

東大病院におけるアカデミア主導の臨床開発の取組みと課題

荒川 義弘^{a,b}

Recent Progress and Challenges in Investigator-driven Clinical Development of Novel Drugs and Medical Devices at The University of Tokyo Hospital

Yoshihiro Arakawa^{a,b}^aClinical Research Support Center; and ^bEarly and Exploratory Clinical Development Unit, The University of Tokyo Hospital; 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.

(Received August 21, 2012)

At the University of Tokyo Hospital, investigator-driven clinical development of novel drugs and medical devices is mainly supported by the Translational Research Center and Clinical Research Support Center. The former supports non-clinical research and the preparation of test materials and the latter supports clinical trials. The Clinical Research Support Center was established in 2010 by the reorganization of the former Clinical Research Center, which was established in 2001. The center adopted International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice (ICH-GCP) as a standard guideline for clinical trials and prepared standard operation procedures and templates for protocols and informed consent documents in 2001 and, thereafter, provided consultation services to researchers for protocol development. In 2010, the service was extended to project management, data management and monitoring to support the credibility of clinical trials. In 2011, The University of Tokyo Hospital was selected by the government as a base for the early and exploratory clinical development of drugs in the fields of psychological and neurological diseases. For this purpose, a phase 1 unit for early phase clinical pharmacology trials is now being built. The center provides training courses for clinical research coordinators and hold seminars for clinical researchers; however, the biggest challenge remains the education and training of medical students who will lead clinical trials in the future.

Key words—investigator-driven; clinical development; drug; medical device; The University of Tokyo Hospital

1. 東大病院における臨床開発体制

平成 13 年、治験だけでなく治験以外の自主臨床試験をも支援する組織として文部科学省から予算化され、臨床試験部が設立された。以来、東大病院では世界標準である International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use - Good Clinical Practice (ICH-GCP) を準用することを基本に規則、手順書や手引きを整備し、支援をしてきた。手引き等は積極的に公開し、日本の臨床試験の標準化に資するよう努めた。その後平成 19 年には、アカデミア発のシーズを臨床試験に導入するための橋渡

し研究の推進が文部科学省主導で図られ、トランスレーショナルリサーチセンター (TR センター) が設立された。また、平成 22 年には、アカデミア主導の多施設共同臨床試験や開発型の臨床試験を支援する体制を整備するため、臨床試験部を改組し臨床研究支援センターが設立された。これにより、東大病院内において臨床導入を目指したシーズを臨床開発にシームレスに結びつけていく体制が整備された (Fig. 1)。東大病院では TR センターが非臨床試験と試験物製造の調整を担当し、臨床研究支援センターが臨床試験の実施の支援を担当している。これを国が構築を目指す実施体制と比較してみると、TR センターは文部科学省が支援する橋渡し研究拠点に相当し、臨床研究支援センターは平成 23 年度から厚労省が支援する早期・探索的臨床試験拠点並びに平成 24 年度募集予定の臨床研究中核病院に相当する (Fig. 2)。東大病院は平成 23 年 7 月に早期・探索的臨床試験拠点整備事業において精神・神

The author declares no conflict of interest.

^a東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター、^b同早期・探索開発推進室 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

e-mail: arakawa-ky@umin.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 132 年会シンポジウム S22 で発表したものを中心に記述したものである。

