



日韓両国における臨床試験制度の検証

九州大学病院呼吸器科 講師

高山 浩一

まず最初に、本研究に助成をいただいたこと、それからこのような研究発表の機会を与えていただきましたことに対して、ファイザーヘルスリサーチ振興財団に深く感謝いたします。

【スライド-1, 2】

我々は、九州大学、九州癌センターを中心に、九州で肺癌の臨床研究を行うグループを結成しております。今までかなり長いこと自主研究として臨床試験をやってきました。ただ、日本だけでやっていく研究というものには、だんだん限界も感じてきておまして、その一つは、皆さんご存じかもしれませんが、イレッサという新しい肺癌の薬が出てきて、これがアジア人には非常によく効くのです。ところが肺炎といったような重篤な合併症が、これもアジア人、特に日本人に多いということで、欧米とアジア人との間でかなり効果とか毒性の異なる薬剤が出てきている。それから、従来の抗がん剤に関しても、同じプロトコルを使ってアメリカと日本でやった臨床試験があるのですが、その結果をみると、やはりある種の毒性は日本人に強く、ある種の毒性はアメリカの方が強いということで、同じ薬を使ってもやはり人種差があるのだということが明らかになってきたわけです。そういうことを考えると、やはりアジア人に適した治療法の確立というものはアジアの中できちんと実施していくべきであり、従来のように欧米で確立されたものを、日本でただそれを追いかけていくというだけではダメなのではないかというようなことが、背景として一つあります。

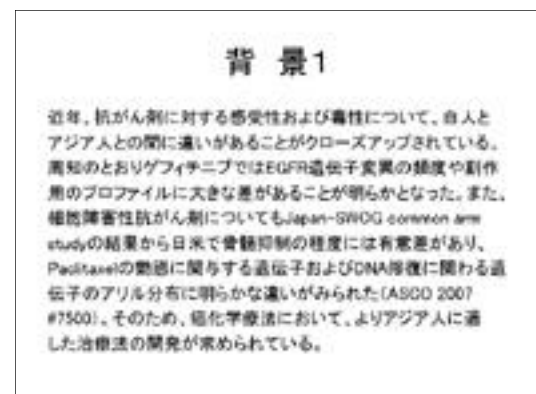
【スライド-3】

次は立地のことなのですが、福岡市はこうに九州の一番北にあり、九州大学それから九州癌センターが位置

スライド-1



スライド-2



しているところなのですが、歴史的にも地理的にもアジア諸国とは非常に近い位置にあります。例えば韓国の釜山であれば飛行機で30分、ソウルまで1時間、上海まで1時間半、北京も1時間半ということで、単純に時間だけ考えると福岡から東京に行くよりもみんな近いところにあります。もちろんアジア諸国に広がると時間はもう少しかかってきますけれども、中国、韓国の主要都市には非常に近いところにあります。その点、こういう共同研究をやる上で福岡市は、日本側の拠点都市としては非常に向いているということがあります。

スライド-3



【スライド-4】

3つ目として、先ほどちょっとお話ししましたけれども、日本側では我々は Lung Oncology Group In Kyushu という、九州大学呼吸器科の教授を代表に臨床試験グループを作っております。一つ前身のグループというものがあつたのですけれども、それに外科の施設が加わって、新たにこういうグループを形成して、ちょうど3年ぐらいになるところです。九州山口地区の大体85施設ぐらいをネットワークしております、ほぼ主だった癌治療施設は入っています。

それから韓国の方にも KASLC という臨床試験のグループがありまして、これは韓国の南半分ぐらいをカバーしているグループです。この KASLC の方から最初はアプローチがあつて、「一緒に何か臨床試験ができないか」という話があつたわけです。

【スライド-5】

韓国側のコア施設は殆どユニバーシティーホスピタルですけれども、8つの主だった施設がありまして、位置的にはどちらかというと南側に偏っているのですが、このような形で分布しております。韓国は肺癌の患者さんもユニバーシティーホスピタルにほぼ集約されている感じです。施設数としては九州のグループよりかなり少ないのですけれども、患者さんの集約度は非常に高いものがあります。

