

図3 サクセス研究の症例組入れ状況

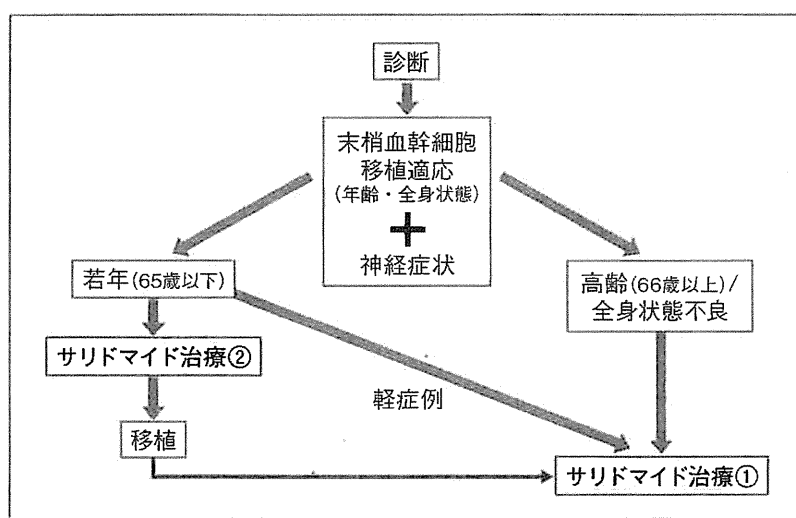


図4 POEMS症候群の治療方針案(千葉大学神経内科作成)

本試験では計画立案，症例組入れ，症例報告書回収，データの収集，症例の取扱いの検討，解析，発表の一連のスケジュールが当初計画に遅れることなく実施された。

まず，計画立案にあたってはプロトコル作成会議に診療科の専門医と ARO のスタッフが参加し，討議を重ねてプロトコル案を作成した。ここでは生物統計学の専門家や，データマネージャーなども参加した。最終的な計画書は治験審査委員会(institutional review board : IRB)で承認されたが，IRB のない施設の承認に関しても中央で合同の審議が行われた。つぎに症例の組入れに関して，最初に施設のセットアップとサイトマネジメント，症例進捗管理のために試験調整会議が設置され，毎回モニタリングの結果が報告さ

れた。とくに試験開始時の進捗については当初予定より大幅な遅れが生じたため，参加施設に対する強力なバックアップやモチベーションを図ることを目的として，適切なタイミングのモニタリングを行うとともに進捗グラフや各サイトの医師紹介などを含んだニューズレターの発行を行った。このような努力により1年で240例の症例組入れがなされた(図3)。

つぎに，症例報告書に関しては，オペレーションの指導のもと3名のモニタリング担当者が，参加40施設からサイトモニタリングをしたうえで240冊の回収を行った。さらに，データはHIT-CANDIS(CDMシステム)にダブルエントリーされ，データスクリーニング，症例検討会の実施，統計分析システム(statistical analysis system :

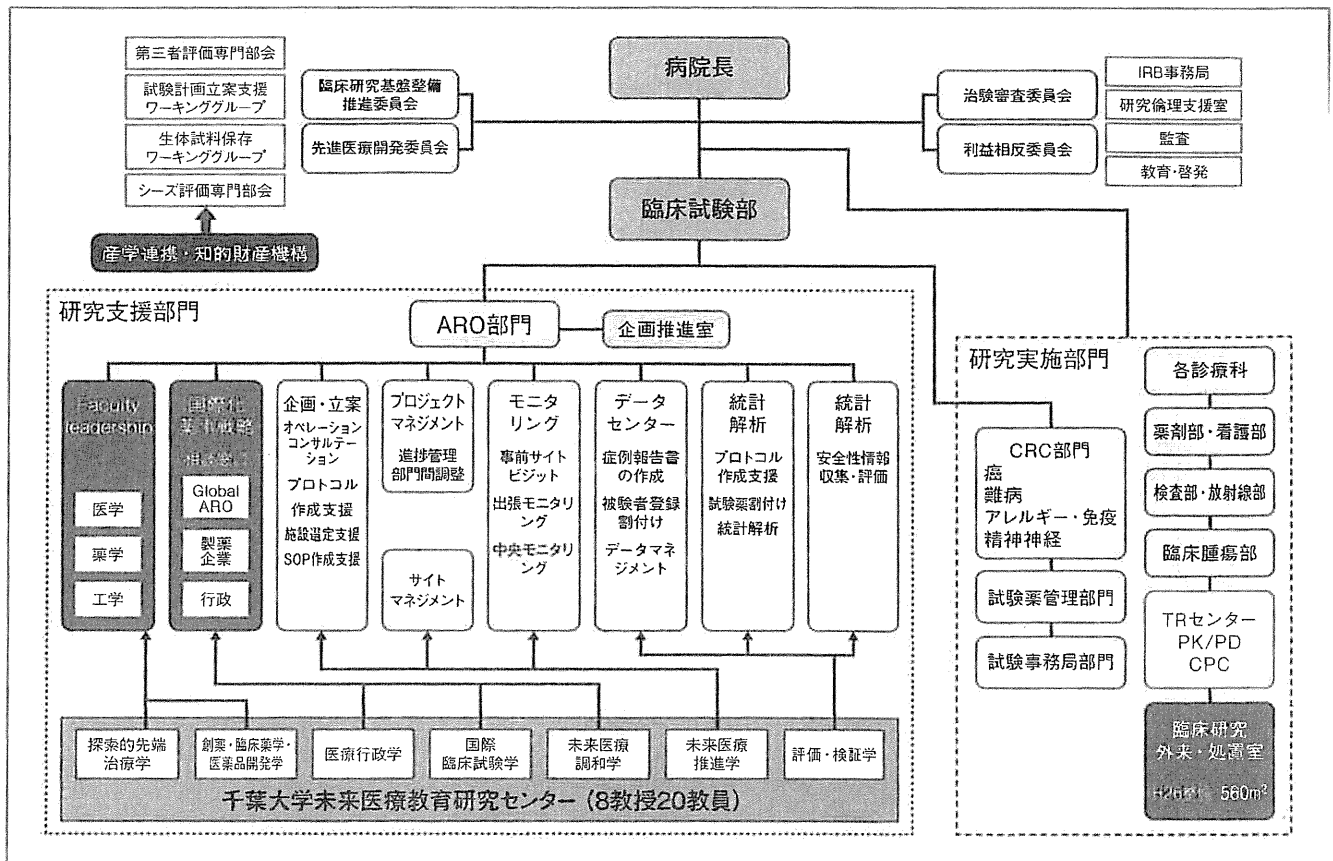


図 5 千葉大学のAROの組織図

SAS)のデータセットを作成し、統計家による解析が実施された。このような一連の作業により信頼性の確保された結果が生まれ、今後、その結果が学会や専門誌を通して発表されていくこととなる。

## 2. J-POSTより

J-POST は、POEMS 症候群に対してサリドマイドの有効性を明らかにするための多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である。本試験は2008年より計画立案され、多くの関係者の協力のもと、2010年に全国12施設の医療機関において医師主導治験としてスタートした(図4)。調整委員会と事務局は千葉大学医学部附属病院におかれ、治験薬を提供している製薬企業、予算を支援する日本医師会治験促進センターとの連携を図り進めている。本試験においても研究者とAROによる専門家チーム(以下、AROチーム)によって試験の推進を図るための調整会議が週1回定期的に行われている。

## 3. 計画中の治験

2011年より、あらたな医師主導治験を小児科医

とともに計画中である。本計画についても、研究者とAROチームによって構成される調整会議を中心に準備が進められており、計画書の作成に加え、企業に対する治験薬の提供の合意や予算確保、医薬品医療機器総合機構(Pharmaceutical and Medical Devices Agency : PMDA)との対峙助言など一連の過程が進められており、2013年度、あらたな治験届を提出する予定である。

先進医療に関しては、学内のあらたな医療技術に関してとくに細胞調整室(cell processing center : CPC)を利用した試験についての計画立案から実施・解析まで、他の試験と同様に調整会議が開催され、研究者とAROチームによる試験の交渉が図られている。現在、千葉大学ではおもに癌と頭頸部癌に対するChiba NKT療法を含む試験が先進医療による医療技術の承認をめざし行われており、今後、同様の取組みが増える予定である。

以上、5つのトラックのうち第1と第2につきその一部に関して具体的な事例を示した。

表 1 千葉大学における臨床研究人材育成プログラム

2010	附属病院臨床研究従事者研修記録制度
2011	医学研究院医療行政学講座 (PMDA 連携大学院)
2012	医学薬学府先端臨床医学薬学コース (大学院)
2012	未来医療教育研究センター
2012	免疫システム調節治療学推進リーダー養成プログラム (リーディング大学院)

## AROとしての組織と人材育成

つぎに、ARO チームを構成するための ARO の組織と人材育成について簡潔に示す(図 5)：従来の臨床試験部は治験事務局、治験薬管理室、CRC 室で構成されていた。これは多くの大学病院と同様の組織体制であるが、本学では 2007 年に臨床試験部内に ARO 推進室をあらたに設置し、ARO としての組織構築と人材育成を開始した。現在、ARO 推進室は開発戦略推進室と名称を変更するとともに、プロジェクト室、モニタリング室、データマネジメント室、生物統計室、監査室などがあらたに設置されて専任スタッフが配置されている。ARO チームは試験ごとに各室の担当者から構成されることになるが、試験数にみあうスタッフの教育育成は急務である。人材育成にあたっては教育計画を策定中である。ここでは、それぞれの室ごとに必須となる教育専門モジュールと全室共通の共通モジュールを作成し、各室をローテーションしながら新人の育成を行っている。

さらに本学では、研究者教育と臨床研究にかかわる専門家の教育を医学薬学府において開始した。リーディング大学院の採択と設置、先端臨床医学薬学コースの設置、PMDA の連携大学院(医療行政学講座)の設置や法学部や薬学部との連携による人材育成は将来臨床研究にかかわる人材の育成に大きく寄与すると予想される(表 1)。

