

表1 J-WIND 試験最終参加施設

北海道循環器病院 市立札幌病院 北光循環器病院 北見日赤病院 遠軽厚生病院 市立土別総合病院 北斗循環器病院 旭川医科大学附属病院  岩手医科大学附属循環器 医療センター 弘前大学医学部附属病院  駿河台日本大学病院 東京医科歯科大学付属病院 東京都立墨東病院 東京医科大学 武蔵野赤十字病院 東邦大学医学部附属大森病院 葉山ハートセンター 横須賀共済病院 横浜市立大学付属市民総合 医療センター 新東京病院 亀田総合病院 千葉県救急医療センター 千葉大学	日本医科大学千葉北総病院 船橋市立医療センター 土浦協同病院 山梨大学 東京都老人医療センター 杏林大学医学部 国立病院機構水戸医療セン ター 水戸済生会総合病院 国立病院機構茨城東病院 東京女子医科大学  愛知県立尾張病院 大垣市民病院 岐阜市民病院 国立病院機構静岡医療セン ター 静岡県立総合病院 浜松労災病院 金沢医科大学 安城更生病院 名古屋第一赤十字病院 富山市立富山市民病院 名古屋大学医学部附属病院  大阪大学 大阪府立急性期・総合医療	センター 国立循環器病センター 桜橋渡辺病院 りんくう総合医療センター 関西労災病院 神戸市立中央市民病院 兵庫医科大学 大阪警察病院 姫路循環器病センター 三木市立市民病院 河内総合病院 奈良県立医科大学 加西市立加西病院 大阪市立大学 ツカザキ記念病院 紀南総合病院 岸和田徳州会病院  あかね会土谷総合病院 広島市民病院 福山循環器病院 川崎医科大学付属病院 倉敷中央病院 徳山中央病院 鳥取大学 徳島赤十字病院	市立宇和島病院 国立病院機構愛媛病院 松山市民病院 愛媛県立今治病院 三豊総合病院 福山市民病院 岡山赤十字病院  九州厚生年金病院 九州大学 済生会福岡総合病院 聖マリア病院 熊本大学 国立病院機構熊本医療セン ター 新別府病院 長崎市立市民病院 長崎大学 佐世保市立総合病院 大村市立市民病院 佐賀大学医学部 福岡大学筑紫病院 福岡大学病院 国立病院機構嬉野医療センター 琉球大学医学部 沖縄県立中部病院
--	--	--	---

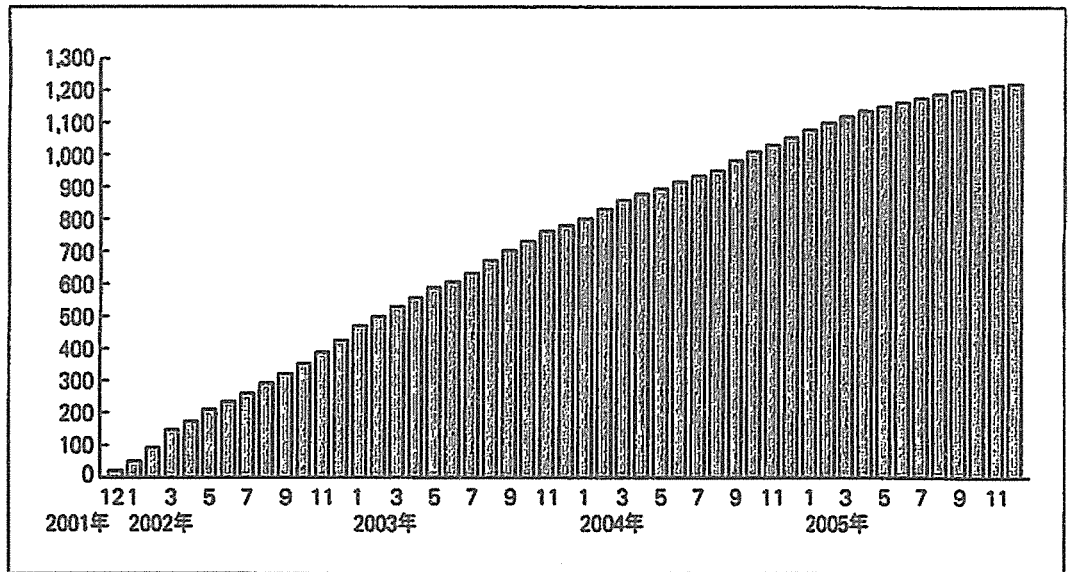


図1 J-WIND 試験 エントリー状況

J-WIND 試験の現況

J-WIND は2001年12月からエントリーがスタートした。エントリー開始前に各病院での倫理

委員会による試験参加の認可が必要なことから、当初はエントリー数が少なかった。全国48病院でスタートしたが、J-WIND 試験に参加を希望する病院が増加し、最終的に65施設の病院から

エントリーが得られた。公定書協会の協力のもと J-WIND ホームページを作成した。その当時としてはかなり先進的なもので、ホームページからエントリーできるシステムを作成し、さらに症例報告書も同じホームページから入力できるようにしたことから、共同研究の先生方に好評であった。これらのシステムは、NTT データに移管し、現在に至っている。参加施設の多大な労力のおかげで、2005年12月に目標症例数1,200症例を超え、エントリー終了となった(表1, 図1)。

最終のエントリー総数1,216症例で、J-WIND-ANP 研究は603症例、J-WIND-KATP 研究は613症例であった。6カ月後の慢性期フォローデータ収集が2006年8月末にて終了した。CPK データはSRLにて集中解析を行い、左室造影解析は、試験とは関係しない医師8名において行われた。このようにして得られた J-WIND データは、第三者機関である SACT インターナショナルにて一括して解析が行われた。本結果は、2006年のアメリカ心臓病学会 Late Braking Clinical Trial に採用され、発表される予定である。

### J-WIND 企画・運営の工夫

子孫への新しい治療法の開発は、日本国民、大きくいえば人類にとって重要な責務である。しかし、日本における大規模臨床試験は、特に医師主導型研究においては、円滑に行うことが難しく、目標症例数の到達が難しい研究が多いのが現状である。そこには、日本の医療体制など多くの原因が挙げられるが、新しいエビデンス創出に向けて、日本においても様々な研究が行われている。われわれも微力ながら、新しいエビデンスの構築を目指すために、J-WIND 研究の企画・運営において、工夫を行ってきた。医師主導型ということで、治験と比較するとかなり手作り感があるが、臨床研究の質を上げるべく試みを行ってきた。

