

⑨試験問い合わせ先

	WS実施前	WS実施後
医師	<p>1.大変良く知っていた 0%</p> <p>2.よく知っていた 20%</p> <p>3.少し知っていた 60%</p> <p>4.全く知らなかった 20%</p>	<p>1.大変良く理解できた 20%</p> <p>2.よく理解できた 80%</p> <p>3.少し理解できた 0%</p> <p>4.全く理解できなかった 0%</p>
医師以外	<p>1.大変良く知っていた 0%</p> <p>2.よく知っていた 13%</p> <p>3.少し知っていた 26%</p> <p>4.全く知らなかった 61%</p>	<p>1.大変良く知っていた 13%</p> <p>2.よく知っていた 51%</p> <p>3.少し知っていた 36%</p> <p>4.全く知らなかった 0%</p>

⑩研究費提供組織

	WS実施前	WS実施後
医師	<p>1.大変良く知っていた 0%</p> <p>2.よく知っていた 13%</p> <p>3.少し知っていた 47%</p> <p>4.全く知らなかった 40%</p>	<p>1.大変良く理解できた 20%</p> <p>2.よく理解できた 80%</p> <p>3.少し理解できた 0%</p> <p>4.全く理解できなかった 0%</p>
医師以外	<p>1.大変良く知っていた 3%</p> <p>2.よく知っていた 10%</p> <p>3.少し知っていた 18%</p> <p>4.全く知らなかった 69%</p>	<p>1.大変良く知っていた 10%</p> <p>2.よく知っていた 49%</p> <p>3.少し知っていた 38%</p> <p>4.全く知らなかった 3%</p>

		⑪ IRB連絡先	
		WS実施前	WS実施後
医師		<p>1.大変良く知っていた 0%</p> <p>2.よく知っていた 20%</p> <p>3.少し知っていた 33%</p> <p>4.全く知らなかった 47%</p>	<p>1.大変良く理解できた 20%</p> <p>2.よく理解できた 73%</p> <p>3.少し理解できた 7%</p> <p>4.全く理解できなかった 0%</p>
医師以外		<p>1.大変良く知っていた 0%</p> <p>2.よく知っていた 8%</p> <p>3.少し知っていた 15%</p> <p>4.全く知らなかった 77%</p>	<p>1.大変良く知っていた 5%</p> <p>2.よく知っていた 56%</p> <p>3.少し知っていた 39%</p> <p>4.全く知らなかった 0%</p>
		⑫ 試験実施施設	
		WS実施前	WS実施後
医師		<p>1.大変良く知っていた 7%</p> <p>2.よく知っていた 27%</p> <p>3.少し知っていた 33%</p> <p>4.全く知らなかった 33%</p>	<p>1.大変良く理解できた 20%</p> <p>2.よく理解できた 80%</p> <p>3.少し理解できた 0%</p> <p>4.全く理解できなかった 0%</p>
医師以外		<p>1.大変良く知っていた 2%</p> <p>2.よく知っていた 13%</p> <p>3.少し知っていた 18%</p> <p>4.全く知らなかった 67%</p>	<p>1.大変良く知っていた 10%</p> <p>2.よく知っていた 46%</p> <p>3.少し知っていた 44%</p> <p>4.全く知らなかった 0%</p>

⑬試験スケジュール		
	WS実施前	WS実施後
医師	<p>1.大変良く知っていた 7%</p> <p>2.よく知っていた 20%</p> <p>3.少し知っていた 46%</p> <p>4.全く知らなかった 27%</p>	<p>1.大変良く理解できた 27%</p> <p>2.よく理解できた 73%</p> <p>3.少し理解できた 0%</p> <p>4.全く理解できなかった 0%</p>
医師以外	<p>1.大変良く知っていた 3%</p> <p>2.よく知っていた 5%</p> <p>3.少し知っていた 31%</p> <p>4.全く知らなかった 61%</p>	<p>1.大変良く知っていた 5%</p> <p>2.よく知っていた 44%</p> <p>3.少し知っていた 51%</p> <p>4.全く知らなかった 0%</p>

総合臨床研究センターの充実の方法論

分担研究者 野口 隆之 大分大学医学部附属病院長
大分大学医学部麻酔科学 教授

研究要旨：日本におけるアカデミアの臨床研究支援の在り方を検討するために、大分大学医学部附属病院総合臨床研究センターの機能の強化、充実を図るために整備を通して、より有効な方策の検討を行った。今年度は具体的に、1) 医師主導型治験のための整備、2) 自主臨床研究支援体制の整備、3) 治験貢献賞制度導入の効果の検討により行い、治験・臨床研究推進のためのインフラストラクチャーの拡充とその効果の検討を行った。

A. 研究目的

大分大学では治験中核病院としての機能充実のため、平成20年に総合臨床研究センター(GCRC)を設立し、院内及びネットワークの治験、臨床試験の推進を目指して体制整備を行ってきた。本研究期間内に、欧州や米国型GCRCの視察も行い、設立後も順次部門の再編や新たな取り組みの導入を行ってきた。本年度は機能整備の目標の一つであった医師主導型治験実施体制の整備を始め、どのような機能や整備が大学病院GCRCとして有効であるかを、整備の実践を通して検討することを目的とした。

B. 研究方法

平成24年度に行った、大分大学医学部附属病院総合臨床研究センターの体制整備のための具体的取組を通じて、その効果を検討した。主な取り組みは以下のものである。

- 1) 医師主導型治験のための標準業務手順書整備
- 2) 自主臨床研究を支援する専任CRCの配置
- 3) 平成23年度に開始した治験貢献賞制度の効果の検証

C. 研究結果

1) 医師主導型治験のための整備

標準業務手順書の改良、整備のために、グローバルCROにてデータマネジメント及び品質保証業務の豊富な経験を有する職員の雇用を行った。このスタッフを含めて院内でチームを組織し、標準業務手順書を作成した。また、昨年度設置した品質保証部に、厚生労働省において審査担当経験を有する者を招聘し、品質保証体制の整備を行った。また製薬企業の品質保証担当者を招き、学内で臨床試験における品質保証の教育講演を実施した。

