

Fig. 1. Quantitative real-time RT-PCR of genes related to adenosine. Expression of eight genes related to adenosine were verified by quantitative real-time RT-PCR. The expression levels of A2aR, A2bR, ADA, and cytosolic 5'-nucleotidase were significantly down-regulated in failing hearts compared to nonfailing hearts. The levels of gene expression of the other four genes did not differ significantly between failing and nonfailing hearts. The relative expression levels are normalized by GAPDH expression as 100.

RNA Isolation and DNA Microarray Hybridization

Total RNA was extracted from 12 failing human heart tissues (Table 1) by TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, USA) according to the manufacturer's protocol. The integrity of the RNA was verified with an RNA 6000 Nano LabChip Kit with an Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, USA). DNA microarray analysis was performed according to the Affymetrix GeneChip expression analysis protocol. Biotinylated cRNA was generated and was applied to Affymetrix oligonucleotide array GeneChip Human Genome U95 sets (Affymetrix, Santa Clara, USA). Expression differences between the nonfailing and failing hearts were analyzed by MAS ver 4.0 (Affymetrix).

Quantitative Real-Time RT-PCR

Eight RT-PCR products ADA, AK, cytosolic and ecto 5'-nucleotidase, and adenosine receptors (A1, A2a, A2b, and A3) from 5 nonfailing heart tissues and 12 failing heart tissues were used to confirm the DNA microarray data by quantitative real-time RT-PCR using the ABI PRISM 7700 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster

City, USA). The respective primers used in this study were designed according to the sequences available in GenBank using Primer Express Software (Applied Biosystems). We used GAPDH as the internal control gene because it showed similar expression levels in nonfailing and failing heart samples.

Measurements of Adenosine-Related Enzyme Activities and Plasma Adenosine Levels

The preparation of the myocardium for the measurement of adenosine-related enzymes, *i.e.*, 5'-nucleotidase, ADA, and AK, was reported previously (10). Failing myocardium were obtained from 12 patients who had undergone cardiac biopsy. Blood was sampled from either the ascending aorta near the ostium of the coronary artery or the coronary sinus vein using an NIH catheter. Plasma adenosine levels were determined by radioimmunoassay as previously reported (11).

Dipyridamole Treatment

Twenty-one patients judged to be in functional classification II or III of the New York Heart Association (NYHA) were

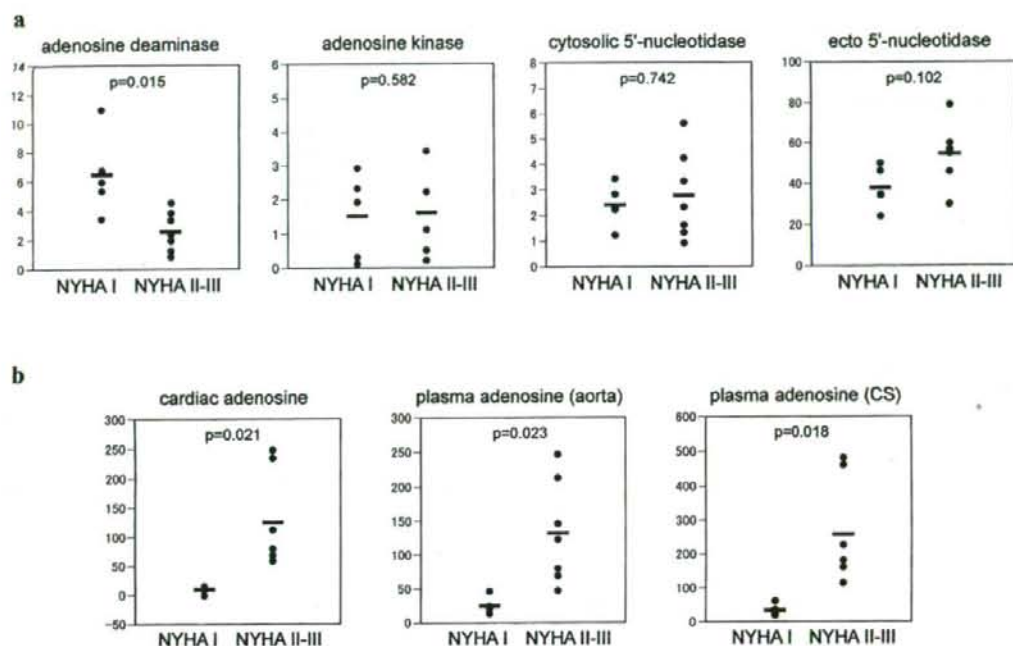


Fig. 2. Enzyme activities of adenosine-related enzymes and cardiac adenosine levels. *a:* The enzyme activity of ADA was repressed in patients with NYHA II-III compared to those with NYHA I. The enzyme activity of ecto 5'-nucleotidase was elevated in patients with NYHA II-III compared to those with NYHA I. The activities of AK and cytosolic 5'-nucleotidase did not differ between patients with NYHA I and those with NYHA II-III. The unit of activity of each enzyme is nmol/kg protein/min. *b:* Cardiac adenosine levels were elevated in patients with NYHA II-III compared to those with NYHA I. The unit of plasma adenosine level is nmol/L.

examined. There were 11 patients with dilated cardiomyopathy, 5 patients with ischemic cardiomyopathy, 3 patients with valvular heart disease, and 2 patients with hypertensive heart disease. We administered dipyridamole at 75 mg/day ($n=8$) or 300 mg/day ($n=6$) for 6 months. At the onset and again 6 months after the onset of administration we assessed NYHA classification, ejection fraction (EF), and fractional shortening (FS) using echocardiography, and we measured maximal oxygen uptake using an ergometer.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using ANOVA when the data were compared among the groups. When ANOVA reached a significant level, we compared pairs of data using the Bonferroni test. The values are expressed as means \pm SD, with $p < 0.05$ considered significant.

