

表5A G-CSF投与後のASIAスコアの変化（脊髄症急性増悪群）

症例 No.	運動スコア			運動スコア 増加点数		痛覚スコア			痛覚スコア 増加点数	
	投与直前	1ヵ月	6ヵ月	1ヵ月	6ヵ月	投与直前	1ヵ月	6ヵ月	1ヵ月	6ヵ月
1	82	100	100	18	18	63	98	102	35	39
2	92	94	97	2	5	84	85	98	1	14
3	96	100	100	4	4	69	112	112	43	43
4	89	100	100	11	11	106	110	110	4	4
5	100	100	100	0	0	82	84	99	2	17
6	96	100	100	4	4	90	101	94	11	4
平均	93.0	99.0*	99.5*	6.5	7.0	82.3	98.3*	102.5*	16.0	20.1
±SD	±6.4	±2.4	±1.2	±6.7	±6.4	±15.3	±11.9	±7.1	±18.3	±17.0

運動スコア: 0~100点, 痛覚スコア: 0~112点

*: 投与直前に比し有意に改善 ($P < 0.05$)

表5B G-CSF投与後のASIAスコアの変化（脊髄症後遺症群）

症例 No.	運動スコア			運動スコア 増加点数		痛覚スコア			痛覚スコア 増加点数	
	投与直前	1ヵ月	6ヵ月	1ヵ月	6ヵ月	投与直前	1ヵ月	6ヵ月	1ヵ月	6ヵ月
7	100	100	100	0	0	106	106	106	0	0
8	95	95	95	0	0	28	32	32	4	4
9	100	100	100	0	0	84	84	84	0	0
10	88	100	100	12	12	62	94	99	32	37
11	94	94	97	0	3	88	94	96	6	8
12	100	100	100	0	0	62	62	62	0	0
13	94	94	94	0	0	90	90	90	0	0
平均	95.9	97.6	98.0	1.7	2.1	74.3	80.3	81.3	7.0	7.0
±SD	±4.5	±3.0	±2.6	±4.5	±4.5	±25.8	±25.2	±25.9	±11.7	±13.6

運動スコア: 0~100点, 痛覚スコア: 0~112点

表6 G-CSF投与後の血液データの変化

	正常値	投与直前	投与開始後 の最高値	P
白血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.0~9.0	6.3±1.7 (3.3~9.8)	27.7±4.5 (18.1~36.1)	<0.01
顆粒球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.8~5.0	3.7±1.3 (2.0~6.6)	23.6±3.9 (15.6~31.9)	<0.01
リンパ球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.0~4.1	2.1±1.1 (0.9~5.4)	1.8±0.9 (1.0~4.4)	0.09
単球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.1~0.6	0.4±0.1 (0.2~0.6)	0.9±0.4 (0.3~1.4)	<0.01
CRP (mg/dl)	0.5以下	0.1±0.1 (0.0~0.4)	0.5±0.6 (0.0~2.5)	<0.01

投与開始後の最高値: 投与開始後7日目までの最高値

IV. 考 察

脊髄障害性疼痛は本邦で提唱された新しい概念であり, 本概念についての報告も限られたものである[1,2]。類似の概念としては, 脊髄損傷後の神経障害性疼痛についての報告がいくつか存在する。Baastrupらは脊髄損傷後の神経障害性疼痛

に対する薬物治療の総説を著しているが[20], 神経細胞の異常発火を抑制する薬物を主として使用すべきとしている。その中でも無作為化二重盲検試験の結果[3-5]から, 抗けいれん薬でカルシウムチャネルを拮抗するガバペンチン, プレガバリン, および三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンなどを第一選択薬として推奨している。これら

のみでは効果が不十分であったり、副作用等で使用できない場合には、第二選択薬としてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬 (SNRI)、さらには第三選択薬としてラモトリジンやトラマドール、オピオイドなども加え、多角的な視野から治療していくことを重視している。しかし、これまでに行われた研究が十分な規模ではなく、未解明な点も多いためさらなる大規模な研究が必要と述べている。すなわち、脊髄障害性疼痛に関しては、いまだ適切な治療法が確立されていないのが現状である。

我々は現在、G-CSFを用いた神経保護療法の自主臨床試験を進めているが[6-9]、臨床試験に先立ち、マウスおよびラットの脊髄損傷モデルを用いて、G-CSFの脊髄保護効果を検討した[14-18]。その結果、G-CSFが脊髄損傷モデル動物の後肢機能の改善を有意に促進するというデータを得た。Fehlingsらは、脊髄損傷と頸椎症性脊髄症のモデル動物および剖検例の解析を行い、脊髄損傷例と頸椎症性脊髄症例の脊髄障害病変には類似点が多いことを指摘した[21,22]。さらに、脊髄損傷治療を目的として現在開発されている神経保護療法は、頸椎症性脊髄症に対しても応用可能であるとした[21,22]。この報告を踏まえ、我々は、G-CSF神経保護療法の臨床試験の対象に、急性期脊髄損傷患者のみならず、圧迫性脊髄症急性増悪患者も含めた[6,7]。臨床試験は、現在のところ多施設前向き比較対照試験まで進んでいるが、頸髄症例および胸髄症例にG-CSFを投与することにより、運動・感覚麻痺の改善が得られている。さらに、この臨床試験を進める過程で、予期せぬ効果として、G-CSFが圧迫性脊髄症急性増悪例における脊髄障害性疼痛を軽減させたという試験例にしばしば遭遇した[19]。このことより我々は、G-CSFが圧迫性脊髄症急性増悪例の運動・感覚麻痺の改善をもたらす以外に、脊髄障害性疼痛を軽減させる効果を有する可能性を考えた。そして今回、G-CSFの脊髄障害性疼痛に対する効果に的を絞り検討を行った。