#### 1. J-WIND 試験企画書作成時における工夫

臨床研究の成否は、企画書作成の段階でかなり左右されるため、企画書作成は慎重に検討されるべきものである。理想を追い求めすぎると症例数

が集まらなくなる一方、現実を追いすぎると臨床研究の質が低下するという相反した課題がある。そのため、企画書においては、両者のバランスをいかに取るかが重要となってくる。われわれの研究においては、対象患者は発症12時間以内の初回心筋梗塞患者と設定した。これは、従来発症6時間以内とされる研究が多かったが、目標症例数への到達しやすさを考慮して、発症12時間以内とした。また、梗塞サイズおよび慢性期左心機能をプライマリーエンドポイントに設定したため、初回前壁心筋梗塞患者を対象に置くことが理想的であったが、同様の理由で、前壁にはこだわらず、初回心筋梗塞患者とした。また、本研究においては、心血管イベント抑制や総死亡の抑制をプライマリーエンドポイントとして設定するのが理想的であるが、必要症例数がかなり多く必要とされるために、梗塞サイズと慢性期左心機能という surrogate endpoint を用いることにした。

本研究における参加施設に関しては、全国における心筋梗塞患者数および PCI 施行数をもとに参加を依頼し、参加については各施設の自主性に任せることとした。従来は大学医局を中心にして行われることが多かったが、本試験においては大学医局の枠にとらわれず門戸を広くあけて、日本全国における多くの施設に参加していただいたことが目標症例数に達することに成功した理由のひとつに挙げられる。

また、必要な情報はできるだけ多く収集することが望ましいが、症例報告書が複雑になることによりエントリーが減ることが予想されたため、本試験における症例報告書は極めてシンプルな、必要最低限のものとした。

#### 2. J-WIND 試験開始時における工夫

J-WIND 試験開始においても、いくつかの試みを行った。症例報告書に関して、従来の紙ベースに加えて、インターネット登録を採用した。2001年の段階では、医師主導型研究においてはかなり先駆的な試みであり、公定書協会の協力のもとになされた。Electronic Data Capture (EDC) と呼ばれるシステムは開発が日々進化している領域であるが、われわれの経験ではかなり有用なシステムであるという印象である。インターネット

を用いるべきかどうかに関しては検討の余地はあるが、事務局におけるデータ管理という観点では大変素晴らしいものであった。また、2001年から、VISIT型のすべての症例報告書をEDCにて入力可能としたため、症例報告書の管理を各病院に煩わせることがなく、インターネットをつなぐとすぐに入力できるということが、2年後などのエントリーから長い期間が経過した症例において有用であった。

また、J-WIND試験スタートに先立って、キックオフ会議を行い、試験計画書に対する参加施設の意見を収集し、試験計画書の改定を行い、最終版とした。今後の臨床試験においても、参加施設全体で試験計画書を仕上げるのが医師主導型臨床試験においては重要なことであると思われる。

### 3. J-WIND試験運営時における工夫

J-WIND試験運営においては、当初エントリーに難渋したことから、エントリー数増加に向けた様々な工夫を行ってきた。

臨床研究支援センターを大阪に開設し、J-WIND試験の中央事務局を中心として、絶えず担当先生方と交流を取るようにした。実際、多施設臨床試験を運営すると経験することが、各施設の倫理委員会に対する対応である。臨床試験を企画するときには、この倫理委員会を通過する期間を考慮しないで企画してしまうため、実際のエントリー期間が極めて短くなってしまふことが多い。われわれは、各施設の倫理委員会提出資料への支援を行うことにより、倫理委員会の通過を円滑に行えるように対応した。倫理委員会を多くの施設で通過するのにかかる期間として最低6カ月はみておいたほうがよいと思われる。

先述したが、インターネット登録システムを採用することによりエントリー後の入力負担を軽減するようにした。また、それと同時に、インターネットにJ-WINDホームページ(<http://www.jwind.csscj.com/wind/main.html>)を開設し、絶えず情報をJ-WIND試験共同研究者と共有できるようにした(図2)。さらに年2回、日本循環器学会と日本心臓病学会時にJ-WIND meetingを開催し、参加施設に現状をできるだけタイムリー

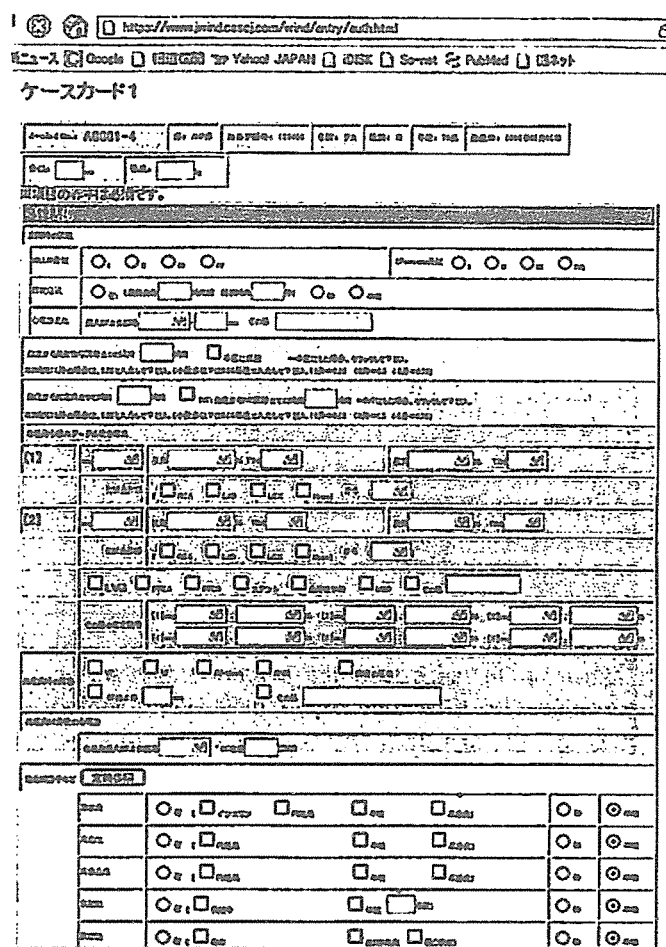


図2 J-WIND試験ホームページ

に報告するように試みた。さらに、定期的にJ-WIND Newsを発行し、様々な方法で、J-WIND試験の進行状況、登録のお願いなどを伝達するようにした。

また、本試験のプロトコルを記載した論文をCirc Jに発表する<sup>13,14)</sup>ことにより、J-WIND-ANP試験とJ-WIND-KATP試験が日本において進行していることを明らかにした。このことは、いかなる結果であれ、試験結果を報告する義務が生じるため、事務局の運営責任が増すものとなった。また2004年にNEJMに臨床研究登録が必要であることが発表された。これは、臨床研究を登録していないとNEJM, JAMA, Lancetなどのmajor journalに採用しないという内容であった。この背景には、試験結果がポジティブなものが採用される傾向が多くなるため、publication biasが問題となっていたことと、ネガティ

