

はじめに

グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワークの中核としての基盤整備研究（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）（以下「本研究」という）では、分担研究として共同IRBの構築における諸問題に関する研究を行っております。

これまで、グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワーク（J-CLIPNET）へ加盟する6大学病院において、各加盟施設間の共同実施の臨床試験（治験を含む）の効率的な実施を目指すため、加盟施設間におけるIRB審査・承認事項の相互利用体制を構築するための調査・研究を行ってまいりました。

昨年度（平成22年度）は、J-CLIPNETの活動基本合意書の締結が、すべての加盟施設においてJ-CLIPNET代表、J-CLIPNET加盟施設長、J-CLIPNET加盟施設代表者の3者間にて結ばれ、IRBの相互利用体制整備に向け各施設の臨床試験の取り扱いに関する規定（規則）の改訂がなされたところです。加えてJ-CLIPNET本体においてもその規約の改訂を行い、加盟施設間でのIRB相互利用を可能とする体制が構築されました。

しかしながら、これまでのところJ-CLIPNET加盟施設間における多施設共同臨床研究の実施にて、実際にIRB審査・承認事項の相互利用が行われた経験はありません。

そこで、来るべき審査に備えるため、現行の体制及び意見を確認するため、現行の体制の問題点、改善点を抽出するため、IRB事務局担当者にご協力いただき、J-CLIPNET加盟施設におけるIRB相互利用に関するアンケート調査を行うことといたしました。

J-CLIPNET加盟施設のIRB事務担当の先生方には、大変お忙しい中申し訳ありませんが、本アンケート調査にご協力くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、回答は各施設1通としてください。

## アンケート調査

貴施設の名称：（ ）

1. 貴施設において、同一法人内に附属病院はありますか？（ある ・ ない）

→ “ある” の場合、1-Aの質問にお進みください

→ “ない” の場合、2の質問にお進みください

1-A同一法人内の他の附属病院と臨床試験を共同実施した経験は、本研究にて行った体制構築（三者合意や規程の改訂等）の前にありましたか？（ある ・ ない）

→ “ない” の場合、2の質問にお進みくだ

さい

1-Aの回答 “ある” の場合

同一法人内の他の附属病院と共同で実施した臨床試験は…

（ 治験のみ経験 ・ 臨床研究のみ経験 ・ 両試験とも経験）

同一法人内で多施設共同実施する臨床試験のIRB審査を、“まとめて” 行った経験は…

（ ある ・ ない）→ 1-Bへ

↓  
貴施設IRBにて “まとめて” IRB審査を行った臨床試験は…

（ 臨床研究のみ ・ 治験のみ ・ 両試験とも）

↓  
“臨床研究のみ” の場合

治験で多施設共同審査を行わなかった理由は…

（該当する項目にチェックを、複数回答可）

合同審査をする治験の依頼を受ける機会がなかった

（案件はあったが）IRB 審査のタイミングが合わなかった

（案件はあったが）治験責任医師の IRB 出席の予定が合わなかった

治験依頼者から個別の施設で審査をするような要求があった

自施設の臨床試験の取り扱い規定に合致してないとの判断があった

その他  
（ ）

→2の質問にお進みください

1-B 同一法人内で多施設合同実施される臨床試験のIRB審査を“まとめて”行わない理由は…

(該当する項目にチェックを、複数回答可)

- 合同審査をする臨床試験の審査機会がなかった
- (案件はあったが) IRB 審査のタイミングが施設間で合わなかった
- (案件はあったが) 試験責任医師の IRB 出席の予定が合わなかった
- 依頼者から個別の施設で審査をするような要求があった
- 自施設の臨床試験の取り扱い規定に合致してないとの判断があった
- その他 ( )

→2の質問にお進みください

(すべての方にお答えいただきます)

2. 共同実施の有無を問わず、同一法人以外の他の医療施設(近隣クリニック等も含め)で実施する臨床試験(治験を含む)のIRB審査を貴施設のIRBで“受託した”経験はありますか?

( ある ・ ない )

→ “ある”の場合、2-Aの質問にお進みください

→ “ない”の場合、2-Bの質問にお進みください

2-AそのIRB審査の受託は、本研究にて行った体制構築の前・後のいずれからですか?

( 体制構築前から受託していた ・ 体制構築後から受託した )

他の医療施設からIRB審査の受託をした臨床試験は…

( 治験のみ ・ 臨床研究のみ ・ 両試験とも受託経験あり )

→3の質問にお進みください

2-B これまでに貴施設のIRBで他の医療施設(近隣クリニック等も含め)で実施する臨床試験(治験を含む)のIRB審査を受託しなかった理由はなぜでしょうか?

(該当する項目にチェックを、複数回答可)

- IRB 審査を受託する臨床試験の審査機会がなかった
- (案件の打診はあったが) IRB 審査のタイミングが当該施設と合わなかった
- (案件打診はあったが) 試験責任医師の IRB 出席の予定が合わなかった
- 自施設の臨床試験の取り扱い規定に合致してないとの判断があった

その他 ( )

IRB審査の外部からの審査受託において障害となることはありますか  
(該当する項目にチェックを複数回答可。該当項目の具体的な説明の記載もお願いします)

- 概ね問題なく受託できている
- IRB 審査申請の手続きが面倒  
( )
- 外部施設の試験責任医師の IRB 出席の日程調整が面倒  
( )
- IRB 委員の理解調整が面倒  
( )
- 試験依頼者（製薬メーカー、研究会本部等）との意見調整が面倒  
( )
- 外部医師の試験計画の理解度が問題  
( )
- その他 ( )

