

なバイアスは、研究デザインの工夫でしか対処できないものがほとんどである。老年精神医学領域において、質の高い臨床研究成果を生み出していくためには、研究デザインの妥当性について事前に入念に検討し、研究計画書や手順書を作成し、その中に盛り込んでおく必要がある。さらに、前述したとおり、脱落や欠測の影響についても事前に十分に検討しておく必要がある。

欧米では、臨床研究をより効率的かつ実務的に実施するため、個別の研究目的に応じた、より複雑な研究デザインが用いられるようになってきた^{4,11)}。研究デザインが複雑になればなるほど、妥当性の検討もデータ解析もより複雑なものとなる。研究計画の立案段階から、臨床研究方法論の専門家、生物統計家らと共同作業することが必要であろう。現在実施を計画している研究デザインの妥当性に疑問がある場合には、それが解決されるまでは研究を開始すべきではないだろう。

文 献

- 1) Bartak A, Spreeuwenberg MD, Andrea H, Busschbach JJ, et al.: The use of propensity score methods in psychotherapy research ; A practical application. *Psychother Psychosom*, **78** (1) : 26-34 (2009).
- 2) Ekstrom D, Quade D, Golden RN : Statistical analysis of repeated measures in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*, **47** (8) : 770-772 (1990).
- 3) Everitt BS, Wessely S : Clinical trials in psychiatry. 2nd edition, Wiley-Interscience, West Sussex (2008).
- 4) Gelenberg AJ, Thase ME, Meyer RE, Goodwin FK, et al.: The history and current state of antidepressant clinical trial design ; A call to action for proof-of-concept studies. *J Clin Psychiatry*, **69** (10) : 1513-1528 (2008).
- 5) Gibbons RD, Hedeker D, Elkin I, Waternaux C, et al.: Some conceptual and statistical issues in analysis of longitudinal psychiatric data ; Application to the NIMH treatment of Depression Collaborative Research Program dataset. *Arch Gen Psychiatry*, **50** (9) : 739-750 (1993).
- 6) Gueorgieva R, Krystal JH : Move over ANOVA ; Progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, **61** (3) : 310-317 (2004).
- 7) Hamer RM, Simpson PM : Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials. *Am J Psychiatry*, **166** (6) : 639-641 (2009).
- 8) Houck PR, Mazumdar S, Koru-Sengul T, Tang G, et al.: Estimating treatment effects from longitudinal clinical trial data with missing values ; Comparative analyses using different methods. *Psychiatry Res*, **129** (2) : 209-215 (2004).
- 9) Lavori P : ANOVA, MANOVA, my black hen ; Comments on repeated measures. *Arch Gen Psychiatry*, **47** (8) : 775-778 (1990).
- 10) Mazumdar S, Tang G, Houck PR, Dew MA, et al.: Statistical analysis of longitudinal psychiatric data with dropouts. *J Psychiatr Res*, **41** (12) : 1032-1041 (2007).
- 11) Murphy SA, Oslin DW, Rush AJ, Zhu J ; MCATS : Methodological challenges in constructing effective treatment sequences for chronic psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, **32** (2) : 257-262 (2007).
- 12) Rothman KJ : Epidemiology an introduction. Oxford University Press, New York (2002). (Rothman KJ, 矢野栄二, 橋本英樹訳: ロスマンの疫学 ; 科学的思考への誘い. 篠原出版新社, 東京, 2004)
- 13) Rothman KJ, Greenland S, Lash TL : Modern epidemiology. Lippincott Williams & Wilkins, (2007).

●特集／臨床薬理試験認定医をめぐる課題

2. 臨床研究をめぐる国内と海外の現状

国立精神・神経センター病院神経内科／治験管理室

中村 治雅

The State of Clinical Research in Japan and Overseas

Harumasa Nakamura

Department of Neurology/Clinical Research Unit, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry
4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan

Much attention has been focused on translating basic research more quickly into human studies, tests and treatments that can improve clinical practice. Therefore, in order to solve the problem of clinical setting for the maximum benefit of patients, it is necessary to improve not only bench to bedside research, but also that of bedside to practice. Japan has traditionally been a strong base for basic research in the areas of medicine, pharmacy, science and technology. However, the output of clinical research has been regrettably low with a significant gap between basic and clinical research activity. Under the present circumstances in Japan, there seem to be many obstacles for physicians who are engaged in clinical research. To improve this situation, the Japanese government has set a 5-year plan to boost clinical research by increasing the budget for research and devising development programs to promote clinical research. Various plans have been proposed, and some plans have already been implemented by the government, academia and industry. To build a competitive environment for clinical trials, it is necessary to advance these activities through infrastructure development, human resource development, and the appropriate injection of public funds in the near future. Here, we present various measures to promote clinical trials in Japan and overseas.

Key words : clinical research, basic research, infrastructure, human resources, public fund

1. はじめに

わが国においては、これまでライフサイエンスの基礎研究には多大な投資を行い、急速に発展しており、医学部だけでなく、薬学部、理学部、工学部など多くの領域に広がり、世界の中でも大きな成果をあげてきた。医学研究において基礎研究から得られる成果の最終的な目標は、その成果を応用することによる医療の改善であり、そのためにはヒトを対象にした臨床研究が不可欠である。また基礎研究の応用のみでなく、日常診療における臨床疑問を解決するための診療に直結した疑問に答える臨床研究も重要である。このように、ヒトを対象とした臨床研究の実施は医学において必要不可欠であるにもかかわらず、わが国においては基礎研究と比較し、臨床研究は必ずしも海外と比較し

十分に行われているとは言い難い状況が長く続いてきた。

近年、基礎研究から臨床研究への橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）が創薬や先進的な医療開発のボトルネックになっているとの認識や、医薬品・医療機器開発を目的として行われる臨床試験（治験）実施の基盤としての臨床研究の重要性が認識されたことから、国内における臨床研究実施にかかる問題点を解決することが重要な課題として取り上げられるようになった。そのような中で、日本政府においても、臨床研究の活性化は取り組むべき主要なテーマの1つと位置づけられ、臨床研究基盤整備を中心にさまざまな取り組みが始まっている。

本稿では、現時点でのわが国の臨床研究推進に向けた取り組みおよび海外の状況についていくつかの事例を

挙げ、わが国における臨床研究の推進に向けて必要な課題について考えたい。

2. わが国における臨床研究の現状、 基礎研究と臨床研究の比較

わが国における臨床研究をめぐる現状を把握するうえで、医学研究の最終成果でもある基礎および臨床研究論文の数を検討することは、問題の一端を把握するうえで有用であると考えられる。

