

国際共同治験推進会議

in Beppu

— 推進に向けて現場は何をすべきか —

平成19年1月13日(土) 13:00~18:00
別府 B-Con Plaza 国際会議室

実行委員長 **大橋 京一**
大分大学医学部臨床薬理学
大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

主催 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター
後援 大分大学, 大分大学医学部附属病院
日本医師会地域治験ネットワーク事業(課題番号:CCT-NW-1807)
日本臨床薬理学会, 日本製薬工業協会

事務局: 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
TEL 097-586-6114 FAX 097-586-6117

国際共同治験推進会議 in Beppu プログラム

実行委員・講師紹介	185
開会挨拶	大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 大橋 京一 190

第1部 国際共同治験の現状と問題点 13:00～

司会：小林 真一（聖マリアンナ医科大学薬理学）
渡邊 裕司（浜松医科大学医学部臨床薬理学）

医療機関の立場から	昭和大学病院臨床試験支援センター	内田 英二	191
責任医師の立場から(1)	岩手医科大学医学部救急医学	遠藤 重厚	198
責任医師の立場から(2)	愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科	野元 正弘	212
依頼者側の立場から	三共株式会社医薬開発本部アジア開発室	齋藤 宏暢	218
審査の立場から	独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部	佐藤 淳子	229
追加発言(1)：小児科領域の現状と取り組み	国立成育医療センター病院治験管理室	中村 秀文	237
追加発言(2)：グローバル大規模スタディに日本が参加できない現状と対策	三洋骨研おかもと内科	岡本 純明	247

第2部 韓国、中国の実情について 15:30～

司会：上村 尚人（大分大学医学部創薬育薬医学）
熊谷 雄治（北里大学東病院臨床治験管理センター）

Global clinical trials in Korea	Clinical Trials Center, Yonsei University Health System	Min Soo Park	259
Global clinical trials in China	— Antihypertension drug : Phase I clinical trials in China —		
	Clinical Pharmacological Research Center, Peking Union Medical College Hospital	Pei Hu	262

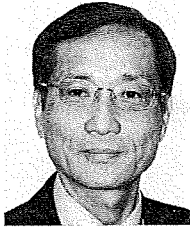
第3部 総合討論 問題点をどう克服すべきか 16:45～

司会：岩崎 甫（グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部）
大橋 京一（大分大学医学部附属病院臨床薬理センター）

Global study の実際	グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部	岩崎 甫	263
総合討論			272

協賛団体一覧			282
--------	--	--	-----

実行委員



実行委員長
大橋 京一
(Kyoichi Ohashi)

大分大学医学部臨床薬理学教授，附属病院臨床薬理センター長
日本臨床薬理学会理事
1974年 群馬大学医学部卒業
1977年 英国ロンドン大学 St. Bartholomew's Medical College 留学
1988年 自治医科大学臨床薬理学助教授
1993年 浜松医科大学臨床薬理学教授
1999年 浜松医科大学附属病院治験支援センター長
2005年 大分大学医学部臨床薬理学教授・附属病院臨床薬理センター長



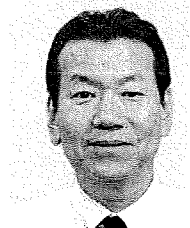
岩崎 甫
(Masaru Iwasaki)

グラクソ・スミスクライン(株)取締役 開発本部本部長
欧州製薬企業団体連合会 (EFPIA) 技術委員会委員長
1973年 東京大学医学部医学科卒業
東京大学附属病院第2外科入局
1983年 山梨医科大学第2外科へ移動
1993年 ヘキストジャパン(株)入社，臨床開発に従事
2005年 グラクソ・スミスクライン(株)取締役 開発本部本部長



上村 尚人
(Naoto Uemura)

大分大学医学部創薬育薬医学准教授
1991年 大分医科大学医学部卒業
1998年 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) 臨床薬理フェロー
2001年 UCSF精神科ラングリーポーター研究所臨床精神薬理研究部助教授級研究員
2004年 米国メルク社メルク研究所臨床薬理部臨床研究アソシエートディレクター
2006年 大分大学医学部創薬育薬医学助教授



内田 英二
(Eiji Uchida)

昭和大学医学部第二薬理学教授，昭和大学病院臨床試験支援センター長
日本臨床薬理学会理事，危機管理システム研究学会常任理事
1980年 昭和大学医学部卒業
1981年 米国ペンシルヴァニア大学医学部薬理学教室留学
1987年 昭和大学医学部第二薬理学講師
1989年 オランダ国ライデン大学病院 Centre for Human Drug Research 留学
1993年 昭和大学医学部第二薬理学助教授
2002年 昭和大学医学部第二薬理学教授，昭和大学病院臨床試験支援センター長



熊谷 雄治
(Yuji Kumagai)

北里大学医学部薬理学准教授，東病院臨床治験管理センター臨床薬理試験研究室長

- 1985年 大分医科大学医学部卒業
- 1991年 米国ミネソタ大学医学部時間生物学教室留学
- 1993年 自治医科大学臨床薬理学講師
- 1998年 北里大学東病院臨床治験管理センター臨床薬理試験研究室長
- 1999年 北里大学医学部薬理学診療助教授
- 2006年 北里大学医学部薬理学助教授



小手川 勤
(Tsutomu Kotegawa)

大分大学医学部臨床薬理学准教授

- 1986年 大分医科大学医学部卒業
- 1994年 大分医科大学臨床薬理学助手
- 1997年 米国タフツ大学薬理学教室留学
- 2001年 大分医科大学附属病院臨床薬理センター助教授
- 2005年 大分大学医学部臨床薬理学助教授
- 2007年 大分大学医学部臨床薬理学准教授



小林 真一
(Shinichi Kobayashi)

聖マリアンナ医科大学薬理学教授，病院治験管理室長

日本臨床薬理学会理事長

- 1975年 昭和大学医学部卒業
- 1980年 米国ニュージャージー州立医科歯科大学医学部薬理学教室留学
- 1987年 昭和大学医学部第一薬理学助教授
英国ロンドン大学RPMS, Hammersmith Hospital 臨床薬理学教室留学
- 1988年 昭和大学医学部第二薬理学助教授
- 1993年 聖マリアンナ医科大学薬理学主任教授
- 1996年 聖マリアンナ医科大学病院治験管理室長



