

第4回 九州地区臨床研究推進会議

日 時： 2011年1月22日（土） 13:00～17:30

場 所： 九大病院地区コラボレーション I 2F 視聴覚ホール
（福岡市東区馬出 3-1-1）

TEL： 092-642-6257

参加費： 無料

世話人： 中野 重行 国際医療福祉大学大学院 教授
大分大学医学部創薬育薬医学 教授
笹栗 俊之 九州大学大学院医学研究院臨床薬理学 教授

共 催： 大分大学医学部創薬育薬医学
九州大学大学院医学研究院臨床薬理学

- * 平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金（グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究）を受けて開催します。
- * 日本臨床薬理学会認定 CRC の出席証明書は、受付にてお渡しします。同封の出席証明書は、認定 CRC 用の出席証明書ではありませんので、ご注意下さい。

事務局： 大分大学医学部創薬育薬医学（担当：堤 喜美子）
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1
TEL： 097-586-6196, FAX： 097-586-6197
E-mail： chicken-wg@oita-u.ac.jp

九州地区臨床研究推進会議を開催するにあたって

第4回九州地区臨床研究推進会議にご参加いただき、有難うございます。

厚生労働省主導で1999年から実施されていた治験推進協議会（九州地区）に代わるものとして、2008年2月から九州地区臨床研究推進会議を開催しております。

今回は、特別講演として、東京大学大学院の津谷喜一郎特任教授に「臨床試験登録制度」についてのお話をいただきます。また、市民への治験の啓発活動を行っておられるNPO法人ニューイング理事長 土井規子氏に「市民への治験の啓発活動」と題して話題提供をしていただきます。近年、医薬品開発のための治験は、国際的に共同して実施する機会が増えてきました。そこで、「臨床試験に必要な英語表現：基礎と応用」と題して、Englishセミナーを日本ACRP副理事長の藤居靖久先生に行っていただきます。

本日の企画が、国民の健康を守るために日夜働いておられる「創薬育薬医療スタッフ」のメンバーの方々の「よりよき臨床研究」を育てていくこれからの活動に少しでもお役に立つことを願っております。また、有意義な半日を過ごされることを願っております。

九州地区臨床研究推進会議 世話人

中野 重行 国際医療福祉大学大学院 教授

大分大学医学部創薬育薬医学 教授

笹栗 俊之 九州大学大学院医学研究院臨床薬理学 教授

第4回 九州地区臨床研究推進会議 プログラム

13:00～13:10 開会の挨拶 中野 重行

司会：中野 重行 国際医療福祉大学大学院 教授
大分大学医学部創薬育薬医学 教授

13:10～14:20 特別講演

臨床試験登録制度：publication ethics として

津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学研究科医薬政策学 特任教授

14:20～14:35 話題提供

市民への治験の啓発活動

土井 規子 NPO 法人ニューイング 理事長

(14:35～14:50 休憩)

司会：笹栗 俊之 九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野 教授

14:50～17:20 English セミナー

臨床試験に必要な英語表現：基礎と応用

藤居 靖久 日本 ACRP 副理事長
千葉大学医学部附属病院臨床試験部 特任講師

17:20～17:30 閉会の挨拶 笹栗 俊之

神経学的難病研究における臨床研究のあり方：
神経疾患研究における臨床治験の現状とその問題点

分担研究者 熊本 俊秀 大分大学医学部 総合内科学第三講座 教授

研究要旨：

米国および日本の神経内科関連学会の学会誌(6誌)および商業誌(1誌)について薬剤の臨床試験に関する掲載論文を基に臨床試験の実績を検討した。米国誌では、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験が多いのに比べ、国内誌では、既成薬を用いた症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的研究がほとんどであった。難治性神経筋疾患の臨床試験は、多発性硬化症、Alzheimer病、筋萎縮性側索硬化症を除けば極めて少なかった。従って、臨床試験を推進するためには、こうした報告の中から、有用と期待される薬剤を抽出し、小規模治験を統合し、多施設共同の臨床試験を行う必要がある。また、新しい治療法の開発には、対象疾患の病態および病因を明らかにし、それに基づく疾患モデル細胞や動物の開発を行い、それを用いた治療法の開発が必須である。そのためには大学・研究施設における基礎および臨床医学のサイエンスレベル、臨床研究センターのコーディネート活動および経済的基盤整備の向上が望まれる。

A. 研究目的

神経疾患の多くは難治性であり、遺伝性疾患も少なくない。また、神経細胞は細胞分裂終了細胞であり、再生・増殖能力が乏しいことから、治療により病変の活動性が治まっても、完全修復は困難で、後遺症を残すことも少なくない。従って、難治性神経疾患の臨床試験が、①文字通り難治性が多く、一旦、神経傷害が起こると後遺症を残しやすい、②日常診療では根治療法より対症療法が多い、③遺伝性疾患が多い、④希少疾患が多い、⑤臨床試験の客観的評価を行う評価法には高度の専門性が要求される、⑥不十分な臨床試験の結果、キノフォーム薬害による難治性神経疾患であるスモンが発生した忌まわしい歴史もあつてか、感染症やがん領域に比べ、遅れ気味になっているのは事実である。その結果、臨床試験研究が最も行われるべき領域であるにもか

