

< 質疑応答 >

福島 飛田先生、ありがとうございました。

各演者20分ずつですが、ここで飛田先生が非常に重要なことを3点おっしゃいましたけれども、どうしても今聞いておきたい、今明らかにしておきたいということがございましたら、一、二、どうぞ。

まず、プロトコルが決定的である。これがスタートであって、これをきちんとしたものをつくらなければ、臨床研究、治験のどちらを問わず、それはだめですということ。それから、そのためには臨床試験登録とPMDAの審査報告書等を参考にして綿密に練るべきですということ。それからもう一つは、デザインが命であるから、統計家ときちんとディスカッションしなさいということです。さらに国立保健医療科学院では、サービスとして、こういう統計的なコースも提供しているので、それを受けて、医師は勉強しないとイケませんということです。いかがでしょうか。

(発言する者なし)

福島 ないようでしたら、私のほうからコメントを二、三させていただきます。

まず臨床試験登録ですが、これはClinicalTrials.govが最も権威ある臨床試験登録のサイトです。これは、アメリカFDAが公法によって法律で定めたもので、極めて厳しいものです。日本では治験外の臨床研究が許されていますけれども、ご承知のように、US、EUでは、いわゆる日本で言う治験以外というのはありません。すべて当局に届けてやらないと、一切やれない。だから、医師が勝手に、これはおもしろそうだからということで臨床試験をやることはできないんです。法律で定められています。だから、臨床試験登録をしないと、これは

罰金の対象になります。恐ろしい罰金です。日本円で100万円。登録した後きちんと更新していないと、1日100万円が課金されてくる。さらに、ことしの9月27日以降は、先ほど飛田先生は結果についてはまだレジストリーには出ていないとおっしゃっていましたが、FDAは結果もきちんと出さないとだめですと言って、そのフォーマットもつくっています。この9月27日以降は、結果も出さなければなりません。ネガティブであっても、結果も出さなければいけない。つまり、臨床試験というのは、医師の興味によって推進されるものではなくて、法的なプロセスだということが極めて重要で、臨床試験登録はそういう意味を持っていて、我が国が法律に定められないまま3つも登録サイトを持って、それを保健医療科学院で統合して出しているのは恥ずかしいことで、法律に定めた上で、国家として出さないとだめです。たとえWHOのPrimary Registryとして認定されていてもです。これが1点あります。これは国の責任としてやっていたかかないといけない。

それから、治験外でやっている以上、最終的にこれがばれていった場合、Non-GCPの試験などは登録できませんと言われる可能性が将来的にはあります。これは、特にFDAは、法律に定めて罰金までかけてやっていますから、極めて厳しいものになっていく可能性があります。

それからもう1点は、日本で臨床研究・臨床試験がおくれてしまった背景には、医師がちよろちよろっと統計を勉強して、統計家のプロの相談を受けずに勝手なことをやっていた。そういう時代がずっとあった。日本の臨床科学の暗黒時代と言ってもいい。いわゆる公衆衛生の先生や予防医学の先生や疫

学の先生が臨床試験に参入していた。これは間違いです。医師が勝手に統計的な計算をしてトライアルのデザインなどできっこない。あとの統計的解析もすべて専門家に任せないといけない。だから、医師で統計ができる人を置いてやればよいというのは間違いです。これははっきりさせておいたほうがよいと思います。こういうコースを受けて勉強するのはいい。けれども、医師がデザインの責任を持つことは基本的にできません。必ず臨床試験は専任の統計家を置かないとできない。プロトコールにそのように書かないといけないんです。そこがポイントです。これは極めて重要なことなので、飛田先生はおっしゃらなかったけれども、あえて厳しい話を最初にしておいたほうがよいので、お伝えしました。

どうも、飛田先生、ありがとうございました。

この前半のセッションの前半は、生物統計的な話です。臨床試験はデザインが命です。デザインが間違っていたら、あらゆるものがひっくり返ってしまう。デザインに関して最も重要なことは、エンドポイントをどうとるかです。特に新しい薬あるいは新しい医療技術に関しては、エンドポイントをどうするかが極めて難しい。だから、これを限られた知識、過去のデータからエンドポイントを開発しないといけない。

手良向先生はこの辺の専門なので、手良向先生、よろしくお願いします。

### (3-2) 臨床試験におけるエンドポイントと

その評価について

京都大学医学部附属病院

探索医療センター検証部 手良向 聡氏

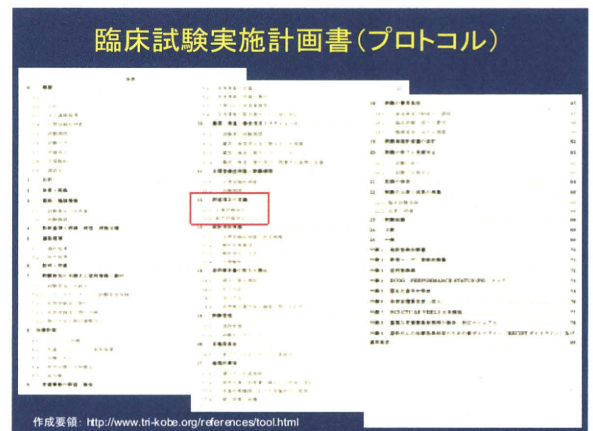
手良向 京都大学の手良向と申します。私は生物統計を専門にしております。臨床試験の計画から解析まですべて、責任を持ってやっていますけれども、京都大学探索医療センター、神戸のTRIも立ち上げからずっと福島先生と一緒にやっております。きょうはこういうタイトルでお話いたします。

エンドポイントの定義は、試験の目的に関連する仮説を検証する上で臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目またはそれらの合成指標ということです。

注意事項としては、まず各試験の中でプライマリーなエンドポイントの一つを選ぶということ、それ以外は副次エンドポイントと位置づけます。もう一つは、エンドポイントというのは、各被験者について定義しなければいけないということで、例えば心疾患イベント発生がある、ないとか、生存期間とかです。よく発生割合とか生存率というエンドポイントがありますけれども、それは推定方法などに依存するので余り使わないほうがいいということです。

これは、神戸のTRIと京都大学で一緒につくりましたプロトコル作成要領の目次ですけれども(\*1)、25章ありまして、これらの項目を全部埋めなければいけないということです。最初は目的から始まりまして、ここに評価項目の定義というところがあります。この評価項目、いわゆるエンドポイントをここできちんと定義して、その後、統計学的考察というところ

\*1



で、ここは統計家が責任を持って書くわけですが、でも、どういう解析をするかとか、目標症例数とか、そういうことを全部ここに書くようになっています。

プロトコルの核心部分は、まず背景と根拠、次に目的、対象、治療計画、この4つがコアになりますけれども、このあたりを十分検討して、その後、エンドポイントを検討するということになります。このあたりは臨床の先生が主導でやられて、我々統計家はこのエンドポイントの設定あたりから主に入っていくということで、試験デザインというのをその次に、これらがすべて決まった上で考えるということになります。

