

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 川上 浩司 (編著). 「アカデミアにおける医薬品開発の戦略」 遺伝子医学MOOK別冊 はじめての臨床応用研究. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp 10-16, 2010.
2. 川上 浩司 (編著). 「もしもアメリカで臨床開発をおこなうならば: IND制度の利用」 遺伝子医学MOOK別冊 はじめての臨床応用研究. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp44-50, 2010.
3. 漆原 尚巳, 川上 浩司 (編著). 「Post-Marketing Surveillance制度の基礎的知識」 遺伝子医学MOOK別冊 はじめての臨床応用研究. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp 139-147, 2010.
4. 川上 浩司 (編著). 「臨床研究と医薬品開発」 遺伝子医学MOOK17号 事例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp 20-26, 2010.
5. 漆原 尚巳, 樋之津 史郎, 川上 浩司 (編著). 「非臨床試験を概括する」 遺伝子医学MOOK17号 事例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp 38-43, 2010.
6. 川上 浩司. 「当局への申請書作成の留意点 (CMC part)」三極に対応したCMC薬事業務マニュアル集. 技術情報協会, pp90-108, 2010.
7. 川上 浩司. 「米国における感染症対策とワクチン行政の方針」次世代ワクチンの産業応用技術. 神谷齊監修, シーエムシー出版, pp35-40, 2010.
8. 川上 浩司. 治験と臨床研究の統一は可能か: シンポジウム開催趣旨説明 (千葉大学、京都大学医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学、慶應義塾大学 共同シンポジウム). 臨床医薬, 26 (11) : 800-807, 2010.
9. 川上 浩司. 医薬品行政とIND制度 (川上浩司監修: 日本版FDAへの道のり). 医学のあゆみ, 237 (9) : 821-825, 2010.
10. Shinya Numata, Shinobu Oguchi, Yuji Yamamoto, Hiroo Imura, and Koji Kawakami. Japanese medical device in crisis: a movement for technology innovation in health and medicine in Japan. *Innovation Management, Policy and Practice*, 12: 330-336, 2010.
11. Hisashi Urushihara and Koji Kawakami. Development Safety Update Report and proposals for effective and efficient risk communication. *Drug Safety*, 33: 341-352, 2010.
12. Ryuma Shineha, Masahiro Kawakami, Koji Kawakami, Motohiko Nagata, Takashi Tada, and Kazuto Kato. Familiarity and prudence of the Japanese public with research into induced pluripotent stem cells, and their desire for its proper regulation. *Stem Cell Reviews and Reports*, 6: 1-7, 2010.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

研究要旨：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においては、同時対照を設定することが困難な場合が多い。また、臨床試験の途中で結果をモニタリングしながら意思決定を行うというような柔軟な対応も必要である。さらに、被験者数を最小にするために事前情報を生かすことも重要となる。これらの目的を達成するためには、頻度論に基づく推論は主に柔軟性の観点からやや不十分であり、ベイズ流アプローチに基づく方法は、柔軟性と効率性の面から有望である。

#### A. 研究目的

デザインから解析までをすべてベイズ流の枠組みで行う臨床試験における標本サイズ決定について考える。近年、ベイズ流標本サイズ決定の際に、analysis prior (解析事前分布;事後分布を得るために利用)と design prior (デザイン事前分布;事前予測分布を得るために利用)とを区別することが提案されている。これら事前分布の設定には、標本サイズ決定において「要求 (demand)」と「期待 (expectation)」を分離するという概念の導入が前提となる。本研究では、ベイズ流標本サイズ決定におけるデザイン事前分布の意義について考察する。

#### B. 研究方法

ベイズ流の枠組みでは「要求」と「期待」とが明確に分離できるという主張がある (Spiegelhalter, 2004)。例えば、二項エンドポイント単群試験において、 $\theta_S$ を対照治療における成功確率 ( $p_0$ を $\theta_S$ の代表値)、 $\theta_E$ を試験治療における成功確率、 $data_E$ を観察データとする。ある値 $\delta$ および決定の確かさの程度を表す2つの数量 $\eta$ と $\zeta$ を与えた下で、 $\Pr(\theta_E > p_0 | data_E) \geq \eta$ ならば「有効」と判断し、 $\Pr(\theta_E < p_0 + \delta | data_E) \geq \zeta$ ならば「無効」と判断できる最小の観察数として標本サイズ $N$ を決定するという方式がある

