

201014008A

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

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横出 正之

平成 23 (2011) 年 5 月

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

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横出 正之

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

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－ 横出 正之	1
--	---

II. 分担研究報告

1. 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：医療統計教育プログラム 佐藤 俊哉	9
2. 臨床試験の実施にかかるレギュラトリーサイエンスに関する研究 川上 浩司	12
3. 臨床試験の統計的デザインに関する研究 手良向 聡	16
4. 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 菅井 学	18
5. 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－ 村山 敏典	20
6. 臨床試験専門職 CRP のアドバンススキルの教育に関する研究 新美 三由紀	22
7. 臨床試験システム構築学に関する研究 南 学	25
8. 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－ 角 栄里子	27
9. 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－ 伊藤 達也	29
10. 臨床試験のデータマネジメント体制や業務の標準化に関する研究 多田 春江	31

11. 生理活性ペプチドを用いた難治性疾患に対するトランスレーショナルリサーチに関する研究 寒川 賢治	33
12. 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－ 中尾 一和	38
13. 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－ 清水 章	42
14. γ δ 型 T 細胞を標的とした癌免疫療法の開発に関する研究 湊 長博	44
15. スーパー特区プロジェクトの研究体制整備 田畑 泰彦	46
16. 慢性呼吸不全と肺癌医療におけるグレリンの臨床応用研究 中里 雅光	49
17. スーパー特区におけるアドレノメデュリンを利用した難治性疾患に対する探索的 臨床研究を推進するためのプログラム開発と実践 北村 和雄	52
18. スーパー特区プロジェクトの研究体制整備に関する研究 畠 清彦	55
19. スーパー特区プロジェクトの研究体制整備 藤原 康弘	57
20. 癌の分子免疫療法(胃癌、前立腺癌) 田邊 一成	62
21. 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－ 吉原 博幸	64
22. 治療抵抗性抹消動脈疾患(PAD)に対する DDS 徐放化蛋白による血管新生療法 宮本 正章	66

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
---------------------	----

I . 総括研究報告

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）

総括研究報告書

「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」

研究代表者 名前 横出 正之 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部

研究要旨： スーパー特区で治験・臨床試験が効率的に実施し完遂されるためには、実施機関の試験責任医師(インベスティゲーター)機能だけでなく、従来の企業主導型治験では医薬品企業等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)が極めて重要である。医師主導治験・臨床試験では研究者がインベスティゲーターかつスポンサーとしてこの二つの責務を同時に負うが、特に後者に関しては大学などの実施機関ではスキル・ノウハウが絶対的に不足しており、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。京都大学探索医療センターは国内でいち早く医師主導治験・臨床試験支援体制の整備を進め、国内外未承認薬を用いた 2 件の治験をすでに終了し、さらに橋渡し研究支援推進プログラムに基づく拠点整備や医師主導治験新規 2 件を含むスーパー特区（先端医療開発特区「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル制御による創薬」）における採択課題の支援を実施中である。本研究では、当センター各部門のプロフェッショナルが、アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして、医師・医療専門職・関連研究職に対する教育プログラムを開発し、国内外の講師を招聘して公開講座を開講するとともに欧米の研修プログラムを導入して、スーパー特区医療機関において治験・臨床試験の完遂を総合的に推進できる人材を育成することを目標とする。座学、On the Job Training(OJT)、自己啓発を教育システムの 3 本柱として、受講者のモチベーション維持や教育効果の向上のために、キャリアラダー戦略を展開する。平成 21 年度は運営関連事項や教育プログラム構成(総論コース、各論コース)の検討と、総論コース教育内容の作成、平成 22 年度は総論コースの実施とインターネット回線を用いてスーパー特区を構成する各施設への Video-on-Demand 方式による配信の整備を行なうとともに、公開講座の開催を行った。

A. 研究目的

現在わが国において、臨床試験の教育を系統的に行っている研究機関は複数あるが、その多くは臨床試験に関する基礎知識や研究倫理などに限定され、スーパー特区における革新的医療開発に必須の、法務、品質管理、有害事象・補償対応、開発戦略立案、プロジェクト管理、知財管理、規制対応な

ど、いわゆるスポンサー機能まで包括的に教育をしている例はほとんどない。また対象は医師以外の医療専門職や臨床試験コーディネーターであることが多く、上記スポンサー機能や倫理審査の従事者にまで対象を広げた教育プログラムは稀である。先般、24の先端医療開発特区が採択されたが、各特区における研究課題を医師主導治験・臨

床試験として完遂し、そこで得られた貴重な臨床データに基づいて、患者のもとに速やかに医療技術を届けるためには、製薬企業や開発業務受託機関に集積されているスポンサー機能のノウハウを、先端医療を担う医療機関における教育プログラムを通じて開発・伝授することが必須である。