## データセンターの設置

本学ではデータセンターの設置にあたり専門の職員を採用し、電子的臨床検査情報収集(electronic data capture : EDC)や臨床データ管理(clinical data management : CDM)を用いたデータ管理を複数の試験に関して行っている(表 2)。また、ウェブを用いた割付けも研究者に対して提供している。前述のサクセス研究ではコールセン

表 2 EDCやCDMを用いた臨床試験

1.	POEMS 症候群
2.	川崎病
3.	肺癌
4.	頭頸部癌
5.	心不全
6.	急性脊髄損傷
7.	高血圧
8.	炎症性腸疾患
9.	高脂血症
10.	花粉症
11.	糖尿病

ターを設置し、開業医はコールセンターからオペレータを通してウェブの割付けシステムにアクセスを行う方法で試験が実施された。また、医師主導治験については、EDCを用いて試験を実施中である。このようなシステムの運用にはコストと人材の継続的な教育が重要であり、課題でもある。

## 海外の臨床研究機関との連携

本学では、海外の臨床研究機関との連携を行ってきた。臨床研究の国際化のなかでわが国の臨床研究が国際化あるいは国際標準となるために、この取組みは必須である。海外の臨床研究は研究者が主体となって実施される一方で分業化が明確であることが、わが国で行われる研究との大きな違いである。また、すべての臨床研究が医薬品の臨床試験の実施の基準(good clinical practice : GCP)下で実施されることについても、その成果が社会へ還元可能となっているといえる。アメリカにおいては研究予算が非常に大きいこともその違いである。このような状況において、アメリカのみでなく、ヨーロッパ、アジア、南米などとの連携によって、国際的な臨床研究のネットワークから取り残されないことが必要である。共同の研究の実施やさまざまな取組みを通じた相互理解は重要であり、若手研究者の長期留学を含め、積極的な連携を行っているところである(図 6)。

2012 年 5 月にトロントで、アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration : FDA)の担当者を交えた国際的な ARO 会議が開催された。各国のレギュレーションの違いや問題点がそれぞれの国の ARO から提示され議論がなされた。こ

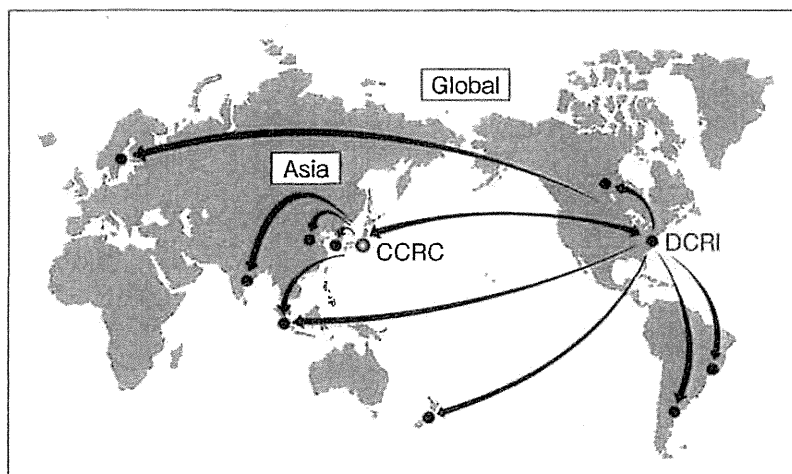


図 6 海外の臨床研究機関との連携

Global ARO Net. の Japan leading ARO では、以下の活動を行っている。

- ①Global ARO 国際会議からの招聘および発表。
- ②国際標準の組織とシステムの導入。
- ③Chiba-Duke program : Duke 大学臨床研究センターへ若手医師派遣・留学。Duke 大学教授が千葉大学客員教授に就任。
- ④ARO 主導型臨床試験の計画・立案・実施。

こでの大きな議題は、GCP はもはや時代に合っていないという内容であった。とくにモニタリングや監査に関しての時間とコストについて問題視されており、さまざまな討議がされた。すなわち、臨床研究の国際化には GCP の相互理解も不可欠であるということである。

## おわりに

ARO にはデータセンターの設置と運営が重要であることは疑いの余地はないが、それだけでは開発業務受託機関(contract research organization : CRO)と何ら変わりはなく、組織としては不

十分と考えられる。研究者とともに臨床試験を推進する ARO チームが共同して試験を進める組織と人材育成が重要である。さらに、レギュレーションについても十分な理解が不可欠である。そして、最終的にその成果を社会へ還元するというゴールを見失ってはいけないといえる。千葉大学にはとても魅力的な研究が多く存在する。その研究は社会との対話のなかで光を放つのであり、ゴールをめざした試験が行われなければならない。このためには多くの若手研究者とともに、本稿で示した取組みを積極的に展開していかなければならない。

\* \* \*

大学病院間の共同 IRB 等の体制  
—大学病院臨床試験アライアンスにおける検討—

松本和彦 荒川義弘 小池竜司 中村哲也  
花岡英紀 本間真人 吉澤弘久  
大学病院臨床試験アライアンス共同 IRB 推進検討作業班



## フォーラム

## 大学病院間の共同 IRB 等の体制 —大学病院臨床試験アライアンスにおける検討—

松本和彦\*<sup>1</sup> 荒川義弘\*<sup>2</sup> 小池竜司\*<sup>3</sup> 中村哲也\*<sup>4</sup>  
花岡英紀\*<sup>5</sup> 本間真人\*<sup>6</sup> 吉澤弘久\*<sup>7</sup>  
大学病院臨床試験アライアンス共同 IRB 推進検討作業班

### 1. はじめに

本稿においては「IRB (Institutional Review Board)」を一般的な治験審査委員会を指す用語として使用し、「共同 IRB 等」の定義は、「治験等の効率化に関する報告書」(平成 23 年 6 月 30 日医政研発 0630 第 1 号)<sup>1)</sup> であり、「他の治験実施医療機関の長からの依頼により審査を行うことができる IRB, 複数の治験実施医療機関の長が共同で設置する共同 IRB を含む。」とする。

改正 GCP (2008 年 2 月 29 日) の 2008 年 4 月からの施行により, 実施医療機関ごとの IRB 設置原則が廃止され共同 IRB 等への審査依頼が可能となった<sup>2)</sup>. これまで大学病院では地域の治験ネットワークを構築している場合などで他施設の治験審査を受け入れることはあっても, 自施設の治験審査を, 自施設と関連のない他施設の IRB に申請した経験はほとんどなかった. しかし, 今回の改正 GCP の施行により, 大学病院などにおいても, 共同 IRB 等の活用について検討する段階にきている. 大学病院が共同 IRB 等を活用するためには, 病院執行部の意見が重要であり, 最終的にその承認が必要となる. そのため大学病院間の治験ネットワークで共同 IRB 等の体制を構築するには, すべての大学病院の運営方針, 経営方針にそった体制を構築しなければならない. その一方で, 治験依頼者の立場からは共同 IRB 等の活用に特段の懸念事項(デメリット)は想定されないとの報告<sup>2)</sup>があり, 体制が GCP に則っていれば, 治験依頼者からの反発を受けることはないと考えられる.

大学病院臨床試験アライアンス (UHCT アライアンス) は「世界の新薬を日本の患者により早く供給すべ

く, 治験を含む臨床試験にて高い実績を有する大学病院が連携・協力関係を結び, 安全かつ効率的な臨床試験の実施体制を整備して国際共同試験を実施することを目的<sup>3)</sup>として 2006 年 4 月にスタートした. 群馬大学医学部附属病院, 信州大学医学部附属病院, 千葉大学医学部附属病院, 筑波大学附属病院, 東京医科歯科大学医学部附属病院, 東京大学医学部附属病院, 新潟大学医歯学総合病院の 7 つの大学病院が現在加盟している (2013 年 4 月から山梨大学医学部附属病院が加盟). 本アライアンスの実務を遂行するために各加盟大学病院より数名の推進員で構成される推進室を置き, 毎月 TV 会議にて定例会議が行われている. 推進室事務局は東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター内に設置されている. アライアンスでは, その目的の実現に向け「本アライアンスの活動および実績の国内外への発信」, 「国際共同治験の誘致と進捗管理」, 「安全かつ効率的な臨床試験の実施体制の整備」, 「臨床試験の研究者に対する教育・支援および実務者の研修・交流」, 「国民や臨床試験参加者への啓発活動」, 「加盟大学病院・協力者相互の啓発活動」, 「その他本アライアンスの目的を達成するために必要な事業」の 7 つの事業を行っている. 具体的な活動は, 渉外・プロジェクト推進委員会, 国際化対応委員会, 広報委員会, 研修者教育・研修委員会, 臨床試験コーディネーター (CRC) 連絡協議会の 5 つの委員会と安全性情報作業班, 品質保証導入検討作業班, 共同 IRB 推進検討作業班の 3 つの作業班により, それぞれ担当校 (総会で決定) を中心に実施されている. その進捗状況は担当校から定例の推進室会議に報告され, 作業班は推進室会

**Key words** : UHCT Alliance, centralized IRB, local IRB, university hospitals, GCP

\*<sup>1</sup> 信州大学医学部附属病院臨床試験センター \*<sup>2</sup> 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター \*<sup>3</sup> 東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター \*<sup>4</sup> 群馬大学医学部附属病院臨床試験部 \*<sup>5</sup> 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

\*<sup>6</sup> 筑波大学附属病院臨床研究推進・支援センター \*<sup>7</sup> 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターちけんセンター部門

別刷請求先: 松本和彦 信州大学医学部附属病院臨床試験センター 〒390-8621 松本市旭 3-1-1

E-mail: climatsu@shinshu-u.ac.jp

(投稿受付 2012 年 9 月 19 日, 第 2 稿受付 2013 年 1 月 4 日, 掲載決定 2013 年 1 月 14 日)

