

第78回東京女子医科大学学会総会
シンポジウム「東京女子医科大学の臨床研究への取り組み
—東京女子医科大学病院臨床研究支援センター設立にあたって—」

(2) 先端医療（医療機器・再生医療）をパワーサポートする
臨床研究支援センター（iCLIC）

¹東京女子医科大学先端生命医科学研究所先端工学外科

²同 臨床研究支援センター

³同 精神神経科

⁴同 循環器内科

⁵同 放射線腫瘍科

⁶同 衛生学公衆衛生学（第二）

ムラガキ ヨシヒロ イシゴウオカ ジュン シ ガ ツヨシ マエバヤシ カツヤ
村垣 善浩^{1,2}・石郷岡 純^{2,3}・志賀 剛^{2,4}・前林 勝也^{2,5}
サトウ ヤスヒト カワムラ マサユキ ナガヌマ ミヨコ コバヤカワ ナオミ
佐藤 康仁^{2,6}・川村 正行²・長沼美代子²・小早川直美²

（受理 平成25年6月6日）

The 78th Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University
Symposium "Trends in Clinical Research of Tokyo Women's Medical University—A Memorial for Foundation
of Intelligent Clinical Research and Innovation Center, Tokyo Women's Medical University Hospital—"
(2) Intelligent Clinical Research and Innovation Center for Supporting Investigators
to Develop Advanced Regenerative Medicine and Medical Devices

Yoshihiro MURAGAKI^{1,2}, Jun ISHIGOOKA^{2,3}, Tsuyoshi SHIGA^{2,4}, Katsuya MAEBAYASHI^{2,5},
Yasuhito SATO^{2,6}, Masayuki KAWAMURA², Miyoko NAGANUMA² and Naomi KOBAYAKAWA²

¹Faculty of Advanced Techno-Surgery (FATS), Institute of Advanced Biomedical Engineering & Science,
Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

²Intelligent Clinical Research and Innovation Center, Tokyo Women's Medical University

³Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University

⁴Department of Cardiology, The Heart Institute, Tokyo Women's Medical University

⁵Department of Radiation Oncology, Tokyo Women's Medical University

⁶Department of Hygiene and Public Health II, Tokyo Women's Medical University

The staff at Tokyo Women's Medical University performs high quality clinical activities and its doctors have conducted many first-in-Japan and first-in-man clinical studies. However, it is difficult for us to conduct such studies because the revision of the Pharmaceutical Affairs Act strictly limits the use of unapproved medical devices and approved drugs on non-adaptation disease, which has exponentially increased the work for clinical staff. To solve these problems, we have created a support system for innovative clinical studies and trials, called an intelligent clinical research and innovation center (iCLIC). The three main support functions of the iCLIC are to help develop an entrance and exit strategy, scientific and ethical protocols, and new rules or methodology for novel products of regenerative medicine or medical devices based on regulatory science, and to help perform clinical studies conforming to Good Clinical Research Practice (GCP) via a system of advanced information technology

(platform for on-demand power support: POPS). We aim to conduct more than 30 clinical studies conforming to GCP per year in five years and to ensure that our university hospital runs the best clinical studies and trials in the world.

Key Words: clinical trial, regulatory affairs, information technology

はじめに

東京女子医科大学は臨床に強い病院である。先端診断・治療・手技の臨床導入に積極的であり、多くの日本初の医療を行ってきた実績がある。しかし、2005年の薬事法改正を期に国内企業からの未承認医療機器の提供が困難となり、新規薬剤の適応外使用も困難となった。また、臨床研究倫理指針の策定によってルールが明確となり質が担保された一方、研究者にとって書類作成の負担が急激に増加したが、支援するスタッフも仕組みも存在しなかった。指針は患者保護のために重要な進歩であったが、一般臨床と臨床研究の境界領域であっても倫理委員会の審査が必要となり、高リスク研究に対する承認のハードルも上がった。