Results

Expression of Adenosine-Related Genes in Human Failing Hearts

We examined the expression levels of six adenosine-related genes in failing myocardium using DNA microarray analysis. Table 2 shows that ADA expression was down-regulated in the failing hearts compared to the nonfailing hearts. Interestingly, the adenosine receptors were modulated in the myocardium of patients with CHF. Most of all, the expression of A2a receptors was markedly down-regulated in the failing myocardium to less than one-third the level in the nonfailing hearts.

We performed quantitative RT-PCR of these genes to confirm the expression patterns of these transcripts related to adenosine from DNA microarray analysis. The results showed that the mRNA levels of A2a receptor, A2b receptor, A3 receptor, ADA, and cytosolic 5'-nucleotidase were down-regulated in the failing hearts compared with the nonfailing

Table 3. The before and after Dipyridamole Treatment of CHF

	Pre-medication	6-month treatment	<i>p</i> value
Control group (<i>n</i> =7, average 66 years old, 6 male)			
LAD (mm)	47.7±10.5	47.8±10.6	n.s.
LVDd (mm)	58.6±7.1	58.2±7.5	n.s.
LVDs (mm)	49.7±9.0	49.9±9.1	n.s.
FS (%)	16.6±6.6	15.0±6.2	n.s.
EF (%)	34.6±8.4	34.0±9.7	n.s.
BNP (ng/mL)	211.4±172.5	227.3±178.9	n.s.
NYHA (I/II/III/IV)	0/3/4/0	0/3/4/0	n.s.
VO ₂ (mL/kg/min)	16.9±5.3	17.5±5.4	n.s.
Workload (Mets)	5.0±1.3	5.2±1.2	n.s.
Dipyridamol group (<i>n</i> =14, average 66 years old, 10 male)			
LAD (mm)	49.5±6.8	46±6.6	n.s.
LVDd (mm)	58.9±11.9	54.8±11.9	n.s.
LVDs (mm)	50.8±12.1	45.1±12.4	n.s.
FS (%)	14.4±5.1	18.7±6.1	0.02
EF (%)	34.1±9.9	45.4±10.5	0.01
BNP (ng/mL)	236.8±154.0	105.8±125.1	0.02
NYHA (I/II/III/IV)	0/1/13/0	1/7/6/0	0.001
VO ₂ (mL/kg/min)	16.5±3.9	20.4±4.2	0.052
Workload (Mets)	5.6±1.4	6.4±1.2	n.s.

LAD, left atrial diameter; LVDd and LVDs, diastolic and systolic left ventricular diameters, respectively; FS, fractional shortening; EF, ejection fraction; MR, severity of mitral regurgitation; BNP, the concentration of plasma brain natriuretic peptide; VO₂, oxygen consumption. Values are expressed as the individual number or mean±SD. *p* values are obtained by the comparison between the conditions of pre-medication and 6 months medication.

hearts (Fig. 1). The expression of the A1 receptor, adenosine kinase, and ecto 5'-nucleotidase did not differ between the failing and the nonfailing hearts.

Enzyme Activity Assay and Adenosine Level

We examined the enzyme activities of the adenosine-related enzyme and the cardiac adenosine level to examine whether or not the altered gene expression reflects the change in adenosine metabolism in patients with CHF. We observed that ADA activity was lower in patients with NYHA II-III than in patients with NYHA I (Fig. 2), while cytosolic 5'-nucleotidase activity was unchanged. Cardiac adenosine levels were higher in patients with NYHA II-III than in those with NYHA I. Together, these results suggest that adenosine plays an important role in the pathophysiology of CHF.

An Adenosine Potentiator as a Therapy Target for CHF

In 21 patients with CHF, we administered dipyridamole at either 75 or 300 mg daily in 14 patients with CHF for 6 months. Table 3 shows the clinical data on the control and dipyridamole groups. Echocardiography showed that dipyridamole increased cardiac functions such as EF and fractional shortening. Dipyridamole decreased plasma brain

natriuretic peptide (BNP) level in patients with CHF. This indicates that the enhancement of plasma adenosine levels compensates for the down-regulation of adenosine receptors and improves the pathophysiology of CHF.

