

分担研究報告書

分子イメージング領域の臨床試験体制整備

研究分担者：森 宣 大分大学医学部放射線医学講座 教授

研究要旨：大分大学医学部附属先端分子イメージングセンターは、PET 診療及び研究を行う施設として 2011 年に運用を開始した。PET/CT とともにサイクロトロンを有し、マイクロドosing PET 試験とともに各種新規薬品を悪性腫瘍・内分泌疾患・神経系変性疾患などに開発し早期臨床試験を活性化するという目的がある。今年度の臨床研究として、精神科、脳外科、神経内科の領域で研究が行われ、幅広い領域における PET/CT 画像診断による評価の有用性が確認されている。一方、GMP 対応施設として PET 薬剤の自家製造を行っていることから、製造された PET 薬剤の品質管理基準を厳密に精査してきた。現在使用されている研究においては、治験薬 GMP 基準を準用して PET 薬剤が出荷され、グローバルな治験にも対応できる体制を構築できている。

A. 研究目的

PETを用いた分子イメージング技術は、臨床現場での疾患診断に限らず、創薬やバイオマーカーの評価法としても期待されている。大分大学医学部附属先端分子イメージングセンター(AMIC)は、2011年8月より ^{18}F -FDGを用いたPET診療（保険診療）および臨床研究を開始している。2012年4月からは、 ^{11}C -メチオニンを、同年9月からは ^{11}C -PIBを用いた臨床研究を開始した。当施設では、サイクロトロン、PET-CT装置（1台）を有し、自家製造によるPET薬剤を用いた分子イメージング解析を実施している。今後、さらに多様なPET薬剤の製造、分子イメージング解析も視野に入れ、研究を進めていく予定である。PETを利用した「創薬における前臨床試験ならびにマイクロドーズ試験」の実施可能な体制の構築は必須である。

本研究では、PETを用いた臨床研究で必要とされる「治験薬GMP基準」を準用するための体制構築と高い品質保証の手法確立を目的として検討を行った。

B. 研究方法

1. 体制の構築

当施設で製造したPET薬剤については、一定基準の品質を保証することが望まれる。品質管理の運用には体制の整備が必要であり、組織的な体制構築に関する検討を行った。

2. PET薬剤の品質保証に関する検討

各臨床研究で用いる薬剤の品質については、PET薬剤特有の性質（短半減期、ロットあたり少量製造）を考慮し、可能な限り日本薬局方に準じて検

討を行った。

3. 臨床研究の推進

当施設における臨床研究は、「PET薬剤の品質の審議」及び、附属病院内での臨床研究審査委員会の審議を通過したものに限り行われる。限られた実施スケジュールの中で複数の臨床研究を平行して実施するため、各薬剤に応じて、PET薬剤製造工程とPET/CT撮像が円滑に進められるようなスケジュール管理の検討を行った。

（倫理面への配慮）

PETを利用した臨床研究としては、臨床研究審査委員会で承認された研究のみ実施可能とした。

C. 研究結果

1. 体制の構築

平成24年度は、「GMPバリデーション」を計画的に実施し、施設の適格性を証明するため定期的な環境モニタリングを実施した。関連機器類については、性能の実地検証の結果を文書化し、さらに総合的な製造工程の能力評価も併せて実施し、問題ないことを確認した。ソフト面では、PET薬剤の製造管理、品質管理と衛生管理に関する基準書、標準操作手順書（SOP）を作成し、文書管理規程により各文書の体系、書式、運用等を定めた。作業員に対しては、製品標準書の内容や標準操作手順書を理解するために教育訓練を行った。

以上のような基盤体制の下、各薬剤製造時には厳密な品質確保のための体制を確立した。一例として

は、製造管理体制と品質管理体制を独立させ、製造管理責任者を先端分子イメージングセンター菓子野准教授とし、品質管理責任者を病院薬剤部の伊東弘樹副薬剤部長とした。また、製造室（ホットラボ室）の清浄度の高い環境を確保するため、厳密な入室管理体制を確立した。各工程は操作手順書に記載された方法で行い、このことにより、治験薬GMP基準の運用体制を確実に遵守することができた。

2. PET薬剤の品質保証に関する検討

24年度は ^{18}F -FDG、 ^{11}C -メチオニン、 ^{11}C -PIBの三種類の薬剤を臨床研究用に提供した。定められたGMP基準を確実に保証することができた。一方、薬剤の無菌性については、薬剤が短半減期放射性薬剤であることから、日本薬局方の無菌試験は事後評価として実施した。出荷前に無菌性を保証するための取り組みとして、「製造工程の無菌性保証」のための検討を行った。その結果、定期的な環境モニタリングにおいて日本薬局方基準のグレードAの基準を満たしており、問題ないことを確認できた。また、滅菌アイソレーターは過酸化水素回収容器の殺菌を行う装置であるが、当施設ではこれを導入し、回収容器の高い無菌性を保証することができた。

3. 臨床研究の推進

24年度に実施された臨床研究は以下の通りである。

- 気質の脳機能画像研究（精神科）
- 認知機能障害を伴う精神疾患の脳画像研究（精神科）
- メチオニンPETによる腫瘍の画像診断（脳外科）
- 軽度認知症のアミロイドイメージング研究（神経内科）

