

(V) 知的財産権・対外的関連発表業績など

分担研究者個々の参加した個別臨床研究に関しては大部に上るので、ここでは CCR の臨床研究支援業務に特に関連したもののみに限定して掲載するにとどめる。

Sato Y, Kouyama K.: Clinical research in Japan: past, present and future. Keio J Med 59(3):104-109, 2010.

佐藤裕史, 阿部貴行, 高橋希人: 上手な研究計画書の書き方. Medicina 2010; 47(7): 1300-1301.

佐藤裕史: 有意義な臨床研究とは. Medicina 2011; 48(3):512.

Sato Y: Practical data management in Japan: myths and realities. The Data Collection and Management in Clinical Trials Asia 2010 Conference, 26th November, 2010, Beijing.

Tomotsugu N, Kouyama K, Kikuchi K, Oyama K, Maruyama M, Sato Y: Challenges for academic research organizations in Japan in pursuit of global clinical research. 3rd International Conference on Drug Discovery and Therapy. February 7th - 10th, 2011, Dubai, UAE

佐藤裕史: グローバル拠点病院の構築へ向けて. 医薬品産業情報研究会 (PI フォーラム), 2010年4月23日, 東京.

佐藤裕史: 臨床研究における産学連携—現状と課題. 日本製薬医学会第一回総会: パネルディスカッション「臨床研究に関する提言」, 2010年5月15日, 東京.

佐藤裕史: 国際水準の臨床試験における日本の役割. シンポジウム『臨床試験とレギュラトリーサイエンス』. 日本臨床試験研究会第二回総会, 2010年6月12日, 東京.

佐藤裕史: 日本における臨床研究・治験の現状と今後—拠点医療機関の役割. 亀田総合病院院内研修会, 2010年11月8日, 千葉.

阿部貴行, 佐藤裕史, 山田祥岳, 栗林幸夫, 岩崎 学: Free-response ROC (FROC) 曲線を用いた画像診断データの解析. 2010年度統計関連学会連合大会, 2010年9月7日, 東京.

阿部貴行, 佐藤裕史, 山田祥岳, 栗林幸夫, 岩崎 学: Free-response ROC 曲線に基づく統計的推測.

日本計算機統計学会第24回シンポジウム, 2010年11月11日, 大阪.

神山 圭介, 丸山達也, 大山 佳な, 友次 直輝, 佐藤 裕史: 大学内臨床研究支援組織による24時間被験者適格性判定—国際共同治験における経験より. 日本臨床薬理学会第31回年会, 2010年12月3日, 京都.

2. 参考資料

- (1) 臨床研究講習会（2010年6月5日，19日）における配布資料及び受講者内訳
- (2) Keio Journal of Medicine59(3):104-109, 2010 に発表した論文 “Clinical research in Japan: past, present and future”
- (3) 第31回日本臨床薬理学会年会，（2010年12月3日，京都）における発表「大学内臨床研究支援組織による24時間被験者適格性判定—国際共同治験における経験より」の内容

参考資料(1)

平成 22 年度 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教育研修プログラム

『臨床研究講習会』カリキュラム

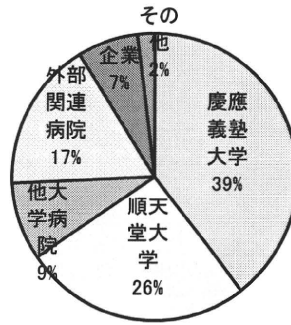
日 程	時 間	内 容	講 師
＜第一日＞ 2010年6月5日(土)	14:00-15:00	【治験・臨床研究の実際】 臨床試験・臨床研究の国際化と医師の役割	佐藤 裕史 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教授)
	15:10-16:40	【臨床疫学Ⅰ】 臨床疫学研究の解釈に必要な知識: Tips & Pitfalls	西脇 祐司 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学准教授)
	16:50-17:50	【臨床疫学Ⅱ】 研究デザインの種類とその長所・短所	西脇 祐司 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学准教授)
	17:50-	【確認テスト】 第一日分	
＜第二日＞ 2010年6月19日(土)	14:00-15:00	【臨床統計】 臨床研究に必要な統計知識	阿部 貴行 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター講師)
	15:10-15:55	【治験・臨床研究の倫理】 研究に不可欠な倫理的配慮と利益相反マネジメントの実際	神山 圭介 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター講師)
	16:05-17:05	【臨床研究における運営の実際】 臨床一般並びに臨床研究における管理, 運営, leadership論	山本 雄士 (科学技術振興機構フェロー, 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター客員准教授)
	17:05-	【確認テスト】 第二日分	

※本カリキュラムは予定ですので、変更の可能性があります

平成22年度6月『臨床研究講習会』受講者内訳

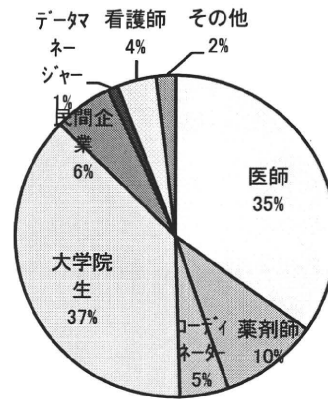
◆所属別

慶應義塾大学	40人
順天堂大学	26人
他大学病院	9人
外部関連病院	17人
企業	7人
その他	2人
計	101人



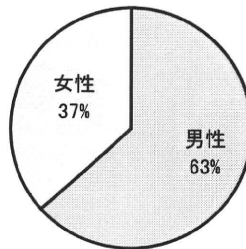
◆職業別

医師	35人
薬剤師	10人
コーディネーター	5人
大学院生	38人
民間企業	6人
データマネージャー	1人
看護師	4人
行政機関	0人
その他	2人
不明	0人
計	101人

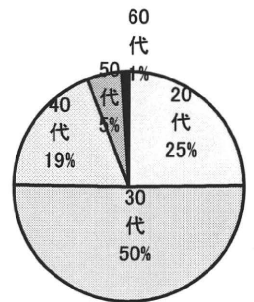


◆男女別、年代別

男性	64人
女性	37人
計	101人

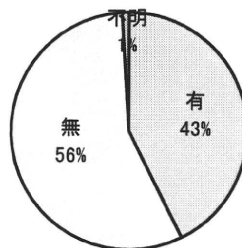


20代	25人
30代	51人
40代	19人
50代	5人
60代	1人
計	101人



◆臨床研究に関わった経験

有	43人
無	57人
不明	1人
計	101人

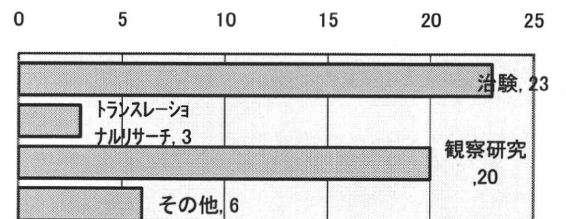


「有」の内訳(複数回答有)

治験	23人
トランスレーショナルリサーチ	3人
観察研究	20人
その他	6人

[その他の内容]

- MELT study
- 厚生労働省による自殺対策研究の心理教育担当・評価者として
- バイオマーカー探索研究
- 医師主導型大規模臨床試験
- 医師主導臨床試験



臨床研究・治験の実際

クリニカルリサーチセンター
佐藤裕史

2010年6月5日

いくつかの疑問

- 日本の基礎医学の国際水準の業績と、臨床の業績に差があるのはなぜか？

In 2002, Japan contributed to around 8% of papers in *Nature* but was responsible for less than 4% of contributions to *The Lancet*

(Lancet 369:1333, 2007)

- なぜ海外で使えて日本で使えない医薬品が多いのか？
- 時代遅れの医薬品や日本にしかない薬がどうしてあるのか？
- なぜ臨床試験の多くは日本の外(欧米・アジア諸国)で行なわれているのか？
- 全世界の製薬会社の上位10社になぜ日本企業が入っていないのか？

- 臨床研究全体の動向
- 臨床研究・治験の異同
- 臨床研究・治験の国際化と日本の現状

臨床研究全体の動向

主要国際誌における基礎・臨床論文数の国別割合

TABLE 1. SHARES OF TOP-RANKING 20 COUNTRIES FOR BASIC-SCIENCE ARTICLES.*

Country	1991 (N=1706)	2000 (N=2008)	1991-2000 (N=2334)
United States	69.7	58.3	66.4
United Kingdom	8.0	4.9	8.4
Germany	4.4	4.9	4.8
Japan	2.8	2.7	2.5
France	2.5	2.2	2.7
Canada	2.6	3.2	2.7
Switzerland	2.1	1.9	1.9
Netherlands	0.6	1.5	1.1
Australia	0.7	1.3	0.9
Sweden	0.8	0.9	0.8
Italy	0.4	1.1	0.8
Ireland	0.8	0.9	0.8
Austria	0.8	0.8	0.6
Belgium	0.3	0.4	0.4
Spain	0.2	0.4	0.3
Finland	0.1	0.3	0.2
Denmark	0.1	0.3	0.2
China	0.1	0.4	0.1
Norway	0.1	0.3	0.1
New Zealand	0.1	0.2	0.1
South Africa			

*Ranking is based on average values for 1991 to 2000. Data for USA, Germany and Norway Medicine are based on articles published in 1992-2000 and 1995 to 2000, respectively, since they started publishing in 1992 and 1995. All articles in Science and Nature have been included, although not all were related to human health. Percentages do not sum to 100% since shares of other countries are not included. Data for China include Hong Kong.

