


TRI

第3回
治験中核病院・拠点医療機関等協議会

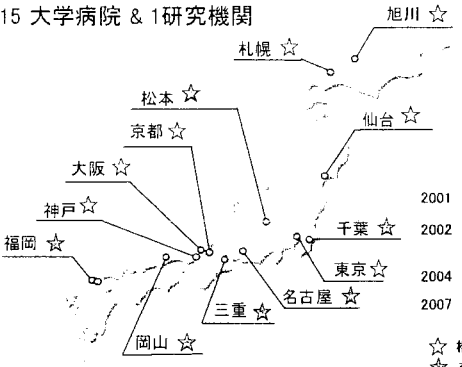
橋渡し研究支援拠点
サポート機関からの報告



財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
研究事業統括 福島 雅典
(橋渡し研究支援推進プログラム サポート室長)

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 1

日本のTRセンター —文部科学省—
15 大学病院 & 1 研究機関



旭川 ☆
札幌 ☆
松本 ☆
京都 ☆
大阪 ☆
神戸 ☆
福岡 ☆
岡山 ☆
三重 ☆
名古屋 ☆
東京 ☆
千葉 ☆
仙台 ☆

2001 東大, 京大
2002 先端医療振興財団, 阪大, 名大, 九大
2004 がんTR事業
2007 橋渡しプログラム

☆ 橋渡しプログラム拠点
☆ その他のTR拠点

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 2

トランスレーショナルリサーチの基盤

1. 科学* — 基礎研究、臨床試験インフラ
2. 診療* — State-of-the-Art 患者数、診療レベル
3. 倫理* — 倫理審査水準 ICH-GCP
4. 知財 — 特許、ノウハウ
5. 事業 — 製品化、ビジネスモデル

* 求められる品質管理

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 3

トランスレーショナルリサーチ
～コンセプト実証への3つのハードル～

- 知財 特許化 …知財戦争
- 製剤 委託製造・輸入 …薬事法 GMP/GLP 院内製剤
- 臨床試験 = 治験 …薬事法 ICH-GCP

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 4

文部科学省：橋渡し研究支援推進プログラムの進捗状況について

橋渡し研究支援推進プログラムの成果 研究シーズの進捗

拠点で進めている有望な研究シーズ例

試験物の名称	拠点名	対象疾患	試験物調達	産地試験	毒性試験	臨床試験	プロトコル等完成	倫理委員会承認	症例登録開始
骨髄腫薬系特効薬	札幌大	副癌腫	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
骨髄腫特効薬	財団	骨髄腫	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
γ/δT細胞	北大	膵臓癌	○ (非GMP)	○	△	→	→	→	→
口腔がん転移抑制剤	東北大	延命性骨髄肉腫	△ (GMP)	○	○	→	→	→	→
PRE7/01	東北大	TSPN1-癌	○ (非GMP)	○	△	→	→	→	→
1H-CDO抗体	東大	悪性中皮腫	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
GHT-6 955V16A	東大	膵臓癌	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
腫瘍特効薬	東大	悪性腫瘍	○ (非GMP)	○	I/A	→	→	→	→
自己免疫抑制剤	阪大	悪性心不全	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
WT1ペプチド	阪大	膵臓癌	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
CD34陽性細胞分離装置	財団	ASO・TAO	○ (GMP)	○	I/A	→	→	→	→

◎：完了、○：ほぼ完了、△：進行中、×：未着手、N/A：該当なし

臨床段階まで到達しているシーズ数 35件/69件中

橋渡し研究の強化①

「橋渡し研究の強化に関する報告書」(平成20年7月)より

①がんTR事業に特化したシーズの発掘・選定・育成を
実施した

橋渡し研究におけるシーズの発掘・選定にあたっては、臨床試験に至る過程で発生する障害を念頭におきつつシーズを選定することが重要

- がんTR事業に特化した申請書フォーマット(プロトコルコンセプト・試験物概要書)と応募課題の誘発・選定の実施
- 試験物データシートを作成し、格付的な切迫点を顕在化

シーズの適切な評価が可能となる方法の一つとなった

②個別進捗会議の実施により効果的な進捗管理を行った

個別の研究課題について最終目標を設定した上で、行程表(ロードマップ)に基づき進捗管理が必須

- 進捗会議においては、開発する試験物の特定、大量調製法、製造場所、臨床試験の開始に必要なデータ、特許・知的財産管理等について研究課題担当者と情報・意見交換を実施
- 研究を進める上での懸念点が強い出され、とりわけ、知財、製剤、臨床試験の各段階に高いハードルのあることが改めて確認された

橋渡し研究として医療への上向きに向け、早期に臨床試験が推進された

③臨床研究・臨床試験実施計画書(プロトコル)開発支援を通じて研究品質の向上が実現した

倫理性・科学性・安全性が確保された研究計画の策定は容易ではなく、広範囲かつ深い理解が必要

- 支援機関の臨床試験指導医師、生物統計家、データマネージャが各課題のプロトコルや症例報告書の開発を支援
- 支援機関は研究課題担当者から提出されたプロトコル、SOPを厳格に審査

高品質の臨床試験が実現し、効率的かつ合理的な研究が促進された

④橋渡し研究としての最終目標を明確化した

がんTR事業の家庭を渡し、各研究課題の目標や特徴、アプローチに応じて「最終目標」を明確化した

公的資金を効率的に活用し研究が合理的に促進された

⑤橋渡し研究の推進や管理に必要な人材が明確になった

- 課題責任者
- 知財・契約の専門家
- 薬事の専門家
- 臨床試験の専門家
- 製剤の専門家等

体制整備の必要性が示唆された

橋渡し研究の強化②

「橋渡し研究の強化に関する報告書」(平成20年7月)より

橋渡し研究支援推進プログラムは、まだ緒に就いたばかりであり、アカデミアによる臨床試験／研究の倫理性・科学性・安全性・信頼性を向上させ、その成果を円滑に製薬企業等による実用化開発・治療等に結び付けていくためには、がんTR事業において支援機関が蓄積した経験、ノウハウを効果的に受け継ぎ、特に以下の点を行っていくことが重要と考えられる。

人材・体制

○橋渡し拠点において、円滑に研究開発を進めていくためには、医学等の知的財産を専門とするアドバイザー、データマネージャー、生物統計家等の専門人材や、知的財産を取得・管理し、基礎研究の有望なシーズを見極め、研究開発段階で厳しく評価できる体制等が必要となる。

○橋渡し拠点は、自機関の専任人材育成だけでなく、他機関からの人材も受け入れ、教育するなどにより、橋渡し研究に関する専門人材を育成するという視野も念頭において、人材の確保・活用・育成に努めることを期待する。

設備整備

○再生医療や免疫療法をはじめ、様々な研究でCPCが必要であり、試験者の安全性向上、細胞・組織製剤の迅速提供はもろろんのこと、アカデミア主導で治療を実施できるようにするためにも、橋渡し拠点のCPCをGMP基準に準拠したレベルにまで整備・維持することが必要であり、体制整備の経費において十分な配慮が必要である。また、ウイルスベクターやマテリアルを製造する施設等の整備も重要である。

○なお、橋渡しプログラム終了後においては、製薬企業や他機関からの有望なシーズを支援することなどにより、CPC等の施設費用が充当されることが期待される。

橋渡し研究の推進

橋渡し研究を強化するためには、がんTR事業をさらに充実強化した形で公的助成金の枠組みを継続し、大学等における基礎研究の有望なシーズを、橋渡し拠点を活用しながら、研究支援していく仕組みを構築していく必要がある。

(選定・評価)

- 橋渡し研究や専門分野に精通した有識者による委員会等を設置し、専門性の高い「自利き」機能を利かしながら、可能な限り客観性のある評価基準・項目により、基礎研究の有望なシーズを見極め、選定し、支援することが重要である。
- 採択した研究課題が当初計画どおりに実用化へと結びつくことが難しい状況となった場合など、適宜、委員会等により、研究の進捗状況等を厳格に評価し、研究課題の絞り込み、重点化を図っていくことも必要である。

(研究費)

- 委員会等による厳しい評価を行った上で、実用化に向けた見通しや重要な科学的成果の達成の見込みが立つものについては、試験物の製造・試験等に必要十分な公的助成金を確保することが重要である。
- 橋渡し研究支援の仕組みとして、初年度のみ公募を実施するというのではなく、継続的に研究課題を追加するよう十分な研究費を確保することが重要である。

平成21年度健康研究概算要求方針との整合

「平成21年度健康研究概算要求方針」(平成20年8月26日健康研究推進会議決定)

橋渡し研究：臨床研究拠点や研究支援の強化

【考え方】

- 健康研究を強力に推進していくためには、橋渡し研究や臨床研究を実施・支援する拠点機関に、臨床研究者やスタッフを充実させ、健康研究が円滑かつ速やかに進められる体制を整備することが不可欠である。
- また、健康研究(医師主導治験を含む)が円滑に実施されるよう十分な研究資金の支援を行い、質の高い臨床的エビデンスの創出に努めることが求められる。
- そのためにも、橋渡し研究・臨床研究の拠点を重点的に強化することが必要である。

【重点的に強化すべき取組】

- 大学等の基礎研究の成果を実用化に向けて橋渡しするための支援拠点の整備に向けて、医療機関等において必要な人材の確保等、体制整備を行うとともに、十分な研究資金の確保により、拠点を活用して行われる研究の支援を行うこと

文部科学省：橋渡し研究支援推進プログラムの進捗状況について

橋渡し研究支援推進プログラムの拡充

平成21年度要求額：6,100百万円
平成20年度予算額：1,750百万円

【概要】
医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究シーズを有している大学等を対象に、それらのシーズを着実に実用化させ、国民の医療に資することを目指し、開発戦略や知財戦略の策定、試験物の製造などの橋渡し研究の支援を行う機能を拠点的に整備・強化するとともに、これらのシーズに対し、拠点を活用した公的研究費による橋渡し研究を推進。

【現在の課題】
○各拠点において、人材の確保・費用・育成等に努めているものの、大学等が自ら産出する治療を実施するためには人材的、設備面において必ずしも十分でない
○大学等における基礎研究より生み出される有望なシーズの中に、研究資金が不足しているためにスティーアップできず、研究開発が停滞しているものが散見される

【平成21年度の取組】
①支援設備の充実強化
各拠点に整備している施設調製施設(CPC)等や、実用化に資する品質管理等に關する基準(GMP・GDP基準)に準拠したレベルで整備・維持
②人材の強化
各拠点において、管理・施設医、研究開発に精通したプログラムマネージャ、データマネージャ、薬師専門家等を充実
③研究費の確保
大学等における基礎研究より生み出される有望なシーズに対し、本プログラムで整備している拠点を活用して橋渡し研究を行っているための十分な公的研究費を確保

【支援拠点強化イニシアジブ】
橋渡し研究支援機関(6拠点)
【札幌(北大)、川崎(東大)、東京(京大)、大阪(京大)、熊本(熊本大)、先鋒医療振興財団)】

シーズ → 橋渡し研究 → 企業へのライセンスアウト、治療(厚労省・経産省が支援) → 医療として定着

①支援設備の充実強化
CPC・製造設備等の整備

②人材の強化・育成
管理・施設医、プログラムマネージャ、データマネージャ、薬師専門家の配置・育成

③研究費の確保
期待している有望なシーズは百数十件(各拠点へのアンケート結果)

支援設備
橋渡し研究
人材

9 8

健康研究推進会議の設置

○総合科学技術会議(平成20年6月19日開催)
「平成21年度の科学技術に関する予算等の全体の姿と資源配分の方針」(関係部分抜粋)
・府省の枠を超えた一体的な施策の推進
健康研究分野(橋渡し研究・臨床研究)を初めての例として、関係府省合同での戦略策定、予算編成への取組を開始する。

○健康研究推進会議を設置(平成20年7月22日決定)
・橋渡し研究・臨床研究の司令塔機能
・内閣府特命担当大臣(科学技術政策担当)、文部科学大臣、厚生労働大臣、経済産業大臣及び有識者から構成
・概算要求方針を策定するとともに、橋渡し研究・臨床研究について、統合的な戦略を策定する。
・先端医療開発特区(スーパー特区)制度の実施。

健康研究推進会議の組織図

健康研究推進会議
総務局長(事務局長)
科学技術政策担当大臣(総務局長)
文部科学大臣(総務局長)
厚生労働大臣(総務局長)
経済産業大臣(総務局長)
有識者

研究費の確保・活用
研究費の確保・活用
研究費の確保・活用
研究費の確保・活用

10 9

平成21年度健康研究概算要求方針について(概要)

1. はじめに

○国民生活の向上や国際競争力の強化のためには、基礎研究の成果を活用し、新しい治療法や医薬品・医療機器として、社会に還元していくための「健康研究(Health Research)」(橋渡し研究・臨床研究)の強力な推進が不可欠。
○そのためには、関係府省において、それぞれ推進が図られている健康研究について、我が国として一つの戦略に基づき、統一かつ重点的な取組を進めることが重要。
○平成20年6月19日に総合科学技術会議が決定した「平成21年度の科学技術に関する予算等の全体の姿と資源配分の方針」において、「健康研究分野(橋渡し研究・臨床研究)を初めての例として、関係府省合同での戦略策定、予算編成への取組を開始する。」とされたこと。
○これを受け、健康研究推進会議は、関係省(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)における健康研究の推進のために早急に取り組むべき方針について、官民対話等の意見を聞きながら、一元的な考えの下に、「平成21年度健康研究概算要求方針」を策定。

健康研究の推進のために早急に取り組むべき方針

2. 橋渡し研究・臨床研究の拠点や研究支援の強化

・橋渡し研究・臨床研究を実施・支援する拠点機関に、臨床研究者やスタッフを充実させ、治療等が円滑かつ速やかに実施される体制を整備することが不可欠
・十分な研究資金の支援を行い、質の高い臨床的なエビデンスを創出

3. 橋渡し研究・臨床研究に関する人材の確保

・新たな分野に挑戦し革新的技術を生み出す有望な人材の育成・確保が重要
・人材育成に向けた体制整備と育成した人材が将来の目標を持って意欲的に活躍できるような環境整備の取組を強化

4. 産業化に向けた具体的な事業の推進

・研究開発の出口を見据えた一貫した支援体制の整備や、実用化によって新たな道筋をつけていく研究マネジメントが重要
・事業の効果や必要性を評価・検証しながら、ベンチャー企業等の創出や活動を支援

5. 省庁間の新たな連携による事業の推進

・世界的レベルの研究開発競争に対応するため、関係府省が一体となって、迅速かつ機動的な支援を行うことが必要
・研究資金の弾力的な運用や、開発段階から規制の担当機関等との意見交換等を協力的に行う「スーパー特区」の取組を関係府省が連携して加速・推進

6. その他

・長期的に取り組むべき課題を含め検討を行い、健康研究推進戦略(仮称)を策定

国民の高度的治療薬・医療機器・医療技術の迅速な提供

10

平成21年度健康研究関係施策 177億円(95億円)

健康研究(橋渡し研究・臨床研究)

研究拠点や研究支援の強化 175億円(93億円)

○中核病院、拠点医療機関の強化

(厚)臨床研究基盤整備推進事業 28億円(15億円)
(厚)治験推進研究等 52億円(35億円)
(厚)グローバル臨床研究拠点整備事業
(厚)治験拠点病院活性化事業

国立病院等/臨床研究・治療推進

○橋渡し研究支援機関の強化

(文)橋渡し研究支援推進プログラム 61億円(18億円)
大学、人学、学際等/研究・支援機関

○民間企業との一体的な研究開発

(経)基礎から臨床への橋渡し促進技術開発 33億円(26億円)

基礎研究成果等

国際共同研究
PII
ネットワーク連携機関

スーパー特区による加速・推進

国民への画期的治療薬・医療機器・医療技術の迅速な提供

人材の確保 2億円(2億円)

(厚)理工連携研究基盤整備事業 2億円(2億円)
(文)臨床研究・研究支援人材の養成
(文)大学病院連携型高度医療人養成推進事業

ベンチャー等民間企業

産業化 33億円(26億円)(再掲)

(経)健康安心イノベーションプログラムに係る研究開発事業 33億円(26億円)(再掲)
(経)基礎から臨床への橋渡し促進技術開発事業
(厚)ベンチャー企業支援のための治療等相談事業

11

※平成21年度健康研究概算要求方針に基づく取組のうち、①科学技術振興費、②科学技術振興費以外、③内は、昨年度予算額。

TR支援推進プログラム募集要項-1

1. 目的

(平成19年3月)

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、薬事法に基づく試験物製造のような橋渡し研究の支援を行なう機関を重点的に整備するとともに、これら拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などによりサポートする体制を整備することを目的としています。

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

5

TR支援推進プログラム募集要項-2

2. 本事業の概要と審査に際しての基本的考え方 (平成19年3月)

……この事業を通じ、5年間で、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、2件ずつ薬事法に基づく治験の段階に移行することを目指します。

- ① 橋渡し研究支援機関の機能強化
 - ・候補試験物に合わせた開発戦略の策定の支援
 - ・戦略的な知的財産の確保・活用の支援
 - ・データセンター機能
 - ・非臨床試験、試験物製造等の支援
- ② 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成
- ③ 橋渡し研究支援
- ④ 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進(サポート機関)
進捗管理、ネットワーク形成、シーズ情報の収集・提供

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

6

拠点サポート方針

目的

- アカデミアにおけるR&Dパイプラインの強化

ゴール

- 各拠点において、システムとして、TR支援がなされ、複数のシーズがR&Dのトラックを流れている状態
- 医薬品開発における企業(国民)負担の軽減

アプローチ

- 各拠点におけるTR支援基盤の構築支援
- 個別シーズの入口・出口戦略の策定と加速化の支援

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

7

R&Dパイプラインの強化目標

各拠点における

- ① 知財権の確保促進・適正評価の仕組み作り
→ 戦略的特許化、知財管理経営
- ② CPCのGMP対応とその持続的運用
→ 確認申請
- ③ 開発型医師主導治験実施体制の整備
→ スポンサー機能/データセンター

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

8

TR拠点サポートツール

TR基盤

- 基盤整備進捗会議(年2回)
- TR基盤整備度評価スケール

シーズ

- シーズ進捗会議(年2回)
- R&Dデータシート
- ロードマップ

拠点間の情報交換

- 拡大運営委員会(年2回)、各種専門家連絡会

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

9

橋渡し研究支援推進プログラム

基盤整備度評価スケール

- ① シーズを評価・選定する体制
- ② 試験物の製造を促進・管理する体制
- ③ 臨床試験を準備する体制
- ④ 臨床試験を実施する体制
- ⑤ プロジェクトを管理する体制

