

## 薬物治療学研究室

教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，高血圧，レギュラトリーサイエンス

### 教育・研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。研究室の名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学という新薬開発のための臨床試験，すなわち治験を中心に扱う分野であるという認識が一部にある。当研究室では，治験に特に重点を置くのではなく，薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

#### I. スタチン類の有害事象を検討するケース・コホート研究

スタチン類（HMG-CoA還元酵素阻害薬）は高脂血症治療薬として広く使用されているが，横紋筋融解症等の筋障害や肝障害，腎障害などの副作用を有する。そこで，各種スタチンの日本人における筋・肝・腎に関する有害事象の発生割合と血清脂質への効果を明らかにし，これらを異なるスタチン間で比較することを目的としている。本研究では，対象患者集団（コホート）のうち，有害事象の有無については対象患者全員について情報を得るが，これ以外の詳細な情報についてはイベントのあったケースとランダムに抽出された一部の非ケース（対象集団の約5%からなるサブコホート）から得るケース・コホート研究のデザインを採用した。

現在はスタチン使用者を68施設から約7,000人の登録を得て大規模な調査を行い，現在論文を投稿している。

#### II. SS-MIX 標準ストレージを活用した研究

スタチン類の有害事象に関する研究には数年の歳月を要した。薬剤疫学研究実践の効率化のためのSS-MIX（Standardized Structured Medical record Information eXchange）を用いた研究推進のための検討会（日本薬剤疫学会，日本臨床薬理学会，日本医療情報学会，日本臨床試験研究会，日本製薬団体連合会，米国研究製薬工業協会，欧州製薬団体連合会）を立ち上げ，提言をまとめ公表した。（<http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/SSMIX-20121116up.pdf>）

### III. 治験に関する活動

本学では1999年2月に治験管理室が開設された。現在7名の臨床研究コーディネーターが活動している。臨床研究コーディネーターは当初治験コーディネーターといわれていたが，現在は治験に留まらず臨床研究全般を扱うように努めている。また，本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い，2003年以来，新規依頼の治験のすべてに治験コーディネーターを導入することができた。

厚生労働省は2007年度に「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し，治験環境の整備・充実を図り，国際競争力のある研究開発環境を整備することを目的として，治験拠点病院活性化事業を行った。このプログラムにより，CRCを増員強化し，従来設けていなかった職種であるデータマネジャーを新たに雇用した。また，治験の手続きのIT化を行っている。

#### 「点検・評価」

##### 1. 研究

F3病棟にclinical laboratoryがあり，ここで患者あるいは健常者を対象に高血圧の治療薬に関する人体薬理学的研究を行っていた。2003年4月に当研究室はF3病棟から外来棟（6A）に移転したため，従来のようなヒトを対象とした研究の継続は困難となった。このような状況を踏まえ，研究活動の中心を降圧薬に関する臨床試験へと変更した。その後，研究対象に薬剤疫学研究を加えた。

薬剤疫学研究である「糖尿病を伴った高血圧における降圧薬の使用実態」に関する研究は終了し論文を発表した。その後，スタチン類に関する研究を行い，現在論文を投稿している。

臨床試験，薬剤疫学研究いずれも多くの施設の参加と長い期間を要する研究である。

##### 2. 教育

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9～10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが，1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活し，2010年度からは8コマに増え充実してきた。薬物療法抜きでの現代医療は考えられない中では，臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