TABLE 2. SHARES OF TOP-RANKING 20 COUNTRIES FOR CLINICAL ARTICLES.*

Country	1991 (N=2021)	2000 (N=2003)	1991-2000 (N=2645)
United States	63.0	52.1	53.7
United Kingdom	16.2	17.1	16.2
Canada	2.1	2.3	2.5
Netherlands	1.2	1.6	1.6
France	2.1	1.3	1.4
Italy	1.6	1.4	1.2
Australia	0.9	1.3	1.1
Germany	0.6	1.3	0.9
Ireland	0.5	0.9	0.8
Switzerland	0.6	1.6	0.8
Denmark	0.5	0.7	0.7
Sweden	0.6	0.6	0.7
Holland	0.4	0.8	0.6
Japan	0.5	0.8	0.6
Spain	0.5	0.3	0.5
New Zealand	0.2	0.8	0.5
Ireland	0.3	0.4	0.4
Belgium	0.5	0.5	0.3
Norway	0.4	0.2	0.2
South Africa	0.3	0.3	0.3

*Ranking is based on average values for 1991 to 2000. Percentages do not sum to 100 because shares of other countries are not included.

New E J Med 347:1211-1212, 2002

Basic articles (Nature Med, Cell, J Exp Med)

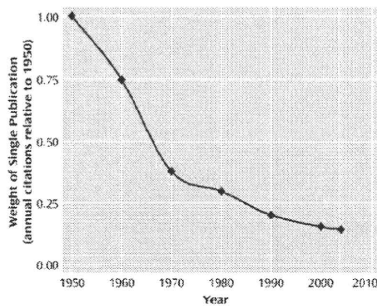
	1993-1997	1998-2002	2003-2007
1 USA	3697	USA 2768	USA 2674
2 England	365	Germany 404	Germany 442
3 Germany	321	Japan 371	Japan 369
4 Switzerland	244	England 352	England 314
5 France	239	France 256	France 269
6 Japan	236	Canada 209	Canada 204
7 Canada	227	Switzerland 209	Switzerland 196
8 Italy	132	Italy 132	Italy 155
9 The Netherlands	109	The Netherlands 114	The Netherlands 127
10 Australia	97	Australia 106	Australia 120

Clinical Articles (N Eng J Med, Lancet, JAMA)

	1993-1997	1998-2002	2003-2007
1 USA	3314	USA 3885	USA 2677
2 England	920	England 1484	England 1677
3 Canada	377	Canada 511	Canada 462
4 The Netherlands	277	The Netherlands 502	Germany 343
5 France	274	France 432	France 300
6 Germany	253	Germany 410	The Netherlands 264
7 Italy	238	Italy 374	Italy 279
8 Switzerland	166	Switzerland 262	Australia 260
9 Australia	155	Australia 261	Switzerland 252
10 Sweden	155	Sweden 224	Belgium 177
11 Scotland	151	Scotland 216	Sweden 166
12 Japan	122	Japan 163	Scotland 145
13 Belgium	110	Denmark 158	Spain 141
14 Denmark	98	Belgium 152	Denmark 135
15 Spain	90	Spain 136	China 102
16 Finland	88	Finland 121	Norway 86
17 Israel	53	Austria 88	Finland 79
18 Austria	50	Norway 83	Japan 74
19 Wales	46	Israel 75	Brazil 67
20 New Zealand	40	New Zealand 70	New Zealand 67

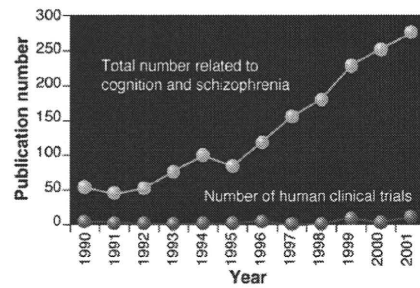
Takahashi, 2008

年々研究の手間は増え、価値は低下？

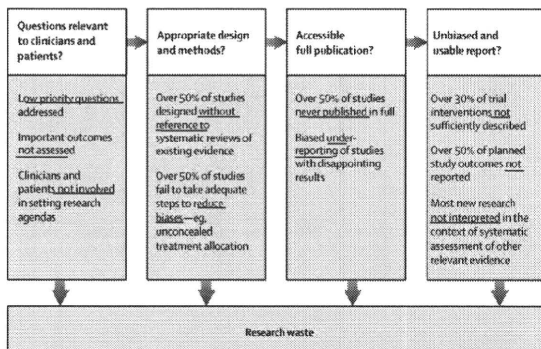


Weight of a Single Publication Over Time. Represented as a Percentage of the Annual Number of MEDLINE Citations Relative to the Number of MEDLINE Citations in 1950. Weiss AP: Measuring the Impact of Medical Research: Moving From Outputs to Outcomes. Am J Psych 2007 164: 206-214

From bench to bed: translational bottleneck

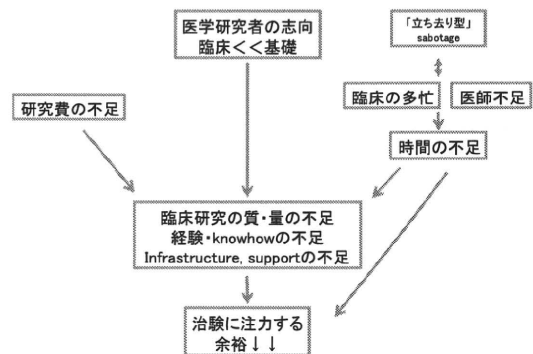


Hyman SE: What are the Right Targets for Psychopharmacology? Science 229: 350, 2003



Chalmers & Glasziou: Stages of waste in the production and reporting of research evidence relevant to clinicians and patients. Lancet 374: 86-89, 2009.

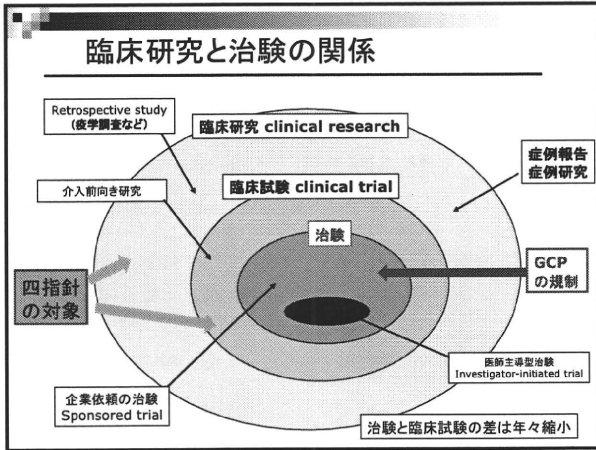
臨床研究の遅れと治験の遅れ



臨床研究・治験の異同

臨床研究 と治験の区別 (日本)

