

ラグラグが非常に大きくなってしまいます (Fig. 1).

国際共同治験を活用した新薬開発の流れというのは、日本で早くから始めさせてほしい (Fig. 2). 先日の臨床薬理学会でも、動物実験の要件を効率的なものとして進めましょうという当局の話もあったかと思います。また、欧米のフェーズⅠに日本人を加えて行えばフェーズⅡから認められる状況です。ただ、われわれとして進めたいのは、せっきく日本で見つかった Compound ですので、

日本で臨床試験を進めることが一番望ましいことだと考えています。

これがもう一つの話です。Table 1における4番目と5番目にあたるわけですが、しっかりとした発売後の pharmacovigilance をプロスペクティブに実施する条件であれば、海外データをうまく利用して、デザインをⅠ、Ⅱ、Ⅲというようなのではなく、うまく認めましょうという考え方があります (Fig. 3). すなわち、開発時点と発売後にやるべき試験を開発のはじめからしっかりとした

Fig. 1ブリッジング・スタディを活用した新薬開発の流れ

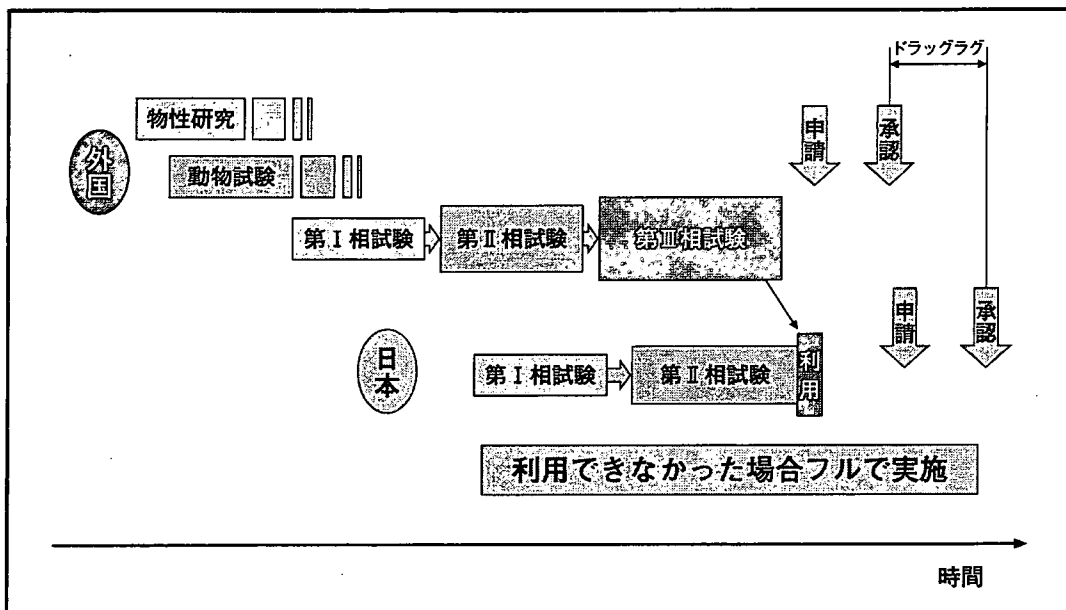
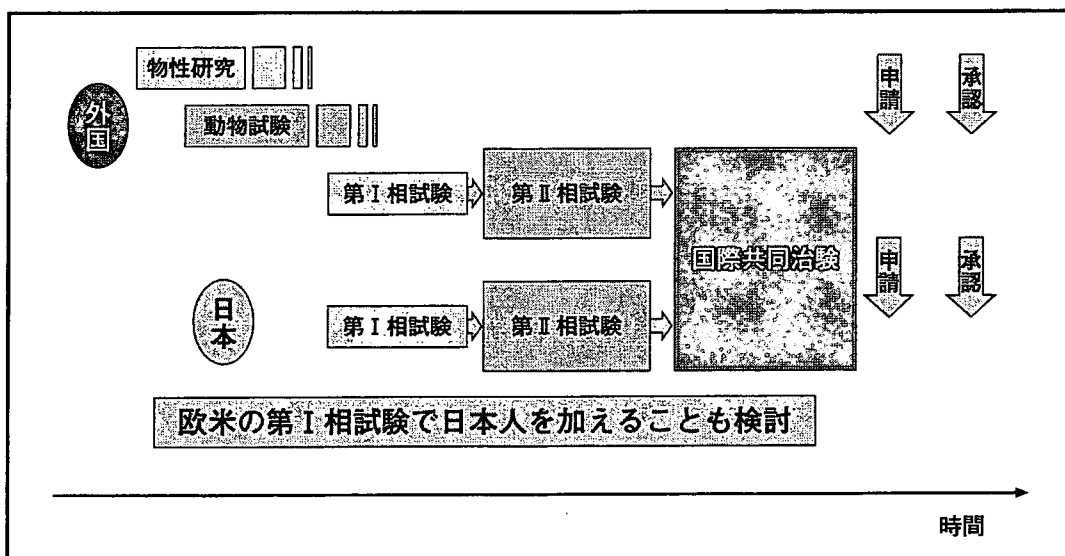


Fig. 2国際共同治験を活用した新薬開発の流れ



かたちで計画を立てて戦略を組んでいくということが、今後必要なアプローチではないかと思えます。

そういう意味から、ストラテジーに関するものとしては、まずフェーズⅠのグローバル化があります。外因性についてフェーズⅠはあまり影響を受けませんので、日本人を海外で使ってもいいですし、日本で欧米人を使ってフェーズⅠを実施することで、次は世界中でフェーズⅡから実施できるようなグローバル化が、効率化という意味での

