

sites based on the appropriateness of facilities and equipments, adequacy of pool of personnel to support clinical studies, proper activities of IRB, educational program on GCP for investigators, and structures and activities to manage clinical studies. As of 2006 there are 33 sites accredited for phase I studies, 90 for phase II, and 113 for phase III.

Along with the government efforts, academia and industry also joined to establish infrastructure for clinical trials and to activate multinational global trials as well as new drug development by domestic companies. Many major university hospitals invested in the setting up of clinical trials centers of their own. Even though funded in part by the government, these nine centers get the main support from their own institutions and in some extent receive contributions from regional councils and industry. These CTC's have independent spaces for clinical trials, up-to-date facilities and equipments, personnel, operating systems to support clinical studies of individual investigators, and to plan, design, conduct, analyze and report their own studies, especially focusing on early phase trials. Medical directors of the multinational companies eagerly persuaded the headquarters to bring in global trials to Korea. Leading domestic companies started to invest more funds for new drug R&D.

However, we recognize the current situation as only a starting point and a chance to really become one of the leaders in the international community for clinical drug development. We see our strengths and weaknesses, threats and opportunities. Strengths lie in the high quality medical professionals both in medical research and practice, ability of academia and hospitals to mobilize the resources to meet the needs, recognition by every stakeholder the necessity and urgency to act now to get involved in global clinical drug development, openness of the government to invite expert opinions from academia and industry, sharing of information between the responsible parties, and our previous experience of successful stories in other fields of industry, such as automobile and IT. Weaknesses are short history and experience, inadequate infrastructure, inadequate number of professionals in variety of fields, lack of in-depth quality and efficient systems to make ourselves attractive as top-notch sites, rising costs in clinical trials, limited funds, and insufficient time. The worldwide recognition of the importance of participating in global trials has triggered many non-core countries like China and India to gear up their efforts to meet the international standards in clinical development. With the enormous human resources, cheap workforces, and government initiatives, among many these two countries are slowing absorbing worldwide global clinical trial markets, possibly acting as threats on our ends. However, at the same time, now is the critical time for us to turn things to opportunities. Being more reliable, showing excellence in performance, keeping the commitment, achieving competitiveness in quality, speed, and productivity, more actively interacting and getting more deeply involved rather than just participating in clinical development process as well as promoting ourselves, we can make the difference.

\* \* \*

## Global clinical trials in China

### — Antihypertension drug : Phase I clinical trials in China —



Pei Hu

Clinical Pharmacological Research Center,  
Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

With the growth in the living standard of the Chinese people, the population suffering cardiovascular disease increasingly grows in number. China has higher cardiovascular disease mortality rates and deaths from cardiovascular disease made up 40 percent of the total deaths in China in recent years, higher than in Japan, the United States and some European countries. China now has 130 million people suffer from hypertension and the figure is growing at a speed of 3 million per year.

The present paper would like to give some information about the new drug evaluation system such as Clinical Research Institution in China. As an example, the paper revealed two Pharmacokinetic Studies for Antihypertension Drug that conducted at Phase I Unit, PUMC Hospital, Valsartan from Novartis and Olmesartan medoxomil (CS-866) from Sankyo.

Valsartan is an angiotensin II receptor antagonists. Valsartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used to treat heart failure in people who cannot take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. This May, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved two new, higher dose formulations of the high blood pressure medication Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) : 320 / 12.5mg and 320 / 25mg. The approval of the higher strengths of Diovan HCT provides more options to help physicians more effectively manage their patients' high blood pressure. The new formulations of Diovan HCT will be commercially available by early June 2006. The result of PK study conducted in PUMC Hospital showed lower system exposure compared with Caucasian at same dose level of Valsartan. It would be help for Chinese physician for using higher dose of Valsartan in Chinese hypertension patients.

A pharmacokinetics, safety and tolerability of both single and multiple oral doses of Olmesartan in healthy Chinese subjects was carried out in 2005. Olmesartan medoxomil (CS-866) is a new orally active angiotensin II receptor antagonist that is highly selective for the AT1 receptor subtype. Olmesartan medoxomil (10-40mg) has been shown consistently to achieve significant reductions in both systolic and diastolic blood pressures in human studies. It is an effective and well-tolerated agent with a long duration of action, allowing once-daily dosage in the treatment of hypertension. The results showed that CS-866 was well tolerated by Chinese healthy subjects at dose of 20mg. The pharmacokinetic profile of Chinese subjects was similar to those of Japanese and Caucasian at dose of 20mg.

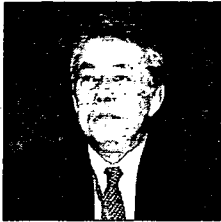
**Overall Conclusions** was made as follows.

Many Phase I trials for new hypertension drugs has been studied in China

- \* Tolerance: experienced
- \* PK: experienced
- \* PK/PD: less experienced
- \* Population PK: less experienced
- \* Special population PK: less experienced

# Global study の実際

Practice of global study



岩崎 甫

Masaru Iwasaki

グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部  
Development & Medical Affairs Division, GlaxoSmithKline K.K.

## 1. 実際のグローバルスタディ

大橋京一先生とともに第3部の司会をさせていただきますが、その前に話題提供として、現在行われているグローバルスタディはどんなふうに行っているのか、医療施設の先生方が参加する場合にハードルが本当に高いのか、高くないのか、オペレーショナルな事項の話を行います。また、国際共同試験となると外国当局の査察にも対応する必要がありますので、FDAの査察についても簡単に説明させていただきます。

グローバル試験といっても、日本で行う場合は日本のGCPの下で実施しますので、通常の治験の実行と基本的には何ら変わるところはありません。

ん。では何が違うのか、英語の問題等が語られていますので、その具体的な事例を示したいと思います。そして、実際に行うときの留意点、施設の担当者の方々に考えていただきたいことなどを、簡単にお示しいたします (Table 1)。

最初に、治験関係の文書です。国際試験になると、残念ながら日本語というわけにはいかず、やはり英語になります (Table 2)。現在、日本の場合は治験届に和訳版をつけなければいけませんので、日本の場合には日本語版も使えますが、英語で行う環境に慣れるということは必要だと思います。症例記録用紙は、国際治験となると、電子的なデータのハンドリングが通常になってきています。ここでは原則として英語での標記がされていることが多いと思います。同意説明文書は、患者

Table 1 Global 試験の特殊性

- J-GCPのもとでの施行であり、基本的には国内の治験と変わらない
- では、何が違うのか？留意する点は何か？
  - Document (IB, Protocol, CRF など) について
  - 試験の実施上の留意点
    - ・ 安全性情報の取り扱いについて
    - ・ 治験実施期間と患者の組み入れについて
    - ・ 治験薬、外部業者との連携について
  - 担当者や実施施設が考慮しておくこと
    - ・ FDA 特有の文書の整備、IRB 委員の構成
    - ・ 開発途中での試験の中止について
    - ・ FDA, EMEA など、外国当局からの査察 (inspection) について

