

(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。

(1) 紙上発表

Yamada, Y; Jinzaki, M; Hasegawa, I; Shiomi, E; Sugiura, H; Abe, T; Sato, Y; Kuribayashi, S; Ogawa, K.:Fast Scanning Tomosynthesis for the Detection of Pulmonary Nodules: Diagnostic Performance Compared With Chest Radiography, Using Multidetector-Row Computed Tomography as the Reference. *Investigative Radiology*. 46(8):471-477, 2011.

Hayashi M., Takamatsu I., Kanno Y., Yoshida T., Abe T., Sato Y. (2012). A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. in press.

Yamada Y., Jinzaki M., Tanami Y., Shiomi E., Sugiura H., Abe T., Kuribayashi S. (2012). Model-based iterative reconstruction technique for ultra-low-dose CT of the lung: a pilot study. *Investigative Radiology*. in press.

Yamada Y., Okuda S., Kataoka M., Tanimoto A., Tamura Y., Abe T., Okamura T., Fukuda K., Satoh T. and Kuribayashi S. (2012). The prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circulation Journal*. in press.

Nakajima S., Uchida H., Suzuki T., Watanabe K., Hirano J., Yagihashi T., Takeuchi H., Abe T., Kashima H., Mimura M. (2011). Benefits of Switching Antidepressants Following Early Nonresponse in Acute-Phase Treatment of Depression: A Randomized Open-Label Trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, in press.

Saisho Y., Tanaka K., Abe T., Shimada A., Kawai T., Itoh H. (2012). Effect of obesity on declining beta cell function after diagnosis of type 2 diabetes. *Endocrine Journal*. in press.

Yamada Y., Jinzaki M., Tanimoto Y., Abe T., Kuribayashi S. (2012). Virtual monochromatic spectral imaging: the optimal monochromatic level to minimize the image noise and acquire the best contrast-to-noise ratio of hypo-vascular hepatic metastasis. *Investigative Radiology*. in press.

Saisho Y., Tanaka K., Abe T., Shimada A., Kawai T. and Itoh H. (2011). Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio reflects postprandial glucose excursion and relates to beta cell function in both type 1 and type 2 diabetes. *Diabetology International*,

146-153.

Kisu I., Banno K., Kobayashi Y., Ono A., Masuda K., Ueki A., Nomura H., Hirasawa A., Abe T., Kouyama K., Susumu N. and Aoki D. (2011). Narrow band imaging (NBI) hysteroscopy: A comparative study using randomized video images. *International Journal of Oncology* 39, 1057-1062.

Tanabe S., Yuki K., Ozeki N., Shiba D., Abe T., Kouyama K. and Tsubota K. (2011). The association between primary open-angle glaucoma and motor vehicle collisions. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 52, 4177-4188.

佐藤裕史：製薬医学における産学連携. *Clinical Research Professionals* 23(4) : 24-28, 2011.

佐藤裕史：大学における臨床研究支援組織について—Academic Research Organization の概念. *薬理と治療* 39 suppl. 2, S163-165, 2011.

福原俊一，佐藤裕史，川上浩司，井村裕夫：未来の医学と臨床研究. *最新医学* 66(10):122-133, 2011.

(2) 口頭発表

Abe T., Sato Y., Yamada Y., Ogawa K., Kuribayashi S. and Iwasaki M. : Study design and analysis by means of free-response ROC (FROC) data; an evaluation of clinical radiological data. *Joint Statistical Meetings* . July 2011, Miami, USA.

Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, Moriki T, Murata M. :Point-of-Care assessment after clopidogrel treatment predicts clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of 6 prospective studies. *23rd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 23-28 July, 2011, Kyoto.

Abe T., Sato Y., and Iwasaki M. : Analysis of binary correlated data with missingness. *Joint Meeting of the Korea-Japan Conference of Computational Statistics and 25th Symposium of Japanese Society of Computational Statistics*, November 11, 2011, Busan, South Korea.

Abe T. Introduction of collaborative work with physicians at Keio University School of Medicine: Analysis of clinical radiological free-response ROC (FROC) data. Sep 21st 2011, Seminar of University of Minnesota Division of biostatistics, USA.

Yuki K., Ono T., Hosoda S., Tanabe S., Ozeki N., Shimoyama M., Shiba D., Abe T., Kouyama K., Tsubota K. Postoperative flat anterior chamber incidence and effect on the long-term success of trabeculectomy. 第22回日本緑内障学会, 2011年9月23日, 秋田.