同時期に電子カルテ導入に伴う医師作業負担の増加があり、担当患者が多いことは一臨床研究に有利な環境であるが—多くのエフォートを臨床事務作業に割かざるを得ない事態となり、皮肉にも臨床研究の足かせとなった。このような環境下で先駆的な臨床研究を実施することは極めて困難となり、臨床研究に弱い病院に陥りかけている状況となっている。

これを打破し、臨床研究・治療に強い病院に進化するためには、研究者を徹底的にサポート（パワーサポート）するシステムが必要である。そこで今回我々は、2012年春 臨床研究支援センター（Intelligent Clinical Research and Innovation Center : iCLIC）を設立した。本稿では、日本の臨床研究が抱える問題と解決のためのiCLICの概要をのべ、支援対象となる東京女子医科大学でのシーズを紹介、そしてiCLICの具体的支援機能と目指すべき目標を述べる。

1. 日本の臨床研究が抱える課題

基礎研究は有力3誌の掲載本数国際ランキングで3~4位と高位だが、臨床研究は1998~2002, 2003~2007, 2008~2011がそれぞれ12位, 18位, 25位と現在中国にも後塵を拝していることは周知の事実である。原因として、研究者の高いモチベーションの欠如、整備が遅れた臨床研究の人・組織インフラ、平均化した病院医療レベルによる困難な症例集積、等

があげられる。

さらに、2005年の改正薬事法の施行での医師主導治験の導入、引き続き先進医療の導入、臨床研究の倫理指針、ヒト幹細胞治療臨床研究指針や未承認医療機器の提供等々、様々な法律・通知・指針が立て続けに策定された。薬事制度改善のために必要な変更であるが、一般臨床医が複雑となった薬事制度を即座に理解することは困難である。

会議時間や倫理委員会等文書作成量は着実に増加、加えて中途半端なデジタル化による事務効率の低下と、日常業務が膨大となったことで、臨床研究を行うことは時間と労力を確保するには困難な状況である。また、標準治療で治療困難な患者の unmet needs に答えるオプションを持たず、企業との連携経験も少ないため研究アイデアを具現化する方策も持てない状態である。これらすべてが研究者に標準治療化や実用化といって大きな目標を持つことを妨げ、従来からの研究者（すなわち施設）ごとで新治療法を比較する傾向と相まって、近年の急激なランキング低下となったと考える。

2. 臨床研究支援センター iCLIC の理念と目標 (Fig. 1)

日本そして東京女子医科大学が抱える臨床研究の諸問題を解決すべく2013年にiCLICが設立された。研究に参加する各 player に対し on-demand な高度支援を行うことによって、国産の新しい診断・治療法を薬事承認まで到達させ、各疾患の標準治療とすることを最終目的とした組織である。研究の入口から出口戦略そして市販後臨床評価まで一貫した戦略をシステム化し、新規シーズであるイノベーションをレギュラトリーサイエンス（規制科学 regulatory science : RS）によって実用化するための強固な臨床研究基盤となる。具体的には、患者・研究者・企業のニーズとシーズをマッチングし資金獲得や知的財産管理を計画する入口戦略、複雑化する薬事制度の中最適な方法論の選択—臨床研究、先進医療、治験（医師主導/企業）—する出口戦略を立案するプロデューサである。実現するためには、包括的な高度なITシステムの確立が不可欠であり、現在