→3の質問にお進みください

3. 同一法人の内外を問わず、他の医療施設と共同実施する臨床試験（治験を含む）のIRB審査を、外部施設IRBに“審査を依頼”した経験はありますか？（ある ・ ない）

→ “ある” の場合、3-Aの質問にお進みください

→ “ない” の場合、3-Bの質問にお進みください

3-A（外部依頼あり）

その外部IRBへの審査依頼は、本研究にて行った体制構築の前・後のいずれからですか？

（体制構築“前から”依頼経験がある ・ 体制構築“後から”依頼した）

（体制構築の前後を問わず、外部審査依頼が“ある”場合お答えください）  
外部の医療施設へのIRB審査依頼をした臨床試験は…

( 治験のみ ・ 臨床研究のみ ・ 両試験とも外部依頼の経験あり)

IRB審査の外部への審査依頼において障害となることはありますか

(該当する項目にチェックを複数回答可。該当項目の具体的な説明の記載もお願いします)

- 概ね問題なく依頼できる
- IRB 審査申請の手続きが面倒  
( )
- 外部施設 IRB への試験責任医師の出席日程調整が面倒  
( )
- 外部施設 IRB 委員の自施設の実施体制等の説明・理解調整が面倒  
( )
- 試験依頼者（製薬メーカー、研究会本部等）との意見調整が面倒  
( )
- その他 ( )

→4,5,6の質問にお進みください

### 3-B (外部依頼なし)

外部IRBへの審査依頼を、これまでに行わなかった理由は何ですか？

(該当する項目にチェックを、複数回答可)

- 自施設で十分に審査できるため
- 自施設の臨床試験の取り扱い規定に合致してないとの判断があった
- 外部へ審査依頼をする機会がなかった（施設の規定上は依頼可能）
- 自施設の試験責任医師の理由（希望・日程調整等）で外部依頼をしなかった
- 自施設からの審査依頼を受けてくれる外部施設 IRB がなかった
- 自施設の IRB 委員長の意見・方針のため
- 自施設の治験支援室（臨床試験支援室）長の意見・方針のため
- その他 ( )

→4,5,6の質問にお進みください

## 4. 本研究におけるJ-CLIPNET加盟施設間の体制整備により、基本活動の3者（J-CLIPN

ET代表・加盟施設の長・J-CLIPNETの加盟施設代表）合意や各施設の規約・規程の改訂作業が行われました。

その結果、臨床研究に関する倫理指針やGCP上、J-CLIPNET加盟施設間で行われる共同試験のIRB審査・承認事項の相互使用（審査の委受託）は可能となったことから、今後、IRB審査・承認事項の相互使用を活発に進めていきたいと考えています。

貴施設において、加盟施設内のIRBへ審査依頼を行う場合、考慮する事項は何でしょうか（該当する項目にチェックを複数回答可。該当項目の具体的な説明の記載もお願いします）

特段考慮する問題はない（案件があれば審査依頼は可能）

外部依頼を行う施設のIRBの質

（  
）

外部審査依頼の手続きの煩雑さ（自施設の手続き上）

（  
）

外部審査依頼の手続きの煩雑さ（審査依頼先の手続き上）

（  
）

外部審査依頼の審査時の煩雑さ（責任医師の出席等）

（  
）

試験依頼者（製薬メーカー、研究会本部等）の要望

（  
）

自施設のIRB委員会（委員長）への説明

（  
）

自施設の治験支援室（臨床試験支援室）長の意見・方針

（  
）

自施設の規約・規定との整合性への不安

（  
）

その他（）

5. J-CLIPNET加盟施設間でのIRB審査・承認事項の相互使用が、積極的に活用されるた

めには何が必要であると思われますか？

- このままで大きな問題はない（案件さえあればいつでも機能する）
- 加盟施設間の IRB の質の統一
- 審査依頼手続きの統一化
- J-CLIPNET 全体として多施設合同臨床試験の実施経験

6. その他、J-CLIPNET加盟施設間でのIRB審査・承認事項の相互使用が活用されるために必要な事項を、自由記載でお書きください

ご協力ありがとうございました。

アンケートは、平成24年2月17日（金）17時までに、  
J-CLIPNET東京事務局（株式会社CTD） 小林史明 へてに、  
メール kobayashi@c-ctd.co.jp または、  
FAX 03-6228-4843  
にて、お送りくださいますようお願いいたします。

なお、アンケートの結果は、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「グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワークの中核としての基盤整備研究」（研究代表者 大橋京一）の分担研究報告書（分担研究者：内田直樹）に掲載させていただきます。

癌領域におけるグローバル早期臨床試験の基盤整備に関する研究

分担研究者 白尾国昭 大分大学医学部腫瘍内科学講座 教授

**研究要旨：**本事業の目的はがん薬物療法に関する国際共同早期臨床試験の実現に向けて、当施設の基盤整備を行うことである。整備内容は、がんの臨床研究に精通した腫瘍内科医、データマネージャー、看護師、薬剤師、CRCの育成である。平成23年度は腫瘍内科において計18の臨床試験（治験および医師主導臨床試験）を実施したが、これらの具体的試験の実施を通して若手育成を行った。本年度は、「大腸がん症例を対象にしたオキサリプラチン（L-OHP）による神経障害の評価法の検討」を題材にしてその試験結果と若手育成状況を報告した。

#### A. 研究目的

本事業の目的はがん薬物療法に関する国際共同早期臨床試験を継続的に行うための基盤の整備を行うことである。本年度行った治験は5試験（手術不能固形がんを対象にした新規分子標的薬の第I相試験(2試験)、手術不能胃がんに対する新規分子標的薬の第III相試験、手術不能肝がんに対する新規分子標的薬の第III相試験、手術不能肝がんに対する比較第II相試験）、医師主導臨床試験は13試験（胃がん；4試験、大腸がん；2試験、GIST；1試験、肺がん；6試験）、計18試験であった。これら試験の実施を通して医師、CRCの育成を行った。なお、上記18試験のうち2試験（治験）が国際共同試験であった。

