

厚生労働科学研究費補助金
臨床研究基盤整備推進研究事業

多施設臨床研究ネットワークの中核機能を担う

クリニカルリサーチセンターの整備

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 武 林 亨

平成19（2007）年3月

目 次

総括・分担研究報告

1. 治験・臨床研究に関する環境整備と実施体制の充実 3
2. 人材の確保と育成 23
3. 臨床研究に関する教育の仕組みの構築 27

厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業
多施設臨床研究ネットワークの中核機能を担うクリニカルリサーチセンターの整備

総括・分担研究報告書

治験・臨床研究に関する環境整備と実施体制の充実

| | | |
|-------|-------|---|
| 主任研究者 | 武林 亨 | 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授 |
| | 池田康夫 | 慶應義塾大学医学部長・内科学教授 |
| 分担研究者 | 相川直樹 | 慶應義塾大学医学部救急部教授 |
| | | 慶應義塾大学病院長・治験管理センター長 |
| | 相磯貞和 | 慶應義塾大学医学部長補佐・解剖学教授 |
| | 池上直己 | 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教授 |
| | 大前和幸 | 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授 |
| | 河上 裕 | 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所教授 |
| | 久保田哲朗 | 慶應義塾大学医学部包括先進医療センター教授 |
| | 谷川原祐介 | 慶應義塾大学医学部薬剤部教授 |
| | 椿 広計 | 筑波大学大学院ビジネス科学研究科 (併) 情報システム研究機構統計数理研究所 |
| | 半田 誠 | 慶應義塾大学医学部輸血細胞療法部助教授 |
| | 日比紀文 | 慶應義塾大学医学部内科学教授 |
| | 安井正人 | 慶應義塾大学医学部薬理学教授 |

研究要旨： 医学部・病院が一体となり、治験・臨床研究・治験ネットワークの中尾事務局の役割を果たすクリニカルリサーチセンターを設置した。同時に、同センター内にデータセンターを整備し、コーディネーティング機能とデータ管理機能を提供することとした。

A. 研究目的

新 GCP の施行や ICH 指針に基づく外国臨床試験データの受け入れ・活用の拡大の流れを受け、日本の治験届出数は減少したままであり、日本の治験空洞化や日本発の臨床医学エビデンスが少ないことが指摘されている。しかし、治験・臨床研究は日本発の新医薬品・先進医療技術開発に不可欠であることから、「治験活性化3カ年計画」の策定や「医師主導治験」

の制度化が行われ、また倫理的側面についても「臨床研究に関する倫理指針」「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」等が作成され、治験の円滑な実施の推進が図られてきた。しかし依然治験にかかる期間・コストの競争力不足や治験・臨床研究実施体制を充実させる人材育成の必要性は解決されていない。そのため、大学・医療機関側が治験・臨床研究を確実に実施する体制

を整備することが強く求められている。

申請者所属機関は、新たな病因解明や治療方法の基礎研究での多くの先端的成果を挙げ、かつ関東圏に80を超える関連施設を含めた豊富な医療資源・患者数を保持し人材交流も活発であることから、積極的にエビデンスを発信できる地域臨床研究ネットワークの中核組織としての役割が期待できる。そのためには、医師・研究者が治験・臨床研究に注力できる環境整備と実施体制の充実、(2)広範な臨床研究ネットワークの基盤となるデータ管理システムの導入と症例データベースの構築が必要である。

B. 研究方法

(1) 医学部・病院が一体となった臨床研究・治験実施の仕組みの構築

わが国の治験・臨床研究の現状、ならびに将来展望を検討し、研究教育機関である医学・高度な医療を提供する医療機関である大学病院をもつ機関に相応しい臨床研究・治験実施の仕組みについて検討した。

(2) データセンター機能の確立

新薬開発のための治験をはじめ、ヒトを対象とする臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則の遵守はもちろん、1996年5月の日米欧3極医薬品規制調和国際会議

(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of

Pharmaceuticals for Human Use, ICH)における合意を受け、我が国でも1997年3月の厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(いわゆる省令GCP)および中央薬事審議会答申第40号「医薬品の臨床試験の基準」(いわゆる答申GCP)が発令され、その遵守が求められることとなった。とりわけ後者においては、その8-1-11「データの取扱い」第1項にて「電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての治験依頼者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること(すなわちバリデーションされること)。」と規定され、臨床試験のデータ管理にコンピュータ化システムを用いる際には、その機能全般に関するバリデーションを事前に行うことが求められている。一方、米国においても1997年3月に定められた連邦行政法令集Title 21 Code of Federal Regulations, Part 11 (21 CFR Part 11) ” Electronic Records; Electronic Signatures” において、コンピュータ化データ管理システムに対する要求が挙げられており、これを受けてFDAおよび関連諸部局が1999年4月に発行した” Guidance for Industry, Computerized Systems Used in Clinical Trials” では、具体的に電子的なデータ処理に関する詳しい要求事項が記されている。こうした諸規定に加え、近年は臨床試験データに関する世界標準のデータ交換規格等への迅速な対応、臨床試験のグローバル化・迅速化への対応、さらには治験のみなら

ず医師主導の自主臨床試験においても、GCP に準じた高水準の臨床試験データ管理の実施が国際的にも求められている。

しかしながら、これらの要求を満たした臨床試験データ管理システムの構築およびバリデーションの実施には、多大な時間、費用および人材の投入が必要であり、製薬企業あるいは大手 CRO 以外の諸機関、特に本来臨床研究の主要な担い手たるべき大学医学部において整備は進んでいないのが現状である。こうした状況は、上記の国内外の要求を満たした臨床試験の実施において大きな障害となっており、我が国における質の高いエビデンス創出、および新薬開発への貢献にはなはだ不都合である。

こうした認識をもとに、慶應 CCR では製薬企業主導と医師主導とを問わず、倫理性・科学性・信頼性の高い国際水準の臨床試験を円滑に実施可能な研究基盤を構築することを目的に、国際標準を満たす臨床試験データ管理システムの構築とそのバリデーション実施を計画し、平成 18 年度中の完了を目標として実施した（図 1、図 2）。

