

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

IRBのあり方とIRB委員教育システムに関する研究、
ゲノム薬理学的臨床試験の基盤整備とモデル研究事業の計画と実施

分担研究者 笹栗俊之 九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野 教授

研究要旨：

国際共同臨床試験を実施するために必要な臨床研究基盤を整備する目的で、2つの研究事業を実施した。

第1に、倫理審査委員会（IRB）のあり方とIRB委員教育システムのあり方を検討するため、IRBの現状を調査するとともに、IRB委員教育のための講習会を開催してきた。

第2に、学術機関に求められる臨床研究実施基盤を構築するため、いくつかのモデル研究を計画した。特に、ニトログリセリンへの耐性とニトログリセリンによる酸化ストレス産生が、ミトコンドリアに局在する2型アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）の遺伝子多型によって異なる可能性を検討するゲノム薬理学的研究を実施し、興味深い結果を得るとともに、本研究を通じて試験実施体制を整えることができた。

A. 研究目的

1. IRBに関する研究

以前より我々は、IRBの質を改善する方法や、それを可能にする体制について考えてきた。2006年度には、福岡県をサンプルとしてIRBの現状調査を実施した（笹栗俊之，他，福岡県における研究倫理審査委員会の実態調査：IRBメンバー教育システムの構築を目指して，臨床評価 36, 393-419, 2008）。その後、2008年に厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（以下、指針）の改訂が行われたため、その影響を見たいと考え、前回と同じIRB集団（福岡臨床研究倫理審査委員会ネットワーク、通称「RecNet 福岡」に登録されたIRB）を対象として調査を実施することにした。また、同IRB集団を対象に定期的に講習会を開き、IRBの質の改善を目指した。

2. 臨床研究実施基盤の整備

学術機関に適した臨床研究実施基盤を整備するには、実際にモデル研究を計画・実施することが最もよいと考え、いくつかの研究を計画し実施することにした。中心行的に行ったのは、硝酸薬の個別化治療の確立と投与方法の改善のための臨床試験である。健常成人を対象として、2型アルデヒド脱

水素酵素（ALDH2）の遺伝子多型が、ニトログリセリン（glyceryl trinitrate：GTN）および二硝酸イソソルビド（isosorbide dinitrate：ISDN）による末梢血管拡張（血流増加）、酸化ストレス産生、耐性形成に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

1. IRBに関する研究

2010年12月～2011年2月、RecNet福岡に登録されている114委員会に対し、54問のアンケートを送付し、回答を依頼した。調査対象の研究課題は、2009年の1年間に当該IRBが審査したものとした。なお、治験および製造販売後調査（治験等）のみ審査するIRBをA群、治験等以外の臨床研究（一般臨床研究）のみを審査するIRBをB群、どちらも審査するIRBをC群として区別した。

2. 臨床研究実施基盤の整備

- 1) GTN投与パートとISDN投与パートのクロスオーバーデザインとし、先に投与する薬物を無作為に1:1に割り付けた。
- 2) GTNまたはISDNを1週間連続的に経皮投与し、その前後のflow-mediated dilation (FMD)と血液酸化ストレス、GTNまたはISDN単回投与後の

末梢血管拡張反応を測定し、ALDH2 多型別に比較解析した。その後、2 週間以上の間隔を置いて、GTN と ISDN を交換して同様の試験を行った。

- 3) 硝酸薬単回投与後に、上肢第 2 指先端に皮膚温センサー、上肢第 4 指先端にマシモ社製パルスオキシメーターを装着し、皮膚温ならびに灌流指標 (PI) と脈波変動指標 (PVI[®])、トータルヘモグロビン濃度 (SpHb) を測定し、末梢血管拡張反応の指標とした。また、投与前後に採血を行い、血球算定検査を行った。
- 4) 酸化ストレスの測定は、ウィスマー社フリーラジカル測定装置 FREE を用いて、酸化ストレス度測定 (d-ROMs テスト) と抗酸化力測定 (還元度測定: BAP テスト、総抗酸化バリア測定: OXY 吸着テスト) を行った。また、酸化ストレスの指標として、高感度 CRP、8-Oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG)、酸化 LDL、8-epi-prostaglandin F2 α (8-epi-PGF₂)、脂質過酸化分解生成物 malondialdehyde (MDA) を測定した。
- 5) 一次評価項目は、①ALDH2 遺伝子多型と、硝酸薬 7 日間投与前後での酸化ストレス等の検査値、FMD、硝酸薬単回舌下投与後の末梢血管拡張作用の変化との関連、②ALDH2 遺伝子多型と硝酸薬単回舌下投与後の末梢血管拡張作用、酸化ストレス、血球計数値との関連とした。

C. 研究結果

1. IRBに関する研究

81 委員会から回答が得られた。以下に主な結果を挙げる。特に示さない限り、A~C の 3 群を合計したデータを示す。

1) 委員会のメンバーについて

IRB 構成メンバーの人数は平均 9.0 名 (うち女性委員 2.1 名、外部委員 2.4 名) で、女性委員を含まない IRB、外部委員を含まない IRB は皆無であった。構成員に施設長が含まれている IRB は、前回 23%、今回 19% だった。施設長が委員長である IRB は、前回も今回も 15% だった。

2) 委員会の審査対象について

改正指針において「付議しなくてもよい」とされている案件について、実際に付議していない IRB を調査したところ、「無記名で行うアンケート調査」については 12%、「自施設だけで行うカルテ調査な

どの後ろ向き研究」では 7%、「統計解析業務やデータマネジメント業務などの委託」では 9% だった。また、改正指針で「迅速な審査に委ねることができる」とされている案件について、実際に迅速審査している IRB は、「研究計画の軽微な変更」については 18%、「主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画」では 11% だった。一般臨床研究については、施設内で発生した重篤な有害事象を報告していない IRB が 58.5% に上り、「行っている」と答えた IRB の 41.5% を上回った。

