

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

### 第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

### 第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

### 第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

### 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

### 第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

### 第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

# 目 次

## 第1分野

### 課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

## 第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG 1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤 由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ー ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（平 成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・ 細胞の研究利用システムの構築	絵野沢伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合 研究報告）	森川馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成 17年度報告）	森川馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる 新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサ ーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬 効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤 の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺 伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的 評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

## 第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンス  
に関する研究



## IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験 実施基盤の構築

所属 先端医療振興財団  
臨床研究情報センター  
研究事業  
研究者 永井 洋士

### 研究要旨

複数の医師主導臨床試験をモデルとして、Web を中核とする比較臨床試験（e-トライアル）に適した標準的なプロトコルと汎用的な Web 登録・追跡システムを開発し、効率的なデータマネジメント体制を整備する。実運用においてその妥当性を評価しつつ、低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤を構築する。

### 分担研究者

- (1) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 検証部 福島雅典
- (2) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 研究事業 石戸是亘
- (3) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 研究事業 松山琴音

### A. 研究目的

本研究は、複数の医師主導臨床試験をモデルとして、(1) IT技術を用いた低コストかつ高品質な比較臨床試験の実施体制を確立し、(2) 医師主導大規模臨床試験の汎用的基盤を構築することを目的とする。

### B. 研究方法

本研究でモデルとする医師主導臨床試験について、倫理性・科学性・安全性が担保された研究計画を策定し、Web を中核とする比較臨床試験（e-トライアル）に適した標準的なプロトコル、症例報告書、説明・同意文書、有害事象対応マニュアルを完成させる。また、汎用性の高いWeb症例登録・追跡システムを開発し、合理的なデータマネジメントと高品質な統計解析を実施する体制を整備する。加えて、重篤な有害事象報告を効率的に収集・管理するシステムを開発する。実際の臨床試験においてこれらの妥当性を評価し、e-トライアルの実務的な基盤を確立する。同時に、臨床試験の開始に必要な各種文書の作成要領を整備することにより、医師主導臨床試験の知的基盤を構築する。これらの研究業務を通じて得られたノウハウを集約し、IT技術を利用した大規模臨床

試験の実施基盤を構築する。

（倫理面への配慮）

本研究を含め、臨床研究に携わるものにはデータ取扱者としての守秘義務があり、個人情報保護のために最大限の努力を払うことが必須である。被験者の個人情報を臨床研究情報センターが受け取る際には、当該施設の担当医師以外が識別できないよう、予め施設において患者氏名を削除し、カルテ番号に代わる番号として新たに被験者識別番号を付与する。すなわち、臨床研究情報センターで受け取る被験者情報は匿名化され、施設から氏名やカルテ番号等の個人情報が知らされることはない。

### C. 研究結果

#### 1. Web を中核とするランダム化比較試験実施体制の構築

##### ① e-トライアルに適したプロトコル等の開発

最初のモデルとした臨床試験は、「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の予防効果に関する研究」である。本試験は多施設共同ランダム化比較試験（目標：3,000例、登録：2年、追跡：5年、主要エンドポイント：脳卒中再発）であり、全国から約130施設が参加している。本試験については、臨床試験実施責任者と協力して Web を介するデータ収集に適した綿密なプロトコルを昨年度に完成させた。同様に、プロトコルで規定される情報を正確に収集し、高度な解析を実施するための症例報告書

（CRF）、並びに、「臨床研究に関する倫理指針」の要求事項を満たす説明・同意文書を昨年度に開発した。その際、CRFの開発にあたってはコンピュータ上での入力を想定し、データ入力を極力自

動化することを試みた。本年度には、最初の臨床試験で蓄積されたノウハウを利用し、後述の2つの臨床試験についてもプロトコル、CRF、説明・同意文書、有害事象対応マニュアル等の開発を全面的に支援した。これらの文書作成を通じ、e-トライアルを計画・実行する上での専門知識とノウハウが急速に蓄積している。

#### ② Web 症例登録・追跡システムの開発と運用

比較臨床試験を効率的に運営するため、被験者の適格性判定と薬剤のランダム割付けを瞬時に可能とする Web 登録・追跡システムを開発し、昨年度より運用している。本システムを利用することで症例登録と追跡データ入力は大幅に省力化され、転記ミスや曖昧な記載は一掃されたと言ってよい。また、本システムにはデータの整合性を自動的に判定する論理式が組み込まれ、不整合データの発生が最小限に抑えられている。こうしたソフト/ハードウェア環境を整えることにより、ランダム化比較試験を効率的に実施する上での強力な支援ツールが整ったと言える。

最初のモデルとした臨床試験については、Web 登録・追跡システムの運用と施設・ユーザー管理業務を継続し、平成 18 年 3 月現在で 730 例を越える症例が登録された（本年度の新規登録分として約 500 例）。追跡データも続々と集積しており、データマネジメント作業が進行中である。ただし、本システムの運用を通じて問題点も浮上し、より合理的なシステムに進化させるべくシステムの修正が必要となった。具体的には、イベントや被験薬服用のコンプライアンスデータの収集方法についてシステムをより合理的なものに改変した。また、本システムについては、当初に行われたバリデーションでは不十分と考えられたため、より高度なバリデーション作業を行っている。

