

「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する タクロリムスの臨床試験」の計画に関する研究

所 属 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

研究者 高田和生

研究期間 平成 17 年 1 月～平成 17 年 3 月

研究要旨

本臨床試験を計画するにあたっては、本疾患の希少性・重篤性、そして既存治療法の限界が十分考慮されなければならない。従って今後適切な承認申請資料の作成を効率的に行うためには、対面助言を通して指導・助言をいただくことが不可欠であると考え、一方対面助言は現在受付停止中であり、優先対面助言品目指定申請を行うことを検討し、同申請時の提出資料としての、①疾患の重篤性を示すデータ、②タクロリムスの臨床的有用性を示すデータを入手・作成することを目的として東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科における症例の後ろ向き解析を行い、また他医療機関からの解析データを入手した。東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科における皮膚筋炎(DM)・多発性筋炎(PM)患者で治療を必要とする間質性肺炎(IP)を合併した 38 症例において、初期治療として、唯一の既存治療法である副腎皮質ステロイド薬が単独で少なくとも 4 週間以上投与された症例と、4 週間以内に免疫抑制薬の併用が開始された症例の蓄積生存率曲線の比較では、前者の生命予後が極めて悪く、50%が 12 ヶ月以内に死亡した。東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科で DM・PM に合併した IP に対してタクロリムスが投与された 6 症例において有効性および安全性を評価、またピッツバーグ大学 Oddis より同医療機関でタクロリムスが投与された DM・PM に合併した IP 患者 13 例において有効性および安全性を評価した後ろ向き解析データを入手した。ほとんど全ての症例が副腎皮質ステロイド薬に既に抵抗性を示していたにもかかわらずタクロリムスにて全症例が救命され、更に病勢の安定化・改善が達成され外来通院が可能になり、それらにより患者負担が明らかに軽減化された。更に安全性の面でも、既存治療法に見られる重篤感染症などは認められず、またそれ以外の副作用も重篤度の低いもので頻度も低かった。つまり、タクロリムスは既存治療法に比して、有効性において有意に優れており、重篤な副作用も少なく明らかに安全性上優れており、そして患者負担を明らかに軽減化したことから、医療上の有用性が既存治療法よりも優れていると推定された。本研究にて得られたデータをもって優先対面助言品目指定申請を行った。

1. 目的

本「計画に関する研究」において最終的な承認申請資料作成のためのデータ取得を行うべき臨床試験を計画するにあたり、特にそのデザイン、被検者選定、対照群設置の如何の決定において、本疾患の希少性・重篤性、そして既存治療法の有用性における限界を考慮しなければならない。今後適切な承認申請資料の作成を効率的に行うためには、対面助言を通して医薬品医療機器総合機構と協議し、指導・助言をいただくことが不可欠であると考え、一方対面助言は現在受付停止中であり、7 月の受付再開後できるだけ早い時期に対面助言を行えるよう優先対面助言品目指定申請を行うことを検討し、同申請時の提出資料としての、①疾患の重篤性を示すデータ、②タクロリムスの臨床的有用性を示すデータを入手・作成することを目的として以下の研究を行った。

2. 方法

- ① 疾患の重篤性を示すデータとして、東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科においてこれまでに治療を受けた皮膚筋炎(DM)・多発性筋炎(PM)患者のうち、治療を必要とする間質性肺炎(IP)を合併した 38 症例におけるデータをまとめ、初期治療として、唯一の既存治療法である副腎皮質ステロイド薬が単独で少なくとも 4 週間以上投与された症例と、4 週間以内に免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスなど)の併用が開始された症例の蓄積生存率曲線を解析・描出した。
- ② タクロリムスの臨床的有用性を示すデータとして以下のものを入手・解析した。
 - (ア) 2005 年 3 月末までに東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科でタクロリムスが投与(6-34 ヶ月)された DM・PM に合併した IP の 6 症例において、有効性および安全性を評価した。6 症例全例が副腎皮質ステロイド薬およびシクロスポリンに、さらにうち 4 例はシクロホスファミドに対しても抵抗性であった。タクロリムスは、全血トランプ濃度 5-10ng/mL の範囲で、臨床反応および忍容性にもとづき調節された。
 - (イ) ピッツバーグ大学 Oddis より、2003 年までに同医療機関でタクロリムスが投与(6-120 ヶ月)された DM・PM に合併した IP 患者 13 例において有効性および安全性を評価した後ろ向き解析データ(現在 Peer-review 中の原稿)を入手した。

