

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

京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験サポート体制

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部¹⁾ 同探索医療検証部²⁾
伊藤 達也¹⁾ 新美三由紀²⁾

はじめに

わが国では、基礎研究から臨床応用への橋渡し（以下、トランスレーショナルリサーチ）は新規医薬品や適応外医薬品を用いてヒトへ使用するため、臨床応用研究（以下、臨床試験）の実施の際には守るべき指針や準備必要項目などの規制に従う必要がある。一方で、再生医療のなかで代表される細胞製剤などは技術開発のスピードが速く、技術と並行してガイドラインや法律も整備中であり、臨床試験を実施する環境はこれまでにない複雑である。また、質の高い臨床試験を実施するためにはデータマネジメントや統計解析などで質を担保する必要がある。診療業務を抱える医師を中心とした少人数のグループで質の高い臨床試験を実施することは簡単なことではない。近年、大学や医療機関内などに臨床試験を支援する拠点が設立され、質の高い臨床試験やトランスレーショナルリサーチの実施のための支援体制整備が進められている。本稿では、京都大学医学部附属病院探索医療センターにおけるトランスレーショナルリサーチのサポート体制について紹介する。

1 京都大学病院探索医療センターのミッション

京都大学医学部附属病院探索医療センター（以下、当センター）は、わが国初のトランスレーショナルリサーチ（TR）を支援する基盤組織のひとつとして2001年に設立された。当センターは、出口を見据え

た開発研究と、科学的にも倫理的にも正当性が高く、質の高い臨床試験、Proof of Concept（POC：概念実証）取得研究の円滑な実施を支援しており、2007年より文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムに採択されている。これまで学内外の多くの臨床試験を支援し、特に国内外未承認医薬品や医療機器の医師主導治験を4つ実施した実績がある。

特に探索型研究を進めることを掲げ、基礎研究で発見されたものを早く臨床応用することが目標である。そのため、当センターでは既存の枠を越えた横断的に研究を進めるため、研究者の基礎研究も支援を行い、臨床支援スタッフとの連携により臨床応用も可能とする。若手研究者のオリジナリティや発想を育成し、新たなシーズを発掘する全国拠点を目指している。われわれのねらう臨床開発は、フェーズの浅い段階における探索的治験、厚生労働省の制度下で行う先進的な臨床試験など、POCを取得することや次に臨床展開できるためのエビデンスを立証することである。

2 京都大学病院探索医療センターの体制

支援組織は、探索医療開発部、探索医療検証部、探索医療臨床部の3部より構成され（図1）、「探索医療開発部」では試験計画書や概要書の作成、規制当局との折衝、臨床試験文書の管理・保管、および試験の進捗管理などを、「探索医療検証部」では試験

Management and Support of Investigator-Initiated Clinical Trials in Translational Research Center, Kyoto University Hospital
Tatsuya Ito : Department of Experimental Therapeutics, Translational Research Center, Kyoto University Hospital ; Miyuki Niimi : Department of Clinical Trial Design & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