あわせて、症例数の把握を可能とする医療情報システムの導入の可能性についても検討した。

C. 研究結果

（1）臨床研究・治験実施の仕組みの構築

現在のわが国の臨床研究・治験を巡る課題とこれを克服しうる新しい仕組みの

構築が不可欠であることから、本研究事業では、第一に、医学部・大学病院が一体となった治験・臨床研究・トランスレーショナル研究実施体制とこれを支える研究実施支援体制（人材育成システム・データ管理体制・信頼性保証体制）を整備し、これを核として関東圏におけるクリニカルリサーチネットワークを構築し、新しい高度先進医療と画期的創薬の実現に寄与する方針が明らかにされた。

ここでは、治験・臨床研究実施の質・量の観点のみならず、専門職のキャリアパス形成、教育の提供、徹底した情報公開など、常に日本をリードする組織運営を行うこととし、そのために、慶應クリニカルリサーチセンターを設置して、医学部、大学病院が一体となった組織と位置づけ、同時に慶應臨床研究ネットワークの中核組織としての役割も担うこととした。ここでは、医学部、病院あるいはネットワークで実施する治験、臨床研究、トランスレーショナル研究の一元化された受付、管理、契約、経理、倫理審査事務局等の窓口機能を担うものである。

資料 1 「治験・臨床研究の動向と慶應クリニカルリサーチセンター」

（池田康夫発表資料）

第 3 回慶應義塾大学先端科学技術シンポジウム「生命科学基礎研究の迅速な医療応用を目指して」平成 19 年 2 月。

資料 2 “Clinical trials in Japan”

（相川直樹発表資料）

presented in the 27th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; European Society of Intensive Care and Emergency Medicine , Brussels, Belgium; March, 2007.

(2) データセンター機能の確立

最終的な評価の結果、導入した「HITCANDIS/DM」システムはいずれの調査および検査においても満足すべき結果を得たことを確認し、本年度の目標であった臨床試験データ管理システムの構築およびバリデーション実施を成功裏に完了した。

なおバリデーションに際し、以下の文書を作成した。

- 「ユーザ要求仕様書 (User requirement specification, URS)」
- 「システム機能要求仕様書 (Functional requirement specification, FRS)」
- 「コンピュータ化システムのバリデーション基本計画 (Computerized system validation master plan, CVMP)」
- 「ベンダー調査 (Vender audit)」
- 「据付時適格性検査 (Installation qualification, IQ)」
- 「稼動性能適格性検査 (Operational qualification, OQ)」
- 「稼動環境下適格性検査 (Performance qualification, PQ)」

また、症例データベースについては、導入すべきシステムの仕様を検討し、病

院レセプト電算データを活用して症例データベースに変換するシステムの導入を行うこととした。

D. 考察

グローバル治験や医師主導治験等を含む臨床研究を円滑に実施し、プロトコル作成、統計解析、データ管理等を行うことができ、また治験・臨床研究に関するコンサルティング機能を提供できる水準の医療機関であるためには、臨床研究支援組織を医学部・病院の枠組みを超えて整備し、教育機関としての役割、OJT教育を行える医療機関としての環境、質の高い医療を提供でき患者集積性と専門性に秀でた高度医療機関としての役割を併せ持つことが重要であると考えられた。また、治験手続等の実施手続きが円滑に進むよう、事務管理の効率化を図ることが重要と考えられた。

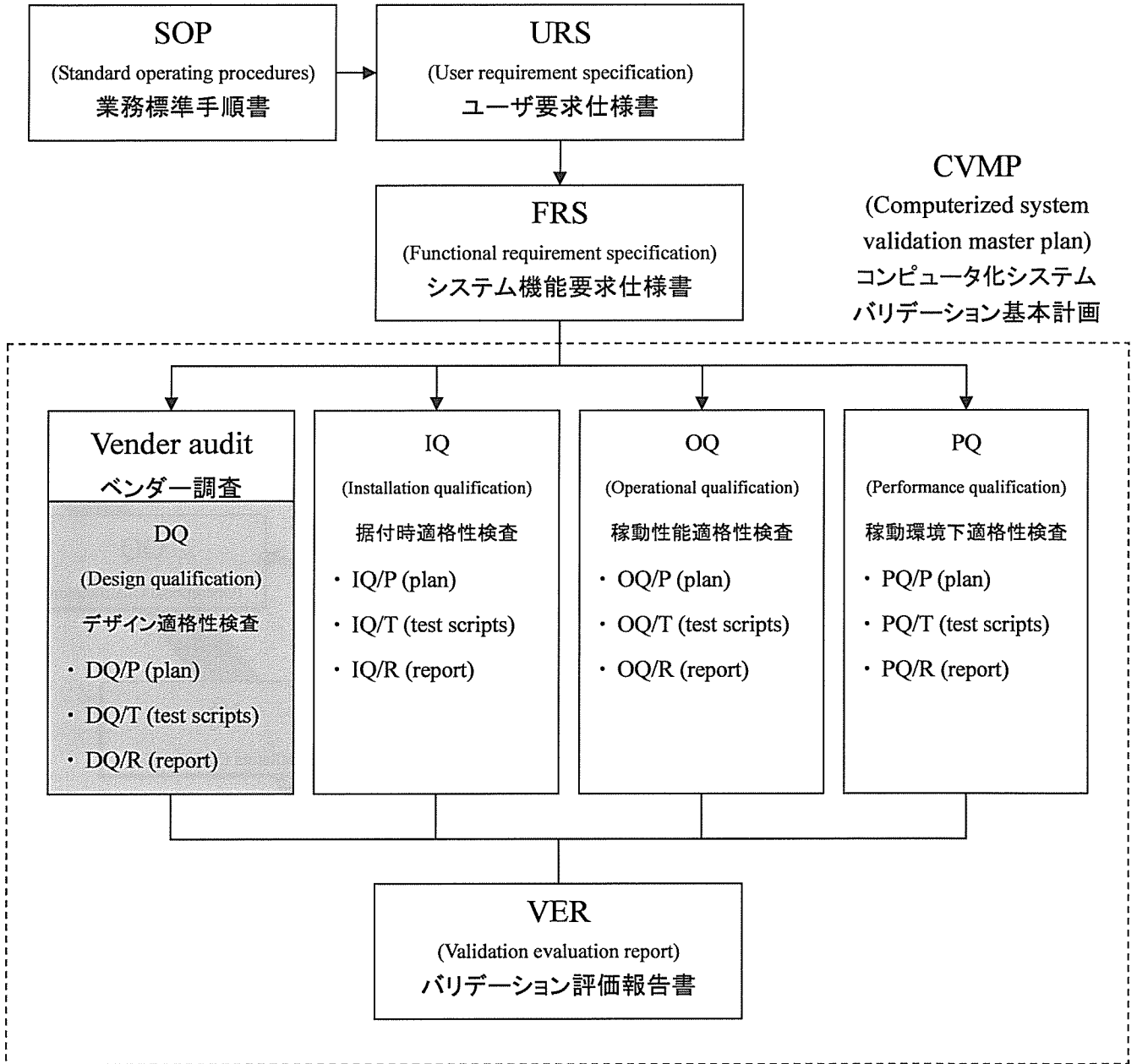
E. 結論

医学部・病院が一体となり、治験・臨床研究・治験ネットワークの中尾事務局の役割を果たすクリニカルリサーチセンターを設置した。同時に、同センター内にデータセンターを整備し、コーディネーティング機能とデータ管理機能を提供することとした。