- 佐藤裕史：会長講演．日本の臨床研究の今日的課題—どこから手をつけ、どこに向かうか．
第2回日本製薬医学会年次大会，2011年5月13日，東京．
- 佐藤裕史：早期臨床試験の課題—Benchとbedsideはなぜ乖離するか—． 臨床研究セミナー講演． 国立循環器病研究センター，2011年7月6日，大阪．
- 佐藤裕史：臨床研究の運営と支援—課題と今後． みえ治験医療ネット第9回治験推進シンポジウム． 三重大学医学部，2011年12月9日，津．
- 佐藤裕史：臨床研究支援の人材登用—交流とOJTについて． シンポジウム・臨床試験支援組織の人材育成． 日本臨床試験研究会第3回学術集会総会，2012年2月24日，福岡．
- 佐藤裕史：臨床試験の運営と支援：日本の課題と今後． 慶應義塾大学シンポジウム：創薬/創医療機器—なぜ私は海外に活路を求めるのか・なぜ私は日本に活路を見いだすのか． 慶應義塾大学芝共立キャンパス2号館記念講堂，2012年3月22日，東京．
- 山口雄亮，阿部貴行，佐藤裕史，森木隆典，村田 満：VerifyNow® P2Y12 assay を用いたクロピドグレル服用患者の心血管イベント予測． 第58回日本臨床検査医学会，2011年11月17日，岡山．
- 宮川義隆，藤村欣吾，富山佳昭，倉田義之，岡本真一郎，桑名正隆，菊地佳代子，阿部貴行，佐藤裕史，村田満，金倉讓． 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ医師主導治験の研究計画． 第73回日本血液学会総会，2011年10月14日，名古屋．
- Yohei Numasawa, Shun Kohsaka, Hiroaki Miyata, Akio Kawamura, Shigetaka Noma, Yukihiro Momiyama, Susumu Nakagawa, Toshiyuki Takahashi, Yuji Sato, Keiichi Fukuda. Impact of TIMI Risk Score in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Report from the Japanese Real-World Multicenter PCI Registry. 第76回 日本循環器学会学術集会，2012年3月16日，福岡．

2. 参考資料

- (1) クリニカルリサーチセンター主催「臨床研究講習会」(2011年6月4日, 18日)
要項および配布資料
- (2) クリニカルリサーチセンター主催「研究者のための医学英語講座(上級・続編)」
(2011年7月2日) 要項
- (3) 第32回日本臨床薬理学会年会(2011年12月1日~3日, 浜松)における発
表演題(ポスター、縮刷)

参考資料 (1)

平成 23 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 > 2011 年 6 月 4 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 (東邦大学医学部衛生学教授)
	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 (東邦大学医学部衛生学教授)
	17:50-	【確認テスト】 第一日分	
< 第二日 > 2011 年 6 月 18 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

慶應義塾大学医学部 臨床研究講習会

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

2011年6月4日

- I. 日本の臨床研究の課題
- II. 臨床研究の種類と異同
- III. 臨床研究・治験の国際化と日本
- IV. 臨床研究の変貌と問題点

臨床研究に関する研修の受講

- 「臨床研究に関する倫理指針」で、臨床研究者の義務として規定(放射性同位元素取扱などと同等)
- 現在罰則はないが、早晚科研費申請などに影響
- 東大、九大では必須化し、未受講者は倫理審査で不可
- 慶應の現状
 - 臨床研究の倫理申請時、受講歴の有無の明記を求めている
 - 受講証発行
- 「どのような研修の受講か」は規定なし
→e-learning も可

Lancet 発表6年後の論文掲載取り消し

Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial(Lancet 2003; 361: 117-124)

The Lancet, 374, 9697, 1226, 10 October 2009

The Editors of The Lancet

The investigation committee questioned the lead author, and examined the original medical records of his patients. They concluded that contrary to statements in the paper, the trial had not been approved by the ethics committee of Gen Gen-Do Kimitsu Hospital. Also, contrary to the statement on patients' consent, Dr Nakao reposted that he had received verbal consent from patients shortly after the start of the study and written consent only during the study. The involvement of a statistician could not be verified. The committee concluded that the trial was not a double-blind study, because Dr Nakao knew the treatment allocation. In the attempt to assess the validity of the data, a sample of medical records was compared with the data provided by Dr Nakao. The committee concluded that it was unable to prove the authenticity of the data. The conclusions of this thorough investigation mean that the paper must be retracted from the published record.

Should research be required for clinical trainees?

