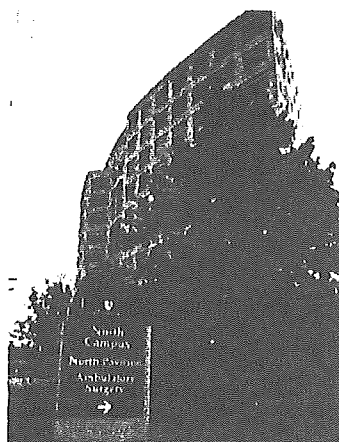
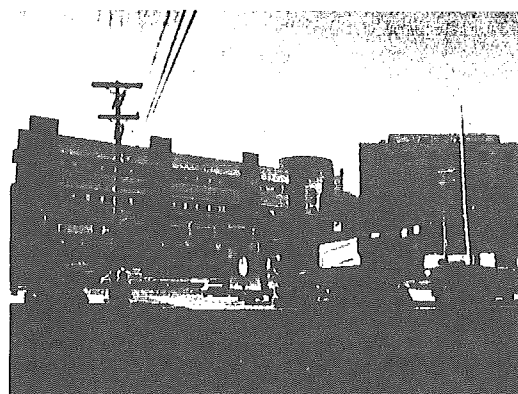


4.3 Duke Clinical Research Institute (<http://www.dcri.duke.edu/>)



DCRI



Duke Medical Center

4.3.1 施設の概要

DCRI は 1969 年に設立された ARO である。現在は 900 名近くが所属している。DCRI は循環器分野を中心に数多くの臨床試験を企画、運営している。国内、北米のみならず世界規模で臨床試験の運営を行っている。有名な GUSTO 試験を担当し、近年では CASUCADE, VALIANT 研究などがある。

研究グループ

Coordinating Center for Clinical Trials:

- Scientific Leadership
- Project Management
- Medical Communication
- Clinical Hotline
- Biostatistics
- Data Management
- Clinical Event Review
- Site Management
- Clinical Monitoring
- Safety Surveillance
- Site Contracts/Payment
- Regulatory Services
- ECG core laboratory

Outcome Research:

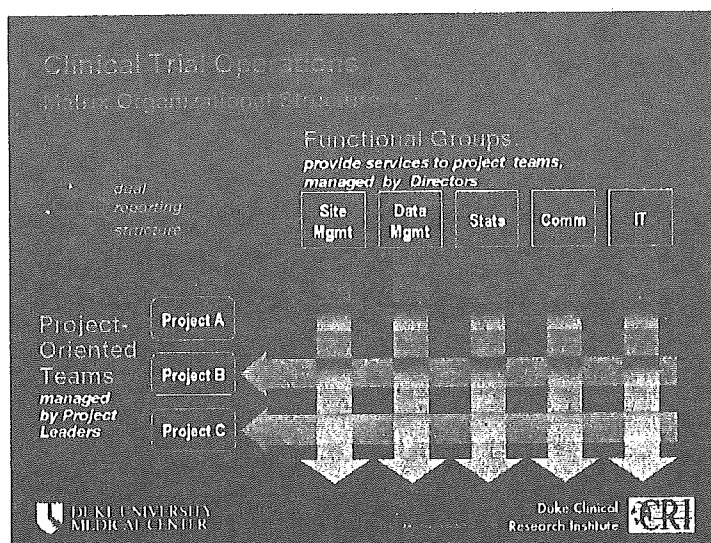
Outcomes Research and Assessment Group

Center for Clinical and Genetics Economics

Site-Based Research

Methodological Research

DCRI の活動は個々のプロジェクト(Project-Oriented team)とプロジェクトを運営するために必要なリソース(Functional Groups)のマトリックスによって構成されている。



(DCRI 資料より転載)

Clinical Research Networks

DCRI の活動には **Networks** というものがある。**Networks** は組織ではないためメンバー出入は自由であり、関心をもつ人々が参加する仕組みになっている。世界中の研究者との研究のための情報網を作ることで、新たな臨床試験を行う種 **Seed** を生み出すために活動が行われている。

4.2.2 訪問インタビュー

1) DCRI の概要について

John Alexander 氏から DCRI の概要、組織等について伺った。

Alexander 氏は今年 JAMA や American Heart Journal に発表された PREVENT IV 試験の主任研究者であり、AHA でも発表を行っていた。