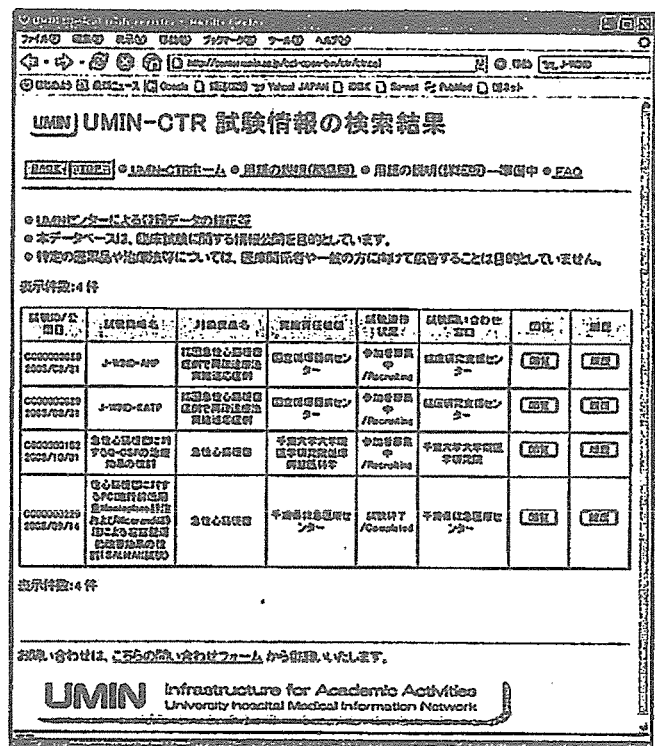
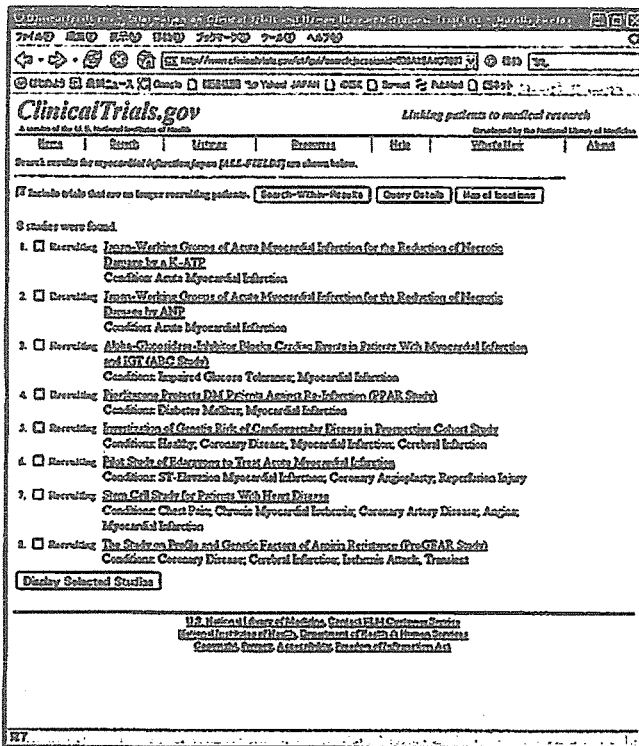


図3 J-WIND 試験登録

ブの試験結果が発表されないため同様の研究がまた行われることにより、患者にとって多大な不利益を被ることが挙げられる。われわれの研究も、すぐに欧米のサイトと日本のサイトに登録を行った(図3)。

#### 4. J-WIND 試験結果解析における工夫

J-WIND 試験結果解析においても、できる限り試験の質を上げるように試みた。臨床試験の質に関与することとして、解析症例数からの脱落を最小限にすることが必要であることから、参加施設の先生方には大変ご努力を頂き、6月から集中的にデータの収集を行った。この際にも、事務局と先生方との膨大なやり取りが必要であったが、臨床試験の質において重要なことだと思われる。さらに、参加施設にデータモニタリングを行うために、人員を派遣することも行った。このことは、結果としてデータ監査という役割をも果たすこととなった。

左室造影の解析は、本試験と無関係の8名の医師によって行われた。8名すべて、同一の病院にて研修を受けた者を採用し、事前に左室造影の解析方法の打ち合わせを行った。CPK、トロポニ

ンTなどの血液検査においては、SRLで中央解析を行うことにより、解析によるデータのばらつきが最小限になるようにした。

データ収集に関しては、臨床検査結果および左室造影解析結果以外はすべてNTTデータにて登録されていることから、かなり容易に行うことができた。ここでも、Web登録制を採用したことで、データのクリーニング作業がかなり軽減できたと思われる。

データ解析に関しては、医師主導型臨床試験は自前で行うことが多かったが、今回は第三者機関であるSACTインターナショナルにて行うことにより、統計的解析に信頼性を保つようにした。

上記のように、エントリーしていただいた心筋梗塞患者、多大な労力を割いていただいた参加施設の先生方、企画・運営に携わった方、解析に携わった方など本当に多くの方々の協力の下にJ-WIND研究のエントリーが達成することができた。この場を借りて、深く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al: Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 34: 1711-1720, 1999
- 2) van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, et al: Glucose - insulin - potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose - insulin - potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 42: 784-791, 2003
- 3) Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al: Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 30: 1193-1199, 1997
- 4) Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 45: 1775-1780, 2005
- 5) Emori T, Hirata Y, Imai T, et al: Cellular mechanism of natriuretic peptides-induced inhibition of endothelin-1 biosynthesis in rat endothelial cells. *Endocrinology* 133: 2474-2480, 1993
- 6) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al: Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 37: 1820-1826, 2001
- 7) Kuga H, Ogawa K, Oida A, et al: Administration of atrial natriuretic peptide attenuates reperfusion phenomena and preserves left ventricular regional wall motion after direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circ J* 67: 443-448, 2003
- 8) Kitakaze M, Minamino T, Node K, et al: Role of activation of ectosolic 5'-nucleotidase in the cardio-protection mediated by opening of K<sup>+</sup> channels. *Am J Physiol* 270: H1744-1756, 1996
- 9) Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ: Infarct size-reducing effect of nicorandil is mediated by the KATP channel but not by its nitrate-like properties in dogs. *Cardiovasc Res* 32: 274-285, 1996
- 10) Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, et al: Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 33: 654-660, 1999
- 11) Sugimoto K, Ito H, Iwakura K, et al: Intravenous nicorandil in conjunction with coronary reperfusion therapy is associated with better clinical and functional outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 67: 295-300, 2003
- 12) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, et al: Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 112: 1284-1288, 2005
- 13) Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, et al: Rationale and design of a large-scale trial using atrial natriuretic peptide (ANP) as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of Necrotic Damage by ANP (J-WIND-ANP). *Circ J* 68: 95-100, 2004
- 14) Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, et al: Rationale and design of a large-scale trial using nicorandil as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of Necrotic Damage by a K-ATP channel opener (J-WIND-KATP). *Circ J* 68: 101-106, 2004