大事なコンセプトではないかと思えます。次にアジアデータの活用、E2eガイドラインに基づく市販後調査の活用です。これは発売の施策も含めてです。

2. オペレーションの対応

次に各国のオペレーションの対応についてご説明いたします (Table 5)。シンガポール、香港について示しております。特に香港でわれわれは臨

Fig. 3 Drug development strategy in Japan

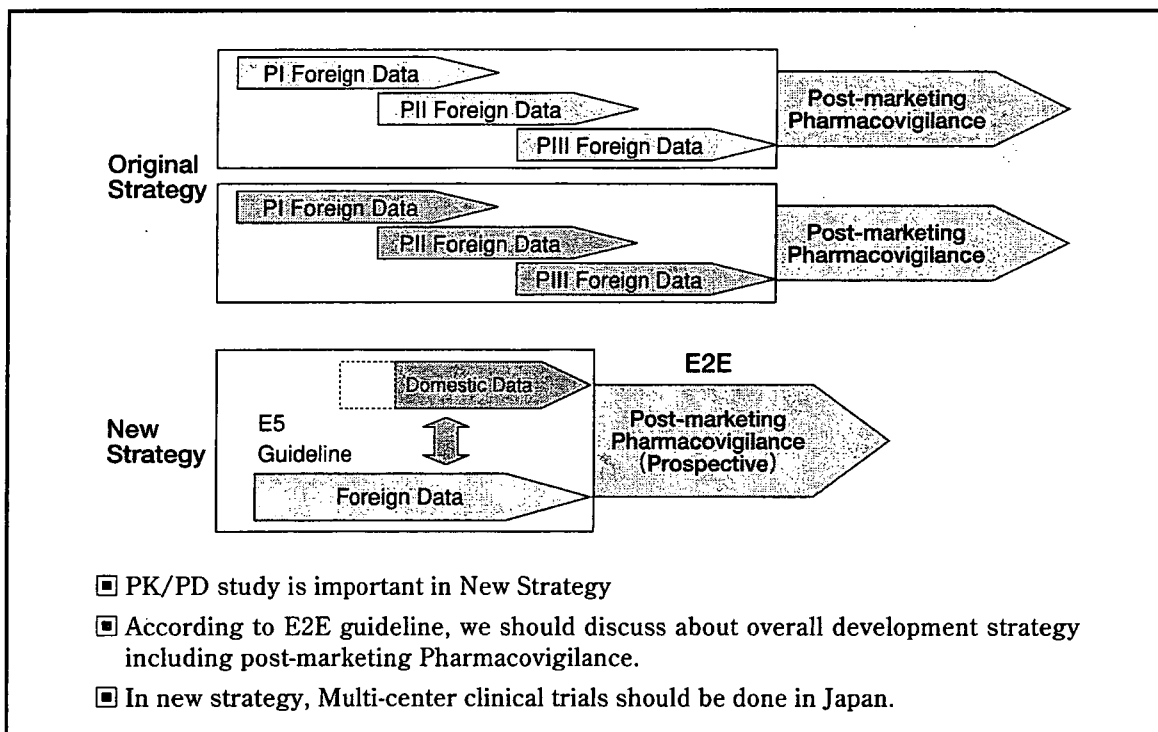


Table 5 各国の動向 (1)

<p>1) シンガポール (ICH6でのコメント) : HSA (Health Sciences Authority) 公立病院と私立病院で被検者 (エントリー候補) をプールする。</p> <p>2) 香港 : Hospital Authority Clinical Management System 電子カルテ : ひとつのクラスターに入っている病院では、そのクラスター内すべての患者のカルテが検索可能。治験に参加した患者が他院に来院した場合でもこの system にてカルテをみるため、治験参加の場合、アラームになることとなる。(医療費抑制が目的であるが、治験でも十分活用可能。)</p> <p style="text-align: center;">電子カルテ、保険証・診察券の統一化・IT 化 (治験情報も組み込む) 個人情報保護法</p>
--

床試験をやっています。香港には80病院がありますが、すべてカルテは一つです。電子化されていますから、どの病院に行っても同じカルテが出てきます。そうすることで、他科の診療、もしくはほかの病院での診療も、共通のカルテを利用していることで、非常に臨床試験がやりやすい。緊急でほかの病院に運ばれても、アラームが鳴って現在ほかの病院で臨床試験をやっていることが通知されるシステムです。こういう管理体制が整えられているのが香港の制度です。これは臨床試験をやるために作ったものではなくて、1日の医療費を確認するためにできた制度ですが、非常に臨床試験がしやすいことがわかります (Fig. 4)。

また、ほかの国でも、やはりGlobal CROやメーカーが各地域とタイアップして、インフラ整備を行っていますし、当然IRBとかドクター教育、CRCの育成などを行っています (Table 6)。その後、臨床試験を行ない、FDA等の査察を受けるという進め方でインフラが進行します。FDAの査察という

のも、日本の当局とやり方はほぼ一緒です。FDA査察官であるDr. リーペイ氏がよく発表されていますが、IRBの議事録やCRFとカルテとのチェックをして、SDVの確認をすると同時に、IRBメンバーやCRCのインタビューをして、GCPの認知度などを確認するというかたちです。

かつて日本の実地調査でinvestigatorのインタビューで「GCPって何ですか」と答えてしまったお医者さんがいて、そのデータははずされたという話もありました。FDAの査察も同じような流れのなかで進んでいると理解していただいたほうがいいのではないかと思います。そういう面では、施設選定というのは非常に大事なことだと思います。

IRBの現状ですが、日本でわれわれが7年前に実施した試験では、90施設のうち88施設にIRBの審査をお願いしました (Table 7)。このモニタリングには非常に時間と労力がかかるという話があります。また、これに比べて15年前の米国の試験

Fig. 4 電子カルテ (香港)



Table 6 各国の動向 (2)

- 3) 南米, 東欧, アジア各国での対応
Global CROやメーカーが各地域病院とタイアップしてインフラ整備を行う。
特にIRBやDr教育CRC育成等。
その後、臨床試験を行い、FDA等の査察により評価を受ける。
- 4) FDA査察対応 (DIA annual: デンバー)
 - (1) ほぼ1週間であり、IRB議事録やCRFとカルテとのチェック
 - (2) 一番重要なのは、IRBメンバーやDr/CRCのインタビュー
(GCP認知度、CROやメーカーに依存していないかどうか)

では、共同IRBというかたちで効率よく実施しています。これがいいかどうかは別ですが、行われています。

また、英国や香港では、クラスター制というのがあります。特に香港700万人のなかに七つのクラスターがあります。一つのクラスター承認がなされた場合に、その議事録がほかのクラスターに伝わり、承認の効率化に役立てる。このクラスターというのは区の保健所に一つIRBがあるようなことを考えればと思います。相互認証制度と思います。

また、日本のGCPとICH-GCPを比べると、契約者が違います。日本の場合は施設の長、ICH-GCPでは責任医師という違いがあります。このあたりが、インセンティブその他いろいろなところで影響していることはご存じかと思います (Table 8)。

もう一つの話としてモニターの業務内容ですが (Table 9)、日本ではペーパーワークが非常に多く、コンタクトパーソンも多い。ドクター、CRC、薬剤部、事務などであり、院内書類も多い。その院内書類もほとんどモニターがやっていること自体の問題も大きいと思います。この書類処理に追われてしまう。そのため、逐次回収のビジットタイプの症例記録よりも終了時点で記載した方がよいこととなり、ブックレットタイプのものがわれわれとしてはやりやすい場合があります。

一方、海外ではvisitごとのモニタリングというのが業務になっています。1カ月に1回訪問ごとにSDVをするということがSOPで規定されていて、このような規定、決まりからvisitタイプでないと逆に困るという話にもなります。

もう一つの話は、臨床検査値異常を日本と欧米で比較したものです (Table 10)。同じ試験におい

Table 7 IRBの現状

<p>1) 日本での試験 (7年前) : 実施 90 施設 : IRB88 施設 IRB への資料提出, ヒアリング等資料 20 部近い資料準備 (1) 審査の時間はどのくらいか? (2) よく見受けられる条件付き承認 (同意説明文書の改定)</p> <p>2) 米国での試験 研究会 (15 年前) : プエルトリコ : Dr/CRC 参加 2 日間実施 : 実施 44 施設 : IRB3 施設 (42 施設が共同 IRB)</p> <p>3) 英国や香港での IRB 対応 クラスター制 (ブロックごとに IRB があり審査が行われる) 香港 : 700 万人に 7 つのクラスター, 一つのクラスター承認が他の審査の軽減に繋がる。 (大きな区の保健所に IRB があるようなもの) 相互認証 (MRP) 制度</p>
--

