

いて、しばしば認められる膵原発巣から派出する索状構造” Peripancreatic strands appearance” に関し、その病理学的ならびに臨床的意義を、切除標本と臨床病期との対比により明らかにした。

C. 研究結果

- 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) 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。
- 3) ” Peripancreatic strands appearance” のCT所見は、膵体尾部がん17例中、13例(76%)に見られ、その多くは膵下面(100%)に認められた。病理学的に、同所見は膵周囲脂肪中隔の氷柱状の線維性肥厚を反映しており、内部に微小血管を含んでいた。免疫染色を行った2例では、リンパ上皮マーカーが陽性となり、膵星細胞を介したdesmoplasiaならびにリンパ管新生の関与が示唆された。同CT所見陰性グループは、陽性グループと比べ膵外浸潤に乏しく、リンパ節転移を認めなかった。以上より、同CT所見は膵がんの局所浸潤の様式を良好に反映しているものと結論付けられた。

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、マイクロドーシング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] Matsumoto S, Mori H, Kiyonaga M, Sai M, Yamada Y, Hijiya N, Shibata K, Ohta M, Kitano S, Takaki H, Fukuzawa K, Yonemasu H. Peripancreatic strands appearance" in pancreatic body and tail carcinoma: evaluation by multi-detector CT with pathological correlation. *Abdom Imaging*. 2011 Sep 13. [Epub ahead of print]
- [2] Yamada Y, Mori H, Hijiya N, Matsumoto S, Takaji R, Ohta M, Kitano S, Moriyama M. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas complicated with intraductal hemorrhage, perforation, and fistula formation: CT and MR imaging findings with pathologic correlation. *Abdom Imaging*. 2012 Feb;37(1):100-9.

2. 学会発表

- [1] Matsumoto S, Mori H, Kiyonaga M, Sai M, Yamada Y. Peripancreatic radiating thick-strands in the pancreatic body and tail ca

- | | |
|--|--------------------------|
| reinoma: Evaluation with multi-detector row CT with pathological correlation. European Society of Radiology (ECR2011) 2011.3.3-7 | 22-25 |
| [2] Mori H, Peripancreatic Lymphatics and Nerve Plexuses-Essential Anatomy for Evaluation of Extrapancreatic Cancer Invasion. The 3rd Asian Congress of Abdominal Radiology (ACAR2011) 2011.5.12-15 | H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。） |
| [3] Mori H, Pancreatic cancer: Imaging strategy based on novel genomics and interventional treatments. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR2011) 2011.5.21-24 | 1. 特許取得
なし |
| [4] Sai M, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Kiyonaga M, Time-dependent changes fascioliasis: CT and MRI imaging demonstration. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR2011) 2011.5.21-24 | 2. 実用新案登録
なし |
| [5] Takaji R, Mori H, Matsumoto S, Kiyonaga M, Yamada Y, Hongo N. Endocrine tumors of the pancreas: Imaging spectrum on MDCT and MR imaging. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR2011) 2011.5.21-24 | 3. その他
なし |
| [6] Kiyonaga M, Mori H, Matsumoto S, Sai M, Kosen M, Tomonari K, Peripancreatobiliary Lymphatics: Imaging demonstration with 3T MRI. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR2011) 2011.5.21-24 | |
| [7] Mori H. Pancreatic Cancer: Genomics, Imaging and Intervention. Professor Andrea Lagh Department of Radiological Sciences 2011.5.19 | |
| [8] Mori H. Cancer de Pancreas. Genetica, imagenes e intervention. VI Congreso Cientifico Ciudad Sanitaria Dr.Luise.Aybar 2011.6. | |

臨床研究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：本研究で臨床試験の研究計画書に基づいた被験者割り付けとデータ管理および最終的なデータ解析を担当するデータマネージャーと生物統計家の育成を行っている。本年度に担当した臨床試験は6件、臨床研究での生物統計相談件数は14件であり、臨床研究でのデータセンター業務および研究支援の重要性が、学内に定着しつつある。また、データセンターとしての疫学的研究成果として、2009年新型インフルエンザ感染の性年齢差の研究を論文発表した。

A. 研究目的

医学や生命科学での実験および観察研究では統計科学的な視点での計画とデータ収集が重要で、本研究では医学研究の支援体制の整備を目標に、データマネージャーと生物統計家の養成を目的としている。

B. 研究方法

臨床試験および臨床研究の相談を主として学内で受付、生物統計家とデータマネージャーの実践的な育成を行う。統計学、疫学およびデータ管理システムの開発も合わせて行うことにより、より専門的な技術向上を狙う。データベースはデータ解析時に個人が特定できないような倫理面での配慮をしている。

C. 研究結果

臨床研究支援部門で取り扱っている臨床試験は現在6試験であり、データマネージャー（1名）と生物統計家（1名）は実践経験の数を積み上げていて、その能力は向上している。データセンターでは試験計画書に基づいた検定のパワー解析を行い、症例数の設定を指導している。また、他群比較のための被験者無作為割り付けとケ