かわらず、臨床試験が著しく少ない。希少疾患であることは、薬剤を製品として開発し、治験を担う創薬・製薬機関も商品として売り出しても少ない消費者しかいない現実では採算がとれない可能性もあり、その開発意欲も無くなっていく。治療法の開発のためには、新薬の開発と既成薬の神経疾患への適応拡大を図り、それを早期に使用するための臨床試験のあり方を明らかにする必要がある。

従って、本研究の目的は、難治性神経疾患の臨床研究を促進していくために、日本における神経難病を対象とした臨床試験の現状とその問題点を明らかにし、その克服に向けて、臨床試験のあり方を検討することにある。

B. 研究方法

日本および海外における臨床試験の実績を明らかにするために、日本および米国の神経内

科領域の学会誌に掲載された薬剤の臨床試験に関する論文報告(文献)の実績を比較検討した。すなわち、2006年1月～2010年12月の5年間に発行された米国および日本の神経学会誌における臨床試験(clinical trial)のうち、医療器具、技術等を除いた薬剤に関する文献を3米国雑誌(Neurology, Annals of Neurology, Archives of Neurology)および4国内雑誌(臨床神経学、神経治療学、脳と神経・神経研究の進歩・脳と神経/Brain and Nerve)から抽出、収集し、対象疾患別、エビデンスレベル/研究デザイン別に全原著および短報論文当たりの頻度を算出し、日本および海外の臨床試験の実績として比較検討した。各文献のエビデンスレベルは米国保健政策研究局の基準を基に①ランダム化比較試験、②非ランダム化比較試験、③分析学的研究(コホート研究)、④分析疫学的研究(ケースコントロール試験)、⑤記述的研究(症例報告、ケースシリーズ)に区分した¹⁾。

なお、Archives of Neurology (Arch Neurol) は American Medical Association (AMA)、Neurology は The American Academy of Neurology (AAN)、Annals of Neurology (Ann Neurol) は the American Neurological Association and the Child Neurology Society、臨床神経学(臨床神経)は日本神経学会、神経治療学(神経治療)は日本神経学会の学会誌である。神経研究の進歩・脳と神経/Brain and Nerve (Brain Nerve) は商業雑誌(医学書院、東京)である。

C. 研究結果

表1に神経内科関連学会の米国誌3誌および国内誌4誌の計7誌における原著および短報として掲載された臨床試験に関する論文のうち、薬剤に関する論文数を雑誌別、年代別に示す。過去5年間の各雑誌における臨床試験

についての論文総数は、米国および日本の雑誌のなかでNeurologyが最も多く161編であった。次いでArch Neurolの70編、神経治療48編、Ann Neurol 46編、臨床神経23編、Brain Nerve 4編の順に多かった。全論文数に占める臨床試験の論文の割合は、神経治療が40.7%と最も多く、次いでNeurologyの13.0%で、Arch Neurol, Ann Neurol、臨床神経の3誌は、5.7%～6.2%でほぼ同程度であった。概して、臨床研究に関する論文の絶対数は、米国誌に比べ国内誌では、極めて少ないが、掲載された論文総数に対する臨床試験論文の占める割合には大きな差はなかった。

表2に各雑誌に掲載されたエビデンスレベル別の論文の頻度を示す。最もレベルが高いランダム化比較試験は、Ann NeurolおよびNeurologyでは、各々48編、119編で、両誌とも掲載された全臨床試験論文数の72%を占めた。論文数の少ないArch Neurolでも、26編と38.8%を占めた。最もエビデンスレベルの低い症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的研究は、9.1%～34.3%であった。反対に国内3誌では、ランダム化比較試験の論文はほとんど無く、全雑誌を合わせても僅か2件であった。ちなみに2編は、いずれも重症筋無力症に対するタクロリムスに関する論文であった。一方、症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的研究は極めて多く、臨床神経、Brain Nerveでは100%を占め、神経内科領域疾患治療の専門学会誌である神経治療でも77.6%を占めた。米国の神経学会と日本の神経学会の公式雑誌において、大きな差異があり、前者でエビデンスレベルの高い臨床試験論文が多く掲載されているのに対し、後者では、エビデンスレベルの最も低い非実験的記述研究報告がそのほとんどを占めていた。ちなみに3米国誌における日本からの臨床試験の報告は、僅かに7編で、薬剤の臨床試験

に関する全論文の 277 編の 2.5%を認めるのみであった。その中でエビデンスレベルの高いランダム化比較試験はわずか3編であった。

表3に3米国誌における対象疾患別の臨床試験に関する論文数を示す。雑誌によって論文数は異なるが、各誌とも多い疾患名はほぼ同じ傾向を認めた。すなわち、対象疾患の多い順に多発性硬化症 (NMO を含む)、Parkinson 病、てんかん、Alzheimer 病、脳卒中、片頭痛、ALS などであった。とくにエビデンスレベルの高いランダム化比較試験が実施されたものは、多い順に Parkinson 病、多発性硬化症 (NMO を含む)、Alzheimer 病、てんかん、片頭痛、ALS などであった(表4)。

D. 考察

神経疾患は他臓器疾患に比べ病態の複雑さに加え、細胞分裂終了細胞であり、再生・増殖機能に乏しく、病気の活動性が鎮静しても欠損症状を残すことが多い。しかも、遺伝性疾患や未だ病態・発症機序が未知の疾患も多く、さらに疾患の種類は多いが、個々の疾患の患者数は少なく、希少疾患が多い。これは、病態を解明し、候補薬剤を特定できてもそれを治験プロセスに乗せるためには、‘死の谷’と呼ばれる経済的問題のみならず、対象者が希少という宿命的課題を越えなければならない。

