

シンポジウム2 ● 研究者主導臨床試験の支援をどうするか

臨床研究情報センター (TRI) における 臨床研究支援の現状と課題

財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター (TRI)

松山 琴音 大野 隆之 永井 洋士 福島 雅典

要 約

臨床研究情報センター (TRI) は、文部科学省と神戸市により、全国のトランスレーショナルリサーチ (TR) を推進・支援するための拠点として2002年に設置された。TRI では、臨床研究の体系的な基盤整備を目的として、がん、脳卒中、冠動脈疾患、再生医療分野、PET 検診や遺伝子解析研究等の幅広い分野で、現在 53 試験、累計約 110 試験を包括的に推進・管理している。2004 年以降文部科学省がんトランスレーショナルリサーチ事業に採択された11 課題で、綿密な進捗管理を実施し、2 つの治験実施に至っている。2008 年から現在まで、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」において、全国の橋渡し研究の支援を行う 7 拠点機関の整備や拠点間のネットワーク形成をサポートする機関としての役割を任っており、本プログラム期間内に各拠点で少なくとも 2 つの医師主導治験を開始できることを目標にしている。2009 年 12 月現在、すでに 1 拠点では 1 治験が進行中であり、別の拠点でも治験届が提出された (2010 年 6 月現在、3 拠点で各 1 治験進行中)。

TRI では従来のプロトコル作成支援、データセンター業務だけでなく、特許戦略、資金、研究組織、成果発表等のさまざまな観点でチームによる支援を実施してきた。これらの成果をふまえ、今日は TRI

の活動を報告するとともに、今後の展望について述べる。

1 TRI 設立の背景と活動方針

わが国では臨床研究に投じられる人的・金銭的資源が限られ、先端医療の開発は欧米に大きく遅れている¹⁾。また、欧米で第一選択薬として使われている薬剤にもわが国では未承認または保険適用のないものが相当数にのぼり、実際に行われている治療法にも十分な検証がなされていないものも多くあるのが現状である^{2,3)}。このように、従来の基礎研究を偏重し、臨床科学を十分理解していないわが国の風潮は大きな弊害をきたしており、国民が先端医療の恩恵を享受するためには体系的な臨床研究体制の整備が急務である⁴⁾。

こうした状況の打開を図るべく、2002 年に文部科学省と神戸市により、全国の臨床研究、臨床試験、とりわけトランスレーショナルリサーチを推進・支援するためアカデミア臨床研究支援施設の拠点として臨床研究情報センター (TRI) が設置された (<http://www.tri-kobe.org/>)⁵⁾。

TRI では主要な疾患について明確なエンドポイントを設定し、治療成績の向上と、予後を改善することを目指して、標準治療の革新および新しい診断・治療・予防法の開発を支援・推進している (表 1)。

表 1 TRI の活動領域

1. トランスレーショナルリサーチの推進・管理
2. 臨床試験と大規模コホート研究の推進・管理・運営
3. 情報発信 (PDQ/NCCN)

→ 難治性疾患の治療成績向上と予後の改善

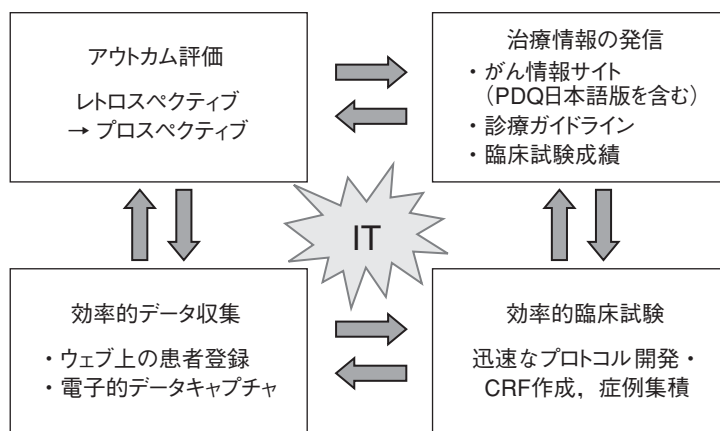


図 1 臨床科学基盤のグランドデザイン

主要プロジェクトとして TRI が取り組んでいる課題のうち、臨床試験の推進・管理・運営、およびトランスレーショナルリサーチ (TR) 分野での研究支援・推進・管理に絞り、現況および課題について述べる。