議での意見を参考にしながら、更なる事業の推進に努めている。このように、本アライアンスは、単に大学病院間の治験ネットワークの機能を果たしているだけでなく、加盟7大学が大学病院の個々の枠にとらわれずに臨床研究・治験の体制整備を進め、本邦での臨床研究・治験の推進に向けての新たな方向性を示すことを目指している。このような方針のもと本アライアンスでは加盟7大学間で共同IRB等の設置は可能であるか否かの議論が起り、2009年4月から「安全かつ効率的な臨床試験の実施体制の整備事業」のひとつとして共同IRB推進検討作業班が活動を開始した。本作業班はすべての加盟大学病院から選出された数名ずつの委員からなり、信州大学医学部附属病院が担当校となった。

共同IRB等を導入するメリットとしては、①審査内容が適切（臨床薬理・臨床試験の専門家による審査、各分野の専門家を治験ごとに招聘が可能）、②治験実施施設のマンパワー、時間、経費の節約、③治験依頼者の業務の軽減、など<sup>4)</sup>、デメリットとしては、①各施設独自の考え方を表せない、②各施設の審査レベルの向上を図れない、③治験担当医の教育の場が失われる、④各施設の適格性を判断することは困難である、⑤IRBショッピングの危惧が生じる、などが挙げられている<sup>5)</sup>。本作業班では、①自施設でのIRBの審査と同程度、あるいはそれ以上の被験者の安全を担保する、②各大学病院の治験事務局・IRB事務局業務負担の軽減は共同IRB等に期待されるメリットではあるが、体制構築初期の段階では、各施設での多少の仕事量の増大はやむを得ない、として検討が行われている。本アライアンスでは加盟大学病院は7施設であり、ひとつの治験に参加する大学病院は3~5施設となることが多い。このような少数の施設の参加しか見込めないアライアンス治験において共同IRB等を実施しても治験依頼者の負担軽減の効果は少なく、共同IRB等の体制を構築する意義については検討当初から問題点として挙げられた。また、15年以上前から中央IRB（central IRB：CIRB）が提唱されている<sup>6,7)</sup>米国でもCIRBは限定された数であり<sup>8)</sup>、CIRBに対する反発も生じている<sup>9)</sup>。CIRB組織の歴史や特徴、構成する委員などそれぞれ個々にかなり質的に異なることなどがその要因とされる<sup>9)</sup>。2003年の88大学医学部への調査では76%がCIRBを使った経験がなく、73%は施設IRBで効率的に審査が行われており、CIRBを使用する理由がないとしている<sup>10)</sup>。本邦でも大学病院間における共同IRB等の体制は構築されておらず、実現可能な共同

IRB体制について検討してみることは今後の大学病院IRBの在り方を考えるうえで大変重要であると考えられる。

本アライアンス加盟の千葉大学医学部附属病院、新潟大学医歯学総合病院、信州大学医学部附属病院の3大学病院が参加している、ひとつの医師主導治験では、千葉大学医学部附属病院IRBを共同IRBとする3大学間の共同IRBの体制が構築され、2010年7月からIRB審議を開始している<sup>11)</sup>。これは大学病院間で実施された本邦初の共同IRB等の体制であり、アライアンス共同IRB推進検討作業班で検討してきた共同IRB等の体制案を基に構築されている。この3大学間の共同IRB体制からアライアンス共同IRB等の体制案の課題が浮き彫りになると考えられる。

本稿では、まず2009年のUHCTアライアンス-EFPIA Japan共同欧州施設訪問で得られた欧州各国の倫理審査委員会体制について概説し、次にアライアンスで検討している共同IRB体制とアライアンス加盟3大学間で現在実施中の共同IRB体制（医師主導治験）について紹介し、最後にアライアンス共同IRB体制案の課題についてとりあげる。アライアンスの共同IRB体制案は既存の大学病院IRBを共同IRBとし、共同IRBは治験ごとに7大学病院間で持ち回りとする体制であり、これまで各大学病院で築きあげてきたIRBの質の更なる向上が期待できるという利点があり、今まで提唱されている共同IRB体制と大きく異なる。

体制を構築するための、ひとつひとつの検討事項は、本邦における大学病院間の共同IRB等の体制を構築する際に各施設で必ず検討しなければならない課題である。

## 2. UHCTアライアンス-EFPIA Japan共同欧州施設訪問

2009年10月28日から11月6日までUHCTアライアンスと欧州製薬団体連合会日本技術委員会（EFPIA Japan）との共同で、欧州各国の大学病院、臨床研究支援センター、規制当局、製薬会社などを訪問し、欧州各国の臨床試験の基本的枠組や多施設・多国間共同臨床試験への取り組み等につき聴取する機会を得た<sup>12)</sup>。

欧州のEuropean Union（EU）では、これまでの多施設共同試験やグローバル開発における煩雑な手続き、整合性のない審査、小児の臨床試験の停滞などの問題から、2001年5月にThe Directive 2001/20/EC（EU

臨床試験指令)が制定された。これは、販売承認目的である治験に限らず、あらゆる臨床試験に適用されており、加盟各国はこの指令に従い各国の規制を整備し、2004年5月までにその施行を求められた。各国は国情に応じて法的規制を整備し、それぞれ新しい倫理審査体制を構築している<sup>13)</sup>。EU臨床試験指令は、臨床試験の開始の際に、①倫理委員会の承認と規制当局の許可が必要である、②国際共同試験の倫理委員会審査は一国につき一つの意見とする、③申請後から倫理委員会の意見、規制当局の許可、までの日数はいずれも60日以内である、④倫理委員会の補足情報要求、規制当局が許可しない場合の変更プロトコル再申請はどちらも1回限りである、との倫理審査体制の原則を示した<sup>14)</sup>。そのためEU加盟国では倫理委員会の審査は「一国一意見の原則」に従い、それぞれ倫理審査委員会の体制が施行されている。また、EU非加盟国のスイスも独自の倫理審査委員会の体制を構築している。これらの体制は今回のアライアンス内における共同IRB等の体制を検討するにあたり大いに参考となっている。

#### 1) EU加盟国(英国, フランス, ドイツ)

英国の医療は、国民保健サービス(NHS: National Health Service)の体制であり、地域機関病院とプライマリケアを行う家庭医(GP: General Practitioner)でそのほとんどが運営されている。倫理委員会はNHSの行政的領域ごとの病院内あるいは大学に設置されており、2007年4月に発足したNational Research Ethics Service(NRES)がNHSの倫理委員会を統括している。NHSの多施設で臨床試験を行う場合、治験調整医師は臨床試験支援を行うResearch & Development Office(R&D Office)と連携し、NRESに申請する。NRESは臨床試験プロトコル、調整医師などを考慮し、倫理審査を行うMain Research Ethics Committee(MREC)を決定する。MRECへの申請が受理された後に調整医師は各施設の責任医師に施設情報の審査をそれぞれのLocal RECに申請するよう依頼する。MRECの判断で、施設状況の審査を省略することもある。MRECの意見が英国全体の倫理審査意見となる(一国一意見の原則)。

フランスでは国内を7つの地域に分割し、40の被験者保護委員会(CPP: Comité de Protection des Personnes)を制定し、国内すべての臨床試験の倫理審査を行っている。臨床試験は参加施設に関する固有の情報を含めひとつのCPPに申請して承認を得る体制である。

ドイツでは州医師会が運営する21の倫理委員会(EC: Ethics Committee)と大学のECがあり、およそ50のECが国内に存在する。治験調整医師が所属する地域・大学の審査委員会がPrimary ECとしてプロトコル審査を、他の倫理委員会がLocal ECとして施設固有事項の審査をする。そのため、ひとつの倫理委員会は臨床試験によりPrimary ECにもLocal ECにもなり得る。

#### 2) EU非加盟国(スイス)

スイスでは施設固有の事項も含め、州ごとに設置されている倫理審査委員会で審査される(26の州があるが複数の州の共同で設立された場合もありスイス国内での総数は19である)。EU加盟国と異なり「一国一意見の原則」がないので、州を越えて臨床試験が行われる場合では州ごとに倫理委員会で審査される。そのため、それぞれの州の倫理委員会で結論が異なることもある。

本邦と異なり、欧州では、治験のみではなくすべての臨床試験が倫理委員会に申請されるので、申請数はかなりの数に上ると予想される。しかし、EU加盟国では原則として、ひとつの試験あたりひとつの審査であり、審議件数の増加はかなり抑制される。このことで、EU加盟各国では少数の倫理委員会がそれぞれ国内のすべての倫理審査を対応することが可能のようである。「一国一意見の原則」がないEU非加盟国のスイスでも州ごとに設置された少数の倫理審査委員会で国内のすべての臨床試験をカバーしている。少数の倫理審査委員会で国内の臨床試験をすべて審査できるという事実から、欧州の地域ごとの共同倫理審査体制は効率化の点においては非常に優れたものと思われる。実際どのように審議がなされているか大変興味深い。

施設固有事項の審査に関しては、共同の倫理審査委員会で審査をする国、他の倫理審査委員会を活用する国など、その体制は国により異なっていた。米国のCIRBにおいて施設固有の問題点を審議することについては難しい状況であり<sup>11)</sup>、共同IRB等においては施設固有事項の審査は重要な検討課題と思われる。また、米国のCIRBは施設IRBでの審査のように試験責任医師との公式・非公式な相談・指導ができず相互の信頼関係が築けない、施設IRBより被験者保護の意識が薄いなど<sup>9)</sup>の問題点も挙げられており、これらについても検討が必要と思われる。



