

琉球大学医学部 2008/01/22

医薬品開発における 治験と臨床研究の役割

国立循環器病センター
臨床研究開発部
山本 晴子



医薬品の開発とは

創製化合物数 =約30万  承認取得数 =50	基礎研究 2~3年	新規物質の探索・創薬 物理化学的研究		
	非(前)臨床試験 3~5年	薬効薬理試験	GLP	
		一般薬理試験		
		一般毒性・特殊毒性研究		
	臨床試験(治験) 3~7年	薬物動態研究	GCP	
		第I相試験 (臨床薬理試験)		
		第II相試験 (探索的試験)		
	承認審査 1~2年	第III相試験 (検証的試験)		
		承認申請		
		承認審査		
			医薬品製造(輸入)承認・許可	

治験とはなにか？



薬事法第二条

7 この法律で「治験」とは、第十四条第三項（同条第七項、第十九条の二第四項及び第二十三条において準用する場合を含む。）の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。

薬事法第八十条の二

2 治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならぬ。ただし、厚生労働省令で定める場合は、この限りでない。

あらかじめ厚労省に治験届を出した
臨床試験だけが「治験」

治験と臨床試験



医学研究

動物実験
In vitro試験
など

医療経済研究など

臨床研究

Clinical research
(ヒトおよびヒト由来の組織を扱う研究)

臨床試験 Clinical trial
(介入的手技を含む)

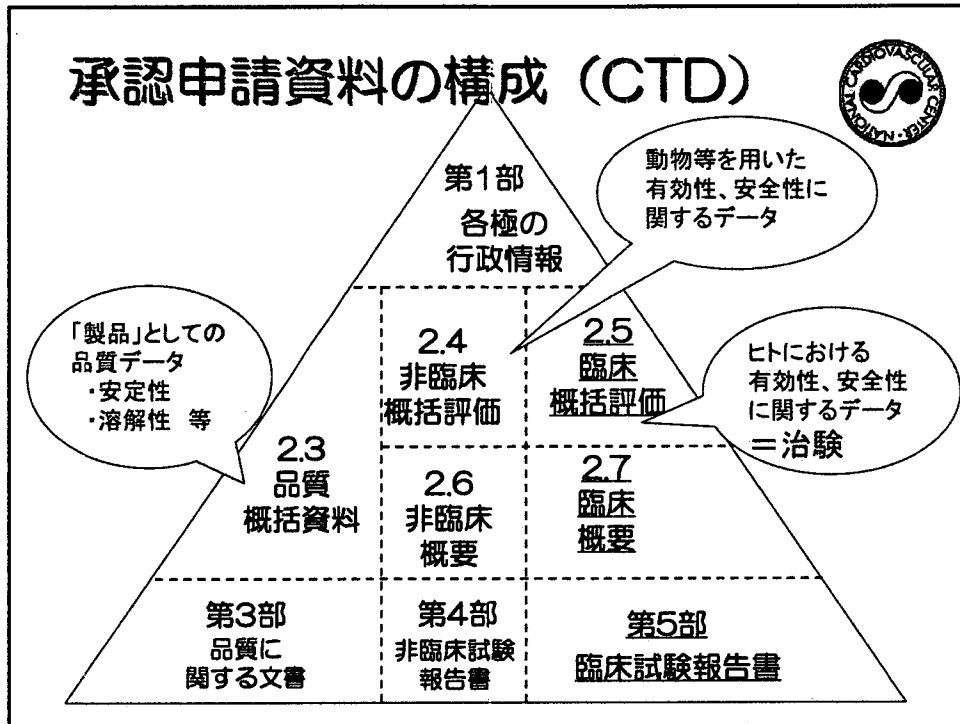
治験
製造販売後試験

薬事法で規制



治験の進み方

承認申請資料の構成 (CTD)

