

総 説

徳島大学における高度医療の支援基盤整備

楊 河 宏 章, 苜 原 稔

徳島大学病院臨床試験管理センター

(平成15年10月10日受付)

(平成15年10月20日受理)

はじめに

高度技術の開発は大学の使命であるが、特に大学病院においては従来の治療法より有効性、安全性で優れた新規治療法を開発することが重要な課題である。そのためには基礎的研究を如何に臨床での治療に結び付けていくかが重要であり、ヒトを対象とした臨床研究を高い科学性、倫理性を確保しながら遂行していくことが必要となる。本稿では高度医療の発展につながるような臨床研究を支援するため、どのような環境が整備されつつあるかに関し、徳島大学の現状について述べたい。

1. 臨床試験の概念

近年、日常の診療においてもいわゆる EBM (evidence based medicine) の概念が導入され、エビデンスに基づいたガイドラインが学会等の主導により多く制定されるなど診療の科学性、また倫理性が強調されるようになった。これに対し今回話題としてとりあげられた高度医療はあくまで研究として捉えるべきであり、日常の診療よりさらに高い科学性、倫理性が必要とされる。臨床研究の実施に当たっては、基本的な倫理原則と共に、適用される自国の倫理、法及び規制上の要請を理解しておく必要がある (図1)。

臨床研究の基本的な倫理原則としては、ナチスの人体実験等の教訓から、1964年にヘルシンキ宣言 (ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則) が定められ、何度かの修正を経て現在の形となっている。内容としては多くの倫理的原則と共に、序言に「医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。」と臨床研究の重要性が示されている。(ヘルシンキ宣言に関しては日本医師会による日本語訳がホーム

ページ, [http://www.med.or.jp/wma/helsinki02\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html) に掲載されており入手可能)。

新薬や新規治療法の導入には、まず候補となる薬物や治療法がスクリーニングされ、動物を対象とした前臨床試験が行われる。この次のステップとしては患者を対象とした試験、すなわち臨床試験が不可欠である。薬が規制当局 (厚生労働省) からの承認を得て製造販売されるには、その有効性と安全性が臨床試験により確認される必要があり、新薬の厚生労働省による承認のための成績収集を目的とした臨床試験を「治験」と呼んでいる。臨床試験は広くヒトを対象とする臨床研究の一部であり、治験は臨床試験の一部と考えることができる (図2)。

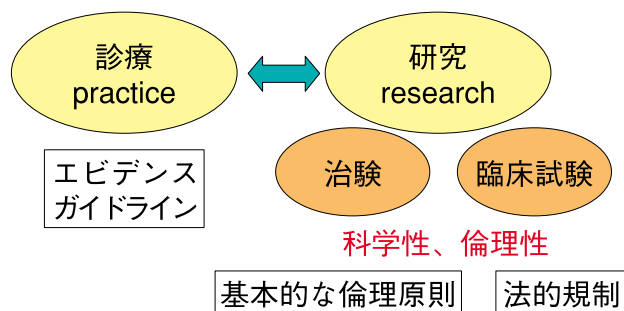


図1 研究と診療の境界

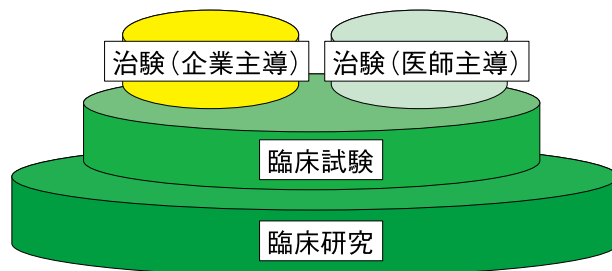


図2 治験と臨床試験の概念

## 2. 日本における臨床研究の実施基準

日本の治験は以前は、質などの面から批判が多く、日本発の薬物が世界に通用することは必ずしも多くなかった。このような中で、新医薬品の承認審査資料のハーモナイゼーションを図ることにより、データの国際的な相互受け入れを実現し、有効性や安全性の確保に妥協することなく、臨床試験や動物実験等の unnecessary 繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化することを目的として、医薬品の開発力のある日本、米国、欧州の3極で国際会議(ICH: International Conference on Harmonization)が開催され、合意に至った課題がガイドラインとして発表されている。日本ではこの合意に基づき「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(いわゆる新GCP)」が平成9年4月に施行され、平成10年4月に完全実施されており、治験の実施に当たっては遵守する必要がある。GCPでは治験の依頼に関する基準、治験の管理に関する基準、治験を行う基準(治験審査委員会、実施医療機関、治験責任医師、被験者の同意)、再審査等の資料の基準などが明示されるとともに、治験支援業務の概念が導入された。従来治験の主体はいわゆる製薬企業であったが、平成14年の薬事法改正により医師主導で治験を実施することが可能になった。そのためGCPも平成15年に改正され、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」として7月30日に施行された。

