

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

AROの実態と運用に関する研究

分担研究者：花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院)  
研究協力者：宮田 俊男 (日本医療政策機構)  
栗屋 智一 (広島大学病院)  
小室 美子 (東京大学医学部附属病院)  
平田 泰三 (岡山大学病院)  
戸高 浩司 (九州大学病院)  
大久保真春 (千葉大学医学部附属病院)

研究要旨：我が国においてアカデミア発の臨床研究を推進する組織として ARO の整備が進められている。研究基盤が脆弱な医療機関においてその役割は重要であり、今後の臨床研究の発展に大きな役割を期待される。一方、ARO が担う役割は、組織によって異なっており、シーズ開発から、市販後の臨床研究までさまざまな研究を進める組織とされている。そこで、本研究においては、我が国において現在スタートしたばかりの ARO の実態に関して調査をするとともに、そのあり方や臨床研究実施上の課題について明らかにする。

A. 研究目的

現在、我が国では、アカデミック臨床研究機関 (ARO) の整備が開始された。

ここでは、基礎研究の成果を世界に先駆けて速やかに臨床へ導入する、また企業が進出しにくい難病・希少疾病の領域での治療方法の開発を進めるために、医師主導治験やそれを遂行することを目的とされている。

しかし、現在、ARO の形態は様々である。たとえば、文科省の橋渡し研究機関を中心とした7国立大学では、Phase1 を中心に SOP の整備や相互モニタリング、シーズ開発のノウハウを蓄積し、連携した活動により、ARO を構築している。また、厚労省の臨床研究中核病院事業では、

one-stop service による治験受託総合窓口的な役割を担うことも想定したネットワークの中心的機関を構築することを求めている。一方、欧米において、ARO という組織は必ずしも共通語ではない。コーディネイティングセンターと言う場合もあり、その役割や規模もさまざまである。また、国内外問わず ARO における人材や、予算に関する課題も多く存在する。また、我が国では、研究機関での ARO の設置そのものが困難な場合もある。

そこで、本研究では、ARO の現状を調査し、ARO のあり方について明らかにするとともに、その機能や予算などの課題について検討を行う。また、将来の研究

機関のあり方として、そのリソースの共有を含めた、ARO の構築や運用方法について検討するものである。

## B. 研究方法

### 1 アンケートによる調査

国立大学附属病院臨床研究推進会議内のトピックグループ 3・ARO /データセンター（以下 TG3）において、5 名の研究協力者による運営委員会を設置した。橋渡し研究機関、早期探索臨床研究機関、臨床研究中核病院およびこれに該当しない医療機関という異なる背景の医療機関から委員は構成された。ここで ARO に関するアンケートを作成し、全国の国立大学病院を対象にアンケートを実施する。（アンケートの詳細については別添を参照）

### 2 検討会議の開催

アンケート結果をもとに、TG3 参加 28 国立大学担当者が、現状と課題について具体的な検討を行う。

### 3 海外臨床研究機関の比較

ARO と称する海外臨床研究機関の比較を行う

### 4 ARO 運用上の GCP の課題

ARO として企業とともに治験などを行う際のモニタリングの実施上の問題点について検討を行う

（倫理面への配慮）

本研究は研究実施のため、体制整備に関するものであり、直接被験者への影響はない。

## C. 研究結果

### 1 アンケート結果について

アンケートは 45 国立大学病院を対象に

実施され 42 施設から回答を得た。（回答率 93%）

以下に主なアンケートの質問と回答を示す。

資料 1 .貴施設では ARO に該当する組織はありますか？

ある 20 施設

今後設置予定 7 施設

ある、設置予定の場合、どのような目的と機能を持った ARO を今後めざしますか？

# 1 質の高い医師主導臨床研究や各種臨床試験を実施するため、生物統計家による臨床研究・臨床試験デザインの提案・作成や、データマネージメント部門による品質管理・品質保証、モニタリング体制の整備等、いわゆるスポンサーサイドで発生する様々な業務の整備・充実を図り、臨床研究・臨床試験の実施体制を支援しながら、より高質な臨床研究・臨床試験の提供を実現していく。更にはアカデミアにおける教育研修プログラムを構築し、医師、CRC、更にはスタディナース等を教育・育成していき、これら一定レベル以上の医療スタッフを定期的に社会へ輩出することで恒常的な臨床試験・臨床研究の質向上を目指していく。

