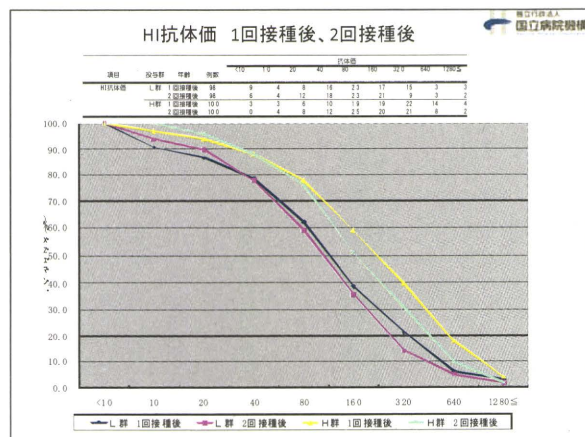


始したんですけれども、そのときに通常のワクチンの投与量の倍の投与量を使っただけの試験が動き始めました。今となってみれば通常のソ連型のちょっとした亜型ということではありますが、あの当時はどんなものかわからなかったもので、私どもも倍量投与でやりました。倍の投与量は、当然のこととして適応外になるので、治験にしなければいけない。また、国家検定を待っているわけにはいかなかったもので、国家検定前の製剤を使って臨床試験を開始するというのも、医師主導治験でやった理由です。そのほかに、季節性のインフルエンザの小児投与量の変更も目的にして、4本治験を行っております。成人治験は、7月の末に開発することを決めて、8月6日に製薬企業との契約をし、IRBを8月11日に通して、PMDAへの提出が8月13日、接種開始が9月17日。厚生労働省を通じてのこういった発表が、1回接種で十分だという話を10月、11月に出すというスピードで、データの提示をさせていただいたところがございます。

データ(\*5)をごらんいただいてわかるとおり、既存の用量で十分、1回でもいいということでしたので、承認申請には至っておりません。ただ、このデータを公表しました。

\*5



ことしの季節性のインフルエンザの添付文書の中にこのデータが反映される予定になっているかと思えます。

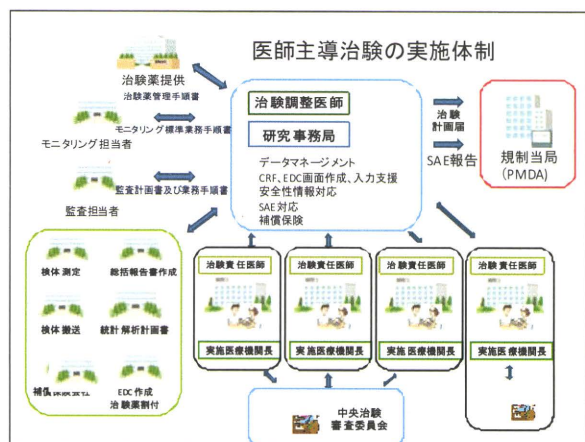
小児についても投与量の変更をするということをお前提にして、H1N1と季節性のインフルエンザとの同時接種を、これは4つの会社があったので、各社別で4本、医師主導治験でやっております(\*6)。

\*6

年齢	用法・用量		WHOの推奨用量				国内既承認の用量	
	単独接種群	同時接種群	皮下接種		皮下接種			
			0.25ml	0.5ml	0.2ml	0.3ml		
6ヶ月以上3歳未満	20人	20人						
3歳以上6歳未満		10人		10人	20人			
6歳以上13歳未満		10人		10人		20人		

国立病院機構でも、医師会の治験促進センターの支援を得なくても何とか医師主導治験ができるという状況にはなってはおります。もちろんいろいろとノウハウを教えていただいたのでこういった形になっております。企業主導治験と医師主導治験との違いは、一番は治験届を出す前にIRBの審議が必要というところがございますが、それだけではなく、やはり大変です。SOPの整理とか、治験薬の提供の契約の話とか、それから、その他のSAP、統計解析の計画書とか総括報告書をつくらたりとか、検体搬送とか、損害保険会社との契約とか、さまざまな努力が必要だと思います。こういったことをすると、これぐらいの書類が必要になります(\*7)。1年でこれぐらいの書類をつくらなければいけないので、通常医師主導の臨床研究と称す

\*7



るものに比べると、はるかに手間がかかるのは確かだろうと思います。どこまで必要なのかと思うところもですが、治験というこのようになってしまったということは、認識を新たにしたところでございます。

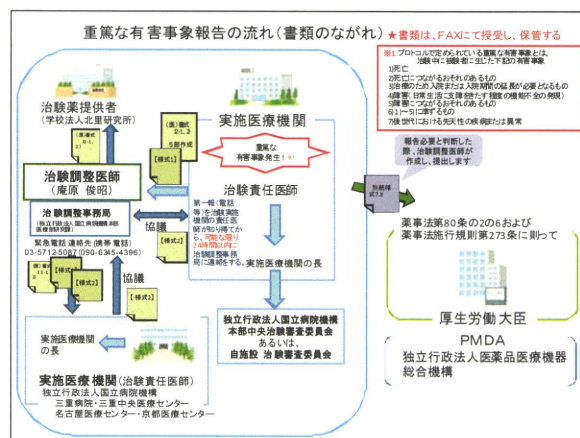
最近では臨床研究保険を買うことができるようになりましたので、これは配布資料の中には入れていないかもしれませんが、こういった保険会社で医師主導の治験についても対応していただけるといった状況になっております。

先ほど手続きの話がありましたけれども、実際に開始するまでにとにかくやらなければいけない書類はあるのですが、最低限つくらなければいけないのは、治験薬管理の手順書とか、モニタリングの手順書とか、監査計画書などというものについては、通常の企業治験以外にも必要になります。ところが、これは配布資料の中には入れておりませんが、GCP15条の7の14の「その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書」というのがどうも拡大解釈をされていて、企業の方々にはほとんどすべての業務の手順書を要求されております。企業のほうに申請していただこうと思うと、こういった文書を用意しなければいけない

ようで、今後研究者が医師主導の治験を行っていく上で相当なハードルになるのではないかと、個人的にはまだ思っているところがございます。

あとは、医師主導の研究と、それから治験という意味では、この重篤な有害事象に対する対応のフローをきちんとすることがどうしても必要になります>(\*8)。

\*8



これは、従来の研究の枠から考えると、大変手間がかかると思われそうですが、やはり大切なことだと思っております。特に、治験開始後に安全性の情報をどんな形でハンドリングするのかとか、それからデータマネージメントをどうするのかというのは、相当大変でございます。私どもは先ほどご提示させていただいたWeb-Based Data Capture (WBDC)の方法を使っておりますので、どの施設がどの程度進捗しているのかオンタイムで把握はできるんですけども、入ってくるデータのクリーニングとかクエリーとかというのはやはり大変だと思います。ワクチンの治験でただか200人とか症例数は少ないかもしれませんが、相当手こずっていることは確かでございます。それから、その監査については、私どもは企業にお願いしてやりましたけれども、そういったことについても対応するのは、臨床研究のレベルから一気に

医師主導の治験に上げようと思うと大変だと感じたところでございます。

治験中に入手した外国情報、特に今回インフルエンザのワクチンに関しては、山ほど来ました。1カ月でこれぐらいの情報をいただいて、IRBにかけるのが大変でしたけれども、そういったことについても医師主導の治験となると処理をしなければいけないので、医師、研究者自らが全部処理をするというのは無理で、事務局の整備が大切だろうと思うところでございます。

治験終了届を出した後も、その統計解析とか総括報告書とかの作成というのは、多分自分たちでできるから自らやろうなどと余り甘く考えないほうがよさそうかなと思っております。と同時に、安全性情報についてはMedDRAのコーディングをしなければいけませんので、それも一応なれていないと大変かなと思います。