今回、神経内科領域の米国および日本の代表的雑誌である5学会誌および1商業誌に掲載された薬剤に関する論文を治験実績として比較検討した。その結果、米国3誌では、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験が多いのに比べ、国内誌では最も低い症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的記載が多かった。その原因として、日本では治験レポートは積極的に国際雑誌に発表されている可能性もあるが、基本的に治験そのものが

少なく、またレベルの高い医師主導型の臨床試験が少ないことが示唆された。事実、3米国誌に掲載された日本からの臨床試験論文は、わずか7編に過ぎなかった。

3米国誌で最も多かった対象疾患は、多発性硬化症、Parkinson 病、てんかん、Alzheimer 病、脳卒中、片頭痛、ALS などであった。ALS や Alzheimer 病は、未だ病態が十分に解明されておらず、症状の進行を遅らせるとする薬剤が僅かに開発され、本邦でも保険適応になっているが、症状を改善させる薬剤は未だなく、その病気の深刻さにより国民の治療開発のニーズが極めて高いためと思われる。その他の疾患は、これまでに病態が解明され、すでに先行する薬剤が比較的開発されている疾患、または患者が比較的多い疾患である。とくに免疫療法薬や脳卒中を含む脳血管障害薬は、他臓器の、例えば膠原病をはじめ免疫性疾患や循環器系疾患の治療薬剤でもあり、そのため患者数も多く、治験を含め世界中で大規模臨床試験が行われ、開発が促進されている。

難治性神経疾患における臨床試験の問題点は、①原因、病態が不明で、遺伝性疾患が多く、治療薬が少ない、②神経細胞は、細胞分裂終了であり、再生能力に欠け、治り難く、効いても効果が少なく、機能障害を残しやすい、という生物学的問題に加え③患者が少なく、大規模臨床試験はもちろん、小規模試験さえ困難なことが少なくなく、臨床試験が進まない、また、薬剤を商品化しても採算がとれない可能性もある、④治験開発の予算が極めて少ない、などが挙げられる。例えば、多発筋炎や皮膚筋炎の治療は、ステップ1がステロイド療法、ステップ2が免疫抑制薬、ステップ3がγグロブリン大量静注療法 (IVIg) が推奨されているが、ステロイド薬のランダム化二重盲検対照試験の報告がなく、IVIgにしても同様の試験は多発筋炎では1試験のみで、

有効性の検討は、症例報告がほとんどであるのが現状である。多発性硬化症でも First-line 治療薬として日業診療で用いられるステロイド療法、パルス療法を対象としたランダム化二重盲検対照比較試験の臨床試験はない。また、免疫性疾患でも、多発性硬化症に比べ、同じ中枢性の炎症性脱髄性疾患である急性散在性脳脊髄炎では、希少疾患のためか、大規模ランダム化比較試験の報告はない。

希少疾患の薬剤開発は、平成5年に「オーファンドラッグ等開発促進制度」が発足し、患者数5万人未満の重篤な疾病を対象に①助成金の交付、開発助言・指導、②試験研究費の税額控除、優先審査、再審査期間の延長などの優遇措置がとられている。平成20年度-22年度に指定された難治性神経疾患領域の希少疾病等医薬品の実績は表5の通りで、まだまだ実績数は少ない²⁾。

臨床試験を取り巻く社会情勢の中で、国は臨床研究、とくに臨床試験の総合的推進、世界水準のEBMに耐えられる大規模臨床試験、医師・研究所主導型の臨床試験の推奨を提言し、製薬会社も、世界規模の新薬開発が可能な経済的な基盤(資本)をもつ大規模企業体への変貌を余儀なくされている。しかし、医師主導型の臨床試験を推進していくためには、高度の科学性と倫理性に裏打ちされた臨床試験(学)の確立を図り、総合臨床研究センターを中心に、臨床試験に関する卒前・卒後教育の充実化(人材の育成)、小規模治験の統合(研究シーズ、プロジェクトの発掘と支援)、そして研究費の確保(資金獲得のための治験から、真の治療研究へ)を実現する必要がある³⁾。

神経内科領域では、種々の神経疾患に対して、より優れた治療法を確立することを設立目標として日本神経治療学会が設立されてい

るが、その学会誌である神経治療に掲載される論文は、その70%が日常診療の中で治療の一環として試みられた既成の薬剤に関する症例報告やケースシリーズである。今後は、ALSに対するエタラボン、パーキンソン病に対するゾニサミド、球脊髄性筋萎縮症に対するデュープリンのように既製薬の中から少しでも期待されるものを多施設共同による小規模ないし大規模治験に統合し、エビデンスレベルの高いランダム化二重盲検対照比較試験に発展させていく必要がある^{4,5)}。現在、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおけるシアル酸の第一相試験が実施中で、また、ALSに対する肝細胞増殖因子(HGF)の治験開始など、日本発の新しい治療法開発の臨床試験が進行している。これらはいずれも遺伝子変異モデル動物の開発し、それを用いた治療開発研究により得られた成果をヒトの臨床試験に発展させたものである。

日本発のオリジナルな治療薬の開発には、新しい病気の発見はもちろんのこと、難治性神経筋疾患の病態と病因を明らかにし、それに基づく疾患モデル動物、ないしモデル細胞を開発し、それを用いた薬剤の治療開発研究を行う必要がある。そのためには、開発施設における基礎および臨床医学分野のサイエンスレベルの高さと臨床試験センターのコーディネート力、そしてそれを推進させる経済的基盤の支援が必須である。

