

なかった。

表 2 に各雑誌に掲載されたエビデンスレベル別の論文の頻度を示す。最もレベルが高いランダム化比較試験は、Ann Neurol および Neurology では、各々48編、119編で、両誌とも掲載された全臨床治験論文数の72%を占めた。論文数の少ない Arch Neurol でも、26編と38.8%を占めた。最もエビデンスレベルの低い症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的研究は、9.1%~34.3%であった。反対に国内3誌では、ランダム化比較試験の論文はほとんど無く、全雑誌を合わせても僅か2件であった。ちなみに2編は、いずれも重症筋無力症に対するタクロリムスに関する論文であった。一方、症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的研究は極めて多く、臨床神経、Brain Nerve では100%を占め、神経内科領域疾患治療の専門学会誌である神経治療でも77.6%を占めた。米国の神経学会と日本の神経学会の公式雑誌において、大きな差異があり、前者でエビデンスレベルの高い臨床治験論文が多く掲載されているのに対し、後者では、エビデンスレベルの最も低い非実験的記述研究報告がそのほとんどを占めていた。ちなみに3米国誌における日本からの臨床治験の報告は、僅かに7編で、臨床治験に関する全論文の277編の2.5%を認めるのみであった。その中でエビデンスレベルの高いランダム化比較試験はわずか3編であった。

米国誌における対象疾患別論文数を示すが、対象疾患の多い順に多発性硬化症 (NMO を含む)、Parkinson 病、てんかん、AD、脳卒中、片頭痛、ALS などであった。とくにエビデンスレベルの高いランダム化比較試験が実施されたものは、多い順に Parkinson 病、多発性硬化症 (NMO を含む)、AD、てんかん、片頭痛、ALS などであった(表 3)。

2)AD の臨床試験に向けての早期診断システムの構築

対象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行った。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、認知機能障害が疑われた(図1)。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2)。AD症例の多くは、頭部MRIのVSRAD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3)。

MCIと診断された20例のうち10例が臨床治験参加希望者であった。MCI10例と対照6例に[C-11]PiB PET、FDG-PET、3.0T-MRIを施行し、MCIでは5例(50%)でPiB陽性であったが、対照では全例が陰性であった(図4)。^{[C-11]PiB}の蓄積部位は主に前頭葉、楔前部、後部帯状回であった。^{[C-11]PiB}によるアミロイドPETでは、MCIの約60%が陽性となるといわれており^{2,3)}、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。

ビ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ではADでは脳脊髄液中のAβ42が有意に低下し、リン酸化タウ蛋白と総タウ蛋白の有意な増加を認めた。

D. 考察

今回、神経内科領域の米国および日本の代表的雑誌である 5 学会誌および 1 商業誌に掲載された薬剤に関する論文を治験実績として比較検討した。その結果、米国 3 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、国内誌では最も低い症例報告やケースシリーズなどの非実験的記述的記載が多かった。事実、3 米国誌に掲載された日本からの臨床治験論文は、わずか 7 編に過ぎなかった。その原因として、日本では治験レポートは積極的に国際雑誌に発表されている可能性もあるが、基本的に治験そのものが少なく、またレベルの高い医師主導型の臨床治験が少ないことが示唆された。

3 米国誌で最も多かった対象疾患は、多発性硬化症、Parkinson 病、てんかん、AD、脳卒中、片頭痛、ALS などであった。AD は、臨床治験に関する論文は比較的多く、エビデンスが高いものが多かった。これは AD が未だ病態が十分に解明されていない、症状の進行を遅らせるとする薬剤が数少ないが開発され、本邦でも保険適応になっているが、症状を改善させる薬剤は未だなく、その病気の深刻さのため国民の治療開発のニーズが極めて高いためと思われる。

臨床試験を取り巻く社会情勢の中で、国は臨床研究、特に臨床試験の総合的推進、世界水準の EBM に耐えられる大規模臨床試験、医師・研究所主導型の臨床治験の推奨を提言し、製薬会社も、世界規模の新薬開発が可能な経済的な基盤（資本）をもつ大規模企業体への変貌を余儀なくされている。しかし、医師主導型の臨床試験を推進していくためには、高度の科学性と倫理性に裏打ちされた臨床試験（学）の確立を図り、総合臨床研究センターを中心に、臨床試験に関する卒前・卒後教育の

充実化（人材の育成）、小規模治験の統合（研究シーズ、プロジェクトの発掘と支援）、そして研究費の確保（資金獲得のための治験から、真の治療研究へ）を実現する必要がある⁴⁾。

日本発のオリジナルな治療薬の開発には、新しい病気の発見はもちろんのこと、難治性神経疾患の病態と病因を明らかにし、それに基づく疾患モデル動物、ないしモデル細胞を開発し、それをを用いた薬剤の治療開発研究を行う必要がある。そのためには、開発施設における基礎および臨床医学分野のサイエンスレベルの高さと臨床試験センターのコーディネート力、そしてそれを推進させる経済的基盤の支援が必須である。

特に国民の悲願である認知法に対するより効果のある治療薬の開発のためには、精度の高い先端医療技術を駆使した早期診断および高次臨床治験システムの構築が必要である。我々はアクションリサーチの手法を用い、在宅高齢者を対象とした認知症検診から始まる先端脳画像検査、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^{5,6)}、その克服には、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必要である。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。しかし、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。すなわち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高次診断技術の導入が不可欠となる。従って、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。本研究により 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た。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 5)。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

