

bleeding, cerebral infarction and transient cerebral ischemic attack)). To evaluate trial drug safety, serum K levels will be analyzed. The two groups will also be compared in terms of the frequency of adverse events and the rate of dropout due to adverse events.

Registration and ethics principles

The EVALUATE study has been registered at the University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) under the trial identification number UMIN000001803. It has been approved by the Institutional Review Boards of the University of Tokyo Clinical Research Center (reference number P2008028-11X) and other hospitals, and it will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki Principles. Consequently, written informed consent will be obtained after patients receive an oral and written explanation of the trial from the attending physician.

Management of the study

The organization and members of each committee of the EVALUATE trial are shown in the Appendix A. The Principal Study Coordinators (Professor Fujita (responsible for trial implementation) and Professor Yamada (responsible for trial fund management)) and the Steering Committee will oversee and are responsible for conducting the trial, including reviewing and implementing recommendations from the Independent Data Monitoring and Safety Committee, protocol changes and premature study termination. The Steering Committee will be blinded to the treatment assignments and will take responsibility for publications arising from the trial. The Protocol Committee is responsible for study design and protocol development as well as any changes. The Coordinating Committee is responsible for organizing the committees and secretarial work. The Representative for Trial Drug Preparation ensures eplerenone and placebo encapsulation (DBcaps: Capsugel Japan; performed in the prescription laboratory of the Pharmaceutical Department of the Tokyo University Hospital). The Representative for the Trial Drug Masking ensures eplerenone and placebo blinding. The Representative for the Trial Drug Management is responsible for the trial drug storage and delivery to the trial site. The Data Center is responsible for data management (including operating the Internet system dealing with patient registry and enrolling data and handling the individual case safety reports of serious adverse events). The Data Monitoring and Safety Committee will assess safety and end points, such as progression of CKD and CVD, evaluate adverse events, oversee patient welfare, review trial data at specified intervals and make recommendations to the Steering Committee if any problems arise (for example, serious adverse events). The latter two committees do not include investigators in the study. All study investigators are experienced clinical trialists without any conflict of interest with respect to the sponsor (Pfizer Japan, Tokyo, Japan).

DISCUSSION

The EVALUATE study asks whether the MR antagonist, eplerenone, has an antialbuminuric effect in RAS inhibitor-treated hypertensive patients at an early stage of CKD (mild-moderate albuminuria and $eGFR \geq 50 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$). Many patients in the early stage of CKD eventually exhibit disease progression, at which point renoprotective medical procedures become less effective and the patient develops ESKD. Thus, proper CKD management requires effective therapeutic strategies that reduce its progression in its early stages. Although almost all CKD patients require more than one antihypertensive to control BP, only weak evidence supports the idea that CCBs or diuretics should be the second-line antihypertensive agents for RAS inhibitor-treated CKD patients with uncontrolled BP.¹ Moreover, a recent meta-analysis revealed that the dihydropyridine CCBs do not decrease urinary protein levels.³² In addition, the Ramipril Efficacy In Nephropath-2 (REIN-2) study⁴ showed that, in patients with non-diabetic CKD, strict BP reduction (to $< 130/80 \text{ mm Hg}$) by adding the CCB, felodipine, to the ACE inhibitor, ramipril, did not result in superior renoprotection when compared with ramipril treatment alone, which only achieved a moderate BP response (diastolic BP

$< 90 \text{ mm Hg}$). The GaUging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic patients with hypertension (GUARD) study of hypertensive type 2 diabetic patients⁵ indicated that, relative to the combination of the ACE inhibitor, benazepril, and the CCB, amlodipine, the combination of benazepril and the diuretic, hydrochlorothiazide, was superior in reducing urinary albumin levels; however, the latter combination was also associated with significantly lower eGFR level. Thus, there is little definitive evidence supporting the rationale that the second-line drugs used to treat RAS inhibitor-treated CKD patients with uncontrolled BP should be CCBs, diuretics or other drugs. By contrast, animal and small-sized clinical studies have recently revealed that MR antagonists have a renoprotective effect that might be superior to RAS inhibitors.^{6-8,12,13,15,18,19} Thus, the EVALUATE trial may indicate that MR antagonists should be used as second-line antihypertensive agent for patients with CKD.

One potential limitation of MR antagonists as second-line drugs for CKD patients is their K-sparing effect. This effect may be disadvantageous for patients with CKD, especially when the MR antagonist is administered in combination with a RAS inhibitor, because both renal dysfunction and RAS inhibitors can increase serum K level. However, a study of diabetic nephropathy patients with normal renal function showed that, compared with the ACE inhibitor, enalapril, alone, co-administration of a relatively low dose ($50\text{--}100 \text{ mg day}^{-1}$) of eplerenone with enalapril significantly reduces albuminuria without significantly increasing hyperkalemia.¹⁹ Thus, in the EVALUATE trial, we will examine whether the low dose (50 mg day^{-1}) of eplerenone can exert an antialbuminuric effect in patients at an early stage of CKD (that is, patients with albuminuria and $eGFR \geq 50 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$) without concomitantly increasing hyperkalemia.

We will also focus on salt intake in patients because MR blockade could be advantageous for CKD patients with a high-salt diet for two reasons. First, the MR antagonists have a greater renoprotective effect in salt-repleted rather than salt-depleted conditions because MR activation seems to have an important mediating role in the renal damage induced by excess salt.^{6,20-24} Second, hyperkalemia may occur less frequently in patients with a high salt diet than a low salt diet, because salt loading decreases serum K level.³³ Moreover, animal studies, including our own,^{34,35} suggest that a mild increase in serum K level may promote organ protection in relatively K-depleted CKD patients with a high salt intake.

The EVALUATE trial has several limitations. Our inclusion criteria include patients who have an $eGFR \geq 50 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ and are not diabetic. Nevertheless, worthwhile information can be elicited from this trial, because it will elucidate whether aldosterone blockade is a useful strategy to treat patients with early stage CKD. Another putative study limitation is that the primary end point is urinary albumin. However, this end point was chosen over renal function or CVD, because these end points would necessitate a much longer trial period.

In conclusion, the EVALUATE study may show that a low dose of eplerenone effectively decreases urinary albumin levels in RAS inhibitor-treated non-diabetic hypertensive patients with albuminuria and $eGFR \geq 50 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ without concomitantly inducing hyperkalemia. The Japanese people in particular, many of whom consume a high salt diet, are expected to benefit from treatment with MR antagonists. However, because most people in the world consume more salt than is ideal, we anticipate that the EVALUATE trial results can also be extrapolated to populations worldwide.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study is financially supported by Pfizer Japan.

- 1 Oghihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kazuo K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H, The Japanese Society of Hypertension Committee, The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32: 3-107.
- 2 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruliope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellmansen I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Penikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
- 3 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr JT, Roccella EJ, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
- 4 Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganova M, Ene-Iordache B, Turturo M, Lesti M, Perticucci E, Chakraski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi D, REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
- 5 Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, Rocha R, Purkayastha D, Davis P, GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Losartan in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008; 73: 1303-1309.
- 6 Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and SGK1. *Hypertension* 2007; 49: 355-364.
- 7 Nagase M, Yoshida S, Shibata S, Nagase T, Gotoda T, Ando K, Fujita T. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3438-3446.
- 8 Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006; 47: 1084-1093.
- 9 Farjah M, Rouas BP, Geenan DL, Danziger RS. Dietary salt regulates renal SGK1 abundance: relevance to salt sensitivity in the Dahl rat. *Hypertension* 2003; 41: 874-878.
- 10 Nagase M, Matsui H, Shibata S, Gotoda T, Fujita T. Salt-induced nephropathy in obese spontaneously hypertensive rats via paradoxical activation of the mineralocorticoid receptor: role of oxidative stress. *Hypertension* 2007; 50: 877-883.
- 11 Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2008; 14: 1370-1376.
- 12 Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Rullope LM, Niegowska J, Kipnes MS, Roniker B, Patrick JL, Krause SL. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93: 990-996.
- 13 Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T. Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1314-1322.
- 14 Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, Stier Jr CT. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33: 232-237.
- 15 Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-68.
- 16 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Prez A, Palensky J, Wittes J, Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
- 17 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.