3. 結果

- ① 副腎皮質ステロイド薬が単独で少なくとも 4 週間以上投与された症例(16症例)は、4 週間以内に免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスなど)の併用が開始された症例(22症例)に比して、生命予後が極めて悪く、50%が 12 ヶ月以内に死亡した。
- ② タクロリムスの臨床的有用性を示すデータ
(ア) 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科
 - ① 全症例において救命効果があり、そして全症例において外来通院にての診療が可能となった。経過中 2 例が死亡した。1 例はタクロリムス開始 16 ヶ月後に痰詰まりによると思われる窒息で死亡し、もう 1 例はタクロリムス開始 34 ヶ月後に急性呼吸不全で死亡した。
 - ② 呼吸機能検査値(%肺活量、%一酸化炭素拡散能)の治療前後比較評価は 4 症例で可能であり、タクロリムス開始前に急性に低下していたこれら呼吸機能検査値の安定化・改善が見られた。
 - ③ IP の活動性を反映する血清 KL-6 値は 6 症例中 5 例でタクロリムス投与開始後速やかに低下、1 例においては併用するプレドニゾロンを増量しタクロリムスを継続したところタクロリムス投与開始 20 週後より著明に低下した。
 - ④ 高分解能肺 CT においては、3 例で改善、2 例で不変、残り 1 例ではすりガラス様陰影の改善と蜂窩織肺領域の若干の拡大が認められた。
 - ⑤ 併用するプレドニゾロン投与量は、KL-6 値上昇が続いたために 2 ヶ月後に投与量が增量された上述の 1 症例以外では全症例において減量達成または必要最低限の維持量が継続された。
 - ⑥ タクロリムスとの因果関係がありとされた有害事象は、血清クレアチニン値上昇 1 例(米国立癌研究所(NCI)による CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)CTCAE grade 1)のみであった。
- (イ) ピッツバーグ大学 Oddis らは、2003 年までに同医療機関でタクロリムスが投与(6-120 ヶ月)された DM・PM 合併 IP の 13 症例において、有効性および安全性を評価した。13 症例中 10 症例は、副腎皮質ステロイド薬のほかメトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬に対して抵抗性であった。タクロリムスは、全血トランプ濃度 5-20ng/mL の範囲で、臨床反応および忍容性にもとづき調節された。結果を以下に要約した。
 - ① 全症例において救命効果があった。経過中 2 例が IP 以外の理由で死亡し、1 例がタクロリムス開始 7 年後に急性呼吸不全で死亡した。
 - ② タクロリムス投与開始 36 ヶ月後の呼吸機能検査値(%努力肺活量、%一酸化炭素拡散能)は、投与開始時と比して 13 症例全例において改善が認められた。
 - ③ 全症例において副腎皮質ステロイド薬の減量が達成された。
 - ④ タクロリムスとの因果関係がありとされた有害事象は、すべて CTCAE Grade 2 以下(Grade 2 は血清クレアチニン値上昇 1 例と女性化乳房 1 例)であった。

4. 考察

本研究によって、本疾患の重篤性と共に、唯一適応承認を持つ副腎皮質ステロイド薬の有効性が極めて低く、また大量投与を長期間必要とするため安全性も低いことが示された。また、既存の治療法に比してのタクロリムスの医療上の有用性を推定する資料として、二つの単一医療機関における、タクロリムス投与患者の臨床情報の後ろ向き解析より得られた臨床データを提示した。比較試験ではないため、有効性・安全性に関して既存治療法である副腎皮質ステロイド薬との直接比較はできないが、ほとんど全ての症例が副腎皮質ステロイド薬に既に抵抗性であるにもかかわらずタクロリムスにて全症例が救命され、更に病勢の安定化・改善が達成され外来通院が可能になり、それらにより患者負担が明らかに軽減化された。更に安全性の面でも、既存治療法に見られる重篤感染症などは認められず、またそれ以外の副作用も重篤度の低いもので頻度も低かった。つまり、タクロリムスは既存治療法に比して、有効性において有意に優れており、重篤な副作用も少なく明らかに安全性上優れており、そして患者負担を明らかに軽減化したことから、医療上の有用性が既存治療法よりも優れていると推定される。

5. 結論

本研究により、疾患の重篤性および既存治療法の限界が示され、また既存治療法に対するタクロリムスの臨床的優越性・有用性を推定し得るデータが与えられた。本開発を速やかに進めるために優先対面助言品目指定申請を行うことが望まれ、本研究にて得られたデータをもって同申請を行う。

6. 研究発表

なし。

7. その他

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
酢酸リユープロレリン

平成15年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成17（2005）年4月

球脊髄性筋萎縮症に対する Leuprorelin の効果に関する研究

所 属 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科
研 究 者 祖父江 元
研究期間 平成 17 年 1 月～平成 17 年 3 月

分担研究者

- | | | |
|--------------------|------|------|
| (1) 名古屋大学大学院医学系研究科 | 神経内科 | 道勇 学 |
| (2) 名古屋大学大学院医学系研究科 | 神経内科 | 田中章景 |
| (3) 名古屋大学大学院医学系研究科 | 神経内科 | 犬飼 晃 |
| (4) 名古屋大学大学院医学系研究科 | 神経内科 | 勝野雅央 |
| (5) 名古屋大学大学院医学系研究科 | 神経内科 | 坂野晴彦 |

研究要旨

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) に対する Leuprorelin の治験計画策定のため、予備的臨床試験を行った。遺伝子検査により診断が確定し、文書によるインフォームドコンセントが得られた SBMA 患者 5 名に対し、オープン試験として Leuprorelin を 1 年間投与した。Leuprorelin 投与により陰囊皮膚における変異アンドロゲン受容体の核内集積は有意に減少した。薬効でもある性腺機能障害以外には重篤な副作用は認められなかった。

1. 目的

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は成人男性に発症する遺伝性運動ニューロン疾患であり、アンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子の CAG リピートの異常延長を原因とする。同様の遺伝子異常を原因とするハンチントン病や脊髄小脳失調症とともにポリグルタミン病と総称され、これらの疾患では共通した病態の存在が示唆されている。SBMA をはじめとするポリグルタミン病では、変異タンパク質が核内に集積し、転写機能を障害することが病態の中心と考えられている。我々が作製した SBMA のトランスジェニックマウスでは、神経症状が雌に比べ雄において重篤で、雄マウスに去勢あるいは LHRH アナログの投与を行ったところ血清テストステロン濃度の低下に伴い変異 AR の核内移行が抑制され、運動障害および病理所見は著しく改善した。動物モデルにおいて SBMA におけるテストステロン依存性の病態が明らかとなり、LHRH アナログの有効性が示されたことに基づき、SBMA 患者に対する LHRH アナログの治療効果を検討する臨床試験を行った。