米国および日本の神経疾患関連学会の学会誌および商業誌について薬剤治療に関する臨床試験の掲載論文を基に臨床試験の実績を検討した。米国では、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、日本では、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。難治性神経筋疾患の臨床試験は、多発性硬化症、を除けば極めて少なかった。従って、「早期臨床試験実施」を推進するためには、症例報告およびケースシリーズなどの非実験

的記述的研究成果を基に医師主導治験 (自主臨床治験) による小規模治験の統合を図る必要がある。

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、今後予定される新しい認知症薬剤の治験成功の可能性を高めると期待される。

参考文献

- 1) Minds 診療ガイドライン選定部会監修 : Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007 (福井次矢、ほか編集). 医学書院、東京、2007.
- 2) 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.
- 3) 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 CognDisord* 2008;26:378-383.
- 4) 栗山 勝: 日本における臨床研究の現状と問題点. *神経治療* 2008;25:507-513.
- 5) 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.

- 6) 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, Hanaki S, Masuda T, Hanaoka T, Hazama Y, Okazaki T, Arakawa R, Kumamoto T: Brain perfusion differences in Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2011;26:2530-2537.
- 2) Kimura N, Kumamoto T, Masuda T, Hanaoka T, Okazaki T, Arakawa R: Evaluation of the Regional Cerebral Blood Flow Changes during Long-Term Donepezil Therapy in Patients with Alzheimer's Disease Using 3DSRT. *J Neuroimaging* 2012;22:299-304.
- 3) Kimura N, Kumamoto T, Masuda H, Hanaoka T, Hazama Y, Okazaki T, Arakawa R: Relationship between thyroid hormone levels and regional cerebral blood flow in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:138-143.

4) 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.

5) 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, Toshihide Kumamoto, Hideaki Masuda, Takuya Hanaoka, Yusuke Hazama, Toshio Okazaki, Ryuki Arakawa: Relationship between thyroid hormone and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. The 10th International Conference AD/PD 2011. Barcelona, 2011. 3. 9-13.
- 2) 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) 熊本俊秀、増田曜章、岡崎敏郎、花岡拓哉、荒川竜樹、迫 祐介、木村成志：神経・筋サルコイドーシスの診断基準の評価と今後の課題。第 51 回日本神経学会総会、東京、2010. 5. 16

- 2) 岡崎敏郎、近澤 亮、藪内健一、竹丸 誠、麻生泰弘、増田曜章、花岡拓哉、中村憲一郎、荒川竜樹、木村成志、熊本俊秀：抗結核薬の副作用のため治療に難渋し、Isoniazid(INH) 髄中を施行した結核性髄膜炎の1例. 第15回日本神経感染症学会総会、2010. 10. 9、福島.
- 3) 木村成志、増田章曜、岡崎敏郎、花岡拓哉、中村憲一郎、荒川竜樹、熊本俊秀：アルツハイマー型認知症（AD）における甲状腺機能と脳血流量の関連. 第52回日本神経学会学術大会、名古屋、2011. 5. 18-20.
- 4) 木村成志、天野優子、石橋正人、姫野隆洋、藪内健一、岡崎敏郎、花岡拓哉、荒川竜樹 熊本俊秀：潜在性甲状腺機能低下を伴うアルツハイマー型認知症の臨床経過. 第29回日本神経治療学会総会、福島、2011. 11. 17-18.
- 5) 木村成志、増田章曜、岡崎敏郎、花岡拓哉、中村憲一郎、荒川竜樹、熊本俊秀：アルツハイマー型認知症（AD）における甲状腺機能と脳血流量の関連. 第30回日本認知症学会学術大会、東京、2011. 11. 11-13.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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

表 1. 年間論文総数、治験論文数

雑誌	論文数(%)	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Arch Neurol	総掲載論文数 No. (n)	196	174	170	159	152	1,221
	総臨床試験 論文数* No. (n)	21	13	17	7	12	70
	(%)	10.7	7.5	10.0	4.4	7.9	5.7
Ann Neurol	総掲載論文数 No. (n)	174	126	146	118	176	740
	総臨床試験 論文数* No. (n)	6	9	8	14	9	46
	(%)	3.4	7.1	5.5	11.9	5.1	6.2
Neurology	総掲載論文数 No. (n)	734	467	426	439	427	2,493
	総臨床試験 論文数* No. (n)	65	31	26	18	21	161
	(%)	8.9	6.6	6.1	4.1	4.9	13.0
臨床神経	総掲載論文数 No. (n)	99	78	77	66	80	400
	総臨床試験 論文数* No. (n)	8	7	0	2	6	23
	(%)	8.1	9.0	0	3.0	7.5	5.8
神経治療	総掲載論文数 No. (n)	42	19	18	23	16	118
	総臨床試験 論文数* No. (n)	12	14	6	12	4	48
	(%)	28.6	73.7	33.3	52.2	25.0	40.7
Brain Nerve	総掲載論文数 No. (n)	68	39	40	80	21	248
	総臨床試験 論文数* No. (n)	2	1	0	0	1	4
	(%)	2.9	2.6	0	0	4.8	1.6