今回は、脊髄障害性疼痛のうち、脊髄症急性増悪に伴う疼痛および脊髄症後遺症としての疼痛の、2種類の疼痛に対して検討を行った。このうち、脊髄症急性増悪に伴う疼痛は、G-CSF投与後

に6例全例で疼痛が軽減した。疼痛軽減効果は全例でG-CSF投与後1週以内に出現し、1週間後には投与直前の疼痛の程度と比し約40%まで疼痛が軽減していた。また、脊髄症急性増悪例では全例がG-CSF投与後の1.5週以降に脊髄症に対する手術が行われたが、これらの手術が行われる以前にG-CSFの疼痛軽減効果が発現していた。すなわち、今回確認された疼痛の軽減は手術によってもたらされたというよりは、主にG-CSFの効果と考えてよいと思われる。

今回の検討では、脊髄症に伴う疼痛が長期にわたって持続している例(症例7)および脊髄症に対する術後に疼痛が遺残している例(症例8~13)を脊髄症後遺症群としてまとめ、G-CSFの疼痛軽減効果を検討した。その結果、7例中2例でG-CSFが無効であった。この2例では、G-CSF投与後に脊髄症の改善が全く認められなかったことから、G-CSFの疼痛軽減効果と神経保護効果(運動感覚麻痺の改善に関する)には、ある程度の関連があると考えられる。一方、残りの5例では、G-CSF投与後1週以内に疼痛軽減効果が確認できた。7例全体でまとめると、投与直前の疼痛の程度と比し、投与後1週間で約66%まで疼痛が軽減した。この結果から、脊髄症急性増悪例に対する効果ほどは顕著ではないが、G-CSFは脊髄症の後遺症としての疼痛に対しても、ある程度の疼痛軽減効果を発揮することが期待される。特に、症例11~13のように術後10年以上にわたって疼痛が遺残している例に対しても、G-CSFが疼痛軽減効果を発揮したことは興味深い。

今回、13例中11例でG-CSFによる疼痛軽減効果を認めた。しかし、11例中の7例では、経過観察中に疼痛が再燃し、4例では投与前の疼痛に戻った。疼痛の再燃は、投与後3ヵ月時に4例、6ヵ月時に3例で確認された。このことより、G-CSFの疼痛軽減効果は3~4ヵ月の持続期間であることが考えられる。したがって、将来、疼痛軽減効果を主目的としてG-CSFを臨床使用することになった場合、3~4ヵ月ごとにG-CSF投与を行う治療方法についても考慮すべきと考える。

今回の試験例におけるG-CSFの投与量・期間は10 μ g/kg/日 \times 5日間であったが、1例(症例1)で5 μ g/kg/日 \times 5日間の投与が行われた。

興味深いことに、本例におけるG-CSFの除痛効果は満足すべきものであった。さらに、1例(症例13)では10 μ g/kg/日 \times 3日間のみ投与が行われた。この例でも、G-CSFの除痛効果が確認できた。すなわち、G-CSFの投与量・期間については、10 μ g/kg/日 \times 5日間投与を神経保護療法の標準的な治療法として採用しているが、疼痛軽減効果については、より少量、短期間の投与でも有効な可能性があると考ええる。投与量、期間については、今後、さらなる検討を要すると思われる。

我々が渉猟しえた限りでは、動物実験も含め、G-CSFを脊髄障害性疼痛に投与した研究は行われていない。我々の脊髄損傷モデルを用いた研究では、G-CSFが骨髄由来幹細胞を動員し、損傷した脊髄に直接的に作用することや[14]、炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)の発現を抑制することが[15]、神経保護の観点から明らかになっている。また、炎症性疼痛に関しての研究領域で、BrackらはG-CSFがオピオイドを含有する多核白血球の遊走を促進し、局所鎮痛効果を発揮すると述べている[23]。上記の機序が脊椎障害性疼痛の軽減にも関与している可能性が考えられるが、G-CSFの除痛効果の解明にはさらなる研究が必要である。脊髄障害性疼痛に対するG-CSFの有効性が証明されれば、痛みに苦しむ多くの患者の福音となるため、その有用性について検討する価値は高いと考える。

今後は今回の解析結果を踏まえ、対照群を設定した上で前向きにG-CSFの脊髄障害性疼痛に対する除痛効果を解析していく予定である。検討項目としてはVASだけではなく、睡眠や活動性などの生活の質(QOL)に関わる項目についても調査を進めることが重要と考える。

謝 辞

本研究は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、課題「急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：エビデンスの確立をめざした臨床試験(H20-臨床研究-一般-013)」からの補助を受けて行われた。