E. 結論

米国および日本の神経疾患関連学会の学会誌および商業誌について薬剤治療に関する臨床試験の掲載論文を基に臨床試験の実績を検討した。米国では、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験が多いのに比べ、日本では、既成薬を用いた症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的研究がほとんどであ

った。難治性神経筋疾患の臨床試験は、多発性硬化症、を除けば極めて少なかった。従って、「早期臨床試験実施」を推進するためには、症例報告およびケースシリーズなどの非実験的記述的研究成果を基に医師主導治験（自主臨床治験）による小規模治験の統合を図る必要がある。

参考文献

- 1) Minds 診療科イドライン選定部会監修：Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007（福井次矢、ほか編集）。医学書院、東京、2007.
- 2) 独立行政法人医学基盤研究所・研究振興部：<http://www.go.jp/shinko/>
- 3) 栗山 勝：日本における臨床研究の現状と問題点. 神経治療 2008;25:507-513.
- 4) Murata M, et al: Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. Neurology 2007; 68:45-50.
- 5) Banno H, et al: Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. Ann Neurol 2009; 65:140-150.

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- [1] 熊本俊秀、増田曜章、岡崎敏郎、花岡拓哉、荒川竜樹、迫 祐介、木村成志：神経・筋サルコイドーシスの診断基準の評価と今後の課題. 第 51 回日本神経学会総会、東

京、2010. 5. 16

- [2] 岡崎敏郎、近澤 亮、藪内健一、竹丸 誠、麻生泰弘、増田曜章、花岡拓哉、中村憲一郎、荒川竜樹、木村成志、熊本俊秀：抗結核薬の副作用のため治療に難渋し、Isoniazid(INH) 髄中を施行した結核性髄膜炎の 1 例. 第 15 回日本神経感染症学会総会、2010. 10. 9、福島.

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

マイクロドージング研究など、放射線医学領域における臨床試験の体制整備
～薬効評価のためのPET/CT診断の基礎となる各悪性腫瘍の画像診断～

分担研究者 森 宣 大分大学医学部附属病院放射線部・放射線科 部長・教授

研究要旨：

平成22年度末に医学部内に設置される予定の「先端分子イメージングセンター」では、PET/CTとともにサイクロトロンを有し、マイクロドージングPET試験とともに各種新規薬品を悪性腫瘍・内分泌疾患・神経系変性疾患などに開発し早期臨床試験を活性化するという目的がある。的確なPET/CT診断には、CT、MRI等の画像診断の先進的な知見の獲得が必須であるため、「先端分子イメージングセンター」の設置の前段階として、悪性腫瘍のなかで特に診断・治療に困難である膵臓がんを選び、新たな視点にて画像解剖とがん浸潤様式を検討し、以下の3点の画像診断新知見を得た。1. 線維基質に富む膵臓がんはmultiphase postcontrast CTにより自己免疫性膵炎などの膵線維化と区別される特有のperfusion patternを有することを明らかにした。2. 膵臓内の正常静脈構造と膵臓の正常動脈テリトリーを明らかにした。3. 膵臓周囲のリンパ網の正常像と膵臓がんの浸潤のパターンを明らかにした。悪性腫瘍のPET/CT診断は基本的にはGlucose類似物質の代謝に左右されるが、腫瘍の糖代謝はがん抑制遺伝子のP53等により規定され、かつ腫瘍内のvascularity, fibrosisとも密接に関連している。PET/CT診断には、各腫瘍のcellularity, vascularity, fibrosisを理解した画像診断が必要である。またリンパ網へのがん浸潤を描出できるようなPET/CTの解像力が必要となる。

A. 研究目的

「先端分子イメージングセンター」では、PET/CTとともにサイクロトロンを有し、マイクロドージングPET試験とともに各種新規薬品を悪性腫瘍・内分泌疾患・神経系変性疾患などに開発し早期臨床試験を活性化するという目的がある。的確なPET/CT診断には、CT、MRI等の画像診断の先進的な知見の獲得が必須であるため、「先端分子イメージングセンター」の設置の前段階として、悪性腫瘍のなかで特に診断・治療に困難である膵臓がんを選び、新たな視点にて画像解剖とがん浸潤様式を明らかにする。

B. 研究方法

1) 膵臓がんの組織のfibrosis, 血管数、造影後3相のCT値の推移（time-attenuation pattern）の相関を検討した。同様に慢性膵炎、自己免疫性膵炎のtime-attenuation patternを検討して対比した。

2) 膵臓内の正常静脈構造と膵臓の正常動脈テリトリーについて、すべて1mm slice thickness CT data, およびそのreconstruction imageを用いた。正常膵臓の造影後3相、動脈造影時CTを分析した。

3) 膵臓周囲のリンパ網の正常像と膵臓がんの浸潤のパターンについて、正常膵臓例と膵臓がん例のmultidetector CTの1mm slice

thickness CT data, およびその reconstruction imageを用い検討した。

C. 研究結果

- 1) 1. 線維基質に富む膵臓がんはmultiphase postcontrast CTにより自己免疫性膵炎などの膵線維化と区別される特有のperfusion patternを有する
- 2) 従来報告されていなかった、膵臓内の正常静脈構造と膵臓の正常動脈テリトリーを明らかにした。
- 3) 膵臓周囲のリンパ網の正常像が1mm slice thickness CT data, およびその reconstruction imageを用いることで明瞭に認識できることを明らかにした。膵臓がんの浸潤のパターンとして、膵臓がんから直接連続する線状, 索状構造はがん細胞と線維化であることを明らかにした。

