的で品質が担保される臨床試験手法を提案している。一例として、CRA と CRC の機能を持ち合わせた Nurse モニターを活用し、EDC 入力時に SDV を同時に行う方法で品質を保証していた。アジア地域では中国国内に CTSU のブランチを置き、若手の医師を数年本国の CTSU で留学させグローバルの臨床研究のやり方を自国で展開させるようなシステムを取っていた。日本からの参画も提案しているが今のところコスト高を理由に受け入れには消極的である。

##### 3. Uppsala Clinical Research Center (UCR)

UCR はスウェーデン国内 70 の医療機関と患者情報をデータベース (DB) に組み入れできる Quality Registry のシステムを構築している。

同意取得の後、被験者の 90%の情報が DB 上に構築され、臨床研究がスタートすると自動的に割り付けが可能なシステムである。このような DB があれば 2 万例規模の大規模イベントスタディーでもスウェーデン 1 国で被験者登録が可能であり、当然ながら臨床研究を中心にした活動が実施されている。

##### 4. European Medicines Agency

EMA と日本の規制当局 PMDA との連携は年を追うごとに強化されてきているが、未だ FDA とのコラボレーションが多い。

最近ではオーファン指定など統一のガイドラインも作成されているが、活発ではない。EMA に数年勤務した後、自国の規制当

局に戻るため、最終的には自国の規制に従わざるを得ない状況が続いている。

このような状況もあり、「Sensible Guideline」のような課題は FDA との相談事項になっている。欧州の製薬企業団体である EFPIA との連携はさほど強くない。

## II. DUKE 大学との交流 (資料 II-2-2)

今年度も DUKE 大学を訪問し、意見交換を実施した。

### 5. アジア諸国 ARO との連携

アジア地域の人口が 60%を占め、急速に高齢化社会に向かっているアジア地域の市場価値は高く、グローバル開発でもアジア地域での取り組みが注目されている。特に、韓国・中国およびシンガポールの各 ARO との連携は急務であり、アカデミアから導出可能なシーズが多い日本からの臨床薬理試験、PoC 試験の提案は、アジア治験の活性化に不可欠である。

日本が欧米と 3 極の 1 つを担うためには、アジア試験での Clinical Trial Leader やアジア地域のモニターを指導する Lead CRA を日本人が担う必要がある。そのためにはグローバルとの臨床試験を提案、推進できる人材の育成が急務である。千葉大学 ARO はこれらアジアの国々の ARO と連携した医師主導治験を積極的に提案している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## 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

**固定・流動型人材育成に関する研究**

分担研究者 金澤 薫 千葉大学医学部附属病院 看護部 副看護部長

研究要旨 アカデミック臨床研究機関を用いて臨床研究を推進してく上で、運用に関わる人材の雇用、教育は必須である。現在、大学院の講義として年間 21 回(1 回 90 分)のセミナーを実施するとともに研修の義務化を図り、また本院及び地域医療機関のスタッフ等にも修了証を発行している。3 年間で実践的な教育を本格導入するべく、今年度も前年度と同様に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も人材育成のため規制当局(医薬品医療機器総合機構)との連携大学院を構築する。

A. 研究目的

昨年度に引き続き、アカデミック臨床研究機関の構成員となる固定的人材の教育活動を行う。また教育機関である当院の性格上、臨床研究に携わる医療従事者、学生への基礎知識や技術等の教育を推進し、流動的な人材をも育成することで、地域臨床研究の質的底上げをも目標とする。

B. 研究方法

(1) CRC 研修等

千葉大学医学部附属病院看護師および薬剤師を対象とし、CRC 教育研修プランに基づいた研修を実施する。また、病棟・外来看護師を対象としたセミナーを開催し、また薬学部 5 年生に対する病院実習を行う。

(2) 臨床研究に関する講義等

昨年同様に院内外の専門家を招聘してアカデミック臨床研究機関の固定的人材、並びに当院および近隣の医療機関で臨床研究を行う医療スタッフに対し講義を行う。

内容は昨年度のアンケート結果より抽

出・検討された内容を網羅する講義スケジュールを作成する。講義時間は 1 回 90 分の大学院系統講義として 14 回実施。うち前半の 7 回を臨床研究入門とし後半の 7 回を臨床研究応用とする。

臨床研究入門では、臨床研究を立ち上げる際に必須となる知識、当院での臨床研究を行うに当たっての手続き、臨床研究の現状、また実際のプロトコール作成に必要なノウハウを短時間で習得・実践できるプログラムを企画し、それに相応する講師を招聘し平成 23 年 10 月から 12 月の 3 ヶ月間で企画する。また臨床研究応用の系統講義(7 回)は平成 24 年 1 月から 3 月の 3 ヶ月間で企画され、最新の知識・情報を求める医療従事者・学生の参加を主眼においた講演が行う。

