

表 1 脊髄障害性疼痛に対する G-CSF 投与症例

症例 No.	年齢 (歳) / 性別	診断	脊髄症急性増悪	責任高位	G-CSF 投与量 (μg/kg/日)	G-CSF 投与期間 (日)	手術術式 a [範囲]	G-CSF 投与 ~ 手術 (週)
1	68/男	後縦靱帯骨化症	+	T4/5	5	5	後方除圧固定 [T1-8]	1.5
2	46/男	後縦靱帯骨化症	+	T6/7	10	5	後方除圧固定 [T2-11]	8
3	75/男	後縦靱帯骨化症	+	C4/5	10	5	後方除圧固定 [C2-7]	7
4	64/男	後縦靱帯骨化症	+	C4/5	10	5	後方除圧固定 [C2-7]	2
5	32/男	後縦靱帯骨化症	+	T8/9	10	5	後方除圧固定 [T7-12]	4
6	67/男	黄色靱帯骨化症	+	T11/12	10	5	椎弓切除 [T10-12]	5
7	73/男	頸椎症性脊髄症	-	C4/5	10	5	-	-
8	58/男	後縦靱帯骨化症術後	-	C5/6	10	5	-	-
9	72/男	脊髄円錐症候群術後	-	T12/L1	10	5	-	-
10	71/男	後縦靱帯骨化症術後	-	C5/6	10	5	-	-
11	78/男	黄色靱帯骨化症術後	-	T10/11	10	5	-	-
12	70/女	後縦靱帯骨化症術後	-	C4/5	10	5	-	-
13	38/女	胸髄腫瘍術後	-	T11/12	10	3	-	-

a: G-CSF 投与後の手術, T: Thoracic vertebrae (胸椎)/C: Cervical vertebrae (頸椎)

と分類して検討を進めた。G-CSF の投与量・期間は、症例 7～12 で 10 μg/kg/日 × 5 日間の点滴静注であった。症例 13 でも同一条件で G-CSF の投与を開始したが、3 日間の投与後に尿路感染に伴う発熱が生じたため、投与が中止となった。

疼痛部位と障害脊髄の位置関係から、脊髄障害性疼痛を 2 型に分類した。すなわち、障害髄節高位の痛みおよび障害髄節から 2 髄節以内の領域の痛みを at-level pain、髄節より 3 髄節以上尾側の領域の痛みを below-level pain と定義した。疼痛の程度は、Visual analogue scale (VAS: 0～100mm) を用いて評価した。脊髄症の評価には、JOA スコア (頸髄症: 0～17点, 胸髄症: 0～11点) を用いた。上下肢の筋力に評価には、American Spinal Injury Association (ASIA) 運動スコア (0～100点)、上下肢体幹の感覚の評価には ASIA 痛覚スコア (0～112点) を用いた。

統計学的評価にはフィッシャーの正確確率検定とウィルコクソンの符号付順位検定を用い、 $P < 0.05$  を有意差ありとした。

### III. 結 果

脊髄症急性増悪群 6 例における疼痛は、at-level pain が 4 例、below-level pain が 2 例であり、有痛期間は 0.2～4 年 (平均 1.5 年) であった (表 2)。脊髄症後遺症群 7 例における疼痛は、at-level pain が 3 例、below-level pain が 4 例であり、有痛期間は 1～27 年 (平均 10.9 年) であった (表 2)。脊髄症後遺症群における有痛期間が、有意に長かった ( $P < 0.01$ )。

脊髄症急性増悪群では 6 例全例で 10mm 以上の VAS の低下が認められ、投与後 1 週間以内に除痛効果が得られていた (表 3 A)。完全に疼痛が消失した例も 1 例 (症例 5) 存在した。VAS は投与前平均 63.3mm から投与後 1 週間で平均 25.0mm に減少した ( $P < 0.05$ )。除痛効果は 3 例で投与後 3 ヶ月時に減弱が見られ、1 例 (症例 3) では投与直前の疼痛に戻った。投与後 6 ヶ月の時点での VAS は平均 33.3mm であった ( $P < 0.05$ )。

脊髄症後遺症群では 7 例中 5 例で 10mm 以上の VAS の低下が認められた (表 3 B)。完全に疼痛が消失した例も 1 例 (症例 11) 認められた。無

表2 脊髄障害性疼痛の性状

症例 No.	疼痛の分類	疼痛の部位	疼痛の性質	有痛期間 (年)
1	below-level	両下肢全体	しびれ感の強い痛み	0.7
2	at-level	胸背部	絞め付けられるような痛み	0.8
3	below-level	両下腿	しびれ感の強い痛み	3
4	at-level	右手	しびれ感の強い痛み	0.3
5	at-level	背部 右胸部	しびれ感の強い痛み 刺すような痛み	4
6	at-level	両鼠径部	しびれ感の強い痛み	0.2
7	below-level	両足底部	しびれ感の強い痛み	13
8	at-level	左手指	しびれ感の強い痛み	1
9	below-level	両足底部	刺すような痛み	3
10	at-level	両手指 両下肢全体	しびれ感の強い痛み	3
11	below-level	両大腿内側	しびれ感の強い痛み	19
12	at-level	両前腕以下	灼熱感を伴う痛み	27
13	below-level	左下肢全体	しびれ感の強い痛み	10

表3 A G-CSF投与後のVASの変化 (脊髄症急性増悪群)

症例 No.	VAS					VAS減少値 <sup>a</sup>			
	投与直前	1週	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1週	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
1	50	25	25	25	25	25	25	25	25
2	60	30	30	30	20	30	30	30	40
3	50	30	30	50	50	20	20	0	0
4	50	25	25	45	45	25	25	5	5
5	80	0	0	0	0	80	80	80	80
6	90	40	40	60	60	50	50	30	30
平均	63.3	25.0*	25.0*	35.0*	33.3*	38.3	38.3	28.3	30.0
± SD	± 17.5	± 13.4	± 13.4	± 21.4	± 22.3	± 22.9	± 22.9	± 28.4	± 28.8

VAS: 0 ~ 100mm

a: 投与直前のVASからの減少値

\*: 投与直前に比し有意に減少 ( $P < 0.05$ )