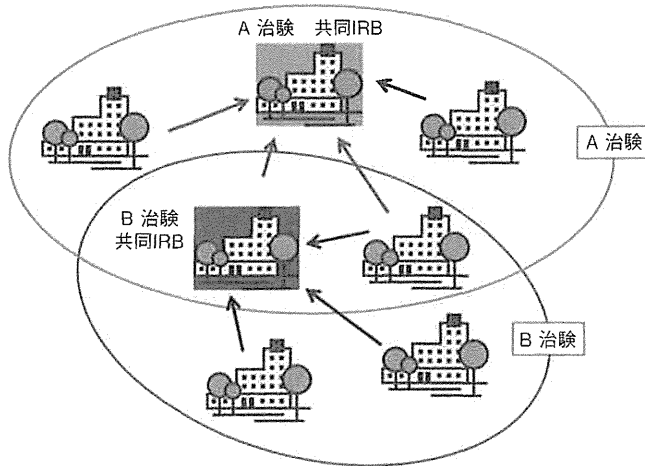


Fig. 1 共同IRB 担当大学病院持ち回り制  
治験ごとに参加病院の中から共同IRB 担当大学病院を決める。

### 3. UHCT アライアンス共同IRB 体制案

2008年4月から改正されたGCPが施行され、本邦では共同IRB等を推進しようとする機運が高まってきたように感じる。しかし、日本製薬工業協会の加盟会社を対象としたアンケート調査<sup>15)</sup>では共同IRB等を利用した施設の割合は、2009年度（治験実施計画書71件）は26.1%（490/1,875医療機関）、2010年度（96件）は30.8%（787/2,552医療機関）、2011年度（118件）は27.0%（843/3,165医療機関）と変化なく、国公立・私立大学病院に限ると2009年度1.1%（4/369医療機関）、2010年度1.0%（4/420医療機関）、2011年度1.0%（6/607医療機関）となり、大学病院では利用がほとんど進んでいない現状である。

すでに述べたように、共同IRB等の体制の構築を考えるうえで、被験者の安全が担保されることが最も重要であり、構築過程においては、大学病院治験・IRB事務局業務のある程度の負担増はやむを得ないものと考えた（治験依頼者業務と大学病院の治験事務局・IRB事務局業務の軽減が図れることが最終目標であり、あまりにも膨大な治験・IRB事務局の業務負担はいずれ維持できなくなる可能性も大きい）。本アライアンス共同IRB等の案はまだ最終結論に至っていないが、これまでの議論と現時点での共同IRB案を紹介する。

#### 1) 共同IRBの持ち回り制

「新たにIRBを構築するのではなく、既存の大学病院IRBを共同IRBとし、加盟大学病院の持ち回りとする。共同IRB担当大学病院は、治験に参加する大学病院の中から治験ごとに決める」（Fig. 1）

各大学からの委員が、ある場所に一堂に会してIRBを開催する共同IRBは加盟7大学病院が関東・信越の広い地域に離れているという地理的・時間的な問題により、月1回以上の頻度で開催することは厳しい状況であるとされた。次いで、各加盟大学病院をつなぐTV会議システムでの共同IRB体制案について検討したが、会議の臨場感、会場の雰囲気などを共有できないとのTV会議の本質的な問題、さらに現TV会議システムでみられるような音声の途絶、映像の乱れなどの技術的な問題などにより、今すぐに取り入れることはできないと考えた。このような検討から7大学病院から委員を選出し、7大学共同で設置する共同IRBは現時点では困難との結論に至った。

既存の大学病院を共同IRBとする場合、ひとつの大学病院IRBが共同IRBの役割を担う案（共同IRBの固定化）がまず考えられた。共同IRBの持ち回りに比べ、各大学の治験推進事務局業務の負担は少ない（治験ごとの共同IRB担当大学持ち回りでは共同IRBの開催日が大学により異なっており、資料提出時期、提出先が治験ごとに変わる、また共同IRB担当大学病院と審査を委託する大学病院間の契約が発生した場合には治験ごとに契約の提携をしなければならない、などの理由で業務が大変煩雑となる）。しかし、アライアンスは「7大学が互いに対等な立場」ということを前提で設立された経緯もあり、ひとつの大学病院に業務が集中することは①加盟大学病院内で立場の上下関係が生じる危惧がある、②各大学病院の業務量が不公平となる、③加盟各大学の治験審査、治験・IRB事務局業務などでのレベルの向上が期待できない、などの理由で承認されなかった。持ち回り案では各大学病院の立場は対等であり、各大学病院IRBは共同IRBの役割を担うことでレベルの向上も見込まれ、現状では実施の可能性が高い体制と考える。しかし、大学病院IRBを共同IRBとした共同IRB持ち回り案では治験事務局、IRB事務局ともに、治験件数の増加に伴い非常に煩雑な業務となる恐れは否定できない。

#### 2) 共同プロトコル説明会

「共同プロトコル説明会は共同IRB担当大学が担当し、これまでどおり継続して実施する」

現状ではアライアンス治験参加大学はTV会議システムを用いての共同プロトコル説明会（事前ヒアリング）を開催している。共同IRB体制でも共同プロトコル説明会は継続して実施し、担当校は共同IRB担当校が務める。共同プロトコル説明会では治験を適正に行うために問題点の抽出が効率的に行われており、本

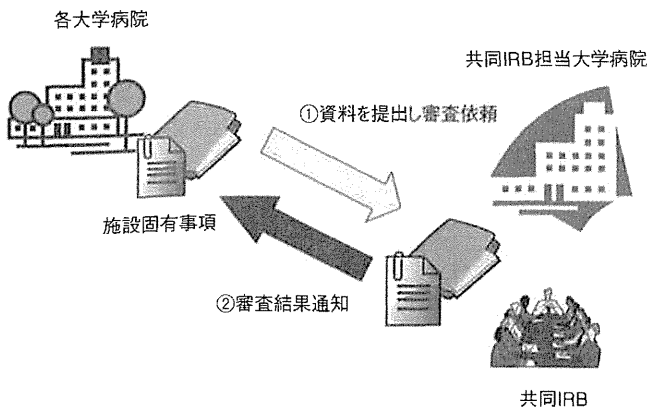


Fig. 2 治験実施適否の審査

施設の固有事項も含め、すべての資料を共同 IRB に提出し審査を受ける。

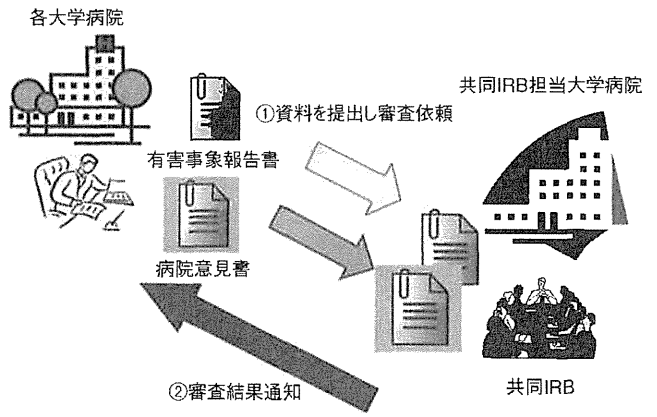


Fig. 3 治験の継続についての審査（重篤な有害事象発生時）

病院側の判断で病院長の指名したものによる意見書を有害事象報告書とともに共同 IRB に提出する。共同 IRB は意見書を鑑みて最終審査をする。

説明会を共同 IRB 体制でも継続して実施する。

### 3) 治験実施の適否の審査

「施設固有の事項も含めすべて共同 IRB に資料を送付して審査を依頼し、施設の IRB では審査しない」(Fig. 2)

共同 IRB 体制のひとつの重要な問題点として、共同 IRB で個々の施設固有事項の審査が可能なのかという懸念が挙げられる。欧州の各国の審査体制でも国により立場が異なり、施設固有事項は他の倫理審査委員会で審査する国も多かった。GCP では専門事項を専門 IRB で審査することができる(第 30 条 4 項)ので、各大学の IRB を専門 IRB とし、専門 IRB で施設固有事項を審査することは本邦においても可能である。

平成 20 年度(2008 年)の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事業)における「治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究」(研究代表者：渡邊裕司)の課題のひとつである、わが国における治験審査委員会の現状に関する研究(分担研究者：楠岡英雄)において治験審査委員会に関するアンケート調査がなされた。調査は平成 21 年(2009 年)1 月に実施され、521 の施設が解析対象施設となった。「Central IRB が組織された場合、貴施設あるいは貴施設が依頼している IRB では審査せずに、審査は Central IRB のみに依頼しますか、それとも貴施設あるいは貴施設が依頼している IRB との 2 段階の審査にしますか」との問いには、Central IRB のみにする：24%、2 段階の審査にする：27%、当施設の審査を迅速審査とする：14%、その他：13%、回答なし：22%であった<sup>5)</sup>。自施設の審査を迅速審査とするところも含めて 2 段階の審査をとるという施設は 41%であったが、施設固有事項の審査に対す

る懸念がその主な理由と推測する。

アライアンス共同 IRB 体制では、①アライアンス加盟 7 大学病院は治験で多くの実績を上げており、治験責任医師、分担医師の候補となる医師は治験の経験も多い、②各大学病院の治験事務局も治験責任・分担医師についての情報は持ち合わせており、施設、人材などの施設固有事項は治験事務局で十分把握できている、③アライアンス加盟大学は現在 7 大学病院と少なく、情報の交換がある程度可能である、などの理由から施設固有事項も含めて共同 IRB に申請することで、十分に被験者の安全が担保できると判断した。また、①各大学病院の治験事務局は現在も施設固有の情報を管理しており、委託する大学病院治験事務局の業務負担にはならない、②2 段階の審査は IRB 審査の遅れにつながる、などの理由で各大学病院 IRB(専門 IRB)審査体制は取るべきでないとした。

### 4) 有害事象発生時の治験継続(安全性)審査

「共同 IRB で審査する。自施設で発生した重篤な有害事象では大学病院側の判断で、病院長の指名するものにより、病院側の意見書を共同 IRB に提出することができる」(Fig. 3)

