

ンター 多施設臨床試験支援センター 薬
事安全管理室 室長)

テーマ： 臨床統計

<第4回> 2月6日(水) 18:00~19:30

①講師： 小野 俊介(東京大学大学院
薬学系研究科 医薬品評価科学 准教授)

テーマ： ニッポンの新薬開発活動の置
かれている状況

②講師： 鹿野 真由美(医薬品医療機
器総合機構 規格基準部長)

テーマ： 新しい技術を応用した臨床試
験の留意点

<第5回> 2月21日(木) 18:00~19:30

講師： 藤原 康弘(国立がん研究セ
ンター 執行役員 企画戦略局長 同中央
病院 乳腺科・腫瘍内科 科長)

テーマ： 個別化医療とコンパニオン診
断薬

<第6回> 3月5日(火) 18:00~19:30

講師： 長村 文孝(東京大学医科学
研究所附属病院 医療安全管理部臨床試験
管理推進室 部長・教授)

テーマ： トランスレーショナルリサー
チの現状

<第7回> 3月15日(金) 18:00~19:30

①講師： 花輪 正明(塩野義製薬株式
会社 Global Development Office 統括 開
発薬事部 部長)

テーマ： 創薬・開発における産業界の
アカデミアへの期待

②講師： 藤居 靖久(千葉大学医学部
附属病院 臨床試験部 特任講師)

テーマ： 国際共同治験の現状と課題

講義終了後に自由回答形式のアンケート
を実施した。結果は以下の通りであった。

平成22年度

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)
では昨年度が4.09に対して今年度は4.45で
あり、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)では昨年
度が2.75に対して今年度が2.81であり、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)
では昨年度が3.62に対して今年度が3.30で
あった。

平成23年度

講義の受講者数は、千葉大学内外併せて
延べ830人であり、一講座受講者数の平均
人数は63.8人であった。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377件であり、アンケー
ト回収率は45.9%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3.98、
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2.73、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3.41であった。

平成24年度

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(延べ448名)であった。

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。

(4) モニタリング・監査・データマネジメント

i) モニタリング・監査

平成 22 年度は製薬企業等で経験があるモニターを 1 名雇用、平成 24 年度には 3 名増員した。GCP 基準のモニタリング・監査システムが不可欠であるため、まず臨床試験の実施に必要とされる GCP に準拠した SOP を作成した。さらに臨床試験におけるモニター業務の効率と効果を向上させるために EDC を導入した。

SDV と期間内に被験者登録が完了できる様、PM、PI と連携したアクションを展開し強化した。モニタリング計画書に準じて、SUCCESS 研究 1, 2 に対してサンプリング

SDV を実施した。

監査に関しては、QC 担当者が主に登録被験者数の多い医療機関中心に監査を実施した。

品質マネジメントの観点から、定期的なモニタリングを通じて Protocol からの逸脱を早期に発見し、是正措置を行った。

リスクマネジメントでは、期間内での被験者登録が完了するよう施設ごと被験者登録分析とサポート体制を構築し、各医療機関のニーズにマッチしたモニタリングを展開させた。

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。

ii) データマネジメント

・日本人糖尿病におけるインスリン・デテ

ミルの有用性と体重に対する影響の検討試験

登録センターによる症例登録および割付、データセンターによるデータ登録およびスクリーニング、解析報告書の作成を行った。プロトコル作成およびデータ管理ロジスティクスにおいて注意が必要な点、支援要員の必要性などの課題を明らかにすることができた。

・PEARL 試験

2009 年より PEARL 試験 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の慢性心不全改善効果—多施設共同無作為割付試験—) において千葉大学医学部附属病院循環器内科のデータマネジメント業務の一部をサポートしてきた。2010 年度は、業務サポートを開始した。このサポート業務を実施する中で試みた新たな手法は、「サンプリング読み合わせ」であった。

