

特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの臨床開発

所属 慶應義塾大学医学部

研究者 宮川義隆

研究期間 平成22年8月～平成23年3月

研究分担者

- (1) 藤村欣吾・広島国際大学薬学部・教授
- (2) 倉田義之・四天王寺大学人文社会学部・教授
- (3) 富山佳昭・大阪大学医学部・教授
- (4) 池田康夫・早稲田大学先進理工学部・教授
- (5) 金倉 譲・大阪大学医学部・教授
- (6) 岡本真一郎・慶應義塾大学医学部・教授
- (7) 村田 満・慶應義塾大学医学部・教授
- (8) 佐藤裕史・慶應義塾大学医学部・教授
- (9) 桑名正隆・慶應義塾大学医学部・准教授
- (10) 阿部貴行・慶應義塾大学医学部・講師

【研究要旨】

難治性かつ希少疾患の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対して、分子標的治療薬であるリツキシマブ (遺伝子組換え) は国内外の診療ガイドラインに有効で安全なセカンドライン治療として採用されている。国内では悪性リンパ腫に対して適応を取得しているが、難治性ITPに対しては適応外使用されているのが実態である。本研究ではITPに対するリツキシマブの医師主導治験を実施するために必要なプロトコール作成と治験薬の臨床的位置づけについて研究班で検討を重ね、難治例を対象とするシングルアーム試験で実施することについて医薬品医療機器相談機構と最終合意を得た。

1. 目的

(ア) 特発性血小板減少性紫斑病は、自己免疫的機序で血小板数が10万以下に減少する難病 (希少疾患) である。昭和49年より国の特定疾患に認定され、毎年の疫学調査で国内には約2万人の患者がいることが判明している。標準的治療は副腎皮質ステロイドであり、約8割の患者に有効である。しかしながらステロイドを中止できるのは約1割の患者に過ぎず、多くは長期間にわたり継続投与が必要であり、ステロイドによる糖尿病、高脂血症、免疫力低下などの副作用が臨床上的の問題となっている。第二選択は脾臓摘出 (脾摘) であるが、約7割の患者に根治が望める一方、手術を受けても約3割に無効であること、手術による合併症 (発熱、血栓症、後年の敗血症など) が多いため、医師・患者の双方とも手術を避ける傾向が強まっている。ステロイド療法と脾摘が無効な患者の約1割は、脳出血、消化管出血、肺出血などの深部臓器からの出血により死亡する。また、血小板数が3万以下の患者は健常人と比べて、死亡率が約4倍高いことが知られている。このことから、ステロイド療法と脾摘が無効な難治例に対するセカンドライン治療が必要とされている。特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する診療ガイドラインとして、国内では厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症の調査研究」班がITP治療ガイドライン (2004年)、海外ではイギリス血液学会 (2003年)、国際ITP診療コンセンサス (2010) があり、セカンドライン療法として本研究計画 (医師主導治験) の対象薬であるリツキシマブ (遺伝子組換え) が推奨されている。リツキシマブはBリンパ球のCD20抗原を標的とする抗体医薬 (分子標的治療薬) であり、米国では慢性関節リウマチ、悪性リンパ腫、慢性リンパ性白血病に対して適応を取得している。一方、国内では悪性リンパ腫のみに対する適応のみ承認されているが、ITP診療ガイドラインに掲載されていることから、ITPの難治例の救済目的で適応外使用されている。また、リツキシマブは免疫抑制剤として、適応外使用であるが国内外で自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、血栓性血小板減少性紫斑病、ネフローゼ症候群に対して用いられている。約300名のITP症例を対象にした系統的レビューにより、リツキシマブは約6割の患者に有効であることがあきらかである。また、ITPの難治例40名を対象にしたリツキシマブの第二相臨床試験 (海外データ) においても約6割の患者に有効性が確認され、代表的な内科学の教科書であるハリソン内科学にも、有効で安全なセカンドライン療法として紹介されている。このようにITPの難治例に対して、国内外のガイドラインに採用され、国内でも適応外使用されている実態があり、難治例の救命に必要な治療法であるが難病の約1割 (2,000名) が対象となるため、残念ながら開発権をもつ製薬企業には開発計画がない。このため難治性ITPに対するリツキシマブの適応拡大を目的とし、本医師主導治験を計画するに至った。

2. 方法

(ア) 研究班の設立：対象が難病の難治例であることから、同領域の専門家を集めた。構成員は日本血液学会理事長、日本医学会臨床幹事、ITP治療ガイドラインの作成を担当する医学専門家、慶應義塾大学医学部クリニックリサーチセンター (治験中核病院、グローバル臨床研究拠点) の専門家を分担者とした。

(イ) プロトコールデザイン：難治性ITP症例を対象にしたリツキシマブのプロトコール作成 (対象、患者数、検査項目、救援治療等) を班会議で行い、第3相臨床試験として医薬品医療機器相談機構との事前面談、対面助言結果を基にプロトコールを確定する。

3. 結果

(ア)事前面談：難治性ITPを対象とした無作為化比較試験（RCT）が国内外にないことから、プラセボ対照RCTの実施を検討するよう指示あり。

(イ)対面助言：病状の重い難治例では血小板数が自然回復する可能性はゼロに近いこと、さらに主要評価項目が客観性の高い血小板数であること、難治性ITPを対象にした他の薬剤（エルトロンボパグ）のプラセボ対照RCT（第3相試験、海外データ）において脳幹出血の死亡例ならびに、網膜出血、気道出血などの出血性の重篤な有害事象がプラセボ群に多く発現している。プラセボ群を設定すると被験者を致命的なリスクにさらす危険性が高いことから、相談者と相談者側の医学専門家はシングルアーム試験が妥当と回答した。機構側は、本薬の臨床的位置づけと難治例の定義の見直しを行い、シングルアーム試験の妥当性と再投与試験の扱いについて、事前面談（フォローアップ面談）にて継続協議することで合意した。

(ウ)事前面談（フォローアップ面談）：選択基準を発症から少なくとも1年、前治療としてステロイドが無効もしくは忍容性に問題があり、脾摘が無効もしくは同手術の適応が無く、さらにトロンボポエチン受容体作動薬が無効もしくは投与対象として医師が不適切と認めた症例に変更することにより、シングルアーム試験の実施が適切と機構側と最終合意を得た。これに伴い必要症例数の再検討を行い、実施可能性を考慮して24名、10施設で計画を進めることになった。