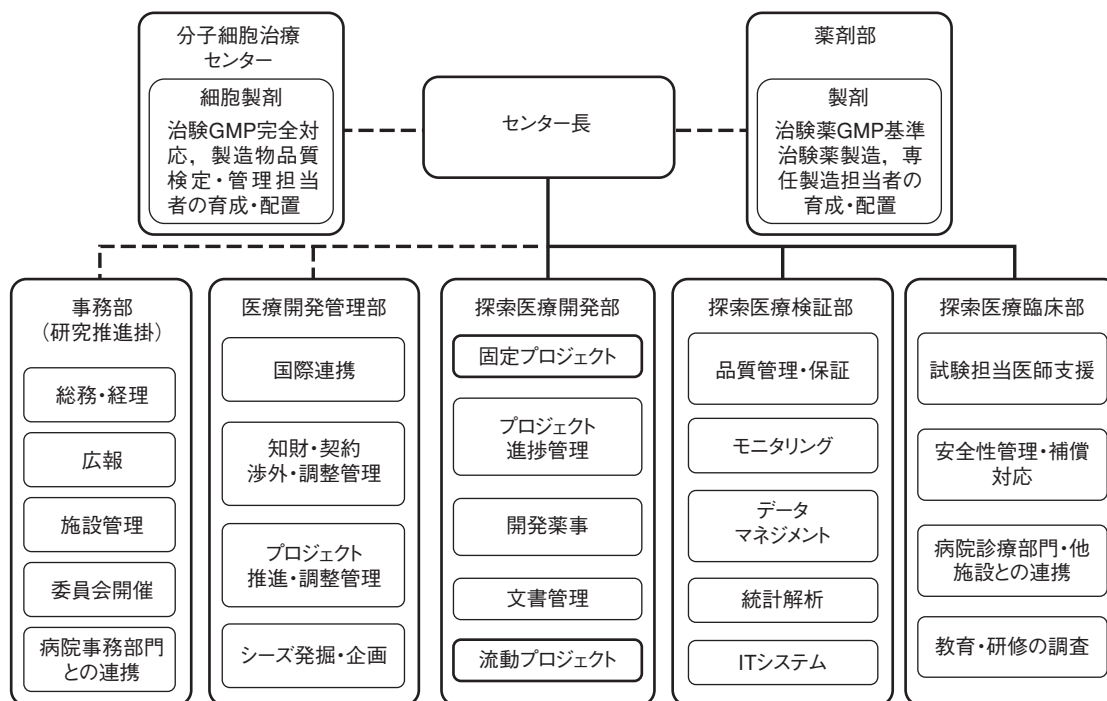


図 1 トランスレーショナルリサーチ (TR) の組織

計画策定時からの統計学的支援，試験データの品質保証とデータ解析を，「探索医療臨床部」では診療科や研究者との連携・調整，被験者の保護，安全性情報などを担当している。さらに TR を推進する 3 つの病院部門，すなわち，知的財産・契約・渉外の調整管理などを担当する「医療開発管理部」，GMP 基準の細胞製剤の調製や品質管理を担当する「分子細胞治療センター」，治験薬管理や治験薬（治験薬 GMP 基準）製造を担当する「薬剤部」とも連携している。

当センターは，支援施設基盤の整備だけでなく，これまでに医師主導治験の手引きおよび当センターにおける業務標準手順書やマニュアルの作成など，円滑な業務遂行をするためのシステム整備が推し進めている。また，研究者の種（シーズ）の採択の際には，当センターは厳選な審査を経て支援を決定する。すなわち，研究者が探索医療センターの要領に従った申請書類を作成し，支援申請の窓口である医療開発部管理部へ提出する。探索医療センター内で協議し，センター長が最終的な採否を決定する。決定後は，3 部により形成した支援チームが研究者側と一体となり臨床試験を進める。また，当センターの 3 部と連携部門を合わせた機能は，単なる「臨床

試験調整支援機関」ではなく，実務担当者を設置し育成する「院内完結型支援機関」の位置づけである。

以上のような支援体制により，当センターはハード面とソフト面から研究者（医師）側をサポートし，それぞれのシーズを推進している。

3 質の高い臨床試験実施に必要なもの

当センターは，質の高い臨床試験を実施するために，心がけていることが 2 つある。1 つ目は研究者側とのコミュニケーションである。臨床試験自体は決して短いものではなく，年単位での事業であるため，研究者の熱を冷まさせないようにプロセスとゴールを確認することを常に意識している。2 つ目はチームとしての役割の明確化である。試験の開始から終了までは，多くの業務が発生するため，チームの一人一人が業務に責任をもち，チーム内で連携する。当センターは，これら 2 つのことがうまく機能することを通じて，臨床試験の準備段階から試験スタート，試験の進捗に至るまで円滑な連携を行っている。

