

Clinical Trials Center,
Yonsei University Medical Center

연세의료원 임상시험센터

Appendix : Institutional Review Board

- IRB
 - 독립적인 IRB (CTC와 독립)
 - IRB 구성
 - 임명/해임 절차
 - IRB의 권한
 - IRB의 역할
 - IRB의 구성
- Institutional Review Board
- Standing Committee Independent from CTC
- Ethical and Scientific Review of Clinical Research
- Sub-Committees for Professional Review and Consultation
- Continuing and Regular Education for IRB Members
- Active Surveillance and Evaluation of Trial Progress

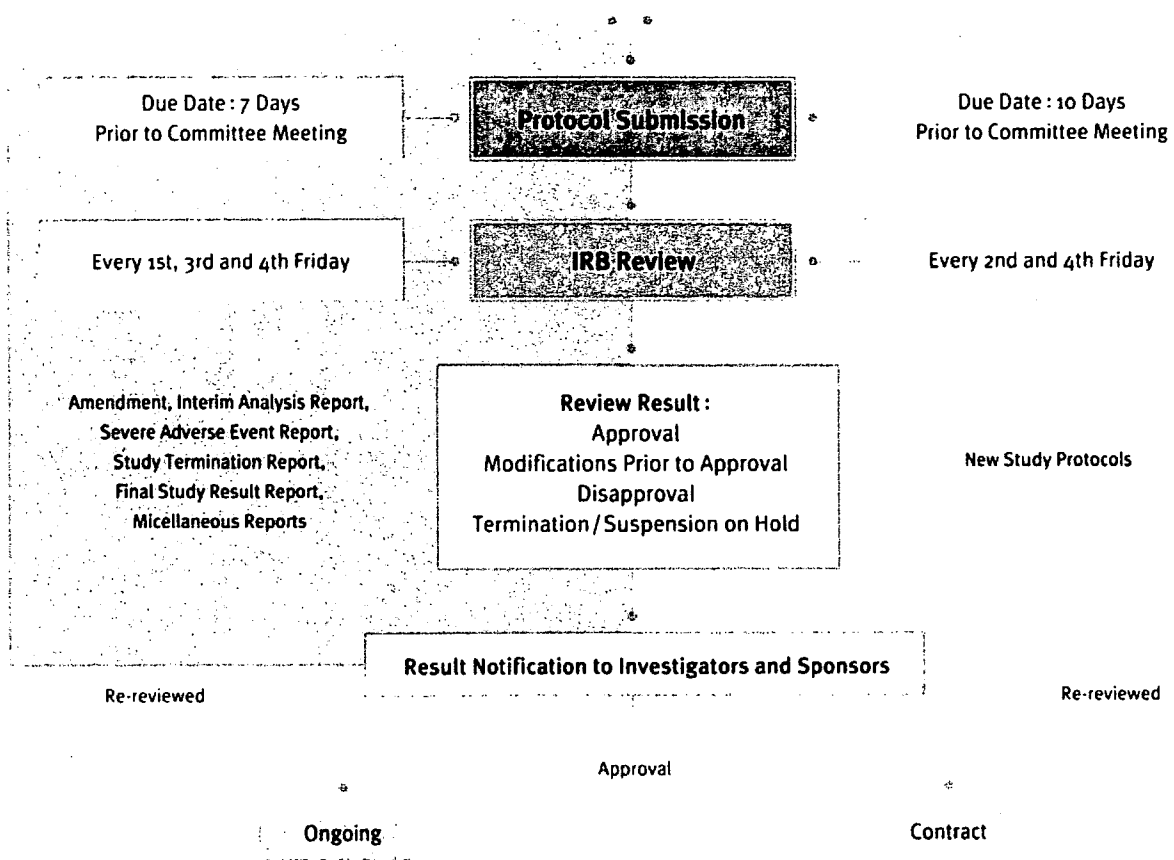


Clinical Trials Center YUMC
<http://ctc.severance.or.kr>

21 | YUMC CTC

Flow of IRB Review Process

**Pre-Registration Meeting :
Consultation of Protocols and Document Preparation**

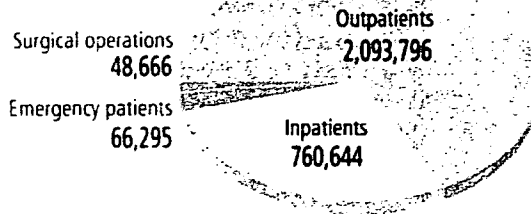


SPREADING GRACE. SAVING PEOPLE.

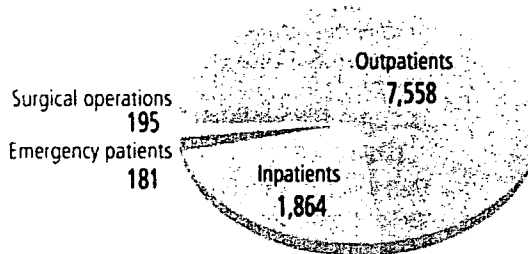


>> Keeping Ahead of Time - Current Status of Asan Medical Center

▶ Total Patients in 2006



▶ Daily Clinical Services



[History]

- Oct. 1986 Construction for hospital buildings begun
- Oct. 1987 Establishment of the University of Ulsan College of Medicine (UUCM) approved
- Mar. 1988 Moon Ho Lee, M.D., 1st AMC President inaugurated
- Jun. 1989 Asan Medical Center opened
- Mar. 1990 Pyung Chul Min, M.D., 2nd AMC President inaugurated; University of Ulsan College of Medicine introduced integrated medical curricula
- Jun. 1990 Asan Institute for Life Sciences opened
- Oct. 1994 East Wing opened
- Jan. 2001 Changgi Hong, M.D., 3rd AMC President inaugurated
- Apr. 2001 Chung Mong Joon, 2nd AMC Chairman inaugurated
- Jun. 2001 Annex building opened
- Apr. 2002 Hospital name and the corporate identity changed
- Jan. 2003 Kun Choon Park, M.D., 4th AMC President inaugurated
- Dec. 2004 Construction for the Asan Education and Research Center completed
- May 2005 Construction for the new hospital addition began