4. 考察

(ア)事前面談（2回）と対面助言を通じて、難治例を対象としたシングルアーム試験とすることで機構側と合意を得ることができた。本試験の対象は、希少疾患の難治例（約2,000名）と数が少なく、さらに被験者の安全性を確保するためには、機構側が当初想定したプラセボ対照RCT試験の実施は極めて困難である。機構相談を通じて選択基準を見直すことにより、シングルアーム試験とすることで機構側と最終合意を得た。これにより試験に参加する被験者全員に実薬を投与することが可能となった意義は非常に大きい。なお、対象が難治例であることから期待奏効率は約5割である。重篤な出血を合併しうる対象群であり、緊急時には試験責任医師の判断で血小板輸血、免疫グロブリン大量療法などの緊急治療の実施を可能とする。なお、2011年3月に米国血液学会が15年ぶりにITP治療ガイドラインの改訂作業を行い、リツキシマブを難治例に対する標準的治療として正式採用した。ITP難治例に対するリツキシマブの承認は国際的にみても急務の課題であり、本医師主導試験を円滑に進めたい。

5. 結論

(ア)本研究により、難治性ITPに対するリツキシマブの臨床開発が医師主導試験により可能となった。日本医師会試験促進センターの支援により、機構相談を経てシングルアーム試験プロトコールについて機構側と最終合意に至ることができた。今後は平成23年度の調整管理研究に申請し、平成23年9月からの試験開始を目標に研究計画を進める予定である。

6. 研究発表

(ア)宮川義隆. 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法. 血液・腫瘍科2010 ; 61 : 714-718

7. その他

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

5-アミノレブリン酸

平成22年度 総括研究報告書

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断に関する多施設共同試験

所 属 高知大学医学部附属病院
研究者 執印太郎
研究期間 2010/12/01～2011/03/31

研究分担者

- (1) 奈良県立医科大学医学部泌尿器科・平尾佳彦
- (2) 浜松医科大学医学部泌尿器科・大園誠一郎
- (3) 山口大学医学部泌尿器科学・松山豪泰
- (4) 埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター泌尿器腫瘍科・上野宗久
- (5) 高知大学医学部泌尿器科・井上啓史

研究要旨

当該年度では、本研究の全体スケジュール及び業務分担の設定、治験実施計画書作成に関する検討、治験薬概要書案の作成、治験相談に関する準備（相談申込、相談資料作成・提出）、医師主導治験に関するSOP案の作成等を実施した。

1. 目的

治験の計画に関する研究として、全体スケジュール設定、治験実施計画書の検討・作成、治験薬概要書案の作成、治験相談に関する準備、医師主導治験に関するSOP案の作成を行うことを目的とした。

2. 方法

研究代表者、研究分担者及び治験薬提供者らと計画研究全体のスケジュール及び業務分担を設定し、必要に応じて検討会、打合せを行いながら、本研究を推進した。

3. 結果

(1) 研究計画全体のスケジュール等の設定

研究全体のスケジュール及び業務分担を、研究代表者及び治験薬提供者で検討した。主要な目標として医薬品医療機器総合機構（PMDA）での治験相談の実施を平成23年4月と設定し、これに向けた準備に関するスケジュールを設定した。また、治験実施計画書骨子に関する論点を整理し、研究分担者等との検討会までに具体的な対応案を検討することとした。併せて、臨床薬理学者は選定しないこと、生物統計学者の候補者選定についても検討を行った。

(2) 治験実施計画書等に関する検討

治験実施計画書骨子に関する研究分担者等との検討会を開催した。先の検討会で整理した論点毎に対処案の検討を行い、治験の目的、デザイン、対象患者、選択基準、除外基準、用法・用量、併用禁止薬・療法、観察期間及び観察項目、主要評価項目、副次的評価項目、病理標本の盲検化、実施体制については当日合意が得られた。生検検体の採取方法、目標症例数については、引き続き研究分担者、生物統計学者らと協議したうえで合意が得られた。

以上の議論の内容を踏まえ、研究代表者らが実施している高度医療（第3項先進医療）の臨床研究計画内容を参考に、治験実施計画書案を作成した。

(3) 治験薬概要書案の作成

研究代表者らが先行して実施した臨床研究成績の再整理を行い、治験薬概要書に掲載する情報とした。また、治験薬提供者より、治験薬提供者が利用している最新の治験薬概要書の提供を受けた。

(4) 治験相談に関する準備

PMDAとの日程調整の結果、平成23年4月11日に対面助言を実施することとなった。

治験実施計画書等に関する検討結果をもとに相談資料を作成し、提出した。また、PMDAより「承認申請における臨床データパッケージ」及び「本治験の位置づけ」に関して補足説明資料提出の照会があり、治験薬提供者の見解を含めて回答を提出した。その後、東日本大震災の影響により、治験相談実施日の変更についてPMDAより申し入れがあり、平成23年4月25日以降の日程で再調整となった。

(5) 医師主導治験に関するSOP案の作成

次の14のSOP案を作成した。

01. 手順書作成手順書v0.1
02. 治験実施計画書作成手順書v0.1
03. 症例報告書作成手順書v0.1
04. 治験薬概要書作成手順書v0.1
05. 説明同意文書作成手順書v0.1
06. 記録保存手順書v0.1
07. 治験調整委員会への業務委嘱手順書v0.1
08. 治験調整委員会の業務手順書v0.1
09. 被験者の健康被害補償手順書（賠償）v0.1

10. 治験薬の管理に関する手順書v0.1
11. 品質管理に関する手順書v0.1
12. 安全性情報の管理に関する手順書 v0.1
13. モニタリングの実施に関する手順書v0.1
14. 監査の実施に関する手順書v0.1

4. 考察

本年度の研究成果として、当初の目標は達成され、治験相談の準備が整った。この研究成果によって、次年度に実施される治験相談結果を踏まえて治験実施計画書を確定し、次ステップの治験の調整・管理に関する研究へ応募する予定である。

5. 結論

本年度では、本研究の全体スケジュール及び業務分担の設定、治験実施計画書作成に関する検討、治験薬概要書案の作成、治験相談に関する準備（相談申込、相談資料作成・提出）、医師主導治験に関するSOP案の作成等を実施した。当初の目標は達成され、治験相談の準備が整うとともに、次年度の研究継続が可能となった。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

小児用補助人工心臓
平成22年度 総括研究報告書

小児用補助人工心臓Berlin Heart Excorの安全性と有効性に関する研究

所属 東京大学医学部附属病院心臓外科

研究者 小野 稔

研究期間 2010/12/01～2011/03/31

研究分担者

- | | |
|-------------------------|-------|
| (1) 東京大学医学部重症心不全治療開発講座 | 許 俊鋭 |
| (2) 東京大学医学部附属病院心臓外科 | 村上新 |
| (3) 東京大学医学部重症心不全治療開発講座 | 西村 隆 |
| (4) 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科 | 澤 芳樹 |
| (5) 大阪大学医学部附属病院先進心血管治療学 | 坂口 太一 |
| (6) 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科 | 上野 高義 |
| (7) 国立循環器病研究センター移植部 | 中谷 武嗣 |
| (8) 国立循環器病研究センター小児心臓外科 | 市川 肇 |
| (9) 国立循環器病研究センター心臓外科 | 戸田 宏一 |