ースファイルをデータベース化して管理保存業務を行っている。データ管理システムは外部委託のプロマンスを用いている。本システムは学内にプロトコールシステムをおき、臨床試験プロトコールに合わせてファイルシステムの構築が可能であり、入力が入力者と日時の記録を残し、不正なアクセスを禁止している。質の高い臨床データを得るためには不可欠なシステムである。現在はデータのバックアップを学内パソコン上で行うためのシステムを研究開発中である。試験終了時の統計解析の必要性を考えて、マイクロソフト社のエクセルおよびアクセスをベースにしたデータマネージメントシステムにする予定である。統計解析支援では学内外から14件の相談を受け付けた。臨床研究生物統計支援体制の整備は順調に進んでいる。

D. 考察

データセンターを担当するスタッフの養成では、基礎技術の学習と実践での応用力向上を反復する必要がある。実際の臨床試験や研究に触れることで、担当者が深く問題意識をもつことが重要である。

E. 結論

データマネージャーと生物統計家の技術はこの研究期間で格段に向上している。更なる熟練したスタッフになるためにはデータ管理システム開発および統計学の研究にも意欲をもつことが重要である。

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., Tokumaru, O, Hara, S, Tabata, M, Bacal, K, Korematsu, S, Tabata, M, Karukaya, S, Yasui, Y, Okabe, N, and Matsuishi, T, Sex- and age-related differences in risks of infection by 2009 pandemic influenza A H1N1 virus of swine origin in Japan, *PLoS ONE*, 2011, 6, 4, e194092011.
- [2] 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*, 41, 751-758, 2011.
- [3] Eshima, N & Tabata, M, Three predictive power measures for generalized linear models: Entropy coefficient of determination, entropy correlation coefficient and regression correlation coefficient, *Computational Statistics and Data Analysis*, 55, 3049-3058, 2011.
- [4] Tabata, M & Eshima, N., A mathematical modeling approach to the formation of urban and rural area: convergence of global solutions of the mixed problem for the master equation in sociodynamics., *Nonlinear Analysis Series*

B: Real World Applications, 12, 3261-3293, 2011.

- [5] Komiya K, Ishii H, Teramoto S, Takahashi O, Eshima N., Yamaguchi O, Ebi N, Murakami J, Yamamoto H, Kadota J. Diagnostic utility of C-reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema: a cross sectional study, *Respiratory Research*, 22, 12(1): 83, 2011.
 - [6] Goto M, Kai Y, Arakawa S, Oishi M, Ishikawa K, Anzai S, Hatano Y, Okamoto O, Katagiri K, Fujiwara S, Shimizu F, Kato A, Shibuya H, Eshima N., Terashi H., Analysis of 256 cases of basal cell carcinoma after either one-step or surgery in a Japanese institute, *Journal of Dermatology*, 39, 68-71, 2011
- ### 2. 学会発表
- [1] 江島伸興、新型インフルエンザ感染の統計解析、日本計算機統計学会 25 回大会、函館市 亀田福祉センター、2011年5月7-8日
 - [2] 江島伸興、研究分野を超えて：10年間のリエゾン型研究の実践、第4回横幹連合コンファレンス、北陸先端科学技術大学院大学、2011年11月28-29日
 - [3] Nobuoki Eshima. Path analysis for generalized linear model systems, ISI Congress 2011, Dublin, Ireland, Dublin Convention Centre, Dublin, Ireland, Aug. 21-26, 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

PET臨床研究の体制整備研究

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PET臨床試験における体制に関して米国ワシントン大学の臨床研究体制に携わったことを報告し、日米のPET試験について考察する。

A. 研究目的

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:POC 試験）大変重要なプロセスとなる。近年、PET（Positron Emission Tomography）を用いて、末梢血から採取した薬物動態データのみならず、作用部位での薬物動態（D2受容体遮断薬を用いた脳における受容体占有率など）や、薬効（FDGによる機能評価）を用いて、少数例で新薬の評価を行うことにより、PETが早期臨床試験におけるPOCの役割を担いつつある。本研究では、筆者が客員研究員として留学している米国におけるPET研究施設を報告し、日本におけるPET臨床試験体制の参考とすることを目的とした。

B. 方法

ワシントン大学医学部Neroimaging laboratoryにおいて、PETを使用した臨床研究および治験の治験支援を行った。

C. 結果

米国ではPETのリガンド試験に関して、The

RDRC : Radioactive Drug Research Committee

（放射性同位元素研究委員会）に必要書類（物質特性、動物実験データ、臨床試験成績）を提出して認可後、ワシントン大学医学部のIRB（Institutional Review Board）の認可を受けて実施となる。ワシントン大学では動物試験（ラットや鳥：カラスなど）における研究も行っておりRDRCやIRBの基礎のデータとなる一方、安全性データに関しては米国のCRO(Contract Research Organization)と契約して、実施されている。具体的には筆者は新規化合物Xに関する脳の移行性を調べる臨床研究の書類作成およびRDRC、IRBへの提出を行った。臨床試験の詳細については企業から依頼された経緯とその契約のために記載できないが、RDRC : Radioactive Drug Research CommitteeからIRBに至るまでの文書作成に関しては、日本では研究者が主体であるが、ワシントン大学医学部では医学雑誌編集者の経験を持つ文書作成支援者がClinical Research Assistantとして作成支援をしており、また臨床試験に関してはCROと契約して、ボランティアのリクルートを含めた試験実施支援を行っている。日本ではCROとSMO（Site Management Organization）が完全に分離しており、前者は製薬企業支援、後者は試験実施機関（医療機関）支援と明瞭に分けられているが、

