

3)臨床研究支援体制について

DCRIは1969年に設立されたAcademic Research Organization (ARO)であり、循環器疾患を始めとする数多くの臨床研究を実施している。現在900人近くのスタッフがDCRIに所属しており、小規模な第1相臨床試験から大規模な第4相臨床試験まで、また医療機器の臨床試験やアウトカムリサーチなど多様な臨床研究を行っている。それらの結果は、年間300以上の論文として公表され、現在までには4000以上の論文を出している。また、患者の総登録数は505,000人を超え、63カ国3592以上の施設で試験を実施しており、完了した試験は270を超える。疾患分野は、循環器から中枢神経系、内分泌、消化器、がん等20以上の領域に広がっている。

AROとは、a)世界の規制条件に対応したあらゆる臨床研究サポートを提供すること、b)臨床研究実施にあたり、科学的リーダーシップを提供すること、c)臨床研究の方法論を構築し、前進させること、d)医療社会に新しい知識を広めること、e)臨床研究者に教育を行うことを目的に、幅広く活動する研究機関である。

AROの機能として以下のものがある。

臨床研究管理：

科学的リーダーシップ、情報伝達、統計、データマネジメント、サイトマネジメント、臨床モニタリング、安全性、規制当局対応

インフラストラクチャー支援：

ビジネス開発、契約、予算管理、人事、インフォメーションテクノロジー、品質保証

統計部門の業務は、a) 試験の計画時：試験デザイン、評価項目、解析方法、サンプルサイズ、割付方法の設定、データ安全性評価委員会 (Data Safety Monitoring Board : DSMB) の準備、DSMB手順書作成、解析計画書作成など、b) 試験実施中：進捗管理、集積データの多角的な確認、中間解析、DSMB開催、c) 試験終了時：解析の実施、解析バリデーション、報告書作成、論文作成などである。

データマネジメント部門は、臨床試験の各段階において品質管理を行う。具体的には、症例報告書作成、データベース作成、データベースプログラミング、データ入力、外部データの取込み・調整・統合、メディカルコーディング、進捗状況のレポート、データのクリーニング、データ固定、データの品質管理などである。

安全性部門は、臨床試験で生じる有害事象に対して、規制当局へ報告、サイトの教育、重篤な有害事象の収集・レビュー・フォロー、メディカルモニター (医師) による評価とコンサルテーション、安全性データベースの作成と管理、有害事象のコーディング、警告文書作成と配布等を行う。

科学的リーダーシップは、プロトコルへの科学的、医学的アイデアの提供、Principal Investigatorとして試験へ参加、専門的見地からの発表、論文の著者、臨床ヘルプラインの実施、臨床開発計画やFDAや海外規制当局のためのサポートなどを行う。これらの各機能が、有機的に複数のプロジェクトに対する支援を行っている。すなわち機能ごとの報告の流れと、プロジェクトごとの報告の流れがある。プロジェクトの

内容によって機能のかかわり方が変わる。各個人はいずれかひとつの機能に所属し、複数のプロジェクトを担当することになる。

このように、臨床研究を支援する機能を明確にし、組織的に研究を実施していくことが重要と考えられる。今後日本において臨床研究を効率よく進めるためには、必要な機能を整え、それらが円滑に動くように組織的に取り組むことが重要と考える。

さらに、国際共同研究を進めるにあたっては、実施医療機関での実施責任医師、コーディネーターのトレーニング、国際共同研究にのっとったSOPの整備、海外とのコーディネート、プロジェクト管理など実務的な側面での検討が必要と思われる。

7. 成果の評価

今回の外国人招へい事業を通じ、日本と米国の臨床研究基盤の違いが明らかになった。日本においても大規模で効率的かつ効果的な臨床研究を実現するにあたって、米国のようなARO的機能をもつ臨床研究支援体制の整備が必要である。さらに、国際共同研究を進めるために、海外と協力し、同時に課題に対処していくことが望ましい。その意味で、今回の事業でデューク大学と臨床研究に関するネットワークを強固にできたことは、大きな成果であると考えられる。主任研究者の担当する院外心停止の救命対策に関する厚生労働科学研究をはじめとする今後の大規模臨床研究を推進する上で、この成果は十分に反映されると期待される。