試験デザインというのは、狭義には、コントロールをどう選ぶかとか、まずコントロールを置くかどうかから始まりまして、統計的な仮説を考えます。いわゆるデザインのタイプというか、クロスオーバーであるとか、そういうものを選ぶ。ランダム化するかどうか、盲検化するかどうか、データを途中で解析するか、モニタリングをするかどうか、その方法を考えます。これらすべてが決まった上で初めて目標症例数をプライマリーエンドポイントに基づいて統計家が計算する。通常、このような手順でプロトコルというのはつくられます。

例えばがんの臨床試験のエンドポイントというのは、一般的にこのようなものが使われていて、全生存期間、それから腫瘍の評価に基づいたエンドポイント、腫瘍反応とか、あとはクオリティー・オブ・ライフのようなものとか、バイオマーカーとか、このようなさまざまなエンドポイントがあります。

これを各臨床試験の相に合わせて選んでいくわけですが、それぞれエンドポイントには長所と短所がありまして、生存期間は、臨床的には適切ですが、長期の観察が必要だとか、そういう短所もあります。早期の開発でスクリーニングする的时候には、こういうバイオマーカーのようなものを使わなければいけないということになると思います。この後、バイオマーカーのようないわゆる代替エンドポイントの候補になるようなものをどう評価していくかという話をしたいと思います。

統計的にエンドポイントは、バイオマーカーのような連続型、あとは分類型、改善したかどうかとか、あとは生存時間のように時間-イベント型と、このような3つぐらいに分類されて、それぞれ統計手法は基本的にはもう決まっています、このような手法を使って解析するということになります。

ここから代替エンドポイントの話をしていきます。まずは臨床エンドポイント、真のエンドポイントと言う場合もあります。最終的には、患者さんのベネフィットになるようなものでなければ実際には臨床的な意味がありませんから、臨床エンドポイントと考えるというものをまず設定します。次に、バイオマーカーというのは、広い意味でこういう定義で使います。バイオマーカーの中で、臨床エンドポイントの代わりになることが意図されたもので、臨床上の便益・害の有無を予測することが期待されるものを代替エンドポイントと呼びます。

きょうは統計的な話を主にしますが、要するにこの代替エンドポイントが本当にその代替性を満たしているかどうかを評価しなければいけないということになるわけです。例えば、代替エンドポイントの候補として、今まで使われてきたものは、血中コレステロール値は心疾患の代替エンドポイントである。血圧も、心疾患とか脳血管障害の代替エンドポイント。ほかにもたくさんありますけれども、こういう候補があるわけです。これをどう評価するかという話です。

コレステロール値と心疾患を例にとりますと、大規模なフラミンガムスタディーのようなもので、コレステロール値が高い人と低い人がいて、観察研究を行って、それらの結果から心疾患の発生の状況を見たところ、コレステロール値の高い人は心疾患発生が多かったというデータがあります。この段階では、コレステロールの値が代替エンドポイントになるかどうかは実は全くわかりません。介入研究を行って、コレステロール血症の人にコレステロール低下薬を投与してコレステロール値を下げたときの心疾患の発生と、それを投与しなかった場合の心疾患の発生を評価して初めて代替エンドポイントというのが評価できるということです。要するに、基本的には介入研究が必要だということです。

それで、疾患があつて、代替エンドポイントがあつて、真のエンドポイントがあるという状況で、この疾患の経路というのがこのように(\*2)非常にシンプルで、ここに治療を行えば、

代替エンドポイントを今のように、例えばコレステロールを下げると心疾患が抑えられるといったシンプルな疾患過程というのは実はほとんどありません、こ

**\*2**

**代理エンドポイント**  
- 腫瘍ダウンステージング効果 -

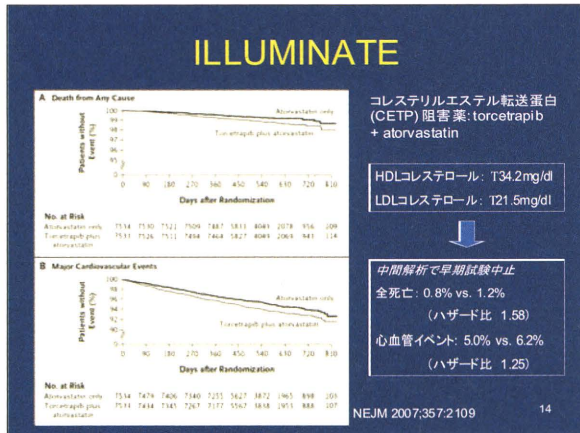
	Good	Intermediate	Poor
ハザード比	1	1.9 (1.0-3.7)	5.0 (2.6-9.8)
臨床・管理期間ごとの死亡ハザード比と95%信頼区間			
	経過観察		
臨床末期	P01	P2a	P2b
T2	1	1.9	2.4
		(0.9-4.1)	(0.9-6.1)
T3	-	4.3	11.1
		(1.8-10.3)	(4.2-29.5)
T4	1.5	2.2	4.8
	(0.6-3.6)	(0.9-5.5)	(2.2-9.7)
			5.3
			(2.5-11.6)

図表改訂・原典：「がんの臨床試験の設計」、新編臨床化学療法 23

のようにシンプルであれば評価は簡単なんですけれども、実際は非常に複雑です。

例を挙げますと、ILLUMINATEという試験があります(\*3)。

\*3

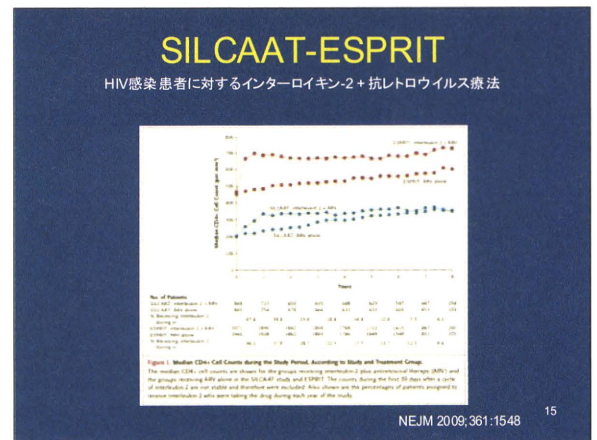


これは、あるコレステロール値を低下させる新薬とアトルバスタチンというスタチンを併用して、それをスタチン単独群と比較した大規模な1万5,000人の臨床試験ですけれども、結果を見ますと、サロゲイトと思われていたHDLとかLDLは、このように両群の差はこれだけ大きいわけですが、実際には真のエンドポイントでは全死亡が1.5倍に増えたという結果になっております。要するに、実際にはこれはサロゲイトだろうと思って開発していたわけですが、最終的には、その真のエンドポイントで結果は全く逆というか、証明できなかったという例です。

