

200816001A-B

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

多施設臨床研究ネットワークの中核機能を担う

クリニカルリサーチセンターの整備

平成18年度～20年度 総括・総合研究報告書

主任研究者 武林 亨

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

総括・総合研究報告（平成 18～20 年度） 多施設臨床研究ネットワークの中核
機能を担うクリニカルリサーチセンターの整備

A) 研究目的	4
B) 研究方法	4
C) 結果と考察	4
C-1（平成 20 年度総括研究報告）	
C-2（平成 18～20 年度総合研究報告）	30
D) 結論	54
E) 研究発表	55
F) 知的所有権の取得状況	55
G) 参考表	56
H) 参考図	68

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

総括・総合研究報告書

多施設臨床研究ネットワークの中核機能を担う

クリニカルリサーチセンターの整備

研究代表者	武林 亨	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授
研究分担者	相川直樹	慶應義塾大学医学部救急部教授
	相磯貞和	慶應義塾大学医学部解剖学教授
	池上直己	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教授
	大前和幸	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授
	河上 裕	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所教授
	久保田哲朗	慶應義塾大学医学部包括先進医療センター教授
	佐藤裕史	慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教授
	谷川原祐介	慶應義塾大学医学部薬剤部教授
	椿 広計	筑波大学大学院ビジネス科学研究科教授 (併)情報システム研究機構統計数理研究所
	半田 誠	慶應義塾大学医学部輸血細胞療法部助教授
	日比紀文	慶應義塾大学医学部内科学教授
	安井正人	慶應義塾大学医学部薬理学教授

研究要旨： 医学部・病院が一体となって治験・臨床研究全般の円滑な実施を支援するクリニカルリサーチセンターを設置し、厚生労働省・文部科学省から告示された「新たな治験活性化5ヵ年計画」において提示された“中核病院に期待される体制・機能”を考慮した6つの観点、(1) 治験・臨床研究の実施・実施支援体制の整備、(2) 治験・臨床研究の体制・効率の改善、(3) データ管理システム等の開発・導入 (IT化の促進)、(4) 人材育成、(5) 信頼性保証体制の整備・啓発活動、(6) 国際共同治験・医師主導治験・質の高い臨床研究への取り組み、から活動を行い、国際共同治験や質の高い臨床試験の推進と、その担い手となる治験を含む臨床研究の研究者、研究支援人材の育成を図った。

A. 研究目的

本研究の目的は、大学医学部・病院として新しい高度先進医療と画期的創業に寄与する治験・臨床研究実施体制を確立すること、および質の高い研究実施支援体制（人材育成システム・データ管理体制・信頼性保証体制）の整備を通じて、関東圏における臨床研究ネットワークを構築することである。具体的には初年度の現状分析により把握された5つの側面、(1)研究実施体制の充実、(2)データ管理システムの開発、(3)生物統計家の育成、(4)信頼性保証体制の整備、(5)臨床研究の推進力たる人材育成・教育システムの確立と被験者・社会啓発活動の充実、の観点から整備を行う。その特色は、研究・教育機能を擁する医学部と診療機能を擁する大学病院が一体となった体制の構築である。本学の特徴と強みを活かし、大学院医学研究科、総合医科学研究センターに加え、他の研究教育機関、医療機関と共同で整備を行う。初年度に設置したクリニカルリサーチセンターは、既存の治験管理センター機能を含む一元的な臨床研究・治験等の実施推進機関であり、そこでの活動を中心に、国際共同治験や質の高い臨床試験の推進と、その担い手となる治験を含む臨床研究の研究者、研究支援人材の育成を図ることを目的とする。

B. 研究方法

研究開始時の現状分析で取り組みを優先すべきと考えられた、(1)研究実施体制の充実、(2)データ管理システムの開発、

(3)生物統計家の育成、(4)信頼性保証体制の整備、(5)臨床研究の推進力たる人材育成・教育システムの確立と被験者・社会啓発活動の充実、の5つの側面からの取り組みに、平成19年3月30日に厚生労働省・文部科学省から告示された「新たな治験活性化5ヵ年計画」において提示された、“中核病院に期待される体制・機能”を加味し、以下の6つの観点から取り組みを行った。

(1) 治験・臨床研究の実施・実施支援体制の整備

(2) 治験・臨床研究の体制・効率の改善

(3) データ管理システム等の開発・導入（IT化の促進）

(4) 人材育成

(5) 信頼性保証体制の整備・啓発活動

(6) 国際共同治験・医師主導治験・質の高い臨床研究への取り組み

以上を通じ、治験・臨床研究の担い手となる治験を含む臨床研究の研究者、研究支援人材の育成を図った。

C. 結果と考察

C-1) 平成20年度活動の総括

1. 平成20年度活動の要約

平成20年度における本事業では、前18年度、19年度に基礎固めをした諸計画を更に発展させるとともに、前年度までの臨床研究・治験に対するCCRの支援活動から明らかになってきたいくつかの課題に絞って特に注力した。つまり、CCRが定期的継続的に行うべき事業の方向性がほぼ定まると同時に、向後更に集中し改善

すべき問題点も明瞭に同定された一年間であったと総括できよう。

以下に各活動領域に分けて一年間を概括する。

1. 臨床研究・治験に関する教育ならびに人材育成について

(ア) 臨床研究入門 (年2回; 2008年6月21日・28日、ならびに11月29日・12月6日)、臨床研究 advanced course (臨床研究デザインコース; 7月27日、3月1日)、医療統計コース (2008年10月15日~12月17日; 計10回) の三種類はそれぞれ既に回数を重ね、その内容、運営はほぼ軌道に乗ったといえる。そこで平成20年度からは、臨床研究入門については academia のみでなく産業界ならびに規制当局 (医薬品医療機器総合機構) にも広く参加を呼びかけることにした。ちょうど PMDA が審査官増員を行っている時期で、新規採用の方々のべ30名近い受講があった。産業界からも製薬企業、CRO、SMO などから総計20名余の受講があった。Academia からは、慶應関連病院のみならず、他の中核病院・拠点医療機関からの受講も増加傾向にあった。

