

201214005A

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

研究開発を先導する
治験・臨床研究中核拠点整備

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊谷雄治

平成25(2013)年3月

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

研究開発を先導する
治験・臨床研究中核拠点整備に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊谷雄治

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 研究開発を先導する治験・臨床研究中核拠点整備 5
熊谷雄治

II. 効率的な研究開発の枠組みづくり

1. シード探索、非臨床試験から早期臨床試験までの実行支援を可能とする事業化可能な 15
開発フレーム作成
熊谷雄治
2. 臨床研究・教育に関する国際協力体制の確立に向けて 30
“1 st Annual Seoul-Kitasato Joint Symposium on Asian Clinical Research”
熊谷雄治
3. 第2回臨床研究・治験中核病院・拠点医療機関等協議会開催報告 34
熊谷雄治

III. 組織・業務処理能力の効率化

1. 臨床研究支援に関する検討 41
王 国琴
2. 治験及び臨床研究を支援するためのデータマネジメント業務の現況 46
逸見 治
3. 組織・業務処理能力の効率化 54
- 北里大学医学部附属臨床研究センター・ランダム化割付事務局の現況 -
星 佳芳
4. 研究支援・管理における治験・臨床研究データベースの構築 63
熊谷雄治
5. IRB 関連業務の効率化に関する検討 95
氏原 淳

IV. 早期開発段階から研究開発全体に関わる人材の育成とそれによる研究開発力強化

1. 大学院教育コース、各職種のキャリアパス確立を前提とした教育プログラムの実施 107
星 佳芳

V. 審査委員会システムの強化

1. 研究倫理支援に関する検討 137
熊谷雄治
2. 倫理委員会教育資料の作成 155
－FERCAP/SIDCER ヘルスリサーチの倫理的事項に関するケーススタディハンドブック 訳出－
熊谷雄治

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表 235

VII. 資料 243

- ◆ 国際共同治験への取り組み、第4回ライフイノベーション地域協議会
- ◆ 初期臨床試験用量設定のための非臨床試験の考慮事項、개발자를 위한 비임상시험 국제 워크숍 (臨床研究・開発者のための非臨床試験国際ワークショップ)
- ◆ スペシャルポピュレーションの信頼性確保、臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther
- ◆ 臨床研究のススメ (13) 国際共同治験, 我が国の課題
- ◆ 週刊 医学のあゆみ 「First-in-Human 試験の実際」

I . 総括研究報告

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）

総括研究報告書

研究開発を先導する治験・臨床研究中核拠点整備

研究代表者 熊谷雄治 北里大学医学部附属臨床研究センター・

北里大学臨床試験事業本部（現 北里大学臨床試験事業本部）

研究要旨

本研究は、研究者・医療機関が国際的な視野を持ち、医薬品・医療機器の開発力を強化し、自らが企画し、企業に提供するという一連のプロセスを先導する組織の確立と、それを支える人材の育成と持続的供給である。このために、1. 効率的な研究開発の枠組みづくり、2. 組織・業務処理能力の効率化、3. 早期開発段階から研究開発全体に関わる人材の育成とそれによる研究開発力強化、4. 審査委員会システムの強化、5. 啓発事業の各項目について事業を行った。医学部附属臨床研究センター(Kitasato Clinical Research Center : KCRC)と北里大学臨床試験事業本部 (Academic Research Organization : KitARO) が臨床研究、治験の2つの側面について連携して行った。KCRCの臨床研究教育、支援事業、KitAROのネットワーク構築、シード開発事業などを通じ、法人内の臨床試験環境や臨床研究に関する風土は醸成された。また、臨床試験担当者のキャリアパス、事業体の自立した運営についても一定の方向性が示され、初期の目的にかなった実績を上げることが出来たと思われる。

研究分担者		氏原 淳	北里大学北里研究所病院
馬嶋正隆	北里大学医学部		治験管理室・室長
	薬理学・教授	星 佳芳	北里大学医学部
小泉和三郎	北里大学医学部		衛生学・講師
	消化器内科学・教授	天野英樹	北里大学医学部
渡邊昌彦	北里大学医学部		附属臨床研究センター
	外科学・教授		特任講師
早川和重	北里大学医学部	田畑健一	北里大学医学部
	放射線科学		附属臨床研究センター
	(放射線腫瘍学)・教授		特任講師
竹内正弘	北里大学薬学部 臨床統計	王 国琴	北里大学医学部
	部門医薬開発部門・教授		附属臨床研究センター
研究協力者			特任助教
伊藤勝彦	北里大学臨床試験事業本部	逸見 治	北里大学医学部
	事業推進部長		附属臨床研究センター
			特任助教

