

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：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。

A. 研究目的

本研究の目的は、米国Investigational New Drug (IND)制度を日本における医薬品医療機器の臨床研究管理及び承認申請制度に導入し、製造販売承認が得られていない新規薬物及び医療機器（以降、未承認医薬品・医療機器）の橋渡し研究として大学などの研究機関などが非営利目的で実施する臨床研究の結果を、薬事承認申請のための評価資料として用いることが可能になった場合のモデル開発プログラムにつき検討し、その直接的な経済的効果としての製品の承認後の売り上げへの影響を推定することである。

B. 研究方法

始めに、調査対象薬の選定を行った。本研究の目的に照らし合わせ、調査対象事例として、日本の非営利研究機関における研究成果の技術移転を受け、日本で企業による非臨床研究及び臨床研究が実施され実用化された医療機器を選定した。本稿においては、Green型自家培養表皮製品であるジェイスを公的研究機関からベンチャー企業に技術移転され、商品化に向けて開発された事例として適切であると判断し、調査を行うこととした。選定された医療機器に関し、以下に示す資料および学術文献データベースを検索対象として、発明・

発見の起源、非臨床及び臨床試験情報を含む各種学術論文や臨床研究登録、治験届などの開発プロセスの各工程に関わる薬事・承認情報、並びに開発の経緯の情報を含む承認申請資料及び添付文書などの企業及び規制当局作成資料を特定し、それらに基づき開発・承認の経緯を再現した。次に開発を行った企業担当者に対し、調査結果の公表の許可を得て面接調査を行い、再現した開発経緯の確認を得た。また面接調査で企業担当者とともに検討した IND 制度を導入した場合に考えられるモデル開発プログラムについて、FDAにて審査経験のある専門家による確認を得た。

- PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

米国国立医学図書館 National Library of Medicine (NLM)が運営する世界最大規模の医学薬学文献検索データベース。

- Drugs@FDA

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>)<sup>4</sup>

米国食品医薬品庁 FDA のウェブサイトの一つであり、米国における医薬品の承認情報及び審査報告書が検

索可能。

- **ClinicalTrials.gov**  
(<http://clinicaltrials.gov/>)<sup>5</sup>  
米国国立衛生研究所 National Institutes of Health が NLM と FDA の協力を得て運営する、米国および世界各国で実施される臨床研究の登録データベースで、その臨床研究の実施が公的機関、民間組織のどちらによって資金調達、運営されるかは問わない。

- **Integrity**  
(<http://integrity.thomson-pharma.com/>)<sup>6</sup>  
米国 Thomson Reuters 社が提供する、特許情報や各国での開発承認状況、上市後の売上高などの情報を統合した、医薬品開発に関する統合型情報データベース。

- **医 中 誌 Web**  
(<http://login.jamas.or.jp/enter.html>)  
日本国内で発行される医学、歯学、薬学、及び関連領域の定期刊行物 2,500 誌を含む日本における最大の医学文献検索データベース。

- **医薬品医療機器情報提供ホームページ**  
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構により運営される。医薬品及び医療機器に関する審査報告書、申請資料概要、及び添付文書等の使用に関する各種説明資料を掲載。

- 製薬企業各社が運営するウェブサイト

## - 各国の特許情報

また、IND制度導入による経済的影響の試算に関しては、実際の開発承認経緯と考案したIND制度下でのモデル開発プログラムを比較検討し、承認後の製品販売額に直接影響する主要な要因となりうるIND制度導入後の臨床開発期間及び効能効果の適応承認範囲の変化が承認後の販売額に与える影響を推定した。

(倫理面への配慮)

該当しない。

## C. 研究結果

国産初の再生医療製品である、重症熱傷治療に用いる自家培養表皮製品ジェイスの開発承認事例について、治験実施以前に国内研究機関にて実施されたジェイスと同型の Green 型自家培養表皮の臨床研究が IND 制度下で実施されたとした場合に、その成績が申請パッケージに活用され、承認時の適応症が拡大されると想定した IND 開発モデルケースを検討した。日本の現行薬事法の規定上では、ジェイスは医療機器として分類されるが、米国の規制では生物由来製品 biologics は医薬品に分類され IND 制度の対象となるため、本稿においては IND が適用されるものとして検討する。なお、米国ではリスクの高い医療機器は Investigational Device Exemption (IDE) 制度に従って臨床研究の届け出がなされるが、臨床研究の実施に際する GCP 遵守や承認申請 New Drug Application に関して、IDE は IND 制度と大きく異なるものではないため、それによって本稿の結果及び考察に影響があるものではないと考える。