(Whitehead, 2008)。しかしながら、この $\delta$ は仮説検定において対立仮説の設定に用いられる値に相当し、「要求」か「期待」かが明確でないという問題を抱える。

「要求」の設定は、頻度論における帰無仮説の設定に相当する問題であり、いわゆる「同等域 (range of equivalence)」の設定に関連する。ベイズ流の枠組みにおいては、「要求」と分離された「期待」の事前分布 (デザイン事前分布) を考えることができる。デザイン事前分布は標本サイズ決定のみに用いられ、解析に用いられる事前分布 (解析事前分布) と区別される。

#### C. 研究結果

- 1) 解析事前分布  $\pi^A = \text{Beta}(a^A, b^A)$  を設定
- 2) 要求  $\Delta_{\min} \geq 0$  を設定
- 3) デザイン事前分布  $\pi^D = \text{Beta}(a^D, b^D)$  を設定
- 4) 観察数  $n$ 、成功数  $S$ とし、決定の確かさの程度を表す2つの数量 $\lambda$ と $\gamma$ を与えた下で、 $\Pr^D[p_n(S) \geq \lambda] \geq \gamma$ となる最小の  $n$  として標本サイズ  $N$  を決定する。ここに、 $p_n(S) = \pi_n^A(\theta_E > p_0 + \Delta_{\min} | S)$  は $\pi^A$ を用いて計算される事後確率であり、 $\Pr^D[p_n(S) \geq \lambda]$ は $\pi^D$ を用いて計算される事前予測確率である。

#### D. 考察

デザイン事前分布の導入によりベイズ流の特長を生かした標本サイズ決定が可能になる。提案した方式は、Sambucini (2008) の方式をよりシンプルにしたものであり、デザイン事前分布を退化分布とすれば Tan (2002) の STD (single threshold design) に類似する。

2010年2月、FDAの医療機器・放射線保健センターと生物製剤評価研究センターは、産業界およびFDAスタッフのためのガイダンス「医療機器の臨床試験におけるBayes流統計学の利用に関するガイダンス」を発行した（日本語版、臨床評価2010;38:291-334）。本ガイダンスは医薬品や生物製品の臨床試験にほとんどそのまま適用可能と考える。

#### 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

1. 手良向聡、大門貴志。産業界およびFDAスタッフのためのガイダンス「医療機器の臨床試験におけるBayes統計学の利用に関するガイダンス」。臨床評価 2010;38:291-326.
2. 手良向聡、大門貴志。FDA「医療機器の臨床試験におけるBayes統計学の利用に関するガイダンス」について。臨床評価 2010;38:327-334.
3. 手良向聡。臨床試験の統計的デザイン。In: 遺伝子医学 MOOK 別冊 はじめ

ての臨床応用研究。メディカルドゥ社, 2010;pp111-117.

##### 2. 学会発表

1. 手良向聡。ベイズ流標本サイズ決定における design prior の意義。2010年度統計関連学会連合大会講演報告集 2010:102.
2. 吉村健一、手良向聡、小林博人、田中司朗、池田隆文、清水章、川上浩司。高度医療評価制度の下でのベイズ流臨床試験デザインの応用とそのデザイン特性。日本癌治療学会誌 2010:45:1072.
3. 手良向聡。ベイズ流デザインの実践とFDAガイダンスの紹介。統計数理研究所公開講座（東京）。2010.12.17.
4. 手良向聡。探索的臨床試験におけるBayes流デザイン。科研費シンポジウム「医薬品の研究開発における新しい統計的課題と挑戦」（大阪）。2011.1.18.
5. 手良向聡。探索的臨床試験のデザインにおけるBayes流統計学の利用。日本薬学会シンポジウム（静岡）。2011.3.31.

#### 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に関する研究」

研究分担者 名前 菅井 学 所属 京都大学医学部付属病院 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。今年度は転写因子 Runx3 が T 細胞において、炎症性疾患における免疫学的寛容誘導に重要な役割を果たしていることを明らかにした。転写因子 Runx3 を欠損した regulatory T cell は、腸炎誘導性微生物による腸炎の鎮静ができず、その結果慢性炎症が続き、腫瘍形成に至ることが明らかになった。T 細胞における Runx3 機能を亢進させる事によって、慢性炎症に伴う腫瘍形成を抑えることができる可能性を見いだした。

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。特に慢性炎症に伴う腫瘍形成機構を明らかにすることにより、将来的に消化管腫瘍の発生を予防していくための理論的根拠を得ることを目的とし、マウス疾患モデルを用いて解析を進める。