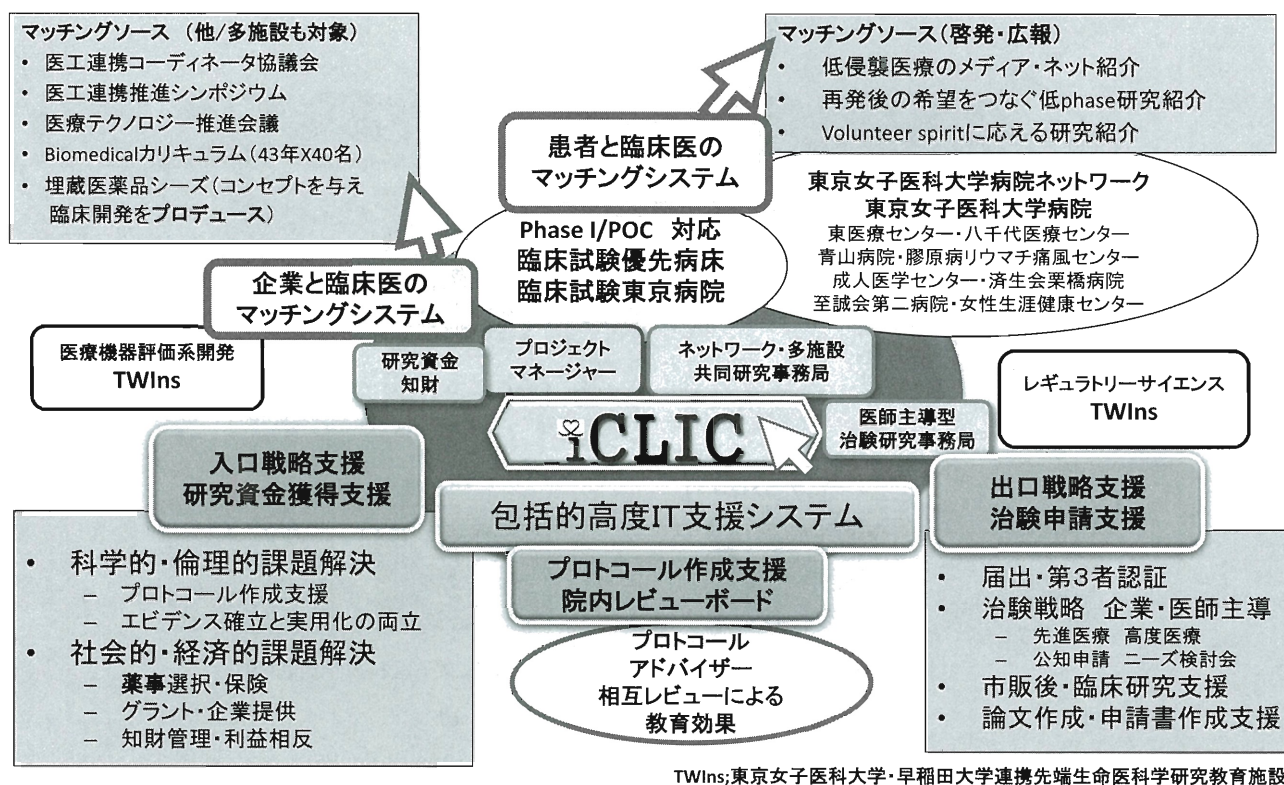


Fig. 1 Structure and Function of the Intelligent Clinical and Innovation Center (iCLIC)

iCLICの核となる先端 information technology (IT) 臨床研究支援システム POPS (Platform for On-demand PowerSupport) を構築中である。科学的患者保護プロトコルを作成し、POPSで取得クリーニングした高信頼データによって、年30件の治験と同品質のGCP準拠臨床研究を実行することを目指している。

iCLICは臨床研究に携わる患者・研究者を徹底的にサポートする (powersupport) ことが基本理念であるが、自施設に限らず多/他施設のイノベーションをも具現化できる臨床研究中核組織となることを目標とする。イノベーションは従来の評価法や規制が適応できないため、国立医薬品食品衛生研究所・産業技術総合研究所等の独立行政法人とTWIns評価機構と連携し対応した新規評価法を開発するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA)・厚生労働省の当局と適切なリスク低減を目指した規制を“開発”していく。

iCLICの3大機能は以下である。

①入口出口戦略に基づいた臨床研究の計画・実行支援

②先端IT臨床研究支援システムPOPSと薬事頭

脳集団を核としたICH-GCP準拠臨床研究支援

③RSに基づいた産官学融合“規制開発”