野元 正弘
(Masahiro Nomoto)

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科教授

愛媛大学病院創薬・育薬センター長，創薬治療内科・神経内科長

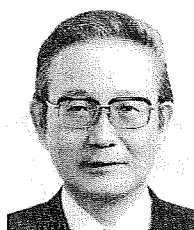
- 1977年 群馬大学医学部卒業
- 1984年 英国 King's College Hospital 留学
- 1990年 鹿児島大学医学部薬理学助教授，第3内科兼任講師
- 2001年 愛媛大学医学部臨床薬理学教授
- 2002年 愛媛大学病院創薬・育薬センター長
- 2004年 愛媛大学病院創薬治療内科・神経内科長
- 2006年 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科教授



渡邊 裕司
(Hiroshi Watanabe)

浜松医科大学医学部臨床薬理学教授，臨床薬理内科教授
附属病院臨床研究管理センター長
日本臨床薬理学会監事

- 1983年 北海道大学医学部卒業
- 1989年 独国デュッセルドルフ大学循環生理学研究所留学
- 1994年 浜松医科大学医学部第三内科循環器内科分野助手
- 1998年 浜松医科大学医学部臨床薬理学助教授
- 2005年 浜松医科大学医学部臨床薬理学教授
- 2006年 浜松医科大学附属病院臨床研究管理センター長

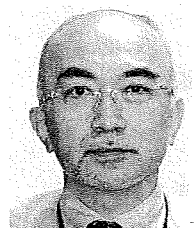


顧問
中野 重行
(Shigeyuki Nakano)

大分大学医学部創薬育薬医学教授，国際医療福祉大学大学院教授
日本臨床薬理学会理事，日本臨床精神神経薬理学会理事
CRC 連絡協議会代表世話人
NPO 法人豊の国よりよき医療と健康づくり支援センター（豊サポート）理事長

- 1965年 岡山大学医学部卒業
- 1975年 愛媛大学医学部薬理学助教授
- 1975年 米国 Stanford 大学医学部臨床薬理学部門留学
- 1989年 大分医科大学医学部臨床薬理学教授，附属病院臨床薬理センター長
- 2003年 大分大学医学部附属病院長
- 2005年 大分大学学長補佐
- 2006年 大分大学医学部創薬育薬医学教授
国際医療福祉大学大学院教授（創薬育薬医療分野長）

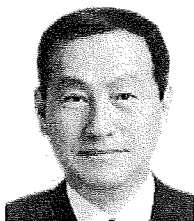
講師



遠藤 重厚
(Shigeatsu Endo)

岩手医科大学医学部救急医学教授，附属病院集中治療部長
岩手県高度救命救急センター長
日本救命医療学会理事長，日本救急医学会理事
日本臨床救急医学会理事，日本 Shock 学会理事

- 1979年 岩手医科大学医学部卒業
- 1990年 岩手医科大学高次救急センター講師
- 1995年 岩手医科大学高次救急センター助教授
- 2001年 岩手医科大学医学部救急医学教授，附属病院救急診療部長
岩手県高度救命救急センター長
- 2004年 岩手医科大学附属病院集中治療部長



岡本 純明
(Sumiaki Okamoto)

三洋骨研おかもと内科理事長，大分大学医学部臨床教授

- 1969年 長崎大学医学部卒業
- 1978年 米国ウィスコンシン大学生化学教室留学
- 1994年 おかもと内科開業
大分医科大学非常勤講師
- 1997年 医療法人三洋骨研おかもと内科理事長
- 2002年 大分医科大学第一内科臨床教授
- 2003年 大分大学医学部第一内科臨床教授



齋藤 宏暢
(Hironobu Saito)

三共(株)医薬開発本部アジア開発室長兼臨床開発部主幹部員

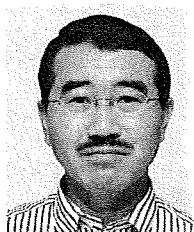
- 1986年 千葉大学薬学部修士課程修了
三共(株)第一生産技術研究所製剤研究3室(DDS)配属
- 1988年 三共(株)臨床開発部
メバロチン，エースコール，カルブロック，オルメテックの国内開発に従事
- 2004年 三共(株)臨床開発部副部長，オルメテックのアジア study 担当，
オルメテックのアジア，中南米の登録業務のリーダー
- 2005年 三共(株)医薬開発本部アジア開発室長兼臨床開発部主幹部員



佐藤 淳子
(Junko Sato)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査役代理

- 1990年 共立薬科大学薬学部薬学科卒業
- 1998年 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査官
- 2000年 国立病院東京医療センター感染制御チーム
- 2002年 米国 Food and Drug Administration (guest reviewer)
- 2003年 東邦大学医学部外科学第三講座客員講師
- 2004年 独立行政法人医薬品医療機器総合機構主任専門員
- 2005年 独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査役代理



中村 秀文
(Hidefumi Nakamura)

国立成育医療センター病院治験管理室長，小児医薬品評価推進室長，
臨床研究推進部長，成育医療臨床研究センター副センター長

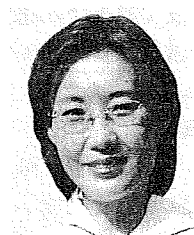
- 1987年 九州大学医学部卒業
- 1991年 カナダトロント小児病院臨床薬理学中毒学部門リサーチフェロー
- 1996年 米国レインボー小児病院小児薬理学集中治療学部門クリニカルフェロー
- 2000年 国立小児病院，医薬品医療機器審査センター主任審査官
- 2002年 国立成育医療センター病院治験管理室長
- 2005年 国立成育医療センター病院小児医薬品評価推進室長併任
- 2006年 国立成育医療センター成育医療臨床研究センター副センター長併任



Min Soo Park

Director, Clinical Trials Center, Yonsei University Health System, Seoul, Korea
Associate Professor in Pediatrics, Yongdong Severance Hospital
Associate Professor in Clinical Pharmacology, Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine
Secretary General, Seoul-Kyunggi-Inchon Division, Korean Society of Neonatology
Director of General Affairs, Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics
(KSCPT)