これらの整備により、関連書類整備を始めとする膨大な作業の整理・推進と高い品質の要求を満たす実施体制が構築できたと考えられた。

2) 自主臨床研究を支援する専任CRCの配置

治験支援部門であるCRC部門から独立して、自主臨床研究の支援を行うCRCを配置した。第1相試験を含めた治験コーディネ

ネット経験を有する、日本臨床薬理学会の認定CRCを担当者とした。また専任の臨床検査技師を置いた。その結果、PET(Positron Emission Tomography)を用いた新たな形の臨床研究の支援も可能となり、認知機能障害者を対象とするPETを用いた臨床研究の支援を行い、円滑な試験実施が可能であった。

3) 平成23年度に開始した治験貢献賞制度の効果の検証

治験責任者に対するインセンティブ付与により、さらなる治験推進を目的として平成23年度より同制度を開始した。具体的には、治験実施貢献賞と特別賞各1名(2診療科)を選定した。今年度の両診療科の実施試験数は昨年度より増加し、インセンティブ付加による効果の可能性が考えられた。本制度の有用性が予想されるため、本年度以降も継続することとした。

D. 考察

近年の臨床試験を取り巻く環境は、分子標的薬の登場など介入の変化、またマイクロドーズ試験やPET試験など試験方法論の変化、医師主導治験など実施体制の変化、さらにネットワーク試験の必要性の増加など、多様性を増している。アカデミアの臨床研究支援機能に求められるものも絶えず変化しており、それに応じた柔軟な体制整備が重要である。当院で行った体制整備は、新たな形の臨床試験の支援を可能とし、アカデミアにおける支援体制のあり方として有用であると考えられた。

E. 結論

従来型の治験のみならず、医師主導治験や特殊な自主臨床研究など、新たな形への対応

を図るべく、組織変更、専門職員の雇用及び教育を行った。これらにより治験中核病院としての機能拡大が可能であった。

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

多施設共同研究の方法論

分担研究者 門田淳一 大分大学医学部総合内科学第二講座 教授

研究要旨：

臨床研究（自主研究）が、地域ネットワーク組織を活用することで、多施設共同研究に多くの被験者が集積でき、質の高い前向き臨床研究が遂行可能かどうか検討した。多くの被験者が集積され、研究が達成できた。地域ネットワーク組織が、プロトコルの作成検討会や倫理セミナーを開催し、倫理指針が守られ、質の高い臨床研究が達成された。多施設共同の臨床研究に地域ネットワーク組織の活用は極めて有用であった。

A. 研究目的

臨床研究により、医療の質の向上に必要な科学的根拠（エビデンス）が作られるが、そのエビデンスの強さは研究の質によって決まる。さらに、研究の質には被験者の数が大きく関与する。多施設による共同研究は、多くの被験者を集めることが可能なため、今後、多用される臨床研究の方法と考えられる。

既存の地域ネットワーク組織を活用することで、質の高い臨床研究が遂行可能かどうか、今年度は、基礎疾患を有する患者群に発生した感染症での臨床研究を検討した。

B. 研究方法

感染症への対策や対応、研究を支援する地域の医療者ネットワーク組織である「特定非営利活動法人感染制御大分ネットワーク」を活用し、本学で立案した多施設共同による自主研究が、能率よく行なわれるかどうか検討した。

今回検討した臨床研究は「透析患者に発症した肺炎治療における抗菌薬の有効性と安全性に関するオープン比較試験」と「基礎疾患を有するインフルエンザ治療におけるマクロライドの

有効性に関するオープン比較試験」である。

ネットワーク組織を活用したのは以下の項目である。

- 1) 研究に対する参加施設の募集。
- 2) 研究計画書（プロトコル）の策定および説明会。
- 3) 地域での臨床研究倫理セミナーの開催と臨床研究倫理委員会の資料の作成協力。
- 4) 研究の被験者の登録者人数の把握と、各施設への研究遂行状態の連絡。
- 5) 研究結果の解析や論文化の支援。

C. 研究結果

- 1) ネットワーク組織を通じて、多施設共同臨床研究への参加を施設に呼びかけた結果、「透析患者に発症した肺炎治療における抗菌薬の有効性と安全性に関するオープン比較試験」には5施設が、「基礎疾患を有するインフルエンザ治療におけるマクロライドの有効性に関するオープン比較試験」には6施設が参加した。
- 2) ネットワーク主催によるプロトコル検討会および説明会を行なった。
- 3) ネットワーク主催による臨床研究倫理セミ

ナーを開催した。

4) 臨床研究倫理委員会がない施設では、ネットワークが主導し、大分大学医学部の臨床研究倫理委員会で、同時期に審議した。

5) ネットワーク組織は、研究の遂行状況を、各研究参加施設に報告した。

6) ネットワークが主導し、検体の収集および検査結果の解析、論文化の支援を行なった。

7) これらの多施設共同研究によって、基礎疾患を有する被験者を対象とした質の高い前向き研究が遂行できた。

D. 考察

既存の地域ネットワーク組織を活用することで、被験者集積システムが上手に機能し、予定の研究期間内で達成できた。また、検体の収集、解析を支援することで、スムーズに研究が遂行できた。今後、これらの臨床研究の結果は、学術集会での発表や、学術雑誌での論文化が行なわれる予定である。ネットワーク組織による研究参加者に対するプロトコール検討会や倫理セミナーの開催で、参加施設の研究内容や倫理性も向上・維持することができた。また、各施設の臨床研究倫理委員会への提出書類作成などをネットワーク組織が行なうことで、日常診療で多忙な学外研究者の共同研究への参加負担をできる限り軽減することができた。

臨床研究は、疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、患者の生活の質の向上のために必要かつ重要な医学研究である。医療の質の向上に必要なエビデンスが作られるが、そのエビデンスの強さは研究の質によって決定される。

本研究が検討した臨床研究は、いずれも基礎疾患を有する患者に発症した感染症の治療に関する前向き研究である。一般的に、基礎疾患を有する患者に発症する急性疾患に対する前向き研究は、登録症例に限られ、臨床研究の遂行が難しいのが現状である。この研究を通じて、既