SUMMARY

We have undertaken a clinical trial that evaluates the efficacy of neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for 13 patients who complained of neuropathic pain associated with spinal cord lesions. They were divided into two groups. One group included 6 patients who complained of pain associated with acutely progressing myelopathy (progressing myelopathy-related pain group). The other group included 7 patients who complained of pain that developed as a sequela of myelopathy (myelopathy-related persistent pain group). One patient was administered G-CSF (5 μ g/kg/day) for 5 days, 11 patients received G-CSF (10 μ g/kg/day) for 5 days, and one patient received G-CSF (10 μ g/kg/day) for 3 days. Their pain grade was evaluated using a visual analog scale (VAS) before and after G-CSF administration. In 11 of the 13 patients, pain was relieved within several days after G-CSF administration. Pain disappeared completely in 2 patients. Two patients in the myelopathy-related persistent pain group obtained no pain-relief. In the progressing myelopathy-related pain group, the mean VAS was 63.3/100 mm before administration and it decreased to 25.0/100 mm one week after administration ($P < 0.05$). In the myelopathy-related persistent pain group, the mean VAS was 67.1/100 mm before administration and it decreased to 44.3/100 mm one week after administration ($P < 0.05$). In 7 out of the 11 patients, the pain-relieving effect was not maintained for 6 months. Pain recurred 3 months after G-CSF administration in 4 patients and at 6 months in 3 patients. The present results demonstrate that G-CSF has a pain-relieving effect for neuropathic pain in patients with spinal cord lesions.

文 献

- 1) 植松弘進, 柴田政彦, 松村陽子, 松田陽一, 阪上學, 井上隆弥, 真下 節. 当院における脊髄障害性疼痛の検討. PAIN RESEARCH 2010; 25: 19-25.
- 2) 金 景成, 井須豊彦, 森本大二郎, 菅原 淳, 小林士朗. 脊髄障害性疼痛に対するケタミン使用の小経験. 日脊障医誌 2009; 22: 170-1.
- 3) Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. Spinal Cord 2006; 44: 67-77.
- 4) Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogün TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. Spine 2004; 29: 743-51.
- 5) Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal

- cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2007; 88: 1547-60.
- 6) 佐久間 毅, 山崎正志, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋 宏, 林 浩一, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田 領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 染谷幸男, 西尾 豊, 鎌田尊人, 腰塚周平, 池田 修, 喜多恒次, 安宅洋美, 吉永勝訓, 村田 淳, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久. 圧迫性脊髄症の急性増悪期に顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与による神経保護療法を施行した5症例. 千葉医学 2010; 86: 11-8.
 - 7) 佐久間 毅, 山崎正志, 国府田正雄, 高橋 宏, 加藤 啓, 林 浩一, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田 領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 染谷幸男, 西尾 豊, 鎌田尊人, 腰塚周平, 池田 修, 安宅洋美, 蓮江文男, 吉永勝訓, 村田 淳, 花岡英紀, 橋本将行, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久. 圧迫性脊髄症急性増悪期例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法 Phase I/IIa臨床試験. 千葉医学 2010; 86: 233-9.
 - 8) 高橋 宏, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 橋本光宏, 林 浩一, 佐久間 毅, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田 領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 染谷幸男, 西尾 豊, 鎌田尊人, 腰塚周平, 池田 修, 喜多恒次, 青木保親, 吉永勝訓, 村田 淳, 高橋和久. 急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)投与による神経保護療法を施行した6症例. 千葉医学 2010; 86: 175-83.
 - 9) 山崎正志, 佐久間 毅, 高橋 宏, 加藤 啓, 大河昭彦, 国府田正雄. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法. 整形外科 2011; 62: 749-54.
 - 10) 北川誠一, 湯尾 明. G-CSFの基礎, 作用機序. Biotherapy 1992; 6: 20-8.
 - 11) Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, Morita Y, Fujita J, Fukuda K, Takagi S, Okano H, Ando K, Hotta T. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. Circulation 2006; 113: 701-10.
 - 12) Schäbitz WR, Kollmar R, Schwaninger M, Juettler E, Bardutzky J, Schölzke MN, Sommer C, Schwab S. Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. Stroke 2003; 34: 745-51.
 - 13) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, Liu DD, Li H. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. CMAJ 2006; 174: 927-33.
 - 14) Koda M, Nishio Y, Kamada T, Someya Y, Okawa A, Mori C, Yoshinaga K, Okada S, Moriya H, Yamazaki M. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. Brain Res 2007; 1149: 223-31.
 - 15) 門田 領, 国府田正雄, 西尾 豊, 大河昭彦, 山崎正志. 脊髄損傷における顆粒球コロニー刺激因子の神経保護作用. 日脊障医誌 2007; 20: 180-1.
 - 16) Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Furuya T, Endo T, Okawa A, Yamazaki M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. J Neurosurg Spine 2011 Jul 1. [Epub ahead of print]
 - 17) 国府田正雄, 西尾 豊, 門田 領, 川辺純子, 山崎正志. 脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果およびその作用メカニズムの解析. 整形外科 2007; 58: 1464.
 - 18) Nishio Y, Koda M, Kamada T, Someya Y, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Okada S, Okawa A, Moriya H, Yamazaki M. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. J Neuropathol Exp Neurol 2007; 66: 724-31.
 - 19) 佐久間 毅, 山崎正志, 国府田正雄, 高橋 宏, 加藤啓, 林 浩一, 橋本将行, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久. 脊柱靱帯骨化症に伴う脊髄障害性疼痛に対し顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が著効した2例. 千葉医学 2010; 86: 185-9.
 - 20) Baastrup C and Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. CNS Drugs 2008; 22: 455-75.
 - 21) Fehlings MG, Skaf G. A review of the pathophysiology of cervical spondylotic myelopathy with insights for potential novel mechanisms drawn from traumatic spinal cord injury. Spine 1998; 23: 2730-7.
 - 22) Yu WR, Liu T, Kiehl TR, Fehlings MG. Human neuropathological and animal model evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy. Brain 2011; 134: 1277-92.
 - 23) Brack A, Rittner H.L, Machelska H, Beschmann K, Sitte N, Schafer M, Stein C. Mobilization of opioid-containing polymorphonuclear cells by hematopoietic growth factors and influence on inflammatory pain. Anesthesiology 2004; 100: 149-57.

