

Fig. 6 MAIA studyの国別実績

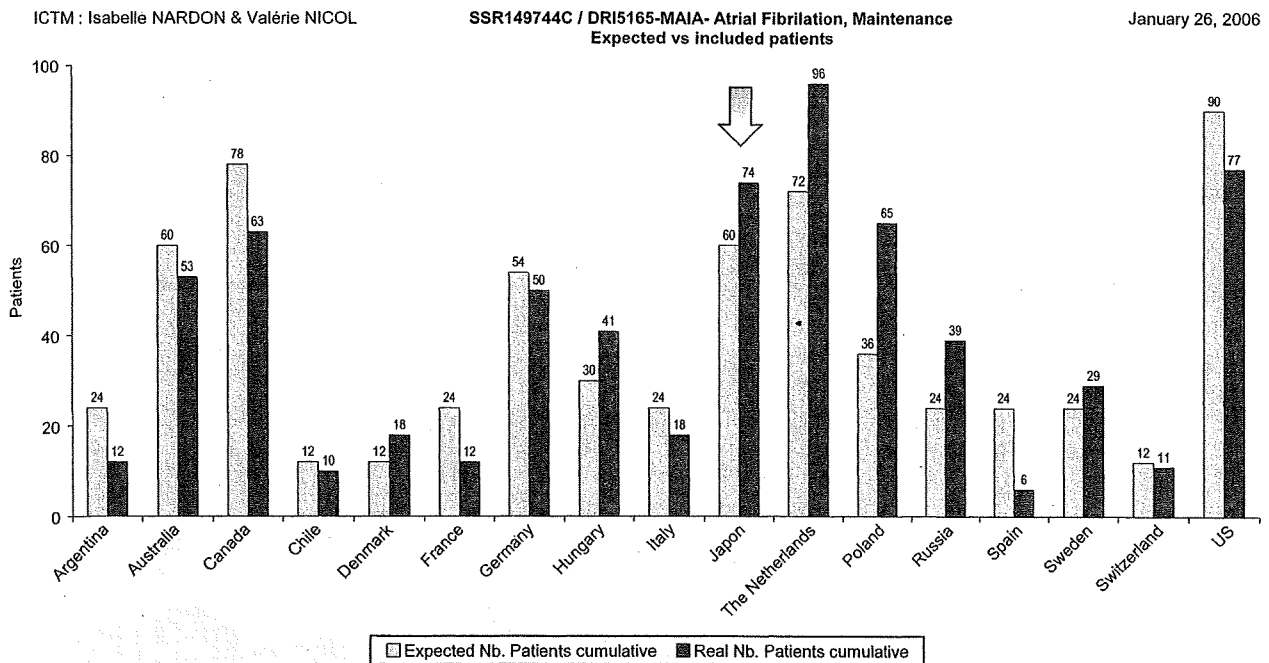


Fig. 7 日本参加時の背景

- 日本で、国際臨床試験を経験している施設は、ほとんどない
- サノフィ・サンテラボ株式会社としても、初めて経験する国際臨床試験
- 海外に約3ヶ月遅れて参加
- 症例は競争的に集積されるため、目標症例に達した時点で終了
- 9月中旬までに、60例を集積しなければならない

日本は、素晴らしいパフォーマンスを示した

## 2. 海外と日本の用量の問題

そうすることで、今までお話が出ているように、海外と日本で用量が問題になりますが、用量ということで、現在やっている治験をご紹介したいと思います。これはまだ治験中ですので結果は出ていませんが、問題であろうと私が思っているのは、本邦では例えばカルベジロールの治験があります。

Table 11は慢性心不全に対する治験ですが、本邦では1.25mgを1日2回から始めます。2.5mgか

ら始めて、だいたい2週間から4週間ぐらい見て上げていきます。どんどん上げていって、上げるところまで上げるというのは確かにそうですが、欧米の量を見ると、最初の出発の量が全然違います。

Fig 8は共同治験ではなくて、海外のプロトコルをそのまま日本に持ってきて施行することになっています。プロトコルでは、導入期には2.5mg分2というのはいいのですが、ステップアップが非常に速い。1週間で上がっていきます。4週のところで10mgまで上げますが、これだと患者さんを選ばないと導入できないという事態が起こっ

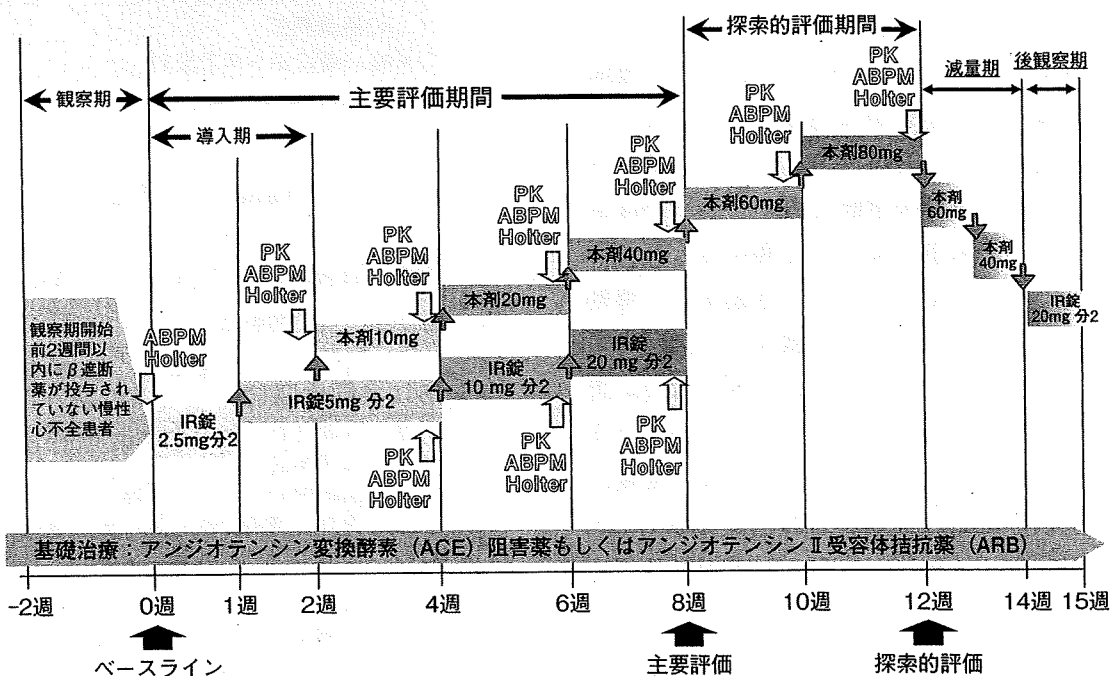
Table 11 カルベジロール製剤の慢性心不全に対する承認用量 - 欧米と本邦の比較

発売国	本邦	欧米	米国
薬剤	CRV-IR (速放性製剤)	米国: CoregIR 英国: Eucardic など (速放性製剤)	本剤 <sup>1</sup> (徐放性製剤)
承認用量 (カルベジロール の1日量)	1.25mg 1日2回 (2.5mg/日)	—	—
	2.5mg 1日2回 (5mg/日)	—	—
	—	3.125mg 1日2回 (6.25mg/日)	10mg 1日1回 (8.1mg/日) <sup>2</sup>
	5mg 1日2回 (10mg/日)	—	—
	—	6.25mg 1日2回 (12.5mg/日)	20mg 1日1回 (16.2mg/日) <sup>2</sup>
	10mg 1日2回 (20mg/日)	—	—
	—	12.5mg 1日2回 (25mg/日)	40mg 1日1回 (32.4mg/日) <sup>2</sup>
	—	25mg 1日2回 (50mg/日)	80mg 1日1回 (64.8mg/日) <sup>2</sup>

1. 本剤の用量 (10, 20, 40, 80mg) は carvedilol phosphate の用量として示される。
2. Coreg IR とカルベジロールの1日曝露量 (Cmax, AUC およびトラフ濃度) が同じになるように製剤設計されている。

Fig. 8 試験デザイン

- 慢性心不全患者におけるカルベジロール徐放錠の安全性, 忍容性, 薬物動態および薬力学を評価する
- 無作為化, 用量漸増, 非盲検試験
- 評価可能例: 30例/群 (無作為化: 38例/群)



