

の動物モデルの作成、臨床第 1 相及び第 2 相試験

T2(Translation to Patients) 臨床第 3 相試験、観察試験

T3(Translation to Practice) 臨床第 4 相試験、有効性比較試験

T4(Translation to Populations) 健康政策分析、健康についての社会的決定要因の分析

の各段階に分け、それぞれの段階での研究を推進する。またスタッフ及び学生への教育、研修も目的とする。

2) CTSA によるアイオワ大学の整備状況

アイオワ大学は 2007 年にこの予算より 3,410 万ドルの資金を受け、施設の整備を進めた。また、510 万ドル/年の資金を、教育及び研究支援体制整備、地域社会に根差した研究支援、情報科学や新たなトランスレーショナル研究の方法論開発等の目的のために提供を受けている。

これらの巨額の資金提供によりアイオワ大学では以下のような体制整備を行ってきた。

①学際的研究体制の構築

医学部、公衆衛生学部、歯学部、看護学部、薬学部、教養学部、工学部、教育学部、法学部の各学部を融合した教育プログラムを作成し、学生及び研究者の教育を実践している。また大学に属する Holden Cancer Center と他のセンターとの研究協力体制を構築した。

②学内のコンサルト体制の整備

研究の支援体制を充実させ、研究各段階の連続性の推進を行った。具体的には、研究計画、規制認可、研究コーディネー

ト、データマネジメント、統計解析、バイオインフォマティクス、研究成果公表等について、研究者がコンサルトできる体制を整備した。

③地域の医療機関との連携体制構築

アイオワ州内の四つのエリアの地域医療を実践する基幹医療センターとの診療・研究の連携体制を構築した。

④新たなトランスレーショナル研究法の開発

バイオサンプルの保管・ライブラリー化を行うシステムを創設した。また、化学部、医学部、歯学部の共同研究により、ナノテクノロジーを応用した新素材の開発を行い、2 件の特許を取得した。

⑤情報科学整備

遺伝的情報や画像情報などのサイズの高い研究情報を保存する高効率情報ネットワークを学内に整備した。また倫理委員会への研究申請の自動化システム構築や疾患登録システムのプロトタイプを開発した。

3) アイオワ大学の今後の活動方針

①今後 5～10 年間に重要となる研究領域の重点的整備

比較有効性研究や新規薬物開発研究のための基盤整備

②有望な研究シーズのビジネス化支援の活性化

研究成果の公表や特許申請、知的財産保護に関する教育やコンサルテーション体制の充実を図る。

③臨床試験ユニットのビジネスモデル強化 人件費削減や新たなコスト回収モデルを構築する。

④トランスレーショナル研究の障壁の克服
IRB 審議の効率化、バイオインフォマティクスの機能強化などを図る。

⑤情報伝達及び財務体制強化

2. 研究施設視察

アイオワ大学内には多くの臨床研究支援組織があるが、その中の Clinical Research Unit(CRU) と Holden Comprehensive Cancer Center の Clinical Research Services の視察を行った。なおアイオワ大学における研究者主導型臨床試験と治験など企業がスポンサーとなる臨床試験の比率は、1:2で後者が多いとのことであった。

1) Clinical Research Unit(CRU)

アイオワ大学の臨床試験支援組織である Institute for Clinical and Translational Science(ICTS)に属する臨床試験ユニットである。創設は45年前に遡る。入院病床は9床であり、その他に外来型の試験実施スペース(点滴用ユニット7室など)と、心血管系、呼吸機能、骨代謝等各種専門検査のための試験室16室、被験者との面接室を6室有する。構成スタッフはディレクターとして医師1名、ナースマネジャー1名、リサーチナース5名、看護助手3名、臨床検査技師3名が常駐し、大学内の専門医がユニットを使用して臨床試験を行う際に、ユニットが有する研究デザイン立案、研究のコーディネート、被験者管理、サンプル収集や処理、安全性情報管理、規制対応などの機能による支援を受けることができる。病床サイズは我が国の臨床試験施設と比しても小型であるが、一昨年に本研究の一環として視察を行った米国 Thomas

Jefferson 大学の臨床試験ユニットも同規模であり、専門検査室と面接室の充実が米国アカデミアの臨床試験ユニットの特徴であると考えられた。First in Human 試験など未知のリスクを有する早期臨床試験もしくは侵襲度の高い試験は少数の被験者を対象に行われるため、アカデミアの臨床試験ユニットのあり方としてモデルになると考えられた。

2) Clinical Research Services-Holden Comprehensive Cancer Center

同センターで行われる研究者主導型研究や企業治験、共同研究、トランスレーショナル研究など各種試験の支援を行う。機能単位として以下のような組織を有する。

①Clinical Research Steering Committee
センター全体の運営を管理する。

②Protocol Development and Monitoring Office

プロトコル作成、科学的レビュー、データ・安全性モニタリングなどの研究実施支援を行う。また、Protocol Review and Monitoring Committee(PRMC)及び Data and Safety Monitoring Committee(DSMC)の事務局機能を有する。

③Clinical Trials Support Core(CTSC)

臨床試験の規制への対応、臨床試験の開始から終了までのマネジメントなど、試験実施に関する幅広い支援を行う。規制対応、プロトコル開発、研究マネジメントなど各機能部門に専任のコンタクトパーソンを置き、専門的事項への対応を行うと同時に他部門との連携を図る。

④Clinical Trials Management Systems (CTMS)

ネットワークを通じて行われるプロトコルマネジメント、モニタリング、報告、データの品質保証等に対応する。臨床試験のプロトコルレビュー、モニタリング、データ管理などが電子的に行われることが増えているが、これらに対応する電子的マネジメント支援を行う。

⑤ Multidisciplinary Oncology Groups/Tumor Boards

臨床試験を含めて、センターにおける患者の治療体制について討議を行ったり、センターの有する多様な患者サービスのコーディネートを行う。

3. 総括

米国の大学における臨床研究体制整備のための資金が手厚いことが知られているが、アイオワ大学においても 2007 年の整備資金が 3,410 万ドル(平成 25 年 3 月の為替レートで約 31 億円)と巨額の政府資金が投入されている。これに基づいて整備された臨床研究の支援組織も巨大で、多くの専門スタッフを擁する組織となっている。特徴は、専門分化と同時に統合を図る点であり、基礎研究シーズから臨床応用へとつながる臨床研究の各段階に応じて必要となる専門的支援機能が、ポイントの支援でなく一貫性、連続性を持つ。学部を超えた連携もアイオワ大学の大きな特徴であり、理学部の医薬品化学者が臨床研究者と共同して研究を行う体制を確認し、大学内で特許化した技術を有し、また大学からスピンアウトしたベンチャー企業で新規の抗がん剤開発が進む状況も確認できた。米国型 ARO の一つの形として、今後の我が国のアカデミアにおける医薬品開発体制整備のために有用なモデ