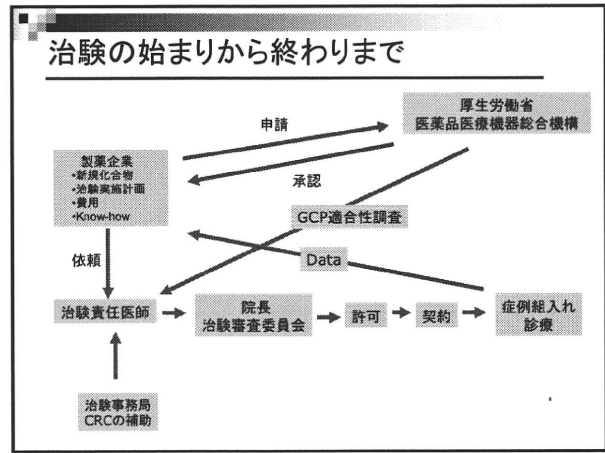
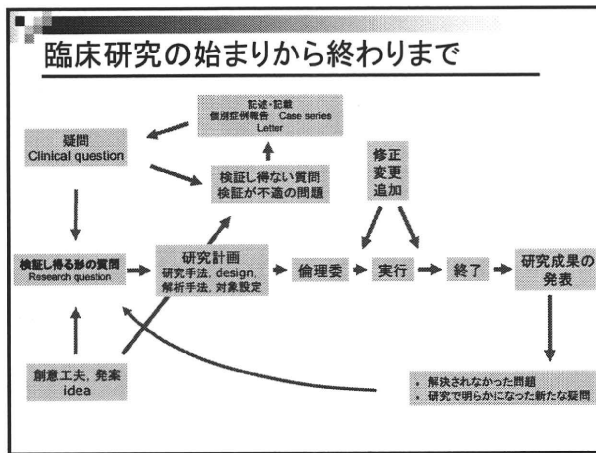
- 臨床研究 clinical research: ヒトを対象とする研究の総称
- 治験: sponsored registration trial
 - 新たな治療手段(薬剤, 医療機器)の有効性・安全性を実証するために行い, 結果を規制当局に提出し, 製造販売承認を受けて, 保険適用下で使用するための臨床試験
 - 日常診療や一般臨床研究と異なる水準の実施(異なる法的規制(GCP: Good Clinical Practice))が要求される



臨床研究と関連する規範

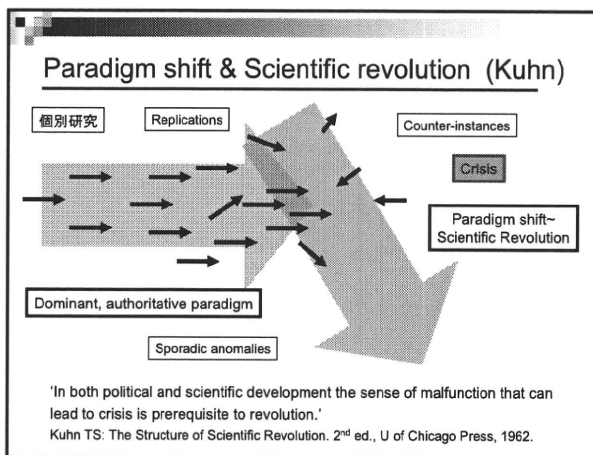
	法	行政指針
治験 (企業主体) (医師主導型)	<ul style="list-style-type: none"> ●薬事法(14, 80, 82条) ●薬事法施行令 ●医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令28号) 	
臨床研究	なし	四指針 <ul style="list-style-type: none"> ●臨床研究に関する倫理指針 ●疫学研究指針 ●ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 ●ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針

米国: 臨床研究(治験を含む)は全てnational research act, clinical research actの下に



- ### 臨床研究全体に共通する困難
- 方法論: 教育, 研修, 指導, 補助が不十分
 - 意識づけ: 基礎研究と比較した場合の, 臨床研究の科学性に対する懐疑
 - 動機づけ: incentiveの少なさ
 - ▷ Financial
 - ▷ Promotional
 - ▷ Academic
 - ▷ Vocational
 - 日常臨床の多忙
 - 設備, 施設, 資金の上の困難

- ### いかに発表するか: 日本の盲点
- 学会での口頭発表+討論
 - 論文投稿+査読者との交渉~掲載~批判letterとの応酬
→ 何れも日本人研究者は他国(他アジア諸国を含む)より不得手
 - 理由
 - 英語の問題: 主ではない(日本語でもうまくない) → 発表技術一般の未熟
 - 態度の問題: 発表技術の軽視
 - 訓練の問題: 高等教育で一切なし
 - 対策
 - 泥縄式訓練, 補習
 - Medical writing ~ supervision, editorial assistance
 - Presentation skill training
 - How to survive debate & how to chair a meeting



- ### Paradigm shiftを扱うのは良い総説の責務である
- Review article自体も大事なoriginal contributionである
 - 単なる概説、要約ではない
 - 個別研究の流れ、方向、anomalies, counter-instancesを俯瞰するのがreview articleの役目
 - Ideal review should include a verbal and statistical evaluation of ideas, methods, and results in primary research...Reviews should treat individual papers as 'subjects'.
 - Methodological review
 - Conceptual review
 - > To evaluate the quality and origin of the information on which medical knowledge is based
 - Integrative review
 - > Metaanalysis
- (Berrios GE: The review paper in psychiatry. In: Freeman C, Tyrer P(eds): Research Methods in Psychiatry, 2nd ed., Gaskell, 1992)

Hierarchies of evidence?

(Rawlins, Lancet 372, 2152-61, 2008)

Evidence, in the present context, has only one purpose: it forms the basis for informing decision makers about the appropriate use of therapeutic interventions in routine clinical practice...

The notion that evidence can be reliably placed in hierarchies is illusory. Hierarchies place RCTs on an uncomfortable pedestal for, although the technique has advantages it also has disadvantages. Observational studies have defects but they also have merit, judgments are an essential ingredient of most aspects of the decision-making process.

Criteria	Levels of evidence
1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1++
1+ Well conducted meta-analysis, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias	1+
1- Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias	1-
2++ High-quality systematic reviews of case-control studies or cohort studies; or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance	2++
2+ Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance	2+
2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance	2-
3 Non-analytic studies (eg, case reports, case studies)	3
4 Expert opinion	4

- ### Important limitations of RCTs
- (Rawlins, Lancet 372, 2152-61, 2008)
- The null hypothesis
 - ◆ 'No difference' hypothesis
 - ◆ Inappropriate when benefit previously shown
 - ◆ 73% of RCTs fail to refer to past evidence of benefits of the Tx in question
 - Probability
 - ◆ Difficulties in interpreting p values
 - ◆ Stopping rules of trials ~ serious pitfalls; no consensus
 - ◆ Subgroup analysis
 - ◆ The problem of multiplicity
 - Generalisability
 - ◆ Explanatory trials: to estimate the biological effect of a Tx
 - ◆ Pragmatic trials: to estimate the effectiveness of a Tx
 - Resources

- ### EBMに関する根本的誤解
- 日本で横行している見解 (evidenceに患者をあてはめる)
 - 「診療ガイドラインに則った医療をすることがEBMである」
 - 「EBMに基づく標準的診療」「EBMのガイドラインに当てはまらない患者はどいうしたらいいのか」という本末顛倒の誤解に
(李啓亮: 市場原理が医療を亡ぼす—アメリカの失敗. 医学書院, 2004)
 - EBMの原義 (患者にevidenceを適用できるどうか)
 - 「眼前のこの患者にこの知見はあてはまるのか」という視点から、文献などのevidence (の適用可能性)を吟味すること
 - 「この患者にはこのevidenceは不適」として棄却することもあり得る

EBM is not “cookbook” medicine. External clinical evidence can inform, but can never replace, individual clinical expertise, and it is this expertise that decides whether the external evidence applies to the individual patient at all and, if so, how it should be integrated into a clinical decision.

Sackett DL et al.: Evidence based medicine: what it is and what it is not. BMJ 312: 71-72, 1996.

現時点での、EBMの妥当な理解は・・・

- Veteranの臨床医が、
- 自分の熟達している診療の方法を、
- 現時点での最もまっとうな臨床研究結果(evidence)と時に照合する(適宜evidenceを採用する)態度
 - ▷ 独りよがりの戒め
- 初心者・研修医は、定義上EBMはできない!
- Evidence-based medicine ⇄ evidence-led medicine
- 大規模臨床試験の結果やguidelineの推奨を採用しないことがEBMIに即することも大いにありうる
 - ▷ 海外のevidenceの示唆する手術法A(国内では経験に乏しい)
 - ▷ 国内で全員が習熟する手術法B
 - ▷ どちらをとるのがよりEBMの精神に沿うか?

