

を含む早期臨床試験である。我が国において、グローバル開発を支援可能な治験実施体制を充実させることが重要であり、アカデミアにおいても新しいコンセプトを発信可能とする仕組みが必要であろう。欧米においては、産官学が連携しながら早期臨床試験を積極的に支援している。我が国においても、そのニーズに答えるべく、アカデミアにおける「総合臨床研究センター」を整備発展させる必要があり、大分大学においてはCTUを整備した。臨床でのPOC確立は、ひとつの「プロジェクト」としてとらえる必要があり、複数の分野の専門家を束ねていかなければならない。日本版GCRGであるCTUを活用し、さらに強力なPMをおくことで、プロジェクト型早期臨床試験を進めることが可能になることが期待される。

E. 結論

わが国でも、臨床研究に対応したプロジェクトマネージャーの養成が必要であり、大分大学が中心となりその教育体制を構築した。OTJによるフェロー研究により、臨床試験でのプロジェクトマネジメントの具体的なニーズが明らかとなった。早期臨床研究を”プロジェクト”としてとらえ、PMをおくことで、効率的な臨床開発が可能となった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 上村 尚人, わが国の早期臨床試験はこれからどうあるべきか: 企業の視点から, 臨床薬理 40(3), 93, 2009

2. 学会発表

- 1) 上村尚人 (座長), Clinical and Translational Science Institute: NHの戦略 " プロジェクトマネジメントセミナー: 臨床試験におけるプロジェクトマネジメント, 2009, 東京
- 2) 上村尚人, 「Global Studyでの臨床薬理学の貢献—世界同時開発(申請)に向けてのPhase1試験とPhase2試験の位置付け—」グローバル開発における早期臨床開発の位置づけとわが国が直面する問題(シンポジウム), 日本臨床薬理学会, 2009, 横浜
- 3) 須崎友紀, 森本卓哉, 今井浩光, 上村尚人, 稲野彰洋, 森田元, 島田英明, 野口隆之, 大橋京一, 大学病院における早期臨床試験のプロジェクトマネジメント導入の試み, 日本臨床薬理学会, 2009, 横浜
- 4) 上村尚人, 探索的早期臨床試験" 国際共同治験推進会議 in Mtsuyana, 2010, 松山

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

〇〇酵素阻害薬の〇〇への治療学的応用(学内シーズ、特許申請予定)

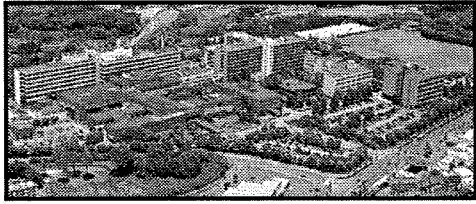
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

日本(大分)の強みを生かした治験・臨床試験の実施



国立大学法人 大分大学医学部附属病院
臨床薬理センター/総合臨床研究センター
森本 卓哉

2010年2月19日大分統計談話会

本日の内容

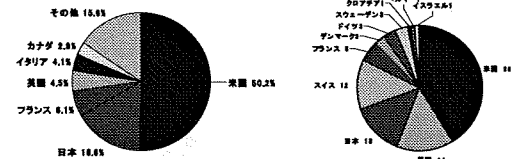
1. 現在の医薬品開発事情
2. 日本(大分)の強みとは?
3. 臨床薬理学が目指すもの

1. 現在の医薬品開発事情
2. 日本(大分)の強みとは?
3. 臨床薬理学が目指すもの

現在の医薬品開発の国際状況

2004年の医薬品市場
(総額 4兆5230億ドル)

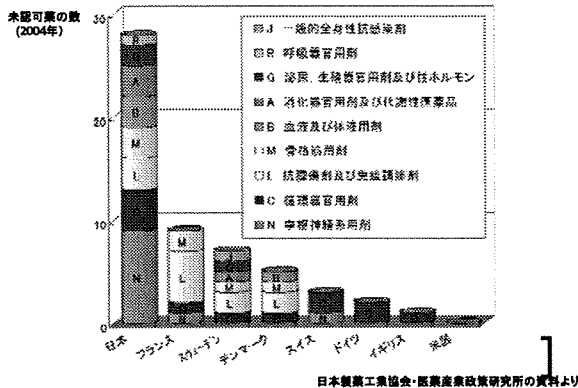
世界で使用頻度の高い医薬品を
開発した国(2004年)



日本製薬工業協会・医薬産業政策研究所の資料より

日本は医薬品開発と発展に多に貢献しているが、...

世界の頻用薬88のうち日本では28(32%)が未認可



一般向け書籍の例



日本の薬物治療は国際的に遅れている??

→確かに欧米の標準薬を使わず、使用経験がないことは大きなデメリット。また、診療でUP To Date(治療支援ソフト)や Isabel(診断支援ソフト)を使っている医師もごく少数、...

新しい薬の開発が必要な理由



フレドリック・ショホルム

1849年結核
享年39歳



正岡子規

1902年結核
享年35歳



滝廉太郎

1903年結核
享年24歳

結核は1882年に菌が同定され、1943年以降、
ストレプトマイシンの開発により、寛解可能な病気へ

なぜ日本で治験が進まない？

- (1) 医療保険制度(皆医療保険)が世界一整備されているため、患者ボランティアのモチベーションが少ない?
→韓国も皆医療保険を導入している。米国も?
- (2) 治験を担当する医師のモチベーションが足りない?
(日常診療で忙しい、自分のお金にはならない?)
→Principle Investigator = 「治験責任医師」としているのは Japan-GCP の特徴。USは1割、中国は多くが薬剤師。
- (3) 欧米と比べて国の努力が足りない?
→NIHの臨床研究にける予算規模は日本の100倍以上。
- (4) 欧米と比べて大学の努力が足りない?
→80ある日本の医学校で臨床薬理学講座や専門施設があるのは2割以下。

メルク本社臨床薬理部長上村尚人先生の御講演スライドより

新たなる空洞化

- 早期臨床試験/POCは、海外で
 - 早期の意思決定
 - バイオマーカーの活用
 - 患者での第1相、2相試験
- 日本人の第1相試験は、海外試験の追試
 - 薬物動態の類似性
 - (かならずしも)日本で実施しなくてもよい

国際共同治験推進会議 in MetaSym 2010年2月8日

1. 現在の医薬品の開発状況
2. 日本(大分)の強みとは?
3. 臨床薬理学が目指すもの

「豊の国」大分

半田神宮(国宝)
豊後にとっての聖地に
重要な神社だそうです。

臼杵石仏(国宝)