京都大学医学部附属病院探索医療センターでは、探索医療開発部(シーズ開発)、探索医療臨床部(コーディネーション)、探索医療検証部(臨床試験の質の管理)という独立した3部門および、病院医療開発管理部の連携により、国内でも類をみない臨床試験実施体制を構築し、平成17年には本邦初の国内外未承認薬の医師主導治験を開始し、すでに2件の治験総括報告書を独自に完成している。また京都大学は平成19年度より、橋渡し研究支援推進プログラムの実施機関に選定され、さらに先般採択された先端医療開発特区「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」(“難病創薬スーパー特区”)、「イメージング技術が拓く革新的医療機器創出プロジェクト」、「iPS細胞医療応用加速化プロジェクト」は、本学の研究代表者が主導するものであり、これらの臨床試験実施にあたっては当センターが支援を行う方向で準備が進んでいる。本研究では、当センターや本学のプロフェッショナルが総力をあげて、スーパー特区の臨床試験を実際に主導・推進できる幅広い人材を育成するための、実践的教育プログラムの開発・構築と普及を目的とする。

B. 研究方法

運営関連事項の検討として、教育プログラムの開発と OJT・座学・自己啓発システム

の導入による教育体制の確立のため、教材収集と収録準備、各施設における教育実施体制の照会と確認をおこなった。

(倫理面への配慮)

本教育プログラムの実践の場となる治験・高度医療・自主臨床試験に携わる者は、世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、薬事法施行規則、医薬品/医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令、および関連通知・指針を遵守する。

C. 研究結果

(1) 組織全体の成果は以下の 1)2)3)にまとめるごとくである。

1) 運営関連事項の検討: 教育プログラム 14 編の収録、編成を完了した。さらに OJT・座学・自己啓発システムの導入準備を開始した。この目的で、分担研究者との打合せのための班会議を開催し、難病創薬スーパー特区の各施設の現状・問題点の把握と、次年度以降の研究体制の確立をするとともに、教育コンテンツ配信方式について周知を行った。

2) 教育プログラム構成の検討: 以下を原案とする。併せて外部講師に養成すべきテーマや公開講座の内容を検討した。

a)総論コース(6 カ月程度): 治験・臨床試験に関する包括的な知識、ノウハウについての教育をスーパー特区関連研究機関で医師主導治験あるいは臨床試験に携わる者を対象に行う。教育コンテンツとしては:

- ①基礎知識 ②計画と準備 ③知財管理 ④契約および補償・賠償 ⑤臨床試験のマネジメント ⑥試験デザイン ⑦データマネジメント ⑧モニタリング ⑨有害事象・安全性

情報の取り扱い ⑩監査 ⑪文書管理 ⑫試験薬管理 ⑬薬事 ⑭コンピュータシステムの管理 ⑮利益相反と研究倫理

b)各論コース:個別業務の知識、ノウハウについての教育。対象者は総論コース修了者で、より専門性を求める研究者。

c)公開講座:平成23年2月19日に京都市内で公開シンポジウム「先端医療技術の実用化戦略を考える」を開催した。厚生労働省、国立循環器病研究センターから特別講演講師を招へいし、約50名の参加者を交えてパネルディスカッションを行い、先端医療技術開発の課題や展望につき討論し、記録集を作成した。

3) 京大病院の既存のサーバーシステムを拡充して、今年度は学内(病院、医学研究科、再生医科学研究所)および学外のスーパー特区研究者に、教育コンテンツを配信するための情報ネットワークの構築を行った。

(2) 以上の成果を達成する上で各研究分担者は以下の通りの研究成果をあげた。

研究分担者中尾は、本研究計画の基盤となる、“難病創薬スーパー特区”の研究代表者として、新規内因性生理活性ペプチド、徐放化ドラッグデリバリーシステム医薬品、癌の新規分子免疫療法研究の3プロジェクトからなる研究複合体の構築を行った。さらに京大病院探索医療センターを支援拠点として、医師主導治験「脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法についての第Ⅱ相試験」は平成22年7月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構への治験届を完了し、同年11月より開始した。また、高度医療「レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験」は、同年5月の高度医療評価会議、同年7月の

先進医療専門家会議および中央社会保険医療協議会において承認され、同じく11月より開始した。また、難病創薬スーパー特区のwebを公開して、研究活動の周知に努めた。

<http://www.s-tokku.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>さらに本特区の活動を広く伝えるため京都市立大学先端医療開発スーパー特区連携推進プログラム誌を定期発行した。

