

[Case Report]

# HTR ネットの構築と現状

## —北海道に国内最大級の治験基盤を—

### Construction and Present Situation of HTR Net

—Toward the Largest Clinical Trial Infrastructure in Japan within Hokkaido—



中村 宏治    岡村 麗香    佐藤 典宏  
白土 博樹    安田 和則

#### はじめに

平成 19 年度より平成 23 年度まで「文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム」を札幌医科大学、北海道大学大学院医学研究科、旭川医科大学の 3 大学法人が協働で受託した。

北海道臨床開発機構（Hokkaido Organization for Translational Research：以下、HTR）は、受託した 3 大学法人が立ち上げた受け皿組織である。ここでは、Translational Research（以下、TR）の拠点として、実用化を目指す基礎的研究（以下、研究シーズ）を臨床での実用化まで支援するための基盤を構築してきた。

HTR では、研究シーズが臨床研究・治験の段階に達した時の準備として、希少疾患等における患者リクルートをオール北海道で行うことを想定し、北海道内の多数の医療機関と 3 医育大学とのネットワーク（以下、HTR ネット）を構築してきた。

この HTR ネットが目指している基盤は、北海道全域をカバーし、大～小規模病院および診療所というさまざまな規模の医療機関により構成されてい

る。それは、ある特定の領域・疾患に特化せず、どのような疾患にも対応できるネットワークを目標としているためである。同時に、この HTR ネットは、北海道に国内最大級の治験推進基盤を構築する目標を掲げている。その理由は、北海道は県外への人口流入出が少ない県のひとつであり<sup>1)</sup>、疫学研究のような長期間にわたり患者をフォローする研究には適しているフィールドのひとつだといわれているからである。

#### HTR ネットの構築

##### 1 オール北海道のネットワークを構築していくための医療機関の確保

###### 1) 参加・協力依頼

北海道に国内最大級のネットワークを構築するためには、各医療機関に対して当該ネットワークへの参加を求め、協力を依頼することが不可欠である。そのため、専属のスタッフ（以下、HTR ネット担当者）を配置し、各医療機関を個別に訪問することにより TR の意義を説明するとともに HTR ネットへ