ルになり得ると考えられた。

(5) シンシナティ小児病院医療センター

■目的

米国の有力な小児専門病院を視察して、小児における臨床研究の実施体制について視察、討議を通じて、今後の我が国における小児臨床研究の推進のための実施支援体制整備に資する情報を収集すること。また日米の研究者間の連携を深めること。

■訪問日時

2012 年 10 月 31 日 (水) 9:00~17:00

■訪問先

米国オハイオ州、シンシナティ

MLC 6018, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH

Tel: +1(513)803-0428

■訪問先担当者

- Alexander A Vinks, PharmD, PhD. Professor of Division of Clinical Pharmacology
- Tsuyoshi Fukuda, PhD. Associate Professor of Clinical Pharmacology
- Thomas F Boat, MD. Vice President of Health Affairs, Christian R Holmes Professor, Executive Associate Dean of University of Cincinnati College of Medicine
- Tracy A Glauser, MD. Associate Director of CCRF for Clinical Translational, Outcomes and Health Services Research, Professor of Pediatrics
- Sheri Selk, MS, MBA, CCRP. Clinical and Regulatory Affairs Manager
- Scott Powers, PhD. Director of Office for Clinical and Translational Research,

Professor of Department of Pediatrics
• Catherine D Krawczeski, MD. Director
of Quality Improvement & Clinical
Effectiveness, Associate Professor of
Department of Pediatrics

■訪問者

J-CLIPNET: 大橋京一(代表)、渡邊裕司、
今井浩光

■訪問スケジュール

9:00-12:00 シンシナティ小児病院医療セ
ンターの臨床研究実施体制についての情報
収集

13:30-14:30 シンシナティ大学 Boat 副学
長と情報交換及び討議

14:30-15:15 シンシナティ小児病院におけ
る呼吸器疾患臨床研究実施体制についての
情報収集および討議

15:15-17:15 シンシナティ小児病院の臨床
試験ユニットの視察

■視察内容

(背景)

小児の臨床試験の推進は我が国の大きな
課題の一つである。小児を対象とする臨床
試験は、特に発達への影響など安全性への
懸念や当人の同意能力の問題など、成人対
象の試験と異なる特殊性があり、特に我が
国では遅れている領域である。

シンシナティ小児病院医療センターは全
米の小児病院のベスト3に選ばれる、米国
の代表的な小児専門病院であり、診療と並
んで研究の実施体制も充実している。今回
我々は、小児における臨床研究の実施施設
のモデルとして、本院を訪問、視察を行っ
た。

(概要)

1. シンシナティ小児病院医療センター概

要

シンシナティ小児病院医療センターはシ
ンシナティ大学の関連であるが独立した組
織であり、1883年に設立された長い歴史を
有する、小児医療に特化した病院である。
病床数約520床であるが、11の隣接関連施
設を有する。小児科に属する41の診療部門
と外科に属する11の診療部門、麻酔科、放
射線科、及び学際的センターより成る。2012
年のデータでは、年間延べ外来患者数約
106万人、年間救急外来受診者約12万人、
年間手術数約3万3千件、年間入院患者約
3万人、年間予算18億ドル、スタッフ数1
万3千名と非常に高い診療パフォーマンス
を有する。

病院の機能は診療、教育の他に、基礎研
究、応用研究、臨床研究、トランスレーシ
ョナル研究、アウトカム研究など多様な研
究実施体制を有する。874名のフルタイム
勤務医師のうち、教育担当7%、臨床担当
25%に比し、研究担当医師が68%と研究に
従事する医師が最も多い。

2. 研究実施体制

1) Cincinnati Children's Research
Foundation(CCRF)

当院で行われるすべての研究を管理し、
運営する組織である。すべての小児科所属
診療・研究部門と外科所属のうちの研究組
織が傘下に入る。研究予算は年間で2億
5900万ドルであり、このうちNIHからの
資金は1億1100万ドルで全米の小児病院中
2番目の獲得額である。研究資金は各研究
者が獲得する外部資金をCCRFで管理を行
い、施設の基盤整備費用など共通インフラ
ストラクチャーの整備費用を賄う。そのた

め研究室が完全に独立して研究体制を組むのに比し、資金の有効活用が可能となる。

臨床研究支援スタッフも多く、CRC の数は病床数 520 床に対して約 650 名配置されている。研究者は、臨床研究を開始するにあたり、研究関連の膨大な書類を自ら準備する必要がなく、すべて支援スタッフが行う。CRC やリサーチナースには院内の認証制度があり、4 から 5 段階にレベルが認定される。試験の難易度や研究資金の多寡により雇用できるスタッフの質が変わる。生物統計家も PhD レベルや修士レベルなどのレベル分けがある。

データマネジメントも非常に重要であり、NIH もデータマネジメントに対する要求レベルが高い。データマネジメント用のソフトウェアは、年間 25 万～50 万ドルのコストを要する。

2) Clinical and Translational Research Unit

臨床試験を実施する試験ユニットである。随時約 2000 件の研究プロトコルが動いているとのことであった。実施する臨床試験には、健康小児を対象とする試験もあるが、これは安全性が高い試験が中心である。小児対象第 1 相試験はがんの試験のみである。新規化合物の小児における薬物動態や薬力学評価においては、ファーマコメト릭スの方法論が応用され、採血や病態評価を少ないタイムポイントで行うために最適な方法を検討して行う。また臨床薬理学者のサポートやバイオメディカルインフォマティクスの積極的導入も行う。

小児領域では遺伝性疾患も多く、検体や臨床情報を集積するバイオバンクが重要で

あるが、当院では患者の約 80%がバイオバンク登録に同意をする。

3) 研究ネットワーク

研究者が他院の研究者ネットワークを形成して実施する臨床研究が多い(Multi Center Pediatric Research)。例えば、嚢胞性線維症の研究について、25 から 30 件のプロトコルが動いており、75 の施設が共同研究に参画している。NIH は全米で 9 か所のネットワークのコアとなる医療センターを選ぶというシステムにより、施設間の競争原理を導入している。NIH は申請された研究プロトコルを審査し、採択された研究プロトコルについて、そのネットワークの運営委員会に研究資金の提供を行い、主任研究者(PI)が参加施設を選定する、という形でネットワークが形成される。当院の CCRF が規制への対応、SDV、品質保証などを行うため、共同研究のマネジメントに関して CRO に委託する必要がなく、当院の CCRF が ARO として機能していることを示している。

4) その他の研究支援基盤

小児領域では遺伝性疾患も多く、検体や臨床情報を集積するバイオバンクが重要であり、当院でもバイオバンクの整備に力を入れている。患者の約 80%がバイオバンク登録に同意をするとのことであった。

