

動物や人由来の組織や細胞、遺伝子を用いて製造されるバイオテクノロジー由来製品（生物製剤）においては、通常の治験届による医薬品機構での審査に入る前に、製品そのものの準備過程や製造についての安全性に関する審査、すなわち医薬品における物質としての理化学試験、規格や製造に関する部分での医薬品機構への申請と審査が安全性の「確認申請」として義務付けられている。

以上により、治験と臨床研究という二つの道筋の存在により、日本の臨床試験には5つの特徴があるといえよう。

(i) とくに大学の研究者には、臨床試験の実施に際して手続きに混乱がみられる。つまり、大学の研究成果をどのように臨床応用化していけばよいかという理解に乏しい。また、治験と臨床研究の差異についても、十分に理解していない研究者が多い。これは、医学部を含めた理系学部において、臨床試験や各種関連法規制などをあまり教育してこなかったことも原因と考えられる。

(ii) 現在の法規制においては、新規有効成分を用いた臨床研究の実施にあたっては、治験と異なり GCP の遵守が義務付けられていない。患者の立場からは、治験であろうと臨床研究であろうと未承認の新規有効成分を投与されることには変わらないのに、GCP 遵守による被験者の保護には差があるのは不自然である。さらに、新規有効成分を用いた臨床研究の実施にあたっては、保険診療と臨床研究とのいわゆる混合診療は認められていない。そのため、医療機関や患者の負担が増大している。

(iii) 現在の仕組みにおいては、医薬品機構の審査事例が蓄積しない。医薬品機構は

企業から提出される治験のみを中心に審査する。まだ萌芽的な研究シーズの段階で実施される臨床試験は、大学等の研究機関が公的研究費を獲得することにより実施される。ところが、医薬品機構はこういった先端的な臨床研究の審査を行っていないため、開発の歴史や評価の過程を理解しにくく、審査事例が蓄積しない。そのために様々な新規のチャレンジの審査の経験を積むことができず、企業からの治験という開発段階となってから提出された審査が遅れてしまうこともあるようである。現状の医薬品機構の人的リソースは米国 FDA に比べて10分の1以下であり、更なる人員強化と、大学や企業からの医師を含む有識者人材の受け入れ、さらに法的執行力の強化、すなわち独立行政法人ではなく政府省庁（内局）としての対応も必要であると考えられる。

(iv) 医薬品機構は企業から提出される治験のみを中心に審査するが、大学等研究機関やその他の医療施設で行われている新規医薬候補品を用いた臨床研究と合わせて一元的に対応していないため、日本においては臨床試験の国内データベースが完備されていない。最近、国内でも臨床研究の登録センターが整備されつつあるが、そもそも、データベースが FDA のような中央行政機関による一括管理をされていないので、臨床試験の進捗状況や臨床研究の科学的レベルの掌握がなされていない。

(v) 臨床研究で新規医薬候補品の臨床試験を実施しても、通常その臨床データは国内外の行政当局からは GCP に則る科学的データとはみなされず、以後開発の進行のためにはその後で治験を実施し直さなければならない。そのため、一元化された治験とし

て臨床試験を行う場合と比較して臨床試験のスタートから終了までに時間がかかり、特許の取得から実用化後の商業年数が必然的に減少してしまう。大学などの研究機関で研究された成果の応用化を、臨床研究ののちに製薬企業が開発を継承するインセンティブも失われてしまう。

D. 考察

臨床研究と治験の2つの臨床試験をめぐる行政対応と手続きは複雑であり、臨床応用という共通課題を促進するためには、今後わが国の認可行政の見直しと強化を含んだ改革が必要であると思われる。すなわち、新規医薬候補品を用いた臨床研究と治験という区別をなくし、臨床試験を一本化し、医薬品機構にて全面的な科学的審査と開発の支援を企業のみならず大学等アカデミアに対しても行うような人員や制度の強化が必要と思われる。

E. 結論

今年度は、アカデミアで実施される臨床試験とレギュラトリーサイエンスのうち、臨床試験にかかる各種制度について検討した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 川上 浩司、堀部 智久. 再生医療材料の安全性と臨床研究への応用(再生医療の最前線). 実験医学 2010年増刊号, 28:152-158, 2010.
2. 川上 浩司. これからの薬剤開発と臨床試験. 感染・炎症・免疫, 医薬の門社, 39:63-71, 2010.