- Science-based profession
- Rapid advance requires evaluation
- Ability to assess research projects
- Need for clinic-research interface
 - > Clinical practice calls for research questions
 - > Clinicians need to be able to talk to researchers
 - > Clinically-informed research crucial, but not often found
- Small, modest research experience recommended

Prof Eric Taylor, King's College London

I. 日本の臨床研究の課題

要約

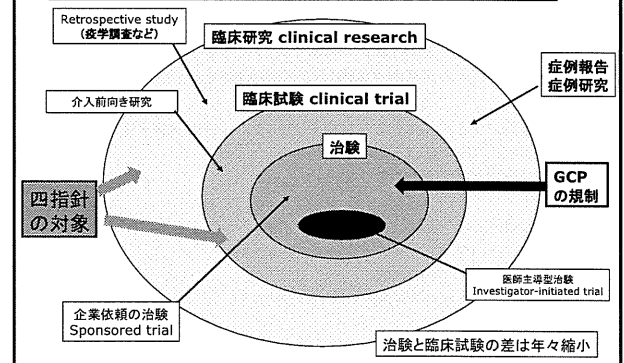
- 日本の医学研究は、明治以来「基礎偏重」
- 「治験／臨床研究は質に難あり」という通念
 - 医業分野のsectionalism ⇔ 医学部における臨床研究軽視
 - 最後まで残った護送船団方式→旧弊な商習慣の温存
- 往年の「診療報酬の78%は非課税」のultra C (武見・池田)
 - 医歯業の20年間余の黄金時代
 - しかしその前は暗黒時代があった
- Post武見時代
 - 診療報酬：据置→引き下げ、医師数抑制
- Paternalismの衰微⇔自己決定権の未確立
 - Medical literacy不足+他責的心性+consumerism
 - ➔ 事故、訴訟、医療従事者の意気阻喪demoralisation

II. 臨床研究の種類と異同

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: registration trial for new drug application
 - 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

臨床研究と治験の関係

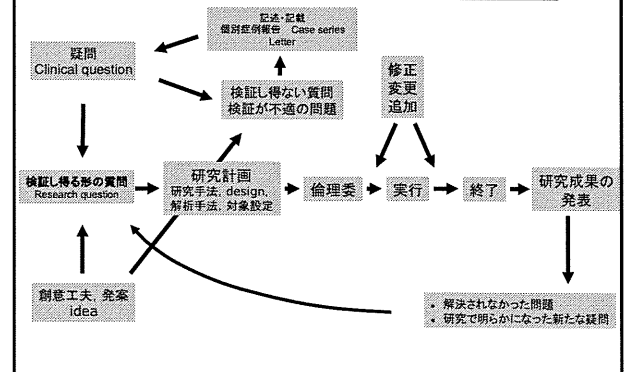


臨床研究と関連する規範

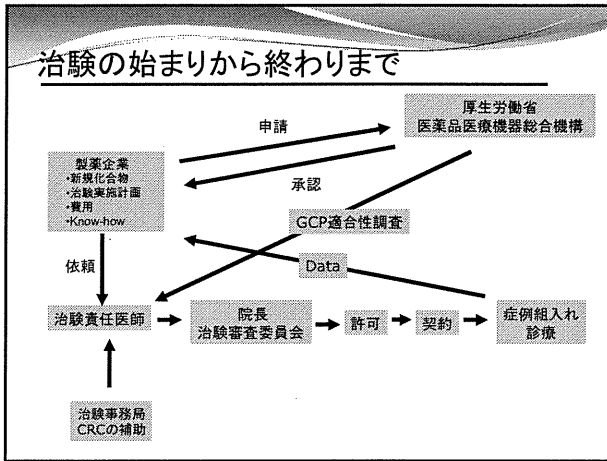
	法	行政指針
治験 (企業主体) (医師主導型)	<ul style="list-style-type: none"> ●薬事法(14, 80, 82条) ●薬事法施行令 ●医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令28号) 	
臨床研究	なし	四指針 <ul style="list-style-type: none"> ●臨床研究に関する倫理指針 ●疫学研究指針 ●ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 ●ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針

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

臨床研究の始まりから終わりまで



● 解決されなかった問題
● 研究で明らかになった新たな疑問

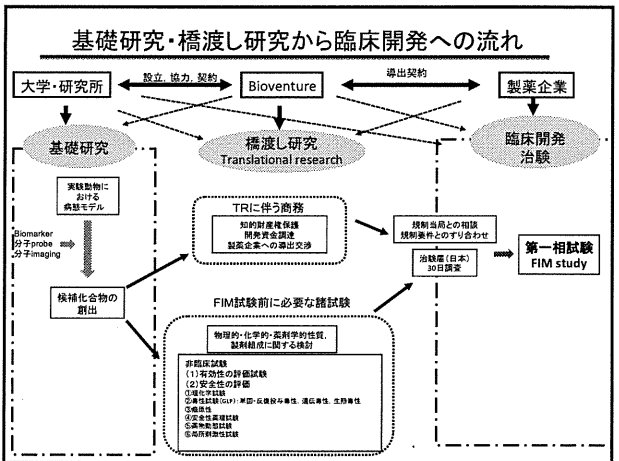


- ### 臨床研究全体に共通する困難
- 方法論: 教育, 研修, 指導, 補助が不十分
 - 意識づけ: 基礎研究と比較した場合の, 臨床研究の科学性に対する懐疑
 - 動機づけ: incentiveの少なさ
 - > Financial
 - > Promotional
 - > Academic
 - > Vocational
 - 日常臨床の多忙
 - 設備, 施設, 資金の上の困難