尚、2008 年より臨床研究従事者研修制度(以後臨床研究マイスター制度)を導入している。マイスター制度は『基本』講義を 1 講義受講、『選択』講義を 4 講義受講することで認定対象となる。今年度の臨床研究

講義においても臨床研究入門の第一回と第七回は『基本』講義とし、第二回から第六回の講義を『選択』講義とし、臨床研究応用での講義はすべての講義を『選択』講義として臨床研究マイスター制度に反映させる。また『基本』講義に関しては昨年同様、後日希望者を募り DVD 上映を計 7 回行う。さらに臨床試験部にて運営される e-ラーニングに関しては 2 講義を受講し合格することで『選択』講義 1 回分と換算する。

講義終了後には自由回答形式のアンケートにて、①セミナーの内容、②講義時間、③講義内容の難易度について 5 段階評価の評点と自由記載を依頼し集計する。

(倫理的配慮)

本研究は人材の育成を目的としているため、患者、被験者と接することはなく、また診療情報の取得も行わないために倫理的な問題は発生しない。

しかしながら、実施した講義の中で実際の研究データや、著作物の引用があったため著作権に関して必要な配慮を講じた。

## C. 結果

### (1)CRC 研修等

院内研修については、2 週間コースを一昨年度は薬剤部研修生 2 名に行った。

本年で 5 年目となる試みとして、病棟及び外来看護師を対象とした臨床試験のセミナーを開催した。これは看護部の選択研修として位置づけ、平成 24 年 10 から 11 月にかけて 2 回シリーズで治験活性化に向けた取り組みについての講義を行った。看護部全職員向けとし 1 回目は臨床試験を実施する医師を講師とし、2 回目は CRC (看護師長) を講師とした。なお、看護管理者を

意識した内容も盛り込んだ (資料 II-3-1)。

また、薬学部 5 年生 40 名を対象に、平成 24 年 7 月～平成 25 年 2 月にかけて各々 1 週間の実習を実施した (資料 II-3-2)。

### (2)臨床研究に関する講義等

今年度も昨年度同様、臨床研究入門講義として 1 回 90 分を 7 回、臨床研究応用講義として 1 回 90 分を 7 回 (計 14 回) 開催した。当院で臨床研究を実施するための手続きを含めた基本的事項、臨床研究の具体例、研究倫理、医薬統計、レギュラトリーサイエンス等の講義を実施した。講義受講者数は入門講義では各回 80～200 名 (延べ 1014 名)、応用講義では各回 50～80 名 (述べ 448 名) であった (資料 II-3-3、II-3-4、II-3-5)。

また講義終了後に自由回答形式のアンケートを集計し、アンケート回答総数は 619 件であり、アンケート回収率は 45.1% であった。さらに①セミナーの内容についての 5 段階評価 (1:つまらない～5:とても勉強になった) は 3.09、②講義時間について 5 段階評価 (1:長い～3:ちょうどよい～5:短い) では 3.28、③講義内容の難易度について 5 段階評価 (1:難しい～3:ちょうどよい～5:わかりやすい) では 3.29 であった。今後の要望として、臨床研究実施の際のリスクとその注意点、スタディデザイン、医薬統計の基礎、臨床研究の結果から実臨床への反映に関する具体例等が挙げられた。

また、「基本」講義については DVD 上映を計 8 回実施し、述べ 25 名受講した。なお、更新切れ研究者を対象とした DVD セミナーを 4 回開催し合計 16 名に本年度のみの仮認定とした。

## D. 考察

### (1)CRC 研修等

院内外のスタッフの教育は今年度5年目を迎え、概ね定着してきたように考える。看護部セミナーも定着してきたもののセミナーだけでは、実際の日々の看護業務と臨床試験の関連性について考えるまでには至らなかった。そこで、各部署で実際に実施されている臨床試験を題材にした出張学習会を検討している。また、昨年引き続き薬学部5年生を対象とした病院実習を実施した。千葉大学では医学部・看護学部・薬学部合同の専門職連携教育（IPE）を学部時より導入しているが、1年時よりIPEを受けた学生が実習に来るようになり、よりチーム医療や多職種連携についての意識が高い実習となった。今後も本研修を継続していく予定である。