# 2 : シーズ探索、評価を行い、知財戦略の策定・共同開発企業とのマッチング・シーズの国際展開・開発戦略の策定、臨床試験の立案・臨床試験の品質保証、運営・管理・臨床試験の実施支援

# 3 : "医師（研究者）と近い位置にあるという利点を生かしたプロジェクトチー

ムを作り、臨床研究を科学的に進める。人材確保が可能であれば、プロジェクト管理、データマネジメント、統計、モニタリング、薬事等、臨床試験に関わる全ての領域をカバーし、世界の ARO と共同で試験実施可能な組織を目指したい

# 4 : "疾患レジストリとゲノムコホート疾患のレジストリを構築し、研究基盤としてのコホート研究を実施。このレジストリを基盤としてランダム化比較試験も行う。ゲノムコホートを構築し、ゲノム薬理学研究の基盤とする。ゲノム臨床薬理研究を実施する。データセンターを有し、生物統計家をデータマネジャーが常駐している。"

資料 6 . ARO ( に相当する組織 ) 運営のための資金の確保について、国立大学法人の枠組みとの関係で、困難を感じている点、貴施設で工夫されている点がありましたらご記載ください。

# 1 現在の国立大学法人の枠組みにない、新たな人材の配置 ( プロジェクトマネージャー、レビューアー、データマネージャー、モニター ) に対する人件費の捻出が困難である。実績の積み上げも必要と考えられるが、臨床研究では資金が乏しい場合も多く、人件費を研究費から賄うことも難しい。

# 2 「困難を感じている点」・大学と病院間での研究費の分配 ( 研究責任者が大学 ( 医歯薬学総合研究科 ) 所属で、病院で臨床研究を実施する場合の研究費の配分等が困難 ) ・研究費の利用に関する制限

# 3 運営の資金を外部から得ることは

とても困難

ARO を各施設に設置することは、資金面、運用面を考えると困難です。

各施設に ARO を設置するのではなく、臨床研究中核病院 ( 全国 10 施設 ) を周辺の施設が利用できるような仕組み作りが重要です。

# 4 会計が単年度であり、安定的な資金確保が困難で、人員確保が難しく、非正規雇用者の専門性を正に評価できない。

# 5 昨年、データセンターの料金規定を一応策定したものの、「コンサルタント料」という位置づけで、誰が何時間仕事したかという人件費分を、月末締めで依頼者である各診療科に請求するという、大学の利用料金算定基準でしか認めてもらえませんでした。

大学は儲けてはいけない」という意識が強いのと、試験受託の際に必要な、見積もりや契約といった手続きを簡単に行える仕組みが存在しないため、できる限り寄付金でお願いしているのが現状です ( 資金源が科研費などの場合には、やむなく現状の料金規定に基づいて診療科に請求しています )

# 6 自主臨床研究における支援拡充のためにスタッフ増員が必要だが、治験以外の臨床試験の研究費はあまりにも少額であてにできない。研究によっては、CRC 費用として計上されている場合があるが、そのみでは雇用できない程度の少額であるいっぽうで、複数の資金による人員雇用が認められていない ( 当院では ) ため、実際には利用さえできない。

# 7 病院から、臨床試験部を運営する経費、シーズを発掘し臨床研究へつなげる

ための経費が出ている。

しかし、スタッフの多くが非常勤職員で研究費や事業費の雇用であるため、教育研修を終了して業務を十分遂行できるようになった人材を継続的に雇用できるか、見通しがたたない。

## 2 検討会議の開催

検討会議は FTF meeting を 2 回東京で開催するとともに、メーリングリストを利用した意見交換を行った。

本検討会では ARO とは何かという ARO の定義をすること、またアンケート結果をもとに ARO における現在の課題という二つの課題について検討を行った。

### 2.1 ARO の定義

ARO とは何かという、認識については、おおむね以下のようにまとめられた。

- ✓ 研究者が研究を開始しようとしたときに研究全体を進めるために面倒を見る組織
- ✓ アカデミアとして、シーズから開発を行うことが実現できる組織
- ✓ 研究者と共に、研究者と対等な立場で、患者のための新しい医療（医薬品、医療機器）の開発を自ら行う組織