Table 8 Japanese-GCP : ICH-GCP

<p>1) Japanese-GCP と ICH-GCP の違い 契約者 : Japanese-GCP : 施設の長 ICH-GCP : 治験責任医師</p> <p>2) コンセプト : 医師との契約では, 何か起こった場合の対応や責任が果たせないとの考え.</p> <p>3) 施設の長としたことで, 各施設に IRB が設置できる状況ができ, 各施設への IRB 審査を基本とする治験体制の構築に寄与した. : 依頼者側も IRB 作成を依頼.</p> <p>4) このことは逆に共同で審査する Central-IRB という考え方の定着には不向きであった.</p> <p>5) 施設の治験体制が整った現在, 効率, コスト削減を考えた Central-IRB 育成が重要な時期と考える.</p>
--

て、10倍も日本のほうが臨床検査値異常が多かったという結果です。しかしながら、欧米のほうが臨床検査値の変動が大きかったわけです。これはどういうことか (Table 11)。一つは、治験担当医師による臨床検査値の見方が違う。日本は内科を中心に副作用を臨床検査値で診断する文化があるのに対して、米国はコスト意識のため症状がないと異常としない文化である。二つ目はモニタリング方法が異なる。日本では、正常から異常になった場合、必ずコメントをもらうため、検出方法が違うということがデータの違いとして出てしまうということになります (Table 12)。では、これらのデータは利用できないのでしょうか。使えないというのではなくて、日本のやり方で欧米においてやっても同じだけ副作用が出るという考え方で、

外挿すればいいという考え方ができると思います。すなわち、モニタリング方法までよく理解する、比較検討することが重要であり、国際共同治験に参加する上での重要なアプローチと思います。

3. 今後の開発戦略およびモニタリング

欧米のやり方は、グローバル試験では十分な症例数を確保して、有効性・安全性の信頼を保証しています。日本では、1例におけるデータ数が多く、またそのデータの根拠となる背景も保証しています。これは非常に大きな違いです。日本では、オーバーワーキングの問題は存在しています。このギャップをどうするか。これが次の大事な話になります (Table 13)。

Table 9 モニターの業務内容

<p>1) 日本での臨床試験 ペーパーワークがたいへん多く、コンタクトパーソンが多く (Dr/CRC/薬剤部/事務)、院内書類も多い。 症例記録の記載は試験終了時が多い。そのため、BOOKタイプのCRFが適当となる。</p> <p>2) 米国/香港/シンガポール/東欧 VISITごとのモニタリング業務: 1ヶ月に1回訪問ごとにSDVを実施することがSOPに規定されている。CRCが1日付き合ってくれるため、SDVが容易である。 そのため、VISITタイプのCRFが一番望ましいこととなる。</p> <p>: モニタリングに関する標準運用指針は「SDV中心」であり徹底したいが日本での臨床試験の進め方と少々ギャップがある。</p>

Table 10 安全性: 臨床検査値異常: 日本と欧米の同様な試験 (1)

	Japan	US
Drug-related laboratory AEs	18.3	1.8
BUN increased	1.9	0.2
Uric acid increased	2.9	0.0
K increased	1.9	0.0
AST increased	1.9	0.9
ALT increased	4.8	0.9

➡日本の方が臨床試験値異常が多いのか?

Table 11 安全性：臨床検査値異常：日本と欧米の同様な試験（2）

例：シフトテーブル（尿酸）

Japan		24W				
		M : < 2.5 F : < 2.1	M : 2.5-7.5 ^{a)} F : 2.1-7.5	> 7.5-10	> 10-13	Total
OW	M : 2.5-7.5 F : 2.1-7.5 ^{a)}	0	96.1	1.3	0	97.4
	> 7.5-10	0	1.3	1.3	0	2.6
	> 10-13	0	0	0	0	0
	Total	0	97.4	2.6	0	100

^{a)} Normal range (mg/dL)

% of patients

US		24W				
		M : < 2.5 F : < 2.1	M : 2.5-7.5 ^{a)} F : 2.1-7.5	> 7.5-10	> 10-13	Total
OW	M : 2.5-7.5 F : 2.1-7.5 ^{a)}	0.3	80.2	7.4	0	87.9
	> 7.5-10	0	4.1	7.7	0	11.8
	> 10-13	0	0	0	0.3	0.3
	Total	0.3	84.3	15.1	0.3	100

^{a)} Normal range (mg/dL)

% of patients

➡米国の方が変化は大きかった。

Table 12 安全性：臨床検査値異常：日本と欧米の同様な試験（3）

<p>1) 治験担当医師による臨床検査値の見方が違う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 日本：内科を中心に副作用を臨床検査で診断する文化がある。 ● 米国：コスト意識より検査チェックがまれ、症状がないと異常としない文化がある。 <p>2) モニタリング方法が異なる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 日本：正常から異常になった場合、必ずコメントをもらう。 ● 欧米：ほぼ3倍の網をつくり、それ以外は結果としてあげていない。 <p>検査の変動は変わらないので、欧米で実施試験は日本で行われれば日本の検査値異常の頻度と同様と考えられる。海外データ利用は可能と判断。</p>
--

Table 13 欧米と日本の臨床試験に違い

<p>1) 欧米：グローバル試験において、十分な症例数を確保し、有効性・安全性データの信頼性を保証している。</p> <p>2) 日本：1例におけるデータ数が多く、また、そのデータの根拠となる背景データを保証している。 (Overworkingの問題は存在する)</p> <p>このコンセプトのGAPをどう埋めるのか？ Double Standardで進めるべきか？</p>

症例検討会のような1例ごとしっかりと評価するやり方が、日本のメリットです (Table 14)。実はカプトプリルという弊社が開発した薬がありますが、副作用の空咳というのは日本の先生が見つけられました。欧米では見つからなかった副作用です。また、イレッサでのアジア人評価のようなきめ細かい考察力は日本ならではのアプローチではないかと思えますし、先ほどの有害事象の検出の違いの検討は、欧米では行われず、審査資料にもなっていません。ただ、日本でのみ検討されました。こういう文化が日本にあるということは非常に大事です。

いま FDA ではクリティカルパスというコンセプトで、サロゲートエンドポイントを見つけようという考え方が出ています。あまりにも大きい1万例の試験をやるよりは、どこが問題なのかを考え、サロゲートエンドポイントを見つけてやって

いくというアプローチのほうが効率的ではないかという反省からだと同っています。こういう FDA の考え方というのは、日本のいままでの進め方がひとつの回答ではないか。すなわち日本でのフェーズ I 施設における PK/PD 試験の実施とか、フェーズ II 試験の参画を期待して proof of concept の試験を日本で実施することは、非常に大事なことはないかと思えます。弊社ではメバロチンという薬を開発しましたが、日本でのフェーズ I のデータは JAMA に載っています。こういう時代が復活することを望みたいと思えます。ただし、英国で見られたような重篤な有害事象が出た場合の対処が、施設での要件になるということも、肝に銘じなければならないと思えます。

もう一つの考え方として、日本の進め方の場合、1例のデータ量が多いということがあります (Table 15)。あるデータでは欧米のやり方よりも

Table 14 日本のメリットを生かした開発戦略 (1)