D. 考察

悪性腫瘍のPET/CT診断は基本的にはGlucose代謝はがん抑制遺伝子のP53等により規定され、かつ腫瘍内のvascularity, fibrosisとも密接に関連している。多くのgenomic abnormalities, cytokinesによる細胞内pathwaysの理解が、FDG-PETの診断には必要であり、マイクロドシングPET検査にも同様の基準が必要となると考察される。

E. 結論

PET/CT 診断には、各腫瘍の cellularity, vascularity, fibrosis を理解した画像診断が必要である。またリンパ網へのがん浸潤を描出できるようなPET/CTの解像力が必要となる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, Fujiya N, Hongo N, Moriyama M. Invasive carcinomas originating from intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: conspicuity and primary sites of the solid masses on triple-phase dynamic CT imaging. *Abdom Imaging* 35(2):181-188
- [2] Hata H, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Kiyosue H, Tanoue S, Hongo N, Kashima K. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT. *Abdominal Imaging* 35(2):172-180
- [3] Hongo N, Mori H, Matsumoto S, Okino Y, Ueda S, Shuto R. Anatomical variations of peripancreatic veins and their intrapancreatic tributaries: multidetector-row CT scanning. *Abdominal Imaging* 35(2):143-153
- [4] Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, Kiyosue H, Hori Y, Hongo N. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT. *Abdominal Imaging* 35(2):163-171
- [5] Okahara M, Mori H, Kiyosue H, Yamada Y, Sagara Y, Matsumoto S. Arterial supply to the pancreas: Variations and cross-sectional anatomy. *Abdominal Imaging* 35(2):134-142
- [6] Sai M, Mori H, Kiyonaga M, Kosen K, Yamada Y, Matsumoto S. Peripancreatic lymphatic invasion by pancreatic carcinoma: evaluation with multi-detector

row CT. Abdominal Imaging 35(2):154-162

- [7] Sagara Y, Hara AK, Pavlicek W, Silva AC, Paden RG, Wu Q. Abdominal CT: Comparison of Low-Dose CT With Adaptive Statistical Iterative Reconstruction and Routine-Dose CT With Filtered Back Projection in 53 Patients. *AJR* 195:713-719

2. 学会発表

- [1] Yamada Y, Takaji R, Hongo N, Matsumoto S, Mori H. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas Complicated with Intraductal Hemorrhage: Malignant Manifestations on CT and MR Imaging. *Asian Oceanian Congress of Radiology (AOCR2010) Taipei* 2010.3.20-23
- [2] Matsumoto S, Mori H, Sai M, Kiyonaga M, Yamada Y. Peripancreatic Lymphatic Invasion by Pancreatic Body/Tail Cancer: Evaluation with Multi-Defector Raw CT. *Asian Oceanian Congress of Radiology (AOCR2010) TICC* 2010.3.20-23
- [3] Mori H. The New Insight of Pancreatic Imaging -With Emphasis on Pancreatic Cancer and IPMN. 13th meeting of the Asian-Oceanian Congress of Radiology (AOCR 2010) Taipei 2010.3.20
- [4] Hiromu M. Arterial infusion chemotherapy for pancreatic cancers: Theory, clinical application, and future evolution. Arterial infusion chemotherapy for pancreatic cancers: Theory, clinical application, and future evolution. *National Taiwan University Hospital Taipei* 2010.3.22

- [5] Takaji R, Tanoue S, Matsumoto S, Kiyosue H, Shuto R, Kiyonaga M, Mori H. Percutaneous injection chemotherapy with suspension of epirubicin-Lipodol for lymph node metastases from hepatocellular carcinoma. 9th Asia Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology (APCCVIR2010) Seoul 2010.6.1-4

- [6] Tanoue S, Kiyosue H, Honog N, Yamada Y, Matsumoto S, Mori H. Clinical usefulness of CT-guided core needle biopsy for pancreatic or peripancreatic lesions. 9th Asia Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology (APCCVIR2010) Seoul 2010.6.1-4

- [7] Mori H. Assessment of severity and interventional management of acute pancreatitis according to new Japanese prognostic factors and CT grading; In *Acute Pancreatitis: Towards a new classification*. 21th European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) The International Congress Centre (ICC) Dresden Germany 2010.6.2-5

- [8] Sai M, Mori H, Kiyonaga M, Yamada Y, Matsumoto S. "Periportal venous spread pattern" in hepatic parenchyma and hilum by pancreatic body and tail carcinoma: Evaluation with MDCT. 21th European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Dresden Germany 2010.6.2-5

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

生物統計支援体制の整備

分担研究者 江島 伸興 大分大学医学部数学・統計学講座 教授

研究要旨：

医学における調査および実験での統計解析支援体制の整備に関して、臨床試験では(i)進行胃がんの腹腔鏡術と開腹術の比較、(ii) 泌尿器系の薬剤はルナール単独投与とエビプロスタットとの併用投与に関する比較試験の無作為割り付けおよびデータ管理業務を行いながら臨床試験支援体制を整備している。現在、生物統計とデータマネジメントの専門従事者それぞれ1名ずつの育成を行っている。また、各種の臨床研究の支援を行いながら、生物統計学の理論と方法の研究を推進している。

