

シンポジウム1 ●研究者主導臨床試験の在り方とネットワーク

橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業について

東北大学病院臨床研究推進センター・東北大学大学院医学系研究科神経内科

青木正志

1 橋渡し研究加速ネットワークプログラム

文部科学省は、2004年（平成16年度）から「革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進—トランスレーショナル・リサーチ事業の推進—」を開始し、基礎研究の優れた成果を次世代の革新的な診断および治療法の実現につなげるための橋渡し研究（トランスレーショナル・リサーチ）を推進してきた。2007年（平成19年度）からは、5年計画で「橋渡し研究支援推進プログラム」事業（第1期プログラム）が開始され、橋渡し研究の支援を行う機関を拠点として全国7拠点（北海道臨床開発機構〔北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学〕、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、先端医療振興財団、九州大学）の基盤整備が行われた。その結果、第1期プログラム終了までに、アカデミア発の基礎研究の成果を実用化につなぐ「橋渡し研究支援拠点」の基礎（人材、設備等）が構築された。

さらに2012年（平成24年度）より第2期プログラムとして「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」が開始され、先端医療振興財団はサポート機関となる一方で名古屋大学が参画した。2014年（平成26年度）からは慶應義塾大学および岡山大学が追加となり、全国で9拠点の橋渡し研究支援拠点となっている。これら拠点のネットワーク化を図り、シーズ育成能力の強化および恒久的な拠点の確立を目指している。

2 ネットワーク構築事業

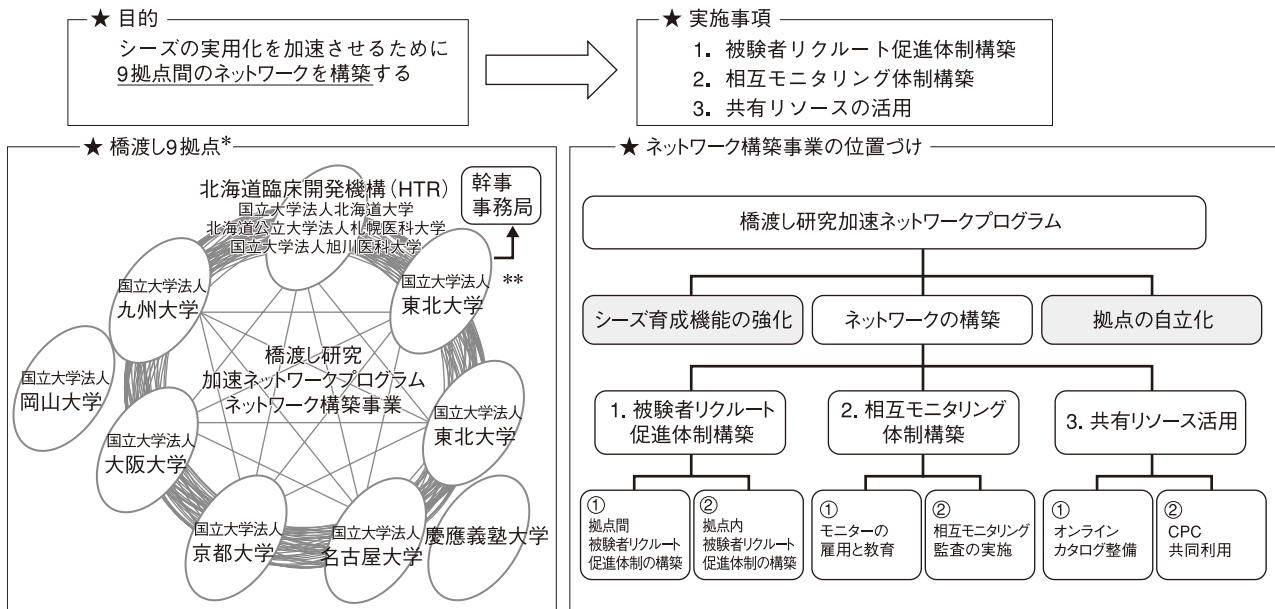
第2期橋渡しプログラムの大きな目標に、支援シーズの実用化を加速させるために全国9拠点のネットワーク化があり、ネットワーク構築事業とよばれている（図1）。この事務局および幹事を東北大学が担当している。この事業では、①被験者リクルート促進体制構築、②相互モニタリング体制構築、③共有リソース活用の3事業を実施している。