2. 方法

Leuprorelin の治療効果を非盲検試験で検討した。名古屋大学医学部付属病院 IRB の承認を得たプロトコールに基づき、インフォームドコンセントの得られた 5 人の SBMA 患者に対し、Leuprorelin 3.75mg 4 週毎の皮下投与を 6 ヶ月間行った。投与に伴う患者 ADL、QOL、筋力、血清 creatine kinase (CK) 値、および陰囊皮膚生検所見の変化を観察した。

3. 結果

患者の年齢は 43-68 歳、発症からの経過年数は 4-15 年、CAG リピート数は 43-54 であった。血清 creatine kinase (CK) 値は有意に低下し、5 例中 4 例では歩行速度の改善がみられた。振戦や線維筋攣縮、転倒傾向の改善を自覚した例もみられた。また陰囊皮膚生検での変異 AR の異常蓄積は、投与前に比し著明に減少した。全ての対象患者において陰萎を認めたが、他の副作用は認めなかった。

4. 考察

Leuprorelin による抗アンドロゲン療法は、動物モデルのみならず患者においても変異 AR の核内集積を阻害し、SBMA の病態を改善する可能性が示唆された。Leuprorelin は SBMA 患者においても性

機能障害以外の重篤な副作用を示さなかった。現在われわれは、SBMA に対する Leuprorelin のプラセボ対照二重盲検試験を施行中である。

5.結論

LHRH アナログである Leuprorelin は SBMA の病態に基づく治療法として安全かつ有望である。

6.研究発表

Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y, Kobayashi Y, Tanaka F, Doyu M, Inukai A, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain* 128: 659-670, 2005.

7.その他

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業
平成15年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成17（2005）年4月

地域等治験ネットワークの整備に関する研究

所 属 愛知県医師会
研 究 者 会長 大輪 次郎
研究期間 平成 16 年 10 月～平成 17 年 3 月

研究要旨

日本における大規模臨床試験を実施する基盤を整備するため、愛知県医師会は会員で組織するネットワークを整備していくことが急務であるとともに重要であると考えている。そのため、従来から得られている治験実施希望者によって構成されている愛知県医師会治験ネットワークを当面の基盤とすることが可能である。しかしながら、このネットワークに所属する医療機関が一定の予算枠かつ多忙な診療の中で医師主導の治験や大規模臨床試験を実施できる基盤を確立するためには、未だ解決すべき問題が多く残されている。

1.目的

私どもは日常診療で医師による臨床試験をサポートできる人材の育成（治験コーディネーター）に着目して、医療機関に働くコメディカルが臨床試験に関する知識をどの程度持ち合わせているか、またそのような実務にどの程度の意欲を示すか等を調査することとした。

2.方法

郵送・無記名アンケート形式で調査した。愛知県治験推進事務局は、愛知県病院協会のご協力の下に 369 医療機関に依頼した。各コメディカルには、医療機関の中で配布していただき、郵送方式で回答を求めた。アンケートの内容は、医療機関の所在地、ベッド数、記入者の職種、所属診療科目、在職年数をはじめとして、治験コーディネーターの知識の有無、経験、新 GCP に沿う治験であったか否か、治験コーディネーター業務の実施可能性、特に時間的・空間的問題などを考慮したときの問題点、治験コーディネーターの教育に関する経験や意志などである。

3.結果

1 月 20 日に締め切った結果、184 医療機関が賛同して（回収率 49.9%）、全体で 1203 人のコメディカルから回収された。大規模臨床試験のため参加している医療機関は現在 11 施設である。それに関連し、CRC 研修会を開催した。また、来期の愛知県医師会治験ネットワークデータベース作成に先立ち、医療機関情報収集の企画・立案した。

4.考察

臨床試験支援機関の援助はコスト的な問題が予想されるため、臨床試験を実施する医療機関が自前の職員を活用することが不可欠となるであろう。しかしながら、研究の教育を受けていないコメディカルにとって新 GCP に沿った臨床試験に参加協力することには、多くの課題が残されている。仮に研修や教育を受けても、順調に業務を果たしていくには、相当の時間を要することが考えられる。一方では、このような治験コーディネーターの教育によって、患者との接し方・個人情報取り扱い方・マニュアルに沿った業務遂行のあり方など、医療機関にとって実際の治験を行わなくても多くの恩恵を得ることが期待できる。しかし、その動機付けはおそらく困難であり、このアンケートによってコメディカルが持っている現在の知識の状況や期待感を把握しておくことが大切である。

5.結論

治験コーディネーター業務の研修会を年 2-3 回開催して受講者の新 GCP に対する知識や実際面を教育することを予定し、そのとき受講したコメディカルがどのように医療機関にとって有益であるか調べる。また、ネットワーク所属の医師をはじめ、所属していない医師にも大規模臨床試験に対する考えを調べて、特に実施するための問題点を把握すること、さらにネットワークがいかなる機能を発揮できるかが今後の

基盤整備の課題である。

6. 研究発表

医療機関におけるCRCに関する意識調査について

7. その他

大規模臨床試験は観察的研究と実験的研究があるが、多くは後者であり、治験薬や医薬品を投与してその有効性・安全性評価に加えて、治療効果と副作用の相対的評価を行う。そのような手法に対照としてプラシーボのような有効成分のない偽薬を用いる場合があり、対照疾患にもよるが放置できない症状に使用すること、遺伝子分析など倫理面の問題を調整しなければ開業医や病院にとって場合により患者数を減らす危惧など解決する方策が必要である(研究デザインの調整も含む)。また、有害事象発生時の対応に関するマニュアルや後方支援のあり方などマニュアルは日本医師会で模範となるものを考えていくことが必要であろう。特に他病院に治験被験者である患者がかかった場合には支払いのルールも考えていくことが重要であり、補償問題の発生も考慮しなければならない。

