

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)。

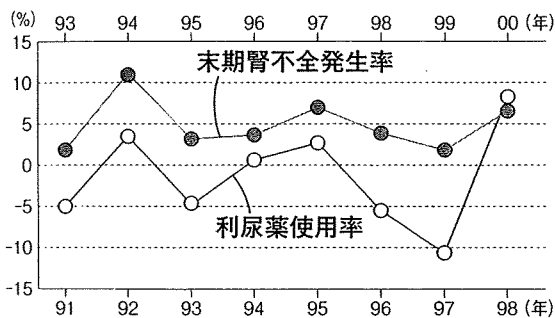
要するに臨床研究とは必ずしもガチガチのRCTを意味しない。clinical questionにはいろいろな現実的なデザインの研究がある。入口、つまりどんな患者さんでどういうアウトカムを見たいのか、あるいはバイアスとは何なのか、こういっ

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？

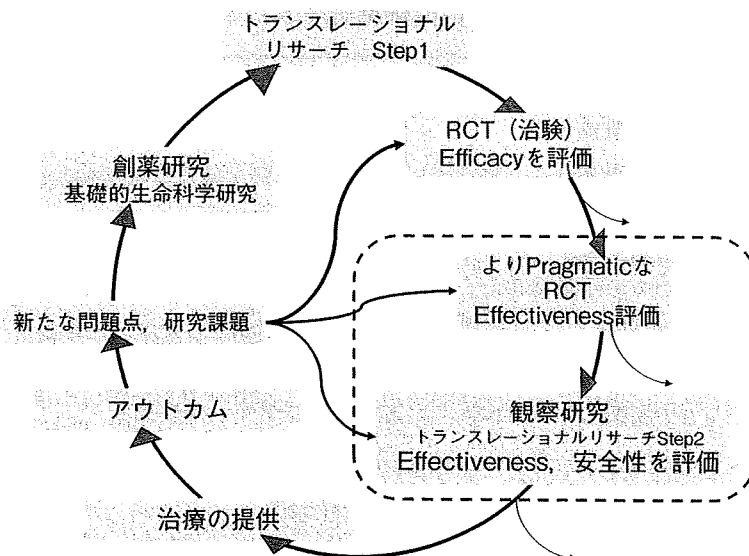


出典: Hawkins RG, Houston MC. Is population - wide diuretic use directly associated with the incidence of end - stage renal disease in the United States? A hypothesis. *Am J Hypertens.* 2005 Jun; 18(6): 744-9.

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,  $\beta$ 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

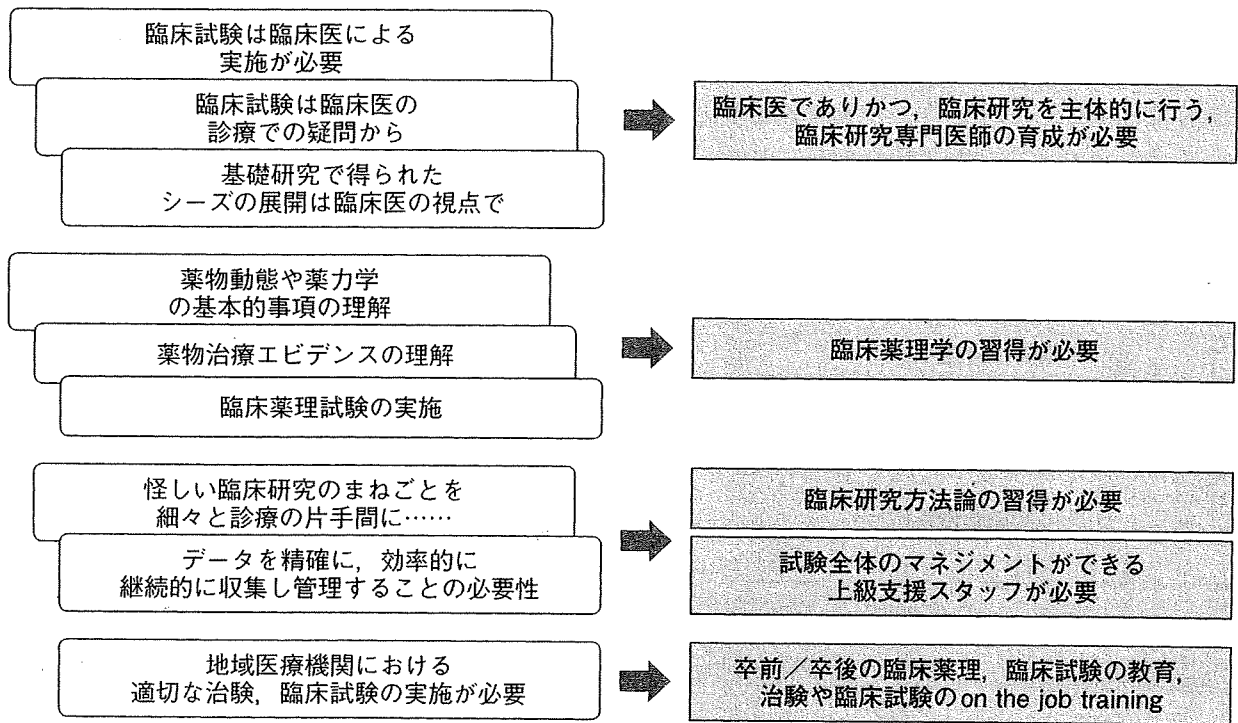


Table 9 初期の診療および臨床薬理トレーニングを受けていれば

- 心不全患者でのACE阻害薬,  $\beta$ 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確認に認識する。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。