2. 学会発表

1. 川上 浩司. 医療機器、バイオ医薬品の開発にかかる諸課題とレギュラトリーサイエンス. 日本学術会議・生体医工学フォーラム2010 講演, 2010年3月3日, 東京.
2. 川上 浩司. 医工学の臨床応用に向けた基盤整備. 医工学フォーラム2009年特別学術講演会 特別講演, 2010年2月24日, 京都.
3. 川上 浩司. 先端医療機器の応用開発-再生医療とデバイスラグの影響-. 第27回国際医療機器セミナー 講演, 2010年2月22日, 東京.
4. 川上 浩司. タンパク質性医薬品の将来の方向性と可能性. 第12回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ 講演, 2010年1月20日, 東京.
5. 川上 浩司. 海外行政経験の立場からみた我が国の治験実施体制の評価. 東京臨床薬理研究会 講演, 2009年12月18日, 東京.
6. 川上 浩司. 医薬品開発とレギュラトリーサイエンスの動向. 医薬品産業情報研究会 講演, 2009年11月24日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究要旨：二値エンドポイントの単群臨床試験について、ベイズ流デザインの標準的手順およびベイズ流の特徴を生かすいくつかのオプション（事前情報の利用、中間評価の実施、決定規則の拡張など）を提案した。探索的臨床試験において、効率性および柔軟性の観点から、ベイズ流デザインは有望である。例えば、高度医療評価制度に基づく臨床試験などにおいて、事前情報を積極的に活用したい場合や逐次的な意思決定が必要な場合などには有用と考える。

A. 研究目的

トランスレーショナルリサーチのような探索的臨床試験や希少疾患を対象とした臨床試験においては、外部情報利用、中間評価、意思決定などを効率的かつ柔軟に行えるという観点から頻度論アプローチよりもベイズ流アプローチの方が優れている。ベイズ流の臨床試験デザインにおける標本サイズ決定には、従来の標本サイズ決定と同様に各種パラメータの設定が必要である。しかし、それらの設定には有意水準や検出力のような広くコンセンサスを得られた規準がない、また簡便な計算ツールがないために、ベイズ流デザインの普及が妨げられている可能性がある。

本研究の目的は、二値エンドポイントの単群臨床試験について、ベイズ流デザインの標準的手順およびベイズ流の特徴を生かすいくつかのオプション（事前情報の利用、中間評価の実施、決定規則の拡張など）を提案する。

B. 研究方法

標本サイズの決定方式を以下に示す。

表記法

エンドポイントは二値（成功または失敗）

π_S : 対照治療における真の成功確率

π_E : 試験治療における真の成功確率

p_0 : π_S の代表値

$\delta > 0$: 臨床的に意味のある最小の差

π_E の事前分布: Beta(a, b)

S : 試験治療における成功数

F : 試験治療における失敗数 (= $n - S$)

頻度論アプローチ

H_0 : $\pi_E = p_0$

H_1 : $\pi_E = p_0 + \delta$

α : 第I種の過誤確率

β : 第II種の過誤確率

以下の2つの規準を満たす n と u （成功数の棄却限界値）のペアのうち、最小の n を標本サイズ N とする

$$P(S \geq u; p_0) \leq \alpha$$

$$P(S \geq u; p_0 + \delta) \geq 1 - \beta$$

任意の p について、

$$P(S \geq u; p) = \sum_{i=u}^n \binom{n}{i} p^i (1-p)^{n-i}$$

ベイズ流アプローチ (Whitehead J, et al.

Stat Med 2008;27:2307-2327)

η, ζ : 決定の確かさの程度を表す値
以下の2つの規準を満たす n と u (成功数の棄却限界値) のペアのうち、最小の n を標本サイズ N とする

$$P(\pi_E - p_0 > 0 | data_E) \geq \eta$$

$$P(\pi_E - p_0 < \delta | data_E) \geq \zeta$$

$$P(\pi > p_0 | data) = \frac{1}{B(a+S, b+F)} \int_{p_0}^1 \pi^{a+S-1} (1-\pi)^{b+F-1} d\pi$$

C. 研究結果

ベイズ流デザイン策定の標準的手順を以下に示す。

1) p_0 および δ を設定し、Whitehead ら (2008) の方法により標本サイズを決定する。その際、以下のオプションを加えることが可能である。

オプション 1:

試験治療に関する事前情報を $Beta(a, b)$ という形に要約して利用する。

オプション 2:

中止規則を設定し、中間評価を行う。中止規則は「有効」領域および/または「無効」領域を設定して、予測分布に基づく方法を用いる。

オプション 3:

