

20113003A

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

革新的医療機器・医療技術創生にかかる  
国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山本 晴子

平成24 (2012) 年 3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

革新的医療機器・医療技術創生にかかる  
国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

## 目 次

I. 総括研究報告：山本 晴子	1
革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究 (資料)	
・ 日本神経学会学術大会：教育プログラム講演 「よくわかる治験・コホート研究」	
・ CRC と臨床試験のあり方を考える会議：セミナー 「How to 業務（事例）発表：身近なネタを素敵な発表にするコツ」	
・ CRC と臨床試験のあり方を考える会議：シンポジウム 「医療機器開発と医薬品開発の違い ～その背景と課題～」	
・ Joint Research Meeting 2012 「早期・探索的臨床試験拠点整備研究について」	
・ 第 2 回 ICRweb 臨床研究機関支援セミナー 「報告：研究実施体制整備事例 国立循環器病研究センター」	
II. 分担研究報告	
1. 治験・自主臨床研究部門：松川 智洋	45
(資料)	
・ 院内各部署対象 「コメディカルのための治験・臨床研究セミナー」松川 智洋	
・ CRC と臨床試験のあり方を考える会議：ポスター発表 「調剤薬局薬剤師における治験の意識調査と今後の情報提供のあり方」田尻 睦子 「院内での治験啓発活動への取り組み ～第二弾！～」木下 律子	
・ 日本臨床試験研究会学術集会総会：ポスター発表 「臨床研究における CRC 支援のありかたについて」平瀬 佳苗	
2. TR 支援部門：土井 香	61
(資料)	
・ CRC と臨床試験のあり方を考える会議：ポスター発表 「臨床研究啓発パンフレットについてのアンケート調査」土井 香	
3. DM/統計部門：嘉田 晃子	65
(資料)	
・ 日本臨床試験研究会学術集会総会：ポスター発表 「MS Project を用いた自主臨床研究支援の試み： 単施設介入試験への DM の支援アプローチ」太田 恵子	

「データクリーニングの効率に関する検討」 高橋 佳苗

「自主臨床研究支援に関するデータマネジメント部門における

プロジェクトマネジメントの活用」 甲斐 陽子

4. 臨床研究企画部門：北風 政史、朝倉 正紀 . . . . . 71

(資料)

- ・臨床研究部、先進医療・治験推進部主催 教育研修プログラムの実施報告  
JMP 体験セミナー  
NCVC 臨床研究セミナー  
年間テーマ「医療機技術の早期開発を行うためには」(全6回)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 79

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 80



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

革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備研究

主任研究者 山本 晴子

国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部

研究要旨： 中核病院としての体制整備、自主臨床研究関連の支援実施に加え、昨年度に引き続き国際共同研究実施に関する体制整備、および自主臨床研究の意義等に関する一般市民啓発方法の開発を行った。また、近隣の研究者等への教育の機会提供も行った。また、国際共同試験の実施に向けた準備を行い、参加施設として症例登録まで至った。

分担研究者：

北風政史 国立循環器病研究センター  
臨床研究部 部長  
朝倉正紀 国立循環器病研究センター  
臨床研究部 部長  
嘉田晃子 国立循環器病研究センター  
先進医療・治験推進部 室員  
松川智洋 国立循環器病研究センター  
薬剤部 治験主任  
土井 香 国立循環器病研究センター  
看護部 副看護師長

る。国立循環器病センターは、H19 年度より中核病院としての機能の整備につとめ、治験関連の事務手続き等の効率化、自主臨床研究の計画の相談から実施支援体制をほぼ確立できた。また、昨年度よりグローバル臨床試験に参加するため、米国の研究者と交流を図ってきた。さらに昨年度より独立行政法人化したため、契約・会計上のこれまでの問題点についても解消できた。本研究では、中核病院機能のさらなる整備に加え、自主臨床研究のグローバル化に本格的に取り組む。また、革新的な医療機器など、革新的でリスク予測の困難な新規医療技術等への対応が可能となるよう支援体制を強化する。

