

いうことを示しているものです (Fig. 8). 実際に  
 こういふ薬剤が認可されてから、われわれのと  
 ころを入れて3施設で追試したところ、このよ  
 うに臨床症状の改善が有意に得られるという  
 ことがわかりました (Table 3) 2).

そのときの重症度を見えています (Fig. 9). APACHE  
 II スコアというのはいふの重症度を示すもので

す。右へ行くほど重症ですが、われわれの症例の  
 死亡率と文献的な死亡率を比較すると、このよ  
 うに有意に死亡率の改善が得られることがわか  
 りました。SOFA スコアというのはいふの重症  
 度の評価をする指標ですが、これも文献から得  
 られる死亡率よりもわれわれの3施設で行った  
 死亡率は有意に改善するということがわかりま  
 した (Fig. 10).

Fig. 7 SIRS を伴う急性肺障害患者におけるシベレスタットの肺障害改善度

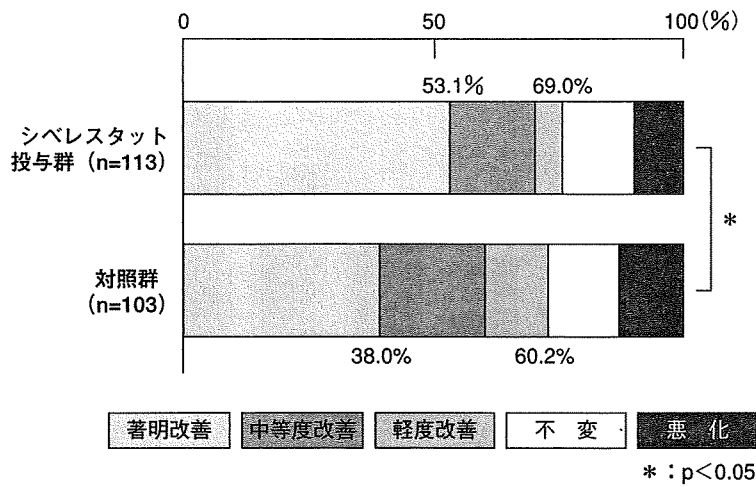
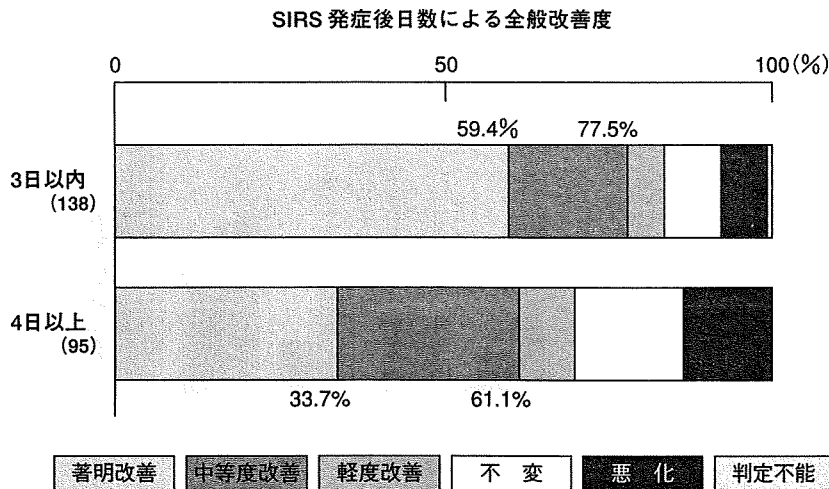


Fig. 8 シベレスタットナトリウムの総合臨床評価



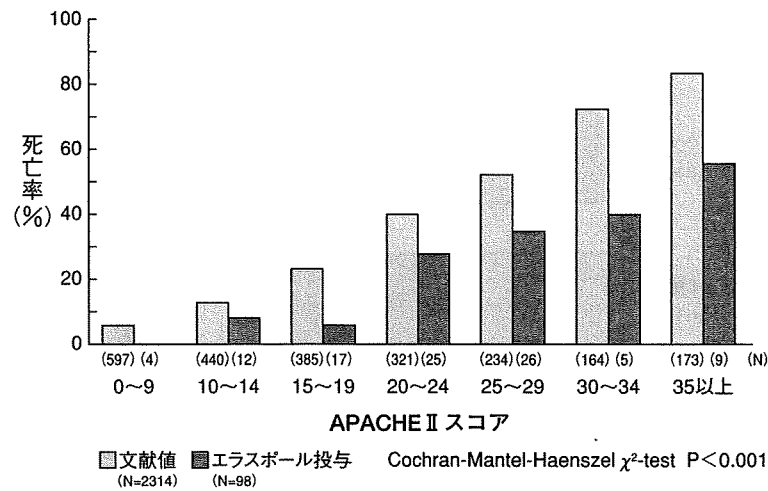
玉熊正悦, 柴 忠明, 平澤博之, 他. 好中球エラスターゼ阻害剤; ONO-5046 Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討—第Ⅲ相二重盲検比較試験—. 臨床医薬. 1998; 14 (2): 289-318.

Table 3 投与前後の臨床経過

(投与期間：8.9日±5.0日)

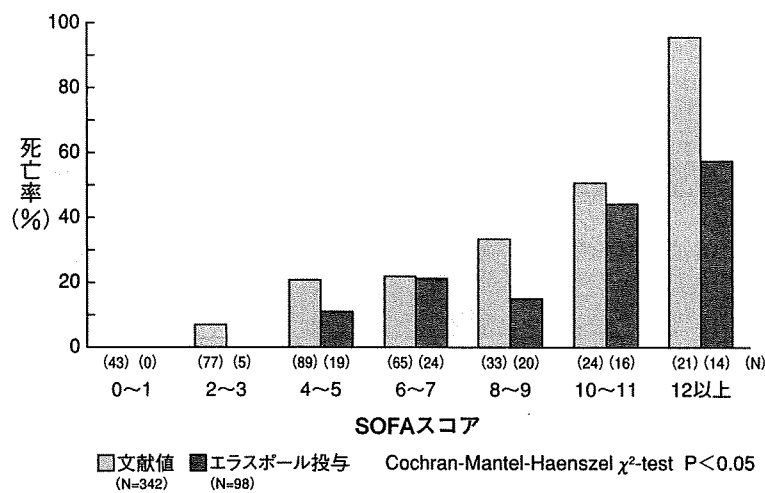
	投与前	投与後	
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	3.87	4.36	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	140.65	237.49	p < 0.001
胸部X線所見陰影数	3.45	2.52	p < 0.001
肺障害スコア	2.41	1.69	p < 0.001

Fig. 9 APACHE IIスコアと死亡率



文献値：Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II : A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 ; 13 : 818-29 より nonoperative の症例のデータ。

Fig. 10 SOFAスコアと死亡率



文献値：Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al . Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001 ; 286 : 1754-8.

