中核病院101
大分大学医学部附属病院

平成19・20・21年度 厚生労働科学研究補助金：臨床研究基盤整備推進研究　分野①「医療機関における臨床研究実施基盤整備研究」

グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究

研究代表者　大分大学医学部附属病院 臨床薬理センター・総合臨床研究センター　大橋　京一

コンセプトと計画

日本の生命線である早期臨床試験の興隆

日本のドラッグ・ラグが叫ばれて久しいが、主な原因として日本では国際共同治験、中でもPOC（Proof of Concept：新薬の開発方針を決定するための臨床薬理試験）などの早期臨床試験を欧米が国内で少なく、その後の臨床試験実施の律速因子となっていることが挙げられる。本研究によって、グローバル早期臨床試験を推進する基盤整備を行うことにより、早期→後期試験への流れを促進することにより、ドラッグラグや治験の空洞化を根本的に解決することが期待できる。

日本のグローバル治験の開発相の内訳

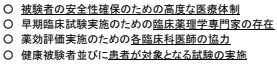
PMDA資料（2009）より

ドラッグラグの根本的な原因は早期臨床試験の遅れ

アカデミアによる早期臨床試験の実施

グローバル早期臨床試験を実施するための条件

- 被験者の安全性確保のための高度な医療体制
- 早期臨床試験実施のための臨床薬理学専門家の存在
- 薬効評価実施のための各臨床科医師の協力
- 健康被験者並びに患者が対象となる試験の実施



高度な医療体制を持ち、臨床薬理学専門家を有する大学病院での臨床試験専用施設における実施が必須

国内最多の臨床薬理学専門医を育成してきた大分大学を中心に、臨床薬理専門医を要する大学病院（大分大、昭和大、愛媛大、浜松医大、聖マリアンナ医大、北里大学東病院）が、グローバル早期臨床試験を推進するための臨床試験ネットワーク（J-CLIPNET）を形成する。グローバル早期臨床試験推進のための臨床試験実施・支援体制を拡充整備しながら、高度な知識と技能を備えた臨床試験スタッフ を養成するフェローシップ制度を設ける。

グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク J-CLIPNET（ジェイ・クリップネット）結成

フェローシッププログラムの開発

Advanced Investigator フェローシップ 4名
高度な臨床薬理学の知識・技能とプロトコル作成能を備えたハイレベルな専門医の養成

Advanced CRC フェローシップ 3名
臨床薬理学の知識と技能を持ち、治験だけでなく、広範な臨床研究の支援ができる「クリニカルリサーチコーディネーター」を養成

プロジェクトマネージャーフェローシップ 2名
臨床試験において国際的に活躍できるプロジェクトマネージャーを養成

データマネージャーフェローシップ 2名
セントラル・ローカルで活躍できるデータマネージャーを養成

大分大学病院におけるインフラ整備

（平成20年4月）
大分大学医学部附属病院総合臨床研究センターの設立・人材の増員
（平成20年5月）
国立大学病院で初めて早期臨床試験専用病床を持つクリニカルトライアル部門（CTU）を病棟内に開設
（平成21年4月）
データセンター部門の設立・生物統計学者の臨床研究への関与

地域ネットワークの活用

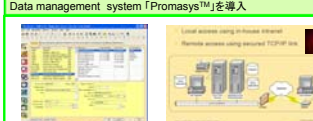
地域ネットワークを利用した患者集積体制の確立

地域ネットワーク治験7件のほか、自主臨床試験4件(抗リウマチ薬の遺伝多型と前立腺肥大治療薬の研究、COPD、循環器疾患調査)を実施。この実績が大分大学病院CTUでの患者集積の仕組み構築につながった。

IT整備

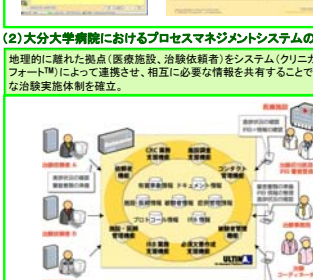
（1）ネットワーク共通のデータマネジメントシステムの導入

J-CLINET、韓国KoNECT、中国協和病院、オランダCHDRに共通のData management system「Promasys™」を導入



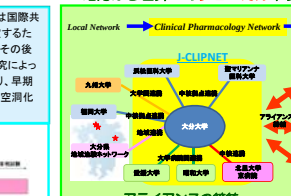
（2）大分大学病院におけるプロセスマネジメントシステムの導入

地理的に離れた拠点（医療施設、治験依頼者）をシステム（クリニカルエフォート™）によって連携させ、相互に必要な情報を共有することで効率的な治験実施体制を確立。



実施体制の構築

地域、中核・拠点病院、海外との連携 ～地方から世界へのグローカルネットワーク～



アライアンスの締結

医学部長をセンター長とする総合臨床研究センターの創設

○臨床研究に関する倫理指針への対応
1.定期的に大分大学医学部臨床研究倫理セミナーを開催
2.研究者全員の上記セミナーの受講を義務化
3.臨床研究補償保険との契約
○自主臨床研究への支援
1.研究計画書および同意説明文書の作成支援
2.被験者の登録・割付支援
3.症例数設定、統計解析支援
○全国多施設共同臨床研究のデータセンター機能
○事務局機能、教育体制の強化