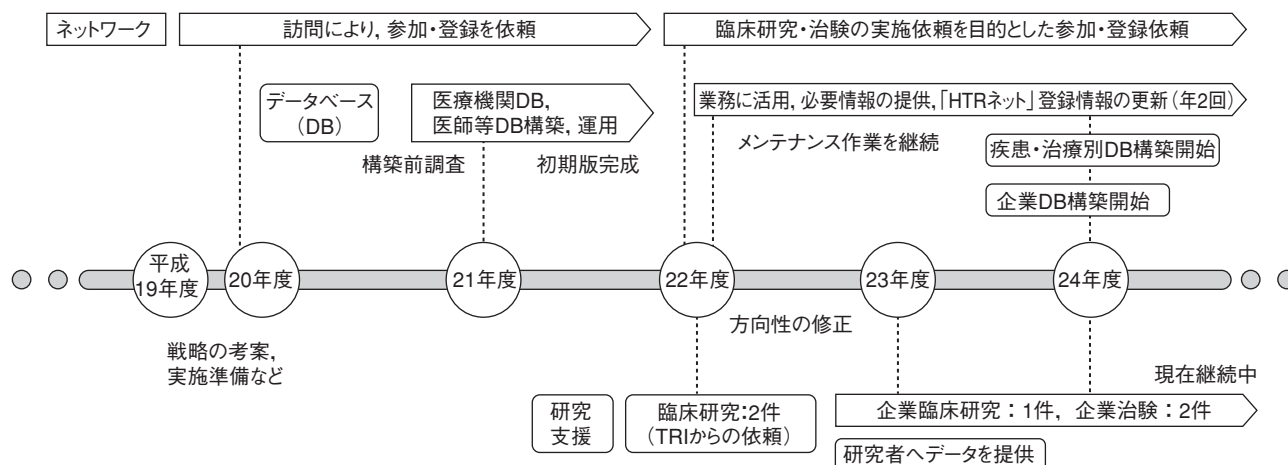


図1 「HTR ネット」の主な活動内容と変遷

平成19年度から現在まで、上記の活動内容を通じて「HTR ネット」の拡充化・実態化を図ってきた。それを研究支援やデータベースの充実に活かしている。

の参加を依頼することとした。ネットワーク構築開始当初、HTR ネット担当者は医師1名が専任で、後に医師以外の1名が加わった。

平成19年度にネットワーク構築の準備として、医療機関約600院をリストアップした。その中から、がん診療連携拠点病院や災害拠点病院等の指定を受けている医療機関約70院をさらに抽出し、優先的に参加を依頼した。その後、残りの医療機関に対して参加を依頼した。

平成20年度4月より、HTR ネット担当者が北海道内一つひとつの医療機関の訪問を開始した。なお、平成21年度までに医療機関223院の登録がされたため、平成22年度からはその取り組み方法を変更した。その目的は、治験基盤としての機能の充実であり、臨床研究・治験を実施する医療機関に優先してネットワークへの参加を依頼することとした（図1）。

## 2) 参加表明と登録書

### 2-1) ネットワーク登録書およびその内容

個別訪問によるHTR ネットへの参加協力依頼に対して、HTR ネットに参加する場合には、当方で用意した「登録書」（図2）の提出を依頼した。HTR ネットへの参加医療機関を「HTR ネット登録医療機関」（以下、登録医療機関）とした。

その登録書の内容は、①所在地等の医療機関に関する基本情報、②医療機関における専門的知識を有

する者（以下、実務担当者）、③HTR ネットとの連絡窓口となるなどの事務的な担当者（以下、事務担当者）とした。なお、HTR ネットは、多数の医療機関から構成されることを発足時点で想定したため、その連絡手段として電話番号のみならず、特にメールアドレスの登録を促すこととした。

登録内容に関しては、実務担当者は、その大部分が院長、副院長、医局長などの院内でも責任ある立場の医師であった。治験を活発に行っている実績のある医療機関における実務担当者は、治験事務局長や薬剤部長などであった。事務担当者は、その大半が事務長、総務課長、治験事務局担当者等であった。

### 2-2) 登録医療機関数の変化

HTR ネットへの登録医療機関は年々増加した。その数は、平成20年度末で173院、平成21年度末で223院、平成22年度末で267院、平成23年度末で312院となった。今後も必要に応じて参加依頼を行うことにより登録医療機関数は増えるため、また、医療機関の統廃合等により増減するため、HTR ネットの登録医療機関数は今後も増減する。なお、この間の医療機関への訪問件数は、のべ約550院であった。

参加依頼のための訪問時には、①「HTR ネットへの参加による費用の発生の有無」と、②「大学から半ば強制的な仕事が依頼される可能性の有無」について尋ねられることが多かったが、この2点について「なし」と答えることでスムーズに協力が得られ

| 北海道臨床開発機構（HTR）と北海道内医療機関とのネットワーク登録書                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 記入日：平成    年    月    日                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                        |
| <b>■ 1 ■</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>医療機関等に関して</b><br>・正式名称： _____<br>・郵便番号： _____<br>・所在地： _____<br>・代表電話番号： _____<br>・ファックス番号： _____<br>・病院代表 E-mail アドレス： _____                       |
| <b>■ 2 ■</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>実務担当者（院長、医師、薬局長、治験担当者など）</b><br>・氏名（ふりがな）： _____<br>・[よろしければ] 専門科目： _____ ・役職名： _____<br>・直接連絡をとれる電話番号 <sup>※2</sup> ： _____<br>・E-mail アドレス： _____ |
| <b>■ 3 ■</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>事務担当者（HTR からの情報を受け取り、ドクターに伝える担当など）</b><br>・氏名（ふりがな）： _____<br>・役職名・担当名： _____<br>・直接連絡をとれる電話番号 <sup>※2</sup> ： _____<br>・E-mail アドレス： _____         |
| <p>※1：これらの情報は HTR で厳重に管理いたします。各項目にもれなくご記入願います。</p> <p>※2：電話番号は、直接連絡をとれる番号、内線番号、PHS 番号などをお知らせください。</p> <p>※3：この用紙は、FAX で HTR へお送りいただくか、これらの内容をメールでお知らせください。</p> <p>※4：さらに登録希望の方がいらっしゃる場合には、別の用紙にてお知らせください。</p> <p>★メールアドレスは、可能な限り、それぞれ違うアドレスのご登録をお願いいたします。</p> |                                                                                                                                                        |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>● 送付先 ●</p> <p>FAX：011-XXX-XXXX または Mail：XXX@med.hokudai.ac.jp</p> <p>北海道大学 北海道臨床開発機構 ネットワーク管理部（担当：中村、岡村）</p> </div>                                                                                  |                                                                                                                                                        |

