

| | |
|------------------|---|
| Title | 治験コーディネーターから見た日本とオーストラリアにおける薬物臨床試験の実施状況の比較： 荏原病院とQ-Pharmを中心に |
| Sub Title | A CRC's view on conduct of clinical drug study in Australia and Japan : a comparison between Ebara Hospital and Q-Pharm |
| Author | 小林, 文(コバヤシ, アヤ) 山崎, 恒義(ヤマザキ, ツネヨシ) 諏訪, 俊男(スワ, トシオ) |
| Publisher | 共立薬科大学 |
| Publication year | 2007 |
| Jtitle | 共立薬科大学雑誌 (The journal of Kyoritsu University of Pharmacy). Vol.3, (2007. 10) ,p.39- 50 |
| JaLC DOI | |
| Abstract | <p>A comparison was made on the conduct of clinical trial at the Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Ebara Hospital in Japan and Q-Pharm Pty Limited in Australia. The followings were pointed out as the differences of role and responsibility between CRC of Ebara Hospital and SC of Q-Pharm..</p> <p>1) The SC of Q-Pharm is actively involved in managing clinical study itself, such as organizing study team members. The attitude of CRCs of Ebara Hospital is inclined to assist investigator rather than manage. The CRCs also make considerable effort in coordinating functions in the hospital and are involved in the study.</p> <p>2) The coverage of CRC at Ebara Hospital is wider than that of SC of Q-Pharm. The tasks of CRC extend from contacting to sponsor before the contract is signed, complementary explanation of the study to recruited study subjects, participation to study audit. The main tasks of SC start from initiation of a study. The SC does not get involved in obtaining the informed consent from study subjects.</p> <p>3) The role and responsibility of SC of Q-Pharm is described in the job description, whereas, no job description is available for CRC of Ebara Hospital.</p> <p>4) It is presumed that the clarification of the job of CRC in Japanese study sites will lead to the improvement of efficiency of clinical study conduct.</p> |
| Notes | 原著論文 |
| Genre | Departmental Bulletin Paper |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=jkup2007_3_039 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

治験コーディネーターから見た日本とオーストラリアにおける 薬物臨床試験の実施状況の比較

－荏原病院と Q-Pharm を中心に－

A CRC's View on Conduct of Clinical Drug Study in Australia and Japan
－ A Comparison between Ebara Hospital and Q-Pharm －

小林 文^{1,2}, 山崎恒義¹, 諏訪俊男¹
Aya Kobayashi^{1,2}, Tsuneyoshi Yamazaki¹, Toshio Suwa¹

¹ 共立薬科大学臨床薬物評価学講座、² 財団法人東京都保健医療公社荏原病院
¹Department of Drug Development Science and Clinical Evaluation, Kyoritsu University of Pharmacy
²Clinical Research Center, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Ebara Hospital

(Received August 1, 2007; Revised September 20, 2007, Accepted September 27, 2007)

A comparison was made on the conduct of clinical trial at the Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Ebara Hospital in Japan and Q-Pharm Pty Limited in Australia.

The followings were pointed out as the differences of role and responsibility between CRC of Ebara Hospital and SC of Q-Pharm..

1) The SC of Q-Pharm is actively involved in managing clinical study itself, such as organizing study team members. The attitude of CRCs of Ebara Hospital is inclined to assist investigator rather than manage. The CRCs also make considerable effort in coordinating functions in the hospital and are involved in the study.

2) The coverage of CRC at Ebara Hospital is wider than that of SC of Q-Pharm. The tasks of CRC extend from contacting to sponsor before the contract is signed, complementary explanation of the study to recruited study subjects, participation to study audit. The main tasks of SC start from initiation of a study. The SC does not get involved in obtaining the informed consent from study subjects.

3) The role and responsibility of SC of Q-Pharm is described in the job description, whereas, no job description is available for CRC of Ebara Hospital.

4) It is presumed that the clarification of the job of CRC in Japanese study sites will lead to the improvement of efficiency of clinical study conduct.

緒言

「より良い医薬品をより早く患者の元へ！」という世界共通の願いを達成させるために ICH がスタートしてから既に 15 年以上が経過した。わが国においては 1997 年に ICH-GCP に基づいた「医薬品の臨床試験の実施基準 (いわゆる J-GCP)」が法制化され、以後の新薬の臨床評価 (治験) は世界的に

共通な水準を維持して実施されることとなった。

ICH-GCP 以降、世界的には薬物の臨床評価試験は多国間・多施設による試験、いわゆるグローバル治験が増加する傾向にある。しかしその一方、日本の治験は「コスト」、「時間」、「質」の面での問題を指摘され、なかなかグローバル治験の仲間入りができにくいのが現状である。

筆者 (小林、以後筆者) は、現在、財団法人東京

都保健医療公社荏原病院（以後、「荏原病院」）で治験コーディネーター（以後「CRC」）業務に従事している薬剤師である。治験業務に携わる CRC は全員 GCP の精神と実務をよく理解しつつ新薬の臨床試験（治験）に取り組み、質の高い臨床データを収集すべく日々努力している。にもかかわらず、日本の治験は海外からの批判を受け、国際治験に参加しにくいという現状に違和感を持っている。「何故日本の治験が海外からそのように低い評価を受けるのだろうか？」という疑問と同時に、「それでは海外の治験と日本の治験では考え方や実施面で一体どのような違いがあるのだろうか？」ということに筆者は興味も持つようになった。そして共立薬科大学に社会人大学院生として入学し、今回、国際治験の経験豊かなオーストラリアのブリスベン市にあるクイーンズランド大学関連の臨床試験受託施設 Q-Pharm Pty Limited（以後「Q-Pharm」）で薬物臨床研究の実務を観察・調査する機会を得た。