少人数制でサポートを実施している我々の現状に対応できるもので効率も良く、今後の新規試験でもこの手法を採用したいと考えている。項目によるサンプリング基準を定め、より効率的かつ正確に実施できるのかを模索していく必要がある。

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 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。

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。

iii) 被験者登録割付システム (PRS) のアルゴリズムの拡張

文献調査の結果、現行の割付システムを拡張して不均等割付を可能にする場合、目標割付例数からのずれ (割付比のずれ) が問題になることが分かった。対策として、割付アルゴリズムの改変または割付アルゴリズムで用いられるパラメータ値の最適化のいずれかを想定し、割付シミュレーションによる検討を行った。その結果、割付例数からのずれに実質的な影響を及ぼす割付比・割付因子数・パラメータ値 (最小化にあたっての割付確率等) の関係を得て、想

定される試験デザインにおける割付比および割付因子数ごとに、適切なパラメータ値を明らかにすることができた。

iv) データマネジメント教育

限られた人数体制でデータマネジメント業務を円滑に滞りなく実施するためにも新担当者の育成は重要と考える。本年度は、データマネジメントに関する考え方を体系的に理解し実践できるように OJT (On-the-Job Training) を実施した。

(5) TR との融合

i) シーズ評価専門部会の開催

〈第5回〉平成23年1月28日(金)

1件の計画内容について、対象患者の明確化、注意すべき有害事象について助言があった。なお、本研究は、未来開拓センターを利用するため先端医療開発委員会へ報告した。今後、高度医療評価制度への申請を実施する予定である。

〈第6回〉平成23年9月7日(水)

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行った。評価に当たって、研究を評価するためのシートを作成し、それに基づき各委員が採点を行い、最終的な決定をシーズ評価専門部会。院内から9件の申請があり、その中から3件を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。

〈第7回〉平成24年1月16日(月)

先端医療開発推進経費の第2回募集分(応募数8件)につき評価を行い、5件を採択(うち3件は条件付き)に値すると答申し

た。

〈第8回〉平成24年3月21日(水)

第1回先端医療開発経費採択3件について中間評価を行い、研究の進捗を確認するとともに研究の評価を行った。

〈第9回〉平成24年7月24日(火)

計画内容の評価を行った。

〈第10回〉平成24年12月27日(木)

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。

ii) 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、平成23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。

(6) 被験者に対する保護体制の確立

IRB委員への教育を実施した。IRB委員に対する教育は、臨床試験に携わる医師をはじめとしたスタッフを対象とした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いる。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。

平成 22 年度は、臨床研究における非倫理的な行いについての歴史及び、さまざまな国際的倫理指針に関する議論を紹介した。また、最新の医学雑誌から、現在研究倫理で議論されている問題について簡単に紹介した。平成 23 年度は、倫理委員の多くが退任したので、総括となるような講義を行うとともに、新しく着任した委員向けに臨床研究における非倫理的な行いについての歴史及び、さまざまな国際的倫理指針に関する議論を改めて紹介した。

治験の啓発活動に関しては、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、毎年三回にわたり、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。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「君も研究者だ」と題して開催した。

(7) 臨床研究の国際化

i) 治験・臨床研究の実績

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。

ii) 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。

iii) 機能

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 阻害薬の有用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。

iv) 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。

v) 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。

(8) 創薬を取り巻く実態

i) 欧米公的創薬支援機関の実態調査

イギリスでは 2015 開設予定の Frank Crick Institute、ドイツでは Lead Discovery Center、アメリカでは National Institute of Health (NIH)が昨年設立した The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) および National Institutes of Health of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD)、カナダでは、The Center for Drug Research and Development (CDRD)の4施設を中心に訪問し日本の創薬支援機構の在り方に関する調査を行った。