主任研究者 野々木 宏

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国名 : 米国
所属・職名 : デューク大学・助教授
Duke University Medical Center・Assistant Professor
氏名 : ジョン・ハンター・アレキサンダー
John H. Alexander

2. 主任研究者

所属・職名 : 国立循環器病センター 心臓血管内科/緊急部長
氏名 : 野々木 宏

受入研究者 : 同上

3. 招へい期間

平成17年12月8日～平成17年12月16日 (9日間)

4. 共同研究課題

急性心不全とその関連疾患に対する効果的かつ効率的な治療等の確立に関する
臨床研究
国際共同研究の実践 ―国循・デューク大学国際共同臨床試験計画―

5. 研究活動の概要

1) 院外心停止の臨床疫学と心肺蘇生法や除細動の効果に関する統計解析の研究等の 意見交換・情報収集

院外心停止の臨床疫学と心肺蘇生法や除細動の効果に関する統計解析の研究等の
意見交換を行った。さらに国立循環器病センター臨床研究センターと臨床研究の実施
の支援体制に関して、日本の現状、デューク大学臨床研究センターの実際などについ
て意見交換・情報収集を行った。

2) 循環器領域における臨床研究の現状に関する研究等の意見交換・情報収集

臨床試験のPrincipal Investigator、実施医療機関の実施責任医師、コーディネ
ーター等協力者、行政機関などそれぞれの立場から、エビデンスに基づいた効果的かつ
効率的な治療等を早く患者へ届けるために、科学性・倫理性・信頼性の向上、スピー
ド・質・コストの改善について等、課題と展望について検討した。

3) 我が国、米国を比較しながら臨床研究の支援体制に関する研究等の意見交換・情

報収集

日米を比較しながら循環器領域における臨床研究の支援体制に関する研究などの意見交換・情報収集を行った。臨床試験における国際ハーモナイゼーション等における問題や要件に関して、実施医療機関など関係者と意見交換・情報収集を行い多角的に今後の方策を検討した。

6. 共同研究課題の成果

デューク大学は循環器領域の大規模臨床研究を通じ多数のエビデンスをつくりだしてきている。主任研究者はこれまでにデューク大学と臨床研究の実施方法等において協力関係を築いてきた。また本年度は7、8月に国立循環器病センターの生物統計家の **Duke Clinical Research Institute(DCRI)**への派遣、11月には米国ダラスにて急性心不全とその関連疾患に対する効果的かつ効率的な治療等の確立に関する臨床研究 (**J-PULSE**) の会議を持つなど、臨床研究を通じた活動を継続している。これらの流れを引き継ぎ、今回の招へいでは、さらに国際共同臨床研究など今後への展開をめざした。

1) 院外心停止の臨床疫学と心肺蘇生法や除細動の効果に関する統計解析の研究について

今回の厚生労働科学研究の主目的である院外心停止の臨床疫学や、心肺蘇生法や除細動の効果を明らかにするためには、適切にデザインされた研究計画に基づき、適切に研究を実施し、エビデンスを示していくことが必要である。研究計画を作成するにあたって、臨床疫学による情報収集、情報統合などの検討から土台を構築し、臨床的および統計解析な検討によりデザインを決定していく。研究の実施にあたっては、効率的なデータの管理が求められる。それらの過程を実現するために後述する **ARO** 的機能が必要である。

また、**J-PLUSE**では「電氣的除細動に対するⅢ群静注薬・ニフェカラントの効果・安全性に関するレジストリ研究」を開始したところであり、今後、国内未承認薬であるⅢ群薬・アミオダロンの日本での展開や、国際的な開発のためにも、臨床研究実施に関する米国の先進的な研究者と共同で研究することにより、わが国からのエビデンス発信が期待される。