### (2)臨床研究に関する講義等

平成24年度通年で14日間の講義を行い、講義の参加者は千葉大学内外併せて延べ1267人であった（3月12日現在）。昨年度の講義参加者数は830人であり、参加者数の著しい増加が認められた。当院研修修了証発行数は平成21年認定で157名分、平成22年認定で263名分、平成23年認定は59名分、本年度は132名分であった。臨床研究マイスター制度は3年で更新を必須としており、昨年度から更新者が出ている。今年度も更新者と新規受講者がおり、受講者数が増加したと考えられる。

マイスター制度の運用については、今年度は平成21年度認定の3年更新者を出したものの更新切れ研究者も数名現れたため、救済措置としてDVDセミナーを開催し、今年度のみの認定とした。今後は更新切れ

を減らすよう、対象者への周知徹底を図る必要がある。

また本年の修了証発行数は132名分と昨年と比較し増加していた。アンケート結果からは臨床研究の実際、研究倫理、医薬統計等が人気が高く昨年同様の傾向を示した。講義時間、講義内容の難易度についても昨年と同様の傾向であり、ちょうど良い、が多かった。一方で講義開始時間変更の要望や開催曜日を流動化する意見も出されており、診療に支障なく多種多様な研究者が最も効率的に講義が受講できるよう、eラーニング受講方法やDVDセミナー開催の工夫等、運用に関しては今後も適宜改善を求められている。また、今年度もレギュラトリーサイエンスについても人材育成を行うべく規制当局（医薬品医療機器総合機構）の講師を招聘し講義を行った。今後これを基盤として連携大学院の構築が検討されると推察される。

今後、臨床研究中核病院として院内外ともに臨床研究に関する学習の機会を恒常的に提供していくことは不可欠であり、研究者の臨床研究に関する理解と知識を深め、科学的、倫理的に質の高い臨床試験が数多く実施され、エビデンスを発信することを目標とする。臨床研究マイスター制度における認定更新期を迎え、制度の運用を適切に行うべく、開催時期、テーマ、認定者手続き等について改善を図る必要がある。

### E. 結論

平成24年度は昨年実施した講義内容を継続、発展させ、講義を通して院内のみならず他の医療機関のスタッフに臨床研究に関しての教育活動を継続して行うことがで

きた。臨床研究に関する倫理指針では臨床研究に先立ち必要な教育を受けることとされているが、院内でそのような教育を行うことが困難である医療機関も多く存在すると考えられ、他施設の研究者を含め広く教育活動を行うことで、多くの医療機関での研究活動の一助になると考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

モニタリング・監査に関する研究

分担研究者 柴田大朗 国立がん研究センター 薬事安全管理室長

研究要旨

本年度はモニタリング・監査手順書の整備を行った。モニタリングおよび監査を世界標準とするためにICH-GCPに基づくSOPを導入し臨床研究の質の向上を行う。昨年度は、SOPの見直しとeCRFのシステム導入を行った。本年度はこれを用いた臨床研究を開始し適切なモニタリングおよび監査方法を検討する。

A. 研究目的

臨床試験立案、実施に際しては、臨床試験実施計画書の作成のみならず、試験を円滑に計画、実施するための支援体制の確立が重要である。

我々は平成19～21年度にかけ、データセンター運営のための基盤整備を実施してきた。しかし、一方で国際標準の臨床研究を実施するためには、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。今年度は、国際標準の試験の実施体制(モニタリング・監査対応)のさらなる整備を目指す。

B. 研究方法

(1) モニタリング・監査

本年度は、SUCCESS研究(SUCCESS研究1:インスリン抵抗性改善薬投与中の2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬と $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬の無作

為比較試験による有用性の検討、SUCCESS研究2:SU剤投与中の2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬と $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬の無作為比較試験による有用性の検討)を事例にタイムマネジメント、品質マネジメント及びリスクマネジメントの観点からサンプリングSDVの実施と症例検討会を開催し症例の取扱いについて検討する。さらに、本年度より先進医療制度のもと行われているChiba-NKT研究(切除不能進行期ならびに再発非小細胞肺癌に対 $\alpha$ -Galactosylceramidaパルス樹状細胞(Chiba-NKT)を用いた免疫細胞治療)に対して、GCP基準のモニタリングを開始し、国際基準の品質管理を行うことができるか検討する。また、各種臨床試験の実施支援体制、同意文書の管理状況、臨床試験に関わる倫理や手続きについての教育・研修体制などについて、外部からの監査に適切に対応するための体制づくりに着手する。

## (2) データマネジメント

被験者登録割付及び症例データ管理システムを活用したデータマネジメントについては、科学的水準の高い臨床試験の推進に向け、来年度も臨床試験を正確かつ効率的に実施できるよう臨床試験実施のための支援を行う。さらに、EDC (Electronic Data Capture) を導入し、この設計・構築に加え、運用・検証を行い、効率的な臨床試験の実施するための体制を整備することを目的とする。