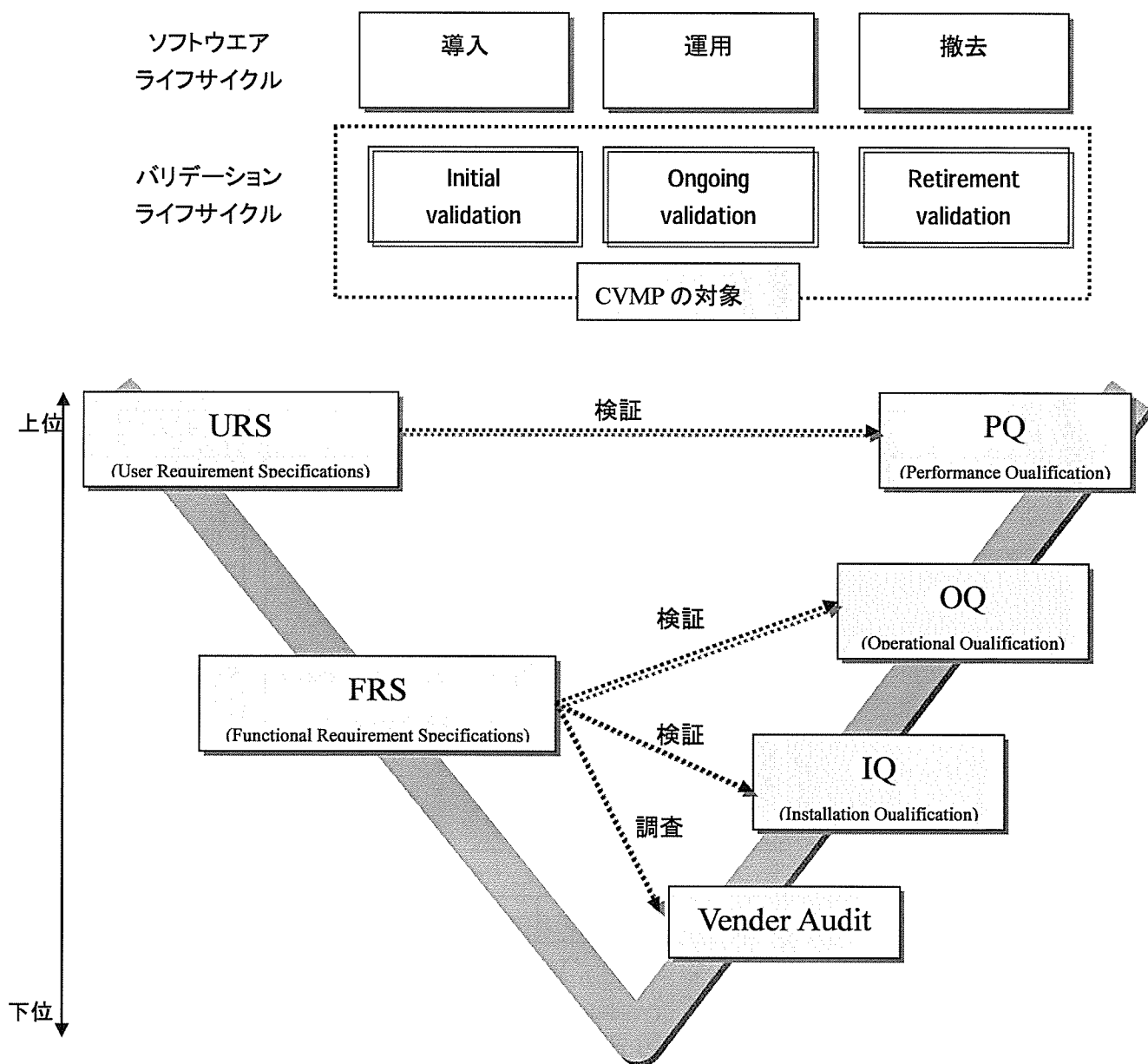
F. 知的所有権の取得状況


特になし。

【図1】コンピュータ化システムのバリデーションに関するロードマップ



【図2】 CVMP の対象とその内容、および URS, FRS との関係 (V-モデル)






**治験・臨床研究の動向と
慶應クリニカルリサーチセンター**


慶應義塾大学医学部
医学部長・内科学教授 池田康夫

1



**わが国における
治験・臨床研究を巡る議論と将来像**

2



わが国の臨床治験の問題点

創薬能力はあるが、開発スピードが遅い

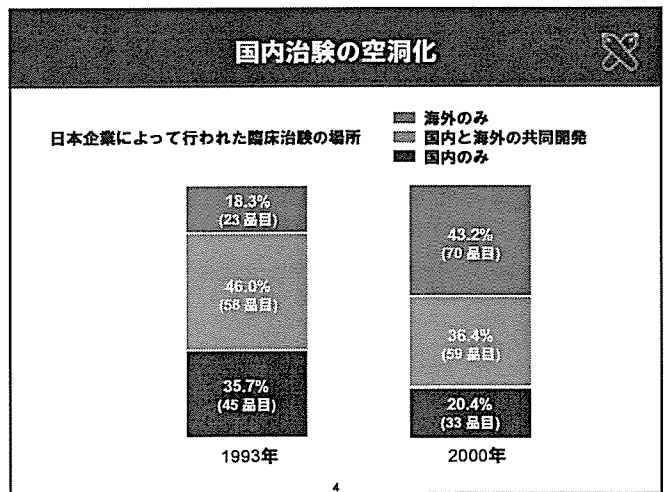
- ・世界の売上げベスト100品目のうち日本オリジナルは、12品目（米、英、スイスに次ぐ）
- ・煩雑な手続き、症例エントリーの遅延、低い医師・被験者の参加意欲、治験相談の遅延