*総臨床神経論文数は薬剤に関するもののみ。

表 2. 雑誌およびエビデンスレベル別臨床試験に関する論文の掲載頻度

研究デザイン 雑誌	Randomized, comparative study		Non randomized, comparative study		Cohort study		Case control study		Case report, Case series	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Journal										
Arch Neurol (n = 67)	26	38.8	7	10.4	4	6.0	7	10.4	23	34.3
Ann Neurol (n = 66)	48	72.7	2	3.0	6	9.1	4	6.1	6	9.1
Neurology (n = 165)	119	72.1	2	1.2	11	6.7	11	6.7	24	14.5
臨床神経 (n = 27)	0	0	0	0	0	0	0	0	27	100
神経治療 (n = 49)	2	4.1	0	0	3	6.1	6	12.2	38	77.6
Brain Nerve (n = 3)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100

表 3. 対象疾患、掲載雑誌別薬剤に関する臨床試験論文の頻度

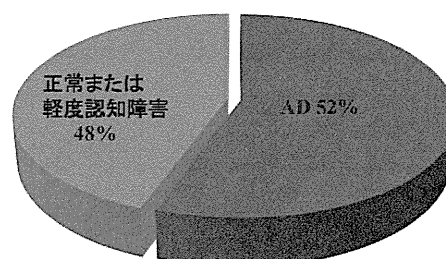
疾患名	総論文数	Arch Neurol	Ann Neurol	Neurology
多発性硬化症 (含む NMO)	58	23	12	23
パーキンソン病	33	10	4	19
てんかん	23	0	3	20
アルツハイマー病	21	6	2	13
脳卒中	14	4	3	7
片頭痛	12	1	0	11
筋萎縮性側索硬化症	11	0	4	7
代謝性疾患	8	2	1	5
HIV	7	0	0	7
脳腫瘍	6	2	0	4
ハンチントン病	5	2	1	2
糖尿病性ニューロパチー	4	0	1	3
進行性脊髄性筋萎縮症	4	0	1	3
小脳失調症	4	1	1	2

タッチパネル検査の各項目別の結果 (n=224)

合計点	①言葉の即時再認	②日時の見当識	③言葉の遅延再認	④図形の認識1	⑤図形の認識2
15点	3	4	6	1	1
14点	3	3.9	6	1	0.2
13点	3	3.5	5.8	0.6	0.1
12点	2.8	3.3	4.8	0.7	0.4
11点	2.5	3.3	4.2	0.8	0.2
10点以下	2.4	2.8	2	0.6	0.4

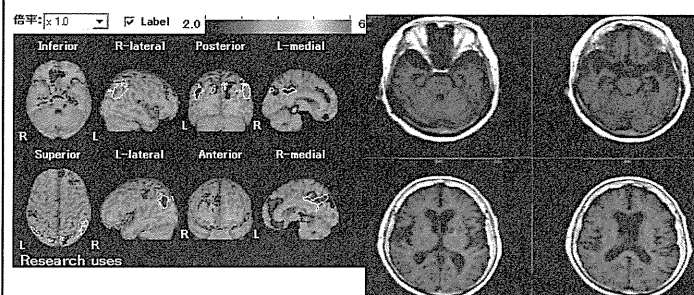
【図 1】

二次検診の結果 (n=42)

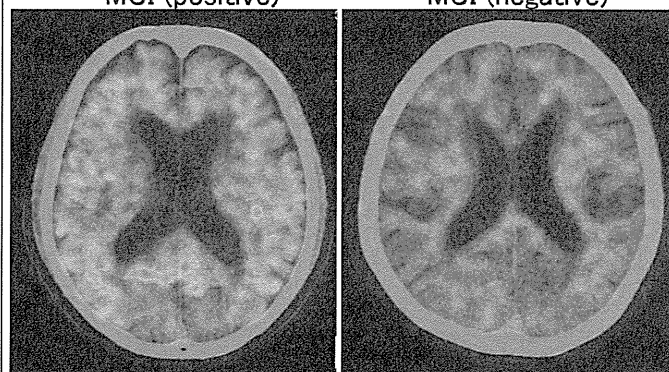


【図 2】

脳血流SPECT (eZIS解析) 頭部MRI (T1強調画像)



【図 3】

11C-Pittsburgh compound B PET
MCI (positive) MCI (negative)

【図 4】

認知症の臨床治験に向けた取り組み

地域高齢者を対象とした臨床研究

●コホート研究(発症危険因子・予防因子の解明)

ADの病態解明、新規バイオマーカー、根本的治療薬の開発

●画像検査、血液・脳脊髄液を用いた病態解明および新規バイオマーカーの開発
●Aβ、タウ蛋白をターゲットとした根本的治療法の開発

新規バイオマーカー、根本的治療薬の臨床治験

●新規バイオマーカーの診断精度の評価
●根本的治療法の安全性、有効性の評価

【図 5】

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、マイクロドージング 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。前段階として、悪性腫瘍のなかで特に診断・治療に困難である膵臓がんを選び、画像解剖とがん浸潤様式を検討し、画像診断新知見を得た。PET/CT 診断には、各腫瘍の cellularity, vascularity, fibrosis を理解した画像診断, PET/CT の解像力が必要となる。PET/CT を用いた臨床研究として、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

「先端分子イメージングセンター」では、PET/CT とともにサイクロトロンを有し、マイクロドージング 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。的確な PET/CT 診断には、CT, MRI 等の画像診断の先進的な知見の獲得が必須であるため、「先端分子イメージングセンター」の設置の前段階として、悪性腫瘍のなかで特に診断・治療に困難である膵臓がんを選び、新たな視点にて画像解剖とがん浸潤様式を明らかにする。2011 年には「先端分子イメージングセンター」を設置し、稼働している。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きた。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と品質基準の精査は必須である。