- 18 White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kusa-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021-1026.
- 19 Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940-951.
- 20 Hartner A, Porst M, Gauer S, Proels F, Vealcken R, Hilgers KF. Glomerular osteopontin expression and macrophage infiltration in glomerulosclerosis of DOCA-salt rats. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 153-164.
- 21 Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791-1800.
- 22 Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubonama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 339-344.
- 23 Sato A, Saruta T. Aldosterone-induced organ damage: plasma aldosterone level and inappropriate salt status. *Hypertens Res* 2004; 27: 303-310.
- 24 Pimenta E, Calhoun DA. Aldosterone, dietary salt, and renal disease. *Hypertension* 2006; 48: 209-210.
- 25 Brown IJ, Izoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 791-813.
- 26 Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinulawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinzaki N, Oshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2894-2902.
- 27 Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Misa N, Kimura K. Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: A multicenter trial. *J Lab Clin Med* 2005; 145: 125-133.
- 28 Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
- 29 Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H, Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30: 887-893.
- 30 Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 7-14.
- 31 Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; 66: 1-9.
- 32 Bakris GL, Weir M, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991-2002.
- 33 Fujita T, Ando K, Ogata E. Systemic and regional hemodynamics in patients with salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 235-244.
- 34 Matsui H, Shimozawa T, Uetake Y, Wang H, Ogura S, Kaneko T, Liu J, Ando K, Fujita T. Protective effect of potassium against the hypertensive cardiac dysfunction. *Hypertension* 2006; 48: 225-231.
- 35 Kido M, Ando K, Onozato ML, Tojo A, Yoshikawa M, Ogata T, Fujita T. Protective effect of dietary potassium against the vascular injury in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 225-231.

APPENDIX A

EVALUATE (Eplerenone combination Versus conventional Agents to Lower blood pressure on Urinary Antialbuminuric Treatment Effect) study group

Principal Study Coordinators

Toshiro Fujita, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan
Akira Yamada, First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Steering Committee

Toshiro Fujita, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan
Akira Yamada, First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan
Kenjiro Kimura, Department of Nephrology and Hypertension, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan
Shunya Uchida, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Protocol Committee

Akira Yamada, First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Katsuyuki Ando, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Tetsuo Nishikawa, Department of Medicine, Yokohama Rosai Hospital, Yokohama, Japan

Atsuhisa Sato, Department of Internal Medicine, International University of Health and Welfare Mita Hospital, Tokyo, Japan

Miki Nagase, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Coordinating Committee

Toshiro Fujita, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Katsuyuki Ando, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

George Seki, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Alkihiro Tojo, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Masaomi Nangaku, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Tatsuo Shimosawa, Department of Nephrology and Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Shinya Kaname, First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Yugo Shibagaki, Department of Nephrology and Hypertension, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

Representatives for the Trial Drug Preparation

Hiroshi Suzuki, Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Katsuyoshi Nakajima, Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Yoshitugu Yanagihara, Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Representatives for the Trial Drug Masking and the Management

Yoshihiro Arakawa, University of Tokyo Clinical Research Center, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Atsushi Aoki, University of Tokyo Clinical Research Center, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Data Center

Takuhiro Yamaguchi, Department of Clinical Trial Data Management, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Hiroshi Ohtsu, Department of Clinical Trial Data Management, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Takahiro Kiuchi, University Hospital Medical Information Network Center, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Hiromu Nishiuchi, University Hospital Medical Information Network Center, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Kiyoshi Kubota, Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Data Monitoring and Safety Committee

Tsutomu Yamazaki, Department of Clinical Epidemiology and Systems, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Shinobu Tatsunami, Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education and Culture, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

Toshiyuki Imasawa, Department of Internal Medicine, Division of Immunopathology, Clinical Research Center, Chiba-East National Hospital, Chiba, Japan

新薬展望 2011

第 I 部 新薬創出をめぐる新環境

2. 治験環境の変化と活性化策 ～治験の国際化への対応, 未承認薬問題, アカデミアによる開発～

荒川 義弘*

治験環境は国内外ともに変化している。国内ではドラッグラグ（国内開発が後回しになり、開発が遅れること）が問題であったが、近年の治験環境の改善もあり、国際共同治験・世界同時開発の数は 2007 年以降、急速に増加してきた。その国際共同治験を通じて、日本の症例登録スピードと精緻な臨床評価が評価されるまでになった。一方、採算性等の理由から、国内では開発されない未承認薬または適応症に対しては、医師主導の治験や公知申請などを通じた製造販売承認を厚生労働省が推進している。また、アカデミア発の臨床開発の支援体制も整備が進んでおり、これらを通じて多様な開発戦略が可能となった。国際的にも治験環境の変化は著しく、治験の実施場所が新興国へシフトする中で、改めて医療環境等の ethnic factor の重要性が議論されている。

■キーワード：国際共同治験、未承認薬問題、医師主導の治験、トランスレーショナルリサーチ、国際連携、ethnic factor

1 はじめに

日本の医薬品市場は、伸び率は低いものの、依然米国に次いで世界第 2 位の市場規模がある。これは中国や韓国の数倍以上の規模である。医薬品開発についても 2005 年における売り上げ上位 40 品目のうち、8 品目は日本発の医薬品であり、臨床第 I 相から IV 相までフルセットの臨床開発ができる経験を蓄積しているなど、その開発能力は依然高い。しかしながら、昨今のグローバル化の中で、医薬品の世界においてもアジアなどの新興国に注目がシフトしているのも事実である。それは、アジアにおける高い症例集積性と将来の市場

としての期待の表れであろう。そのような中、日本が国際同時開発の波に乗り遅れ、いわゆるドラッグラグ問題を引き起こしていた。

経済的理由により開発されない未承認薬の問題も、製造販売承認と保険適用がほぼ対応している日本の制度の中で解決していかなければならない問題である。アカデミア発の臨床開発も盛んになりつつあるが、治験と臨床研究を明確に区別する日本の制度の問題が効率的な開発に影を落としている。

一方、国際共同治験が拡大する中、遺伝子多型、医療習慣、医療保険の違いなどの地域差が、臨床評価に影響を及ぼすことが明らかとなってき

*東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター・准教授（あらかわ・よしひろ）

新薬展望 2011 第1部 新薬創出をめぐる新環境

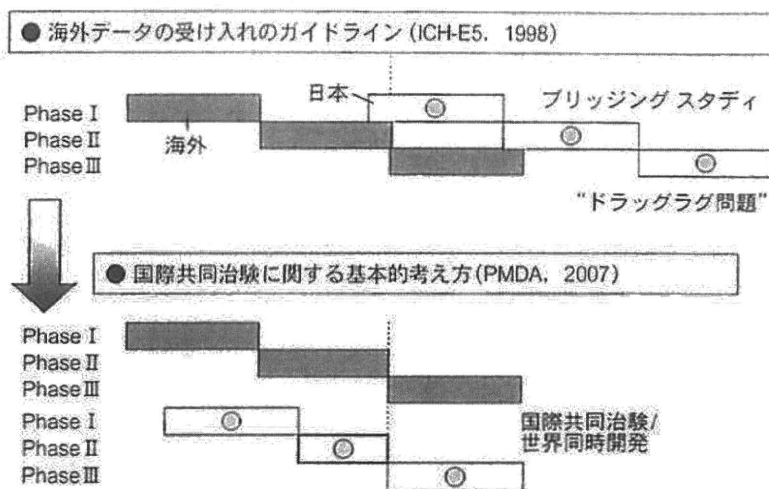


図1 治験はブリッジングスタディから国際共同治験へ

2009年の医薬品の治験計画届のうち、国際共同治験は約1/5 (113件)、他の世界同時開発の治験を含めるとその比率は1/4を上回ると推定される。

ICH-E5: 内的要因および外的要因を考慮した外国データの受け入れのガイドライン

PMDA: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(筆者作成)

た¹⁾。また、市販後の薬剤の心血管系リスクが相次いで明らかになる中、心血管系リスクの臨床評価に関する考え方も、規制当局間で違いが見られる²⁾。ICH-E5 (内的要因および外的要因を考慮した外国データの受け入れのガイドライン) は外国データの受け入れに関するガイドラインであるが、ICH-E5を十分に考慮した国際間の協調体制が改めて重要と考えられるようになってきている。