Special Care Centers

- Health Promotion Center
- Organ Transplant Center
- Cancer Center
- Chole lithiasis Center
- Cell Therapy Center
- Congenital Heart Center
- Parkinson's Disease Center
- Operation Room
- MICU1, MICU2, PICU, NRICU, NSICU, NICU, CCU, SICU1, SICU2, CSICU

Specialties

- Pulmonology
- Cardiology
- Gastroenterology
- Oncology
- Hematology
- Endocrinology & Metabolism
- Nephrology
- Infectious Diseases
- Allergy & Rheumatology
- General Internal Medicine
- Psychiatry
- General Pediatrics
- Pediatric Oncology & Hematology
- Neonatology
- Pediatric Cardiology
- Neurology
- Dermatology
- General Surgery
- Vascular Surgery
- Pediatric Surgery
- Orthopedic Surgery
- Neurological Surgery
- Thoracic Surgery
- Pediatric Cardiac Surgery
- Plastic & Reconstructive Surgery
- Obstetrics & Gynecology
- Ophthalmology
- Otolaryngology
- Urology
- Physical Medicine & Rehabilitation
- Family Medicine
- Dentistry
- Emergency Medicine
- Anesthesiology & Pain Medicine
- Radiation Oncology
- Radiology
- Nuclear Medicine
- Laboratory Medicine
- Pathology
- Preventive Medicine & Health Promotion
- Biomedical Engineering
- Clinical Pharmacology



■ First Heart Transplant (Nov. 1992)

As of June 2006, since marking Korea's first heart transplant in 1992, AMC conducted 159 heart transplants with an astonishing 99% success rate, the highest recorded in the world. These successful results have led to a growing number of candidates for organ donation.

■ Autologous Stem Cell Transplant Using Peripheral Blood (Jan. 1993)

Most stem cells are found in the bone marrow. But some stem cells, called Peripheral Blood Stem Cells (PBSCs), can be found in the bloodstream. With autologous PBSCT, patients receive their own stem cells, thus avoiding the difficulty of finding compatible donors other than their family members and identical twins. It also reduces the bone marrow contamination problem possible even with an identical twin. As of June 2006, AMC applied the autologous PBSCT in treating 361 cases, including breast cancer and lymphoma patients, showing remarkable results.

■ Living-related Liver Transplant (Dec. 1994)

AMC was the first hospital to transplant part of a healthy liver from a living donor to a recipient in a blood relationship. As of June 2006, AMC performed 1,118 partial living-donor liver transplants with a high success rate.

■ Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension (Sep. 1998)

AMC researchers discovered the pathogenesis of idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH) suggesting a new-concept treatment. Their achievement was acclaimed by WHO's scholar members.

■ Discovery of Agent to Treat Intractable Liver Biliary Calculus (Dec. 1998)

The AMC-developed solvent agent dissolves intractable liver biliary calculus, which has been hard to remove with conventional methods. AMC acquired an international patent on this agent which has been used to treat intractable liver cholelithiasis, a relatively common health problem in East Asian countries.

■ TPA Therapy to Protect Brain Cell (May 1999)

The Tissue Plasminogen Activator (TPA) is an agent that dissolves blood clots. AMC has confirmed that TPA therapy is effective in protecting cerebral nerve tissues. AMC posted this therapeutic discovery at Science, drawing great attention in world scientific research circles.

■ Pancreatic Islet Cell Transplant (Nov. 1999)

Insulin is normally produced by islet cells in the pancreas. AMC has transplanted healthy islet cells (insulin producing cells) from the pancreas to the liver enabling the patient to produce insulin even when the pancreas is removed or insulin depen-

dent diabetes occurs. This new method has given hope to many diabetics.

■ The World's First Liver Transplant from Dual Donors (Mar. 2000)

For the first time in the world, AMC was successful in transplanting parts of their livers from dual donors to one recipient, thus contributing to the liver transplant method.

■ Coronary Artery Angioplasty Using a Paclitaxel Drug-coated Stent (Nov. 2001)

Restenosis is a critical shortcoming of conventional stents. The rate of occurrence has been reduced by using a drug-eluting metal stent coated with antiproliferative drugs such as sirolimus and paclitaxel. The drug-eluting metal stent has been proved to lower the restenosis rate dramatically. In November 2001, AMC performed the percutaneous coronary intervention by using the drug-eluting stent, the first such case in Korea. Since then, AMC has practiced it actively.

■ Liver Transplants Surpassed 1,000 Cases (Dec. 2004)

AMC has carried out over 1,000 liver transplants with a 95% success rate, an unprecedented record worldwide. The liver transplant team continues to sharpen its liver transplant expertise.

■ Simultaneous Kidney-Pancreas Transplants from Living Donors (Jan. 2006)

Garnering experience through transplanting livers from cadaver donors, AMC performed simultaneous kidney-pancreas transplants from living donors to patients with end-stage chronic renal failure for the first time in Korea.



