



## ランチオンセミナー3

新たなステージを迎えた医師主導型臨床研究  
— 多様なモデルとその運用上の課題 —

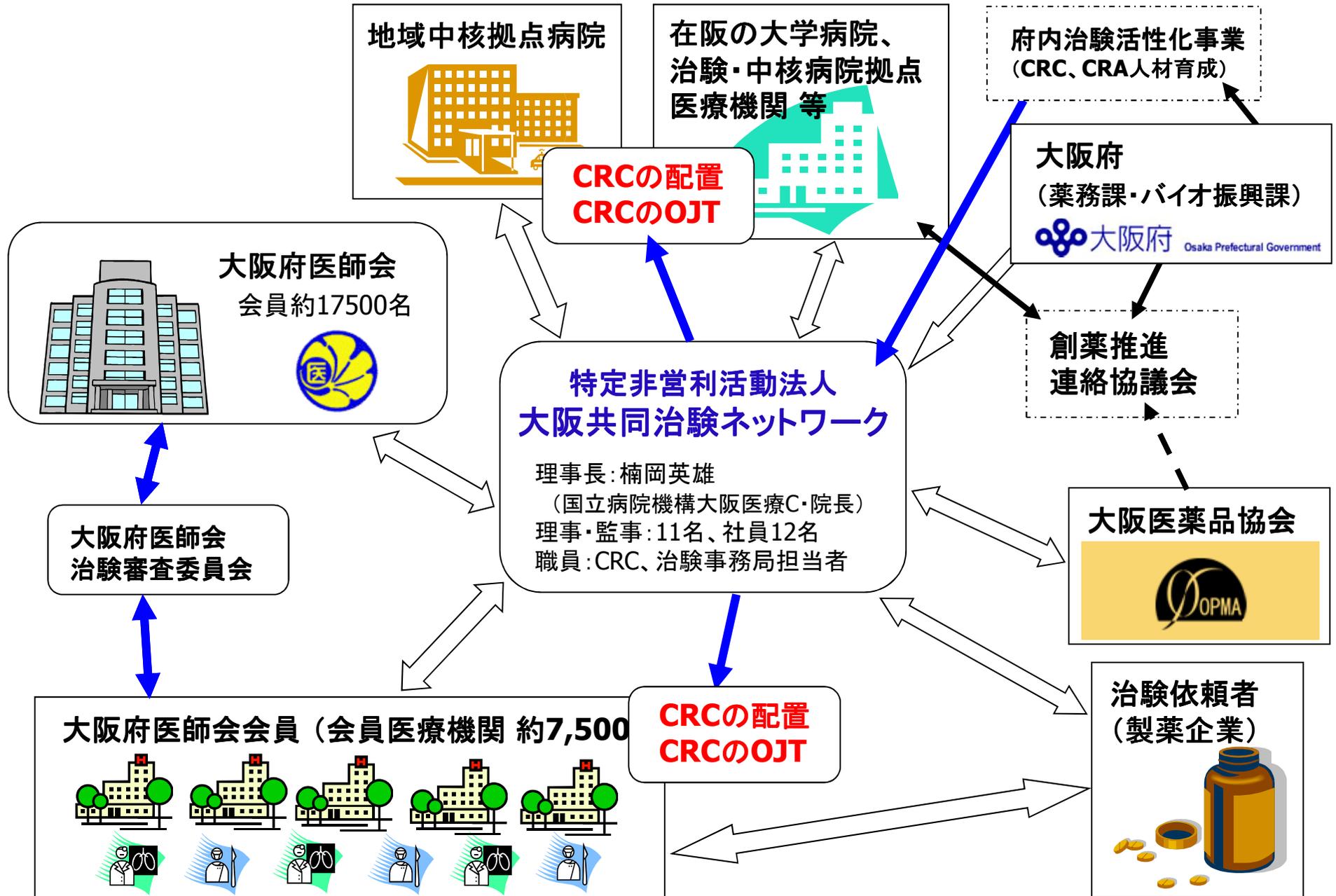
# 臨床研究の「多様性」:

～ 取り巻く環境の変化と今後の実施体制 ～

特定非営利活動法人  
大阪共同治験ネットワーク

小居 秀紀

# 『大阪共同治験ネットワーク』のスキーム



# 特定非営利活動法人 大阪共同治験ネットワーク 事業の内容(定款より)

- 医薬品ならびに医療機器にかかる治験実施の支援事業
- 治験に参加する医師ならびに医療従事者等に対する治験に関する教育研修などの企画・開催事業
- 治験に参加する施設のためのネットワーク体制確立事業  
(依頼者からの治験の紹介を含む)
- 医療および医薬品関連諸団体、大学医学部(医科大学を含む)、ならびに行政との連携の下に行う、(地域住民等に対する)治験推進啓発事業
- 治験に従事するCRC養成事業
- 治験に従事するCRCや治験事務局業務担当者の人材派遣事業(特定労働者派遣)※
- 治験にかかる計画立案、実施体制構築、実施進捗管理、成績評価などに関するコンサルティング事業※