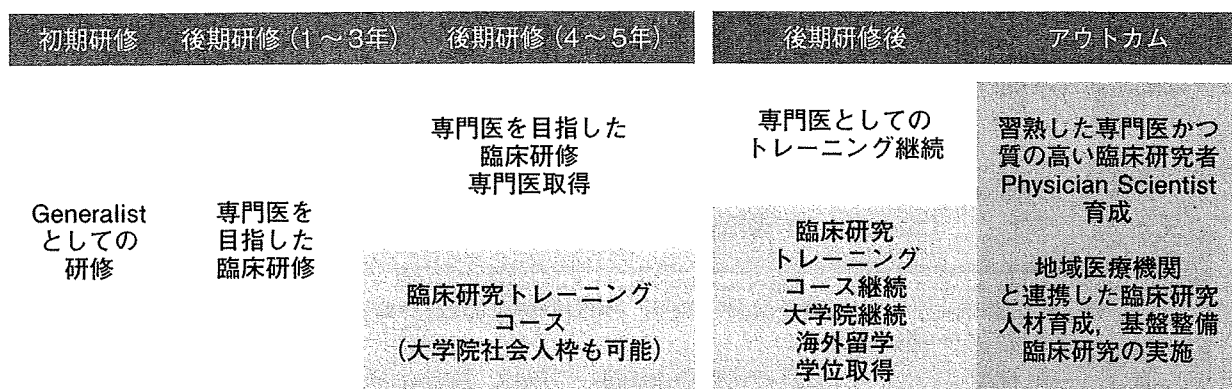
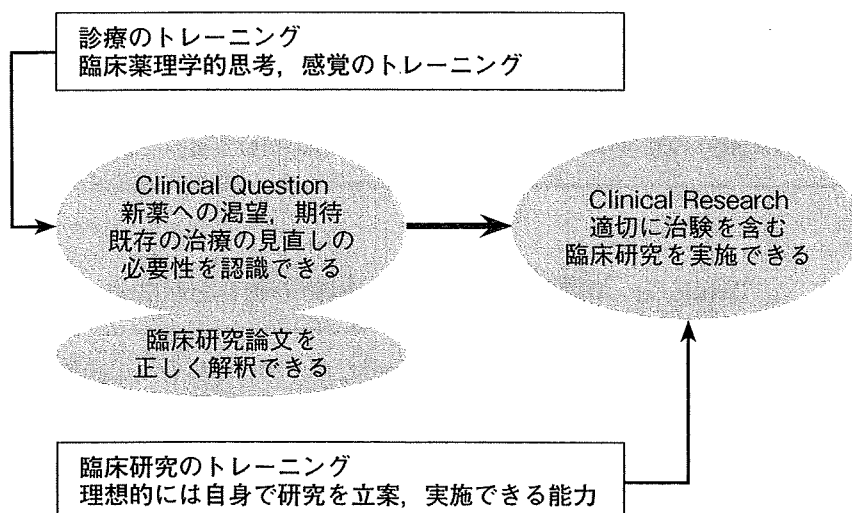


Fig. 9 臨床研究に関する医師の教育



## &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るようです。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て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。今医者の方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。

\* \* \*



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と、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

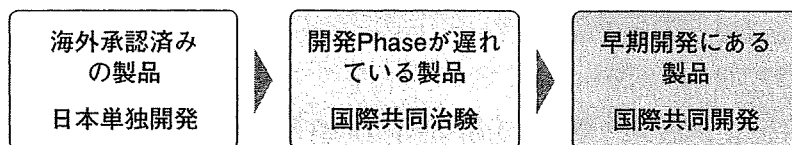
実際にわれわれが考えなければいけないこと、明確にしなければいけないこと、あるいは改善しなければいけないことについてお話ししたいと思います (Table 1)。