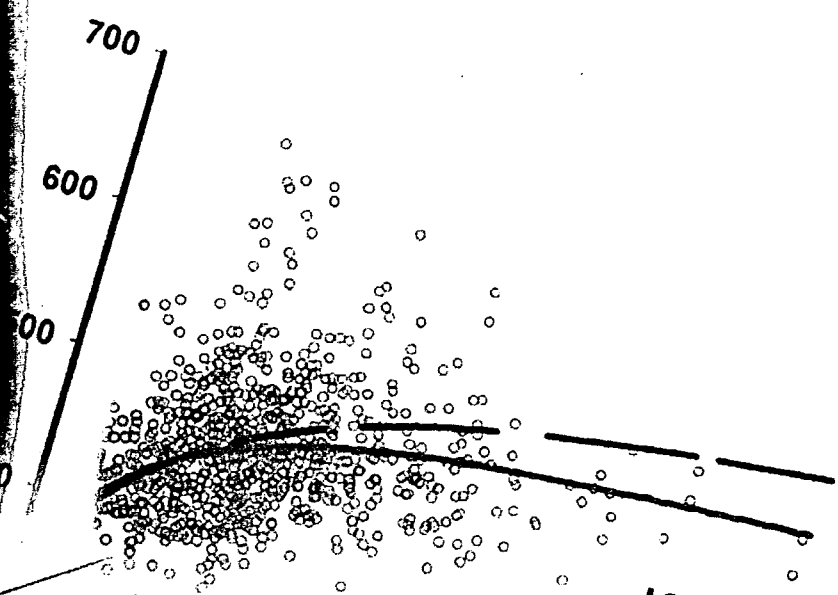
CLINICAL TRIALS CENTER
 서울대학교병원 임상시험센터
 SEUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL



CLINICAL TRIALS CENTER

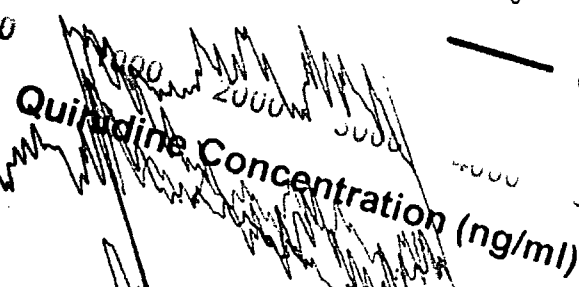


QTc (msec)



— 200mg
 - - - 300mg

— Korean-ob
 - - - Korean-pre
 — Caucasian-c
 - - - Caucasian-p



Time (hours)

Concentration curve in each group after YH1885 administration



KHIDI 한국보건산업진흥원
Korea Health Industry Development Institute

資料 5

欧州視察報告

1 Center for Human Drug Research (CHDR)

■訪問日時：2008年1月15日（火）9：00～13：00

■場所：オランダ、Leiden

Center for Human Drug Research (CHDR)

Zernikedreef 10, 2333 CL Leiden, The Netherlands

Tel : +31 (0) 71 524 64 00

Email : bd@chdr.nl ; info@chdr.nl

URL : <http://www.chdr.nl/>

■受入側：

・ Adam Cohen, MD PhD FFPM, Professor of Clinical Pharmacology; CEO, Center for Human Drug Research (CHDR)

・ Wolf Ondracek, General Manager, PROMASYS

他、研究員、スタッフ等と面会。

■訪問者：

・ J-CLIPNET：大橋京一（代表）、稲野彰洋、内田英二、熊谷雄治、野元正弘、森本卓哉（代表以外五十音順、敬称略）

・ 臨床評価刊行会：栗原千絵子

■訪問スケジュール：

・ 午前中 Cohen 氏によるプレゼンテーションと議論、その後施設内見学、昼食をとりながら今後の連携活動について討議。同日夕刻 Cohen 氏宅に夕食招待を受ける。

■要約：

Center for Human Drug Research (CHDR) は、Leiden 大学に隣接し、大学とは独立採算で運営される財団法人 (foundation) である。早期臨床開発に焦点を置く研究開発型の Contract Research Organization (CRO) であり、その名のと通りの Academic Research Organization (ARO) として機能している。CEO である Adam Cohen 氏が Leiden 大学の臨床薬理学の教授も兼任しており、学生に対する指導・研修、大学その他連携する医療センターとの共同研究などの形で人的・知的交流を行っている。

CHDR は、コンサルティング、バイオマーカー等の研究開発、臨床試験の実施を業務の

柱とし、それぞれの業務が相互に連携し補完しあっている。コンサルティングは、臨床試験の企画立案からデータマネジメント、報告書・論文作成までを担う。研究開発は中枢神経系のバイオマーカー開発に特に力点を置いているが、その他、呼吸器、心疾患など種々の分野にわたっており、評価指標の開発とともに企業等から受託して早期開発を主とした臨床試験を実施している。商業的な CRO が「手順」(プロセス)を重視するのに対して、ARO の使命として「知識」(ナレッジ)の生成を重視している。

日本の研究機関との共同により、日本人とコーカシアンとの民族差、ブリッジングに関する研究も行っている。研修、データマネジメントに同一のシステムを使い、人員、データの質を確保している。

現在の建物は 1800 平方メートルほどで、3 階建の建物内に約 30 床ほどの臨床試験ユニット、研究室、事務管理室などが配置されている。近い将来、隣接する形で 5000 平方メートルほど、9 階建の建物を建設し、フレキシブルに種々の機器を配備し集中的にデータを取得できる個室の臨床試験ラボをも含むユニットを整備する予定である。

300 人ほどの被験者パネルを有しているが、健康な人に限らず、高齢者、腎・肝疾患、喘息、糖尿病、肥満等の様々な患者集団、日本人など異なる民族の集団も含まれる。公募は倫理委員会の承認を得て広告を通じて行われる。

CHDR と J-CLIPNET の連携の具体的な形として、CHDR と提携する Promasys 社によって開発されたデータマネジメント・システムである Promasys®を J-CLIPNET メンバーの大学に導入していくこととし、一部の契約を締結、2 月中に Promasys 社よりインストラクターが来日しワークショップが開催されることとなった。また、今後は臨床薬理の専門医、臨床試験に従事する医師などの研修システムを共有化していく可能性についても話し合われた。