同時に、イギリスの Association of the British Pharmaceutical Industry、ドイツの Desitin Arzneimittel GmbH、アメリカの Pharmaceutical Research and Manufactures of America などの業界団体を訪問し、公的創薬支援機関への期待などを意見徴集した。

ii) 国内公的創薬研究の機能集約と強化

海外の公的支援機構は、Frank Crick Institute、DCTD を含め分散されていた創薬研究機能の効率化を目的に集約化されて

きた。日本でも同様の組織化が必要である。

iii) アンケート調査

◇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

資金面の問題点として、創薬研究に対する助成金額の規模が小さいこと、特に助成期間が短いことを指摘する回答が多くみられた。また、企業からの開発資金提供が少ないこと、企業からの開発資金の導入に伴い国費による助成の廃止・削減が求められることも、研究の資金面での圧迫を生じさせている。さらに、特許に係る費用（鑑定料や出願料）の負担が国費の助成枠に含まれていないことも、研究者の知的財産の確保を難しいものとしている。

人材面として、基礎研究と実用化を結びつける橋渡し研究を行う能力のある研究者の育成が求められている。そのための育成プログラムの作成を求める意見や、臨床研究に対する評価が低い現状に対する指摘も寄せられた。また、特許鑑定や出願に関する専門家、臨床試験へ向けた文書管理、データ管理を行う人材、品質管理を行う人材、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構；Pharmaceutical and Medical Devices Agency）との折衝を担当するレギュラトリーサイエンスに関わる人材等、多様な領域における専門家の確保が必要とされる。そのため、企業からの人材派遣等の人事交流に係る規制の緩和を求める意見もみられた。

設備及び技術面としては、化合物ライブラリーやスクリーニング研究拠点等の共同

利用の推進を求める意見が寄せられた。

また、実用化に向けた動物実験施設、毒性試験等実施施設、大規模な cell based assay の実施施設、の整備が必要とされるとともに、大学等の研究機関が GMP (Good Manufacturing Practice) に対応できる水準にないことへの問題意識もみられた。

制度及び規制面としては、企業との利益相反のない適正な連携体制の構築を求める意見が多くみられた。また、企業との共同開発の際に回避される傾向にある研究者の知財権確保のための体制や、医師主導型臨床試験の実施を推進するための体制 (PMDA の相談料の設定水準、同種同効薬を用いる場合、市販薬を保険適応で使用可能とする等の規制緩和等) も求められている。

情報面としては、大学等の有するシーズと企業のニーズのマッチングがなされていないことが問題点として指摘されている。また、特許に関する情報をはじめとして、非臨床試験や臨床試験に関する情報、先進医療や高度医療評価制度等に関する情報が不足しているとの意見も寄せられた。

◇製薬企業との連携上の課題

大学等研究機関と製薬企業との連携にあたって、開発リスクに対する認識の違いについての事例が多く寄せられた。企業側がリスクを重視しすぎて共同開発に慎重になりがちな傾向に対する問題意識が多くみられた。あわせて、企業が共同開発による資金提供を行う際に、研究者の知財権を排除する方向に動くことも双方の連携の障壁となっている。また、大学等の研究機関は「研

究」を最も重要視するため、企業の行う「実用化」への関心が薄いといった回答もあった。

◇創薬支援ネットワークの機能に対する期待

①機能1：有望シーズの情報収集・調査・評価・選定

大学等研究機関の有するシーズ情報は、特許事項に抵触するためその集約が図られず、アカデミア内はもちろん、製薬企業等とも情報共有が進んでいない。そのような現状を踏まえ、創薬支援ネットワークには、シーズに関する広範な情報収集を積極的に行い、製薬企業等へリアルタイムに情報提供を行う機能が求められている。あわせて、特許に係る相談窓口機能を求める意見もみられた。また、シーズの評価にあたっては、適正かつ公平であり、市場性や実現性を考慮する視点が必要であり (評価の根拠の開示も重要である)、評価者の資質として多様な視点からの評価が可能な人材が求められている。