本年度は、「大腸がん症例を対象にしたオキサリプラチン（L-OHP）による神経障害の評価法の検討」の試験遂行の実際を通して行った人的基盤整備について報告する。

#### B. 研究方法

下記に示す医師主導臨床研究を実際に行いながら、若手腫瘍内科医師、CRCを育成した。

#### <臨床研究内容>

L-OHPは切除不能・再発大腸癌に対して標準治療として用いられる抗がん剤であるが、本剤の有害事象である末梢神経障害（痺れなど）は治療の継続を妨げ、結果として治療効果を減弱させる要因となっている。本剤による末梢神経障害の原因を神経学的に明らかにすること、障害の程度を精度よく評価すること、および障害の出現を事前に予測することは、適切な薬剤の減量・延期・中止・再開を決定するために重要であり、結果的に高い治療効果を得ることができると考えられている。現在、末梢神経障害は通常の抗がん剤有害事象評価基準（CTCAE: common terminology criteria for adverse events ver3.0）によりその程度が評価され、Grade 3が出現すればL-OHPの投与は中止することとなっている。本研究は、手術不能・再発大腸癌でL-OHPを継続的に投与される患者において、経時的に振動覚（音叉計）、神経伝導速度を測定し、これとCTCAEのGradeとの関係を明らかにすることを目的とした。

患者の適格基準は、手術不能・再発大腸癌



患者であること、Performance Statusが2以下、治療前に末梢神経障害を認めない、L-OHPによる化学療法歴がない、主要臓器機能が保たれている、本人からの同意が文書で得られている、こととした。L-OHPを含む併用化学療法は2週毎の投与とし、腫瘍の増悪、Grade 3の末梢神経障害、その他治療中止基準が出現しない限り継続することとした。CTCAEによる評価および音叉計による振動覚測定は2週毎、神経伝導検査（感覚神経および運動神経について、伝導速度、潜時、振幅、F波を測定）は2ヶ月毎とした。

#### <医師・薬剤師・CRC育成のカリキュラム>

プロトコルの作成、調査票の作成、患者スクリーニング、適格条件の登録前チェック、試験参加に関するインフォームドコンセントの実施、患者登録、試験スケジュール管理、検査の実施、データマネージメント、結果解析、発表について、若手研究者およびCRCが行った。

#### （倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守することとした。

- 1) プロトコルのIRB（倫理審査委員会）承認を得る。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティーを確保しプライバシー保護を厳守する。

## C. 研究結果

### <臨床研究の結果>

14例が登録され、年齢の中央値は56歳、男/

女は10/4、PS 0/1は9/5であった。14例の総治療コース数は166コース、1人あたりのコース数の中央値は10コース（5-23コース）、1人あたりのL-OHP総投与量の中央値は741mg/m<sup>2</sup>（392-1728mg/m<sup>2</sup>）、観察期間の中央値は254日（126-616日）であった。治療中止の理由は、原疾患の増悪：3例、神経毒性：6例、その他：5例であった。末梢神経障害の各症例の最悪値はGrade 0/1/2/3それぞれ2例、3例、3例、6例であった。

CTCAEによるGrade評価と音叉時間の関係を見ると、Grade 3症例でそれ以外のGradeの症例と比べ有意に音叉時間の低下が認められた。また、一般化推定方程式を用いたGrade評価と音叉時間の解析では、結果的にGrade 3を発現した症例のGrade 1およびGrade 2の時点での音叉時間が結果的にGrade 3を発現しなかった症例のGrade 1またはGrade 2の値よりも有意に低下していたことが判明した。また、ROC曲線によるGrade 3発現の予測の検討では、音叉時間が11.5秒以下（感度100%、特異度75%）に低下した患者または投与前に比べ3秒以上減少（感度83%、特異度88%）した患者は将来的にGrade 3になる可能性が高いことが判明した。Grade 3発現例では累積投与量と音叉時間に有意な相関を認めたが、Grade 3未発現症例では累積投与量と音叉時間に相関がみられなかった。伝導検査の検討では、Grade 3未発現例において6ヶ月目の感覚神経における伝導速度の低下と潜時の延長が見られた。症例数の関係より、伝導速度によるGrade 3出現の予測については解析不能であった。

### <医師・CRCの育成に関する結果>

研究方法で示したカリキュラムを複数の若手医師（3名）、薬剤師（2名）、CRC（1名）が実施した。プロトコル作成は主に医師、薬剤師が行い、調査票の作成はCRC、医師、薬剤師が行った。インフォームドコンセントの

実施、検査は主に医師が行った。それ以外は、医師、薬剤師、CRCが協力して行った。

なお、特定の看護師の配置はないが、腫瘍センターが設置された1病棟（看護師24名体制）および外来・外来化学療法室においては看護師の協力のもとに試験が行われた。

#### D. 考察

<臨床研究に関する考察>

音叉計による振動覚検査はCTCAEによるGrade 3のL-OHPの神経障害をより客観的に正確に評価できる可能性を持つ新しい評価方法と考えられた。また、将来的なGrade 3の出現を予測できる有用なマーカーとなり得る可能性が示唆された。さらに、音叉計による検査は簡便で、短時間で行える侵襲の少ない検査であることも外来治療が主体となるL-OHPにとって有用と考えられた。伝導検査と神経障害の程度については今回の検討では明らかにできなかった。

