

2015 年度日本臨床薬理学会 CRC 海外研修報告書

—日本の臨床研究体制構築のためにオランダで学んできたこと—

佐々木由紀<sup>\*1</sup>, 難波志穂子<sup>\*2</sup>, 山田奈央子<sup>\*3</sup>

\*1 北海道大学病院 臨床研究開発センター

\*2 岡山大学病院 新医療研究開発センター

\*3 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

## 1. はじめに

今回、本臨床薬理学会の CRC 海外研修員として、オランダにおける臨床研究の実施体制と教育体制について学ぶことができたのでここに報告する。

## 2. 研修スケジュール

2015年11月9日～11月13日の5日間

## 3. オランダの臨床研究に関する法規制と倫理審査

オランダにおける臨床研究の規制は以下の3本柱となっている。1) GCPは承認申請の目的か否かにかかわらず、すべての医薬品による介入試験を規制し、2) ヒトを含む医学研究に関する法律 (Medical Research Involving Human Subjects Act : WMO) は、ヒトを対象としたあらゆる臨床研究に適用される。また、3) 個人情報保護法 (Dutch Data Protection Act : WBP)も WMO 同様、ヒトを対象としたあらゆる臨床研究に適用される。

EUにおける新しい動きとしては、REGULATION (EU) No 536が2014年に公布され、2017年より施行予定である。主な変更点は、EU加盟国で実施する臨床研究にかかる申請を「EU portal」というウェブ上で行うことで、申請書式の統一化、試験情報や安全性情報がデータベース化、かつ、速やかな公開といった利点がある。また、臨床試験にかかる審査に関する規制も改定され、効率化・迅速化にもつながると考えられている。一方で、製薬企業ごとの機密情報に関する公開方法やシステムの具体的運用方法などは2015年11月時点では検討課題となっている。

倫理審査については中央倫理委員会 (Central Committee on Research Involving Human Subjects : CCMO) と倫理委員会 (Medical Research Ethics Committee : MREC) にて行われている。CCMO と MREC では審査が重なり合うことなく、明確な区分がなされている。

私たちは MREC 審査委員である数学者の Evert van Leeuwen 氏へインタビューする機会を得た。オランダでは CRC も申請書や研究計画書などの書類の整備に携わっており、倫理審査委員においても、CRC の役割の大きさが認識されていた。Leeuwen 氏は、1つの実施計画書あたり2～3時間かけて申請書類を確認し、質問点を事前に明確にしておくことで、1回の開催につき8実施計画書を2時間という比較的短い時間で審査することを可能にしている。インタビューの中で印象的だったのは、自身の専門性を生かし、倫理審査委員としての責任感をもって審査に取り組んでいることであった。それはインタビューの随所で感じられた。例えば、e-learning やワークショップで審査について学習し自己研鑽を行っていた。また、審査資料の確認方法として、日本では法規制に沿っているかをチェックリスト等を用いて確認することが多いが、それは、薬剤師が担っており、あくまでも数学者としての専門的立場・視点で審査を行っているとのことだった。金銭的なことよりも各

専門家である審査委員がそれぞれの立場により議論を行うことを楽しく感じられることがインセンティブにつながっているとのことだった。また、研究に対して懐疑的な部分があった場合、研究の承認が延期されたとしても、再考を依頼することで科学性・安全性の問題が解消され、研究者を守ることに繋がるので、指摘に躊躇することはないとの意見も聞かれた。これは自施設に倫理委員会を保持している私たちの独特な質問であったかもしれないが、独立した立場であるからこそ、より公平な審査を行うことができるのだと再認識した。日本でも2014年に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」へ改定、倫理委員会の認定制度が開始されているが、治験以外の臨床研究の規制や倫理委員会の体制整備において、参考となる点が多くあると感じた。

#### 4. オランダにおける CRC の臨床研究への関わり方

私たちは教育病院である Erasmus University Hospital や Haga Hospital, Radboud University Hospital にて CRC による臨床研究の実施支援の実際を学んだ。オランダにおける CRC は Research Nurse と呼ばれることが多く、職種は看護師に限られている。呼び名は違っていても役割などに違いはないとのことだった。