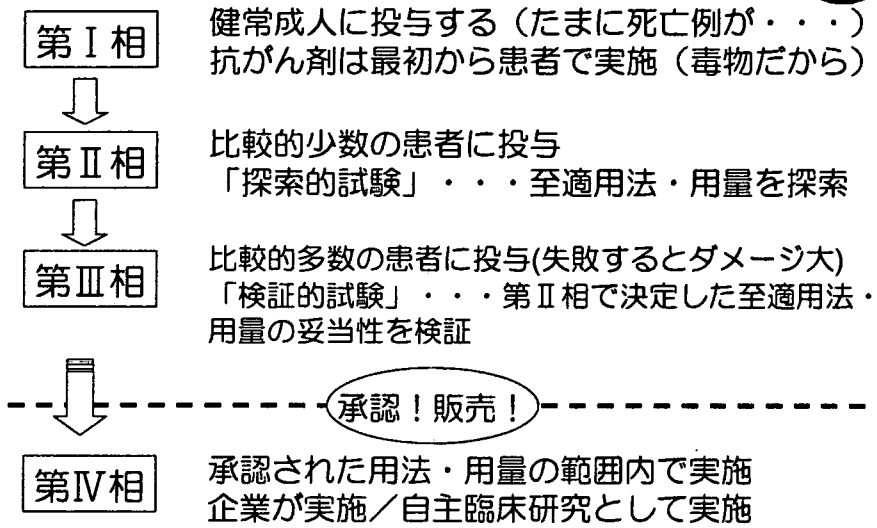


治験の前に必要なこと

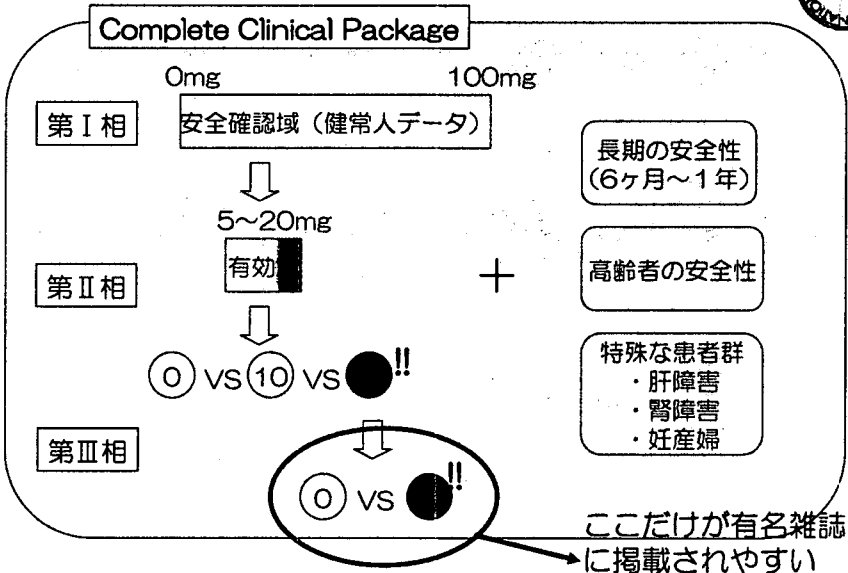


- 試験薬を製造する
 - 数々の動物実験を行うために必要な量を製造
- 試験薬の品質を確かめる
 - 品質が不安定では話にならない
 - 溶解性、長期保存における安定性 etc.
- 安全性に関する動物実験を行う
 - 人間に投与する前に絶対に必要な試験を実施
- 有効性に関する動物実験を行う
 - 有効性が示されない薬は開発中止

治験の相



治験の進め方



医療技術開発のロジック



- 医薬品
 - 大まかな安全域が確認されている
 - 有効量の選択理由が説明できる
 - 対象となる患者に対する安全性が担保されている
 - これらを複数の臨床試験で立証していく
- 医療機器の場合は一発勝負の治験が多い (ICD、ステント、人工血管など)

このロジックは自主臨床研究と共通 (例：TR)

医薬品医療機器総合機構



新薬の承認に関する情報公開



平成19年1月承認分 | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 | Microsoft Internet Explorer

アドレス http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0701.html

医薬品関連情報

ホーム > 医薬品関連情報 > 承認情報 > 新薬の承認承認に関する情報 > 平成19年1月承認分

平成19年1月承認分

報告書及び資料概要はPDF形式でご覧いただけます。

承認取得者名	販売名	一般名	「審査報告書」及び「承認結果報告書」(平成18年3月以降は「審査報告書」)	申請資料概要
エーザイ(株)	バリエット錠10mg	ラベプラソールナトリウム	表示	表示
協和薬研工業(株)	バセトシンカプセル、同細粒、同錠250	アモキシシリン		
ニプロファーマ(株)	アモベニキシカプセル250			
アステラス製薬(株)	サワシリンカプセル、同細粒、同錠250			
大正製薬(株)	クラリス錠200	クラリスロマイシン		
アボットジャパン(株)	クラリシッド錠200mg			

ページが表示されました



WHY?
なぜ治験をするのか

忙しいのに治験をするのは大変



なぜ、治験をしないとイケないの??