研究要旨

改正臓器移植法が施行され、小児における心臓移植がわが国において可能となった。欧米では小児用のVAD（補助人工心臓）が開発され、悪化した重症心不全の小児に対してはVADの装着を行い、安全に心臓移植へBTT（心臓移植への橋渡し）が行われている。わが国においては小児に使用できるVADが未承認であるために、長期の移植待機期間を乗り切ることが不可能である。この状態を解決すべく、日本心臓血管外科学会が中心となって、世界で最も多く使用されている小児用VADであるBerlin Heart社EXCORが医療ニーズの高い医療機器として推薦された。EXCORは厚生労働省の「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」で検討され、平成22年6月に早期導入機種として選定された。EXCORはわが国での使用経験はなく、導入のために臨床試験を計画した。

1. 目的

これまでに行われた重症心不全に陥った成人患者に対する埋込み型VADの治験は企業主導による治験として実施されたが、小児用VADであるEXCORに関しては対象患者が非常に少なく収益性が低いために臨床治験を引き受ける企業がない状態である。わが国において、これから小児における心臓移植を安全かつ有効に進めるためには、小児に対するVADが必須である。小児用VADとしては国際的に最も信頼性があるEXCORに対して、医師主導治験により日本においてもその安全性と有効性を示すことが本治験の目的である。

2. 方法

プロトコールの確定作業を行う。プロトコール作成に際して、現在FDAで審査中のIDE治験資料をBerlin Heart社と秘密保持契約を取り交わし入手して本治験の参考にする。

3. 結果

米国では小児心臓移植が年間300例以上行われているが、わが国においては2010年7月の臓器移植法改正案が施行されたばかりで、その後約8ヶ月間では脳死ドナーが出ていない。米国における補助人工心臓を要するような重症小児患者の心臓移植待機期間は90日以内である。わが国では、これまでの補助人工心臓装着成人患者の平均待機期間が822日であることを参考にすると、小児心臓移植の待機期間も1年を超える可能性が高いと考えられる。このような小児心臓移植の日米の相違が適切に反映されたプロトコールの作成が必要である。

4. 考察

「結果」で述べた通り、小児用補助人工心臓EXCORの使用の最も重要なエンドポイントである小児心臓移植の実施については、わが国においては2010年7月に改正臓器移植法が施行されて可能となったが、2011年2月末時点では適切な脳死ドナーが現れないために施行されていない。米国では年間300例程度の小児心臓移植が行われている。小児心臓移植の待機期間がより長期になることは、待機中の心不全の悪化の可能性が高くなる患者数が少なからず出現することが予測される。心不全の増悪に対してより安全に心臓移植を受けられるように循環を補助するために、わが国では小児専用のVADが必須である。これまでは、ある程度の体格（体表面積1.0m²以上）の場合には、成人用に保険適応されているニプロ東洋紡型の体外式VADを装着することで対応してきた。しかし、さらに体格が小さくなると成人用のVADでは著しく治療が困難、あるいは不可能であった。したがって、体格の小さな小児に対しても心臓移植を安全に遂行するためには小児専用のVADの早期導入が必須である。EXCORはすでに欧米を中心に世界30ヶ国以上で800人以上の小児患者に装着されており、わが国でも是非とも導入すべきである。このたびの医師主導治験においては、小児心臓移植に関する日米の背景の違いを十分に考慮に入れて、できる限り早期導入を実現できる治験を計画する必要があると考えられた。

5. 結論

治験実施予定3施設の研究者の意見に加えて、医学専門家からも助言を得ることによって日本の小児重症心不全治療に最もふさわしいプロトコールの作成を行う。6月ないし7月には医薬品医療機器総合機構において対面相談を行った後に、対面相談で得られた助言を元にしてプロトコールを9月までに完成する予定である。

6. 研究発表

なし

7. その他
なし

小児用補助人工心臓Berlin Heart Excorの安全性と有効性の研究

所属 東京大学医学部附属病院

研究者 小野 稔

研究期間 2011/04/01～2011/11/30

研究分担者

- | | |
|-------------------------|-------|
| (1) 東京大学医学部重症心不全治療開発講座 | 許 俊鋭 |
| (2) 東京大学医学部附属病院心臓外科 | 村上 新 |
| (3) 東京大学医学部重症心不全治療開発講座 | 西村 隆 |
| (4) 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科 | 澤 芳樹 |
| (5) 大阪大学医学部附属病院先進心血管治療学 | 坂口 太一 |
| (6) 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科 | 上野 高義 |
| (7) 国立循環器病研究センター移植部 | 中谷 武嗣 |
| (8) 国立循環器病研究センター小児心臓外科 | 市川 肇 |
| (9) 国立循環器病研究センター心臓外科 | 戸田 宏一 |

研究要旨

改正臓器移植法が施行され、小児における心臓移植がわが国において可能となった。欧米では小児用のVAD（補助人工心臓）が開発され、悪化した重症心不全の小児に対してはVADの装着を行い、安全に心臓移植へBTT（心臓移植への橋渡し）が行われている。わが国においては小児に使用できるVADが未承認であるために、長期の移植待機期間を乗り切ることが不可能である。この状態を解決すべく、日本心臓血管外科学会が中心となって、世界で最も多く使用されている小児用VADであるBerlin Heart社EXCORが医療ニーズの高い医療機器として推薦された。EXCORは厚生労働省の「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」で検討され、平成22年6月に早期導入機種として選定された。EXCORはわが国での使用経験はなく、導入のために臨床試験を計画した。

1. 目的

これまでに行われた重症心不全に陥った成人患者に対する埋込み型VADの治験は企業主導による治験として実施されたが、小児用VADであるEXCORに関しては対象患者が非常に少なく収益性が低いために臨床治験を引き受ける企業がない状態である。わが国において、これから小児における心臓移植を安全かつ有効に進めるためには、小児に対するVADが必須である。小児用VADとしては国際的に最も信頼性があるEXCORに対して、医師主導治験により日本においてもその安全性と有効性を示すことが本治験の目的である。

2. 方法

プロトコルの確定作業を行う。プロトコル作成に際して、現在FDAで審査中のIDE治験資料をBerlin Heart社と秘密保持契約を取り交わし入手して本治験の参考にする。

3. 結果

米国では小児心臓移植が年間300例以上行われているが、わが国においては2010年7月の臓器移植法改正案が施行されたばかりで、その後約8ヶ月間では脳死ドナーが出ていない。米国における補助人工心臓を要するような重症小児患者の心臓移植待機期間は90日以内である。わが国では、これまでの補助人工心臓装着成人患者の平均待機期間が822日であることを参考にすると、小児心臓移植の待機期間も1年を超える可能性が高いと考えられる。このような小児心臓移植の日米の相違が適切に反映されたプロトコルの作成が必要である。

このためプロトコル作成は、昨年度開催の検討会の結果を踏まえ治験調整委員により作業を進め、7月に受けた医薬品医療機器総合機構の対面助言の内容を反映させ、9月に再度治験実施予定施設の研究分担者、研究協力者を招集した検討会を開催し、プロトコルを完成させた。