1980 Graduated from Columbia College, Columbia University, New York, U.S.A.
1986 Graduated from Yonsei University College of Medicine (MD)
1995 Graduated from University of Aberdeen, U.K (Dept of Medicine and Therapeutics, MSc in Clinical Pharmacology)
2001 Visiting Assistant Professor, Columbus Children's Research Institute, Ohio State University, Columbus, OH, U.S.A.
2004 Associate Professor in Pediatrics, Yongdong Severance Hospital Associate Professor in Clinical Pharmacology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine
Director, Clinical Trials Center, Yonsei University Health System



Pei Hu

Professor, Clinical Pharmacological Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China
Committeeman of Chinese Clinical Pharmacological Society
Committeeman of Chinese Biochemical and Molecular Pharmacological Society

1982 Graduated from Beijing Medical University (Dept of Basic Medical Sciences, BS)
1986 Graduated from Institute of Chinese Medica Materia (Dept of Pharmacology, MS)
1989 Graduated from Peking Union Medical College (Dept of Nuclear Medicine, MD) Research associate, Dept of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital
1991 Postdoctoral Fellow, Dept of Medicinal Chemistry, University of Washington, Seattle WA, U.S.A.
1995 Professor, Clinical Pharmacological Research Center, Peking Union Medical College Hospital

開会挨拶

Opening remarks



大橋 京一

Kyoichi Ohashi

大分大学医学部附属病院臨床薬理センター
Center for Clinical Pharmacology and Drug Development
Oita University, Faculty of Medicine

実行委員長を務めております大分大学医学部臨床薬理の大橋でございます。本日は本当に多くの方々にお集まりいただきまして、ありがとうございます。それだけ国際共同治験に関心がある証拠だろうと思います。

近年、治験をめぐる環境が国際的に著しい変貌を遂げており、東欧、南米、アジア諸国において、社会的条件の整備に伴い積極的に臨床試験が展開されるようになってまいりました。このように医薬品開発はグローバルな視点から進められるようになってまいりましたが、我が国においてはこれまで欧米での開発が進んだ段階で導入されるケースがほとんどでした。このため、グローバル臨床試験の流れに乗り遅れないためには、我が国においても国際共同治験が実施可能な体制作りを早急に進めなければなりません。現状維持のままでは、世界の孤児になる危険性を多分にはらんでいます。国際共同治験の総論については、今まで多くのところで語られているところです。しかしながら、実際に実施するにあたっての問題点、何が求められるのか、また対応はどのようにすべきかについて討論する場はほとんどありませんでした。そこで、全国の7大学の関係者、規制当局、企業関係者の産学官がつどい具体的な討論を目的として本推進会議が開かれることになりました。副題にありますように、「推進に向けて現場は何をすべきか」というプラクティカルな話を取り上げていきたいと考えております。また、アジア諸国、特に韓国、中国からも講師の先生方にご参加いただくことができましたので、大変に実り多い会議にしたいと念じております。

医療機関の立場から

From view of a clinical trial site



内田 英二

Eiji Uchida

昭和大学病院臨床試験支援センター

Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

【抄 録】

1. ブリッジングスタディ (BS) からグローバルスタディ (GS) へ

1998年にICH-E5ガイドラインが合意された。当時の理解は、国外に既に存在するデータをBSにより新地域に外挿する方法論に集積されていた。しかしながら、E5ガイドラインは世界的規模での開発戦略に関しても言及しており、「世界的規模で開発される医薬品の候補については、民族的要因を受けやすいか否かについて特徴づけられるべきである。理想的には、この特徴づけは臨床薬理試験、探索的臨床試験のような医薬品臨床開発の早期段階においてなされるべきである。」と記載されている。

上記の点をさらに明確化したものが、ICH-E5のQ&A(2004年、2006年)である。

2. グローバルスタディ (GS) で考慮すべき点

GSを行う上で考慮すべき主な点は3つあると考えられる：1) 言語、2) 文化、3) 行政対応。言語に関しては、英語が共通語になるであろう。治験チームの全員が英語に堪能である必要はない。本国語でのワーキングプロトコル等に対応可能と考える。文化の相違は、後述する外因性要因の相違とも関連する。この辺りは、研究者相互の密接なコミュニケーションが必要である。行政対応であるが、多くの国がICH-GCPを遵守した臨床試験の実施を基盤としており、日本行政もGSの推進を表明したことから期待が持てる。しかしながら、各地域の“お家の事情”に対しては、ICH-GCPの精神を遵守した上での寛容な態度が望まれる。

3. 外因性要因の克服

GSで最も考えなければならないことは、外因性要因をどう捉えるかである。考慮すべき外因性要因として下記が挙げられる：医療習慣、疾病の定義と診断、治療法(併用薬、用法・用量)、対照群の選択、有効性変数の選択、安全性の評価方法、試験の実施期間、適格な被験者の重症度の分布、等。これらは克服すべきものというより、相互理解の対象とすべきものであろう。一地域の考えを押しつけるのではなく、どのように取り入れたら試験の目的を達成できるかの観点から対応すべき事柄である。

4. なによりも“やる気”

私自身は、Phase Iの臨床薬理試験として2試験を経験した。Phase II以降の臨床試験は大学病院で2試験をサポートしている。試験の質の確保とスピードに関して最も重要な点は、“担当医師のやる気”である。依頼者および医療機関は、担当医師のやる気を上げるための方策を考慮すべきである。参加施設の合同研究会(全地域)への出席は、他の地域の医療スタッフとの交流も含めかなりの効果がある。他地域との交流には協力者も含めるべきである(“協力者のやる気”)。担当医師と協力者の“やる気”があわせれば、GSの実施に不安な要素はない。責任医師だけが旗を振っても物事は進まない。

1. グローバルスタディで考慮すべき 三つの点

私からは、大きな視点からの国際共同治験の現状と問題点についてお話ししたいと思います。四つの内容になっています。第一に、国際共同治験を行う上での主な障害、第二に、どのようにグローバルスタディのプロトコルに対応していくか、第三に、実際に試験を実施していく上での検討すべき点、第四に、外国データあるいは自国のデータも入れたかたちでのグローバルトライアルについて、あるいは1998年に三極で合意し日本でも通知化されたICH-E5*の観点からの海外データの利用、ブリッジング・スタディとグローバルトライアルについて、ということでお話しいたします。私の話はどちらかというところ第Ⅲ相でのグローバルというよりは、もっと早期でのグローバル試験に焦点をあてたいと思いますが、いちばん重要なことは何かというと、ここに書いてあるように「First step of collaboration is to establish good conditions for working together」、すなわち一緒に働ける環境づくり、まずはこれしかないと考えています。では、その一緒に働くための環境にいったいどういう障害があるか、という観点からお話しいたします。