今後の課題として、CHDR は EDEN (Early Drug Evaluation Network) と称する早期開発のネットワークを既に持っているが、J-CLIPNET とどのような形で提携していくか、種々の情報交換・知識の共有化を進めながら検討していくべきとされた。J-CLIPNET においては、韓国、中国の大学とも連携すべくネットワーク化を進めているところであるが、今後、いかなる条件でメンバーとするか、などの点が定式化される必要性を示唆された。

治験の空洞化問題については、ヨーロッパにおいても東欧・ロシアへの臨床試験流出は以前より問題になっており、最近ではインド、中国などへの流出が倫理的観点からも問題視されているということである。ARO の使命としては、東欧・アジアなどの国々と比べてコスト高ではあっても、ARO でなければ提供できないような知的な成果物を提供していくことによって存在意義を確立すべきであるとの助言を得た。また、近年の臨床試験は従来どおりの第 I 相から III 相までを型どおりに進めていくだけでなく、様々なバイオマーカーを開発し、用量設定や評価指標などについて様々な戦略を描くことの必要性が示唆された。

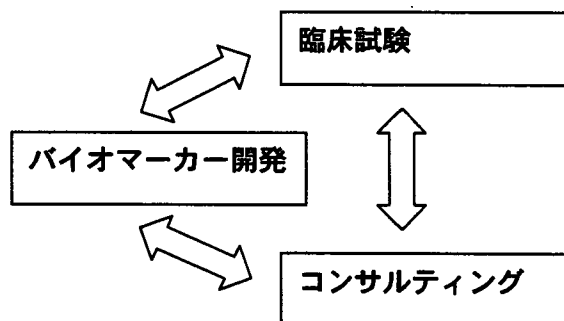
■詳細

(Cohen 氏によるプレゼンテーションとその後の質疑、ホームページ、文献資料等からのまとめ)

1. 組織概要

CHDR は 1986 年に設立された財団法人であり、早期臨床開発の段階における種々の臨床薬理試験 (first-in-human 試験、PK/PD 試験、population kinetics、POC (proof-of-concept) 試験など) を受託する、学術的基盤を持つ開発業務受託機関 (contract research organization : CRO)、すなわち典型的な Academic Research Organization (ARO) である。受託研究のみならず自主研究としてバイオマーカー開発なども行っており、コンサルティング業務においては、臨床試験デザインの最適化のために知識を提供する。図 1-1 に示すように、コンサルティング、バイオマーカー開発等研究活動、臨床試験の実施が、相互に連携する形で行われている。

図 1-1 CHDR における業務の相互連携



CHDR ホームページより転載、和訳 (事業コンセプトを示す図)

作成 : Adam Cohen

Leiden (ライデン) 大学は 1575 年設立の歴史ある大学であるが、CHDR は大学の Leiden Bioscience Park の中にあり、大学とは自転車で 5 分ほどの距離である。1800 平方メートルほどの敷地に建設された 3 階建のビルディングには、以下が含まれる。

- ・ 3×6 床、5×2 床の臨床試験用病棟
- ・ 完全設備の研究室 5 室
- ・ 事務・管理運営関係の部屋

なお、今後新たな研究開発を行っていくためには、現在の施設の 3 倍の広さが必要であり、現在建設中である。現在ある建物の隣に、5000 平方メートル、9 階建の建物を建てる予定である。臨床薬理試験を行う施設の規模は世界ほぼ共通で、25 床×2 部屋ほどに加え

て小さなリビング・ルームがあるのが平均的である。しかし現在 CHDR で行っているような集中的にデータを取得する研究を進めるためには、種々の設備を試験の内容に応じてフレキシブルに備えることのできる、被験者 1 名のみが入る個室が必要である。

2. 大学との連携

CHDR は Leiden 大学に隣接し、大学と様々な人的・知的交流を行っているが、現在のところは大学からの資金助成等はなく完全に独立した財団法人である（“Foundation” であるが、日本の「財団法人」と必ずしも同制度とは限らない）。Cohen 教授は CHDR のディレクターであるとともに、Leiden 大学臨床薬理学教室の教授である。また、CCMO（人を対象とする研究についての中央委員会、本報告書 P. ●以降を参照）の副議長でもある。人的・知的な交流としては、年間 2～3 人の学生を非常勤で雇用しつつ教育しており、臨床薬理学の学位取得のための教育や、臨床試験実施医師としての実践的なトレーニングを提供している。約半数が学生であり、主要な研究部門である中枢神経系の研究プロジェクトにおいても、多くの非常勤の学生が従事している。

以前は大学からも資金を得て、CHDR は大学に対して知識を提供するという形をとっていたが、3 年前に独立採算制となった。これによって大学とは独立に利益をあげることが可能であるとともに、例えば経営悪化し破産したとしても大学はリスクを回避できる。

その他の様々な大学とも連携しており、全ての医学領域に対応可能である。特に専門性の高い領域は、中枢神経 Central Nervous System、心疾患 Cardiovascular、代謝 Metabolism、肺疾患 Pulmonary diseases、アレルギー Allergy、免疫 Immunology などである。

主な協力・連携機関は以下のようなものである。

- ・「ライデン・アムステルダム医薬品研究センター臨床薬理学部門」(Department of Clinical Pharmacology of the Leiden-Amsterdam Center for Drug Research : LACDR)
- ・「ライデン大学医療センター」(Leiden University Medical Centre : LUMC) に設立した「教育資源センター」(Teaching Resource Centre : TRC)。臨床薬理学の教育を提供する目的で設立。