Discussion

Impact of the Present Study on the Pathophysiology of CHF

Despite the recent advances in our knowledge of CHF, the complex pathophysiological events of CHF, especially at the molecular and genetic levels, remain to be fully elucidated (12). Microarray analysis has been expected to respond to the questions surrounding this complexity. In the present study, we demonstrated the expression of the genes related to adenosine in failing and nonfailing human heart tissues using microarray analysis and quantitative real-time RT-PCR. We clarified the downregulation of the A2a receptor, the A2b receptor, the A3 receptor, cytosolic 5'-nucleotidase, and ADA genes. We also revealed the elevation of cardiac adenosine levels in CHF patients with NYHA II-III compared to the patients with NYHA I. Finally we suggested that the enhancement of adenosine level improves cardiac functions in patients with CHF. This report revealed that adenosine is involved in the pathophysiology of CHF, and the augmenta-

tion of endogenous adenosine can be a novel treatment for CHF.

The Down-Regulation of Adenosine Receptors and the Pathophysiology of CHF

Since adenosine is known to be cardioprotective, the down-regulation of adenosine receptors as shown in the present study is speculated to be a cause of CHF. Indeed, the activation of A2a and A2b receptors increases myocardial contractility via cyclic AMP-independent pathways (13) and increases coronary blood flow via K_{ATP} channel-dependent mechanisms (14). Since decreases in myocardial contractility or abnormal coronary perfusion are thought to be potential causes of CHF, these functional abnormalities of A2a and A2b receptors may be responsible for CHF. Furthermore, the lack of A2a and A2b receptor function facilitates platelet aggregation and leukocyte activation, both of which damage the myocardium and coronary microcirculation (15).

Importantly, it is reported that A2a receptors are up-regulated in the peripheral circulating cells of patients with end-stage CHF compared with control subjects (16). The difference between the results of that study and those of ours remains unknown, but may be attributable to the differences in 1) the severity of CHF, 2) the causes of CHF, and 3) sampling sites for assessing A2a receptor expression. First, Varani *et al.* investigated patients with very severe CHF who have had heart transplants, and we investigated moderate to severe CHF patients who have undergone either the Batista or Dor operation. Secondly, the causes of CHF in the present study were mainly non-ischemic heart diseases such as dilated cardiomyopathy, whereas Varani *et al.* did not discuss the causes of CHF in their patients. Finally, the regulation of A2a receptor in lymphocytes may differ from that in cardiomyocytes and the up-regulation of A2a receptor in lymphocytes as reported by Varani *et al.* does not necessarily indicate the upregulation of A2aR in the myocardia seen in the present study (16).

We also observed the down-regulation of A3 receptors in the myocardia of CHF patients. Since the activation of A3 receptors also provides cardioprotection (17), the down-regulation of A3 receptor expression may contribute to the severity of CHF.

Using rat myocardial infarction (MI) models, we recently reported that long-term stimulation of A2b receptors attenuates cardiac fibrosis in non-infarcted myocardium and improves cardiac function (18). These results suggest that the down-regulation of A2b receptors might be involved in cardiac fibrosis in patients with CHF.

The Down-Regulation of ADA and the Pathophysiology of CHF

What are the roles of ADA expression down-regulation and of the modulated activities of ADA? The reduced activity of

cardiac adenosine deaminase in the myocardia of patients with CHF enhances intracellular adenosine levels by inhibiting adenosine degradation. Enhanced adenosine is released extracellularly and acts on adenosine receptors of various other cells in the heart and vessels. Since adenosine is believed to be cardioprotective, the changes are thought to compensate for the down-regulation of adenosine receptors and the pathophysiology of CHF. Although the expression level of cytosolic 5'-nucleotidase decreased, the activities of ecto and cytosolic 5'-nucleotidase were not modulated, and the adenosine degradation capability via ADA decreased without modulation of the adenosine production capability. We do not attempt to clarify the reason why cytosolic 5'-nucleotidase activity was not changed despite the decreased expression level of cytosolic 5'-nucleotidase. One possibility is that cytosolic 5'-nucleotidase is phosphorylated and activated by neurohumoral factors such as angiotensin II, preventing any change in the activity of cytosolic 5'-nucleotidase. As a whole, we found that cardiac adenosine levels are elevated in patients with CHF, and that further increases in adenosine levels by dipyridamole administration restored cardiac function. Since the patients with CHF (NYHA II-III) were enrolled in this study, it is unclear whether or not this result can be applied to patients with more severe CHF. Our observation that the plasma adenosine level was high in patients with NYHA class III or IV implied that dipyridamole treatment might improve cardiac dysfunction in patients with class IV CHF.

Conclusions

We found that the gene expression of the A2a receptor, the A2b receptor, the A3 receptor, ADA and cytosolic 5'-nucleotidase was down-regulated in human failing myocardia. This result implies that the downregulation of adenosine plays an important role in causing heart failure by impairing adenosine signal transduction. We also found elevated cardiac adenosine levels and the repression of ADA enzyme in patients with severe heart failure. The enhancement of adenosine levels by dipyridamole improved cardiac functions in a small population of patients with CHF. These results from our basic and clinical research imply that adenosine therapy might be a promising approach to treat CHF, although we need to perform either medium- or large-scale trials to confirm this.

