

講演録

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

花岡 英紀*

私は大学病院の立場から見たレギュラトリーサイエンスと人材育成ということでお話をさせていただきます。

大学病院の機能と現状

皆さまご存じかと思いますが、大学病院の機能は、診療、研究、そして教育の三つです。ただ、実際、今の大学の置かれている現状はかなり厳しいもので、最近では採算性を求められることが多いのも事実です。私としては、一人でも多くの難病患者さんを救うことが、私たち大学に求められることだと考えています。

また、研究においては、私たちはこれを積極的に進めなければいけないと考えています。基礎研究・臨床研究の論文の数が年々減っていますが、私たちは、考える医療人の創成、考える時を持つ医療環境の創成が必要だと考えています。医療人の行為には、お金に代えられない何百倍もの医療行為が存在すると思います。

そこで、私は今日は、先ほどの診療、研究、教育という三つの面から、レギュラトリーサイエンスと臨床研究について、大学病院の医師としての現場の立場からお話をさせていただきたいと思います。

診療：現場の視点から

まず診療面です。実際、私たち医療機関は患者さんと直接毎日対峙する最前線であり、日々新しい治療法を求めています。世界標準の治療法がわが国においてできないという事態は、やはり目の前の患者さんの生命にかかわることになります。医療機関では、一刻でも早く新しい治療法を、医療機器も含めて、手に入れたいと常に願っているわけです。

このためにも、私たち千葉大学では積極的に治験を実施しています。私どもの大学の特徴として、特定疾患あるいは難病を中心とした治験やがんの治験を多く実施しております。そして長期にわたる試験が多くを占めます。

この中で、最近では国際共同治験が非常に増えており、平成19年より、およそ50件の試験を実施しています。ただ、その中の一つ問題として、積極的な治験への参画のためには、わが国の医療環境に合致した計画書が必要だと私は思っています。企業のお力をお借りしまして、計画書を作成する会議へも研究者を参加させていただき、そんな体制の変革が必要だと常々考えているところです。

また、実際にこの中で私たちは、やはり迅速な承認・審査への期待と、安全性のための試験の確保ということを期待しています。グローバルスタディになってきますと、本邦でのわずかな症例数の経験で承認となるケースが今後増えてくることは当然予想されます。市場に提供されたときに、今まで以上に使用経験が乏しく、専門医であって

*千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
レギュラトリーサイエンス学会設立記念シンポジウム～レギュラトリーサイエンスへの期待～、2010年10月4日、講演録。

も経験のない場合が増えてくるわけで、日本人の安全性データが乏しいというのは、やはりそれなりの問題となるわけです。

過去に、Bridgingで幾つかの医薬品が承認されました。Leflunomideの臨床試験のときは、日本ではわずか200~300例での承認でした。また、同様にInfliximabの治験でも、Bridging studyということでわずかな症例数で承認されています。この二医薬品については市販後の安全性対策が十分取られたということで、特にInfliximabについては臨床現場に非常によく根付いていますが、このような対策が不可欠だと思います。

そのほか国際共同試験として認可されたものとしては、ニューロタンというものがございます。これについては、糖尿病性腎症において非常に期待される薬剤です。FDAのホームページを見ると、有効性があるということで書いてあります。もちろんこの中で人種差のことも書いてあります。ただ、私たちが考えなければいけないのは、この場合は既に承認された薬剤ですので、新たな安全性についてさしたる心配はないのですが、これがほかの薬剤になってきますと、やはり日本人200例ぐらいで、すべてのものは言えません。そうなるとうかがう大事かという、グローバルスタディにおいて、やはり市販後(第Ⅳ相)調査を含めた安全性の確保も、その中で必要になるということです。これについては、規制当局と企業だけでなく、私たちアカデミアも一緒になって十分に考えていかなければいけません。そうしないと、医薬品がこの国際化の中で我が国で育っていかないという状況になるかと思えます。

研究：エビデンスの確立と体制の整備

次に研究面について、エビデンスの確立と体制整備ということでお話をしたいと思います。

先日、私はノースカロライナ州のデューク大学を訪問しました。ノースカロライナ州はアメリカの東海岸にある田舎町です。ダーラムという所に

デューク大学がございます。非常に環境のいい所ですが、その中に大きな臨床研究センターがございます。そのビルの中で1,000人の人が働いておりまして、データマネジャーが100人おり、アメリカの中でも有数の臨床研究機関だと伺いました。そのの医師に中を案内していただいたのですが、皆さん積極的に臨床研究に取り組んでいる姿があります。