図 2 HTR ネット登録書

るようになった。

## 2 担当者登録情報の更新

実務担当者、事務担当者は、人事異動等により変更となることが多い。一方、HTR としてはこれらの担当者を経由して各医療機関と連携していくために、担当者の変更はできる限り迅速に把握したい。その確認の意味も含めて、HTR ネットがネットワークとして機能しているか（特に、連絡をとれる状況になっているか）を知る手段として、登録書の更新作業についての返答率の確認を行ってきた。この担当者変更の有無は、人事異動の多い春と秋の年 2 回実施している。

HTR 発足当初は、登録者情報の変更の有無を郵便やメールで確認し、返答があった医療機関の情報の修正作業を行っていたが、返答率は約 70%であった（未発表情報）。

この方法では、「返答がない医療機関は、担当者に変更がない」とは言い切れない。つまり、郵便やメールは受け取ったが登録情報に変更がないから返答をしないのか、返答することを忘れていたのか、郵便やメールを受け取っていないのかを確認できないのである。

現在では、主にメール送信での連絡を行っているが、ネットワークの拡大に伴い、人員が増加したため、返答がなかった医療機関に対しても一院ずつ個

別に確認作業を行っている。結果として、現在ではほぼ 100% の医療機関と連絡がとれる状況を維持している。

### 3 種々の情報を管理するためのデータベース構築

平成 20 年度は登録書を紙ベースで保管するだけであった。しかし、登録医療機関の増加に伴い、登録内容等の情報を検索する必要があるようになり、データベースソフトを使用しての管理が必要となった。そのため、平成 21 年度から実務担当者と事務担当者の情報を管理するなどを目的とし、データベース（以下、DB）の構築を開始した。その DB とは、①実務担当者と事務担当者の情報のほかに、医療機関のさまざまな情報を収集した DB（以下、医療機関 DB）、②その医療機関の所属医師に関する情報（以下、医師・研究者 DB）であり、FileMaker Pro を用いて構築した。

医療機関 DB、医師・研究者 DB の 2 つの DB を構築するために、まず格納する項目の洗い出しを行い、その数は合計で約 450 となった。その主な格納情報は、①医療機関 DB では医療機関の所在地等の基本情報、実務担当者と事務担当者の情報、所有設備、診療科目、学会施設認定状況等、②医師・研究者 DB では医師の専門医情報、医師の出身大学等であった（図 3）。同年には収集したい情報を格納し、DB は完成した。

しかし、その後、両 DB の情報更新を行ってこなかったため、一部の情報が古くなり、活用が困難な状況に陥った。現在、すべての情報の更新作業中である。

## HTR ネットの活用

### 1 大学研究者や研究支援組織の臨床研究・医師主導治験への支援活動

研究シーズに対する支援においては、必要とされる時期まで HTR ネットが活用されることはない。一方、そこに必要とされる支援内容は、研究シーズの内容ごとに異なることが予想され、さまざまなシーズに対応できるように準備しておくことが必要であった（表 1）。

(1) 案件 A は、ある研究支援組織から依頼された



図 3 医療機関・医師等データベース

臨床研究であった。事前に DB から抽出せずに、HTR ネット登録医療機関のすべてに案内を出したが、参加を希望した医療機関はまったくなかった。この案件においては、一方的ではあったが HTR ネットから登録医療機関への情報提供が可能であることを確認できた。