2) 循環器領域における臨床研究の現状について

わが国における治験の空洞化や臨床研究の遅れを解決するために、循環器領域の国際共同大規模臨床試験への参画や、**FDA**、厚生労働省、欧州規制当局そして世界各国の先進的医療機器開発企業との共同研究に参画することは重要である。臨床試験の企画・実施・評価の各段階、各機能で、最新の治療に関する評価のスピード・質・コストを改善し、医療の質を向上させるための対策をとることが必要である。

3)臨床研究支援体制について

DCRIは1969年に設立されたAcademic Research Organization (ARO)であり、循環器疾患を始めとする数多くの臨床研究を実施している。現在900人近くのスタッフがDCRIに所属しており、小規模な第1相臨床試験から大規模な第4相臨床試験まで、また医療機器の臨床試験やアウトカムリサーチなど多様な臨床研究を行っている。それらの結果は、年間300以上の論文として公表され、現在までには4000以上の論文を出している。また、患者の総登録数は505,000人を超え、63カ国3592以上の施設で試験を実施しており、完了した試験は270を超える。疾患分野は、循環器から中枢神経系、内分泌、消化器、がん等20以上の領域に広がっている。

AROとは、a)世界の規制条件に対応したあらゆる臨床研究サポートを提供すること、b)臨床研究実施にあたり、科学的リーダーシップを提供すること、c)臨床研究の方法論を構築し、前進させること、d)医療社会に新しい知識を広めること、e)臨床研究者に教育を行うことを目的に、幅広く活動する研究機関である。

AROの機能として以下のものがある。

臨床研究管理：

科学的リーダーシップ、情報伝達、統計、データマネジメント、サイトマネジメント、臨床モニタリング、安全性、規制当局対応

インフラストラクチャー支援：

ビジネス開発、契約、予算管理、人事、インフォメーションテクノロジー、品質保証

統計部門の業務は、a) 試験の計画時：試験デザイン、評価項目、解析方法、サンプルサイズ、割付方法の設定、データ安全性評価委員会 (Data Safety Monitoring Board : DSMB) の準備、DSMB手順書作成、解析計画書作成など、b) 試験実施中：進捗管理、集積データの多角的な確認、中間解析、DSMB開催、c) 試験終了時：解析の実施、解析バリデーション、報告書作成、論文作成などである。

データマネジメント部門は、臨床試験の各段階において品質管理を行う。具体的には、症例報告書作成、データベース作成、データベースプログラミング、データ入力、外部データの取込み・調整・統合、メディカルコーディング、進捗状況のレポート、データのクリーニング、データ固定、データの品質管理などである。

安全性部門は、臨床試験で生じる有害事象に対して、規制当局へ報告、サイトの教育、重篤な有害事象の収集・レビュー・フォロー、メディカルモニター（医師）による評価とコンサルテーション、安全性データベースの作成と管理、有害事象のコーディング、警告文書作成と配布等を行う。

科学的リーダーシップは、プロトコルへの科学的、医学的アイデアの提供、Principal Investigatorとして試験へ参加、専門的見地からの発表、論文の著者、臨床ヘルプラインの実施、臨床開発計画やFDAや海外規制当局のためのサポートなどを行う。これらの各機能が、有機的に複数のプロジェクトに対する支援を行っている。すなわち機能ごとの報告の流れと、プロジェクトごとの報告の流れがある。プロジェクトの

内容によって機能のかかわり方が変わる。各個人はいずれかひとつの機能に所属し、複数のプロジェクトを担当することになる。

このように、臨床研究を支援する機能を明確にし、組織的に研究を実施していくことが重要と考えられる。今後日本において臨床研究を効率よく進めるためには、必要な機能を整え、それらが円滑に動くように組織的に取り組むことが重要と考える。

さらに、国際共同研究を進めるにあたっては、実施医療機関での実施責任医師、コーディネーターのトレーニング、国際共同研究にのっとりたSOPの整備、海外とのコーディネート、プロジェクト管理など実務的な側面での検討が必要と思われる。