臨床研究のデザイン 十戒

- 先行研究を調べないで研究を立案してはいけない
- 戦略をたてないで文献検索を始めてはいけない
- 読むべきかを吟味しないで読み始めてはいけない
- 目的母集団を想定しないでサンプリングしてはいけない
- 実行可能かどうかを考慮しないでデザインを選択してはいけない
- 各デザインの特徴を理解しないで選択してはいけない
- 統計学的有意差と臨床的有意差を混同してはいけない
- 研究計画書を完成しないまま研究を開始してはいけない
- 研究計画書は始めから完璧を求めてはいけない
- 倫理的問題を避けて計画を立案してはいけない

(福井:臨床研究マスターブック, 2008)

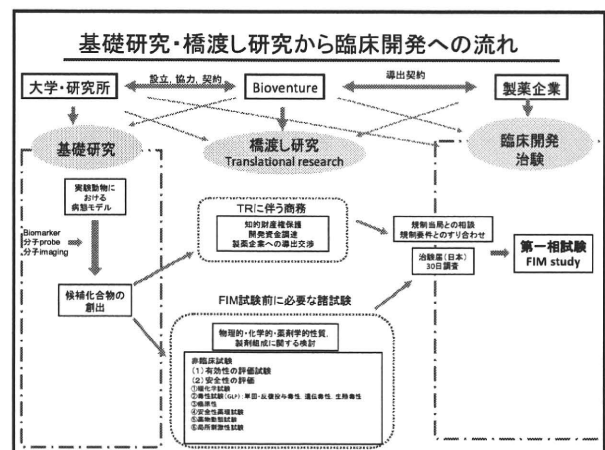
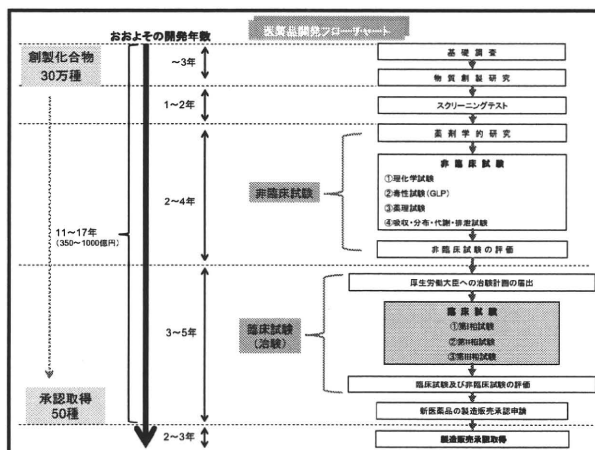
治験の一般的な流れと問題

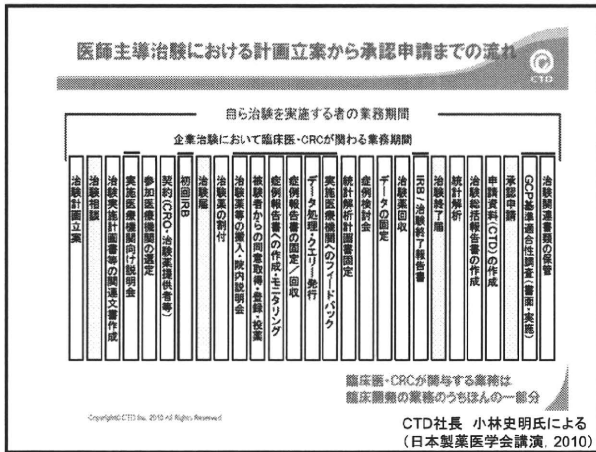
なぜ臨床試験は不可避か

- 発病過程が解明され、これを阻害する化合物候補が同定されても、GLP(good lab practice)下の動物実験を経て、健常者・患者で安全性・有効性が検証されない限り、医薬品にはできない
- 基礎で発見された種が臨床で結実するかどうかは臨床試験如何

例:cholecystokinin(CCK)

- ① 消化管ホルモン(胃内容物と食物が接触すると、上部消化管粘膜から遊離し、胆嚢を収縮させ、膵外分泌を促進する)
- ② 中枢神経系にも広く分布。
- ③ 前頭葉でdopamine代謝を抑制→統合失調症治療薬として期待
- ④ 類似物質cenuletide:日本の予備的臨床試験で種治療例に劇的に奏効
 - 一世界的反響
 - ▷ Placebo対照二重盲検試験(1996)で有効性が示せなかった
 - ▷ 運動性dyskinesialに対する有効性がplacebo対照二重盲検試験で検証された(1998)ものの、この薬効の薬理学的説明ができなかった
 - 一医薬品として開発を断念





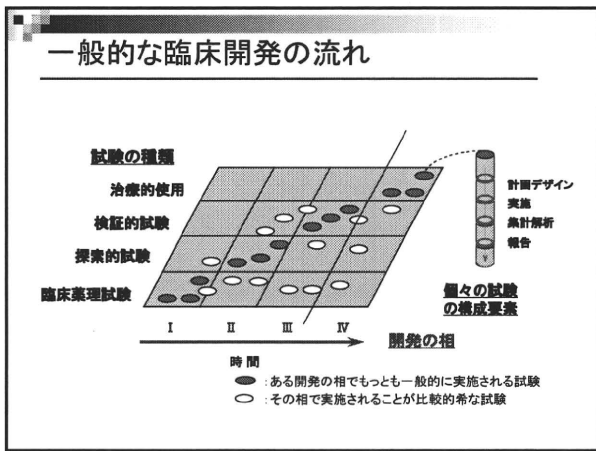
臨床試験(治験)の進め方

時間的概念(相)による臨床試験の分類:

- 第I相試験
- 第II相試験
- 第III相試験
- 第IV相試験

目的による臨床試験の分類:

- 臨床薬理試験
- 探索的試験
- 検証的試験
- 治療的使用



第I相(代表:臨床薬理試験)

主目的: 健常者集団に治験薬を投与し

- 安全性, 忍容性tolerabilityを評価
- 薬物動態学・薬力学的dataを收拾
- 薬物代謝, 相互作用を検討
- 例外として患者を用いる場合

種類

- 単回投与試験: 低用量から段階的に増量し, 最大耐用量を明らかにする
- 反復投与試験: 一定用量で定常状態をみる

第II相(代表:探索的試験)

主目的: 患者における治療効果の探索

- 比較的均質な集団となるように、狭い基準に従って厳密に患者を選択する
- 第III相試験の用法・用量を決定するために、複数の評価項目, 用法・用量を検討する

第II相試験の二種

- 第二相前期試験 Phase IIa study; proof of concept study
 - 比較的少数の患者で, 薬効を探索する
 - 第二相後期試験における投与量の範囲をつかむ
- 第二相後期試験 Phase IIb study; dose range finding study
 - 用量反応関係の検証
 - より大規模

第Ⅲ相(代表:検証的試験)

主目的:治療上の利益の検証

- 第Ⅱ相で決めた用量を、意図した適応症及び対象患者群に投与し、治療薬が安全で有効であることを検証する

第Ⅲ相試験の例

- 比較対照試験
 - 既存の同効薬(active comparator)に対して安全性、有効性が非劣性であることを検証する
- 長期投与試験
 - 長期間の投与で、安全性・有効性を検証
 - ICHでは300例に半年投与、100例に1年間投与することを推奨

第Ⅳ相(市販後臨床試験)

主目的:通常の診療状況下での有効性、安全性の検討

- 限られた患者集団で行われた承認前の治験を補い、日常診療の場で適正な使用方法を確立する
- Good Vigilance Practice(GVP), Good Postmarketing Surveillance Practice(GPSP)に従う
- Post-marketing surveillanceともよぶ
 1. 再審査制度(使用制成績調査, 製造販売後臨床試験など)
 2. 副作用・感染症報告制度
 3. 再評価制度

ICH(医薬品規制調和国際会議)とは

- ICH: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 第一回:1991(Brussels)
- The regulatory authorities of Europe, Japan and the US and experts from the pharmaceutical industry in the three regions to discuss scientific and technical aspects of product registration
- The purpose: to make recommendations on ways to achieve greater harmonisation in the interpretation and application of technical guidelines and requirements for product registration in order to reduce or obviate the need to duplicate the testing carried out during the research and development of new medicines
- The objective : a more economical use of human, animal and material resources, and the elimination of unnecessary delay in the global development and availability of new medicines whilst maintaining safeguards on quality, safety and efficacy, and regulatory obligations to protect public health