24年度の実施症例数は、FDG利用症例が精神科で約60件、神経内科で約60件と前年度より飛躍的に多くなった。メチオニンPETについては、脳外科の症例で約100件実施することが出来た。アミロイドイメージングのPIB利用については、軽度認知症と健常人を対象に計25例実施することが出来た。これらの臨床研究において、安定した薬剤供給が可能であり、前述のような「体制の構築」や「高い品質保証」により、PETを用いた臨床研究が推進していることが実証された。

D. 考察

PET薬剤の自家製造施設のうち、治験薬GMP基準を満たして運用している施設は少ない。当施設はPETを用いた臨床研究を実施しており、その運用体制は十分に治験薬GMP基準を満たしていることが確認できた。GMP対応としては、新規薬剤毎に被験薬の基準を設定する必要がある。当施設で

構築されている運用体制では、随時客観的な審議に対応できることから、今後、グローバルな治験を含めて、幅広い疾患を対象とした治験にも十分対応できると考えられる。

薬剤の品質管理の面では、無菌性の保証がPET薬剤については困難であった。しかし、当施設では滅菌アイソレーターを導入し、最も無菌性確保が重要となる「回収容器と製剤回収の工程」の無菌性を高く保証できた。その手法としては、滅菌アイソレーターを用いた過酸化水素滅菌であるが、滅菌指標として百万個の菌を殺菌する能力を有することが明らかとなった。さらに、 $0.2\mu\text{m}$ 径以上のものを濾過するフィルターを使用して製剤を回収するが、使用済みフィルターの性能を確認する手法を確立することができた。これらの方法により、当施設で使用するPET薬剤の高い無菌性が保証された。

E. 結論

治験薬GMP適合施設としての体制整備が整えられた。今後、幅広い疾患を対象とした治験にPETを活用出来ると考えている。

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

なし

2. 学会発表

なし

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

分担研究報告書

臨床研究生物統計支援体制の整備

研究分担者：江島伸興 所属・役職：大分大学医学部 数学統計学講座・教授

研究要旨：生物統計支援体制整備のためにフェロー1名（生物統計学）とデータマネージャー1名の養成を行った。大分大大学付属病院・総合臨床研究センターでは研究支援部門の中にデータセンターを置いている。分担研究者が研究支援部門の部門長として、生物統計学の専門家とデータマネージャー養成し、臨床試験および治験のプロトコール作成の支援、医師主導の臨床研究のコンサルタント、被験者および患者の比較対照群への割り付け、標本数の設計に関する業務を行いながら、研究支援体制の整備を推進した。また、生物統計学としての理論研究では一般化線形モデルの因子貢献度の計量的な方法、データ解析では感染症データ解析に基づく研究を行った。

A. 研究目的

臨床研究では科学的に妥当な標本抽出と解析、および倫理的に承認される研究計画が必要であり、さらには研究実施に際してのデータ管理が求められる。本研究は臨床研究支援に不可欠な生物統計家とデータマネージャーの養成を目的とし、実践面から、臨床研究に柔軟に対応できるスタッフの育成を行ってきた。

B. 研究方法

臨床研究プロトコール作成と臨床研究でのデータ解析に対するスキル向上を目指して、実践面からのスタッフ育成研究を行ってきた。被験者の背景による無作為割り付け法、データ登録と管理、および統計解析についての実践的な研究を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究支援に関する研究であり、該当事項はない。

C. 研究結果

2012年度に新規に取り扱った臨床研究は4件であり、プロトコール作成時に検出力に基づく標本数設定と処置および薬剤の割り付け支援を行ってきた。また、臨床研究におけるデータ解析の支援を5件行った。データ解析における統計モデルの選択や推定後の解釈などの研究支援を行い、スタッフの実践的な技術が向上してきた。

D. 考察

臨床研究における生物統計学としての支援は、統計学の基礎力と応用力、およびデータ解析の経験が重要である。統計学の数理的基礎とデータ解析との連結力の養成が必要であり、机上のみならず

実践での能力向上が不可欠である。

E. 結論

生物統計学は臨床的な現象考察が重要であり、その考察の上で統計モデルおよび統計的な方法の適用を行う必要がある。普段のトレーニングとして現象を考え、統計学と現象および臨床試験結させることが必要である。

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] Eshima, N, Tokumaru, O, et al. (2012). Age-Specific Sex-Related Differences in Infections: A Statistical Analysis of National Surveillance Data in Japan, *PLoS ONE*, 7, 7, e442261.

以上

2. 学会発表

[1] 江島伸興, 小児の感染症と性差, 第115回日本小児科学会学術集会 福岡国際センター、4月20日（金）から22日（日）

以上

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記事項なし。

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。

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
今井 浩光 大分大学医学部臨床薬理学講座 講師

研究要旨：グローバル早期臨床試験の日米現状調査として、（１）GCP に準拠した研究体制の整備状況に関する日米比較、（２）早期臨床試験をふくむ臨床研究における臨床薬理学の役割を専門家がどう認識しているか、についての日米比較、（３）研究開発全般、臨床研究環境整備に対する投資に関する日米比較、を行った。米国では治験はもちろんのこと、研究者主導の臨床研究も、GCP の基本的な考え方をもとに運用されている。一方、わが国においては、所謂、治験においては、GCP 下での実施体制が整備されたが、わが国の研究者主導型臨床研究の多くは、質の保証がなされておらず、国際的な基準には達していない。日米の専門家間においては、臨床薬理学を理解し、教育の機会を増やしていくことは、早期臨床試験をふくむ臨床研究を発展させる上で欠かせないと、認識されている。その一方で、一般臨床家の医薬品の研究開発プロセスへの理解が十分でないことも日米間の共通の問題点である。米国とは異なり、わが国の「アカデミア創薬」は、非常に限られたリソースで展開しており、集学的連携は十分とは言えない、人材も含めて必要なリソースは偏在している。それらを機能の面で集約し、施設間の垣根を越えてマネージできる体制を作る事が求められている。

