

実施医療機関に提出される書類等の違い



	企業主体治験 (第10条)	医師主導型治験 (第15条の7)
1) 治験実施計画書	●	●
2) 治験薬概要書	●	●
3) 症例報告書の見本	●	●
4) 説明文書	●	●
5) モニタリングに関する手順書		●
6) 監査に関する計画書及び業務に関する手順書		●
7) 治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書	●	●
8) 治験薬の管理に関する事項を記載した文書		●
9) 改正GCPの規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事するものが行う通知に関する事項を記載した文書		●
10) 治験の費用の負担について説明した文書	●	●
11) 被験者の健康被害の補償について説明した文書	●	●
12) 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録(必須文書)を開覧に供する旨を記載した文書		●
13) 実施医療機関が改正GCP又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書		●
14) その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書	●	●

国立循環器病センターIRBの審議経過



2004年3月	治験実施計画書(v.0.60)、治験薬概要書(v.0.60)、同意説明文書(案)
2004年7月	治験実施計画書(v.0.81)、症例報告書(v.0.81)、同意説明文書(v.0.81)、分担医師リスト、各種SOP
2004年12月	治験薬概要書(v.1.00)、補償に関する文書、費用に関する文書等(GCP上必要とされる資料類)
2005年1月	治験実施計画書(v.1.01)、症例報告書(見本)、同意説明文書(v.1.10)
2005年3月	治験届提出(9施設分)
2005年6月	治験実施計画書(v.1.20)、症例報告書(v.1.20)、同意説明文書(v.1.30)、各種SOPの改訂
2005年7月	国立循環器病センターに治験薬搬入
2005年9月	治験届(残り11施設分) → ようやく全面開始

実施施設の体制整備



- 初めての医師主導治験のため、施設内 SOP と様式類を全て改訂
- 事務方のチェックや院内決済のため作業が長期間にわたった
- CRC に医師主導治験と企業治験の違いについて理解を深めてもらうことも重要

国循の体制整備（1）



<改正したもの>

* 既存の規程・手順書を改定した

- 1) 受託研究取扱規程 → 受託研究等取扱規程
- 2) 治験に係る標準的業務手順書
- 3) 治験審査委員会標準的業務手順書
- 4) 直接閲覧を伴うモニタリングの受入れに関する標準的業務手順書
- 5) 監査の受入れに関する標準的業務手順書
- 6) 様式集

当センターの体制整備（2）



<改訂に当たっての留意点>

- 1) 「自ら」と「治験責任医師」が同一人物だが、それぞれに責務や業務があるため、別人のように区別して記載
- 2) 企業主導治験を対象とした従来の手順書に併記または章分けし、従来の手順に添った形をとった
 - ・ 既存のものを活用することで作業量を減らす
 - ・ 従来の企業主導治験でのノウハウを生かす
 - ・ 医師主導型治験特有の手順の漏れを防ぐ
 - ・ 共通項をわかりやすくする
- 3) 理解を促すため必要時フローチャートも作成
- 4) 「自ら」やIRB委員にも上記文書を配布