### (倫理面への配慮)

本研究では、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. 研究結果

### (1) モニタリング・監査

本年度はモニターを増員し、モニタリング部門の強化および、PM、PI、DM間での連携の強化に努めた。

SUCCESS研究に関してはモニターの増員を図り、3名のモニターでサンプリングSDVを行った。その結果、240例の登録症例に対し逸脱件数は28件であった。内訳は来院期間の逸脱が11件、投薬に関する逸脱11件、選択・除外基準に関するものが6件であった。さらに、DMと連携を図り、採血データについても調査を行ったところ、新たに16件の逸脱を確認することができた。多くの検体不良が起こった理由として、不適切な採血方法で採血された可能性があげられる。今後、協力施設に対して普通診療との違いを

考慮して、採血方法などを周知していく必要があると考えられる。

これらのデータを解析するにあたって、データの統一性を保証し、解析上どのように取り扱うか検討し、総括的な決定をするために症例検討会を開催した。また、検体不良やプロトコルからの逸脱などの不完全症例の取扱い、解析対象としての採否なども検討した。検討会においては、モニターとDMの情報を統合し、より正確な情報を提示できるよう連携を図った。その結果、SUCCESS研究1でFAS：109例、PPS：102例、SUCCESS研究2でFAS：110例、PPS：104例となった。正確なデータのもと各症例について検討することでデータの客観性と統一性を確保することができたといえる。

本年度より、Chiba-NKT試験に対してGCP準拠でモニタリングを開始した。国際基準の臨床試験を実施するためGCPに則ってモニタリングマニュアル(資料Ⅱ-4)を作成し、それに沿ってモニタリングを行っている。

外部監査への対応については、厚生労働省の委託を受けた先端医療振興財団臨床研究情報センターによる、先進医療Bへ承認済の臨床研究またはICH-GCPに準拠し実施している臨床研究を対象とした、臨床研究実施機関の体制・各種倫理審査委員会の体制・当該研究の実施状況などについての監査を受け、倫理的・手続的に重大な問題はないとの評価を受けた。

また、AROシステム監査を受けSOP及び体制等についての改善点指摘を受けた(資料Ⅱ-4-1)。

## (2) データマネジメント

平成19年度より導入した臨床試験症例データ管理システムであるHITCANDIS/DM（日立製作所）による試験は、平成20年度2件、平成22年度2件、平成23年度3件、計7件である。平成23年度までに作成していた運用マニュアル、CDM運用チェックリスト、業務マニュアルに準じ実施することにより業務内容・品質の均一化を図っているが、さらにGCP水準に対応するため、データマネジメント部門の標準業務手順書（SOP）の整備及びCDISC導入を行った（資料Ⅱ-4-2）。

平成19年度より導入した被験者登録割付システム（日立製作所）は均等固定割付法のみに対応であった。機能を拡張することにより、平成20年度には最小化法による均等動的割付を可能とし、昨年度においては固定割付・動的割付のいずれにおいても不均等割付を可能とした。被験者登録割付システムにより割付を実施した試験数は、平成20年度2件、平成21年度7件、平成22年度7件、平成23年度12件、平成24年度9件である。平成24年度は企業治験による割付も実施した。平成23年度より可能となった不均等割付を行う試験は現時点では実施していない。

さらに、平成22年度にEDC（Electronic Data Capture）としてRave（Medidata）を導入した。システム設計・構築に加え、運用・検証を行い、治験を含め臨床試験を効率的に実施するための体制を整備した。Raveを使用した医師主導治験を平成23年度より実施している（現在、治験継続中）。また、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平成22年度及び平成24年度に実施した。

## D. 考察

臨床試験の品質管理・品質保証は、臨床試験の質に関与する重要な項目である。SUCCESS研究で行ったサンプリングSDVを通じて、効率的にSDVを完了することができた。アカデミア主導の臨床研究においても、効率的なサンプリングSDVは有用であり、PMおよびDMとの連携を強化することで品質保証に関しても期待できるものである。また、症例検討会を行うことでデータの客観性と統一性の確保が期待できる。

今後、GCPに準拠したモニタリング・監査体制の整備を進めていくことにより、千葉大学医学部附属病院における臨床試験の質を国際基準に見合うよう向上できることが期待される。

また、データマネジメント部門においては、様々な整備が完了し、実際の臨床試験を円滑に正確かつ効率的な運用が行えるようになったと言える。今後の課題として、引き続き、CDISCによる規格標準化を進めていく。