3) 委員会の実施方法について

B 群 IRB 中、定期開催している IRB は前回 33% にとどまっていたが、今回は 62% に増加していた。

4) 採決について

承認に必要な賛成者の数については、「全員」としている IRB が、前回同様過半数 (54%) を占めていた。2009 年の新規申請課題中、却下された課題は、治験等においては皆無、一般臨床研究では 0.4% に過ぎなかった。審査結果を何らかの形で公開している IRB は前回調査時にはほとんどなかったが、今回は 61% に上った。

5) 審査基準について

審査基準として、CIOMS/WHO「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」を挙げた IRB は前回極めて稀だったが、今回は 5% に増え、特に B 群では 7% だった。審査マニュアルについては、我々が作製した『RecNet 倫理審査ハンドブック』を使っているとした IRB が、全体の 35% を占めた。

6) 科学性と倫理性の審議について

改正指針に述べられている臨床試験のデータベース登録を IRB が確認しているかどうかを問うたところ、「確認している」と答えた IRB は、B 群 14%、C 群 9% に過ぎなかった。研究の倫理性に関して判断が難しい点としては、A 群では「プラセボ使用の適切性について」、B 群と C 群では「健康被害に対する補償の妥当性について」が最も多かった。健康被害補償のための臨床研究保険加入を確認している IRB は B 群 28%、C 群 45% だった。利益相反に関する審査を行っている IRB は 42%、「他の委員会等によって審査されている」とした IRB は 24% だった。

7) 委員の教育・研修について

RecNet 福岡が主催する講習会については、「ぜひあった方がよい」とした IRB が 24%、「あった方がよい」とした IRB が 62%で、肯定的な意見が 86%を占めた。取り入れてほしい教育・研修方法としては、「事例検討会」が最多で 33%を占め、続いて「模擬 IRB」が 18%だった。

8) 制度・法規制について

「IRB の認定制は必要だと思いますか」との問いに対して、「ぜひあった方がよい」が 5%、「あった方がよい」が 33%に上り、「どちらとも言えない」の 58%を除くと、否定的な意見 (4%) を大きく上回った。さらに、「臨床研究全般にわたる倫理審査の法的義務づけは必要だと思いますか」との問いには、「ぜひあった方がよい」が 7%、「あった方がよい」が 40%に上り、「どちらとも言えない」の 51%を除くと、否定的な意見 (1%) を大きく上回った。

2. 臨床研究実施基盤の整備

硝酸薬のゲノム薬理試験については、現在までに、61 人の被験者を対象として試験を実施した。遺伝子多型の内訳は、ALDH2*1/*1 : 28 人、*1/*2 : 20 人、*2/*2 : 13 人であり、各群間で、年齢、性、身長、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、喫煙率に有意差はなかった。GTN 単回投与後に PI の上昇が見られたが、上昇率の平均値は*1/*1 > *1/*2 > *2/*2 の順だった。血圧は低下したが、低下率には群間に差が認められなかった。しかし、拡張期血圧の低下速度は*1/*1 > *1/*2 > *2/*2 の順だった。酸化ストレス (d-ROMs テスト) の値は、GTN でも ISDN でも、単回投与後にはいずれの群でも低下傾向を認めた。しかし、GTN 長期投与後は上昇傾向を認め、上昇率は*2/*2 > *1/*2 > *1/*1 の順であった。一方、ISDN 長期投与後には、いずれの群でも上昇傾向は認められなかった。有害事象は認められなかった。

D. 考察

1. IRBに関する研究

2006 年度の調査結果と比べると、IRB にはある程度の質的な進歩が見られたが、大部分の変化はそこそこに留まっており、著しく改善された点は少なかった。特に、未だに施設長が委員になったり、そればかりか委員長になったりしている IRB

が残っている現状を見ると、研究倫理について我々が伝えようとしてきた努力は空しくなり、無力感に苛まれる。また、重篤な有害事象の発生が報告されない IRB があるとすると、何のための IRB なのかわからなくなる。

国が「指針」のみを与え、あとは現場の努力に頼るという一般臨床研究の管理体制はもはや限界である。そのような方法では、単に道義的な問題が生じやすいというだけではなく、杜撰な管理体制の下で行われた臨床研究 (特に臨床試験) の結果は、科学的に無意味であり、臨床エビデンスとして採用されない。また、せっかく正しい方法で臨床試験を実施したとしても、当該介入方法 (医薬品・医療機器等) の製造販売承認申請資料として使うことができないならば、無駄が非常に大きい。

やはり、臨床試験の質の向上について、IRB を含む各実施施設の努力に期待するだけではなく、すべての臨床研究を法規制し、なかでも臨床試験については倫理審査と GCP 準拠を義務づける必要があると思われる。また、IRB については国が一括管理してその質を保証すべきである。

2. 臨床研究実施基盤の整備

今後も、実際に臨床試験を行いながら基盤整備をさらに進める。現在、以下の研究を計画・実施している。

- 高尿酸血症治療薬と酸化ストレス・血管内皮機能に関する臨床研究
- Wnt シグナル増強薬と骨形成促進に関する臨床研究
- カフェインと認知機能に関するゲノム薬理学的臨床研究
- MPR4 遺伝子多型が薬物の体内動態に及ぼす影響に関する臨床研究
- 抗血小板薬の薬効に関するゲノム薬理学的臨床研究

E. 結論

1. IRBに関する研究

早急に IRB の認定制を設け、全国の IRB を国が一括管理するとともに、さらに本質的な改革として、すべての研究を適切な法の下に置き、そのうち臨床試験は基本的にすべて GCP に準拠させると