(2) 案件 B は、案件 A と同じ研究支援組織から依頼された臨床研究であった。プロトコルに合う診療科目を想定し、DB から抽出した 127 施設に対して案内を出したところ、4 施設（3.1%）から参加希望の連絡があった。この案件においては、DB の活用と参加希望があった場合の対処方法を確認できた。

(3) 案件 C は、HTR が支援している研究シーズであった。平成 22 年度、医師主導治験実施時に患者リクルートの支援として、該当患者が多いと思われる医療機関をリストアップし、そのリストを研究者に提供した。研究者はそれを活用して、患者リクルートを実施した。

(4) 以上の (1) ～ (3) 以外の研究シーズにおいても、その進捗により HTR ネットが今後必要とされる段階に達したときに備えて、いつでも活用できるように準備している。たとえば、支援しているシーズ研究のテーマとなる診療科目の情報を集めたり、研究グループと意見交換を行ったりしている。

### 2 企業の臨床研究・治験への支援活動

平成 23 年度からは、ネットワーク実体化のため



表 1 これまでの研究支援実績

| 案件 | 依頼主等          | 概要           | プロトコール<br>Key words                                 | 希望施設・<br>患者数                                                       | DB からの抽出<br>Key words                                    | 抽出結果等                                                                                                          | 成果・結果                                                                                                                                                                                                        |
|----|---------------|--------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A  | 研究支援<br>組織①   | 医師主導<br>臨床研究 | 冠動脈疾患既往<br>高脂血症治療薬<br>血管イベント発症<br>二次予防効果<br>抗動脈硬化作用 | —                                                                  | 抽出せず                                                     | 全登録医療機関へ発送                                                                                                     | 参加：ゼロ（返答…0%）                                                                                                                                                                                                 |
| B  | 研究支援<br>組織②   | 医師主導<br>臨床研究 | 肺がん<br>ニトログリセリン<br>化学療法                             | —                                                                  | 内科<br>呼吸器内科                                              | 郵送対象：<br>127 施設/268 施設                                                                                         | 返 答 あり …33 施 設<br>(26.0%)<br>⇒参加可能：4 施設<br>(3.1%)                                                                                                                                                            |
| C  | HTR 研究<br>シーズ | 医師主導<br>治験   | リウマチ<br>手関節<br>人工関節                                 | —                                                                  | リウマチ、整形<br>外科、内科<br>各学会の専門<br>医、指導医                      | 診療科のみの検索で<br>257 施設が抽出された<br>⇒専門医、指導医等<br>の条件追加で、79<br>施設                                                      | 研究者にリストを提供し<br>た                                                                                                                                                                                             |
| D  | 製薬企業<br>A     | 企業主体<br>臨床研究 | 糖尿病合併症<br>高脂血症<br>スタチン<br>心血管イベント                   | 10～15 施設<br>(100 症例程<br>度)<br><br>★研究開始<br>1 年後から<br>HTR は<br>参加した | 内科、糖尿病内<br>科、眼科<br><br>糖尿病専門医・<br>指導医                    | 郵送対象：<br>264 施設/268 施設<br>⇒返 答 あり 84/264<br>(31.8%)<br>そのうち興味あり<br>6 施設 (2.3%)<br>訪問対象：38 施設（郵<br>送からの 6 施設含む） | 参加可能：<br>16 施設/打診 38 施設<br>(42.1%)<br>・DB からの抽出⇒訪問<br>打診で参加：<br>11 施設/32 訪問<br>・郵送に「興味あり」⇒<br>訪問打診で参加：<br>5 施設/6 施設<br><br>(★参考：上記のうち、<br>SMO、自社 MR が以前断<br>られた施設で、再度<br>HTR が交渉のうえ、参<br>加：3 施設/11 施設打<br>診) |
| E  | 製薬企業<br>B     | 企業治験         | 糖尿病合併症<br>神経伝導速度                                    | 4 例/1 施設<br>で 10 施設<br>(40 症例)                                     | 糖尿病内科<br>糖尿病専門医・<br>指導医<br><br>神経伝導速度計<br>糖尿病外来通院<br>症例数 | 企業からの希望リス<br>ト+HTR の DB 抽出＝<br>68 施設<br>⇒訪問対象：<br>27 施設/68 施設                                                  | 参加可能：11 施設/訪問<br>打診 20 施設 (55.0%)<br>⇒後に、検査部の都合<br>で 2 施設がキャン<br>セル<br>⇒最終 9 施設 (36 症<br>例予定) が参加                                                                                                            |
| F  | 製薬企業<br>C     | 企業治験         | 肺がん<br>複数診療科治療                                      | 5～7 施設<br>(HTR 経由の<br>み)                                           | 呼吸器内科<br>放射線治療科<br>複数診療科治療                               | HTR の DB から抽出し<br>た郵送事前調査実施<br>⇒ 22 施設/302 施設                                                                  | 現在、患者集積に向けて<br>準備中                                                                                                                                                                                           |