C. 研究結果

大腸がん等、多くの腫瘍形成は、複数の遺伝子変異と選択の結果、多段階発癌という過程を得ることが知られている。この腫瘍発生と悪性化における炎症性反応の重要性は認識されてきているが、この炎症反応の慢性的な継続機構とその抑制機構の詳細は

不明である。我々は、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。

D. 考察

腸炎誘導性細菌による慢性炎症からの回復の遅延と、それに引き続いておこる上皮性腫瘍形成は、T 細胞内における Runx3 の発現低下が、その一因になりうると考えられる。

E. 結論

我々が見いだした知見から、T cell における Runx3 発現誘導機構を調べることにより、炎症に伴う腫瘍形成を抑制する新しい治療薬、治療法を見いだせる可能性がある。また、このマウスモデルを用いてそれらの抗腫瘍効果を検討することが可能である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Runx3 is required for full activation of regulatory T cells to prevent

colitis-associated tumor formation. J. Immunol. (2011) In Press. Sugai, M. et.al

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 2. 実用新案登録 3.その他  
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・配信の実施、国内外の学会からの関連情報の収集、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、本研究では初年度に続き、この人材育成に役立つ教育プログラムの開発と実施を目的とする。

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、この公開・配信を実施する。
2. 国内外の臨床試験関連学会に参加し、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. 京都大学内の分担研究者などにパワーポイントを用いたプレゼンテーションを依頼して、初年度に引き続き、人材育成用の教育コンテンツを作成して、その映像・音声

ファイルを収録した。さらに今年度は京都大学外のスーパー特区研究機関へもコンテンツを配信できるようにサーバーシステムを拡張し、平成23年2月19日の研究班会議にて、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)の整備を継続した。平成22年度末時点で14本のコンテンツの配信を行っている。

URL

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

2. 国内では第47回日本臨床分子医学会学術集会、第31回日本臨床薬理学会年会にて、本教育プログラムの概要と展望を発表し、研究者と広く意見を交換した。

また、海外でも第31回米国臨床試験学会、第23回医薬品情報協会欧州年会で、日本の臨床試験システムや本教育プログラムについて発表するとともに、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。

D. 考察

上記のように、教育コンテンツを学内外に配信するとともに、学会活動等を通じた情

報収集を実施することができた。最終年度は成果報告会や公開シンポジウム等も含めた情報発信を行いたい。

#### 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2年目として、ほぼスケジュールに沿った研究を進めることができた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Esaki Y, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S.

Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase II, placebo-controlled trial.

*Inflamm Bowel Dis* 16: 731-733, 2010.

(2) 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 ClinPharmacol Therapeutics*42: 21-25, 2011.

(3) 村山敏典、横出正之

知っておきたい臨床応用への制度: 高度医療と先進医療

(2010) 遺伝子医学MOOK別冊はじめての臨床応用研究 p26-34 川上浩司編集メディカルドゥ

##### 2. 学会発表

(1) "An approach for the total amendment of 'Ethical Guidelines for Clinical Studies' in Japan –Development of a systematic educational program–"

The 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Baltimore. May 17-19, 2010.

(2) "Unnotified trials to the authority -Changing situations in Japan-"

The DIA 23<sup>rd</sup> Annual EuroMeeting, Geneva. March 28-30, 2011.

(3) 「アカデミアが主導する開発型臨床試験の現状と問題点」

シンポジウム日本におけるトランスレーショナルリサーチの方法論、問題点 第47回日本臨床分子医学会学術集会 2010.4.10-11. 東京都

(4) 「先端医療開発特区のスポンサー機能拡充に焦点をあてた、トランスレーショナルリサーチの基盤形成プログラム」 第31回日本臨床薬理学会年会 2010.12.1-3. 京都市

#### 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

「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」

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： CRP のアドバンススキルの教育という観点から、データマネジメント教育とプロトコルコーディネート教育について、その構成要素を検討した。この 2 つは企業治験とは環境が異なることから、未だ十分に教育が行われていない領域である。その教育内容の構成要素は、それぞれで異なるが、座学と OJT、継続的アドバイスを併用する方法が有益と考えられる。

A. 研究目的

臨床試験を支援する専門職（Clinical Research Professionals：CRP）のアドバンス教育をターゲットとして、プロトコルコーディネートとデータマネジメント教育の構成要素と含めるべき内容、方法について探索的に検討する。