再生医療製品ジェイス概略

一般名称	ヒト自家移植組織 (Green 型自家培養表皮)
分類	医療用医療機器 整形外科用具
承認年月日	2007年10月承認
商品名	ジェイス
発明者	Dr. Howard Green
製造販売承認取得者	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
適応症	<p>熱傷 体表面積 30%以上の深達性 II 度熱傷創及び III 度熱傷創</p> <p>真皮が存在しない場合に、自家植皮により再構築された真皮に適用し、創を閉鎖する目的で使用する。本製品の深達性 II 度への適用は III 度と混在し分けて治療することができない場合に限る。</p>
保険収載	<p>保険点数算定上の留意事項として、一患者当たり使用枚数上限 20 枚までの制限がある。</p> <p>2009 年 1 月初回保険収載時には、広範囲熱傷特定集中治療室管理料算定基準を満たした医療機関のみで使用可能とされた。</p> <p>2010 年 4 月制度改定により、救命救急入院料 3, 4、又は特定集中治療室管理料 2 の算定基準を満たした施設で使用可能となった。</p>

薬価	306,000 円 1 枚 80 cm <sup>2</sup> (全身皮膚面積当たり 0.5%相当)
----	---

ジェイス作成の基礎技術となった、Green 型自家培養表皮の培養技術は、3T3-J2 細胞をフィーダー細胞に用いることにより細胞の増殖能を均てん化し安定した自家培養表皮の培養を可能にしたものである。この技術は 1975 年に Harvard 大学 Howard Green 教授により確立され、世界各国においてその技術を用いて自家培養表皮製品が作製され、臨床現場で重度熱傷治療などに使用されている。

Green 型自家培養表皮の臨床使用経験については、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (以降、J-TEC) による承認申請取得に向けた治験が開始される以前に、聖マリアンナ医科大学形成外科 熊谷憲夫らの研究グループによる多数の臨床使用経験が報告されている。この報告によると、1985 年からの計 267 例の臨床適応例には、瘢痕治療 (134 例)、熱傷 (32 例)、刺青 (28 例) など治療適応症が含まれ、また、II 度～III 度の熱傷患者への移植例、巨大色素性母斑切除後の全層皮膚欠損層への移植例、尋常性白斑の切除創への移植例、及び瘢痕治療例などの多数の個別症例報告がなされてきている。また 2002 年には同教室における 1987 年からの臨床使用経験は計 303 症例に達すると報告されている。

ジェイス開発経緯

J-TEC は、名古屋大学と連携し自家培養表皮の培養サービスを提供することを目的に 1999 年 2 月に設立された再生医療分野のベ

ンチャー企業である。名古屋大学医学部口腔外科より口腔粘膜細胞を用いた培養表皮の作成の技術移転を受け、さらに Green 型自家培養表皮の培養技術を確立した Harvard 大学 Howard Green 教授のもとに技術者を派遣し、Green 型自家培養表皮の培養技術を導入した。当時の規制当局との協議では、自家培養表皮移植は自家組織移植の延長線上として捉え、医療機器（用具）とはみなされないため、薬事法上の承認申請や治験は必要ないことが確認されている。その後、1999 年 7 月には細胞・組織由来の医薬品または医療用具に関し、治験開始前に厚生労働省に品質及び安全性の確認のための申請を行うこととした、いわゆる確認申請通知「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について（医薬発 906 号 H11.7.30）」が発出され、翌年の 2000 年 12 月には、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（医薬発第 1314 号通知 H12.12.26）」が発出されたことにより、これまでその位置づけが不明確であった自家培養表皮は「ヒト又は動物の細胞・組織から構成される医薬品等」として、薬事申請及び認可が必要な医療用具（機器）としての法的な位置づけがなされ、製品の市販のためには治験を実施し、薬事承認を得ることが必要となった。本 1314 号通知の発出以前の夏頃には、厚生労働省より薬事承認の必要性に関し J-TEC に連絡があり、その時点から治験実施に向けた準備が開始された。当時、これらの通知と前後して行われた J-TEC と規制当局との協議においては、これまでの Green 型自家培養表皮の豊富な臨