てきます。私どもでも、入れたら血圧や心拍数が下がってしまって、脱落してしまったという症例が出ています。

Table 12は、今治験が進行している「A」という薬ですが、第Xa因子の選択的阻害薬です。これも心房細動の脳卒中の予防ということで、治験に参加しています。

この問題点としては、ワルファリンを対照にするので、海外の量と少し違います。1mg錠と0.5mg錠でPT-INRをだいたい2～3に維持するというのはよいのですが、この治験で用いるのは2mg錠です。そして1mg単位で用量を調節することですので、かなり苦しい。たぶん隔日投与が必要になってくる量だと思います (Table 13)。このような、なかなか難しい問題があります。

さらに、血液のサンプルを、特殊な機械を用いてPT-INRを測定しなくてはなりません。これはまだ1例しかやっていますが、出てきたキーをインターネットで登録して、何錠投与しなさいという指示が来ます。それに合わせて投与しますので、ワルファリンの細かい調節ができないというのが一つ危惧されているところです。これと同じような治験にこれから国際共同治験で入りますが、そのほうではワルファリンは1mg錠と0.5mg錠が入ったという情報がありますので、これは改善されているのだと思います。

まとめさせていただきます (Table 14)。国際共同治験は本邦でも速やかに遂行できました。しかし、その問題点としては、コントロール薬あるいは実薬対照が本邦で未承認である。あるいは承認されていても、用量がまったく異なることがあります。また、治験中のデータが遅延する。時差もありますし、送られてくる心電図が少し遅れてしまうので、副作用が出た場合には困ることが想定されます。また、海外の機器で取り扱いがうまくいかない。海外とのコンタクトが現場で必要になる。このようなことが危惧されましたが、こちらのほうは何とか内田英二先生のご努力でうまくスムーズに行うことができました。

ということで、国際共同治験はプロトコルづく

りから本邦の関係者が参画して、われわれの実際の診療を考慮したプロトコルを作成する必要性があると結論させていただきました。

Table 12 ARISTOTLE

“A” for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

## 【治験課題名】

非弁膜症性心房細動患者を対象とした脳卒中及び全身性塞栓症予防におけるA薬（第Xa因子の選択的阻害薬）の有効性及び安全性を評価する第III相、ワルファリン対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験

Table 13 本治験の考慮点

- ◆投与後2週間の来院頻度（週2回）
- ◆IVRS, EDCの使用
  - 電話、インターネット、Faxが使用できる
  - EDCのトレーニング、Test
- ◆Warfarin群 INR 2.0-3.0維持
- ◆POC, Sham INR
- ◆Warfarin naïve patient 40%以上
- ◆治験薬、対照薬
  - Warfarin Sodiumの使用
  - Warfarinは2mg錠のみ使用（1mg単位での用量調整）
  - 被験者にボトルで交付

Table 14 まとめ

国際共同治験は本邦でも速やかに遂行できた。しかし、その問題点としては、

1. コントロール薬あるいは実薬対照が本邦で未承認
2. 承認されていても海外の用量で本邦では未承認
3. 治験中のデータが遅延
4. 海外の機器で取り扱いが不慣れ
5. 海外とのコンタクトが現場で必要

などがあげられ、プロトコル作りから本邦関係者が参画する必要があると思われる。

<Q&A>

座長(渡邊) 先生が最後の結語でおっしゃったように、海外のプロトコルでは、もしかしたら日本人を危険にさらすかもしれないという用量設定のプロトコルが組まれている。先生が最初にご努力されたように、プロトコル作成の段階で低用量設定のアームが設けられればよかったと思います。機構側の方にお答えいただければありがたいと思いますが、Babydaroneは安全性の高いプロファイルを持つ。一方、キャリブレーターのアミオダロンは日本で使われていないような高用量が使われている。ですから、アミオダロンのほうは安全性のマージンが非常に低くなっている。そこで、例えばBabydaroneは安全性がアミオダロンより高いという結果が出たとしても、その結果をどのように評価して日本で承認しようとされたのでしょうか。

小林洋一 それはわかりませんが、今、心房細動の薬物治療ではアミオダロンが海外では非常にたくさん使われていますので、それをキャリブレーターにしています。自社の薬でもありますし、そういう思惑だと思いますが、同時にこのころは注射の治験も進んでいました。注射の場合には共同ではありませんが、そちらのほうは体重を考慮するだけで、用量は6分の5の量です。海外の量をそのまま持ってきている。私たちもそれで参加して10例ほどやりましたが、そちらのほうは何

も問題がありませんでした。ですから、先ほど経口と注射でちょっと違うというお話がありました。そうなのかなという気がしました。

私が直接交渉したわけではありませんが、アミオダロンを減らしてほしいと会社に言いました。それは却下されたということです。

座長(渡邊) 非常に難しいプロトコルで、にもかかわらずリクルートもすばらしい成績ということで、パフォーマンスに敬意を表します。

座長(熊谷) 特に循環器系だと、今お示しいただいたカルベジロールなどのβブロッカーとか、アンジオテンシン変換酵素阻害薬とか、心不全に使う薬の場合、欧米と日本でかなり用量が違うものがこれから出てきそうな気がしますが、いかがでしょうか。

小林洋一 そうですね。私もそう思います。例えばβブロッカーは、欧米人の半分以下ぐらいで効き始めますので、そういう面から見ると、このカルベジロールという薬はちょっと特殊な薬ではありますが、当初からこれは少し無理ではないかと思っていました。やはり登録が進んでいない。全世界的にも進んでいないようで、叱咤激励のメールが届いています。

座長(熊谷) そういうところから、先生も声を大きくして、プロトコルの最初の段階から参加するように努力していただきたいと思います。われわれもそうしたいと思います。よろしく願いいたします。

\* \* \*

## 国際共同治験推進に資する医師への教育

Physicians must be trained for the promotion of global clinical trials



植田 真一郎

Shinichiro Ueda

琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学分野

Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, University of the Ryukyus

### はじめに

実は正直申し上げて、この領域は初心者です。今回いろいろ教わりながら、私自身が琉球大学において臨床研究全体を支援する立場で活動しています。また、私自身としては、治験ではありませんが、あるランダム化臨床試験の主任研究者として、今、全国的な臨床試験をやっているという立場です。

そういった中で、医師の教育、あるいは医学生への教育に携わる立場でもありますので、治験にある程度焦点をあてて、医師の教育というのはどのようにすればいいかを考えてみました。

### 1. 現場の医師にとっての治験

先ほど小林洋一先生から非常に立派な治験の業績を見せていただきまして、こんな話をして本当にいいのかなというところがありますが、実際に広い意味での臨床研究あるいは治験の推進におけるキーパーソンというのは、やはり医者だと思います。

しかしながら、現実の医者姿を見ていると、昭和大学はTable 1のようなことはないと思えますし、私でもありませんが、私自身も以前、病棟業務で忙しい時に、治験を教授から言われてやっていました。やらなければいけないけれども、何

か変なことを書くとまたうるさい人が来るとか、製薬会社の人がずっと待っていると、いろいろ嫌なことがありました。

しかし、医者というのは、基本的にまじめに臨床をやっている医者であればあるほど、臨床研究を自分でやってみたいという気持ちは常にあります。ただ、よくやり方がわからなくて、倫理委員会に出してみたら、並んでいる人に偉そうなことばかり言われて、「そんなことはやめたほうがいいんじゃないか」と言われる。統計のセミナーにT検定しか知らないで出てみたら、変なことばかり言われる。これは別に具体的にある先生のことを言っているわけではありません。

Table 1 現実の医師は

●A先生 病棟業務で忙しいし、治験実施には熱心になれないけど、医局で教授に言われたからしょうがない。でも治験管理室に行くとうるさいおばさんがいるから嫌だ。またARBの治験?? 臨床薬理学会? 何をやってるの?