「日本では治験をしないで、欧米・中国・韓国・シンガポール等のデータを信じたらいいんじゃない?」

「米国FDAが承認した薬剤・医療機器は、そのまま日本でも使ったらいいんじゃない?」

市販薬の安全性



◎米国の場合

申請→承認	1993 27ヶ月	→	2001 14ヶ月
承認後の回収 (market withdrawal)	1993-96 1.56%	→	1997-2001 5.35%

(JAMA 2004; 292: 2647-2650)

米国のmarket withdrawal



薬品名	効能・効果	撤退理由	承認	撤退
Fenfluramine, Dexfenfluramin	抗肥満薬	◎心臓弁膜異常 (服用者の35%) 肺高血圧症	1959 1996	1997
Cerivastatin (セリバ)	コレステロー ル降下	横紋筋融解	1997	2001
Rofecoxib (VIOXX)	非ステロイド 系鎮痛薬	心血管リスク増大	1998	2004
Pergolide (ペルマックス)	抗パーキンソ ン薬	◎心臓弁膜異常 (非服用者の7倍)		2007

PergolideとCabergoline



	米国使用量	国内使用量
Pergolide (ペルマックス)	3mg/日	> 1mg/日
Cabergoline (カバサール)	3mg/日	= 2-4mg/日

国内ではむしろ用量が米国と同等のCabergolineの方が
弁膜疾患が増加するという報告もすでに出ている
(*Neurology* 2006; 67: 1225-1229)

まとめ その1



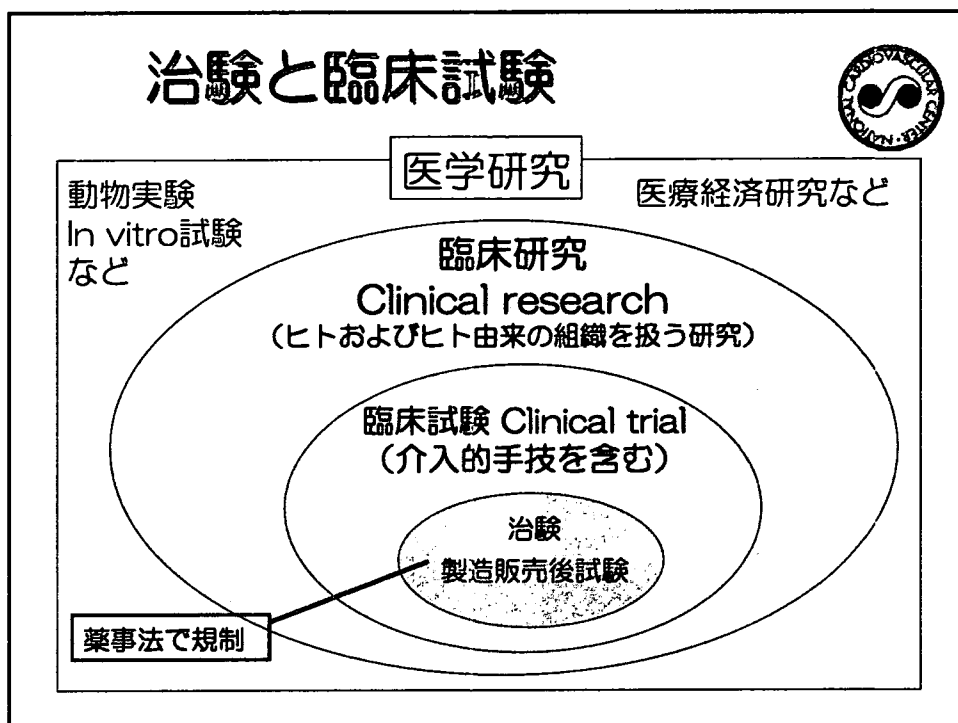
- 医薬品・医療機器なしに現代社会はやっていけない！！
 - 完成品は「食糧」と同じように国民が生存する上で不可欠.100%他国に依存するのは、自分の国の健康を他国の手に委ねることと同じでは？
 - 開発力は「原油」と同じように社会の生産的活動上不可欠. 国際社会において、ライフサイエンス領域における一定の発言力を維持するためには、自国における開発力の裏づけが必要.