研究分担者寒川は、“難病創薬スーパー特区”の「内因性生理活性ペプチドプロジェクト」リーダーとして、グレリン、アドレノメデュリンに関する治験、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急性心筋梗塞、重症末梢動脈閉塞症、慢性閉塞性肺疾患患者に対して実施し、安全性、有効性を検討した。

研究分担者田畑は、「徐放化ドラッグデリバリーシステム医薬品」プロジェクトリーダーとして塩基性線維芽細胞増殖因子を徐放化するゼラチンハイドロゲル作製のための体制作りを進め、臨床研究用ハイドロゲルを作製する病院薬剤部、ハイドロゲルを用いた血管新生治療を行う心臓血管外科、臨床研究をサポートする探索医療センターとの間での討議のもと、臨床研究のためのハイドロゲルの規格を設定し、本特区の課題である「下肢末梢性血管疾患に対する生体内吸収性高分子担体と塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いた血管新生療法」の高度医療の臨床効果および安全性に関する臨床試験」の平成22年7月の高度医療での承認につなげた。

研究分担者湊は、「癌の新規分子免疫療法研究」プロジェクトリーダーとして、腎臓癌、前立腺癌などの泌尿器系癌およ

び、乳癌に対する革新的癌免疫療法の開発に取り組んだ。泌尿器系癌についてはこれまでの腎臓癌における臨床試験の結果をまとめ論文により公表するとともに、高度医療として承認された。

研究分担者佐藤は医療統計学の視点から臨床試験を実施する上での問題点として、仮説検定に際して留意すべき選択バイアスと情報バイアスについて考察と解説を行った。

研究分担者川上は、医薬品および先端医療に用いられることの多いバイオ医薬品についての臨床試験制度について日米の調査検討を実施した。さらに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ことを提言し、そのために、平成22年9月に厚生労働省の後援も受け、「治験と臨床研究の統一は可能か」シンポジウムを千葉大学、京都大学、慶應義塾大学の併催により開催した。

研究分担者清水は、新規医療材料の探索的医師主導治験について、実施の支援を行った。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、届出・申請を行った。英米における医師主導医療開発についての調査結果を教育プログラム開発の助けとした。また、これら新規・先端医療開発に関わる臨床試験計画書の作成ならびに試験遂行に必要なノウハウ獲得に向けたOJTを試みた。

研究分担者手良向は、ベイズ流デザインの研究を推進し、これが高度医療評価制度に基づく臨床試験などの探索型臨床研究に

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であると提言した。

研究分担者村山は初年度に引き続き京都大学内で人材育成用の教育教材14編を作成し、その映像・音声ファイルを京都大学外のスーパー特区研究機関へも配信できるようにサーバーシステムを拡張し、学内外の分担研究者にインターネットによるコンテンツ視聴方法を周知した。また、本教育プログラムweb(一部英語)の整備を続けた。また学会や規制当局からの臨床試験関連情報の収集、研究成果発表を行った。

研究分担者伊藤は、探索医療センターの支援シーズにつき、取りまとめ作業を支援した。チタンデバイスシーズを用いた臨床試験の終了作業のマネジメントを行うとともに、またその海外展開を試み、英国ブリストル大学での臨床試験の実施可能性を模索した。また樹状細胞による慢性骨髄性白血病治療のシーズに関して、臨床試験の終了作業のマネジメントを行った。これらの経験を学会発表や雑誌投稿など行い、支援内容をまとめ、見直した。

研究分担者菅井は、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、腫瘍発生と悪性化における炎症性反応の重要性に着目し、炎症反応の慢性的な継続機構とその抑制機構について転写因子Runx3を欠損するマウスの解析から、T細胞におけるRunx3が、腸炎誘導性細菌に起因する腸炎の沈静化と、その後の腫瘍形成を抑えるのに必須である事を見いだした。

研究分担者新美はプロトコルコーディネーター(Protocol Coordinate: PC)とデータ

マネジメント (Data Management : DM) 教育に含めるべき要素、内容、方法の抽出を行い、アカデミアにおいて DM 教育と PC 教育が企業治験とは環境が異なり未だ十分に行われていないこと、この問題を解決するための教育の構成要素は、それぞれで異なるものの、座学と OJT、継続的アドバイスという方法が有益と考察した。

研究分担者多田は、2005 年から 2010 年に探索医療検証部がデータマネジメント業務を支援・計画した 30 試験を対象に、データマネジメント業務の工程を整理、解析し、計画・準備段階のデータマネジメント業務の工程数は試験の種類や規模にかかわらず、同じでありマニュアル・テンプレート等の標準化等が複数試験を同時並行で実施するうえでは重要であることを示した。

研究分担者南は、昨年度に引き続き先端医療シーズに関する情報収集を行うとともに、教育コンテンツの整備においては、臨床研究実施にあたり遵守すべき倫理的規範について、また臨床研究実施計画書作成にあたり留意すべき事項についての解説を担当した。