---

※ : 現在定款変更手続き中

# 本日お話をさせていただくこと

1. はじめに
2. 医師主導型臨床研究の環境変化
3. 医師主導型臨床研究の今後の実施体制
4. まとめ

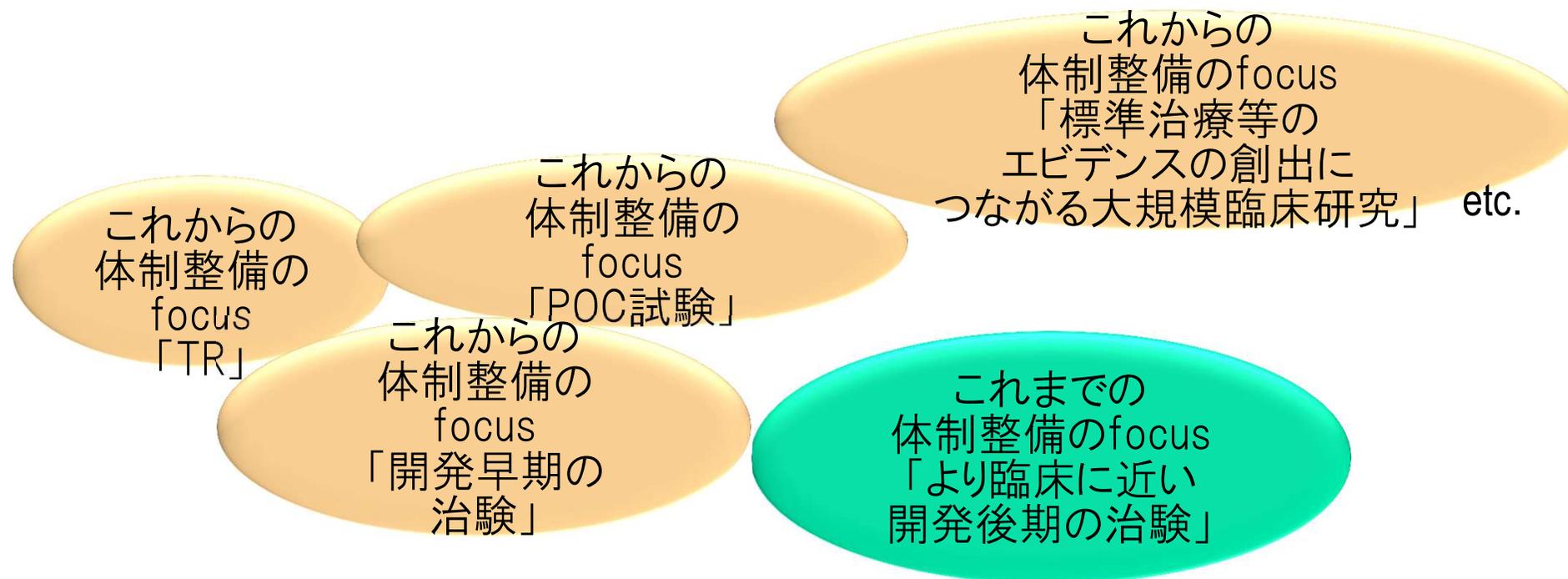
はじめに

# 臨床研究の分類と薬事規制

	Sponsor		Regulation (GXP)	
	資金提供者	Driver・主導者	日本	Global (US / EU)
治験	製薬企業	製薬企業	GCP	ICH-GCP
医師主導治験	国・財団	医師	GCP	ICH-GCP
製造販売後臨床試験	製薬企業	製薬企業	GCP/GPSP	ICH-GCP
使用成績調査 特定使用成績調査	製薬企業	製薬企業	GVP/GPSP	ICH-GCP
上記以外の臨床研究	国・財団・ 製薬企業	医師・製薬企業	臨床研究 倫理指針等	ICH-GCP
疫学研究	国・財団・ 製薬企業	研究者（医師） ・製薬企業	疫学研究 倫理指針	ヘルシンキ 宣言以外無

（「臨床研究推進ガイドライン」日本臨床試験研究会 2012年7月1日 第1版 一部改変）

# 『新たな治験活性化5ヵ年計画の中間見直しに関する検討会』報告 ～治験・臨床研究活性化 これからの体制整備～



非臨床 開発早期

開発後期

製販後

- ・これまでの体制 : 開発後期の治験の実施体制整備が重点
- ・これからの体制 : 開発早期の治験、POC試験等の臨床研究やエビデンス創出につながる臨床研究の体制整備にFocusをシフト

# 臨床研究・治験活性化5か年計画 2012

臨床研究・治験活性化5か年計画 2012

平成24年3月30日

文部科学省・厚生労働省

## 臨床研究・治験活性化5か年計画2012の目標

1. **日本の国民に**医療上必要な医薬品・医療機器を**迅速**に届ける
2. **日本発の**シーズによる**イノベーションの進展、実用化**につなげる
3. 市販後の医薬品・医療機器の組み合わせにより、**最適な治療法等を見出す**ためのエビデンスの構築を進める



