



平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリー総合研究事業）  
「医師主導治験の運用に関する研究」（研究代表者：浜松医大 臨床薬理 渡邊裕司）

## 製薬企業に対する、医師主導治験の実態・意識調査アンケート票－2

複数の医師主導治験に関与した場合は、本アンケート票をコピーいただき、治験ごとにご回答いただきますようお願いいたします。

以下の各設問に関し、該当するものに○（丸印）をお付け下さい。

### Ⅲ. 医師主導治験への治験薬提供者としての関与実態

#### 1. 背景情報

（1）当該医師主導治験の実施時期（治験計画届出時期）は以下のいずれでしょうか？

- 回答選択肢：① ～2007 年度（～2008 年 3 月 31 日）  
② 2008 年度～（2008 年 4 月 1 日～）

#### 2. 治験薬提供の実態

（1）治験薬は提供されましたか？

- 回答選択肢：① 提供しなかった（→（3）へお進み下さい）  
② 提供した

（2）治験薬提供に伴い、以下の情報は提供されましたか？

（2）－1 既存の企業保有情報（企業治験で作成した IB を含む）の提供

- 回答選択肢：① 提供しなかった  
② 提供した  
③ 非回答

（2）－2 当該医師主導治験実施中に、当該治験以外から得られた、治験薬の品質、有効性、安全性に関する情報の提供

- 回答選択肢：① 提供しなかった  
② 提供した  
③ 非回答

#### 3. 業務支援の実態

（1）医師主導治験に係る業務に関して何らかの支援を行いましたか？

- 回答選択肢：① 支援しなかった（→4へお進みください）  
② 支援した  
③ 非回答

以下、3（1）で“あり”と回答した方へお伺いします。

（2）基礎情報の収集に関して、以下の支援（業務）を行いましたか？

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリー総合研究事業）  
「医師主導治験の運用に関する研究」（研究代表者：浜松医大 臨床薬理 渡邊裕司）

## 製薬企業に対する、医師主導治験の実態・意識調査アンケート票－ 2

### (2)－1 関連情報（文献等）の検索・収集

- 回答選択肢：① 実施した  
② 実施しなかった  
③ 該当せず  
④ 非回答

### (2)－2 製剤検討の実施（治験薬の処方検討・安定性確認等）

- 回答選択肢：① 実施した  
② 実施しなかった  
③ 該当せず  
④ 非回答

### (2)－3 非臨床試験の実施（製剤検討以外）

- 回答選択肢：① 実施した  
② 実施しなかった  
③ 該当せず  
④ 非回答

### (3) PMDA との対面助言（事前面談を含む）に関して、何らかの支援を行いましたか？

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 支援した  
支援した内容に○（丸印）をお付け下さい（複数選択可）  
【  】 準備・照会事項対応等への助言  
【  】 資料・照会事項回答案を作成  
【  】 対面助言に同席  
③ 該当せず  
④ 非回答

### (4) 治験薬概要書（以下、IB）作成に関して、どの様な支援を行いましたか？

- 回答選択肢：① 既存の企業保有情報（他治験の IB を含む）を提供  
② 既存の企業保有情報に関する部分（案を含む）を作成  
③ Dr 保有情報を含む全体（案を含む）を作成  
④ 非回答

### (5) その他の文書作成に関して、どの様な支援を行いましたか？

#### (5)－1 治験実施計画書

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 作成作業（案を含む）を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

#### (5)－2 CRF 見本（EDC 入力画面設計を含む）

製薬企業に対する、医師主導治験の実態・意識調査アンケート票－2

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 作成作業（案を含む）を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(5)－3 同意説明文書

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 作成作業（案を含む）を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(5)－4 モニタリング手順書

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 作成作業（案を含む）を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(5)－5 監査計画書 &/or 監査業務手順書

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 作成作業（案を含む）を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(5)－6 治験薬管理手順書

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 作成作業（案を含む）を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(5)－7 治験総括報告書

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 作成作業（案を含む）を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(5)－8 治験計画届書

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 作成作業（案を含む）を実施した  
④ 該当せず

製薬企業に対する、医師主導治験の実態・意識調査アンケート票－2

⑤ 非回答

- (5)－9 その他に作成を支援した文書がありましたら、具体的な文書名と支援内容をお書き下さい。（例：被験者の健康被害の補償に関する文書の案を作成した）

[ ]