3 被験者リクルート促進体制構築（担当幹事：青木正志）

被験者リクルート促進体制構築では、事業開始に当たり、診療科に協力を依頼する手順やインフォームドコンセントの取扱いなどのルールを策定した（図2）。2015年（平成27年度）までの実績は拠点間レジストリ構築の6シーズンで計649症例が登録され、3シーズンで計32例が被験者としてリクルートされた。27年度の継続4シーズンにおいては、筋萎縮性側索硬化症（代表拠点 東北大学）5拠点で計92症例集積、非小細胞性肺癌（代表拠点 名古屋大学）2拠点で62症例集積、6例リクルート、中皮腫（代表拠点 HTR：旭川医科大学）3拠点10症例、遺伝性パーキンソン病（代表拠点 大阪大学）2拠点で2症例が集積された（表1）。さらに、2016年（平成28年度）は新規4シーズンのレジストリを実施している。

Translational Research Network Program: The Project of Networking

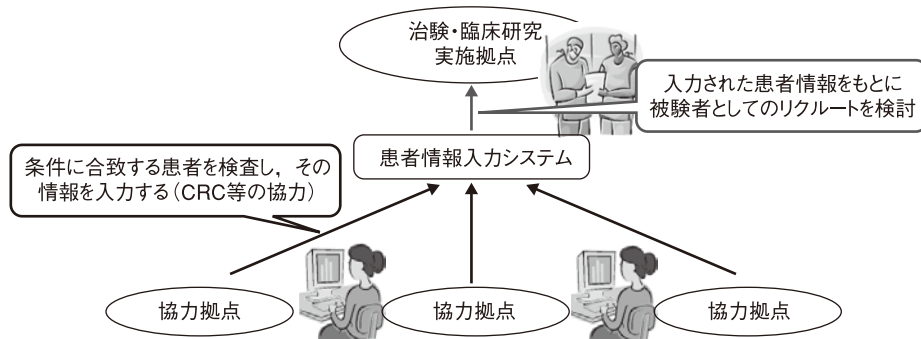
Masashi Aoki: Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital; Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine



* 平成26年9月に慶應義塾大学、岡山大学の2拠点が追加
** 東北大学がネットワーク構築事業の幹事、全国時事務局を担当

図 1 ネットワーク構築事業の目的と実施事項

橋渡し研究加速ネットワークプログラムの事業の一環であり、支援するシーズの実用化を加速させるために橋渡し 9 拠点間のネットワークの構築を目指し、各拠点は以下の 1～3 の事業を実施している（平成 24 年度より橋渡し研究の第 2 期プログラムとして 5 年間の計画で開始）。



被験者リクルート促進体制の構築の概念図

図 2 被験者リクルート促進体制の構築

目 的：シーズの開発促進を目指し、迅速に症例集積が可能な体制の構築
全体計画：①拠点間連携のもと、症例集積にも利用可能な EDC システム等を用いた拠点間被験者リクルートシステムの構築、②リクルート範囲を広げるため拠点内ネットワークの構築を実施し、1 年以内の症例集積を目指す。
(平成 25 年度 治験推進地域連絡会議 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課作成資料より抜粋)

たとえば、東北大学が実用化を目指している肝細胞増殖因子 (HGF) を用いた筋萎縮性側索硬化症の治療法開発では平成 28 年 5 月から第 II 相試験が開始となった。試験の実施機関は東北大学病院および大阪大学病院の 2 拠点であるが、この試験の被験者