今年度は，研究室配属の学生3名を受け入れ，臨床試験及びEBMの教育を行った。

##### 3. 臨床試験支援センターの運営

2008年3月に治験管理室はB棟2階からC棟地

下1階へ移転し、名称は臨床試験支援センターと改称された。

2012年度は治験コーディネーター7名、臨床試験支援センター専属の事務局員3名が活動しており、当院における治験実施の環境は満足すべき状況にある。また、支援対象を治験に限らず、臨床研究全般を推進する施設に発展すべく、自主研究の支援も行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, Suga H, Mimura T, Kimura Y (Shin Kashiwa Clinic), Kanazawa Y, Yokota T, Sakamoto M, Ishizawa S, Nishimura R, Kurata H, Tanno Y, Tojo K, Kageyama S, Ohkido I, Utsunomiya K, Hosoya T. Interactions between serum vitamin D levels and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2012; 7(12): e51171.
  - 2) Kawamori R (Juntendo University), Kaku K (Kawasaki Medical School), Hanafusa T (Osaka Medical College), Kashiwabara D (Dainippon Sumitomo Pharma), Kageyama S, Hotta N (Chubu Rosai Hospital). Efficacy and safety of repaglinide vs nateglinide for treatment of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2012; 3(3): 302-8.
  - 3) 渡邊裕司<sup>1)</sup>, 景山 茂, 楠岡英雄(大阪医療センター), 藤原康弘<sup>2,3)</sup>, 小野俊介(東大), 斉藤和幸<sup>4)</sup>, 中村秀文(国立成育医療研究センター), 山本晴子(国立循環器病研究センター), 笠井宏委(京大), 川島弓枝(滋賀医大), 米盛 勸<sup>2)</sup>(国立がんセンター), 山本 学(日本医師会治験促進センター), 栗原千絵子(放射線医学総合研究所), 中島唯善<sup>5)</sup>, 青木 寛<sup>5)</sup>(日本製薬工業協会), 可知茂男<sup>1)</sup>, 鈴木千恵子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>浜松医大), 中山智紀<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>厚労省), 近藤恵美子<sup>4)</sup>, 星 順子<sup>4)</sup>(<sup>4</sup>医薬品医療機器総合機構). 治験と臨床研究の新しい潮流 国内動向医師主導治験の現状と課題. *臨評価* 2012; 40(1): 5-18.
  - 4) 栗原千絵子(放射線医学総合研究所), 景山 茂. 「共同IRB」をめぐる日米欧州アジアの状況. *臨評価* 2013; 40(2): 419-34.
- するための方策. *Circulation* 2012; 2(11): 87-90.
- ### III. 学会発表
- 1) 瀧謙太郎, 西村理明, 横田太持, 辻野大介助, 比企能人, 石澤 将, 金澤 康, 宮下 弓, 森本 彩, 五十子大雅, 細谷 工, 坂本昌也, 井坂 剛, 荏原 太, 坂本敬子, 根本昌実, 三浦順子, 蔵田英明, 東條克能, 石井賢治, 横田邦信, 前田俊彦, 景山 茂, 宮本幸夫, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 高血圧合併2型糖尿病患者におけるアンギオテンシンII受容体拮抗薬投与による2D/3D頸部超音波を用いた動脈硬化進展抑制効果の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1): S-359]
  - 2) 庵谷勝久(大日本住友製薬), 河盛隆造(順天堂大), 加来浩平(川崎医大), 花房俊明(大阪医大), 景山 茂, 堀田 豊(中部ろうさい病院). 速効型インスリン分泌促進剤シュアポスト錠のビッグナイド系薬剤併用における有用性の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 5(Suppl.1): S-364]
  - 3) 及川達也(大日本住友製薬), 河盛隆造(順天堂大), 加来浩平(川崎医大), 花房俊明(大阪医大), 景山 茂, 堀田 饒(中部ろうさい病院). 速効型インスリン分泌促進剤シュアポスト錠のチアゾリジン系薬剤併用における有用性の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1): S-364]
  - 4) 秋山典子<sup>1)</sup>, 柏木厚典(滋賀医大), 門倉 健<sup>1)</sup>, 宇津野陸<sup>1)</sup>, 数田健一<sup>1)</sup>, 吉田 哲<sup>1)</sup>, 長瀬逸郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>アステラス製薬), 景山 茂. 新規SGLT2選択的阻害薬イブラグリフロジンの2型糖尿病患者における尿中グルコース排泄量及び血糖日内変動の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1): S-365]
  - 5) Kageyama S, Kitamura M, Kokan A (Eli Lilly Japan), Kubota K (University of Tokyo), Kurata H, Matsui K (CMIC), Ooba N, Orii T (NTT Medical Center), Sato T, Shimodozono Y, Shina E, Yaju Y, Yamaguchi T, Yoshida H. Comparative safety of statins in Japanese patients: a short-term prospective case-cohort study. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Barcelona, Aug. [Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21(Suppl.3): 270]
  - 6) 景山 茂. (シンポジウム13: 日本高血圧学会/日本臨床薬理学会共催シンポジウム) The lower, the better は本当に正しいのか? 降圧目標値は本当に達成可能なのか? 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 宜野湾, 11月. [臨床薬理 2012; 43(Suppl.): S163]