高鳥¹⁾は、2006年に引き続き主要医学雑誌における論文を調査した。基礎研究および臨床研究分野でインパクトファクターの高い3誌（基礎研究雑誌は、Nature Medicine, Cell, J Exp Med, 臨床研究雑誌は、N Engl J Med, Lancet, JAMA）について1993年から2007年までの発表論文数を発表者の国籍別にみたところ、2003年から2007年の基礎論文数は、米国、ドイツに続いて、日本は3番目であるが、臨床論文数は18番目と順位を下げている。また注目すべきことに、過去の15年間に5年ごとに区切って集計したところ、基礎研究においては順位を上げてきているにもかかわらず、臨床研究においては2002年までは12番目につけていたのが、この5年間は18番目まで逆に順位を下げていることである。さらに、日本とは対照的に同じアジアの国である中国は1997年まではいずれの分野においても25番目以下であったが、この5年間の臨床研究では日本を抜いて15番目である。特定の雑誌の論文数のみで、臨床研究の実施状況や質の優劣を測ることはできないものの、これらの雑誌の医学に与える影響は非常に大きいだけに、医学研究分野においても中国の位置づけが高まってきていると考えられる。また、米国国立医学図書館が選定した主要臨床医学雑誌（AIM: Abridged Index Medicus）の中から46誌を対象に論文数および論文が別の論文に引用された件数を評価している。日本は論文数では約4,000件と、米国、イギリス、カナダ、ドイツ、イタリアに次いで5番目であるが、論文あたりの平均被引用数をみるとかなり低く、平均被引用数を大きく下回ることを示し、わが国の臨床研究論文は、数は比較的多いが、被引用数を論文の質を図る指標としてみるとそのレベルは必ずしも高くないと論じている。

なお、このように主要医学雑誌に対する掲載論文数が少なく、また引用数も少ないことは、臨床研究の成果が日本だけでなく人類全体の医療に対する成果であるとの視点からみて、人類全体に対しても日本が十分な貢献を果たせていないとも考えられるかもしれない。

3. 近年の国内における取組み

政府与党で経済成長戦略大綱が2006年に策定され、イノベーションの促進を通じて国際競争力強化の視点から医薬品・医療機器産業も取り上げられた。厚生労働省、経済産業省、文部科学省の3省大臣交えての官民対話が実現し、「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」²⁾が策定された。この戦略は、基本的には医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役へ導くとともに、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に迅速に提供することを目標としており、医薬品・医療機器開発に重点を置いているが、臨床研究・治験環境の整備を重要な課題として挙げている。医薬品・医療機器開発を目的に行われる臨床試験（いわゆる治験）の活性化には、臨床研究全般の整備が必要であり、治験の活性化のみを謳っているものではない。これまでも、臨床研究の活性化への取組みは行われてきたものの、本戦略をもとに、より充実した取組みが行われるようになってきている。

2003年に「全国治験活性化3カ年計画」を文部科学省と厚生労働省が共同で策定し、治験のネットワーク化の推進、医療機関の治験実施体制の充実、患者の治験参加の支援、企業における治験負担の軽減、臨床研究全体の推進が行われてきた。一定の成果はあげてきたものの、それを引き継ぐ形で2007年より「新たな治験活性化5カ年計画」³⁾が実施された。Lancet誌でも、Special Reportにおいて、“Japan unveils 5-year plan to boost clinical research”⁴⁾として取り上げられた。5カ年計画の重点項目として、治験・臨床研究実施医療機関の整備、人材の育成と確保、国民への普及啓発と治験・臨床研究参加の支援、治験・臨床研究の効率的な実施と企業負担の軽減、その他の課題と大きく5項目が挙げられている。以下、治験・臨床研究実施医療機関の整備、人材の育成と確保および臨床研究ネットワークの構築を中心に述べる。

厚生労働省は実施医療機関の臨床研究基盤の強化策として10の「中核病院」と30の「拠点医療機関」を定めている。とくに中核病院として指定された10施設は、高度に専門的な知識や経験が要求されるなど、実施に困難を伴う治験等を計画・実施できる専門部門およびスタッフを有し、基盤が整備された病院とされている。医師主導治験を含む臨床研究が円滑に実施され、他機関との共同研究を主導できるよう、研究計画の立案・統計解析、データマネージメント等を行うことができ、治験等に関するコンサルティング機能を提

供し、治験事務等の効率化を図ることが要件であり、そのために大きな研究費が割り当てられている。文部科学省では、大学病院を中心に基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、薬事法に基づく試験物製造のような橋渡し研究の支援を行う機関を拠点的に整備、拠点間のネットワーク形成などによりサポートする体制を整備する「橋渡し研究支援推進プログラム」を行っており、その中でトランスレーショナルリサーチの活性化を目的とした「橋渡し研究支援推進プログラム実施機関」を全国7カ所に定めている。これら中核病院、拠点医療機関、橋渡し研究支援推進プログラム実施機関は、後述する米国のGCRC (General Clinical Research Center) と似通った性格のものと考えられ、臨床研究活性化の拠点となることが期待される。

人材の育成および確保も、治験・臨床研究実施のうえでは重要な課題である。拠点となる施設において、医師、CRC (Clinical Research Coordinator) などのスタッフの人材確保と質的向上、また中核病院においては、生物統計家やデータマネージャーの配置を目指している。医師に関する課題としては、治験・臨床研究に対する取組みを業績として考慮すること、教育・研修の充実、臨床研究に対する研究費の拡充などが行われている。拠点となる施設では臨床研究に関するさまざまな教育プログラムが用意されており、また大学院など教育機関でも、京都大学医学研究科社会健康医学系専攻 (School of Public Health : SPH) の特別コース、臨床研究者養成コース (Master of Clinical Research : MCR) や、「東京大学大学院医学研究科公共健康医学専攻 (SPH)」厚生科学研究 臨床研究基盤整備事業「臨床研究フェロシップ構築に関する研究」などにみられるように臨床研究に特化したコースや研究などが実施されつつある。日本臨床薬理学会などを中心にしたわが国において臨床試験を適正に行える医師の養成を目的に、臨床試験認定医制度についても検討されているようである。

臨床研究ネットワークの構築も、さまざまな方面から検討されている。日本医師会治験促進センター⁵⁾による、大規模治験ネットワーク、多くの地域治験ネットワーク、治験を含む臨床試験において高い実績を有する大学病院が連携し国際共同試験を実施することを目的とした大学病院臨床試験アライアンス⁶⁾、グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク⁷⁾など、おもには治験を円滑に進めることを目的にネットワークが構築されている。しかし、「全国治験

活性化3カ年計画」後にも指摘されたように、形成されるだけでは治験・臨床研究の活性化にはつながらず、今後これらのネットワークの活動が順調に進むかどうかは、ネットワークに関わる人材や組織、属する医療機関内に実施支援体制が連携機能するかどうかにかかっているものと思われる。