さんに対する文書ですので、これはどこの国でも現地の言葉で記載することが求められています。

具体的な例をお見せします。これはプロトコルの一部ですが (Fig. 1), こういうものがズラズラ並んでいて、どういうわけか英語版のほうが厚い。そのボリュームで何となく臆してしまうところがありますが、中身をよく見れば、多くのものは似たような文章が並んでいるので、そのスタディに特有なものは何かということを理解すれば、それほど高いハードルにはならないと思います。これもプロトコルの例ですが (Fig. 2), 抗癌剤の治験でプライマリーの分析を何で行うかが書かれている部分です。次にCRFです (Fig. 3)。これも英語による記載が多くなっています。ただ、

国際試験は多くの国で行いますので、できるだけフリーテキストのスペースは少なくするように、われわれは心がけています。チェックボックスの方式もいいと思います。そのチェックボックスも、プルダウンメニューのなかから選ぶ。あるいは単にチェックすればいい。こういうかたちになっています。これも同様な例です (Fig. 4)。記入をする必要がある項目もあります。たとえば身長、体重では、数字を入れればいい。電子化されたeCRFの場合は、一つひとつの項目の背後に、たとえば体重500kgという数字を入れると、こんなものはありえないとロジカルチェックが働くようなソフトウェアが入っていますので、慣れてくれば通常の紙のCRFよりはやりやすいのではないかと思います (Fig. 5)。

Table 2 治験関連文書に関して

<p><b>治験薬概要書, プロトコル, CRF, ICF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験薬概要書, プロトコルの原典は英語版 — 現在は, 治験届けに必要なため, 和訳版も作成</li> <li>● CRFは共通で, 英語表記が原則 — EDC (RDC) の採用が多くなってきている (eCRF)</li> <li>● 同意説明文書 — これは, local language (日本では, 日本語)</li> </ul>
---

Fig. 1 Protocol (1)

<p><b>.9.6. Recording of AEs and SAEs*</b></p> <p>When an AE/SAE occurs, it is the responsibility of the investigator to review all documentation (e.g., hospital progress notes, laboratory and diagnostics reports) relative to the event. The investigator will then record all relevant information regarding an AEs/SAE on the CRF. It is not acceptable for the investigator to send photocopies of the subject's medical records to GSK in lieu of completion of the appropriate AEs/SAE CRF pages. However, there may be instances when copies of medical records for certain cases are requested by GSK. In this instance, all subject identifiers will be blinded on the copies of the medical records prior to submission to GSK.**</p> <p>The investigator will attempt to establish a diagnosis of the event based on signs, symptoms, and/or other clinical information. In such cases, the diagnosis should be documented as the AEs/SAE and not the individual signs/symptoms.**</p> <p>Any AEs or SAEs occurring during the study must be documented in the subject's medical records and on the appropriate page of the CRF. Each AE or SAE is to be recorded individually. Deaths due to progressive disease are to be recorded on the 'Record of Death' CRF page and not as an SAE.**</p> <p>If a clinically significant abnormal laboratory finding or other abnormal assessment meets the definition of an AE or SAE, then the AE CRF page or SAE CRF page must be completed, as appropriate. A diagnosis, if known, rather than the abnormal finding should be recorded.**</p> <p><b>.9.7. Evaluating AEs and SAEs*</b></p> <p><b>.9.7.1. Assessment of Intensity*</b></p> <p>The investigator will make an assessment of intensity of each AE and SAE reported. In this protocol, the intensity of AEs and SAEs will be graded on a scale of 1 to 5 according to the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>
---

Fig. 2 Protocol (2)

<p><b>.10.7. Efficacy Analyses*</b></p> <p><b>.10.7.1. Primary Analysis*</b></p> <p><b>Response Rate (RR)</b></p> <p>The primary indicator of drug efficacy is tumor response rate, defined as the percentage of subjects achieving either a complete or partial tumor response. †</p> <p><b>.10.7.2. Secondary Analysis*</b></p> <p><b>Clinical Benefit†</b></p> <p>This is the percentage of subjects achieving a complete or partial (confirmed) tumor response or disease stabilization for 24 or more weeks. †</p> <p><b>Time to Response*</b></p> <p>This is defined as the time from the start of treatment until first documented evidence of partial or complete tumor response (whichever status is recorded first). When tumor response is confirmed at a repeat assessment, the time to response will be taken to be the first time that the response was observed.†</p> <p>The times to response will be summarized for each cohort using a Cumulative Incidence curve, which uses a competing risks approach. A competing risk is the occurrence of a secondary event that precludes the possibility of the primary event occurring - in this case, death without response is a competing risk for time to response. For subjects who withdraw with no tumor response, the time will be censored at the time of withdrawal from the study.†</p>
---

Fig. 3 CRF (eCRF) (1)

●英語による記載，チェック・ボックスが多い，記述欄は少ない

Fig. 4 CRF (eCRF) (2)

Fig. 5 CRF (eCRF) (3)

先ほども安全性情報の問題がありました。多くの施設、多くの国が参加している関係上、一般的には副作用報告は多くなる傾向があります。特に未知・重篤等の緊急安全性報告が規定されている場合もありますので、そういう場合は決められている期限内に連絡をしなければいけませんし、施設には雨あられのように報告が降ってきます (Table 3)。問題は、海外からの情報ではこの一つひとつの情報が必ずしも十分に検討されているものではない状態で、治験の続行を判断しなければいけない。こういう状況もあることはご承知のとおりです。現在、この部分の方式を統一しようとする動きがあります。これは将来に期待が持てるところではないかと思っています。

一つ注意していただきたいところは、プロトコル上に患者さんの数等々が規定されていますが、必ずしもそれぞれの参加国からの数が規定されているわけではない。ここの国での組み入れが何パーセントという記載はある程度ありますが、必

ずしも規定されているわけではない。ですから、治験が始まるとヨーイドンの競争のようなところがあります。全部の症例数が組み入れられれば、それでもう治験は終了ということになります (Table 4)。たとえばある施設に30例お願いしなすと契約して10例組み入れた段階で、全部の患者数がほかの国で組み入れられれば、そこで試験は終わってしまいます。先ほども関連した発言がありましたが、日本が遅れるわけにはいかないというところがあります。

これは治験薬の形態ですが、このようにボトルで手渡しをされる場合が多いようです (Fig. 6)。日本の状況と違うということで、異なる感じがするところでもあります。また、共同試験ではどうしても外部の業者との連携が複雑になってくる場合があります (Table 5)。外部の業者では欧米には有名でも、日本ではあまりなじみがないという業者もありますので、この面でもよい相談の上で、よい準備が必要になってくると思います。

