

ドーパミンが減少していることをみつけたのが大きな進歩になっています。パーキンソン病患者の脳を生化学的に分析し、パーキンソン病で亡くなるとドーパミンが非常に低下していることを発見しました。これが今日のL-dopa治療の成功につながったわけです。

どのような薬物が開発されているかという点、症状を改善する薬、それから既に発売されている薬の中でも、1日1回で済むようなlong-acting formulaが検討されています。Neuroprotective、あるいはdisease modifyingなドラッグはまだ成功していませんが、これも多く検討されています。それから、パーキンソン病では運動症状以外の症状が多く出ることがわかり、例えば認知症もその1つですが、そういうものに効く薬物が開発されています。

治験を行った場合には国際誌に発表することが大事であり、pramipexoleに関する国内での第Ⅲ相試験を、*Movement Disorders*という国際誌に発表しています*1。その後行われたropiniroleやentacaponeに関しても国際誌にその結果を発表し

ています*2,3。現在行われている治験では、pramipexoleのextended-releaseという1日1回で済むドーパミンアゴニストの治験がグローバルで進んでいます。その結果は、2009年にパリで行われた国際会議、あるいは同年12月にマイアミで行われた会議で発表されており、現在それを論文にする作業が進んでいます。

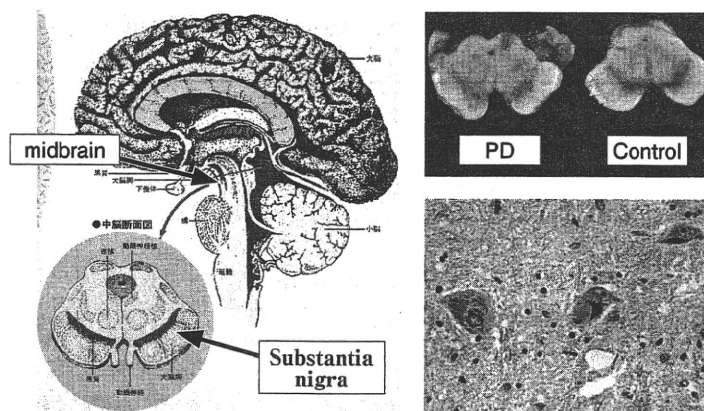
国際共同研究は欧米が多いのですが、その中に日本も参加している研究があります (Table 2)。

2. パーキンソン病rating scaleの国際基準

国際学会でこういったrating scalesが使われているかも大事な問題ですが、これはMovement Disorder Societyという国際学会で検証され使われるものは大体決まっています。

例えば、運動症状をどう評価するかという点に関しては (Table 3)、UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) が長く使われています。現在この改定作業が進んでおり、MDS-UPDRSと

Fig. 1 Pathology of Parkinson's disease



*1 Mizuno Y, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18: 1149-56.

*2 Mizuno Y, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG Study. *Mov Disord.* 2007; 22: 1860-5.

*3 Mizuno Y, et al. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating Parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2007; 22: 75-80.

いうものがまもなく使われるようになると思います。それから、ADL (activities of daily living) に関してはSchwab & England Rating Scale, 全体の重症度をはかる方法としてはHoehn and Yahr Stageが幅広く使われています。最近ではQOL (quality of life) が重要視され、PDQ-39やEuro QOL 5Dが使われるようになってきました。もちろん1つのrating scaleだけで行われる調査はほと

んどなく、各領域からいくつかrating scaleを選んで使います。パーキンソン病では、L-dopa治療を5、6年続けるとdyskinesia, 付随運動が出てきます。それを評価するために、Goetz ScaleやAbnormal Involuntary Movement ScaleやThe 26-Item Parkinson's Disease Dyskinesia Scalesが国際的に評価されて使われています。

もう1つは、non-motor symptomsをどう評価し

Table 2 Recent global RCTs reported in congresses

<ul style="list-style-type: none">• Hauser HA, Rascol O, Barone P, Schapira T, Poewe W, Mizuno Y, Dansinkul C, Staab A, Lehr T, Harrther S, ER Switch Study Group. Pharmacokinetic profiling of pramipexole extended release in Parkinson's disease (PD): Implications for dosing in PD. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Paris, June 7-12, 2009.• Schapira T, Barone P, Hauser HA, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Busse M, Juhel N, The Pramipexole ER Studies Group. Efficacy and safety of promipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. <i>Ibd</i>• Poewe W, Barone P, Hauser HA, Mizuno Y, Rascol O, Schapira T, Haaksma M, Juhel N, The Pramipexole ER Study Groups. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. <i>Ibd</i>• Rascol O, Barone P, Debievre C, Hauser HA, Mizuno Y, Poewe W, Salin L, Schapira T, Sohr M, The Pramipexole ER Switch Study Group. Easy switching from immediate- to extended-release pramipexole in early Parkinson's disease at the same daily dosage. <i>Ibd</i>• Poewe W, Barone P, Hauser R, Mizuno Y, Rascol O, Schapira A, Haaksma M, Juhel N, Salin L, Pramipexole ER Study Group. Once-daily pramipexole extended-release (ER) demonstrated non-inferiority compared to immediate release (IR) tid dosing in early Parkinson's disease. <i>Ibd</i>• Schapira A, Barone P, Hauser R, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Busse M, Juhel N, Salin L, Pramipexole ER Study Group. Efficacy and safety of once-daily (qd) pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. <i>ibd</i>
--

Table 3 Rating scales for PD clinical trials

<ul style="list-style-type: none">• Motor scales<ul style="list-style-type: none">– UPDRS (Part II, III, IV), MDS-UPDRS– Schwab-England rating of ADL– Hoehn and Yahr Stage• QOL<ul style="list-style-type: none">– PDQ-39– EuroQOL 5D• Dyskinesia scales<ul style="list-style-type: none">– Goetz (Rush) Scale– Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)– The 26-Item Parkinson's Disease Dyskinesia Scale (PDYS-26)
--

Katzenschlager, et al. *Neurology*. 2007 ; 69 : 555-63.

ているかですが (Table 4), cognitive impairment, hallucination & delusion, Dopamine dysregulation syndrome, depression, fatigue, apathy, anhedonia, sleep disturbance, excessive drowsinessは昼間の眠気, sensory symptomsではloss of smell, また色々な痛みが出てきます. Autonomic dysfunctionも非常に多くあり, 便秘やhypotension, 頻尿, impotence, それからcardiac valvulopathyが薬の副作用として出ることがあります. 下肢の浮腫, sweating, こういふものに対するスケールが考えられ始めています.

例えばパーキンソン病のcognitive scalesをはかるものはいくつかありますが, こちらはパーキンソン病のspecificでないものとして, Mattis Dementia Rating ScalesやMini-Mental State Examinationが考案されていますが, 一方パーキンソン病にspecificなrating scaleとして, Mini-Mental ParkinsonやScales for Outcome of Parkinson's Diseaseが発表されています. こういふものは国際Movement Disorder Societyのタスクフォースによって, それぞれバリデーションが行われているかどうかを評価していますので, 現在は何をえばオーセンチックなスケールかわかる時代になっています.