2) DCRI の統計解析部門について

Kristina Sigmon 氏から DCRI の統計解析部門の構成、活動について伺った。DCRI の統計解析部門は約 90 名スタッフが働いており、経験及び Ph.D の資格により試験統計家、プログラマーなど役割が分かれ、レビューの体制も確立している。プロジェクトの大きさによって、数名の生物統計家が試験を担当している。

3) ファーマコゲノミクスと臨床研究、統計解析

Andrew Allen 氏と臨床研究における遺伝子解析の統計学の問題について、Mark Donahue 氏と遺伝子との関連を問題にする臨床研究、ファーマコゲノミクスの現状について議論した。

4) DCRI の安全性評価部門について

Cindy Gordon 氏から臨床試験は重要である安全性評価部門の運営、問題について伺った。有害事象の報告はデータベースで管理されており、共通のフォーマットが利用され、Standard Operation Protocol (SOP) にのっとり活動している。

5) DCRI のデータマネジメント部門について

Brian McCourt 氏から DCRI でのデータマネジメントの説明、運用上の問題等について伺った。データベースの構成、データチェック、セキュリティについて伺った。DCRI は専用のデータマネジメントソフト Clintrial を導入(日本語版もある。ちなみにデータベースは Oracle 社を使用)し、試験の予算に応じたデータの品質管理を行っている。学会のガイドライン Good Clinical Data Management Practices Guide(<http://www.scdm.org/>)があり、これに準拠している。データの必要最低限な項目についてはフォーマットを用いている。国際間でのコミュニケーションやミスの防止のために、「はい、いいえ」や簡単なチェックで回答できるフォーマットが用意されている。セキュリティに関してはセンター全体で統合的に管理を行っている。

6) DCRI におけるプロジェクト管理について

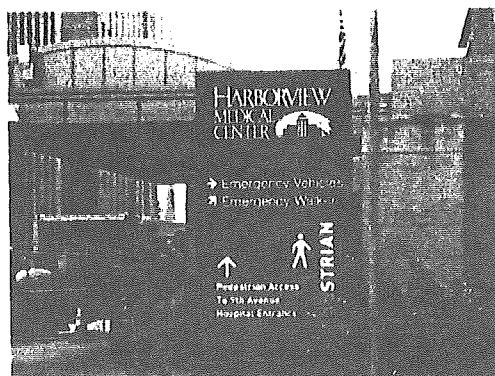
Cheri Janning 氏, Allison Handler 氏等から DCRI に臨床試験のプロジェクト管理について伺った。プロジェクト管理は大規模かつ国際的な臨床試験を運営するには不可欠である。DCRI においては、研究者、研究協力施設間の連絡、試験の進捗管理、会議の開催、運営が主な業務である。両氏は主に医療機器の国際共同試験を担当されている。

4.4 Seattle 市 施設訪問

Harborview Medical center の Emergency Department, Medic One system dispatch center, EMS station 等を訪問した。救急蘇生領域の権威である Dr. Nichol 氏, Dr. Cobb 氏, Dr. Copass 氏と意見交換を行った。

また、King County AED program や、一般人による AED 使用に関する大規模試験である PAD Trial について情報収集と意見交換を行った。

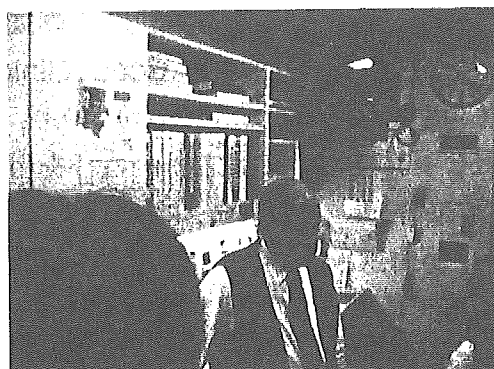
救急蘇生領域の臨床研究は、長年にわたる地域救急医療システムの確立、地域住民への救急救命プログラムの施行を通じた地域住民からの信頼、意識の向上が臨床研究を行う上で重要であるとのことであった。