4. 海外における取組み

海外における取組みを、米国およびアジアの中でも韓国について、とくに臨床研究基盤整備の観点から取り上げる。

1) 米国について、とくに NIH の取組み

米国では以前より NIH (National Institutes of Health)⁸⁾を中心として臨床研究を発展させるための取組みが進められてきた。NIHは年間約3兆円規模 (over \$28 billion) の年間予算を執行しており、その予算により内部研究 (intramural research) と外部研究機関の外部研究 (extramural research) を支援している。内部研究は、NIHに所属する研究者により実施または管理される基礎研究および臨床研究であり、約1,250人の研究責任者が研究プロジェクトを実施している。ワシントンDC近郊のNIH臨床センター (NIH Clinical Center) および各州に設置されているNIHの研究施設などが実施施設である。外部研究は、米国内外に存在する多くの大学、医療センター、病院、研究機関に属する研究者がNIHから獲得した資金で行う研究である。3,100以上の機関に属する30万人以上の科学者がおり、米国全域に加え海外拠点の大学、メディカルスクール、病院、その他の研究施設が研究実施施設に含まれる。外部研究に対するNIHの研究資金のほとんどは、極めて競争的・公平なピアレビュープロセスを通じて審査される。全体の予算の約10%が内部研究、80%以上が外部研究に配分されている⁹⁾。

1959年に始まった臨床研究専門施設であるGCRC¹⁰⁾プログラムは、外部研究支援としてNIHを中心として臨床研究発展のために行われてきた核となる支援の1つである。リサーチナースや生物統計家による研究の支援、データマネジメントおよび統計解析のためのハード、ソフト両面での提供、臨床研究専門施設の提供などである。全国のおよそ78施設の臨床研究者に対して、臨床研究基盤を提供してきた。2000年に成立したClinical Research Enhancement ActはGCRCプログラムをさらに強力に推し進めた。

2004年からは、基礎研究の成果と研究成果の臨床応用を加速するための戦略「The NIH Roadmap」¹¹⁾を策

定している。このNIHロードマップにおいて、主要な柱の1つとして臨床研究活動の再構築を打ち出し、重点的に取り組まれることになった。その一環として2006年にCTSA (Clinical and Translational Science Awards)¹²⁾が立ち上げられた。NIHの補助金により運営され、トランスレーショナルリサーチを含む臨床研究の活性化を推し進めている。現在、全米で39の研究機関がCTSAのプログラムにより活動しているが、2012年までには60施設までにその支援を広げる予定である。

このように、世界最大の臨床研究実施国の米国においては、医学研究を国家戦略として位置づけ、NIHを中心として臨床研究活性化に向けてさまざまな支援を行ってきた。NIHが長年にわたり基礎研究、臨床研究とともに後押しし、豊富な研究費と人材を提供してきた結果として、米国の医学研究における現在の国際競争力の維持につながっていると考えられる。

2) 韓国について¹³⁾

韓国では、政府主導で中長期的に国家レベルでの臨床研究、とくに国際共同試験を含めた治験の競争力を上げるために、2004年から韓国全土にRCTC (Regional Clinical Trial Center) の設置を開始した。2004年に2施設から始まったが、2009年には15カ所のRCTCを設置する予定である。代表的な施設であるソウル大学、延世大学では、独自で臨床試験専用の設備を持ち、臨床薬理試験を含むPhase 1からPhase 3までのすべての臨床試験を実施できる体制にある。センター長を含むinvestigatorの多くは、米国や欧州などに留学しており、グローバルスタンダードとしての臨床試験の知識や経験も持ち合わせている。また、臨床試験実施のみでなく、臨床試験ネットワーク構築やそのコーディネート、臨床研究にかかわる人材の育成などその機能は多岐にわたっている。国際共同試験の実施についても十分に対応できる体制と考えられる。このように、韓国アカデミアにおける臨床試験センターの中には、ARO (Academic Research Organization) として機能している施設が整備されつつあると考えられる。2007年には、RCTCによるネットワークを中心に、臨床試験に携わる人材の教育や、新たな

革新的技術の開発のための支援などを行う、KoNECT (Korea National Enterprise for Clinical Trials) と呼ばれる国家事業が実施されている。

5. おわりに

臨床研究のおかれている現状、臨床研究活性化のために行われているさまざまな取り組みを、基盤整備、人材育成、資金投入などを中心に、国内および海外は米国、韓国の状況について概説した。

臨床研究の推進には、研究予算の拡充と重点化、研究実施機関の機能強化および人材育成・活用を進めることが不可欠である。日本での中核病院・拠点医療機関、橋渡し拠点などの臨床研究センターを中心としたさまざまな取り組みは、端緒に就いたばかりではあるが、わが国の臨床研究活性化を目指した本格的な取り組みとして期待したい。

文 献

- 1) 高島登志郎. わが国における臨床医学研究の現状と国際比較. 政策研ニュース 2008; 25: 18-23.
- 2) 革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>
- 3) 新たな治験活性化5カ年計画. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>
- 4) McCurry J. Japan unveils 5-year plan to boost clinical research. *Lancet* 2007; 369: 1333-6.
- 5) 日本医師会治験促進センター. <http://www.jmacct.med.or.jp/index.html>
- 6) 大学病院臨床試験アライアンス University Hospital Clinical Trial Alliance (UHCT Alliance). <http://plaza.umin.ac.jp/~UHCTA/index.html>
- 7) グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク. <http://www.j-clipnet.jp/index.html>
- 8) National Institutes of Health. <http://www.nih.gov/>
- 9) 林欣吾. 米国立衛生研究所 (NIH) での研究開発への取組状況. NEDO 海外レポート 2008; 1018: 1-11.
- 10) General Clinical Research Centers (GCRCs). <http://www.gcrconline.org/>
- 11) Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. *Science* 2003; 302: 63-72.
- 12) Clinical and Translational Science Awards (CTSA). <http://www.ctsaweb.org/index.cfm?fuseaction=home.showHome>
- 13) 飯島肇, 大橋京一. 韓国アカデミアにおける Clinical Trial Center について. *臨床薬理* 2007; 38(2): 73-5.