- ### 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

- ### 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)

- ### なぜ治験は不可欠か
- 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, GCP下の治験で安全性・有効性が検証されない限り, 健康保険下の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)
- 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, 腺外分泌を促進する)
 - 中枢神経系にも広く分布
 - 前頭葉でdopamine代謝を抑制 → 統合失調症治療薬として期待
 - 類似物質ceruletide: 日本の予備的臨床試験で難治例に劇的に奏効 → 世界的反響
 - > Placebo対照二重盲検試験(1986)で有効性が承せなかった
 - > 避発性dyskinesialに対する有効性がplacebo対照二重盲検試験で検証された(1989)もの, この薬効の薬理学的説明ができなかった
- 医薬品として開発を断念



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、試験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試験を補い、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

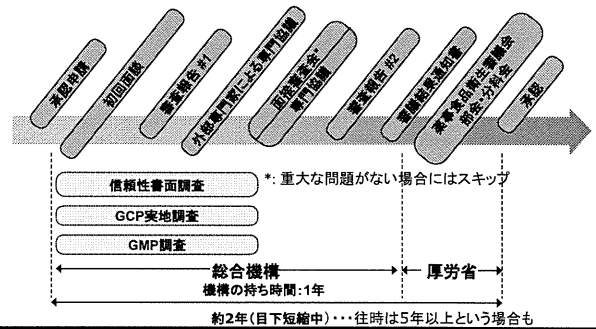
ICH 有効性のguideline 12種

- 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

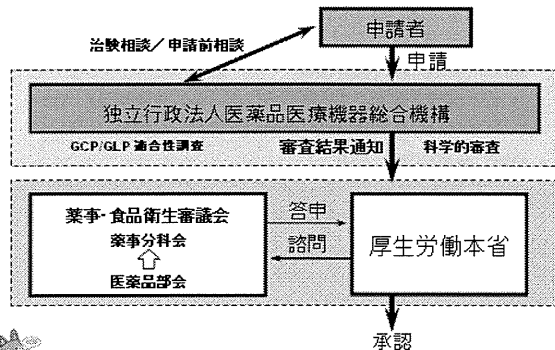
ICH-E8による臨床試験の分類(目的別)

試験の種類	試験の目的	試験の例
臨床薬理試験	・ 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	・ 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	・ 目標効能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, 方法論の検索を得ること	・ 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と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	・ 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	・ 有効性確立のための適切で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/罹患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	・ 一般的な患者又は特殊な患者集団及び(又は)環境におけるリスク-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	・ 有効性比較試験 ・ 死亡率/罹患率をエンドポイントにする試験 ・ 追加的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

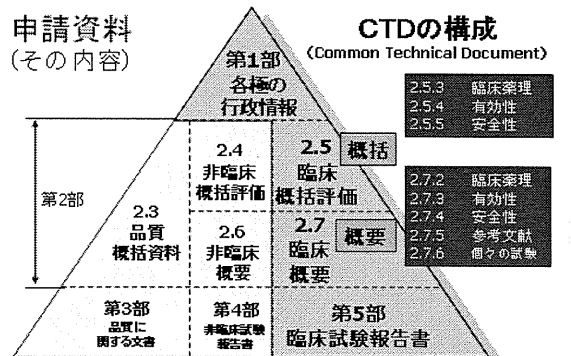
新薬の審査過程: 治験が済んでから



新薬の承認審査フロー (2004年4月以降)



申請資料 (その内容)



2001年7月: CTDによる申請受付開始(日本EUS各で同時スタート)
 2003年7月: 日本とEUでCTD申請着発化

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けるか
- 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

Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice?

Zimmerman M et al. : Am J Psychiat 159: 469-73, 2002

All depressed Pt (N=346)



- 1/6 of the 346 depressed pts would have been excluded from a trial because they had a bipolar or psychotic subtype of depression
- The presence of a comorbid anxiety or substance use disorder, insufficient severity of depressive Sx, or current suicidal ideation would have excluded 86.0% (N=252) of the remaining 293 pts
- Only 29 out of 346 Pts eligible for the trial: Subjects in trials represent a minority of pts treated for depression in routine clinical practice
- Antidepressant trials tend to evaluate a subset of depressed individuals with a specific clinical profile.