リクルートを円滑に進めるために、東北大学および大阪大学のみならず、京都大学、岡山大学、旭川医科大学がこの登録事業に参加している。

表 1 平成 27 年度活動状況

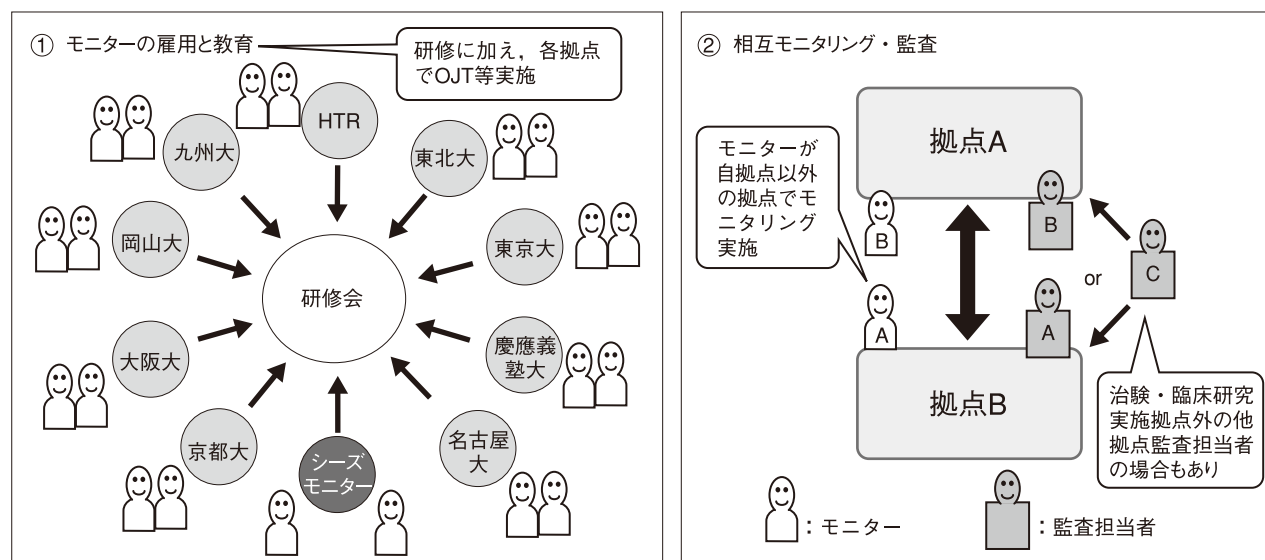
①拠点間被験者リクルート体制構築：継続 3 シーズ、新規 3 シーズ

採択年度	平成 24 年		平成 25 年		平成 27 年度	
シーズ名	①筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する肝細胞増殖因子を用いた新規治療	②遺伝子組換えエウイルスを用いたがん治療開発 (膠芽腫)	③「EGFR-TK-1 耐性を有する非小細胞性肺癌患者」レジストリ構築	④蛍光診断内服薬と高感度蛍光診断システムを用いた中皮腫の診断精度向上のための臨床研究 (中皮腫)	⑤RF19 マイクロチップを用いた微小がん標識・手術ナビゲーションシステムの開発 (肺癌)	⑥核酸医薬による遺伝性パーキンソン病の治療
代表拠点	東北大学	東京大学	名古屋大学	HTR：旭川医科大学	京都大学	大阪大学
倫理審査委員会承認 (準備中)	東北大学 京都大学 大阪大学 岡山大学 旭川医科大学	東京大学 旭川医科大学 札幌医科大学 名古屋大学 九州大学	名古屋大学 東北大学	旭川医科大学 岡山大学 慶應義塾大学	京都大学 東京大学	大阪大学 東北大学 京都大学
登録開始	92 症例	—	62 症例	1 例		1 例
リクルート	—	—	6 症例※ (※遺伝子変異症例)			

②拠点内被験者リクルート促進体制構築：5 シーズ実施 (略)

●今後の予定 (課題)

➤迅速な症例集積、リクルートを目指す⇒実務者打合せ実施



相互モニタリング体制の構築の各事業の概念図

図 3 相互モニタリング体制の構築

目的：モニタリング・監査の費用対効果の向上を目指し、各拠点が質の高いモニターを配置し、自拠点のみならず拠点間での相互モニタリング・監査体制を構築する

全体計画：各拠点は①専任のモニターおよび監査業務を行う人材を確保し、拠点間で均質なモニタリングおよび監査業務が可能になるよう当該人材に対して教育を施す。②専任モニターによる相互モニタリングを実施し、その後監査担当による相互監査を実施する。