#### ③ 症例報告書 (CRF) 予告・督促メール配信システムの開発と運用

臨床試験を円滑に進める上で、効率的かつ最適なタイミングで追跡データを収集することは大きな課題である。本研究では、臨床試験の進捗に即して CRF の提出予告を行う電子メール配信システムのプロトタイプを開発し、昨年度に試験的な運用を開始した。最初のモデルとした臨床試験については、既に CRF 提出予告

メールの配信を行っており、医師による CRF 提出忘れが大幅に減少したものと推察される。同時に、本システムを利用することで、多くの手間をかけずして最適なタイミングで CRF の回収が可能になることが期待される。一方で、期限を過ぎても提出されない CRF を自動的に督促するメール配信システムを現在開発中である（付録 1）。このシステムを実際に運用することで臨床試験の進捗促進業務が大幅に省力化され、臨床試験の進捗が促進されるものと考えている。これらの IT システムを最大限利用することで多くの臨床試験を比較的 low コストで管理・運営できるようになり、質の高い臨床情報を短期間に蓄積できる体制が整いつつある。

#### ④ e-トライアルに適したデータマネジメント体制の構築

臨床試験を実施する上で、効率的かつ合理的なデータマネジメント体制を構築することは大きな課題である。とりわけ、長期間にわたる大規模臨床試験において、継続的に発生する大量のデータを管理するには膨大な作業を要し、莫大な人件費がかかっている現実がある。最初のモデルとした臨床試験では、Web 上でのデータ入力の段階で自動的な論理チェックを行った後、適切な警告メッセージを表示したところ、空欄や不整合データ（いわゆる bad data）の発生が最小限に抑制できたと考えられる。とりわけ、最初のモデル試験で昨年 8 月までに収集されたベースラインデータ 329 例の品質を評価したところ、bad data の混入割合は 5% 以内にとどまり、データの品質を確保する上での Web システムの利点が推察された。システム的にはこうした bad data の発生を完全に防止することも可能だが、試験の進捗を妨げぬよう、実際の医療に即した柔軟性あるシステムが必要であろう。

とりわけ、臨床的なエビデンス構築のための臨床試験では、GCP 管理下に行われる治験とは異なり、データの品質と医療の実情のバランスを考慮せねばならない。そもそも、診療と分離したデータを要求する臨床試験は成り立たず、医療の 1 形態として臨床試験を実施する必要がある。なお、その場合であっても、臨床科学としての妥当性と被験者の安全性が十分に確保されるべきことは言うまでもない。

こうした状況の下、臨床的エビデンスの構築のための臨床試験におけるデータ管理の例として、

効果判定に必要なデータ（エンドポイント等）と品質管理上のデータ（一般検査等）を区別し、厳格に管理すべきデータ項目を選別する作業を行った。当然ながら、これらのデータ選別には深い臨床的洞察力が必要であり、技術的に一線を引けるものではない。その上で、厳格に管理すべきデータ項目について、蓄積したデータに対する論理チェックプログラムを新規に開発し、3～4ヶ月ごとに bad data を抽出していくことになる。それをもとに、担当医師への問い合わせを行いつつ、順次データを固定していく方針を決定した。これによって、大規模臨床試験のデータ管理作業の大幅な軽減が期待される。来年度、本データマネジメント方針を実運用の中で評価することにより、その合理性が判明することになる。また、これらの作業を通じ、臨床的なエビデンス構築を目的とする臨床試験において、より妥当なデータ管理のあり方が確立すると予想している。現在、施設・ユーザー管理・症例登録にかかる作業を行いつつ、データマネジメント作業を粛々と進めている最中である。

#### ⑤ 「重篤な有害事象報告」の効率的な収集・管理体制の構築

臨床試験を安全に行うためには、関連して発生する重篤な有害事象（SAE）報告を効率的に収集し、それを適切に管理する必要がある。現在、SAE 報告は FAX を含む紙媒体で収集されているのが一般的であり、大変煩雑な作業を医師に強いている実情がある。こうした状況の中、SAE 報告は集まりにくく、実際には収集された以上の有害事象が発生している可能性が高い。一方で、その受け手側においても判読不能文字が多発し、確認と集計作業にも多大な作業を余儀なくされている現状がある。こうした状況を改善すべく、書き込み可能な PDF システムを利用して SAE 報告の電子化を試みている。とりわけ、我々が開発した PDF-SAE 報告システムには、SAE 報告書を電子メールで関連部署に送信する機能が組み込まれている（付録 2）。本 SAE 報告書書式内のボタンをクリックすることで、担当医師は複数の部署へ同時に SAE 報告を提出できるようになった。すなわち、本システムを適切に運用することにより、SAE 報告にかかる医師の手間は大幅に軽減され、判読不能文字は一掃されると言ってもよい。更に、本

PDF-SAE 報告システムに格納されたデータは半自動的にエクセル形式への抽出が可能であり、集計作業の大幅な省力化を期待している。本年度、2つの臨床試験において、既に本 PDF-SAE 報告システムの運用を開始した。来年度以降、実際の運用を通じて本システムの実効性を評価することになる。