Depressionもパーキンソン病ではよくみられる症状で, これに関しては, Hamilton Depression Rating Scale, それからZungのスケール, Mont-

gomery-Asberg, Beck's, この4つのバリデーションが進んでいて, 実際クリニメトリーも行われているので推奨されています. その他にもdepressionをはかるスケールは多く, それらが使われることもあります.

それ以外のnon-motor scalesについて, 例えばsleepに関してはPittsburgh Sleep Quality IndexやSCOPA-SLEEPというrating scaleがあります. Drowsinessに関してはEpworth Sleepiness ScaleやSCOPA-SLEEPがあります. もう1つは, 疲れやすいことがパーキンソン病の症状の特徴であり, これに関してはPD Fatigue Severity Scaleを使います. それから, hyposmia/anosmiaに関してはUPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), Sniffin Sticks TestやOdor Stick Identification Testがあります.

3. 最近のパーキンソン病clinical trials

近年, パーキンソン病に関してどのような臨床試験が行われ, それに日本とアジアの国々がどう参加しているか説明します. Table 5はパーキンソン病に限らず日本でされているグローバル試験の数で, 終了が78, 進行中が85あります. 大部分は内科疾患で, その中に神経疾患が1割程度入っており, 進行中の疾患でも神経疾患が1割程度入っています.

Table 4 Non-motor symptoms in PD

• Cognitive impairment	• Sensory symptoms
• Hallucination & Delusion	– Loss of smell
• Dopamine dysregulation S.	– Pain and tingling
• Depression, Fatigue	• Autonomic dysfunction
• Apathy, Anhednia	– Constipation
• Sleep disturbance	– Hypotension
– Difficulty falling asleep	– Urinary frequency
– RBD	– Impotence
– RLS & PLM	– Cardiac valvulopathy
• Excessive drowsiness	– Leg edema
	– Sweating

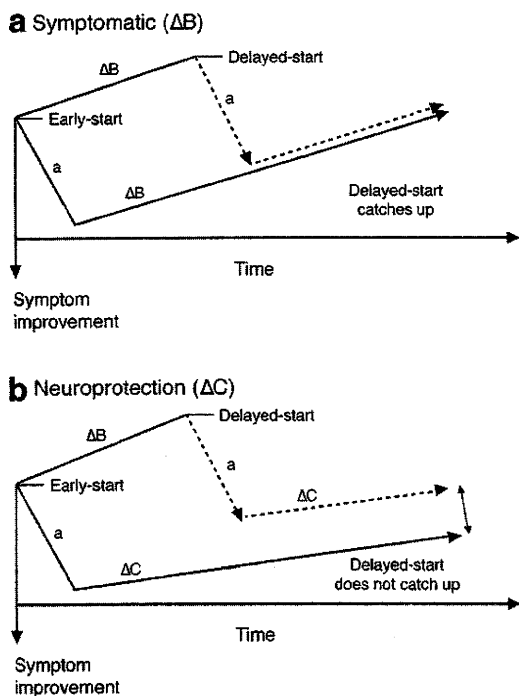
その1つにPROUD Studyがあり、Fig. 2は、Pramipexoleというドーパミンアゴニストに病気の進行を抑制する作用がないかをみた調査です。こういうdisease modificationをみるテストは非常

Table 5 Global clinical trials

• Completed	78	
- Medical Diseases	76	
• Neurological Diseases		6
- Others		2
• In Progress	85	
- Medical Diseases	83	
• Neurological Diseases		10
- Others		2

Clinical trial. Gov, 2010 1 13
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
 With participation of Japan, USA and other countries

Fig. 2 Delayed start paradigm for the evaluation of neuroprotective/disease-modifying effect



に難しく、良いサロゲートマーカーがない。そのため、こういう方法が工夫されたのですが、これはdelayed start paradigmといいます。縦軸は重症度です。ここである薬を投与すると症状が良くなる。良くはなりますが、病気自体は進行性ですので徐々に進行していく。ここで6カ月間、対象グループにはプラセボを投与します。すると症状は段々悪くなります。6カ月経ったところで実薬を投与する。これはもちろんダブルブラインドで行いますが、もし対症効果しかない薬だと、6カ月で対照群にも薬を投与すれば同じ効果になる。ところが、もし投与した薬にdisease-modifyingの効果、あるいは病気の進行を抑制する効果があるとすると、この進行は遅くなる。そして、6カ月経った時点で対照群に投与してもここまでしか改善せず、その後は並行していくだろう。どちらになるかで判定しようということで、PROUD Studyはそれを実際に行ったものです。残念ながらPramipexoleには、そういうdisease-modificationという作用はなく、これが実薬を受けた群ですが、9カ月経ったところで対照群にも実薬を投与すると15カ月のところでまったく同じ障害度に達した。これは対症効果だけだったという結論になりました。

この試験に参加した国は欧米が中心であり、日本からは山本光利先生と私の2カ所で行ったのですが、それでも100%消化しました。他の国の49%や40%に比べると治験の質は良いと思います。

4. Pramipexole 治験の実例

その後もう1つ、Pramipexole Extended Release Study (PPX-ER) という大きな試験が行われました (Table 6)。Pramipexoleは現在1日3回投与しており、1回投与で済む剤型が工夫され、同じ効果が得られるかどうかをみた調査です。Pramipexole Extended ReleaseとPramipexole Immediate Releaseを比べます。L-dopa-freeのパーキンソン病のⅢ度以内の患者です。Pramipexoleの維持量

は1.5mg/dayから4.5mg/day, これは国際的な維持量です。Double blind parallel groupで33週間行う。Primary endpointはUPDRS II+IIIであり, secondary endpointとしてはsubscales, QOL, depression, ICDが準備されます。

実際にこれに参加した国はたくさんありますが, アジア地域ではインド, 日本, マレーシア, 台湾が参加しています。80%以上で症例をエンロールしており, 治験の質としても決して悪くないと思います。

“Current situation of Asian countries for global trials”ということでは, “many of the Asian countries appear to be ready to accept global trials”と, 準備は十分できていると思います。それから, 多くのアジアの国々はそういう治験に参加したいと考えています。アジアの国々の医師は治験に対して非常に真面目であり, 参加したい患者もたくさんいます。エントリーに時間をかけず入れる。それから, “quality of the trial in Asia appears to be high”ということが言えます。

5. 日本での問題点と課題

しかし, いくつかの問題点があり, 新薬の紹介が日本では遅れる傾向がありました (Table 7)。それはclinical trialを始めるのが遅い, 日本の製薬会社はアメリカでの結果をみてから始めることが多く, 海外での新薬に対するリスクを負おうとしなかった。それから, 医師が忙しいこともありますがclinical trialを終えるのにも時間がかかる。その後, 厚生労働省に持って行っても, そこでの評価に時間がかかる。それから, 厚生労働省は健康に関する予算をあまり増やしたくない。

もう1つは, プロトコルを翻訳しなければならないかという問題です。例えば日本, 韓国では必要だと思いますが, それぞれの国の言葉に翻訳した場合に, そのバックトランスレーションが必要かどうか。これは現在行っていません。それから, 翻訳のバリデーションを行う必要はないか。評価に使うスケールは, UPDRSのようなオーソライ

Table 6 Pramipexole extended release study

• Purpose:	to compare the efficacy and safety of PPX-ER and PPX IR
• Patients	L-dopa-free PD at I, II, III in HY
• Drug tested	Pramipexole 1.5 - 4.5 mg/day
• Method	Double blind parallel group comparison
• Duration	33 weeks
• Primary endpoint	UPDRS II + III
• Secondary endpoint	UPDRS subscales, QOL, depression, ICD

Schapiro, et al. MD, 2010, submitted.