(フィクションであり実在の人物、出来事とは関係ありません)

●B先生 臨床研究は自分でやってみたくて、倫理委員会やらなんやらめんどくさいし、倫理委員会にでたら臨床医でもない連中にこてんぱんにやられた。統計のセミナーに出てt検定のこと聞いたら髪を染めた変な先生に馬鹿にされた。別のに出たら来ているのは製薬会社のヒトばかり。

(フィクションであり実在の人物、出来事とは関係ありません)

こういった気持ちを持った現場の医者がいるということは忘れないでいただきたいと思いますが、治験には医師にとって頼まれ仕事という側面があります。つまりこの研究を分担してやっている意識をなかなか持ちにくいのです。その薬剤やプロトコルに関心が薄い場合もあります。先ほどのお話のように新薬とか、非常に困っている患者さんに使えそうな薬であれば当然関心は持ちますが、かつての高血圧薬のように、同じような種類が十何種類出てきたということだと、興味を持ちにくくなってしまいます (Table 2)。

治験実施体制とか、GCPとか、そういった診

Table 2 治験に関して言えば

- 頼まれ仕事という側面。研究分担者という意識を持ち難い。
- その薬剤やプロトコルに関心が薄い。同じような薬だとなおさら。
- 治験実施体制、GCPなど診療から離れたことを勉強する機会が無く、勉強しようと積極的には思えない。
- メリットがないという感覚。
- 「治験ビジネス」への違和感。

Table 3 治験以外の臨床研究に関して言えば

- ◆ Clinical Questionベースであり、やりたい気持ちを持つ医師は多いが、ほぼほとと臨床研究の真似事をやっているような現状。
  - 生物統計というハードル。
  - 適切な研究仮説がそもそも立てられず、研究計画どころではない。
  - 薬物の介入試験なのに臨床薬理学的感覚が欠如。
  - 研究と診療は別という認識。
  - 「研究組織」「研究全体のプロジェクトマネジメント」という意識を持ち難い。個人のたまたまヒトを対象にした研究。
  - 治験ではないのに、治験の基準で批判されたり「査定」されたりする。治験の専門家?には誤解される。

療から離れたことを勉強する機会がない。ここにいらっしゃる方は日常用語みたいに使っていますが、ある会で私が県立病院の院長に話をしたら、「GCPというのは何だ」といきなり言われたことがあります。そのように、ここにいる方が知っていることと現場の医者が常識として知っていることは、実はかなり乖離があります。現実には治験をやっていくのは、その現場の医者ですので、この辺の乖離をどうしたらいいのか。それは考えなければいけないと思います。

メリットがないという感覚もあります。こんなことを言うてはいけないのかもしれませんが、これは医局の先生などに実際に言われることがあります。また、これもこの場では非常に言いにくいのですが、いわゆる治験ビジネスという存在があります。これに対して違和感を持っている方もいます。

そういうことで、医者は治験に関して相反するとか、新薬を試験するという使命感と、こういったなんとなく距離があると感じる。正直に言って、これは現場の医師が持っているのではないかと考えています。

## 2. 治験以外の臨床研究

では、治験以外の臨床研究はどのようなのか (Table 3)。いわゆる clinical question がベースになっていますので、やりたい気持ちを持っている医師はおそらく多いと思いますが、現実の一部を除いて、細々と臨床研究の真似事をやっているような現状があります。そもそも仮説を立てることがなかなかできない。医者はこういった教育をあまり受けていません。

生物統計というのは大切ですが、これがないとだめというものではありません。しかし、これがハードルになっています。薬物の介入試験なのに、いわゆる臨床薬理学的な感覚が欠如している。用量によってどうか、そういった感覚があまりないことがあります。

また、ここが非常に重要ですが、診療と研究は

別という認識がある。研究は診療が終わってから夜遅くやるものだという認識もあります。研究組織とか、研究全体のプロジェクトをどうマネジメントしていくかという意識はなかなか持ちにくくて、個人がやっている、たまたまヒトを対象にした研究というところも、大学などの医局にいるとわかります。

治験ではないのに、治験管理室に持っていくと、治験の基準で「これはおかしい」とか、同意文書をめっちゃくちゃに批判される。また、これは臨床薬理学会で聞いたことがあります。査定されたりする。本来そういうものではないはずなのになぜか。双方のコミュニケーションがうまく取れていないところがあります。

そもそも医者が考える研究というのは非常にユニークな場所にあって、もともと医者の研究の一つは疫学研究で、いわゆるポピュレーションベースの研究、特に介入を行わないで前向きに見ていく、あるいは後ろ向きの研究というのがあります。一方、非常にソフィステートされたというか、厳しいレギュレーションも存在する治験というのがあります (Fig. 1)。

その間に医者がやる研究というのがあって、倫理委員会などで見ると、治験スタイルのプロトコ

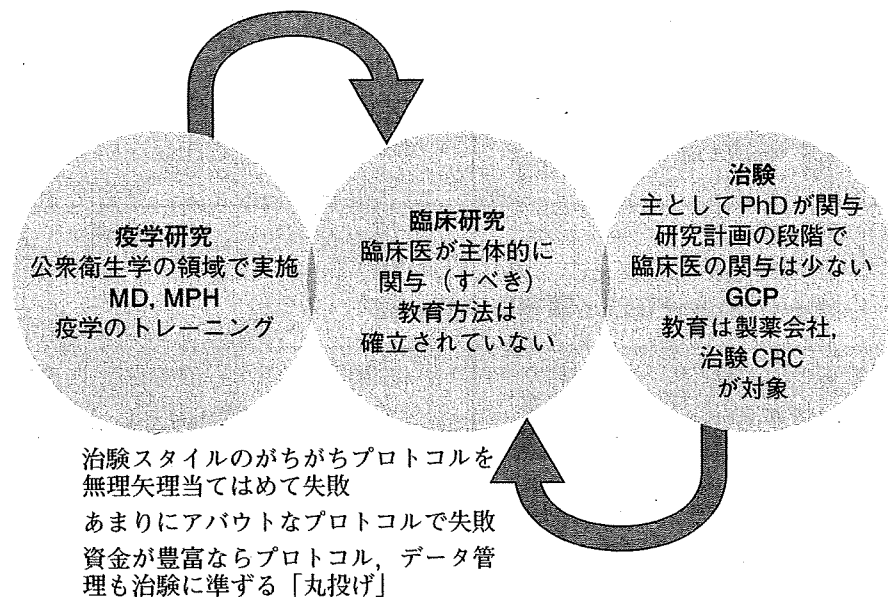
ルがなぜかコピー・アンド・ペーストで入っていて、それを無理やりやろうとする。あるいは逆に非常にアバウトなプロトコルをやる。医者がやっているといっても、実は丸投げして製薬会社に全部やってもらっているようなところもあります。実際に臨床研究をどうやったらいいのかという教育方法は、確立されていないのが現実です。

そもそも医者の場合の診療トレーニングの議論というのは、新研修医制度とか、いろいろありますが、臨床研究のトレーニングに関しての議論というのは実はあまりありません。制度もありませんし、カリキュラムもまったくありません。

まずは臨床医にとって研究は必要なのかという問題があります (Fig. 2)。沖縄というのはある意味では臨床研究の先進県みたいな部分があります。しかし、そこで言われることは、医者はまず診療のトレーニングを行うべきで、研究をしても医者としての技量には関係ない。あるいは研究をしている間に臨床から遠ざかるのはよくない。大学なんかで研究する時間があったら、現場で患者さんを診なさい。こういうことがよく言われています。もしこれが真実ならば、いったい治験はだれがやるのかということにもなってきます。

また、十何年前、私が留学する直前ぐらいに

Fig. 1 医師主導型研究のあまりにも曖昧な位置づけ



「Lancet」という雑誌に、もはやベンチワークで臨床医がPhDとCompeteする時代ではないということがはっきり書かれています。そしてある程度の臨床研究なら臨床医としてやっていく上で重要であろうということは、「Lancet」にも書かれています。しかし、依然としてこういう意見もあることは事実だと思います。

臨床医のキャリアパスと言えるかどうかわかりませんが、例えば一つの例として、研修医の後医局に入る。大学院にすぐ入る場合もありますし、少し後で入る場合もありますが、大学院に入って基礎研究をする。そして米国で基礎研究をやる。その後は、医局にポストがなければ市中病院のローテートで診療を行う。たまたまその時に治験があれば、やることもあるかもしれません。もし大学病院にポストがあれば、基礎研究を続ける。あるいは治験があるかもしれません。これは、私がかつていた循環器内科の一つのパターンでした。では、どこで治験を勉強するのか。どこで臨床研究を勉強するのか。これには非常に疑問を持

ちます (Fig. 3)。

私自身はたまたま幸か不幸か、研修医の1年目の終わりごろに、石崎高志大先生の『臨床薬理学レクチャー』という本に出合ってしまったので、その後基礎研究をまったくすることなく留学して、今こういう仕事をしていますが、これは非常に稀な例です。おそらくそんなに多くはないと思います (Fig. 4)。

もちろん臨床試験をやらない医者もおそらくいると思います。これはこれで別にいいわけですが、臨床試験に分担研究者として参加する医者もいます。治験をきちんとやる医者もいます。あるいはこれは少なくなりますが、臨床試験を主任研究者として指揮する医者も当然出てきます (Fig. 5)。ただ、大事なところは、臨床研究というのは、診療か研究かの二元論として議論すべきものではなくて、おそらく診療の中に存在するもので、本来、臨床研究に関する教育は、あらゆる医師に必要であると思います。