スライド-4



スライド-5



【スライド-6】

目的と方法です。

2つの臨床試験のグループで共同して、これから臨床試験をやりたい。ただ、その前段階として、本当にやっていけるかどうか、或いは出てきた結果に大きな質の違いはないかどうかということを確認しておく必要がある。それがまず今回の一つの目的であったわけです。我々がまず最初に始めていたプロトコルに KASLC が参加するというような形で話が進み出しましたので、では、同じプロトコルをまずやってみて、相互に何が違うか、何を交換しあえるか、そういうのをまず見てみましょう、それがうまくいったら次の段階で1つのグループとしてやっていきませんかということで、相互の交流を開始したわけです。

スライド-6

目的と方法

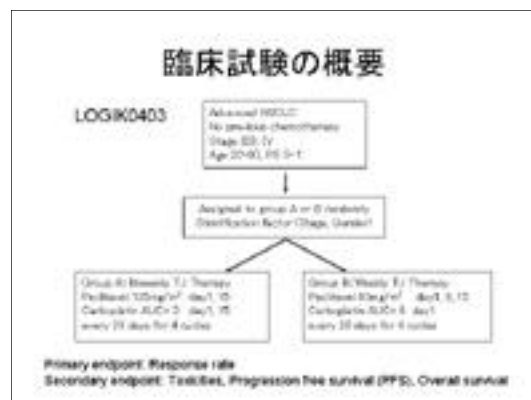
目的：将来的にLOGIK-KASLCの両グループによる日韓共同臨床試験の実施が大きな目標であるが、その前段階として現時点での両国における臨床試験制度や運営の実態についての相違点を明らかにすること。

方法：両国で独立して同一プロトコルを実施し、定期的な相互交流による討議および観察。

【スライド-7】

使ったプロトコルというのは進行期の肺癌患者さんに対するランダム化比較試験で、一つは隔週で Carboplatin と Paclitaxel の投与、もう一つはウィークリーで Carboplatin と Paclitaxel を投与する、この2群の比較試験をやっていたわけです。これと同じものを韓国でもやってみませんかということで、それぞれ独立してではありますけれども、一緒に始めたということです。

スライド-7



スライド-8

相互交流の経過

2004年	10月	第1回会合(福岡): 試験概要の説明
2005年	2月	第2回会合(ブサン): KASLC会合
	5月	第3回会合(ブサン): 進捗状況説明
	7月	第4回会合(福岡): LOGIK会合
	12月	第5回会合(ブサン): KASLC会合
2006年	3月	第6回会合(光州): 全南大学視察
	4月	第7回会合(福岡): 九大視察、LOGIK会合
	9月	第8回会合(ブサン): KASLC会合
2007年	6月	第9回会合(ブサン): KASLC会合
	12月	第10回会合予定(ブリスベン): APBR

【スライド-8】

相互交流の経過はこのような形で、最初、2004年10月に1回目の会合で、我々がやっている試験の概要の説明をやりまして、その後定期的に順次会合をやっています。2005年の秋からこの1年間は、お陰様でファイザーヘルスリサーチ振興財団からの助成によって、かなり有意義な会合を持てたと思っております。

【スライド-9】

症例の集積なのですけれども、我々の方がもちろん先に始めていたので、2005年の2月ぐらいから、最初の症例登録がありまして、今年の5月ぐらいに終了しております。

す。韓国側は、まずプロトコルの説明をして、それから IRB の審査等ありましたので、1年遅れぐらいで始まりました。全体の規模が半分であったということもあるので、こちらも、今年の9月に一応目標症例数に達しまして、両国とも予定していた臨床試験を最後まで完遂することができたわけです。

【スライド-10】

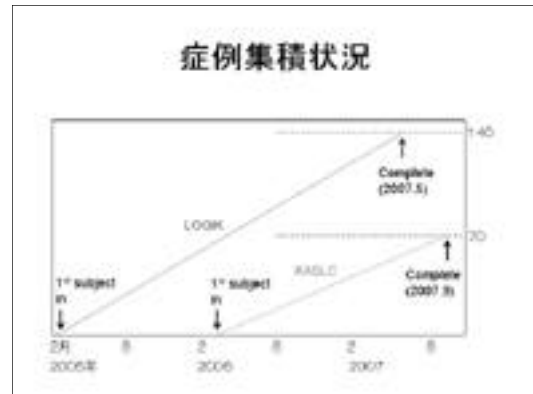
この臨床試験も、相互に交流を図りながら、それぞれで実施して、何がどういふふうになるかということを経験のテーマとして、少なくともスライドに示すことぐらいは比較をしてきたわけです。