②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

「倫理審査機能」、「非臨床試験機能」、「臨床試験促進機能」、「企業とのマッチング機能」、「成功事例に関する広報機能」を求める意見が寄せられた。

③機能3：探索～最適化研究の支援

下記のような機能を求める意見が寄せられた。

- ・化合物ライブラリー整備や化合物スクリーニングの支援、有機化学合成による構

進展の支援は非常に重要であるが、外部機関への公平なサービス業務に徹底すべきである。知財権も主張しない方向がよい。

- ・開発のスピードアップを図るための適切な支援をしてほしい。

- ・全国から集められた有望シーズと関連する企業とのマッチングを行い、実際の橋渡し研究の実施に向けた環境整備について助言を行うことが求められる。

- ・共同・委託研究に指定された臨床グループは、理化学研究所、産業技術総合研究所との協議の上、臨床試験を実施するか否かの判断を行う。このような臨床グループに指定されたことによる報酬として、実際に臨床試験を実施した場合の成果報酬としての研究費の支援を受ける必要がある。

- ・化合物の最適化のため、非臨床試験の実施する資金が必要である。

- ・人工酸素運搬体の応用範囲は広いので、各フィールドで最適化研究を行ってゆく必要はある。

④機能4：研究開発費の支援（助成）

橋渡し研究のみならず、基礎研究への研究開発費の長期的な助成を求める意見があった。

その他、人材確保のための助成、大学等研究機関と企業のマッチングの成功事例に対する助成等といった意見も寄せられた。

iv) ヒアリング調査結果の概要

1) A社

創薬支援ネットワークには「リーダーシップ」と「評価体制」の2点が重要であり、特に評価にあたって、マイルストーン

の目標、評価基準を明確にするべきである。

現在、アカデミアのシーズについては、各大学の産学連携本部からの紹介や、各種学会等での研究者からの発表によって情報収集を行っている。しかし、企業の開発ポートフォリオ全体をみると、アカデミアのシーズから開始されたものは少ない。

アカデミアのシーズの導入がうまくいかない理由としては以下の点が挙げられる。

- ・ターゲットバリデーションも不十分なシーズが多いため、製薬企業はリスクの高いものに投資をすることは出来ない。

- ・アカデミアと製薬会社をつなぐ機能として、応用に向けた視点を良く分かっている製薬企業出身で研究開発経験があり、各マイルストーンで頻繁に問題となる点を良く理解している人が窓口にいることが必要になる。

アカデミアが基礎的な研究をするのは重要な機能であるが、各大学で準備できる設備は非常に小規模なものに限られる。そのような場合は、共同利用施設的に集中して行うのが良いのではないかと。

2) B社

著名な研究者からの共同研究依頼は従来からあるが、本当の意味での橋渡しに向けての取組みはなかった。しかし、2010年問題（2010年に大型医薬品の特許が一斉に切れる問題）を背景として、企業側のオープンイノベーションの取組みがここ数年進んでいる。

企業側からみると、企業の unmet medical need がアカデミアにうまく伝わっていない

といえる。例えば、アカデミアは安全性を軽視して、副作用が起こる可能性の高いターゲットを選択してしまう傾向も感じられる。アカデミアのシーズと、企業のニーズのマッチングを行うシステムの確立が必要である。なお、海外のアカデミアのシーズについては、訴訟リスクが発生するため積極的に情報収集を行っていない。

企業としては、新規のシーズについては、*in vitro* で出来たぐらいの早い段階での情報提供を期待したい。

創薬支援ネットワークの創設にあたっては、まず、人材の確保が重要となる。また、知財戦略については、特許戦略、出口戦略の策定が重要である。

D. 考察

(1) 国際共同試験に向けた基盤整備

i) 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。問題としては、開催が年2回程度のため課題に対する対応が遅れる可能性がある。その問題点は毎月行われる病院の運営会議、