2 臨床試験の支援

治療学の発展の要素は、新薬の開発、臨床試験、および治療学的コンセプトの革新の 3 つであるが、なかでも臨床試験はその中核である (図 1)。TRI では、臨床科学の根幹となる、適切なデザインにより計画された質の高い臨床試験の支援を推進し、もって標準治療を継続的に革新していくことを目的に活動を行っている^{5,6)}。2009 年 12 月までに、がん、脳卒中、冠動脈疾患、再生医療分野、PET 検診や遺伝子解析研究等の幅広い分野にわたる 53 の実施中の臨床研究 (Phase I, I-II : 6, Phase II : 15, Phase III : 16, Outcomes : 15, Data Analysis : 1) と、のべ約 110 試験を実施してきた。

TRI では支援を求めるすべての臨床研究に門戸を開いており、常時申請していただけるようにしている。申請の手順や詳細についてはホームページ⁷⁾上に掲載しており、プロトコル作成要領に従って、プ

ロトコルの準備等の必要な手続きをしていただければ、医師・研究者はいつでも支援を受けられる体制が整備されている。研究の受け入れは、①いかなる技術革新につながりうるか、②いかなる基盤整備に資するか、③いかに新しい科学創成に貢献できるか、の観点から検討される。効率的な臨床研究の支援を実施するには、医師や生物統計家だけでなく、多くの専門家が関わる必要があるが、TRI では医師、プロジェクトマネージャー、研究運営事務局、データマネージャー、生物統計家、データベース/IT 技術専門家等からなる研究支援チームを編成して支援が行われている (図 2)。

3 トランスレーショナルリサーチ (TR) の推進・管理

医療におけるトランスレーショナルリサーチ (橋渡し研究) とは、「基礎的な研究成果を臨床に応用することを目的にチームで行う研究」⁸⁾である。近年のライフサイエンスの発展は著しく、新たに臨床応用が期待される診断や治療法候補が数多く産み出されてきたにもかかわらず、それらの研究成果を臨床に応用する際には多くの障壁があり、研究の実用化を進めることに課題が山積している。TRI では公的な

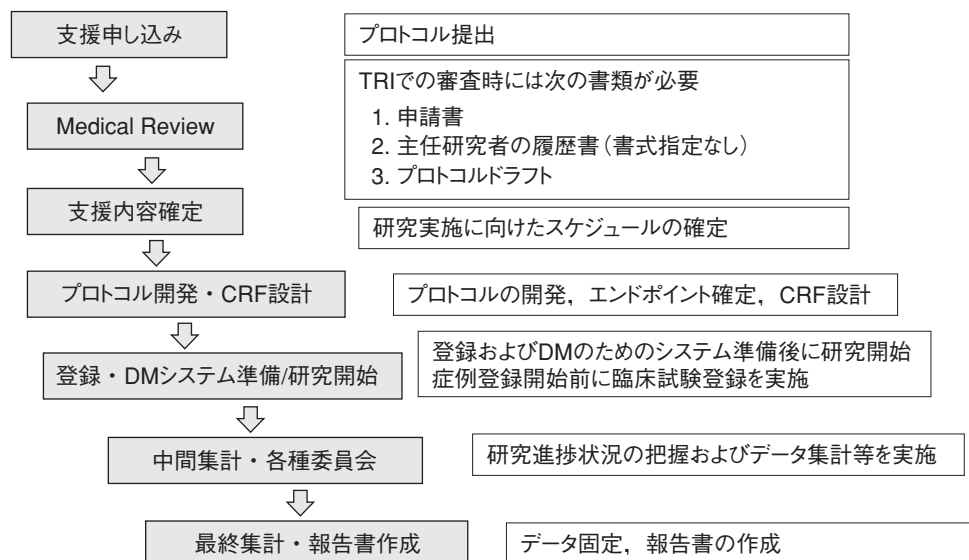


図 2 TRI での臨床研究支援のフロー

表 2 文科省がん TR 事業 (2004~2009) シーズ追跡状況

研究代表者名 (拠点)	シーズ	追跡状況 (2009 年 12 月時点)
中山俊憲 (千葉大学)	NKT 細胞免疫療法	先進医療申請
田原秀晃 (東京大学)	新規癌抗原エピトープ・ペプチドワクチン療法	(ペプチドワクチン) ライセンスアウト
藤堂具紀 (東京大学)	遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスを用いたウイルス療法	遺伝子治療 臨床研究開始
珠玖洋 (三重大学)	多価性癌ワクチン CHP-NY-ESO-1 ワクチン療法	治験届提出
湊長博 (京都大学)	結核菌抗原類緑体を利用した $\gamma\delta$ 型 T 細胞免疫療法	高度医療評価制度 申請準備中
目加田英輔 (大阪大学)	CRM197 (弱毒ジフテリア毒素) HB-EGF 分子標的療法	治験進行中