本観察・調査の目的は次の3点である。

- ① オーストラリアにおける薬物の臨床評価試験の実務を経験すること
- ② 日本とオーストラリアの臨床試験における CRC の役割と実務内容を比較すること
- ③ 比較検討の結果に基づき CRC の観点から日本の治験の効率化とグローバル治験への参入の手立てを模索すること

方法

共立薬科大学は文部科学省が募集した大学教育改革事業「魅力ある大学教育（いわゆる大学院 GP）」イニシアチブに応募し、「国際性と研究能力を備えた臨床薬剤師の育成（平成 18~19 年度）」プログラムが採択された。筆者はこの大学院 GP の支援を受けてクイーンズランド大学医学部薬物代謝研究所（Center for Studies in Drug Disposition、以下「CSDD」）に籍を置き、大学に関連し、隣接する臨床試験受託機関 Q-Pharm で臨床試験の実施状況を調査した。調査は試験施設の概要、試験実施の状況、試験実施のための諸文書などに及んだが、特に

CRC の実務を中心に調査した。そして観察・調査の結果を荏原病院における治験実施状況と比較した。クイーンズランド大学への滞在期間は平成 19 年 1 月から 3 月までの 3 ヶ月間であった。更に、滞在終了後に不足する情報を Q-Pharm から追加入手した。併せて、文献検索によりオーストラリアの CRC の教育や実務状況に関する情報を入手した。

結果

1. オーストラリアの臨床研究環境と Q-Pharm の立地・設備状況

オーストラリアは人口約 2000 万人の国である。かつては英国の統治下にあったため医療を含む多くの分野で英国の文化や慣習の影響を強く受けている。現在の主要な産業は鉱業と農業であるが、近年この国の産業の 3 番目の柱にすべくバイオサイエンスに力を入れている。国内に創薬が可能な規模の製薬企業は未だ存在せず、多くの新薬は西欧の大製薬企業から供給されている。一方、バイオサイエンスの分野には大学発のベンチャー企業は数多く存在する。

クイーンズランド大学はオーストラリアの東北部に位置するクイーンズランド州の州都ブリスベン（人口約 150 万人）にある学生数約 3 万 5 千人の州立総合大学である。メインキャンパスはブリスベン市のダウンタウンからやや内陸側に位置するセント・ルシア（St.Lucia）にあるが、医学部の一部と関連病院施設はダウンタウンからバスで 20 分ほどの市内にあり、ロイヤル・ブリスベン及び産科病院群（The Royal Brisbane and Women's Hospitals、以後 RBH 病院群）と呼ばれる大きな病院施設群を形成している。この病院群の中核であるロイヤル・ブリスベン及び産科病院はベッド数 948 床を持つが、隣接するロイヤル小児病院（The Royal Children Hospital、ベッド数 160）も別の独立した病院として運営されている。また、筆者が籍をおいたクイーンズランド大学医学部 CSDD および Q-Pharm もこの病院群内にある。

筆者が実務調査を行った Q-Pharm は RBH 病院群



写真1 Q-Pharm (1.6階)



写真2 ブリスベンの街並み

内にあるラボラトリーとクリニックを併せ持つ臨床薬理試験受託会社である。受託可能な試験は第I相臨床試験、生物学的同等性試験、および、特定の疾患患者による臨床薬理試験であるが、実施している多くの試験は生物学的同等性試験である。

オーストラリアは産業振興に熱心であり、政策的に大学発ベンチャー企業の育成を図っているが、Q-Pharmもクイーンズランド大学医学部 CSDD からスピンアウトしたベンチャー企業の1つである。CSDD では以前から企業から受託して薬物動態試験や臨床薬理試験を実施してきたが、2002年に受託試験の部分の切り離し、学内にQ-Pharmを設立した。Q-Pharmは1つの病院ビルの2フロアを占めており、その総床面積は約3,000平方メートルであった。主要な設備は健康被験者対象の36ベッドの大きな臨床試験室、臨床薬理研究用に各種の測定モニター機器を備えた個室、分析ラボ、調剤ラボ、



写真3 Q-Pharmスタッフと筆者



写真4 治験ルーム

アーカイブなどである。いずれも十分なフロア面積をもち、ゆったりとした雰囲気がある。

健康被験者対象のクリニックは中央に試験チーム用のブースが置かれ、被験者用のベッドはそのブースを囲むようにコの字型に配置されている。部屋の全ての柱に大きな時計がかけられており、どの被験者も容易に自分でスケジュール管理ができるよう配慮されている。また、被験者がリラックスできるように試験室の一角にはソファを備えた休息室がありテレビや書物がおかれている。

Q-Pharmには総勢100名を超えるスタッフが勤務していた。雇用形態は正社員、非常勤社員、臨時要員の3種に分かれていた。組織的にはメディカル部門、クリニック部門、分析部門、総務部門(Administration)、及び品質保証部門に分かれており、メディカル部門は試験責任医師4名(いずれも非常勤)と薬剤師2名(1名は正社員、他1名は非常勤の交代要員)で構成されていた。日本のCRCに相当するスタディー・コーディネーター(study coordinator、以後「SC」)はクリニック部門に所属し、その数は15名。この部門には他にマネジャー5名、リクルート担当5名、データマネジメント5名および約50名の臨時要員が所属しており、試験

の実施が主務であった。分析ラボの要員はマネジャー2名と技術者13名であった。また、メディカルライター2名は総務部門に所属し、品質保証部門はマネジャー1名とアシスタント1名であった。

社長の Professor Wayne Hooper はクイーンズランド大学教授の肩書きも持つ。以前は同大学医学部 CSDD に所属した研究者であった。フェニトインの消化管吸収が製剤の添加物を乳糖から硫酸カルシウムに変えることにより著しく減少するという彼の発見は生物薬剤学の分野ではよく知られた業績である¹⁾。

2. スタディー・コーディネーター (SC) とその業務

日本ではクリニカル・リサーチ・コーディネーター (CRC) と呼ばれる職種を Q-Pharm ではスタディー・コーディネーター (SC) と呼んでいた。因みに、「CRC」について尋ねてみたが、そういう呼称は知らないという返事が返ってきた。

