

2016 年度日本臨床薬理学会 CRC 海外研修報告書  
—オランダにおける臨床試験の実際—

池原由美\*1, 坂口裕美\*2, 渡邊達也\*3

\*1 琉球大学医学部附属病院 臨床研究教育管理センター

\*2 九州大学病院 臨床研究推進部門

\*3 北里大学北里研究所病院 研究部

## 1. はじめに

日本臨床薬理学会では、「国際的な視点より、わが国の臨床研究の推進と質の高い CRC の養成、またそのシステム作りや教育に貢献できる人材の育成を図ること」を目的に CRC 海外研修制度を設け、2004 年より多くの CRC を研修員として派遣している。

今回、CRC 海外研修員としてオランダにおける臨床試験の実施・支援体制について学ぶ機会を得たのでここに報告する。

## 2. 研修スケジュール

期間：2016 年 10 月 24 日（月）～28 日（金）

訪問国：オランダ

研修スケジュールの概要：

	訪問先	研修内容
1 日目	Penthecia B.V.	講義
	Erasmus Medical Center (肺病センター)	講義、見学 (治験の実例紹介)
2 日目	Radboud University Medical Center (循環器内科)	講義、見学
	Radboud University Medical Center (膠原病内科)	講義、研究内容説明、見学
3 日目	Haga Hospital (小児科)	講義、研究内容説明、見学
	Haga Hospital (循環器内科、血液内科)	講義、研究内容説明
4 日目	DCRF (Dutch Clinical Research Foundation)	講義
	Albert Schweitzer Hospital (整形外科)	講義、医療機器研究説明
5 日目	Penthecia B.V.	まとめ・質疑応答

## 3. オランダにおける臨床研究の実施環境

オランダで臨床研究を実施する場合、GCP (Good Clinical Practice)、人を対象とする医学研究に関する規則「臨床医学研究【被験者】法」(Medical Research Involving Human Subjects Act: WMO)、個人情報保護法 (Personal Data Protection Act: WBP) の遵守が求められる。1996 年の ICH-GCP 合意後、オランダにおいても WMO が施行され、その後 EU 臨床試験指令 (EU Clinical Trials Directive) に従って改訂されるなど臨床研究の規制整備が進められてきた。

また、国内で実施する臨床研究の倫理審査は、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) で行われている。オランダでは、1999 年に施行された WMO に基づき、日本の厚生労働省にあたる保健福祉スポーツ省直下の CCMO と各施設や組織に存在する MREC が設置された。どちらも国内で実施する臨床研究の倫理審査を行う委員会であるが、CCMO は特定の研究 (遺伝子治療、異種移植、ワクチン研究等) の審査を行い、一般

的な研究の審査は MREC で行われる。CCMO は MREC の認定や監督を行っているが、CCMO 自体もまた保健福祉スポーツ省に対して定期的に報告書を提出することが求められている。

MREC は 2017 年 1 月現在、オランダ全体で 23 委員会あり、人口などを勘案しても日本より格段に少ない。多施設共同の臨床研究であっても一つの委員会で審査され、その結果はすべての研究参加施設に適用される。CCMO が設けた MREC の認定要件は厳しく、委員構成（医学・倫理・法学・生物統計・薬学・薬理学の専門的知識を有する委員と非専門委員）、審査の品質保証、年間の一定プロトコル数審査実績などが定められている。認定の更新制度も設けられており、倫理委員会の質を維持しながら、迅速な審査・試験開始を可能とする体制である。

また、EU における今後の予定として、現在施行されている EU Clinical Trials Directive に代わり、2018 年 10 月より Clinical Trials Regulation が施行される。新しい審査のプロセスとして、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）が管理する EU ポータルを通じ、臨床試験実施のための申請書類、試験結果のサマリー、総括報告書、治験薬関連の書類などが EU データベースに登録する必要がある。これらの書類に加え、臨床試験の開始、患者登録の終了、臨床試験の中断あるいは早期終了および臨床試験の完了についても EU ポータルへ登録することが義務化される。ここで注目すべきは、「Directive（指令）」が「Regulation（規制）」のレベルへ変わることにより、EU 加盟国における統制力が強化されるということであり、オランダを含む各国ではその準備が進んでいる。

#### 4. 臨床研究実施現場の実際

##### 4.1 研究実施体制

オランダにおける CRC 業務は、ほぼ看護師が担っており、Research Nurse と呼ばれている。日本における CRC は、一定数が看護師以外の職能を持つ者であり、薬剤師もそのうちの一職種であるが、オランダでは薬剤師が CRC になることはまずないとのことであった。その理由として、日本との教育制度の違いがあり、中等教育の段階より将来の職業やレベルに合わせ、意識づけや教育がされるという背景がある。オランダでは、一般的に看護職は「専門職」と位置づけられるが、薬剤師は医師と同じ「アカデミア」という認識があり、現場に密着した業務に従事することは極めて希である。