存のネットワーク組織の活用により、地域における多施設共同研究が、通常の方法では登録症例が少ない研究においても十分な症例数が集積されるとともに、速やかに、能率的で、かつ質の高い研究が行われることが明らかになった。

わが国の医学研究は、基礎分野においては世界的に高い評価を得ているが、臨床研究においては、やや遅れをとっていると言われている。日本に対してはもちろんのこと、世界に対しても質の高いエビデンスを作ることは、日本の医学に求められる大きな課題である。

このような地域ネットワーク組織の活用によって、エビデンスの強い研究を地方から発表することが可能である。

現在、同様の方法で、ほか3件の臨床研究（自主研究）、1件の治験を行なっている。

E. 結論

研究の被験者が、確実に集積され、研究予定期間内に研究が達成できた。また、プロトコールの検討会や倫理セミナーの開催などを行なうことで、質の高い研究が達成された。以上より、多施設共同研究に、地域ネットワーク組織の活用は極めて有用であった。

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

2. 学会発表

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

ネットワークにおける臨床研究倫理審査委員会のあり方

研究分担者 中野重行 大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座 客員教授

研究要旨：「豊の国IRB連絡協議会」は、大分県内にある治験を含む臨床研究を実施している医療機関に存在する臨床研究倫理審査委員会（IRB）の横の連携を図るために、2006年にネットワークで結成したものである。過去8回の協議会の会合を通じて行われた議論から、国内における臨床研究コーディネーター（CRC）の育成は順調に進んできたが、臨床試験を含む臨床研究への理解は、臨床研究を実施する医師サイドと被験者となる患者を含む一般市民サイドが、依然として不十分である現状が明らかになってきた。特に、医師は診療活動で多忙のために、次々と改定されてきた臨床研究に関する倫理指針等の現状を的確に把握する余裕と動機が乏しいのが実情である。医師とCRCの意識調査を行い、治験を対象にして法制化されているGCP（法律）と治験以外の臨床研究を対象にした倫理指針（ガイドライン）の二本立てになっているわが国の現状については、分かり難いので改善が必要であることが示された。また、治験の同意説明文書が膨大な量になってきている現状について、うつ病患者で調査を行い、提供する情報を分類整理してわかりやすく提示する必要があることが示唆された。これから臨床研究を実施しようとする医師にとって必要な基本的事項を盛り込んだ、読みやすい単行本「臨床試験ベーシックナビ」（医学書院、2012年2月発行）を全国の仲間と一緒に出版した。分担研究者は「研究チーム」、「プラセボ」、「臨床試験の歴史」の項の中で、臨床研究における「医師の役割と責務」を分かりやすく解説した。これをテキストブックにして、医師を対象にした講演会を行った（2012年11月）。また、一般市民を対象にした講演会を4回開催して、一般市民の健康に役立つお話の中で、創薬と育薬、さらには創薬育薬ボランティアについての解説を行い、この分野の啓発活動の一環とした。

A. 研究目的

「豊の国IRB連絡協議会」は、大分県内の治験を含む臨床研究を実施している医療機関に存在する臨床研究倫理審査委員会（IRB）の横の連携を図るために、ネットワークで2006年に結成したものである。過去8回の協議会での会合を通じて行われた議論から、国内における臨床研究コーディネーター（CRC）の育成の方は順調に進んできたが、医師サイドの臨床試験を含む臨床研究への理解は、依然とし

て不十分であり、被験者となる患者を含む一般市民サイドについても同様な問題が存在している現状が明らかになった。

わが国の医師は診療活動で多忙のために、次々と改定されてきた臨床研究に関する倫理指針等の現状を的確に把握しておく余裕がなく、動機付けも乏しいという現状が考えられる。また、IRBの審議し際して提出される同意説明文書が膨大な量になっている現状があり、患者の病態によっては適切な提示の仕方には

なっていない可能性がある。

そこで本年度は、本研究分担事業として以下の事項を目的とした。

- (1) 臨床研究を実施する医師にとって役立つツールを医師に提供し、臨床研究担当医師の果たすべき役割を整理して提示すること
- (2) 治験を対象にして法制化されているGCP(法律)と治験以外の臨床研究を対象にした倫理指針(ガイドライン)の二本立てになっているわが国の現状について、医師とCRCの意識調査を行うこと
- (3) 治験の同意説明文書が膨大な量になっている現状について、うつ病患者がどのように感じているかを調査して、分かりやすい同意説明文書のあり方を考えること
- (4) 一般市民サイドの啓発活動の一環として、治験を含む臨床研究の理解を高めるために講演会を開催して、創薬と育薬、さらには創薬育薬ボランティアについての解説を行うこと

B. 研究方法

医師がこれから臨床研究を実施しようとする際に役立つ基本的な事項を盛り込んだ実践的な単行本を、全国の同士と共同して作成し、これを基に医師を対象にした講演会を開催した。

医師およびCRCを対象にして、臨床研究に関する意識調査を実施した。

健康な一般市民とうつ病患者を対象にして、二種類の同意説明文書（通常わが国の治験で使用されている同意説明文書「S」（標準：standard）および「S」と文書量は同じであるが提供する情報を整理して3部構成にした同意説明文書「K」（区分け：kuwake）の2種類の同意説明文書を作成した。同意説明文書「S」は、わが国の治験で一般的に使用されている同意説明文書と同じ分量で、ページ数は27ページである。同意説明文書「K」は、提供する情報を3部に整理してそれぞれ別冊

子にしたもので、①治験に関する一般的な事項の簡潔な説明文書、②GCPに規定されている18項目を含む当該治験に関する説明文書、③高度の要請に応ずるためのより詳しい補充説明文書、とした。「K」のページ数は、①5ページ、②8ページ、③17ページであるが、各冊子に表紙がついており、これを除くと、「S」と同じ27ページの分量になる。この二種類の同意説明文書を読んだ後、アンケート用紙に回答して頂いた。アンケート調査は、同意説明文書「S」と同意説明文書「K」の二種類の同意説明文書について、読みやすさ、親しみやすさ、分かりやすさ、について、10項目の質問をして、読んでもらった際の印象について調査した。