2. 言語・文化・制度の問題

まず、最初に考えなければならないことは、一つには、言語です。言葉が通じなければ思うことが伝わらない。あるいは相手方が考えることが理解できない。同じ日本語を使ってしゃべっていても、考え方の行き違いはよく起こることですが、母国語以外のものを使うと、もっとそれが出てくる可能性があります。

もう一つは文化です。各民族なり地域なりというのは歴史を持っています。その歴史に基づいて

現在がありますから、いろいろな文化的な特徴があります。それらを相互理解していくことが重要になってきます。もう一つは、国あるいは地域が異なりますから、行政の対応が異なってきます。ただ、これらは克服するというものではなくて、違いを相互に理解しあう項目であると考えています。

言葉の違いでいえば、英語を使うことになるとありますが、医師、看護師、薬剤師、コメディカルのスタッフ等々が、英語を完璧に理解できているかということ、「not fully」すなわち完璧ではないかもしれない。当然ながらプロトコルは英語になりますが、インフォームド・コンセントのフォームは母国語になります。コミュニケーションの手段として英語を使うということは、非常に重要なことではありますが、本質的な問題ではないと考えています。なぜかというところ、バイリンガルのwindow personもいますし、通訳もいます。working protocolを母国語で書くことも可能です。もちろんインフォームド・コンセントの文章というのは自国語、あるいは母国語です。簡単にいうと、たとえば南アフリカで治験をすると、少なくとも12の部族の言語があります。そうすると、一つのプロトコルで12の違った言葉で説明文書を書かなければいけないということになってきます。ですから、英語だけではありません。

カルチャーの問題は、chopstick cultureとknife & fork culture、いわゆる箸の文化とナイフとフォークの文化があります。アジアは、chopstickの文化です。そうすると、knife & fork文化よりもまだお互いにわかりやすい土台があるのではないかと考えます。考え方の相違はもっと出てきますが、要するに特別な点からジェネラルのほうに持っていくという考え方と、いわゆる総論から各論に持っていくという考え方の違いも、文化によって違ってきます。

これはどうやって対応するかということ、frequent communications、とにかくコミュニケーションを

* 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて。平成10年8月11日 医薬審発第739号。

頻繁に行うということではないかと思えます。ですから、differencesは当然あって、differencesがないという話は絶対にない、differencesはあるけれども、それを知り、そして理解することが必要ではないか。

治験あるいは臨床試験という業界は一つの共通なものを持っています。それは何かというと scientificなスタンダードです。また、ICHで合意されているいろいろなガイドラインというのは、言語やカルチャーが違ってても共通なスタンダードとなりうる。そういうことになると、それをもとにしたかたちでの相互理解ということは確立しやすい業界であると思えます。

次はregulatory issuesです。まずICHがあります。ちょっと厳しいことが書いてありますが、ステップ5によって各地域での実施ということになると、各地域の法令等々に合わせたかたちでの実施になりますので、どうしても地域によって異なった部分が出てきます。それはしようがないことですが、そのことが言語あるいはカルチャーの相違によってエンハンスされる危険性が出てきます。そうすると、slight differenceがbig differenceというところに行きかねない。ただ、これもやはり相互に認識することが必要になります。

3. グローバルスタンディ実施上の問題点とその解決

早期も含めてクリニカルトライアルというのは、planningがあって、executionがあって、analysisがあって、reportがある。これはどんな治験でもそうです。

グローバル治験を一緒に行うということになると、planningが重要だと思います。そのplanningをするときに必要なのはcommunication lineです。このcommunication lineを通して、プロトコル、IC form、CRF等をどのように作っていくか。そこからinvestigator等を巻き込む。いま日本で行われているグローバル治験は、もうすでにプロトコルができあがってから、しかもⅢ相のところ

が多いと思えます。できてきたもので「はい、これでやってください」と言うだけでは、とてもじゃないけれども実施側も興味を持ってないという話になります。

それからquality assuranceが必要ですし、IRBの承認を得るということもあります。プロトコルを修正できるかどうか、という点も国によって違ってきます。ですから、そのへんの効率化というのは、GCPの運用なり改定なりということも合わせたかたちで考えていく必要が出てくるのではないかという気がしています。

それから、lab kit, tubes, test medicineが必要になりますし、trial initiation visit、スポンサーによる施設選定、あるいはキックオフミーティングのときの話ということになります。

最初にcommunication lineを作ることが重要になってきます。各地域でいわゆる窓口の人を作って、窓口の一本化が必要になります。ただ、これは人の問題が出てきますが、その場所、人、どういう人が必要で、どういう業務があるということも知っていなければいけませんし、当然、試験計画の内容も知っている必要があります。

また、自分が考えていることを相手に伝える、相手に理解してもらう。それを理解してもらったことを確認できるというコミュニケーション・スキルが必要になります。そのwindow personとcoordinating investigatorとの関係は、その地域内でのことになるかと思えます。そういうことになってきて、常に記録を残しておく必要があります。

次にプロトコルの問題ですが、プロトコルの問題は、医療習慣、併用薬の違い、疾患の重症度の違い、あるいは評価方法の違いなどの外因性要因がかなり影響してきます。しかし、外因性要因は対応できない要因かということ、そうではありません。ですから、いろいろなdifferencesがありますが、それをどうやってadjustmentするか。その話し合いが必要になってくると思えます(Table 1)。

「Making a matched protocol written in one's own language」とありますが、これはworking

protocolでいいと思いますし、それから「Written Informed Consent Form in one's language」ということになります。また、欧米はamendment対応するので、修正が非常に楽です。日本の場合には、プロトコルの版を変えなければいけないということで、非常に手間がかかります。そのへんは今後の課題ではないかと思いますが、working protocolを作るという話になります。

そして、QC、QAの問題が出てきます。これも一緒にグローバル治験を行うというときに、相手方のことも知らなければいけない。要するに信頼しあうためには何が必要かという話になります。SOP、働いている人たちのレコード、インフォームド・コンセントのプロセス、記録の保管・保存、そしてresponsibility listになると思います(Fig. 1)。QAに関してはいろいろな項目が出てきます。このへんはあとで文字になって発表されたときに参