WHY?
なぜ臨床研究をするのか

自主

治験と臨床試験



臨床研究は何のためにするのか



- (医学的な) 個人的興味？
- 論文生産？

これらは副次的目的ではありますが・・・

一義的目的は

「医学の発展と公共の健康増進のため」
でなければいけない

(でなければ患者とその情報をリスクにさらし、
税金と多大な労力を投入する理由を説明できません)

臨床研究の基本



「医学の発展と公共の健康増進のため」
に行う研究に求められることは・・・

- 科学的な意義のある研究を行うこと
- 研究参加者を守ること

「公共の健康増進」



ORIGINAL ARTICLE

The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery

Dennis T. Mangano, Ph.D., M.D., Iulia C. Tudor, Ph.D., and Cynthia Dietzel, M.D.,
for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group
and the Ischemia Research and Education Foundation*

ABSTRACT

BACKGROUND

The majority of patients undergoing surgical treatment for ST-elevation myocardial infarction receive antifibrinolytic therapy to limit blood loss. This approach appears counterintuitive to the accepted medical treatment of the same condition — namely, fibrinolysis to limit thrombosis. Despite this concern, no independent, large-scale safety assessment has been undertaken.

METHODS

In this observational study involving 4374 patients undergoing revascularization, we prospectively assessed three agents (aprotinin [1295 patients], aminocaproic acid [883], and tranexamic acid [822]) as compared with no agent (1374 patients) with regard to serious outcomes by propensity and multivariable methods. (Although aprotinin is a serine protease inhibitor, here we use the term antifibrinolytic therapy to include all three agents.)

N Engl J Med 2006;
354:353-365.

Aprotininの
(トラジロール)
いわゆる第Ⅳ相試験
観察研究！！

「公共の健康増進」



The Value of Phase 4 Clinical Testing

Gus J. Vlahakes, M.D.

Since its inception in 1988, the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group has examined a number of critical issues concerning the outcomes of cardiac surgery and anesthesia. The group's database is a powerful research tool. Its power derives from the high quality of the participating institutions, the capability of these institutions to recruit a large number of patients, and an absence of potential conflict of interest, in part due to the large number of participating institutions and investigators.

where. On the surface, this study might appear to be of interest only to those in the specialty fields of cardiac surgery and cardiac anesthesia. However, the importance of this study goes beyond the specific findings of the use of aprotinin to limit blood loss in patients undergoing cardiac surgery. Surgeons and anesthesiologists have long questioned whether the use of aprotinin increases the risk of renal dysfunction and thrombosis.³ As a consequence, their use of this drug has ranged from use in all patients to min-

N Engl J Med 2006; 354:413-415 (Editorial)

→製薬会社と独立に第IV相試験を実施する重要性を強調

Aprotinin : その後の顛末



U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research

http://www.fda.gov/oc/foia/records/2000/NEW012911.html

FDA U.S. Food and Drug Administration

FDA Home Page | Search FDA.gov | FDA A-Z Index | Contact FDA | FDA Centinials

FDA News

FOR IMMEDIATE RELEASE
 PDS-19
 February 8, 2006

Media Inquiries:
 Susan Cruzen, 301-827-6242
 Consumer Inquiries:
 855-INFO-FDA

FDA Issues Public Health Advisory for Trasylol

The Food and Drug Administration today issued a Public Health Advisory alerting doctors who perform heart bypass surgery, and their patients, that Trasylol (aprotinin injection), a drug used to prevent blood loss during surgery, has been linked in two scientific publications to higher rates of serious side effects including kidney problems, heart attacks and strokes in patients who undergo artery bypass graft surgery.

"FDA is conducting a thorough evaluation of the safety profile for this drug in light of the recent publications," said Dr. Steven Gelson, Director of FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "We're working to evaluate the potential risks and determine whether there is a need for further action. In the meantime, we advise providers to carefully assess the benefits and risks of the drug for their patients."