「著効」と判断する規準 (λ) を設定する。これは、例えば「無効」、「結論保留」、「有効」という分類にしてもよい。

2) 全パラメータを設定後、シミュレーションにより動作特性を評価し、パラメータを微調整する。

D. 考察

二値エンドポイントの単群臨床試験について、ベイズ流の標本サイズ決定におけるパラメータは、頻度論アプローチにおけるパラメータと基本的に矛盾しないことを示し

た。事前情報が存在する場合、その情報を割り引いて利用することにより、必要な標本サイズを小さくすることが可能である。中間評価および中止規則を導入することにより、治療法の効果を早期に予測することが可能となり、期待標本サイズを小さくすることが可能である。ベイズ流アプローチは、確率だけに基づいているため、結果の解釈が容易であり、より複雑なデザインへの拡張が容易である。

E. 結論

探索的臨床試験において、効率性および柔軟性の観点から、ベイズ流デザインは有望である。例えば、高度医療評価制度に基づく臨床試験などにおいて、事前情報を積極的に活用したい場合や逐次的な意思決定が必要な場合などには有用と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

手良向聡、吉村健一、田中司朗、池田隆文、伊藤達也、清水章. 探索的臨床試験におけるベイズ流デザインの有用性. 第1回日本臨床試験研究会学術集会、2010.1.22、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究
—アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして—」

研究分担者 名前 菅井 学 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療開発部

研究要旨： アレルギー、腫瘍、自己免疫疾患を対象疾患とし、将来的に臨床応用可能なシーズを見いだすための実験を進めている。今年度は IgE 抗体を減らすことによってアレルギー疾患の治療に役立つような新しい事実を見いだした。転写因子 Runx2、3 は IgA クラススイッチを促進する。この効果を増強することにより、アレルゲン特異的 IgE を IgA にスイッチさせることによってアレルギー疾患の治療に役立つ可能性が考えられる。

A. 研究目的

アレルギー、腫瘍、自己免疫疾患等を対象とし、臨床応用可能なシーズを見いだすための実験を進めている。すべて免疫学的側面からのアプローチでそれぞれの疾患に対応したいと考えている。

B. 研究方法

主にT細胞を中心として腫瘍免疫制御、免疫学的寛容誘導、B細胞を中心としてクラススイッチ制御機構の詳細を明らかにし、将来的に臨床応用可能なシーズを見いだしていく。特にアレルギー疾患に対する抗原特異的IgEを低下させる目的にて、IgEより下流に存在する唯一のクラスであるIgAに着目し、IgA特異的クラススイッチ制御機構を調べ、その詳細をマウスモデルにて明らかにする。

C. 研究結果

IgA は生体内で最も多く分泌される抗体であるにも関わらず、IgA クラススイッチ制御の詳細は明らかになっていない。マウス脾臓 B 細胞を用いたクラススイッチ誘導では、他のクラスのような強いスイッチ誘導が確立されていない。これは in vivo で必

要なシグナルが十分にわかっていないことに起因している。今回私たちは TGF- \cdot 1 とレチノイン酸が協調して IgA クラススイッチを誘導することを見いだした。さらに TGF- \cdot 1 とレチノイン酸の効果は、転写因子 Runx2, Runx3 に依存することを見いだした。

D. 考察

IgA クラススイッチには TGF- \cdot 1 とレチノイン酸が必須であり、この効果が Runx と呼ばれる転写因子に依存していることが明らかになった。そこで、これらのシグナルを増強することにより抗原特異的 IgE を減らすといった今までに考えられていない新しいアレルギー治療の可能性が示唆された。

E. 結論

我々が見いだした in vitro IgA クラススイッチ誘導系を用いて種々化合物をスクリーニングすることにより、新しいアレルギー治療薬を見いだせる可能性がある。また、マウスモデルを使ってこの戦略でのアレルギー疾患治療の可能性を検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Requirement of Runx proteins in IgA class switching acting downstream of TGF-beta 1 and retinoic acid signaling. J. Immunol. (2010) 184: 2785. Watanabe, K. Sugai, M. et.al

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究
ーアカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざしてー」

研究分担者 名前 村山 敏典 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部

研究要旨：標記分担研究として今年度は、臨床試験を支援する人材を育成する教育プログラムの開発のために、教育コンテンツの作成・収録、コンテンツ配信の基盤整備、学会や規制当局からの臨床試験関連情報の収集、研究成果発表を遂行することができた。