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## 今日の小児治療指針 第14版

編集 大関武彦・古川 漸・横田俊一郎

本書は小児科医だけでなく、小児を診る機会のある医師全体に向けて作られた。今版では新しく開業医による「クリニック・マネジメント」の章が加わった。各章では、キャリーオーバーやフォローアップのポイントなどにも触れている。

●B5 頁872 2006年  
定価16,800円(本体16,000円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00090-1]

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）研究

生活習慣病領域における臨床研究のインフラストラクチャー創生と  
その応用に関する基盤研究（H18－臨研（機関）－若手－005）

### 分担研究報告書

臨床研究基盤に関する制度調査に関する研究

分担研究者 国立循環器病センター 運営局長 瀬上 清貴

#### 研究要旨

本研究では、米国における最新の治験・臨床研究支援状況に関する調査分析を行った。米国では、製薬会社が臨床試験を実施しようとする場合、CRO（Clinical Research Organization 治験受託機関）に委託している。CRO は、与えられた Protocol に沿って、最適な実施機関（治験であれば CR 専門クリニック、2 相以上であれば医師または医師群）に依頼する。臨床試験期間中若しくは終了後、データの入力及び分析を行い、報告書を製薬会社に提出する。その間、1－2 年である（日本では 3－4 年かかる）。わが国の治験・臨床研究の促進のためには、例えば、国立循環器病センターが CRO 的活動をしていくことが求められる。米国における CRO 機能と活動の分析から、センターが有すべき重要な機能として、①臨床研究サポート体制、②データ品質管理システム、③安全性管理システムの確立が必要であり、その具体的な中身としては、特に①臨床研究に関わる各種人材研修システム、②様々なタイプの臨床研究計画の雛形の作成、③研究に応じた CRF 作成支援システム、④データベース作成の支援・管理を開発していくことが重要である。本研究により、その方向性を示唆する考察を得た。

#### A. 研究目的

治験や臨床研究を実施するために必要な人材の手当てやデータマネジメントの方策あるいは安全性の確保やデータ品質管理等について米国等の実情を分析し、こうした課題の体系化に必要な制度等の検討に資する。

#### B. 研究方法

米国の最新の治験・臨床研究の状況を分析し、

臨床研究データマネジメントに必要な要件を検討し、どのような臨床研究管理システムを用いれば、多様な臨床研究を効率的に運用することができるか検討する。

（倫理面への配慮）

治験臨床研究を運用する私企業のノウハウを含むため、内容の公表について最新の注意を要する。

## C. 研究結果

＜以下の分析は、平成 18 年 6 月に、米国において行われた調査において、IBERICA USA. President. Toru Mimura, PhD、CLNiLABS. President. Gary K. Zammit, PhD、Memorial Hermann Hospital. Ass Vice President/ Exec Director. Rosanna Moreno, J.D.、MHH/ Centre for Clinical Innovation & Research. Exec Dir. Cheryl M. Chanaud, Ph.D.、Methodist Hospital Research Institute. Associate Director. Edward A Jone からそれぞれ聴取した内容に基づく分析である。＞

米国における治験及び臨床試験の概要は次の通りであった。

### I. 治験及び臨床試験の概要

#### ＜Phase I 試験＞

1. 一般に、健康ボランティア 20 人程度を対象として実施。毒性の出現レベルを知り、安全投与量を決定するのが目的。このため、MTD (Max Tolerance Dose) 試験、ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) における PK (Pharmacokinetics) 試験が行われる。経費は概ね、1 億円程度。

2. 被験者に対する倫理指針としては、契約時に、全ての起こるべき可能性を話し、本人の同意が取ることが求められている。逆に、説明の上での同意があれば、何でも可能とも言える。しかし、最近、研究目的のために薬を投与して様々なサンプリングをすることについては、IC があっても問題があるのではないかとの指摘を行うマスコミが出現してきている。

3. メーカー側の最大関心は、過剰投与による影響であり、MTD 試験は毒性が出るまで調べる。そのために、Dose-up する公比が高い（日本では 2 倍程度ずつであるが、米国は 3 倍ずつ上げていく。）その背景には、毒性といっても、後遺症が出る可能性があるものはそもそも開発対象となっていないため、一過性のものであることが分か

っているからである。Protocol によっては、DNA 検査や髄液の採取を要求されることもある。

4. 被験者の契約期間については、一般に 3 泊後 4 日間の追跡で、1 週間が多い。PK を見るための採血頻度が高い間を入院(拘束)期間とし、その後は外来対応となる。具体的には、第 1 日目は 1 2 - 3 回、第 2 日目が 3 回、第 3 日目が 1 回、その後 2 - 3 日後に 1 回である。血中濃度の低下が逆指数関数的に低下していくからである。留置カテの使用は少ない。目的の薬剤がヘパリン等の影響を受ける可能性があることによる。そのため、採血痕が残ることが多く、IC に必須のアイテムである。

5. 治験クリニックの費用は、実施機関により 1 泊 200 ドルから 800 ドルのベッド提供料に検査費用が上乗せされている。モニタリングの内容と検査の信頼度による差である。

6. 治験参加者への謝礼は、不詳。

#### ＜Phase II 試験＞

1. 一般に患者 100 人程度を対象として実施。病状と薬の強さによる効果との関係を知ることが目的。経費は、数億円程度となる。

2. 日本では POC (Proof of concept; クスリの効果をその Function から予想されるパラメーターへの影響だけで推定する方式) のみが多い。

3. 患者への謝金は、交通費程度。しかし、治療費が一切かからないため、保険でカバーしきれない患者にとっては魅力的なものとなっている。保険でカバーされていても新治療法を試したいという患者も多い。

#### ＜Phase III 試験＞

1. 一般に、対象患者は 1000 人を超える。既存の薬や治療法あるいはプラセボとの比較試験をすることが目的。経費は、100 億円を超える。

## II. CRO の機能・役割

Phase I の Preclinical 試験の実施に向け、情報提供、実施相談、Protocol 作成支援、Site Service の実施、電気生理学的モニタリング、参加者リク