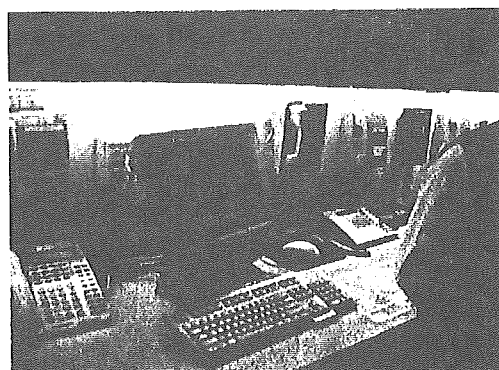
Harborview Medical center



Medic One Foundation



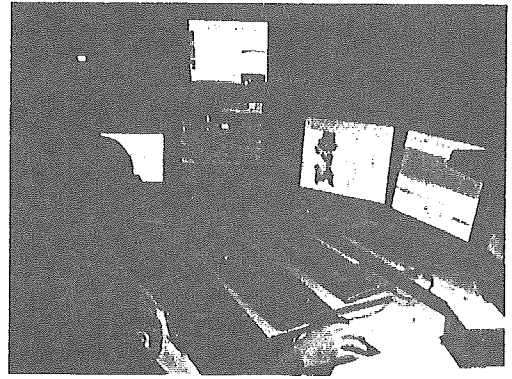
Dr. Cobb 氏



Dispatch center



Fire Station

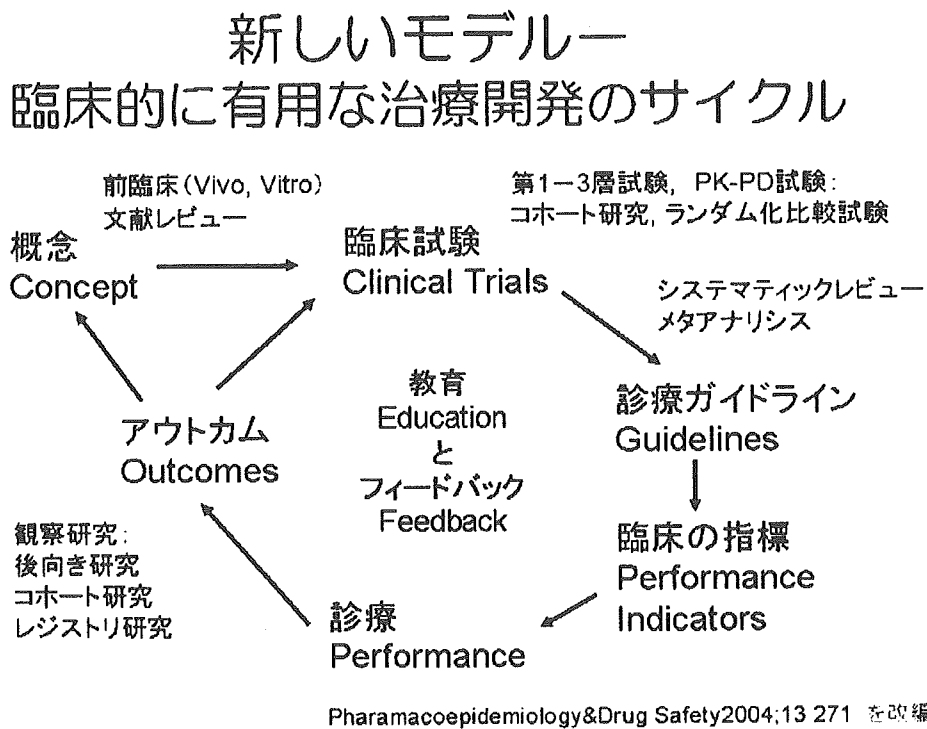


EMS station

5. まとめ

臨床研究はサイエンスであると同時にビジネスでもある。今回訪問した 2 つの研究機関でも収入の大半は企業主導の研究であった。臨床研究のサイクル(図)を回し続けるためには資金という「燃料」が必要であることは間違いない。ただし、臨床研究の目的はあくまで患者 Patient や公衆 Public health の利益、健康の増進にある。

図. 臨床研究のサイクル



AHA の講演において発表者、発言者はかならず資金提供元、企業との関連についての開示を求められていた。大規模臨床試験の結果は医療経済的なインパクトも大きい。ゆえに研究倫理の普及と向上は、臨床研究を行う上でさらに重要になっていくと思われる。

日本の臨床研究の多くは厚生科学研究費もしくは企業の(マーケティング的要素の強い)資金、支援による研究である。前者は予算が乏しく、使用方法にもさまざまな制約がある。後者の場合、予算は豊富であるが、試験の企画、運営、結果の公表は利益の衝突 Conflict of Interest の問題が付きまとい、科学性に疑問のあるものも少なくない。このような状況の中で、日本においても、今回訪問した ARO のような組織が研究を主導することで、サイエンスとビジネスのバランスを保つことが重要になると思われる。