われわれとしては、開発から関与して実際に臨床で有用な薬剤であるという思いを強くしていました。ところが2004年に米国の治験でこの薬剤は効かない、急性呼吸障害に対してシベレスタットナトリウムの有用性は認められない、ということが発表されました<sup>3)</sup>。では、本当に効かなかったのか。そこで、実際に日本で認可されたときのデータと、米国で行われたときのデータを比較してみました (Fig. 11)。これは Lung injury score といって、呼吸障害の重症度を見るものです。右へ行くほど重症です。濃いグレーが米国で行われた対象患者、うすいグレーが日本です。ですから、米国で行われた患者は重症である。呼吸障害が強

い患者に行われた。驚くなかれ、CPAで来た患者さんにもこういう薬剤を投与しています。そして効かなかったという症例もここに入っています。同じ年に「Intensive Care Medicine」という雑誌に、日本で行われた治験で、日本語で書かれたゆえに世界に発信できない薬剤がある。それは敗血症ショックに対するステロイドと、SIRSに伴う急性肺障害に対するシベレスタットナトリウム、重症敗血症に対する免疫グロブリンの治験である。プロトコルは欧米の治験に遜色がないけれども、たまたま日本語で書かれたために世界に発信できなかった。このような論文が載りました (Table 4)。

Fig. 11 Murray's Lung injury score

投薬開始時の肺障害スコア一別症例分布

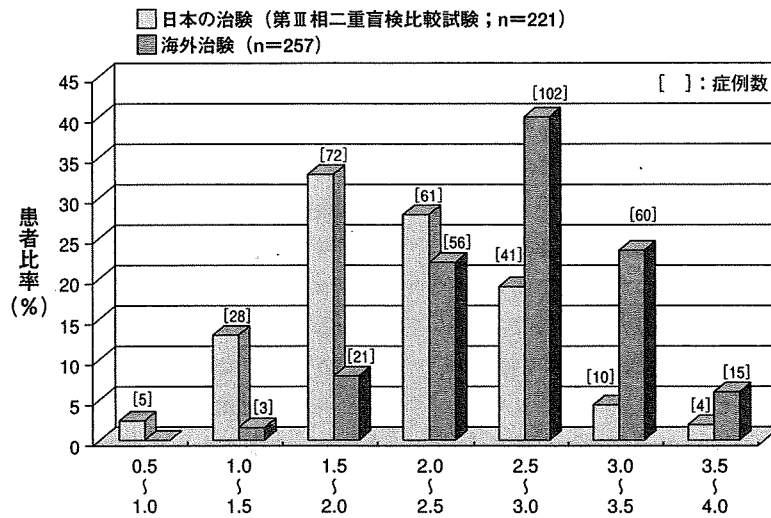


Table 4 隠されたエビデンス

Hidden evidence to the West : multicentre, randomised, controlled trials in sepsis and systemic inflammatory response syndrome in Japanese journals

Bellomo R, et al. *Intensive Care Medicine* (2004)

1. Septic shock に対するプラセボを対照としたメチルプレドニゾロンの多施設二重盲検試験  
医学のあゆみ (1992)
2. SIRS に伴う急性肺障害に対するシベレスタットの多施設二重盲検試験  
臨床医学 (1998)
3. 重症敗血症に対する免疫グロブリンの多施設オープン試験  
日本化学療法学会誌 (2000)

## 2. 敗血症における抗炎症性治療は失敗か

では、われわれもこういう治験にかかわっていて非常に残念な思いをしていますが、これまで50種類近くの素晴らしい薬剤が開発されても、本当に敗血症に対する治療は失敗したのか。私が実際にかかわったのは、抗エンドトキシン抗体と抗TNF- $\alpha$ 抗体の二つです。これは実際にフェーズIからやっています。Interleukin 1 receptor antagonistはうちの大学の倫理委員会を通った日に、米国においてこの薬剤は効かないということになって、実際にはやっていません。では、抗エンドトキシン抗体は本当に効かなかったのか。これはエンドトキシンの濃度ですが (Fig. 12)、ここで1回だけ抗エンドトキシン抗体を投与すると、血中のエンドトキシンの濃度はこのように低下します。炎症性サイトカインのTNF- $\alpha$ 、あるいはIL-6、あるいは重症度の評価としてのAPACHE IIスコアが有意に低下します。私はこういう治験をやるときは、必ずコントロールを置いてやっていますが、有意に低下します。

実はこれは厚生労働省に申請して、もう1週間ぐらいで認可されるというときに、米国においてこの薬剤は無効であるという発表が出されて、取り下げています。非常に残念な思いをしていますが、そのあと1年ぐらいしてこの抗エンドトキシン抗体を開発したベンチャーがわれわれのところに来て、もう1度日本でやりたい。われわれとしては「いい」と言ったんですが、たまたまベンチャーは世界一大きい会社にパテントを売っていて、そのメーカーがもうやらないということでやれなくなってしまいました。

昨年、米国のある会議でまた聞きしたところでは、当時アメリカでこの治験に携わった方々が、実際にあれは効いていた、治験の失敗だったということを行っているそうです。このときの最終的な判断は何かというと死亡率だけでした。エンドトキシンショックというのは非常に重篤な、治療に急を要する病態ですが、このときの米国の治験

のやり方は、患者さんを登録して、それから飛行機で薬剤を運んできて投与する。血中のエンドトキシン濃度はまったく測定しない。生死だけでやっていた。それが失敗のもとになっています。

では、抗TNF- $\alpha$ 抗体療法はどうか。TNFというのは非常に炎症を惹起する物質ですが、これは敗血症においてわれわれがフェーズI、フェーズIIでやったデータです。ここで1回だけ抗TNF- $\alpha$ 抗体を投与すると、血中の濃度は低下します。またちょっと上昇しますが、前値ほどは上昇しません。炎症性サイトカインのIL-6は、死亡の1例を除いてきれいに低下します。残念ながらこれも失敗だということで継続されませんでした (Fig. 13)。

ただ、現在、この抗TNF- $\alpha$ 抗体というのは日本でも臨床で使われています。潰瘍性大腸炎とリウマチです。ですから、TNF- $\alpha$ が関与している病態で、タイミングがどうでもいような疾患では明らかに効く。われわれが実際に関与しているショックや敗血症というのは、投与のタイミングが非常に難しくなってきました。それをクリアすれば、このようないいデータが出てきます。

敗血症に対するステロイドも否定されました<sup>4,5)</sup>。十数年前、あるメーカーが私のところに来て、サイトカインをターゲットとして敗血症ショックに対するステロイドの効果を見てほしいと言ってきました。そこで私は、プロトコルから何からすべうちに任せてほしいと言ってやらせていただきました。敗血症のような炎症がずっと持続するような病態においては、ステロイドは1ボラスでやるよりは持続でやったほうがいだろうということで、48時間の持続投与を行いました。これは低濃度と高濃度になっていますが、48時間投与すると、抗炎症性サイトカインはきれいに低下します。こういう症例を4例行って、これは効くということがわかりました (Fig. 14)。これは大変な作業です。48時間の間、1時間ごとに採血します。そのあと2時間、あるいは3時間ごとですから、ここまで実際は100ポイントあります。これ以外のメディエーターも測定していますので、この1症例でSRLあたりに外注するとだいたい1,000万

円かかります。これを4例やって、これは効くということで、この仲間と一緒に研究会を立ち上げました (Table 5)。TNF- $\alpha$ 、あるいはIL-6を見ると、このように有意に低下するということがわかりました (Fig. 15)。ショックからも有意に離脱するということがわかりました (Fig. 16)。

ただ、残念ながら28日の生存率は有意ではあり

ませんでした。コントロールが57%、ロドーズが74%、ハイドーズが78%です。これは1群30例でした。この1群30例のところでオープンして、28日の生存率に有意差がないということで (Fig. 17)、その後この治験はストップしています。しかし、実際に臨床の間ではこのステロイドの投与のしかたはルーチンに行っています。