表3 B G-CSF投与後のVASの変化 (脊髄症後遺症群)

症例 No.	VAS					VAS減少値 <sup>a</sup>			
	投与直前	1週	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1週	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
7	70	70	70	70	70	0	0	0	0
8	50	40	40	40	50	10	10	10	0
9	90	90	90	90	90	0	0	0	0
10	80	50	50	50	50	30	30	30	30
11	60	0	0	60	60	60	60	0	0
12	60	20	20	20	30	40	40	40	30
13	60	40	40	40	60	20	20	20	0
平均	67.1	44.3*	44.3*	52.9	58.6	22.9	22.9	14.3	8.6
± SD	± 13.8	± 29.9	± 29.9	± 22.9	± 18.6	± 22.1	± 22.1	± 16.2	± 14.6

VAS: 0 ~ 100mm

a: 投与直前のVASからの減少値

\*: 投与直前に比し有意に減少 ( $P < 0.05$ )

表 4 A G-CSF 投与後の JOA スコア の変化 (脊髄症急性増悪群)

症例 No.	JOA スコア (点)				改善率 (%)	
	投与 1 ヶ月前	投与直前	1 ヶ月後	6 ヶ月後	1 ヶ月後	6 ヶ月後
1	8.5/11	1.5/11	6/11	8/11	47.4	68.4
2	7.5/11	5.5/11	6.5/11	10/11	18.2	81.8
3	16/17	8.5/17	14.5/17	14.5/17	70.6	70.6
4	14/17	9.5/17	14.5/17	14.5/17	66.7	66.7
5	6/11	4/11	6/11	6/11	28.6	28.6
6	6/11	4/11	6.5/11	6.5/11	35.7	35.7
平均					44.5*	58.6*
± SD					±21.0	±21.3

JOA スコア: 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (頸髄症: 0 ~ 17 点, 胸髄症: 0 ~ 11 点)

\*: 脊髄症後遺症群 (表 4 B) と比べ有意に改善 ( $P < 0.01$ )

表 4 B G-CSF 投与後の JOA スコア の変化 (脊髄症後遺症群)

症例 No.	JOA スコア (点)				改善率 (%)	
	投与 1 ヶ月前	投与直前	1 ヶ月後	6 ヶ月後	1 ヶ月後	6 ヶ月後
7	13/17	13/17	13/17	13/17	0	0
8	5/11	5/11	6/11	6/11	16.7	16.7
9	5.5/11	5.5/11	5.5/11	5.5/11	0	0
10	4.5/17	4.5/17	8/17	8/17	28	28
11	4/11	4/11	6/11	6/11	28.6	28.6
12	11/17	11/17	11/17	11/17	0	0
13	3/11	3/11	3/11	3/11	0	0
平均					10.5	10.5
± SD					±13.6	±13.6

JOA スコア: 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (頸髄症: 0 ~ 17 点, 胸髄症: 0 ~ 11 点)

効例が 2 例 (症例 7, 9) あり, 両者とも below-level pain の例であった。有効例では全例, 1 週間以内に除痛効果が得られていた。VAS は投与前平均 67.1mm から投与後 1 週間で平均 44.3mm に減少した ( $P < 0.05$ )。一方, 除痛効果は 1 例で投与後 3 ヶ月時に, 3 例で投与 6 ヶ月時に減弱が見られ, 経過観察期間中に 3 例で投与直前の疼痛に戻った。投与後 3 ヶ月の時点での VAS は平均 52.9mm と再度上昇していた。

JOA スコアは脊髄症急性増悪群の 6 例全例で G-CSF 投与後に増加が見られた (表 4 A)。投与後 1 ヶ月および 6 ヶ月時の改善率はそれぞれ平均 44.5%, 58.6% であった。急性増悪前と比較しても遜色ない程度まで回復していた。脊髄症後遺症群では 7 例中 3 例で JOA スコアの増加を認めたが, 投与後 1 ヶ月および 6 ヶ月時の改善率はいずれも平均 10.5% に過ぎなかった (表 4 B)。除痛効果のなかった 2 例 (症例 7, 9) では, JOA スコ

アの改善は得られていなかった。

脊髄症急性増悪群の ASIA スコアは, 運動, 痛覚ともに投与後 1 ヶ月および 6 ヶ月時で, 投与直前と比べ有意に改善を認めた (表 5 A)。一方, 脊髄症後遺症群の ASIA スコアは改善を認めなかった (表 5 B)。無効例の 2 例 (症例 7, 9) では, 運動, 痛覚スコアともに, 増加点数は 0 であった。

末梢血中の白血球数は投与開始後 1 日目から有意に増加した (表 6) が, 投与終了後速やかに減少し, 1 週間の時点では投与前の値に戻っていた。白血球の分画中, 顆粒球が著明に増加していたが, 単球の増加も有意であった。CRP も有意に増加していたが, 軽度の増加であり臨床的に問題となる値ではなかった。リンパ球数は投与前後で変化を認めなかった。投与期間中, および投与後に重篤な有害事象の発生は認めなかった。

表5 A 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5 B 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。Baastrop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 $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5日間であったが、1例(症例1)で5 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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られる。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。

我々が涉猟しえた限りでは、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- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )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、炎症性疼痛に関する研究領域で、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  $\mu$ g/kg/day) for 5 days, 11 patients received G-CSF (10  $\mu$ g/kg/day) for 5 days, and one patient received G-CSF (10  $\mu$ 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) Bastrup 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.