実務者会議への報告と提議で解決していく方向であり、評価できると考える。

なお、平成24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。

ii) 第三者評価専門部会の設置と運営

委員委嘱は特定の分野に偏らない集学的なバランスの取れた形で行われている点が評価できると考えている。年2回の開催も頻度としてはちょうど良く委員の負担も多くないものと考えている。委員の出席率も高く、活発な議論が行われている点も評価できる。

委員の互選により平成22年度から製造業所属の委員を部会長に選出し、特定の製薬企業や団体の意見に左右される危険のない会議運営を実施できていることが評価される。特にナショナルセンター所属の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、製薬企業からの委員からは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。

iii) PI と PM の育成とモデル構築

臨床試験を取り巻く環境においても、グローバル化の動きが急速化しており、このような変動する時代にあって、そのニーズに対応できるような専門的観点及び試験全体を統括できるような幅広い専門知識を有するPI及びPM人材を育成していくことは重要と言える。

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。特に多施設共同試験においては施設間格差が大きく、タイムマネジメントや品質マネジメントの観点からもPMの存在は欠かせない。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。

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。

(2) 臨床研究のハブ機能

i) Duke大学との連携強化

Duke大学のDCRIはDirectな機能として、1) Faculty, 2) Clinical data Integration, 3) Project Office, 4) Staticsなどが、Indirectな機能として、1) Business Development, 2) Facilities Service, 3) Finance, 4) Human Resourcesなどが主な機能として存在する。両function併せて1000名以上の職員が働いており、国際共同試験をサポートしうる体制が整備されていた。特に大規模臨床試験の立案時ではPMの存在が重要であった。

新たにDCRIとの連携を強化すべく、若手医師を派遣した。DCRI主導の臨床試験に参画するためには、DCRIにAROとしての機能を評価されて初めて可能となる。このためにも双方向の人材交流は有用であると考ええる。

新規経口抗凝固薬に関する大規模臨床研

究に参画し、新たな安全性情報を集積し、エビデンスを構築することは重要と考え、製薬企業を交えた市販後大規模臨床研究をDCRIと連携しながら推進していく意義は大きい。

ii) 国際シンポジウムへの参画

各治療領域のエビデンスを構築すべく、主要なAROが参画し、シンポジウムを通じて開発戦略、Strategyの検討がなされている。日本の臨床試験の現状は、規模も小さく、倫理指針にのっとり実施されているが、世界規模の臨床試験に参画するためには、米国の連邦規制(The Code of Federal Regulations)に準じた対応も求められることから、ICH-GCPのみならず、米国の連邦規制にも精通しておく必要がある。

iii) 各ARO組織の現状と課題の分析と千葉大学AROの組織再編

各AROのSWOT分析から、適切な意思決定、効果的なアクションの事例報告があった。多くのAROが同様の悩みを抱えており、1) Sponsorとの連携強化、2) CROとの臨床試験の競合、3) 人材の流動化などが課題として挙げられた。DCRIの様な、事業開発部門が強化されれば、予算上の問題やARO独自の開発戦略が立てられ、人材の流出も防ぎ得ると考えられる。

日本のAROでは未だ40-50人規模のAROが数件あるのみで、海外のAROと比べるとその規模、人材の確保の面で大きな遅れをとっている。昨今、ようやくDM、生物統計家の雇用は進んでいるものの、PM、CTLおよび監査担当者の雇用は困難を極める状況