### 2.2 ARO の課題

ARO の課題として 6 つの課題が示された。

- 1 各施設の ARO 機能について
- 2 情報や方法論の共有について
- 3 臨床試験の質の管理について
- 4 データセンターの設置と共同利用に

ついて

5 企業との関係について

6 予算について

これらの課題について、以下に検討結果を示す。

2-2-1 各大学の ARO の機能について（資料 1、2）

各大学がどこまでそれぞれの大学の ARO の整備を必要とするのか、これに伴いどのような人員を雇用すべきか、また、窓口業務はどのようにすべきか。

本件については、さまざまな意見が検討会議で示された。これは、それぞれの医療機関のおかれている状況に大きく左右されているためである。

一方で、すべての臨床研究機関で、データセンターを含めた ARO 機能を整備することは難しい。

以下は、ある大学からの意見である。『拠点のすべてにシーズがあってそれを承認申請まで持っていけるということは不可能なので、中核に集約してやりなさいということだと思う。地域ごと、グループごとに一つは拠点が整備されているということは、シーズがあったときは、そこに相談すべきなのではないかというスタンスでいる。中核拠点になっている施設がリーダーシップをとり、こちらはここまでやるので、皆さんはここまでやってくださいということをお願いしたい。そのために予算が付いているのではないか。拠点は、こういった形で依頼を受けているということを是非示してほしい。ARO とは何かということと、拠点

病院は拠点として何をやるか、それ以外の施設はどこまでやるかということを議論することが大事なのではないか。』

このような意見に代表されるように、AROとしての機能は、それぞれの機関の状況に合わせて設置すべきであり、また、これを補完できる体制を全体として整備すべきである。

一方で、AROが担う臨床研究についても大きく意見の相違が見られた。

ある医療機関では、『AROで支援する研究というのは限定されます。これから特許取りにいきますとか、これからPOCを取りにいきますとか、実際には承認を求めて臨床試験をしますとか、そういうのでないとちょっとAROで支援できない。』という意見を示す一方で、他の機関では、クリニカルクエストを含めて支援をできる体制を作りたいという意見もある。

つまり、どの領域の研究に視点を置くかという問題は、それぞれの機関の特徴に大きく左右されることとなる。

また、実際のパイプライン管理については、厳しい意見も寄せられた。『私は、昨年まで企業におりまして、ここでお話を聞いておきますと、やはり先生方、実施する立場でお話をさせていただいて、それはそれでいいことですが、企業にいた人間からすると、何が一番大事かというところ、その先生のやっている研究が将来のものになるかどうか、そうすると最初に企業が何をやるかというロードマップを作ります。だめなものは、どんどん切っていく。たぶん今後AROはそれをやっていかないと、非常に難しいなって

ことになる。シーズはいっぱいあって、先生方は自分たちのシーズだから、これを入れたい、入れたいと。でも、それをやって行って将来ものにならないのなら、やる意味がない。それをどうすればものになるかということを考える、それが企業で言う、いわゆる薬事戦略で、それを考えながらやる。それが非常に大事なので、そういった機能がやはりAROには必要である。そこはたぶん各拠点が持つ必要はなく、やはりある大きなところが持っていて、それを共有するのが一番いいのではないかと思う』

このように、実際にAROとしてポートフォリオを多く抱え、見極めができないまま、進めて行くと、AROの組織自体が立ち行かなくなる可能性がある。

この意見に対して、研究者のシーズを支えるような形で積極的な支援を中核・拠点病院にして欲しいという意見も寄せられたが、AROと称している機関においても、一部の機関で準備をしているものの、現実的に、人的な余裕が無く、AROとしての役割として、受け入れの実績は乏しい状況である。

