

2017 年度日本臨床薬理学会 CRC 海外研修報告書

小嶋 亜純<sup>\*1</sup>, 田所 知美<sup>\*2</sup>

\*1 自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部

\*2 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター  
臨床研究センター 臨床研究推進部 臨床研究推進室

## 1. はじめに

2017年11月20日から11月24日の5日間、日本臨床薬理学会のCRC海外研修員として、オランダにおいて臨床研究の実施環境と医師主導臨床研究のマネジメントについて学び、我が国における今後の臨床研究のあり方に関して考察を行ったのでここに報告する。

## 2. 研修スケジュール

研修スケジュールの概要を下表に示す。

表 研修スケジュールの概要

Day	Location	Topics
1	Penthecia B.V.	オランダ/欧州における臨床研究
		ITP（特発性血小板減少性紫斑病）と 医師主導臨床研究（STIP Study）の概要
2	Haga Hospital（放射線部）	臨床研究における放射線技師の役割と業務
	Haga Hospital（薬剤部）	臨床研究における薬剤師の役割と業務
	Centre for Human Drug Research	Phase I 試験の実施環境
3	Amgen	会社概要、医薬品の製造ライン
4	Van Creveld Clinic,	臨床研究の支援体制、
	Centre for Hemophilia	薬剤部及び臨床検査部の役割と業務
	Sanquin, Blood Bank	組織概要、STIP Study における役割
5	Penthecia B.V.	まとめ・質疑応答 修了証書授与

## 3. オランダにおける臨床研究の実施環境

### 3.1 臨床研究に関する法規制とその進展

オランダにおける臨床研究はICH-GCP、ICH-GCP を国内法に盛り込んだWMO（Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen：ヒトを対象とした医学研究に関する法律）及びWBP（Wet Bescherming Persoonsgegevens：個人情報保護法）を遵守して行われる。WMOは人を対象としたあらゆる介入研究に対して適用され、WBPも同様に人を対象とした全ての臨床研究に適用される。さらに、これらの法規制は薬事承認を目的とする臨床研究に限らず、あらゆる臨床研究に対し遵守を求めている。この法整備の背景には、EU臨床試験指令（EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC）の存在があり、これによりEU加盟国での臨床研究に関する法規制の導入が進められた。さらに、近年、EU臨床試験指令は拘束力の強いEU臨床試験規則（EU Clinical Trials Regulation No536/2014）へと発展しつつある。

EU臨床試験規則は、EU加盟国内での臨床研究の一層の調和を目指している。これにより、EU加盟国内において実施される国際共同臨床研究は、当局への届け出と申請書類を

含む倫理審査のプロセス並びに結果の公表が統一され、迅速な臨床研究の開始と情報の共有化が期待される。当初は2017年に施行の予定であったが、インフラ整備が遅延しており現時点では2019年へ延期される見込みである。

### 3.2 倫理審査委員会

オランダにおける臨床研究の倫理審査は、中央倫理委員会である CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek) 及び CCMO から認定を受けた MREC (Medical Research Ethics Committee) がその役割を担っている。

CCMO は、小児及び自ら同意を行えない者を対象とした非治療的介入研究、遺伝子治療、細胞治療、ワクチン等の特定の臨床研究の倫理審査を行う他、MREC の認定及び監督を行っている。2017年11月現在、MREC はオランダ国内に23存在し、CCMO が審査を担当する以外のすべての臨床研究について倫理審査を行っている。MREC の委員構成は、医師・倫理学・法学・生物統計(疫学)・薬学又は臨床薬理学の専門委員、及び非専門委員として一般の立場の者をそれぞれ1名以上(一部兼任可能)含むことと規定されている。さらに、2017年3月のWMO改正により、小児集団を対象とした臨床研究を審議する際には、小児科医を1名以上含むことが要件に加えられた。