A. 研究目的

医学での臨床研究の活性化のために生物統計学の研究と専門的な支援者の育成を目標に、臨床試験の実践的支援と理論およびデータ解析の面からの研究を目標とする。

析から感染の性および年齢差に関する研究成果をまとめている。研究成果は現在投稿中である。

B. 研究方法

臨床試験でのデータ管理業務で、実際に起こるデータ管理上の問題点に対する対処法と医学統計としての臨床試験支援を行うことにより、理論と実践に強い生物統計とデータマネジメントの専門従事者の育成を行う。

4) 一般化線形モデルのエントロピー相関係数およびエントロピー決定係数の性質とそのデータ解析への応用に関する研究を行なった。研究成果は現在投稿中である。

C. 研究結果

- 1) 進行胃がんの腹腔鏡術と開腹術の比較試験での症例数は現在41例（目標180例）である。第二相試験での中間解析に準備を整えている。
- 2) 泌尿器系の薬剤の比較試験での症例数実績は現在91例（目標120例）に達している。
- 3) 新型インフルエンザ定点観測データの解

D. 考察

生物統計の専門的業務の遂行には、毎日の実際的データマネジメントと標本抽出に関する管理の経験が必要である。医学データ解析支援では現象と標本に関する理解を深めることで、的確な統計モデルや解析法を使用することができる。養成中のスタッフは実践経験を豊富に与えることが重要である。実践の中で出てきたデータ解析上の問題点を研究につなげる能力は日々の努力の中より醸成するのが一番の早道である。

E. 結論

臨床試験の実践的なデータ管理業務を行っ

て、一年以上が過ぎた。目標症例数を設定しているが、規定の期間に目標症例数が得られるかは非常に難しい。人を相手の実験は人権に対する配慮も必要であり、理論通りの標本収集に至らないことを経験しておくのは、今後の臨床試験を行う上で重要である。臨床研究の研究支援は理論研究へと直結している。出来るだけ臨床研究に接触することで、生物統計学の方法と応用力が体得できる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Eshima, N & Tabata, M. Entropy coefficient of determination for generalized linear models, *Computational Statistics and Data Analysis*, 54, 1381-1389, 2010.
- [2] Anan, F, Masaki, T, Shimomura, T, Fujiki, M, Umeno, Y, Eshima, N, et al. Abdominal visceral fat accumulation is associated with hippocampus volume in non-dementia patients with type 2 diabetes mellitus, *NeuroImage*, 49, 57-62, 2010. 72.
- [3] Tabata, M & Eshima, N. A mathematical-model approach to human population explosion caused by migration, *Nonlinear Analysis Series B: Real World Applications*, 11, 5, 4027-4042, 2010.
- [4] Anan F, Masaki T, Shimomura T, Fujiki M, Umeno Y, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. High-sensitivity C-reactive protein is associated with hippocampus volume in nondementia patients with type 2 diabetes mellitus, *Metabolism*. 2010 May 25. [Epub ahead of print]
- [5] Kamida T, Kong S, Eshima N, Abe T, Fujiki M, Kobayashi H. Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial

memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rates, *Behav Brain Res.* 217, 1, 99-103, 2011.

- [6] Shimomura, T, Anan, F, Masaki, T, Umeno, Y, Eshima, N, Saikawa, T, Yoshimatsu, H, Fujiki, M, Kobayashi, H. Homocysteine levels are associated with hippocampus volume in type 2 diabetic patient, *European Journal of Clinical Investigation* (to appear)

2. 学会発表

- [1] 江島伸興, 鬼頭宏, 田畑稔. HTLV-I感染者の偏在と古代の人口動態, 第3回HTLV-I研究会、東京大学医科学研究所、2010年8月
- [2] Eshima, N, Ohyama, T, Tabata, M and Asano, C. Path analysis of generalized linear models based on the entropy correlation coefficient, The 10th China-Japan symposium on Statistics, Chengdu, China, October, 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：臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

臨床試験審査・管理体制の整備、マイクロドージング研究など、放射線医学領域における
臨床試験の体制整備に関する研究

分担研究者 森本 卓哉 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 副センター長 准教授

研究要旨：

本研究では、中核病院における機能のひとつとして、治験のみならず臨床研究を充実、発展する
目的で昨年の3剤投与併用試験に引き続き、徐放製剤と速放製剤のマイクロドーズ臨床試験を行
った。

A. 研究目的

第 I 相試験などの早期臨床試験は、医薬品
開発において、製薬企業や国の最先端の研究
成果が反映され、臨床試験のデータによって
その後の開発方針が決まる（Proof of Concept:P
OC 試験）大変重要なプロセスとなる。現在、
日本における国際共同治験の進展は著しく、
多くの後期試験は国際共同治験に置き換わり
つつある。反面、第 I 相試験などの早期臨床
試験の国内での実施は減少しており、欧米で
の先行試験をまず行い、日本での試験はその
後追い試験であることが増えている。その原
因として、①日本においてアカデミアなど大
学での臨床試験専用施設がほとんどない、②
コストの問題（人件費や物価の観点から、日
本の臨床試験の価格は韓国の 2 倍、中国の 3
倍とされる）、③海外の開発技術の拠点が欧
米主体、さらにアジアではシンガポールや中
国が拠点になりつつある、ということが考え
られている。本事業では、①~②の対応策とし
て、日本の国立大学病院で初めての早期臨床
試験専用施設（Clinical Trial Unit : CTU）を作
り、健康被験者のみならず患者対象の早期臨
床試験の実施体制を構築した。CTU では早期
臨床試験のみならず、革新的な自主臨床試験