Table 7 Marketing of a new drug used to be delayed in Japan

- Slow start of clinical trials in Japan
- Pharmaceutical companies are always looking after the USA
- If a drug is effective in USA, our pharmaceutical companies start trials
- Our companies do not want to take the risk of new drug development
- Long time to finish clinical trials (limited resources, too busy doctors)
- Long and tough evaluation by the governmental organization
- Ministry of Health do not want to increase health budget

ズされた評価スケールを使うのが望ましい。しかし、それらの評価スケールは決して多いとは言えません。

治験に参加して実際に評価をするメディカルスタッフ、CRC (clinical research coordinator) の方々がとてもよく働いていますが、まだ日本全体でみるとCRCの数は決して多いと思えません。それから、治験に参加する医師は普通の業務から逃れられないので非常に忙しい。それから、病気に専門特化したナースがいない。日本のナースは全部行わなくては行けなくて、例えばパーキンソンナースというのはアメリカにはたくさんいますが、日本にはほとんどいない。日本ではUPDRSをつけるのは医師ですが、アメリカだとそういうスペシャルなナースがつけています。それから、治験を行う施設にしても、いつもの外来で行わなければならない。それから、患者は治験の間は何回も病院に来ないといけませんが、それに対するサポートシステムが少ない。

治験に対するフィナンシャルサポートですが、大部分の治験は製薬会社にサポートされている。研究者のオリジナリティによる clinical trial は極めて少ない。あったとしてもトータルのnが少ない、期間も短い。研究者の発想による研究を支える体制がもっと必要だと感じます。

これは品川香先生が非常に良くレビューされた問題^{*4}ですが、多くの国が参加する場合、その民族差を考えなくていいのか。神経疾患ではあま

り考えられていません。これからは考えなくてはならないと思いますが、循環器系では非常によく検討されているので驚きました。もし、民族差があるとすれば、それは結論を誤る1つの要因になるのではないかと思います。

今後の方向性ですが、グローバル臨床試験への参加はとても大切です (Table 8)。新しい薬、特に神経系では neuroprotective drug の開発。これは多くの患者と長期の検討が必要です。それから、既に市販されている薬に対する additional effect を模索する研究。もう1つ大事なことは、治験の環境を整備する必要がある。スペシャルナースが必要である。医師に代わって rating scale をつけられる人をつくるのが望みですが、それ以前に医師をトレーニングしなくては行けない。スケールも、バリデーションされたスケールを開発していく必要があります。

野元正弘先生の数年前のグローバルトライアルに関するまとめのスライドによると、「本質的には国内治験と変わるものではない。しかし、それに参加することによって薬物に対する注意が得られる。異なった言葉と文化に触れ、それを理解することができる。参加しているスタッフと患者のやる気を起こさせ、関心を深めると思います。それから、治験は大部分コンピューターで入力されますので、入力の勉強にもなる」。野元先生のお考えにまったく同感です。

Table 8 Future directions

<ul style="list-style-type: none"> ● Active participation in global trials is very important. <ul style="list-style-type: none"> — New drug — Neuroprotective drug — To find additional effect on marketed drugs ● Improvement in the trial environment <ul style="list-style-type: none"> — Educate more CRCs — Educate special nurses — Educated doctors for rating scales — More translated and validated scales
--

*4 品川 香. 審査の立場から、臨床評価. 2011 ; 38(4) : 644-53.

<質疑応答>

野元 評価する時、一般には血液からコレステロールの値やバイオマーカーをみますが、神経系の病気の場合は実際にはinvestigatorの評価が基準になります。グローバルな治験をする時には評価者の差が大きくなりやすい可能性があります。現在、アジアの各国、欧米と比べて、国ごとの差はありますか。

水野 それはかなり少なくなっていると思

います。UPDRSが一番使われていますが、どの程度がⅡ度か、Ⅲ度の重症度かというinvestigatorを教育するビデオもでき、治験を始める前に皆で見て、同じ標準でつけようとしている。そうした改善はありますが、やはり人が行うことで変化はあると思います。ただ、nの大きい二重盲検治験になると、評価者の違いがあっても同様に両群に分けられるので、大きな問題にはなっていません。

* * *

アジアにおける臨床試験の現状と課題：抗認知症薬

Current status and future perspectives in Asian clinical trials: Anti-dementia drugs



本間 昭

Akira Homma

認知症介護研究・研修東京センター

Center for Dementia Care Research and Training in Tokyo

はじめに

抗認知症薬, anti-dementia drugs に関して日本が加わったグローバルトリアルは、終了したものが1つ、現在進行形のもの4つほどありますが、Asian studyとして行われたもの、あるいは行われつつあるものはないと思います。東南アジアのいくつかの国でMCI (mild cognitive impairment) を持った人々を対象としたトリアルが1つあると聞いていますが、まだ論文発表されていないと思います。ここではいくつかの課題を示したいと思います。

1. 抗認知症薬トリアルの歴史的経緯

1990年に、抗認知症薬のトリアルを行う時に使用すべきcriteriaについてFDAが示していません (Table 1)。Dual Efficacy TrialsやDual Assessmentと言われるものですが、performance-based cognitive testを行い、認知機能, cognitive functionの変化を確かめることが1つ。もう1つは、その認知機能検査とは独立した評価、つまり別の評価者が行いますが、臨床的な状態像の変化を評

価するよう示されたわけです。現在まで、少なくとも symptomatic treatment に関してはこの基準が用いられています。

この基準に従った最初の大規模な抗認知症薬試験の論文は1992年で、*New England Journal of Medicine* にタクリン (商品名: コグネックス) という抗認知症薬、今はもう肝機能障害のためにほとんど使われませんが、Mount Sinai School of Medicine の Kenneth L. Davis たちが行った試験の報告^{*1}が初めてでした。その後同様の基準を使って、1998年にアメリカで塩酸ドネペジルの最初の報告^{*2}がされています。その後いくつかの薬が続くという状況になります。

Table 1 FDA guidelines for AD trials criteria for efficacy (1990)

- | |
|--|
| <p>◆ Dual Efficacy Trials:
Two independent outcome measures</p> <ul style="list-style-type: none">● Improvement in cognitive function
Performance-based cognitive instrument (e.g. ADAS cog.)● Improvement must be clinically significant in global assessment (e.g. CIBIC (Clinician's Interview-Based Impression of Change), CIBIC plus, ADCS-CGIC) |
|--|

*1 Davis KL, et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. *NEJM*. 1992 ; 327 (18) : 1253-9.

*2 Rogers SL, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*. 1998 ; 50 : 136-45.