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。

以下は、前段階研究である 1. 膵癌の画像解剖とがん浸潤様式と 2. PET/CT 装置設置による臨床試験体制の構築にわけて報告する。

1. 膵癌の画像解剖とがん浸潤様式

B. 研究方法

1) 膵臓がんの組織の fibrosis, 血管数、造影相の CT 値の推移 (time-attenuation pattern) の相関を検討した。同様に慢性膵炎、自己免疫性膵炎の time-attenuation pattern を検討

して対比した。

- 2) 膵臓周囲のリンパ網の正常像と膵臓がんの浸潤のパターンについて、正常膵臓例と膵臓がん例の multidetector CT の 1mm slice thickness CT data, およびその reconstruction image を用い検討した。
- 3) 多列型 CT による膵体尾部がんの評価において、しばしば認められる膵原発巣から派出する索状構造 "Peripancreatic strands appearance" に関し、その病理学的ならびに臨床的意義を、切除標本と臨床病期との対比により明らかにした。

C. 研究結果

- 1) 線維基質に富む膵臓がんは multiphase postcontrast CT により自己免疫性膵炎などの膵線維化と区別される特有の perfusion pattern を有する
- 2) 膵臓周囲のリンパ網の正常像が 1mm slice thickness CT data, およびその reconstruction image を用いることで明瞭に認識できることを明らかにした。膵臓がんの浸潤のパターンとして、膵臓がんから直接連続する線状、索状構造はがん細胞と線維化であることを明らかにした。
- 3) "Peripancreatic strands appearance" の C

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

D. 考察

悪性腫瘍のPET/CT診断は基本的にはGlucose代謝はがん抑制遺伝子のP53等により規定され、かつ腫瘍内のvascularity, fibrosisとも密接に関連している。多くのgenomic abnormalities, cytokinesによる細胞内pathwaysの理解が、FDG-PETの診断には必要であり、マイクロドージングPET検査にも同様の基準が必要となると考察される。

E. 結論

PET/CT診断には、各腫瘍のcellularity, vascularity, fibrosisを理解した画像診断が必要である。またリンパ網へのがん浸潤を描出できるようなPET/CTの解像力が必要となる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない

2. 分子イメージング領域の臨床試験体制整備

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

2011年9月より¹⁸F-FDGを用いた臨床研究を開始した。2012年4月からは、¹¹C-メチオニンを、同年9月からは¹¹C-PIBを用いた臨床研究を開始した。各臨床研究を開始する以前より、「GMPバリデーション」を計画的に実施し、まずは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。運用体制は、先端分子イメージングセンターを基盤として構築した。各担当者が使用する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GMP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。製造管理体制と品質管理体制を独立させ、製造管理部門責任者を先端分子イメージングセンター教員とし、品質管理部門責任者を病院薬剤部の部長とした。両部門を統括する形で「先端分子イメージングセンター運営委員会」及び「PET-GMP運用委員会」を設置した。

これらの体制の下、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も確立できた。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

PET薬剤としては、¹⁸F-FDG、¹¹C-メチオニン、¹¹C-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

本研究期間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）

期間中の実施症例数は、FDG利用症例が精神科で約65件、神経内科で約60件であった。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合計で約250例実施しており、その運用体制は十分に治験薬GMP基準を満たしている。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。

被験薬の品質管理の面では、無菌性の保証がPET薬剤の性質上困難であった。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の原理であるが、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、0.2μm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、この工程の濾過性能を確認する手法も確立することができた（フィルター完全性試験）。これらの手法により、当施設で使用する被験薬の高い無菌性が保証されたと考える。

低酸素領域を検出できる¹⁸F-FRP-170、及び悪性腫瘍部を検出できる¹⁸F-FLT（フルオロチミジン）の製造開発にも取り組んだ。24年度中に薬剤の製造方法と品質基準を決定し、PET-GMP運用委員会における審議を通して、臨床研究に資する供給体制は整った。すでに臨床研究を実施している3種の薬剤と合わせると、計5種のPET薬剤が臨床研究に使用可能である。前述のとおり、治験薬GMP適合施設であることから、幅広い疾患を対象とした治

験に活用出来ると考えている。

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

- [1] Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, Fujiya N, Hongo N, Moriyama M. Invasive carcinomas originating from intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: conspicuity and primary sites of the solid masses on triple-phase dynamic CT imaging. **Abdominal Imaging.** 35(2):181-188.2010.
- [2] Hata H, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Kiyosue H, Tanoue S, Hongo N, Kashima K. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT. **Abdominal Imaging.** 35(2):172-180.2010.
- [3] Hongo N, Mori H, Matsumoto S, Okino Y, Ueda S, Shuto R. Anatomical variations of peripancreatic veins and their intrapancreatic tributaries: multidetector-row CT scanning. **Abdominal Imaging.** 35(2):143-153.2010.
- [4] Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, Kiyosue H, Hori Y, Hongo N. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT. **Abdominal Imaging.** 35(2):163-171.2010.
- [5] Okahara M, Mori H, Kiyosue H, Yamada Y, Sagara Y, Matsumoto S. Arterial supply to the pancreas: Variations and cross-sectional anatomy. **Abdominal Imaging.** 35(2):134-142.2010.
- [6] Sai M, Mori H, Kiyonaga M, Kosen K, Yamada Y, Matsumoto S. Peripancreatic lymphatic invasion by pancreatic carcinoma: evaluation with multi-detector row CT. **Abdominal Imaging.** 35(2):154-162.2010.
- [7] Sagara Y, Hara AK, Pavlicek W, Silva AC, Paden RG, Wu Q. Abdominal CT: Comparison of Low-Dose CT With Adaptive Statistical Iterative Reconstruction and Routine-Dose CT With Filtered Back. Pro

jection in 53 Patients, **American Journal of Roentgenology**.195:713-7197.2010.