この間、治験実施に必要な治験薬概要書、同意説明文書(案)、症例報告書、各種手順書等の資料整備も行った。

4. 考察

「結果」で述べた通り、小児用補助人工心臓EXCORの使用の最も重要なエンドポイントである小児心臓移植の実施については、わが国においては2010年7月に改正臓器移植法が施行されて可能となったが、2011年2月末時点では適切な脳死ドナーが現れないために施行されていない。米国では年間300例程度の小児心臓移植が行われている。小児心臓移植の待機期間がより長期になることは、待機中の心不全の悪化の可能性が高くなる患者数が少なからず出現することが予測される。心不全の増悪に対してより安全に心臓移植を受けられるように循環を補助するために、わが国では小児専用のVADが必須である。これまでは、ある程度の体格（体表面積1.0m²以上）の場合には、成人用に保険適応されているニプロ東洋紡型の体外式VADを装着することで対応してきた。しかし、さらに体格が小さくなると成人用のVADでは著しく治療が困難、あるいは不可能であった。したがって、体格の小さな小児に対しても心臓移植を安全に遂行するためには小児専用のVADの早期導入が必須である。EXCORはすでに欧米を中心に世界30ヶ国以上で800人以上の小児患者に装着されており、わが国でも是非とも導入すべきである。このたびの医師主導治験においては、小児心臓移植に関する日米の背景の違いを十分に考慮に入れて、できる限り早期導入を実現できる治験を計画する必要があると考えられた。

5. 結論

医薬品医療機器総合機構の対面助言の内容を反映させ、治験実施予定施設の研究分担者、研究協力者を招集した検討会を開催したことにより、日本の小児重症心不全治療に最も相応しいプロトコルを完成させた。また、並行して各種治験資料の整備も行った。

6. 研究発表
なし

7. その他
なし

小児用補助人工心臓Berlin Heart Excorの安全性と有効性の研究

所 属 東京大学医学部附属病院

研究者 小野 稔

研究期間 2011/11/18～2012/3/31

研究分担者

- | | |
|-------------------------|-------|
| (1) 東京大学医学部重症心不全治療開発講座 | 許 俊鋭 |
| (2) 東京大学医学部附属病院心臓外科 | 村上 新 |
| (3) 東京大学医学部重症心不全治療開発講座 | 西村 隆 |
| (4) 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科 | 澤 芳樹 |
| (5) 大阪大学医学部附属病院先進心血管治療学 | 坂口 太一 |
| (6) 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科 | 上野 高義 |
| (7) 国立循環器病研究センター移植部 | 中谷 武嗣 |
| (8) 国立循環器病研究センター小児心臓外科 | 市川 肇 |
| (9) 国立循環器病研究センター心臓外科 | 戸田 宏一 |

研究要旨

改正臓器移植法が施行され、小児における心臓移植がわが国において可能となった。欧米では小児用のVAD（補助人工心臓）が開発され、悪化した重症心不全の小児に対してはVADの装着を行い、安全に心臓移植へBTT（心臓移植への橋渡し）が行われている。わが国においては小児に使用できるVADが未承認であるために、長期の移植待機期間を乗り切ることが不可能である。この状態を解決すべく、日本心臓血管外科学会が中心となって、世界で最も多く使用されている小児用VADであるBerlin Heart社EXCORが医療ニーズの高い医療機器として推薦された。EXCORは厚生労働省の「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」で検討され、平成22年6月に早期導入機種として選定された。EXCORはわが国での使用経験はなく、導入のために臨床試験を計画した。平成22年11月(社)日本医師会に「治験の計画に関する研究」として採択され、プロトコールをはじめとする治験資料を作成した。

その後、次の段階として平成23年11月(社)日本医師会に「治験の調整・管理に関する研究」として採択され、治験開始に向けての準備に入った。

1. 目的

医師主導治験としての必要な準備を行い、治験実施可能の状態にする。治験開始後は、モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析等を行う。治験終了後は、総括報告書、製造販売承認申請書添付資料等の作成に当る。

2. 方法

- 1) 治験実施施設の選定
- 2) プロトコールの確定作業
- 3) 治験機器概要書の確定作業
- 4) 抗凝固マニュアルの確定作業
- 5) eCRFの確定作業
- 6) Instruction for Use日本語版の確定作業
- 7) 同意説明書の確定作業
- 8) 3施設のIRB承認取得
- 9) 治験届提出
- 10) 開始前の研究会
- 11) Berlin Heart社への機器の発注
- 12) Berlin Heart社によるトレーニングを行う。

3. 結果

- 1) 治験実施施設の選定
東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センター(国内で小児心臓移植実施可能の3施設)を選定
- 2) プロトコールの確定作業
治験届後の照会事項にも対応済み。1.5版として完成。
- 3) 治験機器概要書の確定作業
治験届後の照会事項にも対応済み。1.3版として完成。
- 4) 抗凝固マニュアルの確定作業
2.2版として完成。
- 5) eCRFの確定作業
Viedocを用いたeCRFのシステムが完成。モニター研修を3月中に実施。
- 6) Instruction for Use日本語版の確定作業
Rev. 2.1として完成。
- 7) 同意説明書の確定作業
治験届後の照会事項にも対応済み。

- 8) 3施設のIRB承認取得
東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターにて、IRBの承認を得ている。
- 9) 治験届提出
2012年2月23日届出。2012年3月14日変更届出。
- 10) 開始前の検討会
2012年3月16日に実施。
 - (1) 試験計画の確認
 - (2) eCRF
 - (3) CRA、監査担当者の紹介
 - (4) その他
- 11) Berlin Heart社への機器の発注
Berlin Heart社へ1月末に正式発注。3月初旬に輸入。
輸入者の株式会社カルディオがトレーニングに間に合うように機器を納入・設置。
- 12) Berlin Heart社によるトレーニング
 - (1) 3月28日 大阪大学
 - (2) 3月30日 国立循環器病研究センターなお、東京大学は4月3日に予定。

4. 考察

小児用補助人工心臓EXCORの使用の最も重要なエンドポイントである小児心臓移植の実施については、わが国においては2010年7月に改正臓器移植法が施行されて可能となったが、2011年2月末時点では適切な脳死ドナーが現れないために施行されていない。米国では年間300例程度の小児心臓移植が行われている。小児心臓移植の待機期間がより長期になることは、待機中の心不全の悪化の可能性が高くなる患者数が少なからず出現することが予測される。心不全の増悪に対してより安全に心臓移植を受けられるように循環を補助するために、わが国では小児専用のVADが必須である。これまでは、ある程度の体格（体表面積1.0m²以上）の場合には、成人用に保険適応されているニプロ東洋紡型の体外式VADを装着することで対応してきた。しかし、さらに体格が小さくなると成人用のVADでは著しく治療が困難、あるいは不可能であった。