いう方法をとらないかぎり、日本の臨床研究の質や、共同研究者としての海外からの評価が、今以上に改善されることは難しいのではないかと考えられる。

2. 臨床研究実施基盤の整備

モデルケースとして計画した臨床試験を実施しつつ、学術機関において臨床試験を実施する体制を築いた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 笹栗俊之. 臨床研究のインフォームドコンセント, 白幡聡・藤野昭宏編『小児医療とインフォームドコンセント』, pp. 339-356, 医薬ジャーナル社, 2010.
2. Sasaguri T, Shiraishi F, Yoshihara T, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S. β_1 -adrenergic receptor gene polymorphisms and the acute response to atenolol in healthy young Japanese subjects. *J Pharmacol Sci.* 115(4), 490-499, 2011.
3. Sakata S, Yoshihara T, Arima H, Shiraishi F, Oniki H, Takahashi-Yanaga F, Matsumura K, Sasaguri T. Differential effects of organic nitrates on arterial diameter among healthy Japanese participants with different mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 genotypes: randomised crossover trial. *BMJ Open* 1(1), e000133, 2011.
4. 笹栗俊之・池松秀之編著. 『臨床研究のための倫理審査ハンドブック』, 丸善出版, 2011.
5. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K, Fukuhara M, Uezono K, Morinaga Y, Ohta Y, Otonari T, Kawasaki J, Kato I, Tsuchihashi T, for the COMFORT Investigators. Does a combination pill of antihypertensive drugs improve medication adherence in Japanese?: a randomized controlled trial. *Circ J.*, 76(6), 1415-1422, 2012.
6. 守永友希, 松村潔, 有馬久富, 富永光裕, 大

坪俊夫, 笹栗俊之, 藤井弘二, 福原正代, 上園慶子, 大田祐子, 乙成孝俊, 川崎純也, 加藤功, 土橋卓也, COMFORT 試験グループ. 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.

7. 吉原達也, 笹栗俊之. ALDH2 遺伝子多型と臨床医学. *福岡医学雑誌* 103(4), 82-90, 2012.
8. 笹栗俊之. 倫理原則と指針. シリーズ生命倫理学 第15巻 医学研究 (笹栗俊之, 武藤香織編), pp24-51, 丸善出版, 2012.
9. 笹栗俊之. ヘルシンキ宣言と, その他の臨床研究倫理指針. CRC テキストブック第3版 (中野重行他編), 医学書院, 印刷中.
10. 笹栗俊之, 宮田篤郎編著. ベッドサイドの薬理学. 丸善出版, 印刷中.

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

医療機関の職員を対象とした臨床試験教育用教材の評価研究

研究分担者：松本 直樹 聖マリアンナ医科大学薬理学・教授

研究要旨：「日本臨床薬理学会認定制度を基本とした臨床研究体験型教育プログラムの研究開発」で開発した教材（成果物）である「わかりやすい臨床研究事前登録 - UMIN 登録を用いた臨床研究プロトコルデザインの学習-」によってワークショップ的教育講演を実際に行い、その教育効果を評価した。特に開発初期から課題として認識されていた、「医療機関の特質による違い」と「参加者の幅の広さによる教育効果の違いへの対処方法」について考察するため、実際に複数の条件で講習を実施した。開発中には複数の大学病院で試行し、事前の知識経験水準によって効果が異なる可能性と、大学病院では施設間較差が大きい事を確認できていた事から、今回は「第 I 相治験施設」を対象として講習を行い、その効果を確認した。また事前知識水準の低い参加者の理解向上を目的に事前講義の内容を見直し、「臨床研究についての包括的かつ系統的な講義資料」となるように配慮したものに変更する事が有用であるかを検討した。結果、治験施設の講習参加者はその特質から接する機会の少ない項目以外について非常に高い理解と良好な教育効果を認めた。特に半年程度の経験しかない新人看護師等、大学病院では「知識水準が低い」と分類される属性の受講者でも、事前知識水準および講習後の教育効果についても高い事が特徴的であった。一方、そのような知識水準が低い参加者に対して、その水準を揃える事を目的に改変された教材による事前講義は、予想と反対の結果を生み、体験型教育の前、後ともに、良く理解したと感じる参加者が減少した。限られた参加者による検討である事から、さらに慎重な検討が必要であるが、従来型講義がワークショップ型教育の効果を減弱させた可能性を含めて考える必要があり、その事は実務中に教育された治験施設の受講者の知識水準が短期間で高まっている可能性が示唆された事と考えあわせると、臨床試験についての教育とワークショップなどの体験型学習手法、および実習型教育の親和性が高い事が示された可能性が高い。

A. 研究目的

「日本臨床薬理学会認定制度を基本とした臨床研究体験型教育プログラムの研究開発」で開発した教材（成果物）である「わかりやすい臨床研究事前登録 - UMIN登録を用いた臨床研究プロトコルデザインの学習-」によってワークショップ的教育講演を実際に行い、その教育効果を評価すること。

特に参加者の事前知識水準の違いなど、受講者の属性によって教育効果が異なる可能性があり、その確認と対処方法の検討を中心に行うこととした。

B. 研究方法

「日本臨床薬理学会認定制度を基本とした臨床研究体験型教育プログラムの研究開発」で開発した教材（成果物）である「わかりやすい臨床研究事前登録 - UMIN 登録を用いた臨床研究プロトコルデザインの学習-」によってワークショップ的教育講演を行った。

実際の講習の構成は、事前講習として臨床試験に関する講義型講習を行い、その後に体験型講習を施行する形式を採った。体験型学習の前と、体験型学習後の解説講義の後には、体験型学習の効果を検証する為のアンケートを行い、その結果を持って体験型学習による知識水準の向上の程度を評価した。

また教材開発中から課題であった、事前知識水準の幅広さによる教育効果について検討する事を目的として、講習実施機関を大学病院及び第 I 相治験実施施設を選定して施行し、また大学病院での講習では事前講義の内容を二種類の（従来用いてきたものと、それを改良して「臨床研究についての包括的かつ系統的な講義資料」とした）教材を用いたものを施行してその効果を評価することとした。