3. CHDR の組織構成

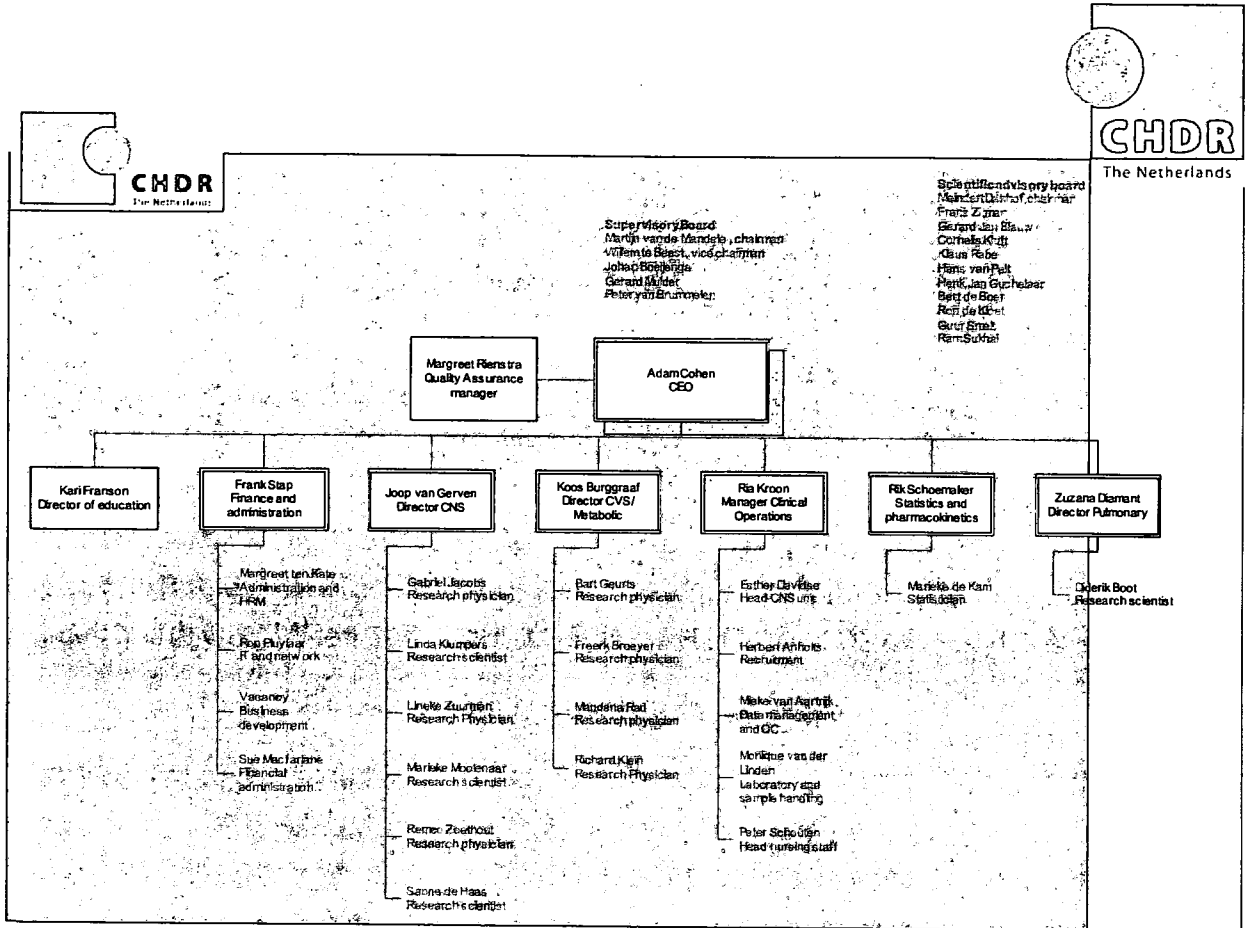
図 1-2 は CHDR の組織図であるが、このうち以下の 3 部門（特に中枢神経系）の規模が大きく、以下それぞれがディレクターを勤める。

- ・中枢神経系部門：Prof. Dr. Joop van Gerven
- ・心血管・代謝研究部門：Dr. Koos Burggraaf
- ・呼吸器・アレルギー部門：Dr. Zuzana Diamant

これらのディレクターは研究・臨床試験の計画を立案する。他に、以下のような部門がある。

- ・臨床試験運営部門 (clinical operation) : Ria Kroon
- ・統計及び薬力学部門 : Rik Schoemaker

図 1-2 CHDR の組織図



CHDR プレゼンテーションスライドより転載
 作成 : Adam Cohen

4. 商業的 CRO と学術的 CRO (ARO) の差別化

1986 年の設立当時は、既に欧米に多数の CRO があったが、多くの臨床試験は製薬企業が自ら行っていた。当時 Cohen 教授は Wellcome 社において社内の臨床試験実施施設で勤務していた。その頃、アメリカで、「オペレーショナル・リサーチ」と言われるような手法が立ち現れ、驚異的であったがよい形態であると考えた。

その頃 Leiden 大学では、アメリカの研究者と共同で臨床薬物動態学の研究を行っていたが、病院内で患者を対象に薬物動態・薬理試験等を行うのは困難であり、政府と交渉したが、大学ではなく民間ラボで行うようにということになった。こうした背景事情もあって、大学とは独立の機関として設立された。

商業的な CRO は「オペレーショナル」な側面に力を入れる。「プロセス」すなわち GCP や SOP などの「手順」を踏襲することに注力する。看護師や事務職員を 1 万人規模で雇用しているが科学としての水準はさほど高くはない。これに対し、CHDR のような ARO は、「プロセス」よりも「ナレッジ」すなわち「知識」を重視する。科学の水準を高く維持するために研究者を雇用するとともに、研究者を育てることに注力している。その使命は、「最善の方法論と最善の知識を駆使して、医薬品の早期開発研究に付加的価値を与えること」であり、これは、プロセス（手順）を犠牲にすることのない学術的な環境において獲得しうるものである。大学というところは、通常は資金源は十分でないが、プロセスによって収入を得るよりも、知識によって収入を得ることを目指すべきである。