こういった基盤的な教育がないといけない。国

Fig. 2 まずは臨床医にとって研究は必要か？という問題に立ち返る必要がある

- 医師はまず診療のトレーニングを行うべきで、研究をしても医師としての技量には関係ない
- 研究をしているあいだ臨床から遠ざかるのはよくない
- 大学（病院）なんかで研究をする時間があつたら、現場で患者さんをみなさい
- もはやベンチワークで臨床医がPhDとCompeteする時代ではない (Lancet 1991頃の総説)


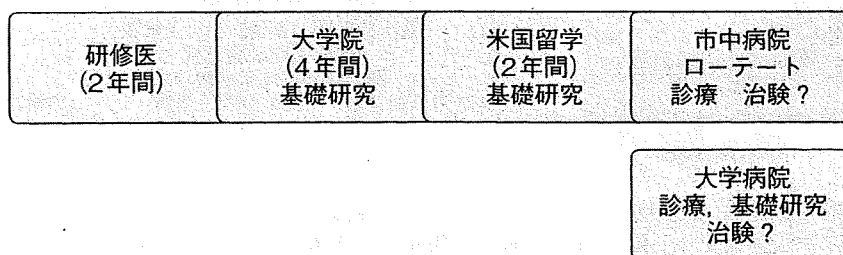


Fig. 3 臨床医のキャリアパス？-1





際共同治験まで達するためには、基盤的な臨床研究に関する教育が必要ではないかと考えています。

### 3. 医師の教育に関する現状と問題点

先ほど言ったように、カリキュラムが存在しない。あるいは教えられる人が医局にはなかなかいない。こういった場所にはいるかもしれませんが、なかなか医局にはいません。だいたいこういう講

義は退屈で眠くなります。だいたいみんな妄想の世界に入っていきます (Table 4)。

また、こういったセミナーなどを見てみると、治験が悪いわけではないんですが、偏りすぎていると拒否反応を持つ医者もいます。昨今、医師不足、大学病院でも救急部の閉鎖とか、そういったとんでもない状況があるので、研究どころではないというのも正直あるのではないかという気がします。

私自身がやっていることを少しお話しすると、

Fig. 4 臨床医のキャリアパス?-2

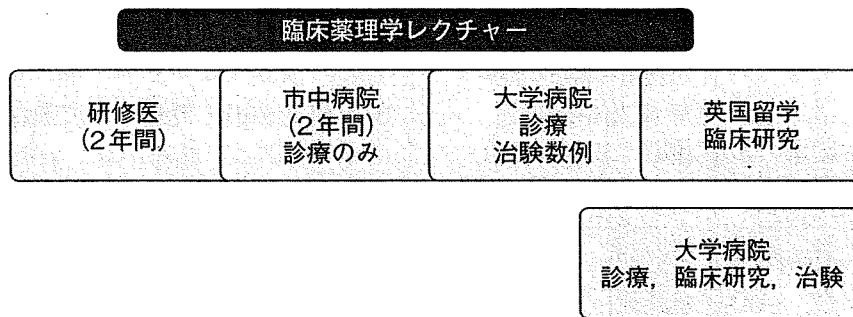
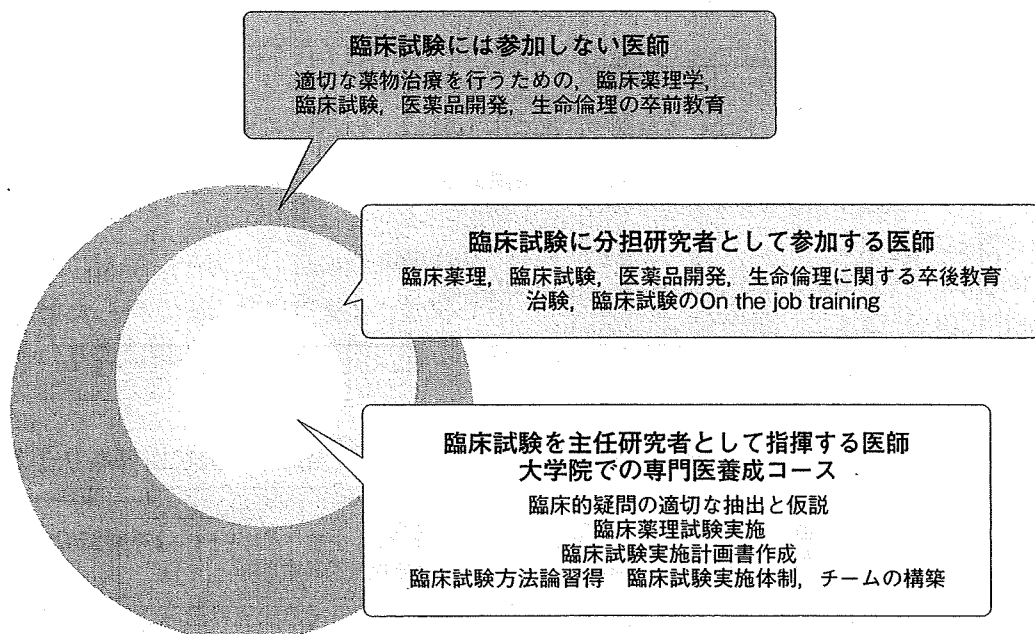


Fig. 5 臨床試験と医師のかかわり



臨床研究は、診療か研究かの二元論として議論すべきものではなく、診療のなかに存在する。臨床研究に関する教育は、本来あらゆる医師に必要である。

Table 4 医師の教育に関する現状と問題点

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臨床研究全体に関する教育システム、カリキュラムが存在しない。</li> <li>● そもそも自分できちんとした臨床研究を実施している医師が少なく、臨床家として教えられる人材が少ない。</li> <li>● GCPなど治験の総論だけの講義(座学)は退屈で頭にはいついていない。開始後20分で妄想の世界。</li> <li>● 自分のClinical Question basedであれば臨床研究そのものをやりたい医師は多い。しかし臨床試験セミナーなどが治験、生物統計に偏り過ぎ、一般の医師には違和感があり、高価。現場での実践的な研修ができない。</li> <li>● それどころではない状況(医師不足など)。</li> </ul>
---

Table 5 ある沖縄県の基幹病院における卒後臨床研究レクチャー

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 対象は研修医から医長、部長クラスまで</li> <li>● 臨床研究の経験なし 治験の経験なし でも臨床研究をやりたい 学位などにはさほど興味はない</li> <li>● いわゆる医局からの派遣ではない医師</li> <li>● 文部科学省医療人GPのプログラムとして無料で実施</li> </ul>
---

Table 6 カリキュラムの例

<p>◆臨床研究の結果を診療へ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● まずは自分の頭で考えることができる</li> <li>● 臨床研究論文の結果を正しく読めるようにする</li> <li>● 臨床研究論文の意義を理解する</li> </ul> <p>◆臨床研究をやってみよう!</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Clinical Questionを研究仮説にできる</li> <li>● 仮説からPECOの設定と研究デザインを決める</li> <li>● 詳細なPECOとアウトカムの評価方を決める。そのとき発生するバイアスと交絡因子を理解する</li> <li>● 研究の社会的側面を理解する</li> </ul>
---

私は文科省の医療人GPの臨床研究人材育成という教育グラントをいただいて、今やっています (Table 5)。最初は、ある意味で高邁な理想を掲げてやっていたのですが、現実に沖縄の基幹病院などでのそういった教育というのは、基盤の部分から相当やらないといけない。ただ、非常にやる気はあります。しかし経験がない。いわゆる医局には属していない。臨床医としてはかなり経験もあって、習熟しているという方たちがいます。

私の場合は臨床研究をやってみようというプログラムもありますが、まず臨床研究論文の結果をきちんと読みましょうということから始めています (Table 6)。

最初にやったことは、これはある本からの抜粋ですが、例えば「日経新聞の読者は就職の内定率が高い」という新聞記事があります。これがいかに嘘であるかということをいろいろディスカッションする。要するに因果関係というのはそう簡単には証明できないということをお話ししました (Table 7)。

例えばFig. 6のようなあやしいデータが出ています。利尿薬使用の増加が増えると腎不全が増えるというようなグラフが出ていますが、これがいかにいい加減なものか。そういうことを見抜くようなお話をします。これは初歩としては非常に大事です。

後は、いろいろな臨床研究がある中で、治験とはいったい何なのか。あるいはわれわれが日常的にやる研究は何なのか。プラグマティックな臨床研究と治験の違いは何か。本当に患者さんに治療を提供するまでには、どういった研究が必要なのか。こういった中で、治験はこういう研究である

Table 7 因果関係あり??