治験責任医師の立場で企業治験とどこが違うのかと書いたところでございますが、まず最初に始めるに当たっては、医師主導治験に対応したIRBの選択など、そういう施設の体制整備ができていなければならないのだと思います。それから、企業主導の治験では、すべて企業のモニターの人たちが手取り足取り用意してくれるんだらうと思いますが、医師主導治験をやるときには、例えば実施計画書とか同意説明文書などを施設で印刷したりとか、グッズの取りそろえなどもやっていただかなければいけないし、CRCの人たちがきちんと働いていただけるような対応をしなければいけません。それから、割り付けの記録とか、スクリーニング名簿とか、モニターの方々がさりげなくみんなやっていただけているの

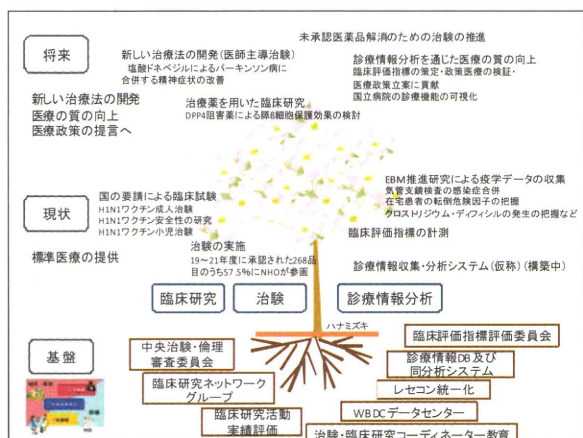
を、施設のCRCの人たちがやっていただけないと、後でその記録が落ちるといった状況になるので、こういうこともご留意いただければと思います。あと、SAEが発生したときの対応とか、総括報告書への署名とか、幾つか違うところがあるのだらうなと思います。

ではこんなに努力して何が医師主導治験をやるメリットかという、唯一はPublication Rightだろうと思います。知的財産権は私どもが持つのだという気概で医師主導治験をやっていくしかないのだらうなと思います。企業治験に比べて全体のコストとか、国立病院機構ですと、スピードを競ってやることもできるかもしれません。実施施設に対する評価も確立しておりますので、施設も症例の集積とかに努力していただけるのだらうと思っておりますし、さらに、CRCの人事権も私どもは持っておりますので、CRCもきっと動いていただけるのかなと思います。それは先生方の施設にそのまま当てはまるかどうかは難しいかもしれませんが、そういった地道な基盤整備をしないと、成功させるのは大変なのかなとは感じているところでございます。

次に私どもはどこに向かうのか。最後の図にかきましたとおりで(\*9)、基盤としてのデータセンターとか、臨床研究活動の実績評価とか、それからグループ化とか、CRCの研修とか、中央治験・倫理審査委員会とか、そういうものは持っております。今後は私どもは、医師主導治験として、塩酸ドネペジルによるパーキンソン病の精神症状の改善についての、プラセボコントロールの試験を近々始められるような状況になっております。また、先ほどちょっと話題に出ておりました未承認医薬品解消のための

治験について、できれば取り組んでいきたいと思っ  
ております。

\*9



今まではこういった一般的な治療薬についての研究とか大規模なコモンディーズの研究について進めておりましたけれども、このノウハウを持って、今後はオーファンドラッグのほうにも進んでいきたいと思っております。

どうもご清聴ありがとうございました。(拍手)

<質疑応答>

**福島** 伊藤先生方の努力によって、厚労省管轄下の国立病院機構でこれだけのネットワークができて、これで順次臨床試験、医師主導治験を立ち上げて、国際的に貢献できるところまで今来つつあるとのお話でした。これだけは聞いておきたいとかというのがございましたら。あとは総合討論になりますけれども。永井先生、いいですか。

**永井** 臨床研究情報センターの永井です。データセンターについて少し伺います。EDCシステムをつくられたということでしたが、これは独自開発でいらっしゃるのでしょうか。

**伊藤** 独自です。

**永井** そうすると、大量のドキュメントを準備せねばならないはずですね。と申しますのも、臨床研究情報センターのほうでは、既製のEDCを海外から導入しただけでも、GCPのSOP、ER/ES対応のSOP、それからCSVのSOP、加えてそれから派生した実施の証跡として、全部で100の文書をそろえました。貴センターでのER/ES対応、CSV対応について少し教えていただけませんか。

**伊藤** これはもともとはオラクルのサーバーですので、サーバーそのものの安定性に関するドキュメントに関してはその企業のほうで持っているものです。それから、私どものこれは、独自開発とは言いますが、ある一部上場企業に委託してつくっておりますので、そういう意味では独自開発と言えるかどうか、微妙なところだとは思いますが。ドキュメンテーションに関しては6月のときに用意したもので、PMDAとしてはご承認いただいたと認識しておりますので、それが十分だったのか、十分でなかったのかと

いうことについて、今判断をしろと言われても困りますが、PMDAの信頼性保証部が、私どもの機構の本部にもおいでになって、実際のシステムを動かしてごらんになった上で、7月12日付で承認をすることによっていただきましたので、そういう意味ではそれでよかったとは思っております。先ほど先生のスライドを見せていただくと、100と書かれていて、そんなに大変だったのかと思うと、逆に言うと、通ってしまったので、何とも言いようがないと思っております。

**福島** 要は、GCPで定められるバリデーションがきちんとできていればいいということで、今、ER/ESを全面的に完全に完成していないといけないというわけではないけれども、ER/ES、今後パート11に対応しないと国際的に通用しなくなるので、それはやっていかないといけない。そこが次の負荷だと思えますね。ちょっと込み入った話になってしまいましたけれども。

### (3-5) 総合討論

福島 時間は貴重ですので、どんどんご質問をぶつけてください。どうぞ。所属とお名前をお願いします。

辻 東京大学の神経内科の辻といいます。今回のシンポジウムに関連して、難病の臨床治験というコンテキストで2つほどお聞きしたいんですが、どなたにお聞きしていいかわからないので、質問を出しますけれども、1つは、特に神経難病と言われているグループの疾患に関しては、この後でも演題は出ていますけれども、エンドポイントに対しての有意差をしっかりと出すということであると、やはりある規模というのは必要になってくると思われて、疾患によっては国際的なフレームワークで臨床治験を進める必要があるというか、より望ましいのではないかと思うんですけれども、それぞれの国でも規制はいろいろ違うと伺っていますし、そういったものを実現するに当たって、具体的にどこに相談してどのようにやればそれが実現するのかということをお聞きしたいというのが第1点です。

それからもう1点は、こういう難病の場合だと、企業のほうに余りインセンティブが働かないという問題はあると出ていましたけれども、それに対して、ファイナンシャルなサポートというのがとても重要なことだと私は思いますし、これは厚労省の疾病対策課にお聞きしたほうがいいのかもしいんですが、そこはかなりてこ入れしないと、加速できないのではないかなと。アカデミアで行うこういう治験なり、アカデミアで行うべきミッションと、インダストリーで行うべきミッションというのはあると思われまますので、日本の

現状からすると、アカデミアのミッションを果たすための十分なインフラあるいはファイナンシャルなサポートがあるかという点が問題だと思うんです。この2点をちょっとお聞きしたいんですけれども。

福島 演者の先生方、極めて重要な、今後の日本にとっても、またアカデミア、それから患者さんにとっても、非常に切迫した極めて重要な問題ですが、いかがでしょうか。伊藤先生、どうぞ。

伊藤 治療の点から言えば、未承認薬問題検討会みたいなところに上がっているかどうかが一番先なんだろうと思います。そこに上がって、外部の先生方が評価して重要だということがはっきりしたものであれば、まずはインダストリーのほうが開発するのか、そうでなければ、次のステップとして、医師主導の治験のスキームを考えるという話になるのかなとは思っております。先ほどちょっと提示させていただいたインダストリーのほうが開発しないということであれば、日本医師会の治験促進センターの予算等を用いて、開発をする方法があるのではないかなと思っております。常に日本医師会では、そういった提案があったときに対応ができるように年に3回ぐらい会議を開いて、支援ができるかどうか検討しています。具体的にどんなものなのかというのがわかれば、また対応の方法があるのではないかと思います。