ふぐ料理
大分では肝を食べることができます。
(ガイドブックには載っていません)
=only one

福沢諭吉
豊後豊前の開拓者
1万円札のモデル

立花宗茂
豊後秀吉から豊前へ
と移された豊後武将

養徳酒 兼八
所ジョージさんが
日本の星と賞

養徳酒 いちこ

湯布院温泉

地方の英雄 立花宗茂



豊後の国出身。大友宗麟の重臣 高橋紹運を
実父に、立花道雪を養父に文武において英才
教育を受ける。

少人数で大軍を破る数々の戦功を立て、
豊臣秀吉より、「鎮西一の武将」「東の本多、
西の立花」と激賞される。

それまで敵対した島津や徳川からも認められ、
関ヶ原合戦で西軍についた大名のうち、唯一
本領復帰(柳川10万石)を果たす。


養父 立花道雪が宗茂に送った辞世の句
ことかた かな けつえ
異方に心ひくよな豊国の 鐵の弓末に世はなりぬとも

日本の臨床試験は野球と同様、
「Power = 体格 (= 野球) ・ 数 (= 治験)」では
優越性を保つのは難しい

↓ 日本の生命線


Small baseball
緻密な野球

打って・走って・つないで・守る ← 日本の野球技術



Small Clinical Trial
緻密な臨床薬理試験

「仮説・立案・評価・検証」←日本の先端技術



大分大学医学部附属病院
PET



厚生労働省 治験中核病院に選定された10施設

大分大学医学部 (大分以西で唯一)

国立病院機構
国立がんセンター
国立国際医療センター
国立成育医療センター
国立精神・神経センター
慶応大学医学部
北里大学医学部

千葉大学医学部

国立循環器病センター



平成19年度 医療技術実用化総合研究事業・臨床研究基盤整備推進研究
分野①「医療機関における臨床研究実施基盤整備研究」

**グローバル早期臨床試験推進のための
大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究**

Oita in Kyushu → Clinical Pharmacology Network → Global trials

大分大学医学部附属病院 臨床薬理センター

本研究の意義

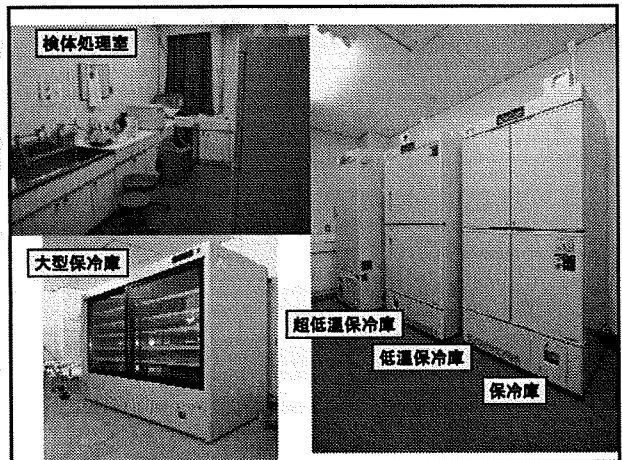
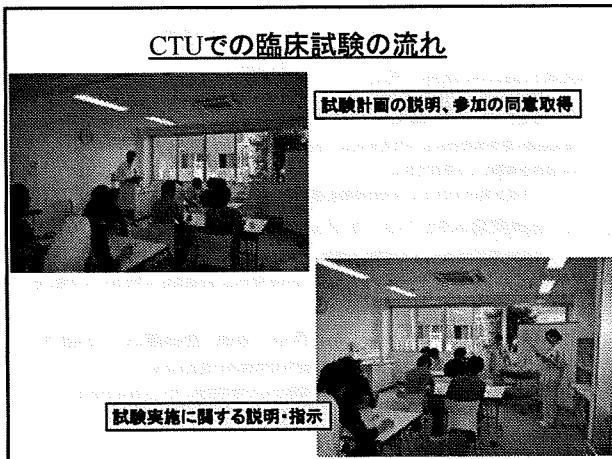
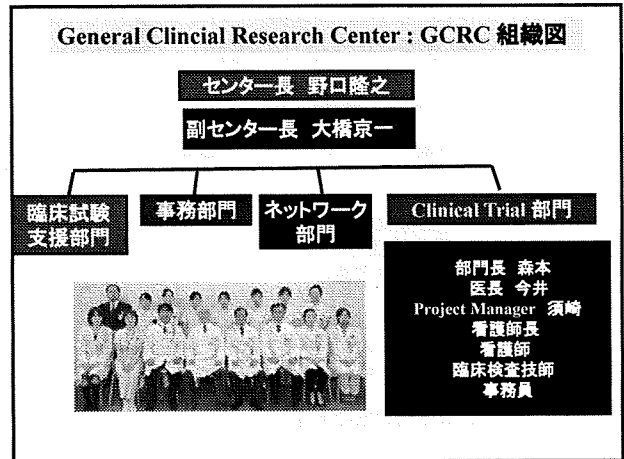
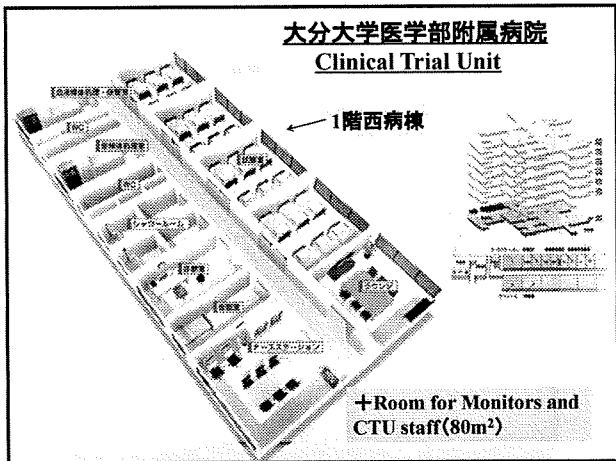
日本で治験の空洞化が叫ばれて久しいが、主な原因として日本では国際共同治験、中でもPOC (Proof of Concept: 新薬の開発方針を決定するための臨床薬理試験)などの早期臨床試験の実施が国内で少なく、その後の臨床試験実施の律速因子となっていることが挙げられる。本研究によって、グローバル早期臨床試験を推進する基盤整備を行うことにより、早期臨床試験→後期臨床試験への流れを促進し、国際共同治験を増加させ、治験の空洞化を根本的に解決することが期待できる。

グローバル早期臨床試験に参画できないことによるDrug lag

日本のグローバル治験の属数種の内訳

■	第1期試験 (17件)
□	第II期試験 (27件)
▨	第III期試験 (50件)