また、新たな治療薬の開発を行う際に必要となる化合物ライブラリーも自施設内に保有しており、約 30 万の候補化合物を保有している。

3. 総括

米国においても、臨床使用される薬物の約 80%は適応外使用(off label use)である。そのため、小児の臨床試験推進は米国でも大きな課題である。当院は小児専門病院であるが、年間の研究予算は 2 億 5900 万ドル(平成 25 年 3 月の為替レートで約 238 億円)と潤沢な研究資金を有している。これは政府からの集中的な研究資金の投資も大きい、寄付が収入で大きな割合を占める米国社会の特徴もある。特に小児病院は地域社会との繋がりが深く、地域住民からの信頼と期待が臨床研究を支えている側面も大きいと考えられる。当院ではこの潤沢な研究資金を CCRF が集中管理することによりさらに有効な利用を行っていた。また当院に限らないが、米国では複数の出所の異なる研究資金を合わせて一つの臨床研究に使用することができ、この点も資金の有効利用に資すると考えられた。

また小児科領域では多施設共同研究が米国でも多いことが確認された。研究ネットワークを形成することは、被験者の組み入れが難しくまた試験の実施上の制約も多い小児の臨床試験推進のためには有効であろうと考えられた。

D. 考察

我が国では国際共同治験が医薬品開発の主流となっているが、POC 試験などのグローバル早期臨床試験は数少なく、国内の製薬企業においても早期臨床試験を海外で実施する傾向が年々強まっている現状である。まさに第 2 の治験の空洞化が生じている。この様な現状を打破し、早期臨床試験の振興のために、本研究事業を進めてきた。本研究では欧米の先進的な早期臨床開発の

実施状況を調査し、また中国・韓国・香港・シンガポールでは国際共同治験を積極的に受託するために国を挙げて体制整備を進展させている状況について綿密な情報収集を行うのと平行して、実際に早期臨床試験に携わる国内 6 大学によるネットワーク(J-CLIPNET)を稼働させ、グローバル早期臨床試験を実施できた。さらに、韓国・中国の代表的な臨床薬理施設とも顔の見える連携を本研究において実現でき、次世代の人材研修システムが構築できてきたことは大きな成果である。

本研究を通して日本における早期臨床試験の推進のためには、臨床試験のコストとスピードの問題が重要であることが改めて浮き彫りになった。また、ベルギーや韓国のように早期臨床試験誘致を政策としている国では、製薬企業から規制・審査当局へのアクセシビリティが良好であり、審査のスピードも速い。一方、日本の臨床試験の質の高さについては、既にグローバル展開している企業からも評価する意見が多く、今後はいかに日本の利点を明確に提示し、また我が国が優れている領域である PET 試験やマイクロドーズ試験など新たな形の臨床試験の経験を蓄積し、小規模でも緻密な試験によって生み出される質の高さをアピールしていく事の積み重ねが課題であると考えられた。

本研究において日韓共同早期臨床試験を実施した中で、GCP に準拠した自主臨床試験を行う体制が既に韓国では整備されており、治験と臨床研究との区別がほとんどない。今後、我が国において GCP に準拠した臨床研究を実施できる体制の構築・維持を進める事が、我が国からエビデンスを発

信するためには必要である。

米国のアカデミアは公的資金、企業からの外部資金を活用し、臨床研究・治験を大学として取り組んでおり、AROの形態をとって組織的に推進を図っている。この背景として、NIH等の公的資金を得るためには、臨床研究の倫理的、科学的並びにデータの信頼性を保証しなければならないこと、ビジネスモデルを構築し次の運営を考慮しなければならないことにある。このために多数の人が雇用され、臨床研究に関与している。我が国においても人的リソースの確保、組織として臨床研究・治験に取り組む体制を構築することが今後の課題である。

E. 結論

本研究では、大分大学病院の治験中核病院としての機能の整備・充実と共に、萌芽した大学病院ネットワークの整備、グローバル早期臨床試験の推進をさらに発展させることを目的として研究の遂行を行った。治験中核病院としては、早期臨床試験が実施可能な臨床試験専用病棟（クリニカル・トライアルユニット：CTU）を有する総合臨床研究センターにおいて第1相試験から第Ⅲ相試験までシームレスに実施可能な体制を整えた。また、医師主導臨床研究の支援体制の整備も行い、生物統計家の関与によるプロトコル作成支援。多施設共同臨床研究のデータセンターの実施などが可能になっている。また、CTUでは患者対象・病態下における薬物動態試験を含めた早期臨床試験の実施、抗がん剤の第I相試験も実施するとともに、PET/マイクロドーズ試験などの早期探索的臨床試験の実施を積極的に推進しており、早期臨床試験実施拠点

としての整備を行っている。臨床薬理の専門家を有した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）では、グローバル早期臨床試験や研究代表者が主導するGCPに準じた日韓共同早期臨床試験を実施した。さらに、米国のアカデミアが臨床研究・治験をAROの形態をとって組織的に推進を図っている現状を視察し、今後の方向性について考察を加えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Misaka S, Uchida S, Imai H, Inui N, Nishio S, Ohashi K, Watanabe H, Yamada S: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered intravenously and orally at low doses to healthy volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37:209-295, 2010
- [2] Harada K, Hasunuma T, Kotegawa T, Uchida E, Tateishi T, Kawanishi T, ANTCliph Trial 01 Study Group: Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of disopyramide and its metabolite and serum insulin level: a single dose study. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 41: 35-42, 2010
- [3] Uchida S, Shimada K, Misaka S, Imai H, Inui N, Katoh Y, Inui N, Takeuchi K, Ishizaki T, Yamada S, Ohashi K, Namiki N, Watanabe H: Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 genotypes. *Drug*