地域等治験ネットワークの整備に関する研究

所 属 社団法人 石川県医師会
研究者 会長 梅田 俊彦
研究期間 平成16年10月～平成17年3月

研究要旨

石川県内における中小規模病院・クリニックが治験参加するための基盤を整備する。治験情報などを双方向的に結ぶ IT システムの構築と中央 IRB の設置により、治験期間を短縮、一般への啓発を強化する。

1.目的

治験依頼者の治験打診から治験終了までの一連の工程を短縮するために、①オンラインシステム構築、②サイトマネージャー・CRC の継続教育、③IRB 機能の効率化、④治験関係者・一般への啓発活動の4つを柱に基盤整備を行う。

2.方法

石川県医師会が調整役となり、すでにネットワーク事業を手がけている金沢大学や特定非営利活動法人の北陸臨床試験支援センターと連携を取り、IRB 設置と IT ネットの構築を進める。事業の過程をなるべくプレスリリースし、一般との関係を強く意識した事業とする。

3.結果

IRB 候補委員の招集、任命を終了し、初代 IRB の委員構成が確定した。IRB の標準業務手順書、県医師会としての標準業務手順書、治験運営方法について意見をまとめた。1月に大阪府医師会、3月に聖マリアンナ医科大学の IRB をそれぞれ訪問し、審議見学・意見交換を行った。また、休日を利用し、県下の地域拠点病院の治験担当者、IRB メンバーを集めて IRB ワークショップを開催した。拠点大学である金沢大学、金沢医科大学を含めた地域連携のあり方なども議論が展開し、地域の方向性を確認した。

治験依頼者と地域内の専門医を IT でつなぐオンラインシステムは完成し、<http://www.ishikawa-dtrs.com>にて公開をした。金沢市医師会との協力を得ながら医師向けの GCP セミナーとシステム紹介を4月以降開始することを確認している。先だって、県内医師向けのパンフレットの作成・配布が終了している。治験依頼者向けの説明会を東京・大阪でも開催し、システムの紹介・協力を打診した。3月下旬に県下3会場にて市民公開講座を開催した。治験・臨床研究に対する医師、市民への啓発・推進体制が確立した。それらの結果は、地元紙、テレビにも報道された。

4.考察

潜在的な治験規模は人口数で決定するが、石川県は百万人程度であり、名古屋市人口にも満たない。そこで石川県の活動が両隣県である福井・富山(三県で三百万人)に波及することまで考えたシステム作りが欠かせない。石川県地区が両県を先導できるような、世論形成、治験に対する理解浸透を目指すことが欠かせない。

5.結論

石川県医師会が中心となり、金沢大学、金沢医科大学、地域中核病院と有機的に結びつくネットワーク形成は医師・市民への啓発活動と連動して大きく前進した。基本的な基盤作りが終わり、運用の段階に入った。今後は CRC や施設担当者などの継続教育・連絡体制を整えて、継続的なネットワーク管理が進むように事業計画・展開を進める。

6.研究発表 なし

7.その他 なし

地域等治験ネットワークの整備に関する研究

所 属 愛媛県医師会
研究代表者 久野 梧 郎
研究期間 平成 16 年 10 月～平成 17 年 3 月

研究要旨

医薬品等の臨床開発に係わる治験の実施は、従来、多くは大学病院、国公立病院等の大規模医療機関に委ねられて来た。しかし、近年、GCP 等法整備が整い、一部日常生活習慣病等の治療薬は、地域医療の現場で治験が行われている。そして、開業医における患者と医師の信頼性の高さは、プロトコール遵守等における治験の質の高さに繋がることも明らかになって来ている。

愛媛県医師会は、国内の治験空洞化の現状を知り、地域医療の立場からも、患者が希望するより安全で優れた効果のある医薬品を提供することは重要であるとの視点から、医薬品の臨床開発を支援する体制を整備・構築するための研究を行うこととなった。

1. 目的

地域医療の現場で、質の高い治験を円滑に、且つ患者から支持を得て実施するための方策を検討する。

2. 方法

GCP 等の諸規制要件、治験審査委員会の運営方法、治験責任医師の要件等の研究、県内全域の開業医と医師会を結ぶ広域治験ネットワークの形態、取りまとめ役である治験センター業務の明確化、治験コーディネーター等治験スタッフの教育プログラムの検討・作成・実施さらに、治験の対象となる患者への治験啓発活動のあり方を検討する。

3. 進捗状況

1) 医師会治験ネットワーク

- (1) 愛媛県での治験のあり方を検討・立案した。
- (2) 治験ネットワークの具体的構想を提案し決定した。

2) 治験ネットワークの GCP 体制整備

- (1) 医師会治験審査委員会 標準業務手順書作成した。
- (2) 治験実施医療機関 標準業務手順書作成した。

3) 治験ネットワーク構成員への教育研修

- (1) 治験責任医師候補者に GCP、SOP 等治験実務教育を行った。
- (2) 治験審査委員会委員候補者に GCP、SOP 等治験実務教育を行った。
- (3) 治験コーディネーター等治験スタッフに対する GCP、SOP 等治験実務教育のための教育プログラムを作成し、教育研修を実施した。
- (4) CRC 養成研修の様態を一部ビデオ録画し、愛媛県医師会イントラネットで、会員医療機関へのストリーミング配信をした。

4) 治験ネットワーク支援システムの整備

- (1) 治験センター業務を明確にし、医師会内に設置した。
- (2) PC ネットワークシステム、治験推進のホームページを企画・立案した。

5) 治験に関する基礎調査の実施

- (1) 会員医療機関の治験に対する認識並びに理解度等について調査をし、治験参加等の意志確認を

- 行い、治験ネットワーク参加医療機関基礎データを収集した。
- (2) 調査結果により、治験ネットワーク参加に積極的な医療機関に対して、新 GCP の説明等、治験参加に伴う説明会を次年度開催予定。