【スライド-11】

まず最初に問題だったのは、というか、我々の認識が甘くて大変だったのが、プロトコル作成における問題です。これはやはり医療制度そのものが違いますので、単純に日本でやっているプロトコルを「はい、どうぞ」といって向こうですぐ出来るというわけではありません。一つはやはりこういう分割投与というのは、基本的な標準療法と呼ばれるものに比べると総量としての投与量は増えてしまいますから、いわゆる査定の問題が出てくる。その査定される部分の reimbursement をどうするか、それはもうそれぞれの国によって違う。

それから Carboplatin というお薬に関しては、このプロトコルを最初に作ったときは韓国側はまだ年齢制限が設けてありまして、ある年齢から上には使えないというようなことがあって、それも含めてエントリーの条件を変えたりせざるを得なかったというようなことがあります。現在は年齢制限は撤廃されているようですけれども、そのように両国によって医療保険の制度そのものが違いますから、その違いというものをよく考えた上で、やはりプロトコルを相互に話し合いながら作らなければいけないというようなことがあります。

スライド-9



スライド-10

比較検討した項目

・ 臨床試験プロトコルの作成	・ 試験の実施
・ プロトコルの配布	・ 治験事業への対応
・ 症例のフォロー	・ 治療法の決定
・ 試験内容の説明と同意取得	・ 症例報告書の作成
・ 症例の登録	・ データの解析

スライド-11

プロトコル作成における問題

医療保険制度の相違により、抗がん剤の費用に対する Reimbursement limit や適格基準が両国で若干異なるため、適格基準の設定や投与量について討議が必要であった。実際に分割投与における Paclitaxel の総投与量は日韓とも標準療法における用量を超過している。また、Carboplatin についてもプロトコル作成時点では韓国側では年齢制限が設けてあり、適格基準の調整が必要であった(現在は制限なく使用できる)。

【スライド-12】

それから、試験を運営していく上での違いというのは、実際にはそう大きな違いはなかったのですが、やはり韓国側が非常に優れているのは、IT システムが普及しておりますので、登録に関しても Web サイトで登録するのが、韓国側は一般的だということです。それから CRF の作成に関しても、韓国側は e-CRF システムです。日本側はまだ、FAX による登録だとか紙ベースでの報告書というのを使っているのですが、韓国側からダミーの ID とパスワードを発行してもらいまして、こちらから登録できるかどうかということも順次やっていたのですが、それは問題なくいけそうな感じがします。ただ一方で、データクリーニングのこととか、あるいは効果の判定を施設外校閲をやってきちんと担保しているかどうか、そういうことに関しては日本側の方が優れておりまして、韓国側の方はもうちょっとその点についての改善が必要かなというように感じました。もちろん色々なところが違うのですが、相互に補完しあえるようなことが多いように思いました。

スライド-12

	LOG表	FAX表
プロトコルデザイン	公開	非公開
内容の検証	プロトコル委員	医師/薬剤師
プロトコルの翻訳	医師/薬剤師	医師/薬剤師
意向登録の申し込み	意向登録センター	意向登録センター
プロトコルの配布	Webダウンロード	メールダウンロード
CRF	文書による配布	文書による配布
意向登録	FAXによる登録	ウェブサイトで登録
CRFの作成	紙ベースの報告書	e-CRFシステム
データ管理	データセンターで管理	施設外委託で管理
データ解析	データセンターで解析	施設外委託で解析
効果判定	定期的二施設外校閲	医師/薬剤師