本稿では、治験の国際化と活性化策、未承認薬問題、アカデミアによる開発を中心に記載する。

2 治験の国際化と活性化策

1) ドラッグラグの解消: ブリッジングスタディから国際共同治験へ

海外で承認されている主要医薬品が、国内開発が遅れるため、または開発されないために国内未承認であるという問題、いわゆるドラッグラグ問題の解決策は、従来の主流であったブリッジング試験 (海外で終えた主要な臨床試験の結果を日本に外挿するために行う小規模の試験) 戦略から、国際共同治験への参画/世界同時開発戦略にシフトすることである。

2007年9月に、厚生労働省より「国際共同治験に関する基本的考え方」という通知がなされ、日本での治験の進め方や症例数の基本的考え方が示されたこともあり、その前後から国際共同治験の数が日本においても増加してきた。2009年の独立行政法人医薬品医療機器総合機構への申請件数は113件と急速に増加しており、韓国の202件、台湾の140件、中国の約130件に追いつく勢いである³⁾。東京大学医学部附属病院においても2007年以降増加し、医薬品の新規治験に占める国際共同治験の比率は2008年度40件中11件 (28%) となっている。国際共同治験でなくても第III相での国際共同治験への参加を目指した国内第II相試験などもあり、それらを合わせると世界同時開発の比率はさらに多くなる。ある外資系企業の日本支社の公表では、2010年現在、国内で実施中の治験の70%が世界同時開発であるとのことである。これらから判断すると、国際共同治験へのシフトは顕著である。(図1)。2009年の医薬品の治験計画届の20.2% (113件/560件) が国際共同治験であり、さらにそれ以外に世界同時開発の治験があることから、主要な医薬品に限れば約

2. 治験環境の変化と活性化策～治験の国際化への対応、未承認薬問題、アカデミアによる開発～

表1 国際共同治験の特徴

国際共同治験では、グローバル開発戦略の一端を担っていることが実感できる。一方で、世界と日本の医療環境や文化の違いを理解することが必要である。

- ・ 1件当たりの国内症例数は少ない：40～200症例
施設/研究者調査票：研究者主体の長い調査票
- ・ 医療環境の違い：デザインや適格基準が日本の医療習慣を反映していない。
→ 適格患者が少ない、患者に負担がかかる。抗癌剤の臨床評価が困難
- ・ 治験薬の容器の違い：ボトル処方（リウマチの患者でも）
- ・ 検査・画像診断方法の違い：日本の標準的方法との違い、機器・測定法の指定
→ 院内関係部署との調整が必要
- ・ 物（治験薬、検体）と情報（データ、安全性情報）の流れがグローバル：統一測定、統一評価者
- ・ 英語による電子症例報告、専用回線の設置
- ・ 症例報告に対するクエリー（問い合わせ）への対応の困難さ：言葉の障壁、医療習慣の違い
- ・ 予期せぬことが起こる（グローバル試験だけではない）：試験の中止・中断、延期、開発中止
原因：安全性の問題、効果不十分、先行競合品で有害事象・開発中止、機器の供給不足・不具合、マーケティング戦略の見直し（市場性、合併・企業買収）
- ・ 記録の保存期間が長い：試験終了後15年間（最後の国の承認後5年まで）

(筆者作成)

半数近くが世界同時開発の波に乗っているものと思われる。

2) 国際共同治験の特徴

国際共同治験の特徴を表1に示す。国際共同治験の場合、日本に割り当てられる症例数は少ない。そのため、市販後により詳細な使用成績調査が課せられることが多いようである。医療習慣の違いはさまざまな問題を引き起こしている。例えば、標準治療の違いや併用薬の承認用量の違いは、国際共同治験のデザインの策定を困難にしている。しかし、最近では未承認薬を対照薬にした治験や、未承認用量の併用薬を用いた治験も我々は経験している。日本の皆保険制度下では最新の医療をしかも多剤併用で受けていることが少なくなく、そのため被験者の適格基準を満たす患者はかなり絞り込まれる。

抗癌剤は日本の臨床評価ガイドラインの改訂もあり、罹患率の高い癌種では、日本でも延命効果を中心に評価する第Ⅲ相の試験を実施することが原則となっている。しかし、日本では早期診断・早期発見によりエントリーするケースが多く、また、増悪により治験を中止した後の治療が皆保険制度の下で積極的になされるため、全生存期間は

アジアの他国より長く、治験薬の有効性を評価する上で差が出にくくなっていると言われている⁴⁾。

検査・画像診断の方法も世界で統一するため、日本では一般的ではないかあるいは既に使われなくなった方法を使用することがある。国際共同治験では、世界中のCRO（治験業務受託機関）を利用するため、物や情報の流れはグローバルである。当然、英語は治験の手順や症例報告においてもはや必須となっている。症例報告の記載に対するクエリー（問い合わせ）も、一般薬の英語表現や医療習慣の違いに基づくものも多いようである。

また、世界同時開発の宿命として、予期せぬ治験の中止・中断が多い。当該治験薬自身の安全性や有効性の理由で中止・中断になるだけでなく、先行する競合治験薬の成績によっても影響を受けることがある。企業は治験期間の短縮のため、1つ1つエビデンスを重ねて開発するのではなく、同時並行的に試験を進行させるために、見込みで開始した治験が中止に追い込まれる例が多いのが実態である。免疫抑制作用のある治験薬では、日本を含むアジア地域で感染症の発症率が高いとの理由で治験が中止になった例があるが、感染症の

新薬展望 2011 第1部 新薬創出をめぐる新環境

表2 国際共同治験における日本の評価

国際共同治験経験者の意見を示す。かつて問題とされた speed, quality, cost のうち, speed と quality はかなり改善され, cost も改善傾向ではあるが, cost のうちの大きな部分を占めるモニタリングについては改善の余地が大きい。

1) Speed: 世界と同等あるいはそれ以上

- ・ある米国系企業のデータでは, 日本の症例登録のスピードは7つの国際共同治験のうち5つで他の地域の2倍以上, 残りの2つは同等であった
- ・中国は症例集積速度は早いが治験開始までの期間が1年程度必要

2) Quality: 高品質またはオーバークオリティ

- ・スクリーニング時および割付後の脱落が少ない
- ・症例報告書に対するクエリー(問い合わせ)の頻度が少ない:ある試験では日本は世界の平均の4分の1(6% vs 24%)であった

3) Cost: 欧米と同程度まで改善

- ・ただし, アジア等を含めると依然高い
- ・モニタリング効率の低さは改善の余地がある

(筆者作成)

表3 日本の治験活性化策・拠点ネットワークの例

日本の医療環境では少数例多施設にならざるを得ないのが現状である。そこで, 症例集積性を向上させ, 効率を改善するため, 医療機関のネットワーク化や連携が求められている。

1. 国主導の活性化策

- ・新5カ年治験活性化計画(厚生労働省・文部科学省, 2007年): 全国10カ所の中核病院, 30カ所の拠点医療機関を整備し, 各種事業を通して治験の活性化を図る
- ・橋渡し研究支援推進プログラム(文部科学省, 2007年): 北海道臨床開発機構(札幌医科大学・北海道大学・旭川医科大学), 東北大学, 東京大学, 京都大学, 大阪大学, 九州大学と神戸の先端医療振興財団を協議し研究(トランスレーションリサーチ)の推進のための拠点として整備

2. 大学間の連携

- ・大学病院臨床試験アライアンス(UHCTアライアンス)
(東京大学, 東京医科歯科大学, 千葉大学, 新潟大学, 群馬大学, 筑波大学, 信州大学, 2006年2月設立): 2006年関東地域の国立大学の有志で国際共同治験の誘致を目指して設立, 2009年より文部科学省大学間連携事業
- ・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(J-CLIPNET)
(大分大学, 聖マリアンナ医科大学, 北里大学東病院, 浜松医科大学, 昭和大学, 愛媛大学, 2007年11月設立): 臨床薬理の専門家によるネットワーク
- ・(社)九州臨床研究支援センター(CReS九州)
(九州大学ほか, 2004年8月設立): 九州の大学, 医療機関およびSMOのネットワーク, 治験だけでなく臨床研究の支援も行っている