脇坂真美 北里大学医学部
附属臨床研究センター
特任助教
坂本泰理 北里大学医学部
附属臨床研究センター
渡邊達也 北里大学北里研究所病院
治験管理室

A. 研究目的

海外で使用されている薬物が我が国で使用できないドラッグ・ラグは、よりよい薬物療法を求める医師、患者にとって重大な問題である。さらに日本で行われるべき治験が海外で行われる「治験の空洞化」もまた我が国の新薬開発能力、臨床研究能力に深刻な影響をおよぼす。この状況には複合的な要因が存在している。まず、ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、日米 EU 医薬品規制調和国際会議)の活動により、1998年にICH-E5ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」が通知された結果、海外で行われた臨床試験データが我が国の新薬承認申請時に利用可能となったが、このことが皮肉にも国内治験の数が減少する「治験の空洞化」に拍車をかけることになった。わが国の治験は最近こそデータの質は向上したものの、大規模臨床試験における症例のリクルート速度が遅く、またコストが高いとされている。海外における臨床試験データが使用可能であるならば、製薬企業にとってはコストと時間がかかる日本ですべての臨床試験を行う理由はないのは当然であり、国内企業でも多くの試験を海外で施行する時代が到来した。

治験の空洞化はわが国の新薬開発能力、臨床研究能力の低下を引き起こすとともに、日本人におけるエビデンスが薄弱な状態で治療を行わなければならないという問題も発生する。このような状況を打開するため、我が国の治験の活性化、グローバル化への努力が行われている。たとえば、「新たな治験活性化5ヵ年計画」の目的は、「国民に質の高い最先端の医療が提供され、国際競争力強化の基礎となる医薬品・医療機器の治験・臨床研究実施体制を確保し、日本発のイノベーションの創出を目指す」ことである。本研究の目的はこれをうけ、研究者・医療機関が国際的な視野を持ち、医薬品・医療機器の開発力を強化し、自らが企画し、企業に提供するという一連のプロセスを先導する組織の確立と、それを支える人材の育成と持続的供給とした。研究にあたっては、以下の達成目標を設定した。

1. 効率的な研究開発の枠組みづくり
 - 1) シード探索、非臨床試験から早期臨床試験までの実行・支援を可能とする産官学連携による事業化可能な開発フレーム作成
 - 2) 臨床研究・教育に関する国際協力体制の確立
2. 組織・業務処理能力の効率化
 - 1) 臨床研究支援のあり方に関する検討
 - 2) 研究支援のためのデータマネジメント業務の効率化
 - 3) 研究支援における割付自動化システムの利用
 - 4) 研究支援・管理における治験・臨床研究データベースの構築
 - 5) IRB 関連業務の効率化

3. 早期開発段階から研究開発全体に関わる人材の育成とそれによる研究開発力強化

1) 大学院教育コース、各職種のキャリアパス確立を前提とした教育プログラムの実施

2) ファーマコメトリクス、薬事を中心とした教育プログラムを海外連携機関と設立

4. 審査委員会システムの強化

1) 研究倫理支援業務の検討

2) 倫理委員会委員用教材の作成

5. 啓発事業

1) 国内外における臨床試験・研究体制の周知

B. 研究方法

本研究の目的を達成するためには、北里大学の関連施設の治験管理部門と治験、臨床研究に関連する教育部門、そして臨床の現場の共同の研究体制が不可欠である。これらをまとめるための組織として2007年度に医学部に臨床研究センターが発足した。さらに、オール北里の治験・臨床研究を一括管理する北里大学臨床試験事業本部

(KitARO) が平成22年度に開設され、両者および法人内医療機関治験管理部門が協力し治験臨床研究の推進を担う体制が構築された。KitARO が臨床研究・治験の企画や渉外を、臨床研究センター (KCRC) は研究相談・支援と人材育成を担当することとなった。そのほか、法人内の早期治験施設、国際共同試験データセンター、臨床研究支援センター、臨床研究相談室等の治験・臨床研究にかかわる組織との連携の下、目的に挙げた事業を行った。

C. 結果と考察

1. 効率的な研究開発の枠組みづくり

臨床研究と治験とは相互に補完関係にあり、治験を円滑に行える状況は、質の高い臨床研究を行う能力を意味する。したがって、臨床研究を推進するためには、治験、その中でも我が国の得意分野である早期段階の臨床試験の体制整備が重要であるとともに、我が国発のシードを国内開発できる体制を確立することが求められている。学校法人北里研究所は医学部に臨床研究センター(KCRC)を設置し、臨床研究の支援を、法人内に北里大学臨床試験事業本部 (KitARO) を設置し、治験全般の支援を行っている。本研究では両者の連携のもと、シード探索と臨床試験を可能にするフレーム構築へ向け活動を行った。

北里大学東病院、臨床薬理試験研究所は早期段階の臨床試験ネットワークである JANCLIPH に参加して、組織のあり方等についての議論に中心的な役割を果たしている。また、KitARO は神奈川水利尿研究会が行っている他施設共同臨床研究の事務局として、症例割付、進捗管理、ニューズレターの発行などの支援を行っており、症例数の組み入れが順調に行われている。本研究については試験計画作成、倫理委員会への申請の段階から KitARO が大きな支援を行っている。

海外連携機関ともネットワークに基づく活動を行っている。本学は以前から海外の医療機関と積極的な連携をとってきた。協力関係にある機関は北京協和大学、韓国ヨンセイ大学、全南国立大学、KoNECT、オランダユトレヒト大学、アメリカハーバー