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

10

① シーズを評価・選定する体制

Keywords

- シーズ管理
- 目利き — 開発成功確率の推定
- 知財権の評価
- 優先順位付け
- 知財権の強化

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

11

② 試験物の製造を促進・管理する体制

Keywords

- 仕様決定
- 製造施設
- 委託製造
- 非臨床試験
- 院内製剤化

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

12

③ 臨床試験を準備する体制



- プロトコル開発
- 文書化
- 研究倫理
- 標準作業手順書
- 規制当局対応

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

13

④ 臨床試験を実施する体制



- 試験物管理
- 文書管理
- データ管理
- モニタリング
- 被験者確保

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

14

⑤ プロジェクトを管理する体制



- 開発戦略会議
- 進捗管理
- 出口戦略
- 情報集約
- 契約管理

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

15

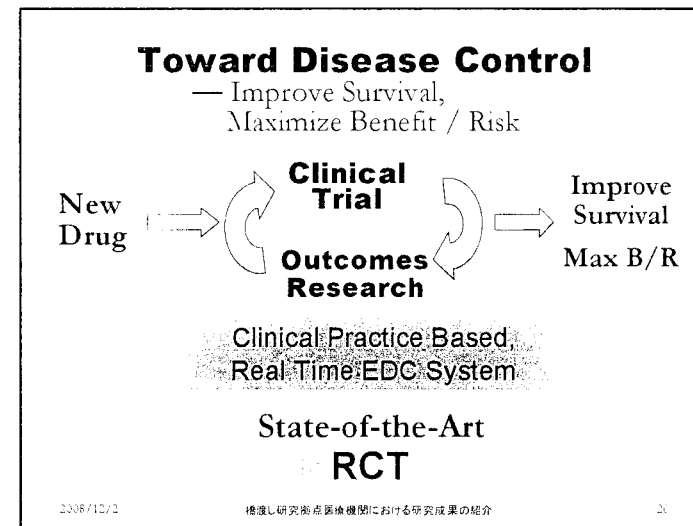
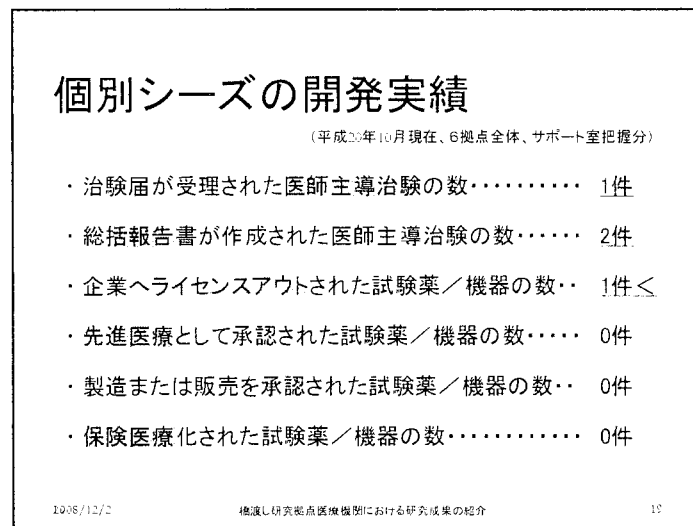
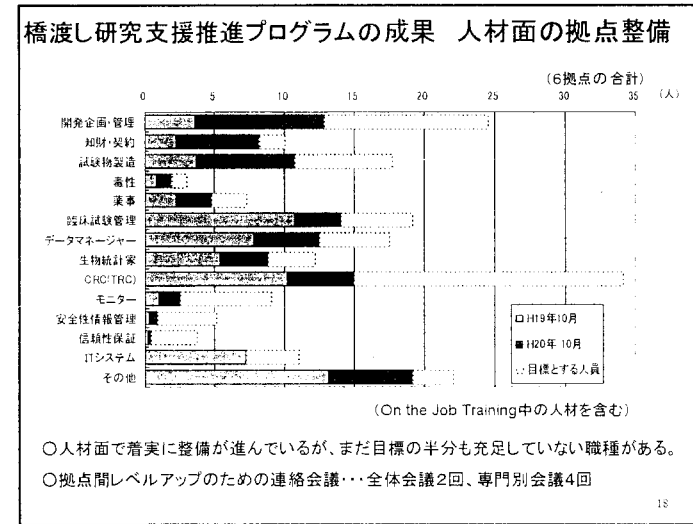
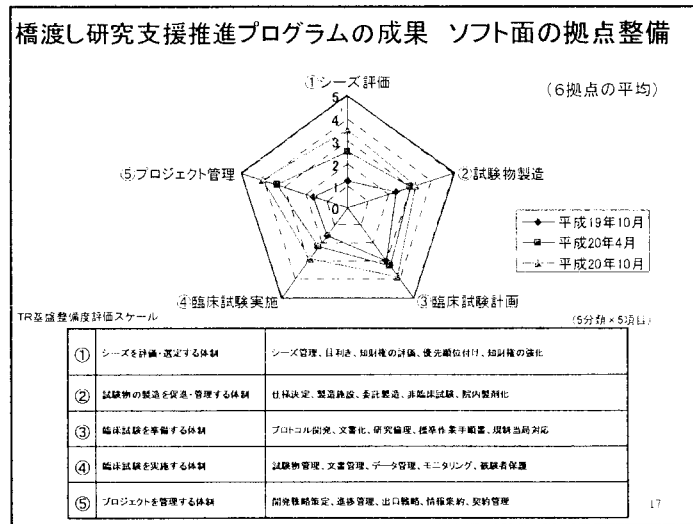
橋渡し研究支援推進プログラム 現在及び目標とする人員体制

- | | |
|---------------|-----------------|
| ● 開発企画・管理の専門家 | ● CRC |
| ● 知財・契約の専門家 | ● モニター |
| ● 製剤の専門家 | ● 安全性情報管理の専門家 |
| ● 毒性の専門家 | ● 信頼性保証の専門家 |
| ● 薬事の専門家 | ● ITシステムの専門家 |
| ● 臨床試験管理の専門家 | ● 品質管理・品質保証の専門家 |
| ● データマネジャー | |
| ● 生物統計家 | |

2008/12/2

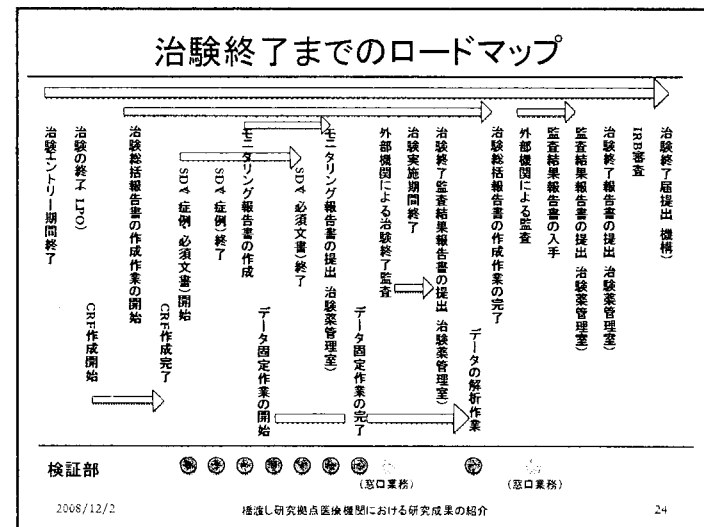
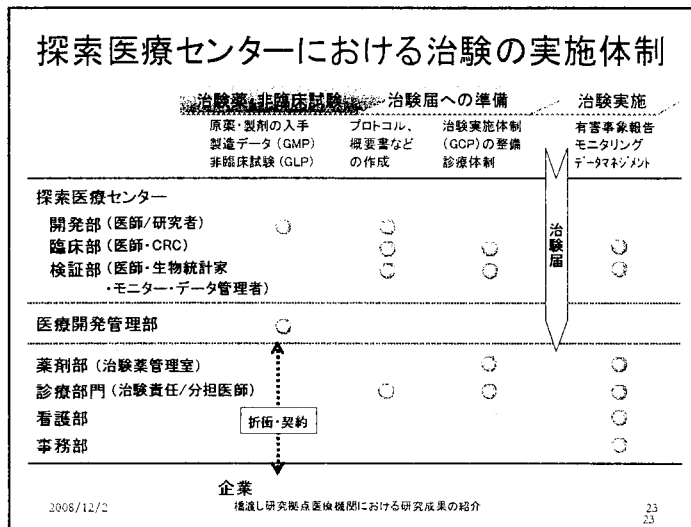
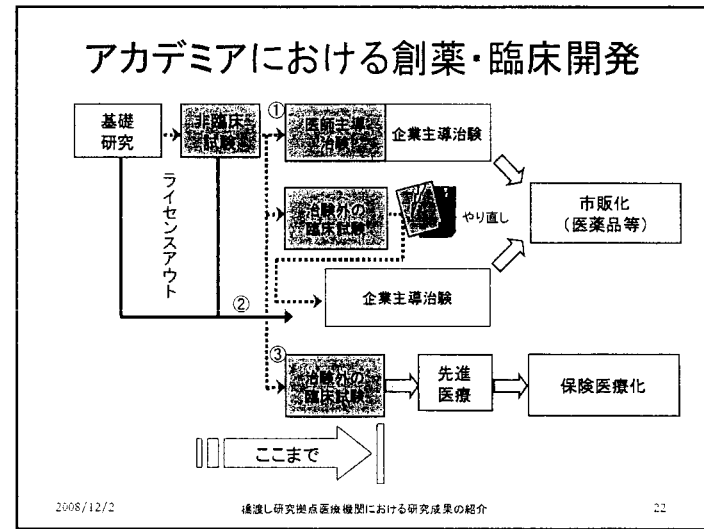
橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

16

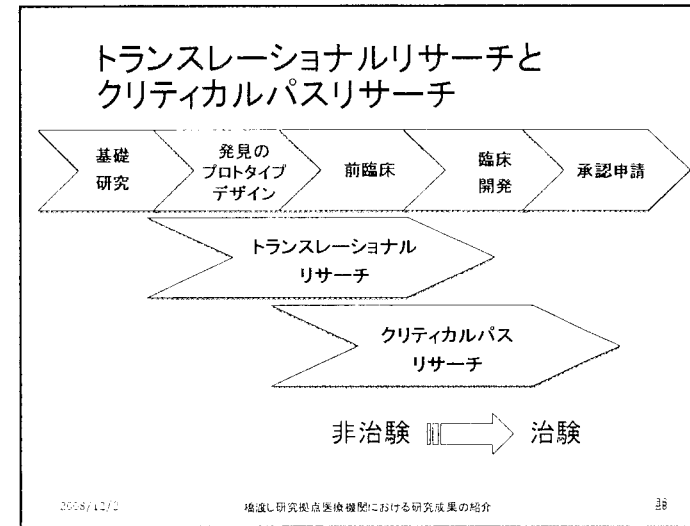
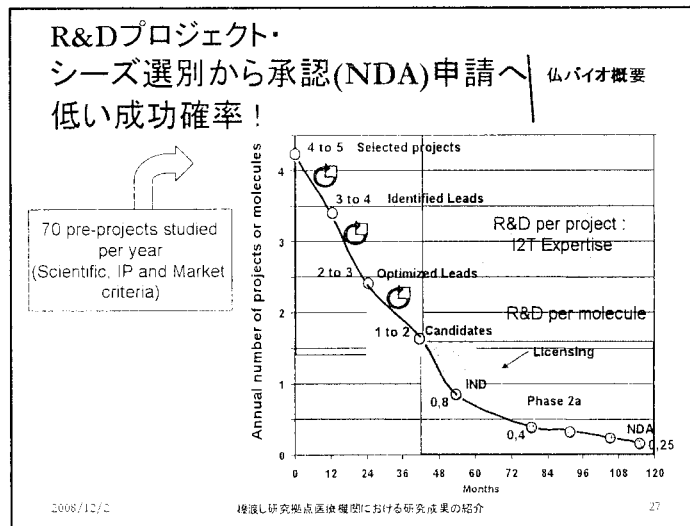
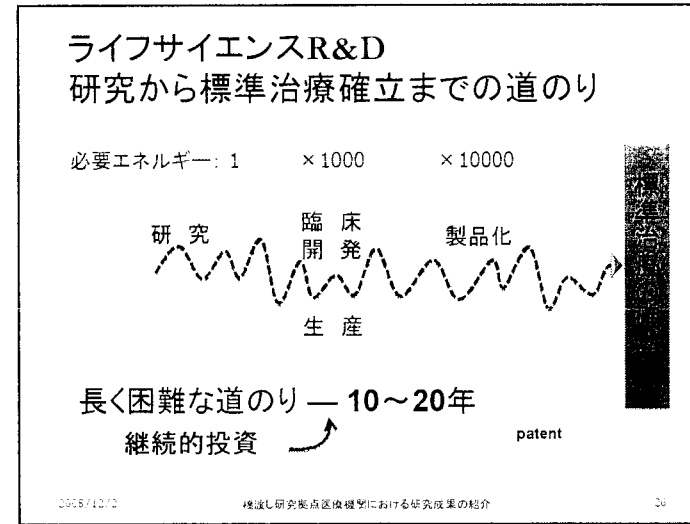
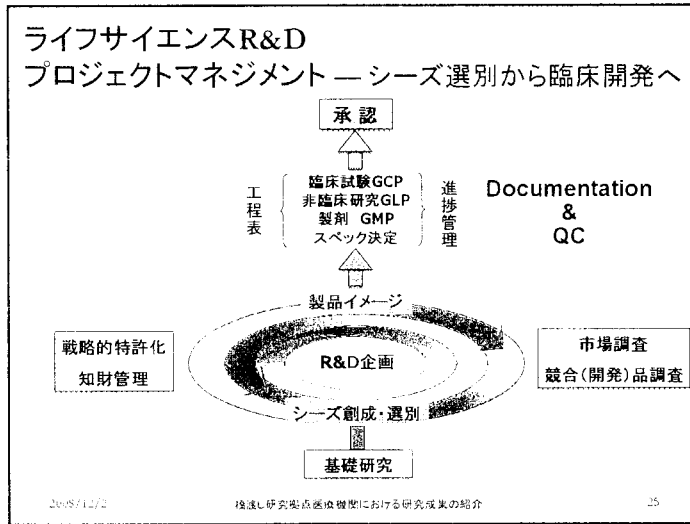


Appendix

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 21



橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介



橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

The three legal framework prerequisite for innovative development

医薬品・医療機器開発における3つのハードルと
開発力強化に必要な法整備

ハードル	内容	必要な法
1. 知財	特許ビジネス	知財管理適正化法
2. 製剤	薬事法 (GMP, GLP等, 規則)	被験者保護法/ 薬事法改正
3. 臨床試験	薬事法(GCP), 各種ガイドライン	医療の質保障法

福島 雅典「わが国におけるライフサイエンス・イノベーションのために」
Clin Eval 34 (3) 2007

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

29

わが国におけるライフサイエンス・ イノベーションのために

福島 雅典

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療検証部

Where are we now in the race for innovation? — A proposal of three laws for stronger Japan

Masanori Fukushima

Dept. Clinical Trial Design & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

Abstract

The national policy announcement in 2006 of the Japanese new Prime Minister Shinzo Abe and the subsequent report entitled “Innovation 25” emphasizes the importance of innovative drug development. In order to promote innovations in drug development, the author proposes three legal frameworks as the prerequisites.

It should be emphasized that drug development is exclusively a patent business. Thereby, first, a law for the protection of intellectual property rights (IPR), which promotes strategic, business-minded management of IPR in the academie. Second, a law on protecting human research subjects, which covers the conduct of all the clinical trials under the supervision of Good Clinical Practice (GCP), using medical products manufactured under Good Manufacturing Practice (GMP), based on pre-clinical researches under Good Laboratory Practice (GLP), all of which fall under the Pharmaceutical Affairs Law. Third, a law for quality assurance of clinical practice, which defines standardizations of medical record formats; risk management and outcome evaluation systems; and medical audit, by which medical practice is standardized and state-of-the-arts could be established, and by which the bases of clinical research and development is to be constructed.

Without the appropriate legal framework such as mentioned above, uninformed and unprotected Japanese citizens could become victims of exploitation by others. The government and other authorities concerned must realize the importance of a strong legal framework in modern drug research and development.

Key words

innovation, clinical research, drug development, intellectual property right, protection of human subjects

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 34 : 539 - 44.

