

特集：臨床研究実施の現状と課題

第1部 医師主導臨床試験の推進：各大学の臨床試験支援体制

東大病院臨床研究支援センター（UT-CresCent） ——臨床研究から治験までシームレスな支援体制の構築

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター

荒川 義弘

はじめに

大学病院では学内外の研究者と連携した開発型の研究や産学連携活動が活発になってきている。一方、市販後の製品に対するエビデンス作りも、個々の患者に合わせたきめ細かい医療を提供するうえで必要欠くべからざるものである。これらの臨床試験の信頼性を確保し、国際的に通用する水準に引き上げることが求められるようになっていく。

東大病院では平成13年に臨床試験部を発足させ、自主臨床試験の支援体制の整備を進めてきた。また、さらに臨床試験の信頼性確保に向けた体制作りについて、5年ほど前から関係者で議論を重ねてきた。その結果、2010年4月に臨床試験部を発展的に改組して、東大病院臨床研究支援センター（University of Tokyo Hospital Clinical Research Support Center：UT-CresCent）を設立した。当センターでは、臨床研究から治験までシームレスに支援できる体制を整備し、それぞれの専門家を配置した。

本稿では、信頼性の確保や利益相反の問題など、この領域で議論されている問題を当センターの紹介を兼ねて述べることにする。

1 設立の背景

臨床試験は、開発型のものと市販後のエビデンス作りのものに分類される。それぞれに環境が変化している（表1）。

1) 開発型の自主臨床試験および治験

大学病院では医工薬の連携や産学連携などを通じて研究開発活動が活発になっており、臨床開発をめざしたシーズは増えている。医薬品や医療機器に関しては、有望なシーズであれば業界の協力を得て企業主導の治験として開発してきており、特に大学発の医療機器の治験は珍しくはない。しかし、新しいモダリティの医療技術、すなわち、遺伝子治療、再生医療、細胞治療および機器等も含めた複合的な治療など、多様化しており、産業化に向けた開発戦略の複合的支援が要求されるようになっていく。東京大学でも学内連携を強化し、整備を進めているところである。具体例については、後述する。

また、市場が小さいとか、知財や先発権の期限切れなどの理由で、臨床上のニーズが高いにもかかわらず企業が開発しないものがある。これらに対しては、公的研究費も決して多くはない。東大病院としては、高度医療や医師主導の治験として開発すべく、病院の資源を一部研究医療費として投入し、支援をしている。

2) 市販後のエビデンス形成型自主臨床試験

臨床試験のネガティブな結果が公表されないことや、企業の関与によるバイアスの可能性などの問題に関しては、国際医学雑誌編集者委員会（ICMJE）でも議論され、臨床試験の事前登録制や統一投稿規定における告知などが講じられてきた。さらに、デー

University of Tokyo Hospital Clinical Research Support Center (UT-CresCent) — Establishment of the Seamless Service for Investigator-initiated Clinical Research and Clinical Trials for Marketing Approval —

Yoshihiro Arakawa : Clinical Research Support Center, The University of Tokyo Hospital

表 1 臨床研究支援センター設立の背景

A. アカデミア主導研究開発型の自主臨床試験および治験の増加と支援のニーズ

1) 新しいモダリティの医療技術開発:

医療機器や医薬品に加えて、遺伝子治療、再生医療、細胞治療など新しいモダリティのものが増えている。これらでは、実用化までのプロセスが多様であり、薬事などの規制対応や産学連携など個別の開発戦略が必要になる。

2) 企業が開発しない医薬品・医療機器、新規適応等の開発:

高度医療や医師主導の治験等を通じて信頼性の確保されたエビデンスの形成が必要とされている。

B. 市販後のエビデンス形成型自主臨床試験の信頼性確保や利益相反管理の必要性

1) データの信頼性確保:

国際誌に受け入れられるような試験デザインや、データ管理等 ICH-GCP を意識した品質管理の必要性が高まっている。

2) 研究資金の確保と透明性・利益相反管理:

取引誘引・利益誘導と受け取られないような研究管理体制の必要性が高まっている。

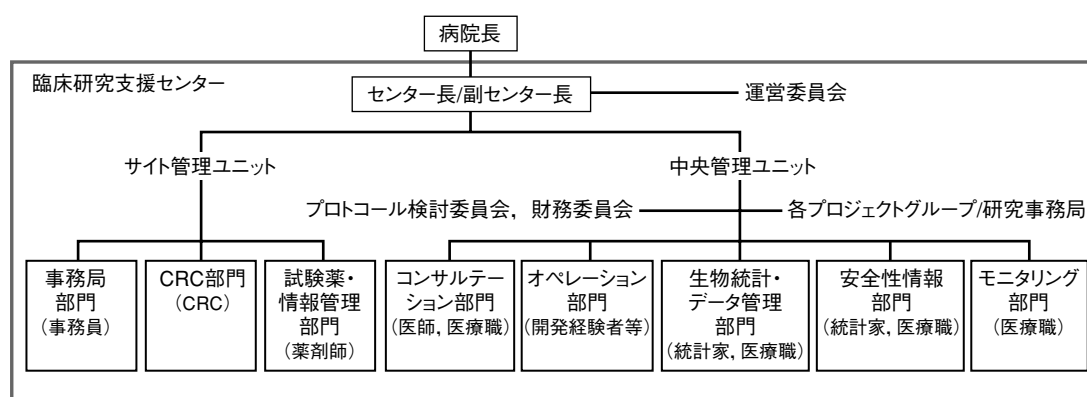


図 1 臨床研究支援センターの組織と業務

当センターは、「サイト管理ユニット」と「中央管理ユニット」からなり、治験と自主臨床試験をシームレスに支援している。「サイト管理ユニット」は、東大病院で実施する臨床試験の円滑な実施の支援を担当し、また IRB 事務局の機能をもっている。「中央管理ユニット」は、アカデミア主導の治験および自主臨床試験の研究者を支援し、多施設共同試験も円滑に実施できるように、専門家を配して支援している。

タの信頼性が国際的に議論され、盲検試験の必要性や GCP に準ずる品質管理が求められるようになってきている。

また、国内では、企業からの研究者や学会に対する寄付が利益相反を誘導し、データの信頼性を損ねているのではないかと疑念が生じている。東京大学では 2006 年 3 月より全国に先駆けて臨床研究に係る利益相反自己申告書の提出を義務づけ、研究者の利益相反状態の管理を行ってきた。しかし、さらに透明性を増し、組織体制として見えるかたちでの信頼性確保が必要と考え、今回の当センターの設立にあたっては、東大病院が実施主体となることが可能であることを規定した。また、当センターの利益相反を管理するために外部委員を加えた各種委員会(後述)を設置し、議事録の概要を公表することなど

の方策を講じている。

2 組織と業務

東大病院では非臨床部分は、トランスレーショナルリサーチセンター (TR センター) が担当し、臨床試験を当センターが連携して担当している。当センターは、2010 年 4 月旧臨床試験部を改組して、病院内の組織として設置した (図 1)。

旧臨床試験部は「サイト管理ユニット」としてセンター内に残し、東大病院内で実施する治験および自主臨床試験の実施を支援する組織とした。今回新たに「中央管理ユニット」を設け、アカデミア主導の治験および自主臨床試験に対して、計画から準備・実施・報告まで、高い信頼性を確保して実施できるよう研究者を支援する組織とした。本稿では、

新設した「中央管理ユニット」を中心に述べる。

1) サイト管理ユニット

サイト管理ユニットは、東大病院で実施する治験および自主臨床試験が安全かつ計画どおりに実施されるように支援を行っている。

事務局部門は、臨床試験審査委員会 (institutional review board: IRB) の事務局および治験事務局としての役割を担っている。

CRC 部門は、臨床試験コーディネーター業務および臨床研究のコーディネーター登録・養成業務を担っている。

試験薬・情報管理部門は、治験薬および研究費で購入した試験薬の管理調剤および安全性情報の一次評価、実施試験全般の情報管理などを担っている。多施設共同試験における中央試験薬管理もこの部門で担っている。

コンサルテーション部門は、専任の内科系および外科系の医師と副センター長が担当している。今回の組織では中央管理ユニットに異動したが、引き続き東大病院で実施する侵襲的介入試験の申請の支援 (プロトコールや患者説明文書等の作成支援、年間 50 件以上) を行っている。また、試験薬の盲検化や独自に開発した臨床研究支援システム (症例登録・割付・データ収集支援システム) の利用促進など、独自の研究者支援を行っている。

また、東大病院の研究者を対象とした研究倫理セミナー (必修) や国公立大学 CRC 養成研修 (東大病院主催、文部科学省後援) の開催などもサイト管理ユニットが担当している。

2) 中央管理ユニット

中央管理ユニットは、アカデミア主導の治験および自主臨床試験の計画立案から実施報告まで、高い信頼性を確保して、多施設共同試験においても円滑に実施できるよう、東大病院が実施主体となって支援できるようにしている。

その主な特長を表 2 に示す。信頼性確保と利益相反に配慮し円滑な実施の支援をするために、大胆な発想と対応をしており、事務方も含めた東大病院の関係者が英知を出して取り組んでいるところである。