米国ではCROが日本のSMOの分野も含めて一貫して支援している。PET試験の実施に関しては、ワシントン大学医学部附属病院にあるシーメンス製のPETを用いて、男性健康被験者を対象に2012年度に行う予定である。

D. 考察

ワシントン大学では、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体制を備えている。一方、日本では①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、③海外の開発技術の拠点が欧米主体になりつつある、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、また、③に関しては、大分大学医学部附属病院放射線部にPET（Positron Emission Tomography）を備えた施設「先端分子イメージング研究センター（分担研究者 森宣教授の報告を参照）を竣工させた。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。筆者は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。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、臨床試験体制を整備することができたが、今後は米国のPET試験体制を参考に、RDRCやIRBの文書作成支援を含む、研究者にとって有効な体制を構築していくことが、日本の臨床研究体制を前進する鍵となると考える。

E. 結論

ワシントン大学のPET臨床試験と日米の治験体制の違いなどを概括した。同時に大分大学の特徴であるCTUと先端分子イメージングセンターを整備したことにより、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。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」をさらに発展させて、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

グローバル早期臨床試験の日米の現状調査研究

分担研究者 上村 尚人 大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座 客員准教授
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 助教
今井 浩光 大分大学医学部臨床薬理学講座 助教

研究要旨：臨床試験、特に早期臨床試験に関わるレギュレーションに、日米で差異があるのかを検討した。米国INDは、日本の治験届けと異なり、（１）申請および審査が試験ごとではなく、開発プログラムごとの制度であり、（２）施設（責任医師）への治験の依頼、および、IRB審査の直接的な律速とならず、（３）２本目以降の審査期間は実質ゼロであり、（４）治験以外のアカデミックな臨床研究（例、シーズ開発）でも利用され、（５）英語で運用され、（６）FDAへの相談の直接費用も無料である。日米における早期臨床試験をとりまくレギュレーションの違いと、その運用面での差異が明らかになった。日米それぞれにおける初回の臨床試験の数は明らかではないが、INDの申請数と、我が国の初回治験届の数を年次事で単純比較すると、米国と日本では、その規模で、少なくとも８倍、多くて１０〜２０倍程度の差があり、米国が圧倒的な優位を保っているものと推定される。

A. 研究目的

本研究では、臨床試験、特に早期臨床試験に関わるレギュレーションに、日米で差異があるのか、また、差異が存在しているとしたら、それが第I相試験のみならず、臨床試験全体のあり方にどう影響しているのかを検討した。

B. 研究方法

臨床試験、なかでも第I相試験をとりまくレギュレーションの違いについて、公開されている情報をまとめた上で、その運用の実際についての情報を包括的に収集した。

C. 研究結果

米国におけるINDの運用

米国で新薬を用いて初めて治験を開始する場

合には、アメリカ食品医薬品局(FDA)に対して新薬治験許可申請 [Investigational New Drug Application (IND)] を申請する必要があることはよく知られている。INDの審査期間は、30日であり、仮に30日以内に、FDAからの異議連絡が無い場合には、臨床試験を開始することが可能である。FDAがINDで申請された臨床試験の全体、または一部の延期・中止を命じることをクリニカルホールド (Clinical Hold) と呼ぶ。クリニカルホールドの決定がなされると、計画どおりに試験を開始できないことになるが、適切に計画された早期臨床試験がクリニカルホールドになることは、比較的稀である。クリニカルホールドにはつながらない任意の助言については、臨床試験を続行しながら対応することが可能である。実際に、30日以内に異議連絡が無く、ノーコ

メントのまま、試験が開始されることも稀ではない。FDAは、同意説明についての助言をおこなうことはあるが、同意書そのものに関しての審査は行わない。(同意書そのものは、IRBが審査する。) 依頼者は、FDAのIND 30日審査期間中に、治験責任医師(医療機関)に対して治験を依頼することが可能である。IRBでの審査は、INDとは独立した行為であるので、IRBへの審査依頼は、INDの申請がなされる前でも後で良く、実際にはINDの申請と平行して行われることが多い。そうする事により、INDの審査期間中に、IRBの審査を終了させておくことが可能である。多くの場合、IND申請から30日後には、IRBの承認が得られ、予定どおりのタイムラインで試験を開始することが可能である。

日本の初回治験届

治験届けでの初回審査が、「30日調査」であることから、米国との審査期間は、同等であり、日本の治験届と米国のINDでは、申請から試験開始までに要する時間も同等と誤解されがちである。我が国においては、「新有効成分薬物、新投与経路薬物及び新医療用配合剤について初めて届出をした治験依頼者は、厚生大臣(厚生労働大臣)への届け出をした日から起算して30日経過した後でなければ、治験を医療機関に依頼してはならない」(いわゆる30日調査)とされており、医療機関が、医薬品医療機器総合機構(PMDA)での30日調査が終了しない段階で治験を依頼されることは無い。よって、30日調査が終了するまで、IRBでの審査も開始できない。また、治験届では、プロトコルに加えて、説明文書や同意書、さらに症例報告書も実質的な審査の対象となっているため、それらが、30日調査の結果により、変更となる可能性は決して