Table 3 安全性情報：報告頻度の増加

- 一般的に有害事象・副作用報告の頻度は増加する
- <未知・重篤・関連性が否定できない> Caseでは、緊急安全性報告が、FAX等により速やかに伝達されてくる
- 一情報入手から1～5日以内に責任医師へ要伝達、などの規定がある
- 必ずしも、十分な情報が備わっているわけではない
- 副作用報告の統一した方式について、検討中

Table 4 治験実施期間と患者さんの組み入れ

- プロトコル上、総患者数と期間は規定されている
- 各々の参加国からの組み入れ患者数は、必ずしも設定されない
- 試験に必要な患者さんの組み入れが完了すれば、その時点で試験は終了する
- 日本だけの都合で試験を延長することは出来ない

Fig. 6 治験薬の形態 (例：経口薬)

- ボトルごと被験者に手交 (分包しない)  
一例：100錠／ボトル (15日分)
- キャップ：安全性を考慮 (チャイルド・プルーフ・キャップ)

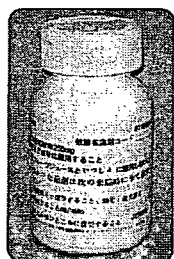


Table 5 外部業者との連携について

- 検体の搬送や、Dataの取り扱いで、複数の外部業者が関係する場合が多い
- 日本の状況について、あまり知らない業者も関係することがある
- 予め、打ち合わせ等の準備をしておく問題が少なくなる

データがアメリカの申請に使われる場合は、FDA 対応として FDA 特有に必要な文書がありますので、それらを書いて出さなければいけない (Fig. 7). これは施設の情報の文書です. 次は Financial disclosure といって、治験を担当する方々が治験を実施する会社と金銭的な関係がない、たとえば株の保有なども含めて、そういうことを記載しなければいけない (Fig. 8). 日本での場合は、なし、なし、なしということで殆ど場合は通りますので、それほど大きな問題ではありません

Fig. 7 FDA1572

Fig. 9 Investigator biography

ん. これは医師の略歴です (Fig. 9). 抗癌剤の場合は、認定をどのように取っているかを要求される場合もあります (Fig. 10). IRB ですが, FDA の規定によると、たとえば男だけ、女だけというのはだめです. 同数ではなくてもかまいませんが、必ず男性と女性の両方がいなければいけない. これは障害になるのではないかと危惧していましたが、現在はそれほどでもありません. 多くの施設の IRB では、女性の方も入っていらっしやいます. 別の留意点に触れます. 世界同時開発の場合、

Fig. 8 Statement of investigator financial interest (Financial disclosure)

Fig. 10 Oncology new investigator statement of qualification

従来の日本の開発と違って、開発品目は別の国で承認されて売り出されているものではないので、同時進行ということはその時々にも安全性も有効性も海外本社と同様に評価をしながら進まなければいけない。ですから、途中で開発が中止となる場合もあることを認識する必要がある。患者さんに対する説明等々はこのような面も含めるべきではないかと感じております (Table 6)。これが実際のところの話題の材料となります。

## 2. FDA の査察

では次に、FDAの査察がどのようになされるかを簡単に述べさせていただきます。FDAの査察、特に、外国の施設への査察は、アメリカ国内のデータが十分ではないとき、海外のデータが主要な部分を占めているとき、あるいは質があやしい

のではないかとと思われるようなときに、FDAの査察は動き出すようです (Table 7)。通常の査察と臨時の前触れの無い査察、簡単にいうと告発による査察と両方あります (Table 8)。ただ、海外施設の査察は臨時の査察はなかなか難しいようです。実際には通訳の準備もあるので、突然といっても、あらかじめわかった突然になることが多くあるようです。

何をするのか。当たり前ですが、質が確保されているか、試験がプランに沿って間違いなく実行されているのか、患者さんの権利が的確に守られている試験になっているかどうか。こういうものを見るのが目的です (Table 9)。具体的には、日本でも同じですが、ソースデータとの整合性を見る。FDAの方々が日本に来てまず聞いた質問は、「組み入れられた患者さんが本当にいるのでしょうか」という非常にプリミティブな質問をされた

Table 6 開発途中での試験の中止について

- 世界同時開発の Pitfall - 途中での中止
  - 従来の日本の開発よりは高い頻度で起こりうる
  - 誰にも、開発品の Potential は判っていない
  - 安全性のみならず、有効性でも中止が起こりうる
  - 参加してくれる患者さんへの適正な説明が必要

Table 7 Criteria for assigning international inspections

- International sites may be audited :
- if there are insufficient domestic data ;
  - only foreign data are submitted to support an application ;
  - domestic and foreign data show conflicting results pertinent to decision-making ; or
  - there is a serious issue to resolve, e.g., suspicion of fraud, scientific misconduct, significant human subject protection violations.

Table 8 Routine vs directed inspections

### Routine

- Inspections assigned for INDs, NDAs

### Directed ("for cause")

- Problems identified during review process
- Complaints reported to DSI
  - ・ FDA, other Agencies
  - ・ Sponsors/monitors
  - ・ Institutions/IRB's
  - ・ Subjects/Public

Table 9 Objectives of clinical investigator inspections

- To verify the quality and integrity of bioresearch data
- To determine whether the clinical study was conducted in accordance with the investigational plan and in adherence to FDA guidelines and applicable regulations
- To protect the rights and welfare of human research subjects



と聞いています。このような事例を聞くということとは、そうではない場合があった。いろいろなことが治験でいまだに起こりえているということだと思います (Table 10)。あるいは試験のプロトコルに沿って行っているかどうか。変なことはやっていないか。それから、記録は的確に取られてい

るか。こういうことを見る。この辺りは日本で当局が来て見るものと、基本的にはそんなに変わらないと思います。

FDAによる査察の結果はこの3種類に分かれて報告されます (Table 11)。「非常によろしい。特に何も言うことはありません」というものと、「あ

**Table 10 Clinical investigator inspections**

<p><b>What does FDA look for during the inspection?</b></p> <p>1, The FDA Inspection (Audit) compares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Source Medical Record Data</li> <li>vs</li> <li>○ Case Report Forms</li> <li>vs</li> <li>○ Data Listing Submitted to NDA</li> </ul> <p>2, Clinical Investigator inspection determines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Source of subjects</li> <li>● Did subjects exist?</li> <li>○ Did they have the disease under study?</li> <li>○ Did they meet inclusion/exclusion criteria?</li> <li>○ Consent obtained?</li> <li>○ IRB/Ethics Board Review Obtained?</li> </ul> <p>3, Clinical Investigator inspection determines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Was the protocol followed?</li> <li>○ Did the subjects receive the assigned study drug in the dose, route and frequency specified by the protocol?</li> <li>○ Are the case report forms complete and in agreement with source data? Compare with NDA data listing</li> <li>○ Are adverse experiences reported to sponsor and Ethics Committee?</li> <li>○ Adequacy and completeness of records</li> </ul>
--