（倫理面への配慮）

アンケートは無記名とした。

C. 研究結果

講習は以下の日程、実施場所、参加人数（属性）で行われた（表 1）。

聖マリアンナ医科大学、川崎市立多摩病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西武病院、聖マリアンナ医科大学東横病院は、いずれも関連する病院および病院を有するキャンパスであり、人材の交流が盛んで人的均質性が高い病院群である。一方、CPC 治験病院は第 I 相治験専門病院であり、実施する業務は大学病院とは全く異なる。

大学関連病院で施行した講習の結果をアンケート結果から評価すると、いずれも似通っており、多くの項目で、（1）医師はそれ以外の職種より最初から理解度が高く、（2）次に高いのは薬剤師、（3）それ以外の職種の理解が最も低いという傾向であった。体験型講習を受講した後のアンケート結果も同様の傾向が見られ、特に上記に（3）として示した医師・薬剤師以外の職種の理解度の向上の程度は少なめであった。

詳細に医師・薬剤師以外のアンケート記載内容を検討すると、やはり経験年数の多い職員の方が、臨床研究を経験している可能性が高く、そのような職員（受講生）の方が理解度、向上の程度ともに高い印象があった。

これらの結果から「職種が唯一の規定因子であるか？」知る事が、教育効果を向上させる重要点であると考えられた。すなわち職種別に講習を適正化して施行する事で良好な結果が生まれる可能性が高いことになる。

ここで通常業務が全く異なる、治験専門施設である CPC 治験病院の協力を得て、その職員ほぼ全員の参加を得て講習を行った。

特徴的だったことには、事務員を含む殆どの職員の臨床研究に対する理解度は高く、大学などとは比較にならない水準にあった事である。さらに注目すべきは勤続年数が半年程度という、同年度の新規採用職員でも、それほど劣る水準にはなく、大学病院などと比較すると遙かに高いと言えた。さらに特徴があったのは観察研究を行う事が全く無い治験専門病院の特徴が現れた事で、「介入」の項目に対する理解が一様に低かった。すなわち、全ての試験が「介入」を有する事であったので、デザインについても観察研究に対する理解が無い事が判明した。

教材を開発している時から問題であった事前知識水準の低い受講者の教育効果向上を目的とした「事前講義用教材および講義」の改善は、試験デザインの解説を系統的に、かつ詳細に行い、その教材の学習だけでも有用なものとなるような変更とするように心がけて準備した。この教材を用いる講義は自ずから典型的座講の様相を呈する結果となった。

アンケート結果を見ると極めて特徴的なものであった。すなわち、それまでの教材による講義と比較して、体験型学習の前から、「極めて良く知っていた」「良く知っていた」等、自らの水準を高く評価する受講者が激減した。この傾向は体験型講習を受講し、その解説を聞いた段階、すなわち本講習が終了する段階で回答したのものでも同様であり、従来型の事前講習より改良型の事前講習の方が、教育効果が悪くなったと見える結果であった。

D. 考察

従来からワークショップなどの体験型学習は座講より優れた面があると言われてきているが、今回行った一連の講習からも、十分な効果が上がる事は明らかと思われた。

今回の検討で明らかになった事の 1 つは、実務による訓練の効果の高さであろう。治験専門病院での新人育成のスピードは速く、目を見張るものがあつた。さらにこれは事務職員の水準がとても高かつた事から、事前知識水準の高低やそれまで受けてきた専門教育の種類に依存しない事も明らかであった。

その効果は実務経験によって現れたと考えられる証拠が、治験施設では観察研究を行う事が全く無い事から説明出来るような、知識水準の選択的的低値として確認出来た事も素晴らしい成果と思われる。すなわちこのことは「実務経験」の利点と弱点を如実に表している。すなわちワークショップなどを恐らく上回る教育効果を有する反面、経験出来ていない事の学習が完全に欠落し、多くの場合、どこの部分が欠落しているか、評価が難しいと考えられる事である。今回の場合は、企業から依頼される治験専門施設であった事から、経験が欠落している部分が受講者の発言からも明らかとしやすかつたため、結論が出しやすかつた。実臨床経験では個々の被教育者がどのような経験を積んだか記録・評価は極めて困難であると考えられ、内容の管理しやすい模擬体験講義の重要性があらためて明らかになったと考える。

さらに今回の検討で興味深かつたのは、系統講義の内容を詳細かつ濃厚にした教材を用いた事前講義は、必ずしも良いアンケート結果として表れなかつた事である。この理由については 2 つ考えられる。一つ目は、事前講義内容が詳細過ぎた結果、受講者が自らの能力を過小評価してしまい、その印象が講習終了時のアンケートに回答する際にもバイアスとして残存した可能性。二つ目は事前講義が詳細過ぎて理解しにくく、結果として講習全体に対する興味を失わせるように働いた結果、体験型学習の教育効果も減弱させてしまった可能性である。今回の検討ではいずれが正しい理由なのかは判明しなかつたが、今後さらに同様の手法

で講習を継続して参加者数を多くした結果から検討する必要があると思われた。

E. 結論

実務経験の教育効果の大きさが再確認されたと同時に、実務のみでは知識の欠落が生じうる事も確認された。そこから導き出される結論は、模擬体験型の講習の有用性であるが、組み合わせる講義内容によっては、必ずしも教育効果を向上させるばかりではない可能性も示唆された。

F. 学会発表

1. 論文発表

松本直樹, 武半優子, 張本敏江, 渡邊裕司, 長谷川純一, 竹ノ下祥子(中谷), 熊井俊夫, 竹内和彦, 小林真一. 大学病院医療情報ネットワークが運営するUMIN臨床試験登録システム(UMIN-CTR)への模擬登録体験を利用した、臨床研究に関する標準化研修教材の作成. 臨床薬理 2011;42(3):121-128.