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 朝食を食べない子供は運動能力が低く、学習態度が悪い</li> <li>● 日経新聞の読者は就職の内定率が高い</li> <li>● 高校時代に数学を勉強していたひとは年収が高い</li> </ul>
--

というところを教えないと、なかなかわかっていただけません。Fig. 7はその時に使った図です。

臨床研究をやりたい気持ちは非常に持っている方に、臨床研究をやってみようという時に、もちろん治験というのも一つのいいトレーニングになると思います。しかし、彼らのモチベーションをある程度維持するためには、こういった基礎的な臨床研究の骨格のようなものを教えることが大事ではないかと考えています (Table 6)。

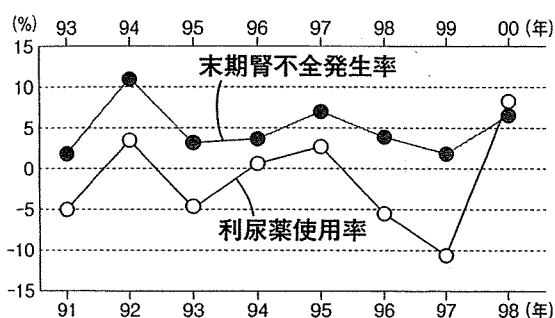
要するに臨床研究とは必ずしもガチガチのRCTを意味しない。clinical questionにはいろいろな現実的なデザインの研究がある。入口、つまりどんな患者さんでどういうアウトカムを見たいのか。あるいはバイアスとは何なのか。こういっ

たことを知ることは、決して治験の推進にも無駄にはならないと思っています (Table 8)。

実はちょうど同じ医療人GPを取っている慈恵会医科大学が、「プライマリーケアでの臨床研究者の育成」というテーマを掲げていますので、今年2009年3月に今言ったようなワークショップをいたします。

さらにその上というか、臨床試験のことをきちんとやるような人材というのはどういうことかを考えると、臨床薬理学の教育というのは非常に重要になってきます。先ほどから話が出ている薬物動態や力学、あるいは用量がどうか、そういった話にしても、臨床薬理学の基礎ということを感じ覚として持っていないと、理解しにくいのではな

Fig. 6 利尿薬使用の増加は腎不全を増加させる？

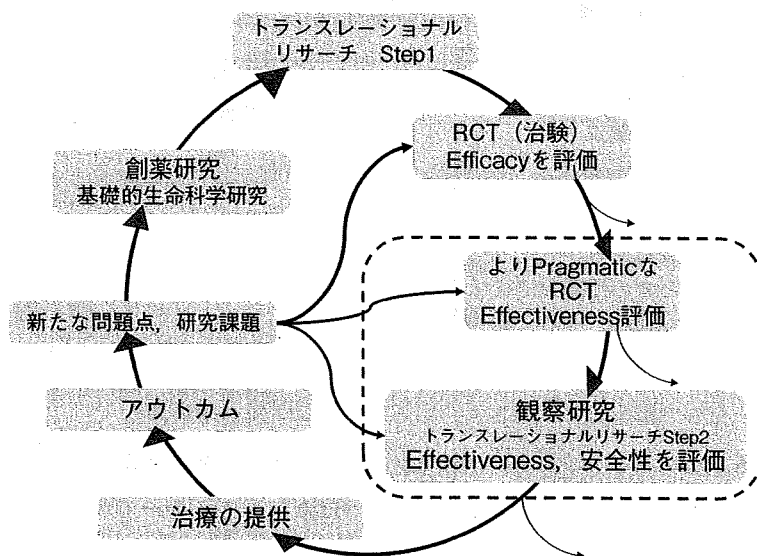


出典: Hawkins RG, Houston MC. Is population - wide diuretic use directly associated with the incidence of end - stage renal disease in the United States? A hypothesis. *Am J Hypertens.* 2005 Jun; 18(6): 744-9.

Table 8 プラグマティックな臨床研究の実施のための教育

- 臨床研究とはかならずしもガチガチのRCTを意味せず、Clinical Questionをベースに現実的なデザインを考える
- 入り口と出口が大切
- バイアスと交絡因子の把握
- 実現性や外的妥当性

Fig. 7 いろいろな臨床研究の役割



いかと思います (Fig. 8).

最近レニン・インヒビターという新しい薬剤が、フェーズI、フェーズIIを通して承認されていきました。

もしきちんとした診療のトレーニングを受けて、臨床薬理学のトレーニングを受けていれば、こういった心不全患者でのACE阻害薬、β遮断

薬の次にこのレニン阻害薬は使えるかもしれない。しかし、用量はどうするのか。これはrate-limiting stepだから、ほかの抑制薬よりも期待できるかもしれない (Table 9)。

あるいは糖尿病性腎症で国際共同治験が行われましたが、こういった時はどれぐらい使えばいいのか。今までの日本と欧米の用量が違ったという

Fig. 8 教育の目標や養成する人材像のニーズ

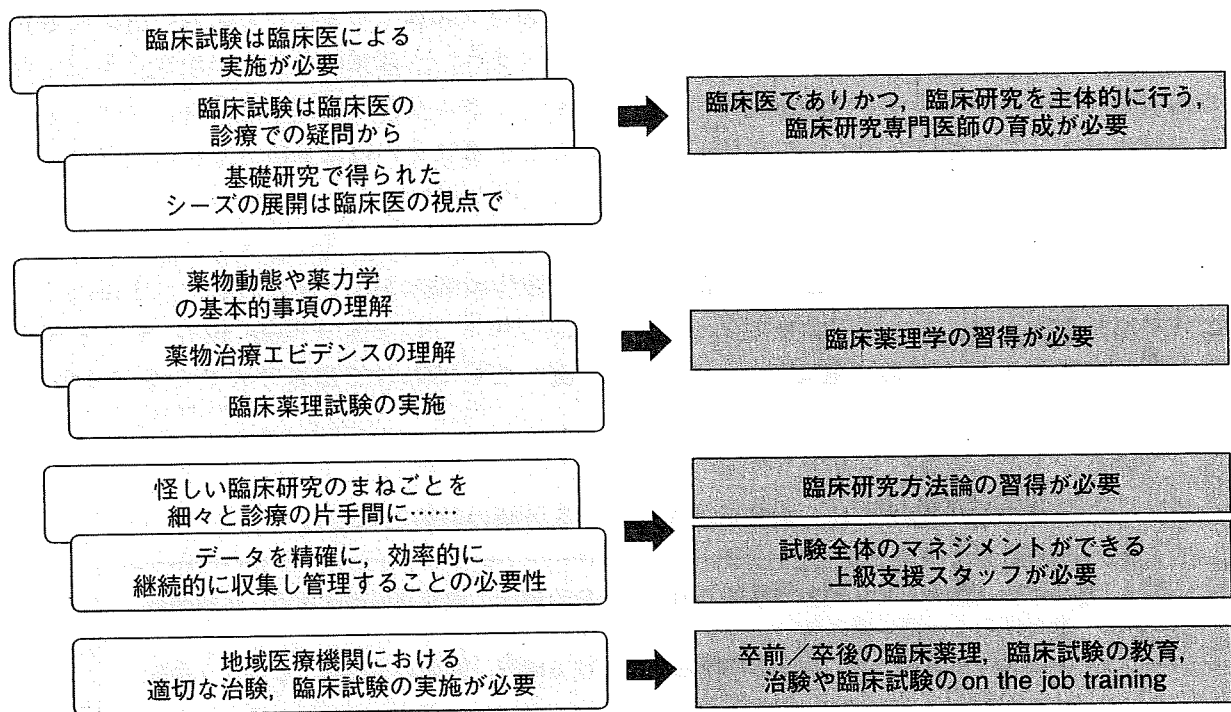


Table 9 初期の診療および臨床薬理トレーニングを受けていれば

- 心不全患者でのACE阻害薬、β遮断薬の次の薬剤になるかも？しかし用量は？
- レニン阻害薬はレニン-アンジオテンシン系のrate-limiting stepを阻害できる
- 糖尿病性腎症でのレニン-アンジオテンシン系阻害薬併用療法？そのときの用量は？
- 高血圧患者における適切な併用療法は？適切な利尿薬の用量は？
- これまでのレニン-アンジオテンシン系阻害薬は欧米と日本で用量が一部異なる。日本人、あるいはアジアでの用量は？
- (適切なバイオマーカーは？)
- (適切なアウトカム研究のデザインは？)