V. 資 料

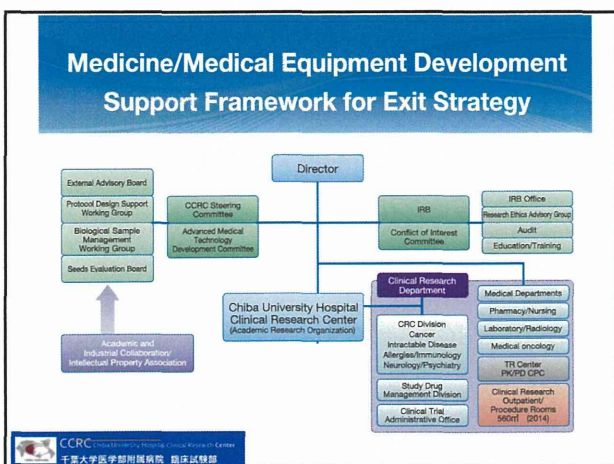
Chiba University Hospital Clinical Research Center: CCRC

Our Mission:
To improve patient care by developing scientific leadership and ensuring high ethical standards through innovative and collaborative clinical research

CCRC

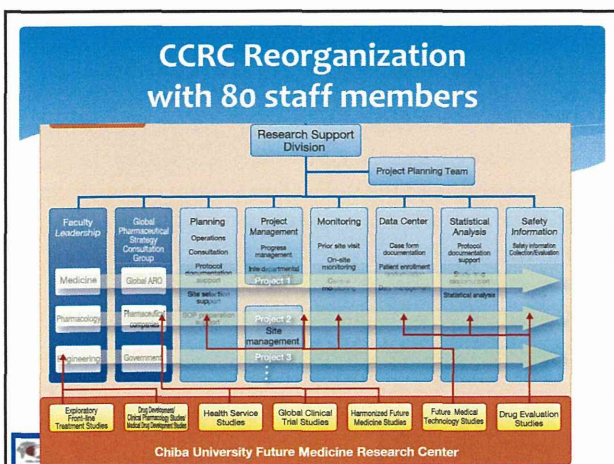
CCRC strategies:

- To create a unique clinical trial environment as an ARO
- Collaboration and partnership with regulatory agencies, pharmaceutical companies, and university hospitals in Japan, Asia, the U.S., and Europe.



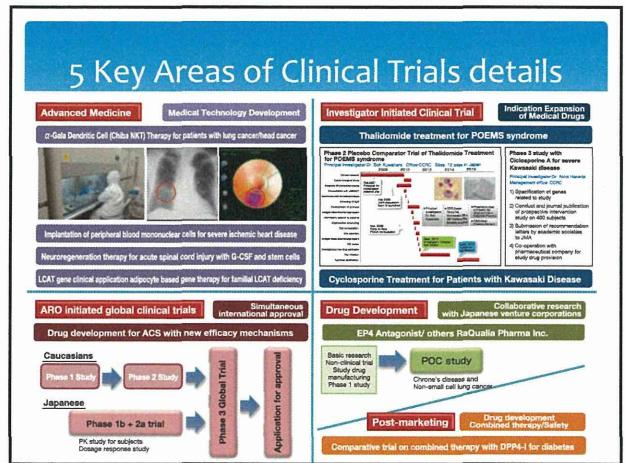
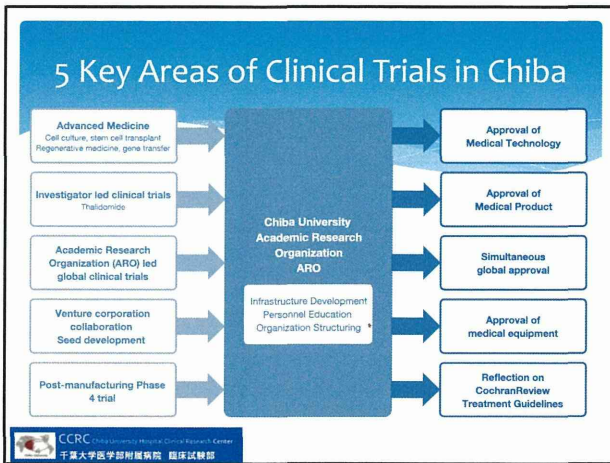
ARO organization and Research Team

- * Principle Investigators
- * Project leaders
- * Clinical Research Associates
- * Data Managers
- * Biostatisticians
- * Safety Assessment Reviewers
- * Clinical Research Coordinators



Future Medicine Research Center

- * Established in 2012 at Chiba University
- * For the activation of advanced medicine
- * For the strengthening of the knowledge and skills of professionals engaged in clinical research.