ICH guidelines: 主要な領域

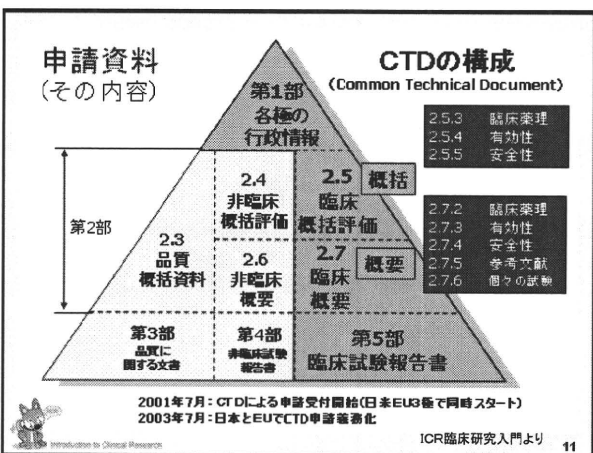
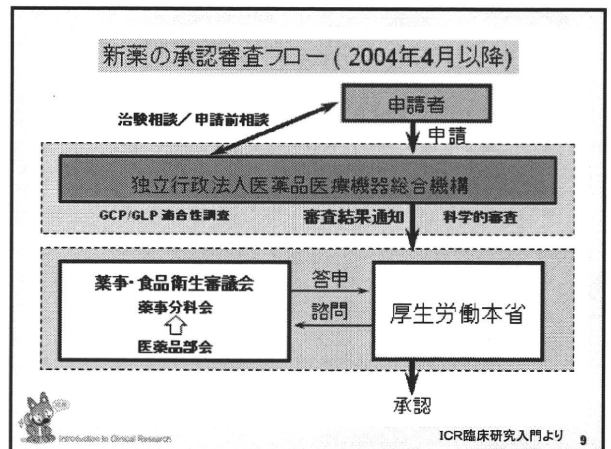
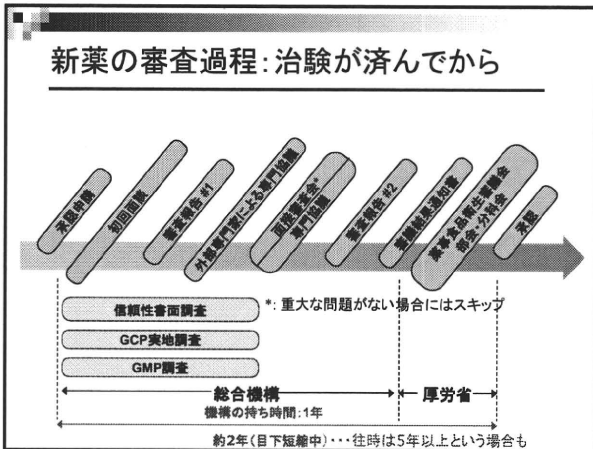
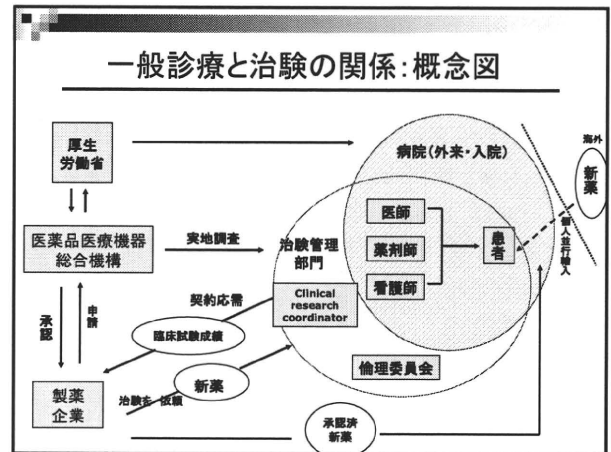
- 品質 quality
 - 医薬品の品質保証に関するもの
 - 安定性試験, 分析validation, 薬局方, GMP(good manufacturing practice)など
- 安全性 safety
 - in vivo, in vitroの非臨床試験に関するもの
- 有効性 efficacy
 - 12の主題についてのguideline

ICH 有効性のguideline 12種

- E1: 臨床安全性評価に必要な症例数, 投与期間について
- E2: 臨床安全性情報の取り扱い
- E3: 治験総括報告書の構成と内容
- E4: 用量-反応関係
- E5: 外国臨床データ受け入れの際考慮する要因
- E6: 臨床試験の実施基準に関する省令
- E7: 高齢者に使用する医薬品の臨床評価法
- E8: 臨床試験の一般指針
- E9: 臨床試験の統計的減速
- E10: 対照群の選択など
- E11: 小児における臨床試験
- E12: 複合領域

ICH-E8による臨床試験の分類(目的別)

試験の種類	試験の目的	試験の例
臨床薬理試験	<ul style="list-style-type: none"> ・忍容性評価 ・薬物動態、薬力学的検討 ・薬物代謝と薬物相互作用の検索 ・薬理活性の推測 	<ul style="list-style-type: none"> ・忍容性試験 ・単回及び反復投与の薬物動態、薬力学試験 ・薬物相互作用試験
探索的試験	<ul style="list-style-type: none"> ・比較的安全性に対する探索的使用 ・次の試験のための用法用量の推測 ・検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得ること 	<ul style="list-style-type: none"> ・比較的短期間の、明確に定義された限られた患者集団を対象にした代用もしくは薬理学的エンドポイント又は臨床上の指標をもちいた初期の試験 ・用量反応探索試験
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性の証明/確認 ・安全性プロファイルの確立 ・承認取得を支持するリスク・ベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること ・用量反応関係の確立 	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性確立のための適切によく管理された比較試験 ・無作為化並行用量反応試験 ・安全性試験 ・死亡率/罹病率をエンドポイントにする試験 ・大規模臨床試験 ・比較試験
治療的試験	<ul style="list-style-type: none"> ・一般的な患者又は特殊な患者集団及び(又は)薬剤におけるリスク・ベネフィットの関係についての理解をより確実にする ・より出現頻度の低い副作用の検出 ・用法・用量をより確実にする 	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性比較試験 ・死亡率/罹病率をエンドポイントにする試験 ・付加的なエンドポイントの試験 ・大規模臨床試験 ・医療経済学的試験

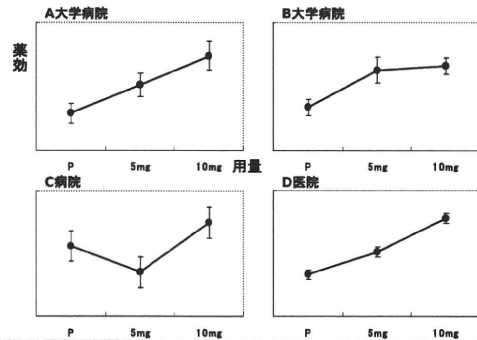


- 医師(investigator)側からみた治験の問題点**
- 時間
 - 日常診療、教育、研究と別個に治験に時間と労力が割れるか
 - Know-howの乏しさ
 - Incentiveは何か?・・・施設による差
 - 一般病院、診療所、SMO(site management organization)施設
 - 大学病院
 - 患者の治験への知識不足、協力意志の乏しさ
 - Conceptual issues
 - 日常診療における患者像と、治験で厳密に設定される被験者との懸隔
cf. Zimmerman M et al. :Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? Am J Psychiat 159: 469-73, 2002

治験依頼者側からみた治験の問題点

- 時間がかかる
 - IRB承認～First Patient In(第一症例組入れ)までの期間の比較
 - 国内優良施設: 45日
 - アジア諸国平均: 50～60日
 - 治験の依頼～First Patient In(第一症例組入れ)までの期間:
 - 国内優良施設ならびにアジア諸国: 約80日
 - 症例組入れが遅い
 - 一ヶ月あたりの組入れ症例数
 - 日本: 6.5
 - 台湾: 16.0
 - 韓国: 21.0
- 費用がかかる: アジア諸国の3.3～5.6倍, ラテンアメリカ・EUの4～5倍
- Know-howが乏しい: 治験と一般臨床研究の区別, 研究開発部門と営業の区別などの意識
- 国際化: 英語の文書, 海外との共同治験などに対する日本の医療機関の抵抗感

病院・施設による薬効(の検出)の差



要約

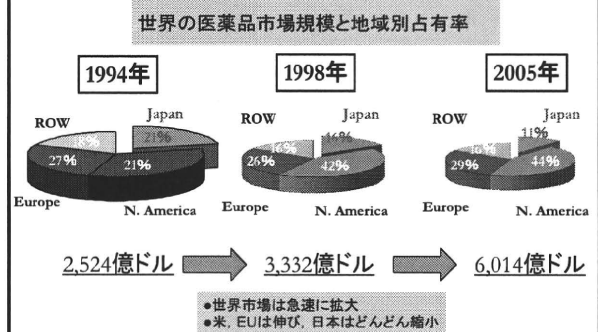
- 臨床研究と治験のちがいが、この十年の大きな変化
- 臨床研究に必要な知識・技術
 - 疫学, 研究デザイン, 生物統計, management, 倫理的配慮, 事前登録, medical writing, presentation skill
- 治験に必要な知識・技術
 - GCP, 国際共同治験, central lab, regulatory science, 治験依頼者との協力関係, 産官学の連携, drug lag, Bridging study
- 臨床研究・治験における日本の立ち遅れ
 - ⇨ 他アジア諸国
- 多忙な医師はどうするか
 - 協力, 支援, 研修