Fig. 12 抗エンドトキシン抗体投与時のエンドトキシン, TNF- $\alpha$ の推移

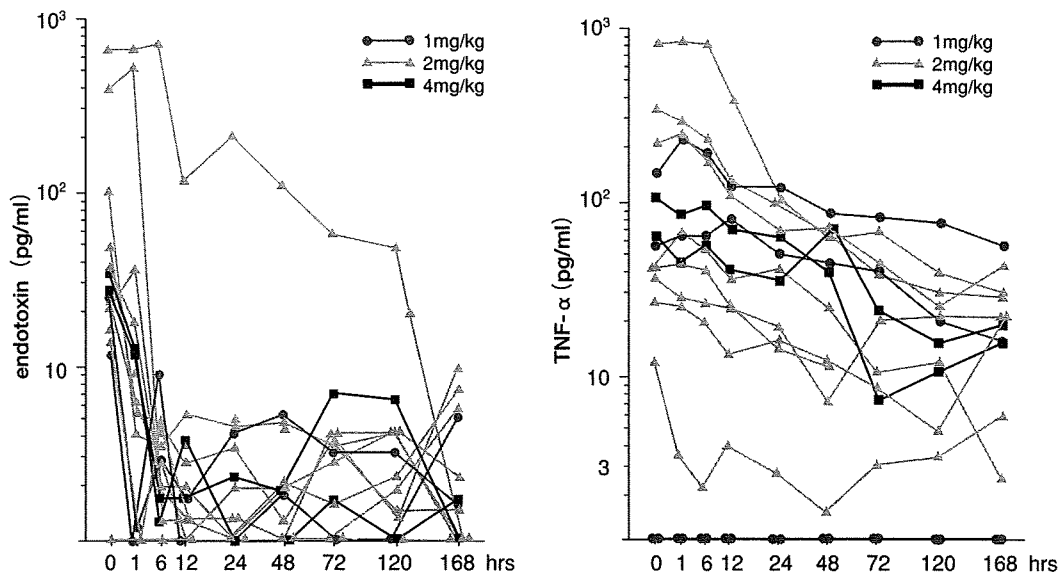


Fig. 13 抗TNF抗体投与時のTNF- $\alpha$ , IL-6の推移

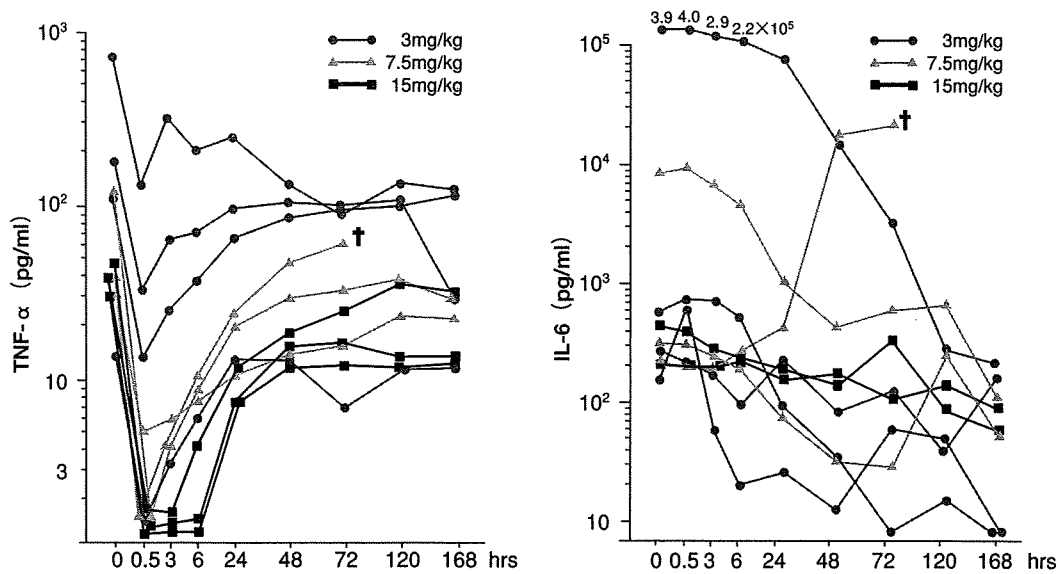


Fig. 14 ステロイド48時間持続投与の結果

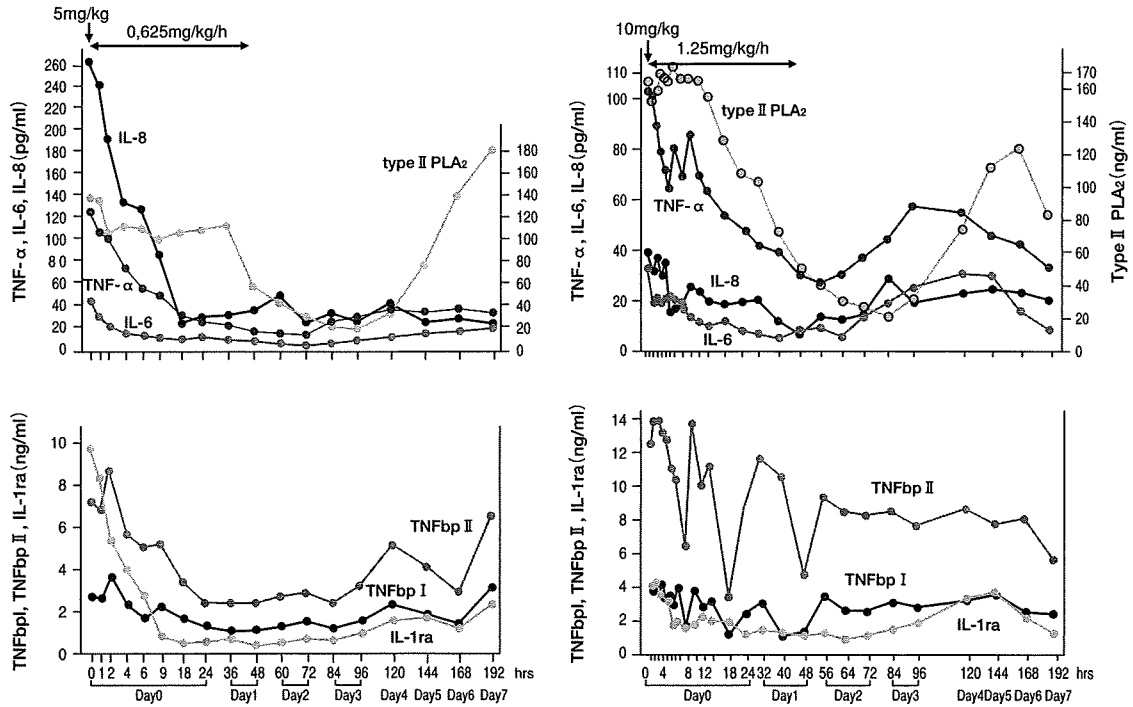


Table 5 炎症性サイトカインと敗血症性ショック研究会

千葉大学医学部救急集中治療医学	刈谷総合病院麻酔集中治療部
東京医科大学八王子医療センター救急部	和歌山県立医科大学救急集中治療部
慶應義塾大学医学部外科学	川崎医科大学救急医学
川崎市立川崎病院外科	滋賀医科大学第1外科
昭和大学藤が丘病院救急医学	岩手医科大学医学部救急医学