PMDA 資料 (2009) より



これまでのCTUでの実績



- (1) 健康被験者対象の薬物動態試験
抗精神病薬 被験者12名
感染症治療薬(First track drug) 被験者10名
- (2) 患者対象の第I相試験(薬物動態試験の実施)
呼吸器疾患治療薬 被験者16名
1か月で60名の患者をリクルートして選抜した臨床薬理試験を欧州より早く完遂。
- (3) 患者対象の薬物動態試験
腎疾患における高血圧治療薬および骨粗鬆症薬治療
心不全治療薬の治療
- (4) 抗がん剤の第I相試験の支援

CTUを利用した臨床科の先生の記事



大学におけるプロジェクトマネージャー(PM)の創設

PMはキャッチャー? (フィールドの現場監督)

責任医師
(Director) ↓



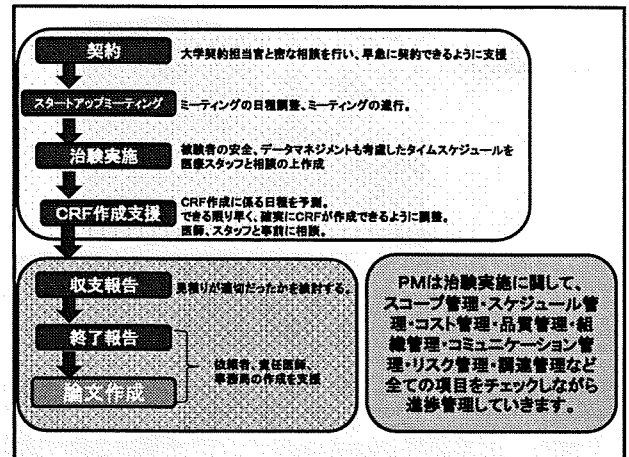
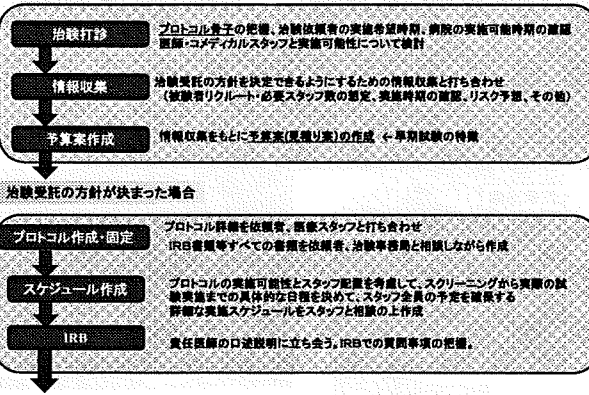
シヤトルマリナーズ
城島健司捕手 (大分県 明豊高校卒)

大分大学CTUのPMの役割

治験責任医師の指揮のもと、

- (1) 治験受託前段階での予算案(見積り案)作成
責任医師・診療科教授が受託可否を決定できるように英文でのドラフト段階のプロトコルから、未確定要素を考慮した予算案を作成。
(早期試験のプロトコルや治験業務概要書を理解する能力、GCPの把握も必要。)
- (2) 治験実施スタッフのスケジュール管理と進捗管理
イントラネットやガントチャートを利用した管理。大学病院スタッフは、医師に限らずみんなそれぞれの専門職集団。多忙な日常業務の合間に打ち合わせ等を行うと思えばスケジュール管理、全体の進捗把握をする人が必要。
- (3) 治験に関連する文書の草案作成、備品・物品購入の手続き
大学事務(Rigidな組織で人事異動多い)と各部門(日常業務が優先)のキーパーソン(ステークホルダー)との日頃からのコミュニケーション、早い段階からの情報提供、打ち合わせが重要。

大分大学CTU(早期臨床試験施設)におけるPMの業務



PMは治験実施に関して、
スコープ管理・スケジュール管理・コスト管理・品質管理・組織管理・コミュニケーション管理・リスク管理・調達管理など
全ての項目をチェックしながら
進捗管理しています。

御清覧のあたりがスケジュール管理。

企業では当たり前となっているイントラネットでのスケジュールですが、大学教授を含めてすべてのCTUスタッフのスケジュールを把握できるようになったのは画期的と自画自賛しております……
これも忙しい医師の合間を縫って打ち合わせをするための一つの方法。医師とコメディカルとの打ち合わせを調整するのは医師のスケジュールを把握してなければなりません。
予定を入力していないと、PMからメールが届きます……

ある臨床薬理試験の工程管理(1)

CTUスタッフは、企画・事務チーム(PM・薬剤師+事務職)、医師チーム、看護師チーム、に分かれて治験の誘致・見直し段階から全ての作業を分担していきます。
特に医師は大学病院での勤務、大学以外での勤務、医学部教員としての教育も担っており、進捗管理は重要となります。

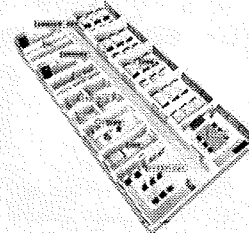
ある臨床薬理試験(企業治験)の工程管理(2)

早期臨床試験は、後期臨床試験と比較して、業務が短期間に集中して負荷されがらです。
これを全体の業務量を把握して役割分担し、プロジェクトリーダー(責任医師)の指揮の下、チームが円滑に動くようにするのがPMの役目です。

自主臨床試験

(NIH型の臨床研究ができる仕組みを構築できれば)

経産省NEDO研究のマイクロドーズ臨床試験
(Microdose cassette 試験を10月より実施)



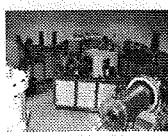
マイクロドーズ(MD)研究

投与量を薬効発現量の1/100以下 or 100µg以下で行う試験

- 臨床試験に入る前の早期の化合物の選択
- Mass balance 試験(¹⁴C)、微量代謝物の検出が可能



PET
Positron Emission Tomography
陽電子放射断層画像法



AMS
Accelerator Mass Spectrometry
加速器質量分析法

2009年に経産省NEDO事業(主任研究者 東大 杉山雄一教授)における共同研究として、大分大学でもMD臨床試験を行った。

大分大学医学部附属病院General Clinical Research Center, MD臨床試験実施



PET (Positron Emission Tomography)

陽電子放射断層撮像法 大分大学に平成22年度設置予定

陽電子放出核種

ターゲットに結合する標識薬剤 (リガンド)

体外計測

[¹¹C]FLB457

PETリガンド合成から投与まで

PET薬剤合成&投与システム

サイクロトロン (HC ¹¹F ¹⁸O)