- (6) 以下の業務（作業）に関して、どの様な支援を行いましたか？  
（ただし、(5) の文書作成に関するものは除きます）

(6)－1 治験実施医療機関の調査・選定業務

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 業務を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(6)－2 モニタリング業務

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 業務を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(6)－3 監査業務

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 業務を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(6)－4 データマネジメント業務

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 業務を実施した  
④ 該当せず  
⑤ 非回答

(6)－5 統計解析業務

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 助言のみ  
③ 業務を実施した  
④ 該当せず

製薬企業に対する、医師主導治験の実態・意識調査アンケート票－2

⑤ 非回答

- (6) - 6 その他に実施した支援業務（作業）がありましたら、その内容を具体的に  
書き下さい

[ ]

- (7) 医師主導治験実施先（自ら治験を実施する者）との契約書に明記した内容（項目）  
に○（丸印）をお付け下さい（複数選択可）

- 基礎情報収集（上記（2）に関するもの）
- 対面助言の支援（上記（3）に関するもの）
- 文書作成（上記（4）（5）に関するもの）
- 業務（作業）実施（上記（6）に関するもの）
- 健康被害発生時の補償対応に関する事項
- 知的財産権に関する事項
- 試験データの帰属に関する事項
- 承認申請後の対応に関する事項

- (8) 当該医師主導治験に対して費用の支援（研究機関への寄付等）を行いましたか？

- 回答選択肢：① 支援しなかった  
② 支援した  
③ 非回答

4. 当該医師主導治験に関与して感じた点をお教え下さい。（フリーコメント）

- ① 関与して良かった点

[ ]

- ② 関与に際して負担だった点

[ ]

- ③ 非回答

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリー総合研究事業）  
「医師主導治験の運用に関する研究」（研究代表者：浜松医大 臨床薬理 渡邊裕司）

**製薬企業に対する、医師主導治験の実態・意識調査アンケート票－2**

以上です。ご協力まことに有難うございました。

### Ⅲ. 資 料

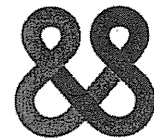


## 資 料

1. 医師主導治験の現状と課題：医療機器治験の経験  
国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 山本 晴子
2. 治験促進センターの事業説明（主に医師主導治験について）  
（社）日本医師会治験促進センター 研究事業部 山本 学
3. 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  
京都大学医学部附属病院 探索医療センター開発部 笠井 宏委
4. 医師主導治験の運用に関する研究  
FIH 試験がなぜ必要なのか～日本の現状と今後の期待～  
浜松医科大学医学部臨床薬理学 渡邊 裕司
5. 医師主導治験～最近経験した事例より～  
（株）CTD 小林 史明
6. 自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて  
薬食審査発 0221 第 1 号平成 24 年 2 月 21 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課長

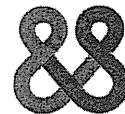
医師主導治験の現状と課題：  
医療機器治験の経験

国立循環器病研究センター  
先進医療・治験推進部  
山本 晴子



20110912

頭蓋内脳動脈狭窄の治療



- 頭蓋内主幹動脈(内頸動脈・中大脳動脈・椎骨動脈・脳底動脈)の50%以上狭窄
  - 無症候性の場合：普通発見されない・・・
  - 初発脳梗塞の場合：薬物治療(抗血小板薬等)
  - 脳梗塞を再発した場合：「薬剤抵抗性」

⇒ 薬剤抵抗性脳梗塞は、再発率が非常に高い

- ・ある研究では、半年で約50%も再発
- ・現状よりも効果的な治療方法を期待  
(= unmet medical need)

# 頭蓋内脳動脈の範囲




- (頭蓋内)内頸動脈
- 中大脳動脈
- 椎骨動脈
- (頭蓋内)脳底動脈

- 脳動脈用のバルーンカテーテルは保険収載あり→狭窄部位の拡張は可能
- 拡張後に留置するステントがない！→冠動脈用のステントを適応外使用



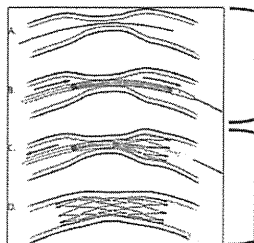
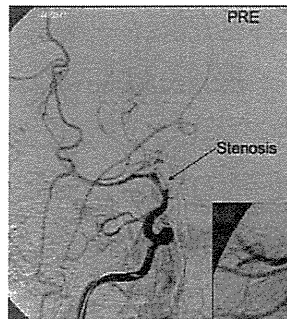
米国で限定承認されている脳動脈用のステントを日本に導入したい！