医師主導型治験におけるCRCの役割



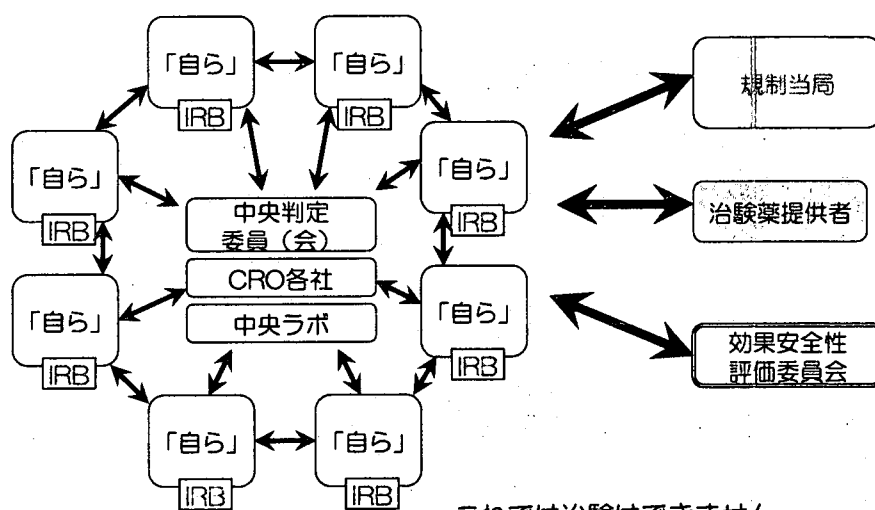
- 1) 治験実施における透明性の確保(倫理性・公平性)
- 2) 責任医師の支援体制
企業主導治験の「依頼者」のような濃厚なサポートは期待できない。
例) 症例ファイル作成、各種書類作成等は、CRC・事務局で業務分担
- 3) CROとの関わり：研究費は潤沢でなく、CROとサイトとの役割分担の確認及び業務手順を再検討する必要がある
- 4) 有害事象(安全性情報)のハンドリング
 - ・ 「自ら」から当局へ報告業務が発生する
 - ・ 報告書を工夫し、迅速性・簡便性が求められる
 - 例) 当局への報告様式と院内有害事象様式を合体した様式にする
 - ・ 院内発生：「自ら」→施設の長・治験調整委員会
→厚生労働省・治験薬提供者・他施設
 - ・ 院外からの情報：他施設・治験薬提供者→治験調整委員会
→厚生労働省・「自ら」→施設の長
- 5) 実施体制の整備：
 - ・ 実務上のCRCの対応業務（被験者対応・CRF作成支援業務等）は企業主導治験と同様

治験調整委員会の組織構築



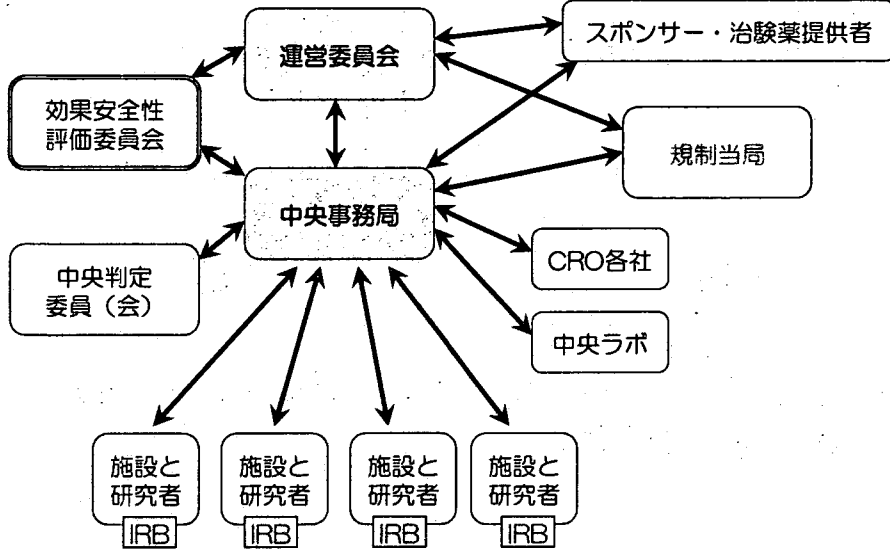
- 21名の「自らさん」の意思統一～決定を迅速に行うため、治験調整委員会を設置
- GCP上許容される業務と実際に必要な業務のすり合わせが必要
- 連絡体制、決定方法等について実務上のSOPを定めて周知
- 全ての「審議記録」（メール、FAX、会議録等）を保管