**Table II Compliance classifications**

<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>NAI – No Action Indicated</b> — Firm is in compliance</li> <li>● <b>VAI – Voluntary Action Indicated</b> — Minor deviation(s) from the regulations — Voluntary correction requested</li> <li>● <b>OAI – Official Action Indicated</b> — Serious non-compliance requiring regulatory or administrative action by FDA ; Data Unacceptable</li> </ul>
--

まり重大ではないけれども指摘事項がありますね」というものと、「このへんは重大な問題がありますので、対応をしてください」の3つです。その結果どうなるかという、場合によってはデータの受けとりを拒否されますし、最悪の場合は犯罪的な行為という扱いを受ける場合もあります (Table 12)。これは2004年のデータですが、ルーチンにやると、1.2~1.3%ぐらいの違反件数ですが、告発によって行う場合には2割弱ぐらいの頻度であったようです (Fig. 11)。これは実際に諸外国においてFDAが査察に入った数字です。ほとんどすべての国で行われています (Table 13)。実は日本でもやられています。ただ、もう例が古いと思います。88年に何人かの先生が、先ほどの分類の二番目の警告を受けています。

### 3. 結論—国際共同治験がなぜ必要か

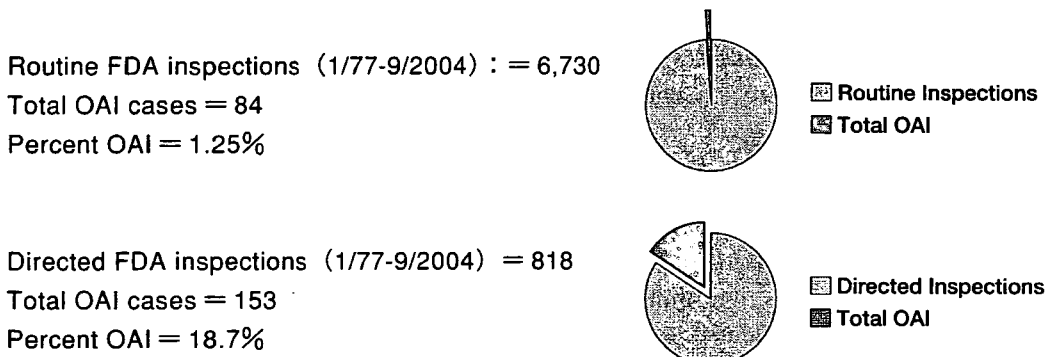
以上をまとめますと、国際共同治験の必要性に関しては、新しくいい薬剤であれば世界各国で時間差のない提供をする手段として、また、新薬の開発にはそのときの最先端の技術を使っているということがありますので、そういうものに加わることによって、その時代の最先端の創薬技術に深く関与することで、技術的なアドバンテージも取る手段ともなります (Table 14)。

また、先ほどクリティカルパスの話も出てきましたが、時間と労力がかかる臨床開発をどうするかということは、FDAからのドキュメントにも出ていますし、世界的に検討されている時代です。

Table 12 What is generated after an inspection

Where Official Action is Indicated
— Recommendation to Reject Data · enforcement option for non-U.S., non-IND sites
— Warning Letter
— Disqualification of a clinical investigator (21 CFR 312.70) · Notice of Initiation of Disqualification Proceedings and Opportunity to Explain (NIDPOE) letter · Informal Conference · Notice of Opportunity for Hearing (Formal) · Consent Agreement · Part 16 Disqualification Hearing
— Referral for criminal prosecution (OCI)

Fig. 11 Prevalence of fraud in clinical trials (FDA data)



日本も、たとえばadaptive designや、enrichment approachなど、臨床研究の方法論としてどういうことがいま語られているか、どういうことを目指しているのか、そういうことを知る非常にいい機会にもなります。

もう一つ重要な点は、往々にして日本は、ベネフィットだけを取ってリスクを取らない国として語られる場合があります。将来のベネフィットのためには、世界各国共同の負担と貢献を示すべき

だろう。日本もそういう国の一つと考えていますし、そうあるべきと考えています。

先ほどお話ししたように、国際共同治験といっても、オペレーショナルな面では慣れていただければそれほど高いハードルがあるわけではない。高いハードルは他の箇所にもまだあるのかもしれないと思っていますが、これからの総合討論で少しでもハードルを減らすことのできるような議論になればと思います。

Table 13 Sites of international inspections 1980 - 2004\*

Algeria **	1	Germany	45	Norway	34
Argentina	9	Greece	2	Panama	2
Australia	8	Guatemala	2	Peru	5
Austria	4	Hong Kong	4	Philippines	1
Bahamas	1	Hungary	8	Poland	9
Belgium	20	Ireland	1	Portugal	2
Brazil	8	Israel	4	Romania	1
Canada	122	Italy	27	Russia	19
Chile	2	Japan	3	Slovenia	1
China	1	Kenya	1	South Africa	20
Costa Rica	7	Latvia	3	Spain	14
Czechoslovakia	5	Lithuania	1	Sweden	26
Croatia	2	Malawi	1	Switzerland	1
Denmark	8	Mexico	8	Taiwan	1
Dominican Rep.	1	Netherlands	20	Thailand	1
Egypt	1	New Zealand	3	U. K.	82
Finland	14	Nigeria **	1	Venezuela	2
France	41			Zambia	1
Gabon	1				

\* through 9/30/04 ; total = 582  
\*\* data reviewed in U.S.

Table 14 なぜ、国際共同試験が必要なのか

- 新規医薬品の欧米との時間差の無い提供  
Drug-Lagの解消、安全性情報の共有
- 最先端の創薬技術の開発・理解  
ゲノム創薬、バイオ技術、ナノテクの応用
- 開発方法や承認審査の世界標準の共有化  
Adaptive design, Enrichment approach, bio marker
- 新規な治療法に対する国際社会への貢献  
公平な Risk Taking, 地域情報の提供

## 総合討論

Discussion



### 1. 国際共同治験の現状

座長(大橋) では、総合討論を始めたいと思います。今回の国際共同治験推進会議は二つのテーマがあると思っています。一つは、副題にも書いてあるように、推進に向かって現場は何をすべきか。いわゆるプラクティカルなところの問題です。もう一つは、国際共同治験を日本で行ういわゆる戦略というか、ストラテジーというか、そういうところも含まれるのだらうと思います。まずは、プラクティカルなところから進めさせていただきたいと思います。まず実際に国際共同治験を

担当された先生方に、国際共同治験で何が問題か。あるいはこうすればいい。そのへんのお話を一つか二つ挙げていただくとありがたいと思います。

内田 医療機関側としては、その治験にかかわるスタッフのやる気をどのように出させるか。そのやる気を出させるためのサポートを考えると、いうことに尽きるのではないかと思います。

遠藤 先ほどもご質問がありましたが、プロトコルを作るときに最初から日本も入っていかなければならない。実際にいまやってみて、私どもの領域に限っていえば、日本国内もそうですが、海外とも診療レベルのでこぼこがあまりにも大き