<医師・CRCの育成に関する考察>

国際共同早期臨床試験を実施するためには、経験豊富な医師およびCRCが必要である。本報告で示したように、実際の研究の立ち上げから結果解析・発表までを、多職種（医師、薬剤師、看護師、その他）の若手が協力して行うことにより、それぞれの役割の存在意義を知り、それぞれの立場の業務の確認が可能になる。このような経験が優秀な研究者、CRCの育成にとって重要なことだと考えられる。

がん治療に関する臨床試験は、1症例毎の試験（治療）期間が長い場合が多く、1例1年以

上の長期にわたることもある。そのため試験後半になるにつれ、試験者数が累積増大し、CRCの仕事量も増大することになる。これはがん臨床試験の特徴であるが、CRCの質だけではなくその数を増やすことも今後の課題と考えられる。

#### E. 結論

がん薬物療法に関する国際共同早期臨床試験の実現に向けて、現在施行中の臨床試験を題材に若手腫瘍内科医（臨床研究者）およびCRCの育成を行った。

#### 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

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

介入臨床試験の人材育成プログラムの研究

分担研究者 野元正弘 愛媛大学大学院病態治療内科学 教授  
研究協力者 永井将弘 愛媛大学大学院病態治療内科学 准教授

**研究要旨：**臨床試験担当医師の研修と育成を行った。平成23年度から新たに岩城寛尚医師がこのプログラムに参加し、辻井智明医師は昨年引き続いて2年目の研修を行った。岩城寛尚医師はプログラムに基づいて臨床試験のプロトコルを作成し、作成したプロトコルに基づいて試験を実施し承認申請を行った。辻井智明医師は治療薬の作用をドライビングシュミレーターを用いて介入臨床試験をプログラムに基づいて企画し、研究チームの立ち上げ、ボランティアの募集、プロトコルの作成、説明と同意取得、試験の実施、統計処理、報告を行い、介入試験をプロジェクトし、全体を担当して実施完了できた。介入臨床試験を実施できる研修を行い、早期からの試験を担当できる医師の育成を行った。

**A. 研究目的**

臨床試験を企画し、実施できる医師、スタッフを育成する。

**B. 研究方法**

若手の医師2名を採用し、臨床試験の企画、実施の研修を行った。試験はいずれも愛媛大学病院臨床研究倫理審査委員会に申請し、審査承認を受けて実施した。

**C. 研究結果**

今年度新たに研修に参加した岩城寛尚医師は、これまでに作成したプロトコルを参考にして、医療機器開発のプロトコルを作成した。このプロトコルに基づいて、試験チームの治験担当医師が愛媛大学病院臨床薬理センターCRCとともに試験を実施し、承認申請を行った。このプログラム研修2年目の辻井智明医師は、高次機能に及ぼす治療薬の作用を検討する介入臨床試験を企画し、研究チー

ムの立ち上げて、プロトコルの作成、ボランティアの募集、同意説明、実施、統計処理、研究のまとめと発表の全過程に関わり試験を完了させた。

**D. 考察**

若手の医師に参加させ、臨床試験を実施させた。一部、あるいは全体の責任者として手順に従って研究をデザインし、倫理委員会へ申請し、研究チームと協力して実施できた。介入臨床試験の手順を作成することにより、若手医師が研究チームの一員として介入臨床試験を適切に実施できることが確認できた。

**E. 結論**

手順に従って若手医師が介入臨床試験を適切に実施できた。

**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] Mohammed Emamussalehin Choudhury, Takashi Moritoyo, Madoka Kubo, Win Thir Kyaw, Hayato Yabe, Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Seiji Matsuda, Masahiro Nomoto. Zonisamide-induced long-lasting recovery of dopaminergic neurons from MPTP-toxicity. BRAIN RESEARCH 1384:170-178, 2011.
- [2] Hiroaki Yanagawa, Minoru Irahara, Hitoshi Houchi, Yoshiyuki Kakehi, Takashi Moritoyo, Masahiro Nomoto, Mitsuhiko Miyamura, Taro Shuin, and the Shikoku Collaborative Group for Promotion of Clinical Trials. View and present status of personnel involved in clinical trials: a survey of participants from the First Symposium of the Shikoku Collaborative Group for Promotion of Clinical Trials. J Med Invest. 2011 58(1,2):81-85.
- [3] Takashi Fujiwara, Mai Nishimura, Ryoko Honda, Takashi Nishiyama, Masahiro Nomoto, Naoto Kobayashi, Masayuki Ikeda. Comparison of peer-led versus professional-led training in basic life support for medical students. Advances in Medical Education and Practice 2011;2 187-191
- [4] Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Tomoaki Tsujii, Nachi Tanabe, Hiroshi Takashima and Masahiro Nomoto. Three Spinocerebellar Ataxia Type 2 Siblings with Ataxia, Parkinsonism, and Motor Neuronopathy. INTERNAL MEDICINE 50:1429-1432, 2011.
- [5] Mohammed Emamussalehin Choudhury, Kana Sugimoto, Madoka Kubo, Masahiro Nagai, Masahiro Nomoto, Hisaaki Takahashi, Hajime Yano & Junya Tanaka. A cytokine mixture of GM-CSF and IL-3 that induces a neuroprotective phenotype of microglia leading to amelioration of (6-OHDA)-induced Parkinsonism of rats. Brain and Behavior 1(1):26-43, 2011.
- [6] 森蓉子, 永井将弘, 田邊奈千, 矢部勇人, 西川典子, 野元正弘. バンコマイシン血中濃度からMunchausen症候群が疑われた1例. 愛媛医学 30 (1) : 55-58, 2011.
- [7] 野元正弘. 臨床に役立つ神経薬理・化学/神経伝達物と身体機能. Clinical Neuroscience 29(1):8-9, 2011.
- [8] 野元正弘. 臨床に役立つ神経薬理・化学/ドパミン 運動. Clinical Neuroscience 29(2):136-137, 2011.
- [9] 野元正弘. Parkinson病/Huntington病. 病気がみえるvol.7 脳・神経:274-291, 3. 2. 2011.
- [10] 永井将弘. 薬剤承認用量, 使用量の国際的相違. 臨床薬理 42 (2) : 59-60, 2011.
- [11] 野元正弘. 用量の地域差について. 臨床評価 38 (4) : 690-696, 2011.
- [12] 野元正弘. 臨床に役立つ神経薬理・化学/ドパミン 痛み. Clinical Neuroscience 29 (5) : 496-497, 2011.
- [13] 西川典子. パーキンソン病治療 絶食時の対応. Clinical Neuroscience 29 (5) : 516-517, 2011.
- [14] 永井将弘. 抗パーキンソン病療 Duodopa 小腸投与製剤. Clinical Neuroscience 29 (5) : 556-557, 2011.
- [15] 山崎知恵子, 森豊隆志, 山下梨沙子, 野元正弘. ネットワーク治験における「訪問CRC」の有用性—愛媛大学病院における検討—. 臨床薬理 42 (3) : 117-120, 2011.
- [16] 野元正弘, 立石智則. 座長のまとめ. 臨床薬理 42 (3) : 171, 2011.
- [17] 野元正弘. 病態時薬物動態試験の現状と課題. 臨床薬理 42 (3) : 179-180, 2011.