治験依頼者側からみた治験の問題点

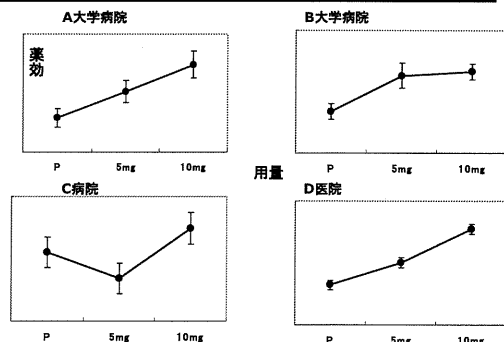
- 時間がかかる
 - IRB承認～First Patient In(第一症例組入れ)までの期間の比較
 - 国内優良施設: 45 日
 - アジア諸国平均: 50～60日
 - 治験の依頼～First Patient In(第一症例組入れ)までの期間:
 - 国内優良施設ならびにアジア諸国: 約 80日
 - 症例組入れが遅い
 - 一ヶ月あたりの組入れ症例数
 - 日本: 6.5
 - 台湾: 16.0
 - 韓国: 21.0
- 費用がかかる: アジア諸国の3.3～5.6倍, ラテンアメリカ・EUの4～5倍
- Know-howが乏しい: 治験と一般臨床研究の区別, 研究開発部門と営業の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

Low enrollment in Japan

Cancer Pt eligibility for clinical trials	
UK	7~12*%
Germany	4%
Japan	0.1%

Prof. Sakamoto, Nagoya Univ., 2009
*Kate Law, Cancer Research UK, 2010

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いい・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

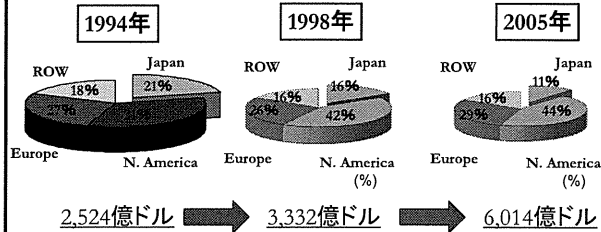
III. 臨床研究(含・治験)の国際化と日本

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
- 治験の複雑化, 高額化, 国際化...運営形態の変化
- 「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

世界の医薬品市場規模と地域別占有率

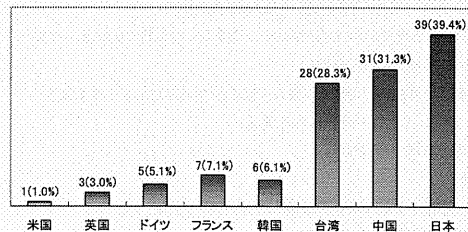


- 世界市場は急速に拡大
- 米, EUは伸び, 日本はどんどん縮小

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	リスパダール	1994	1996	2
	olanzapine	ジプレキサ	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	レモロン/リアフレックス	1996	2009	13

(諸川, 臨床精神薬理, 2006を改変)

日本におけるdrug lagの実態

- ① 製薬企業が新薬の臨床開発に日本国内で着手する時期と、海外で着手する時期の差
- ② 開発開始~製薬企業が治験を終了し製造販売承認申請を行うまでの時間(申請lag)
- ③ 申請後, 規制当局が審査し承認するまでの時間(承認lag)

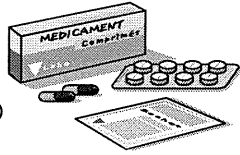
- 日本のdrug lagの最大の要因: 開発着手時期の遅れ
- 治験や審査の遅れ: 従来喧伝されてきたよりも小さい
- 疾患領域について: 日本でdrug lagの一番著しいのは中枢神経疾患(ことにてんかん)

辻香織. 薬理と治療37(6):457-495,2009

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: 26000円
- 米国: 19000円
- 英国: 17000円

→RCT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、「プロパー」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: 彌縫策
 - 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