その組織としては、ファンクショングループとして、ダイレクト、インダイレクトの部分がございました。ダイレクト部門では、ファカルティによるリーダーシップが非常に重要だということを一つ伺いました。臨床研究を基本とした研究体制の構築の中で、新しい臨床試験のデザインのアイデアを出すことがファカルティの使命だということを書いていました。同時にダイレクト部門としてはオペレーション部門、あるいはプロジェクトリーダーの人たちが多く存在していました。

そのほかには監査部門がございました。これは世界中の医療機関を監査するというものでした。安全性部門もございました。もちろん統計の部門もございまして、統計スタッフ40名が所属して、それぞれ解析をしており、マスターとドクターの役割分担もしっかりしている、そんな組織でした。

非常に面白かったのが事業開発部門です。ビジネスディベロップメントの責任者がいて、きちんと臨床試験についてのお金のお勘定をしているということでした。また、それ以外のビジネスのこともしているということでした。ここはなかなか日本の大学ではないところかと思えます。

私たちはどうかというと、なかなかそうはいかなくて、千葉大学に治験センターができたのは2000年です。当時、医師1名からスタートして少しずつ発展させていったということです。現在は少しずつ発展して、およそ三十数名のスタッフになっています。その中でARO推進室というものを作って、臨床試験を進めようというプロジェクトに取り組んでいます。

そうは言っても、先ほどのデューク大学みたい

な組織は、なかなかそう一朝一夕にはできません。今回私たちは組織替えを今後していこうということで、オペレーション部門、あるいは事業開発部門という名前だけ一応作ったのですが、それに向けて人も新たに起用したところです。

大学としましても、きちんと臨床試験をできる環境を作ろうということで、新外来棟に新たなスペースを造るということを考えています。そうは言いましても、なかなか実際の道のりは遠いというところです。

教育：研究者教育、レギュレーション、および連携

次に、教育についてお話をさせていただきます。教育について、前半のプログラムで医薬品の評価学の講座がある大学は少ないということがありました。千葉大学でも黒川先生がそのような講座を持って活動しておられますが、私たちはそれに加えて教員・研究者の教育をしており、年間30回ぐらい講演・公開セミナーを開催しております。臨床研究をする者は、この講義を受けない限り、IRBあるいは倫理委員会で臨床研究を受け付けることはできません。それ以外にも、IRB委員の教育等も実施しております。

このような教育をしても、なかなかそう簡単にはいきません。実は先日、POEMS症候群に対するサリドマイドのプラセボ対照臨床試験を医師主導治験で開始したのですが、ここで一番問題なのは、規制当局の対面助言にあたり、レギュレーションを知っている人間があまりいないということなのです。これを進めるのに私たちは非常に苦労しまして、いろいろな方のご助言を頂いてやっと進んだというところです。やはりレギュレーションを含めた知識が大学においても必要ですし、また、そのようなことを大学から外に発信することも必要だと思っています。

デューク大学はどうかと見てみますと、デューク大学は非常にシステムチックな教育をしていま

した。開発の段階に合わせてきちんと定量化して、フィードバックしながら教育をする。その中で修士を得るようなコースが設定されていました(表1)。統計入門から始まって、臨床研究の原則、遺伝子学入門、統計解析等、いろいろあります。免疫学入門がどうして入っているのか私としてはちょっと不思議だったのですが、さまざまな分野について教育をされているということでした。

また、一つ特徴的なのが循環器のフェローシップです。大学教育の中で臨床研究を勉強する場がない、これはもう皆さんご承知のとおりですが、デューク大学では、研究者を育てるフェローの中で、後半2年については必ず皆さん臨床研究をするプロジェクトに入ります。それはもちろんそんな大きなものではなくて小さなプロジェクトですが、その中できちんと臨床研究について勉強する機会を与えられています。それによって、医師として、研究者としての視点を得ていく。非常にこれは私たちに将来参考になるものと考えたわけです。

教育におきましては、臨床試験を行う研究者の育成、臨床試験をコーディネートする人材の育成など、さまざまな専門家の育成が必要だと思えます。さらに、規制当局や企業への人材供給の役割を大学として担う必要もあると思えます。ただ、先ほどから申していますように、このような人材は一朝一夕には育成することは難しく、教育機関として規制当局、企業とともに人材交流を含めた長期展望の下、人材育成を行う体制を構築する必

