

レギュラトリーサイエンス研究室

室長 楠岡英雄

レギュラトリーサイエンス研究室は平成 23 年 4 月に設立された新しい研究室である。

レギュラトリーサイエンスの定義はまだ定まったものはないが、総合科学技術会議の答申「科学技術に関する基本政策について」見直し（平成 23 年 7 月 29 日）では、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」としている。

レギュラトリーサイエンスの提唱者である内山充氏は、「レギュラトリーサイエンスとは、科学技術の成果を、「人と社会」に調和させ、真に役立たせるために必要な独自の科学分野として、1987 年に提唱した概念である。「予測、評価、判断の科学」と広く理解すべきものであり、文明社会では、あらゆる分野に適用され、基盤を支え有意義な発展を促す必須の科学分野であると考えている。」と記している。また、「レギュラトリーサイエンスは、的確な予測、評価、判断によって、①限りなく進歩する科学技術を正しく生かして有効に利用する最善の道を見出すことと、②人間の願望から出発した科学技術が、社会や人間を無視して発達することによってもたらされる深刻な影響を未然に防ぐこと、の二つの大きな目的および役割を担っている。新技術や新物質を大いに活用すると同時にその安全性を確保するという、一見すると二律背反に近い困難な問題を、科学的根拠と社会的見地に基づいて解決するための新しい科学分野である。」とも記している。

当研究室は、上記のレギュラトリーサイエンスの考えに基づき、臨床現場での技術や物質等の使用を評価するための手法の構築を目的として設立された。

平成 23 年度においては、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）による「治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究」、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）による「東日本大震災が治験等に及ぼした影響の調査と今後の対策に関する研究」、循環器病研究開発費事業による「科学的根拠に基づいた急性心筋梗塞診療評価指標の基盤体制構築に関する研究」、国立病院機構共同臨床研究 NHO ネットワーク共同研究による「国立病院機構における臨床研究基盤の整備状況と今後の課題に関する調査研究」、ならびに、「非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防に対するダビガトランエテキシラートの医療経済分析」を実施した。

各研究の概要を以下に示す。

【2011 年度研究報告】

治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究：楠岡英雄

本研究は、医師主導治験と企業依頼治験の双方に経験のある医師に対し医師主導治験の実施に関する意見を求め、今後の医師主導治験の活性化に資する課題の抽出を目的とした。

治験の実施に関するアンケート調査を、治験責任医師、分担医師の経験のある医師に対し行った。アンケート項目は日本医師会治験促進センター「医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究」（研究代表者：笠井宏委（京都大学））が行った「医師主導治験治験実施医療機関を対象とした調査」を元に策定し、国立病院機構大阪医療センターのサーバーを用いた Web アンケートにより実施した。

回答は 76 件であった。解析は企業治験の経験があり、かつ、医師主導治験の経験がある 53 名を

対象とした。企業依頼治験の経験のある医師は医師主導治験と比較してさほど差がないと感じていた。むしろ、医師主導治験の経験のない医師がこれらの点を不安に思っていた。しかし、医師主導治験の実施にあたっては CRC 等の関係者との情報共有に心がけ、その支援を得るように努めており、CRC 等の支援が得られたことで医師主導治験が実施できたと強く感じていた。また、医師主導治験において医師が担当している業務は多くが企業依頼治験で担当している業務であり、医師主導治験に特異的な業務はほとんどなかった。これは、企業依頼治験で依頼者が担当する業務の多くを治験調整事務局や院内の治験事務局が担当している結果と考えられた。すなわち、医師主導治験の円滑な進行には治験調整事務局等の援助が極めて重要であることがあらためて認識された。多施設共同医師主導治験においては、マニュアルや文書フォーマットの提供や統一化が希望としてあげられていた。

治験を担当する医師は、医師主導治験と企業依頼治験には実施に際しては大きな差はないと感じていた。しかし、治験調整事務局や治験事務局の支援が極めて重要であることも認識しており、その業務を支援するツールの開発に期待が寄せられていた。

東日本大震災が治験等に及ぼした影響の調査と今後の対策に関する研究：楠岡英雄

本研究の目的は、平成 23 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災とそれに付随して起こった災害が治験・臨床研究に及ぼした影響を明らかにし、それにより大規模災害発生時に治験・臨床研究の科学性・倫理性・信頼性を確保するために取るべき施策について検討することである。

