

来年度の進捗の概要



	H19年度	H20年度
人材育成	CRC6名、DM2名雇用 研修、OJT開始	CRC計7名まで雇用 DM5名まで雇用
研究支援	院内で支援希望課題を募集、 3課題を選定し開始	支援課題数の増加
安全性情報収集システム	共通有害事象報告様式を開 発	共通有害事象報告様式を基 に安全性情報システム開発
DMシステム	院内で支援希望課題を募集、 3課題を選定し開始	支援課題数の増加
倫理審査支援	「疫学研究倫理指針」改訂 について院内説明会開催	審査チェックシート等の開 発、事前相談制度の導入
研究NW構築	虚血性心疾患の臨床研究参 加施設をネットワーク化	NW内の手順書整備、他疾 患NWに拡大
その他(教育・ 啓発)	院内セミナー(年間10回) 臨床研究発表会の開催	オープンセミナー開催 統計コース等の開催

多施設共同 医師主導治験とは

国立循環器病センター
臨床研究開発部/脳血管内科
山本 晴子



20070501

本日のお話



- 医薬品開発について
- 治験の進み方
- 医師主導治験とは
- 医師主導治験の現状
- 実施上の問題点：GCPとの関連で
- なぜ治験をするのか



医薬品開発について

創製化合物数 =約30万  承認取得数 =50	基礎研究 2~3年	新規物質の探索・創薬			
		物理化学的研究			
	非(前)臨床試験 3~5年	薬効薬理試験			GLP
		一般薬理試験			
		一般毒性・特殊毒性研究			
	臨床試験(治験) 2~7年	薬物動態研究			GCP
		第I相試験 (臨床薬理試験)			
		第II相試験 (探索的試験)			
		第III相試験 (検証的試験)			
	承認審査 1~2年	承認申請			
		承認審査			
		医薬品製造(輸入)承認・許可			

治験とはなにか？



薬事法第二条

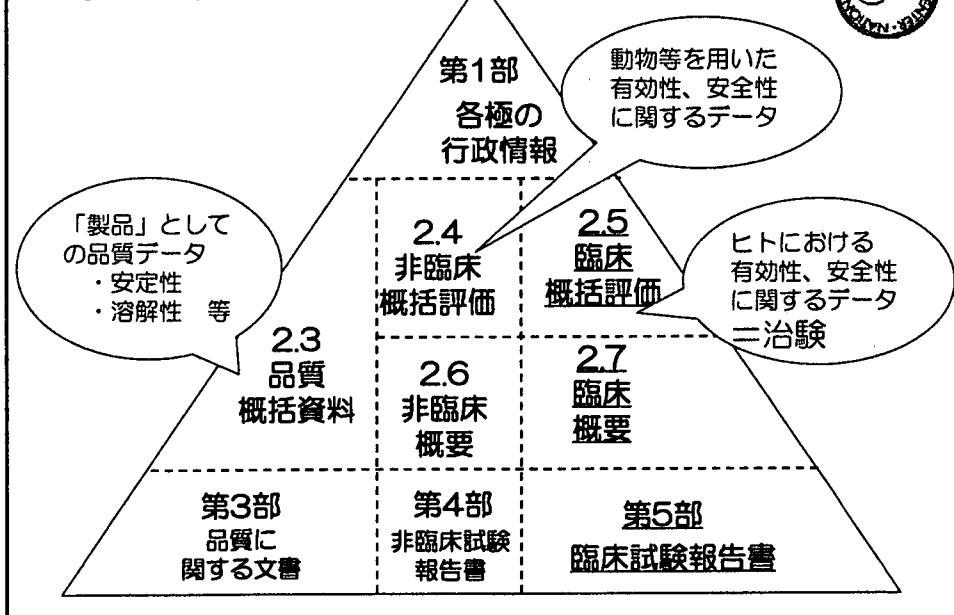
7 この法律で「治験」とは、第十四条第三項（同条第七項、第十九条の二第四項及び第二十三条において準用する場合を含む。）の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。

薬事法第八十条の二

2 治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。ただし、厚生労働省令で定める場合は、この限りでない。