松本直樹, 竹ノ下・中谷祥子, 木内祐二, 武半優子, 張本敏江, 渡辺実, 熊井俊夫, 田中政巳, 大場

啓一郎. 学生を被験者とした二重盲検比較試験による臨床薬理学実習「健常人におけるカフェインの中樞興奮作用」. 聖マリアンナ医科大学雑誌2011;39:83-90.

2. 学会発表

竹ノ下祥子, 竹内和彦, 渡邊裕司, 長谷川純一, 張本敏江, 小林真一, 太田有紀, 町田和也, 武半優子, 松本直樹. 日本臨床薬理学会認定制度を基本とした臨床研究体験型教材による教育効果における職種差の検討. 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 2012年11月.

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

実施日	実施場所	参加者 総数	参加者内訳						備考
			医師	医師 以外	医師以外内訳				
					薬剤師	看護師	臨床検査 技師	その他 (無記名含む)	
平成23年6月30日	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	51	11	40	1	25	2	12	
平成23年7月21日	川崎市立多摩病院(聖マリアンナ医科大学関連病院)	44	14	30	4	11	1	14	
平成23年9月7日	聖マリアンナ医科大学	66	18	48	0	38	1	9	
平成23年10月27日	聖マリアンナ医科大学東横病院	48	8	40	1	23	3	13	
平成24年1月17日	聖マリアンナ医科大学	47	15	32	2	9	8	13	
平成24年1月25日	CPC治験病院	56	2	54	7	13	9	25	鹿児島市・第1相治験専門病院
平成24年6月28日	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	81	26	55	1	42	4	8	
平成24年7月19日	川崎市立多摩病院(聖マリアンナ医科大学関連病院)	56	13	43	5	28	3	7	
平成24年9月5日	聖マリアンナ医科大学	56	6	62	16	23	5	18	
平成24年10月25日	聖マリアンナ医科大学東横病院	29	2	27	1	14	4	8	
平成25年1月22日	聖マリアンナ医科大学	54	15	39	2	18	0	19	改訂版事前講義資料使用

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
森本 卓哉 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 准教授

研究要旨：我が国におけるアカデミア型総合臨床研究支援組織として、総合臨床研究センターを設置及び継続的な機能強化を行った。具体的には、ニーズに応じた組織の流動的改編、IT化の推進、医師主導型治験に対応する標準業務手順書の整備、自主臨床研究支援専任のCRCの配置など、ローカルの機能強化を目的とした施設整備、治験貢献賞と特別賞制度の創設による研究者へのインセンティブ付与による付加的な研究促進機能の付与を行った。また学外の地域や全国にオープンな形での研究推進のためのセミナーの開催による、情報の共有と教育的活動を行った。これらの取り組みを通じて、当院の機能拡張のみならず、我が国の臨床研究実施体制向上を行うことが可能であると考えられた。

A. 研究目的

我が国におけるアカデミアでの治験・臨床研究推進のために、臨床研究支援組織である総合臨床研究センター(GCRC)を整備することの有用性を、実際の支援体制構築と継続的な改良の取り組みを通して、その結果の検証を行い、一般化可能な体制整備法の提言を行うこと。

B. 研究方法

平成20年に大分大学医学部附属病院に総合臨床研究センターを設置した後、機能強化のための取り組みを本研究期間を通して継続的に行った。

研究期間内の具体的な取り組みとしては

- 1) 総合臨床研究センターの組織改編
- 2) セミナー、講演会の開催
- 3) IT化の推進
- 4) 医師主導型治験のための標準業務手順書整備
- 5) 自主臨床研究を支援する専任CRCの配置
- 6) 治験貢献賞制度の創設

C. 研究結果

1) 総合臨床研究センターの組織改編

当初治験と臨床研究支援を合わせて行っていた部門（創薬オフィス）を、治験支援部門であるCRC部門と自主臨床研究を中心に支援する臨床研究支援部門とに分割した。また臨床試験を一つのプロジェクトとして各部門・スタッフの業務を管理するプロジェクトマネー

ジメントの概念の導入を行うため、プロジェクトマネージャーを部門から独立させ、配置した。

医師主導型治験を始め、臨床試験の質の向上、保証を行うために、新たに品質保証部門を設置した。

これらの取り組みを通じて、より効率的な研究支援体制が整備されたと考えられる。

2) セミナー、講演会の開催

学内のみならず地域の臨床研究実施体制の向上のために、学外にオープンな形で「臨床研究公開セミナー」を毎年定期的で開催した。また本研究事業の大きな目標である、我が国における早期臨床試験の推進のための活動として、平成23年に福岡市にて、「First in Human試験セミナー&ワークショップ」を開催した。全国のアカデミア、医療機関、製薬企業などから多くの参加を得た。実際の開発品目のプロトコルを使用して、スモールグループによる討議、発表という実践的なスタイルで行い、参加者の早期臨床試験についての実践的教育が実施できた。

3) IT化の推進

情報量の増加や効率的な情報管理のためにIT化は必要性が増加している。平成23年にIRB支援システムの導入を行った。これによりIRBへの申請や審査資料の管理などが効率的に実施可能となった。

4) 医師主導型治験のための標準業務手順書整備

標準業務手順書の整備を行った。1)での品質保証部門の整備と併せて、医師主導治験の実施体制を整備した。本研究期間内に新たに医師主導治験の実施が決まり、実施体制整備が可能となった。

5) 自主臨床研究を支援する専任CRCの配置

自主臨床研究の実施支援も中核病院としての整備目標として重要である。特に治験I相試験前に行われるようなトランスレーショナル研究や市販後の比較試験など、自主臨床研究の幅や質も近年変化している。これらの状況に対応するために、専任のCRCを配置した。