Education at the Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

2011~

- * Students take courses on medical regulatory affairs in collaboration with the MHLW and the PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

GOAL:
To educate students who can play a central role in the areas of regulatory science and drug development

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Personnel Training and Education

- * For doctors, pharmacists, nurses, and all staff involved in research at Chiba University Hospital
- * **Mandatory training program** is provided by the CCRC prior to the start of the research
- * Staff members of the CCRC are trained on ICH-GCP, SOPs, ethics, and safety information

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Education for the Younger Generation

Programs are taught in junior high schools on the importance, necessity, and structure of clinical trials

- * Simple experiments in the classrooms
- * e.g.) The relation between alcohol metabolism and DNA
- * The effect of caffeine on concentration

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Partnerships with International AROs

- * For the simultaneous, global approval of new drugs
- * Partnership with the **Duke Clinical Research Institute (DCRI)** - doctors are sent as research fellows.
- * Informational exchange with Asian and European universities
- * **Collaboration with AROs around the world** to establish a global partnership

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

2011.1 ARO meeting in DCRI

2010 BCRI meeting in Sao Paulo

2011.3.15 Staff lecture in Chiba University Clinical Research Center

CCRC Chiba University Medical Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Visiting and collaboration

- * UK Oxford U, Cambridge U
- * Sweden Uppsala U
- * US Duke U, Michigan U, Texas U,
- * Canada Colombia U, Toronto U
- * Korea Dong-A U
- * China Hong Kong U
- * Singapore NUH
- * Brazil Sao Paulo U

CCRC Chiba University Medical Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

On-site audit of RAVE system at Medidata Solutions Inc. (New York)

CCRC Chiba University Medical Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

A Partnership with Regulatory Agency

- * Collaboration with the PMDA for the exchange of personnel
- * To develop professional expertise in areas such as pharmaceutical affairs law, regulatory science, and the approval process of new drugs.

CCRC Chiba University Medical Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Future goals of the CCRC

Activities	Practice	Goals
<ul style="list-style-type: none"> Advanced Medicine: Cell culture, stem cell treatment, Regenerative medicine, gene transfer Clinical Trials for Indication Expansion of Medical Drugs Global clinical trials led by Academic Research Organization (ARO) Vendor company Collaboration: Seed development Post-marketing Clinical Trials 	<p>Chiba University Academic Research Organization</p> <p>ARO</p> <p>Personnel Rotation</p> <p>Advanced technology</p> <p>Organization restructuring</p>	<ul style="list-style-type: none"> Approval of Medical drugs / equipment / technology Establishment of evidence Journal publication Reflection on treatment guidelines Cochrane Review

CCRC Chiba University Medical Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

Summary

- * Regulations in Clinical Research and Trials in Japan
- * 5 Year Clinical Research and Trial Activation Plan 2012 and Core 15 Hospitals for Clinical Research
- * **Our mission is to improve patient care with scientific leadership and high ethical standards through innovative and collaborative clinical research**
- * The structure of Chiba University Clinical Research Center as an ARO
- * 5 key areas of clinical trials
- * Education of the graduate school students and staff members
- * International academic partnership in global studies
- * Partnership between regulatory agency and CCRC
- * Goals as ARO

CCRC Chiba University Medical Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

第8回 臨床研究基盤整備推進委員会議事要旨（案）

1. 日 時 平成24年6月20日（水）16時35分～17時42分
2. 場 所 亥鼻イノベーションプラザ 1階 セミナールーム
3. 出席者 花岡委員長，山本（恵），金澤，齋藤の各委員
藤居，片山，丸，根本，山口，鶴澤，種村，志田原，三浦，上元，國信（臨床試験部），佐川（未来医療教育研究センター），野村（総務課）

4. 議 事

(1) 臨床研究中核病院整備事業（資料8-1～3）

花岡委員長から，先般，応募申請を行った「平成24年度臨床研究中核病院整備事業（厚生労働省）」に関し，平成24年6月6日付けで厚生労働省医政局研究開発振興課長より「採択」とする評価結果が届いた旨，資料に基づき報告があった。各委員からは，「本事業の発展的推進に向けた人材育成強化が引き続き必要」や「看護部及び薬学部との連携と併せ，新外来棟における未来医療教育研究センターの整備及び有効的活用の推進が重要」等の意見があった。

(2) 活動報告

①治験・自主臨床試験実績報告（研究報告書 p59-p67）

花岡委員長から，治験の年度別契約症例数及び課題数に関し，課題及び症例数ともに右肩上がり（課題数：平成15年「45件」→平成23年「111件」，症例数：平成15年「232件」→平成23年「461件」）に増加しており，試験の内訳としては「がん」が最も多く，「特定疾患」，「精神・神経疾患」と続き，実施期間としては「半年以内」が最も多く，「半年を超える」，「承認まで」と続く旨，資料に基づき報告があった。また，自主臨床試験においては，治験審査委員会での審査件数が年間60件～70件となる見込みである旨発言があった。

②基盤整備状況の状況

I) 24年度基盤整備事業（資料8-4）

片山臨床試験部員から，今年度における臨床研究基盤整備推進研究事業（平成24年度厚生労働科学研究費補助金）の交付決定通知書が資料のとおり届き，今年度の補助金額としては「金113,250,000円」となる旨報告があった。

II) 国際共同試験に向けた基盤整備（資料8-5～7）

片山臨床試験部員から，2010年9月から開始している「Crow-Fukase(POEMS)症候群に対するFPF300の多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比

較試験及び長期安全性試験」に関し、現在の症例数が12件となり目標症例数である24例の5割となるが、登録症例は本学が多く、今後、ミーティング等を通じて他機関に対し本事業の推進を呼びかけていく旨報告があり、また、本年3月から本学における1例目、2例目の登録者が試験を完遂したので、FPF300の継続提供を目的とした継続投与試験に移行した旨の発言があった。

その後、山口臨床試験部員から、糖尿病患者に対する臨床試験(SUCCESS1, SUCCESS2)の今後のスケジュール報告があった他、志田原臨床試験部員より現在進めている「シクロスポリンを使用した川崎病医師主導治験」の進捗状況及び今後の取り組みに関して資料に基づき報告があった。