References

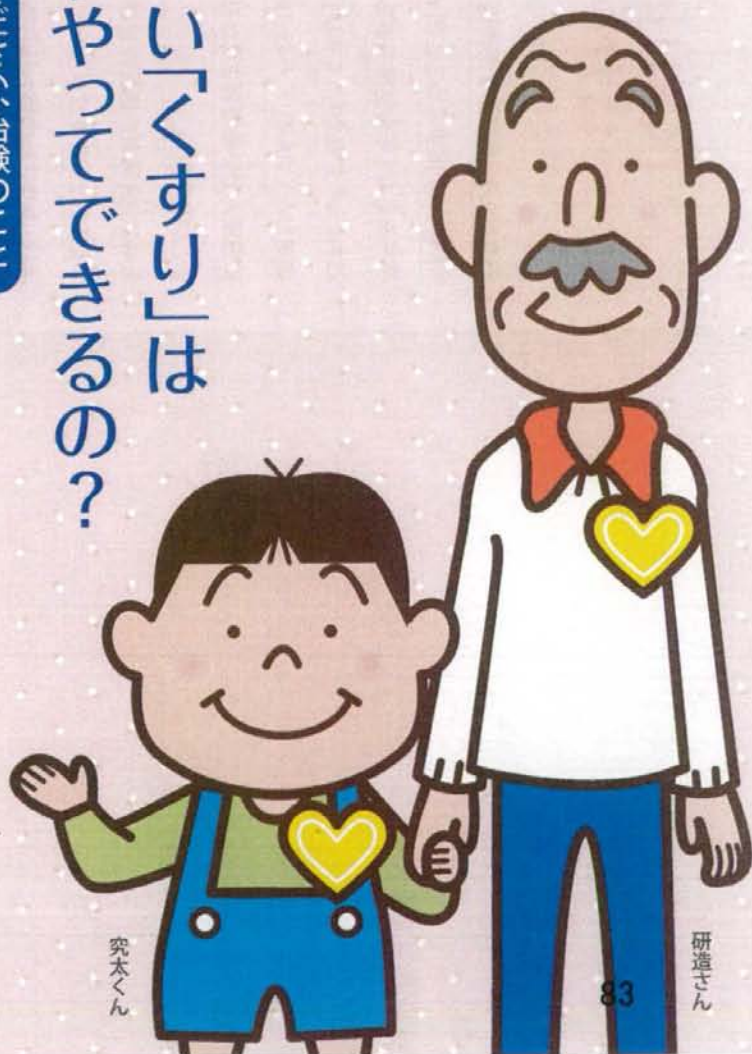
1. Katz AM: Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; **322**: 100-110.
2. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, *et al*: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; **311**: 819-823.
3. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, *et al*: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular

- dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; **82**: 1724-1729.
4. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; **323**: 236-241.
 5. Takeda Y: Pleiotropic actions of aldosterone and the effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. *Hypertens Res* 2004; **27**: 781-789.
 6. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; **37**: 1022-1036.
 7. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; **327**: 685-691.
 8. Nishiyama A, Rahman M, Inscho EW: Role of interstitial ATP and adenosine in the regulation of renal hemodynamics and microvascular function. *Hypertens Res* 2004; **27**: 791-804.
 9. Hori M, Kitakaze M: Adenosine, the heart, and coronary circulation. *Hypertension* 1991; **18**: 565-574.
 10. Kitakaze M, Hori M, Takashima S, Sato H, Inoue M, Kamada T: Ischemic preconditioning increases adenosine release and 5'-nucleotidase activity during myocardial ischemia and reperfusion in dogs. Implications for myocardial salvage. *Circulation* 1993; **87**: 208-215.
 11. Yamane R, Nakamura T, Matsuura E, Ishige H, Fujimoto M: A simple and sensitive radioimmunoassay for adenosine. *J Immunoassay* 1991; **12**: 501-519.
 12. Seidman JG, Seidman C: The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; **104**: 557-567.
 13. Liang BT, Morley JF: A new cyclic AMP-independent, Gs-mediated stimulatory mechanism via the adenosine A2a receptor in the intact cardiac cell. *J Biol Chem* 1996; **271**: 18678-18685.
 14. Duncker DJ, van Zon NS, Pavsek TJ, Herrlinger SK, Bache RJ: Endogenous adenosine mediates coronary vasodilation during exercise after K_{ATP} channel blockade. *J Clin Invest* 1995; **95**: 285-295.
 15. Ledent C, Vaugeois JM, Schiffmann SN, et al: Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. *Nature* 1997; **388**: 674-678.
 16. Varani K, Laghi-Pasini F, Camurri A, et al: Changes of peripheral A2A adenosine receptors in chronic heart failure and cardiac transplantation. *FASEB J* 2003; **17**: 280-282.
 17. Liang BT, Jacobson KA: A physiological role of the adenosine A3 receptor: sustained cardioprotection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**: 6995-6999.
 18. Wakeno M, Minamino T, Seguchi O, et al: Long-term stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats. *Circulation* 2006; **114**: 1923-1932.