B. 研究方法

既に臨床試験に関するセミナー等で用いられたテキスト、教育ツール、CRP向け教育セミナーやCRP職業大学院等での講義資料、On the Job Training（OJT）でのトレーニング資料等から、プロトコルコーディネート（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、方法を抽出する。抽出方法として、品質管理の新7つ道具である親和図（KJ法）、マトリクス分析を用いる。

次に、実務に反映できるスキルに置き換えるため、CRPのキャリアラダー・キャリアパスについての報告を元に、後ろ向きに検討し、要素を教育内容として構造化する。

（倫理面への配慮）

本研究では、文献や資料で得られる情報を用い、臨床情報は使わないため、特定の個人に関する内容や個人情報に含まれない。

C. 研究結果

DM教育として必須の専門知識に関する構成要素については、①臨床研究概論、②データマネジメント概論、③研究計画書の読み方、④データマネジメントのスキル、⑤データベースの基礎、⑥マトリクス分析とCRF設計、が挙げられ、DMの専門的技術習得を目標とする構成要素としては①データ入力フォーム作成、②チェックリスト作成、③症例登録、④データチェック・クエリー・入力・修正、⑤問い合わせ・トラブル対応、⑥中央モニタリング、が挙げられた（図1）。

教育の方法として、この2つの要素を網羅した座学とOn the job training（OJT）を組み合わせた教育訓練と、実際に臨床研究のDM業務を行うCRPに対して、①症例登録・適格性・データ記載に関する問い合わせへの回答、②研究計画書改訂時・重篤な有害事象発生時の対応、③DM業務の定期的な進捗チェック・報告、から成る継続的なアドバイスを付加する方法が検討された。



PC教育として必須の専門知識に関する構成要素については、試験実施計画書（プロトコル）の要件である①科学性、②倫理性、③遵守・順守性、④実施可能性、⑤時機性、⑥効率性の理解の他、⑦規制要件、⑧試験実施・運営手順、⑨当該領域の医学および臨床知識が挙げられた。また、PCの専門的技術習得を目標とする構成要素としては、プロトコルライティングとは異なり、ライティングスキルより、専門家チームのコーディネートスキルと、「試験実施計画書（プロトコル）」を成果物としたプロジェクトマネジメントスキル、また環境調整のためのスキルとして、電子ファイルの取扱いに関するITスキルや、Naming Convention Policyに従った設計スキルが挙げられた。

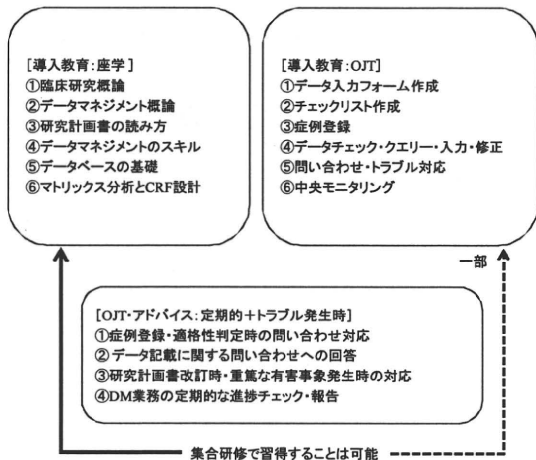


図1: CRPのDM教育における構成要素

#### D. 考察

研究者が行う臨床試験には、市販薬を用いる研究者主導臨床試験（臨床研究）、未承認薬・機器を用いる医師主導治験または高度医療評価制度による臨床試験があり、また多施設共同の大規模試験と、単施設・少施設の小規模試験がある。本研究のベ-

スになるスーパー特区（難病創薬スーパー特区、医療機器開発スーパー特区、iPS細胞スーパー特区）は基礎医学研究の成果を臨床応用まで一貫して行う、いわゆるトランスレーショナルリサーチであるため、企業治験では明確に分かれているスポンサー（製薬・医療機器企業側）と実施医療機関（製薬・医療機器企業側）と実施医療機関が、図2のように、1つの大学内に存在するという特徴がある。CRPとしては、この特徴を踏まえた専門的な支援を行う必要があるため、その教育もより専門性が高く、立場を明確に分離したものである必要がある。