Ⅲ) 臨床研究のハブ機能の設置(研究報告書 p13-p16, 資料 8-8)

藤居特任講師から、「臨床研究のハブ機能に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)」について、世界一規模の Duke 大 ARO と連携し国際標準のハブ機能を整備することを目的に、今年度は米国 Duke 大を訪問しハブ機能の問題点を明らかにするとともに、継続的な人的交流を行い、ARO メンバー等で国際的な会議等に参加してきた旨の報告があった。

続けて、山口臨床試験部員から、急性心筋梗塞の再発予防薬の開発を目的とした試験に関する今後のスケジュールについて資料に基づき報告があった。

Ⅳ) 固定・流動型人材育成(研究報告書 p17-p21)

片山臨床試験部員から、5年目となる「固定・流動型人材育成に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)」に関し、CRC 研修においては①院内研修では1名(薬剤部研修生)に実施し、院外からの応募がなかったこと、②4年目の試みとして病棟及び外来看護師を対象とした臨床試験セミナーを開催したこと、③薬学部5年生を対象に1週間の実習を実施し、臨床研究講義においては全14回(年間)の講義を実施して、982名の出席を得られ、また114名の臨床研究従事者(延べ数で約600名)を認定することができた旨、資料に基づき報告があった。

Ⅴ) モニタリング・監査・データセンター(研究報告書 p22-p24)

藤居特任講師から、「モニタリング・監査に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)」について、国際基準の品質を維持すべく今回採用したモニタリング担当者によるSDVとQC担当者による監査を実施し、特にサンプリングSDVではタイムマネジメント、品質マネジメントおよびリスクマネジメントに焦点を当ててモニタリングを行った旨、資料に基づき報告があった。

続けて、種村臨床試験部員から、5年目となるデータマネジメント整備において、平成23年度の臨床試験症例データ管理システムによる試験は3件、被験者登録割付システムによる実施した試験は11件となり、さらにEDC(Electronic Data Capture)を導入して運用・検証を行い、治験を含め臨床試験を効率的に実施するた

めの体制整備を行った旨、資料に基づき報告があった。

なお、花岡委員長からデータマネジメントシステムについて、現行使用している「RAVE (Madidata)」及び「HITCANDIS/DM (日立製作所)」のシステム経費を2013年度より臨床研究中核病院整備事業予算に組み替えること並びに日立製作所の市場撤退に伴い、「DARATRAK ONE (NTT DATA)」へシステムを移行することに関して諮りたい旨説明があり、審議の結果、本案のとおり了承された。なお、齋藤委員より日立製作所の市場撤退に関する記録を残しておく旨意見があった。

VI) TR との融合 (研究報告書 p25-p26, 資料 8-9)

片山臨床試験部員から、5年目となった「トランスレーショナルリサーチとの融合に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)」について、昨年度までに7研究を支援し、また本委員会の下部組織であるシーズ評価専門部会において、千葉大学医学部附属病院先端医療開発推進経費 (附属病院先端医療開発委員会所管) の採択にあたっての評価部門として活動してきた旨、資料に基づき報告があった。

続けて、志田原臨床試験部員から、「EP4 拮抗薬開発戦略」における進捗状況並びにクローン病及び非小細胞肺癌の今後の取り組みについて資料に基づき報告があった。

VII) 被験者保護・啓発活動 (研究報告書 p28-p31)

丸特任助教から、「被験者に対する保護体制の確立 (厚生労働科学研究費補助金)」においては IRB 委員への教育実施及び治験の啓発活動として中学生を対象とした連続講義 (千葉県立千葉中学校3年生に対し全3回 (1/19, 1/20, 2/6)) や小・中学生を対象とした実験教室 (11/5) を開催した旨、資料に基づき報告があった。

VIII) 治験の国際化への推進 (研究報告書 p32-p34)

根本臨床試験部員から、「臨床研究の国際化に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)」について、国際共同試験を実施することを目的に、言語能力向上等の実施体制整備を進めているところである旨、資料に基づき報告があった。

IX) 創薬支援機構実態調査 (資料 8-10)

藤居特任講師から、首題の件について、政府からの依頼により海外調査 (イギリス・ドイツ・アメリカ・カナダ) 及び文献調査を実施しており、7月～8月頃迄に取りまとめを行い提出する予定である旨、資料に基づき報告があった。

(3) SAS 無料配布 (資料 8-11)

根本臨床試験部員から、亥鼻キャンパスにおける統計解析ソフトウェア (SAS) の利用について、臨床研究の活性化を目的として今年度からサイトライセンス契約を結び、臨床試験部が窓口となって教職員及び学生に無料での貸し出しを開始した旨の報告があった。

以上

第9回 臨床研究基盤整備推進委員会議事要旨

1. 日 時 平成24年11月13日(火) 15時00分～15時50分
2. 場 所 医学部附属病院3階第1会議室
3. 出席者 花岡委員長, 中山, 岡本, 松原, 山本, 金澤, 小賀野, 齋藤, 石井の各委員
陪 席 青柳, 片山, 達田, 木村(臨床試験部), 手島(事務部長), 中湖(総務課),
加瀬, 岡田, 柴田, 矢島, 小林(経営企画課)
4. 議 事

○ 議事に先立ち、議事進行役として中山委員を指名する旨の動議があり、全会一致で承認された。

(1) 委員会規程第3条第7号の規定に基づく委員の選出について(資料1)

中山委員より、北田委員の退職に伴い、委員会規程第3条第7号の規定に基づく委員(その他委員会が必要と認めた者)の選出について諮りたい旨発言があり、審議の結果、石井薬剤部長が選出された。