TOPICS

筋ジストロフィー患者登録データベース——特に Duchenne 型筋ジストロフィーに関連して

[国立精神・神経センター病院神経内科 / 治験管理室]

中村治雅

近年、Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の治療法開発に向けた研究の進歩は著しく、リード・スルーやエクソン・スキッピングといった技術に代表される基礎研究のヒトへの応用は、患者個々の遺伝子異常に基づく治療、オーダーメイド医療を現実のものとする可能性がある。これらは、これまでに試みられた薬物療法とは異なり、希少疾病である DMD 患者のなかでもさらに遺伝子情報により抽出された少数患者の、より病態に近づいた治療ともいえる。

2009 年 2 月現在、たとえば Clinical Trials.gov より登録されている、DMD に対する薬物による介入試験をみると、すでに海外においては PTC124 が臨床試験の後期第 2 相試験として実施中であり¹⁾、アンチセンスオリゴヌクレオチドによるエクソン・スキッピングは AVI-4658 (PMO) が登録されている²⁾。また、ある薬剤ではヒトへの臨床試験によりその有効性が示唆され³⁾、今後これらの薬剤に対して、医薬品としての実用化に向けた臨床試験を含む様々な検討が行われつつある。

しかしながら、前述のように今後実施されるであろう臨床試験は特定の遺伝子異常をもつ患者を対象として開発された薬剤が用いられるため、遺伝子異常がすでにわかっていなければならず、さらに希少疾病であればただでさえ全体の患者数が少ないうえに、その組み入れ基準を満たす患者はきわめて少ないと考えられる。臨床試験の計画および実施には、対象患者数の把握や短期間で対象患者をリクルートすることが重要であるが、困難が予想される。

このような状況のなか、臨床試験の計画および

実施を踏まえた患者データベースを作成することで、臨床試験実施をより促進するための活動が、国際的な広がりをもって行われている。患者データベースとは、患者の名前や性別にはじまり、自然経過・予後、治療の実態・効果、診療・ケアの実態、遺伝子情報やその表現型など、ある疾患の患者個人の情報を、その目的によって収集し、整理・管理した情報の集まり、またそれを管理するシステムのことであり、DMD においては遺伝子情報を含んだ患者データベースが構築されつつあるのが現状である。

以下に、海外の動向およびわが国の現状について解説する。

● 海外の動向——特に TREAT-NMD について ●

ヨーロッパを中心に、神経筋疾患の診断や患者ケア、そして新たな治療法を開発していくことを目的に、患者、専門家である科学者やヘルスケアに携わる人々、製薬企業がともに活動する TREAT-NMD (a network of excellence for neuromuscular diseases) という国際的なネットワークを構築し、ヨーロッパ連合からの資金援助を受け活動している。その活動は多岐にわたり、基礎研究から臨床応用までの様々な活動を支援している。そのなかで、臨床試験を前提とした国際的な患者登録、データベースの構築も重要な課題として取り組まれている。

患者データベースについては、具体的には DMD と脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) を中心とした活動が行われている。原則として、各国に存在する患者登録データベースを基本とし、それらを国際的なデータベースへ統合するための様々な検討が行われている。また、各国の関係者を一同に集めたトレーニングも行われており、2008 年 9 月 4 日～6 日にかけて 2nd TREAT-NMD Curator's Training Course がフランスモンペリエで開催されたが、今後日本の参加を想定し日本からも 2 名が参加している。ホームページには参加もしくは参加予定である国々の、DMD および SMA 患者登録のための情報が掲載されている。これらの患者データベースの情報は、医薬品開発に携わる製薬企業も利用できることになってお

り、今後の医薬品開発においてより重要性を増すものと考えられる。

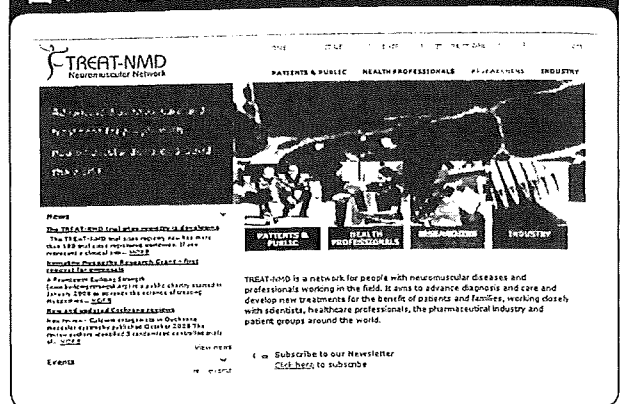
なお、将来的にはDMDやSMAのみならず他の希少疾病についても検討する予定とされている。

わが国の動向

わが国においても海外での動向も踏まえつつ、今後実施が予想されるDMDを含む筋ジストロフィーの臨床試験に際し、患者を倫理的にかつ個人情報に問題ない形で前もって登録し、効率的に臨床試験を実施可能とする患者データベースを構築することが不可欠と考えられている。そのため、「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究」、「筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究」に引き続き、今年度より活動している、精神・神経疾患研究委託費(20委-12)「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者：川井 充)において、国内における患者データベースの構築が検討されることになった。これまでは各施設、研究グループ規模では存在するものの、全国的規模で、臨床試験を前提とした患者データベース作成ははじめての試みと考えられる。

現在、国立精神・神経センターを患者登録センターとし、遺伝子変異が判明しているジストロフィノパチー患者を対象とする患者データベースの構築が計画されている。全国規模で、患者自身により登録情報をセンターに登録するセルフリポートシステムが考えられており、前述した国際的な患者データベースとの協調を視野に入れ、TREAT-NMD(図1)において求められている項目が、連結可能匿名化されたうえで、登録される予定であり、登録情報に関しては定期的に更新することが考えられている。また、本登録においては遺伝子診断が必須ではあるものの、現在保険診療下で認められている Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification 法(MLPA 法)のみではDMD患者の遺伝子診断は不十分な場合も想定され、ジストロフィン遺伝子シーケンスによる遺伝子情報が必要となるため、患者データベースと並行してジストロフィン遺伝子シーケンスの検査実施体

図1 TREAT-NMD ホームページ



制の整備が、国立精神・神経センターにおいて行われているところである。

現時点では、ジストロフィノパチー患者に限定した試みではあるものの、今後は他の希少疾病患者データベースの構築も含んだ議論が行われている。

おわりに

希少疾病においては、患者数が少なく臨床研究/試験の計画および実行には困難が予想され、国内における患者データベースの構築は急務である。現在、DMD患者データベースの構築が検討されているが、将来的には多くの希少疾病においても同様な検討が行われる必要がある。また希少疾病においては、国内全患者数としても少数であり、臨床研究/試験の実施に向けては国際的に協調することが重要であり、国際的データベースへの参加も視野に入れていくことが重要である。今後の希少疾病に対する新たな治療法開発を促進するためにも、患者データベースは重要な位置づけになっていくと考えられる。

文献

- 1) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=PTC124+duchenne>
- 2) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159250?term=duchenne+muscular&type=Intr&intr=drug&rank=14&flds=Xabmn>
- 3) van Deutekom JC, Janson AA, et al. : Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 2677-2686.