GCPにおける医師主導治験の概念図



これでは治験はできません・・・

多施設共同試験の組織構築

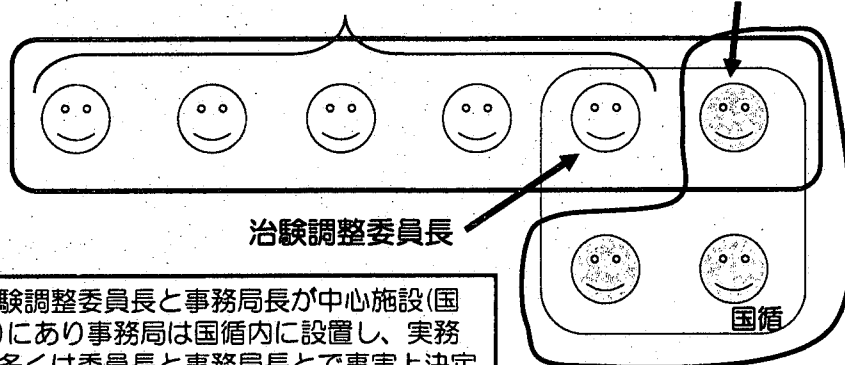


治験調整委員会の概要



治験調整委員会 =

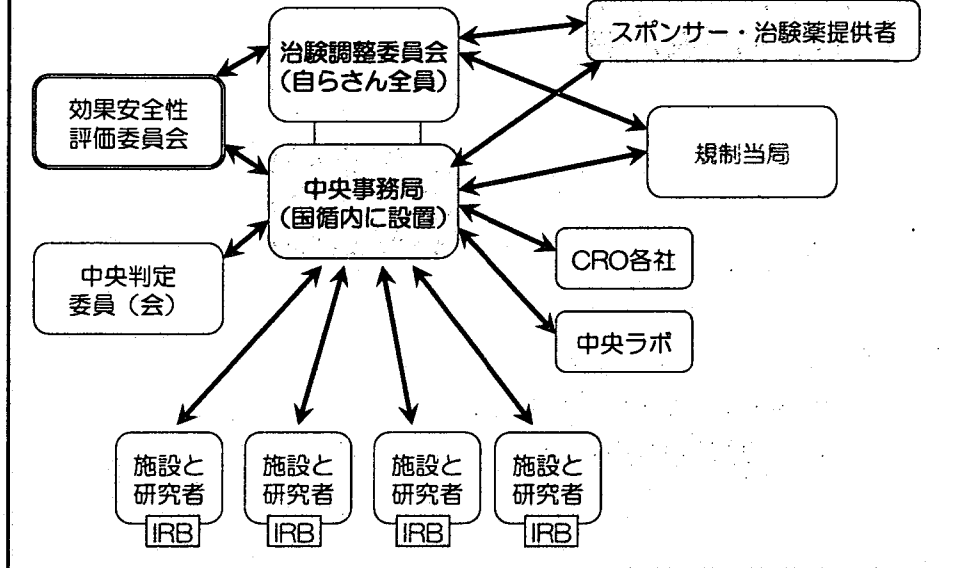
自ら治験を実施する者全員 + 委員会事務局長



治験調整委員長と事務局長が中心施設(国循)にあり事務局は国循内に設置し、実務の多くは委員長と事務局長とで事実上決定し、他の委員にメールで承諾を頂くスタイルとした(但し、異論を唱える余地を確保)

治験調整委員会事務局長

医師主導治験の組織構築



効果安全性評価委員会の設置



独立した効果安全性評価委員会を設置

- 治験中に生じた重篤な有害事象の評価
(そのつどメール等で報告→審議)
- HITの診断の妥当性の評価
(CRFの情報だけで評価できず、追加情報を収集して追加提出することとなった)
- 治験薬の有効性の評価