一般市民を対象にした、一般市民サイドの啓発活動の一環として、健康に関するテーマの講演の中で、創薬と育薬、さらには創薬育薬ボランティアについての解説を行った。

(倫理面への配慮)
特になし

C. 研究結果

臨床研究を実施する医師を支援するために「臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会（略称：臨床試験医師養成協議会）」を結成し、読みやすく直ぐ役立つ単行本を、全国の仲間と協力して出版した（「クリニカルクエスチョンにこたえる！ 臨床試験ベーシックナビ」（医学書院、2012年2月発行）。分担研究者は「研究チーム」、「プラセボ」、「臨床試験の歴史」の項の中で、臨床研究における「医師の役割と責務」を分かりやすく解説した。これをテキストブックにして、医師を対象にした講演会を行った（沖縄県医師会と日本医師会の共催、沖縄、2012年11月）。2013年度にも引き続き、大分県医師会、日本医師会、大分大学医学部の共

催で、講演会を大分で開催する準備を進めている。

臨床研究責任者と分担研究者の責務の要点

- ・ 研究は研究チームの責任者(リーダー)
- ・ 研究計画書の作成
- ・ 研究倫理審査委員会へ審査申請
- ・ 被験者選定
- ・ インフォームドコンセントの実施
- ・ 臨床研究のリスクを研究チーム全体で背負う覚悟と準備
- ・ 健康被害が生じた際の治療・補償の対策
- ・ 講習会の受講
- ・ 臨床研究の事前登録(UMINなど)
- ・ 重篤な有害事象発生時の報告義務
- ・ 利益相反に関する配慮
- ・ CRCなど臨床研究支援スタッフの活用
- ・ 研究チームメンバーの役割を明確化

医師およびCRCを対象にした、臨床研究に関する意識調査では、医師(500名)、CRC(224名)から回答結果を得た。その結果、わが国の医師およびCRCは、「臨床研究に関する倫理指針」の理解度は、依然として低いが、臨床研究の活性化を重要と考えており、実際に臨床研究を実施したいと考えている者が多いことが示された。また、治験(GCP省令を遵守)と臨床研究(臨床研究に関する倫理指針を遵守)の二重構造になっている現状に対しては、問題意識を感じている医師およびCRCが多いことが示され、今後改善の必要性が明らかになった。臨床研究の実施環境に関しては、倫理委員会への申請の準備、臨床研究実施計画書と同意説明文書の作成、研究資金の調達などの臨床研究実施の入り口の時点で、困難を感じている医師およびCRCが多かった。

健康な一般市民(61名)とうつ病患者(20名)を対象にして、調査を行った結果、
(1) 健康な一般市民での群内比較では、「S」

の方が「K」より分かりやすいと回答した人が多かった($p<0.05$)。

(2) うつ病患者での群内比較では、「K」の方が「S」より「読みやすい」と回答した人が有意に多く($p<0.001$)、「親しみやすい」と回答した人が多く($p<0.05$)、「分かりやすい」と回答した人も多かった($p<0.01$)。

(3) 健康な一般市民とうつ病患者の群間比較では、うつ病者は一般市民に比べて、「K」の方が「S」より読みやすく($p<0.01$)、親しみやすく($p<0.01$)、分かりやすい($p<0.001$)と回答していた。うつ病患者が一般市民に比べて、「K」の方が「S」よりも分かりやすいと回答した項目は、副作用($p<0.01$)、有害事象($p<0.01$)、治験の方法($p<0.001$)、治験中守ること($p<0.001$)、費用に関すること($p<0.001$)、治験が研究を目的としていること($p<0.01$)、プラセボがあたるかもしれないこと($p<0.01$)であり、アンケート項目の全てであった。

一般市民を対象にした講演会は、4回開催した。

(1)くすりとの上手なつき合いかた：創る、使う、育てる、東京、2012年5月12日

(2)医療コミュニケーション：サイエンスとアートの視点から、大分、2012年6月2日

(3)医療コミュニケーションと模擬患者：サイエンスとアートの視点から、別府、2013年1月5日

(4)ストレスってなに？上手なつきあい方を考える、大分、2013年2月2日

一般市民の健康に役立つテーマの中で、創薬と育薬、さらには創薬育薬ボランティアについての解説を行い、この分野の啓発活動の一環とした。

これらの成果の上に乗って、今後も継続的に「豊の国IRB連絡協議会」のレベルアップを

図っていくことが重要である。

D. 考察

臨床研究に携わる者が、臨床研究の科学性と倫理性を十分に理解してはじめて「臨床研究倫理審査委員会」が十分に機能する。この点では、臨床研究を実施する医師の動機付けと理解が重要である。そこで、医師が臨床研究実施する際に、臨床研究計画の作成と研究遂行に役立つモノグラフを作成し、これに基づいた講演会を開催した。

医師およびCRCを対象にした臨床研究に関する意識調査では、わが国の医師およびCRCは、臨床研究の活性化を重要と考えており、実際に臨床研究を実施したいと考えている者が多いことが示された。また、治験と治験以外の臨床研究の二重構造になっている現状については、問題意識を感じている医師およびCRCが多いことが示された。

うつ病では、意欲や集中力が低下しているため、現行の同意説明文書の全てを読むことは困難なことが多く、理解が難しい。そのため提供する情報を整理して3部構成に作成した同意説明文書の方が、現在一般的に使用されている同意説明文書よりも「分かりやすい」と感じる人が多い。現行の治験の同意説明文書は、患者の病態に応じて情報の提供方法を工夫する必要があることが示唆された。

E. 結論

「臨床研究倫理審査委員会」が十分に機能するためには、臨床研究を実施する医師の理解が重要である。そこで、医師が臨床研究実施する際に、臨床研究計画の作成と研究遂行に役立つ単行本を作成し、これに基づいた講演会を開催した。

わが国の医師は、臨床研究の活性化を望んでおり、実際に臨床研究を実施したいと考え

ている者が多いことが意識調査により示された。また、治験と治験以外の臨床研究の二重構造になっている現状に問題意識を感じている医師が多いことが示され、今後改善の必要性が明らかになった。