3. 県や医師会主導の医療機関の連携, 病診連携

- ・静岡県治験ネットワーク: 200床以上の中核病院28施設で設立
- ・みえ治験医療ネットワーク
- ・NPO治験ネットワーク福岡
- ・名古屋市医師会臨床試験ネットワーク支援センター
- ・東京大学医科学研究所肝臓病治験推進グループ

4. 単一法人内の連携

- ・国立病院機構
- ・北里大学

SMO 治験支援機関, NPO 非営利団体

(筆者作成)

2. 治験環境の変化と活性化策～治験の国際化への対応、未承認薬問題、アカデミアによる開発～

発症率は国により異なることは容易に想像でき、多国間の臨床開発の難しさが伺われる。

3) 日本の治験環境の改善

世界では2000年以降、国際共同治験の拡大が進む中、2004年当時日本では規制当局の対応だけでなく、治験の実施環境におけるスピード、コストおよび品質の問題が指摘され、国際共同治験からはずされていた。しかし、日本でも2007年以降、国際共同治験が開始され、最近では上記の問題も欧米に引けを取らないかむしろ凌駕するほどになっているということが企業のデータで示され、国際共同治験の経験者の実感ともなっている。(表2)。

症例組み入れスピードは、今や欧米を凌いでいる。ある外資系製薬会社の7つの国際共同治験では、5つの試験で他の地域の2倍以上であり、2つの試験では同レベルであったとのデータが示されている。品質については、1998年の新GCP (good clinical practice; 医薬品の臨床開発の実施の基準) 完全実施以降、治験コーディネーターやモニタリングが導入されて改善され、日本人の精緻な国民性のためかデータ収集量においてはむしろオーバークオリティとまで言われている。

症例報告書の品質も高く、データマネジャーからのクエリーの発生頻度では日本は他の地域の4分の1 (6% vs 24%) であったとのデータもある。説明同意を得た患者を対象に症例の適格性等を確認するスクリーニング試験においても高い成功率が得られ、ある試験では日本は60%と世界で2番目に高く、平均の40%を大きく上回るデータが示されている。治験開始後の症例の脱落の少なさも日本の特長と言われている。

コストについてはだいぶ改善したとは言え、ようやく欧米並と言われ、アジアとの比較の中では更なる改善が求められている。臨床開発コストの大半はモニタリングコストと言われており、欧米に比したモニタリング効率の低さがデータで示されていることから、その改善が求められている。日本でもようやく一部企業でサンプリングモニタリングの導入が始まっているが、日本では少数例多施設という構造的問題があり、導入が困難な場



図2 大学病院臨床試験アライアンス (UHCTアライアンス) のポスター

アライアンスは2006年2月設立、関東地区の7つの国立大学にて構成している。症例の集積性、効率的で確実な実施体制、教育体制などを謳っている。

(<http://plaza.umin.ac.jp/~UHCTA/index.html> 参照)

合がある。より本質的な問題としては、症例集積性の向上と、品質管理基準の考え方や医師を含む関係者の教育について規制当局も含めた話し合いが必要と思われる。

4) 治験活性化策

治験活性化策については、多くの施策が厚生労働省や文部科学省の主導によりなされているものと、自発的にネットワーク等を組んで実施しているものなどがある。(表3)。これらの多くは、国際共同治験の導入が開始される前の2006～2007年前後に開始されたものが多い。従来その多くは拠点整備と治験の申請手続きなどオペレーショナルな側面の改善が中心であった。今後は、臨床研究全体の活性化による医師・病院のモチベーショ

新薬展望 2011 第1部 新薬創出をめぐる新環境

表4 大学病院臨床試験アライアンス推進事業における各大学の分担課題（文部科学省大学間連携研究事業、2009～2013年度）

2009年度より文部科学省の支援を受け、専任の推進室事務局を設置するとともに、大学間で連携して下記の課題を推進している。進捗管理は毎月のテレビ会議と年度の総会で確認を行っている。

大学名	主な分担課題
東京大学 (渉外・プロジェクト推進委員会担当) (国際化対応委員会)	・アライアンスのハフとして以下の事項を整備する 1) アライアンス推進事業(本事業)の総括: 実施計画の取りまとめと概算要求 2) 推進室専任事務局の設置 3) 進捗・症例登録・データ収集システムの導入 4) 国際化対応・国際拠点化:海外臨床研究ネットワークとの連携
東京医科歯科大学 (広報委員会担当)	・国際拠点化へ向けた国内外への情報発信方法の確立: 和英対応のアライアンスのホームページやパンフレットの配布に加えて、日本の治療環境の改善やアライアンスの実績を情報発信し、治験の導入に結びつける。
群馬大学 (研究者教育・研修委員会担当)	・大学間連携による研究者教育導入: 1) 研究者のためのセミナーの開催 2) 臨床研究の実践を通じた On the Job Training による研究者教育 3) 情報交換や教育における連携の促進。
新潟大学 (CRC 連絡協議会担当)	・実務者英語対応能力等強化: CRC 等の実務者を対象とした講習会・セミナーを企画開催する。特に国際化対応に向けた英語対応能力強化については、事例収集や講習会を実施する。
千葉大学 (安全性情報作業班担当)	・安全性情報報告システム化: 迅速・効率的な情報集積・報告とその標準化・システム化を関係者に働きかけていく。
筑波大学 (品質保証導入検討作業班担当)	・品質保証体制の導入に例する検討: アライアンス各組織の相互チェックにより品質改善活動を行うことを検討する。また、業務監査を委託して外部評価を実施し、改善度を評価する。さらに、サンプリング SDV (直接開験) の導入など効率的な実施体制の構築について検討する。
信州大学 (共同 IRB 推進検討作業班担当)	・共同治験審査委員会推進に関する検討: IRB 申請書類を標準化することで、治験申請の効率化を図る。また、審査の効率化のために、共同 IRB 導入の方向で検討を開始する。

CRC: 治験コーディネーター, IRB 治験審査委員会

(筆者作成)

ンの向上、日本の医療環境に適した症例集積方法(病院や医師のネットワーク化など)、モニタリングの効率化、英語力強化などの国際化対応などにシフトしていくべきであると筆者は考えている。また、日本の治験の特長を活かした世界での役割分担を積極的に担っていくことも期待されている。いくつか具体的活動例を紹介する。

(1) 新5カ年治験活性化計画

厚生労働省が主導する形で2007年に開始した。全国10カ所の中核病院と30カ所の拠点医療機関の整備、申請・報告様式の標準化、効率化

に関わるパフォーマンス調査などを通じて治験の活性化を図っている。

(2) 大学病院臨床試験アライアンス(UHCTアライアンス)

2006年2月関東地域の国立大学の有志で国際共同治験の誘致を目指して設立した。東京大学、東京医科歯科大学、千葉大学、新潟大学、群馬大学、筑波大学、信州大学で構成されている。2009年に文部科学省大学間連携事業として予算の交付を受け専任の推進室事務局を設置した(図2)。各大学がそれぞれの課題を分担して主導するかた

2. 治験環境の変化と活性化策～治験の国際化への対応、未承認薬問題、アカデミアによる開発～

表5 日本の治験の特長を活かした国際連携の可能性

グローバル開発において、日本の特長を生かした役割を果たし、プレゼンスを高めていくことが求められている。

<特長>

- 1) 精緻な診断
- 2) 精緻な治験の実施と観察・評価
- 3) 精緻なモニタリング
(ただし、モニタリング効率には改善の余地がある)

<日本での実施が推奨される試験>

- ・臨床開発早期の 'Proof of concept' 試験
- ・患者の記録 (日誌) により評価を行う試験

(筆者作成)

ちで、治験と臨床研究の環境整備を推進している。その内容は単に治験の申請時の効率化だけでなく、確実な症例登録、スタッフを対象とした実践的英語の通信教育など、国際化に対応した整備を行っている。(表4)。これらの進捗は、アライアンスで推進する治験の進捗とともに、毎月のテレビ会議と年度の総会で報告し推進を図っている。