同じような例として、HIVの感染患者に対するインターロイキン-2と抗レトロウイルス療法の結果もあります(\*4)。

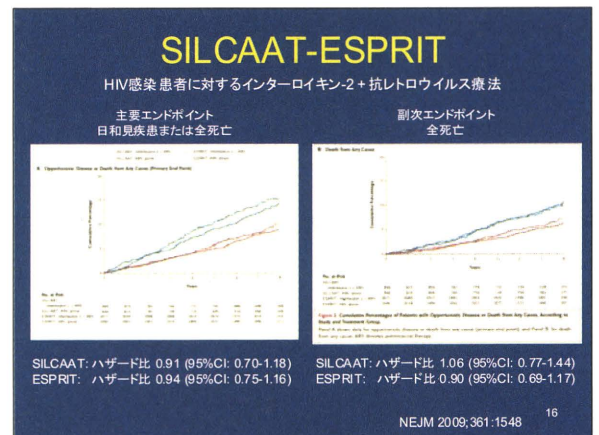
この縦軸はCD4+の細胞数ですけれども、併用治療を行うとそれはうんと高く上がって、2つ試験があるんですけれども、両方ともCD4+の細胞数は上がって、非常に効果があった。これだけを見れば、非常に効果があるだろうと考えるわけですが、実際

\*4



に真のエンドポイントを見ますと、日和見疾患または死亡というプライマリーエンドポイントでは、少し差があるように見えますが、実際ハザード比を見ますと、全く差がないという結果になっております(\*5)。

\*5



2つとも同じような試験をやっているわけですが、両方とも全く差がないということです。このように、サロゲイトエンドポイントだと思って治療の開発をするわけですが、最終的には真のエンドポイントで証明できないという事例はたくさんあるということです。従いまして、現実には、先ほどのように簡単なメカニズムではありませんで、疾患と真のエンドポイントと代替エンドポイントの関係は非常に複雑であります。ですから、今のような結果が出るわけです。

これを統計的に評価するというのはなかなか簡単

ではないわけですが、我々が試みたことを1つだけ紹介します。サロゲイトエンドポイントの統計的な評価の方法は、大きくこの3つぐらいあります(\*6)。

下の2つはかなり複雑 \*6

なので今日は紹介  
しませんけれども、  
いわゆる古典的ア  
プローチと呼ばれ  
る、Prenticeという

### 代替エンドポイントの統計的評価

- Prenticeの定義に基づく古典的アプローチ
  - Prentice (1989)
- メタアナリシスアプローチ
  - Buyse et al. (2000)
- 因果推論的アプローチ
  - Frangakis and Rubin (2002)

田中眞樹, 木澤幸治, 吉村博一, 手島尚哉  
代替エンドポイントの評価のための統計的基準とその適用事例, 計量生物学, 2010(印刷中)

人が提唱した方法について少し紹介します。

その規準はこのように4つありますが(\*7)、重要な

ことの1つはこの規準 \*7

の(3)で、代替エンド  
ポイントが真のエンド  
ポイントに有意な影響  
を与えるということ、要  
するに代替エンドポイ

### Prenticeの規準

- $f(S|Z)? f(S)$ 
  - 治療が代替エンドポイントSIに有意な影響を与える
- $f(T|Z)? f(T)$ 
  - 治療が真のエンドポイントTに有意な影響を与える
- $f(T|S, Z)? f(T)$  「相関性」
  - 代替エンドポイントが真のエンドポイントTに有意な影響を与える
- $f(T|S, Z)=f(T|S)$  「条件付き独立性」
  - 真のエンドポイントにおける治療効果は完全に代替エンドポイントによって捕捉される

ントと真のエンドポイントの間に相関があるということです。(4)は、これが重要なんですけれども、条件付き独立性といいまして、真のエンドポイントにおける治療効果は完全に代替エンドポイントによって捕捉される。先ほど示した理想的な図を想定してしま

すけれども、実際にはそういうことはあり得ないので、どの程度これを満たしているかどうかを統計的に評価する必要がありますということです。

浸潤性膀胱がんのデータを使って、これは観察  
研究のデータです \*8

けれども、こういう  
研究を行いました  
(\*8)。

### データ

- 研究デザイン: ヒストリカルコホート研究
- 調査対象: 1990~2000年に日本の32施設で根治的膀胱摘除術を施行された浸潤性膀胱癌患者 (1131名)
- 解析対象: 調査対象のうち、臨床病期T2-T4/N0/M0、移行上皮癌、80歳未満の患者 (586名)

Nishiyama H, et al. European Urology 2004;45:176-181

この場合の代替エンドポイントは腫瘍のダウンス  
テージングで、真のエンドポイントは生存期間です。  
データは、全国から集めた1,100例のうち、ネオア  
ジュバントの対象となる600例ぐらいを対象にしており  
ます。ネオアジュバントのケモセラピーを行った群と  
行わなかった群の2つのグループをつくりまして、そ  
の臨床病期と病理病期の差をダウンステージングと  
呼んでいるわけですが、その効果と生存期間がどう関係しているかというのを評価しています (\*10)。

\*10

### 治療群比較の概要

### 代理エンドポイント - 腫瘍タウンステージング効果 -

	Good	Intermediate	Poor
ハザード比	1	1.9 (1.0-3.7)	5.0 (2.6-9.8)
臨床・病理病期ごとの死亡ハザード比と95%信頼区間			
臨床病期	P0/P1	P2a	P2b
T2	1	1.9 (0.9-4.1)	5.0 (2.6-9.8)
T3/4	1.5 (0.6-3.8)	2.2 (1.2-4.0)	4.6 (2.4-8.5)

ダウンステージングの効果は、臨床病期と病理病  
期の組み合わせをとりまして、例えばT2がP0/1  
になった場合がダウンステージング効果はGoodで  
ある。この黄色のところはIntermediate、このピンク  
のところはPoorと、3つのグループに分けて、そ  
れでハザード比はこれぐらい、リスクが違うというこ  
とをまずデータから推定して、相関性の規準としては、  
今の3つのグループのカプラン・マイヤー曲線を書  
けば、当然ですが、このようにきれいに予後  
を予測しているということがまず一つ言えます(\*11)。

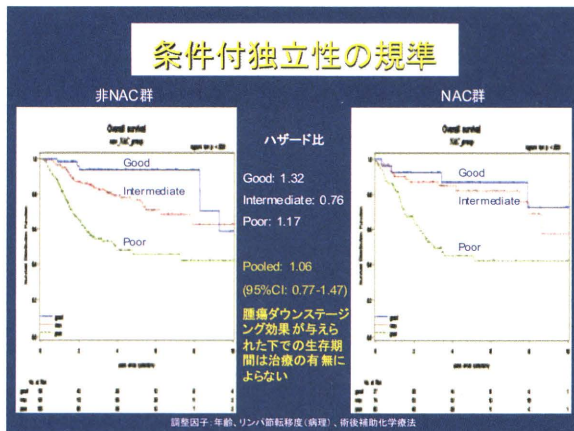
\*11

### 相関性の規準

腫瘍タウンステージング効果は生存期間と相関している

それで、もう一つの規準(\*12)、

\*12



こちらのほうが重要ですが、今のネオアジュバントを行わなかった群と行った群でその3つのグループを比較しますと、このようにきれいに分かれるわけですが、このGoodとGood、IntermediateとIntermediate、PoorとPoorのリスクが実はほとんど同じであるというのが、条件付き独立性の規準です。そのハザード比は1.06ということで、一応ほぼ満たしているだろうということが言えるわけです。