- [8] Matsumoto S, Mori H, Kiyonaga M, Sai M, Yamada Y, Hijiya N, Shibata K, Ohta M, Kitano S, Takaki H, Fukuzawa K, Yonemasu H. Peripancreatic strands appearance" in pancreatic body and tail carcinoma: evaluation by multi-detector CT with pathological correlation. **Abdominal Imaging**.37(4):602-8.2012.
- [9] Yamada Y, Mori H, Hijiya N, Matsumoto S, Takaji R, Ohta M, Kitano S, Moriyama M. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas complicated with intraductal hemorrhage, perforation, and fistula formation: CT and MR imaging findings with pathologic correlation. **Abdominal Imaging**.37(1):100-9.2012.

2. 学会発表

- [1] Yamada Y, Takaji R, Hongo N, Matsumoto S, Mori H. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas Complicated with Intraductal Hemorrhage: Malignant Manifestations on CT and MR Imaging. **Asian Oceanian Congress of Radiology(AOCR)**.3.20-23.2010.
- [2] Matsumoto S, Mori H, Sai M, Kiyonaga M, Yamada Y. Peripancreatic Lymphatic Invasion by Pancreatic Body/Tail Cancer : Evaluation with Multi-Detector Row CT. **Asian Oceanian Congress of Radiology(AOCR)**.3.20-23.2010.
- [3] Mori H. The New Insight of Pancreatic Imaging -With Emphasis on Pancreatic Cancer and IPMN. 13th meeting of the **Asian Oceanian Congress of Radiology(AOCR)**.3.20-23.2010.
- [4] Mori H. Arterial infusion chemotherapy for pancreatic cancers: Theory, clinical application, and future evolution. Arterial infusion chemotherapy for pancreatic cancers: Theory, clinical application, and future evolution. **National Taiwan University Hospital Taipei**.3.22.2010.
- [5] Takaji R, Tanoue S, Matsumoto S, Kiyosue H, Shuto R, Kiyonaga M, Mori H. Percutaneous injection chemotherapy with suspension of epirubicin-Lipodol for lymph nodes metastases from hepatocellular carcinoma. **9th Asia Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology (APCCVIR)** 6.1-4.2010
- [6] Tanoue S, Kiyosue H, Hongo N, Yamada Y, Matsumoto S, Mori H. Clinical usefulness of CT-guided core needle biopsy for pancreatic or peripancreatic lesions. **9th Asia Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology (APCCVIR)** 6.1-4.2010
- [7] Mori H. Assessment of severity and interventional management of acute pancreatitis according to new Japanese prognostic factors and CT grading; In Acute Pancreatitis: Towards a new classification. **21th European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology(ESGAR)**6.2-5.2010
- [8] Sai M, Mori H, Kiyonaga M, Yamada Y, Matsumoto S. "Periportal venous spread pattern" in hepatic parenchyma and hilum by pancreatic body and tail carcinoma: Evaluation with MDCT. **21th European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology(ESGAR)**6.2-5.2010
- [9] Matsumoto S, Mori H, Kiyonaga M, Sai M, Yamada Y. Peripancreatic radiating thick strands in the pancreatic body and tail carcinoma: Evaluation with multi-detector row CT with pathological correlation. **European Society of Radiology (ECR)** 3.3-7.2010
- [10] Mori H. Peripancreatic Lymphatics and Nerve Plexuses-Essential Anatomy for Evaluation of Extrapancreatic Cancer Invasion. **The 3rd Asian Congress of Abdominal Radiology (ACAR)** 5.12-15.2011
- [11] Mori H. Pancreatic cancer: Imaging strategy based on novel genomics and interventional treatments. **European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)** 5.21-24.2011
- [12] Sai M, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Kiyonaga M. Time-dependent changes fascioliasis: CT and MRI imaging demonstration. **European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)** 5.21-24.2011
- [13] Takaji R, Mori H, Matsumoto S, Kiyonaga M, Yamada Y, Hongo N. Endocrine tumors of the pancreas: Imaging spectrum on MDCT and MR imaging. **European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)** 5.21-24.2011
- [14] Kiyonaga M, Mori H, Matsumoto S, Sai M, Kosen M, Tomonari K. Peripancreatobiliary Lymphatics: Imaging demonstration with 3T MRI. **European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)** 5.21-24.2011

- [15] Mori H. Pancreatic Cancer: Genomics, Imaging and Intervention. **Professor Andrea Lagh Department of Radiological Sciences.5.19.2011.**
- [16] Mori H. Cancer de Pancreas. Genetica, imagenes e intervention. **VI Congreso Científico Ciudad Sanitaria Dr.Luise.Aybar.6.22-25.2011**
- [17] Matsumoto S, Mori H, Kiyonaga M, Sai M, Yamada Y. Peripancreatic strands appearance” in pancreatic body and tail carcinoma: evaluation by multi-detector CT with pathological correlation. **The society of Gastrointestinal Radiologists and The Society of Uroradiology 3.25-30.2012**
- [18] Takaji R, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Hongo N, Kiyonaga M, Komatsu E, Maeda T. Retropancreatic fusion fascia-related pathological conditions: Imaging demonstration with embryological and anatomical consideration. **European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) 6.12-15.2012**
- [19] Matsumoto S, Mori H, Kiyonaga M, Yamada Y, Kiyosue H. Perfusion pattern of the pancreatic cancer and adjacent tissues by CT-fluorography during the selective intra-arterial contrast media injection. **European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) 6.12-15.2012**
- [20] Matsumoto S. MRCP in diagnosis of pancreatico-biliary diseases. **Congress of Balkan Society of Radiology 11.1-4.2012**

