

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床研究品質確保体制整備事業
(英語) Project for Securing High Quality Clinical Research.

補助事業課題名： (日本語) 新治療法開発 ～創成と科学双翼プロジェクト～
(英語) Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

補助事業担当者 (日本語) 千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長・教授 花岡 英紀
所属 役職 氏名： (英語) Hideki Hanaoka, Chiba University Hospital Clinical Research Center, Director, Professor

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)
分担課題名： (英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 補助事業代表者による報告の場合

I. 人材育成

臨床研究においては Faculty leadership と Project leadership による双方の対等な信頼関係により試験が的確に推進される体制をより発展させることが重要である。このため、研究者である Faculty leader とともに計画を推進するプロジェクトリーダーの育成が重要であり、さらに、臨床研究チームとしてデータマネージャー (DM)、モニター、生物統計、監査、臨床研究コーディネーター (CRC) など多くのスタッフの育成と配置が不可欠である。本院では臨床研究に

関わる臨床試験部専任スタッフは事業開始時 44 名であったが、企業出身者や薬学 6 年制卒、理系修士卒等の雇用による人員確保と教育を行い、約 100 名体制となった。

II. 外部機関との連携と学内臨床研究組織構築

当院から、医薬品医療機器総合機構（PMDA）へは、医師をはじめ臨床研究試験部より薬剤師の派遣を継続的に行っている。

臨床研究体制の整備として、事業期間内に医療法が改定されたことから、それらに対応して既存の委員会や教育システム、研究計画の作成への関与方法、SOP の見直しを行った。また品質管理システム（QMS）の体制を導入するため、平成 27 年度より準備を開始し、平成 28 年度中に臨床研究実施における QMS の体制、フローを確立し、周知を行った。データ管理システムは、本事業内に医師主導治験へ対応可能なシステムを導入した。また医師主導臨床研究へ対応可能なシステムを導入し人員を確保し、臨床研究データセンターとして拡充した。モニタリングは、人材確保と教育により、多施設医師主導治験や先進医療等への対応を拡大した。医師主導臨床研究のモニタリングについては、指針の改定に対応して臨床研究データセンターを活用した体制を構築した。

III. 実践

当院の研究者が研究代表者となり臨床試験部が協働して実施した医師主導治験は増加し、うちいくつかの試験は治験終了、申請準備へと進んだ。先進医療の支援も継続して行い、また「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」への対応の支援を行った。

海外との連携では、国際共同試験に向けた準備（ARO 主導型臨床試験）は、継続して情報共有を行っている。またアジアのネットワークにおいては、共同研究の実施に向け、対象疾患の専門家や被験者の有無等情報交換を行った。

国内の他研究機関との連携では、研究計画の立案段階から参画し、先進医療 B の臨床試験の開始に至った。また、非臨床試験の段階から参画した研究もあり、臨床研究へ進めるために、協働して予算の確保、進捗管理等を行っている。

被験者保護については、治験について分かりやすいパンフレットの作成を行い、病院の相談窓口へ臨床研究に関する相談受付を明記し、対応フローを整備した。臨床試験部のホームページの改訂を行い、一般の方によりアクセスしやすいものとした。

I. Education

For an accomplishment of precise clinical research, it is important that faculty leadership and project leadership have a relationship of equal and trust. Project leader is the most important rule to bring up a clinical research. Moreover, training and appointing of data managers, monitors, biostatisticians, auditors, clinical research coordinators and any other staff are essential as a team of clinical research. When this project started on, our clinical research center staff were 44 employees. We employed the person with enterprise experience or graduate from the six-year Pharmacy school or master of science. These day, our staff are the approximately 100 employees. We had established the carrier pass program for young staff as a specialized clinical research medical staff.

II. Cooperation with external institute and construction of Chiba University Clinical Research Organization

Under the Chiba University and the pharmaceuticals and medical devices Agency (PMDA) personal exchange program, two staff who belongs to Chiba ARO has worked as new drug reviewer for 2 years.

Because of revision of Health care law, we had improved clinical research management committee, educational system and standard operating procedures. We had established quality management system (QMS) and received training about QMS at clinical research center.

We had expanded and improved the Clinical Research Data Center into investigator initiate studies (IIS) since 2013. We also had expanded monitoring division for multi-center clinical trials and advanced medical care. We utilize the Clinical Research Data Center for risk based monitoring of IIS.

III. Action

investigator initiate trials(IIT) must be conducted under the investigator and clinical research staff strong collaboration. This collaboration makes not only the number of registration trial but also the number of IIS increase.

Challenge of the ARO globalization is necessary to run multiregional clinical trial. We have been trying to start the global clinical trial for the development of new medicine in Japan. We also have started to plan a clinical research in cooperation in Asia.