、臨床薬理試験を行うための体制を整備して
おり、昨年実施したカルシウム拮抗薬 3 剤を
用いて、世界初の静脈内投与を用いたカセッ
トマイクロドーズ臨床試験に引き続き、今年
は速放製剤と徐放製剤を比較したマイクロド
ーズ試験を実施することとした。また、③に
関しては、平成 22 年度から附属病院放射線部
に PET（Positron Emission Tomography）を
備えた PET 施設の建設を開始し、平成 23 年 4
月に完成予定である（詳細については、分担
研究者 森宣教授の報告を参照）。これによ
り、CTU（主に循環血液の血中濃度測定を主
体とする薬物動態研究）と分子イメージング
（標的部位の薬物動態研究）による臨床試験シ
ステムが完成されることになった。

B. 研究方法

健康成人に対し CTU において、エリスロマ
イシンとシンバスタチンの徐放製剤と速放製
剤を GMP 対応でマイクロドーズ投与での比較
試験を行った。本試験ではスクリーニングを
行い、適格性が確認された合計 16 名の被験者
を対象とした。本試験は薬物動態の検討が主
目的であるため、オープン試験とした。

C. 研究結果

平成22年7月に大分大学医学部附属病院臨床試験審査委員会、8月に東京大学薬学部倫理委員会の承認を経て、12月にかけて臨床試験を実施し、完遂した。現在すべての血中薬物濃度解析を終え、薬物動態解析を行っている。

D. 考察

米国のNIHやオランダライデン大学のCHDRでは、企業から依頼される臨床薬理試験などの治験のほか、大学や研究所のアカデミアスタッフが革新的な自主臨床試験を低コストで実施できる臨床試験専用施設を備えているが、日本でも同様の施設を確立した意義は大きいと考える。今回のマイクロドーズ試験においても、昨年同様に、民間第I相試験施設を利用した場合の一般的な市価の約数分の1以下で実施できた。また、筆者は今年度設立された「先端分子イメージング研究センター」の設立準備委員会委員として、PET臨床試験ならびに治験を行った経験者の立場から、臨床薬理分野担当として参画、その計画の実施、画像解析に関するインフラ整備と教育に寄与している。上記施設は平成23年4月に完成する予定であり、これまでに構築した院内体制放射線科と臨床薬理学を中心とした研究体制や、臨床試験体制もさらに整備することができた。

E. 結論

大分大学の特徴であるCTUを整備して、実際に先端的な臨床試験の実施を重ねたことにより、国際競争力を持つ日本の早期臨床試験を振興するための基盤が整備できた。大分の特徴である臨床薬理や分子イメージング研究をベースにした「大分モデル」として、日本の臨床試験研究の推進力となることが期待さ

れる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

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
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：臨床研究基盤整備推進研究）
分担研究報告書

国際的Project managerのフェローシップにおける教育プログラムの整備

分担研究者：上村 尚人	大分大学医学部創薬育薬医学講座 客員准教授
研究協力者：須崎 友紀	大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター
稲野 彰洋	大分大学医学部創薬育薬医学 一般財団法人医薬品開発支援機構 NPO HEART 北陸臨床試験支援センター
大浦 佳世理*	Bristol Myers-Squib Project Planning & Management Development
森本 卓哉	大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

研究要旨：

医薬品開発を行う製薬企業や、多施設共同治験を管理するCRO、SMOにおいては、以前からプロジェクトマネジメント（PM）が応用されている一方で、アカデミアにおけるPMの経験は限られている。大分大学では、治験中核病院事業の一環として、平成19年より、「臨床試験のプロジェクトマネジャー（PM）」の配置し、一定の効果を上げている。本研究においては、（1）臨床試験実施施設のPMの実際、（2）臨床試験ネットワークのPMの実際、（3）米国の製薬企業におけるPMの実際、をテーマとした研究を行い、国際的プロジェクトマネジャーの教育プログラム開発を行った。

A. 研究目的

国際的プロジェクトマネジャーの教育プログラムを整備すること。

野担当)

研究者主導の自主臨床試験を展開するためのプロジェクトマネジメントの実際を報告した。

B. 研究方法

1) 大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望に関する検討
(須崎担当)

患者対象の早期臨床試験を実施するために専任のプロジェクトマネジャーを設置し、プロジェクトマネジメント(PM)体制を構築した経験を、全国の医療機関、製薬企業などの関係者と共有し、ノウハウを開示した。

3) 医薬品開発におけるプロジェクトマネジメントのあり方-米国のDrug Development PMの立場からの検討 (研究協力者 大浦担当)

米国に本社をおく製薬企業のDrug Development PMの立場から「医薬品開発におけるプロジェクトマネジメントのあり方」を検討し報告した。具体的には、臨床研究・臨床開発におけるプロジェクトマネジャー（プロジェクト管理者）とプロジェクトリーダー（臨床研究責任者）のあり方について、モデ

2) 産学連携プロジェクトの運用の実際 (稲

ル組織（製薬企業・大学病院等）を例示した。

4) ワークショップ（上村、森本担当）

大学、製薬企業、CRCでプロジェクトを担当している方々を参加者としたワークショップを開催し、PLの役割、PMの役割についてまとめ、PLとPMを分けるべきかについてのディベートを行った。そのことで、これからのわが国の臨床試験プロジェクトマネジメントの方向性を、産官学のそれぞれの立場から議論できる機会を設けた。