安全性情報取り扱い体制の構築と各種SOP作成等



- 安全性情報の収集、伝達と規制当局報告作成
 - 情報の収集と伝達には治験促進センターのFAXサーバーシステムを利用
 - 安全性情報の管理と当局報告等の文書作成を北里臨床薬理研究所に委託
- 各種SOPを作成
 - 一部はIRBの審議対象
 - 全体の整合性のチェックが大変

ARG-HIT-CVDで準備したSOP



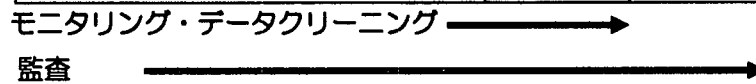
1. 医師主導型治験におけるモニタリングに関わるSOP
2. アルガトロバン医師主導型治験のモニタリング手順書
3. 医師主導型治験における監査に関わるSOP
4. 医師主導型治験における自ら実施する者のSOP
5. 治験薬取扱い手順書
6. 治験調整委員会のSOP
7. 安全性情報に関するSOP
8. 安全性情報の取り扱い手順書
9. 被験者の補償に関する手順書
10. 治験実施計画書の作成に関するSOP
11. 治験薬概要書の作成に関するSOP
12. 効果安全性評価委員会のSOP

ARG-HIT-CVDの3年間



15年度		16年度			17年度	
12	2	4	1	3	9	10
計画立案	大規模ネット		IRB承認	治験届①	治験薬搬入	治験届② 登録

17年度		18年度			
11	4	10	12	3	
症例登録期間		効果安全性評価委員会	症例検討会	統計解析 作成	総括報告書



未知の領域：治験期間終了後



- データ固定終了と効果安全性評価委員会開催のタイミング
- 効果安全性評価委員会と症例検討会の「二重」事態
 - 症例検討会の開催を急遽決定
 - 効果安全性評価委員会との役割分担等を事前に決定せずに関催
- 効果安全性評価委員会の「業務」
 - HITの診断の妥当性評価
 - 全被験者「保留」の事態に



実施上の問題点： GCPとの関連で

製薬企業と「自ら」さんの違い



製薬企業

- 承認申請を目的としている
- 申請のための戦略を考えながら複数の前臨床試験、治験を組み立て、実施する
- 医薬品開発が業務であり、そのためのインフラ（部署、施設、人材）が存在する
- 必要に応じて予算・人材を柔軟に変更できる
- 個人ではなく、企業体として行動

自ら治験を実施する者

- 通常、承認申請はしない
- 通常は自ら実施する限られた治験のことだけ考える
- 医薬品開発は業務ではなく、対応するインフラを持たないし、持つことも困難
- 予算・人材を柔軟に変更することは、通常困難
- 個人として行動し、所属機関の協力は最低限度しか得られない

➡ 共通点は「治験をする」ことだけ

治験変更届の内容		05/9/15	06/3/28	06/6/27	06/9/28	Total
責任医師	変更			1	1	2
(21名)	所属の変更	1	1			2
	職名の変更	1	1			2
	誤記訂正	14				14
分担医師	追加	14	46		12	72
(約194名)	削除	10	11		25	46
	所属の変更					
	職名の変更	4	2		9	15
	誤記訂正	19	1		10	30
病院	病院名の変更					
	住所の変更	1	1			2
	誤記訂正		1			1
企業	変更					
	名称の変更	1				1
	住所・連絡先の変更	1	1			2
SMO・CRO	変更	1				1
	名称の変更					
	住所・連絡先の変更	1				1
	予定症例数の変更				2	2
	その他			1		1