Fig. 15 ステロイド48時間持続投与時のTNF-αとIL-6, IL-8の推移

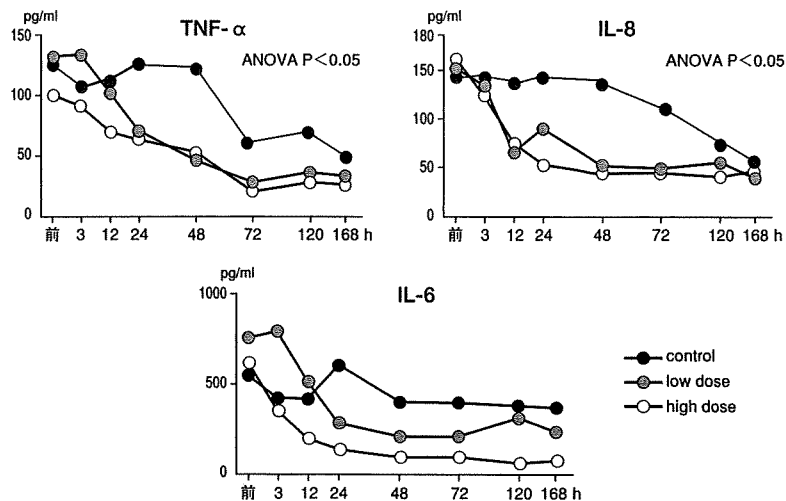


Fig. 16 ショック持続率

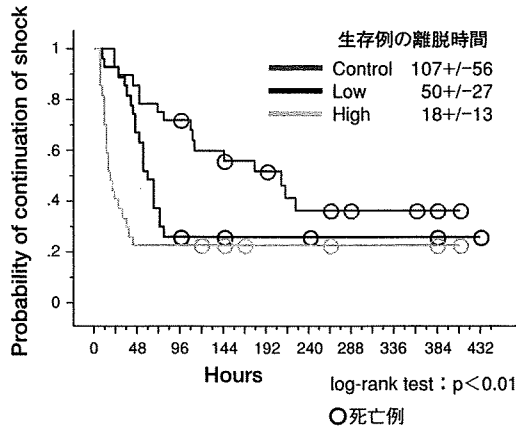
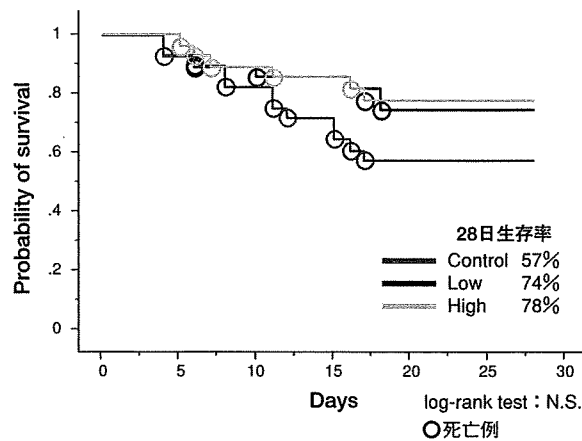


Fig. 17 生存曲線



### 3. 被験者背景を統一させることの重要性

欧米11の主だった学会、救急あるいはICUの学会が、Surviving Sepsis Campaign Guidelines<sup>6)</sup> というものを作っています。2004年に作って、いま改訂に入っていますが、敗血症のときにはこのガイドラインにのっとって治療しましょうというガイドラインです。このガイドラインを最初に作るときに、日本は入っていません。改訂の段階になって、日本からは2人ほどメンバーに入っていますが、残念ながら日本でルーチンに行われている血液浄化、あるいは蛋白分解酵素阻害剤はここ

では一切認められていません。

私がこの15年ぐらいろいろな薬剤の治験をやってきて思ったことですが、EBMとはいったい何でしょうか。「E」はevidenceか。私はevidenceではないだろうと思います。experienceに基づいた医療、あるいは私がこれまで関与してきたいろいろな治験においては、errorに基づいた医療だったかもしれないと思っています。

では、実際に敗血症に対する薬剤はなぜ無効だったか (Table 6)。試験薬剤が無効であったのかもしれない。しかし、これらの薬剤は少なくともフェーズIIまではすべて有効だという結果があります。ですから、これが無効であったとは思わ

Table 6 敗血症治療薬の無効の原因は

- ・試験薬剤が無効であったかもしれない
- ・選ばれたターゲットが間違っていたかもしれない
- ・臨床試験デザインが適切でなかったかもしれない
- ・敗血症における実際的なエンドポイントは死亡率であろうか？

ない。先ほど少し申しましたが、やはりタイミングが問題であろう。急性疾患においてはタイミングの問題がある。似たようなことですが、ターゲットが間違っていたかもしれない。敗血症のような病態においては診断が非常に重要になってきます。また、臨床試験のデザインが適切ではなかったかもしれない。

あるいは敗血症におけるエンドポイントは死亡率でいいのだろうか。いまこれだけいろいろな医療レベルが向上してきたときに、一つの薬剤で死亡率を有意に改善させるデータを得るのは非常に困難であろう。ですから、人工呼吸器から早く離脱する。あるいは血液浄化を行わなくてよくなった。あるいは重症度のスコアであるAPACHE II スコアやSOFAスコアらの改善で十分ではないか。実際に臨床現場で私はそう思っています。

結語です。いままで私が行ってきたことを中心にお話しさせていただきましたが、実際にこれから国際共同試験を行うとき、患者さんの背景が非常にバラバラであり、治療も国によって異なる。そのへんを統一させることが大事ではないかと思っています。

少なくともわれわれが実際に治療を行っている敗血症、あるいは多臓器不全の治療成績というのは、日本がナンバーワンです。しかし、日本で新しい薬剤を追加したときに、そこで有意な死亡率の改善を求めるということは非常に困難である。ですから、先ほど言ったように、死亡率の改善にはこだわらなくていいのではないか。国際試験をやるときには、患者背景をきちっと統一させる。これがいちばん大切ではないかと思っています。

### < Q&A >

板橋 明 埼玉骨疾患研究センターの板橋と申します。先生方のご努力は非常に大切なことだと思いますが、最後に言われたように、エンドポイントを何にするかということはやはり非常に重要な問題です。どのような疾患でも、エンドポイントとして死亡率を置くのか、私がやっている骨粗鬆症の場合には、骨折ですが、あるいはサロゲートを見るのか、それは非常に大事なポイントだろうと思います。

日本でやられたいくつもの試験が、海外の研究者に受け入れられない、あるいは説得できない。そこに一つ大きな問題があるだろうと思いますが、われわれ研究者のコミュニケーション、あるいは先ほどガイドラインを作るのに日本から入られたというお話がありましたが、プロトコルを作る段階から入っていくということをしないとイケないと思います。そうしないと、グローバル試験を推進するときにも、向こうで作られたプロトコルが日本の状況とあまりにも合わないとか、日本の習慣と合わないということが起こってしまいます。そういう点で、investigator間のコミュニケーションがグローバル試験を推進するときに非常に重要なのではないかと思っています。

遠藤 おっしゃるとおりです。国際試験をやるときには、それぞれの国から代表が行ってプロトコルを統一する。そこからスタートしないと、どうしても無理が生じてきます。また、どうしても国際試験となると、欧米、特にアメリカが主導です。やはり国力の違いではないかと常々思っています。

板橋 ただ、その場合に、グローバルの会社も



そうですし、日本のメーカーもそうなんですが、最初の段階で日本の investigator をディスカッションに参加させるという努力をしてほしいと思うんですよね。それをやらないで、いつもできたものを「どうですか」というかたちで持ってくるのを続けていたのでは、なかなか進まないと思うんです。

遠藤 ぜひそうなってほしいという希望から、今日こういうお話をさせていただきました。

#### 文 献

- 1) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee : American college of chest physician/society of critical care medicine consensus conference. Definition for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 ; 20 (6) : 864-74.
- 2) 池田寿昭, 遠藤重厚, 三浦政直, 松下美季子, 佐藤信博, 中村不二雄. 急性肺障害に対するシベレス  
タットナトリウムの効果検討—3施設ICU共同研究. 日集中医誌. 2006 ; 13 : 479-80.
- 3) Zeiher BG, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury : Result of the STRIVE study. *Crit Care Med.* 2004 ; 32 (8) : 1695-702.
- 4) The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticosteroid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *New England Journal of Medicine.* 1987 ; 317 (11) : 659-65.
- 5) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine.* 1987 ; 317 (11) : 653-8.
- 6) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall J, Parker M, Ramsay G, Zimmerman J, Vincent JL, Levy M. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004 ; 32 (3) : 858-73.