- Metab Pharmacokinet 25(6): 605-610, 2010
- [4]大橋京一:医薬品開発と臨床試験 in 実践臨床薬理学、中谷晴昭、大橋京一、越前宏俊 (編)、朝倉書店、p42-50, 2010
- [5]小手川勤、大橋京一:薬物動態学 in 実践臨床薬理学、中谷晴昭、大橋京一、越前宏俊 (編)、朝倉書店、p20-34, 2010
- [6]山田浩、大橋京一:非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ薬、痛風治療薬 in 実践臨床薬理学、中谷晴昭、大橋京一、越前宏俊 (編)、朝倉書店、p211-220, 2010
- [7]山田浩、大橋京一:ビタミン薬 in 実践臨床薬理学、中谷晴昭、大橋京一、越前宏俊 (編)、朝倉書店、p288-293, 2010
- [8]早川智久、江花莉華、大橋京一:アジア試験を視野に入れた早期臨床試験の立案と留意点 in 日本での申請をふまえたアジアスタディと各国の相違—中国・韓国・台湾、サイエンス&テクノロジー、p137-150, 2010
- [9]Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Yoshizato T, Ohyama T, Shirasaka Y, Tamai I, Tateishi T, Ohashi K: The effect of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. Pharmacogenetics Genomics 21:84-93, 2011
- [10]Yoshizato T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Imanaga J, Oyama T, Ohashi K. Itraconazole and domperidone: a placebo-controlled drug interaction study. Eur J Clin Pharmacol (in press)
- [11]大橋京一:早期臨床試験国際会議 in Beppu; なぜ今、早期臨床試験なのか? 臨床評価 39(2): 327-384, 2011
- [12]大橋京一,飯島肇:アカデミック CRO の現状と課題 韓国の状況について. 臨床評価,39(1),120-125,2011
- [13]今井浩光、大橋京一:薬物相互作用と電解質異常 in 循環器医のための知っておくべき電解質異常、犀川哲典 (編)、メディカルビュー、p155-158, 2011
- [14]今井浩光、大橋京一:その他の薬物による電解質異常 in 循環器医のための知っておくべき電解質異常、犀川哲典 (編)、メディカルビュー、p159-163, 2011
- [15]Kotegawa T, Tsutsumi K, Morita H, Imai H, Morita M, Yoshizaki T, Ohyama T, Uchida S, Watanabe H, Namiki N, Ohashi K: Effects of dosing interval on the pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions between oral adsorbent AST-120 and triazolam in humans. Eur J Clin Pharmacol 68: 1605-1610, 2012
- [16]Suzaki Y, Uemura N, Takada M, Itohda A, Morimoto T, Imai H, Ohyama T, Hamasaki H, Inano A, Hosokawa M, Tateishi M, Ohashi K. The effect of carboxylesterase 1 (CES1) polymorphism on the pharmacokinetics of oseltamivir in humans. Eur J Clin Pharmacol (published online: 07 June 2012)
- [17]Jeon H, Jang IJ, Lee SH, Ohashi K, Kotegawa T, Ieiri I, Cho JY, Yoon H, Shin SG, Yu KS, Lim KS. Apple juice greatly reduces systemic exposure of atenolol. Brit J Clin Pharmacol 75(1): 172-179, 2012
- [18]Yoshizato T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Imanaga J, Oyama T, Ohashi K. Itraconazole and domperidone: a placebo-controlled drug interaction study.

- Eur J Clin Pharmacol 68: 1287-1294, 2012
- [19]Moritoyo T, Hasunuma T, Harada K, Tateishi T, Watanabe M, Kotegawa T, Nagai M, Kumagai Y, Fujitani T, Okura T, Fukuoka T, Miyoshi K, Matsuura B, Furukawa S, Kobori T, Moritoyo H, Nishikawa N, Tsujii T, Iwaki H, Nakamura M, Makino S, Ohnuma K, Yuji K, Hashimoto M, Takasu M, Hashizume Y, You K, Matsunuma T, Tanaka Y, Matsumoto N, Nakamura J, Tamazawa N, Miura J, Akazawa T, Kitazawa K, Shibata T, Kuroki A, Honda H, Mukai M, Ohashi K, Morimoto T, Imai H, Okudaira T, Sato F, Imanaga J, Tanaka K, Nomoto M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of memantine. J Pharmacol Sci 119: 324-329, 2012
- [20]Itohda A, Tsutsumi K, Imai H, Iwao M, Kotegawa T, Ohashi K. Determination of celiprolol in human plasma using high performance liquid chromatography with fluorescence detection for clinical application. Journal of Chromatography B 904: 88-92, 2012
- [21]大橋京一：国際共同試験 in 臨床試験ベーシックナビ、臨床試験を適性に行える医師養成のための協議会、p34-36, 2012
- [22]大橋京一：大規模臨床試験 in 臨床試験ベーシックナビ、臨床試験を適性に行える医師養成のための協議会、p36-37, 2012
- [23]大橋京一：医師主導臨床試験 in 臨床試験ベーシックナビ、臨床試験を適性に行える医師養成のための協議会、p38-39, 2012
- [24]大橋京一、藤村昭夫、渡邊裕司（編） 疾
患からみた臨床薬理学（第3版）、じほう、2012
- [25]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. Pharm Tech Japan 28(9): 1813-1817, 2012
- [26]大橋京一：臨床試験と臨床薬理学. 臨床評価 39(3): 451-453, 2012
- [27]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：JSMI Report 5 (2) : 1882-6490, 2012
- ## 2. 学会発表
- [1]大橋京一（特別講演）：早期臨床試験における PK/PD アプローチ. 第 24 回日本薬物動態学会 東京 2010.4.22-4.23
- [2]大橋京一（特別講演）：Introduction of J-CLIPNET and 5 Year Activation Plan of Clinical Trial in Japan. The Forum For Clinical Trial Center Excellence 北京 2010.4.24
- [3]大橋京一：医学部における医薬品開発に関する教育. 第 31 回日本臨床薬理学会年会 京都 2010.12.3
- [4]小手川勤：カボス果汁の血小板凝集および血液凝固系に及ぼす影響. 第 63 回日本薬理学会 西南部会 鹿児島 2010.11.26
- [5]小手川勤：短腸症候群における薬物の消化管吸収：患者の病態および薬物動態学的特性を考慮した薬物治療の個別化の