Q-Pharm の SC は全員看護師である。日本の CRC は看護師、薬剤師、臨床検査技師のいずれかの資格者であるのとは大きな違いである。Q-Pharm の SC に「薬剤師の資格を持つ SC はいないのか？」と尋ねたところ、逆に、「何故薬剤師が SC をやるのか？」という質問が返ってきた。オーストラリアで薬剤師が SC 業務に就かないことの原因はいくつかあるだろう。日本の薬系大学の教育カリキュラムには治験

や GCP を含む医薬品の研究開発に関する教育が含まれているが、クイーンズランド大学薬学部のカリキュラムは欧米諸国と同様に薬剤師養成を中心とした教育であり、医薬品開発や新薬の臨床研究は殆ど含まれない。このことはこの国で薬学出身の CRC が皆無に等しいことの1つの理由であると思われる。ブリスベーンでは薬学生や薬剤師から SC をやりたいという希望は聞かれない。

筆者が勤める荏原病院の CRC と Q-Pharm の SC の特性を表 1 に比較して示した。CRC 教育に関しては日本、オーストラリア共に薬剤師や看護師教育の中に取り入れられてはいない。両国とも CRC としての専門教育を卒後に受けている。CRC 教育の場として日本では日本薬剤師研修センター、日本臨床薬理学会、日本病院薬剤師会、SoCRA、日本看護協会、日本医師会などが研修コースを設けており、受講終了者には認定証を発行している。また、主要な SMO は自社内に CRC 教育コースを設けている。ブリスベーンで得た情報によれば、米国と欧州に本拠を置く Association of Clinical Research Professionals (ACRP) による CRC 研修コースが開講されており、このコースを受けてのち SC 業務に従事する者がある。

表 2 に Q-Pharm の SC の職務記述書を示した。荏原病院には CRC に対するこのような職務記述書はない。職務記述書の内容は SC の「Position Purpose」と「Major Responsibility Areas」との2つに分かれて

表 1：荏原病院の CRC と Q-Pharm の SC の特性比較

| 項目 | 荏原病院 | Q-Pharm |
|--------------------|---|--|
| 資格 (教育) | 看護師、薬剤師 | 看護師 |
| CRC の教育 | 諸団体による教育コース (日本臨床薬理学会、日本病院薬剤師会、SoCRA ^{注1)} 、日本看護協会、日本医師会が開講) | Association of Clinical Research Professionals ^{注2)} (ACRP)が開講している教育コース |
| CRC の資格制度 | 各団体が受講終了者に「認定証」を発行 | ACRP が Certificate を発行 |
| 業務の範囲 (臨床試験の種類) | 第 II、III 相試験 製造販売後臨床試験 市販後使用成績調査、市販後使用全例調査 医師主導の臨床試験 東京都主導の臨床研究 | 第 I、II 相試験 生物学的同等性試験 薬物動態試験 臨床薬理試験 |

注 1：SoCRA：The Society of Clinical Research Associate, Inc.。アメリカに本拠を置く臨床試験専門職 (クリニカル・リサーチ・コーディネーター、クリニカル・リサーチ・アソシエート、データマネジャーなど) を養成する非営利団体。日本支部は 2002 年に設立された。現在世界に 48 支部がある。

注 2：ACRP は Association of Clinical Research Professionals の略。医薬品、生物学的製剤、医療機器などの臨床研究に従事する技術者を養成する団体として 1976 年米国に設立された。米国と欧州に本拠を持つが、オーストラリアにも支所を置いている。

表 2 : Q-Pharm の SC の職務記述書

| |
|--|
| <p>Position Purpose:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. To carry out clinical trial research contributing to better clinical management. b. To aid/assist supervisors to perform correct clinical trial practice and monitoring |
| <p>Major Responsibility Areas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. To co-ordinate and assist in the execution of trials b. Maintain accurate patient data and ensure completion of CRF c. Collection of specimen specific for clinical trials d. Demonstrate knowledge of aseptic technique and universal precautions when dealing with blood and body products. e. To aid in the smooth running of the research unit. f. Demonstrate the ability to follow written and verbal guidelines and instructions essential for experimental drug trials and clinical research projects g. Demonstrate proficiency in collection of patient data and the ability to work with understanding and co-operation within a team of health care workers h. To actively be involved in research unit meeting i. Responsibility for operation of trial centre on clinical study days j. Maintenance of clinical records k. Maintenance of compliance with study protocol l. Assisting in the management of the clinical trials centre m. Preparation of clinic for trial days n. Taking and recording of clinical observations o. Collection of blood samples by venipuncture p. Assist with the planning and implementation of work instructions for use in the clinical setting. q. Liaise with clinical research associate conducting monitoring activities on behalf of sponsors of clinical trials r. Have sound knowledge on ICH/GCP guidelines |

いる。Position Purpose の欄には、「臨床試験研究に関する知識を持ち、上司（試験責任医師）を補佐して質の高い臨床試験実施のマネジメントを行うこと」が謳われている。

次に、荏原病院における筆者の CRC としての業務内容を表 3 に示し、Q-Pharm の SC の「Major Responsibility Areas」と比較した。荏原病院では日常診療のための組織と体制の中で治験業務（第 II ～ IV 相試験）が行われている。一方、臨床試験受託機関である Q-Pharm では日常診療はなく、臨床試験（健常人又は患者による第 I、II 相臨床試験、生物学的同等性試験、薬物動態試験）に相応しい組織と体制を持ち、試験が行われている。このように目的や組織・環境が異なる両施設における治験実施の実際を比較することには自ずと限界はあるが、科学性や倫理性を重視しつつ合理化を図るという点では同じなので、本論文では敢えて両施設における CRC (SC) の業務内容の比較を試みた。