日本の医療水準の向上

日本発のイノベーションを世界に発信

### (1) 症例集積性の向上(主に企業主導治験)

<短期的に目指すこと>

#### (治験等の効率化に関する報告書の徹底)

- 「治験等の効率化に関する報告書」の「3. 症例集積性向上の必要性及びその対応策について」に記載している以下の内容について、国は周知に努め、医療機関、治験依頼者等の治験に携わる関係者は理解し、確実に実行する。
  - ・ 治験ネットワークに求められる機能の明確化
  - ・ 治験ネットワークのモデル案について
  - ・ 疾患、インフラ等に関するデータベースについて

#### (治験ネットワークの促進)

- 治験ネットワークにおいてコアとなる病院(治験ネットワーク事務局となる病院)はリーダーシップを発揮し、症例集積性を高めるために、例えば病床数が400~500床程度の3~5の医療機関があたかも1医療機関のように機能できる体制を構築する。その際治験ネットワークが効果的に機能するためには、最低限、

## 2. 日本発の革新的な医薬品・医療機器等創出に向けた取組(イノベーション)

### (1) 臨床研究・治験の実施体制の整備

橋渡し研究支援拠点

早期・探索的臨床試験拠点

臨床研究中核病院

日本主導型グローバル臨床研究拠点等



(「厚生労働省発表資料」より引用)

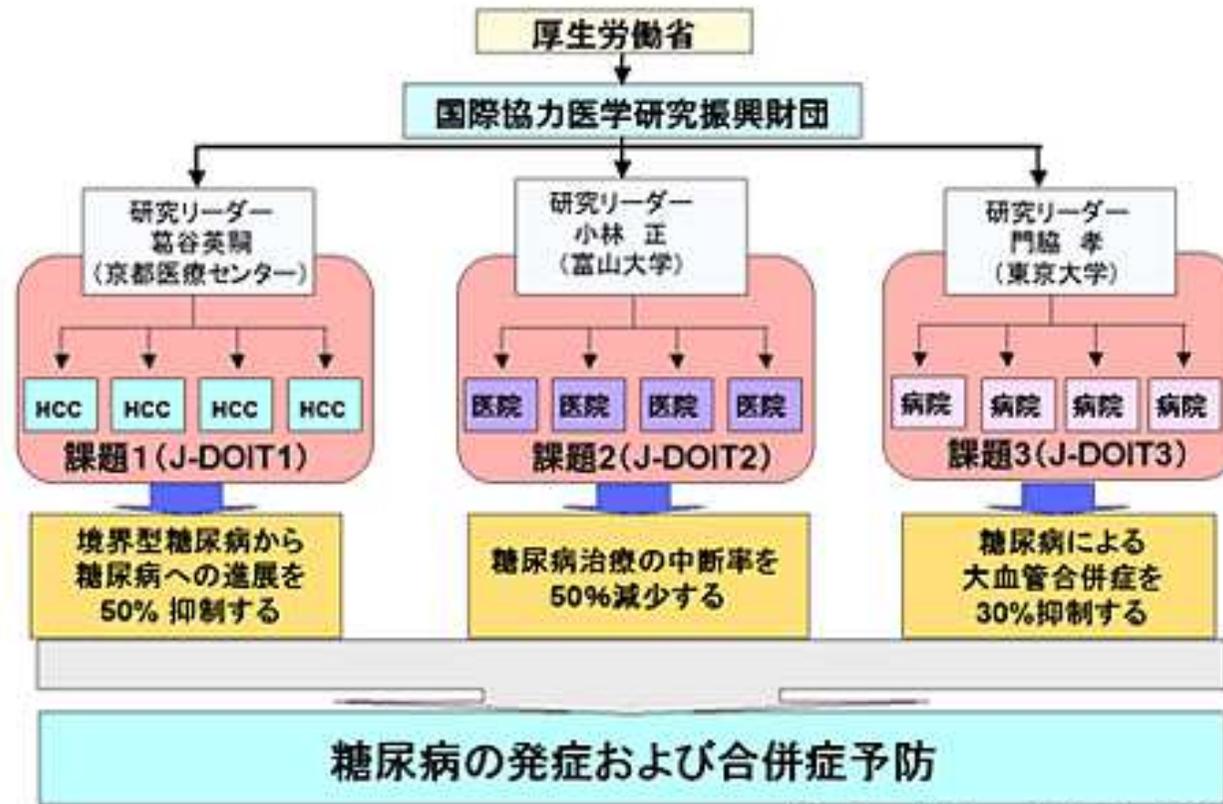
# 真のエンドポイント/代用エンドポイント

- 臨床試験における治療行為に対して本来求めたい評価項目は、死亡率、疾患の発症率、QOLの変化、副作用の発現などであり、これらの評価項目は、真のエンドポイント(true endpoint)と呼ばれる。
- しかし、それらを短期間で観察評価することは難しい為、一般に治験においては、短期間で評価できる暫定的なエンドポイント(surrogate endpoint)、(代用エンドポイントとも呼ばれる)が採用される。
- 代用エンドポイントの例
  - 血圧、血糖値、コレステロール値、腫瘍サイズなど