が続いている。各 ARO では従来臨床開発経験者を雇い入れていたが、千葉大学では優秀なスタッフを確保し、育成する基本方針から平成 24 年度より、積極的に理科系新入学生を雇用し、育成する戦略を描いている。本院が機能を有する連携大学院構想ともあわせた人材育成システム構築も必要と考えられた。

iv) アジア諸国との連携

韓国・中国では国策として、臨床試験を実施できる施設を制限しており、臨床試験の実施状況は、日本の主要医療機関より進んでいる。しかし、製薬企業から積極的な Phase I 試験の依頼があるわけではなく、日本との連携に期待が寄せられていた。また、シンガポールの ARO からの推奨を受け、本院の ARO に臨床研究の相談・打診が受けるまでに連携関係が強化されてきた。DCRI に依存するだけでなく、アジアの主要 ARO と連携しながらアジア地域での新たなバイオマーカーを主眼においた臨床研究も意義深い。本院 ARO が PM のリーダーシップの下、アジア地域でハブ機能を有する ARO として活動していくことは日本の新たな治験活性化のためにも必要な活動と考えている。同時に、Phase I ユニットの整備も構築し、臨床薬理試験、POC 試験、検証的試験が実施できる体制整備も待たれる。

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。

(3) 固定・流動型人材育成

i) CRC 研修等

前研究から引き続き、院内外のスタッフの教育を実施し、6 年目となり概ね定着してきたように考える。

看護部セミナーは、臨床試験は特別なものという看護師の認識を変えることを目的に実施した。セミナー内容改良につき検討を行い、出席者数は、平成 22 年度 56 名、平成 23 年度 71 名と増加した。

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、平成 22 年度より薬学部 5 年生を対象とした病院実習も実施した。千葉大学では患者中心の医療実現に向け、複数の領域の専門職者が連携能力を高めることを目的

に、医学部・看護学部・薬学部を合同の専門職連携教育（IPE）学部時より導入している。今回、医学研究院の大学院生と薬学部5年生という今後臨床研究を担う立場にある若い世代に対する教育について学部を超えてIPE同様に実施できたことは極めて重要と考える。平成23年度からは、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。

ii) 臨床研究に関する講義の系統化

平成22年度、23年度、24年度とも、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422人、830人、1267人であった。平成21年度（1103人）と比較して22年度は、参加者の著しい減少が見られたが、この3年間で参加者数は回復、さらに増加が認められた。

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、平成22年度から更新者が出ている。平成24年度も更新者と新規受講者があり、受講者数が増加したと考えられる。平成24年度には、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、当年度のみの認定とした。

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。

講義終了後に受講者に記載して頂いているアンケート結果から、平成22年度の自由記載欄において、充実した満足度の高い内容であったとの記載が目立った。これは継続してきた臨床研究に関する啓発活動により、研究者の中でも臨床研究の重要性が理解され、また企画提供された系統講義の質の向上を望む受講者が増加・定着し、それを次年度の系統講義内容に反映させた結果であると解釈できる。

評価の高かった講義については次年度以降も同様に開催したところ、同様に評価が高い傾向を示した。人気の高い講義は、臨床研究の実際、研究倫理、医薬統計等であった。

講義時間、講義内容の難易度についても傾向は変わらず、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。

5段階評価は平成22年度と23年度、24年度を比較すると、セミナーの内容について（1:つまらない～5:とても勉強になった）は、4.42から3.98、3.09、講義時間について（1:長い～3:ちょうどよい～5:短い）は2.85から2.73、3.28、講義内容の難易度について1:難しい～3:ちょうどよい～5:わか

りやすい) は、3.35 から 3.41、3.29 となった。この数値を統計学的に解析するには基本講義と選択講義の違いや選択講義内容による受講者の目的意識の違いなど、様々な要素が関与するため評価は困難である。しかし全体の傾向としては認定更新希望の受講者が多数いたことが想定されるため、より高度な知識を望む受講者が多かったのではないかと推察される。これは当研究に関しては育成の成熟とも判断出来得る結果であり、臨床研究マイスター制度が定着したと解釈できる。

また平成 23 年度からは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。

今後の展開の中で、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、研究者の臨床試験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ことは自明の理である。しかし今後の系統講義の在り方を鑑みると、本年度同様に受講者のニーズを追求し、それを次年度に反映させ、より質の高い育成の場を提供することが、科学的、倫理的に質の高い研究プロトコールの作成・生産につながり、臨床研究の更なる発展に貢献すると推察される。