治験に諸外国と比べ費用がかかり過ぎる

↓

治験の海外移行（国内治験の空洞化）

3



「治験のあり方に関する検討会」の概要（2005.3～）



【目的】

治験の信頼性及び被験者の安全性を確保しつつ、円滑に治験を実施するために必要な方策について検討を行う

【検討事項】

- (1) 治験を円滑に実施するために必要な環境整備について
- (2) 治験実施に係る関係者における実務上の負担軽減について

【背景】

- ・ 治験は新医薬品の開発に必要な不可欠なものであることから、これまで「治験活性化3ヵ年計画」の策定や薬事法改正による医師主導治験の制度化等によりその円滑な実施を推進してきているが、一方で、治験実施環境の改善や治験実施に係る関係者における実務上の負担軽減等の課題が指摘されている
- ・ 国内未承認薬の使用については、治験制度を活用することにより保険診療との併用が可能な体制を確立することとしているが、そのためには、治験を確実に遂行するための環境を整備することが必須である

5

治験環境の整備にあたり考慮すべき4つの課題



1. 医療機関における治験実施体制の整備
2. 被験者保護を中心に治験に参加する患者への対応
3. 治験実施企業の組織体制
4. 審査・承認制度を含め治験に関する国の関与

6

治験環境の整備にあたり考慮すべき課題（1）



1. 医療機関における治験実施体制の整備
 - ・ 日本の基幹医療施設における基盤整備
 - ・ 医学教育・卒後臨床研修の課程での教育推進
 - ・ 治験実施医師へのインセンティブ（学術的・経済的）の確立
 - ・ クリニカルリサーチに従事する人材の確保と育成
2. 被験者保護を中心に治験に参加する患者への対応
 - ・ 医療情報の開示、医師・患者関係の変化
 - ・ 治験・臨床研究のリスク・ベネフィットアプローチ
 - ・ 正しい情報の提供
 - ・ 被験者保護や補償の在り方

7

治験環境の整備にあたり考慮すべき課題（2）



3. 治験実施企業の組織体制
 - ・ 医薬品開発の新しい局面
 - ・ 海外データの活用と安全性評価に必要な情報の在り方
 - ・ 薬物代謝・動態の人種差へのアプローチ
4. 審査・承認制度を含め治験に関する国の関与
 - ・ 医薬品医療機器総合機構における審査のスピード化
 - ・ 審査・承認に関する専門家の育成
 - ・ センtralIRB
 - ・ 様式の統一・電子化

8

「次期治験活性化計画検討会」の概要 (2006.5.~)

【目的】
「全国治験活性化3カ年計画」の成果を検証しその結果を踏まえ、次期全国治験活性化計画を策定する

- 【検討事項】
治験を円滑に実施するために必要な環境整備について
- (1) 医療機関の治験実施体制の充実
 - (2) 関係職員等の養成・確保
 - (3) 患者等の治験参加の促進
 - (4) 治験実施企業における取組みの促進
 - (5) 医薬品・医療機器の開発に係る研究開発の推進

2007.4~ 「次期治験活性化5カ年計画」へ

審査・承認制度の日米比較から見た
治験・臨床研究実施環境

(一部略)

企業主導型の治験/臨床試験日米比較

| | 米国 米国食品医薬品局 (FDA) | 日本 厚労省・医薬品医療機器総合機構 |
|----------------------|--|--------------------------------------|
| 認可 | ・販売承認 | ・製造販売承認 |
| 法的規制及びガイドラインなど | ・FDC法、連邦規則(21CFR)、GCP、薬効評価ガイドラインなど | ・薬事法、 ・新GCP (薬効評価ガイドライン) |
| 医療保険と費用 | ・研究薬費は企業負担 ・混合診療可 (保険/自己負担など) ・4000万人の無保険者 | ・治験薬、検査・画像診断は企業負担 ・他は公的保険 (混合診療可) |
| INDA/治験届 | ・随でも出せる。 ・IND(治験許可申請)制度により治験相談は必須 | ・製造業者 (企業) ・治験届出義務 ・治験相談は任意 |
| NDA/承認申請 | ・企業 | ・製造販売申請企業 |
| Financial disclosure | ・連邦規則(21CFR54) | ・規則はない |

医師/医療機関主導型の臨床試験日米比較

| | 米国：NIH | 日本：厚労省 (医師主導治験/臨床研究) |
|----------------------|----------------------|--|
| 研究倫理の法的規制 | ・連邦規則(45CFR)ガイドラインなど | ・医師主導治験 (GCP：治験届出調査) ・臨床研究 (厚労省等通知) |
| 適応外使用 | ・合法 (法律なし) | ・治験として実施 ・医師の責任で実施 (保険不適用) |
| 混合診療 | ・可 | ・医師主導治験 (治験薬以外保険適用) ・臨床研究 (保険不適用) |
| 保険でカバー | ・様々 (保険会社が決める) | ・臨床研究は一般医療を含め全額自己/研究費/医療機関負担 |
| 未承認薬使用 | ・可(INDも出せる) | ・治験薬として可能 ・個人輸入で可能 (責任は医師個人) |
| 賠償/補償制度 | ・あり | ・医師主導治験はGCPに従い対応。 ・なし |
| がん臨床研究費 | ・約8億ドル | ・約18億円? |
| うち共同研究 | ・約3.2億ドル | ・約3→6億円? |
| 研究資料：企業へ提供 | ・可 (CRADA) | ・不可 (一般公開は可) |
| Financial disclosure | ・連邦規則(42CFR50) | ・規則はない |

