

東北トランスレーショナルリサーチ拠点形成ネットワーク

第3回実務者会議 議事録

日時 : 平成25年2月6日(水) 13:00-15:00

場所 : 岩手医科大学 内丸キャンパス 60周年記念館9階

1. 開会の挨拶

酒井 明夫 先生 岩手医科大学附属病院 病院長

下瀬川 徹 先生 東北大学病院 病院長

ご挨拶をいただいた。

2. 講演

演題:「国際競争力のある治験実施体制整備のために治験ネットワークに期待すること
(外資系治験依頼者の立場から)」

演者: 東海 康之様 グラクソ・スミスクライン株式会社

開発本部 臨床モニタリング部第2部長

グラクソ・スミスクライン株式会社・臨床モニタリング部の東海様より外資系の立場にてご講演を頂戴した。

本日の内容は、1点目、Global Studyが日本で多くなってきている背景とそれに伴う問題点、取り組むべき課題。2点目、国際競争力のある治験実施体制の早急な構築についてである。

1980年代から90年代前半位までの国際共同治験では日本はPh IからPh IIIまで全ての事をやり直していた(Full development)。90年代前半位からは、Bridging Strategyとなり、海外での試験と同様な試験を日本で実施し、結果の類似性をもって海外データを外挿することが盛んに行われるようになった。現在は、Global Studyに日本もそのままに入る形となりGlobal Studyが増えてきた。その治験届数は日本全体で20%前後の増加である。

Global Studyに参加する意義は、drug lag 解消のみならず、開発期間の短縮、開発コストの削減、それ以上に大規模な臨床試験に入っていけるためである。日本だけでは100例~300例といった規模の試験でendpointsも中々True endpointsを使えなくサロゲートマーカーで評価していたが、Global Studyに入ると試験によっては1万例といった試験に入っていけるのでTrue endpointsにおける臨床評価が出来るというメリットがある。勿論、その試験に参加することにより、日本のみならず世界中の患者さんに速やかに新薬の提供が可能であり、出来るだけ弊社、日本法人としてもGlobal Studyに入っていこうというのが今の方針である。

フィージビリティの調査、試験の選定調査期間、どこの施設にお願いするかという調査の期間は非常に短く、弊社の場合では試験にもよるが、1~2週間で、日本で何例が出来るかを出さないといけない。現実問題、治験が出来そうな施設をピックアップし、そこに電

話してアポイントを取りお聞きしに行くという状態で、それではとても1~2週間では出来ない。一方、韓国や東アジアのメガホスピタルなどは、電子カルテで対象にある患者さんをピックアップし、すぐ何例出来ると返事がくる状況である。EFPIA 臨床部会加盟会社、EFPIA ジャパンというのは、ヨーロッパに本社がある製薬会社の団体で、その臨床部会というものが約14社ある。そのデータによると、中国での組入り後のスピードはとても速く、ある会社のデータで「オンコロジー」の study だったと思うが、中国の典型的な例では治験が始まるまで手続きに時間がかかり、1年を要することがあるにもかかわらず、始まった途端に症例が一気に入ることもある。中国と一緒になった場合は常に中国が入る前に症例を確保するようにしている。

また弊社のデータで、患者さんが1回ビジットする毎にどれくらいの経費がかかるか、EFPIA-J のデータでは日本は北米とほぼ同じだが、アジアを見るととても比較にならないほど割高である。アジア各国のコスト比較をみると、アジアの国では物価が違うから当然ではないかとよく言われる。Study Nurse (日本でいう CRC) の方の給料など比較すると、韓国より日本は割高なのかと思う。EFPIA-J のデータは14社のデータで、大小の会社がありNの数が少なく結構変動するかもしれない。

アジア各国のモニタリングの効率について、一人のモニターが大体何症例、何施設を持っているかを比較すると、これも日本が少ない。次に各種必要書類の作成における CRA 負担度、EFPIA-J のアンケートデータで、日本の場合はなぜモニターなど人件費がかかるのかについて書かれている。