さらに臨床研究を行うにあたっては、データセンターだけでなく生物統計家、CRC (Clinical Research Coordinator)、データマネジャー、プロジェクトマネジャー等がそれぞれの専門分野に分かれ、専門性をもって分業して活動を行うことが大規模臨床試験の実現には必要である。日本においても、このような専門性のある仕事、人材を育成していく必要がある。

また、臨床研究の臨床的、科学的合理性の検討や試験の運営には、主任研究者 (Principal Investigator) が必要であり、このような仕事を担当できる研究者、医師の養成は不可欠である。さらに大規模臨床試験の運営には主任研究者に研究組織のマネジメントの能力も必要となる。今後の発展のためには若手研究者、若手医師に教育もしくは実践を通じて、臨床研究の専門性を高めていく必要があるだろう。

6. 参考文献

今回の調査に関連して、参考となる文献を以下に示す。

6.1 薬剤溶出ステント(DES)に関する臨床試験のデザインに関する総説

Muni NI, Califf RM, Foy JR, Boam AB, Zuckerman BD, Kuntz RE. Coronary drug-eluting stent development: issues in trial design.

Am Heart J. 2005 Mar;149(3):415-33.

Kereiakes DJ, Kuntz RE, Mauri L, Krucoff MW. Surrogates, substudies, and real clinical end points in trials of drug-eluting stents.

J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 19;45(8):1206-12.

6.2 医療機器の開発、臨床試験に関する総説

Kaplan AV, Harvey ED, Kuntz RE, Shiran H, Robb JF, Fitzgerald P. Humanitarian Use Devices/Humanitarian Device Exemptions in cardiovascular medicine.

Circulation. 2005 Nov 1;112(18):2883-6.

Mehran R, Leon MB, Feigal DA, Jefferys D, Simons M, Chronos N, Fogarty TJ, Kuntz RE, Baim DS, Kaplan AV. Post-market approval surveillance: a call for a more integrated and comprehensive approach.

Circulation. 2004 Jun 29;109(25):3073-7.

Kaplan AV, Baim DS, Smith JJ, Feigal DA, Simons M, Jefferys D, Fogarty TJ, Kuntz RE, Leon MB. Medical device development: from prototype to regulatory approval.

Circulation. 2004 Jun 29;109(25):3068-72.

Califf RM, Fowler V Jr, Cabell CH, Corey GR. Novel approaches to clinical trials: device-related infections. Am Heart J. 2004 Apr;147(4):599-604.

6.3 DCRI の Dr. Calliff 氏による臨床研究に関する総説

Califf RM. Benefit the patient, manage the risk: a system goal.
Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004 May;13(5):269-76.

Califf RM, Nissen SE, DeMaria AN, Ohman EM, Pitt B, Willerson JT, Bilheimer DW, Cohn JN, Feigal DW Jr, Hampson L, Lorell BH, Pepine CJ, Popp RL.
Task force 2: Investigator participation in clinical research.
J Am Coll Cardiol. 2004 Oct 19;44(8):1729-36.

Stamler JS, Taber RL, Califf RM. Translation of academic discovery into societal benefit: proposal for a balanced approach--part 1.
Am J Med. 2003 Nov;115(7):596-9.

Stamler JS, Taber RL, Califf RM. Translation of academic discovery into societal benefit: proposal for a balanced approach--part 2.
Am J Med. 2003 Dec 1;115(8):683-8.

Califf RM. Issues facing clinical trials of the future.
J Intern Med. 2003 Nov;254(5):426-33.

Califf RM, Morse MA, Wittes J, Goodman SN, Nelson DK, DeMets DL, Iafrate RP, Sugarman J. Toward protecting the safety of participants in clinical trials.
Control Clin Trials. 2003 Jun;24(3):256-71.

Campbell WH, Califf RM. Improving communication of drug risks to prevent patient injury: proceedings of a workshop.
Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003 Apr-May;12(3):183-94.

Califf RM, Peterson ED, Gibbons RJ, Garson A Jr, Brindis RG, Beller GA, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association. Integrating quality into the cycle of therapeutic development.
J Am Coll Cardiol. 2002 Dec 4;40(11):1895-901.

Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part I.
Circulation. 2002 Aug 20;106(8):1015-21.

Califf RM. The need of a national infrastructure to improve the national use of therapies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Apr-May;11(4):319-27.