したがって、日本では体格の小さな小児を対象にし、国内における小児心臓移植実施可能の3施設（東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センター）を選定し、各施設1例ずつ治験を実施し、米国IDEの結果と同様な被験者管理ができることを確認することを目的に、「治験の調整・管理に関する研究」として本研究を行っている。

5. 結論

国内において小児心臓移植実施可能である、東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターの3施設を選定し、「治験の計画に関する研究」で作成されたプロトコルをはじめとする治験資材にて各施設IRBに治験の申請が行われ、承認された。
また、2013年2月23日に医薬品医療機器総合機構に多施設共同治験として治験届を提出し、30日後からの治験開始可能であることを確認している。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓EXP-01]

所 属 東京大学医学部附属病院

研究者 村上 新

研究期間 2011/12/08～2012/03/31

研究分担者

- | | |
|------------------------|------|
| (1) 東京大学医学部附属病院心臓外科 | 小野 稔 |
| (2) 東京大学医学部重症心不全治療開発講座 | 許 俊鋭 |
| (3) 東京大学医学部重症心不全治療開発講座 | 西村 隆 |
| (4) 東京大学医学部附属病院心臓外科 | 高岡哲弘 |

研究要旨

改正臓器移植法が施行され、小児における心臓移植がわが国において可能となった。欧米では小児用のVAD（補助人工心臓）が開発され、悪化した重症心不全の小児に対してはVADの装着を行い、安全に心臓移植へBTT（心臓移植への橋渡し）が行われている。わが国においては小児に使用できるVADが未承認であるために、長期の移植待機期間を乗り切ることが不可能である。この状態を解決すべく、日本心臓血管外科学会が中心となって、世界で最も多く使用されている小児用VADであるBerlin Heart社EXCORが医療ニーズの高い医療機器として推薦された。EXCORは厚生労働省の「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」で検討され、平成22年6月に早期導入機種として選定された。EXCORはわが国での使用経験はなく、導入のために臨床試験を計画した。

1. 目的

本治験は日本人の重症心不全小児患者を対象として、日本の医療環境の下で治験機器EXP-01（小児用補助人工心臓）を心臓移植へのブリッジとして使用する場合の管理可能性を確認することを目的とする。本治験の結果は、安全性および有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行い、治験機器EXP-01が移植へのブリッジとして使用できることを示す。

2. 方法

適格基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない患者を対象症例とし、事前文書同意を得て登録された被験者は治験機器EXP-01の装着手術後、計画されたフォローアップを受ける。治験期間中、装着前ベースライン時、装着手術時、第Ⅰ期フォローアップとして、装着後1週、2週、4種、6週、および3ヶ月の調査を行う。

有効性評価項目：治験終了時もしくは機器装着後3ヶ月の治験機器抜去、またはそれ以前の機器抜去、（①心臓移植への到達、②自己心機能回復による治験機器からの離脱、③死亡、④その他の理由による）の有無を評価する。第Ⅰ期終了後も治験機器装着を継続している場合、第Ⅱ期フォローアップ調査を3ヶ月ごとに行う。第Ⅰ期、または第Ⅱ期に心臓移植、死亡、心機能の回復などにより治験機器を抜去した場合は、抜去時の調査を行い、治験を終了する。また、本機器の承認時に補助人工心臓の使用が継続している場合は、この時点で治験終了とする。

治験実施期間：2012年3月～2014年9月（予定）

第Ⅰ期のデータを用いて承認申請を行う予定である。

目標症例数：各施設1症例、計3症例。

3. 結果

本年度は本治験実施に向けて、「治験の計画に関する研究」にて治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意書、説明文書、各種手順書などを作成し、院内の体制の整備を行った。これらの作成された資料にて本治験を院内治験審査委員会に申請し、平成24年1月19日に治験関連書類が院内治験審査委員会にて承認され、院内の体制は整備された。2月23日に多施設共同治験として医薬品医療機器総合機構に治験届を提出した。平成24年3月23日に治験機器がBerlinHeart社より搬入された。

4. 考察

平成24年3月下旬に治験機器が搬入される予定である。治験機器搬入後、治験実施のため、平成24年4月3日初旬に治験機器製造元であるBerlinHeart社のHands-on トレーニング、座学によるレクチャーを実施し、治験機器の操作、管理方法を習得する。4月13日中旬には、責任医師、分担医師、治験協力者、その他事務職員も含めた院内スタッフを対象としたスタートアップミーティングを行い、本医師主導治験が薬事法、各省令、関係法規を遵守し、遺漏なく実施できるよう体制を整え治験計画をすすめる予定である。

5. 結論

体制が整い、的確な症例が登録され次第、治験実施が可能な状況となった。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[小児用補助人工心臓]

所 属 大阪大学医学部附属病院

研究者 澤 芳樹

研究期間 2011/12/08～2012/03/31

研究分担者

大阪大学医学部附属病院	坂口	太一
大阪大学医学部附属病院	上野	高義
大阪大学医学部附属病院	吉川	泰司
大阪大学医学部附属病院	井手	春樹
大阪大学医学部附属病院	斎藤	俊輔
大阪大学医学部附属病院	平	将生

研究要旨

日本国内では、薬物治療が無効の重症心不全小児患者に対する治療の選択肢および機会は少なく、死亡のリスクが非常に高い。心筋症、虚血性心疾患などの重症心不全患者に対しては、心臓移植が選択すべき治療法である。しかし、国内の心臓移植ドナーは不足しており、移植までの待機期間は長期にわたる。重症心不全患者に対する移植へのブリッジとして、心機能を代行して全身の循環を維持する補助人工心臓が用いられる。国内では、成人に対する補助人工心臓の開発と臨床応用が行われているが、乳幼児を含む小児患者に対して使用できる補助人工心臓はない。我が国において、2010年7月から改正臓器移植法が施行され小児心臓移植が可能となったが、ドナーの数が直ちに増加する可能性はなく、長期の移植待機が必要となることは確実である。このため体格の小さな小児に対する補助人工装置は必須である。治験機器EXP-01はドイツのベルリンハート社が製造販売する小児用体外設置型補助人工心臓であり、世界各国ですでに約900名の患者に対して使用されている。多くの臨床使用経験によって、有効性及び安全性は確認されているが、国内でのEXP-01使用に関する臨床データは存在しない。そこで、EXP-01の国内での製造販売承認申請を行うために、国内で小児患者を対象とする治験を、小児心臓移植実施可能3施設による多施設共同研究を実施することとなった。

1. 目的

本治験は、日本人の重症心不全小児患者を対象として、日本の医療環境の下で治験機器EXP-01（小児用補助人工心臓）を心臓移植へのブリッジとして使用する場合の管理可能性を確認することを目的とする。本治験の結果は、安全性及び有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行い、治験機器EXP-01が移植へのブリッジとして使用できることを示す。