(イ) 新たな試み

①医学研究の発表について: 日本の研究者は、殊に英語での口頭・紙上の研究発表に関しては殆ど指導を受ける機会がなかったため、個々人が各自独力で苦労を重ねる他なく、このため高質の研究成果があっても海外への発信に苦心する問題がかねて指摘されていた。そこで、日本人医学研究者の英語での口頭・論文発表の指導添削に長年の経験を有する Timothy Minton 日本医科大学准教授、

Masao Okazaki 慈恵医大准教授を招聘し、2008年11月15日に Medical presentation and writing と題して seminar を開催し、約100名の医師の参加を得た (慶應内)。

②Minnesota 大学との合同セミナー: 2007年から協力関係にある米国 Minnesota 大学 Academic Health Center から講師三名 (Professor Mark Paller、Professor John Connett、Ms Moira Keane) を招聘し、「臨床研究・治験活性化のためのセミナー—研究支援体制と IRB 活動を中心に」を2009年2月7日に開催した。厚労省研究開発振興課治験推進室の協力を得て治験中核・拠点医療機関にも案内し、約50名の参加を得た。治験計画・運営上の難点や IRB 審議の要点について講義を行った。

③Minnesota 大学による慶應若手臨床研究医への指導: ②に先行して、クリニカルリサーチセンターのフェロー3名が各自の実施中の臨床研究について発表し、同大内科学 Paller 教授他から指導を受ける学内セミナーを開催した (2月6日)。

④臨床研究 executive course の開催: 新たな臨床研究に関する倫理指針にも明記されているように、臨床研究者は、臨床研究ならびにこれに関連する倫理についての教育を受ける義務がある。多忙な臨床医にとってこれはもとより容易でなく、ことに指導的立場の上級医にとっては一入である。この難点の解決の一案として、全教授並びに准教授が出席する医学部教授会で一定時間を確保し、臨床研究・治験に関する最新の要綱について概説する executive course を開催した (2月16日)。

これは、臨床研究に関与する全医師に対して、臨床研究入門の受講を義務付け、これにもとづいて臨床研究資格認定証を発行する方針の一環である。

2. 治験体制について

平成19年中に既に相当な改善をみた治験関連の諸手続きの効率化はほぼ軌道にのり、治験依頼者の initial contact から IRB 承認までは一ヶ月前後で進むことが通例となっている。これに加えて、実際の治験開始までに必要となる諸々の具体的な診療・検査関連の準備についても、治験打診の時点から、IRB 承認への手続きと並行して、CRC、治験責任医師、依頼者間で下準備をあらかじめ進めるようになりつつある。

国際共同治験の準備、ことに治験費用算定方式の改善については、アストラゼネカ社との包括合意のもとで検討を重ねている（後述）。

また、治験コーディネーターについても、他施設、SMOなどで経験を重ねた中堅の新規任用を続けるとともに、治験収益の中からCRCの人件費を円滑に充当できるよう準備を開始した。

3. 臨床研究、医師主導治験の補助、consultation 倫理審査

(ア) 臨床研究・治験全体における包括的運営の今後の方向性についての検討

臨床研究ならびに治験の今後の展開、産官学の連携の発展、経営・運営面でのいっそうの向上をめざして、クリニカルリサーチセンターの運営・経営面についてその活動に対する助言を求めため、MBAを保持し、海外の consulting 会社を

経て運営面の knowhow に通暁する医師を客員准教授として2008年12月より任用し、適宜助言を得ている。

(イ) 生物統計解析

医師の自主臨床研究の計画に際しての例数設定、研究結果の統計解析などの生物統計については、従来、研究者が個別に衛生学公衆衛生学教室の疫学専門家に相談したり、独力で学習したり、まちまちな対応が通例であった。クリニカルリサーチセンターでは講師、data managerがある程度生物統計の相談応需を開始していたが、生物統計の専門家による supervision や全体的な助言が望まれていた。しかし、生物統計家の供給そのものがわが国では十分でなく、臨床研究や治験に通暁した専任の生物統計家の確保は産官学を問わず容易でない。他方、大学における自主臨床研究において、生物統計の consultation の業務量・頻度は、専任者を任用するほどには及ばない実態もある。そこで、製薬企業の臨床開発部門で大規模治験の生物統計解析に携わる中堅統計家を客員講師として2008年8月から委嘱し、月に二回定期的にクリニカルリサーチセンターで生物統計業務全体の指導監督助言を受けることとし、自主臨床研究の生物統計的側面の質の向上を図りつつある。

2. データセンター機能の確立

(1) M社との共同開発

データマネジメント部門においては、中・小規模の医師主導臨床研究に対しても、柔軟な運用を可能とするようなデー

タ管理システムの開発・導入を行った。医師主導研究においては、特にコスト面での制限が大きいため、システム上の小規模な変更を容易に行うことができ、バージョンアップ等のメンテナンス費用が極力少なくて済むようなシステムを必要としていた。いくつか提案を受けたシステムベンダーの中から、医師主導研究のサポート実績が豊富な M 社と共にデータ管理システムを共同開発することを決定した。