7. 成果の評価

今回の外国人招へい事業を通じ、日本と米国の臨床研究基盤の違いが明らかになった。日本においても大規模で効率的かつ効果的な臨床研究を実現するにあたって、米国のようなARO的機能をもつ臨床研究支援体制の整備が必要である。さらに、国際共同研究を進めるために、海外と協力し、同時に課題に対処していくことが望ましい。その意味で、今回の事業でデューク大学と臨床研究に関するネットワークを強固にできたことは、大きな成果であると考えられる。主任研究者の担当する院外心停止の救命対策に関する厚生労働科学研究をはじめとする今後の大規模臨床研究を推進する上で、この成果は十分に反映されると期待される。

主任研究者 野々木 宏

J-PULSE 海外発信

3. 救急医療に関する海外調査

- AHA
- シアトル市
- アリゾナ大学
- デューク大学
- ハーバード大学

2005 AHA 報告書

国立循環器病センター 心臓内科 大橋 潤子
(現 大阪市立総合医療センター 循環器内科)

国立循環器病センター 心臓内科 米本 直裕

国立循環器病センター 心臓内科 石見 拓

2005年11月11日から11月15日まで、ダラスで開催されたAHAに参加して参りましたので、御報告申し上げます。

私の発表は、2005年11月12日、plenary sessionの一つであるResuscitation Science Symposium (ReSS)のポスターセッションでした。発表内容を以下に簡単に記します。

【題名】 Prevention of Life-threatening Ventricular Tachyarrhythmia by a Novel and Pure Class III Agent, Nifekalant hydrochloride: Potential Alternative to Amiodarone.

【共同演者】 国立循環器病センター 心臓血管内科

安田 聡、宮崎 俊一、里見 和浩、森井 功、栗田 隆志、清水 渉、野々木 宏

【背景】

ニフェカラントは唯一の純粋なK⁺遮断薬である。日本で開発された抗不整脈薬であり、臨床の場では、まだ日本でのみしか使用されていない。アミオダロンと比較して、ニフェカラントは、除細動閾値を下げる作用がある事、また陰性変力作用がない事の利点がある。

【目的】

I群薬や他のIII群薬(アミオダロンやソタロール)が無効であった難治性の心室頻拍・心室細動に対するニフェカラントの有効性を検討する。

【方法】

対象患者は、1999年5月から2004年5月までの期間で、当センター入院中、難治性の心室頻拍・心室細動に対して、ニフェカラントの投与を受けた30人。副作用としての不整脈が出現せず、血行動態の破綻がなく、ニフェカラント投与後に心室頻拍・心室細動が消失した場合を有効と判断した。

また、ニフェカラント投与前後の心電図指標の変化を調べるために、QT時間、補正QT時間(QTc)、再分極相における貫壁性のばらつきの指標としてT波の頂点から終点までの時間(Tp-e)、補正Tp-e(Corrected Tp-e)を計測した。

【結果】

30人中、男性が26人、平均年齢は 62 ± 16 [mean \pm SD]歳、左室駆出率は $28 \pm 9\%$ 。基礎心疾患は、冠急性症候群16人、心筋症が8人、陳旧性心筋梗塞が4人、弁膜症が2人であった。ニフェカラント投与前に、アミオダロンもしくはソタロールが投与されていた患者は9人、植え込み型除細動器が植え込まれていた患者は7人であった。

30人中、21人がニフェカラントが有効であり(70%)、5人がニフェカラントの催不整脈作用として Torsade de pointes(TdP)を発症し、4人が無効であった。また、アミオダロンもしくはソタロールが投与されていた患者は9人のうち、6人が有効であり(67%)、1人がTdPを発症し、2人が無効であった。いずれも高い有効性を示した。

有効例(n=21)と無効例(n=4)において心電図指標の変化を検討したところ、QTcの変化率([投与後QTc-投与前QTc]/投与前QTc)が、無効例より有効例の方が有意に大きかった($25 \pm 15\%$ vs $5 \pm 7\%$, $p=0.02$)。corrected Tp-eに関しては、両群とも有意差は認めなかった。