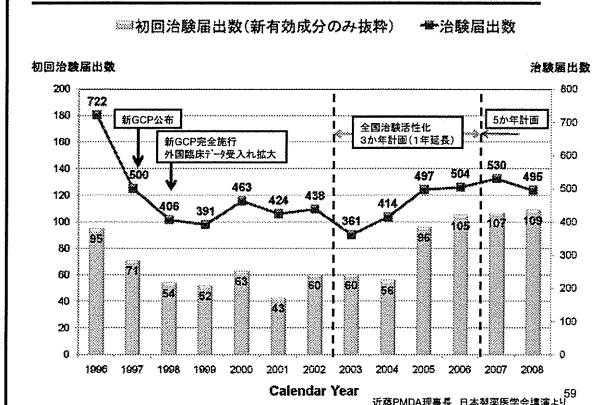
なぜ国際共同治験が重要なのか

- 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

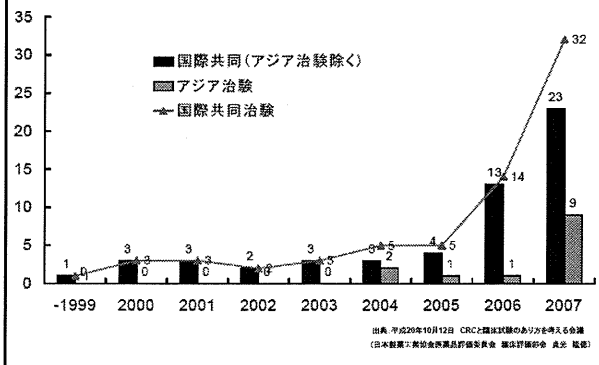
被験者募集中の国際共同治験protocol数、各国の治験参加割合 (NTI data as of Aug. '06, 15-06EJ)

順位	実施国	実施 Protocol数	国が参加される割合
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

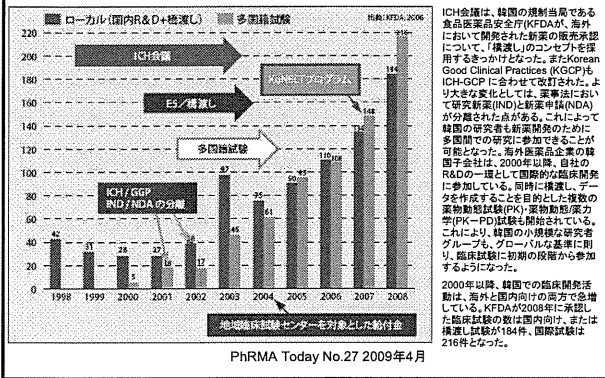
治験計画届出数の推移



国際共同治験の実施状況



韓国における臨床試験環境の最新状況

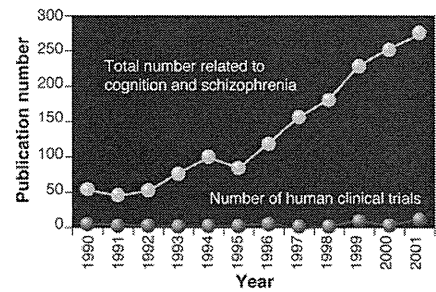


今後の課題

- 現在の医療体制の中で、医師が臨床研究・試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・試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が必須か(どこまで日本で試験は施行可能か)？

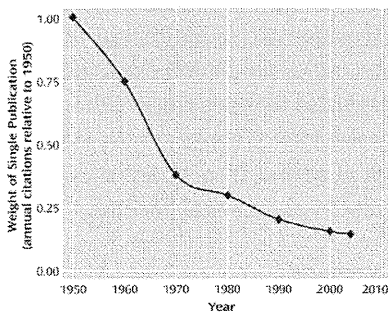
IV. 臨床試験の変貌と問題点

From bench to bed: translational bottleneck



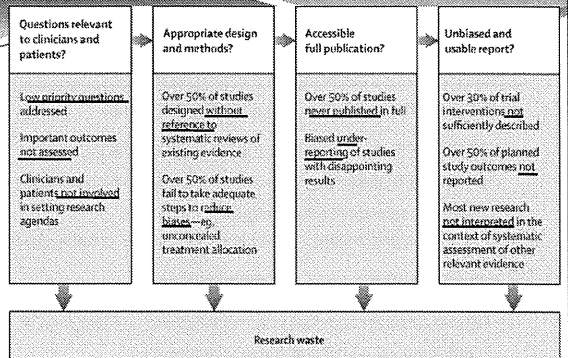
Hyman SE: What are the Right Targets for Psychopharmacology? Science 229: 350, 2003

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

壮大な研究の無駄？



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

Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting
Clarke M et al.: Lancet 376:20 - 21, 2010

	1997 (n=26)	2001 (n=33)	2005 (n=18)	2009 (n=29)
First trial addressing the question	1	3	3	5
Contained an updated systematic review integrating the new results	2	0	0	1
Discussed a previous review but did not attempt to integrate their results	4	3	5	10
No apparent systematic attempt to set the results in the context of other trials	19	27	10	13

Classification of Discussion sections in reports of randomised controlled trials published in the month of May in 1997, 2001, 2005, and 2009 in five general medical journals

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-analyses, 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

Cartwright N: A philosopher's view of the long road from RCTs to effectiveness. Lancet 377:1400 - 1401, 2011

For evidence-based practice and policy, randomised controlled trials (RCTs) are the current gold standard. But exactly why? ...

The first big question to be clear about is "what's so good about RCTs?" ...

...an RCT supports only an "it-works-somewhere" claim. How can we put hard-won RCT results to use for predicting "it will work for us"?

