

2011/3008A

# 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横出 正之

平成 24 (2012) 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

—アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして—

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横出 正之

平成 24 (2012) 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	11
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	15
3. 臨床試験の統計的デザインに関する研究 手良向 聡	24
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 研究に関する研究 菅井 学	26
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 村山 敏典	28
6. 新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験における品質管理活動に関する研究 新美 三由紀	31
7. 臨床試験システム構築学に関する研究 南 学	34
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	37
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	39
10. 医師主導治験におけるデータ収集とバリデーションに関する研究 多田 春江	41

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	43
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 中尾 一和	49
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	52
14. $\gamma$ $\delta$ 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	54
15. スーパー特区プロジェクトの研究体制整備 田畑 泰彦	56
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	60
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	63
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 島 清彦	65
19. スーパー特区プロジェクトの研究体制整備－評価療養、分子イメージング研究、医薬品輸入を巡って－ 藤原 康弘	68
20. 癌の分子免疫療法（胃癌、前立腺癌） 田邊 一成	74
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	76
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	79

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
-------------------	----

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	101
----------------	-----

# 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・医療機器を用いた4件の治験をすでに終了し、1件の医師主導治験を実施中で、新規医師主導治験課題1件の申請計画を支援中である。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したが、最終年度である平成23年度では教材として作成した総論コースの実施と各論コース教育内容の作成ならびに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に努めると共に、スーパー特区の研究機関にアンケート調査を行い、教育プログラムの検証を行った。今後は座学、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予定であるが、本研究を通じて、教材の改訂を含めたシステム全体の Sustainability の重要性が明らかになったと言える。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関  
における職名

佐藤 俊哉・京都大学大学院医学研究科  
社会健康医学系専攻医療統計学 教授

川上 浩司・京都大学大学院医学研究科  
社会健康医学系専攻薬剤疫学 教授

手良向 聡・京都大学医学部附属病院 探  
索医療検証部 准教授

菅井 学・京都大学医学部附属病院 探索医療開発部 講師

村山 敏典・京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部 講師

新美 三由紀・京都大学医学部附属病院 探索医療検証部 助教

南 学・京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部 助教

角 栄里子・京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部 助教

伊藤 達也・京都大学医学部附属病院 探索医療開発部 助教

多田 春江・京都大学医学部附属病院 探索医療検証部 助教

寒川 賢治・国立循環器病研究センター研究所 研究所長

中尾 一和・京都大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 教授

湊 長博・京都大学大学院医学研究科 免疫学 教授

清水 章・京都大学医学部附属病院 探索医療開発部 教授

田畑 泰彦・京都大学再生医科学研究所 教授

中里 雅光・宮崎大学医学部内科学講座

経呼吸内分泌代謝学 教授

北村 和雄・宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学講座 教授

畠 清彦・公益財団法人がん研究会有明病院化学療法科 部長

藤原 康弘・国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 科長兼副院長

田邊 一成・東京女子医科大学 泌尿器科学 教授

吉原 博幸・京都大学医学部附属病院 医療情報部 教授

宮本 正章・日本医科大学大学院器官機能病態内科学講座、再生医療・脈管学・糖尿病学 教授

#### 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、特区の施設への配信を行った。教材として作成した総論コースの実施と各論コース教育内容の作成ならびに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に努めると共に、スーパー特区の研究機関にアンケート調査を行い、教育プログラムの検証を行った。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、システム自体の検証を行った。

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)欧米で実施されている、1週間程度のプロトコル作成集中研修コースを本プログラムに導入できるかどうか、モデルコースの選定、テキストの著作権購入や翻訳も含めて検討した。

3) 京大病院の既存のサーバーシステムを活用し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い、難病創薬スーパー特区及び京都大学関連の他のスーパー特区(「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」)を有機的に連携する、京都大学先端医療開発スーパー