床使用経験を考慮し、治験での実施症例がたとえ 1 例であってもその試験成績に基づき承認申請を行ってよいとのアドバイスを受けて、治験を開始した。この時、J-TEC 側では全ての重症度の広範囲熱傷患者が治験対象となると考えていたが、当局側は、真皮が残存している深達性 II 度熱傷患者での自家培養表皮の生着率はほぼ 100%であったというこれまでの臨床使用経験に基づき、治験の対象患者としては真皮が残存していない III 度熱傷患者を対象に治験を実施するよう指示があった。J-TEC は、2000 年 12 月に細胞・組織由来製品の治験開始にあたって必要とされる確認申請を行い、その添付資料には詳細な治験計画が含まれていたが、これは今日の治験開始前相談に必要とされる資料と同程度の治験概要を示す資料であった。その後、ほぼ 1 年 4 カ月を経てようやく 2002 年 3 月に確認申請の適合通知が出された。確認申請時には、通常主に人間に対する初回使用のための安全性の議論、つまり細胞・組織由来製剤の品質管理と、その原材料に関する安全性の担保についての照会がなされるのが通常である。しかし、本製品に係る規制当局との協議では、確認申請時の参考資料とされた治験実施以前の Green 型自家培養表皮の臨床使用での適応症が多岐に亘っていたため、予定される効果効能の部分の記述に関し、どこまでを適応症と捉えるべきかといった有効性に関する議論に大幅に時間が費やされた結果、適合通知が大幅に遅れることになった。2002 年 10 月に治験届を提出し、治験を開始したが、対象となりうる患者が少なかったため、しばらく登録がなく 2004 年 4 月になりようやく初めての患者登録が達成

された。2004年8月に登録実施症例2例にて治験を終了し、この治験一試験のみの成績に基づき2004年10月には承認申請がなされた。実施された治験概要を以下に示す。

### ジェイス治験概要

#### <治験概要>

対象：III度熱傷が30%を超える重症患者

実施症例数：2例

投与量上限：なし

ただし、実際に治験で使用された枚数は最大12枚（体表面積当たり10%に該当）であった。生着の評価のために、全ての熱傷部位に自家培養表皮を貼付せず、一部を自家植皮とし、自家培養表皮移植部分と生着を比較することは、事前に当局とも合意された事項であった。しかし、本件は治験実施計画書には記載されていなかった。

2005年1月には、優先審査の指定を受けたものの、日本初の再生医療製品の開発・審査事例であったため、申請企業及び審査側規制当局双方の開発審査経験の不足等のために審査期間は実に36カ月に及び、製造承認取得は2007年10月となった。

承認時の効能効果に関わる適応症は、III度熱傷が30%を超える重症患者のみとされ、深達性II度患者への適用はIII度と混在していることが条件とされた。これは、深達性II度とIII度は混在して分別不可能な場合が多いことから、事実上深達性II度患者に対しても治療適応を認めるものであった。治験における実施症例数が2例と極めて限られていたため、承認条件として製造販売

後臨床試験の実施が課された。目標症例数30例、期間3年間、当初は実施施設数4施設にて実施され、試験の目的は有効性及び安全性の確認であった。また本製品を使用したすべての患者を対象とした全例調査の実施も承認条件とされており、再審査期間7年間で終了するまでの期間実施することとされた。

ジェイスの保険収載について、薬事承認取得後すぐには保険適応とならず、承認から14ヶ月後の2009年1月に中央社会保険医療協議会による審議を受けて、ようやく保険収載された。保険償還にあたって付与された条件を以下に示す。

#### 健康保険によるジェイス保険償還に際する条件

- 1) 一患者当たり使用枚数上限20枚までが保険償還対象となる  
治験時の最大使用枚数が12枚だったことが使用枚数上限設定の理由であった。医療機関が20枚を超えて使用した場合でも、J-TECからは20枚分のみの費用請求となる。
- 2) 重症熱傷の治療経験を有する医師及び治療設備を有する特定医療機関のみでの保険償還

#### INDモデルケースにおける経済的効果の検討

ジェイスのケースでは、治験開始以前にジェイスと同じGreen型自家培養表皮の臨床使用例が多数存在する。これらの臨床使用で得られたデータを、IND制度下で実施された臨床研究の結果として得られたものと仮定し、ジェイスの薬事申請における評価

資料として活用した場合には、重症熱傷症以外に検討された他の様々な治療適応について承認が取得可能であると判断され、その場合の拡大された効能効果に関する適応症範囲に基づき販売量の増加分を推定した。