(4) モニタリング・監査・データマネジメント

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。

アジア地域における自主臨床試験に関して情報収集したところ、品質管理がなされていることで監査担当者による major findings の指摘がないとの見解もあり、日本の試験事情と差があることが伺われる。

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。

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。

(5) TR との融合

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。

本研究により、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、ベンチャー企業等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。

(6) 被験者に対する保護体制の確立

IRB 委員の研修は、IRB 開催前の時間を使って行っている。平成 22 年度は、倫理審査の基本的な部分についての知識を教育することも重要であるが、臨床研究が現在世界でどのように取り扱われており、それが今後、日本にどのように適用される可能性

があるのかを考えさせる機会を提供できたものとする。通常の教科書レベルの知識よりも若干深い内容を扱うことで興味を持って頂ける内容になったように思われる。

平成 23 年度は、新しく着任した倫理委員向けに大学が置かれている現状と日本の臨床研究倫理指針などの基礎的な講義を行った。これによって、新しく着任した委員が倫理審査を行うに当たって最低限必要な知識を提供できたと思う。最新の情報を提供しつつ、審査の基礎となる知識に関する講義も継続的に行ってゆく予定である。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は、一方は完全に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う。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えさせること、これが可能であることを示すことができた。仮説を検証・反証するためにはどんなことを考えて実験する必要が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。それが結果として、彼ら自身による臨床研

究デザインの発表において、さまざまなことを考えなければ実験が成立しないということを考えさせることになったと思われる。

(7) 臨床研究の国際化

当院で実施している治験は 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。

(8) 創薬を取り巻く実態

i) 欧米公的創薬支援機関の実態調査

海外の公的支援機構で実際に compound が臨床フェーズに移行でき、創薬に向け機能している機関は未だ少ない。現実的な対応がとられているのが NCI/DCTD であり CDRD である。この 2 機関は公的支援機関、製薬産業、医療機関との包括契約を締結し、創薬リスクの大きな discovery での投資を公的支援機関が行い、産業化が見込める段階から製薬ベンチャーを含めた体制で探索開発を実施する体制整備が必要であると考えられる。

ii) 国内公的創薬研究の機能集約と強化

特に創薬研究に必要な、HTS、化合物評価系の構築、創薬化学、薬効薬理、スクリーニングのプロセスは集約すべきであろう。

iii) 研究機関が導出したシーズを実用化するために

平成 24 年 6 月に公表された「医療イノベーション 5 年戦略」では、革新的医薬品の開発のため、世界レベルのインフラ整備を推進するとされている。創薬支援ネットワークの機能に期待が寄せられる反面、アカデミアの有するシーズ情報の集約が図られず、大学内はもちろん、製薬企業とも情報の共有が進んでいない。この現状を打破するため、創薬支援ネットワークには、「シーズに関する広範な情報収集」の機能が求められ、この情報を製薬企業へリアルタイムに提供を行う必要がある。

また、「倫理審査機能」「前臨床試験機能」「臨床試験支援機能」「企業とのマッチング機能」「成功事例に関する広報機能」を求める意見も多く寄せられた。

化合物ライブラリーの整備やハイスループットスクリーニングの支援強化、有機化学合成による構造解析の支援は特に重要である。

橋渡し研究のみならず、基礎研究への研究開発費の長期的助成ならびに実用化されるまでの長期間の支援も併せて必要であることが明らかになった。

iv) 創薬開発のリスクを抑えるために

アカデミアから導出されたシーズを早期に開発フェーズに移行させるためには、公的創薬支援機関、アカデミア、製薬企業の

3 者が創薬開発に関する役割をどのように分担するのか明確に示す必要がある。

開発のリスクを分散させ、産・学・官の役割分担を明確にすることにより、早期探索臨床試験を実施するまでの道のりをつけることが重要である。まさしくこの様な機能が「臨床研究中核病院」に求められており、このような早期探索試験にチャレンジする ARO の体制の整備が急務である。