あらかじめ厚労省に治験届を出した臨床試験だけが「治験」

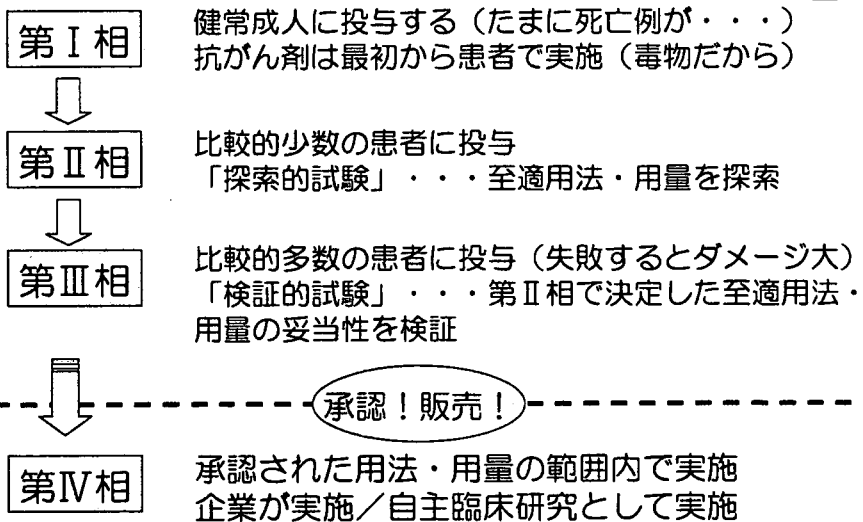
承認申請資料の構成（CTD）



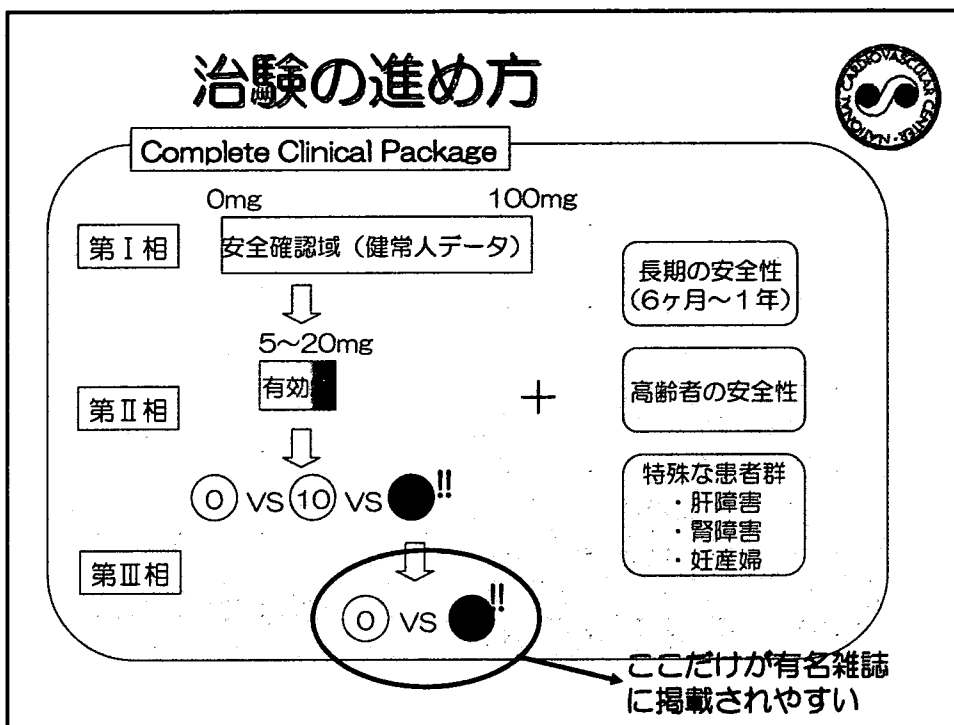


治験の進み方

治験の相



治験の進め方



医療技術開発のロジック



- 医薬品
 - 大まかな安全域が確認されている
 - 有効量の選択理由が説明できる
 - 対象となる患者に対する安全性が担保されている
 - これらを複数の臨床試験で立証していく
- 医療機器の場合は一発勝負の治験が多い
(ICD、ステント、人工血管など)



医師主導治験とは

薬事法



歴史

昭和35年 現行薬事法の制定
(医師は医薬品開発から「阻害」)

平成8年 医薬品の治験から承認審査、
市販後までに至る安全性確保

平成14年度改正

- 「バイオゲノムの世紀」に対応した安全確保対策の充実
- 医療機器に係る安全対策の抜本的見直し
- 市販後安全対策の充実、承認許可制度の見直し
- 医師が主体となって行う臨床試験で治験届をだすことが可能
- 企業等外部からの薬物（器具機械）の提供を可能とする
- 倫理性・科学性を確保する