仮定 1：熊谷ら、及び上田らにより報告された日本人における Green 型自家培養表皮の各種治療適応に関する臨床使用経験を、IND 制度下で行われた GCP 試験であったと仮定し、ジェイスに関する企業 IND 及び薬事承認申請に用いることができるとする。その結果、企業 IND 申請時に、この研究者 IND での臨床研究の成績に基づき検討し治験計画を立案することが可能となる。この企業 IND にて実施された治験は、商業化に向け最終製品を用いた検証的臨床試験と位置付け、その治験計画概要は以下の通りとする。

実施期間：実際と同一とする。  
 対象及び症例数：深達性 II 度 10 例程度、III 度 2 例程度  
 症例数の設定については、研究者 IND 下での探索的な臨床研究に後続する検証的試験であること、及び患者数が少ないことを考慮し、実現可能な目標症例数を設定した。  
 投与量上限：規定しない  
 ジェイスの保険償還に関しては、前述の通りその使

仮定 2：本事例の検討では、ジェイスの開発期間、確認申請の期間、及び承認申請、審査にかかわる期間の長さについては、IND 制度導入によっても変更はないと仮定する。また、現行の確認申請は、IND モデルケースにおいては企業による IND 申請となる。IND 制度導入に伴い、それまでの臨床使用成績を承認申請に用いる評価資料として利用可能になるために、その後の開発経緯及び承認審査の内容が変わってくるのが予想される。しかし、ジェイスは再生医療製品の開発及び承認申請事例として国内初であるがゆえに標準的な開発・審査期間であったとはみなすことができない。これに加えて新たに IND 制度導入に起因する期間の変化を検討することは、その導入により様々な不確定要素への複雑な影響がありえるために、妥当性のある議論を導くことが困難であると判断され、本稿では承認適応症に限った検討を行った。



IND 制度導入により承認適応症の拡大が見

## 込める事例 Green 型自家培養表皮（ジェイス）のモデル開発プロセス

効能効果に関わる適応症について、上記仮定1のIND制度導入下での治験内容に基づき、現行のIII度熱傷患者のみから、II度及びIII度熱傷患者と拡大したモデルA、さらに、医療現場からの要望が多い熱傷後瘢痕の治療を適応症に含めたモデルBを設定する。2009年単年における実販売実績に対し、各モデルでの販売量の予想増加分に関する試算を以下に示す。IND制度下での臨床試験として実施され、その成績が申請資料に活用可能とした場合に期待される適応症範囲の拡大により、2009年1年間のジェイスの売り上げ推定値は、II度及びIII度熱傷全患者が適応となるケースで約41倍の35億円、さらに熱傷後瘢痕治療も適応に含むケースで約72倍の63億円となることが推定された。

### IND制度下で可能な自家培養表皮ジェイスの適用拡大による経済的影響の評価

- 1) 現行の効能効果に関する適応症での2009年1月から12月までの実販売実績  
87,900千円（293枚×300千円）
- 2) モデルA [II度及びIII度熱傷全患者が適応となるケース]  
一人当たりの使用制限枚数なし、及びすべてのII度及びIII度熱傷症が承認された効能効果における適応となった場合の2009年の販売予測 3,600百万円

東京都熱傷救急連絡協議会のデータに基づき人口比等で全国辺りに換算した結果、熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の患者発生は、一年当たりの900人発生と推定され、うち生存患者数は一年当たり400人と推定された。そのうち半分の200人の患者がジェイスを使用したと仮定する。日本人一人当たりの使用枚数の推定では、米国の自家培養表皮製品（商品名 エピセル）のデータでは欧米人一人当たり77枚であったという報告に基づき、日本人と欧米人の体格の差を考慮して60枚とした。

$200 \text{人} \times 60 \text{枚} \times 300 \text{千円} = 3,600 \text{百万円}$ （2009年売り上げの約41倍）

販売額予想増加分 おおよそ 3,512百万円

- 3) モデルB [熱傷後瘢痕治療も適応症に含むケース]