3. 東京女子医科大学の出口突破力と臨床ネットワーク

東京女子医科大学には日本発の研究シーズを臨床応用にまで進めてきた実績がある。再生医療では、先端生命医科学研究所岡野光夫所長らのチームは開発した細胞シートを大阪大学西田幸二教授らと2002年に角膜での臨床研究を端緒に¹⁾、大阪大学澤芳樹教授と心筋、本学で食道と歯根膜、東海大学佐藤正人准教授と軟骨再生を展開しており、肺や肝臓も臨床研究を目指している。

また、心臓血管外科の山崎教授らがサンメディカル社との連携、国産オリジナル人工心臓エバハートを開発から薬事承認という一つのゴールまで到達させた。産官学（開発審査ガイドライン事業）の成果である。現在は、エバハートの市販後調査で治験ネットワークを構築している。また心筋シートとエバハートの組み合わせでの実用化の入口戦略を検討中である。先端工学外科の伊関教授・村垣らは術中MRIとナビゲーション装置を核とする国産機器集合体であるインテリジェント手術室を構築し、1,100症例の情報誘導手術を行い、その成果は産官学連携

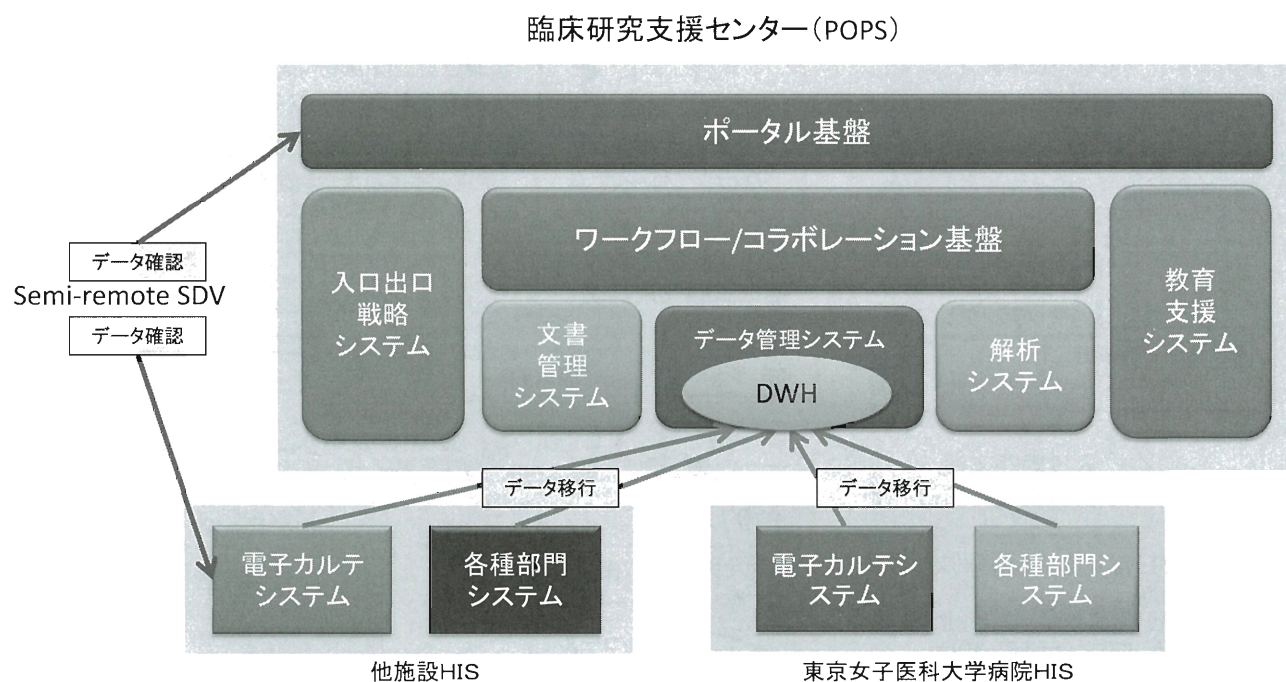


Fig. 2 System of Platform for On-demand Power Support (POPS)