はじめに

2006年秋に成立した安倍政権はその所信表明演説での公約に「イノベーション25」を掲げ、2025年までを視野に入れた中・長期戦略の中で、医薬を筆頭に挙げたり、これをうけて2007年2月26日、「イノベーション25」中間とりまとめ²⁾が発表された。この中の「医療・健康」分野においては、例えば「マイクロカプセルを就寝時に飲むと、朝にはすべての健康状態が判っているなど、常時健康診断が可能となる」といったドラえもん的世界が空想されている。根拠も意義もはっきりしないこのような記述はさすがに各分野の担当省庁からも現実性を欠くとして批判的に受け止められているようだ³⁾。また、2007年3月、柳澤厚生労働大臣が経済財政諮問委員会に対し提出した「医薬品・医療機器分野のイノベーション創出に向けて」とする資料の中では、医薬シーズの発見から、臨床研究・治験、承認審査を経て製品化を実現するまでのプロセスの重要性が指摘され、4月中には厚生労働省としての政策パッケージを発表する、とある⁴⁾。

残念ながら、これら政策提言の中で欠落しているのは、この分野における激しい国際競争についての深い現況認識と地政学的洞察、そして何よりも科学的知識、特に臨床科学 (clinical science) において知識が生成される仕組みと、その論理構造に則した形での基盤的な法設計に対する展望である。前者については稿をあらためるとして、本稿では緊急性を要する後者について、わが国が掲げ

る科学技術立国という国是を踏まえて、イノベーションを促すために必要な措置について、必要な法的整備とその理由、および、それらを根拠づける国内外の状況、そして創薬・臨床開発にかかる科学的論点について、述べる。

1. 創薬・臨床開発促進に必要な法整備^{5~7)}

医薬品開発においては、以下の3つの大きなハードルがある (Table 1)。

第1は知財 (知的財産権) であり、医薬品を開発するためには、開発しようとする候補物、その製造法、およびその用途について特許権を取得すること、その十分な存続期間が必須の要件である。すなわち、戦略的な特許化がポイントである。医薬品は特許ビジネスである。よって、早急に大学等開発機関における知財管理適正化 (強化) が必要である。そのために立法すべき知財管理適正化 (強化) 法は、一言で言えば、国家予算による研究成果の特許出願前の発表・出版の規制措置である。また、戦略的特許化、すなわち、個別特許はもとより、基本特許化まで、すべて発表は控え、製品化のプランニングとともに周辺特許、さらに改良特許へと工業所有権の戦略的拡大を促進すべきである。そのためには、大学等開発機関に特許ビジネスのマインドを徹底しなければならない。つまり、特許保護を基盤とする契約に基づく事業化、ライセンス料収入、場合によっては特許権譲渡などによって大学における知的財産を経済的基盤へと転換することを推奨し、大学等開発機関の財務的自立を促すべきである。

Table 1 The three legal framework prerequisite for innovative development of drug and medical device

医薬品・医療機器開発における3つのハードルと開発力強化に必要な法整備

ハードル	内 容	必要な法
1. 知財	特許ビジネス	知財管理適正化法
2. 製剤	薬事法 (GMP, GLP 等, 規則)	被験者保護法/薬事法改正
3. 臨床試験	薬事法 (GCP), 各種ガイドライン	医療の質保証法

第2は製剤で、ヒトに投与する以上、品質の信頼性が保証されなければならない。GMP (Good Manufacturing Practice)に対応した製剤が継続的に十分な量で確保されなければ、またGLP (Good Laboratory Practice)に対応した動物実験等前臨床データがなければ、医薬品として開発するための臨床試験はできない。EU(ヨーロッパ連合)、US(アメリカ合衆国)においては、製造販売承認目的であるか否かに関わらず、医薬製造物についての臨床試験は、わが国でいうところの薬事法の適用を受けることが当然となっている。これに対し、わが国においては、製造販売承認目的の「治験」の枠組みの外では、薬事法が適用されない臨床研究、臨床試験が横行しており、このような研究は、研究の対象となる患者の人権と安全が保護されないばかりか、その結果の信頼性も乏しく、製品化のための承認審査のデータとして活用できないため、医薬品開発の障害となっている。よって、すべて新規候補物のヒトへの投与は薬事法規制下で治験として行うように薬事法を改正すべきである。また、これを根拠づける上位の法律として、被験者保護法を制定すべきである。この点についてはすでにトランスレーショナルリサーチ基盤整備に関わる論稿に述べた。

第3は、臨床試験であるが、この品質を確保し、そのための基盤を強化するためには、臨床試験を実施する以前の、標準治療の質の保証が不可欠である。標準治療の適切な実施により State of the art が達成されていない限り、何を比較対照として、または何を対照治療として、新たな方法についての有効性・安全性を検証する臨床試験を行うのかも不明瞭であり、標準治療の革新はできない。そこで、State of the art 達成と医療の安全保証の基盤確立を目的とした、医療の質保証法を提案する。医療の質保証のために、カルテの標準化、リスクマネジメントの標準化、疾病登録とアウトカム(治療成績)評価、カルテ開示と監査の規定を具体的に定める。医療の質保証法は、各医療機関の診療のレベルを向上させることを目的とするものでこれによって、臨床試験を促進する環境が

整うことになる。特に、疾病登録と重要な臨床情報のデータベース化は、わが国が臨床試験において、グローバルにリードする唯一の方策であり、この実現なしに医薬品開発の国際競争に勝ち残ることは不可能であろう。

ハードル1. と3. は特に、大学等開発機関、病院の国際競争力の強化策として、2. はわが国のバイオ産業の振興策として不可欠であり、きわめて即効的かつ強力なインパクトを与えるものと信ずる。これら三つのハードルをクリアするための法整備は、わが国の創薬、臨床開発力を飛躍的に高めるために必須である。2006年に「高度先進医療」を「先進医療」へと一本化し、法的には「評価療養」⁹⁾として分類することとしたのは一つの進歩であるが、この「先進医療」の開発と審査については、実験的医療を初めて人に対して適用する時点からのデータを蓄積するシステムが存在せず、信頼性を保証できない不確実なデータに基づいて専門家の審議によって「先進医療」としての採否が決定されている。したがって、すべて薬事法下に置くことによって、治験についてのGCP省令が備えている被験者保護、データの信頼性確保、有効性と安全性の評価のシステムで実施していくように法的な規制を設けることなくして、矛盾は解決されない。逆にすべて薬事法下に規制されるようになれば、そこに強固な臨床開発の基盤整備の必要性が発生することになる。

2. 創薬・臨床開発促進にかかる科学的論点

2.1 開発力保持の必要性

次に、創薬・臨床開発促進に関わる、科学的に重要な論点について述べる。

医薬品産業は国の基幹産業と位置づけられるべきである。医薬品を創出できる国は先進国でも限られており、わが国が国際貢献できる重要な分野の一つである。安全で有効な薬は人類にとって共通する要請であるだけでなく、独自に医薬品を生産できない場合、国民は他国の製薬企業による

収奪の対象となりうることも考慮せねばならない。

医薬品産業を他国に委ねてしまうことは、危険である。この点で特に、わが国が今後、進めるべき医薬品開発スコープとして、バイオ医薬等による高価なそののみならず、緊急の必要性と広大な市場を鑑みて、アジアそしてアフリカを視野に廉価なそれも含めるべきである。

2.2 医薬開発におけるわが国の現状

世界的にシーズ開発・製剤生産技術、資金力からみて、医薬品開発力をもつ国は事実上、米国、英国、スイス、フランス、日本そしてドイツのみである。年間総売り上げが1兆円以上の企業（1兆円クラブ）は全世界に13社あり、米8、英2、スイス2、仏1であり、わが国の大手4社：武田薬品工業、アステラス製薬、第一三共、エーザイを合わせて、ようやくメルク1社程度である。フランスは国策によって、ドイツのヘキスト社を飲み込み、一社体制を実現している。しかしながら、オリジナル製品をみるならば、わが国大手4社で8品目を開発しており、ビッグファーマ各社に比して、開発の効率はむしろ良いとも考えられるが、かつて、一ベンチャー企業にすぎなかったアムジェンは13位で、すでに武田薬品工業を抜いている。創薬基盤がバイオに移るに従って、高価な抗体医薬や分子標的薬が2005年には世界の売り上げトップ40中7つを占めるに至ったが、今後さらに増すことは間違いない。一方、トップのファイザーは2005年度実績で、年間総売り上げ4.4兆円を超え、そのうち17%、7,400億円を研究・開発費に再投資している。わが国において創薬に向けた国家予算はこの100分の1にも満たないことをよくよく考えるべきである。また、医薬品として開発に成功する（市場にでる）確率は5,000分の1以下であることを考えれば、国の施策として何が重要かよほど深く洞察すべきであろう（国がどのような施策をとるべきかは、地政学的調査も踏まえて稿を改めたい）。

2.3 特許ビジネスとしての医薬品開発

創薬・医薬品開発はきわめて厳しい特許ビジネスである。かのファイザーは自社のトップセラーのコレストロール低下薬リピトール®の特許切れを2011年に控え、続くブロックバスター（年間売り上げ1,000億円以上の商品）開発に総力を挙げて取り組んできたが失敗し、2007年になって、全世界7つの研究所のうち、日本のそれを含む4研究所の閉鎖に追い込まれている。今後、ファイザーはブロックバスターを中心に開発する体制から脱却して、中規模市場の疾患に対する医薬品開発も手がけざるを得なくなるとみられている⁹⁾。この事実は今後を展望するにきわめて重要な意味をもつ。すなわち、シーズ探索、選定と臨床開発の国際競争が全体としてより激烈になるということである。

わが国にとって、環境はすでに十分に厳しいのであって、科学技術立国を目指さざるを得ない以上、認識を相当に厳しく持たなければならない。そのような観点からわが国がとるべき対策はすでに明白と言わねばならない。

2.4 わが国がまずとるべき施策

シーズ探索・選定について必要な対策は知財管理適正化（強化）であり、臨床開発については臨床力（診療基盤、診療する患者の数と診療の質）の強化である。

また、臨床開発のさらなる促進のためには信頼性の確保がカギである。よって、未承認薬や医薬品候補物（細胞等を含むすべて）をヒトに投与する場合は、すべて薬事法による治験とすべきであり、現在横行している劣悪な「臨床研究」を駆逐する方策が不可欠である。治験以外の臨床研究においては保険会社との契約に基づく補償を被験者に提供することもできず、費用もすべて研究費でまかなわなければならない。そして臨床データは申請に使えない。

このようなリスクの大きい、また無駄な臨床研究はすべきではない。そのために欧米にハーモナイズすべく、薬事法の改正と、被験者保護法の制

定が急務である。

2.5 医薬品臨床開発のハードルとコスト、そしてリスクについて

ここで、医薬品開発はきわめてリスクが高く、資金力を要する産業であることを指摘せねばならない。理由は製品化までの長い道のりと市場確保の高いハードルの存在である。すなわち、当局への承認審査申請 (New Drug Application : NDA) 及び当局からの承認取得というハードル、そしてさらに標準治療としての確立というハードルであり、いずれも厳格な臨床試験をおこなわなければならないからである。臨床試験は通常の研究ではなく、まぎれもなく事業である。承認審査申請に必要な臨床試験はGCP省令に準拠した、厳格な品質管理を要求される法律のプロセスである。一方、新たな標準治療確立のための臨床試験の多くは市販後の臨床試験として、その時点の標準治療と比較するために実施されるが、しばしば1,000例を超える数の患者に参加してもらわなければならない。この2つのレベルの臨床試験を実行するには臨床試験を管理・支援する独立した支援機構 (データセンター) が必須であり、求める品質管理の水準によって莫大なコストがかかることになる。専門的マンパワーを有するこの作業の需要によって短期間のうちにCRO (Contract Research Organization) 各社が急成長した所以である。しかしながら、今後はIT技術による省力化 (EDC : Electronic Data Capture : 電子的データ収集) の激しい競争によるコストダウンが図られることになる。臨床試験に要するコストは患者リクルートのスピード (登録患者数/年) に反比例する。よって、コストを最低にするには、登録期間とフォローアップ期間を最小にすればよい。前者は各施設で治療する年間患者数で規定され、後者は設定するエンドポイントによる。このため、医薬品開発の国際競争において、治療成績のよい医師のいる、患者数の多い施設の選定と囲い込み、そして新薬の有効性評価指標、とくにより確かな代理エンドポイントの開発 (クリティカルパスリサー

チ) がカギとなっている。

一方、医薬品臨床開発には予期せぬ副作用や、最終的に真のエンドポイント (死亡の低下、イベント発生の低下) 評価による有効性エビデンスが得られないという開発上のリスクもつきまとう。これらも高品質の臨床試験を行わない限り、検出できないということを見逃してはならない。ファイザー社は次期ブロックバスターの開発に失敗したが、これは想定外の死亡数のためであった。また、わが国では未だに使用されている肺がん治療薬イレッサによる副作用死亡数は700人弱に達している。開発したアストラゼネカ社のある英国を含め、欧米先進国では使用されていない¹⁰⁾。この理由は、代理エンドポイントである腫瘍縮小効果はいくらか認められたものの、真のエンドポイントである生存期間の延長が実証されなかったからである。

まとめ

こうして、創薬・臨床開発はわが国におけるライフサイエンスという基礎研究と、臨床科学の総力が問われる科学事業とあってよい。はじめに述べた如く、わが国においては国家として、この分野に投資できる資金は限られており、現在のわが国の研究基盤から創成されるシーズの質・量ともに限られているとみるべきである。しかしながら、刻々生み出されるこれらのシーズを適切に同定し、評価、管理し、効率的にトランスレーショナルリサーチをすすめていくなれば、わが国は切れ目のない創薬臨床開発パイプラインを保有することができるであろう。臨床開発の要である診療レベルはいくつかのノウハウの適用によって量・質ともに国際競争をリードできるはずである。そのような観点から、創薬・臨床開発のノウハウの源となるであろう重要な法整備について指摘した。既に筆者は現行薬事法と、厚労省による臨床研究に関する倫理指針の不備を補うために、トランスレーショナルリサーチを実施する医学研究者共同体における共通倫理審査指針¹¹⁾を、六つの研究施

設による共同で作成し刊行しているが、今後も、具体的な法制度や臨床現場におけるシステムの提案を継続的に行ってゆきたいと考える。

参考文献・注

- 1) 首相官邸, イノベーション25. Available from : <http://www.cao.go.jp/innovation/index.html>
なお、安倍首相の所信表明演説は平成18年9月29日第165国会において行われた。
- 2) イノベーション25戦略会議, 「イノベーション25」中間とりまとめ:未来をつくる 無限の可能性への挑戦. 2007年2月26日. Available from : <http://www.kantei.go.jp/jp/innovation/chukan/chukan.pdf>
- 3) イノベーション25に賛否両論:霞が関では実効性に疑問の声. 日刊薬業. 平成19年3月5日(月). 14頁.
- 4) 柳澤臨時議員提出資料. 経済財政諮問会議(平成19年第5回)議事次第. 平成19年3月16日. Available from : <http://www.keizai-shimon.go.jp/minutes/2007/0316/agenda.html>
- 5) 福島雅典, 手良向聡, 多田春江, 松山晶子, 村山敏典, 樋口修司, 横出正之, 清水章, 内山卓, 創薬・新規医療技術開発の拠点形成—トランスレーショナルリサーチ (TR) 振興のために必要な施策. *Organ Biology*. 2006 ; 13 (2) : 145-51.
- 6) 福島雅典, トランスレーショナルリサーチの基盤—薬事法改正・被験者保護法立法の提言—. 臨床評価. 2006 ; 33 (3) : 477-86.
- 7) 福島雅典, 永井洋士, 手良向聡, 平尾佳彦. 臨床試験の支援のしくみとあり方. 癌の臨床. In press 2007.
- 8) 健康保険法第63条の2第3項も基づく厚生労働大臣告示第495号「厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養を定める件」(平成18年9月12日)による. なお「治験」もこの「評価療養」に分類される.
- 9) Wadman M. When the party's over. *Nature*. 2007 ; 445 : 13.
- 10) イレッサは1錠, 約9,000円で毎日服用しなければならない. 一人当り年間300万円を超える薬価である. 有効性が実証されていないので, 欧米では使用されていない. アストラゼネカ社の母国である英国においてさえ使用されていない. このことは本稿冒頭に述べた他国の製薬企業による, 科学弱小国からの取奪とみることができる.
- 11) 浅野茂隆, 大島伸一, 金倉謙, 橋爪誠, 村上雅義, 田中紘一, 福島雅典, 他. トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針. 臨床評価. 2004 ; 31 (2) : 487-95.

* * *

アカデミアにおける 新規医療技術開発促進のために^{*1)}

福島雅典^{*2)}

要約：トランスレーショナルリサーチは、基礎研究の成果を初めて臨床に適用する、すなわち新規医薬品候補物あるいは機器などを初めて人に使用する、法律に則って行う科学事業である。この段階は医薬品・医療技術開発において決定的である。また、医薬品・医療技術開発は特許ビジネスであり、激的な国際競争下にある。その推進には強力な支援基盤が必須である。

キーワード：トランスレーショナルリサーチ、医師主導治験、先進医療

1 はじめに

2001年に、文部科学省（以下、文科省）によってわが国で初めてのトランスレーショナルリサーチ（以下、TR）拠点として、京都大学に探索医療センター（以下、京大TRC）が設置され、早くも6年の歳月が流れた。この間、流動プロジェクトとして、合計6件のシーズを各5年間かけて開発してきた。

2002年には文科省と神戸市によってわが国初のアカデミアの全国のTR、臨床試験、臨床研究の支援拠点として臨床研究情報センター（translational research informatics center：TRI）が創設された。本年9月、同研究所は、開所5周年を祝う予定である。

TRIはわが国初のアカデミアのデータセンター/統計解析センターである。2004年には、文科省はがんTR事業をスタートさせ、TRIの管理・支援のもと、10件のシーズの開発を行ってきた。

この間、京大TRCの流動プロジェクトからは1件、がんTR事業から1件の薬事法に基づく治験を開始することができた。前者は肝不全を対象

としたヒト組み換え型HGFの第I～II相試験で、後者は、卵巣癌を対象とした弱毒型ジフテリア毒素CRM197の第I相試験である。

京大TRCにおいては、流動プロジェクトの1件に加えて学内より別にさらに1件治験を開始し^{1,2)}、がんTR事業においては、免疫細胞療法1件が先進医療申請段階に達している。このようなシーズの選別からIND（研究新薬届出）に到達する確率は、例えばフランスのアカデミアのベンチャービジネスで期待されている数候補に1件という、それと同等である（図1）。

以上のように、今日ではTRとは何かという議論はなく、すでに施設間の競争の時代に入っている。われわれがTRを推進支援してきた過程で、アカデミアにおける創薬・臨床開発に関する制度上あるいは大学病院のあり方に多くの問題点が浮かび上がってきた。以下、それらのうちで特に重要な点について述べる。

2 創薬・臨床開発におけるTRの位置付け

TRでは、基礎研究の成果を初めて臨床に適用する。すなわち、新規医薬品候補物あるいは機器などを初めて人で使用する。この段階をいかに成功裡に進めるかは、医薬品・医療技術開発において決定的に重要なことである。

医薬品・医療技術は、最終的に対象とする疾患

^{*1)} Translational research, an overview-for promotion of R & D in academy sectors in Japan

^{*2)} Masanori Fukushima：京都大学医学部附属病院探索医療センター（〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54）