考にしていればと思います。時間がなくなってきましたので、かなり飛ばします(Fig. 2, Table 2)。

これはexecutionです。study progression report, data handling, transportation of samples, quality control, SDVのやり方をどのように行っていくかという現場での話し合いです(Fig. 3)。データに関してはおそらくEDCは必須のものになってくるだろう。要するにエレクトリックなものを用いたdata handlingが必要になってくるだろうと思います(Fig. 4)。

これは結論になりますが、コラボレーションのよい状態を作るには、まずはcommunication lineということだと思います。そしてresponsible personの選択ということになります。それから、プロトコルを作る必要がありますが、リージョンによっていろいろな違いが出てきます。それをどの

Table 1 Writing a study protocol and IC

<p>One official protocol (in English)</p> <ul style="list-style-type: none"> — Adjustment of differences in culture, regulation, medical practice, etc. (drug screen, overnight stay, total amount of blood collection, etc.) — Making a matched protocol written in one's own language (as a reference) — Written Informed Consent Form in one's own language — No revised version of the whole protocol but amendment be added after IRB in each region (depending on trials) — Making a Working protocol reflecting the submitted version of the protocol and all amendments
--

Fig. 1 Quality Assurance (ICH-GCP)


<p>Mutual acceptance of the quality of the site between regions</p> <ul style="list-style-type: none"> — To provide essential documents — SOPs (Standard Operating Procedures) — Training records of study personnel — Informed Consent process — Handling and Storage conditions — Responsibility list — Others  <p>人の一生は重荷を負うて 速き道を行くがごとし</p>

Fig. 2 Other issues

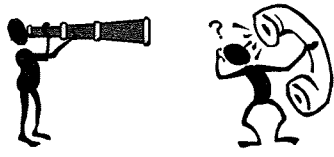
<ul style="list-style-type: none"> • To get an approval of IRB (amendment, etc) • To prepare necessities for a trial (lab kit, tubes, test medicine, etc) • Trial Initiation Visit (or Meeting) by the sponsor 
--

Table 2 Quality Assurance (ICH-GCP) cont'd

<p>• Items confirmed (ex.)</p>	
<p>General</p> <ul style="list-style-type: none"> • volunteer panel/recruitment procedure • SDV including content of subject medical records • informed consent process • GP contact • Study personnel - responsibility list • Training of study personnel (GCP/SOP/ study specific) <ul style="list-style-type: none"> — training records • Ethics committee • Study files • SOP • Study timelines (first subject in, last subject out etc) • AE/SAE recording and reporting • Medical cover, emergency procedures and 24 hour contact • Overnight stays • Kit for drug screen and Urinalysis • Sample handling. Labeling, storage and transfer 	<ul style="list-style-type: none"> • Handling of study medication • Review storage condition (freezers, temperature logs, freezer maintenance, back-up freezers, warning) • Signed protocol • IEC approval letter, IEC composition and constitution, IEC statement confirming ICH/GCP compliant • CV and <u>training records</u> of study team members • Signature list of all study personnel (including responsibilities) • Laboratory accreditation <p>Tour</p> <ul style="list-style-type: none"> • pharmacy • Laboratory • subject's facilities • archives for documents • etc

Fig. 3 Execution of clinical trials

Seventy Five % of the whole work done by the start of this stage

- (1) Study Progression Report
- (2) Data Handling (ex. via internet into one data base)
- (3) Transportation of samples
- (4) Quality Control of Clinical Data
- (5) Source Data Verification
- (6) Others


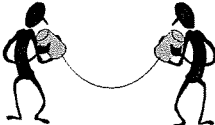


Fig. 4 Study progression report, data handling

- (1) **Study Progression Report**
Periodic reporting by e-mail (every Friday)
- (2) **Data Handling**
EDC : Validated process
via internet into one data base
Authorized person only
dual entry
SDV by the sponsor
Revision
Audit-Final Check



ようにプロトコルのなかに入れ込むか (Fig. 5).

アメリカでこういうプロトコルをやったから日本でもやってくださいということだと、なかなか現場で受け入れられないという状況が必ず起こります。そうすると、そこに修正が入ってきますが、それなら最初からそのなかに入れ込んだかたちで話し合いを行うということができればと思います。

それから関係する人間とのコミュニケーション、相互理解ということになりますが、その土台となるのはやはりICHのガイドライン等々です。共通のものになっていますから、そういうものを

土台にしてお互いのコミュニケーション、相互理解を作り上げていくということが重要ではないかと思っています。

4. 外因性要因の克服の重要性

ICH-E5のQ&Aの2004年版と2006年版が出ていますが、E5自体、グローバル開発の重要性を98年の段階で認めています (Table 3)。ブリッジングの話をする時、この7つの問題点が出てきます (Table 4)。どうして早期にグローバルで実施する

Fig. 5 Points to consider for multi-national study

To make a good conditions for collaboration study

1. Establishment of a communication line and selection of a responsible person (window person & coordinating investigator)
2. Writing a protocol corresponding to a difference among regions
3. Making a reliable relationship among people concerned
 - Communication, Common language (interpreter)
 - Understanding of ICH-GCP
 - SOPs in detail


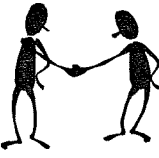



Table 3 Global Trial or BS ?

ICH-E5のQ&Aはグローバル開発の重要性を認めている

世界的規模での開発の一環として、順次開発を進めるのではなく複数の地域で必要な臨床試験データの収集を同時に進めることにより、地域間に生じうる差を評価することが可能であり、かつ有効であると思われる。

例えば、複数の地域で実施される臨床試験に、新地域から適切な数の被験者が組み入れられる場合、全臨床データが新地域にも当てはまるかどうかを明らかにするために、試験対象とした被験者における民族差の影響を分析することは可能であると思われる。

ICH-E5 : Q&A Answer1

Table 4 ブリッジング試験の難しさ

1. 類似性を追求すればするほど相違が前面に出る
2. 臨床試験結果の再現性は同一地域で実施しても難しい
3. 比較する相手はいわゆるヒストリカルコントロール
4. 対象の相違 (内因性要因)
5. 実施者 (観察者) の相違 (外因性要因)
6. 実施環境 (時間的・空間的) の相違 (外因性要因)
7. 行政の求める所と申請者の意図の相違