# メタボリックシンドローム領域のエビデンス作り

糖尿病に伴う心筋梗塞や脳卒中の発症および進行を防止できる方法を見つけ出す試験になります。

## 糖尿病予防のための戦略研究 組織図



# 日本における治験・臨床研究の課題

- 非臨床～臨床への橋渡し
  - 非臨床データの臨床への外挿の妥当性
  - ヒトにおける適切な薬効評価(⇒『POC』証明)
  - 薬事規制
    - J-GCP、臨床研究に関する倫理指針
- エビデンス創出のための大規模臨床研究/個別自主臨床研究
  - 薬事規制
    - J-GCP、臨床研究に関する倫理指針
  - 運営資金

# 医師主導型臨床研究の環境変化

# 日本における臨床研究の課題

- 臨床研究実施体制の整備
  - 研究事務局の設置、充実
    - スタディマネジメント
    - データマネジメント(臨床データの品質管理)
    - プロトコルの倫理性/科学性(研究倫理委員会運営、生物統計家との連携)
  - 研究実施医療機関との連携
    - 研究実施医療機関における人材確保(CRC等)
- 運営費用の確保
  - 公的資金
    - 科研費、財団等からの補助金 等
  - 企業からの資金
    - 奨学寄附金、受託研究費、共同研究費 等

# 臨床研究を取り巻く環境変化：運営資金

## 【利益相反・汚職防止（日本の動き）】

- 『企業活動と医療機関等との関係の透明性ガイドライン』（日本製薬工業協会）
  - 医療機関等への資金提供をホームページ等で公開（2012年度分⇒2013年度に公開、以降も同様）
  - ⇒ 「奨学寄付金」での臨床研究実施が困難
  - ⇒ 契約（業務委受託、共同研究等）による実施
  - ⇒ 一方、「独立性」が重要（研究事務局の役割）

## 【利益相反・汚職防止（世界的な動き）】

- 米国の「海外腐敗行為防止法（FCPA）」
- 製薬企業による資金提供情報の公開

# 『透明性ガイドライン(製薬協)』の必要性

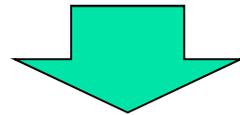
これら医学・薬学の研究、実用化および適正使用の普及に不可欠な産学連携活動は医療機関・医療関係者との契約等に基づき実施されています。その中には、対価としての金銭の支払いが発生する活動もあり、・・・(中略)・・・透明性を高めていく努力をしてきました。

しかしながら、これらの連携活動が盛んになればなるほど、医療機関・医療関係者が特定の企業・製品に深く関与する場面が生じることもあり、医療機関・医療関係者の判断に何らかの影響を及ぼしているのではないかとの懸念を持たれる可能性も否定できません。

生命関連産業として患者さん、国民の生命、健康に大きく関わるとともに、国民皆保険制度のもとにある我が国の製薬産業においては、他の産業以上にその活動の透明性が重要であることを踏まえ、本ガイドラインを策定しました。

# 臨床研究を取り巻く環境変化：実施体制等

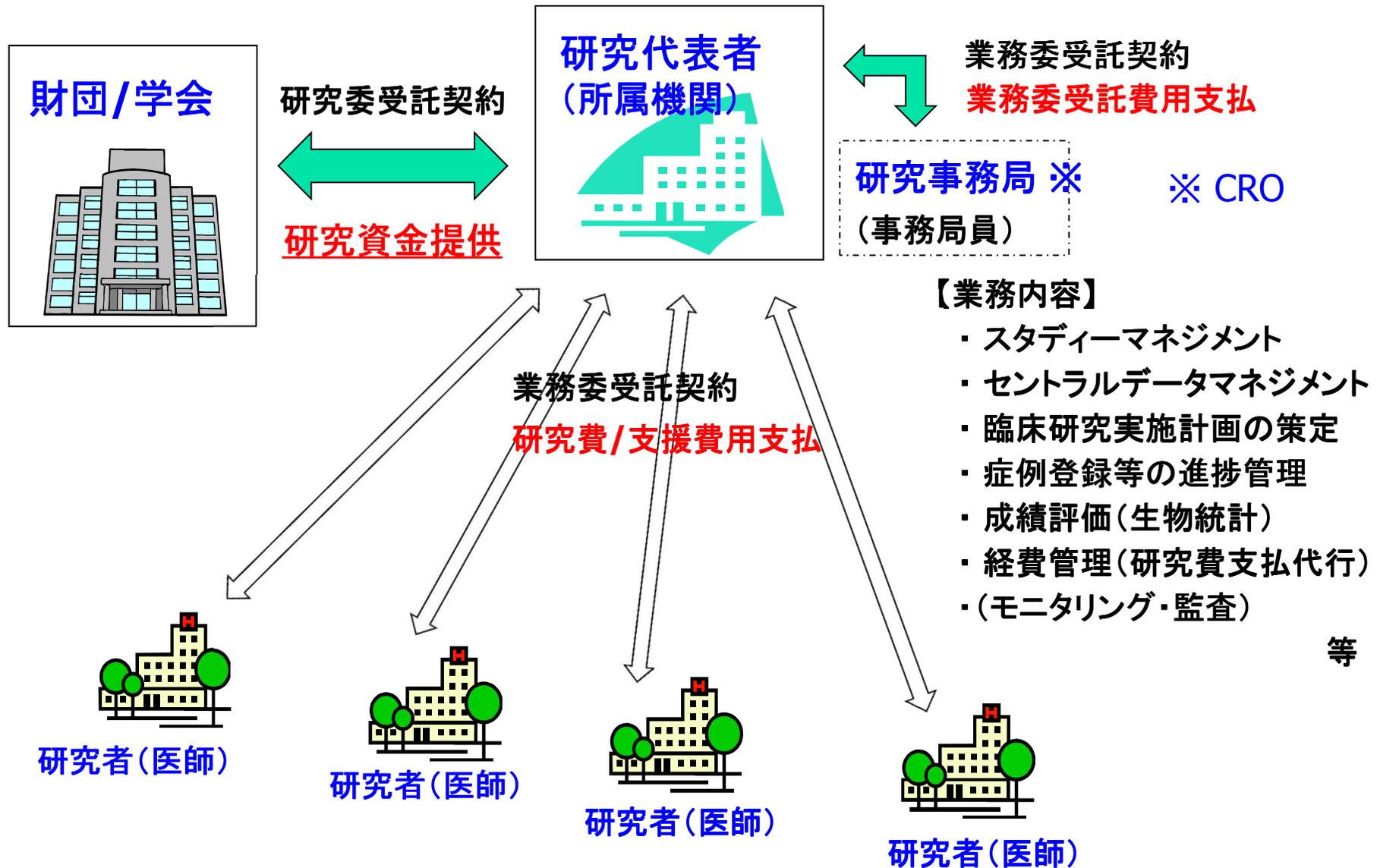
- 『臨床研究に関する提言』（日本製薬医学会：2009年10月）
  - 契約ベースで臨床研究の透明性を推奨