現在人員は 70 名である。こうした方針に基づく成果物として、1 万人を雇用している CRO と比較して 5~10 倍ほどの学術論文を発表してきている。国際医学雑誌に 350 報以上の論文を発表し、博士論文は 11 報出している。また、オランダ臨床薬理学会から認められた研修機関である。オランダ臨床薬理学会の指定する研修プログラムは 2 年間のコースである。日本で臨床薬理の部門を持つ大学は 20%ほどということであるが、オランダもそれは同様である。

ヘルシンキ宣言第 27 条の原則に従い、全ての試験結果をピアレビュー誌に公表することを目指している。論文作成や学術的プレゼンテーションは、CHDR の研究者の博士号取得のためのトレーニングの一部でもある。職員は定期的に国際学会等にも参加している。

5. 具体的な業務内容

実施している業務は、コンサルティング/マネジメント業務と、バイオマーカー開発を主とする研究開発業務に大別され、これらを総合する形で臨床試験を行っている。コンサルティング、研究開発の概要は以下のようなものである。

コンサルティング/マネジメント

- ・ 経験のある臨床薬理学者によるプロトコル作成または作成支援から、技術評価、メディカルライティング（論文・報告書等の作成）に至るまでの研究立案・評価・発表
- ・ すべての診療領域における経験豊かで学術的見識ある臨床家が、チームでコンサルティングに応じる。
- ・ 被験者リクルート、生物統計家、データマネージャー、薬剤師、信頼性保証担当者などはチームを構成し業務にあたる。
- ・ 認証されたソフトウェアを利用したデータマネジメント、SAS その他のソフトウェアを使った統計解析、PK/PD モデリング、安全性情報分析など。

研究開発

バイオマーカー開発については、下記のような技術がある。

- ・ CNS test battery: a computerised assessment system
- ・ Functional-MRI

- ・ PET
- ・ CNS challenge models
- ・ Bronchial and nasal allergen challenge models
- ・ Non-invasive airway inflammometry (exhaled and nasal NO, EBC, sputum)
- ・ Bronchoprovocation tests (e.g. histamine, methacholine, NKA)
- ・ Stable isotope administration Genomics and metabolomics
- ・ Liver spectroscopy (MRI)

その他の主たる研究領域・関連サービスは、以下のものである。

- ・ コーカシアンと日本人のブリッジング／民族差についての共同研究
- ・ アルコール・薬物相互作用
- ・ メタボロミクスおよびゲノミクス
- ・ 肺疾患、心血管系疾患など
- ・ 一般的臨床検査：血圧・脳波・動脈血中酸素濃度 (BP/ECG/pO₂) の遠隔地モニタリング;脳波データの電子的保存および QT 分析 (Electronic storage of ECG and high resolution QT analysis) など

被験者パネル

過去数年にわたって、CHDR は 300 人以上の被験者 (健康人・患者) パネルのデータベースを有している。CHDR の臨床試験に参加するのは健康な被験者とは限らない。早期開発の被験者は、患者その他の特殊な集団である場合もある。健康な人の他、以下のような被験者パネルがある。

- ・ 腎機能・肝機能障害
- ・ 高齢者
- ・ 民族的に異なる集団 (日本人)
- ・ 閉経後女性
- ・ 疾患：リウマチ性関節炎、糖尿病、肥満、喘息、アレルギー、COPD、高血圧、虚血性心疾患など

被験者募集は、Web-site で、臨床試験に関する知識 (方法論や安全性に関する情報) を提供するとともに、被験者募集中の全ての試験の概要を紹介している。また、募集広告は、新聞、雑誌、テレビ、ラジオ、大学での広報活動、マラソンなどのスポーツ・イベント、スポーツ・クラブや大学のクラブ活動やチャリティなどの活動への資金援助を通じて行っている。

倫理的・医学的・法的な論拠から、被験者の直接益のない研究への参加は年間 4 回を超えることを禁じられている。このため、CHDR は、VIP (Volunteer Inclusion Period) Check に参加している。VIP check とは、臨床試験に参加する被験者の国際的な中央登録システムである。

6. 中枢神経系 (CNS) の研究開発

中枢神経系の治療薬の開発におけるバイオマーカーの確立は CHDR の主要な研究開発課題であり、Cohen 氏が作成した”Biomarkers in early phase development of central nervous system drugs.”と題するコンセプト・ペーパーに研究成果報告も含めてまとめられている。また、この他にも様々な CHDR オリジナルな発想によるバイオマーカーや検査手法を開発しており、こうした手法を駆使して、従来どおりの phase 1 から 3 へと進める伝統的な医薬品開発プロセスに対して、新しい評価指標、次の phase に進む際の用量設定の新しい方法論などを提案している。

CNS に関する研究の内容・手法等は以下のようなものである。

共同研究機関

中枢神経系の研究は、下記のような他施設との共同研究を行っている。

- ・ Ambulatory and Hospital Polysomnography : Holland Sleep Research Laboratory (ハーグ)
- ・ Functional MRI 3Tesla : Utrecht and Leiden University Medical Centers
- ・ PET : Free University Amsterdam Medical Center