2. 方法

本治験は、心臓移植待機中であり機械的循環補助を要する小児患者を対象としてEXP-01の管理可能性を確認することを目的とする、多施設共同臨床試験である。治験実施施設は、当院のほか、東京大学医学部附属病院、国立循環器病研究センターにて実施する。登録された被験者はEXP-01の装着手術後、計画されたフォローアップを受ける。治験期間中、装着前ベースライン時、装着手術時、第Ⅰ期フォローアップとして、装着後1週、2週、4週、6週、及び3カ月の調査を行う。有効性評価項目として、治験終了時もしくは機器装着後3カ月の治験機器継続、又はそれ以前の機器抜去（①心臓移植への到達、②自己心機能回復による治験機器からの離脱、③死亡、④その他の理由による）の有無を評価する。第Ⅰ期終了後も治験機器装着を継続している場合、第Ⅱ期フォローアップ調査を3カ月毎に行う。第Ⅰ期、又は第Ⅱ期に心臓移植、死亡、心機能の回復などにより治験機器を抜去した場合は、抜去時の調査を行い、治験を終了する。また、本機器の承認時に補助人工心臓の使用が継続している場合は、この時点で治験終了とする。

3. 結果

治験実施3施設の研究代表者が集まり、プロトコル作成に必要な意見交換を行い、治験実施計画書等作成の上、治験審査委員会の承認を得た。大阪大学医学部附属病院では、平成24年1月17日、2月14日の院内治験審査委員会にて承認を得、治験実施体制を整備した。平成24年2月23日 治験調整医師より、医薬品医療機器総合機構へ、治験計画の届出を行った。医薬品医療機器総合機構への治験計画の届け出に対する照会事項に応じ、回答を行った。回答内容に沿って、作成した文書等の修正を行い、3月15日院内治験審査委員会にて変更申請を行い承認された。平成24年3月16日 3施設の治験責任医師、治験分担者が集まり、治験実施前の治験検討会を行った。平成24年度は、治験の実施を予定している。被験者の選定と登録を行い、実際の補助人工心臓植込み手術（プロトコル治療）を行い、第Ⅰ期ならびに、第Ⅱ期フォローアップを実施する予定である。

4. 考察

現在、日本で使用可能な小児用補助人工心臓は存在しない。これまでは、ある程度の体格のある小児患者に対しては、成人用に保険適応されているニプロ東洋紡製の体外式VADを使用することで対応してきた。しかし体格が小さくなると、成人用VADでは対応が困難であった。今回の治験では、医薬品医療機器総合機構からの助言もあり、小型ポンプが必要となる体格の小さな患者を対象に実施可能性を評価することが必要であると考え

られ、この点を考慮して被験者選定をする必要があると考えられた。
また、本治療機器は全世界ですでに800人以上の小児患者に装着されており、安全性は担保されていると考えられるが、日本ではドナー不足が問題となっており、移植待機期間は他国と比べ極めて長く、治療機器による補助期間も長期間になると考えられる。こういった社会的背景も考慮に入れながら本治療を実施すべきと考えられる。

5. 結論

上述のように、社会的背景などを考慮に入れ、各施設にて体格の小さな被験者選定を行い、長期の補助期間となる可能性を考慮しながら、平成24年度より治療を実施する予定である。

6. 研究発表

本年度内の当該研究における研究発表はない。

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓]

所 属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 中谷 武嗣

研究期間 2011/12/08～2012/03/31

研究分担者

独立行政法人国立循環器病研究センター小児心臓外科
独立行政法人国立循環器病研究センター小児循環器部
独立行政法人国立循環器病研究センター心臓外科

市川 肇
白石 公
戸田 宏一

研究要旨

改正臓器移植法の施行により、わが国においても重症心不全小児患者の心臓移植が可能となった。悪化した重症心不全を心臓移植に移行させるまでの期間は、人工心臓の装着が不可欠である。しかし、わが国には認可された小児用補助人工心臓はない。このため、世界的に使用されている小児用補助人工心臓EXP-01の承認取得を目的とし、多施設共同臨床試験である医師主導治験を計画した。

1. 目的

わが国の重症心不全小児患者を対象として、わが国での医療環境下で小児用補助人工心臓を心臓移植へのブリッジとして使用する場合の管理可能性を確認することを目的とする。本治験の結果と、安全性および有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行ない、治験機器EXP-01が移植へのブリッジとして使用できることを示す。このため多施設共同臨床試験を開始する。

2. 方法

治験概要：わが国で小児心臓移植が認可されている3施設が参加し、治験実施計画書を作成し、治験の実施体制を整備する。心臓移植への循環補助を必要とする小児の重症心不全患者を対象とする。対象患者は各施設1例とし、有効性評価項目として治験機器装着後3ヶ月の患者の状態で評価する。3ヶ月以降は、心臓移植、抜去、あるいは承認時まで治験を継続し、この間は3ヶ月毎に経過を観察する。

3. 結果

- 1) 治験実施計画書を作成し、治験の実施体制を整備した。
- 2) 本治験を当センターIRBに申請し、平成24年1月30日に承認され、2月23日に多施設共同治験として医薬品医療機器総合機構に治験届を提出した。
- 3) 年度内に治験機器製造元であるBerlin Heart社のトレーニングを実施した。

4. 考察

治験を行うために、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者（医師、看護師、臨床工学技士、治験推進部）、その他の施設内外の関係者による体制が重要であり、本年度はこれらの体制を整備した。新年度初頭からは、治験開始が可能となった。

5. 結論

小児用補助人工心臓EXP-01の多施設共同臨床試験を医師主導治験として、新年度初頭の開始が可能となった。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

医師主導治験の円滑化・効率化に関する研究
平成22年度 総括研究報告書

医師主導治験における治験調整事務局の標準化・効率化に関する研究

所属 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

研究者 笠井 宏委

研究期間 2010/08/20～2011/03/31

研究分担者

青谷恵利子
北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

川島弓枝
滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター

松嶋由紀子
金沢大学病院 臨床試験管理センター

伊豆津美和
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

風見葉子
北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

研究要旨

【背景・目的】平成14年の薬事法改正以降、医師主導治験を実施することが可能となり、中心的な役割を担った研究者らは、試験計画の立案から総括報告書の作成までの一連の業務を経験してきた。しかし、GCPや各種通知のほかに標とする手順書はなく、医薬品等製造承認申請の知識や経験の乏しい状況下、個々の手法で実施されている現状がある。このため、医師主導治験の業務モデルを集約し標準化することが難しく、治験の質の向上や効率化の面で問題があると考えた。なかでもスタディマネジメントは、必要性が高いものの認知度は低く、その役割や定義が明確に定まっていない。そこで本研究では、医師主導治験、特に多施設共同臨床試験として実施する際に重要となる「スタディマネジメント業務」（治験調整事務局業務）の標準化・適正化を目指した。

【方法】以下を実施した。

- (1)国内で行われた医師主導治験のうち、本研究班で把握しえた治験調整事務局を対象にした、治験実施体制の調査。
- (2)治験調整事務局のモデル標準業務手順書の作成。
- (3)臨床試験管理サイトおよびITツールの作成。
- (4)Webサイトを作成し、上記(1)～(3)の研究成果を日本医師会治験促進センターのホームページ上で公開。