早期臨床試験専用施設CTUの設置

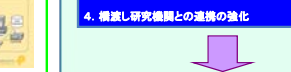
- 臨床薬理専門医と臨床各科専門医が連携した、健康被験者と患者被験者の薬物動態試験を複数実施可能な体制（最大24床）
- 早期臨床試験における大学病院の救急体制を構築
- 健康被験者および患者被験者のリクルート体制の構築
- プロジェクトマネージャー、リサーチナース、ラボテクニシャンが連携した効果的な治験実施体制

早期臨床試験のプロジェクトマネジメント制の導入

大分大学病院CTUでのプロジェクトマネジメント

- 治験受託前段階での予算案(見積り案)作成
- 治験実施のスケジュール管理と進捗管理
- 治験に関連する文書の草案作成
- 備品・物品購入の手続き
- CRF作成の補助
- 経費(費用)管理

臨床薬理試験の行程管理



これまでの活動総括

これまで日本で実施困難と考えられていた患者対象早期臨床試験を地域や治験中核・拠点病院のネットワークで行う体制を構築し、実際にFirst in patientsの第I相試験を円滑に遂行することができた。また、治験中核・拠点連携により、グローバル早期臨床試験に関与できる人材を育成中である。本事業を通じて、医薬品開発の方向性を決定するグローバル早期臨床試験の充実を図りたい。

今後の展望

1. J-CLIPNETを中心とした、グローバル早期臨床試験、POC試験のさらなる推進
2. 大分大学病院CTUをモデルにした、アカデミアにおける早期臨床試験施設の普及
3. フェローシップの拡大　特にアジア諸国との連携に力をいれたパートナーシップの強化
4. 横断し研究機関との連携の強化

アジア臨床薬理ネットワーク構想
2010年～2011年に整備予定

研究成果と実績

ネットワークを駆使した患者対象第Ⅰ相試験（治験）の実施

日本では困難と考えられていた第Ⅰ相試験をネットワークで実施

（1）地域ネットワークを利用した呼吸器疾患対象第Ⅰ相試験（PK）
○1ヶ月で55名の患者を地域NWを利用して集積
○5週間で16名の臨床薬理試験を完遂
○単一施設（大分大学）で実施
○引き続きグローバル治験を計画中

（2）中核・拠点ネットワークを利用したリウマチ疾患対象第Ⅰ相試験（PK）
○多施設共同、用量漸増試験
○J-CLIPNETで現在順調に実施中

（3）患者対象グローバル早期臨床試験（計画中）

アカデミアネットワークによる自主臨床試験

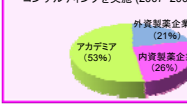
（1）NEDO（経産省）マイクロドーズ試験
○静脈内投与・経口投与 カセットマイクロドーズ試験
○大分大学病院CTUで実施 (2009年9月)

（2）日韓国際共同試験
○統一プロトコル、多施設実施の臨床研究
○共通データマネジメントシステム、中央ラボでの検体測定
○平成21年度実施予定。

（3）臨床薬理学者からの発掘による医薬品開発
○医・工・薬連携によるOIT-001 およびOIT-002 について、特許取得→臨床試験への仕組みを構築

コンサルティング（医薬品開発・臨床試験のブレインとして）

○ 医薬品開発に関して、内資系企業から4件、外資系製薬企業から5件のコンサルティングを実施（2007～2009年）。
○ アカデミア研究機関から10件の臨床試験計画のコンサルティングを実施 (2007～2009年)。



人材教育・フェローシップ

○フェローシッププログラムの確立
11名のフェローが研修中
○臨床試験に必要な知識・技能の教育
○コアカリキュラムの開発
○各種セミナーの開催(ローカル＆全国)

大分
豊の国臨床試験審査委員会(IRB)連絡協議会
(2006年～2009年に6回開催)
大分地区CRCのためのワークショップ
(2008年～2009年に3回開催)
大分大学臨床研究推進公開セミナー
(2008年～2009年に6回開催)

全国
米国exploratory INDに関する講演会
日米microdosing研究の現況
臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー
(2008年～2009年に2回開催)
CRCのための臨床研究セミナー
(福岡大学と共催で2008年～2009年に4回開催)
国際共同治験推進会議 in 浜松(2008年開催)
国際共同治験推進会議 in 東京(2009年開催)

海外
中国からのフェロー受け入れ(2009年10月予定)

○指導者養成プログラム
教育ができる人材の養成
指導医のための治験・臨床試験推進セミナー
次世代のための臨床試験実践ワークショップ

協力者の確保
米国製薬大手開発本部(本社開発本部)グローバル薬事担当
(グローバルにおけるレギュラトリーサイエンスのエキスパート)
内資製薬大手海外開発部門(未国)より、プロジェクトマネージャー
(米国・欧州での臨床開発のエキスパート)
外資製薬大手の開発本部より、臨床薬理の専門家
(グローバル開発による国内早期臨床試験のエキスパート)