オランダの倫理審査の特徴は、その効率性にある。委員会への申請方法や提出すべき審査書類が統一されており、多施設共同研究の場合には1つの委員会で承認を得ることができれば、全ての参加施設で研究実施が認められる。日本においても、セントラル IRB を推進しその質を確保しようとする動きはあるが、現時点では限定的である。国内に無数に存在する IRB が求める申請書類はそれぞれに異なり、審査の質にも不均衡がある。CCMO の要求する審査資料は膨大かつ詳細であり、研究者にとってこれに対応するのは負担と思われるが、それにも関わらずオランダにおける医師主導臨床研究は全体の40%を超える。倫理委員会を集約し、その質を保証することは最終的には臨床研究の活性化に繋がると考えられる。

### 3.3 EU 臨床試験規則に対する CCMO の取り組み

前述の通り、EU 臨床試験規則の施行時期は2019年へ延期されている。しかしながらオランダ国内での準備は進められており、特筆すべきは CCMO が National Secretary という部署を新設したことである。この部署では、MREC 間での見解統一を図る取り組みを行う他、GCP Central (民間のトレーニング機関) と連携し、研究者に対して必要な e-learning を提供したり、DCRF (Dutch Clinical Research Foundation) と共同で倫理審査申請のためのマニュアル作成等を進めている。

## 4. 臨床研究の実際

本研修では、ITP (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : 特発性血小板減少性紫斑病) を対象とした医師主導臨床研究 (STIP study) を題材に、それに関わる医療機関、製薬会社及び検査機関を訪問し、研究の立ち上げから実施までの支援について学んだ。

#### 4.1 研究支援体制

Van Creveld Clinic, Centre for Hemophilia を訪問し、医師主導臨床研究の支援の実際について講義を受けた。当該施設は UMC Utrecht 内にある血液内科であり、凝固因子や血小板、赤血球の異常等の良性の血液疾患を専門としている。診療科内には医師、看護師、補助員及び秘書とは別に、Trial Manager 1 名、Research Nurse 3 名、Research Assistant 1 名から構成される臨床研究チームが組織されていた。

臨床研究チームの主な業務は、医師主導臨床研究の説明文書の作成、症例報告書及びデータベースのセットアップ、医療機関内で研究に関連する部署との調整等であった。

#### 4.2 CRC の役割と業務

オランダでは CRC のほとんどが看護師であり、Research Nurse と呼ばれている。日本では医療機関に勤務する CRC は臨床研究を扱う部署に配属されていることが多いが、オランダの Research Nurse は、研究を実施する各診療科に所属しているため、疾患領域毎に専門性の高い Research Nurse が育成されていると言える。

Research Nurse の主な業務内容は、被験者に対する臨床研究の補助説明、バイタルサインの測定、有害事象や併用薬の確認、検査等のスケジュール管理、Study Drug の投与、EDC 入力、関連部署との調整、SDV 対応等であり、日本における CRC 業務との違いはないと感じた。

STIP Study では研究に参加する被験者数が少ないこともあり、医師が EDC 入力を行っていた。研究に関する全ての業務を CRC が担うのではなく、研究の規模や種類に応じて CRC の関与する業務内容やその役割が大きく異なる印象を受けた。

#### 4.3 薬剤部の役割と業務

前述の Van Creveld Clinic 及び Hague 市に位置する教育病院である Haga Hospital を訪問し、臨床研究における薬剤師の役割について学んだ。

オランダ国内の薬剤師総数は約 7,200 人程度であり、薬剤師数約 301,000 人の日本と比べて圧倒的に少ない。そのため、医療機関では薬局に Pharmacist Technician と呼ばれるアシスタントが多く在籍し、医薬品の取り揃え及び混注業務を行っている。一方の薬剤師は処方監査及び調製された注射薬の最終確認を行う等、明確な業務分担がなされているのが印象的であった。

Haga Hospital の薬剤部では臨床研究の担当者が 5 名（薬剤師 1 名、Technician 4 名）おり、担当者が IWRS（Interactive Web Response System）の登録を含む Study Drug の受領と返却、調剤を行っていた。Study Drug は施錠された一つの部屋に保管されており、ID カードを所有する担当者のみが入室できる仕組みであった。

#### 4.4 臨床検査部の役割と業務

Van Creveld Clinic の臨床検査部では、血液・尿検体の処理を行うのは勿論、臨床研究における検査伝票の作成や外部検査機関への検体発送を臨床検査技師が行っていた。研究用の検体と一般診療の検体とで、特段に区別することなく対応する臨床検査技師の姿に感銘を受けた。