(3) 東京大学医科学研究所肝障害治験推進グループ

東京大学医科学研究所病院を中心に、東京の16の病院の肝臓の専門医で2010年7月に結成した。肝障害の病態は、欧米ではアルコール性肝炎が多いのに対し、日本やアジアではウイルス性肝炎によるものが多い。自ずと病態も異なるため、欧米の肝障害時の臨床薬理データを適用することは、必ずしも適当ではないと考えられる。従って、日本人の肝障害患者を対象とした臨床薬理試験を実施することは、患者にとっても意義のあることである。

5) 日本の治験の特長を活かした国際連携の可能性

日本の治験の特長は、精緻な臨床評価にあると言われる。(表5)。その精緻な評価と日本での phase I からの治験の実績から早期の臨床試験、いわゆる Proof of concept study に適していると日本の関係者は考えている。また、被験者による記録が重要な評価指標となる試験においても、適切な

指導によりばらつきの少ないデータが期待できると言われている。前述の治験開始後の脱落の少なさや、症例報告に対するクエリーの少なさなどと合わせ、日本でこれらの治験を優先的に実施するメリットは大きいと考えられる。一方で、少数例多施設という症例集積性の問題やオーバーキオリティ等によるモニタリング効率の低さは、コスト高の要因として改善の余地がある。

3 未承認薬問題

未承認薬問題には、海外先行のために開発が遅れる場合と、不採算や特許期間切れ、次世代医薬品の開発等により開発されない場合がある。前者の場合は、世界同時開発の流れに乗ることにより解決される。後者については、日本では健康保険の適用と薬事承認(製造販売承認)がほぼ1対1の対応になっており、保険適用を受けるためには製造販売承認を得ることが原則となる。製造販売承認を得るための方法として、医師主導の治験を実施して製造販売承認の申請を行う方法と、海外で承認されており日本でも使用成績のあるものは「二課長通知」⁶⁾に基づく公知申請を行う方法とがある。後者において日本における評価可能な使用成績がない場合は、高度医療評価制度の下に健康保険を併用して実施(保険外併用療養費制度)して使用成績を得ることも可能である。いずれの場合も製造販売承認を申請するのは企業であるため、企業の協力が必要である。新設された「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」制度は、これを後押しするものである。しかし、いったん後発医薬品(ジェネリック)が発売されると企業のメリットはなくなるため、そのような医薬品の場合の適応拡大の場合は企業の協力が得られにくいのが実情である。

4 アカデミアによる臨床開発(トランスレーショナルリサーチ)

文部科学省の橋渡し研究支援推進プログラム(表3)等もあり、大学等ではアカデミア発の臨床開発も盛んになりつつある。アカデミア主導で非

新薬展望 2011 第1部 新薬創出をめぐる新環境

臨床から早期の臨床開発まで目指す研究はトランスレーショナルリサーチと呼ばれる。アカデミアによる場合、知的財産を押さえた上で、研究開発のどの段階で企業に移譲するかはそのシーズの市場性と成功見込み・開発リスクによる。アカデミアによる開発の場合、適応拡大であろうと新規薬物であろうと、治験以外の臨床試験（自主臨床試験または単に慣用的に臨床試験と呼んでいるが、後者は正しい呼称ではない）を実施して開発の目処をつけてから企業に移譲し、企業が治験を実施するのが一般的である。しかし、企業が経済的理由等で治験を実施しない場合は、医師主導の治験を実施し、企業が製造販売承認の申請をすることがある。

アカデミア主導の開発では、既承認薬・機器を新規適応で開発するものと、遺伝子治療、ワクチン、細胞治療、再生医療、医療機器の新規開発が多い。医療機器の場合は、企業と研究者で共同の自主臨床試験として開始し、治験に移行する場合もある。

自主臨床試験と治験を組み合わせて開発する場合に問題となるのが、自主臨床試験のデータが製造販売承認申請の資料に使用できないことである。（参考にすることはある）。そのため、場合によっては再度治験を実施せざるを得なくなり、その資源と期間が無駄になり得る。特許期間が20年であり、通常医薬品の開発に15年程度必要と言われる中で、期間の延長は開発意欲をそぐものである。

はじめから治験計画届けを出して医師主導の治験を実施すればよいと考えるかもしれないが、現行制度ではノウハウや資源・人材がない中では実施は困難である。米国では investigator IND (investigational new drug) 申請制度があり、研究者が臨床試験を実施する場合は、医薬食品局 (FDA) に資料とともに IND 申請し承認を得ることになっており、これにより重複を避けた効率的な臨床開発が可能になっている。日本は、治験には省令 GCP が適用され、それ以外の自主臨床試験には「臨床試験に関する倫理指針」が適用されるといったダブルスタンダードになっている。被験者の安全確保は自主臨床試験の実施を監視する各施設の倫理委員会と研究者に、データの信頼性の確

保は研究者に委ねられている。この両者の質が担保され、過度の負担とならない IND 申請制度と公的資金の支援があれば、効率的な臨床開発が進むものと思われる。

㊦ おわりに

国際的にも治験環境の変化は著しく、治験の実施場所が新興国へシフトする中で、遺伝子多型や医療習慣などの ethnic factor の重要性が改めて議論されている。特に新薬が次々と開発される抗癌剤の領域では、日常臨床で使用可能な抗癌剤が国ごとに異なり、全生存期間での評価をますます難しくしている。一方、治験環境が改善してきている日本は、ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議) の一翼を担うものとして、日本の治験環境の特長である「精緻な臨床評価」を活かしてアジアおよび世界での役割を担っていくことが期待されている。

国際共同治験の浸透により、規制当局間の協調もますます重要になっている。医療機器の治験では、HBD (Harmonization by Doing)⁶⁾ の活動を通じて日米の規制当局の協議が進んでおり、治験開始前の治験相談の段階から規制当局同士の協調の試みが2009年より開始されている。一方、新規の糖尿病治療薬については、米国 FDA より2008年にガイドライン⁷⁾ が出され、ここで承認前から心血管系のリスク評価を求めているため医薬品開発がますます難しくなっている。EU (欧州連合) でも同様のガイドライン (案) が2010年1月に提示されているが⁸⁾、心血管系のリスク評価のあり方については日米 EU 間の規制当局の見解が相違しており⁹⁾、ICH 等での調整が必要と思われる。



- 1) APEC Multi-Regional Clinical Trial Seoul Workshop 2010, Seoul, Sep 2010. http://www.apec-ahc.org/ahc/board/view.jsp?board=events&bbs_no=15
- 2) Development of Type 2 Diabetes Mellitus

2. 治験環境の変化と活性化策～治験の国際化への対応、未承認薬問題、アカデミアによる開発～

- Drugs State of the Art Cardiovascular Safety Assessments. DIA-FDA co-sponsored symposium, Washington DC, Oct 2010. <http://www.diahome.org/DIAHome/Education/FindEducationalOffering.aspx?productID=23808&eventType=Meeting>
- 3) Takano T. APEC AHC Multi-Regional Clinical Trial Seoul Workshop 2010 (Seoul, Sep. 2010)
- 4) Otsu A. APEC Multi-Regional Clinical Trial Seoul Workshop 2010, Sep 2010.
- 5) 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」平成11年2月1日付研第4号、医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長、1999.
- 6) <http://www.pmda.go.jp/hbd/index.html>
- 7) Guidance for Industry: Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. US FDA, December 2008.
- 8) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (Draft). 20 January 2010, European Medicines Agency.
- 9) 「経口血糖降下薬の臨床評価のガイドライン (案)」(2009年12月、厚生労働省)

薬剤疫学の
基礎と実践

薬剤疫学の基礎と実践


東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター薬物治療学研究室教授 景山 茂 編
 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座特任教授 久保田 潔