Collaboration with the extramural institute leads the core research center as a center of clinical trial network. We had established the supporting team of these extramural institute clinical trial.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 12件）

1. Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kohara N, Hirata K, Nishiyama K, Yabe I, Kaida KI, Suzuki N, Nodera H, Tsuji S, Koike H, Kira JI, Hanaoka H, Kusunoki S, Kuwabara S; JET-GBS Group. A Prospective, Multicenter, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients with Guillain-Barré Syndrome (GBS): Protocol of Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS). JMIR Res Protoc. 2016, 5(4), e210.
2. Nishi T, Kitahara H, Fujimoto Y, Nakayama T, Sugimoto K, Nagashima K, Hanaoka H, Kobayashi Y. Efficacy of intravenous nicorandil for fractional flow reserve assessment: study protocol for a crossover randomised trial. BMJ Open. 2016, 6(11):e012737.

3. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, [Hanaoka H](#), Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016, 15(11), 1129-1137.
4. Mitsunashi A, Sato Y, Kiyokawa T, Koshizaka M, [Hanaoka H](#), Shozu M. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2016, 27(2), 262-266.
5. Yoshinaga N, Matsuki S, Niitsu T, Sato Y, Tanaka M, Ibuki H, Takanashi R, Ohshiro K, Ohshima F, Asano K, Kobori O, Yoshimura K, Hirano Y, Sawaguchi K, Koshizaka M, [Hanaoka H](#), Nakagawa A, Nakazato M, Iyo M, Shimizu E. Cognitive Behavioral Therapy for Patients with Social Anxiety Disorder Who Remain Symptomatic following Antidepressant Treatment: A Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2016, 85(4), 208-217.
6. Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, [Hanaoka H](#), Kuwabara S; J-POST Trial study investigators. Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open.* 2015, 5, e007330.
7. Aoyagi R, Hamada H, Sato Y, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Nagashima K, Terauchi M, Terai M, Hanaoka H, Hata A; KAICA Trial Investigators. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial). *BMJ Open.* 2015, 5(12), e009562.
8. Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto Y, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, Kuwabara S. A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015, 16, 353-358.
9. Nishi T, Ariyoshi N, Nakayama T, Fujimoto Y, Sugimoto K, Takahara M, Wakabayashi S, Koshizaka M, [Hanaoka H](#), Kobayashi Y. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in Japanese patients with stable coronary artery disease. *Circ J.* 2015, 79, 2439-2444.
10. Misawa S, Sato Y, Katayama K, [Hanaoka H](#), Sawai S, Beppu M, Nomura F, Shibuya K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Watanabe K, Amino H, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Nakaseko C, Kuwabara S. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2015, 5, e009157.
11. Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O,

- Hashimoto M, Suda K, Kajino T, Ueda H, Ito Y, Ueta T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M. Multicenter prospective nonrandomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: analyses of follow-up cases after at least 1 year. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014, 39, 213-219.
12. 国府田正雄, 古矢丈雄, 花岡英紀, 山崎正志. 頸部脊髄症に対する再生医療—G-CSF 神経保護療法の医師主導型自主臨床試験—. *MB Orthop*, 2014, 27(2), 79-83.
 13. 山崎正志, 國府田正雄, 古矢丈雄, 高橋宏, 藤由崇之, 佐久間毅, 加藤啓, 稲田大悟, 神谷光史郎, 橋本光宏, 林浩一, 川辺純子, 山内友規, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 染谷幸男, 鎌田尊人, 池田修, 橋本将行, 大河昭彦, 須田浩太, 揖野知道, 上田明希, 伊藤康夫, 植田尊善, 花岡英紀, 高橋和久: 運動器再生医療研究の最先端 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 医師主導型自主臨床試験. *日整会誌*, 2014, 88(4), 224-229.
 14. Yoshinaga N, Niitsu T, Hanaoka H, Sato Y, Ohshima F, Matsuki S, Kobori O, Nakazato M, Nakagawa A, Iyo M, Shimizu E. Strategy for treating selective serotonin reuptake inhibitor-resistant social anxiety disorder in the clinical setting: a randomised controlled trial protocol of cognitive behavioural therapy in combination with conventional treatment. *BMJ Open*. 2013, 3, e002242.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 臨床研究センターおよび臨床試験外来の開設, ポスター, 荒屋敷亮子, 金子洋子, 谷岡恭子, 齋藤美和, マーケン恭子, 大木純子, 大野洋子, 伊藤宏美, 田所由紀子, 花岡英紀, 第 14 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2014 in 浜松, 2014/10/4-5, 国内.
2. 臨床経験のない新入職員への臨床研究コーディネーター室での教育, ポスター, 稲又千香子, 金子洋子, 並木一枝, 齋藤美和, 渡辺千穂, 神崎朗子, 佐久間郁, 石井知里, 荒屋敷亮子, 花岡英紀, 第 14 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2014 in 浜松, 2014/10/4-5, 国内.
3. 薬剤師 CRC による試験薬の院内調整への取り組み, ポスター, 佐野弘和, 小林えり, 近藤夏未, 鈴木佐知子, 高塚美玲, 阿多郁子, 青柳玲子, 花岡英紀, 第 14 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2014 in 浜松, 2014/10/4-5, 国内.
4. アカデミック臨床研究機関 (ARO) によるクロウ・フカセ症候群 (POEMS 症候群) などを対象とした医師主導治験の計画立案から治験届まで, ポスター, 花岡英紀, 青柳玲子, 三澤園子, 桑原聡, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013/12/4-6, 国内.
5. 医師主導治験の実施上の具体的事例の問題点とその解決策, ポスター, 青柳玲子, 花岡英紀, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013/12/4-6, 国内.
6. 企業による治験・製造販売後臨床試験の委託を受けて ARO が自施設を対象とするモニタリングを実施する上で留意すべきこと, 藤居靖久, 上元純平, 山口眞美, 大野彩, 寺内萌, 夏彦, 山本晃司, 花岡英紀, 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 2014/12/4-6, 国内.
7. 千葉大学における臨床試験の教育と人材育成について, ポスター, 青柳玲子, 永井榮一, 小林枝理香, 大原璃恵, 山崎淳美, 中根由布子, 大久保真春, 花岡英紀, 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 2014/12/4-6, 国内.