- 重要性. 第 31 回日本臨床薬理学会年会
京都 2010.12.1
- [6]大橋京一: 臨床薬理試験におけるネット
ワーク: J-CLIPNET. 第 10 回東大病院
臨床試験セミナー 東京 2011.3.11
- [7]Ohashi K: New streams for early clinical
trials in Asia; Japan's perspective. Asian
Clinical Trial Update Okinawa
2010.11.20
- [8]大橋京一: 大分大学附属病院の早期臨床
試験の取り組み. 地域における治験ネッ
トワーク活性化・推進フォーラム 長崎
2010.12.5
- [9]大橋京一、飯島肇: 阿蘇九重臨床薬理カ
ンファランス 松山 2010.8.21
- [10]大橋京一: アカデミアにおけるクリニカ
ルトライアルセンターの役割. 第 14 回
長崎化学療法研究会、長崎 2010.10.1
- [11]大橋京一: アジアを視野に入れた早期臨
床試験の活性化にむけて. 第 9 回バイオ
統計フォーラム、福岡 2010.10.2
- [12]佐藤京子, 白木志保, 菅野泰子, 森美由紀,
武内祐子, 須崎友紀, 倉成正恵, 今井浩光,
小手川勤, 大橋京一: 大分大学医学部附属
病院における自主臨床研究支援体制の
検討—CRC による支援を中心に— 第
11 回 CRC と臨床試験のあり方を考える
会議 2011 in 岡山
- [13]伊藤田瑛子, 堤喜美子, 今井浩光, 小手川
勤, 大橋京一: HPLC を用いた簡便な血漿
中セリプロロール濃度の測定法の確立
第 32 回日本臨床薬理学会年会 浜松
2011.12.3
- [14]須崎友紀, 森本卓哉, 伊藤田瑛子, 高田誠,
今井浩光, 大山哲司, 濱崎一, 上村尚人, 廣
田和仁, 稲野彰洋, 立石正登, 大橋京一:
オセルタミビル (タミフル) の薬物動
態に及ぼす CESIA 遺伝子多型の影響
第 32 回日本臨床薬理学会年会 浜松
2011.12.3
- [15]大山哲司, 小手川勤, 堤喜美子, 倉成正恵,
今井浩光, 大橋京一, 中野重行: Quazepam
の薬理効果に及ぼす代謝物
N-desalkyl-1-2-oxoquazepam の関与につい
て 第 32 回日本臨床薬理学会年会 浜
松 2011.12.3
- [16]今井浩光, 森田美咲, 森田元, 大山哲司, 伊
藤田瑛子, 須崎友紀, 森本卓哉, 小手川勤,
田中紫茉莉, 内田信也, 並木徳之, 大橋京
一: プレノルフィンの薬理作用におけ
るオピオイド μ_1 受容体遺伝子多型
(118A>G) の影響 第 32 回日本臨床薬
理学会年会 浜松 2011.12.3
- [17]内田信也, 田中紫茉莉, 乾直輝, 竹内和彦,
渡邊裕司, 大橋京一, 並木徳之: 多様な薬
物相互作用への挑戦と展望 薬物相互
作用検出のための in vivo でのラットお
よび健常人対象試験 第 32 回日本臨床
薬理学会年会 浜松 2011.12.3
- [18]島田英明, 今井浩光, 浜崎一, 堤喜美子, 小
手川勤, 大橋京一: セリプロロールの薬物
動態及び薬効に及ぼすアップルジュ
ースの影響に関する研究 第 33 回日本臨
床薬理学会総会 沖縄 2012.12.2
- [19]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
臨床薬理学会総会 沖縄 2012.12.2
- [20]浜崎一, 今井浩光, 石井宏治, 前島圭佑, 鈴
木陽介, 大山哲司, 小手川勤, 大橋京一: 全

身性エリテマトーデスの維持療法におけるタクロリムス血中濃度とCYP3A5遺伝子多型との関連 第33回日本臨床薬理学会総会 沖縄 2012.12.2

[21]内田信也,田中紫菜子,乾直輝,竹内和彦,渡邊裕司,大橋京一,並木徳之:多様な薬物相互作用への挑戦と展望 薬物相互作用検出のための in vivo でのラットおよび健常人対象試験 第33回日本臨床薬理学会総会 沖縄 2012.12.2

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 分担研究報告

（総合）分担研究報告書

データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備

分担研究者：内田 英二 昭和大学教授 研究推進室長
研究協力者：川村 芳江 昭和大学 循環器内科学 特別研究生

研究要旨：データマネジメントシステム Promasys を用いて、多施設および国際共同早期臨床試験実施の支援体制を整備した。「プロトコル作成チュートリアル」及び「データエントリーチュートリアル」を、Promasys 導入施設のユーザーの意見も参考に大幅に見直した。また、インターネットブラウザを介してのデータ入力が可能になる Promasys WebCRF を導入した。実際の操作方法を動画形式で表示できるビデオチュートリアルを導入し、データ入力者の育成を行った。ユーザーの利便性を向上させるために、WebCRF のログイン画面からパスワードの再設定を可能にした。さらに、自動バックアップ機能を追加したことにより、災害時のデータ復旧も可能となり、研究データの保管管理がより確実となった。昭和大学研究推進室（OPMR）を試験事務局兼データセンターとして、韓国ソウル大学、中国協和病院との国際共同臨床薬理試験を含む6つの研究を実施している。Promasys は平成25年3月1日現在、日中韓、インド及びタイ18病院において導入されているため、アジアでの更なる国際共同研究を可能にする基盤が整備されたと考えられる。

A. 研究目的

本ネットワークのデータマネジメントシステムである Promasys は下記の特徴を持つ：①米国 FDA の電子記録の規制である CFR21 Part 11 に適合している。②「Study Life Cycle」の概念に基づいて、臨床試験がどの段階（作成段階、実行段階、解析段階、等）にあるかによって実行処理が規定される。③データベース構築にプログラミングの予備知識が不要である。④ワークシートや症例報告書（CRF）の出力が容易である。⑤アクセス権限の細かい設定ができる。⑥クエリ処理が容易である。⑦データの品質保証が確保できる。⑧多種多様のレポートが出力できる。

Promasys を用いて多施設および国際共同早期臨床試験実施の支援体制を整備すると共に、バックアップの強化、配信機能の強化等について検討した。また、多施設共同研究でのデータ収集および処理に関して Promasys と Promasys WebCRF（WebCRF）の活用を検討した。

B. 研究方法

1. チュートリアルの見直し

ユーザーが Promasys をさらに利用しやすいようにするために、「プロトコル作成チュートリアル」および「データエントリーチュートリアル」を学外のボランティアに評価・チェックしてもらい、入手したコメントを基に更なる校正を行った。

2. 臨床試験の進捗管理およびローカルデータマネジメントを実施した。

3. Promasys のバージョンアップと WebCRF の導

入・マニュアルの整備を行った。

4. オンラインチュートリアルの作成

多施設共同研究の実施に伴い Promasys の利用者が急増し、従来の紙媒体のチュートリアルを用いた説明では対応が困難になった。この状況に対応するため、実際の操作をムービーで説明する形式のチュートリアルを作成し、動画配信サイト及びデータセンターホームページを通して配信した。

5. 複数の多施設共同研究の実施・準備を行った。

6. バックアップの設置

データベースの保存性を強化するため、従来手動で行っていたデータベースのバックアップを、自動で外部のハード・ディスクへ保存するよう設定した。

7. メール配信機能の設定

Promasys からのレポートの配信を可能にするため、必要な設定を行った。

8. Promasys のバージョンアップ（パッチ）を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験データマネジメントシステムである Promasys へは被験者の個人データを入力することができる。Promasys のサーバーを持つ医療機関が独自に臨床試験を実施する場合には Promasys に個人情報を入れることは可能である。しかしながら、本データマネジメントシステムをネットワークで

使用する場合は、識別コードを入力することで個人情報の匿名化を図る。被験者のイニシャル、住所等、被験者個人を識別できる情報は取り扱わない。ネットワーク医療機関では識別コードと被験者情報との対応表を作成し、各医療機関の責任の下で個人情報を管理する。被験者のデータは匿名化された形でデータベースに入力され解析されることを、試験参加の説明同意文書に記載し被験者の同意を得る。

C. 研究結果

1. チュートリアルの見直し

外部ボランティアの意見を参考として、またPromasysバージョン6.1に対応するために、「プロトコル作成チュートリアル」および「データエントリーチュートリアル」の内容と構成を大幅に修正した。また、「アクセスコントロール」と題して、アクセス権限の設定のマニュアルを作成した。チュートリアルとは異なり、データベース管理者向けに作成しているマニュアルである。