(2) データ管理システムのコンセプト

今回のシステム開発において、最も重視した点は、システム運用の柔軟性である。医師主導研究の場合、システム開発のすべてをベンダーに依頼する場合が多く、どんな些細な修正を行う際にも、すべてベンダーに依頼しなければならなかった。そのため、時間もかかり、費用がかさむのが問題となっていた。しかし、今回開発したデータ管理システムは、システムの基幹部分はメビックス社が作成するが、試験ごとに行うデータベースのセットアップは、慶應 CCR にて自ら行うことができるよう設計した。また、セットアップを行う際には、複雑なプログラムは不要であり、個々の研究のニーズに応じて、追加・修正を自由に行うことができる。また、少ない人数で、効率よく多くの試験を運用できるように、データの標準化を可能とする設計も含めることとした。近年、データ交換の国際的な標準規約となりつつある CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) のコンセプトおよび仕様を

採用し、他の研究機関、製薬企業または規制当局とのデータ交換や申請もスムーズに行うことができるよう配慮した。さらに、遠隔地からのデータ入力やセントラルデータクリーニングを行う必要があるため、EDC (Electronic Data Capture) 技術を採用した。臨床研究の協力施設は、全国にまたがることが多いが、これにより、国内だけでなく、海外施設との共同研究も可能となる。データクリーニングの即時対応や、問題の早期解決にもつながり、より品質の高いデータを収集することが可能となる。

(3) システム開発の経緯

まず、システムに必要な機能とそれを使うユーザーの役割を決定し、今年度のスケジュールを次のように作成した。

- 第1期：データベース・セットアップ機能（データ入力を可能とする）
- 第2期：データ検索機能、コーディング機能
- 第3期：ロジカルチェック機能、導出変数設定機能、クエリー発行機能
- 第4期：データエクスポート、インポート機能など

本システムは、次の4つの基本構成要素からなる。システムの全般を管理する Trial Center、個々の研究のデータベースをセットアップする Trial Maker、協力施設の医師、CRC が入力する画面となる Trial Spot、データセンターにてセントラルデータクリーニングを行い、

クエリーの発行、データの修正、データベースロックなどを行う Data Manager である。H20 年 5 月には、基本的構成を確立し、評価版をリリースした。

システムの具体的な検証・修正作業を進めるため、パイロットスタディとして、STARCAST 試験を選択した。この試験は、高血圧を対象とした中規模（目標症例数：220 例）の試験であるため、臨床研究のデータベースをセットアップする上で基本的な要素がほぼすべて含まれている標準的な試験であったため、パイロットとして好都合であった。具体的なセットアップ作業を進めながら、システム上の問題点を発見し、検討・修正を繰り返しながら開発を進めた。

H20 年夏季には、M 社の開発要員確保が困難となったうえ、データの整合性の問題が発生し、スケジュールが大幅に遅れた。そこで、目標設定を再度確認するとともに、優先順位を大きく見直し、効率の良い開発を極力維持するよう努めた。

H20 年秋季には、M 社の要員問題は解消され、未解決の新しい課題に取り組んだ。ロジカルチェック、導出変数を設定するモジュールを開発し、マウスを使った簡単なプログラミングで、実現することができた。また、入力に関する拡張機能として、Manual Discrepancy 機能と Pending 機能を追加した。前者は、データ入力者がデー

タに疑問を感じたときや、データマネージャーが目視チェックを行ったときに、入力画面右端に配置されたボタンをおし、チェックコメントを残すことができる。そのコメントデータは、データクリーニング専用のデータベース（Discrepancy データベース）へ自動的に移行する。この Discrepancy データベースには、ロジカルチェックで検出されたエラーも自動的に移行するため、データマネージャーは、目視チェックとロジカルチェックで検出されたエラーを一元管理することが可能となり、効率的にデータクリーニング作業を実施することができる。後者の Pending 機能については、CRC 等の医師以外の担当者が入力する際に、医師に確認しなければ最終的な入力値が確定しない場合に、入力画面右端に設置されたボタンをおし、コメントを残すことができる。後日、医師が入力画面を開けた際に、Pending ボタンが押された項目を素早く検索することができ、入力値を確定するという時間差入力を可能とした。セットアップ作業を具体的に進めてく中では、膨大な作業が問題となり、繰り返し作業を半自動化する Wizard 機能を開発した。これにより、設定ミスの可能性が大幅に軽減され、確認するための時間が大幅に短縮された。

H20 年 10 月には、北里大学臨床薬理研究所のデータマネージャーに協力をあおいで外部レビューを受け、第三者の立場から、様々な貴重な意見を得るこ

とができた。全般的には、CDISC の技術を積極的に取り入れ、実践を試みている点が高く評価された。詳細な点については、ログイン ID とパスワードを忘れたときの対処方法や、そもそも忘れさせないための工夫についての提言はとても参考となった。また、クエリ一回答を催促するメールや、項目を選択する際のブロックコピー等の機能追加の提言も参考となった。

H20 年 11 月ごろスケジュールの遅れが目立つようになり、その原因について M 社と協議したところ、当初の開発手法に関する認識が両者で異なることが明らかとなった。メビックス社では、すべての設計を最初に行い、ひとつひとつの機能を実装・納品していく従来の手法（ウォーターフォール方式）を使い製造した場合には、4000 万円以上かかってしまう試算結果があったため、スパイラル（設計・実装を同時にすすめるが、中間の段階では、完全には機能しない）の手法を採用することで採算ベースに乗せ、完全ではないが動作・デモが可能な状況を作ること、メビックス社内の理解を得てプロジェクトを進めてきたという経緯があった。その反面、11 月の時点で確実に機能しておくべきと慶應 CCR が考えていた機能が完全には機能しない、あるいは、納期提示が難しい状況があったため、期間限定的にウォーターフォール方式に切り替え、慶應 CCR が 12 月末までに必ず機能しておくべきという考える事項を再整理し、目標を改め