現行の治験の同意説明文書は、うつ病患者では、情報の提供方法を工夫して改善する必要があることが明らかとなった。

一般市民を対象にした講演会では、健康に役立つテーマの中で、創薬と育薬、さらには創薬育薬ボランティアについての解説を行い、啓発活動の一環とした。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 学会発表

1. 論文発表

- [1] 中野重行: より質の高い医療を求めて～市民参画型医療と「臨床研究基本法」の必要性 臨床評価、40 : 23-33, 2012
- [2] 石田光裕、畑中一浩、中野重行: プラセボ対照試験と被験者公募のポイント～抗うつ薬の開発経験から～ 薬理と治療、40 : 113-121、49-52、2012
- [3] 鳥越香織、中野重行: わが国における臨床研究に関する医師の意識調査 40 : 191-201、2012
- [4] 中野重行: 薬物治療の臨床効果に及ぼす非薬物要因の影響～プラセボ効果とそのメカニズムを含む、薬局、63 : 3411-3423、2012
- [5] 中野重行: 質の高い薬物治療を支えるチーム医療の教育、臨床薬理、43 : 117-118、2012
- [6] 中野重行: 研究チーム、臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会（編集）「クリニカルクエスチョンにこたえる！ 臨床試験ベーシックナビ」 pp. 8-12、医学書院 東京 2012

- [7] 中野重行：プラセボ（placebo）、臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会（編集）「クリニカルクエスチョンにこたえる！臨床試験ベーシックナビ」pp. 49-52、医学書院 東京 2012
- [8] 中野重行：臨床試験の歴史、臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会（編集）「クリニカルクエスチョンにこたえる！臨床試験ベーシックナビ」pp. 103-106、医学書院 東京 2012
- 3.その他
なし

2. 学会発表

- [1] 後藤美穂、中野重行：治験における同意説明文書のあり方に関する研究～うつ病患者を対象にした治験情報の提示方法による比較～、第12回CRCと臨床試験のあり方を考える会議、大宮、2012年9月
- [2] 鳥越香織、中野重行：治験協力者を対象とした臨床研究に対する意識調査、第12回CRCと臨床試験のあり方を考える会議、大宮、2012年9月
- [3] 後藤美穂、中野重行：治験における同意説明文書のあり方に関する研究～一般市民とうつ病患者を対象にした治験情報の提示方法による比較～、第33回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012年12月
- [4] 鳥越香織、中野重行：わが国における臨床研究の現状と今後のあり方～医師とCRCを対象にした調査研究～、第33回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012年12月

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

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

神経学的難病研究における臨床研究のあり方：
アルツハイマー型認知症の臨床試験に向けての早期診断システムの構築

分担研究者 熊本俊秀 大分大学医学部総合内科学第三講座 教授
研究協力者 木村成志 大分大学医学部総合内科学第三講座 講師

研究要旨：アルツハイマー型認知症(AD)に対する新規治療法の開発とその臨床試験を行うためには、ADの早期段階であるMCIや発症前ADの検出と先端脳画像検査や生化学的バイオマーカー測定などの診断技術の確立が不可欠である。このためには、地域の在宅高齢者を対象とした認知症検診から先端脳画像検査や血液・脳脊髄液バイオマーカーの測定に至る超早期診断システムを構築する必要がある。これまで大分県U市の市行政、市医師会との連携し、4地区の在宅高齢者を対象にタッチパネル式早期診断システムを用いた検診を行い、ADおよびMCI症例を抽出し、AD症例に早期治療を実践してきた(図1)。今回、MCIを対象とした臨床試験を開始し、[C-11]PiB PET、FDG-PET、3.0T-MRI、血液・脳脊髄液バイオマーカーの測定による診断技術の確立を行った。今後、ADの病態解明とともに超早期の神経細胞障害を検出する新規バイオマーカーや画像診断、さらには新規治療法の開発に取り組んでいく予定である。

A. 研究目的

神経疾患の多くは難治性であり、その治療法の開発およびそれを支える臨床試験の構築は極めて重要である。中でもアルツハイマー型認知症(AD)の患者数は増加の一途を辿っており、克服は全世界的な課題である。2011年より本邦においてもADに対するドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、NMDA受容体拮抗作用を有するメマンチンによる治療が可能となり、これまで以上に早期診断、早期治療が重要となってきた。さらに、アミロイドβ蛋白(Aβ)が病態の最上流に位置するという知見をもとにAβを治療ターゲットとした抗アミロイド療法が開発され、その臨床試験も進行中である。しかし、これまで軽度～中等度ADを対象とした臨床試験では、抗アミロイド療法の臨床的有効性は確認されていない[1,

2]。この結果から、ADの病理学的背景を有する症例の選別および神経変性が進行する前段階における治療導入の重要性が示唆された。このような背景の中で、2011年7月にNIH-AA(National Institute on Aging -Alzheimer's Association)によってAD研究を目的とした新たな診断基準案が提案された[3-5]。ADの病態概念が、ADによる認知症(AD dementia)、ADによるMCI(MCI due to AD)、発症前AD(preclinical AD)の3つの病期に分類され、近年著しく進歩した画像検査、脳脊髄液バイオマーカー、遺伝子検査が取り入れた。これにより、抗アミロイド療法の臨床試験の対象がMCI、さらには発症前ADに拡大し、発症予防を目標とした治療介入研究に発展することが想定される。したがって、根本的治療薬による臨床試験を成功させるためには、ADを早期かつ正確に診断するだけでなく、ADに移行する可能性の高