# 臨床薬理 Vol.42No.3 2011 May

JAPANESE JOURNAL OF  
CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

日本臨床薬理学会 / 発行

Published by The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics  
学会誌 臨床薬理 URL: <http://www.jcph.jp>



〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都  
シンポジウム14：我国における臨床試験の活性化をめざして

### 3. 千葉大学医学部附属病院における 臨床研究の推進に向けた取組み

花岡英紀\*<sup>1</sup> 北田光一\*<sup>2</sup> 小室一成\*<sup>3</sup>  
金澤薫\*<sup>4</sup> 柴田大朗\*<sup>5</sup> 齋藤康\*<sup>6</sup>

#### 1. 背景

骨太指針にある医薬品イノベーション、新たな治験活性化5カ年計画に示されるように、わが国における治験の活性化についてその必要性は周知のとおりであるが、必ずしもアカデミアあるいは医療機関における体制は十分とは言えず、その整備なくしては目標の達成は難しいと言わざるを得ない。そこで、本院における取組みと将来計画を紹介し、目指すべき方向性について示すものとする。

千葉大学では、古くから基礎研究とともに臨床研究にも広く取り組んできた。しかしながら、これを実践する研究者の教育については、それぞれの研究室にまかされているのが現状であり、昨今の急激な臨床研究の実施体制の変化の中、研究室内でこれに対応するのは容易ではない。本院では、平成12年に治験管理・支援センターが附属病院内に設置され、CRCによる治験の支援が開始されたが、臨床研究全般への対応については、いまだ整備中である。

#### 2. 本院の取組み

千葉大学医学部附属病院は、平成19年に治験中核病院に指定されるとともに、本院において「AROを用いた基盤整備と人材育成」を展開してきた。また、本年より「臨床研究の国際化に向けた研究組織のバフ化と人材育成」を開始したところである。この連続した研究において「人材育成、組織構築、システム導入、実践」の4つをKey wordsとして、研究者教育、専門スタッフの育成、研究組織の再構築とシステムの導入を行い、これらを基盤として医師主導治験を含む臨床試験の活性化を積極的に取り組んできた。本院では現在年間100件の治験（400症例）を契約し実施している（Fig.）。

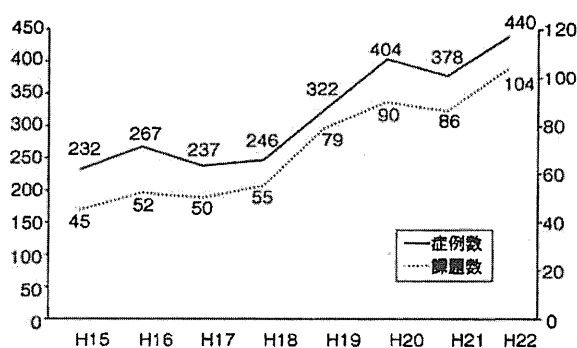


Fig. 治験（症例数と課題数）の推移

#### 1) 研究者教育

研究者に対する教育として、平成19年より系統的な講義を開始した。臨床研究基本、応用および統計の3単位21回より構成し、講師として、学内外の専門家を招聘して実施している。本講義は医学研究院の単位としても認定されており、大学院生となる卒業後4年日以降の医師が選択講義として受講をしている。また、「臨床研究従事者研修制度」として研究者に対して講義5回で研修終了書を発行している。本院では、臨床研究を行うすべての研究者は研究を始めるにあたって本研修を受けることを義務づけた。さらに、倫理審査委員会は、若手研究者に対して臨床研究の評価会議の一員として招集し、客観的な評価方法を取得するための実践の場を提供している。

#### 2) 専門スタッフの育成

治験コーディネーター教育としては教育テキストとして「CRC教育研修プラン」を作成し、講義、実践、振り返り、試験による教育を行っている。本教育の対象者は、新規雇用CRC、厚労省CRC実地研修対象者、薬剤部研修生、薬学部5年病院実習生などが対象である。平成22年度の研修対象者は45名となり、研修対象者の実践的な教育の提供に加えて、教育を通してこれを行うCRCなどの実務者の能力向上にも貢献している。また、病棟看護師を対象とした看護部研修（年3回）や、IRB委員を対象とした研

\*<sup>1</sup> 千葉大学医学部附属病院臨床試験部  
〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

\*<sup>2</sup> 千葉大学医学部附属病院薬剤部

\*<sup>3</sup> 千葉大学医学部附属病院循環器内科

\*<sup>4</sup> 千葉大学医学部附属病院看護部

\*<sup>5</sup> 独立行政法人国立がん研究センター

\*<sup>6</sup> 千葉大学

修 (IRB 開催ごと毎回 15 分) などを通してそれぞれの専門家の継続的な教育を行っている。

さらに、プロジェクトリーダー、モニター、データマネージャー、統計担当者などの臨床試験専任スタッフの教育についてはいくつかの医師主導治験、自主臨床試験による OJT を通して実施している。

### 3) 研究組織の再構築

大学病院における一般的な臨床研究センター（治験管理室）は治験を支える治験事務局と CRC 部門、治験薬の払い出しを行う薬剤部を中心に構築されている。本院では治験管理・支援センターとして平成 12 年に発足したが、平成 17 年より治験に加えて自主臨床試験を推進する部門として名称を臨床試験部に変更し組織の改編を行い、さまざまな改変を行ってきた。院内において、臨床試験実施のための教育やシステム導入とともに臨床試験部内の再構築により、臨床試験の実施体制の整備を行ってきた。とくに ARO 推進室を設置し、プロジェクトリーダー、モニター、データマネージャー、統計担当者などの招聘および育成を行っている。さらにオペレーションの責任者を招聘し、自ら臨床試験を展開できる組織として体制の整備を行っている。実際に臨床試験を行うには、たとえば医師主導治験を当院で展開するには、担当診療科の教授、担当教官、大学院生に加えて、臨床試験部より前出の各担当者、CRC、治験事務局（薬事担当）がチームとなり定期的な会議を開催し、オペレーション責任者、プロジェクトリーダーのもと試験を進めていく必要がある。

また、院内の体制として、臨床研究基盤整備推進委員会、シーズ評価専門部会、第三者評価専門部会、臨床試験評価ワーキンググループ、検体保管検討ワーキンググループなどを設置し、院内外の意見を広く取り入れながら院内に必要とする整備を行う体制としている。

### 4) システム導入

臨床試験を行うためには IT 技術の活用も重要な課題である。最小化法による動的割付を比較試験において実施することは症例の偏りをなくすためのひとつの方法であり本院では割付手順を作成のうえ、手作業で割付を行ってきた。しかし、この方法は割付担当者の時間的な制約に依存するため、依頼件数の増多には対応が不可能であり、システムの導入を積極的に行った。さらに、臨床試験データの登録管理ならびに web を介したデータ入力等についても多施設共同試験においては重要な課題であり、システムを用いた積極的な運用を図るべく SOP（標準作業手順書）を整備し導入を進めている。