て再設定した。その後、新たな目標に向かって順調に推移した。

H21 年 1 月には、Version1.0 をリリースし、研究者らへ開発状況を公開した。現在は、個々の臨床研究のセットアップ作業を進めつつ、M 社と毎週月曜日に会合を開き、更なる修正点をリストアップした上で、作業方針を確認し、その週の金曜日に完成部分をリリースするという作業を繰り返し行っている。

進行中の臨床研究（本データ管理システムを使用することが決定している試験）

- STARCAST 試験（Short Treatment with the ARB Candesartan Surveyed by Telemedicine）（220 例）

高血圧を対象とした中規模（目標症例数：220 例）の試験であるため、臨床研究のデータベースをセットアップする上で基本的な要素がほぼすべて含まれており、パイロット試験として最適であった。現在、セットアップ作業の最終化を行っている。

- SAKURA 試験（関節リウマチ患者の生命予後に関する調査）（600 例）

関節リウマチ患者の診療データを基に、研究用データベースを作成するプロジェクトであり、本システムの基礎技術を応用してセットアップを行う。データ検索機能については、慶應 CCR にてあらかじめ主だった検索

式をいくつか準備し、それを研究者がそのまま利用できるような設計しているが、研究者自身が既存の検索式の一部を変更して利用することも可能である。また、本プロジェクトの追跡期間は10年間以上を予定しているため、柔軟な検索機能だけではなく、堅牢性、安定性を重視した設計としている。

- LEEBOC (C型慢性肝疾患患者に対する分岐鎖アミノ酸(BCAA)顆粒製剤長期投与試験) (200例)

割付システムを使って、割付サービスを提供している。将来的には、この機能をデータ管理システム本体に組み込む予定であり、慶應 CCR 単独で、より簡便にサービスを提供することができる。本試験に対するデータベースのセットアップは、順次実施する予定である。

- E-CAM (うつ病における通常治療と併用療法 (通常治療+認知行動療法) の有効性および費用対効果に関する単盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験) (80例)

上記LEEBOC試験と同様であるが、割付サービスを提供している。本試験に対するデータベースのセットアップは、順次実施する予定である。

(4) システム開発の現状

H21年1月までにシステムの基礎部分が完成し、現在はデータクリーニングや、データ交換の機能など、次のステップに向けて開発を進めている。H21年3月までには、STARCAST、SAKURAの2試験は、

本セットアップとテスト期間を終了し、H21年4月からは本格的な運用開始となる見込みである。

(5) システム開発の展望

来年度以降は、基礎部分をさらに充実させ、症例リクルート、データ入力、クエリー等の進捗管理機能を追加し、CDISCのODM (Operational Data Model) 認証や、外部機関による Computerized System Validation も実施したいと考えている。また、個人情報をも匿名化するプロセスを十分に検討し、慶應大学病院の臨床検査部、協力施設、臨床検査会社からの臨床検査値データを電子的に受け入れる体制を確立する予定である。

現在のところ、24時間365日のサービスを提供する予定であるが、長期間の運用中には、何度かバージョンアップや、メンテナンスによりシステム運用を休止することも発生する。その際の対応方法も検討課題である。

また、医師やCRC等の入力者らに対して、トレーニングも必要と考えている。ヘルプデスクは体制維持に費用がかかるため、オンラインマニュアルや、動画による資料作成を検討している。

中・長期の計画として、携帯電話などのモバイルデバイスからの入力や、ヘルスケアシステムとの連携にも挑戦したい。また、患者の来院予定や、試験スケジュール等のCRCサポート機能や、研究者との倫理審査や契約管理、有害事象の報告管理体制などの事務局サポート

機能も盛り込みたいと考えている。

今後も、本データ管理システムをよりよく育て、研究者の要望にきめ細かく、かつ効率的に応えられるよう、システム開発ならびに基盤整備を行っていく予定である。

3. 治験パネルシステムの開発

慶應義塾大学病院は年間外来受診者数延べ111万人、入院患者数延べ34万病床・日(いずれも平成19年度実績)の大規模特定機能病院である。その診療活動に伴う膨大な医療記録は、本来臨床試験の計画や実施における重要な研究資源であるが、医療情報の二次利用に必須な体系的電子化は未だ導入計画の段階であり、臨床研究実施拠点としての可能性を具現化する上で大きな課題となっている。

そこで本学では、病院の診療活動を反映する別系統の情報源として、診療報酬請求情報(レセプト情報)に着目した。すなわち、これを臨床検査情報と結合してデータベース化した上、効率的に検索可能なソフトウェアを整備することによって、被験者候補検索、実施可能性調査、被験者組み入れ予測など、臨床試験の効率化と活性化に寄与し得るシステムが構築可能であるかを検証した。

平成19年度の取り組みの結果、本システムの運用に必要なデータの病院医事会計システムおよび臨床検査システムからの取得について、データ抽出用ソフトウェアの設計・プログラミング・検証が終了し、また実際の作業手順の検討、試験抽出、内容確認

などの基礎的準備作業が完了した。これを受けて、本年度は本システムの試験運用と実地試用テストへ移行した。具体的には、2007年4月～2008年3月の12ヶ月間における慶應義塾大学病院の全ての診療(入院・外来)に関して、約2000万レコードの診療報酬請求情報をDPCデータE/Fファイル形式に整形して出力し(CSV形式)、これを臨床検査実施記録(HL7形式)と合わせて本システムのリレーショナル型データベース(Oracle 10gR2)に格納した。次に、このデータベースを検索するフロントエンドとして、H社によるJavaベースのwebアプリケーション「治験パネルシステム」を基盤に本学独自の機能拡張を行い、臨床試験被験者候補検索システムとして整備した。さらに実地評価を目的として、複数の実際の臨床試験プロトコルを用い、実運用に移行した際に想定される使用法に即した機能評価(被験者候補の検索テスト)を実施した。その結果は良好であり、担当医の記憶や紙カルテの手作業によってスクリーニングされ症例登録された被験者は、いずれのプロトコルに関しても、本システムによる一次検索の対象者として捕捉可能であったことが検証された。