PET薬剤合成

分注

品質検定

自動合成装置

自動分注装置

自動品質管理装置

ホットセル

温度管理

自動投与装置 or 直接投与

PET撮像

※外部施設からのデリバリーの場合:
メジフィジクス鳥栖センターから車で搬送(九大、熊大、宮崎大等)

38

医学総合研究所

サイクロトロン棟

探索研究棟

動物用PET (Monkey, Rat)

画像診断棟

臨床用PET

2004年7月1日 読売新聞、毎日新聞、日刊産業新聞、日刊工業新聞

抗うつ薬の適切な用量 PETで治療データ 放医研

抗うつ薬の適切な用量を調べるため、放医研ではPETを用いた治療データの解析を進めている。PETは、脳内の神経伝達物質の濃度を測定できる。抗うつ薬は、脳内の神経伝達物質の濃度を高める作用がある。放医研では、PETを用いて、抗うつ薬の適切な用量を調べるためのデータを収集している。このデータは、抗うつ薬の適切な用量を決定するための重要な手がかりとなる。放医研では、このデータを基に、抗うつ薬の適切な用量を決定するための研究を進めている。

人間で、特に作用点における評価が必要

作用部位濃度

PETでは生体の標的部位と全身分布に関する動態研究が可能

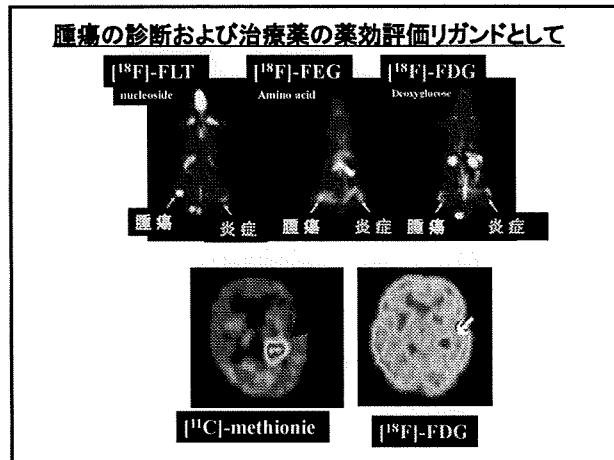
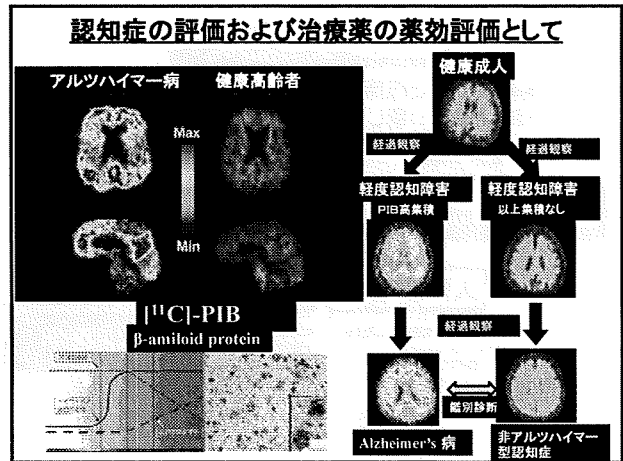
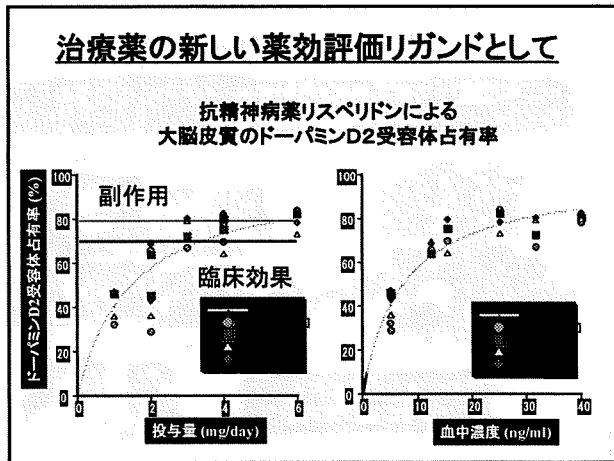
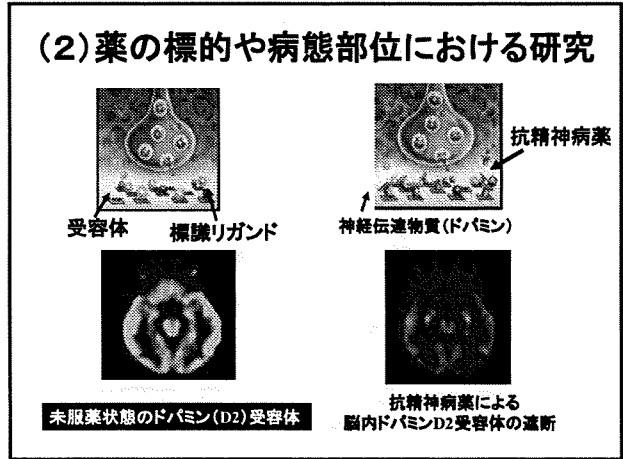
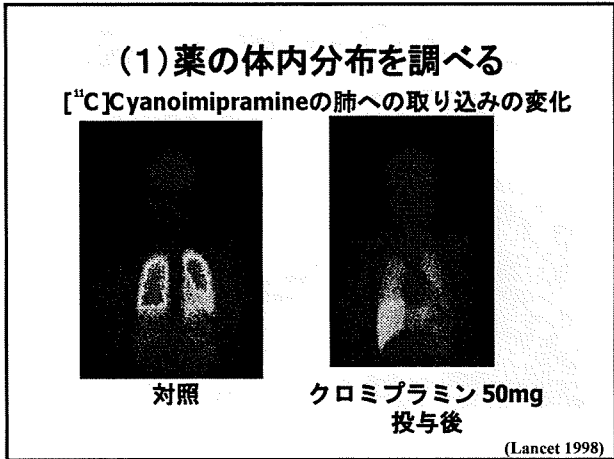
直接的評価

- ① 薬物の標的臓器への分布
- ② 薬物の特異結合部位の分布
- ③ 薬物の体内動態

間接的評価

- ① 標識リガンドの競合阻害
 - a) 薬による受容体/トランスポーター占有率
 - b) 内在性伝達物質の増加率
- ② 標識基質代謝の変化による酵素活性の変化
- ③ 局所脳血流の変化