ルーメントを行う機関を調査し、次の通り、活動を分析した。

#### <CRO としての活動>

Sponsor（製薬会社が大半）の要望に沿って、臨床試験を Protocol 通りに進め、Data を収集することが使命。①Protocol に基づき、必要なデータをカルテから採録できる CRF(Case Report Form)を開発すること。そのテクニックの一部は、事前にカルテ上に目的となる Data の出てくる順番と頻度を解析し、書き写しやすいように Page をレイアウトし直すことである。これをどのように単純化するかで最適な結果が得られるようになる。ポイントは現場で勝手に「進化」させないようにすること。CR を進める中で「こんなデータもあつたらよいのでは」と言う思いを抱く医師をどのようにして、抑えるかが重要である。②CRF を集めて Database 化の作業を行うこと。

#### <SMO(Site Management Organization)としての活動>

連携可能な施設は 120 箇所。日本にも睡眠研究として 20 施設が登録されている。PI(Principal Investigator: Dr)を持ち、Data Management に当たっている。また、リクルートメントには、クライアントの必要に応じ、人種的な偏りのないデータが出せる募集を掛けることができる。

#### <治験実施クリニックとしての活動 (Site Services) >

PK(Pharmacokinetics)、PD、BE、薬原性心電図変化測定、PCM、心臓毒性 (QT 期間)、限界事例の検討等を行っている。社内に診療所としての機能も持ち、収容限界は 20 室 60 人 (床)。平均は 3 日間の拘束 (入院) 生活。薬によっては、食事・飲料の提供も厳しく制限されるため、ロックインされてしまう場合がある。制限がない場合には、家族や友人の訪問が可能。睡眠医学会の専門医研修施設に指定されており、ルーズベルト大学病院のレジデントが 10 人ほど研修に来ている。

### III. 臨床試験実施機関としての考え方

#### <Memorial Herman Hospital の例>

臨床研究の受け入れ数は、入院が年間 300 課題、外来が 100 から 200 件課題。Phase I は少なく、多くは Phase II または III。

NIH Grant により、臨床研究実施者として医師または Ph.D. を 50-60 人、Research Nurses 10-12 人、Data 転記等調査員を 80 人雇用。臨床研究専用病床は 6 床、外来面接室は 6 室。臨床研究センターの間接経費は、NIH 研究費の場合、施設により 30-60% 認められており、Memorial Herman Hospital は、50% 程度。最大はエモリーやスタンフォードで 60%。また、製薬会社等企業の場合は厳しく、20% 程度。30% を要求すると「では別の施設で」と契約に至らなくなる。

Data Base は各研究者が個別に構築しているが、NIH は研究者の Data Base を全てつなげ、新たに "Bio-IT-World" を構築することを構想している。

一方、FDA は Format の指定をせず、Document for Medical Record を作ることを要請して来ている。こうした要請に応えるためには、Informatics Person を有した上で、Bio-informatic Site が必要とされている。

患者のリクルートについては、簡単である。外来に来る患者は初めから、臨床研究に乗る可能性がないかと期待している。可能性がある場合は、まず、登録をし、その後場合によっては、謝金が出るのかどうかと言う話が出ることもある。多くの場合は、医療費全額が無料となることで納得する。むしろ、多くの場合は、ただになるから登録をするというより、保険でカバーされている患者が、新たな治療法に何らかの期待を持って参加を志願してきていると言うべき。

### D. 考察

最近の治験の傾向として、全くの新薬の発見は極めて低い確率となっていることから、米国では莫大な資本金を持つ製薬会社が莫大な開発投資を行い、可能性のある物質を発見すると類似物質



を相当数生成した上で、動物実験、治験を実施している。また、ドイツでは医師であれば、治療のためであればどのような薬でも患者に詳しく知らせることなく投与できることから、患者の IC 問題への過剰な反応を恐れた各社がドイツで治験・臨床試験を行おうとする傾向が現れてきている。

日本における新薬開発の将来可能性を検討するにあたっては、GCP の見直し問題ばかりでなく、小資本製薬会社における投資額の限界に対処するための開発投資融資の実施することなどの検討も必要である。

CRO 的活動を強化するためには、電子カルテの普及等、Paperless 化に対応し、EDC(Electronic Data Capture)システムを導入する必要がある。米国では ICD9 による DRG システムとなっているので、LOR(List of Reimbursement)から CPT を引き出し、CRF を作れるように情報を集約するアプリケーションシステムが開発されてきている。これが日本でも重要である。多施設参加型大規模臨床試験を実施するに当たっては、患者の個人情報収集に関する倫理問題との調和を図り、参加医療機関サイドのコンピュータから必要な情報を適切に集約できるアプリケーションシステムを共有することが課題となる。この場合、国民から見て CRO の信頼性が重要である。その点、国立循環器病センターが CRO 活動をするようになれば、さまざまな課題の解決が早まる可能性がある。

CRO の差別化は、「カルテから必要な情報をどのように抽出できるか」にある。このため、医師にどのようにカルテへ記載させるか、患者情報を聴取させる順番、記述部分とチェック部分の混合程度等を加味した専用カルテの開発、CRC によるカルテから患者情報用紙への書き写し順序を考慮した患者情報用紙の開発が肝要であり、過不足が無いものとする必要がある。そのでき如何でコンピュータへの入力速度から、分析のでき、経費まで全てが決まる。このような能力を有する

CRO となる必要がある。

より効率的に治験・臨床試験を進めるためには、臨床試験をサポートするスタッフ、医師主導治験を行う医師の研修内容を重点化することが必要である。その内容として、プロトコルの作り方、調査用紙の作り方が極めて重要となる。日本の医師治験のプロトコルには、とりあえず、あれもこれもと無駄なデータ収集が求められていることが多い。このため、結果が出にくいものが増える傾向にある。単純化すること、結果が出なかったら、改めて行うほうが迅速化でき、また、経費も結果的に安くなることを知り、対応できるマインドを育てる必要がある。

## E. 結論

当センターが将来 CRO としての活動を行うためには、①臨床研究サポート体制、②データ品質管理システム、③安全性管理システムをそれぞれ確立する必要がある。このため、①臨床研究に関わる各種人材研修システム、②様々なタイプの臨床研究計画の雛形の作成、③研究に応じた CRF 作成支援システム、④データベース作成の支援・管理を具体的にどのように開発するかが課題となる。