2. 臨床試験の進捗管理およびローカルデータマネジメント

昭和大学病院で実施中の医学研究及び治験のローカルデータマネジメント業務を以下の通り行った。

- 医学研究における被験者の適格性の確認および確実な症例登録
- Promasysおよび依頼者提供のEDCシステムへのタイムリーなデータ入力への補助
- 医学研究におけるデータ入力及びデータクレンジング
- 医学研究におけるデータ解析用のデータセットの出力

3. PromasysのバージョンアップとWebCRFの導入・マニュアルの整備

昭和大学研究推進室(OPMR, Office for Promoting Medical Research)のPromasysをバージョン6.1(WebCRF付き)さらにバージョン6.2へとアップデートした。

1) WebCRFが正式サポートされた。データベースサーバー、或いは別のウェブサーバーにWebCRFのコンポーネントを設定することで、任意の端末からインターネットブラウザを介しての被験者エントリー、データ入力、クエリ処理、監査証跡閲覧等が可能になった。データ入力にクライアントコンポーネントのインストールが不要なため、多施設共同研究におけるデータ収集の準備が大幅に簡略化された。また、インターフェースを日本語のみで表示することも可能となった。

2) エディットチェック機能が実装された。バージョン6.1以前より、スクリーニングや検査値

についてある程度の入力規則やチェックを設けることが可能であったが、バージョン6.2からは全ての項目に対して様々なエディットチェックの定義が可能になった。これを用いることで、例えば女性において妊娠検査のデータが入力されていない場合にアラートを表示することや、複数のうつ病評価尺度間で矛盾する結果が出た場合に確認を要求する等のことが可能になった。エディットチェック抵触時に表示するアラート内容は、自由にカスタマイズが可能である。また、一つの項目に複数のエディットチェックを組み込むことも可能である。

3) クエリの一括生成が可能になった。上述のエディットチェック機能と連携し、エディットチェックに抵触した項目に対して、クエリの一括生成が可能になった。これにより、データセンターにおけるクエリマネジメントを大幅に簡素化できる。また、この際に新規発行されたクエリを自動的にPDF媒体でユーザーへ配信することも可能になった。

4) 電子署名(ReviewとApprovalの二段階)がWebCRFからも利用可能になった。電子署名された項目は凍結され、管理者権限でのみ更新が可能な状態になる。電子署名を用いることで、多施設共同研究等において各施設で複数のデータ項目(或いは被験者の全データ)を一括で仮固定することが可能になった。データの仮固定を各施設で行えば、データセンターのマネジメント業務量の軽減が可能である。

5) 上記以外に、様々な不具合が修正され、使いやすさの向上が図られた。

6) オランダPromasys社の協力を得て、開発途中からWebCRFのインターフェース及びマニュアルの和訳を行った。インターフェースの日本語版は、WebCRFに標準で実装されており、カスタマイズも必要に応じて可能である。尚、WebCRFのマニュアルは、英語版インターフェースを基本としているため、WebCRFの日本語インターフェースで用いられている用語とは差異があることに注意が必要である。

4. オンラインチュートリアルの作成

PromasysのEDCコンポーネントであるWebCRFにおける被験者登録・データ入力に特化したオンラインチュートリアルを作成した。国内多施設共同研究2件における使用に日本語版を作成し、国際共同研究1件における使用を想定した英語版の作成も行った。現在、これらのマニュアルをインターネットで閲覧可能とするための作業を継続している。

5. 複数の多施設共同研究の実施・準備

OPMR を試験事務局兼データセンターとして次の研究が行われた。全研究合算では、約 940 の症例数が登録された。

1) 多施設共同観察研究「Syncope Observation Study in Japan (SOS-J)」の実施を行った。本研究は、目標症例数 1000 例、最大 60 施設の参加を予定している観察研究である。平成 25 年 3 月 10 日現在、390 例分のデータ入力が行われている。

2) 多施設共同観察研究「Safety and Efficacy of Anticoagulant's Therapy (SEACOAST)」の実施を行った。本研究は、目標症例数 1000 例、最大 20 施設の参加を予定している観察研究である。平成 25 年 3 月 10 日現在、473 例分のデータ入力が行われている。

3) 国際共同研究「An open-label, single-dose, two-treatment, randomized, cross-over study to investigate the effects of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of acebutolol in healthy Korean and Japanese volunteers」の実施を完了した。本研究は、大分大学医学部附属病院とソウル国立大学病院が共同で行い、各施設で現地被験者 8 名、計 16 例が参加した。

4) 介入研究「Safety of blonanserin (BNS) and paliperidone extended release (PAL-ER) in acute schizophrenia (P-BNSPAL-S01)」の実施を行った。本研究は、各群 20 例・計 40 例のエンロールを予定している。平成 25 年 3 月 10 日現在、21 例分のデータ入力が行われている。

5) 介入研究「急性心不全または慢性心不全の急性増悪患者に対するトルバプタンの有効性とバイオマーカーの関連を検討するランダム化比較試験 (TOLBIO-CHF)」の実施を開始した。本研究は、各群 20 例・計 40 例のエンロールを予定している。平成 25 年 3 月 10 日現在、9 例分のデータ入力が行われている。

6) 国際共同研究「A multicenter, open-label, single-dose study to investigate the effects of the ABCC4 (MRP4) rs3765534 G>A polymorphism on the pharmacokinetics of ceftizoxime in humans」の実施準備を行った。本研究は、大分大学医学部附属病院、北京共和病院、ソウル国立大学病院が共同で行い、各施設で現地被験者 11~14 例の組み入れが予定されている。

6. バックアップの設置

Promasys のインストール時、データベースをシャットダウンすることなしにデータベースのバックアップファイルを作成するための Windows バッチファイルが提供される。従来、そのバッチファイルを用いて毎日自動でサーバー内のハード・ディスクにバックアップファイルを作成、その後定期的に手動でバックアップファイルを外部のストレージへコピーすることでデータベースの保存性

をある程度確保できた。この方法では、手作業であるための人的ミスの懸念や、バックアップファイルの世代別管理をしていないなどの課題があった。サーバー上のバックアップファイルを外部に保存するためネットワークアタッチとストレージ (NAS) をサーバー室外に設置し、サーバーからの読み書きが可能となるよう、設定を行った。次に、Windows Task Scheduler と Visual Basic Script を用い、サーバー上のバックアップファイルを、毎日 NAS へコピーする様に設定した。また、コピーの際には、過去 7 日分のバックアップファイルが保持される様に設定した。

7. メール配信機能の設定

Promasys には、標準でレポートやクエリをメールで配信する機能が備わっている。今回、メールの配信を可能とするため、Promasys 専用のメールアドレスを作成した。次に、サーバーから SMTP サーバー宛に通信が行えるよう、設定した。Promasys からは、SSL 暗号化でメールが送信できないため、STUNNEL というソフトウェア (GNU General Public Licenseのもとで使用可能) を利用し、SSL 暗号化を行った。