1.
  - [18]野元正弘. 第29回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス. 臨床評価 39 (1) : 65-66, 2011.
  - [19]野元正弘. マイアミ大学のPhase I Unit について. 臨床評価 39 (1) : 117-119, 2011.
  - [20]永井将弘, 野元正弘. 標準的神経治療: 本態性振戦 IV 治療: 薬物療法. 神経治療 28 (3) : 313-317, 2011.
  - [21]岩城寛尚, 野元正弘. パーキンソン病治療薬開発における治験計画について. PHARM STAGE 11(4) : 22-25, 2011.
  - [22]西川典子, 野元正弘. ドパミン 消化管運動. Clinical Neuroscience 29 (6) : 616-617, 2011.
  - [23]ウイン・テリー・チョウ, 西川典子, 野元正弘. ATP受容体とパーキンソン病. Frontiers in Parkinson Disease 4(3) : 22-25, 2011.
  - [24]矢部勇人, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. レボドパ合剤で発症したParkinson病の突発性睡眠. 神経内科 75(4) : 407-409, 2011.
  - [25]永井将弘. 臨床に役立つ神経薬理・化学/セロトニンと神経系 脳内血管. Clinical Neuroscience 29 (12) : 1332-1333, 2011.
  - [26]西川典子, 永井将弘, 久保円, 田邊奈千, 辻井智明, 野元正弘. 経口摂取不可時のParkinson病治療薬の検討神経治療学 28 (6) : 677-680, 2011.
2. 学会発表
  - [1]第104回日本内科学会四国地方会, 高知, 5. 8, 2011. 辻井智明, 田邊奈千, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. 好酸球性筋膜炎の1例
  - [2]第52回日本神経学会学術大会, 愛知, 5. 18-20, 2011.
    - ・ 阪田麻友美, 西森裕夫, 野元正弘, 近藤智善. パーキンソン病治療における八升豆の可能性について
    - ・ 西川典子, 久保円, 辻井智明, 田邊奈千, 永井将弘, 野元正弘. パーキンソン病における非経口治療薬の投与方法の検討
    - ・ 辻井智明, Kyaw Win Thiri, 田邊奈千, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. プレガバリンが自動車運転の正確性に及ぼす影響についての検討
    - ・ 志茂田典子, 大宮貴明, 相野谷真貴子, 市野紀子, 金井正博, 酒井茂一, 清水暁雄, 高橋加代子, 中島克実, 箕輪政博, 元吉正幸, 森田正寿, 山下紀子, 野元正弘, 湯浅龍彦. パーキンソン病の運動機能とQOLに対する鍼治療の効果: オープン試験
    - ・ 永井将弘, 久保円, 西川典子, 辻井智明, 田邊奈千, 野元正弘. HTLV-I関連脊髄症における髄液中オステオポンチン濃度の検討
  - [3]15<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's disease and Movement disorders, TORONTO, June.5-9,2011.
    - ・ M.Kaneta,N.Tokunaga,M.Nagai,N.Nishikawa, M.Nomoto. Effect of pramipexole,bromocriptine and imipraime on the expression of DRD2 and DRD3 in brain tissues using real time PCR
    - ・ M.Nagai,M.Kubo,W.T.Kyaw,N.Nishikawa,M.Nomoto. Comparison of the pharmacokinetics between a COMT-inhibitor and levodopa
    - ・ Y.Mizuno,T.Kondo,K.Hasegawa,M.Murata,N.Hattori,M.Nomoto,Rotigotine Study Group. A randomized,double-blind,double-dummy,placebo-and ropinirole-controlled trial of rotigotine in patients with advanced Parkinson's disease in Japan