【結果・考察】

方法(1)で実施した調査より、様々な経歴をもった治験調整事務局担当者が、個々の手法で業務も行っている現状が示唆された。また、治験の各段階における調整事務局業務の手法だけでなく、研究資金の運用方法や、各種規制への対応についても、試行錯誤しながら実施している現状が明らかとなった。このような状況を改善するには、研究資金の柔軟な運用及び各種規制の改訂が必要と考えた。それとともに、業務の標準化及び効率化が必要だと考え、標準業務手順書、各種ITツールを作成した。今後は作成した成果物の評価が必要である。さらに、本調査で医療機関における医師主導治験実施上の課題も判明したため、実施医療機関側のスタッフ教育も必要であることが窺えた。この調査に基づき、本研究班は、医師主導治験が未承認薬の開発やドラッグラグ解消の手段として今後ますます活用されるために、7項目の提言を行った。GCPを準拠して行う医師主導治験のスタディマネジメントモデルは、治験以外のエビデンス構築や臨床応用を目的とした研究者主導臨床試験にも応用できるものである。したがって、今後このマネジメントモデルを確立することにより、医師主導治験を含む研究者主導臨床研究の活性化を促し、ひいては、国民の健康福祉に寄与すると考える。

1. 目的

医師主導治験の調整管理業務の実態を把握し、問題点を明らかにした上で、調整事務局業務の標準化を行う。さらに、組織・体制に応じたITシステム導入の可能性を想定して、医師主導治験の効率的なマネジメントモデル業務を提示する。

2. 方法

(1)医師主導治験の実施体制の調査

これまで本邦では、46件の医師主導治験が実施されている（平成22年12月、厚生労働省の情報提供による）。本調査は、これまで国内で行われた医師主導治験（治験届提出前の計画立案中の治験を含む）のなかで、本研究班で把握しえた治験28件のうち、27件の治験調整事務局担当者の賛同を得て、14項目からなる調査票を、2～3項目ずつ5回にわけて、調査を実施する。回答はWeb入力で行う。特に、治験調整事務局担当者の役割や業務については詳細に調査する。

(2)治験調整事務局のモデル標準業務手順書の作成

これまでの治験調整事務局業務の経験から、モデル標準業務手順書を考案する。一般的に使用できる表面的な

標準業務手順書の作成だけでなく、これから新たに治験調整事務局業務を担当する者の視点にたち、ひとつひとつの業務の具体的な注意点や、目指すところを明確にする。

(3) 臨床試験管理サイトおよびITツールの作成

医師主導治験において、ITを活用した管理・運営を行うためには、ITに関する知識・経験不足や、サーバーやSEの確保といったインフラ整備が困難であること、さらに、個々の医師主導治験でゼロから構築することは、時間的にも経費的にも非効率であることから、すぐに活用できるようなITツールと、汎用性のあるホームページを構築し、利用を希望する研究者への配布を目指す。

(4) 公表

成果物を日本医師会治験促進センターのホームページにて公表し、一般に利用可能とする。

3. 結果

(1) 医師主導治験の実施体制の調査

本調査は、26治験より回答を得た。対象となった医師主導治験は、①対象が治験薬、②適応拡大を目的にした多施設共同治験、③日本医師会治験促進センターが支援する治験が多かった。一方で、対象疾患、治験立案時期、治験進捗状況には特定の傾向は認められなかった。なお、すでに承認申請まで行われた6治験以外では、各治験の進捗より先の時期の設定については、未回答となり、回答数が制限されていた。

1 治験あたりの調整事務局の担当者数は、平均で3人（0人～9人）で、職種や経歴は多岐に渡っていた。調整事務局担当者46名中、半数は非常勤職員や派遣職員、外部委託であり、医療機関の常勤職員として勤務している者は約3分の1であった。また、製薬企業経験者が、3分の1を占めた。

治験薬／機器提供者の協力は、治験準備期間、特に治験薬／機器の概要書作成や、製造交渉、品質の確保に関する業務で多くみられた。また、治験終了時期には、治験の品質確認のための監査や、総括報告書の作成に協力している治験もあり、承認申請を見据えた協力がみられた。

治験調整事務局担当者の業務習得方法は独学やOJTがほとんどで、座学などの研修の機会が少なかった。多くの担当者が、不足していると思われるあるいは習得したい知識・スキルがあると回答しており、その内容は多岐に渡っていた。

モニタリング（22件）、データマネジメント（20件）、監査（19件）、統計解析（19件）および総括報告書作成（18件）の各業務は、ほとんどの治験で外部委託されていた。医師主導治験の資金源は、ほぼ公的研究費であり、使途制限や単年度経理によって、資金的運用が困難であるという意見が多数あった。また、外部委託機関の選定・契約業務の経験不足などにより、見積もり、評価に多くの問題を抱えている現状も明らかとなった。

ITシステムは、17件の治験が導入していた。主なシステムは、安全性情報システム、治験専用Webサイトであり、利用システムには、ほとんどの事務局担当者が満足していた。

なお、詳細な調査結果は、医師会治験促進センターのホームページに掲載する。

(2) 治験調整事務局のモデル標準業務手順書の作成

多施設共同試験におけるスタディマネジメントのモデル標準業務手順書を作成した。GCPや通知が求める手順に加え、治験実施上の各業務を横断的に網羅できるよう、考慮した。この標準業務手順書は、利用希望者が、個々の臨床試験に合わせて修正して、使用することを想定している。

(3) 臨床試験管理サイトおよびITツールの作成

治験調整事務局の重要な役割である、マネジメントや情報管理業務の補助ツールを作成した。スケジュール管理用のガントチャート、治験届作成システム、メールや郵送物などの通信管理ツール、治験関連文書や安全性情報管理を目的としたプロジェクト管理サイトを作成した。いずれのツールも、ITの詳しい知識がなくても使用できるように配慮した。

(4) 公表

日本医師会治験促進センターのホームページから研究成果を公開するため、上記(1)～(3)をWebサイトとして作成した。

4. 考察

医師主導治験の実施が可能となって以来、平成17年以降の薬事法施行規則の改正などにより、有害事象の取扱いや治験届出内容など一部の課題は改善されたものの、未だ多くの課題が解消されていない。今回の調査結果から表在化した点を以下に考察する。

I. 教育に関する課題

医師主導治験と企業治験の最も大きな違いは、自ら治験を実施する者（医師）が、承認申請を念頭においた計画立案から総括報告書作成に至る臨床開発のプロセスに関与する点にある。これに必要な知識やスキルは、従来、医療機関スタッフが臨床研究や企業治験で経験したものだけでは十分とは言えず、何らかの形で補う必要がある。調査でも、調整事務局担当者の半数以上が、独学やOJTで業務の習得を行っており、今後習得したい知識として多岐にわたる内容が挙げられていた。

