

# 2014年度日本臨床薬理学会 CRC 海外研修報告書

—オランダから学び得た新たな視点とこれからの課題—

近藤 智子<sup>\*1</sup> 佐藤 栄梨<sup>\*2</sup> 温井 智美<sup>\*3</sup>

(受付：2014年12月12日)

## 1. はじめに

2014年10月20日から10月24日の5日間 (Table), 日本臨床薬理学会のCRC海外研修員として, オランダにおける臨床研究の実施環境とマネジメントについて学ぶことができたので, ここに報告する。

## 2. オランダの臨床研究に対する法規制と倫理審査

### 2.1. 臨床研究に対する法規制

オランダにおける臨床研究は, 国内およびEUの規制を遵守して行われている。1997年のICH-GCPガイドライン制定後, 1999年にオランダでは初めてのヒトを含む医学研究に関する法律 (Medical Research Involving Human Subjects Act: WMO) が施行された。2001年にはEU臨床試験指示書 (EU Clinical Trial Directives) が公布され, EU各国はすべての医薬品を用いた研究に係る規制整備を求められることになった。オランダにおいては, 2006年のWMO改訂により医薬品を用いた臨床研究に対する法規制が整備された。日本との相違点は, 薬事承認を目的とした「治験」のみが法規制されるわけではないことである。つまり, WMOはヒトを対象としたあらゆる臨床研究に適用されるため, 承認申請以外の目的で実施される臨床研究も規制される。オランダにおいて医薬品を用いた臨床研究を行う場合には, 承認, 未承認にかかわらず, GCP, WMO, 個人情報保護法を遵守して行う必要がある。このようなオランダ

の取組みは, 2015年に臨床研究の法規制が予定されている日本においても参考になるのではないかと考えた。

### 2.2. 臨床研究の倫理審査 (CCMOとMREC)

WMOが施行された1999年に, 中央倫理委員会 (Central Committee on Research Involving Human Subjects: CCMO) は設立された。CCMOは, 厚生スポーツ省に組織されているが, 独立した機関であり, オランダにおける臨床研究の監督当局である。その役割は, 特定の研究 (小児および自ら同意を行えないものを対象とした非治療的研究, 遺伝子治療研究など) の倫理審査, 倫理委員会 (Medical Research Ethics Committee: MREC) の認定および管理・監督, 副作用データベースの管理等である。その使命は, 総じて臨床研究に係る被験者保護である。

2013年, 約1800件の臨床研究計画のうち, CCMOは約50件の審査を行い, それ以外はCCMOから認定を受けたMRECで審査が行われた。CCMOとMRECの審査は重複せず, 基本的に科学・倫理面の審査はMRECにて行い, CCMOで行われる審査は, 前述の特定の研究やMRECで審査が難しい研究に限られる。また, CCMOによるMRECの認定要件は, 構成メンバー (少なくとも1名の医師, 倫理学者, 弁護士, 統計学者, 臨床薬理学者/薬剤師, 非専門家を含むものとする), 審査の質の保証 (標準業務手順書の制定等), 一定数の研究計画の審査 (年間最低10件以上) であり, 4年ごとに認定の更新が設けられている。現在, 認

Table 研修スケジュール

Day	Topics	Location
1	Law and Ethical Review in the Netherlands Medical Research and the role of the CCMO Accredited MRECs: central and local procedure	Pentheclia B.V. CCMO, Ministry of Health Haga Hospital
2	Teaching Hospitals and Research Medicinal products in the Netherlands	St Franciscus Gasthuis (Hospital) Nefarma
3	Phase I/II studies	Centre for Human Drug Research (CHDR)
4	Research in the University Hospital	Academisch Medisch Centrum
5	Pharmacy in the Teaching Hospital	Haga Hospital

\*1 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院臨床研究管理センター

研修期間: 2014年10月20日~24日

研修施設: Pentheclia B.V., Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO), Haga Hospital, St Franciscus Gasthuis (Hospital), Nefarma, Centre for Human Drug Research (CHDR), Academisch Medisch Centrum

\*2 独立行政法人国立病院機構九州医療センター臨床試験支援セン

\*3 国立大学法人群馬大学医学部附属病院臨床試験部



Photo. 1 CCMO 前にて日本からの同行コーディネーターの Frank Arnold 氏（右）と共に



Photo. 2 Academisch Medisch Centrum にてリサーチナースより資料の説明を受ける

定を受けている MREC は 24 施設にあるが、MREC の認定制度開始以降、認定要件を満たす MREC の数は減少している。CCMO と MREC の効率的な審査分担や CCMO が MREC を監督および支援するシステムは、今後倫理委員会の認定制度が導入される日本においても参考になると考えた。