本研究では、米国における最新の治験・臨床研究支援状況に関する調査分析を通じ、これらの課題解決に資する情報を広く検討することができた。

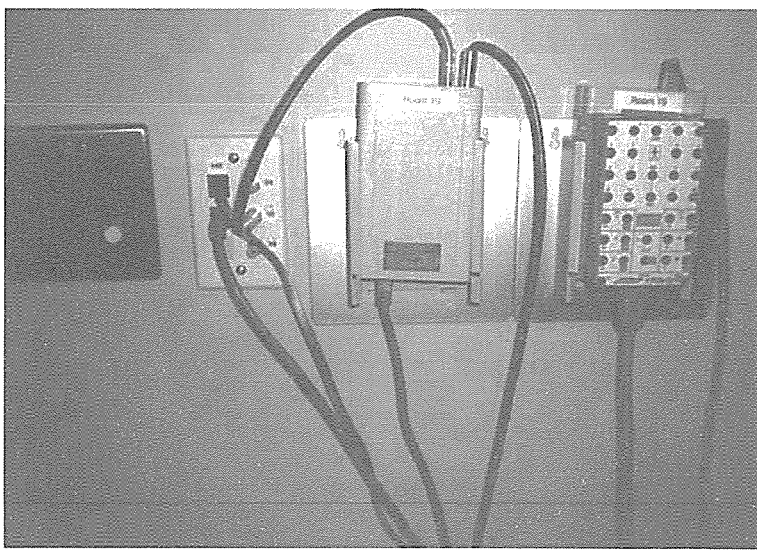
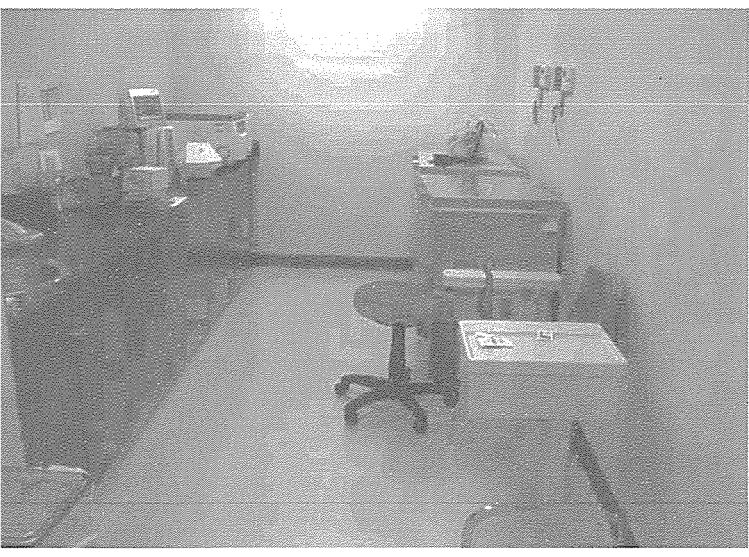
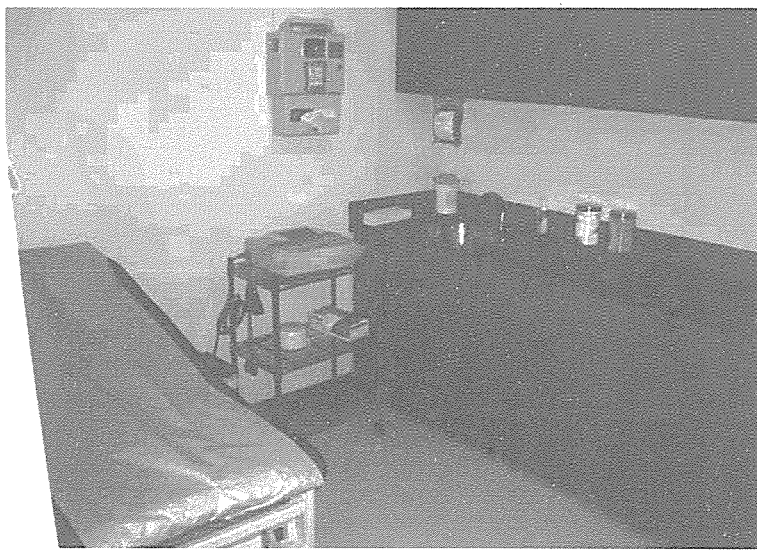
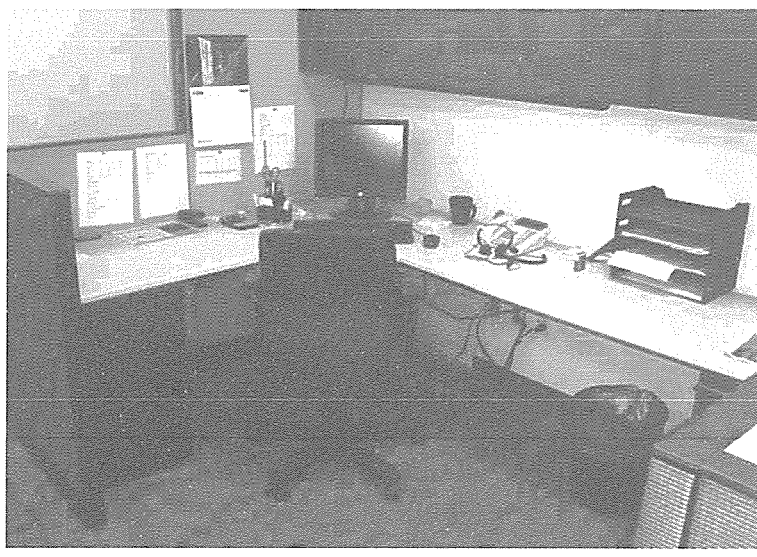
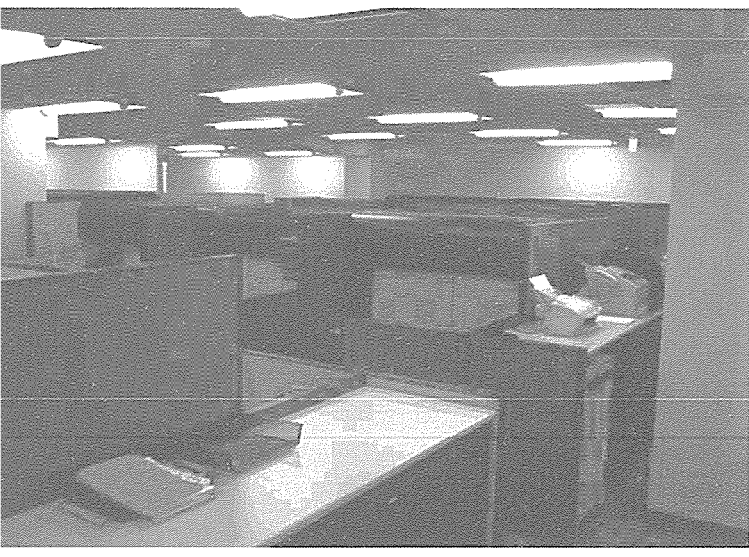
F. 健康危険情報 なし