治験の届出（3）



◎治験届に本当に必要な情報？

- ・ 分担医師の卒業大学
- ・ 分担医師の卒業年度
- ・ 分担医師の職名

→ 数十名、時に100名以上の情報を収集、変更するのは想像以上に膨大かつ高価な作業

→ 分担医師については、各施設のIRBで審議の上実施医療機関の長が指名した者であり、上記の情報は届出から省略可能では？

多施設共同試験の悩み（1）



- 全ての参加施設に「自ら」さんが存在し、各々が治験実施計画書・治験薬概要書・CRF等の作成・変更、安全性情報の収集・判断・当局報告、等々の責務を有する

→文書上は書けても、実際にはあり得ない事態

多施設共同試験の悩み（2）



- 複数の「自ら」さんの仲を取り持ち「調整する」調整委員（会）の設置が可能
 - 予定調和的考え方であって、実際には「調整委員（会）」が肩代わりして業務を実施せざるを得ないことが明白
 - 実際には肩代わりして業務を実施しているのに全ての「自ら」さんが同意している「証拠」作りをしないとイケない

治験終了のための手順



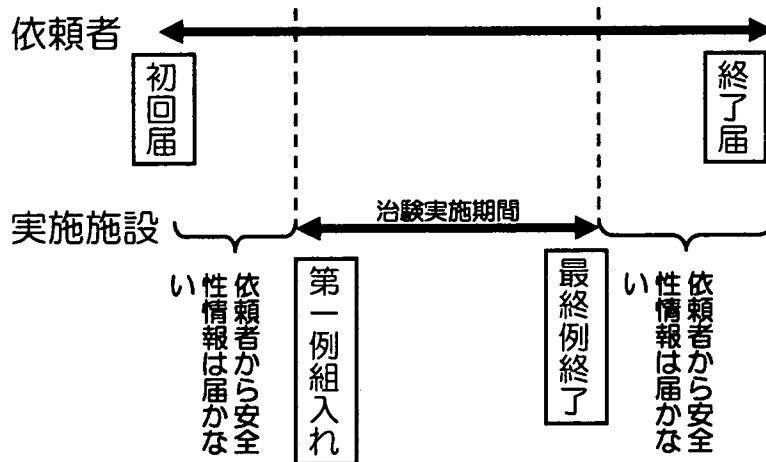
- 治験実施施設
 - 最終例が治験終了（最終観察終了/最終投与）
 - 治験責任医師が治験終了届を施設の長に提出
 - 施設の長はIRBと依頼者に「通知書」送付
- 治験依頼者
 - 全施設の「治験終了通知書」を収集
 - 全施設の治験薬・CRF回収
 - 終了届を作成し、規制当局に提出

医師主導治験における 治験期間中の安全性情報の取り扱い

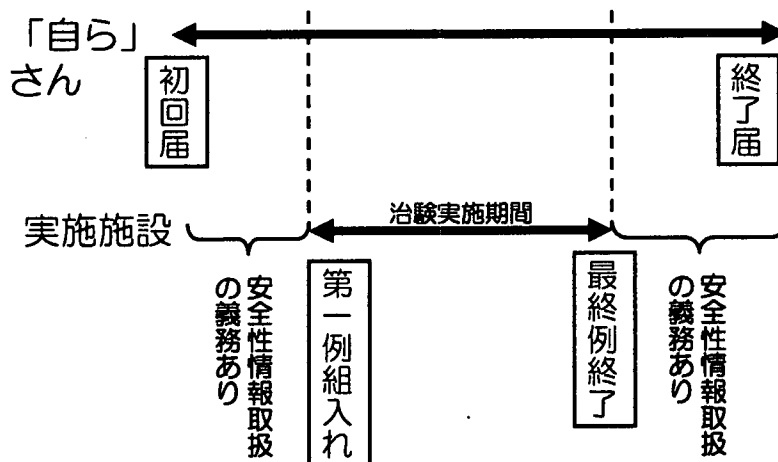


- 自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について(薬食審査発第0330011号)
「報告義務期間は、原則、治験計画届書の初回提出日から、終了届書又は中止届書あるいは開発中止届書を提出するまでの期間とする」

企業治験における「治験期間」



医師主導治験の「治験期間」(1)



医師主導治験の「治験期間」(2)