モデルAのII度及びIII度熱傷全患者に加え、熱傷後瘢痕治療まで含めた場合の2009年の販売予測 6,300百万円

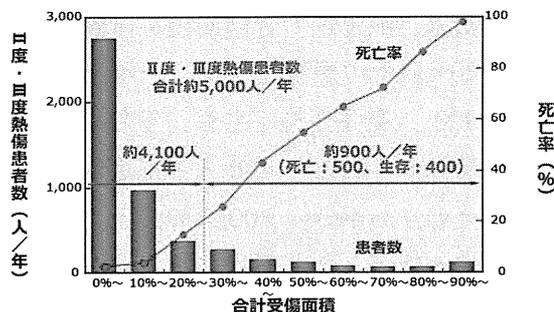
II度及びIII度熱傷患者の生存者450人の10%（450人）が瘢痕で治療が必要な患者とし、概算で一人当たり20枚使用すると仮定する。

$450 \text{人} \times 20 \text{枚} \times 300 \text{千円} = 2,700 \text{百万円}$

これにモデルAの販売増加分を加算する

$2,700 \text{百万円} + 3,600 \text{百万円} = 6,300 \text{百万円}$ （2009年売り上げの約72倍）

販売額予想増加分 おおよそ 6,212  
百万円



### 日本全国における受傷面積別の II 度及び III 度熱傷患者推定発生数と死亡率

「樋口良平：1. 熱傷の統計. 熱傷治療マニュアル (2007)」記載の東京都熱傷救急連絡協議会のデータに基づき、II 度及び III 度熱傷患者全国発生数を J-TEC で推計した。

#### D. 考察

本稿では、研究機関にて実施された臨床試験成績を承認申請に利用することにより、トシリズマブの場合には開発期間短縮による承認時期の約 2 年間前倒しから推計される売上げ増加、ジェイスの例では承認される効能効果に関する適応範囲の拡大により売上げの大幅な増加がもたらされる可能性を示した。希少疾患を適応対象とし大規模臨床試験の実施が困難なジェイスに関しては、治験以外に実施された小規模な研究者主導の臨床試験成績を IND 下で実施し、承認申請に活用することで、医療従事者や患

者にとっては現在治療適応となっていない患者が承認当初より治療による恩恵を受けられる可能性が示された。ジェイスの適応症である重症熱傷は生命に関わる緊急かつ重篤な傷病であり、またその後遺障害によっては患者の QoL に極めて多大な影響を与える。代替となりうる唯一の治療法である自家植皮は自らの健康な皮膚を移植することからその使用には限度があることから、ジェイスとは相互補完するものであり実質的な代替治療ではないと考えられる。そのため、ジェイスによる治療時の使用枚数制限が設けられずに、またより多くの適応症に対し利用可能になるメリットは、社会的にも経済的にも大きいと考えられる。さらに、トシリズマブの事例検討でも示されたように、現行よりも早期に治療適用が利用可能になることは、患者にとって利用可能な治療の選択肢が増加することを意味し、それによる患者側の利益とひいては社会経済的な影響があることが推察される。しかし、こういった社会経済的な効用の推定には治療選択肢の増加前後での比較研究が必要であるため今回の研究では取り扱わなかった。また、開発期間短縮に伴う開発コストの減少については、本研究で対象とした医薬品・医療機器を開発した企業から、それを評価するために必要なデータを得ていないために行わなかった。しかしながら、こういった治療選択肢の増加による患者及び社会における効用の増加、及び開発コスト減少による社会経済的な影響は、今後 IND 制度導入に際し考慮すべき課題と考えられる。

#### E. 結論

今回検討した事例のように公共資産を活用した産学連携に基づく創薬及び臨床開発は、国家的な産業振興及び公衆衛生の向上の観点からも促進されるべきであり、また今後増加すると考えられるため、その成果の実用化を促進し、日本発の医薬品・医療機器への患者の均一なアクセスを容易にするためにも、本邦における IND の制度化は喫緊の課題である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

川上浩司. 我々は技術革新を医療・医薬品としてどのように受け入れるべきか. 内閣府経済社会総合研究所 2011ESRI シンポジウム 総合司会および研究発表, 2011年2月23日, 東京.