Kong DF, Eisenstein EL, Sketch MH Jr, Zidar JP, Ryan TJ, Harrington RA, Newman MF, Smith PK, Mark DB, Califf RM. Economic impact of drug-eluting stents on hospital systems: a disease-state model. *Am Heart J.* 2004 Mar;147(3):449-56.

6.4 DCRI の Dr. Callif 氏による循環器領域の臨床研究に関する総説

Armstrong PW, Newby LK, Granger CB, Lee KL, Simes RJ, Van de Werf F, White HD, Califf RM; Virtual Coordinating Centre for Global Collaborative Cardiovascular Research (VIGOUR) Group. Lessons learned from a clinical trial. *Circulation.* 2004 Dec 7;110(23):3610-4.

Eisenstein EL, Lemons PW 2nd, Tardiff BE, Schulman KA, Jolly MK, Califf RM. Reducing the costs of phase III cardiovascular clinical trials. *Am Heart J.* 2005 Mar;149(3):482-8.

Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part II. *Circulation.* 2002 Aug 27;106(9):1172-5.

DeMets DL, Califf RM. Lessons learned from recent cardiovascular clinical trials: Part I. *Circulation.* 2002 Aug 6;106(6):746-51.

DeMets DL, Califf RM. Lessons learned from recent cardiovascular clinical trials: Part II. *Circulation.* 2002 Aug 13;106(7):880-6.

6.5 循環器領域における臨床研究としての遺伝子研究の総説

Donahue MP, Allen AS. Genetic association studies in cardiology. *Am Heart J.* 2005 Jun;149(6):964-70.

Hauser ER, Allen AS. Where the rubber meets the road in pharmacogenetics: assessment of gene-environment interactions. *Am Heart J.* 2003 Dec;146(6):929-31.

6.6 PAD trial 関連

Nichol G, Wells GA, Kuntz K, Feeny D, Longstreth W, Mahoney B, Mann C, Lucas R, Henry M, Huszti E, Birnbaum A. Methodological design for economic evaluation in Public Access Defibrillation (PAD) trial.

Am Heart J. 2005 Aug;150(2):202-8.

Ornato JP, McBurnie MA, Nichol G, Salive M, Weisfeldt M, Riegel B, Christenson J, Terndrup T, Daya M; PAD Trial Investigators. The Public Access Defibrillation (PAD) trial: study design and rationale.

Resuscitation. 2003 Feb;56(2):135-47.

Riegel B, Birnbaum A, Aufderheide TP, Thode HC Jr, Henry MC, Van Ottingham L, Swor R; PAD Investigators. Predictors of cardiopulmonary resuscitation and automated external defibrillator skill retention.

Am Heart J. 2005 Nov;150(5):927-32.

Richardson LD, Gunnels MD, Groh WJ, Peberdy MA, Pennington S, Wilets I, Campbell V, Van Ottingham L, McBurnie MA; PAD Trial Investigators. Implementation of community-based public access defibrillation in the PAD trial.

Acad Emerg Med. 2005 Aug;12(8):688-97.

Nichol G, Valenzuela T, Roe D, Clark L, Huszti E, Wells GA. Cost effectiveness of defibrillation by targeted responders in public settings.

Circulation. 2003 Aug 12;108(6):697-703. Epub 2003 Aug 4.

Mosesso VN Jr, Brown LH, Greene HL, Schmidt TA, Aufderheide TP, Sayre MR, Stephens SW, Travers A, Craven RA, Weisfeldt ML; PAD Trial Investigators. Conducting research using the emergency exception from informed consent: the Public Access Defibrillation (PAD) Trial experience.

Resuscitation. 2004 Apr;61(1):29-36.

Sayre MR, Travers AH, Daya M, Greene HL, Salive ME, Vijayaraghavan K, Craven RA, Groh WJ, Hallstrom AP; PAD Investigators. Measuring survival rates from sudden cardiac arrest: the elusive definition.

Resuscitation. 2004 Jul;62(1):25-34.

Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, Zalenski R, Becker LB, Schron EB, Proschan M; Public Access Defibrillation Trial Investigators. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):637-46.

Nichol G, Hallstrom AP, Ornato JP, Riegel B, Stiell IG, Valenzuela T, Wells GA, White RD, Weisfeldt ML. Potential cost-effectiveness of public access defibrillation in the United States. *Circulation*. 1998 Apr 7;97(13):1315-20.

Hazinski MF, Idris AH, Kerber RE, Epstein A, Atkins D, Tang W, Lurie K; American Heart Association Emergency Cardiovascular Committee; Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; Council on Clinical Cardiology. Lay rescuer automated external defibrillator ("public access defibrillation") programs: lessons learned from an international multicenter trial: advisory statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3336-40.