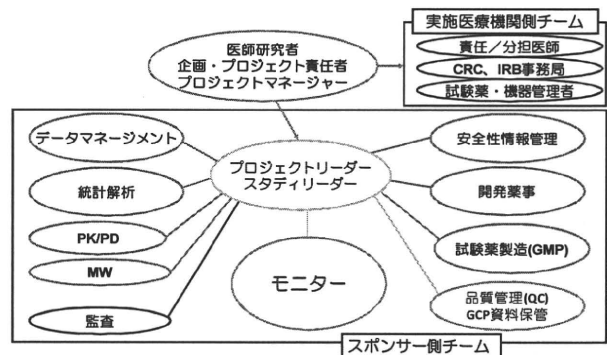


図2: トランスレーショナルリサーチにおける支援体制

特にDMとPCについて教育内容に含むべき構成要素の分析を行ったところ、DMに関しては企業治験のDMは効率性の面からそのまま導入できず、多施設共同臨床試験グループのDMは実現可能性の面から小規模臨床研究にそのまま導入できなかった。さらに、非専門家が見よう見まねで行うDMにはピットホールがあり、座学で学んでも実務がわからないといった問題もあり、結果的に、座学とOJTという二面に加え、継続的アドバイスという側面を加えた構成とした。これは教育事例より後ろ向きに検討さ

れたものであるため、実務上で既に効果が認められたものと言える。

プロトコルは、本来、企画者である医師自身が作成すべきものだが、臨床研究の要件が厳密となり、診療を主業務とする医師だけでプロトコルを作成することは非常に困難となってきたり、また、臨床研究のしくみが複雑化し、分業、専門分化が進んだことにより、医師がしくみ全体を把握し、詳細な業務分担を記載することは不可能に近いという背景から PC という役割が生まれた。我が国ではあまり普及していない役割であるため、メディカルライティングやプロトコルライティングと混同されやすい。

しかし、ライターとしての役割より、調整機能を重視したコーディネーターとしての役割を要求されるため、製薬企業等での教育は当てはめられず、新たな教育の構成が必要である。専門家集団の情報・知識を成果物であるプロトコルに変換する調整、メンバーが動きやすく成果に結びつきやすい環境を整備し（横断的環境整備）、維持する（縦断的環境整備）ためのスキルを身につけさせる教育となるため、DM 教育同様、座学と OJT という二面に加え、完遂までの継続的アドバイスから構成することが必要であろう。

## E. 結論

CRP のアドバンススキルの教育という点で、DM 教育と PC 教育は、企業治験とは環境が異なることから、未だ十分に行われていない領域である。その教育内容の構成要素は、それぞれで異なるが、座学と OJT、継続的アドバイスという方法が有益と考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

新美三由紀：試験実施計画書の作成支援。薬理と治療38；S52-53，2010。

新美三由紀：臨床研究に携わるCRCのアドバンススキル：プロトコルコーディネートとデータマネジメント。薬理と治療；in press。

新美三由紀、多田春江、伊藤達也：未承認薬・未承認機器の臨床試験を支援するために。臨床薬理；in press。

### 2. 学会発表

新美三由紀、多田春江、伊藤達也：臨床試験を支援するスタッフの教育—未承認薬・未承認機器の臨床試験を支援するために。第31回日本臨床薬理学会，2010。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

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. 研究結果

昨年度に引き続き、本年度も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。

教育プログラム開発については、所属施設において、実際に臨床試験に携わっている医師・大学院生を対象に、講師として複数回講義を行い、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行った。講義内容の一部は、臨床教育用コンテンツとして、本研究課題のホームページ

(<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~rinsho/tokku/index.html>) にアップした。

また H22 11/14-11/17 に向けアメリカ心臓病学会（AHA）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。

C. 考察および結論

臨床試験に関する教育コンテンツの開発については徐々に成果を得つつあるが、今後も米国など諸外国の臨床教育コンテンツなどを参考に、さらに有用な教育プログラム開

発の推進を目指していく。

同時に、先端医療シーズの開発は日進月歩であり、これらに関する情報収集についても、常に最新の技術や手法に関する知識が要求される。基礎・臨床医学一般についての情報収集の他、先端医療シーズ開発に関する独自の研究実施体制の整備も進めて行く必要があると考えられる。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Minami, M., S. Matsumoto, H. Horiuchi : Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J.* 2010;74(9):1779-1786.

##### 2. 学会発表

1) XXth World Congress of International Society for Heart Research (ISHR), 5.13-5.16, 2010, Kyoto, Japan

Minami, M., Y. Kanaoka, M. Yokode, K. F. Austen and P. Libby : Lack of Cysteinyl Leukotrienes Ameliorates Atheromatous Plaque Formation in Hyperlipidemic Mice.