荏原病院における CRC 業務の中には Q-Pharm では SC の業務とはされていないものがあつた。例えば荏原病院の CRC は、試験依頼者による施設選定のための調査訪問への対応、IRB のための資料の整備、日程調整と開催案内や議事録作成などの事務局業務、スクリーニングを含む被験者のリクルートや相談の対応、薬剤管理や調剤、CRA によるモニタリングへの対応、保管文書管理などが広く守備範囲とされているが、Q-Pharm では各業務が細分化されておりこれらの業務は他部門が行っていた。Q-Pharm における SC の主要な業務は臨床試験開始後に生じるようである。また、Q-Pharm では第 I 相臨床試験や生物学的同等性試験がほとんどのため被験者からの採血はベッドサイドでリサーチナース（日本でいう看護師）が行っている。荏原病院では第 II 相臨床試験以降を行うため、外来での治験の場合 CRC は検査部へ被験者を案内し、臨床検査技師が採血をするのが普通である。

表 3： 荏原病院の CRC と Q-Pharm の SC の業務

| Events | 荏原病院の CRC | Q-Pharm の SC |
|----------|---|---|
| 試験の準備 | <ul style="list-style-type: none"> ● 試験医師・治験依頼者による施設選定調査への対応 ● 治験依頼者との1次2次ヒアリング^{注1}への対応、院内の治験協力部署への事前連絡と治験実施に向けた調整 | <ul style="list-style-type: none"> ● 試験依頼者による施設調査や試験依頼者とのヒアリング対応は他部署が担当 ● SCはQ-Pharm内および試験に協力するBrisbane病院内の他部署との連絡・調整は行わない(他部署が担当) |
| IRB 関連業務 | <ul style="list-style-type: none"> ● IRB 用審議申請書類の作成と IRB 委員への配布^{注2} ● IRB の事務局業務^{注3} ● IRB 審議結果通知書の発行 | <ul style="list-style-type: none"> ● Project Manager(PM)が IRB 用審議申請の作成と点検。 ● Q-Pharm 内に IRB はないので SC に事務局業務は発生しない。PM が隣接する QMRI の IRB へ審議を依頼する ● IRB 審議結果通知を受領 |
| 試験開始準備 | <ul style="list-style-type: none"> ● 被験者ファイルの作成^{注4} ● 薬剤管理表と禁止・制限する併用薬のリストの作成 ● 施設内検査部門との検体回収・処理とデリバリーなどの打ち合わせ | <ul style="list-style-type: none"> ● 被験者ファイルの作成 ● 禁止・制限する併用薬リスト作成の必要はない ● Q-Pharm 以外の検査部門との検体回収・処理とデリバリーなどの打ち合わせ |
| 試験開始 | <ul style="list-style-type: none"> ● 試験責任医師によるスタートアップミーティングの開催を補佐 ● 試験薬剤の受領、薬剤科への説明 | <ul style="list-style-type: none"> ● スタートアップミーティングにチームメンバーとして参加 ● 試験薬剤の受領・保管管理は薬剤師の業務 |
| 試験の実施 | <ul style="list-style-type: none"> ● 被験者スクリーニング(治験責任医師の指示による) ● 被験者への説明と同意取得への立会い。取得後の書類を保管管理 ● 試験実施スケジュールの管理と被験者のケア^{注5-1} ● CRF への記入(医学的判断の伴わない部分のみ) ● 試験実施に必要とされる参加他部門との連絡調整 ● 原資料の収集と管理 ● (重篤な)有害事象への対応^{注6} ● 来院しない被験者の追跡調査、情報収集、来院の手配、記録保管 ● 試験依頼者(CRA)によるモニタリングへの対応^{注7} ● IRB への報告書類作成(試験責任者を補佐)^{注8} ● 血液・生体サンプル採取のための被験者へのガイダンス(採血等は他の担当部門の業務) | <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニングはリクルート・オフィサーが行う ● 試験責任医師が被験者に試験を説明し同意を取得 ● 試験実施スケジュールの管理と被験者のケア^{注5-2} ● CRF への記入と内容確認 ● 試験実施のマネジメント(試験責任者を補佐) ● 原資料の保管管理は他部署が担当 ● 有害反応への対応と記録^{注6} ● 来院しない被験者の追跡調査、情報収集、来院の手配、記録保管 ● モニタリングへの対応^{注7} ● IRB への報告書類作成(試験責任者を補佐)^{注8} ● 血液・生体サンプルの採取 |
| 治験の終了 | <ul style="list-style-type: none"> ● CRF 完成のための試験依頼者(CRA)への対応 ● 必須文書およびすべての試験関連記録文書の保管管理 ● 施設が保管管理する以外の試験関連文書、試験薬剤他のマテリアルの点検、試験依頼者へ返却 ● 他施設臨床試験が多く、試験総括報告書は作成しない。 ● その他の報告書類の作成と IRB への提出(試験責任医師への補佐として) | <ul style="list-style-type: none"> ● PM が CRF 完成のための試験依頼者(CRA)への対応、CRC は PM を補佐 ● 他部署(Archive)が必須文書およびすべての治験関連文書を保管管理 ● 施設が保管管理する以外の治験関連文書、試験薬剤他のマテリアルを治験依頼者へ返却 ● 試験責任医師が試験総括報告書を作成、SC は作成を補佐 ● 報告書類の作成と IRB への提出(試験責任医師への補佐として) |
| 監査対応 | <ul style="list-style-type: none"> ● 監査・査察等^{注9-1}への対応 | <ul style="list-style-type: none"> ● QAU が監査・査察等^{注9-2}への対応、SC は QAU を補佐 |

注1: 1次ヒアリングでは試験依頼者がCRCへの治験内容を説明。説明を受けたCRCは試験に関連する部署(看護部、薬剤科、検査科、放射線科、リハビリ科、医療連携部、医事科、庶務課など)に試験の概略を説明し、実施の可能性を把握する。2次ヒアリングでは試験依頼者が医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、庶務課への試験内容を説明。