研究および自主事業に基づき、全国の TR 研究を支援・推進してきた。具体的には、試験物の製造、GMP/GLP 対応、特許・知財管理等のコンサルテーション、研究デザイン、判定基準開発を含む研究実施計画書 (プロトコル) 開発、CRF 作成、臨床試験管理、統計解析、論文作成の幅広い分野にわたって、法規制に則して TR を安全かつ科学的に実施できるように支援を行っている⁹⁾。TR 領域の成果について、抜粋して以下にまとめる。

文部科学省「がんトランスレーショナル・リサーチ事業」は、臨床試験への移行を基本方針とした先駆的な公的事业として、これまでにすぐれた成果が現れているがん免疫療法や分子標的治療法に係る基

礎研究成果を臨床に応用するための橋渡し研究の推進を目的に平成 16 年に開始された¹⁰⁾。2004 年より 11 課題の支援をスタートしたが、最終的に 6 課題が継続支援され、現在も研究者によって実用化へ向けた TR が継続推進されている (表 2)。本事業では、当センターはプロジェクト管理機能を担い、独自に開発したツールを用いて TR の推進を実践した。これらの TR については、開発のリスクと法的・制度的なハードルが非常に高いために製薬企業が手を出せなかった開発分野であり、本事業によって開発の道筋が整備されたといえる。また、本事業を通じて当センターの TR 基盤の強化が進み、広く TR を支援する体制が整備された^{12,13)}。

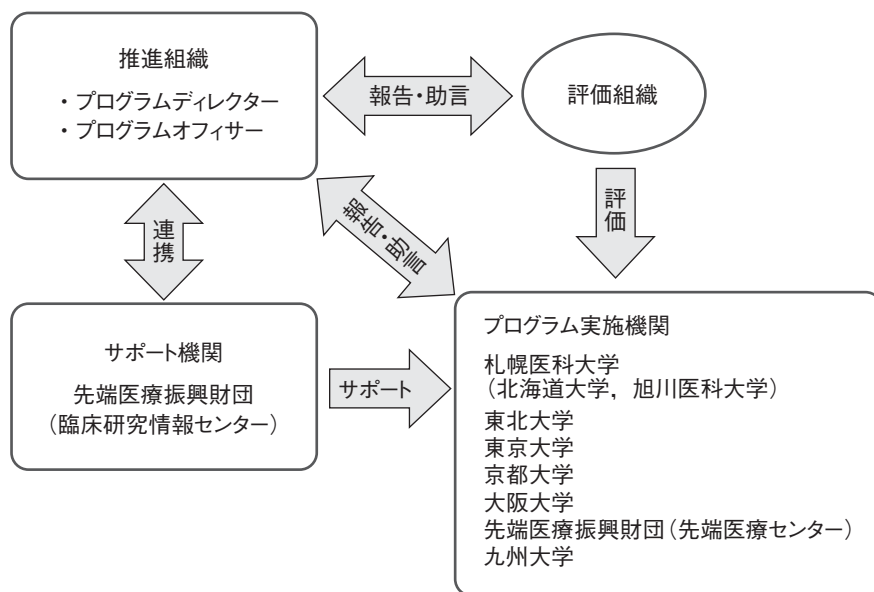


図3 橋渡し研究支援推進プログラムの実施体制

表3 プログラム終了時に実現する世界

各拠点における R & D パイプラインの確立
日本全体の開発ポートフォリオの確立
☆知財（特許権）ライセンスアウトの常識化
・ロイヤリティによる収入 ⇒ ROI 算出可能
・安定的専門職員雇用創出
☆TR センター（スポンサー機能）確立
・開発相談窓口・開発支援組織体制の完成、経営は自立
☆学部生・院生への教育の確立
・知財管理経営、研究戦略＝知財化戦略
・細胞療法、細胞製剤
・臨床研究、臨床試験方法論
・創薬、新規医療技術開発、TR 方法論

さらに、がん領域以外の TR の推進も目指し、医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、薬事法に基づく試験物製造、そして治験実施支援を可能にするスポンサー機能の確立を含めた橋渡し研究の支援を行う機関を拠点的に整備するとともに、これら拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などによりサポートする体制の整備も目的として、平成 19 年度より「橋渡し研究支援推進プログラム」が開始された¹¹⁾。

本プログラムは、実施機関として札幌医科大学（北海道大学、旭川医科大学）、東北大学、東京大学、京

都大学、大阪大学、（財）先端医療振興財団、九州大学が参加し、推進組織・サポート機関が支援・助言を行う体制であり、本プログラムでは期間内に各拠点で少なくとも 2 つの医師主導治験の実施に入ることが拠点に課されている。TRI は本プログラムで全国の橋渡し研究の支援を行う 7 拠点機関の整備や拠点間のネットワーク形成をサポートする機関としての役割を果たしている（図3）。拠点のサポートにあたっては、アカデミアにおける TR 支援基盤の整備と研究・開発（R & D）パイプラインの強化を目的に、各拠点で TR が系統的に支援され、常に複数のシーズが R & D のトラックを流れている状態をゴールに設定している⁹⁾。