Al-Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Peterson ED, Jollis JG, Mark DB, Li Y, O'Connor CM, Shaw LK, Califf RM. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19;142(8):593-600. Summary for patients in: *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19;142(8):I39.

1. 調査の目的

循環器疾患等総合研究事業の円滑な実施のため、心肺蘇生／病院外の救急医療システムの確立に関する情報収集・意見交換を行う。

2. 調査の概要

2.1 アリゾナ州立大学／Safer Heart Center での情報収集・意見交換

心肺蘇生法に関する先進的な研究、取り組みを続けているアリゾナ州立大学ならびに Safer Heart Center を訪問し、アリゾナ大学の現状に関する情報収集を行った。また、心臓マッサージのみの蘇生法の効果に関する我々のデータ、報告内容を提示し、意見交換を行った。

2.2 アメリカ心臓協会（AHA） Scientific Session 2005 ならびに Resuscitation Scientific Sessions での報告・情報収集

ダラス市で開催された第 78 回アメリカ心臓協会（AHA） Scientific Session 2005 ならびにそのプレシンポジウムとして開催された Resuscitation Scientific Symposium に参加し、情報収集を行った。Resuscitation Scientific Symposium では 3 つの演題報告を行った。

2.3 シアトル救急医療システム視察・意見交換

病院前救急システムの確立に対し、先進的取り組みを続けているシアトルのメディックワンをはじめとした救急システムを視察し、情報収集、意見交換を行った。

3. 調査者及び調査機関

調査者：石見 拓（いわみ たく Iwami Taku）

所 属：国立循環器病センター心臓血管内科

調査期間：

2005 年 11 月 9 日（水）～18 日（金）

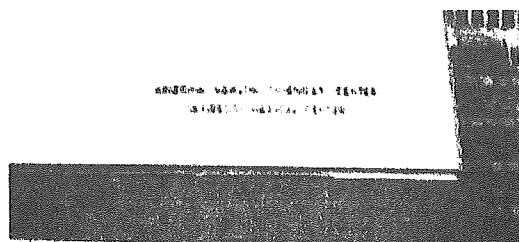
4. 調査報告

4.1 アリゾナ州立大学 (University Medical Center) / Sarver Heart Center

4.1.1 アリゾナ州立大学 (University Medical Center)

心肺蘇生法に関する先進的な研究、取り組みを続けているアリゾナ州立大学 (University Medical Center) を訪問し、アリゾナ大学において行われている蘇生研究に関する情報収集を行った。特に、動物実験と臨床の現場をつなぐ工夫、臨床現場で得られるデータの質の管理、Paramedicら現場の人々への研究成果のフィードバックの方法などについて情報を得た。臨床の現場から出たリサーチクエスチョンに答えるための的確な基礎研究 (動物実験)、臨床研究、研究結果の臨床現場へのフィードバックをリンクさせ、有効に機能させることの重要性を改めて認識した。

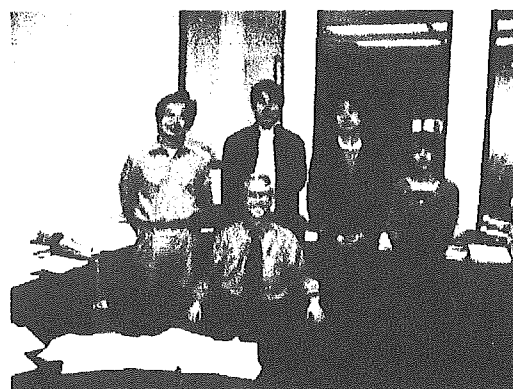
また、中心メンバーである Dr. Berg と面談し、心臓マッサージのみの蘇生法の効果に関する我々のデータ/報告内容を提示し、意見交換を行った。



University Medical Center



Dr. Berg とともに



4.1.2 Sarver Heart Center

アリゾナ州立大学 UMCに併設されている Sarver Heart Center を見学し、特に CPR (Cardiopulmonary resuscitation) research team の活動について情報収集を行った。