\* \* \*

## 責任医師の立場から(2)

From view of an investigator (2)



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  
Department of Therapeutic Medicine,  
Ehime University Graduate School of Medicine

### 【抄録】

国際共同治験は、同じプロトコロールで、同時に複数の民族および国で治験を実施し、試験薬の作用、副作用を検討するものである。一つの地域で行ない、漸次、次の地域でおこなう治験に比べて、データのレベルを一定にして実施することが可能である。同時に多数例での検討が容易になり、また民族間での作用や薬物動態の差を評価し、創薬の時間を短縮して治療薬を早く医療現場へ届けることが可能である。一方、国により医療体制が異なり、健康保険や社会保障制度、治験に関わるスタッフの育成、社会的習慣、言語等、多くの相違点があり、その調整が必要となってくる。また、広い地域で行なうために治験の体制が複雑で煩雑になる等の課題が生じる。ここでは、責任医師としての立場から実施や準備時の課題について述べたい。

プロトコロールで用いる評価項目は、国際的にいずれの地域でも用いられている方法を採用することが必須である。また、実施する医師は、その評価をいつもの治験で用いている必要がある。欧米から導入した評価法であっても、日本で一般的に使っている評価法が欧米を含めて他の国で用いられているとは限らない。言語の問題は有害事象の評価と記載で大きな課題である。たとえば「めまい」は英語圏では vertigo, dizziness, giddiness, light headness 等、多くの表現が使われる。また、「肩こり」は日本ではよく訴えとして使われるが、欧米諸国では同様の訴えや表現を聞くことは少ない。予想できる症状や訴えは前もって打ち合わせて、表現を検討しておく必要がある。また臨床試験の実施時には具体的に記載しておき、実際の症状や訴えが適切な把握できるような病歴の取得が必要である。

各国の責任医師は、ふだんの研究会でも交流のあることが望ましい。治験は一つの研究会であり、当然のことであるが、学会等で交流のあることで問題点の討論が進みやすい。また責任医師が集まって協議することが望ましい。ある程度の案を作成しておき、2-3日の期間を掛けて調整する機会を設けるとよい。

治験が始まる時には一般の治験と変わりはないように進める。全体の進行状況を把握し、進行の障害があれば対応する。臨床試験ではデータを回収して問題点があれば直ちに協議することが必要であるが、地域が広いために回収に時間を要する。この点から、被験者の受診後にはデータを e-mail、あるいは FAX 等で集め、1箇所に全体のデータが早く集めるための通信システムの整備とデータ入力者の教育が必要である。

## 1. 国際共同治験の実際の経験から

私の所属する病態治療内科は、臨床薬理学を担当する講座です。臨床試験をお世話する立場でもありますが、中枢神経系疾患と薬物動態（PK）試験については、外来、入院の施設を用いて私たちが実施しています。国際共同治験にも参加する機会がありましたので、私自身が経験したことを中心に話させていただきます。

国際共同治験のメリットとして何があるか（Table 1）。

教科書どおりのことですが、複数の国と地域と一緒に実施したほうが早く上市できます。しかし逆にリスクもあります。他の国で上市されたものを導入することに比べれば、開発の最初の段階です。まだ十分な資料がなく途中で開発を終了するリスクが高くなります。また、用量の民族間差を考慮することが必要です。

実際に行ってみて感じることは、同じプロトコルで、同じ時期に複数の国と地域で実施しますので、当然のことですが、言葉だろうと思います。最初にプロトコルを検討します。たたき台があって、検討しますが、ゆっくり話している間はよいのですが、白熱するとついていくのが大変でした。録音してあとで確認するという機会を作るとよいと思います。また、文化の違いとともに、社会保障制度の差が影響します。

プロトコルの基本的なデザインはいつもの治験と変わらないように作成し、不断の治験と同じように取り組めるように作成することが必要と思います。

検討会はニューヨークで行い、ヨーロッパ、アメリカ、日本から参加しました。また、依頼会社から12人ぐらい参加しましたが、会社から参加したスタッフの半分が会社の医師でした。プロトコルの作成で、データの管理や統計の担当者等と、現場での診療・試験の担当者との間で調整が必要となりますが、開発チームのなかに医師がいることは、治験が行ないやすくなります。私たちの務めでもあると思いますが、開発に参加する医師を増やすということが必要と感じます。

治験へのインセンティブということが話題になっています。最近、米国も昔ほど被験者が多くはなく、FDAへの申請に用いる症例の7割ぐらいは国外被験者のデータだと聞いています。1年半ぐらい前に米国で被験者のインセンティブについて聞いたときには、薬代を無料にするということ、もう一つは駐車場の料金を無料にしていました。ニューヨークでは病院の駐車場料金は高いために、無料券がインセンティブであるということで、参加する被験者に提供されるメリットは日本とほとんど変わらないという印象を持ちました。米国でも、日本の負担軽減費に近い状態で行われていて、治験に参加する被験者のインセンティブの基本はやはりご本人の希望であり、よくなりました。

Table 1 国際共同治験（Global Study）

<p>メリット</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 上市時期を早めることができる</li> <li>○ 民族間差を明確にできる</li> <li>○ 参加被験者を多くすることができるために、稀な副作用を捉えることができる</li> <li>○ 一国のエントリー数を少なくできる</li> <li>○ 開発費用を少なくできる</li> </ul> <p>デメリット</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 打ち合わせが煩雑となり、事務量が増加する</li> <li>○ 用量の民族間差を考慮することが必要</li> </ul>
--

いという治療に対する取り組みと、医療スタッフとの信頼関係がいちばん大きな要素となっています。国際共同治験においても状況は同様です。

もう一つは、医師のインセンティブが高いということを感じます。インセンティブの高い医師が特に集まっていたということもあり、また画期的な薬であったということもありますが、何とかしてよい治療薬を開発しようとしていることを強く感じました。

## 2. 治験データの入力

実際に行うときの課題としては、プロトコルは英語でできていますが、同時に翻訳したものを一緒に用いました。

データは、その日のものを当日にパソコンに入力して送信する体制で行ないました。一般にはケースカードあるいはファイルをカルテの横に置いておいて、患者さんを診たあとに記入してファイルしていましたが、この治験では、コンピュータに入力して電話回線を使って送りました。プロ

トコルによっては入力の担当者が必要になる場合があると思います。

これは患者さんの入力表ですが (Fig. 1)、非常にシンプルなものですが、visitの回数とか、生年月日とか、いつもの治験と変わりません。また、pregnancyを最初に否定しようということ、こういうCRFを用いています (Fig. 2)。特に胎児毒性を起こしやすい薬物だったわけではありませんが、早い段階であるということから、女性の場合は必ずpregnancyのテストを実施しました。

検査データも入力します (Fig. 3)。実際にはここはプルダウン式になっていて、-, ±, +, 2+, 3+まであったかと思います。入力は容易でした。

これは心電図の入力表です (Fig. 4)。最近では特にQT timeが話題になりますので、心電図を送っていますが、このときは機械で測ったQT timeを入力して、心電図をあとで郵送するという手続きを取っていました。