低くはない。仮に、国内でIRB審査が30日調査と平行して実施可能であったとしても、プロトコルの変更、同意文書、同意書の変更が生じた場合には、IRBの審査をもう一度やり直す必要があるので、現実的には、IRBの審査は、PMDAからのコメントを待ってから開始せざるを得ないと言える。

このように、初回の届け出にかかわる審査期間は、日米で同等であるが、運用面での違いがあり、実態は、我が国での治験の開始は、初回治験届けから、30日調査を経て、さらにIRBでの承認を得る、という流れが必要であり、治験届から30日で試験を開始できない。

2回目以降の治験にかかわる環境

米国の場合

米国で最初に行う治験を開始するには、IND申請が必要であることはよく知られている。INDは、1本の臨床試験を対象としたものではなく、プログラム(化合物と剤型、時に適応症)に対するものであり、2回目以降の治験については、INDがカバーする研究の目的の範囲を逸脱しないかぎり、初回に申請したIND下でプロトコルを提出し試験を行うことができ別に新たにINDを申請する必要は無い。例えば、ヒト初回投与試験(FIM)からPOCまでを、いわゆる早期臨床試験として実施する場合には、その大まかなプラン(General Investigational Plan)を示しておくことで、FIM試験(あるいは、First-in-US)に引き続いて実施される試験については、IRBの承認が得られてさえいれば、そのまま試験を開始することが可能であり、法的にはFDAの審査に関する待ち時間は無い。つまり原則的には、プロトコルを提出しても、FDAの審査が律速とはならない。

日本の場合

初回治験届と同様に、n回治験届においても、PMDAでの実質的な審査が施設への治験依頼とIRBでの審査を先行する。よって、n回治験届は、治験を依頼する日の2週間以上前に提出する必要がある。n回治験届に関わる事項が終了しないと、医療機関に対して治験の依頼できない、すなわちIRBの審査も開始できないので、米国と比較すると試験の開始が遅れることになる。

初回に実施される臨床試験のタイプの違い

米国の場合

米国では、商業治験以外にも、大学などアカデミア発のシーズ開発などの臨床研究分野でもINDが利用されている。また、海外で先行実施された臨床試験をもとに、次のステップの試験を開始することが可能である。例えば、米国外でFIM試験をおこない、その結果をうけて、米国でPOC試験を開始する、というようなことも可能である。

日本の場合

初回治験届は、いわゆる治験を対象としており、一部、医師主導型治験もあるものの、大部分が商業治験であることが推測される。原則的に、我が国で後期開発を実施するには、日本人の第I相試験が求められるため、初回治験届は、健常人を対象とした第I相試験が多く含まれる。

使用する言語について

米国の場合

申請書類は、英語である。規模を問わず、日系製薬企業もふくめて米国以外に本社をもつ依頼者も利用しやすい。

日本の場合

申請書類は、日本語である。日系企業、日本に支社を置く大手外資製薬企業以外が、日本に治験を持ち込むのは困難である。

対面助言など

米国の場合

FDAへの相談は、無料である。ただし、FDAが多忙なため相談が許可されないことも多い（その場合、FDAから書面で拒絶の理由または相談への回答が供給される）。相談は、英語で行われる。規模を問わず、米国以外に本社をおく依頼者も利用しやすい。

日本の場合

医薬品第I相試験開始前相の費用は、4,239,400円と、諸外国と比較して突出して高額である。ただし、面談そのものが許可されないケースは稀である。相談の公式言語は、日本語で行われる。言語の面、費用の面でも、日系企業や日本に支社を置く大手外資製薬企業以外が、対面助言を行うのは困難である。

INDと初回治験届の申請数の差

既に述べたとおり、INDはプログラム毎の申請であり、治験届は、プロトコル毎のものである。そのため、ここでは、INDの数と、初回

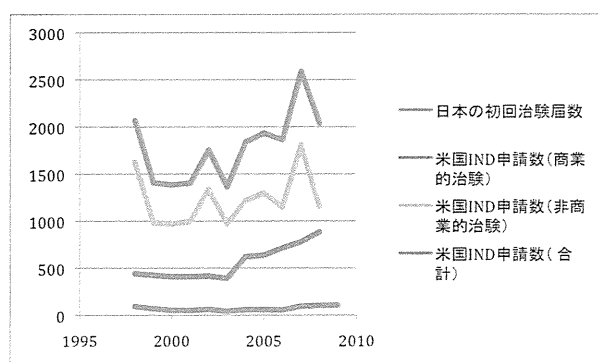
治験届の数を比較することで、日米の臨床試験運用の規模を比較した。

IND

1998?2008年の10年間で、年間の申請数は約1500?2000程度で推移しているものと思われる。商業治験のIND数は、上昇傾向にあり、近年、年間約800前後と推測される。