この取組により、マイクロドーズ臨床試験やPET(Positron Emission Tomography)を用いた臨床研究など、新しい形の研究の実施が可能となった。

6) 治験貢献賞制度の創設

平成23年度から、治験貢献賞と特別賞の授与を行う取組を開始した。受賞診療科の次年度の治験実績は増加を認め、インセンティブ付与による治験・臨床研究の推進が図られたと考えられた。

D. 考察

アカデミアにおける総合的臨床研究支援施設の設置が、近年多くの大学病院や中核的医療機関で行われている。多くの施設では、米国のデューク大学を始めとする米国型の総合臨床研究センターを模して組織することが多い。しかし米国と我が国では、医療体制や臨床研究を実施する環境に大きな差異が存する。我が国のアカデミアにおける、より効率的な臨床研究実施の支援組織とするために、現在の状況に応じた組織構築を行い、継続的に改良、機能付加を行うことにより、より有効な支援体制構築が可能であった。これらの取り組みは、他のアカデミアにおける体制整備にも有用である可能性が考えられた。

E. 結論

総合臨床研究支援体制の設立に続く、継続的な組織改編や機能付加の取り組みが、治験中核病院としての機能維持、向上のために有効であったと考えられた。

F. 学会発表

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
特記事項なし

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：

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、質の高い臨床研究が遂行可能かどうか検討した。研究は介入研究、観察研究の多岐にわたった。いずれの研究も多くの被験者が集積され、予定期間内に研究が達成できた。また、ネットワーク組織が、プロトコールの作成検討会や倫理セミナーを開催し、賠償保険への加入、研究の登録などを行なうことで、質の高い研究が達成された。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。

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、多施設共同研究に多くの被験者が集積でき、質の高い臨床研究が遂行可能かどうか検討した。

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、本学および、他施設で立案した医師主導型の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。

検討された研究課題は、いずれも感染症に対する診断や治療に係わる介入研究、観察研究である。「前向き」「後ろ向き」のいずれも、これらの研究には含まれる。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（プロトコール）の策定。
- 3) 参加研究者に対する研究計画の検討会および説明会の開催支援。
- 4) 地域での臨床研究倫理セミナーの開催。
- 5) 保険会社による臨床研究の補償・賠償保険への加入。
- 6) 研究の登録の支援。
- 7) 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。
- 8) 研究結果評価会の開催支援。
- 9) 研究結果の統計解析や論文化の支援。

各研究の進捗状況や達成度について、評価した。

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。
- 2) ネットワークが主体となって、共通のプロトコールを策定した。
- 3) ネットワーク主催によるプロトコール検討会および説明会を8件行なった。
- 4) ネットワーク主催による臨床研究倫理セミ

ナーを2回開催した。

5) ネットワーク組織が主体となって、必要な臨床研究には、補償・賠償保険に加入した。

6) 研究のUMIN登録をネットワークが支援した。

7) 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。

8) ネットワークが主催による、研究結果評価会を行なった。

9) 必用な研究に対しては統計解析や論文文化の支援を行なった。

これにより、比較的多数の被験者を対象とする研究が、予定期間内で達成できた。インフルエンザ、および移植後脳炎に関する多施設共同研究結果3件の論文を発表し、多施設研究の方法論、慢性閉塞性肺疾患に関する6件の学会発表を行い、これらは研究が達成された。現在、インフルエンザ、肺炎、気管支喘息、肺癌など4件の臨床研究が行われており、これらも研究が達成される見込みである。

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、その後の統計解析を支援することで、論文文化が速やかに行なわれた。ネットワーク組織による研究参加者に対するプロトコ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、賠償保険への加入、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した。

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。

E. 結論

研究の被験者が、確実に集積され、多くの研究で研究予定期間内に研究が達成できた。また、プロトコルの検討会や倫理セミナーの開催、賠償保険への加入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。また、本研究では、特定可能な個人情報を取り扱っていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

[1] Ogata M, Satou T, Kawano R, Takakura S, Goto K, Ikewaki J, Kohno K, Ikebe T, Ando T, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Saikawa T, Kadota J. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 45; 129-136, 2010

[2] Ishii H, Komiya K, Yamagata E, Yatera K,

Chojin Y, Yamamoto H, Mukae H, Kadota J. Clarithromycin has limited effects in non-elderly, non-severe patients with seasonal influenza virus A infection. *J Infect.* 64: 343-5, 2011.

- [3] Ogata M, Satou T, Inoue Y, Takano K, Ikewaki J, Kohno K, Nishida A, Saburi M, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Fukuda T, Kadota J: Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 48: 257-264, 2013

2. 学会発表

- [1] 時松一成：わが国における自主研究の課題点とその展望（自主研究のとりくみ）シンポジウム・日本の臨床試験推進の方向性を語ろう。第58回日本化学療法学会西日本支部総会,大分市, 2010年11月25日：大分市
- [3] Tokimatsu I, Hiramatsu K, Morimoto T, Imai H, Suzaki Y, Stass H, Okumura K, Kadota J. : Safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose of ciprofloxacin dry powder for inhalation in Japanese patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *American Thoracic Society International Conference 2011, Denver, CO, May13-18, 2011*
- [4] Takano K, Satou T, Ogata M, Ikewaki J, Kohno K, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Kadota J. Plasma human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA loads and interleukin-6 concentration as factors in the development of HHV-6 encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation The 16th Congress of European Hematology Association, London, UK, Jun 10,2011.