治験以外の臨床試験に関しては、遺伝子治療に関する「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年3月27日 文部科学省・厚生労働省告示第1号)など表1に示すようないくつかの指針が制定されてきた。該当するそれぞれの指針を遵守することが求められるが、平成15年

表1 臨床研究に関する倫理指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成13年3月29日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)
ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針 (平成13年9月25日 文部科学省告示第155号) (臨床応用に関しては現在指針の検討中)
遺伝子治療臨床研究に関する指針 (平成14年3月27日 文部科学省・厚生労働省告示第1号)
疫学研究に関する倫理指針 (平成14年6月7日 文部科学省・厚生労働省告示第2号)
臨床研究に関する倫理指針 (平成15年7月16日 厚生労働省告示第255号)

7月30日には「臨床研究に関する倫理指針」が施行され、既存の指針に該当しない臨床研究全体を包括する指針となった。

## 3. 徳島大学における治験実施の基盤整備

徳島大学における治験の基盤整備としては、薬剤部で治験薬の一元管理を行う等治験管理体制の充実を図ることを目的とした平成9年2月の文部省高等教育局医学教育課長通知に対応して、薬剤部を中心とした努力が払われていたが、平成10年からのGCPの完全実施に対応し質の高い治験を実施するため、平成11年4月附属病院に院内措置で「治験管理センター」が開設された<sup>1)</sup>。

施設基盤として事務一元化やスタッフのチームワークを進めるために、平成12年3月外来、病棟からアクセスしやすい2階に治験管理センター室(88m<sup>2</sup>)を設置(図3)、平成13年10月には治験外来(外来治験室)を設置した。なお、治験外来は平成15年10月の医学部、歯学部附属病院の統合に伴い、新たに外来棟2階に移転し、新しいスタートを切っている(図4)。

治験に対する効率的な支援体制を築くには、薬剤部、看護部、検査部、事務部等との密接な連携が大前提となる。中でも上記GCPにおいて「実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者」として定義された「治験協力者」は、CRC (clinical research coordinator: 治験コーディネーター)として治験推進の鍵を握る。本邦では、CRCの職種の



図3 臨床試験管理センター



図4 治験外来

割合は薬剤師が49%，看護師が43%と報告され<sup>2)</sup>ているが、当院では看護部の全面的な協力のもとにベテラン看護師が配属され、現在は5名の看護師が被験者のケア、治験責任、分担医師への支援、治験依頼者との対応などに活躍している。さらに治験薬管理等を行う薬剤師、事務職員が、運営の効率化と支援体制の強化に大きな役割を果たしている。各診療科からは、治験支援強化のため、助教授、講師層から選出された副センター長（現部門責任者）がセンター活動の企画や以下に述べる研修セミナー講師として指導的な役割を担っている。

治験責任医師、治験分担医師としては、より質の高い治験を実施することを目的として、平成13年4月より登録医制度を導入し、登録医の資格としてセンター主催の治験研修セミナーの受講を義務付けている。治験研修セミナーは原則として月1回開催しており、治験や臨床試験に関する啓蒙の場として、教授、助教授、講師層は90%以上、助手層75%以上といった300人を超える医師が受講している。また、被験者へは啓蒙、啓蒙といった環境整備を進めた結果、治験依頼件数の増加、実施率向上等の一定の成果を得た。

### 3. 臨床試験実施への基盤整備

治験管理センターの立ち上げにて得られた人的な基盤、施設基盤、さらに得られた財務基盤を有効に生かし、支援領域を治験のみならず先端医療等の臨床研究へ拡大することを目的とし、平成14年4月には、「臨床試験管理センター」へ改称した。倫理面では、治験審査委員会と

共に病院小倫理委員会が組織され臨床研究の審査が行われている。審査の迅速化と質の高い臨床試験を推進するためには、倫理性、科学性が確保された実施計画書の作成指針を提示しておくことが重要であり、センターを中心に指針を作成しホームページ<sup>3)</sup>からのダウンロードを可能としている。また、病院小倫理委員会は平成15年10月の医学部、歯学部附属病院の統合に伴い、平成15年7月30日施行の「臨床研究に関する倫理指針」に対応した「臨床研究倫理審査委員会」に発展改組されている。