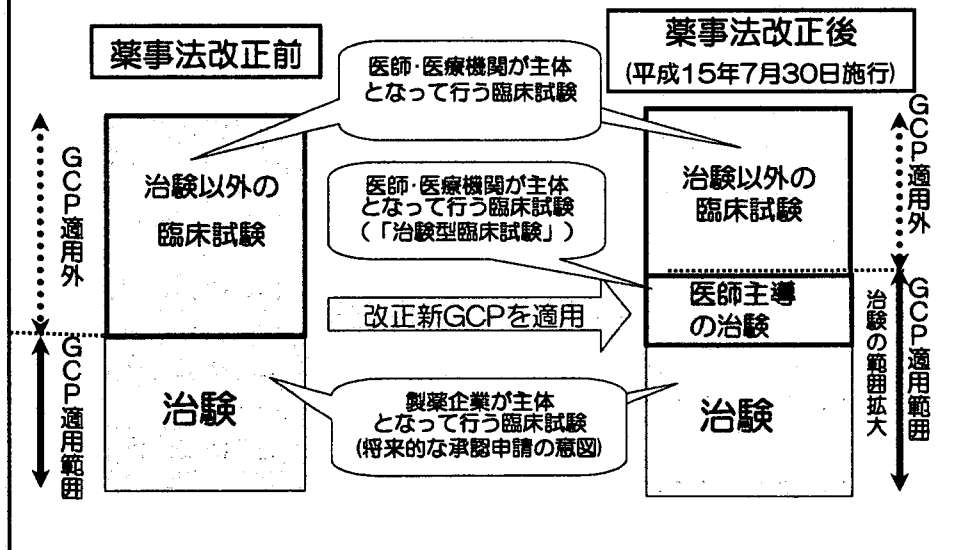
改正薬事法 第八十条の二（治験の取扱い）

- 「治験の依頼をしようとする者」 →

「治験（厚生労働省令で定める薬物又は機械器具等を対象とするものに限る。以下この項において同じ。）の依頼をしようとする者、又は

自ら治験を実施しようとする者」

医師主導治験と自主臨床試験



医師主導治験のプレーヤー



治験薬提供者
(製薬会社)

資金提供者
(国、企業、個人・・・?)

治験薬
各種基礎データ

資金
(治験1本にかかる費用は数億～数十億円)

自ら治験を実施する者＝治験責任医師

- ・ 治験薬概要
- ・ 治験実施計画書
- ・ 説明同意文書
- ・ 各種手順書 作成
- ・ 厚労省に治験届
- ・ 治験中の有害事象の届出
- ・ 治験中の健康被害の補償 等

製薬会社が行う業務の大半が治験責任医師に移行!

医師主導型治験の流れ



治験の企画・立案

治験薬提供者

治験に必要な文書*の作成

治験相談 (オプション)
医薬品医療機器総合機構

実施医療機関の長の承認

治験審査委員会

治験の計画の届出(規制当局)

実施

- ・ GCPの遵守
- ・ 有害事象を厚生労働大臣へ報告
- ・ 治験薬の品質確保
- ・ モニタリング・監査の適応
- ・ 副作用被害の補償
- ・ 特定療養費の取扱い

* 治験に必要な文書

- ・ 最新の治験薬概要書
- ・ 治験実施計画書
- ・ 症例報告書の見本
- ・ 同意・説明文書
- ・ 科学的に正当と判断した文書 など



医師主導治験の実状

ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型 (Heparin-induced Thrombocytopenia: HIT)



1. ヘパリン投与開始後5日から14日の間に血小板減少として発症し、HIT発症患者の約33～50%が血栓塞栓症を伴い、死亡率は約20%。
2. 静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症など）の発症が動脈血栓症（脳梗塞、四肢虚血、心筋梗塞など）の発症より多い。
3. ヘパリン投与の原因となった血栓部位に新たな血栓が、また、血管内カテーテル留置等で障害を受けた血管に血栓症が起きやすい。
4. 透析導入時の患者等、体外循環を用いている患者では、回路内凝血として発症することも多い。
5. 抗ヘパリン-血小板第4因子(PF4)複合体抗体（いわゆるHIT抗体）が血小板を活性化することが原因。

HITは出血に次いで多い ヘパリンの副作用



1. ヘパリン(未分画、低分子を問わない)を投与中・後に血小板数が減少する(血液透析の様に間歇的投与や、点滴回路のヘパリンロックも含まれる)
2. 血小板数が減少するにもかかわらず、しばしば、動静脈血栓・塞栓を合併する
(Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: HITTS)
3. ヘパリンの投与中止により血小板数が回復する