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……

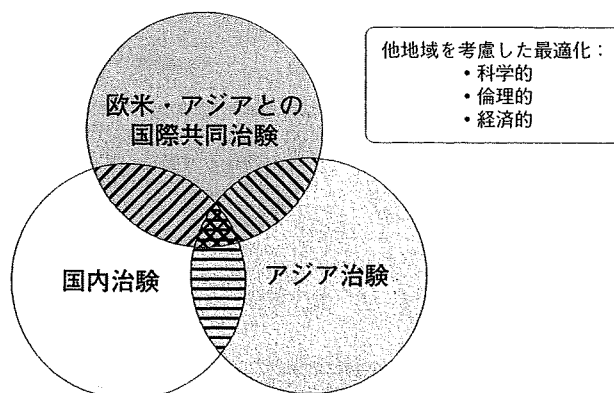
◆現状の開発品ポートフォリオは、種々の開発ステージの製品が混在している



◆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

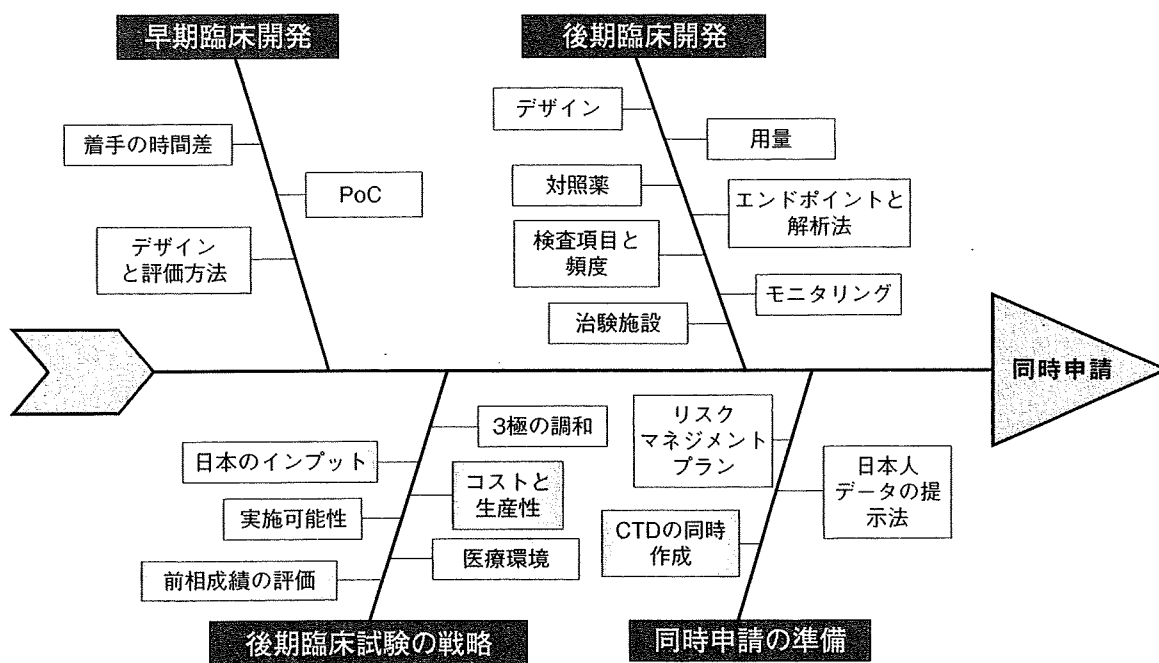
けないということをご理解いただきたくて、この図を作りました。

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

国際共同開発の課題	
■	特有な課題
■	強調される課題
治験に共通する課題	
■	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い

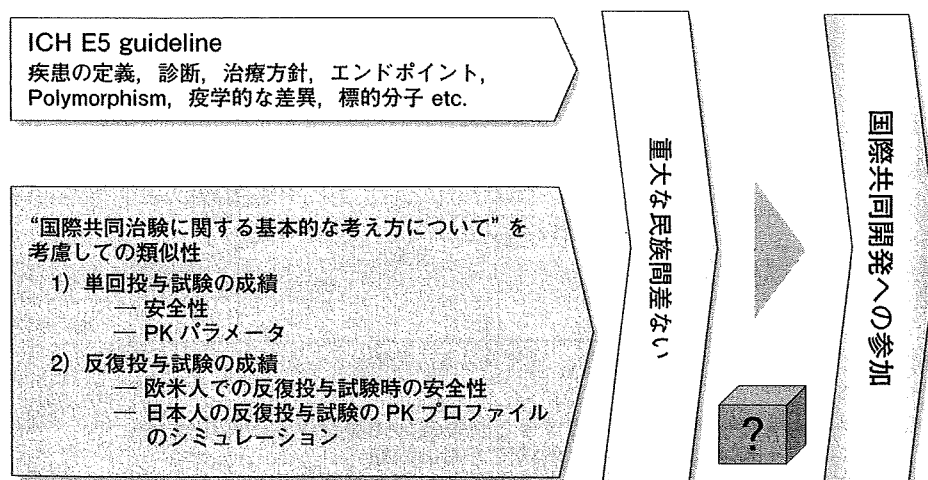
ます。ただ、実際にはこれほど単純ではなくて、実際にどういう開発のオプションを取るかというのは、実施上のいろいろなハードルが一番大きく作用していて、それによって欧米との国際共同治験あるいは、アジアの治験に入るかが決定されると思います。

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が、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

被験者の忍容性に応じた試験デザイン

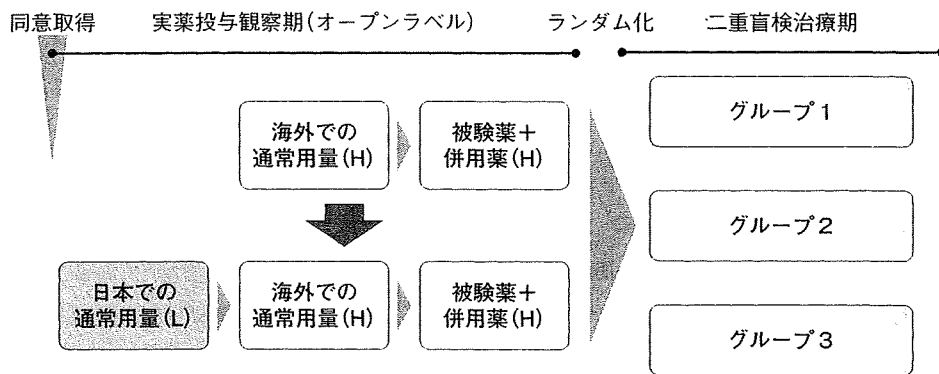
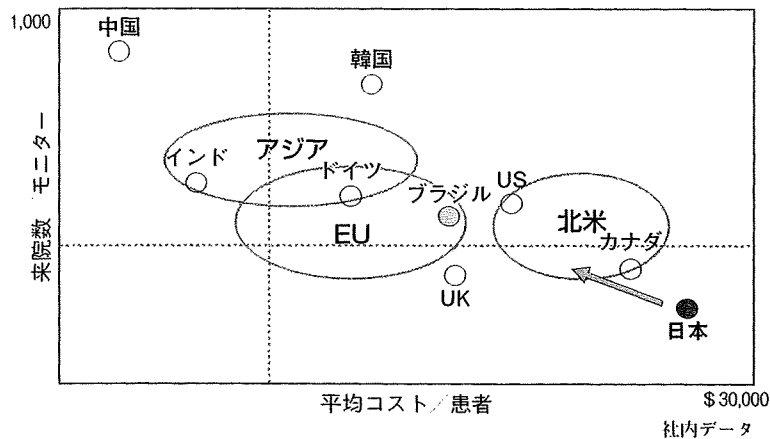