<p>▣ <u>症例検討会のような1例ごとしっかりと評価する進め方</u> 新規薬剤の効果を調べる上で重要な進め方</p> <ul style="list-style-type: none"> ：カプトプリルの空咳は日本で見出された有害事象 ：イレッサのアジア人での評価 ：有害事象の検出に違い (前述)：日本のみの検討資料
<p>▣ <u>FDAのCritical Pathのコンセプト (Surrogate Endpointの検討) は日本の進め方にフィットする戦略 (Phase II 試験)</u></p>
<p>▣ <u>日本における Phase I 施設の PKPD 試験や Phase II 試験の参画を期待 (Proof of Concept) の重要性)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ：メバロチンの Phase I 試験：JAMA に掲載 ：ただし、英国でみられた重篤な有害事象が出た場合の対処ができる施設の育成が必要

Table 15 日本のメリットを生かした開発戦略 (2)

<p>日本の進め方の場合</p> <p>▣ 1例のデータ量の多さが症例数設定に反映されないのか、欧米の症例数よりも少ない症例で評価できないか？</p> <p>▣ 試験の効率化が例数に反映されないと実施する意義が乏しくなる。</p> <p>▣ しかし、OverWorking は排除すべき 日本の詳細なデータ収集方法と OverWorking の問題点を切り離して議論すべき。</p>

6倍データ数が多いということも言われています。そこで、統計的な方法でうまく症例数を少なくする施策にできないのか。こういうこともこれから議論していったらどうかと思います。試験の効率化が例数に反映されないと、われわれとしても実施意義が乏しくなります。ただ、オーバーワーキングを排除し、この問題点を切り離して今後やるべきではないかと思えます。

一方でわれわれとしては、こう言うと失礼ですが、欧米の数だけ集めるというフェーズⅢの経験

を積む必要があるかと思えます (Table 16)。知らない相手になりません。現場を踏まえたICHの議論はこれからだと思いますし、マークシート形式、コメントが少ない、あるいは求めないという欧米のやり方も、うまく経験していくことが国際共同治験に参画する上では必要なステップです。

日本のメーカーとしては経験を積んでいくことが大事であります。そのためにも、スポンサー、実施施設、CRO、SMOが一丸となって、インフラ整備にまい進すべきだと思います。

Table 16 欧米の臨床試験の受け入れ体制

欧米の臨床試験（特に Phase Ⅲ）の経験を積む必要あり 欧米の進め方を知らない相手との議論ができない <u>現場を踏まえた ICH の議論はこれから</u>
欧米の臨床試験（Operation）のコンセプトを認識する必要がある 1) マークシート形式、コメントが少ない（求めない） 2) Electric Data Capture (EDC) に適している
用量まで一緒にいいのか 各国の要件で Amendment 可能 体重や BMI での補正をグローバル試験で考えるべき

* * *

審査の立場から

From view of a reviewer



佐藤 淳子

Junko Sato

独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

【抄録】

1998年に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 (ICH-E5)」が発出されて以降、本邦における医薬品の承認申請において、海外臨床試験成績の活用が注目されるようになった。本邦においては、例えば、国内で見出された化合物であっても、海外臨床試験の方が先行してしまうような事例が多かったことから、この指針は、既存の海外臨床試験成績を日本の承認申請データパッケージに活用するために、いわば海外データの事後的活用の道標として活用されてきた。実際、種々の疾患領域において、この指針に基づいた承認申請データパッケージが構築され、効率的に承認に至った医薬品も多数存在している。しかしながら、このような既存の海外データへの依存は、とりもなおさず日本における承認が海外の承認に遅れることを意味しており、drug lag、すなわち海外で入手可能な医薬品が国内で入手出来ない状況を作り出すことに他ならない。このような状況を打破し、必要とされる医薬品が一刻も早く入手可能となる環境を作るために、昨今、治験の活性化など種々の方策が取られているところである。世界同時開発を目指して実施する国際共同治験もその方策の一つとして、有望視されている。本邦においても、既にいくつかの国際共同治験が実施されているが、規制の相違や運営の複雑性など問題点も指摘されており、積極的な導入が図られているとは言い難い状況にある。問題点を性格に掌握し、その解決策を講じることにより、世界同時承認を目指すことは、医薬品を取り巻く業務に携わる我々の責務であろう。

行政サイドとして、昨今、取り組んでいる国際共同治験推進のための方策、対面助言（治験相談）や審査における考え方などについて紹介するとともに、学会など医療従事者、製薬企業、行政サイドが如何に協力していくかについて議論したいと考えている。

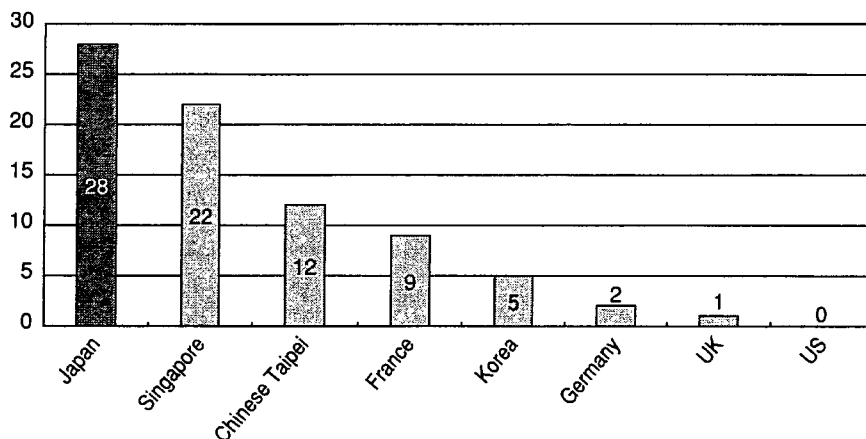
1. ドラッグラグの解消に向けて

先ほどからドラッグラグという言葉がよく出てきておりますが、これは製薬協がまとめられたデータで (Fig. 1), 世界のトップセールス88医薬品のうち、各国で上市していない医薬品の数を表したものです。ここに並んでいる国のなかで、日本が28といちばんその数が多いことがおわかりいただけるかと思えます。このドラッグラグは昨今どう推移しているのか。それをお示ししたのがこ

のグラフです。これは1994年から2004年の10年間で、ドラッグラグがどう変化しているかということを示しています。チャイニーズタイプでは、この10年間の間にドラッグラグが半減していますし、ほかの国でもドラッグラグは減少する傾向にあります。しかしながら、一つだけドラッグラグが増えている国があって、これが日本ということになっています (Fig. 2)。

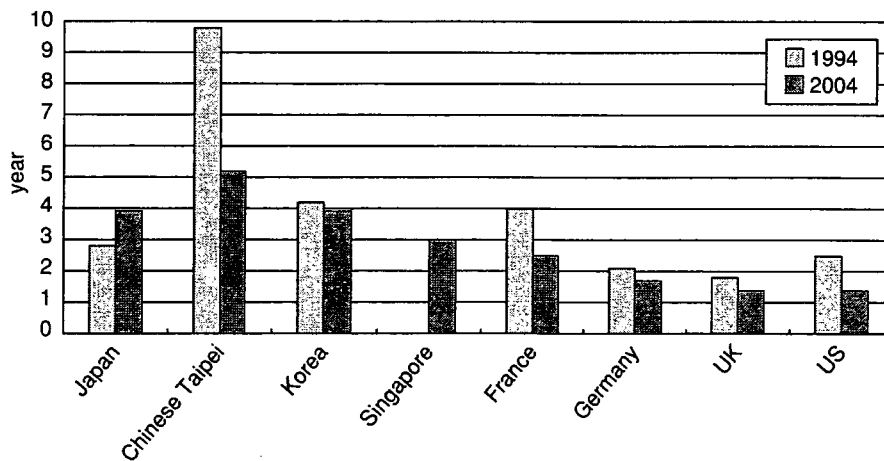
これは日本の国民にとってはたいへん大きな問題です。この問題を解決するためには原因究明が重要であろうと考えられますが、この原因はどこ

Fig. 1 Number of products waiting for marketing among world's top 88 selling-products in 2004



Source : JPMA Drug Industry Policy Research Inst. Research paper No. 31
IMS Lifecycle, All rights reserved

Fig. 2 How soon to release a product?