TdP例(n=5)と有効例(n=21)において心電図指標の変化を比較したところ、TdP例では、維持投与量が有意に少なかったにも関わらず(0.09 ± 0.04 mg/kg/hr vs 0.20 ± 0.15 mg/kg/hr, $p=0.01$)、ニフェカラント投与後のQTcが全例とも600msec以上に延長した。また、corrected Tp-eの変化率に関して、TdP例は有効例に比し、有意差をもって大きな変化率を示した($93 \pm 49\%$ vs $37 \pm 41\%$, $p=0.02$)。

【結論】

ニフェカラントは、低心機能の難治性心室頻拍・心室細動に対して、高い有効性を示した。

18時から20時まで、ポスターの前に立ち、数個の質問を受けました。内容は、

①ニフェカラントは心房細動にも効果があるのか。

⇒まだ、検討しておらず、報告している論文もなし。

②ニフェカラントには、アミオダロンのような心外性の副作用があるのか。

⇒現在のところ、心外性の副作用の報告はなし。

③TdPが発症した時の脈拍数は、どれくらいであったのか。

⇒ニフェカラントには逆頻度依存性があり、いずれも心拍数は60拍/分以下であった。

④ニフェカラントの経口薬はないのか。

⇒半減期が短く(約90分)、経口薬はまだ開発されていない。

他、引用したグラフに関する質問が一つありました。

シェーリング社に準備して頂いたニフェカラントのパフレットを配布しましたが、「我々の実験室でもニフェカラントを用いてみたい」との返事も頂きました。

また、当センターの救急病棟のスタッフでアメリカに留学中であった角地祐幸先生から、「アミオダロンはニフェカラントと比べると溶解するのに時間がかかり、緊急時に使用しにくい」との貴重な情報も頂きました。

以上の情報を踏まえて、現在、論文を作成中であり、近々、投稿する予定であります。

他の発表においては、主に、経皮的インターベンションのセッションを中心に観て参りました。中でも、僧帽弁逆流症における *percutaneous transvenous mitral annuloplasty* と *percutaneous edge to edge repair* が、印象強く残る発表でした。

Percutaneous transvenous mitral annuloplasty は、カテーテル(9Fr システム)を用いて、*coronary sinus* にニッケルとチタンの合金でできたバネ上のリングを挿入し、僧帽弁輪を縮小する方法です。人間に初めて使用した症例報告が *Circulation.2006;113:851-855* に掲載されており、動物実験でもその有効性が報告されています。しかし、合併症として、解剖学的な理由で左回旋枝動脈を結紮する可能性があるそうで、今回、*coronary sinus* と僧帽弁輪と左回旋枝動脈の解剖学的位置関係を CT で評価した結果が発表されていました。対象は25人の健常者であり、結果は、80%の患者において *coronary sinus* と僧帽弁輪の間を左回旋枝動脈が交差して走っていたとの事でした。このような患者は、左回旋枝動脈を結紮する危険性があり、また、この治療の適応を評価する手段の一つとして CT が有効である事が示されておりました。

また、percutaneous edge to edge repair は、カテーテル(22Fr システム)を用いて、ポリエステルでカバーされたクリップで、僧帽弁の前尖と後尖をはさみ、2 つの弁口を作る治療法です。心エコーガイド下にて、ブロッケンブロー法を用いてデリバリーカテーテルを進め、収縮期に僧帽弁尖が閉じているタイミングを見計らってクリッピングするという難しい手技ですが、その6ヵ月後の follow up の結果が発表されていきました。対象は、僧帽弁逆流に対してクリッピングの治療を受けた17人の患者で、治療前と治療6ヵ月後に心エコーを行い、color flow mapping, pulmonary vein flow, regurgitant fraction, regurgitant volume の4項目について評価しておりました。結果は、4項目とも有意差をもって改善が得られており、量的にも質的にも僧帽弁逆流の減少が得られたとの結論でした。

実際、虚血性心疾患の患者で、経皮的カテーテル治療により冠動脈の治療が成功しても重症の僧帽弁逆流が改善せず、結局開胸にて僧帽弁形成術を施行せざるを得なかった例もあり、カテーテルによる僧帽弁逆流の治療は非常に興味深いものです。長期予後や安全性が未明であり、日本で使用されるのはかなり先の事と思われませんが、有効性に期待したいと思います。