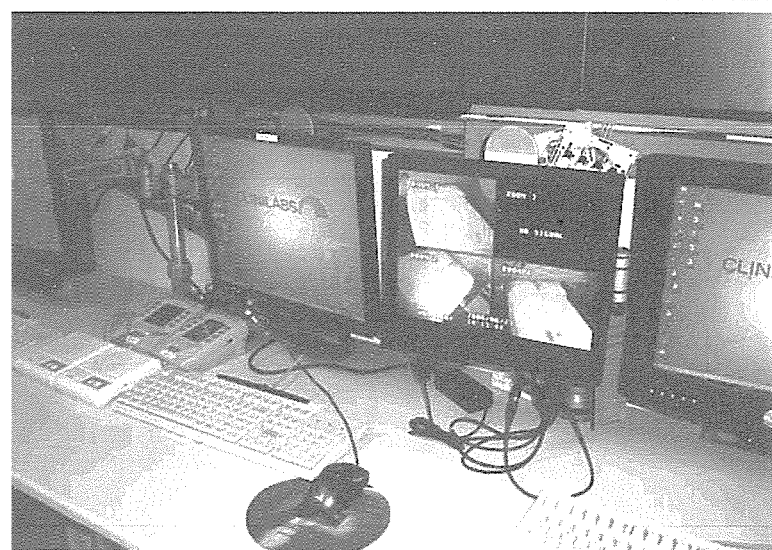
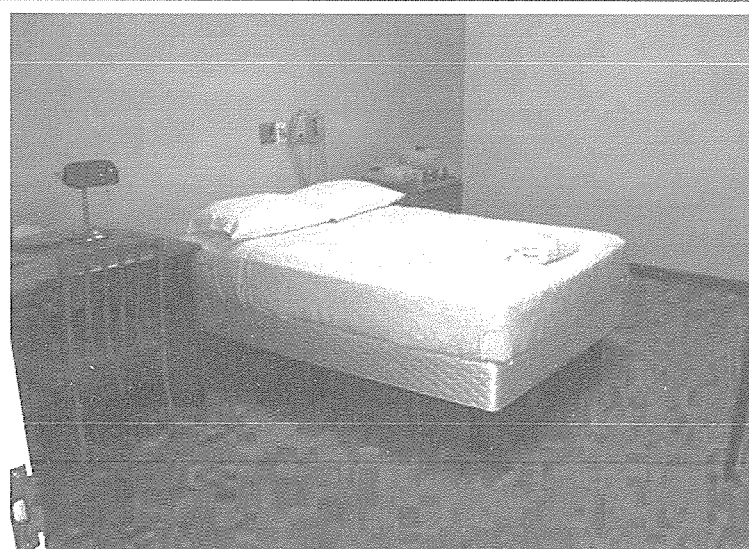
G. 研究発表 論文発表 なし 学会発表 なし

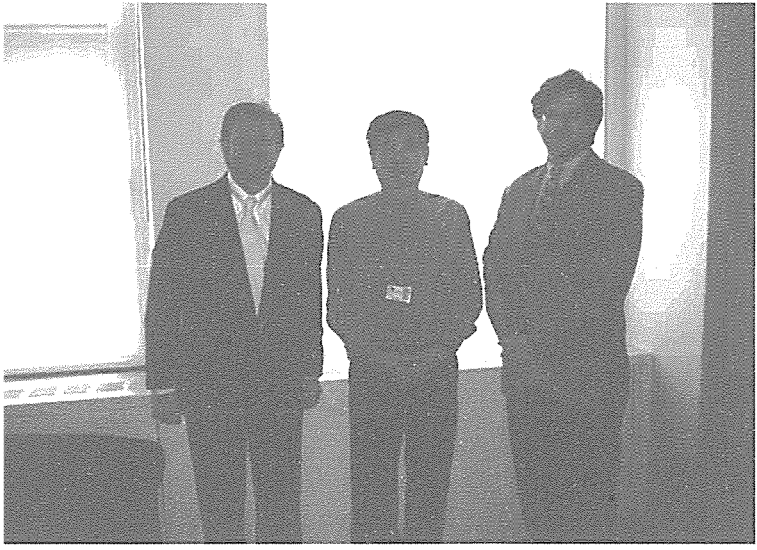
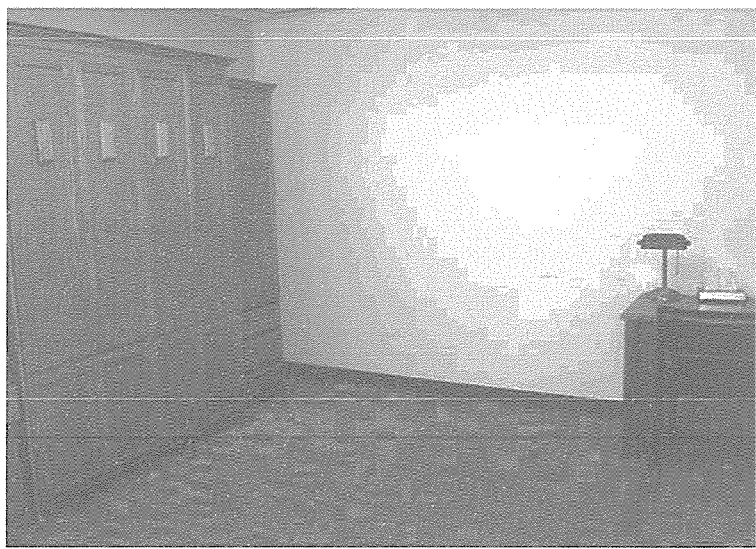
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

(以上)

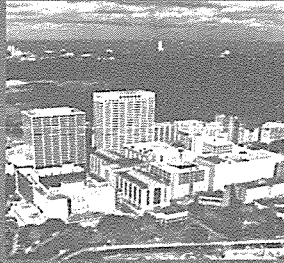






# TMHRI

The Methodist Hospital Research Institute



Edward A Jones  
Associate Director

**Methodist** The Methodist Hospital  
Research Institute

## The Methodist Hospital Research Institute Mission: Clinical & Translational Research

- To reduce the burden of disease and suffering by developing new strategies for the treatment and prevention of disease
  - By translating advances in the basic biomedical sciences into new approaches to improve human health (Translational Research)
  - By conducting clinical trials that test hypotheses about the effectiveness of proposed treatments for human disease (Clinical Research)