い軽度認知障害 (amnesic MCI) や発症前ADを検出する技術と体制の構築が不可欠となる。アミロイドイメージングや頭部MRIなどの画像検査と脳脊髄液バイオマーカーは、ADの早期診断および抗アミロイド療法の治療効果判定への貢献が期待されている。大分大学付属病院では、2011年にBiograph mPET/CT (Siemens Medical System) とサイクロトロン (住重CYPRIS HM20S) が装備された分子イメージングセンターが開設され、アミロイドイメージングに用いる¹¹C-Pittsburgh compound B ([C-11]PiB) の合成が可能となった。これにより[C-11]PiB PET、¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET、3.0T-MRI、脳血流SPECTの先端画像検査が整備された。さらに、ビーズサスペンションアレイ法を用いた脳脊髄液中のAβ₄₂、リン酸化タウ蛋白(181P)、総タウ蛋白の測定も開始した。また、大学病院では希少である臨床試験専用ユニットが稼働し、治験コーディネータによる支援も充実し、臨床治験を実施するための設備と環境は十分に整った。このような最先端の早期診断技術と治験設備を最大限に活用するには、ADだけでなく、多くのMCI症例を検出するためのシステム構築が必要である。我々は、U市をモデル地区として市行政、市医師会との連携を強化し、在宅高齢者を対象とした認知症検診を継続している。検診でADと診断された者に対しては、頭部MRIと脳血流SPECT検査を施行し、早期治療を実践している。さらに、MCI症例を対象として[C-11]PiB PET、FDG-PET、3.0T-MRI、血液・脳脊髄液検査を施行し、ADの病態解明、超早期診断技術や新規治療薬の開発を目指す臨床治験を開始した。これによって在宅高齢者を対象とした認知症検診から先端画像検査、生化学的バイオマーカーの測定に至る超早期診断システムが構築された (図2)。従って、本研究の目的は、[C-11]PiB PET、FDG-PET、3.0

T-MRI、脳血流SPECTなどの先端画像検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーの測定による診断技術を確立することにある。

B. 研究方法

【対象】大分県U市の65歳以上85歳未満の在宅高齢者で、タッチパネル式早期認知症診断システムを用いた認知症検診で診断されたADおよびMCI症例である。さらに、[C-11]PiB PET、FDG-PET、3.0T-MRIの画像統計解析のため年齢、性別をマッチした健常ボランティアを対照群とした。ADの診断には、Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRD A) の診断基準[6]を用いた。健忘型MCIは、J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) の診断基準に合わせ、①本人あるいは介護者からの記憶障害の事実が示される、②MMSE 24~30点、③ウェクスラー記憶検査における論理記憶の遅延再生課題で教育年数で補正したカットオフ値以下 (教育年数0~9年; 2点、教育年数10~15年; 4点、教育年数16年以上; 8点)、④Clinical Dementia Rating (CDR)が0.5、⑤うつ病でないとした [7]。

被験者の目標数は、MCI 50例、健常者 30例としている。

【方法】対象4地区内の住民を対象に「認知症講座」を開催し、認知症の診断・治療・予防に関する教育、啓蒙活動を行った後に希望者に対してタッチパネル式早期診断システムを用いた一次検診を実施した。タッチパネル式早期認知症診断システムは、早期に障害される①言語の即時再認、②日時の見当識、③言語の遅延再認、④図形の認識を約5分間で評価できる、簡便な検査法である。15点満点で12点をカットオフとした場合、感度96%、特異度97%

で認知機能障害ありと診断することが可能である。従って、15点満点中12点以下の者について、さらに日本神経学会専門医による二次検診を実施し、問診、神経学的診察、Alzheimer's Disease Assessment Scale検査を行った(図2)。AD症例には、大分大学医学部附属病院(大学病院)で頭部MRIと脳血流SPECT検査を施行した。頭部MRIは、VSRAD(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)解析により海馬傍回の萎縮を評価し、脳血流SPECT画像はeZIS解析により関心領域の血流低下を評価した。MCI症例の中で治験参加希望者と健常ボランティアには、心理検査、先端画像検査、血液検査を実施し、可能な症例に脳脊髄液検査を実施した。評価項目を以下に示す。

1. 心理検査：日本語版ウェクスラー記憶検査法(WMS-R)、Benton視覚記銘検査、日本語版Instrumental Activity of Daily Living Scale(IADL)
2. 画像検査：MRI検査、FDG-PET検査、[C-11]PiB PET検査
3. 血液・脳脊髄液検査：A β 1-42、リン酸化タウ蛋白(Tyr181)、総タウ蛋白、炎症性サイトカイン

MCIと対照群で心理検査、画像所見、脳脊髄液中バイオマーカーを比較検討する。

C. 研究結果

対象地区である4地区の65歳以上の高齢者790人に対して認知症の啓発活動を行い、そのうち308人(男性126人、女性172人；平均年齢73歳)に対してタッチパネル式早期認知症診断システムを用いた認知症検診を実施した。一次検診では296人中68人(検診率23%；男性25人、女性43人；平均年齢72歳)が12点以下であり、認知機能障害が疑われた(図3)。一次検診で正常であった高齢者にも自覚的な物忘

れが多く見られた。二次検診は68人中42人(検診率61.8%；男性12人、女性25人；平均年齢72歳)に実施し、20人(男性8人、女性12人；平均年齢71歳)がMCI、22人(男性10人、女性12人；平均年齢72歳)をADと診断した(図4)。AD症例の多くは、頭部MRIのVSRAD(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)解析で海馬傍回の萎縮、脳血流SPECTのeZIS解析で帯状回後部、側頭頭頂葉に血流低下を認めた(図5)。MCIと診断された20例では、10例が臨床治験に参加した。これまでにMCI 10例と対照群6例に対して[C-11]PiB PET、FDG-PET、3.0T-MRIを施行した。MCIは、5例(50%)でPiB陽性となったが、対照群は全例で陰性であった(図6)。また、[C-11]PiBの蓄積部位としては前頭葉、楔前部、後部帯状回が主体であった。[C-11]PiBによるアミロイドPETでは、正常高齢者の約20%、MCI症例の約60%が陽性となるといわれており[8, 9]、症例数は少ないが同様の結果が得られた。FDG-PETと3.0T-MRIでは、1例を除いた全例で異常を認めなかった。1例は、FDG-PETで楔前部、帯状回後部の脳代謝低下を認めた。また、ピーズサスペンションアレイ法を用いた脳脊髄液中のバイオマーカーの測定技術を確立するために、臨床的に診断されたAD症例と他の神経変性疾患(ALS、SCDなど)症例の脳脊髄液を用いてA β 42、総タウ・リン酸化タウ蛋白の測定を行った。AD症例は、脳脊髄液中のA β 42が有意に低下し、リン酸化タウ蛋白と総タウ蛋白が有意に増加していた。