- 『臨床研究推進ガイドライン』（日本臨床試験研究会：2012年7月1）
  - 具体的な臨床研究資金のあり方（委受託契約）を提言
  - 臨床研究管理（モニタリング、安全性、DM等）、計画・解析
- CRCの役割定義
  - 『臨床研究コーディネーター』の本来の役割・業務は？
    - CRCと臨床試験のあり方を考える会議 等

# 医師主導型臨床研究の今後の実施体制

# これまでの臨床研究実施体制(例)



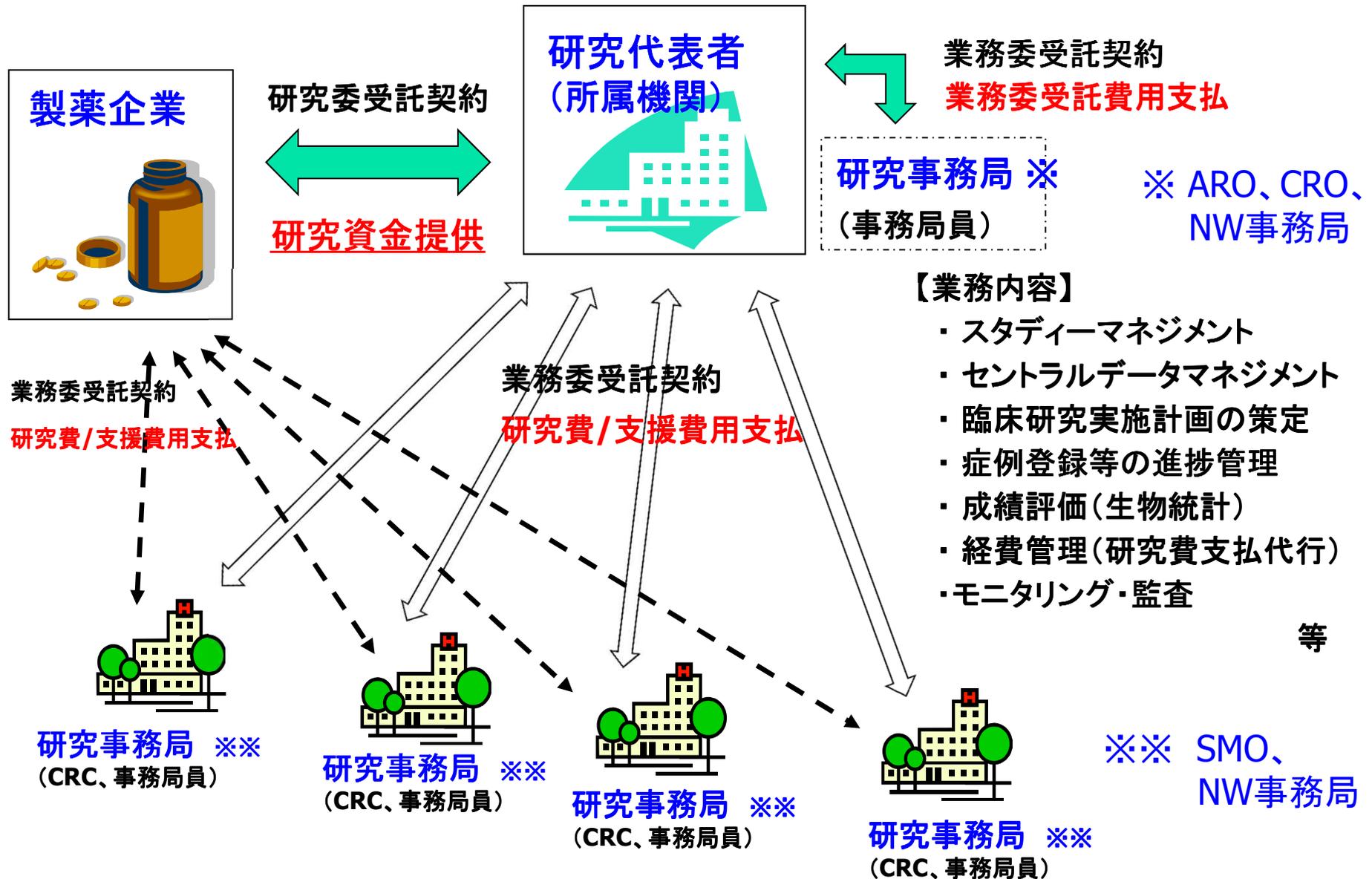
# 製薬企業と臨床研究

- 製薬企業の視点
  - 自社製品の差別化
- 患者の視点、医療従事者の視点
  - EBMのための質の高い情報が得られ、医療の質の向上につながる

## 患者、医療、企業のそれぞれのメリット

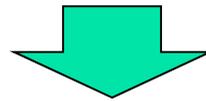
- 製薬企業の適正な経済活動
- 臨床研究を支援するルール
- 質の高い臨床研究を実施する基盤整備

# 企業主導の臨床研究実施体制(例)



# 臨床試験・臨床研究の目標 (ヒトにおける適切な薬効評価)

- × 本当は差がないのに差があると結論付ける
- × 本来存在する差を見逃す



## ■ バラツキを小さくする

⇒ 同じ医師の症例数を増やす、患者背景の類似性を高める、逸脱を減らす

## ■ バイアス(偏り)を小さくする

⇒ 試験デザインを工夫する  
(無作為化、盲検化、前向き研究 等)

# 評価のバラツキとは

バラツキ低減が適切な薬効評価に繋がる

## ■ 評価者間信頼性 (Inter-Rater Reliability)

- 異なる評価者が異なる機会に評価をする場合、同じ結果を与える特性。



・ 1施設・1医師あたりの症例数を増やす

・ 治験への参加施設・医師数を絞る

(症例集積性)

## ■ 評価者内信頼性 (Intra-Rater Reliability)

- 同一評価者が異なる機会に評価をする場合、同じ結果を与える特性。



・ 『評価者内のバラツキ』の低減には、薬効評価に適した  
クライテリアに対する意識統一の機会設定が重要  
(プロトコル勉強会, スタートアップミーティング等)

# 臨床研究の分類と薬事規制

	Sponsor		Regulation (GXP)	
	資金提供者	Driver・主導者	日本	Global (US / EU)
治験	製薬企業	製薬企業	GCP	ICH-GCP
医師主導治験	国・財団	医師	GCP	ICH-GCP
製造販売後臨床試験	製薬企業	製薬企業	GCP/GPSP	ICH-GCP
使用成績調査 特定使用成績調査	製薬企業	製薬企業	GVP/GPSP	ICH-GCP
上記以外の臨床研究	国・財団・ 製薬企業	医師・製薬企業	臨床研究 倫理指針等	ICH-GCP
疫学研究	国・財団・ 製薬企業	研究者（医師） ・製薬企業	疫学研究 倫理指針	ヘルシンキ 宣言以外無