ことが必要かという点、開発早期に内因性要因 (intrinsic factor) の特定が可能であるということがあります。臨床薬理試験で見られるものとしては内因性の要因が非常に大きい。外因性の要因 (extrinsic factor) はコントロール可能です。ですから、早期にintrinsic factorを特定しておいて、次相のグローバルプロトコルの立案情報の助けにすることもできます。もしglobal developmentが難しければ、domestic developmentに移ればいいというだけで、意思決定は早いほうが資源の浪費は少ないと思います。一方、外因性要因は、プロトコルと研究会で制御できます。ですから、対象の選定、評価基準の統一、実施時期、同時比較等々、プロトコルのなかに外因性要因を制御する案をきちんと盛り込んでおかなければいけないということだと思います。

グローバルな開発を早期から行うときには、やはり行政との交流を可能にしておくことが重要ではないかと思います。実施研究者を含めて、情報の受け入れやすさにもつながりますし、あるいは相談やサジェスションも行政から出てくるかと思えます。

5. 意欲と地域間交流の重要性

実際にグローバル開発は実施の局面に入っています。われわれが入ったのは後期Ⅱ相ですが、全体で700症例、日本では60例と言われていました。開始から3ヶ月で世界全体では300例、50%以下ですが、日本は50症例入っています。最終的には70症例以上になっていますが、この理由は何かという点、担当医師と協力者のやる気に尽きるかと思えます (Table 5)。

「実施の課題」(Table 6)については、まず電子媒体の導入です。ちなみに韓国の6つのCTC (clinical trial center) では、1つのデータベースが使われています。それから行政指導の透明性、臨床試験の登録と公開、IRB、担当医師の教育・資格などが重要ではないかと思えます。ということで、やってみなければ覚えぬ。どんどんやってみよう、ということになります。重要なのはinvestigator同士の交流、あるいは各地域間での人的交流・情報共有ということではないかと思えます。

Table 5 Global 開発は既に実施の局面に入っている

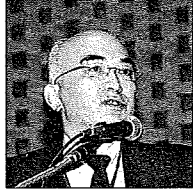
<p>例. 第Ⅱ相比較試験を日本を含む世界17ヶ国で実施 (米, 欧) 予定症例数: 約700例 日本での症例数: 60例 (以上)</p> <p>進捗状況 (開始から3ヶ月) 世界全体: 約300症例 日本: 50症例 スピードは日本が速い</p> <p>一番の理由: 担当医師及び協力者のやる気</p>
--

Table 6 Global Study 実施の課題

<ol style="list-style-type: none"> 1. 電子媒体の導入 (EDC) ……効率化, 低コスト化 2. 行政指導の透明性 ……医薬品医療機器総合機構 3. 臨床試験の登録と公開 ……UMIN-CTR 4. IRBの強化・委員の資格・継続教育 ……被験者保護 5. 担当医師の教育・資格 (DIA) ……質の向上 6. 実施施設における人材の育成と教育 7. 企業におけるシステム改築および教育

責任医師の立場から(1)

From view of an investigator(1)



遠藤 重厚

Shigeatsu Endo

岩手医科大学医学部救急医学

Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University

【抄録】

医療技術の進歩にもかかわらず敗血症の死亡率は依然として高い。米国においては毎年80万人以上の重症敗血症が発症し、その約40%が死亡している。敗血症を合併すると入院期間の延長や多くの薬剤等の使用による経済的影響も大きい。この結果、敗血症による転帰改善のための治療戦略決定にはこれまで多大な注意が払われてきた。

従来の敗血症治療は、感染源の根絶、迅速な蘇生と生理学的支援、適切な抗菌療法から成ってきた。敗血症による臓器障害や、死亡における宿主の過剰な防御反応の重要な役割に関する理解が進歩してきたことにより、最近の研究は免疫調節療法の適応にも向いてきた。約この30年の主流な考え方は、敗血症の罹患・死亡の多くは細菌や細菌産生物質に対する宿主の過剰な炎症反応によるというものである。前臨床試験において、この宿主の炎症性反応を制限するようにデザインされた薬物が有望な効果を示し、多数の臨床試験が行われてきた。しかし、動物試験でみられるような抗炎症薬の著明な効果が臨床試験でなぜ再現されないのか、その理由はいまだ明確でない。

バイオテクノロジーが急速に進歩した過去約30年間に、敗血症治療の新たな治療ターゲットを同定するため、17,000人以上が、数十件の免疫調節療法の効果を検討する第Ⅱ、Ⅲ相試験に登録された。これらには、大量コルチコステロイド、エンドトキシンに対する抗体、特異的な宿主メディエーターを選択的に阻害するようにデザインされた薬剤などが含まれている。ここでは、敗血症における宿主の炎症反応を標的にしたこれらの臨床試験を要約し、いくつかの問題点について記述するとともに今後の展望について述べたい。

1. SIRS とシベレスタットナトリウム

救急という現場でこの20年近く取り組んできました。ショックや敗血症に対する治療についてお話しさせていただいて、問題点を皆様にご指摘いただければと思います。われわれ救急、あるいはICUの現場にいますと、感染症が非常に多くあります。重症の敗血症が米国では年間に70万人前後、日本では人口の割合からすればほぼ半分ですが、この方々が相当数亡くなります。実際に行われている治療は抗生剤であったり、 γ -グロブリン、活性化プロテインCであったりします。鑑別

診断が非常に大事ですが、こうやっているいろいろな治療を行っています (Fig. 1)。

これはわれわれのところによく来る重症の広範囲熱傷です。年間30例ほどまいますが、このような患者さんは必ず感染します (Fig. 2)。そうすると、抗炎症性のサイトカイン、あるいはエンドトキシンが、病態の変化に応じて多彩な変化を示します (Fig. 3)。そのような感染を合併すると、細胞が活性化されていろいろな液性因子が産生されます。これらをターゲットとして、この数十年、いろいろなすばらしい薬剤が開発されてきました (Fig. 4)。