また、Phase1施設を置くべきかという件については、予算的な措置がされている機関とそうでない機関との認識の差が大きい状況である。

## 2-2-2 情報や方法論の共有について (資料3)

SOP、指針、安全性情報の取り扱いなど各大学が整備すべき事項についての共有と、先進的取り組みを行っている大学からの指導を具体的にどのように行うこと

が可能か

本件については、いくつか、具体的な取り組みが行われている。例えば、橋渡し研究機関においては、いくつかの専門的グループに分かれて意見交換を数年来行い、SOPの整備等も実施している。また、phase1を主体としたアカデミアでの橋渡し研究、臨床研究にかかる課題を議論するためのARO協議会を、橋渡し研究機関が中心となって発足させている。また、東京大学など関東甲信越の8国立大学では大学病院臨床試験アライアンスを構成し、多くの課題についてのワーキンググループを作り、情報の共有とさまざまな取り組みを行っている。このように、すでに地域ごとに、いくつかの取り組みが開始されたところである。

今後、このような事例を通して具体的な方策を示して行く必要がある。

#### 2-2-3 臨床試験の質の管理について (資料4)

臨床試験の質の確保の手段および管理の手段としてどのような方策を取るべきか。

本件については、昨年9月に「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策」が国立大学病院長会議および臨床研究推進会議より示されたところである。

次のステップとして、その具体的な取り組みについて、実行あるものとして各機関が取り組む必要がある。その中で、データセンターの設置が、実施上のハードルとなっている場合もあり、設置できない場合の共同利用についての具体的な

方策について進める必要がある。

一方、AROとして、すべて、ICH-GCPの下データを管理すべきかという議論もあった。これは英国の事例を元に、医薬品の介入試験は、厳密な管理が不可欠であるが、一方でクリニカルクエストを解決すべき観察研究や疫学研究においては、見直しがされており、その研究の目的に合わせる必要があるとの意見が示された。

本課題については、様々な問題があるものの、これを解決して行く必要がある。実際の取り組みを通して、その方策をさらに検討することが必要と考えられる。

#### 2-2-4 データセンターの設置と共同利用について(資料5)

データセンターをすべての施設に設置する必要はない。薬事や生物統計学の専門家もすべての施設にはいない。このためこれらの機能をもつAROが十分な人材と組織を持ち、他の医療機関の必要とするところを担い、補完をすることが必要であるが、具体的にどのようにできるのか

AROとしてデータセンターを有することについては、実際にそれぞれの機関の設置目的による。このため外部の機関の機能を利用することを視野に入れる必要がある。

しかし、現在、中核・拠点施設において、他施設への支援を十分に行うことは容易ではなく、その具体的事例は少ない。

一方で、共同利用の具体的事例としては、多施設共同臨床試験におけるEDC

の利用など、データマネージメントに関するシステムの共同利用（登録割り付け、データ管理等）が主なもので、その他に中央モニタリングなども挙げられた。

すでに、JCOG や JALSG など我が国にはいくつかの確固たるデータセンターを背景とした研究グループが存在し、共同利用を行っている。

つまり、ネットワークを介した臨床試験の実施により、その中心的機関がデータセンターを担うこと、あるいは、ARO をネットワークに巻き込むことによって、共同利用に関する一部の問題は解決すると考えられる。今後、どのような形の共同利用が可能か、あるいはどのようなネットワークが可能か、地域ブロックのネットワークの構築が必要かなどの課題について検討をする必要がある。

#### 2-2-5 企業との関係について

企業との共同研究をどのように行うことができるのか。主体は病院とした研究の体制を考える必要がある。

最近のディオバンの事件が、大きく社会に臨床研究の信頼性を失わせることとなり、医療機関および研究者は、問題の本質を再度考え直す必要がある。いわゆる phase4 については、医師主導と言いつつ営業の人が書いたような怪しげなプロトコルでまったく意味のない研究がされてきた背景がある。そういうものはもちろん排除していく必要があるが、本当にクリニカルクエストベースの質の高い研究ができそうなときに、大学としてどう被験者を保護して、信頼性

を増していくか、今までどおりではだめで、その方策について検討が今後必要である。

また、一方で、現在の ARO の関わる臨床研究の多くでは、医師主導治験をはじめとして企業とは契約を結んで研究を行うことが一般的であり、知的財産を含めた新たな問題が実施の上で生じている。このような問題については具体的な事例を通して解決先を提示して行く必要があり、これも今後の課題と言える。