2) 第18回日本血管生物医学会・The 8th Korea-Japanese Symposium on Vascular Biology合同大会, 12.1-12.3, 大阪

Minami, M., M. Yokode, and P. Libby : EPRAP/FEM1A interacts directly with NF- $\kappa$  B1 p105 and attenuates macrophage activation. (シンポジウム指定講演)

##### 3. 講演

1) 平成22年度 京都大学医学研究科 大学

院教育コース, 臨床研究コース合宿 講義, 10. 2., 2010, 京都

南学, : 審査側からみた試験計画の注意事項

2) 平成22年度 京都大学医学研究科 大学院教育コース, 臨床研究・社会健康医学コース 講義, 10. 12., 2010, 京都

南学, : 医療・医学研究を行う上で考えるべき倫理

3) 平成22年度 第2回京大病院臨床研究講習会, 12. 16., 2010, 京都

南学, : 臨床試験申請にあたり留意すべき事項

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特記事項無し。

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 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：被験者数の検索を行い、スーパー特区における臨床試験の立案段階で、被験者の選択基準に対して提案を行った。データ収集項目の作成、症例報告書案の作成等のデータマネジメント作業を実際に行い、より質の高い臨床試験に寄与した。

A. 研究目的

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、試験の完遂率の向上のための調査、およびデータマネジメント作業を通じて臨床試験の質の向上を図る。

B. 研究方法

1、被験者数見込みの作成：スーパー特区の研究課題に対して、予想される被験者数およびそれらの被験者候補の臨床検査値等についてシステムを利用して検索を行う。

2、データマネジメント作業：スーパー特区の研究課題について、研究計画のデータ収集項目の作成、症例報告書案の作成等を行う。

3、学会・セミナーへの参加：被験者募集およびデータマネジメントに関する情報を学会・セミナーに参加し収集する。

（倫理面への配慮）被験者数見込みの作成については、研究計画書を作成し、倫理審査を受け承認を得た。

C. 研究結果

被験者数見込み作成：試験の立案段階で被験者数の検索を行い、被験者の選択基準に対して提案を行った。

被験者募集に関する多施設調査の結果をまと

め、論文として公表した。

データマネジメント作業：データ収集項目の作成、症例報告書案の作成等を実際に行い、より質の高い研究計画の立案に寄与した。

D. 考察と結論

診療を行っている医師が被験者数の見込みを作成したり、データマネジメント業務を行うことは困難であるが、試験の完遂率の向上や臨床試験の質の向上には必要である。当研究によりそのような業務の重要性がますます認識されると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

表題：臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査 著者名：角 栄里子、村山 敏典、石塚 良子、北風 政史、山本 晴子、中川 雅生、川島 弓枝、東海 秀吉、松野 桂子、横出 正之 雑誌：臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 42(1):20112.

学会発表

表題：「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」

研究会名：第2回日本臨床試験研究会 学術集会総会，2011年2月5日 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし

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行う、臨床試験の終了にあたり、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）

上記の臨床試験には終了に必要な倫理のもとを受け承認された。

C. 研究結果

探索医療センターの支援シーズンにつき、取りまとめ作業を支援した。チタンデバイスのシーズンに関して、臨床試験の終了作業のマネジメントを行った。またチタンデバイスの海外展開を試み、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ンに関して、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、支援内容のまとめ、見直した。

D. 考察

支援シーズの臨床試験に関して、最終的には論文化まで完了できたが、雑誌の審査員から症例数が少ないことの厳しい意見があり、論文化には時間を要した。試験計画の段階から論文化を想定しプロトコル作成が必要であることを認識した。また終了作業は2シーズを行い、効率よく進めるノウハウはある程度できた。

E. 結論

臨床試験の終了作業には、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り、計画段階で十分練っておくことが重要であることが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Fujibayashi S, Takemoto M, Neo M, Matsushita T, Kokubo T, Doi K, Ito T, Shimizu A, Takashi Nakamura

A novel synthetic material for spinal fusion: a prospective clinical trial of porous bioactive titanium metal for lumbar

interbody fusion

Eur. Spine J. 2011 in press

- ② Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Itoh T, Shimizu A, Kuzushima K, Kondo T, Ishikawa T and Uchiyama T  
Cross-priming of CD8<sup>+</sup> T cells in vivo by dendritic cells pulsed with autologous apoptotic leukemic cells in immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia  
*Exp. Hematology* 2011 April;  
39(4):424-433.