#### ⑥ e-トライアル実施体制の評価・検証

モデルとした大規模臨床試験の運用にあたってはいくつかの問題点が浮上し、それらを解決するために運営体制の見直しが必要であった。とりわけ、刻々と集積する膨大なデータの管理方法について様々な議論を重ねた結果、前述のデータマネジメント方針の決定に至った。今後、このデータマネジメント方針の妥当性を実際の運用を通じて評価・検証していくことになる。同時に、PDF-SAE 報告システムの実効性についても、運用を通じての評価が不可欠である。このように、浮上する問題点を1つ1つ評価・解決しつつ、e-トライアル実施体制の整備が進行中である。

また、本研究で当初に予定されていた臨床試験のみならず、下記の2つの臨床試験についてもモデルとして支援し、e-トライアル実施体制の構築に資することになった。新たに支援を開始した臨床試験とその現況は以下のとおりである。

##### 1) 特発性水頭症における症状改善のための臨床研究

本試験についても、症例登録から追跡にいたる全てのデータについて、Web システムを介して収集している。平成 17 年 12 月をもって予定症例（115 症例）の登録が完了し、追跡データ収集が順調に進んでいる（ベースラインデータ：83%、1ヵ月後データ：70%、3ヵ月後データ：60%、6ヵ月後データ：47%、12ヵ月後データ：11%）。今後は各 CRF のデータについて問い合わせ作業を行いつつ、データを順次固定していくことになる。また、来年度、全データが固定された後、生物統計家による専門的な解析が予定されている。本臨床試験は極めて順調に進行しており、最初の臨床試験モデルで整備した e-トライアル実施体制の妥当性が検証されつつある。

##### 2) 頭蓋内動脈狭窄を有する脳梗塞患者を対象とした抗血小板療法の再発抑制効果に関する研究

本臨床試験については、我々が主導してプロ

トコル開発を完了し、平成 17 年 10 月 8 日にプロトコル説明会（キックオフ会議）が開催された。その後、キックオフ会議で指摘された事項について慎重に議論を重ね、平成 18 年 2 月末日をもってプロトコル最終版を確定した。また、既に Web 登録・追跡システムの開発も完了している。各参加施設の倫理審査委員会の審査・承認手続きが進行中であり、平成 18 年 4 月 1 日から症例登録が開始された。

これらの臨床試験の立ち上げにあたっては、最初の臨床試験で培われたノウハウが大きく生かされることになった。同時に、最初のモデルで浮上した問題点を事前に回避することで、より迅速な体制の整備が可能であった。このように、複数の臨床試験を立ち上げて運営することにより、e-トライアル実施上のノウハウの集積が加速し、その実施体制がより確実なものになったと言える。

## 2. 医師主導大規模臨床試験の知的基盤の整備

### ① 標準的なプロトコルフォーマットの確立

臨床試験を開始するためには、必要事項を網羅した綿密かつ周到なプロトコルが不可欠であり、これを試験のプロセスに即して整然と記載する必要がある。我々は、プロトコルを効率的に作成するための標準的なフォーマットを昨年度に整備した。また、各項目に対するテンプレート文書を完成させ、それらをデータベース化・システム化する作業を実施した。本年度、このシステムを用いることで、それまで何ヶ月も要していたプロトコル開発期間が大幅に短縮されることになった。また、各項目に対するテンプレート文書を見直し必要な改訂を行うとともに、本テンプレート文書の波及方法について慎重に検討を進めている。

### ② 臨床試験関連文書作成要領の策定

医師主導臨床試験の実施体制を整備し、倫理性・科学性・安全性が担保された試験を実施するため、「臨床研究実施計画書作成要領」、「説明・同意文書作成要領」、「試験薬概要書作成要領」、「有害事象発生時の報告・対応手順書」、「主任研究者の業務手順書」を昨年度に整備した。本年度はこれらの文書を見直し、必要な改訂を加えた。とりわけ、「臨床研究実施計画書作成

要領」については、これを臨床研究情報センターのホームページ（付録 3）

（<http://www.tri-kobe.org/DCTM/index.html>）上で公開しており、我々のグループで培われたプロトコル開発のノウハウが広く研究者に伝播すると予想している。

一方で、データマネジメントの作業手順を確定するため、運用中の「データマネジメントに関する標準手順書」に必要な改訂を加え（2005 年 12 月 1 日）、また、「施設・症例登録業務に関する標準手順書」を策定した（2005 年 12 月 1 日）。同時に、想定される統計解析に備え、「統計解析業務に関する標準手順書」を改訂した（2006 年 2 月 1 日）。

なお、臨床試験の標準評価スケールである Trial Assessment Procedure Scale (TAPS) 日本語版や NCI 有害事象共通毒性基準第 3 版 (NCI CTCAE V.3.0) 日本語版などについて、引き続きホームページ上での提供を行っている。