B5判 336頁 定価 5,460円 (本体 5,200円+税5%) 送料実費
 ISBN978-4-7532-2452-4 C3047

- ◎代表的な薬の副作用事例と薬害を丁寧に解説。初学者の入門書としてはもちろん、薬剤疫学の研究手法についても具体的に詳述。
- ◎各セクションの冒頭に掲載した“Summary”・“学習の目標”で、学ぶべきポイントが明確に。
- ◎医師、薬剤師、看護師をはじめ、企業安全性部門担当者、行政担当官、医・薬・看護学生にも必携の1冊！

おもな内容

- I. 薬物の効果と安全性の評価に果たす薬剤疫学の役割
- II. 薬剤疫学研究により明らかにされた薬効と安全性
- III. 薬害
- IV. 研究デザイン
- V. 薬剤疫学研究の計画
- VI. 販売承認前の臨床試験(治験)と市販後の調査・試験
- VII. 制度
- VIII. 関連領域


医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (編集番号)
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7661(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索、ご注文などはインターネットホームページから便利です。

日本臨床試験研究会雑誌①

薬理と治療 (JPT) JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS (国際文献略号 *Jpn Pharmacol Ther*)
2010年7月30日発行 vol.38 supplement 別刷

第1回 日本臨床試験研究会学術集会

シンポジウム2 ● 研究者主導臨床試験の支援をどうするか

東大病院における研究者主導臨床試験の支援体制整備

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター

荒川 義弘

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

第1回 日本臨床試験研究会学術集会

シンポジウム2 ● 研究者主導臨床試験の支援をどうするか

東大病院における研究者主導臨床試験の支援体制整備

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター
荒川 義弘

はじめに

東大病院では、平成13年4月に文部科学省予算化により、従来の治験管理センターを改組して、治験以外の自主臨床試験（研究者主導臨床試験）をも支援する組織として臨床試験部を設置した。平成22年4月にはさらに臨床試験部を改組して臨床研究支援センターを設置し、多施設共同研究の研究事務局をも支援することを可能にした。本稿では、東大病院の自主臨床試験に対する支援のポリシーとこれまでの整備状況を述べる。キーワードはICH-GCPとstep-by-stepである。

1 組織の整備

平成10年9月に治験管理センターを院内措置により設置し、それまで薬剤部治験管理室で行っていた治験の受付や治験審査委員会の事務局などの業務に加えて、若干名の治験コーディネータを配置し、治験の実施の支援を開始した。

人員については、平成13年の臨床試験部の開設時は、専任教員1人、CRC6人、治験薬管理薬剤師3人、事務員3人の総勢13人という陣容であった。その後徐々に拡充し、平成22年3月時点での専任の人員（臨床試験部への配属を含む）は、教員3人、CRC15人、試験薬管理薬剤師3人、事務員4人の総勢25名である。平成22年4月のセンター化に伴い、さらに増員し、業務を分担する寄附講座の職員を加えると総勢33名程度になる。

場所も2006年の新中央診療棟の竣工に伴い旧建

物から移転し、臨床試験外来やスタッフオフィスを拡充することができた。今回のセンター化では、新設したオペレーション部門の部屋を設置したところであるが、今後さらに拡充する予定である。

2 支援ポリシーとこれまでの実績

平成13年度に以下の支援ポリシーを決め、平成14年度から順次支援を開始した。

1) ICH-GCPを準用した指針や手順、手引きの整備

質の高い臨床試験の実施のため、平成14年度にICH-GCPを準用した指針や手順、手引きを整備した（表1）。倫理性・科学性の確保や支援の円滑化を図るため、欧米と同様にGCPという標準化スタイルを導入し、治験と同様の手引きや手順を設けた（ただし、品質保証に関する事項は任意としている）。これらは、すべて臨床試験部のホームページに公開し、多施設共同研究のプロトコル等の作成用に普及を図った。平成21年4月の「臨床研究の倫理指針」の改正施行では、医学部倫理委員会との申請区分の見直しを行い、病院の治験審査委員会（平成22年4月に臨床試験審査委員会へ名称変更）の審査対象を、従来からの薬物治療の臨床試験だけでなくすべての侵襲的介入試験とした（図1）。

2) 倫理性・科学性の確保のための支援はすべての試験を対象とし、研究者に必須化

倫理性・科学性の確保のため、院内で実施するすべての臨床試験に対し申請前のガイダンスやコンサ

Clinical Research Service in The University of Tokyo Hospital

Yoshihiro Arakawa : Clinical Research Support Center, The University of Tokyo Hospital

表 1 東大病院の自主臨床試験の指針・手順書・手引き：ICH-GCP の準用

- 1) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針 (2003年2月制定, 2009年3月最終改訂), 50条, 14ページ
- 2) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書 (2002年12月制定, 2009年3月最終改訂), 14ページ
- 3) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き (2002年12月制定, 2009年3月最終改訂), 15ページ
- 4) 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き (2002年12月制定, 2009年3月26日改訂), 18項目, 12ページ
- 5) 医師主導治験ならびに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領 (2002年10月9日制定, 2004年11月11日全面改訂)
- 6) 東京大学大学院医学系研究科・医学部および医学部附属病院における利益相反ガイドライン (2006年1月制定)

これらは東大病院臨床研究支援センターのホームページ/医師のためのページに掲載されている。http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/index.html

臨床で行われる研究			フィールドで行われる研究
介入研究* (人体に対し適用)		観察研究 (ヒト試料や臨床情報)	保健に関する介入研究・調査
侵襲的	非侵襲的		
薬物治療 抗がん剤 体内診断薬 (PET用プローブ, 造影剤など) 機器 (体外診断機器を除く) 補助人工心臓, スtent, 肝癌ラジオ治療, ERCP	術式 3D-ナビゲーション ○○吻合術 細胞治療 免疫細胞療法 骨髄移植	体外診断機器 MRI, Sonar ケア 食事運動療法 リハビリテーション	ヒト試料 (侵襲的) 血液など (非侵襲的) 尿, 体液など (既存試料) 臨床情報 カルテ, 画像 該当する場合***, ヒトゲノム倫理委員会へ申請
臨床試験審査委員会 (IRB) ** (臨床研究支援センター) へ申請		倫理委員会 (EC) (医学部研究協力係/研究倫理支援室) へ申請	
臨床研究の倫理指針の適用			疫学研究の倫理指針の適用

図 1 東大医学部における臨床研究の分類と申請先 (平成 21 年 10 月改定)

* 適応内でも治療等に制限を加える等, 「通常の診療を超えた医療行為であって, 研究目的で行うもの」は介入研究に含まれる。

** トランスレーショナルリサーチ (ただし, ヒトでの使用経験が少なく安全性があまり評価されていないもの), ヒト幹細胞移植, 遺伝子治療については TR センターと臨床研究支援センターのコンサルテーションを受けた後に倫理委員会に諮る。薬事法に基づく治験はすべて臨床試験審査委員会で審査する。

*** 世代間に関わる遺伝子変異・多型の解析の研究。複数の委員会に該当する場合は, 原則それぞれの委員会で審査するが, 事前に各窓口相談する。

ルテーションを受けることを必須としている (図 2)。研究費で購入した試験薬・試験物 (未承認薬や適応外使用の医薬品等) も原則臨床試験部で管理することとした。その数は, 現在 21 年度の取扱い実

績で治験に匹敵するものとなっている (試験薬管理件数・調剤枚数: 治験約 105 件, 1000 枚強; 自主臨床試験 47 件, 850 枚)。健康被害の補償についても病院の規定を策定し, 予算手当も行った (平成 14