FDA advises health care providers to be aware of the following:

- Physicians who use Trasylol should carefully monitor patients for the occurrence of toxicity, particularly to the kidneys, heart or central nervous system and promptly report adverse event information to Bayer, the drug manufacturer, to through the FDA Medwatch program.
- Physicians should consider limiting Trasylol use to those situations in which the clinical benefit of reduced blood loss is essential to medical management of the patient and outweighs the potential risks.
- FDA is working with the manufacturer to examine the safety and benefits of Trasylol in light of the recent data and the evolving

[Home](#) [My Times](#) [Today's Paper](#) [Video](#) [Most Popular](#) [Times Topics](#) [By Account](#) | Welcome, harurupp | [Log Out](#)

The New York Times Health

[World](#) [U.S.](#) [N.Y./Region](#) [Business](#) [Technology](#) [Science](#) [Health](#) [Sports](#) [Opinion](#) [Arts](#) [Style](#) [Travel](#) [Jobs](#) [Real Estate](#)

[Research](#) [Fitness & Nutrition](#) [Money & Policy](#) [Views](#) [Health Guide](#)

[What to Know About This Story](#)

See what travelers like you recommend.

"Renting an apartment is the most economical way to enjoy a stay." – Robert Post

[NYTimes.com/Travel](#)

Search Health 3,000+ Topics

Bayer Withdraws Heart Surgery Drug

By GARDINER HARRIS
Published: November 5, 2007

WASHINGTON, Nov. 5 — Pressured by regulators around the world, the German pharmaceutical giant **Bayer A.G.**, announced Monday that it had agreed to withdraw the controversial heart surgery drug **Trasylol** after a Canadian study suggested that it increased death rates.

The **Food and Drug Administration** has asked for a phased withdrawal of the drug, which is given before heart surgery to reduce the risks of excessive **bleeding**, because of concerns that alternative medicines could run short.

"F.D.A. could not identify a specific patient population where the benefits of using Trasylol could outweigh the risks," said Dr. John Jenkins, director of the agency's office of new

Well

Tara Parker-Pope on Health

Wrong About Risk? Blame Your Brain
January 10, 2008, 6:31 AM

The Skinny at Starbucks
January 10, 2008, 12:22 PM

The Farmers' Market Effect
January 10, 2008, 10:51 AM

Sex After Prostate Surgery
January 14, 2008, 10:32 PM

The Mysteries of Surgeons, Revealed
January 14, 2008, 11:20 AM

Health Update
 A weekly dose of health news on medical conditions, fitness and nutrition. See Sample
[harurupp@nypc.nyc.gov](#) | [Sign Up](#)
[Change E-mail Address](#) | [Privacy Policy](#)

トラジロールの効能効果



米国FDA：

“a drug that can reduce the need for blood transfusions in patients undergoing heart bypass surgery”

国内：

急性循環不全（外傷性ショック，細菌性ショック）

→国内ではそもそも心臓手術時の使用は適応外。特に措置なし

まとめ その2



- なぜ自主臨床研究をするのか
 - 新薬のほとんどは、市場に出た時点では、臨床現場における有効性も安全性も確立できていない。第IV相試験による評価が不可欠
 - 医師の治療手段の開発と評価を人（企業）任せにしているのは、医師が本当に必要なものは得られない
 - TRなど、企業が不得意なジャンルの研究は医師（研究者）が実施しなければ発展しない

David Healy (psychiatrist) - Wikipedia, the free encyclopedia

From Wikipedia, the free encyclopedia

For other persons of the same name, see David Healy.

David Healy is an Irish psychiatrist who is currently a professor in Psychological Medicine at Cardiff University College of Medicine, Wales. He is also the director of North Wales School of Psychological Medicine. He became the centre of controversy concerning the influence of the pharmaceutical industry on medicine and academia. For most of his career Healy has held the view that Prozac and SSRIs (selective serotonin re-uptake inhibitors) can lead to suicide and has been critical of the amount of ghost writing in the current scientific literature. Healy's views led to what has been termed "The Toronto Affair" which at its core was a debate about academic freedom.