## 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

研究協力者の漆原尚巳（京都大学大学院医学研究科薬剤疫学特定助教）に謝辞を記す。

以上

研究要旨： 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。多くの探索的臨床試験は二項エンドポイントを用いた単群試験である。この設定において、我々は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）を提案する。このデザインは、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である。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、二項エンドポイントを伴う探索的単群臨床試験において、効率的かつ柔軟性の高い臨床試験デザインを提供することである。

#### B. 研究方法

2種類の事前分布（デザイン事前分布、解析事前分布）を伴うベイズ流アプローチを用いて、試験開始前に標本サイズを決定する。その際、臨床的デザイン事前分布に加えて、懐疑的デザイン事前分布を用いて、2つの標本サイズ（ $N$ および $N_{max}$ ）を決定する。試験開始後、中間解析によって成功割合が低い場合は早期中止を行い、必要に応じて標本サイズの選択（ $N$ または $N_{max}$ ）を行う。中間解析および標本サイズの選択には、解析事前分布に基づくベイズ流予測確率を用いる。

#### C. 研究結果

シミュレーションにより、頻度論的な動作特性を確認したところ、多くの状況において、第I種、第II種の過誤確率をそれほど増大させることなく、期待標本サイズを減

小さめることが示された。

#### D. 考察

提案したデザインは、標本サイズ決定における不確実性を考慮して、試験途中で標本サイズを見直すという適応型デザインである。今まで提案されたデザインにはない特長を有しており、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして有望と考える。

#### E. 結論

今後、本デザインを実際の臨床試験に適応し、その有用性について確認する必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 手良向聡. 臨床試験論文の読み方. 臨床血液 2011;52:1696-1701.

##### 2. 学会発表

1. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. A Bayesian adaptive design with two-priors approach and predictive probabilities in single-arm exploratory clinical trials. International Society of Clinical

Biostatistics. 2011.8.23, Ottawa, Canada.

2. Teramukai S. Bayesian design in exploratory clinical trials. The 3rd East Asia Regional Biometric Conference 2012 Program:43. 2012.2.3, Seoul, Korea.
3. 手良向聡. 中間解析. 第12回臨床腫瘍夏季セミナー, 2011.7.15, 東京.
4. 手良向聡. 臨床論文の読み方 (教育講演). 第73回日本血液学会学術集会, 2011.10.14, 名古屋.
5. 手良向聡. 臨床試験の方法論. 国立成育医療センター・臨床研究セミナー基礎編, 2012.2.4, 大阪.
6. 手良向聡. Bayes 流臨床試験デザイン. 第3回日本臨床試験研究会学術集会, 2011.2.23, 福岡.

#### 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 京都大学医学部附属病院 探索医療開発部

研究要旨：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(対象疾患：アレルギー、腫瘍、自己免疫疾患)。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。まず、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。さらに自己免疫性腸炎の抑制には、Runx3 欠損 Treg 機能の喪失だけでは説明出来ない部分も多く、他の T 細胞における Runx3 機能も免疫寛容成立に重要であることが示唆された。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

免疫異常を原因とする種々疾患（アレルギー、腫瘍、自己免疫疾患等）に対し、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。

B. 研究方法

主にリンパ球を中心として腫瘍免疫制御、免疫学的寛容誘導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

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。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。Runx3 欠損 T 細胞による、腫瘍形成の原因の一部は、制御性 T 細胞の機能低下であるが、免疫寛容に関わる他の T 細胞の機能破綻の関与を示唆する予備的な実験結果も得られた。

E. 結論

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。

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)

2.学会発表（発表誌名 巻号・頁・発行年等）

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

「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最終年度は、臨床試験を支援する実務者を育成するために、引き続き教育コンテンツの作成・収録・配信を実施して、その内容について各臨床研究機関での評価を得るとともに、国内外の関連学会でその研究成果を発表した。

A. 研究目的

先端医療開発特区の研究を加速するためには、特区内の各臨床研究機関の臨床試験を支援する実務者の育成が必須であり、本研究では、この人材育成に必要な教育プログラムの完成とその評価を目的とする。

B. 研究方法

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、前年度に引き続き収録・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。

(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、その他の関連法規を遵守して臨床試験を推進した。

C. 研究結果

今年度は新たに 9 本の教育コンテンツを作成・収録して、Video on Demand(VOD)方式及び DVD 教材として、難病創薬スーパー特区内の研究者に公開した。

URL:

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

また、2011 年 11 月～12 月に、スーパー特区の 6 研究機関(7 部門)を対象に、教育プログラムに関するアンケート調査を行った。その結果を以下に示す。

➤ 教育コンテンツ 1 本あたりの視聴時間  
適当 (5 施設/部門)  
長い (2 施設/部門)

・20 分程度でおさまるトピックにしてほしい。

・スライドショーのようにスライドだけ早送りできるとよい。

➤ 教育コンテンツの数  
適当 (5)  
多い (1)