治験の国際化と日本

この10年余での治験の変化

- 国際水準の治験遂行が義務化された(ICH-GCP～新GCP)
- 従来の「ゾロ新」の国内治験(ghostwriting～国内二流誌に投稿)
 - 画期的新薬の国際共同治験(結果はNEJM, Lancet, JAMA等に掲載)へ
- 治験の質, 価格, 効率, 体制で日本は出遅れ⇨他アジア諸国に抜かれる
- 「医療崩壊」: 日本の臨床医が研究・治験に割ける労力・時間は減る一方

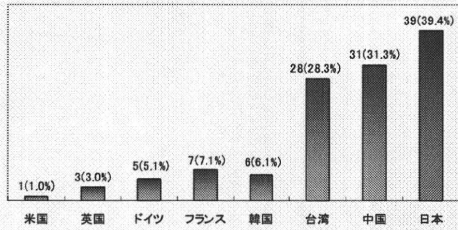
医薬品市場における日本の位置づけの低下



日本公定書協会第24回新薬審査部門定期説明会

日本での医薬品承認の著しい遅れ-drug lag

世界売上上位99品目
における未承認薬 (2004年9月)



グローバル売上ランキングの103品目のうち無効な4品目を除く99品目のデータを対象としている
データは2004年9月時点のもの。
資料: Pharmaprojects データをもとに作成。

新薬導入時期の日米格差(向精神薬)

薬剤名	商品名	発売年		年差(drug lag)	
		米国	日本		
抗精神病薬	clozapine	クロザリル	1990	2009	19
	risperidone	リスバダール	1994	1996	2
	olanzapine	ジブレキサ	1996	2001	5
	quetiapine	セロクエル	1997	2001	4
	perospirone	ルーラン	-	2001	-
抗うつ薬	aripiprazole	エビリファイ	2002	2006	4
	paroxetine	パキシル	1993	2000	7
	sertraline	ジェイゾロフト	1988	2006	18
	venlafaxine	エフェキササー	1994	未発売	>15
	mirtazapine	レメロン/リフレックス	1996	2009	13

(諸川, 臨床精神薬理, 2006を改変)

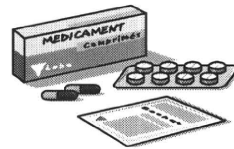
往時は...

◆新医薬品発売件数(1975~84年)

- 西独(当時): 581
- 日本: 332
- 英国: 264
- 米国: 206

●国民1人当り薬品消費額(1979)

- 西独: 27000円
- 日本: 28000円
- 米国: 19000円
- 英国: 17000円



→無作為割付盲検試験の不十分な日独で、新薬許可と多剤併用polypharmacyが突出

(当時の日本: 医薬非分業、薬価と仕入価格の「利ざや」が大きく、「プロバー」が電卓片手に病院をまわり値引き交渉)

国際共同治験 global clinical trial

- 世界同時に臨床開発を行い、承認を得、使えるようになるため
- 海外ではもはや原則的にclinical trialといえば多国籍
- 日本における新薬承認の遅れ(Drug lag)の根本的解決策
- 一カ国あたりの負担(企業、医師、患者)の軽減(必要症例数が減少)
- 国際的協調が鍵:
 - 治験計画
 - 診療、症状評価
 - 進捗、価格、運営
- Bridging study: 網羅策
 - 薬物動態と、用量反応関係が二集団で相似
 - 海外の第三相試験成績を「外挿可能」として日本ではskip

なぜ国際共同治験が重要なのか

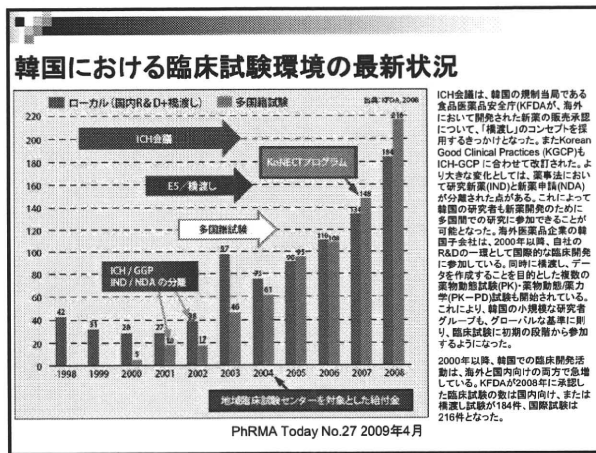
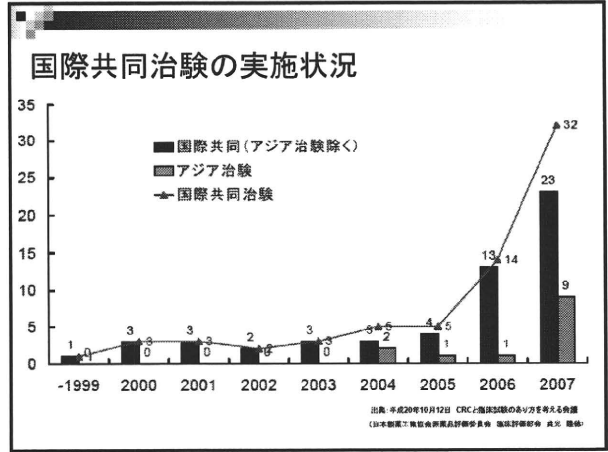
- 治験の国際化
 - 同一-protocolで世界で高水準の治験を行い、dataを各国規制当局に提出
 - 世界同時開発→同時承認→迅速な新薬の提供
 - 産官、患者にとってもっとも有益(一國あたりの手間や症例数が少ない)
- 日本の治験: 長らく「後追い」
 - 欧米で承認済みの薬を事後的に試験をやりなおさせて日本で承認
 - 著しい遅れ+「日本国内非承認」
 - 安倍内閣: 解決を公約
- 今後
 - 国際共同治験の体制を整備した医療機関の選定
 - 病院機能評価にも連動?
 - 国際共同治験、アジア治験⇔対応できる体制を日本の病院が持てるか

国際共同治験の現状

- 主要外資系8社、日本内資系4社の製薬企業による被験者募集中の国際共同治験(第Ⅱ~Ⅲ相): 413件(外資369件、内資44件); 1162 protocols (2006年)
 - このうち日本が参加しているのは6件(外資5件、内資1件)に過ぎない → ダントツの最下位
 - 組み込まれている国:
 - 米国が最多、次いでカナダ、独、スペイン、仏、英...
 - アジア: インド59件、韓国51件、台湾51件、マレーシア28件、中国18件
 - 国際共同治験がglobalに展開している中、新薬創出国であるにも係らず、日本ただ一國が孤立している
 - (医薬産業政策研究所の調査, 2006年11月)
- 国際的治験実施体制の整備に関して、韓国は圧倒的に日本より優れている...台湾、インド、中国でも急速に改善中

被験者募集中の国際共同治験protocol数、各国の治験参加割合 NHJ data, as of Aug '06, Ph-BIJJ

順位	実施国	実施 Protocol数	国が含まれる割合
1	米国	264	63.9%
2	カナダ	175	42.4
3	ドイツ	171	41.4
4	スペイン	133	32.2
5	フランス	132	32.0
6	英国	124	30.0
7	ポーランド	110	26.6
8	イタリア	108	26.2
9	ベルギー	106	25.7
10	オーストラリア	105	25.4
11	メキシコ	86	20.8
12	チェコ	83	20.1
13	オランダ、ロシア	79	19.1
15	ハンガリー、スウェーデン	75	18.2
17	アルゼンチン	73	17.7
18	南アフリカ	71	17.2
19	ブラジル、デンマーク	63	15.3
21	インド	59	14.3
23	韓国、台湾	51	12.3
38	マレーシア	28	6.8
41	香港	27	6.5
44	タイ	25	6.1
47	シンガポール	23	5.6
49	フィリピン	20	4.8
50	中国	18	4.4
54	パキスタン	10	2.4
57	インドネシア	7	1.7
60	日本	6	1.5
68	ベトナム	2	0.5



- 今後の課題**
- 現在の医療体制の中で、医師が臨床研究・治験に時間と労力をもっと割けるか？
 - 先進国中最も多忙な医療環境の中で、臨床研究・治験を支える体制を敷けるか？
 - 日本で新薬が承認されるために、どこまで日本人患者の臨床dataが必要か(どこまで日本で治験は施行可能か)？