辻 ファイナンシャルなサポートというか、基盤は極めて脆弱ではないかと。

福島 おっしゃるとおりです。その点について……。

伊藤 日本医師会のほうで動かしている治験の経費で、年に10億円ぐらい持っていると思います。

福島 とても足りないんです。私が座長として無理を言って用意させてもらいました。それについて、

ひとつ法的な根拠を出して、先生方の今後のご議論、我々の運動といいたししょうか、政府に対する主張の根拠としたいと思います。スライドのずっと後ろのほうなんです。伊藤先生は、国立病院機構という組織を動かして臨床試験をする。ではアカデミアはどうすればいいのかというところなんです。とにかく、恒常的に国際的に日本が貢献し、あるいは競争していくためには、これは、後半で永井が説明しますが、文科省が進めるトランスレーショナルリサーチの拠点の大学病院の臨床試験ネットワークです。全国で7拠点ですが、そこが大学病院をネットワーク化するという構想になっています。

これが特定機能病院です。特定機能病院というのは、極めて重要なんです。医療の憲法である医療法上、重要なんです。

医療法。これは一度先生方、薬事法と同じように、帰ったらすぐにフレッシュな頭で読んでいただきたい。医療法は、ご承知のように特定機能病院を規定しています。特定機能病院の中に、「高度の医療技術の開発及び評価を行う能力を有すること」と総則の中で書かれていて、4章で「ねばならない」になっているんです。mustになっている。mustであるということは、特定機能病院に開発あるいは評価に係るお金を予算的にちゃんと投入しなさいということなんです。科学技術基本法の中に、「必要な法制上、財政上又は金融上の措置その他の措置を講じなければならない」。だから、サイエンスとしての投入と、それから医療としての投入が、2つの基本的な法律によって規定されているので、単に補助金で研究者の研究を促進するんだという観点でやっている限りは絶対国際的に立ち行かないんで

す。だから、この点を研究者・医師もきちんと覚えた上で、法的な根拠に基づいて予算をどう執行するか。それは、患者さんの予後改善、「公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない」と、この憲法を基にして医療法、薬事法、そして科学技術基本法があるんです。こういう枠組みの中でサイエンスが行われ、医療が行われているということを我々はもう一度再確認した上で、そして今、辻先生の極めてクリティカルなご質問、ファイナンシャルはどうするんだと。やらねばならないんです。目の前にいる患者さんに対してやらねばならない、法的根拠があるんです。特定機能病院はやらねばならない。

伊藤先生の紹介された国立病院機構ネットワークは、厚労省が責任を持って育てて、ネットワークとして、先ほど井戸先生が質問された、そういうリクルートに対してどうするか。これは、ネットワーク化して、ちゃんと患者さんのレジストリーをつくって、ここにこの患者さんが何人いますと、すぐリアルタイムでわかるようにする。それしかないんです。そういう基盤をつくらない限りは、今のような問題はいつまでも解決されないと私は思います。

国際治験の問題をもう一つ辻先生がおっしゃった。国際治験は、今後ものすごくクリティカルなので、これはアメリカの製薬工業会からさんざんプッシュされている、どのように対応したらいいかと。今言ったパート11、ER/ES対応とCDISC、これは初めて聞かれる方もいるかもしれないけれども、FDAはもうCDISCで全フォーマットを統合して、全世界の臨床データを統合しようとしている。これにキャッチアップしない限り、日本は置いてきぼりです。

辻 私の質問は、日本発でヨーロッパとアメリカとチ

ームをつくってやろうとしたら、どうするのかと。

**福島** それはPMDAのマスターになるんです。治験でない限りできません。ICH-GCPで日米欧は三極合同でやれることになっていますから、だからPMDAを通して治験をする。その場合に、EDCのシステムだったら、グローバルに対応できるEDCでやっていくということになります。それは、データセンターの機能をそのように強化する。

**辻** その場合、今度はファイナンシャルなサポートの整理はどうなるんですか。

**福島** ファイナンシャルなサポートは、そこでやはりそれがオリジナルなもので非常にいいものであれば、企業は必ずつきます。だから、企業がつくまでの努力をしないといけな。当然、いいものを開発しない限りだめで、いいものというのは、この後永井が少し触れるかもしれませんが、知財です。こういう新しい医療を開発するのに3つのハードルがあり、1つは知財、2つ目が製剤、3つ目が臨床試験です。この知財が強化されていないとだめです。でないと、ファイナンスは無理です。だから、そのところは歯を食いしばって、とにかく大学発でいいものといっても、そのときに国際治験がやれるかどうかはまだクエスチョナブルです。

**辻** 最初の2つがクリアできているという前提があったとして、それでそうすればどうなりますか。

**福島** 非常にいい知財だったら、すぐ大学からライセンスアウトして、それで企業がついて治験をやるということになると思います。

**辻** その場合に、オーファンだから、企業がつくかどうかという問題がありますね。

**福島** 実は、オーファンでも、例えば今、京大が開

発しているのはレプチンというものです。先生方はご存じかどうか、脂肪萎縮性糖尿病、日本に何人患者さんがいると思いますか。100人いるかいなか。これを私どもは開発を進めて、恐らく橋渡しの文科省のプログラムが終わるまでに、これは薬事申請まで持っていけると思います。既にNIHのプロトコールと同じ形でこの臨床研究を進めまして、そして今治験に入る。もうPMDAに治験届けが受理されていますので、患者をリクルートする。オーファンです。3人ぐらいやって、恐らく承認ということになると思いますが、これは非常に苦労しました。もともとこれはアムジェンがつくっていたんですけども、アムジェンがアミリンという会社に引き渡して、アミリンから日本で治験をやるというもなかなか承諾されなかった。最終的にこれを日本の某企業にアミリンからライセンスアウトしていただいて、そして日本の企業でそれを責任を持って供給する。そこまで努力しないとはいけませんでした。けれども、その努力はやるかがある。間違いなく、それは努力するかがある。だから、一見ハードルは高そうですけども、先生、コミットしたらやれます。今、文科省の橋渡しのプログラムで、そういう形で特定機能病院を全部まとめ上げて、医療法を根拠にちゃんとした予算を引き出して、そして開発を促進しようという構想で、私どもは動いています。だから、そこで厚労省の国立病院機構と文科省の特定機能病院のアライアンスというのができ上がれば、日本にばっちり患者さんのリクルートを含めた、極めて強力な臨床試験体制ができ上がると、私は確信しています。

どうもスライドをありがとうございました。

ほかにご質問、コメント。まだ少し時間があります。

どうぞ。

**増井** 医薬基盤研究所の増井と申しますが、後ほど難病バンクの話が出ますけれども、きょうの話の中で、データのマネージメントの話はたくさん出たんですが、バイオマテリアルの話は出なかったんです。今、多くの海外企業は特に活発にやっていると伺っているんですけども、治験で得た試料を海外のバイオバンクに集めて、かつ、ゲノム指針では無理な包括同意で研究ができる体制ができています。そして、アメリカの場合ですと、それがヒト試料ですらない。だから、倫理委員会にかける必要なくどんどん解析ができるというシステムになっています。そういう中で日本はどうしていくのか。製薬企業のほうはそのように考えられているでしょうけれども、実際に医師主導治験の場合にどのようにしていくのかということがちょっと気になりまして。