知ってください、治験のこと

新しい「くすり」は
どうやってできるの？



究太くん

83

研造さん

もくじ



はじめに	②
くすりが誕生するまで	③
治験とは	④
治験のながれ	⑤
治験のルール	⑦
治験のメリット・デメリット	⑨
治験の疑問Q&A	⑪

はじめに

「くすり」は、みなさんの 協力で生まれます。

みなさんも、病氣やケガの時、「くすり」を使いますよね。

「くすり」が進歩することで、これまで治らなかった病氣を治したり、手術をしなくても治療できるようになってきました。

けれど、今も有効な「くすり」が見つかっていない

病氣がたくさんあり、それらに対する新しい「くすり」を

待ち望んでいる患者さんが数多くいるのです。

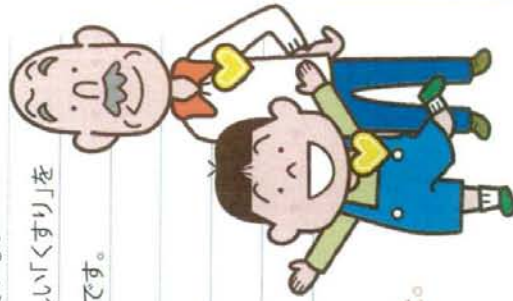
新しい「くすり」。

それは、研究者や医師だけでは

つくることはできません。

実は、みなさんの協力が必要なのです。

みんなの力で、未来の「くすり」を。



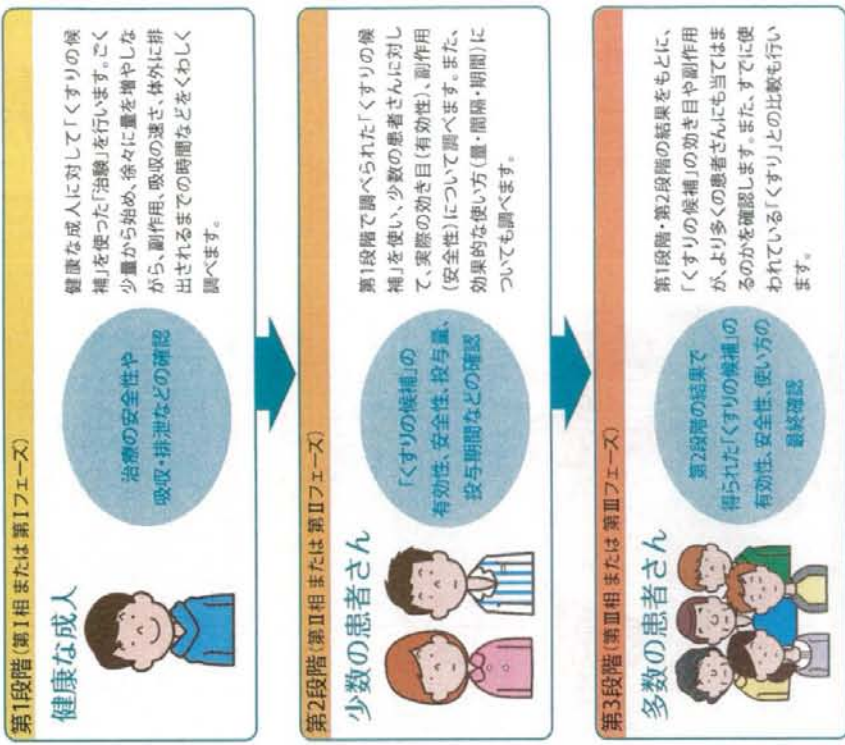
「くすり」は化学合成や植物、土壌中の菌、海洋生物などから発見された物質を「くすりの候補」として研究し、作られています。そして、みなさんが安心して使える「くすり」が誕生するまでには、10年を越える長い歳月と、多くの人たちの力が使われています。

「くすり」が誕生するまで



治験とは

「くすりの候補」を用いて、国の承認を得るための臨床試験のことを「治験（ちけん）」と呼びます。「治験」には3つの段階があり、安全性や有効性を確認しながら進みます。「治験」として実施した結果は、医薬品の承認申請の際、製薬会社が厚生労働省に提出する資料になります。この「治験」に、みなさんの協力が不可欠なのです。



治験のながれ

1 お声かけ



参加いただける治験があれば、医師が診察の時などにお知らせします。また治験に興味をお持ちの方は、主治医にお伝えください。

2 治験のご説明



治験担当医師やCRC(臨床研究コーディネーター)が、説明します。

参加をお考えの方に、くわしい説明をいたします。この時、治験の目的や検査内容、来院スケジュール、予測される効果や副作用などが書かれた説明書をお渡します。

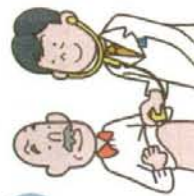
3 同意・署名



参加を決めるのは、医師ではなくあなた自身です。

治験の内容を充分に理解し、参加していただける場合は、同意書に署名をお願いします。

4 参加条件の確認



参加条件は、治験ごとに細かく決められています。このため、治験の条件にあうか確認するための診察や検査を行います。検査結果によっては、希望されていても、ご参加いただけない場合もあります。