臨床試験の中では、高脂血症領域での日本初の無作為化大規模比較試験である MEGA Study が Late-Braking Clinical Trial で発表されておりました。対象は、冠動脈疾患の既往のない、軽度から中等度高脂血症(総コレステロール値が220~270mg/dL)をもつ日本人患者7832人であり、食事療法単独群(n=3966)と食事療法+プラバスタチン(10~20mg/日)併用群(n=3866)に分けて、心血管系疾患の一次予防の有用性を比較検討したものでした。結果は、食事療法+プラバスタチン併用群で、冠動脈疾患のリスクが33%低下し(p=0.01)、冠動脈+脳梗塞のリスクが30%低下し(p=0.005)、総死亡が28%低下した(p=0.055)との事でした。

同じプラバスタチンの臨床試験では、LIPID試験の被験者を11年間追跡した結果が報告されておりました。LIPID試験は、心筋梗塞または不安定狭心症の既往があり、総コレステロール値が155~271mg/dLの患者9014人を5年間観察した試験でしたが、そのうちさらに6年間追加観察を行い、11年間経過

観察できた被検者は 6391 例でした。結果は、プラバスタチンは冠動脈疾患死のリスクを 13%低下させ($p=0.01$)、総死亡のリスクを 14%低下させいずれも有意であったとの内容でした。

日常診療において、高脂血症に対して first choice でプラバスタチンを処方する事が多いのですが、今回のこの 2 つの臨床試験の結果により、心血管系疾患の一次予防を目的とした積極的な投与と長期投与の有効性がエビデンスとして示された事は、興味深い事でした。

今回は、clinical science を中心に聴いてまいりましたが、次回参加する機会がありましたら、basic science にも関心をもって聴きたいと思います。

1. 調査者及び調査期間

調査者:

米本 直裕 (よねもとなおひろ Yonemoto Naohiro)

調査期間:

2005年11月6日(日)～17日(金)

2. 調査の目的

本調査の目的は、循環器疾患等総合研究事業の円滑な実施を支援するため、米国における循環器領域の臨床研究及び、データセンター、生物統計学等の臨床研究の基盤に関する領域での情報収集等を行うことである。

3. 調査の概要

3.1 第78回米国心臓病学会議に関する情報収集

平成17年11月に米国ダラス市で開催された第78回米国心臓病学会議に参加し、情報収集を行った。

3.2 その他情報収集

米国における循環器領域の臨床研究の拠点である、Harvard Clinical Research Institute 及び Duke Clinical Research Institute を訪問し、情報収集を行った。

米国における救急蘇生領域の臨床研究の拠点である、Seattle 市の Harborview Emergency Department, Medic one 等を訪問し、情報収集を行った。

4. 調査報告

4.1 第 78 回米国心臓病学会議

4.1.1 Resuscitation Science Symposium (ReSS)

米国心臓病学会 (AHA) 及び米国心臓,肺,血液研究所 (NHLBI) の支援を受け、開催されている救急蘇生専門の会議である。AHA の直前に行われている。

会議は 2 日間に亘って行われ、講演、ポスター発表などで活発な議論が行われた。発表は動物実験から臨床試験まで多様な内容である。特に低体温療法、ASPIRE 試験などの臨床試験に関する講演、ポスターを中心に参加した。

救急蘇生領域は発展段階の領域であり、患者の利益を見通し、基礎実験から臨床までを総合的かつ戦略的に研究を行っていく必要がある。アリゾナ大学やワシントン市等ではこのような試みが進められ、その研究成果である発表や講演が行われていた。

今後、日本でもこの分野での研究の発展を行うためには、大学や研究所等のアカデミアに総合的な救急蘇生研究センターの設立が必要と思われる。

4.1.2 第 78 回米国心臓病学会議 本会議



救命蘇生関連の臨床研究のポスター発表、大規模臨床試験、ゲノム疫学等に関する講演に参加した。

救命蘇生関連では国際的院内心停止登録システムである NRCPR からの報告、American Airline の機内に搭載された自動除細動機 (AED) に関する報告、日本からも関東地域においてウツタイン様式でのレジストリ研究 (病院コホート) を行っている SOS Kanto Group の報告などがあつた。