**福島** 今後バイオマーカースタディーがほとんどmustになる状況の中で、いかがでしょうか。まず伊藤先生、今後の方針はどういうことですか。

**伊藤** 例えば、H5の新型インフルエンザのワクチン接種後の血清はずっと保存していて、将来、例えば新しい型、H5の新しい株が出たときに、現在あるワクチンが有効かどうかというのについてはチェックができるような体制にはしています。ただ、多分先生がおっしゃるのは、ゲノムのバンキングの話なんだろうなと……。

**増井** ゲノムのバンキングだけではどうもないようで、FDAのボランタリーサブミッションの5年間の総まとめの論文を読みますと、本当に、先ほど福島先生がおっしゃられたサロゲートバイオマーカーの話が遠いという否定的なお話もありましたけれども、

でもそちらの方向に動いていることは確かなので、そのことを考えたときに、どのようなストラテジーを組むかということです。

**伊藤** 自分がやっているのに関しては、インフルエンザについてだけの被験者の同意をとってバンキングはしてはいますけれども、それ以外の使い方については同意をとっていません。ゲノムバンキングについては、匿名化のミスが確実に発生しないということであれば可能かもしれませんが、現在の段階で、もしどこかの企業が1カ所でもそれがハッキングされたりしたら、大変だろうとは思っております。

**福島** ちょっと断っておきますけれども、私はバイオマーカーとかサロゲートについて否定したものではありません。サロゲートは気をつけないといけない。短兵急な結論を出すと、後で大きな消耗をすることになると申し上げたのです。これはサイエンスのフロンティアです。先生がご指摘のように、いろいろなサンプルをどうやってストックするかはこの国の抱える重大な問題だけれども、既に多くの研究で、例えば私どもが支援しているメガトライアルでも幾つかもう既にサンプルはストックしています。それは決して難しいことではありません。倫理委員会を通すのも、きちんとした手続で個人情報の漏えいがおこらないことを保証する、匿名化して最後に連結をする場合、きちんとした手続きとドキュメンテーションがあれば問題ない。だから、それはそんなに問題はないんだけれども、ではサンプルセンターをどこに置くか。今のような大学のフリーザーに置いておいて、では停電になったらどうなるか、だれかが使ってしまったらどうするか、その管理です。サンプルセンターをどこに置くかというのはかなり逼迫した大きい問題で、こ

れは解決していかないといけない。ただ、宣伝するわけではないけれども、TRIにはGLPで管理する非常にいいサンプルセンターというのか、ストックルームがあります。ただ、それについてもコストはかかります。だって、あと10年ストックしないといけないとなったら、その間どうやってどのように管理するかという問題があります。それらを全部総合して、しかもコンピュータで管理することをやり遂げていかないといけない。でも、日本は今それを十分やれるだけの力がありますし、みんなが意識して、どこにリソースを集中するか、あるいは分散してリスクヘッジするかということを真剣に考えればいい。ただ、ポイントは一つ、そういうプロトコールをつくって臨床試験を立ち上げて、実際の具体的な問題に直面して解決していくしかない。さっき八木先生が出された、一步一步解決すること、これに尽きます。絶対にあきらめずに、めげずにということです。

まだもう少し時間があります。いかがでしょうか。この場で解決しておきたいというのは、よろしいですか。

児玉 よろしいでしょうか。それでは、演者の先生方、座長の福島先生、どうもありがとうございました。(拍手)

#### 【4】臨床治験・研究の現状と課題

座長 日本製薬医学会理事 今村恭子氏

児玉 それでは、後半のセッションのほうに移らせていただきたいと思います。後半は、具体的な事例をもとに、生体試料そのほかデータベース等のお話をさせていただくセッションになっています。

本日は、日本製薬医学会の理事でいらっしゃいます今村恭子先生に、そちらのほうのお話も含めながら座長をしていただこうと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

今村 児玉先生、ありがとうございます。

皆様、それでは後半のセッションを始めさせていただきますと思います。

その前にまず、日本製薬医学会についてちょっとご紹介させていただければと思います。皆様の後ろのほうに幾つか資料を並べているコーナーがありますけれども、そちらに日本製薬医学会のパンフレットと、我々がつくりました提言集を置いております。この日本製薬医学会は、もともとは製薬企業に勤める医師の集まりとして40年ほど前にできまして、今は産学官のそれぞれの立場の医師が中心となって大体250人ぐらいでつくっている学会です。中には企業に勤務して研究開発や、治験をやったり、大学の臨床薬理の研究をされる方、もちろんこの臨床研究をやる先生方、それから総合機構で企業が出したものを審査する立場にあるレビュアーの先生方とか、いろいろな方々がこの学会に参加していらっしゃいます。

今回、「難病治療における臨床研究・医師主導治験の推進に向けて」ということで、この提言書の中でも出しております通り、今の日本の臨床研究の体制というのは、最近は急速に整備されてはきましたけれども、先ほども幾つか非常に重要な質問がしま

したように、まずお金はどうするのか等、それぞれの病院が必ずしもすべて整備されているわけではありません。研究者自身も非常に時間的にも苦しい中でやらなくてはいけない等、いろいろな問題がございます。医学会でもそのあたりをいつも議論しております、関係の省庁にお願いしたりとかもしている次第です。今回、科学院を中心にこのシンポジウムを開催されるとお聞きしまして、ぜひお手伝いさせていただきます。ということで、今回座長を務めさせていただきます。

それでは、前半は統計学の話、エンドポイントとか、具体的なプロセス、それに基本のお話を幾つかいただきましたけれども、後半は早速、Theory In Practiceということで、実際に医師主導治験をやってみましたという事例についてまずお話を伺います。どんな苦労があったのか、もし同じことを本日ご参加の先生方が自分のところでやってみるときには具体的にどういう困難に立ち向かうことになるのだろうか、その辺のところをイメージしながら、まず最初のご講演を聞いていただければと思います。

最初は、名古屋大学高等研究院特任講師の勝野雅央先生にお願いいたします。先生、よろしくお願いいたします。

#### (4-1) 球脊髄性筋萎縮症に対する臨床試験の取組

名古屋大学高等研究院

特任講師 勝野雅央氏

勝野 ご紹介ありがとうございます。

先ほどの福島先生のスライドですと、なぜか臨床試験のネットワークから外されております名古屋大学から参りました勝野と申します。ちょっと僕はなぜなのかよくわからないんですけども、今回私は、我々が取り組んでおります球脊髄性筋萎縮症という名前の病気、これは神経の病気なんですけど、これに対する臨床試験の取組みをお話しさせていただきたいと思います。

なぜ私がここに立っているかと申しますと、私はJASMITTという名前をつけましたある医師主導試験の調整医師をしてまいりました。JASMITTという試験はどういう試験かと申しますと、題名にもありません球脊髄性筋萎縮症、略してSBMAと呼びますけれども、こういった神経変性疾患の一つを対象とした試験でありまして、お薬はリュープロレリン酢酸塩というものをを用いております。実施施設は、ほとんどが旧国立大学なんですけれども、国内の14施設の多施設共同で行いました。デザインは、ランダム化・プラセボ対照で二重盲検の試験を行いまして、当初計画被験者数としては170例を予定しておりました。実施期間は、2006年8月からついこの間の3月で一応全員の観察を終えて、現在データの解析をまだ続けているところであります。

JASMITTという医師主導試験の特徴を少しご紹介させていただきますと、この試験は、神経内科領域では日本で初の医師主導試験でありました。また、動物実験のレベルから患者さんまでをすべて、