A. 研究目的

（倫理面への配慮）
該当せず

- 1) GCP に準拠した臨床研究体制の整備状況に関して、日米間で比較すること
- 2) 早期臨床試験における臨床薬理学の役割を専門家がどう認識しているか、について日米間で比較すること
- 3) 臨床研究開発全般、研究環境整備に対する投資状況に関する日米間で比較すること

B. 研究方法

- （１）米国臨床薬理学会、特に、国際問題部会（International Taskforce）での議論を通じて、グローバル早期開発についての意見交換をおこなった。
- （２）米国で、研究者主導型の臨床試験に積極的に取り組んでいる施設を（アイオワ大学、シンシナチ子供病院、シカゴ大学）に、調査団を派遣し、意見交換を行った。
- （３）グローバル企業・CRO で早期開発に携わっている研究者とのインタビューを通じて情報を収集した。
- （４）その他、文献などにより情報を収集した。

C. 研究結果

GCP に準拠した研究体制に関する日米比較

米国においては、民間企業が依頼者となる臨床試験（いわゆる治験）のみならず、NIH、大学などのアカデミアを中心に行われる臨床研究にも、GCP の基本的な考え方が適用されてきた歴史がある。一方、わが国においては、GCP の完全実施は、1997 年からであり、GCP の完全実施以降、所謂、”治験の空洞化”がおこった。その原因としては、国内で GCP に適合した臨床試験の実施体制整備が遅れたことと、企業の多くが、グローバル展開していく中で、早期探索的開発を海外で展開する企業が増えてこと等があげられる。現在では、国レベルでの治験推進が功を奏し、わが国の治験の数は治験届けの数において、97 年以前のレベルまで回復しているものの、わが国の GCP は、米国とは異なりいわゆる治験のみを対象としているがために、アカデミアで行われる臨床研究は GCP が適用されないまま運用されているのが現状である。故に、わが国の臨床研究の大部分は、そのデータの信頼性が保証されておらず、わが国のアカデミア主導でおこなわれた臨床研究の殆どは、薬事法

上の承認申請に使用するレベルに達していない。その事は、わが国の臨床研究が、国際的な競争力を保つうえ、大きな課題となると思われる。

教育に関する課題

いわゆるグローバル開発における臨床薬理学専門家の果たす役割が究めて重要であることは、日米の専門家の一致した意見であった。しかしながら、日米の共通の問題点として、卒前卒後の医学教育において、臨床薬理学的方法論を軸とした早期探索的臨床研究の重要性が十分に認識されていないことがある。その結果、臨床医の多くは、最終プロダクトである製品には興味があっても、その薬が開発されていくプロセスについては関心が薄く、また、その重要性も理解されていないのが現状である。医薬品の開発において、臨床薬理学者は、薬物動態、薬力学、安全性、有効性、有用性という観点から、治療の最適化をおこない、“薬を薬にする”ことを使命としている。薬には物としての薬よりも、むしろ、薬から発生する情報が重要であり、薬の誕生から研究・開発、承認、承認後の適正使用のプロセスや、データのあり方を一貫して考察していくことは医学教育においても重要であり、教育の機会の充実が望まれる。

臨床試験・臨床研究への投資の日米比較

民間

創薬は、知の集結が必要な分野であり、21世紀のわが国を支える主要な産業として期待されているが、医薬品の開発には、莫大な資金と時間・労力が必要である。外資を中心としたメガファーマには、1社あたりの売上げが数兆円を超えるものが複数存在しており、それぞれは、売上げの約20%程度の研究開発費をつぎこんでいる。自動車産業の研究開発費は、売上高に対して、せいぜい数パーセントといわれており、製薬業界での研究開発費は突出している事が窺える。米国研究製薬工業協会加盟企業は、年間トータルで4~5兆円規模の研究開発費を費やしているといわれている。わが国においても、売上高に対する研究開発比率自体は、米国のそれと、ほぼ同等といわれている。わが国の医薬品の生産額は、約6兆円といわれており、仮に20%が研究開発費に使われているとしたら、1.2兆円程度と推定され、研究開発費用の総額で比較した場合、日米の体力差は明らかである。

アカデミア

アカデミアにおいても、米国では、NIHが、年間で3兆円規模の巨額の研究費をつかっている。米国では、公的研究機関から創出された新薬は、全体で10%ほどあるといわれている。この数字が大きい小さいかは議論の余地があるが、米国は、この数字をより改善することを目指している。2012年より、NCATSという組織を、連邦法を改正してまで立ち上げるにいたった。NCATSの目玉としては、NIHに存在するリソースの集約化、橋渡し研究の支援、革新的研究支援、FDA-NIHレギュラトリーサイエンス、希少疾患の研究支援、化合物ライブラリーなどがあり、2012年だけでも、約500億円の資金が投入されている。