➤ 新たに取り上げるべきテーマ

・医療機器における臨床試験のアプローチ(医薬品との違い)

・保険収載を目指した臨床試験の進め方(治療、高度医療)

➤ VOD を視聴したことがありますか  
はい (5)

・円滑に視聴できた (3)

・音声聞き取りにくかった (3)

・一部のコンテンツは画像の質が非常に悪い

・病院内の PC から視聴できない、円滑に視聴できるようにしてほしい

いいえ (2)

- ・多忙のため
- ・DVDの方が利用しやすい
- ・動画が再生できない
- ・Macではloginできない

➤ 公開シンポジウムについて

適当 (4)

・企業の治験実務に関するシンポジウムがあるとよかった。

➤ 研究支援の人材交流

スタッフや時間に余裕がなく実施しなかった (5)

必要がないので実施しなかった (2)

➤ 全般に関して

・これまでの臨床試験の課題などを記録しておいてはどうか

・プログラムの内容自体は教育的かつ有用である

・画像・音声や視聴環境の改善が必要

#### D. 考察

難病創薬スーパー特区の7臨床研究機関で利用可能な教育プログラムを開発し、その評価を行った。教育プログラムは、スーパー特区研究の加速に有用ではあるが、各コンテンツの視聴時間、配信技術、内容などについて再検討が必要である。また、人材交流について、人的・時間的余裕がなく実施できていない施設と、その必要のない施設がある。すなわち、特区内の臨床研究機関の均霑化には至っていない。

#### E. 結論

臨床試験基盤整備に必要な教育プログラムの開発とその評価を通じて、新たな課題を整理することができた。今後の特区研究の発展のためには、研究支援組織の

Sustainabilityが非常に重要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) 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 ensure safety.

*J Transl Med* **9**: 55, 2011.

(2) 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* **4**: 52-59, 2012.

(3) 村山 敏典

二重盲検とPROBE法を知る: 各々の長所と短所を学ぶ

*Heart View* **15(12)**: 70-73, 2011

(4) 村山 敏典

骨髄由来血管内皮前駆細胞

(2011) 血管再生治療 -現状から未来を展望する- p46-48 井村 裕夫 監修 浅原 隆之 編集 診断と治療社

##### 2. 学会発表

(1) "The unique system for 'Unnotified clinical trials to the authority' in Japan"

The 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Vancouver. May 16-18, 2011.

(2) "Risk-based protection of trial participants in un-notified clinical trials. -Compensation to participants in Japan-"

The DIA 24th Annual EuroMeeting, Copenhagen. March 26-28, 2012.

(3) 「研究者主導臨床試験のリスクに応じた被験者保護に関する研究 -健康被害補償-」  
第3回日本臨床試験研究会学術集会  
2012.2.23-24. 福岡市

#### 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

「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」

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：2つの医師主導治験におけるモニタリング活動の記録を分析し、新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験の品質管理における特徴と問題点を探索的に検討した。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た。

### A. 研究目的

当センターでは、新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験について、モニタリング、プロジェクトマネジメント、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理等、監査を除くすべての業務を学内で支援している。今回、全症例の登録が完了した2つの医師主導治験におけるモニタリング活動の記録を分析し、新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験の品質管理における特徴と問題点を探索的に検討した。

### B. 研究方法

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する。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し、分析する。なお、データ利用に際し、被験者情報および治験識別情報は削除した。

（倫理面への配慮）

本研究で用いる情報のうち、個人に関する内容や個人情報はずべて削除した。

### C. 研究結果

のべ36か月のモニタリング報告書は計279件、1か月あたり7.2件であった（図1）。

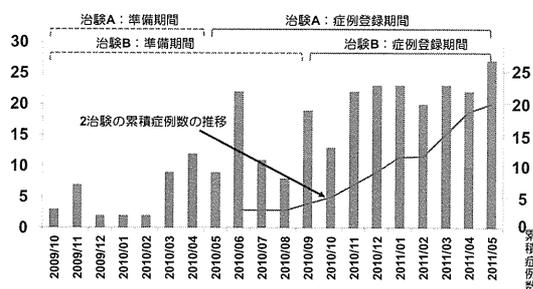


図1：モニタリング報告数

モニターはのべ3人（モニター経験1.5～7.5年）、モニタリング相手は治験協力者、治験責任医師、治験管理センターの順に多かったが（それぞれ約30%）、安全性情報管理担当者や治験薬提供者等、医師主導治験の仕組みに特有の相手も認められた。