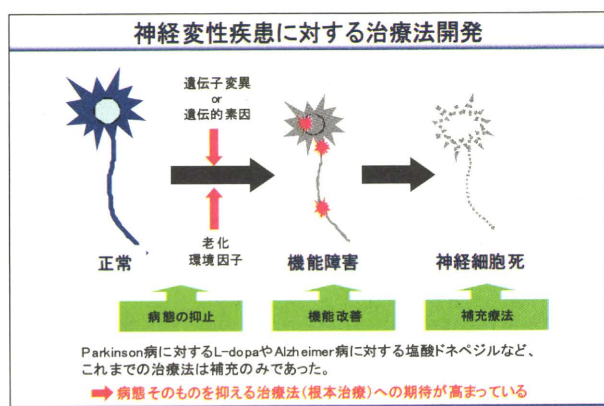
海外に先駆けて日本発で行っていくという日本発のトランスレーショナルリサーチと言えるのではないかと思います。また、私を含めました事務局の調整医師のほとんどが治験未経験であったという特徴もあります。そして、一番大きな特徴は、これまで治療法開発が非常におくれております分野、神経変性疾患というものを対象としているということが挙げられます。こういったことがありますので、既存の治療法はありませんし、また先行する試験というものもない中で、方法論を模索しながら手探りでプロジェクトを進めてきたという経緯がございます。

どのように進めてきたか、簡単な年表をご紹介します。ちょっとお手元がないかと思うんですが、2000年ぐらいからマウスモデルをつくりましてその基礎研究を行いまして、その成果に基づいて2002年ごろからまず第Ⅱ相試験、小規模な臨床試験を、これは治験ではなくて自主研究という形で行いました。その結果に基づきまして、今度は2004年ぐらいから第Ⅲ相試験、これが先ほどのJASMITTですけれども、この医師主導試験を計画しまして、先ほどのように2006年8月から治験を実施したという流れになっております。きょうは、この流れをざっとお話した上で、我々が気づいた課題、それから展望といったことを少しご紹介できればと思っております。

まずその実際でありますけれども、その話に入る前に、神経変性疾患に対する治療法の考え方を少しお話ししたいと思います(\*1)。神経変性疾患といえますのは、パーキンソン病やアルツハイマー病などに代表されるような、中高年で発症して神経機能が徐々に衰えてくるという病気の総称であります。きょうお話しするSBMAも神経変性疾患の一つなん

ですが、こういった病気は、生まれたときには神経細胞は正常の機能を持っているのですが、そこに遺伝的な要素あるいは環境因子などいろいろな要素が加わりまして、神経細胞が機能障害に陥って、そして神経細胞が死んでしまう、脱落してしまうといった病気と定義できるかと思います。

\*1



これまで神経変性疾患に対する治療法として使えるものには何があったかといいますと、例えばパーキンソン病に対するドーパミン、L-ドーパや、アルツハイマー病に対するアセチルコリン。こういったものはどういう治療法かといいますと、神経細胞が死んでしまうがために脳の中で不足してくる神経物質を補充してやろうという治療です。ところが、最近になって、分子生物学の手法が進みまして、この弱ってくる過程、分子病態といいますか、こういったところがわかるようになってきてまして、よりもっと病態の上流で病態そのものを抑える治療、これを根本療法と言ったり、disease-modifying therapyと言ったりしますが、こういったものが開発できるのではないかという機運が高まっています。まさに我々もこのところをねらって治療法開発を進めてまいりました。

まず、皆さんにはなじみのない病気かと思いますが、病気のことを簡単にご説明させていただきます

す。SBMAという疾患は、大人で発症する運動ニューロン疾患です。運動ニューロン疾患ということは、神経系の中でも運動ニューロンが選択的に弱ってくる病気でありまして、この病気の特徴は男性にだけ発症するということでありまして、有病率は10万人当たり1~2人。日本国内での患者数は1,000~2,000人の間と言われておりまして、非常にレアな疾患の一つであります(\*2)。

\*2

**球脊髄性筋萎縮症(SBMA)**

**概念**  
成人発症の運動ニューロン疾患  
男性のみに発症  
有病率 1-2/100,000

**症状**  
四肢・顔面・咽頭の筋力低下、筋萎縮  
女性化乳房

**原因**  
アンドロゲン受容体遺伝子における  
CAG繰り返し配列の異常延長

**治療**  
なし(抗アンドロゲン療法の臨床試験中)

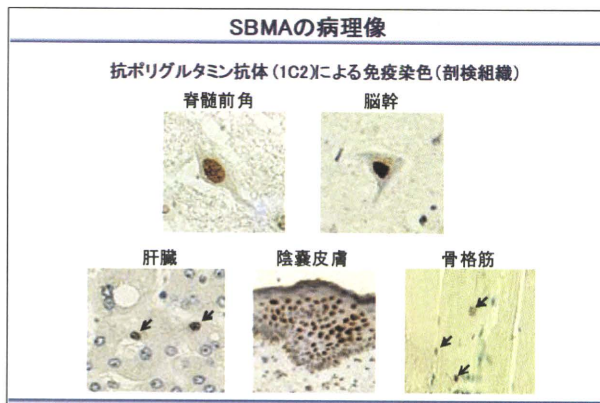
運動ニューロンが弱って死んでいく病気ですので、症状としましては、手足や顔面・のどの筋力が落ちたり、筋肉が萎縮してくるといった症状が主な症状として、合併する症状として、女性化乳房や高脂血症、高CK(クレアチンキナーゼ)血症、高脂血症を合併するということも知られています。

この病気の原因は、今から20年ぐらい前に同定されておりまして、患者さんは全員アンドロゲン受容体の遺伝子におけるCAGという3つの塩基の繰り返し配列の異常延長を持っています。すなわち、単一遺伝子疾患であります。この遺伝子異常によって体の中につくられる異常なたんぱく質、変異アンドロゲン受容体というたんぱく質が神経細胞の核の中に蓄積してくるといったことが、神経変性の原因であろうとおおむね考えられています。残念ながら、

この病気にはまだ治療法はありません。

先ほど言いましたように、変異アンドロゲン受容体が核の中に蓄積してくるというのがこの病気の特徴でして、病変部であります脊髄前角や脳幹というところの運動ニューロンを見ますと、このように核の中に変異アンドロゲン受容体が蓄積しているというのが、剖検例で確認できます(\*3)。

\*3



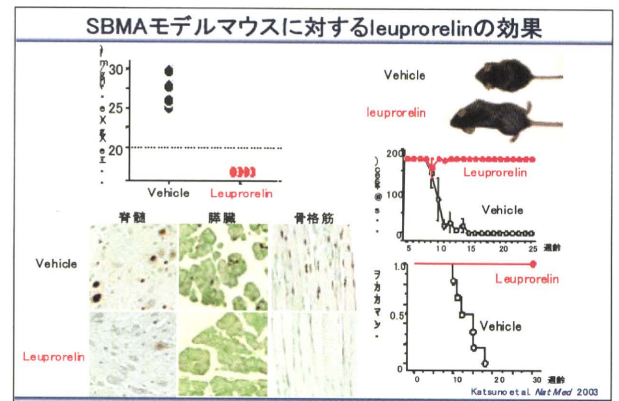
このような異常な蓄積は、神経細胞だけではなく、一部肝臓や皮膚、特に陰嚢の皮膚、それから骨格筋などでも見られます。

この変異アンドロゲン受容体が核に蓄積してくるところが病態の根本でありまして、これがまた治療のターゲットでもあるわけなんですけれども、我々が動物モデルを作製しましてその解析を進める中で見出したことは、この変異アンドロゲン受容体というたんぱく質が核の中に蓄積するためには、男性ホルモンでありますテストステロン、これはこのアンドロゲン受容体のリガンドであるわけなんです、この男性ホルモンが必要であるということがわかってきました。すなわち、男性ホルモンと結合することによってこの異常なたんぱく質が核の中に蓄積していきますが、男性ホルモンがない状態ではこの蓄積が起こらず、病気にもならないということがわかって

てきました。これが、この病気が男性にだけ起きるといことの一つのメカニズムであるということと同時に、治療の一つのキーワードになるのではないかと考えました。

そこで我々は、男性ホルモンのテストステロンの分泌を抑えてやれば治療になるのではないかと考えまして、リュープロレリンというお薬、これは精巣からのテストステロンの分泌を抑えるお薬で、前立腺がんで既に使われているお薬ですが、これをマウスモデルに投与してみました(\*4)。