ところから、アジアの用量はどれぐらいなのか、こういった感覚も当然出てきます。もっとアドバンスになると、適切なアウトカムを見るためのデザインはどうしたらいいのか、バイオマーカーは何を使えば評価できるのか、ある程度の診療と臨床薬理に関するトレーニングを受けていれば、このようなかたちの感覚が芽生えてきますから、治験の時も関心を持つということになります。

#### 4. 治験活性化に資する医師の教育

今まで話してきたことをまとめますと (Table 10)、基本的には臨床医としての習熟が必須です。これは内科治療学の教育ということにもなりますし、生物統計学を重要視しすぎないことは非常に重要だと思います。ただ、臨床医としての現在の薬物治療における限界、あるいは問題点を認識できるような教育というのは、治験を推進するということに関してもおそらく非常に重要であって、

こういった用量設定、薬物動態のセンス、知識というよりも感覚を持つための教育が非常に重要ではないかと思います。

その上で、臨床試験や臨床研究全体の研究の中で、どういう治験に意味があるのかということをも正確に認識する。基本的にはOJTをやらないといけない。これは診療のトレーニングと同じです。

実は依頼者の方、ほかに治験にかかわる方すべてが教育を受けるべきだと思います。広義の医療従事者という自覚が必要です。われわれは患者さんという顧客のもとにいる広義の医療従事者である。そういう自覚のない人がかなり多いと思います。これは非常に重要な部分だと思います。もちろん医者はその自覚を持っていなければいけません (Table 11)。

琉球大学では、現在、後期研修の中にこういった臨床研究のトレーニングコースを組み込んだものを作っています (Table 12)。まだきちんと稼働しているわけではありませんが、今年2008年

Table 10 治験活性化に資する医師の教育とは？-1

<p>◆まず臨床医としての習熟が必要であり、内科治療学の教育が必須である。生物統計などはごく一部に過ぎない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●まず臨床医としての現在の薬物治療における限界、問題点を認識できるような教育が必要</li> <li>●そのためには治療における用量設定、薬物動態、ヒト薬理学の重要性など臨床薬理的センスを持つための教育が必要</li> <li>●その上で臨床試験全般に関する教育が必要。安全性の確保、倫理、内的小および外的妥当性など</li> </ul> <p>◆治験に限らず、臨床研究全般を学び、そのなかで治験の意味を正確に認識する必要がある</p> <p>◆臨床研究や治験への従事は必須である。これは診療のトレーニングと同じである</p>
--

Table 11 治験活性化に資する医師の教育とは？-2

<ul style="list-style-type: none"> <li>●必要な臨床研究実施体制を理解することは重要だが、突き詰めると違和感をもってしまうこともある。</li> <li>●依頼者側や治験に関わる人々も教育を受けるべき。広義の医療従事者という自覚が希薄な場合が少なくない。</li> </ul>
---

度にプログラムを作って、2009年度からこれを実施します。本当にやりたいことをやれるというトレーニングもこれからやりましょうというプログラムを作っています。

国際共同治験という言葉が出てこなくて申し訳ありませんが、治験を含む臨床研究をきちんと実施できる人材を育てなくてははいけない。そのためには、clinical question, 既存の治療の見直しの必要性が認識できるとか、新薬をどのように患者

さんに使いたいとか、こういったクリニカルのトレーニングと、臨床薬理学的思考、あるいは感覚のトレーニング、あるいは臨床研究のトレーニング、あるいは自身で研究を立案するトレーニングが必要になります。理想をいえば、こういった能力があれば、おそらく国際共同治験に資することのできる医者になれるのではないかと考えています (Fig. 9)。以上です。ご清聴ありがとうございました。

Table 12 琉球大学のとりくみ

臨床研究医育成コース

専門医としての診療能力と臨床研究実施能力を涵養

診療をしながら片手間に実験室でPhDのまねごとをするものではありません。これからの専門医は、診療上の疑問を解くために、医師にしか出来ない、医師であればこそ行うべき臨床研究を、独立して行える能力が必要になります。

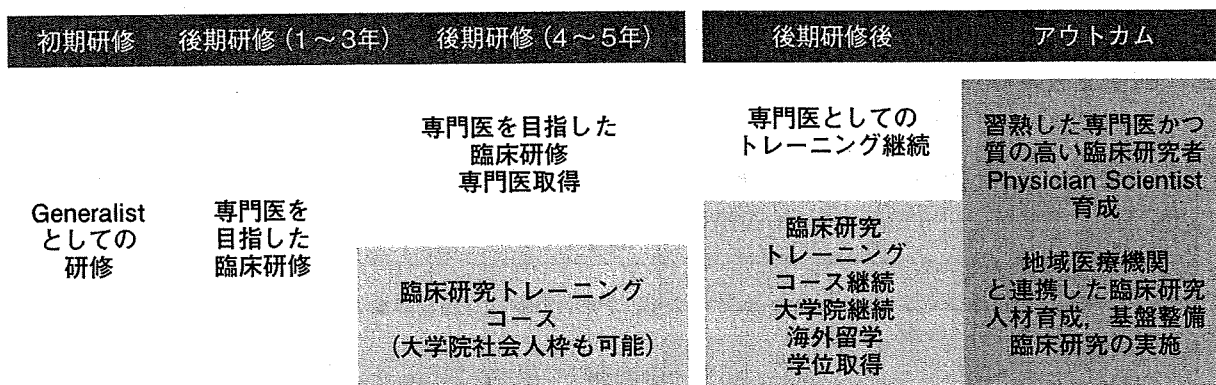
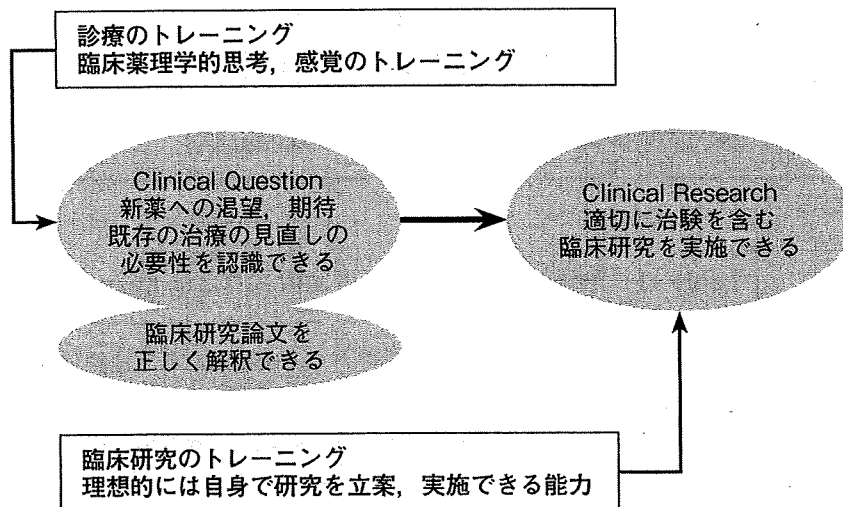


Fig. 9 臨床研究に関する医師の教育



## &lt;Q&amp;A&gt;

座長（渡邊） 医師にとって、臨床試験をする時の基礎的な教育というのは非常に重要だと思いますが、その点については、今小林真一先生が厚生労働省の班研究の主任研究者としていろいろなプログラムをお考えになっていらっしゃいます。小林先生のほうから何かコメントがございますか。

小林真一 二週間前に沖縄に行かせていただいて、沖縄でコーディネーターの研修をしてまいりました。今渡邊裕司先生が言われたとおり、あるいは植田真一郎先生が言われたとおりで、医者教育をしないといけない。植田先生のところは後期研修のところコースとしてやろうとしているようですね。

今われわれが考えているのは、日本医学会長の高久史麿先生、また、専門医を認定する専門医制評価認定機構の池田康夫先生にご了解をいただいで始めようとしております。現在、医者というのは卒業して初期研修を二年やります。それから後期研修をやって専門医をめざす。その専門医取得の課程の中に、臨床研究を適切に実施できる医師を養成するための勉強を入れよう。それをやらない人は、専門医になれない。

その結果、日本で専門医になった医師は臨床研究の基礎はわかっている。そういう教育を受けているとなります。今そのシステム作りを進めているところです。今医者のほうも頑張っていますので、企業のほうも是非その辺の教育を頑張りたいと思います。

\* \* \*

# 国際共同開発 — 企業の立場から

Global simultaneous development — From an industry point of view



稲津 水穂\* 田中 則之

Mizuho Inazu Noriyuki Tanaka

ノバルティスファーマ株式会社臨床開発統括部

Development Division, Clinical Development, Novartis Pharma K.K.