表1 Clinical Research Training Program

<ul style="list-style-type: none"> • Master of Health Science in Clinical Research <ul style="list-style-type: none"> - 大学院講義24単位 - 臨床研究プロジェクト(12単位に換算) • Non-Degree Option <ul style="list-style-type: none"> - 専門家に対する一部の教育の提供を行う - 教官やポスドク、他の分野の専門家を対象とする • 費用 675\$/単位(250万円/2年)

要があると考えます。

PMDA、企業、アカデミアの三つにおいて人材交流をどうしていくかということが今後の大きな課題ではないかと思えます。もちろんアカデミアとして、まだまだ力不足だということは否定しません。これについては、皆さま方にいろいろな知識を頂いて、そして私たちも自ら努力して、その中で人材を育てていかなければいけないと思えます。これによって、今後日本の臨床試験が活性化するのではないか、そして国際共同試験も日本がリードできるような立場になるのではないかと考えております。

レギュラトリーサイエンスへの期待

本日示しました問題の根幹に存在する基本的な考え方として、レギュラトリーサイエンスが存在すると思っています。国際共同試験の推進には不可欠ですし、レギュラトリーサイエンスの発展に大いに期待するとともに、大学病院として、その一端を担うことが必要と考えています。千葉大学では積極的に臨床試験、特に国際共同試験をしていきたいと考えています。今後とも皆さまと一緒に考えながら、そしてこのレギュラトリーサイエンス学会が発展することを願っています。ご清聴どうもありがとうございます。

IV. 資 料

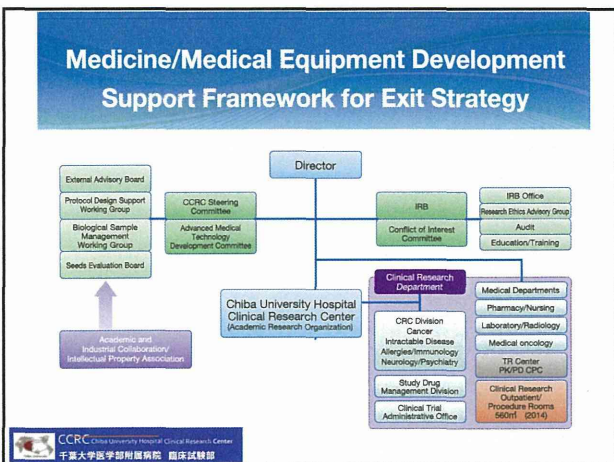
Chiba University Hospital Clinical Research Center: CCRC

Our Mission:
To improve patient care by developing scientific leadership and ensuring high ethical standards through innovative and collaborative clinical research

CCRC

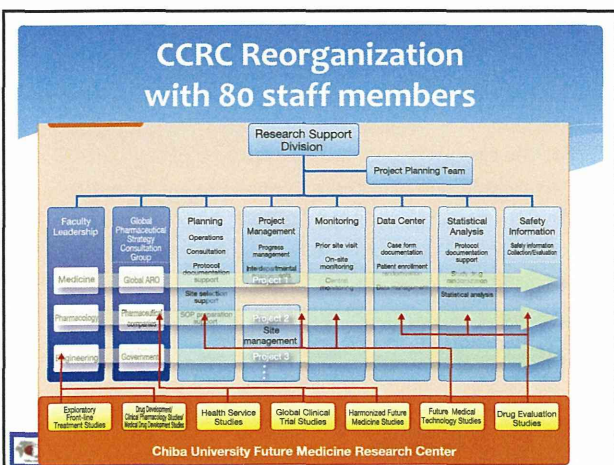
CCRC strategies:

- To create and unique clinical trial environment as an ARO
- Collaboration and partnership with regulatory agencies, pharmaceutical companies, and university hospitals in Japan, Asia, the U.S, and Europe.