大規模臨床試験については、高用量アトルバスタチンが標準用量のシンバスタチンに比べて冠動脈疾患既往例の再発抑制増強を示せるかを検討した IDEAL study が報告され、アトルバスタチン群はシンバスタチン群に比べて主要評価項目

である冠動脈イベントに11%減少したものの、有意差はなかった。

また、2型糖尿病患者において、高脂血症用薬 fenofibrate の長期投与により心血管疾患の発症(主要エンドポイントは冠動脈疾患(非致死的心筋梗塞あるいは冠動脈疾患死))が抑制されるかを検討した FIELD study の結果が発表された。結果は主要エンドポイントの有意な差は見られなかった。日本からも、スタチンが冠動脈疾患(CHD)の初を抑制に関する研究として MEGA study が、スタチン投与群に対してイコサペント酸(EPA)製剤の追加投与と冠動脈イベント関連について JELIS study の結果が発表されていた。本会の抄録は Circulation 2005年11月号別刷に掲載されている。

また、本会では PCI ガイドラインを改訂についての発表があり、1. 施行者、施設の推奨条件の提示 2. 薬剤溶出性ステント(DES)の追加(Class I) 3. 抗血小板薬、抗凝固薬に新たな選択肢としてのクロピドグレル clopidogrel の追加(Class I)、アスピリンの PCI 施行前(75~325mg)、慢性期(75~162mg/日)の投与に、低用量アスピリンが推奨の追加 4. ヘパリン血小板減少症(HIT)を伴う患者でのヘパリン代替として bivalirudin またはアルガトロバンの使用の推奨(Class I)、などが新しく加わった。ガイドラインは、AHA の学会のホームページからダウンロード可能であり、Circulation 2006年1月号に要約版が掲載される。

4.2 Harvard Clinical Research Institute (HCRI)



930 Commonwealth Avenue, 3rd Floor Boston MA
http://www.hcri.harvard.edu/index_flash.asp



4.2.1 施設の概要

HCRIはHarvard Medical School, the CareGroup, その他 Partner が参加する NPO 事業として運営されている。HCRI の目的は Academic Research Organization (ARO) として、企業等からの出資による世界規模の臨床試験を通じ、患者によりより医療を提供することである。また、HCRI は近郊の世界的に第一線の水準にあるボストン医療地区の下記の施設とも密接な関係を持ち運営されている。

研修病院 (academic teaching hospitals) :

- Beth Israel Deaconess Medical Center
- Brigham and Women's Hospital
- Children's Hospital
- Massachusetts General Hospital

研究所:

- Dana-Farber Cancer Institute
- Harvard School of Dental Medicine
- Joslin Diabetes Center
- Massachusetts Eye and Ear Infirmary
- McLean Hospital Schepens Eye Research Institute
- Spaulding Rehabilitation Hospital

HCRI は 1993 年に設立された循環器データ解析センター Cardiovascular Data Analysis Center (CDAC)を母体としている。設立以来 HCRI は 100 以上の医療機器、医薬品や生物製剤の臨床試験を国内外で行ってきた。主に cardiovascular, peripheral vascular, neurology, oncology, and nephrology systems といった分野で活動し、成功をおさめてきた。

HCRI の組織は以下のとおりである。

組織:

試験デザイン部門 Trial Design
プロジェクト管理部門 Project Management
データ管理部門 Data Management
生物統計学部門 Biostatistics
臨床評価委員会部門 Clinical Events Committee
データ安全性委員会部門 Data Safety Monitoring Board
試験の質管理部門 Quality Assurance
IT 情報管理部門 Information Technology
経済と生活の質(QOL) 研究施設
Economic and Quality of Life Core Laboratory
心電図研究施設 ECG Core Laboratory
画像研究施設 Imaging Core Laboratory