評価項目ですが、これが非常に重要になるかと思えます。この治験では、統一スケールを用いています (Fig. 5)。アメリカのグループが10年ぐら

Fig. 1 Demography

CRF page "Demography"	
Subject no _____	Subject Initials _____
Visit _____	Date of visit _____
<b>Demography</b>	
Date of birth _____	Age (years) _____
Sex    Male ___ Female ___	
Race _____	

Fig. 2 Pregnancy test

CRF page "Pregnancy Test"	
Subject no _____	Subject Initials _____
Visit _____	Date of visit _____
<b>Pregnancy Test</b>	
Was Pregnancy test taken? Yes ___ No ___	
Date of sample _____	
Result of test _____	

い前から、特に臨床試験を行なうときに使いはじめました。たいへんよくできています。少し改訂はありましたが、ほぼ最初のを今も使っています。日本語に翻訳して私たちが普段の診療でもよく使っていますので、不断使っているものをその

まま使えるということが、いつもと同じように治療を進められるという大きなポイントだったかと思えます。

ただ、日本で一般的になっていて私たちがよく使っているものを、アメリカではめったに使わな

Fig. 3 Lab results

CRF page "Lab results - Urinalysis"

Subject no \_\_\_\_ Subject Initials \_\_\_\_\_  
 Visit \_\_\_\_ Date of visit \_\_\_\_\_

**Lab results - Urinalysis**

Was Urinalysis taken? Yes \_\_\_\_ No \_\_\_\_  
 Date of sample \_\_\_\_\_

Glucose \_\_\_\_ Protein \_\_\_\_  
 Blood \_\_\_\_

Fig. 4 ECG

CRF page "ECG Evaluations"

Subject no \_\_\_\_ Subject Initials \_\_\_\_\_  
 Visit \_\_\_\_ Date of visit \_\_\_\_\_

**ECG Evaluation**

Was an ECG performed? Yes \_\_\_\_ No \_\_\_\_  
 Date of ECG \_\_\_\_\_

Ventricular rate \_\_\_\_ bpm      PQ or PR interval \_\_\_\_ msec  
 QRS duration \_\_\_\_ msec      QT interval \_\_\_\_ msec

Overall interpretation \_\_\_\_\_  
 Specify one abnormality per line  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Fig. 5 UPDRS (evaluation)

CRF page

Subject no \_\_\_\_ Subject Initials \_\_\_\_\_  
 Visit \_\_\_\_ Date of visit \_\_\_\_\_

**Unified Parkinson's Disease Rating Scale**

**II . Activities in daily living**

5. Speech 0 \_ 1 \_ 2 \_ 3 \_ 4 \_  
 6. Salivation 0 \_ 1 \_ 2 \_ 3 \_ 4 \_  
 7. Swallowing 0 \_ 1 \_ 2 \_ 3 \_ 4 \_  
 8. Hand writing 0 \_ 1 \_ 2 \_ 3 \_ 4 \_  
 9. Cutting food and handling utensils 0 \_ 1 \_ 2 \_ 3 \_ 4 \_  
 10. Dressing 0 \_ 1 \_ 2 \_ 3 \_ 4 \_

ということもあります。国際共同治験と一緒にやってみて、何がコモンかということが、確認できました。学会等でいつも一緒に集まっているグループですので、コミュニケーションはかなりできていたと思いますが、一緒に治験を行って特に感じました。

一般の治験と最も違うと感じたのは有害事象の記載です (Table 2, Fig. 6)。「Adverse Event」となっていて、イベントを記載するようになっています。ここだけはプルダウンではできませんので、何々と書くようになっています。ここではそれが mild, moderate, severe となっており、普通の治験と同じです。入院したか、しないか、薬を

投与したかしなかったか、薬以外の治療をしたか、これも普通の治験と同じです。しかし、たとえば、めまいの場合、回転性がそうではないかという記載になっていますが、実際に患者さんはいろいろな言い方をされます。それが何にあたるのかということがよくわからない。少なくともその場で決めて送信しなければいけませんので、困ることがあります。翻訳よりも、とにかく状況を記載しておいて、MedDRA ももちろんありますが、どれにあてはまるかということを細かく考えるよりも、そのときの状況をとりあえず書いておいて、あとで検討するほうがよいと思います。

Table 2 有害事象の記載

訴えは言語、文化の差を反映する  
 翻訳よりも、状況を記載する  
 めまい→周囲がぐるぐる回転する  
 谷底へ落ちる感じ  
 集中力の低下  
 起立性低血圧  
 肩こり  
 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)  
 医薬規制用語集 の利用

Fig. 6 Adverse Event

CRF page "Adverse Events"

Subject no \_\_\_\_ Subject Initials \_\_\_\_\_  
 Visit \_\_\_\_ Date of visit \_\_\_\_\_

Adverse Events

Adverse Event \_\_\_\_\_

Does the AE meet the definition of serious? No \_\_\_\_ Yes \_\_\_\_ Date SAE report faxed \_\_\_\_

Severity Mild \_\_\_\_ Relationship to study drug Not subjected \_\_\_\_  
 Moderate \_\_\_\_ Subjected \_\_\_\_  
 Severe \_\_\_\_

Start date  
 Continuing at final exam No \_\_\_\_ Yes \_\_\_\_  
 End date \_\_\_\_\_

Was an action taken? No \_\_\_\_ Yes \_\_\_\_  
 Study drug dosage adjusted / temporarily interrupted No \_\_\_\_ Yes \_\_\_\_  
 Concomitant medication taken No \_\_\_\_ Yes \_\_\_\_  
 Non-drug therapy given No \_\_\_\_ Yes \_\_\_\_  
 Hospitalization No \_\_\_\_ Yes \_\_\_\_

### 3. まとめ

実際に国際共同治験を行ってみて感じたのは、普通の治験と変わらない、むしろブリッジング試験よりもスムーズというか、これはプロトコルをシンプルに作成できたということもありますが、ブリッジング試験よりも実施しやすかったと思います。複数の国で行なっていますので、遅くなつてはいけないという緊張感は当然あります。インセンティブについては、患者さんにこれは国際的に一緒に実施することを説明すると、そんなに最先端ならば一緒にやってみたいといわれますので、むしろインセンティブは高くなると思います。当然、医療スタッフもそうです。CRCを含めてみんなが非常に前向きになってくれます。

全体としては、普段の臨床試験と変わらないようにできました。変わらないようにデザインできたということがあったと思いますが、私自身は国際共同治験だから特別であるということよりも、普段の臨床治験と同じように実施できるプロトコルと実施体制に持っていくこと国際共同治験を進めるうえでのポイントと考えております。

#### < Q&A >

**座長(小林)** 先生の場合は、先ほどからもいろいろと問題になっていますが、プロトコルを作る段階から加わったということでしょうか。

**野元** プロトコルのたたき台は大方できていました。大きな変更は必要なかったと思います。運用面で若干変更しましたが、基本的な評価項目は、一般に診療や臨床試験で用いているもので、最初の原案を変更する必要はありませんでした。

**座長(小林)** ということは、先生の場合には、いちばん大切な評価方法等のところで日常とあま

り変わりがなかった。いつも先生がやられている評価とあまり変わりがなかったということで、やりやすかったということでしょうか。

**野元** はい、そうです。

**Q** それが事前にある程度チェックできたということがあるのでしょうか。

**野元** そうです。最初にプロトコルを検討しました。プロトコルもそうですが、治験全体の国際的な進め方も、よくできていました。

**板橋** 埼玉骨疾患研究センターの板橋です。先生も言われましたが、いままでの話のなかでも言葉の問題が出ています。グローバル治験をやる以上は、英語で対応できるスタッフを置かないとどうしようもないと思います。いろいろな問題でコミュニケーションをとるときに、絶えずインタープリターを入れていたのではだめだと思います。