本システムは、病名や実施した検査・処置、処方薬剤名、臨床検査値など、データベースに格納された種々の情報を柔軟に組み合わせることによって、従来は医師・CRCの多大な労力と長時間の作業によってのみ可能であった被験者候補のスクリーニングを、大幅に効率化し得る可能性を示した。

レセプト情報は診療内容のごく一部を反映する情報に過ぎず、またそのデータの出自に由来する制限のため、データの量や質

精度)には本質的に限界がある。すなわち、医学的情報としては一定水準以上の精度を本来期待し得ない情報であって、かつ現状では検索対象としてデータベースに格納可能なデータの種類や量に一定の限界があることから、被験者候補検索は本システムのみでは当然完結し得ない。

しかしながら、診療録の記載や画像診断、生理学的検査など、機械検索に元来なじまない情報を併用した二次スクリーニングを後段において行うことを前提とする場合には、本システムによる一次スクリーニングは、被験者候補検索の効率化により、臨床試験推進の有力なツールとしての可能性があると考えられる。

今後、実用化システムとしての活用においては、全体的な検索能力の向上に加え、被験者候補としてスクリーニングされた対象者の外来受診予定情報や担当医情報などの有機的な連携による、一層の効率化が課題である。

4. クリニカルリサーチフェローの活動報告

①内科医（腎臓・内分泌・代謝内科）

(1)教育歴（受講または講師）

2008/7/27 臨床研究デザイン：観察コース TA

2008/8/24 臨床研究デザイン：臨床試験コース TA

2008/9/29-30 北里・ハーバードシンポジウム受講

2008/10/15-12, 17 臨床統計基礎コース TA

2008/11/15 Medical Presentation and Writing 受講

2009/2/22 臨床研究デザイン：観察コース TA

2009/3 1 臨床研究デザイン：臨床試験コース TA

2009/2/6 慶應・ミネソタ大学国際セミナー受講

2009/2/7 臨床研究・治験活性化のための国際セミナー受講

(2)治験参加実績

・エーザイ(株)E5564-G000-301 重症セブシス患者における Eritoran Tetrasodium のプラゼボ対照比較試験の日本クリニカルコーディネーティングセンターとしての業務遂行。

・ヤンセンファーマ(株)の"イトラコナゾール内容液の深在性真菌症及び発熱性好中球減少症に対する適応拡大治験"における腎機能安全委員。

(3)臨床研究参加実績

(4)業績（原著論文、著書、学会発表、その他）

学会発表

・丸山達也、大野洋一他 インスリン抵抗性を有する非肥満高血圧症例における、腫瘍壊死因子 α 受容体 2(TNFR2)のマイクロサテライト多型は可溶性受容体 TNFR2 よりも可溶性受容体 TNFR1 に関連する 2008。10 第31回日本高血圧学会

・佐藤敦久、丸山達也 本態性高血圧症患者における選択的アルドステロンブロッカー(SAB)、エブレレノン
の臨床効果 2008。10 第31回日本高血圧学会

・佐藤敦久、丸山達也 腎保護薬としての抗アルドステロン薬 どこまで適応か? 2008。10 第 31 回日本高血圧学会

・丸山達也 山口慎太郎他 胆汁性閉塞性肝硬変に Fanconi 症候群を合併した一例 2008。10 月第 38 回日本腎臓学会東部学術大会

・木内謙一郎、柴田洋孝、丸山達也他 肝転移、脊椎転移に対して TAE および腫瘍摘出術が有効であった悪性褐色細胞腫の一例 2009。2 月 第 9 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会

・山口慎太郎、丸山達也他 低リン血症、病的骨折を契機に明らかになった、胆汁性閉塞性肝硬変に Fanconi 症候群を合併した一例 2009。2 月 第 9 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会

(5) 現在実施中の臨床研究のデザイン概要

【研究名】

透析患者におけるプロカルシトニンの血中濃度と貧血の関連の解析

【背景】

日本において透析患者は 27 万人を超え、毎年約 3 万人が新規に透析を導入されている。透析患者においては、脳心血管疾患(CVD)の合併率の高さは一般人口の 10-20 倍という報告もある¹⁾。

透析患者における CVD の危険因子として動脈硬化の進行や貧血が重要であることが明らかにされてきた⁷⁾。言うまでもなく透析患者においては

エリスロポエチン(EPO)産生の低下があるために腎性貧血が持続している。EPO 製剤により透析患者の貧血は劇的に改善し、QOL も改善したことの意義は多大である。しかし EPO 製剤を使用しても、EPO に対する抵抗性が存在し、貧血が持続することが問題となっている。

EPO 抵抗性については徐々に解析が進み原因が明らかにされてきた。高感度 CRP を測定すると、透析患者では高値を呈しており、慢性の炎症状態にある²⁾。慢性の炎症の一因として、酸化ストレスの亢進することにより生じる種々の酸化物質、中でも酸化脂質が原因と考えられる。飽和脂肪酸のある種の酸化脂質は、LPS など細菌の壁成分と交差反応性を有するエピトープを持つため、これが生体において細菌感染と同様の免疫反応を惹起する。その結果これらの酸化物質により全身の免疫細胞や血管内皮においてサイトカインが誘導され、炎症状態が持続する。TNF- α や IL-6 が赤血球前駆細胞における EPO に対する感受性を下げることが示されている⁸⁾。またこれらサイトカインが Heparin を誘導し、Heparin が血中の鉄をマクロファージに移動させる結果、有効利用できる鉄が減少することも貧血の一因となっている⁹⁾。