- M.Sakata,H.Nishimori,M.Nomoto,T.Kondo. Potential therapeutic application of *Mucuna pruriens* for Parkinson's disease
- [4]第90回日本神経学会中国・四国地方会, 岡山, 6. 25, 2011.
  - 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘
 多発脳神経麻痺様症状で発症し、ステロイドが著効したstiff-person syndromeの1例
- 矢部勇人, 永井将弘, 野元正弘
- 髄液細胞増多を認めたギラン・バレー症候群亜型と思われる1例
- [5]第26回日本大脳基底核研究会, 神奈川, 7. 2-3, 2011. 西川典子, 永井将弘, 岩城寛尚, 辻井智明, 野元正弘. 多発脳神経麻痺様症状で発症し、全身性筋硬直をきたした1例
- [6]第30回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス, 福岡, 7. 16-17, 2011. 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. アマンタジンにより異常運動をきたした認知症の一例
- [7]第26回平成22年度喫煙科学研究財団助成研究発表会, 東京, 7. 22, 2011. 永井将弘, Win Thiri Kyaw, 西川典子, 辻井智明, 金田三佳, 久保円, 野元正弘. ニコチンのL-dopaトランスポーター系に及ぼす影響
- [8]第7回愛媛異常運動研究会, 松山市, 7. 23, 2011. 辻井智明, 岩城寛尚, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. 多発性脳梗塞に合併した意識レベル低下と下肢異常運動の1例
- [9]第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 9. 2-3, 2011. 岩城寛尚, 山崎知恵子, 永井将弘, 野元正弘. 医療機器治験実施側としての経験共有と今後の課題
- [10]第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2011 in 岡山, 岡山, 9. 24-25, 2011. 吉田陽子, 山下梨沙子, 末丸克矢, 山崎知恵子, 土居あかね, 城徳博子, 菊池郁代, 永井将弘, 荒木博陽, 野元正弘. 薬学生長期実務実習における模擬体験型治験実習の導入と評価
- [11]第5回Movement Disorder Society, Japan, 東京, 10. 6-8, 2011. Md.Emamussalehin Choudhury,Kana Sugimoto,Madoka Kubo,Takuya Tamada,Yasuhisa Nakao,Win Thiri Kyaw,Noriko Nishikawa,Masahiro Nagai,Junya Tanaka,Masahiro Nomoto. Zonisamide protects 6-OHDA treated dopamine neurons by inducing a dual action on astroglia
- [12]第105回日本内科学会四国地方会, 香川, 11. 6, 2011. 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. 右上肢異常運動で発症した弧発性クロイツフェルト・ヤコブ病の1例
- [13]The 41<sup>st</sup> annual meeting of the Society for Neuroscience,Washington,DC,USA, Nov 12-16,2011. M.CHOUDHURY,T.TAMADA,Y.NAKAO,M.KUBO,K.SUGIMOTO,J.TANAKA,M.NOMOTO. Neurotrophic and anti-oxidative effects of zonisamide on 6-OHDA-treated rats.
- [14]第29回日本神経治療学会総会, 福井, 11. 17-18, 2011.
  - 辻井智明, 久保円, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. Parkinson病患者における腎血流量によるlevodopa血中濃度の影響
  - 永井将弘, 西川典子, 辻井智明, 野元正弘. Parkinson病治療薬用量の国際比較
  - 西川典子, 永井将弘, 辻井智明, 久保円, 野元正弘. Parkinson病治療薬では治療に難渋したが、zolpidemが奏効したpark2の2例
- [15]第7回四国摂食・嚥下障害研究会, 東温市, 11. 25, 2011.
  - 飴矢美里, 田口亜紀, 池田健二, 三瀬和代, 暁清文, 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. 嚥下障害を初発症状としたStiff-person症候群の1例

- ・辻井智明, 岩城寛尚, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. 当科で経験した嚥下障害をきたした神経筋疾患 む。)
- [16]第32回日本臨床薬理学会年会, 静岡, 12. 1-3, 2011. 山下梨沙子, 山崎知恵子, 土居あかね, 城徳博子, 岡田明美, 西内尚子, 吉田陽子, 菊池郁代, 西川典子, 荒木博陽, 永井将弘, 野元正弘. Phase I Unitを利用した臨床試験の実施支援 1.特許取得  
なし
- [17]第91回日本神経学会中国・四国地方会, 高知, 12. 10, 2011. 辻井智明, 岩城寛尚, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. 左下肢の異常感覚で発症した悪性リンパ腫の一例 2.実用新案登録  
なし
- [18]厚生労働省「神経変性疾患に関する調査研究班」平成23年度班会議, 東京, 12. 16-17, 2011. 3.その他  
なし
- ・岩城寛尚, 玉木祐子, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. 血中尿酸値とパーキンソン病
- ・西川典子, 辻井智明, 岩城寛尚, 永井将弘, 野元正弘. SCA2とMotor Neuronopathy
- [19]平成23年度大学病院情報マネジメント部門連絡会議, 松山市, 1. 19-20, 2012. 山下梨沙子, 山崎知恵子, 岡田明美, 土居あかね, 吉田陽子, 永井将弘, 守口淑秀, 荒木博陽, 野元正弘. 治験実施における電子カルテのベンダー変更への対応と電子化への取り組み
- [20]International Conference of Orphan Drugs and Rare Diseases 2012 Conference, Tokyo, 2. 4-6, 2012. Iwaki, H. Yamashita, R. Tsujii, T. Nishikawa, N. Nagai, M. Higo, Y. Miyauchi, S. Nomoto, M. OBSERVATIONS DERIVED FROM THE REVIEW OF CLINICAL STUDIES RELATED TO RARE DISEASES IN THE DEPARTMENT OF NEUROLOGY IN EHIME UNIVERSITY