初回治験届

2000年代前半に、いわゆる治験の空洞化がおり、年間50件ほどで推移したのち、2008年には、105件まで回復した。



D. 考察

米国INDは、日本の治験届けと異なり、(1) 申請および審査が試験ごとではなく、開発プログラムごとの制度であり、(2) 施設(責任医師)への治験の依頼、および、IRB審査の直接的な律速とならず、(3) 2本目以降の審査期間は実質ゼロであり、(4) 治験以外のアカデミックな臨床研究(例、シーズ開発)でも利用され、(5) 英語で運用され、(6) FDAへの相談の直接費用も無料である。米国は、文字通り、世界の臨床試験の中心的な役割を担っており、INDを利用することで、米

国はもとより、外国(米国外)の依頼者が、米国を早期臨床試験の拠点として位置づけ、積極的に米国での臨床試験を実施している。治験依頼者は、大手製薬企業はもとより、中小規模の製薬企業から、ベンチャー企業、さらには、アカデミアの研究者まで、幅広い。日米それぞれにおける初回の臨床試験の数は明らかではないが、INDの申請数と、治験届の数を年次事で単純比較すると、米国と日本では、その規模で、少なくとも8倍、多くて10?20倍程度の差があり、米国が圧倒的な優位を保っているものと推定される。内資系製薬企業でも、グローバル化したものは、すでに開発の拠点を米国に移している。我が国の現状の制度と運用の仕方では、国内における早期臨床試験は、ドメスティックなもの、外資が実施する後追い型の臨床試験のみという状況が当分続くと考えられる。米国は、臨床試験の実力で、日本を圧倒している一方で、世界の研究者が、我が国をグローバル早期開発の拠点と位置づける可能性は限りなくゼロに近いものと思われる。

E. 結論

日米における早期臨床試験をとりまくレギュレーションの違いと、その運用面での差異が明らかになった。米国と日本での初回の臨床試験の数を、米国IND申請数と我が国の初回治験届数から推定すると、少なくとも8倍、多くて10?20倍程度の差があり、米国が圧倒していることが示唆された。

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, 国際共同治験の真のパートナーになるために: GCRCの改革と現状, 臨床評価

137(2), 455-456, 2011

[2] 上村 尚人, 早期探索的臨床試験, 臨床薬理, 42(4), 222-225, 2011

2. 学会発表

[1] 上村尚人, 早期探索的臨床試験(E-IND試験)をどううごかしているのか: 早期臨床試験国際会議 in Beppu, 2011年1月29日(水)別府

[2] 上村尚人, English Session 3 座長, 第32回日本臨床薬理学会年会, 2011年12月1日, 浜松

[3] 上村尚人, 意義の高い製造販売後情報収集への障壁解決に向けて, ワークショップ「製造販売後調査、臨床試験の課題と展望」, 第32回日本臨床薬理学会年会, 2011年12月1日, 浜松

[4] 上村尚人, いま、世界では, 大阪大学拠点キックオフシンポジウム, 2012年1月25日(水)大阪

[5] 上村尚人、内田英二(司会), 医療機関および企業の取り組みと考える, 第2回早期臨床試験国際会議, 2012年2月18日(土), 福岡

その他(セミナー等)

上村 尚人(司会), First in Human 試験セミナー&ワークショップ 平成23年9月23日

(対象: 大学・企業の基礎研究者・臨床研究者・開発担当者・臨床研究支援担当者など)

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

グローバル医薬品開発におけるアジア試験の意義

分担研究者 岩崎 甫 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 特任教授

研究要旨：グローバル医薬品開発におけるアジア試験の意義について、製薬企業の医薬品開発の責任者という立場に基づいて、本社の開発担当者として現在の主流であるグローバル開発におけるアジア地区における試験の戦略的価値とその方法論を討議し、また実際にアジア試験の運用を行うことにより、実施に伴う諸問題を検討した。アジア地区における試験は、当該地域における疾患の頻度や医療上の必要性を把握することにより、グローバル開発における価値を有することが確認され、日本がその企画や実施において重要な位置を占めることが重要であることが示された。

A. 研究目的

グローバル医薬品開発におけるアジア試験の意義の検証

B. 研究方法

グローバル規模の製薬会社において日中韓の東アジア試験を立案し、その実施を通して、アジア試験の価値とその実施上の課題について解決策を検討した。

（倫理面への配慮）

試験計画並びにその実施方法において、日本人患者のみならず東アジア諸国の患者への不利益が生じないことに留意した。

C. 研究結果

アジア試験はその地域の疾患の頻度や医療上の治療に必要な場合においてはグローバル試験においても重要な位置づけが得られ、その必要性は高いことが確認された。

D. 考察

アジア試験の施行においては各地域の基礎的また疫学的なデータの充実が急務であり、試

験の価値を明確に示すことができる。

E. 結論

アジア試験の価値は高く、その意義は十分に存在する。的確な準備の下でアジア試験は推進すべきである

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

[1] 岩崎甫：グローバル臨床試験の実施と課題、瀬戸内国際臨床試験カンファレンス,15.10, 2011, 松山

[2] Masaru Iwasaki, Corporations and cancer treatment in Asia. 8th Asia Cancer Forum, JSCO 29.10, 2012, Nagoya