これが臨床試験のランダム化試験のデータであればもっといいわけですが、観察研究でもこういう評価は可能であるということを示しております。

最後にまとめますが、臨床試験の計画において、エンドポイントの設定は最も重要なプロセスの一つである。エンドポイントは、結果の解釈、試験の規模・期間等に大きな影響を与えるため、計画段階で、臨床的、生物学的、統計学的な観点から最も適切なエンドポイントについて、十分に議論しておく必要がある。代替エンドポイントは早期開発のための一つのツールであり、真のエンドポイントでの検証を不要にするものではないというのが結論です。

ご清聴ありがとうございました。(拍手)

<質疑応答>

福島 手良向先生、ありがとうございます。

ちょっと難しいかもしれませんが、このエンドポイントはプロトコールをつくる時の最も要となるものです。臨床試験をデザインする場合にも、このエンドポイントをどうとるかでがらっと変わってきます。PMDAは、まずエンドポイントについて適切かどうか、その根拠を聞いています。ということから、このエンドポイントについてよく頭に入れていただいて、その代替エンドポイントをとった場合の危うさ、これをPMDAも熟知していますから、この代替エンドポイントでいいという根拠、つまりサロガシーがあるかどうかの場合によっては聞いてきます。それに答えられないと、結局門前払いということになりかねない。これは重要なことですので、今どうしても明らかにしておきたいということがあったら、どうぞ、率直に。

これは難しい問題ですので、特にこれははっきり申し上げて、サイエンスのフロンティアです。つまり、代替性がほとんどないということを肝に銘じておかないといけない。ある遺伝子が動いたからといって、これが有効だなどというのは100%言えません。ほとんど言えない。今まで代替性は、例えばがんの縮小効果というのは、ほとんど代替性がないということがわかってきました。ですから、よほどの場合でも代替性というのは危ないんです。我々はそのところをよく理解していないと、人生を無駄にしてしまう。抗エイズ薬の臨床試験に多大なリソースをして何年もかけて、結局莫大な予算を使ってHIVのキャリアに対する介入試験をやっているんですが、最初のアジドチミジンがそうでした。訴訟にまでなった有名な話です。代替エンドポイントには、代替性はほ

とんどないということを理解しておかないといけない。

もう一つ統計的に重要なのは、サブセットアナリシスもほとんど間違っているということです。結果が導かれても、必ず検証試験をしてプロスペクティブに実証しないとイケない。これは特にサイエンスとしてものすごく重要なことですので、あえて強調しておきますが、今エンドポイントについて焦点を合わせて、どうしても聞いておきたいということがあったらどうぞ。最後に総合討論でもしますけれども。

(発言する者なし)

福島 よろしいでしょうか。

どうも先生、ありがとうございます。

では、この後半のセッションで、実際に医師主導治験を実務的にどうするか。前半では手続上の問題、そして後半では院内の体制の問題です。

では、八木先生、よろしくお願ひします。

### (3-3) 医師主導治験の実施に向けた手続き

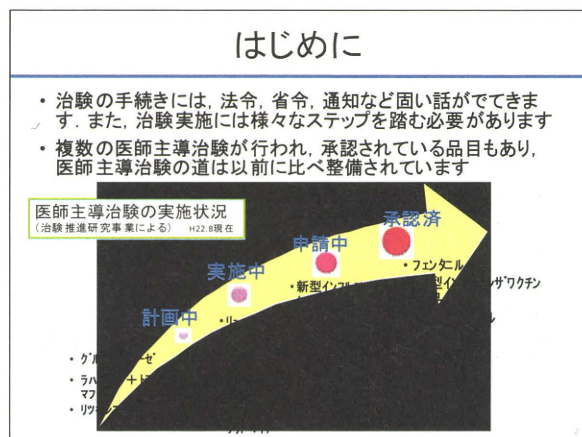
日本医師会治験促進センター

研究事業部 八木優子氏

八木 皆さん、こんにちは。日本医師会治験促進センターの八木と申します。今回は、「医師主導治験の実施に向けた手続き」ということでお話をさせていただきたいと思いますが、私は以前PMDAで治験の相談と審査をしておりました。また、現職では治験推進研究事業で、実際に今行っております医師主導治験の支援をしておりますので、その経験などをお話しさせていただければと思います。

まず初めにお断りなんですけれども、これからお話しします治験の手続きには、法令、省令、通知など、ものすごく固い話が出てきます。また、治験実施にはさまざまなステップを踏む必要があります(\*1)。

\*1

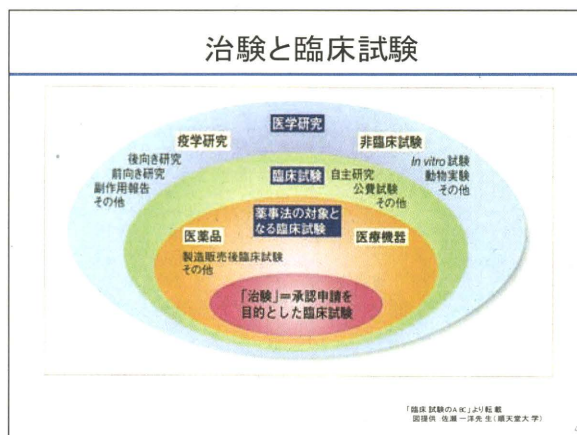


しかし、現在、今ここに示しておりますように、複数の医師主導治験が行われ、もう既に承認を得られている品目もございます。当初は、医師主導治験は難しいとか、面倒くさいというお話も聞きましたが、もう既に医師主導治験を実施された先生方によって、医師主導治験の道は以前に比べては整備されていると思いますので、その辺も踏まえてお話を聞いて

いただければと思います。

まず、治験と臨床試験ということなんですが(\*2)、既に先ほど飛田先生と福島先生からお話がありましたように、日本では、臨床試験または臨床研究と治験に分かれております。

\*2



まず大きく見ますと、医学研究というものがありますが、医学研究の中には臨床研究、非臨床試験、もちろん臨床研究、治験というものも含まれますけれども、特にヒトを対象としたものを臨床試験・臨床研究としています。ここは、GCPなどではなく、臨床研究の倫理指針に基づいて実施されるもの。あと、薬事法、GCPなどに基づいて承認申請を目的とした臨床試験を治験といいます。

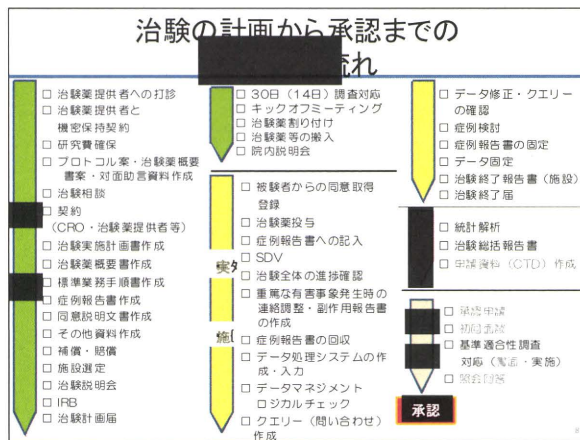
実際、薬事法の第2条第16項に、先ほど申し上げましたとおり、承認申請時に提出する資料のうち臨床試験成績に関する資料の収集を目的とするものを治験という。これは最初の第2条で定義されております。もちろん、この辺の省令・法令、GCPに基づいて実施しなければいけません。また、GCPには関連通知が出ておりますので、その関連通知にも、準拠まではいかないんですけれども、沿って実施する必要があります。