治験実施者を対象とした調査を平成 24 年 1 月に Web アンケートシステムを用いて実施した。なお、治験依頼者に関しては、日本製薬工業協会、日本医療機器産業連合会が実施した同様の調査結果の提供を受け、検討の対象とした。また、臨床研究に関しては被災地を中心とした大規模コホート研究の研究事務局の協力を得て、研究代表者・担当者から聞き取り調査を行った。

アンケートに回答した治験実施のある施設 171 件を解析対象とした。被災地（青森県、岩手県、宮城県）から 5 件、計画停電地域から 37 件、その他から 93 件、SMO から 36 件であった。①大震災の影響は全国に及んでいた。②治験業務に関しては、検査業務、治験薬・治験機器の管理、スタッフ間の連携、被験者対応等に影響が及び、プロトコル逸脱の原因にもなっていた。これら影響の多くは 3-4 日で回復したが、SDV への影響の回復には被災地や計画停電地域では 1 ヶ月程度かかった。③電子カルテの使用は約 70%であった。電子カルテのデータを病院外に保存しているのは 15%弱であった。今後、病院外に電子カルテ・データを保存する予定のない病院が 8 割を占めた。④被験者の安否確認は、被災地で 8 割、計画停電地域では 41%、それ以外では 16%が実施していた。方法はほとんどが電話であった。⑤防災対策マニュアルは 75%の医療機関が持っていた。しかし、治験業務に関する防災マニュアルはほとんどが持っていない。⑥災害時マニュアルに取り入れるべきものとしては、自家発電等停電に対応する設備、被験者との連絡方法、治験依頼者との連絡方法が上位を占めた。⑦治験のリスク管理として取り組むべきこととしては、「被験者との連絡」、「通信手段の確保」が主にあげられていた。これらの結果は、日本製薬工業協会、日本医療機器産業連合会が実施した調査結果とよく整合していた。

以上より、以下のことが示された。①治験・臨床研究に関する災害時の対応マニュアルを作成済・作成中・作成予定の施設は 2 割程度である。今後、ひな形を示し、各施設・SMO での対応を整える必要がある。②災害対応マニュアルには、被験者との連絡方法、治験依頼者との連絡方法、自家発電等の停電に対する対応、治験薬の備蓄・代替などを盛り込むことが求められる。③データの信頼性確保については、今回の大震災では大きな影響は被らなかったが、電子カルテのデータバック

アップが不十分な施設も多く、今後、検討が必要である。

科学的根拠に基づいた急性心筋梗塞診療評価指標の基盤体制構築に関する研究：楠岡英雄

循環器病疾患、特に急性心筋梗塞と脳卒中は、わが国において医療上極めて重要な疾患として 5 疾患 5 事業にも含まれている。しかし、その診療プロセスやアウトカムの実態の把握は重要かつ必須であるにもかかわらず、わが国では積極的な取り組みに乏しい。また、循環器病疾患の背景は多彩であり、診療の質と治療成績を評価するには重症度に基づいた循環器病評価システムが必要である。米国では EBM に基づく診療の質と治療成績の評価尺度が選定され、医療機関における医療の質改善のために実用する取り組みが開始されている。わが国でも平成 12 年より急性心筋梗塞に関するレジストリーが国立病院を中心に行われ、その後、対象疾患を脳卒中等にまで拡大し、国立循環器病センターの研究事業として行われ、平成 21 年度に終了した前研究に引き続き、平成 22 年度より「科学的根拠に基づいた循環器診療評価指標の基盤体制構築に関する研究」が行われている。

本研究は、分担研究として、心筋梗塞急性期における治療に関する臨床評価指標の構築と評価を目的としている。恒久的で普遍的なデータを十分な症例数収集するにはデータ集積システムが必要であるが、本研究では 23 年度までは先行研究と同じく、日本臨床研究支援センター（Japan Clinical Research Assist Center ; JCRAC）による、Web 登録フォームを用いたインターネット登録（Electronic Data Capture ; EDC）システムを用いている。当院においては、循環器内科が急性心筋梗塞症例を、脳卒中内科・脳神経外科が脳卒中症例を、脳外科がくも膜下出血症例を担当することとした。各科において該当症例を抽出後、登録データを記録用紙に記載し、それを事務担当者が Web 入力する体制とした。今年度には、急性心筋梗塞 36 例、脳卒中 136 例、くも膜下出血 13 例を登録した。