ド大学などであったが、本年度はこれに加え、韓国ソウル国立大学、インジェ大学と覚え書きを締結し、臨床試験と教育に関して協力体制を構築した。ソウル大学とは毎年シンポジウムを開催することを決定し、第1回目のシンポジウムを開催した（本稿II-2）。また以前から検討していた臨床試験に参加する被験者意識に関する調査を同一プロトコルで施行し、データの蓄積が開始されている。インジェ大学とはモキフロキサシンの薬物動態と心電図QT間隔へ及ぼす影響の民族差に関する検討を同一プロトコルで同様のコントロール状況下で施行した。教育に関する協力体制の確立にも着手しており、英語による教育体制に関する検討を開始した。教育の内容は国際共同試験を前提とし、開発戦略、ファーマコメトリクス等も網羅する構想であるが、規制状況の相違などもあり、コースの確立までには至らなかった。学内では本学医療系大学院において修士課程、博士課程特論で臨床開発学の講義、実習を行っている。

北里大学東病院、臨床薬理試験研究所BIセンターでは多くのFIH試験を含む治験や臨床薬理研究を行っている。しかしほとんどが企業から依頼された治験であったのが実情である。KitAROは国内発のシードとして開発可能な化合物として、アミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬、JPH203のFIH試験移行に際し、移行に必要な情報のとりまとめ、臨床試験計画作成の支援、倫理委員会への申請支援を行った。本研究は倫理委員会で承認され、最初の患者組み入れを待っている状況である。

今年度は、「新たな治験活性化5カ年計画」に基づき組織された治験中核病院・拠

点医療機関等協議会から発展的に設置された臨床研究・治験活性化協議会の事務局をつとめた（本稿II-3）。

2. 組織・業務処理能力の効率化

KCRCは北里大学の教職員・学生のみならず、全国の多施設の共同研究者を支援するとともに、様々な教育プログラムの提供を行ってきた。臨床研究支援サービス全体における延べ件数は、平成20年4月から平成21年の3月までの1年間は、28件であったが、平成21年の4月から平成22年3月までで、298件に増加、平成22年度789件、平成23年度で828件、平成24年度では、757件であった。2013年3月31日時点での、相談の延べ件数は2700件であった。これらの9割が臨床研究の一般相談および研究倫理に関する相談、割付支援業務であった。平成24年度は、臨床研究相談および無作為割付の支援業務は全体の約49%及び約30%を占めている。また、「データセンター」支援サービス業務は、平成24年度より本格的な支援が開始され、その後も急増している。研究者からは「国内外の多施設研究に対応した24時間支援」、「インターネットや暗号化されたメールを介しての電子割付自動報告システム」、「動的割付」などの割付業務機能が求められており、本年度にインターネット経由で利用できる割付自動化システムを開発し、現在、試験運用中である。Electronic Data Capturing (EDC)を用いたデータマネジメントサービスの提供も行っている。現在、昨年度から継続して2つの多施設共同研究、全国規模の後ろ向き臨床研究と前向き臨床研究を支援している。後ろ向き研究については、2013

年3月でデータ収集をほぼ終わることができ、全国から約600症例のデータを集めることができた。データセンター機能としては、ハード面・ソフト面である一定の成果を上げることができた。今後は、この機能が継続可能となるよう、マンパワーやサーバなどのランニングコストなどを考慮した、長期的に継続可能な研究支援体制を構築することが求められる。

KCRCでは臨床研究を計画する段階の文献の検索・管理から、研究デザイン、統計解析、応用的な統計解析まで、広くカバーする多くの教育プログラムを提供した。「疫学・臨床研究に関する教育プログラム」、「医学文献検索講座」、「初学者のための臨床研究支援講座」、「臨床研究支援講座アドバンスドコース」をシリーズとして定期的で開催した。また、「International Program for Clinical Research」コースも提供し、国際水準の英語教育プログラムを目指している。

法人内におけるAROの最終的にあるべき姿として、依頼者にとって恰も1つの医療機関としてとらえられるようなone stop AROがある。この実現に向けて、KitAROは毎週実務者による連絡会議を開き、治験施行の打診から終了までに至る過程の標準化を図っている。現在優先的に行っている作業は、IRBの共同化とその中央管理体制、契約・費用の一元化である。現在法人内にIRBは4つ存在しているが、SOPは共通化しており、どのIRBでも法人内すべての医療機関における試験の審査が可能な体制である。このIRBの効率的な運用を目的として、新たな会議電子化システムを試作した。本システムは会議席上におけるプレゼンテ

ーション画面や会議の議論展開にあわせた資料を、公衆回線を用いないセキュアな無線LANシステムを介し、各委員のタブレット端末に展開するものである。従来の資料事前閲覧・レビュー用の端末と分けて運用することにより、議長による会議進行に遅延なく各委員の画面に対象資料の表示がなされる仕組みを構築した。本システムは、委員各自の資料閲覧用端末とは分けて運用するため、委員がレビューに用いた審査資料の表示画面と審議の進行が一致していなくても問題はない。試験的な運用の結果、紙資料による審議同様、自然な形でIRBのペーパーレス化と会議自体の電子化が可能であった。