資料 1 : UMC 概略

資料 2 : アリゾナ大学の Dr. Berg らが推進している心臓マッサージのみの心肺蘇生法に関する資料

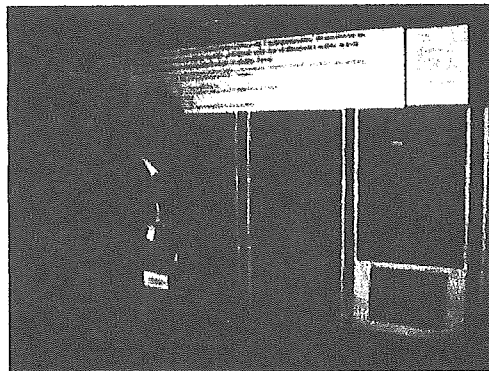
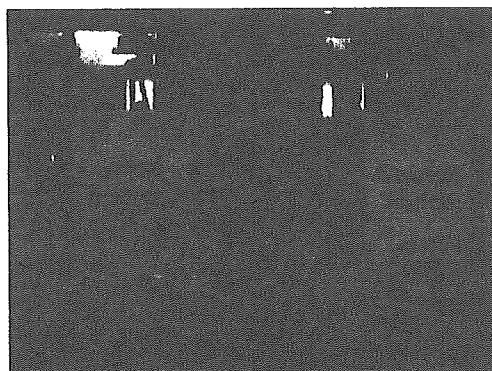
資料 3 : Sarver Heart Center に関する資料

4.2 第78回 アメリカ心臓協会 (AHA) Scientific Sessions 2005

4.2.1 Resuscitation Scientific Symposium (RESS)

AHAの学術集会直前に二日間にわたって開催される、心肺蘇生、救急に関するシンポジウムである。救急蘇生領域のオピニオンリーダーたちによる講演が行われ、現在の蘇生領域のトピックについて知見を深めた。また、多くの専門家たちと意見交換を行った。ポスターセッションでは以下の3演題の発表を行った。

1. Taku Iwami, Kazuhiro Sase, Hiroyuki Kakuchi, et al: Outcome of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in a Large Metropolitan Area in Japan: A 6-year Emergency Medical Services Perspective.
2. Taku Iwami, Kazuhiro Sase, Hiroyuki Kakuchi, et al: Efficacy of Bystander Initiated Chest Compression-only Cardiopulmonary Resuscitation on Ventricular Fibrillation as initial rhythm in Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest; A large-scale population-based cohort study in Osaka, Japan.
3. Kentaro Kajino, Taku Iwami, Kentaro Shimizu et al: The Effect of Bystander Initiated Chest Compression-Only CPR on Cardiac Arrest of Non-Cardiac Etiology.

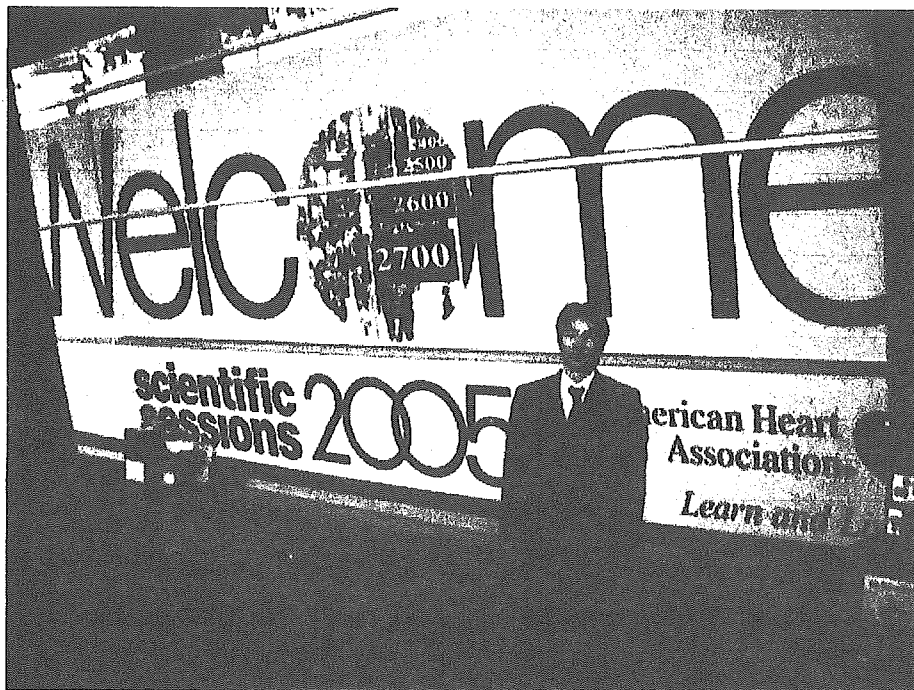


資料4 : RESS プログラム

資料5 : RESS 発表抄録

4.2.2 第78回 アメリカ心臓協会学術集会 (Scientific Sessions 2005)