## はじめに

本日このような機会を与えてくださった内田英二先生をはじめ関係の先生方に厚く御礼申し上げます。私のプレゼンテーションは、企業の立場から国際共同開発のことを私たちの経験をもとに少しお話しさせていただきたいと思います。

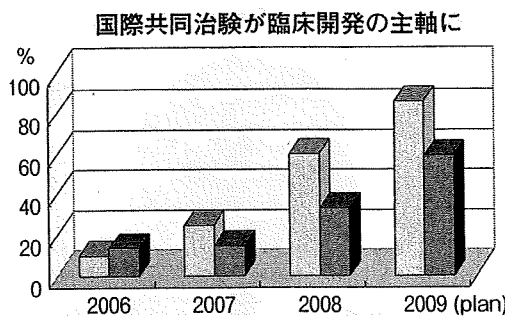
## 1. 医薬品開発の現状

Fig. 1は、私どもノバルティスの国際共同治験の実績です。過去3年間と2009年に計画されている国際共同治験の数です。左がその年に開始した国際共同治験、右は前年から動いているものを

累積のパーセンテージで示しています。2008年は、新しくスタートする治験の6割ぐらいが国際共同治験、2009年はおそらく80%を超えるぐらいが国際共同治験として動いていくだろうと思っています。ただ、このグラフでは抗癌剤領域は除いています。抗癌剤領域を入れると、おそらくもっと高いパーセンテージになってくるのだろうと思います。

実際に私どもの製品のポートフォリオを見てみると、必ずしも国際共同治験、国際共同開発に入れるものばかりではありません (Fig. 2)。海外ですでに承認済みで、日本でも開発しなければいけない製品も残っていますし、少しフェーズがずれている製品、早期から一緒にできる製品もあります。こういう製品をミックスしたかたちで開発

Fig. 1 医薬品開発の急速な変化



■ 開始した国際共同治験数 (%) ■ 実施中の国際共同治験数 (%)

注：抗がん剤領域は除く

社内データ

\* 写真と筆頭著者は、発表者。



を進めています。いくらがんばっても、100%国際共同治験を実施することにはなかなかならないだろうと思います。過去の遺産というか、こういう開発候補品を解消した後でない、そういう時代にはなっていないだろうと考えています。

今のわれわれの臨床開発の状況というのは、非常に多様性が出てきています。開発のオプション、というのは一つではなくて、今後はかなりいろいろなオプションが考えられます。ただ、大事な点は、開発計画を立案するときに柔軟性を持たせることと、最終的に選んだ開発の計画が最適であるということです (Fig. 3)。

どういう面で最適かと言いますと、科学的、倫理的、メーカーですから経済的にも最適化が必要です。この三つの意味で最適化したプログラムを作らなければいけないだろうと考えています。このように書いても実際はなかなか難しいのですが、これを常に考えていかなければいけない。ま

た、日本だけのことを考えるのではなくて、他地域のことも考慮したものでないといけないと思います。

## 2. 国際共同開発の課題

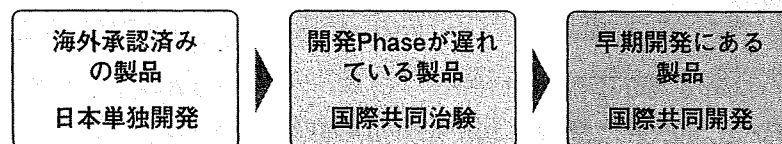
実際にわれわれが考えなければいけないこと、明確にしなければいけないこと、あるいは改善しなければいけないことについてお話ししたいと思います (Table 1)。

最初に黒川達夫先生からお話がありましたが、過去20年くらいでいろいろなハーモナイゼーションが起こり、その後治験の活性化、国際共同治験に関する基本的な考え方が出るなど、いろいろな体制や法的な整備がされて、今われわれが国際共同治験をできる状態になったと考えます。

ただ、現状では、国内の治験であっても、われわれが持っている課題というのはたくさんありま

Fig. 2 医薬品開発の現状は……

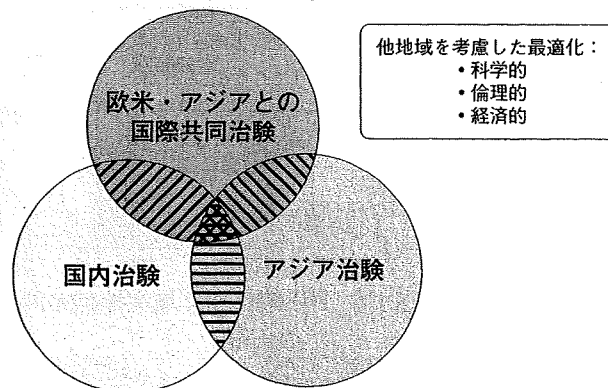
◆現状の開発品ポートフォリオは、種々の開発ステージの製品が混在している



◆過去の遺産を解消し、国際共同開発へ移行

Fig. 3 臨床開発のオプションの多様化

開発オプションの柔軟性と最適化が必要



す。医療機関のインフラの問題、患者の集約性、治験の経済性、治験に対する理解や取り組みの問題などは、国際共同治験だけでなく、今の国内の治験でも存在する問題です。国際共同開発、あるいは国際共同治験ということになると、なおさら強調される問題もたくさん出てくるのではないかと考えています。

フィッシュボーンで課題を示しています (Fig. 4)。たくさん問題があると言いたいわけではなくて、われわれはいろいろなことを考えなければい

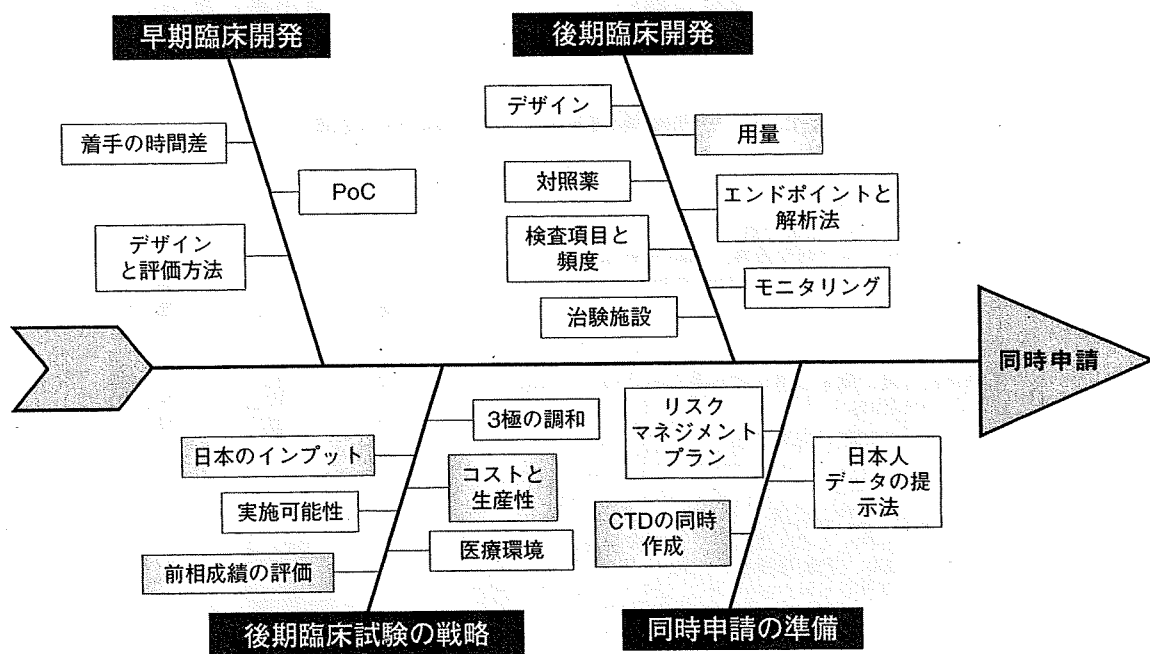
けないということをご理解いただきたくて、この図を作りました。

臨床のステージとしては、早期臨床開発、フェーズ II b以降の後期臨床開発がありますが、この二つの間には後期臨床試験の戦略を作る期間がありますし、後期のフェーズ III が終われば申請を考えて申請の準備をするという四つのステージがあります。ドラッグラグをなくすために、同時申請をめざすのであれば、まずは入口での着手の時間差を解消しなければ、キャッチアップするの