4. 考察

治験を実施するには、医療機関、治験依頼者（製薬企業等）共に GCP で規定する治験実施体制を整備しなければならない。しかし、いくら体制が整っても、主役の患者が、積極的に治験に参加しなければ、治験は空洞化したままである。医師と患者の信頼関係の強さは、治験を円滑に進めるための重要な因子であると考ええる。治験が進捗するか否かは、ひとえに治験責任医師が、治験の目的と重要性を理解度しているかどうかにかかっている。

5. 結論

平成 16 年 10 月から表題のテーマについて研究を行って来た。現在、治験を誘致するための治験実施体制は整備されつつある。治験責任医師、治験審査委員会委員の各候補者に対する GCP 等諸規制要件の研修、並びに治験コーディネーター等治験スタッフの教育研修も終了した。

今後は、治験参加者募集のための啓発活動や医療説明会。また、治験参加医療機関に対する細やかなアシスト等、治験実施に向けた環境作りを行い、治験実施に向けた諸活動を実施したいと考えている。

6. 研究発表

愛媛県医師会報にて発表予定。

7. その他

治験実施体制の整備後、治験推進活動の一環として、PR する意味でも、マスコミに対して医師会の治験への取り組み姿勢をリリースする予定である。

大都市公益法人型共同 I R B の利用に関する研究

所 属 社団法人 大阪府医師会
研究者 酒 井 國 男
研究期間 平成 16 年 10 月～平成 17 年 3 月

研究要旨

880 万人を抱える大都市、大阪における公益法人（民法 34 条法人）型の共同 I R B における会員医療機関（特に小規模医療機関）を対象とした利用法と G C P に基づく手続き簡素化方策の研究（大都市公益法人型共同 I R B 利用法の研究）を行った。

また、会員および会員医療機関に属する治験スタッフ、あるいは製薬メーカーを始めとする治験に携わる人たちなどを対象とした治験啓発セミナーおよび C R C 養成のための講座を開催した。

1. 目的

わが国治験遅滞状況の改善に資することを目的に下記に取り組んだ。

- (1) 大規模治験ネットワーク登録について、H 医治験促進センターとの連携の下、本会会員医療機関に促し、その構築に寄与する。
- (2) 本会会員医療機関（特に小規模医療機関）を対象とした共同 I R B 利用促進のための方策を講じるとともに、G C P に基づく煩雑な書類・手続き等の簡素化方策を検討する。
- (3) 本会会員、会員医療機関における治験スタッフ、あるいは製薬メーカーを始めとする治験に携わる人たちなどを対象とした治験啓発セミナーおよび C R C 養成講座を開催することにより治験推進の一助とする。

2. 方法

大阪府医師会が設置する治験審査委員会（I R B）委員の協力の下、上記目的を達成するための検討を行い、大阪府医師会治験ネットワークの登録医療機関データベースの構築（備品整備とソフト開発）と H 医大規模治験ネットワークへの登録推進、共同 I R B 利用のためのマニュアル類の整備、治験啓発セミナーの開催にあたり備品整備と啓発資料（DVD ビデオとテキスト）の作成・配布を行うとともに、治験啓発用ウェブサイトの構築などを行った。

3. 結果

治験ネットワークにおいては、大阪府医師会治験ネットワークに登録した機関は 65 件、日本医師会大規模治験ネットワークに登録した機関は 59 件である。また、大阪府医師会治験ネットワーク登録医療機関の管理と I R B 審査受託状況の管理を統合させたシステムを開発した。

マニュアルは「大阪府医師会 I R B（治験審査委員会）利用の手引き」を平成 17 年 4 月初旬に発刊予定である。

治験啓発事業として、治験セミナー（2 回）の開催を始め、治験ウェブサイトの開発、治験啓発ポスタ

ー・チラシ等の作成、市販書籍の配布、CRC養成講座（入門編、1回）を開催した。

【治験ネットワーク管理システムの開発】

大阪府医師会治験ネットワーク登録医療機関データの管理、および大阪府医師会 IRB で審査した内容の管理・帳票類打出しを可能とするため、システムを開発した（一部継続開発中）。

1. 治験ネットワーク登録医療機関情報 [データ登録、変更履歴、]
2. IRB 委員情報 [データ登録]
3. 治験審査依頼情報 [審査依頼内容データ登録・検索、審査資料登録、医療機関検索]
4. 治験審査結果情報 [審査結果内容データ登録・検索、IRB 委員委員会出欠]
5. 帳票 [医療機関台帳、治験審査結果報告書、治験審査一覧表]