わが国がこの競争的環境で生き残るには、基礎研究の結果を、いかに早く、コストを抑えながら、臨床試験につないでいけるかが鍵となる。わが国のアカデミアにも、開発シーズとなりうるディスカバリーは存在しているものの、それらを効率的に中央管理し、さらにフェーズ1をふくむ早期探索的臨床試験に乗せていくような体制ができていない。

D. 考察

わが国においても、早期探索的臨床試験拠点等の整備などが進んでいるが、現在国が整備している研究組織のあり方は、ある治療領域を、限られた施設だけで完結させるやり方であり、(日米の)グローバル企業が整備しているような機能重視の研究体制には程遠いものである。「治療領域」という軸とは別に、「機能領域」という軸を加えたマトリックス形の研究体制の整備が求められている。臨床薬理学は、特定の治療域に特化するのではなく、各診療域を横断的にサポートしていく機能として捉えられるべきである。オールジャパン体制でのマトリックス型の組織を作ること、研究開発の各ステップごとの効率的なプランニングが可能となると考えられる。そのうえで、各ステップごとに入り口と出口を管理していくには、プロジェクトマネジメントの概念が必須であると思われる。さらに、全体をうまく管理していくには、明確な計画性をもった、強力なガバナンスを可能とする司令塔が必要であろう。

E. 結論

「アカデミア創薬」は、非常に限られたリソース

で展開しており、集学的連携は十分とは言えない。
人材も含めて必要なリソースは偏在しており、それらを機能の面で集約し、施設間の垣根を越えてマネージできる体制を作る事が求められている。

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

2. 学会発表

[1] 上村尚人 , パネルディスカッション「早期臨床試験においてアカデミアが果たすべき役割と今後の展望」司会, 第 33 回 阿蘇九重臨床薬理カンファレンス, (2012, 7.14. 別府)

[2] 上村尚人 , 「「早期・探索的臨床試験拠点整備事業 (厚労省)」における臨床薬理学の関わり」, シンポジウム 3 : 「早期・探索的臨床研究への臨床薬理学の貢献」, 第 33 回 日本臨床薬理学会学術総会, (2012, 11.29. 宜野湾)

[3] 上村尚人 , 「グローバルな視点からみえる日本; 死の谷に橋はかかるのか? 」 第 1 回 早期・探索的臨床試験拠点 Joint Symposium, (2012, 12.11. 東京)

[4] 上村尚人 , 「北米での現状」, シンポジウム II 「教育、研究と COI」, 第 46 回医学系大学倫理委員会連絡会議, (2013, 1.11. 松山)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

分担研究報告書

グローバル医薬品開発におけるアジア試験の意義

研究分担者：岩崎 甫、山梨大学臨床研究開発学講座 特任教授

研究要旨：世界規模の医薬品市場においてアジア地域はその巨大なマーケットを背景にして近年その重要性は増大させているが、医薬品の開発面からみると患者集積性に関する利点はあるものの民族的要因や開発基盤の充足度など検討すべき課題は少なくない。東アジアの地域は日本と人種や社会的慣習などの類似性から共同試験の場としての価値は高く、グローバル試験の一翼を担う条件を備えており、事実近年では東アジア諸国との共同試験の実施例が増加している。この東アジア諸国の中では中国がパートナーとして重要な位置を占めるが意味のある日中共同試験の計画や実施に先立って日中の大学間での共同試験についての基本的な検討はあまりなされていない。今回、良質な共同試験の布石として、北京、上海、蘇州の大学や基幹病院を訪問して主要なメンバーとの面談を通して共同試験の推進のための条件を検討した。中国における外国との共同試験は最近増加の傾向を示しており、そのパートナーとしては米国を念頭に置いている場合が多いが、日本との共同試験に対しては地域的な共通の疾患や地理的条件などから強い関心が示され、交流を深めることで相互理解が進むことが示された。今後は具体的なプロジェクトの計画・実施が必要なことが共通の理解とされた。

A. 研究目的

今後、アジア試験の核となる良質な日中共同試験の体制整備の一環として、日中のアカデミア・メンバーによる直接対話を行い、中国の大学および基幹病院の日中共同試験に対する方向性を調べた。

B. 研究方法

北京、上海、蘇州の大学や基幹病院を直接訪問して主要なメンバーとの面談を設定して、インタビューを通して共同試験に対する日本、中国双方の医師により考え方や推進のための方策を検討した。

（倫理面への配慮）
該当せず。

C. 研究結果

蘇州大学副学長のDr.Yangからは一定の理解は示しつつ、具体的なProjectの必要性が提示された。北京協和医学院校長のDr.Zeng、清華大学Wang教授、Tang教授らからは強い関心が示され、企業治験も含め日中共同試験の機会を双方で見出す努力を行うことに意見の一致を見た。

D. 考察

日中関係は国境等の問題で微妙な時期における訪問であったが、双方の研究者とも共同試験への関心は高く、グローバル開発が進む中でのアジア試験についての意義を双方で検討する必要性も示された。

E. 結論

グローバルな医薬品開発が推進される環境にあつてアジア試験、特に日中共同試験の位置付けを検討する上でも、その基本となる研究者同士の相互理解の向上は肝要であり、具体的なProjectの企画・実施を通して強固な関係構築を築く必要性が示された。