### ③ 症例報告書 (CRF) の標準化・モジュール化

確固たる臨床的エビデンスを創出するためには、臨床科学として必要なデータを統計学的評価に適した形式で収集する必要がある。そのためには、プロトコルに規定されたデータ収集項目を網羅する精密な CRF が不可欠である。しかし、必要なデータ項目と CRF 様式は個々の臨床試験によって大きく異なり、CRF 開発に多大な労力を要しているのが実情である。こうした状況を改善するため、平成 17 年度より CRF の標準化・モジュール化に着手した。最初のステップとして、臨床研究情報センター及び京都大学で支援している多くの臨床試験について、疾患別に共通項目を抽出し、CRF 様式の標準化に向けた作業を開始した。この作業が終わりしだい、データ種別に CRF 様式を分割し、モジュール化していくことになる。

### ④ 臨床試験登録

2004 年 9 月に出された医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) の声明以来、臨床試験を行うにあたっては、それを公的なデータベースに登録することがコンセンサスになっている。しかし、その社会的意義については未だ認識が十分ではない。まず、臨床試験をデータベースに公開するということは、医学雑誌への論文掲載という限定的な目的のみならず、医療の選択肢たりうる情報を国民に提供することになることを研究者は銘記すべき

である。当然のことながら、難治性疾患の患者は自らが参加できる臨床試験をデータベースにて検索し、治療における意思決定にそれを役立てることになる。従って、国民の不利益を回避するためには、公開される情報が科学的・倫理的に正当であり、かつ、信頼性の高いものでなくてはならない。そのためには、公開する臨床試験情報について、専門家による厳格な審査と情報の管理が必要である。これについては、ICMJE 声明の中でも「登録データの妥当性を保証する仕組みが必須である」と謳われている。こうした状況の下、臨床試験を公共財としてとらえ、登録の意義とそのあり方についての提言をホームページ上に公開した（公共財としての臨床試験情報—登録公開の三極比較と改革への提言—、臨床評価 2005;32:45-64、福島雅典他）。

#### ⑤ 情報発信

疾病の治療成績の向上には標準治療の普及と state-of-the-art の達成が不可欠である。がんに関する最新かつ信頼できる情報を医師と国民に提供することを目的として、我々は、「がん情報サイト」(<http://cancerinfo.tri-kobe.org>)を運営し、これを通じた情報発信を行っている。本 Web サイトには、世界最大かつ最高品質のがんデータベースである PDQ (Physician Data Query: 医師向けがん専門最新情報) 日本語版や、がん標準治療薬と支持薬に関する情報が含まれており、一部の研究グループから提供された治療成績情報を本年度に追加した。また、臨床研究情報センターで支援中のがん臨床試験の概略を英語化して米国国立がん研究所 (NCI) のデータベースへの登録を進めつつ、わが国での臨床試験プロトコルの審査体制を整備中である。とりわけ、NCI との粘り強い交渉の結果、がんに関する臨床試験については、我々の審査委員会のレビューをもって (NCI でのレビューを受けずして)、NCI のデータベースに登録することになった。

一方で、世界で行われているがん臨床試験の情報を国民に届けるため、NCI 臨床試験データベースを日本語で検索し、試験タイトルを日本語で表示するシステムを開発し、これを Web 上に公開した (付録 4)

(<http://cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/clinicaltrials/index.html>)。今後、米国国立医

学図書館 (NLM) が提供する臨床試験データベース (ClinicalTrials.gov) についても、日本語で検索ができるシステムの設計を進めている。

#### ⑥ 治験 vs. 治験外臨床試験の相違点

医師が主導して多施設共同臨床試験を実施する際、GCP の規定を遵守してこれを行うことは事実上困難である。とりわけ、GCP が要求する大量の必須文書を準備し、on-site モニタリングや監査を実施することは資金的・マンパワー的にも不可能に近い。そもそも、多くの医師は「GCP に準拠して臨床試験を行うこと」の意味を理解していないのが現状である。治験外で行われる臨床試験においても倫理性・科学性・安全性が確保されるべきことは言うまでもないが、臨床科学的な成果を得るという目的に照らし、効率的に試験を実施する必要がある。こうした状況のもと、治験外で行われる臨床試験と治験との相違点を一覧表に整理した (付録 5)。

とりわけ、治験外の臨床試験については、様々な実施形態がとられ得る。実施可能性を十分に考慮し、個々の試験ごとに最も妥当な形態を選択する必要がある。その際、以下の点についてバランス感覚が要求されることになる。

##### 1) データの品質

効果判定に必要なデータ (エンドポイントなど) と品質管理上のデータ (一般血液検査など) では臨床科学上の重要度が異なるため、両者を区別して最も合理的かつ効率的な品質管理方針を決定する必要がある。また、原資料との照合

(SDV: source document verification) や監査を実施するに勝ることはないが、それが不可能な場合には効果的なセントラルモニタリングの仕組みを考えねばならない。更に、データ品質の裏づけとして、全ての変更履歴を残すことが GCP で要求されているが、治験外の臨床試験でそれをどこまで行うかについて検討が必要であろう。とりわけ、データマネジメントシステムの選定にあたっては、全ての監査証跡をとるか、一部の監査証跡をとるか、或いは、それをとらないかでデータベース開発のコストが異なることになる。