参考文献

- Gallin JI(ed): Principles and practice of clinical research. Academic Press, 2002.
- 福井次矢 編: 臨床研究マスターブック. 医学書院, 2008.
- 砂原茂一: 臨床医学研究序説—方法論と倫理. 医学書院, 1988.
- Tyrer P, Freeman C(eds): Research Methods in Psychiatry: A Beginner's Guide. 3rd edition, Gaskell, 2006.
- Japan unravels 5-yr plan to boost clinical research. Lancet 369:1333, 2007.
- 近藤克則:「医療費抑制の時代」を超えて. 医学書院, 2004.
- Everitt BS, Wessely S: Clinical Trials in Psychiatry. 2nd ed., 2008, Wiley.
- Zimmerman M et al. :Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? Am J Psychiatr 159: 468-73, 2002
- 八木剛平: 抗精神病薬開発の臨床的諸問題—批判的考察. 日本神経精神薬理学誌 16:299, 1996.
- 廣谷達人: 論文のレトリック—医学研究発表のTips & Pitfalls. 第二版. 南江堂, 2001.
- 植村研一: うまい英語で医学論文を書くコツ. 医学書院, 1991.
- T.Minton: ここがおかしい日本人の英文法. I-III. 研究社出版, 1999~2004.
- ICR臨床研究入門 <http://www.icrsmb.jp/ical/>
- 日本製薬協会 HP:e-learning <http://japnpharm.jp/>
- Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Lancet 372, 2152-61, 2008

【臨床疫学Ⅰ】 臨床疫学研究の解釈に必要な知識

衛生学公衆衛生学
西脇祐司

1

たしかにp値は大切ですが、、、
その前に……

2

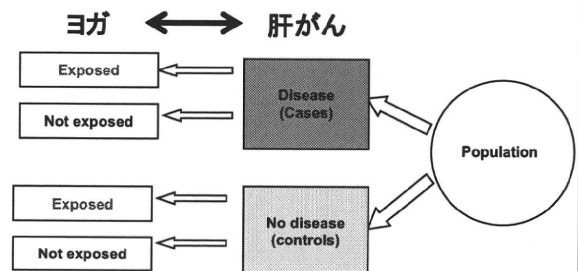
PRACTICE 1

〇〇新聞ニュース 「肝がん予防に“ヨガ”が有効」

- △△大学研究者によると
- 症例対照研究の結果、肝がん患者20名ではヨガの経験者は5名(25%)であったが、対照群では20名中12名(60%)がヨガ経験者であり、統計学的に有意な差($p=0.03$)がみられたという……
- 研究者らはヨガによる肝がん予防のメカニズムについて……

3

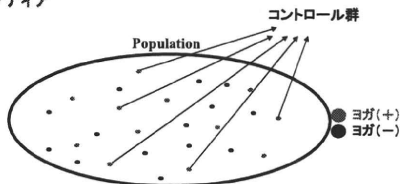
症例対照研究 Case control study



4

ニュースの裏側

- 症例 T病院肝がん患者
- 対照 ボランティア



ボランティアでは健康意識の高い人が多く、ヨガ経験者が多かった

人の選び方に偏り = Selection Bias

5

デザイン >>> p値

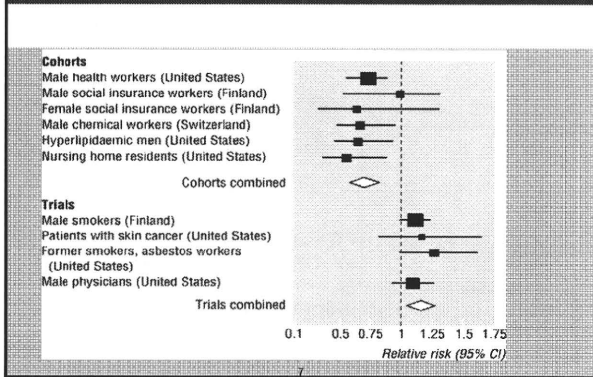
いくら p値 が正しくても、もともとの
研究デザインがおかしければ意味がない！

研究が終了し、解析する段階であわてても手遅れ

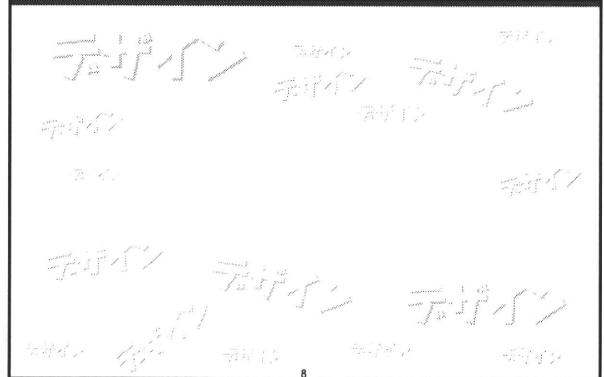
研究を始める前が肝心

6

β-caroteneによる心疾患発症予防



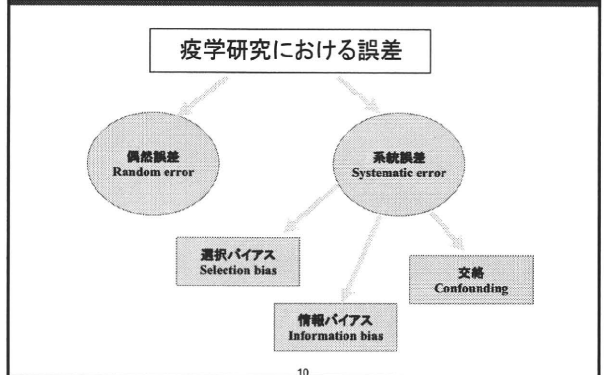
臨床疫学研究を成功させるには



どのようにデザインを立てたらよいか わからない

疫学研究につきものの
[]の制御に尽きる

誤差



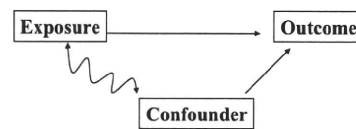
【臨床疫学 I】の目標

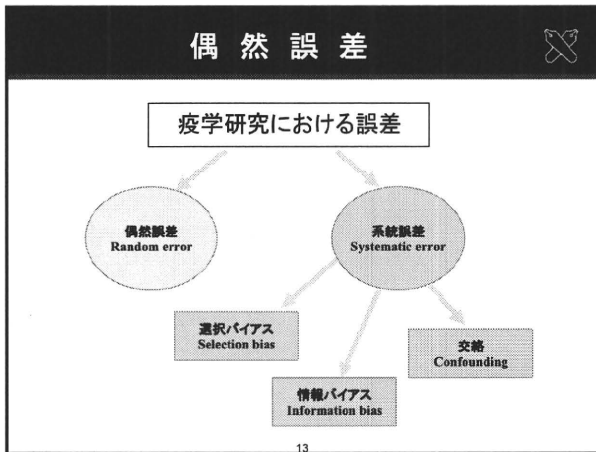
研究計画立案・研究計画書作成に
不可欠な以下の三つの概念を理解する

- ◆ Chance (偶然)
- ◆ Bias (バイアス)
情報バイアス・選択バイアス
- ◆ Confounding (交絡)

曝露とアウトカム

- 疫学研究においては
 - (a) outcome of interest (アウトカム、帰結)
 - (b) primary exposure of interest (曝露)
 - (c) 帰結に影響を及ぼしうる他の因子
(potential confounders)





偶然誤差 Random error

真値との差に方向性のない誤差

例1: サンプルングによる誤差

例2: 実測値の偶然のゆれ

◆ 偶然誤差が少ない研究を精度の高い研究と呼ぶ

◆ 何らかの「サンプリング」「測定」をすれば、必ずそこには偶然誤差が発生する。

→ 十分なサンプル数を準備する

→ データのばらつきを小さくする工夫

14

偶然誤差と系統誤差

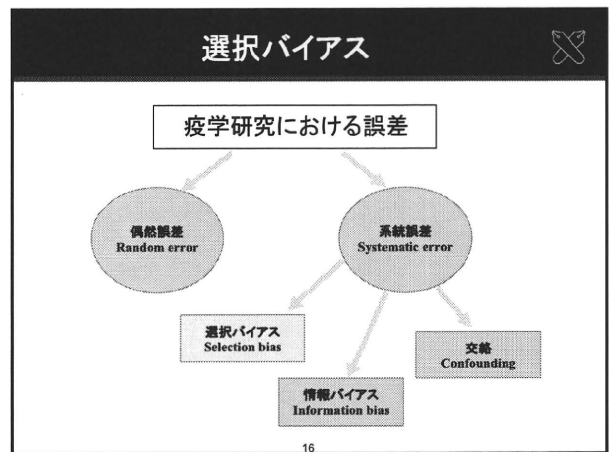
偶然誤差 (Random error)