自施設で発生した有害事象に対しては、自施設での審議なしに、いきなり他施設に審査を任せることは大学病院として不可とすることは十分に考えられる。GCP 第 32 条第 2 項により、施設内で発生した有害事象に関しても、各大学 IRB を専門 IRB として当該大学病院の IRB にて検討し、その意見を共同 IRB に提出することは可能である。しかし、専門 IRB を活用することによる審査の遅れは治験継続の審査においても

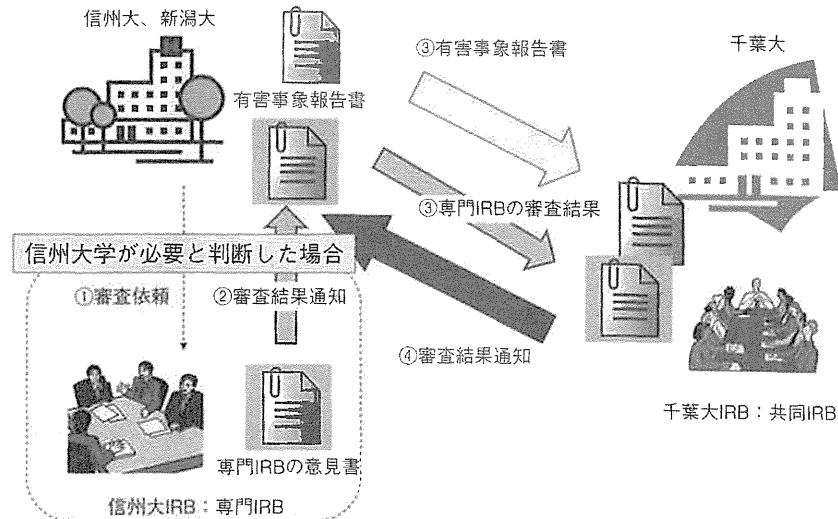


Fig. 4 3大学で実施中の共同IRB体制 — 治験の継続についての審査 (重篤な有害事象発生時)

信州大学医学部附属病院では病院の判断で専門IRB（信州大IRB）に審査を依頼することができ、専門IRBの意見書は共同IRB（千葉大IRB）に有害事象報告書とともに提出される。共同IRBではこれらをつまみ、最終的に審査する。新潟大学医歯学総合病院では専門IRBで審査をすることなく、有害事象報告書を共同IRBに提出する。

可能な限り避けたい。そのため、専門IRBを開かずに、大学病院側で必要と判断した場合に、病院長が指名するものが病院を代表して意見書を提出する（GCP第32条第2項関連、「不足している専門性を外部からの科学的な意見を聴く、あるいは倫理的妥当性についての意見を含めて聴く」ことに相当する）こととした。このような措置でも十分に被験者の安全が担保されるものと判断した。最終的に大学病院からの意見書を参考として共同IRBが治験継続の審査をする。

#### 5) 迅速審査

「共同IRB委員長あるいは委員長の指名を受けた委員が審査する」

GCP第28条第2項で規定される事項（治験審査委員会によりすでに承認された進行中の治験に係る軽微な事項）の迅速審査に関しては各大学病院の長から依頼され、共同IRBの委員が審査する。報告書を出すのは共同IRBであり、共同IRBの委員が迅速審査をすべきである。

#### 6) 契約

「共同IRB担当大学と大学病院間の委受託契約は大学病院の事務方が関わってくる問題でもあり、現在検討中である」

共同IRBの審査が持ち回り制であれば大学病院間での審査費用の支払いは不要になる可能性もあると考えた。現在クリニックなどとの治験ネットワークを構

築している加盟大学病院も多いが、クリニックからのIRB審査費用に関してはそれぞれ金額が異なっている（不要の場合もある）。大学病院の経営の問題にも関わってくるので加盟7大学の大学病院事務方を交えた意見交換が必要である。審査費用が発生するなら大学間で現金の流れが発生するような体制よりも依頼者から直接共同IRBに支払われる形態がよいとの要望が挙がった。

#### 4. 現在実施中の共同IRB体制（医師主導治験）

2010年7月から神経内科領域のある医師主導治験において、千葉大学医学部附属病院、信州大学医学部附属病院、新潟大学医歯学総合病院の本アライアンス加盟3大学間で千葉大学医学部附属病院IRBを共同IRBとする共同IRB体制を実施している。

この体制では治験実施の可否に関する審査については本アライアンスの共同IRB体制と同じであるが、有害事象発生時の治験継続（安全性）審査では、信州大学医学部附属病院と新潟大学医歯学総合病院でその対応が異なっている。信州大学医学部附属病院では病院側の判断で必要ならば専門IRB（信州大学医学部附属病院IRB）を開催し、その意見を共同IRBに報告でき、大学病院で発生した有害事象に対しては自施設の意見を示すことができる。一方、新潟大学医歯学総合病院では専門IRBを開催することなく、すべての審査を共

同 IRB に委ねる方式である (Fig. 4)。新潟大学医歯学総合病院では、大学病院を中心とした地域の治験ネットワークを構築しており、ここでは共同 IRB と専門 IRB の 2 重審査制度をとっておらず、今回の医師主導型の治験においても同じ体制で実施する、との病院執行部の判断があった。契約に関しては千葉大学 IRB 事務局と新潟大学医歯学総合病院、信州大学医学部附属病院で個別に IRB 委託契約を結び、審査費用として年度ごと千葉大学医学部附属病院 IRB 事務局に支払う形態をとっている。各大学病院ではこのような体制に基づく型で手順書の改訂を行った。

## 5. UHCT アライアンス共同 IRB 体制案の利点と問題点

本アライアンス共同 IRB 案は ① 既存の大学病院 IRB を共同 IRB とし、共同 IRB は各大学病院の持ち回りとする、② 各大学病院 IRB による審査はしない (有害事象発生時には病院の意見書を提出できる) という体制である。本アライアンス案に到達するまでの議論はすでに述べたので、ここでは前述の共同 IRB のメリット、デメリットの観点から本アライアンス案を検討してみる。

### 1) 共同 IRB のメリット

#### ① IRB 審査の向上

本案では共同 IRB として既存の大学病院 IRB を活用するので、現在の IRB 審査と大きく変化するわけではない。しかし、共同 IRB 持ち回り制により、自らの施設が共同 IRB になること、また、他施設で実施した共同 IRB の審議内容、体制などを検討する (共同 IRB のオブザーバ制の導入も考えられる) ことで次第にアライアンス内での IRB 審査レベルが向上する可能性がある。

#### ② 治験実施施設の負担軽減

共同 IRB 持ち回り制により、各大学病院の治験事務局業務は増加することが考えられる。IRB 事務局業務に関しても自施設 IRB が共同 IRB になる場合もあり、現状に比べ業務量の大きな軽減は見込まれない。

#### ③ 治験依頼者の負担軽減

本アライアンス加盟大学病院の数が 7 大学病院と少数なので共同 IRB 体制をとっても治験依頼者の大幅な負担軽減は見込まれない。

### 2) 共同 IRB のデメリット

#### ① 各施設独自の意見表明が困難

各大学病院で生じた有害事象に関しては病院長が指名したものにより、大学病院側の意見を共同 IRB に提

出することができる体制をとっており、各施設の意見は共同 IRB に挙げられるので各施設の意見は表明可能である。

#### ② 各施設の審査レベルの停滞

共同 IRB 持ち回り制により、自施設が共同 IRB になること、また、他施設での共同 IRB の審議内容、体制など検討することなどで本アライアンス内での IRB 審査レベルの向上が次第に図れる。

#### ③ 治験担当医の教育の場の消滅

共同プロトコル説明会に担当医が出席することで、当該治験の詳細については確認できる。また、自施設の IRB がなくなるわけではなく、メリット ①のごとく本体制にて各大学病院の審査レベルの向上が期待される。これらのことから、治験担当医の科学性・倫理性への配慮の意識が低下することはないと考える。

#### ④ 各施設の適格性 (施設固有事項) の判断が困難

アライアンス加盟 7 大学は治験の実績の高い大学病院であり、治験事務局が自施設の施設固有事項を適格に把握しており、また、加盟大学間の情報交換も容易である。各施設の固有情報も共同 IRB が適正に審査できると判断した。

#### ⑤ IRB ショッピングの危惧

加盟 7 大学間での共同 IRB の持ち回り制度であり、IRB ショッピングの可能性はない。

本アライアンス案では共同 IRB 体制で考えられるデメリットに関しては十分に対応できていると思われるが、メリットとして考えられる治験実施施設の負担軽減はされず、むしろ増加することも予測される。また、治験依頼者の負担の軽減も大きくない点が問題である。しかし、大学病院の意見の表明ができること、大学病院 IRB を共同 IRB とし、持ち回り制とすることで、大学病院 IRB をしっかりと担保できる特徴がある。これは本アライアンスのような限られた数の大学病院間においてのみ構築可能な体制であり、米国 CIRB におけるような質の違いや研究者との連携不足、それらに伴う研究者側の CIRB に対する不信感が生まれる可能性も低い。大学病院執行部としても受け入れやすく、実現の可能性が高い案と考えられる。

## 6. おわりに

本アライアンス共同 IRB 体制の問題は各大学の治験事務局や IRB 事務局業務の増加が見込まれ、治験依頼者負担は大幅には軽減しない点であり、共同 IRB のメリットのひとつである効率化とかけ離れている。

UHCT アライアンスが開催した、日本製薬工業協会臨床評価部会との「中央 IRB に対する依頼者との意見交換会」(2012 年 1 月 30 日)でも同様の指摘を受けた。

本アライアンス案では既存の大学病院 IRB を共同 IRB とし、さらに共同 IRB を持ち回り制にするので、各大学病院の IRB をしっかりと保証した体制となり、さらに共同 IRB において各施設がオブザーバ (TV 会議) として参加することなどで、各大学病院の IRB 審査の向上、IRB 事務局体制の整備も見込まれる。長期的に考えれば各大学病院の臨床研究の活性化、さらには医師・医学生 of 臨床研究意欲の向上をもたらす可能性もある。現在、各大学病院の IRB は自施設の治験審査を実施しており、地域のネットワークに参加している場合にはさらに共同 IRB として他施設の審査も行っている。このような状況において各大学病院 IRB の廃止は当面は考えられず、地域の中核病院であり、医師養成機関である大学病院の IRB や IRB 事務局を発展させることは本邦における臨床研究の推進に繋がると考える。