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

臨床研究生物統計支援体制の整備

研究分担者：：江島 伸興 大分大学医学部 数学統計学講座・教授

研究要旨：医学における調査および実験での統計解析支援体制の整備に関して、臨床試験では(i)進行胃がんの腹腔鏡術と開腹術の比較、(ii) 泌尿器系の薬剤はルナール単独投与とエビプロスタットとの併用投与に関する比較試験、(iii) 前立腺がん患者に関する薬剤臨床試験など9件（うち1件は試験終了）の臨床試験を取り扱ってきた。処置や薬剤の無作為割り付けおよびデータ管理業務を行いながら臨床試験支援体制を整備してきた。現在までに、生物統計とデータマネジメントの専門従事者それぞれ1名ずつの育成を行い、統計理論、コンピュータシステム、およびデータ管理と処理の技術向上を行ってきた。また、学内外からの臨床研究支援も行い、成果は2010年6件、2011年11件、2012年6件である。生物統計学の理論関係は2編、医学データ解析関係で2件の研究論文、小児感染症関係の教育論文1件の研究成果を上げた。

A. 研究目的

臨床研究基盤整備では生物統計とデータマネジメントは、臨床研究に対する科学的妥当性を与えるために重要である。この研究では生物統計学的技術の向上と生物統計家およびデータマネージャーの育成を通して、臨床研究への統計学的な支援体制の整備を目的とした。

B. 研究方法

スタッフへの生物統計学の基礎を修得させるとともに、実践を通してデータ処理と研究支援能力技術の向上を目指した。また、医学データ解析についての理論と応用の両面からの生物統計学的研究も行う。

（倫理面への配慮）

該当事項なし。

C. 研究結果

本研究を通して、統計学的支援ができる生物統計家とコンピュータを用いたデータ管理と被験者割り付けができるマネージャーの育成を行い、データ支援部門としてのシステムの構築を行った。また、医学統計に関する理論（因子効果の評価法）と応用（感染症データ解析）の研究論文をまとめた。

D. 考察

臨床研究支援体制の整備では人材育成が鍵になり、統計学の基礎、応用力および実践力の涵養が重要である。臨床試験9件のマネジメントでスタッフの実践的な教育ができ、また統計解析支援（23件）

を通して、スタッフの医学現象を考える能力の涵養ができたと考えている。

E. 結論

人材育成には理論と実践の両面からの能力涵養が重要であり、統計解析およびデータマネジメントの専門家としての技術向上が有効である。

F. 学会発表

1. 論文発表

- [1] Eshima, N, Tokumaru, O, et al. (2011) Sex- and age-related differences in risks of infection by 2009 pandemic influenza A H1N1 virus of swine origin in Japan, *PLoS ONE*, 6, 4, e19409.
- [2] Eshima, N & Tabata, M (2011) Three predictive power measures for generalized linear models: Entropy coefficient of determination, entropy correlation coefficient and regression correlation coefficient, *Computational Statistics and Data Analysis*, 55, 12, 3049-3058.
- [3] 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

エントロピー決定係数：一般化線形モデルの予測力測度，第4回日本統計学会春季集会，青山学院大学，2010年3月

[2] 江島伸興，鬼頭宏，田畑稔

HTLV-I 感染者の偏在と古代の人口動態，第3回HTLV-I研究会、東京大学医科学研究

所、2010年8月

- [3] 江島伸興, 大山哲司
一般化線形モデルのパス分析, 2010年度統計関連学会連合大会、早稲田大学、2010年9月
- [4] 江島伸興、徳丸治
Analysis of the infection 2009 pdmH1N1 influenza virus, 2010年度第5回日本統計学会春季大会、立教大学、2011年3月6日
- [5] 江島伸興
新型インフルエンザ感染の統計解析, 日本計算機統計学会25回大会、函館市亀田福祉センター、2011年5月7-8日
- [6] 江島伸興
研究分野を超えて: 10年間のリエゾン型研究の実践, 第4回横幹連合コンファレンス、北陸先端科学技術大学院大学、2011年11月28-29日
- [7] 江島伸興
エントロピー決定係数のデータ解析への応用
第40回日本行動計量学会、新潟県立大学、2012年9月14日 - 16日

(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

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし

国際的プロジェクトマネージャーのフェローシップにおける教育プログラムの整備と
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

研究協力者： 今井 浩光 大分大学医学部臨床薬理学講座 講師
須崎 友紀 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター
（現、大阪大学附属病院 未来医療開発部 講師）
稲野 彰洋 大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座
（現、福島県立医科大学研究推進戦略室／附属病院治験センター 病院教授）
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：「臨床試験のプロジェクトマネージャー（PM）」を配置することで、グローバル早期臨床試験に対応可能な研究体制を構築し、グローバルレベルでの研究競争力を高めた。早期臨床試験の日米の現状調査研究を調査するなかで、日米における早期臨床試験をとりまくレギュレーションの違い、研究体制の違いが明らかした。日米それぞれにおける初回の臨床試験の数は明らかではないが、INDの申請数と、我が国の初回治験届の数を年次事で単純比較すると、米国と日本では、その規模で、少なくとも8倍、多くて10～20倍程度の差があり、米国が圧倒的な優位を保っているものと推定された。研究開発費用についても、日米の体力差が明らかであった。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。わが国の早期臨床研究・開発を発展させていくには、臨床薬理学を有用なツールとして活用することが求められる。さらに、臨床薬理学は、特定の治療域に特化するのではなく、様々な領域を「機能」の面で横断的に支えていくべきであり、施設間の垣根を越えたプロジェクトを管理していくには、質の高いプロジェクトマネージャーを育てていくことが必須である。