大橋 京一



内田 英二



遠藤 重厚

きる。これをきちんと統一しない限り、われわれの領域ではいいデータが絶対に出ないだろうと思っています。

**野元** 実際に国際共同治験を進めて私はいつもの治験と差異を感じませんでした。いちばんの理由は、プロトコルがシンプルであったためだと思います。普段の治験でもいつも用いている評価方法がそのまま英語に替っているだけだったという点で、たいへん行ないやすかったと思います。プロトコルをわかりやすいシンプルなものにすること、普段の治験でも使っている評価方法が重要です。このためには、日本で使っている評価方法が、国際的なものであるということが、国際共同治験の前提条件になるのではないかと思います。

**齋藤** 今日もお話がありましたが、現在のレベルだとmulti-national studyに乗れないのではないかと問題提起が先生方からあり、少々戸惑っています。日本での臨床試験は品質保証のレベルが高く、そのような意識をお持ちであれば、大丈夫だと思います。ぜひとも参加していただきたいと思います。日本では依頼者側が施設の実施可能性を確認して進めています。米国ではCRO任せです。そういう意味で自信をもって進めるべきだと思います。

**佐藤** 先ほどもお話をしたように、いろいろな問題点があるのは事実だと思います。いままでやってきたスタイルを変える、すなわち国を越えたトライアルをやるということには、経験がないから抵抗があるというのは事実だと思います。ただ、それは製薬企業の方もそうでしょうし、治験を実施なさるドクターもそうだと思います。われわれも、何に気をつけてトライアルのコンサルテーションをしたらいいとか、審査のときにこ

ういう結果が出てきたらどうしようかと、不安がいっぱいなのは事実です。しかし、不安だからといって踏み込まないでいると、いつまでたっても現状は打破できないと思いますので、お互いにいろいろな点で不安はあると思いますが、協力しあって先に進む道を考えたいと思っています。

**安藤 幸子** 名古屋大学附属病院の臨床治験管理センターでCRCをしている安藤と申します。実は国際共同治験はまだ経験がありません。ただ、先ほど中村先生から、医師主導治験というお話があったかと思いますが、今年、そちらの支援をしています。実は4カ月あまりで80症例を集めるという試験を実際に大学病院で経験しております。大学で本当にそれだけの人数ができるのかといった問題や、本当に医師主導でやっていけるのかということに関して、非常に不安がありましたが、いざ実際に一步を踏み出してみると、先生方のやる気と患者さん方の薬への期待感に支えられて、現場もついていっているという状況が見られています。ですから、国際共同治験をやるにあたって、たくさんハードルはあると思いますが、非常に不安もありますが、そのなかでコーディネーターも先生方のやる気に支えられて、一緒に伸びていけるのではないかと期待を感じております。

**石橋 寿子** 熊本大学病院の治験支援センターでアジアのグローバル治験を担当しています石橋と申します。当院で実施させていただいている治験では、EDCのレポート機能でほかの国の施設の進捗状況が参照できるようになっています。それを見ながら、台湾〇〇大学病院ではもうこんなに進捗しているのではないかと、等、他国の施設の状況を身近に感じ他国の施設にライバル心を抱きなが



野元 正弘



齋藤 宏暢



佐藤 淳子

らグローバル治験に取り組んでいます。

最近では、日本がグローバル治験の仲間に入れてもらえないという話も聞きます。今後も日本がグローバル試験の仲間に入れてもらえるように、また仲間はずれにならないように、われわれ現場はいま受けている治験を正確にやっていって、他国に日本の力をアピールしていかないといけない。日々そのように考えながらCRC業務を行っています。

質の高い治験を実施してアピールするためと思って、CRCはいろいろ創意工夫をしています。例えば、たとえば治験薬をボトルで被験者に渡さなければいけないというときも、なるべくコンプライアンスを上げるようにボトルを余分に頂いて治験薬を医療機関側で小分けし、ボトル毎に日付を貼る等の工夫を施して被験者に提供したいと考えます。しかし依頼者によっては、それを認めてもらえず数百錠入りのボトルをまとめて被験者に渡すよう強要される場合があります。服薬率を上げる等質の高いデータを生むためにも、そういう細かい運用面は、もっと日本の医療現場に合うよう医療機関毎に柔軟に対応させていただけると(医療機関側に任せていただけると)ありがたいと思っています。

## 2. 推進に向かって現場は何をすべきか

座長(岩崎) 実際、国際共同治験は現在ではそれほどめずらしくなくなってきつつあるという感じもしますし、いまの先生のご発言にもあったように、では日本が遅いかというと、必ずしもそうでもない状況がいくつか実例として挙がってきていると思います。日本も負けていけないというところで、施設の先生方は工夫があるのではないかと思います。そういう工夫をされているということはございますか。日本は遅いとよく言われます。一つはエンロールメントのスピードということもキーになると思いますが、小林先生、何か工夫をされているようなことがありますか。

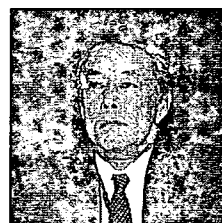
小林 真一 工夫となると、治験のスピードで

はやはり事務手続きのスピードアップがあると思います。そのために治験の受託窓口を統一しました。また、被験者のエントリー、IRBの受付、あるいはヒアリングから審査、さらの最初の被験者のエントリーまでを早めていくことでしょうか。ただ、そのへんのところは多くの医療機関でもう進めてきているのではないかと思います。

内田 私のところはフェーズⅠでしたが、いま日本で行われているのはⅡの後期やⅢが多いと思います。ですから、医療機関のなかで英語を知らなければいけないということはまったくありません。ただ、プロトコルを作成する段階からの関与ということになれば、また話が違ってくると思います。

座長(岩崎) 先ほどの遠藤先生の発表にもあったように、日本の状況を踏まえたプロトコルがなかなか作成できないという現状もあります。それは今後の大きな課題だろうと思います。現在はⅢ相でもいいからとにかく参加して経験を積む時期かもしれませんが、近い将来は単にⅢ相に参加するのみではなくて、Ⅰ相、またはⅡ相から参加するということを考えていかないとだめなのだろうと思いますし、本社側のアドバイザリーボードに日本の専門家や研究者が候補者としてノミネートされるような状況にならないとだめなのだろうと思います。遠藤先生、日本の専門家がそのような過程に入っていく仕組みというのは、何か作れるのでしょうか。

遠藤 それはなかなか難しいと思います。しょっちゅう海外の主要な学会に行って発言していかざるをえない。そうやって顔と名前を売るのがいちばんだと思います。ただ、グローバルなトリアルはどうしてもFDAがキーになります。必