共同 IRB 実施上の大きな問題は、施設固有事項が十分に審議できるかという懸念である。本アライアンスではそれぞれの大学病院の治験事務局がそれぞれの大学の医師、スタッフ、設備などの情報を把握しており、また、本アライアンス加盟大学は 7 つと数も少なく情報交換も容易にでき相互の信頼関係も築けると考える。このようなことから、適格性の審査では共同 IRB に審査資料を送付して委託する体制、自施設で生じた有害事象に関しては、専門 IRB を開催せずに、病院長の指名したものによる病院の意見書を提出する体制で現時点では問題ないと判断した。しかし、今後は共同 IRB の効率性を目指して本アライアンスに加盟する大学病院数の増加や本アライアンス治験に参加する施設数の増加も考えられる。その時には現在の本アライアンス案の施設固有審査の審査体制で被験者の安全が十分に担保できるか、再検討する必要がある。

現状において実現可能性のある本アライアンス共同 IRB 体制案を紹介したが、本邦における治験環境は今

後も大きく変化することが予想される。共同 IRB 体制を含め、大学病院 IRB の在り方につき、更なる検討が必要となる。

#### Conflict of Interest

著者は本論文に関して公開すべき利益相反関係はない。

#### 文 献

- 1) 治験等適正化作業班. 治験等の効率化に関する報告書. 平成 23 年 5 月.
- 2) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会, 共同 IRB 等 (中央 IRB を含む) の活用に関する治験依頼者の考え. 2012 年 4 月. 部会資料.
- 3) 大学病院臨床試験アライアンス規約.
- 4) 作広卓哉. 中央治験審査委員会への期待. *医療*. 2011; 65(3): 157-60.
- 5) 渡邊裕司. 自施設 IRB 設置に関する考察と今後の検討課題. 第 14 回治験のあり方に関する検討会, 平成 19 年 5 月 18 日, 資料 3.
- 6) Menikoff J. The paradoxical problem with multiple-IRB review. *N Engl J Med*. 2010; 363(17): 1591-3.
- 7) Ahmed AH, Nicholson KG. Delays and diversity in the practice of local research ethics committees. *J Med Ethics*. 1996; 22(5): 263-6.
- 8) Christian MC, Goldberg JL, Killen J, Abrams JS, McCabe MS, Mauer JK, et al. A central institutional review board for multi-institutional trials. *N Engl J Med*. 2002; 346(18): 1405-8.
- 9) Klitzman R. How local IRBs view central IRBs in the US. *BMC Med Ethics*. 2011; 12: 13. doi: 10.1186/1472-6939-12-13.
- 10) Loh ED, Meyer RE. Medical school's attitudes and perceptions regarding the use of central institutional review boards. *Acad Med*. 2004; 79(7): 644-51.
- 11) 花岡英紀, 青柳玲子, 松本和彦, 吉澤弘久, 小池竜司. 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*. 2012; 40(6): 457-8.
- 12) 荒川義弘. 欧州臨床試験の最前線<1> はじめに ~ハイレベルの臨床研究基盤整備構築を目指して~. *医薬ジャーナル*. 2010; 46(2): 703-4.
- 13) Hedgecoe A, Carvalho F, Lobmayer P, Raka F. Research ethics committees in Europe: implementing the directive, respecting diversity. *J Med Ethics*. 2006; 32(8): 483-6.
- 14) 松本和彦, 山内恵子, 古賀弘志. 欧州における倫理審査の現状と治験の円滑な申請への取り組み. *医薬ジャーナル*. 2010; 46(2): 712-7.
- 15) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会. 治験の現状に関するアンケート調査について. 2009 年版, 2010 年版, 2011 年版.

FORUM

**Centralization of Reviews by IRBs in University Hospitals:  
Consideration of Collaborative IRB in University Hospital Clinical Trial Alliance**

Kazuhiko MATSUMOTO<sup>\*1</sup>, Yoshihiro ARAKAWA<sup>\*2</sup>, Ryuji KOIKE<sup>\*3</sup>, Tetsuya NAKAMURA<sup>\*4</sup>,  
Hideki HANAOKA<sup>\*5</sup>, Masato HONMA<sup>\*6</sup>, Hirohisa YOSHIZAWA<sup>\*7</sup>  
and Working Group Members for Developing Centralized IRB in UHCT Alliance

<sup>\*1</sup> Clinical Trial Research Center, Shinshu University Hospital, Matsumoto, Japan

<sup>\*2</sup> Clinical Research Center, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

<sup>\*3</sup> Clinical Research Center, Tokyo Medical and Dental University Hospital, Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>\*4</sup> Clinical Investigation and Research Unit, Gunma University Hospital, Maebashi, Japan

<sup>\*5</sup> Clinical Research Center, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>\*6</sup> Clinical Trial and Research Office, Tsukuba University Hospital, Tsukuba, Japan

<sup>\*7</sup> Clinical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

The University Hospital Clinical Trial Alliance (UHCT Alliance) was established in 2006 with the goal to conduct global studies in Japan, and is presently organized by 7 national university hospitals in the Kanto and Shin-Etsu area. To promote more efficient and safer clinical trials, we have been considering the possibility of a centralized IRB (CIRB) system in the Alliance. The outline of our plan is as follows: One of the university hospitals selected for a clinical trial is responsible for both Cooperative Hearing and CIRB, resulting in a shift of the site in charge of member hospitals in the Alliance. The CIRB should review not only "ethical and scientific issues" but also "local issues" such as qualifications of the investigators and the institutions. The CIRB should conduct continuing review of each ongoing trial. In the case of occurrence of significant adverse events in a member hospital, the site voluntarily offers opinions to the CIRB. Low efficiency caused by a small number of member hospitals and the CIRB shifting system seems to be the most serious problem in our plan. A CIRB for three Alliance members, similar to the Alliance system, has been working in an investigator-initiated clinical trial since July 2010. This ongoing system will provide more information about the advantages and disadvantages of our CIRB plan. When the number of member hospitals increases markedly, the methods of reviewing "local issues" should be reconsidered in order to safeguard the rights, safety, and well-being of trial subjects.

*(Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2013; 44 (3) : 207-215)

**Key words:** UHCT Alliance, centralized IRB, local IRB, university hospitals, GCP



〔記録〕第33回 日本臨床薬理学会学術総会 2012年11月29日~12月1日 沖縄  
シンポジウム14: 医師主導臨床研究の具体例から研究者と研究組織(ARO)を考える

# 1. アカデミック臨床研究機関(ARO)による クロウ・フカセ症候群(POEMS 症候群)などを 対象とした医師主導治験の計画立案から治験届けまで

花岡英紀\*1 青柳玲子\*1 三澤園子\*2 桑原 聡\*2

## 1. はじめに

厚労省の「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」など臨床研究の活性化を目的とした政策が実施され、大学病院等臨床研究中核病院やこれに準ずる医療機関は、自ら臨床研究を計画立案し実行する能力が社会から求められている。つまり、臨床研究の成果は、適切に社会へ還元されるというごく当たり前のことが達成されるべきであり、研究者の自己満足としてはならない。そこで、本稿では、全国でわずか300~500人しかいないクロウ・フカセ症候群を対象として本院で開始された医師主導治験を例に、医療機関で医師主導治験を計画し実行することの具体的な課題と問題点を明らかにするとともに、その解決策を示すものとする。

## 2. 臨床試験の分類

私たちが目指している臨床研究は、大きく5種類の試験に分類される(Fig.)。先進医療、医師主導治験、アカデミック臨床研究機関主導国際共同試験、ベンチャー連携シーズ開発、製造販売後IV相試験である。これらの試験はその成果として、医療技術としての承認、医薬品、医療機器としての承認、国際同時開発医薬品としての承認、新規ガイドラインへの反映などを旨とする。この5種類の試験のうち、医薬品を用いた医師主導治験は、平成15年のGCP改正により、新たに実施可能となった臨床試験である。わが国では、医師主導治験として平成24年には新たにおよそ10試験が開始されており、医薬品の新たな適応を取ることにに関して、とくにオーファンドラッグを中心とした一部の分野において、アカデミアが主体となって実施されることが可能となっている。

## 3. サリドマイドの医師主導治験

### 1) 疾患の特性

クロウ・フカセ症候群は多彩な症状を持つ予後不良の難治性疾患である。その症状はP: polyneuropathy (多発性神経炎) O: organomegaly (臓器腫大) E: endocrinopathy

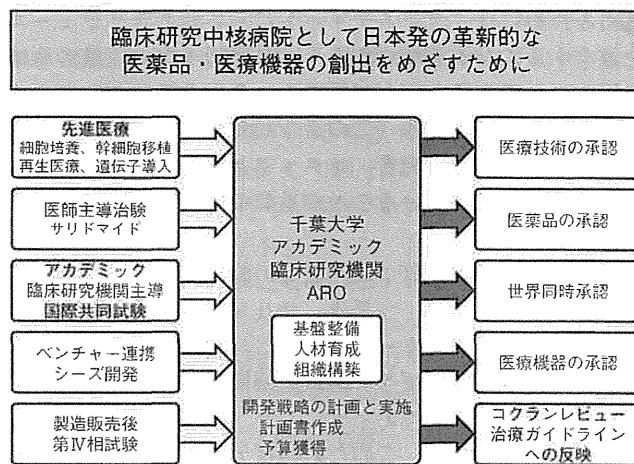


Fig.