大分大病院の治験実績

平成１７年度から２倍の増加
国際共同治験・早期臨床試験の増加

大分大学医学部附属病院　治験実施状況

	H18年度	H19年度	H20年度
治験件数（件）	14	16	18
契約総症例数	47	72	72
実施率(%)	65	49	58
国際共同治験（件）	0	1	3
国際共同治験（症例）	0	4	9
薬物動態試験（件）	0	1	5
早期臨床試験（件）	1	0	2
自主研究件数（件）	47	58	85

（1）諸手続きにかかるスピード

	H18年度	H19年度	H20年度
申請書類提出～IRB開催（日）	11	8	14
IRB承認日～契約締結日（日）	7	15	3
契約～治験薬導入（日）	8	10	10
治験薬導入～1例目登録（日）	4	12	11
最終患者SDV終了～報了報告書提（日）	0	1	1

（2）治験実施に関わる人材

	H18年度	H19年度	H20年度
CRC（専任）	4	8	8
CRC（兼任）	0	5	5
生物統計家	0	2	2
ローカルデータマネージャー	0	0	0
セントラルデータマネージャー	0	0	0
治験事務	2	4	5
その他	0	4	4

（3）臨床研究実施状況

	企業寄附（試験品）		企業寄附（試験物品）		企業寄附（その他）	
	H19年度	H20年度	H19年度	H20年度	H19年度	H20年度
臨床研究機関への申請数	51	41	2	7	4	19
IRBでの承認課題数	51	39	2	7	4	19
施設長による承認課題数	51	39	2	7	4	19
施設長承認後登録試験課題	0	10	0	0	0	0

	アウトカム研究		ケースコントロール研究/コホート研究	
	H19年度	H20年度	H19年度	H20年度
臨床研究機関への申請数	0	13	1	8
IRBでの承認課題数	0	13	1	7
施設長による承認課題数	0	13	1	7
施設長承認後登録試験課題	0	0	0	0

研究成果の刊行に関する一覧

1) 大橋 京一、医療給与、他、ポリシーサイクルへの研究の応用-プリティシュコロンビア州におけるエビンスにもとづく医薬品ポリシーの実行と評価
ケーススタディから浮彫の医療－エビデンスのもポリシーメーカーへ－ ライフサイエンス出版、2007,227-247
2) 森本卓良.「臨床試験ハンドブック 臨床試験ナネスハンドブック メディカルパブリケーションズ、2009,p96-99
3) 上村尚人、米国のNIOTの探索的臨床試験の現状と展望、マイクロドーズ臨床試験-理論と実践－新たな創薬開発ツールの活用に向けて、じほう、東京2007,45-48
4) 大橋京一 小早川勲、治験薬概要書の読み方、臨床試験のAAC 日本薬新会雑誌－主査教育シリーズ71、135（臨床情報刊号）180-184, 2007
5) 大橋京一 知っておきたい性差の知識 女性を被験者とする臨床試験の課題、月刊 薬事46(8) 79-81, 2007
6) 大橋京一、国際共同治験－グローバル早期臨床試験の推進－、臨床薬理20(4)69-70, 2008
7) 内田英二、臨床研究/臨床試験における被験者保護 試験審査委員会/倫理委員会の役割、臨床薬理38(4)249-252, 2007
8) 大橋京一、実際の共同治験の実践、臨床薬理40(2)81-82, 2009
9) 大橋京一、グローバル早期臨床開発の基盤整備－J-CLINETの活動報告、臨床評価35(3)435-450, 2008
10) 大橋京一、内田英二、野田達治、野本正弘、関野彰洋、森本卓良、早瀬英之、J-CLINET欧州開発事業に関する報告、臨床評価35(3)451-485, 2008
11) 内田英二、オランダの被験者保護法制について -倫理審査体制を中心に-、臨床評価38(2)367-374, 2008
12) 内田英二、人を対象とする医学研究に関する指針/臨床医学研究(被験者)法）別、臨床評価38(2) 375-388, 2008
13) 内田英二、臨床研究/試験と倫理的問題点、小児科MEDICAL 40(10) 1161-1166, 2008
14) 内田英二、ICHでのエスニックファクターの議論の歴史、YAKUGAKUZASSHI 129(2) 213-221, 2009
15) 竹村宣行、内田英二、各発疹機構における国際共同治験の取り組み 国際共同治験の推進と今後すべき点、PHARM STAGE 40(10) 1161-1166, 2008
16) 野元正弘、治験評価系の研究、臨床薬理39(2)45-50, 2008
17) 森野恵美、山崎松美子、野元正弘、治験実施体制グループの機能による規模の拡大と実施速度の向上、臨床薬理39(3)195-205, 2008
18) 永井将弘、内科診療科の臨床薬理、臨床薬理36(5)135-136, 2008
19) 野元正弘、自主臨床研究審査の課題と問題点 nic0の現状と課題、臨床評価36(2)447-451, 2008000