法人内の多くの臨床医と豊富な症例というスケールメリットを生かすためには、共同IRBの中央管理、施行している治験情報の共有とその情報に基づいた治験の効率的な運用と管理が必要である。このため、法人内における治験・臨床研究のデータベースシステムを作成した。このデータベースにより、IRBの集中管理、法人内の医師・研究者の研究テーマ、得意分野、対象症例などを把握することができ、治験責任医師候補の選定、症例数の予測が可能となり、スケールメリットの利用につながるものと考えられる。また本システムは法人内のみでなく、他の臨床試験ネットワークにも応用可能なものであると考えられる。

3. 早期開発段階から研究開発全体に関わる人材の育成とそれによる研究開発力強化

KCRCでは、治験及び臨床研究を推進するために、様々な教育プログラムを提供し

てきた。プログラムの参加者は、臨床研究に関する経験量や知識量も様々であり、求められるプログラム内容は、対象者によっても様々である。KCRCでは受講者のレベルを考慮し、平成21年4月より「初学者のための臨床研究支援講座」、「医学文献検索講座」を開催し、平成23年度より、セミナー参加者の要望に応え、更に深い知識とスキルを身につけることを目的とした「臨床研究支援講座アドバンスドコース」を開催している。提供するべきセミナーの内容や運営に対する改善点等に関して、要望や意見を収集し、臨床研究実施者への教育プログラム作成に資する情報を得るために参加者へのアンケート調査を行ったところ、セミナーへの満足度は高いものが多かった。要望としては、基礎的な知識が学べるセミナーを希望する意見がある一方で、生物統計、疫学・臨床疫学、EBM、文献検索等の情報収集、研究資料の管理、研究倫理、データマネジメント、メディカルライティング等に関してより広く、より深い知識や実践力に対するニーズがあった。このことから、初学者から、中級以上の知識を持つ研究者まで多様なレベルのセミナー開催を今後も継続して行く必要があると考えられた。国際的には前述のように韓国との協力体制をもとに英語による教育を充実させてゆく必要があると思われる。

4. 審査委員会システムの強化

北里大学医学部・病院倫理委員会にて各申請案件に対し指摘された事項を収集し、研究者がどのようなことを把握していないのかを調査検討した。調査の結果、被験者への倫理的対応における指摘が最も多く、

研究目的を達成する為の研究方法の科学的な指摘事項も多く見られた。倫理委員会から求められる基本的な倫理的配慮事項につきあらかじめ計画書へ記載できるように「臨床研究実施計画書の作成手引き」を改定した。このことにより、研究者の申請プロセスの効率化をはかり、研究者だけではなく委員会の負担軽減が期待される。

倫理委員会委員には倫理的側面、科学的側面の知識や、規制事項に関する知識も求められ、臨床研究に関する教育研修が求められているが、多くの教育は倫理指針の内容説明などであり、具体的な事例に踏み込んだ教育は少ないのが実情である。そこでアジアにおいて倫理委員会委員の研修機会を提供している FERCAP (Forum for Ethical Review Committees in the Asia & Western Pacific Region)が2012年に出版したケーススタディテキストブックを訳出し、委員教育に提供することとした。基礎知識のみならず、事例を踏まえた本テキストブックは、倫理委員会委員への教育教材として非常に有用だと思われる。今後も、本テキストブックの使用をはじめ、委員への教育を充実化させ、委員会の質向上を目指していく予定である。

5. 啓発事業

AROとしてのあり方、経験をシンポジウム等の機会に発信し、ARO設置を考慮中の大学・医療機関との交流を持った。国内ではMISTシンポジウムでAROの紹介を行った。また日本臨床薬理学会と共催で行ったAsian Clinical Trial Updateの事務局を行い、プログラム作成と二日間にわたって、講演、ワークショップを行った。ここでは

早期段階からのアジアの連携をテーマにシンポジウムを持ち、さらにワークショップでもアジアの連携、臨床開発ツールとしてのファーマコメトリックスの可能性等につき議論を行った。英語での開催であり、国際的な協力体制の重要性、自ら参加することの必要性をアピールすることが出来たと考える。

海外では韓国での2つのシンポジウムで ARO の経験、非臨床試験から早期段階臨床試験への移行とその国際協力について講演と議論を行った。臨床研究・開発者のための非臨床試験国際ワークショップでは初期臨床試験用量設定のための非臨床試験の考慮事項について講演し、我が国の状況、ガイダンスの適用等に関して議論を行った。また、KoNECT のシンポジウムにおいては *Establishing an ARO-An Experience* と題し、講演した。韓国でも日本同様に ARO 設置への機運はあるものの、アジアにおける適切なモデルとなる ARO が多くないこと、経済的な自立を考えた場合の設置環境等がネックになっている印象があった。KitARO は法人内に理事長直下の組織として設置されているが、この形態が最適なものであるかについての質問、議論が活発であった。アカデミアであるゆえのジレンマとして、研究か経営かということが挙げられる。資金の乏しい臨床研究をサポートするための原資をどのようにすべきか、あるいは利益を第一の目的として外部の会社や法人として活動すべきかについてが大きな問題である。今後、KitARO がアジアにおいて ARO モデルの1つとして活動し、基盤を強固にしていく必要性が強く感じられ