2006年と2010年に同じ調査をしているが、同意文書や治験参加カードや症例ファイルなど、スタンダード版は治験依頼者の方から提供され、病院によってカスタマイズしてはいけないうものやカスタマイズされることが多いものがある。それに対して治験依頼者がどの位サポートしているのかというと2006年はほぼ、100%近くサポートしている。2010年をみると半分くらい。このデータをどう見るかだが、半分に少なくなったとみるか、まだ半分あるとみるかである。こういったところも改善の余地がある。

まとめになるが、drug lag 解消のため国際共同治験が増えてきた。国際的に競争力のある治験体制ということで行政も、GCP 省令など通知を改正し効率化を図っている。治験のスピードについても、症例の向上、スピードの向上ということで、症例の集積性が高まれば良い。

日本は治験の質が高いと言われるが、そこは SDV。データのチェックをするモニターとか CRC の方が一生懸命チェックをして出口の方で品質を保っている。治験に関わるコストは高くこの辺はなんとかしないといけない。研究費をただ下げるというのではなく、Global Study になると国際的に説明がつくような支払い方式が必要になり、そういった仕組みが必要となってくる。また、人件費がかかっているのも、依頼者側も病院側もなんとか効率化を図って、リソースがかからないようにする努力が必要と考えている。また、治験数は増加したものの日本で実施する症例数が少ない。これは治験コストが影響していると思われ、日本で200例できると言っても、最低限の症例で良く、あと残ったところは長期投与の試験や日本だけの試験で補ってくださいというようなことが言われて、日本が参加しても症

例数がどんどん少なくなっているのが現状。国際化は加速して行き後戻りはないと考えている。そうすると日本が早急に国際競争力をつけるしかない。その改善のためにはまず依頼者側の努力として、新たなモニタリング手法の活用 **Risk Based Monitoring**、簡単に言うとデータ等しっかりしている病院やチェックしないといけない病院等色々あるが、今まで症例が入れば万遍なく **SDV** という形で訪れていたが、大丈夫なところにあまり行かず、大丈夫でないところに集中して行き、メリハリをつけるといったモニタリングの仕方を考えればいい。IT 技術が発達しているので、書類も電子的にどんどん変えていく。あとはリモート **SDV**。これはいくつか方式があるが、例えば電子カルテ。全国の電子カルテはその病院に行かないと中々見られないが、そこに行けば全国の電子カルテが見られるというシステムなども駆使していければと思う。

また、1 試験あたりの実施症例数が減少しているので、今まで一人のモニターが一つの試験を担当していたが、複数のプロジェクトを担当できるようなことを努力していきたい。次が治験実施。ある程度集約することで世界水準のパフォーマンスを目指すために、治験ネットワークをお願いしたいことを次にお話しさせていただきたい。ネットワーク機能の強化により期待する効果では、治験ネットワーク事務局の積極的なマネジメント。フィージビリティの調査や施設選定の場合、正確で迅速な調査が必要であり、やはりドクターに直接聞かないといけない。**SMO** でも、やはり我々と同じでまずアポイントを取って、先生一人ひとりに聞く必要がある。ぜひ **TTN** の場合は職員である先生がいらっしゃるの、そこで正確な先生のインタビューをとってきていただけたら有難いと考えている。

治験のスピードアップについては、割愛させていただく。あとは相互活用。**CRC** やデータマネージャーの配置ということで、これはやはり人材が必要。多くの病院でやるとそれぞれ人材が分散してしまうので、やはり治験できる病院に人材を集めて、集中的にそこでやった方がよいのではと思う。教育研修は中長期的に、治験ができる先生やスタッフを育てていただきたい。やはり海外の試験をみると、治験責任者の先生は自分でリードされ、治験のことをよくわかってやられているので、そういったものが必要。

治験費用についての今後の期待は **performance based payment** の導入ということだが、弊社の場合、実は今年から日本以外はすべて世界共通のルールで研究費が計算されるようになった。日本の場合はポイントがあるので、それができなくなる。その世界共通のルールは、心電図 1 回計ったらいくらなど、何をやったらいくらというベースのところ。日本の場合固定費があるので、それを **1visit** 毎にいくらかと割り振りをしている。