## 2. 学会発表

第 31 回 日本臨床薬理学会年会  
(2010.12.1)

日本臨床試験研究会第2回学術集会総会  
(2010.2.5)

## 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

「臨床試験のデータマネジメント体制や業務の標準化に関する研究」

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：単施設少数例の被験者を対象とする研究者主導のトランスレーショナルリサーチ（医師主導治験は除く）において、臨床試験データの信頼性を確保し、かつ効率的なデータマネジメント体制や業務の標準化について提案した。臨床試験データの信頼性を確保し、効率的に複数試験のデータマネジメント業務を支援するためには、マニュアル・テンプレートの整備やチームによる業務運営を導入することで、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

トランスレーショナルリサーチでは、未承認・適応外の医薬品・医療機器を試験対象物として用い、少数例の被験者を対象としたFirst-in-man試験などの早期試験が行われることが多い。当該臨床試験の目的を達成するための臨床データの信頼性確保のための効率的なデータマネジメント体制や業務の標準化が挙げられている。

本研究の目的は、トランスレーショナルリサーチ、特に単施設少数例の被験者を対象とした研究者主導の早期臨床試験（医師主導治験は除く）のデータマネジメント業務を支援するにあたり、限られた資源（人材、費用等）のもとで複数の臨床試験を同時並行で準備、運営するための効率的なデータマネジメント体制および業務の標準化について提案する。

B. 研究方法

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、品質管理手法を用いて、試験の種類（高度医療評価、研究者主導臨床試験）、試験の目的別に計画、準備、実施、

まとめの段階ごとに、データマネジメント業務の工程を整理する。各段階で実施される業務の項定が作業時間数（人時）とエラー制御状況から試験の目的達成に必要な不可欠な項目であるかを検討した。2009年以降に導入したデータマネジメント体制やテンプレート・マニュアル整備前後での業務への影響を評価した。

（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

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、同じであった。

1) 計画段階

- ・プロトコル作成  
（症例登録・データ取得方法の決定）
- ・マトリクス分析
- ・症例報告書（CRF）デザイン

- ・計画書等との整合性確認
- ・フォームレビュー

## 2) 準備段階

### 施設登録・症例登録

- ・症例登録計画書
- ・症例登録関連資料
- ・登録システム設計書
- ・登録システム構築

### 入力システム

- ・データベース (DB) 設計書
- ・DB 構築 等

### データレビュー

- ・目視チェックリスト

## 3) 実施段階

- ・症例登録 (割付)
- ・データ入力/修正
- ・データレビュー
- ・クエリ・データ修正依頼の作成・発行
- ・読み合わせ
- ・中央モニタリング (高度医療の場合)

## 4) まとめの段階

- ・CRF 固定
- ・DB 固定
- ・データ提供

マニュアル・テンプレートを整備した2009年以降、準備段階にかかる時間は半減した。特に、FAXを用いた施設登録・症例登録の準備に関しては、ACCESSによる登録システムテンプレートの構築が準備段階の時間短縮、実施段階でのヒトによるエラー制御に大きく寄与していた。

実施体制については、試験ごとに担当者を決めるよりも、データマネジメントグループを1つのチームとし、業務ごとに担当を決めて業務を行うほうが、同時に複数試験の準備を可能とした。また、PDCAサイ

クルによる品質管理のもと、同一工程を同じ作業者が繰り返し実施することで、ノウハウの蓄積がチーム内に効率的に行われ、エラーが制御されていた。

## D. 考察

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、同じであるため、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が示唆された。

## E. 結論

臨床試験データの信頼性を確保し、効率的に複数試験のデータマネジメント業務を支援するためには、マニュアル・テンプレートの整備やチームによる業務運営を導入することで、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

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## 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

「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」

研究分担者 名前 寒川 賢治 所属 国立循環器病研究センター研究所

研究要旨： 前臨床試験において確認したアドレノメデュリンによる組織保護や血管再生効果を元に、パイロット臨床試験として急性心筋梗塞患者・末梢動脈閉塞症患者への投与を行い、その安全性および有効性を確認した。また、グレリンを用いた多施設無作為化二重盲検比較試験により、慢性閉塞性肺疾患に対する運動耐用能改善効果が認められた。

A. 研究目的

本研究では、心筋梗塞、末梢動脈閉塞症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）といった難治性疾患を対象に、当センターで発見された内因性ペプチドであるアドレノメデュリン