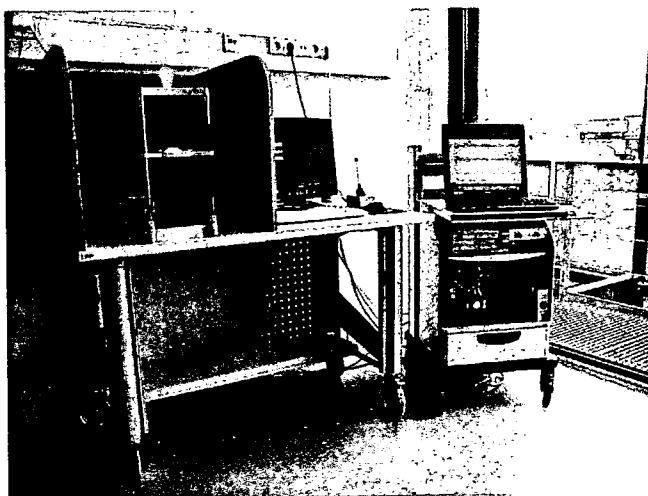
検査手法

検査手法は、下記のような方法を、応用しつつ研究開発・改善をはかっている。

- ・ アイ・ムーブメント分析 (鎮静・調整機能)
- ・ 適応・追跡能力 (眼と手の調整および監視)。
- ・ 脳波および誘発反応
- ・ 網羅的な (広範な) 認知機能検査一式 (記憶その他の高次脳機能)
- ・ 瞳孔その他自律神経機能検査

これらの検査には、「ニューロカート」(Neurocart) と称する検査機器 (写真) を使う。この機器についても、応用しつつ機器として改善をはかるための研究を行っている。

写真 CHDR Neurocart



CHDR プレゼンテーション
スライドより転載
(写真提供 : CHDR)

新規化合物の開発

また、表 1-3 のような、革新的な CNS に作用する化合物についての早期開発研究を行っている。

表 1-3 中枢神経系作用を持つ化合物についての早期開発研究

- | | |
|---|--|
| • Glutamatergic drugs | • Dopaminergic agents |
| - NAALADase-inhibitor | - Subtype-selective and aselective dopamine agonists |
| - Glycine reuptake inhibitor | - Subtype-selective dopamine antagonists |
| • GABAergic drugs | • Other monoaminergic agents |
| - Partial subtype-selective GABA-a-agonists | - MAO-A and B inhibitors |
| - Full- and partial benzodiazepine-agonists | - imidazoline agonists |
| • Neurokinin antagonists | • Cannabinoids |
| - neurokinin 1-antagonists | - THC |
| - neurokinin 3-antagonist | - Cb1-antagonist |
| • Serotonergic agents | • Challenge agents |
| - Subtype-selective serotonin agonists | - mCPP |
| - serotonin reuptake inhibitors | - Dexfenfluramine |
| | - 5hydroxytryptophan |

CHDR プレゼンテーションスライドより転載

作成：Adam Cohen

チャレンジ・テスト

CNS のチャレンジ・テストのいくつかのセットがある。これを用いて、医薬品の中枢神経系に対する影響を測定する。PET による分析も行う場合がある。以下のような項目を実施している。特に、カンナビノイドのヒト投与試験が行えるのはオランダの利点である。GCP・GMP 等の薬事規制に準拠して試験を実施している。

- 5HT 経口投与によるチャレンジ・テスト
- 抗うつ薬に関するメンタルストレス・テスト
- alcohol clamping 相互作用試験
- カンナビノイドのチャレンジ・テスト

アルコール相互作用試験 (clamping system for optimal alcohol interaction studies)

アルコールを静脈注射し、以下の推移を測定する試験を行っている。

- 呼気中の濃度
- Body sway
- Adaptive tracking
- Smooth pursuit eye movement

- VAS drunkenness

7. その他の疾患領域の研究開発

呼吸器・アレルギー関連

様々な肺疾患関係の研究を組み合わせている。被験者にアレルギー抗原を与えて気管支における反応をみる、片方の腕で血流を測定する、など様々な評価指標で検討している。Ecoscreen と称する機器を使って、呼気の測定を行うが、呼吸器系の疾患のバイオマーカーとしては有用である。研究領域としては、以下のようである。

- Bronchoprovocation tests
 - Methacholine, histamine
 - Experimental challenges: AMP, NKA, etc
- Disease models
 - Allergen challenge (nasal, bronchial)
- Airway sampling
 - Sputum induction
 - Nasal lavage, nasal brush
 - NO measurement (nasal, airway)
- Studies in patients
 - Asthma
 - Allergy and allergic rhinitis
 - COPD

心血管関連

心疾患関連の試験も種々行っているが、その中で、日本のバイオテクノロジー企業と共同で行ったものもある。これは新規の化合物についての心毒性の可能性を測定する心血管系の試験である。

- Intra-arterial infusions with flow and pressure assessment
- Mediator challenges (beta agonists etc)
- Combined CVS CNS assessment
- Coagulation assessment
- Platelet aggregometry
- Electronic ECG storage with specialised QT analysis and heart rate variability

凝固

- Pentasaccharides and low molecular heparins
 - First administration to man
 - Interaction studies
 - Pharmacokinetics in patients and special populations

- Coumarins
 - Interactions
 - Studies in thrombosis patients
- Fibrinolytics
 - PK in MI patients
 - PK PD in healthy volunteers
- Antiplatelet agents
 - Interactions and PD studies

消化器

- Collaboration with GI department LUMC
- Several pharmacodynamic measurements available including:
 - Pressure and volume measurements by barostat and multilumen catheters
- Stomach
- Rectum and colon
 - Studies in patients with dyspepsia, IBS and healthy volunteers

代謝およびゲノミクス

- Techniques
 - Fat and muscle biopsy with RNA extraction
 - Gene chip analysis of tissues
 - Heavy isotope analysis of protein and fat metabolism
 - Metabolomics (TNO Zeist) with NMR and mass spectroscopy
 - Endocrinological techniques (GH infusion and release, 24 hour hyperdense sampling, clamping)
- Patients
 - Studies in type 2 Diabetes Mellitus patients
 - Studies in obesity