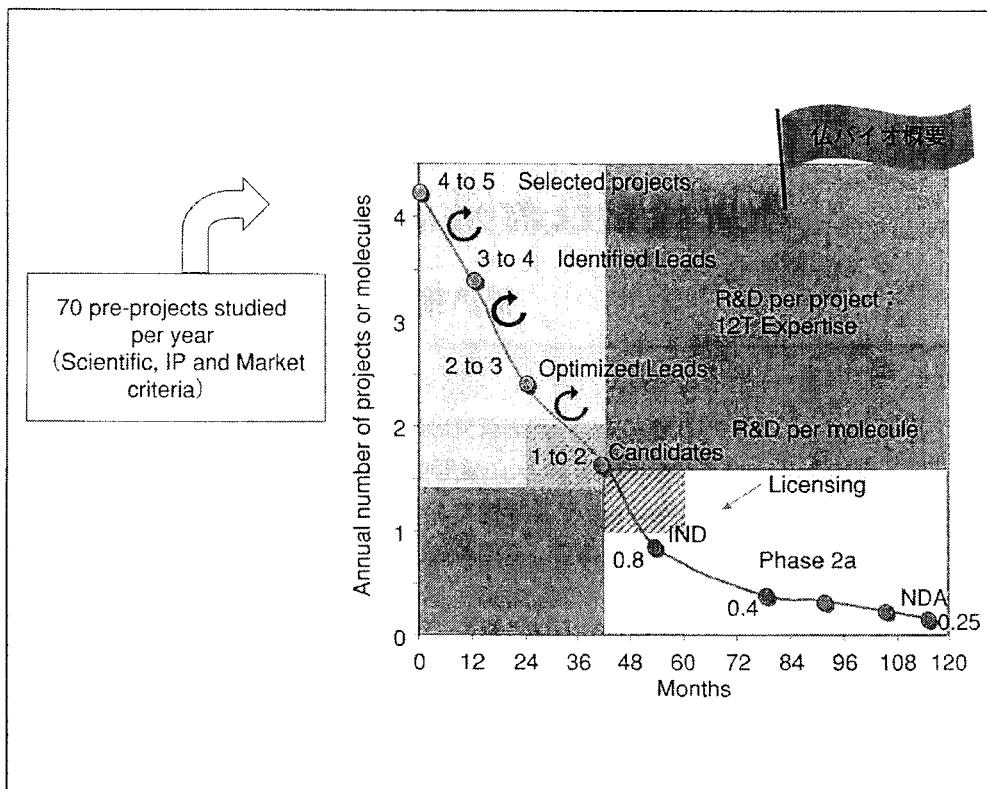


図 1 R & D プロジェクト・シーズ選別から承認 (NDA) 申請へ (低い成功確率)

での治療学的ポジションが得られない限り開発の意義はない。そこで、この段階においては、適応一いかなる疾患のどのような病期、病型、病態の患者を対象を選ぶかを、深く洞察して慎重に選択規準を定めねばならない。この点が正しく POC (proof of concept: 薬効原理の証拠) study としての TR の核心部分となる。

理想的には対象とする疾患における何らかの意味での標準治療の地位を得ることが目標となるが、これは長く困難な道のりである。例えば、基礎研究に必要なエネルギーを 1 とすると、製品化までに必要なエネルギーは、工業製品では 100 倍程度といわれる。だが、医薬品に関しては、NDA (新薬承認申請)、審査承認、標準治療としての確立まで考えれば 1,000~10,000 倍とあってよい。

これは工業製品と違って、医薬品・医療技術では人を対象とした臨床試験をいくつもクリアしなければならないからである。この段階は、通常少なくともほぼ 10 年の年月を要する。法律・規則に基づいて安全性と有効性を実証し、規制当局の承認を得なければ市場に出すことはできないから

である。

一方、特許は 20 年で切れてしまうので、特許出願の段階からよほど周到に開発を進めて商品化しない限り、その発見・発明が実用化されて患者さんたちの手元に届くことはまずない (図 2)。

アカデミアから新しい医薬品・医療技術がなかなか世に出ない最大の理由は、当該シーズの特許がないか、または弱いからである。創薬・臨床開発は事実上、特許ビジネスであって、それは激しい国際競争下にある。ことばをかえていうならば、これは国益を賭けた科学・技術の戦いなのである。したがって、TR は通常の科研費ベースの研究で、よくなしうるものではない。研究者、医師、そして行政当局、議員、国民もそのことをよくよく知るべきである。

③ わが国における創薬・臨床開発のトラックとエグジット

わが国においては、新規医薬品候補物であっても、ものによっては医師の裁量のもとに、施設の倫理委員会の承認を得て行う、いわゆる自主的な

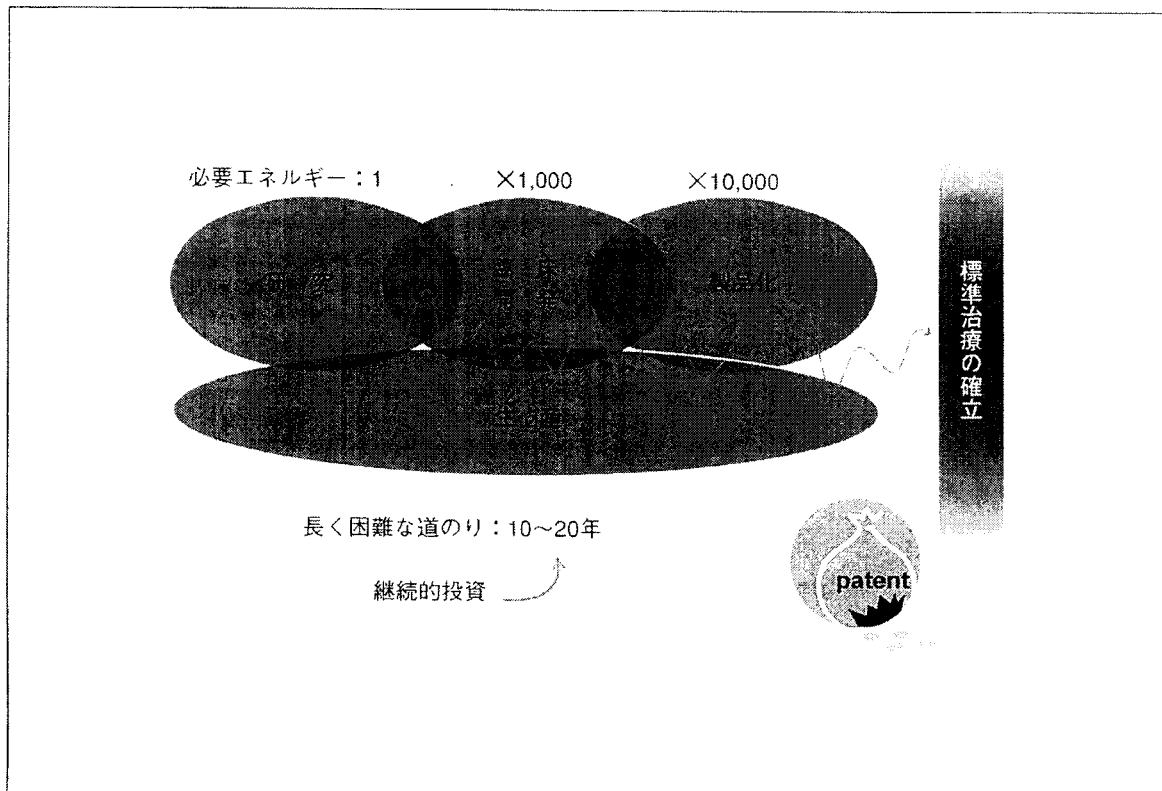


図 2 ライフサイエンス R & D 研究から標準治療確立までの道のり

臨床研究が可能であるが、薬事法に基づかない臨床試験は、たとえ良い結果が出てもそのままでは医療として確立することはないと知るべきである¹³⁾。

新規医薬品・医療技術を医療として確立するためには、すべての医薬品・医療機器候補は、薬事法に基づいて治験を実施せねばならない(図 3, 4, 表 1)。ただし、同一施設内で完結するような診断技術、あるいは治療技術である限りは、先進医療という枠組みで、薬事法に抵触せずに臨床開発を進めることは可能である(図 4)。しかしながら、先進医療から保険医療として、実地臨床に普及させる段階では、結局は薬事法に基づいて当局の承認を得ると同等のハードルを超えなければならないことになるのである。

創薬・臨床開発におけるキーワードは信頼性保証とドキュメント(証拠文書)である。ヒトに投与する、または使用するものの安全性、そして効能をどのようにして客観的に確実に保証できるのか。それをよくよく考えれば、研究者、医師が何をしなければならないかは、自ずから明らかには

ずである。

国民の健康と安全を守るために、当事者に信頼性保証を義務づけているのが薬事法である。ヒトに投与、または使用されるそのモノ(製剤)、その安全性データ(非臨床研究)、そしてヒトでの効能を示すデータ(臨床試験)の信頼性を保証するための指針が、それぞれ GMP, GLP, GCP であって、これは国際的な法律・規則である。

すなわち創薬・臨床開発は、法律に則って実行する法的プロセスであって、研究者が自らの意のままに行えるような(研究)ではなく、事業である。したがって、医師主導治験といえども、実質的に法人でなければその責任を取れるものではない。

4 TR 推進に必要な支援基盤

TR の推進には強力な支援基盤、すなわち臨床試験の計画、運営管理、契約、薬事などを中心とした、臨床試験を実行する医師、研究者とは独立した組織・体制が不可欠である(表 2)。

そのような認識の下に、文科省は 2007 年より

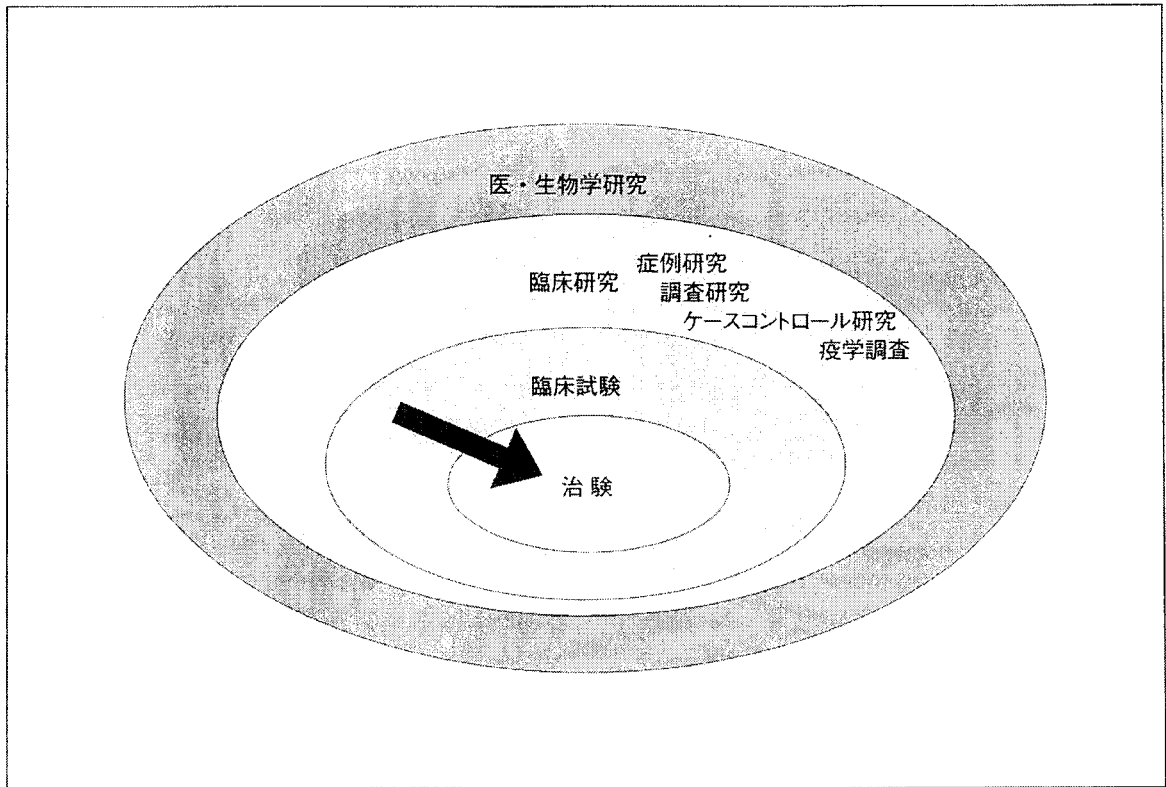


図 3 臨床研究と臨床開発

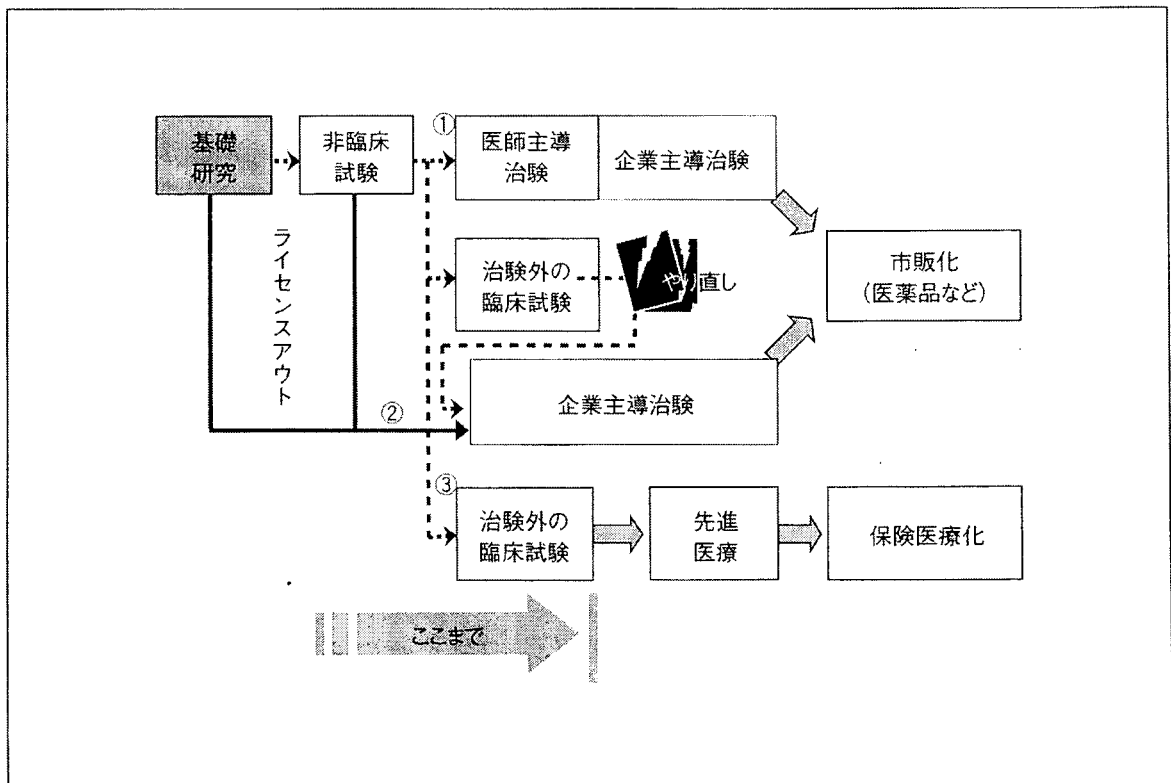


図 4 アカデミアにおける創薬・臨床開発

表 1 治験の利点

<ul style="list-style-type: none"> ・データは EU, US, 全世界で使用可能 ICH-GCP ・保険による補償の提供 ・特定療養費制度の適用
<p>法的・制度的に確立したグローバルに通用する研究であり、信頼性は保証され、安全性、補償についても担保されている。</p>

表 2 トランスレーショナルリサーチの基盤

1. 科学—臨床試験インフラ	データセンター
2. 診療—State of-the-art	診療レベルと患者数
3. 倫理—倫理審査水準	ICH-GCP
4. 知財—特許, ノウハウ	
5. 事業—製品化, ビジネスモデル	

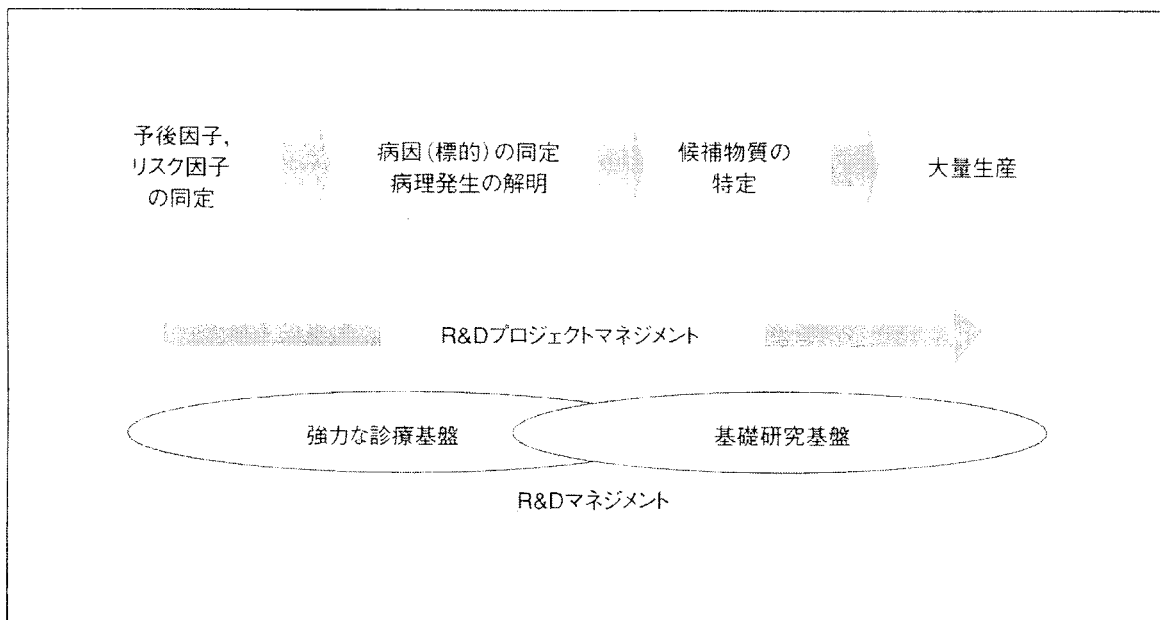


図 5 医薬品開発のプロセス-1…戦略的医薬品開発

橋渡し研究支援推進プログラムをスタートさせた。これは全国の6か所の拠点においてTRを推進、すなわちシーズ開発を行いつつ臨床試験・臨床研究を支援するR&Dマネジメント基盤を整備し、各拠点が創薬・臨床開発を自立的に行えるようにすることを目的としている⁴⁾(図5, 6)。