ただ、このDual Assessmentは、抗認知症薬に比較的特異的な評価方法だと思います。このためにいくつかの利点もありますし、それから課題も出てきます。このリリースの後、1994年にIWG (International Working Group for Harmonization of Dementia Guidelines) をつくり、カナダ、アメリカ、イギリス、オーストラリア、日本の研究者・臨床医が加わり、symptomatic treatmentのプロトコルを作成・周知するグループをつくりました。医療経済的な指標やサプリメントも含めて *Alzheimer Disease & Associated Disorders* などに発表し、一定の貢献をできたと考えています。

一方、ADI (Alzheimer's Disease International) という国際的な学会が発表している *World*

Alzheimer Report の2009年版の記事では、今後2050年に向けて、low and middle income countriesでは認知症の数が急激に増えていき、日本はhigh income countriesに入ることを示しています (Fig. 1)。

Fig. 2は2006年にADIが報告したレポートで、これから主に中国、インド、アジアの他地域、それから日本で、認知症がどのくらい増えていくかを示したものです。急激に増加するのは中国とインドが際立っています。こういう疫学的データからしても抗認知症薬を開発する上でAsian studyを行う意義は非常に高いと言えます。少なくとも十分なマーケットは存在するという事です。

Fig. 1 The growth in numbers of persons with dementia (in million) in high income countries, and low and middle income countries

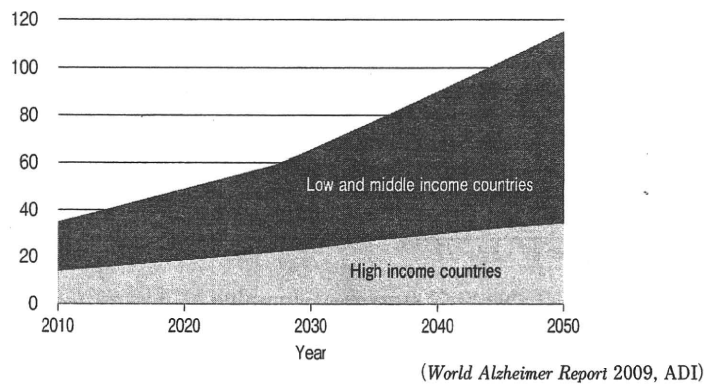
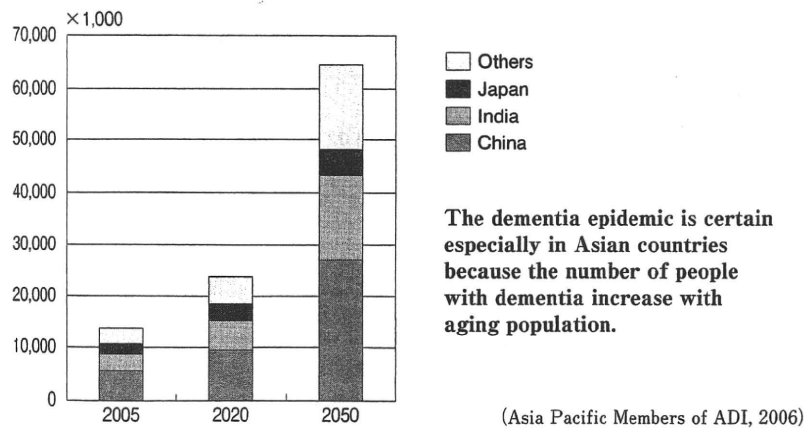


Fig. 2 Total prevalence of dementia: China, India and other regional, 2005-2050



2. 認知機能検査に用いる評価基準

先ほど臨床的に意義のある変化を抗認知症薬の投与前後で確認できるかどうか、Dual Assessmentとして確認されなければならないとお話しましたが、そのために最近用いられているinstrumentがADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study Group-Clinical Global Impression of Change)で、USC (University of Southern California)の精神科のLon S. Schneider教授が1997年に発表したものです (Table 2)。これは7段階、著明改善から著明悪化までをclinical impressionでチェックするので、日本では非常に馴染み深い

ではないでしょうか。介護者と本人との面接によって情報を得て、評価する方法をとります。こういうclinical impressionに基づいた評価でも、どのくらい評価者間に信頼性があるものか確認する必要があります。

Assessment Domains of ADCS-CGICはADCS-CGICに含まれる評価領域になります (Table 3)。General appearanceから始まって14番目のsocial functionまでありますが、これは領域がこう決められているだけで、具体的に質問のインストラクションは一切ありません (Table 4)。いわゆる評価者のクリニカルスキルに負うところが非常に大きくなります。

Table 2 ADCS-CGIC

Alzheimer's Disease Cooperative Study Group-Clinical Global Impression of Change (Schneider et al, 1997)	
<ul style="list-style-type: none"> Independent assessment of global change by the 7 point scale, compared with the baseline assessment Assessment based on the information from a primary carer and a person with dementia 	Marked Improvement
	Moderate Improvement
	Minimal Improvement
	No Change
	Minimal Worsening
	Moderate Worsening
	Marked Worsening

Table 3 Assessment domains of ADCS-CGIC

1. General appearance	8. Content of thought
2. Arousal/attention/Alertness	9. Hallucinations/Delusions
3. Orientation	10. Behaviors/Mood
4. Memory	11. Sleep/Appetite
5. Language/Speech	12. Neurological/Psychomotor activity
6. Praxis	13. Basic/Instrumental activities of daily living
7. Judgment/Problem Solving/Insight	14. Social function

Table 4 ADCS-CGIC worksheet sample

Area: Relevant History	Probes: Recent clinical events? Illness?
Caregiver	
Patient	
Area: Observation	Probes: Appearance, body movements, attitude
Caregiver	
Patient	

ます。

3. 日本での治療評価の実例

Table 5は日本で行ったものですが、CIBIC-plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change), ADCS-CGICとほぼ似たものですが、その信頼性を国内の研究者で確認しました。

ビデオテープを20本用意しました。抗認知症薬関係で実際に著明改善はなかなかないわけで、そのうち7本はsimulated patientsを使ってつくりました。残りの13本は実際の患者の前後の状態をビデオで記録したものです。20人の患者の前後ですからビデオ本数にすると40本になり、半年間のインターバルを置いてつくりました。それを11人の精神科医などエキスパートに協力してもらい、まったく独立して40組のビデオを7件法に従って評価をしたわけです。膨大な時間がかかりました。

その結果ですが、カッパ係数を用いて完全に一致した例は0.45になりました。Substantial agreementよりも低い、moderate agreementぐらいになるわけです。ただ、7件法ですが、1段階許容すると0.89まで上がります。0.89というalmost perfect agreementのレベルまで達しますので、実際の臨床では十分だと思います。こういうスタディは日本とアメリカでは行われていますが、それ以外の国では行われていないという現状もあり

4. Asian studyに問われる課題

Asian studyに関して、アジアの国々の中で臨床試験を行う上で、もう少しコミュニケーションを高めようという動きがあります。2007年にIWGのミーティングがフィリピンのマニラで行われた時に、ASAD (Asian Society Against Dementia)の立ち上げを行いました。その後、台湾の高雄、韓国のソウル、そして今年2010年はインドネシアのパリで行われました。インド、香港、中国、韓国、シンガポール、インドネシア、フィリピン、マレーシア、タイ、ベトナム、スリランカ、台湾、日本が参加しています。

この学会のミッションの1つは、アジアプロトコルを考え、アウトカムメジャーに対してスキルを高めていこうということです。もう1つは、これらの国々は、ヘルスプロフェッショナルも含め、まだ認知症に対する認識が日本よりも低いため、それをさらに高めていこうというわけです。ASADに属する国々の中では、認知症はノーマルエイジングの一形態だと考えられているのが現状です。また、例えばインドでは、抗認知症薬が開発されたとしても、国民の大多数は他の病気になった時ですら医療機関にアクセスできないわけです。そういう現状の国もある。そういう意味で

Table 5 How reliable is the global assessment?