最後になるが、会社もいろいろ凌ぎを削って開発競争しているが、外資系の場合効率のよい治験をやろうということで、10 社が集まり、ここの **HP** に書いてあるが、そこを見ていただくといろいろ説明がある。例えばその医療機関との資料やりとりをするために各社システム開発していると、お金がかかる。そこで、一つのどこかの会社のそれを使おうと協力体制になっている。なぜこれを紹介したかということ、各社共通して使えるものは相互利用するという方向に今後は進んでいくので、モニタリングリソースも共有するということも考えられる。国際競争力を持つためにはこういったところもどんどん取り入れていかないといけないのではないかと最後に紹介させていただいた。

3. TTN構築に向けた取り組み

「岩手県での臨床研究ネットワーク構想」

杉山 徹 先生 岩手医科大学 医学部産婦人科学講座 教授、治験管理センター長

システムを変えるのは簡単ではないが、まずは努力して自分を変えることはできるだろう、それぞれ個人個人で努力し合って前に進んでいこうというスタンスである。アメリカの M.D. Anderson のように、臨床研究をいかに行っているかが患者さんたちから高い病院評価を受ける基本になってくる。そこで、がんプロでもやっているように、Team Oncology の実践、特にチームで 連携を取り合いながら前に進む。これは治験に関しても同様である。チーム医療は、正確かつオープンな情報開示、証拠に基づく治療の受け入れ、インフォームド・コンセントの理解、臨床試験及び治験の成功、これらが病院機能に非常に重要なところだ。同時に患者の権利の理解・認識も必要。様々な文科省のプロジェクトは多く、がん関係あるいは iPS 関係再生医療も進んでおり、倫理指針が4月から大きく変わる。どんどん変わるため我々研究者が気が付かないうちに倫理指針が変わっていることもあり得る。

とはいえ、システムを変えないと、なかなかその先につながらないので、いかに我々がシステムを変えていくか。「首都圏と地域」という二つのキーワード、首都圏と地域で絆の構築として人の循環と ICT による人材ネットワークの整備である。微妙な違いのある地域と首都圏が連携をとり、現在、様々な臨床研究と医療人の育成を進めようとしている。

ICT でつなぐとは言え、ベースは face to face であり、かなり積極的にこれを動かしていく。こういった取り組みの中で臨床研究を進めていければと思う。つまり、地域における医療者教育に向け、特に北三県では均てん化と拠点化は同語ではなく、微妙に引き合うとか向き合うところもあるという言葉かと思うので この辺のバランスを取りながら臨床研究を進めていく必要があると考えている。第一期のがんプロで北東北医療がん医療コンソーシアムを秋田大と弘前大とともに立ち上げた。今は第二期で、それぞれ大学は分かれたが、このコンソーシアムは残っており、今後もお互いの臨床研究の連携を進めていく。こういったところも、TTN の推進力になるのかもしれない。大規模なセンター化は大学としても病院としても容易ではない。たとえ多大な国家予算をもらったとしても、動かすことは容易ではない。それでも早急に、少しずつでも支援体制を強化して行くことを考えている。今、岩手医科大学では治験センターとして召致しているが、これを発展的に臨床研究支援センターという風に変えていく。がんプロ一期のコンソーシアムと連携しながら、あるいは岩手医大腫瘍センターと連携しながら、あるいは TTN の枠の中にも入りながら協調してやればと思う。

岩手県のもう一つの特徴は、ほとんどが県立病院ということである。県立病院でない盛岡赤十字病院も県知事がトップで、県の意思が届きやすい。一方、北上済生会病院は母体が違う。県立病院を中心とした大きな病院は、いわゆる拠点病院で、特に岩手医大の臨床研修病院となっている拠点病院は、がん拠点病院とほとんど一致する。今後、こういった病院が一緒にまとまって動くことが比較的可能であろう。そして数年前から ICT 化を進めている。電子カルテの共通基盤が、まさに出来上がる直前に近い段階になっている。ICT

下、カルテが共有できるようになれば、さらに TTN 中の事業もやりやすくなり、岩手医大を中心としてデータも集積しやすくなる。

私は大学で治験センター長をさせていただいて、問題なのは IRB の倫理対応だと思う。刻々と変わっており、膨大な量の審議が求められるようになる。一つの IRB があるからこれが全てに対応せねばならないとすると病院の疲弊が起こってくるので、C-IRB を作るとなると、この辺もうまく考えて IRB を構成しなくてはいけない。