特区連携推進プログラムを作成し、2011年6月と11月にニュースレター6号、7号を発行して、関係者に情報を周知した。また、難病創薬スーパー特区の研究代表者として、各プロジェクトの進捗状況を随時把握するとともに、医師主導治験・高度医療臨床試験・医薬品/医療機器開発を戦略的に発展させた。また、内因性生理活性ペプチドプロジェクト医師主導治験「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」と、多施設共同高度医療臨床試験「脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法」を同時に進めており、医師主導治験は終了した。

研究分担者寒川は、「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」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(AM)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。AM 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。また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。さらに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週間の点滴投与を呼吸リハビリと併用して実施した。

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 23 年 7 月の高度医療での承認につなげた。bFGF の徐放化に影響を与えるハイドロゲルの性質として、ハイドロゲル自身の体内分解性と bFGF のハイドロゲルへの固定化能があるが、ハイドロゲル作製時におけるゼラチン濃度と架橋試薬としてのグルタルアルデヒド濃度を規定することによって、再現性よく同じ bFGF 固定化能と生体内分解吸収性をもつゼラチンハイドロゲルの作製を可能とした。

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、高度医療申請が承認された。さらに前立腺・膀胱癌を含め泌尿器系癌における高度医療による実施体制の整備とともに、乳癌に関する高度医療をめざした臨床試験を開始した。

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同等性あるいは非劣性と呼ばれる問題の検証を行った。

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てきたが、米国等での未承認医薬品の臨床研究を管理する制度である Investigational New Drug (IND) 制度を日本の医薬品開発・承認申請を規制する薬事制度に導入した場合に、実際の開発承認過程や適応承認範囲にどのような影響を与えるかを検討し、その結果生じうる経済的効果を推定した。

研究分担者清水は、臨床試験の基盤形成と完遂を促進するために、探索医療センターの流動プロジェクトや関連研究施設などの研究者、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、実施および結果取り纏めの支援を行った。この過程において、これら新規・先端医療開発に関わる試験遂行ならびに治験総括報告書の作成に必要なノウハウ獲得のための on the job training を行い、新規医療材料の探索的医師主導治験について、実施ならびに結果取り纏めの支援を行った。難治性卵巣がんに対する新規薬剤の医師主導治験につき、対面助言（PMDA）を受け、届出・申請を行った。英・仏・独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。

研究分担者手良向は、探索的臨床試験の目的は、ある新規介入が検証的臨床試験においてさらなる試験を受けるほど有望かど

うかを決定することであることから、試験開始前の2つの標本サイズ決定、および試験の早期中止のための中間解析後の標本サイズ選択を許容するデザインとしてベイズ流適応型試験（予測標本サイズ選択デザイン、PSSD: predictive sample size selection design）を検証し、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考察した。

研究分担者村山は臨床試験を支援する実務者育成のための教育コンテンツを、今年度は新たに9本作成・収録して、Video on Demand(VOD)方式及びDVD教材とし、難病創薬スーパー特区内の研究者に公開配信するとともに、難病創薬スーパー特区に属する各臨床研究機関に質問票を送付し、コンテンツの評価を行った。

研究分担者伊藤は、探索医療センターの支援する医師主導治験につき、取りまとめ作業を支援した。人工真皮のシーズに関して、治験の終了作業のマネジメントを行った。また人工真皮の海外展開を試み、英国ブリストル大学やカーディフ大学での臨床試験の実施可能性を模索した。また脂肪萎縮症患者に対するレプチンシーズに関して、治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。

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、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。

研究分担者新美は2つの医師主導治験において、治験準備開始から2011年5月31日までに提出したモニタリング報告書を対象とし、後向きにデータを収集した。モニタリングの方法、相手、実施内容等の基本情報とともに、記載された内容について、実施事項、指摘事項、問題点、解決方法、再発予防、モニターコメント等を要素別に分類分析し、新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験では、診療業務から独立したモニターを確保することができれば、学内モニターの利点を活かした効率的なモニタリング活動が行える可能性が示唆されると考察した。