**慶應義塾大学医学部・病院における
クリニカルリサーチの方向**

**慶應クリニカルリサーチセンター
構想について**

13

21世紀の慶應医学

21世紀の医療の課題

- 高齢化社会への対応
- 予防医学・健康教育の重要性
- 国際化と個別化
- 高度先進医療の開発競争
- 医療の安全確保／倫理

↓

医学部創設以来受け継がれてきた北里精神に基づき、人々の健康維持・回復を支援する方法論を慶應医療ネットワークを通じて創出し、社会に提示するとともに、その実践を図る

14

医療のあり方への挑戦
医師中心から患者中心のライフロングケア（医療）へ

疾患別、患者中心の高度先端チーム医療→診療クラスター

慶應医療ネットワーク構築

0 6 10 20 30 40 50 60 70
胎児 出生 新生児 乳児 幼児 小・中・高・大学生 成人 中年 老年

ライフロングケア・予防医療

周産期医療 小児医療 癌医療 機能維持
再建医療

血管病変(脳卒中・心筋梗塞)・
難治性疾患医療

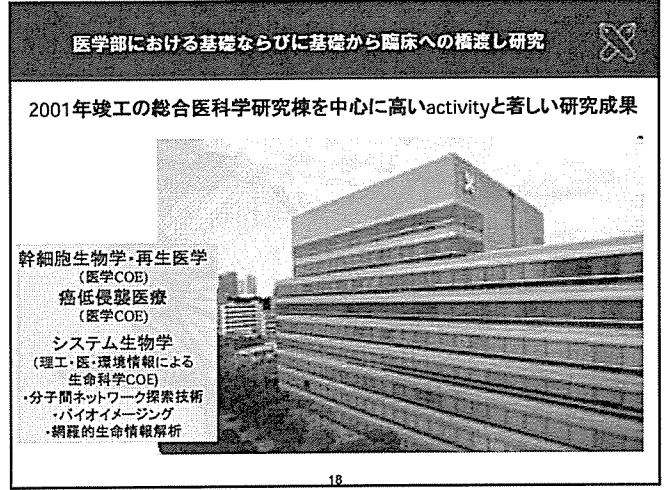
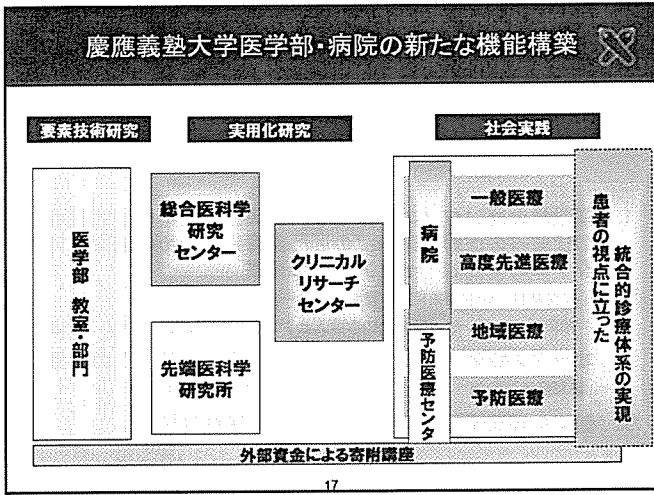
15

治験・臨床研究 (TRを含む) 推進の三要素

- 治験・臨床研究を実施する医療施設
- 先端医療開発を目指した基礎医学研究
- 治験・臨床研究を支援する機関

KEY WORD: 人材育成

16



医学部における基礎研究の特徴

- 基礎・臨床の連携、塾内外の研究グループ・施設との交流が盛ん
- 再生医学研究の世界の拠点
- 癌基礎研究の体制整備
- 公的資金の獲得に大きな成果
- リサーチパークにおける企業との開発型研究の成功
 - ・プロジェクト数28 (3000~5000万円/年、3~5年契約)
 - ・2005年度信濃町地区特許出願件数42件
 - ・2005年度信濃町地区ライセンス (特許実施許諾)契約件数9件

| | 2005年度 (千円) |
|-------------|-------------|
| 文科省科学研究費 | 1,322,190 |
| 厚労省科学研究費 | 570,928 |
| 公的資金(科研費除く) | 1,493,580 |
| 受託・共同研究費 | 1,348,105 |
| 指定寄附 | 1,286,202 |
| 寄附講座 | 170,000 |
| 合計 | 6,191,005 |

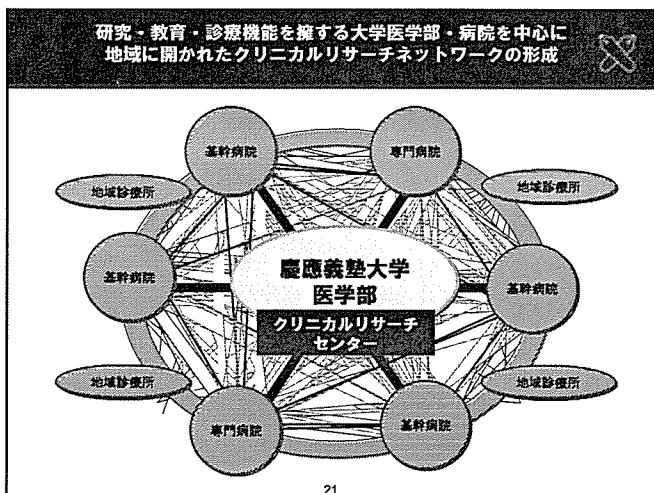
19

臨床リサーチセンターの基本コンセプト

- ・ 開発シーズの迅速な臨床応用を可能にする研究実施ならびに研究支援の仕組みの構築 ("現場" の改善)
- ・ 国内・海外の大規模ネットワークとの連携による治験の国際化に対応した競争力の獲得
- ・ 臨床研究コンソーシアムの形成
- ・ 人口構成・疾病構造の変化に応じた臨床リサーチの推進
- ・ 人材の育成と供給, 産官学の人材交流の促進
- ・ 経済的基盤の確立

個々の研究者・診療科単位での臨床研究・治験実施体制から、医学部・病院および関連施設一体となったシステムティックな研究実施・支援体制へ

20



慶應クリニカルリサーチセンター
現在の取り組み

厚生労働科学研究費・臨床研究実施基盤整備研究事業受託
平成18年度から3年間の受託(初年度11,440万円)

- 信頼性の高いクリニカルリサーチ実施のための研究現場の仕組みの改善臨床研究の専門家育成のための教育プログラムの構築とキャリアパスの形成
 - 卒前教育, 大学院教育, 卒後教育への一貫したアプローチ
 - 幅広いインセンティブの仕組み導入とダイナミックなキャリアパス形成
- オープン型のクリニカルリサーチ・ネットワークの構築
 - ①慶應関連施設間 ②中核施設間 :アジアの中核へ
- 適切な倫理規範の構築と情報公開, 被験者保護