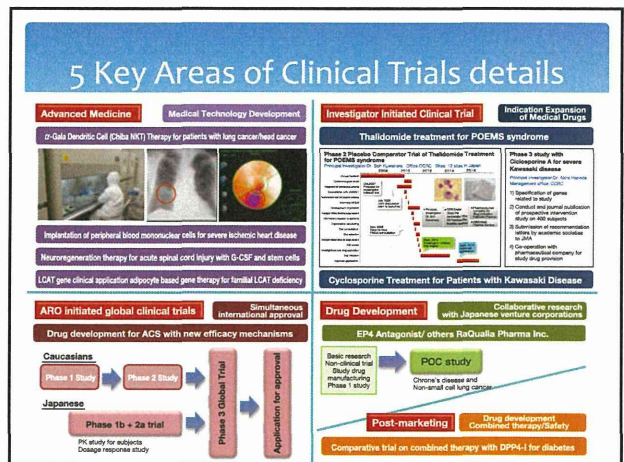
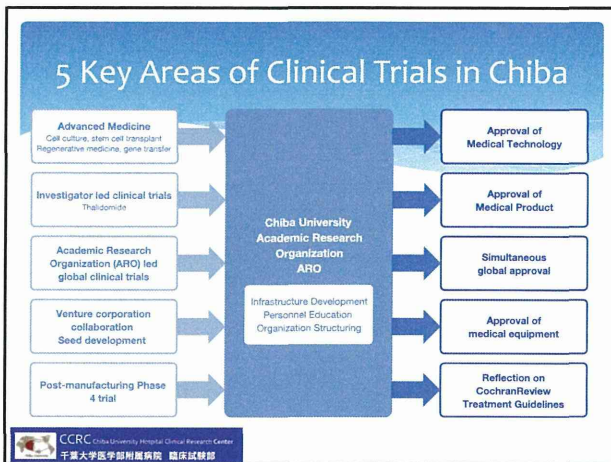
ARO organization and Research Team

- Principle Investigators
- Project leaders
- Clinical Research Associates
- Data Managers
- Biostatisticians
- Safety Assessment Reviewers
- Clinical Research Coordinators



Future Medicine Research Center

- Established in 2012 at Chiba University
- For the activation of advanced medicine
- For the strengthening of the knowledge and skills of professionals engaged in clinical research.



Education at the Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences 2011~

- * Students take courses on medical regulatory affairs in collaboration with the **MHLW** and the **PMDA** (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

GOAL:
To educate students who can play a central role in the areas of regulatory science and drug development

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Personnel Training and Education

- * **For doctors, pharmacists, nurses, and all staff** involved in research at Chiba University Hospital
- * **Mandatory training program** is provided by the CCRC prior to the start of the research
- * Staff members of the CCRC are trained on ICH-GCP, SOPs, ethics, and safety information

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Education for the Younger Generation

Programs are taught in junior high schools on the importance, necessity, and structure of clinical trials

- * Simple experiments in the classrooms
 - * e.g.) The relation between alcohol metabolism and DNA
 - * The effect of caffeine on concentration

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Partnerships with International AROs

- * For the simultaneous, global approval of new drugs
- * Partnership with the **Duke Clinical Research Institute (DCRI)** - doctors are sent as research fellows.
- * Informational exchange with Asian and European universities
- * **Collaboration with AROs around the world** to establish a global partnership

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

2011.1 ARO meeting in DCRI

2010 BCRI meeting in Sao Paulo

2011.3.15 Staff lecture in Chiba University Clinical Research Center

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Visiting and collaboration

- * UK Oxford U, Cambridge U
- * Sweden Uppsala U
- * US Duke U, Michigan U, Texas U,
- * Canada Colombia U, Toronto U
- * Korea Dong-A U
- * China Hong Kong U
- * Singapore NUH
- * Brazil Sao Paulo U

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

On-site audit of RAVE system at Medidata Solutions Inc. (New York)

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

A Partnership with Regulatory Agency

- * Collaboration with the PMDA for the exchange of personnel
- * To develop professional expertise in areas such as pharmaceutical affairs law, regulatory science, and the approval process of new drugs.

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Future goals of the CCRC

Activities	Practice	Goals
Advanced Medicine Cell culture, stem cell transplant Regenerative medicine, gene transfer	Chiba University Academic Research Organization ARO Personnel education Organization restructuring Advanced technology	Approval of Medical drugs / equipment / technology
Clinical Trials for Innovation Expansion of Medical Drugs		Establishment of evidence Journal publication
Global clinical trials led by Academic Research Organization (ARO)		Reflection on treatment guidelines Cochrane Review
Venture company Collaboration Seed development		
Post-marketing Clinical Trials		

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Summary

- * Regulations in Clinical Research and Trials in Japan
- * 5 Year Clinical Research and Trial Activation Plan 2012 and Core 15 Hospitals for Clinical Research
- * Our mission is to improve patient care with scientific leadership and high ethical standards through innovative and collaborative clinical research
- * The structure of Chiba University Clinical Research Center as an ARO
- * 5 key areas of clinical trials
- * Education of the graduate school students and staff members
- * International academic partnership in global studies
- * Partnership between regulatory agency and CCRC
- * Goals as ARO

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