研究分担者角は、臨床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を可能とするプログラムである「被験者数把握のための電子カルテを利用した検索システム」の開発を行い、このプログラムがアカデミア主導臨床試験における被験者の組み入れ促進に貢献しうることを提言した。

分担研究者吉原は、教育ビデオコンテンツの蓄積から閲覧までを一貫してサポートすることで劇的に運用が容易なオンデマンドの配信システム(Video-On-Demand:

VOD)などの情報発信基盤の構築を行った。

分担研究者宮本は、治療抵抗性虚血下肢(バージャー病, ASO,糖尿病潰瘍・壊疽, 膠原病等難治性血管炎)に対するDDS徐放化b-FGFハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法の有効性及び安全性を示した。

分担研究者中里はグレリンの抗カヘキシア作用に着眼し、臨床応用を進め、グレリンの治療標的を慢性呼吸不全と癌医療とし、「慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究」と「癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究」を遂行した。慢性呼吸不全患者ではグレリン投与により栄養状態や運動耐容能が改善する可能性が示唆された。進行期肺癌患者では内因性グレリン産生が増加しており、抗癌剤治療によって栄養状態が増悪した患者でグレリン補充の有効性が期待されると考察した。

分担研究者田辺は、体外で加工した自己リンパ球を用いる免疫療法を高度医療(腎癌)および臨床研究(前立腺癌)として実施するうえで、必要とされる要件を検討し、治験薬GMPに準拠するよう東京女子医科大学附属病院既存の無菌細胞調整室(CPC)のソフト面での整備充実を行い、治験薬GMPに準拠するよう管理書、手順書等を整備し、また細胞製剤の品質管理において無菌試験およびマイコプラズマ不含試験を十分な精度で施設内において行えるようにし、腎癌に対する免疫療法において高度医療の承認を得た。

分担研究者藤原は、がん医薬品の開発研究に関わってきていることから、その問題点を抽出考察し、日本での早期臨床開発を活発化させるためには、医療機関の臨床開発体制(インフラ)の大幅な改善・整備が

必要であること、医師ならびにコメディカル不足の改善、医療職のみならず倫理審査委員会・治験審査委員会事務局を担当したり、契約や会計処理を担当する事務職員（語学力を含めた質の高い職員が必須）の十分な確保と、これらの職員のキャリアトラックの整備が重要であると位置づけた。さらに医師主導治験においてスポンサー業務を医療機関が実施しなければならず、予算も高額になる問題点を論究した。

研究分担者島は、医療統計の講習会、データマネジャーの雇用と教育、毎月1回程度の治験に関する研修を行うとともに、一般診療での患者データから、予後因子解析などを行った。また治験におけるリーダーを行うことにより、被験者リクルートや分担医師としての参加のモチベーションが高くなること、治験や臨床試験実施における共通認識を高めるために毎週1回のカンファレンス、治験に関する教育は有用であること、データマネジャーによる被験者の記録から、被験者リクルートが効率化されることを示した。

分担研究者北村は、強力な降圧作用を有した循環調節ペプチドであるアドレノメデュリン（AM）が炎症性疾患での産生が増加し、抗炎症・臓器保護因子として作用していることから、炎症性腸疾患のモデル動物にAMを投与することで、炎症が抑制され、病態が改善することを明らかにした。さらにAMを炎症性腸疾患の新たな治療薬として応用するための臨床研究を開始している。

D. 考察

昨年度に引き続き、今年度は教育コンテンツの収録、編成、発出をおこなうとともに、

公開講座の開催により順調に研究の進捗をはかることができた。平成20年度にスーパー特区が制定され、先端医療開発を推進可能なシステムが導入された今、まさに質の高い医師主導治験・臨床試験を完遂できるチーム育成プログラムの構築が急務である。本研究では、スーパー特区研究機関を対象に、治験・臨床試験を実施する医療機関側の視点のみではなく、スポンサーの視点を取り入れることにより、従来製薬企業が行ってきたデータマネジメント、統計解析、モニタリング、監査などの品質管理・品質保証システムをはじめ、科学性・倫理性・実施可能性の側面から質の高いプロトコルを作成する技術、開発戦略立案、知財管理、契約、プロジェクト管理などの技術・知識を習得することが期待できると考えられる。これにより実際に実施される治験・臨床試験をベースにしたOJT・座学・自己啓発やキャリアラダー戦略を教育プログラムの開発に結び付ける。また、開発した教育プログラムを、テキストと電子的教材としてスーパー特区研究機関に配信することにより、各研究者の知識の普及が期待される。さらに、本プログラムの受講者が施設間ネットワークを形成することにより、高品質の多施設共同試験の実施と被験者の組み入れ促進が期待できる。これらによりスーパー特区採択課題の研究完遂が加速され、難治疾患に苦しむ患者のもとに医療技術を速やかに提供できると期待される。