Source : JPMA Drug Industry Policy Research Inst. Research paper No. 31.
IMS Lifecycle, All rights reserved

にあるのでしょうか。まず大きく考えられるのは、それが審査の段階なのか、それともその前の開発等の段階なのかということですが、私ども機構の分析結果のみならず、製薬協の分析においても、審査期間については欧米との間で差がだんだん小さくなってきているということが報告されています。とすると、その原因はその前の段階、すなわち承認申請までの段階による部分が大きいと考えられます。よって、ドラッグラグを少なくする手立てとしては、開発の促進が考えられますが、一口に開発の促進といっても、ここにお示したように、それはスタートが遅いのか、それとも治験にかかっている時間が長いのか、この治験にかかる時間を短縮するのに、この国際共同治験というものが大きく寄与できるのではないかと考えております (Table 1)。効率的という言葉が一般的かと思いますが、効率的という言葉を使うと

手抜きのようなイメージを与えるといけないと思います。あえてここで「能率的」という言葉を使用しています。速やかな症例収集、試験完了、そして申請が、この国際共同治験によって期待できるのではないかと。また、それだけでなく、国際共同治験を実施することによって収集する症例数の増加が期待できることから、安全性データベースの充実化が期待でき、発現頻度の低い副作用とか、副作用の頻度やリスク因子をより明確に把握することができるのではないかと期待されます。この安全性データをより充実化することによって、申請される企業においてはより安心して申請ができるでしょうし、われわれ審査をする立場においても、より安心して審査ができる。そして、医療現場で使用される臨床の先生方にしても、このデータベースがリッチであると、より安心して処方することができるのではないかと考えられます。また、いろいろな民族のデータが集まることにより、民族差の有無もより明確に把握できるようになるのではないかと期待されます。

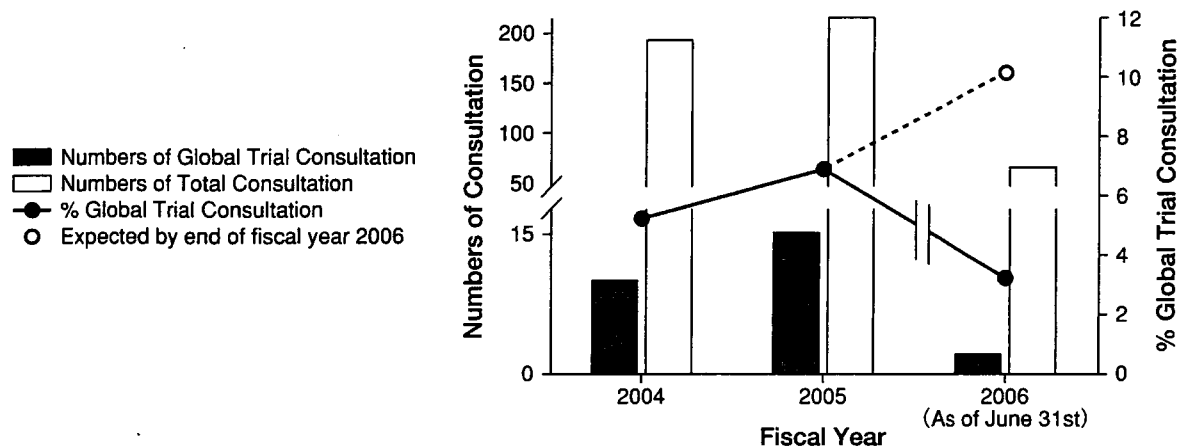
Table 1 国際共同治験への期待

▼より能率的な開発
—速やかな症例集積
・特に大規模臨床試験や症例が集積し難い試験など
—世界同時開発・申請・承認
▼より充実した安全性データの収集
—発現頻度の低い副作用の検出
—副作用の頻度やリスク因子の明確化
▼民族差の有無を明瞭に把握

2. 国際共同治験の現状と問題点

では、このような期待が抱かれている国際共同治験ですが、実際にどれくらい実施されているものなのでしょうか。これは、私ども総合機構において受けた国際共同治験に関連した治験相談数の推移をお示したものです (Fig. 3)。白いバーが

Fig. 3 国際共同治験に関連した治験相談数の推移



総相談数、黒いバーが国際共同治験に関連した相談の数、折れ線グラフが全治験相談に占める国際共同治験関連の相談数の割合になっています。2006年については、6月末までのデータですので、このペースで年度末まで行くとこれぐらいになるのではないかと見積もっています。これを見ていただくとおわかりいただけるように、国際共同治験に関連した相談が年々増えていることが一目瞭然かと思えます。

これは疾患領域別の国際共同治験の関連相談数です (Fig. 4)。抗悪性腫瘍薬を筆頭に、循環器病薬、神経・精神が続くようなかたちになっています。

ヨーロッパなどはとりたてて国際共同治験などと表現を使わずとも、長年にわたり多国にまたがる試験を実施してきているのに比べて、日本はその経験が非常に少ないというのが実情かと思えます。また、治験相談の実情としては、そのほとんどが海外で既に着々と進行していた開発に、日本があとから入れてもらっている、という状況です。

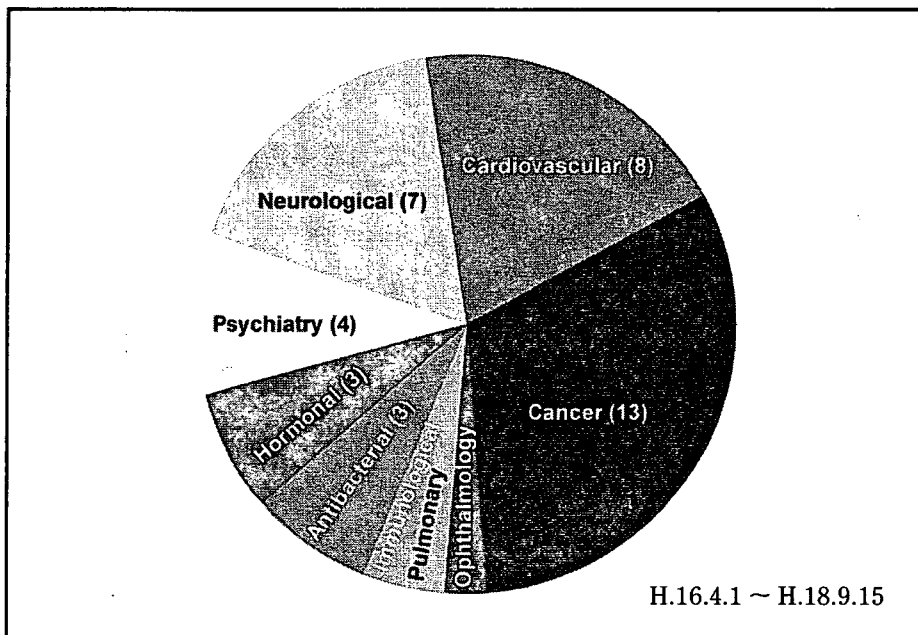
こうした中で、今の段階で国際共同治験において問題となる点としては、ここに挙げたようなものが考えられています (Table 2)。