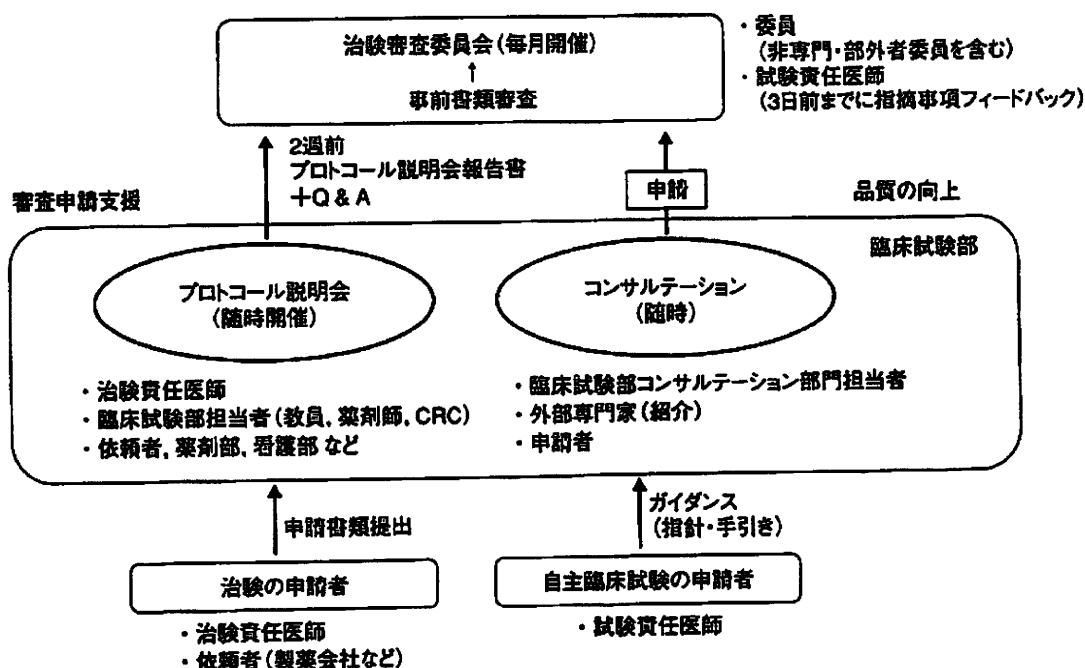


図 2 治験審査委員会への申請手順

治験と自主臨床試験では申請前の流れを分けている。自主臨床試験では、ガイダンスやコンサルテーションにより個別指導を行い(必須)、品質の向上に重点を置いている。なお、平成 22 年 4 月に臨床試験部は臨床研究支援センターに、治験審査委員会は臨床試験審査委員会へ名称変更した。

年度)。研究倫理セミナーは平成 15 年度から開始し、年 3 回実施している。臨床研究に関わる東大医学部のすべての研究者を対象に実施し、2 年に 1 度の受講を必修としている。21 年度の実績は、新規受講者 646 人、更新受講者 641 人であり、およそ 2000 人弱の臨床研究の研究者がいることがわかる。

3) 円滑な実施の支援や信頼性の確保のための支援は受益者負担にて実施

円滑な実施の支援(CRC 支援等)および信頼性の確保のための支援は、一定の規模やレベルにあるものに対し、受益者負担にて実施することとし、順次支援を拡大した。CRC 支援については、いくつかの試験での試行ののち、受益者負担による CRC 支援を開始した。そのためのポイント算定表を策定し(平成 17 年度)、これに従い業務分担と支援費用の取決めを行っている。しかし、現在では院内 CRC だけでは支援の要望に応えられず、外部 CRC の導入や各診療科での雇用を可能とし、それらの人に対する院内の登録・研修制度の整備を行っているところである。

高度医療評価制度への申請も病院として奨励しており、未承認薬や研究で行う検査等の費用の支援のため、研究医療費として予算手当を行っている。

3 人材育成

研究者教育については、研究倫理セミナー以外にも、臨床試験のトピックスを集めた公開シンポジウム「臨床試験セミナー」を平成 12 年から毎年開催し、全国の医療機関を中心に案内している。また、研究者を対象とする公開講座「臨床試験方法論」(12 コマ程度)も毎年開講している。平成 18 年には、大橋靖雄教授と筆者との共編による教科書「臨床試験の進め方」(南江堂)も出版した。今後、さらに研修制度等を充実していく予定である。

4 多施設共同研究の支援

臨床研究が盛んになるにつれ、データの信頼性を確保した多施設共同研究の研究事務局の支援のニーズが高くなっている。東大には臨床研究に関わる人材が豊富であり、従来から個別に支援を行ってきた。

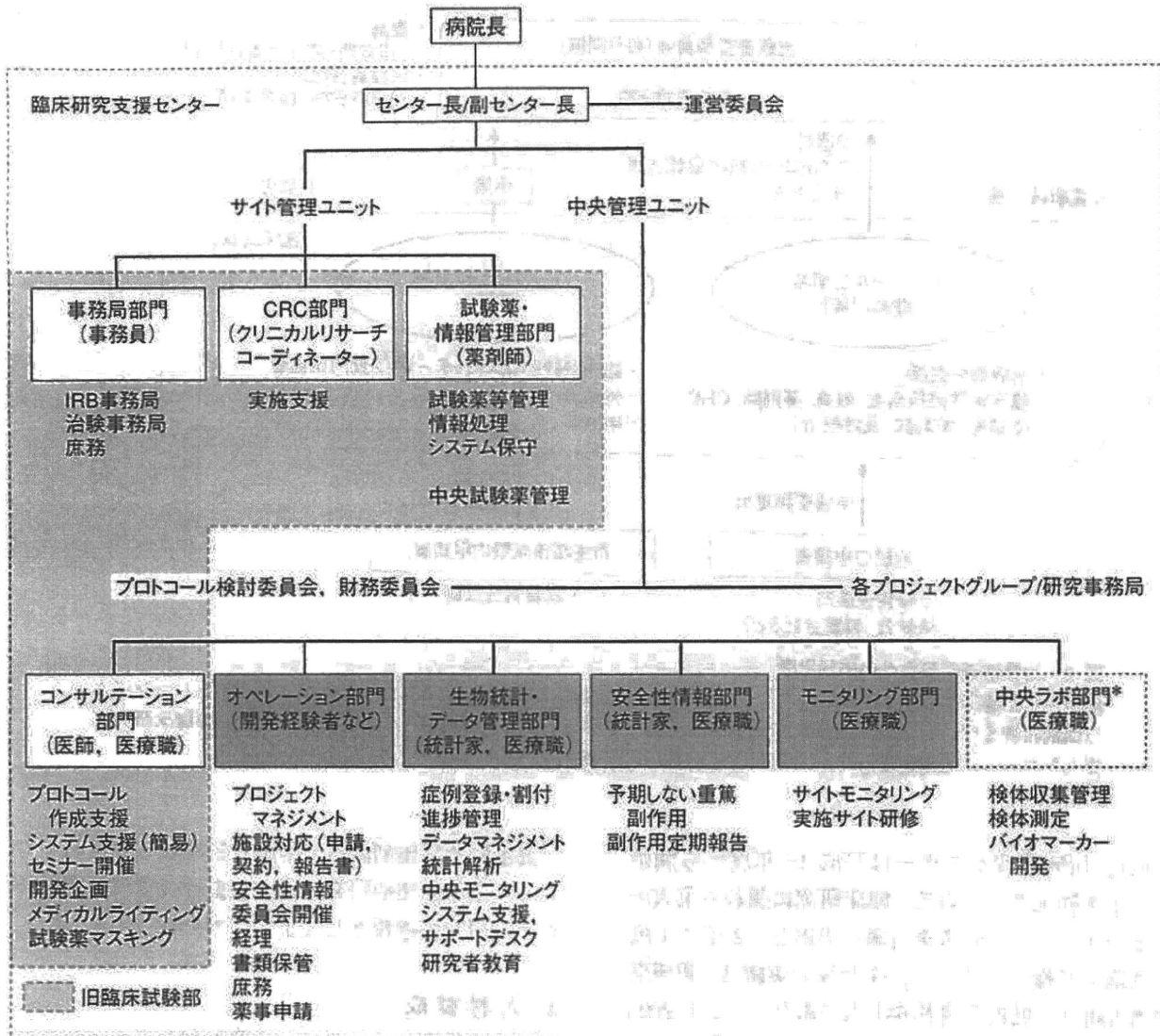


図3 臨床研究支援センター (2010年4月開設)

旧臨床試験部を研究事務局の支援も可能な組織に衣替えした。図中、各部門の業務は例示であり、プロトコルごとに調整することとしている。

*中央ラボ部門の設置については、将来構想案のため未定である。

この点を利用して Academic clinical Research Organization (ARO) を設立する構想を5年ほど前から検討してきた。途中、利益相反問題等に対し実施体制や運用面で配慮を強化するなど検討を進め、平成22年4月に臨床試験部を改組して臨床研究支援センターを設立した(図3)。もっとも大きな特長は、東大病院自身が実施主体として試験を実施し、他の施設との契約等を行うことができる体制としたことである。