A. 研究目的

我が国は医薬品開発が盛んで世界的な医薬品も開発されているが、電子工業は我が国の得意分野であるにも拘わらず、医療機器開発は欧米に比べ遅れをとっている。特に循環器領域の治療機器はほとんどが欧米の製品である。これには、国内医療機器企業が小規模、技術力はあるが臨床開発力が低い企業が多い等の要因が指摘されている。また、医療機関側も治験経験が少なく、H18 年の調査では、医療機器治験を実施した医療機関は医薬品治験の約 8 分の 1 で、1 年間に 1,2 課題の実施に留まる。そのため、企業と医療機関の双方で医療機器臨床開発のノウハウが蓄積できない。以上のような活動を通してわが国における生活習慣病領域の臨床研究の品質向上と効率化を図

B. 研究方法

分担研究者はコーディネーター部門、統計・データマネジメント部門、臨床部門の3部門にそれぞれ所属して活動した。また、昨年度に引き続き米国における臨床研究ネットワークの運営状況等を視察し、グローバル臨床試験への日本の医療施設の参加を支援した。

（倫理面への配慮）

本研究は人材育成と臨床研究サポート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。しかし、臨床研究に関わる人材育成において、各研修者がヘルシンキ宣言、各種研究の倫理ガイドライン、GCP 等に加え、生命倫理一般に

関する基礎的知識を修得するよう配慮した。

## C. 研究結果

### I. コーディネーター部門

基盤整備推進事業の一環として臨床研究コーディネーター（以下CRC）を雇用し、臨床研究に関する研修の実施、治験OJTの実施、自主臨床研究の支援モデル研究の実施にかかわる中で、CRCの育成、支援の実際と支援体制の検討と充実を図り、臨床研究全体に関わる新しい研修プログラムの実施、さらに実際の自主臨床研究の支援を開始している。今年度は支援課題数が16課題、うち12課題が介入研究であり、よりリスクの高い自主研究への支援が増加した。一方、臨床研究部のTR支援室では、急性期心原性脳塞栓患者に対する細胞治療の臨床試験と内科治療困難な可視末梢動脈閉塞患者に対する未承認薬剤による治療を行う臨床試験の2つのTR課題に対して、研究準備のための施設内調整、職員への説明会開催、症例選択支援、エントリーされた患者の援助等、多岐にわたる支援を実施した。

治験関連では、事務手続きの短縮化の維持、複数年度実績払い（一部前納）契約の定着等を行った。研究者を含む治験を支える全ての職員に対するインセンティブの付与も定着している。また、市民啓発キャンペーンの一環としての院内キャンペーンを今年度も実施したが、グッズの開発やクイズラリー形式の導入など、さらに興味を引き、かつ内容を理解しやすい方法の開発に努めた。

### II. 統計・データマネジメント部門

#### 1) 具体的な臨床研究での展開

臨床研究センターで支援する下記の各課題において、研究ごとにふさわしいデータマネジメントの方法を検討し、データマネジメントシステムの運用も図りながら、データマネジメントを進めた。現在は、データマネジメントの総合的支援を6課題、データベース構築支援を1課題、割付システム設計・運用支援を5課題で、それぞれ実施している。

#### 2) プロジェクト管理体制整備

Microsoft Office Projectによるプロジェクト管理がほぼ完成し、中長期的な業務量等の把握が

容易になった。

### 3) その他

TR研究における研究デザインの検討や、CDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）形式を考慮した標準的データベース定義書の作成、適用を昨年度に引き続き行った。

### III. 臨床部門

臨床部門では、以下の3つの活動を行った。

#### 1) 臨床研究に関する教育環境の提供

今年度は、特に早期・探索的研究をテーマとして、規制、非臨床試験、First-in-human試験や臨床薬理試験、品質管理といった内容のセミナーを開催した。昨年に引き続き大阪府創薬推進協議会と日本医師会治験ネットワークの双方でセミナー開催の案内を出したところ、毎回院外からも多数の参加者があった。

#### 2) 臨床研究に関する各種支援

臨床研究相談窓口を一元化するため、臨床研究部が臨床研究相談の窓口となり、統計支援、DM支援、CRCによる支援など各種支援体制への振り分けをおこなった。

#### 3) 循環器疾患ネットワークの維持

心筋梗塞患者を対象とした臨床研究ネットワーク構築の維持運営を継続した。

### IV. 海外視察について

#### 1) ミシガン大学クリニカル・コーディネーティングセンター視察

グローバル臨床試験について共同研究を行っているサウスカロライナ医科大学生物統計学教室のY. Palesch教授にご紹介頂き、米国NIHの助成により神経内科領域の自主臨床研究を実施するcooperative groupであるNETT networkのクリニカル・コーディネーティングセンターであるミシガン大学を視察した。研究責任者であるBill Barsan教授のもと、CRC、モニター、プロジェクトマネージャー等で構成されており、複数の多施設共同大規模臨床試験（いずれも二重盲検ランダム化比較試験で、予定症例数が1000例以上）の企画、運営、モニタリング等を行っている。訪問の