### 2.3. 施設における臨床研究実施までのプロセス

Haga Hospital は、ハーグ市に位置する病床数約 700 床の教育病院であり、MREC を有している。私たちは、病院における臨床研究実施までの一例を学んだ。Haga Hospital の臨床研究支援の特徴は、セントラル・オフィスと呼ばれる臨床研究のマネジメントを行う部署を整備していることである。部の構成員は、データマネージャー、生物統計家などであり、支援内容は、研究計画の WMO 適用の有無、研究内容の相談支援である。Pierre Wijermans 医師は、研究は教育病院の重要な使命であるとして、Haga Hospital にて臨床研究を行う際の倫理委員会への申請、実施の手順について以下のように説明した。

はじめに、申請された研究計画は、WMO 適用の研究かどうか確認される。WMO が適用される研究の場合、GCP への適合性を確認した後、MREC で承認される必要がある。MREC による承認後、経済面での調整や当該研究が病院の委員会にて病院の方針に則していることへの承認が得られた後、研究の開始は可能となる。この事例から、病院が組織的に臨床研究を支援していく体制整備の有用性を感じた。

## 3. 臨床研究の実際（大学病院、教育病院、アカデミック臨床研究機関）

### 3.1. Research in the University Hospital

Academisch Medisch Centrum では、大学病院における臨床研究の実際を学んだ。オランダでは、CRC 業務を看護師のみが担っており、リサーチナースと呼ばれていた。

Kees Hovingh 医師は、大学病院の臨床研究の重要なポイ

ントとして、次の 4 つ

- ① 患者にとっての利益があるか
- ② 科学的根拠に基づいているか
- ③ 適正な収益が得られるか
- ④ 費用は適正か

をあげた。リサーチナースと医師との関係に関して、互いに「パートナーである」という信頼関係を構築することが重要であると説明した。

また、2 人のリサーチナースと会う機会を得た。リサーチナースの主たる業務内容は、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 対応であり、日本の CRC 業務とはほぼ同様であった。日本の CRC 業務と大きく違う点は、抗がん剤以外の一部の治験薬をリサーチナースが管理している点であった。治験薬保管庫や冷蔵庫が、臨床研究ユニットに設置されており、治験薬の管理および払い出し、温度管理に至るまでを行っていた。

### 3.2. Teaching Hospitals and Research

St Franciscus Gasthuis (Hospital) では、教育病院の役割と看護研究の支援に関する学びを得た。人材育成の対象は、医師（研修医含む）、看護師などの医療従事者である。GCP トレーニングや、科学的根拠に基づいた研究計画書の作成ができるように支援していた。J. W. Cohen Tervaert 医師は、他職種協働による研究を行う有用性について、看護師を例に挙げ説明した。看護師は、医師の研究支援を通して、患者をより深く観察するようになり、予測看護を展開するようになる。さらに、臨床研究の手順を学ぶことは、看護研究の質を高めることになるため、その結果、患者の QOL を高めることになるという新たな視点を得た。

### 3.3. Pharmacy in the Teaching Hospital

Haga Hospital の薬剤部では、病院薬剤師の役割に関する学びを得た。オランダでは、大学において薬学課程を修了すると「薬剤師」として国に登録することができる。病院薬剤師になるには、「薬剤師」登録後に病院での 4 年間のト

レーニングが必要である。研究および発表を含む4年間の全課程を修了後、「薬剤師」から「病院薬剤師」として変更登録され、中にはPhDの学位を取得するものもいる。トレーニング期間を含め、薬剤師による臨床研究は種々存在するとのことだが、患者を対象とした薬剤を投与する研究を薬剤師が計画し、実施する場合、医師が同意説明を行うということに驚いた。

病院薬剤師である Annemieke Sobels 氏より、病院薬剤師の業務および薬剤部内の試験室と病棟サテライト薬局の紹介を受けた。試験室では、TDM：Therapeutic Drug Monitoring や製剤分析、薬毒物分析を行っていた。TDM や各種分析は、近郊の4病院から依頼される検体へも実施しており、病院薬剤師はこれら結果の全責任を担っている。病棟サテライト薬局では、入院患者に薬剤が処方されると、調剤補助者であるテクニシャンが医薬品を取り揃え、病棟看護師に交付した後、患者に投与される。この一連の流れの中、病院薬剤師は、処方内容の監査は行うが、基本的に薬を手にはしない。

日本の病院薬剤師との大きな違いの1つは、“直接患者に会わないこと”である。オランダは、世界で最も薬剤師の地位が高い国とも言われている。病院薬剤師の専門性や役割の一端を知ることができ、貴重な体験となった。