 国立循環器病研究センター

# 頭蓋内血管ステント



## Wingspan



この段階まで  
既承認


この段階が  
未承認

## Wingspan Stent System



- ステントとデリバリーシステムのセット
  - 自己拡張型ステント/ニッケル・チタン合金製
  - ステント/ガイドワイヤー/ガイディングシステム
  - 製造販売元はBoston Scientific社（当時）
- 米欧アジアで内科治療抵抗性頭蓋内脳動脈狭窄を対象に12施設45例のopen治験を実施した後、米国でHDE取得（2005年）

※2007年には国内医師よりBS社に企業治験の実施を要請→米国本社が不採算を理由に拒絶、医師主導での臨床試験実施を検討開始した


 国立循環器病研究センター

## Wingspan Stent System



### Date


2005年	米国でHDE取得（8月） 欧州でCEマーク取得（12月）
2008年8月	日本医師会治験促進センターで「医師主導治験計画」研究に採択
2008年10月	ニーズの高い医療機器に選定
2008年11月	PMDAにて対面助言の事前相談実施
2009年2月	PMDAにて対面助言実施
2009年4月	日本医師会治験促進センターで「医師主導治験実施」研究に採択
2009年6月	BSジャパン宮崎にて <b>Wingspan Physicians Training</b> 実施
2009年6月	治験届提出
2009年8月	届出後30日経過し、治験開始

 国立循環器病研究センター

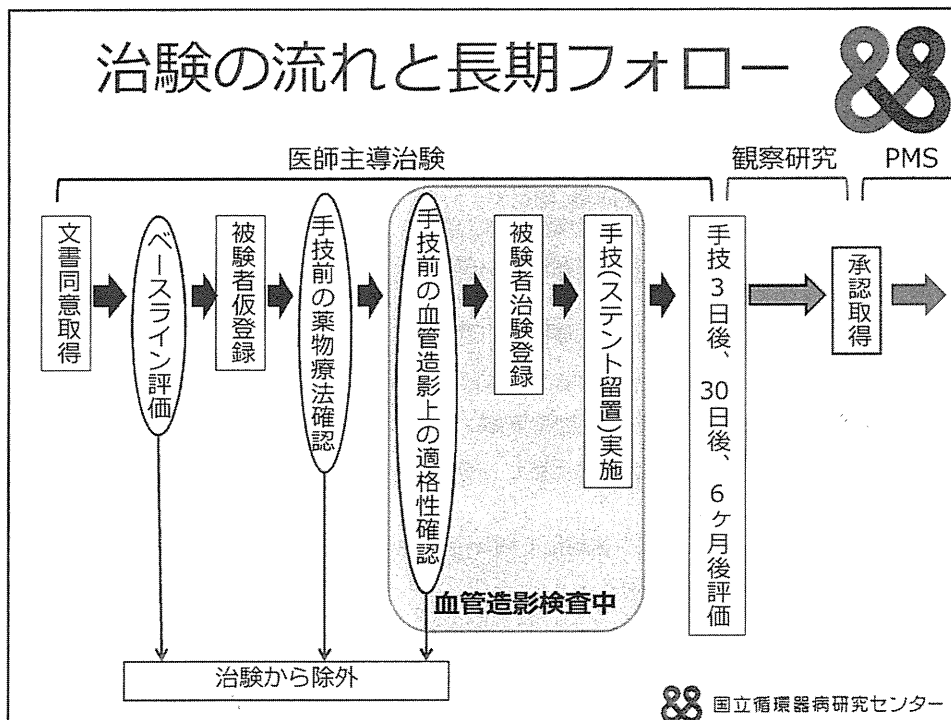
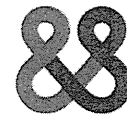
## WS-01 医師主導治験