A. 研究目的

先端医療開発特区の研究課題を加速するためには、スーパー特区内の臨床試験を支援する人材育成が必須であり、本研究ではこの人材育成に役立つ教育プログラムの開発を目的とする。

B. 研究方法

1. 臨床試験を支援する人材育成のための教育コンテンツを収録するとともに、これを公開・配信する準備を進める。
2. 国内外の臨床試験関連学会・研究会に参加し、臨床試験の基盤形成に関する最新の情報を収集するとともに、研究成果を発表して、広く研究者の批判を受ける。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、厚生労働省令、臨床研究に関する倫理指針、ほか関連法規・通知を遵守して臨床研究を推進した。

C. 研究結果

1. 2009年11月に、京都大学医学部附属病院で、改正「臨床研究に関する倫理指針」に対応する研究者向けの講習会を2回企

画・開催し、倫理指針の解説と臨床試験のデザインについての教育コンテンツを作成して、その映像・音声・電子ファイルを収録した。今年度は京都大学内(病院および病院外の学内研究機関)配信サーバーシステムを導入し、これらの教育コンテンツを研究者に配信する準備を進めた。また、スーパー特区の各研究者に周知するツールとして、本教育プログラムの web(一部英語)を公開した。

URL

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~rinsho/tokku>

2. 第1回日本臨床試験研究会学術集会2010 in 東京にて、本教育プログラムの概要と展望を発表し、アカデミアや企業の研究者と広く意見を交換した。医師主導治療に関する規制当局との情報交換と On the job training(対面助言)のため、医薬品医療機器総合機構を訪問した。また、臨床研究・生物統計研究会では、臨床試験の方法論に関する最新情報を入手して、教育プログラムの整備に役立てることができた。第9回日本再生医療学会総会に参加し、「再生医療の実現化プロジェクト」などの再生医療領域の臨床試験の現状を把握するとともに、本研究

課題について全国の研究者と意見を交換することにより、次年度以降への研究計画立案に繋げることができた。さらに、米国医薬品情報協会が主催する第 22 回欧州会議年會に出席し、医薬品・医療機器を用いる臨床試験の規制に関する欧米の最新情報を収集するとともに、海外の研究者と臨床試験の基盤形成に関する情報交換を行うことにより、次年度の本研究プログラムの立案に寄与することができた。第 3 回先端医療開発特区(スーパー特区)薬事相談会に参加し、薬事・規制関連の教育プログラムに必要な情報を収集した。

D. 考察

今年度は、11 月 19 日からの 4 ヶ月余りの研究期間であったが、上記のように、教育コンテンツ配信の準備および学会活動等を通じた情報収集を実施することができた。次年度は学外のスーパー特区研究者へのコンテンツ配信が可能になるように情報システムを整備する予定である。

E. 結論

臨床試験基盤整備のための教育プログラム開発・実施 3 年計画の初年度として、ほぼスケジュールに沿った研究準備を進めることができた。

G. 研究発表(平成 21 年 11 月以降)

1. 論文発表

- (1) Sumi E, Murayama T, Yokode M.
toward clinical research among
physicians at Kyoto University
Hospital.
BMC Med Edu 9: 75, 2009

(2) Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T,
Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H,
Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H.
C-C Chemokine receptor 2 inhibitor
improves diet-induced development of
insulin resistance and hepatic
steatosis in mice.

J Arterioscler Thromb 17: 219-228, 2010

(3) 三浦 和美、八田太一、村山 敏典、秋
山 治彦、後藤公志、赤水 尚史、中村 孝
志、横出正之

自主臨床試験に参加した被験者を対象と
したCRCの貢献に関する質問票調査
臨床薬理 41: 53-57, 2010

2. 学会発表

「スポンサー機能の充実に焦点をあてた、
臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教
育プログラムの開発研究」
第1回日本臨床試験研究会学術集会2010
in 東京 2010. 1. 22. 東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「VOD システムを用いた教育コンテンツ配信体制の構築に関する研究」

研究分担者 名前 伊藤 俊之 所属 京都大学医学部附属病院総合臨床教育・研修センター

研究要旨：国内各地の関連研究機関に所属する複数の研究者に対する教育プログラムの一環として、講演会やセミナーの開催は必須であるが、スケジュール調整や地理的な問題等から、多忙な各研究者が複数回にわたって一堂に会することは極めて困難な状況にある。VOD（video on demand）システムを用いて講演会やセミナーを収録して電子的に教育コンテンツ化し、インターネット経由での配信あるいは電子媒体化した教育コンテンツの配布等を行うことによって、各研究者が個別の事情に合わせて効率よく学習することが可能となり、より高い学習効果が期待できる。一方で、そのシステム構築や、教育コンテンツの収録・配信における運用面等において様々な課題が残されている。