Fig. 7 国際共同開発の実施上の課題；コストと生産性



- 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

いうことで出します。点線で描いてあるのがそれぞれの中央値です。日本が一番右端の下です。中国は左上です。両極端になります。北米、ヨーロッパ、アジアの国々のグループがありますが、アジアの中では中国、韓国、日本がそれぞれ異なる意味ではずれています。

日本をどうやって左上に上げられるか。これが私どもの課題ですが、そうするためには、メーカーだけではなくて、治験に関与する皆様方からのご協力をいただかないと、なかなか改善はできないだろうと考えます。

こういう絵を描いてしまうと、ヘッドクォーターの人たちはできるだけ経済性を考えて、コストの安い国々で治験をやろう。こういうことも実際には考えているような節もあります。先ほども、北米での治験の数は減ってきて、アジアの治験は増えているという話がありましたが、実際にそういうことが起こっているのかもしれませんが。

しかし、臨床開発で極端に経済性のみを追求すると、とんでもないことになってしまうと思います。そのデータがそれぞれの国に反映できず、そのデータを基に治療を考えることができなくなる可能性もあります。さらに先進国において治験の空洞化を招く危険性も含んでいると考えています。

日本はコストが高い、生産性が低いと言われます。日本のパフォーマンスはどうか。Table 2は、2008年に終了した日本とヨーロッパ2カ国、合計3カ国で実施した試験のパフォーマンスの比較です。screen failureのパーセントは日本が一番低い。プロトコルのdeviationのパーセントも日本が一番低い。最後の患者さんが訪問からクエリーが解決されるまでの日数は、やはり日本が最短です。

こういうことから見ると、治験の質やスピードに関しては、日本は以前と比べかなり良くなってきていると言えると思います。ただ問題点は、モニターのvisitの回数です。1人の患者さんあたりの訪問回数は日本が多く、今後の問題としては残ってくると思います。

そのほかの国際共同治験でもだいたい同じような傾向が出てきます。screen failureの率は日本が一番低い、あるいはトップスリーに入ってくる。プロトコルのdeviationのパーセントも低い。これは日本人の良さが出ていると自信を持っているところです。それに加え、今後どうやって生産性を上げていくか。patient visit/CRA, monitoring visitの回数をコントロールできるかを考えなければいけないと思います。

話は変わりますが、国際共同治験の後は同時申

Table 2 国際共同治験でのパフォーマンスの比較の一例

	日本	EU/B	EU/F
<b>Patient number</b>			
Committed	24	32	20
Randomized	25	39	19
Screen failure (%)	17	24	21
<b>Monitoring visit (MV)</b>			
# of site	6	8	5
MV / patient	3.4	1.3	2.2
<b>Quality</b>			
# of patient with protocol deviation (%)	14 (56)	33 (85)	19 (100)
Days from LPLV to query resolution	22	44	42

社内データ

- 日本は治験の質、スピードは競争力が付いてきたが、生産性は課題

請という課題が待っています。これもわれわれにとって非常に大きな課題です。三極でほぼ同じような時期に申請する。それをどうやって達成するか。これから模索しなければいけないところだろうと思っています (Fig. 8).

ここの絵に示したように、CTD (Common Technical Document) といわれても、三極それぞれ微妙に違ってきます。米国とヨーロッパで比べても、基本的にFDAとEMAではスタンスが違いますので、ドキュメント自体も違いがあります。日本も違います。

また、これから考えなければいけないのは、この三極で共通の部分、本当のコモンの部分をどれだけ広げられるか、あるいはコモンの部分は広げなかったとしても、国際共同治験の中の日本人のデータをどうやって示していくかをきちんと考え

なければいけない時期に来ているだろうと思います。

#### 4. まとめ

では、国際共同開発の定着のために求められる変化は何かについて話したいと思います (Fig. 9)。まずは早期臨床開発がより重要になるでしょう。I相からIII相、申請までを考えると、どちらかという今までの臨床開発はII相、III相以降のところを重視するというか、会社も力を置いていたのではないかと思います。これからは早期臨床開発がより重要になると考えます。

例えばI相、あるいはproof of concept、そのデータの評価、II相試験に入る前にどうやって日本のことをインプットするか。われわれのエ

Fig. 8 同時申請にはCTDの同時作成が必須

- ◆同時作成することのメリットは、作成方法を工夫しないと引き出せない
- ◆欧米と言ってもEUとUSではCTDは微妙に違う
- ◆日本はもっと違うように見える
  - 作成時期の差が情報量の差を起こす
  - 言語と文化の問題
  - 慣習
- ◆同時に作成する工夫
  - 共通部分を大きくする
  - 日本の部分の加え方/抽出の仕方
  - 企業の主張をどの様に表現するか