特に、調査の結果、以下の項目1)～4)は、治験薬／機器提供者によるサポートを受けていることが明らかになった。本調査では、治験薬／機器提供者のサポートの有無のみを回答頂いたため、どの程度の関与であったかは不明であるが、本来は自ら治験を実施する者の責務として実施すべき範囲の業務についても、多くの支援を受ける試験があったことが推察される。

1) 治験薬・機器に関連する事項（概要書作成、品質確保）

2) 治験実施計画書、標準業務手順書の作成

3) 薬事関連事項（治験相談等）

4) 総括報告書作成

調整事務局担当者が今後習得したいとする知識が一律の回答でなかったことは、担当者の過去の経歴によるほか、想定している調整事務局の役割が各自で異なること、すなわち調整事務局業務の標準的なモデルが定まっていないことが推測された。医師主導治験業務に関しては、現在までにいくつかの書籍も出版されているが、

調整事務局業務に特化したものはないため、独学でのスキルアップには限界があると思われる。今後、不足している知識、スキルについての体系的で継続した教育の機会が必要であると考えられた。

II. 多施設共同医師主導治験に関する課題

実施医療機関間の調整には、情報の取り扱い（収集・共有・調整・管理）が大きな課題となっている。例えば、重篤な有害事象発生時の治験調整医師見解の提示、症例の適格性や逸脱の考え方など施設間の意見の統一、治験関連文書の提供、多岐に亘る会議の準備に至るまで調整業務に係る調整事務局の負担は膨大である。実施医療機関との相互の情報交換に有効なITシステムの構築は、調整事務局業務の効率化だけでなく、治験関係者の情報共有に有用であり、モニタリング業務の負担軽減にも繋がる可能性が示唆される。一方で、今回の調査結果から個々の治験において組織・体制や運営が異なることが明らかになった。すなわち、医療機関が複数の医師主導治験に参加する際に、治験毎に異なる手順を求められるなどの非効率な作業が発生する可能性があることから、今後は実施医療機関の負担を軽減する方策として、業務モデルの一般化に向けた検討が必要である。

III. 公的研究費に関する課題

多くの医師主導治験は、公的資金を用いて行われているが、その使途制限などにより、治験運営に影響を及ぼしていることが明らかになった。

① 被験者の経費負担の軽減について

保険外併用療養費支給対象外経費、来院等負担軽減費や補償措置の準備など、本来、自ら治験を実施する者が負担することになっている経費の支払いや措置に、苦慮していることが伺えた。その理由として、経費不足と使途の制限が挙げられる。特に同種同効薬を併用して行われる治験では、併用する同種同効薬の費用を保険外併用療養費支給対象外経費として、自ら治験を実施する者が支払うことは金額的に難しい。また、研究費の規程により、様々な制約があり、補償措置としての医療費・医療手当の支払いや、同種同効薬経費の支払いを困難にしているケースもある。

② 人件費の問題点

研究費の種類によっては、研究費から人件費を支出する際の上限が決まっている等、運用に制限があり、優秀な人材を雇用する際の足かせとなっている。医師主導治験を実施するために必要な費用として支給される研究費が、医師主導治験担当者の労働に対する正当な対価として直接還元できないことは問題であり、改善が必要と考える。

③ 研究経費運用上の問題点

医師主導治験においては、モニタリング業務やデータマネジメント業務などを外部に委託するケースが多いが、厚生労働科学研究費では、外部委託経費が総研究費の50%を超えてはならないという制限がある。その結果、外部委託先の選定は、委託先のクオリティやパフォーマンスなど業務内容の評価よりも、委託金額に依存することになる。経費削減を最優先せざるを得ず、開発業務委託機関に理解・協力をいただきながらも、委託後に様々な問題が発生しているケースもある。治験の質を保つために必要なコストを研究費より支出できないことは問題である。

また、医師主導治験は、治験準備から治験結果総括までの一連の業務が複数年度にわたるが、年度毎に研究費の支給額が決定されるため、長期的な経費の運用を計画することができない。さらに、通常、公的研究費の多くは支給期間が3年間であるが、現在の臨床開発期間（初回治験計画届提出日～承認申請日）の中央値は48.2ヵ月であり、治験届提出前のプロトコル立案／実施体制整備段階を加算して考慮すると、すべての治験プロセスを研究費支給期間内に終了できるケースは限定されると思われる。研究費支給期間終了後も治験が継続する場合は、新たに研究費を工面しなければならず、必要な経費の調達が不確実な状況で、治験を継続せざるを得ないことは問題である。

今回の調査対象の医師主導治験は、ほとんどが公的研究費を使用して治験を実施していた。国として医療上の必要性の高い未承認・適応外薬／機器の早期開発を推進するために、必要な経費は公的研究費でカバーして柔軟に運用できるように、早急なる研究費規程の見直しが必要が望まれる。

IV. 医師主導治験の支援組織構築に関する課題

医師主導治験の調整事務局および実施医療機関には、限られた資源の中で企業治験と同等の責務が要求される。このような厳しい背景の中で医師主導治験を推進するためには、経済的人的資源の有効活用が重要であるが、現在の医師主導治験では、以下の課題が存在する。

① 調整事務局

本調査で回答いただいた調整事務局担当者の雇用形態について、46名中8名は非常勤職員、7名は派遣職員、外部委託8名、その他（日本医師会職員など）5名で、60%以上が実施医療機関の正規雇用職員ではなかった。調整事務局担当者は、研究費や各種補助金などにより常勤以外の形態で雇用されていることが多く、当該治験またはプロジェクト終了後の雇用は不透明であると考えられる。

治験全体のマネジメント業務には高い専門性が必要とされ、また治験開始前から終了まで恒常的に業務が発生する。現在、調整事務局業務に必要なスキルや知識は、担当者が独学あるいは実務を通じて習得しているのが実情であるが、不安定な雇用のため人材は流動的であり、これらの習得したスキルが継続的に有効活用されていると難しい。臨床試験／研究の推進及び質の向上のためには、安定した雇用体制の構築と、担当者が長期のキャリアプランを描ける環境が必要である。

なお、現状の調整事務局業務は、治験全体をマネジメントする知識やスキルが必要な業務と、会議の手配や文書の発送など一般の事務作業が混在している。臨時職員の雇用やITの活用により、業務に占める一般事務の割合を減少させ、調整事務局担当者が効率よく業務を遂行できる環境整備が望まれる。

② 外部委託

医師主導治験に必要な人材、特にモニタリングやデータマネジメントなど、これまで医療機関が有してこなかった知識とスキルを有する人材を外部委託する場合、調整事務局担当者は臨床試験における業務委託経験が乏しいことが多く、開発業務受託機関の選定や契約費用の妥当性、費用対効果の評価が困難である。今後は、治験の質を担保するために必要なコストを評価していく仕組みが必要である。

V. 調整事務局業務の効率化に向けて