HCRI の医師のほとんどは Harvard University Medical School に在籍し、各分野の高名な peer-reviewed の医学雑誌の常連であり、またその雑誌編集委員でもあるような専門家である。これらの医師の中には医師の資格のみならず、統計学や経済学といった医学、医療の研究を深めていくために必要な学位をもっているものも少なくない。

また、生物統計学、疫学、情報工学、経済など関係する各分野の専門家 180 名以上のスタッフにより運営されている。

4.2.2 訪問インタビュー

今回の訪問では Business Management の Kramer Mordecai 氏と生物統計部門の Manager である Xiahua Chen 氏にインタビューを行った。

4.2.2.1 Kramer Mordecai 氏

HCRI の特徴、成り立ち、現状、これからの方針について伺った。以下、HCRI の特徴についてまとめて示す。

1) ボストン市の立地

ボストン市は Harvard 大学を始めとするボストン医療地区がある。ボストン医療地区で臨床を行う若手医師を Dr.Kuntz (HCRI の創設者、長年 HCRI 指導的役割を果たした) が、臨床試験のノウハウを彼らに指導することで臨床研究者の養成を行ってきた。

また、HSPH と Boston 大学の統計家を主に採用にしている。特にアドバイザーである Ralph. B. D'Agostino と Joseph M. Massaro は、世界的にも有名で循環器領域の疫学に多大な貢献を果たしてきたコホート研究であり、ボストン市近郊で行われているフラミンガム研究 The Framingham Study の統計解析を長年担当してきた統計家である。

前臨床の研究に関しては、HCRI 内にはラボはなく、MIT Biology や Harvard Medical School とも協力して活動している。

HCRI のコア機能はあくまでデータマネジメントと研究全体のマネジメントにある。ボストン医療地区に近い地域性を活用して、機能のネットワーク化を行ってきたことが HCRI の発展に寄与してきた。

2) Academic Research Organization (ARO)

ARO とは単なる学術組織や政府や公共機関の研究所とは全く異なる。むしろ一企業である CRO に近い性格を持つ。小規模な株式会社、ベンチャー企業近いかもしれない。したがって、研究に関するコスト/ベネフィット意識のかなり高い。運営のために必要な資金を調達するためには、資金が豊富でかつ大規模な研究の受託が必要であり、半数近くの研究が企業からの受託となっている。

ただし、組織の目的はあくまで臨床的に有用な医療の発展である。臨床的に有意義な研究の種 Seed はあるが、十分な資金が調達できない場合には、企業から出資をつのり研究行っている。その場合に利害の衝突 Conflict of Interest の問題が発生する可能性がある。試験の結果が資金提供元にとって都合が悪い場合でも、結果が公開されないことが起らないように、FDA への申請義務や試験の登録、論文や学会の発表時の研究資金提供元の開示義務などさまざまな試みが行われているが、なお困難な問題である。

3) 薬剤溶出ステント Drug-eluting stent (DES)の臨床試験

HCRI は DES の臨床研究で世界的に有名である。DES の臨床試験の展望と問題について伺った。今後の問題には、市販後調査、モニタリングや監査等がある。HCRI では監査に弁護士の協力をあおいでいるとのことであった。

4.2.2.1 Xiahua Chen 氏

生物統計学部門の運営、医療機器の臨床試験の統計解析、特に HCRI が長年取り組んできた DES の臨床試験での問題について伺った。

HCRI に統計家は今 12 人(全て Ph.D level)おり、1 人で 7~15 くらいの試験を部分的に担当している。各部署との調整や施設との会議など試験の運営に関する仕事も多い。臨床研究の計画、運営は、FDA が Protocol や SOP の雛形を提示しており、原則はそれに沿って行っている。DES の試験は、他の薬剤の試験と大きく異なる問題はさほどは存在しないということである。ランダム化は個人に通常の割付方法を行い、通常サンプルサイズも 200 例程度である。治療効果の大きさは(薬剤よりも)むしろあるので、より大規模なサンプル数が必要というわけではない。ただイベントの発生は予測が難しい側面もあり、サンプルサイズの再検討が必要な場合もあるとのことである。