に OJT として企業等への臨床試験・治験の支援を開始した（表 1，図 4）。なお，HTR ネットのような組織は，GCP 上「治験の依頼をしようとする者」（以下，治験依頼者）でも「実施医療機関」でもないため，治験依頼者と共同研究や受託研究を締結したうえで，治験効率化に関する研究として以下の施設選定等を行っている。

具体的な活動内容およびその流れは，次のとおりである。

- ①治験依頼者である製薬企業から希望を聴取
- ②医療機関 DB と医師・研究者 DB から適切と思われる施設と医師を HTR が抽出し，治験依頼者と相談のうえ，候補施設を決定
- ③HTR ネット担当者が候補施設を一院ずつ訪問し，該当する医師に直接説明
- ④参加可能の連絡があった施設および医師を治験依頼者に直接紹介
- ⑤依頼者は，参加の意思の確認を含めて候補施設を

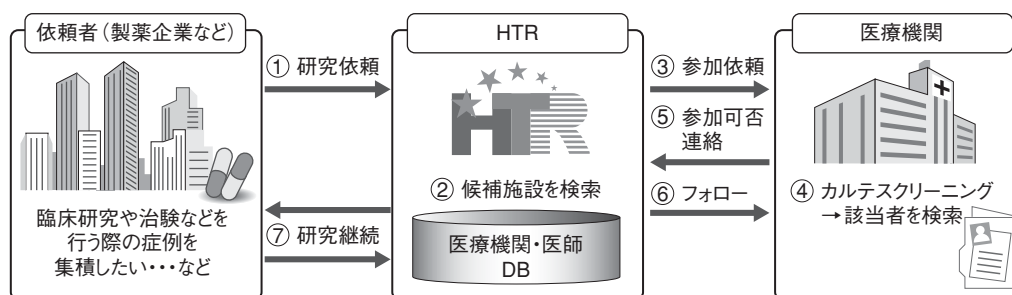


図 4 HTR ネットが行っている研究支援

再度訪問し、了解が取れた医療機関（すなわち、実施医療機関）に対して通常の治験の際に行う手続きなどを実施

(1) 案件 D は、製薬企業（A 社）が主体になって実施している糖尿病関連の臨床研究であった。企業が希望する施設への交渉とともに、DB から抽出した施設への交渉を行い、その約半数の施設から参加希望の連絡を受けた。結果として、A 社が希望する施設数を確保した。さらに、試験期間の延長に伴い、症例追加の依頼も行った。この案件においては、DB を活用し、より正確な施設選定と医師選定が可能となった。また、HTR が直接訪問することにより、確実に意思確認（当該研究への参加意思の有無等）ができること、医師や医療機関との連携が強化されることなどを確認できた。

(2) 案件 E は、糖尿病合併症に関する新薬の企業治験であった。治験依頼者（B 社）が希望する施設に加えて、HTR の DB から抽出した施設への交渉も行った。その結果、B 社が希望する施設数を確保した。この案件においては、既出の案件 D で得た情報も活用したため、短期間で効率的に施設選定および依頼を行えることが確認できた。