多くの場合が病院ではなく各診療科にて雇用されており、医師をはじめとするスタッフとの連携も日本と比べ密接であった。その関係性は CRC のみならず、生物統計家やデータマネージャー等も同様であり、診療科内に臨床研究実施のためのチームが形成されていた。診療科所属の一例として、Erasmus University Hospital の集中治療領域に雇用されている Ditty van Dujin 氏の CRC 業務について報告する。患者への研究に関する補足説明、症例ファイルの作成、EDC 入力、検査資材の管理、関係各者の調整、SDV 対応については日本における CRC 業務とほぼ同様であった。一方、大きく異なっていたのは、法規制の違いから分かるように治験とそれ以外の臨床試験を区別することなく支援していることはもちろんだが、実施計画書作成の段階から関わっており、法の遵守や実施可能性についてレビューし、意見を求められている点であった。これにより、実施計画書の精度を高め、また、実施の段階でも臨床研究の円滑な支援につながると考えられる。また、毎朝、入院患者に関するカンファレンスに参加し速やかに患者情報を入手することで被験者リクルートを積極的に行っていた。時には CRC が医師に先立って被験者もしくは代諾者へ試験の説明を行うこともあり、急性期疾患対象の試験においてはより重要な役割を果たしていると感じた。さらに、CRC がモニタリングを行う試験があり、その場合、モニタリングチェックシートを独自に作成し、研究開始前に個々の研究のリスクを評価していた。そして、リスクに応じたモニタリングを CRC が行うか、外部に委託するのかを CRC が責任医師に提案し、IRB の意見も参考に決定していく流れとなっており、ここでも CRC は重要な役割を果たしていた。

#### 5. CRC の認定制度と教育

V&VN research professionals の会長であり、CRC の教育や臨床試験の管理をサポートする会社である Penthecilia BV 代表である Cecilia Huisman 氏より、オランダにおける CRC の教育体制について講義を受けた。看護師が CRC になるきっかけは、医師によるスカウトや自身の専門性を高めるためが多いとのことだった。CRC になるための資格は不要であるが、CRC となった後、認定制度があることは日本と同様であった。認定取得の要件は、1) CRC として 2 年間以上の経験 2) 看護師などの医療資格 3) CRC として必要とされる 8 つの能力（実施計画書案のレビュー、実施計画書の準備、倫理審査申請への調整、臨床試験の実施準備、被験者対応、臨床試験実施中の調整、データ管理、試験終了時の評価やレポート作成）のうち 3 つ以上が満たされていること 4) GCP トレーニングの受講であった。なお、認定の更新は 5 年毎で、看護師として 80 時間、CRC として 40 時間の教育を必須としている。CRC 教育は医師にも重視されており、教育を十分に受けている CRC を雇用したいとの意見も聞かれた。また、教育にかかる費用について雇用主である所属診療科が負担しているケースもあるとのことだった。教育トレーニングを受けると証明書が付与され、実際に、5 日間という短い研修中に私たちは 2 枚の研修修了証をいただいた。

## 6. V&VN research professional Symposium への参加

臨床研究に関するシンポジウムへも参加する機会を得た。主な参加者は CRC であり、V&VN research professional の会員は参加費が無料であった。丸 1 日、先に述べた EU portal への移行や被験者リクルート、医療機器の臨床試験、データマネージメント等のトピックスについて話し合われていた。

医療機器のセッションにおいては、オランダでも治験が行われるか否かは、医療機器の性質を鑑みて決められる。文献調査で済むものもあれば侵襲性の高いものは臨床試験データが必要となる。また、ISO14155 に準じる必要があるが、これは製品面から見た基準であり、医療的な面から安全性や有効性の評価基準を満たしていることを保証するものではない。市販後の試験が重視されている点は日本と同様であると感じた。しかし、市販後の試験を医師が積極的に計画し、実施するケースは少なく、各社の対応に委ねられていることを問題として指摘していた。

被験者リクルートのセッションにおいては、被験者の都合による脱落について、オランダでは、被験者満足度は高くなく、被験者リクルートは困難であることや約 50%しか試験を完遂できていないことについて講演されていた。その背景には臨床試験に関する社会的認知度の低さや国民皆保険制度がある。これらを改善するための提案として、被験者自身や被験者家族等への丁寧かつ簡潔な試験説明、被験者募集にかかる広告のさらなる多用、被験者のインセンティブの向上等が挙げられていた。

データマネージメントのセッションにおいては、電子化が進んでいるにもかかわらず、紙原資料が増え続けていることについて議論されており、日本の CRC が抱える問題と変わらない印象であった。