続きまして、治験の準備から承認までということ、

主に今回は治験の実施までの手続きということで、準備の話を中心にさせていただきたいと思います。

これはちょっと見にくくて大変申し訳ないんですけども、このスライドは治験の計画から承認までの大まかな流れです(\*3)。

\*3



ここに強調しているんですけども、これがすべてではないんですけども、大体このようなステップを踏んでいきます。このステップはこの順番に行くというわけでもなく、同時にやらないといけないものもありますけれども、まず初めに治験提供者への打診を行って、プロトコルなどをつくりまして、施設を選定して、IRBをかけて、やっと治験届、そして実施の段階になって、それから申請の準備、統計解析とか治験総括報告書、その後やっと企業のほうが申請をさせていただいて承認、このような流れを大体踏んでいくことになります。

本来であればこれの一つ一つお話したいところですが、今回は20分という限られた時間でございますので、まず初めに何をしたらいいのかということで、治験薬提供者への打診はどうしたらいいのか。研究費の確保。今回はこの難治性疾患の補助金でやられる先生が多いかと思いますが、我々の研究上、研究費をどのように確保したらいい

のか。あと治験相談などです。それからIRB、治験届。本来ならここまでのお話なんでしょうけれども、どうしても事前に副作用の話に関しては、手続き上、ちょっと臨床研究ではない治験独特の手続きでございまして、実施の段階でございまして、ここのお話をしたいと思います。

まず初めに、治験薬提供者への打診なんですけど、まず治験を実施するに当たりまして、治験薬の提供をどうしたらいいのかということで、治験促進センターにご相談に来られる先生がございまして、いろいろお話はしますけれども、主に私たちが先生方からの相談を受けたときに、この3つのポイントはどうかということをおうようしております。

まず、治験薬をそもそも提供してもらえるのか。やはり企業ですので、営利目的をしているということで、なかなか渋るところもないことはないです。ですから、まず提供してもらえるのか。

それから、治験を行うに当たって、情報(副作用の情報を含む)と書いておりますが、そのほかに、治験薬概要書の提供はしていただけるのかとか、あと品質の問題。京大などでは先生方が治験薬の製造からされているかと思うんですけども、そういうことでしたら治験薬の品質は先生方でいろいろ見ていただくとは思いますが、我々の経験上、既に薬としてあるもの、海外で承認されているものとか、効能追加とかという場合は、治験薬の品質のデータはどうしても企業からいただかないといけないので、そういう情報はいただけるのかといったことを治験薬提供者、企業の方に聞いてくださいと申し上げてあります。

それから、治験独特なんですけれども、承認申請

してもらえらるか。これは先ほど申し上げたとおり、治験とは承認申請を目的とした臨床試験ですので、最後は承認申請をしていただかないと、実際に患者さんの手元で保険医療として使えないということで、ここの3点を主に治験薬提供者に打診していただくようなお話をさせていただいております。

それから、研究費の確保ということで、ここは簡単にお話ししたいと思うんですけども、実際、治験と申しますと、年間数億円掛ける3年間なら3年、5年間なら5年の掛ける5ということで莫大なお金がかかりますので、研究費はどこから確保すべきかということもまず初めにお考えいただきたい点でございます。

ちょっと参考までに、私たちが行っております治験推進研究事業はこのような3つの大きな研究で研究費を補助しているということで載せておりますので、お帰りになってからごらんいただければと思います(\*4)。

\*4

### 研究費(治験費用)の確保

治験の費用をどこから確保するのか、早めに検討する必要があります。

- 治験推進研究事業(日本医師会治験促進センター)
- 臨床研究推進研究事業(厚生労働省)
- .....

<b>治験推進研究事業</b> (H22.8現在)	<ul style="list-style-type: none"> <li>「治験の計画に関する研究」           <ul style="list-style-type: none"> <li>研究課題あたりの基準上限額500万円</li> <li>対面助成費を加えた金額を申請可能</li> </ul> </li> <li>対面助言による治験実施計画書の妥当性確認後に産別報告書の作成の必要性を認めればその委託費を加えた金額を変更申請可能</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>「治験の調査・管理に関する研究」           <ul style="list-style-type: none"> <li>年度ごとの基準上限額2,000万円</li> </ul> </li> <li>モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析、総括報告書(案)の作成等について外部委託の必要性を認めれば、その委託費を加えた金額を申請可能</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>「治験の実施に関する研究」           <ul style="list-style-type: none"> <li>治験ごとに異なる</li> </ul> </li> </ul>

それから、先ほど治験相談がとても大事だというお話が福島先生のほうからもありましたけれども、治験促進センターが支援している研究でも治験でも、治験相談は必ず受けてもらうようにしております。なぜかというと、承認申請を目的とした場合、先ほどお話があったように、臨床症状とサロゲートエンドポ

イントの相関性がなかなか言えなかったりとか、いろいろな相談事がありますので、ちょっと次のスライドで申し上げますけれども、大体治験相談を受けてもらうようにしております。治験相談に必要な資料ということで、プロトコール、概要書、同意説明文書、欧米の添付文書及びその邦訳と関係論文、それから相談に至った経緯、当該疾患に対する治療法、日本では今はどうなのか、海外ではどうなっているのかといったこと、既存治療法の問題点と治験薬の予想されるメリット、\*5

あと相談事項、このような資料をもとにPMDAと相談を行います(\*5)。

### 治験相談

治験実施計画が承認申請資料として耐え得るか、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の治験相談を受けることをお勧めする。

**治験相談に必要な資料**

- ✓ 治験実施計画書(案)
- ✓ 最新治験薬概要書
- ✓ 同意説明文書(可能であれば)
- ✓ 欧米の添付文書及びその邦訳
- ✓ 関係論文(重要なもののみ)
- ✓ 相談に至った経緯
- ✓ 当該疾患に対する治療法
- ✓ 既存治療法の問題点と治験薬の予想されるメリット
- 相談事項

PMDAのサイト <http://www.pmda.go.jp/operations/kenkyu/infokensaku/kyushin/kenken.html>

実際に相談事項なんですけれども、プロトコールを全部出して、これでいいですかといった相談ではございません。実際に相談者・医師が聞きたい内容を設定根拠とともに相談事項に挙げ、PMDAの見解を聞くという流れになります。これまでの医師主導治験の治験相談でよく挙げられた相談項目、「よく挙げられた」と書いていますが(\*6)、これは実際に承認申請をするとき\*6

に大事なポイント、外せないポイント。治験デザイン、プラセボ対照を置くのか、単群で置くのかとか、主要評価項目、代替のポイントでよいのか。あと症例数の設定はこれぐらいでいいのか。あと、