PCNSC11, PCPE21, ドバミンD1, ドバミンD2, ドバミントランスポーター



1. 現在の医薬品の開発状況
2. 日本(大分)の強みとは?
3. 臨床薬理が目指すもの

臨床薬理学についてよく聞かれる素朴な質問

- (1) 臨床薬理学って何？
→ 東大・京大・阪大・東北大には講座がない？
- (2) 臨床医学との違いは？
→ 医者が薬を投薬したら臨床薬理ですか？
- (3) 「臨床薬学」とどう違うの？
→ 「理=science」が入っているかの違い？
- (4) 臨床薬理学=医師がメイン、臨床薬学=薬剤師がメイン？
→ 職種によって学問領域が違う？

- (番外)
- ◎ 臨床薬理学=TDM only？
- ◎ ある臨床薬理学講座の業績のほとんどは動物実験？

日本臨床薬理学の父 砂原茂一先生

(1908~1988年)



日本人で最初にRCT試験を行った。(1957年)

明治 41年 三重県に生まれる
昭和 8年 東京帝国大学医学部卒業
国立療養所東京病院
(現在の国立病院機構東京医療センター)院長
臨床薬理研究会初代会長

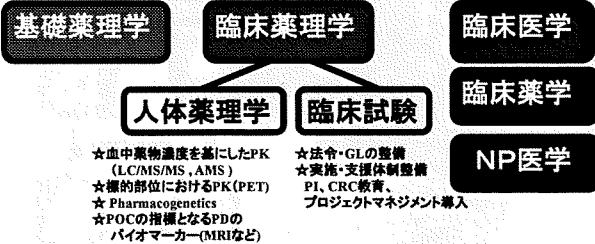
主な著書
「臨床薬理 新薬開発と薬物療法の基本」
「臨床医学研究序説 方法論と倫理」
「医者とくすり」「薬 その安全性」
「ただしい治療 あやしい医療」「けやき並木」
「医者と患者と病院」と「リハビリテーション」

岩波新書の2冊のほかはすべて絶版になっているが、いずれも名著と思います。

臨床薬理学とは？

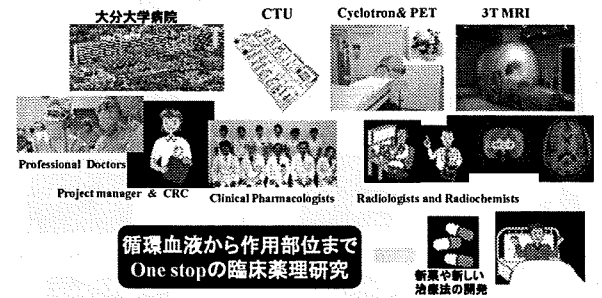
基礎薬理学と臨床医学の中間にあり、独自の
方法論を持つ新しい学問領域である。

「臨床薬理 新薬開発と薬物療法の基本」砂原茂一著1975年 講談社



大分大病院 臨床試験体制の展望

日本で唯一の臨床薬理と放射線科・分子イメージングの
コラボレーション施設



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備・
J-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムの構築研究

分担研究者 野口 隆之 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター長
大分大学医学部長 教授
武山 正治 大分大学医学部附属病院薬剤部 教授
須崎 友紀 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター 助教

研究要旨：平成20年度までに構築した大分大学医学部附属病院クリニカルトライアルユニットにおいて、さらに患者対象の第一相試験が行える支援体制を整備することを目的とし、健康被験者のみならず、患者対象の早期臨床試験も実施可能な体制を整えた。また、J-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムであるPromasys®を大分大学医学部附属病院で実施する臨床研究で利用していくことを目的とし、Promasys®の臨床研究での利用を開始した。

A. 研究目的

患者対象の第一相試験が行える体制を整備する。また、データマネジメントに関してはJ-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムであるPromasys®を臨床研究で利用していくことを目的とする。

B. 研究方法

1) 平成20年5月に開設した早期臨床試験実施施設であるクリニカルトライアルユニットを利用して患者対象の第一相試験を実施するに当たり、地域ネットワークを利用した体制整備構築の支援を行った。2) 大分大学内でデータマネジメントシステム（Promasys®）の利用環境を整え、J-CLIPNET試験だけでなく、院内の臨床研究に対してもPromasys®を利用できる体制を整えた。3) 臨床研究推進のために、総合臨床研究センター主催の公開セミナーを開催した。4) FDA等外国規制当局からの監査へ対応できる体制の構築するため

、大分大学医学部附属病院治験実施に関するSOPの英語版を作成することとした。

C. 研究結果

1) 患者対象第I相試験の実施

地域ネットワークを利用した体制整備構築の支援

平成19年度に大分大学医学部附属病院内に早期臨床試験実施施設であるクリニカルトライアルユニットを設置した。大学病院内に早期臨床試験専用施設が設置されたことは被験者の安全を確保する上で重要であった。健康状態の急変が認められた場合、院内救急コール(ハリーコール)の利用、必要により院内ICUへの搬送等、迅速な救急対応を確保することができる。平成20年度には健康被験者対象とした薬物動態試験を実施した。平成21年度には診療科と連携して患者対象の知見も実施した。患者対象の治験を実施するに当たり、地域ネットワークを利用した被験者募集シス

テムを構築し、短期間に試験を完遂することができた。また、この取り組みは日本医師会治験促進センターが主宰している「治験の効率的な実施のための医療機関等における取り組み」で、治験その他部門～国際共同治験・治験のIT化・治験ネットワークカテゴリー～で、第一位に選ばれた。

2) 大分大学内でデータマネジメントシステム (Promasys®) の利用

平成20年度までに利用環境を整えた大分大学内でデータマネジメントシステム (Promasys®) をJ-CLIPNET試験だけでなく、院内の臨床研究に対しても利用できる環境を整え、大分大学医学部附属病院データセンターにて、診療科実施の臨床研究において使用している。また、J-CLIPNET共同試験の実施においてもプロマシすの使用することを決定している。

3) 臨床研究推進公開セミナーの開催

大分県内に臨床研究を推進していくため、臨床研究推進公開セミナーを3回開催した。総合臨床研究センターの各部門の先生方より、総合臨床研究センターの概要、支援体制等の説明とともに、臨床研究に従事している先生方に講演をお願いした。平成21年度は、臨床研究倫理指針の改正等もあり、総合臨床研究センターとして、臨床研究への支援も充実させていく必要がある。

4) 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センターホームページの英訳・治験SOPの英訳

平成20年度までに課題となっていたFDAなど外国規制当局からの監査にも対応可能な英訳SOPを備えた国内外との共同試験実施に即応できる一元化された事務局の設置の第一段階として、大分大学医学部附属病院治験実施