表 2 平成 27 年度活動状況

①モニターの雇用と教育

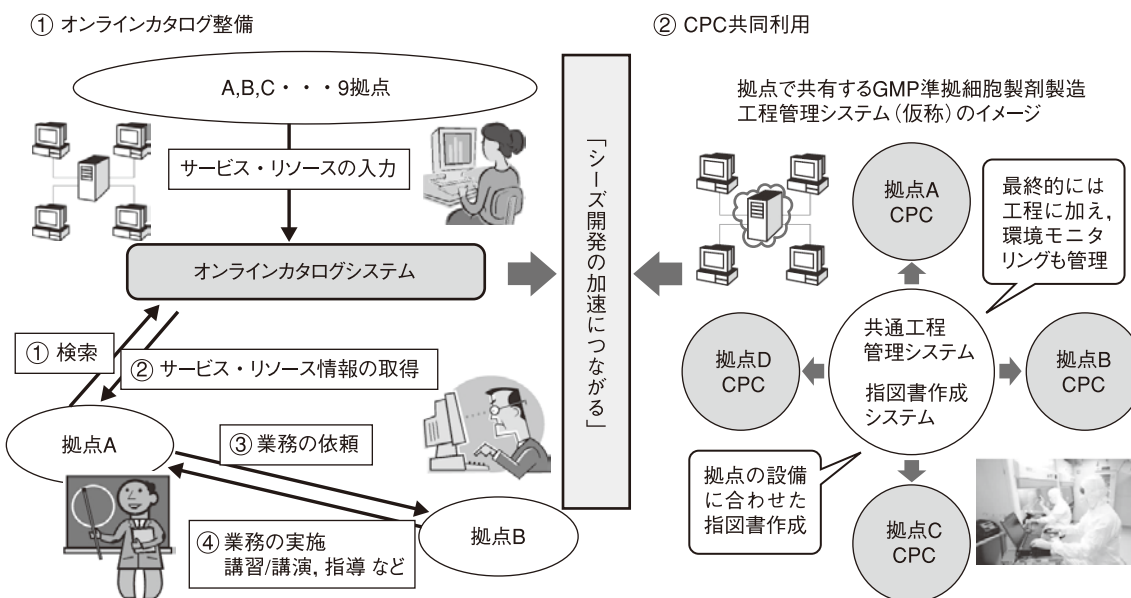
●各研修会の継続実施

②相互モニタリング・監査の実施

採択年度	平成 24 年	平成 25 年
リーディング シーズ名	新規免疫抑制剤療法を併用する 臨床臍島移植技術の開発	BIM 遺伝子多型を有し EGFR-TKI 耐性を示す EGFR 遺伝子 変異陽性肺がんに対するポリノスタットとゲフィチニブ併 用の多施設共同臨床第 I 相試験
代表拠点	東北大学	名古屋大学
モニタリング	○	◎ (名古屋大学と東北大学で相互モニタリング実施)
監査	—	—
協力拠点	京都大学, 大阪大学	東北大学 (金沢大学, 静岡県立がんセンター)

①②共通 サブワーキンググループの設置

- モニター教育「アカデミア・医療機関所属モニターのコンピテンシーをふまえた教育・研修内容の検討」
⇒研修計画策定, 第 7 回日本臨床試験学会学術集会でポスター発表予定
- 品質マネジメント「リスクに基づく品質マネジメントの概念を取り入れたモニタリング業務の検討」
⇒モニタリングポリシー, 手順書, 計画書・報告書, パンフレット作成 (HP に掲載)
第 36 回日本臨床薬理学会学術総会でポスター発表
- 中央モニタリング「中央モニタリングの検討」



共有リソースの活用の各事業の概念図

図 4 共有リソースの活用

目的：共有可能な拠点リソースの有効活用によるシーズ開発の加速を目指し、拠点リソースの共有システムを構築すること。具体的には、全拠点が双方向アクセス可能なオンラインカタログを作成し、共有可能なリソース（※）を有効利用する。※例として、人材であれば、薬事、知財、CPC 調整専門家、共有モニター等、設備であれば CPC の空き情報等