Contents (hide)

- 1 Background and research
- 2 SSRIs, Suicide and Healy
 - 2.1 SSRIs
 - 2.2 Does Prozac Cause Suicide?
 - 2.3 Lilly's Knowledge of Prozac and Suicide
 - 2.4 Tobin vs. SmithKline, SSRIs in Court
- 3 Healy's Healthy Volunteer Study
- 4 The Toronto Affair
 - 4.1 The Lecture
 - 4.2 The Aftermath
- 5 Ghost Writing
- 6 Solutions
- 7 Selected bibliography
- 8 Resources
- 9 References
- 10 See also
- 11 External links

FDA Proposes New Warnings About Suicidal Thinking, Behavior in Young Adults Who Take Antidepressants - ...

ファイル 編集 表示 お気に入り ツール ヘルプ

FDA U.S. Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services

FDA Home Page | Search FDA Site | FDA A-Z Index | Contact FDA

FDA News

FOR IMMEDIATE RELEASE
FD07-77
May 2, 2007

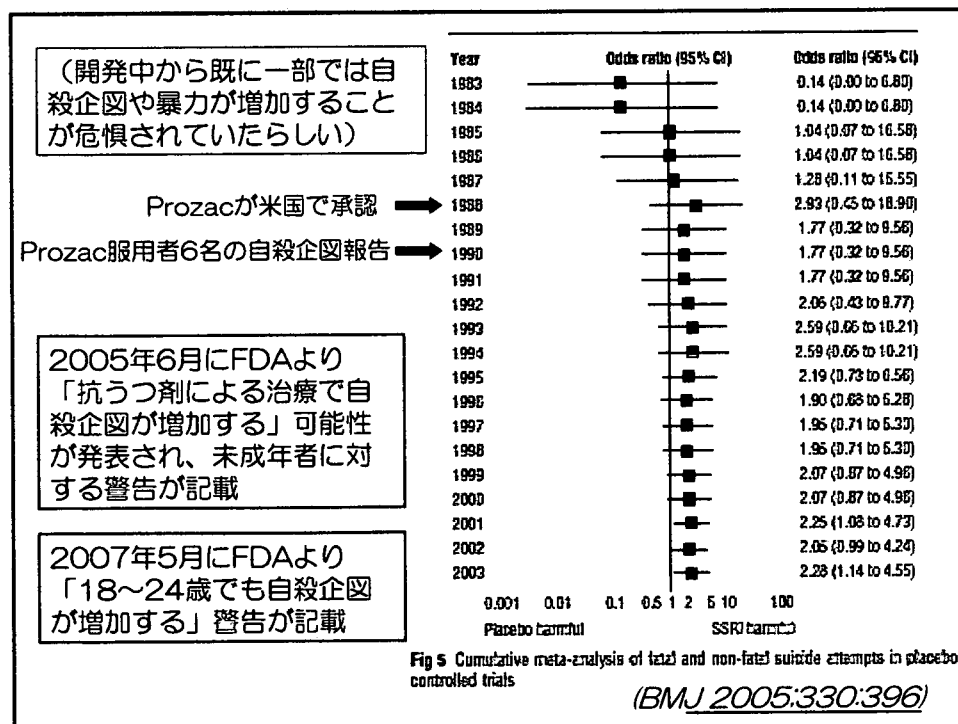
Media Inquiries:
Sandy Walsh, 301-827-6242
Consumer Inquiries:
888-INFO-FDA

FDA Proposes New Warnings About Suicidal Thinking, Behavior in Young Adults Who Take Antidepressant Medications

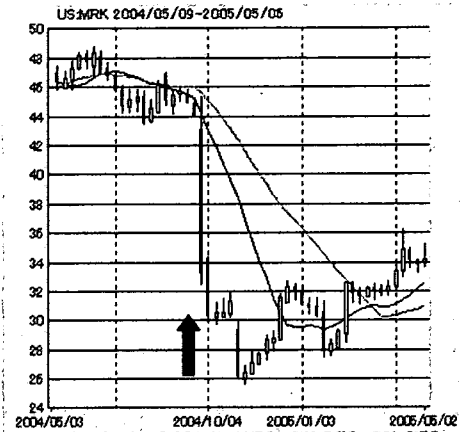
The U.S. Food and Drug Administration (FDA) today proposed that makers of all antidepressant medications update the existing black box warning on their products' labeling to include warnings about increased risks of suicidal thinking and behavior, known as suicidality, in young adults ages 18 to 24 during initial treatment (generally the first one to two months).