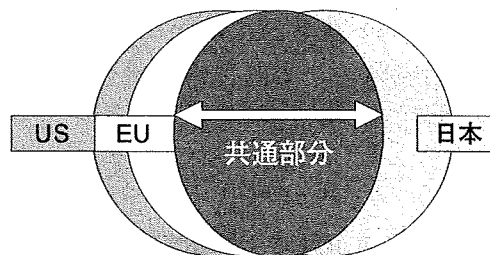
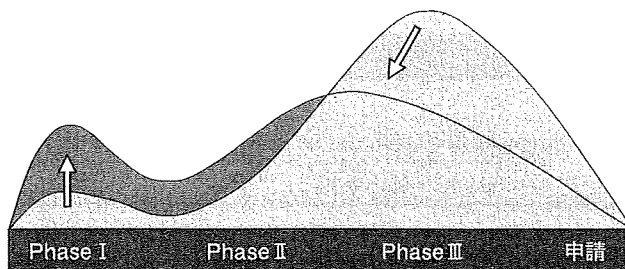


Fig. 9 国際共同開発の定着に求められる変化

- 早期臨床開発がより重要に
- EDCのみでなく臨床開発をサポートするITツールの活用
- 国際共同治験をリードする人材の育成
- 臨床開発に関わる全ての人のマインドセットの変革



フォートはかなり前にシフトさせないと、きちんとした臨床試験はできないと思います。ですから、ちょっと極端かもしれませんが、Ⅲ相への比重を少し下げる、一方でⅠ相のほうを上げる、こういう考え方をしないといけないだろうと考えています。

また、ITのツールというと、すぐEDCが出てきますが、EDCだけではなくて、インベスティゲーターの先生方をサポートするいろいろなツールも、もっと頻繁に使わなくてはいけないのではないかと思います。そういうことによって、効率を上げることができます。

国際共同治験を推進する中で、日本はワン・オブ・ゼム、例えば20カ国中の1カ国に過ぎないという状況は好ましくありません。国際共同治験をリードする人材を育てるために、いろいろなことを考えなければいけないと考えます。

また、臨床開発にかかわるすべての人のマインドセットの変革が必要なのは事実です。国際共同治験がますます多くなる状況下で、どういうふうに取り組むのか。どういうマインドセットが必要なのかと聞かれても、なかなか答えられないかもしれません。

社内で国際共同治験を経験した人たちに感想を聞くと、たしかに後ろ向きの意見もあります。海外との意思疎通に時間がかかる。特にタイムゾーンが違うので、働きにくい。海外のプロトコルはきめ細かさが欠けている。あるいはプロトコルに明らかに過ちがあるけれども、なかなか変更してくれない。日本の事情を理解してくれない。こういう意見もありますが、ポジティブな意見もたくさんあります。他国の治験事情がわかった。CRAというのはモニターのことですが、どこの国のモニターも同じような悩みを持っていると、共感するところもたくさんあります。海外で治験をする方々のチームワークの良さにも気づく。研究会は長いけれども楽しい。確かに長いのですが、中身が濃く、イベント性もあります。モニタリングのメリハリをつけるべきである。このように、いろいろな経験をしている中でポジティブな考え方も学んできています (Table 3)。

今は学ぶ時期だと思いますので、こういうことを学びながら、Fig. 4に示したようないろいろな課題は徐々に解決されていくのではないかと思います。以上、雑駁な話になって申し訳ございません。ご清聴ありがとうございました。

Table 3 国際共同治験について担当者の感想は

前向きな意見	後ろ向きな意見
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 他国の治験事情が少し分かった</li> <li>● どの国のCRAも同じ様な悩みを持っている (共感)</li> <li>● 海外は医師・CRC・CRAの役割が明確でチームワークも良い</li> <li>● 研究会は長いけど楽しい</li> <li>● モニタリングのメリハリをつけるべき</li> <li>● 電話、メール、eツールを活用して効率化ができる</li> <li>● 決して敷居は高くない</li> <li>● 国際共同治験を経験して良かった</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 海外との意思疎通に時間がかかる</li> <li>● プロトコルのきめ細かさに欠ける</li> <li>● プロトコル変更をなかなかしてくれない</li> <li>● 日本の事情を理解してくれない</li> <li>● タイムゾーンの違う同僚と働くのは大変</li> </ul>

<Q&A>

座長(渡邊) コストと生産性のお話がありました。現在のような円高の状況で、その状況はますます厳しくなると考えていいのでしょうか。

稲津 それぞれの会社のエクステンジレートがありますので、さほど影響を受けないようになっていると思いますが、たしかに厳しいとは思っています。今の経済危機がそれぞれの会社の業績にどのように影響しているかということにもよるかもしれませんが、なかなか難しいと思います。

座長(熊谷) Table 3で、敷居は高くないというご意見がありました。あれは会社の方のご意見ですか。

稲津 そうです。実際にモニターを担当したり、プロトコルの日本版を作ってみたり、そのへんのところをやってみたら、さほど敷居は高くないという意見です。

座長(熊谷) 実際に国際共同治験に参加した医療機関の先生たちのご意見も、決して敷居は高くないというご意見が多いようです。依頼者の方も同じだというのは非常に共感したというか、やり方さえ考えればできると実感しました。ありがとうございました。

小林真一 Fig. 7で、日本が一番右下に来た非常に悲しい図がありましたが、縦軸のところにモニターあたりの訪問回数が多いというのがありましたね。要するにモニターが医療機関に行く機会が多いというのは、たしかに問題だと思いますが、現実的な問題としてモニターは、製薬会社の方もいらっしゃるし、CROの方もいらっしゃる。何

かCROのモニターについて医療機関が「来い」と言うから行っているという印象ですが、別の見方をすれば、メーカーの人が「行け」と言っているから行っている。そのへんは先生のお考えはどうでしょうか。