8. 国立大学病院における臨床研究センターの運用の実際と課題, ポスター, 越坂理也, 佐藤喬俊, 永井榮一, 花岡英紀, 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 2014/12/4-6, 国内.
9. 新設データセンターにおけるデータ入力精度の現状と課題, ポスター, 澤口恭子, 越坂理也, 佐藤喬俊, 永井榮一, 長島健悟, 服部洋子, 花岡英紀, 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 2014/12/4-6, 国内.
10. 薬剤師の考える効率の良い試験薬の管理-ボトル試験薬からの考察-, ポスター, 1. 鎌田健吾, 高塚美玲, 小林えり, 近藤夏未, 鈴木佐知子, 青柳玲子, 花岡英紀, 第 15 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE、2015/9/12-13, 国内.
11. 臨床研究センター開設に伴う治療室の運用に関する検討, ポスター, 伊藤宏美, 齋藤美和, 稲又千香子, 大木純子, 神崎朗子, 大野洋子, マーケン恭子, 佐久間郁, 荒屋敷亮子, 花岡英紀, 第 15 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE、2015/9/12-13, 国内.
12. CRC の評価指標の検討-CRC 用クリニカルラダー作成の試み 第 3 報, ポスター, 荒屋敷亮子, 金子洋子, 稲又千香子, 谷岡恭子, 渡辺千穂, 齋藤美和, 並木一枝, 石井知里, 青柳玲子, 花岡英紀, 第 15 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE、2015/9/12-13, 国内.
13. 臨床研究をはじめめるために必要な基礎, 口頭, 花岡英紀, 第 130 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 シンポジウム 1, 2015/10/24-25, 国内.
14. 臨床研究における対話と協働-本学における実践, 口頭, 花岡英紀, 第 27 回日本生命倫理学会年次大会 大会企画シンポジウム, 2015/11/28-29, 国内.
15. 医師主導治験における症例登録促進を目指したネットワークの構築, 口頭, 藤居靖久, 寺内萌, 夏彦, 上元純平, 国忠俊哉, 大野彩, 小塩睦美, 花岡英紀, 羽田明, 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会, 2015/12/9-11, 国内.
16. 大学病院臨床試験アライアンス事業におけるモニタリングスキル講習会の取り組み, 口頭, 藤居靖久, 夏彦, 上元純平, 小塩睦美, 国忠俊哉, 花岡英紀, 山田未奈子, 増子寿久, 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会, 2015/12/9-11, 国内.
17. 自主臨床試験における CRF・クエリ回収時間とクエリ内容の分析~RBM の実施に向けて~, ポスター, 堀内優子, 花輪道子, 種村菜奈枝, 服部洋子, 金井貴子, 宮原恵美子, 菊地梨沙, 花岡英紀, 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会, 2015/12/9-11, 国内.
18. 中学校理科授業における治験・臨床研究に関する実験授業の開発, ポスター, 島津実伸, 永井榮一, 菅原岳史, 戸金悠, 伊藤毅, 丸祐一, 花岡英紀, 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会, 2015/12/9-11, 国内.
19. 臨床研究の品質確保にむけた研究者およびスタッフ教育・研修について, ポスター, 永井榮一, 坪井満美子, 小林枝里香, 片山加奈子, 山崎淳美, 青柳玲子, 中根由布子, 大久保真春, 島津実伸, 佐藤喬俊, 花岡英紀, 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会, 2015/12/9-11, 国内.
20. 千葉大学医学部附属病院における遮蔽試験の運用について, ポスター, 高塚美玲, 伊藤宏美, 神崎朗子, 近藤夏未, 鎌田健吾, 鈴木佐知子, 杉本延子, 青柳玲子, 石井伊都子, 花岡英紀, 第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016 in 大宮、2016/9/18, 国内.
21. 臨床試験実施時における有害事象の早期発見のための通院治療室との連携について ~体制づくりとツール作成~, ポスター, 齋藤美和, 並木一枝, 田所由起子, 荒屋敷亮子, 金子洋子, 佐久間郁, 小林えり, 佐藤絵美, 奥朋子, 花岡英紀, 第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016 in 大宮、2016/9/18, 国内.