5 治験開始



期間中に、いくつかが検査もおこないます。

治験担当医師の指示による用法・用量で一定期間、治験薬を使用します。治験期間中は、薬の飲み方、生活の仕方など、医師の指示に従っていただきます。

インフォームド・コンセントとは

治療の前に、病気のことや治療法について十分な説明を受ける。そして、ご自身で理解・納得したうえで治療を受けることに同意する。この流れを「インフォームド・コンセント」と言います。治験の同意説明では、ぶつうの治療の時に上に「インフォームド・コンセント」が重要になります。

こんなことを説明します

- 治療の目的
- プライバシーの保護
- 参加を途中でやめられること
- 治療の実施方法
- 効果や副作用
- 他の治療方法
- その他



わからないこと、不安なことは、CRCにご相談を。

CRC(臨床研究コーディネーター)は、みなさんと医師の間で橋渡し役をつとめ、治験の中心となるスタッフです。みなさんにご参加いただく治験の内容をご説明(インフォームド・コンセント)したり、質問などにお答えし、医師にはみなさんからの不安や疑問を伝え、治験中のコミュニケーションがスムーズに取れるよう配慮します。CRCの多くは薬剤師や看護師、臨床検査技師などの資格を持った頼りになる専門家。わからないことは、何でもCRCにご相談ください。



CRC

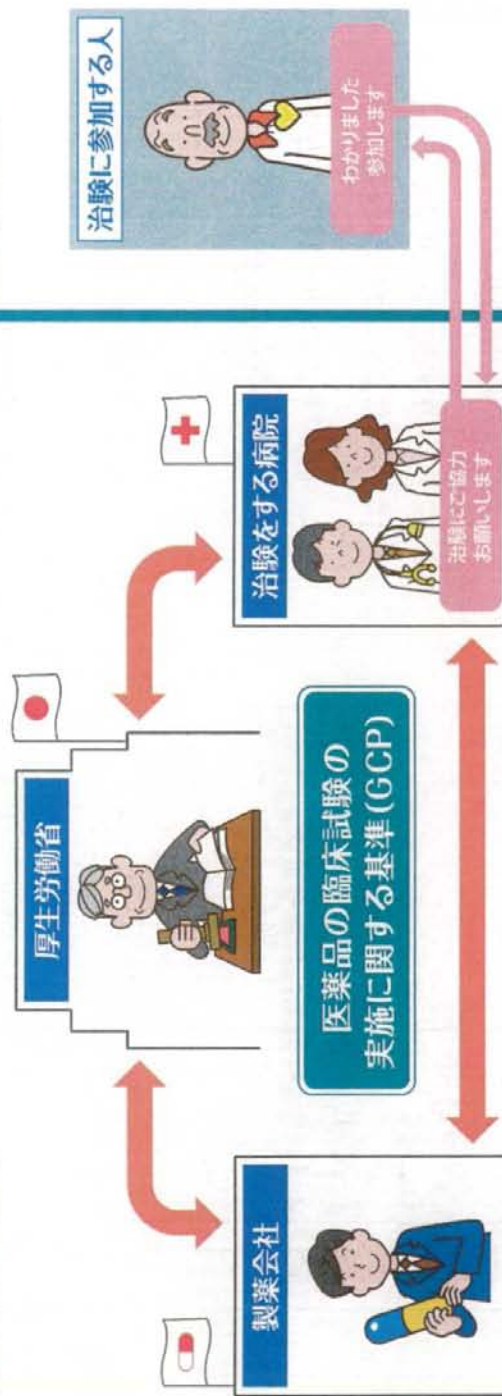
※CRCとはClinical Research Coordinatorの略です。



参加される方の人権・安全・プライバシーを守るため、厳しいルールがあります。

治験のルール

国・製薬会社・病院・GCPの相関図



GCPに守られる治験者



治験では「くすりの候補」を人に使うため、参加される方の人権や安全が最大限に守られなくてはなりません。それと同時に、「くすりの候補」の効き目と安全性を調べる必要があります。このため国(厚生労働省)が厳しいルールを定めており、製薬会社や病院は、これに基づいて治験を行っています。

当センターもこのルールに基づいて治験を行っています。院内に「治験審査委員会」をつくり、正しく治験を実施しているか、厳しくチェック。また委員会で、医療関係者以外の委員も交え、本当に治験を行うてよいかなど、倫理性や科学的妥当性も審査します。

治験のルール

GCP:「医薬品の臨床試験の実施基準」

被験者の人権と安全性の確保、臨床試験のデータの信頼性の確保をはかり、適正な臨床試験が実施されることを目的として定められた法律です。

厳重に、プライバシーを守ります。

治験終了後のデータは公表される場合がありますが、患者さんの個人情報(氏名や生年月日、住所など)は決して公開されません。また製薬会社や厚生労働省がカルテをチェックすることがありますが、この時も個人情報公表されることは一切ありません。

治験には、「良いところ」と「心配なところ」があります。よく考えてご参加ください。

メリット

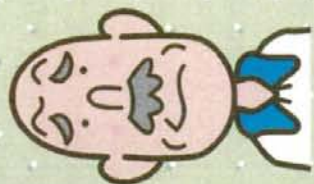


- ぶつうの治療より、くわしい診察や検査が行われ、病気や検査結果についての細かな説明を受けます。
- 新しい「くすり」の誕生に協力することで、社会貢献ができます。
- 治験によっては、検査代や診察費がいつもより少なくなる場合があります。