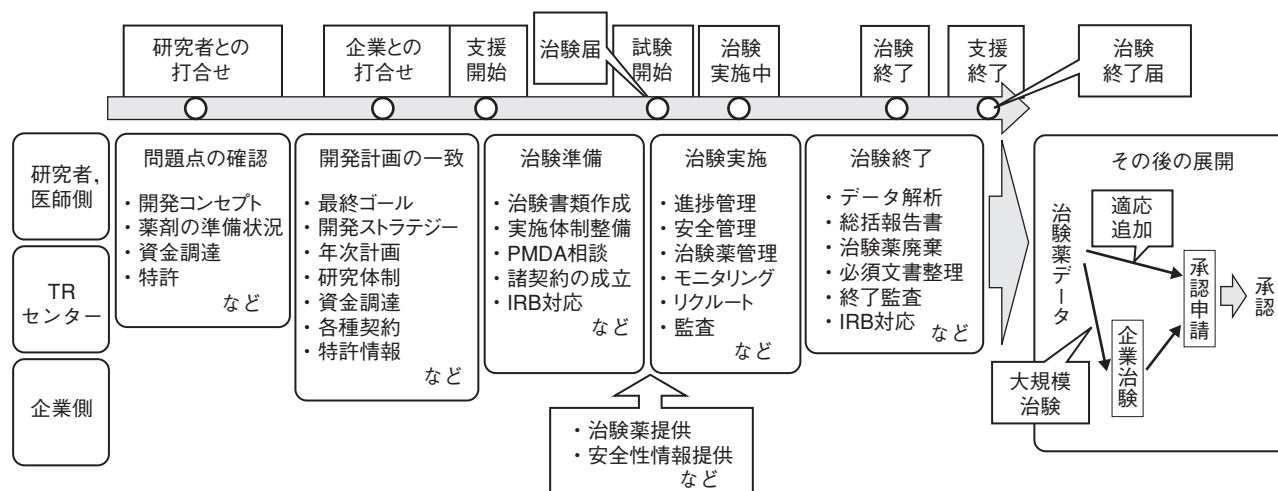


図 2 治験の主な流れ

4 支援の流れ (図 2)

①研究者側との調整

研究者からのシーズ支援の相談があった場合には、探索医療開発部がまず研究者とテーマについて十分な時間をかけて議論する。開発内容が現治療の問題点や競合する医療技術との差別化など、開発根拠を双方が理解したうえで開発を進める。そして、研究の位置づけに基づき、治験、先進医療、高度医療などのいずれのトラックを用いてゴールをめざすのか議論し、ゴールへ向かうために最短ルートを探る。なお、臨床試験を実施する場合には、探索医療開発部が中心となり、年単位でのスケジュールやプロジェクト経費、そして試験の準備～実施～終了までの実施項目を考えるものすべてをあげ、その実施時期と作業時間を考慮して、およそのスケジュール表など試験規模を捻出する。また、将来的な開発ロードマップは、臨床研究後の開発方針を企業とも打合せ、一般医療化までの全体の開発戦略のなかで、臨床試験の位置づけを明確にしておく必要がある。また、研究者側が公的資金への申請を検討している場合に、臨床が目標であれば、当センターは積極的に申請計画に加わり共同申請となるようにする。

②企業との折衝

企業とあらかじめ連携している場合には、探索医療開発部が企業側と研究者を交えて早急に折衝をしてプロジェクトとしてのゴールを議論する。企業と

の共同研究が可能となれば、医療開発管理部が中心となり契約をまとめる。最終的な開発する物が医薬品や医療機器であれば、企業側が臨床研究を引き継ぐこととなるため、企業側がどのような研究成果を期待し、どのように活用するかを最初の時点で製品化までのルートを議論しておくことは非常に重要である。契約内容で特に注意が必要なのは、共同研究のなかで得られた成果の取扱いであり、事前に十分な議論をしたうえで共同研究契約をまとめる。なお、当センターにかかる研究費や成果報酬についても議論が重要である。