そのために、プログラム期間中に少なくとも2つのシーズを治験開始、または先進医療取得にまで臨床開発することが達成目標として各拠点到課せられている。

TRIは各拠点の基盤整備をサポートする機関として、各施設における基盤整備の進捗ならびに各シーズの開発の進捗を管理し、目標の達成に向けて各拠点が着実に事業を進めるように促している。本プログラムが順調に進行すれば、各拠点において知財を適切に管理できるように、研究者は特許ビジネスの観点から必要なマインドセットすることになるであろう。

また、各拠点でCPC (cell processing center) が稼働し、いくつかのGMP対応の再生医療が、実地医療として実施されることになろう。さらに、各拠点到データセンター/統計解析センターが稼働するようになり、各拠点を中心に強力な臨床研究・臨床試験施設のネット化が進み、迅速に臨床試験が実施される体制が構築されるはずである⁵⁾(図5, 6)。

5 おわりに

一国における医薬品開発は、基礎科学と臨床科学、そして製薬産業の総合力が試される事業である。TRは医薬品開発において決定的段階である。よいシーズであれば、適切なデザインで臨床試験を行えば必ず結果は出るものである。

しかしながら、このステップでの成功は、強力な診療基盤、いい換えれば質の高い診療水準と十分な患者数なくしてありえないことは、いくら強

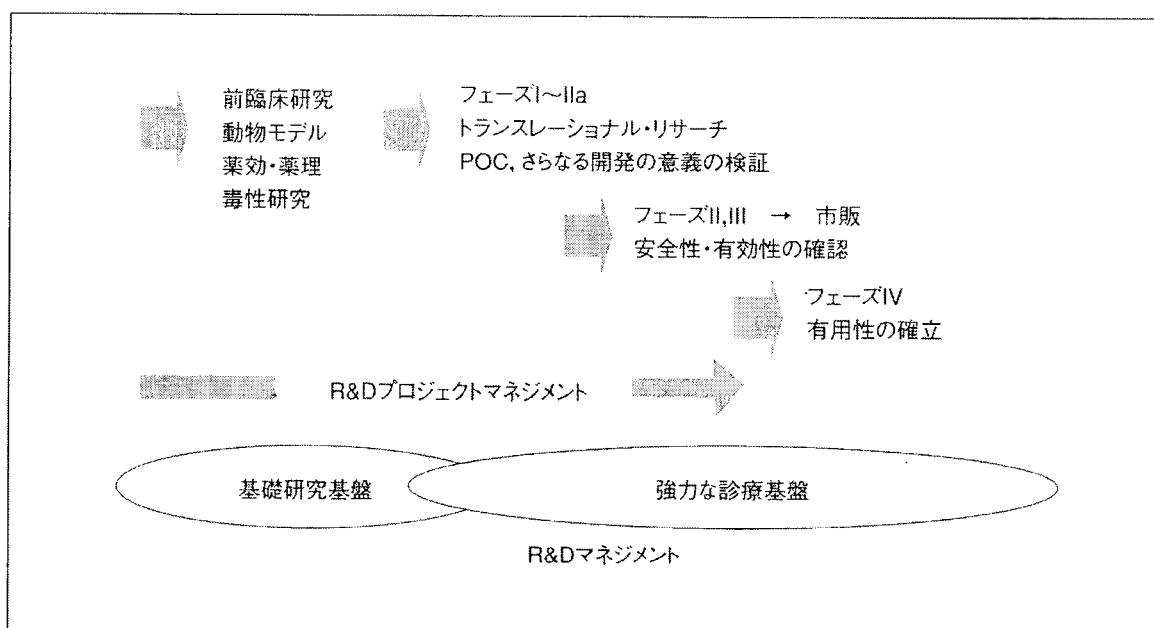


図 6 医薬品開発のプロセス-2…戦略的医薬品開発

調してもし過ぎることはない。

文 献

- 1) 福島雅典：トランスレーショナルリサーチの基盤—薬事法改正・被験者保護立法の提言。臨床評価 33：477-486, 2006
- 2) 三森八重子：羽ばたくか、日本のトランスレーショナル・リサーチ。Nature Digest 4：20-22, 2007
- 3) 福島雅典：わが国におけるライフサイエンス・イ

ノベーションのために。臨床評価 34：539-544, 2007

- 4) 福島雅典, 手良向聡, 多田春江, 他：創薬・新規医療技術開発の拠点形成—トランスレーショナルリサーチ (TR) 振興のために必要な施策。Organ Biology 13：145-151, 2006
- 5) 福島雅典, 永井洋士, 手良向聡, 他：臨床試験のしくみとあり方。がんの臨床 52：605-608, 2006

特集

● 癌臨床試験を支援する機構のあり方 ●

臨床試験の支援のしくみとあり方

福島雅典^{*1,2} 永井洋士^{*1} 手良向聡^{*1,2} 平尾佳彦^{*3}

Current Status and Future Perspective of Clinical Trial Supporting Organization in Japan –Special emphasis on The Investigators Role–: Fukushima M^{*1,2}, Nagai Y^{*1}, Teramukai S^{*1,2} and Hirao Y^{*3} (^{*1}Translational Research Informatics Center, Kobe, ^{*2}Kyoto University Hospital Translational Research Center, Kyoto, ^{*3}Nara University School of Medicine, Nara)

Given patients' co-operation, clinical trial is a long-lasting project carried out by consuming huge monetary and human resources. Thus, the accomplishment requires powerful leadership of principal investigators, depending on their eagerness from planning trials to the final evaluation. Also, it requires not only profound understanding of clinical science and practice, but also ability to maintain study group and for raising money. Only when such conditions are satisfied, clinical trial supporting organization may play a significant role for the conduction of trials, in well-organized collaboration with principal and other investigators. Although clinical trial infrastructure and mechanisms are still under development, the situation has substantially changed during the last decade. Nonetheless, whether we can improve therapeutic outcomes of intractable diseases is predominantly depends on the investigators ideas and eagerness to finish the trial, requiring their continuous effort and cost down to support the trials. Now, drug development is global, and thus, the Japanese government and clinical investigators must see clinical trials as a world-wide enterprise and understand importance for the participation.

Key words: Clinical trial, Clinical trial supporting organization

Jpn J Cancer Clin 52(10): 605~608, 2006

はじめに

臨床試験とは、多くの被験者や患者さんの協力のもとに多大な人力と資金を費やして、長い年月をかけて行う事業であり、その遂行には一種の経営的手腕が必要である。また、その完遂は、臨床試験に対する主任研究者の理解の深さはもとより、その指導力や求心力、熱意、忍耐力を含め、総合的な人間力にかかっていると見てよい。主任研究者のそのような能力と、支援するしくみの整備は、臨床試験の効率的かつ確かな運営の両輪

である。

近年になってようやく臨床試験と臨床研究への関心が高まり、わが国の科学技術立国の基盤の1つとしてその振興が位置付けられ、国としてもやっと予算措置と制度上の整備などに動き始めた。遅ればせながら、何とか国際競争の土俵に乗れるギリギリのタイミングであったと言えよう。しかし、科学の進歩はますます加速しており、特許ビジネスそのものである創薬・臨床開発はさらにグローバル化している。よりラジカルな施策をとらない限り、わが国は国際競争に勝ち残ることができないと筆者は信じるが、その点については稿を改めて論じたい。

*1 臨床研究情報センター

*2 京都大学医学部附属病院探索医療センター

*3 奈良県立医科大学附属病院

1. 予後改善のための事業としての臨床試験

さて、臨床試験と臨床研究の支援に関する具体的な話を進める前に、まずその目的をはっきりさせる必要がある。臨床試験/研究の最終目的は、疾病の予後の改善であり²⁾、言い換えれば、治療成績の向上である。それは、生存率の向上やイベント発生率の低下、死亡率の低下といったエンドポイントで評価されるべきものであり、したがって、臨床試験/研究はそうした成果につながるように企画され、実行されねばならない。さもなければ、多大な人的・経済的資源の労費にしかならないであろう。その典型的な例として、第Ⅲ相比較試験の具体的なビジョンがないままに第Ⅱ相試験を繰り返すこと、非劣性を証明しようとする第Ⅲ相試験、実は販売促進を狙った大規模試験など、枚挙にいとまがない。最初のもは、臨床試験への理解が浅い研究者の思い込みや未熟な仮説に基づく利己的研究ペースの発想によるものであり、後2者は、もっぱら企業のビジネス戦略によるものと言えよう。しかし、資金面からどのような臨床試験が実行可能かと問うた場合、多くは企業側の利益を無視しては実行できないのも事実である。一方で、臨床試験に必要な資金的支援規模とそのあり方について、国家予算を握る省庁レベルでの理解は依然として貧弱であり、旧来の科研費の枠中で扱っている現状がある。

すでに触れたように、臨床試験は対象とする疾患の向上を目指す継続的な事業であり、研究の延長線上にあるものではない。むしろ、個々の研究成果は1つの予後向上のマイルストーンになることもあるが、予後向上という国民レベルでのアウトカムを長期的かつ戦略的に得ない限り、ROI (Return on Investment: 投下資本利益率) を算出できないことをよく理解すべきである。これは、臨床試験の目的が予後の改善であり、実施上の位置付けが事業であるという点からすべて演繹できよう。

以下、臨床試験の支援のあり方について、これまでの経験をもとにきわめて簡単に記す。

2. 今日における臨床試験の基盤（インフラ）とは何か？

臨床試験のインフラとしてはデータセンターやCRCがすぐにあげられ、人材不足や技術的な基盤整備の遅れがとりざたされてきた。それらは臨床試験の促進に必要な条件の1つには違いないが、それがいないため臨床試験ができないとか、それさえあれば速やかに試験が進むというものでもない。複数の臨床試験支援機関がある今日、10年前とは事情が異なり、支援の仕組み作りから始める必要はない。結局のところ、臨床試験の主体たる医師研究者にボールは投げ返されているのである。臨床試験を遂行せねばならぬと研究者が本気で思うなら支援者は必然的についてくるものであり、私たちの経験でも実際にそうであった。

思い起こすに、1998年にサンフランシスコで行われた、われわれとSWOG (South West Oncology Group) とのミーティングの中で、日米の共同研究としてCommon Arm Trialの実施が合意された。これは、その後のグローバルな臨床試験モデルの1つとして、きわめて重要な企画であったと言ってよい。われわれは、文字どおり「ゼロ」からこの日米共同研究を立ち上げねばならなかったのである。そのため、1999年にSWOG-Japan Clinical Trial Summit Meeting³⁾の会員に呼びかけて試験を行うための研究者組織を立ち上げ、これをJMTO (Japan-Multinational Trial Organization 日本多国間臨床試験機構) と名付けた。SWOG-JMTOのプロジェクトの1つとしてCommon Arm Trialの実施に向けた準備を始めたわけである。本臨床試験は非小細胞肺癌(NSCLC)を対象とするものであり、SWOG側はティアパザミンによる効果増強を検証する比較試験を行う一方⁴⁾、われわれはTJ療法(CBD-CA+PTX)をControl Armとして全く独自の仮説の検証に挑むことにしたのである。そこで遭遇した重大な問題の1つが医薬品の適応外使用であり、これは今日になっても根本的には、依然として未解決である。当時、「全くバカげたことに！」カルボプラチンはNSCLCに対する保険適

用がない一方、小細胞肺癌（SCLC）に保険適用があり、逆に、シスプラチンはSCLCに保険適用がなかったのである。まず、この点について当局と企業と掛け合い、効能追加が認められるのにほぼ1年が費やされた。この間、SWOG側が設定した用量でのTJ療法についての第Ⅰ相試験とExperimental Armについての第Ⅱ相試験を行って実施可能性を確認し、2001年によく症例登録を開始することができた。本試験には、国立近畿中央病院を中心とする11施設が参加し、登録事務局とデータセンターはクインタイルズ大阪支社に置くことになった。もっとも、当時の登録とランダム化のシステムは手作りであり、研究は細々と開始されたと言ってよい。2001年には京大病院に探索医療センターが設置され、私とその専任となった時点で、本試験のデータセンターを京大探索医療センター検証部（Clinical Trial Design & Management）に移動した。その後の2002年、わが国でアカデミア初のデータセンターとして、文科省と神戸市によって臨床研究情報センター（TRI）が設立され、ようやくここに落ち着くことになったのである。むしろ、この臨床試験を牽引役として、京大病院探索医療センターやTRIのデータマネジメント部門が構築されたと言ってもよい。本試験については、2005年4月によく症例登録を完了し、2006年5月のASCOで口頭発表²⁾になったことは周知のとおりである。

以上Common Arm Trialの立ち上げから研究の終結までを簡単に振り返ったが、この歴史からも明らかのように、結局、臨床試験の成否は研究者の能力と強い研究遂行の意思にかかっている。いくら「支援のしくみ」といっても、研究者の指導力、求心力、熱意、そして忍耐力がない限り、いかなる支援も空しいことを知るべきである。

3. 臨床試験支援機構と研究組織

では、臨床試験支援組織とは何か？すでに述べたJMTOは臨床試験を行うためにわれわれがやむなく作った研究者の組織であり、決して支援

組織ではない。何故なら、登録事務局やデータマネジメントを外部に依存しているからである。すなわち、JMTOは何らかの臨床試験/研究を企画し、実行する研究者の集まりなのである。他にも同様な研究グループがいくつかあるが、実質的には同じ形態と言ってよい。わが国で独自のデータセンターを有する研究者組織はJCOGのみであるが、同組織は、国立がんセンターを中心とした厚労科研費に依存する研究グループである。また、JCOGはわが国のすべての研究者に開かれた組織ではなく、自前で資金を調達することもできない。こうした中、現在、わが国においてすべての研究者や企業に開かれた臨床試験支援機関は、CRO各社と臨床試験支援ユニット、そしてTRIということになる。それらの特徴と役割、活動については本号に記載される各論が明らかにするであろう。

臨床試験は事業であり、資金が必要であることについて先に触れたが、運営上のポイントとなるのが、「スピード」、「柔軟性」、「コストダウン」の3つである。今後、国際競争に生き残れるか否かは、ITを利用した省力化にどこまで成功するかにかかっている。

4. 次世代臨床試験のビジョン

臨床試験の支援にあたっては、その企画から開始、運営、まとめ、報告へといくつかの段階があり、クリティカルな点は以下の4点である。

1. プロトコル開発とCRFデザイン・作成
2. 登録割付、データ入力、システム開発
3. データマネジメント
4. 解析

このうち2.と3.の省力化とコストダウンは臨床試験支援上の最大の課題であるが、現時点においてEDC（Electronic Data Capture）は全体としてまだ開発途上にあり、バリデーション面からみて完成されたものはないと言ってよい。究極的には、診療現場での入力と同時にデータベース化される仕組みがソリューションである。こうした中、われわれは、2003年10月6日に京大病院外来化学療法部を立ち上げて以来、電子カルテの

データを2次利用しつつ、すべての患者を登録して臨床情報をデータベース化し、適格規準による患者選択と集計・解析までを瞬時に行うシステムの開発に取り組んできた。Cyber Oncology[®]と呼ぶこのデータベースシステムは、2006年12月現在でVer. 3にまで進化し、リアルタイムで指定するコホートの集計を行い、生存曲線を描くことにも成功した⁶⁾。このリアルタイム登録・アウトカム評価システムが普及すれば、それを統合することによってきわめて効率的かつ低コストでアウトカム研究や臨床試験を行う仕組みができ上がるはずである。すなわち、必要なときに必要な臨床試験を立ち上げ、速やかに結果を得るといって、夢のような仕組みの構築も可能である。

結 語

前項で述べたような究極の仕組みも何年か後には実現するであろうが、われわれはまず現在の非効率的なありさまを変えたほうがよい。現在、臨床試験を行おうとする多くの研究グループがある中、それらを合理的な形で集約し、効率的な臨床試験の企画と実行を考えるべき時であろう。臨床試験登録⁶⁾はそうした意味でも重要であり、進行中の臨床試験については、適格規準を満たす患者をすべての施設から登録し、個々の研究が速やかに終結するようにお互いが協力すべきである。患者さんのみならず、医師にとっても、要は治療成績が向上すればよいのであり、重要な臨床試験にはどんどん参加して結果を早く出すほうがよいのである。臨床試験は人類の事業であり、研究者個人やグループの研究エゴは、事業の円滑な推進の障害でしかない。今、わが国の医師研究者の知恵

と能力が問われている。

本特集は、第44回日本癌治療学会において、平尾、福島が企画して行われたシンポジウム「癌臨床試験を支援する機構のあり方」での講演内容を各演者の方々に記述していただいたものである。本特集が読者の今後の臨床研究の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 総合科学技術会議：科学技術の振興および成果の社会への還元に向けた制度改革について（案）平成18年12月25日（Web: <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/haihu62/siryo1-2.pdf>）
- 2) 福島雅典, 小島伸介, 津村はやみ・他：加速される標準治療の革新とがん征伐戦略. *Jpn J Cancer Clin* 49(6): 473-479, 2003
- 3) 福島雅典：South West Oncology Group (SWOG) との15年間の交流とCommon Arm Trial産科と婦人科 72: 1097-1103, 2005
- 4) SK Williamson, JJ Crowley, PN Lara, et al: Paclitaxel/carboplatin (PCC), PC+tirapazamine (PCT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A phase III Southwest Oncology Group (SWOG) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 2502)
- 5) M Kawahara, M Ogawara, Y Nishiwaki, et al: JMTO LC00-03 Phase III randomized study of vinorelbine (V), gemcitabine (G) followed by docetaxel (D) (VGD) versus paclitaxel (P) and carboplatin (C) (PC) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (Japan Multinational Trial Organization LC00-03). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol. No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7013
- 6) 山本景一, 松本繁巳, 松葉尚子・他：電子カルテ二次利用；臨床研究用データ収集システムの開発と展開. *医療情報学*, 2007 印刷中
- 7) 齊尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典訳：臨床試験登録：医学雑誌編集者国際委員会の声明. *臨床評価* 32: 145-147 および 639-642, 2005