### II. 総 説

- 1) 景山 茂. 【配合剤の現状と展望】配合剤の歴史的経緯と日米欧の状況. *カレントセラピー* 2012; 30(12): 8-11.
- 2) 景山 茂. 【群雄割拠の降圧薬 - beyond blood pressure effect は真か嘘か】オープン試験の信頼性を保証

- 7) Kageyama S. (BPS/JSCPT Joint Symposium1) How should be regulations on investigator-initiated clinical trials? 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 宜野湾, 11月.
- 8) 大場延浩<sup>1)</sup>, 折井孝男 (NTT 東日本関東病院), 景山 茂, 北村正樹, 久保田潔<sup>1)</sup>, 蔵田英明, 古閑 晃 (日本イーライリリー), 佐藤嗣道<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東大), 椎名恵美子 (DRSU Japan), 下堂蘭権洋 (鹿児島大), 松井研一 (シミック), 山口拓洋 (東北大), 吉田 博. スタチン系薬剤に関する薬剤疫学研究 (JSS) スタチン間のイベント発生率比の推定. 日本薬剤疫学会第18回学術総会. 東京, 11月. [日薬剤疫会抄集 2012:18回:41-2]

## V. その他

- 1) 景山 茂. II. 分担研究報告書 1. 医師主導治験制度に関する研究. 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:医師主導治験の運用に関する研究:平成23年度総括・分担研究報告書 2012:17-21.
- 2) 景山 茂. 【あなたも名医! 高血圧, 再整理 がっちり押さえたい最新の診療方法】(第3章) 高血圧の外來での薬物治療はどうする? 主な降圧薬の特徴と使用法  $\alpha$ 遮断薬. jmed mook 2012:20:82-4.
- 3) 古閑 晃 (日本イーライリリー), 甲斐靖彦 (参天製薬), 景山 茂, 久保田潔<sup>1)</sup>, 津谷喜一郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東大), 西 利道 (大原薬品工業), 前田 玲 (米国製薬研究工業協会), 政田幹夫 (福井大), 宮川 功 (武田薬品工業). 米国における Postmarketing Requirements と日本における市販後の研究に関する比較と提言 米国と日本の市販後研究の比較と日本の安全性監視計画への提言に関するタクスフォースからの最終報告. 薬剤疫 2012:17(1):55-66.
- 4) 景山 茂. グローバル臨床試験の実施と課題 代謝性疾患について 糖尿病を中心に. 臨評価 2012:40(1):144-9.
- 5) 景山 茂. 臨床研究のための生物統計の基礎 (第1回). 日臨内科医会誌 2013:27(5):646-8.

## 分子疫学研究室

教授: 栗原 敏

(兼任)

准教授: 浦島 充佳 癌分子分類, 臍帯血研究, 疾病素因, 統計学

### 教育・研究概要

#### I. 研究内容

人は同じように見えても, ある人は病気になり, ある人は病気にならない。また同じ病名でも, 病理組織像が同じでも, ある患者は治癒し, ある患者は不幸な転帰をたどる。これは, 実験研究だけでは解明されないし, かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ, 新しい臨床研究の分野を切り開くことにより, この点を解明していく。特に数年間ビタミンDとその受容体遺伝子多型解析, ゲノム研究を含めた病気の分子分類を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え, 分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で, 仮説設定, 研究デザイン, 研究計画書, データモニター, 統計ソフト (STATA) を用いての解析, 英語論文作成を体験する。並行して, 週に1回のラボミーティングにより疫学, 生物統計学の基礎, プレゼンテーション能力, コミュニケーション能力, 英語能力を養わせる。

#### II. 研究課題

##### 1. 介入研究

ビタミンDを用いた二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験

- 1) 肺癌患者を対象とした術後再発予防試験 (ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 2) 消化器癌患者を対象とした術後再発予防試験 (ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 3) パーキンソン病神経症状改善試験 (ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 4) アトピー性疾患発症抑制試験
- 5) 喘息発症予防試験
- 6) ステロイド吸入未使用患者喘息発作予防試験
- 7) 喘息発作予防試験

##### 2. 観察研究

- 1) DNAコピー数多型が糖尿病患者の腎合併症