た。

D. 結論

今年度、KitARO、KCRC は臨床研究、治験の両輪として事業を展開し、初期の目的にかなった実績を上げることが出来たと思われる。ARO としては、長年独立した医療機関として業務を行ってきた法人内各病院について契約、治験手続き、費用などの統一を図る作業は難航しているが、統一が必要であるとのコンセンサスは形成されつつあり、近い将来に統合が可能であると考えられる。KitARO の運営資金は、各医療機関から基本的サービスに対する定率の費用負担、KitARO 紹介による試験に関する収入の振り分けに基づくこととなった。これにより、KitARO の経済的な自立が確立され、活動にも幅が出るものと考えられる。法人には KitARO 以外にも治験専任の部署があり、CRC 等の昇任の道は他の医療機関に比し、恵まれた状況にあり、それに応じた教育ラダーも準備している。治験専任医師に関しても今年度、ポストとして講師枠2名が増加され、今年度は病院における治験専任医師は医学部の KCRC 教授、薬理学准教授各1名、KCRC 講師2名となった。

また、KCRC の活発な支援活動により、臨床試験・研究に対する理解は深まっており、臨床研究を行う風土の醸成は確実に進んでいる。平成25年度に KitARO は臨床薬理研究所 Clinical Trial Coordinating Center と統合し、新たな ARO として自立の方向性を強めていく予定である。

Ⅱ. 効率的な研究開発の枠組みづくり

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）
分担研究報告書

シード探索、非臨床試験から早期臨床試験までの実行支援を可能とする事業化可能な開発フレーム作成

研究代表者 熊谷雄治 北里大学医学部附属臨床研究センター・
北里大学臨床試験事業本部（現 北里大学臨床研究機構）
研究協力者 伊藤勝彦 北里大学臨床試験事業本部（現 北里大学臨床研究機構）

研究要旨

治験の空洞化、ガラパゴス化など様々な表現であらわされてきた我が国の治験環境は徐々に改善し、一部では海外に引けをとらない状況にまで改善している。しかし、国力の一端を担う臨床研究とその結果の発信についてはまだ不十分である。この状況を打破するためには、我が国の得意分野である早期段階の臨床試験や、我が国発のシードを国内開発できる体制を確立することが求められている。われわれはこのためにAcademic Research Organization(ARO)を設立し、法人内の体制強化、国内外の医療機関・企業等と連携し、円滑な開発が行えるフレームの構築を目指してきた。現在まで、海外とのネットワーク構築、有望なシーズの臨床試験への移行支援など成果を挙げてきたが、最終的な目標達成のためには継続した努力が必要である。

A. 研究目的

治験の空洞化、ガラパゴス化など様々な表現であらわされてきた我が国の治験環境は徐々に改善している。元々データの品質は潜在的に高かったことに加え、一部の診療領域では被験者リクルートの速度において海外に引けをとらない状況にまで改善している。しかし、国力の一端を担う臨床研究とその結果の発信についてはまだ不十分である。臨床研究と治験とは相互に補完関係にあり、治験を円滑に行える状況は、質の高い臨床研究を行う能力を意味する。したがって、臨床研究を推進するためには、治験、その中でも我が国の得意分野である早期段階の臨床試験の体制整備が重要であるとともに、我が国発のシードを国内開発できる体制を確立することが求められている。学校法人北里研究所は医学部に臨床研究センター(KCRC)を設置し、臨床研究の支援を、法人内に北里大学臨床試験事業本部(Kitasato Academic Research Organization:KitARO)を設置し、治験全般の支援を行っている。今回は両者の連携の基、シード探索と臨床試験を可能にするフレーム構築へ向け活動を行った。

B. 研究方法

KCRCは医学部に設置され、臨床研究の立案から施行まで全般にわたって支援する機能を持ち、教育・研修も同時に行っているセンターである。一方、KitAROは法人内に独立して設置された組織であり、法人内で治験を行っている医療機関、4病院

と1研究所の治験を横断的かつ統合的に支援するとともに、ネットワーク活動、シード探索、渉外活動を行っている。臨床研究・治験という両輪を担うKCRCとKitAROが連携し、アカデミアとして臨床試験をどのように推進すべきかについて、国内外のAROの現状把握、企業、規制当局とののぞましい関係について検討を行う。また、実際の活動を通して現在の問題点の抽出、将来のあるべき姿について検討する。

検討事項は、1) 臨床試験の環境整備、2) 内外ネットワーク構築、3) シード探索と臨床試験への移行支援である。

本研究の内容の一部は、2013年ソウルでのKorean National Enterprise for Clinical Trials(KoNECT)シンポジウムで発表したものである。

C. 結果

我が国における治験のグローバル化の遅れの要因は複数のものがある。国内のみで新薬開発が可能な環境、申請にあたって国内データが中心であった規制状況、INDとNDAの不分離、母国語で医学教育が可能な環境などがあげられる。これらのことにより、海外諸国から見て日本の臨床試験は孤立していると評価される状況にあった。現在、さまざまな努力により、日本の治験の環境は改善されているが、治験と臨床研究が別の規制で行われているという日本の特殊事情により、臨床研究の真の活性化には至っていない状況であると考えざるを得ない。この状況の打開には、日本の得意分