また、多くの場合、Research Nurse は各医療機関の臨床研究センターのような中央部門ではなく、診療科や病棟に所属している。これにより各診療科に精通した専門性の高い Research Nurse を育成でき、臨床研究を効率的にサポートすることができる。

##### 4.2 Radboud University Medical Center

Radboud University Medical Center は、ナイメーヘン市に所在する大学病院である。ここで特徴的なのは、オランダでは一般的である診療科や病棟に所属する Research Nurse の

他に、Clinical Research Center Nijmegen (CRCN) という中央部門に所属する Research Nurse がいることである。CRCN 所属の Research Nurse は、通常、早期探索試験を支援しており、各診療科や病棟の臨床研究が多忙である際はその支援も行うという体制となっていた。

前述した通り、各診療科や病棟に Research Nurse が所属することは専門性の高い Research Nurse を育成できるというメリットがある。一方で、標準業務手順書 (Standard Operating Procedures: SOP) や教育体制の違いにより、手順や質にばらつきが生じるのが懸念される。また、人件費等のコストは各診療科・病棟で負担しなくてはならず、短期的にスタッフが必要な場合等は非効率的であるため、CRCN にサポートを依頼できるというシステムはとても有用であるとのことであった。

手順や質についての懸念や実際に CRCN が機能しているという背景から、Radboud University Medical Center では、今後、多くの Research Nurse を CRCN 雇用へ移行することを計画している。各診療科等から CRCN への所属変更に関して不安もあるようだが、オランダでは初めての試みであるため、今後の動向が注目される。

#### 4.3 Erasmus University Hospital

ロッテルダム市に立地する大学病院 Erasmus University Hospital では、肺病センターに所属する Research Nurse より、施設選定から試験開始までのプロセスについて具体例を用いて紹介があった。おおまかな流れとしては、治験契約 (Clinical Trial Agreement: CTA) の内容合意、試験費用の決定および倫理委員会における審査の後に試験開始となるが、Research Nurse は「実現可能性」の観点から試験受託自体が可能か否かの判断も行っている。CTA については、契約プロセスが円滑に進むよう、大学病院連合 (Netherlands Federation of University Medical Centers: NFU) とオランダ製薬工業協会 (Dutch Association of the Innovative Pharmaceutical Industry: Nefarma) が共同で作成した雛形があり、各施設では、これを施設仕様に変更して使用しているとのことであった。

また、試験費用については、施設・依頼者の双方でそれぞれ見積もりを行い、予算案を提示した上で交渉を行い決定するという手順であった。施設側の予算案は、担当の Research Nurse のみで決定するのではなく、試験に関わる薬剤部門や検査部門など院内の各部門から見積もりを取得し、それらを取りまとめたものを依頼者に提示していた。今回の事例では、施設予算案が依頼者予算案の 1.5 倍となり、交渉に時間を要する結果になったとのことであった。日本では一般的にいわゆる「ポイント表」を使用して試験費用のある程度の部分を決定しており、施設間の費用のばらつきも少ないと考えられるため、日本式の費用設定方式は試験費用の決定にかかる時間や労力を考えると効率的であると感じた場面であった。一方で、オランダ式の費用交渉は時間や労力がかかるが、試験費用に各業務の煩雑さを少しでも反映させることのできる方法であると感じた。特に昨今、ポイント表方式の算定で試験難易度 (作業量) と試験費用が合致していないと感じる場面もあり、日本でも適

切な費用設定について継続的に議論をすることが重要であると考えた。

## 5. Dutch Clinical Research Foundation (DCRF)

DCRF は、オランダにおける臨床試験の促進を目的として、2007 年より Dutch Clinical Trial Foundation (DCTR) という名称で活動を開始した臨床試験財団である。2011 年より正式な形で活動を開始し、2016 年 10 月より現在の DCRF という名称に変更された。出資は、製薬会社・医療機関・患者団体などが行っており、産官学の連携推進に注力している。