研究分担者多田は、新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験で実施したデータマネジメントについて、データマネジメント関係のメタデータを分析し、その特徴と問題点を探索的に検討した。クエリ/DCFの確認事項の多くは、教育活動等により予防可能なものが多く認められた。データバリデーションをより円滑に実施するためには、データ収集時点のエラー予防の方法についても検討する必要があると考察した。

研究分担者南は、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った。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、臨床試験において被験者リクルートを行うことを可能とするプログラムの開発を行ってきたが、さらにスーパー特区にて実施中の医師主導治験において、安全性情報管理の手順を整備した。また、電子カルテを利用し、臨床試験において目標症例数と実際の診療実績との相関を評価し、今後の臨床試験での被験者組み入れの成否の予測方法を確立した。

研究分担者吉原は、病院情報システムで生成される診療データを（１）匿名化し、（２）複数の大学病院に分散し、（３）インターネットを介した検索、を可能とする仕組みを設計し、予備実験として国立4大学病院（千葉、京都、大阪、宮崎）で実装を行い、多数のテーマで検索実験を行い、様々な問題点を検証した。

研究分担者宮本は、前年度に引き続き現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない(no optional patients) 治療抵抗性末梢動脈疾患(PAD)に対する骨髄幹細胞及びDDS徐放化b-FGFハイドロゲル蛋白による血管新生療法の安全性・有効性評価を行った。

研究分担者中里はグレリンの抗カヘキシア作用に着眼し、グレリンの治療標的病態を慢性呼吸不全カヘキシアと抗癌剤治療によるQOL障害として、「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た。「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」を活用して、2つの臨床試験を完遂し、1つの臨床試験を高度医療評価制度へ申請し、本事業が内因性生理活性ペプチド グレリンのスーパー特区におけるトランスレショナルリサーチを推進するにあたって非常に有用であったと考察した。

研究分担者田邊は、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た。ヒト分化細胞を調整して得られた細胞を用いる臨床研究であるが、ヒト幹細胞を用いる臨床研究のガイドラインを参考に、自己リンパ球を用いた免疫療法の臨床研究を行う上で必要な要件を検討、実施して高度医療の承認をうけた。

研究分担者藤原は、平成20年度に開始された「がん医薬品・医療機器 早期臨床開発特区」（主任研究者 江角浩安）等で分担研究者が実施してきた各種臨床研究を通じて、分子イメージング研究、評価療養、医薬品輸入を巡る各種法令体系の整備について、実態把握と改善に向けての考察・提言を行った。

研究分担者畠は、医学統計の講習会を開催し、若手の統計の知識を高めた。また毎週1回第1相試験についてのリクルートミーティング、血液腫瘍ではさらに毎週1回すべての治験へのリクルートミーティングを行った。治験におけるリーダーをさせると、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った。被験者リクルートを行うために、毎週1回のカ

ンファレンスを持って、分担医師や責任医師、CRC との情報共有を行った。これによって治験の情報が共有されて、リクルートが促進されたと考察した。

研究分担者北村は、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の抗炎症・臓器保護因子としての作用に着眼し、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が、ヒトの難治性潰瘍性大腸炎の患者で、抗炎症および臓器保護・修復作用を示すことで病態を改善し、症状を改善することを示し、生体内に存在する生理活性ペプチドであるアドレノメデュリンが、安全性の高い新たな医薬品となる可能性を示した。

#### D. 考察

最終年度として今年度は教育コンテンツの完成、発出をおこなうことができた。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、各施設からの意見をアンケート等で回収し、さらに適切な体制づくりに取り組むことが可能になった。また、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

Noda H, Iso H, Yamashita S, Ueno H, Yokode M, Yamada N, Ouchi Y; Defining Vascular Disease (DVD) Research Group. Risk stratification based on metabolic syndrome as well as non- metabolic risk factors in the assessment of carotid atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2011;18(6):504-512.

Ido A, Moriuchi A, Numata M, Murayama T, Teramukai S, Marusawa H, Yamaji N,

Setoyama H, Kim ID, Chiba T, Higuchi S, Yokode M, Fukushima M, Shimizu A, Tsubouchi H.

Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to  
J Transl Med. 2011;9:55.

Tamura Y, Murayama T, Minami M, Yokode M, Arai H.

Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice.  
Int J Mol Med.  
2011;28(5):683-687.

Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, Yokode M, Kita T, Horie M, Kimura T.  
A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents.  
Cardiovasc Res. 2012;93(4):666-673.

Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K.

Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor- $\alpha$  and C levels in human subjects.  
PLoS One. 2011;6(12):e29351.

Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T,

Tada H, Teramukai S, Murayama T, Toyooka C, Takemoto S, Kawai K, Yokode M, Shimizu A, Suzuki S.

An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol.

Am J Transl Res.  
2012;4(1):52-59.

Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T; Members of Subcommittee for Aging.

Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics.  
Geriatr Gerontol Int. 2012;12(1):16-22.

近藤 祥司, 横出 正之

【老年医学・高齢者医療の最先端】 老化のメカニズムはどこまで解明されたか 老化と癌化の接点 古くて新しい課題、ストレス老化シグナル(解説/特集).

医学のあゆみ 239 巻 5 号 Page337-342 (2011.10)

横出 正之

【内科診療における論点】 循環器 虚血性心疾患の一次・二次予防には、脂質異常症をどの程度コントロールすべきか?(解説/特集).

内科 107 巻 6 号 Page1011-1016 (2011.06)

## 2. 学会発表

"The role of oxidative stress in the development of atherosclerosis. Ageing well together: regional perspectives".

gerontology & geriatrics 2011.

Ninth Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics.

23-27 October, 2011 Melbourne, Australia

## 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：統計的仮説検定のロジックでは、2 グループ間の割合や平均値の差が有意でなかったからといって「2 グループの割合や平均値が等しい」と結論することはできない。等しいことや劣らないことをしめすにはどうしたらいいか、本研究ではこの同等性あるいは非劣性と呼ばれる問題の解説を行った。

## A. 研究目的

心房細動の治療として、American College of Cardiology / American Heart Association/European Society of Cardiology のガイドラインには心拍数の厳格なコントロールが予後を改善すると書かれているが、これは経験的なもので臨床試験などによるエビデンスはない。そこで、心房細動患者の心血管イベント予防に対し、心拍数の緩やかなコントロールは心拍数の厳格なコントロールに劣らないことをしめすために RACE II 研究<sup>1)</sup>が実施された。

通常の臨床試験は、新治療の候補の有効性が標準治療やプラセボに優ることをしめすために行われる。「劣らないことをしめす」のは、優ることをしめすのとなりが違うのだろうか。「検定で有意に差があれば優っているんだから、検定の結果が有意じゃなければ差がないといえるのではないか」と考えてしまいがちであるが、そこには落とし穴がある。

## B. 研究方法

優越性試験と非劣性試験

RACE II 研究は、多施設共同ランダム化非劣性試験である。<sup>1)</sup> 心房細動患者をラン

ダムに 2 グループに分け薬物療法で心拍数をコントロールするのであるが、一方は安静時心拍数を毎分 110 回未満とする緩やかなコントロール、もう一方は安静時心拍数を毎分 80 回未満、中等度の運動時でも毎分 110 回未満とする厳格なコントロールを行った。

主要なエンドポイントは、心血管死亡、心不全による入院、脳卒中などをはじめとするイベント発生をまとめた複合エンドポイントとし、緩やかなコントロール群と厳格コントロール群でこの複合エンドポイントの3年間の発生割合を比較した。通常の臨床試験であれば、緩やかなコントロールのほうが厳格なコントロールよりも複合エンドポイントの発生割合が低下することを検証するために行われる。しかし、緩やかなコントロールのほうが厳格コントロールよりも複合エンドポイントの発生が少なくなるとは考えにくいので、RACE II 研究では複合エンドポイントの発生割合が同程度であればわざわざ厳格なコントロールをしなくても、緩やかなコントロールで十分だということで、「緩やかなコントロールでは厳格なコントロールよりも複合エンドポイントの発生割合が一定以上劣らない」ことを検証することにした。