参考文献

- 1) Clinical Trials. gov(<http://www.clinicaltrials.gov/>)
- 2) TREAT-NMD(<http://www.treat-nmd.eu/home.php>)
- 3) 筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究班(<http://pmdrinsho.jp/>)

最近の医薬品開発の現状と治験デザイン： バイオマーカーと臨床的エンドポイント*

中村 治雅^{**},^{***} 宇山 佳明^{**}

Key Words : biomarker, clinical endpoint, clinical trial, drug development, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

はじめに

エビデンスに基づき有効性及び安全性が確認された医薬品を、患者のもとへ可能な限り早く送り届けることは、企業、行政、医師等の医療関係者の共通の目標であると考えられる。本稿では、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）、日本における医薬品承認審査及び神経内科領域における現状について概略を紹介するとともに、医薬品開発を促進するために注目されているバイオマーカーを利用した医薬品開発について説明し、今後の神経内科領域の国内臨床開発早期実施に向けた考え方などを紹介したい。

I. PMDA及び日本における医薬品の承認、 神経内科領域の現状

日本では、薬事法（法律第145号）に基づき個々の医薬品に対して厚生労働大臣が承認を行うこととなっている。1997年以降、医薬品の治験、承認審査に関しては、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（審査センター）、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構

及び厚生労働省（当時は厚生省）の三機関で対応を行っていた。しかし、2004年4月1日より独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が設立され、医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済機構の業務が統合されたことで、開発時における治験相談から承認申請後の審査及び製造販売後の安全対策等にわたるまで、同一機関で一貫して対応することが可能となった。新薬の承認審査に関しては、申請時に申請者から、総括報告書（全ての治験結果をまとめた報告書）を含む承認申請に必要な申請資料がPMDAに提出され、これらの資料に基づきチーム形式による審査が行われ、承認の可否について審査報告書が最終的に作成される。審査報告書は厚生労働省に提出され、厚生労働大臣の諮問機関である薬事・食品衛生審議会の医薬品部会での審議等を経て最終的な承認の可否が判断されることとなる。

2005年度以降に国内で承認された神経内科関連の品目は、baclofen（希少疾病医薬品、髄注）、alteplase, clopidogrel sulfate, ciclosporin（公知申請、重症筋無力症に対する効能追加）、Interferon Beta-1a（希少疾病医薬品、筋注）、ga-

* Current Situation of Drug Development and Clinical Trial Designs : Biomarker and Clinical Endpoint.

** 医薬品医療機器総合機構・新薬審査第3部 Harumasa NAKAMURA, Yoshiaki UYAMA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Office of New Drug III

*** 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 Harumasa NAKAMURA : Department of Neurology, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

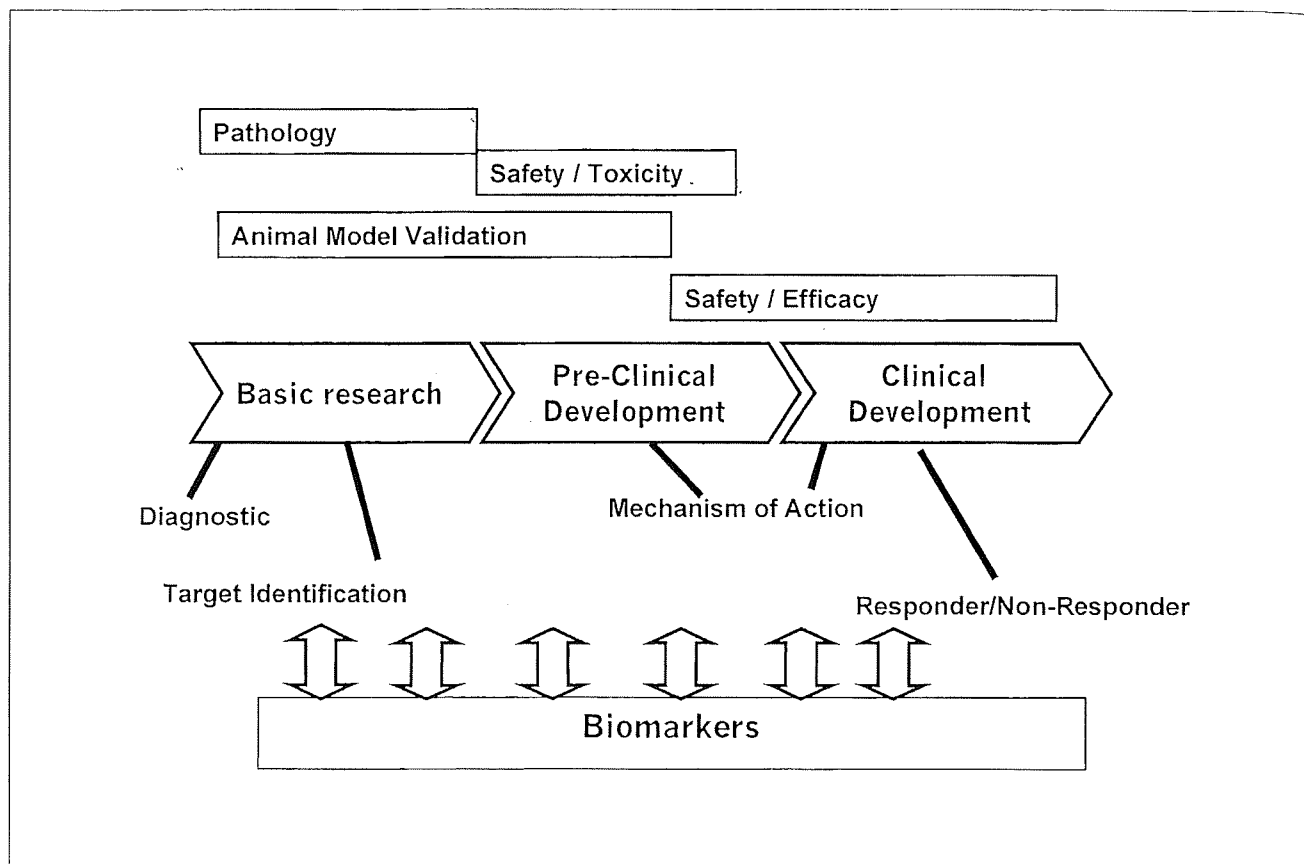


Fig. 1 Contributions of biomarkers for drug development

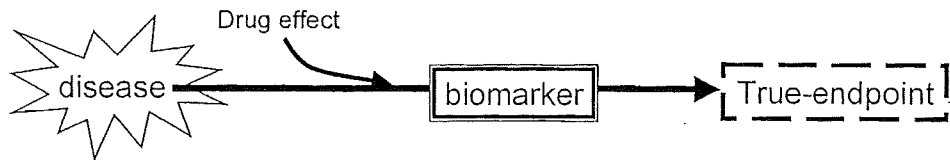
bapentinであるが, topiramate, lamotrigine, interferon Beta-1a (皮下注射), glatiramer acetate など世界的に販売されているながら, 国内で未承認の品目もまだ多い³¹. 医薬品の国内での承認時期が海外と比較して遅れる原因の主な理由として, 承認審査期間の長期化, 国内での臨床開発時期の遅延又は開発期間の長期化があげられる. しかしながら, 承認審査期間については, 1997年の審査センター設立以降徐々に短縮され, 米国FDAでの審査期間に近づいていることが明らかとなっている³². また, PMDA設立以降も, 更なる審査期間の短縮に向けて, 様々な取り組みが行われているところである. したがって, 承認時期における海外との差を解消するためには, 国内での臨床開発を早期に開始し, 効率的に実施することの重要性がより増大しているものと考えられる.