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
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

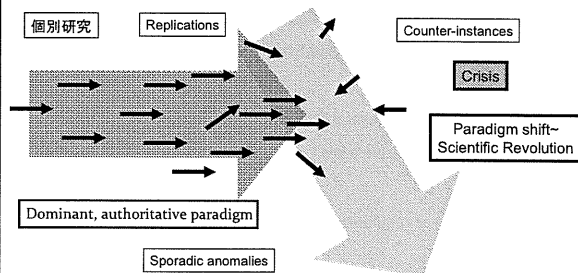
EBM is not "cookbook" medicine. External clinical evidence can inform, but can never replace, individual clinical expertise, and it is this expertise that decides whether the external evidence applies to the individual patient at all and, if so, how it should be integrated into a clinical decision.

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EBM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？

Paradigm shift & Scientific revolution (Kuhn)



'In both political and scientific development the sense of malfunction that can lead to crisis is prerequisite to revolution.'

Kuhn TS: The Structure of Scientific Revolution, 2nd ed., U of Chicago Press, 1962.

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

(Bernios GE: The review paper in psychiatry. In: Freeman C, Tyrer P(eds): Research Methods in Psychiatry, 2nd ed., Gaskell,1992)

Comparative-effectiveness research

- 新規治療法間, 新旧治療法間の比較研究
 - 評価項目は有効性, 安全性のみでなく利便性, 対費用効果, 従来治療との compatibilityなどさまざま
 - 臨床診療上最も切実なresearch questionである
- Registration/commercial trialではとりあげにくい
 - 知財, 優先順位, 商務の理由
 - Market failure(市場経済では取り上げられず, 取りこぼされるresearch question)
- まさにacademiaで取り上げるべき倫理的・学問的課題

Martin DF et al. Identifying and Eliminating the Roadblocks to Comparative-Effectiveness Research. New Eng J Med 363:105-107, 2010

The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines

(Stevens AJ et al., NEJM 364,2011)

- During the past 40 years, 153 new FDA-approved drugs, vaccines, or new indications for existing drugs were discovered through research in public-sector research institutions
- More than half of these drugs have been used in the treatment or prevention of cancer or infectious diseases
- PSRI-discovered drugs are expected to have a disproportionately large therapeutic effect
 - ← Important limitation of commercial clinical research

Cancer Clinical Trials — A Chronic but Curable Crisis

Young. N Engl J Med 2010; 363:306-309

- NCI's clinical trials program: the largest network in the country
 - 10 cooperative groups, 3100 institutions, 14,000 investigators
 - More than 25,000 patients enrolled each year
 - The program: bloated, cumbersome, inefficient, slow-paced, overmanaged, and expensive
 - About 3 yrs from concept to protocol approval
 - Trials remain uncompleted because of poor enrollment, lack of interest, excessive administrative burdens, and inadequate funding
 - Abandoned trials(Failure to complete 40% of the trials)
 - a waste of resources; unethical(subject pts to risks without producing definitive results)
 - Currently costs \$145 million per year

Prof J. Lederman, Medical Oncology, UCL, UK
International Symposium: Clinical trials in a globalised society, 25 May 2010, Tokyo

• **Increasing stringent & different national regulations**

- Pharmacovigilance
- Complex & differing legal systems
- Prohibitively expensive trials

• **Solution**

- Simplification of regulation for academic (non-commercial) clinical studies
- Risk-based approach, as opposed to risk-averse approach
- National investment in infrastructure

臨床研究の資金をどうするか

- 国際水準の大規模臨床試験は極めて高額である
- 公的助成・・・厚労省科研費
 - 臨床試験が高価であることは研究開発振興課は理解
- 症例単価 10万～300万
- 企業の委託臨床研究
 - 委託契約による実費納入(覚書, 見積, 実績)
 - 旧弊な「奨学寄付金」による小規模臨床試験??

臨床試験の原理的問題: 要約

- 方法論的制約・・・RCT
- 結果の普遍性の過大評価
- 増大する一方のplacebo反応: placebo対照試験の意義がゆらぐ
- 巨大化・複雑化・・・費用, 運営が非現実的に
- 試験の実態が臨床の現実からますます乖離
- お門違いの問題設定 barking up a wrong tree
- 低下する一方の「成功率」⇔基礎のseedsが店晒しに

Japanese operational/data quality

	US	EU	Japan
N of sites	100	150	45
Enrolled Pts	1000/30months	700/ 25 months	50/ 15 months
Enrollment efficiency(Pt/Mo/site)	0.33	0.19	0.07
Screening failure rate(%)	50	30	15
Missed enrollment due to slow operation at sites	400	200	0
Rigorousness of central screening	+	++	+++
Protocol violation	+++	++	+
Data variability	+++	++	+