\*4



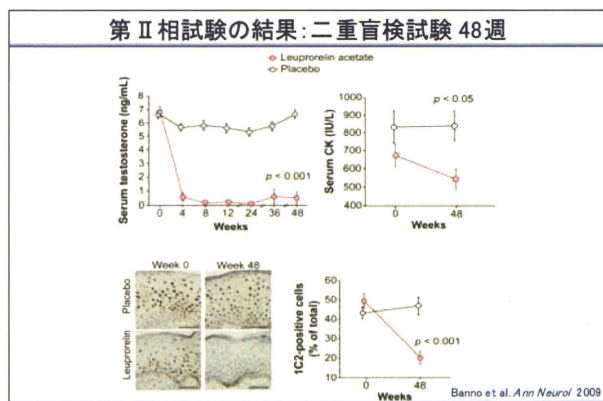
そうしますと、こちらの写真でごらんいただけるのですが、上段は治療していないマウス、下の段はリュープロレリンで治療したマウスですけれども、治療していないマウスでは、脊髄の運動ニューロンや膵臓や骨格筋といったところの核にこのように茶色い、つまりこれは変異アンドロゲン受容体が蓄積しているところを見ておりますが、このような蓄積がヒトと同じように見られますけれども、このお薬を使いますと、これが阻害される、ブロックされるということがわかりました。このような変異たんぱくの凝集の抑制、蓄積の抑制とともに、マウスの運動機能、歩行機能、それからマウスの生存率ともに非常に劇的に改善するということが、マウスレベルでは確認できま

した。

そこで、これをぜひ患者さんに届けようということで、我々はまず名古屋大学1施設で自主研究を行いました。これは小規模な試験でして、第II相試験と位置づけておりますけれども、50名の患者さんに集まっておりました。リュープロレリンとプラセボの2群にランダムに割り付けまして、まず1年間の二重盲検試験を行いました。その後、キーをあける前に、患者さんがもしご希望されれば、そのままリュープロレリンの実薬を投与するという形で、さらに2年間、ですからここから始めますと計3年間フォローするという形で試験を行いました。

その結果、まず前半の二重盲検試験のほうの結果をここにお示ししますが、こちらは血清のテストステロンを週ごとに見たものです(\*5)。

\*5

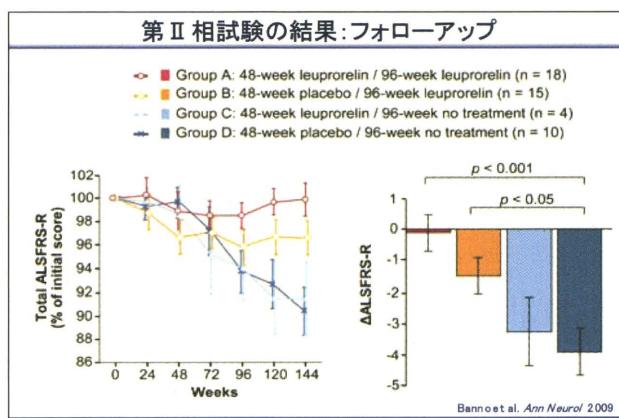


これは予想どおりですけれども、リュープロレリンを投与しますと、赤いラインで示したように、テストステロンが去勢したときと同じぐらいのレベルに抑えられるということが確認できました。これに伴いまして、マーカーの一つであります血清のCK、これは患者さんは皆さん高い値をとるのですけれども、これを見ても、リュープロレリン群では有意にこれが低下するということが1年後のところでもわかりました。

また、変異アンドロゲン受容体のたんぱく質の蓄積を陰囊皮膚を生検して見てみますと、これはその代表例ですけれども、上の段がプラセボ群、下の段が実薬群です。プラセボ群では、投与前も48週後も変わりませんけれども、リュープロレリンを投与しますと、この蓄積が抑えられる。茶色い染まりが減ってくるということで、定量的にも有意であるということがわかりました。

残念ながら48週の間では運動機能に対する明らかな効果は見出しにくかったのですけれども、その後3年間かけてフォローアップしていきますと、後半2年間は二重盲検ではなくオープン試験であります。全く治療を受けなかった群が濃い青い線で示してあります(\*6)。

\*6

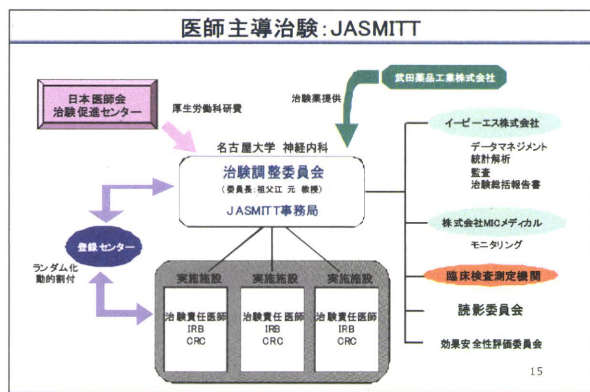


これはすなわち、最初にプラセボに当たって、その後さまざまな理由で薬の投与を希望されなかった方では、濃い青い線のように運動機能が徐々に下がっていくのですが、最初にリュープロレリンに当たって、その後2年間もまたリュープロレリンを使った方は、運動機能が濃い赤の線のように安定する。この差が3年後の時点では有意であるということが、第II相試験では示唆されました。

そこで、このお薬を何とか承認に結びつけたいと

考えまして行いましたのが、第Ⅲ相試験のJASMITTであります(\*7)。

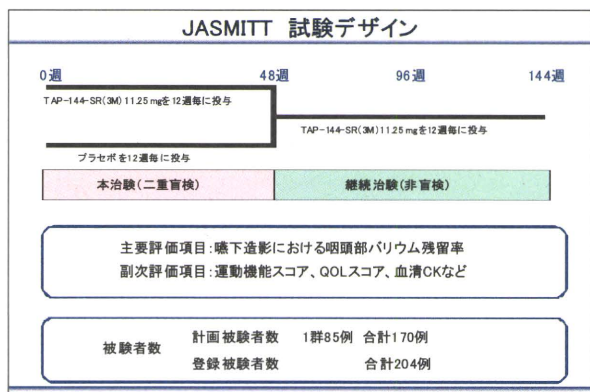
\*7



これは、我々が中心となりまして、日本医師会の治験促進センターから援助を受けまして、厚労科研費を使った研究であります。お薬は、つくっております武田薬品さんからいただきました。さまざまなCROと言われる企業や登録センターとともに、こういった組織で行いました。先ほどのように、施設としては、我々を含めて14施設が参加しております。

このデザインはどんな形かと申しますと、先ほどの第Ⅱ相試験に準じる形で、最初の1年間、48週間て二重盲検試験をプラセボ対照で行いまして、その後2年間は継続試験をオープンで行うというデザインにしました(\*8)。

\*8



我々が非常に迷いましたのは、主要評価項目、す

なわちプライマリーエンドポイントを何に置くかというところなんですけれども、第Ⅱ相試験の結果をいろいろと分析しました結果、この1年で差が出せそうなものはどうやら、嚥下造影という検査を行ったときのバリウム残留率(\*9)。

\*9

主要評価項目	48週の変化		p
	Leuprorelin	Placebo	
咽頭部バリウム残留率(初回嚥下後)	-5.1 ± 21.0	0.2 ± 18.2	0.063
咽頭部バリウム残留率(複数回嚥下後)	-1.6 ± 12.9	1.7 ± 9.3	0.049*
<b>副次評価項目</b>			
陰囊皮膚 変異AR陽性細胞数	-11.9 ± 13.0	2.7 ± 12.1	<0.0001
血清CK	-121.5 ± 245.1	-20.0 ± 273.2	0.006
運動機能スコア(ALSFRS-R)	-0.4 ± 2.8	-0.1 ± 2.4	0.537
6分間歩行距離	-24.2 ± 48.8	-14.0 ± 46.8	0.132