E. 結論

スーパー特区研究機関を対象に、治験・臨床試験を実施する医療機関側の視点のみではなく、スポンサー機能の充実が求められ

ていることから、本計画はわが国における医療開発の推進に貢献しうると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hatta T, Murayama T, Narita K, Sumi E, Yokode M
Trend Analysis of Informed Consent
Research in Clinical Trials: Comprehensive
Retrieval via Electronic Databases.
Jpn J Clin Pharmacol Therapeutics,
2011;42:21-25.

Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H,
Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M,
Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y,
Hasegawa K, Yokode M, Kimura T, Kita T.
MicroRNA-33 encoded by an intron of
sterol regulatory element-binding protein 2
(Srebp2) regulates HDL in vivo.
Proc Natl Acad Sci U S A.
2010;107:17321-17326.

Shimada K, Mikami Y, Murayama T,
Yokode M, Fujita M, Kita T, Kishimoto C.
Atherosclerotic plaques induced by
marble-burying behavior are stabilized by
exercise training in experimental
atherosclerosis.
Int J Cardiol. 2011 in press

Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T,
Fujita M, Kishimoto C.
Olmesartan, a novel angiotensin II type 1
receptor antagonist, reduces severity of
atherosclerosis in apolipoprotein E deficient

mice associated with reducing superoxide
production.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011 in press

村山 敏典, 横出 正之

【はじめての臨床応用研究】 知っておきたい臨床応用への制度 高度医療と先進医療 遺伝子医学MOOK別冊はじめての臨床応用研究 Page26-34 (2010. 11)

横出 正之

動脈硬化における血管・血球細胞応答 仮説から新規創薬へ

The Lipid 21 巻 4 号 Page380-387 (2010. 10)

横出 正之

【テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン 実地医家に必須の56疾患】 代謝性疾患 脂質異常症

Medical Practice 27 巻臨増

Page80-86 (2010. 05)

2. 学会発表

XXth World Congress of International
Society for Heart Research ISHR)
2010. 5. 13-5. 16 京都

Minami M, Kanaoka Y, Yokode M,
Austen K. F., Libby P.

Lack of Cysteinyl Leukotrienes Ameliorates
Atheromatous Plaque Formation in
Hyperlipidemic Mice.

第 18 回日本血管生物医学学会・The 8th
Korea-Japanese Symposium on Vascular
Biology 合同大会,
2010. 12. 1-12. 3 大阪

Minami M, Yokode M, and Libby P.
EPRAP/FEM1A interacts directly with
NF- κ B1 p105 and attenuates macrophage
activation.

第 51 回日本心身医学会近畿地方会

2010.2.5 大阪

八田 太一、成田 慶一、柳原 一広、
岸本 寛史、林 晶子、猪原 登志子、南 学、
村山 敏典、横出 正之

「外来化学療法のインフォームド・コンセ
ントにおけるこころとからだのモードバラ
ンス～質問紙と対話内容をあわせたミック
ス法を用いた観察研究より～」

第 2 回日本臨床試験研究会 学術集会総会、

2011.2.5 大阪

角 栄里子、山本 景一、村山 敏典、
猪原 登志子、横出 正之

「被験者数把握のための電子カルテを利用
した検索システムの開発」

II. 分担研究報告

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：医療統計教育プログラム」

研究分担者 名前 佐藤 俊哉 所属 京都大学大学院医学研究科 医療統計学

研究要旨

事前に設定した仮説に対し正しい結果が得られる臨床研究は妥当な研究であり、研究の妥当性に欠けることをバイアスがあるという。臨床研究ではさまざまなバイアスに注意して計画、解析、解釈を行う必要があり、統計的仮説検定の結果は、これらのバイアスがなかった場合に偶然の変動による影響を評価するための方法であることを十分に理解することが重要である。バイアスが存在する下では、検定の結果はなんの意味も持たないので、本研究では代表的な選択バイアス、情報バイアスについて解説を行う。

A. 研究目的

臨床研究では統計的仮説検定の結果を重要視する傾向が強いが、P 値などの検定結果は「研究にさまざまなバイアスが入っていない」場合のみにしか意味を持たない。

本研究では臨床研究の計画、解析、結果の解釈に重要なバイアスについて検討することを目的とする。

B. 研究方法

喫煙することで心疾患の発症が増えるかどうか、言いかえると喫煙が心疾患の原因となっているかどうかを調べる研究を行うことを考えよう。喫煙者と非喫煙者に研究への参加を依頼し、一定期間追跡したところ、喫煙者のグループに心疾患が多く起こることが観察された。喫煙が心疾患発症の原因である場合には、喫煙者に心疾患の発症が増えることが予想されるが、逆は必ずしも真ではないので、喫煙者に心疾患が多かったからといって喫煙が心疾患の