<ul style="list-style-type: none"> • Inter-rater reliability of CIBIC plus • 20 video-taped mild AD patients (incl. 7 simulated pts.) • 11 experts assessed 20 pts twice with 6 months interval. 								
	Improved				Worsened			
	Marked	Moderate	Minimal	No change	Minimal	Moderate	Marked	
Total	2	3	3	3	4	3	2	20
<ul style="list-style-type: none"> • Multiple rater kappa coefficient: 0.45 □ Average proportion of complete agreement over all 55 pairs of 11 raters: 53.8% • Multiple rater weighted kappa coefficient: 0.89 (disagreement of one grade is permitted) □ Average proportion of agreement: 94.0% 								

(Homma et al. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006 ; 21 : 97-103.)

は、ASADが行わなければいけないミッションも多岐にわたると思います。啓発的な活動がまず優先されるべきだと考えています。

Asian trialを行う上で考えなければいけない事柄を示します (Table 6)。1つは診断の問題。欧米間、日米間、日欧間で、いわゆる認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、DLB (dementia with lewy bodies) 等々の診断に関する試みは既に行われていますが、アジアの国々の中にはない。グローバルアセスメントに関する inter-rater agreementが、やはりアジアの国々の中ではまだないことです。特にプライマリーのアウトカムメジャーに関して、アジアの国々の中で使われた場合、その equivalency をどう確認するかという課題もあります。

それから、多くの認知機能検査では言語が使われていますが、その場合の ethnic/cultural differences をどう考えればいいのかという課題もあります。Linguistic validation と言えるかもしれませんが、日本、アメリカ、欧州のいくつかの国では、いわゆる言葉の属性に関するデータベースが既に整えられています。多くのアジアの国々ではまだデータベースは整備されていません。そうすると、使われる言葉、例えば frequency や familiarity や imagery をどう確認すればいいのか、予備的な研究が必要になってくると思います。

最後に ethical issues に含まれる課題ですが、少なくともアジアの国々でトライアルを行っていく

時には、参加した国の人たちにも何らかのベネフィットがあるべきと考えます。仮に抗認知症薬と考え、果たして薬がその国で発売された時にどのくらいの人たちが使えるのかという問題です。インドだとおそらく8割の人は医療機関にアクセスさえできない、大部分の人は恩恵に浴することができないわけです。倫理的な側面に関する議論が十分にされていないと思います。2007年にそれに関する一文が *Lancet* に紹介されました*3、Asian study を行う上での倫理的な側面に関して、一定のコンセンサスがさらに示されるべきだと思います。

<質疑応答>

座長 (小林) 最後に示された診断のアグリーメントなど色々ありましたが、実際問題としてそれを統合する動きはありますか。

本間 一部にあります。まだ本当に十分ではないと思います。

座長 (小林) 患者が使えないというのは、政治的な問題など難しい問題があると思いますが、医師の中でできることもまだ行われていないということですか。

本間 このことに関する認識は少なくともあります。例えば、薬価の違いも大きな問題として取り上げられるべきだと思います。

Table 6 Issues which have to be considered for Asian trials

<ul style="list-style-type: none"> • Asian multi-national study on the diagnosis of dementia • Inter-rater agreement study on outcome measures among Asian investigators • How to confirm the equivalency of outcome measures used in each country? • How to cope with ethnic/cultural differences in the verbal tasks? e.g. Is it possible to control the frequency, familiarity, image of words in the word recall/recognition tasks? In many Asian countries such database is not available. Strictly speaking, huge time-consuming study is needed before starting trials. • Ethical issues
--

*3 Epstein M. Clinical trials in the developing world. *Lancet*. 2007 ; 369 : 1859.

Clinical trials in neurological disorders in Korea



Young H. Sohn

Department of Neurology, Yonsei University, Korea

1. Global clinical trials

The contents of my presentation today include the current status of clinical trials in Korea, recent trials in neurology, and parameters used in trials for Alzheimer's dementia and Parkinson's disease. And finally I'll briefly cover the drug approval process in Korea.

South Korea is ranked as the 25th country in the world actively participating in global clinical trials. The increasing rate of global trial activities is fairly high. It's 18 percent per year.

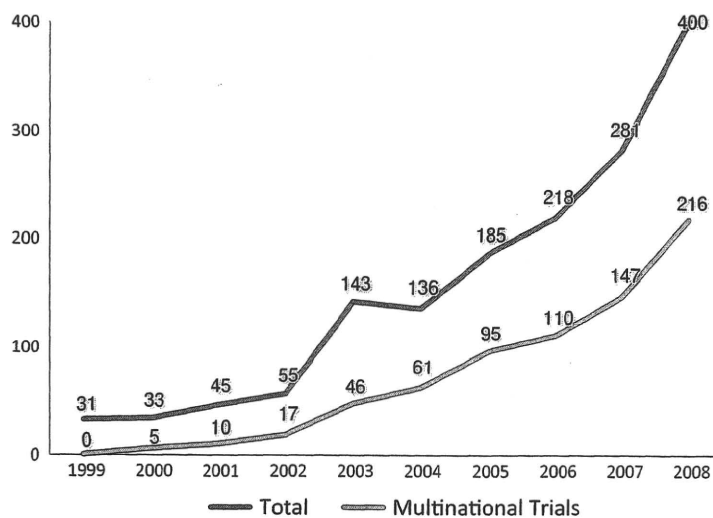
2. Clinical trials in Korea

The number of clinical trials performed in Korea has increased tremendously in the past 10 years (Fig. 1). The total number of clinical trials was 31 in 1999, but it increased to 400 in 2008. As for global trials, in 1999, there was no global trial performed in Korea; but in 2008, there were more than 200 global trials performed in the country.

2.1 Increase in early phase trials

In recent years also, there's an increasing trend

Fig. 1 Rapid growth in clinical trials



not only in Phase 3 trials, but also in early phase trials. From 2007 to 2008, there was a 37% increase in early Phase 1 or Phase 2 trials in Korea.

2.2 Domestic & global studies in Asia

According to data from the website www.clinicaltrials.gov, in 2006, Korea is the second most active country in Asia in terms of clinical trials, preceded by Japan. But if you look at this chart, majority of the trials conducted in Japan at that time were domestic trials, while those conducted in Korea comprised both of international and domes-

tic trials. So it's a little balanced in Korea (Fig. 2).

2.3 Increasing trend of industry-funded studies

We also see an increasing trend in industry-funded studies among the emerging economies, such as Russia, Korea, India, Brazil, Mexico, China, and Turkey (ranking in 2008, Fig. 3). And in 2008, Korea was ranked second, preceded by Russia, in terms of the number of industry-funded studies.