有効性が同程度であっても、有効性以外のメリットが大きい治療があれば、患者さんの選択の幅が広がるので世の中に出す価値がある。しかし、有効性以外のメリットがあるからといっても、有効性で大きく劣っていたら問題であるため、有効性は同程度がある限界以上は劣らないことをしめす必要がある。通常の新治療の候補(候補治療、ということにします)が有効性で優ることをしめす試験のことを優越性試験、RACE II 研究のように有効性が劣らないことをしめす試験のことを非劣性試験という。<sup>2,3)</sup>

優越性試験では候補治療が標準治療などよりも有効性で優っていることの検証に、検定という手法がよく用いられる。そして検定の結果 5%水準で有意であれば、候補治療の有効性が標準治療に優る、と判断する。検定では事前に帰無仮説という仮説を定める。帰無仮説というのは、その研究で証明したい仮説「候補治療が有効性で標準治療に優る」ではなく、その反対の「候補治療も標準治療も有効性は変わらず同じ程度」という仮説である。検定では、得られた結果と帰無仮説が矛盾することをしめし(「統計的に有意」という)、最初に考えた帰無仮説を否定することで、間接的に「候補治療が有効性で標準治療に優る」ことを検証する。

それでは統計的に有意な結果が得られなければどうなるであろうか。帰無仮説が正しかったのだから、「候補治療も標準治療も有効性は変わらず同じ程度」であると結論してもいいだろうか。実際、「統計的に有意ではなかった」ので有効性は同じ程度である、という主張がいまから 20 年くらい前までは堂々とまかり通っていた。この「有意でなければ同等」と判断することがいかにおかし

いかを表 1 にしめす。

表 1. 参加者数が異なる臨床試験

a) 参加者が 200 名の試験

	死亡	生存	合計
候補治療	30	70	100
標準治療	20	80	100

b) 参加者 300 名の試験

	死亡	生存	合計
候補治療	45	105	150
標準治療	30	120	150

表 1 a) は試験参加者数が 200 名、b) はその 1.5 倍の 300 名という試験だが、死亡割合は a 試験も b 試験も候補治療が 30%、標準治療が 20%と、どちらの試験でも候補治療に死亡が 10%多くみられ、候補治療が優るどころか負けていたという結果である。ところが帰無仮説を「候補治療も標準治療も有効性は変わらず同じ程度=割合の差はゼロ」として割合の差の検定を行うと、b 試験は両側 P 値が 4.6%と 5%水準よりも小さく統計的に有意となるが、a 試験では両側 P 値は 10.3%となり統計的に有意ではない。a 試験も b 試験も死亡割合はおなじであったにもかかわらず、参加者数が多い b 試験では統計的に有意、少ない a 試験では有意ではないという結果になった。このことから「有意でなければ同等」と判断していいなら、参加者数の少ない試験を行えば、たとえ負けていたとしても「有効性は同程度」と結論できてしまうことになるのがわかる。

検定の結果は候補治療と標準治療との有効性の差の大きさだけではなく、試験の参加者数にも左右され、参加者数を少なく

すれば大きな差があっても有意ではないという結果、反対に参加者数をどんどん増やせばどんなに小さな差でも統計的に有意な結果とすることができる。このため、「有意でなければ同等」とは判断できない。それでは、有効性がある程度以上劣らないことをしめすには、どうしたらいいだろうか。

### C. 研究結果

劣らないことをしめす

通常 of 優越性試験で用いる検定のように、非劣性試験には非劣性試験のための検定方法があるが、両側 5%水準の検定で有意になることと、割合の差の 95%信頼区間がゼロを含まないこととはおなじ意味を持つので、ここでは信頼区間を使って説明する。非劣性試験では事前に「非劣性マージン」とよばれる、これ以上標準治療に劣ったらだめ、と考えられる限界を決める必要がある。RACE II 試験では緩やかなコントロールの複合エンドポイントの発生割合が 10%以上劣ったら、厳格なコントロールに劣る、と決めた。割合の差の信頼区間の上限がこの非劣性マージンよりも下回ったら、劣らないことが検証できた、と考えるのである。