また、プロトコルを作る会議にせっかく出ても、そこで日本の考え方を反映できるというだけの語学力を持っていないと、結局はお客様になってしまって、現状を変えるということとはできない。特にこれからアジアでやろうとするときに、中国にしても、韓国にしても、英語以外のコミュニケーションは非常に難しい。そういう点を考えると、学会としても、あるいは会社自体にしても、グローバル治験に対しては英語で対応するというだけの力量を作っていくことが、早急に求められているのではないかと思います。

**野元** 先生がおっしゃるとおりだろうと思います。実際には参加する各国のメンバーは学会等であう医師とほとんど同じになります。運用面では若干変更しました。たとえば同意を取ってからの開始までの時間とか、そういうテクニカルなことが変更した点です。その場で検討できなかったことは、あとからメール等で検討することで対応しました。

## 依頼者側の立場から

From view of a sponsor



齋藤 宏暢

Hironobu Saito

三共株式会社医薬開発本部アジア開発室  
Asia Drug Development and Registration Section &  
Clinical Development Department, Sankyo Co., Ltd.

### 【抄録】

日本においてICH-GCPに基づく新しいGCPが施行されてから8年が経つ。種々のインフラ整備が成果を上げているものの、大きな変更を余儀なくされたため未だ十分でない。

英国や香港では、治験の審査で重要なIRBは地域（クラスター）ごとに存在し、1つの地域で承認を受けると相互認証制度により他の審査が軽減される。日本では共同IRBは始まったばかりである。

日本での臨床試験では、ペーパーワークがたいへん多く、また、コンタクトパーソンも治験責任医師、CRC、薬剤部、事務と多い。そのため、モニターは実施開始から書類のやり取りの奔走することとなり、症例記録の記載確認が遅れるためbookタイプの症例記録が記載に適切となっている。一方、米国、東欧、シンガポール、香港では、1ヶ月1回のモニタリングを行い、1ヶ月間のデータを必ずSDVするようなSOPとなっており、VISITタイプの症例記録が適切となる。ペーパーワークを削減することは重要な問題である。

南米や東欧アジア各国では、Global企業やCROとタイアップして施設のインフラを強化している病院が多く存在する。重要なのは、IRB設置、治験責任医師やCRCの教育である。彼らは施設インフラを強化後、治験を行い、FDAの査察を積極的に受け入れ、「適」合格点をもらうことで、インフラを整備している。

欧米の臨床試験において上記地域を追加し、スピードアップを目的とした国際共同治験が主流となってきた。中国、韓国では年間50～100に近いグローバル試験が行われている。日本が臨床試験の後進国にならないためにもグローバルな経験は貴重である。また、日本のやり方とGlobalなやり方の違いを理解し、両方の進め方に慣れるとともに、このような環境が日本の臨床試験のインフラを進める原動力になることを望みたい。



## 1. 国際共同治験を踏まえた開発戦略

国際共同治験における依頼者の立場ということでお話させていただきます。国際共同治験に参加することとなると development strategy および time schedule が大きく変わります。一方、当局の考え方も去年の APEC での議論からもわかるように大きく変わってきています。ドラッグラグの解消という観点から大きく変わってきている開発戦略について、まずご説明します。その次に、先ほどから議論されているプラクティカルな問題ということで、オペレーションの対応について問題提起し日本のやり方と大きく違っている欧米のやり方を今後どのように受け入れていくべきか、ハーモナイズしていくのか、提案させていただければと思っています。

まず development strategy の話でインパクトがあったのは、昨年10月の APEC の時期に治験問題検討委員会からの中間報告です。この中で注目すべきポイントとして5つ挙げられるのではないかと思います (Table 1)。特に2番目に「アジア地域における治験データについて、ブリッジング試験等を行うことなく円滑に受け入れるため、一定数の日本人を含むアジア地域の治験を国際共同治験として推進することが必要」とあり、今後共同治験を推進すべきだというコメントが注目されます。また、3番目に、「アジア各諸国の医薬品規制

当局との治験や審査、GCP調査等に関する交流が強化されることも期待したい」とあり、当局としても国際共同治験の経験を積みながらアジア各諸国の規制当局と交流したい。そのためにも国際共同治験を進めてほしいという要望だと思います。4番目「承認前に検証すべき事項と市販後の調査で対応可能とされる事項を整理」となっているのは、ICH-E2E ガイドラインを前提にしています。すなわち、戦略を組んで、有効性、安全性は承認申請時に証明できるものばかりとは限らず、発売後もいろいろなチェックをして、最後までウォッチしていかなければいけないということですが、これは当然のことだと思います。

これは香港のデータ (Table 2) ですが、寿命は日本と香港でほぼ一緒です。香港は男性が世界一、日本は女性が世界一ですが、両国の間ではほとんど変わらない。また、死亡原因を見るとまったく一緒です。こういうデータというのは非常に大事で、特に生活習慣病に関する薬剤には大事なベーシックなデータになりますが、ほぼ同じです。アジアでの共同治験を行う上で重要なポイントだと思います。これは身長と体重ですが、これもほぼ同じです (Table 3)。こういう内因性のデータというのは貴重なデータとして調べる必要性がまずあるだろうと思います。

先ほどの戦略の話に戻りますが、ブリッジング戦略というのは、PK試験を実施して同じかどうかを検討する。合わなければ失敗、フル試験を余

Table 1 治験問題検討委員会：中間報告

- ▣国際共同治験において、日本人に対する適正な用量の確認が必要となるデータのあり方は、個々の医薬品特性や薬剤群の違い、アジア人のデータ数等で異なり、試験デザインは、これらを十分に勘案して国内外の症例数を決めることが必要。
- ▣アジア地域における治験データについて、ブリッジング試験等を行うことなく円滑に受け入れるため、一定数の日本人を含むアジア地域の治験を国際共同治験として推進することが必要。
- ▣アジア地域における治験に我が国が参加することを通して、アジア各諸国の医薬品規制当局との治験や審査、GCP調査等に関する交流が強化されることも期待。
- ▣医薬品の承認条件において、承認前に検証すべき事項と市販後の調査で対応可能とされる事項を整理。
- ▣市販後の検証事項は市販直後調査等による対応、承認条件の活用により、承認審査に必要なデータの過重負担をなくし、開発期間及び審査機関の短縮に繋がる。

儀なくされるということが今まで多々ありました。また、PKがほぼ同じでも有効性、安全性が類似しているかどうかを検討し、審査したけれども類似性は認められないとの結果が得られる場合も起こる (Table 4)。そうなってくると、戦略は保守的になります。失敗した場合の担当者は社内でもかなり苦しい状況になりますので、われわれとしてはリスク管理としてはじめからフル試験を選択したほうが安心して開発ができることとなります。これは社外の方にはわからないでしょうが、非常に大事な切実な問題です。「ブリッジング戦

略を行うことなく」という言葉は、われわれとしては非常にありがたい言葉です。

また、ブリッジング戦略では、PKを合わせて同じであり、dose findingをやって合えばこれを利用して申請する。つまり、この戦略を活用した時点で、当然、ドラッグラグは生じます。この戦略はある意味で後進国のアプローチであり、ブリッジング戦略でさえ、リスクを負わないコンサバティブなやり方であったと考えざるをえません。しかもブリッジング戦略を進め、その結果失敗した場合そこからフル試験を計画するとすると、ド