米国においては今後、重症の敗血症の増加率が

Fig. 1 敗血症の発生数及び医療費の状況

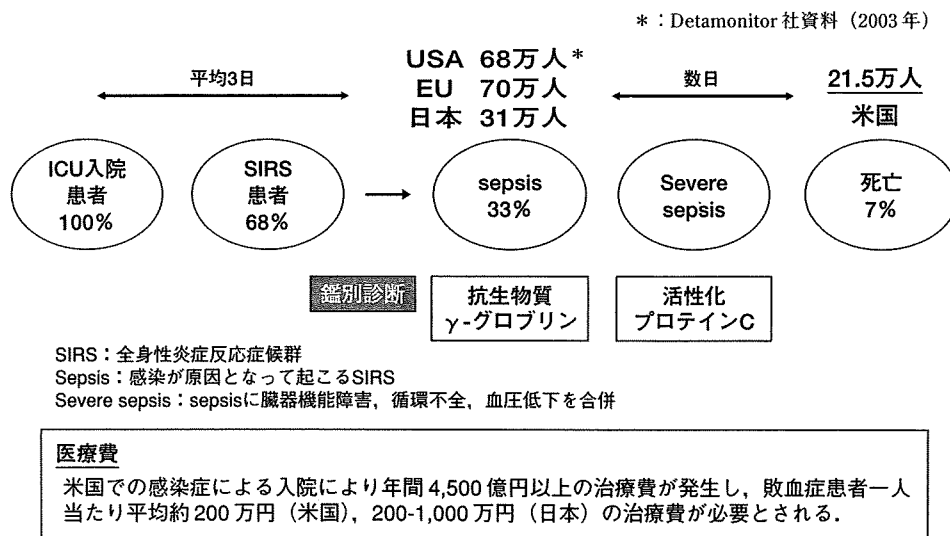


Fig. 2 重症広範囲熱傷の患者



人口の増加率よりも大きいと言われてます (Fig. 5). 重症の敗血症に対してはいろいろな薬剤が開発されてきましたが、これはその一部です (Table 1). この抗炎症性の薬剤はこの30年ぐらいの間に50~60種類開発されてきましたが、一つを除いてすべて失敗でした。治療で有意差が出ませんでした。

そこで、1991年に胸部疾患学会と集中治療学会のジョイントミーティングで、こういう敗血症のような病態の治療のエントリークリテリアとして、SIRS (systemic inflammatory response syndrome) すなわち、「全身性炎症反応症候群」という概念を作りました。これは1992年にパブリッシュされています。

Fig. 3 炎症性サイトカイン、エンドトキシンの変化

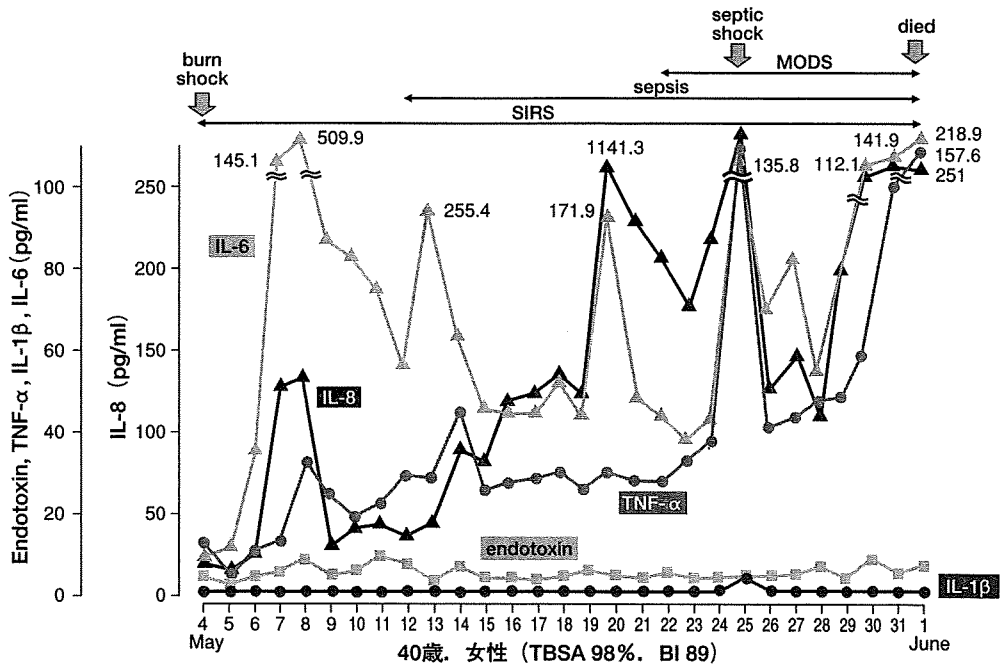


Fig. 4 感染により生じる生体の病態生理

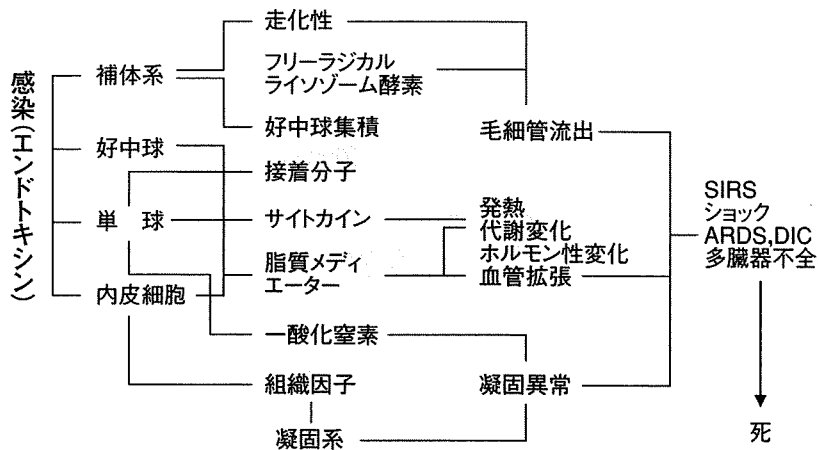
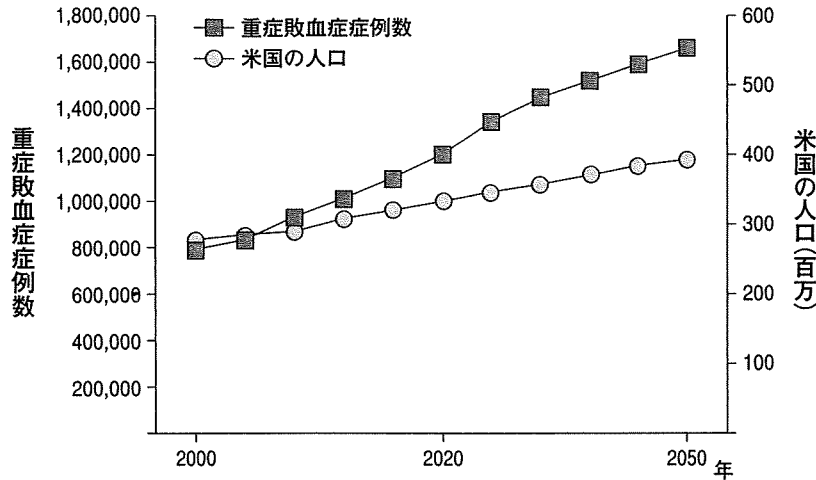


Fig. 5 米国における人口と重症敗血症症例数の推移



Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicer J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs. *Crit Care Med.* 2001 ; 29 (7) : 1303-10.