2012 年～2014 年には、保健福祉スポーツ省とともに作成したマスタープランに基づき、3 つのワーキンググループ (WG Research logistics & approval、WG Human subjects、WG Education) を立ち上げて活動している。WG Research logistics & approval は、治験契約書式の標準化や倫理審査の結果報告手順の改善を実施しており、治験契約書式の雛形は DCRF のホームページに公開されている。また、WG Human subjects では、被検者に対する保険や同意説明文書の標準化を実施し、同意説明文書の雛形もまた同様に公開されている。2012 年からのこれらの取り組みにより、十分に検討されたツールの提供や情報共有をすることが可能になり、臨床試験の品質管理やスピード向上・症例集積性の向上に寄与している。

## 6. 大学病院連合 (Netherlands Federation of University Medical Centers: NFU)

NFU は、1989 年に設立された大学病院協会から派生する形で 2004 年に創設され、オランダの保健福祉医療を推進する役割を担うものである。NFU は、前述の様にオランダ製薬工業協会と共同で CTA の雛形を作成するなど、臨床研究の円滑な実施にも尽力している。

2006 年より Basic course on Regulations and Organisation for clinical investigators (BROK) という教育プログラムを作成し、研究者にはこれに従うことを義務づけた。BROK プログラムの特徴として、対象は医薬品の研究のみに限らず、さらには WMO 適応外 (non-WMO) の研究に関する規制の教育も行う。また、大学病院で実施されることの多い、研究者主導研究実施を想定したプログラムも組まれている。

2015 年からは、e-learning システム (eBROK) へと変更し外部にも開放しており、2016 年 9 月からはオランダ語のみではなく英語でも使用可能となっている。

## 7. おわりに

本研修を通してオランダにおける「患者・被験者視点」で構築された臨床研究実施・支援体制を学ぶことができた。特に、患者が臨床研究参加を検討する際に相談できる医師 (臨床研究に直接関わらない独立した医師) の存在や臨床研究終了後の被験者への結果の伝達といった「研究実施期間だけに留まらない患者・被験者視点での体制」は、目の前の患者は「研究参加者の前に医療機関の患者」であるという意識を持つことの大切さと、あらゆる場面で「患者・被験者」を中心においた医療を考えなくてはならないという根本的な CRC

としての意識を改めて強く感じた。

本年度は医療機関を中心に訪問し、臨床研究現場の見学や研究に関わるスタッフの声を聞く機会に多く恵まれたが、研究者と **Research Nurse** の関係性や互いの専門性に対する敬意や信頼が印象的であった。医師は、博士課程の学位取得に 5 本程度の論文作成が必要であり、その研究実施にあたっては各専門家（統計家や診療科を超えた医師など）から指導を受けることができるという環境下で、研究手法を熟知した研究者になることができる。このように、研究者自身が臨床研究に必要とされる多くのことを理解していることもあり、「**Research Nurse** は、臨床研究を実施するにあたって必要不可欠なパートナーである」という声が多く聞かれるのだと感じた。日本においても、医師を含めた研究者の教育制度について考えることは引き続き必要であるが、我々も必要なスキルを身につけ専門性を発揮することで、臨床研究実施において必要不可欠な存在となる努力を継続しなくてはならないことを再確認する機会となった。

さらに、本研修を通してオランダにおける臨床研究の実施・支援体制の中で、見本となる合理的・効率的な取り組みを数多く目の当たりにした。日本においても、「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」を含む臨床研究・治験活性化の取り組みがされ、「症例集積性の向上」、「治験手続の効率化」、「医師等の人材育成及び確保」および「国民・患者への普及啓発」などが強化すべき課題とされてきたが、オランダでも同様の課題に対し、様々な立場から取り組みがなされていた。

倫理委員会については、質の高い限られた数の委員会が同じ試験を重複して審議することのない効率的な仕組みであった。これは、1999 年の **WMO** 施行により整備された体制であるが、**CCMO** が各 **MREC** を監督・認定更新する仕組みにより質の維持を可能とし、審議体制の仕組みから早期の試験開始・症例集積性の向上につながるものであると感じた。各手続きの効率化についても、各団体や協会・施設の努力や工夫により、書式や **SOP** がホームページ等で共有され、企業治験に限らず研究者主導の研究についても質を維持しつつ円滑に進むシステム構築がされており、施設のホームページなどは自施設にとっても大変参考になるものであった。

日本の医療機関はまだ医療者中心の環境である。今後は本研修を通じて学んだ「**Patient First**」の視点で、研究参加期間だけに留まらず、研究参加前後も含めた業務の改善や新たな取り組みを提案・実施することで、日本における臨床研究実施環境の改善に努めていきたい。

## 謝辞

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、日本製薬工業学会の皆様、また、研修指導をしてくださった **Cecilia Huisman** 氏、**Frank Arnold** 氏に深く感謝申し上げます。