### 3.4. Centre for Human Drug Research：CHDR

CHDR は、1987年にライデン大学の臨床薬理学教室が元となり設立された。早期探索臨床試験を実施する ARO：Academic Research Organization であるが、大学でも企業でもない独立した機関である。新薬開発のサポートを第一の目的とし、設立当初より大学や製薬業界との協調を重視しながら、毎年約30件の臨床試験を実施している。

2013年に新設されたCHDRは、オフィススペースと臨床試験実施ユニットが一つの建物の中に共存していた。臨床試験実施ユニットは、被験者のためのベッド（最大収容60床）や部屋（スクリーニング/フォローアップ6部屋、長期滞在用個室10室）を完備している。資料は、紙媒体に記録・保管され、別に電子媒体でも保管される。また、ガラス張りや仕切られたフラットなオフィススペースには、幹部や研究者の部屋と並び、被験者リクルート部門（数名のリクルーターがエントリー中の試験の進捗状況を把握し候補者との連絡を行う）、データマネジメント部門、SDVスペース等が配置されていた。CHDRは、約200のSOPを有しており、品質管理部門が内部監査、有害事象の管理、外部監査の対応等を行い、臨床試験の質を担保していた。臨床試験に係る知識やプロセスが、この一機関に蓄積・集約され、質の高い臨床試験実施のために必要な体制が整備されていた。

私達は、臨床試験実施ユニットの最新の設備に大変感心した。CHDRにおける臨床試験実施のコンパクトかつ効率的な一連の過程（臨床試験のアイデアが生まれ、試験とし



Photo. 3 修了証書授与式 Penthecelia B.V. 代表であり現地コーディネーターの Cecilia Huisman 氏（左から2番目）と共に

て計画され、実施され、そして、試験データがまとめられる）を感じた。これまで知識として有していた臨床試験の各々のプロセスを改めて、点から線につなげることができるような非常に濃い経験を得た。

### 4. 製薬業界：Nefarma

ハーグ市内にある Nefarma 本部を訪れ、その理念や取組み等について伺った。Nefarma は、1975年に設立されたオランダにおける製薬工業協会である。バイオ医薬品を含む先発医薬品を製造・販売する製薬会社41社で構成され、欧州製薬団体連合会（European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations：EFPIA）に加盟している。国内の臨床試験の環境を改善することを目的として設立された Dutch Clinical Trial Foundation の構成メンバーとして、厚生スポーツ省とともに考案した「Master Plan」に取り組んでいる。とくに、臨床試験の遅延と非効率的な手順の排除、教育や試験の品質の向上等の取組みを行っていた。この「Master Plan」は、臨床研究の活性化、基盤整備という点で、日本の「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」と共通している印象があった。両国とも臨床試験を行う環境において同様の問題を抱え、解決に向けた取組みがなされていることが分かった。

### 5. 研修で得た学び

本研修を通して、臨床研究の実施環境、とくに倫理委員会についてはオランダの合理的なシステムを学ぶことができた。また、臨床研究マネジメントに関連し、オランダから日本のCRC業務を客観的に捉えることができたことにより、自身の業務に自信を深めることができた。一方で、医師とCRCのより良い関係を構築する必要性を感じた。

私達は、研修のあらゆる場面で、Discussion, Communication, Harmonization という3つのキーワードに触れた。



オランダは、ヨーロッパの玄関口として、多民族が共存するために複数のコミュニティが存在してきた。長い歴史の中で、文化や習慣も違う人々は、何度も話し合い、尊重し合い、認め合うことで合意形成に至り、社会の発展を遂げてきた。合意形成に対する姿勢は、現在も受け継がれていることを感じえた。倫理委員会の中央集約化など、EUの中では小国だからこそ実現可能であるという認識が根強いという。しかし、しなやかに Discussion, Communication, Harmonization を身につけたオランダだからこそ、他国ができないことを成し遂げていると考える。この研修で学び得たことは、人と人の関わり方によって、大きく社会は変わりうる存在であるということである。

日本は、多職種で CRC が構成されているという強みがある。各々の職能を発揮して互いに高め合うとともに、CRC 自身も研究者としての視点を持つことで、より質の高い臨床研究支援が可能となる。それにより CRC は専門職としての職能を発展させ、職域を確立していくことができるのではないかと考えた。この研修での学びを糧に、わが国の臨床研究の発展に寄与できる人材となるよう精進したい。

#### 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、日本製薬工業協会の皆様、Cecilia Huisman 氏、Frank Arnold 氏、職場の皆様にご感謝申し上げます。