C. D. 研究結果および考察

大分大学のような医療機関の研究ユニットにおいても、プロジェクトマネジャーを配置することで、効率的な施設運営、患者組み入れの進捗管理、予算管理（見積もりも含め）、契約締結までの時間短縮、などが可能となる。

産学連携プロジェクトにおいては、ステークホルダーが多いことから、マネジメントが分散してしまう危険性がある。マネジメントの一元化こそ、成功の鍵である。

企業においては、ストラテジー&サイエンスベースのプロジェクトリードと、プロセスベースのプロジェクトマネジャーの二人体制が取られることが多い。このことは、科学的な知識と複雑なプロセスが混在する製薬業界に特有のことであると考えられる。

E. 結論

わが国の医療期間、企業、臨床試験受託機関などにおいては、PLの役割、PMの役割が異なり、製薬企業のような大きな組織では、PMとPLを分けることで、それらの役割の分担が可能であるが、医療機関を含めて小さな組織では、PMの人材を確保するだけのリソースが無い場合が多い。それぞれの組織の運営のあ

り方、規模、それからプロジェクトの内容により、PLとPMを分けたほうが良い場合と、分けないほうがよい場合が混在していることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] 上村尚人, グローバル開発における早期探索的臨床試験の位置づけとわが国が直面する問題, 臨床評価 Vol. 38, No. 4, Mar. 2011, 720-4
- [2] 上村尚人, 森本卓哉, 須崎友紀, 臨床試験プロジェクトマネジメントセミナー&ワークショップ開催に際して, 臨床評価 Vol. 38, No. 4, Mar. 2011, 817-818
- [3] 須崎友紀, 大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望, 臨床評価 Vol. 38, No. 4, Mar. 2011, 820-824
- [4] 稲野彰洋, 産学連携プロジェクトの運用の実際, 臨床評価 Vol. 38, No. 4, Mar. 2011, 825-831
- [5] 大浦佳世理, 医薬品開発におけるプロジェクトマネジメントのあり方-米国のDrug Development PMの立場から, 臨床評価 Vol. 38, No. 4, Mar. 2011, 832-837

2. 学会発表

- [1] 須崎友紀, 「大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望」, 臨床試験プロジェクトマネジメントセミナー&ワークショップ, (2010. 9. 10 東京)
- [2] 稲野彰洋, 「大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展

望」，臨床試験プロジェクトマネジメント
セミナー&ワークショップ，(2010. 9. 10
東京)

- [3] 大浦佳世理，「医薬品開発におけるプロ
ジェクトマネジメントのあり方-米国のDrug
Development PMの立場から」，臨床試
験プロジェクトマネジメントセミナー&ワ
ークショップ，(2010. 9. 10 東京)
- [4] 須崎友紀，「国立大学病院で早期臨床試
験を実施するために」，早期臨床試験国際
会議 in Beppu，(2011, 1.29. 別府)
- [5] 上村尚人，「早期探索的臨床試験」，
臨床薬理学会 第17回 臨床薬理学講習会，
(2010, 12.4. 京都)
- [6] 上村尚人，「国際的視点から見た医薬品の
臨床試験」，第10回CRCと臨床試験のあり方
を考える会議，(2010, 10.3. 別府)
- [7] 上村尚人，「e-IND試験をどう動かしている
のか」，早期臨床試験国際会議 in Beppu，
(2011, 1.29. 別府)

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

(厚生労働省治験中核病院 臨床研究基盤整備事業)

臨床試験プロジェクトマネジメントセミナー & ワークショップ

日時:2010年9月10日(金)13時~17時

会場:日本青年館ホテル 国際ホール 東京都新宿区霞ヶ丘町7番1号(明治神宮外苑)

<http://www.nippon-seinenkan.or.jp/>

対象:大学・企業の臨床研究・開発・治験支援担当者など(先着100名 事前登録必要)

参加費:無料

懇親会:日本青年館ホテル内のカフェテリア(17時30分~) 会費4000円

司会:上村尚人・森本卓哉(大分大学医学部創薬育薬医学・臨床薬理センター)

第1部 話題提供 13:00~

①「大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望」

須崎友紀

大分大学病院総合臨床研究センター Clinical Trial Unit Project Manager

②「産学連携研究プロジェクトの運用の実際」

稲野彰洋

医薬品開発支援機構 / HEART 北陸臨床試験支援センター /

大分大学医学部創薬育薬医学

第2部 特別講演 14:00~

「医薬品開発におけるプロジェクトマネジメントのあり方

— 米国の Drug Development PM の立場から —」

大浦佳世理(Catherine K. Ohura, MS, PMP)

Bristol Myers-Squibb, Associate Director, Project Planning &
Management Department

第3部 ワークショップ 15:00~

「臨床研究・臨床開発におけるプロジェクトマネジャー(PM)は同時にプロジェクトリーダー(PL)であるべきなのか? ~小グループに分かれてのディベート~」

総括 大橋京一 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

参加登録・問合せ先:大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

担当 道上(みちうえ) e-mail address gcrco-oita@oita-u.ac.jp

上記 e-mail address 宛に下記「参加申込書」を添付して送付して下さるか、または FAX にてお申し込みください。

主催:大分大学医学部附属病院臨床薬理センター・総合臨床研究センター・J-CLIPNET