第3回 治験中核病院・拠点医療機関等協議会 2008.12.2

治験・臨床研究を実施する人材を育成し、 確保する人材育成への取組み

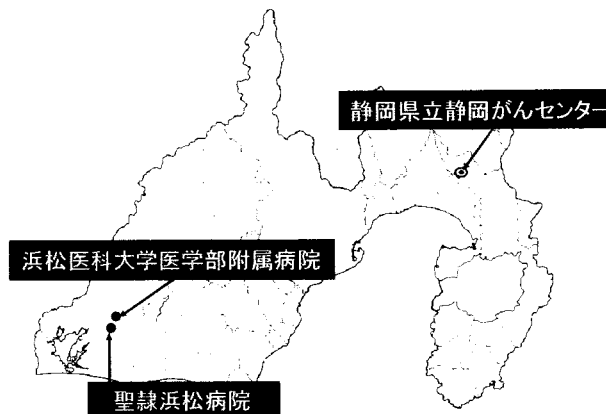
～静岡県三治験拠点病院連絡協議会の取組み～

鈴木千恵子¹⁾、齋藤裕子²⁾、可知茂男³⁾、浅野正宏¹⁾、手嶋希久子¹⁾、
佐藤弥生²⁾、立花 弘子³⁾、大木正章⁴⁾、浮島 美之⁴⁾

- 1) 聖隷浜松病院 2) 静岡県立静岡がんセンター
3) 浜松医科大学医学部附属病院 4) ファルマバレーセンター

1

静岡県の拠点医療機関



2

個々の施設の取組み(1)

- 浜松医科大学医学部附属病院
 - 実務研修職員の受け入れ(1年間)
 - 近隣医療機関からのCRC(臨床検査技師1名)出向研修の受入
 - 将来、CRCを希望する看護師3名の研修職員としての新規雇用
- 静岡県立静岡がんセンター
 - 癌臨床研究ネットワーク
 - カイトリル試験を通じた臨床試験実施体制整備
 - がん領域セミナー
 - がん臨床試験 実践セミナー
 - がん専門CRCレジデント制度
 - がん領域専門のCRCを育成するために、2年間の現場研修(現場での講義を含む)を行う

癌臨床研究NW施設

3

個々の施設の取組み(2)

- 聖隷浜松病院の取組み
 - 医療スタッフ向け冊子作成
 - 作成を通じたCRCの学習
 - 院内&診療所スタッフへの配布
 - 外部医療機関への配布
- 西部CRCの会
 - (浜松医大病院共催)
 - 現場で困っていることを具体的に検討
 - 現場の苦労や困難を分かち合う場⇒モチベーションの維持
 - 依頼者との具体的な意見交換



静岡県の3拠点医療機関

3病院が連携して、
県内の治験・臨床
研究の活性化に寄
与しよう！

静岡県立静岡がんセンター
ファルマバレー
センター(PVC)
浜松医科大学医学部附属病院
聖隷浜松病院

5

静岡県治験拠点病院連絡協議会

【趣旨】
県内3拠点医療機関が、それぞれの施設の特徴を生かし、
連携して県内の治験・臨床研究の活性化に寄与する

【構成】
静岡県立静岡がんセンター
浜松医科大学医学部附属病院
聖隷浜松病院
*静岡県治験ネットワーク事務局(PVC)

【取り組み】
1. 県民への普及啓発
2. 県内CRCのスキルアップ

6

県内CRCのスキルアップ

【検討課題】

- 拠点病院が連携してこそできること
- PVC主催の県治験ネットワーク研修との区別

【提案】

- ポスター発表の場は多いが、口演の事例報告会がない
- 発表することにより、日常業務の整理・振り返りができる
- 経験の浅いCRCの発表練習の場として活用
- 三拠点医療機関が発表の相談や支援をする
- ひとつはどの施設も共通の問題である『教育』をテーマに
- 気軽にディスカッションできるような環境を

7

静岡CRC研究会(1)

日時: 2008年8月30日(土) 14:00 ~ 17:30
場所: あざれあ(静岡市駿河区馬淵1-17-1)
主催: 静岡県治験拠点病院連絡協議会

第1部: 一般演題「事例報告」

<座長> 齋藤裕子、可知茂男

- ◆ 逸脱防止について 静岡県立総合病院 青島広明
- ◆ EDCを経験して 聖隷浜松病院 木俣美津夫
- ◆ 全員参加のキックオフミーティング 袋井市民病院 名倉真理子
- ◆ 静岡県治験NWでの統一書式使用に向けて
ー作業班の取り組みー 富士宮市立病院 稲葉達也
- ◆ 統一書式の課題 ー医師会アンケートをもとにー
富士宮市立病院 稲葉達也

静岡CRC研究会(2)

第2部:テーマ演題「CRCの教育・研修について」

<座長> 立花弘子 鈴木千恵子

- ◆ 浜松医大におけるCRC教育の現状
浜松医科大学附属病院 木村路子
- ◆ 臨床試験に関わるCRCの教育・研修の現状
静岡県立静岡がんセンター 佐藤弥生
- ◆ CRCの現状から考える望ましいCRC教育・研修
国立病院機構大阪医療センター 森下典子
- ◆ SMOにおけるCRC教育・研修
ハイクリップス株式会社 河野健一
- ◆ 薬学研究科大学院におけるCRC教育
静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学教室 小菅和仁

9

その他の活動:県民への普及啓発

- 一般市民向け公開講座
 - 県東部・中部・西部、各1回/年、12月～翌2月頃
 - 統一テーマで!
- 被験者紹介システム
 - 県民
 - ボランティアとして医療の発展に貢献したい
 - 現在、治療に難渋している
 - PVC ⇒ コールセンター的機能
 - 静岡県治験ネットワーク参加病院
 - コールセンターからの紹介に対応できる体制づくり


10

製薬協

今年度の治験啓発キャンペーンについて

2008年12月2日

日本製薬工業協会



製薬協

1

製薬協

製薬協グッドコミュニケーション テーマ

グッドコミュニケーション

製薬産業と医薬品に対して、広く医療消費者の理解と信頼を得るために、より良い相互のコミュニケーションを図ること、同時に製薬産業のメッセージをわかりやすく伝えること。

〈今年のテーマ〉

「新薬の価値－治験－」（昨年と同テーマ）

新薬の開発過程で欠かせない「治験」は、患者さんはもとよりさまざまな人たちの協力が不可欠であることから、医療消費者に「治験」の考え方、必要性を理解いただき新薬の価値についてより深い認識を持っていただく機会とする。


2

製薬協

治験について啓発する意義

研究開発を使命とする製薬産業にとって、新薬開発の重要プロセスである「治験」は常に重要なテーマ

- 「新たな治験活性化5カ年計画」、「革新的創薬のための官民対話」のフォロー、
- 新薬の研究開発環境の整備、充実



◎国民の治験への認知度向上と協力促進

◎昨年に引き続き08－09年製薬協キャンペーンとして「新薬の価値－治験－」をテーマに展開することに決定

3

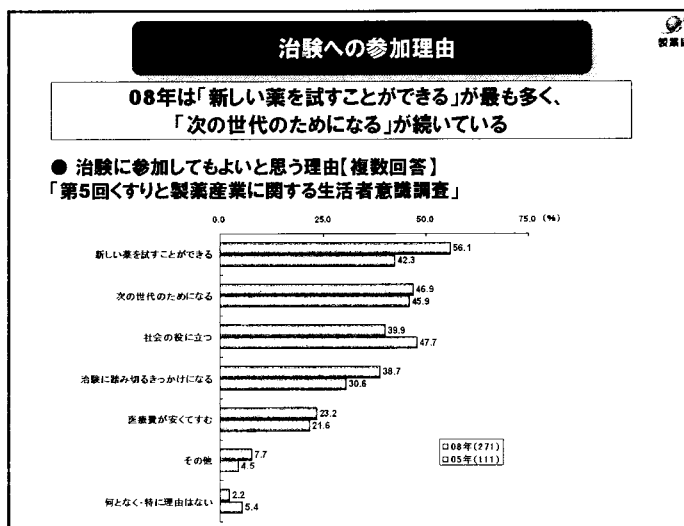
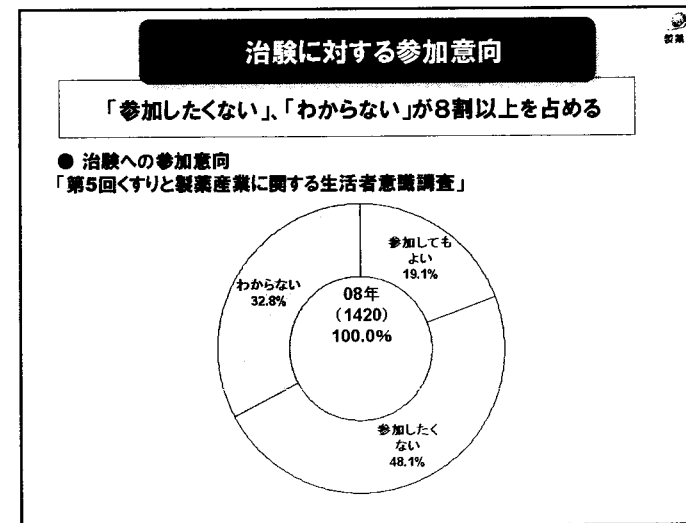
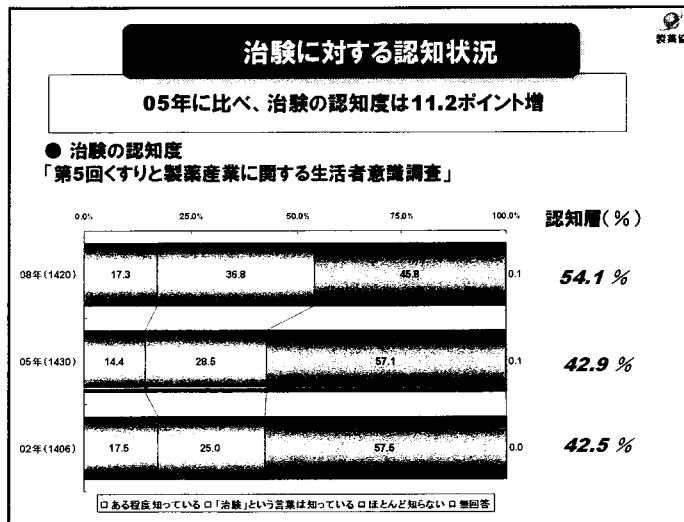
製薬協

新薬の研究開発、治験を取り巻く動き

- ・「新たな治験活性化5カ年計画」（2007年3月）
 - ①中核病院・拠点医療機関の体制整備
 - ②治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保
 - ③国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加促進
 - ④治験の効率的実施および企業負担の軽減
- ・「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」（2007年4月）
 - ①研究資金の集中投入 ②ベンチャー企業育成等
 - ③臨床研究・治験環境の整備 ④アジアとの連携
 - ⑤審査の迅速化・質の向上 ⑥イノベーションの適切な評価
 - ⑦官民対話

4

啓発キャンペーンについて：日本製薬工業協会の取組み



薬はみんなでつくるもの。

今年度の治験キャンペーン
(製薬協「グッドコミュニケーション 08-09」)

新しい薬のために、治験が必要なんだって。
新しい薬はみんなの命を救うために必要です。新しい薬を開発するには、多くの人が協力する必要があります。治験に参加することで、新しい薬の開発に貢献することができます。治験に参加することで、新しい薬の開発に貢献することができます。治験に参加することで、新しい薬の開発に貢献することができます。

www.jpma.or.jp

今年度の治験キャンペーン
(製薬協「グッドコミュニケーション08-09」)

■ 関係団体等との連携：後援

- ・厚生労働省(医療の向上、国民への画期的新薬提供)
- ・(社)日本医師会
- ・日本医師会 治験促進センター(地域治験ネットワークの推進)

■ 多様な展開と継続的な発信

単に広告にとどまらず、各種媒体、ポスター貼付により、一人でも多くの方に「治験の重要性」および「新薬の価値」を訴える。

- ・全国紙 朝刊、リビング紙、医薬系業界専門紙 広告
- ・交通広告車内張り (主要都市JR、地下鉄)
- ・航空機内誌 (国内線) 広告
- ・治験実施病院 約1400病院にポスター貼付 * 医師会、治験促進センターのご協力
- ・日本医師会雑誌(約170,000部)、薬剤師会雑誌(約10,000部)へ挟み込み
- ・全国市町村保健所、保健センターにポスター貼付 * 厚生労働省のご協力
- ・製薬協ウェブサイトキャンペーンサイト開設、治験説明用小冊子のプレゼント
- ・各会員会社ウェブサイトへの相互リンクを実施

資料 7

第3回中核病院・拠点医療機関等協議会

治験の効率的実施及び企業負担の軽減

治験等効率化作業班、治験情報IT化検討チーム検討結果

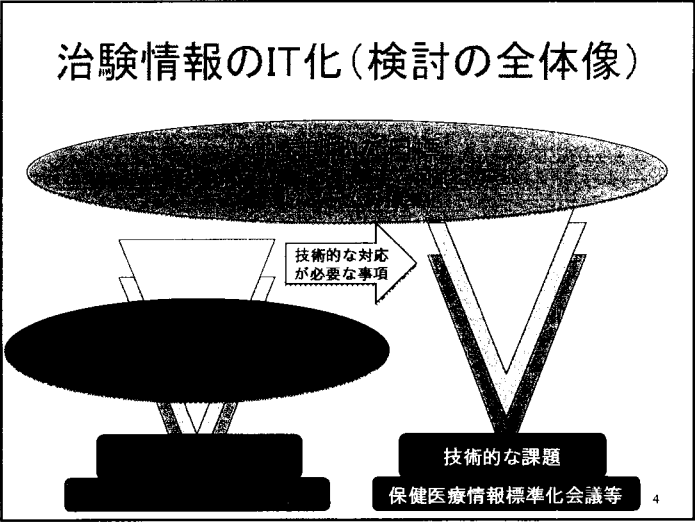
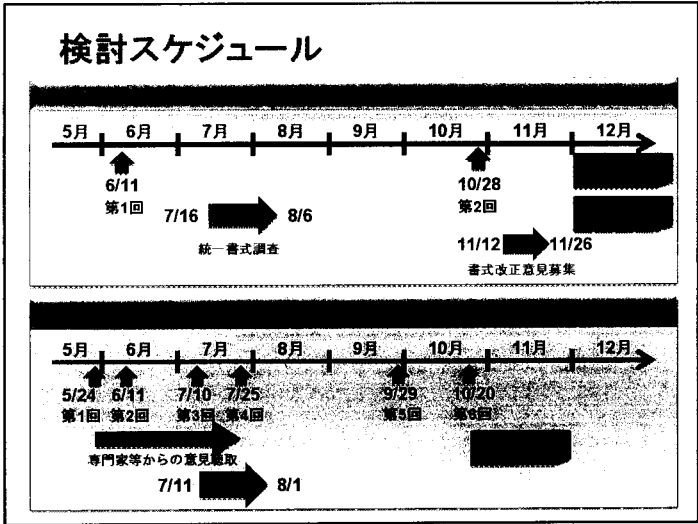
平成20年12月2日（火）
社団法人日本医師会 治験促進センター

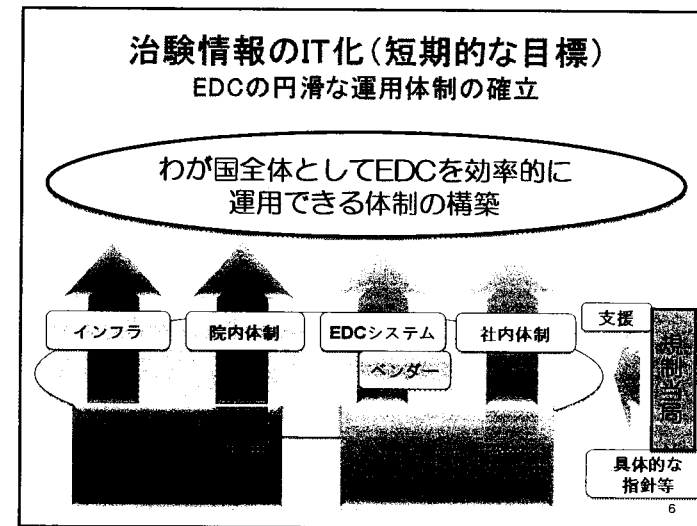
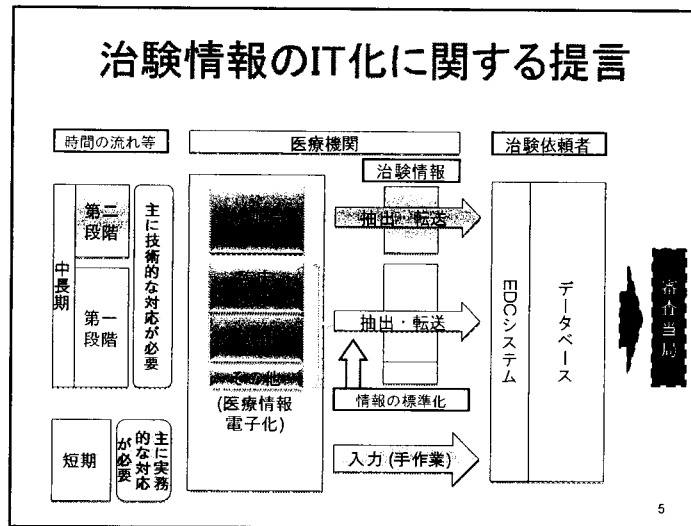
治験等効率化作業班・治験情報IT化検討チーム

- 治験等効率化作業班は「新たな治験活性化5カ年計画」の柱のひとつである「治験の効率的実施及び企業負担の軽減」を実現するため
 - 統一書式の効率的な運用
 - 治験情報のIT化（技術的な部分を除く）を検討

- IT化に関しては、
 - 治験情報IT化検討チームを設置して検討
 - IT化の実現に向けた技術的事項等の検討は、保健医療情報標準化会議等において別途実施

2





- ### EDCの運用改善(医療機関の対応)(1/3)
- ◆ インターネット回線
 - ◆ パソコン
 - ◆ EDC入力に必要なスペース(部屋)
 - ◆ 人員
 - ◆ IT担当部署等の把握
 - ◆ 治験事務に係るIT化
- 7

- ### EDCの運用改善(治験依頼者の対応)(2/3)
- ◆ 入力者の実務を踏まえた使いやすいEDCの開発
 - ◆ 医療機関が整備する基本的なインフラで利用できるEDCの採用
 - ◆ EDCや電子的な症例報告書の統一
 - ◆ 研修の効率化
 - ◆ 治験依頼者内の運用の最適化
 - ◆ モニターの対応
 - ◆ データマネジャーの対応
- 8