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

ゲノム薬理学的臨床試験の基盤整備とモデル研究事業の計画と実施

分担研究者 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

研究要旨: 過去 4 年以上にわたり、臨床研究遂行能力の養成(人材育成)を中心として、学術機関(大学)の臨床薬理学研究室に求められる教育研究実施体制を構築してきた。そこで今年度からは、これを基盤として臨床薬理試験のモデルケースを実施することにした。いくつかの新規臨床試験を計画したが、今年度は、降圧利尿薬の副作用に関するゲノム薬理学的な臨床研究を開始し、用量設定のための予試験を終了した。データ解析はまだ終了していないので、今回は試験プロトコールについて報告する。解析の結果をもとに、来年度には本試験を実施する予定である。

## A. 研究目的

これまでに構築してきた臨床研究実施基盤を用い、モデルケースとして、尿細管トランスポーター遺伝子多型が降圧利尿薬の副作用(高尿酸血症)に及ぼす影響に関する臨床試験を実施する。今年度は、本試験を計画するに当たって必要な、用量設定のための予試験「トリクロルメチアジド単回投与が血清尿酸値および尿酸クリアランスに及ぼす影響に関する日本人健康成人男性を対象とした非盲検非ランダム化用量漸増比較試験」を実施する。

## B. 研究方法

### 1. 対象者

#### 1) 選択基準

文書により自発的な同意を得た 20 歳以上 40 歳未満の健康な日本人成人男性。

身長、体重、疾患の有無、既往歴、服薬歴、生活習慣(喫煙・飲酒など)を調査し、脈拍・血圧を測定し、肝・腎機能等(血清 AST、ALT、クレアチニン、尿酸、Na、K、ヘマトクリット)を測定し、不適切な者は対象から除外する。

2) 予定総被験者数: 8 名

### 2. 遺伝子解析実施手順

末梢血または唾液より DNA を抽出し、リアルタイム PCR 法にて尿細管トランスポーター関連遺伝子の型を決定する。

### 3. 試験デザイン

基本デザインは、非盲検非ランダム化用量漸増比較試験である。

8 名の健康成人男性を対象として、無投薬およびトリクロルメチアジド単回投与後、経時的に採血(-2, 0, 1, 3, 6, 12 時間後)および蓄尿(-2-0, 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 時間後)し、血清尿酸値、尿酸クリアランス、尿中尿酸排泄量を測定する。

用量は、下記の A から D へ漸増する。

A. 無投薬

B. トリクロルメチアジド 2 mg  
(フルイトラン<sup>®</sup> 2 mg 錠×1 錠)

C. トリクロルメチアジド 4 mg  
(フルイトラン<sup>®</sup> 2 mg 錠×2 錠)

D. トリクロルメチアジド 8 mg  
(フルイトラン<sup>®</sup> 2 mg 錠×4 錠)



試験は同一の 8 名を対象として行い、健康に問題を認めない場合、次の試験ステップに進む。トリクロルメチアジド(フルイトラン<sup>®</sup>錠)の添付文書によると、Tmax は 3 時間であり、8 時間後には Cmax のおよそ 31%まで血漿中濃度が減少する。前回投与の影響を排除するため、次回投与までに、最低 1 週間の間隔を置く。

#### 4. 実施手順

##### 1) 食事と飲水

###### [試験前]

血尿酸値に対する食事の影響を少なくするため、試験前夜よりプリン体含有量の多い食事(下記)は避けるよう指導する。また、試験前 1 週間に摂取した高プリン体食について、アンケートにより調査する。

###### <プリン体高含有食>

ブロッコリースプラウト、ほうれん草の芽、舞茸、干し椎茸、乾燥大豆、レバー、大量の肉・魚類(>200g/日)、魚の干物、貝類、イカ、エビ、カニ、ウニ、白子、生ハム、クロレラ、ローヤルゼリー、ビール、1 日 1 合を超えるアルコール類。

###### [試験当日の食事]

試験実施者側で準備したプリン体含有量の少ない食事(下記)を決められた時間に摂る。

###### 朝食(7:00~7:30)

野菜サンドイッチ(約 300 kcal)

###### 昼食(12:00~12:30)

おにぎり(約 170 kcal)×2 個

ポテトサラダ(約 170kcal)

###### 夕食(18:00~18:30)

肉・魚介類を含まないパスタ(約 500 kcal)

合計 1300 kcal 程度

###### [試験当日の飲水]

十分な尿量を保つため、以下のように水を摂取する。

7:00~9:00 500 mL

9:00~13:00 500 mL

13:00~17:00 500 mL

17:00~21:00 500 mL

合計 2000 mL

##### 2) 投薬

午前 9 時に、0 mg(無投薬)、2 mg、4 mg、または 8mg のトリクロルメチアジド(フルイトラン<sup>®</sup>錠)を経口投与する。

##### 3) 蓄尿

試験日に、投与前-2-0 時間、投与後 0-2 時間、2-4 時間、4-8 時間、8-12 時間に分けて蓄尿を行う(測定項目は後述)。

##### 4) 採血

試験日に、投薬の-2、0、1、3、6、12 時間後に採血を行う(測定項目は後述)。

##### 5) バイタルサイン

採血時に脈拍、血圧を測定・記録し、体調の変化について問診を行う。

##### 6) 用量漸増

健康状態に問題がないことを確認した上で、1 週間以上の間隔を空け、次の用量の試験を行う。

##### 7) 結果の解析

トリクロルメチアジド投与量と評価項目(後述)との関連を統計解析する。

#### 5. 中止基準

試験責任医師が、医学的に中止が妥当と判断した場合、試験を中止する。

#### 6. 検査項目

###### [事前検査時]

血清 AST、ALT、クレアチニン、尿酸、Na、K、

ヘマトクリット

[投与後]