22

クリニカルリサーチセンターの基本機能

- クリニカルリサーチの実施
 - 慶應医学のもつ医療ネットワークを基盤として, 臨床研究, 治験, トランスレーショナルリサーチを積極的に実施
- 上記の遂行に必要な支援の実施
 - プロトコル作成 デザイン・レビュー
 - 割り付けセンター データ・マネジメント データ解析
 - リサーチ・コーディネーション
 - 疾病登録, 医療情報管理
 - アウトカムリサーチ, エビデンス評価
 - 企画・調整 知財管理 報告書作成, 申請
 - プロジェクト・マネジメント
 - 信頼性保証 (有害事象・適正実施モニタリング, 品質管理, 監査)
- 人材育成
 - 教育コースの設置 → 資格制度化
 - 大学院教育における臨床研究科目の設置
 - 医学部教育における臨床研究科目の見直し

23

慶應クリニカルリサーチセンター
アジアの研究拠点形成を目指して

ドラッグ・ラグ, デバイス・ラグ
を解消しうる
研究実施基盤の整備

学位プログラムを含む
人材育成の仕組みの構築

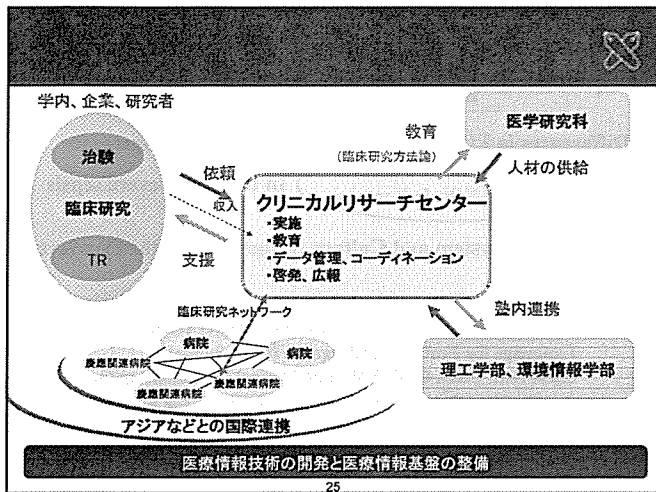
迅速な研究展開を可能とする
効率的なネットワークの形成

基礎研究から臨床研究へ
✓ 戦略的 Phase I/II study
✓ 大規模 Phase III study
✓ *In silico* / POC study

アジアの拠点として
画期的創薬および臨床医学エビデンス創出に貢献する
Academic Research Organizationへ

24

資料1





Clinical Trials in Japan

For Innovative Therapies of Severe Sepsis

Naoki Aikawa, MD, DMSc, FACS

Emergency & Critical Care Medicine

School of Medicine, Keio University
Keio University Hospital
Tokyo, Japan

**Issues to be Considered
in Clinical Trials in Japan**

Differences in Ethnic Factors Influencing on the Outcome

Intrinsic Ethnic Factors
Extrinsic Ethnic Factors

In trials for severe sepsis

Difference in System and Culture Influencing on the Conduct of Trials

Japanese Laws/Codes Re: ICH-GCP
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (KIKOH) vs FDA
Language for Protocol, CRF, and NDA Documents
Sites, IRB, CRO, CRC, DM, and Clinical Coordinating Centers
Speed of Enrollments and Speed of Review by the KIKOH
Cost of Trials and Incentive for Sites, Drs, CRO, and Patients

AntiLPS Antibody Phase II in Japan (Centcore-Takeda)
AntiTNF Antibody Phase II in Japan (Bayer Japan)
High Dose Antithrombin III in Japan (Behring Japan)
Recombinant Human IL-1ra Phase II in Japan (Synergen)
Atrial Natriuretic Polypeptide for ARDS Phase II & III in Japan (Suntory)
AntiLPS Emulsion Phase II LIPOS WW (GSK)

TLR-4 Antagonist: TAK-242 Phase II-III WW (Takeda)
Eritoran tetrasodium (E5564) Phase III WW (Eisai)
Drotrecogin alpha (activated) Phase III in Japan (Eli Lilly-Teijin)
AntiTNF Antibody: CytoFab Phase II WW (AstraZeneca)

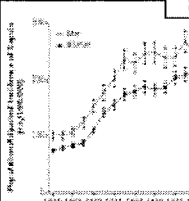
Elastase Inhibitor for SIRS & ALI in Japan (Ono) Marketed in Japan
Recombinant Human Soluble Thrombomodulin for DIC (Asahi Kasei Pharma) NDA in Japan

Japanese Medical Advisor/Steering Committee

Estimation of the Incidence of Severe Sepsis

A frequently asked question by Japanese/foreign pharmaceutical companies and research institutions, but hard to answer because there is no direct epidemiological data in Japan .

An estimation using the US data (Martin GS: N Engl J Med 2003;348:1546)



Severe Sepsis in Japan = 95 - 110 k per year

Annual cases of sepsis in the US = 250 / 100 k
33.6% had one or more organ failure (s)

Then, annual cases of severe sepsis in the US = 84 / 100 k
Population in Japan = 1,274 x 100k

Assuming the morbidity rates are same in the US and Japan,
severe sepsis in Japan = 1,274 x 84 = 107,000 per year

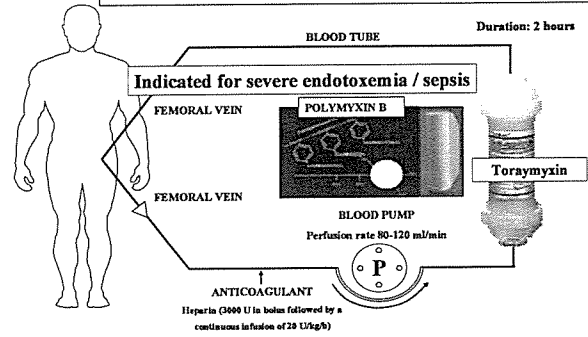
Morbidity difference US :Japan = 1.0 : 0.9
107,000 x 0.9 = 96,300 per year

Difference in Morbidity between US and Japanese Populations

| | Heart Disease No. of Deaths / 100,000 (2002) | Stroke No. of Deaths / 100,000 (2002) | Diabetes % of people aged 20yrs and above (2000) |
|-------|---|--|---|
| USA | 1,770 | 560 | 8.8% |
| Japan | 710 | 1,060 | 6.7% |

Source: Adapted from the WHO World Data Table

Direct Hemoperfusion with an Endotoxin Adsorbent Column Using Polymyxin B Immobilized Fiber (PMX - DHP)

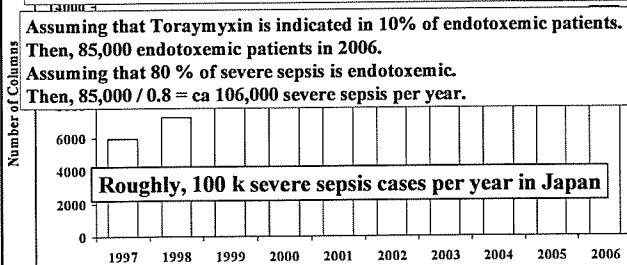


Estimating Number of Severe Sepsis from Annual Sales of Toraymyxin

Average number of columns used for one patient was 1.6
 13,500 columns / 1.6 = ca 8,500 patients were treated with Toraymyxin in 2006.