全体計画：各拠点は①自拠点のリソースを双方向アクセス可能なシステムに登録し、オンラインカタログを整備し、随時更新する。②シーズ開発を加速するため共有リソースを有効利用する。

表 3 平成 27 年度活動状況

①オンラインカタログ整備 (人材リソースの共有)

- 料金規定を含む運用方法の検討, 確立⇒大阪大学の料金規定を参考に検討中
- システムの名称変更: A コンシェル (アカデミック リソース コンシェルジュ)
- 新規拠点での登録開始⇒慶應義塾大学, 岡山大学の 2 拠点で 34 人登録済み
⇒全拠点で 310 人登録 (平成 27 年 12 月現在)

②CPC 共同利用

- 平成 27 年度と 28 年度で製造記録や環境モニタリングなどを含む共通工程管理システム構築⇒仕様の決定, 構築開始
- GMP エキスパートによる各拠点の CPC 施設実地調査
⇒1 拠点で実施, 順次他拠点にも展開
- 新規シーズの選定⇒平成 28 年度検討



オンラインカタログシステムの画面例

4 相互モニタリング体制構築 (代表幹事 東北大学病院臨床試験データセンター長 山口拓洋教授)

アカデミアによるモニタリングおよび監査体制を構築するために各拠点ではモニターの専任人材の雇用を行い, 共通プログラムによる教育を行っている (図 3)。各拠点で雇用したモニターおよび今後モニタリングに携わる可能性のある CRC らを対象として, 1 か所に集合しての月例や集中, 日本臨床試験学会との共催研修などの各種集合研修を実施し, アカデミアモニターとしての育成を行った。平成 27 年度は, 教育サブワーキンググループ (サブ WG) を組織し, コンピテンシーに基づくアカデミア所属モニター教育研修プログラムを策定して月例研修会を実施した。

相互モニタリングの実施では, これまで 3 リーディングシーズのモニタリングを実施している。そのうち, 名古屋大学が代表拠点の「肺癌の多施設共

同臨床第 I 相試験」では名古屋大学と東北大学で相互モニタリングを実施した。また, 平成 27 年度は, 品質マネジメントおよび中央モニタリングサブ WG も組織し, 研究者向けのモニタリング啓発パンフレットやモニタリング手順書, 計画書等のテンプレートを作成した。これらは学会等で配布や HP 上への掲示している (表 2)。

5 共有リソース活用 (代表幹事 東北大学病院臨床研究推進センタープロトコール作成支援部門長 高野忠夫特任教授)

共有リソース活用では, 各拠点におけるオンラインカタログ整備 (人材リソースの共有) および CPC 共同利用に係る整備を行っている (図 4)。

オンラインカタログ整備 (人材リソースの共有) においては, 国内橋渡し拠点間で共有する初の WEB カタログ (A コンシェルと命名) を平成 25 年度に構築した。平成 27 年度末までに 9 拠点で 300 人

超の人材が登録された。料金規定を含む運用方法の確立が課題であり、その点を解決して今後拠点間での運用、活用を促進する (表 3)。

CPC 共同利用においては、拠点間で共通の GMP 準拠細胞製剤製造工程管理システム構築に着手し、平成 26 年度に指図書作成システムを構築し、平成 27 年度と 28 年度で製造記録や環境モニタリングなどを含む多施設共通工程管理システム全体の構築を行っている。また、GMP エキスパートによる各拠点の CPC 施設実地調査も実施している (表 3)。そのほか、その年の規制状況や技術動向に則したテーマ、講師を招聘し、拠点外の参加者にも公開の CPC

勉強会を毎年開催している。さらに、本年度は、ARO 協議会の CPC 専門家連絡会などとも連携し、CPC 管理者向けテキストを作成すること計画している。

6 まとめ

シーズ開発および臨床試験を進め、世界に伍していくためには、拠点を中心 (ハブ) とした日本全体のネットワークを構築することが必須である。それにより早い試験の組み入れ、アカデミアにおけるモニター・監査担当者の養成、再生医療の全国展開が可能と考えられる。