システムの運用においては、本院のデータマネージャーがいくつかのベンダーとともに協力して作業を行っており、実務においては専門家の協力が継続的に不可欠であるが一方でその財源的な裏付けも必要となる。

Table DCRI, Functional Groups (1,000 人)

・ Direct	・ Indirect
1) Faculty	1) Business Development
2) BioSignature	2) Contracts
3) Clinical Data Integration	3) Facilities Service
4) Communications	4) Finance
5) Project Office	5) Human Resources
6) Quality Assurance	6) Information Technology
7) Regulatory	
8) Statistics	

DCRI : Duke Clinical Research Institute

### 5) 実践（医師主導治験など）

本院では医師主導治験をはじめとしたいくつかの多施設共同試験を実施している。ここでは、いわゆる治験において施設として試験を適切に実施することのみでなく、研究者とともに計画を立案し、組織を構築、実施施設の選定、予算の確保、治験審査委員会への審議依頼、治験届、CRO との連携などさまざまな事項についてひとつずつ解決をしながら進めていくことが不可欠である。前述の人材育成、組織構築、システム導入を図ったうえで、研究者とともに実施することが継続的に可能となる。現在行われている医師主導治験は、ネットワークとして神経内科領域の大学病院を中心とした連携に基づいている。

### 3. 考 察

人材育成、組織構築、システム導入、実践のいずれも臨床試験の実施には不可欠であり、現在までの体制整備により今後更なる発展が可能と考える。今後 3 年間、これを発展させるため、海外の臨床試験施設 (Table) を参考にしながら、本院の体制に見合った人材育成と、組織構築を行う方針である。

わが国における研究者教育において研究を主導する医師をどのように教育するかは大きな課題であり、スタッフの教育とともに、アカデミアにおける課題であると考え。治験、臨床試験の国際化の中、第一に解決すべき課題と考える。育成された研究者とプロジェクトリーダーとともに研究を推進可能な組織とし、国際標準の臨床試験体制を目指すことが次のステップであり、現在実践している医師主導治験や自主臨床試験のみでなく、今後さらに研究者主導の臨床試験の実施体制のもとさまざまな試験を展開していくことが必要である。このような取組みは最終的には試験の結果が被験者、患者に還元されるためにその道筋も明確にされるべきであり、具体的なロードマップのうえで進められるべきである。

臨床研究を進めるための体制は必ずしも十分ではないが、一方で明確な将来像のもと我々は次のステップに向けて進めていく必要があると考える。

# 医薬ジャーナル

7 月号 Vol. 47 No. 7 2011  
Medicine and Drug Journal

## トピックス アジア臨床試験の最前線 ~UHCTアライアンス3カ国視察レポート~

1. はじめに~アジアでの早期臨床試験実施体制~ ..... 荒川義弘
2. 韓国における産学官連携による臨床試験実施体制 ..... 吉澤弘久・本間真人
3. 中国の治験の実施体制の台頭 ..... 藤居靖久・花岡英紀・松本和彦
4. シンガポールにおける臨床薬理試験の実施体制 ..... 小池竜司ほか

## ■特集・医療現場における薬剤師の将来戦略 ~5年後を見据えて~

1. チーム医療における医療情報の活かし方 ..... 大野能之・鈴木洋史
2. 病院薬剤業務の新たな展開 ..... 寺田智祐
3. 日本の薬剤師の将来展望
  - 1) 英国医療における薬剤師の役割 ..... 上田 彩
  - 2) 米国医療における薬剤師の役割 ..... 錦織淳美
4. 開局薬局薬剤師の将来展望 ..... 山本信夫
5. 薬剤師の将来展望 ..... 望月眞弓
6. 世界をリードする日本の薬剤師 ..... 佐々木 均
7. 中小病院または療養型病院における薬剤師の将来戦略 ..... 荒木隆一
8. わが国の5年後の医療動向
  - 1) 医師の立場から ..... 小山信彌
  - 2) 医療行政の立場から ..... 鶴崎泰史
9. 薬学6年制の実務教育面の展望 ..... 平田收正
10. 医療経済学の観点から ..... 川上純一

■第85回日本感染症学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー  
HIV感染者における早期治療介入の重要性~ウイルスの変異を見据えて~  
..... 岡 慎一(演者)・木村 哲(座長)

医薬ジャーナル論壇 ▶“転ばぬ先の杖”としてのビタミンD機能  
メディカルトレンド 学会・ニュース・トピックス  
▶日本CSO協会「2015年にはコントラクトMR5,000人へ」  
▶抗悪性腫瘍剤TS-1, 進行肺癌の全生存期間ゲムシタピンと同等 —ほか  
編集長VISITING(332)・「増加の一途辿る卵巣がん 薬剤師も医療チームの重要な一員」  
..... 宇田川 康博氏

警告欄に見る必須検査とタイミング(31) リツキシマブ(遺伝子組換え)(中村敏明・政田幹夫)  
資料・厚生労働省医薬食品局・「使用上の注意改訂情報」(平成23年5月31日指示分)

◆連載◆  
薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識(7)(上谷雅孝)/久山  
町ものがたり(9)(尾前照雄)/薬と食の相互作用(134)(澤田康文・佐藤宏樹)

⑧ 医薬ジャーナル社

## トピックス アジア臨床試験の最前線〈3〉

～UHCT アライアンス3カ国視察レポート～

## 中国の治験の実施体制の台頭

藤居 靖久\*<sup>1)</sup>・花岡 英紀\*<sup>2)</sup>・松本 和彦\*\*

2011年2月20～26日の間、大学病院臨床試験アライアンス(UHCTアライアンス)のスタッフと韓国・中国・シンガポールのPhase Iユニットを中心に施設訪問を行った。本稿では、「中国の治験実施体制の台頭」をテーマに、中国のPeking Union Medical College Hospital Clinical Pharmacologic Research CenterおよびBeijing Cancer Hospital、2施設の臨床試験の実施状況について報告する。