中央管理ユニットでの支援対象は、アカデミアとしての立場、信頼性の確保、および受益者負担の観点から、表 3 の 1 に示す 3 点を満たすものとして

表 2 東大病院臨床研究支援センター中央管理ユニットによる研究支援の特長

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 経験豊かな臨床研究の専門家による支援 2. 東大病院が実施主体として多施設共同研究を実施することが可能 3. 資金提供者とは独立に研究を実施し、アカデミア主導の研究契約等により一括した資金管理が可能 4. 外部委員を加えた各種委員会*を設置し、透明性・中立性を確保 <p>*運営委員会、プロトコール検討委員会、財務委員会</p> |
|--|

いる。

また、主な支援内容は、研究者では実際上できない業務であるプロジェクトマネジメントや実施施設対応、データ管理などであり、各部門が担当している (表 3 の 2)。各試験ではプロジェクト担当者を決め、試験に応じた組織体制と着実な進行を図るとともに、ユニット内では、毎週ミーティングを持ち進捗の確認を行っている。

また、当センターでは、人材育成や臨床研究情報基盤の整備などの活動も行っている。

3 委員会

当センターの利益相反を管理し、適正な運用を図るために、外部委員を加えた 3 つの委員会をセンター内に置き、内規を定めている。

①運営委員会

センターの管理運営に関する重要事項について審議する。外部委員を加え、中立性を保つ。

②プロトコール検討委員会

中央管理ユニットで支援するプロトコールの採否、優先順位の決定、プロトコールの最終検討を行う。外部委員等を加え、中立性を保つ。委員名簿および審議概要は公表する

③財務委員会

センターおよびプロジェクトの適正な予算計画、予算執行について評価し、必要な改善を勧告する。また、運営委員会に報告する。外部委員を加え、コンプライアンスを高める。

4 中央管理ユニットで支援する研究の流れ

研究の標準的な流れの概略を図 2 に示す。研究の計画立案の段階では、研究者と当センターが協力して行い、プロトコール作成と実施支援内容の検討を

表 3 中央管理ユニットの支援対象と主な活動内容

1. 中央管理ユニットの支援対象 以下の全てを満たす臨床試験 1) アカデミア主導の自主臨床試験および治験 2) 学術的価値または臨床上の必要性の高いもの 3) 実施体制の目処があり、資金提供者とは実施・報告において独立性を確保できるもの なお、研究開発型の臨床試験（医師主導の治験や高度医療）は優遇することとしている。
2. 主な活動内容 2.1. 研究事務局の支援 1) コンサルテーション部門 開発戦略、プロトコル等作成支援、試験薬のマスキング等 2) オペレーション部門、モニタリング部門 プロジェクトマネジメント（試験全体の進捗管理、リソース管理）、研究会開催、施設対応（申請支援、契約、報告書受領）、安全性報告ハンドリング、モニタリング、監査（外注）、委員会開催、書類保管、庶務、渉外、CRC の派遣（必要に応じて） 3) 生物統計・データ管理部門、安全性情報部門 プロトコルデザイン、症例登録・割付、データ管理・データレビュー・中央モニタリング、統計解析、安全性情報の集積・報告 4) 中央試験薬管理：サイト管理ユニットの試験薬・情報管理部門が担当 2.2. 人材育成（教育・研修） 東大病院臨床試験セミナー（公開セミナー）や公開講座、卒後臨床研修等 2.3. 臨床研究情報基盤の整備 臨床研究用症例登録・データ管理システムの開発（富士通との共同開発）