#### 4.5 放射線部の役割と業務

STIP Study の研究目的の一つは、ITP 患者において脾臓摘出の適否を判断する基準を探索することである。血小板を放射性物質でラベリングし、患者に投与後 CT スキャンで臓器への分布を確認することで、脾臓摘出の妥当性を検討する。そのため、本研究の中で放射線技師の役割は最も大きく、患者からの血液採取、ラベリングされた血小板の投与、規定タイミングでの採血及び画像撮影、タイムスケジュールの管理までをその業務内容としていた。これらは一般診療の範疇を超えた特殊な業務であると思われるが、Haga Hospital の放射線部では日常業務の一部として捉えられていた。

#### 4.6 臨床研究に対する認識

以上のように、オランダでは Research Nurse を含む研究支援チーム及び、関連部署が共同で臨床研究に取り組んでいた。さらに関連部署は、研究準備段階の比較的早期から研究支援チームと共に研究の実施可能性について協議し、研究費や業務内容について Internal Agreement（内部合意）を行っていた。

これらの関連部署に共通して言えることは、臨床研究における各自の役割を自覚し臨床研究を日常業務の一部として認識していることである。一方日本では、関連部署のスタッフが臨床研究を日常業務の1つとは認めない傾向が強く、協力が得られにくい状況にあるため、調整に苦勞する CRC は少なくない。この認識の差は、本研修を通じて感じた両国における最大の違いであった。

### 5. おわりに

我が国では、GCPを遵守する必要がある治験とそれ以外の臨床研究では法規制上明らかな区分がある一方、オランダでは薬事承認を目的とするか否かにかかわらず同じ枠組みで臨床研究を捉えていた。医薬品が実際の医療現場で広く使用された際の影響力を考慮すれば、薬事承認を目的とした治験の質を保証すべきことは当然である。しかし、研究対象が人である以上は被験者保護が最優先であり、承認申請目的か否かによって遵守すべき基本原則や研究者の臨床研究に対する考え方に違いがあるべきではない。2017年4月に公布された臨床研究法は、臨床研究に対する信頼性確保をその目的に掲げている。しかし、重要なことは法規制の有無や規制対象となる範囲ではなく、どのような種類の研究に対しても研究者やそれを支援する我々CRCが被験者に対して真摯な態度で向き合うことであり、これこそが信頼性を確保するための最善の方策ではないだろうか。オランダでの研修を通じ

てこの本質に気づくことができた。

また、我が国では1997年に新GCPが制定されて20年が経過した。制定当初は、新GCPの求める厳格な要件を満たした治験の実現に向けて医療機関での体制整備が急務であり、CRCは自らの業務範囲を明確に定めることなくあらゆる面からの支援を求められた。本来はそれぞれの職種が担うべき業務も、CRC自らがその役割を努めることで補完しようと試行錯誤してきた。その結果、「治験=CRCの仕事」という印象が自然と定着し、その後、治験以外の臨床研究に対しても同様の認識が継続していると思われる。しかし、この20年で臨床研究を取り巻く環境は大きく変化し、倫理指針や臨床研究法等の整備も進んだ。

そこで今一度、我が国の臨床研究のあり方を考えてみたい。医療機関には様々な職種が従事しているが、その多くは臨床研究の専門家ではない。しかし、各分野においてはそれぞれがエキスパートである。各自が自らの職能に自信と誇りを持ち、臨床研究に関わることが、我が国の質の高い臨床研究の促進に必要不可欠である。そして、我々CRCの役割は、これらの関係者から真のInternal Agreementを得た上で、臨床研究チームとして機能するよう働きかけていくことではないだろうか。本研修を通じて、我々がこれまで見失っていた臨床研究とCRCの本来あるべき姿を見いだすと共に、これを規範として今後の臨床研究がより一層発展するよう尽力していきたい。

#### 謝辞

この度、貴重な研修の機会を与えてくださいました日本臨床薬理学会の皆様、日本製薬工業協会の皆様、並びに現地で研修指導を賜りました Cecilia Huisman 氏、Frank Arnold 氏に深く感謝申し上げます。