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

アジア各国の調査を進め、その結果を論文化する予定

2. 学会発表

更なる調査を進めて日本臨床薬理学会にて発表の予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当せず

2. 実用新案登録
該当せず

3. その他
該当せず

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、より効率的な教育システムが求められている。今回の研究では、まず、質の高い臨床研究を行うために必要な事項を列挙した。その上で、それぞれの項目について、医師に求められる知識、技能（あるいは実務）に分けて、求められるレベルを分類した。今回の研究により、教育の対象者（初心者か上級者か）と到達目標（知識レベルあるいは実務レベル）を明確にした上で、教育研修方法を考える必要があることが示された。

A. 研究目的

医師（研究者）主導で行われる臨床研究の質が問われる時代となっている。臨床研究の科学性、倫理性、信頼性の面で、質を確保するためにはどのようにしたら良いだろうか？医師の教育の必要性も指摘されているが、一方で、医師の日常診療における負担は大きく、過剰な負担の軽減が求められている現状もある。臨床研究も通常の診療と同様に、チームで行うべきものである。つまり、質の高い研究計画書作成、説明・同意文書作成、データマネジメント、統計解析、モニタリングなど、臨床研究の質の水準を高めるために必要な事項は、医師が単独で行うのは限界があり、それぞれ専門とする支援者が医師をサポートする形で行うべき項目も多い。

本研究では、本邦における臨床研究のレベル向上に向けて、医師に必要な教育のあり方について検討を行った。

B. 研究方法

医師主導の臨床研究について、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、それぞれの項目について、医師に求められる知識、技能（あるいは実務）に分けて、求められるレベルを分類した。その上で、今後の方策について検討した。

C. 研究結果

質の高い臨床研究を行うために必要な事項として以下が挙げられる。

1. 科学性

- 1) 研究仮説のたて方
- 2) 研究デザインのたて方（実験計画法）
- 3) 登録・割付け方法
- 4) 症例数設定方法
- 5) 統計解析
- 6) CONSORT声明とSTROBE声明

2. 倫理性

- 1) ヘルシンキ宣言
- 2) 臨床研究に関する倫理指針等の各種指針
- 3) インフォームドコンセント
- 4) 有害事象報告
- 5) 個人情報保護
- 6) 補償と賠償

- 7) 利益相反
- 8) 臨床研究データベース登録
- 3. 信頼性
 - 1) 症例報告書、EDC
 - 2) データマネージメント
 - 3) モニタリング
 - 4) 監査
- 4. その他
 - 1) レギュラトリーサイエンス
 - 2) 臨床研究支援組織（CROとSMO）

上記の中で、研究責任医師に対して知識、技能（実務）の両面で高いレベルでの教育が必要な項目は以下と考えられた。また、研究分担医師など臨床研究を行う医師全てのminimum requirementは下線を引いた。

- 1. 科学性
 - 1) 研究仮説のたて方
 - 2) 研究デザインのたて方（実験計画法）
 - 6) CONSORT声明とSTROBE声明
- 2. 倫理性
 - 1) ヘルシンキ宣言
 - 2) 臨床研究に関する倫理指針等の各種指針
 - 3) インフォームドコンセント
- 4) 有害事象報告
- 5) 個人情報保護
- 6) 補償と賠償
- 7) 利益相反
- 8) 臨床研究データベース登録

一方、以下については、実務にあたっては高度の専門性を必要とするため、医師には知識レベルでの理解が得られる教育が必要と考えられる。

- 1. 科学性
- 3) 登録・割付け方法
- 4) 症例数設定方法
- 5) 統計解析
- 3. 信頼性

- 1) 症例報告書、EDC
- 2) データマネージメント
- 3) モニタリング
- 4) 監査
- 4. その他
 - 1) レギュラトリーサイエンス
 - 2) 臨床研究支援組織（CROとSMO）

D. 考察

臨床系トップジャーナルに掲載されるような研究は、研究者単独の努力では達成できない。臨床研究支援組織の強力なバックアップがあって初めて世界で通用する臨床研究が可能になる。しかし、医師は現場のリーダーであり、臨床研究の支援者とともにチームを作る必要がある。そのためには、臨床研究の質を確保するために必要な項目について広く知識を求められる。しかし、その知識レベルや実務レベルは項目によって大きく異なる。項目によっては、実務的な部分はCRCやデータマネージャー、統計解析者などによる支援が必須となる。また、研究責任医師に求められるレベルと研究分担医師に求められるレベルは異なる。

以上の様な点を考慮して、効率的に教育を考える必要がある。今回の研究で得られた結果から、対象者（初心者か上級者か）と到達目標（知識レベルあるいは実務レベル）を明確にした上で、教育研修方法を考える必要があると考えられた。

E. 結論

臨床研究の質向上のための医師の教育研修方法は、対象者（初心者か上級者か）と到達目標（知識レベルあるいは実務レベル）を明確にした上で効率的に行う必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表	1.特許取得 なし
1. 論文発表 なし	2.実用新案登録 なし
2. 学会発表 なし	3.その他 なし
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）	

東アジア共同試験の実施における問題点の整備研究

研究分担者：今井浩光 大分大学医学部臨床薬理学 助教

研究要旨：アジアはその人口や経済的インパクトより、今後世界の中心的役割を果たすようになることが予想される。治験や臨床研究の分野においても、その推進により世界への情報発信が求められ、特に日本、韓国、中国における共同試験の推進は、非常に重要となる。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は、日韓共同臨床研究の実施を通じて、我が国と韓国との2国間臨床試験の問題点の検討を行った。本年は、新たな臨床研究課題について、中国を加えた日本、韓国、中国3国の施設による共同研究を計画し、その実施体制を構築する過程で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