国立病院機構における臨床研究基盤の整備状況と今後の課題に関する調査研究：楠岡英雄

国立病院機構では臨床研究を 4 本柱の 1 つとし、推進を図っている。そのうち、治験に関しては、治験管理室の整備、CRC 等の配置がなされ、また、省令 GCP などの法的規制があり、質が担保されている。一方、臨床研究一般については「臨床研究に関する倫理指針」があるものの、基盤整備が十分に行われているとは言えない。本研究は、機構における臨床研究基盤の状況を調査し、今後の進展に必要な事項の洗い出しと、達成方策の検討を目的としている。

今年度は、昨年度作成したアンケート調査項目を用い、調査を実施した。平成 23 年 7 月に、院長、ならびに、臨床研究センター長等に回答を依頼した。8 月末締め切り予定であったが、回答状況が悪く、11 月半ばに締め切った。回答数は 82 件。臨床研究センター 10、臨床研究部 52、院内標榜 13、臨床研究部のない施設 5。2 施設から回答不能の連絡があった。平成 24 年 1 月に大阪にて班会議を開催し、分担研究者の担当項目の解析結果の報告と討論を行った。

非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防に対するダビガトランエテキシラートの医療経済分析：是恒之宏

ダビガトランエテキシラート（以後、ダビガトラン）は直接トロンビン阻害作用を有する経口抗凝固剤であり、抗血栓療法が必要な非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation、NVAF）患者に対し虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として投与される。本研究では、ダビガトランの医療経済性を評価するために、医療費・介護費支払者の立場から費用対効果分析を実施した。

ダビガトランのワルファリン療法に対する費用対効果を検討するために、NVAF 患者の予後をマ

ルコフモデルによって構築し、70歳のNVAF患者の生涯における費用対効果を推計した。分析は医療費・介護費支払者の視点で行い、費用は直接医療費と介護費用を評価対象とした。効果指標は質調整生存年（quality adjusted lifeyears、QALYs）を用いた。ダビガトランを用いた場合のワルファリンに対する相対危険度は、日本を含む国際共同臨床試験（RE-LY試験）結果を用いた。ダビガトラン療法の費用対効果は、ダビガトラン療法がワルファリン療法よりも1QALY多く獲得するために必要な追加費用を表す増分費用対効果比（incremental cost-effectiveness ratio、ICER）を用いて評価した。費用とQALYsは年率3%で現在価値に割り引いた。

ダビガトランの増分費用は、ダビガトラン1日投与300mg（1回150mg1日2回投与）で261,231円、ダビガトラン1日投与220mg（1回110mg1日2回投与）で335,298円であった。増分QALYsはダビガトラン300mg療法で0.311QALYs、ダビガトラン220mg療法で0.231QALYsであった。ワルファリン療法に対するダビガトラン300mg療法のICERは839.036円/QALYs、ダビガトラン220mg療法のICERは1,449.009円/QALYとなり、費用対効果が優れると考えられるICERの上限値500万円/QALYを下回った。現在ワルファリンを服用している患者がダビガトラン300mg療法によって抗血栓療法を行った場合、10年間に約82,000件の脳卒中が減少した。また、患者を用いた支払意志額に対する少数例での調査結果では、「食事制限や定期的なPT-INRモニタリングが不要な薬剤に対し、支払っても良いと考える1日当たりの上限額」は、平均819円であった。

NVAF患者に対するダビガトランによる脳卒中予防は、300mg療法、220mg療法ともに費用対効果に優れると考えられた。

【2011年度研究発表業績】

A-3

渡邊裕司、景山茂、楠岡英雄、小野俊介、斉藤和幸、磯部哲、掛江直子、栗原千絵子、作広卓哉、青木寛、辻出清和、鍋岡勇造、森下典子、鈴木千恵子、可知茂男、竹原健二、辻本好子、近藤恵美子、小森有希子：治験に係る健康被害発生時の被験者保護と補償－実態調査を踏まえた情報提供のあり方の提言－、臨床評価 39(1):5-29、2011年7月

堀正二、是恒之宏、矢坂正弘、嶋田一郎、福田敬：非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防に対するダビガトランエテキシラートの医療経済分析、Pharma Medica 29(4):151-163、2011年4月