(2) 臨床研究中核病院整備事業について(資料2)

1) 臨床研究中核病院整備事業について(資料2-1)

花岡委員長より、臨床研究中核病院に必要な機能等、事業の計画について資料に基づき説明があり、審議の結果、了承された。

なお、事業の経費は、行政刷新の新仕分けの対象であり、交付されないと事業が開始できない旨、説明があった。

2) 平成24年度対象経費の支出予定額算出内訳について(資料2-2)

花岡委員長より、平成24年度の支出予定について、人件費や未来開拓センターの運営費等に使用する旨、資料に基づき説明があり、審議の結果、了承された。

3) 今後の病院組織について(資料2-3)

花岡委員長より、補助金による臨床研究・病院運営に係わる体制の強化について資料に基づき説明があり、審議の結果、了承された。

以上

千葉大学医学部附属病院臨床研究基盤整備推進委員会名簿

平成24年4月1日現在

役 職	氏 名	備 考
臨床試験部長	花 岡 英 紀	(役職指定)
医学研究院 教授 (免疫発生学)	中 山 俊 憲	基礎医学系の教授のうちから 1名以上
医学研究院 教授 (耳鼻咽喉科学)	岡 本 美 孝	臨床医学系の教授のうちから 2名以上
医学研究院 教授 (先端応用外科学)	松 原 久 裕	
理事 (企画担当)	山 本 恵 司	薬学系の教授のうちから1名 以上
薬学研究院 教授 (分子医薬科学)		
副看護部長 (業務担当)	金 澤 薫	看護部から選出された看護師 1名
大学院専門法務研究科 教授 (民事法)	小賀野 晶 一	法律に関する専門家1名
学 長	齋 藤 康	その他委員会が必要と認めた者
医学研究院 元教授 (細胞治療学)		

千葉大学医学部附属病院臨床研究基盤整備推進委員会シーズ評価専門部会名簿

平成24年4月1日現在

役 職	氏 名	備 考
医学研究院 教授 (免疫発生学)	中山 俊 憲	
医学研究院 教授 (薬理学)	中 谷 晴 昭	
医学研究院 教授 (耳鼻咽喉科学)	岡 本 美 孝	
医学研究院 教授 (胸部外科学)	吉 野 一 郎	
医学研究院 准教授 (機能ゲノム学)	関 直 彦	
医学研究院 准教授 (免疫細胞医学)	本 橋 新一郎	
医学研究院 講師 (循環病態医科学)	南 野 徹	
医学研究院 講師 (耳鼻咽喉科学)	櫻 井 大 樹	
理事 (企画担当) 薬学研究院 教授 (分子医薬科学)	山 本 惠 司	
薬学研究院 教授 (神経薬物学)	村 山 俊 彦	
薬学研究院 教授 (高齢者薬物学)	上 野 光 一	
薬学研究院 教授 (高齢者薬物学)	堀 江 利 治	
薬学研究院 助教 (分子医薬科学)	東 顕二郎	
慶應義塾大学薬学部 教授	黒 川 達 夫	
日本製薬工業協会知的財産部長	稲 場 均	

千葉大学医学部附属病院臨床研究基盤整備推進委員会第三者評価専門部会名簿

平成24年4月1日現在

役 職	氏 名	備 考
三菱化学メディエンス株式会社 創薬支援事業本部 先端技術研究センター長	関 島 勝	
東京理科大学名誉教授	吉 村 功	
国立がん研究センター中央病院 副院長（経営担当） 乳腺科・腫瘍内科 科長 ----- (併)内閣官房医療イノベーション推進室次長	藤 原 康 弘	
塩野義製薬株式会社 開発薬事部長	花 輪 正 明	
第一三共株式会社 研究開発本部 開発薬事部長	花 田 亮	
千葉大学大学院専門法務研究科 刑事法分野 教授	後 藤 弘 子	

医師主導治験の経緯

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験

J - POST Trial (Japanese POEMS Syndrome with Thalidomide Trial)

2013/3/6 現在

日付	内容
20.8	治験薬提供者（藤本製薬）打診
20.11	第1回ミーティング
20.12.25	第2回ミーティング
21.1.28	第3回ミーティング
21.2.20	日本医師会治験促進センター訪問
21.3.2	厚労省安全対策課 訪問
21.3.3	疫学研究について倫理委員会で承認
21.3.6	第4回ミーティング
21.3.27	第5回ミーティング 藤本製薬担当者出席
21.4.24	第6回ミーティング
21.5.14	第7回ミーティング
21.6.15	日本医師会治験促進センター 研究申請（計画；A申請）
21.6.26	第8回ミーティング
21.7.3	いしずえ訪問
21.7.29、31	日本医師会治験促進センター 技術企画評価委員会、総合企画評価委員会
21.8.7	日本医師会予算申請採択
21.8.28	第9回ミーティング
21.9.18	大橋先生（日本臨床研究ユニット）訪問
21.10.1	対面助言申請
21.10.16	第10回ミーティング
21.11.12	対面助言 事前相談
21.11.27	第11回ミーティング
21.12.11	対面助言
22.1.25	第12回ミーティング
22.2.12	第13回ミーティング
22.2.15	医師会治験促進センター 研究申請（調整管理；B申請）
22.3.15、17	医師会治験促進センター 技術企画評価委員会、総合企画評価委員会
22.4.1	医師会予算申請採択
22.4.22	実施医療機関の公募開始（実施；C申請）