A. 研究目的

- 1) グローバル早期開発に対応可能な「国際的プロジェクトマネージャー」を育成すること
- 2) 早期臨床試験の日米の現状調査研究を調査し、わが国の競争力の強化へ向けたの提言をおこなうこと

B. 研究方法

大分大学大学病院臨床試験施設に、プロジェクトマネージャーを配置し、必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望に関する検討を行った。

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

日米の専門家との議論を通じて、早期臨床試験に

における臨床薬理学の役割を考察し、臨床研究開発全般、研究環境整備に対する日米比較を行った。

C. 研究結果 D. 考察

大分大学のような医療機関の研究ユニットにおいても、プロジェクトマネージャーを配置することで、効率的な施設運営、患者組み入れの進捗管理、予算管理（見積もりも含め）、契約締結までの時間短縮などが可能となった。

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

国はもとより、外国（米国外）の依頼者が、米国を早期臨床試験の拠点として位置づけ、積極的に米国での臨床試験を実施している。治験依頼者は、大手製薬企業はもとより、中小規模の製薬企業から、ベンチャー企業、さらには、アカデミアの研究者まで、幅広い。

日米それぞれにおける初回の臨床試験の数は明らかではないが、INDの申請数と、治験届の数を年次事で単純比較すると、米国と日本では、その規模で、少なくとも8倍、多くて10～20倍程度の差があり、米国が圧倒的な優位を保っているものと推定される。

米国は、臨床試験の実力で日本を圧倒している。例えば、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。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であろう。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。

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。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。

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で、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

大分大学のような医療機関の研究ユニットにおいても、プロジェクトマネジャーを配置することで、効率的な施設運営、患者組み入れの進捗管理、予算管理（見積もりも含め）、契約締結までの時間短縮、などが可能となる。

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

「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ず、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. 学会発表

1. 論文発表

- [1] 上村尚人, グローバル開発における早期探索的臨床試験の位置づけとわが国が直面する問題, 臨床評価 Vol.38, No.4, Mar. 2011, 720-4
- [2] 上村尚人, 森本卓哉, 須崎友紀, 臨床試験プロジェクトマネジメントセミナー&ワークショップ開催に際して, 臨床評価 Vol.38, No.4, Mar. 2011, 817-818
- [3] 須崎友紀, 大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望, 臨床評価 Vol.38, No.4, Mar. 2011, 820-824
- [4] 稲野彰洋, 産学連携プロジェクトの運用の実際, 臨床評価 Vol.38, No.4, Mar. 2011, 825-831
- [5] 上村 尚人, 国際共同治験の真のパートナーになるために: GCRCの改革と現状, 臨床評価 137(2), 455-456, 2011
- [6] 上村 尚人, 早期探索的臨床試験, 臨床薬理, 42(4), 222-225, 2011

2. 学会発表

- [1] 須崎友紀, 「大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望」, 臨床試験プロジェクトマネジメントセミナー&ワークショップ, (2010. 9. 10 東京)

[2] 稲野彰洋, 「大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望」, 臨床試験プロジェクトマネジメントセミナー&ワークショップ,(2010.9.10 東京)

[4] 須崎友紀, 「国立大学病院で早期臨床試験を実施するために」, 早期臨床試験国際会議 in Beppu, (2011, 1.29. 別府)

[5] 上村尚人, 「早期探索的臨床試験」, 臨床薬理学会 第17回 臨床薬理学講習会, (2010, 12.4. 京都)

[6] 上村尚人, 「国際的視点から見た医薬品の臨床試験」, 第10回CRCと臨床試験のあり方を考える会議, (2010, 10.3. 別府)

[7] 上村尚人, 「e-IND試験をどう動かしているのか」, 早期臨床試験国際会議 in Beppu, (2011, 1.29. 別府)

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

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

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

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

その他(セミナー等)

[1] First in Human 試験セミナー&ワークショップ, 2011年9月23日, 福岡
(対象: 大学・企業の基礎研究者・臨床研究者・開発担当者・臨床研究支援担当者など)

G. 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

グローバル医薬品開発における患者団体活動の動向調査

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：グローバル医薬品開発における臨床試験実施の成否には被験者保護も含めて被験者への配慮が肝要な事項であり、被験者の集団としての患者団体活動の動向は医薬品開発において大きな影響を与える可能性がある。しかしながら、医薬品開発の観点から患者団体の活動の状況を調べた報告はほとんど見られない。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団（以下、RS財団）よりの依頼調査と並行して、本研究においても平成23年度には欧米における患者団体の活動を調査し、欧米においては患者の救済や権利の主張の域を超えて、企業や規制当局に対して開発品目への提言や薬価等も含めた医療の在り方への関与を深め、各国医療制度や医療政策に一定の影響力を有する活動が認められた。他方、アジア諸国における活動内容は疾患への理解の向上や治療などの救済活動が主体となっている例から、医薬品へのアクセスの改善や薬価なども含めて製薬企業や政府に対しての要求が主要な活動となっている例など多様性がみられた。患者側からの医薬品開発への直接の関与や推進への活動については影響を与えるには至っていない例が多く見られ、日本の患者団体も含めて新規医薬品開発へどのような建設的な関与があり得るのかはこれからの課題と考えられた。