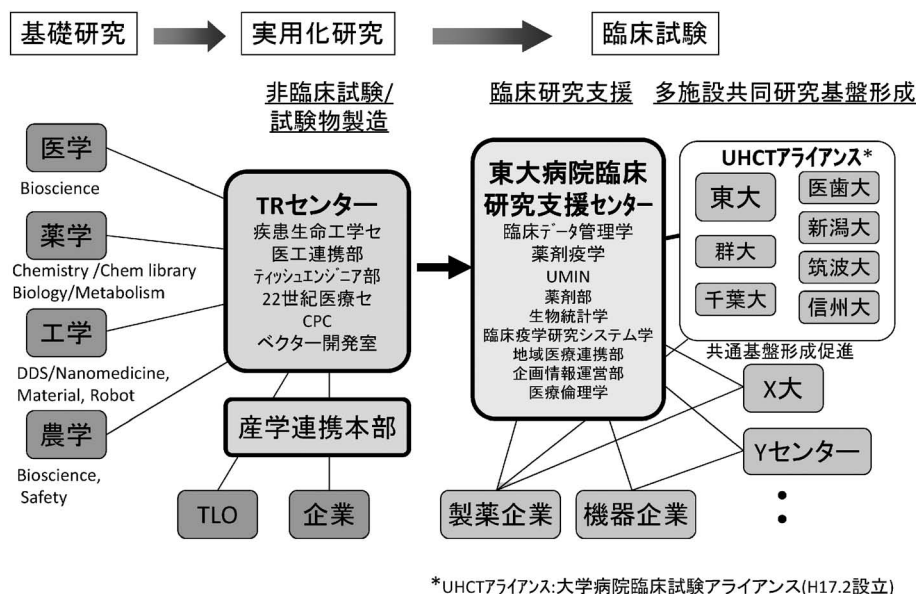


Fig. 1. R&D Structure in the University of Tokyo Hospital

The TR Center is in charge of the coordination of non-clinical research and manufacturing of test materials. The Clinical Research Support Center is in charge of the support of clinical trials.

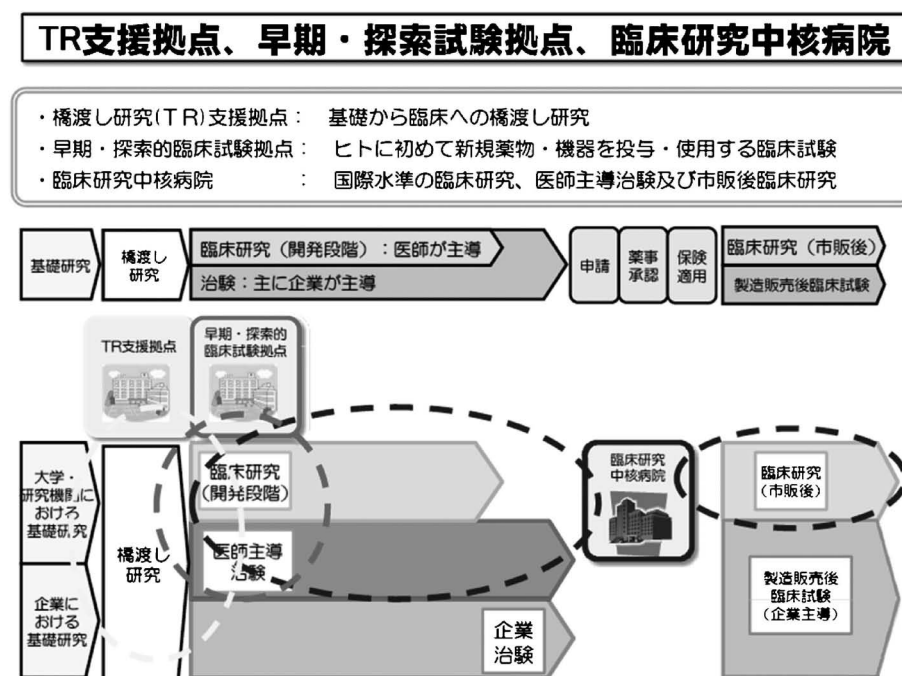


Fig. 2. Relationship among the MEXT-funded Translational Research Base Institutions, the MHLW-funded Early-Stage and Exploratory Clinical Trial Centers and the MHLW-funded Clinical Research Core Hospitals

In the University of Tokyo Hospital, The TR Center corresponds to a Translational Research Base Institution, and the Clinical Research Support Center covers the tasks of both an Early-Stage and Exploratory Clinical Trial Center and a Clinical Research Core Hospital (cited from the MHLW website).

経領域の医薬品開発の拠点として選定され、現在整備を進めているところである (Fig. 3).

2. シーズ

東大病院は、同じ本郷キャンパス内に薬学部や工

学部、産学連携本部などがあり、また、周辺には医療機器メーカーの拠点多くあり、連携がやり易い環境にある。また、多くの学際的プロジェクトがあり、活発な研究開発活動により比較的多くのシーズ

Based on the experience as an ADNI core institution, we will establish the structure to prosecute the ‘proof-of-concept (POC)’ clinical trials of the investigational drugs for neuropsychological diseases such as Alzheimer’s disease focusing on the extremely early stage of the disease and adopting the internationally standard evaluation method utilizing the imaging and biomarker technologies. Moreover, we will establish the structure to introduce in-house and external drug candidates and conduct first-in-human safety trials and subsequent POC trials.