原因であると解釈することはできない。なぜならば、喫煙が原因だと考える以外にも、「喫煙者に心疾患が多い」という結果と整合する理由を考えることが可能だからである。

喫煙がほんとうに心疾患の原因である場合には、「喫煙は心疾患の原因である」と結論でき、また喫煙がほんとうは心疾患の原因ではない場合には、「喫煙は心疾患の原因ではない」と結論できる研究方法が正しい研究方法であり、正しい結論が得られる研究を妥当な研究という。妥当ではない研究は正しい結論が得られない研究であり、研究の妥当性に欠けることをバイアスがあるという。

観察研究では、研究結果を解釈する際に最初に検討する必要があるのは、1) 喫煙は心疾患の原因ではないのに、バイアスの影響で見かけ上喫煙者に心疾患が多くみられたのではないか、である。観察的な研究でバイアスがまったくないということはまず考えられないので、バイアスの影響が小さいか、あるいは研究計画や

解析で適切に対処できていると考えられる場合は、次に、2) 喫煙は心疾患の原因ではないのに、偶然の誤差により見かけ上喫煙者に心疾患が多くみられたのではないか、である。ほとんどの統計解析で調べていることは、この偶然による誤差の影響のみである。これらの点をクリアしてはじめて、3) 喫煙は心疾患の原因かもしれない、という解釈を検討することになる。研究の妥当性を妨げるバイアスには大きく分けて、選択バイアス、情報バイアス、交絡によるバイアスがあるが、交絡によるバイアスは交絡を起こしている変数が十分に測定されていれば解析で対処することが可能です。本研究では、解析では対処することが難しい、選択バイアスと情報バイアスについて検討を行う。

C. 研究結果

●選択バイアス

現在は生活習慣病に対する関心が高まり、様々な健康診断事業が実施されている。健康診断の受診者は健康に対する意識が高いので、健康に関する調査や研究を実施する際、一般の住民よりも協力が得られやすい。このため、健診受診者を対象として研究が数多く実施されている。この場合、健診受診者が一般住民を代表するような集団だと考えることができれば、その結果を一般住民の結果として解釈できる。しかし、健康診断を受診するためには、健診会場まで出向く必要があり、外出することが難しい人は研究対象から外れてしまう。また健診受診者は、食事に気をつける、運動を心がけるといった健康に対する意識が非常に高い人が多く、とても一般住民を代表しているとは考えられないので、健診受診者を対象とした研究の多くでは、結果の解釈に注意しているはずである。このように想定している対象集団から実際の

研究対象者を選択する際に入りうる様々なバイアスを選択バイアスとよぶ。

喫煙と心疾患の関係を調べる研究をある病院に来院した患者を対象に実施することを考えてみよう。喫煙が心疾患の原因のひとつであることはよく知られているが、喫煙は心疾患以外にも様々な病気の原因となっている。このため、病院に来院した患者を対象とすると一般住民を対象とした場合に比べて全体的に喫煙者が多くなり、喫煙と心疾患との関係は薄まってみえる。これは Berkson バイアスとよばれる、原因と結果がともに来院状況に影響する場合に起こる選択バイアスのひとつである。

●情報バイアス

疫学研究では健康に関する様々な影響を定量的に評価することが目的であるので、多くの測定がなされる。喫煙と心疾患との関係を調べるコホート研究であれば、一日の喫煙本数、喫煙開始年齢、性別、年齢、血圧、血清コレステロールなどを研究開始時に測定し、対象者を追跡して心疾患発症の有無を測定する。あらゆる測定には測定誤差がつきものであるが、測定に関する誤差が引き起こすバイアスを情報バイアスとよぶ。

測定誤差には、単純に測定方法に由来する血圧測定の誤差や、調べたい変数を測定することが難しかったり、費用がかかるために、代替変数を測定することによる誤差などがある。心疾患との関係を調べる上でもっとも重要なのは、ある対象者がいつ喫煙を開始し、どんなタバコをどのように吸ってきたか、禁煙の経験はあるか、という詳細な喫煙歴であるが、喫煙歴をきちんと調べることは難しいため、通常は喫煙歴の代替変数として一日喫煙本数と喫煙年数を測定する。また心疾患発症の診断が難しいとき

に、「この対象者は喫煙者なのできっと心疾患だろう」、「この対象者は非喫煙者なので心疾患ではないだろう」と判定してしまう場合のように、ある変数の値（喫煙の有無）によって別な変数（心疾患の診断）の誤差が影響を受けることを「偏りのある誤差」とよぶ。偏りのある誤差が存在すると、喫煙と心疾患との関連が強まる方向にも薄まる方向にもバイアスが入る可能性があり、結果に与える影響が大きい。このため計画の段階で心疾患の判定者には対象者の喫煙状況は知らせないというマスク化を行って、偏りのない誤差に転換する、といった配慮をする必要がある。

G. 研究発表

2. 学会発表

Kamigaki Y, Omori T, Sato T.