日本、韓国、中国による共同臨床試験実施を通じて、東アジア共同臨床試験の実施における実務的課題の抽出とその対策を検討すること。

B. 研究方法

新たな臨床研究課題を立案し、実施体制構築をつた。研究課題は、主に小腸、肝、腎などに発現し、薬物や内因性物質の排泄に関わるトランスポーターであるMRP4(Multidrug Resistance Protein 4)の遺伝的多型が、基質薬物の動態に影響を与えるか否かを検討するものである。この研究の前段階の研究として、日本、韓国、中国の母集団サンプルについて、DMETによる薬物動態関連遺伝子多型の網羅的解析結果を検討した。その結果、遺伝的背景が比較的近縁であると考えられる、日本人、韓国人、中国人（漢民族）においても、多型頻度の差異が一部に観察されたため、この多型の臨床的インパクトの検証を行う臨床試験を行うこととした。

臨床試験の参加施設は、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がコア施設となり、同じくJ-CLIPNET参加施設である九州大学病院、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、中国の施設として北京協和医科大学病院が参加し、四施設の共同臨

床試験として行うこととした。またサイエンティフィックアドバイザーとして、九州大学薬学部が関与することとした。本臨床試験の実施体制整備を通して、アジア臨床試験実施上の課題の抽出及び方策の検討を行った。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言及びGCPに基づき試験を実施することをプロトコルで明らかにし、各試験実施施設において臨床研究倫理委員会による承認を受けた後、試験を実施することを明確に定義した。臨床研究に関する規制、指針は各国により異なる点があるために、実施国における規制、ガイドンス等、我が国においては臨床研究の倫理指針、に従い実施することとした。被験者の情報については、連結可能匿名化を行い、連結表は各施設で厳重に管理することとし、またCRFには個人を特定する情報を記載せず、セントラルデータセンターへの個人特定情報を一切管理しないこととした。

C. 研究結果

- プロジェクト全体の管理は、コア研究施設である大分大学医学部附属病院の総合臨床研究センターで行うこととし、各施設との連絡や調整、試薬や検体の輸出入に関する手続きなどを研究事務局として第三者機関に委託した。委託先は、国際共同治験の豊富な経験を有し、各国の試験実施体制に精通しているCROとした。
- 研究プロトコルは大分大学で原案作成後、四施設の研究者でプロトコルレビュー

を行った。それを元にプロトコールの最終化は大分大学で行った。

- ・プロトコールは英語で作成した。参加施設間の意思疎通も英語により行われた。
- ・試験に用いる薬物は数個の候補があったが、3カ国で共に承認を受け臨床されている薬物が存在しなかった。また、各国で共通に承認されている場合でもロットの差違により薬剤組成や薬物含量の差違が生じる可能性があった。そのため、今回は韓国の製薬会社により製造される製剤を用いることとし、それを輸入して使用することとした。日本では非承認薬であったが、研究責任者が臨床試験に使用するという用途で輸入が可能であった。ただし、この輸入手続きには、各種書類準備及び税関での審査等で相当の日数を要するため、試験開始のおおよそ 6 カ月前には手続きを開始することが必要であることが確認された。
- ・被験者の遺伝子型判定は、九州大学で解析法を確立し、その解析法により各施設で解析をおこなった。セントラルラボでの解析一元化が結果の真度を高めるが、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、単一解析プロトコールの厳守による方法の統一により結果の真度を保証することが妥当であると考えられ、実施した。また中国から国外に遺伝子検体を輸送することが極めて困難である、ということも本法を妥当とする背景としてある。
- ・薬物濃度の測定については、元々実験条件の違いによる誤差が予想されるものであり、セントラルラボ利用による一元化した。遺伝子検体と同様に、血漿検体の中国からの移送は困難であったため、セントラルラボを中国の協和医科大学病院に置き、日本と韓国の血漿検体を送付することとした。測定条件については、日本の研究責任者と委託する CRO による監査を実施し、信頼性の保証を行うこととした。
- ・データマネジメントについては、参加四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®を利用することとした。セントラルデータマネジメントを Promasys 運営会社の担当者に委託した。本研究のデータはすべて Promasys に登録し、データの誤入力や修正等については全てログを残す管理体制とした。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。

- ・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、品質保証担当者が全施設を訪問し監査を行う体制とした。

D. 考察

昨年度実施した日本と韓国の2国間共同臨床試験は、大きな問題なく終了したが、今年度はこの2国に中国を加えた臨床試験の実施体制構築を通して、課題の抽出と検討を行った。中国は、医療及び臨床試験の実施についても規制上及び慣習上の違いが大きかったが、特に生体試料の輸出入の難しさが大きな障壁となった。これについては、サンプルの流れ、情報の流れを別のラインで管理することにより、合理的な実施体制構築が可能となったと考えられた。

E. 結論

東アジアと総称される、日本、韓国、及び中国の三カ国の施設による共同臨床試験実施体制の構築が可能であった。これを応用して、アジアさらには世界各国との多国間共同臨床試験の実施も可能となると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない

G. 学会発表

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

特記事項なし

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 大分大学医学部臨床薬理学講座 客員研究員

研究要旨：

近年、国際共同治験や医師主導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重要になっている。PMBOKガイドに基づいたプロジェクトマネジメント手法は、臨床試験の実施において、試験を効率的かつ安全に実施するための一つの手段として非常に有用である。治験・臨床研究のプロジェクトマネジメントの教育においては、臨床試験関係者に試験マネジメントの必要性に対する認識を高めるとともに、PMBOKガイドを用いたOn the Job Trainingが重要であると考ええる。また、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、国際共同治験や医師主導治験の推進に伴って、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重要になっている。製薬企業ではすでに導入されている「プロジェクトマネジメント」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いない、あるいは導入されていても実用化はされていない。そこで本研究で、PMBOKガイドを用いたプロジェクトマネジメント手法を治験・臨床研究のプロジェクトマネジメント教育に応用することを検討した。

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。PMBOKガイドをもとに我々が実際に治験に活用したマネジメント手法を教育するための手法を検討した。

討した。

C. 研究結果

PMBOKガイドで定義されている42のプロセスは、5つのプロセス群又は管理対象別に各プロセスを9つの知識エリアに分類されている。

5つのプロセス群

- 1) 立ち上げプロセス群
- 2) 計画プロセス群
- 3) 実行プロセス群
- 4) 監視・コントロール・プロセス群
- 5) 終結プロセス群

9つの知識エリア

- 1) プロジェクト統合マネジメント
- 2) プロジェクト・スコープ・マネジメント
- 3) プロジェクト・タイム・マネジメント
- 4) プロジェクト・コスト・マネジメント
- 5) プロジェクト品質マネジメント
- 6) プロジェクト人的資源マネジメント

- 7) プロジェクト・コミュニケーション・マネジメント
- 8) プロジェクト・リスク・マネジメント
- 9) プロジェクト調達マネジメント

PMBOKガイドでのプロジェクトは、まず、立ち上げプロセス群の活動から始まり、立ち上がったプロジェクトは、計画プロセス群に移行する。さらに計画プロセス群の中で計画が決められる。計画プロセス群から実行プロセス群に移ったプロジェクトは、定められた計画に従い、プロジェクトを遂行する。しかし、プロジェクトが進むにつれて、当初の計画からずれが生じることがある。監視・コントロール・プロセス群の働きにより遅れを察知し、プロジェクトマネジャーはプロジェクトを計画プロセス群に戻し、再度、計画プロセス群を実施することにより、現状に併せてスケジュールを考え直すことが必要である。治験や臨床研究では、様々な理由による計画の再検討が起こり得る。

具体的には、立ち上げプロセス群で、プロトコルや手順書等の作成、計画プロセス群で、スケジュール・予算・品質・人的資源の計画やコミュニケーション、リスク、調達の計画を立てる。実行プロセス群で品質保証とチーム編成・育成、調達実行、情報配布を行う。監視・コントロール・プロセス群でプロジェクトに関する様々な文書の変更を管理する。

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、治験・臨床試験の現場で最もプロジェクトマネジメントが活用されている領域であると考えられる。

クリニカルトライアルユニット開設当初は、スタッフ全員が早期臨床試験に対しても、

プロジェクトマネジメントに対しても初心者であったため、様々なトラブルが起こった。治験に関係するあらゆる作業にタイムラインを設定し、進捗管理をするところからプロジェクトマネジメントをスタートした。また、事前必要経費を算出し、必要物品を調達する計画準備をすることで、スタッフにコストを認識するように促した。さらに、症例報告書作成を意識し、また被験者の安全性を確保した体制を証明できるカルテ構成とした。コミュニケーションマネジメントに関しては、メンバーのレベルに応じた情報共有の仕方を模索し、質問管理表や議事録、ミーティング資料などを作成することにより、必要な情報を必要とするスタッフに周知するための基本ができた。リスクに関しては、事前に予測されるものに関しては試験開始前には全てクリアされる体制を整えた。調達に関しても、必要に応じて様々な体制をとれるように配慮した。このように、実際の臨床試験を元に、On the Job TrainingでPMBOKに基づいたプロジェクトマネジメントを実践することは、非常に短期間にプロジェクトマネジャーを育成できると考える。

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ガントチャートを作成し、計画通りにプロジェクトを進めるだけではなく、計画を進捗状況に応じて分析し、対応策を練ることが重要である。そのためにPMBOKガイドを活用することは有用である。治験・臨床研究などのようなプロジェクトは、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。

D. 考察

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。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のマネジメントスキル向上だけでなくチーム全体のスキル向上が、プロジェクト全体を成功に導く鍵となると考える。

E. 結論

PMBOK ガイドに基づいたプロジェクトマネジメント手法は、臨床試験の実施において、試験を効率的かつ安全に実施するための一つ的手段として非常に有用である。臨床試験のプロジェクトマネジメントの教育においては、臨床試験関係者に試験マネジメントの必要性に対する認識を高めるとともに、PMBOK ガイドを用いた On the Job Training が重要であると考えている。

参考書籍

- 1) プロジェクトマネジメント知識体系ガイド (PMBOK ガイド) 第 4 版, Project Management Institute, 2008
- 2) PMP 教科書, Project Management Professional [第 4 版], 翔泳社, 東京, 2010

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) 須崎友紀, 上村尚人, 島田英明, 藤田朋恵, 内田直樹, 福田剛史, 大橋京一. 臨床研究の実施体制とプロジェクトマネジメントの必要性における日米アンケート調査による探索的比較研究. 第33回日本臨床薬理学会、2012年11月29日、沖縄