EDCの運用改善(3/3)

規制当局等の対応

- ◆ 治験の実務を踏まえたより具体的な指針等の提示
- ◆ 医療機関のインフラ整備への支援

ベンダーの対応

- ◆ 入力者の実務を踏まえた使いやすいEDCの開発
- ◆ 研修の効率化

9

治験情報のIT化 - 報告書を受けて -

- 医療機関、治験依頼者、ベンダー
 - 指摘された課題に対して自ら積極的に取り組む
- 規制当局等
 - 全体の動きを調整・支援
 - 技術的の課題を速やかに解決

10

統一書式等の運用状況に関する調査結果

- ・ 統一書式の導入状況(医療機関、治験ネットワーク)

	統一書式導入状況		横計
	公開可	公開不可	
導入済み	151	8	159
導入予定	43	15	58
計	194	23	217

- ・ 公開可とされた医療機関等名は厚生労働省等のウェブサイト公表
- ・ これらの数字に反映されていないがSMOが支援する中・小規模医療機関でも導入が進行

11

統一書式調査結果等に基づく対応

- 調査結果からは統一書式を改正しなければ対応不可能な課題は認められない
- 一方、
 - ・ 運用に関する質問が多く寄せられたこと
 - ・ 統一書式の趣旨に基づく効率的な運用が速やかに浸透するよう努める必要があることから、一定の解釈を示すべき
 - 質疑応答集の作成、公開
- GCP運用通知改正を受けて、意見募集を実施、その結果を踏まえ、統一書式を改正

12

統一書式調査結果等に基づく対応

統一書式の適切な運用、速やかな浸透に向けて

医療機関：

- 未導入医療機関 → 速やかな導入
- 導入済み医療機関 → 趣旨にそった運用

治験依頼者：治験の効率化のメリットがあることを再認識し、

- 自ら率先して活用
- 医療機関への積極的な活用依頼

規制当局等：

- 統一書式浸透への活動支援
- 問い合わせ内容を集積し、質疑応答集を拡充

13

Backup

14

新たな治験活性化5カ年計画(抜粋)

(4) 治験の効率的実施及び企業負担の軽減

治験のスピードアップとコスト低減を図るため、医療機関と企業の役割分担を明確にし、治験関係書式の共通化や、治験データのIT化による効率化を一層推進する。

平成19年度より開始

- 関係医療機関団体、製薬企業団体により、治験に用いる書類のモデル書式、研究費算定のモデル、企業と医療機関との適切な役割分担を示したモデルチェックシートが作成されるよう促す。

- 医療機関の治験受託に関する窓口の一元化がなされるよう促す。

平成23年度までに実施

- 中核病院・拠点医療機関において、共通化された治験関係書式を使用し、モデルチェックシートによる業務明確化がなされていることを目指す。
- 中核病院・拠点医療機関において、治験に係る情報を電子的に収集・集積することが容易になるよう、関連システムの標準化がなされていることを目指す。
- 医療機関へ、出来高払い・契約未了症例の返金等契約の改善がなされていることを目指す。

15

治験等効率化作業班 (班員リスト)

【班長】

伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課長

【班員】

一木 龍彦 日本CRO協会 理事

神谷 晃 山口大学医学部附属病院 副院長

小山 信彌 東邦大学医学部外科学講座 教授

堺 常雄 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院 院長

田村 典朗 社団法人日本医師会治験促進センター 企画開発室長

中島 唯善 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 副
部会長

藤原 博明 株式会社富士クリニカルサポート 相談役

藤原 康弘 国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部長

(敬称略、50音順) 16

治験情報IT化検討チーム（委員リスト）

【委員長】

伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構本部 医療部 研究課長

【委員】

石川 洋一 国立成育医療センター 薬剤部 主任薬剤師

大津 洋 東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座 特任助教

佐瀬 一洋 順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授

琢磨 律儀 独立行政法人国立病院機構本部 医療部 治験推進室長

谷澤 公彦 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 副
部会長

田村 典朗 社団法人日本医師会 治験促進センター 企画開発室長

（敬称略、50音順）

17

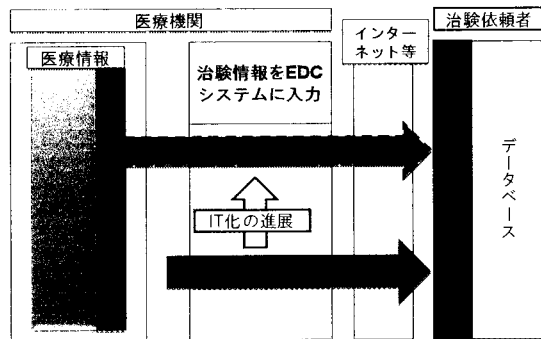
治験情報のIT化に係る 専門家等からの意見聴取

- 医療機関の立場から
金沢大学医学部附属病院 古川 裕之
静岡がんセンター 齋藤 裕子
- 治験依頼者の立場から
ファイザー株式会社 小原 教仁
アストラゼネカ株式会社 前北 峰成
- 医療情報標準化の立場から
東京大学医学部附属病院 木内 貴弘
浜松医科大学 木村 通男
- 電子カルテとEDCの連携を試行した立場から
国立成育医療センター 石川 洋一
- 規制当局の立場から
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部

（敬称略）

18

EDCの定義（基本イメージ）



■：基本的なEDCの範囲。点線は今後のIT化進展により期待される流れ。

図のような基本的な流れの他携帯可能な端末により被験者より直接情報を収集したり、医療機関がオフラインで入力した情報を記録媒体を介してEDCシステムに移行する等さまざまなシステムがある。

19

臨床研究(治験)適正化及び推進のための医機連活動概要

治験中核病院・拠点医療機関等協議会
平成20年12月2日(火)

医機連GCP委員会
上崎勇一(カネカ)

1

臨床研究(治験)適正化及び推進のための医機連活動概要

1. 医機連GCP委員会
2. 医機連5か年戦略推進WG
3. 医機連HBD分科会
4. 医機連METIS戦略会議
5. 厚生科学特別研究(GCP)
6. GHTF/SG5
7. ISO/TC194/WG4

2

医機連GCP委員会

- 医療機器GCPの改善
 - 医薬品GCPとの整合化
 - 必須文書(治験関連文書・記録)の合理化
 - GCP運用基準の改善
- 臨床試験(治験)要否判断基準の明確化
 - 治験ありきからの脱却
 - 臨床試験(治験)のあり方検討

3

背景(疑問)

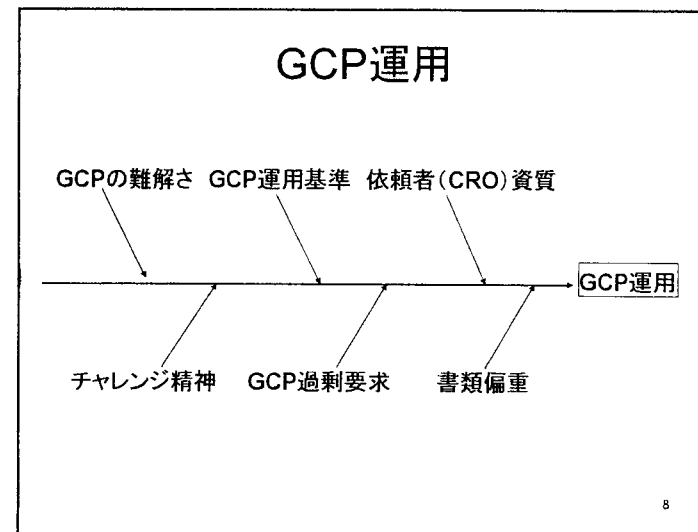
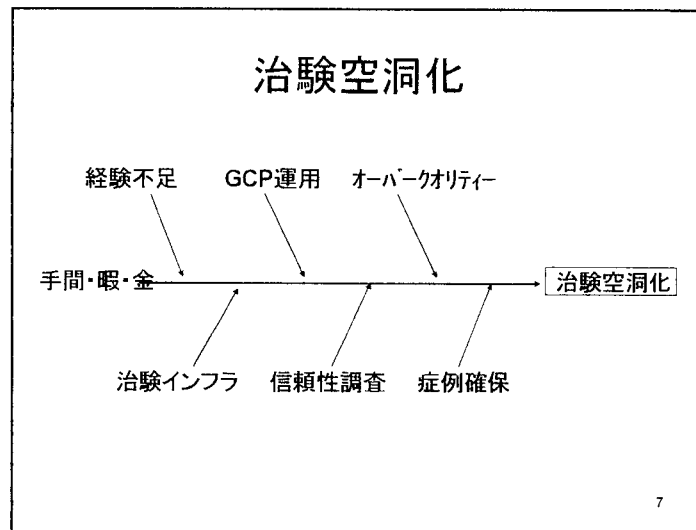
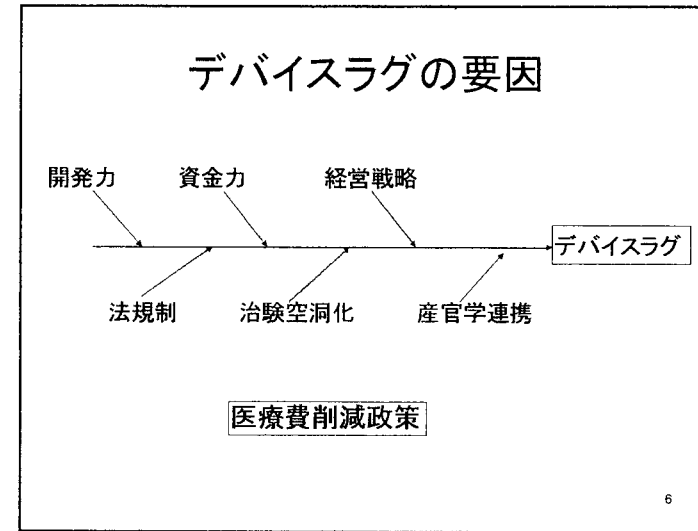
・「主要GCP(日本/米国/ISO/ICH)に大きな差異はなく、何れのGCPに適合する臨床試験(治験)でも相互に受容できる。」と言われているが、「治験の空洞化(43件/H15→19件/H19)」が生じ、「日本での治験は困難」と言われ、「医療機器に適したGCP及びその運用改善が必要」と言われているのは何故か？

4

医療機器に適したGCPとは？

- 医療機器特有のGCPとは何か(特別の要素はあるのか)？
→医薬品も医療機器もGCPとしての要素に大きな違いはないのでは？
- 医薬品GCPと医療機器GCPの併存は可能か？
→大きく異なる二種類のGCPへの医療施設の対応は困難？
→GCPの運用(省令・局長通知・室長通知・事務連絡・PMDAでの運用)改善

5



GCP過剰要求

- 欧米と比べて、GCPそのものに大きな差異はないが、日本では必要以上の要求がある。
- 欧米でGCPはMinimum requirementだが、日本ではMaximum requirement。
- 治験の本質に関わらないことまで厳密な適合(実施)が求められる。
- 日本の治験実施体制(インフラ)が未整備。

9

GCPの合理化のためには

- 欧米のGCP運用の実態調査と導入
- 治験依頼者(CRO)、治験実施機関、及びPMDAへのQMSの導入・改善
- GCP信頼性調査のQMS調査への移行
- QMS調査の改善(国際基準)
- 公務員免責法の導入
- 国民の理解

10

医機連5か年戦略推進WG

- 臨床研究サブWG
 - 未承認機器の臨床研究への提供
 - 未承認機器臨床研究の法整備
 - 医療機器臨床研究クラスターの整備
 - IRBの充実
- 東アジア連携サブWG
 - 医療機器規制関連法規調査
 - GCP調査
 - 臨床試験(治験)実施実態調査

11

医機連HBD分科会

- HBD専門家会議(日米の産官学から構成)
 - 日:厚労省、医機連、学会
 - 米:FDA、AdvaMed、学会
- 日米並行治験・並行審査試行(循環器系)
- 産官学協働体制強化(パートナー化)
- 実践力の強化

12

医機連METIS戦略会議

- 医療機器開発産学連携(議長:北村先生(国循)、事務局:医機連、オブザーバー:厚労省、PMDA)
- 医療機器の薬事承認のあり方検討
- 医療機器の臨床試験(治験)のあり方検討
- 医療機器の開発促進検討

13

厚生科学特別研究(GCP)

- 主任研究者:妙中先生(国循)
- 分担研究者:山本先生(国循)、成川先生(北里大)、小林先生(千葉大)、上崎(医機連)
- 医療機器の治験のあり方検討(医師主導治験、探索的治験、治験中の変更、治験の要否、GCP運用)
- 欧米の関連規制類の調査研究

14

GHTF/SG5

- NI文書(定義)及びN2文書(コンセプト)の日本への導入検討
- N3文書(臨床試験)案の検討
- N4文書(市販後調査)案の策定
- N5文書(有害事象報告)案?の策定

15

ISO/TC194/WG4

- ISO/TC194(生物学的評価)国内委員会(委員長:土屋先生(衛研))
- ISO/TC194/WG4(臨床評価)(主査:上野氏)
- ISO-GCP(ISO 14155)改訂作業中
- 2009.1:ISO/DIS 14155投票
- 2010~2011:改訂?

16

勝負はこれから

- 政策的にもdevice-lag解消の重要性が認識され、医療機器産業の育成の観点からも改革に乗り出している今こそ、千載一遇のチャンスであり、医機連としても総力を挙げて改善に取り組みたい。
- そのためにも、治験実施医療機関の医療機器治験関連情報の開示及び益々の産学連携強化が不可欠であると思料いたします。

ご清聴有り難うございました。

17

第3回治験中核病院・拠点医療機関等協議会

医薬品の治験制度の改正について

平成20年12月2日

厚生労働省医薬食品局審査管理課

1

「治験のあり方に関する検討会」報告書(平成19年9月19日)の概要

1. 実施医療機関外の治験審査委員会の活用

- ✓ 実施医療機関の長が、当該実施医療機関の内外を問わず、治験審査委員会を選択できることとともに、設置主体に医療に関わる独立行政法人、学校法人等を追加
- ✓ 治験審査委員会に関する情報の公開を義務化

2. 治験の計画の届出事項の整理と事後変更届の活用

- ✓ 届出事項について、治験審査委員会の設置者の名称、所在地の追加、治験分担医師の職名等を削除する等の整理
- ✓ 治験分担医師の氏名表記の変更等の事前届出から事後届出への変更

3. 治験中の副作用等報告の整理と定期報告制度の導入

- ✓ 定期報告制度を導入し、それを活用することにより規制当局及び実施医療機関への一部の個別の副作用等報告を不要とする等の整理

4. 治験に係る文書の整理

- ✓ 治験に必要な文書及び記録を60種類に整理

5. その他

- ✓ 治験薬の品質管理、運搬等を確実にを行うことを前提に、第三者を介した治験薬の交付を認める等

報告書を受けての省令等の改正(1)

(GCP省令関連)

- 平成19年10月2日
 - 治験に係る文書又は記録について(課長通知)
- 平成20年2月29日
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について(局長通知)
- 平成20年3月26日
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について(課長通知)
- 平成20年10月1日
 - 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について(課長通知)

3

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について

(平成20年10月1日薬食審査発第1001001号審査管理課長通知)

(旧運用通知からの主な改正点)

1. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(平成20年厚生労働省令第24号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」(平成20年2月29日付け薬食発第0229007号厚生労働省医薬食品局長通知)及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について」(平成20年3月26日付け薬食審査発第0326001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)等による記載整備
2. 治験実施計画書の作成及び改訂の日付並びに版表示の記載について解釈を追記(第7条第1項、第15条の4第1項)
3. 治験実施計画書の分冊及び症例報告書の見本の取扱いについて解釈を追記(第7条第4項及び第5項、第10条第1項、第15条の4第4項、第32条第1項及び第2項)
4. 実施医療機関の長へ事前に提出する文書のうち、モニタリングに関する手順書、監査に関する手順書及び治験分担医師の履歴書に関する規定を改正(第10条第1項、第15条の7)
5. 自ら治験を実施しようとする者と治験薬提供者との間で行われる契約について解釈を追記(第15条の2、第15条の3、第15条の5、第15条の6)
6. 治験責任医師及び実施医療機関の長に通知する副作用等について留意事項を追記(第20条第2項及び第3項)
7. 迅速審査の対象となる事項の例示を削除及び治験実施計画書からの逸脱が認められる事務的事項の変更について例示を追記(第28条第2項)
8. 継続審査の対象となる事項について解釈を追記(第31条第2項)
9. 実施医療機関の長が講じる必要な措置の内容について追記(第36条第1項及び第2項)
10. 治験実施計画書から逸脱した際の取扱いを改正(第46条第1項)

(施行日)

1. は改正GCP省令の運用を示すので、一部を除いて平成20年4月1日。2. ～10. は、平成20年10月1日。

平成20年度
治験中核病院・拠点医療機関等協議会

Pmda



治験推進に向けた 医薬品医療機器総合機構 の取組み

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構

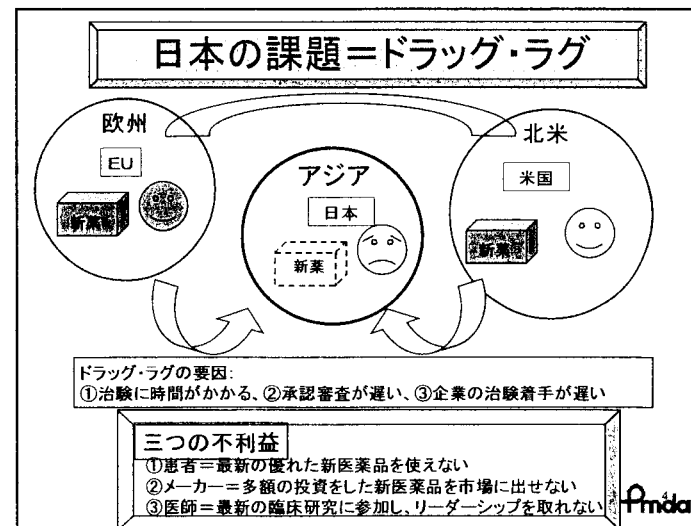
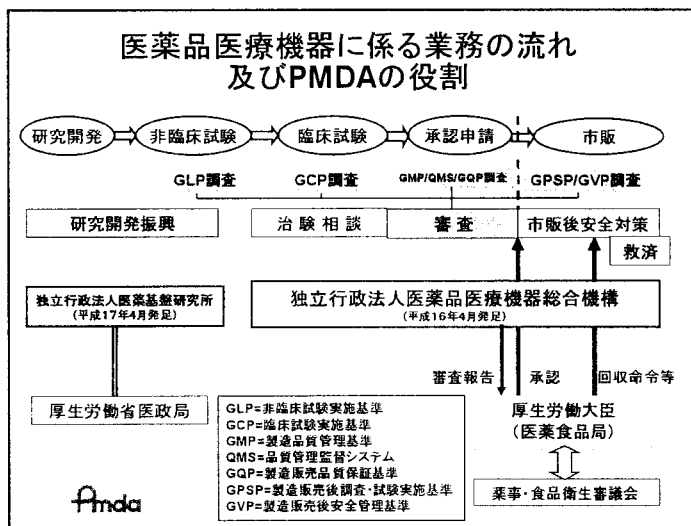
医薬品医療機器総合機構 (PMDA)とは