稲津 いくつか理由があると思います。会社の者が「行け」とは言っていないと思いますが、治験自体の質を上げたいということと、被験者の安全性をきちんと担保したいということで、一つの要件で1ピジットというような感じになっていると、すごく効率が悪い。ですから、いくつか複数の要件をまとめて解決するとか、そういう方法をとれば効率は上がってくるのだらうと思います。

小林真一 たしかに医療機関も敷居がだいぶ低くなってきているので、そのへんの回数を減らす方向になっていると思いますが、こういうことだと医療機関が「来い、来い」と言っているように誤解されますので、オールジャパンとしては両方の意義を変えなければいけないのではないかとこの感じがするので、ちょっと申し上げました。

稲津 小林先生がおっしゃるとおり、いろいろな施設の治験の事務局の先生方とお話をすると、「私たちはこれだけモニターの訪問回数を減らそうとしてあげているのに、あなたたちはなぜわからないのか」という意見を、最近すごく聞くようになりました。ですから、会社の者がもっとよく考えないといけない。昔のままのイメージで仕事をやっているというのは良くないと思いますし、そこはきちんと変えなければいけないと考えています。

\* \* \*

## GCRCの改革の現状

Recent changes in the General Clinical Research Center (GCRC)



上村 尚人

Naoto Uemura

大分大学医学部創薬育薬医学講座

Department of Pharmaceutical Medicine, Faculty of Medicine, Oita University

Clinical and Translational Science Awards (CTSA) という話をさせていただきます。本日の黒川達夫先生のお話のなかで印象的だったのは、ICHのメンバーシップは、新薬を研究・開発し、その新薬を世界に提供できる国と地域という基準から、「三極」に絞り込まれていったというお話でした。本日は、三極の中でも、新薬開発の先端を走るアメリカが、国としてどういった戦略を持っているか、どうアカデミアを変えようとしているかについて少しお話させていただきたいと思えます。

ご承知の方も多いかと思いますが、現在アメリカは、NIHの主導でトランスレーショナルリサーチを推進するために、全米で約60カ所のGeneral

Clinical Research Center (GCRC) を整備しています (Table 1)。これは、基本的には大学病院の中にある診療のベッドとは別に組織されたりサーチ用のベッドです。

そのGCRCですが、2012年までに原則的には廃止され、Clinical and Translational Science Institutes という形態に移行していくこととなります。これは「センター」から「インスティテュート」に変わることですから、単にベッドを持つ研究施設というよりも、もう少し組織的な動きが求められることとなります。現在のところ、年間の予算として約500億円、1施設あたり最低でも4億円ぐらいのお金を投資していこうという考えのようです。

Table 1 CTSAとは？

- |   |
|---|
| <p>◆NIH主導でトランスレーショナルリサーチのために整備されてきたGCRCを改革</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●(約60箇所)を単独の組織としてサポートするグラント(M01)は廃止</li> </ul>                                    |
| <p>◆臨床試験+トランスレーショナルリサーチをサポートする複合的な組織をめざす</p>  |
| <p>◆2012年までに全米で60のClinical and Translational Science Institutesへ移行</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●既に38施設が認定済み</li> <li>●最終的には全米規模のコンソーシウムとして東ねる</li> </ul> |
| <p>◆年間予算 500Mドル</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●施設あたり最低4Mドル</li> </ul>  |

GCRCでは、トランスレーショナルリサーチ、つまり、基礎研究での成果をベッドサイドで研究してきました。今回大きく変わるのは、“クリニカル”という部分です。ベッドサイドから実際のプラクティス、実際の医療に役立てていく、そういった動きを加速することで、研究体制を改革していこうということだと思えます (Table 2)。

新体制がめざしていくものには、研究者育成、Clinical Research Informaticsの活用、臨床試験のマネジメントの機能強化、コミュニティとの連

携などがあり、そのことで多領域を網羅する研究チームを形成していきます。

さらに重要な事としては、公的な組織や民間組織との連携があります。例えば製薬企業とのパートナーシップとか、HMOという保険会社との連携などがあります (Table 3)。

今、各大学は必死になって、臨床研究体制のインスティテュート化で動いており、2008年までに38施設が認定されているのが現状です。

Table 2 変化のポイント

◆トランスレーショナル： • ベンチ (基礎研究) ➡ ベッドサイド (臨床)
◆クリニカル： • ベッドサイド ➡ プラクティス (実際の医療)

Table 3 めざすもの

◆教育リソースの強化 • 研究者育成
◆臨床研究情報学の活用 (Clinical Research Informatics) • データ解析 • 臨床試験マネジメント
◆コミュニティとの連携 • 患者団体, 医療機関
◆多領域を網羅するチーム形成 • 生物製剤, 臨床研究者, 歯学, 看護, 獣医学
◆公的, 民間組織との連携 • 製薬企業, 退役軍人病院, HMO, 州政府医療部門



## パネルディスカッション

Panel discussion: To become a real partner in the world for global clinical trials



座長（大橋） それでは、特別講演でご講演いただいた黒川達夫先生，第1部で発表された先生方，座長を担当された先生方に加えて，何人かの先生方に加わっていただいてパネルディスカッションをしたいと思います。

座長（岩崎） 特別講演で黒川先生から治験の歴史から現状，今後の問題に関して，網羅的なお話をさせていただきました。国際共同治験の真のパートナーになるためには，どのようなことを考えていく必要があるのか，お話いただければと思います。