Fig. 2 Domestic & global studies in Asia

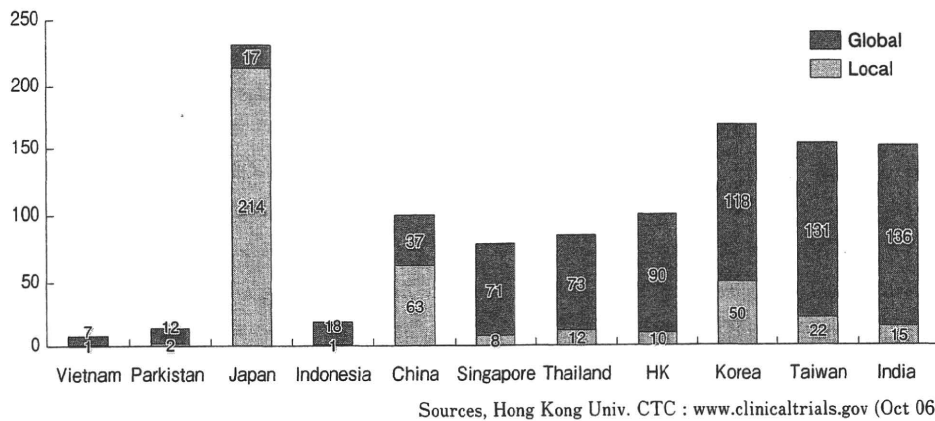
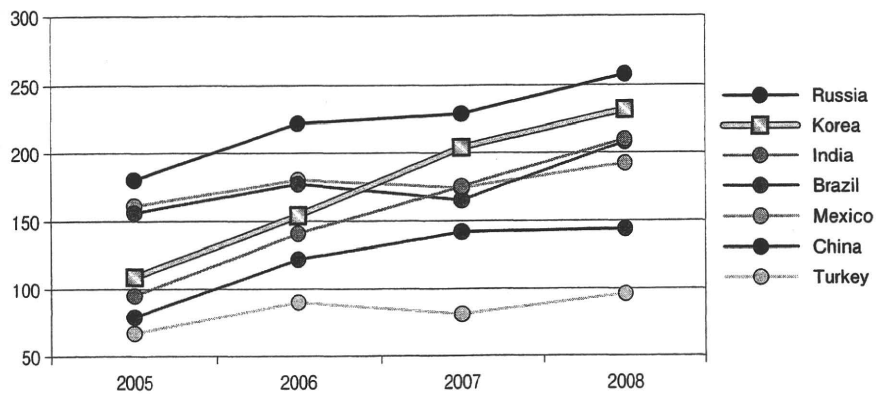


Fig. 3 Number of industry-funded studies



2.4 Trials by therapeutic areas

In terms of therapeutic areas, trials for cancer/oncology are the most frequently performed studies in Korea, followed by cardiovascular disease (Fig. 4). Neurology trials for CNS disorders are in third position, and these trials cover neurological diseases and also psychiatric diseases.

2.5 Geographic distribution of multinational trials in Korea

Most of the clinical trials in Korea were performed in Seoul and Metro Seoul areas. Of the 1,130 trials conducted in the country, about 653 are carried out in Seoul and 141 are carried out in Metro Seoul areas. Other provinces have fairly low rate of clinical trials being conducted.

2.6 Most active Asian cities in clinical trials

Fig. 5 shows that Seoul is very active in conducting clinical trials and ranks in the top 50 of the most active Asian cities in terms of conducting multinational trials. Tokyo is rank 24. In Tokyo, majority of the clinical trials conducted are local trials.

2.7 Multinational trials in major hospitals in Korea

Most of the clinical trials in Korea are performed in major hospitals, especially in what we call the four major hospitals, including our hospital, the Yonsei University Hospital, Samsung Seoul Hospital, Asan Medical Center in Seoul, and the Seoul National University Hospital. These are all big hospitals with an average of 6,000 outpatients daily. My hospital, Yonsei University Hospital, has 1,245 doctors and 2,076 beds. Asan Medical Center has 1,180 doctors and 2,181 beds. Seoul National University Hospital has 1,126 doctors and 1,763 beds, and Samsung Medical Center has 820 doctors and 1,348 beds. These four major hospitals not only dominate the conduct of Phase 3 trials but also early phase trials, such as Phase 1 and 2, and Phase 4 trials as well.

As for sponsors of multinational trials, majority of the trials carried out in Korea are sponsored large multinational pharmaceutical companies such as GSK, Pfizer, Sanofi-Aventis, Janssen, Novartis, AstraZeneca. Some trials are conducted by CROs while a few others are investigator-initiated trials.

Fig. 4 Trials by therapeutic areas

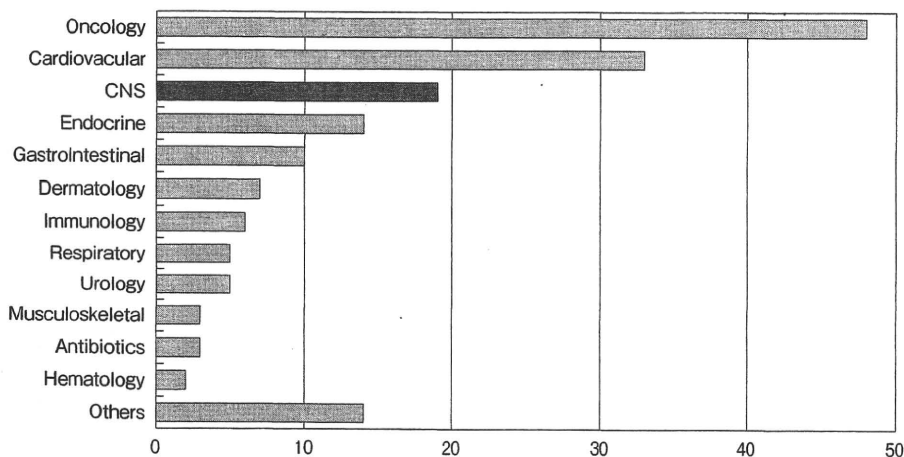
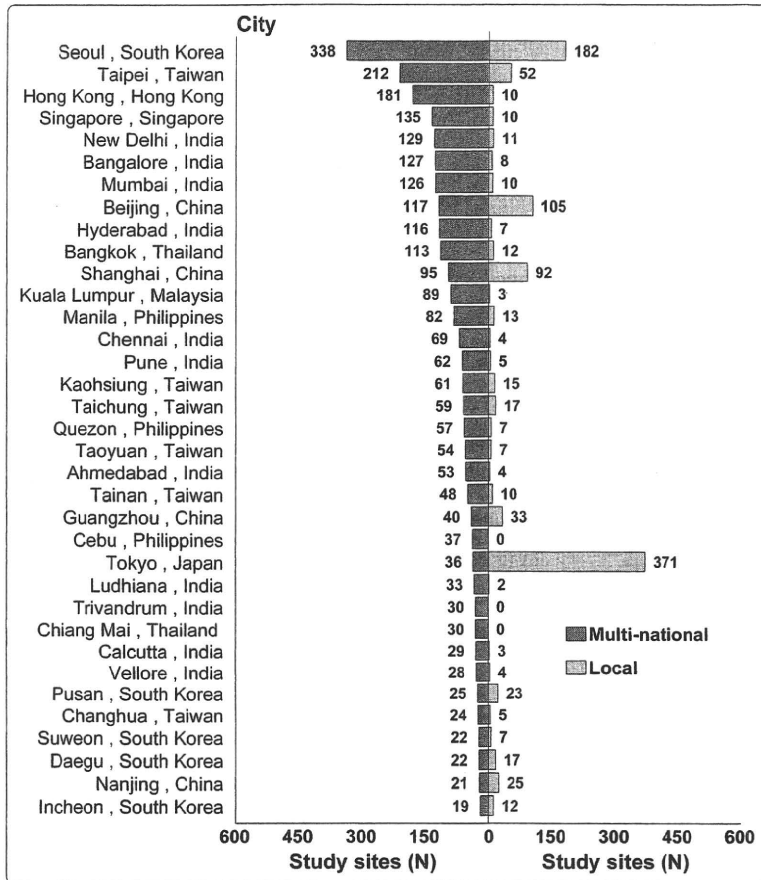


Fig. 5 Seoul: the most active city in clinical trials

The chart includes the number of study sites for both multi-nationally (ranking measure) and locally conducted industry sponsored clinical trials in the top 50 most active Asian cities.