たとえば対照薬の用法・用量の相違として、ここにレボフロキサシンというフルオロキノロン (抗菌薬) を示していますが、アメリカでは1回500ないしは750mgで1日1回投与がスタンダードの用量になっています。同じ薬が日本にもありますが、その1回用量は100～200mgを1日2～3回というかたちで、用法・用量が全然違っています。国際共同治験のときにどちらの用法・用量を用いるのか。現状においては米国等が主導権を握っているので、海外の承認用量で治験が組まれてしまうことが多くあります。海外の承認用量における対照薬と治験薬との優劣がわかったときに、その結果を日本ではどう理解するのか。そういった点に難しさがあると言われてしています。

Table 2 国際共同治験の実施に際し問題となる点

- ▼対照薬の用法・用量の相違
- ▼体格差等による曝露量の相違
- ▼標準療法・医療習慣の相違
- ▼有害事象の取り扱いの相違
 - 既知・未知
 - 報告期限
- ▼国別の症例の割合

Fig. 4 疾患領域別国際共同治験関連相談数



また、体格差による曝露量の相違も問題となります (Table 3)。これはテリスロマイシンという抗生物質の例です。この薬剤は薬効がAUCと相関すると言われてはいますが、たとえば1日800mgという量を投与したときに、外国人ではAUCが8.5、日本人では13.4であり、同じ量を投与しても曝露される量が違ってきてしまうという問題があります。

標準療法・医療習慣の相違も挙げられます (Table 4)。たとえば標準療法ですが、入手できる医薬品等が違くと、その疾患に対する標準療法が国によって異なっているということが考えられます。そのときに、では何をcomparatorにして治験を行うのか。

また、ここに一例としてCRPとβ-d-Gluを挙げましたが、感染症領域等においては、日本ではこのCRPや、真菌感染症のβ-d-Gluというパラメータが重視される傾向があります。しかし、米国においてはあまりこういったパラメータには着目されていないというように、診断根拠が違っているということもあるかと思えます。治癒判定の相違もあります。それまでのその国の治験の歴史等もあるのですが、評価時点をend of treatmentにするのか、それとも投与終了何日後かというかたちにするのが適切なのか。これまでやってきたそれぞれの習慣がありますので、どちらを採用するかということも、判断に迷うところかと思えます。

有害事象の取り扱いの相違も挙げられるかと思えます。既知・未知の判断が特に大きいかと思えますが、これまでに1例でも報告があったものを既知とするのか。それとも、治験薬概要書に記載のあるもののみを既知とするのか。あるいは副作用が発現したときに、何日以内に規制当局に提出しなければならないかといったregulationの相違で、どういうプロトコルにするか判断するのに、なかなか難しいところがあるという声も聞かれます。

また、このへんが最近の興味のいちばん大きいところかと思えますが、国際共同治験をやるときに日本人の割合をどれぐらい入れるのか。最近、3割というような声が一人歩きしているようなところもありますが、本当に3割がいいのか。それとももっと多いパーセンテージが必要なのか。それとももっと少ない10%、20%というところでもいいのか。これは判断の難しいところかと思えます。

Table 4 標準療法・医療習慣の相違

▼標準療法の相違
— 入手可能な治療薬の相違 ?
▼診断根拠の相違
— CRP ? β-D-Glu ?
▼治癒判定の相違
— EOT ? 投与終了 X 日後 ?

Table 3 体格差等による曝露量の相違 (例)

テリスロマイシン
日本人と外国人の薬物動態

動態パラメーター	600mg 投与		800mg 投与	
	日本人 (n=8)	外国人 (n=5)	日本人 (n=8)	外国人 (n=12)
C _{max} (μg/mL)	1.18 (33)	1.31 (33)	1.91 (42)	1.84 (62)
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	7.47 (25)	4.40 (22)	13.39 (45)	8.49 (31)
C _{24h} (μg/mL)	0.039 (32)	0.017 (45)	0.073 (71)	0.046 (34)
T _{max} (h)	3.0	1.5	2.8	2.0

平均値 (変動係数%)
資料概要表へ-3-57 (p. へ-111) からの抜粋データ

3. これらの問題を解決するために

では、問題点を挙げてきましたが、それらの問題を解決するために何ができるだろうか。私なりに考えてみました。たとえば体格差による曝露量の相違です。先ほどテリスロマイシンの例を挙げさせていただきましたが、外から投与する量を国内外で同じにするのではなく、PK/PDパラメータを揃えることによって、有効性・安全性を検討するかたちでハーモナイズできないだろうか。

標準療法・医療習慣の相違という点に関しては、日本独自のものがあれば、その治療法・検査項目等についてもデータを取って、副次評価項目などに設定することで対応できないだろうか。この部分については、なかなか難しいところはあると思いますが、一足飛びに米国と同じかたちでやっても、日本の臨床現場の先生方が欲しいと思っているデータがないというのは、臨床の現場に取り込んでもらえない可能性があると思います。したがって、将来的にどうするかということは議論があるところかと思いますが、日本でその薬を使う先生方がご自分なりに評価できるパラメータを取っておくことが必要ではないかと考えます。

有害事象関連については、先ほどいろいろな判断基準が異なっているという話をご紹介しましたが、これについてはDSURの登場に期待できるのではないかと考えています。これは何かというと、ICHのトピックスとなって検討が開始されているもので、Development Safety Update Reportの略です。これは一言でいうと、現在、市販後の安全性情報については、世界のあらゆる国のsafety dataをサマライズしたPSUR, Periodic Safety Update Reportというものがあります。これの開発段階バージョンと考えていただければと思います。したがって、開発段階において各国で収集されるデータを、その有効成分として1冊の

Safety Reportとしてまとめて、安全性情報を共有していこうというものです。

これについてはまだ正式トピックスとして立ち上がったばかりですが、ここにコンセプトが掲載されていますので、ご興味のある方はこのサイトでコンセプトについてご覧いただければと思います*。また、「CIOMS-VII」としてこのDSURが取り上げられています。そちらの冊子はまもなく出版される予定ですので、そちらの冊子を参照いただくのもよろしいかと思えます。このDSURがハーモナイズされることによって、有害事象の取り扱いについてもハーモナイズされて、マネジメントがしやすくなっていくのではないかと期待されます。

それから、よく議論されることですが、日本人における層別解析結果を提示する必要があり、仮に日本人と外国人の試験成績が類似しなかった場合には、追加の臨床試験が必要になる場合もあります。この点に留意いただければと思っております。

日本ではこれまでに国を越えた治験というのは、経験が多いと言える状況ではなかったかと思えます。そんな状況で、日本が主体となっていく世界を引っ張る治験をやることはできないかもしれません。そうであれば、まずはお客様でもいいから、国際共同治験としての経験を積んで、そこでいろいろなものを見聞きして、その経験を生かして日本主体のマルチナショナルスタディを実施することをめざすのが、あるべき姿ではないかと考えています。