際、人員構成、予算、システムの状況、活動内容等を調査した。基本的に企業からの寄付等を受けておらず、NIH傘下のNINDSからの助成金で運営されており、良質な臨床研究を効率的に計画・実施するためのシステムとして、参考にすべき点が多かった。

#### 2) オレゴンヘルス&サイエンス大学附属病院脳卒中センターにてモニタリング研修

米国 NIH グループが助成するグローバル臨床試験への参加の準備の一環として、オレゴンヘルス&サイエンス大学附属病院脳卒中センターにおいてモニタリング研修を受けた。自主臨床試験のモニターに同行して3日間自主臨床試験のモニタリングを行った。モニタリングの手順、WebDCU 上でのクエリの出し方や対応方法等を学ぶことができ、有意義な研修だった。

#### D. 考察

最終年度である今年度は、治験に関する整備がほぼ完成し、自主臨床研究への支援についても院内研究者の相談窓口の一本化や各種支援体制が十分稼働してきた。また、近隣施設の研究者、支援者などへの教育の機会提供が可能となったことは、地域的な臨床研究の底上げを図り、施設間の協力体制構築にも効果があるものと考えられる。さらに、TR 研究に対する支援方法についても検討が進んだ。また、昨年度から開始したグローバル大規模多施設臨床試験への参加のために各種準備を行い、今年度中に1試験に国内施設として参加し、症例登録まで至ったことは、今後の国際協力への第一歩として有意義であったと考える。

#### E. 結論

3年間にわたり、中核病院としての体制整備、自主臨床研究関連の支援実施に加え、国際共同研究実施に関する体制整備、および自主臨床研究の意義等に関する一般市民啓発方法の開発を行ってきた。また、近隣の研究者等への教育の機会提供も行った。これら様々な整備がほぼ完了した。

#### F. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Mori M, Yamamoto H, Koga M, Okatsu H, Shono Y, Toyoda K, Fukuda K, Iihara K, Yamada N, Minematsu K: Hyoid bone compression induced repetitive occlusion and recanalization of the internal carotid artery in a patient with ipsilateral brain and retinal ischemia. Arch Neurol, 68:258-259, 2011.
- 2) Kawano H, Yamamoto H, Miyata S, Izumi M, Hirano T, Toratani N, Kakutani I, Sheppard J-A, Warkentin TE, Kada A, Sato S, Okamoto S, Nagatsuka K, Naritomi H, Toyoda K, Uchino M, Minematsu K. Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. Br J Haematol, 154:378-386, 2011.
- 3) 山本晴子、宮田茂樹：脳梗塞とヘパリン起因性血小板減少症。臨床神経 2011;51:316-320.
- 4) 山本晴子、峰松一夫：神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性：米国のcooperative groupの仕組みより。臨床神経 2011;51:612-616.
- 5) 山本晴子：脳血管障害治療薬開発の動向。血管医学 2011;12:313-320.
- 6) 山本晴子：治験の活性化を目指して。大阪保険医雑誌 2011年12月号:4-9.
- 7) 山田 浩、山本晴子：How to業務（事例）発表：身近なテーマを素敵な発表にするコツ。Clinical Research Professionals 2011; 26: 15-21.

2. 学会発表

- ・ 山本晴子:よくわかる治験・コホート研究.  
第 52 回日本神経学会学術大会、名古屋、5  
月 20 日、2011.