さらに、外部監査への対応については、今年度受けた監査については問題のある結果は生じなかったとはいえ、今後、より良い対応をするためにも、外部監査を受ける前に臨床試験部あるいは大学病院の内部で行われる事前監査・内部監査の体制を確立することが重要ではないかと思われる。

## E. 結論

今回採用したサンプリングSDVでは、タイムマネジメント及び品質マネジメント、リスクマネジメントにおいて有用なSDVを実施することができた。国際基準に見合う品質を保証できるよう、来年度はGCPに準

拠したモニタリング体制を整えていく。

被験者登録割付及び症例データ管理システムを活用したデータマネジメントについては、科学的水準の高い臨床試験の推進に向け、来年度以降も臨床試験を正確かつ効率的に実施し、各種の監査に適切に対応できるよう継続的に支援を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

トランスレーショナルリサーチとの融合に関する研究

分担研究者 小室一成 東京大学大学院医学系研究科 循環器内科 教授

研究要旨

千葉大学、千葉大亥鼻イノベーションプラザ、理化学研究所等から提供されたシーズをもとにした臨床研究（トランスレーショナルリサーチ；TR）を行うにあたり、研究計画立案時の助言を目的としたシーズ評価専門部会を設置する等の整備を行い今年度で6年目となった。昨年度までに9研究を支援した。シーズ評価専門部会は、今年度も引き続き、附属病院先端医療開発委員会のもと千葉大学医学部附属病院先端医療開発経費の採択にあたって評価部門として活動した。また、未来開拓センター推進部設置5年を迎え、被験者登録割付支援、DM支援、CRC支援を実施した。

A. 研究目的

当院では、医学研究院での基礎研究、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA研究所及び放射線医学総合研究所との連携によりTRを進めている。TR実施にあたっては、被験者の安全性及び臨床研究の質を確保するため、臨床研究実施計画書（プロトコル）、被験者への説明・同意文書、症例報告書の見本等を作成する必要があり、研究者の業務量は膨大となるため科学性・被験者の安全性・倫理性を考慮した専門家の助言を目的とし、臨床研究基盤整備推進委員会の下部組織として「シーズ評価専門部会（以下、部会）」を設置し、TRの研究計画立案を支援することとした。また、本研究は6年目を迎え、新たに附属病院先端医療開発委員会のもとシーズの評価を実施しており、各研究に合わせた支援も継続して行っている。

B. 研究方法

- (1) シーズ評価専門部会の開催  
今年度も各研究の計画について助言・評価するためシーズ評価専門部会を開催する。
- (2) 各研究に対する支援  
各研究について、登録・割付等の支援を実施する。  
(倫理面への配慮)  
臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針、ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針に則り計画されるよう助言・評価する。

C. 研究結果

- (1) シーズ評価専門部会の開催

昨年度に引き続き、第9回シーズ評価専門部会を開催し（2012/7/24）計画内容の評価を行った。また、附属病院先端医療開発推進経費の募集に当たり第10回シーズ評価専門部会を開催し（2012/12/27）、それを採択する際の評価を行った。本募集には院内から6件の申請があり、その中から2件を条件付採択に値するとして親委員会たる先端医療開発委員会に答申した。なお、同日昨年度採択された8件についての中間評価も合わせて実施した。（資料Ⅱ-5-1）。

#### (2) 各研究に対する支援

研究数は、実施中7件（うち、先進医療1件）、終了1件、相談中1件の計7件であり、症例登録・割付システムを用いた支援、及び先進医療についてはCRC支援、CDM支援も実施している。

なお、実施中の先進医療については、肺癌に対する免疫細胞療法として、昨年度より組入れを開始しており、現在9例登録されている（資料Ⅱ-5-2）。

#### D. 考察

TRは細胞等を用いた先端生命科学技術応用研究であり、被験者の安全性や研究物質の品質に関する情報が少ないことが特徴である。また、TR実施のためのインフラストラクチャー、研究の仕組みは我が国ではまだ整備過程にある。部会では、研究デザインだけでなく、非臨床安全性データや研究物質の品質データについても専門家からアドバイスを受けることができ、本年度も行った研究評価の際のコメントを申請者にフィードバックすることによって、今後の研究計画立案が改善されると考える。

研究数は、実施中6件（うち、先進医療1件）、終了2件、相談中1件の計9件であり、

症例登録・割付システムを用いた支援、及び先進医療についてはCRC支援、CDM支援も実施している。

今年度も引き続き附属病院先端医療開発推進経費（制度）の計画書評価機関として、出口戦略を見据えた臨床研究立案に関与するに至った。昨年度より計画書改訂中である数試験においては、計画内容の見直しにつき時間がかかっているため、今後は計画書作成WG等、タイムリーな支援が課題である。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・立案を行っている。