The proposed labeling changes also include language stating that scientific data did not show this increased risk in adults older than 24, and that adults ages 65 and older taking antidepressants have a decreased risk of suicidality. The proposed warning statements emphasize that depression and certain other serious psychiatric disorders are themselves the most important causes of suicide.

"Today's actions represent FDA's commitment to a high level of post-marketing evaluation of drug products," said Steven Galson, M.D., MPH, director of FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "Depression and other psychiatric disorders can have significant consequences if not appropriately treated. Antidepressant medications benefit many patients, but it is important that doctors and patients are aware of the risks."



参考：製薬会社の株価



Merck社の株価

Merck社とRofecoxib

- Cox-2 inhibitor
- 1998 FDAが承認
- 2004 心血管リスク増大のため大規模臨床試験が早期中止
- 2004/9 販売中止発表

参考: N Engl J Med 2004;351:1707等

参考2：株価が誘発する犯罪



The New York Times

February 27, 2002

ImClone and Bristol-Myers Meet with F.D.A. About Drug

By ANDREW POLLACK

ImClone Systems and Bristol-Myers Squibb met with the Food and Drug Administration yesterday about the prospects for ImClone's cancer drug, but both companies declined to say anything last night about the outcome of the meeting. A spokesman for ImClone said that the company was still deciding what to say and that a statement would be released today. Bristol-Myers said only that it had no statement. The F.D.A. said its policy was not to comment on meetings involving particular drug applications.

The companies held what is believed to be the first face-to-face meeting with the F.D.A. since the agency refused to accept ImClone's application to sell the cancer drug Erbitux. The F.D.A.'s rejection letter cited numerous deficiencies in the data supplied by ImClone, particularly a failure to document the condition of patients entering the company's clinical trial.

ImClone and Bristol-Myers, which in September agreed to pay \$2 billion for the Erbitux marketing rights and a 20 percent stake in ImClone, have



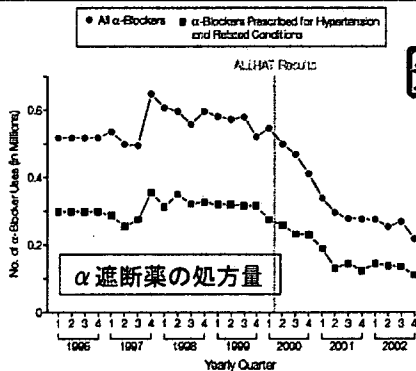
The Vegas Chronicle/The New York Times
Samuel D. Waksal, chief executive of ImClone, with a vial of Erbitux, a possible cancer drug that is facing problems with federal

ImClone社(ベンチャー)が抗ガン剤の新薬を開発、Bristol-Myersが大金をはたいて提携。しかし... FDAが申請をreject!

ImCloneの当時のCEOがインサイダー取引で逮捕!

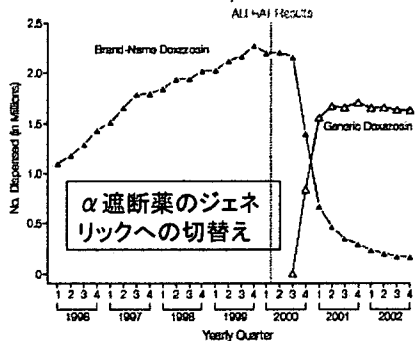
Former ImClone CEO Charged Waksal Accused of Warning Family to Sell Stock
NEW YORK, June 12 -- Samuel Waksal, former chief executive of ImClone...

医薬品の売れ行き

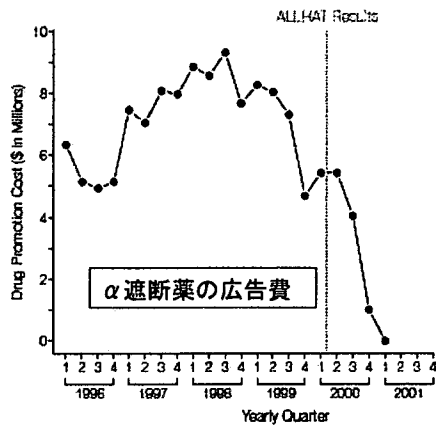


α 遮断薬の処方量

※ALLHAT研究：降圧薬とコレステロール降下薬の大規模研究。 α 遮断薬は利尿剤より成績が悪く、途中で中止された。



α 遮断薬のジェネリックへの切替え



α 遮断薬の広告費

HOW TO?
臨床研究はどうやってするのか



臨床研究のDark Side



- ナチスの人体実験（日本軍も・・・）
→ニュルンベルクコード（1949）
- 米国・WillowbrookのB型肝炎研究、
Tuskegeeの梅毒研究 etc. etc. etc.
→National Research Act（1974）
ベルモント・レポート（1979）
コモン・ルール45CFR46（1981）