前回、製薬協の方が言われたかと思うが、「C-IRB できますか」と聞くと、「できます。」と言われたが、これをいかに構築していくかというのが今後このグループに向けられる大きな課題だろうと思う。これは細々と作ろうとしている岩手医大の臨床研究支援センター、こういったユニットで考えている。TTN の中で岩手医科大学を中心とした、岩手県の皆さん方と協力していければいいかと考える。

婦人科では中堅・若手を中心に全国レベルでかなりまとまって動いている。アバスチンの治験も日本で初めて医師主導グローバル治験としてアメリカの GOG と連携して、日本から一定数の登録をしており、これが今、企業が申請している資料になっている。たぶん今年中にアバスチンを PMDA が認可するだろうという見通しとなっている。そういった治験もこういった中堅・若手中心とした先生方活躍のおかげで可能になってきた。パゾパニブ、オラパリブなどのグローバル展開の中で JGOG を中心に施設選定やスピードアップもはかっている。これらの新しい薬剤も日本は遅れて治験グローバル試験に参加したが、世界で 5 位 6 位の登録数、アジアで No.1 の登録数を出すことが出来ている。様々な分野で中堅・若手の連携を作ることが非常に大事と思う。

4. 「総合討論」 -TTN 成功へのキーワード-

「TTN サバイバル戦略 Part 2」

稲野 彰洋 先生 福島県立医科大学 研究推進戦略室

附属病院 治験センター次長

第二回実務者会議の話を少しレビューしながら話を進める。共同・中央 IRB を使ったことがあるかどうかというアンケートでは、全体で見れば 2 割、3 割が使っているという推移がある。大学病院に限って言えば 1%、おそらく数でいえば全国で 1 施設あるかないかというような状況である。

韓国の Severance Hospital、私立大学をご紹介しますと、セントラルユニット、サポートユニットの中に治験センターの支援機能を持ち、Human Research Protection Program(HRPP)の被験者保護のプログラムという形で治験センター、IRB、IRB の品質管理の部署が設けられている。これが Academic Medical Center (AMC) の特徴である。

例えば Severance 病院には IRB が全部で 6 つある。医療器具専門のパネルが 1 個あって、5 つはそれ以外の試験を動かす所である。そのため、毎週どこか大学の中で IRB がある。場合によっては週 2 回 IRB がある。これが我々がアジアの中で直面している競争力の差となり、実績となる。

オランダには Central Committee on Research Involving Human Subjects, CCMO とい

う中央委員会があって、それ以外に MREC s が 32 個ある。MREC s (medical research community) とは 医学臨床研究を審査する委員会で、CCMO が全てをコントロールしている。そして C-IRB が CCMO を全国で 1 カ所だけ審査出来る。なぜかと言うと幹細胞の研究や遺伝子研究に関しては中央委員会以外ではだめだといったルールとなっている。

「Accredited MRECs in 1999–2006」には研究倫理を審査する委員会の数の推移が記載されている。CCMO が誕生してコントロールを始めたところ 80 位あった委員会が、現在、オランダ全土で 32 まで絞りこまれた。人口比で言うとオランダ人口が 1 千 600 万人に 32 個で、単純に割れば 50 万人に 1 個の割合である。

それに対し日本は、11 月 30 日現在で 1172 の IRB が PMDA に登録されており、人口が 1 億 2 千万人なので、単純に割れば 10 万人に 1 個の割合である。こういった人口構成の中で我々の IRB のシステムは日本全国としては多くあり過ぎる。研究が沢山あればいいが、研究が少ないにもかかわらず、IRB が多いということになる。先程の韓国と比べると、1 つの大学の中に IRB があり、施設の中に少ないのに対し、日本では数が多すぎる。つまり、IRB が多いのに、一つの施設が利用できる IRB が少ない、

第 2 回実務者会議でご紹介したのが Western IRB(WIRB)で、世界で一番大きな IRB と言われている。この中に全部で 14 の委員会があり、100 人以上の専門家が審査だけをしている法人である。WIRB はアメリカのシアトル、タコマにあり、使い方は「FDA が絡む様な試験であれば Central でも使う」、「こういった規約を病院のHPにも載せてある」ということで、大学の委員会にかけなくてもいい試験については、例えば USF (University South Florida) のガイドラインとして「WIRB、Central を使って良い」、「試験に対してはこういう書き方を満たす」となっている。更に「大学の事務局を通して審査を依頼してください」等、細かいことも指定されている。