Table 1 重症敗血症に対する薬剤開発

メディエーター特異的抗炎症薬の臨床試験

薬剤	相	対象	対象者数	治療症例数	
抗 TNFMab	CB006 (Celltech)	II	重症敗血症	19 (32%)*	61 (44%)
	CDP571 (Celltech)	II	敗血症性ショック	10 (60%)	32 (63%)
	NORACEPT I (Bayer)	III	重症敗血症	326 (33%)	645 (30%)
	INTERCEPT (Bayer)	III	重症敗血症	167 (40%)	386 (37%)
	NORACEPT II (Bayer)	III	敗血症性ショック	930 (43%)	948 (40%)
	cA2 (Centocor)	II	重症敗血症	28 (39%)	28 (36%)
	MAK 195F (Knoll)	II	重症敗血症	29 (41%)	93 (47%)
	MAK 195F (Knoll)	II	重症敗血症	12 (50%)	27 (26%)
	MAK 195F (Knoll)	III	敗血症 (高 IL-6 レベル)	221 (57%)	225 (54%)
sTNFr	P75 (Immunex)	II	敗血症性ショック	33 (30%)	108 (45%)
	P55 (Roche)	II	重症敗血症	140 (39%)	258 (38%)
	P55 (Roche)	III	敗血症性ショック	680 (28%)	682 (27%)
IL-1ra	Anril (Synergen)	II	重症敗血症	25 (44%)	74 (24%)
	Anril (Synergen)	III	重症敗血症	302 (34%)	591 (30%)
	Anril (Synergen)	III	重症敗血症	246 (36%)	350 (33%)
PAFra	BN 52021 (Ipsen)	III	重症敗血症	130 (51%)	132 (42%)
	BN 52021 (Ipsen)	III	重症敗血症	308 (49%)	300 (47%)
	BB-882 (British Biotech)	II	重症敗血症	68 (45%)	83 (53%)
抗プロスタグランジン	Ibuprofen (Upjohn)	II	重症敗血症	13 (31%)	16 (56%)
	Ibuprofen (Upjohn)	II	重症敗血症	14 (43%)	16 (19%)
	Ibuprofen (Upjohn)	III	重症敗血症	231 (40%)	224 (37%)
抗ブラジキニン	CPO127 (Cortech)	II	敗血症	84 (29%)	167 (37%)
	CPO127 (Cortech)	II	敗血症	126 (36%)	378 (39%)

* (%死亡率)

診断基準としては、発熱、心拍数、呼吸数、白血球数という生体にとって最も基本的な項目について、二つ以上を組み合わせるとSIRSと診断します (Table 2)。ですから、ちょっと走ったぐらいでもSIRSになりますが、SIRSの期間が長ければ、それだけ不全臓器数がより増す (Fig. 6)。ですから、SIRSにならないように、あるいはSIRSになったら早く離脱するように、われわれは治療に努めています。

このSIRSという91年に作られた概念をエントリークリテリアとして、いろいろな薬剤が開発されましたが、世界中においてこのSIRSの概念で認可された機器としては、polymyxin-B immobilized fiber (PMX) というエンドトキシンの吸着カラムがあります。これは薬ではなく機器です。それから、シベスタットナトリウムという急性の肺障害に対するものがあります。世界中でこの

二つだけです。これはいずれも日本で開発されたものです。

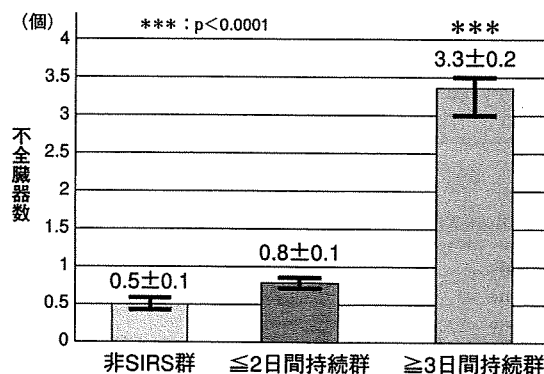
では、実際に急性の呼吸不全、ARDSの発症率、死亡率はどうかというと、これは欧米のデータですが、発生率は5~71/10万人、死亡率は30~70%といわれています。一昨年、私が中心となって東北6県でARDSの死亡率を調査したときに、東北の片田舎では死亡率が20%でした。欧米と日本の死亡率の違いがこれだけあると覚えておいていただきたいと思います。

シベスタットナトリウムについては、10年ほど前に日本で、フェーズⅠ、フェーズⅡ、フェーズⅢとやって開発されて認可されていますが、このように症状の改善が有意に得られます (Fig. 7)。有意に得られるのはどうしてかということ、早く投与する。ですから、急性期のこのような病態においては治療を早くやる。それが肝要であると

Table 2 SIRSの臨床診断基準

<p>1) 発熱 (> 38℃) あるいは低体温 (36℃<)</p> <p>2) 心拍数の増加 (> 90 /分)</p> <p>3) 頻呼吸 (呼吸数 > 20 /分) あるいは肺胞過換気 (PaCO₂ < 32mmHg)</p> <p>4) 末梢白血球の増加 (> 12,000/mm³), 減少 (< 4,000/mm³) あるいは幼若白血球の増加 (bands > 10%)</p> <hr/> <p>以上の項目のうち2つ以上を満足すればSIRSと診断できる。</p>
--

Fig. 6 SIRS期間と不全臓器数



Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunction after trauma: application of clinical decision analysis. *Ann Surg.* 1999; 229 (1): 121-7.