##### 2) 診断の精度

多施設共同臨床試験において、個々の症例における診断精度を高めるためには具体的な診断基準をプロトコル中に明記することが不可欠である。同時に、診断の根拠となるデータを収集す

ることで診断の信頼性が向上することになる。それでもなお診断に恣意性の混入が懸念されるときには、専門家が一括して全症例の診断をレビュー（中央レビュー）することで信頼性の向上と診断の均質化を図る必要性が生ずる。しかしながら、フィルム収集等の問題で全症例のレビューが現実的に困難な場合には、一部の症例のみを中央でレビューする（ランダム抽出レビュー）という方策をとらざるを得ない。なお、診断精度を担保する上での臨床科学的な意義が両者で異なることは言うまでもない。

### 3) 治療の精度

とくに治験外の臨床試験では、実際の医療に即して治療計画を立てる必要がある。逆に、医療の流れと解離した治療計画は臨床試験の進行を阻害し、プロトコル違反の頻発を招くことになる。すなわち、研究の科学性を高める一方で、治療計画は実際の医療とのバランスにおいて規定すべきである。なお、治療精度の1つの指標として服薬コンプライアンスを評価する場合、薬剤のPCPシートを回収することが望ましいが、それが困難な場合には服薬手帳の配布や問診で代用することも考えられる。

### 4) セキュリティ／個人情報保護

インターネットを介して電子的にデータを収集する場合には、システムと通信路のセキュリティを確保する必要がある。システムのセキュリティを確保するためには電子証明書の利用が望ましいが、医療現場の実情に応じてID／パスワードで運用されているのが一般的である。また、通信路のセキュリティの確保にはSSL暗号化通信の利用が望ましく、非暗号化通信は避けるべきであろう。更に、データベースの信頼性を確保するためにはオラクル等を利用することが望ましいが、資金的に困難な場合には汎用ソフトで代用せざるを得ない。なお、他施設へ臨床試験データを提供する際の連結可能匿名化にあたっては、匿名性と識別性のバランスを考慮する必要がある。

本研究では、複数の医師主導臨床試験をモデルとして、IT技術を用いた低コストかつ高品質な臨床試験実施基盤の整備を進めている。ただし、e-トライアルの実施に際しては未だ多くの課題が残されており、更なる検討と解決が必要である。

- 1) 個人情報保護： 臨床試験データの収集にあたっては、被験者の個人情報を厳重に守りつつ、かつ、健康被害が発生した際には個人を確実に同定し得る仕組み（連結可能匿名化）が必要である。従来は被験者の同定とデータ照会に際し、登録番号、被験者識別番号およびイニシャルの3つを用いていたが、個人情報保護の観点から、イニシャルの利用を中止し、代わりに生年月日を用いることにした。
- 2) データ授受の安全性： 匿名化されたデータとはいえ、被験者のデータを電子的に施設外に提供する際には通信路の安全性が確保されなくてはならない。我々が運用しているシステムでは、通信路からのデータ漏洩を防止するためにSSL認証を採用しており、現時点で必要な水準が確保されていると考えられる。
- 3) 不正侵入の防止： 臨床研究情報センターでは、各種の臨床研究支援ツールを運用する上で、強固なネットワーク／サーバー環境が整備されている（付録6）。とりわけ、収集した臨床試験データを守るには、不正侵入へ対抗する必要がある。このため、当センターでは、インターネットとの接続にファイアウォールを設置して侵入を防止するとともに、IDS（Intrusion Detection System）により不正アクセスを検知している。一方、症例登録・追跡システムへの侵入防止に対してはID/パスワード用いているが、より確実な防衛のためには電子証明書の利用が望ましい。ただし、電子証明書の利用については、その発行・管理にかかる費用と手間、各病院におけるコンピュータ環境などのバランスを考慮する必要があり、実現可能性を慎重に検討している。
- 4) データの改竄・紛失防止： 臨床試験で収集されたデータの信頼性を確保するためには、その改竄と紛失を防止する必要がある。我々が運用するシステムでは、CRFが修正された場合の履歴が残るが、全てのデータについての監査証跡は残らない。すなわち、GCPに準拠しているとは言えないものの、臨床的エビデンスの構築に資する研究のデータ管理上は十分な性能を有

## D. 考察

### 1. Webを中核とするランダム化比較試験実施体制の構築

すると考えている。ちなみに、GCPに準拠したシステムを整備するには、個々の臨床試験ごとに1000万円以上の費用がかかると言われている。一方で、データの紛失を防止するため、バックアップ用機器を設置して24時間毎にバックアップをとっている。加えて、データベースのログ情報を保管することによってデータの保全性を向上させる措置を講じている。