- [5] 緒方正男、佐藤隆子、河野利恵、諸鹿柚衣、浦上久仁子、佐分利益穂、池邊太一、安藤健明、池脇淳二、幸野和洋、門田淳一井上佑子、西田亜希、宮崎泰彦、大塚英一、佐分利能生. HHV-6 脳炎予防を目的とした少量ホスカルネット投与—試験結果のアップデート学会名：第33回日本造血細胞学会総会, 愛媛県松山市, 2011年3月9日-10日

- [6] Kadota J, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Morimoto T, Imai H, Suzaki Y, Okumura K, Stass H : A randomized controlled study to investigate the safety and pharmacokinetics of multiple doses of ciprofloxacin dry powder for inhalation in Japanese patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Thoracic Society International Conference 2012, San Francisco, CA, May18-23, 2012*

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

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：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）の横の連携を図り、情報交換を行い、円滑なIRBの運営を図るために、2006年にネットワークで「豊の国IRB連絡協議会」を結成した。協議会としての講演会と共通した問題の解決のための会合を8回開催した。わが国で、臨床研究コーディネーター（CRC）の育成は進んでいるが、一般勤務医師は診療活動で忙しく、臨床研究の新しい動向を把握していくことが難しいことが指摘された。そこで、臨床研究に関する医師の意識調査を行った。その結果、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、改善が必要であると思っている医師が多いこと、臨床研究の活性化を望んでおり、可能であれば臨床研究に参加したい医師が多い現状が明らかとなった。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、患者の有する病態に応じて、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。わが国の医療の質を高めるために、今後も継続して臨床研究の活性化とともに、被験者保護の目的を担うIRBを健全に育成していくことが重要である。

A. 研究目的

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「豊の国IRB連絡協議会」を結成した。共通した問題意識である、主として被験者保護と倫理性の確保に関する講演と討議を重ねてきた。また、各施設の紹介を行いながら、個別の施設の問題点の解決をネットワーク全体として図ることを目指してきた。

過去8回の協議会での会合を通じて行われた議論の中から、次の二つ点を明らかにするために、アンケート調査を実施した。(1)臨床研究に関する医師を対象にした意識調査、(2)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ため、うつ病患者と一般市民を対象にしたアンケート調査

B. 研究方法

(1) 医師を対象にして、臨床研究に関するWebによる意識調査を実施した。なお、これまでに行った医師の意識調査では、本調査と同じ集団の医師に対しWeb調査にて実施した結果、わが国の医師の「臨床研究に関する倫理指針」の理解度は低く、臨床研究に関する教育が必要であることが確認されている。また、治験と臨床研究の実施基準が二重構造になっている現状について、問題意識を感じる医師が6割以上とやや多いことが確認され、改善の必要性が高いことが示されている。

調査には、登録モニターをベースとした業界最大級規模のインターネット調査会社 楽天リサーチ株

式会社を利用した。インターネット調査会社にて医師として登録されているモニターを対象とし、Webを用いたアンケート意識調査を実施した。本調査にあたっては、医師で登録されているモニター1850名にメール配信し、そのうちのプレスクリーニング調査参加者に対して、医師免許の保有の有無を確認し、回答者500名にて解析を行った。アンケート調査の内容は選択方式および自由記載方式を用いた。

質問1では、「①日常の臨床の場で、臨床研究を実施するきっかけとなる観察や気づきがありますか」という質問文に対して、1. 頻繁にある、2. 稀にある、3. ほとんどない、4. 全くない、の4段階の選択肢で調査した。

質問2では、「②あなたが臨床研究を実施・支援・協力・参加するにあたって、わずらわしく感じるものは何ですか」という質問文に対し、17項目の臨床研究実施時に対応する事項のうち、該当するものを複数選択可能とした。

質問3では、「わが国における、③治験を実施するための支援環境および④臨床研究を実施するための支援環境を評価するために、資金源、教育(学ぶ機会)、院内手続きのそれぞれについて適当であると感じておられますか」という質問文に対し、1. 適当である、2. ほぼ適当である、3. やや不足・不便を感じる、4. 不足・不便を感じる、の4段階の選択方式とした。

質問4では、「⑤あなたは治験および⑥臨床研究を実施・支援・協力・参加したいと思いませんか」という質問文に対し、1. とてもしたい、2. したい、3. あまりしたいと思わない、4. 全くしたいと思わない、の4段階の選択方式と自由記載方式の両方で調査した。

質問5では、「⑦臨床研究に対してご意見があれば自由にご記載ください」という質問文に対し、自由記載方式で調査した。

(2) 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「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。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。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

(1) 医師を対象にした臨床研究に関する意識調査では、医師(500名)から回答結果を得た。その結果、わが国の医師は、「臨床研究に関する倫理指針」の理解度は依然として低い。しかし、臨床研究の活性化を重要と考えており、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が多いことが示された。今後、二重構造については、改善の必要性が明らかになった。

臨床研究の実施に際しては、IRB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を実施する際の初め段階で、困難を感じている医師が多いことが示された。

(2) 健康な一般市民 (61 名) とうつ病患者 (20 名) を対象にして、アンケート調査を行った。その結果は、以下に要約される。

①健康な一般市民では、「S」の方が「K」より分かりやすいと回答した人が有意に多かった。

②うつ病患者では、「K」の方が「S」より「読みやすい」と回答した人が有意に多く、「親しみやすい」と回答した人が多く、「分かりやすい」と回答した人も有意に多かった。

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

D. 考察

医師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、現行の分量の同意説明文書の全てを読むことは困難なことが多く、理解が困難である。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。したがって、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。

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。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「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）を、全国の同志である「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）で出版した

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（沖縄県医師会と日本医師会の共催、沖縄、2012年11月）を行った。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。また、今後、日本医師会治験促進センターと各県医師会の共催で、国内の各地で同様な講演会を開催する企画が進行中である。