各拠点における TR 支援体制の整備の方向性を見定めるとともに、国として強化が必要な部分を洗い出すためのツールとして、「基盤整備度評価スケール」を本プログラム開始時に策定し、これに基づき評価を行ってきた。本スケールは、TR の推進に重要と考えられた 5 つの項目、すなわちシーズを評価・選定する体制、試験物製造管理体制、臨床試験準備体制、臨床試験実施体制、プロジェクト管理体制を基本機能として考え、この 5 項目にぶらさがる実施に関連する要素ごとに評価を行うというものであり、本基本項目の成熟度を半定量的に測定することで、各実施機関の基盤整備を進めた。この結果、

年々拠点での TR 基盤は整備されてきており、2009 年 12 月現在、すでに 1 拠点では 1 治験が進行中であり、別の拠点でも治験届が提出された (2010 年 6 月現在、3 拠点で各 1 治験進行中)。

アカデミアが TR を継続し、自立経営するためには資金調達が可能で R & D パイプラインの形成が必要である。TR を含む研究開発はまさしく特許ビジネスであり、資金調達・事業化・医療化等のすべてが特許の強さと範囲に依存している。アカデミアにおける R & D パイプライン形成の成否は、特許戦略に基づいた研究開発戦略があるかにかかっている¹⁴⁾。以上はようやく整備の途についているところであり、激化する国際競争の中で継続的な整備・強化が必要である (表 3)^{15,16)}。

ま と め

以上のように、TRI は、わが国における医師主導臨床研究の中核的なアカデミアのデータセンターとして実質的に機能し、情報発信基地として全国に情報を提供している¹⁷⁾。

今後、解決されるべき問題はあるものの、それらの課題を一つずつ解決しながら組織や機能を拡充・強化しつつ、わが国の臨床研究、トランスレーショナルリサーチの支援推進とそれらの全般的な水準向上に邁進していきたい。

【謝辞】 TRI の事業はすべてのスタッフの一致協力によって成り立っていることをとくに強調するとともに、全スタッフへ深く感謝する。

文 献

1) 福島雅典, 小島伸介, 手良向聡ほか. 加速される標準治

- 療の革新とがん征圧戦略. 癌の臨床 2003; 49 (6): 473-9.
- 2) 松山琴音, 貞池哲志, 福島雅典. 日本における抗がん薬の現況. 臨床評価 2004; 31: 579-86.
- 3) Fukushima M. The overdose of drug in Japan. Nature 1989; 342: 850-1.
- 4) Fukushima M. Clinical trials in Japan. Nat Med 1995; 1: 12-3.
- 5) 臨床研究情報センター. 平成 20 年度研究事業報告
- 6) 松山琴音, 福島雅典, 村上雅義ほか. 臨床研究情報センター (TRI) の役割と活動. 癌の臨床 2006; 52: 617-23.
- 7) 臨床研究情報センターホームページ <http://www.tri-kobe.org/>
- 8) Birmingham K. What is translational research? Nat Med 2002; 8: 647.
- 9) 大野隆之, 永井洋士, 福島雅典. 本邦におけるトランスレーショナルリサーチのあゆみと今後の展望. 日本薬理学雑誌 2010; 135. 190-3.
- 10) 募集要項: 先端医療振興財団 文部科学省委託事業「がんトランスレーショナルリサーチ事業」: 革新的ながん治療法の開発に向けた研究の推進. 平成 16 年 4 月 (関連ホームページ: <http://www.ctrp.mext.go.jp/>)
- 11) 募集要項: 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課「橋渡し研究支援推進プログラム」の実施機関等の募集について. 平成 19 年 3 月 (関連ホームページ: <http://www.tr.mext.go.jp/>)
- 12) 文部科学省がんトランスレーショナル・リサーチ事業第 5 回成果報告会抄録集 (http://www.ctrp.mext.go.jp/report/5th_abstract.html)
- 13) 科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会 (第 33 回) 平成 22 年 2 月 16 日. 資料 3-2「ライフサイエンス分野の研究開発課題の評価結果 (案)」
- 14) 福島雅典. アカデミアにおける新規医療技術開発促進のために. 臨床泌尿器科 2008; 62 (5): 299-304.
- 15) 福島雅典. わが国におけるライフサイエンス・イノベーションのために. 臨床評価 2007; 34 (3) 539-44.
- 16) 平成 21 年度文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム成果報告会抄録集
- 17) 福島雅典. TRI 5 年間のあゆみ. 臨床評価 2009; 36 Suppl. XXVI: 159-72.