Clinical Trial Magnifier. 2008 May ; 1(5).
(www.ClinicalTrialMagnifier.com)

In terms of leading sponsors by types of trials, GSK and Pfizer are the leading companies performing clinical trials in Korea, and they carry out all kinds of studies – Phase 1, 2 and 3. My hospital is also involved in some Phase 1 trials by GSK, Janssen, and Wyeth and Pfizer.

3. Neurology trials in Korea (2005-2009/KFDA)

Now I'm going to talk about neurology trials which were performed in Korea from 2005 to 2009. We obtained data from the Korean FDA report. In 2005, nine (9) multicenter neurology trials were

conducted according to the KFDA report, and these trials cover neuropathic pain, intracranial arterial stenosis, epilepsy, Alzheimer's dementia and stroke. In 2006, there were 8 trials conducted covering the areas of stroke, neuropathic pain, epilepsy, Alzheimer's dementia, restless leg syndrome, and myofascial pain. In 2007, we could see an increase in the number of trials conducted. In 2007, there were 15 clinical trials conducted in the areas of seizures, Parkinson's disease, epilepsy, Alzheimer's dementia, and blepharospasm. For the year 2008, there were 13 trials, mostly in the same fields of study. And in 2009, the same number of clinical trials, 13 trials, was conducted.

4. Summary of the trend

So in summary, during the period from 2005 to 2007, we can see an increase in the number of trials conducted in Korea in the year 2007, and the increase mostly comprised of Phase 3 trials. But in 2008 and 2009, there were some increase in early

phase trials covering Phase 1 and Phase 2 (Fig. 6).

For disease indications, epilepsy and Alzheimer's dementia are the most frequently performed clinical studies in Korea followed by Parkinson's dementia and neuropathic pain. The study method is usually double-blind, placebo-controlled trials, and followed by double-blind, comparative study that compares test drug with other drugs (Fig. 7).

Fig. 6 Neurology trials registered in KFDA from 2005 to 2009-1

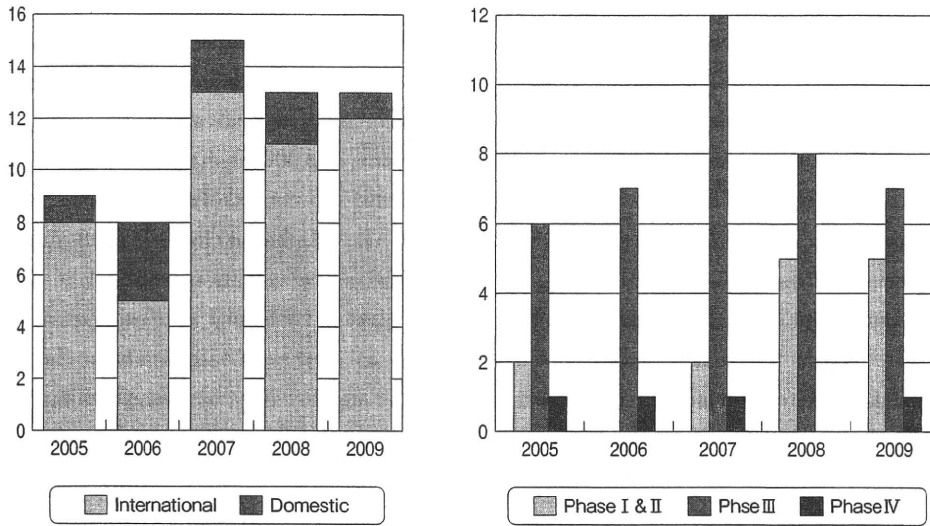
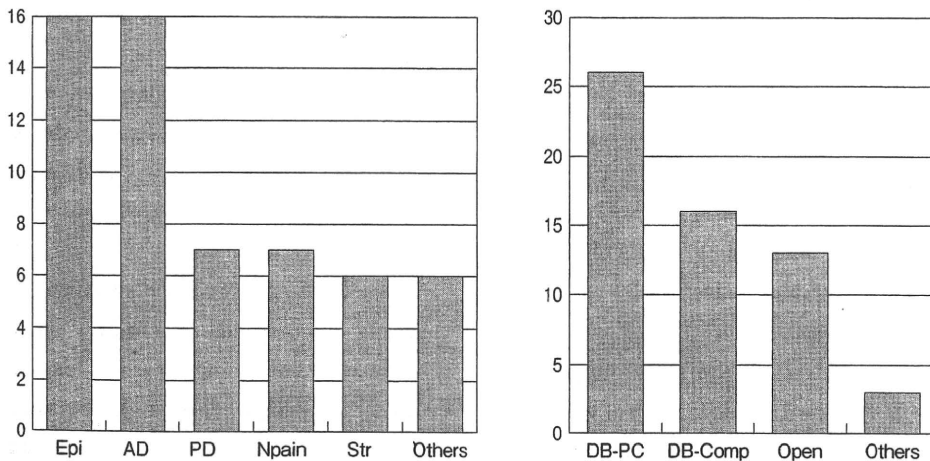


Fig. 7 Neurology trials registered in KFDA from 2005 to 2009-2



5. Participation in trials for dementia & PD

Now I'm going to discuss some of the trials for dementia and Parkinson's disease which I have participated in.

5.1 KD-501 study

The first trial that we participated in involves a compound called KD-501 which was developed by a domestic company. It is an herb extract. This study is a Phase 2 trial. It is a multicenter, double-blind, placebo-controlled, and parallel design trial performed in 10 centers. We plan to recruit 220 patients, with follow-up period of 12 weeks. The inclusion criteria are: (i) probable Alzheimer's disease, diagnosed by either DSM-IV or NINCDS-ADRDA criteria; (ii) the patient's MMSE score should be between 12 to 26, and the age should be from 50 to 85; (iii) and the patient should not be taking any AChE inhibitors or memantine at least for 3 months to be enrolled in this study. The primary outcome measure was ADAS-cog score change at 12 weeks of treatment, and secondary outcome measure was CDR, ADL, neuropsychiatric inventory and MMSE score.