#### E. 結論

附属病院先端医療開発推進経費の募集に当たってそれを採択する際の評価を目的としてシーズ評価専門部会を開催し、今年度は採択された5件の中間評価を実施し、来年度開始予定の2件（応募6件中）を採択した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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（臨床研究基盤整備推進研究事業）  
分担研究報告書

被験者に対する保護体制の確立

分担研究者 北田光一 一般社団法人日本病院薬剤師会 会長

研究要旨

倫理的見地から被験者保護部門を配置し、院内の倫理委員会の連携、アクションプランの発表、倫理テキストの作成と倫理委員教育を行っている。小中学生など次世代への臨床研究啓発を目的に県立中学や、その他近隣の小中学生を対象とした教育活動も展開しており、今後さらに発展させる。

A. 研究目的

臨床研究の被験者を保護するには、当該臨床研究が科学的に妥当であるだけでなく、倫理的にも妥当なものでなければならない。したがって、研究が科学的かつ倫理的にデザインされていることが被験者保護にとっては決定的に重要である。

臨床研究の研究計画それ自体の科学性・倫理性についてはこれまで臨床試験部が事前検討会を開催することでその質を向上させてきた。現在はこのような事前検討会を踏まえて、治験審査委員会(IRB)における審査が行われている。事前検討会においては臨床研究を専門とする研究者やCRCといった臨床研究の専門家が検討に携わっている。これに対して、治験審査委員会は医学や社会科学の専門家として委員が審査をしているわけであるが、必ずしも臨床研究を専門としているわけではない。したがって、ある程度のレベルまでは臨床研究とは何か、研究倫理とは何か、について倫理委員を教育することが必要となる。これについては「臨床研究に関する倫理指針」で倫理委員

教育の努力義務が規定されたところである。

また、これとは別に、実際に臨床研究に携わる病院内部のスタッフのみならず、広く社会一般の若い世代を対象として教育を行うことが、臨床研究の意義に対する社会的な理解を広げるとともに、長期的には臨床研究に携わる人材の発掘にもつながる。このような観点から、病院内部と外部の両方で人材の教育に当たるのが、本研究の目的である。

B. 研究方法

本研究では、倫理委員および若い世代への教育プログラムを作成している。

倫理委員への教育プログラムとしては、昨年までは、米国における研究倫理のテキスト及び最新の医学雑誌から研究倫理に関わるトピックなど、具体的・応用的な観点から講義を行ったが、今年度は主に基礎的（入門的という意味ではなく、根源的という意味である）・普遍的な素材を使用した。

若い世代への教育プログラムは、今年の講義内容を踏まえ、理科の出張講義の授業

開発を行っている団体といっしょにより分かりやすい内容の臨床研究の理解を促す授業を開発した。

(倫理面への配慮)

本研究は、IRB委員及び医療スタッフへの倫理教育と被験者保護体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。

### C. 研究結果

IRB委員への教育を実施した。臨床試験部では、これとは別に病院内で臨床試験に携わる医師をはじめとしたスタッフに連続講義を提供しているが、IRB委員に対する教育は、連続講義で提供される基本的な素材をさらに発展させた高度な内容となっており、医師としての委員だけではなく、法律や倫理を専門とする委員からも、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、活発な質疑応答を行うことができた(資料Ⅱ-6-1)。

臨床研究の啓発活動に関しては、今年度も継続して中学生を対象とした連続講義と、小・中学生を対象とした実験教室を開催した。

前者は、千葉県立千葉中学校の三年生を対象として、1月15日、1月22日、2月21日の三回にわたり、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。千葉中学校は中高一貫校であり、高校受験にとらわれない幅広く先端的な授業を中学生に提供する教育を特色としている。今回は前年と同様、臨床試験について何も教育を受けたことのない三年生を対象とした。カフェインの集中力維持効果を調べる

ために、生徒自身が被験者と検査員となり、カフェイン-プラセボ対照試験を行い、その結果が統計的にどのような意味を持つのかについて、自主的な考察とその発表が行われた。また、最終日の課題として、実験をデザインするにはどのようなことに気をつけなければならないのかということについて教え、彼ら自身に臨床試験をデザインさせ、みんなの前で報告するという授業を行った。彼らの普段の疑問から科学的な仮説を立て、それを実験として成立させるにはどのようなことに気をつければよいのか、という臨床試験への理解だけでなく科学的な実験への理解を深めることができた(資料Ⅱ-6-2)。