## 1. はじめに

2001年12月、WTO(世界貿易機関)の加盟に伴い1985年に制定された中国の薬事法は、国際共同治験も視野に入れた改正が行われた。その後、家食品薬品监督管理局(State Food and Drug Administration: SFDA)による改正が行われ、2002年12月の3次改正、2005年5月の4次改正を経て、2007年10月の5次改正に至る。2005年以降は医薬品の承認申請に加え、テクニカルガイドラインも遵守した承認申請が求められている。(表1)<sup>1)</sup>。

SFDAによる審査には、国際共同治験を対象とする場合と国内治験とでは審査内容が異なっており、注意を要する。特に国際共同治験におけるSFDAの審査は、主に被験者に関する安全性情報に主眼が置かれており、Center for Drug Evaluation(CDE)から情報がフィードバックされる。主なChina-GCP(Good Clinical Practice)とICH(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Resistration of

Pharmaceuticals for Human Use)-GCPとの違いを表2に示す<sup>2)</sup>。

## 2. Peking Union Medical College Hospital Clinical Pharmacologic Research Center

## 1) Phase Iユニットの設立

中国で臨床薬理試験をできる施設はそれほど多くはない。実施している製薬企業も外資系企業は多くはなく、中国国内のローカル企業がその中心である。

外資系製薬企業が中国国内で早期臨床試験を実施する場合は、

①既に海外で承認になっている薬剤を輸入目的で実施する薬物動態試験、②中国以外の国で既に第Ⅱ相試験の開発段階に入っている場合、国際共同治験に入ることは可能であるが、国際共同治験に並行して輸入薬申請用に実施される薬物動態試験——などがある<sup>3)</sup>。

中国のSFDAは中国が参画する国際共同治験を実施する場合、国際共同治験に先駆け、国内で

\*千葉大学医学部附属病院臨床試験部 <sup>1)</sup> 特任講師(ふじい・やすひさ) <sup>2)</sup> 部長/診療教授(はなおか・ひでき)

\*\*信州大学医学部附属病院臨床試験センター・准教授/副センター長(まつもと・かずひこ)

## トピックス・アジア臨床試験の最前線 ~UHCT アライアンス3カ国視察レポート~

表1 中国での薬事法改正の経緯

中国での薬事法改正の経緯を示す。「薬品管理法」を基に、「薬品管理条例」が規定され「薬品登録管理弁法」の下に「薬品臨床試験品質管理規範」がある。

〈Drug Administration Law〉	
1985	1 <sup>st</sup> version of Drug Administration Law by State Council
Dec 2001	2 <sup>nd</sup> version of Drug Administration Law issued by State Council
〈Drug Registration Regulation〉	
1985	1 <sup>st</sup> Regulation Guideline issued by Ministry of Health (MoH)
May 1999	2 <sup>nd</sup> version of Drug Registration issued by SDA
Dec 2002	3 <sup>rd</sup> Drug Registration Regulation (provisional) issued by SFDA
May 2005	4 <sup>th</sup> Drug Registration Regulation (final) issued by SFDA
Oct 2007	5 <sup>th</sup> version of Drug Registration Regulation issued by SFDA
Jan 2009	Notice of execution of special review process
〈Technical Guideline〉	
Since 2005 continuous issuance of technical registration guideline	

(文献1より)

表2 China-GCP と ICH-GCP との主な違い

China-GCP と ICH-GCP との主な相違点を示す。中国での IND 承認プロセスは CDE での評価を受けた後、SFDA による承認を要する。治験関連文書の保存期間も治験終了後少なくとも5年との記載がある。

China-GCP	ICH-GCP
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ A written approved file must be obtained (Clinical Trial Promise) from SFDA before clinical trial</li> <li>・ Only the national clinical trial center approved by SFDA can conduct the clinical trial</li> <li>・ Trial documents must be retained for at least 5 years after completion of the trial</li> <li>・ Clinical trial can be conducted only in the public hospital</li> <li>・ Principal investigator must be a qualified physician</li> <li>・ Ethics Committee (IRB) must be set up in the clinical trial center</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Acquiescence means approve, namely "no news is good news"</li> <li>・ No such requirements</li> <li>・ Retain at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region</li> <li>・ Any public or private entity or agency or medical or dental facility can conduct the trial</li> <li>・ Qualified physician can be as investigator or sub-investigator</li> <li>・ Not locate in the clinical center</li> </ul>

GCP : Good Clinical Practice

ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

IND : Investigational New Drug, CDE : Center of Drug Evaluation

SFDA : State Food and Drug Administration

(文献2より)

第I相試験を要求することができる。このような状況下、中国にて薬物動態試験を考慮する場合は、中国のみならずシンガポール、台湾などの中国人をも含めた戦略が考えられる。ただし、本国