- 対象：薬物療法に治療抵抗性を示し、本治験機器が到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄性病変に起因するTIA又は脳卒中患者
  - 主要評価項目：手技6ヶ月後までの同側脳卒中又は死亡の発生
  - 症例数：20例（2施設）
- ※治験は6ヶ月後までだが、植込機器のため長期安全性調査が必要(通常5年間)

 国立循環器病研究センター

## 治験の流れと長期フォロー




 国立循環器病研究センター

## 治験準備中の問題点




- 日医の事業として2つめの医療機器治験のため「自らさん」の各種SOPがない
  - SOPの作成をCROに外注
- 医療機器に詳しい生物統計家がいらない
  - 製薬企業出身で大学に在籍する生物統計家に参加して頂いた
- 症例数設定方法が不明・・・
  - 上記の生物統計家と機器提供企業の統計担当とPMDAの意向とのすりあわせに難渋（症例数決定に約2ヶ月、メールにして数十通+会議数回開催）
- BSジャパン社に臨床開発経験が乏しい・・・
  - PIの方が医療機器治験の経験が豊富であった

 国立循環器病研究センター

## 対面助言の結果




- 対象患者の妥当性について：頭蓋内血管狭窄病変による脳梗塞発生については、まだ最適な治療法についてのエビデンスが十分に確立されていない。本機器は体内埋植機器であり、インターベンションによる合併症が重篤となることもあることから、本機器を用いた介入治療には内科治療に勝る有効性が求められる。限られた症例数で有効性を検証するためには、脳卒中発生リスクが高く本機器の有用性が十分に示せるような対象患者を設定することが望ましい。現在あるエビデンスと臨床現場での経験を十分に検討した上で、適切な患者を採択して欲しい。
- シングルアームについて、頭蓋内血管狭窄病変に対する確立された標準的医療がまだ無く模索中である、症例数の問題などから実現可能性が低いなどの理由から、無作為比較試験が困難である事の説明ができれば、シングルアームの治験になることは否定するものではない。しかし、その際に用いるヒストリカルコントロールなどの妥当性については海外のデータの日本への外挿を含め検討し、それができないのであれば、国内でデータを集積する必要があると考える。

 国立循環器病研究センター

## 症例数設定に至る道




- 当初、PIは実行可能性から考えて、2施設で15例前後が最大と認識
- PMDAの対面助言で、内科治療に勝る有用性を示すようにとの「強硬」意見が出され、50例くらい必要になるのではないかと懸念
- 企業は当初の15例前後で提供機器数を見積もって米国本社に許可を得ていたので、症例数の増加に対応できない
- PMDAおよび審査管理課に相談するなどして、最終的に2施設20例で決着（オープン試験）

 国立循環器病研究センター

## 参考：症例数設定の根拠



- 日本国内で本治験を適切に実施できる医療機関は数施設、1医療機関あたりの1年間の被験者数は多くても10例程度と予測。実施可能性と10%程度の中止・脱落を考慮し、組み入れ目標被験者数を20例（解析対象例数18例）。
- 米国HDE治験の成績では主要評価項目である事象発生例は42例中3例(7.1%、95%CI：1.5－19.5%)。本治験においても同程度の18例中2例（11.1%）で事象が発生すると仮定。また、参照としてThijs and Albersによる事象発生は29例中19例(65.5%、95%CI：45.7－81.6%)。この信頼区間の下限により本治験における閾値事象発生例数を18例中8例（44.4%）と仮定する。以上の仮定のもとで、本治験の被験者数18例は、Fisherの直接確率法（片側仮説、有意水準0.025）によれば、88%以上の検出力を与える。

 国立循環器病研究センター

## WS-01治験の1 + 3年間



H20年度		H21年度				
7	2	4	6	9	12	3
計画開始	相談 PMDA事前	IRB承認	治験届提出	1例目登録		

モニタリング →

H22年度		H23年度				
4	10	4	6	9	12	3
20例目登録		観察終了	20例目	症例検討会	総括報告書 作成	承認申請 (予定)