つけないと導出は難しいのが現実である。

3. 東大病院における試験物製造

東大病院には3つの cell processing center (CPC) があり、そのうちの2つが cGMP 基準を満たし臨床研究に使用されている。現在この CPC を使用して進行中のプロジェクトには、がんのウイルス療法、強度の鼻変形を対象としたインプラント型再生軟骨、及び重症心不全を対象とした骨格筋芽細胞の培養などがある。

また、精神神経領域ではポジトロン断層法 (positron emission tomography; PET) が非常に有用であるが、放射線部ではそのプローブを cGMP に対応して作製できるよう現在整備を進めている。

盲検試験の試験薬も薬剤部にて調製している。標準的には、クラス 10000 のクリーンルームである製剤室に専用のカプセル充てん器を導入し、盲検化用カプセル DBcaps (カプセル・ジャパン社) に錠剤を充填することで作製している。

4. 委員会及び規則・指針

東大病院では、遺伝子治療やヒト幹細胞臨床研究を除く侵襲的な介入試験（自主臨床試験）は治験と同じく病院の臨床試験審査委員会（Institutional

Review Board; IRB）で審査している（Table 1）。

遺伝子治療やヒト幹細胞臨床研究については医学部の専門の委員会を設置して審査している。これらの場合も TR センターが非臨床試験のデータの確認・指導を、臨床研究支援センターが本申請前に臨床試験計画の確認を行っており、質の高い試験が行われるように支援している。

東大病院では自主臨床試験に対して平成 14 年度に ICH-GCP を準用した規則、手順書や実施計画書作成の手引き等をいち早く整備し、適用してきた（Table 2）。これらは国内における標準化を図るため、当初よりホームページにて公開しており、実施計画書作成の手引きについては、多くの医療機関の手引きに利用されている。

5. 臨床研究支援センターによる支援

平成 22 年に臨床試験部を改組して臨床研究支援センターが設置された（Fig. 5）。従来からの東大病院内での申請・実施の支援の機能は主にサイト管理ユニットに残し、品質管理を必要とする多施設共同臨床試験や開発型の臨床試験の研究者を支援する機能を拡充し中央管理ユニットとした。それぞれの部門は職能別に組織し、各プロジェクトはプロジェ

Table 1. Coverage of Clinical Researches by the Institutional Review Board and the Ethics Committee in the University of Tokyo, Faculty of Medicine

臨床で行われる研究				フィールドで行われる研究
介入研究*（人体に対し適用）			観察研究 （ヒト試料や臨床情報）	保健に関する 介入研究・調査
侵襲的		非侵襲的		
薬物治療 抗がん剤 体内診断薬 （PET 用プローブ、 造影剤等） 機器 （体外診断機器を除く） 補助人工心臓、ステ ント、肝がんラジオ 波治療、ERCP	術式 3D-ナビゲーション 〇〇吻合術 細胞治療 免疫細胞療法 骨髄移植	体外診断機器 MRI, Sonar ケア 食事運動療法 リハビリテーション	ヒト試料 （侵襲的）血液等 （非侵襲的）尿、体液等 （既存試料） 臨床情報 カルテ、画像	保健指導介入試験 疫学調査 アンケート調査 <div>該当する場合、*** ヒトゲノム倫理委員 会へ申請</div>
臨床試験審査委員会（IRB）** （臨床研究支援センター）へ申請		倫理委員会（EC） （医学部研究協力係/研究倫理支援室）へ申請		
臨床研究の倫理指針の適用			疫学研究の倫理指針の適用	

* Researches that are conducted with procedures out of ordinary practice and for a research purpose are classified as interventional studies. ** Translational research with few experience of administration to humans, stem-cell transplantation and gene therapies should be submitted to the Ethics Committee after the consultation with the TR Center and the Clinical Research Support Center. *** Researches for the human genome analysis. If the research with genetic analysis is also the matter of other committee, the research should be reviewed in principle in each committee.