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録  
該当なし

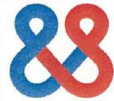
3. その他

該当なし



## よくわかる 治験・コホート研究

国立循環器病研究センター  
研究開発基盤センター  
先進医療・治験推進部  
山本 晴子



## 臨床研究って何？

## 臨床研究あれこれ

- 観察研究
  - 「見るだけ」の研究
  - 通常の治療、生活を送る中でのデータを収集
  - 「前向き」研究と「後ろ向き」研究
  - Ex. **コホート研究**、症例対照研究、患者登録等
- 介入研究
  - 「割ってはいる」研究
  - 新しい治療法を試してみる
  - 「人体実験」と紙一重になりかねない
  - Ex. **治験**をはじめとする治療介入研究  
(医薬品、医療機器、手術方法、複合治療等)



## 臨床研究事始め

## 最古の臨床研究



### • 旧約聖書ダニエル書 (1: 11-16)

–ダニエルは・・・監視人に言った、「どうかしもべどもを10日間試してください。そして私たちに、食べ物は野菜を、飲み物は水をください。私たちの顔色と、王の食事を食べている若者達の顔色とを見比べて、お気に召すようにしもべどもを扱ってください」 彼はこの案を承諾し、彼らを10日間試した。10日たってみると、彼らの顔色は、王の食事を食べているどの若者よりすぐれ、肉付きもよかった。そこで監視人は、彼らの食事と飲み物の酒はとりやめて、野菜を出すことにした。

## 「ダニエルとライオン」



## 疫学研究事始め



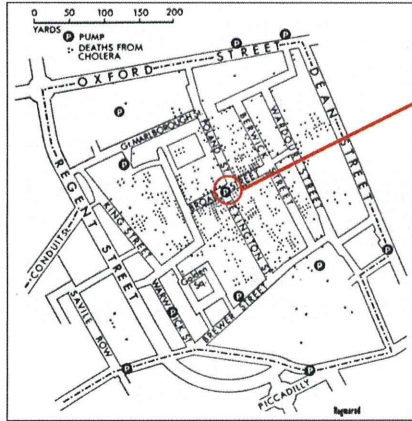
- コレラは19世紀の「黒死病」であった
- コレラは元来インド周辺の伝染病。人口の流入とともに1831年に英国に侵入
- 当時は治療法なく、死亡率75%
- 1884年にコッホがコレラ菌を発見するまでは原因不明。当初は空気感染すると思われていた

## ジョン・スノーとコレラ



- スノーは、コレラの流行地域の真ん中でも、死者の出ていない区域があることなど、空気感染では説明できないことに気づいた
- アルコールのせいかとも思ったが、女子供などに患者が多い
- 「ひょっとして・・・飲み水？」 ←スノーの仮説
- ロンドン地図にコレラによる死者を書き込み、飲料水のポンプの位置との関連性を検討、さらに離れた場所の死者の飲料水の出所なども調査

## 「ブロード・ストリート事件」



## スノーの「介入」とその後

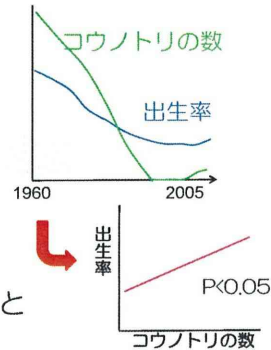
- スノーは、原因と思われるポンプの取っ手をはずして閉鎖してしまった
- その後、周辺住民のコレラ感染は減少



- 「観察」から原因を推定し、推定した原因に対して「介入」した結果、事象が変化した  
→「原因」と「結果」の因果関係が成立

## 参考：原因と結果の因果関係

- 兵庫県・但馬地方には昔はコウノトリがたくさんいたが、減少してしまった
- コウノトリの減少とともに地域の出生率も減少した
- コウノトリ保護運動を繰り返し、数はまた増えてきてそれとともに出生率も上昇



→コウノトリが減ったことが出生率減少の原因？！

## 因果関係の妥当性

(“Surgeon General’s Report”(公衆衛生局長官)の5原則)

- **関連の一致性 (consistency)**  
: 違う国、違う時代でも同じことが起こるか
- **関連の強固性 (strength)**  
: 量-反応関係が成立するか
- **関連の特異性 (specificity)**  
: 原因のある所に結果があり結果のある所に原因があるか
- **関連の時間性 (temporality)**  
: 原因→結果の順になっているか
- **関連の整合性 (coherence)**  
: 既知の知識体系と矛盾しないか