## 7. 医師以外が研究主導者である臨床研究の支援体制

PhD 取得を目指す大学院生や薬剤師が立案、実施している臨床研究について講義を受けられる機会も得た。研究計画を立て、実施する医師を探した後は、臨床研究チームを構成しともに研究を実施していくこととなり、研究立案者がどんな職種であっても、CRC が研究を支援する体制は変わらなかった。

## 8. CRO による臨床研究支援体制

Radboud University Hospital においては、診療科所属スタッフではなく、CRO である Clinical Research Centre Nijmegen の活動と業務について聴講・見学することができた。病院と契約しており、自診療科のみで実施することが困難な場合、支援依頼され、プロジェクトマネージャー、データマネージャー、モニター、医師、CRC、アシスタントがチームを組み、様々な支援を行っている。申請書や実施計画書、同意説明文書雛形など、臨床研究を実施するために必要な書類をホームページからダウンロードをすることができ、その他、安全性情報や SAE 報告などについても、サイトから使用することで WMO が求める資料を誰でも作成することが可能となるよう整備されている。EDC システムも有し、試験責任医師とデータマネージャーが相談しながらカスタマイズしていくことも可能とのことであった。また、院内スタッフの臨床研究に関する教育も行っていた。これらは日本における Academic Research Organization (ARO) 機能と類似した体系であると感じた。とくに、チームでは、臨床研究を立案する段階から、研究が終了するまでの間に複数回の meeting を持ち、研究実施過程をチーム全体で確認し、情報共有していることも印象深かった。

## 9. Centre for Human Drug Research (CHDR)

CHDR は、ライデン大学の臨床薬理学教室が基盤となり設立された研究機関である。ARO のような高い知識と CRO のような高い処理能力を併せ持った機関であり、こういった機関はオランダ国内でも 2、3 しか存在しないとのことだった。臨床研究に携わるすべての専門職が一つの建物の中におり、実施計画書立案から研究実施、統計解析、論文作成までのすべてが、早期探索臨床試験を中心に行われている。臨床試験実施ユニットは、被験者のためのベッドや部屋を完備しており、長期滞在用として存在する 10 室の各個室にはトイレや洗面スペースがあり、監視カメラもなく、プライバシーを重視した構造となっていた。訪問当時は約 15 人の医師が在籍しており、2015 年は約 40 試験を実施しているとのことだった。各専門スタッフがそれぞれに適切に機能し、運営されていた。品質管理も厳重であり、試験薬管理室はパスワード入力で入退室を管理しており、紙媒体の原資料はすべてスキャンし、電子的にも記録・保管されていた。

## 10. 日本の臨床研究および CRC 業務の発展のための提言

本研修に参加し、臨床研究の実施環境の違いを強く感じた。まず、法規制の違いによるものと考えられるが、オランダにおける CRC は治験だけでなく医師主導型臨床研究の支援を多く行っており、その場合、実施計画書作成段階からの支援が一般的であることに驚いた。

おそらくオランダでも CRC という職種の誕生当初からこのような支援をしていたわけではなく、CRC の能力が評価されるようになり、支援を依頼されるに至ったと思われる。このことを考えると、日本でも決して難しいことではなく、これから医師主導型臨床研究の支援に取り組むことができれば、活躍の場が広がり、また、CRC 業務においてさらにやりがいを感じられるようになっていくことと思われる。

そのためには実施計画書作成支援を行うために必要なスキルを身につけることは不可避であり、CRC においては 1) 被験者倫理の観点 2) 法律的な観点 3) 被験者リクルートをはじめとする実現可能性の観点等から実施計画書をレビューする能力が求められる。

さらに、これらを適切にレビューするためには疫学研究に関する知識を身に付けることも重要であると考えられた。今後、そういった観点を視野に入れた CRC 教育を行い、私たち自身もスキルアップしていくことが重要であると感じた。

また、オランダでは大学院生や薬剤師、その他の職種が研究を立案し、診療科や責任医師に依頼することができ、医師に限らず様々な医療者が臨床研究を行い、それを支援する体制が整っていた。日本では医師のみで実施される臨床研究が多く、臨床研究チームが形成されていない現状にある。医師に限らずあらゆる医療者が臨床研究の必要性を認識し、臨床研究を行う風土をもつ必要があり、また、その中で CRC は専門職として効率よく臨床研究を実施できるようにコーディネートする必要があると感じた。

## 謝辞

このたび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、Cecilia Huisman 氏、Frank Arnold 氏、館林由希子氏、そして職場の皆様へ深く感謝申し上げます。

(5972 文字)