A. 研究目的

学習者にとって学習効果の高い教育コンテンツの提供が可能なVOD（video on demand）システムの構築ならびに教育コンテンツの収録・配信等における効率的な運用方法について検討する。

B. 研究方法

学習者にとってより学習効果の高い教育コンテンツを提供できるシステムを選択する。また、教育コンテンツの収録・配信にあたっては、将来的に複数のスタッフが関与することが予測されるため、煩雑な手順を要するシステムではなく、取り扱いが容易で信頼性の高いシステムを選択する。

教育コンテンツ収録ならびに配信において、京都大学医学部附属病院総合臨床教育・研修センターと医療情報部の連携ならびに役割分担について検討する。

（倫理面への配慮）

講演会やセミナーの講師には、あらかじめ収録・配信の許可を得る。また、教育コ

ンテンツ視聴にあたっては、関係者以外は視聴できないシステムとする。

C. 研究結果

VODシステムはPanasonic社製の

「ContentMeister」を採用した。このシステムは、演者の講演スライドと講師の画像・音声を電子的に1つのコンテンツとして作成し、そのコンテンツをインターネットで配信することが可能となっている。このシステムは、他の複数のシステムと比較検討した中では最も操作が容易であり、かつ動作の信頼性が高かった。

医療情報部の協力を得て、VODシステムと学内の既存のインフラとの機器調整を行い、院内2ヶ所の講堂での収録が可能となった。更に、講堂以外での収録も可能なシステムの導入も着手している。また、学内外へのインターネットでの配信が可能な環境も整った。

運用面では、京都大学医学部附属病院総合臨床教育・研修センターが主に教育コ

コンテンツ収録を、医療情報部が主に教育コンテンツ配信を担当することとなった。

D. 考察

教育コンテンツは一方向性であるため、学習者から演者への質問等を受け付けるような工夫も加えると、学習者の満足度も高まり、学習効果も更に高められる可能性がある。

また、教育コンテンツの有用性の評価目的に、教育コンテンツ視聴後に e-learning 形式の設問に答えてもらうよう、システムに工夫を加えるのも良いかもしれない。これらについては、受講者からのアンケート等により、今後の方向性を検討していきたい。

運用面では、運用開始後に判明する様々な問題点をもとに、更なる調整が必要となろう。

E. 結論

VOD システムによる教育コンテンツ配信体制の基盤がほぼ構築できた。次年度以降は本格的運用へと更に発展させていきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(日本医学教育学会での発表を予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「質の高い効率的な研究計画書作成に関する研究」

研究分担者 名前 新美 三由紀 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療検証部

研究要旨：医師主導治験、高度医療評価制度下での臨床試験、公的研究費による承認薬を用いた研究者主導臨床試験等である一定以上の質を担保しつつ、効率的に、スピーディーに試験実施計画書を作成し、人材育成に繋がる仕組みとして、プロトコルコーディネータ制の導入と、作成要領とテンプレートという計画書作成ツールの利用が効果的である。

A. 研究目的

医師主導治験、高度医療評価制度の臨床試験、公的研究費による承認薬を用いた研究者主導臨床試験等である一定以上の質を担保しつつ、効率的に、スピーディーに試験実施計画書を作成し、人材育成に繋がる仕組みを構築する。

B. 研究方法

プロトコルコーディネータ制の導入と、研究のタイプ毎の計画書作成要領とテンプレートというツールを利用した仕組みで、各種臨床研究の計画書作成を行う。

C. 研究結果

従来のプロトコル委員会を、プロトコル作成を主業務とするワーキンググループと、承認を行う委員会に分け、ワーキンググループではプロトコルコーディネータ制を導入した。また、従来から参照していた計画書作成要領に加え、研究タイプ別のテンプレートを構築して利用したところ、作成期間が平均3か月に短縮した。また、内容の統一がはかれ、記述不足が改善され、質が向上した。

D. 考察

プロトコルコーディネータ制は、専門のライターを確保できない臨床研究において、計画書の質を担保し、少ない人数での効率的な計画書作成を実現できる。テンプレートの導入はこの作業をより効率的にさせた。

E. 結論

臨床研究を推進するため、プロトコルコーディネータ制の導入と育成が、より質の高い臨床研究をより早く開始できることに繋がる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