2006年4月ヘパリンの添付文書改訂



原則禁忌

ヘパリン起因性血小板減少症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

本剤投与後にHITがあらわれることがある。HITはヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体(HIT抗体)の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症(脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等)を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

日本におけるHITの現状と問題点



- 急性冠症候群に対する一つの臨床疫学調査研究がなされているのみで、他は症例報告である
- 疾患に対する認識の低さにより、見逃され過小に評価されている可能性がある
- HITに対する治療薬として薬事法上承認されたものは無い
- HITに関する臨床検査として薬事法上承認されたものは無い
- 従って、診断・治療の両面にわたり、その対策が急務となっている

心臓血管外科術後患者、PCI患者:1500例
(前向き観察研究によるHITの疫学調査)



HIT症例:15~30例(推定発生率1~2%)

- 臨床症状で診断し、治療を開始する必要(ヘパリンの使用の継続は原則禁忌)
- 治療薬として承認されている薬剤が存在しない

HIT患者の血栓予防、血栓症治療のためのプロトコール

治療薬の薬事法上の承認取得に必要なエビデンスを集積

試験同意取得症例

医師主導型試験へ

ARG-911：米国第Ⅲ相治験 (95～97)



1. 試験の目的:

アルガトロバンの下記患者における有効性、安全性の評価:

- 1) “HIT”患者での血栓症発症予防効果
- 2) “HITTS”患者での血栓症治療効果

2. 目標症例数:

“HIT”: 150 症例

“HITTS”: 150 症例

3. Historical Control(HC) 群: 200 例

Composite EP HC: 50% vs ARG(“HIT”+“HITTS”): 35% (30% RRR) から例数設計

アルガトロバンの日米間の用量差



● HIT/HITSの予防・治療

米国承認用量：開始用量 $2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

→APTTを投与前の1.5～3倍に

● HIT情報センター試案（＝国内使用経験）：

(<http://www.hit-center.jp/contents/top.php>)

開始用量 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

→APTTを投与前の1.5～2倍に



医師主導治験では「開始用量 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、APTTを投与前の1.5～3倍」とし、投与中に薬物血中濃度を測定、投与量－血中濃度－APTTの関連を検討

治験薬の投与 (ARG-HIT-CVD)



開始用量

- 静脈ラインより持続注入
- 投与量は治療開始前の体重で計算
- アルガトロバンとして $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始
- 肝機能障害患者や出血のリスクのある患者は開始用量 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

治験の概要



日本医師会大規模治験推進研究事業の一環 (H16年度)

治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験
(参加施設中3施設で薬剤動態試験も実施)

参加施設：全国20施設 (治験責任医師：21名)

組入れ期間：2005年7月～2006年9月
(5施設で8例登録、
うち4例でPKスタディ実施)

H18年度中に総括報告書作成
H19年度中に治験薬提供者が承認申請

ARG-HIT-CVDの特徴



- 対照疾病が稀少疾病で予後不良
→現場の危機感が高い
- 疾患自体に関するコンセンサスが未形成
- 診断・治療方法が未確立
→医師のacademicな興味を惹く
- 臨床研究との関連付けが明確
→academicな業績も期待できる

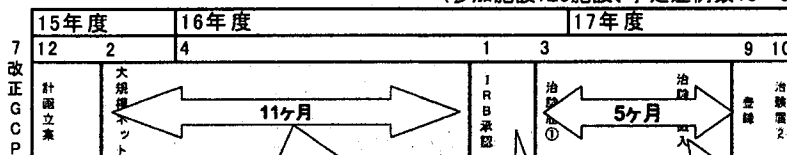
医師のincentiveが保たれやすい

ARG-HIT-CVDの準備期間と内容

(北里研究所臨床薬理研究所発表資料を改変)



(参加施設:20施設、予定症例数10~30症例)



- 実施計画書・CRF・IC文書の作成
- CROの選定・契約
- 改正GCPへの対応検討
- 調整医師のいる施設の体制整備
- 治験調整委員会の組織構築
- 効安委員会、中央判定委員等の組織構築
- 安全性情報取り扱いの体制構築

治験届の作成
(外部に委託)

- プロトコル改訂
- CRF改訂
- SOP作成・整備

- モニタリング業務委託先との契約に時間がかかり、各施設の状況把握が困難
- 治験届が2回に渡り、2度目は半年後に提出

実施計画書の作成



◎米国治験プロトコルを下敷きで作成

- 投与量を変更

→変更後の用量の正当性確認にPKスタディを追加

- 米国プロトコルでは治験開始前に肺血流シンチと血管造影検査がルーチン

→検査を血管超音波に変更、肺血流シンチは疑わしい場合のみ実施

- 画像診断の標準化

→肺血流シンチ、頭部CT、血管超音波を中央判定

血管超音波は検者に講習会受講を義務付け、

治験開始前に講習会を2回開催

第1回 血管超音波検査講習会



講義

血管の解剖
などの講義、
皆真剣!