## 歴史的コホート研究



## 日本人の国民病：脚気



- 平安時代、白米を食べ始めた貴族に脚気が多発
- 白米の普及とともに、江戸時代には脚気は全国に広まった
- 経験的に蕎麦、麦飯などを食べると脚気が治ることは知られていた
- 大正末期には、国民の脚気死亡者数は2万5千人/年以上となり、結核と並ぶ二大国民病といわれた

## 軍隊と脚気



- 日本帝国陸海軍では兵士の食事は白米食のため、脚気が蔓延
- 戦いによる負傷よりも脚気による病人、死亡者の方が多いくらいの状態が続いていた
- 原因は不明で「伝染病説」「白米食原因説」「中毒説」などが挙げられたが、「伝染病説」が優勢だったため、予防法がわからず有効な対策が打てなかった

## 海軍医・高木兼寛



- 英国に留学して英国流の実証的医学を学ぶ
- 海軍の脚気患者が下士官以下に多く、上級士官に少ないことに気づき、食物の違いに着目、タンパク質の多い洋食にすれば脚気予防が可能と考えた
- 1882年、練習艦「龍驤」は272日の航海中に乗組員278名中161名が脚気に罹患、うち25名が死亡
- 高木は2年後、練習艦「筑波」で食事を洋食に変更して同じ航路を航海させた結果、乗組員333名中脚気患者は16名のみで死亡者なし！

## 陸軍医・森林太郎(鷗外)



- ドイツに留学し、ドイツ医学に卓越
- 脚気の原因は伝染病と考えていた
- 食事と脚気改善の因果関係は、ドイツ医学的に証明されていなかったため否定
- 結果として陸軍は白米食に固執



日露戦争中、陸軍では脚気患者が25万人、うち2万7千人が病死(戦死者よりも多い)(同じ時期、海軍の脚気患者は87名のみ)

## 後日談：ビタミンB1発見まで



- 高木兼寛は「観察研究」から「介入研究」を計画・実施して、脚気と食事の因果関係の証明に成功。しかし「タンパク質と炭水化物の比率」説自体は間違っていた
- ビタミンB1の発見は1912年(鈴木梅太郎が抽出、オリザニンと命名)
- 脚気がビタミンB1欠乏による病気であることは1925年(大正14年)にようやく確定(練習艦「筑波」から約40年後、高木兼寛は5年前に死去)

## コホート研究について



- **コホート cohort**：古代ローマ語で一群となつて行軍する兵士集団→ある期間にわたりフォローアップされる研究対象者群
- コホート研究の目的：
  - フォローアップ期間中の**アウトカム発生率**
  - 予測因子とアウトカムとの**関連**の分析
- コホート研究の種類：
  - 前向きコホート
  - 後向きコホート
  - 多重コホート研究 など

## 前向きコホート研究

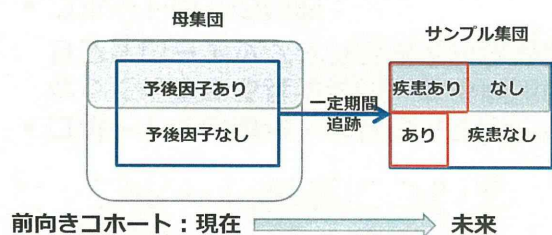


- 研究開始時に対象者群を設定
  - フォローアップ期間中に予後因子とアウトカムを測定し、発生率や関連を分析
  - 致命的疾患の予後因子分析に適している
- 欠点：**
- 資金と時間が非常にかかる
  - 発生率の低いアウトカムの研究には効率が悪い
    - 脳卒中の再発率測定には良いが初発率は困難

## 後向きコホート研究



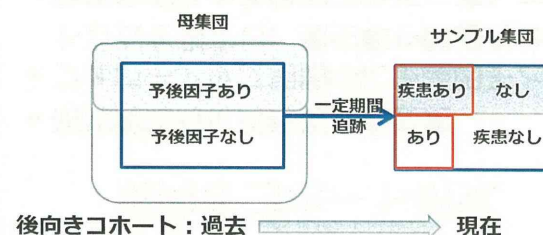
- 研究が始まる時点で、予後因子やアウトカムの変数測定が終了している・・・?!  
- 他の目的で設定された前向きコホート研究のデータを用いて解析する場合に可能な方法



## 後向きコホート研究



- 研究が始まる時点で、予後因子やアウトカムの変数測定が終了している・・・?!  
- 他の目的で設定された前向きコホート研究のデータを用いて解析する場合に可能な方法