### 治験相談(相談事項)

- 相談者(医師)が聞きたい内容( )とともに相談事項に挙げ、PMDAの見解を聞きます

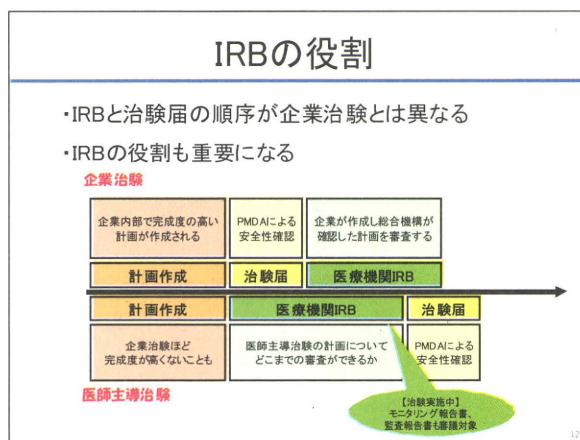
これまでの医師主導治験の治験相談でよく挙げられた相談項目

- 治験デザイン 例)プラセボ対照をおかない単群でよいのか
- 主要評価項目 例)代替エンドポイントでよいのか
- 症例数設定
- 臨床データパッケージ

忘れがちなのが臨床データパッケージ。余り聞きなれない言葉かもしれないんですけども、製薬企業が承認申請をするときには、臨床試験1本だけ、1つだけで申請するということはほとんどないです。非臨床はもちろんですけども、第I相、第II相、第III相、このような臨床の試験のパッケージをもとに承認申請を行います。ですので、我々の今までの経験ですと、医師主導治験1本だけやれば承認申請できるのではないかとお考えの先生が多かったんですけども、1本だけ治験をやっただけで承認申請まで行ったというのもありますけれども、ないものもあります。というも、実際に海外データはあるのか、またそれまでに臨床研究でやったデータがどれぐらいあるのかとか、あと関係論文がどれぐらいあるのか。そういう情報量の多さ少なさによって、医師主導治験1本だけでいいのか、2本だけでいいのか、もしくは小さいのを1つやらないといけないのか、薬物動態試験をやらないといけないのかとか、そのような話が出てきますので、先ほど申し上げたとおり、治験相談は必ず受けていただいたほうがよいと思います。

続きまして、IRBの役割です(\*7)。

\*7



これは、医師主導治験の場合、順番が企業治験とは少し異なります。企業治験の場合ですと、計画をつくって、まずPMDAに治験届を出して、医療機関のIRBになります。しかしながら、医師主導治験の場合は、まず計画をつくって、IRBにかけてから治験届になります。ですので、PMDAはプロトコルの内容、いわゆる主要評価項目とかという届出を出したときにはPMDAはそこまで見ませんが、重点に、PMDAは安全性の確認を治験届を出したときには見ます。企業の場合は、PMDAの安全性の確認を行ってから医療機関のIRBになりますけれども、届けを出す前に医療機関のIRBをかけるので、よりIRBの役割も重要になってくるかと思えます。

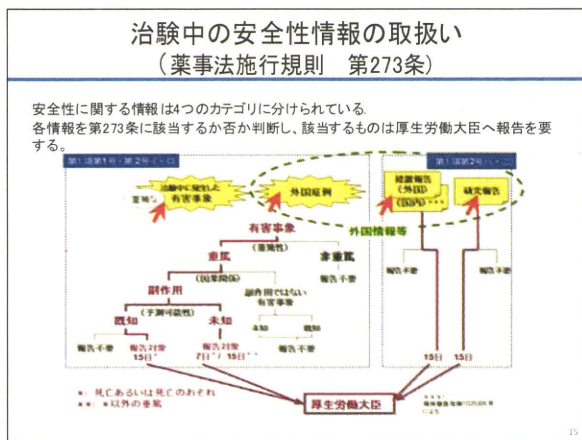
実際に治験計画届というのを出します。これも臨床研究と異なる点の一つです。臨床研究はわざわざ国に治験届を出さなくてもいいですけども、先ほど福島先生がおっしゃったように、日本では、治験をやるからには治験計画届を出さないといけません。これはちゃんと薬事法第80条の2で決まっております。

治験計画届に必要な資料ということで、まず計画届出書、あと治験審査委員会(IRB)の意見書、実施医療機関の長の承諾書、あと当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を書いた文書、あともちろんプロトコル、同意説明文書、症例報告書の見本、最新の概要書、これをセットにして治験届として出します。ですので、プロトコルができていれば治験届が出せるというわけではございません。綿密に、もちろん症例報告書などをつくらないといけませんし、もちろん同意説明文書もつくらないといけませんので、いろいろな書類など、すぐ治験ができ

るという状態になってから治験計画届を出すということになります。

先ほど最初の流れのところでも申し上げましたとおり、ここからは治験の実施に関する話になります。届出を出した後になるんですけれども、重篤な有害事象が出た場合には、治験中の安全性情報を国に届け出なければいけません(\*8)。

\*8



これも薬事法、薬事医事法施行規則、医薬品GCP、もし先生方が医療機器を開発されようとしたら、医療機器のGCPにも載っていますように、このように法令・省令で定められております。これら法令・省令等により、自ら治験を実施する者は、所属する実施医療機関の長、他の治験責任医師、治験薬提供者に通知、あと、規定される期限内に、規定される様式で厚生労働大臣に報告しなければなりません。

ではどのようなものを報告しないといけないかと申しますと、これも薬事法施行規則第273条で決められております(\*9)。

\*9

- 重篤な有害事象として取扱う事象  
(薬事法施行規則 第273条)
- すべての有害事象のうち、次の(1)～(7)に該当するものが重篤な有害事象
- (1) 死亡
  - (2) 障害
  - (3) 死亡につながるおそれのある症例
  - (4) 障害につながるおそれのある症例
  - (5) 治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
  - (6) (1)～(5)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
  - (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

ポイントは、重篤な有害事象が起こった場合、ちょっと気をつけないといけないことになります。まず、その重篤な有害事象が非重篤か、重篤かと考えます。これが重篤だった場合、その有害事象が治験薬と因果関係があるか、ないか。あった場合、いわゆる副作用となりますけれども、その副作用が既知のものか、未知のものかという判断をします。この既知・未知の判断というのは、治験薬概要書に記載されているかどうかということで既知・未知の判断をします。既知の場合は、これは次のスライドで申し上げますけれども、報告対象になるもの、あと未知の場合は全部報告対象になります。

報告対象の中で、今度は7日報告、15日報告とあるのですが、死亡あるいは死亡のおそれのあるものは7日報告になります。あと15日報告というのは、ここに書いておりますように、(2)から下です。障害があるものとか、治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例とか、こういうことが規定されておりますので、ここで報告対象かどうかということで判断していただくことになります。報告対象となったら、それは規定された様式がございますので、その規定された様式で国、PMDAのほうに副作用の報告をしていただくということになります。

これが最後のスライドになりますが、本発表をお聞きになりまして、やはり治験は面倒くさい、いろいろな手続きがあるなと思われたかもしれません。しかし、医師主導治験は協力者や支援者とともに一步一步進んでいくことが大切です。決して医師だけでできるもの、医師ひとりでするものでもございません。体制を組んで実施するというのが大切です。医師