### 1. 国際共同治験の中の日本のポジション —「産」の立場から

黒川 今，私どもはいいチャンスというか，非常にいいポジションにいるのではないかと思います。というのは，この20年を超える私どもの蓄積があります。もちろんアゲントの部分がありますが，一方で医薬品医療機器総合機構も，人員

を増やし，政府全体としても何とか盛り上げていくという機運が高まっています。

このチャンスに，ポジティブな意見をどんどん遠慮せずにいろいろな場で言っていく。そしてお互いを高め合っていく。「そんなものはだめだよ」ということではなくて，「それがベストだろうか」ということで，忌憚のないやりとりが日本，ひいては世界全体に対して，国際共同治験の中でしっかりした位置づけを得るポイントになるのではないかと思います。

座長（岩崎） 国際共同治験に関しては，稲津水穂先生のお話にあったように，すでに多くの製薬企業，特に外資系の企業では，新しい開発を考える場合は国際共同治験ありきということで計画しているのではないかと。それはそれで一つの潮流としてかなり大きなものが作られているように思います。その潮流にどのように乗るべきなのか。でも，場合によってはその潮流に巻き込まれて，日本がその中に埋没してしまうのではないかと。この点も，黒川先生の特別講演の中の一つのポイン

トであったのではないかと思います。

そのような環境の中で、日本が日本たるポジションをいかに示していくか、国際共同治験の中で日本がどのようなアイデンティティを示していくのか、様々な面から発表がありました。あらためてそれぞれの立場から、どのようにしたらよいか、お考えがあれば、パネリストの先生からお伺いしたいと思います。

産官学の立場からということで、「産」から口火を切ってもらいましょうか。一木龍彦先生、稲津先生、「産」の立場からどのようなことを考えて、国際共同治験が一般的になっている状況の中で医薬品の開発を行っているのでしょうか。

稲津 国際共同治験をやってみて、日本のよさについてわかったことがたくさんあります。先ほども話しましたが、簡単に言ってしまうと、日本の先生方も、日本のCRCも、日本のモニターも、コミットメントが強い。その目標を達成しようという気持ちがすごく強くて、成果を出してくる。ほかの国に比べてスピードも速いし、質も担保できている。ですから、そのコミットメントの強さを失わずにやっていくということが、まず一つあります。

また、せっかくいいことをやっているのに、ほかの国々に「日本はこれだけ素晴らしいことをやっているよ」というアピールが少ないのではないか。ですから、大きな国際共同試験だと、3カ月とか4カ月に1回、キーになる国の人たちが集まって議論するときがあると思いますが、そうい

うときにはやはり日本がスピークアップするということが大事ではないかと考えています。

一木 私はCROとして仕事を受ける側になりますので、国際共同試験をグローバルから受ける場合と、日本のクライアントから受ける場合と二通りあります。ですから、完全なグローバル試験とアジア試験の場合がありますが、どうしても治験届という問題、どこまでをわれわれがカバーするかという問題も出てきて、それぞれの仕事のやりやすいところ、やりにくいところがたくさん出てきます。

また、今、稲津さんからお話がありましたが、実際に国際臨床試験をやってみると、コミットメントが非常に強い。依頼例数を必ずこなそうという意欲が非常に強い。ですから、日本が症例をエントリーしていくと必ず何番目かに入っていく。グローバルの中ではかなりいいポジションに入っていくだろうと思います。そういう意味では、今後のやり方次第によっては主導していけるでしょう。

ただ、例えばプロトコル検討委員会というのが、実際にはないわけではないんですね。シンガポールとか、いろいろなところでやりますが、英語で戦いますから、日本人の声というのはどうしても小さくなってしまふ。あとで「あそこはやっぱりまずいんだけどね」と言われても、われわれCROは変えようがない。そういうことが若干出てくるということも解決していかなければいけないだろうと思います。



もう一つは、横の連携というか、例えば治験をやる人たちだけで解決できること、厚生労働省、PMDAだけで解決できることと、できない問題があります。輸出入の問題とか、サンプルの輸出・輸入、キットの輸出・輸入となると、その部分ではできない部分が出てきます。そういう面も、今後一つひとつつぶしていくようなかたちでやれば、何年後かには日本が主導してやっていけるのではないかと。現実には日本マーケットというのが世界では2番目に大きいわけですから、非常に重要な位置だろうと思っています。

## 2. 「学」の立場から

**座長 (岩崎)** それぞれの立場から国際共同治験に参画して日本のアイデンティティを示していくことについて、次は「学」の立場からのご意見をお願いします。先ほど植田真一郎先生は医師の教育などを通じて参加する方々の能力をもっと強くしなければいけないと述べられました。Frank Arnold先生は用法・用量の問題などについて議論されたと思います。そのような観点から国際共同治験に日本が入ることで、日本の力を示すためには、また日本でもおもしろい治験をやるためにはどうしたらいいか。ご意見はいかがでしょう。

**植田** 日本人であればこういう質の高いことができるというお話でいいのでしょうか。

**座長 (岩崎)** ややもすると、国際共同治験への参加については、日本から50例入れればいい、40例入れればいいというようなレベルの話になりがちですが、それではあまりおもしろくない。医薬品の開発に関して日本は多くの知識も経験もあるし、様々な経験を積んできたにもかかわらず、「それなのに、日本を認めてくれていない」という感覚を持っているところがあるのではないかと思います。

今は、まだ国際共同治験に参加して経験を積む時期なのかもしれませんが、単に、「国際共同治験はやっていますよ」という話だけでは、世界的な流れに飲み込まれてしまうのではないかと。