先端医療の推進策として、まず新しい細胞治療に関するプロジェクトを院内で公募し、難治性固形癌に対する臨床研究である「樹状細胞を用いた腫瘍特異的ワクチン療法」と「骨髄非破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植」の2課題を採択した。これらに対しては設備的にも細胞の大量培養が可能な無菌施設として生物製剤調製室を新設し（図5）、CRC（薬剤師）による技術的支援を行なっている。医師主導臨床試験の実施に当たっては、研究費用の問題、実施計画書の作成、生命倫理学、生物統計学等の面、賠償と補償の問題、さらに患者リクルートや実施におけるCRC等の支援の問題など多くの問題が指摘されている<sup>4,5)</sup>。諸問題を診療科とともに克服することを目指し、進行中の臨床研究に関しては当センターのホームページや「治験外来」などを通じた広報活動、研究課題に応じてセンターCRCによる治験に準じた支援などの道を開いている。



図5 生物製剤調節室

#### 4. 今後の方向性と課題

今後は継続的、安定的に業務受託が受けられる体制の強化と維持を図ることにより ARO (academic research organization) へ発展させることが必要である。医師主導の臨床試験に対しては特にトランスレーショナルリサーチを対象に、当センターが中心となり積極的な環境整備を進めることが必要であり、前述の問題を診療科とともに克服すること、また医学部栄養学科との連携で食品の科学的評価のための臨床試験システムを確立することを課題としたい。新薬の治験に関しては患者からの情報提供、施設拡充の要望も強いことから、今後は徳島県全体を視野に入れ体制の拡充を図るため、徳島県医師会をはじめとする方々からご指導を頂き、ネットワークを確立することが課題である(図6)。

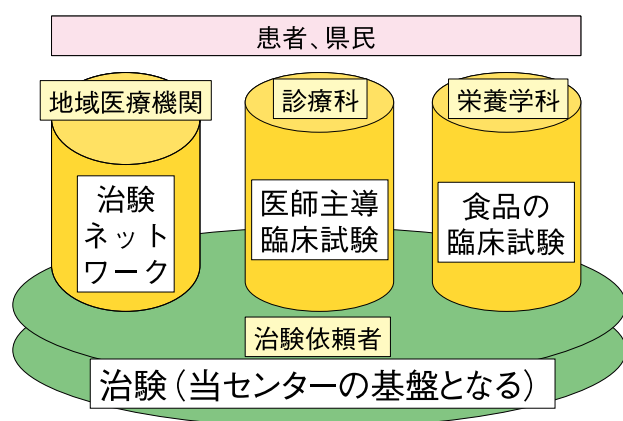


図6 今後の臨床試験管理センター

#### 謝 辞

当センターの院内措置での設立、さらに平成15年4月からの定員化は前センター長(現医学部長)曾根三郎教授、附属病院長 香川 征教授、薬剤部長 水口和生教授をはじめとした病院各部署の多くの方々のご努力によるものであり、暖かいご指導とともに深謝申し上げます。またCRCとセンタースタッフの方々にも謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 曾根三郎, 楊河宏章, 苛原 稔: 大学病院での臨床試験支援体制の整備と課題, *がん分子標的治療*, 1: 220-227, 2003
- 2) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会: CRCの教育・普及方策の検討 - 最終報告 -, 医薬品出版センター 2002
- 3) [http://www4.zero.ad.jp/tokdai/index\\_n](http://www4.zero.ad.jp/tokdai/index_n)
- 4) 下山正徳: 医師/研究者主導型の臨床試験: 現状の日米比較と改善策, *Cancer Frontier*, 4: 94-103, 2002/2003
- 5) 佐瀬一洋: 医師主導の治験および臨床試験, *PHARM STAGE* 3: 42-51, 2003

## *Supporting system for promotion of clinical trials at Tokushima University Hospital*

*Hiroaki Yanagawa, and Minoru Irahara*

*Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Establishment of new modality of treatment, diagnosis and prevention of various diseases is an important role of university hospital. In this article, restrictions and guidelines for clinical investigations in Japan are reviewed and supporting system for promotion of clinical trials, now being organized at Tokushima University Hospital, is introduced.

The main division in the supporting system of clinical trials is the Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics. It was first organized as the Clinical Trial Center for New Drugs and Therapeutic in 1999 under the leadership of Prof. Saburo Sone. Five nurses work as clinical research coordinator (CRC) and coordinates close communication among participants, sponsor and investigators, and plays a crucial role in the efficient progress of clinical trials. Pharmacists and officers also contribute for promotion of clinical trials in the center.

The supporting field is now being expanded from the support for clinical trial for drug approval to clinical trials conducted by investigators. For example, one pharmacist supports technically the project of dendritic cell-based vaccination against various malignancies in newly-constructed room.

Based on the experience, our task is to grow the center to academic research organization. We are now dealing the following issues; 1) promotion of clinical trials conducted by investigators, 2) scientific clinical trials of food, 3) setup of network of clinical trials in Tokushima prefecture with general physicians and other institutions.

Key words : clinical trial, supporting system, promotion, clinical research coordinator