Table 2 日本と香港の患者データ

《寿命》

日 本		香 港	
男	女	男	女
77.6	84.6	78.0	83.9

《死亡原因》

	1	2	3	4	5
香 港	癌 (33.0%)	心臓疾患 (16.3%)	脳疾患 (10.5%)	肺炎 (8.9%)	突発事故/中毒 (5.6%)
日 本	癌 (31.0%)	心臓疾患 (15.3%)	脳疾患 (13.6%)	肺炎 (8.8%)	突発事故 (4.1%)

Table 3 日本人と中国人の身長, 体重

		男		女	
		身長	体重	身長	体重
中国人	大人	169.7cm	67.7kg	158.6cm	59.6kg
日本人	40's	169.3cm	68.2kg	155.7cm	54.5kg
	50's	165.7cm	64.6kg	153.0cm	54.6kg

Table 4 中間報告のコンセプト

ブリッジング戦略：  
 PK試験を実施し、同じかどうかの検討する。  
 : 合わなければ失敗。フル試験を余儀なくされる。  
 有効性、安全性が類似しているかどうかの検討が必要

このことが戦略としてconservativeになり、フル試験をリスク管理の面から実施する機会が多かった。ブリッジング試験を行うことなく、円滑に受け入れるため、日本人を含むアジアでの試験を推奨する。

アジアデータを欧米データよりも日本データに近いものとして扱う

ラグラグが非常に大きくなってしまいます (Fig. 1).

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

日本で臨床試験を進めることが一番望ましいことだと考えています。

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

Fig. 1 ブリッジング・スタディを活用した新薬開発の流れ

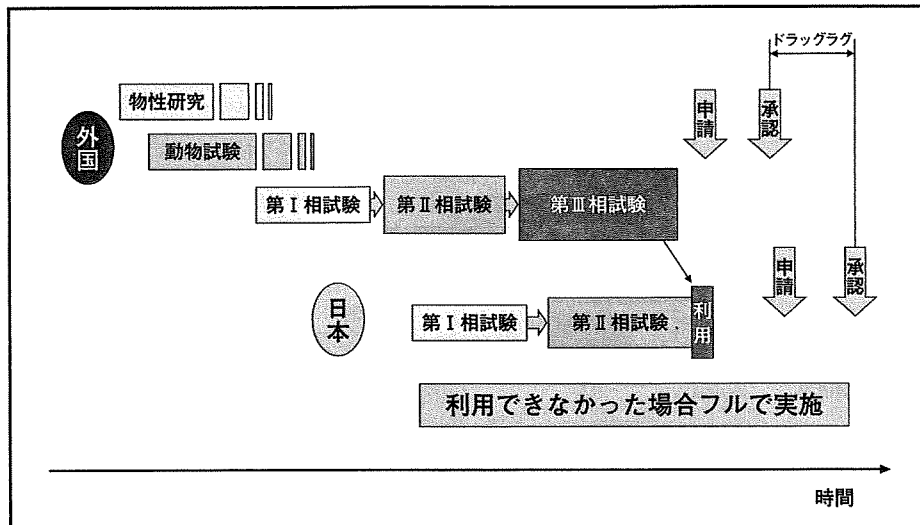
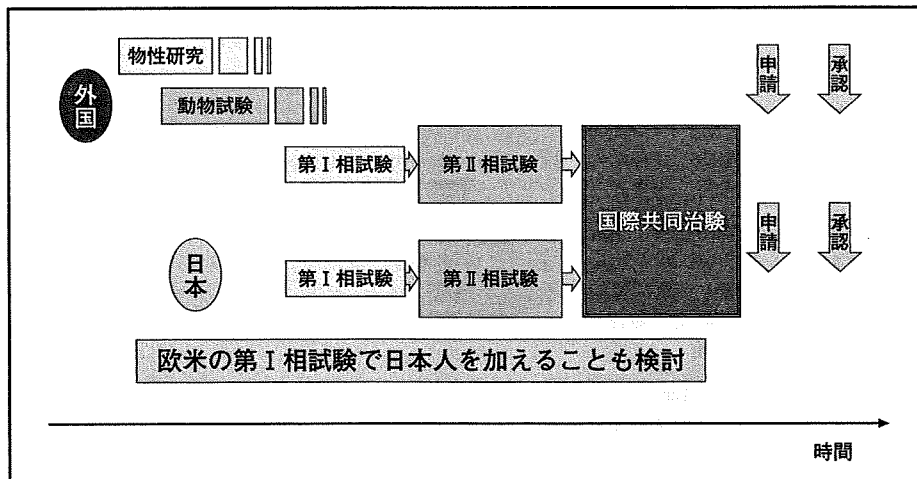


Fig. 2 International joint clinical trial utilizing international joint clinical trial



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

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

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

## 2. オペレーションの対応

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

Fig. 3 Drug development strategy in Japan

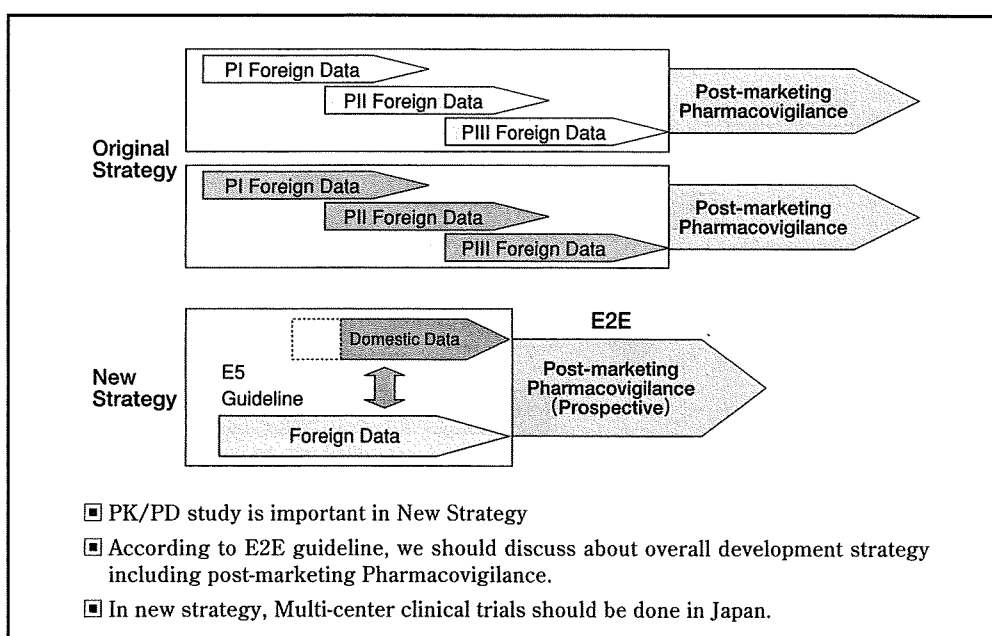


Table 5 各国の動向 (1)

- 1) シンガポール (ICH6でのコメント) : HSA (Health Sciences Authority) 公立病院と私立病院で被検者 (エントリー候補) をプールする。
- 2) 香港 : Hospital Authority Clinical Management System  
電子カルテ : ひとつのクラスターに入っている病院では、そのクラスター内すべての患者のカルテが検索可能。治験に参加した患者が他院に来院した場合でもこの system にてカルテをみるため、治験参加の場合、アラームがなることとなる。(医療費抑制が目的であるが、治験でも十分活用可能。)

電子カルテ、保険証・診察券の統一化・IT 化  
(治験情報も組み込む)  
個人情報保護法