主導治験を始めようとお考えのときには、まず治験促進センターや科学院の先生の方々とか、まず何より医師主導治験の経験者のお話を聞くというのが一番かと思います。今回のお話をお聞きになって、難しいと思われたときには、やはりいろいろな先生方のお話を聞くというのが大事かと思いますので、どうぞよろしくお願ひします。

以上でございます。(拍手)

<質疑応答>

福島 八木先生、ありがとうございました。

治験をやるに当たって、まず必須の知識を非常にわかりやすく八木先生が整理してくださいましたけれども、ここがわからないとか、この点はどうかというのが何かございましたら、どうぞ。

井戸 鹿児島大学の井戸と申します。私は、何年か前に京都大学の探索医療センターでHGFという組み換えタンパクの臨床試験を福島先生や手良向先生のお世話になりながら立ち上げた者なんですけれども、その時期は医師主導治験もなかなかまだ皆さんご存じなくて、きょうの私の質問は、まずは企業に治験薬を提供していただけるか、またその概要書、安全性情報を提供していただけるかの交渉をされるというお話でしたけれども、難病を対象とした場合、そもそもマーケティング市場性がないということから、企業がやはり手出しを渋る場合がよく考えられるんですけれども、これまで医師会のほうでサポートしてきた治験で、要はこういう医師主導治験でやることに対して、企業側のメリットと申しますか、例えば承認申請をしてもらえるかとか、その後そういうことを含めてどのように企業側はとっているのかなと思ったものですから。

八木 正直申しまして、今回この難治性の研究事業の中でのお話をさせていただくということで、本当にその問題というのはまず私たちもつかかる問題で、はっきり申し上げて、企業のメリットというのはないに等しいかと思えます。しかしながら、やはり製薬企業なので、そういう貢献をしたいといったトップの考えだと、ご協力いただくこともあるんですけれども、正直申し上げて、やらないということで、この最初の

段階でつまずいたというものを私自身幾つか経験しております。ですので、実際、企業だけというよりも、やはりこれは、後でシンポジウムのお話があるかもしれませんが、国としてというか、国全体、国、企業、先生方、これ全体として考えないと、なかなか企業だけではメリットは少ないので、進んでいけないのではないかと、これは私個人なんですけれども、ちょっと考えております。

井戸 ありがとうございます。

あともう少し聞きたいんですけれども、実際に治験を立ち上げるに当たりまして、例えばプロトコル概要書をつくったり、さまざまなドキュメンテーションをするわけですが、これまで企業から依頼された治験を審議する病院でのIRBが、私たちが生物統計家の先生に入っていて作成したプロトコルをきちんと評価できるかというところが大変なんですけれども、そういうところとか、例えばいざ治験が始まっても、私たちは患者さんのリクルートに大変苦労いたしました。企業に聞きますと、治験の開発費用と同様にリクルートには予算を割いているといった話を聞きますので、そういう点は医師会の治験促進センターとしては、何かサポートするとか、アドバイスしていただけるとか、そういうところはあるのでしょうか。

八木 今のご質問は2点でよろしいですか。まず、なかなかリクルートが進まない。やはり、難治性であればあるほど、特にリクルートが進まないという経験もあります。けれども、これは、事前に医師会がまずやるということは、プロトコルを立てるときに、まず先生方に、大ぶろしきを広げていませんか。絶対これだけでできると、ちょっと口が悪いかもしれない

んですけれども、先生方は言うんです。けれども、実際にやってみると、選択基準、除外基準でひっかかるかとかということで、本当にこれだけできますかということは、治験を実施する前にもう再三申し上げます。それでプロトコルを立てた後、それでもリクルートがなかなか難しい場合には、途中でちょっと症例数を変えるというのが統計的にも重大なもので、PMDAの相談に行ったりとかということはあるんですけれども、やはり事前の計画が大事ではないかと思えます。

また、IRBに関しましては、ちょっと私のほうから言うのもなんですけれども、これは治験推進研究事業だけですけれども、今約100の実施医療機関が医師主導治験を経験しております。そういう経験が今大分積み上がっているのではないかなと感じています。

井戸 ありがとうございます。

福島 ちょっとコンフュージョンがあるといけませんので、先生の最初のスライドで現在進行中の治験というのは、今、井戸先生がおっしゃったのは、日本で初めての開発型の全世界で全く未承認で経験のないHGFです。これを日本で初めて医師主導治験でやった例なんです。あれはたしか2003年スタートだったと思いますが、その開発治験と、八木先生がお話しになった、いわゆるこういう既に世界中に出回っていて、日本だけおくらせてしまって、要は未承認のドラッグラグの解消みたいな形でやっているものとは、大分違うんです。それはもう既にすべてデータがあって、プロトコルもすぐにできるようなものだけでも、井戸先生のお話は、最初からエンドポイントをどのようにとるかということから始めて、

しかもICUが治験の場なんです。脳症のあるような肝不全の患者さんという非常にクリティカルな患者さんを対象とする。だから、全然世界が違うんです。

そこから発せられた疑問は、先生がおっしゃった適応拡大とか、あるいは海外で承認されて、日本では未承認だから、とにかく取り入れないと、という逼迫した事情のある薬。そこには、情報量と、それから経験等が全然違うんですけれども、共通した問題がある。リクルートの問題と、それから本当に審査できるのかということです。ただ、既に海外で十分な例があるから、その点では安心感があるし、PMDAもオーケーと言っているのだから、いいでしょうといった感じが、通常のIRBの場合はある。そこで、これはちょっと話が込み入ってしまいますが、重要なので、ちょっと難しい話ですけれども、IRBでサイエンティフィックなレベルというのは常に問題になると思うんです。私は京大でIRBの委員長をやっていたときにも、れっきとした治験でもリフューズして、契約まで解除を指示したのがあります。それは、今非常に開発競争が激しくなっているから、標準治療を本来はやるべきなのに、企業はそれをスキップして、できたらフェーズⅡで有効性についてある程度感触を得たい、それでフェーズⅢに入りたいという意図がもう目に見えているんです。だから、本来は基本的には標準治療を終えた患者さんしか投与すべきでないんです。それなのに、あえてフェーズⅡを計画している。そういう例があつて、IRBとしては拒絶して、契約まで解除して、かなりのお金を返したんです。だから、そこまで踏み込んでIRBが被験者の保護をできるかどうか。それはクリニカルトライアルのサイエンスを厳格に理解していないといけない。

そのところで、せっかくお金が入っていることだし、教室もしんどいからとかといった情念が出てきてしまうのだめなんです。それを井戸先生が少し触れたのは、IRBの科学的な水準を高めないと、本当の意味でサイエンスとしてのクリニカルトライアルができないのではないかと点なので、あえて補足させていただきました。

八木 ありがとうございます。

福島 それからもう1点、先生、PMDAと相談で、治験相談はお金がかかるんですね。

八木 はい、かかります。

福島 正規の相談です。けれども、この前にPMDAは事前面談という非常にフランクなお金のかからない、だけれども言質は与えない、つまり議事録はとらないけれども、気軽に相談してくれます。だから、まずは、何かこの薬を早く日本でも臨床に導入しないといけないという逼迫した事情はありますから、そういう場合には事前面談というトラックを使って、フランクに何回でも自由ですので、アポをとってやると。