循環器領域の学術集会として世界最大の学会である。救急蘇生関連の演題を中心に講演に参加し、情報収集を行った。心臓マッサージのみに単純化した蘇生法の効果、心肺蘇生の質の評価、蘇生後の低体温療法といったトピックに特に注目した。



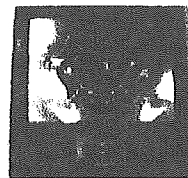
ダラスのAHA会場にて

4.3 シアトル市救急医療システム視察

シアトル市は 1970 年代から救急医療システムに力を入れ、Harborview Medical Center、シアトル消防本部が共同で設立した Medic-One と呼ばれる救急医療システムがその中心となり、病院外で発生した心停止、循環器救急に迅速に対応する体制が確立されている。今回、我々は、シアトルの救急システムを担う Harborview Medical Center ならびにシアトル市消防の消防署、司令室を視察するとともに、Medic-One のディレクターである Dr. Cobb らと意見交換を行った。

4.3.1 Medic-One での意見交換

シアトル市救急医療システムの中心である Medic-One を訪問し、シアトルの救急医療システムについて説明を受けた後、ディレクターの Dr. Cobb、シアトルの paramedic の教育、メディカルコントロールの中心人物である Dr. Copass、救急蘇生領域の臨床研究の世界的リーダーである Dr. Nichol らと意見交換を行った。



Medic-One の紋章

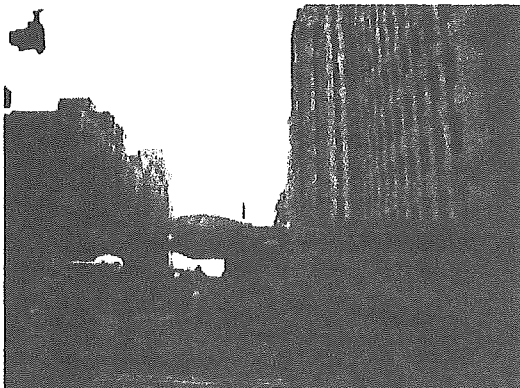
Medic-One 外観。とても質素な建物



Dr. Cobb らとともに

4.3.2 Harborview Medical Center

Dr. Copass の案内で Harborview Medical Center の Emergency Department を視察した。外傷、災害医療時のトリアージ方法、地域の主要病院への患者振り分けシステム等の概略の説明を受けた。



Harborview Medical Center



無線電話室で Dr. Copass の説明を受ける。この部屋に主要病院の空床状況など、患者振り分けに必要な情報が集約される。心電図伝送もされている。

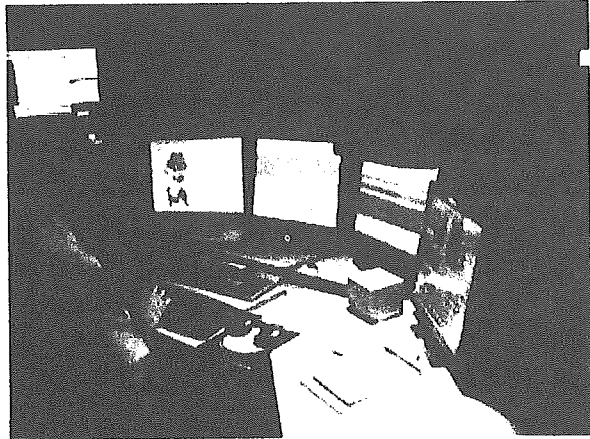


Harborview Medical Center 前にて

4.3.3 シアトル市消防 Dispatch center

シアトルの救急医療システムがほこる救急指令システムを視察した。司令員は専門の厳しいトレーニングと試験を受けた専門職である。911番通報に対する対応は高度にプロトコール化され、コンピューター画面に組み込まれている。

コンピューター画面に向かう司令員。キーワードをクリックしていくと、次の質問、対応が次々と示されていく。



資料6：シアトル消防 Dispatch systemのプロトコール

4.3.4 シアトル市消防 EMS station

シアトル消防の典型的な消防署を訪問し、視察した。心停止あるいはそれに順ずる循環器救急が発生したとの指令が入ると、Paramedic 1台、はしご車1台、救助隊1台の計3台、9名の救急隊員が現地に駆けつけるとのことであった。



歴史のある消防署