に関するSOPの英訳を作成した。また、総合臨床研究センターのホームページに関しても英語でのページを追加することにより海外からのアクセスも可能とした。

D. 考察

大分大学医学部附属病院では、健康被験者のみならず患者対象単一施設での早期臨床試験を実施可能な体制が整った。J-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムとして導入したPromasys®は大分大学医学部附属病院では平成21年度、大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター データセンター部門で使用することにより、J-CLIPNETだけでなく大分大学で実施する臨床研究においても利用できる環境が整った。

E. 結論

平成19年度に大分大学医学部附属病院で設立した総合臨床研究センターは、平成20年度において早期臨床試験から臨床研究まで幅広い支援行うことができた。平成21年度には、健康被験者のみならず患者対象の単一施設実施の治験を予定期間内に安全かつ確実に完遂できた。また、臨床研究を推進するため、臨床研究推進公開セミナーの開催、外国規制当局からの監査対応としての英訳SOPの作成等、総合臨床研究センターの機能をさらに充実できた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

[1]森本卓哉, 時松一成, 須崎友紀, 今井浩光,
大山哲司, 野口隆之, 門田淳一, 大橋京一:
大学病院における早期臨床試験施設と地
域ネットワークを活用した患者対象第I相
試験の取り組み、第30回日本臨床薬理学会、
2009年12月3日、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含 む。）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

臨床研究推進公開セミナー

このたび、摂南大学薬学部の山下伸二先生をお迎えして、「新しい薬物動態評価～日本のマイクロドーズ試験について～」をご講演いただくことになりました。山下先生は薬物の消化管吸収に関する研究の第一人者であり、特に医薬品の吸収性評価に関して、Caco-2細胞等を用いた *in vitro* 評価系の構築、難溶性薬物の評価と製剤化による吸収改善、さらには動物間での経口吸収の種差に関する研究、吸収性予測法の開発などをメインテーマとして世界的な研究をされています。また、経産省のNEDOプロジェクト（マイクロドーズ研究）のグループリーダーとして、現在大分大学医学部と共同研究を行っておられます。今回は2008年に厚労省から出された「マイクロドーズ臨床試験の施行に関するガイダンス」をもとに日本で取り組みが進んでいるマイクロドーズ臨床試験を中心に新しい薬物動態評価について、ご教示をいただく予定です。みなさま、どうぞ奮ってご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

第6回セミナー

「新しい薬物動態評価

～日本のマイクロドーズ試験について～」

摂南大学薬学部薬剤学研究室 教授

山下 伸二 先生

日時：平成21年7月7日（火）17:30～19:00

場所：大分大学医学部附属病院

卒後臨床研修センター 1階 会議室

*** 多数のご参加をお待ちしております。***



お問合せ先：大分大学医学部附属病院
総合臨床研究センター（臨床薬理学）
097-586-5952（森本）

臨床研究推進公開セミナー

当セミナーは、厚生労働省が選定した大分大学医学部附属病院治験中核事業の一環として行っています。今回は医薬品開発でもっとも発展が著しいと言われている抗がん剤領域に関しまして、当院臨床腫瘍医学講座の白尾國昭教授にご講演して頂きます。当セミナーは臨床研究にご興味ある方はどなたでも参加できます。どうぞ奮ってご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

第7回セミナー

「抗がん剤の開発 ～早期臨床試験を中心に～」

医学部臨床腫瘍医学講座 教授
附属病院腫瘍センター長

白尾 國昭 先生

日時：平成21年10月27日(火)18:00～19:30
場所：卒後臨床研修センター 1階 セミナー室

*** 多数のご参加をお待ちしております。***

主催：大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

共催：研修モデル事業 疾病予防対策事業費等補助金 がん専門医臨床研修モデル事業
大学改革推進等補助金 九州がんフロンティショナル養成プラン

【お問合わせ先】大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター(臨床薬理) 森本・須崎

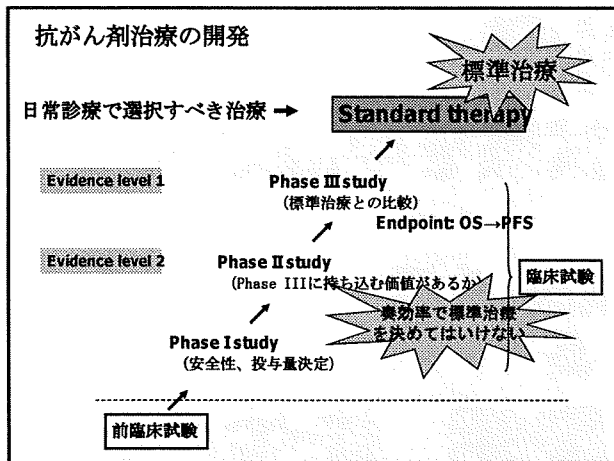
TEL:097-586-5952 E-mail:gcrcc-oita@med.oita-u.ac.jp

抗がん剤の開発 - 早期臨床試験 -

大分大学医学部 腫瘍内科
白尾国昭

腫瘍内科医 (Oncologist) の目標

- ☑ がん薬物療法の専門家となる
- ☑ 治療期間を通し、他専門領域の医師・多職種医療者間のコーディネーターとなる
- ☑ 優れた臨床研究者となる



臨床試験と Evidence-based Medicine (EBM)

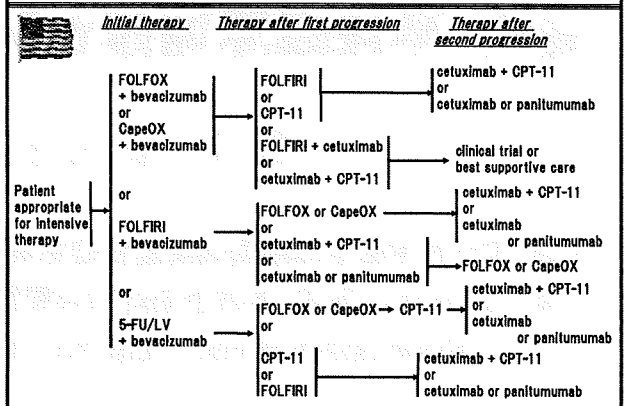
EBMは目前のがん患者に最善の治療を提供するため、根拠がもっとも明確で、信頼性のもっとも高い手段を選択するための技法

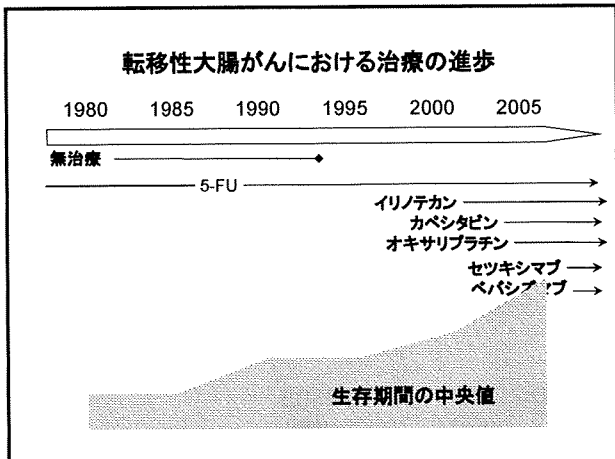
Evidence levelが高い:
検討の結果にバイアスや偶然性が混在している余地がきわめて低く信頼性の高い情報のこと