あなたの協力する新しい「くすり」が、
誰かを助けるかも知れません。



デメリット



- 治験中は、体調などを慎重に審査するので、来院や検査の回数が多くなる場合があります。
- 「くすり」の飲み方や生活の仕方など、守っていただくことがあります。
- まれに、これまで知られていなかったような副作用が出る場合があります。

! 治験は、いつでもやめることができます。

どんな理由でも、また治験を始めた後でやめることもできます。遠慮なく担当医師やCRCにお伝えください。また途中で治験をやめても、通常の治療は継続して行いますので、ご安心ください。

治験に参加するメリットとデメリット

治験の疑問 Q & A

— 89 —

01

現在治療してくれている担当医師から「治験に参加してみませんか？」と言われましたが、何となく不安です。参加を断っても今後の治療に影響はありませんか？

A

「影響ありません。従来通りの診察を行います。」
従来通りの診察を行いますのでご安心ください。治験への参加は、自由な意思で決めていただければ、患者さんへの治験の説明なく、また説明はあっても患者さんが同意されていない場合、勝手に治験を開始することは法律で禁じられています。
また、医師やCRCが無理に参加をお願いすることも決してありません。治験にご参加いただけたからといって、今後の治療に何らかの不利を被ることはありません。

02

治験では新しい「くすり」を使ったり、検査の回数が増えるそうですが、医療費の負担はどのようなのでしょうか？

A

「治験薬と治験に必要な検査について、費用を負担します。」

診察料はご負担いただきませんが、治験で使用する「治験薬」は製薬会社から提供されますので、費用は一切かかりません。また、治験のために必要な検査費用も患者さんからの負担はありません。なお、参加いただいた患者さんには少額ですが負担軽減費をお支払いしています。

! 治験ごとに患者さんでの負担は異なります。くわしくは治験担当医かCRCにご確認ください。

03

治験で使われる「くすり」は、まだ厚生労働省の認可を受けていない「くすり」だと聞きました。副作用などの心配はありませんか？

A

「参加者の状態について、万全の検査と細心の注意を払っています。」

副作用については、皆さんの現在の体調や過去の病歴、現在使われている「くすり」と併用できるかなども事前に調べた上で治験参加をお願いしています。そして治験を開始する前に、医師やCRCから起こり得る副作用についてご説明します。また、治験中には通常の治療よりも検査回数を増やし、何か普段と違うことが起きていないか、細心の注意を払っています。もし、治験を始めた後に、いつもと違うと感じられた場合にはすぐにお教えください。治験との因果関係がある場合は、できるだけ迅速に対応いたします。

04

治験で使う「くすりの候補」による治療と、今までの「くすり」との治療では、どのくらい効果に差があるのでしょうか？また、治験に参加すると絶対によくなりますか？

A

「効果には個人差があり、言い切ることはできません。」

治験で使う「くすりの候補」の効果には、個人差があります。残念ながら、どなたにとっても絶対効果がある、と言い切ることはできません。「くすり」は、年齢や性別によっても効果が異なります。ある患者さんにとっては、今まで使用されていた「くすり」よりも効果があるかもしれませんが、別の方にとっては以前とほとんど変わらない程度かもしれません。予想される効果については、個々に同意説明(インフォームド・コンセント)を行う際に担当医師やCRCからご説明いたします。



治験のこと、もっとくわしく聞きたい、
どんな種類の治験が募集中なの? など、

いろいろなご質問、
お気軽にご連絡ください。



お問い合わせ先



国立循環器病センター

治験推進室

〒565-8565

大阪府吹田市藤白台5-7-1

TEL.06-6833-5012(代表)

【内線2670】

FAX.06-6872-8414

臨床研究センターの業務

国立循環器病センターにおける臨床研究（治験・市販後臨床試験等の受託研究および研究者主導臨床試験・臨床研究）を円滑に遂行するために必要な各種の体制整備とその運用を支援する。

臨床研究に関わる被験者（潜在的被験者を含む）を保護し、研究の科学的な品質を確保する。

臨床研究に関わる教育・啓発活動を行う。

臨床研究センターの活動

臨床研究センターは国民の健康と幸福を実現するための循環器疾患の予防法と治療法の向上を目的とする新規治療法の開発と検証、エビデンスの創出と活用に関する活動を行っている。具体的には治験に関する業務を行う治験推進室と自主臨床研究を支援する臨床研究開発室から構成されている。

治験推進室は、医薬品もしくは医療機器の製造販売承認を得るために行われる臨床試験（治験）に関する業務を行うとともに、治験を推進するための実施体制の充実と被験者の治験参加を促進するための治験の普及啓発活動を行っている。

臨床研究開発室は、トランスレーショナル研究を含む研究者主導型の臨床試験に関する業務を行うことを目的とし、臨床部門、コーディネーター部門、統計/データマネジメント部門による臨床研究支援、臨床研究セミナーなどの教育・啓発活動を行っている。