5種類の臨床試験とそのアウトプットへ向けてAROは積極的な役割を担う。

(内分泌異常) M: M-protein (M蛋白) S: skin changes (皮膚症状) という多彩な症状をとり、その頭文字からPOEMS 症候群とも言われている。また、疾患の背景としては血液中の形質細胞の異形化が原因である。病理所見上、形質細胞の異形化については、多発性骨髄腫と比較し軽度であるが、その症状は重く、とくに神経症状の進行は著しく1年で半数が独歩不可能となる。本疾患では血中のVEGFの上昇が特徴であり、形質細胞からの産生過剰が原因と言われているが詳細は不明である。治療については、基本的に多発性骨髄腫と同様の治療が実施されているものの、サリドマイドを含め、本疾患に適応のある薬剤は存在しない。

### 2) 本疾患の臨床試験

千葉大学医学部附属病院では長らく桑原らを中心に本疾患に対するサリドマイドを用いた臨床研究(自主臨床試験)が実施されてきた。その結果、サリドマイドによる末梢神経障害の改善や、その他の臨床症状の改善が示され、移植適応でない患者の第一選択薬と考えられるようになった。また、一連の臨床試験成績に基づいた本疾患の治療法は、桑原らによってコクランレビューに示されている。しかし、

\*1 千葉大学医学部附属病院臨床試験部  
〒260-8677 千葉市中央区泉鼻 1-8-1

\*2 千葉大学医学部附属病院神経内科

ランダム化比較試験のデータは存在せず、更なる適切な試験デザイン下での検証が必要とされている。

### 3) 医師主導治験の開始までの準備

治験を実施するにあたり、いくつかの Key point がある。開発スケジュールの設定、試験デザインの検討、主要評価項目の科学的根拠の設定、研究組織の立ち上げなどがとくに重要な点である。

開発スケジュールの設定にはガントチャートを書く必要がある。ガントチャートに示される綿密なスケジュールを計画するには、全体の進行を鳥瞰する必要がある、ある程度の医師主導治験を行った経験が必要である。本院初の試験を行う際には、日本医師会治験促進センターの担当スタッフによる支援が必要であった。さらに、試験を確実に進めるためには、ガントチャートに示されたスケジュールを遵守することが重要である。試験開始までの一連の準備を行うことは容易なことではなく、その経過においてさまざまな障害が発生する。このようなとき、プロジェクト・リーダーが自ら、研究者、スタッフと調整を図り一つずつ解決しながら進めていくことが重要であるのは言うまでもない。

試験デザインの検討では、過去の臨床試験データや疫学データが有用である。つまり、サリドマイド投与に伴う臨床症状やバイオマーカーの変化などの客観的評価項目の推移が、用法・用量やプラセボ対照期間などの設定の検討に必要であり、これらのデータにより、その科学的根拠を示すことが可能となる。このため再度データを収集、解析してその根拠とする必要があった。

本試験では、主要評価項目を、「試験開始 24 週時の血清 VEGF 値の変化率」とした。これは、すでに得られている疫学データより、本疾患の多彩な症状から何らかの症状の改善を指標として本剤の有効性を示すことが難しいと判断されたためである。これまでにすでに実施されている試験では、これらの指標を用いて本剤の有効性を科学的に示すことは難しく、その傾向を示すことができたにすぎない。そこで、代替となるバイオマーカーとして血清 VEGF 値に注目し、これと胸水、神経障害などとの関連を示すことにより、血清 VEGF 値が本試験において主要評価項目となりうる科学的な根拠を示すこととした。

本試験の研究組織の立ち上げに関しては、臨床試験部と神経内科との合同の試験調整委員会および調整事務局を臨床試験部内に設置した。本試験のプロジェクト・リーダーとして臨床試験部のプロジェクト・リーダー室の薬剤師を配置するとともに、これを支える複数の臨床試験部スタッフ、クロウ・フカセ症候群に詳しい医師によって調整委員会を構成し、調整会議を毎週開催している。試験開始当時、本院の臨床試験部の整備状況からモニタリング、データ管理、統計解析や監査については本院で実施することを断念し、CRO へ外部委託を行った（継続試験等では業務の一部を臨床試験部に戻している）。また、本試験では全国 12 カ

所の医療機関が参加をすることとなったが、試験実施施設の選定では、調整事務局のメンバーを中心に、CRO が訪問する前に北海道から鹿児島までほぼすべての施設を訪問し、医師主導治験の実施可能性や連携について確認を行った。

### 4) PMDA との対面助言

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は現在、アカデミア向けに戦略相談を実施しているが、本試験実施時にはそのような制度はなく、いわゆる企業の行う対面助言と同様の面談を本試験開始前に行った。治験相談の準備として、疾患の背景と試験に至る経緯、試験の妥当性として試験デザイン、主要評価項目などについてその根拠を説明した。事前面談と本相談ではそれぞれ 1 時間以上を要したが、目指す議論をすべて尽くすことが可能であった。本相談での最大の議論は主要評価項目の妥当性についてであり、科学的根拠を基に議論が行われた。本疾患は多彩な症状を示す疾患であり、必ずしもすべての症状が一概に生じるのではない。たとえば胸水貯留の変化を見た場合、その症状の改善傾向と血清 VEGF 値の低下率には相関を示すことができるものの、すべての症例で胸水所見が認められるというわけではない。一方で、神経障害の改善はサリドマイド投与により見られるものの半年間のプラセボ対照期間でこれを見ることは困難である。このため、本試験では主要評価項目として VEGF 減少率をみるものの、副次的評価項目において他の症状を見ていくことで PMDA との合意に至った。疾患のもたらす臨床症状を科学的な視点から分析し、バイオマーカーとの相関を検討するという議論は非常に有意義なものであった。また、最終的な効能効果に関する議論も行い、有意義な対面助言となった。

### 4. ARO としての研究組織について

本試験開始時の本院の ARO のメンバーはわずか 8 名であり、臨床試験の専門的なスタッフを育成しながら本試験は進行してきたといえる。現在、本院では臨床試験部に 11 室の専門的部署を設置し、それぞれの部署から専門家が参加する臨床研究ごとのプロジェクトチームを立ち上げている。プロジェクト・リーダー室の 7 名の専門的スタッフは、およそ 20 のプロジェクトを抱えている。さらに、モニタリング室、データマネジメント室、医薬統計室、倫理支援・監査室などで構成される組織によって、臨床試験を計画立案し実施することが可能となるといえる。

### 5. まとめ

本稿では、クロウ・フカセ症候群の特徴を示すとともに、医療機関でこのような難治性疾患を対象とした医師主導治験を計画し実行することの具体的な課題を疾患の特徴、解決すべき課題、準備（開発スケジュールの設定、試験デザインの検討、主要評価項目の科学的根拠の設定、研究組織の立ち上げ）、対面助言、ARO に関して示すとともに、その基本的な考え方を示した。

〈記録〉第33回 日本臨床薬理学会学術総会 2012年11月29日～12月1日 沖縄  
シンポジウム14：医師主導臨床研究の具体例から研究者と研究組織(ARO)を考える

## 2. 医師主導治験の実施上の具体的事例の問題点とその解決策

青柳玲子\* 花岡英紀\*

### 1. はじめに

千葉大学医学部附属病院では平成22(2010)年7月より神経内科においてサリドマイドを治験薬としたPOEMS症候群に対する医師主導治験を実施している。本治験では治験調整事務局運営を千葉大学 ARO が担当しており、治験をさまざまな面から推進、統括している。治験開始後2年が経過し、実施予定症例のほぼ半分の症例が登録されたことから、実施上の具体的事例の問題点とその解決策について報告する。

### 2. 治験開始前の問題点とその解決策

#### 1) サリドマイド製剤安全管理手順について

サリドマイド製剤は発売されるにあたり厚生労働省より安全管理の徹底が求められ、サリドマイド安全管理手順(TERMSE)が実施されているため、本治験においてもサリドマイド製剤安全管理手順書を作成した。手順に沿った中央安全管理システム下で、サリドマイド製剤安全管理に関わるすべての情報を千葉大学が一元的に管理し、安全管理委員会の責務を千葉大学治験審査委員会が担当している。

#### 2) 本治験の3大学による中央IRBについて

当院ではクリニックなどIRBを持たない施設の審査はこれまでも行っていたが、国立大病院間の中央IRBについては検討されたり、アンケート調査を受けたりといった段階に留まっていた。医師主導治験での中央IRBは情報量の観点からも有用な手段であるため、大学病院臨床試験アライアンスで交流のある新潟大学、信州大学について千葉大学が中央IRBとして審議を担当した。中央IRBの実施にあたり、それぞれの施設の治験取扱手順書、治験審査委員会手順書の改訂を行い、治験審査委員会の選任、専門的事項を調査審議する治験審査委員会および契約についての追記を行った。当院の治験審査委員会手順書には中央IRBについて、千葉大学を中心とする治験地域ネットワークとしての記載があったため、新潟大学、信州大学の審議については大学病院臨床試験アライアンスという類型で追記し

た。また、審査依頼、専門治験審査委員会について各大学と契約を行った。

### 3. 治験開始後の問題点とその解決策について

#### 1) 症例エントリーの進捗管理について

今回の医師主導治験の対象疾患であるPOEMS症候群は、全国で患者数が340人(2003年全国調査)ほどの希少疾患であり、24症例を12施設で組み入れることはかなり困難であることが予想されていた。このため、調整事務局では開始当初より治験の進捗管理のために調整医師、モニターを交えての週1回の定例のミーティングや年1回程度の各実施施設の責任医師を交えての全体会議を実施している。また、神経内科および血液内科関連学会場での広報活動や啓発パンフレットの作成を行っている。さらに、インターネットの「がんナビ」へ記事の掲載を依頼し、千葉大学神経内科ホームページ、日本血液学会ホームページ、厚生労働省免疫班難病情報センターホームページにも紹介を掲載し、多方面からサリドマイド治験についての啓蒙啓発活動を実施している。平成24(2012)年10月現在、15例まで登録が進み、効果は症例登録に確実に反映されている(Fig. 1)。