岩崎 甫



小林 真一

ずFDAの言うことを聞かなければいけない。私は国粹主義者ではありませんが、それが非常に不満です。

いまある診断薬についてFDAが認可したあとやっていますが、これがあまりにもでたらめです。間違いだらけです。それを簡単に認めてしまう。それが、私が10年ほど前にやっていた治験にもつながっているところがある。そういう不満があります。ですから、ぜひ日本の厚生労働省の方にはがんばっていただいて、FDAと戦うぐらいやっていただきたい。それがいちばんの希望です。

中村 私は過去に審査をしていた経緯もあって、少なくともFDAの小児関係者とは何度か話をしたことがあります。FDAの内部の人たちはそれなりに一生懸命にやっていますが、学会の人たちは「あいつらはばかだ」と言っています。ASCPTの会長をやったグレゴリー・カーンズなんて、最近FDAの小児関係者のリーダーを代えろと、欧米の人がいるところで言うような状況です。

海外で臨床試験にかかわっている人たちとそういう意見交換を頻繁にしていると、われわれが規制当局はおかしいと思っていることは、アメリカの現場の人も思っているということがありますので、そのあたりで日本だけからの発信ではなく、海外の人間を巻き込んで議論していくという雰囲気はとてもいいのではないかと思います。

先ほどの厚生労働省の資料にも、官民の話し合いという言葉がありましたし、今日はスライドに出しませんでした。彼らが言うもう一つは、臨床研究の論文を5年なり10年なり先に、日本からの数を増やすということを目標に挙げるはずですから、そうすると日本の認識度が上がるのではないかという気もしています。

熊谷 雄治 サイエンスとはちょっと離れるかもしれませんが、どれだけ海外の研究者と連絡を取って一緒に議論していくことができるかということだと思います。それはもちろん英語の問題とか、いろいろな問題があるでしょうが、お互いに信頼関係を持っているinvestigator同士であれば、

試験は非常にやりやすい。そういう意味で、われわれはアジアの仲間たちと連携を取ってやっていくことができるのは、非常に幸せなことだと思います。基本的にたくさん出ていって知り合うことだと思っています。

植山 茂宏 大分市内で開業している植山です。実は6年前まで大分大学で中野先生のもとで治験をやっていました。開業医の立場で治験をしたときに、いくつか感じるがあります。国内企業の治験のやり方と外資系のやり方は違います。外資系のやり方というのは国際共同治験と結びつくところがあると思います。その際に感じたことは、英語の問題ではなくて、CRFにしても何にしても、英語で書かれた定型的フォームの問題があり、字句や形式の解釈に慣れない。それが1点です。語学の問題というのは、インスペクションか何かあったときは大切かもしれませんが、それ以外はある程度決まったフォームをきちっと解説してくれる人がいれば、対応でき大きな障害とはならないと思います。

2点目は、海外と日本の大きな違いというのは、海外では治験は契約の要素が強いと思いますが、日本はやはりまだ義理人情の世界が多いと思います。先生に頼まれたからやってあげるとか、この先生だったらやってあげるけれどもこの先生だったらいやだとか、そういう面がどうしても出てきます。逆にいえば、治験を実施する側がそういう患者さんの気持ちにこたえてあげなければいけないという面がありますが、それが金銭的なものだけでいいかどうか。そこはいつも引っかかってくるようです。

私は個人的には国際共同治験の参加の経験はありませんが、外資系の治験をやっていて気づいた



中村 秀文



熊谷 雄治

のは、われわれは一般の患者さんに迷惑をかけたくないのです、日曜日にやっています。なぜ日曜日にやるかという、患者さんの利便性もあります。被験者の方を一般診療の時間帯に入れてお互いに迷惑をかけながらやるわけにいかないのです、日曜日に予約制でやっています。そうすると、お互いに負担が少なく、うまくいっていますが、何かトラブルが生じたときには、外国のヘッドクォーターと連絡が取れない。そういうことが出てきます。そのへんの対応がきちっとできるかどうか。

また、これは非常にナンセンスだとずっと思っていますが、治験プロトコル上の診断基準等は非常に整備されて、どの医師が診ても診断内容は問われないのに、検査システムだけは中央検査を取る。これは私どものような地方でやっている人間にとっては、非常にハンディになります。たとえば午後4時までで終わってくれ、3時までで終わってくれということになる。これははっきりいってナンセンスだと思います。ギャランティがあれば機械の精度管理がきちっと把握できるはずですが、そこだけは認めずに、診断基準は認める。こういうところがいくつか“足かせ”になるのではないか。まったく個人的な意見ですが、もしお答えをお持ちの方があればお願いしたいと思います。

**内田** いまの臨床検査の問題ですが、いま動いている国際共同治験だと、臨床検査は院内で測ってよい。ただ、バリデーションを取るというかたちです。そのバリデーションの取り方も、全部コントロールのものは全施設でやって、バリデーションを取ったかたちでの院内データを使うということで、中央測定にデータに近似させるようなかたちで行っています。

どうして中央測定をしたいかという、最終的に全部集めて平均値を取るとか、そういうことをしたい。医療機関によって基準値の範囲というのは違います。なぜ違うかという、試薬をけちりたい。試薬をけちりたいから、試薬を少なくしたかたちで検査ができるかどうか。これは医療機関

がみんな考えています。それが医療機関によって全部違うから、個々の医療機関のデータが違ってくる。ただ、そこもバリデーションをかけて補正ができるように対応すれば、個々の医療機関のデータで対応できることになってきていると思います。

それからコミュニケーションの話ですが、フェース・トゥ・フェースは非常に重要なことです。しかし、何回も外国に行けないということになれば、eメールもありますし、コミュニケーションは非常にすぐ取れるようになります。私が大学院にいたときには、アメリカに手紙を書くと2週間かかりました。返ってくるまでに2週間ですから、1カ月に1度のやりとりしかできなかった。ところが、いまは数分でできてしまう。こういう時代ですから、コミュニケーションはそういうかたちものを使ってどんどん進む。ときにフェース・トゥ・フェースをすることでもっと深くなります。

### 3. 国際共同治験を日本で行う戦略

**板橋** 私が数年前にグローバル治験に入ったときの経緯をお話したいと思いますが、最初にそういう話が出てきたのは2001年です。これは国際学会の場で、海外の研究者からこういう試験があるという話がありました。会社から直接ではない。日本に帰ってその会社に、こういうグローバル試験が始まるけれどもという話をしたら、グローバルカンパニーですが、日本の会社は知りませんでした。あわてて海外と連絡を取って、始めてそういう試験がある。可能性として日本がそれに入れるかもしれない。こういう話になりました。いろいろやった揚げ句に、結局はその試験には入れませんでしたけれど。

ただ、それと並行して別の会社の治験がやはり同じように動いていました。そこは日本の会社もかなり準備していましたのでグローバル試験に入ることができました。ただし、日本が入ったのが2002年の4月です。先ほど香港のミーティングの