最近になり、細菌や真菌による感染症をウイルスによる感染症と鑑別し、また敗血症のマーカーとしても、プロカルシトニンが優れていることが

報告され³⁾、臨床応用されるようになった。プロカルシトニン⁴⁾はカルシトニンの前駆物質で、通常は甲状腺のC細胞でのみ産生され、通常の血中濃度は測定感度以下である。しかし全身性の細菌感染によって、肺、腎、肝、脂肪細胞、筋肉、などの全身の臓器から産生される。TNF α などのサイトカインよりはやや遅く、CRPよりは早く(数時間から十数時間)増加し、半減期は25-30時間程度と報告されている⁴⁾。また敗血症においてプロカルシトニン濃度が上昇しても、カルシトニンの血中濃度は上昇しない⁵⁾。プロカルシトニンがin vivoで何をしているのかはまだ明らかでない部分が多いが、サイトカインの誘導や、iNOSを誘導することでNO産生を亢進させることが明らかにされている⁶⁾。

透析患者においては、細菌感染と同様の慢性炎症状態にあることから、透析患者においてもプロカルシトニンが高値を呈し、サイトカインとしてEPO抵抗性に直接関与している可能性が考えられる。

プロカルシトニンによるEPO抵抗性の解明により、透析患者におけるより効率的な貧血治療に結びつく可能性がある。

【目的】

この研究では、透析患者のプロカルシトニンと、貧血およびEPO抵抗性についての関連の有無を検討する。

【対象】 (eligibility criteria)

慶應義塾大学病院、国際医療福祉大

学三田病院、山川クリニック、柴垣クリニックその他の関連病院に通う透析患者を対象とする。透析導入原疾患は問わない。年齢20歳以上80歳未満。MDSなど強度の貧血となる疾患を合併している患者は除く。先天性および後天性の免疫不全の合併を有する患者も除外する。以下の項目を測定する。Hb \leq 9.0g/dl未満を満たす患者については2ヶ月以上の間隔を空け、Hb \geq 10となった時点で再度測定する。

【研究期間】

症例登録期間2009年7月-2010年7月

観察期間2年

【目標症例数】200

【割り付け】なし

【統計学的解析】

Primary outcome: 貧血の改善度(Hb)

解析方法 Hb、EPO/Hb比を応答変数、プロカルシトニン、TNF- α 、IL-6、hs-CRP、フェリチン、TSAT(鉄飽和率)等を説明変数とした重回帰分析を行う。

【進捗状況】

倫理委員会への書類を準備中。研究資金については中外製薬(株)と交渉中。

②皮膚科医

(1)教育歴(受講または講師)

臨床研究デザイン 「観察研究コース」TA(平成20年7月)

臨床研究デザイン 「臨床試験コー

ス」TA（平成20年7月）
臨床研究デザイン「臨床試験コース」TA（平成21年3月）

(2) 治験参加実績

ステロイド療法により臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者を対象とした NPB-01 の第Ⅱ相探索試験、2008年11月～2010年03月、日本製薬株式会社、治験分担医師

(3) 臨床研究参加実績

PDAI (Pemphigus Disease Area Index) と新しい天疱瘡病勢評価法の検討。
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

(4) 業績（原著論文、著書、学会発表、その他）

・清水智子、谷川瑛子、天谷雅行：
PDAI (Pemphigus Disease Area Index) と新しい天疱瘡病勢評価法の検討。
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成20年度第2回総会、東京、2008、12。

(5) 現在実施中の臨床研究のデザイン概要

【研究名】

天疱瘡・類天疱瘡治療におけるリツキシマブの有効性・安全性の検討

【背景】

稀少難治性皮膚疾患である天疱瘡または類天疱瘡の難治例に対して、近年分子標的薬剤であるリツキシマブの有効性が海外より多数報告されているが、本邦では保険適応外でありこれまでにその有効性の検討はされていない。今回、高度先進医療制度

を用いて、従来のステロイド治療に抵抗性の天疱瘡および類天疱瘡に対するリツキシマブの有効性と安全性を評価する研究を立案した。

【目的】

天疱瘡または類天疱瘡におけるリツキシマブの効果および安全性の評価

【対象】 (eligibility criteria)

- ①天疱瘡または類天疱瘡患者
- ②成人男女
- ③ステロイド抵抗性（プレドニゾロン換算で20mg/日以下に減量できない）の症例

【研究期間】

症例登録期間 5年間
観察期間 2年間

【目標症例数】

20例

【割り付け】 (もしある場合)

なし

【統計学的解析】

Primary outcome
臨床症状の改善度 (PDAI score)
血清中 Deg1・Deg3 抗体価
Secondary Assessments
再燃までの期間 再燃率
有害事象の発生率
解析方法
ベア t 検定 ITT 解析

【進捗状況】

倫理審査委員会提出書類作成中

③内科（消化器内科）

- (1) 教育歴（受講または講師）
なし

(2) 治験参加実績

なし

(3) 臨床研究参加実績

参加試験名

早期胃癌または胃腺腫に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後潰瘍に対するH2受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬による治療効果の非盲検比較試 (UMIN000001069)

早期胃癌内視鏡治療後のサーベイランス (UMIN000001057)

NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対するボラプレジンクによる治癒促進作用の臨床的検討 (UMIN000001538)

大腸内視鏡検査前処置薬における患者受容性の比較検討 (UMIN000001566)

(4) 業績 (原著論文、著書、学会発表、その他)

英文原著

・ Naoki Hosoe, Hiroyuki Imaeda, Kazuhiro Kashiwagi, et al.