クトリーダーをにおいて組織横断的に遂行している。さらに、早期・探索的臨床試験拠点整備事業によりこれらの機能を補強するとともに、平成24年4月にはPhase 1ユニット（P1ユニット）を開設する予定で整備を進めている。

サイト管理ユニットは、中央診療棟2の6階にオ

Table 2. The Rules and the Standard Operation Procedures (SOPs) for Investigator-initiated Clinical Trials in the University of Tokyo Hospital

- 1) 自主臨床試験及び未承認薬等の臨床使用の指針（2003年2月制定，2010年4月最終改訂），50条，15ページ
- 2) 自主臨床試験及び未承認薬等の臨床使用の手順書（2002年12月制定，2012年3月最終改訂），13ページ
- 3) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き（2002年12月制定，2012年3月最終改訂），17ページ
- 4) 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き（2002年12月制定，2012年3月最終改訂），18項目，18ページ
- 5) 医師主導治験並びに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領（2002年10月9日制定，2010年10月最終改訂）
- 6) 東京大学大学院医学系研究科・医学部及び医学部附属病院における利益相反ガイドライン（2006年1月制定）

In the University of Tokyo Hospital, the rules and the SOPs were made in 2002 applying the ICH-GCP correspondingly and made them public.

フィスを置き、2階に臨床試験外来を設けて臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator; CRC）の活動の中心としている（Figs. 6 and 7）。試験薬・情報管理部門では、治験薬だけでなく研究費で購入した試験薬の管理調剤及び多施設共同研究の中央試験薬管理などの支援をしている。また、安全性情報の一次評価並びに管理なども行っている。コンサルテーション部門（中央管理ユニットと兼務）では、自主臨床試験のIRBへの申請前のコンサルテーションを年間約50件（平成23年度は71件）実施し、自主臨床試験の実施計画書や説明文書・同意文書の作成の支援を行っている。また、院内で発生した重篤有害事象の一次評価も担当している。

臨床研究支援センターでは、草の根の臨床研究でも気軽に自らデータ管理ができるよう、大学病院臨床試験アライアンス推進事業の枠組みの中で臨床研究支援システム「University Hospital Clinical Trial Alliance Clinical Research Supporting System (UHCT ACRess)」を開発し、運用を開始している（Table 3）。このシステムは、システムのカスタム化が容易で、任意の割付が可能であることが最大の特徴であり、ほかにも来院スケジュールの管理機能や進捗管理機能など多くの機能を備えている。