22. CRCのキャリアアンケートアップについてーアンケート結果からの一考察ー, ポスター, 金子洋子, 荒屋敷亮子, 稲又千香子, 渡辺千穂, 近藤夏未, 大野洋子, 石井千里, 谷岡恭子, 大木純子, 花岡英紀, 第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016 in 大宮, 2016/9/18, 国内.
23. 千葉大学医学部附属病院における臨床研究の品質確保への取り組み実績, ポスター, 竹村亮, 菅原岳史, 長井万恵, 伊藤明人, 石田俊和, 仲田巧, 根岸まゆみ, 佐久間一基, 花岡英紀, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/1, 国内.
24. アライアンス事業における CRC 実務英語講座の取り組み, ポスター, 藤井靖久, 花岡英紀, 増子寿久, 鈴木由加利, 中川正和, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/1, 国内.
25. 川崎病を対象とした臨床試験の比較と承認について 重症川崎病に対する医師主導治験の事例より, ポスター, 青柳玲子, 寺内萌, 安田優耶, 花岡英紀, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/1, 国内.
26. 要指導医薬品の使用実態試験 (AUT) の実施に関するガイドラインの作成に向けた研究, ポスター, 堀内優子, 種村菜奈枝, 小林枝里香, 花岡英紀, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/2, 国内.
27. 希少疾病における医師主導治験のプロジェクトマネジメント Crow-Fukase 症候群に対するサリドマイド適応拡大 4 試験と臨床性能試験より, ポスター, 片山加奈子, 三澤園子, 青柳玲子, 佐藤喬俊, 桑原聡, 花岡英紀, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/2, 国内.
28. 質の高いプロトコール作成のための現在の取り組みと今後の課題, 山口眞美, 青柳玲子, 菅原岳史, 前田敏郎, 大久保真春, 花岡英紀, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/3, 国内.
29. 小学生を対象とした治験・臨床研究に関する実験授業の開発 (第 1 報), ポスター, 島津実伸, 永井榮一, 丸岡大介, 戸金悠, 花岡英紀, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/3, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「集中力を高める新しいくすり「新薬 X」の臨床試験に挑戦しよう!」, 島津実伸, 前田敏郎, 永井榮一, 千葉中学実験教室, 2016/1/18, 1/25, 2/9, 国内.
2. レモンがあまい? ～「味」を調べて体のフシギにせまろう!～, 佐久間一基, 花岡英紀, 亥鼻実験教室, 2016/11/3, 国内.
3. 「集中力を高める新しいくすり「新薬 X」の臨床試験に挑戦しよう!」, 鈴木英一郎, 島津実伸, 前田敏郎, 永井榮一, 花岡英紀, 千葉中学実験教室, 2016/1/15, 1/20, 2/5, 国内.
4. レモンはあまい? ～「味」を調べて体のフシギにせまろう!～, 丸岡大介, 花岡英紀, 亥鼻実験教室, 2015/10/31, 国内.
5. 治験を知ろう, 花岡英紀. 日本経済新聞 夕刊, 2015/3/17, 国内.
6. 「集中力を高める新しいくすり「新薬 X」の臨床試験に挑戦しよう!」, 島津実伸, 菅原岳史, 永井榮一, 花岡英紀, 千葉中学実験教室, 2015/1/15, 1/20, 2/5, 国内.
7. からだの仕組みを知ろう ～君も研究者だ～, 丸岡大介, 花岡英紀, 亥鼻実験教室, 2014/11/1, 国内.
8. 新しい治療法を開発する、臨床試験に挑戦しよう, 関本匡, 川瀬貴之, 永井榮一, 花岡英紀, 千葉中学実験教室, 2014/1/17, 1/21, 2/20, 国内.

9. からだの仕組みを知ろう ～君も研究者だ～, 横尾英孝, 花岡英紀, 亥鼻実験教室, 2013/11/2, 国内.
10. 新しい治療法を開発する、臨床試験に挑戦しよう, 川瀬貴之, 花岡英紀, 千葉中学実験教室, 2013/1/15, 1/22, 2/21, 国内.

(4) 特許出願

なし