後者の小・中学生を対象とした実験教室は、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。本教室は本学教育学部を中心とした学生たちを交えて授業案を作成した。運動部の学生をリクルートし彼らの一定の運動負荷をかけ、その際のストレス応答物質について検査をすることで、運動後にどのような活動をすればよりストレス応答物質が減るのか(クールダウンの実験)、について実験を行った。参加者が研究者役となり、彼らが大学生からインフォームド・コンセントを取得するのである。すなわち、研究には必ず被験者が必要であり、現在われわれが使っている薬には多くの被験者の参加があってはじめて安心して使うことができ、また被験者に対する倫理的な保護が必要であるということを知ってもらうことを目的とした。今年も昨年と同様に、多くの参加者を得ることができた(資料Ⅱ-6-3)。



#### D. 考察

IRB委員の研修は、IRB開催前の時間を使って行っている。昨年度の具体的トピックから、今年度の基礎的トピックへという、素材の大きな変更があったが、質の高い委員教育の観点から、基礎と応用のバランスを取っていくことが、今後重要になると思われる。

若い世代への臨床研究の啓発活動について、千葉中学校での講義は、中学校の授業の一環として行ったものであり、理科教育の中で臨床研究を取りあげることができることを示したものだと思われる。すなわち、通常の理科教育では今回行ったようなヒトを対象とした実験を行うことはないが、カフェイン実験やアルコールパッチテスト、さらには電気泳動を用いた実験を行うことによって、通常学んでいる理科の事柄が、実際の医療へとつながっているということ、科学的に仮説を評価するとはどのようなことであるのかについて考察させたことは非常に有意義であったと考える。前回までは期待した結果の出なかったカフェイン実験であるが、今回は、これまでのデザインを変更などの試行錯誤の結果、カフェインが集中力を高めるといふ仮説を実証するような明確な統計的結果を得ることができた。これは、実験手法の改善による1つの明確な成果であるが、逆に、分かりやすい結果が出ることは学生が深い考察を行うきっかけを失うことにもなるという、両刃の剣であった。しかし、事前の説明や講義で十分注意したこともあって、明確な結果の中にも問題点や疑わしい点を見出し、互いに論争するという科学者としての適切な態度が

多くの中学生に見られたことは、非常に大きな成果であったと考える。

#### E. 結論

被験者保護に関しては、IRB委員の研修の質を高めると同時に、その他の委員会や各種講義・講演会・説明会を通して、さらに多角的な倫理教育を提供していくことが必要である。

若い世代への臨床研究の啓発活動については、科学的関心に加えて、倫理的関心も涵養し、これを教えることのできる講義内容となるよう検討を重ね、来年度の講義につなげる必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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」  
臨床薬理2012: 43 Supple:S281

#### 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

**臨床研究の国際化に関する研究**

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 年間 90-100 試験(30%が国際共同試験)、癌、難病、精神神経分野等高度の治験が多くを占め、実施率は 80%を超える。医師の業績評価と 16 名の認定 CRC/CRP の常勤化、契約変更による出来高払いを実施し、費用の見直しを行った。また POEMS 症候群に対するサリドマイドの医師主導治験(治験推進研究事業)を実施中である。大学病院臨床試験アライアンスでは、実施率 80%以上、依頼 50 試験(癌、難病など)の症例数調査 1 週間以内、合同 TV 説明会 37 回と効率化を図っている。国際試験が 55%を占め、外資 5 社より 19 件の依頼がされている。本院では治験活性化 5 年計画の年度目標をほぼ達成しており計画に沿って実施していく。

A. 研究目的

治験活性化 5 年計画の年度目標について計画に沿って実施する。

B. 研究方法

「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。

(倫理的配慮)

臨床研究に関する倫理指針等を遵守する。

C. 結果(資料 II-7)

(1) 治験・臨床研究の実績

本年度は契約課題数 112 件(新規 36 件、継続 76 件)、契約症例数 459 件(新規 181 例、継続 278 例)であった。新規課題 36 件中、相別はⅡ相 12 件、Ⅱ/Ⅲ相 2 件、Ⅲ相 13 件とⅡ～Ⅲ相が主であった。

国際共同治験 H19～H24 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 件を経験した。なお、がん、特定疾患、精神・神経疾患、小児疾患、生物学的製剤等の高度な治験が多く、試験期間も半年以上の長期投与が多いことが特徴である。また、医薬品及び医療機器介入研究に関しては、プロトコール検討会を年間 65 回、事前検討会を年間 36 回開催し試験計画の立案から実施までの支援体制が整備された。

(2) 人材

臨床試験部の設置及び人材の育成を行っており、CRC17 名、事務局 7 名、生物統計家 2 名、DM4 名、医師 6 名、法学的研究員 2 名、オペレーション 1 名、PM4 名、モニター 3 名、IT2 名他総勢 54 名で活動し、そのうち CRC 認定者は 16 名である。認定 CRC 取得者については非常勤職員より常勤職員へと雇用している。また、医師に対しては