Clinical results of endoscopic hemostasis using a short transparent hood and short hemoclips for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: Dig. Endoscopy 21(2) in press

邦文原著

・胃腫瘍性病変に対する低侵襲を旨としたESDの工夫とクリニカルパス 細江直樹、今枝博之、井田陽介、他 Progress of Digestive Endoscopy(1348-9844)73 巻 2 号 Page58-61, 2(2008.12)

邦文著書

・細江直樹、杉野吉則、日比紀文：

消化器のX線診断 6。胃粘膜下腫瘍 総合臨床 57 巻 7 号 Page2023-2031(2008.07)

学会発表

・細江直樹、今枝博之、日比紀文：胃腫瘍性病変に対するESDクリティカルパス(4日間)の検討、第94回日本消化器病学会総会。福岡、2008年5月

・細江直樹、今枝博之、日比紀文：非静脈瘤性上部消化管出血に対するクリップ止血法の工夫、第75回日本消化器内視鏡学会総会。横浜、2008年5月

・細江直樹、今枝博之、岩崎栄典、菅沼和弘、井田陽介、岩男泰、相浦浩一、緒方晴彦、北川雄光、日比紀文 胃ESD時代における内視鏡治療の位置づけ 胃腫瘍性病変に対する低侵襲を旨としたESD、第86回日本消化器内視鏡学会関東地方会。東京、2008年6月

・細江直樹、今枝博之、長沼誠、井田陽介、別所理恵子、柏木和弘、中溝裕雅、相浦浩一、岩男泰、緒方晴彦、日比紀文：カプセル内視鏡施行例の後ろ向き検討、第46回小腸研究会。東京、2008年11月

・細江直樹、今枝博之、井田陽介、菅沼和弘、津和野伸一、鈴木秀和、和田則仁、才川義朗、相浦浩一、杉野吉則、緒方晴彦、岩男泰、熊井浩一郎、北川雄光、日比紀文：残胃早期癌内視鏡診断治療の工夫 残胃早期胃癌に対する内視鏡的治療の検討、第87回日本消化器内視鏡学会

関東地方会。東京、2008年12月
(5)現在実施中の臨床研究のデザイン概要

【研究名】

大腸内視鏡検査前処置薬における患者受容性の比較検討

【背景、目的】

大腸疾患を早期発見するために大腸内視鏡検査が広く普及することが重要である。大腸内視鏡検査を有効に行うには前処置(下剤)が必要となる。前処置薬として本邦ではポリエチレングリコール(以下 PEG と略す)含有電解質溶液を用いる前処置法が一般的であるが、PEG は等張化するために多量の水(2 リットル)で溶解して服用する必要があり、服用液量が多く、味にも問題があるため、患者が服用時に嘔気を催すなどして、必要十分量を内服できないケースがあり、問題となっていた。そこでリン酸ナトリウム塩錠剤(以下 NaP 錠と略す)が2007年6月より本邦で発売された。NaP 錠は海外においては、大腸前処置薬として以前より使用されており、PEG と NaP 錠との受容性(内服のしやすさ)、副作用などの比較検討が報告されている。(Kastenberg, D. et al, J of clin gastroenterol. 41(1) ; 54-61, 2007) (Johanson, JF. et al, Am J Gastroenterol. 102(10):2238-46. 2007)しかし、海外での PEG の投与量が4 リットルと本邦とは異なることより PEG 2 リットルでの報告は、本邦における第Ⅲ相比較臨床試験の参考結果しかない

(日比紀文。薬理と治療 35(6); 617-46、2007)。また、剤形が異なることより盲検化比較試験は不可能で、受容性という主観的なものを評価項目とするためバイアスを取り除くことが困難である。以上より新たな手法(クロスオーバーデザイン)を用いて、PEG と NaP 錠との受容性(内服のしやすさ)を客観的に比較検討することを目的とした。

【対象】 (eligibility criteria)

当院内科消化器内科で1年以内に複数回(2回以上)の大腸内視鏡検査が必要であると予想される患者100例。

【研究期間】

症例登録期間 平成20年12月13日より1年間。

観察期間 なし(第2回検査終了後まで)

【目標症例数】

100例

【割り付け】

置換ブロック法

【統計学的解析】

Primary outcome 患者受容性

Secondary Assessments 腸管洗浄度、有害事象発現頻度(腹痛、嘔気など)
解析方法 受容性に関してはアンケート調査、腸管洗浄度は盲検化した内視鏡が判定を行う。患者受容性の群間比較は順序データとみなして Wilcoxon 順位和検定を行う。

【進捗状況】

平成21年3月2日現在29例の症例登録あり。

④内科（血液・感染・リウマチ内科）

(1)教育歴（受講または講師）

- ・H20年8月・9月 臨床研究デザインコースTA
- ・H20年10月～12月 医療統計基礎コースTA
- ・H21年1月 臨床研究デザインコースTA

(2)治験参加実績

- ・びまん型全身性強皮症を対象としたIVIGの有効性試験：症例数2名
- ・ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎を対象としたIVIG試験：症例数1名
- ・多発性/皮膚筋炎に合併する間質性肺炎を対象としたタクロリムス試験（医師主導型）：症例数1名
- ・ゴリムマブの関節リウマチ患者を対象とした単剤投与試験：症例数0名
- ・オクレリズマブの関節リウマチを対象とした用量反応性試験：症例数2名
- ・セルトリズマブの関節リウマチ患者を対象とした有効性試験：症例数0名

(3)臨床研究参加実績

- ・関節リウマチ患者の生命予後に関する前向きおよび後向き観察研究
- ・ステロイド性骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤週1回製剤の連日製剤に対する非劣性試験
- ・抗U1RNP抗体陽性膠原病患者の肺動脈性肺高血圧症に対する副腎皮質ステロイド療法の検討
- ・強皮症の末梢循環障害に対するG-CSF療法の有効性の検討

- ・膠原病に伴う早期または境界型肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬の検討
- ・膠原病における間質性肺疾患に関する前向き研究
- ・膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究
- ・NSAIDs起因性小腸粘膜傷害に対するボラブレジンクによる治癒促進作用に関する臨床的検討

(4)業績（原著論文、著書、学会発表、その他）

原著論文

- ・Suwa A, Kaneko Y (他4名, 3番目) : Successful treatment of refractory polymyositis with the immunosuppressant mizoribine: case report. Clin Rheumatol. 2009;28(2): 227-229.
- ・Sato S, Kaneko Y (他6名, 5番目) : Longterm effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-year followup. J Rheumatol. 2008; 35(1): 142-146.