モニタリング・データクリーニング →

監査 →

国立循環器病研究センター

## 治験開始後の問題点

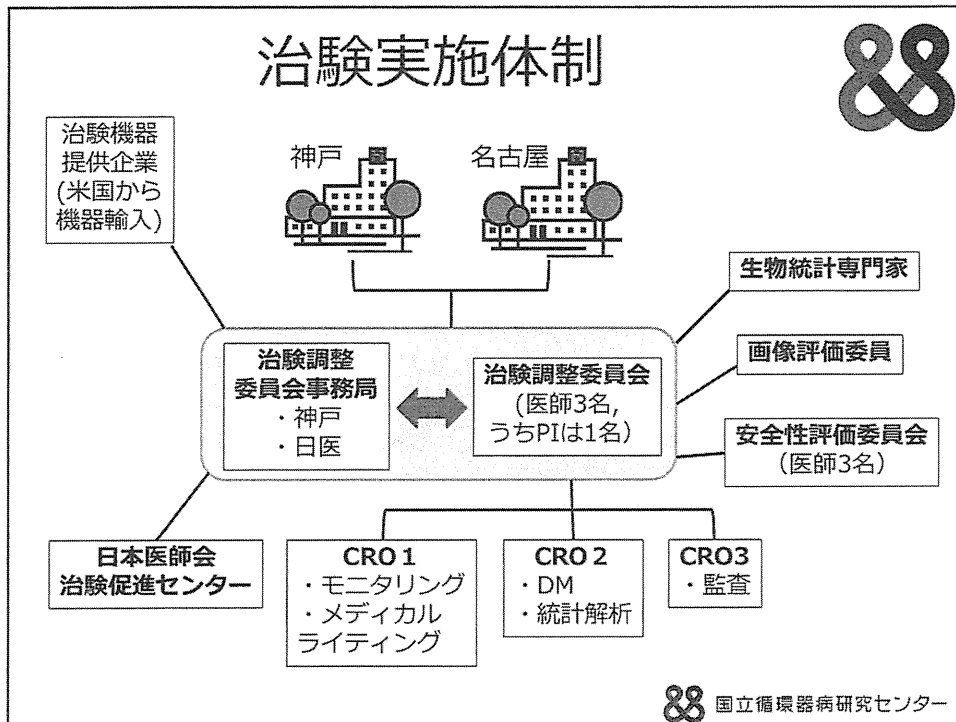


- 海外安全性報告の取扱い
  - 国内未承認機器のため当局報告は日本語とするよう求められ、結局企業から得る英語の報告を全て和訳（毎月）
  - 上記の報告義務が承認取得まで継続→企業と協議し、承認申請まで医師側が、申請後は企業が対応することで決着
- 重篤な有害事象の発生
  - 1例でステント留置前にガイドワイヤによる血管損傷→その後死亡
  - 登録を一時中断して安全性評価委員会で検討、再発防止対策を講じて治験再開
- 途中で企業が当該機器の事業部を他社に売った・・・

国立循環器病研究センター



# 治験実施体制



# 治験促進センターの事業説明

## (主に医師主導治験について)

第2回「医師主導治験の運用に関する研究」班会議  
平成23年9月12日

日本医師会治験促進センター

## 治験促進センターの設立経緯、活動内容

- 全国治験活性化3カ年計画(平成15年4月)
  - 治験のネットワーク化の促進
  - 医師主導治験の円滑な運用 ほか
- 日本医師会が治験推進研究事業を実施
  - 平成15年10月より活動開始
  - 治験促進センター事業特別会計(厚生労働科学研究費補助金)
  - 治験推進研究事業
    - ①医師主導治験の実施支援
  - 治験推進研究支援事業(治験実施環境の整備)
    - ②大規模治験ネットワークの整備
    - ③治験等の普及啓発にかかる業務
    - ④新たな治験活性化5カ年計画にかかる業務 ほか
- 現在は、「新たな治験活性化5カ年計画」(平成19年3月)に協力