以外の中国人の薬物動態試験結果を申請データパッケージとする場合、そのハードルは高く、国内での薬物動態試験も必要となる。

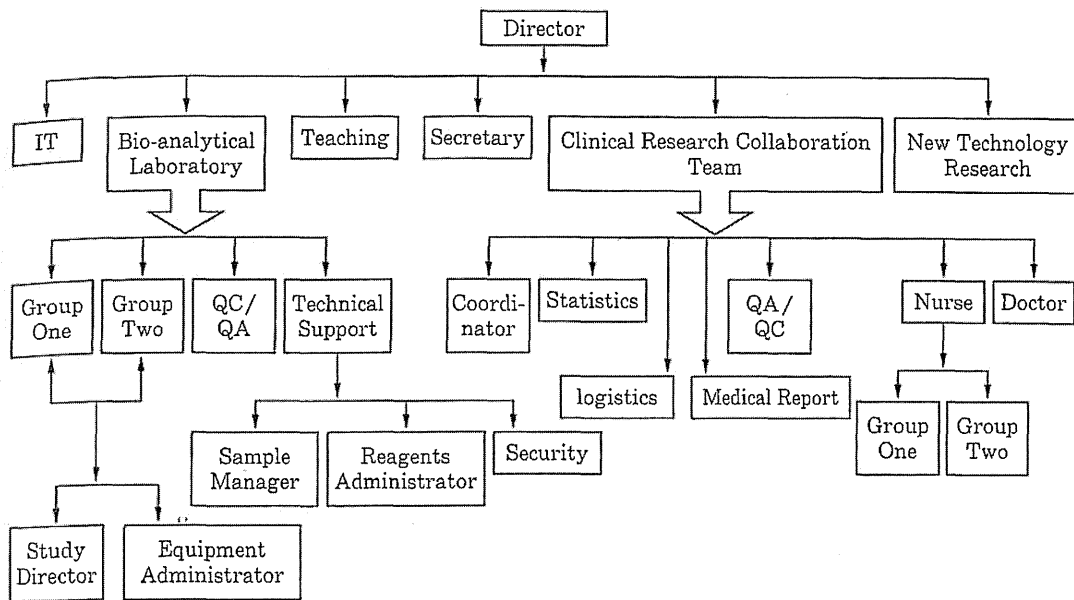


図1 Phase Iユニットの組織図

CPRC の下に Phase II から Phase IV までをカバーできる 25 のグループおよび第 I 相試験を主に担当する Phase I ユニットが存在する。

CPRC : Clinical Pharmacology Research Center

(Pei Hu 教授配布資料より)

## 2) 北京協和病院

中国では第 I 相試験を実施できる施設として、115 施設が SFDA より認定されている。中国での代表的な第 I 相試験施設である北京協和病院の Phase I ユニットの訪問したので、施設概要と将来への取り組みを中心に報告する。

① 中国では血液サンプルの海外送付は禁止されていることから、施設内で薬物動態を測定できる設備を有している。

② 北京協和病院の設立は 1921 年と古く、プロトコルの立案から Clinical Study Report (CSR) の作成までの多機能を有する中国を代表する Phase I ユニットである。当然ながら、ICH-GCP および Good Laboratory Practice (GLP) に準拠した薬物動態試験の実施が可能であり、中国語はもちろんのこと、多くのスタッフは英語を流暢に

話す。他のアジア諸国との国際共同試験も積極的に受け入れている。

③ 現在主に実施している試験は、bioequivalence (BE) 試験、Traditional PK (pharmacokinetics) 試験のほか、First in Human 試験、Intensive PK/PD (pharmacodynamics) 試験も数多く実施している。

④ 病院の規模を示す。ベッド数は 1,761 床、ベッド占有率は 92%、外来患者は年間 1,843,000 人。そのうち Phase I ユニットでは 40 床を確保している。

⑤ Phase I ユニットの組織を図 1 に示す。Phase I ユニットでは、これまで 100 件以上の薬物動態試験を実施してきた。特徴的な組織として、治療領域ごとに分けた 2 つのグループをラボおよびナース部門に有する。

SFDA : State Food and Drug Administration (国家食品薬品监督管理局), GCP : Good Clinical Practice

ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

CSR : Clinical Study Report, GLP : Good Laboratory Practice, BE : bioequivalence

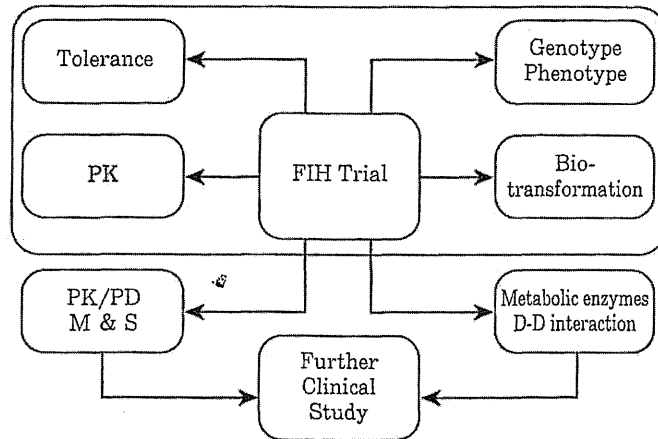


図2 Phase I clinical research platform

Phase I ユニットでは FIH 試験に平行して種々の動態を確認後、探索的試験の立案を行っている。

FIH : First in Human, PK : pharmacokinetics

PD : pharmacodynamics

(Pei Hu 教授配布資料より)

現在 42 名のスタッフを配置し、PI (Principal Investigator) を含む医師は 5 名、看護師は 9 名、スタディーコーディネーターは 2 名、バイオアッセイラボスタッフは 18 名と多く、その他 QA スタッフが 5 名、アシスタントが 3 名という布陣である。

First in Human の薬物動態試験の依頼がある場合、PK/PD 試験のみならず、通常薬物耐容能などの種々の薬理試験を実施している。(図2)。

### 3. Beijing Cancer Hospital

#### 1) 中国におけるがん領域の治験

China GCP では、SFDA によって承認された Clinical Trial Center のみで治験を実施することができる。これら治験は限られた公的病院でのみ実施が可能である。2008 年のデータによると、中国国内で SFDA から承認された Clinical Trial Center は 251 件で、最近に至ってもその数はあまり増えてはいない。この理由は、国策により特定の限られた病院にのみ、予算を集中投下し、国際的にも質の高い臨床試験が実施できる体制をとっているためである。現在、95 種類の抗がん剤がこれらの治験センターで治験を実施中である。その代表的な北京大学腫瘍医院を紹介する。

#### 2) 北京大学腫瘍医院の規模

1976 年に開院され、年々患者数は増加傾向にある。2010 年の入院患者数は 21,326 人、外来患者数は 275,242 人である。805 名の院内スタッフのうち、メディカルスタッフは 87% と、その頻度はかなり高い。128 名の教授を含めた指導教官と 500 名の看護師が治験に関わっている。

SFDA により承認された治験センターであっても、病院における治験の質には差があり、特に Investigator の教育は重要である。北京大学腫瘍医院では、Duke 大学と包括的な契約を結び、2008 年より医師の教育・認定も行っている。