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

医師主導臨床研究の質向上のための実践的教育方法の研究

分担研究者 小手川 勤 大分大学医学部臨床薬理学講座 准教授

研究要旨：治療の発展のためには、質の高い臨床研究のエビデンスを発信していく必要がある。医師が実施する臨床研究について、より発展的な教育システムが求められている。大分大学医学部附属病院では、医師主導で行われる自主臨床研究について、総合臨床研究センターによる支援を行ってきた。今回の研究では、その支援プロセスの中から、今後一層の教育が必要な課題を明らかにした。臨床研究を単なる研究で終わらせるのではなく、その成果が臨床現場に広く普及できるようにするために、臨床研究の科学性、倫理性、信頼性保証について、研究者（医師）および支援スタッフ教育・育成を行うと同時に、複数の施設を支援することで研究全体の質を保証するシステムを構築していくことが重要と考えられた。

A. 研究目的

医師（研究者）主導で行われる臨床研究が数多く報告されるようになってきた。これらは論文等で発表され、研究者の業績となるが、そこまでとどまっているようでは国民の期待に応えることはできない。そもそも臨床研究は、医療の発展のために行われるべきものであり、その成果は国内にとどまらず世界の多くの患者に適応・応用できるようになって、始めてその意義が生まれる。そのためには、当局による承認等が不可欠であり、臨床研究の科学性、倫理性、信頼性を保証するシステムが不可欠である。また、このようなシステムは信頼できるエビデンスをわが国から世界に向けて発信していくうえでも重要である。

わが国の問題点として、企業主導の臨床研究（治験）以外の、研究者主導の臨床研究については、多くの場合、科学性、倫理性、信頼性保証の観点で、承認申請データとして利用可能な水準に達していない。多くの研究者は熱心に研究を行うが、その成果を最終的にどのように臨

床現場に普及させるかについての視点に乏しく、承認等に至るために必要なプロセスに関する認識が乏しい。また、大学発のシーズを開発する場合、承認等に至るためには探索的研究から検証的研究までの複数の臨床研究を効率的に行う必要があるが、それらを戦略的に行う視点も乏しい。

臨床研究の成果を、臨床現場に普及させるための科学性、倫理性、信頼性保証、さらにはシーズの戦略的開発のためには、研究者および研究支援者の教育・育成、業務支援のための組織構築が重要となる。本研究では、そのための方策を明確にし、今後の中核病院のあるべき姿について方向性を確立することを目的とした。

B. 研究方法

医師主導の臨床研究について、その計画書を調査し、科学性、倫理性、信頼性保証を行う上で問題となる点を抽出し、今後の方策について検討した。

C. 研究結果

1. 臨床研究の科学性

科学性の観点から、信頼性に大きく影響する問題点として以下が抽出された。

1) 研究仮説

仮説を明確にするための対象集団、介入方法、エンドポイント設定が必ずしも明確でない。

2) データマネージメント

研究で得られるデータの測定方法、収集方法、記録方法が必ずしも明確でない。症例報告書等による正確なデータ収集が行われていないケースも多い。

3) 症例数設定

結論を得るための統計学的設定根拠よりも、実施可能性で症例数を設定するケースが多い。このため、臨床研究を行っても結論の信憑性が確保しにくい。

4) 登録・割付け方法

割付けの方法論、責任体制、独立性に関する検討が必ずしも十分でない。

5) 第三者的効果・安全性評価

臨床研究の進捗、有害事象、有効性および安全性に関する報告を受け、継続の是非、プロトコル改訂、研究成績の公表等について勧告等を行う第三者的審査委員会の設置がなされていない場合が多い。

2. 臨床研究の倫理性

1) 臨床試験データベース登録

データベースへの登録は当然であるが、データベースの利用、すなわち、研究を企画する段階で、世界的な同種の研究の開始、実施状況を十分に調査することが十分に行われていない。

2) 説明文書・同意書

補償、個人情報保護といった倫理上の重要な項目の内容が十分に検討されていない。

3) 有害事象報告

計画書で明確に規定されていない。実際に、有害事象があったのか、きちんと報告されたのか

についてチェック、監視する体制が無い。

3. 臨床研究の信頼性

1) モニタリング

倫理指針等のルールを遵守して実施されているかどうか、計画書どおりに実施されているかどうか、データが適切に測定、収集、記録されているかについてのモニタリングがなされるケースは少ない。

2) 監査

治験と異なり、ルールを遵守して実施されたか、ルールを遵守するための実施体制は整っていたか等について保証するためのシステムそのものが無い。

4. 臨床研究の戦略的位置づけ

1) 検証的臨床研究：臨床研究の成果を広く普及させるためには、治験として承認申請するか、あるいは高度先進医療を目指すかの2つの方向性がある。しかし、このような方向性の視点が研究者（医師）には乏しい。