【治験セミナーの開催】

① 平成 16 年 12 月 10 日（金）：テーマ「有害事象の取り扱いと補償問題」

参加者：73 名（医師（会員）11 名、薬剤師 11 名、看護師 5 名、その他 43 名、講師・座長 3 名）

座長：大阪府医師会理事（治験審査委員会委員） 古林 光一 先生

1. 「有害事象の取り扱いについて」

国立病院機構大阪医療センター副院長兼治験管理センター長 楠岡 英雄 先生

2. 「治験における補償について」

金田法律事務所長 金田 朗 先生

② 平成 17 年 3 月 17 日（木）：テーマ「小規模医療機関における治験実施の経験談 ～その課題と問題点～」

参加者：77 名（医師（会員）23 名・非会員 1 名、薬剤師 6 名、看護師 5 名、その他 35 名、演者・座長 7 名）

座長：大阪府医師会理事（治験審査委員会副委員長） 石井 正治 先生

1. 「私の行った治験の全体像」

(医)野瀬クリニック院長（治験責任医師） 野瀬 宰 先生

2. 「治験実施上の経験談」

(医)野瀬クリニック理事長（治験分担医師） 仲野 由季子 先生

3. 「診療所における治験責任医師の経験」

泌尿器科くろだクリニック院長（治験責任医師） 黒田 秀也 先生

4. 「医会としての治験推進への取り組み」

(社)大阪精神科診療所協会会長 渡辺 洋一郎 先生

5. 「小規模医療機関での治験 ～SMOから見た現状と今後の展望～」

(株)イーピーリンク関西支社長 小川 諭 先生

6. 「小規模医療機関における治験をサポートするCRCの立場から」

(株)新日本科学臨床薬理研究所 SMO 事業部 CRC 統括部 國松 直美 先生

この 2 回の治験セミナーの DVD ビデオを日本医師会をはじめ全国都道府県医師会、十三大都市医師会、大阪府内郡市区等医師会、大阪府内内科医会、病院協会の計 138 か所に無償配布した。

【治験啓発ウェブサイトの開発】

治験啓発用ウェブサイトを開発した。内容（コンテンツ）は下記のとおりである（一部継続開発中）。

1. 治験審査委員会事務局長挨拶
2. 治験推進事業 [会員の皆様へ、府民の皆様へ、治験セミナーの開催]
3. 大阪府医師会 IRB [IRB の活動、IRB の審査手続き、IRB 委員と「規則」および「業務手順書」]
4. 臨床試験と治験 [臨床試験とは、治験とは、新 GCP とは]
5. 治験と人権 [医療と人権、治験と人権、治験にかかるインフォームド・コンセント]
6. 治験用語と Q&A [主な治験用語、Q&A]
7. 他の治験サイトへのリンク集

【治験啓発ポスター・チラシ・携行カードの作成】

治験を大阪府民に理解してもらうため、下記ポスター、チラシ、携行カードを作成し、大阪府内郡市区等医師会、大阪府内単科医会、全病院に無償配布した（日本医師会をはじめ全都道府県医師会、十三大都市医師会にも配布）。

1. 治験啓発ポスター（2種類、A2版）[「さらに良い薬をめざして！」「ちょっとお…治験って知ってはある？」]
2. 治験啓発チラシ（2種類、A4版）[内容はポスターに同じ]
3. 治験啓発携行カード（1種類、名刺サイズ）[「ちょっとお…治験って知ってはある？」]

【市販書籍の配布】

下記市販書籍等（9点）を府内郡市区等医師会および単科医会に送付し、治験に対する理解と協力を要請した。

1. 「治験責任医師のための新 GCP ハンドブック」（日本製薬工業協会）
2. 「治験に係わる特定療養費制度について（再版）」（日本製薬工業協会）
3. 「看護教材シリーズ 治験コーディネータ編(CD-ROM)」（日本看護協会出版会）
4. 「医師のための治験ハンドブック（改訂第6版）」（エルゼビア・ジャパン）
5. 「新 GCP ハンディ資料集（改訂第3版）」（エルゼビア・ジャパン）
6. 「治験 Q&A2004」（エルゼビア・ジャパン）
7. 「治験に係る補償・賠償の実務 Q&A110」（梶じほう）
8. 「新 GCP に関する Q&A ハンドブック」（梶じほう）
9. 「CRC テキストブック」（医学書院）

【大阪府医師会 IRB（治験審査委員会）利用の手引き作成】

大阪府医師会 IRB 利用時のマニュアルを作成中（平成 17 年 4 月中旬頃発刊予定）。

1. 大阪府医師会 IRB（治験審査委員会）を利用するには
2. 大阪府医師会の行う治験関連事業について（平成 13 年 9 月 18 日、第 27 回定例理事会決定事項）
3. 「大阪府医師会治験審査委員会規則」
4. 「大阪府医師会治験審査委員会業務手順書」
5. 「大阪府医師会治験審査委員会事務局業務取り扱い」
6. 「大阪府医師会治験審査委員会委員名簿」

7.「大阪府医師会治験ネットワーク（地域等治験ネットワーク）」ならびに「日本医師会大規模治験ネットワーク」への登録方法

8.様式集

【CRC養成講座（入門編）の開催】

平成17年3月16日（水）午後2時～5時

参加者：29名（医師（会員）3名、薬剤師8名、看護師8名、検査技師2名、その他3名、講師・座長4名）

座長：大阪府医師会理事 北庄司 清子 先生

1.「CRCの業務 ～第1相試験の立場から～」

(社)北里研究所臨床薬理研究所副主任 高附 真樹子 先生

2.「治験実施体制 ～GCPが求めるもの～」

シミックCRC(株)取締役大阪支社長 植田 千裕 先生

3.「治験・臨床試験におけるCRCと今後の課題 ～製薬企業の視点から」

薬効ゲノム情報(株)開発企画部長 伊藤 継孝 先生

4. 考察

会員医療機関における治験受託への関心は高いことが判ったが、時間的制約、人員（マンパワー）問題などの理由から躊躇している実態が窺えた。また、治験啓発事業は日本医師会治験促進センターが取り組まれたように産官学が主体となり開催していく必要性を感じている。

5. 結論

平成17年度以降も上記目的を達成するため、会員を始めとした治験に関心のある人たちを対象とした啓発事業への取組みが重要である。

6. 研究発表

7. その他

地域等治験ネットワークの整備に関する研究

所 属 神奈川県医師会
研究者 会長 田中 忠一
研究期間 平成16年10月～平成17年3月

研究要旨

- ① 情報技術（IT）の利用等により治験の効率化を図るための研究
大規模治験ネットワークを行う上で患者データを正確に且つ迅速に登録並びに評価できるデータベースを作成する。
- ② ヒト、モノの共同利用等により治験の効率化を図るための研究
聖マリアンナ医科大学病院（以下、聖マ病院）を地域の中核病院とし、神奈川県内の医療機関をグループとした治験ネットワークを構築する。