\*調整解析の結果、有意差なし  
Katsuno et al. Lancet Neurol. 2010

これは、患者さんにバリウムを飲んでいただいて、それがのどにどれぐらいたまるかというのを見ることによって患者さんの飲み込みの機能、嚥下の機能を見る検査なんですけれども、これをプライマリーエンドポイントに置きました。そのほか、副次項目としては、運動機能スコアやQOLスコア、血清CKなどを用いました。当初は1アーム85例で二重盲検ですので170例と計算していたのですが、実際には204名の患者さんに集まっていたことができました。

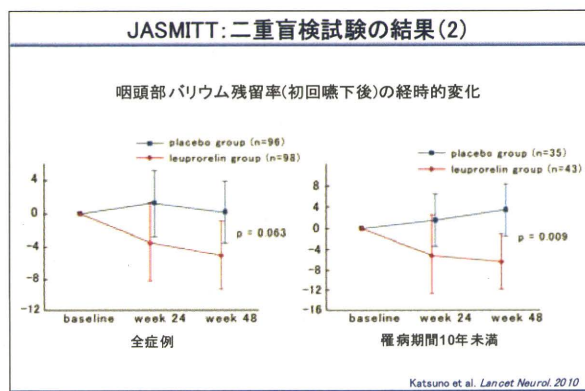
その結果で現在わかっているところは、最初の二重盲検試験のところだけなんですけれども、その結果といたしましては、主要評価項目として置きましたバリウム残留率は、二つの方法で測定したのですけれども、残念ながら結果的には有意差を出すというところまでには至りませんでした。こちらの下の段は、当初は有意かと思われたのですが、0週の値を用いた調整解析を行うと有意差がないと

いうことで、残念ながらプライマリーでは有意差を出すということができませんでした。

ただ、副次評価項目におきましては、先ほどの陰囊皮膚における変異アンドロゲン受容体の蓄積、それから血清CKに関しては、第II相をしっかり検証する形で、有意差をもって差が出るということがわかりました。この48週間では、運動機能スコアや6分間歩行距離、これは患者さんに6分間歩いていたときの距離をはかった検査ですけれども、こういったところでは有意な差を見出すことはできませんでした。

我々はサブ解析も行ったのですけれども、主要評価項目でありますバリウム残留率に関してサブ解析を行いますと、全症例で見ますと、先ほど言いましたように有意差が認められなかったのですけれども、発症からの期間が10年未満である患者さんに絞ってこれを解析してみますと、有意な差が検出されました(\*10)。

\*10



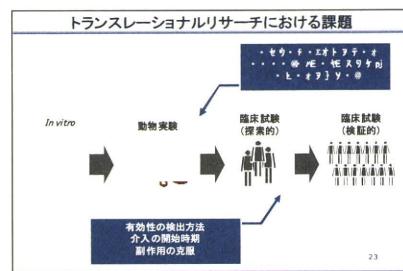
これは、ほかのアルツハイマー病でも似たようなことが言われているかと思うのですが、発症から比較的短い時間の患者さん、すなわち神経変性が余り進んでいない状態の患者さんであれば、ある程度薬効が期待できるのではないかということ

が示唆されたかと思います。先ほど福島先生のご指摘にもありましたように、サブ解析というのは非常に注意しなければいけないところがあるかと思しますので、今後我々はさらに臨床研究を続けることによってこういったところをしっかりと明らかにしていけたらと思っています。

今お話ししましたのが実際の我々の経験でありませけれども、後半の部分で我々が今まで得てきたことをもとにした課題とか展望を少しお話ししたいと思います。申しわけないんですが、ちょっとスライドを抜いてしまいましたので、お手元のハンドアウトをもしお持ちでしたら、22番というこまをちょっとごらんいただきたいんですけども(\*11)、

このような動物から \*11

患者さんへトランスレーショナルリサーチを進めていくときというのは、幾つかの壁



というか、チャレンジがあるかと思っています。我々が非常に強く感じているのは二つの壁でして、一つは動物実験のところにおける壁。これは、使っている動物がちゃんとモデルとして妥当なのかどうか、それから動物に使っているお薬あるいは治療法がちゃんとヒトに応用できる妥当なものであるかどうか、あるいは動物を使った実験の有効性の評価はちゃんとしているかどうかという問題があると思います。もう一つの壁は、臨床試験を行っていく中での壁であります。これは、臨床試験の中でお薬の有効性あるいは無効ということをどのようにはっきりと検出することができるか、先ほどのように、介入をいつ始めるこ

とができるか、それからマウスではわからない副作用がヒトで出てくることもありますので、こういったものをどのように克服していくかといったところが二つ目の壁になると思います。

この二つ目の壁に関しまして、またこのスライドにちょっと戻っていただきたいんですけども、(\*12)

\*12

**臨床試験・治験をデザインするにあたって**

- **試験方法**  
比較試験 vs 非対照試験  
対照はプラセボ？ 既存の治療法？
- **エンドポイント**  
症状をどのように数値化するか？
- **被験者数**  
統計(サンプルサイズ)・倫理・実施可能性
- **被験者の選択・除外基準**  
Responder vs Non-responder
- **試験期間**  
エンドポイントに応じて調整

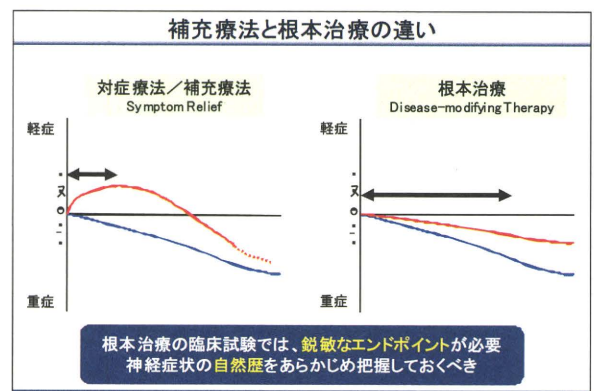
24

大事なことは、どのような試験あるいは治験をやるか、言いかえますと、どのように試験や治験をデザインするかということではないかと思えます。これは前半のお話でも何回か触れられているかと思うんですけども、まず試験方法として、比較試験をやるのか、それともオープン試験を非対照でやるのか、対照を置くとしたら、それはプラセボなのか、既存の治療法があるのかどうかといったところがまず問題になりますし、先ほどもお話したように、エンドポイントを何にするか、これは非常に大きな問題でして、症状や重症度をどのように数値化するかということが非常に悩ましい問題であります。また、被験者数は、サンプルサイズの計算、また倫理的な問題、それから実施可能性を考慮して決めていく必要がありますし、どのような被験者を選択し、あるいは除外するか、どのような方が薬に反応しやすく、反応しにくいのかということがわかっているかどうかという

ところがまた問題になります。また、試験期間に関しましても、エンドポイントに応じて調整する必要があって、長過ぎれば実施可能性が落ちてきますし、短ければ短いで反応が見られないといった問題点もあります。

特に我々のやってきました神経変性試験に対する根本治療では一つ問題がありまして、先ほどもお話したようなパーキンソン病に対するL-ドーパの治療は、患者さんはドーパミンが少ないところにドーパミンを投与されますので、それによって症状がよくなります。この赤いラインが治療した方だと思ってください。青いラインは治療していない方としますと、ドーパミンを投与することによって患者さんの症状がよくなれば、この差は比較的容易に短期間で見ることができます(\*13)。