#### 3) 日本との交流

2009 年以降、国立がんセンター、北里大学の Phase I 施設との交流を通じ、米国のみならず、日本の施設とも共同した臨床試験を実施している。

2009 年における国際共同治験の実施件数は第 II 相試験が 7 件、第 III 相試験が 40 件と、全体の 38% を占め、日本とのアジア試験もこの中に含まれる。

#### 4) 中国でのアライアンス活動

Clinical Oncology Trial Alliance (COTA) として北京大学腫瘍医院を中心に 15 施設の大学病

院、がん専門病院がアライアンスに参加している。これらのアライアンス参画施設では、Phase I から Phase IV までの治験の実施はもとより、Investigator の適格性調査、合同 Training などと一緒に実施している。

#### 5) 製薬企業との連携

外資系企業では主に、Sanofi-Aventis, Roche Janssen, Merck, Eli-Lilly, Novartis など 8 社と、国内企業は 40 社以上と共同して臨床研究を実施している。

#### 文 献

- 1) 藤居靖久：日本での申請をふまえたアジアスタディと各国の相違。サイエンス&テクノロジー株式会社，東京。p.83, 2010.
- 2) SDA : Drug Good Clinical Practice. [http://www.chinafdc-law.com/laws/detail\\_140.html](http://www.chinafdc-law.com/laws/detail_140.html)
- 3) 早川智久，江花莉華，大橋恭一：日本での申請をふまえたアジアスタディと各国の相違。サイエンス&テクノロジー株式会社，東京。p.139-149, 2010.



## やさしい ウイルス性慢性肝炎の自己管理 — インターフェロン療法を中心に —

大阪厚生年金病院内科部長 片山 和宏 編

A4判 72頁 定価 1,680円 (本体 1,600円 + 税 5%) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2230-8 C0047

#### おもな内容

- ① ウイルス性慢性肝炎ってどんな病気？
- ② ウイルス性肝炎と血液検査，画像検査
- ③ B型慢性肝炎ってどんな病気？
  - <1> ウイルスについて
  - <2> 自然経過について
  - <3> ウイルス検査について
  - <4> 診断方法
  - <5> 自己管理のポイント
- ④ C型慢性肝炎ってどんな病気？
  - <1> ウイルスについて
  - <2> 自然経過について
  - <3> ウイルス検査について
  - <4> 診断方法
  - <5> 自己管理のポイント
- ⑤ ウイルス性慢性肝炎の治療方法
  - <1> 各治療方法の特徴
  - <2> B型慢性肝炎の抗ウイルス治療
  - <3> C型慢性肝炎の抗ウイルス治療
- ⑥ トピックス  
瀉血療法とは？
- ⑦ インターフェロン治療にかかる費用ってどのくらい？
- ⑧ インターフェロンの副作用と患者さんの声  
～情報誌「ひまわり」より～

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7661(代) FAX 03(3265)8369  
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌/バックナンバー検索，ご注文などはインターネットホームページから便利です。



薬理と治療 (JPT)

JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS (国際文献略号 *Jpn Pharmacol Ther*)

2010年6月20日発行 vol.39 no.6 別刷

---

第10回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2010 in 別府 / 2010年10月2日・ビーコンプラザ

●シンポジウム3 / 医療機器治験のポイントー現場からの報告 / 講演2

## 医療機器の治験の現場からみたGCPの導入と 医療機器治験について

千葉大学医学部附属病院臨床試験部 大野洋子 花岡英紀

---

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

●シンポジウム3 / 医療機器治験のポイントー現場からの報告 / 講演2

## 医療機器の治験の現場からみた GCP の導入と 医療機器治験について

千葉大学医学部附属病院臨床試験部 大野 洋子 花岡 英紀

### 背景

「医療用具の臨床試験の実施に関する基準」が平成4年に局長通知として施行され、その後、平成14年より医療用具の治験に対して特定療養費が適応されることとなり、当院では、CRCによる医療機器の治験の支援を開始した。しかし、その実施体制は旧態然とした状況であったが、平成17年に「医療機器の臨床試験の実施に関する省令」(以下省令GCP)が施行され医療機器治験の環境にさまざまな変化がもたらされた。

### 目的

当院で実施されている医療機器治験について省令GCPの施行によってもたらされた変化について検討を行い、改正に伴う影響を明らかにする。

### 対象

平成14年以降に当院で実施された医療機器治験。

### 方法

各治験の症例数、治験コーディネーター(以下CRC)業務、試験デザインなどについて比較検討を行う。

### 結果

本院で実施された医療機器治験は9試験であった(図1)。整形外科領域2試験、集中治療室(以下ICU)領域3試験を含む9試験が実施されていた。省令GCP下で実施された試験は3試験であり、1試験は実施中に省令GCPが施行された。予定症例数は3~33例、実施症例数は0~33例、実施率は0~100%であった。また、承認に至った機器は2件、治験中は3件である。

本院消化器内科では炎症性腸疾患(IBD)を対象としたさまざまな治験を実施しており、クロー

試験内容	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9
治験者の抽出	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ヒアリング・IC文書作成補助	○	○	○	○	○	○	○	○	○
研究費の回収	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IC補助説明	○	○	○	○	○	○	○	○	○
医師検査費の支払	○	○	○	○	○	○	○	○	○
患者支援	○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験費	○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験費以外のGCP	○	○	○	○	○	○	○	○	○
特定療養費(平成14年以降)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
特定療養費(平成14年以降)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
省令GCP(平成17年以降)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
主要評価項目と試験デザイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイオマーカー・検査所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○
オープン試験	○	○	○	○	○	○	○	○	○
原価計	○	○	○	○	○	○	○	○	○

図1 医療機器試験一覧(支援内容、GCP等の対応、試験デザインについて)

ン病を対象とした血液吸着カラムの医療機器治験(No.1)では4例の症例が組み入れられた。試験デザインとしては有効性と安全性を確認する試験とされ、主要評価項目等の設定はされていない。また本試験は平成16年に終了したが、特定療養費の対象となっておらず、CRCの支援はなく、省令GCPは非適応である。

癌の焼灼を目的とした医療機器治験(No.2)では、平成14年以後に契約されており、特定療養費の対象となっている。本治験以降の治験については、同様の取扱いであった。