鈴木千尋、新美三由紀、多田春江、他：がん臨床研究の院内支援体制の構築。第47回日本癌治療学会学術集会，2009。

新美三由紀：研究者主導臨床試験の支援をどうするか：プロトコル作成，日本臨床試験研究会，2010。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「臨床試験システム構築学に関する研究」

研究分担者 名前 南 学 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部

研究要旨：革新的医療の臨床応用を速やかにかつ安全に実施するため、質の高い臨床試験を実施するためのシステム構築に関する研究を行う。具体的には、先端医療シーズに関する情報収集、必要な前臨床試験の実施体制の整備、臨床試験に関わる教育プログラム開発の推進に取り組む。

A. 研究の目的と方法

基礎医学における多数の革新的な業績、また世界屈指の医療機器開発技術を有するわが国においては、知財を確保しつつ、本邦発の革新的医療を開発し、早期に医療現場に還元することは国家的な課題である。

この際最も重要な段階は、様々な革新的シーズの中から有用かつ有望なものを選択する「目利き」、それらシーズ（先端医療技術）を用いた前臨床試験、さらに質の高い臨床試験の実施をいかに速やかにかつ安全に完遂しうるかというシステムの構築にあり、これを支える基盤育成が必須である。

本研究では、革新的医療技術の開発を支える基盤育成を目指し、特に質の高い臨床試験を実施するためのシステム構築に関する研究を行う。具体的には、開発すべき先端医療シーズを効率的に選別するための基礎・臨床分野における情報収集、必要な前臨床試験をhigh qualityで実施する体制の整備、臨床試験に関わる教育プログラム開発の推進である。教育プログラムについては、特に開発に携わる研究者を対象に、臨床試験研究計画（プロトコル）の立案および実施に際してのコーディネーションに焦点を当てて取り組む。

B. 研究成果および考察

本年度は先端医療シーズに関する情報収集を行い、前臨床試験を実施する体制の整備の一貫として、医学実験に供する消耗品の整備・購入を行った。

また H22 3/14-3/15 にかけてアメリカ心臓病学会に参加し、心臓病・循環器領域における、米国および諸外国の、アカデミアにおけるトランスレーショナルリサーチのサポート体制に関する情報収集と意見交換を行った。米国など諸外国の、豊富な臨床教育コンテンツに実際に触れる機会を得、今後、本研究の課題である、臨床試験に関わる教育プログラム開発の推進に関して大いに参考となった。

C. 研究発表（論文発表）

1) Tamura, Y., M. Sugimoto, T. Murayama, M. Minami, Y. Nishikaze, H. Ariyasu, T. Akamizu, T. Kita, M. Yokode, and H. Arai

"C-C chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice".

J Atheroscler Thromb 17:219-228, 2010

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究
ーアカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざしてー」

研究分担者 名前 角 栄里子 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部

研究要旨：臨床試験実施時の被験者の組み入れ促進を目的として論文調査と医療機関への
の実地調査を行った。企業治験における被験者リクルートに関するノウハウを収集した。
試験あるいは対象疾患により適切な方法を選択し、より積極的に被験者リクルートを行
うことにより、アカデミア主導臨床試験においても被験者の組み入れ促進につながると
考えられた。

A. 研究目的

より効率的な被験者リクルートの方法を確立し、スーパー特区における臨床試験実施時の被験者の組み入れ促進を目的とする。

B. 研究方法

1、論文調査、セミナー参加：医中誌webおよびPubMedにて被験者リクルートに関する文献調査を行った。また治験事務局セミナーに参加した。

2、医療機関への実地調査：2009年11月に治験実施医療機関を訪問し、被験者リクルートのより積極的な方法について情報収集を行った。

（倫理面への配慮）訪問調査に関してはあらかじめ文書にて見学の依頼を行い、了解を得られた施設から情報収集を行った。

C. 研究結果

1、論文調査、セミナー参加：被験者リクルートの方法としてはマスメディア（新聞やラジオなど）を用いる方法、ポスターの掲示、電子カルテのスクリーニングなどが有効とされていた。

2、医療機関への実地調査：院内テレビで治験の広告を放映する、ボランティアバンクの設立、被験者候補患者に対する説明会の実施など様々な方法で被験者リクルートを行っていた。

D. 考察

被験者リクルートの方法については、従来の企業治験におけるノウハウをスーパー特区におけるアカデミア主導臨床試験に応用していくこととした。

E. 結論

試験あるいは対象疾患により適切な方法を選択し、より積極的に被験者リクルートを行うことにより、被験者の組み入れ促進につながると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital.