注2: 申請書類のチェック、コスト算出、説明文書と同意書作成協力、医師の履歴書・治験協力者のリスト作成、広告や参加カード作成など

注3: 治験責任者への開催通知、審議申請書類の配布、議事録の作成など

注4: 各検査の請求伝票や処方箋などスケジュールに沿ったセットの用意

注5-1: 被験者の体調確認、診療への立会い、スケジュールに沿った観察・検査の説明と検査室へのガイド、次回受診スケジュールの調整・管理など。

注5-2: 被験者の体調確認、診療への立会い、スケジュールに沿った観察・検査・採血・生体サンプルの採取、次回受診スケジュールの調整・管理、臨時職員への指示など

注6: 被験者対応、医師への連絡、情報収集、試験依頼者への報告の補佐、院内への連絡、記録とその保管など

注7: モニタリングスケジュールの管理、原資料の用意、クエリーへの対応、治験責任(分担)医師への連絡

注8: 安全性情報、継続審議、治験実施計画書の一部変更、治験分担医師の追加と削除、モニタリング報告、その他の軽微な事項など

注9-1: 試験依頼者、院内の監査部門、規制当局による監査・査察への対応

3. 試験責任医師とコーディネーターとの関係

Q-Pharm の試験責任医師は日本の試験責任(分担)医師に比べて試験実施計画書(プロトコール)への理解度が深く、治験の中心人物としての存在感が高い。Q-Pharm ではパートタイム医師4名が試験

責任医師を勤めており Q-Pharm には常勤していない。試験実施当日(大体週3日)の朝 Q-Pharm に出勤し、1日中施設内で試験に携わっている。筆者が研修していた3カ月の間に18のプロトコール(第I相臨床試験とBE試験)の試験が進められていた

が、その多くを一人の女性医師が試験責任医師を務めていた。Q-Pharm では被験者に対する試験の説明と同意取得はこの医師と被験者の間で行われており、SC は特に関与していない。荏原病院では試験責任（分担）医師が被験者に試験の概略を説明した後、通常 CRC が補足説明をするので筆者にとってこれは以外であった。言い換えれば、Q-Pharm の医師は自分の病院での診療業務と Q-Pharm での治験業務双方を抱えているものの、これらを同時並行的にこなすのではなく、日毎に明確に分けてそれぞれに従事している。

試験は通常朝 6 時前からスタートしていた。試験実施中は何度となく SC が試験室中央のブースに試験チームメンバーを召集し、各分担業務を確認し、指示を出すなど、試験のスムーズな進行のためかなりの気配りをしていた。時にはベッド 1 つ 1 つを周りスタッフや被験者に声をかけつつ（この時、症例報告書に必要な情報をインタビューしている）、全体の進行を管理統括していた。しかし最終的に医師が判断すべきところでは必ず試験責任医師が要所に指示を出し、スムーズに治験のスケジュールが実行されていた。

荏原病院で CRC を勤めている筆者には、試験チームメンバーが施設内の同一フロアで一体となり連携して、多くの被験者による試験を効率的に進めている状況に接したのは初めてであったので極めて印象的であった。このような試験実施ではその場の状況に応じた判断に基づいた指示が可能であり、予測を超えた突然の事態に対する即座の理解、迅速な判断と行動が可能であろう。こうした対応はどの段階の治験でも図ることが必要であると思われる。

4. 薬剤師の業務

荏原病院の薬剤部が治験薬剤を取扱うのとは異なり、Q-Pharm では日常診療はないため治験薬剤だけを扱っている。1 人の薬剤師が全ての治験薬の調剤と管理の業務を任されている。1 人薬剤師体制のため調剤のダブルチェックはできないので初め筆者は違和感を覚えた。荏原病院の薬剤部では治験薬調剤では何人ものチェックが入り調剤をしている

からである。しかしダブルチェックができないかわりに、ミスが起きないように薬剤チューブにシールをはり何度もチェックをしたりチューブを色分けしたり、チェック方式のリストを使ったりとミス防止策が所々で見受けられ、1 人薬剤師体制でも十分ミスなく調剤をしている姿が印象的であった（今まで 1 度もミスはないとことであった）。使用している薬剤管理表も処方箋も形式が決まっているものでないため自分が使いやすいように作成し、試験責任医師のサインをもらえば原資料として認められるというシステムなので治験準備はいつも手早かった。治験薬調剤後の残薬、空シート返却は日本のように厳しくなく、何%服用の記録のみで 1 錠単位での記録は取っていないかった。しかも全てではないがプロトコールによっては薬剤師が記録を残せば被験者からの返却薬は破棄できるものもあり大変意外であった。Q-Pharm では 1 ヶ月に 1 回各フロアに設置されている緊急カートの点検をしている。滞在期間中筆者は点検に必ず同行させてもらい、有害事象発生に備えた薬剤管理も体験できた。ディスプレイの鍵を使用し薬剤の盗難や乱用がないように鍵に特有のナンバーがふってあり、誰が開け閉めをしたかも記録するよう管理がきちんとなされていた。しかし幸い今まで危険を招く事象がほとんどなかったこと、Q-Pharm は RBH 病院群内にあり万が一重篤な有害事象が起きた時には病院からレスキューチームがやって来て迅速な処置をする体制になっていることにより緊急カート内の薬剤は使用されず期限切れになるものが多いとのことであった。

考察

わが国で「医薬品の臨床試験の実施基準」が法制化されてから既に 10 年が経過した。ICH-GCP の導入以降、世界的には治験のグローバル化と各国での試験データの医薬許可承認のための共用化の傾向がますます増加している。そして、近年では欧米諸国・南アメリカ・東欧諸国ばかりでなく、東南アジア諸国もグローバル治験に参画し始めている。一方、