- まだ治験が開始されていない時期と治験が終了してしまった時期でも、安全性情報（海外報告、文献報告を含む）をIRBで審議しなければならない（実際に数施設から激しい抗議あり）
- 施設での治験終了後に発生した軽微なプロトコル改訂（医師の異動等）も、厳密にはIRBの審議必要！？

現在の悩み：必須文書保管



- 治験終了後、法で定める期間は必須文書を「自らさん」が保管しなければならない
 - 医師の手元におくのか、治験事務局におくのか
 - 複数の「自ら」さん全員が持たなければならない？
 - 物理的な保管場所は確保できる？
 - 「自らさん」だった医師が異動するときの対応は？

- なんとか、病院の一室にキャビネット3本設置
- しかし、まだ文書全体のボリューム、種類が不明な状態
- 数年後のGCP実地調査に備え、準備中



なぜ治験をするのか

こんなに大変なのに・・・

こんなに大変なんだったら・・・



「臨床研究も治験もしないで、基礎研究で論文書いたらいいじゃないか?!」



なぜ、臨床研究（治験含む）をしないとイケないの??

「日本では治験をしないで、欧米・中国・韓国・シンガポール等のデータを信じたらいいんじゃない?」

「米国FDAが承認した薬剤・医療機器は、そのまま日本でも使ったらいいんじゃない?」

市販薬の安全性



◎米国の場合

	1993	→	2001
申請→承認	27ヶ月		14ヶ月
	1993-96	→	1997-2001
承認後の回収 (market withdrawal)	1.56%		5.35%

(JAMA 2004; 292: 2647-2650)

米国のmarket withdrawal



薬品名	効能・効果	撤退理由	承認	撤退
Fenfluramine, Dexfenfluramin	抗肥満薬	◎心臓弁膜異常 (服用者の35%) 肺高血圧症	1959 1996	1997
Troglitazone (ノスカル)	耐糖能異常	重篤な肝障害	1997	2000
Cerivastatin (セリバ)	コレステロー ル降下	横紋筋融解	1997	2001
Rofecoxib	非ステロイド 系鎮痛薬	心血管リスク増大	1998	2004
Pergolide (パルマックス)	抗パーキンソ ン薬	◎心臓弁膜異常 (非服用者の7倍)		2007

PergolideとCabergoline



	米国使用量	国内使用量
Pergolide (ペルマックス)	3mg/日	> 1mg/日
Cabergoline (カバサール)	3mg/日	= 2-4mg/日

国内ではむしろ用量が米国と同等のCabergolineの方が
弁膜疾患が増加するという報告もすでに出ている
(*Neurology* 2006; 67: 1225-1229)

抗血小板剤の用量差



- アスピリン： 欧米と国内で差なし
(国内治験なし)
- チクロピジン： 米国 500mg/日
国内 200mg/日

→用量差の根拠を示す国内エビデンス欠如

tPAの用量差：J-ACT試験の成績



(Stroke 2006; 37: 1810-1815)

	J-ACT (2004)	NINDS(1995)	
用量	0.6mg/kg (オープン試験)	0.9mg/kg	placebo
3ヶ月後予後良好(mRS:0-1)	37%	39%	26%
症候性 頭蓋内出血	5.8%	6.4%	0.6%
死亡	0.9%	2.9%	0.3%

アルガトロバンの用量差



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）：
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

まとめ



- 医師主導治験の実施には様々な障壁がある
- 障壁の一部は、今後のノウハウの蓄積と体制整備で解消可能（かもしれない）
- GCP等の法的規制にも医師主導治験の実施を阻害する要因が含まれている
- 医師主導治験の実施は医師にとって大きな負担だが、企業治験ではできない取り組みも可能
- 営利企業との棲み分けを戦略的に考えるべき
- 国民の健康に直接影響を及ぼす医薬品（機器）開発を海外に任せてしまうのは、国防を他国任せにするのと同じことでは？