\*13



一方、病態を抑えていくdisease-modifying therapyあるいは根本治療と呼ばれるものは、この青いラインの進行をなるべく食いとめる、スローダウンするという治療になりますので、この両者の差を見るということは、この差自体が非常に小さいですし、時間がかかる。また、辻先生がおっしゃったように、患者数も被験者数も非常に多く必要になってくるといった問題があります。ですので、根本治療、こういった

治療法の臨床試験を行っていくためには、より鋭敏なエンドポイントが必要になります。また、ほうっておくと患者さんがどのように変化していくのか。その神経症状の自然歴というものをしっかりとあらかじめ把握しておく必要があるかと思えます。

では、このデザインの肝となりますエンドポイントなんですけれども、ではよいエンドポイントとは何か。これは我々もまだ全然答えを持っているわけではなくて、我々の経験から、こういったものがないのではなかないかと思っていることを少し挙げたいと思えます。

まず一つは、信頼性だと思えます。これは、客観的で、かつ再現性にすぐれていて、できればもう既に文献などでバリデートされているものが望ましいのではないかと思います。

次に、妥当性です。これは、症状や重症度をちゃんと反映しているかどうか。言いかえれば、それがADLやQOLになるべく直結するものであるということが要求されるかと思えます。

また、感度も重要でありまして、お薬の効果をちゃんと検出しやすいもの。それはどういうものかといいますと、薬によって変化が大きくて、かつ被験者間におけるばらつき、個体差というものがあるべく少ないというものが理想になるかと思えます。

また同時に、実施可能性も非常に大きなファクターでありまして、特に多施設で行う場合には、多施設でちゃんと本当にみんなが同じクオリティーではかれるかどうか。これは施設間あるいは検者間でバリデーションする必要があるかと思えます。

我々がやっておりますような神経変性疾患におけるエンドポイント、こういった治療効果判定の指標に何があるかと考えますと、画像検査や臨床検査、い

わゆるバイオマーカー的なもの、それから握力をはかるとか、6分間歩いてもらうといった機能測定をする、あるいは患者さんの症状をインタビューしてスコアをつけるといった方法があります。

いずれにしても、これが一番いいというものはないわけではなく、神経の機能をどのようにはかるかということが我々に課された大きな問題であります。

我々がよく使っておりますのは、機能スコアというものです(\*14)。

\*14

機能スコアの例	
言語: 4: 会話は正常 3: 会話障害が認められる 2: 繰り返し聞くの意味が分かる 1: 声以外の伝達手段と会話を併用 0: 実用的会話の喪失	着衣、身の回りの動作: 4: 正常に機能できる 3: 努力して(あるいは効率が悪いが)独りで完全にできる 2: 両手助け又は代わりの方法が必要 1: 身の回り動作に手助けが必要 0: 全面的に他人に依存
唾液分泌: 4: 正常 3: 口内の唾液はわずかだが、明らかに過剰(夜間はよだれがたれることがある) 2: 中等度に過剰な唾液 1: 顕著に過剰な唾液(よだれが垂れる) 0: 著しいよだれ	寝床での動作: 4: 正常 3: 寝分速く、ぎこちないが助けを必要としない 2: 独りで寝返り・寝具を置かれるが非常に苦勞する 1: 寝返りを始めることはできるが、独りで寝返りをうったり、寝具を置えることができない 0: 自分ではどうすることもできない
嚥下: 4: 正常な食事習慣 3: 初期の誤嚥障害 2: 食事の内容が変化 1: 補助的なチューブ栄養を必要とする 0: 全面的に非経口性又は腸管性栄養	歩行: 4: 正常 3: やや歩行が困難 2: 補助歩行 1: 歩行は不可能 0: 足を動かすことができない

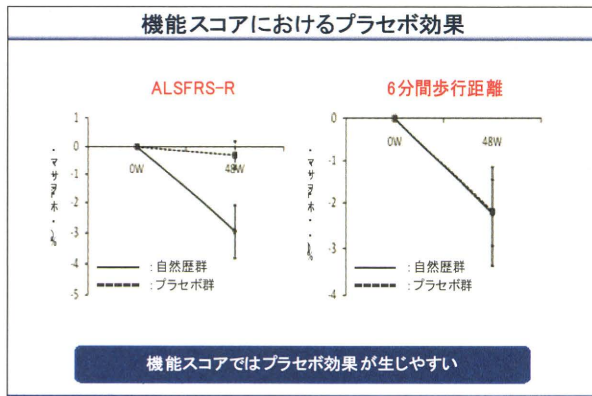
被験者の普段の運動機能を知ることができるが、検者・被験者の主観(思い込み)を排除することが難しい

例えば、運動機能を見るスコアですと、ここにはその代表例の一部をちょっと書いてありますけれども、言語とか、飲み込みとか、歩きといったいろいろな動作に関して患者さんにインタビューを行って、点数をつけていくという方法があります。こうしたスコアを使いますと、患者さんのふだんの運動機能を総合的にトータルとして知ることができるというメリットがありますけれども、その一方で検者あるいは被験者の主観、思い込みというものはどうしても排除しにくいという問題があります。

少し事例を挙げてみますと、こちらは我々が使っております運動機能のスコア、ALSFRS-Rというものなんですけれども、点線で示したのはJASMITTのプラセボ群での動きです(\*15)。JASMITTでのプラセボ群は、48週でALSFRS-Rの点

数が最初に比べまして0.2%ぐらいしか下がっておりません。ところが、この濃い線は自然歴群と書いてありますけれども、これは治験とは全く関係のないコホートで患者さんを前向きにフォローしていったときの結果であります。

\*15



患者さんの背景としてはほとんど同じです。しかし、この自然歴で見ますと、1年間で3%下がるという結果でありまして、恐らく真の変化というのはこの間にあるのではないかと思います。こういうスコアを使うときにはどうしてもプラセボ効果あるいは思い込みといったものが影響する可能性が高いと思われる。

一方、6分間歩行距離というのを見てみますと、この自然歴でもプラセボでもほとんど変わらないということがわかりました。より客観的なものを使えば、恐らくバイアスが排除できる可能性が高いと思われるわけなんですけれども、ではこのスコアはだめで、こちらのほうがいいのかといいますと、スコアにはスコアの強みがありまして、先ほども言ったように、運動機能を総体的にトータルとして見ることができます。この検査は、しよせん歩く距離を見ているだけということで、運動機能の一部を見るにすぎないとい

うことがありますので、こういったものをうまく使い分けていく、あるいは総合的に判断していくということが求められてくるのではないかと思います。

では、エンドポイントをどのように選択するかというのはなかなか回答の得られない問題ではあるのですけれども、前半のお話にもありましたように、バイオマーカー、それから我々が使っておりましたスコア、そしてイベントといったものがあるかと思います。バイオマーカーは、よりサロゲート、代用エンドポイントとしてのニュアンスの強いものですがけれども、例えばアルツハイマー病におけるアミロイドイメージングといった方法は、短期間で効果判定ができる可能性がありますし、分子病態を反映しているというメリットがありますけれども、その一方で、真の臨床効果との対応がまだ不明であったり、妥当性の検討がまだまだ必要であるという問題点があります。一方、スコアは、先ほどお話したように、主観が排除できなかったり、ばらつきがあるという問題点があります。また、イベントは、非常に確定した死亡であるとか、患者さんに車いすが必要になったといった時点を用いることによって、かなり主観を排除した、ばらつきの少ないものが得られると思いますけれども、特に我々の疾患、病気がゆっくりと進むような病気では、判定までに時間がかかるというデメリットもございまして、探索的で小規模な臨床試験と検証的臨床試験においてこういったものをうまく使い分けていく、あるいは場合によっては複合エンドポイントみたいなものを考えていくということもこれからは必要になってくるのではないかと思います。

きょうはデザイン、主にエンドポイントの話を中心にさせていただきましたけれども、医師が治験を計