モニタリング方法は85%が訪問/面談であり、報告内容は「確認と情報収集・共有」が最も多かった。一般的に我が国のモニターの主業務と考えられている治験審査資料の作成・確認・提出、症例報告書等の入手・一次確認、SDV (Source Document Verification) は、いずれも約10%と多くなかった。（表1）

表 1：モニタリング相手・内容

モニタリング相手 (重複あり)	自己・責任医師	分指医師・CRC	治験事務局 治験管理室	治験業務局 治験管理室	治験業務局 治験管理室	治験業務局 治験管理室	安全性情報管理 治験管理室	監査 治験管理室	データマネジメント	効薬委員会事務局
主なモニタリング内容										
書類作成・IRB申請・結果入手	1	1	53						3	
CRF・DCF入手・クエリ対応	1	37							41	
直接閲覧・SDV	9	32	2						10	
情報伝達・安全性情報対応	14	9	3				12		5	
確認・情報収集・逸脱対応	50	32	19	3	2				14	7
要件調査・ヒアリング対応	1	1	4							3
監査対応								2		

また、19件（7%）で「問題あり」とされていたが、手順取り決めの不備やプロトコル逸脱等、重大な問題はなく、いずれも対策と再発予防が早期に講じられ、確認記録も残されていた。（図2）

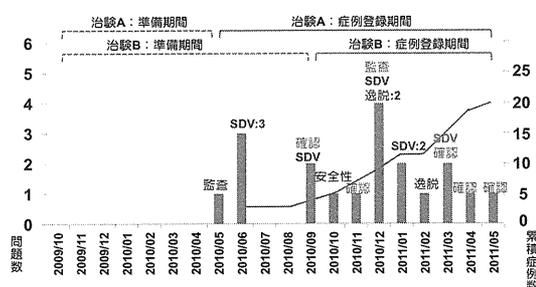


図 2：「問題あり」の内訳

#### D. 考察

医師主導治験で院内モニターを導入した場合、情報収集・確認業務、症例報告書・DCF入手、クエリ対応の割合が多く、書類作成やSDVの割合は低かった。また、症例登録開始初期には問題が発生しているが、重大な問題はなく、対策と再発予防が早期に講じられ、問題発生数は減少していた。

以上より、小規模少施設という試験の特徴も加え、スポンサー側と医療機関側のコミュニケーションの良さと対応の早さとともに、確認と情報共有が中心というモニタリングのスタイルは、同じ学内にモニターがいることの利点が十分に活かされたものと考察できる。

スタイルは、同じ学内にモニターがいることの利点が十分に活かされたものと考察できる。

#### E. 結論

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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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タとデータマネジメント．薬理と治療；2011；39(8)：687-688.

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；2011；42(4)：271-272.

##### 2. 学会発表

新美三由紀、伊藤達也、多田春江、東未来、笠井宏委、海老原健、森本尚樹、鈴木茂彦、清水章、川上浩司：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マネジメントと品質管理活動の分析：モニタリング活動．第32回日本臨床薬理学会，2011.

伊藤達也、笠井宏委、新美三由紀、多田春江、池田隆文、海老原健、森本尚樹、鈴木茂彦、樋口修司、川上浩司、清水章：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マネジメントと品質管理活動の分析：プロジェクトマネジメント．第32回日

本臨床薬理学会，2011.

多田春江、木下明美、横橋祐子、山本卓資、  
豊岡慎子、三浦和美、野田弘恵、向井久美、  
新美三由紀、伊藤達也、横出正之、川上浩  
司：新薬および新規医療機器を用いた医師  
主導治験におけるマネジメントと品質管理  
活動の分析：データ収集とバリデーション。  
第32回日本臨床薬理学会，2011.

#### 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

本年度も引き続き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。

また、所属施設において、実際に臨床試験に携わっている本所属医師・大学院生・看護師などを対象に、講師として複数回の講義を行い、特に臨床研究実施にあたり遵守すべき倫理的規範についての解説を行った。昨年度開発した教育プログラムについては、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>) にアップするとともに、他施設の分担研究者にアンケート調査を行い、コンテンツの利用状況ならびに使用の上での問題点を検討した。

またH23 11/13-11/17にか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。さらにH24 3/25-3/29にかけ国際動脈硬化学会（ISA）に参加し、特に欧州での動脈硬化性疾患の診断・治療における先端シーズの開発状況についての情報