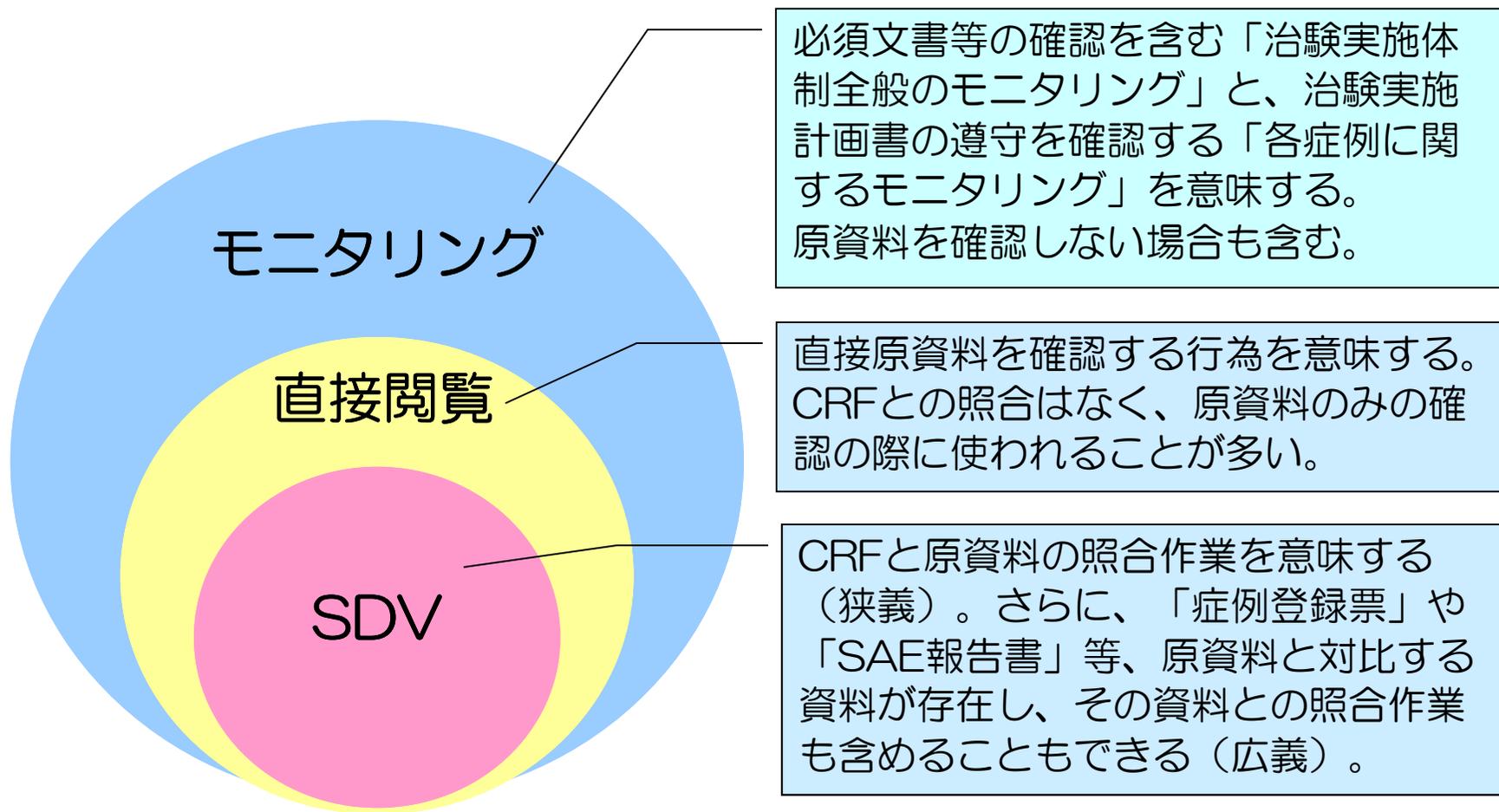
（「臨床研究推進ガイドライン」日本臨床試験研究会 2012年7月1日 第1版 一部改変）

# GCPの精神とは？

## ～「臨床研究倫理指針」との相違点～

- 臨床研究倫理指針は「行政ガイドライン」
  - 倫理性（GCPと「倫理指針」でほぼ同じ）
    - 倫理審査委員会での審査、文書による説明と同意
  - 科学性
    - 研究デザイン： ←プラセボ群なし
      - PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) 法
    - 主要評価項目： ←『True endpoint』
  - 信頼性 ←最大の課題
    - 「モニタリング」、「監査」は治験では責務
    - 臨床研究倫理指針では規定なし
      - 海外有名論文投稿では、「信頼性」面で受理されない恐れ有り