功労者を受賞し、開発より12年で保険償還を実現した。また希少疾患である悪性脳腫瘍に対する光線力学療法として、国産薬剤と国産医療機器による複合治療の国内初の医師主導治験を施行し承認審査中の段階まで来ている。産業技術総合研究所とのトレーニングコースを作成中であり、脳神経外科光線力学療法学会参加施設のネットワークを中心に市販後調査を行う予定である。

総病床数2,947床、年間200万人の外来、1万件以上の手術例、1万4,000以上の化学療法と豊富な症例数を持つ東京女子医科大学群ネットワーク（東医療センターと八千代医療センター含め）を有し、年間400件以上の治験・臨床研究を行っている。とくに、糖尿病、心臓病をはじめとする生活習慣病から悪性腫瘍、リウマチ・膠原病、難病・希少疾患、心臓・腎臓・神経系小児疾患の患者数は日本有数であり、common diseaseから小児疾患、難病・希少疾患まで、新規医薬品の臨床開発にも大きく貢献できる基盤がある（難病患者3,500人、小児慢性疾患患者1,400人）。統合失調症（50施設/300症例）・脳卒中（国際65施設/5,000症例）・不整脈（国際90施設/1,500例）・虚血性心疾患（98施設/3,239症例）・心房細動（14施設/84症例）等多数の臨床症例数を基盤とした多数のランダム化臨床研究が予定されており、未熟児（30施設/2,400症例）・脳腫瘍（29施設/

210症例）等小児・希少疾患も含まれる。今後支援する予定の小児人工血管や小児難病の薬剤等の医師主導治験もそれぞれ開始準備中あるいは検討中であり、国産ペプチドワクチンや難病に対するHALも中心的な役割の参加施設として医師主導治験が開始間近である。

4. 入口出口で患者・研究者・企業のニーズ・シーズを最適調整する専門家頭脳集団 iCLIC

臨床研究を一貫して支援するiCLICのプロデュース機能の中で最も重要なのは出口戦略である。薬剤は比較的RSが整備され、ゴールが薬事承認あるいは標準治療化であるが例えば治験選択には戦略が必要である。一方で再生医療に関しては現在しくみ含めRSが構築中であり、機器に関しても薬事の必要のない理化学機器から治験が必要なクラスIVの医療機器まで様々なゴールがあり、試験デザインも単アームやバイズ統計を用いるものなど多種多彩で応用力が必要である。加えて希少疾患対象では市販後調査や市販後臨床研究によってエビデンスの高い研究を行うことは普及に向けて重要となる。アカデミアとして臨床研究の成果を論文化して公知とすることは責務であり、提出を義務とし雑誌選定や英文校正等を支援していく。

上記出口戦略と共に重要なのが、アイデアの段階から臨床研究開始までの入口戦略である。現在行っ

ているプロトコル作成支援を中心とした科学的・倫理的課題の解決、薬事選択や保険加入、グラントあるいは企業からの研究資金獲得、知財管理や利益相反等の社会的・経済的課題の解決が臨床研究開始に必要であることは言うまでもなく、今後支援を一層拡大していくことが出口突破のカギであるという認識を持っている。

このほか、橋渡しの段階から論文のみならずメディア・ネット、従来の医療で治療困難な疾患に対応できる、すなわち unmet needs に応える革新的医療や低侵襲治療を紹介する。再発後の希望をつなぐ低 phase 臨床研究やボランティア精神に答える臨床研究等も積極的に紹介し、患者と臨床医とのマッチングを促進する。

重要な点は医師主導治験であっても承認申請を行うのは企業であり、プロトコル作成という初期段階からゴールまで一緒に走り続ける企業との連携が入口段階から必須である。1,600 名を超えるバイオメディカル・カリキュラム (bio-medical curriculum : BMC) の受講生、医工連携コーディネータ協議会等、我々がこれまで実践してきた成果を背景にした豊富なマッチングソースから企業シーズをくみ上げ、問題意識の強い医師のニーズとマッチングするシステムを他施設も対象とし構築する。