## 後向きコホート研究



BMJ

RESEARCH

### Effect of $\beta$ blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study

Philip M Short, clinical research fellow respiratory medicine,<sup>1</sup> Samuel I W Lipworth, medical student,<sup>2</sup> Douglas H J Elder, clinical research fellow cardiovascular medicine,<sup>3</sup> Stuart Schembri, consultant respiratory physician,<sup>4</sup> Brian J Lipworth, professor of respiratory medicine<sup>5</sup>

使用したデータベース：

- ✓ COPDの患者登録データベース（当該地域病院の診療録と連動）
- ✓ 当該地域の薬局の処方データベース
- ✓ 当該地域の行政の死亡記録データベース

## 後向きコホート研究



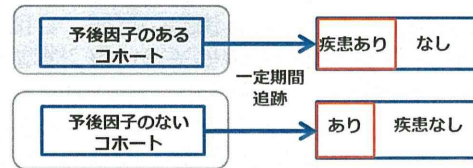
- クリティカルパスや診療ガイドラインなどで治療内容と検査の内容・タイミングが標準化され、さらに予後調査が悉皆的に行われた患者データベースであれば、擬似的な後向きコホート研究として可能かもしれない
- 事後にカルテ情報を抜き出してデータベースを作成しても、後向きコホートではない
- 電子カルテ化がさらに進み、患者記録をデータベース化できても、退院後の予後などのアウトカム指標と連動しないと成果はでない
- 「国民総背番号制」になれば、研究は進む



## 多重コホート研究



- 予測因子の異なる複数のコホートを設定してフォローアップし、コホート間でのアウトカムの発生率を比較する



Ex. 高木兼寛の二隻の練習船

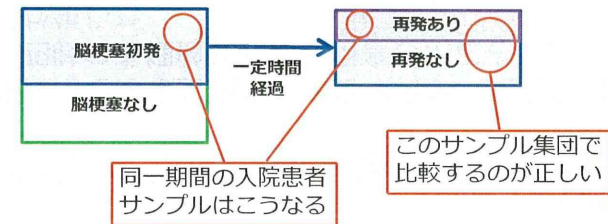
※化学成分等への職業性暴露の影響評価などに有用

## 付録：横断研究に気をつけよう！



例)脳梗塞急性期に入院した患者を対象に研究

- 初回発症群 vs. 再発群で比較
- 再発群はより高齢、高血圧治療薬と抗血小板薬服薬例が多かった→再発リスク・・・？！



## 時の流れに身を任せ・・・



母集団

サンプル集団



♪ 誰もみな同じように 時の船の上  
鼻の先で過ぎる「今」は 一秒前の「未知」♪  
~Dreams Come True "Middle of Nowhere"~

## 治験：現代の医療技術開発



創製化合物数 =約30万	開発段階		適応省令
	基礎研究 2~3年	新規物質の探索・創薬	
↓	非(前)臨床試験 3~5年	物理化学的研究	GLP
		薬効薬理試験	
		一般薬理試験 一般毒性・特殊毒性研究	
	臨床試験(治験) 3~7年	薬物動態研究	GCP
		第I相試験 (臨床薬理試験)	
		第II相試験 (探索的試験)	
	承認審査 1~2年	第III相試験 (検証的試験)	
		承認申請	
		承認審査 医薬品製造(輸入)承認・許可	
	承認取得数 =50		

## 「副作用」と「薬害」

- くすりには必ず「主作用」と「副作用」がある
- 「主作用」は病気の治療に関わる作用 それ以外が「副作用」 特に患者にとって不都合な作用が「副作用」と呼ばれることが多い(by日本薬学会)
- 「薬害」の定義は定まっていない
- 「医薬品の有害性に関する情報を、加害者側が(故意にせよ過失にせよ)軽視・無視した結果、社会的に引き起こされる人災的な健康被害」(片山冽彦)
- 欧米に「薬害」という訳語はなく、一般にはSCANDALと表現されることが多い