2) 探索的研究：戦略的に研究を位置づけ、次のステップに向けた研究計画をたてる視点が乏しい。

D. 考察

臨床研究の科学性、倫理性、信頼性を保証するために必要な事項を教育する体制が必要と考えられた。また、科学性、倫理性、信頼性を保証できるように研究者を支援するスタッフの育成も急務と考えられた。

研究の支援は、審査委員会承認後から始めるのではなく、研究を企画する早期の段階から、科学性、倫理性、信頼性保証、さらには戦略的開発の視点をもって計画をたてていく必要がある。そのためにも、研究者を支援する人材の育成、支援体制の構築が必要と考えられた。

また、質の高い臨床研究を行うためには、十分な症例数を確保するために多施設共同研究が

行われる。研究支援スタッフおよび研究支援体制は、単独の施設の支援だけでなく、むしろ複数の施設を支援し、研究全体の質を保証できる支援システムとする必要がある。

E. 結論

質の高い臨床研究を行える医師および支援スタッフの育成に向けて、より一層の教育が必要な課題が明らかとなった。今後、これらの課題について、知識をスキルとして身につけるための教育システムを構築する必要がある。

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

東アジア共同試験の実施体制の構築

分担研究者 今井浩光 大分大学医学部臨床薬理学 助教

研究要旨：東アジア、特に日本、韓国、中国における共同試験の推進は、我が国における治験・臨床研究の推進のための具体的方策の一つとして、その有用性が指摘されている。ただし、実施においては各国の治験・臨床研究についての基準・規則の他、医療システム、医療慣習、生活習慣や国民性の違いなど、解決すべき課題が多い。昨年度の厚生労働科学研究費補助金事業の報告書で日韓共同臨床研究の実実施計画や準備段階における問題点の抽出を行った。本年はその実施を通して新たに抽出された問題点やそれへの対処について、検討を行った。

A. 研究目的

日韓共同試験の実施を通して挙げた問題点の抽出とその対処法の検討により、今後の東アジア共同臨床試験の実施体制構築のための具体的提言を行うこと。

B. 研究方法

実際に行った臨床試験は、薬物の動態及び作用発現において近年その重要性が指摘されている薬物トランスポーターについて検討するものである。薬物トランスポーターの機能に、併用薬物の他フルーツなど食品が影響を及ぼすことが明らかになってきた。フルーツは国、地域を超えて広く人類が日常的、継続的に摂取する食品であり、その薬物動態及び薬物の作用に及ぼす影響は臨床的意義が大きい。

臨床試験は、日本の施設としてJ-CLIPNET参加施設である大分大学医学部附属病院及び韓国の施設としてKoNECT参加施設であるソウル国立大学病院の共同研究として行われた。またサイエンティフィックアドバイザーとして、同じくJ-CLIPNETに参加する九州大学が関与することとした。本臨床

試験の実施を通して、課題の抽出及び対処法の検討を行った。

C. 研究結果

- ・プロジェクト全体の管理を行う機能を第三者に委託した。委託先は、国際共同治験の豊富な経験を有し、両国の試験実施体制に精通しているCROとした。
- ・試験概要は大分大学で原案作成後、両施設の研究者で検討を行った。それを元にプロトコルの作成は大分大学で行った。
- ・プロトコルは英語で作成した。我が国の大半の施設が未だ英語の書類での審査に対応できておらず、臨床研究審査委員会の審査では日本語での資料提出が求められる。大分大学においても英語での審査に完全に対応することが現状では不可であるため、日本語に翻訳したプロトコル及び日本語で作成した被験者への説明文書を臨床研究審査委員会での審査資料として提出した。ソウル国立大学での臨床研究審査では、試験プロトコルは英語版での審議が可能であったため、被験者への説明文書のみ韓国語で作成した。国際共同試験が増加し、試

験の各段階でのスピードが求められる現況を鑑みれば、我が国においても臨床研究審査委員会で英語資料での審議が可能となることが重要であると考えられた。

- ・被験者の遺伝子型判定は、各施設で有する測定法により行われた。解析の結果の妥当性を担保するために、第3者機関として九州大学において、遺伝子解析を再度行い、各施設での判定結果と齟齬がないことを確認した。セントラルラボでの解析一元化が簡易であるが、迅速なスクリーニングの実施や不要な遺伝子サンプルの国外移送を減らすためにも、各サイトでの一次検査と第3者機関での再検査を行う方法は、結果の信頼性向上に資するなど利点を有すると考えられた。遺伝子検体の移動については、日本から韓国、韓国から日本双方向に可能であることが確認された。この点については、中国の事情は異なり、中国からの遺伝子検体の輸出は非常に困難であるという問題があり、未だ解決されていない。
- ・薬物濃度の測定については、日本国内のセントラルラボ利用による一元化とした。血漿検体の韓国から日本への輸出は問題ないことを確認した。
- ・データマネジメントについては、多施設で利用できるデータマネジメントシステムであるPromasys®を利用した。本研究のデータはすべてPromasysに登録し、日本と韓国の共同試験で、このデータベースサービスが問題なく稼働することが確認された。データ入力フォームの作成において、日本と韓国で臨床検査値の表記が異なるものがあることが確認された。具体的には、赤血球数について、日本では $\times 10^4/\mu\text{L}$ が一般的であるが韓国では $\times 10^6/\mu\text{L}$ 、電解質濃度について日本では mEq/L に対して韓国では mmol/L 表記などである。今回は日本の単位