1.目的

- ① 情報技術（IT）の利用等により治験の効率化を図るための研究
大規模治験ネットワークを遂行する際のさまざまな評価に対応できるデータベースを作成することを目的とする。
- ② ヒト、モノの共同利用等により治験の効率化を図るための研究
聖マ病院では、平成8年より厚生省治験推進モデル事業におけるモデル病院として治験体制の確立及び基盤整備に先進的に取り組んで来た。その実績を持つ聖マ病院を中核病院とし、神奈川県内の医療施設をグループとしたネットワークを構築し、大規模治験実施体制の充実・強化を図ることを目的とする。

2.方法

- ① 情報技術（IT）の利用等により治験の効率化を図るための研究
既存する神奈川県医師会に所属する神奈川県内科医学会が開発した高血圧メガスタディのデータベースを拡張発展させ、平成16年12月に生活習慣病に関わる各種パラメーターの入力対応可能なシステムを構築する。
さらに、全期間中にわたり、システムのスムーズな運用を目指し、逐次検証ならびに補修を繰り返す、セキュリティに関しても強固なシステム構築を行う。
- ② ヒト、モノの共同利用等により治験の効率化を図るための研究
聖マ病院においては平成17年3月までに治験ネットワークに対応した整備を図る。
 - 1) 大学病院治験受託規程、治験審査委員会規程等の一部改訂。
 - 2) 治験関連書式等の一部改訂。

3.結果

- ① 神奈川県医師会治験推進委員会の設置
平成16年10月、標記委員会を設置。（委員の構成は、郡市医師会、県下4大学、内科医学会等）

第1回委員会(11/15):本事業の説明及び各大学から治験取り組み状況について報告いただき、今後の事業について検討した。

第2回委員会(1/30):アンケート調査の中間報告、第2回セミナーの開催について検討。

第3回委員会(3/29):各治験ネットワークの中間報告、アンケート調査の報告、大規模治験ネットワーク生活習慣病管理システム運用についての検討。

② 生活習慣病データ管理システムの構築

平成16年11月から、県内科医学会に既存する高血圧メガスタディのデータベースを拡張発展させ、生活習慣病に関わる各種パラメーターの入力可能なシステムを構築するため、有限会社ワイメネットとシステム開発の業務委託契約を締結した。

平成17年3月から仮運用を含むシステム試験を行う予定。

また、システムのスムーズな運用を目指し、逐次検証並びに補修を繰り返し、セキュリティに関しても強固なシステム構築を行う。

③ アンケート調査の実施

平成17年1月、県下の会員医療機関(5,037カ所)に対して、治験に関するアンケート調査を実施した。

④ セミナーの開催

第1回:平成17年1月30日に県下の医療機関の医師及び医療従事者を対象に治験セミナーを開催した。

(1)生活習慣病とメガスタディ、(2)我が国における治験の現状と地域治験ネットワークの構築、(3)神奈川県における治験推進体制について、の3題の講演を開催した後、質疑応答を行った。

第2回:平成17年3月29日に県下の医療機関の医師及び医療従事者を対象に治験セミナーを開催した。

(1)臨床治験・臨床試験へ対応と地域ネットワークの必要性、(2)我が国における治験の現状と地域治験ネットワークの構築、(3)医師主導治験とCRCの役割、の3題の講演を開催した後、質疑応答を行った。

4.考察

① 情報技術(IT)の利用等により治験の効率化を図るための研究

生活習慣病の治療を行う上で多くの患者が登録できるデータベースを作成することは、その根幹を成す高血圧・高脂血症・糖尿病の現状把握を正確に且つ迅速に把握できる。このことは各地のトリートメントデバイスを明確にし、治療の向上に直結することが期待できる。

また、生活習慣病の治療ガイドラインの治療目標と脳・心血管系合併症の発症等予後との関係が明らかになることも可能となり、治療法確立の面のみならず医療経済面からもさまざまなメリットが期待できる。このデータベースを活用することにより、治験実施体制の整備を推進する。

② ヒト、モノの共同利用等により治験の効率化を図るための研究

聖マ病院を地域の中核病院として他医療機関群とのネットワークを構築することで、代用IRBによる迅速な一括審査、ネットワーク内の医療機関へのCRC支援、救命センターを利用した有害事象への対応等、神奈川県治験ネットワークの構築における中核病院として、また、「治験教育・CRC教育」など人材教育機関としても本大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業に大きく貢献できると考える。

5.結論

神奈川県医師会では治験推進体制の基盤整備のために、内科医学会と連携した生活習慣病に関するフ

フォーマット開発とデータベース作成、4大学医学部をはじめとする基幹病院との連携による代用治験審査委員会や治験バックアップ体制の整備に取り組み、十分な成果を挙げてきた。今後更なる具体化に向けた取り組みを進める予定である。

6.研究発表
特になし

地域等治験ネットワークの整備に関する研究

所 属 独立行政法人国立病院機構本部医療部中央治験支援室
研 究 者 森光敬子
研究期間 平成16年10月～平成17年3月

研究要旨

国立病院機構病院（治験ネットワーク）において、医師を対象とした治験に関する基礎知識の教育訓練及び実施病院における治験全体の管理責任者（医師等）を対象とした治験管理の教育訓練並びに治験協力者（CRC）を対象とした医療機器の治験に精通した治験協力者（CRC）の育成するための教育訓練を実施し、対象者の教育訓練の理解度、実際の治験での実績や体験等の調査を行い、治験実施体制の整備のために、どのような教育訓練がどのように効果があるかを評価することにより、地域等治験ネットワークの整備に関する研究を行う。