## サリドマイド薬害事件

- 発売当時は鎮静・催眠剤だったが、安全であるとの評判から妊婦にも処方された
- ドイツで1957年に販売開始 小児科医レントツが四肢が異常に短い先天奇形の子供の誕生が増えたことを知り、調査の結果サリドマイドの催奇形性を1961年11月18日製薬会社に警告
- ドイツではレントツ警告の8日後から回収開始、欧州全体でも同年中に回収された
- 日本では1958年に販売開始 1962年になって発売中止(ドイツでの回収開始から294日後)
- 被害者数は全世界で3900名 ドイツが最多で3049名、日本は309名 米国は0名

## サリドマイドの「副作用」

- 副作用である血管新生阻害作用が、妊娠初期の四肢の毛細血管発達を阻害したことで、奇形が生じた
- 同じ血管新生阻害作用が、ある種の疾病には「主作用」として利用可能
  - 多発性骨髄腫の治療；2008年9月に国内認可
  - 糖尿病性網膜症と黄斑変性症の予防
- ※ハンセン氏病治療薬としてブラジル、米国で認可

## 毒性学的には・・・



- 全ての物質は「毒」である

適量を超えると

- 酸素： 高濃度酸素の吸入は毒性あり  
例) 未熟児網膜症を起こしやすい
- 窒素： 高分圧窒素の吸入で窒素中毒(窒素酔い)  
減圧症
- 水： 大量飲水による水中毒  
→場合によっては死に至る

## 毒性学のもう一つの真実



- 物質の毒性は、生物の種毎に表現が異なる
  - サリドマイドは、ラットとマウスを用いた動物実験では催奇形性がみられなかった
  - 後にウサギで実験して、初めて毒性を確認
- ↓
- 毒性の試験では、必ずげっ歯類と非げっ歯類を含む複数の種類の動物を使用することが決められた

## それでも毒性の評価は困難



### Fialuridine (FIAU)の経験

- NIHが慢性B型肝炎治療薬として開発
- 動物実験では肝・脾・骨格筋・神経への毒性みられず
- 1993年、6ヶ月間の臨床試験を15名の患者で開始
- 13週で全員に乳酸アシドーシスと肝不全が突然発症→投与停止したが肝・脾障害で5名死亡、2名は肝移植で救命

## Fialuridineの毒性



- 患者の組織所見では、肝細胞のミトコンドリア異常と脂肪蓄積 肝細胞壊死はなし
- 反復毒性試験での致死量の種差
  - ヒトとラット；2000倍以上
  - ヒトとイヌ；10倍以上
  - ヒトとサル；100倍
  - ヒトとウッドチャック；30倍以上



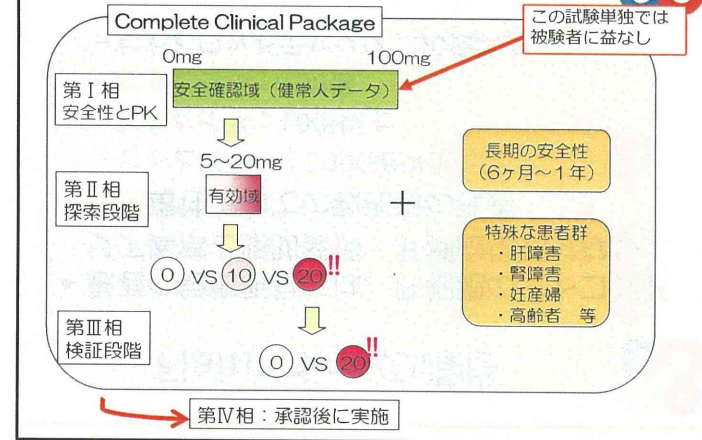
## TGN1412の経験



- ドイツの企業が白血病と自己免疫疾患の治療薬として開発したCD28アゴニスト作用を有するモノクローナル抗体
- 2006年3月、初めてのヒトへの投与試験で健康成人6名に1回投与  
→6名全員に発熱、ショック、多臓器不全等が出現し、ICUで治療（幸い死亡者は0）
- カニクイザルではヒトの500倍の量を4週間投与しても問題なかった

この事件後、EUの規制当局から早期開発時の安全性ガイドラインの改訂版が出された

## 医薬品の臨床開発の標準的手法



## 第Ⅱ相から第Ⅲ相への決断



- 第Ⅱ相は100~300名程度の規模
- 第Ⅲ相は数千名以上の大規模試験で、失敗すると大企業でも傾きかねない
- 現在の医薬品の臨床開発における大問題は、失敗しそうな薬を第Ⅱ相の段階で開発中止にすること
- NIHやEU各国政府などのGovernment fundersも、公的資金を無駄にしないために、同様の検討を進めている