A. 研究目的

グローバル医薬品開発における臨床試験実施の成否には被験者保護も含めて被験者への配慮が肝要な事項であり、医薬品開発の面からの被験者の集団としての患者団体活動の動向について欧米諸国およびアジア諸国について調査を行った。

B. 研究方法

インタビュー形式で団体の代表者の方々からの意見の収集を行った。平成23年度においては欧米の動向調査を実施し、平成24年度には韓国、台湾、インドなどにおける状況を調査した。

（倫理面への配慮）

一般に各国各地域での社会状況の影響もあり、患者個人への倫理的配慮も十分考慮した。

C. 研究結果

欧米諸国における患者団体の活動は、以前の患者救済からより建設的な方向での製薬会社や規制当局と意見交換の機会を整備しており、医療政策への影響力を有する団体の活動も報告されている。

アジア諸国における患者団体の活動は患者救済のためや疾患への意識向上、また政府への圧力を行使しようとするなど多様性がみられた。一般に医薬品開発への関与は未だ薄いものであった。

D. 考察

患者団体としても患者からの要求は多様であり、団体としての活動の範囲を策定することは単純な作業ではない。そこには、医療制度のこれまでの歴史や文化の在り方からの影響が観察される。

E. 結論

患者意識は国や地域によってかなりの差がみられた。患者団体の医薬品開発への理解、関与を深めるためには、企業側からのみならず、大学等のアカデミアからの積極的な関与が必要であり、様々な視点からの取り組みが求められる。

F. 学会発表

1. 論文発表

並行して行ったRS財団からの依頼により、下記の論文発表を行っている。

「医薬品開発における患者団体との協働について」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、42(10)、1036-1062、2011

2. 学会発表

行っていない

G. 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

特記すべきことなし

医師主導臨床研究の質向上のための実践的教育方法の研究

研究分担者：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：世界に向けて発信できるエビデンス創出のためには、臨床現場の責任者である医師の役割は大きい。しかし、現状では、臨床研究に関して具体的な教育内容やプログラムを系統的に示した報告は少ない。本研究では、臨床研究に関する医師の教育目標について、Specific behavioral objectives (SBOs：行動目標)を列挙する形で検討し、総論的・総括的に書かれている一般目標を、具体的・各論的に、観察可能な行動として表わした。臨床研究を行う医師には、臨床研究の方法論の知識に加えて、実際に計画・実施し、さらにそれを報告するといった技能が求められる。今回の研究により、臨床研究の科学性、倫理性、信頼性について、それぞれの質を保証するための行動目標としての学習項目を提示することができた。今後は、それぞれの行動目標を達成するための教育・学習方略についても、知識レベルの習得が中心となる講演やセミナーだけでなく、技能を習得できる効果的な方法を検討する必要がある。また、到達度の評価するための方法についても、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

世界に向けて発信できるエビデンス創出のためには、臨床現場の責任者である医師の役割は大きく、医師の教育の必要性がこれまで強く指摘されてきた。一方、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の中で、効率的に教育を行うシステムの必要性も高い。現状では、臨床研究に関して具体的な教育内容やプログラムを系統的に示した報告は少ない。本研究では、医師主導で行われる臨床研究の質の向上のために必要な教育項目を知識・技能の観点で検討し、それぞれについて行動目標として具体的・各論的に、観察可能な行動として表わした。

B. 研究方法

本事業で実施された臨床研究支援業務および研究者教育から、医師に必要な教育項目を列挙できた。それらをSpecific behavioral objectives (SBOs：行動目標)を列挙する形で検討し、総論的・総括的に書かれている一般目標を、具体的・各論的に、観察可能な行動として表わした。つまり、医師主導の臨床研究について、科学性、倫理性、信頼性の面で質の高い臨床研究を行う上で必要な事項を教育項目として抽出し、それぞれの項目について、医師に求められる行動目標として表わした。

C. 研究結果

今回の研究により、教育・学習目標は以下のように具体的行動目標として列挙できた。

<一般目標>

医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上にむけて、科学性、倫理性、信頼性の面で質の高い臨床研究のエビデンスを創出するために必要な知識、技能を習得する。

<到達目標>

1.臨床研究の科学性

1)研究仮説

-臨床上の疑問・問題点を、研究仮説として研究可能な形にすることができる

2)研究デザイン（実験計画法）

-研究デザインの分類を列挙し、それぞれを概説できる

-研究仮説を検証できる研究デザインを選ぶことができる

-適切な対象群を設定できる

-適切な介入方法を設定できる

-適切なエンドポイントを設定できる

-質の高い研究計画書を作成できる

3)登録・割付け方法

-被験者登録・割付け業務を概説できる

-ランダム化の目的、方法を説明できる

4)症例数設定方法

-症例数設定の基本概念を説明できる

-症例数設定の計算ができる

5)統計解析

-ITTの目的と意義を説明できる

-適切な統計手法を選択できる

6)CONSORT声明とSTROBE声明

-各声明の目的・意義を説明できる

-各声明のチェック項目を列挙できる

-各声明に合わせて論文を作成できる

2.倫理性

1)ヘルシンキ宣言