E. 結論

本研究は、ARO の臨床研究における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、その活動を行った。これらの結果より、臨床研究実施体制の確立、研究推進を可能とした。

最終年度は、さらに国内外の ARO や企業、審査機関等を対象とした調査研究を行った。シーズの効率的な実用化に向け、今後の検討課題として有用なものであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

花岡英紀. 大学病院から見たレギュラトリーサイエンスと人材育成, レギュラトリーサイエンス学会誌, 1(1) 35-38, 2011

2. 学会発表

(1) 押尾一枝、金澤薫、花岡英紀他. 肥満患者を対象としたダイエット補助食品の臨床試験の支援とその課題について, CRC と臨床

試験のあり方を考える会議 P175, 2010

(2) 花岡英紀. 千葉大学における臨床研究の推進に向けた取り組み, 臨床薬理, 41, S154, 2010

(3) 青柳玲子、花岡英紀他. 医師主導治験における薬剤管理について, 臨床薬理, 41, S245, 2010

(4) 片山加奈子、花岡英紀、小室一成. トランスレーショナルリサーチ(TR)実施体制整備に関する取り組み, 臨床薬理, 41, S310, 2010

(5) 丸祐一、進藤哲、横田匡彦、吉川亮、花岡英紀. 研究施設見学を交えた中学生を対象とする治験・臨床研究に関する授業開発, 臨床薬理, 41 S323, 2010

(6) 花岡英紀、金澤薫、北田光一、柴田大郎、小室一成、齋藤康. 千葉大学における治験中核病院としての取り組み, 臨床薬理, 42, S294, 2011

(7) 山口宣子、藤居靖久、花岡英紀. SUCCESS STUDY (2型糖尿病患者を対象とした臨床試験) のプロジェクト管理, 臨床薬理, 42, S334, 2011

(8) 青柳玲子、花岡英紀. 医師主導治験での中央 IRB について - 大学病院臨床試験アライアンスでの取り組み -, 臨床薬理, 42, S328, 2011

(9) 根本明日香、種村菜奈枝、中川倫夫、花岡英紀. シミュレーションによる症例割付システムの設定条件の検討, 臨床薬理, 42, S361, 2011

(10) 種村菜奈枝、根本明日香、片山加奈子、越坂理也、中川倫夫、中根由布子、市山紀子、

鵜澤哲, 柴田大朗, 花岡英紀. データマネジメント業務の効率化に関する検討 ～4年間の歩み～臨床薬理, 42, S247, 2011

なし

3. その他

なし

(11) 種村菜奈枝, 根本明日香, 片山加奈子, 越坂理也, 中川倫夫, 中根由布子, 市山紀子, 鵜澤哲, 柴田大朗, 花岡英紀. 自主臨床試験での登録割付業務支援方法の確立とその実践 ～4年間の歩み～, 臨床薬理, 42, S248, 2011

H. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

(12) 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, 臨床薬理, 43, S312, 2012

(13) 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, 43, S281, 2012

(14) 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, 臨床薬理, 43, S233, 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

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	37(17)	1475-8	2012
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	32(5)	1071-81	2012
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	40 (6)	457-458	2012
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	88	1-9	2012
花岡英樹 北田光一 小室一成 金澤薫 柴田大朗 齋藤康	千葉大学医学部附属病院における臨床研究の推進に向けた取り組み	臨床薬理	42(3)	161-162	2011
花岡英樹	中国の治験の実施体制の台頭	医薬ジャーナル	47(7)	67-71	2011
花岡英紀	医療機器の治験の現場からみたGCPの導入と医療機器治験について	薬理と治療	39(6)	549-550	2011
花岡英紀	大学病院から見たレギュラトリーサイエンスと人材育成	レギュラトリーサイエンス学会誌	1(1)	35-38	2011

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