もう一つは、手続き相談というのがございます。つまり、どうやって開発していったらいいかよく分からない開発の手順です。そういうのもあって、それは有料だけれども、余りお金はかからない。

八木 安いですね。

福島 それで、ちゃんとした手続きをまずする。

それからもう1点、治験に入るには、先生、これはものすごく重要な点なんだけれども、治験をできるシステムを病院の中につくっておかないといけない。つまり、SOPの体系を完全につくっておく。これは治験システム、治験実施体制といいます。治験実施体制を確立させないといけない。SOP手順書

というのが法律で定められていますので、すべての手順をきちんとドキュメンテーションして、治験にかかる業務をだれがどのように人が入れかわっても滞りなくやれるようにしないとイケない。キーワードは信頼性保証のシステムということで、通常の臨床研究はそこまで求められていないから、結局イージーなやり方でやってきたものだから、信頼性保証という概念、品質管理という概念がすっぽり抜けてしまって、それで今、治験を導入するというので、ハードルが高いのではないかとおっしゃる人々がいる。だけれども、これは世界標準ですから、これにキャッチアップしない限り、日本はサイエンスの舞台で日の目を見ることがないということなんです。

八木 先生のおっしゃるとおり、本来なら記録の保存とかというお話もまた別な機会に……。

福島 ありますね。

八木 はい。

福島 事前面談、手続き相談、治験相談とございますので、とにかくPMDAはそれだけ信頼に足る組織だと私は思います。そして、一たびそこで相談をいろいろやっていきますと、PMDA側のコメントあるいは質問というのは、ものすごくサイエンティフィックに厳密であり重要なことを指摘してきます。PMDAはめちゃくちゃなことを言う、理にかなっていないことを言うなどというのは全くとんまな話で、顔を洗って出直してこいとPMDAは言いたいわけですが、本当は、「何これ。プロトコルじゃないでしょう、これは。メモでしょう」と。こういうので相談に行ったらだめなんです。サイエンスというのは厳しいもので、私は、そこでPMDAと先生方がフランクに事前面

談で折衝してサイエンティフィックなディスカッション  
をするというのが常態化する世界がまず日本に必  
要だということをあえて強調したいと思います。

どうも先生、ありがとうございました。

八木 ありがとうございました。

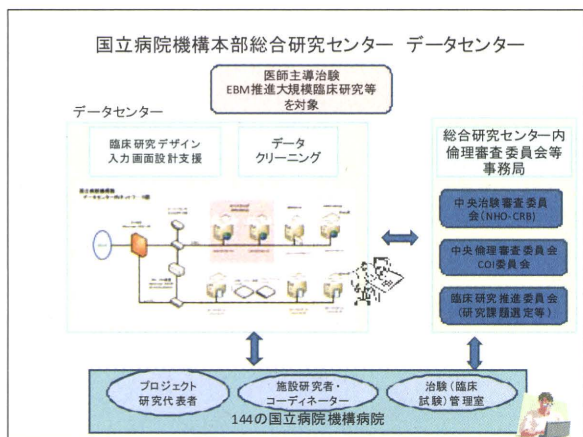
福島 それでは、今申し上げたSOPの体系に関連  
したことで、次に伊藤先生から詳しいご説明がござ  
います。伊藤先生、よろしくお願いします。



でこういった大規模臨床研究、どちらかという、疫学研究をこういった形で実施してきております。平成20年度に至ってからようやく臨床試験に相当するものをやりつつある状況でございます。

こういった臨床研究を支えているのが、私どもの東京のデータセンターのオラクルのサーバーです。このサーバーを使って全国のデータを一手に集める状況になっております(\*3)。これが、臨床研究を円滑に進めるためには、ツールとして重要な方法かなと思っております。

\*3



計画書、それから症例の報告書とか日誌とかというのは、こういうところからダウンロードしていただいて各施設で印刷するといったことができますので、そういったシステムを使うと円滑に研究をすることができます。

ちなみに、このシステムを使って、後ほどご説明させていただきます医師主導の治験も5本これで行いました。このデータを用いて承認申請いたしましたので、この6月にPMDAの調査がありました。提出したデータは電子データとして承認をいただきましたので、治験にも対応したシステムができたと思っております。

もう1点は、研究者、それから現場の人たちをどう

やって評価をするのかという方法だろうと思っております。これは平成17年度から使っている私どもの研究評価システムで、臨床研究活動実績の評価項目ですけれども、治験等の症例をエントリーすると1症例2.5ポイントとかのポイントを積み重ね、その結果として施設の評価をするということにしております(\*4)。

\*4

臨床研究活動実績の評価項目		別添	
<b>① 国立病院機構が推進している治験、EBM臨床研究など</b>	単位	ポイント	単位
治験 実施症例数	症例	2.5	万円 0.2
GCP準拠製造販売後臨床試験実施症例数	症例	1.25	特許等出願件数 件数 10
受託臨床研究(Reach Registryなど文書同意のあるもの)、公費臨床試験(JCOGなど)	症例	0.5	特許等取得件数 件数 50
製造販売後調査(文書同意なし)	症例	0.25	<b>④ 書籍発表、独自研究</b>
EBM推進研究実施症例数(文書同意あり)	症例	0.25	インバクトファクター 2
EBM推進研究実施症例数(文書同意なし)	症例	0.1	英文原著論文掲載数 本 3
政策医療ネットワーク関連臨床研究実施症例数(文書同意あるもの)	症例	0.2	(うち筆頭筆者が当該施設のもの) 本 5
臨床研究などプロトコル作成	件	3	和文原著論文数 本 1
			(うち筆頭筆者が当該施設のもの) 本 0.5
			和文総説・著書数 本 1
			(うち筆頭筆者が当該施設のもの) 本 0.5
			国際学会発表(演者のみ) 回 2
			国内学会発表(総会、地方会含む、シンポジウム、一般演題も含む、演者のみ) 回 2
			民間セクターからの寄附金等 万円 0.1
<b>② 競争的資金の種類</b>			
文部科学省科学研究費	万円	0.1	
厚生労働科学研究費	万円	0.05	
その他の財団などからの研究費	万円	0.1	

医師第11090/02号  
平成17年11月9日

注)項目毎の実績(単位)にポイント数を乗じたものとする。

ももとは個人の評価票をファイルしたものととも考えられるのですけれども、研究部、それから臨床研究センターの実績を評価しております。皆さん方にお渡ししているものには施設名を入れておりませんが、施設名を入れるとこんな状態です。大阪、名古屋、東京、長崎、九州という大きな医療センターが、やはり研究実績としては高いというところでございます。

何のために評価をするのかという、この評価指標に応じて、研究費の70%を配分しています。研究をすれば、研究費も含めて、その施設に返ってくるというシステムになっています。

こういった体制に基づいて、今年の今ごろは新型インフルエンザH1N1が大流行いたしました。まず最初に免疫原性に関する臨床試験として、これは医師主導治験で行いました。あの当時、7月にアメリカのFDAとかオーストラリアのCSLが治験を開