- 5) データの電子署名： 治験以外の医師主導臨床試験では、データ固定の際に署名を付すという規定はない。しかしながら、臨床試験で得られたデータを医薬品開発に資する場合には、治験と同等の品質確保が必要になることは明らかである。それ故、医師主導治験にも対応するためには、電子データに対して署名を付する仕組みを準備しておかねばならない。ただし、医療現場でのシステム環境、現場医師の労力、コストなどのバランスを考慮し、慎重な検討が必要である。
- 6) データ収集形式の標準化： 臨床試験で収集されるデータを統一的に管理するためには、データの表現方法や使用するデータ項目や用語の標準化が必要である。今後は、保健医療分野における電子的情報交換の標準規格であるHL7への対応をも視野に入れる必要がある。ただし、現時点では時期尚早と判断し、本件に関する本年度の進捗は無かった。
- 7) モニタリング： 医師主導臨床試験において、外部に委託してモニタリングを実施することは資金的・マンパワー的にも困難なため、それに代わる仕組みを考案する必要がある。本研究で最初のモデルとした臨床試験においては、担当医師が入力したデータに誤りがないことを別の医師が確認し、後者が署名を付して当センターにFAXするという運用方法をとっている（施設内モニタリング）。ただし、本運用方法は一部に形骸化する恐れがあり、施設内での運用体制を整備する必要がある。なお、治験においても、一定の条件を満たす場合には施設内モニタリングが認められていることは承知のとおりである。加えて、セントラルモニタリングの仕組みについても今後の整備が必要である。
- 8) 追跡データ収集： 症例の追跡データを収集する際、運用中のCRF予告メール配信システムは大きな威力を発揮していることが推定

される。より効率的に追跡データを収集するため、予告メールに加え、督促メール配信システムの開発を進めている。ただし、督促メールを配信するためには、データベースに格納された試験データと連携し、個々のデータの妥当性を判定せねばならず、慎重にその開発を進めている。この督促メール配信システムの完成により、追跡データ収集を推進するための強力なツールが加わることになる。

- 9) onlineデータ収集の問題点： 本研究で運用中のWeb登録・追跡システムは中央サーバーと通信しつつonlineでデータ収集を行うものであり、郵便やFAX等でのデータ収集に比べて様々なメリットがある。ただし、onlineであることの問題点も浮上している。具体的には、カルテ庫や診察場でインターネットが利用できないという問題が一部で発生している。このため、新たな仕組みとして、off-lineで電子媒体にデータを入力し、都合のよいときに中央サーバーに送信できる仕組みを考案中である。
- 10) 試験の進捗促進： 臨床試験の現場が診療であることは言うまでもないが、臨床試験と日常診療には多少なりとも解離があり、症例の集積が順調に進まない場合も多い。症例集積を促進するためには運用方法をより省力化・効率化し、かつ、医師のインセンティブを維持する仕組みを考案する必要がある。
- 11) 研究成果の普及： 臨床研究情報センターに従来から整備されていた強固なネットワーク・サーバー環境を土台として、大規模臨床試験の推進基盤が整備されつつある。ただし、これらの情報システムの運営にあたっては、確実な保守・管理体制が必要であり、他の研究機関が一朝一夕にして実現できるものではない。当センターに蓄積されたノウハウと構築済みのシステムを全国の研究者に還元するため、ホームページを通じた臨床試験／研究の公募を行っている ([http://www.tri-kobe.org/DCTM/kenkyu\\_boshuu.html](http://www.tri-kobe.org/DCTM/kenkyu_boshuu.html))（付録7）。可及的多くの研究を当センターで支援することにより、わが国全体の臨床研究の水準が向上し、新たな臨床的エビデンスの創生が加速化することを期待している。

## 2. 医師主導大規模臨床試験の知的基盤の整備

本研究によって医師が主導して臨床試験を行う上での環境が着実に整備されてきたが、解決すべき

問題も未だに多く残されている。昨年度に提起した補償・賠償問題については、民間の保険会社との粘り強い交渉の結果、治験として行われる臨床試験については、医師主導であっても保険商品の提供があり得ることが判明した。しかしながら、被験者の費用負担の問題、被験者保護法や医療の質確保法などの法整備の問題、試験物の品質確保と製造物責任の問題などについては未解決のままである。

### 3. 今後の展望

大規模臨床試験を効率的に運営する上での強力な支援体制がほぼ整い、実質的に機能していると言ってよい。今後は、現在の業務を継続しつつ、e-トライアルに即したプロトコル開発とデータ管理体制を更に発展させることになる。また、最初の臨床試験で培われたノウハウを利用し、当初の計画にはなかった2つの試験についても立ち上げの支援とWeb上での運営を行っており、e-トライアルを実施するための運用体制が固まりつつある。今後、運用中のWeb症例登録・追跡システムに必要な修正を加えることによって体制の更なる効率化を目指すとともに、新たに運用を開始したCRF予告・督促メール配信システムやSAE報告システムなどの実効性を評価することになる。加えて、本年度には、更なるコストダウンと運用効率の改善を目指し、PDFシステムを用いた新たな症例登録・追跡システムの開発に着手した。これらのシステムについては開発の完了が評価のスタートであり、実運用を通じてその実効性を評価することが不可欠である。

### E. 結論

複数の臨床試験をモデルとして、e-トライアル実施上のノウハウが急速に集積中であり、IT技術を用いた低コストかつ高品質な比較臨床試験の実施体制が確実なものになりつつある。同時に、各種臨床試験文書の作成要領を整備し、必要な情報発信を行うことにより、医師主導臨床試験の汎用的基盤が整備されつつある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Kondo K, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Hashimoto H, Hougaku H,