わが国はなかなかグローバル治験の仲間入りができにくいのが現状である。そして海外の製薬企業の多くは現在では日本を除いた諸国で治験を実施している。また、日本の大手製薬企業も海外優先で治験を進める傾向が増えつつある。こうした日本からの治験離れ、治験の空洞化が進むことは、ひいては日本の患者が世界最先端の薬物治療を受けられないことに繋がりがかねない。厚生労働省および文部科学省はこの対策として平成15年に「治験活性化3ヵ年計画」を立て、日本の治験環境の整備を図ってきた。また、平成19年4月からは更に「新しい治験活性化5ヵ年計画」を提案し、日本における医薬品の臨床評価活動の効率化と国際的調和にむけた各種の施策を講じつつある。

医薬品は本質的には人種や地域性を伴わない人類共通の財産であるので、このような医薬品開発のグローバル化や臨床適用の共通化は特定の要因に基づくものでなければ是認されて然るべきものであり、この傾向は今後も一層進むと考えられる。治験の空洞化を防ぎ、治験のグローバル化の流れに乗ることは日本の医療にとっては大きな課題であるが、これを可能にするためには、日本以外の治験環境や医療文化を理解して日本の医療との調和を図ったり、グローバル治験を推進できる人材を日本で育成することが必要である。

「医薬品開発」とは基礎研究から生まれる新規生物活性物質の医療への応用特性を見極め、医薬品の適正使用のための情報を創出することである。同時に、医薬品としての品質確保と安定供給が可能な技術を開発することでもある。

医薬品の研究開発プロセスの中で治験は医薬品適正使用に必要な情報を創出するステップであり、新薬開発活動の中核と位置づけられる。日本の薬系大学では創設以来、薬剤師養成に加えて新薬の研究開発に関わる学術研究を展開してきた。これは世界には類を見ない特色である。とは言いながら、薬物の臨床評価に関わる研究や教育活動が盛んに進められてきたとは言いがたいのも現状である。

治験を含む薬物の臨床評価は自然科学と人文・経済・倫理のような社会科学との統合の上に成り立つ奥の深い学術研究活動（ヒューマンサイエンスリ

サーチ）である。開発段階で創られた各種の情報が極めて短く要約され、掲載されているのが医薬品の添付文書であり、そこには適正使用のための基本的指針が示されている。薬剤師を含む薬学技術者が単に添付文書上の記載の理解のみに留まらず、記載情報がどのようなかたちで、どのように創出されるかを理解しておくことは、彼らの洞察力の格段の向上を促し、究極的には質の高い医療の供給に繋がると考えられる。今後社会から高い評価を受け、グローバル治験も行い得る人材の育成のために、薬系大学における臨床評価関連の研究・教育活動の重要性は一層高まると思われる。

以上の考えに立ち共立薬科大学は平成16年4月、他大学に先駆けて「臨床薬物評価学講座」を創設した。引き続き、国際的視野から臨床薬物評価の学術研究と人材育成を図る目的で平成17年6月オーストラリアのクイーンズランド大学と学術提携契約を締結した。

特にオーストラリアに着目したのは次の理由による。

1) オーストラリアの医学・バイオサイエンスのレベルは高いこと。

創薬研究ではこれまでに幾つもの成果を挙げてきている。躁病治療薬としてのリチウムの発見、インフルエンザ感染治療のためのノイラミニダーゼ阻害薬の創薬研究、B.J.Marshall と J.R.Warren 両博士によるヘリコバクター・ピロリの発見と消化性潰瘍に対する新たな治療法の開発などはその一例である。

2) オーストラリアは国際治験の経験が豊富であること。

オーストラリアの医学・医療文化は英国の強い影響を受けており、臨床研究の科学性と倫理性に関してはICHの思想と実践を取り入れている。新薬開発が可能な規模の製薬企業はないものの、オーストラリアはこれまでも国際治験に積極的に参加してきている。米国NIHに登録されている国際的臨床試験数でみるとオーストラリアは87カ国中10番目にランクされている。因みに、日本は第60位であり韓国、台湾、マレーシア、香港、中国、インドネシアよりも下位にある²⁾。

3) オーストラリアは英語を母国語とし、しかも東南アジアの一角に位置していること。

オーストラリアは英語圏の一国でありながらアジア諸国の近隣であり、多くのアジア人が在住している。また、米国のハワイ州を除けば日本に最も近い英語を母国語とする工業国である。グローバル治験で用いられる基本用語は英語である。

オーストラリアの中で提携先として特にクイーンズランド大学を選んだのは、主要3都市にある医薬科学関連施設の事前調査を行った結果、この大学および関連施設における医薬の研究・教育体制、大学関連病院と臨床試験施設が最も良く整っており、公立薬科大学とのパートナーとして相応しいと判断されたからである。

本報文の内容は日本の荏原病院とオーストラリアの Q-Pharm での薬物臨床評価試験における CRC の業務を比較したものであり、この検討結果は必ずしも日本とオーストラリアの CRC の業務一般に外挿できるとは言えない。また、一方は第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験を中心とした治験実施の施設であり、他方は第Ⅰ相臨床試験や生物学的同等性試験、臨床薬理試験を受託して実施する機関なので、臨床試験実施の環境には異なる側面がある。しかし、試験の種類が異なっても GCP に沿った科学性や倫理性、試験における CRC の役割や責任などには共通点が極めて多いので、敢えてその実務状況を比較検討し、日本における治験の効率化やグローバル化に CRC という側面からどのように貢献できるかを検討することとした。

今回の日本、オーストラリア各1施設の臨床試験の実施状況の比較検討の結果からは次の点が指摘された。

1) Q-Pharm における SC の責務は試験責任医師の補佐役として試験のコーディネートやマネジングを行うことであり、それを主体的能動的に臨床試験を行っている。それに対し、荏原病院における CRC は試験責任医師の指示下に治験に協力するという受動的な立場に留まっている状