これらの非人道的研究に対処する過程で、被験者保護の思想と方法論が法的に確立してきた

Willowbrookの研究



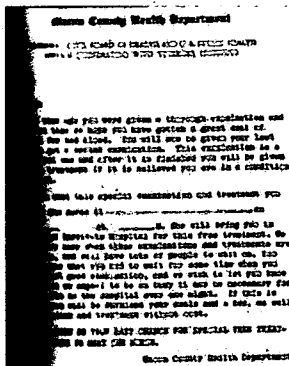
- ニューヨーク州の知的障害児収容施設である Willowbrook State Schoolで実施された試験
- 元々衛生状態が悪く肝炎が蔓延していたが、1963年から1966年にかけて、健康な児にB型肝炎ウィルスを経口または注射で投与し、強制的に感染させ、ガンマグロブリンの有効性を検討
- 施設は常に満員だったので、研究参加を条件に入所を許可した場合もあったといわれている（所長が研究責任者でもあった）

Tuskegeeの梅毒研究

“the longest non-therapeutic experiment on human beings in medical history(1932-72)”



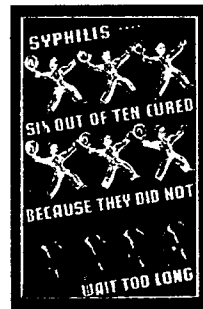
PHSの研究者たち



患者募集要項
(腰椎穿刺を「特別な治療」と表現)



Peter Buxtun (PHSの研究者)
1970年に新聞に公表



1947年からペニシリン治療が可能だった

医師の戦争犯罪 講義2割

非人道的な人体実験を行ったナチスドイツや日本軍(731部隊)など、戦争を戦った国による戦争犯罪の歴史や、ドイツで行った大生体実験、関東軍が回診をさせた朝鮮半島の朝鮮人兵隊(コングラ)や、医療チームに命令して人体実験を行わせ、トンプソンを同じ細菌を培養して、回診した南京大空襲のほどと、この回診、日本の戦争犯罪の歴史を、一冊の本にまとめた。『戦争犯罪と医学』(光文社)の著者は、東京大学医学部(現)の長谷川武彦教授だ。長谷川教授は、戦争犯罪と医学の関係を、第二次大戦中の戦争犯罪に、関心するようになった。日本では大生体実験(大生体実験)や、日本軍が回診させた朝鮮半島の朝鮮人兵隊(コングラ)や、医療チームに命令して人体実験を行わせ、トンプソンを同じ細菌を培養して、回診した南京大空襲のほどと、この回診、日本の戦争犯罪の歴史を、一冊の本にまとめた。『戦争犯罪と医学』(光文社)の著者は、東京大学医学部(現)の長谷川武彦教授だ。

医大調査 独と大きな差

『戦争犯罪と医学』は、戦争犯罪の歴史や、ドイツで行った大生体実験、関東軍が回診をさせた朝鮮半島の朝鮮人兵隊(コングラ)や、医療チームに命令して人体実験を行わせ、トンプソンを同じ細菌を培養して、回診した南京大空襲のほどと、この回診、日本の戦争犯罪の歴史を、一冊の本にまとめた。『戦争犯罪と医学』(光文社)の著者は、東京大学医学部(現)の長谷川武彦教授だ。長谷川教授は、戦争犯罪と医学の関係を、第二次大戦中の戦争犯罪に、関心するようになった。日本では大生体実験(大生体実験)や、日本軍が回診させた朝鮮半島の朝鮮人兵隊(コングラ)や、医療チームに命令して人体実験を行わせ、トンプソンを同じ細菌を培養して、回診した南京大空襲のほどと、この回診、日本の戦争犯罪の歴史を、一冊の本にまとめた。『戦争犯罪と医学』(光文社)の著者は、東京大学医学部(現)の長谷川武彦教授だ。



毎日新聞朝刊 07年8月15日