II. 臨床開発の効率化のために: 医薬品開発におけるバイオマーカーの利用

医薬品として開発されたシーズの殆どは開発のいずれかの段階で脱落し, 医薬品となるのは極わずかである. 実際にヒトに投与されることになった候補でさえも, 最終的に承認されたのは20%にも満たないと報告されている³³. また, 開発が失敗した原因について1991年と2000年で比較した場合には, PK/bioavailabilityの問題については大きく改善されたが, 有効性に関する問題は依然として上位を占めており, この10年間であまり改善されていないことも報告されている³⁴.

医薬品開発を成功させるには臨床試験でのエンドポイントを適切に設定することが重要であることは言うまでもない. 本来であれば臨床的に真に意義のあるエンドポイント (true endpoint: 例えば生存率) を臨床試験での主要評価項目として設定できれば良いが, 差を検出するためには, 数多くの症例と数年単位での臨床試験の実施が必要

- a) Appropriate biomarker as a surrogate endpoint
(validated-biomarker)
A biomarker is directly related to a true-endpoint



- b) Inappropriate biomarker as a surrogate endpoint

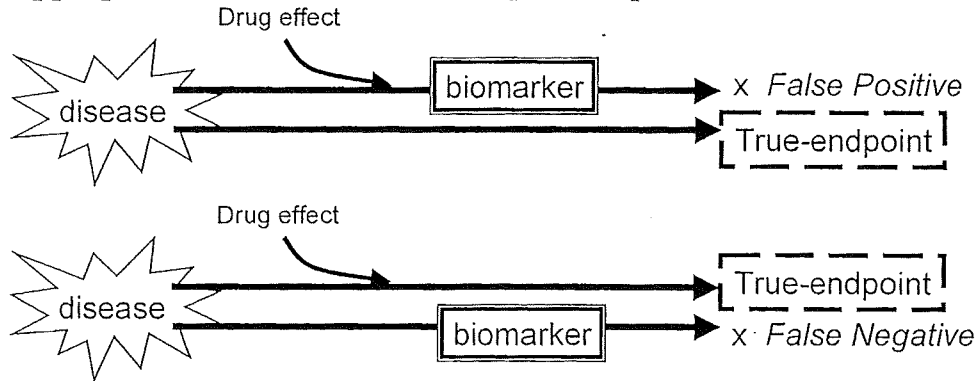


Fig. 2 Biomarker and true-endpoint

となる。また、臨床的に意味があると考えられている主観的なスコア評価も、臨床試験でのエンドポイントとして採用されているが、ばらつきが大きく、差を検出するために数多くの症例数が必要となり、期間及び症例数の観点から、臨床試験の実施が困難となる場合も多いと考えられる。

したがって、より効率的に臨床開発を実施し、臨床試験の成功率を高めるためには、客観的で検出感度の高いエンドポイントを見出す必要があり、バイオマーカーがその候補として注目されている。

バイオマーカーとは、「正常な生物学的プロセス、疾患発現プロセス及び薬剤治療やその他の介入効果に対する応答の指標となる客観的に測定され評価される生体内特性」⁹⁾と定義されている。バイオマーカーの医薬品開発への貢献は、様々な段階で考えられている (Fig. 1)。

例えば、有効性に関するバイオマーカーが確立できれば、作用機序と臨床効果発現との関連がより明確な医薬品の開発を促進することが可能と考

えられる。また、感度が良くかつ臨床効果の予測性が高いバイオマーカーが確立されれば、主観的なスコア評価あるいは臨床的なエンドポイント (生存率等) を用いた臨床試験と比較して、より少数例あるいはより短期間での評価が可能になると考えられる。

神経内科領域でもバイオマーカーを確立しようと様々な検討が行われている。例えば、Parkinson病におけるPET/SPECT⁶⁾、多発性硬化症におけるMRI⁷⁾、Alzheimer病におけるMRI⁸⁾や髄液中Aβ 1.42 protein⁹⁾やTau protein¹⁰⁾、Huntington病におけるMRI/fMRIやPET/SPECT¹¹⁾などがその1例であり、近年では画像診断 (neuroimaging) の発展が期待されている。

実際に、バイオマーカーを臨床試験での代替指標 (surrogate endpoint) として用いるためには、対象疾患の病態との関連が明確になっていることが必要で、医薬品投与後に検出されるバイオマーカーでの変化が、真の臨床的エンドポイント (clinical endpoint) での変化と相関しているこ