精度
Precision

系統誤差 (Systematic error)

妥当性
Validity

15



選択バイアス Selection Bias

・ 研究対象者がどのように選ばれたか？

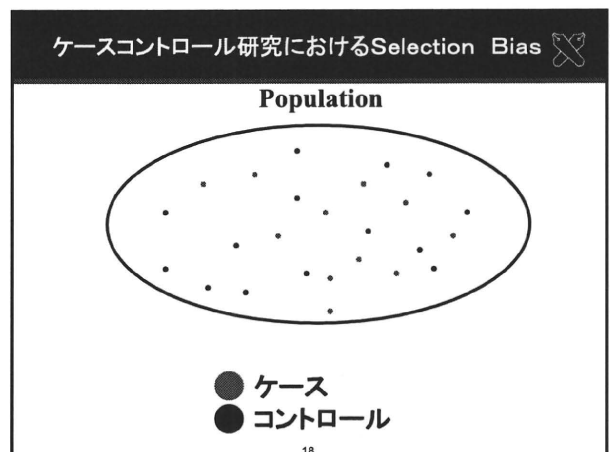
比較可能か？

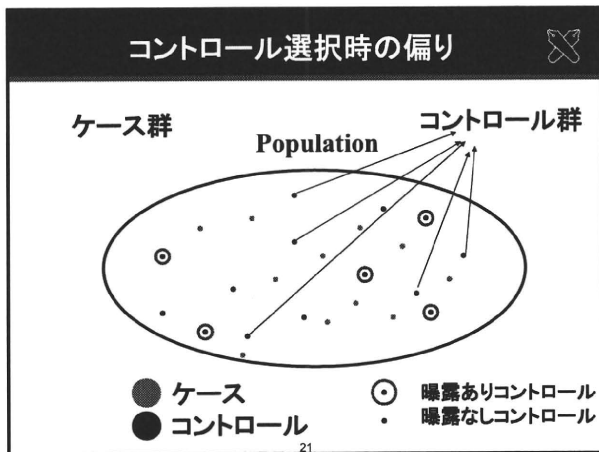
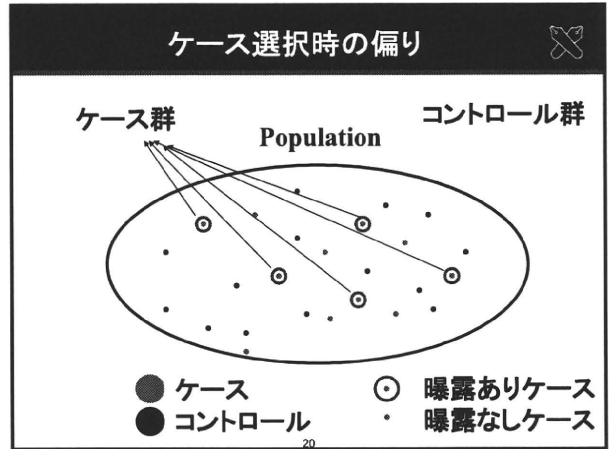
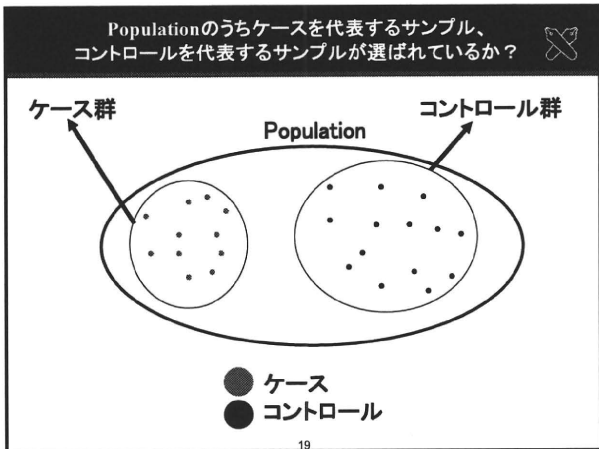
コホート研究: 曝露群 vs 非曝露群

ケースコントロール研究: ケース群 vs コントロール群

介入研究: 介入群 vs 非介入群

17





PRACTICE

ケースコントロール研究
コントロールを選択する際のバイアス

喫煙と肺がんの関連を調べるためのケースコントロール研究である。
ケースは、2003年から2004年までの間に慶應病院で肺がんと確定診断を下された患者である。
一方コントロールは、同時期に慶應病院の呼吸器内科で慢性気管支炎と診断された患者である。

22

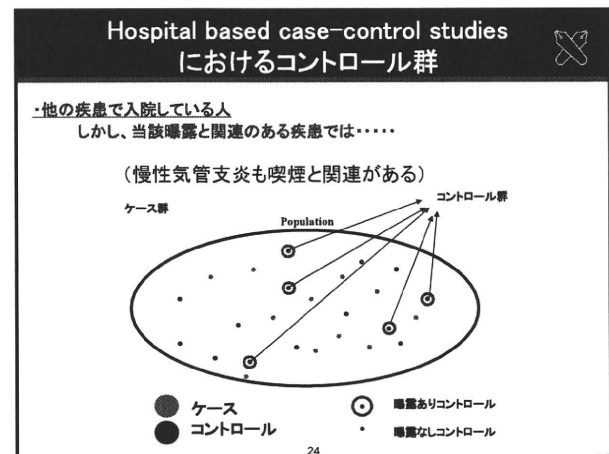
Hospital based case-control study

・ ケースが抽出された母集団が不明確なことが多く、Selection biasがおきやすい

例) ケース: 慶應病院に入院した肺がん患者

コントロール:
もし肺がんになったら慶應病院に入院するであろう (慶應病院に入院する確率がケースと等しい) 母集団から選ぶべき...

23



情報バイアス Information bias

- 得た情報が正しくないために起こる偏り
- 曝露の情報、アウトカムの情報に基づいて、観察対象者を分類し解析するので、これらの情報の誤りは分類の誤りmisclassificationを引き起こす。

25

誤分類 (Misclassification) とは？

例 ケースコントロール研究

		真の曝露状態		
		+	-	
観察された曝露状態	+	■	▨	誤分類
	-	▨	■	

26

誤分類の種類

Non-differential misclassification	Differential misclassification
<p>曝露(アウトカム)に依存しない アウトカム(曝露)の誤分類</p> <p>曝露(+)群と曝露(-)群で同じように起こるアウトカムの誤分類 アウトカム(+)群とアウトカム(-)群で同じように起こる曝露の誤分類</p>	<p>曝露(アウトカム)に依存した アウトカム(曝露)の誤分類</p> <p>曝露(+)群と曝露(-)群で異なって起こるアウトカムの誤分類 アウトカム(+)群とアウトカム(-)群で異なって起こる曝露の誤分類</p>

27

Non-differential misclassification

例: 緑茶の飲用と胃がんの関連に関する
ケースコントロール研究

曝露の測定: 「1日2杯以上飲む」
「1日2杯未満」

誤分類:

- あいまいな記憶
- 自己判断のばらつき (例: 器のサイズ、ペットボトルのお茶は含めるか)
- 記入間違い(質問票)

28

Non-differential misclassification

Case(胃がん)	Control																		
<p>真の曝露</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <th>+</th> <th>-</th> </tr> <tr> <th>質問票に基づく曝露</th> <td>■</td> <td>▨</td> </tr> <tr> <td></td> <td>▨</td> <td>■</td> </tr> </table>		+	-	質問票に基づく曝露	■	▨		▨	■	<p>真の曝露</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <th>+</th> <th>-</th> </tr> <tr> <th>質問票に基づく曝露</th> <td>■</td> <td>▨</td> </tr> <tr> <td></td> <td>▨</td> <td>■</td> </tr> </table>		+	-	質問票に基づく曝露	■	▨		▨	■
	+	-																	
質問票に基づく曝露	■	▨																	
	▨	■																	
	+	-																	
質問票に基づく曝露	■	▨																	
	▨	■																	

Case群とControl群で同じように起こる曝露の誤分類

29

Non-differential misclassification がおよぼす影響

- 効果の指標 (measures of effect) は、nullに近づく (bias toward the null)

Odds ratio / Risk ratio / Rate ratio

2.4 \rightarrow 1.0

0.1 \rightarrow 1.0

30