学会発表

- ・高田哲也、金子祐子（他7名, 3番目）：C型肝炎に対するインターフェロン療法後、抗SRP抗体陽性多発性筋炎を発症した一例。関東リウマチ41号 P225-232
- ・木村納子、金子祐子（他8名, 7番目）：Infliximabからetanerceptに変更した関節リウマチ症例の検討。日本リウ

マチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 52回・17回 Page470

- ・白井悠一郎、金子祐子（他 3 名、2 番目）：右心カテーテル検査で確定診断を得た膠原病合併肺動脈性肺高血圧の検討。日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 52回・17回 Page280
- (5) 現在実施中の臨床研究のデザイン概要

【試験 I 研究名】

関節リウマチ患者の生命予後に関する前向きおよび後向き観察研究

【背景】

関節リウマチは全身の関節炎を主症状とする慢性炎症性疾患である。障害臓器は関節が主であるが、間質性肺炎や二次性アミロイドーシスなど多臓器に及ぶことも多く、関節リウマチ患者は健常者と比較して死亡率が高いことや心血管イベントが多いことが報告されている。近年、早期診断法の進歩や生物学的製剤の登場により、関節リウマチに対する臨床は著しく変化してきた。しかしながら、このような状況下での予後や合併症に関する報告は少ない。

【目的】

新規関節リウマチ患者を対象とし、長期生命予後を検討することを目的とする。また、同時に関節リウマチの経過、治療効果、合併症等についても評価を行い、生命予後規定因子同定も目的とする。

【対象】

以下 4 項目をすべて満たす患者を対象とする。

- (1) 慶應義塾大学病院内科に通院または入院中であること
- (2) 1987 年アメリカリウマチ学会分類基準または 1994 年日本リウマチ学会早期診断基準を満たすこと。
- (3) 慶應義塾大学病院初診時に未治療であること。ただし NSAIDs、外用剤治療は可とする。
- (4) 研究に関して理解し同意の判断が可能であること。

【研究期間】

症例登録期間

前向き観察集団:平成 19 年 8 月～平成 28 年 7 月

後向き観察集団:平成 15 年 4 月～平成 19 年 7 月

観察期間 10 年間

【目標症例数】

前向き観察集団 600 例、

後向き観察集団 300 例

【割り付け】 なし

【統計学的解析】

Primary outcome 生命予後

Secondary Assessments 疾患活動性、薬剤副作用、自己免疫異常、骨粗鬆症、動脈硬化

解析方法 Kaplan-meier 法による生命表分析、標準化死亡率比、Cox 回帰

【進捗状況】

登録症例数 前向き観察集団 58 例、後向き観察集団 59 例

【試験Ⅱ 研究名】

ステロイド性骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤週1回製剤の連日製剤に対する非劣性試験

【背景】

ステロイドは膠原病治療に欠かせない薬剤であるが、副作用として骨粗鬆症をきたし、骨折リスクを高めることが知られている。新世代ビスホスホネート製剤であるアレンドロネートは、すでに大規模前向き二重盲検試験によって、

ステロイド誘発性骨粗鬆症 (Glucocorticoid-induced osteoporosis: GIOP) における骨密度増加効果および新規骨折予防効果が認められた。しかしながら、内服法の制約からコンプライアンスの悪い症例が多い。近年、アレンドロネートの週1回製剤が開発され、退行期骨粗鬆症では同等性が報告されているが、GIOPは退行期骨粗鬆症と比してビスホスホネート製剤による骨密度増加効果が弱いことなどが知られており、これまでGIOPを対象として、週1回製剤の治療有効性・安全性について連日投与製剤と比較をしたデータはない。

【目的】

GIOPにおいて、ビスホスホネート連日製剤に対する週1回製剤の非劣性を検証する。

【対象】

ステロイド剤をプレドニゾン換算5mg/日以上を12週以内に開始され、今後12週以上投与することが見込ま

れる患者。

【研究期間】

症例登録期間：平成20年3月～平成23年3月

観察期間：1年間

【目標症例数】130例

【割り付け】

アレンドロネート連日投与群(D群)、アレンドロネート週1回投与群(W群)の2群に無作為に割付ける。割付の際には、ステロイド最大投与量(15mg/日以上・未満)、性別(男性・未閉経女性・閉経女性)で層別化する。

【統計学的解析】

Primary outcome 投与開始1年後の腰椎骨密度の変化率

Secondary Assessments 6ヶ月後の腰椎骨密度の変化率、大腿骨大転子・橈骨遠位端骨密度の変化率、新規骨折発生率、有害事象発生率、服薬コンプライアンス

解析方法 t検定、95%信頼区間

【進捗状況】

登録症例 4例

【試験名Ⅲ 研究名】

ステロイド性骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤週1回製剤の連日製剤に対する非劣性試験

【背景】

ステロイドは膠原病治療に欠かせない薬剤であるが、副作用として骨粗鬆症をきたし、骨折リスクを高めることが知られている。新世代ビスホスホネート製剤であるアレンドロネ