血清尿酸、血清クレアチニン、尿中尿酸、尿中クレアチニン

〈採血量〉

事前検査 20 ml

一般検査 15 ml、遺伝子検査 5 ml

投与前後 120 mL

30 ml (5 ml × 6 回) × 4 回 (無投薬、2 mg、4 mg、8 mg)

合計 140 ml

## 7. 評価項目

### 1) 主要評価項目

トリクロルメチアジド単回投与後の血清尿酸値および尿酸クリアランス、尿酸排泄量の変化率。

### 2) 副次的評価項目

遺伝子多型と血清尿酸値および尿酸クリアランス、尿酸排泄量の相関。

### 3) 三次的評価項目

脈拍数・血圧の値、およびその前後比。

投薬による副作用の発現率。

## C. 研究結果

トリクロルメチアジド 0→8 mg の漸増試験を予定どおり終了した。有害事象は認められなかった。しかし、結果の解析はまだ終了していない。

## D. 考察

この経験をもとに、さらに正確な臨床試験を実施して行きたい。引き続き、以下の臨床研究(ランダム化比較試験を含む)を計画している。

- 硝酸薬の薬物動態・耐性形成に関するゲノム薬理学的臨床研究
- 高尿酸血症治療薬と酸化ストレス・血管内皮機能に関する臨床研究

- Wnt シグナル増強薬と骨形成促進に関する臨床研究
- カフェインと認知機能に関するゲノム薬理学的臨床研究
- 抗血小板薬の薬効に関するゲノム薬理学的臨床研究

## E. 結論

学術機関(大学)において臨床薬理試験を実施する体制を築くことができ、モデルケースとして計画した臨床試験を無事実施できた。

## F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

## G. 研究発表

- [1] Sasaguri T, Shiraishi F, Yoshihara T, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S. (2011)  $\alpha_1$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and the acute response to atenolol in healthy young Japanese subjects. *J Pharmacol Sci.* 115(4), 490-499.
- [2] Sakata S, Yoshihara T, Arima H, Shiraishi F, Oniki H, Takahashi-Yanaga F, Matsumura K, Sasaguri T. (2011) Differential effects of organic nitrates on arterial diameter among healthy Japanese participants with different mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 genotypes: randomised crossover trial. *BMJ Open* 1(1), e000133.
- [3] Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K, Fukuhara M, Uezono K, Morinaga Y, Ohta Y, Otonari T, Kawasaki J, Kato I, Tsuchihashi T, for the COMFORT Investigators. Impact of a combination pill of antihypertensive drugs on medication adherence in Japanese: a randomized controlled trial. *Circ J.*, in press.

[4] 笹栗俊之・池松秀之編著.『臨床研究のための倫理審査ハンドブック』, 丸善出版, 2011.

[5] 笹栗俊之・武藤香織編著『シリーズ生命倫理学第 15 巻:医学研究』, 丸善出版, 印刷中.

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

医療機関の職員を対象とした臨床試験教育用教材の評価研究

分担研究者 松本 直樹 聖マリアンナ医科大学 薬理学 准教授

研究協力者 竹ノ下祥子 聖マリアンナ医科大学 薬理学 助教

**研究要旨：**早期探索的試験に限らず、臨床研究（治験を含む）を適正に実施するには、医師のみでなく医療に携わるあらゆる職種の人材育成の重要性は論を待たないが、その教育教材は少なく、またその教材の有用性が、職種や事前の臨床研究知識水準によって違いが生じるかについては検証されていない。そこで、本研究では、医師のみでなくあらゆる職種のスタッフを対象に模擬体験型教材を使用した講習会を開催し、その理解度をアンケート調査し教育効果を検証した。特に、臨床研究に関する教育・訓練レベルの違いや、職種の違いに着目して検討を行い、本教材の具体的利用方法の確立と、さらなる改良の方向性を探る事を目的とした。本研究により、事前の臨床研究知識水準や職種によらず模擬体験型教材による教育効果が得られ、本教材の有用性が確認できた。

#### A. 研究目的

基礎医学研究に比べ、臨床研究の基盤が脆弱である要因の一つとして、我が国での臨床研究に対する教育の遅れが指摘されている。平成20年7月「臨床研究に関する倫理指針」が全部改訂され、臨床研究機関の長には教育の義務が課せられた。しかし、臨床研究に関する教育手法が確立しておらず、その教材も不足しており、医師への臨床研究に関する研修ガイドラインの作成が急務である。そのような中、先の「医療技術実用化総合研究事業（研究番号H19-臨研（教育）-一般-001）日本臨床薬理学会認定制度を基本とした臨床研究体験型プログラムの研究開発」にて「臨床研究登録（UMIN）を用いた臨床研究教育教材」が作成された。本教材を基本とした医師の研修ガイドライン作成をするにあたり、本教材の有用性や特質をさらに検証する必要がある。また、適正な臨床研究の実施には医師のみでなく、あらゆるスタッフの教育も欠かせない。

そこで、本研究では、本教材を用いた教育効果を、特に臨床研究に関する教育・訓練レベルの違いや、職種の違いに着目して検討を行い、具体的利用方法の確立と、さらなる改良の方向性を探る事を目的として研究を行った。

#### B. 研究方法

ワークショップ的な講義による臨床試験登録に関する模擬体験型講習会を行った。対象は、臨床研究に関する教育・訓練レベルの違う対象者とすべく、大学病院（聖マリアンナ医科大学病院、川崎市立多摩病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、浜松医科大学、鳥取大学）と第I相治験専門病院（シーピーシー治験病院、鹿児島市）のスタッフとした。研究デザインを変えて作成された本教材の臨床研究教育用プロトコルのなかから、標準治療を対照とした無作為割付（介入）試験のものを用いた。