況という印象がある。

- 2) Q-Pharm の SC の業務の範囲は主として臨床試験開始以後に限定されているのに対し、荏原病院の CRC は治験契約以前の段階から治験終了、監査まで及んでおり、業務範囲が広い。
- 3) Q-Pharm の SC には職務記述書が用意されているが、荏原病院を含めて日本の治験施設の CRC には職務記述書が用意されているところを見ない。
- 4) Q-Pharm では1つのフロア内でチームメンバーが効率的に連携して試験業務を遂行できる効率的な組織運営体制がとられている。一方、荏原病院は、日常診療を目的に作られた組織運営体制の中で治験業務を行っているため、CRC に課せられている院内での連絡調整的な業務はかなり多い。
- 5) Q-Pharm の試験責任医師は試験プロトコールの内容をよく理解・把握しており、自分の診療業務と Q-Pharm での臨床試験業務とを明確に分離されている。臨床試験の現場では試験実施に徹し、リーダーシップを発揮しており、CRC との連携もよい。日本では診療と治験を同時併行させている試験責任医師が多い。
- 6) 薬剤部においては、薬剤の保管・提供・管理操作は荏原病院の治験におけるより簡略化されている。

Q-Pharm の SC と荏原病院の CRC の業務比較に関連して、先ず海外と日本の CRC の成立に至る歴史を辿ってみた。CRC は 1970 年後半に米国で生まれ、以後西欧諸国にも普及し、定着するに至った新しい職種である。CRC 導入以前の臨床研究では、研究に係る業務の殆どを臨床研究者自身が行っていた。しかし研究の内容や手順が複雑化し、院内・外の他部署の協力が必要とされるに従い、医師にとって身近な存在である看護師等が医師の臨床研究を補佐するようになってきた。このように自然発生的に看護師による医師の臨床研究の補助業務が一般化したのが、更に、医学的な業務と医学以外の業務が分担されたことが CRC という職種の生い立ちといわれている³⁾。

従って現在西欧諸国では CRC を治験に限定することなく、広く臨床研究や臨床試験に取り入れているようである。Q-Pharm における受託試験も治験であるか臨床薬理的研究であるかを問わず CRC が関与している。日本では過去に治験のみを対象として GCP を導入したという経緯があり、治験を臨床研究の一部であるという見方をとらずに特別扱っている施設が多い。荏原病院でも新薬の治験と臨床研究的な試験とを区別して取扱っており、臨床研究的な試験には CRC は関与していない。

日本の治験に CRC が登場したのは 1997 年に GCP が制定されてからである。しかし GCP に関わる諸文書には治験コーディネーター (CRC) という言葉はない。GCP 省令第 2 第 14 項によれば CRC は「治験協力者」の 1 つと位置づけられ、その役割は「実施医療機関において治験責任医師または治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係わる業務に協力する薬剤師・看護師その他の医療関係者をいう」と定義されている。更に課長通知 (平成 9 年) では「実施医療機関において治験を実施するチームのメンバーで治験責任医師によって指導・監督され、専門的立場から治験責任医師及び治験分担医師の業務に協力する者である。」となっている。更に、厚生科学研究「新 GCP 普及定着総合研究」報告書 (平成 9 年度) には CRC は業務として「直接的には治験責任医師を支援する業務を行う。つまり、医薬品の臨床試験実施過程において、とりわけ被験者と治験との調整を行い、治験の倫理性、科学性を保証するために活動を行う」と説明されている。一方、中野らは CRC を「治験担当医師・治験依頼者・被験者の間に入って、コーディネートして治験 (臨床試験に含まれる) が円滑に進むように支援する役割」を担っており、その主な支援業務は、①全体の調整役、②被験者のケア、③治験担当医師の支援、および、④治験依頼者への対応であると具体的にその役割と業務内容を挙げている^{4) 5)}。

言い換えれば、省令 GCP では CRC を「治験を主体的に進める試験責任 (担当) 医師の指示に従い、医師を支援する」という補助的かつ受身の立場としての色合いが強いが、中野らは CRC をむしろ主体的能動的な立場で、試験責任者を補佐して試験をマ

ネジメントしコーディネートすることにより試験を円滑に進める職種と理解されるような説明をしている。今回の調査の結果によれば、CRC の役割に関わる供述の諸記述の中で、中野らの CRC に関する定義づけが Q-Pharm の SC の職務記述書の記載内容や実体に最も近い。荏原病院における CRC は、その実施業務の内容はこの記述に近いものの、職責面では主体的能動的に治験をマネジメントし、コーディネートする立場として認識されているかどうかには疑問がある。

こうした CRC に関わる微妙な相違は CRC という職種が形成される過程の違いに一因しているように思われる。つまり、西欧では CRC は医学的内容以外の業務を中心に取組み、主体的・能動的に試験実施を運営し、必要な調整を行うという職種として自然発生的に確立していったのに対し、日本ではまだ治験においてそうした職種を受け入れる土壌環境が醸成されないままに GCP を法制化したこと、そして「治験協力者」という曖昧な名称で試験責任医師の指導の基に治験に協力するスタッフという位置づけで日本の医療現場に導入せざるを得なかった。そして職能を見直す機会がないままに現在に至っているものと考えられた。

荏原病院における CRC に頻度高く生じる業務には施設内での連絡調整の仕事がある。こうした業務が多く発生する理由の 1 つとして、日常診療のための組織運営体制の中に治験が組入れられていることが挙げられよう。Q-Pharm では試験実施用に作られた組織の中で運営されることが、こうした連絡調整業務を大幅に減らしている 1 つの大きな理由と思われる。日本の治験において CRC は治験開始以前から関わり、終了報告書の作成に至るまで、ほとんどの業務に関っている。その一方、日本における治験の標準業務手順書 (SOP) には院長と試験責任医師の業務は明記されているものの、SOP に示されている業務の大半に関わる CRC の業務は明示された文書がないのが現状である。一方、Q-Pharm においても SOP に SC の業務の記載はないが、職務記述書により業務と責任が明示されている。わが国においては Q-Pharm も含めて西欧諸国とは異なり、看護師、薬剤師、臨床検査技師という異なる知識と技