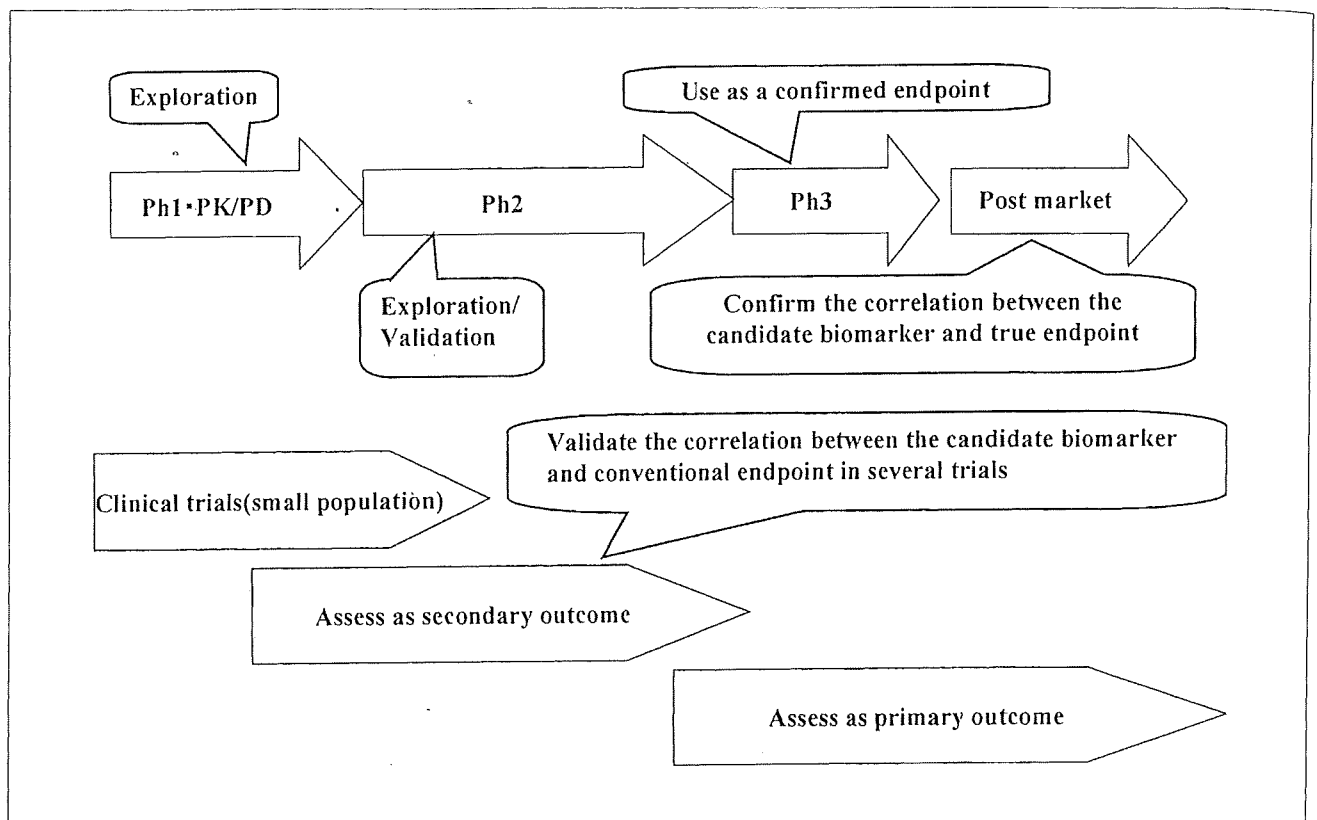


Fig. 3 Step for exploration of new biomarker

とが必要である。しかしながら、これまでに検討されてきたバイオマーカーの多くは、臨床的エンドポイントとの相関性が明確でない場合が多く、誤ってシグナルを検出したり (false positive)、誤ってシグナルを検出しなかったり (false negative) という結果を招くこととなる (Fig. 2)。False positive の場合には、安全性シグナルであれば有効な新薬の損失、有効性シグナルであれば、無効な医薬品の承認へとつながる危険性がある。逆に、false negative の場合には、安全性シグナルであれば重大なリスクの見逃し、有効性シグナルであれば有効な新薬の損失につながる危険性がある。CAST¹²⁾ における結果はバイオマーカーと臨床的エンドポイントの関係において重要な教訓の一つである。米国医薬品食品庁 (FDA) では、バイオマーカーを妥当性により、「確立されたバイオマーカー (known valid biomarker)」（確立された方法で測定、臨床的に広く周知：コンセンサス有）、「おそらく確立されたバイオマーカー (probable valid biomarker)」（ある程度確立された方法で測定、ある一部のみで利用：コン

センサス無し）、又は「探索的バイオマーカー (exploratory biomarker)」（臨床効果との関連が示唆されるが、再現性等は未確認、測定法が特殊であるもの）に分類している¹³⁾。ただし、妥当性評価 (validation) の方法や基準は、まだこれから検討されていくべき課題でもある。

毎日のように発表される論文でのマーカーのほとんどは exploratory biomarker に属するものと考えられ、今後、これらの exploratory biomarker を確立されたバイオマーカーとして同定するためには、基礎研究や臨床研究で候補とされたバイオマーカーをいくつかの医薬品の臨床試験で副次評価項目として設定し、これまでのエンドポイントとの相関性を検討することが必要と考えられる。また、一つの医薬品開発の中でバイオマーカーを確立するためには、候補となりうるバイオマーカーについて、第I相試験やPK/PD試験で探索的に検討し、第II相試験でこれまでのエンドポイントとの相関性などを複数の試験で検討することなどが必要と考えられる。これらの検討を経て、有用性及び信頼性が確認できれば、第III相