筋肉バイオプシーによるバイオインフォマティクス

被験者より筋肉組織をバイオプシーにより採取し、これをコンピュータ・システムによって解析する。

食品 food study

食品に関しては、以下のような研究を行っている。

- 心血管・精神に対する茶の影響
- 脂質に対するコーヒーの影響
- 炎症および脂質に対するニンニクの影響
- グレープフルーツ・ジュースの影響
- 肥満についての研究

領域横断的研究 complex multidisciplinary projects

各診療科の専門領域と関連した研究としては以下のようなものがあり、種々の研究機関と連携し、領域横断的な協力関係のもとに実施している。

- ・ 神経内科
 - Epilepsy (collaboration LUMC, Meer en Bosch, Kempenhaeghe)
 - Sleep (collaboration LUMC, Holland Sleep Research Laboratory, Kempenhaeghe)
 - Migraine (collaboration LUMC/Michel Ferrari)
 - Dementia (collaboration LUMC/PROSPER-Group)
- ・ 精神科
 - Affective and anxiety disorders (collaboration LUMC)
 - Schizophrenic patients PK studies (collaboration LUMC, UMCU, Delta Psychiatric Hospital)
- ・ 腫瘍科
 - Breast cancer and protection against cardiotoxicity
 - 75 patients on chemotherapy
 - Multicenter clinical pharmacology study
- ・ バイオマーカー評価 (biochemical)
 - Echocardiography
 - ECG analysis with specialised QT and U wave assessment.

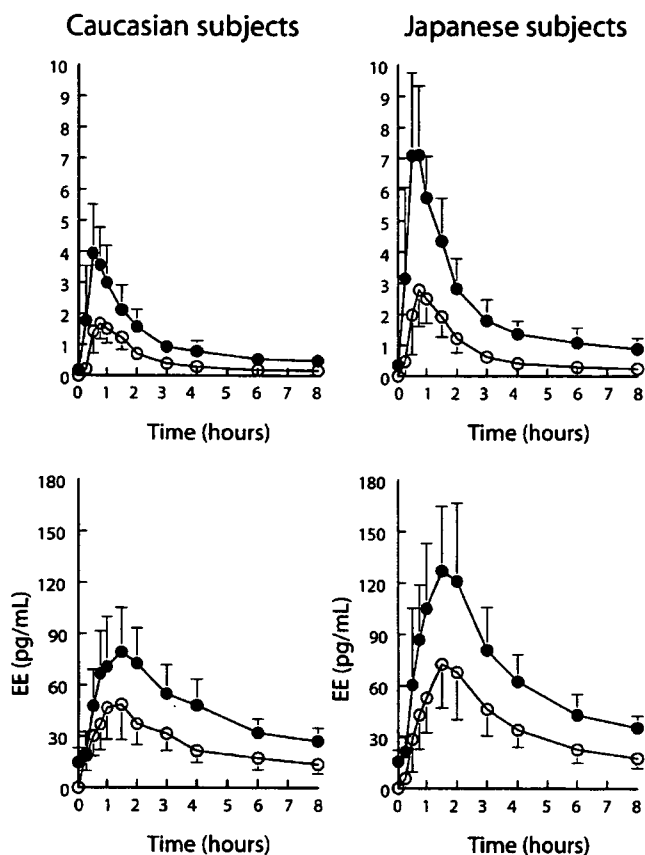
8. 日本人・コーカシアンの民族差についての研究

昭和大学（内田英二教授）、および株式会社東京臨床薬理研究所（TRCP）との共同研究で、日本人とコーカシアンの比較試験を行っている。日本人ボランティアは約6人いる。

ブリッジング試験を実施していくためのインフラストラクチャーとなるデータの蓄積を行っている。日本の施設で試験にあたる主要な研究者は Leiden 大学で2年間までの研修を行うこととし、CHDR の品質管理担当者が定期的に日本を訪問し、同一のデータマネジメント・システムを使うことによって、データを共有化し、共同の品質保証システムを維持している。

図 1-3 は、経口避妊薬について、オランダの女性と日本の女性を対象として実施された治験のデータである。単一プロトコルにより両国で行われ、CHDR と連携する民間事業者である Promasys によって独自に開発されたソフトウェアである Promasys®を使用し、インターネットを介してデータ登録が行われた。得られた結果としては、プロゲスタゲンとエチニール・エストラジオール（EE）の主要な薬物動態的パラメータにおいて、2つのグループ間に顕著な相違が現れることを示したが、体重補正後にこれらの相違は減少したが、消滅することはなかった（CHDR ホームページの解説による）。

図 1-3 CHDR と日本の機関との共同研究により得られたデータの事例



.CHDR ホームページより転載

9. 「治験の空洞化」についての意見交換

J-CLIPNET 側からは、日本の状況の説明として、治験の空洞化現象、ドラッグ・ラグ問題などについての説明がスライドプレゼンテーションとしてなされ、議論された。CHDR 側からは、その真の原因は何か、との問題提起がなされた。J-CLIPNET 側からの原因の説明としては、早期臨床開発についてはさほど変わらないがⅡ～Ⅲ相がコスト高であり、製薬企業が日本で開発するインセンティブを持ちにくいこと、などが挙げられた。CHDR 側としては、早期開発については日本の状況を知っており、さほどコスト高ではないのではないか、という認識であった。

CHDR 側からは、日本と必ずしも同じ状況ではないが、ヨーロッパでも臨床試験がコストの安い東欧、ロシア、ウクライナなどで行われる傾向について以前より問題意識が持たれているとの説明があった。最近ではインドなどにも流出している。最近ではインドの CRO が非倫理的な人体実験を行ったと報道された事例もある。こうした地域への流出は倫理的な観点からも問題が大きい。コストが理由となって起こる流出現象は食い止めようがないが、自分たちには、コストが高くても自分たちにしか出来ない、コストにみあう知識や方