Evidence-based Medicine (EBM)

Ia	ランダム化比較試験の系統的レビュー			
Ib	検出力の高いランダム化比較試験			
Ic	全か無の結果	少	少	高
IIa	コホート研究の系統的レビュー			
IIb	個別のコホート研究、質の低いランダム化比較試験			
IIc	アウトカム調査、生態学的研究			
IIIa	ケース・コントロール研究の系統的レビュー	バイアス	偶然性	信頼性
IIIb	個別のケース・コントロール研究			
VI	症例集積研究など			
V	専門家の意見、根本原理に基づく推論			

NCCN: Practice Guidelines in Oncology-改変 v.1. 2009





臨床試験の重要性： 新しいがん治療法の開発

目 標

- 生存期間の延長
- QOL（生活の質）向上

臨床試験

倫理性 科学性

<臨床試験審査委員会>

がん臨床研究の特徴

- がん患者が対象
第一相試験：標準治療がなくなった患者
試験ではあっても治療の意識が
- 副作用の頻度が高く、程度が強い
- 治療が長期におよぶ

抗がん剤の臨床試験の目的

臨床試験	目 的
phase I study	(1) 最大用量 (MTD / maximum tolerated dose) の決定 (2) 抗がん剤の毒性の観察と副作用の把握 (副作用の決定) (3) phase II study での薬量設定、投与方法の決定 (4) PK と PD の評価 (5) 薬物動態の観察
phase II study	(1) 治療効果の判定 (2) 副作用の程度の評価 (安全性の評価) (3) PK, QOL, toxicity of HRQoL の観察 (4) phase III study における治療方法の決定 (5) PK と PD の評価
phase III study	(1) 候補の治験薬群に対する治療効果の判定 (2) 候補薬での臨床的効果もしくは副作用の重症方法、新しい治療法の効果の比較 (3) 効果の同等の場合に副作用、QOL, cost の比較

(参考資料)：治療法別：治療法の臨床試験計画：PDAより改定

臨床試験

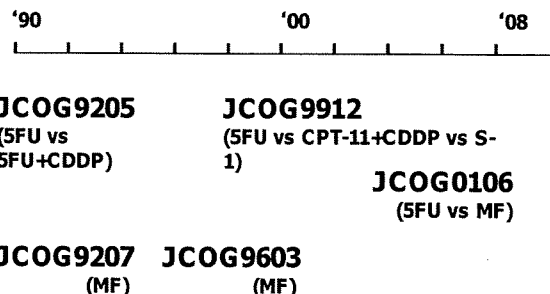
医師主導型臨床試験

企業主導型臨床試験（治験）

医師主導型臨床試験

- 第一相試験 (併用療法)
- 第二相試験 (併用療法)
- 第三相試験 (併用療法)

切除不能・再発進行胃癌に対する治療開発 -医師主導型臨床試験-

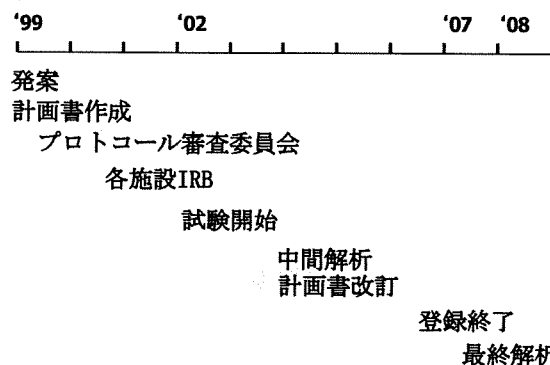


例として：

第三相試験 (比較試験)

準備 (試験を開始するの) に数年
多施設で行われる (たとえば、九州で、日本で、世界中で
多くの人たち (専門的知識を持った人たち) の労力が必要
膨大な費用がかかる
結果がでるには数年
無作為化比が必要になることが多い

JCOG0106 (第三相比較試験)



医師主導型臨床試験

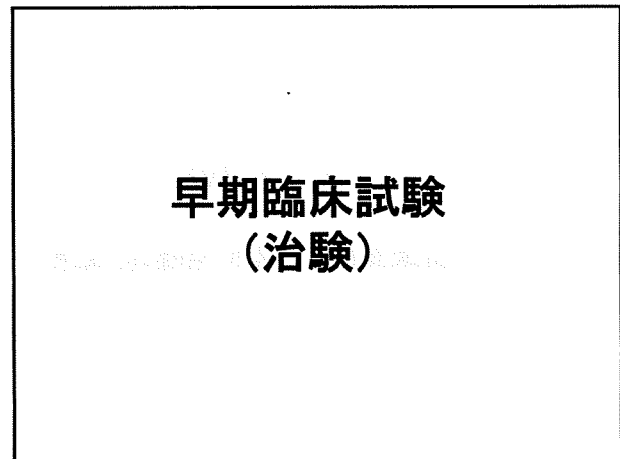
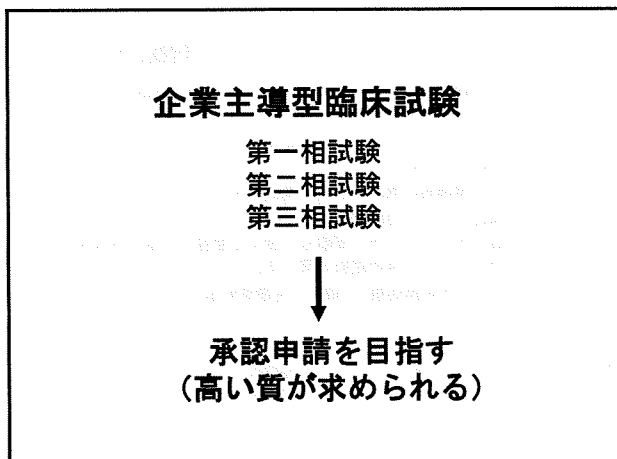
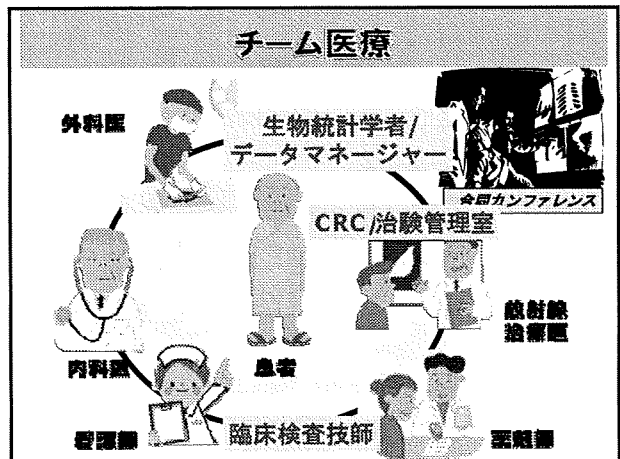
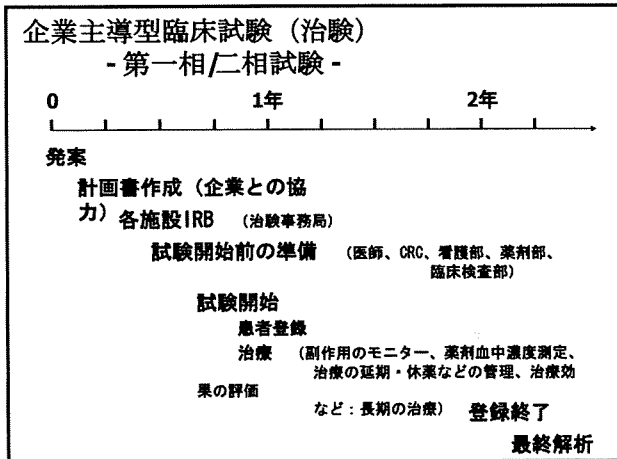
- 第一相試験
- 第二相試験
- 第三相試験