野である早期段階の臨床試験の推進と医師が主体となって行う臨床研究をシード開発の段階から支援できる環境整備が重要である。学校法人北里研究所は法人内の医療機関において診療科における検証的試験のみならず、First in Human (FIH)をはじめとする早期段階臨床試験に積極的に取り組んできた歴史がある。この観点から全医療機関における治験を推進し、その結果として臨床研究の活性化、国内からシードを世界へ発出するために、AROであるKitAROと医学部の教育機関としてKCRCが連携をとりながら活動している。今年度、AROとして行った活動を以下にまとめる。

1) 臨床研究ネットワーク

北里大学東病院、臨床薬理試験研究所は早期段階の臨床試験ネットワークであるJANCLIPHに参加している。JANCLIPHはANTC1iPhとJ-CLIPNETが平成24年5月に統合され発足した組織で、単施設では施行困難な早期段階の臨床試験、Proof of Concept試験などを行っていかうとする組織である。現在具体的な臨床試験は行われていないが、組織のあり方等についての議論に中心的な役割を果たしている。

また、KitAROは神奈川水利尿研究会が行っている他施設共同臨床研究の事務局として、症例割付、進捗管理、ニューズレターの発行などの支援を行っており、症例数の組み入れが順調に行われている。本研究については試験計画作成、倫理委員会への申請の段階からKitAROが大きな支援を行っている。

2) 海外医療機関との連携

本学は以前から海外の医療機関と積極的な連携をとってきた。協力関係にある機関は北京協和大学、韓国ヨンセイ大学、全南国立大学、KoNECT、オランダユトレヒト大学、アメリカハーバード大学などであったが、本年度はこれに加え、韓国ソウル国立大学、インジェ大学と覚え書きを締結し、臨床試験と教育に関して協力体制を構築した。ソウル大学とは毎年シンポジウムを開催することを決定し、第1回目のシンポジウムを開催した（本稿II-2）。また以前から検討していた臨床試験に参加する被験者意識に関する調査を同一プロトコルで施行し、データの蓄積が開始されている。インジェ大学とはモキフロキサシンの薬物動態と心電図QT間隔へ及ぼす影響の民族差に関する検討を同一プロトコルで同様のコントロール状況下で施行した。本研究については現在データ解析中である。

特に韓国における提携機関とは教育に関する協力体制の確立が目的のひとつであり、英語による教育体制に関する検討を開始している。教育の内容は国際共同試験を前提とし、開発戦略、ファーマコメトリックス等も網羅する構想であるが、規

制状況の相違などもあり、コースの確立にまでは至らなかった。国内では本学医療系大学院において熊谷が担当する修士課程、博士課程特論で臨床開発学の講義、実習を行っている。

3) シード探索と臨床研究

北里大学東病院、臨床薬理試験研究所BIセンターでは多くのFIH試験を含む治験や臨床薬理研究を行っている。しかしほとんどが企業から依頼された治験であったのが実情である。KitAROは国内発のシードとして開発可能な化合物の探索を学内外で行ってきた。今年度はアミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬、JPH203のFIH試験移行に際し、移行に必要な情報のとりまとめ、臨床試験計画作成の支援、倫理委員会への申請支援を行った。本研究は倫理委員会で承認され、最初の患者組み入れを待っている状況である。

4) 臨床研究環境整備

法人内におけるAROの最終的にあるべき姿として、依頼者にとって恰も1つの医療機関としてとらえられるようなone stop AROがある。この実現に向けて、KitAROは毎週実務者による連絡会議を開き、治験施行の打診から終了までに至る過程の標準化を図っている。また、多くの臨床医と豊富な症例というスケールメリットを生かすために、治験に関するデータベースシステムを作成した（本稿III-4）。

現在優先的に行っている作業は、IRBの共同化とその中央管理体制、契約・費用の一元化である。現在法人内にIRBは4つ存在しているが、SOPは共通化しており、どのIRBでも法人内すべての医療機関における試験の審査が可能な体制である。法人内の医療機関の新規審査件数はかなりの数に上り、早期試験の特徴として依頼から実施までのスピードが要求されることから、単独の中央IRBを月に4回開催することには無理があると考えられ、複数の共同IRBを中央管理することとした。今後は医療機関の地域ごとに白金、相模原、北本の3つのIRBへ整理統合する方向で作業している。長年、独立した医療機関として業務を行ってきた各病院について費用の統一を図る作業は難航しているが、コンセンサスが形成されつつあり、近い将来に統合が可能であると考えられる。これに関連してKitAROの自立のために、各医療機関から基本的サービスに対する定率の費用負担、KitARO紹介による試験に関する収入の振り分けという方法を開始した。このことにより、KitAROの経済的な基盤が確立され、活動にも幅が出るものと考えられる。法人にはKitARO以外にも治験専任の部署があり、CRC等の昇任の道は他の医療機関に比し、恵まれた状況にあり、それに応じた教育ラダーも準備している。治験専任医師に関しても今年度、ポストとして講