新設した中央管理ユニットでは、多施設共同研究などにおいて研究者や研究事務局を支援することとし、以下の3つの条件を満たしたものを支援対象としている。

- ①アカデミア主導の自主臨床試験および治験
 - ②学術的価値または臨床上の必要性の高いもの
 - ③実施体制の目処があり、資金提供者とは実施・報告において独立性を確保できるもの
- また、高度医療や医師主導の治験は優遇すること

としている。

アカデミアによる科学的・中立的評価が真骨頂であり、企業やベンチャーが関わる場合でも適切な利益相反管理を講じて行う体制とした。このため、センターには3つの委員会（運営委員会、プロトコール検討委員会、財務委員会）を設置し、外部委員の参加を得た。さらには組織運営に対する外部監査も検討しているところである。

センターでは、アカデミアらしい効率的で説明可能性のある運営を目指しており、モデル事業を通じて標準化を図る考えである。

5 今後の課題

今後の課題としては、次の点があげられる。

- ①研究者の育成：診療科ごとに核となる人材の育成が必要と思われる。
 - ②試験を貫徹できる実施体制の構築：研究者の組織化、ネットワーク化により被験者登録を促進し、負担を軽減する。
 - ③研究資金の確保と利益相反への配慮：研究資金の確保には透明性、説明可能性の確保のため、外部監査等を導入する。
- ①および②は当センター固有の問題ではなく、日本の臨床研究全体の問題でもある。また、相手があることであるため容易ではないが、時間をかけて環境改善を図っていきたいと考えている。

治験と臨床試験，臨床研究

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター准教授 荒川義弘

臨床研究(ヒトを対象とする医学研究)には、個人を特定できるヒト由来の試料やデータに関する研究も含まれ、観察研究と介入研究(または臨床試験)に分けられる。また、臨床試験のうち、医薬品、医療機器および体外診断薬の厚生労働省による製造販売承認を得るために行う試験のことを治験と呼んでいる。治験以外の臨床試験のことを慣用的に自主臨床試験、あるいは単に臨床研究と呼ぶこともあるが、後者は正しい用語の使い方ではない。

これらの臨床研究に対し、倫理指針や法規制が定められている。「ヘルシンキ宣言」(ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則、世界医師会、1964年採択、2008年最終改訂)は臨床研究全般に対して当然遵守すべきものとして位置づけられている。治験に対しては、「医薬品(または医療機器)の臨床試験の実施の基準に関する省令」(省令GCP)ならびに各種通知に基づき実施することが定められている。治験以外の臨床研究に対しても国の指針が定められており¹⁾、「疫学研究に関する倫理指針」は、集団を対象に行う観察研究およびフィールドで行う保健指導などの介入研究などが対象となる。「臨床研究に関する倫理指針」は、それ以外の臨床研究を対象としており、臨床で行う介入研究や症例ベースの観察研究を対象としている。また、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」に該当する場合は、それらを遵守することとなっている。さらに、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」も発出されており、省庁間の縦割りの影響もあり、多数の指針が存在し、改訂がなされていることに注意が必要である。

2009年4月に改正施行された「臨床研究に関する倫理指針」では、①研究者に対し研究倫理に関する受講を義務づけており、②侵襲的な介入試験では公開データベースへの試験の登録と、予期しない重篤有害事象の公表と厚生労働省への報告を義務づけている。また、

③医薬品や医療機器を対象とする介入研究では、健康被害の補償のための保険への加入も義務づけている。臨床試験を計画する場合は、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターのホームページ²⁾ならびに参考図書³⁾を参照するとよい。

一方、オーファンドラッグなど、企業が経営的理由などで臨床開発しない医薬品や医療機器について、2003年に医師主導で治験を行うことが可能となった。ただし、企業主導の治験と同等のデータの品質や安全管理が要求され、企業との情報授受や企業による製造販売承認申請など、企業の協力なしでは実施は不可能である。最近盛んになってきたトランスレーショナルリサーチでも、早期の臨床試験を医師主導の治験として実施する動きが出てきている。

「先進医療」は新しい医療技術の評価を保険外併用療養費制度のなかで実施し、健康保険適用に結びつけるものである。また、そのうち未承認機器や未承認薬を使用するものは、「高度医療」として実施可能となっている。ただし、あくまで保険適用が最終目的であり、薬事法の製造販売承認を得ることは直接つながらない。先進医療は医療機関で倫理委員会承認のもと数例実施し、その後に厚生労働省に申請する。

欧州ではすべての医薬品の介入試験に対しGCPが適用され、品質・安全管理が義務づけられており、米国でも同様である。臨床研究の世界もボーダーレスの時代に入ってきており、世界標準を取り入れた臨床研究の実施体制を自ら実施していくことが求められている。

文献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>
- 2) <http://www.crc.h.u-tokyo.ac.jp/doctors/index.html> (なお、2010年4月に臨床試験部改め臨床研究支援センターとなった。)
- 3) 大橋靖雄，他(編)：臨床試験の進め方，南江堂，2006

短期集中連載 欧州臨床試験の最前線〈1〉

～UHCT アライアンス-EFPIA Japan 共同欧州施設訪問から学ぶ～

はじめに

～ハイレベルの臨床研究基盤構築を目指して～

荒川 義弘*

昨秋、大学病院臨床試験アライアンス (UHCT アライアンス) と欧州製薬団体連合会 (EFPIA) との共同で、臨床試験をリードする欧州各国の大学病院、臨床研究支援センター、規制当局、製薬会社等を訪問し、臨床試験の基本的枠組や多施設・多国間共同臨床試験への取り組み等について聴取する機会を得た。

欧州では医薬品に係わるすべての介入試験に対し GCP (Good Clinical Practice) が適用されており、すべての臨床試験は規制当局と倫理委員会の承認がなければ開始することはできない。一方、欧州では日常診療の中に臨床研究が組み込まれており、それを支える幅広いスタッフの活躍があった。また、臨床研究の支援体制の整備と国内および国際間のネットワーク化も進められている。日本も国際標準を取り入れ、連携可能な体制の整備が望まれる。

大学病院臨床試験アライアンス (UHCT アライアンス)¹⁾は 2006 年 2 月に設立され、治験の実績が高く治験環境の改善に意欲の高い関東地区の 7 つの国立大学 (東京大学、信州大学、千葉大学、筑波大学、東京医科歯科大学、群馬大学、新潟大学) の臨床試験事務局の代表で構成されている。アライアンス内で手順の標準化・簡便化を図る一方、申請段階からスタッフの研修まで幅広く連携を行い、その活動を環境改善のパイオニアとして積極的に公表している。

アライアンスのミッションの 1 つは国際化、国際連携であり、今回の欧州訪問の目的は、日本での試験環境の改善を積極的にアピールするとともに、欧州での実際を直接見聞きし、日本での臨床試験の環境改善に資することである。

欧州製薬団体連合会 日本技術委員会 (EFPIA Japan) の方でも、治験の実施体制の現状と調和・

連携の動きについて、日本との違いを、その根底となる考え方も含めて聴取したいとの動きがあり、今回の共同訪問が実現した。

訪問した国、施設は表 1 の通りである。

欧州では、EU 臨床試験指令 (EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC)²⁾ の 2004 年導入により域内の GCP (Good Clinical Practice) の調和が進められる一方、治験以外の臨床試験にも GCP が適用されるようになり、臨床試験の数は激減したと旨われる³⁾。しかし、一方で最近では支援体制の整備やネットワーク化も急速に進められている。

今回の訪問では、こういった現状も含めて、あらかじめ 7 つの参加大学と EFPIA からの参加者にそれぞれの課題を持って調査していただくことになった。本連載は今回より 3 カ月にわたり掲載していくが、執筆者が異なるため、各人の調査内

*東京大学医学部附属病院臨床試験部・准教授 / 副部長 (あらかわ・よしひろ)