#### 2-2-6 予算について（資料6）

ARO を運営する予算についてどのように確保をするのか。

本件についてはいくつかの具体的な問題点が指摘されている。

第一に、実際に臨床研究にかかる人件費の確保についてである。

現在の病院という機関の枠組みにない、新たな人材の配置（プロジェクトマネージャー、レビュアー、データマネージャー、モニター）に対する人件費の捻出が困難である。このため、実績の積み上げも必要と考えられるが、臨床研究では資金が乏しい場合も多く、人件費を研究費から賄うことも難しい。

第二に、データセンターの料金規定をの設定方法の問題や、外部機関を含む研究者との支払いに関する契約などの問題が存在する。

ARO とは、安い CRO と考える研究者もいて対等の立場で仕事ができる環境にして欲しいと言う切実な意見もあり、予算の獲得については、その枠組みを含め、ARO を設置する医療機関や、これを

利用する研究者のコンセンサスを得る必要がある。

### 3 海外臨床研究施設の比較について

欧米においてはすでに ARO あるいは臨床研究コーディネーティングセンターが多く存在している。一方、最近臨床試験数が非常に増えている南米やアジアにおいても同様の取り組みが進んでいる。そこで、海外4カ国（アルゼンチン、イスラエル、インド、ブラジル）の代表的な臨床研究機関 ARO についてそれぞれの強みと弱みについて比較検討を行った。

#### 1 アルゼンチン

ECLA (Estudios Clínicos Latino América) is an Academic Research Organization devoted to provide support and expertise for the conduct of clinical trials in Latin America. We bring clinical and academic expertise to research.

Our mission is to design and conduct innovative clinical research that enhances scientific knowledge that improves medical care of patients.

#### Strengths

- To become part of an international network of AROs/Coordinating Centers to develop academic projects.
- To participate actively in changing the paradigm of clinical research (electronic data capture, central monitoring, etc)}
- ANMAT plans to harmonize all current state (provinces)

regulations through the application of its new law, allowing standardization of approval process in the future.

#### Weaknesses

- CROs conducting clinical trials independently without input of academic leaders in the field
- Big CROs conducting most of the international clinical trials leaving AROs out of this picture
- Increasing cost and complexity of the conduct of clinical trials (increase steps in the regulatory process, increase approval fees, etc)

#### 2 イスラエル

Lady Davis Carmel Clinical Cardiovascular Research Institute (LDCCRI)

#### Strengths

- Well established network
- Long track record
- Personal relations and contact with sites
- Small distances
- High enrollment rates
- Clinical expertise (fieldwork by ARO as site)

#### Weaknesses

- Limited number of centers (26 public hospitals)
- Slow regulatory approval
- Contracting slow at some sites
- Little experience in some aspects of ARO



### 3 ブラジル

#### BCRI

##### Strengths

- Academic Center
- Major University in a major city of Brazil
- Respected thought-leader physicians
- Large site-based research network within the University and within Brazil
- Experienced Operations Team
- Several Therapeutic Areas
- Site network and partnership out of Brazil – Latin America

##### Weaknesses

- Slow Regulatory approval process
- Data Management Department
- Biostatistic Department

### 4 インド

#### Medanta Institute of Translational and Clinical Research

##### Strengths

- Clinical Expertise in various therapeutic areas
- Large Pool of participants: High enrollment rates
- Site network includes Academic teaching hospitals and Specialty institutions.
- Potential to be Research centers and core labs.
- Established Regulatory Framework with Clearly documented SOPs

- Trained research Personnel
- Institutional Support
- Upcoming dedicated Proof of Concept Unit in collaboration with Duke

##### Weaknesses

- Lack of CRO capabilities
- Slow Regulatory process
- Young organization, processes to be refined

### 4 ARO 運用上の GCP に関する課題について

ARO 運用上の GCP に関する課題として、『ARO が自施設のモニタリングを行うことについて』を取り上げる。

これは、ARO として大学で企業と一緒に治験を実施するケースがでてきたが、医師主導治験ではないので、自らの施設を試験に参加するサイトとしてモニタリングをおこなうことは可能か？という具体的な質問から生じた課題である。