Sumi E, Murayama T, Yokode M.

BMC Med Educ. 2009 Dec 22;9:75.

2. 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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究
-アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして-

研究分担者 名前 伊藤 達也 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療開発部

研究要旨：

医師が主導する開発型医師主導治験および高度医療評価制度の下での臨床試験（第3項
先進医療）の準備支援を行った。この過程において、特に試験の進捗管理や規制当局対
応に必要なノウハウを策定した。

A. 研究目的

新規・先端医療開発のための治験や臨床試験を実践しながら実践内容のノウハウを蓄積し、臨床試験を支援する人材を養成する教育プログラムを開発する。

B. 研究方法

医学部附属病院の研究者などが、開発型医師主導治験および高度医療評価制度の下での臨床試験を届出・申請するにあたり、実践的支援を行いつつ、臨床試験を支援するノウハウの蓄積を試みた。

（倫理面への配慮）

上記の治験、臨床試験の届出・申請・実施に必要な倫理、IRB 審査を受け承認された。

C. 研究結果

新規医療材料の探索的医師主導治験について PMDA における対面助言を受け、治験届けを提出、受理された。希少疾患に対し著効を示す新規薬剤の医師主導治験および高度医療評価制度の下での臨床試験につき、対面助言（PMDA）、事前相談（厚生労働省）を受け、申請の準備を整えた。

D. 考察

新規・先端医療開発の試験遂行には、実地経験に基づくノウハウの蓄積は非常に重要であることを認識した。

E. 結論

臨床試験の基盤整備及びシーズ進捗には、十分なノウハウを持って支援する人材の養成が必須であることが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

医療薬学フォーラム2009（2009.7.11）

第31回日本バイオマテリアル学会
（2009.11.16）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

いずれも該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「臨床試験のモニタリング体制に関する研究」

研究分担者 名前 多田 春江 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療検証部

研究要旨：

未承認・適応外の医薬品・医療機器を伴う先進的な医療技術の評価するための第3項先進医療（高度医療評価制度）として行われる臨床試験において、臨床試験データの信頼性を確保し、かつ効率的なモニタリング体制についてモデルを提案した。セントラルモニタリングと条件付きのサイトビジットモニタリングを組み合わせることで、重大な問題（逸脱や安全性に関する問題）が生じた場合に重点的な情報収集を行うことで、臨床試験の質向上を目指すことが可能と考える。

A. 研究目的

未承認・適応外の医薬品・医療機器を伴う先進的な医療技術の評価するための第3項先進医療（高度医療評価制度）として行われる臨床試験の実施要件として、臨床データの信頼性確保のためにモニタリング体制の構築が挙げられている。

本研究の目的は、高度医療評価制度にて実施される臨床試験のモニタリングを支援するにあたり、モニタリング体制のモデルをいくつか提示するとともに、提示したモデルの中から、高度医療評価制度が要求する要件を満たし、かつ効率的なモニタリング体制を提案する。

B. 研究方法

2005年から2009年に探索医療検証部がモニタリング業務を支援・計画した10試験を対象に、品質管理手法を用いて、モニタリング手法のモデル分類を行う。分類されたモニタリング手法の組み合わせの利点、欠点について、高度医療評価の要件適用度、情報収集量、情報収集速度、問題事項への

フィードバック速度、評価の第三者性、コスト等の項目からなる指標を用い、提案モデルの選択を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究支援体制の構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針等に則り計画された研究で、倫理審査委員会の承認を受けた上で行われる臨床研究を扱う。

C. 研究結果

モニタリング手法は、自己点検モニタリング(SC)、セントラルモニタリング(CM)、サイトビジットモニタリング(SV)、施設間相互モニタリングの4つのモデルに分類された。

4つのモデルを組み合わせた10モデルを提案し、高度医療評価の要件適用度、情報収集量、情報収集速度、問題事項へのフィードバック速度、評価の第三者性、コスト等の項目からなる指標を用いて評価した。

1) 提案モデル

- ・自己点検(SC)
- ・SC+セントラルモニタリング(CM)
- ・SC+サイトビジットモニタリング(SV)
(全例/サンプリング)
- ・SC+施設間相互モニタリング
(全例/サンプリング)
- ・SC+CM+SV(全例/サンプリング)
- ・SC+CM+施設間相互モニタリング
(全例/サンプリング)