師卒2名が増加され、今年度は病院における治験専任医師は医学部のKCRC教授、薬理学准教授各1名、KCRC講師2名となった。

5) AROとしての情報発信

AROとしてのあり方、経験をシンポジウム等の機会に発信し、ARO設置を考慮中の大学・医療機関との交流を持った。国内ではMISTシンポジウムでAROの紹介を行った。また日本臨床薬理学会と共催で行ったAsian Clinical Trial Updateの事務局を行い、プログラム作成と二日間にわたって、講演、ワークショップを行った。ここでは早期段階からのアジアの連携をテーマにシンポジウムを持ち、さらにワークショップでもアジアの連携、臨床開発ツールとしてのファーマコメトリックスの可能性等につき議論を行った。英語での開催であり、国際的な協力体制の重要性、自ら参加することの必要性をアピールすることが出来たと考える。

海外では韓国での2つのシンポジウムでAROの経験、非臨床試験から早期段階臨床試験への移行とその国際協力について講演と議論を行った。臨床研究・開発者のための非臨床試験国際ワークショップでは初期臨床試験用量設定のための非臨床試験の考慮事項について講演し、我が国の状況、ガイダンスの適用等に関して議論を行った。また、KoNECTのシンポジウムにおいてはEstablishing an ARO-An Experienceと題し、講演した。質疑応答で明らかになってきたのは、韓国でも日本同様にARO設置への機運はあるものの、アジアにおける適切なモデルとなるAROが多くないこと、経済的な自立を考えた場合の設置環境等がネックになっている印象があった。KitAROは法人内に理事長直下の組織として設置されているが、この形態が最適なものであるかについての質問、議論が活発であった。アカデミアであるゆえのジレンマとして、研究か経営かということが挙げられる。資金の乏しい臨床研究をサポートするための原資をどのようにすべきか、あるいは利益を第一の目的として外部の会社や法人として活動すべきかについてが大きな問題である。KitAROは経済的に自立し、その上で臨床研究を支援するという方向性を打ち出しているが、そのために十分な原資を生み出せるかはまだ明らかではない。今後、KitAROがアジアにおいてAROモデルの1つとして活動し、基盤を強固にしていく必要性が強く感じられた。

D. 考察と結論

われわれはAROとして法人内の体制強化、国内外の医療機関・企業等と連携し、円滑な開発が行えるフレームの構築を目指し、海外とのネットワーク構築、有望なシーズの臨床試験への移行支援など、一応の成果を挙げてきた。JANCLIPHや神奈川水利尿研究会の経験を考えると、単独でのネット

ワーク構築を目指すのみでなく、疾患単位でのネットワークと連携する国内体制を構築した上で海外との連携を行うことが円滑な試験施行につながるものと思われる。シーズについては今年度FIH移行の支援を行ったが、来年度以降も同様の支援を他の候補化合物についても行う予定である。また、法人内で臨床試験・研究に対する理解は深まっており、臨床研究を行う風土の醸成は確実に進んでいる。平成25年度にKitAROは臨床薬理研究所Clinical Trial Coordinating Centerと統合し、新たなAROとして自立の方向性を強めていく予定であり、最終的な目標達成のために努力を継続したい。

E. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 総説の1
2. 学会発表 シンポジウムの9, 11と特別講演の1, 2

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

No Kitasato **No Medicine**

KitARO
Kitasato Academic Research
Organization

Establishing an ARO - An Experience

Yuji Kumagai
Executive Director
Kitasato Academic Research Organization

Japanese Clinical Trials Viewed by Asian Countries

KitARO
Kitasato Academic Research
Organization

- India – the magnet
- South Korea – the runner up
- China – still in transition
- Taiwan – already in the mainstream
- Philippines, Thailand and Malaysian –moving ahead
- Japan – in isolation
 - Despite being a leading economic power, the number of multi-national study sites in Japan is similar to the Philippines, Malaysia, Thailand and Hong Kong. Interestingly, three Japanese sponsors are among the top 25 most trial active in the world, namely Takeda, Astellas and Eisai. Yet together, only 3.5% of their 4,412 sites are located to Asia, with less than 1% of those outside Japan. Clearly, Japan has its own individual agenda.

Source: Clinical Trial Magnifier Vol. 1:5 May 2008



Japan, Islas Galápagos of Drug Development

- A long history of domestic developments only in Japan.
 - Reluctant attitudes in accepting foreign data.
 - Non existence of IND system
 - *Lucky* circumstances of education in mother tongue.
- These factors led to isolation from global developments.