D. 考察

今回、在宅高齢者を対象とした認知症検診から先端脳画像検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーの測定に至る精度の高い早期診断システムを構築した。また、[C-11]PiB PET、FDG-PET、3.0T-MRI、脳血流SPECT、血液・脳脊

髄液バイオマーカーの測定による診断技術を確立した。これにより、ADに対する早期診断、早期治療だけでなく、ADに進行する可能性の高いMCI症例の検出も可能となった。現在、ADの根本的治療はなく、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の発症予防効果も認められていないが[10, 11]、アミロイドPET陽性のMCI症例に対して定期的な認知機能検査を継続し、AD進行例の早期対応が可能となった。しかし、ADの克服には、抗アミロイド療法、抗タウ療法などの病態機構に即した根本的治療法の開発が最終目標である。これまでのAD発症例に対する抗アミロイド療法の不本意な結果から、MCI (MCI due to AD)、さらには発症前AD (preclinical AD)の抽出と神経変性が進行する前からの治療導入の必要性が注目されている。つまり、今後の臨床治験には、自覚的な物忘れや軽度の認知機能障害を有する者の抽出と先端脳画像検査や生化学的バイオマーカー測定などの診断技術の確立が不可欠となる。このようなMCIや発症前ADを日常診療で抽出することは、きわめて困難である。したがって、地域の在宅高齢者を対象とした認知症検診を包括した早期診断システムの構築は画期的であると考えられる。これまでのU市における市行政、市医師会との連携した認知症の啓蒙活動および認知症検診により多くのAD症例の早期治療、MCI症例の追跡検査が可能となっている。さらに、今回、[C-11]PiB PETおよびFDG-PET、脳脊髄液中のA β 42、総タウ・リン酸化タウ蛋白の測定が可能となった。抗アミロイド療法による臨床治験の成功には、ADの病理学的背景を有する症例の選別と治療前後のA β 蓄積量の定量的評価が重要となる。AD病理の検出には、A β の蓄積を示唆するアミロイドPETや脳脊髄液中のA β 42、神経変性を示唆する脳脊髄液中のタウ・リン酸化タウ蛋白、MRIによる脳萎縮、FDG-PET・脳血流SPECTによる

脳代謝・血流の低下がある。このうち、アミロイドPETや脳脊髄液中のA β 42測定は、AD病理の超早期検出、非AD疾患の除外、治療効果判定に最も有用な検査である。一方で、高度のA β 沈着を認める健常高齢者やA β 沈着がないAD症例が存在するため、A β 沈着のみによる発症前困難が困難であるという問題も残っている。今後、我々はMCIと健常高齢者における血液、脳脊髄液中のAD関連分子の網羅的解析を行うとともに経年歴な臨床および画像評価を行うことで、ADの病態解明、超早期の神経細胞障害を検出する新規バイオマーカーおよび画像診断法の開発、さらには新規治療法の開発に取り組んでいく予定である(図7)。ADの発症前診断に有用な診断マーカーが確立され、発症前の段階からの根本的治療薬が開発されることで、在宅高齢者を対象とした認知症の検診から先端画像検査、脳脊髄液バイオマーカーの測定に至る超早期診断システムの必要性がさらに高まると期待される。

E. 結論

ADの病態解明、早期診断バイオマーカーと根本的治療薬の開発、その臨床治験を進めるための早期診断システムを構築した。これは、一定地域に在住する在宅高齢者を対象とした住民検診から先端脳画像検査、脳脊髄液中バイオマーカー測定に至る画期的な取り組みである。アミロイドイメージングと脳脊髄液中のA β 42の測定が確立したことは、抗アミロイド療法における治験対象者の超早期かつ精度高い診断および薬剤の治療効果判定を可能にし、治験成功の可能性を高めると期待される。

参考文献

- (1) Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, Duong A, Suhy J, Oh J, Lau WC, Sampalis J. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease

- e - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase S study). *Arch Med Sci.* 2011 7:102-111.
- (2) Schor NF. What the halted phase III γ -secretase inhibitor trial may (or may not) be telling us. *Ann Neurol.* 2011;69:237-239.
 - (3) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Sceltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.
 - (4) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279.
 - (5) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-292.
 - (6) Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
 - (7) Iwatsubo T: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Present status and future. *Alzheimers Dementia.* 2010;6:297-299.
 - (8) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2008;29:1456-1465.
 - (9) Koivunen J, Pirttilä T, Kemppainen N, Aalto S, Herukka SK, Jauhianen AM, Hänninen T, Hallikainen M, Nägren K, Rinne JO, Soininen H. PET amyloid ligand [11C] PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26:378-383.
 - (10) Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, Mayorga AJ, Wang D, Brashear HR, Nye JS; GAL-INT-11/18 Study Group. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2008;70:2024-2035.
 - (11) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352:2379-2388.

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) Kimura N, Nakama H, Nakamura K, Aso Y, Kumamoto T. Effect of white matter lesions on brain perfusion in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012;34:256-261.
- (2) Kimura N, Nakama H, Nakamura K, Aso Y, Kumamoto T. Relationship between White Matter Lesions and Progression of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA. in press. 2013.

2. 学会発表

(国際学会)

- (1) Noriyuki Kimura, Syojiro Hanaki, Toshihide Kumamoto. Brain Perfusion Differences Between Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology. 2012. Melbourne, 2012.6.4-8.