# 新たな治験活性化5カ年計画での役割

平成19年3月30日 文部科学省・厚生労働省

5カ年計画のキーワード4つ

体制

人材

啓発

効率

	実施主体
(1) 中核病院・拠点医療機関の体制整備	
① 大規模治験ネットワークと、中核病院・拠点医療機関及びその関連医療機関との連携の推進及び研修等を支援する。	①日本医師会治験促進センター
② 治験・臨床研究を支援するスタッフ（認定等の経験を積んだCRC、常勤CRC、生物統計家、データマネージャー、事務職員等）を計画的に確保する。	②中核病院 拠点医療機関
(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・臨床研究への参加の促進	実施主体
① 患者紹介システムや患者データベース等の活用により患者が参加しやすい環境を提供する。	①中核病院 拠点医療機関
② 治験・臨床研究の参加後に、治験・臨床研究の結果や、当該治験薬（医療機器）が上市されたかどうかの情報が、患者のもとに届けられるよう、医療機関側・企業側の情報提供体制が整備されるべきである。	②中核病院 拠点医療機関 製薬企業 医療機器企業
③ 治験や臨床研究に関する情報提供、イメージアップキャンペーンの実施を積極的に行う。	③④製薬企業 医療機器企業
④ 医薬品や医療機器に関する知識を学校教育現場で提供するための教材を作成する。	日本医師会治験促進センター等
(4) 治験の効率的実施及び企業負担の軽減	

CRC (Clinical Research Coordinator) : 治験コーディネーター

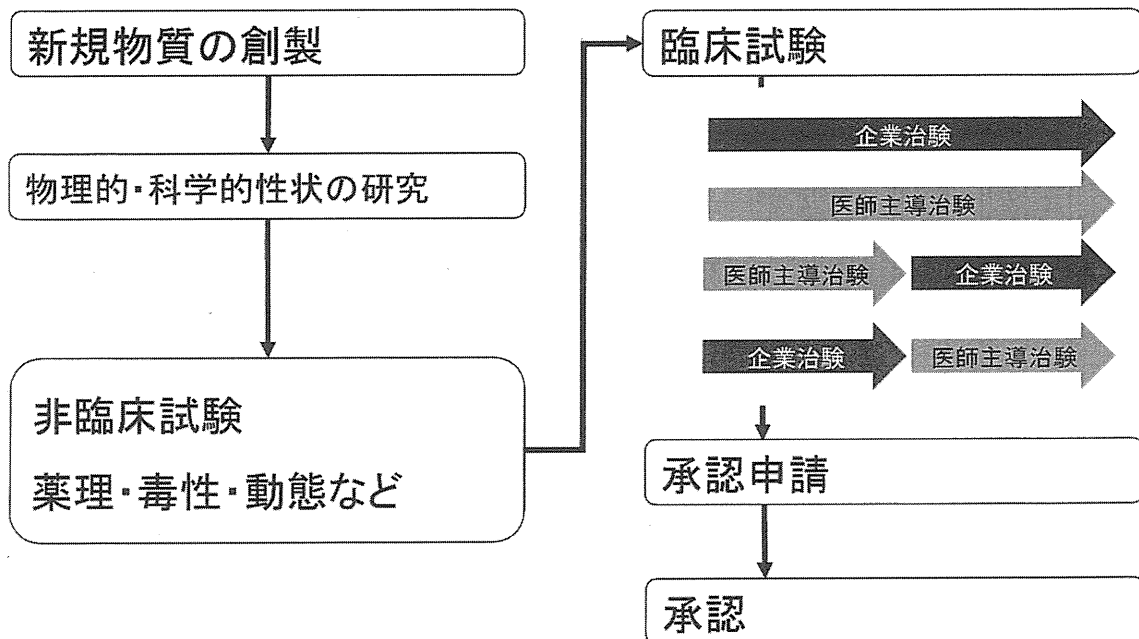
3

## ○治験推進研究事業

### ・医師主導治験の実施支援

4

# 医薬品等開発の流れ



5

## 治験推進研究事業における研究区分

### ① 治験の計画に関する研究 ( 計画研究 )

#### <研究概要>

治験の実施の準備等に必要な資料(治験実施計画書、治験薬概要書又は治験機器概要書、症例報告書の見本、説明文書・同意文書等)を作成する研究

### ② 治験の調整・管理に関する研究 ( 調整管理研究 )

#### <研究概要>

原則、治験の計画に関する研究で治験実施計画書等が作成され、治験実施準備が整った計画において、治験実施施設間の調整や治験を実施する研究

### ③ 治験の実施に関する研究 ( 実施研究 )

#### <研究概要>

自ら治験を実施する者として治験を実施する研究

### ④ 医師主導治験の円滑化・効率化に関する研究

#### <研究概要>

我が国の医師主導治験の効率化及び円滑化に資する手段を広く利用可能な形にとりまとめる研究

6