臨床研究センターの沿革

1999年4月	治験管理室設置
2004年4月	臨床研究センター設置、治験管理室改め治験推進室と臨床研究開発室の2室体制
2005年10月	臨床研究開発室が発足、部長と医長3名が配属
2006年4月	厚生労働科学研究費事業の臨床研究基礎整備事業を獲得、臨床研究支援人材養成を開始
2007年4月	治験活性化5カ年計画の中核病院に選定

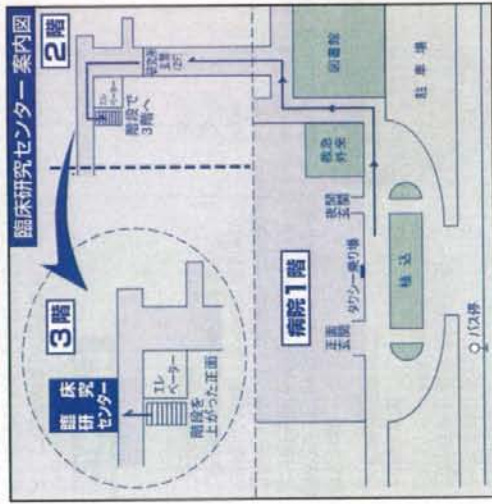
*本印刷物はH20年度厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基礎整備研究事業）の研究成績として作成しました。

明日の医療のためのエビデンスを求めて



One for Evidence
Evidence for All

国立循環器病センター
臨床研究センター



国立循環器病センター臨床研究センター

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

Tel. 06 (6833) 5012 (代)



こあいさつ

臨床研究センター長 八木原俊克

医学の進歩に伴い、高度な医療技術や新しい薬が次々と開発され、これからの一大産業として脚光を浴びています。これらの新しい技術や薬の安全性と有効性を検討して、実際に患者さんに使用できるようなものになるまでには数々のたいへん困難なプロセスが必要ですが、最終的に患者さんに使用して安全性と有効性を調べる臨床試験（治験）は、患者さんには絶対に不利益とならないための公正で倫理的な配慮や、透明性を確保した科学的な手法が必要になります。

国立循環器病センターでは、循環器疾患に対する臨床研究を推進・実践し、安全で質の良い医療をできるだけ早く患者さんに届けることができよう、従来からの治験管理室を母体として、医師、看護師、薬剤師、治験コーディネーターなどの多職種チームによる強力な支援体制を構築すべく、臨床研究センターを2004年4月に設置しました。以来、人材育成などの基礎整備を進め、国立循環器病センターにおける臨床研究の推進に取り組んでいます。

臨床研究センターのスタッフのみならず、国立循環器病センター全体の支援体制の元に、高度な臨床試験を促進し、わが国における循環器疾患診療の発展に貢献したいと考えております。皆様のご指導とご支援をよろしく願います。次頁です。

治験推進室

- 業務内容
- 治験事務局業務
- 治験審査委員会事務局業務
- CRCによる治験・製造販売後臨床試験の支援
- GCP 実地調査対応

■ 業務実績

年間を通じて30課題以上の試験を受託し、循環器病用剤の治験および製造販売後臨床試験以外に、医療機器治験（ステント・人工血管・補助人工心臓等）の受託が多い。

- 医薬品治験（第Ⅱ～Ⅲ相試験）： 50%
- 医薬品製造販売後臨床試験： 20%
- 医療機器治験： 30%



コーディネーター部門

臨床研究を支援するリサーチコーディネーターが、主に自主臨床研究における研究プロトコル、同意説明文書の作成補助といったセントラル業務、被験者のスクリーニング、被験者保護、同意説明の補助やロカルデータマネージメントなどのサイト業務にかかわり、より倫理的で質の高い研究となるように支援を行っている。

また、臨床研究に必要な基礎的知識を習得できようような研修を計画するなど、コーディネーターの育成にも取り組んでいる。

臨床部門

主として臨床研究計画を支援している。また、安全性情報収集などの支援についても取り組んでいる。

- 臨床研究相談の窓口
 - 臨床研究を進める際の企画、運営などについての相談を受けている。
 - 臨床研究プロトコル作成支援および助言
 - 臨床研究プロトコル（観察研究および介入研究）を主任研究者とともに作成していく。
 - 安全性情報収集の支援
- 院内において施行された臨床研究の安全性情報収集を支援する予定である。



統計／DM部門

臨床研究におけるデータマネージメントとは、研究の開始から終了までのあいだ研究データの質を確保しながら統一して評価できる情報にまとめる作業をいう。データマネージメント(DM)部門では、「データマネージメントに関する標準業務手順書」に従いながら各研究に必要なとされる研究データの品質保証を行っている。具体的には、研究プロトコルや症例報告書の作成協力、データ管理システムの構築、データ収集・確認・固定を行う。Electrical data capturing (EDC)を用いたデータマネージメントも実施している。

生物統計部門では、各研究課題においてバイアスを減らして適切な評価ができるよう、研究デザイン、対象集団、評価項目、症例数を検討したり、解析および妥当性の確認等を実施している。随時、統計コンサルテーションも行っている。