(国内学会)

- (1) 木村成志、熊本 俊秀. 脳血流SPECT検査を用いたパーキンソン症候群の鑑別. 第109回日本内科学会総会. 2012. 京都, 2012. 4.13-15.
- (2) 木村成志、花木祥二郎、熊本俊秀. 神経変性疾患における脳血流SPECT所見の特徴. 第52回日本神経学会学術大会. 2012. 東京, 2012.5.18-20.
- (3) 木村成志、仲間寛、中村憲一郎、麻生泰弘、平野照之、熊本俊秀. アルツハイマー型認知症における大脳白質病変の治療経過への影響. 第30回日本神経治療学会総会, 北九州, 2012.11.28-30.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

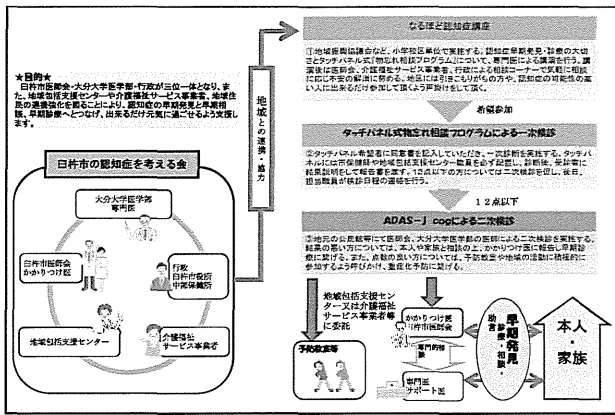
なし

2. 実用新案登録

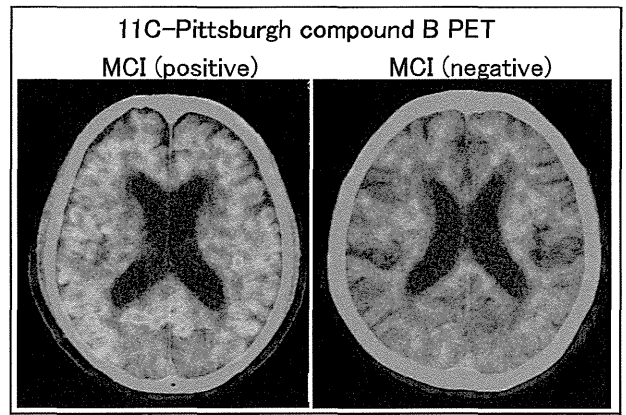
なし

3. その他

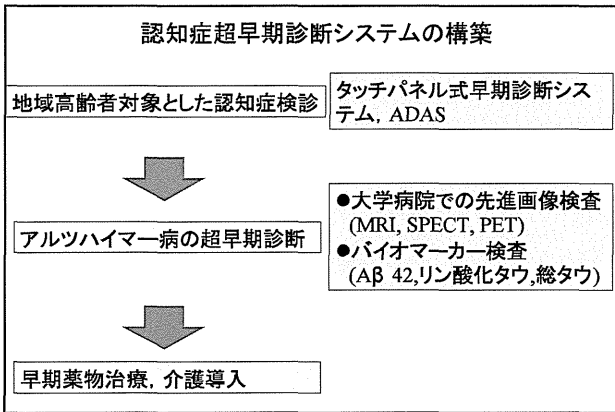
なし



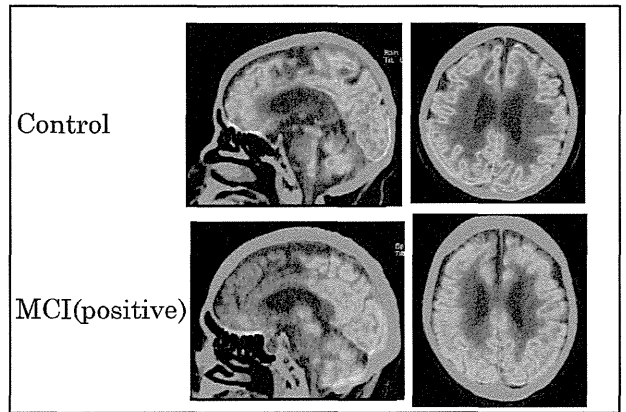
【図1】



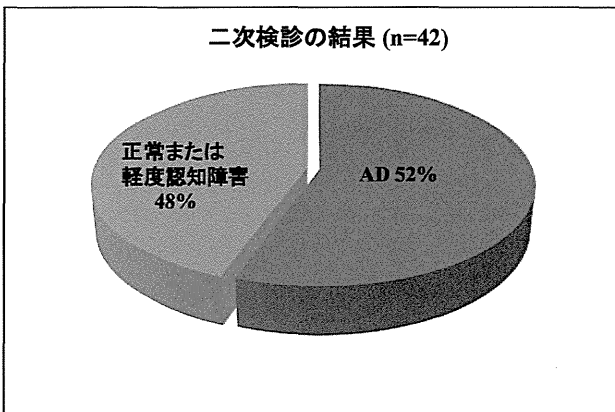
【図5】



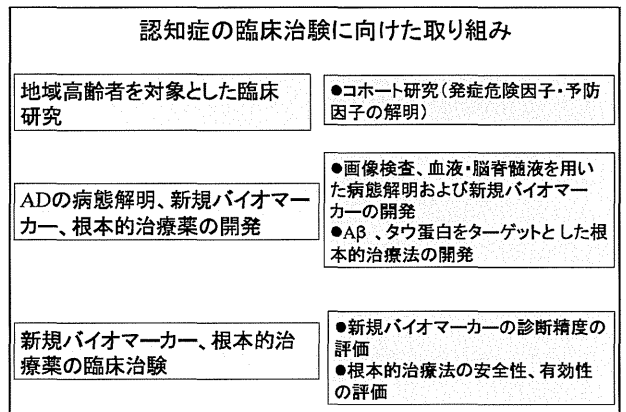
【図2】



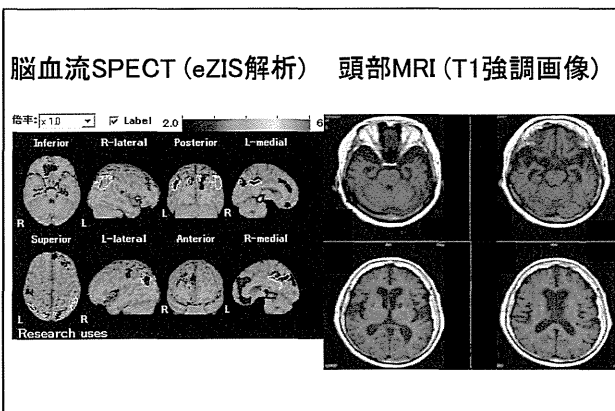
【図6】



【図3】



【図7】



【図4】