#### 2) 有害事象発生時の対応について

各施設への安全性情報の伝達方法としては、日本医師会の安全性情報システムを用いている。システムの運用にあたっては、日本医師会により統一の手順が用意されており、本治験でもそれに沿った運用を行っている。有害事象発生時の対応実施は調整事務局の誰が、どの分野を具体的に担当するのか、担当者不在時の対応者は誰なのかといった体制整備がとくに重要である。また、重篤有害事象が発生した時の迅速な対応のために、各施設に文書を配布し周知徹底を行っている。重篤有害事象発生時の治験調整事務局は、企業治験における治験依頼者の責も果たしているため、科学性、倫理性的の観点からの確かな判断を行う必要があり、この対応が治験調整事務局の最も重要な業務である。

3) 治験実施計画書および同意説明文書の改訂について  
治験が実際に動きだしエントリーが進んでいく中で、当初にはあまり想定していなかった対応が必要となる場面が

\* 千葉大学医学部附属病院臨床試験部  
〒260-8677 千葉市中央区玄鼻 1-8-1

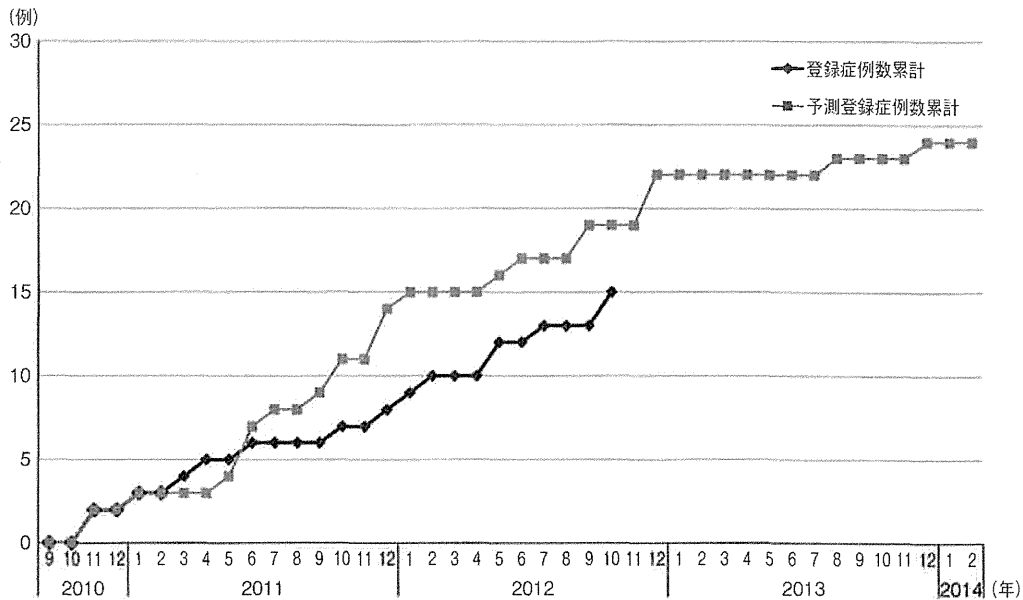


Fig.1 症例登録状況 (2012年10月)

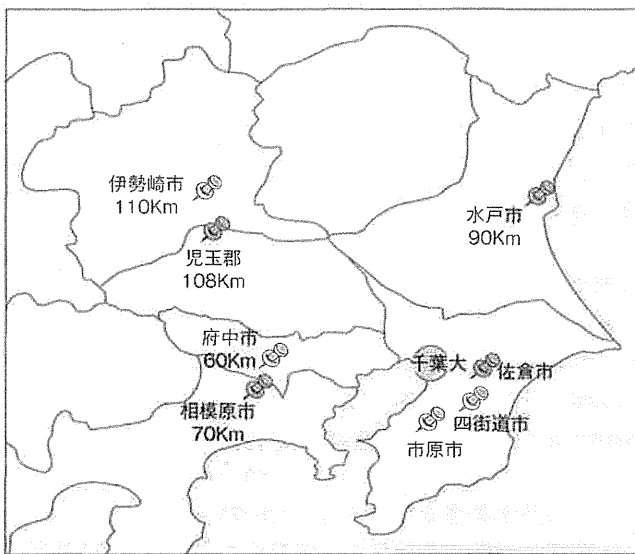


Fig.2 現在登録されている被験者の住所

あった。具体例として、二重盲検試験期に亜急性増悪が起こった場合の早期移行手順の改訂を行った。これは二重盲検試験期のプラセボ群ではデキサメタゾンによる治療が基本となっているため、計画書改訂前の移行手順よりも速やかにサリドマイドの実薬投与が必要であると判断されたからである。早期移行のタイミングは、亜急性増悪の経過が当初の予想よりも急速であったことから、胸部CTによる診断を併用できるように計画書を変更した。また、実薬対照オープン試験期である長期試験では、サリドマイド 300

mgの増量と同時にデキサメタゾンを使用できるように投与方法を変更した。これらの変更に伴う実施計画書の改訂により、亜急性増悪時の治療が強化できたと考えている。

#### 4) 負担軽減費の加算について

サリドマイド医師主導治験では参加施設数は12施設と少なく、関東圏では千葉大学が唯一の参加施設である。このため遠方からの被験者が多く、末梢神経障害による四肢運動機能の低下により公共交通機関の利用が困難な場合もあり、交通費が高額となることが問題となっていた。実際の住所を調べてみると (Fig. 2)、県外からの通院者が多いことが明らかになり、具体的な交通費を算出し負担軽減費増額の根拠資料を作成した。IRBで通常7,000円の負担軽減費に加算する条件について審議され、他県在住で千葉大病院までの距離が50 km 以上の場合には、外来通院1回あたり7,000円を加算することが承認された。

#### 4. まとめ

以上、千葉大学で現在実施中の医師主導治験に関して、治験開始前、治験実施中の問題点およびその解決策について具体的事例を紹介した。医師主導治験では依頼者治験と比較して、実施件数が少ないことから推察されるように実施に対する多くの困難がある。その原因のひとつは、医師主導治験の調整事務局業務の経験が発展的に集積されることがなかったためであると考えられる。このため、千葉大学 ARO では、ARO として継続的に複数の医師主導治験を運営し、経験、事例を重ねていく必要性を強く感じている。

## 報告書

### 平成24年度「レギュラトリーサイエンス推進調査研究事業」研究報告<sup>\*5</sup>

#### 医師主導治験の推進に向けた取り組み及び体制に関する研究

小林 史明<sup>\*1</sup>，竹内 淑恵<sup>\*2</sup>，伊藤 達也<sup>\*3</sup>，花岡 英紀<sup>\*4</sup>，伊豆津 美和<sup>\*1</sup>，渡邊 和男<sup>\*1</sup>

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス

Vol. 44, No. 10 別刷 (2013年)

一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

平成24年度「レギュラトリーサイエンス推進調査研究事業」研究報告<sup>\*5</sup>

## 医師主導治験の推進に向けた取り組み及び体制に関する研究

小林 史明<sup>\*1</sup>, 竹内 淑恵<sup>\*2</sup>, 伊藤 達也<sup>\*3</sup>, 花岡 英紀<sup>\*4</sup>, 伊豆津 美和<sup>\*1</sup>, 渡邊 和男<sup>\*1</sup>

## Research for Promotion of Investigator's Initiated Clinical Trials

Fumiaki KOBAYASHI<sup>\*1</sup>, Yoshie TAKEUCHI<sup>\*2</sup>, Tatsuya ITO<sup>\*3</sup>, Hideki HANAOKA<sup>\*4</sup>,  
Miwa IZUTSU<sup>\*1</sup> and Kazuo WATANABE<sup>\*1</sup>

## はじめに

医師が治験計画届書を届け出て治験を実施する、いわゆる医師主導治験が実施可能となり10年が経過した。この間の医師主導治験の実施数は企業治験には遠く及ばないが、医薬品及び医療機器の開発において、医師主導治験の意義、役割は着実に浸透してきている。

今回、今後の医師主導治験をより円滑に実施していく上で必要な情報を得るため、医師主導治験の研究費の提供機関及び医療機関内での研究費の配分について調査した。また、医師主導治験を運営する上で問題となり得る点の現状と課題を調査したので報告する。

## 1. 背景と目的

これまでの医師主導治験の実施数は年間5~10数件<sup>1)</sup>

程度で推移しており、この実施数に留まっている要因の一つは研究費であると考えられる。すなわち、医師主導治験を実施するには資金が必要であり、多くの場合その資金として何らかの研究費を獲得しなければ実施することができない。医師主導治験は、その開始当初より厚生労働科学研究費補助金(以下、厚労科研費)により実施されることが多く、したがって、実施数に一定の限界がある状況で推移してきている。厚生労働省は、これまでの治験活性化計画<sup>2)</sup>を通じ、医師主導治験を更に活発に実施するような取り組みを進めていく姿勢を示しているが、公的研究費に依存してきた我が国の医師主導治験の実施数が、今後どのように推移していくのか興味を持たれる。

このような状況の中、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」<sup>3)</sup>において、医師主導治験に対する民間資金の充実として、企業からの資金提供の方策を検討することが提示された。そこで、医師主導治験の研究費の提供機関に関

<sup>\*1</sup> 株式会社CTD 東京都中央区築地3-3-2(〒104-0045)

CTD Inc., 3-3-2 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

<sup>\*2</sup> 山口大学医学部附属病院 山口県宇部市南小串1-1-1(〒755-8505)

Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami-kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8505, Japan

<sup>\*3</sup> 京都大学医学部附属病院 京都市左京区聖護院川原町54(〒606-8507)

Kyoto University Hospital, 54 Shogoin-kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>\*4</sup> 千葉大学医学部附属病院 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1(〒260-8677)

Chiba University Hospital, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8677, Japan

<sup>\*5</sup> 本研究は平成24年度医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団「レギュラトリーサイエンス推進調査研究事業」により行ったものである。