# モニタリング、直接閲覧、SDV



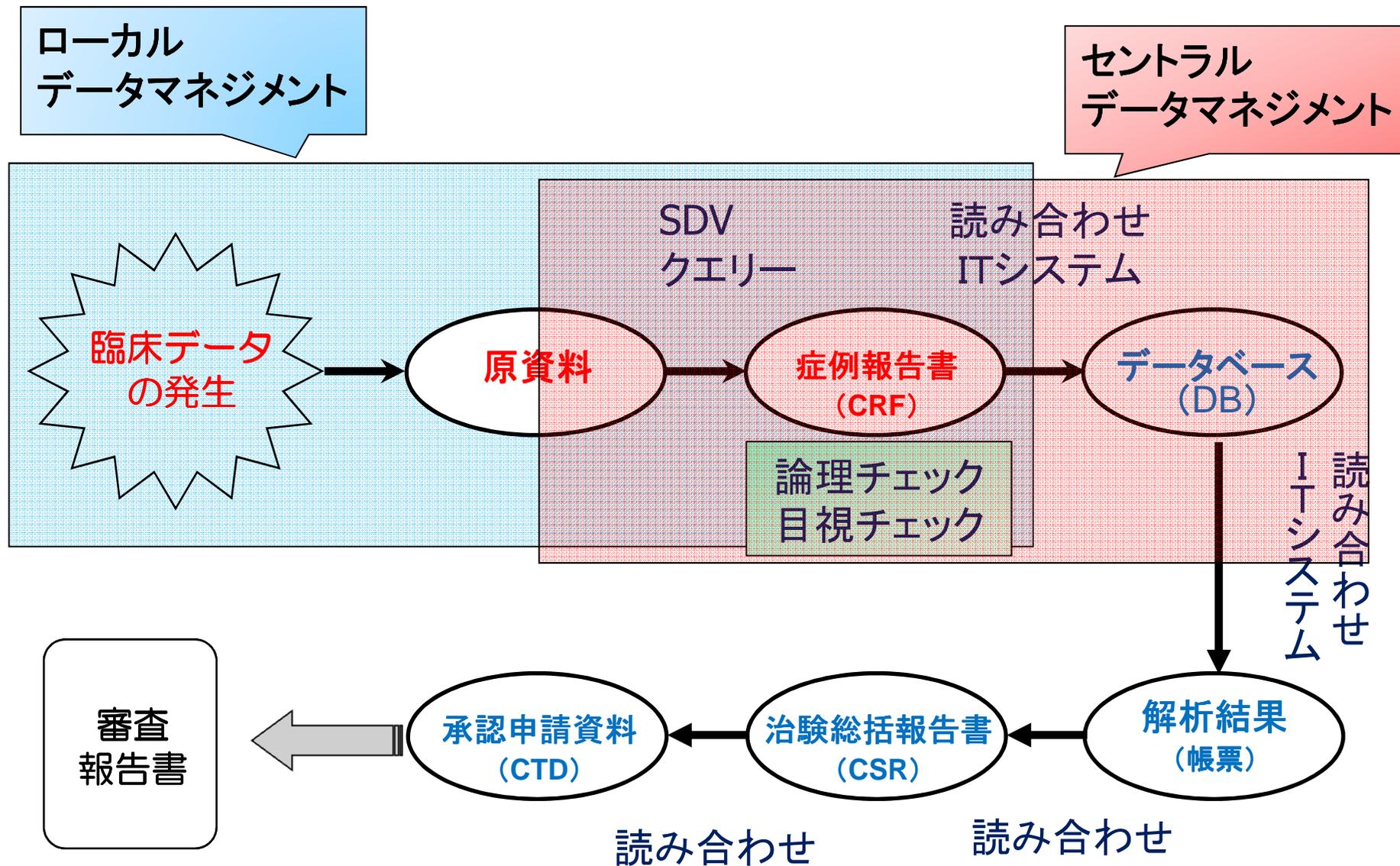
# データマネジメントの重要性

- セントラルデータマネジメント
  - プロトコルの作成支援、症例報告書設計、データベース構築・管理、適切な患者データの登録、データ入力・処理、バリデーション、解析結果及びレビュー等多施設共同試験等において、中央でのデータの品質管理を行う。

- ローカルデータマネジメント
  - プロトコル管理、患者のデータの適格性の確認、症例報告書作成支援、モニタリング・監査への対応等、医療機関でのデータの品質管理を行う。

『医療機関における臨床データの品質管理』がポイント

# 臨床データの流れと品質管理活動(治験)





# 2013/2/7THU.-8FRI. 日本臨床試験研究会第4回学術集会総会

▶ ホーム

▶ ご挨拶

▶ 開催概要

▶ 演題募集

▶ プログラム

▶ 会場

2013/2/7THU.-8FRI.

会長 佐藤 典宏 北海道大学病院 高度先進医療支援センター センター長

## What's New

2012-08-21 プログラムページを更新致しました。NEW!

シンポジウム4 (2012年2月8日、13:45~15:45)

## 「臨床試験のモニタリングはどうあるべきか？」

- 日本での企業治験、臨床研究でのモニタリングの現状
- 米国のIND trial、日本の医師主導治験でのモニタリングの現状
- A statistical approach to central monitoring of data quality in Europe
- グローバル治験を踏まえた日本での臨床試験におけるモニタリングのあり方