1.目的

治験を実施するために、医師は不可欠な存在であるが、実際に担当する責任医師や分担医師が、治験に関する基本的なルールや制度を理解していないことが、治験が円滑に進まない原因となっている。

一方、各病院において治験を効果的に進めていくためには、治験全体の状況を把握し、専門的な観点から調整を行う管理責任者（医師等）の役割が重要である。国立病院機構では各病院において、その職務を行う者を治験管理責任者として指名しており、これらの管理責任者の病院における治験全体の把握・管理（マネジメント）能力が、病院としての治験の実施能力を大きく左右する。

このため、治験推進体制の充実・強化に必須であるとともに、教育訓練方法やその効果を評価するために、治験に関する知識の不足している医師を対象とした基本知識の教育及び治験全体の管理責任者（医師等）を対象として治験管理の教育を行うことを目的とする。

また、医療機器の治験は、医薬品に比べて量的には多くないが、医療機器の特殊性があり、医薬品の治験とは大きく異なっている。更に、平成17年度から医療機器の治験のGCP省令が施行されることが予定されている。よって、医療機器治験の円滑な実施のために、医療機器の治験に精通した治験協力者（CRC）の育成は及び教育訓練方法やその効果を研究することを目的とする。

2.方法

(1) 医師を対象とした基本知識の教育研修

①対象の決定

治験に関する知識の不足している医師を対象とした基本知識の教育研修については、「医師対象研修会」として、平成16年度は全国6カ所の国立病院機構の各病院において、当該病院及び近隣病院の治験の経験のない医師またないに等しい医師を対象として、臨床試験（治験）の概要、治験に係る法規制等について研修会を実施する。（別紙1プログラム参照）

②アンケート調査実施

研修会に参加した医師に対して研修会終了後に講義内容・医薬品開発過程について・治験（医薬品等の承認申請のための臨床試験）の必要性について・治験事務局とは・治験責任医師とは・有害事象とは・治験薬概要書とは・治験実施計画書とは・GCPとは・モニタリング、監査について・同意説明文書とは・CRCとは・治験実施をすることのインセンティブについて受講前に知っていたかどうか、受講後にはその内容の理解度を3段階にて評価するアンケート実施しその場で回収した。

③集計方法

単純集計のみとした。

④研修会実施期間及びアンケート実施期間

平成17年1月29日～平成17年3月12日

(2) 治験全体の管理責任者（医師等）を対象として治験管理の教育研修

治験全体の管理責任者（医師等）を対象として治験管理の教育研修については、「治験推進のための治験管理責任者・治験管理実務責任者会議」として、平成16年度は国立病院機構本部において、国立病院機構の全病院の治験管理責任者等を対象に、「国立病院機構の治験推進方策」、「治験推進のための治験管理責任者の役割」、「治験推進のための治験管理実務責任者の役割」及び「治験業務を拡大するためには」について講義を行うとともに治験の実績が豊富な病院及び実績が少ない病院の担当者によるパネルディスカッションを行い、参加者の問題及び目的意識の明確化を図り、治験実施体制を強化する。

(3) 医療機器治験のための研修会（骨・運動器対象）

①対象者選定方法と実施内容

医療機器の治験に精通した治験協力者（CRC）の育成は及び教育訓練については、「医療機器治験のための研修会」として、平成16年度は国立病院機構村山医療センターにおいて、骨・運動器の専門医療機関のCRCを対象に、医療機器概論、医療機器治験に係わる法制度、骨運動器領域における医療機器等について講義を行うとともにディスカッションを行い、医療機器治験に関する問題点を議論し、更に、参加者にアンケート調査を実施してその効果を調査する。

②アンケート調査実施

参加したCRCなどに対して研修会終了後にアンケート調査を実施し、その場で回収する。

③集計方法

単純集計のみとした。

④研修会実施期間及びアンケート実施期間

平成17年3月16日～平成17年3月18日

3. 結果

(1) 医師を対象とした基本知識の教育研修

①研修会開催施設について

全国6カ所の実施施設一覧（表1）

②研修内容

③対象者の概要

研修会参加した医師数142名に調査表が配布され、114名の回答をえた。回答に空欄があるアンケート用紙は無効とし、最終的な有効数は100名であった。対象者の治験実施経験の有無については治験の経験有りの者が74%で経験の無い物が24%であった。

治験以外の受託研究実施の経験の有無については経験のある者は、65%で経験無い者は35%であった。

④研修会前後の知識について

a) 臨床試験（治験）概要について

* 医薬品開発過程について受講前知っていたは82%で知らなかったは18%であった。講義後の理解度について、十分理解できたは82%で大体理解できたは18%で理解できなかったは0%であった。

* 治験（医薬品等の承認申請のための臨床試験）の必要性について受講前知っていたは88%で知らなかったは18%であった。講義後の理解度については十分理解できたは53%、大体理解できたは47%で、理解できなかったは0%であった。（ここまで）

b) 治験業務の流れ治験を実施するまでの流れとそれに係る意思の役目

* 治験事務局とはについて受講前知っていたは51%で知らなかったは49%であった。講義受講後理解できたは40%で十分理解できたは57%で理解できなかったは3%であった。

* 治験責任医師とはについて受講前知っていたは83%で知らなかったは17%であった。受講後の理解度について十分理解できたは53%で大体理解できたは47%で理解できなかったは0%であった。有害事象とはについて受講前知っていたは88%、知らなかったは12%で受講後の理解度は十分理解できたは57%、大体理解できたは41%、理解できなかったは2%であった。

c) 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方について