製薬企業の方々におかれては、たとえばまだと欧米でさんざん試験が進んでから、Ⅲ相が始まるころになって国際共同治験に入ろうという計画をされることが多いと思いますが、そうではなくて、ある化合物の開発を始めるという話が起った段階で、日本での開発の要否を検討して、早い段階から海外と同時開発をめざしていただければと思います。また、日本で発見されたnew chemi-

* <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3302.pdf>

cal entityについても、臨床試験は海外が先行してしまっていて、日本のほうは臨床試験が遅れているという事例が多々見受けられます。こうした場合にも、海外に遅れることなく、日本が逆に先導するようなかたちで開発を進めることをめざしていきたいと思えます。

医師の方々におかれては、国際会議とか海外の主な学会などを通して、その領域のエキスパートとして認められることをめざすことが、一つの対策になるのではないかと思います。ある領域で認められていると、その領域の開発を進めるときに、アドバイザーボードに入れようという具合に着目される、といったことがあります。学会ないしはその疾患領域で世界に認められるドクターがいるということは、日本が国際共同治験に入りやすい環境を作る一つの要因になると思えます。

われわれ当局も、たとえばICH 地域のみならず、近隣アジア諸国等、海外の規制当局と連携を図っていききたいと思っております。

< Q & A >

柳川 政美 アボットジャパンの柳川と申します。お客様でもいいから仲間に入れてもらおうというのは大賛成です。その上で一つだけお聞きしたいと思えます。盲検性の維持に関する当局の要求水準ですが、私どもの本社では治験薬の割付、薬剤の血中濃度の測定等を盲検期間中に社内で行っています。これは同じ社内であっても、臨床部門とは独立にやっていますという説明が、欧米では当局に受け入れられているからだと思えます。そのへんの要求水準が日本ではそうではないと私は理解していますが、国際共同治験をプランニングするにあたって、盲検性維持に関する規制当局間の要求水準の差はどのように克服していったらいいとお考えでしょうか。

佐藤 いまご指摘いただいた盲検性のところでは、たとえばオーバーエンキャプレーションの話とか、日本と各国が違っている状況がたしかにあると思えます。一般論として、ここでこういう

ふうにと一言で申しあげるのはなかなか難しいところがあると思いますが、それが試験のバイアスとつながらないようなかたちにするためには、どういうところに配慮すればよいかを考える必要があります。ケースバイケースになるかもしれませんが、議論をして、われわれとしても国際共同治験が進めやすいようなかたちに持っていきけるようにしたいと考えています。しかし、試験のクオリティが落ちないようなところをめざす。たとえば主観が入りやすい評価項目なのか、それとも主観が入る余地がほとんどないと考えられるようなものなのか。そういった点も踏まえた上で盲検性の議論をさせていただきたいと思っています。既存の概念にとらわれず、問題点があれば、解決策はあるだろうか、ということでご相談いただければ、ありがたく思います。

岡本 三洋骨研おかもと内科の岡本純明と申します。私はこのあと追加発言をさせていただきますが、国際治験に限らず、治験では間違った投与が普通の薬剤の誤投与の数倍起きているだろうと推測しています。それを防ぐのに、いま質問があったように、血中濃度を測るとか、あるいは抗体ができるとか、そういうものでスクリーニングすることができます。たとえばプラセボの薬剤に特殊な尿中に出るような害のないものを入れておいて、患者にも医師にもわからないようにブラインド性は保って、しかしながら中央委員会はキーを知っていてその薬品が実薬で検知されたらその人は脱落とか、そういうシステムを考えてはいかがかと思えます。

すなわち行政当局あるいは中央の責任者が、何らかの権限を持って、ダブルブラインドが崩れないようにその条件を守りながら治験をやっていく。そういう工夫は国際的にもまだ存在しないと思うのですが日本発でもそのようなチェックシステムをそろそろ作るべきではないかと思えますが、いかがでしょうか。

そういう点についてはいかがでしょうか。

佐藤 誤投与の防止のための対策というのは、非常に重要だと思います。ただ、いまた例えば例

に挙げていただいたようなかたちだと、採血をすることによって、それが臨床試験の進行のブレーキにならないように留意しなければならないということがあると思います。特に経口剤等の場合だと、採血がしにくいということがありますし、採尿のマーカーを入れるという点についても、そのマーカーが薬効や安全性に本当に何も影響を及ぼさないのか。そういったことも十分検討しなくてはならないと思いますので、方法論については議論が必要などころがあると思います。

板橋 SCBRの板橋です。私はこの10年間、国際共同治験の推進という立場で治験医師としてやってきました。いまのお話を聞いて非常にエンカレッジされたというか、ある意味では厚生労働省なり機構も、これだけ主張を変えてきたのかという感じがします。私もいくつかの機構相談に行きました。あとで岡本先生が発表されますが、参加できたものもあります。でも、なかなか難しい部分もありました。

日本で治験を開始する時期というのは、海外で第Ⅰ相試験が終わり、早期の第Ⅱ相試験である程度の結果が出てから始まることが多いわけです。そうでないとなかなか始まらない。それでも第Ⅲ相試験に入るためには、第Ⅰ相試験を迅速にやって、第Ⅱ相試験を飛ばして第Ⅲ相試験に入る。第Ⅰ相試験のデータがある程度類似しているならば、そこで日本人のdose finding studyを飛ばしてもらって、第Ⅲ相試験に入ってもいいのではないかと。ぼくはそういうアイデアをずっと出してきました。

それに対しては、機構も最初は「いい」と言ったんですが、途中で「だめだ。やはり第Ⅱ相試験をやってからやりなさい」ということになって、結局そこが時間的な障害になって入れなかったということもありました。ですから、日本人にどこまでのスタディを要求するのははっきりと示

していただいて、それに合わせたかたちでわれわれがやるという状況にする必要があります。

また、日本人の数がどれぐらいのパーセントで必要かという話が出ていましたが、たとえばグローバル試験という数千例やる試験に日本が入る場合には、わずか5%だったりするわけですね。それでも非常に貴重だし、たとえばそれで日本人が300例集まったとすれば、いままでやっていた国内の第Ⅲ相試験と同じような試験をやることになり、しかもそれが国際的に比較できるということになります。そういう点で、もう少し具体的に、これを要求しているんだということをはっきりと出してもらって、それでわれわれが戦略を練り直すということが必要ではないかと思います。

佐藤 先生のおっしゃることはごもっともだと思います。ただ、たとえば第Ⅱ相のところ、dose findingのところを飛ばせるかどうか。これはなかなか難しいところかと思いますが、一般論として、すなわちすべての薬効群に共通のものとして言うことは、なかなか難しいと思います。ですので、たとえば私だと、抗菌薬の審査・相談を主にやっていますので、そういう抗菌薬関係の学会に行って、抗菌薬というかたちであれば、たとえばPK/PD studyによってdose findingのところは簡略化することができるのではないかと。そういったかたちでご提案申しあげています。全薬効群に共通してというのは難しいところがあると思いますので、疾患特異性とか、そういったことも加味しながら、疾患群ごととか、ある程度分類をして考えていく必要があるのではないかと考えています。