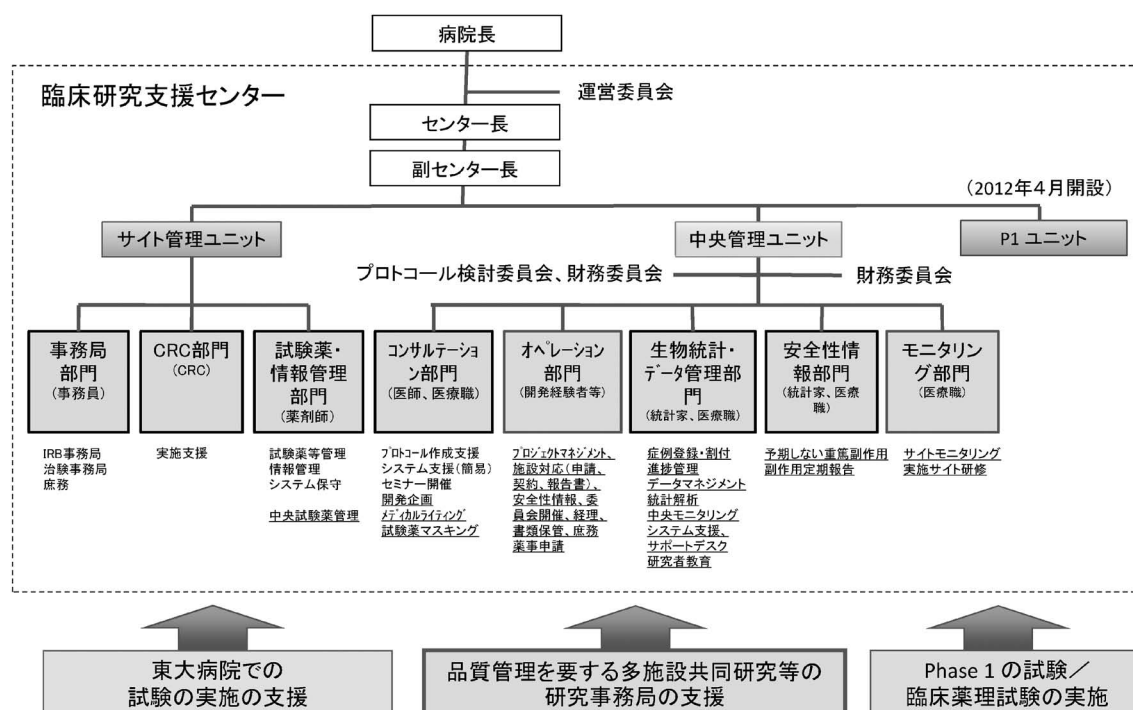


Fig. 5. Organizations and Duties of the Clinical Research Support Center



Fig. 6. Site Management Unit

Site Management Unit is located on the 6th floor of the Central Laboratory Building II within the easy access to both the outpatient clinic and the wards. There are three subdivisions: IRB secretary, clinical research coordinators, and test drug and information management. Division of consultation for protocol development, which belongs to the Central Management Unit, is also located on this floor and collaborates with the Site Management Unit. The unit is constituted with doctors, clinical research coordinators, pharmacists and clerks. The division of test drug and information management is also in charge of the central management and delivery of test drugs in multi-center clinical trials.



Fig. 7. Outpatient Clinic for Clinical Research

Outpatient Clinic for Clinical Research is located at the junction of the outpatient clinic building and the central laboratory building and functions as a hub station of clinical research. There are two consultation rooms inside, which are used as extra spaces in case that a patient visit is out of schedule in ordinary outpatient clinic.

中央管理ユニットは、早期・探索的臨床試験拠点整備事業による人員の拡充により従来の部屋が手狭になったため、新設の早期・探索開発推進室とともに医学部教育研究棟 13 階に移転した (Fig. 8)。ここではいわゆるデータセンター機能を担当し、プロジェクトマネジメントやデータ管理、モニタリング等を実施している。既に、医師主導の治験（小児体

外式補助人工心臓）、高度医療（胃がん腹膜播種患者を対象とするパクリタキセルの腹腔内投与）、再生医療（高度の鼻変形に対するインプラント型再生軟骨）、市販後の自主臨床試験等々多種多様な試験の支援を行っている。

データの信頼性や利益相反の管理については、センターの設立前の準備委員会でも大きな関心事であ

Table 3. The UHCT Alliance Clinical Research Supporting System (UHCT ACReSS)

- システムのカスタム化が容易
- Web ベースで症例登録・割付け、データ収集
- アクセス権限に合わせた画面構成
- 来院スケジュールをカレンダー上で自動的に展開
- 進捗管理機能
- 内蔵メール機能による query やリマインダーメールの送付
- 文書管理機能
- ログ管理、バックアップ (サーバーは病院のサーバー室)

We developed UHCT ACReSS in collaboration with Fujitsu Advanced Engineering Corporation as a project of UHCT Alliance. The system is available for all researchers in the UHCT Alliance member universities.

り、アカデミアが主導することで、透明性、中立性、信頼性を確保する体制を構築した。すなわち、研究者とセンターにより研究立案を行い、企業から資金提供を受ける場合でも「アカデミア主導型受託研究契約」により東大病院が実施主体となって資金を一括受領・管理し、臨床試験の実施や報告には企業は係わらないこととした (Fig. 9)。また、センター自身の組織の利益相反を管理し、適正な運用を行うため、センター内に外部委員も加えたプロトコル検討委員会と財務委員会を設置した。プロト



Fig. 8. Central Management Unit

Central Management Unit was moved to the 13th floor of the Education and Research Building of the Faculty of Medicine in February 2012 and collaborate with the Unit for Early-stage and Exploratory Development, which was newly established in April 2012. There are subdivisions for clinical trial operation, bio-statistics and data management, safety information and monitoring, all of which collectively forms the so-called “data center” and efficiently conduct a variety of high-quality clinical trials including trials for regenerative medicine.