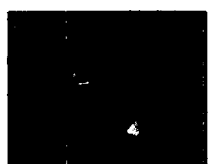


手書きの案内板、
参加者の方、見え
にくかったでしょうね。



実技

学生さんに練習台になっ
て頂き、2時間たっぷり
実技指導を行いました。
お疲れさまでした!



IC文書とCRFの作成



- IC文書：
 - 実施計画書を改訂するたびにIC文書の細部にも変更が生じたため、改訂が頻繁になった（治験開始後の改訂はなし）
- CRF：
 - データマネジメントの委託先CROの選定遅れ
 - 実施計画書のたびたびの改訂
 - 結局CRO委託後に作り直し

治験薬概要書の作成



GCPでは・・・

(治験薬概要書)

第十五条の五 自ら治験を実施しようとする者は、第十五条の三に規定する試験により得られた資料並びに被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報に基づいて、次に掲げる事項を記載した**治験薬概要書を作成しなければならない。**

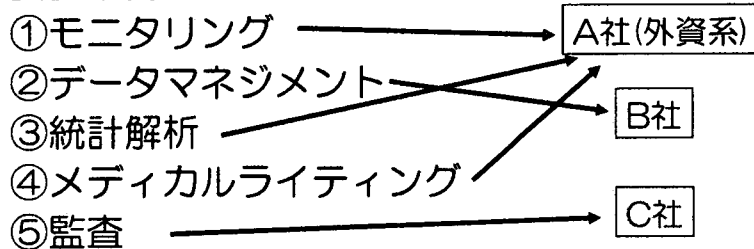
- 一 被験薬の化学名又は識別記号
 - 二 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項
 - 三 臨床試験が実施されている場合にあっては、その試験成績に関する事項
- 2 自ら治験を実施しようとする者は、（中略）、必要に応じ、当該治験薬概要書を改訂しなければならない。

→ 治験薬提供者から「中身」をもらって「表紙」をつける
改訂時には「追補」として発行

CROの選定と契約（1）



- 日本医師会治験促進センターとともに選定
- 委託業務



- 外資系のA社と契約書の内容で数ヶ月にわたって交渉、他社を選定しなおす寸前に契約成立
→この間A社に委託するはずの業務を自分たちで対応

CROの選定と契約（2）



- その他の委託業務
 - ①治験届作成・提出補助
 - ②安全性情報取り扱い補助・当局届出業務補助
 - ③中央ラボ(薬物血中濃度・HIT抗体)
→中央事務局経費の一部で独自に委託
- 複数の「自らさん」とCROとの契約形態についてモデルがなく、各方面に聞き合わせながら手探りで決定

補償について

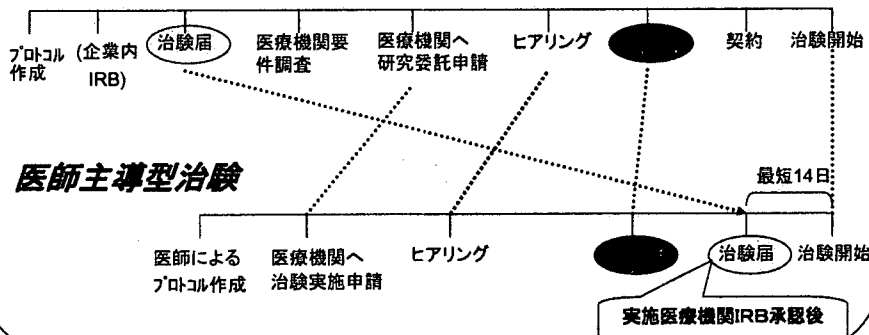


- 企業治験では「治験保険」＋企業内予算で実質対応している
- 今回の医師主導治験では、治験促進センターが損保会社と交渉し「医師主導治験補償保険」を設定、治験促進センターが保険金を支払って対応
 - カバーされるのは「死亡」「高度障害」のみ
 - 抗がん剤、血液製剤は補償の対象外

治験開始までの流れの違い



企業主導治験



* 医師主導型治験の方が治験開始までのステップが少ない

* 多施設共同治験の場合、医師主導型治験では複数の実施医療機関のIRBで承認後、連名で治験届けを提出できる。