8. Promasys のバージョンアップ (パッチ) を行った。

Promasys のバージョンは、6.0 から 6.1、6.2 へとアップした。バージョン 6.2 において、機能追加・バグフィックス等が施されたパッチを適応した。パッチ適応により、下記の機能が追加された (パッチ前比) :

1) パスワードを紛失した場合、WebCRF のログイン画面からパスワードの再設定が行えるようになった。再設定は、ログイン画面上にある「パスワードをお忘れの方はこちら」というリンクをクリックすることで行われ、乱数生成された新規の仮パスワードが該当ユーザーのアカウント情報に登録されているメールアドレスへ自動的に送信される。その後、配信された仮パスワードを用い、ログインを行うと、パスワードを変更するように指示される。

2) 被験者登録フローの改良

WebCRF から被験者登録を行う際に、患者基本情報入力後直接スクリーニングデータの入力ページへ移動できるショートカットが追加された。同様に、スクリーニングのデータ入力ページから患者の基本情報ページへ移動できるショートカットも追加された。これにより、参加施設のデータ入力担当者の作業の簡略化が図れ、入力ミスの軽減やコンプライアンスの向上が図れると考えられる。

3) 上記以外に、様々な不具合が修正されており、使いやすさの向上が図られている。

D. 考察

早期臨床試験をネットワークで対応するためには、統一したデータマネジメントシステムが不可

欠である。Promasysはオランダライデン大学CHDR (Centre for Human Drug Research) で過去20年前から開発されているものであり、現在も進化している。昨年度より、臨床研究のデータ入力にWebCRFを用いている。ソフトのインストールが必要無ことから、各施設における導入が電話、FAX及びメールでのやり取りのみで可能になり、小規模のデータセンターでも1000例規模の多施設共同研究が容易に行えることが示された。Promasys 6.2からはエディットチェックの機能も追加され、更なるデータの品質向上が図られた。例えば、入力フォームで有害事象の有無に「有り」を選択した場合に「予定外イベントにて有害事象の詳細を入力して下さい」等の警告を表示させることができる。この機能を利用することにより、多施設共同研究におけるデータセンターの業務をより効率化できる。

また、Promasysを用いた国際共同研究を拡大した。まずPromasysの使用経験が既にある大分大学とソウル大学で実施されたこともあり、計画段階からスムーズな連携が可能であった。また、平成24年度は、同様にPromasysの使用経験がある北京共和病院も加え、日中韓での共同研究も始動した。これらの研究においては、WebCRFにおける入力画面は全て英語とした。紙媒体のデータ収集フォームのみ、英語と日本語を併記するという方法をとった。Promasysは平成25年3月1日現在、日中韓、インド及びタイ18病院において導入されているため、アジアでの更なる国際共同研究が可能だと考えられる。

また、昨年度より開始した実際の操作方法を動画形式で表示できるビデオチュートリアルは特に多施設共同研究において有用であった。パスワードの紛失によるデータ入力の遅延が散見されたが、WebCRFのログイン画面からパスワードの再設定ができるようになったことで、利便性が向上した。さらに、自動バックアップ機能を追加したことにより、災害時のデータ復旧も可能となり、研究データの保管管理がより確実となった。

データマネジメントシステムに対する考え方は、医療機関と企業の間で乖離があり、最終目標(論文投稿・学会発表 vs.承認申請)も両者間で異なる。企業が求める品質レベルを、情報技術者が少ない医療機関において同様に求めることは非現実的であることから、医療機関が「簡単」なシステムを求めることはある意味自然であると思われる。同時に、医療機関におけるデータマネジメントの基盤整備には、更なる専門家の育成と機材等の設備が必要であると考えられる。

E. 結論

データマネジメントシステム Promasys を用いて、多施設および国際共同早期臨床試験実施の支援体

制を整備した。WebCRFにパスワードの再設定機能追加や被験者登録フローを改良したことにより、多施設共同試験のデータエントリーの利便性がより向上した。自動バックアップ機能を追加したことにより、災害時のデータ復旧が可能となり、研究データの保管管理がより確実なものとなった。今後は、新しく実装されたエディットチェック機能や電子署名機能を活用することで更なる品質確保が期待される。

F. 学会発表

1. 論文発表

- 1). 内田英二. 医療関係者からみた ICH のインパクト. レギュラトリーサイエンス学会誌, vol.1, No.3, p193-200, 2011.
- 2). 内田英二. 患者対象の早期臨床試験をどうしたら効率よく実施できるか. 臨床評価, vol.39, No.2, p362-366, 2011.
- 3). 内田英二. EBM データベースと日本の取り組み. 臨床評価, vol.39, No.3, p491-496, 2012.
- 4). 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, vol.40, No.2, p372-377, 2013.

2. 学会発表

- 1). 日比野文代・小島章嗣・神崎節子・蔵 咲枝・Arnold FL・内倉 健・川村芳江・内田英二. EDCの普及と考慮すべき点. 第31回日本臨床薬理学会年会(京都, 2010, 12)
- 2). Uchida E. Experience in a multi-center Phase I study in Japanese patients. International Symposium of Early Stage Clinical Trial in Beppu, Oita, 2011
- 3). Uchida E. Improving Clinical Trial Sampling for Future Research: An International Approach. Clinical Site's Perspective. DIA Workshop, September, Philadelphia, PA, USA, 2011.
- 4). 川村芳江、Frank Arnold、松井研一、他. 抗凝固療法の有効性と安全性に関する観察研究(SEACOAST) —特にダビガトラン投与症例の安全性に関する検討—. 第33回日本臨床薬理学会学術総会(沖縄, 2012, 12) .