↓
積み重ねられた試験結果をもとに
コンセンサスを築く

↓
新しい標準的治療法の創出を目指す

企業主導型臨床試験 (治験)

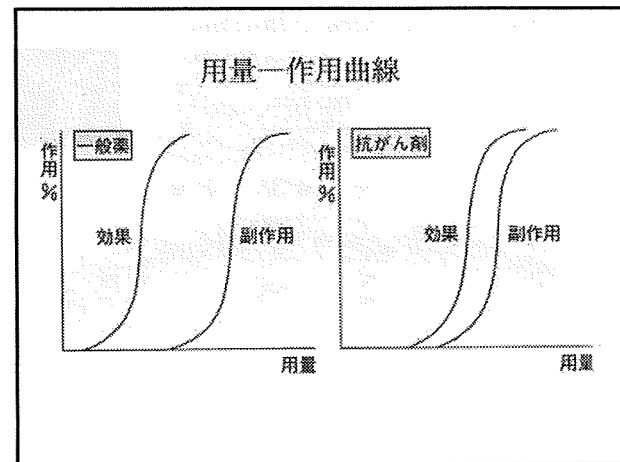
- 第一相試験
 - ・ 単剤/併用
 - ・ 少数施設で行う
 - ・ 各国で多数の試験が同時進行
 - ・ 病名を規定しない (固形癌)
- 第二相試験
 - ・ 単剤/併用
 - ・ 病名を規定
- 第三相試験
 - ・ 単剤/併用



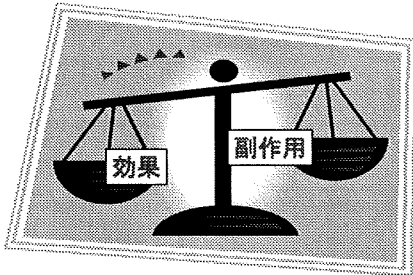
抗がん剤の臨床試験の目的

臨床試験	目的
Phase I study	① 最大耐用量 (MTD) (maximum tolerated dose) の決定 ② 毒性評価の指標の確立とその評価 (臨床工の決定) ③ phase II study での最適投与量、投与方法の決定 ④ PK、PD の評価 ⑤ 治療効果の観察
Phase II study	① 治療効果の評価 ② 副作用の頻度の評価 (安全性の評価) ③ PK、QoS、toxicity of MTD の観察 ④ phase III study に移行する治療方法の決定 ⑤ PK、PD の評価
Phase III study	① 治療の有益性に対する有効性効果の決定 ② 治療法での治療的必要性もしくは副作用の改善を決定し、新しい治療法の効果の比較 ③ 治療法間の相違に有意性、QoS、cost の比較

(参考資料)：「抗がん剤：臨床試験の臨床試験計画」(199)より改定



治療



治療成績向上を目指して、

臨床薬理学的知見に基づき、薬物動態パラメーターと副作用や抗腫瘍効果との関連を検討することで、抗がん剤の合理的な至適投与法を考案する。

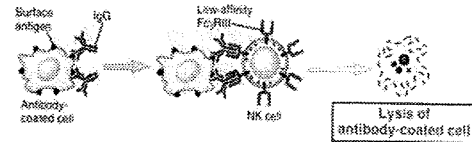
- 1) 副作用の発症要因の解析と対策
- 2) 安全で効果的な患者毎に個別化された (individualization)、投与法の考案
- 3) 科学的な発想に基づいた合理的抗がん剤の開発

セツキシマブの

第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験

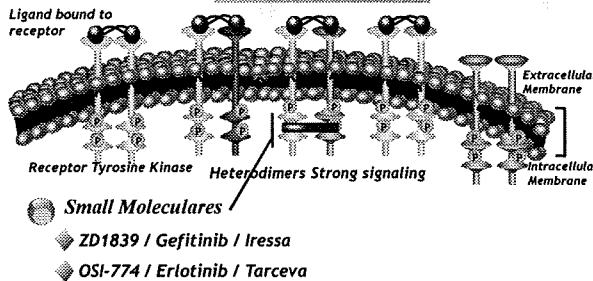
セツキシマブ: 作用機序

- 上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) は殆どの結腸・直腸癌において発現している。
- セツキシマブは IgG1 サブクラスのモノクローナル抗体であり、下記の特徴を有する。
 - EGFR を特異的に認識し、高い親和性をもって結合する。
 - 内因性リガンドの結合を阻害することにより、EGFR 二量体化の阻害、チロシンキナーゼのリン酸化の阻害、受容体依存性の下流のシグナル伝達の阻害が起こる。
 - 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導する。



EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors

- Cetuximab / Erbitux
- ABX-EGF
- EMD 7200
- ti-R31s
- Mab IC62



第 I 相臨床試験

固形癌患者を対象とした
Cetuximab (EMR62202) の第 I 相臨床試験

EMR62202-026