話が出ましたが、2000年秋のアメリカの骨代謝学会で、海外の開発担当者だと思われる人に日本から参加したいという話をしたときには、せせら笑われました。

しかし、2001年の秋にやはりアメリカの骨代謝学会に行って彼らと話したときには、もう対応が変わっていました。そのときには日本の会社も準備をはじめており、日本も積極的に参加しよう。そのためにフェーズⅠはちゃんとやっておかなければいけないということで、かなり急いで実施し、フェーズⅢの終盤に参加して何とか間に合わせました。

そういう経緯を考えてみますと、会社の出方を待っていたのでは遅い。海外で動いている情報をぼくらがいかに早くつかんで、そこでのコミュニケーションをいかに作るかが肝要であると思います。

日本を入れるということを彼らはなかなか考えてくれない。それはなぜかという、日本の治験の遅れのこと非常に大きくて、海外の開発試験のデータというのは有名なジャーナルに出ますが、そこに日本人は入っていない。それから数年間日本でトライアルをやって、日本で承認されるときには、彼らは第Ⅳ相でかなりの仕事をやっている。そこから日本がいろいろな臨床試験を開始するわけで、いくらがんばってもそう有名なジャーナルに載るわけではないから、日本の臨床のスタディというのはやはりそんなに評価されない。そういうトラブルがずっと重なっている。

患者さんに早く効果的な薬を届けるということができないというデメリットばかりではなくて、日本の研究者、特にクリニカルリサーチャーのレベルで、非常にハンディキャップを負っている。そのために、彼らの仲間になかなか入れない。そういうことを解決していくためには、厚生労働省のほうでもわれわれの努力をもっと高く評価して、それが世界の研究者として認められるような条件をどんどん提供していただければと思います。そういうことでのコミュニケーションがあっ

しょうし、治験のエキスパートパネルにも呼ばれるのではないかと思います。

座長(岩崎) いまの板橋先生のコメントは、会社という立場で答えるのも変ですが、いわゆる外資系の会社でグローバル試験を展開する時に、非常に痛いところを突かれています。実際は日本の支社と本社との間で、おなじ会社のなかでコミュニケーションが十分に取れているかという、意外にそうではない。いままでの歴史的な状況もあって、日本はちょっと別みたいなところがあります。本社が日本をあてにしていないというところがある。それは、われわれが非常に真摯に反省しなければいけないと思いますし、いま私の立場としては、できるだけ新規の開発品の状況を早くつかんで、今後どのように開発していくか。そのためには、できるだけ本社と話し合う機会を多く作ることが必要です。

実は、Ⅲ相にのみ参加するという試みは会社にとって場合によってはリスクを伴います。Ⅲ相に参加して成功するか否かは、会社のリスクとして取らなければいけない状況となります。われわれとしてもⅢ相だけに参加するというのは本当はやりたくない。やはり最初から共同で始めていって、日本のインプットもしっかりと入れた開発計画やプロトコルを作って、日本でもしっかりと行う。それが私のねらっている方法や戦略ですが、そこまで今すぐできるという状況ではない。ただ、そう考えている開発担当者は多くなっているのではないかという気がします。

板橋 そのへんは非常に歓迎しますが、日本でトライアルをやることのメリットというのも、やはり考えておかなければいけないと思います。日本のトライアルをなしにしていればぼくは絶対に思わない。フェーズⅠにしても、グローバルのトライアルがあって、それで承認されて全部の国が使うよりも、日本は日本独自にフェーズⅠをやってそれに対応するデータを出すことで、複数のフェーズⅠ結果を持つことができます。

先ほど中国からデータが出てきましたが、いままでコーカシアンと日本人で人種差があると言っ

ていたものを、もう一つの別のデータで比較ができます。

そういうことを提供する意味でも、日本のスタディというのはちゃんと残しておくべきだろうと思います。しかしながら、グローバルにもキャッチアップして、タイムラグをなくす。そういう努力が必要だろうと思います。

齋藤 先ほどHu先生からお話がありました、プロジェクトリーダーをしていたので、データについてご説明します。日本人と中国人で、単回投与では、一部データが違いましたが、連投ではほぼ同じになりました。欧米人と日本人との比較を行う場合、ほとんどの場合、体重やBMIで補正し、その結果同様か、違うかという議論を行います。日本人と中国人ではそのまま比較できるメリットがあると思います。

先ほど述べさせていただきましたが、日本では1例ごと症例記録を詳細に検討する文化があります。一方、欧米では評価系を決めてそれ以外のデータは必要としない。そのため、レトロスペクティブな考察は日本では重要な検討項目で、それにより検出されたエビデンスが後に評価されたことがあります。欧米の方法では難しい。このような観点で考えますと、欧米で開発され、初期にDropoutした薬剤でも、初期の試験を日本で実施していたら薬になっていたかもしれない。その意味で初期の臨床試験を検討される臨床薬理の先生方の貢献をぜひともお願いしたいと思います。

渡邊 裕司 齋藤先生の意見に賛成です。最近、日本でも大規模臨床試験の結果がいくつか発表され、心血管イベント発生リスクの低い日本人を対象とした場合でもポジティブな結果が出ています。それは、日本の臨床試験の質の高さを示すものだと思います。先ほど熊本のCRCの方から、試験の質を上げる為いろいろな努力をされているというお話があった通り、われわれ日本人はきめ細かく、質の高い試験結果を出すポテンシャルがあるのではないかと思います。

そういう努力がいろいろな試験に応用されたならば、試験のノイズを小さくして、真のシグナル

をディテクトする事が可能となり、エンロールする人の数を減らし、最終的にはスピードアップや、コストの低下にもつながることが期待できます。それが、日本の試験を見直すきっかけになるのではないかと思います。

もう一つは、Hu先生がコーカシアンと中国人の間での差を出されましたが、ethnic differenceがあるかもしれないということが、逆に戦略の一つとなり、アジア地域の臨床試験は今後落とせないことにつながると考えています。開発関係者にグローバル試験のなかではアジアの位置が非常に重要で、日本、韓国、中国を合わせた臨床試験はこれから見落とせない、ということを訴えていただきたいと思います。

#### 4. アジア地域のグローバル試験の重要性

上村 尚人 グローバル試験ということでフォーカスはたぶんフェーズⅢにあると思いますが、たしかにフェーズⅢに入れるだけなら、こういう会議も開かれていますし、工夫をすれば入れる時期が来ていると思います。ただ、グローバルフェーズⅢをより効率的にするために日本の早期開発がどうあるべきか、といった議論にはまだなっていないと思います。

先ほどもPKの話やPDの話、proof of conceptの話が出ていましたが、アジアまたは日本がフェーズⅢに入る事をサポートするためのデータを、フェーズⅢが始まるまでにどこまで出せるか。もしくはフェーズⅢが始まったあとも、どこまでフェーズⅢの中で、もしくはフェーズⅢの外でデータを詰めていくことができるか。そういうところでの工夫が今後は必要になってくると思