図 1 では、信頼区間の幅を矢印でしめしているが、一番左の信頼区間はゼロを含んでいないので、標準治療に対する優越性をしめした試験、となる。10%の横の点線が非劣性マージンとなる。真ん中の 2 本の信頼区間は、信頼区間の中にゼロが入っているので、優越性試験では有意な結果とはならないが、信頼区間の上限が 10%よりも下回っているため、この 2 つの試験は非劣性が検証できた試験となる。一番右端の点線でしめした試験は、信頼区間の中にゼロも非

劣性マージンの 10%もすっぽり入っているため、非劣性もしめすことができなかった試験、ということになる。

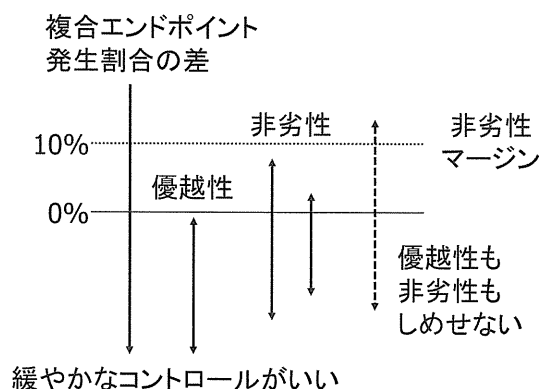


図 1. 発生割合の差の信頼区間(矢印)と優越性、非劣性

### D. 考察

非劣性試験の注意点

RACE II 研究では、2005年1月から2007年6月まで、緩やかなコントロール群 311名、厳格なコントロール群 303名の参加者が登録され、3年間の追跡が終了するか2009年6月30日まで追跡が行われた。3年間での複合エンドポイントの発生割合は緩やかなコントロール群 12.9%、厳格なコントロール群 14.9%とほぼおなじ結果となった。複合エンドポイント発生割合の差はマイナス 2%、RACE II 研究では有意水準を両側 10%に設定したため、90%信頼区間がマイナス 7.6%から 3.5%となった。信頼区間の上限 3.5%は非劣性マージンの 10%より下回っていたので、RACE II 研究では非劣性が検証できた、ということなる。

非劣性試験は考え方が優越性試験とこととなるが、それだけではなく優越性試験にはない重大な問題点がある。優越性試験では

いい加減な質の低い試験を行うと、候補治療と標準治療の差が縮まってしまい、統計的に有意になりにくくなる。ところが非劣性試験では候補治療と標準治療の差が縮まることは、劣らないことをいいやすくしてしまうので、非劣性試験では優越性試験以上に試験の質の管理が求められる。劣らないことをしめすんだから、優ることをしめす試験よりも簡単にできるだろう、というわけにはいかないので注意が必要である。

タゾンと膀胱がん. 第 18 回臨床薬理学講習会, アクトシティ浜松コンgresセンター, 2011 年 12 月 4 日.

## 文献

- 1) Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al.: Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 362: 1363-1373, 2010.
- 2) 厚生省医薬安全局: 「臨床試験のための統計的原則」について. 医薬審第 1047 号, 平成 10 年 11 月 30 日. ([http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9\\_98\\_11\\_30.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9_98_11_30.pdf))
- 3) 厚生労働省医薬局: 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について. 医薬審発第 136 号, 平成 13 年 2 月 27 日. ([http://www.pmda.go.jp/ich/e/e10\\_01\\_2\\_27.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e10_01_2_27.pdf))

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

佐藤俊哉. 劣らないことを示すには? 循環器実地診療のための EBM 講座. *Heart View* 2011; 15 (No.12 増刊号): 44-47.

### 2. 学会発表

佐藤俊哉. 臨床研究の統計解析: ピオグリ