日付	内容
22.4～5	参加施設訪問
22.5	第 51 回日本神経学会総会 学会発表
22.5.10	第 14 回ミーティング
22.5.18	医師会予算申請採択 (13 施設)
22.5.21	キックオフミーティング開催
22.6	各施設へ IRB 資料配布
22.6.16	CRO 入札、委受託契約
22.7～8	各施設 IRB (千葉・新潟・信州は中央 IRB)
22.8.16	治験計画届提出 (12 施設)
22.8	システム監査 (治験開始前)
22.9.1	治験開始
22.9.2	治験薬割付
22.9.7～	各施設へ治験薬配布、SRL 資材配布
22.9.17	第 15 回ミーティング
22.11.1～2	第 40 回日本臨床神経生理学会総会 学会発表
22.11.5	第 16 回ミーティング
22.11.10	組入れ 1 例目 (名古屋大学)
22.11.10	組入れ 2 例目 (千葉大学)
23.1.19	組入れ 3 例目 (千葉大学)
23.1	日本神経免疫学会ホームページ 掲載
23.2	調整医師業務監査
23.2.14	治験計画変更届提出 (1)
23.3.2	組入れ 4 例目 (北海道大学)
23.3.25	第 17 回ミーティング
23.4.13	組入れ 5 例目 (千葉大学)
23.5	第 52 回日本神経学会総会 学会発表
23.6.8	組入れ 6 例目 (千葉大学)
23.7.1	第 18 回ミーティング
23.8.1	第 19 回ミーティング
23.8.12	治験計画変更届提出 (2)
23.8	第 22 回日本末梢神経学会 学会発表
23.9.30	第 20 回ミーティング
23.10.5	組入れ 7 例目 (千葉大学)
23.11.7	がんナビ 掲載

日付	内容
23.11.12	第 36 回骨髄腫研究会 付設展示会出展
23.12.13	組入れ 8 例目 (千葉大学)
23.12.20	Good doctor Net 掲載
24.1.11	組入れ 9 例目 (千葉大学)
24.2.8	組入れ 10 例目 (千葉大学)
24.2.10	第 21 回ミーティング
24.2.10	治験計画変更届提出 (3)
24.2.10	継続投与試験 (JPOST12) 治験計画届提出
24.3.22	日本血液学会ホームページ 掲載
24.3.22	継続投与試験 1 例目移行
24.4	日本血液学会ニュースレター メール配布
24.5.14	組入れ 11 例目 (鹿児島医科大学)
24.5.22	組入れ 12 例目 (千葉大学)
24.5.23~25	第 53 回日本神経学会総会 付設展示会出展、学会発表
24.5.24	Investigator Meeting
24.6.6	継続投与試験 2 例目移行
24.7.6	第 22 回ミーティング
24.7.11~12	調整医師業務監査 (DM 部門、継続投与試験)
24.7.17	継続投与試験 3 例目移行
24.7.19	組入れ 13 例目 (千葉大学)
24.7.31	治験計画変更届提出 (4) (JPOST12 1)
24.8.31	第 23 回日本末梢神経学会総会 付設展示会出展
24.9.20~21	第 24 回日本神経免疫学会 学会発表
24.9.26	治験計画変更届提出 (5) (JPOST12 2)
24.10.9	組入れ 14 例目 (新潟大学)
24.10.10	組入れ 15 例目 (千葉大学)
24.10.18~20	第 74 回日本血液学会総会 付設展示会出展
24.10.31	組入れ 16 例目 (千葉大学)
24.11.1	継続投与試験 4 例目移行
24.11.5	組入れ 17 例目 (千葉大学)
24.11.28~30	第 30 回日本神経治療学会総会 付設展示会出展
24.12.12	組入れ 18 例目 (千葉大学)
24.12	施設監査 (名古屋大学)
25.1.15	組入れ 19 例目 (千葉大学)

日付	内容
25.1.25	PMDA 薬事戦略相談（次医師主導治験）
25.1	施設監査（鹿児島大学）
25.2.13	組入れ 20 例目（千葉大学）

<実施医療機関ごとの組入状況>

実施医療機関	同意取得 症例数	登録 症例数	投与 症例数	中止 症例数
独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター	1例	0例	0例	0例
北海道大学病院	1例	1例	1例	0例
東北大学病院	0例	0例	0例	0例
千葉大学医学部附属病院	19例	16例	16例	4例
新潟大学医学部総合病院	1例	1例	1例	0例
信州大学医学部附属病院	0例	0例	0例	0例

2013.2.13現在

実施医療機関	同意取得 症例数	登録 症例数	投与 症例数	中止 症例数
名古屋大学医学部附属病院	1例	1例	1例	1例
近畿大学医学部附属病院	0例	0例	0例	0例
地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院	0例	0例	0例	0例
山口大学医学部附属病院	0例	0例	0例	0例
九州大学病院	0例	0例	0例	0例
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	1例	1例	1例	0例
合計	24例	20例	20例	5例

<治験全体の組入状況>

	2010年				2011年												2012年												2013年												2014年		
	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	
同意取得症例数	0	1	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0	1	1	0	2	3	0	0	0	2	0	1	0	1	1	1	1	1	2	0												
登録症例数	0	0	2	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	2	0	1	0	0	3	1	1	1	1													
投与症例数(累積)	0	0	2	2	3	3	4	5	5	6	6	6	6	7	7	8	9	10	10	10	12	12	13	13	13	16	17	18	19	20													
中止症例数(累積)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5													