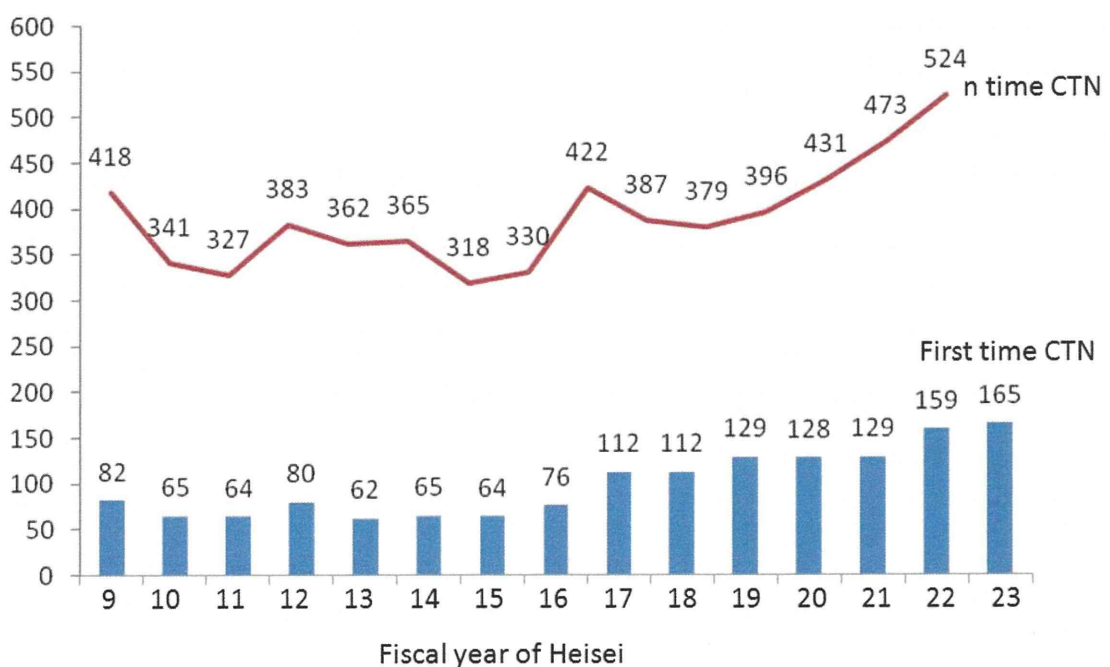
Contribution of Japanese Researches to International Journals

	Contribution	Number	
Basic Medicine			
Cell	7.3%	4 th	
Nature		6.7%	5 th
Science	6.6%	5 th	
Clinical Medicine			
NEJM	1.7%	12 th	

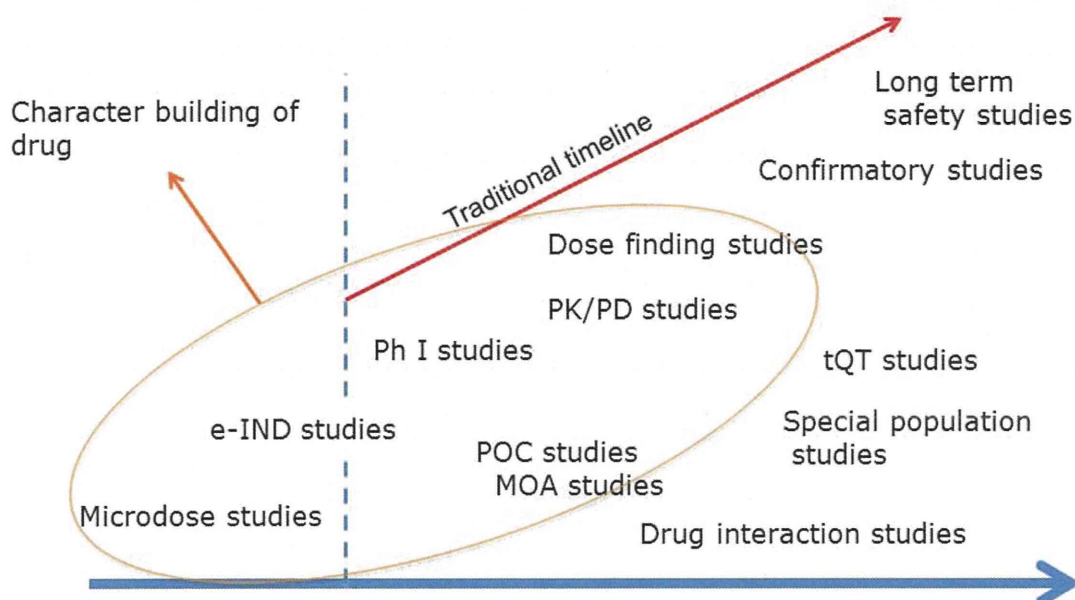
“Chi-ken”, the specific system in Japan

	Clinical Study	
	Chi-ken 治験 (치험) (Sponsor-initiated CT)	Rinsho-kenkyu 臨床研究 (임상연구) (Investigator-initiated CT)
Control	Pharmaceutical affairs law	Medical Act
Purpose	Gathering information for NDA (use for NDA only)	Medical Research (Never use for NDA)
Notification	Submitted to PMDA	No need
Investigator	Physician	Physician
Regulation	Under GCP	Non-GCP
Pharma companies	As a sponsor	Prohibited to contribute by law

Trends of CTN in Japan



Increasing Varieties of CTs



Core Research Centers Accredited by MHLW

National Cancer Center
National Cardiovascular Center
National Center for Neurology and Psychiatry
International Medical Center of Japan
National Center for Child Health and Development
Chiba University Hospital Clinical Research Center
Oita University, Faculty of Medicine
Kitasato University, School of Medicine
Keio University, Center for Clinical Research
Center for Support and Education of Clinical Research