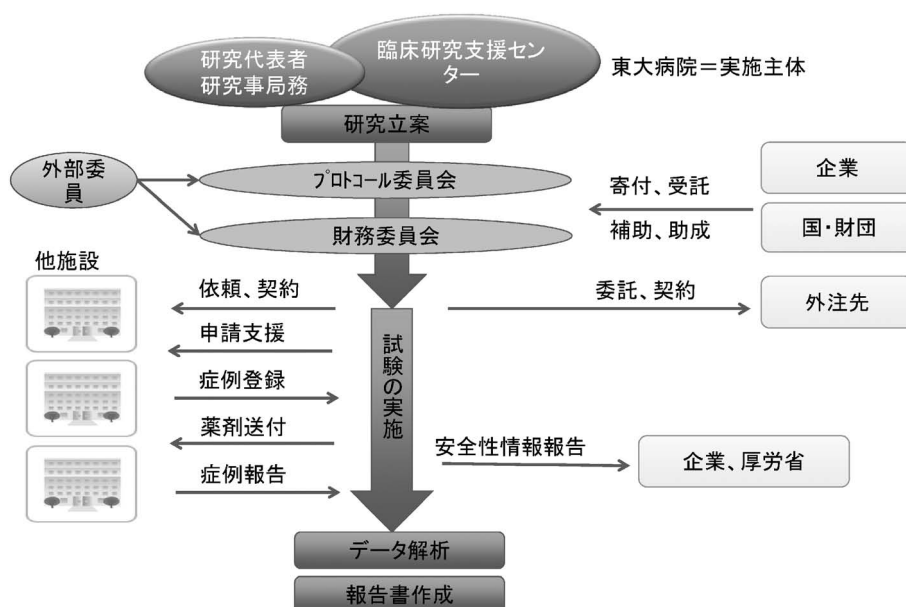


Fig. 9. Flow Chart for the Research Supported by the Central Management Unit

The Central Management Unit in collaboration of the Investigators makes the research planning including the project team assignment. Academia-driven planning and conduct of clinical trials helps research keep transparency, neutrality and reliability. If trials are funded by industries, contracts are made between industries and the University of Tokyo Hospital and trials are conducted by the Hospital as a sponsor.

コール検討委員会ではプロジェクトの支援の可否とプロトコールの内容の検討を行い、財務委員会では適正な資金管理について指導を行うこととした。

P1 ユニットは、早期・探索的臨床試験の拠点の要として、first-in-human 試験等の早期の臨床薬理試験を実施する部署である。現在、P1 ユニットが入る 12 床からなる臨床試験棟の改修を進めており、4 月には開設できる見込みである。P1 ユニットは、センター内の組織であると同時に 1 病棟としての位置づけであり、看護部、検査部、栄養管理室など院内の多くの部署から支援を得て運営する体制で整備を進めている。

6. 教育・研修

平成 14 年度からのコンサルテーションの実施により臨床研究の研究者は徐々に育ちつつある。しかし、診療科間の格差は小さくない。そこで、卒前卒後の段階から研究マインドの育成と臨床試験の進め方の基本の研修を行い、全体の底上げを図る必要があると考えている。東大病院では関係者の理解により、平成 22 年度から研修医の研修プログラムに臨床研究支援センターが選択にて組み込まれ、既に 5

人が 1 ヶ月の研修を履修した。また、平成 25 年度からは医学生の 5 年次の臨床実習（必修）に 2 日間の日程で実習を組み込むことになっている。そのほかにも、内部の研究者向けの「研究倫理セミナー」（年 3 回開催、2 年に 1 回必修）や公開セミナー「東大病院臨床試験セミナー」（年 1 回開催）などを開催している。

スタッフ向けには、大学病院臨床試験アライアンスの枠組みにより実務英語研修を 3 ヶ月コースで年 3 回開催しており、また、国公立大学 CRC 養成研修（1 週間）を平成 22 年度文部科学省から東大病院が引継ぎ、毎年 1 週間の日程で実施している。

7. おわりに

東大病院では平成 13 年以来、治験だけでなく自主臨床試験の支援体制の整備を病院の事業として整備してきており、職員の努力と多くの関係部署の支援により積み上げてきたものが徐々に形になりつつある。今後は研究者の養成にさらに注力し、臨床研究を日常診療に融合させて行くことが、医療の質を高めることにつながると期待される。