まとめ

# 日本における治験・臨床研究の課題解決

- 非臨床～臨床への橋渡し
  - 動物データのヒトへの外挿の妥当性
  - ヒトにおける適切な薬効評価(⇒『POC』証明)
    - ⇒ 症例集積性の向上
  - 薬事規制
    - ⇒ ICH-GCPへの対応
- エビデンス創出のための大規模臨床研究/個別自主臨床研究
  - 薬事規制
    - ⇒ ICH-GCPへの対応(倫理性、科学性、信頼性)
  - 運営資金
    - ⇒ 製薬企業の資金の有効活用

## 臨床研究・治験活性化5か年計画2012の目標

1. 日本の国民に医療上必要な医薬品・医療機器を迅速に届ける
2. 日本発のシーズによるイノベーションの進展、実用化につなげる
3. 市販後の医薬品・医療機器の組み合わせにより、最適な治療法等を見出すためのエビデンスの構築を進める



日本の医療水準の向上

日本発のイノベーションを世界に発信

“日本の強み”を生かした治験・臨床研究のために

- 『国民皆保険』という医療環境
- ボランティア精神に満ちた真面目な被験者
- 治験・臨床研究に真摯に取り組む医師・CRC
- 1例1例を大切にする依頼者/研究代表者

**ご清聴ありがとうございました！**

**特定非営利活動法人 大阪共同治験ネットワーク  
事務局長 小居 秀紀（おい ひでき）**

〒590-0953

大阪府堺市堺区甲斐町東三丁2番26号

堺市医師会館内 5階

TEL; 072-229-3901 / FAX; 072-229-3902

E-mail; [hideki-oi@ocrcn.com](mailto:hideki-oi@ocrcn.com)

ホームページ; <http://ocrcn.or.jp/>