オハイオ州でも同様に、「基本的にはコマーシャルの試験については、共同で WIRB を使いなさい」としている。使わなければいけないというわけではないが、使い方が全て記載されている。審査の仕方はそれぞれ違う。John Hopkins 大学も同じ。こういう形で大学自身が C-IRB を使う指針を自ら決めて、それに添った形で使うことで、アメリカでは上手くいっている。こういう形でやっていけば、日本の Central も成功するはずだと思っている。

C-IRB を使う利点は、時間の短縮、単価が下がるということ。価格勝負である。IRB の効率化で勝負するしかない。大学病院で効率化してしまえば、その分少なくとも費用は下がるので、東北としても、これを起用すれば間違いなく収益は上がるということになる。民間に在籍した折、大学病院に Central を使いませんかと依頼をする立場だった。思うところは、やはり病院自身がなかなか変えられない。杉山先生の話もあったように人が変わらない、自分のところの IRB はよく知っているが、他の IRB は知らない、だから任せたくない。なかなか IRB を相互にみるという話はなかった。今ようやく国でも勉強会を実施するような展開になってきたが、基本的によその IRB は知らないというのが現状である。施設毎によって独自のルールが沢山ある。したがって、そもそも任せられる IRB がなく、C-IRB がなかなか発展しなかった理由だと思う。そこで、大学病院が信頼出来る IRB を作

ってしまえばいいだろうということが TTN のコンセントになるであろうと思う。

イギリスではアルザックという国の中央委員会が放射線について評価する。アメリカも FDA が認めている The Radioactive Drug Research Committee (RDRC) が全米で 15 カ所位あるので、そこで審査する。日本ではルールがないというのが痛いところ。特殊な例だがこれも中央委員会としての設立である。大分大学は臨床薬理が非常に強い施設である。私は大分大学に在籍し、Phase 案等作ったり様々なことをした。福島医大もそうだが、問題は、IRB を、就業時間中にやる。中央 IRB で責任者が出席となると、依頼した先生達は診察をやめてくる。大学病院ならよいが、他の病院、クリニックではそんな時間に会議に出られるわけがない。故に、その IRB は使えないとなる。それでも Central で使って下さいとお願いするが、とても間に合わない。あとは、薬剤部がやってくれていたが、兼務だったので、薬剤部の 6 年制に移行した直後でもあり、人材が非常に足りない状況、その中で様々な事務負担をお願いするとどうしても対応がまづくなる。あとは、大学独自の時間のロスと言うのが沢山あり、ここも色々 Central については進めていたが、機能させるのは難しく、大学の中にオペレーションを組み込むと機能性を失うことが反省としてあった。それとは別に、英語の資料等も果敢に審査出来るレベルにもっていこうと努力したが、審査委員の方に英語のレビューをお願いしても、難しいということもあった。

以下、石川県、富山医師会、九州の臨床研究省令基金の IRB についての説明があった。また TTN への将来展望達成ミッションとして、①臨床研究分野での 6 大学連携の促進②臨床研究の効率化促進③研究参画機会の増・治験受託機会の増加④東北地区での REC について述べられた（詳細略）

4. (2) 討 論

進行：高野 忠夫 先生 東北大学病院 臨床試験推進センター
プロトコール作成支援部門長

議論：以上のことについて討論が行われた

5. 事務局からの報告及び審議事項 協定書・参加施設・メルマガ等 まとめ

藤原 義明 先生 東北大学病院 臨床試験推進センター ネットワーク部門長

新施設を協定書上どのように取り込むかについて議論し、事務局が取りまとめを行うこととした。メルマガの重要性を説明するとともに、情報の提供を依頼した。

次回実務者会議について、4月17日の山形大学にて開催の連絡をした。

6. 閉会の辞

八重樫伸生先生 東北大学病院 臨床試験推進センター センター長

閉会の挨拶をいただいた。