(3) 案件 F は、肺がんにおける 2 つの診療科にまたがる併用療法に関する新薬の企業治験であった。治験依頼者（C 社）の希望により、該当する治療が実施可能な施設を事前に医療機関 DB より 22 施設抽出した。それらの施設に対して、治験依頼者に代わり、過去 3 年間の治療実績や治験受け入れ体制等の詳細な事前調査を郵送で行った。C 社が設定した回答期限までに 21 施設から回答があった（最終的には全施設から回答があった）。その調査結果とともに、北海道大学病院の該当診療科専門医と依頼者と

HTR の 3 者で協議し、候補施設の選定を行い、C 社が施設選定する支援を行った。現在、周辺施設からの患者集積に関して今後取り組むための準備を行っている。

## 考 察

### 1 これまで

国内には、大小さまざまな地域治験ネットワークや疾患別治験ネットワークが存在する。また、疾患別の研究グループも数多く存在する。HTR ネットは、領域や疾患を限定しない 300 余りの医療機関を結んだネットワークであり、どのようなプロトコルにでも対応できるネットワークを目指している。北海道という地域限定ではあるが、これだけの規模のネットワークが構築でき、登録医療機関とほぼ 100% 連絡がとれている状況にある。

この HTR ネットを活用しながら OJT として受け入れた治験依頼者等の研究支援において、これまで受け入れたプロトコルは、肺がんにおける 2 つの診療科にまたがる併用療法（特殊例）や糖尿病合併症（生活習慣病）などであったが、各企業の要求には対応できたことから当初の目標は達成できていると考える。

さらに、HTR ネットは、北海道内にある 3 医大と北海道の医療機関に限定したネットワークであるが、その結果、HTR と各医療機関は、地域に根ざした結びつきの強い連携を構築してきた。たとえば、案件 D において治験依頼者が自社のルートを用いて依頼しても受け入れられなかった施設であっても、HTR からの依頼においては 10～20 例が実施された。

また、案件 E では、医療機関内検査部との調整が困難であったために治験依頼者が実施自体を諦めていた施設においても、HTR が検査部との調整を行ったことで解決し、スムーズに受け入れられた施設があった。

## 2 これから

これらの活動経験をふまえ、今後、HTR が支援しているシーズ研究が HTR ネットを活用する段階に至った場合に、シーズへの支援が効率的に実行できるように準備を進める。そのために、各種情報の収集とデータベースの充実に力を入れている。

一方、HTR ネットは、現在、共同倫理審査委員会を保有していない。また、登録医療機関に対して統一書式の推奨や手続きの統一窓口化等も行っていない。それらは「臨床研究・治験活性化 5 カ年計画 2012」<sup>2)</sup>でも地域ネットワークが具備すべき項目とされているが、大学内組織としていかに保有すべきか、他組織と連携するべきか、また、実施するべきかを現在検討しているところである。

今後は、TR の本来業務であるシーズ研究への支援を行うとともに、支援する案件を増やしながら「臨床研究・治験活性化 5 カ年計画 2012」にもある

ような患者集積や IT 化等に取り組んでいく予定である。

## ま と め

HTR では、平成 19 年度から HTR ネットを構築し、現在、300 余りの医療機関がネットワーク登録されている。その HTR ネットを活用した臨床研究・治験への支援を、これまでに 6 件行った。

今後は、TR におけるシーズ研究への支援を行うとともに、支援する案件を増やしながら、臨床研究・治験における地域ネットワークとして患者集積や IT 化等に取り組む予定である。

## 文 献

- 1) 平成 22 年国勢調査「移動人口の男女・年齢等集計結果」総務省統計局 (平成 24 年 1 月 31 日).
- 2) 「臨床研究・治験活性化 5 カ年計画 2012」文部科学省・厚生労働省 (平成 24 年 3 月 30 日).

本内容の要旨は、臨床試験研究会第 3 回学術集会総会 (2012 年 2 月福岡) において発表した。

\* \* \*