板橋 そうすると、経験を積むことによって、第Ⅱ相試験をある程度省略して第Ⅲ相試験に入っていくということも可能だということですね。

佐藤 はい。そう思います。

追加発言(1)：小児科領域の現状と取り組み

Additional comments(1)



中村 秀文

Hidefumi Nakamura

国立成育医療センター病院治験管理室

Center for Clinical Research, National Center for Child and Development

【抄 録】

成人においても、小児においても、ここ数年でグローバル治験実施の体制が整備できなければ、我が国は欧米はおろかアジアにおいても治験後進国となりかねない。韓国等では、グローバル治験に対応できる中核・拠点病院の整備が急速に進行している。我が国においても、厚生労働省による臨床研究基盤整備推進研究事業等を積極的に活用し、核となる施設のインフラ整備を進める必要がある。また、国立病院機構・大学病院・市立病院などの垣根を越えて、共通様式を策定するなど、手続きをより簡便・迅速にする必要もあろう。グローバル治験実施のためのネットワークを構築し、中核施設へ依頼があれば拠点施設での手続き作業が開始できる等のサービス、またスピードアップのための進捗管理を行うなど、治験を重要なビジネス・開発インフラととらえて、積極的かつ柔軟に対応をとっていく必要もあろう。現状では、未承認薬使用問題検討会議など、ドラッグラグを減らす方策はとられているが、これは一時しのぎの対応である。長期的に見れば、グローバルのデータさえあれば、日本のデータはほとんどなくても承認されることとなり、外資企業はますます日本での治験を行わなくなる可能性が高い。国策として、グローバル治験に日本を含めていく必要もあろう。

1. 小児科領域での現状と取り組み

これは、製薬協がよく発表する日本が60番目にいるという話です (Table 1)。といっても私は、そんなに昔からアジアの国が先走っていたわけでもなくて、日本は水泳のジャンプ台でちょっと滑ったぐらいのところ、いつでも追いつくのではないかと考えています。

小児科の特殊性についていくつかご紹介します。一つは剤形変更の問題です。これは昨年、NHKの夜のニュースでも取り上げられましたが、32施設、1カ月間での調査で、1,666品目について剤形変更が行われていました (Table 2)。錠剤やカプセルをつぶしているとか、割っているとか、注射剤から飲み薬を作っているとか、いろいろなものがあります。これは世界的にも問題となっています。

Table 1 日本の国際共同治験参加数

被験者募集中の国際共同治験プロトコル数及び各国が組み込まれている割合 (第Ⅱ相, 第Ⅲ相)

順位	実施国	プロトコル数	割合%
1	米国	264	63.9%
2	カナダ	175	42.4%
3	ドイツ	171	41.4%
23	韓国	51	12.3%
23	台湾	51	12.3%
50	中国	18	4.4%
57	インドネシア	7	1.7%
60	日本	6	1.5%

- ・ 外国企業 8社 369件の国際共同試験のうち、日本を組み入れたもの 5件
- ・ 日本企業 4社 44件の国際共同治験のうち、日本を組み入れたもの 5件

NIHの登録データ 2006.8.24 時点

政策研ニュース No.21 p19 2006より

Table 2 小児科領域における剤形変更の現状

平成 17 年度厚生労働科学研究

「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性における研究」

調査対象：製品本来の剤形から投与剤形を変更し、使用した全医薬品

調査期間：平成 17 年 10 月 17 日～ 11 月 13 日の 1 ヶ月

調査方法：16 歳以下小児の処方箋の全例調査

調査協力施設：小児薬物療法ネットワーク研究協力施設 32 施設

剤形変更して作られた剤形	医薬品の種類 (規格違いを含む)	全体に 占める割合
散 剤 (粉砕・倍散等)	1,227 品目	74%
錠 剤 (半錠・1/4 錠等)	176 品目	11%
水 剤 (注射剤から調製等)	50 品目	3%
坐 剤 (分割)	40 品目	2%
吸入剤 (注射剤から調製等)	23 品目	1%
その他	150 品目	
合 計	1,666 品目	

それから、研究用試薬を使用している、という問題があります (Table 3)。私は研修医のときに、上司が試薬の瓶を持ってきて「これを分けて患者さんに飲ませなさい」と言われて、卒倒しそうになったことがあります。希少疾病ではいまだにこういうことがやられています。また、フェニル酢酸ナトリウムについては、純度が悪いのでさらに施設で精製するというところまでやられています。

本題のグローバルスタディの話ですが、小児科領域ではグローバルスタディがほとんど進んでいません (Table 4)。なぜかという、成人でドラッグラグがあって、成人でグローバルスタディがほとんどやられていないと、国際共同の話があっ

ても、日本でまだ成人のエントリーが始まったばかりで、日本人の成人のデータも十分ないのでという話になってだめになったという経緯があります。一般的にいわれている開発スピードが遅いとか、やれる施設が少ないという話があって、小児科領域でもインフラ整備が必要であるということになります。それに対する取り組みはもうすでに数年前からがんばってやっています。花を咲かせるためにはあと少しであると認識しています。

小児科領域の特徴としては、学会が非常にアクティブであるということだと自負しています (Table 5)。平成 16 年度から薬事委員会で「適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」というものを作って、厚生労働科学研究をプ

Table 3 研究用試薬での使用例

ジクロロ酢酸ナトリウム
ミトコンドリア病、高乳酸血症など
ヒスチジン銅
メンケス病
安息香酸ナトリウム
フェニル酢酸ナトリウム (さらに施設で精製)
先天性尿素サイクル異常症
ベタイン
ホモシスチン尿症
第 33 回日本小児臨床薬理学会学術集会
国立成育医療センター 奥山 虎之 氏 による

Table 4 グローバルスタディ推進に向けての議論が活発化しているが…

- ▶ 我が国の小児科領域ではまだグローバルスタディは行われていない
- ▶ もともと成人でドラッグラグがある
 - ▷ 海外で小児治験スタート時に、我が国では成人の治験中
- ▶ 開発スピードが遅い⇒開発費用の増大
- ▶ やれる施設が少ない

迅速に小児臨床試験・治験をすすめるための
取り組みが進行中である

ラットフォームとして、全小児科分科会の代表が入った大会議を年に数回開いています。

また、厚生労働省のなかでもいろいろな取り組みの検討会がありますが、未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法根拠情報収集事業の検討会などの候補薬リストアップ、医師主導治験への積極的参加、小児治験の体制整備の働きかけ、その他

の活動をシステマティックに行っています。

医師主導治験の話をしつたいたと思ひますが (Fig. 1), なぜ医師主導治験の話をするかという、医師主導治験を1度やってみるとわかりますが、これは非常に勉強になります。審査もした経験がありながら、医師主導治験をやってみてはじめて治験の入口から出口までがわかる。といって

Table 5 日本小児科学会の取り組み

<p>▶薬事委員会は平成16年度より「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」に沿って活動</p> <p>▶松田班(厚生労働科学研究「小児等の特殊疾患群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」研究班)が全小児科分科会を巻き込んだ拡大薬事委員会的に機能</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷厚労省の検討会議の検討候補薬リストアップ ▷医師主導治験への積極的参加(終了1件, 実施中2件, 準備中1件) ▷小児治験の体制整備への働きかけ

Fig. 1 医師主導治験もインフラ整備に活用すべき

治験推進研究事業における医師主導治験の状況