A-4

楠岡英雄：医療機器の適性評価－METISからの提言、INNERVISION 26(4):80-81、2011年10月

A-5

楠岡英雄、森下典子、鈴木千恵子、可知茂男：実施医療機関の対応に関する研究、厚生労働科学研究補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究」（研究代表者：渡邊祐司）平成22年度総括・分担研究報告書、pp.35-48、2011年4月

楠岡英雄：今後の治験推進方策と大阪治験ウェーブわが国における治験推進の展望、大阪医薬品協会会報 748:90-106、2011年6月

楠岡英雄、渡邊裕司：座長のまとめ、「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」、臨床薬理 42(3):155、2011 年 9 月

A-6

楠岡英雄：わが国の治験の現状と今後のあり方、平成 23 年度第 1 回大阪府医師会「治験セミナー」講演抄録、大阪府医師会、pp.11-18、2011 年 7 月

楠岡英雄：今後の治験推進方策と大阪治験ウェーブーわが国における治験推進の展望、彩都産学官連携シンポジウム講演録、pp.2-18、2011 年 5 月

B-1

Kusuoka H. Current Situation and Challenges of Clinical Trials in Japan, Association of Clinical Research Professionals 2011 Global Conference & Exhibition, Tampa, USA, 2011 年 5 月。

B-3

楠岡英雄：被験者保護とはー治験責任医師・医療機関の立場からー、第 32 回日本臨床薬理学会年会、浜松、2011 年 12 月

B-4

妹尾正子、宇根良衛、明城光三、中島由槻、太田 肇、楠岡英雄、竹崎英一、中川義信、山下正文、林茂樹：国立病院機構施設の強毒型インフルエンザ（H5N1）の準備状況における問題点ー新型インフルエンザ（H1N1）を経験しての変化、第 65 回国立病院総合医学会、岡山、2011 年 10 月

北川智子、小野恭子、木島かおり、多和昭雄、楠岡英雄、辻本朋美、山地宏和、原輝文、青野寛之、是恒之宏：治験を効率的に進めるために考えられることー2010 年度「国立病院機構近畿ブロック内治験実務担当者会議・EFPIA 臨床部会意見交換会」からー、第 32 回日本臨床薬理学会年会、浜松、2012 年 12 月

B-7

楠岡英雄：国立病院機構における臨床研究基盤の整備状況と今後の課題に関する調査研究、NHO ネットワーク研究経営管理班、松山、2011 年 7 月

楠岡英雄：拠点病院における取り組みと今後について、R&D HEAD Club 突出した新薬開発国になるための日本の治験環境を考えるワークショップ、東京、2012 年 3 月

B-8

楠岡英雄：IRB と IRB 委員の役割、厚生労働省主催治験・臨床研究倫理審査委員研修、東京、2011 年 5 月

楠岡英雄：CRC への期待（実施医療機関の長の立場から）、国立病院機構平成 23 年度初級者臨床研究コーディネーター養成研修、東京、2011 年 6 月

楠岡英雄：わが国の治験の現状と今後のあり方、第 24 回大阪府医師会治験セミナー、大阪、2011 年 7 月

楠岡英雄：これからの治験－治験ネットワーク化の意義、大阪共同治験ネットワーク、大阪、2011 年 8 月

楠岡英雄：大阪大学臨床医工学・情報学スキルアップ講座、大阪大学臨床医工学融合研究教育センター、大阪、2011 年 8 月

楠岡英雄：これからの治験－治験ネットワーク化の意義、大阪共同治験ネットワーク、大阪、2011 年 10 月

楠岡英雄：治験・臨床研究倫理審査委員会と委員の役割、平成 23 年度治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修（国立病院機構）、東京、2011 年 12 月

楠岡英雄：今後の治験の方向について、彩都産官学連携シンポジウム、大阪、2012 年 1 月

楠岡英雄：今後の治験・臨床研究の方向について、大阪府立成人病センター 治験・臨床研究研修会、大阪、2012 年 2 月

楠岡英雄：治験実施医療機関・治験実施医療機関の長の役割と CRC への期待、大阪府 L フェニックス事業、大阪、2012 年 3 月

楠岡英雄：平成 23 年度 IT 化・情報機器部会の活動、認定病院患者安全推進協議会、東京、2012 年 3 月