## 例) Futility design



Articles (Neurology 2006)

A two-stage design for a phase II clinical trial of coenzyme Q10 in ALS

G. Levy, MD, P. Kaufmann, MD, MSc, R. Buchsbaum, J. Montes, MA, PT, A. Barsdorf, MA, R. Arbing, MSc, V. Battista, BA, X. Zhou, MSc, H. Mitsumoto, MD, B. Levin, PhD and J.L.P. Thompson, PhD



NIH Public Access  
Author Manuscript

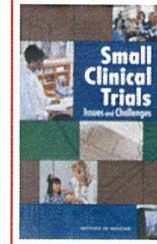
(Ann Neurol 2009)

Published in final edited form as:  
Ann Neurol. 2009 August; 66(2): 235-244. doi:10.1002/ana.21743

Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify Phase III

Petra Kaufmann, MD, MSc<sup>1a</sup>, John L.P. Thompson, PhD<sup>1a,1b</sup>, Gilberto Levy, MD, MS<sup>1b</sup>, Richard Buchsbaum<sup>1c</sup>, Jeremy Shefner, MD<sup>2</sup>, Lisa S. Krivickas, MD<sup>3</sup>, Jonathan Katz, MD<sup>4</sup>, Yvonne Rollins, MD, PhD<sup>5</sup>, Richard J. Barohn, MD<sup>6</sup>, Carlyne E. Jackson, MD<sup>7</sup>, Ezgi Tiryaki, MD<sup>8</sup>, Catherine Lomen-Hoerth, MD, PhD<sup>9</sup>, Carmel Armon, MD<sup>10</sup>, Rup Tandan, MD<sup>11</sup>, Stacy A. Rudnicki, MD<sup>12</sup>, Kourosh Rezania, MD<sup>13</sup>, Robert Sufti, MD<sup>14</sup>, Alan Pestronk, MD<sup>15</sup>

## Small Clinical Trialへの挑戦



Small Clinical Trials: Issues and Challenges

Committee on Strategies for Small-Number-Participant Clinical Research Trials, Board on Health Sciences Policy

ISBN: 0-309-51345-6, 222 pages, 6 x 9, (2001)

This free PDF was downloaded from:

<http://www.nap.edu/catalog/10078.html>

- ✓ 米国National Academy of Scienceの報告
- ✓ 希少疾病、テーラーメイド医療、救急疾患等の、古典的統計的パワーを満たすだけの症例数が見込めない状況での臨床試験のあり方
- ✓ 新しい統計的手法 (n-of-1 design, adaptive designなど) を積極的に紹介

## 医療技術の臨床開発は 複数の研究成果による論理構築である



- 医薬品
  - 大まかな安全域が確認されている
  - (安全域内の)有効量の選択理由が説明できる
  - 対象となる患者に対する安全性が担保されている
  - これらを**複数の**臨床試験で立証していく
- 医療機器等、医薬品のように段階的な試験の実施が困難な医療技術もある  
(例: スtent、人工血管等の植込型医療機器)

様々な医療技術に合わせた試験デザインと統計学的手法の開発がさらに進められるべき

ご清聴ありがとうございました







## How to 研究発表： 身近なネタを素敵な発表にするコツ

静岡県立大学薬学部 医薬品情報解析学 山田 浩  
国立循環器病研究センター 臨床研究部 山本晴子

## あなたも素敵な研究発表をしてみませんか？



- ・研究発表なんて、自分には無理、ムリ
- ・研究発表は大学にいる人がするもの
- ・研究発表はしたいけれど、これまで学校でも職場でも、研究発表なんてしたことがないし、、、
- ・身近に誰も指導してくれる人がいない、、、

## あなたも素敵な研究発表をしてみませんか？



- ・研究発表なんて、自分には無理、ムリ
- ・研究発表は大学にいる人がするもの
- ・研究発表はしたいけれど、これまで学校でも職場でも、研究発表なんてしたことがないし、、、
- ・身近に誰も指導してくれる人がいない、、、

**そのような心配は無用です！**

## ここで研究発表の抄録例を見てみましょう

(本抄録は架空のものであり、実際にこの会議に提出されたものではありません)