5.2 LY450139

The other multinational global trial we are participating in is called LY450139 study. It is randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design trial, which is parallel designed for 64 weeks and then delay start designed to 84 weeks. It is multinational study involving a total of 1,100 patients. In Korea, we plan to include 80 patients, distributed to 10 patients per center. Inclusion criteria are probable Alzheimer's disease, diagnosed by NINCDS-ADRDA, with MMSE score of between 16 and 26. Primary outcome measure is the 11-item

cognitive subscale of 14-item AD assessment scale (ADAS-Cog11). The other primary outcome measure is the 23-item Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL). Secondary outcome measures include biomarker, CDR, NPI, Dementia-Lite questionnaire, quality of life measures (including Euro-QoL-5D proxy), and MMSE.

5.3 LY2062430

Another study we are participating in is the so-called LY2062430. It is also similar designed study - randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design, with follow-up period of 80 weeks. It is a multinational study, and total number of patients is 1,000. In Korea, we plan to recruit 80 patients in 8 centers. Inclusion criteria are probable AD, diagnosed by NINCDS-ARDRA, with MMSE score of between 16 and 26 measured on initial visit. Primary outcome measures are the same as in the LY450139 study. Secondary outcomes measures are also very similar. But in this study we also measured the volumetric-based MRI. We used this MRI for secondary outcome measures.

5.4 Pramipexole ER

We also participated in trials for Parkinson's disease, the so-called Pramipexole ER (extended release) trials. This is a completed study. It was randomized, double-blind, placebo-controlled, three parallel group (ER, and IR (immediate release) and placebo-controlled) for 34 weeks. It was a multinational study, with total patient of 516. In Korea, it was originally planned to recruit 56 patients in 7 centers, but finally we enrolled 86 patients and 75 patients completed. Inclusion criteria are Parkinson's disease of 2 years or longer, and more than 2 hours daily "off" time. Primary outcome measure was UPDRS part 2 and part 3 score

change. Secondary outcome measure include (i) the percent “off” time and percent “on” time, (ii) proportion of patients with more than 20% improvement, (iii) CGI-I and PGI-I, (iv) levodopa dose, (v) quality of life measurements, and (vi) depression scale and sleep scale.

5.5 Safinamide

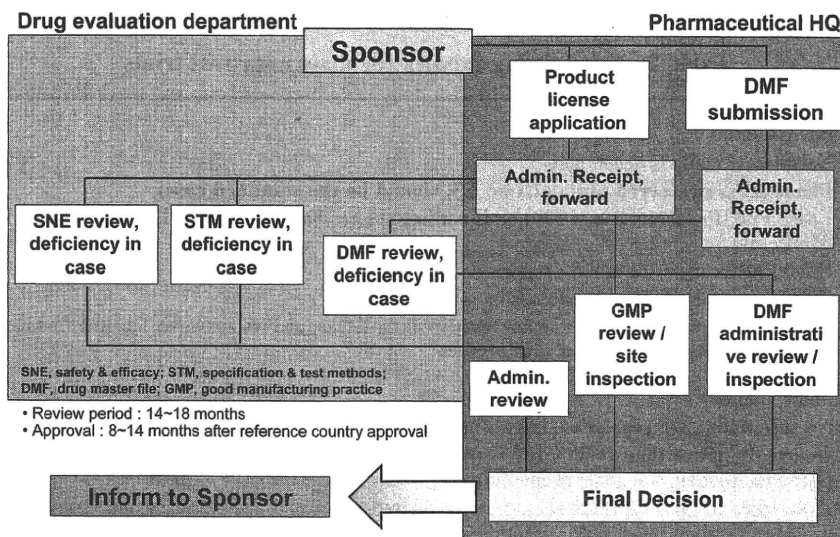
The other Parkinson’s trial which is ongoing is so-called Safinamide. It is a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design trial for 24 weeks. It is also a multinational study. Total patient is 480, and in Korea we are planning to recruit 40 patients in 4 centers. Inclusion criteria are Parkinson’s disease with 5 or more years, levodopa responsive with dose between 4 to 10 times per day, and one and a half hours off-time per day. Primary outcome measure is daily “on” time measured by diary cards at 24 weeks. Secondary outcome measure include UPDRS Part II and Part III scores, dyskinesia rating scale score, CGI, daily off-time, change in LD dose, EQ 5D, PDQ-39.

6. Drug approval process in Korea

Now I will briefly cover the drug approval process in Korea. As you can see in Fig. 8, there are many aspects to be reviewed, and this include safety and efficacy, specification and test methods, drug master file and GMP review, site inspection, and things like that. The review period usually takes 14 to 18 months.

For drug registration in Korea (Table 1), the Korean FDA requires submission of quality pre-clinical data. Both pre-clinical and clinical data are required to be submitted. For clinical data, both the foreign approval and Korea data are required. For the foreign approval data, either FDA or EMEA or approval data from other leading countries is required in case it is an imported product. For Korean data, it is required that data should come from either participation in global studies or conduct of a local study. If it is participation in global studies, the sub-analysis in Korean population and comparison with general results are

Fig. 8 Drug approval process in Korea (by KFDA)



required. For conducting local studies, in case of regional or local study, the study design should be same or very similar to one of the global studies, or the so-called mother study, in order to show the comparable safety and efficacy in Koreans compared to Caucasians or other ethnic groups.

For drug approval trials, factors considered include study design and patient number (Table 2). For study design, Phase 3 trial is the preferred option. But Phase 1 or Phase 2 is also acceptable if Phase 1 or Phase 2 parameters can be linked to Phase 3 parameters, such as safety and efficacy.

Study with many arms is not proper, and study to be included in global dossier is preferable. The comparator drug should be an approved drug in Korea. For the number of patients, there is no specified guideline in the regulation but the number should be sufficient to allow for descriptive analysis. Generally, more than 10 to 20 percent for Koreans per arm or more than 100 or 200 patients per study is recommended for general medicines. But the prevalence of target disease should be considered; so more prevalent disease usually requires enrollment of more patients.

Table 1 Requirements for drug registration in Korea (KFDA)

<ul style="list-style-type: none"> ◆ Quality, Pre-clinical data ◆ Clinical data <ul style="list-style-type: none"> • Foreign approval (FDA, EMEA, or other leading countries), in case import products. • Korean data <ul style="list-style-type: none"> ○ Participate in global study <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sub-analysis for Korean populations and compare with the general results ○ Conduct local study <ul style="list-style-type: none"> ▪ In case of regional or local study, the study design should be same / or very similar with one of global studies (called mother study), in order to show the comparable safety & efficacy in Korean compared to Caucasian. ▪ In case Korean participated study is not included in global dossier, GCP inspection is needed during the NDA process, which may result in delay of the approval.
--

Table 2 Considering factors for drug approval trials

<ul style="list-style-type: none"> ◆ Study design <ul style="list-style-type: none"> • Not-pivotal study is acceptable • Phase III is preferred option (if no ES, should be the standard case) • Phase I or II is acceptable if Ph I or II parameters can be linked to Ph III parameters (safety & efficacy) • Study with many arms is not proper • Study to be included in global dossier is preferable • Comparator drug(s) should be an approved drug in Korea, and its approved labeling (indication & posology) should be aligned with protocol ◆ Patient number <ul style="list-style-type: none"> • No specified in the regulation, but should be sufficient for descriptive analysis • Generally, more than 10-20% for Korean per arm or more than 100-200 pts per study is recommended for general medicines • Prevalence of target disease should be considered (more prevalent disease, more pts needed)
--