Hori M. Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression. *Atherosclerosis*, 2005;179:155-160

- Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, Furukado S, Hougaku H, Nagai Y, Hori M. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1458-1462.
- 永井洋士、大門貴志、松山琴音、黒中香織、福島雅典. 臨床研究戦略と臨床研究情報センターの役割. *日本正常圧水頭症研究会発表論文集* 12-13.
- 永井洋士、福島雅典. がんトランスレーショナルリサーチと臨床研究情報センターの役割. *はるか* 2005;2:33-36
- Daimon T, Goto M. The mean squared error D-optimum design criterion with applications to nonlinear experiments. *Joint Statistical Meetings 2005*, 397.
- Yamada H, Sesoko S, Daimon T, Nakashima M. Application of a newly designed electronic monitoring device for press through packaging sheets in a clinical trial *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(2), 238-239.
- Fuwa, N., Ariji, Y., Wakisaka, M., Matsumoto, A., Kodaira, T., Furutani, K., Tachibana, H., Ichimiya, Y., Tomita, N., Hidano, M. and Daimon, T.: Relationship between the growth pattern of nasopharyngeal cancer and the cervical lymph nodes based on MRI findings: Can the cervical radiation field be reduced in patients with nasopharyngeal cancer? *Br J Radiology* 2006 (accepted).
- 山田貴子、田中紘一、高田泰次、小倉靖弘、大門貴志. 肝細胞癌と肝移植. *肝臓* 2005;46(6): 327-335.
- 大門貴志. 検定と p 値. *分子血管病* 2005;6(4):89-102.
- 大門貴志. 標本サイズ. *分子血管病* 2005;6(5):86-92.
- 山田浩、田熊規方、大門貴志、原征彦:カテキンのうがいによる上気道感染軽減効果の検討:無作為化比較対照試験. *臨床薬理* 36(Suppl.), S285.



- ・ 田熊規方、山田浩、大門貴志、原征彦:高齢者への茶カテキンのうがいによるインフルエンザ予防効果の検討. 臨床薬理 36(Suppl.), S285.
  - ・ 福島雅典、栗原千絵子、光石忠敬. 公共財としての臨床試験情報—登録公開の三極比較と改革への提言—. 臨床評価 2005;32:45-64.
  - ・ Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Clin Cancer Res. 2006 Jan 1;12(1):139-43.
  - ・ Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. Dermatology. 2005;211(2):103-6.
  - ・ Matsui Y, Nishiyama H, Watanabe J, Teramukai S, Ono Y, Ohshima S, Fujimoto K, Hirao Y, Fukushima M, Ogawa O. The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer: a multiinstitutional retrospective study in Japan. Int J Clin Oncol. 2005;10(2):133-8.
2. 学会発表
- ・ Matsumoto M, Kohriyama T, Nomura E, Ohtsuki T, Nagai Y, Minematsu K, Origasa H, the J-STARS collaborators Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) International Stroke conference 2006 Feb 16 Kissimmee, Florida, USA
  - ・ 永井洋土, 福島雅典, 臨床試験・研究の基盤と実際—臨床研究情報センターの役割—. 2005年4月 第30回日本脳卒中学会合同シンポジウム 岩手
  - ・ 永井洋土, 松山琴音, 高原志津子, 橋田寿美, 郡山達男, 松本昌泰. 脳卒中大規模臨床試験 (J-STARS) をモデルとした電子の臨床データ収集基盤の構築. 2006年3月 第31回日本脳卒中学会シンポジウム 横浜
  - ・ 内山真一郎, 坂井信幸, 永井洋土, 遠井素乃, 江面正幸, 岡田 靖, 高木 誠, 峰松一夫. 症候性頭蓋内動脈狭窄に対するAspirin単独とAspirin・Cilostazol併用療法の比較試験. 2006年3月 第31回日本脳卒中学会 横浜
  - ・ 郡山達男, 永井洋土, 福島雅典, 横田千晶, 峰松一夫, 内山真一郎, 井林雪郎, 折笠秀樹, 松本昌泰. 脳血管疾患の再発に対するスタチンの予防効果に関する臨床試験デザインと意義. 2006年3月 第31回日本脳卒中学会 横浜
  - ・ 橋田寿美, 郡山達男, 児玉仁美, 住田裕美, 野村栄一, 山下拓史, 大槻俊輔, 松山琴音, 永井洋土, 松本昌泰. 脳血管疾患の再発に対するスタチンの予防効果に関する大規模臨床試験の実施体制整備. 2006年3月 第31回日本脳卒中学会 横浜
  - ・ 楠 康代, 手良向聡, 永井洋土, 江口直樹, 小島伸介, 大門貴志, 津村 はやみ, 藤井由佳, 多田春江, 松山晶子, 福島雅典. 臨床研究実施計画書 作成支援システム「スタディデザイナー」の開発. 2005年11月 第25回医療情報学連合大会 横浜
  - ・ 松山琴音, 永井洋土, 山本景一, 高橋繁利, 原田智佳子, 手良向聡, 橋田寿美, 児玉仁美, 野村栄一, 中村克人, 郡山達男, 松本昌泰, 福島雅典. 医師主導臨床試験「J-STARS」におけるWeb症例登録・追跡システム. 2005年11月 第25回医療情報学会 横浜
  - ・ 遠井素乃, 内山真一郎, 坂井信幸, 永井洋土, 江面正幸, 岡田靖, 高木誠, 峰松一夫. 症候性頭蓋内動脈狭窄に対する抗血小板薬の進展抑制効果を検討するランダム化比較試験. 2006年1月 第40回日本成人病学会 東京
  - ・ Daimon T, Goto M. The mean squared error D-optimum design criterion with applications to nonlinear experiments. Joint Statistical Meetings 2005, Mineapolis, August 8-11.
  - ・ 山田浩, 田熊規方, 大門貴志, 原征彦:カテキンのうがいによる上気道感染軽減効果の検討:無作為化比較対照試験. 第26回日本臨床薬理学会年会、別府、2005年12月1-3日.
  - ・ 田熊規方、山田浩、大門貴志、原征彦:高齢者への茶カテキンのうがいによるインフルエンザ予防効果の検討. 第26回日本臨床薬理学会年会、別府、2005年12月1-3日.
  - ・ Kojima S, Inubushi M, Ozawa F, Okada H, Tanaka M, Fukunaga Y, Oda E, Teramukai S, Fukushima M, Nishizawa S. Cancer screening trial using whole-body