Assuming that Toraymyxin is indicated in 10% of endotoxemic patients.
 Then, 85,000 endotoxemic patients in 2006.

Assuming that 80 % of severe sepsis is endotoxemic.
 Then, 85,000 / 0.8 = ca 106,000 severe sepsis per year.



Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis

E. Wesley Ely, MD, MPH; Pierre-François Latremie, MD, Derek C. Angus, MD, MPH; Jeffrey D. Horowitz, PhD; Howard Levy, MBBCh, PhD; Jean-François Dhainaut, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; William L. Macias, MD, PhD; Gordon H. Bernard, MD, for the PROWESS Investigators

| Crit Care Med 2003 ; 31:12 | Favors drotrecogin alfa (activated) | | Favors placebo | | 28-Day Mortality, % |
|----------------------------|-------------------------------------|------|----------------|------|---------------------|
| | N | Ptc | N | Trt | |
| All Patients | 1690 | 30.8 | 1690 | 24.7 | |
| Age | | | | | |
| <65 | 888 | 20.9 | 888 | 15.6 | |
| ≥65 | 804 | 42.2 | 804 | 34.4 | |
| Gender | | | | | |
| Male | | | | 31.0 | 24.3 |
| Female | | | | 30.6 | 25.2 |
| Racial Origin | | | | | |
| Caucasian | 1384 | 31.1 | 1384 | 24.5 | |
| Noncaucasian | 306 | 29.8 | 306 | 25.8 | |
| Region | | | | | |
| US/Canada | 924 | 32.3 | 924 | 24.9 | |
| Europe | 507 | 30.3 | 507 | 25.0 | |
| Other | 259 | 25.8 | 259 | 22.0 | |

Intrinsic and Extrinsic Ethnic Factors

| Subgroup Analysis of PROWESS Trial | | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|----------------|
| | 28-day Mortality Rate | | Severe Hemorrhage (%) | |
| | rhAPC | Placebo | rhAPC | Placebo |
| White | 24.5 (n=695) | 31.1 (n=689) | 3.0 (n=695) | 2.2 (n=689) |
| Black | 27.7 (n=70) | 37.7 (n=61) | 7.1 (n=70) | 1.6 (n=61) |
| East/SE Asian | 22.2 (n=9) | 30.8 (n=13) | 22.2 (n=9) | 7.7 (n=13) |

Source: Eli Lilly, Unpublished data, Submitted to the Japanese Regulatory

| Average Life (years) 2002 | | | | | | |
|---------------------------|------|------|---------|--------|-------|-------|
| | USA | UK | Germany | France | Italy | Japan |
| Male | 74.6 | 75.8 | 75.6 | 76.0 | 76.8 | 78.4 |
| Female | 79.8 | 80.5 | 81.6 | 83.6 | 82.5 | 85.3 |

Japanese people have the longest life expectancy.

| Influence of Age | | | | | | |
|-----------------------------|------|---------|--------|-------|-------|--|
| Elderly Population (%) 2005 | | | | | | |
| USA | UK | Germany | France | Italy | Japan | |
| 12.3 | 16.0 | 18.8 | 16.6 | 18.3* | 19.7 | |

Source: UN "World Population Prospects" The 2004 Revision * 2001

Elderly Population (%) = Age 65 or higher / all population

Japan has more elderly population than western countries. Thus, clinical trials in Japan may result in a higher mortality rare than trials in US and Europe.

| Genetic polymorphisms vs Response to / Outcome of Sepsis |
|---|
| Stuber F, <i>et al.</i> A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. <i>Crit. Care Med</i> 1996; 24: 381 |
| Mira JP, <i>et al.</i> Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. <i>JAMA</i> 1999; 282: 561 |
| Arbour NC, <i>et al.</i> TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. <i>Nat. Genet</i> 2000; 25: 187 |
| Arcaroli J, <i>et al.</i> Genetic polymorphisms and sepsis. <i>Shock</i> 2005; 24: 300 |
| Calvano JE, <i>et al.</i> Response to systemic endotoxemia among humans bearing polymorphisms of the Toll-like receptor 4 (hTLR4). <i>Clin Immunol</i> 2006; 121:186 |
| Ethnic Differences in Genetic Polymorphisms |
| Holmes C L, <i>et al.</i> : Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. <i>Chest</i> 2003; 124: 1103 |
| Manchanda PK, <i>et al.</i> : Ethnicity greatly influences the interleukin-1 gene cluster (IL-1b promoter, exon-5 and IL-1Ra) polymorphisms: a pilot study of a north Indian population. <i>Asian Pac J Cancer Prev.</i> 2005; 6 :541 |

Influence of Toll-Like Receptor 4, CD14, Tumor Necrosis Factor, and Interleukin-10 Gene Polymorphisms on Clinical Outcome in Japanese Critically Ill Patients

Takashi Nakada,*†, Hiroyuki Horikawa,* Shigeto Oda,* Hirotada Shiga,* Kenichi Matsuda,* Masataka Nakamura,* Eizo Watanabe,*†, Byouo Abe,*†, Masahiko Nakano,† and Takashi Tokuhana,†

J Surg Res 2005;129:322

This study may indicate that TNF-308G/A and IL-10-592C/A polymorphisms involved in subsequent activation of cytokine network had a larger effect on clinical outcome in patients with sepsis than TLR4Asp299Gly, Thr399Ile, and CD14-159C/T polymorphisms associated with the initial host-microbial interaction.