■ 臨床研究責任者と分担研究者の責務のポイント

- ・ 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

一般市民を対象にした講演会としては、下記のようなテーマを取り上げ、一般市民の健康に役立つ医療に関する情報の中に、「創薬と育薬」とそれに必要な「臨床試験を含む臨床研究」、ならびに「創薬育薬ボランティア」についての解説を加えて、一般市民に対する啓発活動とした。臨床研究は、研究者と被験者として協力して下さる患者を含む一般市民の協力があって初めて成り立つ。

- ①くすりとの上手なつき合いかた：創る、使う、育てる（東京）
- 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）
- 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）
- ④ストレスってなに？ 上手なつきあい方を考える（大分）

E. 結論

ネットワークにおける「臨床研究倫理審査委員会」が十分に機能するためには、各医療機関のIRBの間での情報交換が重要となるが、なかでも特に、臨床研究を実施する臨床研究担当医師の科学性と倫理性に関する理解が重要である。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てきた。

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。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。この点については、今後改善の必要性がある。

現行の治験の同意説明文書は膨大な分量になっており、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。

これらの成果の上に立って、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となる。

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] 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

2. 実用新案登録
なし

[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

[9] 中野重行：臨床薬理学の基本的な考え方—臨床薬理学の概念と定義、日本臨床薬理学会（編集）、中野重行、安原 一、中野眞汎、小林真一、藤村昭夫（責任編集）「臨床薬理学（第3版）」pp. 2-15、医学書院 東京 2011

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

厚生労働科学研究補助金（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）
（総合）分担研究報告書

神経学的難病における臨床研究のあり方

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：米国および日本の神経疾患領域雑誌の臨床治験に関する掲載論文を基に臨床試験の実績を検討した。米国誌では、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験が多いのに比べ、国内誌では、既成薬を用いた症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的研究がほとんどであった。治験論文は多発性硬化症、アルツハイマー認知症(AD)、筋萎縮性側索硬化症を除けば極めて少なかった。新しい治療法の開発には、対象疾患の病態および病因を明らかにし、それに基づく疾患モデル細胞や動物の開発を行い、それを用いた治療法の開発が必須である。また、ADに対する新規治療法の臨床治験システムを確立するために、アクションリサーチ手法を用い、地域の在宅高齢者を対象とした認知症検診から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血液・脳脊髄液の生化学的バイオマーカー測定に至る超早期高次診断システムを構築した。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

神経疾患には難治性が多く、その治療法の開発およびそれを支える臨床試験システムの構築は極めて重要である。しかし、難治性神経疾患の臨床試験は、①文字通り難治性で、病変活動性が治まっても後遺症を残しやすい、②原因が不明、③遺伝性疾患が多い、④希少疾患が多い、⑤治療薬がなく、新薬開発も少ない、⑥臨床試験の客観的評価を行う評価法には高度の専門性が要求される多いことなどから、臨床試験研究は他臓器疾患に比べ、著しく少ない。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、その克服は全世界的な課題である。現在、ADの発症機構として“アミロイド仮説”に基づきA β をターゲットとした治療法が開発されているが、発症後の根本的治療効果は得られず、より効果的な治療法や予防法を開発するため

には、ADの超早期発見・診断法を開発し、それに基づく臨床試験システムを構築する必要がある。

従って、本研究の目的は、1)難治性神経疾患の臨床研究を促進していくために、日本における認知症を含めた神経難病を対象とした臨床試験の現状とその問題点を明らかにし、その克服に向けて、臨床試験のあり方を検討すること、また、2)地域の在宅高齢者を対象とした認知症の検診を行い、発症前段階と思われる無症候性の高齢者を抽出し、高磁場磁気共鳴画像法(MRI)、単光子放出コンピュータ断層撮影法(SPECT)やPIB-PETなどの先端画像検査を総合的に用いた認知症の超早期診断法を駆使した臨床試験システムを構築することにある。

B. 対象と方法

1) 神経疾患における臨床治験の現状とその問題点

日本および海外における臨床試験の実態を明らかにするために、2006年1月～2010年12月の期間中に3米国雑誌（Neurology, Annals of Neurology, Archives of Neurology）および4国内雑誌（臨床神経学、神経治療学、脳と神経・神経研究の進歩・脳と神経/Brain and Nerve）に掲載された薬剤の臨床試験（臨床治験）に関する文献を抽出し、対象疾患別、エビデンスレベル/研究デザイン別に全原著および短報論文当たりの頻度を算出し、日本および海外の臨床治験の実績として比較検討した。各文献のエビデンスレベルは米国保健政策研究局の基準を基に①ランダム化比較試験、②非ランダム化比較試験、③分析学的研究（コホート研究）、④分析疫学的研究（ケースコントロール試験）、⑤記述的研究（症例報告、ケースシリーズ）に区分した¹⁾。

2) 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構築

大分県U市の4地区に在住する65歳以上の在宅高齢者を対象に各地区で「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認知症診断システムを用いた一次検診を実施した。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点以下の者を要精査者として、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 (ADAS) 検査を行い、軽度認知障害 (MCI) および AD を抽出した。AD と診断された者に対して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。

[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。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を行い、比較検討した。検討した項目は以下の通りである；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。

C. 研究結果

1) 神経疾患における臨床治験の現状とその問題点

表1に神経内科関連学会の米国誌3誌および国内誌4誌の計7誌における臨床治験に関する論文数を雑誌別、年代別に示す。過去5年間の各雑誌における当該論文総数は、Neurology が最も多く161編であった。次いで Arch Neurol の70編、神経治療48編、Ann Neurol 46編、臨床神経23編、Brain Nerve 4編の順に多かった。全論文数に占める臨床治験論文の割合は、神経治療が40.7%と最も多く、次いでNeurologyの13.0%で、Arch Neurol, Ann Neurol、臨床神経の3誌は、5.7%～6.2%でほぼ同程度であった。概して、臨床研究に関する論文の絶対数は、米国誌に比べ国内誌では、極めて少ないが、掲載された論文総数に対する臨床治験論文の占める割合には大きな差は