**Methodist** The Methodist Hospital  
Research Institute

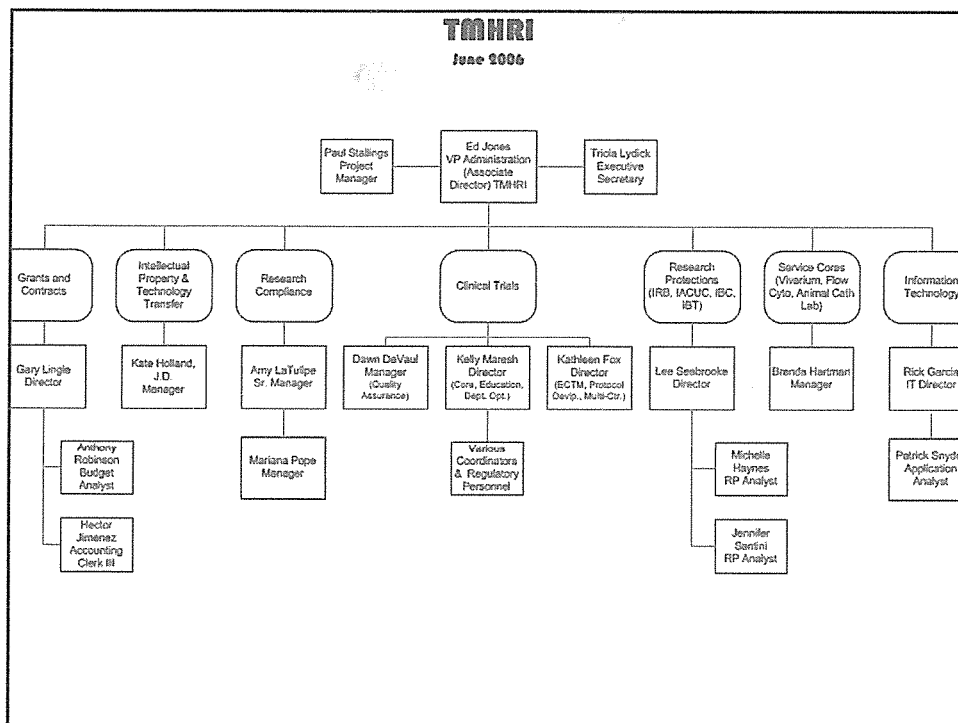
LEADING MEDICINE™

## Research Programs

- Cancer
- Cardiovascular Disease
- Cell & Gene Therapy
- Neurosciences
- Orthopedic/Bone Research
- Infectious Disease
- Developing Programs — Diabetes, GI, etc.

## The Methodist Hospital Research Institute

- Created in February, 2004 to support TMH's mission in Clinical & Translational Research
- \$100 M in endowment to support TMHRI Research
- \$155 M for TMHRI 300,000sqft Building
- Michael Lieberman appointed Director, July 2004
- Ed Jones appointed Assoc Dir (Admin), Nov 2004
- James Musser appointed CoDirector, Oct 2005



- Research Retreats in March & December, '05
  - Awarded 7 research grants for joint research
  - New award cycle is in progress
- Current RFP Issued - \$500,000 Funding Level
- Set up 'Joint' Institutional Review Board (IRB) for joint research & clinical trials
- Developing infrastructure for opening clinical trials at both institutions

**LEADING MEDICINE™**

## University of Houston-TMHRI Collaboration

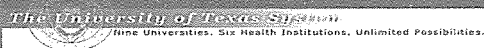


- Joint BioMedical Engineering Department
  - Dunn Chairs in Biomedical Engineering at each institution
  - Search for Department Chair underway
- Abramson Center for the Future of Health
  - Cliff Dacso, MD Director
- Joint Retreats in Neuroscience & Infectious Disease
- A Partner in our Clinical & Translational Research Award (CTSA) Application

**Methodist** The Methodist Hospital  
Research Institute

LEADING MEDICINE™

## Other Academic -TMHRI Collaborations



TAMU - Vivarium Agreement  
Rice – Collaborative Research Center (CRC)  
Joint BCM programs:  
Cell & Gene Therapy, Urology, ENT, Cardiovascular Science  
UT - BioMedical Engineering



**Methodist** The Methodist Hospital  
Research Institute

LEADING MEDICINE™



## External Grant/Contract Funding

- Federal (largely NIH) \$2.31 M\*
- Non-Profit (e.g. ACS, MDA) .54 M\*
- Industry-Sponsored 1.5 M\*
- Total Research Support \$4.35 M\*

- \$71.7 M in Applications to NIH YTD

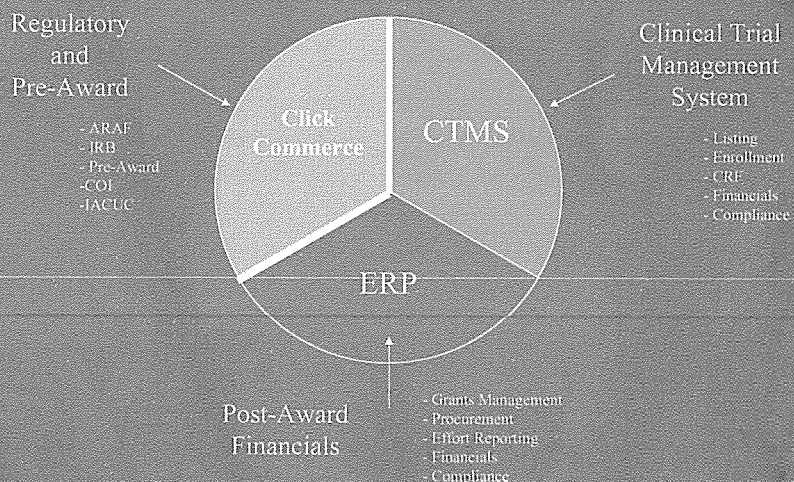
- \*total awards (direct + indirect costs)  
as of 5/31/06

## Development of Clinical Research at TMH

- Clinical Research is a key initiative of TMHRI
  - Will improve patient care
  - Can be undertaken without substantial new lab space
  - Will help attract laboratory researchers interested in translational research
- Recruit an Associate Director for Clinical Research
  - An NIH-funded physician who can lead our effort in Clinical Research
  - Search Committee will begin interviews in February
- Enhance-Expand Clinical Trial Infrastructure

# MORTI

## Methodist On-line Research Technology Initiative



## Where is TMHRI Going?

- Recruit an Associate Director for Clinical Research
- Increase Total Research Funding Base to \$10 M
- Complete Build-out of Fondren 8 & Smith 8
  - Will allow modest additional recruitment
- Work with Chairs, Nursing, & TMH leadership to ensure integration of Research into the TMH System
- Break Ground for New Building
- Strengthen & Forge Institutional Relationships