On prescription of beta 2 agonists with acute bronchitis among children in Japan.
The 16th Annual Meeting of Japanese Society for Pharmacoepidemiology and the 5th Annual Asian Conference on Pharmacoepidemiology. Ioi Hall, Tokyo, Japan, October 30, 2010.

佐藤俊哉.

Signals, databases, and pharmacoepidemiologic studies.

The 7th Annual Japanese Drug Information Association Meeting, 船堀ホール, 2010年10月28日.

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

「臨床試験の実施にかかるレギュラトリーサイエンスに関する研究」

研究分担者 名前 川上 浩司 所属 京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学

研究要旨：医薬品および先端医療に用いられることの多いバイオ医薬品についての臨床試験制度について日米の調査検討、比較した。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。

A. 研究目的

アカデミアで実施される臨床試験には、通常の治験以外の臨床研究も含まれている。本研究では、臨床試験にかかる各種制度および安全性、有効性評価にかかる様々な事象を検討する。

B. 研究方法

医薬品および先端医療に用いられることの多いバイオ医薬品についての臨床試験制度について日米の調査検討を実施した。

（倫理面への配慮）

該当なし。

C. 研究結果

米国では、全ての未承認医薬品・医療機器に関する臨床研究の実施に先立ち、医薬品・バイオテクノロジー医薬品における Investigational New Drug (IND) 制度に基づき、その申請元（スポンサー）が大学、研究機関、バイオベンチャー、製薬企業といった形態にかかわらず、FDA に全例申請をし、科学的審査に基づく臨床試験開始の認可を受ける必要がある。つまり、日本における製造販売業の規制を行う目的の薬事法に基づいた治験届制度とは異なり、国民の健康の保護を第一の

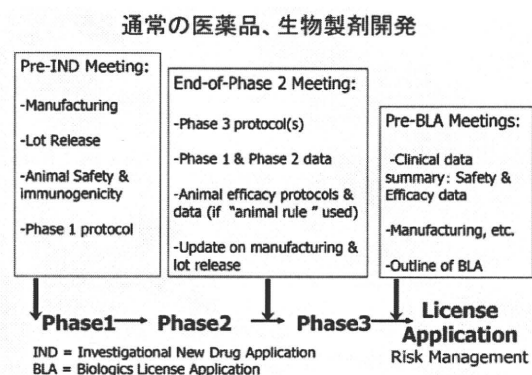
目標としている the Federal Food, Drug, and Cosmetic (FD&C) act および Public Health Service (PHS) act を根拠法とする FDA が、臨床試験の開始が許可され開発段階が第 I 相臨床試験から、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験と進行し、最終的に承認申請が行われる段階にいたるまで、臨床試験のスポンサー側に対して行政側の科学者として積極的にアドバイスを行い、営利企業のみならず大学等研究機関と二人三脚で医薬品開発を行っているという特徴がある。

また、1980 年の the Bayh-Dole University and Small Business Act（通称バイ・ドール法）の成立により、国税を源泉とし National Institutes of Health (NIH) から配分される公的な研究費を用いた研究成果であっても、製薬企業などに研究成果、知的財産を移転し、その後の開発を引き継いで結果として利潤を上げることが可能となった。そのために、大学等研究機関は、開発した医薬品などの適切なコンセプト実証 (proof of concept) を目的としたスピノフしたベンチャー企業を設立し、製薬企業への特許・開発権の譲渡に向けたデータ整備や初期の開発（臨床試験における第 I 相臨床試験、最初の第 II 相臨床試験など）を手掛けるようになった。その結果として、1980 年代以降非常に多くのバイオ（創薬）ベンチャー