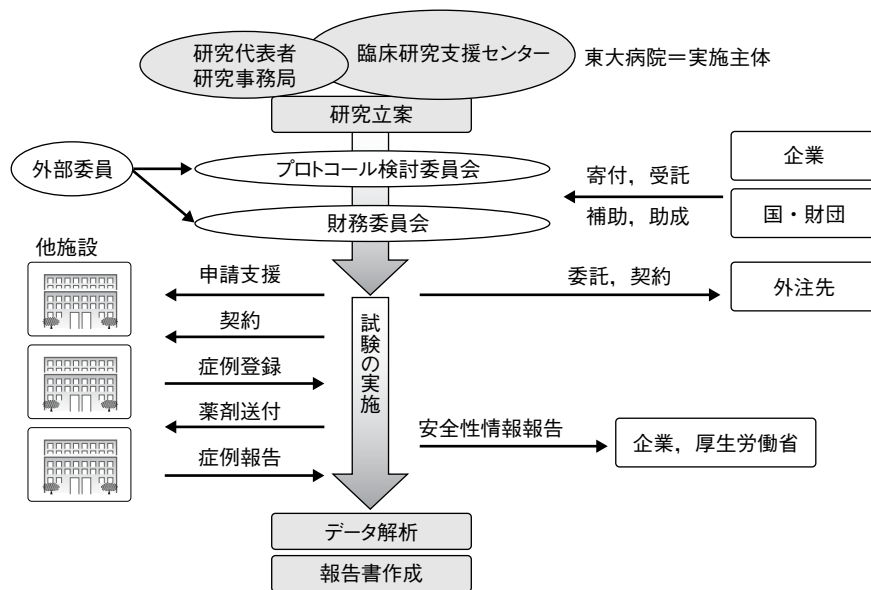


図 2 研究の流れ（概要）

各研究ではセンターと研究者が協力して研究立案し、プロトコルや実施体制の整備を行っている。企業等から資金や試験薬の提供が得られる場合は、東京大学が実施主体として一括契約を結び、管理を行うことができる。当センターの利益相反を管理するため、プロトコル検討委員会や財務委員会を病院内に設置している。

並行して行う。また、企業などから資金、試験薬、情報等の提供の可能性がある場合にはその打診を行う。ある程度めどがついた時点でプロトコル検討

委員会に諮り、表 3 の 1 の基準に照らして適当であるかを検討し、採否を決定する。さらに、プロトコルの内容を検討して最終案の承認を得るとともに、

表 4 支援中の臨床試験

開発型の臨床試験

	試験の種類	特徴	薬物・機器名	対象患者	デザイン・症例数	現況 (2011 年 4 月)
1	高度医療	未承認薬を用いた最初の高度医療、第Ⅲ相は多施設共同試験にてモニタリング実施予定	S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法	腹膜播種を伴う胃癌患者	第Ⅱ相単群試験 40 症例、第Ⅲ相多施設共同ランダム化比較試験 180 症例	第Ⅱ相試験症例登録終了、第Ⅲ相試験高度医療申請準備中
2	再生医療 (ヒト幹細胞臨床研究)	First in human 試験	インプラント型再生軟骨 (自家細胞)	口唇口蓋裂における高度な鼻変形を有する患者	単群安全性確認試験, 3 症例	厚労省承認済み、試験開始前
3	遺伝子治療	First in human 試験	改変ヘルペスウイルス (癌細胞でのみ増殖し、癌細胞のみを破壊するウイルス)	悪性脳腫瘍 (神経膠芽細胞癌)	用量漸増安全性確認試験 21 症例	実施中 (部分支援)
4	医師主導の治験	医療機器、厚労省検討会にて早期導入機器に指定	小児用体外式補助人工心臓	小児重症心不全患者	単群試験, 症例数未定	準備中 (医師会採択: 治験実施計画書の策定)

市販後の自主臨床試験

1	市販後の自主臨床試験	多施設共同二重盲検比較試験、東大にて試験薬を調製し中央管理	エプレレノン (アルドステロン拮抗薬)	レニン・アンジオテンシン系抑制薬投与下の慢性腎臓病を有する高血圧患者	多施設共同二重盲検比較試験, 約 60 施設, 340 症例	実施中 (パイロット試験として先行開始)
2	市販後の自主臨床試験	資金提供企業とアカデミア主導型臨床研究契約締結、実施主体は東大病院	アリスキレン (レニン阻害薬)	心筋梗塞既往歴のある高血圧患者	ランダム化比較試験 40 症例	IRB 承認済み、実施開始前

現在支援中の臨床試験。このほかにも検討中の試験が多数ある。

データ管理などの本格的準備を開始し、また、財務委員会にて研究経費の適正運用について確認を行う。

準備が整ったところで、多施設共同試験の場合はまず東大病院の臨床試験審査委員会に諮り承認を得る。また、企業などから資金等の支援が得られる場合には、契約を取り交わす。その契約のなかでは、研究の実施・解析・報告等において、企業とは独立して行うことなどを規定する。

その後、他の施設へも申請を依頼し、その申請の支援を行う。また、研究費などの支払が生じる場合は、施設間で契約等を取り交わす。試験中は品質管理の目的で、試験薬管理やモニタリングを適宜実施することとしており、また、重篤有害事象報告等の安全性報告も行うことを規定している。

5 中央管理ユニットで支援中の試験の例

現在支援中のものを表 4 に掲載する。このほかにも検討中のものが多数ある。予想以上にアカデミア主導の開発型の臨床試験が多いのが特徴である。これらでは十分な外部資金等が得られていない場合が多く、病院による初期の支援等がますます重要となっている。

おわりに

アカデミア主導の治験および自主臨床試験に対し、品質管理や利益相反管理に配慮した支援体制を構築してきた。施設選定や施設との契約等まだまだ整備が必要であり、実績を積みながら着実に業務の標準化を図っていく計画である。欧米の大学などでの支援体制を参考にしつつ、日本の規制や医療環境に適した支援体制の構築が重要と考えている。