18F-FDG-PET scan in healthy subjects -  
Hamamatsu Medical Imaging Center  
study. Proc ASCO, 2005;24:111 (#1022,  
abstr)

- Nishizawa S, Inubushi M, Okada H,  
Ozawa F, Kojima S, Teramukai S,  
Fukushima M. Cancer screening trial to  
evaluate the efficacy of FDG-PET in  
healthy subjects - 2-year results of the  
Hamamatsu Medical Imaging Center  
study. Proc ASCO, 2006;25: in press.

#### G. 知的財産の出願・登録状況

##### 1. 特許出願

- 本年度の特許出願なし

##### 2. 実用新案登録

- なし

##### 3. その他

- なし

#### 研究結果付録一覧

付録1. CRF 督促メール配信システムイメージ

付録2. PDF-SAE 報告システム

付録3. 公共財としての臨床試験

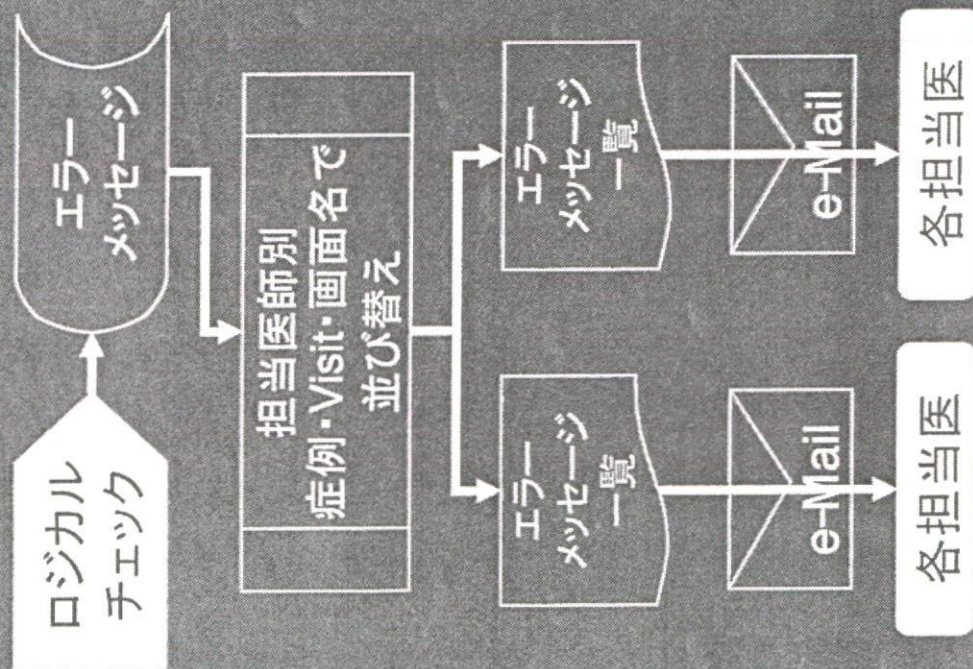
付録4. 治験外臨床試験と治験の相違点

付録5. PDQ 臨床試験検索 (日本語対応)

付録6. TRI ネットワーク/サーバー環境

付録7. 臨床試験/研究の公募

# データ問合せメール配信システム



TO: ○○○○先生

(mailto:XXX@yyy.yyyyy.yyyy)

件名:【臨床試験コード】症例報告書内容確認のお願い

○○病院 ○○科 ○○○○先生

登録日: 20XX/XX/XX、登録番号: XXXXX

・【基本情報】身長:入力がありません  
⇒身長をご入力ください

・【一般検査】血圧/脈拍:収縮期血圧と拡張期血圧の値が逆転しています ⇒値をご確認の上、ご修正ください