一企業が設立された。大学等研究機関やベンチャー企業からの臨床研究の申請数が激増し、FDA は連邦政府からの連邦税配分のみでは審査官数や体制を維持し難くなったために、Prescription Drug User Fee act (PDUFA) 法、Medical Device User Fee act (MDUDA) 法等のいわゆるユーザーフィー法を導入し、受益者負担の原則で製薬企業は臨床試験の審査手数料を負担することになった。FDA の審査能力を維持するために必要な審査官の数から人件費を計算し、それを企業の審査手数料として設定することにしたのである。ただし、産業振興の観点から、中小企業(ベンチャー企業)からの申請手数料にはディスカウント料金を設定し、大学等研究機関からの申請手数料は無料とした。これによって、FDA は国民の健康を科学的審査によって保護するという大目標と、円滑な医薬産業振興のための制度設計を両立させることに成功した。すなわち、IND 制度、IDE 制度の本質とは、本邦のように治験と「臨床研究」の分け隔てなく規制当局(FDA)が一元的に審査をすることによって、大学であっても GCP 下でおこなわれる臨床試験のデータが国内外規制当局における承認に使用可能となることとなり、また、大学等研究機関は、研究開発の早期から FDA からの薬事的支援を受けることができる、そのために必要不可欠な科学的データを無駄なく取得して製薬企業へと開発を引き継ぐことが出来ることにある。もちろん、大学等研究機関にとっても、製薬企業が当該医薬品を上市したのちにライセンス収入を受けることが出来るという大きなメリットがある。

米国における未承認医薬品の臨床研究の倫理的及び科学的水準の確保と薬事承認に関する規制については、1950 年代のサリド

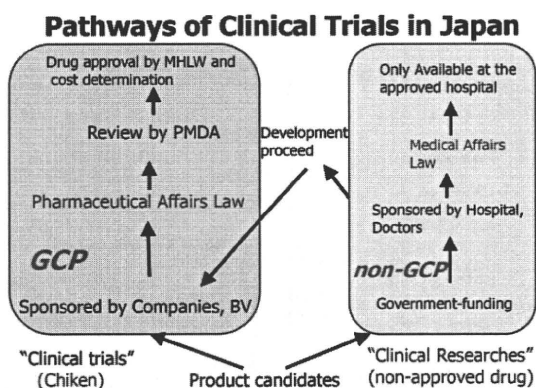
マイド禍への対応として、今日の IND 申請制度の基盤となる FD&C Act の改正 (Kefauver-Harris amendment) が 1962 年に行われた。その後、1987 年 3 月に公布された Code of Federal Regulations Title 21, PART 312 Investigational New Drug Application により現行 IND 申請制度の確立をみた。IND 申請制度(以下図)とは、未承認薬に関する臨床研究を実施する目的での米国内の未承認薬物の流通制限の免除に関する制度であり、その際には FD&C Act にて規定される Investigational New Drug に関する法的要件を満たす必要がある。これにより米国で実施する未承認薬に関する全ての臨床研究においては、その規制官庁である FDA への届け出と継続的な年次定期報告制度による研究進行の監督、倫理的及び科学的基準を確保した実施を義務付けた。さらに、米国における新薬の承認申請 New Drug Application においては、IND 申請制度に基づき実施された臨床試験の IND 申請番号が示され、その経緯が審査過程で参照される。



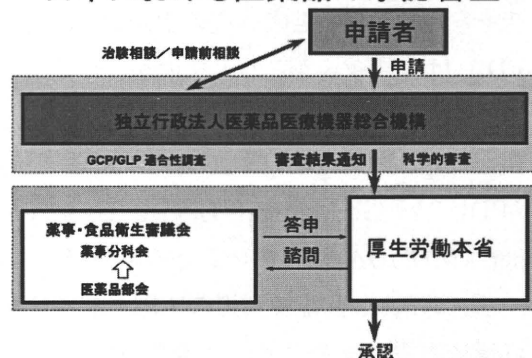
日本における臨床試験制度について

日本における臨床研究を管理する制度としては、薬事法第2条第16項にて規定される未承認医薬品・医療機器に関する治験と、厚生労働省通達による法的義務の伴わない「臨床研究に関する倫理的指針」がある。こういった未承認薬の研究に関する2つの管理制度、治験と「臨床研究」の存在は、研究機関における混乱を引き起こし、また、近年の臨床研究倫理指針の改正によってその差は改善されたものの、被験者保護の程度が異なる、臨床研究はそれを実施する研究機関のみで審査され、その届出制度がないことによる国内統一データベースの不備といった問題を内包する(以下図)。

しかし最大の問題は、「臨床研究」として未承認医薬品・医療機器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 Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準) に則る科学的データとはみなされず、以後の開発を進めるためには臨床研究での研究内容を治験にて繰り返し実施しなければならないという非効率さにあることがわかった。



日本における医薬品の承認審査



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。

そのために、2010年9月7日には厚生労働省からの御後援もいただき、「治験と臨床研究の統一は可能か」シンポジウムを千葉大学、京都大学、慶應義塾大学の併催により開催、700名以上の参加者があった。

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、臨床試験にかかる日米の制度について検討した。

F. 健康危険情報

該当無し