渡邊 裕司



上村 尚人

います。

そのためには、いくつかのキーになる試験があると思います。一つは、日本でもPOC試験みたいなものができるようにならないと、という議論はあるかと思っています。また、そういったPOCみたいなところでも、アジアの国々と協力してPK・PDといった手法を用いてPKや安全性、有効性といったところでethnic sensitivityがあるのかがなるべく早い時期にわかれば、フェーズⅢに入るところで非常に楽になると思います。有効性を評価するバイオマーカーの評価など重要だと感じていますが、安全性というところでも、かつて大学院時代の指導教官でした中野重行教授が、薬を反対から読むとリスクであるとよく言われていたのですが、開発でも薬がリスクになることがありますから、早期の段階で安全性を評価することのできるようなマーカー開発なども必要ではないか。そういうことを考えていく時期が来ていると思います。

POCに関しては、細かい試験をやるところというのは、海外の施設においても苦戦している状態だと思います。日本はきめ細かい試験は得意ですので、患者さんを使ったPKとかPDをきちんと取れるような試験の体制をガッチリ作っていくことは可能でしょうし、これから大切になってくるように思います。現状ではそういう状態にはまだなっていないので、今後そういうところにも期待しています。

**座長（岩崎）** また自分の会社の経験ばかり話して申し訳ありませんが、実は最近、アジアのスタディを行う際に、アジアの国々を一つに考えていいかどうか、会社のなかでも討論しました。そのためにもPK/PD studyをたとえば中国、韓国、日本で行い、その結果を比較しようという話になりました。

本社ではこの試みに対して、なぜそんなことをするのかという感じでした。一つ説得したのは、日本のデータと欧米のデータが食い違っていたら、そのときはアジアのPK/PD studyを行い、アジアの国々での相違を調べることを行いたいと言

いました。ただ、日本のPK/PD studyを行う場合、やはり試験のサイズの問題がどうしても出てきます。サイズが十分でないと様々な結果が出てくる場合もあり、アジアといっても本当に一緒なのか違うのかわからない。統計学的に処理ができなくなってしまっていて、解釈が非常に難しくなってきたという経験があります。

## 5. 次のステップに向けて

**中島 創** 現在、民間の病院に勤めている中島という者です。もと製薬企業で働いていました。国際共同治験ということで一つ皆さん方に常に考えてもらいたいことがあります。薬を開発する以上は、薬効を評価しないといけない。薬効を評価する上で大事なものは、国際的にバリデートされた評価基準を使う。これがいちばん大事なところで

す。しかし、いろいろな評価基準があったときに、日本語に訳して、それをそのまま使っているかどうか。たとえば関節リウマチであれば、欧米の人に対し「ナイフとフォークで食事を食べることができますか」という質問を日本語に訳すときに、単純に「お箸で食べることができますか」という問いに変えていいかどうか。そういう英語の評価基準を日本語で使うときに、本当にその日本語が正しいものかどうか。本当にこれがバリデートされたものかどうか。これから先、評価基準を見るときに、そういうことをぜひ考えていただきたいと思っています。

**中村 哲也** 群馬大学臨床試験部の中村といいます。昨年の秋ぐらいから当院でも国際共同治験と称するプロトコルがいくつか入ってきています。それ程大変そうではないという感触ではありますが、たしかに1施設あたりの症例数の要求がちょっと高い。逆に、なぜ欧米では少数施設で多数症例の組み入れが可能なのか。

というのは、当院では全症例のカルテをスクリーニングしても、これしかないというようなプロトコルもあります。逆にいうと、なぜ欧米は

わずか1施設で50だ、100だという症例を組み入れることができるのか。そこにどう工夫がされているのか。それをぜひ教えていただければと思います。

**岡本** 先ほど1施設100例ぐらいできるところでないといけないという話がありましたが、私どもの参加した治験では、ブラジルで700例を1施設でやっているところがあります。そこは取り組み方だと思います。すなわち実現を可能にしようとする意欲の違いです。遠藤先生や中村先生のように、専門でやってらっしゃる方々には患者さんがやはり集まりますから、必要な被験者数の5倍のパネルを集める事は可能だと思います。

私のところの骨粗鬆症の治験では月に280例のCRFをまとめ、その半数は外資系の英語です。特に支障はありません。ですから、私はコミュニケーションについては全然心配していません。さきほど植山先生がおっしゃった様に一定のフォームがあります。語学に特に秀でた方でなくても、限られた英会話ですから、CRCをずっとやっていたらできるようになります。280例のうち160例ぐらいの国際治験あるいは外資の治験のCRFを毎月、英語で書いていくこと自体が非常な訓練になります。そうすると比較的短期間で慣れてしまっただけで、CRCは私以上の能力になってきます。アムステルダムか何かで討論会があると、「はい」と手を挙げてちゃんと答えており、責任医師の私のほうが負けてしまうぐらいになりました。限られた会話でのコミュニケーションはまったく心配していません。

治験可能な症例のパネルを多くしていれば、その実地訓練で磨かれていきます。その取り組み方の差だと思います。

**齋藤** そういう取り組み方の違いのほかに、アメリカですとHMOという病院を統括する会社があり、そこがクリニカルトライアルをマネジメントする。時には患者にダイレクトメールでオファーをする。保険に入っていない人がかなりいる等のバックグラウンドがあると思います。このような条件の違いにより症例の集まり具合が違う

といえるかもしれません。

**岡本** 350例を5施設でエントリーした経験ですが、それまでまったく治験をしたことのなかった施設でも新聞広告などによって70例、80例の症例を4ヶ月で集めることができました。日本でも、そのようなエントリーが可能です。ただエントリー後の専門的なケアが重点的に必要でしょう。これは2、3施設であれば可能ですが、専門的なケアは少数例多数施設ではコスト的にも無理だと思います。一週に2、3例しか来ない非専用の施設に多数のCRCを1人ずつ貼り付けるというやり方では良質なフォローを可能にするのはおそらく難しいでしょう。

**野元** イギリスのシステムと日本を比べるとまったく違います。たとえばグラスゴーは人口50万人ですが、脳卒中の急性期を診る病院は2つしかありません。両方ともグラスゴー大学の大学病院となっていますが、急性期の方は全部この2つの病院へ入院されますから、急性期の臨床試験は一般人口50万人に対して2つの医療機関のみで実施できます。日本では多くの医療機関が少人数ずつを担当していますので、治験を実施する背景にある社会のシステムがかなり違います。国際共同治験では、そうした医療システムの違いを検討しながら計画することが必要だと思います。

**板橋** 私が経験した例では、たとえば海外のグローバルトライアルのinvestigator meetingを見ると、学会などで見るそれなりの先生たちと、学会にはあまり出ないけれども地域で専門家としてやっている先生たちがたくさん出てきます。ですから、あまり素人の先生が出ているという感じではありません。

昔から海外で大学が中心になってやったときに



岡本 純明