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
河野桜、久松靖史、平島詳典、森永亮太郎、大津智、白尾国昭	第11章悪性腫瘍 2.消化器がん		疾患からみた臨床薬理学	(株)じほう	東京	2012	551-574
野元正弘	認知症, Parkinson病, 脳血管障害, その他の中枢神経作用薬	日本臨床薬理学会	臨床薬理学 第3版	医学書院	東京	2011	365-368
野元正弘	5章23.内科で用いる主な神経疾患治療薬	門脇孝, 永井良三	内科学	西村書店	東京	2012	252-256
笹栗俊之	倫理原則と指針	笹栗俊之, 武藤香織	シリーズ生命倫理学 第15巻 医学研究	丸善出版	東京	2012	24-51
笹栗俊之	ヘルシンキ宣言と, その他の臨床研究倫理指針	中野重行, 小林真一, 景山茂, 楠岡英雄	CRCテキストブック (第3版)	医学書院	東京	2013 印刷中	未定

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
内田英二	EBMデータベースと日本の取り組み	臨床評価	39	491-496	2012
内田英二、田代志門	PGxサンプリングの現状と今後の課題	臨床評価	40	372 -377	2013
Hirashima Y, Shirao K	Predicting drug efficacy of 5-fluorinated pyrimidines (fluorouracil, s-1 and capecitabine)	Jpn J Cancer Chemother	39 (11)	1603-1607	2012
Doi T, Hamaguchi T, Shirao K, Hatake K, Noguchi K, Otsuki T, Mehta A, Ohtsu A	Evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy of vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, in the treatment of gastrointestinal (GI) cancer in a phase I clinical trial	Int J clin Oncol	18 (1)	87-95	2013

Choudhury ME,Sugimoto K,Kubo M,Iwaki H,Tsujii T,Kyaw WT,Nishikawa N,Nagai M,Tanaka J,Nomoto M.	Zonisamide up-regulated the mRNAs encoding astrocytic anti-oxidative and neurotrophic factors.	European Journal of Pharmacology	689	72-80	2012
Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Tomoaki Tsujii, Hirotsuka Iwaki, Hayato Yabe, Masahiro Nomoto.	Coadministration of Domperidone Increases Plasma Levodopa Concentration in Patients with Parkinson Disease.	Clinical Neuropharmacology	35(4)	182-184	2012
Takashi Moritoyo, Tomoko Hasunuma, Kazuhiro Harada, Tomonori Tateishi, Makoto Watanabe, Tsutomu Kotegawa, Masahiro Nagai, Yuji Kumagai, Tomomichi Fujitani, Takahumi Okura, Tomikazu Fukuoaka, Kenichi Miyoshi, Bunzo Matsura, Shinya Furukawa, Tomoe Kobori, Hiroyoko Moritoyo, Noriko Nishikawa, Tomoaki Tsujii, Hirotsuka Iwaki, Masahiko Nakamura, Satoshi Makino, Kei Ohnuma, Koichiro Yuji, Megumi Hashimoto, Masaru Takasu, Yutaka Hashizume, Koji You, Tomoko Matsumura, Yuji Yanaka, Nahoko Matsumoto, Junichi Nakamura, Jun Miura, Tadao Akiyawa, Kozo Kitazawa, Takanori Shibata, Aki Kuroki, Hirokazu Honda, Masanori Mukai, Kyoichi Ohashi, Takuya Morimoto, Hiromitsu Imai, Toshiaki Okudaira, Fuminori Sato, Junko Imanaga, Katsuhiro Tanaka, and Masahiro Nomoto.	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Memantine.	J Pharmacol Sci	119	324-329	2012
野元正弘	治療学と臨床薬理学	臨床評価	39(3)	454-458	2012

野元正弘	機能性食品の臨床的エビデンスを探る	臨床薬理	43(3)	181-182	2012
野元正弘	神経疾患の治療に役立つ薬物動態	神経治療学	29(2)	143-149	2012
野元正弘	日常診療に役立つParkinson病の診断とこれらの治療	日本内科学会雑誌	101(7)	2065-2071	2012
野元正弘	臨床研究と日本の将来	愛媛医学	31(3)	126-127	2012
Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sagsaguri T, Fujii K, et al.	Does a combination pill of antihypertensive drugs improve medication adherence in Japanese?: a randomized controlled trial	Circ J.	76(6)	1415-1422	2012
守永友希, 松村潔, 有馬久富, 富永光裕, 大坪俊夫, 笹栗俊之, 他	降圧薬合剤の患者満足度に関するアンケート調査: COMFORT試験	臨床と研究	89(9)	1243-1245	2012
菓子野元郎, 林和孝, 加納史也, 堂原一将, 森 宣, 野口隆之, 大橋京一, 矢野恒夫.	大分大学医学部附属先端分子イメージングセンターにおけるPET分子イメージング施設とGMPバリデーション	PHRM TECH JAPAN	28(9)	69-73	2012
Eshima, N, Tokumaru, O, et al	Age-Specific Sex-Related Differences in Infections: A Statistical Analysis of National Surveillance Data in Japan	PLOS ONE	7, 7	e442261	2012
江島 伸興	子どもの感染症の性差: データに記録された潜在現象	日本小児科学会雑誌	116,11	1676-1679	2012