で、今までの日本の経験や知識を生かして、世界の中でそれなりの存在感を示すためには、「学」としてどのようなことができるか。例えば企業に対してこのようなことを行ってほしいとか、「官」に対してこのようなところに取り組んでほしいということがあれば、お話しいただければと思います。

**植田** 今日の話と少しずれるかもしれませんが、数年前にアメリカから発表された研究で、COURAGE研究というのがあります。これはいわゆる肝動脈疾患のPCIとメディカルセラピーを比較したランダム化臨床試験で、PCIと薬物療法はまったく差がなかったという結果が出ています。

ところが、これに疑問を持った日本の研究者が、PCIそのものの質はどうだったのかという観点で、研究をやりなおしたというか、それほど大規模ではなかったんですが、日本でやったら違う結果が出た。これはアメリカのきちんとした循環器の一流誌に掲載されています。日本人が非常に得意な分野として、例えばPCIの数からいうとアメリカにかなわない部分もありますが、一つひとつを改善していきながらカスタマイズしていく能力というのはおそらくあると思います。

では、その質の高いPCIをやったときに、それは医療機器かもしれませんが、そういった医療の状況の中での治験というのは、日本がリードできるかもしれません。つまりそれは薬物療法も同じことで、アジアの中で用量設定試験をきちんとやった上で、それに基づいた治験をむしろこちらから企画する。あるいはアウトカム研究を企画する。つまり薬物にしる、PCIにしる、そういった一つの治療方法をきわめていくというか、様々な観点からよりバージョンアップさせていくところで、さらにそれを治験に持っていけるようなことが出てくればと考えています。

**Arnold** 日本がすばらしいことをやっていることをアピールできていないところにも、ちょっと問題があるのではないかと思います。自分の経験ですが、私がオランダのライデン大学で抗癌剤

に関する修士論文を書いているときに、論文検索をすると、ふつう向こうの人というのは英文のものしか目に入らない。

特にアンソラサイクリンとか、そういうものに関していろいろ論文を検索してみました。当時は日本語の漢字もあまり読めなかったのですが、とりあえずいろいろデータベースを検索してみたら、日本では本当にいろいろな研究が行われていた。それを当時の教授に見せたら、「なんでこんなにすばらしい研究をしているのに、英文できちんとした論文を出さないのか」と非常に疑問を持たれていました。

それと関係して、オランダだと、臨床試験をやったら基本的に論文にして出すということが義務づけられています。日本だと、データの所有権がどこにあるのかという問題がいろいろあるとは思いますが、そういうこともどんどんできるように体制を変えていく。そういうことはいかがでしょうか。

**座長 (岩崎)** 今のArnold先生の言葉を受けていかがでしょうか。このように日本からのエビデンスの発信をする、サイエンティフィックなエビデンスを世界に出していくことに関して、ご意見はいかがでしょう。

**熊谷** 英文できちんとした論文を書くのが一番いいのでしょうか、日本語で書いた論文をみんなが読んでくれるようになるのが、本当は一番いいと思うんです。夢物語ですが、やはり発信する努力というのはどうしても必要だと思います。本当は日本語でやりたいけれども、英文でやらなければいけない時代なので、しょうがなく英文で出せる努力をしなければならない。それはまったく同感です。例えばわれわれのところでは、英会話の勉強ももちろんですが、異文化コミュニケーションに積極的に取り組めるようにということで、勉強会を開くように努力しようと思っています。

もう一つは、これは規制側にもお願いしたいと思いますが、ブリッジングとか、いろいろなところとコミュニケーションしながら薬の開発をしてきた経験というのは、日本が一番豊富です。コケ

イジャンだけでやるのではなくて、国際共同治験というかたちで、いろいろなところでやって一緒にまとめていこうとした場合に、日本が一番適任であるということ、手をあげていく努力が必要だと思います。そういう意味では、国際共同治験を推進していくのにわれわれは非常に適任なのではないか。そういう気持ちでいます。

**野元** 論文のお話が出ましたが、現在、市販後の臨床研究データがエビデンスとして一流の国際誌に発表されています。これは、会社の方の努力が非常に大きいと思いますが、治療薬を識別化し、治療薬としての価値を高めており、非常にいいことだと思います。

また、治験で行ったフェーズⅢの臨床試験も論文として発表するべきです。これには調整医師の努力が大きいのですが、ほとんどは論文にできます。外国で先行した臨床試験で、日本で再度行ったものでも、やはり新しい面が出てきますので論文として英文で発表すべきです。日本の臨床研究のクオリティはたしかによいのですが、それをわかってもらうためには、英文で論文化することと、欧米でリーダーとなる先生方、雑誌のエディターとのコミュニケーションが大事だと思います。

また論文は医師にとって一番のインセンティブになりますので、臨床研究を一流の雑誌に論文として発表するという活動が非常に重要ではないかと感じています。

**座長 (岩崎)** 今日はCui Yi-min先生もいらっしゃいますので、日本だけではなくて、中国としてこの国際的な共同治験が現実になるときに、一人の大学の先生として、どういうコントリビューションを示していきたいと考えていらっしゃいますか。お考えがあれば教えていただけますか。

**Cui** 今、中国では国際共同治験が非常に多くなっています。研究者や政府も非常にアクティブです。しかし、今日のディスカッションでは用法・用量についていろいろ検討しました。今、薬の遺伝子多型がほとんどわかってきました。ですから、国際共同治験のときには、プロトコルの中に population pharmacokinetics, population pharma-