Swift, inexpensive conduct vs. High-quality data

参考文献

- Gallin J(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.
- 砂原成一: 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 unveils 5-yr plan to boost clinical research. Lancet 389:1333, 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: 489-73, 2002.
- 八木剛平: 抗精神病薬開発の臨床的難問題—批的考察. 日本神経精神薬理学雑誌 16:299, 1996.
- 廣谷運人: 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. 1/3. 研究社出版, 1999~2004.
- ICR臨床研究入門 <http://www.icrweb.jp/icrz/>
- 日本製薬医学会 HP:e-learning <http://jaahmed.jp/>
- Rawlins M: De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Lancet 372, 2152-61, 2008

ICR 臨床研究入門中級編 syllabus

抗体医薬品等のバイオ医薬品が生まれるまでの道筋	荒戸照世
規制当局から研究者・臨床医の先生方に知っていただきたいこと	手島向駿
メタアナリシスの方法と実践	大野泰雄
ICH-M3 (前臨床試験から臨床試験に入れるタイミング)について	山本精一郎
がんの臨床研究論文を読むのに必要な統計学	森田智規
Health-Related Quality of Life(HRQOL)の評価	吉村健一
多変量解析 II 予測を目的とする解析	吉村健一
多変量解析 I 因果推論のための交絡調整	吉村健一
臨床研究に関する倫理について	佐藤健洋
臨床研究に関する倫理指針の解説	藤原康弘
疫学研究に関する倫理指針の解説	祖父江友孝
Issues in the Design of Phase I & II Trials for Molecularly Targeted Drugs	Richard Simon
Issues in the Design of Phase I & II Trials for Molecularly Targeted Drugs (質疑応答)	Richard Simon
Pitfalls in the development and validation of prognostic and predictive classifiers	Richard Simon
Use of Biomarkers in Clinical Trial Design	Richard Simon
論文の書き方	黒川俊典
プロトコル作成	福田治彦
観察研究のデザイン—コホート研究とケースコントロール研究、効果の指標—	吉村健一
生存時間解析	吉村健一
個別化治療時代の臨床研究デザイン—予測因子と予測因子—	山本精一郎
氷間祐輔著 保険局の理髪師	山本精一郎



【臨床疫学Ⅰ】
臨床疫学研究の解釈に必要な知識

東邦大学 衛生学
西脇祐司

1

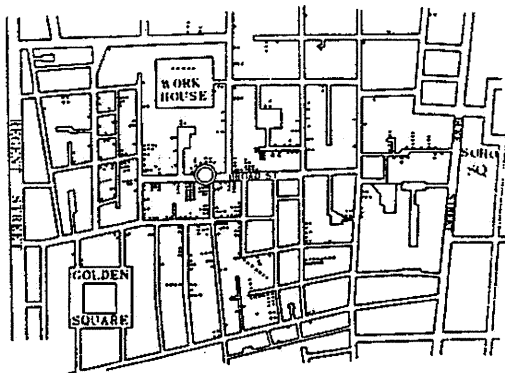


・語源:ギリシア語
epi = upon(上に)
demos = people(人々)
logia = science(学)

- ・人々の上に関わりつある現象の法則性を追及する学問
- ・観察が基本
- ・「ある人口集団における健康状態・事象の分布とその決定要因の研究, および健康問題をコントロールするためのこの研究の適用」

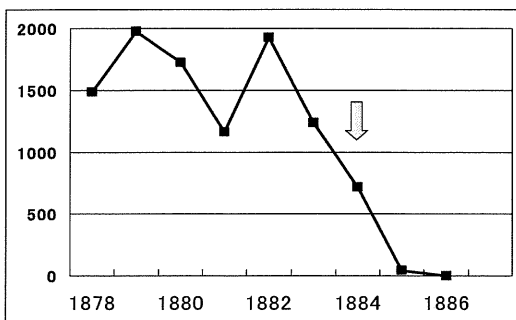
(JM Last ed, A dictionary of epidemiology)

2

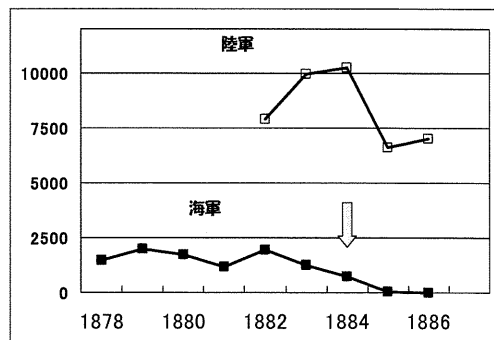


- ・脚気の原因として細菌説・青魚中毒説が提唱されていた頃、脚気は食餌起因による疾患であることを示した。
- ・軍艦「筑波」の航海実験
「病者一人もなし、安心あれ」
- ・ビタミンB1の欠乏

4



5



6