2) 各指標の評価内容

高度医療評価の要件適用度

- ・モニタリングの実施体制の整備状況
- ・モニタリングの実施方法の確立 等

情報収集量

- ・原資料
- ・症例報告書 等

情報収集速度

- ・被験者訪問時/問題発生時
- ・症例報告書受領時 等

問題事項へのフィードバック速度

- ・情報発生から数日以内
- ・症例報告書受領後、数日以内
- ・定期モニタリング報告書発行時 等

第三者による評価

- ・モニター教育を受けたモニター
- ・データマネージャー等の施設外の者
- ・施設内の者 等

提案した各モデルについて、指標を用いて評価した結果、高度医療評価制度が求めるモニタリングの要件を満たし、かつ品質管理の観点から、臨床試験から得られる結果(情報)の信頼性を確保できるモニタリング体制として、セントラルモニタリング+条件付きサンプリングによるサイトビジットモニタリングが選択された。

D. 考察

現在、計画中の高度医療評価制度下で実施される2つの臨床試験を対象に選択モデルの適応性について検討した結果、適応可能であることが示唆された。

E. 結論

高度医療評価制度下で行われる臨床試験のモニタリング体制として、セントラルモニタリングと条件付きのサイトビジットモニタリングを組み合わせることで、重大な問題(逸脱や安全性に関する問題が)生じた場合に重点的な情報収集を行うことで、臨床試験の質向上を目指すことが可能と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

鈴木千尋、新美三由紀、多田春江、肥田侯矢、林佑里子、徳田彩華、波多野悦朗、岡部寛、小濱和貴、増井俊彦、田中司朗、吉村健一、手良向聡. がん臨床研究の院内体制の構築. 日本癌治療学会誌 2009;44:863.

多田春江、新美三由紀、鈴木千尋、鷺見舞、手良向聡. 高度医療評価制度下で行われる臨床試験におけるモニタリング体制の構築に向けた試み. 第1回日本臨床試験研究会学術集会総会、2010.1.22、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「難病創薬スーパー特区プロジェクト；内因性生理活性ペプチドプロジェクトの研究体制整備に関する研究」

研究分担者 名前 寒川 賢治 所属 国立循環器病センター研究所

研究要旨：京都大学における、「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬スーパー特区」プロジェクトの分担プロジェクト「内因性生理活性ペプチドプロジェクト」に於いて、グレリン、アドレノメデュリン及び CNP に関する臨床治験、臨床試験、及び臨床応用に向けてのトランスレーショナルリサーチを実施している。これらの研究を進めると共に、本研究の研究推進を図るための種々の問題点についての研究現場での現状把握、また、改善するための方策やそのための教育プログラムの構築に資するための情報収集を行った。

A. 研究目的

京都大学における「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬スーパー特区」プロジェクト（研究代表者：中尾一和）の分担プロジェクト「内因性生理活性ペプチドプロジェクト」に於いて、寒川分担プロジェクト責任者の下に、グレリン（中枢性摂食異常症、慢性呼吸器疾患、糖尿病性神経障害、カヘキシ―他）、レプチン（脂肪萎縮性糖尿病他）、CNP（軟骨無形成症、虚血性心疾患他）、アドレノメデュリン（心筋梗塞、脳梗塞、リンパ浮腫他）の実用化を推進する研究が行われている。本研究では、京都大学、国立循環器病センター、宮崎大学及び関連民間企業の研究者から構成されるプロジェクトチームに於いて、実用化に向けた研究を推進するための研究体制の整備を図ることを目的とする。

B. 研究方法

スーパー特区で治験・臨床試験やそれに

向けたトランスレーショナルリサーチを効率的に実施し完遂するためには、医師などの臨床研究者の研究体制のみならず、それを支援する体制の整備も重要である。また、多施設にわたる研究の場合、各研究施設間の緊密な連携や情報の共有も非常に重要である。医師主導治験・臨床試験では、臨床試験の実施の責任研究者はインベスティゲーター機能だけでなく、従来の治験では製薬企業が担ってきた臨床試験を発案・運営・管理するスポンサー機能（開発戦略、規制対応、プロジェクト管理、知財、契約、補償、品質管理など）も担うことになる。しかし、これまではスポンサーとしてのスキル・ノウハウが絶対的に不足しているために試験の完遂に支障をきたし、革新的医療技術の開発を阻害している。これら種々の問題点を解決し、質の高い医師主導治験や臨床試験の推進を図るためには、個々の問題点の改善と共に、これを完遂できるチームを育成するプログラムの構築が急務である。本年は初年度として、これら種々の体