本件については2つの視点から問題点と解決策が提案された。

#### A 1 GCP 上の解釈をどうするか

企業による治験・製造販売後臨床試験については、GCP の中で第26条の7の第2項に類比できる規定は存在しない  
これをどうするか？

法令及び通知上は、ARO が、企業依頼治験で自施設をモニタリングすることについて、なんら妨げる規制はない。

現状でも可能であるが、独立性の確保

を含めて QA を出してもらおう（広く理解してもらおうには QA のような形にして残してしまう方がいい）、PMDA の HP と製薬協の治験 119 に掲載してもらおうのも一考である。

#### A2 独立性をどのように確保するか？

モニタリングの第三者性の確保を鑑みると、避けた方が望ましいのではないか、という意見がある。

自施設モニタリングを行うのであれば、IRB で治験の実施体制について、慎重に審議すること、COI の管理を、内部規定に従い適切に行い、透明性を確保すること、各業務の責任者・責任関係を明確にすることは、少なくとも必須である。ARO のトップと、Site 業務のトップの責任者を分離するような工夫は、あってもよい。SOP で規定を置いておく方がよい。

#### D. 考察

ARO の機能として必要なものは、組織の方向性や、人材、予算により異なり、一概には言えない。また、全ての医療機関に同じものを作ることも現実的ではない。しかし、本研究では、ARO に関する一定の定義を示すことができた。

これを具体的に実行可能なものとするためには、ARO の機能をその目的にそって構築し、地域や研究グループでネットワークの構築を行い、機能の相互利用を行うことが重要である。その結果、効率的で質の高い臨床研究を目指すこ

とが出来るとは言えない。

現在、ネットワークの構築は、予算の関係から、文部科学省、厚生労働省による拠点施設を中心に考える方向にある。拠点施設とそれ以外の施設では、整備状況にも差があり、リソースの共有という点で、拠点以外の施設において、どこまでの機能が必要であるのかは、今後も議論が必要である。

同様の議論は最近発展が目覚ましい海外の臨床研究機関でも同様の問題点を抱えていることが明らかである。そして、実際に国際的な臨床試験のネットワークでの活動を通してその実力を備えている。

本邦で実施される ARO を通した研究のレベルは、承認申請を目指すものから、クリニカルクエスチョンをベースとしたものまで様々である。研究の品質を保証するレベルもそれに合わせて、最低限のことは、また被験者保護も自施設で対応できることが望ましい。一方で、本研究では検討を行わなかった臨床研究に関する教育についても ARO の運用上の大きな課題であるといえる。

#### E. 結論

本「ARO の実態と運用に関する研究」を通して我が国の ARO の活動はまだ緒に就いたばかりであり、多くの課題が山積していることが明らかとなった。本研究ではその一部を明らかにしたが、未だ解決できない課題があり、今後、引き続き検討を続けて行く必要がある。研究を実施するにあたり、研究代表者（渡邊裕司先生）より多くのご指導を頂いた。ま

た、他の分担研究者からもさまざまな提案をいただいて本研究が実施された。さらに 本研究では、45 国立大学病院にアンケートを依頼するとともに、臨床研究推進会議 TG3 ARO/データセンターにおいて運営会議および検討会議を開催し、さまざまな意見を元に以下の問題点について明らかにすることが可能になった。

第一に ARO の定義を定めたこと。第二に ARO 運用上の課題として以下の6つの課題について明らかにした。各施設の ARO 機能、情報や方法論の共有、臨床試験の質の管理、データセンターの設置と共同利用、企業との関係、予算、第三に海外臨床研究機関の比較を行ったこと。第四に具体的な GCP 上の課題について問題点と解決策を示したこと。

今後ここで明らかになったことについては、関係者の協力のもと運用上支障無く実行できるよう進めて行く必要がある。

また、今回、多くの課題を示したものの、問題提起をしたままで、今後の検討とした事項も多く存在した。これは、我が国において ARO がスタートしたばかりであり、現状において解決策を示すことができなかつた課題ばかりである。これらの課題については、今後引き続き検討をして行く必要がある。

最後に、本研究に寄与した多くの関係者に感謝申し上げる。

- 参考資料 1 アンケート
- 参考資料 2 アンケート結果集計
- 参考資料 3 アンケート結果集計抜粋（資料 1-6）

## F. 研究発表

なし