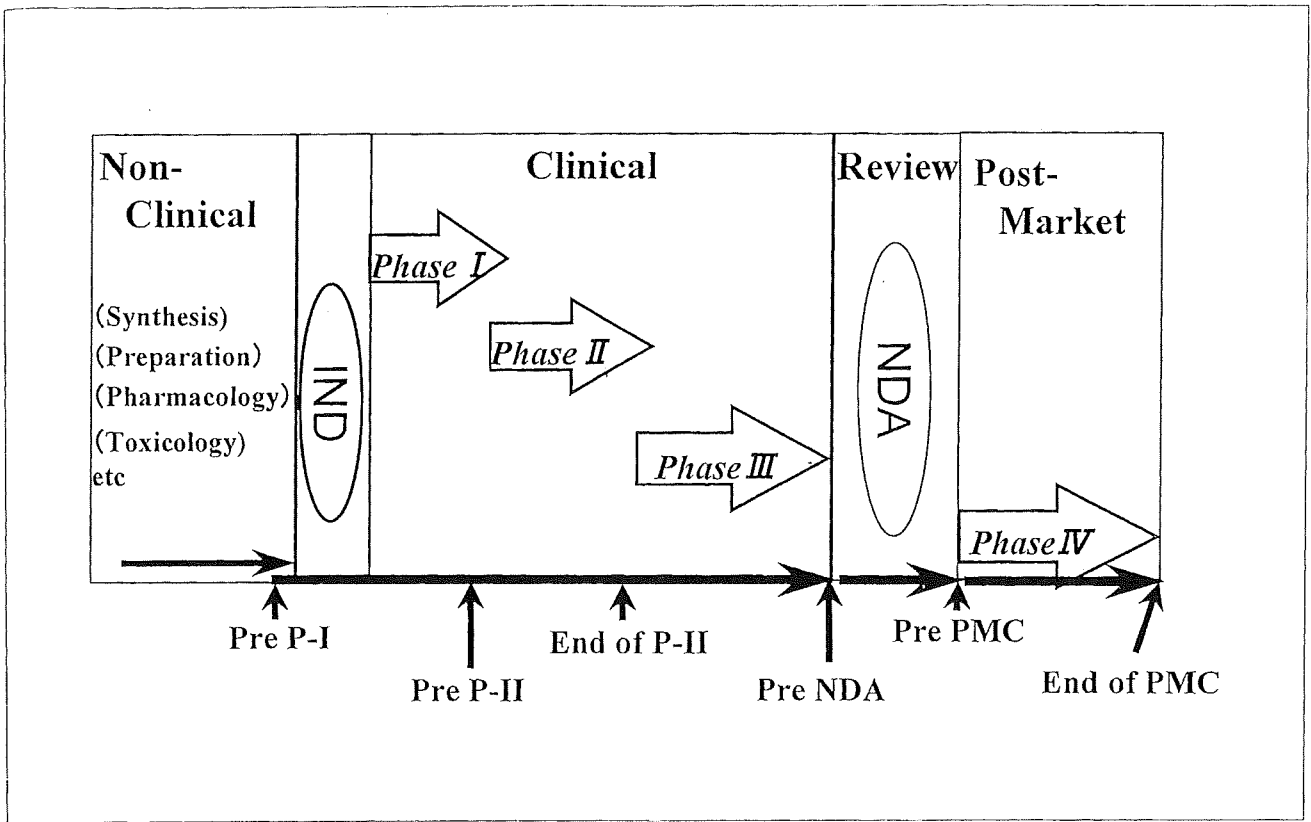


Fig. 4 Contributions of PMDA

検証試験での主要評価項目として採用することが可能になると考えられる (Fig. 3).

III. 国内臨床開発の早期実施に向けて

これまで国内における神経内科領域の医薬品開発は、海外で既に承認又は開発され一定の目処がたったものを対象として実施されている場合が多く、結果として国内での臨床開発開始時期が、海外に比べ数年単位で遅れるという結果になっていた。このような場合には、たとえ承認審査期間が海外と同様であったとしても、申請時期が異なるため、国内での上市時期を海外と同様にすることは不可能となる。今後は、国内での臨床開発時期を海外と同様にするための方策を検討していく必要があり、そのための一つの手段として注目されているのが「国際共同治験」による主要国同時開発というコンセプトである。国内外で臨床開発の早期段階から、同一プロトコルでの臨床試験を実施することで、開発時期を同調させ、検証試験終了後には、治験に参加した国への同時申請を可能にしようという考え方である。規制当局による承

認審査期間に大きな違いがないと仮定すれば、国内外での承認時期は同様の時期になると推測される。このような開発計画が成功すれば、「海外では承認されているが、日本では未承認で使用できない」という不幸な自体は解消されるものと考えられる。国際共同治験の実施方法の詳細については、検討すべき課題が数多くあるものの、今後、医薬品開発の国際化が進む中で、日本における医薬品開発を活性化する一つの手段であると考えており、このような国際共同治験を実施できる国内体制を早期に整えるべきであると考えている。

バイオマーカーの確立は国際共同治験の実施においても有用である。なぜなら、より客観的な評価が可能で、民族的要因（外的及び内的要因）をより明確に検討できるため、多民族で実施される国際共同治験の結果についても、より適切に評価することが可能になると考えられるからである。

神経内科領域は、国内の患者数が少なく、国内のみでの臨床試験実施が困難な疾病、いわゆる希少疾病が多い領域の一つと考えられる。希少疾病であったとしても、医薬品の承認は科学的かつ厳

正に審査されて行われるべきであり、国内のみで臨床試験の実施が困難な領域こそ、国際共同治験の実施に向けて、前向きに検討すべきと考える。例えば、日本では希少疾病であるが海外での有病率は高い疾患（多発性硬化症など）では、早期から海外臨床試験に日本人を可能な限り組み入れた国際共同治験を実施することで、日本人も含めた集団で、より適切な試験デザインに基づき、より質の高いエビデンスを得ることが可能と考えられる。

おわりに

バイオマーカーを利用した臨床試験や国際共同治験を成功に導くためには、開発早期からPMDAが関与していく必要があると考えており、臨床開発のあらゆる段階で、相談しながら進めていくことが適切であると考え（Fig. 4）。バイオマーカーの開発も含めた国内臨床試験の活性化と、医薬品開発促進を願いつつ、本稿を終わりとしたい。なお、本稿は、筆者らの個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解を示すものではない。

文 献

- 1) エルゼビアジャパン：海外主要製薬企業の製品売り上げ（2003年）。Monthlyミクス2004年増刊号，2004
- 2) Asaka O et al : Approval time for new drug in Japan, JPMA/OPIR, Aug 2000
- 3) Kola I, Landis J : Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 3 : 711-715, 2004
- 4) Frank R, Hargreaves R : Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2 : 566-580, 2003
- 5) Biomarkers Definitions Working Group : Biomarkers and surrogate endpoints : preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69 : 89-95, 2001
- 6) Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE et al : The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 64 : 208-215, 2005
- 7) Miller DH : Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease : lesions from multiple sclerosis. *NeuroRx* 1 : 284-294, 2004
- 8) Kantarci K, Jack CR Jr : Quantitative magnetic resonance techniques as surrogate markers of Alzheimer's disease. *NeuroRx* 1 : 196-205, 2004
- 9) Sunderland T, Linker G, Mirza N et al : Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 289 : 2094-2103, 2003
- 10) Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A et al : Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease : a community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 : 298-305, 1998
- 11) Rosas HD, Feigin AS, Hersch SM : Using advances in neuroimaging to detect, understand, and monitor disease progression in Huntington's disease. *NeuroRx* 1 : 263-272, 2004
- 12) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324 : 781-788, 1991
- 13) U.S. Food and Drug Administration : Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/pharmdntasub.htm>

Current Situations of Drug Development and Clinical Trial Designs : Biomarker and Clinical Endpoint

Harumasa NAKAMURA^{*,**}, Yoshiaki UYAMA^{*}

^{*} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Office of New Drug III

^{**} Department of Neurology, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

Success rates of clinical drug development are currently very low. To increase the efficiency of clinical drug development, the use of a biomarker as an endpoint in clinical trials has been suggested. If a validated biomarker which is directly related to a process of disease progression and a target process of a drug is found, the scale and period of a clinical trial can be minimized. The use of biomarker is particularly important in clinical trials for neurological diseases such as neurodegenerative diseases, because neurological diseases generally follow a slow onset with large variability among patients and the symptom expression is only observed after a significant proportion of neurons have been already lost. Moreover, an increasing number of multi-regional clinical trial (MRCT) has been conducted in recent years. MRCT can enable to synchro-

nize the timing of clinical drug development in Japan with that in western countries, resulting in minimizing the drug approval delay that exists in Japan compared with western countries. Particularly with regard to orphan diseases, it is appropriate to include Japanese patients in MRCT to increase evidences for evaluation, because such a large-scale clinical trial is very difficult to be conducted only within Japan. A validated biomarker can also contribute to conducting appropriate MRCTs. Ethnic factors can be more appropriately evaluated based on signals of a validated biomarker. Therefore, MRCT using a validated biomarker will accelerate drug development for neurological diseases in Japan. In this article, current situations and future perspective of neurological drug development in Japan are discussed.