能をもつ技術者が CRC を勤める状況なので、それぞれの技能に応じて職務と責任を職務記述書などで明確化し、能動的に臨床試験を進めるように図ることは、質が高く、円滑かつ効率的な臨床試験の実施に繋がると思われる。

試験薬剤の調剤と管理がひとりの薬剤師に任されているという事実は予期せぬことであった。荏原病院では誤投与を防ぐために薬剤師による調剤のダブルチェックは欠かせない。しかし、Q-Pharm では誤投与を防ぐために薬剤師がいろいろな工夫をしている状況が観察できた。誤投与をしないことが当然の使命である薬剤師という資格が認知されていることもこうした簡略化を容認している背景にあるのではないかと思われた。

なお、本報文は試験を受託して実施するオーストラリアの 1 施設と日本の荏原病院との臨床試験実施状況を比較したものである。従って、本調査の結果を以ってオーストラリア全体の治験を論ずることには無理がある。但し、今回比較検討した 2 施設の試験実施の背景や環境は異なるとは言え、科学性と倫理性を担保しつつ、試験を効率的に進めるという点では参考とすべき点は多いと思われた。Q-Pharm は RBH 病院群内の 1 臨床試験受託機関であるが、この病院群の中では数多くの第 II～IV 相臨床試験が実施されており、グローバル治験も多く含まれると思われる。従って、RBH 病院群内のクリニックで今回と同様に第 II、III 相臨床試験の実施状況を調査し、日本の治験の実施状況と比較検討すれば、更に今後の日本の治験の効率化とグローバル化への示唆が得られると考える。

結語

- クイーンズランド大学関連の臨床薬理試験受託機関 Q-Pharm に滞在し、オーストラリアにおける臨床試験の実施状況を観察・調査した。また、その結果に基づき荏原病院と Q-Pharm における試験実施を CRC (オーストラリアでの呼称は SC) の観点から比較した。
- 比較検討の結果からは次の諸点が指摘された：

- 1) Q-Pharm では SC は試験責任医師の補佐役として主体的能動的に臨床試験をマネジメントし、試験の円滑な実施に努めていた。一方、荏原病院における CRC は試験責任医師指示下に治験に協力するという受動的な立場に近いと思われた。
 - 2) Q-Pharm の SC と荏原病院の CRC の業務への取組みの違いは、欧米では臨床試験において看護師が試験実施者の補佐の役割を担い、自然発生的に諸作業を分担するに至ったのに対し、日本では治験の環境や体制が整うに先立ち GCP により CRC を「治験協力者」として位置づけたという歴史的背景に負うところ大きいと考えられた。オーストラリアでは殆どすべての SC は看護師であったが、日本では看護師、薬剤師、臨床検査技師などである。
 - 3) Q-Pharm の SC は主として試験開始以後の業務に携わっているのに対し、荏原病院の CRC の業務は治験契約締結以前から治験終了後の監査にまで及んでおり、範囲は広がった。
 - 4) Q-Pharm では SC に対する職務記述書が用意されており、その任務として試験責任医師を補佐して試験を自主的にマネジメントし、チームメンバーとのコーディネートすることが明記されていた。日本においても CRC に対する職務記述書を作成することは治験の効率向上に繋がる可能性があると考えられた。
3. 治験のグローバル化はますます進んでおり、日本はその流れに取り残されつつある。薬系大学において臨床評価の学術と教育活動を展開するこ



写真 5 Q-Pharm より与えられた修了証 (第 1 号)

とは、治験のグローバル化に応えられる人材の育成に寄与する。

4. 本調査では日本の第Ⅱ～Ⅳ相臨床試験実施施設とオーストラリアの臨床薬理試験実施施設との試験実施の状況を比較したが、今後、両国の第Ⅱ～Ⅲ相臨床試験の実施状況を比較することは、日本の治験の効率向上とグローバル化のための有益な情報の提供に繋がるものと考えられる。

謝辞

今回の実務研修は筆者にとってはあらゆるものが初めての体験であったが、これを沢山の人が支えてくれた。Q-Pharmのスタッフの方々は私の質問に快く答えてくれたし、ホームステイ先のMoniqueとYolandなど、出会う人たちは皆親切だった。日本語を習い始めてくれたスタッフもいた。改めて御礼を申し上げたい。勿論初めての派遣だったために大変なことは山のようにあったが、1つ1つ解決していった根性と無我夢中で過ごした日々は日本に居たら決して経験することのできない充実感であったと確信している。

最後にこの研修を大学院GPの一環として実現していただいた望月正隆学長、ならびに国際交流センター長・菅家甫子教授、および、筆者を受け入れていただいたQ-PharmのHooper社長、並びにCSDDのDickinson所長に感謝いたします。

引用文献

- 1) Tyer, J.H., Eadie, M.J., Sutherland, J.M., Hooper, W.D., Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *Brit. Med. J.* 4, 271-273 (1970)
- 2) 石橋慶太、「日本を含む国際共同治験実施状況」、政策研ニュース No.21, 18-21 (2006)
- 3) M-R Mueller, From delegation to specialization: nurse and clinical trial co-ordination. *Nursing Inquiry* 8: 182 – 190 (2001)
- 4) 「医薬品の臨床試験とCRC」、監修：(財)日本薬剤師研修センター、編集：中野重行、大泉京子、神谷 晃、野口隆志、薬事日報社 (2001年)
- 5) 医療・病院管理用語事典 (改定第3版)、日本病院管理学会学術情報委員会編。エルセビア・ジャパン (2006年)。