臨床研究を着実に実施するためには、科学的患者保護プロトコルの作成実行とクリーンナップされた高信頼データを取得管理できる人材が必要である。臨床研究治験に精通する医師や生物統計家、治験コーディネータ (clinical research coordinator : CRC)、データマネージャー、プロジェクトマネージャー等すべての職種で、5 年後に現状 21 人から 60 人に増員し、モニタリングを含め全ステップ自施設で行う組織とする。プロトコルアドバイザー制度やキャリアアッププログラムやレギュラトリーサイエンス講義等で豊富な経験をもつ薬事頭脳集団として iCLIC を進化させる。

iCLIC は患者権利保護を最も重視する。そのために、院内レビューボードから始まる審査体制によって、高い倫理性、社会性、科学性をもつ研究計画にすることで臨床研究のリスクを低減させる。POPS のデータ管理システムと薬事頭脳集団の支援から生まれる高品質データと堅実な文書は、Food and Drug Administration (FDA) や European Medicines Agency (EMA) が求める原資料要件 ALCOA (attributable, legible, contemporaneous, original, accu-

rate) を満たし、高い evidence level の論文や薬事申請にも耐えうる臨床データパッケージを構成する。具体的には医師主導治験を積極的に行うことを通じて、大学臨床研究→治験→薬事申請という一般的な流れを脱却して、大学臨床研究→薬事申請に直結する開発時間短縮型の臨床研究を目指す。研究に関わる主体の患者・研究者・企業のニーズ・シーズを最適調整する iCLIC は自らの支援経験を繰り返しフィードバックすることでプロデューサ機能を一層充実させ、後述の POPS にこの経験を組み込み、さらに iCLIC のメンバーがより支援を高度化させていく循環を形成する。5 年後には、iCLIC は年 30 件の ICH-GCP 準拠臨床研究支援を行うことを目標としている。

5. 先端 IT 臨床研究支援システム POPS (Fig. 2)

POPS が備える第一の目標は、臨床研究に関わるすべての文書、患者データ、画像のペーパーレス管理すなわち完全デジタル化である。現状は中途半端なデジタル化 (コンピュータ上で文書作成→プリントアウト→押印→人が運搬あるいは FAX→スキャン→コンピュータ上データ→デジタル・アナログ・アナログ・デジタル : digital-analog-analog-digital) 症候群による膨大な作業量と所要時間となっている現状を、徹底的なペーパーレス化によって高効率な (デジタル・デジタル : digital-digital) 管理に変換することから始まる。導入した文書管理システムでペーパーレス化を達成させることで、現場の作業量を劇的に減少させ、他病院に適応できればネットワーク管理によるリモートでの原資料の照合 (source document verification : SDV) につながる。文書管理システムの運用にはワークフローの確立が不可欠であるが、個々の臨床研究の中で蓄積されていく基本文書セットと薬事の種別 (企業治験、医師主導、先進医療) あるいは診療科別の文書をモジュール化類型化すれば、多種・多様なプロジェクトの管理が可能となっていく。

POPS の次の目標は、研究者の臨床研究に対する支援要望で頻度の高い、データ入力・管理や研究用データベース開発や電子カルテ等の院内情報システムからの電子データ利用に対する支援である。具体的には、人による入力作業が必要な現状の電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture : EDC) ではなく、電子カルテから直接臨床検査データを吸い出す直結 EDC を完成させる (医師主導治験で beta 版を作成済)。横断的なデータ抽出には不向きな電子

カルテデータは、一旦ダウンロードし容易に抽出できる形に変換しデータウェアハウス (DWH) としてストレージする。既に DWH は運用しているが扱えるデータは限られているため、本事業で新規タグ付技術によって本格的な DWH の運用を目指す。DWH から個々の解析に必要なデータベースが構築され引き続き統計解析まで連続的にできるソフトウェアを中心とした解析システムも同時に開発する。