Table 1 国際共同開発の課題

<b>国際共同開発の課題</b> ■ 特々な課題 ■ 強調される課題
<b>治験に共通する課題</b> ■ 医療機関のインフラ ■ 患者の集約性と治験の経済性 ■ 治験に対する理解と取り組み
■ 非臨床試験のハーモナイゼーション (1980年代から) ■ 臨床試験のハーモナイゼーション (1990年代から) ■ 治験活性化計画 ■ 国際共同治験に関する基本的な考え方 (2007年)

Fig. 4 国際共同開発の課題



はなかなか難しいことになります。

ですから、ここは各社いろいろなことを考えていらっしやると思います。例えばヘッド・トゥ・ヘッドで、ワンプロトコルでコーカシアンと日本人を組み入れた試験を実施する、ワンプロトコル・ツーサイト、欧米と日本で行うというオプションもあるかと思いますが、いろいろなかたちで開発着手の差を詰めようとしていると思います。

全部はお話しできませんので、この中でいくつかのポイントに絞って、実際の私どもがやってきたことをお話ししようかと思います。

まず早期臨床開発からの結果を評価して、国際共同開発に移行する場合、各メーカーは、第I相試験のPKのデータを海外のデータと比較したり、あるいはICH-E5のガイドラインにある内的、外的な要因を検討し、それらを総合的に判断して、大きな問題・差がない場合は、共同開発への参加を考えていらっしやるのではないかと思います (Fig. 5)。

簡単にディシジョンツリーで書いてしまうと、欧米人との ethnicity があるかどうか。なければ国際共同のフェーズIIに参加しよう。もしあって、調整もなかなか難しいという場合には、アジアを考えよう。皆さんこういうディシジョンツリーを書いて、治験の計画を作っていらっしやると思

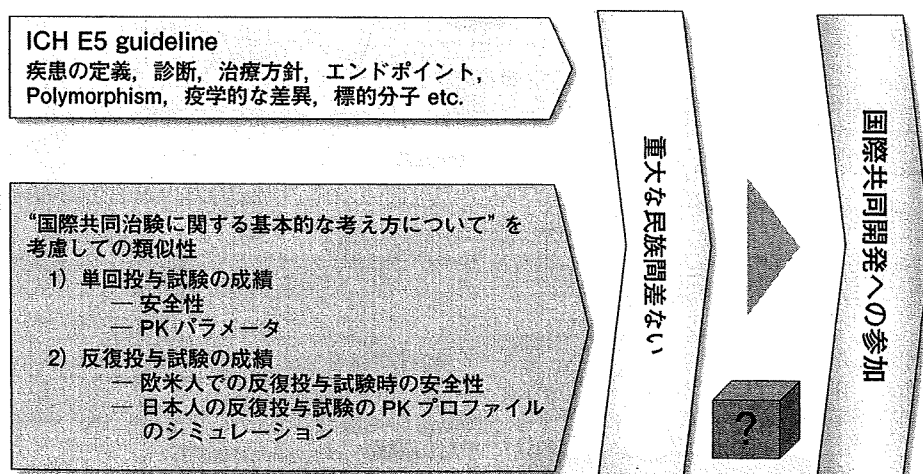
ます。ただ、実際にはこれほど単純ではなくて、実際にどういう開発のオプションを取るかというのは、実施上のいろいろなハードルが一番大きく作用していて、それによって欧米との国際共同治験あるいは、アジアの治験に入るかが決定されると思います。

先ほど来、日本からプロトコルに対してインプットしなければいけないという意見がありました。私も同感です。治験のプロトコルを作成する責任のあるメーカーとしては、それをきちんとやらなければいけないと考えています。皆さんご存じのフェーズIから始まって、II b、IIIとありますが、フェーズI後の proof of concept といわれるようなヒトでのある程度の薬理効果を証明するような試験結果が出たときに、ここで日本がきちんとしたインプットをしなければいけない。ここが最大のポイントであると考えています。

この時点で海外にいろいろなことをインプットして、用量設定試験、あるいはIII相試験のプロトコルや戦略をきちんと作り上げる。これがないと、実施できないプロトコルを作ってしまうことになると思います。

では、実際の例をお話ししたいと思います。この試験は、併用薬の承認用量は日本と欧米でさほど大きな違いはありませんが、実際に通常用量として使われている用量が極端に違う。そういう場

Fig. 5 早期臨床開発からの類似性の評価



合、どうやって被験者の安全性を担保するのが課題になります (Fig. 6).

上が最初のプロトコルです。海外の通常用量の併用薬に被験薬をアドオンするという試験ですが、このまま日本でやろうとすると、ほとんど治験は進みません。そこで日本では併用薬のこの下の用量をオープンラベルの観察期に加え、被験者の忍容性を確認した上で用量を上げて、この試験に入らせていただく方法をとりました。これは一つの例ですが、こういうかたちで被験者の忍容性を見ながら治験を進める。これも一つの解決法と考えます。

### 3. コストと生産性の問題

われわれメーカーが直面する、海外の国際共同治験に日本が参加できるか否かの課題ですが、生臭いお話で恐縮ですが、日本でのコストの問題や生産性の問題が企業内では大きな議論になります。

Fig. 7は社内のデータですが、縦軸に生産性を取って、横軸にコストを取っています。コストは1人あたりの患者さんの平均コスト、生産性はモニターが患者さんの何ビットを担当できるかと

Fig. 6 被験者の安全性；対照薬／併用薬の用量

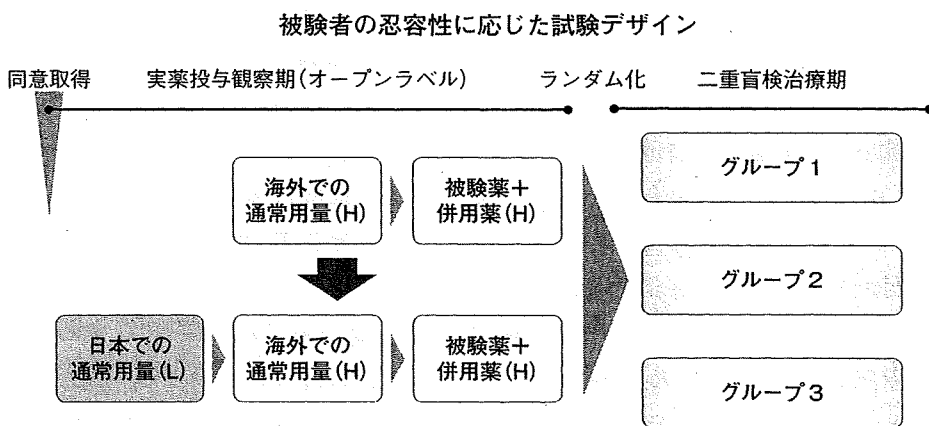
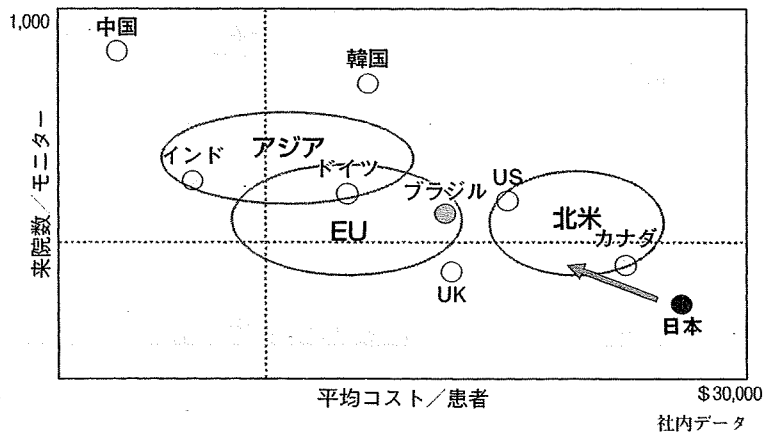


Fig. 7 国際共同開発の実施上の課題；コストと生産性



- 経済性のみを追求すると先進国の治験空洞化の可能性
- 製薬企業だけでは解決できない問題
- 全ての治験関係者が改善に取り組む課題