人工股関節の医療機器治験(No.3)は整形外科領域の医療機器治験であり、一施設で実施する症例数が非常に多いというのが特徴であった。これは改良にあたって本院の整形外科の医師のアイデアやサポートが大きいことも影響していることや、改良版の医療機器ということで被験者にも受け入れやすい側面もあった。本医療機器は現在承認されている

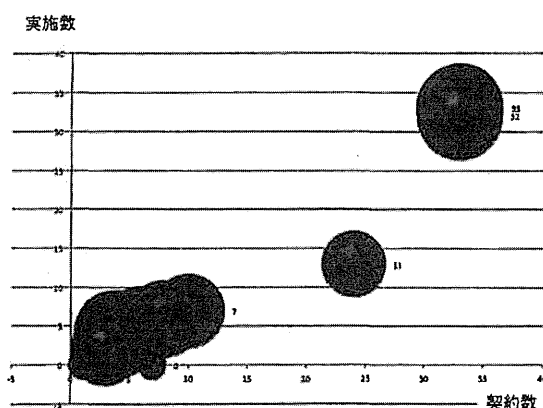


図2 医療機器治験の実施数, 契約数, 実施率について

高脂血症患者を対象とした血液吸着カラムの治験 (No.4) は契約をしたものの, 対象となる被験者がおらず組み入れがなかった治験である。

人工膝関節の医療機器治験 (No.5) については, 本院の整形外科の医師が機器の改良に大きくかかわっているために, 本院で多くの症例数を実施することになった。省令GCPの適応以前であるが, この頃よりCRCが積極的に治験にかかわるようになった。

全身性炎症反応症候群患者を対象とした血液吸着カラムの医療機器治験 (No.6) については, 本試験はICUでの治験であり, ICUチャートが煩雑であることや症例報告書がすみやかに提供されないため, 担当CRCは症例報告書作成に多くの時間を費やした。

体外循環補助システム (No.7) は平成20年にスタートしたため当院では省令GCP下でモニタリング (以下SDV), 監査が実施された最初に試験となった。過活動性膀胱を対象とした医療機器治験 (No.8) は9つの試験の中で唯一対照群としてシャム群を置いた試験である。医療機器の特性によって医療者側の盲検性が破られるため単盲検として実施された。各治験の契約数, 症例数, 実施率を比較すると, 整形外科領域の医療機器は症例数が大きいのが特徴であり, 一方, 血液濾過や吸着等の医療機器の症例数は10以下であった。いずれの試験においても, 参加医療機関の数は, 多くて14施設で, 一桁の治験も半数を占めており, 少数の医療機関で実施さ

れていた (図2)。

CRCの支援内容 (特定療養費のための治験概要の提出, IRB前のヒアリング, 同意説明 (以下IC) 文書の回答, ICの補助説明, 症例報告書作成補助, 外来での患者支援, SDV対応) について試験ごとと比較をすると, 「治験概要の提出」は平成14年以後に開始されたNo.2の医療機器治験から開始している。治験審査委員会前のヒアリングなどについては医薬品の省令GCPに準拠して平成12年頃より実施している。症例報告書作成補助等は, 平成17年の省令GCP施行に向けて徐々に開始されてきた。平成17年の省令GCP施行後はSDVが実施されるようになった。各試験の主要評価項目については, 臨床症状とするものが3試験であり, 他はバイオマーカーや安全性を評価項目とした試験であった。試験デザインについてはNo.8以外の治験についてはすべて1群のオープン試験であった。

#### 考 察

平成14年以降のCRC業務は, おもに事務手続きと同意書等の管理が中心であったが, 一部被験者支援や症例報告書作成なども実施していた。特定療養費の適応が開始したばかりであり, 院内での運用は容易ではなく, さらに, 医療機器の開発において臨床試験という意識の定着が当初は乏しく, 被験者への説明も十分ではない状況であった。

いくつかの試験ではバイオマーカーを主要評価項目としており, 比較試験として対照群を設定している治験は1試験のみで二重盲検試験は存在しなかった。医療機器の治験は, 平成14年の特定療養費の適応と平成17年の省令GCP改正により, 実施体制や責任医師の認識が医薬品の治験に近づいたといえる。省令GCP施行後は同意説明の補助からSDV対応までフルサポートを実施している。これに伴い責任医師の認識も大きく変化をした。とくにCRCのサポートと, モニタリングは, 責任医師以外の第三者が試験に介入することになり大きな変化となった。CRCによる厳密な試験の管理なしでも, 十分なデータを収集可能な試験も存在する。これは, 医療機器そのものの持つ特性などによるものと考えられる。一方で, 重篤な疾患を対象とした医療機器治験においてこのような改善は被験者保護や治験のデータの質の向上に貢献をしたと予想される。

## レギュラトリーサイエンス学会誌

REGULATORY SCIENCE OF MEDICAL PRODUCTS

「レギュラトリーサイエンス学会誌」発刊に寄せて……………	1
桐野 豊	
ごあいさつ……………	2
豊島 聰	
レギュラトリーサイエンスの提唱者の立場から……………	3
内山 充	
臨床医学の枠組みと考え方……………	7
永井 良三	
産業界が望む教育と研究……………	11
竹中 登一	
レギュラトリーサイエンス学会への期待……………	15
花井 十伍	
レギュラトリーサイエンスへの期待と産官学国民との連携……………	21
近藤 達也	
レギュラトリーサイエンスへの期待と産官学国民との連携 医薬行政の立場から……………	25
平山 佳伸	
産業界の立場から：世界同時開発における課題……………	29
桑原 雅明	
大学病院から見たレギュラトリーサイエンスと人材育成……………	35
花岡 英紀	
医療界からの提言……………	39
熊谷 雄治	
PMDAの国際戦略……………	45
富永 俊義	
規制当局の立場から 新薬審査における留意点……………	51
赤川 治郎	
規制当局の立場から 抗悪性腫瘍薬における取扱い……………	55
浦野 勉	

レギュラトリーサイエンス学会

Society for Regulatory Science of Medical Products