任期制更新の評価項目として治験の受託数を含める等の対応により、人事考課への考慮がなされている。

### (3)機能

現在、神経内科との合同により POEMS 症候群に対するサリドマイド医師主導治験 2 件の調整医師/事務局運営を行うとともに川崎病の医師主導治験の調整医師/事務局設置の準備を進めている。また、代謝内科と合同で糖尿病に対する DPP-4 阻害薬の有効性に関する自主臨床試験の研究事務局を運営し、モニタリング、データ品質保証、統計解析、論文投稿を行った。

### (4)事務・IRB 等

大学病院臨床試験アライアンスから依頼された治験における症例数調査は平均 5 日にて責任医師に確認し回答している。

千葉大学、信州大学、新潟大学の参加する医師主導治験において千葉大が中央 IRB を担当する取り組みを行っている。

### (5)患者対応

病院のトップページに「治験・臨床試験情報アイコン」を設置し、被験者専用の HP を作成した。

当院臨床試験部ホームページにて治験結果の提供が可能となっている。また、当院ホームページ「治験・臨床試験サイト」内に治験・臨床試験・疫学研究について情報を公開している。

## D. 考察

当院で実施している治験 100 件を超え、Ⅱ/Ⅲ相、癌・特定疾患、半年以上の投与期間という特徴を持ち、生活習慣病とは異なり CRC は高度なスキルが要求される中、実施率約 80%を維持している。医療機関とし

て適切に治験実施ができるとともに、ARO としての機能も有し、データマネージャーや PM 等の人材育成を積極的に行うことにより、医師主導治験や自主臨床試験のマネジメントも可能となった。治験活性化 5 年計画の年度目標をほぼ達成していると考えられ、今後も計画に沿って実施していく予定である。

## E. 結論

本院では治験活性化 5 年計画の年度目標をほぼ達成しており今後も計画に沿って実施していく。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## 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

現在の創薬を取り巻く実態調査

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** 各国(米国、カナダ、英国、ドイツ等)の公的創薬支援機関を調査し、我が国の公的創薬支援機関が、諸外国の創薬支援機構の各機能が備わっているのか調査する。併せて、各国の創薬支援の仕組みおよび最近の動向も調査する。国内調査として、全国の大学のシーズの実態把握を行う。具体的な方法として、文科省、厚労省、経産省の創薬に係る科研費の過去5年の採択課題のリストを作成・分類し、シーズの分析を行う。さらに、大学のシーズが創薬に結びつきにくい我が国の現状について、その問題点および解決策をアンケート調査し、臨床現場・産業界のニーズ動向の把握を行う。これらの調査により現状と課題を見出し、本邦で革新的な医薬品創出し優れた創薬シーズを新薬開発へ円滑につなげるために必要な在り方を提言する。本調査に関しては、本学の専門家以外にこれらの創薬分野に精通しているシンクタンクの専門家と連携することで効率的かつ質の高い調査の実施、結果分析および課題の抽出、提言まで行うことが可能になると考える。

A. 研究目的

わが国の医薬品・医療機器の開発において、大学等の研究機関におけるシーズが企業での実用化に結びつきにくい現状がある。そこで、厚生労働省や文部科学省の科学研究において創薬分野等の研究者を対象として調査を行い、その問題点や解決策を把握するとともに、国が提唱する創薬支援ネットワークの機能に対する期待・要望を調査することを目的とする。

B. 研究方法

(1) アンケート調査

① 調査の対象

平成18(2006)年度から平成22(2010)年度までの5カ年度において、厚生労働科学研究費補助金(厚生労働省)、科学研究費補助金(文部科学省)、経済産業省委託費等を財源とする創薬分野等研究の主任研究者151名を対象としてアンケート調査を実施し、27名の研究者から回答があった。

② 調査の内容

調査内容は以下の通りである。

◇ 大学等の研究機関におけるシーズが企業での実用化に結びつかない理由

- ・資金面から(金額・期間等)
- ・人材面から
- ・設備及び技術面から
- ・制度及び規制面から
- ・情報面から(不足していると思われる情報等)

◇ 製薬企業等との連携上の課題

◇ 創薬支援ネットワークの機能に対する期待

- ・機能1: 有望シーズの情報収集・調査・評価・選定
- ・機能2: 臨床研究・治験につなげるための出口戦略の策定・助言
- ・機能3: 探索～最適化研究の支援
- ・機能4: 研究開発費の支援(助成)

(2) ヒアリング調査