③臨床研究のチーム形成と進捗管理

ゴールや目標が決まれば、次に支援組織と研究者側を交えて、具体的な今後のスケジュールや実行項目などを議論し、担当者を決定する。チームによる支援が本格的に開始となる。研究者側を中心に当センターの3部とともに試験実施計画書、説明文書・同意文書、概要書の作成などを行う。試験計画書は、臨床試験中で計画の根幹をなすものであり十分な熟慮が必要である。この試験計画書の良し悪しが試験の質を決める。当センターでは、探索医療検証部が統計学的な思考やデータマネジメントなどを中心に担当し、試験計画書の質を担保している。一方では医学部附属病院の各診療科および各部門との協力関係は重要であり、探索医療臨床部が中心となり、準備段階からの綿密な打合せをして臨床試験の効率的な遂行に支援をしている。さらに、臨床研究用製剤

(院内製剤) が必要な場合には、研究者側と相談のうえ、薬剤部が治験薬 GMP 製剤を、分子細胞治療センターが細胞製剤 (GMP 基準) を調製・出荷をする。

試験デザインが決定し、実施計画書もほぼ固定できる段階になれば、対象患者も明確になる。実際に試験が始まると被験者リクルートに苦労することが多いため、実施計画書作成段階から組み入れられそうな被験者を調査する。試験の成功のカギは被験者リクルートを進捗にかかっている。

④規制当局との折衝

「治験」であれば、医薬品や医療機器の承認申請をめざすものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) との折衝は必要不可欠である。PMDA との対面助言でどのようなことを相談するのか、相談資料の準備も別途必要となるため、当センターは資料作成から対面助言への参加なども支援する。

⑤院内における審査

試験実施計画書、説明文書・同意文書、概要書などが完成できた場合には、研究者側が倫理委員会や治験実施審査委員会などの審査委員会へ申請を行う。当センターは審査委員会からの意見に対する対応も支援する。承認が得られれば開始可能となる。治験の場合には、院内の治験審査委員会にて承認が得られれば、研究者は PMDA へ治験計画届書を提出し、治験が開始となる。

⑥試験期間中～試験終了時の進捗管理

臨床試験がいったん開始となれば、被験者リクルートの進捗管理が重要となる。探索医療臨床部が中心となり、試験期間と被験者リクルート状況について研究者側と定期的に打合せ、今後の対応などを協議している。

臨床試験が順調な進捗をたどり、目標症例数に達成し観察期間など試験期間が終了した場合、あるいは中止した場合には、研究のまとめ作業となる。データマネジメント、統計解析、報告書作成など、研究

者側と当センターと今後のスケジュールを立てて、開始段階と同様にチームを形成し作業を打ち合わせる。また、審査委員会などへの報告を行う。さらに、院内関係部署への終了報告を行う。

⑦企業への継承

臨床試験の開発段階で企業とあらかじめ契約された内容を達成可能な場合には、試験終了前に企業を折衝し、今後の動きを具体的に議論する。研究のまとめ作業と並行し、企業へ円滑な移管を行う。

5 課 題

当センターはこれまでの実績から、臨床試験の実施のノウハウは積み上げ、研究者のニーズにあった支援体制を整備してきた。しかし、実際に一般医療まで到達したシーズはなく、企業への継承を含め、最終結果が判明するまでに時間を要する。また、臨床試験の実施に際してのマンパワーが現在不足している。今後当センターの支援体制の質を保つには人材育成が急務の課題である。今後は、これまでの当センターの経験から、今後は他の医療機関とも連携を模索し、さらなる臨床研究のネットワークと人材育成の場を広げ、質の高い臨床試験を次々と実施していくことである。

おわりに

当センターは、学内の有望シーズの臨床開発を通じて、現有の優れた支援機能を増強・拡充・整備し、人材の実地教育による育成をすることによって、学内はもとより外部からのプロジェクトを受け入れて支援する体制を確立すること、さらに、より円滑かつ効率的な橋渡し研究・臨床開発を可能にし、創薬・新規医療開発の国内におけるアカデミア拠点となることが目標としている。また、これらの目標を達成することで、欧米に比し遅れているわが国の臨床試験・治験を推進し、国際競争力の強化に貢献できるものとする。