表記に統一を行った。

- ・臨床検査値の正常、異常の判断は、各施設の基準値を元に行った。
- ・臨床試験で行う血圧測定について、血圧は測定機器により、測定値が異なることが想定されるため、今回は日本で測定機器を購入し、それを韓国に送付した。機器は韓国でも医療機器として承認されているものを選択した。医療機器の通関手続きは問題がないことが確認された。
- ・使用薬物が韓国では未承認薬であったが、ソウル国立大学からKFDA担当部署に相談を行った結果、韓国への輸入及び臨床試験での使用が可能となり、日本から同ロット品の輸出を行い韓国での試験に使用した。
- ・本研究はアップルジュースとの相互作用を検討するものであるため、食品であるアップルジュースの輸出入が問題となった。平成23年3月に起こった東日本大震災後の原子力発電所事故の背景もあり、食品の韓国への輸出については非常に煩雑な手続きが必要となった。そのため、アップルジュースは、第3国であるアメリカ合衆国製のブランドのものを双方の施設で使用することにした。
- ・当初は被験者の食事内容も統一することを予定したが、上記のごとく食品の輸出入は困難であり、また元々の生活習慣に基づく研究の有用性が考えられたため、各国において標準的に摂られる食事内容とし、その構成成分やエネルギーを記録し、結果の解析の際に背景要因として検討可能となることとした。
- ・臨床試験の信頼性確保のため、品質保証担当者が両施設を訪問し監査を行った。

D. 考察

韓国との共同試験実施にあたり、両国特有の

状況により調整が必要な点の存在が明らかになったが、その各々について解決が可能であることが確認された。中国との共同研究実施については、中国からの検体、情報の輸出が困難となることが予想され、これは未だ課題として残っている。

生活習慣や医療慣習など、国、地域による環境要因の差異が存在するのは当然である。その影響を可能な限り小さくすることは試験を計画する上で重要であるが、臨床研究の目的はそのような違いを有する、所謂'real world'の個々の国民への還元であるので、臨床研究の実施においても違いは違いとして、すべてをコントロールするのではなく、差異を明確にし、それも因子として影響の有無を科学的に検討することが、国際共同臨床研究では重要であると考えられた。

む。

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

E. 結論

東アジア共同試験の実施に向けて、韓国との共同試験を行い、一部物品の輸送が困難であったが、解決が可能であることが確認された。

。今後状況の異なる中国との共同研究実施に向けての具体的検討が重要であると考えられた。

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）

プロジェクトマネジメント教育法の構築

分担研究者 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 助教
上村 尚人 大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座 客員准教授

研究要旨：

近年、国際共同治験の推進に伴って、治験のみならず臨床研究でもスピード、コスト、クオリティを含めた臨床試験の管理手法が必要になっている。より良い臨床試験プロジェクトチーム運営を考えるにあたって、プロジェクトマネジャーには、プロジェクトマネジメントスキル向上とともにコミュニケーションスキルや問題解決能力、リーダーシップ、プロジェクトを成功に導く執着心が必要である。また、プロジェクトマネジメントはプロジェクトマネジャー一人で実施するものではないため、プロジェクトチーム全体へのマネジメントの必要性を周知させることが最も重要である。プロジェクトマネジャーのマネジメントスキルだけでなく臨床試験チーム全体のスキル向上が、臨床試験を成功に導く鍵となると考える。

A. 研究目的

近年、国際共同治験の推進に伴って、治験のみならず臨床研究でもスピード、コスト、クオリティを含めた臨床試験の管理手法が必要になっている。大分大学医学部附属病院では平成19年度に早期臨床試験施設（クリニカルトライアルユニット）を開設し、開設当初からプロジェクトマネジメントを導入して早期臨床試験を実施してきた。我々が短期間に早期臨床試験実施可能施設となり得た背景にはプロジェクトマネジメント手法の存在があり、プロジェクトマネジメントは臨床試験の運営に対し非常に有用な手段であることを実感している。「プロジェクトマネジメント」という言葉自体はIT業界や建設業界ですですでに一般的な手法であり、製薬業界でもすでに導入されているが、臨床試験を実際に行う臨床現場ではほとんど導入されておらず、臨床試験のマネジメントに適したものにはなっ

ていない。そこで本研究で、臨床試験関係者にプロジェクトマネジメント手法を導入する場合の必要事項を検討した。

B. 研究方法

大分大学医学部附属病院では早期臨床試験施設（クリニカルトライアルユニット）開設時の平成19年度よりプロジェクトマネジメント手法を早期臨床試験に導入している。早期臨床試験は、短期間に多職種のスタッフがチームを形成し、臨床試験を安全に、確実に、できるだけ早い期間で終了できるように計画を立て、実施する。プロジェクトマネジメント導入4年間を振り返って、我々の経験をもとに実際に利用できる効果的なマネジメント手法を検討した。

C. 研究結果

クリニカルトライアルユニット開設当初は、