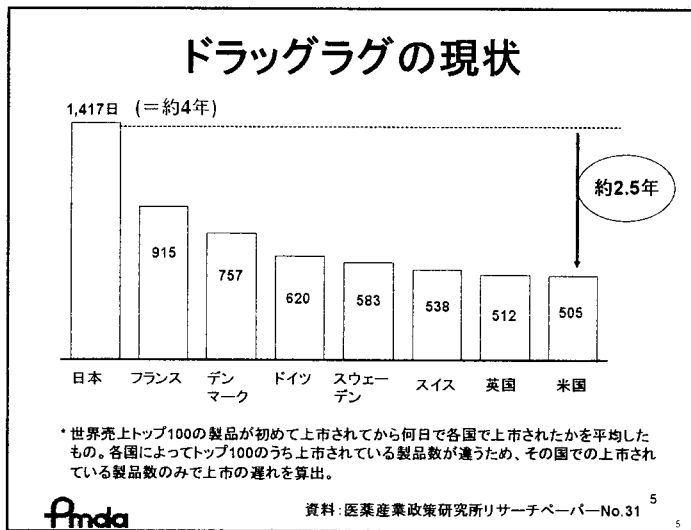
- ・ 医薬品、医療機器の承認審査
- ・ 市販後安全性情報の収集、分析、提供
- ・ 医薬品副作用等の健康被害の救済

を実施する独立行政法人
(日本のFDA)
H16(2004)年4月1日設立

Pmda

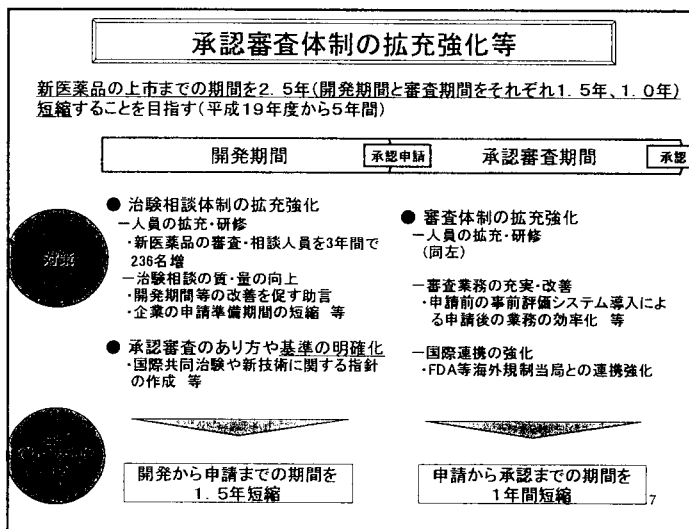




PMDAの審査体制の強化

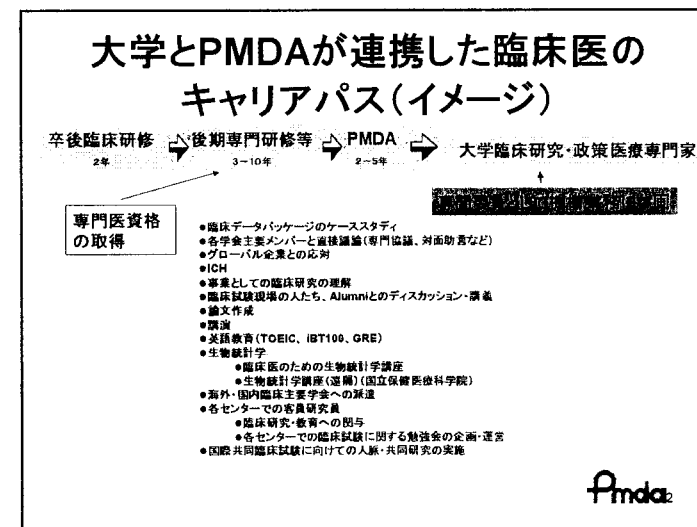
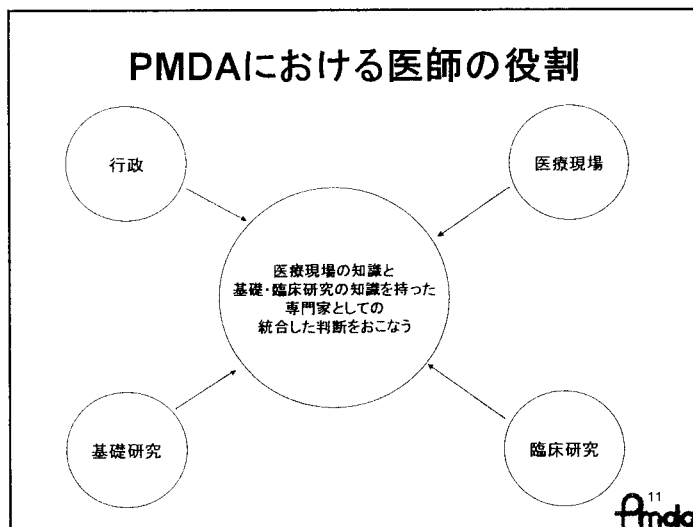
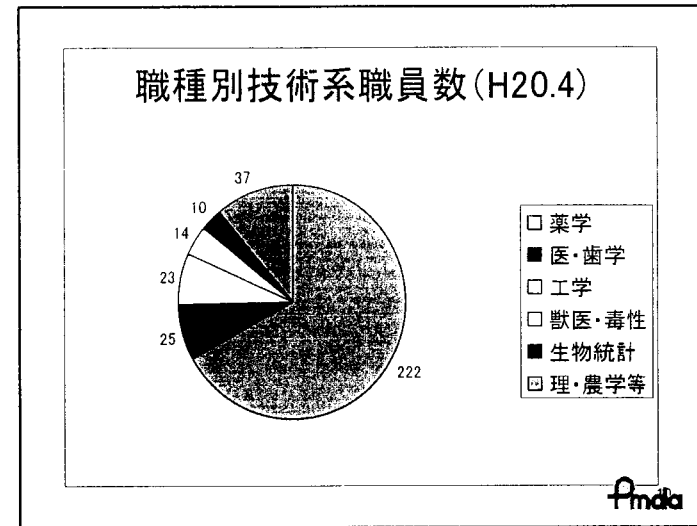
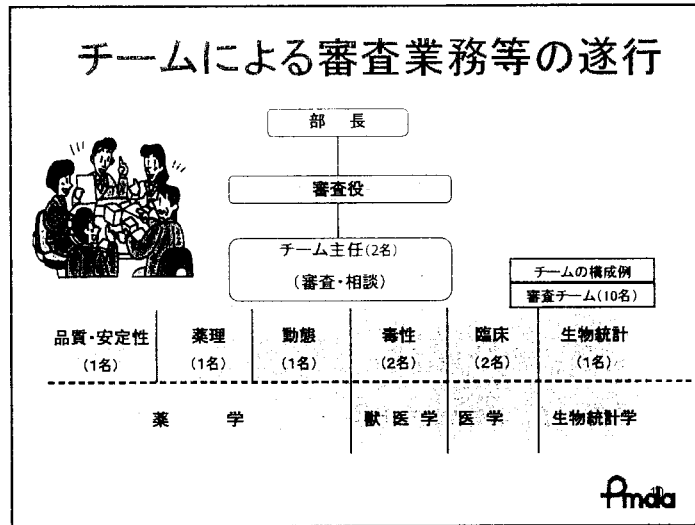
- 平成18年12月25日総合科学技術会議(議長:総理大臣)報告<科学技術の振興及び社会への還元に向けた制度改革について>
「医薬品等の承認審査の迅速化・効率化を図るため、機構の審査人員を概ね3年間で倍増すべき。」
- 機構は、これを踏まえ、平成19年度から概ね3年間で審査人員の大幅な増員(236名)を行う。

PMDA



PMDAにおける臨床系審査員の必要性について

PMDA



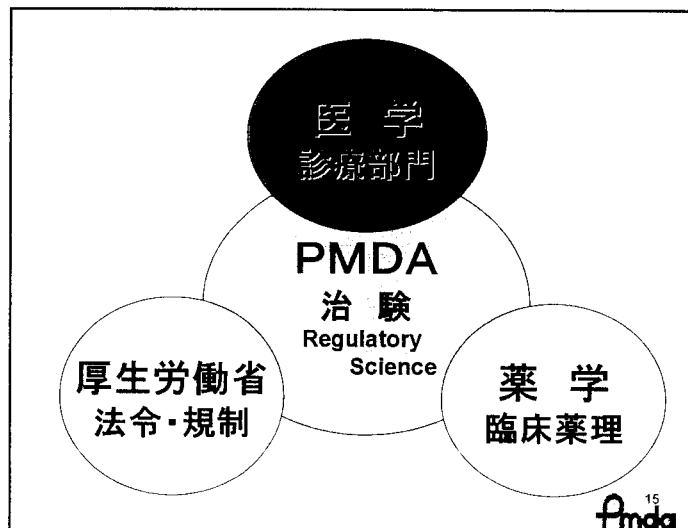
PMDAにおける臨床系審査員の募集

- 応募要件: 臨床経験5年以上の医師
- 給与: 国立病院に勤務する医師とほぼ同等
- 勤務地: 東京・霞ヶ関
- 勤務時間: 9時30分～18時15分
- 休日: 土・日、国民の祝日、年末年始
- 研修日: あり(原則週1日)
- 学会参加の機会: あり
- 宿舍貸与: 可

Pmda

連携大学院の提案について

Pmda



PMDAに於いて 医学・薬学・規制当局と一体化して 学ぶこと

- 治 験
- 臨 床 研 究
- Regulatory Science

Pmda


PMDAにおける連携大学院について

a) PMDAにおける主な到達目標

- ① 医薬品・医療機器の審査・安全対策の実務の経験を通じ、レギュラトリーサイエンスの基本的な知識を身につける
- ② 医学文献に関する批判的吟味の能力を身につける
- ③ エビデンスに基づく医薬品等の有効性、安全性に関する判断能力を身につける
- ④ 到達点を念頭に置いた治験デザインの設計についての基本的な知識を身につける
- ⑤ GCPを始めとする治験のルール、適切な実施体制について理解する
- ⑥ PMDAにおいて獲得した知識、経験を基に公表可能な資料を用いて論文を作成する

b) 対象者(博士課程)
5年以上の臨床経験を積んだ医師(特定分野の専門医資格を有している者が望ましい)

c) 受入可能人数
若干名


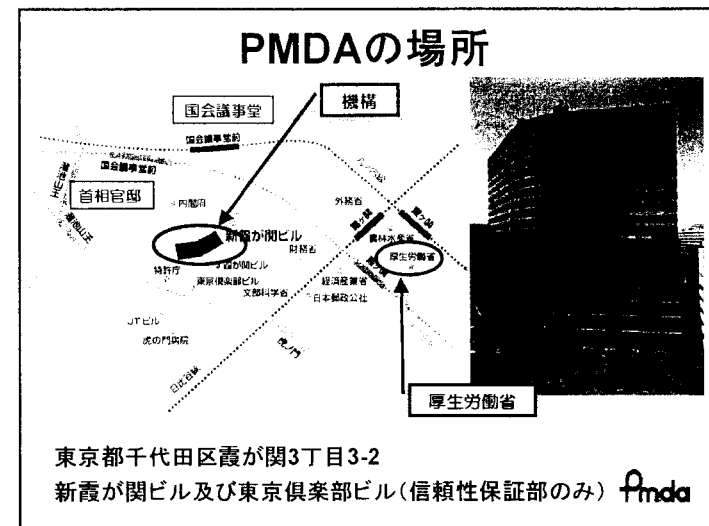
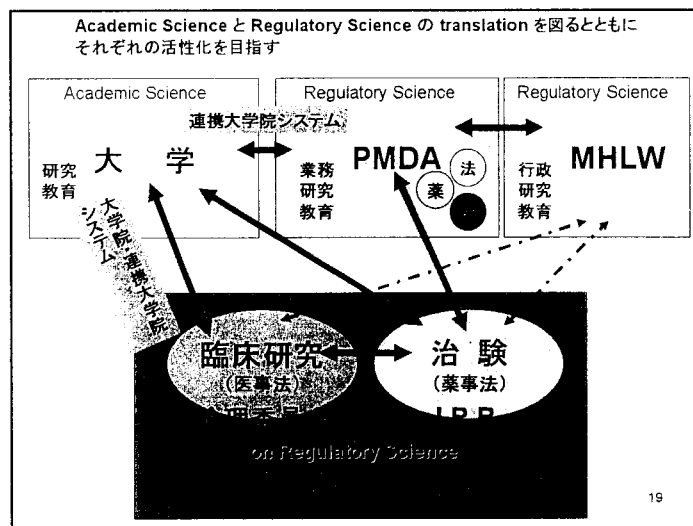


d) 受け入れ可能期間
当該学生につき、2～4年

e) PMDAにおける学生の資格又は身分
企業秘密等の高度な機密事項に関する場合も多いことから、就業規則等の規制が適用される嘱託職員(有給)として雇用することが前提
(勤務形態)

- ① 最低週3日以上のパMDAにおける研究を義務づける
- ② それ以外の日に関しては、大学病院等での臨床勤務も認める
- ③ 就業規則等の遵守
- ④ 新規採用職員研修への参加(新任者研修、基礎研修、専門研修等)
- ⑤ 博士号取得後一定期間の営利企業への就職の自粛(検討中)

f) PMDAにおける受入想定部署
新薬審査各部、生物系審査各部、医療機器審査部、一般薬等審査部、信頼性保証部、安全部(テーマに応じ相談)

ご清聴ありがとうございました。



21

治験中核病院・拠点医療機関等協議会 設置要綱

(目的)

第1条 治験中核病院・拠点医療機関等協議会（以下「協議会」という。）は、厚生労働科学研究費補助金「臨床研究基盤整備推進研究事業」、医療施設運営費等補助金「治験拠点病院活性化事業」及び文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」に参加する各機関が相互に連携し、「新たな治験活性化5カ年計画」（平成19年3月30日文部科学省・厚生労働省）に基づき、効率的かつ迅速に治験・臨床研究を実施できる体制を構築することを目的とする。

(協議事項)

第2条 協議会は次に掲げる事項を協議する。

- (1) 各機関における取組の進捗状況
- (2) 「新たな治験活性化5カ年計画」の実施上の課題とその対応
- (3) その他目的達成のために必要な事項

(組織)

第3条 次に掲げる事業を実施している機関の代表者及び治験・臨床研究担当者により構成する。

- (1) 厚生労働科学研究費補助金「臨床研究基盤整備推進研究事業」のうち「医療機関における臨床研究実施基盤整備研究」
- (2) 医療施設運営費等補助金「治験拠点病院活性化事業」
- (3) 文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」

2. 次に掲げる団体は、協力機関として参加する。

- (1) (社)日本医師会治験促進センター
- (2) 日本製薬工業協会
- (3) 日本医療機器産業連合会

3. 協議会に会長及び副会長を置く。

4. 会長は、構成員の互選により選出し、会務を統括する。

5. 副会長は、構成員のうちから会長が指名し、会長を補佐し、会長に事故があるときは、その職務を代理する。

(招集)

第4条 協議会は会長が招集する。

2. 協議会は必要に応じ、構成員以外の出席を求め、意見を聴くことができる。

3. 協議会は、第3条第1項に示す機関の過半数の出席で成立し、出席した構成員の過半数で議事が決せられる。

(協議会の公開)

第5条 協議会は原則として公開とする。

(運営幹事会)

第6条 協議会に運営幹事会を置く。

2. 運営幹事会は幹事長及び幹事により構成する。
3. 幹事長及び幹事は、協議会構成員又は構成員の指定する者の中から、会長が厚生労働省医政局研究開発振興課長と協議の上指名する。
4. 幹事長及び幹事の任期は1年とする。ただし、再任を妨げない。
5. 運営幹事会は幹事長が主宰する。
6. 運営幹事会は次の事項を審議決定するため、必要に応じて随時開催する。
 - (1) 協議会において協議すべき事項
 - (2) 協議会から委任された事項
 - (3) 会長が特に必要と認めた事項
 - (4) その他協議会の議決を要しない会務の執行

(事務局)

第7条 協議会事務局は厚生労働省医政局研究開発振興課に置く。厚生労働省医政局国立病院課、文部科学省高等教育局医学教育課及び研究振興局研究振興戦略官付（以下「関係課」という。）等はこれに協力する。

(雑則)

第8条 この要綱に定めるものの他、協議会の運営に必要な事項は、厚生労働省医政局研究開発振興課長が関係課長と協議の上、別に定める。

2. 協議会を構成する機関のうち、第3条第1項(1)(2)に参加する機関は次の事項を遵守するものとし、また、第3条第1項(3)に参加する機関は次の事項に協力するものとする。
 - (1) 国内未承認医薬品・医療機器の解消や国際共同治験の推進等に係る国の施策、指導に協力するとともに、治験関係書式について統一されたモデル書式を使用する等「新たな治験活性化5カ年計画」に定めるアクションプランに従うこと。
 - (2) 各々の機関における治験・臨床研究に関する現状を分析し、活性化のための目標及び計画を立案し、実行すること。
 - (3) 目標及び計画、成果について協議会参加機関間で共有し、他の機関の効果的な取組を取り入れ、更なる活性化を図ること。

(附則)

この要綱は、第1回協議会の開催日（平成19年8月2日）から施行する。

以上

平成19年 8月 2日 施行

平成20年 2月 1日 一部改正