（AM）及びグレリンを用い、これまでにない新しい治療法の開発とその臨床応用を目的とした前臨床・臨床試験を行った。

B. 研究方法

①急性心筋梗塞患者に対し、AMによる心筋保護、血管再生効果および安全性の検証を目的に、AM持続静注によるパイロット臨床試験を行った。

②重症末梢動脈閉塞症（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者に対し、末梢血単核球細胞と合成ヒトAMの虚血肢皮下持続注射を行い、その血管再生効果及び安全性の評価を目的としたパイロット臨床試験を行った。

③慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者のcachexiaに対するグレリンの治療効果の検討及び安全性の検証を目的として、パイロット臨床

試験の結果を踏まえ、多施設（国立病院機構刀根山病院、宮崎大学医学部、奈良県立医科大学）による無作為化二重盲検比較試験を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究は、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、当センターの高度先駆的医療・研究専門委員会及び倫理委員会の審査により承認後、本人による書面での同意を得て実施する。また、患者及びボランティアに対するインフォームド・コンセントは書面で行う。

C. 研究結果

①AM投与による急性心筋梗塞治療の臨床評価について、10例に対するパイロット臨床試験を終了した。発症12時間以内の症例に対し、AM(0.025-0.05 $\mu$ g/kg/min)を12時間持続投与した。発症3ヶ月後における評価において壁運動の改善および梗塞範囲の縮小を認めた。また、AMによる重篤な合併症を認めず、急性心筋梗塞に対してAMによる治療が安全に施行できることが確認され、

急性期の心筋保護薬としての有効性を示すことが出来た。

②重症末梢動脈閉塞症（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者 6 名に対して、自己末梢血単核球細胞を数十カ所に分け筋肉内注射し、更に AM(0.01 $\mu$ g/kg/min)を虚血肢に 3 日間持続注射を行った。細胞移植及び AM 持続投与により、自覚症状改善、歩行距離の延長、潰瘍の縮小を認めた。治療後全症例において潰瘍の再発はなく、社会復帰を果たしている。

③低栄養状態を伴った COPD 患者 33 名を対象に、グレリン（実薬）もしくは生理食塩水（偽薬）を 1 回あたり 30 分かけて 1 日に 2 回（朝食前と夕食前）、3 週間の点滴投与を実施している。症例の平均年齢は 72.8 歳、BMI は 18.1 $\cdot$ 2.0、FEV1%は 35.0 $\cdot$ 13.3 であった。これまでに有害事象が 2 例発生し（細菌性肺炎、抑うつ状態の増悪）、投与中止となったが、いずれも軽症かつ投与中止により速やかに改善した。いずれの有害事象も軽症かつ速やかに改善しており、また安全評価委員会においてグレリンとの因果関係はないと判断された。これら以外の症例に関し、データ解析を行ったところ、運動耐用能改善効果が認められた

#### D. 考察

パイロット臨床試験における、急性心筋梗塞患者への AM 投与の結果、AM の有効性を明らかにすることが出来た。これまで有効な急性期心筋保護薬は存在しなかったが、本研究により急性心筋梗塞における AM の心筋保護薬としての有効性が認められた。

また、重症末梢動脈閉塞症例に対する自己末梢血単核球移植及び AM 投与の結果からも、AM の治療効果が示唆された。これら難治性循環器疾患に対する AM の組織再生

保護薬としての可能性は、かなり期待できるものである。

COPD や心不全では、低栄養状態（cachexia）の存在が生命予後を悪化させるとされている。これまでの研究よりグレリンはエネルギー代謝改善作用を有することから、cachexia の治療に使える可能性がある。現在、神経性食思不振症（拒食症）や心不全、その他の疾患による低栄養状態を対象として欧米諸国を含めた臨床試験の展開が行われている。グレリンはこれまでの薬剤にない独自の作用を持つことから、新たな治療薬として実用化が期待できる。

#### E. 結論

生理活性ペプチドを用いた難治性循環器疾患の新たな治療ターゲットとして、AM の急性心筋梗塞及び閉塞性動脈硬化症及び褥瘡に対する改善効果検証をパイロット臨床試験にて行った。結果、AM の難治性循環器疾患に対する組織再生薬としての安全性・有用性を明らかにした。また、グレリン投与による慢性閉塞性肺疾患に対する多施設共同無作為化二重盲検試験を行い、その安全性・有効性を認めた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Harada K, Yamahara K, Ohnishi S, Otani K, Kanoh H, Ishibashi-Ueda H, Minamino N, Kangawa K, Nagaya N, Ikeda T. Sustained-release adrenomedullin ointment accelerates wound healing of pressure ulcers. Regul Pept. 2011 in press.
2. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H,