臨床研究中核病院としての機能強化のために POPS はポータル基盤上の運用を目指す。Web 動画の技術進歩によって教育システムは即座の実現が可能である。研究者への臨床研究に関する教育プログラムや国民・患者への普及啓発プログラムとして質の高いコンテンツを作成し公開する。また、企業と研究者間、研究者と患者間のニーズ・シーズをマッチングするプログラムも検討中である。

すなわち POPS は、ポータル基盤上で、リスクに応じて開発プロセス類型化したプロジェクト文書管理システム・DWH を基盤としたデータ管理システム・データ解析システムを運用し、入口出口戦略システムや教育システムを公開することが目標である。

6. iCLIC と TWIns が先導する RS に基づいた評価法開発と産官学融合 “規制開発”

本学は臨床応用や薬事承認までの出口突破力を持っているが、細胞シートは臨床応用から 10 年、人工心臓は薬事承認まで 20 年、光線力学療法も薬事申請まで 20 年近くの歳月を要した。その中で革新治療は従来の評価法や法制に当てはまらず、開発側も審査側も互いに評価法を定めてもらえると勘違いしていることが一因であると認識した。我々はこのような革新治療を迅速に実用化するには、同時に評価法や規制を開発すべきであると提言している。こうした経験から、再生医療については岡野光夫教授が内閣官房医療イノベーション推進室室長代行として再生医療等先端医療の 5 ヶ年戦略の策定や法制度の見直しに尽力し、大和雅之教授は自己由来ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針等の多数の検討委員会の委員を務め、薬事法改正に向け厚生労働省と一体となり “規制開発” を行っている。医療機器においても伊関洋教授 (PMDA 科学委員会医療機器部門委員) が所属した医療技術

産業戦略コンソーシアムが中心となった未承認医療機器の臨床研究の指針案の策定 (京都大学川上浩司教授) や、国内企業の技術が生かせる集束超音波の IEC60601-2-62 の個別安全性の国際規格の策定を国立医薬品食品衛生研究所 (松岡厚子部長) と共に目指している。市販後使用に備え光線力学療法の機器使用法のトレーニングコースも産業技術総合研究所 (山下樹里先生) と現在作成中で、来年度経産省の開発ガイドラインに発展させる予定である。

早稲田大学との医工融合研究教育施設 (TWIns) には、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業において医療機器評価組織が立ち上がり、梅津光生教授らがステントの time lapse 耐久試験等の医療機器の新規評価法を開発しており、iCLIC と緊密に連携している。また、早稲田大学との共同大学院は、産官学様々な背景を持つ学生が教員と共に RS の学問体系の構築を行っている。5 年後の目標として、研究者の問題意識を汲み上げ解決策を検討する法務専門家を加え、これらのアプローチをシステムティックに体系付け、TWIns の再生医療・医療機器評価機構と iCLIC を両輪として稼働させる。さらに、昨年採択されたトランスレーショナル・リサーチセンターの URA (リサーチコーディネーター) が、基礎研究から臨床応用の流れを促進させる仕組みを稼働させる。

おわりに

東京女子医科大学は先駆的診断・治療・手技の臨床応用に積極的で多くの日本初の臨床応用を実践した “臨床に強い病院” であったがとすると現状は臨床に関する様々な障害によって、必ずしも “臨床研究に強い病院” でなくなっている。今回 iCLIC がパワーサポートすることによって、東京女子医科大学は先端医療を実現し標準治療を確立する “臨床研究に強い病院” に大きく進化する。

謝 辞

東京女子医科大学先端生命医科学研究所の高倉公朋先生、伊関洋先生には医療機器開発の機会を与えていただいたことに深謝いたします。

文 献

- 1) Nishida K, Yamato M, Hayashida Y et al: Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. N Engl J Med 351: 1187-1196, 2004