【スライド-13】

まとめです。

日韓両国の自主研究グループによって同一プロトコルによる臨床試験を独立して実施することが実際に可能でありました。プロトコル作成の段階から両国の委員による討議を行うことで、保険制度にもう少し適したプロトコルの作成は可能である。それから韓国側の症例登録センターへの日本側からの登録、あるいは e-CRF システムの共有というのは、今の段階でも十分に可能であると考えられました。相互交流による視察あるいは施設外校閲によって、試験それから研究グループの質的向上を図る必要が今後は出てくるであろう。データクリーニング、それから統計解析等のデータセンター機能というのは、まだまだ両グループとも不十分でありますので、今後相互に補完して強化していく必要があるだろう、というようなことがわかったわけです。

スライド-13

<ul style="list-style-type: none"> 日韓両国の自主研究グループにより同一プロトコルによる臨床試験を独立して実施することが可能であった。 プロトコル作成の段階から両国の委員による討議を行うことで、両国の保険制度に適したプロトコルの作成が可能であった。 韓国側の症例登録センター(ウェブサイト)への日本側からの登録およびe-CRFシステムの共有は可能であった。 相互交流による視察、施設外校閲により試験および研究グループの質的向上をはかる必要があると考えられた。 データクリーニングや統計解析等のデータセンター機能は両グループとも今後強化する必要があると考えられた。

【スライド-14】

今後の展望ですが、日韓両国の臨床試験グループが相互交流を密に行うことで、共同の臨床試験グループを形成することは十分に可能であると考えました。臨床

試験における両グループのこれまでのノウハウそれから技術は、実は補完的な部分が多いので、これを合わせていく利点は非常に大きく、今回の研究の成果を基に、次は1つのグループとして臨床試験を実施したいと考えておりますし、この枠組みをできればもっと他のアジア諸国にも広げていけるような形に向けていきたいと思っております。

スライド-14

今後の展望

日韓両国の臨床試験グループが相互交流を行うことにより、共同研究グループを形成することは十分に可能であると考えられた。臨床試験における両グループの知識、技術を合わせることの利点は大きく、本研究の成果を基に今後は日韓共同試験の実施に向けてさらに検討をすすめる予定である。

質疑応答

会場： 大変素晴らしいと思うのですが、言葉の問題を教えて欲しいと思います。これは実際には全部英語でおやりになっているのかどうなのかという話と、それから CRF については、多分日本では英語での CRF は認められていないのではないかなと思うのですが、そうするともし将来共同で色々なことをやっていった時の言葉の問題というのは結構深刻ではないかなという感じがしています。そのへんはいかがでしょうか？

高山： 最初はもちろん韓国側のグループの登録システム、それから e-CRF システムは全部ハングル文字で、我々には全く理解出来ませんでした。しかしこういうふうにも共同でやっていくということを前提にイングリッシュバージョンも作ってもらいたいということで、韓国側がイングリッシュバージョンを作りました。もちろん本登録ではなく仮の登録で、うまくやってくれるかどうかということ調べたところ、イングリッシュバージョンで問題なくいけることが確認できました。但し、それをそのまま日本側でもやっていくのはちょっと問題がある。どうしても1つは言葉の問題というのがあるのと、先生が言われるように「英語で」というのはまだ難しいので、日本側では日本語のものを作らないといけない。ただそういう大元の部分があると、その言葉を換えるというのは割とスムーズにいけるということが、今回手応えとしてわかりました。

座長： 両国で GCP も違いますね。それから、最後におっしゃったのは、将来的に共同というか、被験者がそれぞれの国の被験者であり、それをひとつのプロトコルで、というお話ですよね。となるとやはり国際的な IRB を作らざるを得ないのですが、そういったことに関しての展望はいかがでしょうか？

高山： まず、質的に本当に同じ集団かどうかというのが、やはりあります。欧米と

の間でも、共同臨床試験というのはもちろんやっているのですが、最初の背景でお話したように、少しやはり質的に違うのではないかとことがあります。ただ、では日本人と韓国人で質的に同じかといったらそれは保証できないわけですから、その前段階でこういった試験をいくつかやって、本当に大きな差はないのだということをまず証明する必要があるだろうと思っております。その次の段階で一緒にやるということになると思っておりますが、そこにはやはり統一した規格、統一した GCP の問題点というのが出てきますので、そこは枠組みとしてもう一つ考えないといけないところではあります。