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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。本事業では、当大学腫瘍内科学講座において行われた二つの医師主導型臨床試験の実施を通して若手の育成を試みた。実際の臨床試験を題材にした今回の試みは優秀ながん研究医、CRCを養成するために有用な方法と考えられた。

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の実現に向けて、当施設の基盤の整備を行うことである。本事業では、医師主導型臨床試験「転移性大腸癌を対象にしたmFOLFOX6と新たに開発された分子標的治療薬Bevacizumabとの併用療法における安全性確認試験」および「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」の試験実施を通して若手医師、薬剤師、看護師、CRC、医学部学生の育成を行った。

B. 研究方法

上記二つの医師主導臨床研究の立案、計画書作成から結果解析に至るまでを、実際に経験させながら若手腫瘍内科医師、薬剤師、看護師、CRC、医学部学生を教育した。

（臨床研究における倫理面への配慮）

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。

なお、患者に直接かかわる医療行為は上級医師の指導のもとに行う。

<医師・薬剤師・看護師・CRC・学生教育カリキュラム>

上記研究について、プロトコルの作成、調査票の作成、患者スクリーニング票の作成、適格条件の登録前チェック表の作成、試験参加に関するインフォームドコンセントの実施、患者登録業務、試験スケジュールの管理、検査の実施、データ収集、結果解析、発表、以上の実際の業務を上級医師4名と若手医師、薬剤師、看護師、CRC、医学部学生が協同で行った。

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病棟および外来・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。

C. 研究結果

＜医師・薬剤師・看護師・CRC・学生の教育に関する結果＞

若手らは研究方法で示したカリキュラムについてまず自学し、その後上級医師の指導を受けながら実際に自分自身で完遂することを目標とした。両試験とも、現在結果解析が終わり発表の予定である。これら実践を通して、若手医師2名、薬剤師2名、CRC1名、学生1名の教育を行った。

D. 考察

＜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ものと思われる。また、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と思われた。

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の質だけでなくその数を増やすことも今後の課題と考えられる。

実際の臨床試験を題材にした今回の試みは優秀ながん研究医、CRCを養成するために有用な方法と考えられた。

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. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

早期臨床研究体制の基盤研究

研究分担者：野元正弘 愛媛大学大学院病態治療内科 教授

研究要旨：臨床試験担当医師の研修と育成を行った。辻井智明医師と岩城寛尚医師を中心に、研修医から中堅の医師を対象にセミナー等に参加して研修するとともに、試験を担当してもらいプログラムを進めた。特に薬物動態試験、POC試験の企画と実施、後期臨床試験のプロトコール作成と被験者の安全性確保に関する体制の構築を行った。プロトコールの作成と実施では薬物による運転技術への作用について、自動車運転シミュレーターを用いて健常人ボランティアを対象にRCTを企画して実施した。また、神経変性を抑制するdisease-modifying treatmentを企画し、プロトコールを作成してモニタリング、監査体制を構築して実施した。トレーニングの介入による臨床試験として太極拳を導入して、背筋運動との比較試験を行い姿勢保持反射の改善をエンドポイントとして検討した。

これらの研修プログラムとともに、若手医師、薬剤師、看護師、検査技師、事務職員を対象に早期臨床試験の日本での現状と必要性および今後の課題についてセミナーを開催し、早期臨床試験を担当できる医師およびコメディカルの育成を行った。

A. 研究目的

臨床試験を企画し、実施できる医師および医療に関わるスタッフを育成する。大学院における臨床研究のコースを設けてプログラムを作成し、若手医師や工学部・理学部卒業者、医療関係者の臨床研究担当者を育成する。

B. 研究方法

臨床試験を企画実施して、早期臨床試験担当医師の研修を行い研修プログラムを進めた。運転に対する治療薬の影響を検討するために健常ボランティアを対象にして運転シミュレーターを用いて、プロトコールを立ち上げ検討した。運動の効果を検討するために、バランス障害のみられる症例に対して太極拳の効果を背筋運動を比較対照として、検討する。いずれの試験でもプロトコールの作成、倫理委員会への申請、CRC等支援スタッフの確保、モニタリングと監査体制の構築を行い進めた。また、愛媛大学病院において疫学的手法により血漿中尿酸値の値とパーキンソン病発症率の関係を検討した。その結果を基に、血中尿酸値を適切な値に保つことにより、パーキンソン病の症状進行が抑制される可能性を臨床試験により検討する。尿酸値の適正化にはサプリメントとして販売されているイノシンを用いる。プロトコール、同意説明文書、CRFを作成し、IRBで承認を受けた後に、愛媛大学病院において臨床薬理センターのCRCと臨床試験実施チームを立ち上げるとともに、外部組織に監査を依頼する。

(倫理面への配慮)

同意説明文書を作成し、試験の目的とリスク、参加しない時の治療法について十分に説明を行って同意を得た。愛媛大学病院のIRBに試験の実施を申請し、承認を受けた後に実施した。試験の実施は愛媛大学病院のホームページに掲載する。

C. 研究結果

これまでの研修成果を基に、プロトコールと同意説明文書の作成、倫理委員会への申請、CRC等の支援組織の構築、外部監査組織の設定を行った。また愛媛大学病院の受診者において、血中尿酸値をマーカーとして疾患の有病率を検討した。薬物による自動車運転への影響、太極拳の導入による運動能力の改善が臨床試験の結果、確認された。血清尿酸値をマーカーとする検討では尿酸値の低い受診者ではパーキンソン病の発症の低いことが確認できた。このことから尿酸値の低いパーキンソン病患者を対象にイノシン服用による神経変性抑制を目的とした介入試験の安全性を確認する臨床試験をデザインし開始した。いずれも試験や疫学研究も本事業の育成対象者である辻井智明医師、岩城寛尚医師を中心に、若手医師と薬剤師、看護師が担当し、研修の成果を確認できた。

D. 考察

いくつかの臨床試験を企画し、デザインを行い実施することにより、臨床研究を担当する医師の研修を実施できた。また、一緒にデザインや試験に

参加することにより薬剤師、看護師、検査技師の臨床研究研修を行うことができた。この手法により、研修を行うプログラムを実施できることが明らかにできた。

E. 結論

早期臨床研究を実施するには臨床研究を企画してプロトコールを作成し、臨床研究チームを立ち上げて進める必要がある。本事業では若手医師にセミナー等の研修の後、医療現場で臨床試験の企画、デザイン、倫理委員会への申請、研究チームの構築、試験の実施とまとめ、発表を行うことにより、研修を達成することができた。今後、早期臨床試験を進めるために、この研修プログラムの有用性を確認できた。

F. 学会発表

1. 論文発表

岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 西宮達也, 野元正弘. 当科外来患者におけるパーキンソン病オッズと血清尿酸値の相関. 愛媛医学 31(3) : 134-136, 2012.

野元正弘. 臨床研究と日本の将来

愛媛医学 31(3) : 126-127, 2012.

野元正弘. 第3次坂の上の雲

愛媛医学 31(2) : 50-52, 2012.

2. 学会発表

H. Iwaki, Y. Tamaki, T. Tsujii, N. Nishikawa, M. Nagai, M. Nomoto. Plasma urate level associates the odds ratio of Parkinson's disease (PD): Out-patient-clinic analysis in the neurology department. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, DUBLIN, June. 17-21, 2012.

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. 第52回日本神経学会学術大会, 愛知, 5. 18-20, 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 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.

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

第29回日本神経治療学会総会, 福井, 11. 17-18, 2011.

チョウ ウィン・ティリー, 西川典子, 永井将弘, 森豊隆志, 辻井智明, 田邊奈千, 野元正弘
中枢神経作用薬の注意力、運動操作に対する作用の検討 - ドライビング・シュミレーターによる検討 - 第31回日本臨床薬理学会年会, 京都, 12. 1-3, 2010.

G. 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