The number of Japanese individuals who have Asp299Gly or Thr399Ile allele of TLR4 gene may be extremely small and the effect of these TLR4 polymorphisms is considered minor in the Japanese population.

Ethnic differences in genetic variations are very important issues and the frequencies in this study differ from those previously reported in Caucasians.

Cytokine-Related Genotypic Differences in Peak Interleukin-6 Blood Levels of Patients with SIRS and Septic Complications

Fuji Wakamabe, MD, PhD, Hiroyuki Horikawa, MD, PhD, Shigeto Oda, MD, PhD, Hirotada Shiga, MD, PhD, Kenichi Matsuda, MD, PhD, Masahiko Nakano, MD, Byouo Abe, MD, and Takashi Nakada, MD

J Trauma. 2005;59:1181

113 patients with SIRS whose SOFA scores were >5 at the time when their daily measured IL-6 blood level peaked.

| | SOFA score > 5, n = 113 |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Male (%) | 82 (72.6) |
| Female (%) | 31 (27.4) |
| Septic shock (%) | 41 (36.3) |
| Organic (%) | 72 (63.7) |
| Surgical trauma | 34 |
| Infective acute respiratory failure | 12 |
| Fulminant hepatic failure | 8 |
| Severe acute pancreatitis | 7 |
| Deep thrombosis | 6 |
| Acute enterocolitis | 5 |
| Post cardiopulmonary arrest | 5 |
| Miscellaneous | 35 |

In SNPs of TNF-238*G/A, IL-6-596*G/A, and IL-6-174*C/T, allele*2 frequencies were much lower in the Japanese than in the Caucasian population.

All men are not created equal.

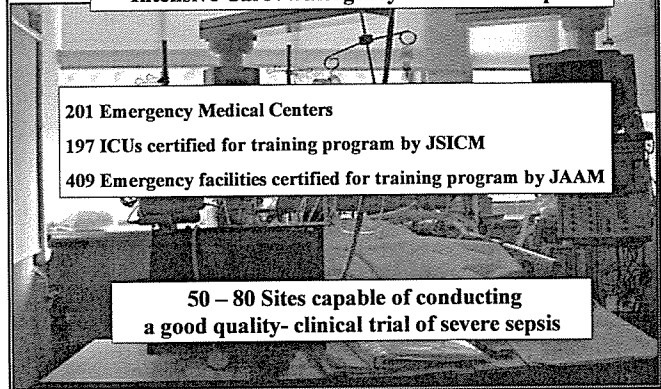
Average Height, Body Weight, and Body Surface Area of Japanese (16 years or older)

| | Height (cm) | Body Wt (kg) | BSA (m ²) |
|--------|-------------|--------------|-----------------------|
| Male | 166.5 | 63.6 | 1.69 |
| Female | 153.3 | 52.5 | 1.51 |

Source: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan 2005

As Japanese are smaller than Caucasian, the dose of drugs should be per body-weight base rather than by a fixed dose which may end up over-dosage in Japanese.

Intensive Care / Emergency Facilities in Japan



201 Emergency Medical Centers
 197 ICUs certified for training program by JSICM
 409 Emergency facilities certified for training program by JAAM

50 - 80 Sites capable of conducting a good quality- clinical trial of severe sepsis

Standard Therapy of Severe Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis Campaign Guidelines have been well recognized and accepted for a standard therapy (in placebo group).

EXCEPT FOR:

Continuous hemodiafiltration (CHDF) is used for severe sepsis/septic shock in many ICUs.

Direct hemoperfusion (DHP) with a column of polymyxin B-immobilized fibers (PMX) is used for endotoxemic patients.

Drotrecogin alfa (rhAPC) is not yet available in Japan.

Several drugs are used in Japan for sepsis related organ failures.

Although de-escalation therapy is recognized, selection of antibiotics are slightly different in Japan.

Drugs Indicated for Sepsis Related Organ Failures

Gabexate mesilate (FOY) :

DIC, Acute pancreatitis

Nafamostat mesilate (FUTHAN):

DIC, Acute pancreatitis, Anticoagulant for HD and plasmaphoresis

Ulinastatin (MIRACRID):

Shock, Acute pancreatitis

Antithrombin III (1500 Unit/day):

DIC, Thrombosis due to congenital ATIII deficiency

Sivelestat Na (Elaspor):

ALI with SIRS

Recombinant Human Soluble Thrombomodulin*

DIC being NDA in Japan

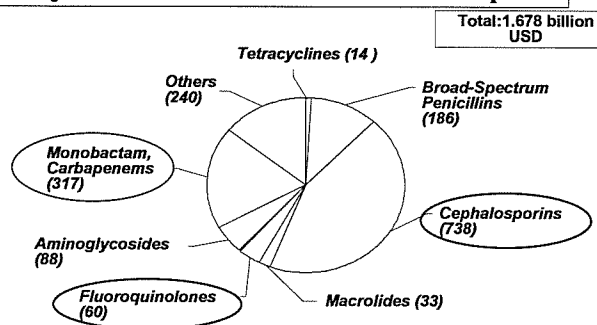
*J Thromb Haemost 2007;5:31

Injectable - Antibiotics Sales in 2006

| Rank | Million USD | |
|------|-------------------------------------|---|
| | USA 3,086 | Japan 1,678 |
| 1 | Penicillin/β-lactamase inhibito 524 | Oxacephem 135 |
| 2 | Carbapenem 236 | Carbapenem 134 |
| 3 | Lipopeptide 183 | Penicillin/β-lactamase inhibitor 103 |
| 4 | Quinolone 227 | Cephalosporin 2nd-generation 102 |
| 5 | Cephalosporin 3rd-generation 173 | Glycopeptide 98 |
| 6 | Oxazolidinone 189 | Cephalosporin 3rd./β-lactamase inhibitor 88 |
| 7 | Carbapenem 116 | Carbapenem 87 |
| 8 | Glycopeptide 106 | Cephalosporin 1st-generation 82 |
| 9 | Carbapenem 87 | Glycopeptide 63 |
| 10 | Monobactam 76 | Cephalosporin 3rd-generation 63 |

Source: Adapted from IMS Health, MIDAS 2006
Copyright 2007 IMS Health or its affiliates.

Injectable - Antibiotics Sales in 2006 in Japan



Source: Adapted from IMS Health, MIDAS 2006
Copyright 2007 IMS Health or its affiliates.

In Million USD
USD/JPY=120